

(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2015-509937

(P2015-509937A)

(43) 公表日 平成27年4月2日(2015.4.2)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07F 3/06 (2006.01)	C07F 3/06 CSP	4C054
C07D 211/10 (2006.01)	C07D 211/10	4H006
C07C 205/12 (2006.01)	C07C 205/12	4H039
C07C 201/12 (2006.01)	C07C 201/12	4H048
C07C 69/618 (2006.01)	C07C 69/618	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 20 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2014-557025 (P2014-557025)
 (86) (22) 出願日 平成25年2月13日 (2013.2.13)
 (85) 翻訳文提出日 平成26年10月10日 (2014.10.10)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2013/052902
 (87) 国際公開番号 W02013/120911
 (87) 国際公開日 平成25年8月22日 (2013.8.22)
 (31) 優先権主張番号 12155977.7
 (32) 優先日 平成24年2月17日 (2012.2.17)
 (33) 優先権主張国 欧州特許庁 (EP)
 (31) 優先権主張番号 12171862.1
 (32) 優先日 平成24年6月13日 (2012.6.13)
 (33) 優先権主張国 欧州特許庁 (EP)

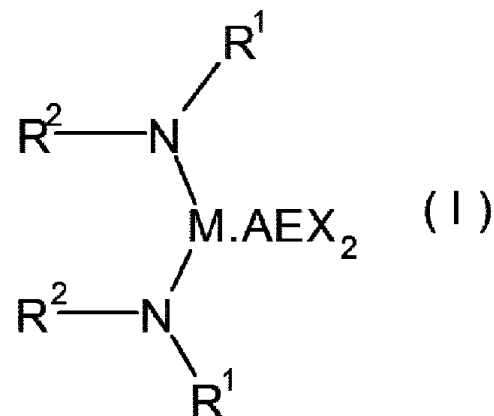
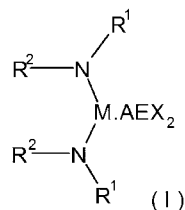
(71) 出願人 512151078
 バイエル・インテレクチュアル・プロパティ・ゲゼルシャフト・ミット・ベシュレンクテル・ハフツング
 Bayer Intellectual Property GmbH
 ドイツ40789モンハイム・アム・ライン、アルフレート・ノーベル・シュトラッセ10番
 (71) 出願人 507203353
 バイエル・クロップサイエンス・アーゲー
 BAYER CROPPSCIENCE AG
 ドイツ国、40789・モンハイム、アルフレート・ノーベル・シュトラッセ・50
 最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 アルカリ土類金属複合金属ビスアミド

(57) 【要約】

本発明は、式(I)のアルカリ土類金属複合金属ビスアミド、その調製のための方法、ならびに、芳香族化合物、ヘテロ芳香族化合物、アルケン、アルキンおよびその他の活性化C-H結合を有する有機化合物の金属化のためのその使用に関する。

【化1】

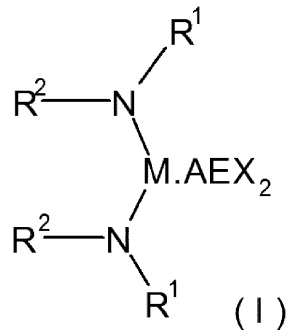


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) のアルカリ土類金属複合金属ビスアミドまたはその互変異性体を調製するための方法であって

【化 1】



10

〔式中、

A E は、カルシウムおよびマグネシウムから選択されるアルカリ土類金属であり；

M は、元素周期律表の第 3 族、第 4 族、第 7 族、第 8 族、第 9 族、第 10 族、第 11 族、第 12 族、第 13 族およびランタノイド族の金属から選択される金属であり；

X は、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素からなる群から選択されるハロゲン原子であり；

20

R¹ および R² は、各々独立に、1 ~ 2 個の R³ ラジカルにより置換されていてもよい (C₁ - C₈) アルキルからなる群から選択され；

R³ は、独立に、ハロゲン、(C₁ - C₃) アルコキシ、(C₁ - C₃) ハロアルコキシおよび (C₂ - C₄) ジアルキルアミノから選択され；

あるいは

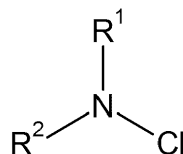
R¹ および R² は、一緒に、- (CH₂)₄ -、- (CH₂)₅ - または - (CH₂)₂ O (CH₂)₂ - 基を形成し、ここで、これらの基の各々は、1 ~ 4 個の R⁴ ラジカルにより置換されていてもよく；

R⁴ は、ハロゲン、(C₁ - C₃) アルキル、(C₁ - C₃) アルコキシ、(C₁ - C₃) ハロアルコキシおよび (C₂ - C₄) ジアルキルアミノまたは (C₂ - C₄) アルコキシカルボニルから選択される〕、

30

式 (II) のクロロアミン

【化 2】



(II)

40

〔式中、R¹ および R² ラジカルは、各々上に定義される通りである〕と、

(i) 金属性マグネシウムおよび / またはカルシウムおよび / または

(i i) ハロゲン化マグネシウムおよび / またはカルシウムならびに

(i i i) 一定量の金属ハロゲン化物 (Mⁿ⁺ X⁻ⁿ) ならびに / または

(i v) 一定量の金属 (M)

(ここで、M および X は上に定義される通りである) との反応による前記方法。

【請求項 2】

A E が、カルシウムおよびマグネシウムから選択されるアルカリ土類金属であり；

M が、S c、T i、M n、F e、C o、N i、C u、Z n および A l から選択される金

50

属であり；

Xが、塩素および臭素から選択されるハロゲン原子であり；

R¹およびR²が、一緒に、- (CH₂)₄ -、- (CH₂)₅ - または - (CH₂)₂ O (CH₂)₂ - 基を形成し、ここで、これらの基の各々は、1 ~ 4個のR⁴ラジカルにより置換されていてもよく；

R⁴が、メチル、エチル、n - プロピルおよびi - プロピルから選択される、請求項1に記載の方法。

【請求項3】

A Eが、カルシウムおよびマグネシウムから選択されるアルカリ土類金属であり；

Mが、Ti、Mn、Fe、ZnおよびAlから選択される金属であり；

Xが、塩素であり；

R¹およびR²が、一緒に、4個のメチル基で置換されている - (CH₂)₅ - 基を形成している、請求項1または2に記載の方法。

【請求項4】

A Eが、カルシウムまたはマグネシウムであり；

Mが、亜鉛またはマンガンであり；

Xが、塩素であり；かつ

R¹およびR²が、一緒に、- C (CH₃)₂ (CH₂)₃ - C (CH₃)₂ - 基を形成している、請求項1 ~ 3のいずれかに記載の方法。

【請求項5】

A Eが、カルシウムまたはマグネシウムであり；

Mが、亜鉛であり；

Xが、塩素であり；かつ

R¹およびR²が、一緒に、- C (CH₃)₂ (CH₂)₃ - C (CH₃)₂ - 基を形成している、請求項1 ~ 3のいずれかに記載の方法。

【請求項6】

+ 20 ~ - 20 の温度範囲内で実行されることを特徴とする、請求項1 ~ 5のいずれかに記載の方法。

【請求項7】

前記反応が、THF、2 - メチルテトラヒドロフラン、t - ブチルメチルエーテル、1, 2 - ジメトキシエタン、ジエチルエーテル、ジ - n - ブチルエーテルおよびメチルシクロペンチルエーテル、またはその混合物から選択される配位性溶媒中で実施されることを特徴とする、請求項1 ~ 6のいずれかに記載の方法。

【請求項8】

前記反応が、THF、2 - メチルテトラヒドロフラン、t - ブチルメチルエーテル、1, 2 - ジメトキシエタン、ジ - n - ブチルエーテル、メチルシクロペンチルエーテルおよび/またはジエチルエーテルから選択される配位性溶媒と、芳香族化合物およびアルキル置換芳香族化合物、アルカン、シクロアルカンおよび/またはアルキル置換シクロアルカン、好ましくはベンゼン、トルエン、キシレンおよび/またはエチルベンゼン、およびアルカン、シクロアルカンおよび/またはアルキル置換シクロアルカン、好ましくはシクロヘキサン、n - ヘプタン、イソオクタンおよび/またはメチルシクロヘキサンから選択される1以上の非配位性溶媒との混合物中で実施されることを特徴とする、請求項1 ~ 6のいずれかに記載の方法。

【請求項9】

前記方法がリチウム塩の存在下で実施されることを特徴とする、前記式(I)のA E複合金属アミドの調製のための請求項1 ~ 8のいずれかに記載の方法。

【請求項10】

式(I)のアルカリ土類金属複合金属ビスアミドおよび/またはその互変異性体、オリゴマーおよび/またはポリマー

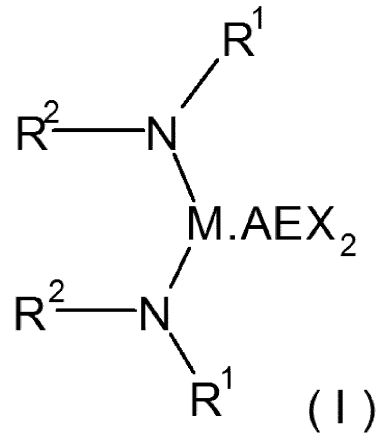
10

20

30

40

【化3】



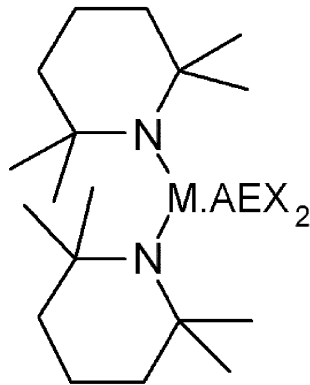
10

〔式中、 R^1 、 R^2 、 M 、 AE および X ラジカルは、各々上に定義される通りである〕。

【請求項11】

式(I-iii)のアルカリ土類金属複合金属ビスアミドおよび/またはその互変異性体、オリゴマーおよび/またはポリマー

【化4】



20

(I-iii)

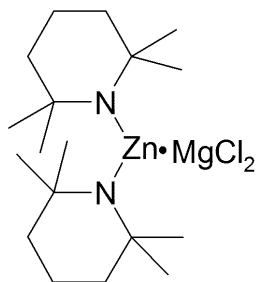
30

〔式中、 AE は、カルシウムまたはマグネシウムであり、 M は、 Sc 、 Ti 、 Mn 、 Fe 、 Co 、 Ni 、 Cu 、 Zn および Al から選択される金属であり； X は、塩素および臭素から選択されるハロゲン原子である〕。

【請求項12】

式(I-iv)の Mg 複合亜鉛ビスアミド。

【化5】



40

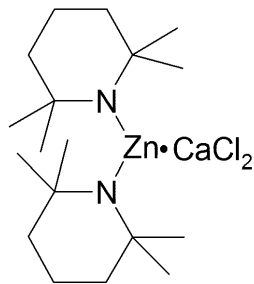
(I-iv)

【請求項13】

50

式 (I - v) の C a 複合亜鉛ビスアミド。

【化 6】



(I - v)

10

【請求項 1 4】

請求項 1 0 ~ 1 3 のいずれか一項に記載の式 (I)、(I - i i i)、(I - i v) または (I - v) のアルカリ土類金属複合金属ビスアミドの、芳香族化合物、ヘテロ芳香族化合物、アルケン、アルキンおよびその他の活性化 C - H 結合を有する有機化合物の金属化のための塩基としての使用。

【請求項 1 5】

リチウム塩の存在下での、請求項 1 4 に記載の使用。

【発明の詳細な説明】

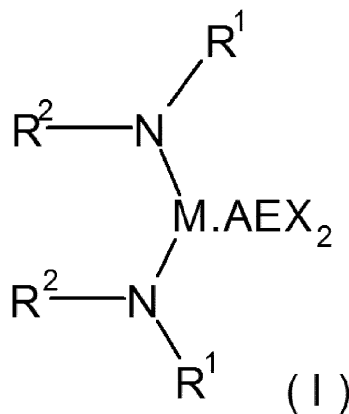
20

【技術分野】

【0 0 0 1】

本発明は、式 (I) のアルカリ土類金属複合金属ビスアミド、その調製のための方法、ならびに、芳香族化合物、ヘテロ芳香族化合物、アルケン、アルキンおよびその他の活性化 C - H 結合を有する有機化合物の金属化のためのその使用に関する。

【化 1】



30

【背景技術】

【0 0 0 2】

40

芳香族および複素芳香族分子の調製は、その高い生物学的効力のために非常に重要である。結果的に、これらの構成要素は、多くの活性医薬および農薬材料の構成成分である。直接金属化は、芳香族化合物、ヘテロ芳香族化合物およびその他の活性化 C - H 結合を有する有機化合物の官能基化のための優れたツールとして確立されてきた。

【0 0 0 3】

この目的のため、主にリチウムアルキルまたはリチウムアミドがこれまで塩基として使用されてきた。

【0 0 0 4】

代替形態として、芳香族化合物およびヘテロ芳香族化合物のマグネシウム化および亜鉛化のための効率的な塩基が開発されている。亜鉛アミドまたはマグネシウムアミド塩基、

50

例えば、Mg - TMPおよびZn - TMP (TMP = 2, 2, 6, 6 - テトラメチルピペリジル) の、塩化リチウムと複合体を形成したものの、例えば、TMPMgCl · LiCl、TMPZnCl · LiCl、TMP₂Zn · 2MgCl₂ · 2LiClは、国際公開第2010/092096号および同第2008/138946号において汎用金属化試薬として記載されている。それらは、非常に優れた化学選択性および位置選択性と相まって、非常に高い動力的塩基性を有する。その上、亜鉛アミド塩基は、活性を失うことなく、保護ガス下でTHF中の溶液として数週間貯蔵することができる。

【0005】

これらの塩基の合成には、一般にアミン、例えばTMPが等モル量のブチルリチウムでリチウム化される。高コストのブチルリチウムのおかげで、その塩基は、多くの工業的合成には高価すぎる。そのため、高価なブチルリチウムを使用せずに済む、これらの塩基への好ましい経路に対する切迫した必要性がある。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0006】

【特許文献1】国際公開第2010/092096号公報

【特許文献2】国際公開第2008/138946号公報

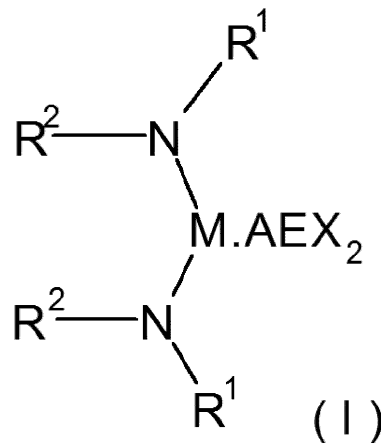
【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0007】

この目的は、式(I)のアルカリ土類金属複合金属ビスアミドまたはその互変異性体を調製するための、

【化2】



【0008】

〔式中、

AEは、カルシウムおよびマグネシウムから選択されるアルカリ土類金属であり；

Mは、元素周期律表の第3族、第4族、第7族、第8族、第9族、第10族、第11族、第12族、第13族およびランタノイド族の金属から選択される金属であり；

Xは、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素からなる群から選択されるハロゲン原子であり；

R¹およびR²は、各々独立に、1～2個のR³ラジカルにより置換されていてもよい(C₁ - C₈)アルキルからなる群から選択され；

あるいは

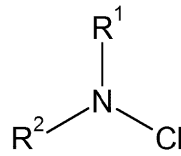
R¹およびR²は、一緒に、-(CH₂)₄-、-(CH₂)₅-または-(CH₂)₂O(CH₂)₂-基を形成し、ここで、これらの基の各々は、1～4個のR⁴ラジカルにより置換されていてもよく；

R³は、独立に、ハロゲン、(C₁ - C₃)アルコキシ、(C₁ - C₃)ハロアルコキ

シから選択され；

R⁴ は、独立に、ハロゲン、(C₁ - C₃) アルキル、(C₁ - C₃) アルコキシ、(C₁ - C₃) ハロアルコキシおよび(C₂ - C₄) ジアルキルアミノから選択される〕
式 (II) のクロロアミン

【化 3】



(II)

10

【0009】

〔式中、R¹ および R² ラジカルは、各々上に定義される通りである〕と、

(i) 金属性マグネシウムおよび/またはカルシウムならびに/あるいは

(ii) ハロゲン化マグネシウムおよび/またはカルシウムならびに

(iii) 一定量(所望により式 (II) のクロロアミンに基づく化学量論量以下)の金属(M)(すなわち、元素の形態)ならびに/または

(iv) 一定量(所望により化学量論量以下)の金属ハロゲン化物(Mⁿ⁺X⁻ⁿ)

(ここで、M および X は上に定義される通りである)

との反応による方法によって、本発明に従って達成された。

20

【0010】

アルカリ土類金属(AE)、好ましくはマグネシウムまたはカルシウム、および/または金属(M)、例えば亜鉛またはマンガンの酸化による挿入が、費用のかかるブチルリチウムを使用せずに済む本発明による方法を可能にする。

【0011】

ここで、指数 n が、本発明による方法で使用されるどの金属ハロゲン化物(Mⁿ⁺X⁻ⁿ)においても、金属(M)の金属イオンの原子価に対応する整数であることは理解される。好ましくは、n = 2、3 または 4、特に好ましくは n = 2 である。

【0012】

さらに、本発明による方法によって得られるマグネシウム複合-およびカルシウム複合金属ビスアミドは、穏和条件下での金属化に特に適している。したがって、それらは感受性のある(ヘテロ)芳香族化合物の変換に特に適し、感受性のある官能基、例えばニトロ、アルデヒドまたは F によって許容される(これは、対応するリチウム塩基またはマグネシウム塩基にはそうでないことが多い)。

30

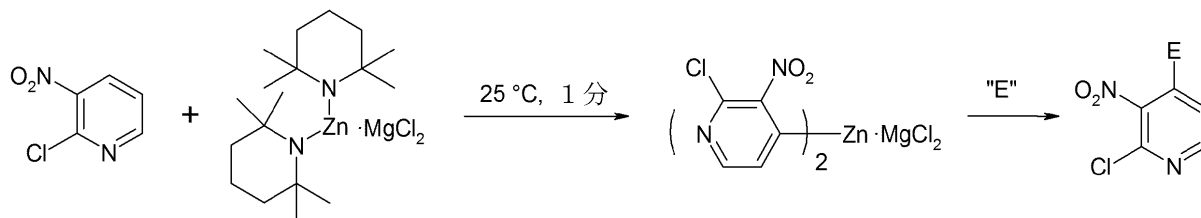
【0013】

2-クロロ-3-ニトロピリジンと(TMP)₂Zn・2MgCl₂・2LiClの反応は、文献に記載されている(Angew. Chem. Int. Ed. 2007, 46, 7685-7688 参照)。金属化は、その中で-40 で1.5時間実施され、その後に求電子物質との反応が続く。しかし、社内研究において、(TMP)₂Zn・2MgCl₂・2LiClをより高い温度で、特に10 を上回る温度、例えば25 で用いる2-クロロ-3-ニトロピリジンの金属化が、2-クロロ-3-ニトロピリジンの破壊につながることを示された。

40

対照的に、2-クロロ-3-ニトロピリジンの反応が、本発明の式(I)のアルカリ土類金属複合金属ビスアミドと同じ条件下で実施されるならば、所望の金属化は、10 を上回る温度で非常に短時間で(具体例では: 25 で1分で)進行し、その後の求電子物質「E」との反応も同様である。そのような反応を、本発明の(TMP)₂Zn・MgCl₂の例を用いて下に示す。

【化 4】



【 0 0 1 4 】

対応する金属化およびその後の 4 - ヨード安息香酸エチル（求電子物質「E」として）によるネグシカップリングにより、所望の化合物を収率 58% で得た（下の例を参照されたい）。

10

【 0 0 1 5 】

用語「ハロゲン」または「ハロゲン原子」は、例えば、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素を意味する。この用語がラジカルに使用される場合、「ハロゲン」または「ハロゲン原子」は、例えば、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素原子を意味する。

【 0 0 1 6 】

アルキルは、直鎖、分枝状または環状のヒドロカルビルラジカルを意味する。「(C₁ - C₄) アルキル」という表現は、例えば、炭素原子について述べられた範囲に従う、1 ~ 4 個の炭素原子を有するアルキルの簡潔な表記であり、例えば、メチル、エチル、1 - プロピル、2 - プロピル、1 - ブチル、2 - ブチル、2 - メチルプロピル、tert - ブチル、シクロプロピルおよびシクロブチルラジカルを包含する。指定された炭素原子の範囲がそれよりも大きい一般的なアルキルラジカル、例えば、「(C₁ - C₆) アルキル」は、相応してそれよりも多くの数の炭素原子をもつ直鎖、分枝状または環状のアルキルラジカルも包含する、すなわち、前記例によれば、5 および 6 個の炭素原子を有するアルキルラジカルも包含する。

20

【 0 0 1 7 】

具体的に述べられていない限り、複合ラジカル中を含む、アルキルラジカルなどのヒドロカルビルラジカルに関して、低級炭素骨格、例えば 1 ~ 6 個の炭素原子を有する、または不飽和基の場合には 2 ~ 6 個の炭素原子を有するものが好ましい。アルコキシ、ハロアルキルなどの複合ラジカル中を含むアルキルラジカルとは、例えば、メチル、エチル、シクロ -、n - もしくは i - プロピル、シクロ -、n -、i -、t - もしくは 2 - ブチル、ペンチル、ヘキシル、例えばシクロヘキシル、n - ヘキシル、i - ヘキシル、および 1, 3 - ジメチルブチルなど、ヘブチル、例えばシクロヘブチル、n - ヘブチル、1 - メチルヘキシルおよび 1, 4 - ジメチルペンチルなどを意味する。

30

【 0 0 1 8 】

好ましい環状アルキルラジカルは、好ましくは 3 ~ 8 個の環炭素原子を有する、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルまたはシクロヘキシルである。置換されていてもよい環状アルキルラジカルの場合、置換基をもつ環系が含まれ、同様に、環状アルキルラジカルに二重結合を有する置換基、例えばメチリデンなどのアルキリデン基も含まれる。

40

【 0 0 1 9 】

置換されていてもよい環状アルキルラジカルの場合、多環式脂肪族系、例えば、ビスシクロ [1 . 1 . 0] ブタン - 1 - イル、ビスシクロ [1 . 1 . 0] ブタン - 2 - イル、ビスシクロ [2 . 1 . 0] ペンタン - 1 - イル、ビスシクロ [2 . 1 . 0] ペンタン - 2 - イル、ビスシクロ [2 . 1 . 0] ペンタン - 5 - イル、ビスシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタ - 2 - イル（ノルボルニル）、アダマンタン - 1 - イルおよびアダマンタン - 2 - イルなども含まれる。

【 0 0 2 0 】

置換されていてもよい環状アルキルラジカルの場合、スピロ環式脂肪族系、例えば、ス

50

ピロ[2.2]ペンタ-1-イル、スピロ[2.3]ヘキサ-1-イル、スピロ[2.3]ヘキサ-4-イル、3-スピロ[2.3]ヘキサ-5-イルも含まれる。

【0021】

アリールは、好ましくは6~14個、特に6~10個の環炭素原子を有する、単環式、二環式もしくは多環式芳香族系、例えば、フェニル、インダニル、ナフチル、アントリル、フェナントレニルおよび同類のものであり、好ましくはフェニルである。

【0022】

2以上のラジカルが1以上の環を形成する場合、これらは、炭素環式、複素環式、飽和、部分飽和、不飽和の、例えばまた芳香族化合物であってもよく、所望によりさらに置換されていてよい。縮合環は、好ましくは5員もしくは6員環であり、特に好ましいのは、ベンゾ縮合環である。

10

【0023】

例として述べた置換基(「第1置換基レベル」)は、それらが炭化水素系部分を含有する場合、所望によりその中で、例えば第1置換基レベルについて定義されるような置換基の1つによってさらに置換されていてよい(「第2置換基レベル」)。対応するさらなる置換基レベルが可能である。用語「置換ラジカル」は、1つだけ、または2つの置換基レベルを包含することが好ましい。

【0024】

置換基レベルに好ましい置換基は、例えば、ハロゲン、ニトロ、シアノアルキル、ジアルキルアミノ、アルコキシ、アリール、アリールオキシ、ベンジル、ベンジルオキシ、ヘテロシクリルおよびトリアルキルシリルである。

20

【0025】

2以上の置換基レベルからなる置換基は、好ましくは、例えば、モノアルコキシアルキルまたはジアルコキシアルキルなどのアルコキシアルキル、モノアルコキシアルコキシまたはジアルコキシアルコキシなどのアルコキシアルコキシ、ベンジル、フェネチル、ベンジルオキシ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロアルコキシアルコキシ、ハロアルコキシアルキルである。

【0026】

炭素原子を有するラジカルの場合、1~6個の炭素原子、好ましくは1~4個の炭素原子、特に1または2個の炭素原子を有するものが好ましい。一般に、ハロゲン、例えばフッ素および塩素、(C₁-C₄)アルキル、好ましくはメチルもしくはエチル、(C₁-C₄)ハロアルキル、好ましくはトリフルオロメチル、(C₁-C₄)アルコキシ、好ましくはメトキシもしくはエトキシ、(C₁-C₄)ハロアルコキシ、ニトロおよびシアノからなる群からの置換基が好ましい。特に、ここでは置換基メチル、メトキシ、フッ素および塩素が好ましい。

30

【0027】

一置換もしくは二置換アミノなどの置換アミノは、例えば、アルキル、アルコキシおよびアリールの群からの1個または2個の同一または異なるラジカルによってN-置換されている置換アミノラジカルからのラジカルであり；好ましくはジアルキルアミノおよびジアリールアミノ、例えば置換されていてよいN-アルキル-N-アリールアミノ、および飽和N-複素環であり；1~4個の炭素原子を有するアルキルラジカルが好ましい；アリールは、好ましくはフェニルまたは置換フェニルである。

40

【0028】

置換されていてよいフェニルは、好ましくは、非置換であるか、あるいは、ハロゲン、(C₁-C₄)アルキル、(C₁-C₄)アルコキシ、(C₁-C₄)アルコキシ-(C₁-C₄)アルコキシ、(C₁-C₄)アルコキシ-(C₁-C₄)アルキル、(C₁-C₄)ハロアルキル、(C₁-C₄)ハロアルコキシ、シアノおよびニトロ、例えば、o-、m-およびp-トリル、ジメチルフェニル、2-、3-および4-クロロフェニル、2-、3-および4-フルオロフェニル、2-、3-および4-トリフルオロメチル-ならびに-トリクロロメチルフェニル、2,4-、3,5-、2,5-および2,3-ジ

50

クロロフェニル、*o*-、*m*-および*p*-メトキシフェニルの群からの同一または異なるラジカルによって一置換もしくは多置換されている、好ましくは三置換までのフェニルである。

【0029】

置換されていてもよいヘテロシクリルは、好ましくは、非置換であるか、あるいは、ハロゲン、シアノ、(C₁-C₄)アルキル、(C₁-C₄)アルコキシ、(C₁-C₄)アルコキシ-(C₁-C₄)アルコキシ、(C₁-C₄)アルコキシ-(C₁-C₄)アルキル、(C₁-C₄)ハロアルキル、(C₁-C₄)ハロアルコキシ、ニトロおよびオキシの群からの同一または異なるラジカルによって一置換もしくは多置換されている、好ましくは三置換までのヘテロシクリルであり、特に、ハロゲン、(C₁-C₄)アルキル、(C₁-C₄)アルコキシ、(C₁-C₄)ハロアルキルおよびオキシの群からのラジカルによって、非常に特に、1または2個の(C₁-C₄)アルキルラジカルによって、一置換もしくは多置換されている。

10

【0030】

ハロアルキルは、同一または異なるハロゲン原子、例えばモノハロアルキル、例えばCH₂CH₂Cl、CH₂CH₂F、CHClCH₃、CHFCH₃、CH₂Cl、CH₂Fなど；ペルハロアルキル、例えばCCl₃またはCF₃またはCF₂CF₃など；ポリハロアルキル、例えばCHF₂、CH₂CHFCl、CHCl₂、CF₂CF₂H、CH₂CF₃などによって部分的にまたは完全に置換されたアルキルである；ハロアルコキシは、例えば、OCF₃、OCHF₂、OCH₂F、OCF₂CF₃、OCH₂CF₃およびOCH₂CH₂Clである。

20

【0031】

式(I)のアルカリ土類金属複合金属ビスアミドの互変異性体は、個々の原子または原子群の移動によって急速に相互変換される異性体である、つまり、いくつかの異性体が相互と急速な化学平衡にある。急速な平衡のために、個々の互変異性体は孤立することができない場合が多い；相互に対する互変異性体の比は、一般に一定である。

【0032】

活性化C-H結合を有する有機化合物は、炭素原子に結合した水素原子をプロトンとして放出する、そのため、形式的な意味で、酸として機能する傾向の強い分子である。これは、例えば、炭素原子が、電子吸引性基、例えばカルボニル(エステル、ケトンまたはアルデヒド中)、スルホン、ニトリル、トリフルオロメチル基またはニトロ基などに強く結合する場合の例である。例えば、マロン酸(pKa=約13)またはアセチルアセトン(pKa=約9)の誘導体は、活性化C-H結合を有する。C-C多重結合は、炭素原子に近接する結果として、同様により強い分極化を確実にし、そのため、 α -アルケニルおよび β -アルキニル基は、例えば、ビニルおよびプロパルギル基中で、CH活性化を導く。その上、芳香族系の形成もCHの酸度を増強することができる。

30

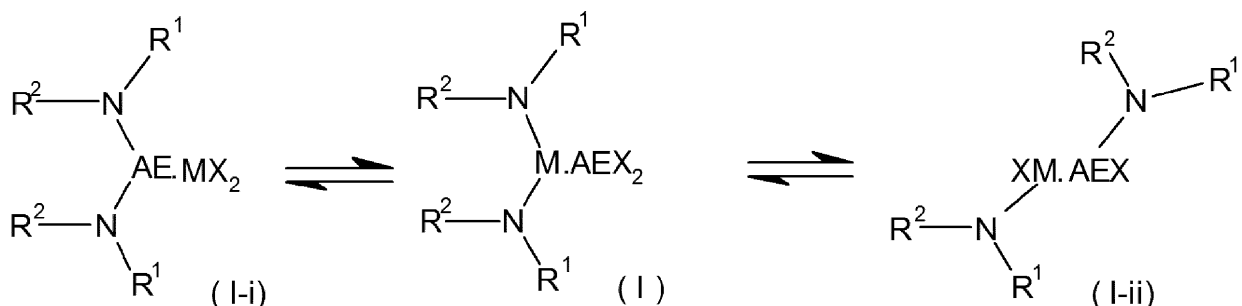
【0033】

式(I)の金属ビスアミドについて、例えば、下のスキーム1に示される互変異性体平衡を仮定することができる：

スキーム1：

40

【化5】



50

【0034】

そのため、式(I)はまた、形成される構造に配位性溶媒が含まれていてもよい、平衡に存在するすべての互変異性体(I-i、IおよびI-ii)および/またはそれらのオリゴマー複合体もしくはポリマー複合体を包含する。結合は、ハロゲン化物Xを介するか、または、窒素原子を介して形成されてよい。

【発明を実施するための形態】

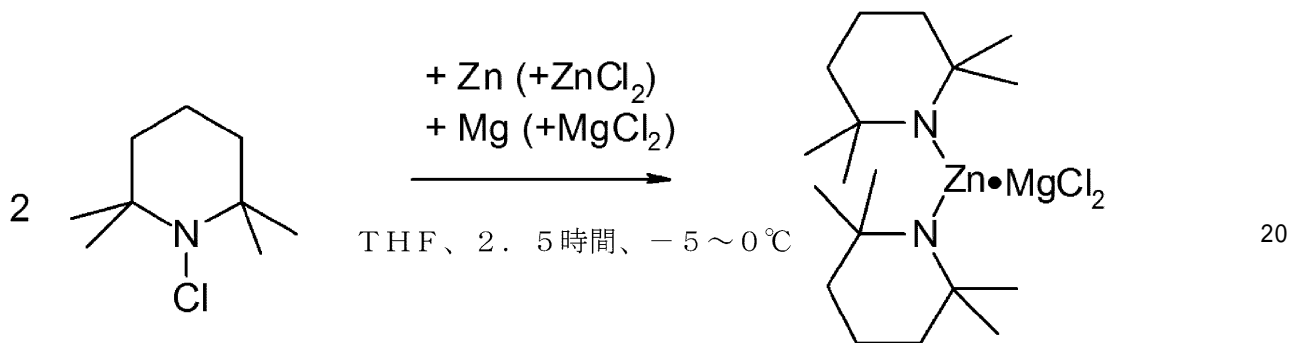
【0035】

本発明による方法は、下のスキーム2に示される、 $(TMP)_2Zn \cdot MgCl_2$ の調製の例によって説明される。

【0036】

スキーム2：

【化6】



【0037】

式(II)のクロロアミンは、先行技術、例えばBodor et al. Jour. Pharm. Sci. 1974, 63, 1387; Kovacic et al., Chemical Reviews 1970, 70, 6, 639; Zakrzewski et al., Synthetic Communications 1988, 18(16 & 17), 2135; J. Org. Chem. 1997, 62, 16, 5631に記載される方法により得ることができる。JACS, 1973, 6400またはToshimasa et al.によるBull. Chem. Soc. Jap., 1972, 45, 1802およびDeno et al. JACS 1971, 93, 2065に記載されるように、対応する第二級アミンと次亜塩素酸塩を反応させることにより合成をもたらすことが好ましい。

【0038】

本発明の好ましい実施形態は、式(I)のカルシウム - もしくはマグネシウム複合金属ビスアミドおよびその互変異性体、ならびにその調製のための方法に関し、ここで、A Eは、カルシウムまたはマグネシウムであり、Mは、Sc、Ti、Mn、Fe、Co、Ni、Cu、ZnおよびAlから選択される金属であり；

Xは、塩素および臭素から選択されるハロゲン原子であり；

R¹およびR²は、一緒に、これらの基の各々が1、2、3または4個のR⁴ラジカルにより置換されていてもよい、-(CH₂)₄-、-(CH₂)₅-または-(CH₂)₂O(CH₂)₂-基を形成し；その中で、

R⁴は、メチル、エチル、n-プロピルおよびi-プロピルから選択される。

【0039】

本発明の特に好ましい実施形態は、式(I)のカルシウム - もしくはマグネシウム複合金属ビスアミドおよびその互変異性体、ならびにその調製のための方法に関し、ここで、A Eは、カルシウムまたはマグネシウムであり、

Mは、Ti、Mn、Fe、ZnおよびAlから選択される金属であり；

X は、塩素および臭素から選択されるハロゲン原子であり、好ましくは塩素であり；
R¹ および R² は、一緒に、4 個のメチル基によって置換されている - (C H₂)₅ - 基を形成する。

【 0 0 4 0 】

非常に特に好ましいのは、式 (I I) のクロロアミンとして 1 - クロロ - 2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジンを使用することである。

【 0 0 4 1 】

本発明による方法は、好ましくは + 2 0 ~ 2 0 の温度範囲内で実行される。反応は、好ましくは、1 0 ~ - 1 0 、より好ましくは 5 ~ - 5 の範囲内の温度で実施される。

【 0 0 4 2 】

反応は、好ましくは保護ガス雰囲気下、好ましくはエーテルおよび芳香族化合物、あるいは、そうでなければ、その混合物からなる群から選択される非プロトン性無水溶媒中で実施される。特に好ましいのは、配位性溶媒、例えば、T H F、2 - メチルテトラヒドロフラン、tert - ブチルメチルエーテル、1 , 2 - ジメトキシエタンまたはジエチルエーテル、あるいは、そうでなければ、芳香族化合物、例えば、ベンゼン、トルエン、エチルベンゼンまたはキシレンとのその混合物、および / あるいは、そうでなければ、アルカンまたはシクロアルカンまたはアルキル - 置換シクロアルカン、例えば、n - ヘキサン、n - ヘプタン、シクロヘキサン、イソオクタンまたはメチルシクロヘキサンとのその混合物を用いることである。

【 0 0 4 3 】

反応混合物の希釈は、好ましくは、A E 複合金属ビスアミドの得られる溶液をその後の反応においてさらに濃縮することなく使用することができるように調節される。この場合、過剰なカルシウムもしくはマグネシウム粉末またはハロゲン化カルシウムもしくはマグネシウムおよび金属 (M) または金属ハロゲン化物 (Mⁿ⁺ X⁻ⁿ) は、濾過またはデカントすることにより除去することが好ましい。

【 0 0 4 4 】

式 (I I) のクロロアミンに基づいて、金属性アルカリ土類金属 (A E) (i) および / または所望によりそのハロゲン化物 (A E X₂) (i i) は、好ましくは (好ましくはわずかに) 過剰に使用され、金属 (M) (i v) および / または所望によりその金属ハロゲン化物 (Mⁿ⁺ X⁻ⁿ) (i i i) は不足して使用される。

【 0 0 4 5 】

本発明によれば、各等量 (e q .) の式 (I I) のクロロアミンに対して、0 . 2 ~ 5 当量、好ましくは 0 . 2 5 ~ 2 当量、より好ましくは 0 . 5 ~ 2 当量、特に好ましくは 0 . 5 ~ 1 . 5 当量の金属性マグネシウムおよび / またはカルシウム (i) ならびに / あるいはそのハロゲン化物 (i i) を使用することが好ましい。

金属性マグネシウムおよび / またはカルシウムならびに / あるいはそのハロゲン化物 (i i) の前述の同等物の代わりとして、またはそれに加えて、化学量論量以下の 0 . 5 ~ 0 . 9 等量、好ましくは 0 . 5 ~ 0 . 7 等量、より好ましくは 0 . 5 ~ 0 . 6 等量の金属ハロゲン化物 (Mⁿ⁺ X⁻ⁿ) (i i i) を使用することが好ましい。

【 0 0 4 6 】

金属性マグネシウムおよび / またはカルシウムならびに / あるいはそのハロゲン化物 (i i) の前述の同等物の代わりとして、またはそれに加えて、化学量論量以下の 0 . 5 ~ 0 . 9 等量、好ましくは 0 . 5 ~ 0 . 7 等量、より好ましくは 0 . 5 ~ 0 . 6 等量の元素の形態の金属 (M) (i v) を使用することが好ましい。

【 0 0 4 7 】

本発明によれば、好ましい構成において、各等量の式 (I I) のクロロアミンに対して、0 . 2 5 ~ 5 当量、好ましくは 0 . 4 ~ 2 当量、より好ましくは 0 . 5 ~ 1 . 5 当量の金属性マグネシウムおよび / またはカルシウム (i) ならびに / あるいはそのハロゲン化物 (i i) 、さらにまた、各等量の式 (I I) のクロロアミンに対して、0 . 4 ~ 6 当量、好ましくは 0 . 5 ~ 5 当量、より好ましくは 1 ~ 4 当量の元素の形態の金属 (M) (i

10

20

30

40

50

v)を使用することが好ましい。

【0048】

本発明によれば、さらなる好ましい構成において、各等量の式(II)のクロロアミンに対して、1~8当量、好ましくは2~6当量、より好ましくは3~5当量の元素の形態の金属(M)(iv)を使用することが好ましく、各等量の式(II)のクロロアミンに対して、0.2~2当量、好ましくは0.25~1.5当量、より好ましくは0.3~0.9当量、特に好ましくは0.4~0.7当量の金属性マグネシウムおよび/またはカルシウムを使用することが好ましい。

【0049】

アルカリ土類金属はまた、カルシウムおよびマグネシウム(i)またはそのハロゲン化物(ii)の混合物の形態で使用することもできる。マグネシウムおよびカルシウムおよび/またはそれらのハロゲン化物を組み合わせることは、式(I)の化合物の混合物を得ることを可能にし、それは相乗作用のために、利点、例えば高い溶解度を有し得る。

【0050】

同様に、金属(M)(iv)またはそのハロゲン化物($M^{n+}X^{-n}$)(iii)の混合物を使用することも可能である。

【0051】

金属マグネシウムは、反応において削りくず、ピースまたは粉末の形態で使用することができる。高い活性表面積のために、マグネシウム粉末が好ましい。

【0052】

金属カルシウムは、一般に、反応においてカルシウム粉末の形態で使用される。本発明の状況において、フッ化カルシウム、塩化カルシウムまたは臭化カルシウムを使用することが好ましく、塩化カルシウムを使用することが特に好ましい。

【0053】

ハロゲン化マグネシウムは、フッ化マグネシウム、塩化マグネシウム、臭化マグネシウムおよびヨウ化マグネシウムから選択される。塩化マグネシウムまたは臭化マグネシウムを使用することが好ましく、塩化マグネシウムを使用することが特に好ましい。

【0054】

さらなる活性化のために、所望により活性化試薬を、単独で、あるいは、例えばi-Bu₂AlH(DIBAL-H)、ジプロモエタンまたはヨウ素と組み合わせることで加えることが可能である。

【0055】

本発明の状況において使用される金属(M)は、元素周期律表の第3族、第4族、第7族、第8族、第9族、第10族、第11族、第12族、第13族(IUPAC命名法)またはそのハロゲン化物、好ましくは塩化物、およびランタノイド族またはそのハロゲン化物、好ましくは塩化物の金属から選択される；この金属(M)は、好ましくは、Sc、Ti、Mn、Fe、Co、Ni、Cu、ZnおよびAlまたはそのハロゲン化物、好ましくは塩化物から選択される；この金属(M)は、より好ましくは、Ti、Mn、Fe、ZnおよびAlまたはそのハロゲン化物、好ましくは塩化物から選択される。本発明の状況において、亜鉛および塩化亜鉛(ZnCl₂)が特に重要である。その上、本発明の状況において、マンガン(Mn)およびハロゲン化マンガン、好ましくはMnCl₂が特に重要である。

【0056】

好ましくは、本発明による方法は、式(II)のクロロアミン(上に定義される通り)と、

(i)金属性マグネシウムおよび/またはカルシウム、ならびに

(iv)一定量(好ましくは式(II)のクロロアミンに基づく化学量論量以下)の金属(M)(すなわち、元素の形態)との反応により、

(ii)ハロゲン化マグネシウムおよび/またはカルシウム

10

20

30

40

50

ならびに / あるいは

(i i i) 一定量 (所望により式 (I I) のクロロアミンに基づく化学量論量以下) の金属ハロゲン化物 ($M^{n+} X^{-n}$)、

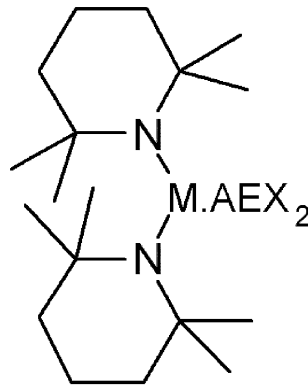
(ここで、M および X は上に定義される通りであり、上述の好ましい実施形態において定義されるような M および X が好ましい)

の随意のさらなる使用によって実施される。

【 0 0 5 7 】

それらの特に有益であり、かつ、多くの場合優れた特性に起因して、本発明はまた、次式 (I - i i i) のアルカリ土類金属複合金属ビスアミドおよび / またはその互変異性体、オリゴマーおよび / またはポリマーにも関する。

【 化 7 】



(I - i i i)

【 0 0 5 8 】

[式中、

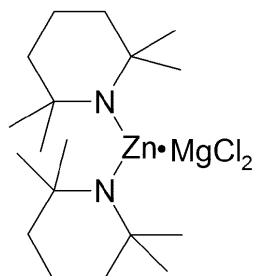
A E は、カルシウムまたはマグネシウムであり、

M は、S c、T i、M n、F e、C O、N i、C u、Z n および A l から選択される金属であり；

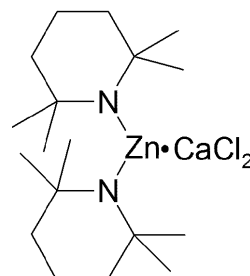
X は、塩素および臭素から選択されるハロゲン原子、より好ましくは塩素である]。

より特に、本発明はまた、式 (I - i v) の M g 複合亜鉛ビスアミドおよび式 (I - v) の C a 複合亜鉛ビスアミドにも関する：

【 化 8 】



(I - i v)



(I - v)

【 0 0 5 9 】

本発明は、式 (I) の本発明のアルカリ土類金属複合金属ビスアミドの、芳香族化合物およびその他の活性化 C - H 結合を有する有機化合物の金属化のための塩基としての使用をさらに提供する。その塩基度、選択性または活性は、調製または使用の過程の間に、リチウム塩、例えば塩化リチウム、クラウンエーテルまたはその他の配位性試薬の添加により、促進されるか、あるいは有利に影響を受け得る。

10

20

30

40

50

【0060】

本発明は、以下の実施例により詳細に説明される。

【0061】

[実施例]

0.5当量のMgによる(TMP)₂Zn・MgCl₂の調製

マグネチックスターラーおよび隔壁を備えた、乾燥した、アルゴンを充填したシュレンク管の中に、マグネシウム粉末(325メッシュ-243mg、10mmol)および亜鉛粉末(5231mg、80mmol)を、無水THF(15ml)中で最初に装入し、DIBAL-H(0.1ml、THF中1M)の添加によって活性化させた。5分間攪拌した後、混合物を0℃に冷却し、攪拌を停止した。ヨウ素(65mg、0.25mmol)の添加の後、混合物を再び攪拌し、無水THF(15ml)中の1-クロロ-2,2,6,6-テトラメチルピペリジン(TMPCl; 3.51g、20mmol)を、注入ポンプ(速度:15ml/時)によって-5℃で滴下した。その後、反応混合物を25℃で30分間攪拌した。続いて、金属残渣をデカントして除去し、指示薬として安息香酸およびN-フェニル-4-(フェニルアゾ)アニリンで黄色の溶液を滴定した。濃度は0.48Mであった(収率=理論値の84%)。

10

0.5当量のCaによる(TMP)₂Zn・CaCl₂の調製

マグネチックスターラーおよび隔壁を備えた、乾燥した、アルゴンを充填したシュレンク管の中に、カルシウム粉末(16メッシュ-401mg、10mmol)および亜鉛粉末(5231mg、80mmol)を無水THF(15ml)中で最初に装入し、DIBAL-H(0.1ml、THF中1M)の添加によって活性化させた。5分間攪拌した後、混合物を0℃に冷却し、攪拌を停止した。ヨウ素(65mg、0.25mmol)の添加の後、混合物を再び攪拌し、無水THF(15ml)中の1-クロロ-2,2,6,6-テトラメチルピペリジン(TMPCl; 3.51g、20mmol)を、注入ポンプ(速度:15ml/時)によって-5℃で滴下した。その後、反応混合物を25℃で30分間攪拌した。続いて、金属残渣をデカントして除去し、指示薬として安息香酸およびN-フェニル-4-(フェニルアゾ)アニリンで黄色の溶液を滴定した。濃度は0.50Mであった(収率=理論値の87%)。

20

【0062】

様々なヘテロ芳香族化合物の亜鉛化の例

30

5-ヨード-2,4,6-トリクロロピリミジンの調製

マグネチックスターラーおよび隔壁を備えた、乾燥した、アルゴンを充填したシュレンク管に、最初に無水THF(1ml)中の2,4,6-トリクロロピリミジン(184mg、1mmol)を装入する。(TMP)₂Zn・MgCl₂(3.16ml、1.2mmol)を25℃で添加した後、混合物を1時間攪拌する。次に、無水THF(2ml)に溶解したヨウ素の溶液(355mg、1.4mmol)を滴下し、反応混合物を25℃で1時間攪拌する。飽和NH₄Cl水溶液(30ml)で希釈し、酢酸エチル(3×30ml)で抽出した後、合した有機相をNa₂SO₄で乾燥させ、溶媒の蒸留除去およびシリカゲル(ヘプタン:酢酸エチル)でのカラムクロマトグラフィーによる精製により、所望の化合物(240mg、理論値の78%)を無色の結晶生成物として得た。

40

¹³C NMR(100MHz、CDCl₃): δ = 167.6、159.3、96.5 ppm

2-(3-フルオロフェニル)-ベンゾチオフエン-3-カルボキサリデヒドの調製

マグネチックスターラーおよび隔壁を備えた、乾燥した、アルゴンを充填したシュレンク管に、最初に無水THF(1ml)中の1-ベンゾチオフエン-3-カルバルデヒド(163mg、1mmol)を装入する。(TMP)₂Zn・MgCl₂(3.16ml、1.2mmol)を25℃で添加した後、混合物を1時間攪拌し、次に1-フルオロ-3-ヨードベンゼン(311mg、1.4mmol)、ビス(ジベンジリデンアセトン)パラジウム(0)(17mg、3mol%)およびトリ-2-フリルホスフィン(14mg、6mol%)の無水THF(2ml)中の溶液を滴下し、混合物を25℃で一晩攪

50

拌する。後処理のために、混合物を飽和 NH_4Cl 水溶液 (30 ml) で希釈し、酢酸エチル (3 × 30 ml) で抽出する。合した有機相を Na_2SO_4 で乾燥させた後、溶媒を留去し、シリカゲル (ヘプタン : 酢酸エチル) でのカラムクロマトグラフィーにより精製を達成し、所望の化合物 (195 mg、理論値の76%) を無色の結晶生成物として得た。

^1H NMR (400 MHz、 CDCl_3) : (ppm) = 10.08 (s, 1H)、8.78 (d, 1H)、7.86 (d, 1H)、7.53 (m, 3H)、7.38 (m, 1H)、7.32 (m, 1H)、7.25 (m, 1H)

2 - プロモ - 5 - (4 - クロロフェニル) - 1, 3 - チアゾールの調製

マグネチックスターラーおよび隔壁を備えた、乾燥した、アルゴンを充填したシュレンク管に、最初に無水 THF (2 ml) 中の 1 - ベンゾチオフェン - 3 - カルバルデヒド (163 mg、1 mmol) を装入する。(TMP)₂Zn · MgCl₂ (3.16 ml、1.2 mmol) を 25 で添加した後、混合物を 20 分間攪拌し、次に 1 - クロロ - 4 - ヨードベンゼン (358 mg、1.5 mmol)、ビス (ジベンジリデンアセトン) パラジウム (0) (17 mg、3 mol%) およびトリ - 2 - フリルホスフィン (14 mg、6 mol%) の無水 THF (4 ml) 中の溶液を滴下し、混合物を 25 で一晩攪拌する。後処理のために、混合物を飽和 NH_4Cl 水溶液 (30 ml) で希釈し、酢酸エチル (3 × 30 ml) で抽出する。合した有機相を Na_2SO_4 で乾燥させた後、溶媒を留去し、シリカゲル (ヘプタン : 酢酸エチル) でのカラムクロマトグラフィーにより精製を達成し、所望の化合物 (195 mg、理論値の71%) を無色の結晶生成物として得た。

^1H NMR (400 MHz、 $\text{DMSO}-d_6$) : (ppm) = 8.17 (s, 1H)、7.69 (d, 2H)、7.53 (d, 2H)

1, 3 - ジフルオロ - 2 - ヨード - 4 - ニトロベンゼンの調製

マグネチックスターラーおよび隔壁を備えた、乾燥した、アルゴンを充填したシュレンク管に、最初に無水 THF (2 ml) 中の 2, 4 - ジフルオロ - 1 - ニトロベンゼン (159 mg、1 mmol) を装入する。(TMP)₂Zn · MgCl₂ (3.00 ml、1.2 mmol) を 25 で添加した後、混合物を 30 分間攪拌し、次に、ヨウ素 (381 mg、1.5 mmol) の無水 THF (2 ml) 中の溶液を滴下し、混合物を 25 で一晩攪拌する。後処理のために、混合物を飽和 NH_4Cl 水溶液 (30 ml) で希釈し、飽和 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液 (30 ml) および酢酸エチル (3 × 30 ml) で抽出する。合した有機相を Na_2SO_4 で乾燥させた後、溶媒を留去し、シリカゲル (ヘプタン : 酢酸エチル) でのカラムクロマトグラフィーにより精製を達成し、所望の化合物 (210 mg、理論値の74%) を無色の結晶生成物として得た。

^1H NMR (400 MHz、 CDCl_3) : (ppm) = 8.15 (m, 1H)、7.06 (m, 1H)

tert - ブチル 3 - (3 - フルオロフェニル) プロブ - 2 - イノアートの調製

マグネチックスターラーおよび隔壁を備えた、乾燥した、アルゴンを充填したシュレンク管に、最初に無水 THF (2 ml) 中の tert - ブチルプロブ - 2 - イノアート (70 mg、0.56 mmol) を装入する。(TMP)₂Zn · MgCl₂ (2.2 ml、1.2 mmol) を 25 で添加した後、混合物を 30 分間攪拌し、次に、1 - フルオロ - 3 - ヨードベンゼン (160 mg、0.72 mmol)、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (33 mg、5 mol%) の無水 THF (2 ml) 中の溶液を滴下し、混合物を 25 で一晩攪拌する。後処理のために、混合物を飽和 NH_4Cl 水溶液 (30 ml) で希釈し、酢酸エチル (3 × 30 ml) で抽出する。合した有機相を Na_2SO_4 で乾燥させた後、溶媒を留去し、シリカゲル (ヘプタン : 酢酸エチル) でのカラムクロマトグラフィーにより精製を達成し、所望の化合物 (91 mg、理論値の75%) を無色の油状物質として得た。

^1H NMR (400 MHz、 CDCl_3) : (ppm) = 7.34 (m, 2H)、7.26 (m, 1H)、7.13 (m, 1H)、1.53 (s, 9H)

エチル 4 - (2 - クロロ - 3 - ニトロピリジン - 4 - イル) ベンゾエートの調製

マグネチックスターラーおよび隔壁を備えた、乾燥した、アルゴンを充填したシュレンク管に、最初に $(\text{TMP})_2\text{Zn} \cdot \text{MgCl}_2$ (3 . 1 6 m l 、 1 . 2 m m o l) を装入する。無水 THF (2 m l) 中の 2 - クロロ - 3 - ニトロピリジン (1 5 9 m g 、 1 m m o l) を 2 5 で添加した後、混合物を 1 分間攪拌し、次に 4 - ヨード安息香酸エチル (3 8 7 m g 、 1 . 4 m m o l) 、ビス (ジベンジリデンアセトン) パラジウム (0) (1 7 m g 、 3 m o l %) およびトリ - 2 - フリルホスフィン (1 4 m g 、 6 m o l %) の無水 THF (2 m l) 中の溶液を滴下し、混合物を 2 5 で 1 時間攪拌する。後処理のために、混合物を飽和 NH_4Cl 水溶液 (3 0 m l) で希釈し、酢酸エチル (3 × 3 0 m l) で抽出する。合した有機相を Na_2SO_4 で乾燥させた後、溶媒を留去し、シリカゲル (ヘプタン : 酢酸エチル) でのカラムクロマトグラフィーにより精製を達成し、所望の化合物 (1 7 7 m g 、 理論値の 5 8 %) を黄色がかった油状物質として得た。

10

^1H NMR (4 0 0 M H z 、 CDCl_3) : (p p m) = 7 . 8 0 (d , 1 H) 、 7 . 7 9 (d , 1 H) 、 7 . 7 6 (d , 1 H) 、 7 . 7 4 (d , 1 H) 、 4 . 3 7 (q , 2 H) 、 1 . 3 9 (t , 3 H) 。

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/EP2013/052902

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07D211/12 C07F3/06 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 C07F		
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 practicable, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, 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	WO 2008/138946 A1 (UNIV MUENCHEN L MAXIMILIANS [DE]; KNOCHEL PAUL [DE]; WUNDERLICH STEFAN) 20 November 2008 (2008-11-20) cited in the application	10-15
A	the whole document -----	1-9
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> 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 "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 "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
19 March 2013		22/04/2013
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
		Fink, Dieter

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2013/052902

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2008138946	A1	20-11-2008	
		AT 482221 T	15-10-2010
		CN 101778852 A	14-07-2010
		DE 102007022490 A1	20-11-2008
		EP 2147002 A1	27-01-2010
		ES 2352096 T3	15-02-2011
		JP 2010526853 A	05-08-2010
		PT 2147002 E	23-12-2010
		US 2010160632 A1	24-06-2010
		WO 2008138946 A1	20-11-2008

フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
C 0 7 C 67/343 (2006.01)	C 0 7 C 67/343	
C 0 7 B 61/00 (2006.01)	C 0 7 B 61/00 3 0 0	

(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, 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, 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, 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, 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

(74) 代理人 100114188

弁理士 小野 誠

(74) 代理人 100119253

弁理士 金山 賢教

(74) 代理人 100124855

弁理士 坪倉 道明

(74) 代理人 100129713

弁理士 重森 一輝

(74) 代理人 100137213

弁理士 安藤 健司

(74) 代理人 100146318

弁理士 岩瀬 吉和

(74) 代理人 230105223

弁護士 城山 康文

(72) 発明者 フォード, マーク・ジエイムズ

ドイツ国、6 1 3 8 9・シユミツテン、フエルトベルグシユトラーセ・9 6 ベー

(72) 発明者 モスラン, マルク

ドイツ国、6 5 9 3 3・フランクフルト、バルトシユールシユトラーセ・1 0 3

F ターム(参考) 4C054 AA02 BB03 CC01 DD04 EE01 FF01

4H006 AA02 AC22 AC30 BA25 BA48 BE53 BJ50 BM71 BT12

4H039 CA39 CA41 CA42 CA50 CD20 CD90

4H048 AA01 AA02 AA03 AB81 BA03 VA66 VB10