

(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2014-502255

(P2014-502255A)

(43) 公表日 平成26年1月30日(2014.1.30)

(51) Int.Cl.		F I		テーマコード (参考)
C O 7 D 307/33	(2006.01)	C O 7 D 307/32	Q	4 C O 3 7
C O 7 C 381/12	(2006.01)	C O 7 C 381/12		4 H O O 6
C O 7 C 51/367	(2006.01)	C O 7 C 51/367		
C O 7 C 59/10	(2006.01)	C O 7 C 59/10		

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 24 頁)

(21) 出願番号	特願2013-533263 (P2013-533263)	(71) 出願人	507200961
(86) (22) 出願日	平成23年10月17日 (2011.10.17)		アディッソ・フランス・エス. エー. エス
(85) 翻訳文提出日	平成25年6月5日 (2013.6.5)		.
(86) 国際出願番号	PCT/FR2011/052417		A D I S S E O F R A N C E S . A .
(87) 国際公開番号	W02012/049435		S .
(87) 国際公開日	平成24年4月19日 (2012.4.19)		フランス国、9 2 1 6 0 アントニー、ブ
(31) 優先権主張番号	1058440		ラース・デュ・ジェネラル・ドゥ・ゴール
(32) 優先日	平成22年10月15日 (2010.10.15)		1 0、インムーブル・アントニー・パー
(33) 優先権主張国	フランス (FR)		ル・ドゥジエーム
		(74) 代理人	100108855
			弁理士 蔵田 昌俊
		(74) 代理人	100109830
			弁理士 福原 淑弘
		(74) 代理人	100088683
			弁理士 中村 誠

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 2-ヒドロキシブチロラク톤を製造する方法

(57) 【要約】

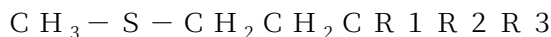
本発明は、式 (I) $\text{CH}_3-\text{S}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CR}1\text{R}2\text{R}3$
(式中、R 1 はHを表し、R 2 は、OH；OR 4 及びOCOR 4 (式中、R 4 は、1～10 個の炭素原子を有する直鎖状、環式、脂環式又は分枝したアルキル基、及び6～10 個の炭素原子を有するアリール基 (これは、1～10 個の炭素原子を有する直鎖状又は分枝したアルキル基、ハロゲン及びヒドロキシル、アミノ、ニトロ及び1～10 個の炭素原子を有するアルコキシ基から選択される1又は複数の置換基により任意に置換されていてもよい) から選択される基を表す)；及びOSiRR'R'' (ここで、R、R' 及びR'' は、1～10 個の炭素原子を有する直鎖状、環式、脂環式又は分枝したアルキル基、6～10 個の炭素原子を有するアリール基 (これは、1～10 個の炭素原子を有する直鎖状又は分枝したアルキル基から選択される1又は複数の置換基により任意に置換されていてもよい) から互いに独立に選択される) から選択される基を表し、又はR 1 とR 2 とは一緒になって=Oを表し、R 3 は、COOH又はCOOR 5 基 (ここで、R 5 は、1～10 個の炭素原子を有する直鎖状、環式、脂環式又は分枝したアルキル基、ベンジル基、及びベンジル基 (これは、1～10 個の炭素原子を有する直鎖状又は分枝したアルキル基、ハロゲン、及びヒドロキシル、アミノ、ニトロ及び1～10 個の炭素原子を有するアルコキシ基から選択される1又は2 個の置換基により置換されている) から選択される基を表す) を表し、又はR 3 はシアノ基を表す) に相当する化合物、又はその塩もしくはそのオリゴマーから、2-ヒドロキシブチロラクトン (2HBL) を製造する方法であって、

式 (II) $[\text{CH}_3][\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CR}1\text{R}2\text{CR}3][\text{CR}6\text{R}7\text{R}8]\text{S}^+\text{X}^-$

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

化合物から、またはその塩もしくはそのオリゴマーから、2-ヒドロキシブチロラクトン（2HBL）を製造する方法であって、前記化合物は、式（I）



（式中、

R1はHを表し、

R2は、OH；OR4およびOCOR4（ここで、R4は、1～10個の炭素原子を有する直鎖状、環式、脂環式または分枝したアルキル基、および6～10個の炭素原子を有するアリール基（これは、1～10個の炭素原子を有する直鎖状または分枝したアルキル基、ハロゲンおよびヒドロキシル、アミノ、ニトロおよび1～10個の炭素原子を有するアルコキシ基から選択される1または複数の置換基により任意に置換されていてもよい）から選択される基を表す）；およびOSiRR'R''（ここで、R、R'およびR''は、1～10個の炭素原子を有する直鎖状、環式、脂環式または分枝したアルキル基、6～10個の炭素原子を有するアリール基（これは、1～10個の炭素原子を有する直鎖状または分枝したアルキル基から選択される1または複数の置換基により任意に置換されていてもよい）から互いに独立に選択される）から選択される基を表し、またはR1とR2とは一緒になって=Oを表し、

R3は、COOHまたはCOOR5（ここで、R5は、1～10個の炭素原子を有する直鎖状、環式、脂環式または分枝したアルキル基、ベンジル基、およびベンジル基（これは、1～10個の炭素原子を有する直鎖状または分枝したアルキル基、ハロゲンおよびヒドロキシル、アミノ、ニトロおよび1～10個の炭素原子を有するアルコキシ基から選択される1または2個の置換基により置換されている）から選択される基を表す）を表し、またはR3はシアノ基を表す）

に相当し、

前記方法は、

前記化合物のスルホニウムを得、前記スルホニウムは、式（II）



（式中、R1、R2およびR3は、上の定義を有し、R6およびR7は、H、1～10個の炭素原子を有する直鎖状、環式、脂環式または分枝したアルキル基、および6～10個の炭素原子を有するアリール基（これは、1～10個の炭素原子を有する直鎖状または分枝したアルキル基、ハロゲン化物およびヒドロキシル、アミノ、ニトロおよび1～10個の炭素原子を有するアルコキシ基から選択される1または複数の置換基により任意に置換されていてもよい）から互いに独立に選択され；R8は、H、1～10個の炭素原子を有する直鎖状、環式、脂環式または分枝したアルキル基、6～10個の炭素原子を有するアリール基（これは、1～10個の炭素原子を有する直鎖状または分枝したアルキル基、および電子吸引性基、特に、酸官能基、エステル官能基、シアノ官能基から選択される官能基を含む電子吸引性基から選択される1または複数の置換基により任意に置換されていてもよい）から選択され、Xは対イオンを表す）

に相当し、

それにより得られたスルホニウムを加水分解し、

2，4-ジヒドロキシ酪酸またはその塩を2-ヒドロキシブチロラクトンに環化する方法。

【請求項 2】

請求項1に記載の方法であって、前記式（I）の化合物が、2-ヒドロキシ-4-メチルチオ酪酸（HMTB）、2-オキソ-4-メチルチオ酪酸（KMB）、HMTBイソプロピルエステル（HMBI）、それらの塩およびそれらのオリゴマーから選択されることを特徴とする方法。

【請求項 3】

請求項1または2に記載の方法であって、R2がOHを表し、R6およびR7が、Hお

10

20

30

40

50

よび CH_3 から独立に選択され、 R_8 が、 H および CH_3 、フェニルおよび COOH 基から選択されることを特徴とする方法。

【請求項 4】

請求項 1～3 のいずれかに記載の方法であって、前記スルホニウムが、式 $[\text{CR}_6\text{R}_7\text{R}_8]\text{X}$ (式中、 X はハロゲンおよび OH 、サルフェート、スルホネートおよびホスフェート基から選択される) の作用物質から選択される作用物質の前記化合物に対する反応により得られることを特徴とする方法。

【請求項 5】

請求項 4 に記載の方法であって、前記作用物質が、プロモ酢酸および臭化ベンジルから選択されることを特徴とする方法。

10

【請求項 6】

請求項 4 に記載の方法であって、前記作用物質が、2～6 個の炭素原子を有する直鎖状または分枝したアルコールから選択され、酸媒体中で使用されることを特徴とする方法。

【請求項 7】

請求項 4 に記載の方法であって、前記スルホニウムが、式 $[\text{CR}_6\text{R}_7\text{R}_8]^+\text{X}^-$ (式中、 $[\text{CR}_6\text{R}_7\text{R}_8]^+$ は 2～10 個の炭素原子を有する対応する直鎖状または分枝したアルケンから酸の存在下で形成されるカルボカチオンである) の作用物質の前記化合物に対する反応により得られることを特徴とする方法。

【請求項 8】

請求項 7 に記載の方法であって、前記作用物質が、式 $[\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{H}]^+\text{X}^-$ (式中、 X は HSO_4 または Cl を表し、それぞれ硫酸または塩酸の存在下でプロペンから形成される) のものであることを特徴とする方法。

20

【請求項 9】

請求項 7 に記載の方法であって、前記作用物質が、式 $[\text{C}(\text{CH}_3)_3]^+\text{X}^-$ (式中、 X は HSO_4 または Cl を表し、それぞれ硫酸または塩酸の存在下でイソブテンから形成される) のものであることを特徴とする方法。

【請求項 10】

請求項 1 に記載の方法であって、前記スルホニウムを形成するため、前記スルホニウムを加水分解するため、および 2, 4-ジヒドロキシ酪酸 (2,4-DHBA) を環化するための反応の少なくとも 2 つが同時に起こることを特徴とする方法。

30

【請求項 11】

請求項 10 に記載の方法であって、反応温度が 30～150℃で変化することを特徴とする方法。

【請求項 12】

請求項 10 または 11 に記載の方法であって、ハロゲン化物塩、例えば NaBr が添加されることを特徴とする方法。

【請求項 13】

請求項 1 から 12 のいずれかに記載の方法であって、工業的規模で適用されることを特徴とする方法。

【請求項 14】

2-ヒドロキシブチロラクトンを製造するための、式 (II)

$$[\text{CH}_3][\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CR}_1\text{R}_2\text{CR}_3][\text{CR}_6\text{R}_7\text{R}_8]\text{S}^+\text{X}^-$$
 に相当するスルホニウムの使用。

(式中、

R_1 は H を表し、

R_2 は、 OH ； OR_4 および OCOR_4 (ここで、 R_4 は、1～10 個の炭素原子を有する直鎖状、環式、脂環式または分枝したアルキル基、および 6～10 個の炭素原子を有するアリール基 (これは、1～10 個の炭素原子を有する直鎖状または分枝したアルキル基、ハロゲンおよびヒドロキシル、アミノ、ニトロおよび 1～10 個の炭素原子を有するアルコキシ基から選択される 1 または複数の置換基により任意に置換されていてもよい) か

40

50

ら選択される基を表す) ; および $OSiRR'R''$ (ここで、 R' および R'' は、1 ~ 10 個の炭素原子を有する直鎖状、環式、脂環式または分枝したアルキル基、6 ~ 10 個の炭素原子を有するアリール基 (これは、1 ~ 10 個の炭素原子を有する直鎖状または分枝したアルキル基から選択される 1 または複数の置換基により任意に置換されていてもよい) から互いに独立に選択される) から選択される基を表し、または R_1 と R_2 とは一緒になって $=O$ を表し、

R_3 は、 $COOH$ または $COOR_5$ 基 (ここで、 R_5 は、1 ~ 10 個の炭素原子を有する直鎖状、環式、脂環式または分枝したアルキル基、ベンジル基、およびベンジル基 (これは、1 ~ 10 個の炭素原子を有する直鎖状または分枝したアルキル基、ハロゲンおよびヒドロキシル、アミノ、ニトロおよび 1 ~ 10 個の炭素原子を有するアルコキシ基から選択される 1 または 2 個の置換基により置換されている) から選択される基を表す) を表し、または R_3 はシアノ基を表し、

R_6 および R_7 は、 H 、1 ~ 10 個の炭素原子を有する直鎖状、環式、脂環式または分枝したアルキル基、および 6 ~ 10 個の炭素原子を有するアリール基 (これは、1 ~ 10 個の炭素原子を有する直鎖状または分枝したアルキル基、ハロゲン化物およびヒドロキシル、アミノ、ニトロおよび 1 ~ 10 個の炭素原子を有するアルコキシ基から選択される 1 または複数の置換基により任意に置換されていてもよい) から互いに独立に選択され; R_8 は、 H 、1 ~ 10 個の炭素原子を有する直鎖状、環式、脂環式または分枝したアルキル基、6 ~ 10 個の炭素原子を有するアリール基 (これは、1 ~ 10 個の炭素原子を有する直鎖または分枝したアルキル基、および電子吸引性基、特に、酸官能基、エステル官能基、シアノ官能基から選択される官能基を含む電子吸引性基から選択される 1 または複数の置換基により任意に置換されていてもよい) から選択され、 X は対イオンを表す)

【発明の詳細な説明】

【発明の概要】

【0001】

本発明は、2-ヒドロキシブチロラクトン (2HBL) を、2-ヒドロキシ-4-メチルチオ酪酸 (同等に HMTBA、HMTBA、AT88 または Rhodimet AT88 と略記)、その酸素類似体、2-オキソ-4-メチルチオ酪酸 (KMB と略記)、2-ヒドロキシ-4-メチルチオブチロニトリル、ならびにそれらの誘導体から製造する方法に関する。

【0002】

2HBL は、重要な合成中間体である。2HBL は、既知の方法でリンゴ酸から 3 工程で (DE19735575A1, AU2004200948A)、または γ -ブチロラクトンから 2 工程で (WO2008/022953A1, Bull. Soc. Chim. Fr. 1971, 1, 294-301) 工業的に製造してもよい。

【0003】

これらの 2 つの経路により課せられる問題は、一方では 2HBL を単離することが困難であること、そして他方では次に除去しなければならない非常に多い塩を生成することである。第 1 の合成経路は、高価な試薬、すなわち BH_3 および TFAA を要するという欠点をさらに有する。ボランの使用はより特定すれば、特別安全な条件を必要とする。利用し得る第 2 の経路は、毒性の試薬、すなわち Br_2 および PBr_3 を使用し、この戦略により記載されている効率はあまり高くはない ($RR = 23 \sim 52\%$)。全体として、これらの手法は両方とも、工業的規模では、依然として非常に費用がかかり、また非常に生産的であるとはいえない。

【0004】

本発明の著者らは、簡単で安価な効率的な方法のままでありながら、これらの欠点がない 2HBL の合成法を開発することを追求した。

【0005】

HMTBA は、必須アミノ酸であるメチオニンの類似体であり、特にヒトにおいて栄養補助食品または薬品として、ならびに動物栄養においてはメチオニンの生物が利用可能な

供給源として、相当広範な用途を見出している。この類似体の誘導体、特にそのエステルおよびその塩も、同じ指示で使用され、それらのいくつか、例えばHMB A イソプロピルエステルは、HMB A にまさる性質を有する。HMB A は、工業的規模で完全に確立された方法により、数十万メートルトン／年の量で製造されている。したがって、合成基質としてのその使用には、将来がさらに開かれている。

【0006】

本発明の著者らが、上記の合成方法と比較して、工業的量で適用してよいHMTBAおよびその誘導体から2HBLを合成する方法を苦心して作り上げたのは、この関連においてである。開発された方法は、最大3工程で実施され、その反応条件は変更可能であり、高い変換率により特徴づけられる。

10

【0007】

それは、容易に単離および精製することができる2HBLをもたらし、塩を過剰に生成しない利点をさらに有する。

【0008】

それ故、この方法は、上記の既知の方法が直面する障害を全て解除することによる、2HBLの工業的合成の真の解決である。

【0009】

したがって、本発明の第1の目的は、化合物から、またはその塩もしくはそのオリゴマーから、2-ヒドロキシブチロラクトン(2HBL)を製造する方法であって、前記化合物は、式(I)

20



(式中、

R₁はHを表し、

R₂は、OH; OR₄およびOCOR₄(ここで、R₄は、1~10個の炭素原子を有する直鎖状、環式、脂環式または分枝したアルキル基、および6~10個の炭素原子を有するアリール基(これは、1~10個の炭素原子を有する直鎖状または分枝したアルキル基、ハロゲンおよびヒドロキシル、アミノ、ニトロおよび1~10個の炭素原子を有するアルコキシ基から選択される1または複数の置換基により任意に置換されていてもよい)から選択される基を表す); およびOSiRR'R''(ここで、R、R'およびR''は、1~10個の炭素原子を有する直鎖状、環式、脂環式または分枝したアルキル基、6~10個の炭素原子を有するアリール基(これは、1~10個の炭素原子を有する直鎖状または分枝したアルキル基から選択される1または複数の置換基により任意に置換されていてもよい)から互いに独立に選択される)から選択される基を表し、またはR₁とR₂とは一緒になって=Oを表し、

30

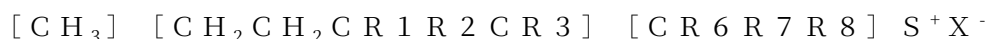
R₃は、COOHまたはCOOR₅基(ここで、R₅は、1~10個の炭素原子を有する直鎖状、環式、脂環式または分枝したアルキル基、ベンジル基(これは、1~10個の炭素原子を有する直鎖状または分枝したアルキル基、ハロゲン、およびヒドロキシル、アミノ、ニトロおよび1~10個の炭素原子を有するアルコキシ基から選択される1または2個の置換基により置換されている)から選択される基を表す)を表し、またはR₃はシアノ基を表す)

40

に相当し、

前記方法は、

前記化合物のスルホニウムを得、前記スルホニウムは、式(II)



(式中、R₁、R₂およびR₃は、上の定義を有し、R₆およびR₇は、H、1~10個の炭素原子を有する直鎖状、環式、脂環式または分枝したアルキル基、および6~10個の炭素原子を有するアリール基(これは、1~6個の炭素原子を有する直鎖状または分枝したアルキル基、ハロゲン化物およびヒドロキシル、アミノ、ニトロおよび1~10個の炭素原子を有するアルコキシ基から選択される1または複数の置換基により任意に置換されていてもよい)から互いに独立に選択され; R₈は、H、1~10個の炭素原子を有す

50

る直鎖状、環式、脂環式または分枝したアルキル基、6～10個の炭素原子を有するアリール基（これは、1～10個の炭素原子を有する直鎖状または分枝したアルキル基、および電子吸引性基、特に、酸官能基、エステル官能基、シアノ官能基から選択される官能基を含む電子吸引性基から選択される1または複数の置換基により任意に置換されていてもよい）から選択され、Xは対イオンを表す）

に相当し、

それにより得られたスルホニウムを加水分解し、

2, 4-ジヒドロキシ酪酸またはその塩を2-ヒドロキシブチロラクトンに環化する方法である。

【0010】

10

本発明をさらに詳細に説明する前に、この説明および請求項で使用する用語の定義を以下に示す。

【0011】

定義

式Iの化合物の塩は、カルボキシル基の水素が金属、特にアルカリ金属、アルカリ土類金属または遷移金属により置き換えられた任意の式Iの化合物を意味する。この金属は、優先的にはNa、Ca、Mn、Mg、Crから選択される。それは単一でも複数でもよい。したがって、2-ヒドロキシ-4-メチルチオブタン酸のカルシウム塩は、nが2～10で様々である式(HMTBA)_nCaの塩から選択することができる。塩のこの概念は、いうまでもなく、上の定義に入る塩の全ての混合物を包含する。

20

【0012】

式Iの化合物のオリゴマーは、前記化合物が完全に精製されない状態で使用される場合、前記化合物と共存してもよいので（微量を含んで）、任意のオリゴマーおよび特にダイマーを意味する。

【0013】

2-ヒドロキシブチロラクトン(2HBL)の製造により、単独または混合物としてのいずれかの2HBLの全ての形態、特にその立体異性体およびその互変異性体を包含することが意図される。求められる形態に応じて、当業者は、当初の酸の対応する1または複数の形態を選択するであろう。

【0014】

30

本発明の範囲内において、

・アルキル基は、直鎖状、環式、脂環式または分枝状の飽和炭化水素の1価のラジカルを意味する。示したように、それは1～10個の炭素原子、好ましくは1～6個の炭素原子を有する。例として、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、tert-ブチル、sec-ブチル、ペンチル、ネオペンチル、n-ヘキシル、シクロヘキシル基等がこの定義に入る。

【0015】

・アリール基は、芳香族炭化水素の1価のラジカルを意味する。例としてフェニル、ベンジル、トリル、ナフチル、ビフェニル基がこの定義に入る。

【0016】

40

・アルコキシ基はO-アルキルラジカルを意味し、その場合アルキルという用語は上の定義を満足させる。

【0017】

・対イオンXは、式(II)のスルホニウムの電気的中性を確保する存在である。

【0018】

この方法は、スルホニウムを得るための工程、スルホニウム2,4-DHBAに加水分解するための工程、および2,4-DHBAを2HBLに環化するための工程を含む。これは下に示すように、これらの工程は使用する試薬に応じて連続的または同時的である。

【0019】

第1の工程は、前記化合物またはその塩の活性化形態を得ることからなり、著者らは、

50

スルホニウム型が、特に後で述べる条件下で、上で示した 2 H B L の形成をもたらし得ることを思いがけなく見出した。

【0020】

文献 F R 2 1 5 0 6 0 5 A 1 および D E 2 1 6 1 9 9 1 A 1 は、2-ヒドロキシ-4-アルキルチオ酪酸および特に H M T B A から、水の存在下、10~100℃に含まれる温度において、好ましくは過剰のハロゲン化アルキルを前記酸に対して作用させ、次に水を除去した後アルコールを用いてスルホニウムを抽出して単離することにより、スルホニウムを製造することを記載している。本発明によれば、スルホニウムは、このようにして、または化合物 (I) もしくはその塩に対する任意の他の適切な、いわゆるアルキル化反応により得てもよい。

10

【0021】

この第1の工程のために、試薬は、好ましくは式 $[C R 6 R 7 R 8] X$ (式中、 $R 6$ 、 $R 7$ および $R 8$ は、上で定義した通りであり、 X はハロゲンおよびOH、サルフェート、スルホネートおよびホスフェート基から選択される) の作用物質である。 X がハロゲンを表す場合、本発明の方法を工業的規模で適用するために好ましい作用物質は、ヨウ化メチル、プロモ酢酸および臭化ベンジルから選択される。 X がOHを表す場合、作用物質は2~6個の炭素原子を有する直鎖状または分枝したアルコールから選択され、好ましくは酸媒体中、例えば硫酸の存在下で使用する。特に工業的工程に関して有利な作用物質は、tert-ブタノールである。作用物質がアルコール特にtert-ブタノールである場合、有利な反応媒体は酸性の水性アルコール媒体である。

20

【0022】

他の代替法によれば、スルホニウムは、式 $[C R 6 R 7 R 8]^+ X^-$ (式中、 $[C R 6 R 7 R 8]^+$ は対応する2~10個の炭素原子を有する直鎖状または分枝したアルケンから、酸の存在下で形成されたカルボカチオンである) の作用物質の化合物に対する反応により得られる。この酸は、当業者により彼らのカルボカチオンの形成についての一般的知識から選択されるであろう。これは、好ましくは鉱酸、例えば硫酸または塩酸である。

【0023】

優先的には、作用物質は、式 $[C (C H_3)_2 H]^+ X^-$ (式中、 X は $H S O_4$ またはClを表す) のものであり、プロペンから、硫酸または塩酸の存在下で、それぞれ形成される。他の有利な代替法によれば、作用物質は、式 $[C (C H_3)_3]^+ X^-$ (式中、 X は $H S O_4$ またはClを表す) のものであり、イソブテンから、硫酸または塩酸の存在下で、それぞれ形成される。

30

【0024】

スルホニウムの形成をもたらす全ての他の作用物質は、いうまでもなく使用してよい。その上、アルキル化作用物質も許容してよい。

【0025】

本発明の方法にしたがってスルホニウムを加水分解する工程は、全ての適当な条件下で考慮してよい。一例として、それは、その前のアルキル化工程から直ちに反応媒体を単に加熱することにより実施される。pHは好ましくは高すぎず、6程度の値に保つのが有利である。

40

【0026】

本発明の方法の最後の工程は、24DHBの2HBLへの環化であり、それは、当業者により、例えば、上記の文献A U 2 0 0 4 2 0 0 9 4 8 A およびW O 2 0 0 8 / 0 2 2 9 5 3 A 1 に記載された条件下で達成されてもよい。

【0027】

スルホニウムを形成し、スルホニウムを24DHB A に加水分解して24DHB A を環化するための少なくとも2つの、またはさらには全ての工程が同時であってもよい。30~150℃、優先的には60~100℃で様々である温度まで加熱するための条件が十分である。著者らは、ハロゲン化物塩、例えばNaBrを添加することにより、これらの反応の反応性および選択性を増大させることが可能であることを、さらに観察している。

50

【0028】

前に示したように、それにより形成された2HBLは、反応媒体から容易に精製して単離することができる。以下の例はこのことを例示するが、当業者は、この分野における彼らの一般的知識を頼りにそれらを続行するであろう。したがって、デカンテーション、蒸留等による全ての周知の技法を応用してよい。

【0029】

本発明およびその利点を以下の例に例示する。

【0030】

この後の実験の部において、TTは変換率を意味し、RRは試薬に対する収率、SAA T88はAT88酢酸スルホニウムを意味し、SBAT88はAT88ベンジルスルホニウム、MHACaはAT88のカルシウム塩、SBMHACaはMHACaベンジルスルホニウム、T_{DE}およびT_{MR}は、それぞれジャケットおよび反応媒体の温度、DCMはジクロロメタンを意味する。

10

【0031】

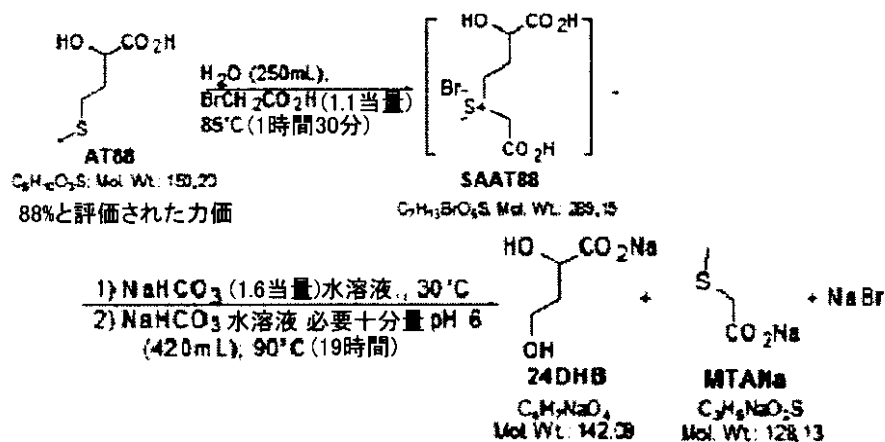
例1：プロモ酢酸の反応により得られたスルホニウムを経由する、HMTBA（またはAT88）から2HBLの製造

1. 1. 24DHB Aの製造：

反応スキーム：

【化1】

20



30

【0032】

試薬および仕込みの表

【表 1】

試薬	分子量	品質 %	密度 (g/ml)	量 (g)	体積 (ml)	mmol	当量
AT88	150.2	88	-	50.0	-	293	1.0
BrCH ₂ CO ₂ H	138.9	>98%	-	45.4	-	326	1.1
水	-	脱イオン	1.0	250	250	-	-
NaHCO ₃	84.0	-	-	39.1	-	466	1.6
NaHCO ₃ 水溶液	84.0	8.7%	-	(36.5)	420	435	1.5

10

【0033】

操作条件および結果：

1. 1. 1. アルキル化

凝縮器、温度計および4傾斜ブレード付き機械的攪拌機を備えた、500 mLのジャケット付き反応器に、20℃で、50 gのHMTBAおよび200 mLの脱イオン水（ $T_{DE} = 20^\circ\text{C}$ ）を続けて導入する。媒体を400 rpmで攪拌し（乳状溶液）、次にプロモ酢酸を（45.4 g、1.1当量、発熱なし）を5分以内に加えて、50 mLの脱イオン水ですすぐ。BrCH₂CO₂H添加後8分で、橙色を帯びた澄んだ媒体（400 rpmで攪拌）が得られ、明確な発熱はない（ $T_{MR} = 20^\circ\text{C}$ 、 $T_{DE} = 20^\circ\text{C}$ 、プロモ酢酸添加後10分）。

20

【0034】

媒体を攪拌しながら（400 rpm）80～85℃まで加熱する（設定値 $T_{MR} = 80^\circ\text{C}$ に30分以内に到達、 $T_{DE} = 95^\circ\text{C}$ ）。

【0035】

加熱および攪拌を1時間30分の間80～85℃で（ $T_{DE} = 80^\circ\text{C}$ （30分）および次に $T_{DE} = 85^\circ\text{C}$ （1時間））継続する。橙色を帯びた澄んだ液体が得られる。

30

【0036】

¹H NMR分析（100 μLの粗溶液+500 μLのD₂O）のためのサンプリング。

【0037】

停止基準：残留AT88 < 1 mol %（三重線 $\delta = 2.4$ ppm、2H、D₂O）⇒ 順当な結果。

【0038】

1. 1. 2. pH 6における加水分解

先の粗反応混合物を、攪拌しながら30℃に冷却する（300 rpm、設定値 $T_{MR} = 30^\circ\text{C}$ に20分以内に到達、 $T_{DE} = 20^\circ\text{C}$ ）。pHプローブを同じ反応器に導入する。媒体が30℃になったら、固体NaHCO₃（39 g、1.6当量）を小分けして30分以内に加える。強い「遅延」泡立ちがある。添加終了時に25℃で測定されたpH = 3.1。橙色を帯びた澄んだ溶液。

40

【0039】

媒体を90℃に加熱する（設定値 $T_{MR} = 90^\circ\text{C}$ に30分以内に到達、 $T_{DE} = 95^\circ\text{C}$ ）。400 rpmで攪拌する。

【0040】

$T_{MR} = 90^\circ\text{C}$ で（加熱開始後30分；測定されたpH = 3.0）、8.7% NaHCO₃水溶液の添加により（コンピュータにより制御される注射器ポンプにより）、設定値pH = 6でpHの調節を開始する。

50

【0041】

3時間30分の調節後、添加された NaHCO_3 量は410mLである（ $\text{pH}=6.0$ ）。攪拌を100rpmに落として加熱を終夜継続する（ $T_{DE}=95^\circ\text{C}$ 、 $T_{MR}=90^\circ\text{C}$ ）。

【0042】

19時間調節後、媒体の pH は6.1である。 ^1H NMR分析のために水性相（100 μL +500 μL D_2O ）をサンプリングする。

【0043】

停止基準：SAAT88の特性シグナル（一重線 $\delta=2.81\text{ppm}$ および $\delta=3.33\text{ppm}$ における多重線、 D_2O ）の消失⇒順当な結果（SAAT88検出されず）
軽く攪拌して1時間30分以内に 25°C に戻す。

10

【0044】

748gの水性粗生成物を得る。

【0045】

結果：

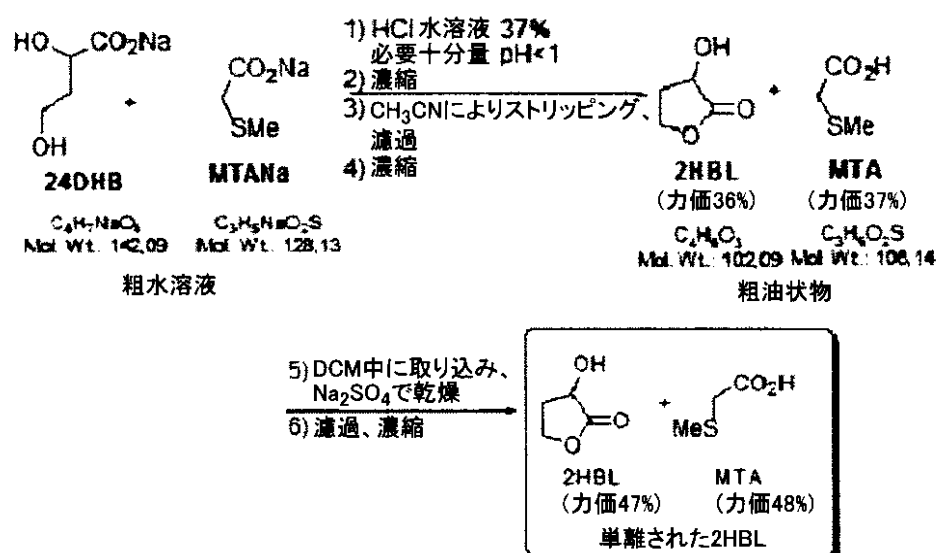
- ・ $T T_{AT88} > 99\%$ （工程1、 ^1H NMRにより推定）
- ・ $R R_{24DHB} = 95\%$ （ ^1H NMRにより分析）
- ・ $R R_{MTANa} = 95\%$ （ ^1H NMRにより分析）
- ・残留AT88： $< 2\text{mol}\%$ （ ^1H NMRにより推定）

20

1. 2 24DHBからの2HBLの合成および単離

反応スキーム：

【化2】



30

【0046】

試薬および仕込みの表：

40

【表 2】

試薬	分子量	品質 %	密度 (g/mL)	量 (g)	体積 (mL)	mmol	当量
水性粗生成物	142.1	0.37mmol /g	-	74.8	-	27.8	1.0
37% HCl 水溶液	36.5	37%	1.2	7.2	6	73	pH<1
酸性化水性 粗生成物	120.1	0.34mmol /g	-	82	-	27.8	1.0
CH ₃ CN	-	HPLC	-	-	2x100 +100	-	-
粗油状物	102.1	-	-	1.0	-	-	-
DCM	-	PA	1.33	-	40	-	-
Na ₂ SO ₄	-	無水	-	2.0	-	-	-

10

20

【0047】

操作条件および結果：

a) 酸性化

250 mL の三口フラスコに、マグネチックスターラーを入れて pH 電極を取り付け、24 DHB 水溶液 74.8 g を導入し、次に 37% HCl 水溶液を pH = 0.5 になるまで滴下添加する（6 mL 添加）。澄んだ橙色を帯びた溶液になる。

【0048】

b) 濃縮および CH₃CN によるストリッピング

先に調製した酸性化溶液を、250 mL フラスコ中に導入して減圧下で濃縮する（20 ミリバール、60℃）。粗濃縮物（油状物＋固体）を 100 mL のアセトニトリルに取り込ませ、得られた懸濁液を次に濃縮する（60℃、20 ミリバール）。この操作をもう一度繰り返して、次に 100 mL のアセトニトリルを加え、得られた懸濁液を空孔率 No. 3 のフリットで濾過する。塩および不溶物を 2 × 10 mL のアセトニトリルですすぎ、次に濾液を濃縮する（17 ミリバール、60℃）。6.6 g の淡黄橙色を帯びた油状物が得られる。

30

【0049】

c) Na₂SO₄ による乾燥

100 mL の Schott チューブにマグネチックスターラーを入れて、1.0 g の先に得られた粗油状物を 40 mL のジクロロメタンにより溶解し（曇った乳状溶液および僅かなゴム状残渣の存在）、次に 2 g の Na₂SO₄ を攪拌しながら添加する。攪拌を 30 分間続けた後、空孔率 No. 3 のフリットで濾過して（澄んだ濾液）、塩を 40 mL の DCM ですすぎ。濾液を減圧下で濃縮する（19 ミリバール、35℃）。

40

【0050】

0.75 g の淡黄色油状物が得られる。¹H NMR 分析（CDCl₃）

結果（¹H NMR により分析）：

- R R_{2HBL} = 82% ; 2 HBL 力価 = 47% （24 DHB から）
- R R_{MTA} = 81% ; MTA 力価 = 48% （MTA Na から）

例 2 : HMTBA （または AT88）から臭化ベンジルの反応により得られたスルホニ

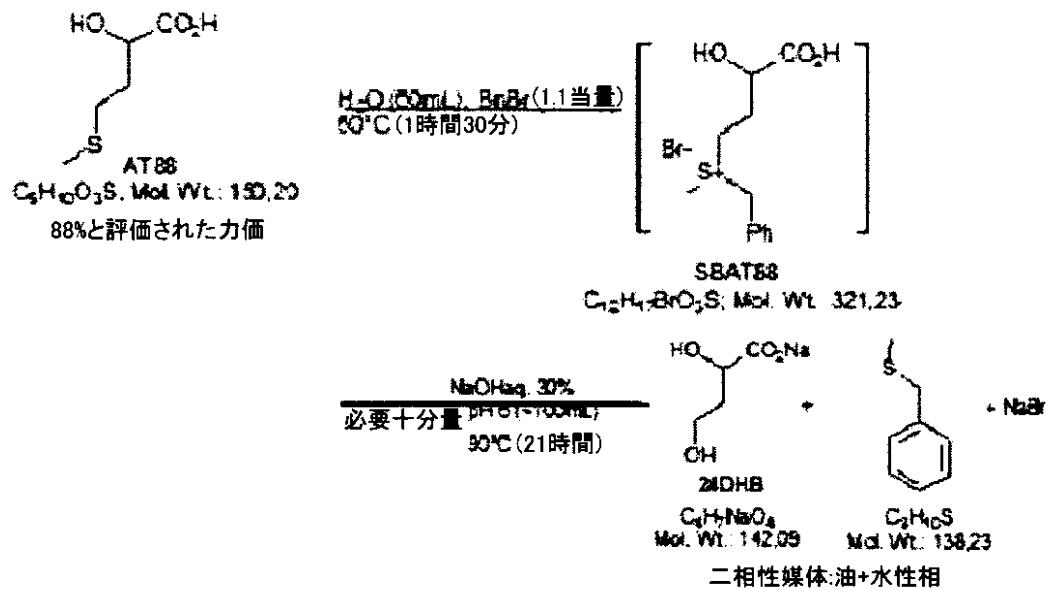
50

ウムを経由する 2 H B L の製造

2. 1. 2 4 D H B A の製造：

反応スキーム：

【化 3】



10

20

【0051】

試薬および仕込みの表：

【表 3】

試薬	分子量	品質 %	密度 (g/mL)	量 (g)	体積 (mL)	mmol	当量
AT88	150.2	88	-	60	-	352	1.0
BnBr	171.0	100	1.438	66	46	383	1.09
水	-	脱イオン	1.0	60	60	-	-
30% NaOH 水溶液	40.0	7.5 N	-	-	100	750	2.13

30

【0052】

操作条件および結果：

1) アルキル化

凝縮器、温度計および4ブレード機械的攪拌機を備えた250mLジャケット付き反応器に、25°Cで60gのAT88および60mLの脱イオン水（T_{DE}=25°C）を続けて導入する。媒体を500rpmで攪拌し（ページのエマルジョン）、次に臭化ベンジル（46mL、1.1当量）を3分以内で加える。十分乳化した媒体（淡褐色乳状媒体）を得るために、二相性媒体を1,000rpmで攪拌する。BNBrの添加は発熱的である（BNBr添加後6分：T_{MR}=36°C、T_{DE}=25°C）。

【0053】

40

50

媒体を攪拌しながら（1, 000 rpm）62℃まで加熱する（設定値 $T_{MR} = 62^\circ\text{C}$ に30分以内に到達、 $T_{DE} = 65^\circ\text{C}$ ）。

【0054】

加熱および攪拌を1時間30分の間、62℃（ $T_{DE} = 65^\circ\text{C}$ ）で続ける。橙色を帯びた澄んだ溶液が得られる。

【0055】

$^1\text{H NMR}$ 分析（50 μL の粗溶液+500 μL の D_2O ）のためのサンプリング。

【0056】

停止基準：AT88の特性シグナル（三重線 $\delta = 2.4 \text{ ppm}$ 、 D_2O ）の消失⇒順当な結果（AT88検出されず）。

10

【0057】

2) pH6における加水分解

pHプローブを同じ反応器に導入する。媒体を90℃に加熱する（設定値 $T_{MR} = 91^\circ\text{C}$ に30分以内に到達、 $T_{DE} = 100^\circ\text{C}$ および次に93℃）。700 rpmで攪拌する。

【0058】

$T_{MR} = 85^\circ\text{C}$ で（加熱開始後24分；測定したpH=0.6）、調節開始の前にAT88の形成を調べるために、媒体のサンプリングを $^1\text{H NMR}$ 分析のために実施し（50 μL +500 μL D_2O ）、⇒AT88の存在を確認した（特性シグナル：三重線 $\delta = 2.4 \text{ ppm}$ および一重線 $\delta = 1.87 \text{ ppm}$ ）。

【0059】

20

pH調節は、サンプリング後に設定値pH=6で30%ソーダを加えることにより（コンピュータにより制御された注射器ポンプにより）開始する。pH=3.5で、反応媒体は濁って乳状になる（3分の調節）。7分の調節後（pH=6.0、設定値に到達）、浮遊する橙色を帯びた油状物が形成される。1時間の調節後には、油性上清が多く存在する。400 rpmで攪拌する。

【0060】

5時間調節後、添加するソーダの量がほとんど変化しなくなる（pH=6.13）。攪拌を100 rpmに落として加熱を終夜継続する（ $T_{DE} = 93^\circ\text{C}$ 、 $T_{MR} = 90^\circ\text{C}$ ）。

【0061】

19時間調節後、媒体のpHは6.04である。 $^1\text{H NMR}$ 分析のための水性相（50 μL +500 μL D_2O ）および浮遊油状物（30 mg+600 μL CDCl_3 ）のサンプリング。

30

【0062】

停止基準：SBAT88の特性シグナル（一重線 $\delta = 2.58 \text{ ppm}$ 、 D_2O ）の消失⇒順当な結果（SBAT88検出されず）。

【0063】

軽く攪拌しながら3時間以内に25℃に戻す。両相を簡単なデカンテーションおよび抜き出しにより分離する。

【0064】

142 gの褐色油状物および245 gの水性粗媒体が得られる。

40

【0065】

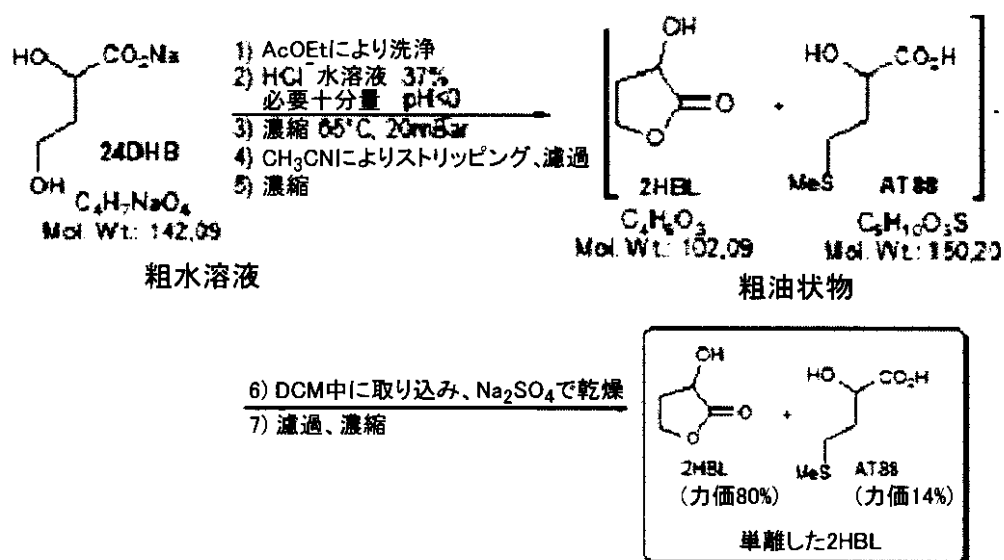
結果：

- ・ $T T_{AT88} = 100\%$ （工程1、 $^1\text{H NMR}$ により推定）
- ・ $R R_{24DHB} = 83\%$ （ $^1\text{H NMR}$ により分析）
- ・ $R R_{AT88} = 8\%$ （ $^1\text{H NMR}$ により分析）

2. 2. 24 DHBから2 HBLの合成および単離

反応スキーム：

【化 4】



10

【0066】

20

試薬および仕込みの表：

【表 4】

試薬	分子量	品質 %	密度 (g/mL)	量 (g)	体積 (mL)	mmol	当量
水性粗媒体	142.1	1.2mmol/g	-	50	-	59.6	1.0
AcOEt	-	PA	-	-	3x15ml	-	-
HCl水溶液 37%	36.5	37%	1.2	7.2	6	73	必要 十分量pH
酸性化して洗浄した 水性粗生成物	120.1	1.2mol/g	-	12.6	-	14.6	1.0
CH ₃ CN	-	HPLC	-	-	3x50+50	-	-
粗油状物	102.1	-	-	1.735	-	-	-
DCM	-	PA	1.33	-	50	-	-
Na ₂ SO ₄	-	無水	-	2.0	-	-	-

30

【0067】

40

操作条件および結果：

a) AcOEtによる洗浄

100mlのSchottチューブに、加水分解からの反応粗媒体の簡単なデカンテーションにより単離した50gの粗水性相、次に続いて15mLの酢酸エチルを導入する。

【0068】

強力に攪拌してデカンテーションする。有機相を除去する。水性相のAcOEtによる洗浄を2回繰り返す。

【0069】

49. 1gの水性粗媒体が澄んだ橙色を帯びた溶液として得られる。¹H NMR分析（

50

100 μ L + 500 μ L D_2O)。

【0070】

停止基準：ベンジル残留物 < 1 mol % ベンジルの特性シグナル（バルク、 $\delta = 7.3$ ppm、 D_2O ）を 24 DHB（特性シグナル $\delta = 3.62$ ppm）のシグナルと比較して評価する。 $\Rightarrow$ 順当な結果（ベンジル残留物 < 1 mol %）。

【0071】

b) 酸性化

100 mL の三口フラスコに、マグネチックスターラーを入れて pH 電極を取り付け、49 g の先の水溶液を導入し、次に 37 % HCl 水溶液を pH = -0.5 になるまで滴下添加する（6 mL 添加）。澄んだ橙色を帯びた溶液になる。

10

【0072】

c) 濃縮および CH_3CN ストリッピング

12.3 g の酸性化した溶液を 100 mL のフラスコに導入して、減圧下で（20 ミリバール、65 $^{\circ}C$ ）濃縮する。濃縮した粗生成物（油状物 + 固体）を 50 mL のアセトニトリルに取り込ませ、得られた懸濁液を次に濃縮する（65 $^{\circ}C$ 、20 ミリバール）。この操作を 3 回繰り返し、次に 50 mL のアセトニトリルを加えて、得られた懸濁液を空孔率 No. 3 のフリットで濾過し、塩および不溶物を 2 $\times$ 5 mL のアセトニトリルですすぎ、次に濾液を濃縮する（20 ミリバール、65 $^{\circ}C$ ）。1.73 g の淡黄橙色を帯びた油状物が得られる。

20

【0073】

d) Na_2SO_4 による乾燥

100 mL の三口フラスコに、マグネチックスターラーを入れ、先に得られた 1.73 g の粗油状物を 50 mL のジクロロメタンにより溶解し（曇った溶液、オフホワイトのフレークが僅かに生成して澄んでくる）、次に 2 g の Na_2SO_4 を攪拌しながら添加する。攪拌を 30 分間継続した後、空孔率 No. 3 のフリットで濾過して（僅かに曇った濾液）、塩を 2 $\times$ 25 mL の DCM ですすぐ。濾液を減圧下で（18 ミリバール、35 $^{\circ}C$ ）濃縮する。

【0074】

1.52 g の淡黄色油状物が得られる。 1H NMR 分析 ($CDCl_3$)
結果 (1H NMR により分析) :

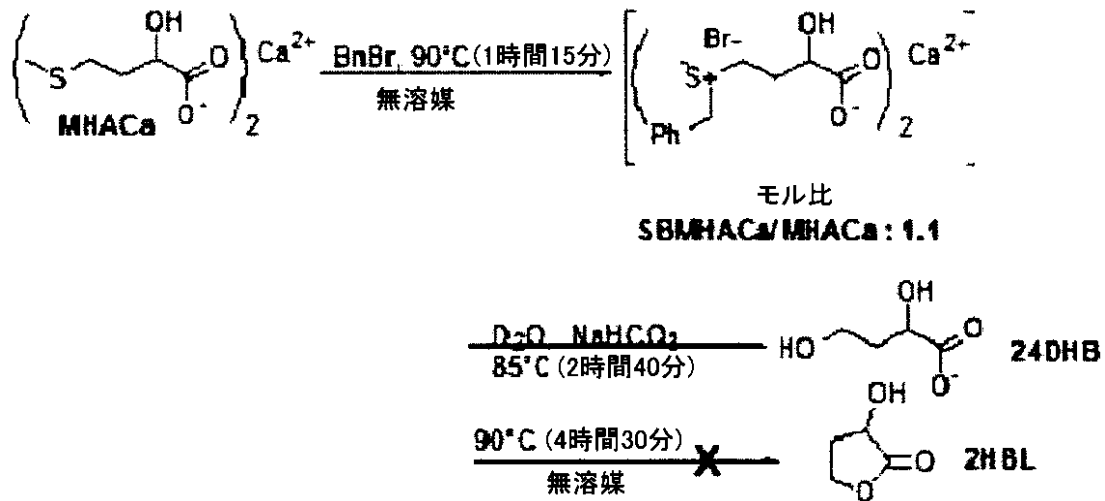
30

・ $RR_{2HBL} = 81\%$; 2HBL 力価 = 80%

・ $RR_{AT88} = 8\%$; AT88 力価 = 14%

例 3 : HMTBA のカルシウム塩からスルホニウムを経由する 2HBL の製造

【化 5】



10

【0075】

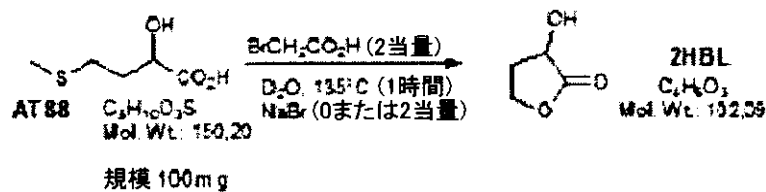
2HBL（または誘導された開環型）の形成は、アルキル化粗生成物を90℃まで延長して加熱（4時間30分）した後でさえ観察されない。逆に、水および炭酸水素ナトリウムをアルキル化粗生成物に添加した後（必要十分量でpH8）、加熱した効果が、24DHBの有意の形成により示される。試験した条件では、それ故、水の存在は、スルホニウムの置換にとって必要である。

20

【0076】

例4：2HBLの「1ポット」製造および塩（NaBr）添加の効果

【化 6】



30

【表 5】

試験	NaBr (当量数)	結果 ($^1\text{H NMR}$)		
		TT _{AT88}	TT _{SAAT88}	2HBL形成
A	0	100	<10	低
B	2		>90	明確に検出される

40

【0077】

試験Bに使用される条件は以下の成績で再現された（ $^1\text{H NMR}$ 分析、135℃で3時間

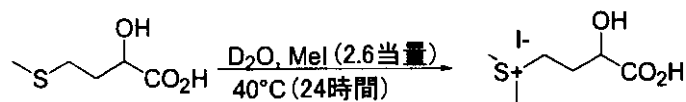
50

後) : 完全な TT_{SAAT88} 、 $RR_{2HBL} = 33 \sim 39\%$ 。

【0078】

例5 : HMB A メチルスルホニウムの製造

【化7】



10

【0079】

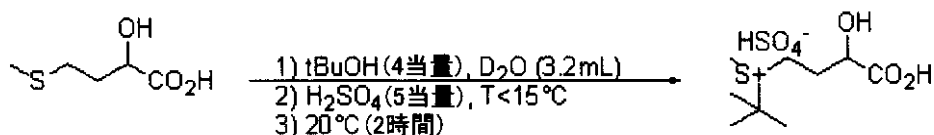
操作条件 : 5 mL のミニ反応器 ; 25 °C で、AT 88 (644 mg)、 D_2O (3 mL)、MeI (478 μL) の導入および次に 40 °C に 24 時間加熱。反応媒体全体の濃縮 (18 ミリバール、65 °C)。

【0080】

結果 (1H NMR により分析) : $TTAT88 > 95\%$ 、単離 RR (スルホニウム) = 89%、(スルホニウム) 力価 = 70%

例6 : HMB A tert-ブチルスルホニウムの製造

【化8】



20

【0081】

操作条件 : 30 mL の Schott チューブ ; 25 °C で、AT 88 (3.4 g)、 D_2O (3.2 mL)、tBuOH (7.64 mL) を導入して、次に 10 °C に冷却し、温度 $T < 15\text{ }^\circ\text{C}$ を保つことによって 20 分間で H_2SO_4 (5.2 mL、5 当量) を添加 ; 酸添加終了後に 20 °C に戻し、20 °C を 2 時間保つ。

30

【0082】

結果 (1H NMR により推定) : 完全な $TTAT88$ 、分析された RR (スルホニウム) $> 90\%$

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/FR2011/052417

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D307/33 C07C29/09
ADD.

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)

C07D 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)

EPO-Internal, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2008/022953 A1 (BASF AG [DE]; DECK PATRICK [DE]) 28 February 2008 (2008-02-28) cited in the application the whole document	1-14
A	CHRISTIAN DAREMON ET RENÉ RAMBAUD: "Obtention et étude de quelques gamma-butanolides alpha-substitués (1er mémoire)", BULLETIN DE LA SOCIETE CHIMIQUE DE FRANCE, SOCIETE FRANCAISE DE CHIMIE. PARIS, FRANCE, no. 1, 1971, pages 294-301, XP009046464, ISSN: 0037-8968 cited in the application réactions 1->2, 1->4, 2 ou 4 -> -> 7; pages 294-295	1-14

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family 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.
- *G* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

20 January 2012

Date of mailing of the international search report

30/01/2012

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Ladenburger, Claude

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/FR2011/052417

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	FR 2 150 605 A1 (DEGUSSA [DE]) 13 April 1973 (1973-04-13) cited in the application the whole document -----	1-14

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/FR2011/052417

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2008022953	A1	28-02-2008	AR 062504 A1 12-11-2008
			CN 101506153 A 12-08-2009
			EP 2054382 A1 06-05-2009
			JP 2010501516 A 21-01-2010
			RU 2009110264 A 27-09-2010
			TW 200819419 A 01-05-2008
			US 2009318715 A1 24-12-2009
			WO 2008022953 A1 28-02-2008

FR 2150605	A1	13-04-1973	BE 771153 A1 16-12-1971
			CH 562213 A5 30-05-1975
			FR 2150605 A1 13-04-1973
			GB 1353832 A 22-05-1974
			JP 48029716 A 19-04-1973
			JP 52046926 B 29-11-1977
			US 3763230 A 02-10-1973

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°

PCT/FR2011/052417

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

INV. C07D307/33 C07C29/09
ADD.

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)
C07D C07C

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)

EPO-Internal, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	WO 2008/022953 A1 (BASF AG [DE]; DECK PATRICK [DE]) 28 février 2008 (2008-02-28) cité dans la demande le document en entier	1-14
A	----- CHRISTIAN DAREMON ET RENÉ RAMBAUD: "Obtention et étude de quelques gamma-butanolides alpha-substitués (1er mémoire)", BULLETIN DE LA SOCIETE CHIMIQUE DE FRANCE, SOCIETE FRANCAISE DE CHIMIE. PARIS, FRANCE, no. 1, 1971, pages 294-301, XP009046464, ISSN: 0037-8968 cité dans la demande réactions 1->2, 1->4, 2 ou 4 -> -> 7; pages 294-295 ----- -/-	1-14

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents citées:

- "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- "T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- "X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- "Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- "Z" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

20 janvier 2012

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

30/01/2012

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Ladenburger, Claude

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°

PCT/FR2011/052417

C(suite). DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	FR 2 150 605 A1 (DEGUSSA [DE]) 13 avril 1973 (1973-04-13) cité dans la demande le document en entier -----	1-14

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale n°

PCT/FR2011/052417

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 2008022953	A1	28-02-2008	AR 062504 A1	12-11-2008
			CN 101506153 A	12-08-2009
			EP 2054382 A1	06-05-2009
			JP 2010501516 A	21-01-2010
			RU 2009110264 A	27-09-2010
			TW 200819419 A	01-05-2008
			US 2009318715 A1	24-12-2009
			WO 2008022953 A1	28-02-2008

FR 2150605	A1	13-04-1973	BE 771153 A1	16-12-1971
			CH 562213 A5	30-05-1975
			FR 2150605 A1	13-04-1973
			GB 1353832 A	22-05-1974
			JP 48029716 A	19-04-1973
			JP 52046926 B	29-11-1977
			US 3763230 A	02-10-1973

フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN

(74)代理人 100103034
弁理士 野河 信久

(74)代理人 100095441
弁理士 白根 俊郎

(74)代理人 100075672
弁理士 峰 隆司

(74)代理人 100119976
弁理士 幸長 保次郎

(74)代理人 100153051
弁理士 河野 直樹

(74)代理人 100140176
弁理士 砂川 克

(74)代理人 100158805
弁理士 井関 守三

(74)代理人 100124394
弁理士 佐藤 立志

(74)代理人 100112807
弁理士 岡田 貴志

(74)代理人 100111073
弁理士 堀内 美保子

(74)代理人 100134290
弁理士 竹内 将訓

(72)発明者 アンリヨン、ビビア
フランス国、69007 リヨン、リュ・パストゥール 77

(72)発明者 モンブラン、ジェローム
フランス国、38200 シュゼル、アールエヌ7、ア・アモー・ポフィール 1493

Fターム(参考) 4C037 FA00

4H006 AA02 AC41 AC60 BC10 BE10 BE60

【要約の続き】

(式中、R1、R2及びR3は、上の定義を有し、R6及びR7は、H、1～10個の炭素原子を有する直鎖状、環式、脂環式又は分枝したアルキル基、及び6～10個の炭素原子を有するアリール基（これは、1～10個の炭素原子を有する直鎖状又は分枝したアルキル基、ハロゲン化物及びヒドロキシル、アミノ、ニトロ及び1～10個の炭素原子を有するアルコキシ基から選択される1又は複数の置換基により任意に置換されていてもよい）から互いに独立に選択され；R8は、H、1～10個の炭素原子を有する直鎖状、環式、脂環式又は分枝したアルキル基、6～10個の炭素原子を有するアリール基（これは、1～10個の炭素原子を有する直鎖状又は分枝したアルキル基、及び電子吸引性基、特に、酸官能基、エステル官能基、シアノ官能基から選択される官能基を含む電子吸引性基から選択される1又は複数の置換基により任意に置換されていてもよい）から選択され、Xは対イオンを表す）に相当する、前記化合物のスルホニウムを得、それにより得られたスルホニウムを加水分解し、2，4-ジヒドロキシ酪酸又はその塩を環化して2-ヒドロキシブチロラクトンにする方法に関する。