

(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
2014年12月11日(11.12.2014)

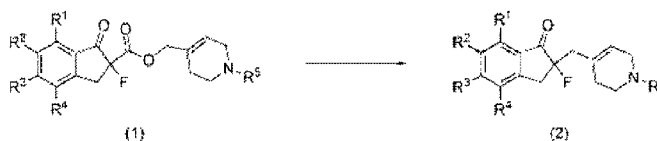


(10) 国際公開番号
WO 2014/196557 A1

- (51) 国際特許分類:
C07D 211/70 (2006.01) C07B 61/00 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2014/064817
- (22) 国際出願日: 2014年6月4日(04.06.2014)
- (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 2013-117554 2013年6月4日(04.06.2013) JP
- (71) 出願人: 国立大学法人名古屋工業大学(NAGOYA INSTITUTE OF TECHNOLOGY) [JP/JP]; 〒4660061 愛知県名古屋市昭和区御器所町字木市29番 Aichi (JP).
- (72) 発明者: 柴田 哲男(SHIBATA Norio); 〒4660061 愛知県名古屋市昭和区御器所町字木市29番 国立大学法人名古屋工業大学内 Aichi (JP). 前野 万也香(MAENO Mayaka); 〒4660061 愛知県名古屋市昭和区御器所町字木市29番 国立大学法人名古屋工業大学内 Aichi (JP). 徳永 恵津子(TOKUNAGA Etsuko); 〒4660061 愛知県名古屋市昭和区御器所町字木市29番 国立大学法人名古屋工業大学内 Aichi (JP).
- (74) 代理人: 特許業務法人ゆうあい特許事務所(YOUI PATENT FIRM); 〒4500002 愛知県名古屋市中村区名駅二丁目35番22号 メビウス名古屋ビル2階 Aichi (JP).
- (81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- 添付公開書類:
— 国際調査報告 (条約第 21 条(3))

(54) Title: METHOD FOR PRODUCING OPTICALLY ACTIVE 2-[(1,2,3,6-TETRAHYDROPYRIDIN-4-YL)METHYL]-2-FLUORO-2,3-DIHYDROINDEN-1-ONE

(54) 発明の名称: 光学活性 2-[(1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル)メチル]-2-フルオロ-2, 3-ジヒドロインデン-1-オンの製造方法



(57) Abstract: [Problem] To enable the production of an optically active 4-[(2-fluoro-1-indanon-2-yl)methyl]piperidine. [Solution] A (1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)methyl-2-fluoro-2,3-dihydro-1-oxo-1H-indene-2-carboxylate represented by general formula (1) is subjected to an allylation reaction accompanied by intramolecular decarboxylation in the presence of a chiral ligand and a transition metal catalyst to produce an optically active 2-[(1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)methyl]-2-fluoro-2,3-dihydroindeno-1-one represented by general formula (2). An optically active 4-[(2-fluoro-1-indanon-2-yl)methyl]piperidine can be produced by reducing the compound represented by general formula (2) thus produced.

(57) 要約: 【課題】光学活性 4-[(2-フルオロ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジンを得ることを可能とする。【解決手段】下記一般式(1)で表される(1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル)メチル-2-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-1-オキソ-1H-インデン-2-カルボキシレートに対して、キラルな配位子および遷移金属触媒の存在下で、分子内脱炭酸を伴うアリル化反応させて、下記一般式(2)で表される光学活性 2-[(1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル)メチル]-2-フルオロ-2, 3-ジヒドロインデン-1-オンを製造する。製造された一般式(2)の化合物を還元することで、光学活性 4-[(2-フルオロ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジンを得ることができる。

WO 2014/196557 A1

明 細 書

発明の名称：

光学活性 2-[(1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル)メチル]-2-フルオロ-2, 3-ジヒドロインデン-1-オンの製造方法

技術分野

[0001] 本発明は、光学活性 2-[(1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル)メチル]-2-フルオロ-2, 3-ジヒドロインデン-1-オンの製造方法に関するものであり、4-[(2-フルオロ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジンの光学活性体の合成に有用なものである。

背景技術

[0002] 老年人口が急激に増大する中で、アルツハイマー型老年痴呆などの老年痴呆や脳血管性痴呆、注意欠陥多動障害の治療法を確立することが渴望されている。これらの疾患の治療薬の開発は種々の方法から研究されているが、有力な方向として、これらの疾患は脳のコリン作動性機能低下を伴うことから、アセチルコリン前駆物質、アセチルコリンエステラーゼ阻害剤の方向から開発することが提案され、実際に臨床でも応用されている。代表的なアセチルコリンエステラーゼ阻害剤としては、塩酸ドネペジル [Donepezil Hydrochloride、1-ベンジル-4-[(5, 6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン・塩酸塩]、リバスティグミン [Rivastigmine、N-エチル-N-メチルカルバミン酸 3-[1-(メチルアミノ)エチル]フェニル]、メトリフォネート [Metrifonate、(2, 2, 2-トリクロロ-1-ヒドロキシエチル)リン酸ジメチル]、塩酸タクリン [Tacrine Hydrochloride、1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-9-アクリジナミン]、臭化水素酸ガラントミン [Galanthamine Hydrobromide]、ネオスティグミン [Neostigmine]、フィゾスチグミン [Physostigmine] などがある。

[0003] しかし、これらの薬剤の中で、実際に臨床で使用されて疾患に対する薬理効果が確認され、しかも副作用や投与回数の観点からも十分な有用性が認め

られるのは塩酸ドネペジルのみであり、他のものは効果が十分でない、好ましくない副作用がある、1日の投与回数が多い、注射剤のみで経口投与不可など、何らかの欠点を有しており、塩酸ドネペジル以外には、ほとんど選択肢がないのが現状である。上述のように塩酸ドネペジルは優れた薬剤であるが、さらに優れた効果を有するアセチルコリンエステラーゼ阻害剤として開発されたのが1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-2-フルオロ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジンである(例えば、特許文献1、2参照)。

先行技術文献

特許文献

- [0004] 特許文献1：特開平11-263774号公報
特許文献2：特開2000-319257号公報

発明の概要

発明が解決しようとする課題

- [0005] しかし、上述の1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-2-フルオロ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジンはラセミ体の合成しか達成されておらず、この光学活性体を得る方法が存在しないという問題がある。
- [0006] この問題は、この化合物に限らず、この化合物に代表される4-[(2-フルオロ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジンにおいても同様に言えることである。
- [0007] 本発明は上記点に鑑みて、光学活性4-[(2-フルオロ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジンを得ることを可能とすることを目的とする。

課題を解決するための手段

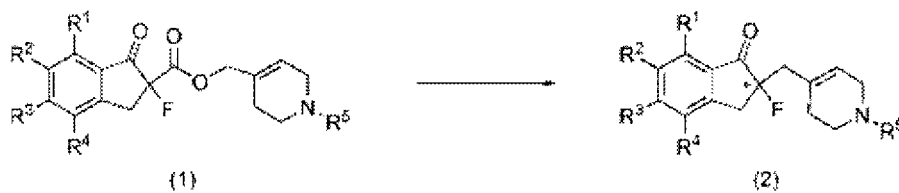
- [0008] 請求項1に記載の本発明は、下記一般式(1)で表される(1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)メチル 2-フルオロ-2,3-ジ

ヒドロ-1-オキソ-1H-インデン-2-カルボキシレートに対して、キラルな配位子および遷移金属触媒の存在下で、分子内脱炭酸を伴うアリル化反応させて製造する下記一般式(2)で表される光学活性2-[(1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)メチル]-2-フルオロ-2,3-ジヒドロインデン-1-オンの製造方法。

[0009] このようにして製造された化合物に対して還元反応(水素付加反応)させることにより、優れた薬剤として期待される光学活性4-[(2-フルオロ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジンを得ることが可能となる。

発明を実施するための形態

[0010] 下記一般式(1)で表される(1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)メチル 2-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1-オキソ-1H-インデン-2-カルボキシレートに対して、キラルな配位子および遷移金属触媒の存在下で、分子内脱炭酸を伴うアリル化反応させることにより、下記一般式(2)で表される光学活性2-[(1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)メチル]-2-フルオロ-2,3-ジヒドロインデン-1-オンを製造できる。



[0011] ここで、一般式(1)、(2)中、R¹、R²、R³およびR⁴は、同一又は相異なって水素原子、ハロゲン原子、水酸基、ニトリル基、置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基、置換されていてもよいC₃₋₈シクロアルキル基、置換されていてもよいC₁₋₆アルコキシ基、置換されていてもよいC₃₋₈シクロアルコキシ基、置換されていてもよいC₁₋₆アシル基、置換されていてもよいC₁₋₆アルコキシカルボニル基、置換されていてもよいC₁₋₆アルキルアミノカルボニルオキシ基、置換されていてもよいジ(C₁₋₆アルキル)アミノカルボニルオキシ基、ニトロ基、置換されていてもよいアミノ基、置換されてい

てもよいアミド基、メルカプト基又は置換されていてもよい C_{1-6} チオアルコキシ基を示し、さらに R^1 と R^2 又は R^2 と R^3 又は R^3 と R^4 で脂肪環、芳香環、複素環又はアルキレンジオキシ環を形成してもよい。 R^5 は水素原子、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換されていてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、2, 2-(アルキレンジオキシ)エチル基、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいアラルキル基、置換されていてもよいアリールオキシ基、置換されていてもよいアラルキルオキシ基を示す。

[0012] 一般式(1)、(2)における「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等の原子をいい、好ましくはフッ素原子、塩素原子、臭素原子である。

[0013] 一般式(1)、(2)における「 C_{1-6} アルキル基」とは、炭素数1-6のアルキル基を意味し、好ましい基としてはメチル基、エチル基、*n*-プロピル基、*i*-プロピル基、*n*-ブチル基、*i*-ブチル基、*t*-ブチル基、*n*-ペンチル基、*i*-ペンチル基、ネオペンチル基、ヘキシル基、1-メチルプロピル基、1-エチルプロピル基、1-メチルブチル基、2-メチルブチル基等の直鎖又は分岐状アルキル基があげられる。

[0014] 一般式(1)、(2)における「 C_{3-8} シクロアルキル基」とは炭素数3-8の環状アルキル基を意味し、好ましくはシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基等である。

[0015] 一般式(1)、(2)における「 C_{1-6} アルコキシ基」における好ましい基としては、メトキシ基、エトキシ基、*n*-プロポキシ基、*i*-プロポキシ基、*n*-ブトキシ基、*i*-ブトキシ基、*t*-ブトキシ基、ペンチルオキシ基、ヘキシルオキシ基等の直鎖または分岐状アルコキシ基があげられる。また、「置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基」における当該「置換基」における好ましい基としては水酸基、ハロゲン原子、ニトリル基、ニトロ基等があげられる。

- [0016] 一般式(1)、(2)における「C₃₋₈シクロアルコキシ基」における好ましい基としては、シクロプロポキシ基、シクロブトキシ基、シクロペンチルオキシ基、シクロヘキシルオキシ基、シクロヘプチルオキシ基、シクロオクチルオキシ基である。
- [0017] 一般式(1)、(2)における「C₁₋₆アシル基」とは、炭素数1-6の脂肪酸から誘導される直鎖又は分岐状アシル基を意味し、好ましい基としてはホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基、バレリル基、イソバレリル基、ピバロイル基、ヘキサノイル基等があげられる。
- [0018] 一般式(1)、(2)における「C₁₋₆アルコキシカルボニル基」における好ましい基としてはメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、n-プロポキシカルボニル基、i-プロポキシカルボニル基、n-ブトキシカルボニル基、i-ブトキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基、ペンチルオキシカルボニル基、ヘキシルオキシカルボニル基等があげられる。
- [0019] 一般式(1)、(2)における「C₁₋₆アルキルアミノカルボニルオキシ基」および「ジ(C₁₋₆アルキル)-アミノカルボニルオキシ基」における好ましい基としては、メチルアミノカルボニルオキシ基、エチルアミノカルボニルオキシ基、n-プロピルアミノカルボニルオキシ基、i-プロピルアミノカルボニルオキシ基、n-ブチルアミノカルボニルオキシ基、i-ブチルアミノカルボニルオキシ基、tert-ブチルアミノカルボニルオキシ基、n-ペンチルアミノカルボニルオキシ基、i-ペンチルアミノカルボニルオキシ基、ネオペンチルアミノカルボニルオキシ基、ヘキシルアミノカルボニルオキシ基、1-メチルブチルアミノカルボニルオキシ基、2-メチルブチルアミノカルボニルオキシ基、ジメチルアミノカルボニルオキシ基、ジエチルアミノカルボニルオキシ基、ジ-(n-プロピル)-アミノカルボニルオキシ基、ジ-(i-プロピル)-アミノカルボニルオキシ基、ジ-(n-ブチル)-アミノカルボニルオキシ基、ジ-(i-ブチル)-アミノカルボニルオキシ基、ジ-(tert-ブチル)-アミノカルボニルオキシ基、ジ-(n-ペンチル)-アミノカルボニル

オキシ基、ジ-（i-ペンチル）-アミノカルボニルオキシ基、ジ-（ネオペンチル）-アミノカルボニルオキシ基、ジ-（n-ヘキシル）-アミノカルボニルオキシ基、ジ-（1-メチルプロピル）-アミノカルボニルオキシ基、ジ-（1-メチルブチル）-アミノカルボニルオキシ基、ジ-（2-メチルブチル）-アミノカルボニルオキシ基等があげられる。

[0020] 一般式（1）、（2）における「置換されていてもよいアミノ基」とは、窒素原子がC₁₋₆アルキル基、スルホン酸残基等の基で置換されていてもよいアミノ基を意味し、さらに、当該アミノ基には環状アミノ基も含まれる。当該「置換されていてもよいアミノ基」としては、例えばアミノ基、メチルアミノ基、ジメチルアミノ基、ピロリジニル基、ピラゾリニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、アセタミド基、プロピオンアミド基、メタンスルホニルアミド基、エタンスルホニルアミド基、トルエンスルホニルアミド基、N-メチルアセタミド基等があげられる。

[0021] 一般式（1）、（2）における「置換されていてもよいアミド基」とは、窒素原子がC₁₋₆アルキル基等の基で置換されていてもよいアミド基を意味し、さらに当該アミド基には環状アミンのアミド基も含まれる。当該「置換されていてもよいアミド基」としては、例えばアミド基、N-メチルアミド基、N,N-ジメチルアミド基、N-エチルアミド基、N,N-ジエチルアミド基、N-メチル-N-エチルアミド基、ピロリジニルカルボニル基、ピラゾリニルカルボニル基、ピペリジニルカルボニル基、ピペラジニルカルボニル基等があげられる。

[0022] 一般式（1）、（2）における「C₁₋₆チオアルコキシ基」とは、前記定義におけるC₁₋₆アルキル基に同意義の基が硫黄原子に結合した基を意味し、例えばメチルチオ基、エチルチオ基等があげられる。

[0023] 一般式（1）、（2）における「脂肪環」とは、特に限定されないが、好ましくは、シクロペンタン環、シクロヘキサン環、シクロヘプタン環、シクロオクタン環等があげられ、「芳香環」における好ましい例としては、フラン環、チオフェン環、ピロール環、イミダゾール環、オキサゾール環、チア

ゾール環、トリアゾール環、ピリジン環、ピラジン環、ピリミジン環、テトラヒドロフラン環、ジオキサン環、ジオキソラン環、ピペリジン環、ピペラジン環、モルホリン環、チオモルホリン環等があげられる。また、さらに「 R^1 と R^2 又は R^2 と R^3 又は R^3 と R^4 でアルキレンジオキシ環を形成」した場合における好ましい例としては、メチレンジオキシ基、プロピレンジオキシ基等があげられる。

[0024] 一般式(1)、(2)における「複素環」とは、窒素原子、硫黄原子、酸素原子等のヘテロ原子を1-4個含む環を意味し、「5-14員芳香族複素環」および「5-10員非芳香族複素環」が含まれる。当該「複素環」における好ましい環としては、ピロール、ピリジン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、ピラゾール、イミダゾール、インドール、イソインドール、インドリジン、プリン、インダゾール、キノリン、イソキノリン、キノリジン、フタラジン、ナフチリジン、キソキサリン、キナゾリン、シンノリン、プテリジン、イミダゾトリアジン、ピラジノピリダジン、アクリジン、フェナントリジン、カルバゾール、カルバゾリン、ペリミジン、フェナントロリン、フェナシン、チオフェン、ベンゾチオフェン、フラン、ピラン、シクロペンタピラン、ベンゾフラン、イソベンゾフラン、チアゾール、イソチアゾール、ベンズチアゾール、ベンズチアジアゾール、フェノチアジン、イソキサゾール、フラザン、フェノキサジン、ピラゾロオキサゾール、イミダゾチアゾール、チエノフラン、フロピロール、ピリドオキサジン環等の芳香族複素環や、ピロリジン、ピロリン、ピペリジン、ピペラジン、イミダゾリン、ピラゾリジン、イミダゾリジン、モルフォリン、テトラヒドロピラン、アジリジン、オキシラン、オキサチオラン、フタルイミド、スクシンイミド環等の非芳香族複素環等があげられる。

[0025] 一般式(1)、(2)における「 C_{2-6} アルケニル基」とは炭素数が2-6個のアルケニル基をいい、例えばビニル基、アリル基、1-プロペニル基、イソプロペニル基、1-ブテン-1-イル基、1-ブテン-2-イル基、1-ブテン-3-イル基、2-ブテン-1-イル基、2-ブテン-2-イル基

等の直鎖又は分岐状のC₂₋₆アルケニル基があげられる。

- [0026] 一般式(1)、(2)における「C₂₋₆アルキニル基」とは、炭素数が2-6個のアルキニル基をいい、例えばエチニル基、1-プロピニル基、2-プロピニル基、ブチニル基、ペンチニル基、ヘキシニル基等の直鎖又は分岐状のC₂₋₆アルキニル基等があげられる。
- [0027] 一般式(1)、(2)における「2, 2-(アルキレンジオキシ)エチル基」とは、エチル基の末端炭素原子が環状アルキレンジオキシ基で置換された基(アセタール基)を意味し、好ましい基としては、2, 2-(プロピレンジオキシ)エチル基、2, 2-(アルキレンジオキシ)エチル基、2, 2-(ブチレンジオキシ)エチル基等があげられる。
- [0028] 一般式(1)、(2)における「アリール基」とは、芳香環を構成した炭化水素環基及び前記「複素環」を意味し、例えばフェニル基、インデニル基、ナフチル基、アズレニル基、ヘプタレニル基、アンスニル基、フェナントレニル基等の単環式、二環式又は三環式のアリール基があげられる。
- [0029] 一般式(1)、(2)における「アリールオキシ基」とは、前記アリール基に同意義の基が酸素原子と結合した基を意味し、好ましくはフェノキシ基、ナフチルオキシ基等があげられる。
- [0030] 一般式(1)、(2)において「アラルキル基」とは、前記アリール基に同意義の基がC₁₋₆アルキル基と結合した基を意味し、好ましくはベンジル基、ナフチルメチル基等が挙げられる。
- [0031] また、一般式(1)、(2)における「アラルキルオキシ基」とは前記アリール基に同意義の基が酸素原子と結合した基を意味し、好ましくはベンジルオキシ基、フェニルエトキシ基、フェニルプロポキシ基、ナフチルメトキシ基等である。
- [0032] 本願明細書における「置換されていてもよい」で示される当該「置換基」としては、例えばハロゲン原子、水酸基、ニトリル基、C₁₋₆アルキル基、C₃₋₈シクロアルキル基、C₁₋₆アルコキシ基、C₁₋₆アルコキシアルキル基、アリールオキシ基、アラルキルオキシ基、ハロゲン化C₁₋₆アルキル基、ヒド

ロキシC₁₋₆アルキル基、シアノC₁₋₆アルキル基、ハロゲン化C₁₋₆アルコキシ基、ヒドロキシC₁₋₆アルコキシ基、シアノC₁₋₆アルコキシ基、C₁₋₆アシル基、ニトロ基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいアミド基、メルカプト基、C₁₋₆チオアルコキシ基等が挙げられ、好ましくはハロゲン原子である。

[0033] 一般式(2)において、R¹、R⁴がどちらも水素原子であり、R²、R³がどちらもメトキシ基であり、R⁵がベンジル基である化合物は、2-[(ベンジル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)メチル]-2-フルオロ-2,3-ジヒドロ-5,6-ジメトキシインデン-1-オンである(実施例1参照)。また、R¹、R⁴がどちらも水素原子であり、R²、R³がメトキシ基であり、R⁵が2,5-ジフルオロベンジル基である化合物は、2-[(2,5-ジフルオロベンジル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル]メチル]-2-フルオロ-2,3-ジヒドロ-5,6-ジメトキシインデン-1-オンである(実施例2参照)。また、R¹、R³、R⁴がいずれも水素原子であり、R²がメチル基である化合物は、2-[(ベンジル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)メチル]-2-フルオロ-2,3-ジヒドロ-6-メチルインデン-1-オンである(実施例3参照)。

[0034] この反応に用いる溶媒の種類は特に限定されないが、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、n-ブチルメチルエーテル、tert-ブチルメチルエーテル、シクロペンチルメチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサソンのエーテル系溶媒；n-ヘプタン、n-ヘキサン、シクロペンタン、シクロヘキサン等の炭化水素系溶媒；クロロホルム、四塩化炭素、塩化メチレン、ジクロロエタン、トリクロロエタン等のハロゲン化炭化水素系溶媒；ベンゼン、トルエン、キシレン、クメン、シメン、メシチレン、ジイソプロピルベンゼン、ピリジン、ピリミジン、ピラジン、ピリダジン等の芳香族系溶媒；酢酸エチル等のエステル系溶媒；アセトン、メチルエチルケトン等のケトン系溶媒；アセトニトリル、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド

等の溶媒；メタノール、エタノール、プロパノール、i-プロピルアルコール、アミノエタノール、N, N-ジメチルアミノエタノール等のアルコール系溶媒；水、超臨界二酸化炭素、イオン性液体が挙げられるが、シクロペンチルメチルエーテルが最も好ましい。これらは単独で使用し得るのみならず、2種類以上を混合して用いることも可能である。

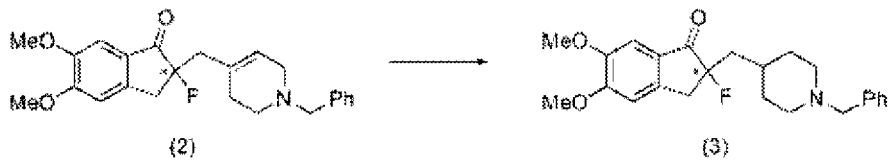
[0035] 遷移金属触媒としては、特に限定されないが、Pd化合物を用いることが好ましい。Pd化合物としては、例えば、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム錯体、ビス（ジベンジリデンアセトン）パラジウム錯体、酢酸パラジウム、アリルパラジウムクロリドダイマー等が挙げられ、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム錯体を用いることがより好ましい。

[0036] キラルな配位子としては、特に限定されないが、ホスフィン配位子を用いることが好ましく、フェロセニル基を有するホスフィン配位子を用いることがより好ましい。ホスフィン配位子としては、 $(R_p, R'_p) - 1, 1' -$ ビス〔 $(S) - \alpha -$ （ジメチルアミノ）ベンジル〕 $- 2, 2' -$ ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン、 $(R_p, R'_p) - 1, 1' -$ ビス〔ビス〔3, 5-ビス（トリフルオロメチル）フェニル〕ホスフィノ〕 $- 2, 2' -$ ビス〔 $(S) - \alpha -$ （ジメチルアミノ）ベンジル〕フェロセン等のMandyphos配位子； $(R_p) - 1 -$ ジシクロヘキシルホスフィノ $- 2 -$ 〔 $(R) - \alpha -$ （ジメチルアミノ） $- 2 -$ （ジシクロヘキシルホスフィノ）ベンジル〕フェロセン、 $(R_p) - 1 -$ 〔 $(R) - \alpha -$ （ジメチルアミノ） $- 2 -$ （ジフェニルホスフィノ）ベンジル〕 $- 2 -$ ジフェニルホスフィノフェロセン等のTaniaphos配位子； $(R) - 1 - \{ (R_p) - 2 - [2 - (ジフェニルホスフィノ) フェニル] フェロセニル \}$ エチルジフェニルホスフィン、 $(R) - 1 - [(S_p) - 2 - (ジシクロヘキシルホスフィノ) フェロセニル]$ エチルジシクロヘキシルホスフィン等のJosiphos配位子； $(R) - (-) - 4, 1 2 -$ ビス（ジフェニルホスフィノ） $- (2, 2) -$ パラシクロファン等が挙げられる。

[0037] なお、一般式（1）で表される（1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル）メチル 2-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-1-オキソ-1H

－インデン－2－カルボキシレートについては、J. Med. Chem. 1987, 30, 104-108.、Tetrahedron Letters., 2008, 49, 106-109、等に記載の合成方法によって合成可能である。

[0038] そして、下記一般式(2)で表される光学活性2-[(1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)メチル]-2-フルオロ-2,3-ジヒドロインデン-1-オンに対して水素付加反応、すなわち、還元反応させることにより、下記一般式(3)で表される光学活性4-[(2-フルオロ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジンを得ることが可能となる。



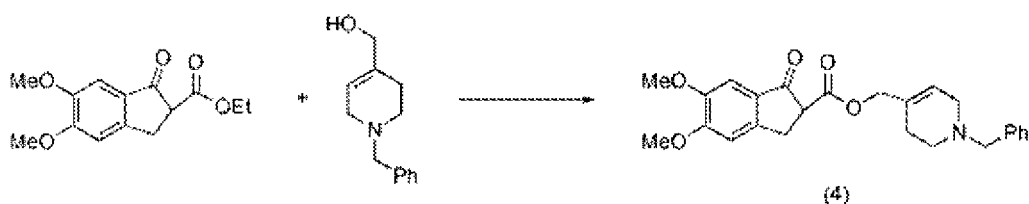
[0039] 式(2)、(3)中、一般式(1)、(2)中、 R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 は、同一又は相異なって水素原子、ハロゲン原子、水酸基、ニトリル基、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルコキシ基、置換されていてもよい C_{1-6} アシル基、置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシカルボニル基、置換されていてもよい C_{1-6} アルキルアミノカルボニルオキシ基、置換されていてもよいジ(C_{1-6} アルキル)アミノカルボニルオキシ基、ニトロ基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいアミド基、メルカプト基又は置換されていてもよい C_{1-6} チオアルコキシ基を示し、さらに R^1 と R^2 又は R^2 と R^3 又は R^3 と R^4 で脂肪環、芳香環、複素環又はアルキレンジオキシ環を形成してもよい。 R^5 は水素原子、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換されていてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、2,2-(アルキレンジオキシ)エチル基、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいアラルキル基、置換されていてもよいアリールオキシ基、置換されていてもよいアラルキルオキシ基を示す。

実施例

[0040] 続いて、本発明をさらに具体的に説明するため、以下に実施例を掲げるが、本発明がこれらに限定されないことは言うまでもない。

[0041] (実施例1)

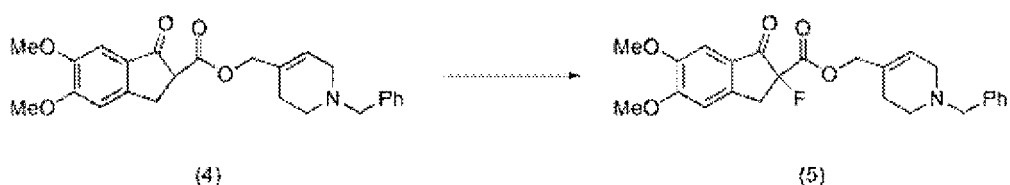
<下記式(4)で表される(1-ベンジル1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)メチル2,3-ジヒドロ-5,6-ジメトキシ-1-オキソ-1H-インデン-2-カルボキシレートの合成>



[0042] 5,6-ジメトキシ-2-エトキシカルボニル-1-インダノン264 mg (1.0 mmol)、(1-ベンジル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)メタノール305 mg (1.5 mmol)、ホウ酸6.2 mg (0.1 mmol)をトルエン5 mlに溶解させ、120°Cで12時間攪拌した。反応終了後、室温まで冷却し溶媒を減圧下留去し、カラムクロマトグラフィー(Et₂O/塩化メチレン/ジエチルアミン = 2/3/0.05)にて精製し、目的物を329.2 mg (収率78%)で得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 2.18 (s, 2H), 2.61 (t, J = 5.7, 2H), 3.00 (s, 2H), 3.27 (dd, J = 7.9, 17.2, 1H), 3.45 (dd, J = 3.6, 17.2, 1H), 3.72 (dd, J = 3.6, 7.9, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 4.60 (q, J = 12.3, 2H), 5.74 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.25-7.35 (m, 5H)

<下記式(5)で表される(1-ベンジル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)メチル2-フルオロ-2,3-ジヒドロ-5,6-ジメトキシ-1-オキソ-1H-インデン-2-カルボキシレートの合成>

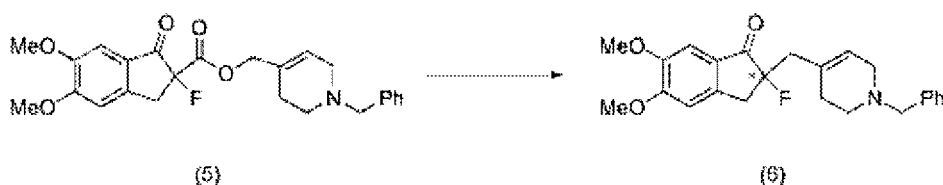


[0043] 95%水素化ナトリウム141 mgをTHF40 mlに溶解し0°Cに冷却した。そこへTHF 12 mlに溶解させた式(4)で表される(1-ベンジル1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル)メチル 2, 3-ジヒドロ-5, 6-ジメトキシ-1-オキソ-1H-インデン-2-カルボキシレート1.36 g (3.22 mmol)をゆっくり滴下した。45分間攪拌した後、N-フルオロベンゼンスルホンイミド1.22 g (3.86 mmol)を滴下した。2時間攪拌後、水を加え反応を停止させ、酢酸エチル100 mlで抽出し、得られた有機層を飽和食塩水で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を減圧下留去し、カラムクロマトグラフィー(Et₂O/塩化メチレン/ジエチルアミン = 2/1/0.05)にて精製し、目的物を1.04 g (収率73%)で得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 2.06 (s, 2H), 2.58 (t, J = 5.7), 2.99 (s, 2H), 3.33 (dd, J = 17.7, 22.2, 1H), 3.56 (s, 2H), 3.69 (dd, J = 10.5, 17.7, 1H), 3.92 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 4.63 (s, 2H), 5.65 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.24–7.33 (m, 5H)

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃): δ = -164.1 (dd, J = 10.5, 22.2, 1F)

〈下記式(6)で表される(-)-2-[(ベンジル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル)メチル]-2-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-5, 6-ジメトキシインデン-1-オンの合成〉



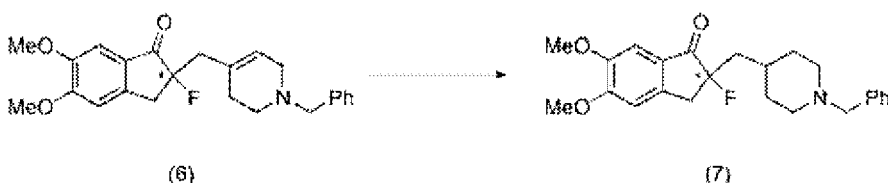
[0044] アルゴン置換した試験管にトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム錯体2.3 mg (0.0025 mmol)、(R_p)-1-[(R-α-(ジメチルアミノ)-2-(ジフェニルホスフィノ)ベンジル]-2-ジフェニルホスフィノフェロセン4.3 mg (0.00625 mmol)、式(5)で表される(1-ベンジル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル)メチル 2-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-5, 6-ジメトキシ-1-オキソ-1H-インデン-2-カルボキシレート22 mg (0.05 mmol)をシクロペンチルメチルエーテル1.0 m

に溶解させた後、40℃まで加熱し、12時間攪拌した。反応終了後、溶媒を減圧下留去しカラムクロマトグラフィー (Et₂O/塩化メチレン/ジエチルアミン = 2/1/0.05) にて精製し、目的物を12 mg (収率61%、不斉収率42% ee) で得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 2.04-2.48 (m, 3H), 2.45-2.59 (m, 2H), 2.77 (t, 1H J= 14.1), 2.96 (s, 1H), 3.12-3.46 (m, 4H), 3.55 (s, 1H), 3.91 (s, 1H), 3.98 (s, 1H), 5.46 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.21-7.35 (m, 5H)

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃): δ = -154.1 (m, 1F)

〈下記式 (7) で表される (-) - 1 - ベンジル - 4 - [(5, 6 - ジメトキシ - 2 - フルオロ - 1 - インドノン) - 2 - イル] メチルピペリジンの合成〉



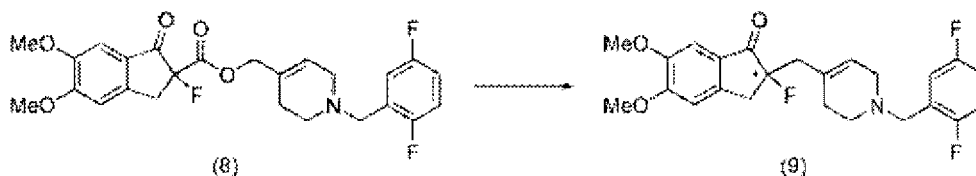
[0045] 式 (6) で表される (-) - 2 - [(ベンジル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル) メチル] - 2 - フルオロ - 2, 3 - ジヒドロ - 5, 6 - ジメトキシインデン - 1 - オン 47.7 mg (0.121 mmol) をメタノール 1.5 ml に溶解し、減圧下十分に脱気をした。酸化白金 (IV) 2.7 mg (0.0121 mmol) を加えた後、水素置換し、常圧・室温にて時間攪拌した。反応終了後、セライト濾過により酸化白金を除去し、溶媒を減圧下留去した。カラムクロマトグラフィー (Et₂O/塩化メチレン = 7/3) にて精製し、目的物を 25.6 mg (収率 53%) で得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.39-1.43 (m, 1H), 1.59-1.75 (m, 5H), 1.91-2.09 (m, 3H), 2.82 (d, 2H J = 11.1), 3.25 (d, 1H, J = 5.1), 3.47 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 6.83 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.24-7.35 (m, 5H)

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃): δ = -155.0 (m, 1F)

(実施例 2)

〈下記式 (9) で表される光学活性 2 - [{ (2, 5 - ジフルオロベンジル) - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル } メチル] - 2 - フルオロ - 2, 3 - ジヒドロ - 5, 6 - ジメトキシインデン - 1 - オンの合成〉



[0046] アルゴン置換した試験管にトリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム錯体 2.3 mg (0.0025 mmol)、 (R_p) - 1 - [$(R - \alpha$ - (ジメチルアミノ) - 2 - (ジフェニルホスフィノ) ベンジル] - 2 - ジフェニルホスフィノフェロセン 4.3 mg (0.00625 mmol)、式 (8) で表される [1 - (2, 5 - ジフルオロベンジ) - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル] メチル 2 - フルオロ - 2, 3 - ジヒドロ - 5, 6 - ジメトキシ - 1 - オキソ - 1 H - インデン - 2 - カルボキシレート 23.7 mg (0.05 mmol) をシクロペンチルメチルエーテル 1.0 ml に溶解させた後、40°C まで加熱し、10 時間攪拌した。反応終了後、溶媒を減圧下留去しカラムクロマトグラフィー (Et₂O/塩化メチレン/ジエチルアミン = 2/1/0.05) にて精製し、目的物を 16.4 mg (収率 76%、不斉収率 38% ee) で得た。

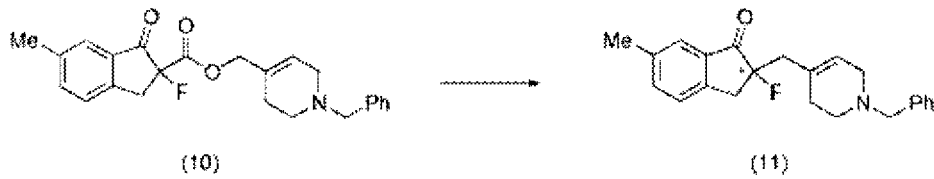
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.20 (s, 1H), 7.16-7.13 (m, 1H), 6.99-6.89 (m, 2H), 6.84 (s, 1H), 5.49 (s, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 3.63 (s, 2H), 3.41 (dd, 1H, J = 11.1, 16.8), 3.20 (dd, 1H, J = 16.8, 21.9), 3.04 (s, 2H), 2.78 (t, 1H, J = 14.1), 2.59 (m, 2H), 2.58 (m, 2H), 2.14 (s, 1H)

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃): δ = -119.77 (s, 1F), -124.58 (s, 1F), -154.26 (m, 1F)

(実施例 3)

〈下記式 (11) で表される光学活性 2 - [(ベンジル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル) メチル] - 2 - フルオロ - 2, 3 - ジ

ヒドロ-6-メチルインデン-1-オンの合成



[0047] アルゴン置換した試験管にトリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム錯体2.3 mg (0.0025 mmol)、 (R_p) -1-[$(R-\alpha$ -（ジメチルアミノ）-2-（ジフェニルホスフィノ）ベンジル）-2-ジフェニルホスフィノフェロセン]4.3 mg (0.00625 mmol)、式（10）で表される[1-ベンジル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル]メチル 2-フルオロ-2,3-ジヒドロ-6-メチル-1-オキソ-1H-インデン-2-カルボキシレート23.6 mg (0.06 mmol)をシクロペンチルメチルエーテル1.0 mlに溶解させた後、40℃まで加熱し、11時間攪拌した。反応終了後、溶媒を減圧下留去しカラムクロマトグラフィー（Et₂O/塩化メチレン/ジエチルアミン = 2/1/0.05）にて精製し、目的物式（11）を16.7 mg（収率80%、不斉収率13% ee）で得た。

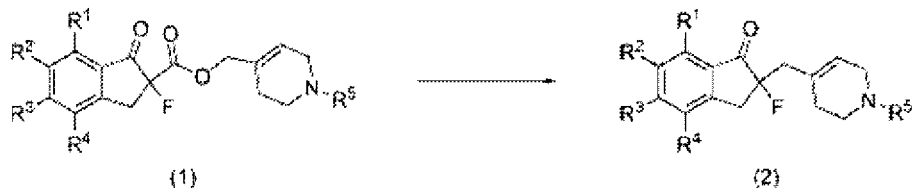
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.34-7.22 (m, 8H), 5.48 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.55 (s, 2H), 3.42 (dd, 1H, J = 11.0, 17.1), 3.20 (dd, 1H, J = 17.1, 22.2), 2.96 (s, 2H), 2.75 (t, 1H, J = 14.4), 2.62-2.44 (m, 2H), 2.30 (m, 2H), 2.10 (s, 1H)

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃): δ = -155.17 (m, 1F)

請求の範囲

[請求項1]

下記一般式(1)で表される(1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル)メチル 2-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-1-オキソ-1H-インデン-2-カルボキシレートに対して、キラルな配位子および遷移金属触媒の存在下で、分子内脱炭酸を伴うアリル化反応させて製造する下記一般式(2)で表される光学活性2-[(1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル)メチル]-2-フルオロ-2, 3-ジヒドロインデン-1-オンの製造方法。



(一般式(1)、(2)中、 R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 は、同一又は相異なって水素原子、ハロゲン原子、水酸基、ニトリル基、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルコキシ基、置換されていてもよい C_{1-6} アシル基、置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシカルボニル基、置換されていてもよい C_{1-6} アルキルアミノカルボニルオキシ基、置換されていてもよいジ(C_{1-6} アルキル)アミノカルボニルオキシ基、ニトロ基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいアミド基、メルカプト基又は置換されていてもよい C_{1-6} チオアルコキシ基を示し、さらに R^1 と R^2 又は R^2 と R^3 又は R^3 と R^4 で脂肪環、芳香環、複素環又はアルキレンジオキシ環を形成してもよい。 R^5 は水素原子、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換されていてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、2, 2-(アルキレンジオキシ)エチル基、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいアラルキル基、置換されていてもよいアリールオキ

シ基、置換されていてもよいアラルキルオキシ基を示す。)

[請求項2] 前記配位子として、ホスフィン配位子を用いる請求項1に記載の光学活性2-[(1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル)メチル]-2-フルオロ-2, 3-ジヒドロインデン-1-オンの製造方法。

[請求項3] 前記遷移金属触媒として、Pd化合物を用いる請求項1または2に記載の光学活性2-[(1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル)メチル]-2-フルオロ-2, 3-ジヒドロインデン-1-オンの製造方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2014/064817

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 C07D211/70(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)
 C07D211/70, 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	1996-2014
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2014	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2014

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
 CAPLUS/REGISTRY (STN), JSTPLUS/JMEDPLUS/JST7580 (JDreamIII), CINI, CASREACT (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2000-319257 A (Eisai Co., Ltd.), 21 November 2000 (21.11.2000), claims 1 to 6 & US 6277866 B1 & EP 1316549 A1 & WO 2002/020482 A1 & CN 1454209 A & KR 10-0659679 B1	1-3
A	JP 2002-105052 A (Eisai Co., Ltd.), 10 April 2002 (10.04.2002), claims 1 to 14 (Family: none)	1-3
A	JP 2004-131465 A (Chemagis, Ltd.), 30 April 2004 (30.04.2004), claims 1 to 45 & US 2004/0048893 A1 & EP 1386607 A1	1-3

Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"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
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"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
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"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
"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)	"&" document member of the same patent family
"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	

Date of the actual completion of the international search 04 July, 2014 (04.07.14)	Date of mailing of the international search report 15 July, 2014 (15.07.14)
---	--

Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2014/064817

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 2013-035816 A (Nagoya Institute of Technology), 21 February 2013 (21.02.2013), claim 1; examples (Family: none)	1-3

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))
 Int.Cl. C07D211/70(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 (IPC))
 Int.Cl. C07D211/70, 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
 日本国実用新案公報 1922-1996年
 日本国公開実用新案公報 1971-2014年
 日本国実用新案登録公報 1996-2014年
 日本国登録実用新案公報 1994-2014年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)
 CAplus/REGISTRY (STN), JSTplus/JMEDplus/JST7580 (JDreamIII), CiNii, CASREACT (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
A	JP 2000-319257 A (エーザイ株式会社) 2000. 11. 21, 請求項 1 - 6 & US 6277866 B1 & EP 1316549 A1 & WO 2002/020482 A1 & CN 1454209 A & KR 10-0659679 B1	1-3
A	JP 2002-105052 A (エーザイ株式会社) 2002. 04. 10, 請求項 1 - 14 (ファミリーなし)	1-3

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	の日の後に公表された文献
「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 04. 07. 2014	国際調査報告の発送日 15. 07. 2014
----------------------------	----------------------------

国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/J P) 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)	4 P	3 4 4 4
	小川 由美 電話番号 03-3581-1101 内線 3492		

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
A	JP 2004-131465 A (ケマジス リミテッド) 2004. 04. 30, 請求項 1 - 4 5 & US 2004/0048893 A1 & EP 1386607 A1	1-3
A	JP 2013-035816 A (国立大学法人 名古屋工業大学) 2013. 02. 21, 請求項 1、実施例 (ファミリーなし)	1-3