

(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2004-527577

(P2004-527577A)

(43) 公表日 平成16年9月9日(2004.9.9)

(51) Int. Cl. ⁷	F I	テーマコード (参考)
C07C 51/09	C O 7 C 51/09	4 H 0 0 6
C07C 57/30	C O 7 C 57/30	4 H 0 3 9
C07C 57/38	C O 7 C 57/38	
C07C 57/42	C O 7 C 57/42	
C07C 57/58	C O 7 C 57/58	

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 29 頁) 最終頁に続く

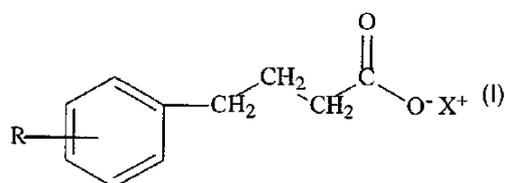
(21) 出願番号	特願2002-591431 (P2002-591431)	(71) 出願人	503427223 ブルジンスキー, スタニスロー・アール アメリカ合衆国、テキサス・7705、ヒューストン、オールド・ケイティ・ロード・9432、スイート・200
(86) (22) 出願日	平成14年5月2日 (2002.5.2)	(74) 代理人	100062007 弁理士 川口 義雄
(85) 翻訳文提出日	平成15年11月20日 (2003.11.20)	(74) 代理人	100113332 弁理士 一入 章夫
(86) 国際出願番号	PCT/US2002/013946	(74) 代理人	100114188 弁理士 小野 誠
(87) 国際公開番号	W02002/094756	(74) 代理人	100103920 弁理士 大崎 勝真
(87) 国際公開日	平成14年11月28日 (2002.11.28)	(74) 代理人	100124855 弁理士 坪倉 道明
(31) 優先権主張番号	09/862, 074		
(32) 優先日	平成13年5月21日 (2001.5.21)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 4-フェニル酪酸の合成

(57) 【要約】

芳香族化合物とブチロラク톤を反応させて、その後塩基で中和することにより式(I)の化合物を得る、式(I)の化合物の合成方法。反応は、触媒の存在下で行われ得る。好ましい触媒は、ルイス酸である。好ましい式Iの生成物は、塩化アルミニウムの存在下でベンゼンとブチロラク톤を反応させて、その後塩基で中和することにより得られる、4-フェニル酪酸である。

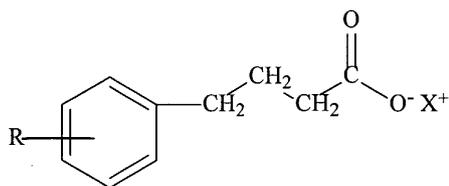


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I :

【化 1】



式 I

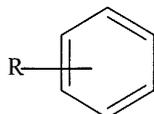
10

(式中、Rは独立して、水素、ハロ、C1 - C4アルキル、アルケニル、アルキニル、C3 - C6シクロアルキル、C1 - C4アルコキシ、アルケンオキシ、アルキンオキシから選ばれ；及び、

Xは水素、アルカリ金属カチオン、アンモニウム、又は置換アンモニウムである。)の化合物を調製するための方法であって、下記；

a) 式 I I ;

【化 2】

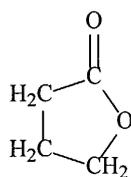


式 II

20

(式中、Rは前に定義される通りである。)の化合物と、式 I I I ;

【化 3】



式 III

30

の化合物を反応させること、及び、

b) 結果として得られる化合物と、式 I V ;

【化 4】



式 IV

40

(式中、Xは前に定義される通りであり、及びZはヒドロキシ、スルフェート、ホスフェート、又はアルコキシ、パイカルボネート、カルボネートであり、及び、b及びcは独立して1~5である。)の化合物を反応させることを含む方法。

【請求項 2】

式 I V の化合物が水酸化ナトリウムである、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

Rが水素である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 4】

式 I の化合物と式 I I の化合物の反応が触媒の存在下で行われる、請求項 1 に記載の方法。

50

【請求項 5】

触媒がルイス酸である、請求項 4 に記載の方法。

【請求項 6】

触媒が塩化アルミニウム、塩化亜鉛、塩化鉄、塩化スズ、三臭化ホウ素、三フッ化ホウ素、又は硫酸である、請求項 5 に記載の方法。

【請求項 7】

触媒が塩化アルミニウムである、請求項 6 に記載の方法。

【請求項 8】

式 I I の化合物と塩化アルミニウムを含む混合物を共に、約 40 から約 60 の間の温度で約 10 分間攪拌して、その後、式 I I I の化合物を添加する、請求項 7 に記載の方法 10

【請求項 9】

式 I I I の化合物を、式 I I の化合物と塩化アルミニウムを含む混合物と共に、約 50 から約 60 の間の温度で約 90 分間攪拌して、その後、水酸化ナトリウムを添加する、請求項 8 に記載の方法。

【請求項 10】

a) ベンゼンとブチロラク톤を反応させること；及び
b) 結果として得られる混合物と、 $X_b - Z_c$ の化合物（式中、X は水素、アルカリ金属カチオン、アンモニウム、又は置換アンモニウムであり；Z はヒドロキシ、スルフェート、ホスフェート、又はアルコキシ、バイカルボネート、カルボネートであり、及び、b 及び c は独立して 1 ~ 5 である。）を反応させることを含む、4 - フェニル酪酸を調製するための方法。 20

【請求項 11】

ベンゼンとブチロラク톤の反応が触媒の存在下で行われる、請求項 10 に記載の方法。

【請求項 12】

触媒がルイス酸である、請求項 11 に記載の方法。

【請求項 13】

触媒が塩化アルミニウム、塩化亜鉛、塩化鉄、塩化スズ、三臭化ホウ素、三フッ化ホウ素、又は硫酸である、請求項 12 に記載の方法。

【請求項 14】

ブチロラク톤との反応の前に、触媒をベンゼンに添加して、ベンゼンと触媒の混合物を得る、請求項 13 に記載の方法。 30

【請求項 15】

ブチロラク톤との反応の前に、ベンゼンと触媒の混合物を共に、1 分間から約 15 分間攪拌する、請求項 14 に記載の方法。

【請求項 16】

ブチロラク톤を添加する前に、ベンゼンと触媒の混合物を約 50 から約 60 の間の温度で攪拌する、請求項 15 に記載の方法。

【請求項 17】

ブチロラク톤をベンゼンと触媒の混合物に添加して、ベンゼン、触媒、及びブチロラク톤の反応混合物を得る、請求項 14 に記載の方法。 40

【請求項 18】

ベンゼン、触媒、及びブチロラク톤の反応混合物を、30 分間から約 120 分間攪拌する、請求項 17 に記載の方法。

【請求項 19】

ベンゼン、触媒、及びブチロラク톤の反応混合物が 50 から約 60 の間に維持される、請求項 18 に記載の方法。

【請求項 20】

c) ベンゼン、触媒、及びブチロラク톤を含む反応混合物を、式 I V の化合物を含む水性混合物と共に急冷するステップ、 50

d) 水性混合物と反応混合物との組み合わせを有機溶媒と接触させて、有機相及び水相を得るステップ、

e) 生成物を水相から析出させるのに十分な量で、酸を水相に添加して、水相のpHを低下させるステップ、及び、

f) 水相から生成物を分離するステップをさらに含む、請求項19に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

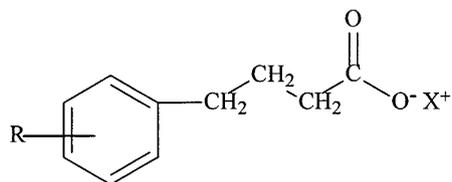
【0001】

本発明は、式Iの化合物の新規合成方法に関する。

【0002】

10

【化1】



式 I

【背景技術】

20

【0003】

フェニル酪酸及び薬学的に許容できるその誘導体は、本発明の特に好ましい対象である。フェニル酪酸ナトリウムは、尿素サイクルの疾患の治療において広く使用されてきた (Batshaw等、Brusilow等 (Ped. Research)、Brusilow等 (New Eng. J. Med.)、Finkelstein等、Maestri等、Redonnet-Vernhet等、Rowe等)。フェニル酪酸誘導体はまた、鎌状赤血球貧血 (Collins等、Dover等 (New Eng. J. Med.)、Dover等 (Blood))、嚢胞性線維症 (Bradbury等、Loffing等)、エイズ (Roberts等)、及びいくつかの型の癌 (Carducci等、Darnun等、Englehard等、Gorospé等) の治療における医薬としての特性を期待させることを示してきた。

30

【0004】

従来、フェニル酪酸誘導体は、ジアゾメタンを酸化銀とチオ硫酸ナトリウムと共に用いて Arndt-Einstert 反応により調製されてきた (J. Chem. Soc., 1997-99 (1938))。あるいは、チアナフテン-2-酢酸及びチアナフテン-3-酢酸が、フェニル酪酸の調製のために使用されてきた (J. Am. Chem. Soc., 70, 3768 (1948))。塩化ベンジルマグネシウムであるグリニャール試薬もまた、フェニル酪酸の合成に使用され、結果として16.1%の収量が得られている (J. Am. Chem. Soc., 71, 2807-2808 (1949))。

【0005】

40

合成の制限 (すなわちジアゾメタン及びグリニャール試薬から水分を積極的に排除する必要性) によって阻害されず、前記の反応よりも高い収量の生成物が得られるフェニル酪酸及びその誘導体の合成経路を得ることは有益である。

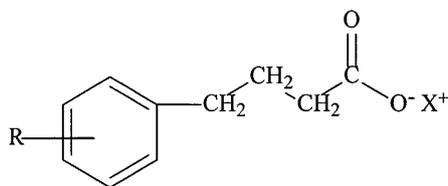
【発明の開示】

【0006】

本発明の一つの形態は、式I:

【0007】

【化2】



式 I

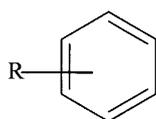
(式中、Rは独立して、水素、ハロ、C1 - C4アルキル、アルケニル、アルキニル、C3 - C6シクロアルキル、C1 - C4アルコキシ、アルケンオキシ、アルキンオキシから選ばれ；及び、Xは水素、アルカリ金属カチオン、アンモニウム、又は置換アンモニウムである。)の化合物を調製するための方法である。本発明の一つの実施態様は、

10

a) 式 I I ;

【0008】

【化3】



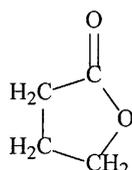
式 II

20

(式中、Rは前に定義される通りである。)の化合物と、式 I I I ;

【0009】

【化4】



式 III

30

の化合物を反応させるステップ、及び、

b) 結果として得られる化合物と、式 I V ;

【0010】

【化5】



式 IV

(式中、Xは前に定義される通りであり、及びZはヒドロキシ、スルフェート、ホスフェート、バイカルボネート、カルボネート、又はアルコキシであり、及び、b及びcは独立して1~5である。)の化合物を反応させるステップを含む方法である。特に適当な式 I Vの化合物は、水酸化ナトリウムである。

40

【0011】

本発明の一つの態様によると、式 I の化合物と式 I I の化合物の反応は、触媒の存在下で行われる。特に適当な触媒はルイス酸であり、塩化アルミニウム、塩化亜鉛、塩化鉄、塩化スズ、三臭化ホウ素、三フッ化ホウ素、又は硫酸を含むがこれらに限定されない。

【0012】

本発明の具体的な形態は、ベンゼンとブチロラク톤を反応させることによって4-フェニル酪酸を調製する方法である。

50

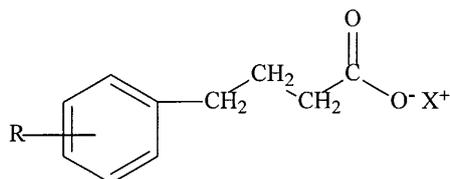
【 0 0 1 3 】

(発明の詳細な説明)

以下の記載及び例証となる実施例に基づいて、本発明が、式 I :

【 0 0 1 4 】

【 化 6 】



式 I

10

(式中、R は独立して、水素、ハロ、C 1 - C 4 アルキル、アルケニル、アルキニル、C 3 - C 6 シクロアルキル、C 1 - C 4 アルコキシ、アルケンオキシ、アルキンオキシから選ばれ；及び、X は水素、アルカリ金属カチオン、アンモニウム、又は置換アンモニウムである。) の化合物を合成する方法であることが当業者に理解されよう。

【 0 0 1 5 】

当然ながら、任意のこれらの実際の実施態様の開発において、システムに関する及びビジネスに関する制約の順守といった開発者に特有の目標 (それは各々の実施により異なる) を達成するために、多くの実施に固有の判断がされる必要があることが認識されよう。さらに、このような開発努力は手間と時間がかかるが、本開示の利益を得る当業者にとって決まりきった仕事であることが認識されよう。

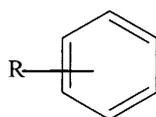
20

【 0 0 1 6 】

本発明の方法は、a) 式 I I ;

【 0 0 1 7 】

【 化 7 】



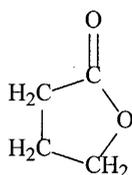
式 II

30

の化合物と、式 I I I

【 0 0 1 8 】

【 化 8 】



式 III

40

の化合物を反応させるステップを含む。

【 0 0 1 9 】

特に好ましい式 I I の化合物は、ベンゼンである。本発明の一つの実施態様においては、反応は溶媒中で行われる。別の実施態様においては、式 I I の化合物は、それ自身が反応に用いられる溶媒である。

【 0 0 2 0 】

触媒が、式 I I の化合物と式 I I I の化合物の反応を促進するために使用されても良い。一つの好ましい触媒の種類は、ルイス酸である。特に好ましい触媒の例は、塩化アルミニウム、塩化亜鉛、塩化鉄、塩化スズ、三臭化ホウ素、三フッ化ホウ素、及び硫酸である。

50

【0021】

本発明の一つの実施態様においては、式 I I の化合物と適当な溶媒の混合物に、又は溶媒が使用されない場合は純粋な式 I I の化合物に、触媒が添加される。この混合物は、好ましくは攪拌しながら、約 - 80 から周囲気圧での溶媒の沸点の間の温度に維持される。好ましくは、混合物は、0 から溶媒の沸点の間に維持される。式 I I の化合物と触媒の混合物は、式 I I I の化合物を混合物に添加する前に、数秒間から数日間の範囲の時間で攪拌され得る。好ましくは、式 I I の化合物と触媒の混合物は、式 I I I の化合物を添加する前に、約 1 分間から約 30 分間の範囲の時間で攪拌される。

【0022】

式 I I I の化合物は、純粋な試薬として、式 I I の化合物と触媒の混合物に添加されてもよく、又は適当な溶媒中の溶液として添加されてもよい。式 I I I の化合物は、少量のアリコートで、又は多量の部分として、滴下して添加される。式 I I I の化合物を完全に添加した後、反応混合物は、好ましくは攪拌しながら、約 - 80 から周囲気圧での溶媒の沸点の間の温度に維持される。好ましくは、混合物は 0 から溶媒の沸点の間に維持される。反応混合物は、数秒間から約 24 時間の範囲の時間で、このように維持され得る。好ましくは、反応混合物は、約 10 分間から約 180 分間、より好ましくは約 60 分間から約 120 分間で維持される。

10

【0023】

反応混合物は、急冷剤の添加によって急冷されてもよい。適当な急冷剤は、式 I V :

【0024】

20

【化 9】



式 IV

(式中、X は前に定義される通りであり、及び Z はヒドロキシ、スルフェート、ホスフェート、バイカルボネート、カルボネート、又はアルコキシであり、及び、b 及び c は独立して 1 ~ 5 である。) である。急冷剤は、純粋に、又は適当な溶媒中の溶液として添加されてもよい。特に好ましい急冷剤は、塩基の水溶液である。好ましい塩基は、水酸化ナトリウムである。他の好ましい急冷剤は、塩基の水溶液と氷の混合物である。

30

【0025】

急冷された溶液は、約 0 から約 50 の温度に、数分間から約 10 時間、好ましくは約 1 時間から約 3 時間の範囲の時間で維持されてもよい。溶液の pH は、約 6.5 から約 10、好ましくは約 9 から約 9.5 に維持され得る。溶液の pH は、塩基の添加によってさらに上昇し得る。急冷された溶液は、濾過して存在し得るいかなる粒子も除去することにより、精製され得る。急冷された溶液は、有機溶媒と接触させて残りの出発原料、副生成物、及び不純物を抽出することにより、さらに精製されてもよい。好ましい抽出溶媒の例は、クロロホルム、ジクロロメタン、トリクロロメタン、四塩化炭素、及びジエチルエーテルを含む。生成物は、酸の添加によって水溶液から析出し得る。

【0026】

生成物は、濾過によるか又は適当な有機溶媒中に抽出されて、単離され得る。生成物が有機溶媒中に抽出される場合は、溶媒の蒸留により再生され得る。

40

【0027】

以下の実施例は、本発明の好ましい実施例の例証に含まれる。以下の実施例に開示される技術は、本発明の実施において十分に役割を果たすことを本発明者によって見出された技術を代表するものであり、及びそれにより、その実施における好ましい形態を構成すると考えられ得ることが当業者によって認識されるべきである。しかしながら、当業者は、本開示を考慮して、本発明の精神及び範囲から逸脱することなく、開示された具体的な実施態様において多くの変形が構成されてもよく、及びさらに、同等もしくは類似の結果が得られることを認識するべきである。

50

【実施例 1】

【0028】

粉末状の塩化アルミニウム (200 g) をベンゼン (400 g) に添加して、50 で 10 分間攪拌した。ブチロラクトン (86 g) を少量ずつ添加した。温度を 50 から 60 の間で 90 分間維持して、その後、攪拌しながら、氷と 5% 水酸化ナトリウムの混合物に、反応混合物を添加した。2 時間、温度を 35 より低く維持して、pH を 9 から 9.5 の範囲に維持した。混合物を真空下で濾過した。氷と塩酸を添加することにより、フェニル酪酸を水性分画から析出させた。未精製 (93.7% ~ 94.3%) の 4 - フェニル酪酸を真空濾過により単離した。

【0029】

未精製の 4 - フェニル酪酸を、減圧蒸留 (120 ~ 125、1 mmHg) により精製した。酸を 5% 水酸化ナトリウム中に溶解して、攪拌した。酸を 5% 水酸化ナトリウム中に溶解して、四塩化炭素と共に 15 分間攪拌した。四塩化炭素を除去して、4 - フェニル酪酸溶液を、アセトン、メタノール及び少量の活性炭と、室温で 15 分間混合した。混合物を濾過し、HCl を添加して酸性にした。4 - フェニル酪酸の結晶 (81.15% 収量) を単離して、凍結乾燥により乾燥した。HPLC 分析は、最終生成物の純度が 99.87% であることを示した。

【0030】

本明細書において開示される及び特許請求の範囲に記載される全ての方法は、必要以上の実験の必要がなく、本開示を考慮して、作製され実施され得る。本発明の組成物及び方法は、好ましい実施態様として記載されているが、本発明の概念、精神及び範囲から逸脱することなく、本明細書に記載の方法及び方法のステップもしくは一連のステップにおいて変形が適用され得ることは、当業者に明らかであろう。より具体的には、化学的及び物理的に関連したいくつかの成分が、本明細書に記載の成分に置換され得、同等もしくは類似の結果が得られることが明らかであろう。当業者に明らかである全てのこのような類似の置換及び修飾は、添付の特許請求の範囲により定義される本発明の精神、範囲及び概念の範囲内であると見なされる。

【0031】

(引用文献)

以下の引用文献は、その範囲において、本明細書の記載に、典型的な手順又はその他の詳細な説明を提供するものであり、本明細書に参照として取り込まれる。

【0032】

【表 1】

10

20

30

参考文献

The following references, to the extent that they provide exemplary procedural or other details supplementary to those set forth herein, are specifically incorporated herein by reference.

Carducci M.A., Nelson J., Chan-Tack K., Ayyagari S.R., Sweatt W., Campbell P., Nelson W., Simons J. Phenylbutyrate Induces Apoptosis in Human Prostate Cancer Therapy and is More Potent than Phenylacetate. Podium Presentation, American Urological Association, Las Vegas, NV. April, 1995. *Clinical Cancer Research* 2: 379-387. 1996.

10

Darmanun D., Welch S., Rini A., et al Phenylbutyrate-induced Glutamine Depletion in Humans: Effect on Leucine Metabolism. *Am J Physiol* 274(5 Pt 1): E801-7. May 1998.

Englehard H., Homer R.J., Duncan H., Rozentel J. Inhibitory Effects of Phenylbutyrate on the Proliferation, Morphology, Migration and Invasiveness of Malignant Glioma Cells. *J. Neuro-Oncology*. 37:97-108. 1998.

Roberts J, McGregor W.G. Inhibition of Mouse Retroviral Disease by Bioactive Glutaminase-asparaginase *J. Gen. Virol.* 72: 299-305. 1991.

20

Bradbury N.A., Focus on "Sodium 4-phenylbutyrate Downregulates Hsc70: Implications for Intracellular Trafficking of DF508-CFTR." *Am J Physiol Cell Physiol* 278(2):C257-8. Feb 2000.

Loffing J., Moyer B.D., Reynolds D., Stanton B.A., PBA Increases CFTR Expression but at High Doses Inhibits C1(-) Secretion in Calu-3 Airway Epithelial Cells. *Am J. Physiol* 277(4 Pt 1):L700-8. Oct 1999.

Collins A.F., Pearson H.A., Giardina P., McDonagh K.T., Brusilow S.W., Dover G.J. Oral Sodium Phenylbutyrate Therapy in Homozygous β Thalassemia: A Clinical Trial. *Blood*. 85: 43-49. 1995.

30

Dover D., Brusilow S., Samid D. Increased Fetal Hemoglobin in Patients Receiving Sodium 4-Phenylbutyrate. *New Eng. J. Med.* 327:569-570, October 1, 1992.

Dover G.J., Brusilow S., Charache S., Induction of Fetal Hemoglobin Production in Subjects with Sickle Cell Anemia by Oral Sodium Phenylbutyrate. *Blood.* 184(1):339-43. July 1994

Brusilow S. Phenylacetylglutamine May Replace Urea as a Vehicle for Waste Nitrogen Excretion. *Ped. Research.* 29(2):147-150. 1991.

Brusilow S., Danney M., Waber L., Batshaw M., *et al.* Treatment of Episodic Hyperammonemia in Children with Inborn Errors of Urea Synthesis. *New Eng. J. Med.* 310:1630-34. June 1984.

10

Finkelstein J.E., Hauser E.R., Leonard C.O., Brusilow S.W. Late-onset Ornithine Transcarbamylase Deficiency in Male Patients. *J Ped.* 117(6):897-902. 1990.

Maestri N., Hauser E., Bartholomew D., Brusilow S. Prospective Treatment of Urea Cycle Disorders. *J Ped.* 119(6):923-928. 1991.

Redonnet-Vernhet I., Rouanet F., Pedespan JM, Hocke, C., Parrot F., A Successful Pregnancy in a Heterozygote for OTC Deficiency Treated with Sodium Phenylbutyrate. *Neurology.* 54(4):1008. Feb 2000.

20

Rowe P., Newman S., Brusilow S. Natural History of Symptomatic Partial Ornithine Transcarbamylase Deficiency. *New Eng. J. Med.* 314:541-547. 1986.

【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
28 November 2002 (28.11.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/094756 A1

- (51) International Patent Classification: C07C 51/353, 51/41 (81) Designated States (national): AL, AG, AL, AM, AI, 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, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TH, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (21) International Application Number: PCT/US02/13946
- (22) International Filing Date: 2 May 2002 (02.05.2002)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data: 09/862,074 21 May 2001 (21.05.2001) US
- (71) Applicant and
(72) Inventor: BURZYNSKI, Stanislaw, R. [US/US]; 9432 Old Katy Road, Suite 200, Houston, TX 7705 (US).
- (84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZM, 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, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).



(72) Inventor: MUSIAL, Leszek; 10498 Fountain Lake Dr., Apt. 525, Stafford, TX 77477 (US).

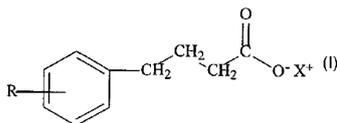
Published:
— with international search report

(74) Agent: KAMMERER, Patricia, A.; Howrey Simon Arnold & White, L.L.P. 750 Bering Drive, Houston, TX 77057-2198 (US).

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 02/094756 A1

(54) Title: SYNTHESIS OF 4-PHENYLBUTYRIC ACID



(57) Abstract: A method of synthesizing compounds of Formula (I): formula (I) by reacting aromatic compounds with butyrolactone, followed by neutralization with base. The reaction can be conducted in the presence of a catalyst. Preferred catalysts are Lewis acids. A preferred product of Formula I is 4-phenylbutyric acid, which is obtained by the reaction of benzene with butyrolactone in the presence of aluminum chloride, followed by neutralization with base.

WO 02/094756

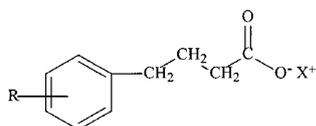
PCT/US02/13946

- 1 -

SYNTHESIS OF 4-PHENYLBUTYRIC ACID
BACKGROUND OF THE INVENTION

This invention relates to a novel synthetic approach to compounds of Formula I.

5



Formula I

Phenylbutyric acid and its pharmaceutically acceptable derivatives are particularly preferred targets of the present invention. Sodium phenylbutyrate has been used extensively for the treatment of urea cycle disorders (Batshaw *et al.*, Brusilow *et al.* (*Ped. Research*), Brusilow *et al.* (*New Eng. J. Med.*), Finkelstein *et al.*, Maestri *et al.*, Redonnet-Vernhet *et al.*, Rowe *et al.*). Phenylbutyrate derivatives have also shown promising pharmaceutical properties in the treatment of sickle cell anemia (Collins *et al.*, Dover *et al.* (*New Eng. J. Med.*), Dover *et al.* (*Blood*)), cystic fibrosis (Bradbury *et al.*, Loffing *et al.*), AIDS (Roberts *et al.*), and several types of cancer (Carducci *et al.*, Darmanun *et al.*, Englehard *et al.*, Gorospe *et al.*).

In the past, phenylbutyrate derivatives have been prepared by the Arndt-Einstert reaction, using diazomethane with silver oxide and sodium thiosulfate (*J. Chem. Soc.*, 1997-99 (1938)). Alternatively, thianaphene-2-acetic acid and thianaphene-3-acetic acid have been used to prepare β -phenylbutyric acid (*J. Am. Chem. Soc.*, 70, 3768 (1948)). The Gignard reagent, benzyl magnesium chloride, has also been used in the synthesis of phenylbutyric acid, resulting in a yield of 16.1% (*J. Am. Chem. Soc.*, 71, 2807-2808 (1949)).

It would be advantageous to have a synthetic route to phenylbutyrate and derivatives thereof that is not hindered by the synthetic restrictions, i.e., the necessity to vigorously exclude

WO 02/094756

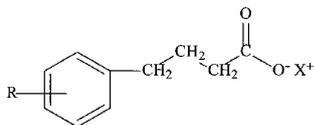
PCT/US02/13946

- 2 -

moisture from diazomethane and Grignard reagents, and that would give higher yields of product than the reactions described above.

SUMMARY OF THE INVENTION

One aspect of the present invention is a method of preparing a compound of Formula I:

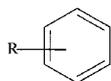


5

Formula I

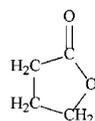
wherein R is independently selected from hydrogen, halo, C1-C4 alkyl, alkenyl, alkynyl, C3-C6 cycloalkyl, C1-C4 alkoxy, alkenoxy, alkynoxy; and X is hydrogen, an alkali metal cation, an ammonium or a substituted ammonium. According to one embodiment of the invention, the method comprises the steps of,

- 10 a) reacting a compound of Formula II;



Formula II

wherein R is as defined above, with a compound of Formula III; and



Formula III

- 15 b) reacting the resulting compound with a compound of Formula IV;

WO 02/094756

PCT/US02/13946

- 3 -



Formula IV

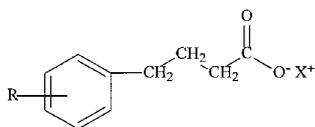
where X is as defined above, and Z is hydroxy, sulfate, phosphate, bicarbonate, carbonate, or alkoxy, and b and c are independently 1-5. A particularly suitable compound of Formula IV is sodium hydroxide.

According to one aspect of the invention the reaction of a compound of Formula I with the compound of Formula II is conducted in the presence of a catalyst. Particularly suitable catalysts are Lewis acids, including, but not limited to aluminum chloride, zinc chloride, iron chloride, stannous chloride, boron tribromide, boron trifluoride, or sulfuric acid.

A particular aspect of the present invention is a method of preparing a 4-phenylbutyric acid by reacting benzene with butyrolactone.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

It will be recognized by one skilled in the art based on the following description and illustrative examples that the present invention is a method of synthesizing compounds of Formula I:



Formula I

wherein R is independently selected from hydrogen, halo, C1-C4 alkyl, alkenyl, alkynyl, C3-C6 cycloalkyl, C1-C4 alkoxy, alkenoxy, alkynoxy; and X is hydrogen, an alkali metal cation, an ammonium or a substituted ammonium.

It will of course be appreciated that in the development of any such actual embodiment, numerous implementation-specific decisions must be made to achieve the developers' specific goals, such as compliance with system-related and business-related constraints, which will vary from one implementation to another. Moreover, it will be appreciated that such a development

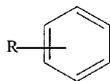
WO 02/094756

PCT/US02/13946

- 4 -

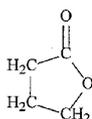
effort might be complex and time-consuming, but would nevertheless be a routine undertaking for those of ordinary skill in the art having the benefit of this disclosure.

The method of the present invention comprises the steps of a) reacting a compound of Formula II;



Formula II

with a compound of Formula III.



Formula III

A particularly preferred compound of Formula II is benzene. According to one embodiment of the present invention, the reaction is conducted in a solvent. According to an alternative embodiment, the compound of Formula II is itself the solvent for the reaction.

A catalyst may be used to facilitate the reaction of the compound of Formula II with the compound of Formula III. One preferred class of catalysts is Lewis acids. Examples of particularly preferred catalysts are aluminum chloride, zinc chloride, iron chloride, stannous chloride, boron tribromide, boron trifluoride, and sulfuric acid.

According to one embodiment of the invention, the catalyst is added to a mixture of a compound of Formula II and an appropriate solvent or to neat compound of Formula II, if no solvent is used. This mixture is maintained, preferably with stirring, at a temperature between about -80 °C and the boiling point of the solvent at ambient pressure. Preferably the mixture is maintained between 0 °C and the boiling point of the solvent. The mixture of a compound of Formula II and catalyst can be stirred for a time ranging from several seconds to several days before a compound of Formula III is added to the mixture. Preferably, the mixture of a

WO 02/094756

PCT/US02/13946

- 5 -

compound of Formula II and catalyst is stirred for a time ranging from about 1 min to about 30 min before a compound of Formula III is added.

The compound of Formula III can be added to the mixture of a compound of Formula II and catalyst as a neat reagent, or can be added as a solution in an appropriate solvent. The compound of Formula III is added dropwise, in small aliquots, or as a large portion. Subsequent
5 to the complete addition of a compound of Formula III, the reaction mixture is maintained, preferably with stirring, at a temperature between about -80 °C and the boiling point of the solvent at ambient pressure. Preferably the mixture is maintained between 0 °C and the boiling point of the solvent. The reaction mixture can be so maintained for a time ranging from a few
10 seconds to about 24 hr. Preferably, the reaction mixture is maintained about 10 min to about 180 min, more preferably from about 60 min to about 120 min.

The reaction mixture can be quenched via the addition of a quenching agent. Suitable quenching agents are of Formula IV:



15

Formula IV

where X is as defined above, and Z is hydroxy, sulfate, phosphate, bicarbonate, carbonate, or alkoxy, and b and c are independently 1-5. Quenching agent can be added neat or as a solution in an appropriate solvent. A particularly preferable quenching agent is an aqueous solution of base. A preferred base is sodium hydroxide. Another preferred quenching agent is a mixture of
20 a solution of aqueous base and ice.

The quenched solution can be maintained at a temperature from about 0 to about 50 °C for a time ranging from a few minutes to about 10 hr, preferably from about 1 hr to about 3 hr. The pH of the solution can be maintained from about 6.5 to about 10, preferably from about 9 to about 9.5. The pH of the solution can be further raised by the addition of base. The quenched
25 solution can be purified by filtration to remove any particulate that can be present. The quenched solution can be further purified by contacting it with an organic solvent to extract remaining starting materials, side products, and impurities. Examples of suitable extraction solvents include chloroform, dichloromethane, trichloromethane, carbontetrachloride, and diethyl ether. The product can be precipitated from the aqueous solution by the addition of acid.

WO 02/094756

PCT/US02/13946

- 6 -

The product can be isolated by filtration, or extracted into a suitable organic solvent. If the product is extracted into an organic solvent, it can be recovered upon evaporation of the solvent.

The following examples are included to demonstrate preferred embodiments of the invention. It should be appreciated by those of skill in the art that the techniques disclosed in the examples which follow represent techniques discovered by the inventor to function well in the practice of the invention, and thus can be considered to constitute preferred modes for its practice. However, those of skill in the art should, in light of the present disclosure, appreciate that many changes can be made in the specific embodiments which are disclosed and still obtain a like or similar result without departing from the spirit and scope of the invention.

10

WO 02/094756

PCT/US02/13946

- 7 -

EXAMPLE 1

Powdered aluminum chloride (200 g) was added to benzene (400 g) and stirred for 10 min at 50 °C. Butyrolactone (86 g) was added in small portions. The temperature was maintained between 50 and 60 °C for 90 min and then the reaction mixture was added, with stirring, to a mixture of ice and 5 % sodium hydroxide. The temperature was maintained below 35 °C and the pH was maintained between 9 and 9.5 for 2 hr. The mixture was filtered under vacuum. Phenylbutyric acid was precipitated from the aqueous fraction by the addition of ice and hydrochloric acid. Crude (93.7 % - 94.3 %) 4-phenylbutyric acid was isolated by vacuum filtration.

Crude 4-phenylbutyric acid was purified by vacuum distillation (120-125°C, 1mm Hg). The acid was dissolved in 5 % sodium hydroxide and agitated. The acid was dissolved in 5 % sodium hydroxide and agitated with carbon tetrachloride for 15 minutes. Carbon tetrachloride was removed and the 4-phenylbutyric solution was mixed with acetone, methanol and a small amount of activated charcoal for 15 minutes at ambient temperature. The mixture was filtered and acidified by the addition of HCl. Crystals of 4-phenylbutyric acid (81.15 % yield) were isolated and dried by lyophilization. HPLC analysis indicates 99.87 % purity of the final product.

All of the methods disclosed and claimed herein can be made and executed without undue experimentation in light of the present disclosure. While the compositions and methods of this invention have been described in terms of preferred embodiments, it will be apparent to those of skill in the art that variations can be applied to the methods and in the steps or in the sequence of steps of the method described herein without departing from the concept, spirit and scope of the invention. More specifically, it will be apparent that certain agents which are both chemically and physiologically related can be substituted for the agents described herein while the same or similar results would be achieved. All such similar substitutes and modifications apparent to those skilled in the art are deemed to be within the spirit, scope and concept of the invention as defined by the appended claims

WO 02/094756

PCT/US02/13946

- 8 -

REFERENCES

The following references, to the extent that they provide exemplary procedural or other details supplementary to those set forth herein, are specifically incorporated herein by reference.

- 5 Carducci M.A., Nelson J., Chan-Tack K., Ayyagari S.R., Sweatt W., Campbell P., Nelson W.,
Simons J. Phenylbutyrate Induces Apoptosis in Human Prostate Cancer Therapy and is More
Potent than Phenylacetate. Podium Presentation, American Urological Association, Las Vegas,
NV. April, 1995. *Clinical Cancer Research* 2: 379-387. 1996.
- 10 Darmanun D., Welch S., Rini A., et al Phenylbutyrate-induced Glutamine Depletion in Humans:
Effect on Leucine Metabolism. *Am J Physiol* 274(5 Pt 1): E801-7. May 1998.
- Englehard H., Homer R.J., Duncan H., Rozental J. Inhibitory Effects of Phenylbutyrate on the
Proliferation, Morphology, Migration and Invasiveness of Malignant Glioma Cells. *J. Neuro-*
15 *Oncology*. 37:97-108. 1998.
- Roberts J, McGregor W.G. Inhibition of Mouse Retroviral Disease by Bioactive Glutaminase-
asparaginase *J. Gen. Virol.* 72: 299-305. 1991.
- 20 Bradbury N.A., Focus on "Sodium 4-phenylbutyrate Downregulates Hsc70: Implications for
Intracellular Trafficking of DF508-CFTR." *Am J Physiol Cell Physiol* 278(2):C257-8. Feb 2000.
- Loffing J., Moyer B.D., Reynolds D., Stanton B.A., PBA Increases CFTR Expression but at
High Doses Inhibits Cl(-) Secretion in Calu-3 Airway Epithelial Cells. *Am J. Physiol* 277(4 Pt
25 1):L700-8. Oct 1999.
- Collins A.F., Pearson H.A., Giardina P., McDonagh K.T., Brusilow SW., Dover G.J. Oral
Sodium Phenylbutyrate Therapy in Homozygous β Thalassemia: A Clinical Trial. *Blood*. 85: 43-
49. 1995.

30

WO 02/094756

PCT/US02/13946

- 9 -

Dover D., Brusilow S., Samid D. Increased Fetal Hemoglobin in Patients Receiving Sodium 4-Phenylbutyrate. *New Eng. J. Med.* 327:569-570, October 1, 1992.

5 Dover G.J., Brusilow S., Charache S., Induction of Fetal Hemoglobin Production in Subjects with Sickle Cell Anemia by Oral Sodium Phenylbutyrate. *Blood.* 184(1):339-43. July 1994

Brusilow S. Phenylacetylglutamine May Replace Urea as a Vehicle for Waste Nitrogen Excretion. *Ped. Research.* 29(2):147-150. 1991.

10 Brusilow S., Danney M., Waber L., Batshaw M., et al. Treatment of Episodic Hyperammonemia in Children with Inborn Errors of Urea Synthesis. *New Eng. J. Med.* 310:1630-34. June 1984.

Finkelstein J.E., Hauser E.R., Leonard C.O., Brusilow S.W. Late-onset Ornithine Transcarbamylase Deficiency in Male Patients. *J Ped.* 117(6):897-902. 1990.

15 Maestri N., Hauser E., Bartholomew D., Brusilow S. Prospective Treatment of Urea Cycle Disorders. *J Ped.* 119(6):923-928. 1991.

20 Redonnet-Vernhet I., Rouanet F., Pedespan JM, Hocke, C., Parrot F., A Successful Pregnancy in a Heterozygote for OTC Deficiency Treated with Sodium Phenylbutyrate. *Neurology.* 54(4):1008. Feb 2000.

Rowe P., Newman S., Brusilow S. Natural History of Symptomatic Partial Ornithine Transcarbamylase Deficiency. *New Eng. J. Med.* 314:541-547. 1986.

25

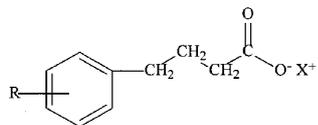
WO 02/094756

PCT/US02/13946

- 10 -

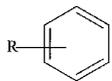
CLAIMS:

1. A method of preparing a compound of Formula I:



Formula I

- wherein R is independently selected from hydrogen, halo, C1-C4 alkyl, alkenyl, alkynyl, C3-C6
5 cycloalkyl, C1-C4 alkoxy, alkenoxy, alkynoxy; and
X is hydrogen, an alkali metal cation, an ammonium or a substituted ammonium;
the method comprising;
a) reacting a compound of Formula II;



Formula II

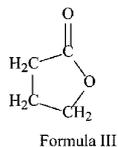
10

- wherein R is as defined above, with a compound of Formula III; and

WO 02/094756

PCT/US02/13946

- 11 -



Formula III

b) reacting the resulting compound with a compound of Formula IV;

5



Formula IV

where X is as defined above, and Z is hydroxy, sulfate, phosphate, or alkoxy, bicarbonate, carbonate and b and c are independently 1-5.

10

2. The method according to claim 1, wherein the compound of Formula IV is sodium hydroxide.

3. The method according to claim 1, wherein all R are hydrogen.

15

4. The method of claim 1, wherein the reaction of the compound of Formula I with the compound of Formula II is in the presence of a catalyst.

5. The method of claim 4, wherein the catalyst is a Lewis acid.

20

6. The method of claim 5, wherein the catalyst is aluminum chloride, zinc chloride, iron chloride, stannous chloride, boron tribromide, boron trifluoride, or sulfuric acid.

7. The method of claim 6, wherein the catalyst is aluminum chloride.

WO 02/094756

PCT/US02/13946

- 12 -

8. The method of claim 7, wherein a mixture comprising the compound of Formula II and aluminum chloride are stirred together for about 10 min at a temperature between about 40° C and about 60° C, followed by the addition of the compound of Formula III.
- 5
9. The method of claim 8, wherein the compound of Formula III is stirred with the mixture comprising the compound of Formula II and aluminum chloride for about 90 min at a temperature between about 50° C and about 60° C, followed by the addition of sodium hydroxide.
- 10
10. A method of preparing a 4-phenylbutyric acid comprising;
- a) reacting benzene with butyrolactone; and
 - b) reacting the resulting mixture with a compound of X_b-Z_c , wherein X is hydrogen, an alkali metal cation, an ammonium or a substituted ammonium; Z is hydroxy, sulfate, phosphate, or alkoxy, bicarbonate, carbonate and b and c are independently 1-5.
- 15
11. The method of claim 10, wherein the reaction of benzene with butyrolactone is in the presence of a catalyst.
- 20
12. The method of claim 11, wherein the catalyst is a Lewis acid.
13. The method of claim 12, wherein the catalyst is aluminum chloride, zinc chloride, iron chloride, stannous chloride, boron tribromide, boron trifluoride, or sulfuric acid.
- 25
14. The method of claim 13, wherein the catalyst is added to the benzene prior to the reaction with butyrolactone to yield a mixture of benzene and catalyst.
15. The method of claim 14, wherein the mixture of benzene and catalyst is stirred together for 1 min to about 15 min prior to the reaction with butyrolactone.
- 30

WO 02/094756

PCT/US02/13946

- 13 -

16. The method of claim 15, wherein the mixture of benzene and catalyst is stirred at a temperature between about 50 °C and about 60 °C prior to the addition of butyrolactone.
17. The method of claim 14, wherein the butyrolactone is added to the mixture of benzene and catalyst to yield a reaction mixture comprising benzene, catalyst, and butyrolactone.
18. The method of claim 17, wherein the reaction mixture comprising benzene, catalyst and butyrolactone is stirred for 30 min to about 120 min.
19. The method of claim 18, wherein the reaction mixture comprising benzene, catalyst and butyrolactone is maintained between 50 °C and about 60 °C.
20. The method of claim 19, further comprising the steps of:
- c) quenching the reaction mixture comprising benzene, catalyst and butyrolactone with an aqueous mixture comprising a compound of Formula IV,
 - d) contacting the combined aqueous mixture and reaction mixture with an organic solvent to yield an organic phase and an aqueous phase,
 - e) adding acid to the aqueous phase to lower the pH of the aqueous phase by an amount sufficient to precipitate product from the aqueous phase, and
 - f) separating the product from the aqueous phase.

【手続補正書】

【提出日】平成15年4月11日(2003.4.11)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

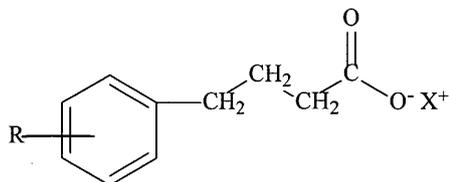
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式 I :

【化1】



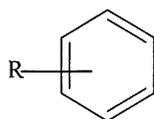
式 I

(式中、Rは独立して、水素、ハロ、C1 - C4アルキル、アルケニル、アルキニル、C3 - C6シクロアルキル、C1 - C4アルコキシ、アルケンオキシ、アルキンオキシから選ばれ；及び、

Xは水素、アルカリ金属カチオン、アンモニウム、又は置換アンモニウムである。)の化合物を調製するための方法であって、下記；

a) 式 I I ;

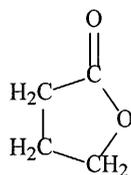
【化2】



式 II

(式中、Rは前に定義される通りである。)の化合物と、式 I I I ;

【化3】



式 III

の化合物を反応させること、及び、

b) 結果として得られる化合物と塩基の水溶液を反応させることを含む方法。

【請求項2】

式 I V の化合物が水酸化ナトリウムである、請求項1に記載の方法。

【請求項3】

Rが水素である、請求項1に記載の方法。

【請求項4】

式 I の化合物と式 I I の化合物の反応が触媒の存在下で行われる、請求項1に記載の方法。

【請求項5】

触媒がルイス酸である、請求項 4 に記載の方法。

【請求項 6】

触媒が塩化アルミニウム、塩化亜鉛、塩化鉄、塩化スズ、三臭化ホウ素、三フッ化ホウ素、又は硫酸である、請求項 5 に記載の方法。

【請求項 7】

触媒が塩化アルミニウムである、請求項 6 に記載の方法。

【請求項 8】

式 I I の化合物と塩化アルミニウムを含む混合物を共に、約 40 から約 60 の間の温度で約 10 分間攪拌して、その後、式 I I I の化合物を添加する、請求項 7 に記載の方法。

【請求項 9】

式 I I I の化合物を、式 I I の化合物と塩化アルミニウムを含む混合物と共に、約 50 から約 60 の間の温度で約 90 分間攪拌して、その後、水酸化ナトリウムを添加する、請求項 8 に記載の方法。

【請求項 10】

a) ベンゼンとブチロラク톤を反応させること；及び
b) 結果として得られる混合物と塩基の水溶液を反応させることを含む、4 - フェニル酪酸を調製するための方法。

【請求項 11】

ベンゼンとブチロラク톤の反応が触媒の存在下で行われる、請求項 10 に記載の方法。

【請求項 12】

触媒がルイス酸である、請求項 11 に記載の方法。

【請求項 13】

触媒が塩化アルミニウム、塩化亜鉛、塩化鉄、塩化スズ、三臭化ホウ素、三フッ化ホウ素、又は硫酸である、請求項 12 に記載の方法。

【請求項 14】

ブチロラク톤との反応の前に、触媒をベンゼンに添加して、ベンゼンと触媒の混合物を得る、請求項 13 に記載の方法。

【請求項 15】

ブチロラク톤との反応の前に、ベンゼンと触媒の混合物を共に、1 分間から約 15 分間攪拌する、請求項 14 に記載の方法。

【請求項 16】

ブチロラク톤を添加する前に、ベンゼンと触媒の混合物を約 50 から約 60 の間の温度で攪拌する、請求項 15 に記載の方法。

【請求項 17】

ブチロラク톤をベンゼンと触媒の混合物に添加して、ベンゼン、触媒、及びブチロラク톤の反応混合物を得る、請求項 14 に記載の方法。

【請求項 18】

ベンゼン、触媒、及びブチロラク톤の反応混合物を、30 分間から約 120 分間攪拌する、請求項 17 に記載の方法。

【請求項 19】

ベンゼン、触媒、及びブチロラク톤の反応混合物が 50 から約 60 の間に維持される、請求項 18 に記載の方法。

【請求項 20】

c) ステップ b) の溶液を濾過して水溶液から固体を除去するステップ、
d) ステップ c) の溶液を有機溶媒を接触させて、有機相及び水相を得るステップ。
e) 有機相から水相を分離するステップ、及び、
f) 水相から生成物を分離するステップをさらに含む、請求項 19 に記載の方法。

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No. PCT/US 02/13946
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 C07C51/353 C07C51/41 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) EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CHRISTIAN, R V: "Condensation of lactones with benzene" JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY., vol. 74, 1952, pages 1591-1592, XPO02206515 AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, DC., US ISSN: 0002-7863 the whole document --- -/--	1-20
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input type="checkbox"/> 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 ** 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	Date of mailing of the international search report	
17 July 2002	28/08/2002	
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P. B. 5018 Patentstr. 2 NL - 2260 HW Rijswijk Tel: (+31-70) 340-2040, Tx: 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer: O'Sullivan, P	

Form PCT/ISA(2) (second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		Inventor's Application No. PCT/US 02/13946
C. (Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	TRUCE, W E ET AL: "The aluminum chloride-catalysed condensation of gamma-butyrolactone with benzene" JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY., vol. 74, 1952, page 4721 XPO02206516 AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, DC., US ISSN: 0002-7863 the whole document ----	1-20
X	ZAKHARKIN ET AL : "Friedel-Crafts alkylation of benzene by normal w-chloroalkanoic acids and their methyl esters and nitriles" BULLETIN OF THE RUSSIAN ACADEMY OF SCIENCES. DIVISION OF CHEMICAL SCIENCE., vol. 36, no. 2, 1987, pages 327-330, XPO02206517 PLENUM PUBLISHING CO, NEW YORK, NY., US page 327, paragraph 1 page 329, "benzene alkylation" -----	1-20

フロントページの続き

(51) Int.Cl. ⁷	F I	テーマコード(参考)
C 0 7 C 59/66	C 0 7 C 59/66	
C 0 7 C 59/72	C 0 7 C 59/72	
// C 0 7 B 61/00	C 0 7 B 61/00	3 0 0

(81) 指定国 AP(GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, 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, GQ, 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, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(72) 発明者 ブルジンスキー, スタニスロー・アール
 アメリカ合衆国、テキサス・7705、ヒューストン、オールド・ケイティ・ロード・9432、
 スイート・200

(72) 発明者 ムシアル, レシエク
 アメリカ合衆国、テキサス・77477、スタッフォード、ファウンテン・レイク・ドライブ・1
 0498、アパートメント・525

Fターム(参考) 4H006 AA02 AC23 AC46 AC47 BA07 BA09 BA11 BA19 BA66 BJ50
 BS10
 4H039 CA65 CF30 CH70