(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
2005 年12 月1 日 (01.12.2005)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2005/113530 A1

(51) 国際特許分類[7]: C07D 307/87

(21) 国際出願番号: PCT/JP2005/009597

(22) 国際出願日: 2005 年5 月19 日 (19.05.2005)

(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2004-151841 2004 年5 月21 日 (21.05.2004) 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): 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). 渡邊 要介 (WATANABE, Yosuke) [JP/JP]; 〒6638172 兵庫県西宮市甲子園二番町８－３２－２０１ Hyogo (JP).

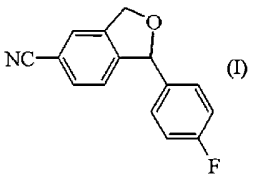
(74) 代理人: 榎本 雅之, 外(ENOMOTO, Masayuki et al.); 〒5418550 大阪府大阪市中央区北浜四丁目５番３３号 住友化学知的財産センター株式会社内 Osaka (JP).

(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, 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, HR, HU, ID, IL, IN, IS, KE, KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS,

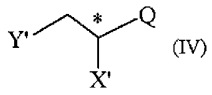
[続葉有]

(54) Title: PROCESS FOR PRODUCING OPTICALLY ACTIVE CITALOPRAM AND INTERMEDIATE OF SAID CITALOPRAM

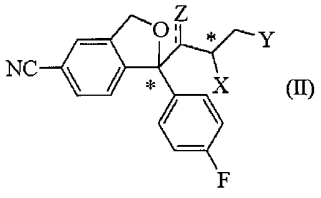
(54) 発明の名称: 光学活性シタロプラムの製造方法およびその中間体



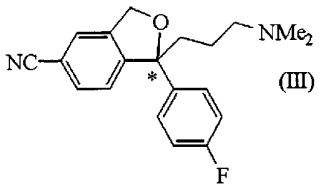
(I)



(IV)



(II)



(III)

(57) Abstract: A process for producing a compound represented by formula (III), the process comprising a step of reacting a compound represented by formula (I) with a compound represented by formula (IV) in the presence of a base to convert the compound represented by formula (I) to a compound represented by formula (II). A compound represented by formula (II) and a process for producing the same are also provided.

[続葉有]

WO 2005/113530 A1

LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

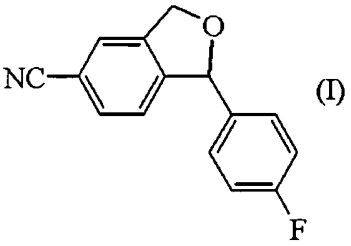
(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, 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。

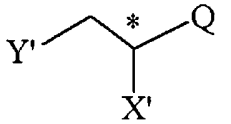
(57) 要約:

本発明は、 式（Ｉ）



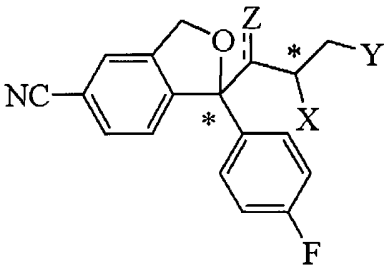
(I)

で表される化合物を、式（IV）



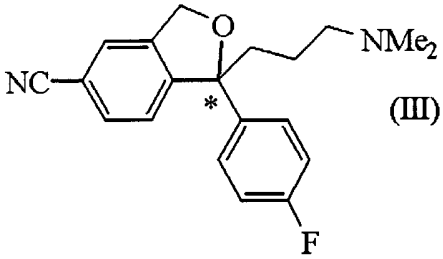
(IV)

で表される化合物と、塩基の存在下に反応させることによって、式（Ｉ）で示される化合物を式（II）



(II)

で表される化合物に変換する工程を含む式（III）



(III)

で表される化合物の製造方法を提供し、また、式（II）で表される化合物及びその製造方法を提供する。

1

明細書

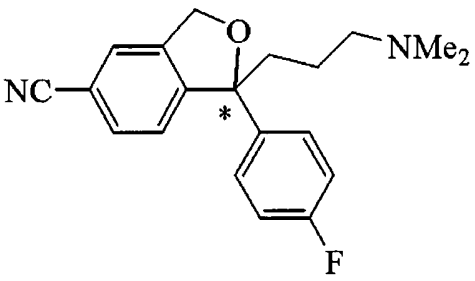
光学活性シタロプラムの製造方法およびその中間体

技術分野

本発明は、抗うつ剤として有用である光学活性シタロプラムの製造方法およびその合成中間体に関する。

背景技術

式



（式中、＊は最寄りの炭素原子が光学活性な不斉炭素原子であることを示す。）

で表される光学活性シタロプラムは抗うつ剤として有用であり、様々な製造方法が報告されている。

しかしながら、光学活性シタロプラムを得る方法としては、これまで、煩雑な光学分割法を利用した方法が知られているのみであった（例えば、JP-H02-36177-A 公報参照）。光学分割法を利用した方法では、所望の光学活性体以外は不要となるため、環境、工業、アトムエコノミーの観点およびコストの観点から不満足であった。

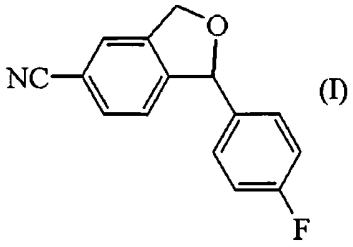
従って、副反応を抑制したシタロプラムの製造方法、光学分割法に依存しない選択的な光学活性シタロプラムの製造方法、ならびにシタロプラム製造の中間体として有用な化合物の提供が切望されている。

発明の開示

本発明の目的は、新規な立体選択的反応を開発してアトムエコノミーの向上を図ることにより、光学活性シタロプラムを効率的に製造できる方法を提供することである。造することができることを見出した。

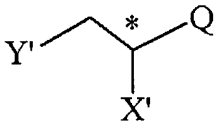
すなわち、本発明は以下の通りであり。

＜1＞ 式（I）



(I)

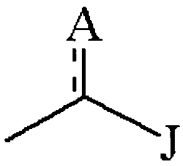
で表される化合物（以下、化合物（I）と記すことがある。）を、式（IV）



(IV)

（式中、X’は保護基を有していてもよいヒドロキシル基を示し、Y’はジメチルアミノ基またはジメチルアミノ基に変換可能な基を示すか、X’とY’とが結合し、X’及びY’のそれぞれに隣接する炭素原子と共にオキシラン環基を形成し、

Qは、式（V）



(V)

〔式中、Aは水素原子または酸素原子を示し、

は、Aが水素原子である場合には単結合を、Aが酸素原子である場合には二重結合を示し、Jは水素原子またはＬＧを示すが、A及びJの両方が同時に水素原子ではなく、

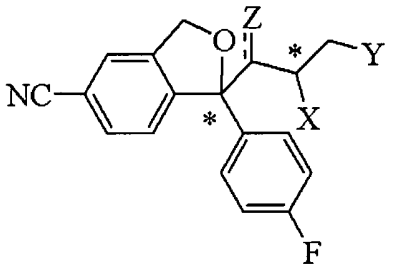
ＬＧはハロゲン原子またはRSO_2O-基を示し、

Rは低級アルキル基または置換されていてもよいフェニル基を示すか、AがX’と結合し、X’及びAのそれぞれに隣接する炭素原子と共にオキシラン環基を形成する。但し、AがX’と結合し、X’及びAのそれぞれに隣接する炭素原子と

共にオキシラン環基を形成する場合には、┆は単結合であり、Ｊは水素原子であり、オキシラン環基と反応する基は前記Ｙ'の定義から除かれる。〕

で表される基を示し、＊は、最寄りの炭素原子が光学活性な不斉炭素原子であることを示す。）

で表される化合物（以下、化合物（IV）と記すことがある。）と、塩基の存在下に反応させることによって、化合物（Ｉ）を式（II）

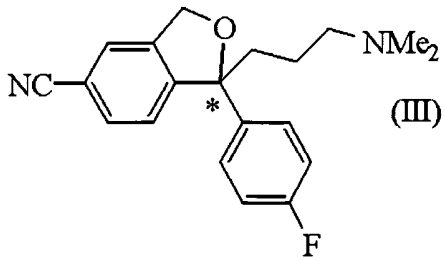


(II)

（式中、Ｘは保護基を有していてもよいヒドロキシル基を示し、Ｙはジメチルアミノ基またはジメチルアミノ基に変換可能な基を示し、Ｚは水素原子、ヒドロキシル基または酸素原子を示し、

┆は、Ｚが水素原子またはヒドロキシル基である場合には単結合を、Ｚが酸素原子である場合には二重結合を示し、＊は前記と同じ意味を示す。）

で表される化合物（以下、化合物（II）と記すことがある。）に変換する工程を含む式（III）

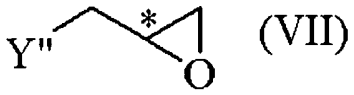


(III)

（式中、＊は前記と同じ意味を示す。）

で表される化合物（以下、化合物（III）と記すことがある。）の製造方法。

＜2＞ 式（II）中のZが水素原子であり、Xがヒドロキシル基であり、Yがジメチルアミノ基に変換可能な基であってオキシラン環基とは反応しない基であり、化合物（IV）が、式（VII）

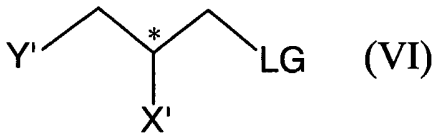


(VII)

（式中、Y"は、ジメチルアミノ基に変換可能な基であってオキシラン環基とは反応しない基を示す。＊は前記と同じ意味を示す。）

で表される化合物（以下、化合物（VII）と記すことがある。）である＜1＞に記載の方法。

＜3＞ 式（II）中のZが水素原子であり、Xが保護基を有してもよいヒドロキシル基であり、Yがジメチルアミノ基またはジメチルアミノ基に変換可能な基であり、化合物（IV）が、式（VI）



(VI)

（式中、Y'は、ジメチルアミノ基またはジメチルアミノ基に変換可能な基を示し、X'は保護基を有していてもよいヒドロキシル基を示し、ＬＧはハロゲン原子またはRSO_2O-基を示し、Rは低級アルキル基または置換されていてもよいフェニル基を示す。＊は前記と同じ意味を示す。）

で表される化合物（以下、化合物（VI）と記すことがある。）である＜1＞に記載の方法。

＜4＞ さらに、

（i）Yがジメチルアミノ基でない場合に、Yをジメチルアミノ基に変換する工程

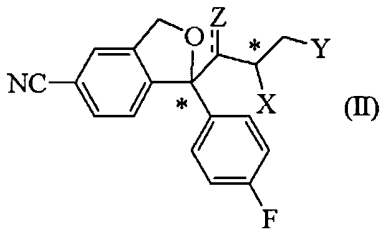
（ii）式（II）中のXをＬＧ'（ここでＬＧ'はハロゲン原子またはR'SO_2O-基を示し、R'は低級アルキル基または置換されていてもよいフェニル基を示す。）に変換する工程

（iii）（ii）で得られる化合物を塩基で処理して、該ＬＧ'を脱離させ、不飽和結合を形成させる工程

（iv）（iii）で得られる化合物中の該不飽和結合に水素を添加して化合物（III）を得る工程

を含む＜１＞から＜３＞のいずれかに記載の方法。

＜５＞ 式（II）



(II)

（式中、X、Z、 及び＊は前記と同じ意味を有する。）

で表される化合物。

＜６＞ Xがヒドロキシル基であり、Yがジメチルアミノ基に変換可能な基であってオキシラン環基とは反応しない基であり、Zが水素原子である＜５＞に記載の化合物。

＜７＞ 化合物（Ｉ）を、化合物（IV）と、塩基の存在下に反応させることを含む化合物（II）の製造方法。

発明を実施するための最良の形態

以下、本発明について詳細に説明する。

まず、本発明で用いられている記号および用語の定義を説明する。

XおよびX'で示される「保護基を有していてもよいヒドロキシル基」の「保護基」としては、ヒドロキシル基が反応に不活性な官能基に一次変換でき、必要に応じてもとのヒドロキシル基に再変換できるものであれば特に限定はなく、例えば、2－テトラヒドロピラニル基、２－テトラヒドロフラニル基、１－エトキシエチル基、ベンジル基、メトキシメチル基、ベンジルオキシメチル基、ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル基等が挙げられ、これらのうち、2－テトラヒドロピラニル基、ベンジル基及びｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル基が好ましい。

YおよびY'で示される「ジメチルアミノ基に変換可能な基」としては、ジメチルアミノ基に変換できるものであれば特に限定はなく、また、当該基は直接的にジメチ

ルアミノ基に変換されうるものであっても、間接的にジメチルアミノ基に変換されうるものであってもよい。具体的な例としては、保護基を有していてもよいヒドロキシル基（例えば、ヒドロキシル基、２－テトラヒドロピラニルオキシ基、２－テトラヒドロフラニルオキシ基、１－エトキシエトキシ基、ベンジルオキシ基、メトキシメトキシ基、ベンジルオキシメトキシ基、ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリルオキシ基等）、保護基を有していてもよいアミノ基（例えば、アミノ基、ベンジルオキシカルボニルアミノ基、ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ基等）、ハロゲン原子（例えば、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等）、メタンスルホニルオキシ基、ｐ－トルエンスルホニルオキシ基等が挙げられ、これらのうち、ヒドロキシル基、２－テトラヒドロピラニルオキシ基、１－エトキシエトキシ基、ハロゲン原子が好ましい。

ＡがＸ'と結合し、Ｘ'及びＡのそれぞれに隣接する炭素原子と共にオキシラン環基を形成する場合に、Ｙ'より除かれる「オキシラン環と反応する基」としては、アミノ基、ジメチルアミノ基等が挙げられる。

Ｙ"で示される「ジメチルアミノ基に変換可能な基であってオキシラン環とは反応しない基」としては、ＹおよびＹ'で示される「ジメチルアミノ基に変換可能な基」として挙げられた基から、アミノ基等のオキシラン環と反応する基を除いたものが挙げられる。

ＬＧおよびＬＧ'におけるハロゲン原子の例としては、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等が挙げられ、なかでも塩素原子及び臭素原子が好ましい。

Ｒにおける「低級アルキル基」としては、通常炭素数１～６の、好ましくは炭素数１～２のアルキル基があげられ、該低級アルキル基は直鎖状でも分枝状でもよく、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、ｓｅｃ－ブチル基、ｔｅｒｔ－ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、ヘキシル基等が挙げられ、好ましくはメチル基またはエチル基である。

Ｒにおける「置換されていてもよいフェニル基」の置換基としては、たとえばアルキル基（例、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、ｓｅｃ－ブチル基、ｔｅｒｔ－ブチル基等）等を挙げることができる。

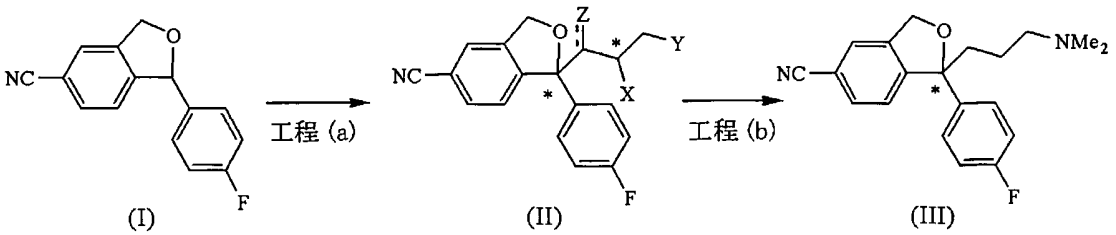
化合物（II）は、その式中に塩基性のジメチルアミノ基を有する場合は塩を形成してもよい。そのような塩としては、例えば、無機酸塩（例えば塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩、臭化水素酸塩等）または有機酸塩（例えば酢酸塩、プロピオン酸塩、メタンスルホン酸塩、４－トルエンスルホン酸塩、シュウ酸塩、マレイン酸塩等）等が挙げられる。

化合物（III）すなわち光学活性シタロプラムは酸付加塩として得られてもよく、酸付加塩としては薬理的に許容される非毒性酸付加塩が好ましく、例えば、マレイン酸塩、フマル酸塩、安息香酸塩、アスコルビン酸塩、パモイン酸塩、コハク酸塩、シュウ酸塩、サリチル酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンジスルホン酸塩、酢酸塩、プロピオン酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、グルコン酸塩、乳酸塩、リンゴ酸塩、マンデリン酸塩、ケイ皮酸塩、シトラコン酸塩、アスパラギン酸塩、ステアリン酸塩、パルミチン酸塩、イタコン酸塩、グリコール酸塩、ｐ－アミノ安息香酸塩、グルタミン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、テオフィリン酢酸塩、８－ハロテオフィリン（例えば８－ブロモテオフィリン等）等の有機酸との塩；または塩酸、臭化水素酸、スルフィン酸、スルファミン酸、リン酸、硝酸等の無機酸との塩が挙げられる。

構造式中に示される＊は、近接する炭素原子（＊印の付された炭素原子）が光学活性な不斉炭素原子であることを示し、＊が二つ以上存在する式（II）で示される化合物については、存在し得るあらゆるジアステレオマーまたはその混合物をも包含する。

本発明において光学活性とは、ある不斉炭素原子に起因する絶対配置がＲ配置である異性体とＳ配置である異性体から構成される化合物が、それらの異性体の等量混合物（例えば、ラセミ体）ではないことを意味し、該２つの異性体（R-異性体とS-異性体）のうちの一方が他の異性体に対し過剰に存在する場合（例えば、６：４の混合物）であれば、光学活性と定義される。

本発明の製造方法は下記反応スキームに示される。



(I) (II) (III)

工程（ａ）

工程（ａ）は、化合物（Ｉ）を化合物（II）に変換する工程であり、化合物（Ｉ）を化合物（IV）と、塩基の存在下に反応させることにより実施される。

出発物質である化合物（Ｉ）は、公知の方法（例えば、JP-S61-35986 に記載の方法）により合成して入手することができる。

塩基としては、水素化ナトリウム、リチウムジイソプロピルアミド（ＬＤＡ）、リチウムジシクロヘキシルアミド、ナトリウムアミド等が挙げられ、これらのうち、水素化ナトリウム及びＬＤＡが好ましい。

当該工程は反応を円滑に行うために通常、溶媒が用いられる。溶媒は、反応を阻害しないものである限り特に限定はされず、たとえば、テトラヒドロフラン（ＴＨＦ）、メチルｔ－ブチルエーテル（ＭＴＢＥ）、１，２－ジメトキシエタン、ジグリム、１，３－ジオキソラン、１，４－ジオキサン、トルエン、キシレン等が挙げられ、これらは単独で、または２種以上の混合物として用いることができる。これらのうち、ＴＨＦ及びトルエンが好ましい。溶媒の使用量としては化合物（Ｉ）１ｋｇに対して通常１～５０Ｌ、好ましくは２～２０Ｌである。

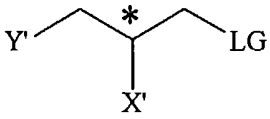
反応操作の好ましい態様としては、化合物（IV）と塩基との間の副反応を防ぐ観点から、まず、化合物（Ｉ）と塩基とを反応させる。例えば、窒素等の反応に不活性な気体の雰囲気下で、前記溶媒に化合物（Ｉ）を溶解させて得られる溶液に、前記塩基を添加し、化合物（Ｉ）と塩基とを反応させる。リチウムジイソプロピルアミドを使用する場合には、公知の方法、例えば、前記溶媒中でＮ，Ｎ－ジイソプロピルアミンとブチルリチウム等のアルキルリチウムと反応させることによってまずリチウムジイソプロピルアミドを生成させ、次いでその溶液に化合物（Ｉ）を添加してもよい。

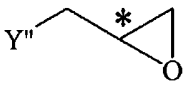
塩基の使用量は、副反応による収率や品質の低下防止、及び化合物残存による収率の低下防止の点から、化合物（Ｉ）１モルに対し、通常１～１．５モルであり、好ましくは１～１．３モルである。

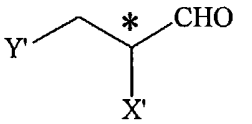
塩基としてＬＤＡ等を用いる場合、反応温度は通常－７０～０℃、好ましくは－６０～－２０℃であり、反応時間は通常０．５～１２時間、好ましくは１～６時間である。

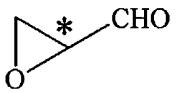
塩基として水素化ナトリウム等を用いる場合、反応温度は通常４０～９０℃、好ましくは５０～８０℃であり、反応時間は通常１～２４時間、好ましくは３～１２時間である。

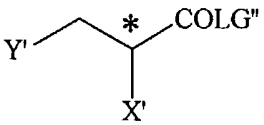
次いで、この反応混合物に化合物（IV）を添加する。添加する際、化合物（IV）を上記溶媒に溶解させることにより溶液として添加しても良い。化合物（IV）の具体的な例としては以下の式で表される化合物等が挙げられる。

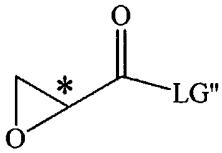

(VI)


(VII)


(VIII)


(IX)


(X)


(XI)

（式中、＊、Ｘ′、Ｙ′、Ｙ″及びＬＧは前記と同義であり、ＬＧ″は、ハロゲン原子またはＲ′′ＳＯ$_2$Ｏ－基を示し、Ｒ′′は低級アルキル基または置換されていてもよいフェニル基を示す。）

これらの化合物は、市販されているものについてはそのまま使用することができ、公知の方法により合成して入手することもできる。

化合物（II）のＺが水素原子である場合には、式（VI）で表される化合物（以下、化合物（VI）と記すことがある。）または化合物（VII）が用いられる（化合物（VI）が用いられる場合の工程を以下工程（a′-1）とし、化合物（VII）が用いられる場合の工程を以下工程（a′-2）とする）。

化合物（II）のZがヒドロキシル基である場合には、式（VIII）で表される化合物（以下、化合物（VIII）と記すことがある。）または式（IX）で表される化合物（以下、化合物（IX）と記すことがある。）が用いられる（この場合の工程を以下工程（a'-3）とする）。

化合物（II）のZが酸素原子である場合には、式（X）で表される化合物（以下、化合物（X）と記すことがある。）または式（XI）で表される化合物（以下、化合物（XI）と記すことがある。）が用いられる（この場合の工程を以下工程（a'-4）とする）。

工程（a'-1）

使用される化合物（VI）の量は、化合物（Ｉ）１モルに対し、通常１～２モルであり、好ましくは１～１．５モルである。

反応温度は通常－６０～＋１００℃、好ましくは－４０～＋８０℃であり、反応時間は通常１～２４時間、好ましくは３～１２時間である。

反応を円滑に進行させるために、４級アンモニウム塩等の相間移動触媒を添加しても良い。相間移動触媒の使用量は通常、化合物（Ｉ）１モルに対して、０．０１～１モルである。

工程（a'-2）

使用される化合物（VII）の量は、化合物（Ｉ）１モルに対し、通常１～１．６モルであり、好ましくは１～１．４モルである。

反応温度は通常－６０～＋１００℃、好ましくは－４０～＋８０℃であり、反応時間は通常１～２４時間、好ましくは３～１２時間である。

反応を円滑に進行させるために、４級アンモニウム塩等の相間移動触媒を添加しても良い。相間移動触媒の使用量は通常、化合物（Ｉ）１モルに対して、０．０１～１．０モルである。

工程（a'-3）

使用される化合物（VIII）または（IX）の量は、化合物（Ｉ）１モルに対し、通常１～１．５モルであり、好ましくは１～１．３モルである。

反応温度は通常－７８～＋３０℃、好ましくは－６０～０℃であり、反応時間は通常０．５～１２時間、好ましくは１～６時間である。

工程（a'-4）

使用される化合物（Ｘ）または（XI）の量は、化合物（Ｉ）１モルに対し、通常１～１．５モルであり、好ましくは１～１．３モルである。

反応温度は通常－７８～＋３０℃、好ましくは－６０～０℃であり、反応時間は通常０．５～１２時間、好ましくは１～６時間である。

工程（ａ）により得られる化合物（II）は、常法により単離、精製することができる。

例えば、反応混合物に水およびトルエン等の有機溶媒を加えて分液し、有機層を水洗、乾燥後、濃縮することにより化合物（II）を単離することができ、さらに、たとえばシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製することができる。

工程（ｂ）

工程（ｂ）は、化合物（II）を化合物（III）に変換する工程である。当該工程は公知の反応方法を組み合わせることにより実施することができる。以下に、その好ましい例を説明する。

化合物（II）が工程（a'-1）により得られる場合には、工程（ｂ）は、以下の工程からなる。

（ｉ）Ｙがジメチルアミノ基でない場合にＹをジメチルアミノ基に変換する工程、

（ii）化合物（II）のＸをＬＧ'（ＬＧ'はハロゲン原子またはR'SO_2O－基を示し、R'は低級アルキル基または置換されていてもよいフェニル基を示す。）に変換する工程、

（iii）（ii）で得られる化合物を塩基と処理することによりＬＧ'を脱離させ、不飽和結合を形成させる工程及び

（iv）（iii）で得られる化合物中の該不飽和結合に水素を添加して化合物（III）を得る工程。

（ｉ）の工程は、（ii）～（iv）の工程の前、間、後のいずれで実施してもよいが、最初に実施することが好ましい。特に、Ｙがハロゲン原子である場合は、ＬＧ'にハロゲン原子を採用した場合にＸおよびＹが同時にハロゲン原子となることを避けるために、最初に実施することが望ましい。

化合物（II）が工程(a'-2)により得られる場合には、工程（ｂ）は、前記（ｉ）～（iv）と同様の工程により実施され、（ｉ）と同様の工程は必須となる。

また、化合物（II）が工程（a'-3）により得られる場合には、工程（ｂ）は、

（ｉ）Ｙがジメチルアミノ基でない場合にＹをジメチルアミノ基に変換する工程、

（ｖ）化合物（II）のＸおよびＺをＬＧ'に変換する工程、及び

（iii）および（iv）と同様の工程（通常、２回繰り返す。）。

により実施される。ＬＧ'が１化合物中に２つ存在するのに対し、（iii）と同様の工程で脱離するＬＧ'は一般的に、１化合物につき１つであるため、通常、（iii）および（iv）と同様の工程を実施した後、さらにもう一度（iii）および（iv）と同様の工程を実施することになる。

また、化合物（II）が工程（a'-4）により得られる場合には、工程（ｂ）は、

（ｉ）Ｙがジメチルアミノ基でない場合にＹをジメチルアミノ基に変換する工程、

（vi）化合物（II）Ｚをヒドロキシル基に還元する工程、

（ｖ）と同様の工程、及び

（iii）および（iv）と同様の工程（通常、2 回繰り返す。）

により実施される。この場合、ＬＧ'が１化合物中に２つ存在するため、上記と同じく、（iii）および（iv）と同様の工程は通常２回繰り返される。

これらの各工程は、公知の方法により実施することができる。例えば以下に説明する方法により実施することができる。

（ｉ）の工程は、Ｙで示される「ジメチルアミノ基に変換可能な基」の態様により、ジメチルアミノ基に変換する方法が異なる。例えば、Ｙが保護基を有していてもよいヒドロキシル基である場合は、必要により脱保護した後、当該ヒドロキシル基を脱離性エステルに変換後、ジメチルアミンと反応させることにより行うことができる。

ヒドロキシル基を脱離性エステルに変換する方法としては、例えば、溶媒（例、トルエン、キシレン、ＴＨＦ、ＭＴＢＥ等）中において、化合物（II）１モルに対し０．９～１．５モルの酸ハライド（例、メタンスルホニルクロリド、ｐ－トルエンスルホニルクロリド、１０－ショウノウスルホニルクロリド、トリフルオロアセチルクロリド、トリフルオロメタンスルホニルクロリド等）と、－２０～＋８０℃で、１～２４時間反応させることにより行うことができる。

さらにジメチルアミンとの反応においては、例えば、溶媒（例、トルエン、キシレン、ＴＨＦ、ＭＴＢＥ、メタノール、エタノール、イソプロパノール等）中において、化合物（II）１モルに対して０．９～５モルのジメチルアミン（好ましくは水溶液）と、０～８０℃で、例えば１～２４時間反応させることにより行うことができる。

（ｉ）の工程の他の態様として、Ｙが保護基を有していてもよいアミノ基である場合は、例えば、必要により脱保護した後、溶媒（例、トルエン、キシレン、ＴＨＦ、ＭＴＢＥ等）中において、化合物（II）１モルに対し２～４モルのメチル化剤（例、ヨウ化メチル、硫酸ジメチル等）と、－２０～＋８０℃で、０．５～１２時間反応させることにより行うことができる。

（ｉ）の工程のさらに他の態様として、Ｙがハロゲン原子である場合は、例えば、溶媒（例、ＴＨＦ、ＭＴＢＥ、トルエン、キシレン、メタノール、エタノール、水等）中において、化合物（II）１ｇ当量に対して１～５００ｇ当量のジメチルアミン（好ましくは水溶液）と、０～１００℃で、１～７２時間反応させることにより行うことができる。

（ii）または（ｖ）の工程としては、まずＸが保護されたヒドロキシル基である場合には、例えば、まず常法により脱保護を行う。そして、ＬＧ'がＲ'SO_2O－基である場合には、塩基の存在下、化合物（II）のヒドロキシル基をＲ'SO_2-Hal で表される化合物（Ｒ'は前記と同義であり、-Hal は塩素、臭素等のハロゲン

原子を示す。）と反応させることにより実施することができる。ＬＧ'がハロゲン原子である場合には、例えば、上記方法により化合物（II）のヒドロキシル基をＲ'SO_2O-基に変換した後、さらに当該基をアルカリ金属ハロゲン化物と反応させることにより実施することができる。あるいは、化合物（II）中のヒドロキシル基を直接ハロゲン化水素やハロゲン化リンと反応させることにより実施することもできる。

ＬＧ'がＲ'SO_2O-基である場合の具体的な反応条件の一例を示すと以下の通りである。

化合物（II）を溶媒に溶解させ、塩基を添加し、さらにＲ'SO_2-Halで表される化合物を添加して反応させる。

溶媒の例としてはＴＨＦ、ＭＴＢＥ、１，２－ジメトキシエタン、ジグリム、１，３－ジオキソラン、１，４－ジオキサン、トルエン、キシレン等を挙げることができる。これらは単独で、または２種以上の混合物として用いることができる。これらのうち、ＴＨＦ、ＭＴＢＥ及びトルエンが好ましい。溶媒の使用量は化合物（II）１ｋｇに対して、通常１～５０Ｌ、好ましくは２～２０Ｌである。

塩基の例としては、トリエチルアミン、ピリジン、Ｎ，Ｎ－ジメチルアニリン、Ｎ－メチルモルホリン等を挙げることができ、これらのうちトリエチルアミン及びピリジンが好ましい。塩基の使用量は化合物（II）１モルに対して、通常１～２モル、好ましくは１～１．５モルである。

RSO_2-Halで表される化合物の好ましい例としては、メタンスルホニルクロリド、ベンゼンスルホニルクロリド、ｐ－トルエンスルホニルクロリド等を挙げることができ、RSO_2-Halで表される化合物の使用量としては化合物（II）の１モルに対して、通常１～２モル、好ましくは１～１．５モルである。

反応温度は、通常－３０～＋７０℃、好ましくは－２０～＋５０℃であり、反応時間は、通常０．５～１２時間、好ましくは１～８時間である。

（iii）の工程は、例えば、ＬＧ'が導入された化合物（II）を、ｔ－ブトキシカリウム、１，８－ジアザビシクロ〔５．４．０〕ウンデク－７－エン(1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene、(略称)ＤＢＵ)等の塩基と作用させる等により実施することができる。

ＬＧ'が導入された化合物（II）を塩基と作用させる場合の具体的な反応条件の一例を示すと以下の通りである。

ＬＧ'が導入された化合物（II）を溶媒に溶解させた後、塩基を添加する。

溶媒の例としてはキシレン、メシチレン、トルエン、ＴＨＦ、１，４－ジオキサン、ジグリム、エタノール、ｎ－ブタノール、ｎ－ヘキサノール、メチルセルソルブ、エチルセルソルブ等を挙げることができる。これらは単独で、または２種以上の混合物として用いることができ、これらのうちキシレン、メシチレン、トルエン、ジグリムが好ましく、溶媒の使用量としてはＬＧ'が導入された化合物（II）１ｋｇに対して、通常１～５０Ｌ、好ましくは２～２０Ｌである。

塩基の例としては、ＤＢＵ、１，５ジアザビシクロ〔４．３．０〕ノン－５－エン（1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-ene、(略称)ＤＢＮ）、ｔ－ブトキシカリウム、ナトリウムメチラート、ナトリウムエチラート、水酸化カリウム、水素化ナトリウム等を挙げることができ、これらのうち、ＤＢＵ、ｔ－ブトキシカリウムが好ましく、塩基の使用量としてはＬＧ'が導入された化合物（II）の１モルに対して、通常１モル～２モル、好ましくは１モル～１．５モルである。

反応温度は、通常４０～２００℃、好ましくは６０～１５０℃であり、反応時間は通常１～２４時間、好ましくは２～１２時間である。

（iv）の工程は、例えば、溶媒中、水素化触媒の存在下、不飽和結合が導入された化合物（II）を水素と反応させる等により行うことができる。

溶媒の例としては酢酸エチル、エタノール、酢酸等を挙げることができる。これらは単独で、または２種以上の混合物として用いることができる。これらのうち酢酸エチル及びエタノールが好ましい。溶媒の使用量は不飽和結合が導入された化合物（II）１ｋｇに対して、通常１～３０Ｌ、好ましくは２～１５Ｌである。

水素化触媒の例としては、パラジウム炭素、水酸化パラジウム、白金炭素、酸化白金、ロジウム炭素等を挙げることができる。これらのうちパラジウム炭素が好ましい。また、化合物（II）のニトリル基の還元を回避するために、水素化触媒は、予め硫黄等で被毒して触媒活性を調節しておくことが好ましい。

水素化触媒の使用量としては不飽和結合が導入された化合物（II）１ｋｇに対して、通常０．１～１００ｇ、好ましくは０．５～５０ｇである。

使用する水素の圧力は、通常１００～１０００ｋＰａであり、好ましくは１００～５００ｋＰａである。

反応温度は、通常０～１００℃、好ましくは１０～７０℃であり、反応時間は、通常１～２４時間、好ましくは２～１２時間である。

（vi）の工程は、例えば、溶媒中、化合物（II）を還元剤と反応させることにより行うことができる。

溶媒の例としてはメタノール、エタノール、２－プロパノール、ＴＨＦ、ＭＴＢＥ、トルエン等を挙げることができ、これらは単独で、または混合して用いることができ、これらのうち、メタノール、ＴＨＦが好ましく、溶媒の使用量は化合物（II）１ｋｇに対して、通常１～５０Ｌ、好ましくは２～３０Ｌである。

還元剤の例としては、水素化ホウ素リチウム、水素化ホウ素ナトリウム、水素化リチウムアルミニウム等を挙げることができ、水素化ホウ素ナトリウムが好ましい。触媒の使用量は化合物（II）１モルに対して、通常１～２モル、好ましくは１～１．５モルである。

反応温度は、通常－２０～７０℃、好ましくは０～５０℃であり、反応時間は、通常０．５～１２時間、好ましくは１～６時間である。

（vii）の工程は、例えば溶媒中、化合物（II）をアミン化合物と反応させることにより行うことができる。この反応により化合物（II）のオキシラン環が開裂し、ヒドロキシル基が生成すると共に、（ジアルキル）アミノ基等が導入される。

溶媒の例としてはＴＨＦ、ＭＴＢＥ、トルエン、キシレン、メタノール、エタノール等を挙げることができる。これらは単独で、または２種以上の混合物として用いることができる。これらのうちメタノール及びＴＨＦが好ましい。溶媒の使用量は化合物（II）１ｋｇに対して、通常１～５０Ｌ、好ましくは２～３０Ｌである。

アミン化合物の例としては、アンモニア、ジメチルアミン、メチルアミン等、オキシラン環との反応により、ジメチルアミノ基またはジメチルアミノ基に変換可能な基が導入されるアミン化合物を挙げることができる。これらのうち、直接ジメチルアミ

ノ基を導入できるジメチルアミンが好ましい。塩基の使用量は化合物（II）１モルに対して、通常１～５００モル、好ましくは３～１００モルである。

反応温度は、通常０～１００℃、好ましくは２０～８０℃であり、反応時間は、通常１～７２時間、好ましくは３～２４時間である。

（ｉ）～（vii）の工程において生成する化合物は、反応混合物より常法により単離、精製することができる。また、単離、精製することなく次の工程に使用してもよい。最終的に得られる化合物（III）は、例えば、再結晶することにより光学純度を上げることもできる。

化合物（III）はフリー塩基として得られるが、必要により酸付加塩にすることができる。当該酸付加塩は、従来公知の方法により製造することができ、例えば、水と混和しうる溶媒中（例、アセトン、エタノール、メタノール、イソプロパノール等）、化合物（III）のフリー塩基を有機酸（例、マレイン酸、フマル酸、安息香酸、アスコルビン酸、パモ酸、コハク酸、シュウ酸、サリチル酸、メタンスルホン酸、エタンジスルホン酸、酢酸、プロピオン酸、酒石酸、クエン酸、グルコン酸、乳酸、リンゴ酸、マンデリン酸、ケイ皮酸、シトラコン酸、アスパラギン酸、ステアリン酸、パルミチン酸、イタコン酸、グリコール酸、ｐ－アミノ安息香酸、グルタミン酸、ベンゼンスルホン酸、テオフイリン酢酸、８－ハロテオフイリン等）又は無機酸（例、塩酸、臭化水素酸、スルフィン酸、スルファミン酸、リン酸、硝酸等）、好ましくはシュウ酸と反応させ、濃縮または冷却によって析出した酸付加塩を濾過等により単離するか、あるいはエチルエーテル、酢酸エチル又はジクロロメタン等の貧溶媒中で反応させ、析出した酸付加塩を単離することにより行うことができる。得られた該酸付加塩は、必要により再結晶により、光学純度を上げることもできる。

また、工程（ｂ）を行うにあたり、（iii）および（iv）の工程の代わりに、ＬＧ'が導入された化合物（II）をＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（ＤＭＦ）、Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド（ＤＭＡｃ）、アセトン等の溶媒中、ＬＧ'が導入された化合物（II）１ｇ当量に対し１～１０ｇ当量のヨウ化ナトリウム、ヨウ化カリウム等と反応させて、対応するヨウ化物に変換した後、トルエン、キシレン等の溶媒中、対

応するヨウ化物に対し０．００１～０．５ｇ当量のアゾビスイソブチロニトリル等のラジカル発生剤および１～５ｇ当量のトリブチルスズヒドリド等と３０～１５０℃で１～４８時間反応させることにより行うこともできる。この対応するヨウ化物は、例えばSynthesis, 835-849 (2002)に記載の方法により還元してもよい。

以下、本発明について、実施例を挙げてさらに具体的に説明する。本発明はこれら実施例により何ら限定されるものではない。

実施例１　光学活性－１－（４－フルオロフェニル）－１－（３－クロロ－２－ヒドロキシプロピル）－５－フタランカルボニトリルの合成

Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルアミン(4.73g, 46.8mmol)とＴＨＦ(37mL)からなる溶液中に－50～－60℃で15wt% ｎ－ブチルリチウム/hexane 溶液(19.6g, 45.9mmol)を滴下し、さらに１－（４－フルオロフェニル）－５－フタランカルボニトリル(10.0g, 41.8mmol)のＴＨＦ(20mL)溶液を－50～－60℃で滴下した。その後、－30℃付近まで加温後、（Ｓ）－エピクロロヒドリン(4.45g, 48.1mmol)を滴下して、20℃まで２時間かけて昇温した。反応液は、氷水(200ｍＬ)中にあけ、トルエン(50ｍＬ)を加えて抽出した。有機相は水(50ｍＬ)で２回洗浄した後、硫酸マグネシウム(3g)、シリカゲル(2g)を添加後濾過して、溶媒を留去させることにより、表題化合物(13.2g)を得た。

^{1}H-NMR($CDCl_3$, 400MHz) d ppm： 2.2-2.65 (2H, m), 3.48-3.6; 3.67-3.73;3.85-3.92(3H, m), 5.07-5.29(2H, m), 7.05-7.1 (2H, m), 7.4-7.7 (5H, m)

実施例２　光学活性－１－（４－フルオロフェニル）－１－（３－ジメチルアミノ－２－ヒドロキシプロピル）－５－フタランカルボニトリルの合成

１－（４－フルオロフェニル）－１－（３－クロロ－２－ヒドロキシプロピル）－５－フタランカルボニトリル (4.0g, 12mmol)とＴＨＦ(40mL)からなる溶液に、50wt%ジメチルアミン(10.8g, 120mmol)を室温で加え、終夜攪拌した。反応液にトルエン(40mL)、水(50mL)を加え、有機相（１）を分離後、水相をさらにトルエ

ン(30mL)で抽出して有機相（2）を得た。有機相（1）及び（2）を合わせ、1N塩酸(50mL)で2回洗浄後、得られる有機相を 10%苛性ソーダ水溶液(50mL)で1回、水(50mL)で3回洗浄し、無水炭酸カリウム(1.0g)を加え脱水後、濾過し、溶媒を留去することにより、表題化合物(3.0g)を得た。

^{1}H-NMR($CDCl_3$, 400MHz) d ppm： 2.15 (6H, s), 2.15-2.4 (2H, m), 3.5-3.57;3.67-3.72; (1H, m), 5.06-5.33(2H, m), 7.0-7.05 (2H, m), 7.4-7.75 (5H, m).

実施例3　光学活性1－[2－（tert-ブチルジメチルシリルオキシ）－3－ジメチルアミノプロピル]－1－（4-フルオロフェニル）－5－フタランカルボニトリルの合成

1－（フルオロフェニル）－5－フタランカルボニトリル（1.0g, 4.18mmol）、[2－（tert－ブチルジメチルシリルオキシ）－3－クロロープロピル]－ジメチルアミン（1.37g,5.43mmol）、ヨウ化テトラブチルアンモニウム（1.85g, 5.02mmol）及び1，3－ジメチル－2－イミダゾリジノン（DMI）（10mL）からなる溶液に窒素雰囲気下、60wt%水素化ナトリウム（200.6mg,5.02mmol）を添加し、65℃に加熱して同温度で8時間撹拌した。反応終了後、5%炭酸水素ナトリウム水溶液（20mL）及びトルエン（20mL）を加えて抽出し有機相（1）を得、水相をトルエン（20mL）で再度抽出して有機相（2）を得た。有機相（1）と有機相（2）を合わせ、5%炭酸水素ナトリウム水溶液（20mL）で洗浄した。ついで、水（20mL）、10%塩酸(20mL)および、トルエン(20mL)、10%水酸化ナトリウム（30mL）でそれぞれ洗浄を行い、得られる有機相を5%食塩水(20mL)で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾過後、濃縮して橙色の油状物の目的化合物（0.38g、収率20%）を得た。

実施例4　光学活性-1－（4－フルオロフェニル）－1－（3－ジメチルアミノプロピル）－5－フタランカルボニトリル（光学活性シタロプラム）の合成

光学活性－１－（４－フルオロフェニル）－１－（３－ジメチルアミノ－２－ヒドロキシプロピル）－５－フタランカルボニトリルを、ＴＨＦ溶媒中、トリエチルアミン存在下、メタンスルホニルクロリドを作用させることにより、対応するメタンスルホニルエステルを得、この化合物にＤＭＦ中溶媒中でヨウ化ナトリウムを作用させ、対応するヨウ素化物に変換し、次いでトルエン中でトリブチル錫ヒドリドとアゾビスイソブチロニトリル（ＡＩＢＮ）を作用させることにより、表題化合物を得る。

実施例５　光学活性－１－（４－フルオロフェニル）－１－（３－ジメチルアミノプロピル）－５－フタランカルボニトリル（光学活性シタロプラム）の合成

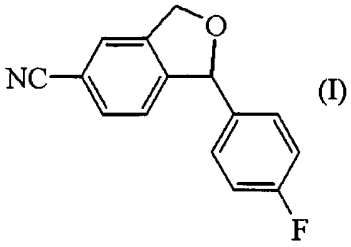
光学活性１－[２－（tert－ブチルジメチルシリルオキシ）－３－ジメチルアミノプロピル]－１－（4－フルオロフェニル）－５－フタランカルボニトリルを、常法によりtert－ブチルジメチルシリル基を脱離させ、次いで、ＴＨＦ溶媒、トリエチルアミン存在下、メタンスルホニルクロリドを作用させ対応するメタンスルホニルエステルを得る。該化合物に、キシレン溶媒中で、１，８－ジアザビシクロ［５．４．０］ウンデセ－７－エン（ＤＢＵ）を作用させ、光学活性－１－（４－フルオロフェニル）－１－（３－ジメチルアミノプロペニル）－５－フタランカルボニトリルとした後、さらに硫黄で被毒したパラジウム炭素触媒を用い、酢酸エチル溶媒中で水素添加することにより、表題化合物を得る。

本発明の製造方法によれば、光学活性シタロプラムの不斉中心を高選択的かつ効率的に誘導することができ、光学分割法のように不要なエナンチオマーを捨てる必要がないため、従来より高いアトムエコノミーで光学活性シタロプラムを製造することができる。また、本発明の製造方法の過程で得られる中間体は光学活性シタロプラムの合成に有用である。

PCT/JP2005/009597

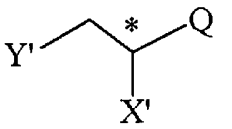
請求の範囲

1. 式（I）



(I)

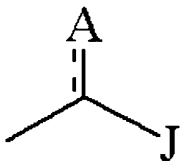
で表される化合物を、式（IV）



(IV)

（式中、X’は保護基を有していてもよいヒドロキシル基を示し、Y’はジメチルアミノ基またはジメチルアミノ基に変換可能な基を示すか、X’とY’とが結合し、X’及びY’のそれぞれに隣接する炭素原子と共にオキシラン環基を形成し、

Qは、式（V）



(V)

〔式中、Aは水素原子または酸素原子を示し、

‖は、Aが水素原子である場合には単結合を、Aが酸素原子である場合には二重結合を示し、Jは水素原子またはＬＧを示すが、A及びJの両方が同時に水素原子ではなく、

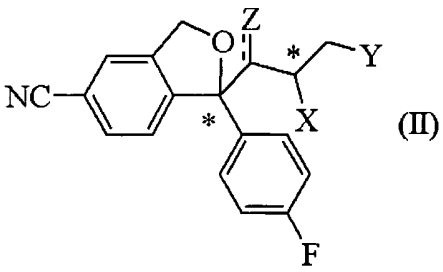
ＬＧはハロゲン原子またはRSO_2O-基を示し、

Rは低級アルキル基または置換されていてもよいフェニル基を示すか、AがX’と結合し、X’及びAのそれぞれに隣接する炭素原子と共にオキシラン環基を形成する。但し、AがX’と結合し、X’及びAのそれぞれに隣接する炭素原子と

共にオキシラン環基を形成する場合には、┆は単結合であり、Ｊは水素原子であり、オキシラン環基と反応する基は前記Ｙ'の定義から除かれる。〕

で表される基を示し、＊は、最寄りの炭素原子が光学活性な不斉炭素原子であることを示す。）

で表される化合物と、塩基の存在下に反応させることによって、式（Ｉ）で示される化合物を式（II）

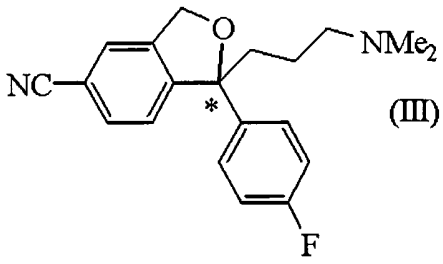


(III)

（式中、Ｘは保護基を有していてもよいヒドロキシル基を示し、Ｙはジメチルアミノ基またはジメチルアミノ基に変換可能な基を示し、Ｚは水素原子、ヒドロキシル基または酸素原子を示し、

┆は、Ｚが水素原子またはヒドロキシル基である場合には単結合を、Ｚが酸素原子である場合には二重結合を示し、＊は前記と同じ意味を示す。）

で表される化合物に変換する工程を含む式（III）

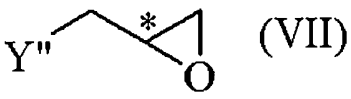


(III)

（式中、＊は前記と同じ意味を示す。）

で表される化合物の製造方法。

2． 式（II）中のZが水素原子であり、Xがヒドロキシル基であり、Yがジメチルアミノ基に変換可能な基であってオキシラン環基とは反応しない基であり、式（IV）で表される化合物が、式（VII）

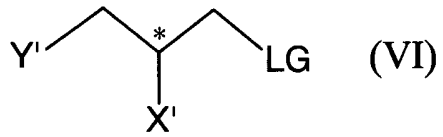


(VII)

（式中、Y"は、ジメチルアミノ基に変換可能な基であってオキシラン環基とは反応しない基を示す。＊は前記と同じ意味を示す。）

で表される化合物である請求の範囲１に記載の方法。

3． 式（II）中のZが水素原子であり、Xが保護基を有してもよいヒドロキシル基であり、Yがジメチルアミノ基またはジメチルアミノ基に変換可能な基であり、式（IV）で表される化合物が、式（VI）



(VI)

（式中、Y'は、ジメチルアミノ基またはジメチルアミノ基に変換可能な基を示し、X'は保護基を有していてもよいヒドロキシル基を示し、ＬＧはハロゲン原子またはRSO_2O-基を示し、Rは低級アルキル基または置換されていてもよいフェニル基を示す。＊は前記と同じ意味を示す。）

で表される化合物である請求の範囲１に記載の方法。

4． さらに、

（ｉ）Yがジメチルアミノ基でない場合に、Yをジメチルアミノ基に変換する工程

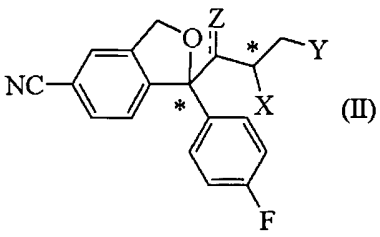
（ii）式（II）中のXをＬＧ'（ここでＬＧ'はハロゲン原子またはR'SO_2O-基を示し、R'は低級アルキル基または置換されていてもよいフェニル基を示す。）に変換する工程

（iii）（ii）で得られる化合物を塩基で処理して、該ＬＧ'を脱離させ、不飽和結合を形成させる工程

（iv）（iii）で得られる化合物中の該不飽和結合に水素を添加して式（III）で示される化合物を得る工程

を含む請求項２に記載の方法。

5．　式（II）



(II)

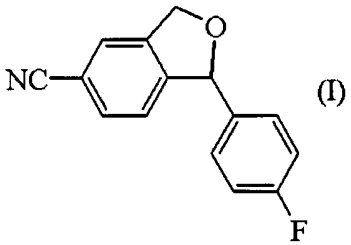
（式中、Ｘは保護基を有していてもよいヒドロキシル基を示し、Ｙはジメチルアミノ基またはジメチルアミノ基に変換可能な基を示し、Ｚは水素原子、ヒドロキシル基または酸素原子を示し、

┆は、Ｚが水素原子またはヒドロキシル基である場合には単結合を、Ｚが酸素原子である場合には二重結合を示し、＊は、最寄りの炭素原子が光学活性な不斉炭素原子であることを示す。）

で表される化合物。

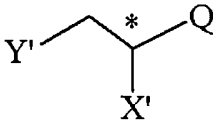
6．　Ｘがヒドロキシル基であり、Ｙがジメチルアミノ基に変換可能な基であってオキシラン環基とは反応しない基であり、Ｚが水素原子である請求項５に記載の化合物。

7．　式（Ｉ）



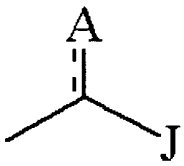
(I)

で表される化合物を、式（IV）


(IV)

（式中、X’は保護基を有していてもよいヒドロキシル基を示し、Y’はジメチルアミノ基またはジメチルアミノ基に変換可能な基を示すか、X’とY’とが結合し、X’及びY’のそれぞれに隣接する炭素原子と共にオキシラン環基を形成し、

Qは、式（V）


(V)

〔式中、Aは水素原子または酸素原子を示し、

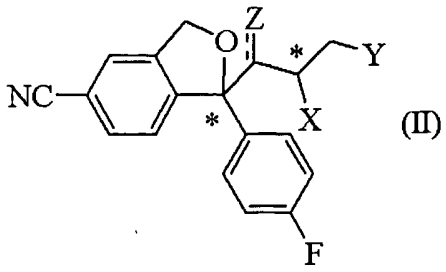
は、Aが水素原子である場合には単結合を、Aが酸素原子である場合には二重結合を示し、Jは水素原子またはＬＧを示すが、A及びJの両方が同時に水素原子ではなく、

ＬＧはハロゲン原子またはRSO_2O-基を示し、

Rは低級アルキル基または置換されていてもよいフェニル基を示すか、AがX’と結合し、X’及びAのそれぞれに隣接する炭素原子と共にオキシラン環基を形成する。但し、AがX’と結合し、X’及びAのそれぞれに隣接する炭素原子と共にオキシラン環基を形成する場合には、
は単結合であり、Jは水素原子であり、オキシラン環基と反応する基は前記Y’の定義から除かれる。〕

で表される基を示し、＊は、最寄りの炭素原子が光学活性な不斉炭素原子であることを示す。）

で表される化合物と、塩基の存在下に反応させることを含む式（II）



(II)

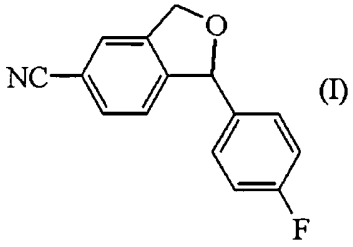
（式中、Xは保護基を有していてもよいヒドロキシル基を示し、Yはジメチルアミノ基またはジメチルアミノ基に変換可能な基を示し、Zは水素原子、ヒドロキシル基または酸素原子を示し、

は、Zが水素原子またはヒドロキシル基である場合には単結合を、Zが酸素原子である場合には二重結合を示し、＊は前記と同じ意味を示す。）

で表される化合物の製造方法。

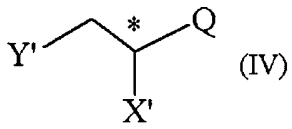
要約書

本発明は、 式（Ｉ）



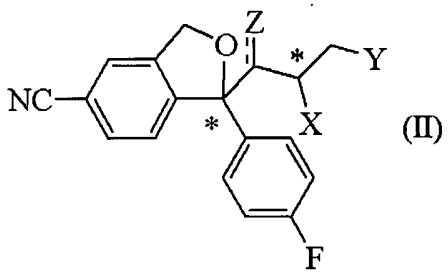
(I)

で表される化合物を、式（IV）



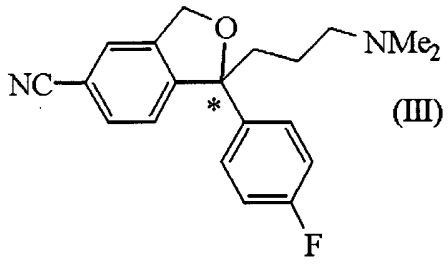
(IV)

で表される化合物と、塩基の存在下に反応させることによって、式（Ｉ）で示される化合物を式（II）



(II)

で表される化合物に変換する工程を含む式（III）



(III)

で表される化合物の製造方法を提供し、また、式（II）で表される化合物及びその製造方法を提供する。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2005/009597

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
Int.Cl[7] C07D307/87

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
Int.Cl[7] C07D307/87

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 1996-2005
Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2005 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2005

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.
X Y	JP 2003-527382 A (H. Lundbeck A/S), 16 September, 2003 (16.09.03) & WO 2001-68628 A1 20 September, 2001 (20.09.01) & EP 1265880 A1 18 December, 2002 (18.12.02)	1,4,5,7 2-3,6
Y A	JP 49-18812 A (Hidetoshi TSUCHIDA), 19 February, 1974 (19.02.74) (Family: none)	2,6 1,3-5,7

☒ 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 June, 2005 (16.06.05)	05 July, 2005 (05.07.05)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office Facsimile No.	Authorized officer Telephone No.

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 2004)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2005/009597

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y A	JP 2002-121189 A (Sumika Fine Chemicals Co., Ltd.), 23 April, 2002 (23.04.02) & EP 1125907 A1 22 August, 2001 (22.08.01) & US 6433196 B 13 August, 2002 (13.08.02)	3 1-2,4-7
Y A	JP 48-93684 A (James Leonard Keen), 04 December, 1973 (04.12.73) & DE 2307303 A1 27 September, 1973 (27.09.73) & FR 2172165 A1 28 September, 1973 (28.09.73) & GB 1426911 A 03 March, 1976 (03.03.76)	3 1-2,4-7

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2005/009597

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

The invention described in claim 1 relates to a process for producing citalopram in which an oxygen-containing group is introduced into 1-(4-fluorophenyl)-1-(3-chloro-2-hydroxypropyl)-5- phthalancarbonitrile. Since, however, the process is publicly known as described in JP 2003-527384 A as prior art, this point is not a technical feature that contributes to the prior art.

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☒ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

国際調査報告

国際出願番号 PCT／JP2005／009597

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC））

Int.Cl.[7] C07D307/87

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.[7] C07D307/87

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	1971－2005年
日本国実用新案登録公報	1996－2005年
日本国登録実用新案公報	1994－2005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

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
X	JP 2003-527382 A (ハー・ルンドベック・アクチエゼルスカベット) 2003.09.16 & WO 2001-68628 A1, 2001.09.20 & EP 1265880 A1, 2002.12.18	1，4，5，7
Y		2－3，6
Y	JP 49-18812 A (土田英俊) 1974.02.19 (ファミリーなし)	2，6
A		1，3－5，7

☑ 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. 06. 2005	国際調査報告の発送日 05.7.2005
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 3230 中木 亜希 電話番号 03－3581－1101 内線 3492

様式PCT／ISA／210（第2ページ）（2004年1月）

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 Ａ	JP 2002-121189 A (住化ファインケム株式会社) 2002.04.23　& EP 1125907 A1, 2001.08.22　&　US 6433196 B, 2002.08.13	3 1－2，4－7
Ｙ Ａ	JP 48-93684 A (ジエイムス・レオナード・キーン) 1973.12.04　& DE 2307303 A1, 1973.09.27　&　FR 2172165 A1, 1973.09.28　& GB 1426911 A, 1976.03.03	3 1－2，4－7

国際調査報告

国際出願番号 PCT／JP2005／009597

第Ⅱ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第１ページの２の続き）

法第8条第3項（ＰＣＴ17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1．☐ 請求の範囲＿＿＿＿＿＿＿＿ は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、

2．☐ 請求の範囲＿＿＿＿＿＿＿＿ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、

3．☐ 請求の範囲＿＿＿＿＿＿＿＿ は、従属請求の範囲であってＰＣＴ規則6.4(a)の第２文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅲ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第１ページの３の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

請求の範囲１に記載された発明は、シタロプラムを製造するに際し、１－（４－フルオロフェニル）－１－（３－クロロ－２－ヒドロキシプロピル）－５－フランタンカルボニトリルに酸素含有基を導入する方法であるが、該方法は、先行技術として、JP 2003-527384 A に記載されているように公知のものであるから、その点を先行技術に対して貢献する技術的特徴と認めることはできない。

1．☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。

2．☑ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。

3．☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。

4．☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。

☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。