

(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
2018年8月30日(30.08.2018)



(10) 国際公開番号

WO 2018/155069 A1

(51) 国際特許分類:

C07C 41/22 (2006.01) C07C 41/01 (2006.01)
B01J 27/10 (2006.01) C07C 43/12 (2006.01)
B01J 27/12 (2006.01) C07B 61/00 (2006.01)
B01J 27/135 (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2018/002377

(22) 国際出願日: 2018年1月26日(26.01.2018)

(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 2017-033257 2017年2月24日(24.02.2017) JP

(71) 出願人: セントラル硝子株式会社
(CENTRAL GLASS COMPANY, LIMITED) [JP/
JP]; 〒7550001 山口県宇部市大字沖宇部 5
2 5 3 番地 Yamaguchi (JP).

(72) 発明者: 細井 健史(HOSOI, Kenji); 〒3501159 埼玉
県川越市中台二丁目 1 7 番地 5 セントラル
硝子株式会社 化学研究所内 Saitama (JP). 渡
辺 峰男(WATANABE, Mineo); 〒3501159 埼玉
県川越市中台二丁目 1 7 番地 5 セントラル硝
子株式会社 化学研究所内 Saitama (JP).

(74) 代理人: 小林 博通, 外(KOBAYASHI, Hiromichi
et al.); 〒1040044 東京都中央区明石町 1 番
2 9 号 掖済会ビル S H I G A 内 外国
特許事務所内 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, 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,
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, 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 1,2,2,2-TETRAFLUOROETHYL DIFLUOROMETHYL ETHER (DESFLU-
RANE)

(54) 発明の名称: 1, 2, 2, 2 - テトラフルオロエチルジフルオロメチルエー
テル(デスフルラン)の製造方法

(57) Abstract: Provided is a method by which 1-fluoro-2,2,2-trichloroethyl difluoromethyl ether, which is useful as
an intermediate for the synthesis of desflurane, is conveniently obtained using inexpensive chloral as a starting mater-
ial and reacting with chloroform and hydrogen fluoride in the presence of a Lewis acid catalyst. The obtained 1-fluo-
ro-2,2,2-trichloroethyl difluoromethyl ether is then derived to desflurane by reaction with hydrogen fluoride in the gas
phase in the presence of a supported metal halide catalyst in which metal halide containing at least one metal selected
from the group consisting of antimony, tantalum, niobium, molybdenum, tin, and titanium is supported on active carbon.
This method can efficiently produce desflurane by a short process.

(57) 要約: ルイス酸触媒存在下、安価なクロラールを出発原料に用い、クロロホルムとフッ化水素とを
反応させることにより、簡便にデスフルランの合成中間体として有用な 1-フルオロ-2, 2, 2-トリ
クロロエチルジフルオロメチルエーテルを得る。続いて得られた 1-フルオロ-2, 2, 2-トリク
ロロエチルジフルオロメチルエーテルに対し、気相中、アンチモン、タンタル、ニオブ、モリブデン、
スズ、及びチタンからなる群より選ばれる少なくとも 1 種の金属を含む金属ハロゲン化合物を活性炭に
担持した金属ハロゲン化合物担持触媒の存在下、フッ化水素を反応させることにより、デスフルランへ
誘導する。この方法により、デスフルランを効率よく短工程にて製造することができる。



WO 2018/155069 A1

明 細 書

発明の名称：

1, 2, 2, 2-テトラフルオロエチルジフルオロメチルエーテル（デスフルラン）の製造方法

技術分野

[0001] 本発明は、1, 2, 2, 2-テトラフルオロエチルジフルオロメチルエーテル（デスフルラン）の製造方法に関する。

背景技術

[0002] 1, 2, 2, 2-テトラフルオロエチルジフルオロメチルエーテルはデスフルランとして知られている重要な吸入麻酔薬である。該吸入麻酔薬は、極めて低い生体内代謝率を有しており、生体に優しく安全性の高い薬剤として広く使用されている。

[0003] デスフルランに関する製造例は、その前駆体として1-クロロ-2, 2, 2-トリフルオロエチルジフルオロメチルエーテル（ $\text{CF}_3\text{CHClOCHF}_2$ ；イソフルラン）、2, 2, 2-トリフルオロエチルジフルオロメチルエーテル（ $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OCHF}_2$ ）、または1, 2, 2, 2-テトラフルオロエチルジクロロメチルエーテル（ $\text{CF}_3\text{CHFCl}_2$ ）に対して、フッ素化する方法が挙げられる。

[0004] イソフルランのハロゲン交換フッ素化反応として、アルカリ金属フッ化物を使用する方法（特許文献1）、三フッ化臭素を使用する方法（特許文献2や特許文献3）、フッ化水素を使用する方法（特許文献4、特許文献5、特許文献6、特許文献7）が知られている。2, 2, 2-トリフルオロエチルジフルオロメチルエーテルを、直接フッ素化する反応としては、フッ素ガスを使用する方法（特許文献8）、高次金属フッ素化合物を使用する方法（特許文献9や特許文献10）が知られている。

[0005] 1, 2, 2, 2-テトラフルオロエチルジクロロメチルエーテルに対するフッ素化反応は、フッ化水素を使用する方法が知られている（特許文献11

）。

先行技術文献

特許文献

- [0006] 特許文献1：米国特許4 8 7 4 9 0 1号明細書
特許文献2：米国特許4 7 6 2 8 5 6号明細書
特許文献3：米国特許5 0 1 5 7 8 1号明細書
特許文献4：特開平2－2 7 9 6 4 6号公報
特許文献5：米国特許6 8 0 0 7 8 6号明細書
特許文献6：国際公開第2 0 0 6－0 7 6 3 2 4号
特許文献7：特表2 0 1 0－5 3 3 2 1 1号明細書
特許文献8：米国特許3 8 9 7 5 0 2号明細書
特許文献9：特開平4－2 7 3 8 3 9号公報
特許文献10：特開平6－1 9 2 1 5 4号公報
特許文献11：西独国特許2 3 6 1 0 5 8号明細書

発明の概要

発明が解決しようとする課題

- [0007] デスフルランの製造方法については、デスフルラン等のエーテル部位（「－O－」）を持つ化合物の物性上、過酷な条件下にてフッ素化反応を行った場合、エーテル部位の開裂に伴った分解物の副生が問題となってくる。従来からの方法は、高価な出発原料を採用する割に変換率が悪く、効率の良い方法ではなかった。また、これらの高価な出発原料を合成する方法は、環境負荷の大きい試薬や、取り扱いの難しい試薬を用いるものが多く、工業的に好ましい製法とは言い難い。
- [0008] 特許文献1に記載の方法は、フッ化カリウムを用いたフッ素化反応を開示しているが、反応条件は高温かつ高圧である為、工業的な製法として採用しにくく、かつ低収率である。特許文献2や特許文献3に記載の方法についても、使用している三フッ化臭素は、毒性と腐食性の強い試薬であり、取り扱

いが困難な点が挙げられる。特許文献4や特許文献5に記載の方法は、五塩化アンチモン触媒の存在下、室温付近の条件でフッ化水素を用いた液相フッ素化を行うことにより、目的とするデスフルランを得ている。しかし、フッ化水素自身、酸性物質でもあり、また、一般的に反応活性が高いとされる五塩化アンチモンを使用しているため、原料であるイソフルランや目的物であるデスフルランのエーテル部位の開裂に由来した不純物の副生が多く生じていた。

[0009] 特許文献6に記載の方法は、クロミア触媒の存在下での気相フッ素化反応を行っているが、変換率は中程度であり、満足な結果を得ていない。特許文献7に記載の方法は、活性炭に担持したアンチモン触媒の存在下での気相フッ素化反応を行っているが、こちらも変換率は必ずしも高いとは言えなかった。

[0010] 特許文献8に記載の方法は、爆発の危険もあり、また、取り扱いが不便で目的物が低収率ということもあり、工業的な製造としては採用しにくい。特許文献9や特許文献10に記載の方法は、反応を円滑に行うためには、大過剰の高次金属フッ素化合物が必要であり、経済的な観点から好ましくない。また、特許文献11に記載の方法は、何れも低収率～中程度の収率であり、吸入麻酔剤としての製造方法としては採用しにくく、何れの方法も課題が残されたままである。

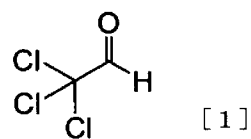
[0011] 特許文献11に記載の方法によれば、五塩化アンチモン触媒の存在下、室温付近にてフッ化水素を用いた液相フッ素化を行うことにより、目的とするデスフルランを得ているが、低収率（21%）であった。これらの反応例により、1, 2, 2, 2-テトラフルオロエチルジクロロメチルエーテルに対するフッ素化反応によるデスフルランの合成には、低収率という課題が残されていた。

[0012] 以上のように、原料の入手が容易な出発原料を用い、取り扱いが安全なフッ素化試薬を用いて、効率的にデスフルランを製造する方法が強く望まれていた。

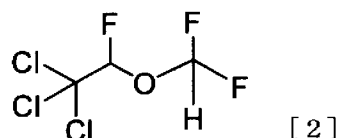
課題を解決するための手段

[0013] 本発明者らは、上記の問題点を鑑み、鋭意検討を行った。その結果、ルイス酸触媒の存在下、式〔1〕で表される2, 2, 2-トリクロロアセトアルデヒド（クロラル、本明細書では式〔1〕で表される2, 2, 2-トリクロロアセトアルデヒドを単に「クロラル」と言うことがある。）に対し、クロロホルム及びフッ化水素を反応させることにより、デスフルランの中間体として有用な、式〔2〕で表される1-フルオロ-2, 2, 2-トリクロロエチルジフルオロメチルエーテルが得られ、続いて、得られた2, 2, 2-トリクロロ-1-フルオロエチルジフルオロメチルエーテルに対し、気相中、アンチモン、タンタル、ニオブ、モリブデン、スズ、及びチタンからなる群より選ばれる少なくとも1種の金属を含む金属ハロゲン化物を活性炭に担持した金属ハロゲン化物担持触媒の存在下、フッ化水素を用いたフッ素化反応により、式〔3〕で表される1, 2, 2, 2-テトラフルオロエチルジフルオロメチルエーテル（デスフルラン）へ誘導できる製造方法を新たに見出した。

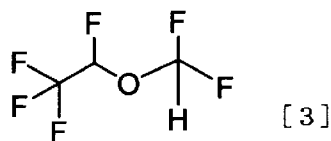
[化1]



[化2]



[化3]



[0014] 本発明者らは、特定の反応条件（反応基質、反応試剤、触媒）を採用することで、意外にも、従来の製造方法と比べて極めて少ない工程でデスフルランを合成できる、大変有用な知見を得た。本発明らは、デスフルランを合成する際、出発原料としてフルオラル（2，2，2-トリフルオロアセトアルデヒド）またはその等価体を用い、触媒の存在下、クロロホルム及びフッ化水素を反応させることで、デスフルランを製造する検討を行ってみたところ、デスフルランが全く生成せず、目的とする反応は進行しなかった（後述の比較例1参照）。

[0015] そこで、鋭意検討した結果、出発原料としてフルオラルと類似化合物であるクロラルを用い、かつ、特定の条件で反応を試みたところ、意外にも、デスフルランを少ない工程で簡便に製造できる知見を得た。安価に入手できるクロラルを出発原料とした本発明は、工業的スケールで製造できる、極めて有利な製造方法である。

[0016] このように、ルイス酸触媒存在下、クロラルにクロロホルム及びフッ化水素を反応させることで2，2，2-トリクロロ-1-フルオロエチルジフルオロメチルエーテルに誘導し、次いでフッ素化を行うことによりデスフルランを製造する方法は、今まで知られていなかった。

[0017] すなわち、本発明は、以下の[発明1]から[発明6]に記載する、1，2，2，2-テトラフルオロエチルジフルオロメチルエーテル（デスフルラン）の製造方法を提供する。

[0018] [発明1]

以下の工程を含む、1，2，2，2-テトラフルオロエチルジフルオロメチルエーテル（デスフルラン）の製造方法。

第1工程：ルイス酸触媒の存在下、式〔1〕で表される2，2，2-トリクロロアセトアルデヒドに、クロロホルム及びフッ化水素を反応させることにより、式〔2〕で表される1-フルオロ-2，2，2-トリクロロエチルジフルオロメチルエーテルを得る工程。

第2工程：第1工程にて得られた、式〔2〕で表される1-フルオロ-2，2，2-トリクロロエチルジフルオロメチルエーテルに対し、気相中、アンチモン、タンタル、ニオブ、モリブデン、スズ、及びチタンからなる群より選ばれる少なくとも1種の金属を含む金属ハロゲン化物を活性炭に担持した金属ハロゲン化物担持触媒の存在下、フッ化水素を反応させることにより、式〔3〕で表される1，2，2，2-テトラフルオロエチルジフルオロメチルエーテル（デスフルラン）を得る工程。

[0019] 〔発明2〕

第1工程で用いるルイス酸触媒が、ホウ素（Ⅲ）、スズ（Ⅱ）、スズ（Ⅳ）、チタン（Ⅳ）、亜鉛（Ⅱ）、アルミニウム（Ⅲ）、アンチモン（Ⅲ）、及びアンチモン（Ⅴ）からなる群より選ばれる少なくとも1種の金属を含む金属ハロゲン化物である、発明1に記載の製造方法。

[0020] 〔発明3〕

第1工程で用いるルイス酸触媒が、三フッ化ホウ素（Ⅲ）、四塩化スズ（Ⅳ）、及び五塩化アンチモン（Ⅴ）からなる群より選ばれる少なくとも一種の金属ハロゲン化物である、発明1または2に記載の製造方法。

[0021] 〔発明4〕

第2工程において、反応を、五塩化アンチモンを活性炭に担持した触媒の存在下で行う、発明1乃至3の何れかに記載の製造方法。

[0022] 〔発明5〕

第2工程において、式〔2〕で表される1-フルオロ-2，2，2-トリクロロエチルジフルオロメチルエーテル100モルに対し、0.1から10モルの塩素（ Cl_2 ）を反応系に導入させる工程を含む、発明1乃至4の何れかに記載の製造方法。

[0023] [発明6]

式〔2〕で表される1-フルオロ-2, 2, 2-トリクロロエチルジフルオロメチルエーテル。

発明の効果

[0024] 本発明によれば、入手が容易なクロラールを出発原料とし、取り扱いが安全な各種試剤を用いて、前記で記載した工程を経由することにより、1, 2, 2, 2-テトラフルオロエチルジフルオロメチルエーテル（デスフルラン）を効率的に製造できるという効果を奏する。

発明を実施するための形態

[0025] 以下、本発明を詳細に説明する。本発明は以下の実施態様に限定されるものではなく、本発明の趣旨を損なわない範囲で、当業者の通常の知識に基づいて、適宜実施することができる。

[0026] 本発明の1, 2, 2, 2-テトラフルオロエチルジフルオロメチルエーテル（デスフルラン）の製造方法は、以下の工程（第1工程から第2工程）を含む。

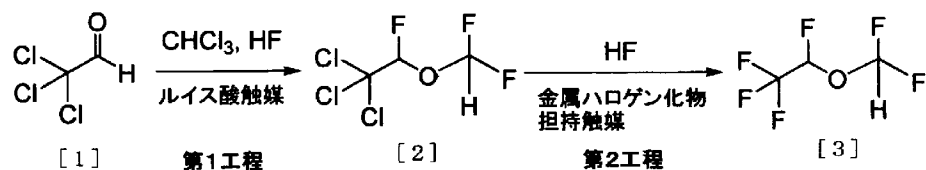
第1工程：ルイス酸触媒の存在下、式〔1〕で表される2, 2, 2-トリクロロアセトアルデヒドに、クロロホルム及びフッ化水素を反応させることにより、式〔2〕で表される1-フルオロ-2, 2, 2-トリクロロエチルジフルオロメチルエーテルを得る工程。

第2工程：第1工程にて得られた、式〔2〕で表される1-フルオロ-2, 2, 2-トリクロロエチルジフルオロメチルエーテルに対し、気相中、アンチモン、タンタル、ニオブ、モリブデン、スズ、及びチタンからなる群より選ばれる少なくとも1種の金属を含む金属ハロゲン化物を活性炭に担持した金属ハロゲン化物担持触媒の存在下、フッ化水素を反応させることにより、式〔3〕で表される1, 2, 2, 2-テトラフルオロエチルジフルオロメチルエーテル（デスフルラン）を得る工程。

これら各工程の関係を図示すると、以下の通りとなる。

[化4]

[スキーム 1]



[0027] [第1工程]

最初に第1工程について説明する。第1工程は、ルイス酸触媒の存在下、式[1]で表される2,2,2-トリクロロアセトアルデヒドに、クロロホルム及びフッ化水素を反応させることにより、式[2]で表される1-フルオロ-2,2,2-トリクロロエチルジフルオロメチルエーテルを得る工程である。

[0028] 本工程において使用する原料のクロラールは、市販品（例えば、東京化成工業株式会社品）を用いることができるが、その他にも文献記載（Tetrahedron Letters, 56(24), 3758-3761, 2015）の方法等により、水和物である抱水クロラールの脱水反応により、調製可能である。

[0029] 本工程において、フッ化水素の使用量は、クロラールに対し、通常、3当量以上あれば良く、反応を円滑に進行させる為には、5当量から40当量用いるのが好ましい。さらに、反応後の処理操作を考慮すると、5当量から20当量が特に好ましい。

[0030] 本工程におけるクロロホルムの使用量は、クロラールに対し、通常、1.0当量以上あれば良く、反応を円滑に進行させる為には、1.0当量から20.0当量を用いるのが好ましい。反応後の処理操作を考慮すると、1.0当量から3.0当量が特に好ましい。

[0031] 本工程で用いるルイス酸触媒としては、ホウ素、スズ、チタン、亜鉛、アルミニウム、及びアンチモンからなる群より選ばれる少なくとも1種の金属を含む金属ハロゲン化物である。なお、用いる金属ハロゲン化物としては、高原子価金属ハロゲン化物、すなわち、通常取りうる最高の原子価を有する

金属のハロゲン化物が好ましい。

[0032] 該ハロゲン化物における高原子価金属としては、ホウ素（III：酸化数をいう。以下同じ）、スズ（IV）、スズ（IV）、チタン（IV）、亜鉛（II）、アルミニウム（III）、アンチモン（III）、及びアンチモン（V）からなる群より選ばれる少なくとも1種の金属である。これらの金属を用いた金属ハロゲン化物のうち、三フッ化ホウ素（III）、四塩化スズ（IV）、及び五塩化アンチモン（V）が特に好ましい。

[0033] 本工程は、熱的または化学的にも安定な溶媒を反応溶媒として好適に用いることができる。例えば、パーフルオロブタン、パーフルオロペンタン、パーフルオロヘキサン、パーフルオロヘプタン等のフルオラス溶媒が使用できる。これらの反応溶媒は、単独または組み合わせて用いることができる。

[0034] 本工程では、反応基質であるクロロホルムを過剰量用いることにより、反応試剤として用いるのと同時に、反応を円滑に進める反応溶媒としての働きが期待できる。なお、反応基質でもあるクロロホルムは、本工程において、反応系内で、一時的にフッ素化されるといった、副反応が生じる場合がある。但し、クロロホルムのフッ素化物であるジクロロフルオロメタン（ HCF_2 ）やクロロジフルオロメタン（ HCFCl ）が仮に生成することであっても、クロラールとの反応が進行し、最終的に本工程の目的物である2, 2, 2-トリクロロ-1-フルオロエチルジフルオロメチルエーテルへ収束すると考えられるため、本工程におけるクロロホルムの副反応は特段、問題ではない。

[0035] 一方、本工程において、反応溶媒を用いずに反応を実施することが可能である。中でも、反応溶媒を共存させない条件で反応を行うことは、反応後の精製操作が簡便となり、より好ましい。

[0036] 本工程における温度条件は、+25から+200℃の範囲で行えば良く、通常は+50から+180℃が好ましく、中でも+100から+150℃が特に好ましい。

[0037] 本工程における圧力条件は、0.1 MPa（絶対圧。以下、本明細書で同

じ) から 1 0 . 0 M P a の範囲で行えば良く、通常は 1 . 0 M P a から 7 . 0 M P a が好ましく、特に 1 . 0 M P a から 5 . 0 M P a がより好ましい。従って、ステンレス鋼 (S U S) の様な材質でできた耐圧反応容器やフッ化水素に対する防食性能を有するテトラフルオロエチレン・パーフルオロアルキルビニルエーテル共重合体 (P F A) やポリテトラフルオロエチレン (P T F E) 等の樹脂でライニングした耐圧反応容器を用いることができる。

[0038] 本工程における反応時間は、通常は 4 8 時間以内であるが、クロラールと使用したフッ化水素の使用量に起因した反応条件の違いにより、ガスクロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー、液体クロマトグラフィー、核磁気共鳴等の分析手段により反応の進行状況を追跡し、出発基質が殆ど消失した時点を反応の終点とすることが好ましい。

[0039] 本工程の後処理操作は、反応終了液に対して通常の精製操作を実施することにより、目的とする式 [2] の 2 , 2 , 2 - トリクロロ - 1 - フルオロエチルジフルオロメチルエーテルを容易に得ることができる。目的物は、必要に応じて、活性炭処理、蒸留、再結晶、カラムクロマトグラフィー等により、さらに高い化学純度品へ精製することができる。

[0040] [第 2 工程]

次に、第 2 工程について説明する。第 2 工程は、第 1 工程にて得られた、式 [2] で表される 1 - フルオロ - 2 , 2 , 2 - トリクロロエチルジフルオロメチルエーテルに対し、気相中、アンチモン、タンタル、ニオブ、モリブデン、スズ、及びチタンからなる群より選ばれる少なくとも 1 種の金属を含む金属ハロゲン化物を活性炭に担持した金属ハロゲン化物担持触媒の存在下、フッ化水素を反応させることにより、式 [3] で表される 1 , 2 , 2 , 2 - テトラフルオロエチルジフルオロメチルエーテル (デスフルラン) を得る工程である。

[0041] 本工程は、フッ化水素に対して実質的に不活性な材質で造られた反応器を用い、温度調節の下、触媒の充填された反応領域へクロラールを導入することで行なわれる。本工程で用いる反応容器としては、通常、管状のものであ

って、ステンレス鋼、ハステロイ™、白金等の金属製のものや、四フッ化エチレン樹脂、クロロトリフルオロエチレン樹脂、フッ化ビニリデン樹脂、PFA樹脂等を内部にライニングしたものであり、常圧又は加圧下でも十分反応を行うことができる反応容器を用いるのが好ましい。

[0042] 本工程で用いる触媒は、アンチモン、タンタル、ニオブ、モリブデン、スズ、及びチタンからなる群より選ばれる少なくとも1種の金属を含む金属ハロゲン化物を活性炭に担持した金属ハロゲン化物担持触媒である。

[0043] 触媒調製に用いる前記金属ハロゲン化物としては、高原子価金属ハロゲン化物、すなわち、通常取りうる最高の原子価を有するハロゲン化物が好ましい。したがって、該ハロゲン化物における高原子価金属としては、アンチモン（V：酸化数をいう。以下同じ）、スズ（IV）、チタン（IV）、ニオブ（V）、タンタル（V）、モリブデン（V）であるのが好ましい。これらの金属のうち、アンチモン、タンタルは好ましく、アンチモンが特に好ましい。

[0044] なお、金属ハロゲン化物を担体に担持した後に、通常取りうる最高の酸化数に塩素などで酸化すること、さらには金属化合物を担持し、次いでハロゲン化および／または高次酸化することで高原子価金属ハロゲン化物を担持した触媒としても良い。金属ハロゲン化物は、 SbX_5 （Xはそれぞれ独立にフッ素、塩素、臭素、ヨウ素を表す。以下同じ）、 TaX_5 、 NbX_5 、 MoX_5 、 SnX_4 、 TiX_4 の構造等の金属ハロゲン化物が挙げられる。

[0045] 触媒調製に用いる金属ハロゲン化物として、具体的にはアンチモン化合物としては、五塩化アンチモン、三塩化二フッ化アンチモン、三塩化アンチモン、五臭化アンチモン、三臭化アンチモン、五フッ化アンチモン、三フッ化アンチモン、三沃化アンチモン等が挙げられる。これらのうち、五塩化アンチモンが特に好ましい。同様に、スズ化合物としては、四塩化スズ、二塩化スズ等が、チタン化合物としては、四塩化チタン、三塩化チタン等が、ニオブ化合物としては、五塩化ニオブ等が、タンタル化合物としては、五塩化タンタル等が、モリブデン化合物としては、五塩化モリブデン等が挙げられる。

[0046] 調製方法としては特に限定されず金属ハロゲン化物が活性炭に付着しておればよい。常温付近で液体である化合物、例えば、五塩化アンチモン、四塩化スズまたは四塩化チタンなどの場合、後述する塩基性水溶液、酸または熱水による処理や脱水処理の前処理を必要に応じて施した活性炭に、そのまま滴下、スプレー、浸漬等の方法で直接付着させることができる。また、常温で液体または固体の化合物である場合には、化合物を溶媒に溶解した溶液へ活性炭を浸漬し含浸させるか、スプレーなどの方法で活性炭に付着させる。次に、このようにして得られた金属化合物の付着した活性炭を加熱または／および減圧して乾燥した後、金属ハロゲン化物が付着した活性炭を加熱下においてフッ化水素、塩素、塩化水素、塩化フッ化炭化水素等と接触させることで触媒を調製する。特に五塩化アンチモンを担持した場合、100℃以上で1当量以上の塩素により処理することが、触媒の活性化に望ましい。

[0047] 本工程で用いる溶媒としては金属ハロゲン化物を溶解でき、その際、金属ハロゲン化物を分解しない溶媒であれば良い。具体的には、例えば、低級アルコール類（炭素数1～6の直鎖もしくは分岐鎖状のアルキル基を有するアルコール、または炭素数3～6の環式のアルキル基を有するアルコールのことを言う）、エーテル類、ケトン類、芳香族化合物、エステル類、塩素系溶剤、フッ素系溶剤などが挙げられる。具体的には、メタノール、エタノール、イソプロパノール、ジエチルエーテル、アセトン、メチルエチルケトン、ベンゼン、トルエン、キシレン、酢酸エチル、酢酸ブチル、塩化メチレン、クロロホルム、テトラクロロエチレン、テトラクロロエタン、1,3-ビス（トリフルオロメチル）ベンゼン、トリフルオロメチルベンゼン等が挙げられる。

[0048] 例えば、五塩化アンチモン、五塩化ニオブ、五塩化タンタル、五塩化モリブデンなどの溶剤としては1,3-ビス（トリフルオロメチル）ベンゼン、トリフルオロメチルベンゼンなど、フッ素系溶剤は好適である。これらの溶媒を使用する際、または溶媒を用いない場合でも水などのハロゲン化物と反応性を有する物質を溶媒および処理系から除去し、実質的に水の非存在下に

において担持させることが好ましい。

[0049] 本工程で使用する触媒の、該触媒の調製に用いる金属ハロゲン化物の活性炭への担持量は、活性炭100質量部に対し0.1から500質量部であり、好ましくは1から250質量部である。また、2種以上の金属を併せて触媒活性を調節することもできる。この場合、アンチモンハロゲン化物（特に五塩化アンチモン）を主成分として、他のニオブ化合物（特に五塩化ニオブ）またはタンタル化合物（特に五塩化タンタル）、スズ、チタン、ニオブ、タンタル、モリブテンのハロゲン化物を組み合わせるのが良い。副成分金属／主成分金属の原子比は、副成分金属を含まない場合でも良いが、50／50～0／100とすることができ、30／70～0／100が好ましい。

[0050] 担体として用いる活性炭は、木材、木炭、椰子殻炭、パーム核炭、素灰等を原料とする植物系、泥炭、亜炭、褐炭、瀝青炭、無煙炭等を原料とする石炭系、石油残滓、オイルカーボン等を原料とする石油系または炭化ポリ塩化ビニリデン等の合成樹脂系がある。これら市販の活性炭から選択し使用することができ、例えば、瀝青炭から製造された活性炭（東洋カルゴン製BPL粒状活性炭）、椰子殻炭（武田薬品工業製粒状白鷺GX、SX、CX、XRC、東洋カルゴン製PCB）等が挙げられるが、これらに限定されない。形状、大きさも通常粒状で用いられるが、球状、繊維状、粉体状、ハニカム状等反応器に適合すれば良い。

[0051] 本発明において使用する活性炭は比表面積の大きな活性炭が好ましい。活性炭の比表面積ならびに細孔容積は、市販品の規格の範囲で十分であるが、それぞれ $400\text{ m}^2/\text{g}$ より大きく、 $0.1\text{ cm}^3/\text{g}$ より大きいことが望ましい。またそれぞれ800から $3000\text{ m}^2/\text{g}$ 、0.2から $1.0\text{ cm}^3/\text{g}$ であればよい。さらに、活性炭は、水酸化アンモニウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の塩基性水溶液に常温付近で10時間程度またはそれ以上の時間浸漬するか、活性炭を触媒担体に使用する際に慣用的に行われる硝酸、塩酸、フッ酸等の酸による前処理を施し、予め担体表面の活性化ならびに灰分の除去を行うことが望ましい。さらに、本工程での触媒は、何れの方法

により前処理される場合も、金属ハロゲン化物を担持処理する際に加水分解等により劣化しないよう前もって加熱し、その後、減圧乾燥等することで水分除去を可及的に行うのが好ましい。何れの方法で調製した触媒も、使用前に予めフッ化水素、フッ素化またはフッ素化塩素化炭化水素などのフッ素化剤と接触させておき、反応中の触媒の組成変化、短寿命化、異常反応などを防止することが有効である。

[0052] また、本工程で使用する触媒はフッ化水素および／または塩素と接触させておくことは同様の理由で好ましい。また、反応中に、塩素、フッ素化塩素化または塩素化炭化水素などを反応器中に供給することは触媒寿命の延長、反応率、反応収率の向上に有効である。特に塩素の導入は触媒活性の向上、維持に好ましく、原料である2, 2, 2-トリクロロ-1-フルオロエチルジフルオロメチルエーテル100モルに対し、0.1から10モル程度同伴させることが望ましい。

[0053] 本工程では、気相中、フッ化水素を流通させることでフッ素化反応を進行させるが、このような流通形式では、触媒の保持方法は固定床、流動床、移動床等、いずれの形式でもかまわないが、固定床で行うのが簡便であり、好ましい。

[0054] 本工程における反応温度は特に限定されないが、100から500℃であり、100から300℃が好ましく、100から200℃がさらに好ましい。反応温度が500℃を超えても特に反応率は向上せず、その一方、分解生成物が生成して式[3]に示すデスフルランの選択率が低下するので好ましくない。

[0055] 本工程において、反応領域へ供給する1-フルオロ-2, 2, 2-トリクロロエチルジフルオロメチルエーテル：フッ化水素のモル比は反応温度により変わり得るが、1：50から1：2であり、1：30から1：4が好ましく、1：20から1：5がより好ましい。フッ化水素が過剰量である場合、有機物処理量の減少ならびに反応系から排出された未反応フッ化水素と生成物との混合物の分離に支障をきたす。一方で、フッ化水素が少ないと反応変

換率は低下し、目的物の収率が低下する。

[0056] 本工程の方法は、圧力については特に限定されないが、例えば気相反応として行う場合は、特に加圧または減圧などの圧力調節をすることなく行うことができる。装置の機械的な側面から0.1 MPa～1.0 MPaで行うのが好ましい。なお、操作圧力を設定する場合、系内に存在する原料などの有機物が反応系内で液化しないような条件を選ぶことが望ましい。

[0057] 本工程の方法での接触時間は、標準状態において、通常0.1から200秒、好ましくは3から100秒である。接触時間が短いと反応率が低下し、接触時間が長すぎると副反応が起こるので好ましくない。

[0058] 本工程の方法により、反応器から流出する、デスフルランを主成分とする生成物は、公知の方法で精製することができる。後処理は、反応終了液に対して通常の蒸留操作を実施することにより、目的とするデスフルランの単体を高純度に得ることができる。目的生成物は、必要に応じて、活性炭処理、シリカゲルカラムクロマトグラフィー等により、さらに高い化学純度へ精製することができる。

実施例

[0059] 以下、実施例により本発明を詳細に説明するが、これらの実施態様に限られない。ここで、組成分析値の「%」は、原料または生成物をガスクロマトグラフィー（以下GCと記す、検出器はFID）によって測定して得られた組成の「面積%」を表す。第2工程に用いる触媒は後述した調製例により調製したものをを用いて、フッ素化反応に供した。なお、後述するスキーム中、Etはエチル基を表す。

[0060] [調製例]

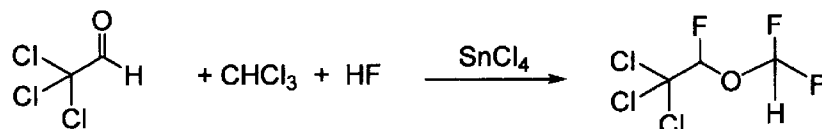
1リットルガラス製フラスコに、表面積1150から1250 m²/g、細孔径15から20オングストロームの粒状活性炭（東洋カルゴンPCB、4×10メッシュ）0.25リットルを入れ130から150℃に加温した後真空ポンプにより水分を除去した。水分の留出が認められなくなった時点でフラスコ内に窒素を導入して常圧とし、125gの五塩化アンチモンを滴下

ロートにて1時間にわたり攪拌しながら活性炭層に導入した。五塩化アンチモンを含浸した活性炭は約1時間、150℃に保持して熟成した。

[0061] [実施例1]

[化5]

[スキーム2]



圧力計、温度計、攪拌モーターを備えた300mlのステンレス鋼製(SUS)オートクレーブ反応器内にクロラール50g(339mmol)、フッ化水素136g(6.8mol)、クロロホルム80.9g(678mmol)、そして四塩化スズ17.7g(67.8mmol)を量り取った。内温150℃まで昇温後、副生する塩化水素ガスをパージしながら、反応圧力を4.0MPa前後でコントロールして24時間反応を継続させた。反応終了後、0.1MPaまで反応圧力をパージし、発熱に注意しながらイオン交換水200gを反応液へ添加して反応を停止させた。次いで水洗浄後、2層分離を行うことで99gの反応粗体を得た。得られた反応粗体に関しては、ビス-1,4-トリフルオロベンゼンを内部標準に用い、¹⁹F-NMRによる目的物の定量値を算出したところ、25.8gの1-フルオロ-2,2,2-トリクロロエチルジフルオロメチルエーテルが含有していることを確認した。この場合の目的物の定量収率は35%であった。

[物性データ]

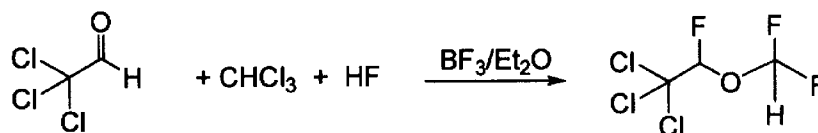
1-フルオロ-2,2,2-トリクロロエチルジフルオロメチルエーテル：
¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ(ppm) : 5.97(1H, d, J=56.63Hz), 6.51(1H, t, J=70.68Hz)
¹⁹F-NMR(400MHz, CDCl₃, CFCl₃) δ(ppm) : -126.7(1F, d, J=54.91Hz), -85.8(1F, dd, J=69.4Hz, J=156.1Hz), -84.7(1F, dd, J=69

、4 Hz、 $J = 158.9$ Hz)

[0062] [実施例2]

[化6]

[スキーム3]

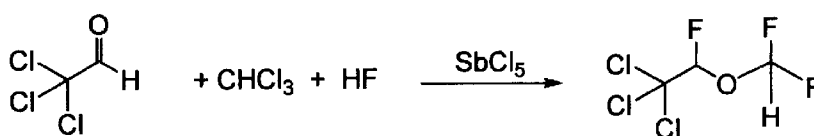


圧力計、温度計、PTFE製の攪拌子を備えた50mlのステンレス鋼製(SUS)オートクレーブ反応器内にクロラル5g(33.9mmol)、フッ化水素13.6g(680mmol)、クロロホルム8.1g(68.0mmol)、そして三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体0.481g(3.39mmol)を量り取った。内温150℃まで昇温後、副生する塩化水素ガスをパージしながら、反応圧力を4.0MPa前後でコントロールして12時間反応を継続させた。反応終了後、0.1MPaまで反応圧力をパージし、反応液をサンプリングした。サンプリング液中に含まれる過剰のフッ化水素はフッ化ナトリウムで吸着後、GC分析に供すると9.8%の目的物(1-フルオロ-2,2,2-トリクロロエチルジフルオロメチルエーテル)の存在を確認した。

[0063] [実施例3]

[化7]

[スキーム4]



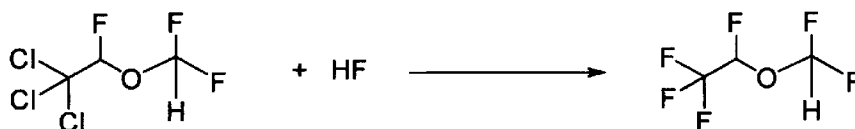
圧力計、温度計、PTFE製の攪拌子を備えた50mlのステンレス鋼製(SUS)オートクレーブ反応器内にクロラル5g(33.9mmol)、フッ化水素13.6g(680mmol)、クロロホルム8.1g(68

、 0 m m o l) 、そして五塩化アンチモン 1 . 0 1 g (3 . 3 9 m m o l) を量り取った。内温 1 5 0 ° C まで昇温後、副生する塩化水素ガスをパージしながら、反応圧力を 4 . 0 M P a 前後でコントロールして 8 時間反応を継続させた。反応終了後、0 . 1 M P a まで反応圧力をパージし、反応液をサンプリングした。サンプリング液中に含まれる過剰のフッ化水素はフッ化ナトリウムで吸着後、GC 分析に供すると 6 . 2 % の目的物 (1 - フルオロ - 2 , 2 , 2 - トリクロロエチルジフルオロメチルエーテル) の存在を確認した。

[0064] [実施例 4]

[化 8]

[スキーム 5]



電気炉を備えた円筒形反応管からなる気相反応装置 (S U S 3 1 6 L 製、直径 2 . 5 c m ・長さ 4 0 c m) に触媒として調製例で調製した触媒を 5 0 m L 充填した。約 3 m L / 分の流量で塩素ガスを流しながら、反応管の温度を 1 2 0 ° C に上げ、フッ化水素を約 0 . 1 g / 分の速度で 1 時間にわたり導入した。次いで、原料である 1 - フルオロ - 2 , 2 , 2 - トリクロロエチルジフルオロメチルエーテル (9 0 . 2 G C 面積 %) を約 0 . 1 g / 分 (接触時間 1 5 秒) の速度で反応管へ供給開始した。反応開始 1 時間後には反応は安定したので、反応器から流出するガスを水中に吹き込んで酸性ガスを除去した後、生成物を GC にて分析したところ、1 , 2 , 2 , 2 - テトラフルオロエチルジフルオロメチルエーテル (デスフルラン) が 3 4 . 1 % であった。

[物性データ]

1 , 2 , 2 , 2 - テトラフルオロエチルジフルオロメチルエーテル (デスフ

ルラン) :

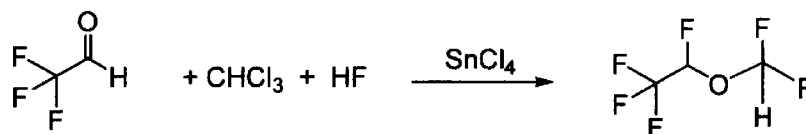
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 5.91 (1H, d q, $J=2.8\text{ Hz}, 54.2\text{ Hz}$), 6.43 (1H, t, $J=70.5\text{ Hz}$)

$^{19}\text{F-NMR}$ (400MHz, CDCl_3 , CFCl_3) δ (ppm) : -146.5 (1F, d, $J=54.8\text{ Hz}$), -86.8 (1F, dd, $J=69.3\text{ Hz}, J=161.7\text{ Hz}$), -85.5 (1F, dd, $J=69.3\text{ Hz}, J=161.7\text{ Hz}$), -84.6 (3F, s)

[0065] [比較例1]

[化9]

[スキーム6]

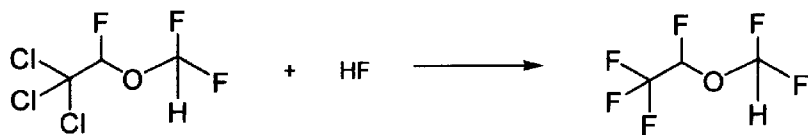


圧力計、温度計、PTFE製の攪拌子を備えた200mlのステンレス鋼製(SUS)オートクレーブ反応器内にフッ化水素40.8g(2.04mol)、クロロホルム24.4g(204mmol)、そして四塩化スズ2.66g(10.2mmol)を量り取った。ドライアイスアセトンによる反応器の冷却後、公知の方法(有機合成化学協会誌(日本)、1999年、57巻、10号、102-103ページ)で調製したフルオラル10.0g(102mmol)を添加した。その後、内温100℃まで昇温して反応圧力1.0MPa前後にてコントロールしながら12時間反応を行った。反応終了後、0.1MPaまで反応圧力をパージし、反応液をサンプリングした。サンプリング液中に含まれる過剰のフッ化水素はフッ化ナトリウムで吸着後、GC分析に供すると目的物のデスフルランは未検出であった。GC分析上はクロロホルムのフッ素化物であるクロロジフルオロメタン(HCFCl_2)やジクロロフルオロメタン(HCF_2Cl)が主に新規ピークとして検出されるのみであった。

[0066] [比較例 2]

[化10]

[スキーム 7]



電気炉を備えた円筒形反応管からなる気相反応装置（SUS316L製、直径2.5cm・長さ40cm）に触媒としてフッ化アルミニウム（ AlF_3 ）を50mL充填した。約10mL／分の流量で窒素ガスを流しながら、反応管の温度を180℃に上げ、フッ化水素を約0.1g／分の速度で1時間にわたり導入した。次いで、原料である1-フルオロ-2,2,2-トリクロロエチルジフルオロメチルエーテル（90.2GC%）を約0.1g／分（接触時間14秒）の速度で反応管へ供給開始した。反応開始1時間後には反応は安定したので、反応器から流出するガスを水中に吹き込んで酸性ガスを除去した後、生成物をガスクロマトグラフィーにて分析した。その結果、目的物の1,2,2,2-テトラフルオロエチルジフルオロメチルエーテル（デスフルラン）は得られず、複雑な分解物と原料回収のみであった。

産業上の利用可能性

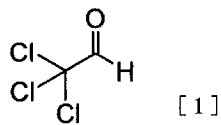
[0067] 本発明における対象化合物である1,2,2,2-テトラフルオロエチルジフルオロメチルエーテル（デスフルラン）は、吸入麻酔剤として利用できる。

請求の範囲

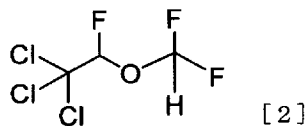
〔請求項1〕 以下の工程を含む、1，2，2，2－テトラフルオロエチルジフルオロメチルエーテル（デスフルラン）の製造方法。

第1工程：ルイス酸触媒の存在下、式〔1〕で表される2，2，2－トリクロロアセトアルデヒドに、クロロホルム及びフッ化水素を反応させることにより、式〔2〕で表される1－フルオロ－2，2，2－トリクロロエチルジフルオロメチルエーテルを得る工程。

〔化11〕

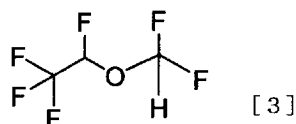


〔化12〕



第2工程：第1工程にて得られた、式〔2〕で表される1－フルオロ－2，2，2－トリクロロエチルジフルオロメチルエーテルに対し、気相中、アンチモン、タンタル、ニオブ、モリブデン、スズ、及びチタンからなる群より選ばれる少なくとも1種の金属を含む金属ハロゲン化物を活性炭に担持した金属ハロゲン化物担持触媒の存在下、フッ化水素を反応させることにより、式〔3〕で表される1，2，2，2－テトラフルオロエチルジフルオロメチルエーテル（デスフルラン）を得る工程。

〔化13〕



[請求項2] 第1工程で用いるルイス酸触媒が、ホウ素（Ⅲ）、スズ（Ⅱ）、スズ（Ⅳ）、チタン（Ⅳ）、亜鉛（Ⅱ）、アルミニウム（Ⅲ）、アンチモン（Ⅲ）、及びアンチモン（Ⅴ）からなる群より選ばれる少なくとも1種の金属を含む金属ハロゲン化物である、請求項1に記載の製造方法。

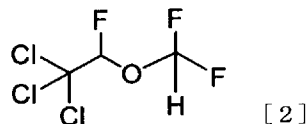
[請求項3] 第1工程で用いるルイス酸触媒が、三フッ化ホウ素（Ⅲ）、四塩化スズ（Ⅳ）、及び五塩化アンチモン（Ⅴ）からなる群より選ばれる少なくとも一種の金属ハロゲン化物である、請求項1または2に記載の製造方法。

[請求項4] 第2工程において、反応を、五塩化アンチモンを活性炭に担持した触媒の存在下で行う、請求項1乃至3の何れかに記載の製造方法。

[請求項5] 第2工程において、式〔2〕で表される1-フルオロ-2, 2, 2-トリクロロエチルジフルオロメチルエーテル100モルに対し、0.1から10モルの塩素（ Cl_2 ）を反応系に導入させる工程を含む、請求項1乃至4の何れかに記載の製造方法。

[請求項6] 式〔2〕で表される1-フルオロ-2, 2, 2-トリクロロエチルジフルオロメチルエーテル。

[化14]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2018/002377

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl. C07C41/22 (2006.01) i, B01J27/10 (2006.01) i, B01J27/12 (2006.01) i,
B01J27/135 (2006.01) i, C07C41/01 (2006.01) i, C07C43/12 (2006.01) i,
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)

Int.Cl. C07C41/22, B01J27/10, B01J27/12, B01J27/135, C07C41/01, C07C43/12,
C07B61/00

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	1971-2018
Registered utility model specifications of Japan	1996-2018
Published registered utility model applications of Japan	1994-2018

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.
A	SIVARAMAKRISHNAN, Hariharan et al., "The Preparation of Desflurane by the Vapor-Phase Fluorination of Isoflurane", Organic Process Research & Development, 15 March 2011, vol. 15, no. 3, pp. 585-592	1-6
A	CN 105753638 A (XI'AN MODERN CHEMISTRY RESEARCH INSTITUTE) 13 July 2016 (Family: none)	1-6
A	HUDLICKY, Tomas et al., "Practical preparation of potentially anesthetic fluorinated ethyl methyl ethers by means of bromine trifluoride and other methods", Journal of Fluorine Chemistry, 2000, vol. 102, pp. 363-367	1-6

☐ 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

"I" 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
09 April 2018 (09.04.2018)

Date of mailing of the international search report
17 April 2018 (17.04.2018)

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

Authorized officer

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl. C07C41/22(2006.01)i, B01J27/10(2006.01)i, B01J27/12(2006.01)i, B01J27/135(2006.01)i,
C07C41/01(2006.01)i, C07C43/12(2006.01)i, 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 (IPC))

Int.Cl. C07C41/22, B01J27/10, B01J27/12, B01J27/135, C07C41/01, C07C43/12, 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	1922-1996年
日本国公開実用新案公報	1971-2018年
日本国実用新案登録公報	1996-2018年
日本国登録実用新案公報	1994-2018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
A	SIVARAMAKRISHNAN, Hariharan et al., The Preparation of Desflurane by the Vapor-Phase Fluorination of Isoflurane, Organic Process Research & Development, 2011.03.15, vol.15, no.3, p.585-592	1-6
A	CN 105753638 A (西安近代化学研究所) 2016.07.13, (ファミリーなし)	1-6

☑ 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

09.04.2018

国際調査報告の発送日

17.04.2018

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

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)

三上 晶子

電話番号 03-3581-1101 内線 3443

4H

1151

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	HUDLICKY, Tomas et al., Practical preparation of potentially anesthetic fluorinated ethyl methyl ethers by means of bromine trifluoride and other methods, Journal of Fluorine Chemistry, 2000, vol.102, p.363-367	1-6