

(19) 日本国特許庁(JP)

## 再公表特許(A1)

(11) 国際公開番号

W02004/035520

発行日 平成18年2月16日(2006.2.16)

(43) 国際公開日 平成16年4月29日(2004.4.29)

(51) Int. Cl. F I テーマコード(参考)  
**C07C 201/12 (2006.01)** C O 7 C 201/12 4 H O O 6  
**C07C 205/37 (2006.01)** C O 7 C 205/37

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 12 頁)

出願番号 特願2004-544912 (P2004-544912)	(71) 出願人 000003986
(21) 国際出願番号 PCT/JP2003/012312	日産化学工業株式会社
(22) 国際出願日 平成15年9月26日(2003.9.26)	東京都千代田区神田錦町3丁目7番地1
(31) 優先権主張番号 特願2002-303876 (P2002-303876)	(74) 代理人 100068618
(32) 優先日 平成14年10月18日(2002.10.18)	弁理士 粁 経夫
(33) 優先権主張国 日本国(JP)	(74) 代理人 100093193
	弁理士 中村 壽夫
	(74) 代理人 100104145
	弁理士 宮崎 嘉夫
	(74) 代理人 100104385
	弁理士 加藤 勉
	(72) 発明者 山田 修
	千葉県船橋市坪井町722番地1 日産化学工業株式会社 物質科学研究所内

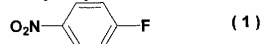
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 アセチレン化合物の製造方法

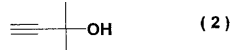
## (57) 【要約】

4 - ニトロフルオロベンゼンから医薬品中間体として有用なアセチレン化合物の工業的かつ経済的に有利な製造方法を提供する。

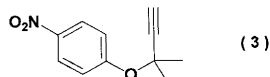
具体的には、式(1)



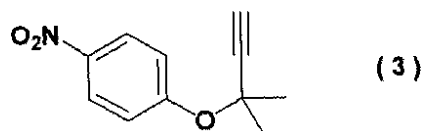
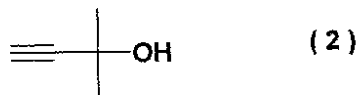
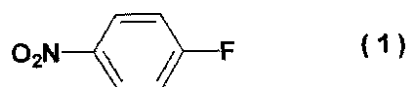
で表される4 - ニトロフルオロベンゼンと式(2)



で表される2 - メチル - 3 - ブチン - 2 - オールのアルコキシドを - 20 ~ 10 で反応させることを特徴とする式(3)



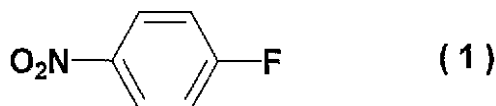
で表されるアセチレン化合物の製造方法である。



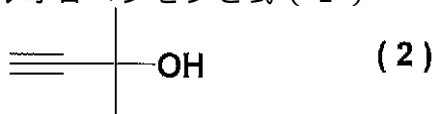
## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

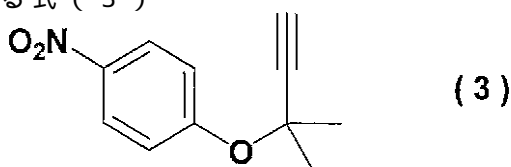
式 (1)



で表される 4 - ニトロフルオロベンゼンと式 (2)



で表される 2 - メチル - 3 - ブチン - 2 - オールのアルコキシドを - 20 ~ 10 で反応させることを特徴とする式 (3)



10

で表されるアセチレン化合物の製造方法。

## 【請求項 2】

溶媒としてアミド系溶媒を使用する請求項 1 記載のアセチレン化合物の製造方法。

20

## 【請求項 3】

溶媒の使用量が、4 - ニトロフルオロベンゼンの使用量の 2 質量倍以上である請求項 1 又は請求項 2 に記載のアセチレン化合物の製造方法。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

本発明は 4 - ニトロフルオロベンゼンと 2 - メチル - 3 - ブチン - 2 - オールからアセチレン化合物を製造する方法に関する。この化合物は、例えば抗心房細動薬（特開 2001 - 151767 号公報参照）や降圧薬（J. Med. Chem., 1983, Vol. 26, No. 11, 1582 - 1589 参照）の合成中間体として有用である。

## 【背景技術】

30

従来、式 3 で表わされるアセチレン化合物の製造法としては、4 - ニトロフェノール（化合物 (5)）と 2 - メチル - 3 - ブチン - 2 - クロリド（化合物 (6)）を塩基存在下に反応させる方法が知られている。（例えば、非特許文献 1 及び特許文献 1 参照。）

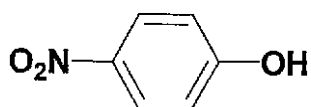
4 - ニトロフェノール（化合物 (5)）と 2 - メチル - 3 - ブチン - 2 - クロリド（化合物 (6)）をヨウ化銅触媒、ヨウ化カリウム又は炭酸カリウム存在下に反応させる方法も報告されている。（例えば、非特許文献 2 参照。）

4 - ニトロフェノール（化合物 (5)）と 2 - メチル - 3 - ブチン - 2 - オールの誘導体（化合物 (7)）を銅触媒及び DBU（1, 8 - Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene）存在下に反応させる方法も報告されている。（例えば、非特許文献 3 参照。）

40

又、4 - ニトロフェノール（化合物 (5)）と 2 - メチル - 3 - ブチン - 2 - オールをトリフェニルホスフィン及び DEAD（Diethyl azodicarboxylate）存在下に反応させる方法も知られている。（光延反応、例えば、非特許文献 4 参照。）

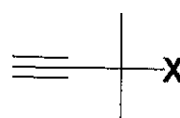
4 - ニトロフルオロベンゼンを原料とする製造方法としては、2 - メチル - 3 - ブチン - 2 - オールを溶媒代わりとして使用し、2 - メチル - 3 - ブチン - 2 - オールのカリウムアルコキシドを反応させる方法が知られている。（例えば、非特許文献 5 参照。）



(5)



(6)



(7)

(式中XはCl、 $-OCO_2CH_3$ 又は $-OCOCF_3$ を意味する。)

しかし、非特許文献1及び特許文献1に記載の製造方法では収率が低く、比較的不安定な2-メチル-3-ブチン-2-クロリド(化合物(6))を使用するなどの問題点を有している。

非特許文献2に記載の製造方法では、例えば、銅触媒を使用することにより、収率が89%と改善されるものの、新たに、重金属である銅触媒の除去の問題が生じ、又、ヨウ化カリウムを使用する際は、必ずしも安価とは言えないヨウ化カリウムを多量に使用すること等の問題があり、2-メチル-3-ブチン-2-クロリドの安定性の問題も残されている。

10

加えて、2-メチル-3-ブチン-2-クロリドを4-ニトロフェノール(化合物(5))の2倍モル使用するなど、操作性及びコストの問題がある。

非特許文献3に記載の製造方法は上述の方法に類似するが、2-メチル-3-ブチン-2-クロリドを用いた場合の収率は81%に留まっており、最も収率の良い(88%)トリフルオロアセテートの使用は明らかにコスト的に不利であり、又、使用するDBUもコスト高であり、工業的な製造法としては不適である。

20

非特許文献4に記載の製造方法も収率(45%)が低いこと及びDEAD等のコスト面の観点から工業的製造法としては不適である。

非特許文献5に記載の製造方法は、比較的安価で安定な、2-メチル-3-ブチン-2-オールと4-ニトロフルオロベンゼンを原料とし、又、重金属等の触媒を使用しないという点で、コスト的及び操作性に優れた製造方法と言えるが、収率が35%と低く、反応時間が長い(室温、3日間)などの問題点を有していた。

特許文献1 : 特開昭58-188880号公報

非特許文献1 : J. Med. Chem., 1983, vol. 26, No. 11, p. 1582.

非特許文献2 : Synthesis, 1995, vol. 6, p. 707.

30

非特許文献3 : Tetrahedron Lett., 1994, vol. 35, p. 6405.

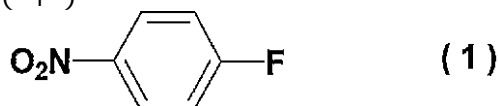
非特許文献4 : Synth. Commun., 1989, vol. 19, p. 1255.

非特許文献5 : J. Org. Chem., 1972, vol. 37, p. 841.

#### 【発明の開示】

本発明者らは、上記課題を解決するために、4-ニトロフルオロベンゼンと2-メチル-3-ブチン-2-オールのアルコキシドとの反応条件を鋭意検討した結果、操作性がよく、且つ良好な収率で目的物が得られる製造方法を見出し、本発明を完成させた。

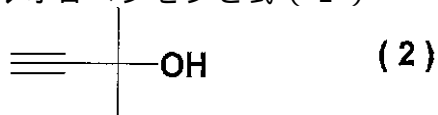
即ち、本発明は、式(1)



(1)

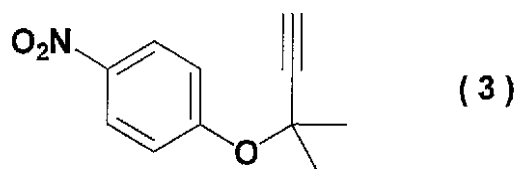
40

で表される4-ニトロフルオロベンゼンと式(2)



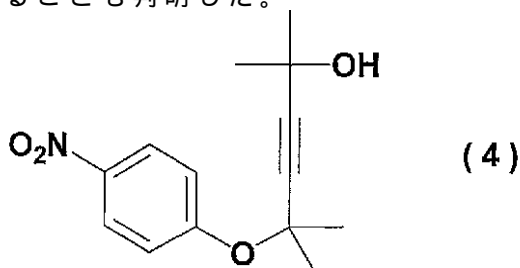
(2)

で表される2-メチル-3-ブチン-2-オールのアルコキシドを $-20 \sim 10$ で反応させることを特徴とする式(3)



で表されるアセチレン化合物の製造方法に関するものである。

又、本発明の製造方法により、以降の工程で容易に除去ができない副生物（化合物（4））の生成を抑制しうることにも判明した。



10

#### 【発明を実施するための最良の形態】

本発明の式（3）で表されるアセチレン化合物の製造方法について説明する。

式（3）で表されるアセチレン化合物は、溶媒中、式（2）で表される2-メチル-3-ブチン-2-オールアルコキシドと式（1）で表される4-ニトロフルオロベンゼンを-20～10で反応させることにより、良好な収率で製造することができる。

20

本発明に使用される、式（2）で表される2-メチル-3-ブチン-2-オールアルコキシドとしては、通常金属アルコキシドが使用され、金属アルコキシドの金属としては、ナトリウム、カリウム、リチウム等のアルカリ金属が好ましく、操作の簡便さや反応性の観点からはナトリウムがより好ましい。

式（2）で表される2-メチル-3-ブチン-2-オールアルコキシドの使用量としては、式（1）で表される4-ニトロフルオロベンゼンの使用量に対して、0.5～20倍モルの範囲であるが、1倍モル以下では収率が低下するため、1倍モル以上が好ましく、又、コストの観点から1～3倍モルの範囲がより好ましい。

反応の操作法としては、溶媒と式（2）で表される2-メチル-3-ブチン-2-オールアルコキシドよりなる溶液に、式（1）で表される4-ニトロフルオロベンゼンを滴下して加えるのが好ましい。

30

滴下する際の時間は、反応系中で急激な温度上昇が起こらず、設定温度が維持できる範囲であれば特に限定しないが、0.5～5時間が好ましい。

本発明に使用される溶媒としては、N,N-ジメチルアセトアミド、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、N,N'-ジメチルイミダゾリジノンなどのアミド系溶媒、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素系溶媒、ヘキサン、ヘプタンなどの脂肪族炭化水素系溶媒及びジクロルメタンやクロロホルムのようなハロゲン系炭化水素系溶媒並びに上記溶媒の複数の混合溶媒を使用することができる。

好ましい溶媒としては、式（3）で表されるアセチレン化合物の収率の観点から、アミド系溶媒が挙げられ、より好ましくは、N,N-ジメチルアセトアミド、N,N'-ジメチルイミダゾリジノンが挙げられる。

40

溶媒の使用量としては、式（4）で表される副生物の生成を抑制するという観点から、式（1）で表される4-ニトロフルオロベンゼンの使用量に対して2質量倍以上使用することが好ましく、コストの観点からより好ましくは、例えば、2～4質量倍の範囲、又例えば、2～3質量倍の範囲が挙げられる。

反応温度は、-20～10の範囲であるが、反応温度低下による反応時間の延長の点及び式（4）で表される副生物の生成の抑制の観点から、-10～0の範囲がより好ましい。

反応時間は反応温度やアルコキシドの使用量などによって異なるため、一概には決定できない。

50

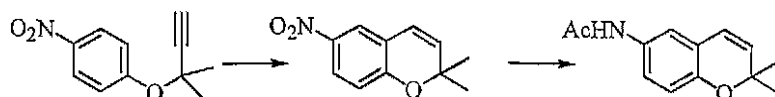
生成物である、式(3)で表されるアセチレン化合物は、水を加えた後、トルエンなどの有機溶媒を用いて抽出し、洗浄後に溶媒留去することにより粗生成物を得ることができる。

ベンゾピラン中間体の製造には粗生成物のまま使用することができるが、必要に応じてカラムクロマトグラフィーや蒸留等の方法で精製することもできる。

本発明の原料である式(2)で表される2-メチル-3-ブチン-2-オールアルコキシドは、通常、式(2)で表される2-メチル-3-ブチン-2-オールを水素化金属、例えば、水素化ナトリウム、水素化カリウム等で処理したり、又、金属、例えば、金属ナトリウム、金属カリウム、金属リチウム等で処理する事によっても製造することができる。

10

本発明により製造された式(3)で表されるアセチレン化合物は、以下の反応式により示された製造法により、抗心房細動薬や降圧薬の合成中間体であるベンゾピラン誘導体に導かれる。



即ち、式(3)で表されるアセチレン化合物を加熱環化によってベンゾピラン化合物に導いた後、還元、アセチル化を経て上記の抗心房細動薬や降圧薬の合成中間体に変換することができる。

式(3)で表されるアセチレン化合物の製造時に生成した式(4)で表される副生成物は、上記アセチルアミノ体の結晶化によっても完全に除去できないため、式(3)で表されるアセチレン化合物の製造時に式(4)で表される副生成物の生成を抑制することは、以降の製造の効率化において重要である。

20

次に実施例を挙げて本発明を具体的に説明するが、本発明の範囲はこれらに限定されるものではない。

尚、HPLC相対面積百分率は以下の分析条件にて測定した。

カラム：L-Column ODS 4.6 x 250 mm (財団法人 化学物質評価研究機構 製)

溶離液：0 ~ 45 min CH<sub>3</sub>CN - 0.01 M AcONH<sub>4</sub> (45 / 55 v / v)

45 ~ 65 min CH<sub>3</sub>CN - 0.01 M AcONH<sub>4</sub> (45 / 55 95 / 5 v / v)

30

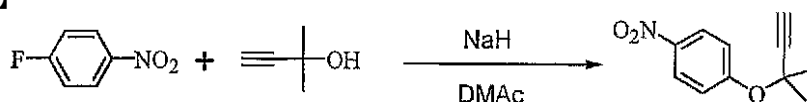
65 ~ 85 min CH<sub>3</sub>CN - 0.01 M AcONH<sub>4</sub> (95 / 5 v / v)

検出：UV (254 nm)

流速：1 mL / min .

カラム温度：40

#### 【実施例1】



温度計、攪拌装置、滴下ロートを装着した300 mLの反応フラスコに96.0 gのN,N-ジメチルアセトアミド(DMAc)及び11.6 g(290 mmol)の60%水素化ナトリウム(ミネラルオイル懸濁)を入れ、氷冷下に攪拌しながら、25.2 g(300 mmol)の2-メチル-3-ブチン-2-オールを滴下してアルコキシドを製造した(滴下時間2時間)。

40

30分攪拌後、33.8 g(240 mmol)の4-ニトロフルオロベンゼンを滴下し(氷冷下、滴下時間1.5時間)、同温度で滴下終了後18時間攪拌した。反応混合物に480 mLの水と480 mLのトルエンを加えて振とうし、静置後分液してトルエン層を取った。水層は240 mLのトルエンで再度抽出し、トルエン層を先のもの合わせて240 mLの水で洗浄後、溶媒留去することによって、目的物である式(3)で表されるアセチレン化合物の粗物(63.0 g)を得た。この粗物をシリカゲルカラムクロマトグラ

50

フィーで精製し、44.0 g (y 90%) の目的物を黄色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) ppm; 8.18 (2H, d, J = 9.2 Hz)、7.30 (2H, d, J = 9.2 Hz)、2.68 (1H, s)、1.73 (6H, s)

#### 【実施例 2】

温度計、攪拌装置、滴下ロートを装着した 2 L の反応フラスコに 283 g の N, N - ジメチルアセトアミド (DMAc) を入れて -13 ~ -12 に冷却し、攪拌しながら 34.3 g (856 mmol) の 60% 水素化ナトリウム (ミネラルオイル懸濁) を加えた。次に 74.5 g (886 mmol) の 2 - メチル - 3 - プチン - 2 - オールを滴下してアルコキシドを製造した (内温 -10 ~ -8、滴下時間 3.5 時間)。

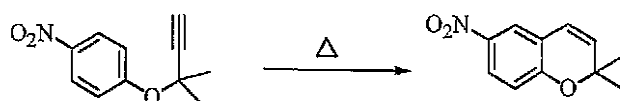
1.5 時間攪拌後、100 g (709 mmol) の 4 - ニトロフルオロベンゼンを滴下し (内温 -10 ~ -5、滴下時間 1.5 時間)、同温度で滴下終了後 38 時間攪拌した。10 以下の条件で反応混合物に 1420 g の水を加え、1 時間攪拌後に 1420 g の酢酸エチルを加えて振とう、静置、分液して酢酸エチル層を取った。水層は 709 g の酢酸エチルで抽出して酢酸エチル層を先のものに合わせて 709 g の水で洗浄後、溶媒留去することによって、目的物である式 (3) で表されるアセチレン化合物の粗物 (177 g) を得た。

反応 38 時間後及び (3) で表されるアセチレン化合物の粗物、及び式 (4) で表される副生成物の HPLC 相対面積百分率を表 1 に示した。

表 1

	(3)	(4)
反応 38 時間	95.0%	0.5%
(3) の粗物	93.8%	0.5%

#### 参考例 1



温度計、攪拌装置、ジムロート冷却管、滴下ロートを装着した 1 L の反応フラスコに 162 g のオルトジクロロベンゼンを入れ、170 まで加熱した中に、実施例 2 で得られた式 (3) で表されるアセチレン化合物の粗物全量を 186 g のオルトジクロロベンゼンに溶解したものを 3 時間 40 分かけて滴下した (内温 168 ~ 176)。滴下終了後、同温度で 1 時間攪拌した後、溶媒留去して目的物である 2, 2 - Dimethyl - 6 - nitro - 2H - 1 - benzopyran の粗物 169 g を得た。これを 317 g のメタノールと 56 g の水の混合溶媒中、加熱、溶解し、2 まで徐冷した後、0 ~ 5 で 2 時間 30 分晶析させた。生じた結晶をろ過、洗浄して取り、50 で減圧乾燥して 2, 2 - Dimethyl - 6 - nitro - 2H - 1 - benzopyran 137 g (y 94%) を得た。この結晶には水素化ナトリウムのミネラルオイルなどが混入しているため、HPLC で内標定量を行なったところ、純度が 89.4% であった。従って収率は 2 工程通算して 84% であった。シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製したサンプルの物性値を以下に記載する。

MP: 74.6 - 74.7

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) ppm; 8.02 (1H, dd, J = 8.9, 2.8 Hz)、7.89 (1H, d, J = 2.8 Hz)、6.81 (1H, d, J = 8.9 Hz)、6.36 (1H, d, J = 9.9 Hz)、5.75 (1H, d, J = 9.9 Hz)、1.48 (6H, s)

## 実施例 3 ~ 5 (反応温度及び溶媒量の影響)

反応温度及び溶媒量を変えた以外は、実施例 2 と同様の条件で反応を行い、反応終了後及び (3) で表されるアセチレン化合物の粗物、及び式 (4) で表される副生成物の H P L C 相対面積百分率を表 2 に示した。

尚、反応時間は、条件によって異なった。

又、溶媒量は、式 (1) で表される 4 - ニトロフルオロベンゼンの使用量に対する質量倍で表した。

比較のために実施例 2 の結果も記載した。

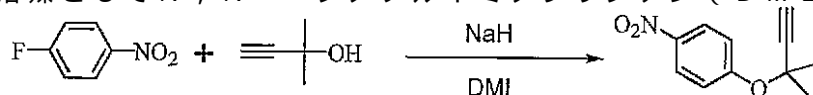
表 2

実施例 No.	溶媒量 (質量倍)	温度 (°C)	時間 (hr)	反応後比率(%)		粗物の比率(%)	
				(3)	(4)	(3)	(4)
2	2.83	-10~-5	38	95.0	0.5	93.8	0.5
3	2.84	-15~-10	90	96.8	0.3	97.1	0.3
4	1.85	-10~-3	41	93.2	0.8	93.1	0.8
5	3.85	-10~-2	17	92.8	0.7	94.2	0.5

10

20

## 実施例 6 (溶媒として N, N' - ジメチルイミダゾリジノン (DMI) を使用した例)



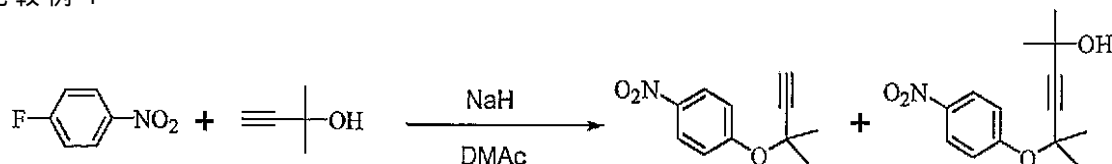
温度計、攪拌装置、滴下ロートを装着した 300 mL の反応フラスコに 96.0 g の N, N' - ジメチルイミダゾリジノン (DMI) 及び 11.6 g (290 mmol) の 60% 水素化ナトリウム (ミネラルオイル懸濁) を入れ、氷冷下に攪拌しながら、25.2 g (300 mmol) の 2 - メチル - 3 - ブチン - 2 - オールを滴下してアルコキシドを製造した (内温 10 以下、滴下時間 1.5 時間、滴下終了後 30 min 攪拌)。

30

続いて 33.8 g (240 mmol) の 4 - ニトロフルオロベンゼンを滴下し、氷冷下に 18 時間攪拌して反応させた。反応混合物に 480 mL のトルエンと、480 mL の水を加えて振とう後、静置、分液してトルエン層を取った。水層は 240 mL のトルエンで抽出してトルエン層を先のもので合わせた。これを無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過、溶媒留去することによって目的物である (3) で表されるアセチレン化合物の粗物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (500 g のシリカゲル、溶離液 酢酸エチル - ヘキサン = 1 / 20) を実施したところ、式 (3) で表されるアセチレン化合物の精製品 43.5 g (y 89%) を黄色油状物として得た。H P L C 分析を実施したところ目的物の相対面積百分率が 91.2%、4 - ニトロフルオロベンゼン相対面積百分率が 7.9% となったが、4 - ニトロフルオロベンゼンは 4 倍の感度比を示すため、補正した H P L C 純度は 97.9% であった。

40

## 比較例 1



温度計、攪拌装置、滴下ロートを装着した 1 L の反応フラスコに 96 g のジ N, N - メ

50

チルアセトアミド (DMAc) を入れて 3 まで冷却し、攪拌しながら 11.6 g (289 mmol) の 60% 水素化ナトリウム (ミネラルオイル懸濁) を加えた。次に 25.2 g (299 mmol) の 2-メチル-3-ブチン-2-オールを滴下してアルコキシドを製造した (内温 3 ~ 10、滴下時間 1 時間)。

続いて、33.8 g (239 mmol) の 4-ニトロフルオロベンゼンを滴下し (内温 2 ~ 5、滴下時間 1.5 時間)、滴下終了後 10 ~ 15 で 20 時間攪拌した。以下、実施例 2 と同様にして粗物の (3) で表されるアセチレン化合物を得た。

反応 18 時間後及び (3) で表されるアセチレン化合物の粗物、及び式 (4) で表される副生成物の HPLC 相対面積百分率を表 3 に示した。

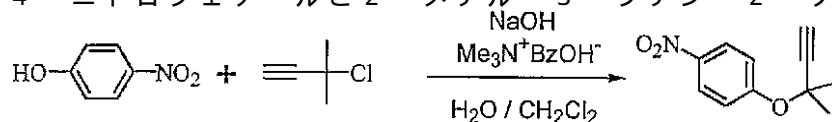
表 3

	(3)	(4)
反応 18 時間	72.2%	1.2%
(3) の粗物	83.1%	1.5%

10

比較例 2 (4-ニトロフェノールと 2-メチル-3-ブチン-2-クロリドの反応)

20



温度計、攪拌装置を装着した 3 L の反応フラスコに 148 g (1.06 mol) のニトロフェノール及び 1000 mL の水を入れ、水酸化ナトリウム水溶液 [NaOH 64.7 g (1.62 mol) / H<sub>2</sub>O 100 mL] を加えて溶解した (発熱により 35 まで上昇)。続いて 1100 mL のジクロルメタン、166 g (1.62 mol) の 2-メチル-3-ブチン-2-クロリド、92.0 g のトリメチルベンジルアンモニウムヒドロキシド (40% メタノール溶液) を順次添加し、室温で 5 日間攪拌した。静置後分液してジクロルメタン層を取り、水層は 500 mL のクロロホルムで抽出してクロロホルム層を先のジクロルメタン層と合わせた。これを 1000 g の 10% 水酸化ナトリウム水溶液、700 mL の水、500 mL の水で順次洗浄した後に無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、溶媒留去したところ、目的物である (3) で表されるアセチレン化合物 71.3 g (y 33%) を黒褐色油状物として得た。

30

本発明により、安価に入手できる 4-ニトロフルオロベンゼンから医薬品中間体として有用な、式 (3) で表されるアセチレン化合物の工業的かつ経済的に有利な製造方法を確立することができた。

#### 【産業上の利用可能性】

本発明の方法により得られた式 (3) で表されるアセチレン化合物は、例えば抗心房細動薬や降圧薬の合成中間体として有用である為に、例えば医薬品業界等において有益である。

40




## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/12312

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER Int.Cl <sup>7</sup> C07C201/12, 205/37		
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 <sup>7</sup> C07C201/12, 205/37		
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 (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.
A	HARFENIST et al., The Influence of Structure on the Rate of Thermal Rearrangement of Aryl Propargyl Ethers to the Chromenes. The gem-Dimethyl Effect, J.Org.Chem., 1972, Vol.37, No.2, pages 841 to 848	1-3
A	RAEPPPEL et al., Novel Exploration of the S <sub>N</sub> Ar Reaction, SYNLETT, 1998, No.7, pages 794 to 796	1-3
A	XU et al., Polymer Supported Bases in Combinatorial Chemistry: Synthesis of Aryl Ethers from Phenols and Alkyl Halides and Aryl Halides, Tetrahedron Letters, 1997, Vol.38, No.42, pages 7337 to 7340	1-3
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.		<input type="checkbox"/> 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 17 November, 2003 (17.11.03)	Date of mailing of the international search report 02 December, 2003 (02.12.03)	
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office	Authorized officer	
Facsimile No.	Telephone No.	

国際調査報告		国際出願番号 PCT/JP03/12312
A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl7 C07C201/12, 205/37		
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. Cl7 C07C201/12, 205/37		
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 (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*	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
A	HARPENIST et al. The Influence of Structure on the Rate of Thermal Rearrangement of Aryl Propargyl Ethers to the Chromenes. The gem-Dimethyl Effect, J. Org. Chem., 1972, Vol. 37, No. 2, p. 841-848	1-3
A	RAEPPPEL et al. Novel Exploration of the S <sub>N</sub> Ar Reaction, SYNLETT, 1998, No. 7, p. 794-796	1-3
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> 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 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技术水準を示すもの 「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		
国際調査を完了した日 17. 11. 03		国際調査報告の発送日 02.12.03
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) 近藤 政克  電話番号 03-3581-1101 内線 3483

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP03/12312

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
A	XU et al. Polymer Supported Bases in Combinatorial Chemistry: Synthesis of Aryl Ethers from Phenols and Alkyl Halides and Aryl Halides, Tetrahedron Letters, 1997, Vol. 38, No. 42. p. 7337-7340	1-3

## フロントページの続き

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT, BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HU,IE,IT,LU,MC,NL,PT,RO,SE,SI,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA, GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ, EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,M W,MX,MZ,NI,NO,NZ,OM,PG,PH,PL,PT,RO,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,YU,ZA ,ZM,ZW

(72)発明者 松本 浩郎

千葉県船橋市坪井町7-2-2番地1 日産化学工業株式会社 物質科学研究所内

(72)発明者 清水 孝紀

千葉県船橋市坪井町7-2-2番地1 日産化学工業株式会社 物質科学研究所内

Fターム(参考) 4H006 AA02 AC43 BB20 BC10 BC35 GN03 GP03

(注)この公表は、国際事務局(WIPO)により国際公開された公報を基に作成したものである。なおこの公表に係る日本語特許出願(日本語実用新案登録出願)の国際公開の効果は、特許法第184条の10第1項(実用新案法第48条の13第2項)により生ずるものであり、本掲載とは関係ありません。