



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102119139 A

(43) 申请公布日 2011. 07. 06

(21) 申请号 200980130999. 9

代理人 金龙河 樊卫民

(22) 申请日 2009. 08. 07

(51) Int. Cl.

(30) 优先权数据

C07C 227/16(2006. 01)

2008-204447 2008. 08. 07 JP

C07C 229/50(2006. 01)

C07C 251/20(2006. 01)

(85) PCT申请进入国家阶段日

C07C 251/44(2006. 01)

2011. 02. 09

C07C 309/66(2006. 01)

(86) PCT申请的申请数据

PCT/JP2009/064049 2009. 08. 07

(87) PCT申请的公布数据

W02010/016584 JA 2010. 02. 11

(71) 申请人 杏林制药株式会社

地址 日本东京

(72) 发明人 明星知宏 入山友辅 川浪弘贵

(74) 专利代理机构 中原信达知识产权代理有限

责任公司 11219

权利要求书 6 页 说明书 16 页

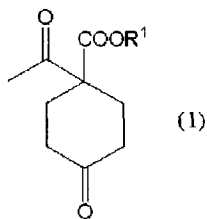
(54) 发明名称

二环 [2. 2. 2] 辛胺衍生物的制造方法

(57) 摘要

本发明提供可作为药品制造中间体的二环 [2. 2. 2] 辛胺衍生物的有效、并且能够利用温和条件大量合成的制造方法。通过使通式 (1) 所示的化合物和通式 (2) :R₂-NH₂ (2) 环化, 并进行还原, 制造二环 [2. 2. 2] 辛胺衍生物。通式 (1) 中, R¹ 表示可具有取代基的碳原子数 1~6 的烷基、可具有取代基的芳甲基、或可具有取代基的芳乙基。通式 (2) 中, R² 表示可具有取代基的碳原子数 1~6 的烷基、可具有取代基的芳烷基、羟基、可具有取代基的碳原子数 1~6 的烷氧基、或可具有取代基

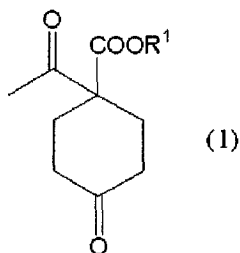
的芳烷氧基。



1. 一种通式 (4) 所示的化合物的制造方法,其特征在于,包括:

工序 1:通过使通式 (1) 所示的化合物与通式 (2) 所示的化合物反应而得到通式 (3) 所示的化合物的工序;和

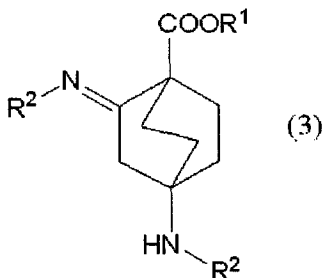
工序 2:通过使通式 (3) 所示的化合物水解而得到通式 (4) 所示的化合物的工序,



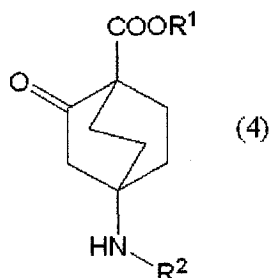
式中, R^1 表示可具有取代基的碳原子数 1~6 的烷基、可具有取代基的芳甲基、或可具有取代基的芳乙基,

R^2-NH_2 (2)

式中, R^2 表示可具有取代基的碳原子数 1~6 的烷基、可具有取代基的芳烷基、羟基、可具有取代基的碳原子数 1~6 的烷氧基、或可具有取代基的芳烷氧基,



式中, R^1 和 R^2 与上述定义相同,



式中, R^1 和 R^2 与上述定义相同。

2. 根据权利要求 1 所述的制造方法,其中,通式 (2) 所示的化合物相对于通式 (1) 所示的化合物为 2 当量以上。

3. 根据权利要求 1 或 2 所述的制造方法,其中,在酸存在下使通式 (3) 所示的化合物水解。

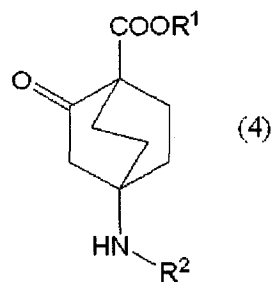
4. 一种通式 (8) 所示的化合物的制造方法,其特征在于,包括:

工序 3:将通式 (4) 所示的化合物还原而得到通式 (5) 所示的化合物的工序;

工序 4:使通式 (5) 所示的化合物与卤化剂、可具有取代基的碳原子数 1~6 的烷基磺化剂、或可具有取代基的苯磺化剂反应,得到通式 (6) 所示的化合物的工序;

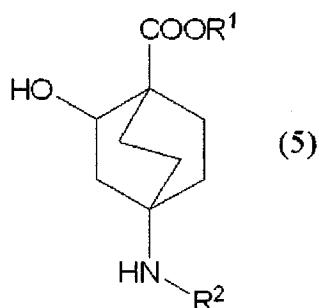
工序 5:使通式 (6) 所示的化合物的取代基 X 脱离而得到通式 (7) 所示的化合物的工序;和

工序 6 : 通过将通式 (7) 所示的化合物还原而得到通式 (8) 所示的化合物的工序,

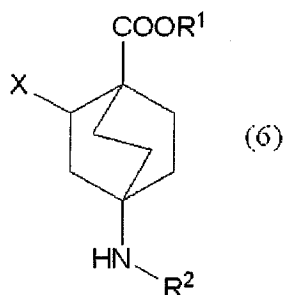


式中, R^1 表示可具有取代基的碳原子数 1 ~ 6 的烷基、可具有取代基的芳甲基、或可具有取代基的芳乙基,

R^2 表示可具有取代基的碳原子数 1 ~ 6 的烷基、可具有取代基的芳烷基、羟基、可具有取代基的碳原子数 1 ~ 6 的烷氧基、或可具有取代基的芳烷氧基,

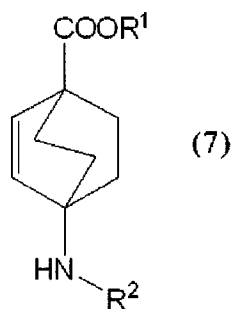


式中, R^1 和 R^2 与上述定义相同,

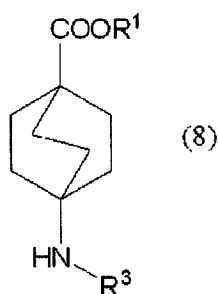


式中, X 表示卤原子、可具有取代基的碳原子数 1 ~ 6 的烷基磺酰氧基、或可具有取代基的苯磺酰氧基,

R^1 和 R^2 与上述定义相同,



式中, R^1 和 R^2 与上述定义相同,



式中, R^3 表示氢原子、可具有取代基的碳原子数 1 ~ 6 的烷基、或可具有取代基的芳烷基,

R^1 与上述定义相同。

5. 根据权利要求 4 所述的制造方法, 其中, R^2 为苄基、对甲氧基苄基、甲氧基或苄氧基, R^3 为氢原子。

6. 一种通式 (8) 所示的化合物的制造方法, 其特征在于, 包括:

工序 1: 通过使通式 (1) 所示的化合物与通式 (2) 所示的化合物反应而得到通式 (3) 所示的化合物的工序;

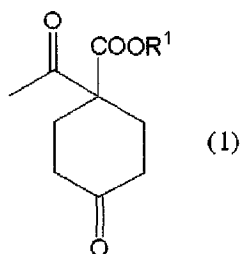
工序 2: 通过使通式 (3) 所示的化合物水解而得到通式 (4) 所示的化合物的工序;

工序 3: 通过将通式 (4) 所示的化合物还原而得到通式 (5) 所示的化合物的工序;

工序 4: 使通式 (5) 所示的化合物与卤化剂、可具有取代基的碳原子数 1 ~ 6 的烷基磺化剂、或可具有取代基的苯磺化剂反应, 得到通式 (6) 所示的化合物的工序;

工序 5: 使通式 (6) 所示的化合物的取代基 X 脱离而得到通式 (7) 所示的化合物的工序; 和

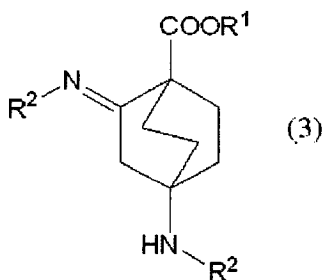
工序 6: 通过将通式 (7) 所示的化合物还原而得到通式 (8) 所示的化合物的工序,



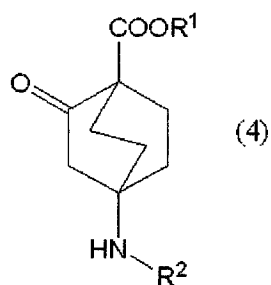
式中, R^1 表示可具有取代基的碳原子数 1 ~ 6 的烷基、可具有取代基的芳甲基、或可具有取代基的芳乙基,

R^2-NH_2 (2)

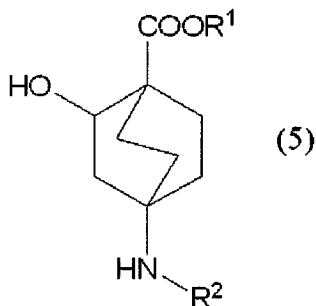
式中, R^2 表示可具有取代基的碳原子数 1 ~ 6 的烷基、可具有取代基的芳烷基、羟基、可具有取代基的碳原子数 1 ~ 6 的烷氧基、或可具有取代基的芳烷氧基,



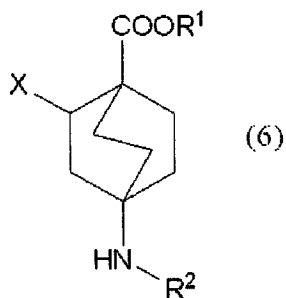
式中, R^1 和 R^2 与上述定义相同,



式中, R^1 和 R^2 与上述定义相同,

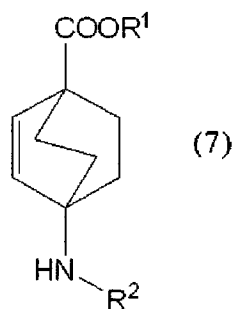


式中, R^1 和 R^2 与上述定义相同,

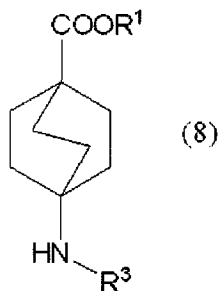


式中, X 表示卤原子、可具有取代基的碳原子数 1 ~ 6 的烷基磺酰氧基、或可具有取代基的苯磺酰氧基,

R^1 和 R^2 与上述定义相同,



式中, R^1 和 R^2 与上述定义相同,



式中, R^3 表示氢原子、可具有取代基的碳原子数 1 ~ 6 的烷基、或可具有取代基的芳烷

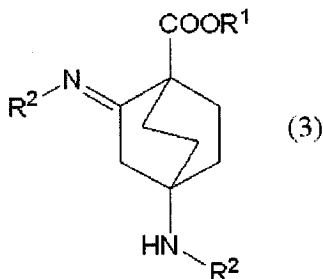
基,

R^1 与上述定义相同。

7. 根据权利要求 6 所述的制造方法,其中,通式 (2) 所示的化合物相对于通式 (1) 所示的化合物为 2 当量以上。

8. 根据权利要求 6 或 7 所述的制造方法,其中, R^2 为苄基、对甲氧基苄基、甲氧基或苄氧基, R^3 为氢原子。

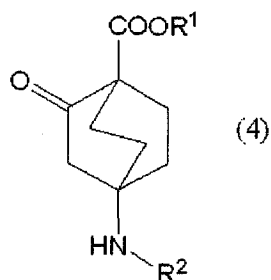
9. 一种通式 (3) 所示的化合物,



式中, R^1 表示可具有取代基的碳原子数 1 ~ 6 的烷基、可具有取代基的芳甲基、或可具有取代基的芳乙基,

R^2 表示可具有取代基的碳原子数 1 ~ 6 的烷基、可具有取代基的芳烷基、羟基、可具有取代基的碳原子数 1 ~ 6 的烷氧基、或可具有取代基的芳烷氧基。

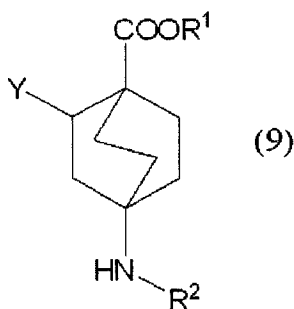
10. 一种通式 (4) 所示的化合物,



式中, R^1 表示可具有取代基的碳原子数 1 ~ 6 的烷基、可具有取代基的芳甲基、或可具有取代基的芳乙基,

R^2 表示可具有取代基的碳原子数 1 ~ 6 的烷基、可具有取代基的芳烷基、羟基、可具有取代基的碳原子数 1 ~ 6 的烷氧基、或可具有取代基的芳烷氧基。

11. 一种通式 (9) 所示的化合物,



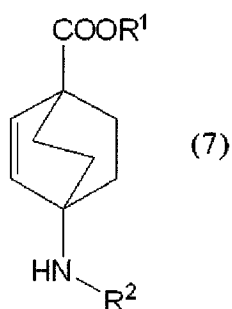
式中, R^1 表示可具有取代基的碳原子数 1 ~ 6 的烷基、可具有取代基的芳甲基、或可具有取代基的芳乙基,

R^2 表示可具有取代基的碳原子数 1 ~ 6 的烷基、可具有取代基的芳烷基、羟基、可具有

取代基的碳原子数 1 ~ 6 的烷氧基、或可具有取代基的芳烷氧基，

Y 表示羟基、卤原子、可具有取代基的碳原子数 1 ~ 6 的烷基磺酰氧基、或可具有取代基的苯磺酰氧基。

12. 一种通式 (7) 所示的化合物，



式中，R¹ 表示可具有取代基的碳原子数 1 ~ 6 的烷基、可具有取代基的芳甲基、或可具有取代基的芳乙基，

R² 表示可具有取代基的碳原子数 1 ~ 6 的烷基、可具有取代基的芳烷基、羟基、可具有取代基的碳原子数 1 ~ 6 的烷氧基、或可具有取代基的芳烷氧基。

二环 [2. 2. 2] 辛胺衍生物的制造方法

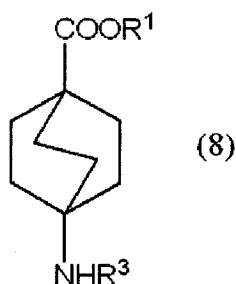
技术领域

[0001] 本发明涉及二环 [2. 2. 2] 辛胺衍生物的制造方法。

背景技术

[0002] 通式 (8) 所示的二环 [2. 2. 2] 辛胺衍生物作为糖尿病治疗药等药品的原料很重要 (专利文献 1 ~ 3)。

[0003]



[0004] [式中, R^1 表示可具有取代基的碳原子数 1 ~ 6 的烷基、可具有取代基的芳甲基或可具有取代基的芳乙基;

[0005] R^3 表示氢原子、可具有取代基的碳原子数 1 ~ 6 的烷基或可具有取代基的芳烷基]。

[0006] 专利文献 1 ~ 3 中, 二环 [2. 2. 2] 辛胺衍生物, 例如可以由二环 [2. 2. 2] 辛基二羧酸衍生物来制造。但是, 这些专利文献 1 ~ 3 中, 对于在形成二环 [2. 2. 2] 辛烷骨架的同时使胺化合物结合而形成二环 [2. 2. 2] 辛胺衍生物的方法完全没有公开。

[0007] 非专利文献 1 ~ 6 公开了二环化合物的制造方法。

[0008] 但是, 非专利文献 1 中是使 1- 溴 -2- 氯乙烷与环己基 -1, 4- 二羧酸酯反应来制造二环 [2. 2. 2] 辛基二羧酸衍生物的方法, 而并不是使用胺化合物来制造二环 [2. 2. 2] 辛胺衍生物的方法。因此, 在非专利文献 1 中, 需要在低温下反应, 不得不使用昂贵的试剂。

[0009] 非专利文献 2 和 6 中还记载了形成二环 [2. 2. 2] 辛烷骨架后的羰基的还原方法。在这些文献中, 在二噻烷衍生物或二噻茂烷衍生物上引入羰基后进行还原。

[0010] 非专利文献 3 和 5 的技术公开了在形成二环 [2. 2. 2] 辛烷骨架的同时结合仲胺化合物而制造二环 [2. 2. 2] 辛胺衍生物的方法。但是, 对于结合伯胺化合物而制造二环 [2. 2. 2] 辛胺衍生物的方法完全没有公开。

[0011] 非专利文献 4 中还公开了二环 [2. 2. 2] 辛基骨架的形成方法, 但对于在形成二环 [2. 2. 2] 辛烷骨架的同时结合胺化合物而制造二环 [2. 2. 2] 辛胺衍生物的方法完全没有公开。

[0012] 专利文献 1 :W02005/075421 小册子

[0013] 专利文献 2 :W02005/077900 小册子

[0014] 专利文献 3 :W02005/082847 小册子

[0015] 非专利文献 1 :Australian J. Chem. (1985), 38(11), 1705-1718

- [0016] 非专利文献 2 :Helv. Chim. Acta. , (1979), 62, 2802-2816
 [0017] 非专利文献 3 :J. Chem. Soc. Prekin I, (1979), 2180-2183
 [0018] 非专利文献 4 :J. Org. Chem. , (1966), 31, 229-232
 [0019] 非专利文献 5 :Montshefte fuer Chemie, (2006), 137, 471-482
 [0020] 非专利文献 6 :J. Am. Chem. Soc. , (1953), 75, 637-641

发明内容

[0021] 到目前为止,已知二环 [2. 2. 2] 辛胺衍生物的制造方法,但通式 (8) 所示的二环 [2. 2. 2] 辛胺衍生物的制造方法不适于大量合成,收率也差,分解物的混入比较多。

[0022] 因此,本发明提供一种通式 (8) 所示的二环 [2. 2. 2] 辛胺衍生物的有效的、并且能够利用温和条件大量合成的制造方法。

[0023] 关于通式 (8) 所示的二环 [2. 2. 2] 辛胺衍生物的有效的、并且能够大量合成的制造方法,进行了深入研究,结果发现,通过制造收率高、且无需使用低温反应的制造方法,能够在温和条件下进行有效地制造,从而完成了本发明。

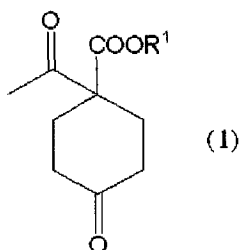
[0024] 即,本发明涉及以下发明。

[0025] [1] 一种通式 (4) 所示的化合物的制造方法,其特征在于,包括:

[0026] 工序 1 :通过使通式 (1) 所示的化合物与通式 (2) 所示的化合物反应而得到通式 (3) 所示的化合物的工序 ;和

[0027] 工序 2 :通过使通式 (3) 所示的化合物水解而得到通式 (4) 所示的化合物的工序,

[0028]

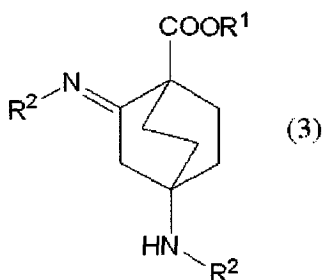


[0029] [式中, R¹ 表示可具有取代基的碳原子数 1 ~ 6 的烷基、可具有取代基的芳甲基、或可具有取代基的芳乙基],

[0030] R²-NH₂ (2)

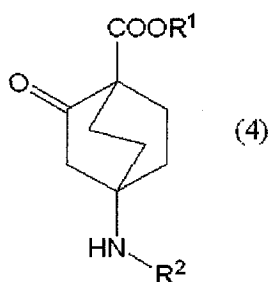
[0031] [式中, R² 表示可具有取代基的碳原子数 1 ~ 6 的烷基、可具有取代基的芳烷基、羟基、可具有取代基的碳原子数 1 ~ 6 的烷氧基、或可具有取代基的芳烷氧基],

[0032]



[0033] [式中, R¹ 和 R² 与上述定义相同],

[0034]



[0035] [式中, R^1 和 R^2 与上述定义相同]。

[0036] [2] 根据 [1] 所述的制造方法,其中,通式 (2) 所示的化合物相对于通式 (1) 所示的化合物为 2 当量以上。

[0037] [3] 根据 [1] 或 [2] 所述的制造方法,其中,在酸存在下使通式 (3) 所示的化合物水解。

[0038] [4] 一种通式 (8) 所示的化合物的制造方法,其特征在于,包括:

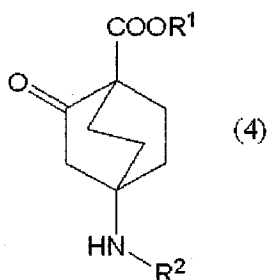
[0039] 工序 3:将通式 (4) 所示的化合物还原而得到通式 (5) 所示的化合物的工序;

[0040] 工序 4:使通式 (5) 所示的化合物与卤化剂、可具有取代基的碳原子数 1~6 的烷基磺化剂或可具有取代基的苯磺化剂反应,得到通式 (6) 所示的化合物的工序;

[0041] 工序 5:使通式 (6) 所示的化合物的取代基 X 脱离而得到通式 (7) 所示的化合物的工序;和

[0042] 工序 6:通过将通式 (7) 所示的化合物还原而得到通式 (8) 所示的化合物的工序,

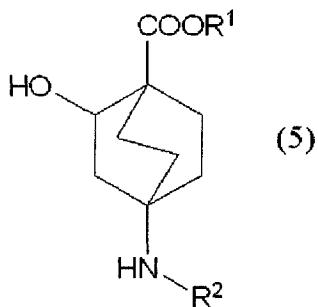
[0043]



[0044] [式中, R^1 表示可具有取代基的碳原子数 1~6 的烷基、可具有取代基的芳甲基或可具有取代基的芳乙基,

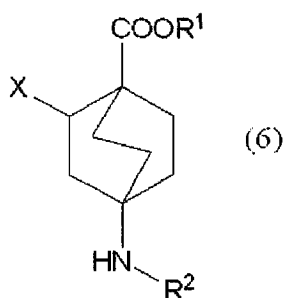
[0045] R^2 表示可具有取代基的碳原子数 1~6 的烷基、可具有取代基的芳烷基、羟基、可具有取代基的碳原子数 1~6 的烷氧基、或可具有取代基的芳烷氧基],

[0046]



[0047] [式中, R^1 和 R^2 与上述定义相同],

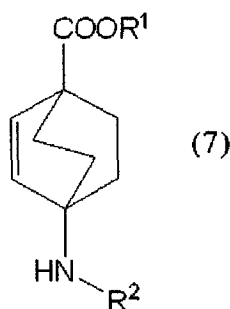
[0048]



[0049] [式中, X 表示卤原子、可具有取代基的碳原子数 1 ~ 6 的烷基磺酰氧基、或可具有取代基的苯磺酰氧基,

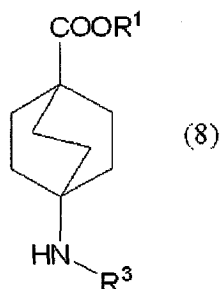
[0050] R¹ 和 R² 与上述定义相同],

[0051]



[0052] [式中, R¹ 和 R² 与上述定义相同],

[0053]



[0054] [式中, R³ 表示氢原子、可具有取代基的碳原子数 1 ~ 6 的烷基、或可具有取代基的芳烷基,

[0055] R¹ 与上述定义相同]。

[0056] [5] 根据 [4] 所述的制造方法, 其中, R² 为苄基、对甲氧基苄基、甲氧基或苄氧基, R³ 为氢原子。

[0057] [6] 一种通式 (8) 所示的化合物的制造方法, 其特征在于, 包括:

[0058] 工序 1: 通过使通式 (1) 所示的化合物与通式 (2) 所示的化合物反应而得到通式 (3) 所示的化合物的工序;

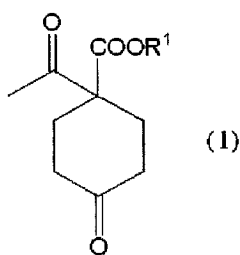
[0059] 工序 2: 通过使通式 (3) 所示的化合物水解而得到通式 (4) 所示的化合物的工序;

[0060] 工序 3: 通过将通式 (4) 所示的化合物还原而得到通式 (5) 所示的化合物的工序;

[0061] 工序 4: 使通式 (5) 所示的化合物与卤化剂、可具有取代基的碳原子数 1 ~ 6 的烷基磺化剂或可具有取代基的苯磺化剂反应, 得到通式 (6) 所示的化合物的工序;

[0062] 工序 5: 使通式 (6) 所示的化合物的取代基 X 脱离而得到通式 (7) 所示的化合物的工序; 和

[0063] 工序 6 : 通过将通式 (7) 所示的化合物还原而得到通式 (8) 所示的化合物的工序,
[0064]

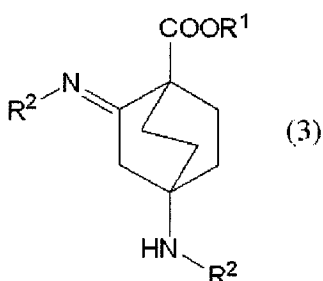


[0065] [式中, R^1 表示可具有取代基的碳原子数 1 ~ 6 的烷基、可具有取代基的芳甲基、或可具有取代基的芳乙基],

[0066] R^2-NH_2 (2)

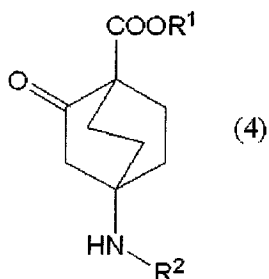
[0067] [式中, R^2 表示可具有取代基的碳原子数 1 ~ 6 的烷基、可具有取代基的芳烷基、羟基、可具有取代基的碳原子数 1 ~ 6 的烷氧基、或可具有取代基的芳烷氧基],

[0068]



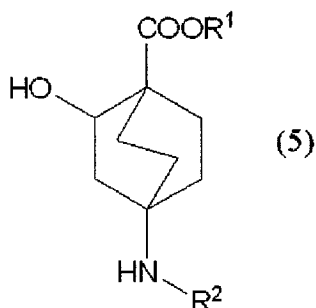
[0069] [式中, R^1 和 R^2 与上述定义相同],

[0070]



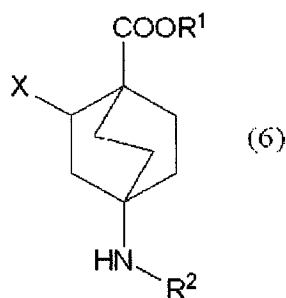
[0071] [式中, R^1 和 R^2 与上述定义相同],

[0072]



[0073] [式中, R^1 和 R^2 与上述定义相同],

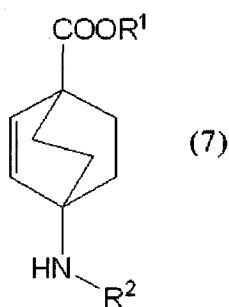
[0074]



[0075] [式中, X 表示卤原子、可具有取代基的碳原子数 1 ~ 6 的烷基磺酰氧基、或可具有取代基的苯磺酰氧基,

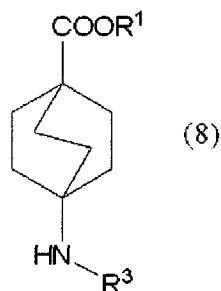
[0076] R¹ 和 R² 与上述定义相同],

[0077]



[0078] [式中, R¹ 和 R² 与上述定义相同],

[0079]



[0080] [式中, R³ 表示氢原子、可具有取代基的碳原子数 1 ~ 6 的烷基、或可具有取代基的芳烷基,

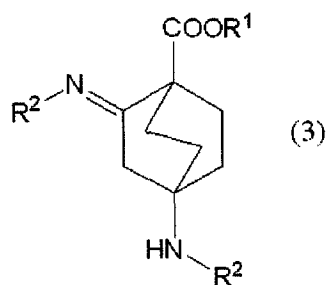
[0081] R¹ 与上述定义相同]。

[0082] [7] 根据 [6] 所述的制造方法, 其中, 通式 (2) 所示的化合物相对于通式 (1) 所示的化合物为 2 当量以上。

[0083] [8] 根据 [6] 或 [7] 所述的制造方法, 其中, R² 为苄基、对甲氧基苄基、甲氧基或苄氧基, R³ 为氢原子。

[0084] [9] 一种通式 (3) 所示的化合物,

[0085]

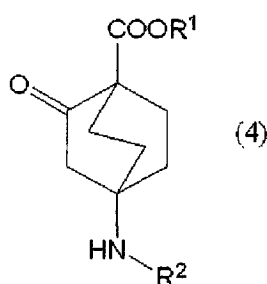


[0086] [式中, R¹ 表示可具有取代基的碳原子数 1~6 的烷基、可具有取代基的芳甲基、或可具有取代基的芳乙基,

[0087] R² 表示可具有取代基的碳原子数 1~6 的烷基、可具有取代基的芳烷基、羟基、可具有取代基的碳原子数 1~6 的烷氧基、或可具有取代基的芳烷氧基]。

[0088] [10] 一种通式 (4) 所示的化合物,

[0089]

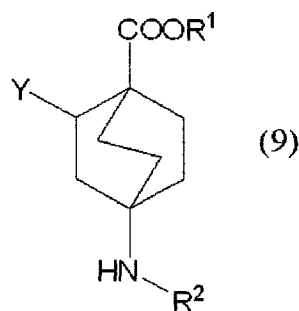


[0090] [式中, R¹ 表示可具有取代基的碳原子数 1~6 的烷基、可具有取代基的芳甲基、或可具有取代基的芳乙基,

[0091] R² 表示可具有取代基的碳原子数 1~6 的烷基、可具有取代基的芳烷基、羟基、可具有取代基的碳原子数 1~6 的烷氧基、或可具有取代基的芳烷氧基]。

[0092] [11] 一种通式 (9) 所示的化合物,

[0093]



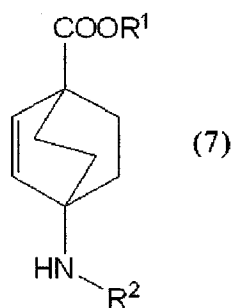
[0094] [式中, R¹ 表示可具有取代基的碳原子数 1~6 的烷基、可具有取代基的芳甲基、或可具有取代基的芳乙基,

[0095] R² 表示可具有取代基的碳原子数 1~6 的烷基、可具有取代基的芳烷基、羟基、可具有取代基的碳原子数 1~6 的烷氧基、或可具有取代基的芳烷氧基,

[0096] Y 表示羟基、卤原子、可具有取代基的碳原子数 1~6 的烷基磺酰氧基、或可具有取代基的苯磺酰氧基]。

[0097] [12] 一种通式 (7) 所示的化合物,

[0098]



[0099] [式中, R¹ 表示可具有取代基的碳原子数 1~6 的烷基、可具有取代基的芳甲基、或可具有取代基的芳乙基,

[0100] R² 表示可具有取代基的碳原子数 1~6 的烷基、可具有取代基的芳烷基、羟基、可具有取代基的碳原子数 1~6 的烷氧基、或可具有取代基的芳烷氧基]。

[0101] 根据本发明,能够在温和条件下有效地制造通式 (8) 所示的化合物。其结果能够廉价且大量地制造通式 (8) 所示的化合物。

具体实施方式

[0102] 以下,详细说明本发明。

[0103] 本说明书中使用的“可具有取代基的碳原子数 1~6 的烷基”的“碳原子数 1~6 的烷基”,表示碳原子数 1~6 的直链或支链的烷基,可列举出例如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、己基等。

[0104] 本说明书中使用的“可具有取代基的芳甲基”的“芳甲基”是指芳基取代的甲基,在此,“芳基”可列举出苯基、萘基、蒽基等。因此,作为“芳甲基”,可列举出例如苄基、萘甲基等。另外,“可具有取代基的芳乙基”的“芳乙基”是指芳基取代的乙基,可列举出例如苯乙基、1-苯基乙基等。

[0105] 本说明书中使用的“可具有取代基的芳烷基”的“芳烷基”是指碳原子数 1~6 的烷基上芳基取代的基团,可列举出苄基、苯乙基、3-苯基丙基等。

[0106] 本说明书中使用的“可具有取代基的碳原子数 1~6 的烷氧基”是指碳原子数 1~6 的烷基与氧原子键合而成的基团,可列举出例如甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基等。

[0107] 本说明书中使用的“可具有取代基的芳烷氧基”的“芳烷氧基”是指芳烷基与氧原子键合而成的基团,可列举出例如苄氧基、苯乙氧基等。

[0108] 作为本说明书中使用的“可具有取代基的碳原子数 1~6 的烷基磺化剂”,可以使用可具有取代基的碳原子数 1~6 的烷基磺酸、酸酐或酰基卤,可列举出例如甲磺酰氯、三氟甲磺酰氯。

[0109] 作为本说明书中使用的“可具有取代基的苯磺化剂”,可以使用可具有取代基的苯磺酸、酸酐或酰基卤,例如可列举出苯磺酰氯、甲苯磺酰氯等。

[0110] 本说明书中使用的“可具有取代基的碳原子数 1~6 的烷基磺酰氧基”的“碳原子数 1~6 的烷基磺酰氧基”是指碳原子数 1~6 的烷基取代的磺酰氧基。因此,作为“可具有取代基的碳原子数 1~6 的烷基磺酰氧基”,可列举出例如甲磺酰氧基、三氟甲磺酰氧基等。作为本说明书中使用的“可具有取代基的碳原子数 1~6 的烷基”、“可具有取代基的芳甲基”、“可具有取代基的芳乙基”、“可具有取代基的芳烷基”、“可具有取代基的碳原子数

1~6的烷氧基”、“可具有取代基的芳烷氧基”的“取代基”，可列举出：卤原子、羟基、碳原子数1~6的烷基、碳原子数1~6的烷氧基、碳原子数1~6的烷羰基、碳原子数1~6的烷氧羰基、碳原子数1~6的烷硫基、碳原子数1~6的烷基亚磺酰基、碳原子数1~6的烷基磺酰基、氨基、碳原子数1~6的烷基氨基、二（碳原子数1~6的烷基）氨基、可含有1~3个杂原子的四~九元环状氨基、甲酰氨基、碳原子数1~6的烷羰基氨基、碳原子数1~6的烷氧羰基氨基、碳原子数1~6的烷基磺酰氨基、可具有取代基的芳基磺酰氨基、可具有取代基的芳烷基、氰基等，优选可列举出：卤原子、碳原子数1~6的烷基、碳原子数1~6的烷氧基、碳原子数1~6的烷氧羰基、单取代或双取代的碳原子数1~6的烷基氨基、可含有1~3个杂原子的四元~九元环状氨基、碳原子数1~6的烷羰基氨基、碳原子数1~6的烷氧羰基氨基、可取代的芳烷基、氰基。

[0111] 此外，作为“可具有取代基的碳原子数1~6的烷基磺化剂”、“可具有取代基的苯磺化剂”、“可具有取代基的碳原子数1~6的烷基磺酰氧基”、“可具有取代基的苯磺酰氧基”的取代基，可列举出：卤原子、碳原子数1~6的烷基、碳原子数1~6的烷氧基、碳原子数1~6的烷羰基、碳原子数1~6的烷氧羰基、碳原子数1~6的烷硫基、碳原子数1~6的烷基亚磺酰基、碳原子数1~6的烷基磺酰基、碳原子数1~6的烷基磺酰氨基、可取代的芳基磺酰氨基、可取代的芳烷基、硝基、氰基等，优选可列举出：卤原子、碳原子数1~6的烷基、碳原子数1~6的烷氧基、碳原子数1~6的烷羰基、碳原子数1~6的烷氧羰基、碳原子数1~6的烷基磺酰基、碳原子数1~6的烷基磺酰氨基、可取代的芳基磺酰氨基、可取代的芳烷基、硝基、氰基。

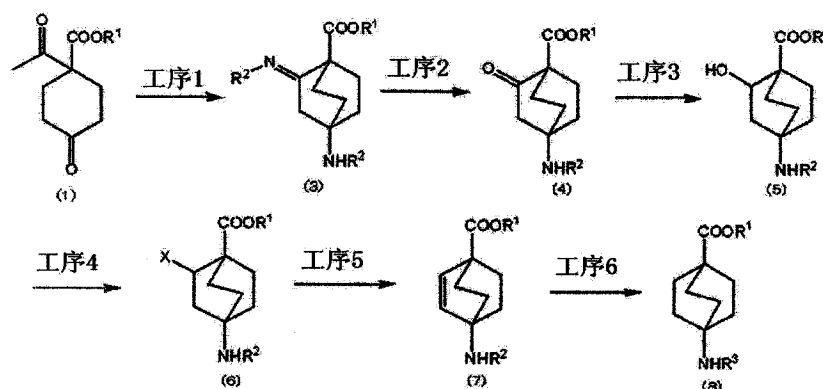
[0112] 本说明书中使用的“卤原子”是指氟原子、氯原子、溴原子或碘原子。

[0113] 本说明书中使用的“卤化剂”，可列举出例如亚硫酸氯、磷酸氯等。

[0114] 本发明的制造方法如路线1所示。

[0115] 路线1

[0116]



[0117] [式中， R^1 、 R^2 、 R^3 和 X 与上述定义相同]。

[0118] 本发明的制造原料即通式 (1) 所示的化合物本身，可以通过非专利文献 1、2、3 或 5 中记载的方法来制造。

[0119] 工序 1 是使用通式 (1) 所示的化合物和通式 (2) 所示的化合物进行环化来制造通式 (3) 所示的具有二环 [2.2.2] 辛烷骨架的化合物的工序。

[0120] R^2-NH_2 (2)

[0121] [式中， R^2 与上述定义相同]。

[0122] 作为本反应中使用的试剂,可列举出:盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硫酸、硝酸、磷酸、多磷酸等无机酸类;对甲苯磺酸、甲磺酸、三氟乙酸、甲酸、乙酸等有机酸类;四氯化钛等路易斯酸类,优选为甲苯磺酸、甲磺酸或三氟甲磺酸,进一步优选为甲苯磺酸。

[0123] 反应溶剂只要是在该反应条件下稳定、并且为惰性而不妨碍反应的溶剂,则没有特别限制种类。作为所述溶剂,可列举出:醇类(例如甲醇、乙醇、丙醇、丁醇、辛醇等)、溶纤剂类(例如甲氧基乙醇、乙氧基乙醇等)、非质子性极性有机溶剂类(例如二甲基甲酰胺、二甲基亚砷、二甲基乙酰胺、四甲基脲、环丁砜、N-甲基吡咯烷酮、N,N-二甲基咪唑啉酮等)、醚类(例如乙醚、二异丙基醚、叔丁基甲基醚、四氢呋喃、二噁烷等)、脂肪族烃类(例如戊烷、己烷、环己烷、辛烷、癸烷、萘烷、石油醚等)、芳香族烃类(苯、氯苯、邻二氯苯、硝基苯、甲苯、二甲苯、均三甲苯、1,2,3,4-四氢化萘等)、卤化烃类(例如氯仿、二氯甲烷、二氯乙烷、四氯化碳等)、低级脂肪酸酯(例如乙酸甲酯、乙酸乙酯、乙酸丁酯、丙酸甲酯等)、烷氧基链烷烃类(例如二甲氧基乙烷、二乙氧基乙烷等)及腈类(例如乙腈、丙腈、丁腈等)等溶剂。这些溶剂可以根据反应发生的难易程度进行适当选择,可以单独使用或混合使用。另外,根据情况可以使用适当的脱水剂或干燥剂以非水溶剂的形式使用。本工序中优选为甲苯、氯苯等可与水共沸且可与水分离的溶剂,进一步优选为甲苯。

[0124] 关于酸的使用量,可以相对于通式(1)所示的化合物添加0.001~10摩尔当量,优选为0.001~1摩尔当量的范围,进一步优选为0.005~0.02摩尔当量。关于反应温度,可以在25℃~溶剂的回流温度下反应,优选可以在加热回流下反应。

[0125] 工序2是使通式(3)所示的化合物水解而得到通式(4)所示的化合物的工序。本工序优选在酸性条件下进行。

[0126] 本工序中使用的酸可以与工序1中使用的酸相同,也可以不同,为盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硫酸、硝酸、磷酸、多磷酸等无机酸类;对甲苯磺酸、甲磺酸、三氟乙酸、甲酸、乙酸等有机酸类,优选为盐酸。

[0127] 反应溶剂只要是在该反应条件下稳定、并且为惰性而不妨碍反应的溶剂,则没有特别限制种类。作为所述溶剂,可列举出:水、醇类(例如甲醇、乙醇、丙醇、丁醇、辛醇等)、溶纤剂类(例如甲氧基乙醇、乙氧基乙醇等)、非质子性极性有机溶剂类(例如二甲基甲酰胺、二甲基亚砷、二甲基乙酰胺、四甲基脲、环丁砜、N-甲基吡咯烷酮、N,N-二甲基咪唑啉酮等)、醚类(例如乙醚、二异丙基醚、叔丁基甲基醚、四氢呋喃、二噁烷等)、脂肪族烃类(例如戊烷、己烷、环己烷、辛烷、癸烷、萘烷、石油醚等)、芳香族烃类(苯、氯苯、邻二氯苯、硝基苯、甲苯、二甲苯、均三甲苯、1,2,3,4-四氢化萘等)、卤化烃类(例如氯仿、二氯甲烷、二氯乙烷、四氯化碳等)、酮类(丙酮、甲乙酮、甲丁酮、甲异丁酮等)、低级脂肪酸酯(例如乙酸甲酯、乙酸乙酯、乙酸丁酯、丙酸甲酯等)、烷氧基链烷烃类(例如二甲氧基乙烷、二乙氧基乙烷等)及腈类(例如乙腈、丙腈、丁腈等)等溶剂。这些溶剂可以根据反应发生的难易程度进行适当选择,可以单独使用或混合使用。另外,根据情况可以使用适当的脱水剂或干燥剂以非水溶剂的形式使用。优选为甲苯与水的混合溶剂。

[0128] 关于酸的使用量,可以相对于通式(1)所示的化合物添加0.01~10摩尔当量,优选为1~5摩尔当量的范围。关于反应温度,可以在0℃~溶剂的回流温度下反应,优选可以在5~65℃下反应。

[0129] 工序1和工序2可以分别进行或连续进行。即,可以在工序1中分离通式(3)所

示的化合物后进行工序 2,也可以不分离通式 (3) 所示的化合物而进行工序 2。

[0130] 优选在工序 1 中相对于通式 (1) 所示的化合物使用通式 (2) 所示的化合物 2 当量以上。

[0131] 另外,非专利文献 1 中记载了利用具有环状结构的仲胺进行同样的环化反应。但是,所记载的环化方法使用约 1.3 当量的胺衍生物。即使使用通式 (2) 所示的胺衍生物通过该方法进行反应,也不能够以充分的收率制造通式 (4) 所示的化合物。

[0132] 因此,为了以充分的收率制造通式 (4) 所示的化合物,优选在本工序中相对于通式 (1) 所示的化合物使用通式 (2) 所示的化合物 2 当量以上。

[0133] 工序 3 是通过将通式 (4) 所示的化合物还原来制造通式 (5) 所示的醇衍生物的工序。

[0134] 作为还原剂,有:硼氢化钠及其类似的还原剂、氢化铝锂及其类似的还原剂、乙硼烷及其类似物、烷基硅烷及其类似的还原剂、有机锡化合物、溶解碱金属、在氢气氛下的催化加氢催化剂、微生物还原等,优选用硼氢化钠进行还原。

[0135] 反应溶剂只要是在该反应条件下稳定、并且为惰性而不妨碍反应的溶剂,则没有特别限制种类。作为所述溶剂,可列举出:醇类(例如甲醇、乙醇、丙醇、丁醇、辛醇等)、溶纤剂类(例如甲氧基乙醇、乙氧基乙醇等)、非质子性极性有机溶剂类(例如二甲基甲酰胺、二甲基亚砷、二甲基乙酰胺、四甲基脬、环丁砷、N-甲基吡咯烷酮、N,N-二甲基咪唑啉酮等)、醚类(例如乙醚、二异丙基醚、叔丁基甲基醚、四氢呋喃、二噁烷等)、脂肪族烃类(例如戊烷、己烷、环己烷、辛烷、癸烷、萘烷、石油醚等)、芳香族烃类(苯、氯苯、邻二氯苯、硝基苯、甲苯、二甲苯、均三甲苯、1,2,3,4-四氢化萘等)、卤化烃类(例如氯仿、二氯甲烷、二氯乙烷、四氯化碳等)、烷氧基链烷烃类(例如二甲氧基乙烷、二乙氧基乙烷等)及腈类(例如乙腈、丙腈、丁腈等)等溶剂。这些溶剂可以根据反应发生的难易程度进行适当选择,可以单独使用或混合使用。另外,根据情况可以使用适当的脱水剂或干燥剂以非水溶剂的形式使用。优选为乙醇、甲苯与乙醇的混合溶剂。

[0136] 关于还原剂的使用量,可以相对于通式 (4) 所示的化合物添加 0.4 ~ 10 摩尔当量,优选为 0.4 ~ 2 摩尔当量的范围。关于反应温度,可以在 -10℃ ~ 溶剂的回流温度下反应,优选为冰冷下 ~ 室温。

[0137] 工序 4 是使通式 (5) 所示的化合物的羟基变换为脱离基而制造通式 (6) 所示的化合物的工序。

[0138] 作为脱离基,可以使用卤原子、可具有取代基的碳原子数 1 ~ 6 的烷基磺酰氧基、或可具有取代基的苯磺酰氧基,优选为苯磺酰氧基、甲苯磺酰氧基、甲磺酰氧基或三氟甲磺酰基,进一步优选为甲磺酰氧基。

[0139] 在使用卤原子作为脱离基时,作为卤化剂,可列举出亚硫酸氯、磷酸氯等。作为可具有取代基的碳原子数 1 ~ 6 的烷基磺化剂,可列举出:可具有取代基的碳原子数 1 ~ 6 的烷基磺酸、酸酐或酰基卤,例如可列举出甲磺酰氯、三氟甲磺酰氯,优选为甲磺酰氯。

[0140] 作为可具有取代基的苯磺化剂,可列举出可具有取代基的苯磺酸、酸酐或酰基卤,例如可列举出苯磺酰氯、4-甲基苯磺酰氯等。

[0141] 在使用甲磺酰氧基作为脱离基时,甲磺酰化剂有:甲磺酰卤、甲磺酸、甲磺酸酐等,优选为甲磺酰氯。本反应优选在碱性条件下进行,作为碱,有机碱、无机碱均可使用。作为

有机碱,可列举出:二乙胺、三乙胺、二异丙基乙胺、三正丙胺、三正丁胺、DBN(二氮杂二环壬烷)、DBU(二氮杂二环十一碳烯)、N-甲基吗啉、N,N-二甲基苯胺等胺类;吡啶、甲基乙基吡啶、二甲基吡啶、4-N,N-二甲基氨基吡啶等吡啶类;咪唑、吡唑类等,作为无机碱,可列举出:氢氧化锂、氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化镁、氢氧化钙、氢氧化钡等碱金属或碱土金属的氢氧化物;碳酸钠、碳酸钾、碳酸铯、碳酸镁、碳酸钙、碳酸钡等碱金属或碱土金属的碳酸盐;乙醇钠等金属醇盐;氨基钠、氨基锂等碱金属氨基化物;或氢化钠、氢化锂等氢化碱金属等,优选有机碱,进一步优选为三乙胺。

[0142] 反应溶剂只要是在该反应条件下稳定、并且为惰性而不妨碍反应的溶剂,则没有特别限制种类。作为所述溶剂,可列举出:溶纤剂类(例如甲氧基乙醇、乙氧基乙醇等)、醚类(例如乙醚、二异丙基醚、叔丁基甲基醚、四氢呋喃、二噁烷等)、脂肪族烃类(例如戊烷、己烷、环己烷、辛烷、癸烷、萘烷、石油醚等)、芳香族烃类(苯、氯苯、邻二氯苯、硝基苯、甲苯、二甲苯、均三甲苯、1,2,3,4-四氢化萘等)、卤化烃类(例如氯仿、二氯甲烷、二氯乙烷、四氯化碳等)、酮类(丙酮、甲乙酮、甲丁酮、甲基异丁基酮等)、低级脂肪酸酯(例如乙酸甲酯、乙酸乙酯、乙酸丁酯、丙酸甲酯等)、烷氧基链烷烃类(例如二甲氧基乙烷、二乙氧基乙烷等)及腈类(例如乙腈、丙腈、丁腈等)等溶剂。这些溶剂可以根据反应发生的难易程度进行适当选择,可以单独使用或混合使用。另外,根据情况可以使用适当的脱水剂或干燥剂以非水溶剂的形式使用。本反应中,优选在甲苯与四氢呋喃的混合溶剂中进行。

[0143] 关于甲磺酰化剂的使用量,可以相对于通式(5)所示的化合物添加1~2.0摩尔当量,优选为1~2摩尔当量的范围。关于碱的使用量,可以相对于通式(5)所示的化合物添加0.1~10摩尔当量,优选为1~1.5摩尔当量的范围。关于反应温度,可以在-80℃~溶剂的回流温度下反应,优选可以在0~100℃下反应,进一步优选可以在室温下反应。

[0144] 工序5是将通式(6)所示的化合物变换为通式(7)所示的化合物的工序。

[0145] 反应优选在碱性条件下进行。作为碱,有机碱、无机碱均可使用。作为有机碱,可列举出:二乙胺、三乙胺、二异丙基乙胺、三正丙胺、三正丁胺、DBN(二氮杂二环壬烷)、DBU(二氮杂二环十一碳烯)、N-甲基吗啉、N,N-二甲基苯胺等胺类;吡啶、甲基乙基吡啶、二甲基吡啶、4-N,N-二甲基氨基吡啶等吡啶类;咪唑,吡唑类等,作为无机碱,可列举出:氢氧化锂、氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化镁、氢氧化钙、氢氧化钡等碱金属或碱土金属的氢氧化物;碳酸钠、碳酸钾、碳酸铯、碳酸镁、碳酸钙、碳酸钡等碱金属或碱土金属的碳酸盐;甲醇钠、叔丁醇钾等金属醇盐;氨基钠、氨基锂等碱金属氨基化物;或氢化钠、氢化锂等氢化碱金属等,可以优选使用DBU(二氮杂二环十一碳烯)。

[0146] 反应溶剂只要是在该反应条件下稳定、并且为惰性而不妨碍反应的溶剂,则没有特别限制种类。作为所述溶剂,可列举出:水、醇类(例如甲醇、乙醇、丙醇、丁醇、辛醇等)、溶纤剂类(例如甲氧基乙醇、乙氧基乙醇等)、非质子性极性有机溶剂类(例如二甲基甲酰胺、二甲基亚砷、二甲基乙酰胺、四甲基脲、环丁砜、N-甲基吡咯烷酮、N,N-二甲基咪唑啉酮等)、醚类(例如乙醚、二异丙基醚、叔丁基甲基醚、四氢呋喃、二噁烷等)、脂肪族烃类(例如戊烷、己烷、环己烷、辛烷、癸烷、萘烷、石油醚等)、芳香族烃类(苯、氯苯、邻二氯苯、硝基苯、甲苯、二甲苯、均三甲苯、1,2,3,4-四氢化萘等)、卤化烃类(例如氯仿、二氯甲烷、二氯乙烷、四氯化碳等)、酮类(丙酮、甲乙酮、甲丁酮、甲基异丁基酮等)、低级脂肪酸酯(例如乙酸甲酯、乙酸乙酯、乙酸丁酯、丙酸甲酯等)、烷氧基链烷烃类(例如二甲氧基乙烷、二乙

氧基乙烷等)及腈类(例如乙腈、丙腈、丁腈等)等溶剂。这些溶剂可以根据反应发生的难易程度进行适当选择,可以单独使用或混合使用。另外,根据情况可以使用适当的脱水剂或干燥剂以非水溶剂的形式使用。优选为甲苯、二甲基乙酰胺。本反应未必需要添加添加剂,但优选在添加剂的存在下进行,作为添加剂,可以使用碱金属或碱土金属的卤化物,优选为碱金属或碱土金属的碘化物。关于碱的使用量,可以相对于通式(6)所示的化合物添加1~10摩尔当量,优选为1~6摩尔当量的范围。关于添加剂的使用量,可以相对于通式(6)所示的化合物添加0.01~10摩尔当量,优选为0.1~5摩尔当量的范围。关于反应温度,可以在25℃~溶剂的回流温度下反应,优选可以在加热回流下反应。

[0147] 工序6是将通式(7)所示的化合物还原来制造通式(8)所示的化合物的工序。

[0148] 本工序可以通过在氢气氛下的催化还原、利用碱金属及碱土金属的还原、利用金属氢化物的还原、利用二酰亚胺的还原、电解还原来进行,优选可以通过在氢气氛下的催化还原来进行。

[0149] 在通过催化还原进行还原时,可以使用三(三苯基磷)氯化铑(I)等均一系催化剂、钯/碳、铂/碳等均一系催化剂,优选可以以钯/碳作为催化剂来进行。反应溶剂只要是在该反应条件下稳定、并且为惰性而不妨碍反应的溶剂,则没有特别的限制。作为所述溶剂,可列举出:水、醇类(例如甲醇、乙醇、丙醇、丁醇、辛醇等)、溶纤剂类(例如甲氧基乙醇、乙氧基乙醇等)、非质子性极性有机溶剂类(例如二甲基甲酰胺、二甲基乙酰胺、四甲基脒、N-甲基吡咯烷酮、N,N-二甲基咪唑啉酮等)、醚类(例如乙醚、二异丙基醚、叔丁基甲基醚、四氢呋喃、二噁烷等)、脂肪族烃类(例如戊烷、己烷、环己烷、辛烷、癸烷、萘烷、石油醚等)、芳香族烃类(苯、氯苯、邻二氯苯、硝基苯、甲苯、二甲苯、均三甲苯、1,2,3,4-四氢化萘等)、卤化烃类(例如氯仿、二氯甲烷、二氯乙烷、四氯化碳等)、酮类(丙酮、甲乙酮、甲丁酮、甲基异丁基酮等)、低级脂肪酸酯(例如乙酸甲酯、乙酸乙酯、乙酸丁酯、丙酸甲酯等)、烷氧基链烷烃类(例如二甲氧基乙烷、二乙氧基乙烷等)及腈类(例如乙腈、丙腈、丁腈等)等溶剂。这些溶剂可以根据反应发生的难易程度进行适当选择,可以单独使用或混合使用。另外,根据情况可以使用适当的脱水剂或干燥剂以非水溶剂的形式使用。优选为乙醇。关于催化剂的使用量,可以相对于通式(7)所示的化合物添加0.001~10倍量,优选为0.001~0.3倍量的范围。关于反应温度,可以在-10℃~溶剂的回流温度下进行,优选可以在室温下反应。

[0150] 在通式(7)中, R^2 为苄基、对甲氧基苄基、甲氧基或苄氧基时,可以通过还原直接合成 R^3 为氢原子的通式(8)所示的化合物。因此,为了得到 R^3 为氢原子的化合物, R^2 优选为苄基、对甲氧基苄基、甲氧基或苄氧基,进一步优选苄基。

[0151] 非专利文献1中记载的方法,需要在低温下反应,不适于大量合成。另外,在想要通过非专利文献2~6中记载的方法制造通式(4)所示的化合物~通式(8)所示的化合物时,由于生成大量的分解物,因此不能说是实用的方法。但是,根据本方法,各工序高收率地进行,也能够大量合成,能够以简便的设备有效地制造通式(8)所示的化合物。

[0152] 以上所述的试剂、酸、碱、溶剂等为实施本发明时的一个例子,本发明不受这些条件的限制。

[0153] (实施例)

[0154] 以下使用实施例对本发明的制造方法进行说明,但本发明的范围不受这些实施例

的限制。

[0155] 另外,¹H-NMR 在 300MHz 下进行测定, LC、LC/MS 及 GC、GC/MS 在以下的条件下进行测定。

[0156] 另外, NMR 表示核磁共振光谱; LC 表示液相色谱; LC/MS 表示液相色谱-质谱测定分析法; GC 表示气相色谱; GC/MS 表示气相色谱-质谱测定分析法。

[0157] LC 条件例

[0158] 色谱柱: Waters 公司 XBridge C₁₈ (3.5 μm, 4.6 × 150mm)

[0159] 洗脱液: 20mM 碳酸氢铵水溶液 / 乙腈 (50/50)

[0160] LC/MS 条件例

[0161] 色谱柱: Waters 公司 XBridge (5 μm, 2.1 × 150mm)

[0162] 洗脱液: 乙腈 / 0.1% 碳酸氢铵水溶液 (40/60)

[0163] GC 条件例

[0164] 色谱柱: Agilent 公司 DB-5 (0.25 μm, 0.25mm × 30m)

[0165] 柱温: 100°C (1 分钟) → 10°C / 分钟 → 250°C (10 分钟)

[0166] GC/MS 条件例

[0167] 色谱柱: Agilent 公司 DB-5MS (0.25 μm, 0.25 × 30m)

[0168] 柱温: 50°C (5 分钟) → 10°C / 分钟 → 250°C (30 分钟)

[0169] 定量分析例 (定量法)

[0170] 在 50mL 容量瓶中准确称量目标物 (含有约 20mg 的量), 再添加内标物溶液 (5mL), 用乙腈定容。通过 LC 或 GC 对该样品进行了分析。

[0171] 实施例 1 (工序 1 和 2)

[0172] 4-(苄基氨基)-2-氧代二环 [2.2.2] 辛烷-1-羧酸乙酯

[0173] 在 1-乙酰基-4-氧代环己基羧酸乙酯 (8.0g, 38mmol) 中加入甲苯 (100mL) 并搅拌。向其中加入苄胺 (5.3mL, 49mmol)、对甲苯磺酸一水合物 (76mg, 0.40mmol)。安装 Dean-Stark 装置, 在脱水条件下回流搅拌 8 小时。冷却至室温后, 在减压下浓缩, 得到粗产物。将所得到的粗产物用于硅胶柱色谱 (己烷-乙酸乙酯), 得到目标物与亚胺体的混合物。将该混合物溶解在氯仿 (200mL) 中, 用 0.5mol/L 盐酸 (100mL) 进行处理。分取悬浮的有机层, 用 5% 碳酸氢钠水溶液进行处理、分液。用无水硫酸镁干燥有机层, 过滤干燥剂, 然后, 在减压下浓缩, 得到白色固体的目标物 (2.9g, 26% 收率)。

[0174] ¹H-NMR (300MHz, ppm in CDCl₃)

[0175] δ : 1.27 (t, 3H), 1.75-1.89 (m, 4H), 1.95-2.10 (m, 2H), 2.20-2.30 (m, 2H), 2.45 (s, 2H), 3.74 (s, 2H), 4.21 (q, 2H), 7.21-7.40 (m, 5H).

[0176] LC/MS (ESI+) m/z : 302 (MH+).

[0177] GC/MS (CI) m/z : 302 (MH+).

[0178] 亚胺体分析

[0179] LC/MS (ESI+) m/z : 391 (MH+).

[0180] GC/MS (CI) m/z : 391 (MH+).

[0181] 实施例 2 (工序 1 和 2)

[0182] 4-(苄基氨基)-2-氧代二环 [2.2.2] 辛烷-1-羧酸乙酯

[0183] 在 1-乙酰基-4-氧代环己基羧酸乙酯 (12.9g, 60.6mmol) 中加入甲苯 (130mL) 并搅拌。向其中添加苄胺 (13.3mL, 121mmol)、对甲苯磺酸一水合物 (124mg, 0.65mmol)。安装 Dean-Stark 装置, 在脱水条件下回流搅拌 7 小时。冷却至室温后, 加入 1mol/L 盐酸 (130mL), 搅拌 0.5 小时。用 2mol/L 氢氧化钠水溶液调节成碱性, 分离有机层, 进行了定量分析 (LC), 结果目标物的收率为 75% (内标物为 1,2,4-三甲基苯)。

[0184] 实施例 3 (工序 1 和 2)

[0185] 4-(苄基氨基)-2-氧代二环 [2.2.2] 辛烷-1-羧酸乙酯

[0186] 在 1-乙酰基-4-氧代环己基羧酸乙酯 (31.0g, 146mmol) 中加入甲苯 (310mL) 并搅拌。向其中添加苄胺 (48.0mL, 438mmol)、对甲苯磺酸一水合物 (251mg, 1.32mmol)。安装 Dean-Stark 装置, 在脱水条件下回流搅拌 7 小时。冷却至 20℃, 滴加 3mol/L 盐酸 (155g) 后, 搅拌 0.5 小时。向其中滴加 6mol/L 氢氧化钠水溶液, 搅拌 10 分钟并进行分液。用 18% 氯化铵水溶液 155g 洗涤有机层 2 次, 再用水 62g 洗涤。对有机层进行定量分析 (LC), 结果目标物的收率为 95% (内标物为间二甲苯)。

[0187] 实施例 4 (工序 3)

[0188] 4-(苄基氨基)-2-羟基二环 [2.2.2] 辛烷-1-羧酸乙酯

[0189] 在 4-(苄基氨基)-2-氧代二环 [2.2.2] 辛烷-1-羧酸乙酯 (200mg, 0.66mmol) 中加入乙醇 (2mL) 并搅拌。将其冷却至 0℃, 添加硼氢化钠 (38mg, 1mmol), 然后升温至室温, 搅拌 30 分钟。用 18% 氯化铵水溶液使反应液骤冷后, 用水和乙腈将其调制均匀, 进行定量分析 (LC), 结果目标物的收率为 83% (内标物为 1,2,4-三甲基苯)。

[0190] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, ppm in CDCl_3)

[0191] δ : 1.26 (t, 3H), 1.40-2.30 (m, 10H), 3.13 (brs, 1H), 3.70 (s, 2H), 4.15 (q, 2H), 4.35 (dd, 1H), 7.33-7.40 (m, 5H).

[0192] LC/MS (ESI+) m/z : 304 (MH+).

[0193] GC/MS (CI) m/z : 304 (MH+).

[0194] 实施例 5 (工序 4)

[0195] 4-(苄基氨基)-2-(甲基磺酰氧基)二环 [2.2.2] 辛烷-1-羧酸乙酯

[0196] 在 4-(苄基氨基)-2-羟基二环 [2.2.2] 辛烷-1-羧酸乙酯 (6.0g, 19.8mmol) 中加入甲苯 (42.0g)、四氢呋喃 (10.8g)、三乙胺 (4.0g, 39.6mmol) 并搅拌。向其中滴加甲磺酰氯 (2.9g, 24.9mmol), 搅拌 1 小时 30 分钟。向反应液中添加水, 在骤冷后进行萃取操作, 对所得到的有机层进行定量分析 (LC), 结果目标物的收率为 100% (内标物为间二甲苯)。

[0197] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, ppm in CDCl_3)

[0198] δ : 1.20 (t, 3H), 1.40-2.30 (m, 8H), 2.94 (s, 3H), 3.62 (s, 2H), 4.08 (q, 2H), 5.15 (dd, 1H), 7.33-7.35 (m, 5H).

[0199] LC/MS (ESI+) m/z : 382 (MH+).

[0200] 实施例 6 (工序 5)

[0201] 4-(苄基氨基)二环 [2.2.2]-2-辛烯-1-羧酸乙酯

[0202] 在 4-(苄基氨基)-2-(甲基磺酰氧基)二环 [2.2.2] 辛烷-1-羧酸乙酯 (1.0g, 2.6mmol) 的甲苯溶液 (2.27g) 中加入碘化钠 (78.6mg, 0.52mmol)、甲苯 (9.3g)、N,N-二甲基乙酰胺 (3.7g) 并搅拌。向其中添加二氮杂二环十一碳烯 (2.0g, 13.1mmol), 在 120℃ 下

搅拌 43 小时。用 18% 氯化铵水溶液使反应液骤冷后进行萃取操作,对所得到的有机层进行定量分析 (LC), 结果目标物的收率为 88% (内标物为联苯)。

[0203] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, ppm in CDCl_3)

[0204] δ : 1. 29 (t, 3H), 1. 50-1. 80 (m, 6H), 1. 96 (m, 2H), 3. 87 (s, 2H), 4. 20 (q, 2H), 6. 34 (d, 1H), 6. 45 (d, 1H), 7. 33-7. 45 (m, 5H).

[0205] LC/MS (ESI+) m/z : 286 (MH+).

[0206] 实施例 7 (工序 6)

[0207] 4-氨基二环 [2. 2. 2] 辛烷 -1- 羧酸乙酯

[0208] 在 4-(苄基氨基) 二环 [2. 2. 2]-2- 辛烯 -1- 羧酸乙酯 (0. 30g, 1. 1mmol) 的甲苯溶液 (0. 7g) 中加入乙醇 (3. 0g), 进行氮气置换。添加钨 / 碳 (60mg), 进行氮气置换, 氢气置换。在室温下搅拌 7 小时后, 过滤并进行定量分析, 结果目标物的收率为 96% (绝对定量法)。

[0209] LC/MS (ESI+) m/z : 198 (MH+).

[0210] GC/MS (CI) m/z : 198 (MH+).

[0211] 产业上的可利用性

[0212] 根据本发明, 可以提供能够作为药品制造中间体的二环 [2. 2. 2] 辛胺衍生物的有效、并且能够利用温和条件大量合成的制造方法, 在产业上能够利用。