

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第3813820号  
(P3813820)

(45) 発行日 平成18年8月23日(2006.8.23)

(24) 登録日 平成18年6月9日(2006.6.9)

(51) Int. Cl.

F I

<b>C O 7 D 307/87</b>	<b>(2006.01)</b>	C O 7 D 307/87
<b>A 6 1 K 31/343</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 K 31/343
<b>A 6 1 P 25/24</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 P 25/24
<b>C O 7 C 215/68</b>	<b>(2006.01)</b>	C O 7 C 215/68
<b>C O 7 C 225/22</b>	<b>(2006.01)</b>	C O 7 C 225/22

請求項の数 23 (全 12 頁)

(21) 出願番号	特願2000-583315 (P2000-583315)
(86) (22) 出願日	平成9年11月11日 (1997.11.11)
(65) 公表番号	特表2002-530295 (P2002-530295A)
(43) 公表日	平成14年9月17日 (2002.9.17)
(86) 国際出願番号	PCT/DK1997/000513
(87) 国際公開番号	W01998/019512
(87) 国際公開日	平成10年5月14日 (1998.5.14)
審査請求日	平成13年12月25日 (2001.12.25)

(73) 特許権者	591143065 ハー・ルンドベック・アクチエゼルスカベ ット デンマーク国、2500 バルビーーコペ ンハーゲン、オッテイリアベエイ、9
(74) 代理人	100069556 弁理士 江崎 光史
(74) 代理人	100092244 弁理士 三原 恒男
(74) 代理人	100093919 弁理士 奥村 義道
(74) 代理人	100111486 弁理士 鍛冶澤 實

最終頁に続く

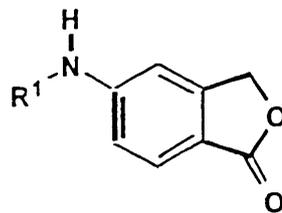
(54) 【発明の名称】 シタロプラムの製造方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

a) 式 I V

【化1】



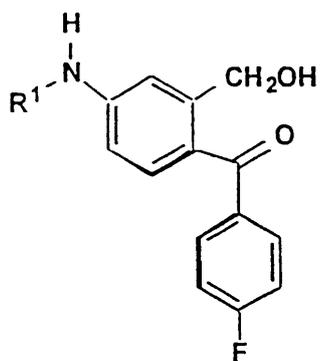
式 I V

(式中、R<sup>1</sup> はH又はC<sub>1-6</sub> アルキルカルボニルである。)

で表される化合物を4-ハロゲン-フルオロフェニルのグリニャール試薬と反応させて、

b) 式 V

## 【化2】



式V

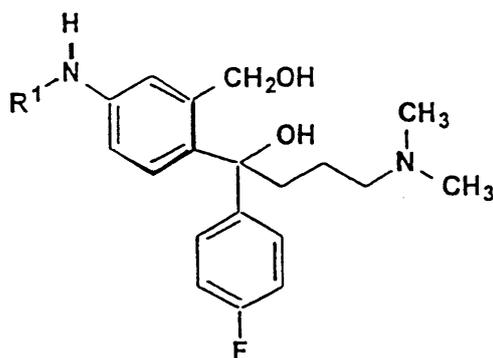
10

(式中、 $R^1$  は上述の意味を有する。)

で表される得られた化合物を3-ハロゲン-N,N-ジメチルプロピルアミンのグリニャール試薬と反応させ、

c)式VI

## 【化3】



式VI

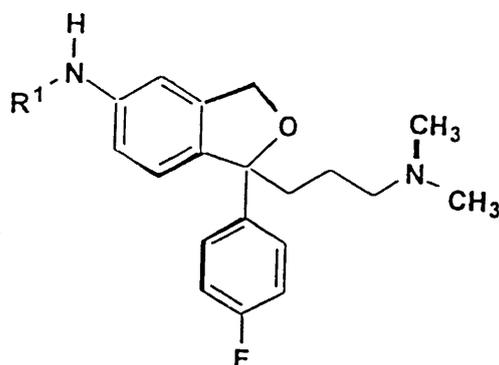
20

(式中、 $R^1$  は上述の意味を有する。)

で表される得られた化合物を閉環させ、

d)式VII

## 【化4】



式VII

30

(式中、 $R^1$  は上述の意味を有する。)

で表される得られた化合物を対応する5-シアノ誘導体、すなわちシタロプラムに変え、これをその塩基又はその薬学的に容認された塩として単離させる工程から成ることを特徴とする、シタロプラムの製造方法。

## 【請求項2】

$R^1$  がHである、請求項1記載の方法。

## 【請求項3】

$R^1$  が $C_{1-6}$  アルキルカルボニルである、請求項1記載の方法。

## 【請求項4】

40

50

C<sub>1-6</sub> アルキルがメチル、エチル、プロピル又はブチルである、請求項 3 記載の方法。

【請求項 5】

使用されるグリニャール試薬がハロゲン化マグネシウムである、請求の範囲 1 ないし 4 のいずれかに記載の方法。

【請求項 6】

ハロゲン化マグネシウムが塩化-、臭化-又はヨウ化マグネシウムである、請求項 5 記載の方法。

【請求項 7】

工程 a) で使用されるグリニャール試薬が臭化マグネシウムである、請求の範囲 5 記載の方法。

10

【請求項 8】

工程 b) で使用されるグリニャール試薬が塩化マグネシウムである、請求の範囲 5 記載の方法。

【請求項 9】

式 VI で表される化合物の閉環が、無機酸あるいは有機酸により行われる酸性閉環によって行われる、請求項 1 ないし 8 のいずれかに記載の方法。

【請求項 10】

無機酸が硫酸又はリン酸である、請求項 9 記載の方法。

【請求項 11】

有機酸がメチルスルホン酸、p-トルエンスルホン酸又はトリフルオロ酢酸である。請求項 9 記載の方法。

20

【請求項 12】

式 VI で表される化合物の閉環が不安定なエステルを介して塩基性閉環によって行われる、請求項 3 記載の方法。

【請求項 13】

上記閉環が同時のエステル化及び塩基の添加と共に行われる、請求項 12 記載の方法。

【請求項 14】

不安定なエステルがメタンスルホニル-、p-トルエンスルホニル-、10-シウノウスルホニル-、トリフルオロアセチル-又はトリフルオロメタンスルホニル-エステルであり、そして塩基がトリエチルアミン、ジメチルアニリン又はピリジンである、請求項 12 記載の方法。

30

【請求項 15】

基 R<sup>1</sup>-NH- のシアノ基への変換が、ジアゾ化し、ついで CN<sup>-</sup> と反応させることによって行われる、請求項 2 記載の方法。

【請求項 16】

基 R<sup>1</sup>-NH- のシアノ基への変換が、C<sub>1-6</sub> アルキルカルボニルアミノ基、R<sup>1</sup>-NH- を加水分解して対応するアミノ基(式中、R<sup>1</sup> は H である。)とし、ジアゾ化し、ついで CN<sup>-</sup> と反応させることによって行われる、請求項 3 記載の方法。

【請求項 17】

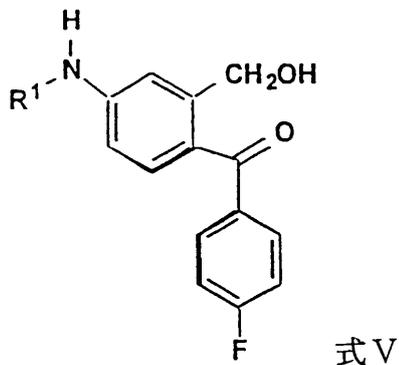
工程 c) での閉環で使用される前に、式 VI で表される化合物を光学的に活性な対掌体に分離し、それによって(S)-対掌体を得られる、請求項 1 ないし 16 のいずれかに記載の方法。

40

【請求項 18】

式 V

【化5】



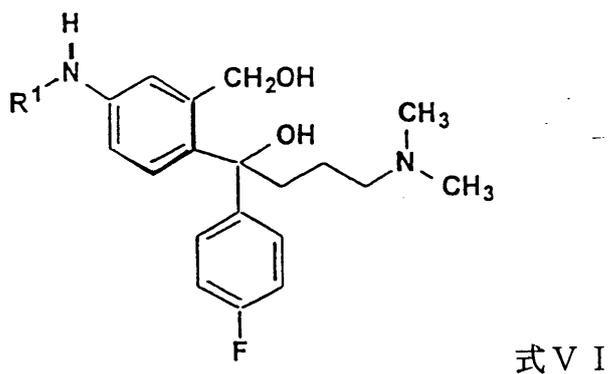
10

(式中、 $R^1$  はH又は $C_{1-6}$  アルキルカルボニルである。)  
で表される化合物。

【請求項19】

式VI

【化6】



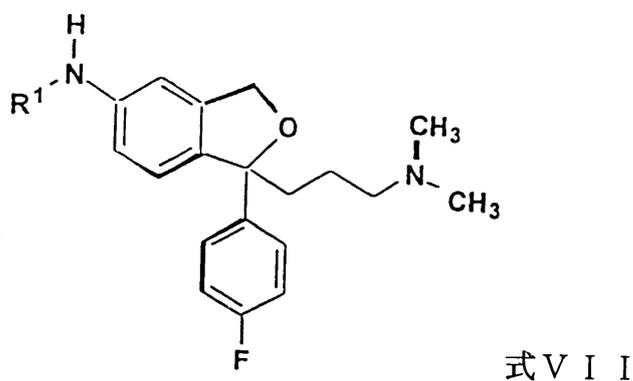
20

(式中、 $R^1$  はH又は $C_{1-6}$  アルキルカルボニルである。)  
で表される化合物。

【請求項20】

式VII

【化7】



40

(式中、 $R^1$  はH又は $C_{1-6}$  アルキルカルボニルである。)  
で表される化合物。

【請求項21】

式VIで表わされる化合物の(S)-対掌体をシタロプラムの(S)-対掌体の製造に使用する、請求項17記載の方法。

【請求項22】

(S)-対掌体である、請求項19記載の中間体。

【請求項23】

50

(S) - 対掌体である、請求項 20 記載の中間体。

【発明の詳細な説明】

【0001】

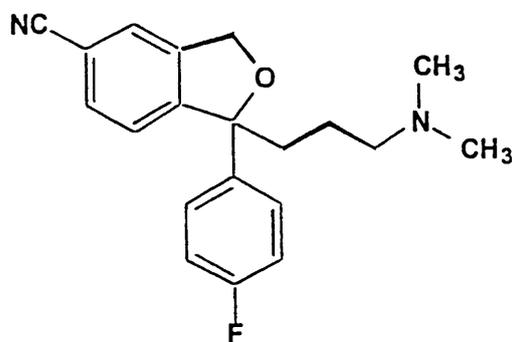
本発明は、よく知られた抗うつ薬シタロプラム(citalopram)の製造方法及びこの方法で使用される中間体に関する。

発明の背景

シタロプラムは周知の抗うつ薬であり、数年来市場で入手されてきており、次の構造を有する：

【0002】

【化8】



式 I

【0003】

これはしたがって抗うつ活性を有する選択性の、中枢活性なセロトニン (5-ヒドロキシトリプタミン; 5-HT) 再吸収阻害剤である。この化合物の抗うつ活性は、いくつかの文献、たとえば J. Hyttel, Prog. Neuro-Psychopharmacol. & Biol. Psychiat., 1982, 6, 277-295 及び A. Gravem, Acta Psychiatr. Scand., 1987, 75, 478-486 に報告されている。更にこの化合物が、痴呆症及び脳血管性障害の治療に効果を示すことがヨーロッパ特許公開 (EP-A) 第4,74,580号公報に開示されている。

【0004】

最初に、シタロプラムはドイツ特許第2,657,013号明細書 (米国特許第4,136,193号明細書に対応) に開示された。この特許明細書に、ある方法によるシタロプラムの製造が開示され、そしてシタロプラムの製造に使用する別の方法の概要が述べられている。

【0005】

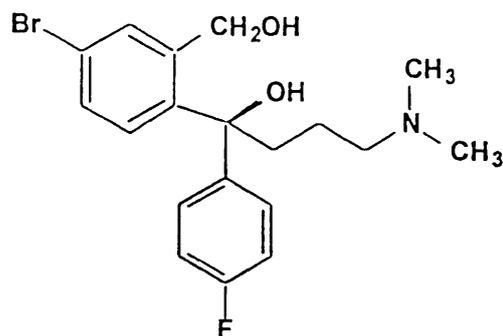
そこに記載された方法によれば、対応する1-(4-フルオロフェニル)-1,3-ジヒドロ-5-イソベンゾフランカルボニトリルを、縮合剤としてメチルスルフィニルメチドの存在下に3-(N,N-ジメチルアミノ)プロピル-クロライドと反応させる。出発化合物を、シアン化第一銅との反応によって対応する5-プロモ誘導体から製造する。

【0006】

一般的にしか概要が述べられていないこの方法によれば、シタロプラムは下記化合物：

【0007】

【化9】



式 II

10

20

30

40

50

## 【0008】

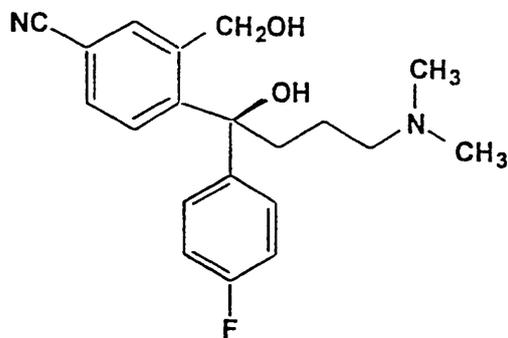
を脱水剤の存在下に閉環し、次いで5-ブロモ基をシアン化第一銅と交換することによって得られる。式IIで表される出発化合物は、2つの連続グリニヤール反応、すなわち夫々4-フルオロフェニルマグネシウムクロライド及びN,N-ジメチルアミノプロピルマグネシウムクロライドとの反応によって5-ブロモフタリドから得られる。

## 【0009】

シタロプラムの新規で、驚くべき製造方法及びシクロプラムの製造に使用される中間体は、米国特許第4,650,884号明細書に記載されている。その方法によれば、式

## 【0010】

## 【化10】



式 III

## 【0011】

の中間体を、シタロプラムを得るために強硫酸で脱水することによって閉環反応させる。式IIIで表される中間体は、2つの連続グリニヤール反応、すなわち夫々4-フルオロフェニルマグネシウムハロゲニド及びN,N-ジメチルアミノプロピルマグネシウムハロゲニドとの反応によって5-シアノフタリドから製造される。

## 【0012】

最後に、シタロプラムの個々の対掌体を製造する方法は、米国特許第4,943,590号明細書に記載され、この特許から、式IIIで表される中間体の閉環が塩基を用いて不安定なエステルを介して行われることも明らかである。

## 【0013】

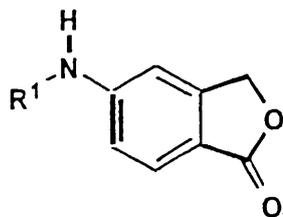
驚くべきことに、本発明者はシタロプラムが通常の出発化合物を用いて有利かつ安全な新規方法によって製造されることを見出した。

発明の要旨

したがって、本発明は、a)式IV

## 【0014】

## 【化11】



式 IV

## 【0015】

(式中、R<sup>1</sup> はH又はC<sub>1-6</sub>アルキルカルボニルである。)

で表される化合物を4-ハロゲン-フルオロフェニルのグリニヤール試薬と反応させて、b)式V

## 【0016】

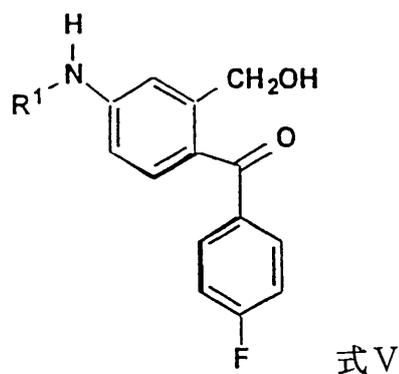
## 【化12】

10

20

30

40



10

【0017】

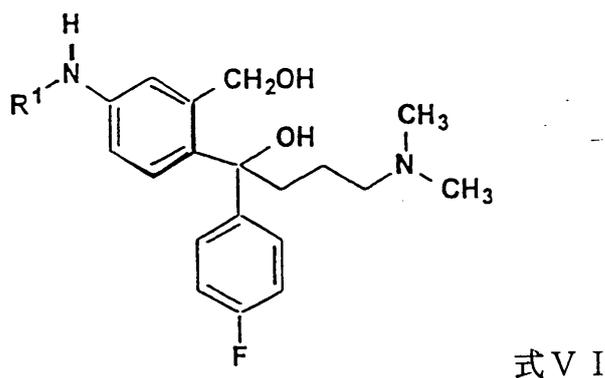
(式中、R<sup>1</sup> は上述の意味を有する。)

で表される得られた化合物を3-ハロゲン-N,N-ジメチルプロピルアミンのグリニャール試薬と反応させ、

c)式VI

【0018】

【化13】



20

【0019】

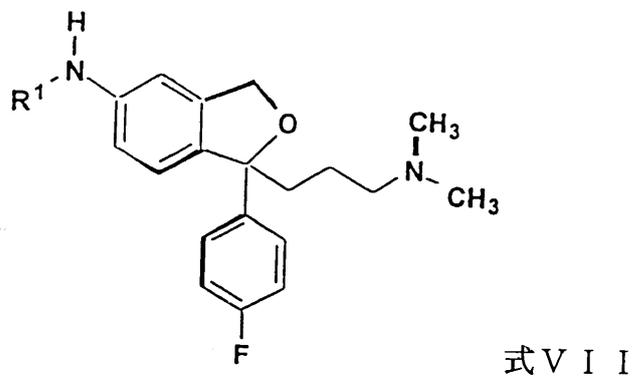
(式中、R<sup>1</sup> は上述の意味を有する。)

で表される得られた化合物を閉環させ、

d)式VII

【0020】

【化14】



40

【0021】

(式中、R<sup>1</sup> は上述の意味を有する。)

で表される得られた化合物を対応する5-シアノ誘導体、すなわちシタロプラムに変え、これをその塩基又はその薬学的に容認された塩として単離させる工程から成ることを特徴とする、シタロプラムの新規製造方法に関する。

【0022】

もう一つの観点によれば、本発明は式Vで表される新規中間体を提供する。

50

## 【0023】

更にもう1つの観点によれば、本発明は式V Iで表される新規中間体を提供する。

## 【0024】

更にもう1つの観点によれば、本発明は式V I Iで表される新規中間体を提供する。

## 【0025】

他の観点によれば、本発明は本発明の方法によって製造されたシタロプラムを含有する抗うつ剤に関する。

## 【0026】

本明細書及び特許請求の範囲を通して、C<sub>1-6</sub>アルキルは、1~6個の炭素原子を有する分枝状又は非分枝状アルキル基を示し、たとえばメチル、エチル、1-プロピル、2-プロピル、1-ブチル、2-ブチル、2-メチル-2-プロピル、2,2-ジメチル-1-エチル及び2-メチル-1-プロピルである。

10

## 【0027】

工程a)で使用することができる4-ハロゲン-フルオロフェニルのグリニャール試薬はハロゲン化マグネシウム、たとえば塩化-、臭化-又はヨウ化マグネシウムである。臭化マグネシウムが好ましい。使用することができる3-ハロゲン-N,N-ジメチルプロピルアミンのグリニャール試薬は、そのハロゲン化マグネシウム、たとえばその塩化-、臭化-又はヨウ化-マグネシウムであり、好ましくはその臭化マグネシウムである。2つの上記反応を、中間体を単離せずに連続的に行うのが好ましい。

## 【0028】

式V Iの化合物の閉環は、酸によって行ってよいか又はR<sup>1</sup>がC<sub>1-6</sub>アルキルカルボニルである場合はその代わりに不安定なエステルを介して塩基を用いて行ってよい。酸性閉環は、無機酸、たとえば硫酸又はリン酸、あるいは有機酸、たとえばメチルスルホン酸、p-トルエンスルホン酸又はトリフルオロ酢酸によって行われる。塩基性閉環は、不安定なエステル、たとえばメタンスルホニル-、p-トルエンスルホニル-、10-シヨウノウスルホニル-、トリフルオロアセチル-又はトリフルオロメタンスルホニル-エステルを介して塩基、たとえばトリエチルアミン、ジメチルアニリン、ピリジン等々の添加によって行われる。塩基性反応を不活性溶剤中で、好ましくは冷却しながら、特に約0°Cに冷却しながら行い、一槽(one-pot)法によって、すなわちエステル化と塩基の同時添加によって行うのが好ましい。

20

30

## 【0029】

R<sup>1</sup>がHである場合、基R<sup>1</sup>-NH-のシアノ基への変換は、ジアゾ化し、ついでCN<sup>-</sup>と反応させることによって行われるのが好ましい。最も好ましくはNaNO<sub>2</sub>及びCuCN及び(又は)NaCNが使用される。R<sup>1</sup>がC<sub>1-6</sub>アルキルカルボニルである場合、先ず加水分解させ、それによって対応する化合物(式中、R<sup>1</sup>はHである。)が得られ、これを上述のように変換させる。この加水分解は、酸性条件下か又は塩基性条件下のどちらかで行うことができる。

## 【0030】

本発明の方法は、中間体の単離下に又は単離せずに実施することができる。本発明の方法は、シタロプラムの活性(S)-対掌体を製造するのにも使用することができる。この場合、式V Iの化合物を米国特許第4,943,590号明細書中に記載された処理と類似した処理法によって光学的活性な対掌体に分離し、それによって工程c)の閉環反応に使用される式V Iの化合物の(S)-対掌体を得られる。したがって式V I及びV I Iの中間体の個々の対掌体夫々は、上記式に含まれる。

40

## 【0031】

他の反応条件、溶剤等々は、この様な反応に通常条件であり、これらは当業者によって容易に決定することができる。

## 【0032】

式I Vの出発化合物(式中、R<sup>1</sup>はHである。)は市場で入手されるか又はよく知られた処理法によって製造することができ(Tirouflet, J.; Bull. Soc. Sci. Bretagne 26, 19

50

59, 35)、そして化合物(式中、 $R^1$  はアシル基である。)はアミノ化合物(式中、 $R^1$  はHである。)から通常のアシル化によって製造することができる。

【0033】

本発明の他の実施態様として、 $R^1$  は $C_{1-6}$ アルキルカルボニルであって、特にメチル-、エチル-、プロピル又はブチル-カルボニルである。

【0034】

更に、本発明の他の実施態様として、 $R^1$  はHである。

【0035】

一般式Iの化合物は、その遊離塩基として又はその薬学的に容認された酸付加塩として使用することができる。このような酸付加塩として有機酸又は無機酸と共に生成される塩を使用することができる。この様な有機塩の例は、マレイン酸、フマル酸、安息香酸、アスコルビン酸、コハク酸、シュウ酸、ビス-メチレンサリチル酸、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、サリチル酸、クエン酸、グルコン酸、乳酸、リンゴ酸、マンデリン酸、ケイヒ酸、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及びテオフィリン酢酸、並びに8-ハロテオフィリン、たとえば8-ブromo-テオフィリンとの塩である。この様な無機塩の例は、塩酸、臭化水素酸、硫酸、スルファミン酸、リン酸及び硝酸との塩である。

10

【0036】

この化合物の酸付加塩は当該技術において公知の方法で製造することができる。その塩基を水と混和しうる溶剤、たとえばアセトン又はエタノール中で計算量の酸と反応させ、ついで濃縮させて、冷却して塩を単離させるか又は水と混和し得ない溶剤、たとえばエチルエーテル、酢酸エチル又はジクロロメタン中で過剰の酸と反応させて、塩を自発的に単離させる。

20

【0037】

シタロプラムの薬学的調製物は、すべての適する方法及びすべての適する形で、たとえば錠剤、カプセル、粉末、シロップ等の形で経口で又は通常の注射用滅菌溶液の形で腸管外に投与することができる。

【0038】

シタロプラムの薬学的調製物を、当該技術において通常の方法によって製造することができる。たとえば錠剤を有効物質と通常の佐剤(adjuvants)及び(又は)希釈剤とを混合し、次いでこの混合物を慣用の打錠機で圧縮することによって製造することができる。佐剤又は希釈剤の例として次のものがあげられる: コーンスターチ、ジャガイモデンプン、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ゼラチン、乳糖、ゴム等々。その他のすべての佐剤又は添加物、たとえば着色料、芳香剤、保存剤等々をこれらが有効成分と相容であるならば使用してもよい。

30

【0039】

注射用溶液は、有効成分と使用可能な添加物を注射用溶剤、好ましくは滅菌水の一部に溶解し、この溶液を所望の容量に調整し、この溶液を滅菌し、適当なアンプル又は小瓶に詰めることによって、製造することができる。当該技術において通常使用されるすべての添加物を、たとえば張度剤(tonicity agent)、保存剤、酸化防止剤等々を添加することができる。

40

実施例

更に、本発明を次の例によって説明する。

例1

4-ジメチルアミノ-1-(4-アミノ-2-ヒドロキシメチルフェニル)-1-(4-フルオロフェニル)ブタン-1-オール

乾燥THF(500ml)中で4-フルオロプロモベンゼン(116g、0.66モル)及びマグネシウムチップ(20g、0.8モル)から製造された4-フルオロフェニルマグネシウムプロマイド溶液を、乾燥THF(500ml)中に5-アミノフタリド(30g、0

50

・ 2 モル) を有する懸濁液に滴加する。温度を 5 以下に保つ。添加の終了後、反応混合物を室温で 0.5 時間攪拌する。

【 0 0 4 0 】

乾燥 THF ( 1 5 0 m l ) 中で 3-ジメチルアミノプロピルクロライド ( 2 5 g , 0 . 2 モル) 及びマグネシウムチップ ( 6 g , 0 . 2 5 モル) から製造された第二グリニャール溶液を、反応混合物に加える。この添加の間、温度を 5 以下に保つ。攪拌を 0.5 時間続け、次いで停止して、環境温度で一晩放置する。

【 0 0 4 1 】

反応混合物を氷水 ( 1 0 0 0 m l ) 及び酢酸 ( 6 0 g ) で分解する。THF を減圧で蒸発させる。水性相を酢酸エチル ( 2 × 2 0 0 m l ) で洗浄する。水性相に NH<sub>4</sub> OH を加え、9 の最終 pH を生じさせる。水性相を酢酸エチル ( 2 × 2 0 0 m l ) で抽出し、有機相を濾過し、水 ( 1 0 0 0 m l ) で洗浄する。溶剤を減圧で蒸発させ、目的化合物 ( 3 8 . 8 g , 5 8 % ) が油状物として残存する。

【 0 0 4 2 】

【 外 1 】

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz): 1.45-1.55 (1H, m), 1.65-1.75 (1H, m), 2.2 (6 H, s), 2.27 (1H, m), 2.33 (2H, m), 2.43 (1H, m) 3.6-3.7 (2H, NH<sub>2</sub>), 3.97 (1H, d J=12.5Hz) 4.25 (1H, J=12.5Hz), 6.58 (1H, d, J=8Hz), 6.62 (1H, s), 6.95 (2H, t, J=8.5 Hz), 7.25 (1H, d, J=8 Hz), 7.45 (2H, dt, J=1.2 Hz J=8.5 Hz).

【 0 0 4 3 】

5-アミノ-1-(3-ジメチルアミノプロピル)-1-(4-フルオロフェニル)-1,3-ジヒドロベンゾフラン

粗製の 4-ジメチルアミノ-1-(4-アミノ-2-ヒドロキシメチルフェニル)-1-(4-フルオロフェニル)ブタン-1-オールを、H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> ( 6 0 %、1 4 0 g ) に溶解し、2 時間 8 0 に加熱する。反応混合物を氷水 ( 1 0 0 0 m l ) 上に注ぐ。NH<sub>4</sub> OH を加え、9 の最終 pH を生じさせる。水性相を酢酸エチル ( 2 × 2 0 0 m l ) で抽出する。一緒にされた有機相を濾過し、水 ( 1 0 0 0 m l ) で洗浄して、乾燥する ( Mg SO<sub>4</sub>、1 0 g )。溶剤を減圧で蒸発させる。目的化合物が油状物として得られる。

【 0 0 4 4 】

【 外 2 】

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz): 1.3-1.5 (2H, m), 2.05-2.3 (10 H, s+m), 3.6-3.7 (2H, NH<sub>2</sub>), 5.0 (1H, s), 6.45 (1H, d, J=1.8Hz), 6.55 (1H, dd, J=8 Hz J=1.8 Hz), 6.95 (2H, t, J=8.5 Hz), 7.05 (1H, d, J=8 Hz), 7.45 (2H, dt, J=1.2 Hz J=8.5 Hz).

【 0 0 4 5 】

1-(3-ジメチルアミノプロピル)-1-(4-フルオロフェニル)-1,3-ジヒドロベンゾフラン-5-カルボニトリル

5-アミノ-1-(3-ジメチルアミノプロピル)-1-(4-フルオロフェニル)-1,3-ジヒドロベンゾフラン ( 1 8 g、0 . 0 6 モル) を水 ( 1 0 0 m l ) 及び H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ( 8 m l ) に溶解する。NaNO<sub>2</sub> ( 4 . 1 g、0 . 0 6 モル) を水 ( 2 0 m l ) に溶解して、5 以下で滴加する。ジアゾ化された溶液を 0.5 時間、0 ~ 5 で攪拌する。pH を Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> の飽和溶液の添加によって 6.5 に調整する。この溶液を水 ( 1 0 0 m l ) と CuCN ( 6 g、0 . 0 6 7 モル) 及び NaCN ( 1 0 g、0 . 2 モル) を含有するトルエン ( 1 2 0 m l ) との混合物に 5 0 ~ 6 0 で添加する。攪拌を 0.5 時間続ける。相を分離し、水性相を更にトルエン ( 1 0 0 m l ) で抽出する。一緒にされた有機相を NaCN ( 1 0 % 水溶液、2 × 5 0 m l ) で抽出する。溶剤を減圧で除去して、残留物をシリカゲル上でカラムクロマトグラフィー分離 ( 酢酸エチル : n-ヘプタン : トリエチルアミン ; 8 5 : 1 0 : 5 ) して、目的化合物が油状物として得られる ( 6 g、3 2 % )。

【 0 0 4 6 】

## 【外3】

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz): 1.35 (1H, m), 1.45 (1H, m), 2.1 (6H, s), 2.15-2.25 (4H, m), 5.12 (1H, d, J=12.5 Hz), 5.18 (1H, d, J=12.5 Hz), 7.00 (2H, t, J=8.5 Hz), 7.4 (2H, t, J=8.5 Hz), 7.45 (1H, d, J=7.5 Hz), 7.5 (1H, s), 7.58 (1H, d, J=7.5 Hz).

## 【0047】

## 例2

4-ジメチルアミノ-1-(4-アセチルアミノ-2-ヒドロキシメチルフェニル)-1-(4-フルオロフェニル)ブタン-1-オール

乾燥THF (50 ml) 中で4-フルオロプロモベンゼン (11.6 g, 0.067 mol) 及びマグネシウムチップ (2 g, 0.08 mol) から製造された4-フルオロフェニルマグネシウムブロマイド溶液を、乾燥THF (500 ml) 中に5-アセチルアミノフタリド (5 g, 0.03 mol) を有する懸濁液に滴加する。温度を5℃以下に保つ。添加の終了後、反応混合物を室温で0.5時間攪拌する。 10

## 【0048】

乾燥THF (15 ml) 中で3-ジメチルアミノプロピルクロライド (3.7 g, 0.03 mol) 及びマグネシウムチップ (0.87 g, 0.036 mol) から製造された第二グリニヤール溶液を、反応混合物に加える。この添加の間、温度を5℃以下に保つ。攪拌を0.5時間続け、次いで停止して、環境温度で一晩放置する。反応混合物を氷水 (100 ml) 及び酢酸 (6 g) で分解する。THFを減圧で蒸発させる。水性相を酢酸エチル (2 × 50 ml) で洗浄する。水性相にNH<sub>4</sub>OHを加え、9の最終pHを生じさせる。水性相を酢酸エチル (2 × 50 ml) で抽出し、有機相を濾過し、水 (50 ml) で洗浄する。溶剤を減圧で蒸発させ、目的化合物 (6.6 g, 63%) が油状物として残存する。 20

## 【0049】

## 【外4】

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz): 1.15-1.22 (1H, m), 1.40-1.50 (1H, m), 2.02 (9H, s+s), 2.05 (1H, m), 2.13 (2H, m), 2.20 (1H, m), 3.95 (1H, d J=12.5Hz) 4.48 (1H, d J=12.5Hz), 7.05 (2H, t, J=8.5Hz), 7.14 (2H, dd J=8.5Hz J=1.2Hz), 7.47 (1H, d J=8 Hz), 7.58 (1H, s), 7.64 (1H, d J=8.5 Hz).

---

フロントページの続き

- (72)発明者 ペテルセン・ハンス  
デンマーク国、DK - 2 7 2 0 ヴァンレーゼ、グルダーガルヴェイ、11
- (72)発明者 ブレグネダル・ペーター  
デンマーク国、DK - 3 4 5 0 アレロード、ゲルデスムッテヴェイ、1ペー
- (72)発明者 ベゲソー・クラウス・ペーター  
デンマーク国、DK - 2 9 7 0 ヘルスホルム、ヘルスホルム・パルク 16、2テーフアウ

審査官 井上 明子

(56)参考文献 特開平61-087654(JP,A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D307/87  
A61K 31/343  
C07C215/68  
C07C225/22  
CAOLD(STN)  
CAplus(STN)  
REGISTRY(STN)