

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2004-508293

(P2004-508293A)

(43) 公表日 平成16年3月18日(2004.3.18)

(51) Int. Cl.⁷

C07C 41/22

C07C 43/12

// C07B 61/00

F I

C07C 41/22

C07C 43/12

C07B 61/00 300

テーマコード (参考)

4H006

4H039

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 26 頁)

(21) 出願番号 特願2002-501804 (P2002-501804)
 (86) (22) 出願日 平成13年5月14日 (2001.5.14)
 (85) 翻訳文提出日 平成14年11月29日 (2002.11.29)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2001/015516
 (87) 国際公開番号 W02001/094286
 (87) 国際公開日 平成13年12月13日 (2001.12.13)
 (31) 優先権主張番号 09/587, 417
 (32) 優先日 平成12年6月1日 (2000.6.1)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

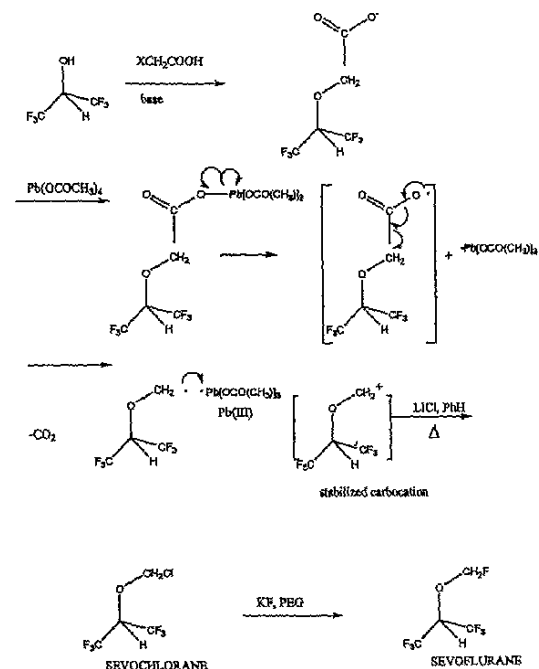
(71) 出願人 391008788
 アボット・ラボラトリーズ
 ABBOTT LABORATORIES
 アメリカ合衆国、イリノイ・60064-
 6050、アボット・パーク、アボット・
 パーク・ロード・100、チャド・037
 7/エイ・ピー・6・デー2
 (74) 代理人 100062007
 弁理士 川口 義雄
 (74) 代理人 100105131
 弁理士 井上 満
 (74) 代理人 100113332
 弁理士 一入 章夫
 (74) 代理人 100114188
 弁理士 小野 誠

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ハロゲン化脱炭酸反応によるアルコールのフルオロメチル化法

(57) 【要約】

ハロゲン化脱炭酸反応によるアルコールのフルオロメチル化のための方法。本方法は、式 $R^1 C(CX_3)_2 OH$ で表されるアルコールを、式 $X^2 CH_2 CO_2 R^2$ で表されるアルファハロエステルと反応させて、アルファアルコキシエステルを生成するステップを含む（式中、 R^1 は、水素及びアルキル基からなる群から選ばれ、 R^2 は、水素及びアルキル基からなる群から選ばれ、 X は、それぞれの場合において独立して、水素、臭素、フッ素、及び塩素からなる群から選ばれ、及び、 X^2 は、臭素及び塩素からなる群から選ばれる）。結果として得られるアルファアルコキシエステルをけん化して、アルファアルコキシ酸を生成し、これを、四酢酸鉛及び塩素化剤と共に還流下加熱して、式 $R^1 C(CX_3)_2 OCH_2 Cl$ で表される塩素化合物を生成する。塩素化合物を、フッ素化剤を用いて、 $R^1 C(CX_3)_2 OCH_2 F$ で表されるフッ素化合物に変換する。



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下記ステップを含む、アルコールのフルオロメチル化のための方法：

式 $R^1 C(CX_3)_2 OH$ で表されるアルコールを、式 $X^2 CH_2 CO_2 R^2$ で表されるアルファ-ハロエステルと反応させて、アルファ-アルコキシエステルを生成するステップ（式中、 R^1 は、水素及びアルキル基からなる群から選ばれ、 R^2 は、水素及びアルキル基からなる群から選ばれ、 X は、それぞれの場合において独立して、水素、臭素、フッ素、及び塩素からなる群から選ばれ、 X^2 は、臭素及び塩素からなる群から選ばれる）；該アルファ-アルコキシエステルをけん化して、アルファ-アルコキシ酸を生成するステップ；

10

該アルファ-アルコキシ酸を、四酢酸鉛及び塩素化剤と共に還流下で加熱して、式 $R^1 C(CX_3)_2 OCH_2 Cl$ で表されるクロロメチルエーテルを生成するステップ；及び、該クロロメチルエーテルを、フッ素化剤を用いて、式 $R^1 C(CX_3)_2 OCH_2 F$ で表されるフッ素化化合物に変換するステップ。

【請求項 2】

該フッ素化剤が KF である請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

該塩素化剤が塩化リチウムである請求項 1 に記載の方法。

【請求項 4】

アルコールとアルファ-ハロエステルとの該反応ステップが、塩基性条件下で行われる請求項 1 に記載の方法。

20

【請求項 5】

アルコールとアルファ-ハロエステルとの該反応ステップが、エーテル溶媒の存在下で行われる請求項 1 に記載の方法。

【請求項 6】

該還流下での加熱ステップが、ベンゼン及びジオキサンからなる群から選ばれる第二の溶媒の存在下で行われる請求項 1 に記載の方法。

【請求項 7】

該クロロメチルエーテルのフッ素化化合物への変換ステップが、第三の溶媒の存在下で行われる請求項 1 に記載の方法。

30

【請求項 8】

該第三の溶媒が、式 $HO-(CH_2CH_2O)_nH$ （式中、 n は、1 から 20 の整数である）で表される請求項 7 に記載の方法。

【請求項 9】

下記ステップを含むセボフルランを合成するための方法：

1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロイソプロパノールを、式 $X^2 CH_2 CO_2 R^2$ で表されるアルファ-ハロエステルと反応させて、アルファ-アルコキシエステルを生成するステップ（式中、 R^2 は、アルキル基であり、 X^2 は、臭素及び塩素からなる群から選ばれる）；

該エステルをけん化して、カルボン酸を生成するステップ；

40

該カルボン酸を、四酢酸鉛及び塩素化剤とハロゲン化脱炭酸して、セボクロランを生成するステップ；及び

フッ素化剤を用いて、セボクロランをセボフルランに変換するステップ。

【請求項 10】

該アルファ-ハロエステルがエチルブロモアセテートである請求項 9 に記載の方法。

【請求項 11】

該フッ素化剤が KF である請求項 9 に記載の方法。

【請求項 12】

該塩素化剤が塩化リチウムである請求項 9 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

50

【0001】

(技術分野)

本発明は、アルコールのフルオロメチル化のための方法に関する。特に、本発明は、アルコールをアルファハロエステルと反応させて、アルファアルコキシ酸を生成し、その後、これを脱炭酸を伴いハロゲン化して、クロロメチルエーテルを生成する方法に関する。クロロメチルエーテルを、その後、フッ素化剤を用いて所望のフッ化物に変換する。

【0002】

(発明の背景)

麻酔薬は、細胞の生命維持に関する機能に影響する生化学的抑制薬のクラスに属する。麻酔薬は、一般的に、生命維持機能を最小限の範囲で抑制することによって、痛覚脱失、意識の喪失、反射運動性の減退、筋肉の弛緩を引き起こす。麻酔薬は、ガス状態（揮発性）又は固定状態（不揮発性）であってよい。ガス麻酔薬は吸入されて肺を通して血流に入り、一方、固定状態の麻酔薬は、非経口的に又は消化管を通して投与される。

【0003】

現在使用されている多くのガス麻酔薬は、ハロゲン化化合物である。これらの化合物は、代謝障害が少ない傾向にあり、エーテル及びシクロプロパンのような従来のガス麻酔薬化合物よりも可燃性が低い。ハロゲン化麻酔薬化合物の例は、ハロタン (CF_3CHBrCl) 及びトリクロロエチレン ($\text{Cl}_2\text{C}=\text{CHCl}$)、同様に、エンフルラン ($\text{CHF}_2\text{OCF}_2\text{CHClF}$)、フルロキセン ($\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OCH}=\text{CH}_2$)、メトキシフルラン ($\text{Cl}_2\text{CHCF}_2\text{OCH}_3$)、及びイソフルラン ($\text{CF}_3\text{CHClOCHF}_2$) のようなハロゲン化エーテル化合物を含む。

【0004】

特に有用なハロゲン化エーテル麻酔薬は、2-(フルオロメトキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパンもしくはフルオロメチル-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-プロピルエーテルとしても知られる、セボフルラン、(CF_3)₂CHOCH₂Fである。セボフルランは、今日最も重要かつ広く使用される一般的な麻酔薬の一つである。セボフルランは、0.63という最も低い血液/ガス分配係数、麻酔薬からの円滑な誘導および回復、上気道への最小限の刺激、低い代謝率、及び、迅速な排出を含む、吸入麻酔薬において最も望まれる様々な特性を兼ね備えている。加えて、セボフルランは、外来患者の外科的処置の用途に適している。セボフルランの明確な作用機序は解明されていないが、近年、セボフルランは、臨床で用いられる低濃度でイオンチャネルの開閉状態に影響を及ぼすことによって、ニコチン性アセチルコリン受容体と相互に作用することが示されている。セボフルランは、また、GABA及びグリシン受容体の可逆的な調節を引き起こし得る。上述により、セボフルランの麻酔作用の少なくとも一部は、セボフルランと特異的電位依存性イオンチャネルとの間の相互作用に起因し得ることが示唆される。

【0005】

セボフルランのようなフッ素化化合物の調製は、利用できる選択的フッ素化反応の数が限られているために困難になりがちである。有機化合物を直接的にフッ素化して水素を置換することは、統計的に、非選択的に、及び一般的に、多くの副生成物の生成を伴う。従って、フッ素化化合物は、通常、置換基がフッ素化される位置にある置換有機中間体を最初に合成して、その後、フッ素イオンをもつ置換基で置換することにより調製する。例えば、塩素置換基を置換するために、フッ化金属が使用されている。

【0006】

いくつかのセボフルランの合成経路は、ヘキサフルオロイソプロピルアルコール (HFIP) を出発原料として使用する。例えば、米国特許第3,683,092号に、ヘキサフルオロイソプロピルアルコールをメチル化して、その後、(a) 三フッ化臭素もしくは(b) 塩素ガスのいずれかを用いる処理の後にフッ化カリウムを用いてフッ素化することを含むセボフルランの合成方法が開示されている。米国特許第4,469,898号に、ヘキサフルオロイソプロピルアルコール、ホルムアルデヒド、フッ化水素、及び、プロトン

化剤、脱水剤、及びフッ素イオン生成剤を混合することを含むセボフルランの合成法が開示されている。米国特許第4, 250, 334号に、化学量論的に過剰のパラホルムアルデヒド及びフッ化水素の混合物にHFIPを添加して、反応によって生じる水のほとんどを隔離するために十分な硫酸を加えるセボフルランの合成法が開示されている。米国特許第4, 314, 087号に、HFIPをフッ化水素及びホルムアルデヒドと反応させることによるセボフルランの合成法が開示されている。

【0007】

参照の特許に開示された経路は、合成により生成したセボフルランと分離が困難である不要な副生成物を生じる結果となり得る。さらに、これらの経路における腐食性原料の使用は、特殊な装置、及び取り扱いに特別な注意を必要とする。

10

【0008】

ヘキサフルオロイソプロピルエーテルを生成するために使用される他の方法は、1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサクロロイソプロピルエーテルを、1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロイソプロピルエーテルに変換することを含む。例えば、メチル1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサクロロイソプロピルエーテル及びクロロメチル1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサクロロイソプロピルエーテルは、前記化合物のそれぞれを三フッ化臭素と反応させることによって、セボフルランに変換することができる。ヘキサフルオロイソプロピルエーテルは、また、これらの塩素化合物それぞれをフッ化水素と反応させた後、三フッ化臭素と反応させることによって生成することができる。米国特許第4, 874, 901号に、クロロメチルヘキサフルオロイソプロピルエーテルを、フッ化カリウムもしくはフッ化ナトリウムのいずれかと反応させることによって、セボフルランのような化合物を調製することができる、ハロゲン化エーテル化合物のフッ素化方法が開示されている。しかしながら、塩素置換法は、合成工程において大量の塩素を放出し、収率が低く、また、複数の塩素-フッ素中間体が生成するために望ましくない。これらの中間体は、最終エーテル生成物であるセボフルランを得るために除去しなければならない。精製工程は、これらの方法による1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロイソプロピルエーテルの合成をより困難にし、その費用を増大させている。

20

【0009】

あるいは、米国特許第5, 789, 630号及び第5, 705, 710号に開示されているように、ヘキサフルオロプロパンは、三フッ化臭素の存在下で、マロノニトリルから合成されている。

30

【0010】

もう一つの可能なセボフルランへの経路は、フッ素化脱炭酸化法によるものである。Patrick等., J. Org. Chem. 48, 4158-4159 (1983)において、アルキルカルボン酸を、フッ化水素の存在下で、二フッ化キセノン(XeF_2)を用いてフッ素化脱炭酸することができることが報告されている。小規模での二フッ化キセノンの使用は有効であり得るが、二フッ化キセノンの費用が、大規模での使用を非実用的なものにしている。さらに、アルコキシ酢酸を二フッ化キセノンを用いてフッ素化脱炭酸する場合には、かなりの量の副生成物が生成する。フッ素基を用いたカルボン酸基の置換は、水素化脂肪族カルボン酸化合物と三フッ化臭素との反応について示す米国特許第4, 996, 371号及びRE35, 568; 及び、過フッ素化カルボン酸を、フッ化金属の存在下でフッ素と共に加熱し、カルボン酸基を置換して中和することによって、フッ化炭素ポリエーテルを調製する方法を示す米国特許第4, 847, 427号に開示されている。

40

【0011】

前に検討された方法は、ある種のフッ素化化合物の調製には有用であるが、これらの方法は、複雑で費用が高く、たいていは相当量の副生成物を伴い、フッ素化生成物を低収率で生成することになる。従って、フッ素化化合物の調製のための改良された手順が必要とされている。

【0012】

本発明は、セボフルラン及び他のフッ素化麻酔薬を含むフッ素化化合物の調製のための改

50

良された手順を提供するものである。

【0013】

本発明の一つの目的は、フッ素含有有機化合物の調製のための方法を提供することである。その上さらなる目的は、フッ素含有有機化合物を、部分的に塩素化、臭素化、もしくはヨウ素化された有機化合物から調製し得る方法を提供することである。さらなる目的は、望ましくない分解又は副生成物を実質的に回避することによって、フッ素含有有機化合物を調製するための方法を提供することである。

【0014】

(発明の概要)

本発明は、ハロゲン化脱炭酸反応によるアルコールのフルオロメチル化のための新規な方法に関する。本方法は下記ステップを含む：

(a) 式 $R^1 C(CX_3)_2 OH$ で表されるアルコールを、式 $X^2 CH_2 CO_2 R^2$ で表されるアルファハロエステルと、塩基性条件下で、第一の溶媒の存在下で反応させて、アルファアルコキシエステルを生成するステップ（式中、 R^1 は、水素又はアルキル基のいずれかであり、 R^2 は、水素又はアルキル基のいずれかであり、 X は、それぞれの場合において独立して、水素、塩素、臭素、又はフッ素からなる群から選ばれ、及び、 X^2 は、臭素及び塩素からなる群から選ばれる）；

(b) アルファアルコキシエステルをけん化して、アルファアルコキシ酸を生成するステップ；

(c) アルファアルコキシ酸を、四酢酸鉛及び塩素化剤と共に、第二の溶媒の存在下で還流して、式 $R^1 C(CX_3)_2 OCH_2 Cl$ で表される塩素化化合物を生成するステップ；及び、

(d) 塩素化化合物を、フッ素化剤を用いて、第三の溶媒の存在下で、式 $R^1 C(CX_3)_2 OCH_2 F$ で表されるフッ素化化合物に変換するステップ。

【0015】

他の形態において、本発明は、以下に示すステップによってセボフルランを合成するための方法に関する：

(a) 1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロイソプロパノールを、式 $X^2 CH_2 CO_2 R^2$ で表されるアルファハロエステルと、塩基性条件下で、第一の溶媒中で反応させて、アルファアルコキシエステルを生成するステップ（式中、 R^2 は、水素又はアルキル基のいずれかであり、及び、 X^2 は、臭素及び塩素からなる群から選ばれる）；

(b) アルファアルコキシエステルをけん化して、カルボン酸を生成するステップ；

(c) カルボン酸を、四酢酸鉛及び塩素化剤と、第二の溶媒中でハロゲン化脱炭酸して、セボクロランを生成するステップ；及び、

(d) セボクロランを、フッ素化剤を用いて、第三の溶媒の存在下で、セボフルランに変換するステップ。

【0016】

(図面の簡単な説明)

図1は、本発明の反応の一つの実施態様を表す。

【0017】

(発明の詳細な説明)

本明細書で使用される「アルキル」という語は、10以下の、好ましくは6以下の、より好ましくは4以下の炭素原子を持つ、直鎖もしくは分枝鎖の、飽和もしくは不飽和の炭素鎖を意味する。この語はアルケニル及びアルキニル基をも含んで意図される。

【0018】

本明細書で使用される「ヘキサフルオロイソプロパノール」及び「HFIP」は、1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロイソプロピルアルコールを意味する。本明細書で使用される「セボクロラン」は、式 $(CF_3)_2 CHOCH_2 Cl$ で表される化合物を意味する。

【0019】

10

20

30

40

50

本発明の方法に従って、一般式 $R^1 C(CX_3)_2 OH$ で表されるアルコール、例えばヘキサフルオロイソプロパノールを、一般式 $X^2 CH_2 CO_2 R^2$ で表されるハロゲン化物、例えばエチルプロモアセテートと、塩基性条件下で、第一の溶媒の存在下で反応させて、アルファールコキシエステルを生成する。本反応において、 R^1 は、水素又はアルキル基であり、 R^2 は、水素又はアルキル基である。好ましい実施態様において、 R^2 はアルキル基である。 X は、それぞれの場合において独立して、水素、臭素、フッ素、及び塩素からなる群から選ばれる。 X^2 は、臭素及び塩素からなる群から選ばれる。結果として得られるアルファールコキシエステルを、その後、けん化して、アルファールコキシ酸を生成する。例えば、アルファールコキシエステルのけん化は、好ましくは、 $LiOH$ の水溶液と共に加熱することにより達成される。アルファールコキシ酸を、その後、四酢酸鉛及び例えば塩化リチウムのような塩素化剤と共に、例えばベンゼンのような第二の溶媒の存在下で、還流下加熱して、式 $R^1 C(CX_3)_2 OCH_2 Cl$ で表されるクロロメチルエーテルを生成する。最終的に、クロロメチルエーテルを、第三の溶媒の存在下でフッ素化剤と反応させることによって、式 $R^1 C(CX_3)_2 OCH_2 F$ で表されるフッ素化化合物に変換する。

10

【0020】

他の形態において、本発明は、図1に記載されたHFIPからセボフルランを合成するための方法に関する。本反応において、ヘキサフルオロイソプロパノールを、式 $X^2 CH_2 CO_2 R^2$ で表されるアルファールコキシエステルと、塩基性条件下で、第一の溶媒の存在下で反応させて、アルファールコキシエステルを生成する。本反応において、 R^2 はアルキル基であり、 X^2 は、臭素及び塩素からなる群から選ばれる。結果として得られるエステルを、その後、けん化してカルボン酸にして、その後、これを、四酢酸鉛及び塩素化剤と、第二の溶媒の存在下でハロゲン化脱炭酸して、セボクロランを生成する。結果として得られるセボクロランを、その後、フッ素化剤と、第三の溶媒の存在下で反応させて、セボフルランを生成する。

20

【0021】

当業者は、本発明の方法に関して多様な既知のフッ素化剤を使用することができることを認識するであろう。例えば、本発明の方法に従って、クロロメチルエーテル化合物をフッ素化するために、 KF を使用することができる。

【0022】

当業者は、また、本発明の方法に関して多様な既知の塩素化剤を使用することができることを認識するであろう。例えば、本発明の方法に従って、塩化リチウム又は塩化ナトリウムを使用することができる。

30

【0023】

前に示されるように、本発明の方法に従って、エチルプロモアセテートを使用することができる。しかしながら、当業者は、本発明の反応に従って、他のアルファールコキシエステルを有効に使用することができることを認識するであろう。例えば、本発明の反応に関して、メチルプロモアセテートは、アルファールコキシエステルとしても使用することができる。

【0024】

適当な第一の溶媒は、テトラヒドロフラン (THF) 及びジエチルエーテルを含む。

40

【0025】

適当な第二の溶媒は、ベンゼンのような芳香族の溶媒を含む。他の適当な第二の溶媒は、1, 4-ジオキサンを含む。

【0026】

第三の溶媒は、式 $HO-(CH_2 CH_2 O)_n H$ で表される溶媒であってもよい (式中、 n は1から20の整数であり、好ましくは、 n は8から10の整数である)。実際好ましい第三の溶媒は、PEG 400、すなわち400の平均分子量をもつポリエチレングリコールである。

【0027】

本方法の塩基性条件は、当業者に既知の適当な様々の方法によって得ることができる。例

50

えば、NaHを反応混合物に添加することができる。

【0028】

本発明の反応に従って、アルファールコキシカルボキシアニオンのけん化は、当業者に既知の適当な様々の方法によって行うことができる。例えば、基質を、LiOH水溶液と共に加熱することにより、けん化することができる。

【0029】

以下の実施例は、例証する目的にのみ示すのであって、先に示した特許請求の範囲で定義される本発明の範囲を限定することを意図するものではない。すべての分析はガスクロマトグラフィーにより行った。すべてのパーセンテージは、モルパーセントである。

【0030】

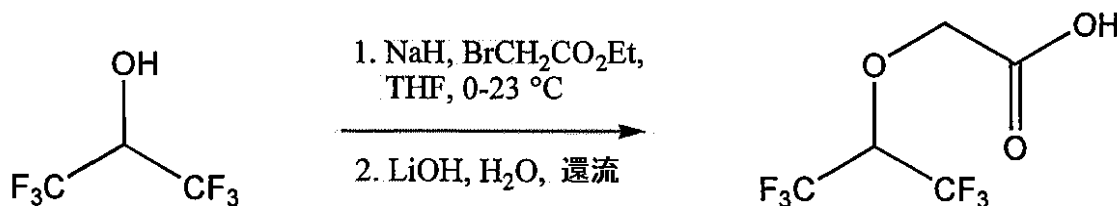
実施例 1

アルファ（ヘキサフルオロイソプロポキシ）酢酸を、以下の方法で、反応スキーム I に示すように合成した。

【0031】

【化 1】

反応スキーム I



火炎乾燥した250 mL丸底フラスコに、乾燥水素化ナトリウム（2.4 g、100 mmol）及び100 mLの無水テトラヒドロフランを入れた。結果として生じたスラリーを、氷浴中、 0°C に冷却されるまで窒素雰囲気下に保持した。このスラリーに、1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロイソプロパノール（11.6 mL、110 mmol）を、攪拌しながら滴下して添加した。予め調製したアルコキシドをさらに15分間攪拌した後、エチルブロモアセテート（11.1 mL、100 mmol）を単回で添加した。混合物を加温した後、一晚攪拌しながら徐々に室温にした。反応混合物を濾過して、減圧下で濃縮した。結果として生じた粗製のエステルを、当量のLiOH（4.2 g、100 mmol）を添加した水（100 mL）中で、還流条件下2時間加熱した。反応混合物を冷却し、1 N KOH水溶液を添加してpHを13より高くした。塩基性溶液をエーテル（ $2 \times 75\text{ mL}$ ）で抽出して、その後、濃塩酸でpH1の酸性にした。生成物を、 CH_2Cl_2 （ $3 \times 75\text{ mL}$ ）で抽出し、 Na_2SO_4 上で乾燥して、濾過し、減圧下で濃縮して、15.0 g（66%）の α -アルコキシ酸を白色の固体として得た。

【0032】

実施例 2

セボクロランを、以下に示す（Kochi, J. K. Am. Chem. Soc. 1965, 87, 1811の手順に従う）脱炭酸ハロゲン化によって、反応スキーム II に示すように合成した。

【0033】

【化 2】

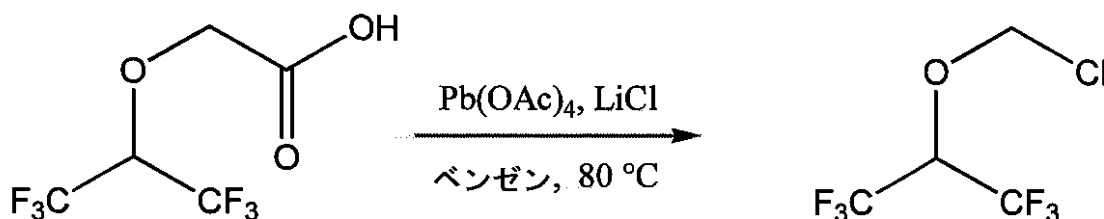
10

20

30

40

反応スキーム II



10

α - (ヘキサフルオロイソプロポキシ) 酢酸 (4.90 g、21.7 mmol) の無水ベンゼン (43 ml) 溶液に、四酢酸鉛 (10.11 g、21.7 mmol) を添加し、その後に塩化リチウム (919 mg、21.7 mmol) を添加して、混合物に乾燥窒素を10分間パージした。

【0034】

脱気した反応混合物を、最初の黄濁したスラリーがゴム状の白色沈殿物を有する透明な溶液になり、気体の放出が終わるまで、20分間還流下加熱した。粗反応混合物のGC/MS分析は、少量の塩化メチル及び少量の不純物と共に、セボクロランが主に生成したことを示した。生成物を、77~78℃の温度で、ベンゼンとの留出物として反応混合物から直接に蒸留した。生成物の溶液を、その後のセボフルランへの変換に直接に使用した。

20

【0035】

実施例3

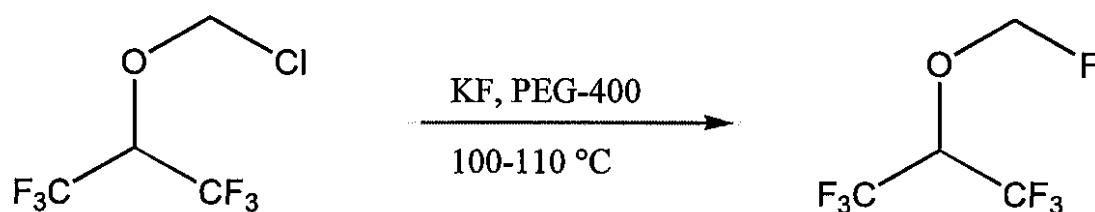
セボフルランを、以下の方法で、反応スキームIIIに示すように合成した。

【0036】

【化3】

30

反応スキームIII



前の手順 (実施例2) からのセボクロラン/ベンゼン留出物を、PEG-400 (43 ml) 及び5当量のKF (6.3 g、0.11 mol) と混合して、100~110℃で2時間加熱した。生成物を、反応フラスコから直接に蒸留して、1.2 g (2つのステップに対して28%) のセボフルランを得た。

40

【0037】

すべての引用文献は本明細書において参照として取り込まれる。

【0038】

本発明は、上記の詳細な説明及び実施例により例証される。上記の詳細な説明は、非限定的な解説として意図したものであり、多くの変化形が当業者には明らかとなるであろう。したがって、特許請求の範囲のスコップ及び精神の内でのすべての変化形が本発明の範囲として含まれることを意図している。

50

【0039】

以下の特許請求の範囲で定義される本発明の概念及びスコープを逸脱することなく、本明細書に記載された本発明の方法の組成、操作、及び処理を変えることができる：

【図面の簡単な説明】

【図1】

本発明の反応の一つの実施態様を表す。

【図1】

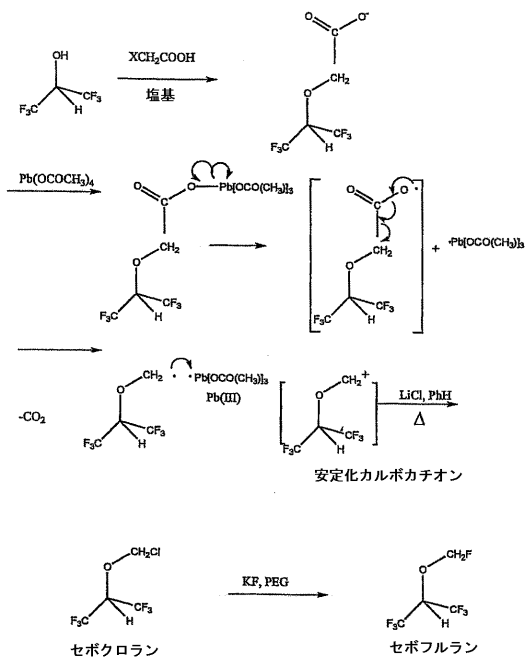


FIG. 1

【国際公開パンフレット】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
13 December 2001 (13.12.2001)

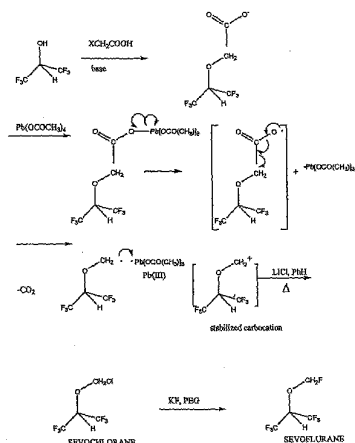
PCT

(10) International Publication Number
WO 01/94286 A1

- (51) International Patent Classification: C07C 41/22, 43/12 60048 (US), BEHME, Christopher, 716 Waters Edge Drive #112, Lake Villa, IL 60046 (US).
- (21) International Application Number: PCT/US01/15516 (74) Agents: WOODWORTH, Brian, R. et al.; Dept. 377/AP6D-2, 100 Abbott Park Rd., Abbott Park, IL 60064-6050 (US).
- (22) International Filing Date: 14 May 2001 (14.05.2001)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data: 09/587,417 1 June 2000 (01.06.2000) US
- (71) Applicant: ABBOTT LABORATORIES [US/US]; D-377 AP6D, 100 Abbott Park Road, Abbott Park, IL 60064-6050 (US).
- (72) Inventors: BIENIARZ, Christopher, 718 Old Trail, Highland Park, IL 60035 (US); RAMAKRISHNA, Kornepati, V., 1808 S. Wax Wing Lane, Libertyville, IL
- (81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZW.
- (84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

[Continued on next page]

(54) Title: METHOD FOR FLUOROMETHYLATION OF ALCOHOLS VIA HALOGENATIVE DECARBOXYLATION



(57) Abstract: A method for fluoromethylation of an alcohol via halogenative decarboxylation. The method includes the step of reacting an alcohol of the formula $R^1C(CX_3)_2OH$ with an alpha-haloester of the formula $X^2CH_2CO_2R^2$ to form an alpha-alkoxy ester, wherein R^1 is selected from the group consisting of hydrogen and alkyl groups, wherein R^2 is selected from the group consisting of hydrogen and alkyl groups, wherein X , at each occurrence, is independently selected from the group consisting of hydrogen, bromine, fluorine, and chlorine, and wherein X^2 is selected from the group consisting of bromine and chlorine. The resulting alpha-alkoxy ester is saponified to form an alpha-alkoxy acid which is heated at reflux with lead tetracetate and a chlorinating agent to form a chloride compound of the formula $R^1C(CX_3)_2OCH_2Cl$. The chloride compound is converted to a fluoride compound of the formula $R^1C(CX_3)_2OCH_2F$ with a fluorinating agent.

WO 01/94286 A1

WO 01/94286 A1

**Published:**

- with international search report
- before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

WO 01/94286

PCT/US01/15516

-1-

**METHOD FOR FLUOROMETHYLATION OF
ALCOHOLS VIA HALOGENATIVE DECARBOXYLATION**

Field of the Invention

The present invention is directed to a method for fluoromethylation of an alcohol. In particular, the present invention is directed to a method in which an alcohol is reacted with an alpha-haloester to form an alpha-alkoxy acid which is then decarboxylatively halogenated to form a chloromethyl ether. The chloromethyl ether is then converted to the desired fluoride by reacting it with a fluorinating agent.

Background of the Invention

Anesthetics belong to a class of biochemical depressant drugs which affect the vital functions of cells. Anesthetics generally produce analgesia, loss of consciousness, diminished reflex activity, and muscular relaxation, with minimal depression of the vital functions. Anesthetics may be gaseous (volatile) or fixed (non-volatile). Gaseous anesthetics are inhaled and enter the bloodstream through the lungs while fixed anesthetics are administered parenterally or through the alimentary canal.

Many currently used gaseous anesthetics are halogenated compounds. These compounds tend to cause less metabolic disturbance and are less flammable than traditional gaseous anesthetic compounds such as ether and cyclopropane. Examples of halogenated anesthetic compounds include halothane (CF_3CHBrCl) and trichloroethylene ($\text{C}_1\text{C}=\text{CHCl}$) as well as halogenated ether compounds such as enflurane ($\text{CHF}_2\text{OCF}_2\text{CHClF}$), fluoroene ($\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OCH}=\text{CH}_2$), methoxyflurane ($\text{C}_1\text{CHCF}_2\text{OCH}_3$) and isoflurane ($\text{CF}_3\text{CHClOCHF}_2$).

A particularly useful halogenated ether anesthetic is sevoflurane, $(\text{CF}_3)_2\text{CHOCH}_2\text{F}$, also known as 2-(fluoromethoxy)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropane or fluoromethyl-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-propyl ether. Sevoflurane is today one of the most important and

WO 01/94286

PCT/US01/15516

-2-

widely used general anesthetics. Sevoflurane combines various characteristics that are most desirable in an inhalation anesthetic, including the lowest blood/gas partition coefficient of 0.63, smooth induction and recovery from anesthesia, minimal irritation to the upper respiratory tract, low metabolic rate, and rapid elimination. In addition, sevoflurane is suitable for out-patient surgery use. Although sevoflurane's definitive mechanism of action has not been elucidated, it has recently been shown that sevoflurane interacts with nicotinic acetylcholine receptors by affecting the open and closed state of the ion channels at clinical and lower concentrations. Sevoflurane may also effect reversible modulation of GABA and glycine receptors. The above suggest that at least part of the anesthetic action of sevoflurane may be due to interactions between sevoflurane and specific voltage-gated ion channels.

The preparation of fluorinated compounds such as sevoflurane tends to be difficult because of the limited number of selective fluorination reactions available. Direct fluorination of organic compounds to replace hydrogen is statistical, non-selective, and generally accompanied by the formation of many side products. Hence, fluorinated compounds are usually prepared by first synthesizing a substituted organic intermediate, wherein the substituent group is at the site to be fluorinated, and then displacing the substituent group with a fluoride ion. Metal fluorides, for example, have been used to displace chlorine substituent groups.

Several synthetic routes to sevoflurane employ hexafluoroisopropyl alcohol (HFIP) as a starting material. For example, U.S. Patent No. 3,683,092 discloses a method for synthesizing sevoflurane involving the methylation of hexafluoroisopropyl alcohol followed by fluorination with either (a) bromine trifluoride, or (b) chlorine gas, followed by potassium fluoride. U.S. Patent No. 4,469,898 discloses a method for synthesizing sevoflurane which includes the mixing of hexafluoroisopropyl alcohol, formaldehyde, hydrogen fluoride, and a protonating, dehydrating and fluoride ion generating agent. U.S. Patent No. 4,250,334 discloses a method for synthesizing sevoflurane by adding HFIP to a mixture of a stoichiometric excess of paraformaldehyde and hydrogen fluoride, plus sufficient sulfuric acid to sequester most of the water produced by the reaction. U.S. Patent No. 4,314,087 discloses a method for synthesizing sevoflurane by reacting HFIP with hydrogen fluoride and a formaldehyde.

The routes disclosed in the referenced patents can result in unwanted by-products.

WO 01/94286

PCT/US01/15516

-3-

which may be difficult to separate from sevoflurane produced by the synthesis. Moreover, the use of corrosive materials in these synthetic routes requires specialized equipment and special handling precautions.

Other methods used to make hexafluoroisopropyl ethers include the conversion of 1,1,1,3,3,3-hexachloroisopropyl ethers to 1,1,1,3,3,3-hexafluoroisopropyl ethers. For example, methyl 1,1,1,3,3,3-hexachloroisopropyl ether and chloromethyl 1,1,1,3,3,3-hexachloroisopropyl ether can be converted to sevoflurane by reaction of each of the above compounds with bromine trifluoride. Hexafluoroisopropyl ethers also can be made by reacting each of these chlorinated compounds with hydrogen fluoride, followed by reaction with bromine trifluoride. U.S. Patent No. 4,874,901 discloses a method for fluorinating halogenated ether compounds, wherein compounds such as sevoflurane can be prepared by reacting chloromethyl hexafluoroisopropyl ether with either potassium fluoride or sodium fluoride. However, the chlorine replacement methods are not desirable because large volumes of chloride are released in the synthetic process, the yields are low, and multiple chloro-fluoro intermediates are formed. The intermediates must be removed to obtain the final ether product, sevoflurane. The purification processes increase the difficulty and cost of synthesis of 1,1,1,3,3,3-hexafluoroisopropyl ethers by these methods.

Hexafluoropropanes alternatively have been synthesized from malononitrile in the presence of bromine trifluoride, as disclosed in U.S. Patent Nos. 5,789,630 and 5,705,710.

Another potential route to sevoflurane is by fluorodecarboxylation. Patrick *et al.*, *J. Org. Chem.* 48, 4158-4159 (1983), reports that alkyl carboxylic acids can undergo fluorodecarboxylation with xenon difluoride (XeF_2) in the presence of hydrogen fluoride. Although the use of xenon difluoride on a small scale can be effective, the cost of xenon difluoride makes its use impractical on a large scale. Furthermore, when alkoxyacetic acids are fluorodecarboxylated with xenon difluoride, significant amounts of side products are formed. Replacement of a carboxylic acid group with a fluorine group has also been disclosed in U.S. Patent No. 4,996,371 and in RE 35,568 which teach a reaction of hydrogenated aliphatic carboxylic acid compounds with bromine trifluoride; and in U.S. Patent No. 4,847,427, which teaches a method for preparing fluorocarbon polyethers by neutralizing a perfluorinated carboxylic acid by heating with fluorine in the presence of metal fluoride to replace the carboxylic acid group.

WO 01/94286

PCT/US01/15516

-4-

While the above-discussed methods are useful for preparing certain fluorinated compounds, these methods can be complex, expensive, and often provide fluorinated products in low yield together with considerable amounts of side products. Hence there is a need for improved procedures for the preparation of fluorinated compounds.

The present invention provides an improved procedure for the preparation of fluorinated compounds, including sevoflurane and other fluorinated anesthetics.

It is an object of the present invention to provide a method for the preparation of fluorine-containing organic compounds. Still a further object is to provide a method whereby a fluorine-containing organic compound may be prepared from a partially chlorinated, brominated, or iodinated organic compound. An additional object is to provide a method for preparing a fluorine containing organic compound whereby the formation of undesirable decomposition or side products is substantially avoided.

Summary of the Invention

The invention is directed to a novel method for fluoromethylation of an alcohol via halogenative decarboxylation. The method includes the steps of:

- (a) reacting an alcohol of the formula $R^1C(CX_2)_2OH$ with an alpha-haloester of the formula $X^2CH_2CO_2R^2$ under basic conditions in the presence of a first solvent to form an alpha-alkoxyester, wherein R^1 is either hydrogen or an alkyl group, wherein R^2 is either hydrogen or an alkyl group, wherein X , at each occurrence, is independently selected from the group consisting of hydrogen, chlorine, bromine, or fluorine, and wherein X^2 is selected from the group consisting of bromine and chlorine;
 - (b) saponifying the alpha alkoxyester to form an alpha-alkoxy acid;
 - (c) refluxing the alpha-alkoxy acid with lead tetraacetate and a chlorinating agent in the presence of a second solvent to form a chloride compound of the formula $R^1C(CX_2)_2OCH_2Cl$; and
 - (d) converting the chloride compound to a fluoride compound of the formula $R^1C(CX_2)_2OCH_2F$ with a fluorinating agent in the presence of a third solvent.
- In another aspect, the invention is directed to a method for synthesizing sevoflurane

WO 01/94286

PCT/US01/15516

-5-

by:

- (a) reacting 1,1,1,3,3,3-hexafluoroisopropanol with an alpha-haloester of the formula $X^2CH_2CO_2R^2$ under basic conditions in a first solvent to form an alpha-alkoxy ester, wherein R^2 is either hydrogen or an alkyl group, and wherein X^2 is selected from the group consisting of bromine and chlorine;
- (b) saponifying the alpha-alkoxy ester to a carboxylic acid;
- (c) halogenatively decarboxylating the carboxylic acid with lead tetraacetate and a chlorinating agent in a second solvent to form sevochlorane; and
- (d) converting sevochlorane to sevoflurane with a fluorinating agent in the presence of a third solvent.

Brief Description of the Drawings

FIG. 1 depicts an embodiment of the reaction of the present invention.

Detailed Description of the Invention

As used herein, the term "alkyl" means straight or branched, saturated or unsaturated carbon chains having up to 10, preferably up to 6 and more preferably up to 4 carbon atoms. This term is also meant to encompass alkenyl and alkynyl groups.

As used herein, "hexafluoroisopropanol" and "HFIP" mean 1,1,1,3,3,3-hexafluoroisopropyl alcohol. As used herein, "sevochlorane" means a compound of the formula $(CF_3)_2CHOCH_2Cl$.

In accordance with the method of the present invention, an alcohol of the general formula $R^1C(CX_3)_2OH$, e.g., hexafluoroisopropanol, is reacted with a halide of the general formula $X^2CH_2CO_2R^2$, e.g., ethyl bromoacetate, under basic conditions in the presence of a first solvent to form an alpha-alkoxy ester. In this reaction, R^1 is hydrogen or an alkyl group, and R^2 is hydrogen or an alkyl group. In a preferred embodiment, R^2 is an alkyl group. X , at each occurrence, is independently selected from the group consisting of hydrogen, bromine, fluorine, and chlorine. X^2 is selected from the group consisting of bromine and chlorine. The resulting alpha-alkoxy ester is then saponified to form an alpha-alkoxy acid. For example,

WO 01/94286

PCT/US01/15516

-6-

saponification of the alpha-alkoxy ester preferably is achieved by heating with aqueous LiOH. The alpha-alkoxy acid is then heated at reflux with lead tetraacetate and a chlorinating agent, e.g., lithium chloride, in the presence of a second solvent, e.g., benzene, to form a chloromethyl ether of the formula $R^1C(CX_3)_2OCH_2Cl$. Finally, the chloromethyl ether is converted to a fluoride compound of the formula $R^1C(CX_3)_2OCH_2F$ by reacting it with a fluorinating agent in the presence of a third solvent.

In another aspect, the present invention is directed to a method for synthesizing sevoflurane from HFIP, as set forth in FIG. 1. In this reaction, hexafluoroisopropanol is reacted with an alpha-haloester of the formula $X^2CH_2CO_2R^2$ under basic conditions in the presence of a first solvent to form an alpha-alkoxy ester. In this reaction, R^2 is an alkyl group and X^2 is selected from the group consisting of bromine and chlorine. The resulting ester is then saponified to a carboxylic acid which is then halogenatively decarboxylated with lead tetraacetate and a chlorinating agent in the presence of a second solvent to form sevochlorane. The resulting sevochlorane is then reacted with a fluorinating agent in the presence of a third solvent to form sevoflurane.

One of ordinary skill will appreciate that a variety of known fluorinating agents can be used in connection with the methods of the present invention. For example, KF can be used to fluorinate the chloromethyl ether compounds in accordance with the methods of the present invention.

One of ordinary skill also will appreciate that a variety of known chlorinating agents can be used in connection with the methods of the present invention. For example, lithium chloride or sodium chloride can be used in accordance with the method of the present invention.

As above-indicated, ethyl bromoacetate can be used in accordance with the method of the present invention. However, one of ordinary skill in the art will appreciate that other alpha-haloesters can be used efficaciously in accordance with the reactions of the present invention. For example, methyl bromoacetate may also be utilized as an alpha-haloester in connection with the reactions of the present invention.

Suitable first solvents include tetrahydrofuran (THF) and diethyl ether.

Suitable second solvents include aromatic solvents such as benzene. Other appropriate second solvents include 1,4-dioxane.

WO 01/94286

PCT/US01/15516

-7-

The third solvent may have the formula $\text{HO}-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n\text{H}$ wherein n is an integer from one to twenty, and preferably n is an integer of from eight to ten. A presently preferred third solvent is PEG400, i.e., a polyethylene glycol having an average molecular weight of 400.

The basic conditions of the method can be obtained by a variety of suitable methods known to those skilled in the art. For example, NaH can be added to the reaction mixture.

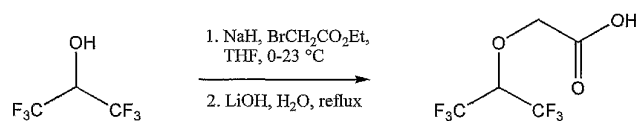
Saponification of the alpha alkoxycarboxy anion in accordance with the reaction of the present invention may be performed by a variety of suitable methods known to those skilled in the art. For example, the substrate can be saponified by heating with aqueous LiOH .

The following examples are presented for illustrative purposes only, and are not intended to limit the scope of the invention, which is as defined in the claims below. All analyses were conducted by gas chromatography. All percentages are by mole percent.

Example 1

Alpha-(hexafluoroisopropoxy)acetic acid was synthesized in the following manner as shown in Reaction Scheme I.

Reaction Scheme I



Into a flame-dried 250 mL round-bottomed flask was placed dry sodium hydride (2.4 g, 100 mmol) and 100 mL of anhydrous tetrahydrofuran. The resultant slurry was maintained under a nitrogen atmosphere while cooling to 0°C in an ice bath. To this slurry was added 1,1,1,3,3,3-hexafluoroisopropanol (11.6 mL, 110 mmol) dropwise while stirring. The pre-formed alkoxide was stirred for an additional 15 minutes before adding ethyl

WO 01/94286

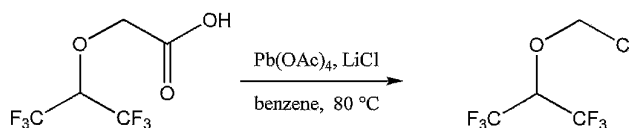
PCT/US01/15516

-8-

bromoacetate (11.1 mL, 100 mmol) in a single portion. The mixture was allowed to warm gradually to ambient temperature while stirring overnight. The reaction mixture was filtered and concentrated *in vacuo*. The resultant crude ester was heated for two hours at reflux in water (100 mL) with an equivalent of LiOH (4.2 g, 100 mmol) added. The reaction mixture was cooled and 1N aqueous KOH solution added, bringing the pH to >13. The basic solution was extracted with ether (2 x 75mL) and then acidified to pH 1 with concentrated HCl. The product was extracted with CH₂Cl₂ (3 x 75mL), dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated *in vacuo* to afford 15.0g (66%) of the α -alkoxy acid as a white solid.

Example 2

Sevochlorane was synthesized via decarboxylative halogenation (according to the procedure of Kochi, J.K. *J. Am. Chem. Soc.* 1965, 87, 1811) as follows, as shown in Reaction Scheme II.

Reaction Scheme II

Scheme II

To a solution of α -(hexafluoroisopropoxy)acetic acid (4.90 g, 21.7 mmol) dissolved in anhydrous benzene (43 mL) was added lead tetraacetate (10.11 g, 21.7 mmol) and then lithium chloride (919 mg, 21.7 mmol), and the mixture was sparged with dry nitrogen for 10 minutes. The degassed reaction mixture was heated at reflux for 20 minutes until the initial cloudy yellow slurry had become a clear solution with a gummy white precipitate, and gas evolution had ceased. GC/MS analysis of the crude reaction mixture showed sevochlorane to be the major product along with a small amount of methyl chloride and minor impurities. The product was distilled directly from the reaction mixture at a temperature of 77-78° C as a

WO 01/94286

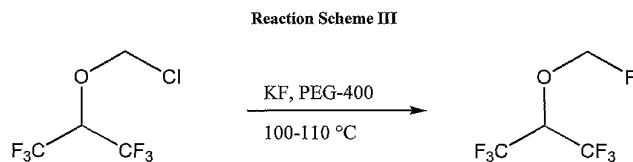
PCT/US01/15516

-9-

co-distillate with benzene. The product solution was used directly in the subsequent conversion to sevoflurane.

Example 3

Sevoflurane was synthesized in the following manner, as shown in Reaction Scheme III.



The sevoflurane/benzene distillate from the previous procedure (Example 2) was combined with PEG-400 (43 mL) and 5 equivalents of KF (6.3 g, 0.11 mol) and heated at 100-110 °C for two hours. The product was distilled directly from the reaction flask to afford 1.2 g (28% for two steps) of sevoflurane.

All references cited are hereby incorporated by reference.

The present invention is illustrated by way of the foregoing description and examples. The foregoing description is intended as a non-limiting illustration, since many variations will become apparent to those skilled in the art in view thereof. It is intended that all such variations within the scope and spirit of the appended claims be embraced thereby.

Changes can be made in the composition, operation and arrangement of the method of the present invention described herein without departing from the concept and scope of the invention as defined in the following claims:

WO 01/94286

PCT/US01/15516

-10-

What is claimed is:

1. A method for fluoromethylation of an alcohol comprising the steps of:
reacting an alcohol of the formula $R^1C(CX_3)_2OH$ with an alpha-haloester of the formula $X^2CH_2CO_2R^2$ to form an alpha-alkoxy ester, wherein R^1 is selected from the group consisting of hydrogen and alkyl groups, wherein R^2 is selected from the group consisting of hydrogen and alkyl groups, wherein X, at each occurrence, is independently selected from the group consisting of hydrogen, bromine, fluorine, and chlorine, and wherein X^2 is selected from the group consisting of bromine and chlorine;
saponifying said alpha-alkoxy ester to form an alpha-alkoxy acid;
heating at reflux said alpha-alkoxy acid with lead tetraacetate and a chlorinating agent to form a chloromethyl ether of the formula $R^1C(CX_3)_2OCH_2Cl$; and
converting said chloromethyl ether to a fluoride compound of the formula $R^1C(CX_3)_2OCH_2F$ with a fluorinating agent.
2. A method in accordance with Claim 1, wherein said fluorinating agent is KF.
3. A method in accordance with Claim 1, wherein said chlorinating agent is lithium chloride.
4. A method in accordance with Claim 1, wherein said step of reacting an alcohol with an alpha-haloester is conducted under basic conditions.
5. A method in accordance with Claim 1, wherein said step of reacting an alcohol with an alpha-haloester is conducted in the presence of an ether solvent.
6. A method in accordance with Claim 1, wherein said step of heating at reflux is conducted in the presence of a second solvent selected from the group consisting of benzene and dioxane.

WO 01/94286

PCT/US01/15516

-11-

7. A method in accordance with Claim 1, wherein said step of converting said chloromethyl ether to a fluoride compound is conducted in the presence of a third solvent.

8. A method in accordance with Claim 7, wherein said third solvent has a formula $\text{HO}-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n\text{H}$ wherein n is an integer from one to twenty.

9. A method for synthesizing sevoflurane comprising the steps of:
reacting 1,1,1,3,3,3-hexafluoroisopropanol with an alpha-haloester of the formula $\text{X}^2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{R}^2$ to form an alpha-alkoxy ester, wherein R^2 is an alkyl group, and wherein X^2 is selected from the group consisting of bromine and chlorine;
saponifying said ester to a carboxylic acid;
halogenatively decarboxylating said carboxylic acid with lead tetraacetate and a chlorinating agent to form sevochlorane; and
converting sevochlorane to sevoflurane with a fluorinating agent.

10. A method in accordance with Claim 9, wherein said alpha-haloester is ethyl bromoacetate.

11. A method in accordance with Claim 9, wherein said fluorinating agent is KF.

12. A method in accordance with Claim 9, wherein said chlorinating agent is lithium chloride.

WO 01/94286

PCT/US01/15516

1/1

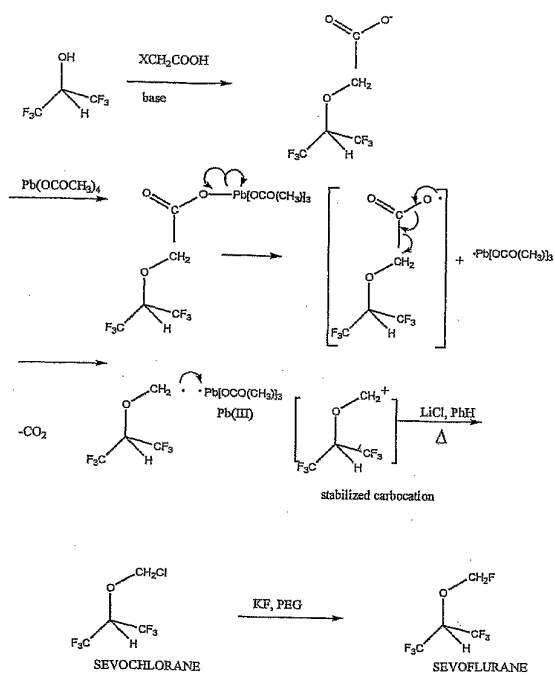


FIG. 1

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No. PCT/US 01/15516
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 C07C41/22 C07C43/12		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 C07C		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 4 996 371 A (D. F. HALPERN) 26 February 1991 (1991-02-26) cited in the application examples 1,2	1
A	US 4 874 901 A (D. F. HALPERN) 17 October 1989 (1989-10-17) cited in the application example 5	1
A	J. F. KOCHI: "A new method for halodecarboxylation of acids using lead(IV) acetate" JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, vol. 87, no. 11, 5 June 1965 (1965-06-05), pages 2500-2502, XP002179852 DC US table I	1
☐ Further documents are listed in the continuation of box C. ☒ Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents : *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art *Z* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 11 October 2001		Date of mailing of the international search report 29/10/2001
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax. (+31-70) 340-2016		Authorized officer Wright, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

PCT/US 01/15516

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 4996371	A	26-02-1991	CA 2027522 A1 17-07-1991
			DE 69022707 D1 02-11-1995
			DE 69022707 T2 04-04-1996
			EP 0437689 A1 24-07-1991
			JP 1914372 C 23-03-1995
			JP 3220132 A 27-09-1991
			JP 6037400 B 18-05-1994
			US RE35568 E 22-07-1997
US 4874901	A	17-10-1989	CA 1320503 A1 20-07-1993
			DE 68907783 D1 02-09-1993
			DE 68907783 T2 04-11-1993
			EP 0341005 A1 08-11-1989
			JP 1319449 A 25-12-1989
			JP 1892853 C 26-12-1994
			JP 6015485 B 02-03-1994

フロントページの続き

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,CH,CY,DE,DK,ES,FI,FR,GB,GR,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NO,NZ,PL,PT,RO,RU,SD,SE,SG,SI,SK,SL,TJ,TM,TR,TT,TZ,UA,UG,UZ,VN,YU,ZA,ZW

(74)代理人 100103920

弁理士 大崎 勝真

(72)発明者 ビエニアズ, クリストファー

アメリカ合衆国、イリノイ・60035、ハイランド・パーク、オールド・トレイル・718

(72)発明者 ラマクリシュナ, コーネパティ・ブイ

アメリカ合衆国、イリノイ・60048、リバティビル、サウス・ワックスウイング・レイン・1808

(72)発明者 ベイメ, クリストファー

アメリカ合衆国、イリノイ・60046、レイク・ビラ、ウオーターズ・エツジ・ドライブ・716・ナンバー・112

Fターム(参考) 4H006 AA02 AC30 AC43 AC46 BA11 BA32 BA69 BB11 BB14 BB25

BE61

4H039 CA52 CA65