

(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구  
국제사무국

(43) 국제공개일  
2013년 8월 8일 (08.08.2013)



(10) 국제공개번호  
WO 2013/115595 A1

- (51) 국제특허분류: C07C 51/64 (2006.01) C07C 53/126 (2006.01)  
C07C 53/18 (2006.01)
  - (21) 국제출원번호: PCT/KR2013/000829
  - (22) 국제출원일: 2013년 2월 1일 (01.02.2013)
  - (25) 출원언어: 한국어
  - (26) 공개언어: 한국어
  - (30) 우선권정보: 10-2012-0011317 2012년 2월 3일 (03.02.2012) KR
  - (71) 출원인: 주식회사 엘지생명과학 (LG LIFE SCIENCES LTD.) [KR/KR]; 110-062 서울시 종로구 신문로 2가 92 엘지광화문빌딩, Seoul (KR).
  - (72) 발명자: 박애리 (PARK, Ae Ri); 305-380 대전시 유성구 문지동 104-1 엘지생명과학 기술연구원, Daejeon (KR).  
김봉찬 (KIM, Bong Chan); 305-380 대전시 유성구 문지동 104-1 엘지생명과학 기술연구원, Daejeon (KR).  
안지은 (AN, Ji Eun); 305-380 대전시 유성구 문지동 104-1 엘지생명과학 기술연구원, Daejeon (KR). 이희봉 (LEE, Hee Bong); 305-380 대전시 유성구 문지동 104-1 엘지생명과학 기술연구원, Daejeon (KR).
  - (74) 대리인: 최규팔 (CHOI, Kyu Pal); 135-080 서울시 강남구 역삼동 824-11 한라클래식빌딩 4층, Seoul (KR).
  - (81) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 국내 권리의 보호를 위하여): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, 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, 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, PA, 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, ZA, ZM, ZW.
  - (84) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 역내 권리의 보호를 위하여): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 유라시아 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 유럽 (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), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- 공개:  
— 국제조사보고서와 함께 (조약 제 21 조(3))



WO 2013/115595 A1

(54) Title: METHOD FOR PREPARING COMPOUND BY NOVEL MICHAEL ADDITION REACTION USING WATER OR VARIOUS ACIDS AS ADDITIVE

(54) 발명의 명칭 : 물 또는 다양한 산을 첨가제로 이용한 새로운 마이클-첨가 반응을 통하여 화합물을 제조하는 방법

(57) Abstract: The present invention relates to a novel method for preparing a compound represented by chemical formula 1 using water or various acids as an additive in a Michael addition reaction of a Michael receptor represented by chemical formula 2 and a compound represented by chemical formula 3.

(57) 요약서: 본 발명은 화학식 2로 표시되는 마이클(Michael) 수용체와 화학식 3 화합물의 마이클-첨가 반응을 수행함에 있어 물 또는 다양한 산을 첨가제로 이용하여 화학식 1로 표시되는 화합물을 제조하는 새로운 방법에 관한 것이다.

## 명세서

### 발명의 명칭: 물 또는 다양한 산을 첨가제로 이용한 새로운 마이클-첨가 반응을 통하여 화합물을 제조하는 방법

#### 기술분야

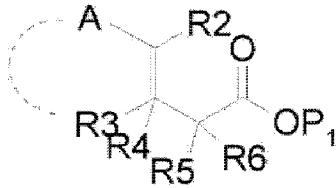
- [1] 본 발명은, 의약품이나 농약, 전자재료 또는 액정 등의 중간체로 사용될 수 있는 화학식 1의 화합물을 물 또는 다양한 산을 첨가제로 이용한 새로운 마이클-첨가 반응(Michael-addition reaction)을 통하여 제조하는 방법에 관한 것이다.

#### 배경기술

- [2] 화학식 1의 화합물은 다양한 골격을 가지고 있고, 또한 생물학적 활성을 가지고 있기 때문에 의약품이나 농약, 전자재료 또는 액정재료 등을 합성하는 중간체로서 많이 사용되고 있다.

- [3] [화학식 1]

[4]



- [5] 상기 화학식 1에서,

- [6] A는 R1-C(=O)-, 니트릴, 치환 또는 비치환 C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알킬설폰닐, 또는 치환 또는 비치환 C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> 아릴설폰닐이고, 여기서 R1은 수소; 치환 또는 비치환 C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알킬; 치환 또는 비치환 C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> 시클로알킬; 치환 또는 비치환 C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> 아릴; 치환 또는 비치환 5-원(5-membered) 내지 10-원(10-membered) 헤테로아릴; 및 치환 또는 비치환 C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> 알콕시로 이루어진 군에서 선택되고, 또는, A가 R3에 결합되는 경우, A, R3 및 이들이 각각 결합된 탄소들은 함께, 옥소(=O) 그룹으로 치환된 포화 또는 불포화 C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> 시클로알킬을 형성하고,

- [7] R2, R3 및 R4는 각각 독립적으로 수소; 치환 또는 비치환 C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알킬; 치환 또는 비치환 C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> 시클로알킬; 치환 또는 비치환 C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> 아릴; 치환 또는 비치환 5-원 내지 10-원 헤테로아릴; 치환 또는 비치환 C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> 알콕시; 니트릴; 및 치환 또는 비치환 C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알킬 설폰닐로 이루어진 군에서 선택되며,

- [8] R5 및 R6은 각각 독립적으로 수소; 할로겐(즉, F, Cl, Br, 또는 I); 및 치환 또는 비치환 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬로 이루어진 군에서 선택되고,

- [9] P<sub>1</sub>는 벤질기, 메틸기, 에틸기, *i*-프로필기 및 *t*-부틸기로 이루어진 군에서 선택된다.

- [10] 화학식 1은 다른 기질로 쉽게 치환할 수 있는 에스터 골격을 가지고 있기 때문에 다양한 유기 화합물 합성에 유용하게 사용되는 장점을 가지고 있다. 따라서 화학식 1의 제조 방법에 대한 연구는 광범위하게 이루어져 있고, 유기

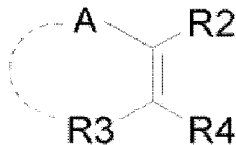
합성 화학자들에 의해 다양한 합성법이 개발되어 많은 문헌에 보고되어 있다.

- [11] 화학식 1 화합물 중에서 유기불소 유도체를 가진 화합물이 활발히 연구되고 있는데, 특히 Itsumaro Kumadaki 그룹 (Setsunan University, Japan)에서 많이 연구되고 있다. 그러나 마이클-첨가 반응을 통해 이런 유기불소 유도체를 가진 화합물을 합성하는 데에는 많은 한계점들이 존재한다. 그러한 한계점들로는 첫째, 과량의 구리 분말 사용(6 당량 이상), 둘째, 비교적 긴 반응 시간(1 내지 7시간), 마지막으로 비교적 낮은 수율(20 내지 70%)을 들 수 있다. 이는 기존의 반응을 이용하여 대량으로 합성할 때 비용 및 시간 등의 측면에서 문제가 될 수 있다 [Chem. Pharm. Bull. **1999**, 47, 1023; Chem. Pharm. Bull. **2000**, 48, 1023; J. Fluorine Chem. **2003**, 121, 105; J. Fluorine Chem. **2004**, 125, 509].

- [12] 화학식 1 화합물을 합성할 수 있는 것으로 알려진 방법의 일 예로서, 구리 분말을 이용하여 하기 화학식 2 화합물과 화학식 3 화합물을 마이클-첨가 반응하는 방법이 있다.

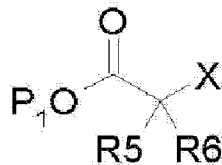
- [13] [화학식 2]

- [14]



- [15] [화학식 3]

- [16]



- [17] 상기에서, A, R2 내지 R6 및 P<sub>1</sub>은 상기 화학식 1에서 정의한 바와 동일하고, X는 할로젠(즉, F, Cl, Br, 또는 I)이다.

- [18] 그러나, 단순히 구리분말만을 사용하는 기존의 마이클-첨가 반응은 비교적 긴 반응 시간을 필요로 하는 문제가 있고, 불순물 생성 등으로 인해 화학식 1 화합물을 높은 수율로 얻기 힘들다는 단점이 있다.

## 발명의 상세한 설명

### 기술적 과제

- [19] 본 발명은 화학식 1 화합물을 높은 수율로 제조할 수 있는 새로운 제법을 제공하는 것을 그 목적으로 한다.

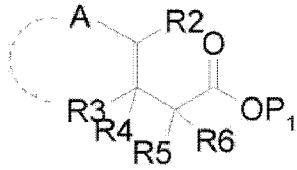
### 과제 해결 수단

- [20] 따라서 본 발명은 화학식 1 화합물의 새로운 제법을 제공한다. 본 발명에 따르면, 구리 분말의 존재 하에 하기 화학식 2 화합물과 하기 화학식 3 화합물의 마이클-첨가 반응(Michael-addition reaction)을 통해 하기 화학식 1 화합물을

제조함에 있어서, 물 또는 산 또는 이들의 혼합물을 반응 혼합물에 첨가하는 것을 특징으로 하는 화학식 1 화합물의 제조방법이 제공된다:

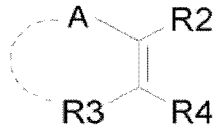
[21] [화학식 1]

[22]



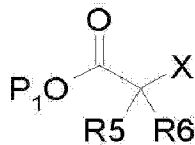
[23] [화학식 2]

[24]



[25] [화학식 3]

[26]



[27] 상기에서,

[28] A는 R1-C(=O)-, 니트릴, 치환 또는 비치환 C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알킬설포닐, 또는 치환 또는 비치환 C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> 아릴설포닐이고, 여기서 R1은 수소; 치환 또는 비치환 C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알킬; 치환 또는 비치환 C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> 시클로알킬; 치환 또는 비치환 C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> 아릴; 치환 또는 비치환 5-원(5-membered) 내지 10-원(10-membered) 헤테로아릴; 및 치환 또는 비치환 C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> 알콕시로 이루어진 군에서 선택되고, 또는, A가 R3에 결합되는 경우, A, R3 및 이들이 각각 결합된 탄소들은 함께, 옥소(=O) 그룹으로 치환된 포화 또는 불포화 C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> 시클로알킬을 형성하고,

[29] R2, R3 및 R4는 각각 독립적으로 수소; 치환 또는 비치환 C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알킬; 치환 또는 비치환 C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> 시클로알킬; 치환 또는 비치환 C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> 아릴; 치환 또는 비치환 5-원 내지 10-원 헤테로아릴; 치환 또는 비치환 C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> 알콕시; 니트릴; 및 치환 또는 비치환 C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알킬 설포닐로 이루어진 군에서 선택되며,

[30] R5 및 R6은 각각 독립적으로 수소; 할로겐(즉, F, Cl, Br, 또는 I); 및 치환 또는 비치환 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬로 이루어진 군에서 선택되고,

[31] P<sub>1</sub>은 벤질기, 메틸기, 에틸기, i-프로필기 및 t-부틸기로 이루어진 군에서 선택되며,

[32] X는 할로겐(즉, F, Cl, Br, 또는 I)이다.

[33] 본 발명에서 ‘알킬’은 탄소수 1 내지 10(또는 1 내지 4)의 직쇄상 또는 분지상의 탄소사슬을 일컫는다. 구체적으로는, 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-부틸, i-부틸, sec-부틸, t-부틸, 펜틸, 네오-펜틸, 헥실, 이소헥실 등이 포함될 수 있다.

[34] 본 발명에서 ‘시클로알킬’은 3 내지 10개의 고리 탄소 원자를 갖는 포화 또는

부분 불포화된 모노- 또는 폴리-카보시클릭 고리를 일컫는다. 구체적으로는, 시클로펜틸, 시클로펜테닐, 시클로헥실, 시클로헥세닐, 시클로헵틸 등이 포함될 수 있다.

[35] 본 발명에서 ‘아릴’은 6 내지 10개의 고리 탄소 원자를 갖는 방향족 모노- 또는 폴리-카보시클릭 고리를 일컫는다. 구체적으로는, 페닐, 나프탈레닐 등이 포함될 수 있다.

[36] 본 발명에서 ‘헤테로아릴’은 헤테로 원자로서 1 내지 2개의 산소, 질소 또는 황을 포함하여 5 내지 10개의 고리 구성 원자로 이루어진 방향족 고리를 일컫는다. 구체적으로 피란, 피란, 이소벤조피란, 크로멘 등이 포함될 수 있다.

[37] 본 발명에서 ‘알콕시’는 탄소수 1 내지 5의 직쇄상 또는 분지상의 탄소사슬 말단 산소가 결합된 그룹을 일컫는다. 구체적으로는, 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, i-프로폭시, n-부톡시, i-부톡시, sec-부톡시, t-부톡시, 펜톡시, 네오-펜톡시 등이 포함될 수 있다.

[38] 본 발명에서 A, 및 R1 내지 R6가 치환된 그룹인 경우, 이는 클로로, 요오도, 브로모, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, 부틸, 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 부톡시, 및 아세틸 중에서 선택된 하나 이상의 치환체로 치환된 것임을 의미한다.

[39] 본 발명의 일 구체예에 따르면, 상기 화학식 1 및 2에서 독립적으로,

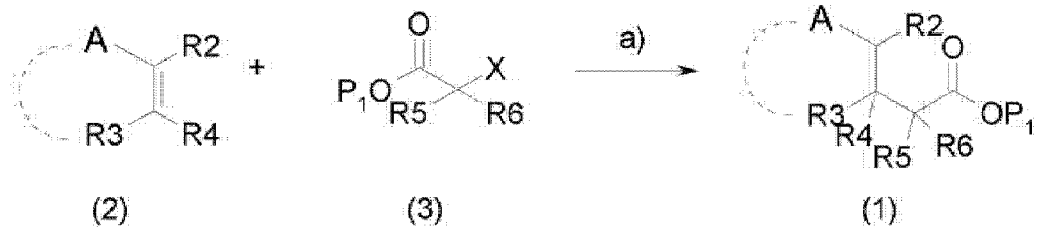
[40] A는 R1-C(=O)-, 니트릴, 치환 또는 비치환 C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알킬설폰닐, 또는 치환 또는 비치환 C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> 아릴설폰닐이고, 여기서 R1은 수소; 치환 또는 비치환 C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> 알킬; 치환 또는 비치환 C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 시클로알킬; 치환 또는 비치환 C<sub>6</sub>-C<sub>8</sub> 아릴; 치환 또는 비치환 5-원(5-membered) 내지 8-원(8-membered) 헤테로아릴; 및 치환 또는 비치환 C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> 알콕시로 이루어진 군에서 보다 바람직하게 선택되고, 또는, A가 R3에 결합되는 경우, A, R3 및 이들이 각각 결합된 탄소들은 함께, 옥소(=O) 그룹으로 치환된 포화 또는 불포화 C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> 시클로알킬을 형성하고,

[41] R2, R3 및 R4는 각각 독립적으로 수소; 치환 또는 비치환 C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> 알킬; 치환 또는 비치환 C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 시클로알킬; 치환 또는 비치환 C<sub>6</sub>-C<sub>8</sub> 아릴; 치환 또는 비치환 5-원 내지 8-원 헤테로아릴; 치환 또는 비치환 C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> 알콕시; 니트릴; 및 치환 또는 비치환 C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알킬 설폰닐로 이루어진 군에서 보다 바람직하게 선택된다.

[42] 본 발명에 따른 상기 화학식 1 화합물의 제조방법은 상기 화학식 2 화합물과 화학식 3 화합물을 구리 분말의 존재 하에 마이클-첨가 반응함에 있어서 물 또는 다양한 산을 첨가제로 사용하는 것을 특징으로 한다. 본 발명의 일 구체예에 따르면, 예컨대 다음 반응식 1을 통하여 화학식 1 화합물이 제조될 수 있다.

[43] [반응식 1]

[44]



- [45] 상기 반응식 1에서,
- [46] a는 구리 분말, 첨가제(물 또는 다양한 산), 아민 화합물 및 용매이고,
- [47] A, R2, R3, R4, R5, R6, P<sub>1</sub> 및 X는 상기에서 정의한 바와 같다.
- [48] 본 발명의 화학식 1 화합물 제조방법에 있어서, 구리 분말의 사용량에는 특별한 제한을 두지 않으나, 여러 가지 여건을 고려하였을 때 상기 화학식 2 화합물 1몰에 대하여 1.0 내지 6.0 당량 범위로 사용하는 것이 바람직하고, 2.0 당량 이상의 범위로 사용하는 것이 보다 바람직하다.
- [49] 본 발명의 화학식 1 화합물 제조방법에서는 반응의 특정 첨가제로서 물 또는 다양한 산 또는 이들의 혼합물을 이용한다. 본 발명에서 사용가능한 산으로는 염산, 황산, 질산, 인산 등의 무기산; 또는 포름산, 초산, 주석산 등의 유기산을 단독으로 또는 2종 이상 혼합하여 사용할 수 있으며, 특히 반응의 안정성 및 편의성 등을 고려할 때, 상기 첨가제로서 물 또는 초산을 사용하는 것이 바람직하다. 본 발명에 있어서 상기 첨가제로서 물 또는 산의 사용량은 상기 화학식 2 화합물 1몰에 대하여 0.1 내지 6 당량의 범위인 것이 바람직하고, 0.1 내지 1 당량 범위로 사용하는 것이 보다 바람직하다.
- [50] 본 발명의 화학식 1 화합물 제조방법은 아민 화합물의 존재 하에서 수행될 수 있다. 이 경우, *N,N,N',N'*-테트라메틸에틸렌디아민(TMEDA; *N,N,N',N'*-Tetramethylethylenediamine), *N,N,N',N'*-테트라메틸-1,3-프로판디아민(TMPDA; *N,N,N',N'*-Tetramethyl-1,3-propanediamine), *N,N,N',N',N'*-펜타메틸디에틸렌트리아민(PMDTA; *N,N,N',N',N'*-Pentamethyldiethylenetriamine), 2-(디메틸아미노)에틸 에테르(2-(Dimethylamino)ethyl ether), *N,N*-디메틸-2-(4-메틸-1-1-피페라질릴)에탄아민(*N,N*-dimethyl-2-(4-methyl-1-1-piperazyl)ethanamine) 등의 아민 화합물을 사용할 수 있으나 이에 한정되는 것은 아니다. 아민 화합물의 사용량은 상기 화학식 2 화합물 1몰에 대하여 0.1 내지 6 당량 범위로 사용하는 것이 바람직하고, 0.1 내지 1 당량 범위로 사용하는 것이 보다 바람직하다. 본 발명의 일 구체예에서는 대표적으로 TMEDA를 사용한다.
- [51] 본 발명의 화학식 1 화합물 제조방법에 사용되는 용매는 통상의 유기 용매이며, 아세토니트릴, 지방족 니트릴류, 할로젠화 지방족 탄화수소류(예컨대, 디클로로메탄, 디클로로에탄 등) 또는 고리화 에테르(예컨대, 테트라히드로퓨란, 1,4-디옥산 등)를 사용할 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다. 본 발명의 일 구체예에서는 대표적으로 테트라히드로퓨란을 사용한다.

[52] 상기 화학식 2 화합물과 화학식 3 화합물의 마이클-첨가 반응은 15°C 내지 환류 온도까지의 범위 내의 어느 온도에서도 수행될 수 있다.

[53] 본 발명의 반응 시간은 반응물질, 용매의 종류 및 용매의 양 등의 조건에 따라 달라질 수 있으나, 동등한 조건의 종래 방법에 비해서는 반응시간을 대폭 줄일 수 있다. TLC, <sup>1</sup>H NMR, HPLC, GC 등을 통하여 출발물질인 화학식 2 화합물이 모두 소모되었음을 확인한 후 반응을 종결시킨다. 반응이 종결되면 감압하에서 용매를 증류시킨 후, 컬럼 크로마토그래피 등의 통상의 방법을 통하여 화학식 1 화합물을 분리 및 정제할 수 있다.

### 발명의 효과

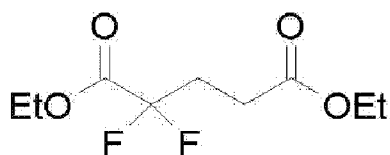
[54] 본 발명에 따르면, 지금까지 시도된 바가 없는 물 또는 다양한 산 또는 그의 혼합물을 첨가제로 이용하여 화학식 1 화합물을 제조할 수 있고, 선행 기술과 비교하여 획기적으로 반응시간을 단축시키고 합성 수율을 높일 수 있다. 따라서 본 발명의 제조방법을 활용하여 약품이나 농약, 전자재료 또는 액정재료 등의 중간체로 유용한 화학식 1 화합물을 상업적으로 대량생산할 수 있다.

### 발명의 실시를 위한 형태

[55] 이상에서 설명한 바와 같은 본 발명에 대해 하기의 실시예를 통하여 더욱 상세히 설명하겠는 바, 하기의 실시예들은 본 발명에 대한 이해를 돕기 위한 것으로서 본 발명의 범위가 여기에 국한된 것은 아니다.

[56] 실시예 1: 디에틸 2,2-디플루오로펜탄디오에이트(Diethyl 2,2-difluoropentanedioate)의 합성

[57]



[58] 구리 분말(700 mg)과 테트라히드로퓨란(5.8 mL)을 반응 용기에 넣고 50°C에서 교반시킨 뒤, 여기에 에틸 아크릴레이트(0.50 g)와 에틸 브로모디플루오로아세테이트(2.53 g)를 첨가하고, TMEDA(0.29 g)와 초산(0.27 g)을 차례로 적가한 뒤, 0.5시간 동안 반응시킨 후 반응을 종결하였다. 결과 혼합액에 10% 암모늄클로라이드 수용액을 첨가하고, 구리 잔류물을 제거하기 위해 결과 혼합액을 셀라이트 패드를 이용하여 여과한 후, 메틸 t-부틸에테르로 추출하여 디에틸 2,2-디플루오로펜탄디오에이트(1.09 g, 수율: 97.4%)를 수득하였다.

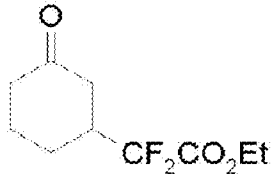
[59] 또한, 상기 방법과 동일하게 하되 초산 대신 물(0.10 g)을 사용하여 디에틸 2,2-디플루오로펜탄디오에이트(1.08 g, 수율: 96.4%)를 수득하였다.

[60]

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.26 (t,  $J=7.2$  Hz, 3H), 1.37 (t,  $J=7.2$  Hz, 3H), 2.37 - 2.49 (m, 2H), 2.55 (t,  $J=7.2$  Hz, 2H), 4.16 (q,  $J=7.2$  Hz, 2H), 4.29 (q,  $J=7.2$  Hz, 2H).

[61] 실시예 2: 에틸 2,2-디플루오로-2-(3-옥소시클로헥실)아세테이트(Ethyl 2,2-difluoro-2-(3-oxocyclohexyl)acetate)의 합성

[62]



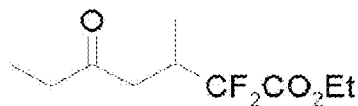
[63] 구리 분말(1.65 g)과 테트라히드로퓨란(7.60 mL)을 반응 용기에 넣고 환류조건하에 교반시킨 뒤, 여기에 2-시클로헥센-1-온(0.50 g)과 에틸 브로모디플루오로아세테이트(2.64 g)를 첨가하고, TMEDA(0.30 g)와 초산(0.28 g)을 차례로 적가한 뒤, 4시간 동안 반응시킨 후 반응을 종결하였다. 결과 혼합액에 10% 암모늄클로라이드 수용액을 첨가하고, 구리 잔류물을 제거하기 위해 결과 혼합액을 셀라이트 패드를 이용하여 여과한 후, 메틸 t-부틸에테르로 추출하여 에틸 2,2-디플루오로-2-(3-옥소시클로헥실)아세테이트(1.12 g, 수율: 97.8%)를 수득하였다.

[64]

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.35 (q,  $J=7.0$  Hz, 2H), 2.70 - 1.66 (m, 9H), 1.37 (t,  $J=7.0$  Hz, 3H)

[65] 실시예 3: 에틸 2,2-디플루오로-3-메틸-5-옥소헵타노에이트(Ethyl 2,2-difluoro-3-methyl-5-oxoheptanoate)의 합성

[66]



[67] 구리 분말(1.94 g)과 테트라히드로퓨란(7.4 mL)을 반응 용기에 넣고 환류조건하에 교반시킨 뒤, 여기에 4-헥센-3-온(0.50 g)과 에틸 브로모디플루오로아세테이트(2.59 g)를 첨가하고, TMEDA(0.30 g)과 초산(0.28 g)을 차례로 첨가한 뒤, 1시간 동안 반응시킨 후 반응을 종결하였다. 결과 혼합액에 10% 암모늄클로라이드 수용액을 첨가하고, 구리 잔류물을 제거하기 위해 결과 혼합액을 셀라이트 패드를 이용하여 여과한 후, 메틸 t-부틸에테르로 추출하여 에틸 2,2-디플루오로-3-메틸-5-옥소헵타노에이트(1.04 g, 수율: 91.9%)를 수득하였다.

[68]



$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.32 (q,  $J=7.0$  Hz, 2H), 2.97 - 2.84 (m, 1H), 2.77 (dd,  $J=17.7, 4.0$  Hz, 1H), 2.48 - 2.38 (m, 3H), 1.36 (t,  $J=7.0$  Hz, 3H), 1.07 (t,  $J=7.3$  Hz, 3H), 1.01 (d,  $J=7.0$  Hz, 3H)

[69] 실시예 4:

에틸-2,2-디플루오로-5-옥소헥사노에트(Ethyl-2,2-difluoro-5-oxohexanoate)의 합성

[70]



[71] 구리 분말(0.48 g)과 테트라히드로퓨란 (5.21 mL)을 반응 용기에 넣고 실온에서 교반시킨 뒤, 여기에 메틸 비닐케톤(0.25 g)과 에틸 브로모디플루오로아세테이트(1.14 mL)를 첨가하고, TMEDA(0.21 g)와 초산(0.19 g)을 차례로 첨가한 뒤, 1시간 동안 반응시킨 후 반응을 종결하였다. 결과 혼합액에 10% 암모늄클로라이드 수용액을 첨가하고, 구리 잔류물을 제거하기 위해 결과 혼합액을 셀라이트 패드를 이용하여 여과한 후, 메틸 t-부틸에테르로 추출하여 에틸-2,2-디플루오로-5-옥소헥사노에트(0.63 g, 수율: 91.0%)를 수득하였다.

[72]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.32 (q,  $J=7.0$  Hz, 2H), 2.69 (t,  $J=7.9$  Hz, 2H), 2.43 - 2.31 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.35 (t,  $J=7.0$  Hz, 3H)

[73] 실시예 5: 에틸-4-시아노-2,2-디플루오로부타노에트(Ethyl 4-cyano-2,2-difluorobutanoate)의 합성

[74]



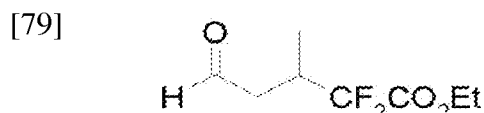
[75] 구리 분말(1.26 g)과 테트라히드로퓨란(13.8 mL)을 반응 용기에 넣고 실온에서 교반시킨 뒤, 여기에 아크릴로니트릴(0.50 g)과 에틸 브로모디플루오로아세테이트(4.78 g)를 첨가하고, TMEDA(0.55 g)와 초산(0.51 g)을 차례로 첨가한 뒤, 1시간 동안 반응시킨 후 반응을 종결하였다. 결과 혼합액에 10% 암모늄클로라이드 수용액을 첨가하고, 구리 잔류물을 제거하기 위해 결과 혼합액을 셀라이트 패드를 이용하여 여과한 후, 메틸 t-부틸에테르로 추출하여 에틸-4-시아노-2,2-디플루오로부타노에트(1.52 g, 수율: 91.1%)를 수득하였다.

[76] 또한, 상기 방법과 동일하게 하되 초산 대신 물(0.17g)을 사용하여

에틸-4-시아노-2,2-디플루오로부타노에트(1.48 g, 수율: 88.7%)를 수득하였다.

- [77]  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.37 (q,  $J=7.0$  Hz, 2H), 2.62 (t,  $J=7.6$  Hz, 2H), 2.48 (m, 2H), 1.38 (t,  $J=7.0$  Hz, 3H)

- [78] 실시예 6: 에틸 2,2-디플루오로-3-메틸-5-옥소펜타노에이트(Ethyl 2,2-difluoro-3-methyl-5-oxopentanoate)의 합성

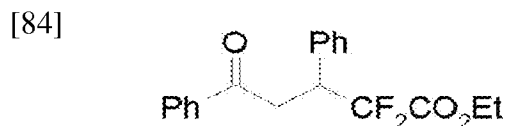


- [80] 구리 분말(1.81 g)과 테트라히드로퓨란(10.40 mL)을 반응 용기에 넣고 환류조건 하에서 교반시킨 뒤, 여기에 크로토알데히드(0.50 g)와 에틸 브로모디플루오로아세테이트(3.62 g)를 적가하고, TMEDA(0.41 g)와 초산(0.39 g)을 차례로 첨가한 뒤, 1시간 동안 반응시킨 후 반응을 종결하였다. 결과 혼합액에 10% 암모늄클로라이드 수용액을 첨가하고, 구리 잔류물을 제거하기 위해 결과 혼합액을 셀라이트 패드를 이용하여 여과한 후, 메틸 t-부틸에테르로 추출하여 에틸-4-시아노-2,2-디플루오로부타노에이트(0.79 g, 수율: 57.0%)를 수득하였다.

- [81]  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.77 (s, 1H), 4.34 (1,  $J=7.0$  Hz, 2H), 3.02 - 2.87 (m, 1H), 2.84 (dd,  $J=18.0$ , 4.0 Hz, 1H), 2.46 (ddd,  $J=18.0$ , 8.8, 2.6 Hz, 1H), 1.36 (t,  $J=7.0$  Hz, 3H), 1.08 (d,  $J=7.0$  Hz, 3H)

- [82] 본 실시예에서는 종래 기술(*J. Fluorine Chem.* **2003**, *121*, 105)의 수득률(23%) 및 반응시간(3시간) 대비 34%의 수득률 향상 및 2시간의 반응시간 단축을 달성할 수 있었다.

- [83] 실시예 7: 에틸 2,2-디플루오로-5-엑소-3-페닐헥사노에이트(Ethyl 2,2-difluoro-5-exo-3-phenylhexanoate)의 합성



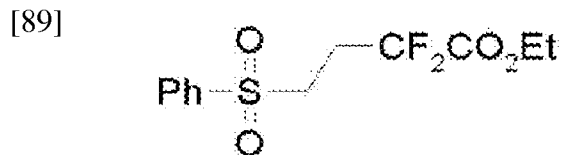
- [85] 구리 분말(0.32 g)과 테트라히드로퓨란(10.4 mL)을 반응 용기에 넣고 환류조건 하에서 교반시킨 뒤, 여기에 찰콘(chalcone)(0.50 g)과 에틸 브로모디플루오로아세테이트(1.22 g)를 적가하고, TMEDA(0.14 g)와 초산(0.13 g)을 차례로 첨가한 뒤, 1시간 동안 반응시킨 후 반응을 종결하였다. 결과 혼합액에 10% 암모늄클로라이드 수용액을 첨가하고, 구리 잔류물을 제거하기 위해 결과 혼합액을 셀라이트 패드를 이용하여 여과한 후, 메틸 t-부틸에테르로

추출하여 에틸 2,2-디플루오로-5-엑소-3-페닐헥사노에이트(833 mg, 수율: 34.8%)를 수득하였다.

[86]  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.94 - 7.92 (m, 2H), 7.57 - 7.53 (m, 1H), 7.46 - 7.43 (m, 2H), 7.37 - 7.35 (m, 2H), 7.29 - 7.23 (m, 2H), 4.36 - 4.24 (m, 1H), 4.14 (q,  $J=7.0$  Hz, 2H), 3.67 (s, 1H), 3.65 (d,  $J=2.4$  Hz, 1H), 1.14(t,  $J=7.0$  Hz, 3H)

[87] 본 실시예에서는 종래 기술(*J. Fluorine Chem.* **2003**, *121*, 105)의 수득률(23%) 대비 11.8%의 수득률 향상을 달성할 수 있었다. 또한, 본 반응시간(1시간) 자체는 종래 기술과 동일하였지만, 종래 기술에서는 다른 반응물들을 넣고 1시간 교반 후 TMEDA를 첨가하게 되는 반면 본 발명에서는 이러한 과정이 필요없기 때문에 총 소요시간을 실질적으로 더 단축시킬 수 있었다.

[88] 실시예 8: 에틸 2,2-디플루오로-4-(페닐설폰닐)부타노에이트(Ethyl 2,2-difluoro-4-(phenylsulfonyl)butanoate)의 합성



[90] 구리 분말(0.40 g)과 테트라히드로퓨란(4.40 mL)를 반응 용기에 넣고 50 °C 에서 교반시킨 뒤, 여기에 페닐 비닐설폰(0.50 g)과 에틸 브로모디플루오로아세테이트(1.51 g)를 적가하고, TMEDA(0.17 g)와 초산(0.16 g)을 차례로 첨가한 뒤, 1시간 동안 반응시킨 후 반응을 종결하였다. 결과 혼합액에 10% 암모늄클로라이드 수용액을 첨가하고, 구리 잔류물을 제거하기 위해 결과 혼합액을 셀라이트 패드를 이용하여 여과한 후, 메틸 t-부틸에테르로 추출하여 에틸 2,2-디플루오로-4-(페닐설폰닐)부타노에이트(0.74 g, 수율: 85.2%)를 합성하였다.

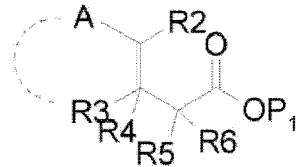
[91]  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO)  $\delta$  7.98 - 9.96 (m, 2H), 7.80 (tt,  $J=7.4$ , 1.2 Hz, 1H), 7.72 - 7.65 (m, 2H), 4.27 (q,  $J=7.0$  Hz, 2H), 3.57 - 3.48 (m, 2H), 2.50 - 2.40 (m, 2H), 1.24 (t,  $J=7.0$  Hz, 3H)

## 청구범위

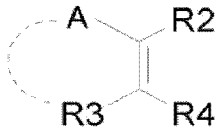
[청구항 1]

구리 분말의 존재 하에 하기 화학식 2 화합물과 하기 화학식 3 화합물의 마이클-첨가 반응(Michael-addition reaction)을 통해 하기 화학식 1 화합물을 제조함에 있어서, 물 또는 산 또는 이들의 혼합물을 반응 혼합물에 첨가하는 것을 특징으로 하는 화학식 1 화합물의 제조방법:

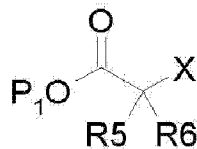
[화학식 1]



[화학식 2]



[화학식 3]



상기에서,

A는 R1-C(=O)-, 니트릴, 치환 또는 비치환 C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알킬설포닐, 또는 치환 또는 비치환 C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> 아릴설포닐이고, 여기서 R1은 수소; 치환 또는 비치환 C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알킬; 치환 또는 비치환 C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> 시클로알킬; 치환 또는 비치환 C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> 아릴; 치환 또는 비치환 5-원(5-membered) 내지 10-원(10-membered) 헤테로아릴; 및 치환 또는 비치환 C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> 알콕시로 이루어진 군에서 선택되고, 또는, A가 R3에 결합되는 경우, A, R3 및 이들이 각각 결합된 탄소들은 함께, 옥소(=O) 그룹으로 치환된 포화 또는 불포화 C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> 시클로알킬을 형성하고, R2, R3 및 R4는 각각 독립적으로 수소; 치환 또는 비치환 C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알킬; 치환 또는 비치환 C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> 시클로알킬; 치환 또는 비치환 C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> 아릴; 치환 또는 비치환 5-원 내지 10-원 헤테로아릴; 치환 또는 비치환 C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> 알콕시; 니트릴; 및 치환 또는 비치환 C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알킬 설포닐로 이루어진 군에서 선택되며, R5 및 R6은 각각 독립적으로 수소; 할로젠(즉, F, Cl, Br, 또는 I); 및 치환 또는 비치환 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬로 이루어진 군에서 선택되고,

$P_1$ 은 벤질기, 메틸기, 에틸기, *i*-프로필기 및 *t*-부틸기로 이루어진 군에서 선택되며,  
 $X$ 는 할로젠이다.

[청구항 2]

제1항에 있어서,

$A$ 는  $R_1-C(=O)-$ , 니트릴, 치환 또는 비치환  $C_1-C_{10}$  알킬설폰닐, 또는 치환 또는 비치환  $C_6-C_{10}$  아릴설폰닐이고, 여기서  $R_1$ 은 수소; 치환 또는 비치환  $C_1-C_5$  알킬; 치환 또는 비치환  $C_3-C_6$  시클로알킬; 치환 또는 비치환  $C_6-C_8$  아릴; 치환 또는 비치환 5-원(5-membered) 내지 8-원(8-membered) 헤테로아릴; 및 치환 또는 비치환  $C_1-C_5$  알콕시로 이루어진 군에서 선택되고, 또는,  $A$ 가  $R_3$ 에 결합되는 경우,  $A$ ,  $R_3$  및 이들이 각각 결합된 탄소들은 함께, 옥소(=O) 그룹으로 치환된 포화 또는 불포화  $C_6-C_{10}$  시클로알킬을 형성하고,  $R_2$ ,  $R_3$  및  $R_4$ 는 각각 독립적으로 수소; 치환 또는 비치환  $C_1-C_5$  알킬; 치환 또는 비치환  $C_3-C_6$  시클로알킬; 치환 또는 비치환  $C_6-C_8$  아릴; 치환 또는 비치환 5-원 내지 8-원 헤테로아릴; 치환 또는 비치환  $C_1-C_5$  알콕시; 니트릴; 및 치환 또는 비치환  $C_1-C_{10}$  알킬 설폰닐로 이루어진 군에서 보다 바람직하게 선택되는 것을 특징으로 하는 화학식 1 화합물의 제조방법.

[청구항 3]

제1항에 있어서, 구리 분말을 화학식 2 화합물 1몰에 대하여 1.0 내지 6.0 당량 범위로 사용하는 것을 특징으로 하는 화학식 1 화합물의 제조방법.

[청구항 4]

제1항에 있어서, 상기 산이 염산, 황산, 질산 및 인산으로부터 선택된 무기산; 포름산, 초산 및 주석산으로부터 선택된 유기산; 또는 이들의 혼합물인 것을 특징으로 하는 화학식 1 화합물의 제조방법.

[청구항 5]

제1항에 있어서, 물 또는 산의 사용량이 화학식 2 화합물 1몰에 대하여 0.1 내지 6 당량의 범위인 것을 특징으로 하는 화학식 1 화합물의 제조방법.

[청구항 6]

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 2 화합물과 화학식 3 화합물의 반응시 아민 화합물을 반응 혼합물에 추가로 첨가하는 것을 특징으로 하는 화학식 1 화합물의 제조방법.

[청구항 7]

제6항에 있어서, 테트라메틸에틸렌디아민을 화학식 2 화합물 1몰에 대하여 0.1 내지 6 당량 범위로 사용하는 것을 특징으로 하는 화학식 1 화합물의 제조방법.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

**PCT/KR2013/000829**

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

**C07C 51/64(2006.01)i, C07C 53/18(2006.01)i, C07C 53/126(2006.01)i**

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)

C07C 51/64

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched  
Korean Utility models and applications for Utility models: IPC as above  
Japanese Utility models and applications for Utility models: IPC as above

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

eKOMPASS (KIPO internal) &amp; Keywords: copper, Michael addition reaction, catalyst

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	COMELLES, Josep et al., "Michael additions catalyzed by transition metals and lanthanide species. A review", ARKIVOC USA, Inc., 26 March 2005, pp. 207-238, ISSN 1424-6376 See abstract; pages 220, 221 and 222, scheme 8	1-7
X	COMELLES, Josep et al., "Ionic and Covalent Copper(II)-Based Catalysts for Michael Additions. The Mechanism", J. Org. Chem., 2004, vol. 69, no. 20, pp. 6834-6842. See the entire document	1-7
X	EVANS, David A. et al., "Catalytic Enantioselective Michael Additions to Unsaturated Ester Derivatives Using Chiral Copper(II) Lewis Acid Complexes", Organic Letters, 1999, vol. 1, no. 6, pp. 865-868. See the entire document	1-7
A	JP 7103159 B2 (NEOLUX CO., LTD.) 08 November 1995 See the entire document	1-7



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 application or patent 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

"I" 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

"&amp;" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

14 MAY 2013 (14.05.2013)

Date of mailing of the international search report

**14 MAY 2013 (14.05.2013)**

Name and mailing address of the ISA/KR

Korean Intellectual Property Office  
Government Complex-Daejeon, 189 Seonsa-ro, Daejeon 302-701,  
Republic of Korea

Facsimile No. 82-42-472-7140

Authorized officer


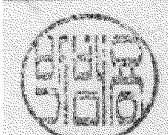
Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT  
Information on patent family members

International application No.

**PCT/KR2013/000829**

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member	Publication date
JP 7103159 B2	08.11.1995	EP 0188256 A2	23.07.1986
		EP 0188256 B1	21.08.1991
		EP 0813425 A1	18.08.2004
		JP 06-122691 A	06.05.1994
		JP 06062555 B2	17.08.1994
		JP 1947602 C	10.07.1995
		JP 61-225163 A	06.10.1986
		US 04897255 A	30.01.1990
		US 05037630 A	06.08.1991
		US 05120526 A	09.06.1992
		US 05175343 A	29.12.1992
		US 05242679 A	07.09.1993
		US 05393512 A	28.02.1995
		US 05556982 A	17.09.1996
		US 05679318 A	21.10.1997
		US 05756685 A	26.05.1998
		WO 95-02423 A1	26.01.1995

<b>A. 발명이 속하는 기술분류(국제특허분류(IPC))</b>  <i>C07C 51/64(2006.01)i, C07C 53/18(2006.01)i, C07C 53/126(2006.01)i</i>		
<b>B. 조사된 분야</b> 조사된 최소문헌(국제특허분류를 기재) C07C 51/64  조사된 기술분야에 속하는 최소문헌 이외의 문헌 한국등록실용신안공보 및 한국공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC 일본등록실용신안공보 및 일본공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC		
국제조사에 이용된 전산 데이터베이스(데이터베이스의 명칭 및 검색어(해당하는 경우)) eKOMPASS(특허청 내부 검색시스템) & 키워드: 구리, 마이클 첨가 반응, 촉매		
<b>C. 관련 문헌</b>		
카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
X	JOSEP COMELLES et al., 'Michael additions catalyzed by transition metals and lanthanide species. A review', ARKIVOC USA, Inc., Mar. 26. 2005, pp. 207-238, ISSN 1424-6376 초록; 페이지 220, 페이지221, 페이지 222, Scheme 8. 참조	1-7
X	JOSEP COMELLES et al., 'Ionic and Covalent Copper(II)-Based Catalysts for Michael Additions. The Mechanism', J. Org. Chem., 2004, Vol. 69, No. 20, pp. 6834-6842. 문헌 전체 참조	1-7
X	DAVID A. EVANS et al., 'Catalytic Enantioselective Michael Additions to Unsaturated Ester Derivatives Using Chiral Copper(II) Lewis Acid Complexes', Organic Letters, 1999, Vol. 1, No. 6, pp. 865-868. 문헌 전체 참조	1-7
A	JP 7103159 B2 (네오룩스) 1995.11.08 문헌 전체 참조	1-7
<input type="checkbox"/> 추가 문헌이 C(계속)에 기재되어 있습니다. <input checked="" type="checkbox"/> 대응특허에 관한 별지를 참조하십시오.		
* 인용된 문헌의 특별 카테고리: "A" 특별히 관련이 없는 것으로 보이는 일반적인 기술수준을 정의한 문헌 "E" 국제출원일보다 빠른 출원일 또는 우선일을 가지나 국제출원일 이후에 공개된 선출원 또는 특허 문헌 "L" 우선권 주장에 의문을 제기하는 문헌 또는 다른 인용문헌의 공개일 또는 다른 특별한 이유(이유를 명시)를 밝히기 위하여 인용된 문헌 "O" 구두 개시, 사용, 전시 또는 기타 수단을 언급하고 있는 문헌 "P" 우선일 이후에 공개되었으나 국제출원일 이전에 공개된 문헌 "T" 국제출원일 또는 우선일 후에 공개된 문헌으로, 출원과 상충하지 않으며 발명의 기초가 되는 원리나 이론을 이해하기 위해 인용된 문헌 "X" 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌 하나만으로 청구된 발명의 신규성 또는 진보성이 없는 것으로 본다. "Y" 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌이 하나 이상의 다른 문헌과 조합하는 경우로 그 조합이 당업자에게 자명한 경우 청구된 발명은 진보성이 없는 것으로 본다. "&" 동일한 대응특허문헌에 속하는 문헌		
국제조사의 실제 완료일 2013년 05월 14일 (14.05.2013)		국제조사보고서 발송일 <b>2013년 05월 14일 (14.05.2013)</b>
ISA/KR의 명칭 및 우편주소  대한민국 특허청 (302-701) 대전광역시 서구 청사로 189, 4동 (둔산동, 정부대전청사) 팩스 번호 82-42-472-7140		심사관 박범용 전화번호 82-42-481-5598 



국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
JP 7103159 B2	1995.11.08	EP 0188256 A2	1986.07.23
		EP 0188256 B1	1991.08.21
		EP 0813425 A1	2004.08.18
		JP 06-122691 A	1994.05.06
		JP 06062555 B2	1994.08.17
		JP 1947602 C	1995.07.10
		JP 61-225163 A	1986.10.06
		US 04897255 A	1990.01.30
		US 05037630 A	1991.08.06
		US 05120526 A	1992.06.09
		US 05175343 A	1992.12.29
		US 05242679 A	1993.09.07
		US 05393512 A	1995.02.28
		US 05556982 A	1996.09.17
		US 05679318 A	1997.10.21
		US 05756685 A	1998.05.26
		WO 95-02423 A1	1995.01.26