

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2007年2月1日 (01.02.2007)

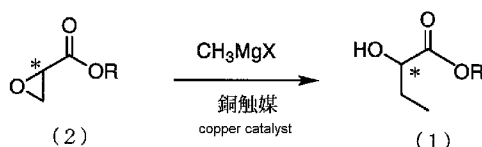
PCT

(10) 国際公開番号
WO 2007/013555 A1

- (51) 国際特許分類:
C07C 67/343 (2006.01) C07B 53/00 (2006.01)
C07C 69/675 (2006.01) C07B 61/00 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2006/314882
- (22) 国際出願日: 2006年7月27日 (27.07.2006)
- (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2005-219163 2005年7月28日 (28.07.2005) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 興和株式会社 (KOWA CO., LTD.) [JP/JP]; 〒4608625 愛知県名古屋市中区錦三丁目6番29号 Aichi (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 小浦 稔 (KOURA, Minoru) [JP/JP]; 〒3500822 埼玉県川越市山田738-2 Saitama (JP). 山崎 行由 (YAMAZAKI, Yuki Yoshi) [JP/JP]; 〒1890014 東京都東村山市本町1-12-13-406 Tokyo (JP). 渋谷 公幸 (SHIBUYA, Kimiyuki) [JP/JP]; 〒3591142 埼玉県所沢市上新井729-1-403 Saitama (JP).
- (74) 代理人: 特許業務法人アルガ特許事務所 (THE PATENT CORPORATE BODY ARUGA PATENT OFFICE); 〒1030013 東京都中央区日本橋人形町1丁目3番6号共同ビル 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, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, 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
- 2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: PROCESS FOR PRODUCING OPTICALLY ACTIVE 2-HYDROXYBUTYRIC ESTER

(54) 発明の名称: 光学活性2-ヒドロキシ酪酸エステルの製造法



(57) Abstract: A process by which an optically active 2-hydroxybutyric ester having a high optical purity is obtained in a high yield. The process, which is for producing an optically active 2-hydroxybutyric ester (1), is characterized by reacting an optically active 2,3-epoxypropionic ester (2) with a methyl Grignard reagent represented by CH_3MgX (wherein X represents halogeno) in the presence of a copper catalyst used in an amount of 0.05-0.5 mol per mol of the ester

(2). [In the formulae, R represents C_{1-6} alkyl or C_{7-8} aralkyl; X represents halogeno; and * indicates absolute S- or R-configuration.]

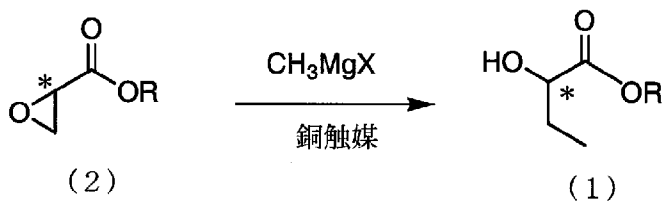
[続葉有]



(57) 要約:

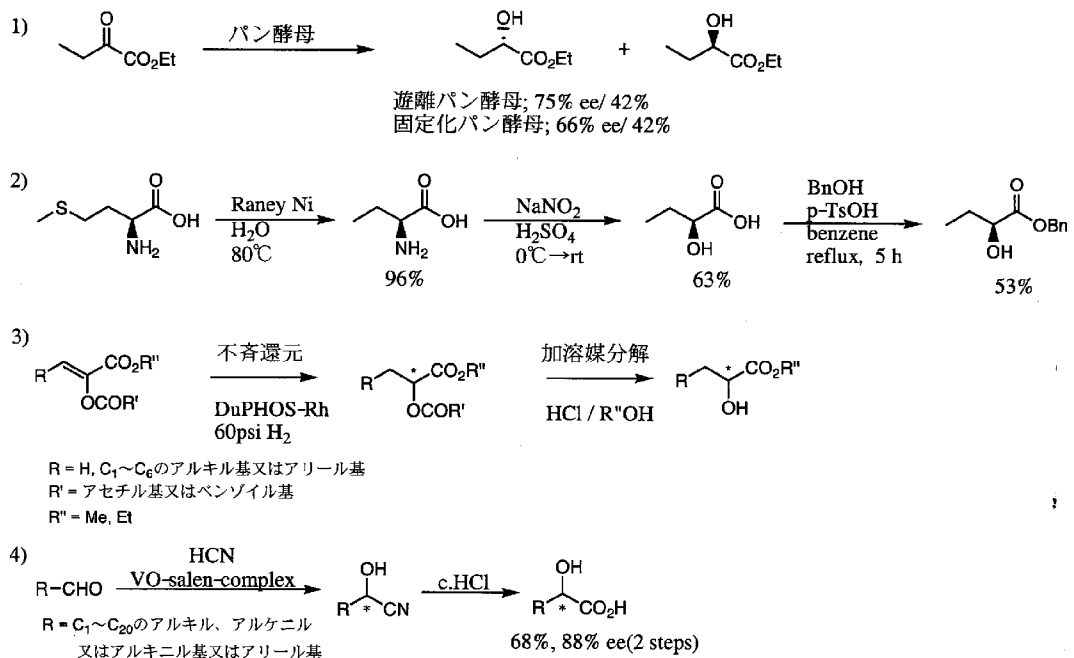
光学活性2-ヒドロキシ酪酸エステルを高収率且つ高光学純度で得る方法の提供。

光学活性2, 3-エポキシプロピオン酸エステル(2)と CH_3MgX (ここで、Xはハロゲン原子を示す)で表されるメチルグリニャール試薬を、当該(2)に対して0.05~0.5倍モルの銅触媒の存在下に反応させることを特徴とする光学活性2-ヒドロキシ酪酸エステル(1)の製造法。



[式中、Rは炭素数1~6のアルキル基又は炭素数7~8のアラルキル基を表し、Xはハロゲン原子を表し、*はS又はRの絶対配置を表す。]

[0005] [化2]



[0006] しかしながら、1)の方法は、得られる2-ヒドロキシ酪酸エステルは化学収率及び光学純度(S配置)が、遊離パン酵母を用いた場合はそれぞれ42%及び75%、固定化パン酵母を用いた場合はそれぞれ42%及び66%であり、高光学純度の2-ヒドロキシ酪酸エステルの製造法には適しておらず、工業的にも利用可能な製造法とはいえない。さらに、2-ケト酪酸エステルは化学的に不安定であり(非特許文献1)且つ高価であるという問題を有している。また、本製造法ではR配置の光学活性2-ヒドロキシ酪酸エステルの製造には適用できない。

[0007] 2)の方法は、安価なL-メチオニンを出発原料とし、目的とする光学活性2-ヒドロキシ酪酸エステルを製造することができるが、目的物の製造に3工程を要し且つ総収率が低く、反応及び後処理に大量の溶媒を要する等、製造条件が非効率であるという問題がある。また、本製造法は不安定なジアゾニウム塩形成の工程を含むことから、反応条件の制御が困難であり、その結果、目的物の収率及び光学純度が安定せず、製造スケールによっては光学純度が著しく低下する場合もある。

[0008] 3)の方法は、2-アシルオキシアクリル酸エステル誘導体を不斉触媒の存在下、二重結合を不斉還元し、酸による加溶媒分解により高い光学純度で目的化合物を得る

ことができる。しかしながら、出発基質となる2-アシルオキシアクリル酸エステル誘導体の製造には煩雑な操作を経なければならず、また、高価な不斉配位子の調製と高圧水素下に還元反応を進行させる等も含めて工業的には有利な製造法とは言い難い。

[0009] 4)の方法は、アルデヒド体に対し不斉シアンヒドリン化、続く加水分解により2工程を経て2-ヒドロキシカルボン酸誘導体を製造するものであるが、不斉触媒に用いる不斉配位子の煩雑な調製が必要である。光学純度に関しては、反応基質の置換基によっては目的物の光学純度と化学収率は変動し易い等の問題がある。

[0010] これらの現状から、高収率かつ高光学純度で光学活性2-ヒドロキシ酪酸エステルを製造可能とする、新たな製造法の開発が望まれている。

特許文献1:国際公開第2005/023777号パンフレット

特許文献2:特表2004-533490号公報

非特許文献1:J. Org. Chem. , 1988, 53, 2589-2593.

非特許文献2:J. Org. Chem. , 1986, 51, 1713-1719.

非特許文献3:Chirality, 1996, 51, 225-233.

非特許文献4:J. Am. Chem. Soc. , 1998, 120, 4345-4353.

発明の開示

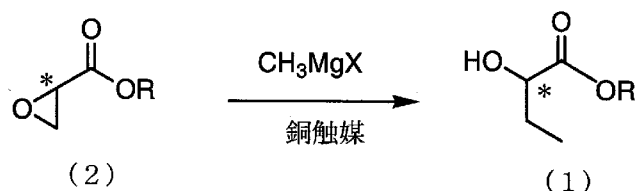
発明が解決しようとする課題

[0011] 本発明は、光学活性2-ヒドロキシ酪酸エステルを高収率且つ高光学純度で得る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

[0012] 本発明者らは、斯かる実情に鑑み鋭意研究を行った結果、酵素法により比較的安価に大量供給可能な光学活性2, 3-エポキシプロピオン酸エステル(2)に着目し、これとメチルグリニャール試薬を特定量の銅触媒の存在下に反応させることにより、エポキシ環の位置選択的開環に成功し、一工程で光学活性2-ヒドロキシ酪酸エステル(1)を高収率且つ高光学純度で得ることができることを見出した。

[0013] [化3]



[0014] [式中、Rは炭素数1～6のアルキル基又は炭素数7～8のアラルキル基を表し、Xはハロゲン原子を表し、*はS又はRの絶対配置を表す。]

[0015] すなわち本発明は、式(2)で表される光学活性2, 3-エポキシプロピオン酸エステルと CH_3MgX (ここで、Xはハロゲン原子を示す)で表されるメチルグリニャール試薬を、当該2, 3-エポキシプロピオン酸エステルに対して0.05～0.5倍モルの銅触媒の存在下に反応させることを特徴とする式(1)で表される光学活性2-ヒドロキシ酪酸エステルの製造法に係るものである。

発明の効果

[0016] 本発明の方法によれば、医薬、農薬及び工業製品の製造原料として有用な、光学活性2-ヒドロキシ酪酸エステルを、一工程で高収率且つ高光学収率で製造できる。

発明を実施するための最良の形態

[0017] 以下、本発明製造方法の反応について説明する。

式(2)及び(1)におけるRは、炭素数1～6のアルキル基又は炭素数7～8のアラルキル基を示し、アルキル基としては、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、イソブチル基、t-ブチル基等が好ましく、n-ブチル基がより好ましい。アラルキル基としてはベンジル基、フェネチル基等が好ましい。

[0018] CH_3MgX で表されるメチルグリニャール試薬において、Xで示されるハロゲン原子としては、塩素原子、ヨウ素原子、臭素原子が好ましい。

当該メチルグリニャール試薬は、光学活性2, 3-エポキシプロピオン酸エステル(2)に対して、通常1～20倍モル、好ましくは1～3倍モル使用するのがよい。

[0019] 式(2)で表される光学活性2, 3-エポキシプロピオン酸エステルは、公知化合物であり、公知の方法(例えば、特開平5-276966号公報等)に準じて製造することができる。

[0020] 本反応は、上記のメチルグリニャール試薬に銅触媒を共存させて反応が行われる。

当該銅触媒としては、ヨウ化第一銅、臭化第一銅、塩化第一銅等のハロゲン化第一銅やシアン化第一銅等の1価の銅塩が挙げられ、ヨウ化第一銅が特に好ましい。

[0021] 銅触媒は、光学活性2, 3-エポキシプロピオン酸エステル(2)に対して、0.05～0.5倍モル使用されるが、0.075～0.15倍モルとするのがよい。

0.05倍モル未満であると反応が十分に進行せず、0.5倍モルより多いと副生成物が増加し、収率が低下する。

[0022] 本反応は、溶媒の存在下又は非存在下で行うことができるが、溶媒中で行うことが好ましい。

使用する溶媒としては、反応に関与しないものであれば特に制限はなく、例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1, 4-あるいは1, 3-ジオキサン、*t*-ブチルメチルエーテル、モノグライム、ジグライム等のエーテル類、ベンゼン、トルエン、キシレン、メシチレン、クロルベンゼン及び*o*-ジクロルベンゼン等の芳香族炭化水素類、*n*-ヘキサン、シクロヘキサン、*n*-オクタン及び*n*-デカン等の脂肪族炭化水素類、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロホルム及び四塩化炭素等のハロゲン化炭化水素類等が挙げられる。このうち、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1, 4-あるいは1, 3-ジオキサン、*t*-ブチルメチルエーテル等のエーテル類が好ましく、ジエチルエーテル、テトラヒドロフランが特に好ましい。また、これらの溶媒は、単独又は組み合わせで使用することもでき、溶媒の使用量は特に制限されない。

[0023] 反応温度は、通常-100～0℃の範囲で行えばよく、好ましくは-80～-30℃である。反応時間は、通常5分～5時間が好ましく、10分～1時間がより好ましい。

また、本反応は、アルゴン又は窒素雰囲気下で行うのが好ましい。

[0024] 反応方法は、特に限定されるものではないが、例えば1)銅触媒をジエチルエーテル等の溶媒に懸濁させた懸濁液とし、これに、メチルグリニャール試薬を上記の溶媒に溶解させた溶液を加えて金属交換させた後、光学活性2, 3-エポキシプロピオン酸エステル(2)を溶媒に溶解させた溶液を連続的に添加する方法、2)銅触媒をジエチルエーテル等の溶媒に懸濁させた懸濁液とし、これに、光学活性2, 3-エポキシプロピオン酸エステル(2)を上記の溶媒に溶解させた溶液を加えた後、メチルグリニャール試薬を溶媒に溶解させた溶液を連続的に添加する方法、あるいは、3)光学活

性2, 3-エポキシプロピオン酸エステル(2)をジエチルエーテル等の溶媒に溶解した溶液に、銅触媒を加えた後、メチルグリニャール試薬を溶媒に溶解させた溶液を連続的に添加させる方法等が挙げられるが、銅触媒をジエチルエーテル等の溶媒に懸濁させた懸濁液とし、これにメチルグリニャール試薬を反応させて金属交換させた後、光学活性2, 3-エポキシプロピオン酸エステル(2)と反応させる方法が、目的物を高収率、高光学純度で得る上で好ましい。

特に、光学活性2, 3-エポキシプロピオン酸エステル(2)に対して0.075～0.15倍モルのヨウ化第一銅を用い、これとメチルグリニャール試薬を反応させて金属交換させた後、 $-80\sim-30^{\circ}\text{C}$ で、10分～1時間、光学活性2, 3-エポキシプロピオン酸エステル(2)と反応させる方法が好ましい。

[0025] 反応終了後、反応液を水、塩化アンモニウム水溶液、塩酸若しくは硫酸等の鉱酸、好ましくは塩化アンモニウム水溶液で加水分解することによって目的化合物(1)を得ることができる。

[0026] 尚、本発明の各反応における目的物の単離は、必要に応じて、有機合成化学で常用される精製法、例えば濾過、洗浄、乾燥、再結晶、各種クロマトグラフィー、蒸留等により行えばよい。

実施例

[0027] 以下に実施例を用いて本発明を更に詳細に説明する。

実施例1

(S)-2-ヒドロキシ酪酸 n-ブチルの合成

アルゴン雰囲気下、ヨウ化第一銅(594mg)を無水ジエチルエーテル(20.0mL)に懸濁した。この懸濁液に、 -15°C 以下でメチルマグネシウムブロマイドの無水テトラヒドロフラン溶液(60.2mL、0.52M)を滴下し同温度で20分間反応後、これに -78°C にて(S)-(-)-2, 3-エポキシプロピオン酸 n-ブチル(大阪有機化学工業株式会社製; 3.0g, 97.3%ee)の無水ジエチルエーテル溶液(8.0mL)を滴下し同温度で15分間反応させた。反応終了後、反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液(50.0mL)を加え、同溶液をセライトろ過した。この濾液をジエチルエーテル(50 mL×2)で抽出し、有機層を飽和食塩水(40mL)で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで

乾燥後減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、塩化メチレン／ジエチルエーテル＝5／1で溶出し、無色油状物3.37gを得た(収率99.0%)。また、本化合物は減圧蒸留精製も可能であり、同一操作を経て得られた残渣を減圧蒸留に付し、無色油状物2.73gを得た(収率81.8%)。

[0028] IR(ATR); 3483, 2962, 2935, 2876, 1731, 1463, 1381, 1244, 1206, 1132, 1059, 994, 841, 738, 678 cm^{-1}

[0029] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ; 0.93(t, $J=7.8\text{Hz}$, 3H), 0.94(t, $J=7.8\text{Hz}$, 3H), 1.37(qt, $J=7.5, 7.4\text{Hz}$, 2H), 1.59–1.72(m, 3H), 1.77–1.85(m, 2H), 2.71(d, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 4.11–4.23(m, 3H).

[0030] 沸点; 66–68 $^{\circ}\text{C}$ (2mmHg).

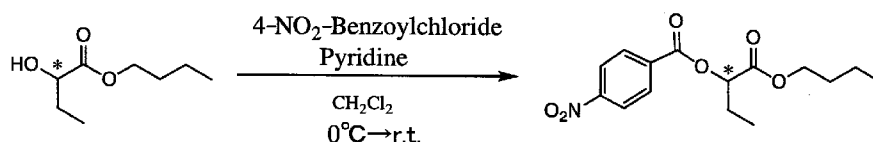
[0031] EI-MS m/z ; 161($\text{M}^+ + \text{H}$).

[0032] $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{O}_3$ に対する元素分析の理論値: C, 59.97; H, 10.07. 実測値: C, 60.03; H, 10.09.

[0033] 光学純度:

光学純度は下記反応式に示すように、4-ニトロ安息香酸エステルに誘導後、HPLC法で測定した。

[0034] [化4]



[0035] (S)-2-ヒドロキシ酪酸 n-ブチル(30mg)を塩化メチレン(1mL)とピリジン(0.02mL)の混合溶媒に溶解した。0 $^{\circ}\text{C}$ にて4-ニトロベンゾイルクロライド(35mg)を加え、同温度にて10分間攪拌後、室温にて5時間攪拌した。反応液に水(5mL)を加え5分間攪拌後、クロロホルム(5mL)を加えた。有機層を4N-塩酸、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮し、残渣を分取薄層クロマトグラフィー(n-ヘキサン／クロロホルム＝1／1)で精製し、無色油状物を得た(31mg, 54%, 光学純度; 96.5%ee)。

[0036] 測定条件(HPLC)

カラム:CHIRALPAK AD

カラム温度:35℃

溶媒:n-ヘキサン/エタノール=60/40

流速:1mL/min.

保持時間:5.96min. (R体;4.43min.)

[0037] 実施例2～6、比較例1～3

実施例1と同様にして、表1に示す条件で反応を行った。単離収率を表1に併せて示す。尚、(S)-(−)-2,3-エポキシプロピオン酸 n-ブチルは、全て200mg用い、反応溶媒は無水ジエチルエーテルを使用した。

[0038] [表1]

entry	銅触媒	eq.	反応条件	収率
実施例 2	CuI	0.075	-78℃, 3.5 h	184mg (83%)
実施例 3	CuI	0.15	-20℃, 15 min	143mg (64%)
実施例 4	CuI	0.15	-78℃, 15 min	220mg (99%)
実施例 5	CuCl	0.15	-78℃, 15 min	177mg (79%)
実施例 6	CuBr	0.15	-78℃, 15 min	169mg (76%)
比較例 1	CuI	0	-78℃, 2.5 h	—
比較例 2	CuI	0.75	-78℃, 15 min	92mg (41%)
比較例 3	CuI	1.5	-78℃, 2.5 h	—

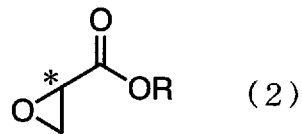
—：複雑な反応生成物を与え単離精製が困難を指す。

[0039] 表1から分かるように、-78℃、15分、触媒(ヨウ化第一銅)使用量が0.15モル当量、の条件下で最も高い収率を与えた。一方で、触媒使用量が多くなると、収率は低下し複雑な生成物を与える。また、触媒を使用しない場合は未反応生成物及び複雑な生成物を与え、目的物が全く得られなかった。

請求の範囲

[1] 下記式(2):

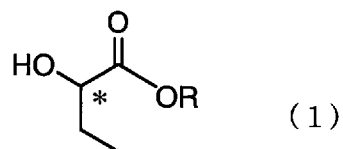
[化1]



[式中、Rは炭素数1～6のアルキル基又は炭素数7～8のアラルキル基を表し、*はS又はRの絶対配置を表す。]

で表される光学活性2, 3-エポキシプロピオン酸エステルと CH_3MgX (ここで、Xはハロゲン原子を示す)で表されるメチルグリニャール試薬を、当該2, 3-エポキシプロピオン酸エステルに対して0.05～0.5倍モルの銅触媒の存在下に反応させることを特徴とする下記式(1):

[化2]



[式中、R及び*は前記と同一のものを示す。]

で表される光学活性2-ヒドロキシ酪酸エステルの製造法。

- [2] 銅触媒がハロゲン化第一銅である請求項1記載の製造法。
- [3] ハロゲン化第一銅がヨウ化第一銅である請求項2記載の製造法。
- [4] 銅触媒を2, 3-エポキシプロピオン酸エステルに対して0.075～0.15倍モル使用するものである請求項1～3のいずれか1項記載の製造法。
- [5] -80～-30℃で、10分～1時間反応させるものである請求項1～4のいずれか1項記載の製造法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2006/314882

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07C67/343(2006.01)i, C07C69/675(2006.01)i, C07B53/00(2006.01)n,
C07B61/00(2006.01)n

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)

C07C67/343, C07C69/675, C07B53/00, C07B61/00

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)

CAPLUS (STN), CASREACT (STN), REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 62-212329 A (Sankyo Co., Ltd.), 18 September, 1987 (18.09.87), Claims; page 3, upper right column, lines 3 to 7; page 4, lower left column, line 3 to lower right column, line 1; examples (Family: none)	1-5
Y	JP 4-36195 A (Chisso Corp.), 06 February, 1992 (06.02.92), Example 4 & EP 459455 A2 & US 5248610 A	1-5

☐ 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
02 October, 2006 (02.10.06)

Date of mailing of the international search report
10 October, 2006 (10.10.06)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (I P C))

Int.Cl. C07C67/343 (2006.01)i, C07C69/675 (2006.01)i, C07B53/00 (2006.01)n, C07B61/00 (2006.01)n

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 (I P C))

Int.Cl. C07C67/343, C07C69/675, C07B53/00, C07B61/00

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	1 9 2 2 - 1 9 9 6 年
日本国公開実用新案公報	1 9 7 1 - 2 0 0 6 年
日本国実用新案登録公報	1 9 9 6 - 2 0 0 6 年
日本国登録実用新案公報	1 9 9 4 - 2 0 0 6 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 (STN), CASREACT (STN), REGISTRY (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 請求の範囲の番号
Y	JP 62-212329 A (三共株式会社) 1987.09.18, 特許請求の範囲, 第3頁右上欄第3-7行, 第4頁左下欄第3行-右下欄第1行, 実施例 (ファミリーなし)	1-5
Y	JP 4-36195 A (チッソ株式会社) 1992.02.06, 実施例4 & EP 459455 A2 & US 5248610 A	1-5

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

0 2 . 1 0 . 2 0 0 6

国際調査報告の発送日

1 0 . 1 0 . 2 0 0 6

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (I S A / J P)
郵便番号 1 0 0 - 8 9 1 5
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)

松本 直子

4 H

9 5 4 6

電話番号 0 3 - 3 5 8 1 - 1 1 0 1 内線 3 4 4 3