(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
2008 年1 月31 日 (31.01.2008)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2008/013248 A1

(51) 国際特許分類:
C07D 211/22 (2006.01) *A61P 25/24* (2006.01)
A61K 31/451 (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2007/064723

(22) 国際出願日: 2007 年7 月20 日 (20.07.2007)

(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2006-201168 2006 年7 月24 日 (24.07.2006) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 住友化学株式会社 (SUMITOMO CHEMICAL COMPANY, LIMITED) [JP/JP]; 〒1048260 東京都中央区新川二丁目２７番１号 Tokyo (JP).

(72) 発明者; および
(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 山田誠二 (YAMADA, Seiji) [JP/JP]; 〒7110906 岡山県倉敷市児島下の町９－１４－１ Okayama (JP). 川見興 (KAWAMI, Koh) [JP/JP]; 〒7110903 岡山県倉敷市児島田の口５－１５－１－３０４ Okayama (JP). 石原顕 (ISHIHARA, Ken) [JP/JP]; 〒7100132 岡山県倉敷市藤戸町天城１４７０－５ Okayama (JP).

(74) 代理人: 榎本雅之， 外(ENOMOTO, Masayuki et al.); 〒5418550 大阪府大阪市中央区北浜四丁目５番３３号 住友化学知的財産センター株式会社内 Osaka (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, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, 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, MT, 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 PRODUCTION OF (±)-TRANS-4-(4- FLUOROPHENYL)-3-HYDROXYMETHYLPIPERIDINE

(54) 発明の名称: （±）－トランス－４－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシメチルピペリジンの製造方法

(57) Abstract: A process for producing (±)-trans-4-(4-fluorophenyl)- 3-hydroxymethylpiperidine, comprising reducing (±)-trans-4-(4-fluorophenyl)-3-methoxycarbonylpiperidin-6 -one with a boron trifluoride-ether complex and sodium borohydride to produce a reaction solution, adding a mineral acid and a potassium salt to the reaction solution, adjusting the pH value of the solution to 0.5 to 4.0, removing any precipitate from the solution to produce a acidic solution, and then adjusting the pH value of the acidic solution to 11.0 to 12.5.

(57) 要約: （±）－トランス－４－（４－フルオロフェニル）－３－メトキシカルボニルピペリジン－６－オンを三フッ化ホウ素－エーテル錯体および水素化ホウ素ナトリウムを用いて還元して反応液を得、次いで、得られた反応液に鉱酸とカリウム塩とを加えてｐＨを０．５～４．０に調整して、析出物を除去して酸性溶液を得、次いで、得られた酸性溶液のｐＨを１１．０～１２．５に調整する、（±）－トランス－４－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシメチルピペリジンの製造方法。

WO 2008/013248 A1

明　細　書

(±)－トランス－４－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシメチルピペリジンの製造方法

技術分野

本発明は、(±)－トランス－４－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシメチルピペリジンの製造方法に関する。

さらに詳しくは、本発明は、(±)－トランス－４－（４－フルオロフェニル）－３－メトキシカルボニルピペリジン－６－オンをボラン還元して、(±)－トランス－４－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシメチルピペリジンを製造する方法に関する。

背景技術

(±)－トランス－４－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシメチルピペリジンは、抗鬱剤として使用される塩酸パロキセチンの有用な合成中間体である。

(±)－トランス－４－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシメチルピペリジンは、例えば、(±)－トランス－４－（４－フルオロフェニル）－３－メトキシカルボニルピペリジン－６－オンをリチウムアルミニウムヒドリド（ＬＡＨ）で還元することにより製造されることが知られている（特許文献１および２を参照）。

しかし、ＬＡＨは高価であり、また、発火性であるために取り扱いが困難である。従って、工業的にはＬＡＨを使用せずに還元することが望まれている。

一方、塩酸パロキセチンの別の合成中間体である(±)－トランス－４－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシメチル－Ｎ－メチルピペリジンは、(±)－トランス－４－（４－フルオロフェニル）－３－メトキシカルボニル－Ｎ－メチルピペリジン－２，６－ジオンをボラン還元することにより製造されることが知られている（特許文献３を参照）。ここでは、ボランは、三フッ化ホウ素－エーテル錯体と水素化ホウ素ナトリウムとから、反応系内で生成される。

この方法では、還元後、反応液を酸性にしてアミンボラン錯体を分解し、生成したホウ酸化合物（三フッ化ホウ素－エーテル錯体および水素化ホウ素ナトリウム由来）を濾過し、得られた酸性の水溶液を塩基性にして有機溶媒で抽出し、有機層に貧溶媒を添加して目的生成物を結晶化させている。

［特許文献１］特許第３４４６４６８号公報

［特許文献２］特開平１０－２９１９７５号公報
［特許文献３］特表平８－５０７５４０号公報

発明の開示

上記のホウ酸化合物は、ホウ酸、ホウ酸ナトリウム、メタホウ酸、ホウフッ化物等やこれらの加水分解物と考えられる。上記の方法を（±）－トランス－４－（４－フルオロフェニル）－３－メトキシカルボニルピペリジン－６－オンに適用すると、ボラン還元後、反応液を酸性にしてもホウ酸化合物は十分析出せずに水層部に溶解したまま残存する。この水層部を塩基性にすると、目的生成物とホウ酸化合物とが同時に析出し、抽出、濾過等の操作によっても目的生成物を純度よく単離・精製するのが困難であった。

本発明の目的は、（±）－トランス－４－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシメチルピペリジンを、純度よく、収率よく製造することができる方法を提供することにある。

本発明者らは、上記課題を解決するために検討を行った結果、（±）－トランス－４－（４－フルオロフェニル）－３－メトキシカルボニルピペリジン－６－オンを三フッ化ホウ素－エーテル錯体および水素化ホウ素ナトリウムを用いて還元した後の反応液に、鉱酸とカリウム塩を添加してｐＨをある範囲に調整し、次いで濾過後の酸性溶液のｐＨをある範囲に調整することにより、（±）－トランス－４－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシメチルピペリジンを、純度よく、収率よく得られることを見出した。

即ち、本発明は以下の［１］～［６］を提供するものである。
［１］．（±）－トランス－４－（４－フルオロフェニル）－３－メトキシカルボニルピペリジン－６－オンを三フッ化ホウ素－エーテル錯体および水素化ホウ素ナトリウムを用いて還元して反応液を得、次いで、得られた反応液に鉱酸とカリウム塩とを加えてｐＨを０．５～４．０に調整して、析出物を除去して酸性溶液を得、次いで、得られた酸性溶液のｐＨを１１．０～１２．５に調整する、（±）－トランス－４－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシメチルピペリジンの製造方法。
［２］．カリウム塩が、塩化カリウム、臭化カリウムおよび沃化カリウムからなる群から選ばれる少なくとも１種である、［１］に記載の製造方法。
［３］．鉱酸が塩酸である、［１］または［２］に記載の製造方法。
［４］．酸性溶液のｐＨ調整が、水を含む溶媒中に、系内のｐＨを１１．０～１２．５に維持しながら、当該酸性溶液とアルカリとを添加することにより行われる、［１］～［３］のいずれかに記載の製造方法。

［５］．還元が、三フッ化ホウ素－エーテル錯体の存在下、（±）－トランス－４－（４－フルオロフェニル）－３－メトキシカルボニルピペリジン－６－オンに水素化ホウ素ナトリウムを添加することにより行われる、クレーム［１］～［４］のいずれかに記載の製造方法。

［６］．（±）－４－（４－フルオロフェニル）－３－メトキシカルボニルピペリジン－６－オンのシス体またはシス体－トランス体混合物を塩基で処理して、シス体をトランス体に変換し、得られた（±）－トランス－４－（４－フルオロフェニル）－３－メトキシカルボニルピペリジン－６－オンを還元する、［１］～［５］のいずれかに記載の製造方法。

図面の簡単な説明

図１は、特開 2001-114764 の方法により製造した（±）－トランス－４－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシメチルピペリジンの XRD パターンである。

図２は、実施例２と同様の方法により製造した（±）－トランス－４－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシメチルピペリジン結晶の XRD パターンである。

図３は、実施例１と同様の方法により製造した（±）－トランス－４－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシメチルピペリジンの乾燥前の湿結晶の XRD パターンである。

図４は、実施例１と同様の方法により製造した（±）－トランス－４－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシメチルピペリジンの乾燥前の湿結晶の顕微鏡写真である。

図５は、実施例１と同様の方法により製造した（±）－トランス－４－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシメチルピペリジン結晶の顕微鏡写真である。

図６は、特開 2001-114764 の方法により製造した（±）－トランス－４－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシメチルピペリジン結晶の顕微鏡写真である。

図７は、実施例３の２）と同様の方法により製造した（±）－トランス－４－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシメチルピペリジン結晶の顕微鏡写真である。図７より、晶析に温度スイングすることにより、（±）－トランス－４－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシメチルピペリジン結晶のアスペクト比（縦／横比）が約１である立方形の結晶が得られることがわかる。

図８は、図４～図７の顕微鏡写真に対応する 0.1mm スケールである。

発明を実施するための形態

以下に、本発明を詳細に説明する。

まず、本発明の原料となる（±）－トランス－４－（４－フルオロフェニル）－３－メトキシカルボニルピペリジン－６－オンは、種々の方法、例えば、特許文献２に記載の方法等に従って製造することができる。当該文献には、（±）－４－（４－フルオロフェニル）－３－メトキシカルボニルピペリジン－６－オンのシス体が塩基で処理することによりトランス体に変換（異性化）されることが開示されている。

即ち、（±）－４－（４－フルオロフェニル）－３－メトキシカルボニルピペリジン－６－オンのシス体またはシス体－トランス体混合物を原料とし、これを塩基にて処理することにより、そのトランス体が製造される。この異性化反応は、通常有機溶媒中で行われる。ここで、有機溶媒や塩基の種類や量、その他の反応条件は適宜選択することができる。

例えば、塩基としては、ナトリウムメトキシド等の炭素数１～６のアルカリ金属アルコキシド等が挙げられる。塩基の使用量は、上記シス体またはシス体－トランス体混合物１モルに対して、通常、０．０１～０．１モル、好ましくは０．０２～０．０３モルである。

有機溶媒としては、例えば、トルエン、キシレン、ベンゼン等の芳香族炭化水素溶媒；ヘキサン、ヘプタン等の脂肪族炭化水素溶媒等が挙げられるが、後の反応処理操作を鑑みて、芳香族炭化水素溶媒が好ましい。

有機溶媒の使用量は、上記シス体またはシス体－トランス体混合物１モルに対して、通常、０．５～２．５Ｌ、好ましくは０．５～１．０Ｌである。

異性化反応は、（±）－４－（４－フルオロフェニル）－３－メトキシカルボニルピペリジン－６－オンのシス体またはシス体－トランス体混合物を、有機溶媒中、通常４０℃以上、好ましくは６０～１１４℃に加熱後、塩基を加え、通常、８０～１１４℃、好ましくは９６～１１４℃で、通常、０．５～４８時間、好ましくは１～２時間加熱することにより行われる。なお、塩基は、室温下で加えてもよい。

異性化反応後、反応溶液を冷却するが、この冷却は、１分間に、好ましくは２℃以下、より好ましくは１℃以下で徐冷することにより行うのがよい。通常、溶液の温度が１０～９６℃まで下がるとトランス体が晶析し始め、０～１０℃で晶析が完了する。冷却は、反応溶液が室温になるまで放冷し、その後は氷冷することによって行うのがよい。

また、トランス体の晶析は、反応溶液の冷却、加熱を繰り返す、スイング冷却によって実施してもよい。この場合、反応溶液のスラリー性をさらに向上さ

せることができる。スイング冷却は、例えば、反応溶液を９６～９８℃で30分程度攪拌し、約80℃まで１時間あたり約5℃の冷却速度で冷却し、約80℃で30分程度攪拌し、約90℃に昇温、同温で30分程度攪拌し、ついで、約40℃まで１時間あたり約8℃の冷却速度で冷却し、約40℃で30分程度攪拌し、約60℃に昇温、同温で30分程度攪拌し、2℃まで１時間あたり約10℃の冷却速度で冷却するする、ことなどによって実施することができる。

なお、上記異性化反応によって得られた（±）－トランス－４－（４－フルオロフェニル）－３－メトキシカルボニルピペリジン－６－オンは、必要に応じて、濾過することによって単離・精製することができるが、反応混合物をそのまま次の還元反応に供するのが簡便であり好ましい。

次いで、このようにして得られた（±）－トランス－４－（４－フルオロフェニル）－３－メトキシカルボニルピペリジン－６－オンを三フッ化ホウ素－エーテル錯体および水素化ホウ素ナトリウムを用いて還元することにより、（±）－トランス－４－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシメチルピペリジンが製造される。ここで、三フッ化ホウ素－エーテル錯体と水素化ホウ素ナトリウムにより、系内でボランが生成し、これが還元剤となる。この三フッ化ホウ素－エーテル錯体と水素化ホウ素ナトリウムによる還元は、ＬＡＨとは異なり、安価で、また、取り扱いが安全である。

本発明で使用される三フッ化ホウ素－エーテル錯体としては、三フッ化ホウ素－テトラヒドロフラン（ＴＨＦ）錯体、三フッ化ホウ素－ジメチルエーテル錯体、三フッ化ホウ素－ジエチルエーテル錯体、三フッ化ホウ素－ジブチルエーテル錯体等が挙げられ、中でも、取り扱いの容易さ、経済性等の点から、三フッ化ホウ素－ＴＨＦ錯体が好ましい。

三フッ化ホウ素－エーテル錯体の使用量は、（±）－トランス－４－（４－フルオロフェニル）－３－メトキシカルボニルピペリジン－６－オン１モルに対し、通常、２．６７～４．０倍モル、好ましくは３．１６～３．５倍モルである。三フッ化ホウ素－エーテル錯体の使用量が２．６７倍モル未満であると、還元反応速度が低下し、逆に、４．０倍モルを超えると、経済的に不利である。

本発明で使用される水素化ホウ素ナトリウムの形態は、特に限定されるものではなく、例えば、粉末状、カプレットタイプ等の形態であり得る。水素化ホウ素ナトリウムの使用量は、（±）－トランス－４－（４－フルオロフェニル）－３－メトキシカルボニルピペリジン－６－オン１モルに対し、通常、２．０～３．０倍モル、好ましくは２．３７～２．６３倍モルである。水素化ホウ素ナトリウムの使用量が２．０倍モル未満であると、還元反応速度が低下し、逆

に、３．０倍モルを超えると、経済的に不利であり、また、過剰の水素化ホウ素ナトリウムにより、（±）－トランス－４－（４－フルオロフェニル）－３－メトキシカルボニルピペリジン－６－オンのトランス体の一部が経時的にシス体へ異性化する。

還元反応は、通常、有機溶媒中で行われる。

有機溶媒としては、例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン（ＴＨＦ）、ｔ－ブチルメチルエーテル（ＭＴＢＥ）、ジオキサン、ジエチレングリコールジメチルエーテル等のエーテル溶媒；トルエン、シクロヘキサン、ヘプタン、ヘキサン等の炭化水素溶媒；およびこれらの混合溶媒が挙げられ、中でも、取り扱いの容易さの点から、ＴＨＦが好ましい。

有機溶媒の使用量は、（±）－トランス－４－（４－フルオロフェニル）－３－メトキシカルボニルピペリジン－６－オン１モルに対して、通常、１．２～２．０Ｌ、好ましくは１．３～１．８Ｌである。なお、上記したように、（±）－４－（４－フルオロフェニル）－３－メトキシカルボニルピペリジン－６－オンの異性化反応後、単離・精製することなく反応混合物をそのまま当該還元反応に供した場合には、当該反応混合物（異性化反応で使用した溶媒を含む）に上記の有機溶媒が追加される。

還元反応は、三フッ化ホウ素－エーテル錯体の存在下、（±）－トランス－４－（４－フルオロフェニル）－３－メトキシカルボニルピペリジン－６－オンに水素化ホウ素ナトリウムを添加することにより行うのが好ましい。（±）－トランス－４－（４－フルオロフェニル）－３－メトキシカルボニルピペリジン－６－オンと水素化ホウ素ナトリウムとの混合物中に三フッ化ホウ素－エーテル錯体を添加すると、水素化ホウ素ナトリウムのアルカリにより、当該トランス体の一部が経時的にシス体へ異性化する虞がある。

還元反応は、例えば、使用する三フッ化ホウ素－エーテル錯体の約１重量％量を（±）－トランス－４－（４－フルオロフェニル）－３－メトキシカルボニルピペリジン－６－オンに添加し、その後、水素化ホウ素ナトリウムと三フッ化ホウ素－エーテル錯体をそれぞれ添加するなどによって実施する。

なお、水素化ホウ素ナトリウムと残りの三フッ化ホウ素－エーテル錯体は、通常、０～７０℃、好ましくは２０～５０℃で添加される。

還元反応の温度は、通常、２０～８０℃、好ましくは３０～５５℃である。

還元反応の時間は、（±）－トランス－４－（４－フルオロフェニル）－３－メトキシカルボニルピペリジン－６－オン、三フッ化ホウ素－エーテル錯体、水素化ホウ素ナトリウムおよび有機溶媒の使用量や、三フッ化ホウ素－エーテ

ル錯体および有機溶媒の種類等にもよるが、通常、１～１８時間、好ましくは２～１０時間である。

上記の還元反応後、反応液に鉱酸とカリウム塩とを加えて、三フッ化ホウ素－エーテル錯体および水素化ホウ素ナトリウム由来のホウ酸化合物の大半を塩の形態で析出物として析出させて除去する。

この鉱酸およびカリウム塩の添加は、反応液のｐＨが０．５～４．０、好ましくは０．５～２．３、より好ましくは１．０～２．０となるように行われる。

本発明で使用される鉱酸としては、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸等が挙げられ、中でも、経済性の観点から、塩酸が好ましい。塩酸の場合、その使用量は、（±）－トランス－４－（４－フルオロフェニル）－３－メトキシカルボニルピペリジン－６－オン１モルに対して、好ましくは１．０～１．３モル、より好ましくは１．０５～１．１モルである。塩酸の使用量が１．０モル未満であると、目的生成物の水への溶解度が低下し、逆に、１．３モルを超えると、塩酸とカリウム塩による処理に用いる容器の腐食が早くなる。なお、鉱酸は水溶液の形態で使用するのが好ましく、例えば、塩酸の場合、その濃度は、好ましくは１～３６重量％、より好ましくは２～５重量％である。

本発明で使用されるカリウム塩としては、例えば、塩化カリウム、臭化カリウム、沃化カリウム等が挙げられる。これらのカリウム塩は、単独でも２種以上組み合わせて用いてもよい。中でも、経済性の点から、塩化カリウムが好ましい。カリウム塩の使用量は、（±）－トランス－４－（４－フルオロフェニル）－３－メトキシカルボニルピペリジン－６－オン１モルに対して、好ましくは２～５モル、より好ましくは２～４モル、さらに好ましくは２～３モルである。カリウム塩の使用量が２モル未満であると、ホウ酸化合物の塩が析出せず、後述する結晶化（晶析）時の水への無機塩溶解量に対する負荷が高くなる。逆に、５モルを超えると、過剰のカリウム塩により、後述する結晶化（晶析）時の水への無機塩溶解量に対する負荷が高くなる。なお、カリウム塩は水溶液の形態で使用するのが好ましく、その濃度は、好ましくは５～２５重量％、より好ましくは１２～１８重量％である。

カリウム塩を添加することにより、グラスライニング（GL）製の反応容器の腐食を顕著に抑制することが可能となる。

鉱酸とカリウム塩による処理は、例えば、次のように行われる。まず、還元後の反応液を鉱酸（好ましくは水溶液）に添加するか、あるいは反応液に鉱酸（好ましくは水溶液）を添加して、過剰のボラン（三フッ化ホウ素－エーテル

錯体と水素化ホウ素ナトリウムとの反応により生成する）をクエンチする。このクエンチは、ボランが消失するまで行うが、好ましくは１～１０時間、より好ましくは３～７時間である。

次いで、クエンチした反応液にカリウム塩（好ましくは水溶液）を添加して、ホウ酸化合物を塩の形態で析出させる。あるいは、クエンチする際に、カリウム塩を添加した鉱酸水溶液を用いてもよい。

この鉱酸およびカリウム塩の添加は、好ましくは０℃～５０℃、より好ましくは１０～４０℃で行う。

次いで、必要により、反応液中の有機溶媒を留去する。この有機溶媒がトルエン／ＴＨＦ混合溶媒である場合、約６８℃に加熱することにより、トルエン／ＴＨＦ混合溶媒が水と共沸し、約９６℃でほぼ全てのトルエン／ＴＨＦ混合溶媒を留去することができる。

有機溶媒の留去は、減圧して留去温度を低下させることにより実施することができる。この場合、グラスライニング（GL）の腐食をより抑制することができる。

その後、好ましくは２～２５℃／時間、より好ましくは１０～１５℃／時間の速度で５℃付近まで冷却し、好ましくは０～５℃、より好ましくは０～２℃で約１夜攪拌することにより、ホウ酸化合物の大半を塩の形態で析出させることができる。次いで、析出したホウ酸化合物の塩を濾過し、洗浄する。濾過は好ましくは０～５℃、より好ましくは０～２℃で行う。洗浄には、水を使用するのが好ましいが、上記の処理で用いた鉱酸およびカリウム塩（それぞれ、用いた量の１～２重量％）を含有する水で洗浄することがより好ましい。洗浄水の使用量は、通常、原料である（±）－トランス－４－（４－フルオロフェニル）－３－メトキシカルボニルピペリジン－６－オン１００ｇに対して、好ましくは１００～３００ｇ、より好ましくは１５０～２５０ｇである。

濾過により得られた酸性溶液には、未だ若干のホウ酸化合物（塩の形態を含む）が残存している。本発明では、この酸性溶液のｐＨを１１．０～１２．５、好ましくは１１．５～１２．０に調整して、（±）－トランス－４－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシメチルピペリジンを結晶化（晶析）させて、残存するホウ酸化合物から分離する。ｐＨが１１．０未満であると、目的生成物が結晶化（晶析）せずに酸性溶液中に溶解したままであり、逆に、１２．５

を超えると、目的生成物と共に不純物（ホウ酸化合物、有機不純物など）が結晶化（晶析）し、得られる目的生成物（結晶）の純度が低下する。

この結晶化（晶析）は、アルカリを用いて行うのが好ましい。アルカリとしては、例えば、水酸化ナトリウム、炭酸ナトリウム等が挙げられ、中でも、経済性の点から、水酸化ナトリウムが好ましい。アルカリの使用量は、（±）－トランス－４－（４－フルオロフェニル）－３－メトキシカルボニルピペリジン－６－オン１モルに対して、好ましくは１～３モル、より好ましくは１．２～２．２モルである。アルカリの使用量が１モル未満であると、酸性溶液のｐＨが上記範囲を下回り、逆に、３モルを超えると、酸性溶液のｐＨが上記範囲を上回る。なお、結晶化（晶析）を促進させる点から、アルカリは水溶液の形態で使用するのが好ましく、その濃度は、好ましくは１～４８重量％、より好ましくは１４～３５重量％である。

アルカリによるｐＨ調整は、例えば、以下のように行うことが好ましい。

まず、水を晶析用容器に加える。水の量は、（±）－トランス－４－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシメチルピペリジン１００ｇに対して、好ましくは１００～３５０ｇ、より好ましくは１５０～３００ｇである。また、トルエン等の有機溶媒を加えてもよく、その量は、好ましくは水と同容量以下である。次に、この晶析用容器に、系内のｐＨを１１．０～１２．５の範囲に維持しながら、酸性溶液とアルカリ（好ましくは水溶液）を添加する。この添加は、好ましくは５～３５℃、より好ましくは１０～３０℃で行われる。

酸性溶液とアルカリ（好ましくは水溶液）の添加方法は、系内のｐＨが１１．０～１２．５の範囲に維持される限り、特に限定されないが、少量ずつ分割して添加することが好ましく、滴下が特に好ましい。また、酸性溶液とアルカリ（好ましくは水溶液）の添加は、同時でも交互でもよいが、同時が好ましい。添加は、酸性溶液とアルカリ（好ましくは水溶液）がそれぞれ、連続的であっても断続的であってもよいが、断続的が好ましい。

また、酸性溶液とアルカリの添加の途中で種結晶を少量加えてもよく、酸性溶液の５～１０重量％を添加した時点で加えるのがよい。

添加完了後は、熟成し、結晶化（晶析）を完了させる。

熟成は、通常、５～３５℃、好ましくは１０～３０℃で、通常、１～１２時間、好ましくは１～６時間行われる。

また、この熟成は温度を上下させる所謂、温度スイング法により実施することができ、この場合、ろ過性のより良好な粒状の結晶を得ることができる。温度スイング法は、例えば、上記でアルカリを添加した酸性溶液を１０℃付近に冷却後、48℃程度に昇温、その後約10℃に冷却するなどにより実施することができる。析出した結晶を濾取、トルエン等の有機溶媒または水で洗浄し、乾燥する、ことなどにより実施することができる。

このようにして、得られた（±）－トランス－４－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシメチルピペリジンには、ホウ酸化合物がほとんど含まれず、純度が高く（好ましくは９８～１００％、特に好ましくは９９～１００％）、収率も高い（好ましくは８８～９７％、特に好ましくは９０～９７％）。

なお、濾過液に（±）－トランス－４－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシメチルピペリジンが理論収量の５重量％程度残存する場合には、苛性アルカリでｐＨを１２～１３に調整し、有機層（トルエン層）に（±）－トランス－４－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシメチルピペリジンを抽出して分液し、有機層（トルエン層）に水と塩酸を加えて分液し、水層を単離することにより、（±）－トランス－４－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシメチルピペリジン塩酸塩を水溶液として回収することができる。

また、上記の一連の処理による、ホウ酸化合物からの（±）－トランス－４－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシメチルピペリジンの分離は、簡便な方法であり、工業的製造に非常に適している。

従って、このような（±）－トランス－４－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシメチルピペリジンの製造方法は、抗鬱剤である塩酸パロキセチンの合成に、非常に有用なものとなる。

本発明によれば、安価な三フッ化ホウ素－エーテル錯体および水素化ホウ素ナトリウムを還元剤として用いて、（±）－トランス－４－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシメチルピペリジンを、純度よく、収率よく製造することができる。また、±）－トランス－４－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシメチルピペリジンの酸性溶液に、カリウム塩が存在することによりグラスライニング（GL）製の反応容器の腐食を抑制することが可能となる。

実施例

次に、本発明を実施例に基づいてさらに詳細に説明するが、本発明は実施例によって限定されるものではないことは言うまでもない。

なお、(±)－4－(4－フルオロフェニル)－3－メトキシカルボニルピペリジン－6－オンのシス体－トランス体混合物は、特許文献2に記載の方法に従って製造した。また、ＨＰＬＣ分析の条件は以下の通りである。

(ＨＰＬＣ条件)

検出器：ＵＶ　２１０ｎｍ

カラム：ＴＳＫ－ＧＥＬ　ＯＤＳ－８０ＴＭ(４．６ｍｍφ×１５ｃｍ)

カラム温度：４０℃

移動相：１２ｍＭ　１－ヘプタンスルホン酸ナトリウム、３２ｍＭ　KH_2PO_4／燐酸バッファー、ｐＨ３．０／アセトニトリル＝８０／２０

流量：１ｍＬ／ｍｉｎ

グラスライニング(GL)材料の腐食は以下の条件で測定した。

(±)－4－(4－フルオロフェニル)－3－メトキシカルボニルピペリジン－6－オンのシス体－トランス体混合物約4モルスケールの水解液を使用し、液相部にGL製品メーカーから入手したテストピース(予め重量を測定したもの)を設置、攪拌し、一定時間後に洗浄、乾燥してテストピースの重量を測定し、その重量減(mg)を算出した。

年間腐食率は、以下の式により求めた。

年間腐食率(mm/年)＝1.59×重量減(mg)/テスト時間(h)

実施例１

窒素雰囲気下、コルベンにトルエン２００ｍｌと(±)－4－(4－フルオロフェニル)－3－メトキシカルボニルピペリジン－6－オンのシス体－トランス体混合物１００ｇ(０．３９８モル)とを加え、約１００℃に加熱した。この溶液にナトリウムメトキシド０．４３ｇ(８ミリモル)を加えて３０分間加熱還流した。９６℃まで冷却し、反応溶液の一部を採取し、窒素通気または加熱乾燥してトルエンを留去し、得られた種結晶を反応溶液に接種した。９６℃で１時間熟成し、約１時間かけて８０℃まで冷却した。８０℃で１時間熟成した後、約１０℃／時間の速度で２０℃まで冷却した。約２０℃で１夜攪拌し、次いで加温して、４０℃で１時間攪拌した。４時間かけて２℃まで冷却し、１時間攪拌した。析出した結晶の一部を採取して、シス体がトランス体に異性化したことをＨＰＬＣ分析によって確認した。

上記で得た反応液に、２℃で三フッ化ホウ素－ＴＨＦ錯体１．６６ｇ(０．０１２モル)を加えた後、ＴＨＦ３００ｍｌを加えた。さらに約２０℃で三フッ化ホウ素－ＴＨＦ錯体１８５．５３ｇ(１．３２１モル)を滴下した。次いで、水素化ホウ素ナトリウム３７．６４ｇ(０．９９５モル)のＴＨＦ(１００ｍｌ)懸濁液を３５℃で６時間かけて滴下した。７４℃に加熱し、３時間攪

拌した。反応液を約１０℃に冷却し、メタノール３．８３ｇを３０分かけて滴下した。

別のコルベンに水４０６ｇ、３５重量％塩酸４４．０９ｇ（０．４２３モル）および塩化カリウム７９．０５ｇ（１．０６０モル）を加えて混合し、７．９ｇ（１．５重量％分）を抜き取った。残りの溶液に先の反応液を２５℃で２時間かけて加えてｐＨを１．５とした。内温が９６℃になるまで加熱して、メタノール、ＴＨＦおよびトルエンを留去した。次いで、６時間かけて５℃まで冷却し、０～５℃で一夜攪拌後、濾過した。先に抜き取った塩酸および塩化カリウムの水溶液に水を加えて２００ｇとした水溶液で濾過残渣を洗浄した（濾過残渣を乾燥すると１７７ｇあった）。

さらに別のコルベンに３００ｍｌの水と２００ｍｌのトルエンとを仕込み、ｐＨを１１．２～１１．５に維持しながら、濾液（（±）－トランス－４－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシメチルピペリジンの塩酸酸性溶液）と３０重量％の水酸化ナトリウム水溶液１０６ｇ（０．７９５モル）とを１２℃で同時滴下した。この滴下の間、それぞれの溶液を約１０重量％加えた時点で、（±）－トランス－４－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシメチルピペリジンの種結晶を約１ｍｇ加えた。なお、滴下に要した時間は６．５時間であった。滴下完了後、約１０℃で３時間攪拌し、析出した結晶を濾取し、トルエン１００ｍｌ、次いで水１００ｍｌで２回洗浄し、湿結晶を得た。湿結晶を減圧下、８０℃で乾燥し、７７．８ｇの結晶を得た。収率は９３．４％であった。ＨＰＬＣ純度：９９．７％。

実施例２

窒素雰囲気下、反応容器にトルエン 160ml と（±）－４－（４－フルオロフェニル）－３－メトキシカルボニルピペリジン－６－オンのシス体－トランス体混合物 80ｇ（０．３１８モル）を加え、１１１℃に加熱し、トルエン 20ml を留去した。トルエン 20ml を追加し、この溶液にナトリウムメトキシド 0.34ｇ（６．３ミリモル）を加えて 30 分間加熱還流した。

反応液を９７℃まで冷却し、反応溶液の一部を採取し、加熱乾燥してトルエンを留去し、得られる結晶 10ｍｇを種結晶として反応溶液に接種した。９６～９７℃で 30 分間熟成し、約２時間かけて８０℃まで冷却した。80℃で 30 分間保温後、90℃まで加熱し同温度で 30 分間熟成した。次いで 40℃まで５時間かけて冷却した。

さらに 60℃まで加熱し、30 分間保温した後、２℃まで６時間かけて冷却した。

析出した結晶の一部を採取して、シス体からトランス体への異性化率が 99.5％であることをＨＰＬＣで確認した。

上記で得た反応溶液に、２℃で反応液に、三フッ化ホウ素－ＴＨＦ錯体 1.3ｇ（０．００９４モル）を加えた後、30℃に加温し、ＴＨＦ240ml を加えた。

32～35℃で三フッ化ホウ素－ＴＨＦ錯体 147ｇ（１．０４７モル）、水素化ホウ素ナトリウム 30.1ｇ（０．７９６モル）をＴＨＦ80ｍｌに懸濁したものをそれぞれ併注滴下した（滴下時間３時間）。30 分攪拌後、70℃に加熱し、70～74℃で３時間攪拌した。

反応液を 10℃に冷却し、メタノール 3.1ｇを滴下した。

別の反応容器に水 325ｍｌに 35 重量％塩酸 35.4ｇ（０．４００モル）及び塩化カリウム 63.3ｇ（０．８４９モル）を加えて混合し、6.4ｇ（１．５重量％分）を抜き取った。残りの溶液に先のメタノールを加えた反応溶液を約 20℃で５０分かけて滴下した（得られた溶液を水解液という）。トルエン 20ｍｌで反応溶液が入っていた容器を洗浄し、この洗液を水解液に加えた。この水解液を 55℃まで加熱して 30 分間保温後、80℃まで加熱して溶媒を留去した。次いで、75～83℃、減圧度 53.3～73.3ｋPa で濃縮した。（全留去量 755ｍｌ）得られた濃縮物に水 80ｍｌを加え、80℃で 30 分間保温した。３時間かけて５℃まで冷却し、２～5℃で 30 分攪拌後、ろ過した。水 154ｍｌと先の塩化カリウムと塩酸を混合した溶液の抜き取り分 6.4ｇを混合した溶液で残渣を洗浄し、得られた洗液を濾過液と混合して、（±）－トランス-4－（4－フルオロフェニル）－3－ヒドロキシメチルピペリジンの塩酸水溶液を得た。

さらに別の反応容器に水 216ｍｌ、トルエン 160ｍｌを仕込み、この溶液に 20～21℃で、上記で得られた（±）－トランス-4－（4－フルオロフェニル）－3－ヒドロキシメチルピペリジンの塩酸水溶液 42ｇ分と 26 重量％水酸化ナトリウム水溶液 3ml を、系内のｐＨが 11.2～12.5 に保ちながら、併注した。併注に要した時間は 30 分間であった。併注完了後、（±）－トランス-4－（4－フルオロフェニル）－3－ヒドロキシメチルピペリジンの種結晶を 10ｍｇ加え、30 分間攪拌した。その後、20～22℃で、残りの（±）－トランス-4－（4－フルオロフェニル）－3－ヒドロキシメチルピペリジンの塩酸水溶液 557ｇと 26 重量％水酸化ナトリウム水溶液 43ml とを、上記と同様に系内のｐＨを１１．２～１２．５に保ちながら、同様のｐＨで併注した。併注に要した時間は３時間であった。併注完了後、約 20℃で１時間攪拌し、析出結晶をろ過、4～5℃に冷却したトルエン 80ｍｌ、次いで水 80ｍｌで３回洗浄し、湿結晶を得た。湿結晶を減圧下、４０～８０℃で結晶を乾燥し、58.95ｇの結晶を得た。収率は 88.5％であった。ＨＰＬＣ純度は９９．７％であった。

実施例３

窒素雰囲気下、反応容器にトルエン 530ｇと（±）－4－（4－フルオロフェニル）－3－メトキシカルボニルピペリジン－６－オンのシス体－トランス体混

合物３０６ｇ（１．２２モル）とを加え、110℃に加熱した。この溶液にナトリウムメトキシド0.7ｇ（１３ミリモル）を加えて30分間加熱還流した。

97℃まで冷却し、反応溶液の一部を採取し、加熱乾燥してトルエンを留去し、得られた種結晶を反応溶液に接種した。97～98℃で30分間熟成し、約2時間かけて80℃まで冷却した。80℃で30分間保温後、90℃まで加熱し同温度で30分間熟成した。次いで2℃まで８時間かけて冷却した。

析出した結晶の一部を採取して、シス体からトランス体への異性化率が99%であることをＨＰＬＣで確認した。

上記で得た反応液に、0～10℃で反応液に、三フッ化ホウ素－ＴＨＦ錯体５ｇ（０．０３６モル）を加えた後、ＴＨＦ816ｇを加えた。

３０～４０℃で三フッ化ホウ素－ＴＨＦ錯体562ｇ（４．００モル）、水素化ホウ素ナトリウム115ｇ（３．０４モル）をＴＨＦ272ｇに懸濁したものをそれぞれ併注滴下した（滴下時間3時間）。30分攪拌後、70℃に加熱し、70～74℃で3時間攪拌した。

反応液を10℃に冷却し、メタノール12ｇを滴下した。

別の反応容器に水1224ｇ、35重量%塩酸133g（１．２８モル）及び塩化カリウム238ｇ（３．１９モル）を加えて混合し、先のメタノールを加えた反応溶液を10～20℃で1時間かけて滴下した（得られた溶液を水解液という）。トルエン60ｍｌで反応溶液が入っていた容器を洗浄し、この洗液を水解液に加えた。この水解液を55℃まで加熱して30分間保温後、80℃まで加熱して溶媒を留去した。次いで、83℃、減圧度56ｋPaで濃縮した。（留去量2300ml）。

得られた濃縮物に水306gを加え、80℃で30分間保温し、４時間かけて５℃まで冷却し、0～5℃で30分攪拌後、ろ過した。水588gと塩化カリウム4g（０．０５３６モル）と35%重量塩酸4g（０．０３８４モル）を混合した溶液で残渣を洗浄し、得られた洗液をろ過液と混合した。

これにより、（±）－トランス-4－（4－フルオロフェニル）－3－ヒドロキシメチルピペリジンの塩酸水溶液2350gを濃度10.4重量%で得た。

得られた（±）－トランス-4－（4－フルオロフェニル）－3－ヒドロキシメチルピペリジンの塩酸水溶液を分割し、それぞれを以下の方法で晶析した。

１）反応容器に水275ml、トルエン204mlを仕込み、この溶液に20℃で、上記で得られた（±）－トランス-4－（4－フルオロフェニル）－3－ヒドロキシメチルピペリジンの塩酸水溶40gと26重量%水酸化ナトリウム水溶液12gを、系内のｐＨが12に保ちながら、併注した。併注に要した時間は30分間であった。併注完了後、（±）－トランス-4－（4－フルオロフェニル）－3－ヒドロキシメチルピペリジンの種結晶を0.05ｇ加え、30分間攪拌した。その後、20℃で、残

りの（±）－トランス-4－（4－フルオロフェニル）－3－ヒドロキシメチルピペリジンの塩酸水溶液(743g)と 26 重量％水酸化ナトリウム水溶液 125g とを、上記と同様に系内のｐＨを１２に保ちながら、併注した。併注に要した時間は 3 時間であった。併注完了後、20℃で１時間攪拌し、析出結晶をろ過し、5℃に冷却したトルエン 102ml、次いで水 102ml で 3 回洗浄した。得られた湿結晶の固形分率は 57%であり、HPLC 分析によれば、この湿結晶には（±）－トランス-4－（4－フルオロフェニル）－3－ヒドロキシメチルピペリジンとトルエンが、１：0.25 の重量比で含まれていた。この湿結晶の XRD は乾燥後と異なるパターンを示し、種々の機器分析より、トルエンが溶媒和した（±）－トランス－４－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシメチルピペリジンの結晶であると考えられる。この湿結晶を減圧下、40～80℃で乾燥し、77.6g の結晶を得た。収率は 91.3%であった。ＨＰＬＣ純度は９９．７％であった。

２）反応容器に水 275ml、トルエン 204ml を仕込み、この溶液に 20℃で、上記で得られた（±）－トランス-4－（4－フルオロフェニル）－3－ヒドロキシメチルピペリジンの塩酸水溶 40g と 26 重量％水酸化ナトリウム水溶液 13g を、系内のｐＨが 12 に保ちながら、併注した。併注に要した時間は 30 分間であった。併注完了後、（±）－トランス-4－（4－フルオロフェニル）－3－ヒドロキシメチルピペリジンの種結晶を 0.05ｇ加え、30 分間攪拌した。その後、20℃で、残りの（±）－トランス-4－（4－フルオロフェニル）－3－ヒドロキシメチルピペリジンの塩酸水溶液(743g)と 26 重量％水酸化ナトリウム水溶液 130g とを、上記と同様に系内のｐＨを１２に保ちながら、併注した。併注に要した時間は 3 時間であった。併注完了後、系内の pH が 11.5～12 に保たれるように 26 重量％水酸化ナトリウム水溶液を滴下しながら、48℃まで昇温し、10℃に冷却後、析出結晶をろ過した。5℃に冷却したトルエン 102ml、次いで水 102ml で 3 回洗浄した。得られた湿結晶の固形分率は 82%であり、ＨＰＬＣ分析によれば、この湿結晶に含まれる（±）－トランス-4－（4－フルオロフェニル）－3－ヒドロキシメチルピペリジンとトルエンの重量比は、１：0.04 であった。

この湿結晶を減圧下、40～80℃で乾燥し、79.1g の結晶を得た。収率は 93.1%であった。ＨＰＬＣ純度は９９．8%であった。

得られた（±）－トランス-4－（4－フルオロフェニル）－3－ヒドロキシメチルピペリジン結晶は、晶析において温度スイング法を用いたことにより、図７の顕微鏡写真から分かるように、アスペクト比（縦／横比）が約１である立方形の結晶であり、ろ過性、純度が優れている。

実施例４

（±）－4－（4－フルオロフェニル）－3－メトキシカルボニルピペリジン－６－オンのシス体－トランス体混合物 1061ｋｇを用い、実施例２と同様の条件

で反応させ、析出結晶を濾取、洗浄、乾燥して（±）－トランス－４－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシメチルピペリジンの結晶を得る。さらに、濾過液と洗液とを合一し、攪拌しつつ26重量％水酸化ナトリウム水溶液410kgを加えｐＨを 12.3 とし、トルエンを分液する。分液後の水層に更にトルエン1061L を加え、抽出し、先に得られたトルエン層と合わせる。得られたトルエン層には、理論収量の５重量％相当の（±）－トランス-4－（4－フルオロフェニル）－3－ヒドロキシメチルピペリジンが含まれている。このトルエン層に水を531kg加え、35重量%塩酸にてｐＨを７．５として分液し、水層を単離することによって、（±）－トランス-4－（4－フルオロフェニル）－3－ヒドロキシメチルピペリジン塩酸塩の水溶液として回収することができる。

グラスライニング（ＧＬ）腐食速度の測定

実施例１と同様の条件で得られた反応液を使用して、９６℃で 24 時間テストした。GL テストピースについて、年間腐食率は、0.19mm/年であった。

塩化カリウムを使用しなかったこと以外は実施例１と同様の条件で得られた反応液を使用して９６℃で２４時間テストした。GL テストピースについて、年間腐食率は、1.52mm/年であった。

実施例３と同様の条件で得られた反応液を使用して、78～83℃で 15 日間実施した場合の液相部 GL テストピースの年間腐食率は、0.04mm/年であった。（反応液は５日ごとに入替）

以上より、塩化カリウムの使用により GL 腐食が顕著に抑制することができる。

産業上の利用可能性

本発明によれば、（±）－トランス－４－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシメチルピペリジンを純度よく、収率よく、簡便に、かつ工業的に製造することができる。得られた（±）－トランス－４－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシメチルピペリジンは、抗鬱剤として使用される塩酸パロキセチンの合成における中間体として有用である。

請 求 の 範 囲

1．（±）－トランス－４－（４－フルオロフェニル）－３－メトキシカルボニルピペリジン－６－オンを三フッ化ホウ素－エーテル錯体および水素化ホウ素ナトリウムを用いて還元して反応液を得、次いで、得られた反応液に鉱酸とカリウム塩とを加えてｐＨを０．５～４．０に調整して、析出物を除去して酸性溶液を得、次いで、得られた酸性溶液のｐＨを１１．０～１２．５に調整する、（±）－トランス－４－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシメチルピペリジンの製造方法。

2．カリウム塩が、塩化カリウム、臭化カリウムおよび沃化カリウムからなる群から選ばれる少なくとも１種である、クレーム１に記載の製造方法。

3．鉱酸が塩酸である、クレーム１または２に記載の製造方法。

4．酸性溶液のｐＨ調整が、水を含む溶媒中に、系内のｐＨを１１．０～１２．５に維持しながら、当該酸性溶液とアルカリとを添加することにより行われる、クレーム１～３のいずれかに記載の製造方法。

5．還元が、三フッ化ホウ素－エーテル錯体の存在下、（±）－トランス－４－（４－フルオロフェニル）－３－メトキシカルボニルピペリジン－６－オンに水素化ホウ素ナトリウムを添加することにより行われる、クレーム１～４のいずれかに記載の製造方法。

6．（±）－４－（４－フルオロフェニル）－３－メトキシカルボニルピペリジン－６－オンのシス体またはシス体－トランス体混合物を塩基で処理して、シス体をトランス体に変換し、得られた（±）－トランス－４－（４－フルオロフェニル）－３－メトキシカルボニルピペリジン－６－オンを還元する、クレーム１～５のいずれかに記載の製造方法。

図1

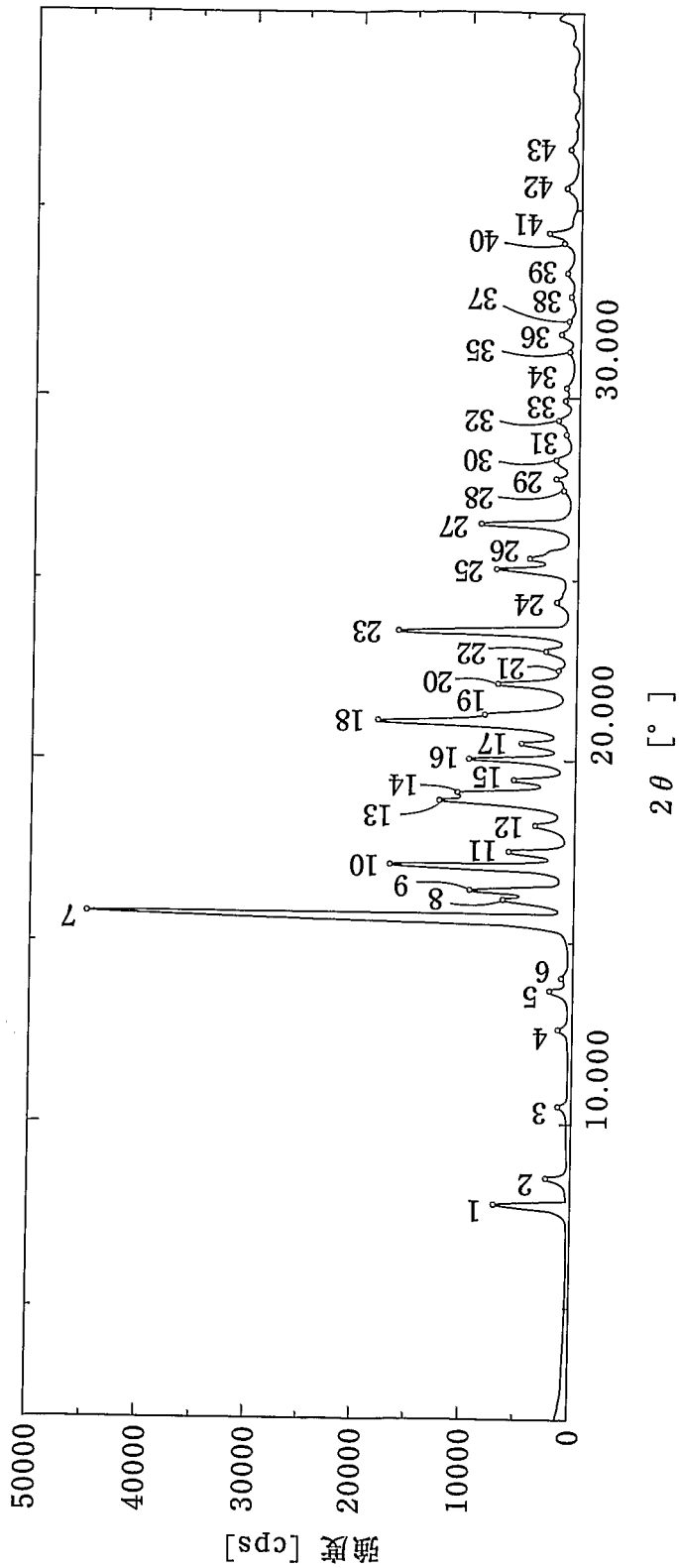

強度 [cps]
50000
40000
30000
20000
10000
0
10.000
20.000
30.000
2θ [°]
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43

図 2

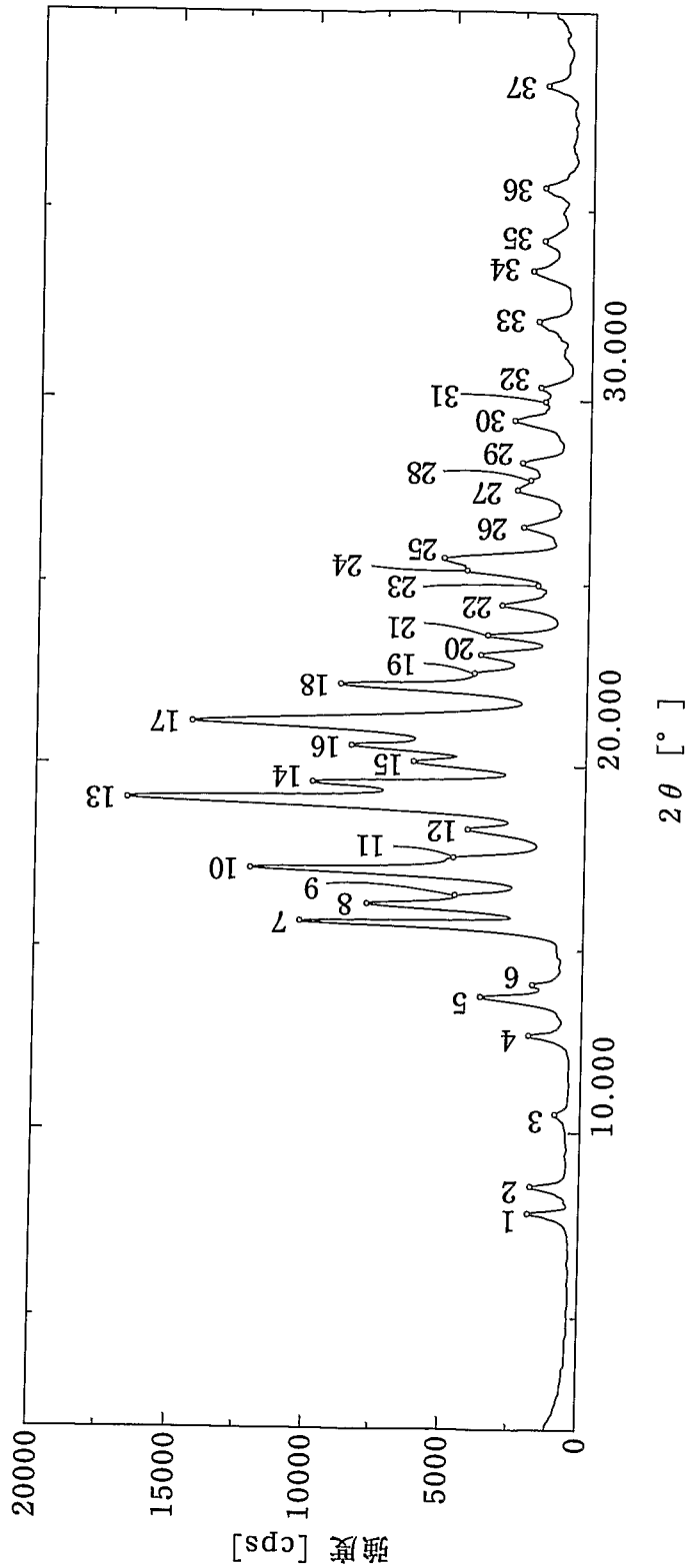

強度 [cps]
20000
15000
10000
5000
0
10.000
20.000
30.000
2θ [°]
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37

図3

差替え用紙 (規則26)

図４

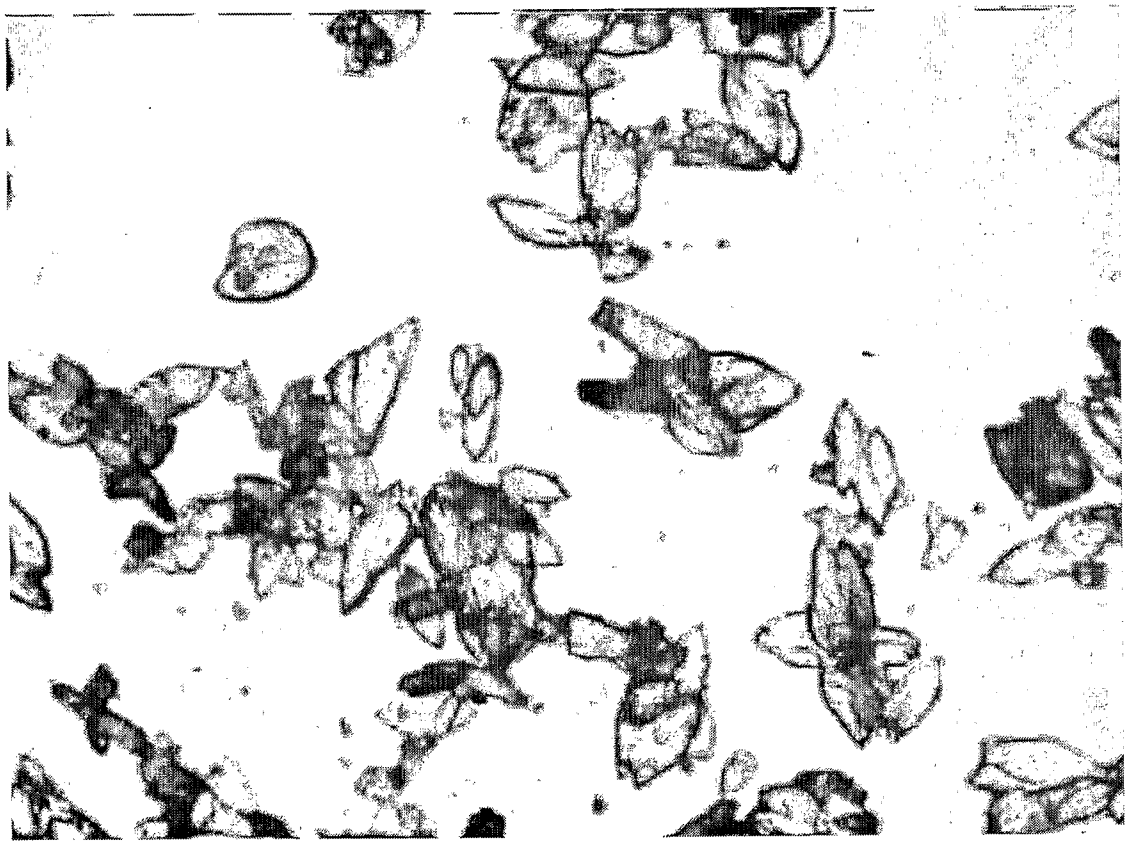


図5



図6

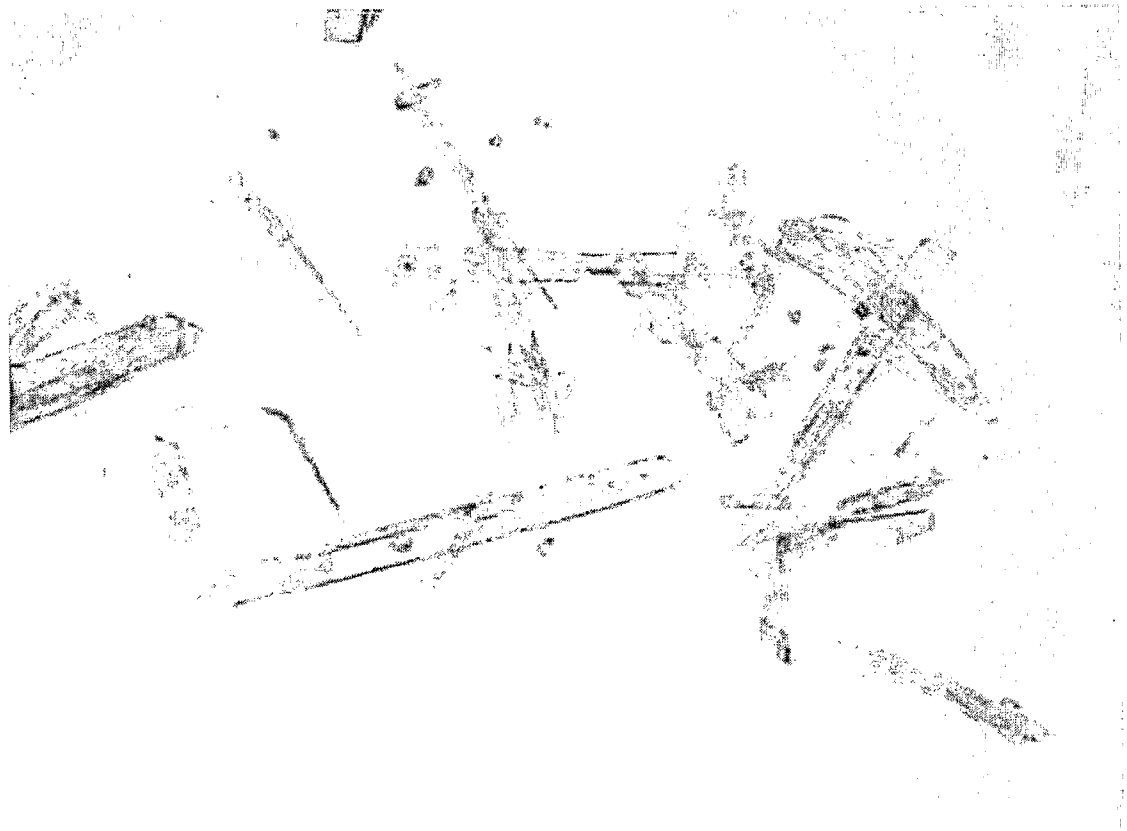


図7

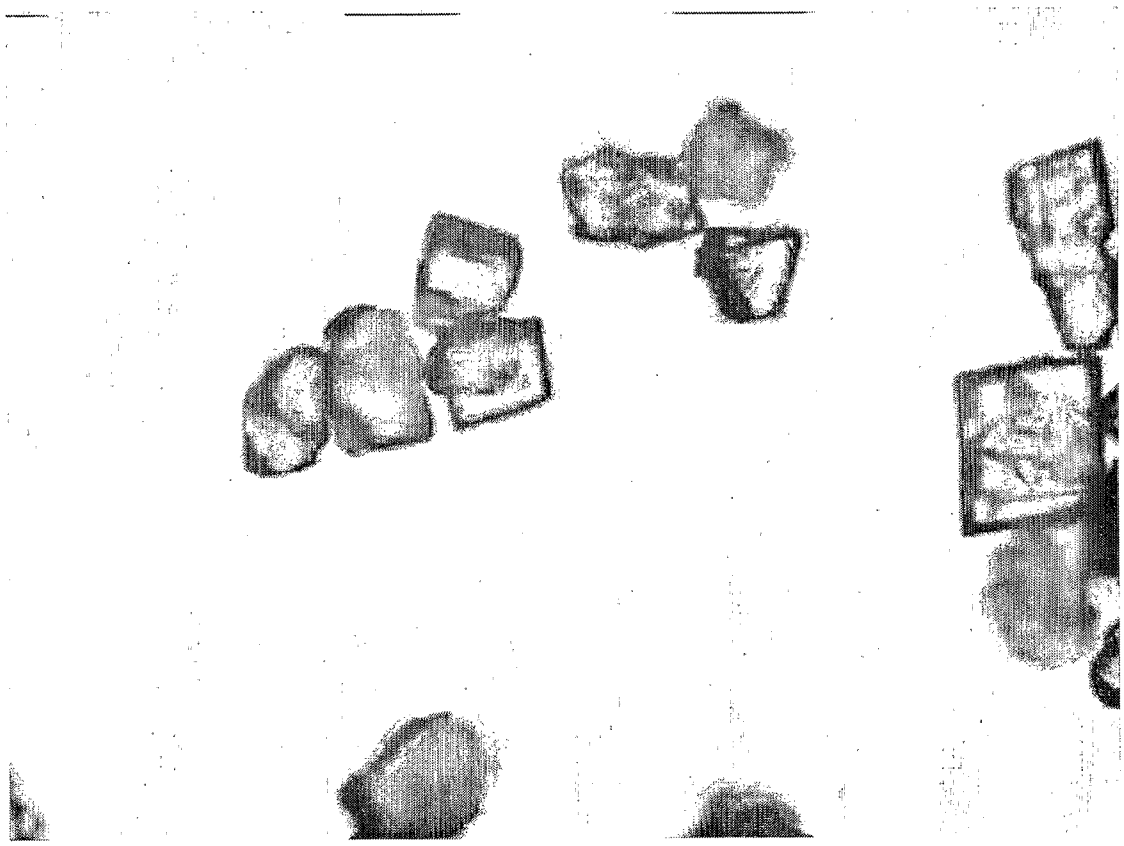
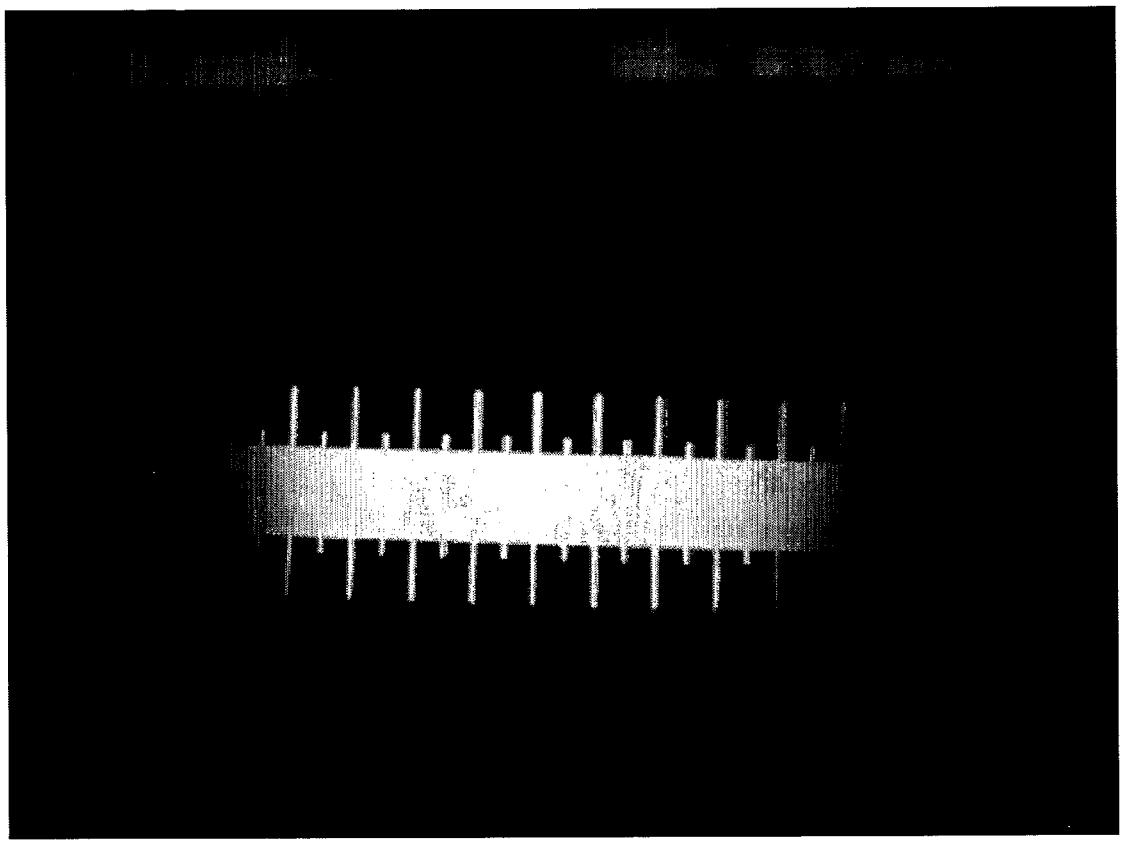


図8



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2007/064723

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
C07D211/22(2006.01)i, *A61K31/451*(2006.01)i, *A61P25/24*(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)
C07D211/00-98, A61K31/00-80, A61P25/24

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 1996-2007
Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2007 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2007

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAPLUS(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 2000-007657 A (Sumika Fine Chemicals Co., Ltd.), 11 January, 2000 (11.01.00), Claims 1 to 6; Par. No. [0019]; preparation example 3; example 1 (Family: none)	1-6
Y	JP 10-291975 A (Sumika Fine Chemicals Co., Ltd.), 04 November, 1998 (04.11.98), Claims 5 to 7; Par. Nos. [0031] to [0033], [0065]; example 11 & EP 812827 A1 & US 5948914 A	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
"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
16 August, 2007 (16.08.07)	28 August, 2007 (28.08.07)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office Facsimile No.	Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2007/064723

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 08-507540 A (Smithkline Beecham PLC.), 13 August, 1996 (13.08.96), Full text & WO 94/21609 A1 & EP 688317 A1 & US 5681962 A	1-6
Y	JP 10-512895 A (Biochemie GmbH), 08 December, 1998 (08.12.98), Claims 1 to 15; pages 4 to 5, 7 to 9; example 1 & WO 96/31516 A1 & EP 819131 A1	1-6
Y	Rinpei KOJIMA et al., '24 Boron Kagobutsu', Jikken Kagaku Koza 9 Muki Kagobutsu no Gosei to Seisei, 20 December, 1967 (20.12.67) Hakko, 3rd edition, 2nd print, pages 437 to 447	1-6

国際調査報告

国際出願番号　ＰＣＴ／ＪＰ２００７／０６４７２３

Ａ．　発明の属する分野の分類（国際特許分類（ＩＰＣ））

Int.Cl.　C07D211/22(2006.01)i, A61K31/451(2006.01)i, A61P25/24(2006.01)i

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.　C07D211/00-98, A61K31/00-80, A61P25/24

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	１９７１－２００７年
日本国実用新案登録公報	１９９６－２００７年
日本国登録実用新案公報	１９９４－２００７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), 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 2000-007657 A（住化ファインケム株式会社）2000.01.11, 請求項１－６，【００１９】段落，製造例３，実施例１ (ファミリーなし)	1-6
Y	JP 10-291975 A（住化ファインケム株式会社）1998.11.04, 請求項５－７，【００３１】－【００３３】段落，【００６５】段落，実施例１１ & EP 812827 A1 & US 5948914 A	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 １６．０８．２００７	国際調査報告の発送日 ２８．０８．２００７
国際調査機関の名称及びあて先 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	特許庁審査官（権限のある職員）　４Ｐ　３８４３ 高岡　裕美 電話番号　０３－３５８１－１１０１　内線　３４９２

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
Y	JP 08-507540 A（スミスクライン・ビーチャム・パブリック・リミテッド・カンパニー）1996.08.13, 全文 & WO 94/21609 A1 & EP 688317 A1 & US 5681962 A	1-6
Y	JP 10-512895 A（ビオヘミー・ゲゼルシャフト・ミット・ベシュレンクテル・ハフツング）1998.12.08, 請求項１－１５，第４－５頁，第７－９頁，実施例１ & WO 96/31516 A1 & EP 819131 A1	1-6
Y	小島林平　他，‘２４　ホウ素化合物’，実験化学講座９　無機化合物の合成と精製，１９６７年１２月２０日発行， 第３版第２刷，第４３７－４４７頁	1-6