

## (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  
2015年1月29日(29.01.2015)

(10) 国際公開番号

WO 2015/012110 A1

(51) 国際特許分類:

C07H 15/04 (2006.01)

(21) 国際出願番号:

PCT/JP2014/068386

(22) 国際出願日:

2014年7月10日(10.07.2014)

(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 2013-153374 2013年7月24日(24.07.2013) JP

(71) 出願人: 壽製薬株式会社(KOTOBUKI PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒3890697 長野県埴科郡坂城町大字坂城 6351番地 Nagano (JP).

(72) 発明者: 富山 泰(TOMIYAMA, Hiroshi); 〒3890697 長野県埴科郡坂城町大字上五明字東川原198 壽製薬株式会社内 Nagano (JP). 横田 昌幸(YOKOTA, Masayuki); 〒3890697 長野県埴科郡坂城町大字上五明字東川原198 壽製薬株式会社内 Nagano (JP).

(74) 代理人: 小野 新次郎, 外(ONO, Shinjiro et al.); 〒1000004 東京都千代田区大手町二丁目2番1号 新大手町ビル206区 ユアサハラ法律特許事務所 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, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, KE, KG, 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, SA, 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) 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, 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:

— 国際調査報告 (条約第21条(3))

(54) Title: METHOD FOR MANUFACTURING C-GLYCOSIDE DERIVATIVE

(54) 発明の名称: Cーグリコシド誘導体の製造方法

(57) Abstract: The purpose of the present invention is to provide a technique for manufacturing a C-glycoside derivative with high efficiency and in commercially advantageous conditions. A C-glycoside derivatives can be manufactured in a short period of time and at high yield while avoiding ultra-low temperature reaction by using a coupling reaction in which aryl magnesate is used.

(57) 要約: 本発明の課題は、Cーグリコシド誘導体を高効率かつ工業的に有利な条件で製造する技術を提供することである。アリールマグネサートを用いたカップリング反応を利用することによって、超低温反応を回避しつつ短時間かつ高収率でCーグリコシド誘導体を製造することができる。

## 明 細 書

### 発明の名称：C-グリコシド誘導体の製造方法

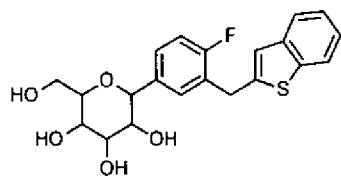
#### 技術分野

[0001] 本発明は、C-グリコシド誘導体の製造方法に関する。特に本発明は、 $\alpha$ -グルコース共輸送体阻害剤、特に、インスリン依存性糖尿病（1型糖尿病）、インスリン非依存性糖尿病（2型糖尿病）等の糖尿病の他、インスリン抵抗性疾患及び肥満を含む各種糖尿病関連疾患の治療並びにこれらの予防に有用なC-グリコシド誘導体の高効率的かつ低コスト工業的製造方法に関する。

#### 背景技術

[0002] 下式で示されるC-グリコシド誘導体及びその塩は、インスリン依存性糖尿病（1型糖尿病）、インスリン非依存性糖尿病（2型糖尿病）等の糖尿病の他、インスリン抵抗性疾患及び肥満を含む各種糖尿病関連疾患の治療並びにこれらの予防に有用であることが知られている（特許文献1：国際公開第2004/080990号パンフレット）。

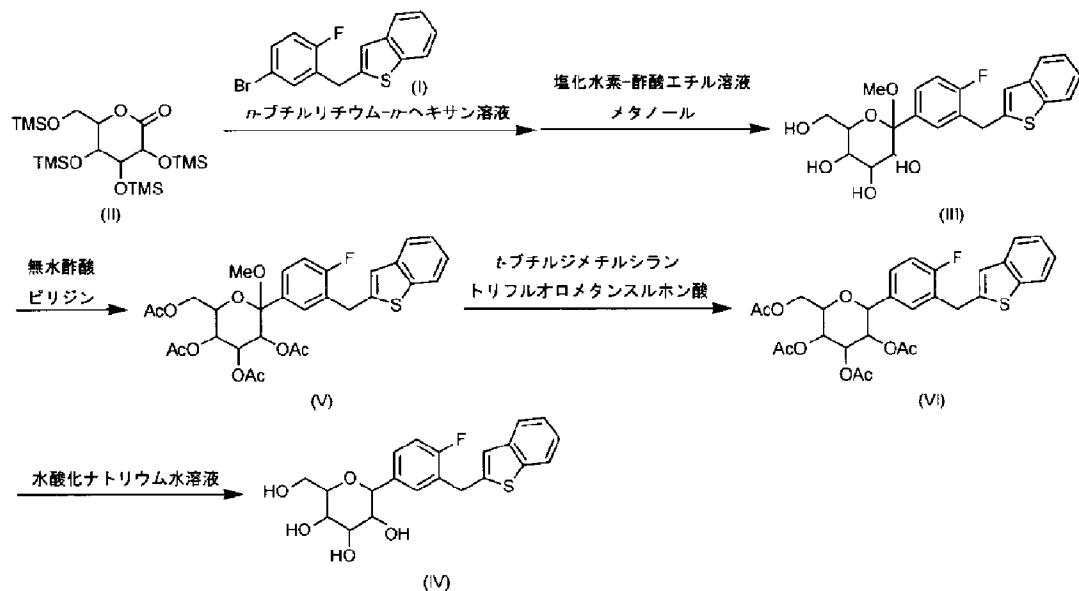
[0003] [化1]



また、式（IV）に示されるC-グリコシド誘導体の製造方法として、以下の方法が報告されている（特許文献2：国際公開第2008/075736号パンフレット）。

[0004]

[化2]



[式中、TMSはトリメチルシリル基、Meはメチル基、Acはアセチル基を示す]

## 先行技術文献

### 特許文献

[0005] 特許文献1：国際公開第2004/080990号パンフレット

特許文献2：国際公開第2008/075736号パンフレット

### 発明の概要

#### 発明が解決しようとする課題

[0006] 特許文献2では、上記方法により、化合物（VI）が化合物（I）から通算収率74.7%で製造されている。しかし、化合物（I）と*n*-ブチルリチウムとの反応による有機リチウム試薬の調製には約-40℃、さらにその有機リチウム試薬と化合物（II）とのカップリング反応には約-70℃の超低温反応条件を必要とする。さらに、このカップリング反応は、6時間以上長い反応時間も必要とする。

[0007] 超低温反応条件を達成するには特殊な冷却設備が必要となり、低温を維持するために大量の液体窒素を使用する。従って、式（IV）に示されるC-グリコシド誘導体を医薬品として製造する上で、この冷却に関わるコストが

問題となる。

[0008] このような状況に鑑み、本発明は、超低温反応条件を回避し、工業的に有利な式（IV）に示されるC-グリコシド誘導体の製造方法を提供することを目的とする。

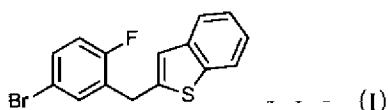
### 課題を解決するための手段

[0009] 本発明者は、上記課題を解決するために鋭意検討を行った結果、マグネシウムアート錯体と化合物（I）との反応により調製したアリールマグネサートと化合物（III）のカップリング反応を利用することによって、超低温を必要とせず、短い反応時間で式（IV）に示されるC-グリコシド誘導体の製造中間体（III）を高収率で製造できることを見出し、本発明を完成するに至った。

[0010] すなわち、これに限定されるものでないが、本発明は以下の態様を包含する。

[0011] (1) 式(I) :

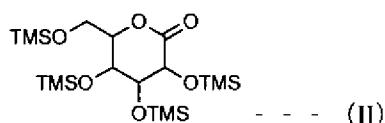
[化3]



で示される化合物とマグネシウムアート錯体との臭素・マグネシウム交換反応によってマグネサートを得ること；

得られたマグネサートを、式(II) :

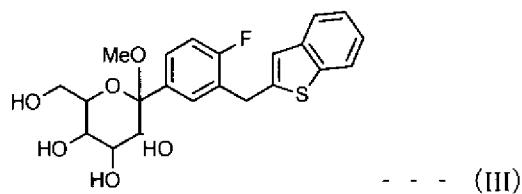
[0012] [化4]



[式中、TMSはトリメチルシリル基を示す]

で示される化合物と反応させて、更にH+/MeOHで処理し脱TMS化とメトキシ化を行うことで、式（Ⅲ）：

[0013] [化5]



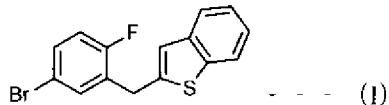
[式中、Meはメチル基を示す]

で示される化合物を得ること、を含む、式（Ⅲ）の化合物の製造方法。

(2) 前記マグネシウムアート錯体が、リチウムトリ（n-ブチル）マグネサートである、(1)に記載の方法。

(3) 式（Ⅰ）：

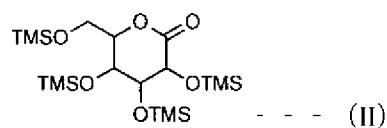
[0014] [化6]



で示される化合物とマグネシウムアート錯体との臭素・マグネシウム交換反応によってマグネサートを得ること；

得られたマグネサートを、式（Ⅱ）：

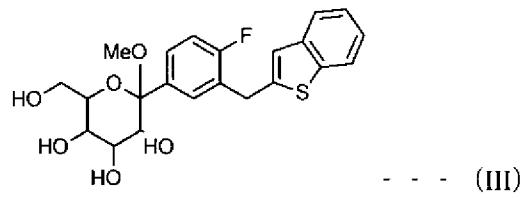
[0015] [化7]



[式中、TMSはトリメチルシリル基を示す]

で示される化合物と反応させて、更にH+/MeOHで処理し脱TMS化とメトキシ化を行うことで、式（Ⅲ）：

[0016] [化8]



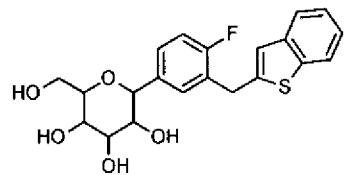
[式中、Meはメチル基を示す]

で示される化合物を得ること；

式（Ⅲ）の化合物から $-OMe$ 基を脱離させること；

を含む、式（IV）：

[0017] [化9]



の化合物の製造方法。

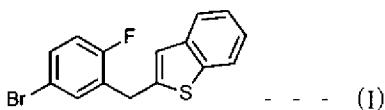
### 発明の効果

[0018] 本発明によれば、式（IV）に示されるC-グリコシド誘導体を工業的に有利な条件で製造することができる。本発明によれば、超低温反応を回避しながらも短時間かつ高収率で、式（IV）のC-グリコシド誘導体を製造することができるため、工業的に極めて有利である。

### 発明を実施するための形態

[0019] 本発明においては、式（I）：

[化10]



で示される化合物とマグネシウムアート錯体との臭素・マグネシウム交換反応によってマグネサートを得る。

- [0020] 式（Ⅰ）の化合物は当業界において公知の方法によって適宜合成することができる。例えば、上記の特許文献2（国際公開第2008/075736号パンフレット）に記載の方法によって式（Ⅰ）の化合物を合成することができる。
- [0021] 本発明においてマグネシウムアート錯体は、例えば、有機マグネシウム試薬と有機リチウム試薬を有機溶媒中で混合することによって調製することができる。好ましい態様において、有機マグネシウム試薬と有機リチウム試薬を混合する際のモル比は1：2である。マグネシウムアート錯体としては、リチウムトリ（n-ブチル）マグネサートが特に好ましい。
- [0022] 有機マグネシウム試薬としては、例えば、メチルマグネシウムクロリド、メチルマグネシウムブロミド、メチルマグネシウムヨージド、エチルマグネシウムクロリド、エチルマグネシウムブロミド、エチルマグネシウムヨージド、n-プロピルマグネシウムクロリド、n-プロピルマグネシウムブロミド、n-プロピルマグネシウムヨージド、イソプロピルマグネシウムクロリド、イソプロピルマグネシウムブロミド、イソプロピルマグネシウムヨージド、n-ブチルマグネシウムクロリド、n-ブチルマグネシウムブロミド、n-ブチルマグネシウムヨージド、n-ペンチルマグネシウムクロリド、n-ペンチルマグネシウムブロミド、n-ペンチルマグネシウムヨージドなどを使用でき、好ましくはn-ブチルマグネシウムブロミドを使用することができる。これらの有機マグネシウムは、例えば、ジエチルエーテルやテトラヒドロフランの溶液として使用することができ、好ましくはテトラヒドロフランの溶液として使用す

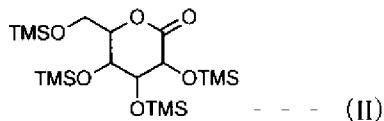
ることができる。

- [0023] 有機リチウム試薬としては、例えば、メチルリチウム、イソプロピルリチウム、n-ブチルリチウム、sec-ブチルリチウム、tert-ブチルリチウム、n-ヘキシリチウムなどを使用でき、好ましくはn-ブチルリチウムを使用することができる。有機リチウムは、例えば、ジエチルエーテル、n-ペンタン、n-ヘキサンまたはシクロヘキサンの溶液として使用することができ、好ましくはn-ヘキサンの溶液として使用することができる。
- [0024] 本発明においては、式（Ⅰ）の化合物とマグネシウムアート錯体とを反応させるが、マグネシウムアート錯体は、化合物（Ⅰ）に対して0.33～2当量使用することが好ましく、最も好ましくは1.0～1.1当量使用することができる。式（Ⅰ）の化合物とマグネシウムアート錯体との反応は、例えば、−40℃～室温で行うことができ、−20～0℃の範囲で行うことが好ましい。
- [0025] 式（Ⅰ）の化合物とマグネシウムアート錯体の反応における反応溶媒としては、例えば、ジエチルエーテル、イソプロピルエーテル、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、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、ベンゼン、トルエン、n-ペンタン、n-ヘキサン、シクロヘキサン、n-ヘプタン等を单一あるいは混合して使用することができ、好ましくは、ジエチルエーテル、テトラヒドロフランあるいはトルエンを使用することができる。
- [0026] 上述したように、本発明では、アリールマグネサートを調製し、そのアリールマグネサートを式（Ⅱ）の化合物と反応させる。ここで、アリールマグネサートの調製については、例えば、Inoue, A. et al., J. Org. Chem., 2001, 66, 4333（参考文献1）などを参考にすることができる。参考文献1では、テトラヒドロフラン溶媒で、0℃にて、n-ブチルマグネシウムブロミドとn-ブチルリチウムから調製されるトリブチルマグネシウムリチウムで、4-ブロモアニソールを処理しアリールマグネサートを調製した後、−78℃に冷却してベンズアルデヒドと反応させ、ジフェニルメタノール化合物を得

ている。また、Iida, T. et al., Tetrahedron Lett., 2001, 42, 4841 (参考文献2)には、トルエン溶媒で、-10～0℃にてn-ブチルマグネシウムクロリドとn-ブチルリチウムから調製されるトリブチルマグネシウムリチウムで、2, 6-ジブロモピリジンを処理しアリールマグネサートを調製した後、DMFと反応させ2-ブロモ-6-ホルミルピリジンを得ることが記載されており、これら文献の内容を参考にして本発明を実施することができる。

[0027] 本発明においては、式(Ⅰ)の化合物とマグネシウムアート錯体の反応によって得られたマグネサートを、式(Ⅱ)：

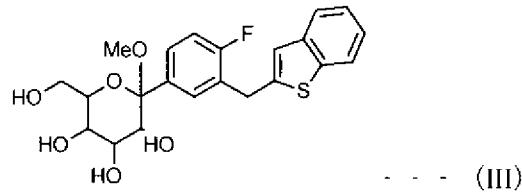
[0028] [化11]



[式中、TMSはトリメチルシリル基を示す]

で示される化合物と反応させて、更にH+/MeOHで処理し脱TMS化とメトキシ化を行うことで、式(Ⅲ)：

[0029] [化12]



[式中、Meはメチル基を示す]

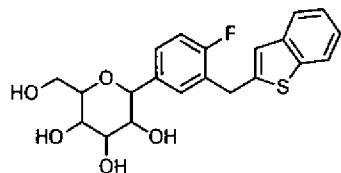
で示される化合物を得る。マグネサートと化合物(Ⅱ)との反応は、例えば、-40℃～室温で行うことができ、-20～0℃の範囲で行なうことが好ましい。反応溶媒としては、例えば、ジエチルエーテル、イソプロピルエーテル、tert-ブチルメチルエーテル、シクロペンチルメチルエーテル、テトラ

ヒドロフラン、1,4-ジオキサン、ベンゼン、トルエン、n-ペンタン、n-ヘキサン、シクロヘキサン、n-ヘプタン等を单一あるいは混合して使用することができ、好ましくは、ジエチルエーテル、テトラヒドロフランあるいはトルエンを使用することができる。

[0030] 続くメタノール存在下、酸で処理する反応では、酸として塩化水素、硫酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸等が挙げられ、好ましくは、塩化水素、メタンスルホン酸が用いられる。また反応は、例えば−5～5°Cで行うことができる。

[0031] 本発明によれば上記のようにして式(III)の化合物を得ることができ、好ましい態様において、式(III)の化合物から−OMe基を脱離させることによって、式(V)：

[0032] [化13]



の化合物を製造することができる。まず、化合物(III)のアセチル化は、アセチル化剤を用い、適当な溶媒中、適当な塩基存在下で行われる。反応溶媒としては、例えば、アセトン、ベンゼン、トルエン、酢酸エチル、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、テトラヒドロフラン、塩化メチレン、クロロホルム、ピリジン、水等を单一あるいは混合して使用することができ、好ましくは、トルエンを使用することができる。塩基としては、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、ナトリウムメトキシド、tert-ブトキシカリウム、水素化ナトリウム、トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン等が挙げられ、好ましくは、ピリジンが用いられる。アセチル化剤としては、無水酢酸や塩化アセチルなどが挙げられ、好ましくは、無水酢酸が用いられる。反応

条件は、例えばトルエン溶媒で、過剰量の、例えば6当量のピリジン存在下、過剰量の、例えば、5当量の無水酢酸を用いて、冷却～室温で行うことができる。また、反応を加速するために、触媒量の4-ジメチルアミノピリジンを加えることもできる。続く脱メトキシ化（還元反応）は、適当な還元剤及び酸の存在下、適当な溶媒中で行われる。還元剤としては、トリエチルシラン、トリイソプロピルシラン、*tert*-ブチルジメチルシラン、水素化ホウ素ナトリウム、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム等が挙げられ、好ましくは、*tert*-ブチルジメチルシランが用いられる。酸としては、三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体、酢酸、トリフルオロ酢酸、トリフルオロメタンスルホン酸等が挙げられ、好ましくは、トリフルオロメタンスルホン酸が用いられる。溶媒としては、塩化メチレン、1, 4-ジオキサン、アセトニトリル等が挙げられ、好ましくは、アセトニトリルが用いられる。反応条件は、例えばアセトニトリル溶媒で、例えば1～2当量の*tert*-ブチルジメチルシランと、例えば2当量のトリフルオロメタンスルホン酸存在下、例えば−5～5℃で行うことができる。更に、脱アセチル化は、適当な塩基存在下、適当な溶媒中で行われる。塩基としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、ナトリウムメトキシド等が挙げられ、好ましくは、水酸化ナトリウムが用いられる。溶媒としては、メタノール、エタノール、トルエン、テトラヒドロフラン、水等を单一あるいは混合して使用することができ、好ましくは、メタノールと水の混合物が用いられる。反応条件は、例えばメタノールと水の混合溶媒中、例えば5当量の水酸化ナトリウム存在下、冷却～還流で、例えば40～50℃で行うことができる。

## 実施例

- [0033] 下記の実施例を参照しつつ本発明をより詳しく説明するが、これらの例は単なる実例であって本発明を限定するものではなく、また本発明の範囲で変化させててもよい。
- [0034] なお、プロトン核磁気共鳴スペクトル (<sup>1</sup>H-NMR) データの記載には次の略号を用いた。すなわち、sはシングレット、dはダブル렛、tはトリプレット

ト、qはカルテット、mはマルチプレット、bはブロードである。

[0035] メチル1-C-[3-(1-ベンゾチオフェン-2-イルメチル)-4-フルオロフェニル]- $\alpha$ -グルコピラノシドの合成

トルエン (18.0 mL) に -16°C で 0.9 M n-ブチルマグネシウムクロリドのテトラヒドロフラン溶液 (0.9 M, 7.3 mL) を加えた後、-12 ~ -16°C で n-ブチルリチウムの n-ヘキサン溶液 (2.66 M, 4.9 mL) を滴下し、-12 ~ -15°C で 16 分間攪拌した。

[0036] この反応液に -12 ~ -15°C で 2-(5-ブロモ-2-フルオロベンジル)-1-ベンゾチオフェン (化合物 I, 2.000 g) のトルエン溶液 (10.0 mL) を滴下した後、-12 ~ -16°C で 1 時間攪拌した。この反応液に -12 ~ -16°C で 2,3,4,6-テトラキス-0-(トリメチルシリル)-D-グルコノ-1,5-ラクトン (化合物 II, 3.197 g) のトルエン溶液 (10.0 mL) を滴下した後、-12 ~ -15°C で 3 時間攪拌した。反応混合物をメタンスルホン酸 (3.0 mL) のメタノール溶液 (10.0 mL) に 0°C 以下で注いだ後、室温で 16 時間 36 分間攪拌した。反応混合物に炭酸ナトリウム水溶液を加えて pH を約 8 とし、反応を停止させた。

[0037] 酢酸エチル (50 mL で 2 回) で抽出し、得られた有機層を飽和食塩水 (10 mL で 1 回) で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧留去し、得られた残渣からシリカゲルカラムクロマトグラフィーで表題化合物 (2.336 g、収率 86.4%) を分離した。

[0038] リチウムトリ (n-ブチル) マグネサートを使用した化合物 (I) と化合物 (II) のカップリング反応は、トルエン溶媒中において -12 ~ -15°C で進行し、化合物 (III) が高収率で得られた。つまり、本発明のカップリング反応を使用することによって、超低温の反応条件を回避することができ、短時間で化合物 (III) を得ることができた。

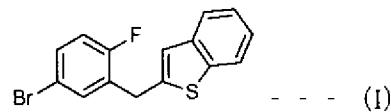
<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ = 3.07 (s, 3H), 3.29–3.34 (m, 1H), 3.42 (m, 1H), 3.56–3.58 (m, 1H), 3.71–3.83 (m, 2H), 3.93 (dd, J=2Hz, 12Hz, 1H), 4.22 (d, J=16Hz, 1H), 4.32 (d, J=16Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 7.09 (t, J=8Hz, 1H)

, 7.11–7.29 (m, 2H), 7.53–7.55 (m, 1H), 7.62–7.65 (m, 2H), 7.71 (d, J =8Hz, 1H).

## 請求の範囲

[請求項1] 式(Ⅰ)：

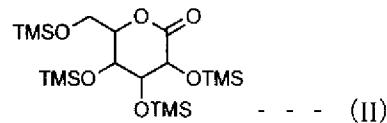
[化1]



で示される化合物とマグネシウムアート錯体との臭素・マグネシウム交換反応によってマグネサートを得ること；

得られたマグネサートを、式(Ⅱ)：

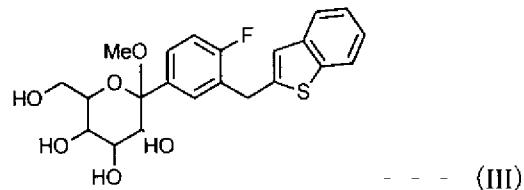
[化2]



[式中、TMSはトリメチルシリル基を示す]

で示される化合物と反応させて、更にH<sup>+</sup>/MeOHで処理し脱TMS化とメトキシ化を行うことで、式(Ⅲ)：

[化3]



[式中、Meはメチル基を示す]

で示される化合物を得ること、

を含む、式(Ⅲ)の化合物の製造方法。

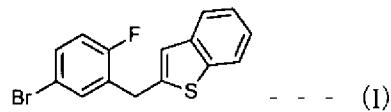
[請求項2] 前記マグネシウムアート錯体が、リチウムトリ(n-ブチル)マグネ

サートである、請求項 1 に記載の方法。

[請求項3]

式 (I) :

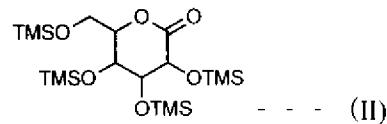
[化4]



で示される化合物とマグネシウムアート錯体との臭素・マグネシウム  
交換反応によってマグネサートを得ること；

得られたマグネサートを、式 (II) :

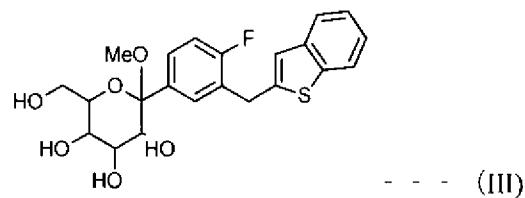
[化5]



[式中、TMSはトリメチルシリル基を示す]

で示される化合物と反応させて、更にH+/MeOHで処理し脱TMS化とメ  
トキシ化を行うことで、式 (III) :

[化6]

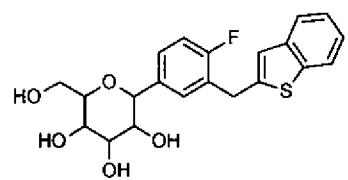


[式中、Meはメチル基を示す]

で示される化合物を得ること；

式 (III) の化合物から-O Me 基を脱離させること；  
を含む、式 (IV) :

[化7]



の化合物の製造方法。

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2014/068386

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**  
C07H15/04 (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)  
C07H15/04

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched  
 Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2014  
 Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2014 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2014

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
Caplus/REGISTRY (STN), JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII)

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2008/075736 A1 (Kotobuki Pharmaceutical Co., Ltd.), 26 June 2008 (26.06.2008), entire text & US 2010/0094025 A1 & EP 2105442 A1 & KR 10-2009-0090374 A & CN 101568537 A	1-3
A	WO 2004/080990 A1 (Kotobuki Pharmaceutical Co., Ltd.), 23 September 2004 (23.09.2004), entire text & JP 2009-046489 A & US 2006/0122126 A1 & US 2007/0161787 A1 & US 2009/0069252 A1 & EP 1609785 A1 & EP 1980560 A2 & KR 10-2006-0002818 A & CN 1802366 A	1-3

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	"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
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"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
"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)	"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
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search  
25 July, 2014 (25.07.14)

Date of mailing of the international search report  
05 August, 2014 (05.08.14)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP2014/068386

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	Atsushi INOUE, et al., Selective Halogen-Magnesium Exchange Reaction via Organomagnesium Ate Complex, <i>J. Org. Chem.</i> , 2001, Vol.66, p.4333-4339	1-3
A	Takehiko IIDA, et al., Tributylmagnesium ate complex-mediated novel bromine magnesium exchange reaction for selective monosubstitution of dibromoarenes, <i>Tetrahedron Letters</i> , 2001, Vol.42, p.4841-4844	1-3
A	JP 2011-528370 A (Theracos, Inc.), 17 November 2011 (17.11.2011), entire text & US 2010/0063141 A1 & EP 2312944 A1 & WO 2010/009243 A1 & CN 102149280 A	1-3
A	JP 2010-519273 A (Boehringer Ingelheim International GmbH), 03 June 2010 (03.06.2010), entire text & US 2010/0093654 A1 & EP 2125768 A1 & WO 2008/101939 A1 & CN 2679310 A	1-3

## A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC））

Int.Cl. C07H15/04 (2006.01)i

## 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））

Int.Cl. C07H15/04

## 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

日本国実用新案公報	1922-1996年
日本国公開実用新案公報	1971-2014年
日本国実用新案登録公報	1996-2014年
日本国登録実用新案公報	1994-2014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), JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamIII)

## 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
A	WO 2008/075736 A1 (壽製薬株式会社) 2008.06.26, 全文 & US 2010/0094025 A1 & EP 2105442 A1 & KR 10-2009-0090374 A & CN 101568537 A	1-3
A	WO 2004/080990 A1 (壽製薬株式会社) 2004.09.23, 全文 & JP 2009-046489 A & US 2006/0122126 A1 & US 2007/0161787 A1 & US 2009/0069252 A1 EP 1609785 A1 & EP 1980560 A2 & KR 10-2006-0002818 A & CN 1802366 A	1-3

 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」国際出願目前で、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矛盾するものではなく、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

25.07.2014

## 国際調査報告の発送日

05.08.2014

## 国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

## 特許庁審査官（権限のある職員）

三木 寛

4P

4151

電話番号 03-3581-1101 内線 3492

C (続き) . 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
A	Atsushi INOUE, et al., Selective Halogen-Magnesium Exchange Reaction via Organomagnesium Ate Complex, J. Org. Chem., 2001, Vol. 66, p. 4333-4339	1-3
A	Takehiko IIDA, et al., Tributylmagnesium ate complex-mediated novel bromine magnesium exchange reaction for selective monosubstitution of dibromoarenes, Tetrahedron Letters, 2001, Vol. 42, p. 4841-4844	1-3
A	JP 2011-528370 A (テラコス, インコーポレーテッド) 2011.11.17, 全文 & US 2010/0063141 A1 & EP 2312944 A1 & WO 2010/009243 A1 & CN 102149280 A	1-3
A	JP 2010-519273 A (ベーリンガー インゲルハイム インターナショナル ゲゼルシャフト ミット ベシュレンクテル ハフツング) 2010.06.03, 全文 & US 2010/0093654 A1 & EP 2125768 A1 & WO 2008/101939 A1 & CN 2679310 A	1-3