

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2020年10月8日(08.10.2020)



(10) 国際公開番号

WO 2020/203248 A1

(51) 国際特許分類:
A61P 31/04 (2006.01) C07C 233/05 (2006.01)
C07C 231/12 (2006.01) A61K 31/47 (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2020/011651

(22) 国際出願日: 2020年3月17日(17.03.2020)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願 2019-070370 2019年4月2日(02.04.2019) JP

(71) 出願人: 株式会社 トクヤマ (TOKUYAMA CORPORATION) [JP/JP]; 〒7458648 山口県周南市御影町1番1号 Yamaguchi (JP).

(72) 発明者: 関 雅彦 (SEKI Masahiko); 〒7458648 山口県周南市御影町1番1号 株式会社 トクヤマ内 Yamaguchi (JP).

(74) 代理人: 加藤 竜太, 外 (KATO Ryuta et al.); 〒1000005 東京都千代田区丸の内1-7-12 サピアタワー Tokyo (JP).

(81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): 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, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, 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, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW.

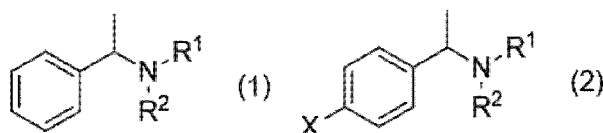
(84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

一 国際調査報告(条約第21条(3))

(54) Title: METHOD FOR PRODUCING 4-HALOGENOBENZYLAMINE DERIVATIVE

(54) 発明の名称: 4-ハロゲノベンジルアミン誘導体の製造方法



(57) Abstract: Provided is a method for producing a 4-halogenobenzylamine derivative that includes bringing a 1-methylbenzylamine derivative represented by formula (1) into contact with a halogenating agent to effect halogenation in the presence of sulfuric acid and obtaining a 4-halogenobenzylamine derivative represented by formula (2). In the formula, R¹ and R² each independently represent a hydrogen atom or an amino group protecting group. However, R¹ and R² are not simultaneously hydrogen atoms. X represents a halogen atom.

(57) 要約: 下記式(1)で表される1-メチルベンジルアミン誘導体を、硫酸存在下、ハロゲン化剤と接触させてハロゲン化し、下記式(2)で表される4-ハロゲノベンジルアミン誘導体を得ることを含む、4-ハロゲノベンジルアミン誘導体の製造方法を提供する。式中、R¹及びR²はそれぞれ独立に、水素原子、又はアミノ基の保護基を示す。ただし、R¹及びR²は同時に水素原子とならない。Xはハロゲン原子を示す。



WO 2020/203248 A1

明 細 書

発明の名称： 4-ハロゲノベンジルアミン誘導体の製造方法

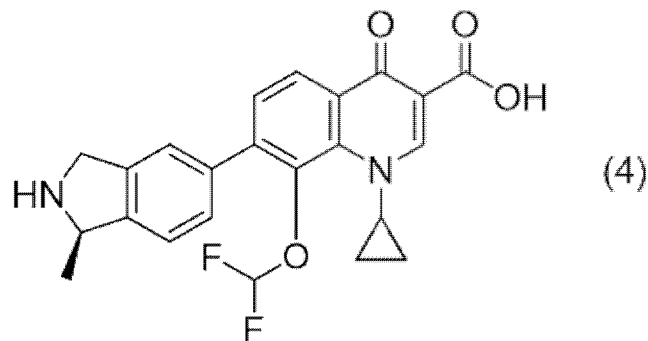
技術分野

[0001] 本発明は、ガレノキサシン等の重要な合成中間体である4-ハロゲノベンジルアミン誘導体の新規な製造方法に関する。

背景技術

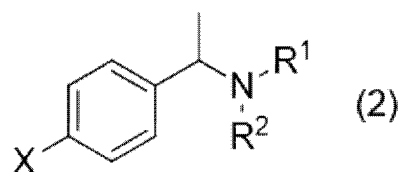
[0002] 下記式（4）で表されるガレノキサシン等のキノロンカルボン酸骨格を有する化合物は、キノロン系合成抗菌剤として感染症の治療に用いられている（例えば、特許文献1参照）。

[0003] [化1]



[0004] 下記式（2）で表される4-ハロゲノベンジルアミン誘導体は、ガレノキサシンの合成中間体として知られており、無置換ベンジルアミン誘導体のハロゲン化により合成されている。

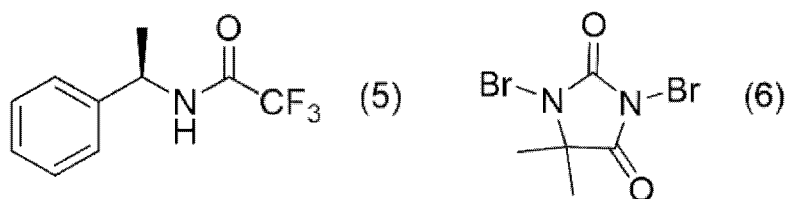
[0005] [化2]



（式中、 R^1 及び R^2 はそれぞれ独立に、水素原子、又はアミノ基の保護基を示す。ただし、 R^1 及び R^2 は同時に水素原子とならない。Xはハロゲン原子を示す。）

[0006] 例えば、非特許文献1には、下記式(5)で表される(R)-N-トリフルオロアセチル-1-メチルベンジルアミンを、メタンスルホン酸存在下、下記式(6)で表される1,3-ジブromo-5,5-ジメチルヒダントイン(DBDMH)と接触させてハロゲン化することにより、上記式(2)で表される4-ハロゲノベンジルアミン誘導体(4-ブromoベンジルアミン誘導体)を得る合成方法が報告されている。

[0007] [化3]



先行技術文献

特許文献

[0008] 特許文献1：国際公開第97／29102号

非特許文献

[0009] 非特許文献1：Bioorg. Med. Chem. Lett., 2002, No. 12, p. 795-798

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0010] しかし、非特許文献1に記載の合成方法では、生成物中の4-ブromoベンジルアミン誘導体と2-ブromoベンジルアミン誘導体との比が5：2であり、ハロゲン化反応の位置選択性の点で改善の余地があった。また、非特許文献1に記載の合成方法では、高価なメタンスルホン酸を使用する必要があった。

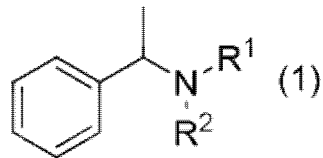
[0011] 本発明は、高価なメタンスルホン酸を使用する必要がなく、且つ、ハロゲン化反応の位置選択性を向上させることが可能な4-ハロゲノベンジルアミン誘導体の製造方法を提供することを課題とする。

課題を解決するための手段

[0012] 上記課題を解決するための具体的な手段には、以下の実施態様が含まれる。

< 1 > 下記式 (1) :

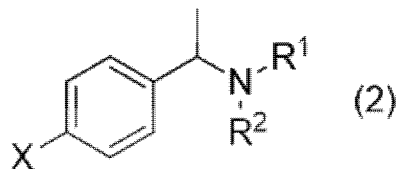
[化4]



(式中、 R^1 及び R^2 はそれぞれ独立に、水素原子、又はアミノ基の保護基を示す。ただし、 R^1 及び R^2 は同時に水素原子とならない。)

で表される 1-メチルベンジルアミン誘導体を、硫酸存在下、ハロゲン化剤と接触させてハロゲン化し、下記式 (2) :

[化5]

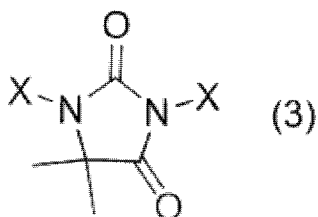


(式中、Xはハロゲン原子を示す。 R^1 及び R^2 は前記式 (1) と同義である。)

で表される 4-ハロゲノベンジルアミン誘導体を得ることを含む、4-ハロゲノベンジルアミン誘導体の製造方法。

[0013] < 2 > 前記ハロゲン化剤が、N-ハロゲノスクシンイミド、N-ハロゲノフタルイミド、及び下記式 (3) :

[化6]



(式中、Xはハロゲン原子を示す。)

で表される1, 3-ジハロゲノ-5, 5-ジメチルヒダントインから選ばれる少なくとも1種である、＜1＞に記載の4-ハロゲノベンジルアミン誘導体の製造方法。

[0014] ＜3＞ 前記アミノ基の保護基がトリフルオロアセチル基である、＜1＞又は＜2＞に記載の4-ハロゲノベンジルアミン誘導体の製造方法。

[0015] ＜4＞ 前記ハロゲン原子が、塩素原子、臭素原子、又はヨウ素原子である、＜1＞～＜3＞のいずれか1項に記載の4-ハロゲノベンジルアミン誘導体の製造方法。

[0016] ＜5＞ 前記1, 3-ジハロゲノ-5, 5-ジメチルヒダントインが、1, 3-ジクロロ-5, 5-ジメチルヒダントイン、1, 3-ジブromo-5, 5-ジメチルヒダントイン、又は1, 3-ジヨード-5, 5-ジメチルヒダントインである、＜2＞に記載の4-ハロゲノベンジルアミン誘導体の製造方法。

[0017] ＜6＞ 前記N-ハロゲノスクシンイミド及び前記N-ハロゲノフタルイミドが、それぞれN-ブromosクシンイミド及びN-ブromofタルイミドである、＜2＞に記載の4-ハロゲノベンジルアミン誘導体の製造方法。

[0018] ＜7＞ 前記1-メチルベンジルアミン誘導体を前記ハロゲン化剤と接触させてハロゲン化する際の反応温度が-20～20℃である、＜1＞～＜6＞のいずれか1項に記載の4-ハロゲノベンジルアミン誘導体の製造方法。

発明の効果

[0019] 本発明の製造方法によれば、高価なメタンスルホン酸の代わりに硫酸を使

用することで、反応が低温でも速やかに進行し、ハロゲン化反応の位置選択性を向上させることができる。このため、本発明の製造方法によれば、工業的に効率良く 4-ハロゲノベンジルアミン誘導体を得ることができる。

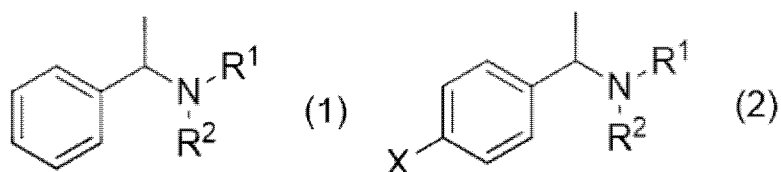
発明を実施するための形態

[0020] 以下、本発明の実施形態について詳細に説明する。ただし、本発明は以下の実施形態に限定されるものではない。

本明細書においては特に断らない限り、数値 A 及び B を用いた「A～B」という表記は「A 以上 B 以下」を意味するものとする。かかる表記において数値 B のみに単位を付した場合には、当該単位が数値 A にも適用されるものとする。

[0021] 本実施形態に係る 4-ハロゲノベンジルアミン誘導体の製造方法は、下記式 (1) で表される 1-メチルベンジルアミン誘導体を、硫酸存在下、ハロゲン化剤と接触させてハロゲン化し、下記式 (2) で表される 4-ハロゲノベンジルアミン誘導体を得ることを含む。

[0022] [化7]



(式中、 R^1 及び R^2 はそれぞれ独立に、水素原子、又はアミノ基の保護基を示す。ただし、 R^1 及び R^2 は同時に水素原子とならない。 X はハロゲン原子を示す。)

[0023] <上記式 (1) で表される 1-メチルベンジルアミン誘導体>

上記式 (1) 中、 R^1 及び R^2 はそれぞれ独立に、水素原子、又はアミノ基の保護基を示す。ただし、 R^1 及び R^2 は同時に水素原子とならない。すなわち、 R^1 及び R^2 の一方が水素原子である場合、他方はアミノ基の保護基である。

[0024] アミノ基の保護基としては、例えば、カルバメート系、アミド系、イミド

系、スルホンアミド系の保護基が挙げられ、カルバメート系又はアミド系の保護基が好ましい。具体的には、メトキシカルボニル基又はトリフルオロアセチル基が好ましい。

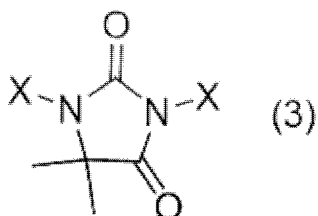
[0025] R^1 及び R^2 の組み合わせとしては、メトキシカルボニル基と水素原子との組み合わせ、又はトリフルオロアセチル基と水素原子との組み合わせが好ましく、トリフルオロアセチル基と水素原子との組み合わせがより好ましい。

[0026] <ハロゲン化剤>

ハロゲン化剤としては、上記式（１）で表される 1-メチルベンジルアミン誘導体にハロゲン原子を導入し、上記式（２）で表される 4-ハロゲノベンジルアミン誘導体を得ることができるものであれば特に制限されない。上記式（１）で表される 1-メチルベンジルアミン誘導体に導入するハロゲン原子としては、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等が挙げられ、臭素原子又はヨウ素原子が好ましい。

[0027] ハロゲン化剤の具体例としては、例えば、N-ハロゲノスクシンイミド、N-ハロゲノフタルイミド、及び下記式（３）で表される 1, 3-ジハロゲノ-5, 5-ジメチルヒダントインから選ばれる少なくとも 1 種が挙げられる。下記式（３）中、X はハロゲン原子を示す。

[0028] [化 8]



[0029] N-ハロゲノスクシンイミドとしては、N-ブロモスクシンイミド、N-クロロスクシンイミド等が挙げられ、N-ブロモスクシンイミドが好ましい。これらの N-ハロゲノスクシンイミドは、1 種を単独で使用してもよく、2 種以上を併用してもよい。

[0030] N-ハロゲノフタルイミドとしては、N-ブロモフタルイミド、N-クロ

ロフタルイミド、N-ヨードフタルイミド等が挙げられ、N-ブロモフタルイミドが好ましい。これらのN-ハロゲノフタルイミドは、1種を単独で使用してもよく、2種以上を併用してもよい。

[0031] 上記式(3)で表される1,3-ジハロゲノ-5,5-ジメチルヒダントインとしては、1,3-ジクロロ-5,5-ジメチルヒダントイン、1,3-ジブromo-5,5-ジメチルヒダントイン、1,3-ジヨード-5,5-ジメチルヒダントイン等が挙げられ、1,3-ジブromo-5,5-ジメチルヒダントインが好ましい。これらの1,3-ジハロゲノ-5,5-ジメチルヒダントインは、1種を単独で使用してもよく、2種以上を併用してもよい。

[0032] <反応条件等>

上記式(1)で表される1-メチルベンジルアミン誘導体をハロゲン化する場合には、例えば、上記式(1)で表される1-メチルベンジルアミン誘導体を溶媒に溶解した溶液に硫酸及びハロゲン化剤を添加し、硫酸存在下で、上記式(1)で表される1-メチルベンジルアミン誘導体とハロゲン化剤とを反応させればよい。

[0033] 溶媒としては、例えば、酢酸エチル、酢酸メチル、酢酸ブチル、酢酸イソプロピル、アセトニトリル、プロピオニトリル、テトラヒドロフラン、2-メチルテトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、tert-ブチルメチルエーテル、シクロペンチルメチルエーテル、ジメトキシエタン、ジグリム、塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン、クロロベンゼン、トルエン、キシレン、ヘキサン、ヘプタン等が挙げられ、塩化メチレン、クロロホルム、及びクロロベンゼンが好ましい。これらの溶媒は、1種を単独で使用してもよく、2種以上を併用してもよい。

[0034] 溶媒の使用量は特に制限されない。溶媒の使用量は、例えば、上記式(1)で表される1-メチルベンジルアミン誘導体1gに対して1~100mLであることが好ましく、2~10mLであることがより好ましい。

[0035] 硫酸及びハロゲン化剤の添加量は特に制限されない。硫酸の添加量は、例

えば、上記式（１）で表される１－メチルベンジルアミン誘導体１当量に対して０．０１～１００当量であることが好ましく、０．１～１０当量であることがより好ましい。また、ハロゲン化剤の添加量は、例えば、上記式（１）で表される１－メチルベンジルアミン誘導体１当量に対して０．５～２当量であることが好ましく、０．５～１当量であることがより好ましい。

[0036] 上記式（１）で表される１－メチルベンジルアミン誘導体をハロゲン化する場合の反応温度及び反応時間は特に制限されない。反応温度は、通常、－４０～１００℃の範囲であり、－２０～２０℃の範囲が好ましく、－１０～２０℃の範囲がより好ましい。反応時間は、通常、０．５～４８時間の範囲であり、１～２４時間の範囲が好ましい。

[0037] 以上の反応により、上記式（２）で表される４－ハロゲノベンジルアミン誘導体を得ることができる。得られた４－ハロゲノベンジルアミン誘導体は、例えば、ガレノキサシンの合成中間体として用いることができる。すなわち、本実施形態に係る製造方法は、ガレノキサシンの製造方法の一部であってもよい。

実施例

[0038] 以下、本発明の実施例について説明するが、本発明はこれら実施例に限定されるものではない。

[0039] なお、¹H-NMRの測定では、日本電子株式会社製のNMR測定装置（４００MHz）を使用した。

[0040] HPLC分析では、Waters社製のe2695測定装置を使用した。HPLCの分析条件は下記のとおりである。

（HPLC分析条件）

サンプル濃度：０．５％ テトラヒドロフラン

注入量：５μL

検出波長：２１０nm

流速：１．０mL／分

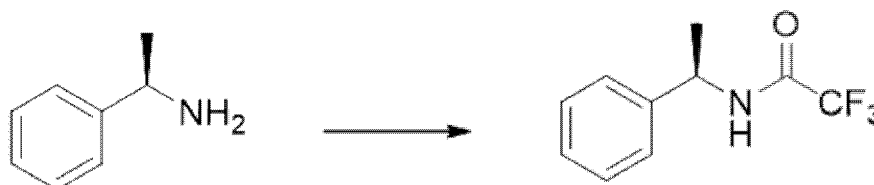
カラム温度：３０℃

移動相：50～100% アセトニトリル（0～20分）

充填剤：X Bridge C18（粒子径5 μ m、4.6mm $\times$ 150mm）

[0041] <合成例1>

[化9]

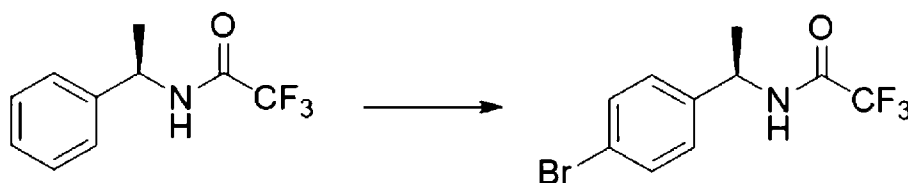


[0042] (R)-1-メチルベンジルアミン（13.8g、113.9mmol）の塩化メチレン（200mL）溶液を0℃まで冷却し、ピリジン（22.5g、284.5mmol）を加え、同温で30分間攪拌した。この溶液にトリフルオロ酢酸無水物（29.9g、142.4mmol）を5℃以下で40分間かけて滴下した。滴下終了後、20℃で3時間攪拌した。

[0043] 反応終了後、反応液に0.5N HCl（200mL）を加えて5分間攪拌した後、分液した。水層を塩化メチレン（50mL）で抽出した。有機層を合わせ、0.5N HCl（150mL）、水（150mL $\times$ 2）、及び飽和重曹水（150mL）で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した後、濾過及び減圧濃縮を行った。濃縮残渣にヘキサン（150mL）を加えて20℃で1時間攪拌した後、濾過及び乾燥を行うことにより、(R)-N-トリフルオロアセチル-1-メチルベンジルアミンを得た（21g、収率：定量的）。

[0044] <実施例1>

[化10]



[0045] (R)－N－トリフルオロアセチル－1－メチルベンジルアミン（1.00 g、4.60 mmol）の塩化メチレン（5 mL）溶液を－5℃まで冷却し、同温で硫酸（1.17 g、11.97 mmol）を加えて30分間撹拌した。この溶液に1,3－ジブロモ－5,5－ジメチルヒダントイン（DBDMH）（0.66 g、2.31 mmol）を同温に加え、－5℃で3時間撹拌した後、20℃で18時間撹拌した。

[0046] 反応終了後、反応液をHPLC分析したところ、生成物の異性体混合比は、4－ブロモベンジルアミン誘導体（4－Br体）／2－ブロモベンジルアミン誘導体（2－Br体）＝75／25であった。なお、HPLCにおける保持時間は、4－Br体が5.912分、2－Br体が5.588分であった。

[0047] 上記反応液に、1 N 亜硫酸水素ナトリウム水溶液（5 mL）及び水（10 mL）を順次加えて洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した後、濾過及び減圧濃縮した。濃縮残渣にジエチルエーテル（5 mL）を加え、20℃で2時間撹拌した後、得られた固体を濾取及び乾燥することにより、(R)－4－ブロモ－N－トリフルオロアセチル－1－メチルベンジルアミン（4－ブロモベンジルアミン誘導体）を得た（0.54 g、4－Br体のみ含有、収率：40％）。

[0048] 得られた4－ブロモベンジルアミン誘導体（(R)－4－ブロモ－N－トリフルオロアセチル－1－メチルベンジルアミン）の¹H－NMRの分析結果を以下に示す。

¹H－NMR（CDCl₃）：δ 1.57（d, J＝7.0 Hz, 3H）, 5.10（q, J＝7.0 Hz, 1H）, 6.57（br s, 1H）, 7.20（d, J＝8.0 Hz, 2H）, 7.51（d, J＝8.0 Hz, 2H）

[0049] <比較例1>

(R)－N－トリフルオロアセチル－1－メチルベンジルアミン（1.00 g、4.60 mmol）の塩化メチレン（5 mL）溶液を0℃まで冷却し

、同温でメタンスルホン酸（1.15 g、11.97 mmol）を加えて30分間攪拌した。この溶液に1,3-ジブロモ-5,5-ジメチルヒダントイン（DBDMH）（0.66 g、2.31 mmol）を同温に加え、0℃で1時間攪拌した後、20℃で20時間攪拌した。

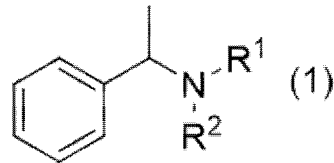
[0050] 反応終了後、反応液をHPLC分析したところ、生成物の異性体混合比は、4-Br体／2-Br体＝69／31であった。

[0051] 上記反応液に、1N 亜硫酸水素ナトリウム水溶液（5 mL）及び水（10 mL）を順次加えて洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した後、濾過及び減圧濃縮した。濃縮残渣にジエチルエーテル（5 mL）を加え、20℃で2時間攪拌した後、得られた固体を濾取及び乾燥することにより、（R）-4-ブロモ-N-トリフルオロアセチル-1-メチルベンジルアミン（4-ブロモベンジルアミン誘導体）を得た（0.54 g、単離収率40%、4-Br体／2-Br体＝96／4、異性体混合比を考慮した収率：39.7%）。

請求の範囲

[請求項1] 下記式（１）：

[化1]

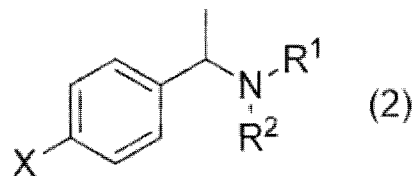


（式中、 R^1 及び R^2 はそれぞれ独立に、水素原子、又はアミノ基の保護基を示す。ただし、 R^1 及び R^2 は同時に水素原子とならない。

）

で表される１－メチルベンジルアミン誘導体を、硫酸存在下、ハロゲン化剤と接触させてハロゲン化し、下記式（２）：

[化2]

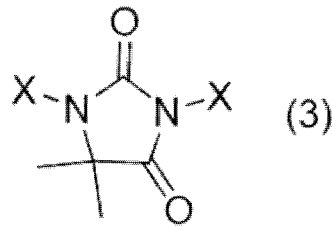


（式中、 X はハロゲン原子を示す。 R^1 及び R^2 は前記式（１）と同義である。）

で表される４－ハロゲノベンジルアミン誘導体を得ることを含む、４－ハロゲノベンジルアミン誘導体の製造方法。

[請求項2] 前記ハロゲン化剤が、 N －ハロゲノスクシンイミド、 N －ハロゲノフタルイミド、及び下記式（３）：

[化3]



(式中、Xはハロゲン原子を示す。)

で表される1, 3-ジハロゲノ-5, 5-ジメチルヒダントインから選ばれる少なくとも1種である、請求項1に記載の4-ハロゲノベンジルアミン誘導体の製造方法。

[請求項3] 前記アミノ基の保護基がトリフルオロアセチル基である、請求項1又は2に記載の4-ハロゲノベンジルアミン誘導体の製造方法。

[請求項4] 前記ハロゲン原子が、塩素原子、臭素原子、又はヨウ素原子である、請求項1～3のいずれか1項に記載の4-ハロゲノベンジルアミン誘導体の製造方法。

[請求項5] 前記1, 3-ジハロゲノ-5, 5-ジメチルヒダントインが、1, 3-ジクロロ-5, 5-ジメチルヒダントイン、1, 3-ジブromo-5, 5-ジメチルヒダントイン、又は1, 3-ジヨード-5, 5-ジメチルヒダントインである、請求項2に記載の4-ハロゲノベンジルアミン誘導体の製造方法。

[請求項6] 前記N-ハロゲノスクシンイミド及び前記N-ハロゲノフタルイミドが、それぞれN-ブロモスクシンイミド及びN-ブロモフタルイミドである、請求項2に記載の4-ハロゲノベンジルアミン誘導体の製造方法。

[請求項7] 前記1-メチルベンジルアミン誘導体を前記ハロゲン化剤と接触させてハロゲン化する際の反応温度が-20～20℃である、請求項1～6のいずれか1項に記載の4-ハロゲノベンジルアミン誘導体の製造方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2020/011651

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl. A61P31/04 (2006.01) i, C07C231J12 (2006.01) i, C07C233/05 (2006.01) i, A61K31/47 (2006.01) i

FI: C07C231/12, A61K31/47, A61P31/04, C07C233/05

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)

Int. Cl. A61P31/04, C07C231/12, C07C233/05, A61K31/47

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Published examined utility model applications of Japan 1922-1996

Published unexamined utility model applications of Japan 1971-2020

Registered utility model specifications of Japan 1996-2020

Published registered utility model applications of Japan 1994-2020

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

GAPLUS/REGISTRY (STN); CASREACT (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	MCCOMBIE, Stuart W. et al., Synthesis and Structure-Activity Relationships of M2-Selective Muscarinic Receptor Ligands in the 1-[4-(4-Arylsulfonyl)-phenylmethyl]-4-(4-piperidinyl)-piperazine Family, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 11 March 2002, vol. 12, pp. 795-798, scheme 1., p. 796, left column, lines 12-16	1-7
Y	Synthesis of Methyl-5-bromo-2-[(1R)-[(2, 2-dimethylpropanoyl)amino]ethyl]benzoate, IP. com Journal, 12 September 2017, vol. 17(9B), p. 1, lines 1-11	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

"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
20.05.2020

Date of mailing of the international search report
09.06.2020

Name and mailing address of the ISA/
Japan Patent Office
3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku,
Tokyo 100-8915, Japan

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2020/011651

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2016/190326 A1 (NISSAN CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.) 01 December 2016, paragraphs [0064]–[0070], [0197], [0198]	1–7

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.

PCT/JP2020/011651

Patent Documents referred to in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
WO 2016/190326 A1	01.12.2016	US 2018/0151805 A1 paragraphs [0088]- [0094], [0237]- [0240], synthesis example 4 EP 3306692 A1 KR 10-2017-0049556 A CN 107112428 A	

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC）） A61P 31/04(2006.01)i; C07C 231/12(2006.01)i; C07C 233/05(2006.01)i; A61K 31/47(2006.01)i FI: C07C231/12; A61K31/47; A61P31/04; C07C233/05										
B. 調査を行った分野										
調査を行った最小限資料（国際特許分類（IPC）） A61P31/04; C07C231/12; C07C233/05; A61K31/47										
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの <table border="0"> <tr> <td>日本国実用新案公報</td> <td>1922-1996年</td> </tr> <tr> <td>日本国公開実用新案公報</td> <td>1971-2020年</td> </tr> <tr> <td>日本国実用新案登録公報</td> <td>1996-2020年</td> </tr> <tr> <td>日本国登録実用新案公報</td> <td>1994-2020年</td> </tr> </table>			日本国実用新案公報	1922-1996年	日本国公開実用新案公報	1971-2020年	日本国実用新案登録公報	1996-2020年	日本国登録実用新案公報	1994-2020年
日本国実用新案公報	1922-1996年									
日本国公開実用新案公報	1971-2020年									
日本国実用新案登録公報	1996-2020年									
日本国登録実用新案公報	1994-2020年									
国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語） CAplus/REGISTRY (STN); CASREACT (STN)										
C. 関連すると認められる文献										
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号								
Y	MCCOMBIE, Stuart W. et al., Synthesis and Structure-Activity Relationships of M2-Selective Muscarinic Receptor Ligands in the 1-[4-(4-Arylsulfonyl)-phenylmethyl]-4-(4-piperidinyl)-piperazine Family, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2002.03.11, vol.12, pp.795-798 Scheme 1、第796頁左欄第12-16行	1-7								
Y	Synthesis of Methyl-5-bromo-2-((1R)-[(2,2-dimethylpropanoyl)amino]ethyl)benzoate, IP. com Journal, 2017.09.12, vol.17(9B), p.1 第1頁第1-11行	1-7								
Y	WO 2016/190326 A1（日産化学工業株式会社）01.12.2016（2016-12-01） 段落[0064]-[0070]、[0197]-[0198]	1-7								
☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。 ☒ パテントファミリーに関する別紙を参照。										
* 引用文献のカテゴリー “A” 特に関連のある文献ではなく、一般的な技術水準を示すもの “E” 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの “L” 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す） “O” 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 “P” 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献 “T” 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と抵触するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの “X” 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの “Y” 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの “&” 同一パテントファミリー文献										
国際調査を完了した日 20.05.2020		国際調査報告の発送日 09.06.2020								
名称及びあて先 日本国特許庁(ISA/JP) 〒100-8915 日本国 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号		権限のある職員（特許庁審査官） 池上 佳菜子 4H 1151 電話番号 03-3581-1101 内線 3443								

国際出願番号
PCT/JP2020/011651

引用文献			公表日	パテントファミリー文献	公表日
WO	2016/190326	A1	01.12.2016	US 2018/0151805 A1 paragraphs[0088]-[0094], [0237]-[0240]Synthesis Example 4 EP 3306692 A1 KR 10-2017-0049556 A CN 107112428 A	