

(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
2012 年 12 月 6 日(06.12.2012)



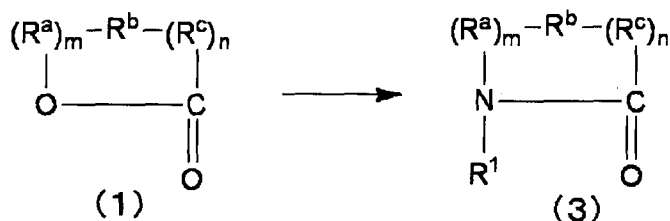
(10) 国際公開番号

WO 2012/165606 A1

- (51) 国際特許分類:
C07D 209/52 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2012/064247
- (22) 国際出願日: 2012 年 5 月 25 日(25.05.2012)
- (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 2011-125581 2011 年 6 月 3 日(03.06.2011) JP
特願 2011-273364 2011 年 12 月 14 日(14.12.2011) 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 2 7 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): 岩永 義彦 (IWANAGA, Yoshihiko) [JP/JP]; 〒5548558 大阪府大阪市此花区春日出中三丁目 1 番 9 8 号住友化学株式会社内 Osaka (JP). 平田 紀彦 (HIRATA, Norihiko) [JP/JP]; 〒5550021 大阪府大阪市西淀川区歌島三丁目 1 番 2 1 号住友化学株式会社内 Osaka (JP).
- (74) 代理人: 中山 亨, 外 (NAKAYAMA, Tohru et al.); 〒5418550 大阪府大阪市中央区北浜四丁目 5 番
- 3 3 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, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, 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, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, 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, 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, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- 添付公開書類:
— 国際調査報告 (条約第 21 条(3))

(54) Title: METHOD FOR PRODUCING N-SUBSTITUTED LACTAM COMPOUND

(54) 発明の名称: N-置換ラクタム化合物の製造方法



(57) Abstract: An N-substituted lactam compound (3) can be produced with high yield by a method for producing an N-substituted lactam compound (3), said method comprising a step of reacting a lactone compound (1) with an amine compound (2) represented by H_2N-R^1 in the presence of water. (In the formula, R^a represents an optionally substituted methylene group; R^b represents an optionally substituted divalent alicyclic hydrocarbon group or an optionally substituted divalent heterocyclic group; R^c represents an optionally substituted methylene group; m represents 1 or 2; and n represents 0, 1, 2 or 3.)

(57) 要約: ラクトン化合物 (1) と、 H_2N-R^1 で示されるアミン化合物 (2) とを、水の存在下で反応させる工程を有する N-置換ラクタム化合物 (3) の製造方法により、N-置換ラクタム化合物 (3) を高収率で製造できる。〔式中、 R^a は置換基を有していてもよいメチレン基を表し、 R^b は置換基を有していてもよい 2 価の脂環式炭化水素基又は置換基を有していてもよい 2 価の複素環基を表し、 R^c は置換基を有していてもよいメチレン基を表し、m は 1 又は 2 を表し、n は 0、1、2 又は 3 を表す。〕

WO 2012/165606 A1

明細書

発明の名称

N-置換ラクタム化合物の製造方法

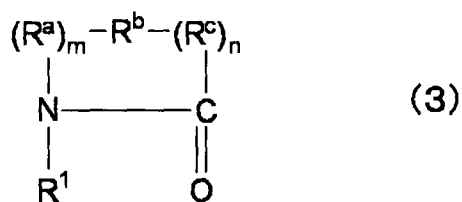
5

技術分野

本発明は、N-置換ラクタム化合物の製造方法に関する。

背景技術

10 式(3)



[式中、 R^1 は置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアルケニル基、置換基を有していてもよいアルキニル基、置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基又は置換基を有していてもよい複素環基を表し、 R^a は置換基を有していてもよいメチレン基を表し、 R^b は置換基を有していてもよい2価の脂環式炭化水素基又は置換基を有していてもよい2価の複素環基を表し、 R^c は置換基を有していてもよいメチレン基を表し、 m は1又は2を表し、 n は0、1、2又は3を表す。]

で示されるN-置換ラクタム化合物は、化学原料、医薬品の製造中間体等として有用である（例えば、US 2009/281331を参照。）。

20 N-置換ラクタム化合物の製造方法として、例えば、Tetrahedron, Vol. 60 (2004) p. 4567-4578 には、 γ -ブチロラクトンとベンジルアミンとを220°Cに加熱することにより溶媒の非存在下で反応させ、N-ベンジルーピロリジン-2-オンを得る方法が記載されている。また、J. Org. Chem., Vol. 73 (2008) p. 8627-8630 には、1, 4-ジオキサン中、1-n-ブチル-3-メチルインダゾリウムテトラフルオロボレート

25 の存在下、 γ -ブチロラクトンとベンジルアミンとを、マイクロ波で220°Cに

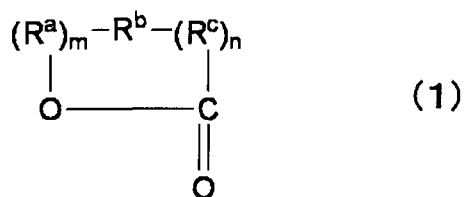
加熱することにより反応させ、N-ベンジルーピロリジン-2-オンを得る方法が記載されている。

前者の方法では、N-置換ラクタム化合物の収率は必ずしも満足できるものではなく、また、後者の方法では、マイクロ波を発生させる特殊な反応設備が必要である。

- 5 そこで、特殊な設備を要することなく、高収率でN-置換ラクタム化合物を製造できる新たな方法が求められる。

発明の概要

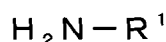
本発明は、式(1)



10

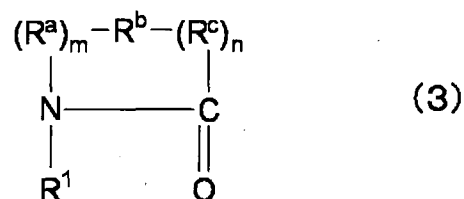
[式中、 R^a は置換基を有していてもよいメチレン基を表し、 R^b は置換基を有していてもよい2価の脂環式炭化水素基又は置換基を有していてもよい2価の複素環基を表し、 R^c は置換基を有していてもよいメチレン基を表し、 m は1又は2を表し、 n は0、1、2又は3を表す。]

- 15 で示されるラクトン化合物(ラクトン化合物(1))と、式(2)



[式中、 R^1 は置換基を有していてもよいアラルキル基、置換基を有していてもよいアルケニル基、置換基を有していてもよいアルキニル基、置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基又は置換基を有していてもよい複素環基を表す。]

- 20 で示されるアミン化合物(アミン化合物(2))とを、水の存在下で反応させる工程を有する式(3)



[式中、 R^1 、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 m 及び n はそれぞれ上記で定義した通りである。]

で示されるN-置換ラクタム化合物（N-置換ラクタム化合物（3））の製造方法を提供する。

発明を実施するための態様

5 以下、本発明を詳細に説明する。

R^bで表される2価の脂環式炭化水素基としては、例えば、シクロアルカンジイル基、シクロアルケンジイル基、シクロアルキンジイル基が挙げられる。

シクロアルカンジイル基としては、例えば、シクロプロパンジイル基（シクロプロパン-1, 1-ジイル基、シクロプロパン-1, 2-ジイル基）、シクロブタンジイル基（シクロブタン-1, 1-ジイル基、シクロブタン-1, 2-ジイル基等）、シクロペンタンジイル基（シクロペンタン-1, 1-ジイル基、シクロペンタン-1, 2-ジイル基等）、シクロヘキサンジイル基（シクロヘキサン-1, 1-ジイル基、シクロヘキサン-1, 2-ジイル基等）、シクロヘプタンジイル基（シクロヘプタン-1, 1-ジイル基、シクロヘプタン-1, 2-ジイル基等）、シクロオクタンジイル基（シクロオクタン-1, 1-ジイル基、シクロオクタン-1, 2-ジイル基等）、シクロノナンジイル基（シクロノナン-1, 1-ジイル基、シクロノナン-1, 2-ジイル基等）、シクロデカンジイル基（シクロデカン-1, 1-ジイル基、シクロデカン-1, 2-ジイル基等）等のC₃~C₁₀シクロアルカンジイル基が挙げられる。

シクロアルケンジイル基としては、例えば、シクロブテンジイル基（2-シクロブテン-1, 1-ジイル基、1-シクロブテン-1, 2-ジイル基、2-シクロブテン-1, 2-ジイル基等）、シクロペンテンジイル基（2-シクロペンテン-1, 1-ジイル基、1-シクロペンテン-1, 2-ジイル基等）、シクロヘキセンジイル基（2-シクロヘキセン-1, 1-ジイル基、1-シクロヘキセン-1, 2-ジイル基等）、シクロヘプテンジイル基（2-シクロヘプテン-1, 1-ジイル基、1-シクロヘプテン-1, 2-ジイル基等）、シクロオクテンジイル基（2-シクロオクテン-1, 1-ジイル基、1-シクロオクテン-1, 2-ジイル基等）、シクロノネンジイル基（2-シクロノネン-1, 1-ジイル基、1-シクロノネン-1, 2-ジイル基等）、シクロデセンジイル基（2-シクロデセン-1, 1-ジイル基、1-シクロデセン-1, 2-ジイル基等）等のC₄~C₁₀シクロアルケンジイル基が挙げられる。

シクロアルキンジイル基としては、例えば、シクロオクチンジイル基（2-シクロオクチン-1, 1-ジイル基、3-シクロヘプチン-1, 2-ジイル基等）、シクロノンジイル基（2-シクロノニン-1, 1-ジイル基、3-シクロノニン-1, 2-ジイル基等）、シクロデシンジイル基（2-シクロデシン-1, 1-ジイル基、3-シクロデシン-1, 2-ジイル基等）等のC₈~C₁₀シクロアルキンジイルが挙げられる。

R^bで表される2価の複素環基としては、例えば、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる1~3個のヘテロ原子を含む単環若しくは二環式の芳香族又は非芳香族の2価の複素環基が挙げられる。具体例としては、ピロールジイル基、チオフェンジイル基、フランジイル基、ピラゾールジイル基、イミダゾールジイル基、オキサゾールジイル基、イソキサゾールジイル基、オキサジアゾールジイル基、トリアゾールジイル基、チアジアゾールジイル基、イソチアゾールジイル基等の5員芳香族複素環基；ピリジンジイル基、ピリダジンジイル基、ピリミジンジイル基、ピラジンジイル基等の6員芳香族複素環；ピロリジンジイル基、ピロリンジイル基、イミダゾリンジイル基、ピラゾリジンジイル基、ピラゾリンジイル基、オキサゾリジンジイル基、チアゾリジンジイル基等の5員非芳香族複素環基；ピランジイル基、ピペリジンジイル基、テトラヒドロピリジンジイル基、ジヒドロピリジンジイル基、ピペラジンジイル基、モルホリンジイル基、チオモルホリンジイル基等の6員非芳香族複素環基；インドールジイル基、イソインドールジイル基、ベンゾチオフェンジイル基、イソベンゾチオフェンジイル基、ベンゾフランジイル基、イソベンゾフランジイル基、インダゾールジイル基、ベンゾイミダゾールジイル基、イミダゾピリジンジイル基、ベンゾチアゾールジイル基、キノリンジイル基、イソキノリンジイル基等の二環式芳香族複素環基；インドリンジイル基、イソインドリンジイル基、チオクロマンジイル基、クロマンジイル基等の二環式非芳香族複素環基が挙げられる。

R¹で表されるアラルキル基としては、例えば、C₇~C₁₂のアラルキル基が挙げられ、具体的にはベンジル基、フェニルエチル基、ナフチルメチル等が挙げられる。

R¹で表されるアルケニル基としては、例えば、C₂~C₁₀のアルケニル基が挙げられ、具体的にはビニル基、アリル基、ブテニル基、ペンテニル基、ヘキセニル基、ヘプテニル基、オクテニル基、ノネニル基、デセニル基等が挙げられる。

R¹で表されるアルキニル基としては、例えば、C₂～C₁₀のアルキニル基が挙げられ、具体的にはエチニル基、プロパルギル基、ブチニル基、ペンチニル基、ヘキシニル基、ヘプチニル基、オクチニル基、ノニニル基、デシニル基等が挙げられる。

R¹で表される芳香族炭化水素基としては、例えば、C₆～C₁₀のアリール基が挙げられ、具体的にはフェニル基、ナフチル基等が挙げられる。

R¹で表される複素環基としては、例えば、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から独立して選択される1～3個のヘテロ原子を含有する単環若しくは二環式の芳香族又は非芳香族の複素環基等が挙げられる。具体例としては、ピロリル基、チエニル基、フリル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、オキサゾリル基、イソキサゾリル基、オキサジアゾリル基、トリアゾリル基、テトラゾリル基、チアジアゾリル基等の5員芳香族複素環基；ピリジル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基、ピラジニル基等の6員芳香族複素環；ピロリジニル基、ピロリニル基、イミダゾリジニル基、イミダゾリニル基、ピラゾリジニル基、ピラゾリニル基、オキサゾリジニル基、チアゾリジニル基、イソチアゾリル基等の5員非芳香族複素環基；ピラニル基、ピペリジル基、テトラヒドロピリジル基、ジヒドロピリジル基、ピペラジニル基、モルホリニル基、チオモルホリニル基等の6員非芳香族複素環基；インドリル基、イソインドリル基、ベンゾチオフェニル基、イソベンゾチオフェニル基、ベンゾフラニル基、イソベンゾフラニル基、インダゾリル基、ベンゾイミダゾリル基、イミダゾピリジル基、ベンゾチアゾリル基、キノリル基、イソキノリル基等の二環式芳香族複素環基；インドリニル基、イソインドリニル基、チオクロマニル基、クロマニル基等の二環式非芳香族複素環基が挙げられる。

メチレン基、2価の脂環式炭化水素基、2価の複素環基、アラルキル基、芳香族炭化水素基及び複素環基が有していてもよい置換基としては、例えば、ハロゲン原子（フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子）、アルコキシ基、シクロアルコキシ基、ニトロ基、シアノ基、アルキル基、シクロアルキル基、アリール基（該アリール基はアルキル基、ハロゲン原子、ニトロを有していてもよい）が挙げられ、1又は複数置換することができる。また、アルケニル基及びアルキニル基が有していてもよい置換基としては、例えば、ハロゲン原子（フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子）、アルコキシ基、ニトロ基、シアノ基、アリール基（該アリール基はアルキル基、ハロ

ゲン原子、ニトロを有していてもよい)が挙げられ、1又は複数置換することができる。

ここで、アルコキシ基としては、例えば、直鎖又は分岐鎖の $C_1 \sim C_{10}$ アルコキシ基が挙げられ、具体的にはメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、sec-ブトキシ基、tert-ブトキシ基、ペンチルオキシ基、ヘキシルオキシ基、ヘプチルオキシ基、オクチルオキシ基、ノニルオキシ基、デシルオキシ基等が挙げられる。

シクロアルコキシ基としては、例えば、 $C_4 \sim C_{10}$ シクロアルコキシ基が挙げられ、具体的にはシクロブチルオキシ基、シクロペンチルオキシ基、シクロヘキシルオキシ基、シクロヘプチルオキシ基、シクロオクチルオキシ基、シクロノニルオキシ基、シクロデシルオキシ基等が挙げられる。

アルキル基としては、例えば、直鎖又は分岐鎖の $C_1 \sim C_{10}$ アルキル基が挙げられ、具体的にはメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基、ヘプチル基、オクチル基、ノニル基、デシル基等が挙げられる。好ましくは、メチル基、エチル基、イソプロピル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基等が挙げられる。

シクロアルキル基としては、例えば、 $C_4 \sim C_{10}$ シクロアルキル基が挙げられ、具体的にはシクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基、シクロノニル基、シクロデシル基等が挙げられる。

アリール基としては、例えば、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール基が挙げられ、具体的にはフェニル基、ナフチル基等が挙げられる。

R^1 は、好ましくは、置換基を有していてもよいアラルキル基又は置換基を有していてもよいアルケニル基であり、より好ましくは、置換基を有していてもよいベンジル基又は置換基を有していてもよいアリル基である。

R^a は、好ましくは、メチレン基である。

mは、好ましくは1である。

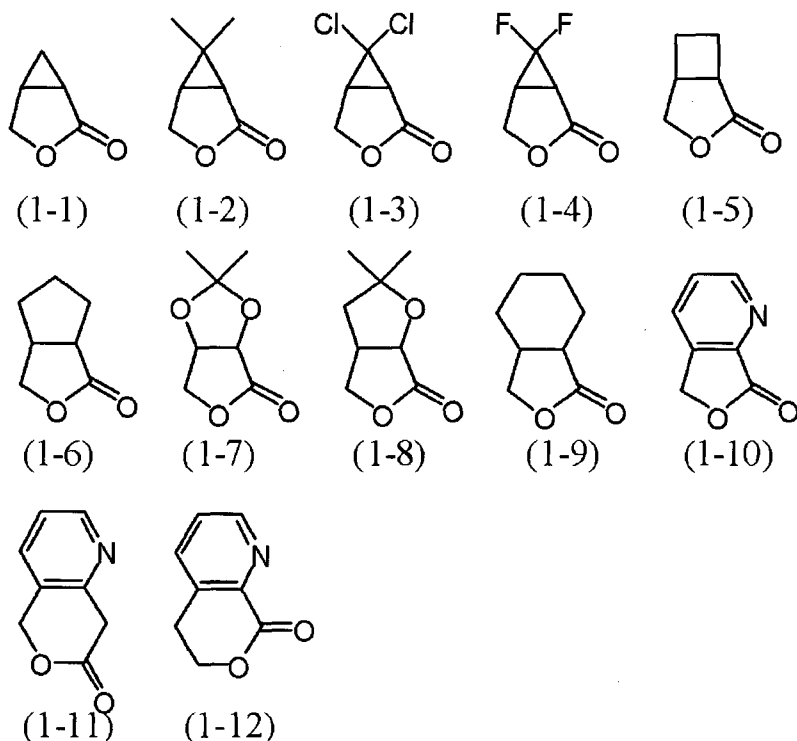
R^b は、好ましくは、置換基を有していてもよい2価のシクロアルカンジイル基又は置換基を有していてもよい単環式の2価の複素環基であり、さらに好ましくは、置

換基を有していてもよい2価のシクロアルカンジイル基であり、特に好ましくは、置換基を有していてもよい2価の $C_3 \sim C_6$ のシクロアルカンジイル基である。

R^e は、好ましくは、メチレン基である。

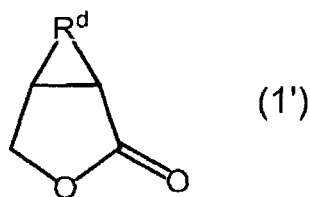
n は、好ましくは0又は1であり、より好ましくは0である。

- 5 ラクトン化合物(1)としては、 γ -ラクトン化合物、 δ -ラクトン化合物、 ε -ラクトン化合物等が挙げられるが、好ましくは γ -ラクトン化合物が挙げられる。また、ラクトン化合物(1)としては、以下の式(1-1)～(1-12)で示される化合物が例示される。ラクトン化合物(1)が不斉炭素を有する場合、ラクトン化合物(1)は、光学活性体であってもよい。



10

特に好ましいラクトン化合物(1)は、 R^a がメチレン基、 R^b が置換基を有していてもよい2価のシクロアルカンジイル基、 m が1及び n が0であるラクトン化合物(1)である。特に、以下の式(1')で表されるラクトン化合物(1)が好ましい。

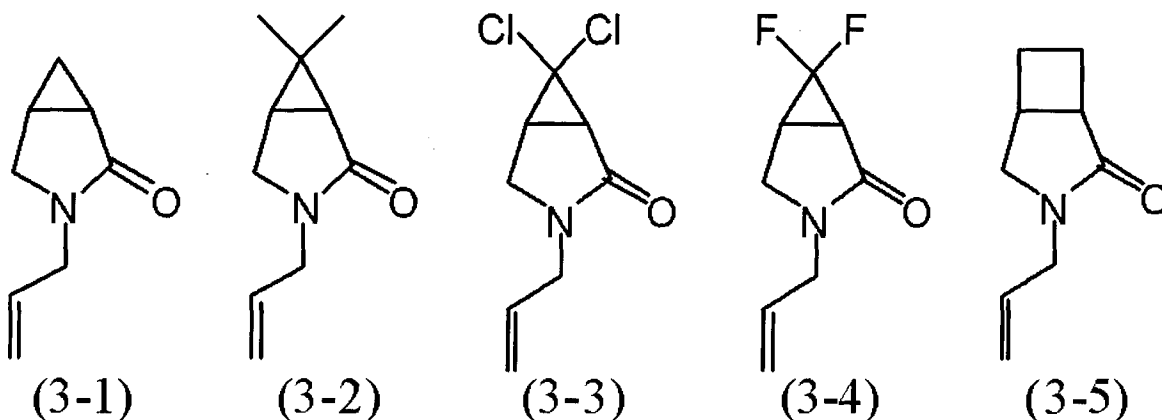


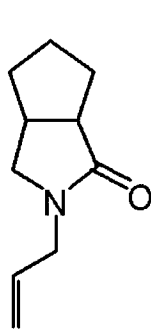
15 (式中、 R^d は置換基を有していてもよい炭素数1～4のアルカンジイル基を表す。)

かかる式(1')で表されるラクトン化合物(1)は、上述のラクトン化合物(1)の具体例の中では、式(1-1)～式(1-6)、式(1-9)でそれぞれ表されるものが該当する。

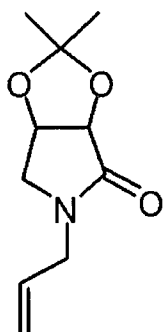
アミン化合物(2)としては、例えば、アリルアミン、アニリン、クロロアニリン、ジクロロアニリン、トリクロロアニリン、フルオロアニリン、メトキシアニリン、ジメトキシアニリン、ニトロアニリン、ジニトロアニリン、アミノフラン、アミノピロール、アミノチオフェン、アミノピラン、アミノピリジン、ベンジルアミン、クロロベンジルアミン、ジクロロベンジルアミン、トリクロロベンジルアミン、フルオロベンジルアミン、メトキシベンジルアミン、ジメトキシベンジルアミン、ニトロベンジルアミン、ジニトロベンジルアミン、クロロベンジルアミン、ジクロロベンジルアミン、トリクロロベンジルアミン、フルオロベンジルアミン、メチルベンジルアミン、エチルベンジルアミン、メトキシベンジルアミン、ジメトキシベンジルアミン、アミノメチルベンゾニトリル、フェニルエチルアミン及びナフチルメチルアミンが挙げられ、好ましくは、アリルアミン、ベンジルアミン及びメトキシベンジルアミンが挙げられる。

N-置換ラクラム化合物(3)としては、以下の式(3-1)～(3-48)で示される化合物が例示される。N-置換ラクラム化合物(3)が不斉炭素を有する場合、N-置換ラクラム化合物(3)は、光学活性体であってもよい。

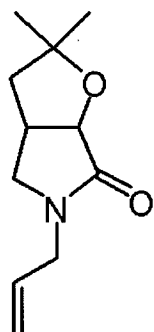




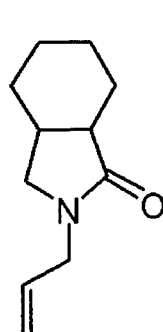
(3-6)



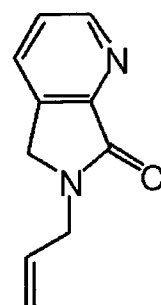
(3-7)



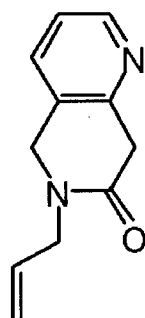
(3-8)



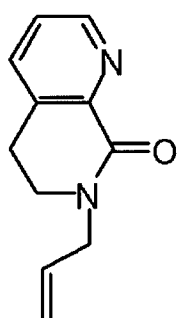
(3-9)



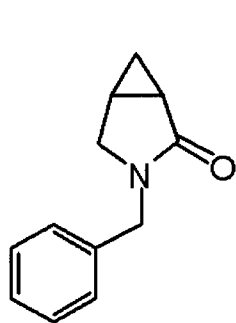
(3-10)



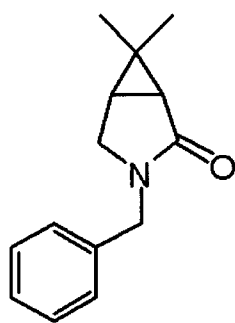
(3-11)



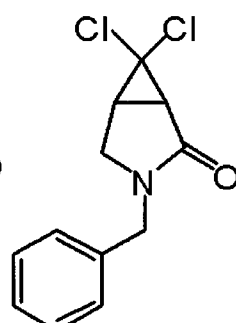
(3-12)



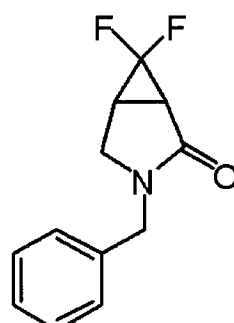
(3-13)



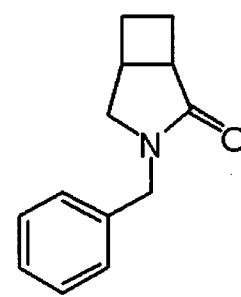
(3-14)



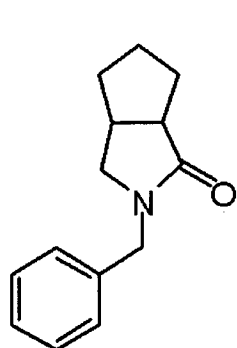
(3-15)



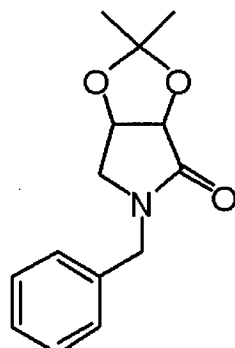
(3-16)



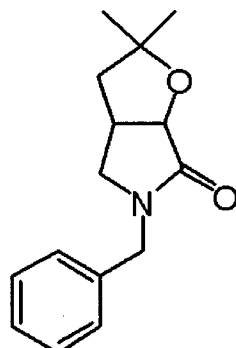
(3-17)



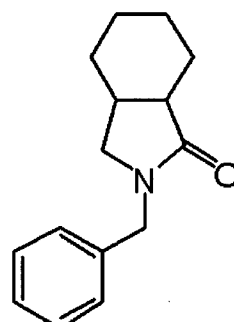
(3-18)



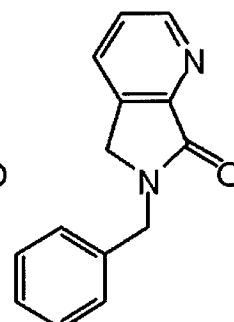
(3-19)



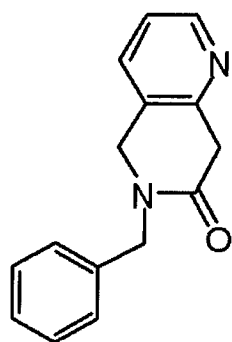
(3-20)



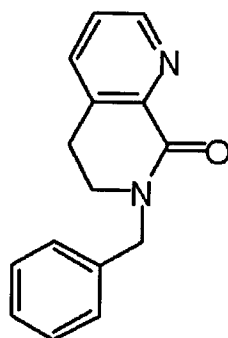
(3-21)



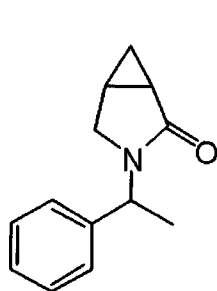
(3-22)



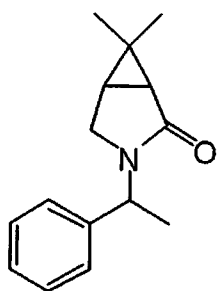
(3-23)



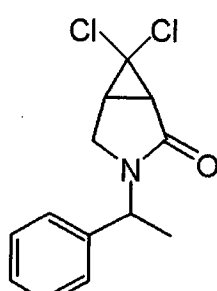
(3-24)



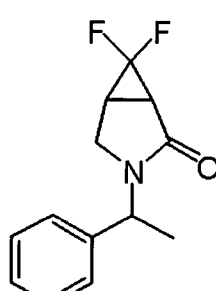
(3-25)



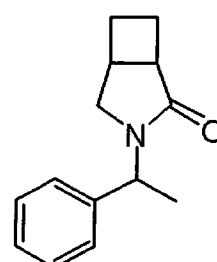
(3-26)



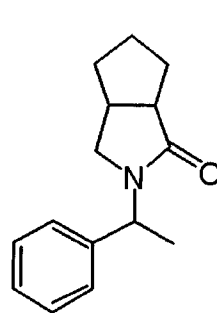
(3-27)



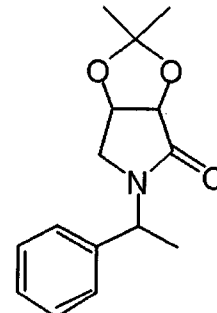
(3-28)



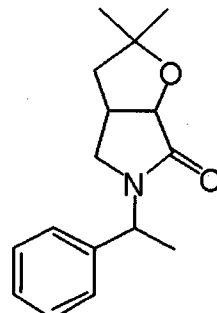
(3-29)



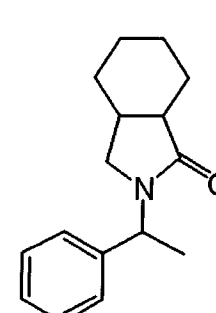
(3-30)



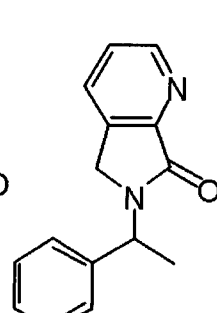
(3-31)



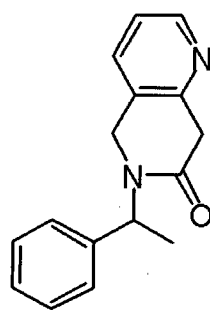
(3-32)



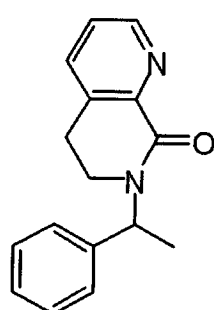
(3-33)



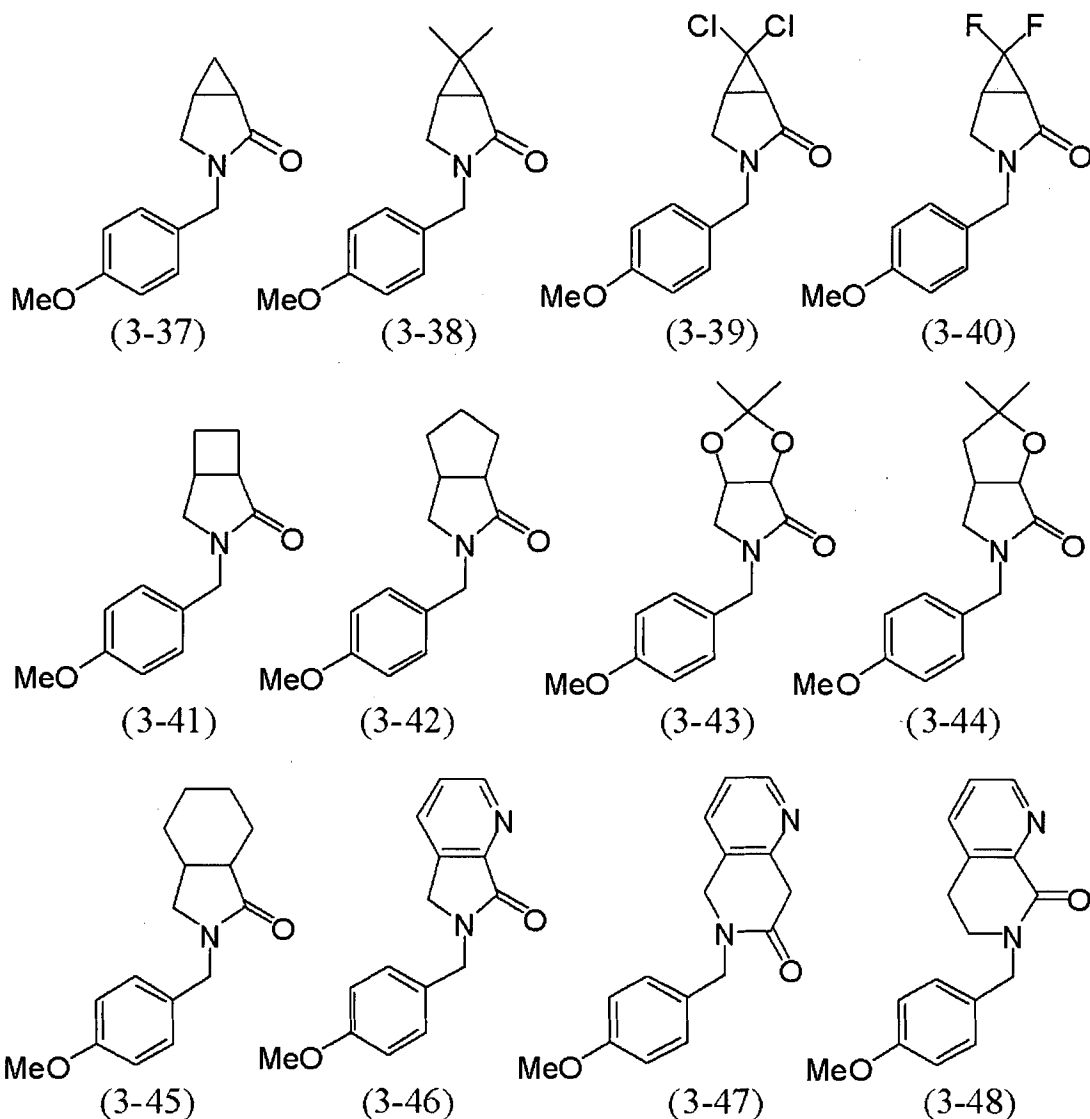
(3-34)



(3-35)



(3-36)



N-置換ラクタム化合物（3）は、ラクトン化合物（1）とアミン化合物（2）とを、水の存在下で反応させる工程により製造される。

- 5 ラクトン化合物（1）は、市販の化合物であるか、又は市販の化合物から容易に調製することができる。例えば、US 2009/163722に従って調製することができる。

- 10 アミン化合物（2）の使用量は、ラクトン化合物（1）1モルに対して、0.8～10モル、好ましくは1～6モル、より好ましくは1.1～4モル、さらに好ましくは1.7～3モルの範囲内である。

本工程における水の使用量は、ラクトン化合物（1）1モルに対して、好ましくは3～500モル、より好ましくは4～210モルの範囲内である。

本工程は水の存在下での反応であり、通常、水を溶媒とする反応であるが、水と有機溶媒の混合溶媒中で反応させることもできる。かかる有機溶媒としては、例えば、脂肪族炭化水素（ヘキサン、ヘプタン、シクロヘキサン等）、芳香族炭化水素（ベンゼン、トルエン、キシレン、エチルベンゼン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼン等）、
5 ハロゲン化炭化水素（ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム、クロロブタン等）、エーテル（テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテル、メチル tert-ブチルエーテル、ジエチルエーテル等）、アルコール（メタノール、エタノール、1-プロパノール、2-プロパノール、1-ブタノール、2-メチル-2-プロパノール等）、ニトリル（アセトニトリル、
10 プロピオニトリル等）、及びこれらの2種以上の混合物が挙げられる。好ましい有機溶媒としては、メタノール及びエタノールが挙げられる。有機溶媒の使用量は、例えばラクトン化合物（1）の1重量部に対して0～100重量部、好ましくは0.1～20重量部、より好ましくは0.1～2重量部の範囲内である。

本工程では、添加剤を加えることも好ましい。かかる添加剤としては、例えば、無
15 機酸（塩化水素、臭化水素、フッ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸、ホウ酸等）、有機酸（ギ酸、酢酸、クエン酸、シュウ酸、メタンスルホン酸、トルエンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸等）、酸性イオン交換樹脂、 γ -アルミナ、N-ヒドロキシベンゾトリアゾール、テトラブチルアンモニウムブロミド等が挙げられる。好ましい添加剤として、トルエンスルホン酸及び γ -アルミナが挙げられる。

20 反応温度は、例えば100～300℃、好ましくは130～210℃、より好ましくは160～210℃の範囲内である。

本工程は、加圧条件で行うことも好ましい。加圧条件で行う場合の圧力は、例えば0.1～5 MPa、好ましくは0.5～2 MPaの範囲内である。

本工程では、反応で得られる混合物を後処理に付すことで、N-置換ラクタム化合物
25 物（3）を単離することができる。例えば、反応混合物と水とを混合後、必要に応じて、水と分液可能な有機溶媒とさらに混合して分液することにより、過剰のアミン化合物（2）、添加剤、これらが加水分解された分解成分を水層に分配させて、他方、N-置換ラクタム化合物（3）を有機層に分配させることができる。上記後処理時に反応混合物と水とを混合させた後、酸を加えて酸性にするか、あるいは、酸性水溶液

を反応混合物と混合することで、分液操作時の水層を酸性化して、過剰量のアミン化合物(2)を効率的に水層に分配することができる。当該水層のpHの好ましい範囲は1~7であり、より好ましい範囲は4~6である。

水と分液可能な有機溶媒としては、例えば、脂肪族炭化水素(ヘキサン、ヘプタン、シクロヘキサン等)、芳香族炭化水素(ベンゼン、トルエン、キシレン、エチルベンゼン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼン等)、ハロゲン化炭化水素(ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム、クロロブタン等)、エーテル(メチル tert-ブチルエーテル等)、ケトン(メチルイソブチルケトン等)、エステル(酢酸エチル、酢酸ブチル等)、及びこれらの二種以上の混合物が挙げられる。

分液により得られた有機層は、さらに水洗浄、無機塩水洗浄、塩基性水洗浄又は酸性水洗浄等に付してもよい。水洗浄、無機塩水洗浄、塩基性水洗浄又は酸性水洗浄等は繰り返し行ってもよい。

このようにして得られたN-置換ラクタム化合物(3)を含む溶液を、そのまま化学原料、医薬品の製造中間体等として用いてもよく、あるいは溶媒濃縮等によりN-置換ラクタム化合物(3)を単離し、単離したN-置換ラクタム化合物(3)を化学原料、医薬品の製造中間体等として用いてもよい。N-置換ラクタム化合物(3)は、さらにカラムクロマトグラフィー、再結晶等の方法により精製してもよい。

実施例

以下、実施例により本発明をさらに詳細に説明する。

実施例1 (1R, 5S)-3-ベンジル-6,6-ジメチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2-オン(化合物A)の合成

200mLオートクレーブに(1R, 5S)-6,6-ジメチル-3-オキサビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2-オン(化合物B)を15.0g(118.6mmol)含むトルエン溶液19.3gとベンジルアミン25.7g(239.7mmol)と水64.8g(3.6mol)を仕込み、混合した後、0.9MPaの圧力条件下、180℃に加熱した。同温で10時間攪拌し、35℃に冷却した後、反応混合液に1N塩酸を12.2g(117.1mmol)滴下して、pH4に調整した。該反応混合液をメチル tert-ブチルエーテル45gで2回抽出した。該反応マスを定

量した結果、化合物Aを24.1g (111.8mmol、収率94.3%) 含んでいた。得られた有機層を混合し、水45gで1回洗浄し、有機層を減圧条件下に溶媒を留去して濃縮した。濃縮液にヘプタン64gを加え、65°Cに昇温後、活性炭を1.5g加え、同温で0.5時間攪拌した。この混合物を濾過し、ヘプタン45gで、
 5 過残渣を洗浄した。得られた濾液と洗浄液を混合し、減圧条件下に溶媒を留去して濃縮した。得られた濃縮液にヘプタン60gを加え、47°Cに昇温し、(1R, 5S)-3-ベンジル-6,6-ジメチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2-オンを0.02g加え、1時間攪拌した。その後、5°Cまで冷却し、析出した結晶を濾過した。得られた結晶を更に5°Cのヘプタン38gで洗浄した後、減圧乾燥して、
 10 化合物Aを21.52g (99.9mmol、収率84.3%) 含む白色結晶を21.57g得た。収率は、HPLCを用いて下記条件で分析して求めた。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.34~7.24 (5H, m), 4.50 (1H, d, $J=14\text{Hz}$), 4.15 (1H, d, $J=15\text{Hz}$), 3.37 (1H, dd, $J=7\text{Hz}$, 11Hz), 2.99 (1H, d, $J=11\text{Hz}$), 1.85 (1H, d, $J=7\text{Hz}$),
 15 1.58 (1H, dd, $J=7\text{Hz}$, 7Hz), 1.09 (3H, s), 0.94 (3H, s)

[HPLC条件]

カラム: CAPCELLPAC C18 MGIII、4.6mm ϕ ×100mm, 3 μm (資生堂製)

20 流速: 1.35ml/min

検出波長: UV 220nm

移動相: A液 (0.1%リン酸) / B液 (アセトニトリル)

グラジエント条件:

時間 (分)	0	45
A液	95	30
B液	5	70

カラム温度: 35°C

25 実施例2 化合物Aの合成

200mLオートクレーブに化合物Bを7.58g(60.1mmol)含むトルエン溶液9.82gとベンジルアミン12.87g(120mmol)と水32.5g(1.80mol)を仕込み、混合した後、0.7MPaの圧力下、170℃に加熱した。同温で15時間攪拌し、化合物Aを12.3g(57.3mmol、収率95.6%)含む反応混合物を得た。収率は、実施例1と同じHPLC条件で反応混合物を分析することにより求めた。

実施例3 化合物Aの合成

1000mLオートクレーブに化合物Bを50.0g(396.3mmol)含むトルエン溶液64.77gとベンジルアミン84.9g(792.7mmol)と水214g(11.9mol)を仕込み、混合した後、1.6MPaの圧力下、195℃に加熱した。同温で10時間攪拌し、化合物Aを81.56g(378.9mmol、収率95.6%)含む反応混合物を得た。収率は、実施例1と同じHPLC条件で反応混合物を分析することにより求めた。

実施例4～10、比較例1 化合物Aの合成

実施例2に記載の水量を表1に記載の量に代え、水量以外は実施例2と同様に反応を行った。結果を表1に示す。

[表1]

	実施例4	実施例5	実施例6	実施例7	実施例8	実施例9	実施例10	比較例1
化合物B	11.34g 89.9mmol	15.12g 119.9mmol	15.12g 119.9mmol	7.58g 60.1mmol	7.57g 60.0mmol	3.79g 30.0mmol	1.89g 15.0mmol	11.34g 89.9mmol
水量	1.62g 89.9mmol	6.48g 359.6mmol	8.64g 479.5mmol	10.90g 0.61mol	21.61g 1.20mol	54.01g 3.00mol	56.80g 3.16mol	なし -
収率	52.70%	87.30%	91.40%	92.60%	92.90%	94.90%	90.50%	35.90%

実施例11 化合物Aの合成

200mLオートクレーブに化合物Bを11.36g(90.1mmol)含むトルエン溶液14.71gとベンジルアミン19.3g(180mmol)と水16.2g(899mmol)とメタノール22.7gを仕込み、混合した後、1.0MPaの圧力下、160℃に加熱した。同温で21時間攪拌し、化合物Aを17.5g(81.3mmol、収率90.3%)含む反応混合物を得た。収率は、実施例1と同じHPLC条件で反応混合物を分析することにより求めた。

実施例 12 化合物 A の合成

200 mL オートクレーブに化合物 B を 7.57 g (60.0 mmol) 含むトルエン溶液 9.81 g とベンジルアミン 12.85 g (120 mmol) と水 10.84 g (600 mmol) とメタノール 15.1 g を仕込み、混合した後、1.2 MPa の圧力下、170°C に加熱した。同温で 15 時間攪拌し、化合物 A を 12.1 g (56.2 mmol、収率 93.5%) 含む反応混合物を得た。収率は、実施例 1 と同じ HPLC 条件で反応混合物を分析することにより求めた。

実施例 13 化合物 A の合成

200 mL オートクレーブに化合物 B 5.05 g (39.6 mmol、含量 99.0%) とベンジルアミン 8.49 g (79.3 mmol) と水 17.96 g (997 mmol) とメタノール 10.03 g を仕込み、混合した後、0.9 MPa の圧力下、165°C に加熱した。同温で 12 時間攪拌し、化合物 A を 8.39 g (39.0 mmol、収率 98.5%) 含む反応混合物を得た。

その後、35% 塩酸 3.99 g を加え pH 5 とした後、トルエン 15 g で 2 回抽出した。得られた有機層を合わせ、減圧条件下に溶媒を留去して濃縮後、ヘプタン 23 g を流入した。10°C に冷却し、析出した結晶を濾過、ヘプタン 14 g で洗浄、乾燥した。化合物 A の結晶 7.05 g (32.7 mmol、収率 82.5%) を得た。収率は、実施例 1 と同じ HPLC 条件で反応混合物を分析することにより求めた。

実施例 14 化合物 A の合成

200 mL オートクレーブに化合物 B を 11.34 g (90.0 mmol) 含むトルエン溶液 14.69 g とベンジルアミン 16.39 g (153 mmol) と水 16.2 g (900 mmol) とメタノール 22.78 g を仕込み、混合した後、1.2 MPa の圧力下、170°C に加熱した。同温で 15 時間攪拌し、化合物 B を 17.96 g (83.4 mmol、収率 92.8%) 含む反応混合物を得た。収率は、実施例 1 と同じ HPLC 条件で反応混合物を分析することにより求めた。

実施例 15 化合物 A の合成

200 mL オートクレーブに化合物 B を 7.57 g (60.0 mmol) 含むトルエン溶液 9.80 g とベンジルアミン 32.1 g (300 mmol) と水 10.8 g (600 mmol) を仕込み、混合した後、0.6 MPa の圧力下、170°C に加熱

した。同温で15時間攪拌し、化合物Aを11.8g(54.9mmol、収率91.5%)含む反応混合物を得た。収率は、実施例1と同じHPLC条件で反応混合物を分析することにより求めた。

実施例16 化合物Aの合成

- 5 200mlオートクレーブに化合物Bを11.34g(89.9mmol)含むトルエン溶液14.69gとベンジルアミン19.26g(179.8mmol)と水16.25g(899mmol)とメタノール22.71gとp-トルエンスルホン酸・1水和物3.51g(18.0mmol)を仕込み、混合した後、1.2MPaの圧力下、170°Cに加熱した。同温で15時間攪拌し、得られた反応混合物を実施
10 例1と同じHPLC条件で定量分析した。化合物Aの化合物Bに対する収率は、95.4%であった。

実施例17 化合物Aの合成

- 100mlオートクレーブに化合物Bを3.78g(30.0mmol)含むトルエン溶液4.90gとベンジルアミン3.54g(33.0mmol)と水5.5
15 g(305mmol)とγアルミナ0.38g(3.00mmol)を仕込み、混合してオートクレーブ中で170°Cに加熱した。同温で15時間攪拌し、得られた反応混合物に水を加え攪拌した後、分液し、有機層および水層を実施例1と同じHPLC条件で定量分析した。化合物Aの化合物Bに対する収率は、89.9%であった。

実施例18 化合物Aの合成

- 20 1000mLオートクレーブに化合物Bを50.0g(396.3mmol)含むトルエン溶液64.77gとベンジルアミン84.9g(792.7mmol)と水214g(11.9mol)を仕込み、混合した後、2.0MPaの圧力下、210°Cに加熱した。同温で10時間攪拌し、化合物Aを81.90g(380.4mmol、収率96.0%)含む反応混合物を得た。収率は、実施例1と同じHPLC条
25 件で分析することにより求めた。

実施例19 (1R,5S)-3-アリル-6,6-ジメチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2-オンの合成

100mlオートクレーブに化合物B 5.0g(39.6mmol)とアリルアミン4.53g(79.3mmol)と水21.4g(1.19mol)を仕込み、

混合した後、加圧下、175℃に加熱した。同温で15時間攪拌し、得られた反応混合物を実施例1と同じHPLC条件で定量分析した。化合物Bに対する収率は、100%であった。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 5.75–5.65 (1H, m), 5.22–5.16 (2H, m), 3.84 (1H, dd, $J=7\text{ Hz}, 15\text{ Hz}$), 3.72 (1H, dd, $J=7\text{ Hz}, 15\text{ Hz}$), 3.48 (1H, dd, $J=7\text{ Hz}, 11\text{ Hz}$), 3.08 (1H, d, $J=11\text{ Hz}$), 1.81 (1H, d, $J=7\text{ Hz}$), 1.61 (1H, dd, $J=6\text{ Hz}, 6\text{ Hz}$), 1.11 (3H, s), 1.01 (3H, s)

10 実施例20 (1R, 5S)–6, 6–ジメチル–3–[(1S)–1–フェニルエチル]–3–アザビシクロ[3. 1. 0]ヘキサン–2–オンの合成

100mlオートクレーブに化合物B 5.00g (39.6mmol)と(S)–(–)–1–フェニルエチルアミン9.61g (79.3mmol)と水21.4g (1.2mol)を仕込み、混合した後、加圧下、175℃に加熱した。同温で37.5時間攪拌し、得られた反応混合物を実施例1と同じHPLC条件で定量分析した。(1R, 5S)–6, 6–ジメチル–3–[(1S)–1–フェニルエチル]–3–アザビシクロ[3. 1. 0]ヘキサン–2–オンの化合物Bに対する収率は、91%であった。

20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.35–7.23 (5H, m), 5.39 (1H, q, $J=8\text{ Hz}$), 3.45 (1H, dd, $J=7\text{ Hz}, 11\text{ Hz}$), 2.78 (1H, d, $J=10\text{ Hz}$), 1.82 (1H, s), 1.78 (1H, dd, $J=2\text{ Hz}, 7\text{ Hz}$), 1.52 (3H, d, $J=7\text{ Hz}$), 1.01 (3H, s), 0.64 (3H, s)

25 実施例21 (1R, 5S)–3–[(4–メトキシフェニル)メチル]–6, 6–ジメチル–3–アザビシクロ[3. 1. 0]ヘキサン–2–オンの合成

100mlオートクレーブに化合物B 8.00g (63.42mmol)と4–メトキシベンジルアミン17.4g (126.8mmol)と水11.43g (0.63mol)を仕込み、混合した後、加圧下、175℃に加熱した。同温で47.5時間攪拌し、得られた反応混合物を実施例1と同じHPLC条件で定量分析した。(1

R, 5S) - 3 - [(4-メトキシフェニル)メチル] - 6, 6-ジメチル-3-アザビシクロ[3. 1. 0]ヘキサン-2-オンの化合物Bに対する収率は、94%であった。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7. 19-7. 16 (2H, m), 6. 89-6. 83 (2H, m), 4. 39 (1H, d, $J=15\text{ Hz}$), 4. 13 (1H, d, $J=14\text{ Hz}$), 3. 80 (3H, s), 3. 35 (1H, dd, $J=7\text{ Hz}$, 11 Hz), 2. 98 (1H, d, $J=11\text{ Hz}$), 1. 83-1. 81 (1H, m), 1. 55 (1H, dd, $J=6\text{ Hz}$, 6 Hz), 1. 08 (3H, s), 0. 92 (3H, s)

10

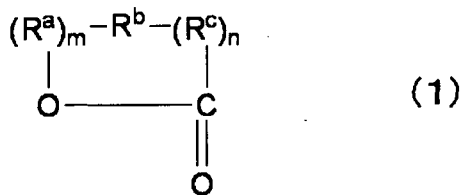
産業上の利用可能性

本発明により、化学原料、医農薬の製造中間体等として有用な式(1)のN-置換ラクタム化合物を高収率で製造することができる。

請求の範囲

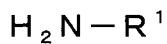
[請求項 1]

式 (1)



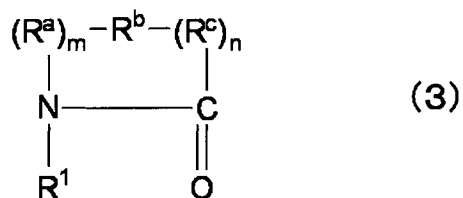
[式中、 R^a は置換基を有していてもよいメチレン基を表し、 R^b は置換基を有していてもよい2価の脂環式炭化水素基又は置換基を有していてもよい2価の複素環基を表し、 R^c は置換基を有していてもよいメチレン基を表し、 m は1又は2を表し、 n は0、1、2又は3を表す。]

10 示されるラクトン化合物と、式 (2)



[式中、 R^1 は置換基を有していてもよいアラルキル基、置換基を有していてもよいアルケニル基、置換基を有していてもよいアルキニル基、置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基又は置換基を有していてもよい複素環基を表す。]

15 示されるアミン化合物とを、水の存在下で反応させる工程を有する式 (3)



[式中、 R^1 、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 m 及び n はそれぞれ上記で定義した通りである。]
 示されるN-置換ラクタム化合物の製造方法。

20 [請求項 2]

式 (1) で示されるラクトン化合物と式 (2) で示されるアミン化合物とを100～300℃で反応させる請求項1に記載の製造方法。

[請求項 3]

0. 1～5 MP a の加圧条件下で行なわれる請求項 1 に記載の製造方法。

[請求項 4]

5 0. 1～5 MP a の加圧条件下で行なわれる請求項 2 に記載の製造方法。

[請求項 5]

水の使用量が、式 (1) で示されるラクトン化合物 1 モルに対して、3～500 モルの範囲内である請求項 1 に記載の製造方法。

10

[請求項 6]

水の使用量が、式 (1) で示されるラクトン化合物 1 モルに対して、3～500 モルの範囲内である請求項 2 に記載の製造方法。

15 [請求項 7]

式 (1) で示されるラクトン化合物が、 γ -ラクトン化合物、 δ -ラクトン化合物又は ϵ -ラクトン化合物である請求項 1 に記載の製造方法。

[請求項 8]

20 式 (1) で示されるラクトン化合物が、 γ -ラクトン化合物、 δ -ラクトン化合物又は ϵ -ラクトン化合物である請求項 2 に記載の製造方法。

[請求項 9]

25 R^1 が置換基を有していてもよいベンジル基又は置換基を有していてもよいアリル基である請求項 1～8 のいずれかに記載の製造方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2012/064247

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D209/52 (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)

C07D209/52

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 1996-2012

Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2012 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2012

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAplus/CASREACT/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	WO 2007/122744 A1 (SUMITOMO CHEM. CO., LTD.), 01 November 2007 (01.11.2007), claim 1; example 1 & EP 2014648 A1 & CN 101421238 A & IN 200806212 P4 & US 2009/281331 A1	1-9

☒ 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

15 August, 2012 (15.08.12)

Date of mailing of the international search report

28 August, 2012 (28.08.12)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2012/064247

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 2007-520434 A (Schering Corp.), 26 July 2007 (26.07.2007), paragraph [0064] & WO 2004/113295 A1 & US 2005/059648 A1 & EP 1633711 A1 & MX 2005013752 A1 & CN 1805931 A & US 7309717 B2 & US 2008/114179 A1 & US 7569705 B2 & MX 262939 B & US 2009/247784 A1 & US 7728165 B2 & CN 1805931 B & CN 101823965 A & EP 1633711 B1 & DE 602004030239 E & MX 284484 B & HK 1081199 A1 & ZA 200509105 A & ZA 201006378 A & JP 4825129 B2	1-9
Y	JP 47-21420 B1 (Mitsubishi Chemical Industries Ltd.), 16 June 1972 (16.06.1972), entire text (Family: none)	1-9
Y	PEGLION, J. et al., Modulations of the amide function of the preferential dopamine D3 agonist (R,R)-S32504: Improvements of affinity and selectivity for D3 versus D2 receptors, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2009, Vol.19, No.8, p.2133-2138, Scheme 4.	1-9
Y	FUJIMOTO, T. et al., Discovery of a Tetrahydropyrimidin-2(1H)-one Derivative (TAK-442) as a Potent, Selective, and Orally Active Factor Xa Inhibitor, Journal of Medicinal Chemistry, 2010, Vol.53, No.9, p.3517-3531, Scheme 2.	1-9

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (I P C))

Int.Cl. C07D209/52 (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 (I P C))

Int.Cl. C07D209/52

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1 9 2 2 - 1 9 9 6 年
日本国公開実用新案公報	1 9 7 1 - 2 0 1 2 年
日本国実用新案登録公報	1 9 9 6 - 2 0 1 2 年
日本国登録実用新案公報	1 9 9 4 - 2 0 1 2 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/CASREACT/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 請求項の番号
Y	WO 2007/122744 A1 (SUMITOMO CHEM.CO.LTD.) 2007. 11. 01, 請求項 1、実施例 1, & EP 2014648 A1 & CN 101421238 A & IN 200806212 P4 & US 2009/281331 A1	1-9

☒ 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

1 5 . 0 8 . 2 0 1 2

国際調査報告の発送日

2 8 . 0 8 . 2 0 1 2

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (I S A / J P)
郵便番号 1 0 0 - 8 9 1 5
東京都千代田区霞が関三丁目 4 番 3 号

特許庁審査官 (権限のある職員)

鳥居 福代

電話番号 0 3 - 3 5 8 1 - 1 1 0 1 内線 3 4 9 2

4 P

3 4 3 6

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
Y	JP 2007-520434 A (シェーリング コーポレイション) 2007. 07. 26, 【0064】, & WO 2004/113295 A1 & US 2005/059648 A1 & EP 1633711 A1 & MX 2005013752 A1 & CN 1805931 A & US 7309717 B2 & US 2008/114179 A1 & US 7569705 B2 & MX 262939 B & US 2009/247784 A1 & US 7728165 B2 & CN 1805931 B & CN 101823965 A & EP 1633711 B1 & DE 602004030239 E & MX 284484 B & HK 1081199 A1 & ZA 200509105 A & ZA 201006378 A & JP 4825129 B2	1-9
Y	JP 47-21420 B1 (三菱化成工業株式会社) 1972. 06. 16, 全文, (ファミリーなし)	1-9
Y	PEGLION, J. et al., Modulations of the amide function of the preferential dopamine D3 agonist (R, R)-S32504: Improvements of affinity and selectivity for D3 versus D2 receptors, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2009, Vol. 19, No. 8, p. 2133-2138, Scheme 4.	1-9
Y	FUJIMOTO, T. et al., Discovery of a Tetrahydropyrimidin-2(1H)- one Derivative (TAK-442) as a Potent, Selective, and Orally Active Factor Xa Inhibitor, Journal of Medicinal Chemistry, 2010, Vol. 53, No. 9, p. 3517-3531, Scheme 2.	1-9