世界知的所有権機関
国際事務局

PCT

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(51) 国際特許分類6 **C07D 209/44**	**A1**	(11) 国際公開番号	**WO98/32736**
		(43) 国際公開日	1998年7月30日(30.07.98)

(21) 国際出願番号 PCT/JP98/00231

(22) 国際出願日 1998年1月22日(22.01.98)

(30) 優先権データ
特願平9/50839 1997年1月29日(29.01.97) JP

(71) 出願人（米国を除くすべての指定国について）
キッセイ薬品工業株式会社
(KISSEI PHARMACEUTICAL CO., LTD.)[JP/JP]
〒399 長野県松本市芳野19番48号 Nagano, (JP)
(72) 発明者；および
(75) 発明者／出願人（米国についてのみ）
上條哲聖(KAMIJO, Tetsuhide)[JP/JP]
〒399-07 長野県塩尻市広丘吉田2525 Nagano, (JP)
山口敏章(YAMAGUCHI, Toshiaki)[JP/JP]
〒390 長野県松本市大字島内3868-1
フレグランスコンサートA102 Nagano, (JP)
柳 孝志(YANAGI, Takashi)[JP/JP]
〒399-83 長野県南安曇郡穂高町大字柏原2433-12 Nagano, (JP)

(81) 指定国 AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, GM, GW, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO特許 (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧州特許 (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

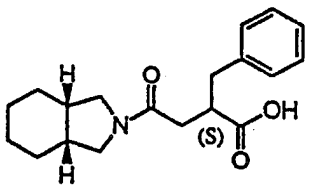
添付公開書類
国際調査報告書

(54)Title: PROCESS FOR PRODUCING BENZYLSUCCINIC ACID DERIVATIVES

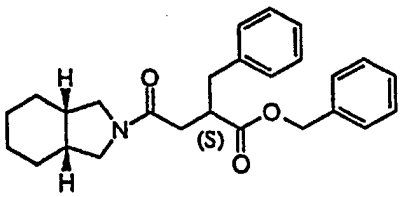
(54)発明の名称 ベンジルコハク酸誘導体の製造方法

(57) Abstract

A novel production process which comprises reacting a benzylsuccinic acid derivatives represented by formula (I), with a benzy halide such as benzyl bromide to give a benzyl ester derivative represented by formula (III), then purifying and debenzylating the same optionally followed by the conversion into desired salts thereof to thereby efficiently and stably supply highly pure benzylsuccinic acid derivatives useful as a remedy for diabetes.



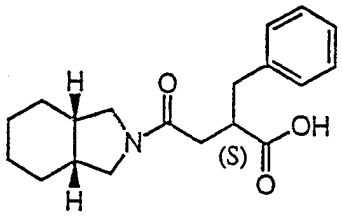
(I)



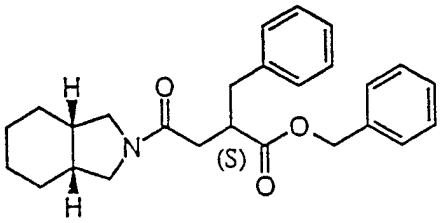
(III)

（５７）要約

本発明は、式



で表されるベンジルコハク酸誘導体を、例えば、ベンジルブロミド等のベンジルハライドと反応させ、式



で表されるベンジルエステル誘導体を製造、精製した後、脱ベンジル化し、所望によりその塩にすることによる、糖尿病治療薬として有用な高純度の前記ベンジルコハク酸誘導体を効率的に安定して供給することのできる新規な製造方法に関するものである。

ＰＣＴに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたＰＣＴ加盟国を同定するために使用されるコード（参考情報）

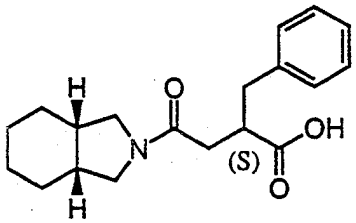
AL アルバニア
AM アルメニア
AT オーストリア
AU オーストラリア
AZ アゼルバイジャン
BA ボスニア・ヘルツェゴビナ
BB バルバドス
BE ベルギー
BF ブルキナ・ファソ
BG ブルガリア
BJ ベナン
BR ブラジル
BY ベラルーシ
CA カナダ
CF 中央アフリカ
CG コンゴー共和国
CH スイス
CI コートジボアール
CM カメルーン
CN 中国
CU キューバ
CY キプロス
CZ チェッコ
DE ドイツ
DK デンマーク
EE エストニア
ES スペイン
FI フィンランド
FR フランス
GA ガボン
GB 英国
GE グルジア
GH ガーナ
GM ガンビア
GN ギニア
GW ギニア・ビサオ
GR ギリシャリー
HU ハンガリー
ID インドネシア
IE アイルランド
IL イスラエル
IS アイスランド
IT イタリア
JP 日本
KE ケニア
KG キルギス
KP 北朝鮮
KR 韓国
KZ カザフスタン
LC セントルシア
LI リヒテンシュタイン
LK スリランカ
LR リベリア
LS レソト
LT リトアニア
LU ルクセンブルグ
LV ラトヴィア
MC モナコ
MD モルドヴァ
MG マダガスカル
MK マケドニア旧ユーゴスラヴィア共和国
ML マリ
MN モンゴル
MR モーリタニア
MW マラウイ
MX メキシコ
NE ニジェール
NL オランダ
NO ノールウェー
NZ ニュージーランド
PL ポーランド
PT ポルトガル
RO ルーマニア
RU ロシア
SD スーダン
SE スウェーデン
SG シンガポール
SI スロヴェニア
SK スロヴァキア
SL シエラ・レオーネ
SN セネガル
SZ スワジランド
TD チャード
TG トーゴー
TJ タジキスタン
TM トルクメニスタン
TR トルコ
TT トリニダッド・トバゴ
UA ウクライナ
UG ウガンダ
US 米国
UZ ウズベキスタン
VN ヴィェトナム
YU ユーゴースラヴィア
ZW ジンバブエ

明　細　書

ベンジルコハク酸誘導体の製造方法

技　術　分　野

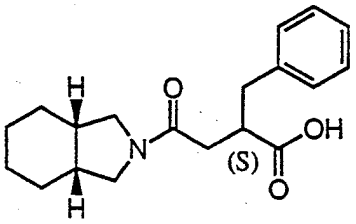
本発明は、優れた血糖低下作用を有し、糖尿病治療薬として有用な、式



（Ⅰ）

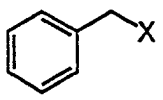
（式中の（Ｓ）が付された炭素原子はＳ配置の炭素原子を表す）で表されるベンジルコハク酸誘導体およびその塩の製造方法に関するものである。

さらに詳しく述べれば、反応副生物等が混在した、式



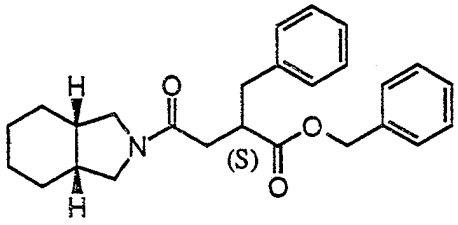
（Ⅰ）

（式中の（Ｓ）が付された炭素原子は前記と同じ意味をもつ）で表されるベンジルコハク酸誘導体およびその塩を、一般式



（Ⅱ）

（式中のＸは水酸基、塩素原子または臭素原子である）で表される化合物と反応させ、式



（Ⅲ）

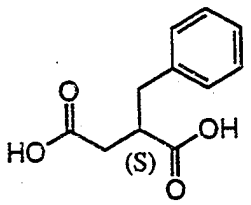
（式中の（Ｓ）が付された炭素原子は前記と同じ意味をもつ）で表されるベンジ

ルエステル誘導体を製造、精製した後、脱ベンジル化し、所望に応じ、得られたベンジルコハク酸誘導体をその塩に変換することを特徴とする、高純度の前記式（Ｉ）で表されるベンジルコハク酸誘導体およびその塩の製造方法および当該製造方法により得られる、前記式（Ｉ）で表されるベンジルコハク酸誘導体およびその塩に関するものである。

背　景　技　術

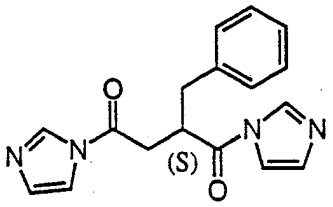
糖尿病治療薬として有用な前記式（Ｉ）で表されるベンジルコハク酸誘導体およびその塩の製造方法については、既にいくつか提案されている（日本特許公開平４－３５６４５９号公報、同平６－３４０６２２号公報、同平６－３４０６２３号公報）。

例えば、式



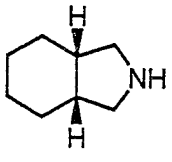
(Ⅳ)

（式中の（Ｓ）が付された炭素原子は前記と同じ意味をもつ）で表されるベンジルコハク酸またはその反応性官能的誘導体をイミダゾール、カルボニルジイミダゾール、オキザリルジイミダゾール、チオニルジイミダゾールまたはチオカルボニルジイミダゾールと反応させ、式



(Ⅴ)

（式中の（Ｓ）が付された炭素原子は前記と同じ意味をもつ）で表されるイミダゾリル誘導体を得、次いで、式



(Ⅵ)

で表される環状アミンと反応させた後、加水分解することによる製造方法が開示

されている。

前記製造方法により得られた前記式（Ｉ）で表されるベンジルコハク酸誘導体は融点が低く、そのままでは精製が困難であるため、カルシウム塩等の塩にして精製する方法が試みられている。

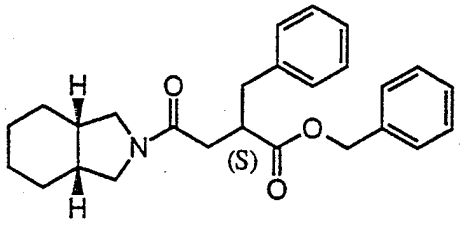
しかしながら、これらの塩を用いて再結晶により精製を行う場合、精製効率が悪く、医薬品としての品質を確保するためには再結晶操作を繰り返す必要があり、結果として収率の低下を招き、また、このようにして精製された前記式（Ｉ）のベンジルコハク酸誘導体は純度面でロット間にバラツキが見られるという問題点があった。

本発明で製造される前記式（Ｉ）のベンジルコハク酸誘導体は糖尿病治療薬という性質上、長期間の服用が考えられるため、高純度の前記式（Ｉ）のベンジルコハク酸誘導体を効率的に安定して供給することのできる新規な製造方法の開発が大いに嘱望されていた。

本発明者らは、上記の課題を解決すべく鋭意研究を行ったところ、前記式（Ⅲ）で表されるベンジルエステル誘導体が再結晶による精製操作に非常に適した結晶性を有していることを見出し、前記式（Ｉ）で表されるベンジルコハク酸誘導体の製造工程において、一旦、前記式（Ⅲ）で表されるベンジルエステル誘導体に誘導し、再結晶を行い精製することにより、反応混合物中の副生成物を効率良く除去でき、高純度の前記式（Ｉ）のベンジルコハク酸誘導体を一定して製造できるという知見を得、本発明を成すに至った。

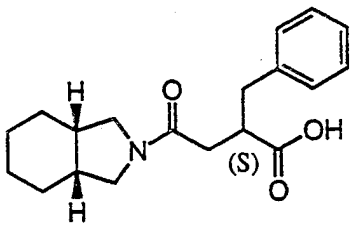
発　明　の　開　示

本発明は、式



（Ⅲ）

（式中の（Ｓ）が付された炭素原子はＳ配置の炭素原子を表す）で表されるベンジルエステル誘導体を脱ベンジル化し、所望に応じ、得られたベンジルコハク酸誘導体をその塩に変換することを特徴とする、式



（Ⅰ）

（式中の（Ｓ）が付された炭素原子はＳ配置の炭素原子を表す）で表されるベンジルコハク酸誘導体およびその塩の製造方法に関するものである。

本発明は、前記式（Ⅰ）で表されるベンジルコハク酸誘導体およびその塩の製造における、前記式（Ⅲ）で表されるベンジルエステル誘導体の使用に関するものである。

本発明は、前記式（Ⅲ）で表されるベンジルエステル誘導体を脱ベンジル化した後、所望に応じ、塩に変換することにより得られる、前記式（Ⅰ）で表されるベンジルコハク酸誘導体およびその塩に関するものである。

即ち、本発明は、前記式（Ⅰ）で表されるベンジルコハク酸誘導体を、不活性有機溶媒中、塩基の存在下にベンジルクロリドまたはベンジルブロミドと反応させるか、または縮合剤の存在下にベンジルアルコールと反応させ、一旦、前記式（Ⅲ）のベンジルエステル誘導体を製造し、この段階で再結晶による精製操作を行い、反応混合物中の副生成物を除去し、その後、常法に従い脱ベンジル化し、所望に応じ、その塩にすることにより、前記式（Ⅰ）のベンジルコハク酸誘導体およびその塩を製造するものである。当該方法により、高純度の前記式（Ⅰ）のベンジルコハク酸誘導体およびその塩を効率的に再現性良く製造することができる。

本発明の、前記式（Ⅲ）で表されるベンジルエステル誘導体の製造方法において用いられる不活性有機溶媒としては、例えば、酢酸エチル、トルエン、アセトン、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、塩化メチレン、クロロホルム、テトラヒドロフラン、ベンゼン等の有機溶媒を挙げることができ、塩基としては、例えば、炭酸カリウム等の無機塩基、１，８－ジアザビシクロ〔５．４．０〕－７－ウンデセン、トリエチルアミン、Ｎ－メチルモルホリン、ジイソプロピルエチルアミン等の有機第三級アミンを挙げることができ、縮合剤としては、例えば、塩化チオニル、塩化オキザリル、三塩化リン

、五塩化リン、オキシ塩化リン等のハロゲン化剤、N，N’－ジシクロヘキシルカルボジイミド、N，N’－カルボニルジイミダゾール、N，N’－ジスクシンイミジルカーボネート、１－エチル－３－（３－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド・塩酸塩等の通常のペプチド合成に用いられる縮合剤を挙げることができ、再結晶溶媒としては、例えば、酢酸エチル等の有機溶媒および酢酸エチル－ヘキサン等の有機混合溶媒を挙げることができる。

また、前記式（Ⅲ）のベンジルエステル誘導体の脱ベンジル化の方法としては、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等のアルカリ金属の水酸化物を用いた加水分解、アルコール等の有機溶媒中パラジウム等の金属触媒を用いた接触還元等を挙げることができる。

前記式（Ｉ）で表されるベンジルコハク酸の塩としてはカルシウム塩、ナトリウム塩、カリウム塩、Ｌ－アルギニン塩等の薬理学的に許容される塩を挙げることができ、これらの塩は前記式（Ｉ）で表されるベンジルコハク酸から常法に従い容易に製造することができる。

また、前記式（Ｉ）で表されるベンジルコハク酸およびその塩は水、エタノール等の医薬品として許容される溶媒と溶媒和物を形成してもよい。

本発明の好適な実施方法は以下の通りである。

前記式（Ｉ）で表されるベンジルコハク酸誘導体を酢酸エチルに溶解し、約２倍モルの炭酸カリウムを加え、攪拌下に約１．２倍モルのベンジルブロミドまたはベンジルクロリドを加え、加熱攪拌する。放冷後、氷水を加え有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去する。ここで得られた残留物を酢酸エチル－ヘキサンで結晶化した後、さらに酢酸エチルで再結晶する。ここで得られた前記式（Ⅲ）で表されるベンジルエステル誘導体をアルカリ加水分解した後、所望に応じ塩にすることにより前記式（Ｉ）で表されるベンジルコハク酸誘導体およびその塩を得ることができる。

このように、前記式（Ⅲ）のベンジルエステル誘導体はその結晶性、溶解性等の点で再結晶による精製操作に非常に適した物性を有しており、本発明の製造方法は工業的生産において高純度の前記式（Ｉ）のベンジルコハク酸誘導体およびその塩の安定した供給を可能にする優れた製造方法である。

発明を実施するための最良の形態

本発明の内容を以下の参考例、実施例および比較例でさらに詳細に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。なお、実施例中の化合物の融点は全て未補正である。また、（Ｓ）－２－ベンジル－３－（シス－ヘキサヒドロ－２－イソインドリニルカルボニル）プロピオン酸および（Ｓ）－２－ベンジル－３－（シス－ヘキサヒドロ－２－イソインドリニルカルボニル）プロピオン酸カルシウム・２水和物の化学純度は、高速液体カラムクロマトグラフィーを用い、サンプル50mgをメタノール10mlに溶解したものを試料溶液として、以下の条件にて測定した。

使用カラム：ＷＡＫＯＳＩＬ　５Ｃ１８－２００Ｔ（4.6φ×150mm）
溶出溶媒　：0.04M $(NH_4)_2HPO_4$ 水溶液/ CH_3CN = 3 / 1 (v/v)
流速　　：１．０ｍｌ／ｍｉｎ．
検出波長　：２５９ｎｍ
カラム温度：０℃

参考例１

（Ｓ）－２－ベンジル－３－（シス－ヘキサヒドロ－２－イソインドリニルカルボニル）プロピオン酸

トリエチルアミン42.5ｇを酢酸エチル 250mlに溶解し、攪拌下にイミダゾール14.3ｇおよび（Ｓ）－ベンジルコハク酸20.8ｇを加え、－15℃攪拌下に塩化チオニル25.0ｇを加え－15～０℃で４時間反応させた後、シス－ヘキサヒドロイソインドリン12.5ｇを加え０℃～室温で一晩反応させた。反応液に１規定塩酸 200mlを加え有機層を分離し、水洗した後、１規定水酸化ナトリウム水溶液で抽出した。水層を酢酸エチルで洗浄した後、１規定塩酸で中和し、酢酸エチルで抽出した後、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下に留去し、無色粘性油状の（Ｓ）－２－ベンジル－３－（シス－ヘキサヒドロ－２－イソインドリニルカルボニル）プロピオン酸30.6ｇを得た。
化学純度：９３．２％

^{1}H－NMR（$CDCl_3$, 270MHz）δppm:

1.15-1.7（8H, m）, 2.05-2.3（2H, m）, 2.35-2.55（2H, m）, 2.65-3.5（7H, m）, 7.1-7.4（5H, m）

ＩＲ(neat): 1735, 1605cm^{-1}

実施例１

（Ｓ）－２－ベンジル－３－（シス－ヘキサヒドロ－２－イソインドリニルカルボニル）プロピオン酸ベンジル

（Ｓ）－２－ベンジル－３－（シス－ヘキサヒドロ－２－イソインドリニルカルボニル）プロピオン酸27.54gを酢酸エチル 200mlに溶解し、炭酸カリウム24.9ｇを加えた後、室温攪拌下にベンジルブロミド12.8mlを加え、80℃で６時間反応させた。放冷後、氷水 200mlを加え、有機層を分離した後、飽和食塩水 100mlで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下に溶媒を留去した後、残留物を酢酸エチル20ml、ヘキサン 150mlより再結晶し、無色結晶27.58gを得た。この無色結晶をさらに酢酸エチル50mlより再結晶し、無色結晶の（Ｓ）－２－ベンジル－３－（シス－ヘキサヒドロ－２－イソインドリニルカルボニル）プロピオン酸ベンジル24.45gを得た。

融点： 107～108 ℃

^{1}H－NMR（$CDCl_3$, 400MHz）δppm:

1.3-1.65（8H, m）, 2.1-2.35（3H, m）, 2.55-2.7（1H, m）, 2.8-2.9（1H, m）, 3.0-3.45（6H, m）, 5.0-5.2（2H, m）, 7.1-7.4（10H, m）

ＩＲ(KBr): 1735, 1630cm $^{-1}$

実施例２

（Ｓ）－２－ベンジル－３－（シス－ヘキサヒドロ－２－イソインドリニルカルボニル）プロピオン酸ベンジル

（Ｓ）－２－ベンジル－３－（シス－ヘキサヒドロ－２－イソインドリニルカルボニル）プロピオン酸3.67ｇおよびベンジルアルコール1.5gを酢酸エチル20mlに溶解し、氷冷撹拌下にN, N’－ジシクロヘキシルカルボジイミド2.63ｇを加

え室温下に3日間攪拌した。不溶物をろ去し、ろ液を飽和重曹水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し減圧下に溶媒を留去した。残留物を少量の酢酸エチルに溶解させ、ヘキサンを加えて析出した結晶をろ取し、無色結晶の（Ｓ）－２－ベンジル－３－（シス－ヘキサヒドロ－２－イソインドリニルカルボニル）プロピオン酸ベンジル3.78ｇを得た。物性値は実施例１の化合物と一致した。

実施例３

（Ｓ）－２－ベンジル－３－（シス－ヘキサヒドロ－２－イソインドリニルカルボニル）プロピオン酸カルシウム・２水和物

（Ｓ）－２－ベンジル－３－（シス－ヘキサヒドロ－２－イソインドリニルカルボニル）プロピオン酸ベンジル4.06ｇをメタノール30mlに溶解し、２規定水酸化ナトリウム水溶液 7.5mlを加え室温で一晩攪拌した。反応液を減圧下に濃縮し、残留物を水に溶解した後、酢酸エチルで洗浄し、水層に２規定塩酸 7.5mlを加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下に溶媒を留去した。残留物をエタノール40mlに溶解し、２規定水酸化ナトリウム水溶液 5.0mlを加えた溶液を、塩化カルシウム2.22ｇの水40ml溶液に激しく攪拌させながら滴下した。更に、エタノール10mlおよび水20mlを加え、析出した結晶をろ取した後、エタノール－水から再結晶し、無色結晶の（Ｓ）－２－ベンジル－３－（シス－ヘキサヒドロ－２－イソインドリニルカルボニル）プロピオン酸カルシウム・２水和物2.47ｇ（（Ｓ）－ベンジルコハク酸からの収率：４７％）を得た。

化学純度：１００％

^{1}Ｈ－ＮＭＲ($CDCl_3$, 400MHz) δppm:

1.15-1.5 (16H, m), 1.9-2.4 (6H, m), 2.55-3.1 (14H, m), 3.2-3.5 (6H, m), 7.1-7.3 (10H, m)

ＩＲ(KBr): 1660, 1625cm^{-1}

実施例　４

（Ｓ）－２－ベンジル－３－（シス－ヘキサヒドロ－２－イソインドリニルカル

ボニル）プロピオン酸カルシウム・２水和物

（Ｓ）－２－ベンジル－３－（シス－ヘキサヒドロ－２－イソインドリニルカルボニル）プロピオン酸ベンジル4.05ｇをメタノール30mlに溶解し、10%パラジウム炭素 400mgを加え、室温水素気流中１気圧で２時間攪拌した後、触媒をろ去し、溶媒を減圧下に留去した。残留物をエタノール80mlに溶解し、２規定水酸化ナトリウム 5.0mlを加えた溶液を塩化カルシウム2.2gの水50ml溶液に激しく攪拌させながら滴下した。析出した結晶をろ取し、この結晶をエタノール－水から再結晶し、無色結晶の（Ｓ）－２－ベンジル－３－（シス－ヘキサヒドロ－２－イソインドリニルカルボニル）プロピオン酸カルシウム・２水和物2.73ｇ（（Ｓ）－ベンジルコハク酸からの収率：５２%）を得た。物性値は実施例３の化合物と一致した。

化学純度：１００%

比較例　1

（Ｓ）－２－ベンジル－３－（シス－ヘキサヒドロ－２－イソインドリニルカルボニル）プロピオン酸カルシウム・２水和物

（Ｓ）－２－ベンジル－３－（シス－ヘキサヒドロ－２－イソインドリニルカルボニル）プロピオン酸3.06ｇをエタノール20mlに溶解し、２規定水酸化ナトリウム水溶液 5.0mlを加えた溶液を塩化カルシウム2.2gの水40ml溶液に激しく攪拌させながら滴下した。更に、エタノール30mlを加え攪拌し、析出した結晶をろ取し、10%含水エタノールで洗浄し、無色結晶3.06ｇ（（Ｓ）－ベンジルコハク酸からの収率：８７%）を得た。得られた結晶3.06ｇをエタノール－水から再結晶し、無色結晶の（Ｓ）－２－ベンジル－３－（シス－ヘキサヒドロ－２－イソインドリニルカルボニル）プロピオン酸カルシウム・２水和物2.09ｇ（（Ｓ）－ベンジルコハク酸からの収率：５９%）を得た。

化学純度：９５．５%

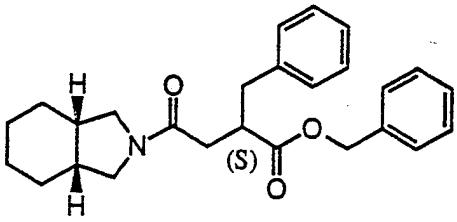
更に、エタノール－水から再結晶を行い、（Ｓ）－２－ベンジル－３－（シス－ヘキサヒドロ－２－イソインドリニルカルボニル）プロピオン酸カルシウム・２水和物1.80ｇ（（Ｓ）－ベンジルコハク酸からの収率：５１%）を得た。物性

値は実施例３の化合物と一致した。

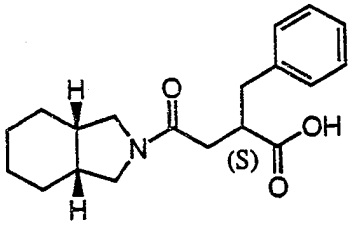
化学純度：９７．４％

請 求 の 範 囲

1. 式

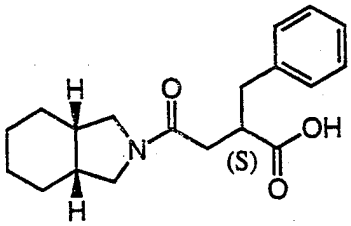


（式中の（S）が付された炭素原子はS配置の炭素原子を表す）で表されるベンジルエステル誘導体を脱ベンジル化し、所望に応じ、得られたベンジルコハク酸誘導体をその塩に変換することを特徴とする、式

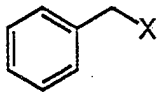


（式中の（S）が付された炭素原子はS配置の炭素原子を表す）で表されるベンジルコハク酸誘導体およびその塩の製造方法。

2. 式

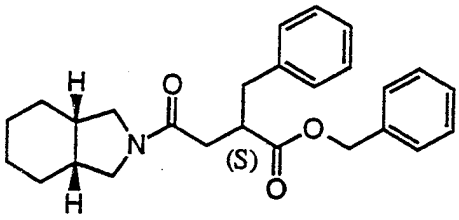


（式中の（S）が付された炭素原子はS配置の炭素原子を表す）で表されるベンジルコハク酸誘導体およびその塩を、一般式

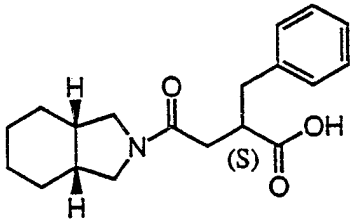


（式中のXは水酸基、塩素原子または臭素原子である）で表される化合物と反応

させ、式

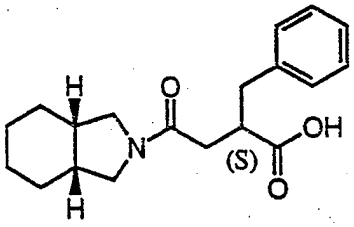


（式中の（Ｓ）が付された炭素原子はＳ配置の炭素原子を表す）で表されるベンジルエステル誘導体を得た後、脱ベンジル化し、所望に応じ、得られたベンジルコハク酸誘導体をその塩に変換することを特徴とする、式

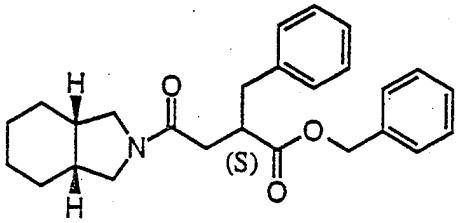


（式中の（Ｓ）が付された炭素原子はＳ配置の炭素原子を表す）で表されるベンジルコハク酸誘導体およびその塩の製造方法。

3． 式

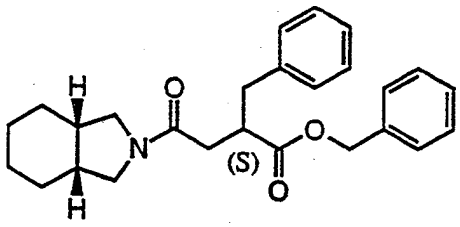


（式中の（Ｓ）が付された炭素原子はＳ配置の炭素原子を表す）で表されるベンジルコハク酸誘導体およびその塩の製造における、式

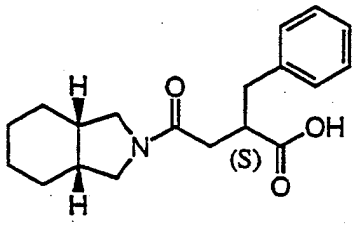


（式中の（Ｓ）が付された炭素原子はＳ配置の炭素原子を表す）で表されるベンジルエステル誘導体の使用。

4. 式



（式中の（S）が付された炭素原子はS配置の炭素原子を表す）で表されるベンジルエステル誘導体を脱ベンジル化した後、所望に応じ、塩に変換することにより得られる、式



（式中の（S）が付された炭素原子はS配置の炭素原子を表す）で表されるベンジルコハク酸誘導体およびその塩。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP98/00231

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
Int.Cl[6] C07D209/44

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[6] C07D209/44

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)
CA, REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	JP, 4-356459, A (Kissei Pharmaceutical Co., Ltd.), December 10, 1992 (10. 12. 92), Example 6, etc. & EP, 507534, A1 & AU, 9212809, A & NO, 9201200, A & CA, 2062877, A & DK, 9200415, A & JP, 4-330055, A & JP, 5-230019, A & FI, 9201392, A & US, 5202335, A	1, 3, 4 2
X	JP, 6-340622 (Kissei Pharmaceutical Co., Ltd.), December 13, 1994 (13. 12. 94), Examples, etc. (Family: none)	4
X Y	JP, 4-330055, A (Kissei Pharmaceutical Co., Ltd.), November 18, 1992 (18. 11. 92), Example 10, etc. & EP, 507534, A1 & AU, 9212809, A & NO, 9201200, A & CA, 2062877, A & DK, 9200415, A & JP, 4-356459, A & JP, 5-230019, A & FI, 9201392, A & US, 5202335, A	4 2

[X] 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 document 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
April 7, 1998 (07. 04. 98)	April 14, 1998 (14. 04. 98)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office Facsimile No.	Authorized officer Telephone No.

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP98/00231

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP, 6-340623, A (Kissei Pharmaceutical Co., Ltd.), December 13, 1994 (13. 12. 94), Examples, etc. (Family: none)	4

国際調査報告	国際出願番号　ＰＣＴ／ＪＰ９８／００２３１

A.　発明の属する分野の分類（国際特許分類（ＩＰＣ））
Int.Cl[6]　Ｃ０７Ｄ２０９／４４

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[6]　Ｃ０７Ｄ２０９／４４

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

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）
ＣＡ，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
Ｘ Ｙ	ＪＰ，４－３５６４５９，Ａ（キッセイ薬品工業株式会社），１０．１２月．１９９２（１０．１２．９２），実施例６等&ＥＰ，５０７５３４，Ａ１&ＡＵ，９２１２８０９，Ａ&ＮＯ，９２０１２００，Ａ&ＣＡ，２０６２８７７，Ａ&ＤＫ，９２００４１５，Ａ&ＪＰ，４－３３００５５，Ａ&ＪＰ，５－２３００１９，Ａ&ＦＩ，９２０１３９２，Ａ&ＵＳ，５２０２３３５，Ａ	１，３，４ ２
Ｘ	ＪＰ、６－３４０６２２（キッセイ薬品工業株式会社），１３．１２月．１９９４（１３．１２．９４）、実施例等（ファミリーなし）	４

☒ 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」先行文献ではあるが、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	国際調査報告の発送日
０７．０４．９８	14.04.98

国際調査機関の名称及びあて先	特許庁審査官（権限のある職員）	４Ｃ	９１５９
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	冨永　保　印		
	電話番号　０３－３５８１－１１０１　内線　３４５４		

様式ＰＣＴ／ＩＳＡ／２１０（第２ページ）（１９９２年７月）

国際調査報告	国際出願番号　ＰＣＴ／ＪＰ９８／００２３１

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	関連する請求の範囲の番号
Ｘ Ｙ	ＪＰ，４－３３００５５，Ａ（キッセイ薬品工業株式会社），１８．１１月．１９９２（１８．１１．９２），実施例１０等&ＥＰ，５０７５３４，Ａ１&ＡＵ，９２１２８０９，Ａ&ＮＯ，９２０１２００，Ａ&ＣＡ，２０６２８７７，Ａ&ＤＫ，９２００４１５，Ａ&ＪＰ，４－３５６４５９，Ａ&ＪＰ，５－２３００１９，Ａ&ＦＩ，９２０１３９２，Ａ&ＵＳ，５２０２３３５，Ａ	４ ２
Ｘ	ＪＰ，６－３４０６２３，Ａ（キッセイ薬品工業株式会社），１３．１２月．１９９４（１３．１２．９４），実施例等（ファミリーなし）	４