

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2007 年 4 月 26 日 (26.04.2007)

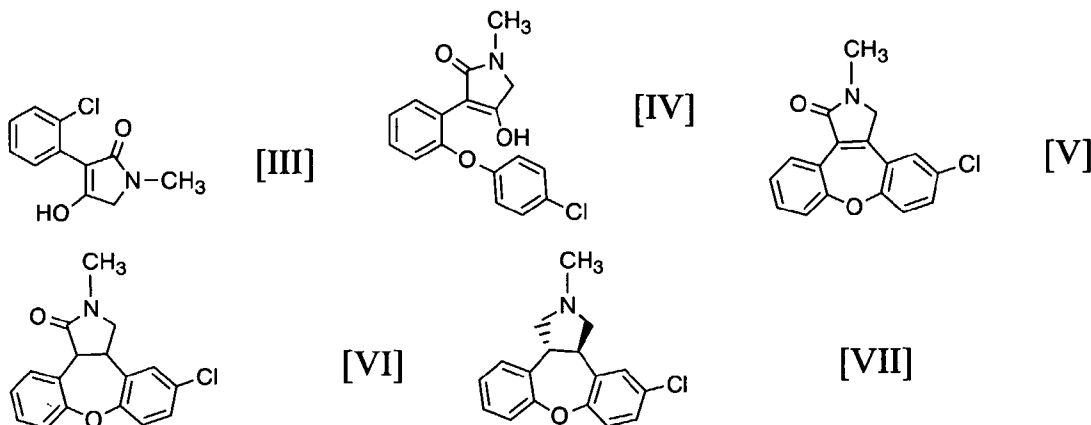
PCT

(10) 国際公開番号
WO 2007/046554 A1

- (51) 国際特許分類:
C07D 207/38 (2006.01) C07D 491/044 (2006.01)
A61K 31/407 (2006.01) C07B 61/00 (2006.01)
A61P 25/18 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2006/321452
- (22) 国際出願日: 2006 年 10 月 20 日 (20.10.2006)
- (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 2005-307588
2005 年 10 月 21 日 (21.10.2005) 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): 王 維奇 (WANG, Weiqi) [CN/JP]; 〒5600021 大阪府豊中市本町 9-6-4-4-205 Osaka (JP). 池本 哲哉 (IKEMOTO, Tetsuya) [JP/JP]; 〒5610874 大阪府豊中市長興寺南 1-2-9-501 Osaka (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 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, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, 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, LV, LY, MA, MD, 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, 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 DIBENZOXEPINOPYRROLE COMPOUND, INTERMEDIATE FOR PRODUCTION OF THE COMPOUND, AND PROCESS FOR PRODUCTION OF THE INTERMEDIATE

(54) 発明の名称: ジベンゾオキセピノピロール化合物の製造方法、その中間体及び該中間体の製造方法



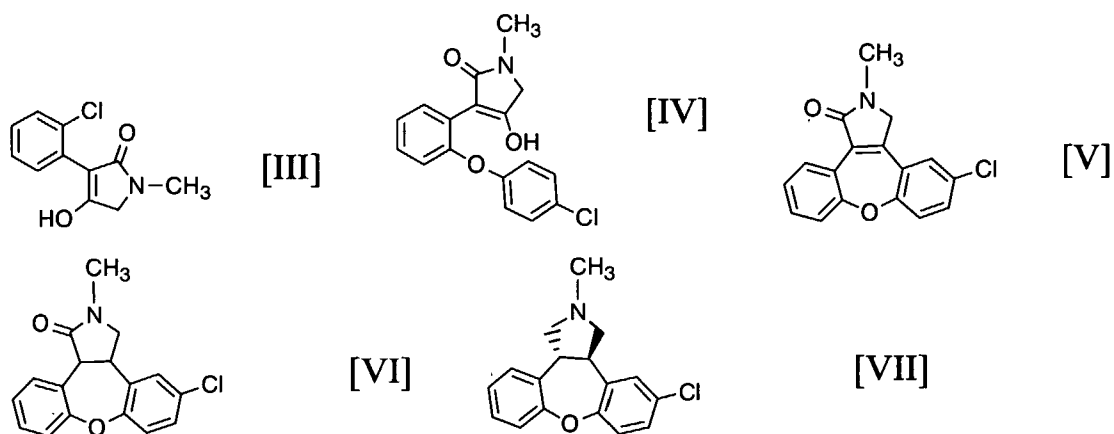
(57) Abstract: Disclosed is a process for production of a compound [VII] or a pharmacologically acceptable salt thereof, which comprises the steps of reacting a compound [III] with 4-chlorophenol to yield a compound [IV], subjecting the compound [IV] to an intramolecular ring closure reaction to yield a compound [V], reducing the compound [V] to yield a compound [VI], and reducing a carbonyl group in the compound [VI] to yield the desired compound [VII]. Also disclosed is an intermediate for the production of the compound [VII]. Further disclosed is a process for production of the intermediate.

[続葉有]



(57) 要約:

本発明は、化合物 [III] を4-クロロフェノールと反応させて化合物 [IV] を得る工程、化合物 [IV] を分子内閉環して化合物 [V] を得る工程、化合物 [V] を還元して化合物 [VI] を得る工程、及び化合物 [VI] のカルボニル基を還元する工程を含む化合物 [VII] またはその薬理的に許容しうる塩の製造方法を提供し、更には化合物 [VII] の中間体およびその製造方法を提供する。



明 細 書

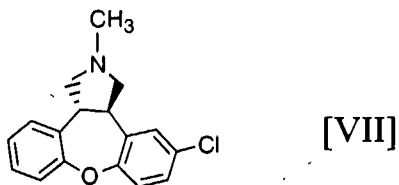
ジベンゾオキセピノピロール化合物の製造方法、その中間体及び該中間体の製造方法

5 技術分野

本発明は統合失調薬として有用なアセナピン (A s e n a p i n e) の製造方法、その中間体及び該中間体の製造方法に関する。

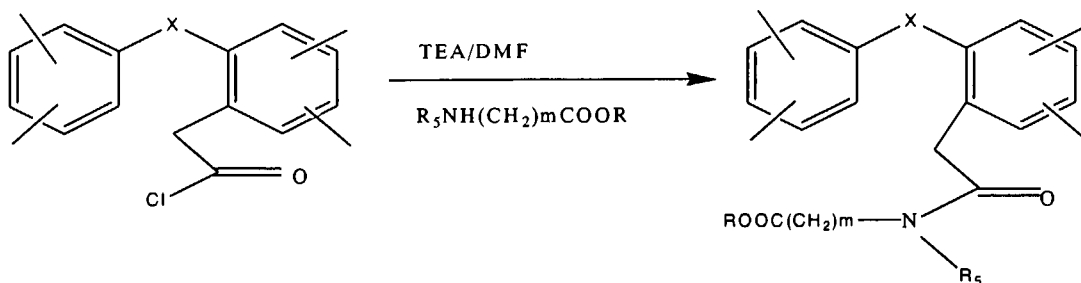
背景技術

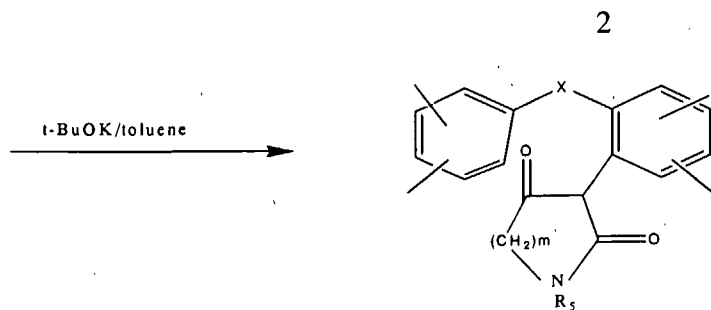
- 10 アセナピン [化学名：トランス－5－クロロ－2－メチル－2, 3, 3 a, 1 2 b－テトラヒドロ－1 H－ジベンゾ [2, 3 : 6, 7] オキセピノ [4, 5－c] ピロール] は、式 [VII]



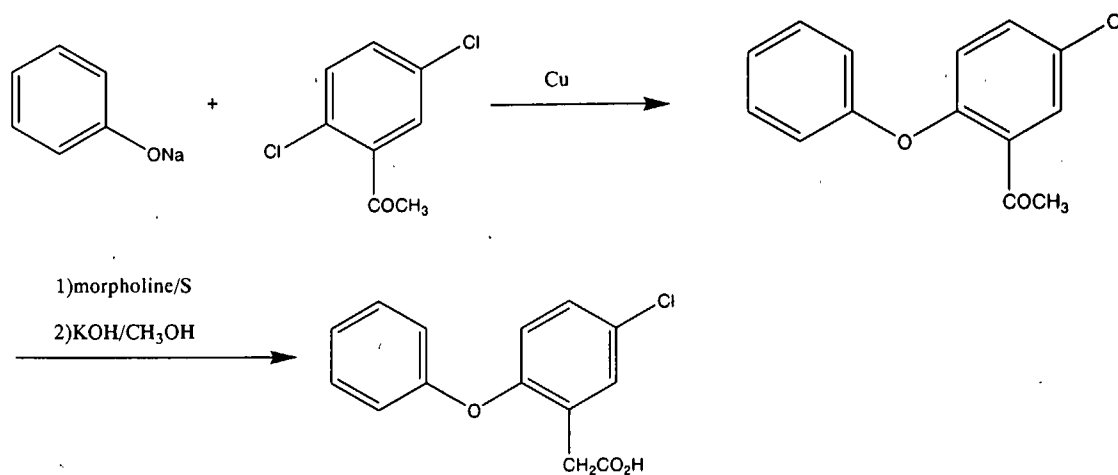
で示される化合物であり、統合失調薬として有用な化合物である。

- 15 USP4,145,434 には、アセナピンを含む種々の四環式誘導体が記載されており、また四環を形成する直前の合成中間体が下記ルートにより製造できることが記載されている。



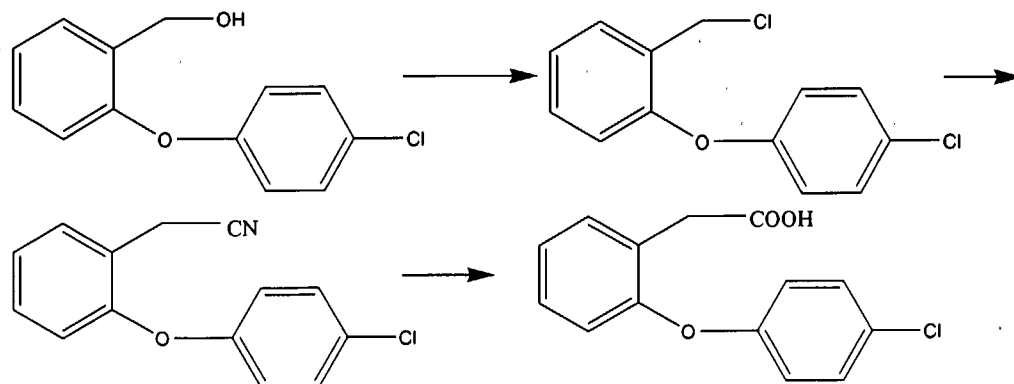


一方、J. Med. Chem. (1983), 26(10), 1353-1360 には、2-フェノキシ-5-クロロフェニル酢酸が、下記ルートにより合成されることが記載されている。



5

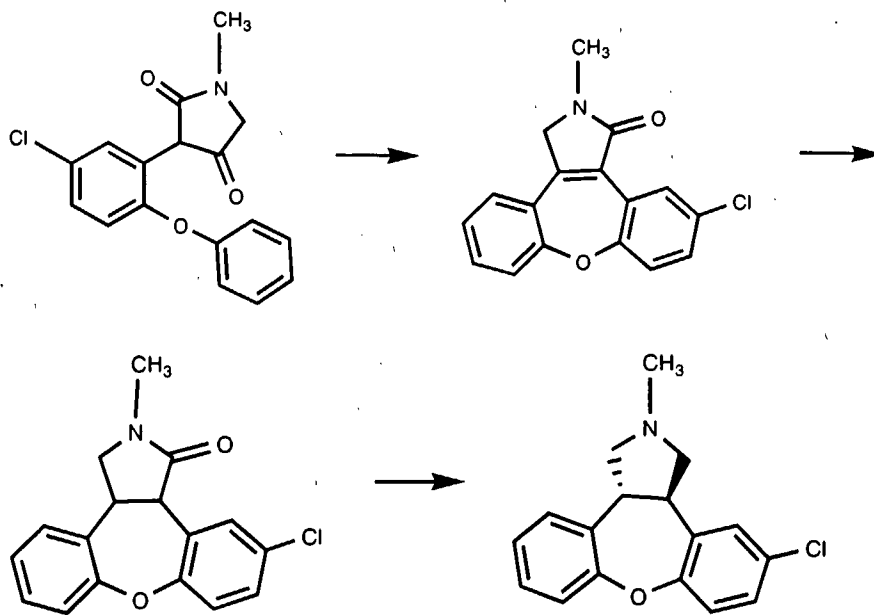
また、Coll. of Czechoslovak Chem. Comm., 34(8), 2258-2277(1969) には、2-フェノキシ-5-クロロフェニル酢酸のクロロ原子位置異性体である2-(4-クロロフェノキシ)フェニル酢酸が、下記合成ルートにより合成されることが記載されている。



10

さらに、Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals, (1994), vol. XXXIV, No.9, 845-869 には、アセナピンが、下記合成ルートにより合成されることが記載されている。

3



上記ルートを採用して、最終目的物であるアセナピンを合成する場合、特に四環を形成する直前の合成中間体までの工程数が多く、また危険かつ毒性が強い化合物や高価な試薬を用いるため、工業的に好ましい方法とはいえない。

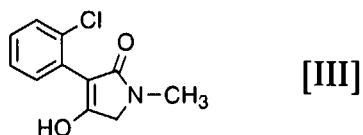
発明の開示

本発明の課題は、安価な原料を出発し、アセナピンとその合成中間体を効率的かつ安全に製造する方法を提供することであり、また他の課題はアセナピンの新規中間体を提供することである。

本発明者らは、上記課題に対して鋭意検討し、本発明を完成するに至った。

すなわち、本発明は以下の通りである。

<1> 式 [III] :



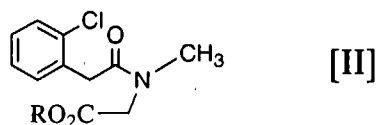
で表される化合物（以下、化合物 [III] と記すことがある。）を 4-クロロフェノールと反応させることを含む化合物 [IV] の製造方法。

<2> 反応が塩基の存在下に行われる<1>に記載の方法。

<3> 反応が、4-クロロフェノールを 4-クロロフェノキシ金属塩に変換後、化合

物 [III] を該 4-クロロフェノキシ金属塩と反応させることにより行われる<1>に記載の方法。

<4> 化合物 [III] が、式 [III] :



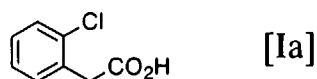
5 (式中、Rは炭素数1～6のアルキル基を表す。)

で表される化合物(以下、化合物 [II] と記すことがある。)を分子内閉環することにより得られる<1>～<3>のいずれかに記載の方法。

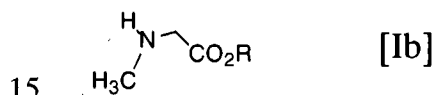
<5> 分子内閉環が、化合物 [III] に塩基を作用させることにより行われる<4>に記載の方法。

10 <6> 塩基が金属アルコキシドである<5>に記載の方法。

<7> 化合物 [II] が、式 [Ia] :



で表される化合物(以下、化合物 [Ia] と記すことがある。)またはそのカルボキシル基における反応性誘導体を式 [Ib] :



15 (式中、Rは前記と同義を表す。)

で表される2級アミン化合物(以下、化合物 [Ib] と記すことがある。)と反応させることにより得られる<4>～<6>のいずれかに記載の方法。

20 <8> 反応が、化合物 [Ia] と化合物 [Ib] との反応であり、縮合剤の存在下に行われる<7>に記載の方法。

<9> 反応が、化合物 [Ia] のカルボキシル基における反応性誘導体と化合物 [Ib] との反応であり、該反応性誘導体が化合物 [Ia] の酸ハライドである<7>に記載の方法。

25 <10> 化合物 [Ia] またはそのカルボキシル基における反応性誘導体を化合物 [Ib] と反応させて化合物 [II] を得ることを含む工程、及び

化合物 [II] を分子内閉環することを含む工程を含む化合物 [III] の製造方法。

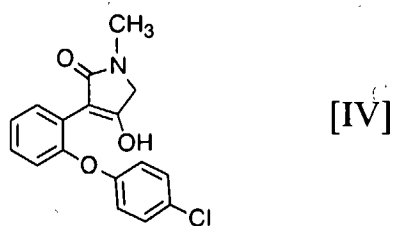
<11> 反応が、化合物 [Ia] と化合物 [Ib] との反応であり、縮合剤の存在下に行われる<10>に記載の方法。

<12> 反応が、化合物 [Ia] のカルボキシル基における反応性誘導体と化合物 [Ib] との反応であり、該反応性誘導体が化合物 [Ia] の酸ハライドである<10>に記載の方法。

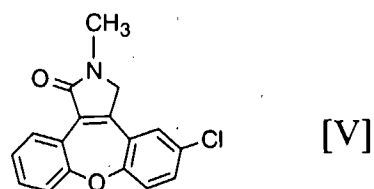
<13> 分子内閉環が、化合物 [II] に塩基を作用させることにより行われる<10>~<12>のいずれかに記載の方法。

<14> 塩基が金属アルコキシドである<13>に記載の方法。

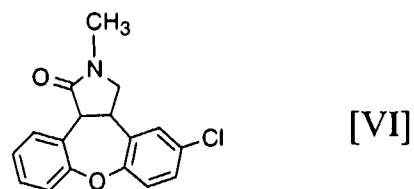
10 <15> 化合物 [III] を4-クロロフェノールと反応させて式 [IV] :



で表される化合物（以下、化合物 [IV] と記すことがある。）を得ることを含む工程、化合物 [IV] を分子内閉環して式 [V] :

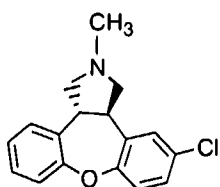


15 で表される化合物（以下、化合物 [V] と記すことがある。）を得ることを含む工程、化合物 [V] を還元して式 [VI] :



で表される化合物（以下、化合物 [VI] と記すことがある。）を得ることを含む工程、及び

20 化合物 [VI] のカルボニル基を還元することを含む工程を含む式 [VII] :



[VII]

で表されるジベンゾオキセピノピロール化合物（以下、化合物 [VII]）またはその薬理的に許容しうる塩の製造方法。

<16> 化合物〔VII〕をその薬理的に許容しうる塩に変換することを含む工程をさらに含む<15>に記載の方法。

<17> 化合物〔III〕と4-クロロフェノールとの反応が塩基の存在下に行われる
<15>または<16>に記載の方法。

<18> 化合物〔III〕と4-クロロフェノールとの反応が、4-クロロフェノールを4-クロロフェノキシ金属塩に変換後、化合物〔III〕を該4-クロロフェノキシ金属塩と反応させることにより行われる<15>または<16>に記載の方法。

<19> 化合物[IV]の分子内閉環が、脱水性溶媒中で行われる<15>~<18>のいずれかに記載の方法。

＜20＞ 脱水性溶媒が硫酸、リン酸またはポリリン酸である＜19＞に記載の方法。

<21> 脱水性溶媒がポリリン酸であり、ポリリン酸がリン酸と五酸化二リンから調製したポリリン酸である<19>に記載の方法。

＜２２＞ 化合物〔Ⅴ〕の還元が、貴金属触媒の存在下に接触還元することにより、または、低級アルコールまたはアンモニア中で、アルカリ金属またはアルカリ土類金属と反応させることにより行われる＜１５＞～＜２１＞のいずれかに記載の方法。

＜23＞ 化合物〔V〕の還元が、低級アルコールまたはアンモニア中でアルカリ金属またはアルカリ土類金属と反応させることにより行われる＜15＞～＜21＞のいずれかに記載の方法。

<24> 化合物〔VI〕のカルボニル基の還元が、還元剤と反応させることにより行われる<15>～<23>のいずれかに記載の方法。

<25> 還元剤が、 LiAlH_4 、 $\text{NaAlH}_2(\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3)_2$ 、 $\text{LiAlH}(\text{t-BuO})_3$ 、 AlH_3 、 B_2H_6 、 $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ 、 $\text{BH}_3 \cdot \text{OEt}_2$ 、 $\text{NaBH}_4/\text{BF}_3 \cdot \text{THF}$ 、 $\text{KBH}_4/\text{BF}_3 \cdot \text{THF}$ 、 $\text{LiBH}_4/\text{BF}_3 \cdot \text{THF}$ 、 $\text{NaBH}_4/\text{BF}_3 \cdot \text{THF}$

$\text{H}_4\text{／}(\text{CH}_3)_2\text{SO}_4$ または $\text{NaBH}_4\text{／H}_2\text{SO}_4$ である<24>に記載の方法。

<26> 化合物[III]が、化合物[II]を分子内閉環することを含む工程により得られる<15>～<25>のいずれかに記載の方法。

<27> 分子内閉環が、化合物[II]に塩基を作用させることにより行われる<26>に記載の方法。

<28> 塩基が金属アルコキシドである<27>に記載の方法。

<29> 化合物[II]が、化合物[Ia]またはそのカルボキシル基における反応性誘導体を化合物[Ib]と反応させることを含む工程により得られる<26>～<28>のいずれかに記載の方法。

10 <30> 反応が、化合物[Ia]と化合物[Ib]との反応であり、縮合剤の存在下に行われる<29>に記載の方法。

<31> 反応が、化合物[Ia]のカルボキシル基における反応性誘導体と化合物[Ib]との反応であり、該反応性誘導体が化合物[Ia]の酸ハライドである<29>に記載の方法。

15 <32> 化合物[IV]。

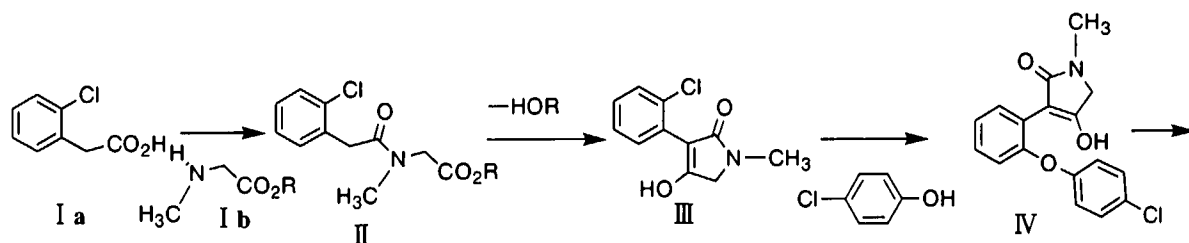
<33> 化合物[III]。

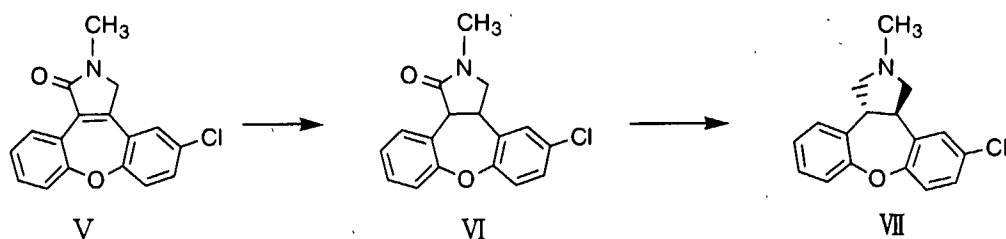
発明を実施するための最良の形態

本発明によれば、下記スキーム1に示したルートにより、アセナピンもしくはその

20 薬理的に許容し得る塩を製造することができる。

(スキーム1)





以下、本発明について詳細に説明する。

(工程 1)

化合物 [II] は、化合物 [Ia] またはそのカルボキシル基における反応性誘導体を化合物 [Ib] と反応させることにより製造することができる。

化合物 [Ib] および化合物 [II] において、R は炭素数 1～6 の直鎖または分岐アルキル基を表し、とりわけメチル基、エチル基が好ましい。

本工程は、一般的なアミド化反応で採用されている方法により実施することができる。例えば化合物 [Ia] をそのまま用いる場合は、縮合剤を用いる方法を採用することができる。また、化合物 [Ia] のカルボキシル基における反応性誘導体を用いる場合は、化合物 [Ia] から誘導される反応性誘導体、例えば対応する酸ハライドを化合物 [Ib] と反応させる方法が挙げられる。

化合物 [Ia] と化合物 [Ib] とを縮合剤を用いて反応させる場合は、化合物 [Ib] の量は、化合物 [Ia] 1 モルに対し、通常 0.8～5 モル、好ましくは 1～1.5 モルである。縮合剤としては、N, N' - ジシクロヘキシルカルボジイミド (DCC)、N - (3 - ジエチルアミノ - 1 - プロピル) - N' - エチルカルボジイミド塩酸塩 (WSCl · HCl) などのカルボジイミド縮合剤；ジフェニルホスホリルアジド (DPPA)、シアノリン酸ジエチル (DEPC)、N, N' - ビス (2 - オキソ - 3 - オキサゾリジニル) ホスフィニッククロライド (BOP - Cl) などの 5 価の有機リン縮合剤；クロロ炭酸メチル、クロロ炭酸エチル、クロロ炭酸イソプロピルなどのクロロ炭酸エステル類；ピバロイルクロリド；塩化チオニル；オキシ塩化リンなどが挙げられる。縮合剤の量は化合物 [Ia] 1 モルに対し、通常 0.8～5 モル、好ましくは 1～1.5 モルである。

本工程の反応においては、塩基を必ずしも使用しなくてもよいが、塩基（例えば、トリエチルアミン、トリー n - プロピルアミン、トリー n - ブチルアミン、ジイソ

ロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、ピリジン、2, 6-ジ-tert-ブチルピリジン、イミダゾール、1-メチルイミダゾールなどの有機塩基、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化リチウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸リチウム、重炭酸カリウム、重炭酸ナトリウム、重炭酸リチウムなどの無機塩基)を反応系に添加してもよく、トリエチルアミンが特に好ましい。塩基を使用する場合の量は化合物 [Ia] 1 モルに対し、通常 0.01~5 モル、好ましくは 1~2 モルである。塩基が液状である場合、溶媒を兼ねさせることができる。

溶媒としては、例えば、エステル溶媒 (例えば、酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸ブチル、プロピオン酸エチル、プロピオン酸プロピル、プロピオン酸ブチルなど); エーテル溶媒 (例えば、ジエチルエーテル、tert-ブチルメチルエーテル、1, 2-ジメトキシエタン、ジグライム、テトラヒドロフランなど); アミド溶媒 (例えば、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセチルアミド、N-メチルピロリドン、1, 3-ジメチル-2-イミダゾリジノンなど); ケトン溶媒 (例えば、メチルイソブチルケトン、メチルエチルケトン、シクロヘキサノン、シクロペンタノンなど); ニトリル溶媒 (例えば、アセトニトリル、プロピオニトリルなど); アルコール溶媒 (例えば、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-ブタノールなど); ハロゲン化溶媒 (例えば、塩化メチレン、クロロホルムなど); 芳香族溶媒 (例えば、トルエン、キシレン、クロロベンゼン、ニトロベンゼンなど); 水等が挙げられ、これらは2種以上の混合溶媒であってもよい。好ましくはトルエンとテトラヒドロフランである。溶媒の量は、化合物 [Ia] 1 kg に対し、通常 1~100 L、好ましくは 3~30 L である。なお、反応を加速するためには、4-N, N-ジメチルアミノピリジン、4-ピロリジノピリジンなどの触媒を反応系に加えることが好ましく、4-N, N-ジメチルアミノピリジンを添加することが特に好ましい。触媒の量は、化合物 [Ia] 1 モルに対し、通常 0.001~1 モル、好ましくは 0.1~0.5 モルである。反応温度は、通常 -30~150℃、好ましくは 0~50℃ である。化合物 [Ia]、化合物 [Ib] 及び縮合剤との仕込み順は特に制限はない。

一方、化合物 [Ia] のカルボキシル基における反応性誘導体として、対応する酸ハ

ライドを使用する場合、酸ハライドとしては、酸クロリド、酸ブロミドなどがあげられ、酸クロリドが好ましい。前記酸ハライドは化合物 [Ia] にハロゲン化剤を作用させることにより製造することができる。ハロゲン化剤としては、例えば、塩化チオニル、五塩化リン、三塩化リン、オキシ塩化リン、オキザリルクロリド、臭化チオニル、

5 三臭化リンなどが挙げられ、塩化チオニルが好ましい。ハロゲン化剤として塩化チオニルを使用する場合、塩化チオニルの量は化合物 [Ia] 1 モルに対し、通常 1 ~ 5 モル、好ましくは 1 ~ 1.5 モルである。溶媒は必ずしも用いなくてもよいが、ハロゲン化溶媒（例えば、塩化メチレン、クロロホルムなど）、芳香族溶媒（例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン、クロロベンゼン、ニトロベンゼンなど）などを用いてもよく、好ましくはトルエンである。溶媒の量は、化合物 [Ia] 1 k g に対し、通常 1 ~

10 100 L、好ましくは 3 ~ 30 L である。反応を加速するためには、通常 N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアニリンなどを触媒として用いることが好ましく、N, N-ジメチルホルムアミドを反応系に添加することが特に好ましい。触媒の量は化合物 [Ia] 1 モルに対し、通常 0.001 ~ 1 モル、好ましくは 0.001 ~

15 0.05 モルである。反応温度は、通常 -30 ~ 150 °C、好ましくは 20 ~ 90 °C である。化合物 [Ia] の酸ハライドは溶媒の留去とともに過剰量のハロゲン化剤を除去後、溶液の状態、濃縮物または蒸留による蒸留品の形態で、好ましくは、濃縮物の形態で、化合物 [Ib] との反応に用いられる。

化合物 [Ia] の酸ハロゲン化物と化合物 [Ib] との反応は、通常塩基の存在下に好

20 適に行うことができる。化合物 [Ib] の量は化合物 [Ia] 1 モルに対し、通常 0.8 ~ 5 モル、好ましくは 1 ~ 1.5 モルである。塩基としては、例えば、トリエチルアミン、トリー n-プロピルアミン、トリー n-ブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、ピリジン、2, 6-ジ-tert-ブチルピリジン、イミダゾール、1-メチルイミダゾールなどの有機塩基、水酸化カリウム、水酸化ナ

25 トリウム、水酸化リチウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸リチウム、重炭酸カリウム、重炭酸ナトリウム、重炭酸リチウムなどの無機塩基を挙げることができ、トリエチルアミン及び N-メチルモルホリンが好ましい。塩基の量は化合物 [Ia] 1 モルに対し、通常 0.8 ~ 5 モル、好ましくは 1 ~ 3 モルである。塩基を溶媒として

使用することもできる。

溶媒としては、エステル溶媒（例えば、酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸ブチル、プロピオン酸エチル、プロピオン酸プロピル、プロピオン酸ブチルなど）；エーテル溶媒（例えば、ジエチルエーテル、tert-ブチルメチルエーテル、1, 2-ジメトキシエタン、ジグライム、テトラヒドロフランなど）；アミド溶媒（例えば、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセチルアミド、N-メチルピロリドン、1, 3-ジメチル-2-イミダゾリジノンなど）；ケトン溶媒（例えば、メチルイソブチルケトン、メチルエチルケトン、シクロヘキサノン、シクロペンタノンなど）；ニトリル溶媒（例えば、アセトニトリル、プロピオニトリルなど）；アルコール溶媒（例えば、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-ブタノールなど）；ハロゲン化溶媒（例えば、塩化メチレン、クロロホルムなど）；芳香族溶媒（例えば、トルエン、キシレン、クロロベンゼン、ニトロベンゼンなど）；水などを挙げることができ、これらは2種以上の混合溶媒であってもよい。好ましくはトルエン及びテトラヒドロフランである。反応を促進させるために、4-N, N-ジメチルアミノピリジン、4-ピロリジノピリジンなどの触媒をとって反応系に加えることが好ましく、触媒の量は、化合物 [Ia] 1モルに対し、通常0.001～1モル、好ましくは0.1～0.5モルである。反応温度は、通常-30～150℃、好ましくは0～80℃である。化合物 [Ia] の酸ハライドと化合物 [Ib] と塩基との仕込み順には特に制限がないが、化合物 [Ia] の酸ハライドを、化合物 [Ib] と塩基の溶液に滴下することが好ましい。

化合物 [II] の精製は、反応液の常法による後処理（例えば、中和、抽出、洗浄、乾燥、濃縮、クロマトグラフィーなど）によって行なうことができるが、特に精製することなしに次工程に用いることもできる。

25 (工程2)

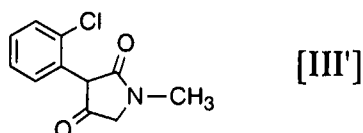
化合物 [III] は化合物 [II] を分子内環化することにより製造できる。本工程の反応は化合物 [II] に塩基を作用させることにより好適に実施できる。塩基としては、金属水素化物（例えば、水素化カリウム、水素化ナトリウム、水素化リチウムなど）、

金属炭酸塩（例えば、炭酸セシウム、炭酸カリウム、重炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、重炭酸ナトリウムなど）、金属アルコキシド（例えば、*tert*-ブトキシカリウム、*tert*-ブトキシナトリウム、エトキシカリウム、エトキシナトリウム、メトキシカリウム、メトキシナトリウムなど）、三級アミン（例えば、トリエチルアミン、
 5 1, 8-ジアザビシクロ[4.3.0]-5-ノネンなど）などが挙げられ、金属アルコキシドが好ましく、*tert*-ブトキシカリウムが最も好ましい。塩基の量は、化合物 [II] 1 モルに対し、通常 0.5 ~ 5 モル、好ましくは 1 ~ 1.5 モルである。

反応溶媒としてはエーテル溶媒（例えば、ジエチルエーテル、*tert*-ブチルメチルエーテル、1, 2-ジメトキシエタン、ジグリム、テトラヒドロフランなど）；
 10 アミド溶媒（例えば、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセチルアミド、N-メチルピロリドン、1, 3-ジメチル-2-イミダゾリジノンなど）；ハロゲン化溶媒（例えば、塩化メチレン、クロロホルムなど）；芳香族溶媒（例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン、クロロベンゼン、ニトロベンゼンなど）；アルコール溶媒（例えば、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
 15 タノール、2-ブタノールなど）；水などが挙げられ、これらは 2 種以上の混合溶媒であってもよい。好ましくはテトラヒドロフラン及びトルエンである。溶媒の量は、化合物 [II] 1 kg に対し、通常 1 ~ 100 L、好ましくは 3 ~ 30 L である。反応温度は通常 -30 ~ 150℃、好ましくは -10 ~ 50℃ である。反応時間は反応温度、原材料の量などにもよるが、通常 1 ~ 48 時間、好ましくは 2 ~ 10 時間である。

20 化合物 [III] の単離は、反応液の常法による後処理（例えば、中和、抽出、洗浄、乾燥、晶析など）によって行なうことができる。反応液に水を加えた後、有機溶媒（例えば、トルエン、*tert*-ブチルメチルエーテル、トルエンなど）で洗浄、分液し、得られた水層を pH 1 ~ 8、好ましくは pH 3 ~ 7 に中和し、化合物 [IV] を晶析させて単離する方法が特に好ましい。

25 なお、化合物 [III] は条件によって互変異性体である式 [III']



で表される化合物に変わりうる。本発明においては、両化合物は化合物 [III] として定義される。

(工程 3)

- 5 化合物 [IV] は化合物 [III] を 4-クロロフェノールと反応させることにより製造できる。本工程の反応は、塩基の存在下に好適に行うことができ、さらに触媒存在下に行なうのが好ましい。

- 塩基としては、例えば、トリエチルアミン、トリー n-プロピルアミン、トリー n-ブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、ピリジン、
10 2, 6-ジ-tert-ブチルピリジン、イミダゾール、1-メチルイミダゾールなどの有機塩基；水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化リチウム等の金属水酸化物、炭酸セシウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸リチウム等の金属炭酸塩、重炭酸カリウム、重炭酸ナトリウム、重炭酸リチウム等の金属重炭酸塩などの無機塩基が挙げられ、炭酸セシウム及び炭酸カリウムが好ましい。塩基の量は、化合物 [III]
15 1 モルに対し、通常 0.5～5 モル、好ましくは 1～2 モルである。

4-クロロフェノールを、前記した金属水酸化物と先に反応させることにより調製した 4-クロロフェノキシ金属塩を、4-クロロフェノール及び塩基に代えて用いることもできる。金属塩としては、セシウム塩、カリウム塩、ナトリウム塩、リチウム塩などが挙げられるが、セシウム塩、カリウム塩が好ましい。

- 20 触媒としては、遷移金属を含む化合物、アミノ酸またはその誘導体が挙げられる。遷移金属を含む化合物としては、ロジウム、ニッケル、鉄、銅などの遷移金属を含む化合物などがあげられ、銅 (0) または銅 (I) を含む化合物が好ましい。銅 (I) を含む化合物としては、銅 (I) のハロゲン化物 (例えば、塩化銅 (I)、臭化銅 (I)、ヨウ化銅 (I) など)、酸化物、鉍酸塩 (例えば、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩、炭酸塩など)、有機酸塩、銅 (0) と銅 (I) との錯体などが挙げられるが、ヨウ化銅 (I) と
25 塩化銅 (I) が特に好ましい。触媒の量は、化合物 [III] 1 モルに対し、通常 0.001～0.5 モル、好ましくは 0.01～0.1 モルである。

アミノ酸およびその誘導体としては、例えば、グリシン、N-メチルグリシン、N、

N-ジメチルグリシン、アラニン、フェニルアラニンなどが挙げられ、N、N-ジメチルグリシンが好ましい。アミノ酸およびその誘導体の量は、化合物 [III] 1 モルに対し、通常 0.001~0.5 モル、好ましくは 0.005~0.01 モルである。

4-クロロフェノールの量は、化合物 [II] 1 モルに対し、通常 1~5 モル、好ましくは 1~1.5 モルである。

反応溶媒としては、例えば、エーテル溶媒（例えば、ジエチルエーテル、tert-ブチルメチルエーテル、1,2-ジメトキシエタン、ジグライム、テトラヒドロフランなど）；アミド溶媒（例えば、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセチルアミド、N-メチルピロリドン、1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノンなど）；ケトン溶媒（例えば、メチルイソブチルケトン、メチルエチルケトン、シクロヘキサノン、シクロペンタノンなど）；ニトリル溶媒（例えば、アセトニトリル、プロピオニトリルなど）；アルコール溶媒（例えば、1-プロパノール、2-プロパノール、1-ブタノール、2-ブタノールなど）；ハロゲン化溶媒（例えば、塩化メチレン、クロロホルムなど）；芳香族溶媒（例えば、トルエン、キシレン、クロロベンゼン、ニトロベンゼンなど）；水などが挙げられる。これらは2種以上の混合溶媒であってもよい。好ましくはジグライム及び1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノンである。溶媒の量は、化合物 [III] 1 kg に対し、通常 1~100 L、好ましくは 3~30 L である。

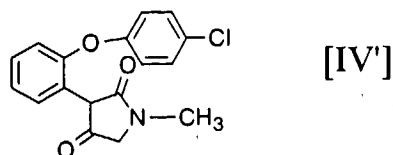
反応温度は通常 0~200℃、好ましくは 50~150℃ である。反応時間は反応温度、原材料の量などにもよるが、通常 0.5~48 時間、好ましくは 0.5~6 時間である。反応時間が長すぎると収率が低下する傾向がある。

化合物 [III]、4-クロロフェノール（またはその金属塩）、塩基、触媒等の仕込み順には特に制限がない。反応は、窒素、アルゴンなどの不活性ガス雰囲気下に行うのが好ましい。

化合物 [IV] の単離は、反応液の常法による後処理（例えば、中和、抽出、洗浄、乾燥、晶析など）によって行なうことができる。反応液に水を加えた後、有機溶媒（例えばメタノール、エタノールなどのアルコール、あるいは該アルコールと、テトラヒドロフラン、tert-ブチルメチルエーテルもしくはトルエンとの混合溶媒など）で洗浄、分液し、得られた水層を pH 1~8、好ましくは pH 6~8 に中和し、化合

物 [IV] を晶析させることにより単離する方法が好ましい。

なお、化合物 [IV] は条件によって互変異性体である式 [IV']



で表される化合物に変わりうる。本発明においては、両化合物は化合物 [IV] として

5 定義される。

(工程 4)

化合物 [V] は、化合物 [IV] を分子内閉環することにより製造できる。本工程における分子内閉環反応は脱水性溶媒中で好適に実施することができる。脱水性溶媒と
 10 しては、例えば、硫酸、リン酸、ポリリン酸などが挙げられ、ポリリン酸、とくに粘度が調整できることから、リン酸と五酸化二リンから調製したポリリン酸が好ましい。リン酸と五酸化二リンから調製したポリリン酸を使用する場合、リン酸の量は、化合物 [IV] 1 kg に対し、通常 1～100 kg、好ましくは 3～30 kg であり、五酸化二リンの量は、化合物 [IV] 1 モルに対し、通常 1～10 モル、好ましくは 1～3
 15 モルである。反応温度は通常 20～250℃、好ましくは 120～200℃である。反応時間は反応温度、原材料の量などにもよるが、通常 10～48 時間、好ましくは 15～25 時間。反応液の常法による後処理（例えば、中和、抽出、洗浄、乾燥、濃縮など）によって取り出された化合物 [V] を晶析精製できるが、前記常法による後処理によって得られる濃縮物をそのまま次工程に用いてもよい。

20

(工程 5)

化合物 [VI] は、化合物 [V] の炭素—炭素二重結合を還元することにより製造できる。本工程における還元反応としては、白金やパラジウムなどの貴金属触媒の存在下に接触還元する方法や、低級アルコールまたはアンモニア中でアルカリ金属または
 25 アルカリ土類金属と反応させる方法などを挙げることができる。なかでも、低級アルコールまたはアンモニア中でアルカリ金属またはアルカリ土類金属と反応させる方法

が好ましく、さらに好ましくは、低級アルコール中でマグネシウムと反応させる方法、アンモニア中にリチウムまたはナトリウムと反応させる方法であり、最も好ましくは、メタノールまたはエタノール中でマグネシウムと反応させる方法である。低級アルコールまたはアンモニアの量は、化合物 [V] 1 kg に対して、通常 4 ~ 100 L であり、好ましくは、5 ~ 30 L である。アルカリ金属またはアルカリ土類金属の量は、化合物 [V] 1 モルに対し、通常 2 ~ 25 モル、好ましくは 4 ~ 7 モルである。反応温度は通常 0 ~ 100 °C、好ましくは 40 ~ 70 °C である。反応時間は反応温度、原材料の量等にもよるが、通常 1 ~ 48 時間、好ましくは 4 ~ 10 時間である。化合物 [V] の精製は、反応液の常法による後処理（例えば、中和、抽出、洗浄、乾燥、濃縮、クロマトグラフィーなど）によって行なうことができ、また、特に精製することなしに反応液をそのまま次工程に用いることもできる。

(工程 6)

化合物 [VII] は、化合物 [VI] のカルボニル基を還元することにより製造することができる。本工程における還元反応は、還元剤の存在下に好適に実施できる。還元剤としては、例えば、 LiAlH_4 、 $\text{NaAlH}_2(\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3)_2$ 、 $\text{LiAlH}(\text{t-BuO})_3$ 、 AlH_3 、 B_2H_6 、 $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ 、 $\text{BH}_3 \cdot \text{OEt}_2$ 、 NaBH_4 / $\text{BF}_3 \cdot \text{THF}$ 、 KBH_4 / $\text{BF}_3 \cdot \text{THF}$ 、 LiBH_4 / $\text{BF}_3 \cdot \text{THF}$ 、 NaBH_4 / $(\text{CH}_3)_2\text{SO}_4$ 、 NaBH_4 / H_2SO_4 などを挙げるることができる。還元剤の量は通常、化合物 [VI] 1 モルに対して 1 ~ 5 モルである。反応溶媒としては、ジエチルエーテル、tert-ブチルメチルエーテル、1,2-ジメトキシエタン、ジグライム、テトラヒドロフランなどのエーテル溶媒を挙げることができ、好ましくはテトラヒドロフランである。溶媒の量は、化合物 [VI] 1 kg に対し、通常 1 ~ 100 L、好ましくは 3 ~ 30 L である。反応温度は、通常 -80 ~ 100 °C である。

化合物 [VII] の精製は、反応液の常法による後処理（例えば、中和、抽出、洗浄、乾燥、濃縮、晶析、クロマトグラフィーなど）によって行なうことができ、抽出法と晶析法の両方を行うことが好ましい。抽出法として好ましくは、酸塩基抽出法であり、晶析法として好ましくは、造塩晶析法である。まず酸塩基抽出を行なった後、造塩晶

析させることがさらに好ましい。酸塩基抽出法とは、粗製化合物 [VII] を鉱酸（例えば、硫酸、塩酸、硝酸、リン酸など）または有機酸（例えば、メタンスルホン酸、トリクロロメタンスルホン酸、蟻酸、酢酸など）の水溶液に溶解し、得られた化合物 [VII] の酸性水溶液を有機溶媒（例えば、酢酸エチル、tert-ブチルメチルエーテル、トルエンなど）で洗浄した後、塩基を加えることにより、中性～塩基性にして精製する方法を指し、必要であれば、さらに抽出、乾燥、濃縮などを行い、単離する。酸塩基抽出法で用いる酸としては、硫酸、メタンスルホン酸が特に好ましい。造塩晶析法とは、有機溶媒（例えば、メタノール、エタノールなどのアルコール溶媒、アセトン、メチルイソブチルケトンなどのケトン溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素溶媒、N、N-ジメチルホルムアミド、1-メチルピロリジノンなどのアミド溶媒、アセニトリル、プロピオニトリルなどのニトリル溶媒、塩化メチレン、クロロホルムなどのハロゲン化溶媒）、水、これらの2種以上の混合溶媒などの溶媒中に、化合物 [VII] と鉱酸（例えば、硫酸、塩酸、硝酸、リン酸、臭化水素酸など）あるいは有機酸（例えば、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、マレイン酸、フマル酸、酒石酸、蓚酸、琥珀酸など）を加え、造塩、晶析させる方法である。特に、マレイン酸を用いて造塩精製することが、そのまま医薬品として用いることが可能であるため好ましい。

次に実施例をあげて本発明を具体的に説明するが、本発明はこれら実施例になんら限定されるものではない。

〔実施例1〕 エチル 2-（2-（2-クロロフェニル）-N-メチルアセタミド）アセテート（化合物 [II]）の合成

（2-クロロフェニル）酢酸（144 g, 844 mmol）のトルエン（430 ml）溶液に、N、N-ジメチルホルムアミド（0.3 ml）を加え、30～50℃で、窒素雰囲気下で塩化チオニル（105 g, 883 mmol）を30分間で滴下し、還流温度まで徐々に加熱した。加熱終了後、トルエンを減圧留去し、得られた（2-クロロフェニル）アセチルクロライド溶液をサルコシンエチルエステル塩酸塩（129 g, 840 mmol）、N、N-ジメチルアミノピリジン（10 g）、テトラヒドロフ

ラン (630 ml) 及びトリエチルアミン (290 ml) の混合溶液に 0~20℃で 30 分間かけて滴下し、終夜攪拌した。攪拌終了後、反応液に水 (300 ml) とトルエン (500 ml) を加え、攪拌分液した。得られたトルエン層を水 (300 ml)、10%塩酸 (200 ml)、水 (200 ml)、5%重曹水 (200 ml) と食塩水 (200 ml) で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、濃縮を行い、油状のエチル 2-(2-(2-クロロフェニル)-N-メチルアセタミド) アセテート (化合物 [II]) を 163 g 得た。見かけ収率: 71.8%。

エチル 2-(2-(2-クロロフェニル)-N-メチルアセタミド) アセテート (化合物 [II]) の $^1\text{H-NMR}$ データ (ppm in CDCl_3): 1.28 (3H, t, $J=7\text{ Hz}$), 3.10 (3H, s), 3.88 (2H, s), 4.16 (2H, s), 4.20 (2H, q, $J=7\text{ Hz}$), 7.20~7.24 (2H, m), 7.36~7.39 (2H, m).

【実施例 2】 3-(2-クロロフェニル)-4-ヒドロキシ-1-メチル-1H-ピロール-2 (5H)-オン (化合物 [III]) の合成

実施例 1 で得られた化合物 [II] (163 g, 0.604 mol) をトルエン (400 ml) とテトラヒドロフラン (100 ml) に溶解させ、0~20℃で *tert*-ブトキシカリウム (70.6 g, 0.63 mol) を分割して添加した。反応液を室温で終夜攪拌後、水 (200 ml) を少しずつ流入した。分液後、有機層を水 (50 ml) で抽出し、水層を合わせた。合わせた水層に 35%塩酸を滴下し、pH 約 3 に調整した後、析出した固体をろ過、乾燥して、3-(2-クロロフェニル)-4-ヒドロキシ-1-メチル-1H-ピロール-2 (5H)-オン (化合物 [III]) を 107.0 g 得た。(2-クロロフェニル) 酢酸 (化合物 [Ia]) からの通算収率は 56.7%である。

3-(2-クロロフェニル)-4-ヒドロキシ-1-メチル-1H-ピロール-2 (5H)-オン (化合物 [III]) の $^1\text{H-NMR}$ データ (ppm in $\text{DMSO}-d_6$): 2.87 (3H, s), 3.95 (2H, s), 7.22~7.46 (4H, m), 11.27 (1H, s).

[実施例3] 3-(2-(4-クロロフェノキシ)フェニル)-4-ヒドロキシ-1-メチル-1H-ピロール-2(5H)-オン(化合物[IV])の合成

実施例2で得られた化合物(化合物[III])(20.0g, 89.6mmol)、4-クロロフェノール(17.3g, 134mmol)、炭酸セシウム(59.3g, 182mmol)、ヨウ化銅(I)(0.34g, 1.9mmol)、N,N-ジメチルグリシン塩酸塩(0.94g, 6.7mmol)及びジグライム(190ml)を混合し、該混合物を窒素雰囲気中、内温114~116℃で50分間加熱後、HPLCにより原料の消失を確認した。反応マスを約10℃までに冷却し、水(190ml)を徐々に流入した。得られた水溶液をトルエンで洗浄後、35%塩酸水でpHを7~8に調整した。析出した固体をろ過、水洗浄、減圧乾燥して、固体の3-(2-(4-クロロフェノキシ)フェニル)-4-ヒドロキシ-1-メチル-1H-ピロール-2(5H)-オン(化合物[IV])が16.6g得られた。収率58.8%。

上記化合物[IV]の¹H-NMRデータ(ppm in CDCl₃): 3.02(3H, s), 3.82(2H, s), 6.83(2H, d, J=9Hz), 6.99~7.02(1H, m), 7.25~7.33(3H, m), 8.07(1H, s), 8.12(1H, m).

[実施例4] 5-クロロ-2,3-ジヒドロ-2-メチル-1H-ジベンゾ[2,3:6,7]オキセピノ[4,5-c]ピロール-1-オン(化合物[V])の合成

実施例3で得た化合物[IV](11.5g, 36.5mmol)と105%リン酸(35.0g)を混合し、160℃で17時間加熱した。原料が残留していたため、五酸化二リン(7.9g)を加え、160℃で10時間加熱した。反応マスを水(100ml)と酢酸エチル(100ml)を順次流入した。析出した少量の生成物をろ過、回収し、ろ液を分液した。酢酸エチル層を水(50ml)、5%重曹水(100ml)と水(100ml)で順次洗浄後、減圧濃縮して、黄色固体の生成物(5-クロロ-2,3-ジヒドロ-2-メチル-1H-ジベンゾ[2,3:6,7]オキセピノ[4,5-c]ピロール-1-オン(化合物[V]))が上記の回収分と合わせて9.

90 g 得られた。粗収率 91.2%。

化合物 [V] の $^1\text{H-NMR}$ データ (ppm in DMSO-d_6): 3.09 (3H, d, $J=2\text{ Hz}$) 4.61 (2H, d, $J=4\text{ Hz}$), 7.30~7.60 (6H, m), 8.04 (1H, t-like, $J=\text{ca. } 3\text{ Hz}$).

5

【実施例 5】 5-クロロ-2, 3, 3a, 12b-テトラヒドロ-2-メチル-1H-ジベンゾ [2, 3:6, 7] オキセピノ [4, 5-c] ピロール-1-オン (化合物 [VI]) の合成

実施例 4 で得られた化合物 [V] を *Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals*, (1994), vol.XXXIV, No.9, 845-869 に記載の方法に準じて、無水メタノール中、マグネシウムを用いて還元することにより 5-クロロ-2, 3, 3a, 12b-テトラヒドロ-2-メチル-1H-ジベンゾ [2, 3:6, 7] オキセピノ [4, 5-c] ピロール-1-オン (化合物 [VI]) を得る。

15 【実施例 6】 トランス-5-クロロ-2, 3, 3a, 12b-テトラヒドロ-2-メチル-1H-ジベンゾ [2, 3:6, 7] オキセピノ [4, 5-c] ピロール (化合物 [VII]) の合成

実施例 5 で得られた化合物 [VI] を *Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals*, (1994), vol.XXXIV, No.9, 845-869 に記載の方法に準じて、LiAlH₄ を用いて還元することにより、トランス-5-クロロ-2, 3, 3a, 12b-テトラヒドロ-2-メチル-1H-ジベンゾ [2, 3:6, 7] オキセピノ [4, 5-c] ピロール (化合物 [VII]) を得る。

HPLC 測定条件: カラム Inertsil ODS-2, 4.6 mm x 150 mm
カラム温度 35℃、移動層: A 液: 0.1% トリフルオロ酢酸水、B 液: アセトニ
25 トリル

B 液濃度 (グラジエント、v/v): 20% から 70% までに 20 分間。70% で 5 分間。

流速: 1 ml/min。検出: UV 220 nm。保持時間: 11.2 min (シス異

性体 10.6 min)

トランス-5-クロロ-2, 3, 3a, 12b-テトラヒドロ-2-メチル-1H-ジベンゾ[2, 3:6, 7]オキセピノ[4, 5-c]ピロール (化合物 [VII]) の¹H-NMRデータ (ppm in CDCl₃): 2.56 (3H, s), 3.08
5 ~3.18 (2H, m), 3.19~3.28 (2H, m), 3.64 (2H, m), 7.05~7.20 (7H, m).

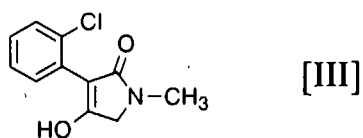
[実施例7] トランス-5-クロロ-2, 3, 3a, 12b-テトラヒドロ-2-メチル-1H-ジベンゾ[2, 3:6, 7]オキセピノ[4, 5-c]ピロール マ
10 レエートの合成

実施例6で得られたトランス-5-クロロ-2, 3, 3a, 12b-テトラヒドロ-2-メチル-1H-ジベンゾ[2, 3:6, 7]オキセピノ[4, 5-c]ピロールを99.5%エタノールに溶解させ、マレイン酸のエタノール溶液を室温で滴下する。析出する固体をろ過、乾燥して、トランス-5-クロロ-2, 3, 3a, 12b-
15 -テトラヒドロ-2-メチル-1H-ジベンゾ[2, 3:6, 7]オキセピノ[4, 5-c]ピロール マレエートを得る。mp.141℃

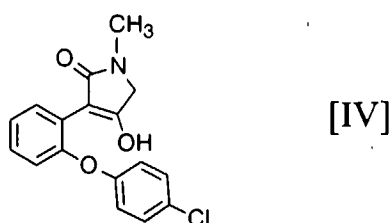
本発明によれば、医薬として有用なアセナピン、その薬理学的に許容しえる塩およびその合成中間体を効率的にかつ安全に製造することができる。

請求の範囲

1. 式 [III] :



5 で表される化合物を 4-クロロフェノールと反応させることを含む式 [IV] :



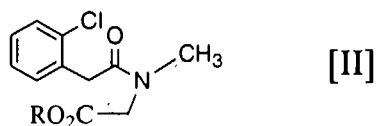
で表される化合物の製造方法。

2. 反応が塩基の存在下に行われる請求の範囲 1 に記載の方法。

3. 反応が、4-クロロフェノールを 4-クロロフェノキシ金属塩に変換後、式 [III]

10 で表される化合物を該 4-クロロフェノキシ金属塩と反応させることにより行われる請求の範囲 1 に記載の方法。

4. 式 [III] で表される化合物が、式 [II] :



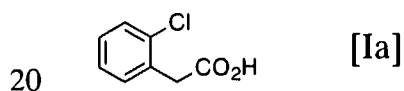
(式中、R は炭素数 1 ～ 6 のアルキル基を表す。)

15 で表される化合物を分子内閉環することにより得られる請求の範囲 1 に記載の方法。

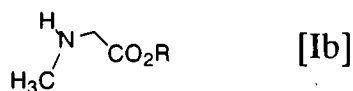
5. 分子内閉環が、式 [II] で表される化合物に塩基を作用させることによりより行われる請求の範囲 4 に記載の方法。

6. 塩基が金属アルコキシドである請求の範囲 5 に記載の方法。

7. 式 [II] で表される化合物が、式 [Ia] :



で表される化合物またはそのカルボキシル基における反応性誘導体を式 [Ib] :



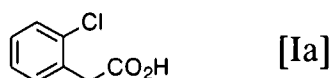
(式中、Rは炭素数1～6のアルキル基を表す。)

で表される2級アミン化合物と反応させることにより得られる請求の範囲4に記載の方法。

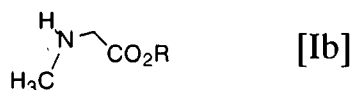
- 5 8. 反応が、式[Ia]で表される化合物と式[Ib]で表される2級アミン化合物との反応であり、縮合剤の存在下に行われる請求の範囲7に記載の方法。

9. 反応が、式[Ia]で表される化合物のカルボキシル基における反応性誘導体と式[Ib]で表される2級アミン化合物との反応であり、該反応性誘導体が式[Ia]で表される化合物の酸ハライドである請求の範囲7に記載の方法。

- 10 10. 式[Ia]:

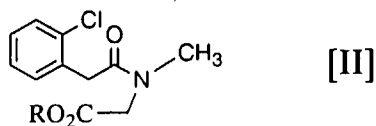


で表される化合物またはそのカルボキシル基における反応性誘導体を式[Ib]:



(式中、Rは炭素数1～6のアルキル基を表す。)

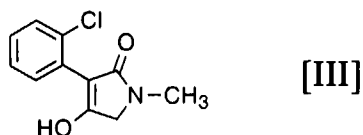
- 15 で表される2級アミン化合物と反応させて式[II]:



(式中、Rは前記と同義を有する。)

で表される化合物を得ることを含む工程、及び

式[II]で表される化合物を分子内閉環することを含む工程を含む式[III]:



で表される化合物の製造方法。

11. 反応が、式[Ia]で表される化合物と式[Ib]で表される2級アミン化合物

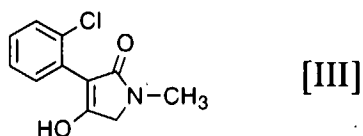
との反応であり、縮合剤の存在下に行われる請求の範囲 10 に記載の方法。

12. 反応が、式 [Ia] で表される化合物のカルボキシル基における反応性誘導体と式 [Ib] で表される 2 級アミン化合物との反応であり、該反応性誘導体が式 [Ia] で表される化合物の酸ハライドである請求の範囲 10 に記載の方法。

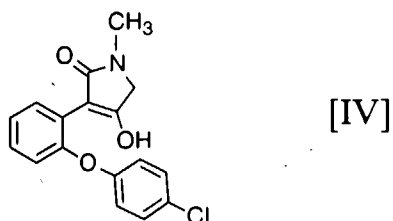
5 13. 分子内閉環が、式 [II] で表される化合物に塩基を作用させることにより行われる請求の範囲 10 に記載の方法。

14. 塩基が金属アルコキシドである請求の範囲 13 に記載の方法。

15. 式 [III] :

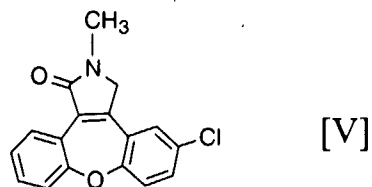


10 で表される化合物を 4-クロロフェノールと反応させて式 [IV] :



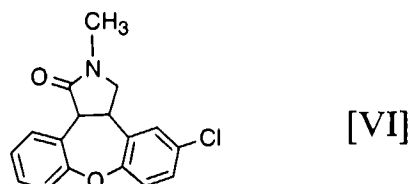
で表される化合物を得ることを含む工程、

式 [IV] で表される化合物を分子内閉環して式 [V] :



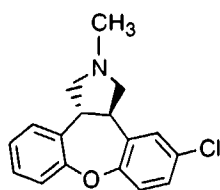
15 で表される化合物を得ることを含む工程、

式 [V] で表される化合物を還元して式 [VI] :



で表される化合物を得ることを含む工程、及び

式 [VI] で表される化合物のカルボニル基を還元することを含む工程を含む式 [VII] :



[VII]

で表されるジベンゾオキセピノピロール化合物またはその薬理的に許容しうる塩の製造方法。

1 6. 式 [VII] で表されるジベンゾオキセピノピロール化合物をその薬理的に許容し
5 うる塩に変換することを含む工程をさらに含む請求の範囲 1 5 に記載の方法。

1 7. 式 [III] で表される化合物と 4-クロロフェノールとの反応が塩基の存在下に行われる請求の範囲 1 5 に記載の方法。

1 8. 式 [III] で表される化合物と 4-クロロフェノールとの反応が、4-クロロフェ
10 ノールを 4-クロロフェノキシ金属塩に変換後、式 [III] で表される化合物を該 4-
クロロフェノキシ金属塩と反応させることにより行われる請求の範囲 1 5 に記載の方法。

1 9. 式 [IV] で表される化合物の分子内閉環が、脱水性溶媒中で行われる請求の
範囲 1 5 に記載の方法。

2 0. 脱水性溶媒が硫酸、リン酸またはポリリン酸である請求の範囲 1 9 に記載の
15 方法。

2 1. 脱水性溶媒がポリリン酸であり、ポリリン酸がリン酸と五酸化二リンから調
製したポリリン酸である請求の範囲 1 9 に記載の方法。

2 2. 式 [V] で表される化合物の還元が、貴金属触媒の存在下に接触還元すること
により、または、低級アルコールまたはアンモニア中で、アルカリ金属またはアル
20 カリ土類金属と反応させることにより行われる請求の範囲 1 5 に記載の方法。

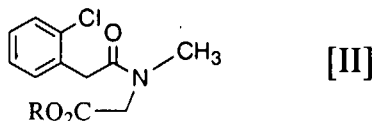
2 3. 式 [V] で表される化合物の還元が、低級アルコールまたはアンモニア中で
アルカリ金属またはアルカリ土類金属と反応させることにより行われる請求の範囲 1
5 に記載の方法。

2 4. 式 [VI] で表される化合物のカルボニル基の還元が、還元剤と反応させるこ
25 とにより行われる請求の範囲 1 5 に記載の方法。

2 5. 還元剤が、 LiAlH_4 、 $\text{NaAlH}_2(\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3)_2$ 、 LiAl

H (t-BuO)₃、AlH₃、B₂H₆、BH₃・THF、BH₃・OEt₂、NaBH₄ / BF₃・THF、KBH₄ / BF₃・THF、LiBH₄ / BF₃・THF、NaBH₄ / (CH₃)₂SO₄またはNaBH₄ / H₂SO₄である請求の範囲24に記載の方法。

26. 式 [III] で表される化合物が、式 [II] :



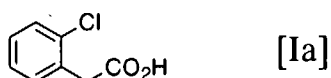
(式中、Rは炭素数1～6のアルキル基を表す。)

で表される化合物を分子内閉環することを含む工程により得られる請求の範囲15に記載の方法。

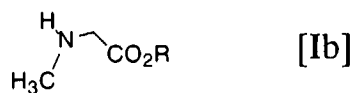
27. 分子内閉環が、式 [II] で表される化合物に塩基を作用させることにより行
10 われる請求の範囲26に記載の方法。

28. 塩基が金属アルコキシドである請求の範囲27に記載の方法。

29. 式 [II] で表される化合物が、式 [Ia] :



で表される化合物またはそのカルボキシル基における反応性誘導体を式 [Ib] :



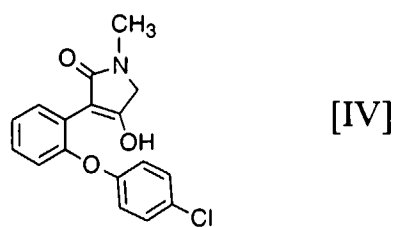
(式中、Rは炭素数1～6のアルキル基を表す。)

で表される2級アミン化合物と反応させることを含む工程により得られる請求の範囲26に記載の方法。

30. 反応が、式 [Ia] で表される化合物と式 [Ib] で表される2級アミン化合物
20 との反応であり、縮合剤の存在下に行われる請求の範囲29に記載の方法。

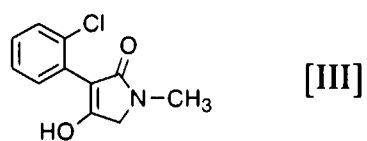
31. 反応が、式 [Ia] で表される化合物のカルボキシル基における反応性誘導体と式 [Ib] で表される2級アミン化合物との反応であり、該反応性誘導体が式 [Ia] で表される化合物の酸ハライドである請求の範囲29に記載の方法。

32. 式 [IV]



で表される化合物。

33. 式 [III] :



5 で表される化合物。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2006/321452

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D207/38(2006.01)i, A61K31/407(2006.01)i, A61P25/18(2006.01)i,
C07D491/044(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)

C07D207/38, A61K31/407, A61P25/18, C07D491/044, C07B61/00

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)

CAOLD (STN), 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.
A	VADER, J., The synthesis of radiolabelled ORG 5222 and its main metabolite Org 30526, Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals, 1994, Vol.34, No.9, p.845-869	1-9, 15-32
A	JP 53-002465 A (AKZO NV), 11 January, 1978 (11.01.78), Page 5, upper left column, upper right column & US 4145434 A & US 4154836 A & US 4158058 A & US 4158059 A & US 4177275 A & US 4271177 A & US 4271178 A & US 4271179 A & JP 86034426 B & JP 61-178965 A & JP 87038348 B	1-9, 15-32

☒ 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
05 January, 2007 (05.01.07)

Date of mailing of the international search report
16 January, 2007 (16.01.07)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2006/321452

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 02-225459 A (BAYER AG.), 07 September, 1990 (07.09.90), Page 8, upper right column, line 12 to lower left column, line 4; page 9, upper right column, line 1 to lower left column, line 14; page 11, lower right column, lines 7 to 10; page 12, upper left column, lines 1 to 20; example 5 (page 15, table 1) & EP 377893 A2 & US 5045560 A & US 5186737 A & EP 377893 B1 & JP 2839167 B2	10-14, 26-31, 33

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (I P C)) Int.Cl. C07D207/38(2006.01)i, A61K31/407(2006.01)i, A61P25/18(2006.01)i, C07D491/044(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 (I P C)) Int.Cl. C07D207/38, A61K31/407, A61P25/18, C07D491/044, 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 <table border="0"> <tr> <td>日本国実用新案公報</td> <td>1 9 2 2 - 1 9 9 6 年</td> </tr> <tr> <td>日本国公開実用新案公報</td> <td>1 9 7 1 - 2 0 0 7 年</td> </tr> <tr> <td>日本国実用新案登録公報</td> <td>1 9 9 6 - 2 0 0 7 年</td> </tr> <tr> <td>日本国登録実用新案公報</td> <td>1 9 9 4 - 2 0 0 7 年</td> </tr> </table>				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 0 7 年	日本国実用新案登録公報	1 9 9 6 - 2 0 0 7 年	日本国登録実用新案公報	1 9 9 4 - 2 0 0 7 年		
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 0 7 年												
日本国実用新案登録公報	1 9 9 6 - 2 0 0 7 年												
日本国登録実用新案公報	1 9 9 4 - 2 0 0 7 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) CAOLD (STN), CAplus (STN), REGISTRY (STN)													
C. 関連すると認められる文献 <table border="1"> <thead> <tr> <th>引用文献の カテゴリー*</th> <th>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</th> <th>関連する 請求の範囲の番号</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A</td> <td>VADER, J., The synthesis of radiolabelled ORG 5222 and its main metabolite Org 30526, Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals, 1994, Vol.34, No.9, p.845-869</td> <td>1-9, 15-32</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>JP 53-002465 A (AKZO NV) 1978.01.11, 第5頁左上欄, 右上欄 & US 4145434 A & US 4154836 A & US 4158058 A & US 4158059 A & US 4177275 A & US 4271177 A & US 4271178 A & US 4271179 A & JP 86034426 B & JP 61-178965 A & JP 87038348 B</td> <td>1-9, 15-32</td> </tr> </tbody> </table>				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	VADER, J., The synthesis of radiolabelled ORG 5222 and its main metabolite Org 30526, Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals, 1994, Vol.34, No.9, p.845-869	1-9, 15-32	A	JP 53-002465 A (AKZO NV) 1978.01.11, 第5頁左上欄, 右上欄 & US 4145434 A & US 4154836 A & US 4158058 A & US 4158059 A & US 4177275 A & US 4271177 A & US 4271178 A & US 4271179 A & JP 86034426 B & JP 61-178965 A & JP 87038348 B	1-9, 15-32	
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	VADER, J., The synthesis of radiolabelled ORG 5222 and its main metabolite Org 30526, Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals, 1994, Vol.34, No.9, p.845-869	1-9, 15-32											
A	JP 53-002465 A (AKZO NV) 1978.01.11, 第5頁左上欄, 右上欄 & US 4145434 A & US 4154836 A & US 4158058 A & US 4158059 A & US 4177275 A & US 4271177 A & US 4271178 A & US 4271179 A & JP 86034426 B & JP 61-178965 A & JP 87038348 B	1-9, 15-32											
☒ 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 <table border="0"> <tr> <td>「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</td> <td>「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</td> </tr> <tr> <td>「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</td> <td>「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</td> </tr> <tr> <td>「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)</td> <td>「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</td> </tr> <tr> <td>「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献</td> <td>「&」同一パテントファミリー文献</td> </tr> <tr> <td>「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願</td> <td></td> </tr> </table>				「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	「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	「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	「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	「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)	「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	「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献	「&」同一パテントファミリー文献	「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願	
「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	「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												
「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	「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												
「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)	「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												
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献	「&」同一パテントファミリー文献												
「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 0 5 . 0 1 . 2 0 0 7		国際調査報告の発送日 1 6 . 0 1 . 2 0 0 7											
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) 今村 玲英子 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 請求の範囲の番号
A	JP 02-225459 A (BAYER AG) 1990.09.07, 第8頁 右上欄第12行—左下欄第4行, 第9頁 右上欄第1行—左下 欄第14行, 第11頁 右下欄第7-10行, 第12頁 左上欄第1-20行, 実施例5(第15頁 表1) & EP 377893 A2 & US 5045560 A & US 5186737 A & EP 377893 B1 & JP 2839167 B2	10-14, 26-31, 33