

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2008年2月28日 (28.02.2008)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2008/023438 A1

- (51) 国際特許分類:
C07C 37/62 (2006.01) *C07C 41/26* (2006.01)
C07C 39/26 (2006.01) *C07C 43/225* (2006.01)
C07C 41/09 (2006.01) *C07C 43/23* (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2006/316753
- (22) 国際出願日: 2006年8月25日 (25.08.2006)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 旭硝子株式会社 (ASAHI GLASS CO., LTD.) [JP/JP]; 〒1008405 東京都千代田区有楽町一丁目1番1号 Tokyo (JP). 北京金源化学集团有限公司 (CHARNA CHEMICALS LTD.) [CN/CN]; 100029 ベイジン ホイシントン ストリートナンパー2 ベイアオ プラザエフ/18 Beijing (CN).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): チュウミンチエン (QIU, Mingjian). チャンウェイ (ZHANG, Wei). チェンチャオホイ (CHEN, Zhaohui). チャンチュンシャン (ZHANG, Chunshan). チャンヤーリ (ZHANG, Yali).
- (74) 代理人: 小栗 昌平, 外 (OGURI, Shohei et al.); 〒1050003 東京都港区西新橋一丁目7番13号 栄光特許事務所 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, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, 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, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- 添付公開書類:
— 国際調査報告書

(54) Title: PROCESS FOR PRODUCING 1,2-DIALKOXY-3-FLUOROBENZENE

(54) 発明の名称: 1,2-ジアルコキシ-3-フルオロベンゼンの製造方法

(57) Abstract: A process for producing 2-fluoro-6-halophenols as intermediates; a process for producing 2-alkoxy-3-fluorophenols, and further 1,2-dialkoxy-3-fluorobenzenes, from the 2-fluoro-6-halophenols; a second process for producing 1,2-dialkoxy-3-fluorobenzenes from the 2-fluoro-6-halophenols; and 2-alkoxy-3-fluorophenols. The above 2-fluoro-6-halophenols can be obtained through sulfonation reaction, halogenation reaction and deprotective reaction from 2-fluorophenol as a starting material. The 2-alkoxy-3-fluorophenols are obtained by alkyletherifying the 2-fluoro-6-halophenols and subsequently replacing the halogen atom thereof by hydroxyl. The 1,2-dialkoxy-3-fluorobenzenes are obtained by further etherifying the 2-alkoxy-3-fluorophenols. Alternatively, the 1,2-dialkoxy-3-fluorobenzenes are obtained by replacing the halogen atom of the 2-fluoro-6-halophenols by hydroxyl to thereby form 3-fluorocatechols and subsequently alkyletherifying two hydroxyls thereof. These processes realize low production cost and high yield, being suitable for industrial production of 1,2-dialkoxy-3-fluorobenzenes.

(57) 要約: 本発明は、中間体である2-フルオロ-6-ハロフェノールの製造方法、該2-フルオロ-6-ハロフェノールから2-アルコキシ-3-フルオロフェノール及びさらに1,2-ジアルコキシ-3-フルオロベンゼンを製造する方法、前記2-フルオロ-6-ハロフェノールから1,2-ジアルコキシ-3-フルオロベンゼンを製造する第2の方法、並びに、2-アルコキシ-3-フルオロフェノールに係わるものである。上記2-フルオロ-6-ハロフェノールは、2-フルオロフェノールを原料とし、スルホン化反応、ハロゲン化反応および脱保護反応を経て得られる。該2-フルオロ-6-ハロフェノールをアルキルエーテル化し、次いでハロゲン原子を水酸基に変換して2-アルコキシ-3-フルオロフェノールが得られ、さらにアルキルエーテル化することにより1,2-ジアルコキシ-3-フルオロベンゼンが得られる。また、2-フルオロ-6-ハロフェノールのハロゲン原子を水酸基に変換して3-フルオロocatecholとし、次いで2つの水酸基をアルキルエーテル化することによっても1,2-ジアルコキシ-3-フルオロベンゼンが得られる。本発明の方法は、製造コストが安価で歩留まりが高く、1,2-ジアルコキシ-3-フルオロベンゼンの工業的生産に適している。

WO 2008/023438 A1

明 細 書

1,2-ジアルコキシ-3-フルオロベンゼンの製造方法

技術分野

[0001] 本発明は、2-フルオロベンゼンを原料とし、中間体である2-フルオロ-6-ハロフェノールを経て、1,2-ジアルコキシ-3-フルオロベンゼンを製造する方法に係わるものである。1,2-ジアルコキシ-3-フルオロベンゼンは医薬品中間体等として有用な化合物である。

背景技術

[0002] ジアルコキシベンゼン系化合物は、極めて強い電子供与体として多くの分野において広範に利用されており、例えば医薬品製造用の中間体やエレクトロルミネッセンスディスプレイ素材、電解重合用の単量体として用いたりポリオレフィンを配向させるためのZiegler-Natta触媒の製造に用いたりしている。特に、1,2-ジエトキシ-3-フルオロベンゼンなどの1,2-ジアルコキシ-3-フルオロベンゼンは医薬品製造用の中間体として有用であることが知られている(WO02/085855、WO2004/078721、WO2006/018955参照)。このような化合物の合成方法は、特許US5968865、US6124507、US6399837およびWO02/085855によって開示されている。しかし、それらに記載の方法では、原料として2-アルコキシフェノール系化合物を用い、強アルカリ性雰囲気下でハロゲン化アルキルと反応させて他のアルコキシ基を導入するようにしている。このような合成方法は、原料のコストが高く、歩留まりが低く、大量の水酸化ナトリウムを必要とするほか、余剰ハロゲン化アルキルが大量に発生するため、後処理工程が煩雑になり工業化生産には向いていない。さらに、3-フルオロアニソールを出発原料とし、(2-アルコキシ-6-フルオロフェニル)ホウ酸誘導体を経る方法も知られている(特開2005-314322参照)。

発明の開示

発明が解決しようとする課題

[0003] 本発明は、1,2-ジアルコキシ-3-フルオロベンゼンを高い歩留まりかつ低い製造コストで製造することを目的とする。

課題を解決するための手段

- [0004] 本発明は、2-フルオロフェノールを出発原料とし、2-フルオロ-6-ハロフェノールを経て1,2-ジアルコキシ-3-フルオロベンゼンを製造する方法;中間物質である該2-フルオロ-6-ハロフェノールの製造方法;2-フルオロ-6-ハロフェノールから1,2-ジアルコキシ-3-フルオロベンゼンを製造する際の間中物質である2-アルコキシ-3-フルオロフェノールの製造方法;並びに、該2-アルコキシ-3-フルオロフェノールの代表的化合物である2-エトキシ-3-フルオロフェノール、に係わるものである。
- [0005] [1] 2-フルオロフェノールを原料とし、下記のステップをその順に行って2-フルオロ-6-ハロフェノール(ただし、6位のハロゲン原子はフッ素原子以外のハロゲン原子である)を製造することを特徴とする2-フルオロ-6-ハロフェノールの製造方法:
- (1)スルホン化試薬により4位にスルホン酸基を導入するスルホン化反応ステップ;
 - (2)ハロゲン化試薬を用いて6位にハロゲン原子を導入するハロゲン化反応ステップ;および
 - (3)酸性雰囲気中で脱スルホン酸基反応を行って2-フルオロ-6-ハロフェノールを得るステップ。
- [0006] [2] 2-フルオロフェノールを原料とし、下記のステップをその順に行って2-アルコキシ-3-フルオロフェノール(ただし、アルコキシ基の炭素数は20以下である)を製造することを特徴とする2-アルコキシ-3-フルオロフェノールの製造方法:
- (1)スルホン化試薬により4位にスルホン酸基を導入するスルホン化反応ステップ;
 - (2)ハロゲン化試薬を用いて6位にハロゲン原子(ただし、このハロゲン原子は、フッ素原子以外のハロゲン原子である)を導入するハロゲン化反応ステップ;
 - (3)酸性雰囲気中で脱スルホン酸基反応を行って2-フルオロ-6-ハロフェノールを得るステップ;
 - (4)アルキル化試薬により水酸基をアルキルエーテル化して1-アルコキシ-2-フルオロ-6-ハロベンゼンを得るエーテル化反応ステップ;および
 - (5)加水分解反応またはグリニャール反応によりハロゲン原子を水酸基に変換して2-アルコキシ-3-フルオロフェノールを得るヒドロキシル化反応ステップ。

[0007] [3] アルコキシ基がエトキシ基である、上記[2]の製造方法。

[0008] [4] 2-フルオロフェノールを原料とし、下記のステップをその順に行って1, 2-ジア
ルコキシ-3-フルオロベンゼン(ただし、2つのアルコキシ基は同一または異なる
アルコキシ基であり、いずれも炭素数は20以下のアルコキシ基である)を製造するこ
とを特徴とする1, 2-ジアルコキシ-3-フルオロベンゼンの製造方法:

- (1)スルホン化試薬により4位にスルホン酸基を導入するスルホン化反応ステップ;
- (2)ハロゲン化試薬を用いて6位にハロゲン原子(ただし、このハロゲン原子は、フッ
素原子以外のハロゲン原子である)を導入するハロゲン化反応ステップ;
- (3)酸性雰囲気中で脱スルホン酸基反応を行って2-フルオロ-6-ハロフェノール
を得るステップ;
- (4)アルキル化試薬により水酸基をアルキルエーテル化して1-アルコキシ-2-
フルオロ-6-ハロベンゼンを得るエーテル化反応ステップ;
- (5)加水分解反応またはグリニャール反応によりハロゲン原子を水酸基に変換して
2-アルコキシ-3-フルオロフェノールを得るヒドロキシル化反応ステップ;および
- (6)アルキル化試薬により水酸基をアルキルエーテル化して1, 2-ジアルコキシ-
3-フルオロベンゼンを得るエーテル化反応ステップ。

[0009] [5] 2つのアルコキシ基がいずれもエトキシ基である、上記[4]の製造方法。

[0010] [6] 2-フルオロフェノールを原料とし、下記のステップをその順に行って1, 2-ジ
アルコキシ-3-フルオロベンゼン(ただし、2つのアルコキシ基は同一または異なる
アルコキシ基であり、いずれも炭素数は20以下のアルコキシ基である)を製造するこ
とを特徴とする1, 2-ジアルコキシ-3-フルオロベンゼンの製造方法:

- (1)スルホン化試薬により4位にスルホン酸基を導入するスルホン化反応ステップ;
- (2)ハロゲン化試薬を用いて6位にハロゲン原子(ただし、このハロゲン原子は、フッ
素原子以外のハロゲン原子である)を導入するハロゲン化反応ステップ;
- (3)酸性雰囲気中で脱スルホン酸基反応を行って2-フルオロ-6-ハロフェノール
を得るステップ;
- (7)加水分解反応またはグリニャール反応によりハロゲン原子を水酸基に変換して
3-フルオロカテコールを得るヒドロキシル化反応ステップ;および

(8)アルキル化試薬により2つの水酸基をアルキルエーテル化して1, 2-ジアルコキシ-3-フルオロベンゼンを得るエーテル化反応ステップ。

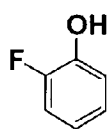
- [0011] [7] 2つのアルコキシ基がいずれもエトキシ基である、[6]の製造方法。
- [0012] [8] 上記スルホン化試薬は濃硫酸、発煙硫酸、クロロスルホン酸、ピリジン無水物と三酸価硫黄の分子複合物である、上記[1]~[7]のいずれかに記載の製造方法。
- [0013] [9] 上記ハロゲン化試薬は、 Cl_2 、 Br_2 、 I_2 または ICl である、上記[1]~[8]のいずれかに記載の製造方法。
- [0014] [10] 2-エトキシ-3-フルオロフェノール。

発明の効果

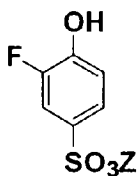
- [0015] 本発明の方法によれば、出発原料の入手が簡単である。また、スルホン化反応により4位を保護した後に6位にハロゲン原子を導入するようにしているため、4位の保護なしに直接ハロゲン化反応を行う方法に比較して、複雑な分離、精製工程を経ることなく高純度の2-フルオロ-6-ハロフェノールを得ることができる。すなわち、直接ハロゲン化反応を行う方法では、4位と6位の水素原子が同時にハロゲン原子により置換されて分離の難しい2種類の異性体(4位ハロゲン化物と6位ハロゲン化物)が生成されるという問題が発生するが、本発明の方法ではこれを回避できる。さらに、スルホン化反応、ハロゲン化反応および脱保護反応はいずれも実現しやすいため、製造コストが大幅に軽減される。本発明によれば、1,2-ジアルコキシ-3-フルオロベンゼンの製造に際して、2つのフェノール水酸基を別々にアルキル化することもできるため、1位と2位にそれぞれ異なるアルコキシ基を持つ1, 2-ジアルコキシ-3-フルオロベンゼンを製造する場合も容易にそれを得ることができる。本発明の製造方法は、工程が多いもののいずれも実現しやすい工程であり、難しい反応条件を必要とせず、歩留まりが高いため、工業的生産に極めて適している。

発明を実施するための最良の形態

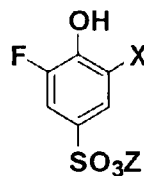
- [0016] 本発明における各化合物は下記の構造式で表されるものである。
- [0017] [化1]



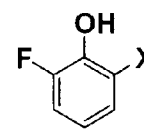
[A]



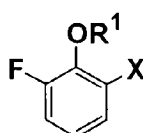
[B]



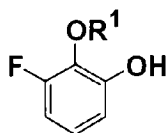
[C]



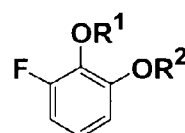
[D]



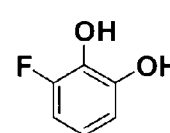
[E]



[F]



[G]



[H]

[0018] 上記構造式において、Zは水素原子または1価のカチオンを表す。1価のカチオンとしてはアルカリ金属カチオンが好ましく、特にナトリウムイオンが好ましい。Xはフッ素原子以外のハロゲン原子、すなわち、塩素原子、臭素原子及びヨウ素原子を表す。以下の本発明の説明において、特に言及しない限り、ハロゲンとはフッ素以外のハロゲンをいう。Xとしては臭素原子及びヨウ素原子が好ましく、特に臭素原子が好ましい。

R^1 と R^2 は、それぞれ独立に、炭素数20以下のアルキル基を表す。これらアルキル基は直鎖アルキル基であっても分岐アルキル基であってもよい。これらアルキル基は、それぞれ、炭素数1～6のアルキル基が好ましい。具体的なアルキル基としては、例えば、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、*t*-ブチル基、*n*-ペンチル基、3-メチルブチル基、*n*-ヘキシル基、3-メチルペンチル基、4-メチルペンチル基、3,3-ジメチルブチル基などが挙げられる。 R^1 と R^2 の少なくとも1つはエチル基(他は炭素数1～6のアルキル基)であることが好ましく、特にいずれもエチル基であることが好ましい。

[0019] 以下、各ステップについて詳説する。化合物名の後に付したA～Hの記号は上記構造式に表した記号である。

[0020] ステップ(1): 2-フルオロフェノール[A]にスルホン化試薬を反応させて、4位にスルホン酸基(SO_3Z)を有する化合物[B]を製造するステップ。

スルホン化試薬としては、例えば濃硫酸、発煙硫酸、クロロスルホン酸またはピリジン無水物と三酸化硫黄の分子複合物などが挙げられる。特に濃硫酸が好ましい。スルホン化試薬を用いて、50～150℃の温度下で、好ましくは100～120℃の温度下で2-フルオロフェノール[A]を1～10時間、好ましくは4～6時間処理し、その4位に $-\text{SO}_3\text{H}$ を導入する。スルホン化反応は50～150℃の温度下で1～10時間行われることが好ましい。

$-\text{SO}_3\text{H}$ を導入した後、カチオン源を作用させ、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 基の水素原子をカチオンに変換することが好ましい。カチオンとしてはアルカリ金属イオンが好ましく、特にナトリウムイオンが好ましい。これにより次のハロゲン化反応において $-\text{SO}_3\text{H}$ 基の水素原子による干渉を回避できる。具体的には、例えば、スルホン化反応後に、水酸化ナトリウム水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液、炭酸ナトリウムや炭酸水素ナトリウムなどの塩基性ナトリウム塩の水溶液などで処理し、スルホン化物のナトリウム塩を析出させることができる。

[0021] ステップ(2):化合物[B]にハロゲン化試薬を反応させて、化合物[B]の6位にハロゲン原子を導入して、4位にスルホン酸基(SO_3Z)、6位にハロゲン原子(X)を有する化合物[C]を製造するステップ。

ハロゲン化試薬としては、例えば、 Cl_2 、 Br_2 、 I_2 、 ICl などが挙げられる。上記化合物[B]をハロゲン化試薬により、30～100℃の温度下で、好ましくは50～80℃の温度下で1～10時間、好ましくは3～5時間処理し、6位にハロゲン原子Xを導入して化合物[C]を製造する。ハロゲン化反応は30～100℃の温度下で1～10時間行われることが好ましい。この反応を溶媒中で行うことができる。溶媒としては、例えばジクロロメタン、トリクロロメタン、四塩化炭素、ジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素が挙げられる。

[0022] ステップ(3):化合物[C]を酸性雰囲気中で脱スルホン酸基反応を行い、4位のスルホン酸基(SO_3Z)を水素原子に変換して、2-フルオロ-6-ハロフェノール[D]を製造するステップ。

ステップ(3)は、化合物[C]の4位を保護していた保護基であるスルホン酸基(SO_3Z)を水素原子に変換する脱保護の反応である。この反応は酸性雰囲気において化

合物[C]を加熱することによって行う。この脱保護反応は100～200℃の温度下で、好ましくは150～180℃の温度下で行うことが好ましい。反応時間は1～10時間、好ましくは3～6時間であることが好ましい。この脱保護反応は100～200℃の温度下で1～10時間行われることが好ましい。酸性雰囲気において反応を行うために、反応は酸の存在下で行うことが好ましく、特に高濃度の酸水溶液中で反応を行うことが好ましい。酸としては、硫酸、塩酸、硝酸、リン酸などの無機酸や酢酸、プロピル酸などの有機酸が挙げられる。特に高濃度の硫酸水溶液中で反応を行うことが好ましい。

[0023] 上記ステップ(1)～(3)を順次行うことにより、2-フルオロフェノール[A]から2-フルオロ-6-ハロフェノール[D]が得られる。さらに、下記ステップ(4)及び(5)を順次行うことにより2-アルコキシ-3-フルオロフェノール[F]が得られる。

[0024] ステップ(4):アルキル化試薬により、2-フルオロ-6-ハロフェノール[D]の水酸基をアルキルエーテル化して、1-アルコキシ-2-フルオロ-6-ハロベンゼン[E]を得るステップ。

水酸基をアルコキシ基に変換するエーテル化反応は、2-フルオロ-6-ハロフェノール[D]にアルキル化試薬を反応させることによって行う。この反応は、溶媒中、アルカリ性雰囲気において行うことが好ましい。

アルキル化試薬としては、前記R¹基を有するアルキル化試薬であり、R¹X'で表されるハロゲン化アルキルまたは(R¹)_nYで表されるアルキルエステルが好ましい。X'はハロゲン原子(塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子)を表し、nは1～3の整数、Yはn個のエステル基を表す。X'としては塩素原子や臭素原子が好ましく、特に臭素原子が好ましい。具体的なエステル基としては、カーボネート基、スルフェート基、アセテート基、ホスフェート基、ニトレート基などのエステル基が挙げられる。nは2が好ましく、エステル基としてはスルフェート基が好ましい。具体的なアルキル化試薬としては、R¹がメチル基の場合ブロモメタンやジメチルスルフェート、R¹がエチル基の場合ブロモエタンやジエチルスルフェートが挙げられる。

反応系をアルカリ性とするための塩基性物質としては、アルカリ金属化合物やアルカリ土類金属化合物が好ましく、特にそれら金属の水酸化物やアルコキシドが好ましい。例えば、金属水酸化物としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カル

シウムなどが挙げられる。例えば、金属アルコキシドとしては、ナトリウムメキシド、カリウムメキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムエトキシド、ナトリウムイソプロポキシド、カリウムtert-ブトキシドなどが挙げられる。塩基性物質としては特に水酸化ナトリウムと水酸化カリウムが好ましい。溶媒としては、水や各種有機溶媒を使用できる。溶媒としては、メタノール、エタノールなどのアルコール類が好ましく、特にエタノールが好ましい。

アルキルエーテル化反応は、2-フルオロ-6-ハロフェノール[D]とアルキル化試薬を溶媒の還流温度下で1~10時間、好ましくは2~5時間反応させることによって行うことが好ましい。特に上記のように、溶媒中、アルカリ性雰囲気において、溶媒の還流温度下で1~10時間反応させることが好ましい。

[0025] ステップ(5): 1-アルコキシ-2-フルオロ-6-ハロベンゼン[E]のハロゲン原子を加水分解反応またはグリニャール反応により水酸基に変換して2-アルコキシ-3-フルオロフェノール[F]を得るステップ。

加水分解法やグリニャール試薬を使用する方法で、1-アルコキシ-2-フルオロ-6-ハロベンゼン[E]のハロゲン原子を加水分解反応またはグリニャール反応により水酸基に変換する。この反応は公知の、芳香環のハロゲン原子をフェノール性水酸基に変換するのによく用いられる方法を用いることができる。例えば、化合物[E]にアルカリ金属水酸化物などの塩基を反応させて加水分解し、ハロゲン原子を水酸基に変換することができる。また、化合物[E]にマグネシウムを反応させてグリニャール試薬とし、このグリニャール試薬に過安息香酸アルキル、アルキルヒドロペルオキシド、酸素などの酸化剤を反応させ、最終的に水酸基とすることができる。例えば、グリニャール試薬にN,N-ジメチルホルムアミド(DMF)を反応させてアルデヒド基を形成させ、次いで過酸化水素を反応させてアルデヒド基を水酸基に変換することができる。また、グリニャール試薬に過安息香酸アルキルを反応させてアルコキシ基とし、次いでアルコキシ基を水酸基に変換することができる。過安息香酸アルキルにおけるアルキル基(以下、 R^3 で表す)はその反応性より通常特定のもの(tert-ブチル基など)に限られていることより、後述の目的とする R^2 と一致しないことが多い。従って、過安息香酸アルキルを反応させて得られたアルコキシ基($-OR^3$)は次いで水酸基に変

換することが好ましい。また、アルコキシ基の水酸基への変換においては、化合物[E]のアルコキシ基($-OR^1$)に影響がないように、アルキル基(R^3)を選択する必要がある。化合物[E]のアルコキシ基($-OR^1$)の R^1 が1級アルキル基の場合アルキル基(R^3)は3級アルキル基が好ましい。アルコキシ基($-OR^3$)の水酸基への変換は、p-トルエンスルホン酸、臭化水素酸、塩酸、硫酸、トリフルオロ酢酸、酢酸などのブレンステッド酸、塩化アルミニウム、三臭化ホウ素、三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体などのLewis酸が用いられる。

ステップ(5)の反応は、グリニャール試薬を使用する方法で行うことが好ましく、特にグリニャール試薬に過安息香酸tert-ブチルを反応させてハロゲン原子をtert-ブトキシ基に変換し、次いでtert-ブトキシ基を水酸基に変換することが好ましい。ハロゲン原子がヨウ素原子の場合加水分解法を採用できるが、ハロゲン原子が臭素原子の場合には加水分解の際にフッ素原子までも加水分解されるおそれが生じる。本発明のプロセス全体の経済性を考慮するとハロゲン原子としては臭素原子が有利であり、そのためステップ(5)の反応はグリニャール試薬を使用する方法が好ましい。

[0026] 上記ステップ(1)~(5)を順次行うことにより、2-フルオロフェノール[A]から2-アルコキシ-3-フルオロフェノール[F]が得られる。さらに、下記ステップ(6)を行うことにより、1, 2-ジアルコキシ-3-フルオロベンゼン[G]が得られる。

[0027] ステップ(6):アルキル化試薬により、2-アルコキシ-3-フルオロフェノール[F]の水酸基をアルキルエーテル化して、1, 2-ジアルコキシ-3-フルオロベンゼン[G]を得るステップ。

このステップ(6)の反応は前記ステップ(4)のアルキルエーテル化と実質的に同じ方法で行うことができる。アルキル化試薬としてアルキル基 R^2 を有するアルキル化試薬を用いて化合物[F]の水酸基をアルコキシ基($-OR^2$)に変換することができる。なお、下記1, 2-ジアルコキシ-3-フルオロベンゼン[G]を製造する別法では、通常その R^1 と R^2 を異なるアルキル基とすることが困難であるが、このステップ(6)を経る方法では R^1 と R^2 を異なるアルキル基とすることが容易である。

1, 2-ジアルコキシ-3-フルオロベンゼン[G]は、また前記ステップ(1)~(3)を順次行うことにより得られた2-フルオロ-6-ハロフェノール[D]から、さらに下記ス

ステップ(7)及びステップ(8)を順次行って製造することができる。

[0028] ステップ(7):2-フルオロ-6-ハロフェノール[D]のハロゲン原子を加水分解反応またはグリニャール反応により水酸基に変換して3-フルオロカテコール[H]を得るステップ。

このステップ(7)の反応は前記ステップ(5)と同様の方法で行うことができる。ただし、このステップ(7)の反応をグリニャール試薬を使用する方法で行うことは通常困難であることより、加水分解法で行うことが好ましい。グリニャール反応を行うことが困難な理由は、化合物[D]が水酸基を有していることより、化合物[D]にマグネシウムを反応させてもマグネシウム塩が生じ易く、グリニャール試薬を得ることが困難であることによる。また、前記のように加水分解法ではフッ素原子の加水分解が起こるおそれがあることより、このステップ(7)を経る方法の場合は2-フルオロ-6-ハロフェノール[D]のハロゲン原子はヨウ素原子であることが好ましい。

[0029] ステップ(8):アルキル化試薬により、3-フルオロカテコール[H]の2つの水酸基をアルキルエーテル化して、1,2-ジアルコキシ-3-フルオロベンゼン[G]を得るステップ。

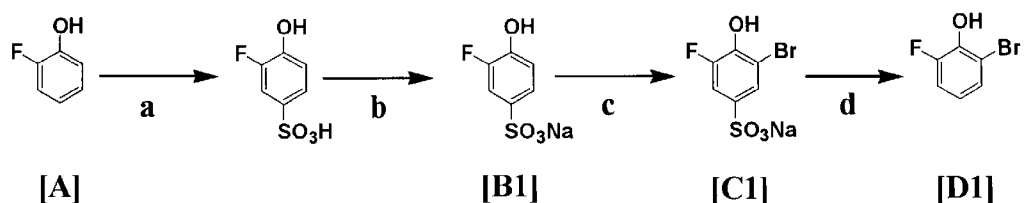
このステップ(8)の反応は前記ステップ(4)のアルキルエーテル化と実質的に同じ方法で行うことができる。アルキル化試薬を用いて化合物[H]の2つの水酸基をそれぞれアルコキシ基(-OR¹と-OR²)に変換することができる。この場合、化合物[G]におけるR¹とR²とは通常同じアルキル基となる。

[0030] 次に、実施例に基づいて本発明を詳しく説明する。本発明はこれらの実施例により限定されるものではない。

実施例 1

[0031] 2-フルオロ-6-ブロモフェノールの合成

[0032] [化2]



[0033] 1) 3-フルオロ-4-ヒドロキシベンゼンスルホン酸ナトリウム[B1]の合成(ステップaとb):

a: 反応釜に2-フルオロフェノール[A]の112g (1.0mol)を添加し、120°C前後に加熱した後に攪拌しながら98%の硫酸80ml (1.5mol)を30分かけてゆっくりと滴下し、滴下終了後に120°Cの温度下で5時間反応させた。反応終了後に100°C以下に冷却した。

b: 上記反応混合物に飽和塩化ナトリウム溶液を400ml添加し、ナトリウム塩を大量に析出させた。完全に冷却した後にフィルタにかけ、10%の塩化ナトリウム溶液で2回洗浄し生成物[B1]192.6gを得た。歩留まりは90%であった。

[0034] 2) 3-フルオロ-6-ブロム-4-ヒドロキシベンゼンスルホン酸ナトリウム[C1]の合成(ステップc):

c: 反応に先立って全ての原料および設備について無水処理を行ない、臭素は濃硫酸で2回洗浄してから脱水した。機械式ミキサ、温度計、液分離用ロウトおよび還流凝縮管を備えた250mlの三方フラスコを用いた。フラスコに[B1]の171.2g (0.8mol)、鉄粉11.2gおよび四塩化炭素120mlを添加した。攪拌しながら水浴により55°Cに加熱した。温度を50~60°Cに保ちながら4時間をかけて臭素134.4g (0.84mol)を滴下した。滴下後に保温しながら2時間攪拌した。冷却後にフィルタにかけ、水、アルカリ水、水の順で濾液を洗浄し、乾燥後に溶媒を蒸留により除去して生成物[C1]199gを得た。歩留まりは85%であった。

[0035] 3) 2-フルオロ-6-ブロモフェノール[D1]の合成(ステップd)

d: 250mlの反応釜に[C1]の146.5g (0.5mol)および70%の硫酸溶液200ml添加した。180°Cの温度下で5時間反応させてから常温まで冷却した。ジクロロメタン200mlを添加して抽出を行った。抽出液を洗浄、乾燥し、蒸留により溶媒を除去してオイル状の生成物[D1]76.4gを得た。歩留まりは80%であった。

実施例 2

[0036] 2-フルオロ-6-ヨードフェノールの合成

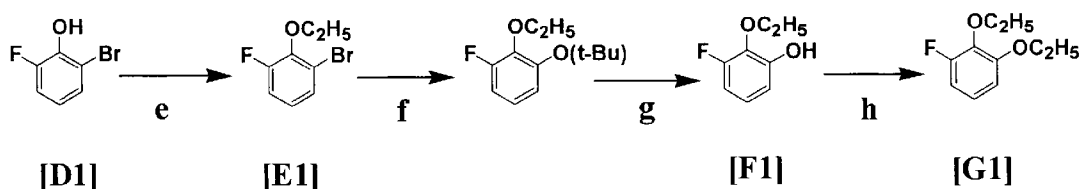
実施例1のステップcにおいて、臭素に代えてヨウ素213.4g (0.84mol)の四塩化炭素溶液100mlを用いた以外は、実施例1と同じ反応プロセスで合成し、3-フルオロ

−6−ヨード−4−ヒドロキシベンゼンスルホン酸ナトリウムを得た。歩留まりは79%であった。ステップdの脱保護反応を経て2−フルオロ−6−ヨードフェノールを得た。歩留まりは83%であった。

実施例 3

[0037] 1, 2−ジエトキシ−3−フルオロベンゼン[G1]の合成

[0038] [化3]



[0039] 1) 2−フルオロ−6−ブromo−エトキシベンゼン[E1]の合成(ステップe):

e: 250mlの反応釜に2−フルオロ−6−ブromoフェノール[D1]の76.4g(0.4mol)、水酸化ナトリウム16g(0.4mol)およびエタノール100mlを添加した。10°Cまで冷却してからブromoエタン48g(0.44mol)のエタノール溶液100mlをゆっくりと添加した。添加終了後に還流温度下で3時間反応させ、反応終了後にジクロロメタンを添加して抽出を行った。抽出液を水で洗浄、乾燥し、蒸留により溶媒を除去してオイル状の生成物[E1]61gを得た。歩留まりは70%であった。

[0040] 2) 2−エトキシ−3−フルオロフェノール[F1]の合成(ステップfとg):

f: 250mlのフラスコにマグネシウムパウダー6.6g(0.28mol)および乾燥したテトラヒドロフラン(THF)10mlを添加し、反応温度を60°C以下に保った状態で攪拌しながら、[E1]55g(0.25mol)のテトラヒドロフラン溶液200mlをゆっくりと滴下した。添加後に放熱させ、放熱終了後に反応混合物を60°Cに加熱して30分反応させた。次いで、氷浴により反応釜の温度を0°Cまで冷却し、この温度を保ちながら過安息香酸tert-ブチル48g(0.25mol)のテトラヒドロフラン溶液80mlをゆっくりと添加した。添加終了後に25°Cに加熱して2時間反応させた。この反応混合物を3%の塩酸溶液1000mlに入れ、さらにエチルアセテートを添加して抽出を行った。抽出液は炭酸ナトリウム溶液と水で順次洗浄し、乾燥後に溶媒を蒸留により除去し生成物27gを得た。歩留まりは50%であった。

g: 250mlのフラスコを用い、ジクロロメタン100mlに上記生成物21.4g (0.1mol)を溶解させた。AlCl₃の13.4g (0.1mol)を添加し、攪拌しながら還流温度に加熱して2時間反応させた。冷却終了後にフィルタにかけ、低沸点溶媒および生成したtert-ブチルアルコールを減圧蒸留により除去してオイル状の生成物[F1]を14.8g得た。歩留まりは95%であった。

¹H-NMR(CDCl₃) δ 1.39(t, J=7.0Hz, 3H), 4.23(q, J=7.1Hz, 2H), 5.87(s, 1H), 6.62(ddd, J=1.4, 8.2, 11.1Hz, 1H), 6.73(dt, J=1.4, 8.2Hz, 1H), 6.87(dt, J=5.9, 8.3Hz, 1H).

¹⁹F-NMR(CDCl₃) -130.3ppm(q, 5.8Hz)

[0041] 3) 1,2-ジエトキシ-3-フルオロベンゼン[G1]の合成(ステップh):

h: 250mlの反応釜に2-エトキシ-3-フルオロフェノール[F1]の12.5g (0.08mol)、水酸化ナトリウム3.2g (0.08mol)およびエタノール20mlを添加した。10℃前後に冷却してからブromoエタン9.6g (0.088mol)のエタノール溶液20mlをゆっくりと添加した。添加終了後に還流温度下で3時間反応させ、反応終了後にジクロロメタンを添加して抽出を行った。抽出液を水で洗浄し、乾燥し、蒸留により溶媒を除去してオイル状の生成物[G1]11.0gを得た。歩留まりは75%であった。

¹H-NMR(CDCl₃) δ 1.36(t, J=7.2Hz, 3H), 1.43(t, 7.0Hz, 3H), 4.06(q, J=7.0Hz, 2H), 4.12(q, J=7.1Hz, 2H), 6.65-6.72(m, 2H), 6.92(m, 1H).

¹⁹F-NMR(CDCl₃) -130.5ppm(m)

実施例 4

[0042] 1-メトキシ-2-エトキシ-3-フルオロベンゼンの合成

ステップhのエーテル化反応において、ブromoエタンに代えてジメチルスルフェート31.5g (0.25mol)を用いた以外は、実施例3と同じ反応プロセスで合成し、1-メトキシ-2-エトキシ-3-フルオロベンゼンを得た。歩留まりは82%であった。

実施例 5

[0043] 1,2-ジエトキシ-3-フルオロベンゼン[G1]の合成

実施例2の生成物である2-フルオロ-6-ヨードフェノールを加水分解させ、エー

テル化反応させて1, 2-ジエトキシ-3-フルオロベンゼン[G1]を得た。

[0044] 1) 3-フルオロカテコール[H]の合成:

500mlのフラスコに2-フルオロ-6-ヨードフェノール119g (0.5mol) および30%の水酸化カリウム水溶液200mlを添加し、激しく攪拌しながら還流温度下で8時間反応させた。反応終了後に常温まで冷却し、塩酸で中和してpHを2~3の間に調整した。フィルタにかけるとともに、水でろ過物を洗浄して生成物[H]を49.9g得た。歩留まりは78%であった。

[0045] 2) 1, 2-ジエトキシ-3-フルオロベンゼン[G1]の合成

500mlのフラスコに3-フルオロカテコール[H]の38.4g (0.3mol)、水酸化ナトリウム12g (0.3mol) およびエタノール100mlを添加し、10°C前後に冷却してからブromoエタン76.3g (0.7mol)のエタノール溶液100mlをゆっくりと添加した。添加終了後に還流温度下で5時間反応させた。反応終了後に、ジクロロメタンを添加して抽出を行った。抽出液を水で洗浄し、乾燥し、蒸留により溶媒を除去してオイル状の生成物として1, 2-ジエトキシ-3-フルオロベンゼン[G1]を45.5g得た。歩留まりは81%であった。

[0046] 本発明を詳細にまた特定の実施態様を参照して説明したが、本発明の精神と範囲を逸脱することなく様々な変更や修正を加えることができることは当業者にとって明らかである。

産業上の利用可能性

[0047] 本発明の方法で得られた1, 2-ジエトキシ-3-フルオロベンゼン等の1, 2-ジアロコキシ-3-フルオロベンゼンは、医薬品の中間体として有用である(WO02/085855、WO2004/078721、WO2006/018955参照)。

請求の範囲

- [1] 2-フルオロフェノールを原料とし、下記のステップをその順に行って2-フルオロ-6-ハロフェノール(ただし、6位のハロゲン原子はフッ素原子以外のハロゲン原子である)を製造することを特徴とする2-フルオロ-6-ハロフェノールの製造方法:
- (1)スルホン化試薬により4位にスルホン酸基を導入するスルホン化反応ステップ;
 - (2)ハロゲン化試薬を用いて6位にハロゲン原子を導入するハロゲン化反応ステップ;および
 - (3)酸性雰囲気中で脱スルホン酸基反応を行って2-フルオロ-6-ハロフェノールを得るステップ。
- [2] 2-フルオロフェノールを原料とし、下記のステップをその順に行って2-アルコキシ-3-フルオロフェノール(ただし、アルコキシ基の炭素数は20以下である)を製造することを特徴とする2-アルコキシ-3-フルオロフェノールの製造方法:
- (1)スルホン化試薬により4位にスルホン酸基を導入するスルホン化反応ステップ;
 - (2)ハロゲン化試薬を用いて6位にハロゲン原子(ただし、このハロゲン原子は、フッ素原子以外のハロゲン原子である)を導入するハロゲン化反応ステップ;
 - (3)酸性雰囲気中で脱スルホン酸基反応を行って2-フルオロ-6-ハロフェノールを得るステップ;
 - (4)アルキル化試薬により水酸基をアルキルエーテル化して1-アルコキシ-2-フルオロ-6-ハロベンゼンを得るエーテル化反応ステップ;および
 - (5)加水分解反応またはグリニャール反応によりハロゲン原子を水酸基に変換して2-アルコキシ-3-フルオロフェノールを得るヒドロキシル化反応ステップ。
- [3] アルコキシ基がエトキシ基である、請求項2に記載の製造方法。
- [4] 2-フルオロフェノールを原料とし、下記のステップをその順に行って1, 2-ジアルコキシ-3-フルオロベンゼン(ただし、2つのアルコキシ基は同一または異なるアルコキシ基であり、いずれも炭素数は20以下のアルコキシ基である)を製造することを特徴とする1, 2-ジアルコキシ-3-フルオロベンゼンの製造方法:
- (1)スルホン化試薬により4位にスルホン酸基を導入するスルホン化反応ステップ;
 - (2)ハロゲン化試薬を用いて6位にハロゲン原子(ただし、このハロゲン原子は、フッ

素原子以外のハロゲン原子である)を導入するハロゲン化反応ステップ;

(3)酸性雰囲気中で脱スルホン酸基反応を行って2-フルオロ-6-ハロフェノールを得るステップ;

(4)アルキル化試薬により水酸基をアルキルエーテル化して1-アルコキシ-2-フルオロ-6-ハロベンゼンを得るエーテル化反応ステップ;

(5)加水分解反応またはグリニャール反応によりハロゲン原子を水酸基に変換して2-アルコキシ-3-フルオロフェノールを得るヒドロキシル化反応ステップ;および

(6)アルキル化試薬により水酸基をアルキルエーテル化して1, 2-ジアルコキシ-3-フルオロベンゼンを得るエーテル化反応ステップ。

[5] 2つのアルコキシ基がいずれもエトキシ基である、請求項4に記載の製造方法。

[6] 2-フルオロフェノールを原料とし、下記のステップをその順に行って1, 2-ジアルコキシ-3-フルオロベンゼン(ただし、2つのアルコキシ基は同一または異なるアルコキシ基であり、いずれも炭素数は20以下のアルコキシ基である)を製造することを特徴とする1, 2-ジアルコキシ-3-フルオロベンゼンの製造方法:

(1)スルホン化試薬により4位にスルホン酸基を導入するスルホン化反応ステップ;

(2)ハロゲン化試薬を用いて6位にハロゲン原子(ただし、このハロゲン原子は、フッ素原子以外のハロゲン原子である)を導入するハロゲン化反応ステップ;

(3)酸性雰囲気中で脱スルホン酸基反応を行って2-フルオロ-6-ハロフェノールを得るステップ;

(7)加水分解反応またはグリニャール反応によりハロゲン原子を水酸基に変換して3-フルオロカテコールを得るヒドロキシル化反応ステップ;および

(8)アルキル化試薬により2つの水酸基をアルキルエーテル化して1, 2-ジアルコキシ-3-フルオロベンゼンを得るエーテル化反応ステップ。

[7] 2つのアルコキシ基がいずれもエトキシ基である、請求項6に記載の製造方法。

[8] 上記スルホン化試薬は濃硫酸、発煙硫酸、クロロスルホン酸、ピリジン無水物と三酸価硫黄の分子複合物である、請求項1~7のいずれかに記載の方法。

[9] 上記ハロゲン化試薬は、 Cl_2 、 Br_2 、 I_2 または ICl である、請求項1~8のいずれかに記載の方法。

[10] 2-エトキシ-3-フルオロフェノール。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2006/316753

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07C37/62(2006.01)i, C07C39/26(2006.01)i, C07C41/09(2006.01)i, C07C41/26(2006.01)i, C07C43/225(2006.01)i, C07C43/23(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)

C07C37/62, C07C39/26, C07C41/09, C07C41/26, C07C43/225, C07C43/23

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	1996-2006
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2006	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2006

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y A	JP 60-166638 A (The Dow Chemical Co.), 29 August, 1985 (29.08.85), Example 2 & GB 2146022 A & EP 138359 A2 & US 4550192 A & CA 1248943 A	1, 8-9 2-7
Y	H. GERSHON, Monatshefte für Chemie Chemical Monthly, 1999, vol.130, p.653-659, Scheme 1, 2	1, 8-9
X	US 4634705 A (Abbott Laboratories), 06 January, 1987 (06.01.87), Examples 52 to 60 & JP 61-7245 A & CA 1259995 A & EP 166937 A2	10

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
13 November, 2006 (13.11.06)

Date of mailing of the international search report
28 November, 2006 (28.11.06)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

<p>A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))</p> <p>Int.Cl. C07C37/62(2006.01)i, C07C39/26(2006.01)i, C07C41/09(2006.01)i, C07C41/26(2006.01)i, C07C43/225(2006.01)i, C07C43/23(2006.01)i</p>																							
<p>B. 調査を行った分野</p> <p>調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))</p> <p>Int.Cl. C07C37/62, C07C39/26, C07C41/09, C07C41/26, C07C43/225, C07C43/23</p>																							
<p>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</p> <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>1971-2006年</td> </tr> <tr> <td>日本国実用新案登録公報</td> <td>1996-2006年</td> </tr> <tr> <td>日本国登録実用新案公報</td> <td>1994-2006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	1971-2006年	日本国実用新案登録公報	1996-2006年	日本国登録実用新案公報	1994-2006年												
日本国実用新案公報	1922-1996年																						
日本国公開実用新案公報	1971-2006年																						
日本国実用新案登録公報	1996-2006年																						
日本国登録実用新案公報	1994-2006年																						
<p>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)</p>																							
<p>C. 関連すると認められる文献</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>引用文献の カテゴリー*</th> <th>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</th> <th colspan="2">関連する 請求の範囲の番号</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Y</td> <td>JP 60-166638 A (ザ ダウ ケミカル カンパニー) 1985.08.29, 実施例 2</td> <td colspan="2">1, 8-9</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>& GB 2146022 A & EP 138359 A2 & US 4550192 A & CA 1248943 A</td> <td colspan="2">2-7</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>H. GERSHON, Monatshefte für Chemie Chemical Monthly, 1999, vol.130, p.653-659, Scheme 1, 2</td> <td colspan="2">1, 8-9</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>US 4634705 A (Abbott Laboratories) 1987.01.06, example 52-60 & JP 61-7245 A & CA 1259995 A & EP 166937 A2</td> <td colspan="2">10</td> </tr> </tbody> </table>				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 請求の範囲の番号		Y	JP 60-166638 A (ザ ダウ ケミカル カンパニー) 1985.08.29, 実施例 2	1, 8-9		A	& GB 2146022 A & EP 138359 A2 & US 4550192 A & CA 1248943 A	2-7		Y	H. GERSHON, Monatshefte für Chemie Chemical Monthly, 1999, vol.130, p.653-659, Scheme 1, 2	1, 8-9		X	US 4634705 A (Abbott Laboratories) 1987.01.06, example 52-60 & JP 61-7245 A & CA 1259995 A & EP 166937 A2	10	
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 請求の範囲の番号																					
Y	JP 60-166638 A (ザ ダウ ケミカル カンパニー) 1985.08.29, 実施例 2	1, 8-9																					
A	& GB 2146022 A & EP 138359 A2 & US 4550192 A & CA 1248943 A	2-7																					
Y	H. GERSHON, Monatshefte für Chemie Chemical Monthly, 1999, vol.130, p.653-659, Scheme 1, 2	1, 8-9																					
X	US 4634705 A (Abbott Laboratories) 1987.01.06, example 52-60 & JP 61-7245 A & CA 1259995 A & EP 166937 A2	10																					
<p><input type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。</p>		<p><input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。</p>																					
<p>* 引用文献のカテゴリー</p> <p>「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</p> <p>「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</p> <p>「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)</p> <p>「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献</p> <p>「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願</p>		<p>の日の後に公表された文献</p> <p>「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</p> <p>「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</p> <p>「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</p> <p>「&」同一パテントファミリー文献</p>																					
<p>国際調査を完了した日</p> <p>13.11.2006</p>		<p>国際調査報告の発送日</p> <p>28.11.2006</p>																					
<p>国際調査機関の名称及びあて先</p> <p>日本国特許庁 (ISA/J P)</p> <p>郵便番号100-8915</p> <p>東京都千代田区霞が関三丁目4番3号</p>		<table border="1"> <tr> <td>特許庁審査官 (権限のある職員)</td> <td>4H</td> <td>3345</td> </tr> <tr> <td>小林 均</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>電話番号 03-3581-1101</td> <td>内線</td> <td>3443</td> </tr> </table>		特許庁審査官 (権限のある職員)	4H	3345	小林 均			電話番号 03-3581-1101	内線	3443											
特許庁審査官 (権限のある職員)	4H	3345																					
小林 均																							
電話番号 03-3581-1101	内線	3443																					