

(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



(10) 国際公開番号

WO 2010/016584 A1

(43) 国際公開日

2010年2月11日(11.02.2010)

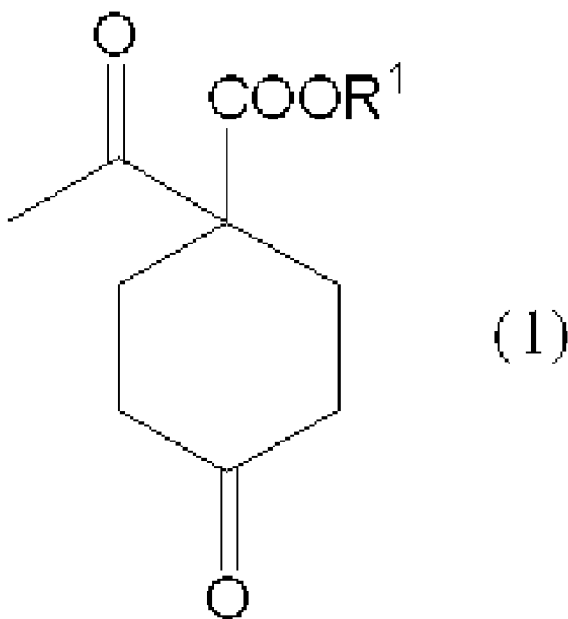
PCT

- (51) 国際特許分類:
C07C 227/16 (2006.01) C07C 251/44 (2006.01)
C07C 229/50 (2006.01) C07C 309/66 (2006.01)
C07C 251/20 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2009/064049
- (22) 国際出願日: 2009年8月7日(07.08.2009)
- (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 2008-204447 2008年8月7日(07.08.2008) JP
- (71) 出願人(米国を除く全ての指定国について): 杏林製薬株式会社(KYORIN PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒1018311 東京都千代田区神田駿河台2丁目5番地 Tokyo (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人(米国についてのみ): 明星 知宏(AKEBOSHI Tomohiro) [JP/JP]; 〒2730134 千葉県鎌ヶ谷市西佐津間2-2-6 Chiba (JP). 入山友輔(IRIYAMA Yusuke) [JP/JP]; 〒2740071 千葉県船橋市習志野1-5-16-402 Chiba (JP). 川浪 弘貴(KAWANAMI Hiroataka) [JP/JP]; 〒2740822 千葉県船橋市飯山満町2-489-9 KEハイム I I 1 0 1号 Chiba (JP).
- (74) 代理人: 熊倉 禎男, 外(KUMAKURA Yoshio et al.); 〒1008355 東京都千代田区丸の内3丁目3番1号 新東京ビル 中村合同特許法律事務所 Tokyo (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, 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, IS, JP, KE, KG, KM, 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, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

[続葉有]

(54) Title: PROCESS FOR PRODUCTION OF BICYCLO[2.2.2]OCTYLAMINE DERIVATIVE

(54) 発明の名称: ビシクロ[2. 2. 2]オクチルアミン誘導体の製造方法



(57) Abstract: Disclosed is a production process which can synthesize a bicyclo[2.2.2]octylamine derivative (which can be used as an intermediate for the production of a pharmaceutical agent) efficiently under mild conditions in a large quantity. The bicyclo[2.2.2]octylamine derivative can be produced by cyclizing a compound represented by general formula (1) [wherein R¹ represents an alkyl group having 1 to 6 carbon atoms which may have a substituent, an arylmethyl group which may have a substituent, or an aryloethyl group which may have a substituent] with a compound represented by general formula (2): R²-NH₂ [wherein R² represents an alkyl group having 1 to 6 carbon atoms which may have a substituent, an aralkyl group which may have a substituent, a hydroxy group, an alkyloxy group having 1 to 6 carbon atoms which may have a substituent, or an aralkyloxy group which may have a substituent] and reducing the resulting product.

(57) 要約: 医薬品の製造中間体となりうるビシクロ[2. 2. 2]オクチルアミン誘導体の効率的で、かつ穏和な条件により大量合成可能な製造方法を提供する。一般式(1): [式中R¹は、置換基を有してもよい炭素数1から6のアルキル基、置換基を有してもよいアリールメチル基、または置換基を有してもよいアリールエチル基を表す。]で表される化合物と、一般式(2): R²-NH₂ (2) [式中R²は、置換基を有してもよい炭素数1から6のアルキル基、置換基を有してもよいアルキル基、ヒドロキシ基、置換基を有してもよい炭素数1から6のアルキルオキシ基、または置換基を有してもよいアルキルオキシ基を表す。]を環化し、還元することにより、ビシクロ[2. 2. 2]オクチルアミン誘導体を製造する。

よいアリールエチル基を表す。]で表される化合物と、一般式(2): R²-NH₂ (2) [式中R²は、置換基を有してもよい炭素数1から6のアルキル基、置換基を有してもよいアルキル基、ヒドロキシ基、置換基を有してもよい炭素数1から6のアルキルオキシ基、または置換基を有してもよいアルキルオキシ基を表す。]を環化し、還元することにより、ビシクロ[2. 2. 2]オクチルアミン誘導体を製造する。



WO 2010/016584 A1

添付公開書類:

— 国際調査報告 (条約第 21 条(3))

明 細 書

発明の名称：

ビスクロ[2. 2. 2]オクチルアミン誘導体の製造方法

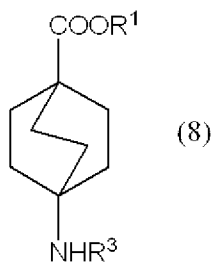
技術分野

[0001] 本発明は、ビスクロ[2. 2. 2]オクチルアミン誘導体の製造方法に関するものである。

背景技術

[0002] 一般式(8)：

[0003] [化1]



[0004] [式中R¹は、置換基を有してもよい炭素数1から6のアルキル基、置換基を有してもよいアリールメチル基、または置換基を有してもよいアリールエチル基を表し；

R³は、水素原子、置換基を有してもよい炭素数1から6のアルキル基、または置換基を有してもよいアラルキル基を表す。]

で表されるビスクロ[2. 2. 2]オクチルアミン誘導体は、糖尿病治療薬などの医薬品の原料として重要である(特許文献1から3)。

特許文献1～3では、ビスクロ[2. 2. 2]オクチルアミン誘導体は、例えば、ビスクロ[2. 2. 2]オクチルジカルボン酸誘導体から製造されている。しかしながら、これらの特許文献1～3は、ビスクロ[2. 2. 2]オクタン骨格形成と同時にアミン化合物を結合させ、ビスクロ[2. 2. 2]オクチルアミン誘導体を形成する方法については全く開示していない。

[0005] 非特許文献1～6は、ビスクロ化合物の製造方法について開示している。

しかしながら、非特許文献1では、シクロヘキシル-1,4-ジカルボキシレー

トに、1-ブロモ-2-クロロエタンを反応して、ビスクロ[2. 2. 2]オクチルジカルボン酸誘導体を製造する方法であり、アミン化合物を使用して、ビスクロ[2. 2. 2]オクチルアミン誘導体を製造するものではない。このため、非特許文献1では、低温での反応が必要となり、高価な試薬を使用しなければならなかった。

[0006] 非特許文献2及び6には、ビスクロ[2. 2. 2]オクタン骨格を形成後のカルボニル基の還元方法も記載されている。これらの文献では、カルボニル基をジチアン誘導体やジチオラン誘導体に導いてから還元している。

非特許文献3及び5の技術は、ビスクロ[2. 2. 2]オクタン骨格形成と同時に二級アミン化合物を結合させて、ビスクロ[2. 2. 2]オクチルアミン誘導体を製造する方法について開示している。しかし、一級アミン化合物を結合させて、ビスクロ[2. 2. 2]オクチルアミン誘導体を製造する方法について、全く開示していない。

[0007] 非特許文献4にも、ビスクロ[2. 2. 2]オクチル骨格の形成方法が開示されているが、ビスクロ[2. 2. 2]オクタン骨格形成と同時にアミン化合物を結合させ、ビスクロ[2. 2. 2]オクチルアミン誘導体を製造する方法については、全く開示していない。

先行技術文献

特許文献

- [0008] 特許文献1 : W02005/075421パンフレット
特許文献2 : W02005/077900パンフレット
特許文献3 : W02005/082847パンフレット

非特許文献

- [0009] 非特許文献1 : Australian J. Chem. (1985), 38(11), 1705-1718
非特許文献2 : Helv. Chim. Acta., (1979), 62, 2802-2816
非特許文献3 : J. Chem. Soc. Prekin I, (1979), 2180-2183
非特許文献4 : J. Org. Chem., (1966), 31, 229-232
非特許文献5 : Montshefte fuer Chemie, (2006), 137, 471-482

非特許文献6 : J. Am. Chem. Soc., (1953), 75, 637-641

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0010] これまで、ビスクロ[2. 2. 2]オクチルアミン誘導体の製造方法は知られていたが、一般式(8)で表されるビスクロ[2. 2. 2]オクチルアミン誘導体の製造方法は大量合成には不向きであり、収率も悪く、比較的分解物の混入の多いものであった。

従って、本発明は、一般式(8)で表されるビスクロ[2. 2. 2]オクチルアミン誘導体の効率的で、かつ穏和な条件により大量合成可能な製造方法を提供することにある。

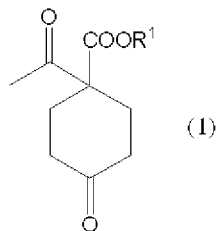
課題を解決するための手段

[0011] 一般式(8)で表されるビスクロ[2. 2. 2]オクチルアミン誘導体の効率的で大量合成を可能とする製造方法について鋭意研究を行った結果、製造収率が高く、また低温反応を用いることのない製造方法により、穏和な条件下で効率的な製造が可能であることを見出して、本発明を完成した。

すなわち、本発明は以下の発明に関するものである。

[1] (工程1) 一般式(1) :

[0012] [化2]



[0013] [式中R¹は、置換基を有してもよい炭素数1から6のアルキル基、置換基を有してもよいアリールメチル基、または置換基を有してもよいアリールエチル基を表す。]

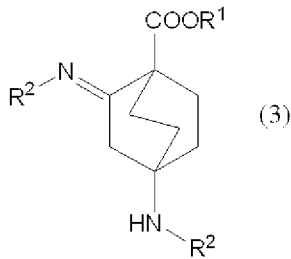
で表される化合物と、一般式(2) :

R²-NH₂ (2)

[式中R²は、置換基を有してもよい炭素数1から6のアルキル基、置換基を有してもよいアラルキル基、ヒドロキシ基、置換基を有してもよい炭素数1から6のアルキルオキシ基、または置換基を有してもよいアラルキルオキシ基を表す。]

で表される化合物を反応させることにより、一般式(3)：

[0014] [化3]

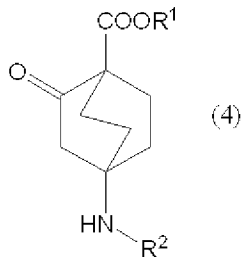


[0015] [式中R¹およびR²は前記定義と同一である。]

で表される化合物を得る工程；

(工程2) 一般式(3)で表される化合物を加水分解することにより、一般式(4)：

[0016] [化4]



[0017] [式中R¹およびR²は前記定義と同一である。]

で表される化合物を得る工程；

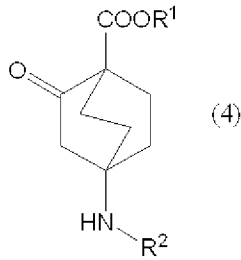
を含むことを特徴とする、一般式(4)で表される化合物の製造方法。

[2] 一般式(2)で表される化合物が、一般式(1)で表される化合物に対して、2当量以上である、[1]に記載の製造方法。

[3] 酸の存在下で一般式(3)で表される化合物を加水分解する、[1]または[2]に記載の製造方法。

[4] (工程3) 一般式(4)：

[0018] [化5]

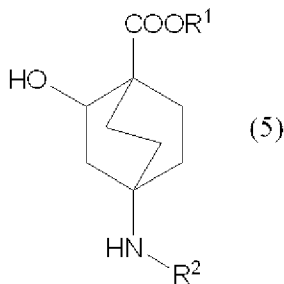


[0019] [式中R¹は、置換基を有してもよい炭素数1から6のアルキル基、置換基を有してもよいアリールメチル基、または置換基を有してもよいアリールエチル基を表し；

R²は、置換基を有してもよい炭素数1から6のアルキル基、置換基を有してもよいアラルキル基、ヒドロキシ基、置換基を有してもよい炭素数1から6のアルキルオキシ基、または置換基を有してもよいアラルキルオキシ基を表す。
。]

で表される化合物を還元して、一般式(5)：

[0020] [化6]



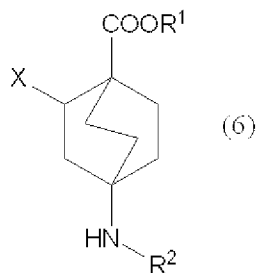
[0021] [式中R¹およびR²は前記定義と同一である。]

で表される化合物を得る工程；

(工程4) 一般式(5)で表される化合物をハロゲン化剤、置換基を有してもよい炭素数1から6のアルキルスルホン化剤、または置換基を有してもよいベンゼンスルホン化剤と反応させ、一般式(6)：

[0022]

[化7]



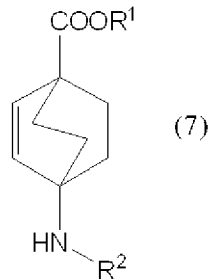
[0023] [式中Xは、ハロゲン原子、置換基を有してもよい炭素数1から6のアルキルスルホニルオキシ基、または置換基を有してもよいベンゼンスルホニルオキシ基を表し；

R¹およびR²は前記定義と同一である。]

で表される化合物を得る工程；

(工程5) 一般式(6)で表される化合物の置換基Xを脱離させて、一般式(7)：

[0024] [化8]

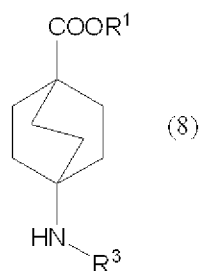


[0025] [式中R¹およびR²は前記定義と同一である。]

で表される化合物を得る工程；

(工程6) 一般式(7)で表される化合物を還元することにより、一般式(8)：

[0026] [化9]



[0027] [式中R³は、水素原子、置換基を有してもよい炭素数1から6のアルキル基、または置換基を有してもよいアラルキル基を表し；

R¹は前記定義と同一である。]

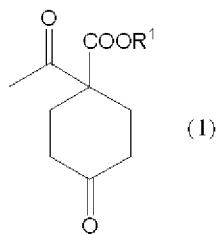
で表される化合物を得る工程；

を含むことを特徴とする、一般式（8）で表される化合物の製造方法。

[5] R²がベンジル基、p-メトキシベンジル基、メトキシ基、またはベンジロキシ基であり、R³が水素原子である、[4]に記載の製造方法。

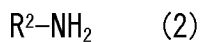
[6]（工程1）一般式（1）：

[0028] [化10]



[0029] [式中R¹は、置換基を有してもよい炭素数1から6のアルキル基、置換基を有してもよいアリアルメチル基、または置換基を有してもよいアリアルエチル基を表す。]

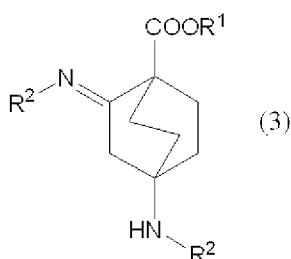
で表される化合物を、一般式（2）：



[式中R²は、置換基を有してもよい炭素数1から6のアルキル基、置換基を有してもよいアラルキル基、ヒドロキシ基、置換基を有してもよい炭素数1から6のアルキルオキシ基、または置換基を有してもよいアラルキルオキシ基を表す。]

で表される化合物と反応させることにより、一般式（3）：

[0030] [化11]

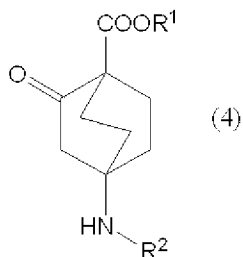


[0031] [式中R¹およびR²は前記定義と同一である。]

で表される化合物を得る工程；

(工程2) 一般式(3)で表される化合物を加水分解することにより、一般式(4)：

[0032] [化12]

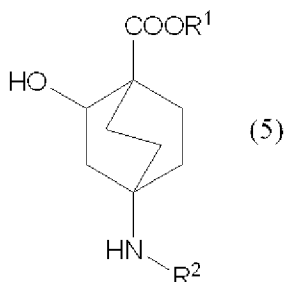


[0033] [式中R¹およびR²は前記定義と同一である。]

で表される化合物を得る工程；

(工程3) 一般式(4)で表される化合物を還元することにより、一般式(5)：

[0034] [化13]



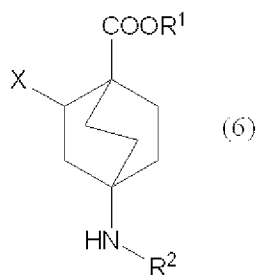
[0035] [式中R¹およびR²は前記定義と同一である。]

で表される化合物を得る工程；

(工程4) 一般式(5)で表される化合物をハロゲン化剤、置換基を有してもよい炭素数1から6のアルキルスルホン化剤、または置換基を有してもよいベンゼンスルホン化剤と反応させ、一般式(6)：

[0036]

[化14]



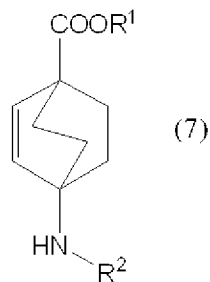
[0037] [式中Xは、ハロゲン原子、置換基を有してもよい炭素数1から6のアルキルスルホニルオキシ基、または置換基を有してもよいベンゼンスルホニルオキシ基を表し；

R¹およびR²は前記定義と同一である。]

で表される化合物を得る工程；

(工程5) 一般式(6)で表される化合物の置換基Xを脱離させて、一般式(7)：

[0038] [化15]

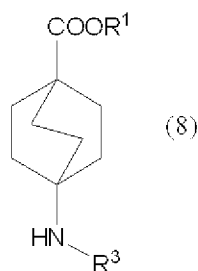


[0039] [式中R¹およびR²は前記定義と同一である。]

で表される化合物を得る工程；

(工程6) 一般式(7)で表される化合物を還元することにより、一般式(8)：

[0040] [化16]



[0041] [式中R³は、水素原子、置換基を有してもよい炭素数1から6のアルキル基、または置換基を有してもよいアラルキル基を表し；

R¹は前記定義と同一である。]

で表される化合物を得る工程；

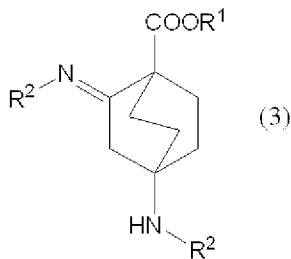
を含むことを特徴とする、一般式（8）で表される化合物の製造方法。

[7] 一般式（2）で表される化合物が、一般式（1）で表される化合物に対して、2当量以上である、[6]に記載の製造方法。

[8] R²がベンジル基、p-メトキシベンジル基、メトキシ基、またはベンジロキシ基であり、R³が水素原子である、[6]または[7]に記載の製造方法。

[9] 一般式（3）：

[0042] [化17]



[0043] [式中R¹は、置換基を有してもよい炭素数1から6のアルキル基、置換基を有してもよいアリールメチル基、または置換基を有してもよいアリールエチル基を表し；

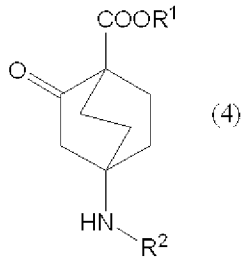
R²は、置換基を有してもよい炭素数1から6のアルキル基、置換基を有してもよいアラルキル基、ヒドロキシ基、置換基を有してもよい炭素数1から6のアルキルオキシ基、または置換基を有してもよいアラルキルオキシ基を表す。]

で表される化合物。

[10] 一般式（4）：

[0044]

[化18]



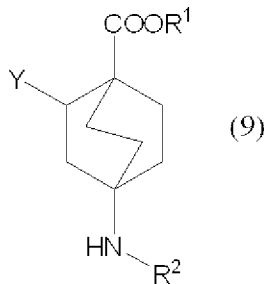
[0045] [式中R¹は、置換基を有してもよい炭素数1から6のアルキル基、置換基を有してもよいアリールメチル基、または置換基を有してもよいアリールエチル基を表し；

R²は、置換基を有してもよい炭素数1から6のアルキル基、置換基を有してもよいアラルキル基、ヒドロキシ基、置換基を有してもよい炭素数1から6のアルキルオキシ基、または置換基を有してもよいアラルキルオキシ基を表す。
。]

で表される化合物。

[1 1] 一般式 (9) :

[0046] [化19]



[0047] [式中R¹は、置換基を有してもよい炭素数1から6のアルキル基、置換基を有してもよいアリールメチル基、または置換基を有してもよいアリールエチル基を表し；

R²は、置換基を有してもよい炭素数1から6のアルキル基、置換基を有してもよいアラルキル基、ヒドロキシ基、置換基を有してもよい炭素数1から6のアルキルオキシ基、または置換基を有してもよいアラルキルオキシ基を表し

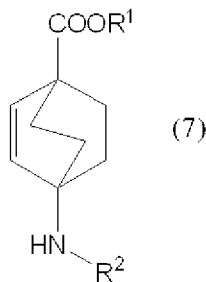
；

Yは、ヒドロキシ基、ハロゲン原子、置換基を有してもよい炭素数1から6のアルキルスルホニルオキシ基、または置換基を有してもよいベンゼンスルホニルオキシ基を表す。]

で表される化合物。

[12] 一般式(7) :

[0048] [化20]



[0049] [式中R¹は、置換基を有してもよい炭素数1から6のアルキル基、置換基を有してもよいアリールメチル基、または置換基を有してもよいアリールエチル基を表し；

R²は、置換基を有してもよい炭素数1から6のアルキル基、置換基を有してもよいアラルキル基、ヒドロキシ基、置換基を有してもよい炭素数1から6のアルキルオキシ基、または置換基を有してもよいアラルキルオキシ基を表す。]

で表される化合物。

発明の効果

[0050] 本発明によれば、一般式(8)で表される化合物を、穏和な条件下で効率的に製造することができる。その結果、一般式(8)で表される化合物が安価にかつ大量に製造することができるようになった。

発明を実施するための形態

[0051] 以下、本発明を詳細に説明する。

本明細書中で用いられている「置換基を有してもよい炭素数1から6のアルキル基」の「炭素数1から6のアルキル基」とは、炭素数1から6の直鎖または分岐のアルキル基を表し、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、ヘキシル基などが挙げられる。

- [0052] 本明細書中で用いられている「置換基を有してもよいアリールメチル基」の「アリールメチル基」とは、アリール基が置換したメチル基を意味し、ここで「アリール基」とは、フェニル基、ナフチル基、アントラニル基などが挙げられる。したがって「アリールメチル基」としては、例えばベンジル基、ナフチルメチル基などが挙げられる。また「置換基を有してもよいアリールエチル基」の「アリールエチル基」とは、アリール基が置換したエチル基を意味し、例えばフェネチル基、1-フェニルエチル基などが挙げられる。

本明細書中で用いられている「置換基を有してもよいアラルキル基」の「アラルキル基」とは、炭素数1から6のアラルキル基にアリール基が置換したものを意味し、ベンジル基、フェネチル基、3-フェニルプロピル基などが挙げられる。

- [0053] 本明細書中で用いられている「置換基を有してもよい炭素数1から6のアラルキルオキシ基」とは、炭素数1から6のアラルキル基が酸素原子に結合したものを意味し、例えばメトキシ基、エトキシ基、プロピルオキシ基、イソプロピルオキシ基などが挙げられる。

本明細書中で用いられている「置換基を有してもよいアラルキルオキシ基」の「アラルキルオキシ基」とは、アラルキル基が酸素原子に結合したものを意味し、例えばベンジルオキシ基、フェネチルオキシ基などが挙げられる。

- [0054] 本明細書中で用いられている「置換基を有してもよい炭素数1から6のアラルキルスルホン化剤」として、置換基を有していてもよい炭素数1から6のアラルキルスルホン酸、酸無水物、または酸ハロゲン化物を用いることができ、例えば、メタンスルホン酸クロリド、トリフルオロメタンスルホン酸クロリドが挙げられる。

本明細書中で用いられている「置換基を有してもよいベンゼンスルホン化剤」として、置換基を有していてもよいベンゼンスルホン酸、酸無水物または酸ハロゲン化物を用いることができ、例えば、ベンゼンスルホンクロリド

ド、トルエンスルホニルクロリドなどが挙げられる。

[0055] 本明細書中で用いられている「置換基を有してもよい炭素数1から6のアルキルスルホニルオキシ基」の「炭素数1から6のアルキルスルホニルオキシ基」とは、炭素数1から6のアルキル基が置換したスルホニルオキシ基を意味する。したがって、「置換基を有してもよい炭素数1から6のアルキルスルホニルオキシ基」としては、例えばメタンスルホニルオキシ基やトリフルオロメタンスルホニルオキシ基などが挙げられる。本明細書中で用いられている「置換基を有してもよい炭素数1から6のアルキル基」、「置換基を有してもよいアリールメチル基」、「置換基を有してもよいアリールエチル基」、「置換基を有してもよいアラルキル基」、「置換基を有してもよい炭素数1から6のアルキルオキシ基」、「置換基を有してもよいアラルキルオキシ基」の「置換基」としては、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、炭素数1から6のアルキル基、

[0056] 炭素数1から6のアルコキシ基、炭素数1から6のアルキルカルボニル基、炭素数1から6のアルコキシカルボニル基、炭素数1から6のアルキルチオ基、炭素数1から6のアルキルスルフィニル基、炭素数1から6のアルキルスルホニル基、アミノ基、炭素数1から6のアルキルアミノ基、ジ（炭素数1から6のアルキル）アミノ基、1から3個のヘテロ原子を含んでもよい4から9員の環状アミノ基、ホルミルアミノ基、炭素数1から6のアルキルカルボニルアミノ基、炭素数1から6のアルコキシカルボニルアミノ基、炭素数1から6のアルキルスルホニルアミノ基、置換基を有してもよいアリールスルホニルアミノ基、置換基を有してもよいアラルキル基、シアノ基などが挙げられ、好ましくはハロゲン原子、炭素数1から6のアルキル基、炭素数1から6のアルコキシル基、炭素数1から6のアルコキシカルボニル基、モノまたはジ置換の炭素数1から6のアルキルアミノ基、1から3個のヘテロ原子を含んでもよい4から9員の環状アミノ基、炭素数1から6のアルキルカルボニルアミノ基、炭素数1から6のアルコキシカルボニルアミノ基、置換してもよいアラルキル基、シアノ基が挙げられる。

[0057] また、「置換基を有してもよい炭素数 1 から 6 のアルキルスルホン化剤」「置換基を有してもよいベンゼンスルホン化剤」、「置換基を有してもよい炭素数 1 から 6 のアルキルスルホニルオキシ基」、「置換基を有してもよいベンゼンスルホニルオキシ基」の置換基としては、ハロゲン原子、炭素数 1 から 6 のアルキル基、炭素数 1 から 6 のアルコキシ基、炭素数 1 から 6 のアルキルカルボニル基、炭素数 1 から 6 のアルコキシカルボニル基、炭素数 1 から 6 のアルキルチオ基、炭素数 1 から 6 のアルキルスルフィニル基、炭素数 1 から 6 のアルキルスルホニル基、炭素数 1 から 6 のアルキルスルホニルアミノ基、置換してもよいアリールスルホニルアミノ基、置換してもよいアラルキル基、ニトロ基、シアノ基などが挙げられ、好ましくはハロゲン原子、炭素数 1 から 6 のアルキル基、炭素数 1 から 6 のアルコキシ基、炭素数 1 から 6 のアルキルカルボニル基、炭素数 1 から 6 のアルコキシカルボニル基、炭素数 1 から 6 のアルキルスルホニル基、炭素数 1 から 6 のアルキルスルホニルアミノ基、置換してもよいアリールスルホニルアミノ基、置換してもよいアラルキル基、ニトロ基、シアノ基が挙げられる。

[0058] 本明細書中で用いられている「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、またはヨウ素原子を意味する。

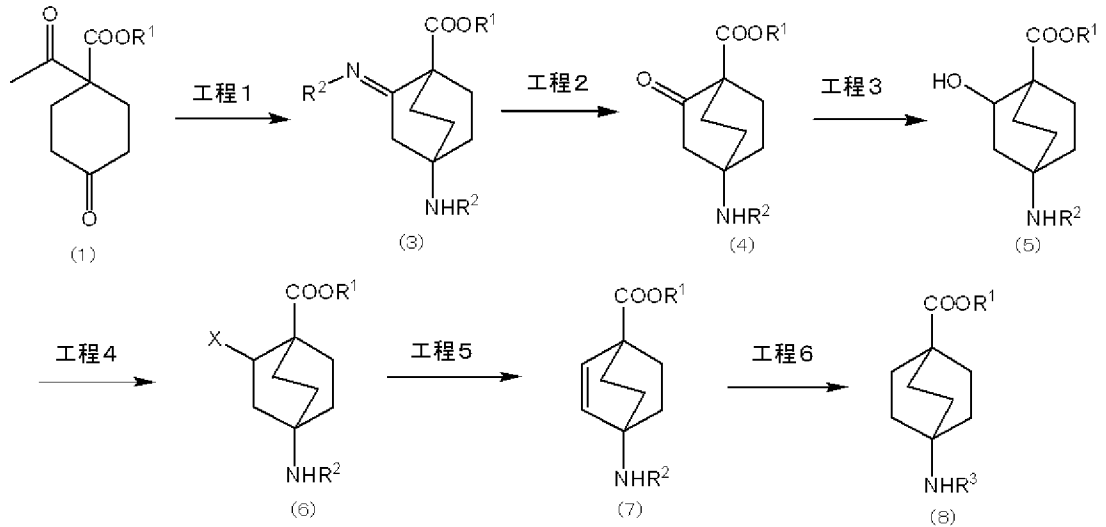
[0059] 本明細書中で用いられている「ハロゲン化剤」とは、例えば塩化チオニル、オキシ塩化リン等が挙げられる。

[0060] 本発明の製造方法をスキーム 1 に示す。

[0061]

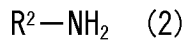
[化21]

スキーム1

[式中、R¹、R²、R³、およびXは前記定義と同一である。]

[0062] 本発明の製造原料である一般式(1)で表される化合物自体は、非特許文献1、2、3または5に記載された方法で製造することができる。

工程1は、一般式(1)で表される化合物と、一般式(2)：

[式中R²は、前記定義と同一である。]

で表される化合物を用いて環化させ、一般式(3)で表されるビスクロ[2.2.2]オクタン骨格を有する化合物を製造する工程である。

[0063] 本反応で用いられる試薬としては、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸、ポリリン酸等の無機酸類、p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、トリフルオロ酢酸、ギ酸、酢酸等の有機酸類、四塩化チタン等のルイス酸類が挙げられ、好ましくはトルエンスルホン酸、メタンスルホン酸またはトリフルオロメタンスルホン酸、さらに好ましくはトルエンスルホン酸である。

[0064] 反応溶媒は、当該反応条件下において安定であり、かつ不活性で反応を妨げないものであれば特に種類に制限はされない。かかる溶媒としては、アルコール類(例えばメタノール、エタノール、プロパノール、ブタノールやオ

クタノール等)、セロソルブ類(例えばメトキシエタノールやエトキシエタノール等)、非プロトン性極性有機溶媒類(例えばジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ジメチルアセトアミド、テトラメチルウレア、スルホラン、N-メチルピロリドンやN,N-ジメチルイミダゾリジノン等)、エーテル類(例えばジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、t-ブチルメチルエーテル、テトラヒドロフランやジオキサン等)、脂肪族炭化水素類(例えばペンタン、ヘキサン、シクロヘキサン、オクタン、デカン、デカリンや石油エーテル等)、

[0065] 芳香族炭化水素類(ベンゼン、クロロベンゼン、o-ジクロロベンゼン、ニトロベンゼン、トルエン、キシレン、メシチレンやテトラリン等)、ハロゲン化炭化水素類(例えばクロロホルム、ジクロロメタン、ジクロロエタンや四塩化炭素等)、低級脂肪族酸エステル(例えば酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸ブチルやプロピオン酸メチル等)、アルコキシアルカン類(例えばジメトキシエタンやジエトキシエタン等)及びニトリル類(例えばアセトニトリル、プロピオニトリルやブチロニトリル等)等の溶媒が挙げられる。これらの溶媒は反応の起こりやすさに従って適宜選択され、単一又は混合して用いられる。また場合によっては適当な脱水剤や乾燥剤を用いて非水溶媒として用いられる。本工程においては好ましくはトルエン、クロロベンゼン等、水と共沸可能かつ水と分離できる溶媒であり、さらに好ましくはトルエンである。

[0066] 酸の使用量は、一般式(1)で表される化合物に対して0.001~10モル当量加えることができるが、好ましくは0.001~1モル当量の範囲であり、さらに好ましくは0.005~0.02モル当量である。反応温度は、25℃~溶媒の還流温度で反応させることができ、好ましくは加熱還流下で反応させることができる。

工程2は一般式(3)で表される化合物を加水分解して一般式(4)で表される化合物を得る工程である。本工程は酸性条件下で行われることが好ましい。

本工程に用いられる酸は、工程 1 で用いられる酸と同じであっても異なっても良いが、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸、ポリリン酸等の無機酸類、p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、トリフルオロ酢酸、ギ酸、酢酸等の有機酸類であり、好ましくは塩酸である。

[0067] 反応溶媒は、当該反応条件下において安定であり、かつ不活性で反応を妨げないものであれば特に種類に制限はされない。かかる溶媒としては、水、アルコール類（例えばメタノール、エタノール、プロパノール、ブタノールやオクタノール等）、セロソルブ類（例えばメトキシエタノールやエトキシエタノール等）、非プロトン性極性有機溶媒類（例えばジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ジメチルアセトアミド、テトラメチルウレア、スルホラン、N-メチルピロリドンやN,N-ジメチルイミダゾリジノン等）、エーテル類（例えばジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、t-ブチルメチルエーテル、テトラヒドロフランやジオキサン等）、脂肪族炭化水素類（例えばペンタン、ヘキサン、シクロヘキサン、オクタン、デカン、デカリンや石油エーテル等）、芳香族炭化水素類（ベンゼン、クロロベンゼン、o-ジクロロベンゼン、ニトロベンゼン、トルエン、キシレン、メシチレンやテトラリン等）、ハロゲン化炭化水素類（例えばクロロホルム、ジクロロメタン、ジクロロエタンや四塩化炭素等）、

[0068] ケトン類（アセトン、メチルエチルケトン、メチルブチルケトンやメチルイソブチルケトン等）、低級脂肪族酸エステル（例えば酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸ブチルやプロピオン酸メチル等）、アルコキシアルカン類（例えばジメトキシエタンやジエトキシエタン等）及びニトリル類（例えばアセトニトリル、プロピオニトリルやブチロニトリル等）等の溶媒が挙げられる。これらの溶媒は反応の起こりやすさに従って適宜選択され、単一又は混合して用いられる。また場合によっては適当な脱水剤や乾燥剤を用いて非水溶媒として用いられる。好ましくはトルエンと水の混合溶媒である。

酸の使用量は、一般式（1）で表される化合物に対して0.01～10モル当量加えることができるが、好ましくは1～5モル当量の範囲である。反

応温度は、0℃～溶媒の還流温度にて反応させることができ、好ましくは5～65℃で反応させることができる。

- [0069] 工程1と工程2は別個に行っても、連続して行っても良い。すなわち、工程1において一般式(3)で表される化合物を単離してから工程2を行っても良いし、一般式(3)で表される化合物を単離せずに行っても良い。

工程1においては一般式(2)で表される化合物を、一般式(1)で表される化合物に対して2当量以上用いることが好ましい。

なお、非特許文献1には、環状構造を有する二級アミンで同様の環化反応が進行することが記載されている。しかし、記載された環化方法は、アミン誘導体を1.3当量程度用いるものである。一般式(2)で表されるアミン誘導体を用いて、その方法で反応を行っても、一般式(4)で表される化合物を十分な収率で製造することができなかった。

- [0070] そのため、一般式(4)で表される化合物を十分な収率で製造するためには、本工程においては一般式(2)で表される化合物を、一般式(1)で表される化合物に対して2当量以上用いることが好ましい。

工程3は、一般式(4)で表される化合物を還元することにより、一般式(5)で表されるアルコール誘導体を製造する工程である。

還元剤としては、水素化ホウ素ナトリウム及びその類縁の還元剤、水素化アルミニウムリチウム及びその類縁の還元剤、ジボラン及びその類縁体、アルキルシラン及びその類縁の還元剤、有機スズ化合物、溶解アルカリ金属、水素雰囲気下での接触水素化触媒、微生物還元、などがあるが、水素化ホウ素ナトリウムで行うことが好ましい。

- [0071] 反応溶媒は、当該反応条件下において安定であり、かつ不活性で反応を妨げないものであれば特に種類に制限はされない。かかる溶媒としては、アルコール類(例えばメタノール、エタノール、プロパノール、ブタノールやオクタノール等)、セロソルブ類(例えばメトキシエタノールやエトキシエタノール等)、非プロトン性極性有機溶媒類(例えばジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ジメチルアセトアミド、テトラメチルウレア、スル

ホラン、N-メチルピロリドンやN,N-ジメチルイミダゾリジノン等)、エーテル類(例えばジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、t-ブチルメチルエーテル、テトラヒドロフランやジオキサン等)、脂肪族炭化水素類(例えばペンタン、ヘキサン、シクロヘキサン、オクタン、デカン、デカリンや石油エーテル等)、

[0072] 芳香族炭化水素類(ベンゼン、クロロベンゼン、o-ジクロロベンゼン、ニトロベンゼン、トルエン、キシレン、メシチレンやテトラリン等)、ハロゲン化炭化水素類(例えばクロロホルム、ジクロロメタン、ジクロロエタンや四塩化炭素等)、アルコキシアルカン類(例えばジメトキシエタンやジエトキシエタン等)及びニトリル類(例えばアセトニトリル、プロピオニトリルやブチロニトリル等)等の溶媒が挙げられる。これらの溶媒は反応の起こりやすさに従って適宜選択され、単一又は混合して用いられる。また場合によっては適当な脱水剤や乾燥剤を用いて非水溶媒として用いられる。好ましくはエタノール、トルエンとエタノールの混合溶媒である。

還元剤の使用量は、一般式(4)で表される化合物に対して0.4~1.0モル当量加えることができるが、好ましくは0.4~2モル当量の範囲である。反応温度は、-10℃~溶媒の還流温度にて反応させることができ、好ましくは氷冷下から室温である。

[0073] 工程4は、一般式(5)で表される化合物の水酸基を脱離基に変換し、一般式(6)で表される化合物を製造する工程である。

脱離基としては、ハロゲン原子、置換基を有してもよい炭素数1から6のアルキルスルホニルオキシ基、または置換基を有してもよいベンゼンスルホニルオキシ基を用いることができ、好ましくはベンゼンスルホニルオキシ基、トルエンスルホニルオキシ基、メタンスルホニルオキシ基、またはトリフルオロメタンスルホニル基であり、さらに好ましくはメタンスルホニルオキシ基である。

[0074] 脱離基としてハロゲン原子を用いる場合、ハロゲン化剤としては、塩化チオニル、オキシ塩化リン等が挙げられる。置換基を有していてもよい炭素数

1から6のアルキルスルホン化剤としては、置換基を有していてもよい炭素数1から6のアルキルスルホン酸、酸無水物、または酸ハロゲン化物が挙げられ、例えば、メタンスルホン酸クロリド、トリフルオロメタンスルホン酸クロリドが挙げられ、好ましくはメタンスルホン酸クロリドである。

置換基を有していてもよいベンゼンスルホン化剤としては、置換基を有していてもよいベンゼンスルホン酸、酸無水物または酸ハロゲン化物が挙げられ、例えば、ベンゼンスルホニルクロリド、4-メチルベンゼンスルホニルクロリドなどが挙げられる。

- [0075] 脱離基としてメタンスルホニルオキシ基を用いる場合には、メタンスルホニル化剤は、メタンスルホニル酸ハロゲン化物、メタンスルホン酸、メタンスルホン酸無水物などがあるが、好ましくはメタンスルホニルクロリドである。本反応は、塩基性条件下で行うことが好ましく、塩基としては有機塩基、無機塩基ともに用いることができる。有機塩基としては、ジエチルアミン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、トリー n -プロピルアミン、トリー n -ブチルアミン、DBN（ジアザビシクロノナン）、DBU（ジアザビシクロウンデセン）、 N -メチルモルホリン、 N,N -ジメチルアニリン等のアミン類、ピリジン、メチルエチルピリジン、ルチジン、
- [0076] 4- N,N -ジメチルアミノピリジン等のピリジン類、イミダゾール、ピラゾール類などが挙げられ、無機塩基としては、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化マグネシウム、水酸化カルシウム、水酸化バリウム等のアルカリ金属若しくはアルカリ土類金属の水酸化物、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸マグネシウム、炭酸カルシウム、炭酸バリウム等のアルカリ金属若しくはアルカリ土類金属の炭酸塩、ナトリウムエトキシド等の金属アルコキシド、ナトリウムアミド、リチウムアミド等のアルカリ金属アミド、又は水素化ナトリウム、水素化リチウム等の水素化アルカリ金属等が挙げられ、好ましくは有機塩基、さらに好ましくはトリエチルアミンである。
- [0077] 反応溶媒は、当該反応条件下において安定であり、かつ不活性で反応を妨

げないものであれば特に種類に制限はされない。かかる溶媒としては、セロソルブ類（例えばメトキシエタノールやエトキシエタノール等）、エーテル類（例えばジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、*t*-ブチルメチルエーテル、テトラヒドロフランやジオキサン等）、脂肪族炭化水素類（例えばペンタン、ヘキサン、シクロヘキサン、オクタン、デカン、デカリンや石油エーテル等）、芳香族炭化水素類（ベンゼン、クロロベンゼン、*o*-ジクロロベンゼン、ニトロベンゼン、トルエン、キシレン、メシチレンやテトラリン等）、ハロゲン化炭化水素類（例えばクロロホルム、ジクロロメタン、ジクロロエタンや四塩化炭素等）、ケトン類（アセトン、メチルエチルケトン、メチルブチルケトンやメチルイソブチルケトン等）、低級脂肪族酸エステル（例えば酢酸メチル、

[0078] 酢酸エチル、酢酸ブチルやプロピオン酸メチル等）、アルコキシアルカン類（例えばジメトキシエタンやジエトキシエタン等）及びニトリル類（例えばアセトニトリル、プロピオニトリルやブチロニトリル等）等の溶媒が挙げられる。これらの溶媒は反応の起こりやすさに従って適宜選択され、単一又は混合して用いられる。また場合によっては適当な脱水剤や乾燥剤を用いて非水溶媒として用いられる。本反応においては、トルエンとテトラヒドロフランの混合溶媒で行うことが好ましい。

[0079] メタンスルホニル化剤の使用量は、一般式（5）で表される化合物に対して1～2.0モル当量加えることができるが、好ましくは1～2モル当量の範囲である。塩基の使用量は、一般式（5）で表される化合物に対して0.1～10モル当量加えることができるが、好ましくは1～1.5モル当量の範囲である。反応温度は、 -80°C ～溶媒の還流温度で反応させることができ、好ましくは $0\sim 100^{\circ}\text{C}$ で反応させることができ、さらに好ましくは室温で反応させることができる。

工程5は、一般式（6）で表される化合物を一般式（7）で表される化合物に変換する工程である。

[0080] 反応は塩基性条件下で行うことが好ましい。塩基としては有機塩基、無機

塩基ともに用いることができる。有機塩基としては、ジエチルアミン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、トリー n -プロピルアミン、トリー n -ブチルアミン、DBN（ジアザビシクロノナン）、DBU（ジアザビシクロウンデセン）、 N -メチルモルホリン、 N,N -ジメチルアニリン等のアミン類、ピリジン、メチルエチルピリジン、ルチジン、4- N,N -ジメチルアミノピリジン等のピリジン類、イミダゾール、ピラゾール類などが挙げられ、無機塩基としては、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化マグネシウム、水酸化カルシウム、水酸化バリウム等のアルカリ金属若しくはアルカリ土類金属の水酸化物、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸マグネシウム、炭酸カルシウム、炭酸バリウム等のアルカリ金属若しくはアルカリ土類金属の炭酸塩、ナトリウムメトキシド、 t -ブトキシカリウム等の金属アルコキシド、ナトリウムアミド、リチウムアミド等のアルカリ金属アミド、又は水素化ナトリウム、水素化リチウム等の水素化アルカリ金属等が挙げられ、好ましくはDBU（ジアザビシクロウンデセン）を用いることができる。

[0081] 反応溶媒は、当該反応条件下において安定であり、かつ不活性で反応を妨げないものであれば特に種類に制限はされない。かかる溶媒としては、水、アルコール類（例えばメタノール、エタノール、プロパノール、ブタノールやオクタノール等）、セロソルブ類（例えばメトキシエタノールやエトキシエタノール等）、非プロトン性極性有機溶媒類（例えばジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ジメチルアセトアミド、テトラメチルウレア、スルホラン、 N -メチルピロリドンや N,N -ジメチルイミダゾリジノン等）、エーテル類（例えばジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、 t -ブチルメチルエーテル、テトラヒドロフランやジオキサン等）、脂肪族炭化水素類（例えばペンタン、ヘキサン、シクロヘキサン、オクタン、デカン、デカリンや石油エーテル等）、芳香族炭化水素類（ベンゼン、クロロベンゼン、 o -ジクロロベンゼン、ニトロベンゼン、トルエン、キシレン、メシチレンやテトラリン等）、ハロゲン化炭化水素類（例えばクロロホルム、ジクロロ

メタン、ジクロロエタンや四塩化炭素等）、ケトン類（アセトン、メチルエチルケトン、メチルブチルケトンやメチルイソブチルケトン等）、低級脂肪酸エステル（例えば酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸ブチルやプロピオン酸メチル等）、アルコキシアルカン類（例えばジメトキシエタンやジエトキシエタン等）及び

[0082] ニトリル類（例えばアセトニトリル、プロピオニトリルやブチロニトリル等）等の溶媒が挙げられる。これらの溶媒は反応の起こりやすさに従って適宜選択され、単一又は混合して用いられる。また場合によっては適当な脱水剤や乾燥剤を用いて非水溶媒として用いられる。好ましくはトルエン、ジメチルアセトアミドである。本反応は必ずしも添加剤を加える必要はないが、添加剤存在下で行うことが好ましく、添加剤としては、アルカリ金属若しくはアルカリ土類金属のハロゲン化物を用いることができ、好ましくはアルカリ金属若しくはアルカリ土類金属のヨウ化物である。塩基の使用量は、一般式（6）で表される化合物に対して1～10モル当量加えることができるが、好ましくは1～6モル当量の範囲である。添加剤の使用量は、一般式（6）で表される化合物に対して0.01～10モル当量加えることができるが、好ましくは0.1～5モル当量の範囲である。反応温度は、25℃～溶媒の還流温度で反応させることができ、好ましくは加熱還流下で反応させることができる。

[0083] 工程6は、一般式（7）で表される化合物を還元して、一般式（8）で表される化合物を製造する工程である。

本工程は、水素雰囲気下での接触還元、アルカリ金属及びアルカリ土類金属による還元、金属水素化物による還元、ジイミドによる還元、電解還元、で行うことができ、好ましくは水素雰囲気下での接触還元により行うことができる。

[0084] 接触還元により還元する場合には、クロロトリス（トリフェニルホスフィン）ロジウム（I）等の均一系触媒、パラジウム／炭素、白金／炭素等の不均一系触媒を用いることができ、好ましくはパラジウム／炭素を触媒として

- 行うことができる。反応溶媒は、当該反応条件下において安定であり、かつ不活性で反応を妨げないものであれば特に種類に制限はされない。かかる溶媒としては、水、アルコール類（例えばメタノール、エタノール、プロパノール、ブタノールやオクタノール等）、セロソルブ類（例えばメトキシエタノールやエトキシエタノール等）、非プロトン性極性有機溶媒類（例えばジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、テトラメチルウレア、N-メチルピロリドンやN,N-ジメチルイミダゾリジノン等）、エーテル類（例えばジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、t-ブチルメチルエーテル、テトラヒドロフランやジオキサン等）、脂肪族炭化水素類（例えばペンタン、ヘキサン、シクロヘキサン、オクタン、デカン、デカリンや石油エーテル等）、芳香族炭化水素類（ベンゼン、クロロベンゼン、o-ジクロロベンゼン、ニトロベンゼン、トルエン、キシレン、メシチレンやテトラリン等）、
- [0085] ハロゲン化炭化水素類（例えばクロロホルム、ジクロロメタン、ジクロロエタンや四塩化炭素等）、ケトン類（アセトン、メチルエチルケトン、メチルブチルケトンやメチルイソブチルケトン等）、低級脂肪族酸エステル（例えば酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸ブチルやプロピオン酸メチル等）、アルコキシアルカン類（例えばジメトキシエタンやジエトキシエタン等）及びニトリル類（例えばアセトニトリル、プロピオニトリルやブチロニトリル等）等の溶媒が挙げられる。これらの溶媒は反応の起こりやすさに従って適宜選択され、単一又は混合して用いられる。また場合によっては適当な脱水剤や乾燥剤を用いて非水溶媒として用いられる。好ましくはエタノールである。触媒の使用量は、一般式（7）で表される化合物に対して0.001~10倍量加えることができるが、好ましくは0.001~0.3倍量の範囲である。反応温度は、-10℃~溶媒の還流温度で行なうことができ、好ましくは室温で反応させることができる。
- [0086] 一般式（7）において、R²がベンジル基、p-メトキシベンジル基、メトキシ基、またはベンジルオキシ基の場合、還元をすることにより、R³が水素原子である一般式（8）で表される化合物を直接合成することができる。したが

って、R³が水素原子の化合物を得るためには、R²がベンジル基、p-メトキシベンジル基、メトキシ基、またはベンジルオキシ基であることが好ましく、ベンジル基がさらに好ましい。

[0087] 非特許文献1に記載された方法では、低温反応が必要であり、大量合成には向かないものであった。また非特許文献2から6に記載された方法により一般式(4)で表される化合物から一般式(8)で表される化合物を製造しようとする、多数の分解物を生じるため、実用的な方法とはいえなかった。しかし、本方法によれば、各工程収率よく進行し、大量合成も可能となり、一般式(8)で表される化合物を簡便な設備で効率的に製造することができる。

[0088] 以上述べた試薬、酸、塩基、溶媒等は本発明を実施する際の一例であって、本発明はこれらの条件に限定されるものではない。

[0089] (実施例)

以下に本発明の製造方法について実施例を用いて説明するが、本発明の範囲はこれら実施例に限定されるものではない。

尚、¹H-NMRは300MHzで測定し、LC、LC/MS及びGC、GC/MSは以下の条件で測定した。

また、NMRは核磁気共鳴スペクトル、LCは液体クロマトグラフィー、LC/MSは液体クロマトグラフィー質量測定分析法、GCは気体クロマトグラフィー、GC/MSは気体クロマトグラフィー質量測定分析法、を表す。

[0090] LC 条件例

カラム：Waters社 XBridge C18 (3.5μm、4.6 x 150mm)

溶離液：20mM炭酸水素アンモニウム水溶液/アセトニトリル(50/50)

[0091] LC/MS 条件例

カラム：Waters社 XBridge (5μm、2.1 x 150mm)

溶離液：アセトニトリル／0.1%炭酸水素アンモニウム水溶液（40／60）

[0092] GC 条件例

カラム：Agilent社 DB-5（0.25 μ m、0.25mm \times 30m）

カラム温度：100 $^{\circ}$ C（1min） \rightarrow 10 $^{\circ}$ C/min \rightarrow 250 $^{\circ}$ C（10min）

[0093] GC/MS 条件例

カラム：Agilent社 DB-5MS（0.25 μ m、0.25 \times 30m）

カラム温度：50 $^{\circ}$ C（5min） \rightarrow 10 $^{\circ}$ C/min \rightarrow 250 $^{\circ}$ C（30min）

[0094] 定量分析例（定量法）

目的物（約20mgを含有する量）を50mLメスフラスコに正確に秤量し、さらに内部標準物質溶液（5mL）を加え、アセトニトリルでメスアップした。このサンプルをLC若しくはGCで分析した。

[0095] 実施例1（工程1および2）

4-（ベンジルアミノ）-2-オキソビシクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボン酸エチルエステル

1-アセチル-4-オキソシクロヘキシルカルボン酸エチルエステル（8.0g、38mmol）にトルエン（100mL）を加え攪拌した。そこへベンジルアミン（5.3mL、49mmol）、p-トルエンスルホン酸一水和物（76mg、0.40mmol）を加えた。Dean-Stark装置を取り付け、脱水条件下8時間還流攪拌した。室温に冷却した後、減圧下濃縮し粗物を得た。得られた粗物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン-酢酸エチル）に供し、目的物とイミン体の混合物として得た。これをクロロホルム（200mL）に溶解し、0.5mol/L塩酸（100mL）で処理した。懸濁した有機層を分取し、5%炭酸水素ナトリウム水溶液で処理

、分液した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤をろ過後、減圧下濃縮して目的物を白色固体として得た。(2.9 g、26%収率)

[0096] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, ppm in CDCl_3)

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).

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

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

イミン体分析

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

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

[0097] 実施例 2 (工程 1 および 2)

4-(ベンジルアミノ)-2-オキソビシクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボン酸エチルエステル

1-アセチル-4-オキソシクロヘキシルカルボン酸エチルエステル (12.9 g, 60.6 mmol) にトルエン (130 mL) を加え攪拌した。そこへベンジルアミン (13.3 mL, 121 mmol)、p-トルエンスルホン酸一水和物 (124 mg, 0.65 mmol) を加えた。Dean-Stark 装置を取り付け、脱水条件下 7 時間還流攪拌した。室温に冷却した後、1 mol/L 塩酸 (130 mL) を加え 0.5 時間攪拌した。2 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液で塩基性とし、有機層を分離、定量分析 (LC) したところ、目的物の収率は 75% であった (内部標準物質は 1, 2, 4-トリメチルベンゼン)。

[0098] 実施例 3 (工程 1 および 2)

4-(ベンジルアミノ)-2-オキソビシクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボン酸エチルエステル

1-アセチル-4-オキソシクロヘキシルカルボン酸エチル (31.0 g

, 146 mmol) にトルエン (310 mL) を加え攪拌した。そこへベンジルアミン (48.0 mL, 438 mmol)、p-トルエンスルホン酸一水和物 (251 mg, 1.32 mmol) を加えた。Dean-Stark装置を取り付け、脱水条件下7時間還流攪拌した。20°Cに冷却し、3 mol/L塩酸 (155 g) を滴下した後0.5時間攪拌した。そこに6 mol/L水酸化ナトリウム水溶液を滴下、10分攪拌し分液した。有機層を18%塩化アンモニウム水溶液155 gで2回洗浄し、さらに水62 gで洗浄した。有機層を定量分析 (LC) したところ目的物の収率は95%であった (内部標準物質はm-キシレン)。

[0099] 実施例4 (工程3)

4-(ベンジルアミノ)-2-ヒドロキシビシクロ [2.2.2] オクタン-1-カルボン酸エチルエステル

4-(ベンジルアミノ)-2-オキソビシクロ [2.2.2] オクタン-1-カルボン酸エチルエステル (200 mg, 0.66 mmol) にエタノール (2 mL) を加え攪拌した。これを0°Cに冷却し水素化ホウ素ナトリウム (38 mg, 1 mmol) を加えた後、室温に昇温し30分攪拌した。反応液を18%塩化アンモニウム水溶液でクエンチした後、水とアセトニトリルで均一にし、定量分析 (LC) したところ、目的物の収率は83%であった (内部標準物質は1,2,4-トリメチルベンゼン)。

[0100] ¹H-NMR (300 MHz, ppm in CDCl₃)

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

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

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

[0101] 実施例5 (工程4)

4-(ベンジルアミノ)-2-(メチルスルホニルオキシ)ビシクロ [2.2.2] オクタン-1-カルボン酸エチルエステル

4-(ベンジルアミノ)-2-ヒドロキシビスクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボン酸エチルエステル(6.0g, 19.8mmol)にトルエン(42.0g)、テトラヒドロフラン(10.8g)、トリエチルアミン(4.0g, 39.6mmol)を加え攪拌した。そこにメタンスルホン酸クロリド(2.9g, 24.9mmol)を滴下し1時間30分攪拌した。反応液に水を加えてクエンチした後に抽出操作を行い、得られた有機層を定量分析(LC)したところ、目的物の収率は100%であった(内部標準物質はm-キシレン)。

[0102] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, ppm in CDCl_3)

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).

[0103] LC/MS (ESI+) m/z: 382 (MH+).

[0104] 実施例6(工程5)

4-(ベンジルアミノ)ビスクロ[2.2.2]-2-オクタン-1-カルボン酸エチルエステル

4-(ベンジルアミノ)-2-(メチルスルホニルオキシ)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボン酸エチルエステル(1.0g, 2.6mmol)のトルエン溶液(2.27g)にヨウ化ナトリウム(78.6mg, 0.52mmol)、トルエン(9.3g)、N,N-ジメチルアセトアミド(3.7g)を加え攪拌した。そこへジアザビスクロウンデセン(2.0g, 13.1mmol)を加え、120°Cで43時間攪拌した。反応液を18%塩化アンモニウム水溶液でクエンチした後に抽出操作を行い、得られた有機層を定量分析(LC)したところ、目的物の収率は88%であった(内部標準物質はビフェニル)。

[0105] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, ppm in CDCl_3)

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).

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

[0106] 実施例7 (工程6)

4-アミノビスクロ [2.2.2] オクタン-1-カルボン酸エチルエステル

4-(ベンジルアミノ)ビスクロ [2.2.2]-2-オクテン-1-カルボン酸エチルエステル (0.30 g, 1.1 mmol) のトルエン溶液 (0.7 g) にエタノール (3.0 g) を加え窒素置換した。パラジウム/炭素 (60 mg) を加え、窒素置換、水素置換した。室温で7時間攪拌後、ろ過して定量分析したところ、目的物の収率は96%であった (絶対定量法)

。

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

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

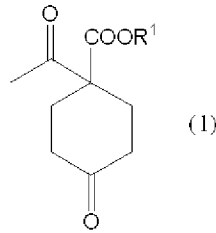
産業上の利用可能性

[0107] 本発明によれば、医薬品の製造中間体となりうるビスクロ [2.2.2] オクチルアミン誘導体の効率的で、かつ穏和な条件により大量合成可能な製造方法を提供することでき、産業上利用可能である。

請求の範囲

[請求項1] (工程1) 一般式(1) :

[化1]



[式中R¹は、置換基を有してもよい炭素数1から6のアルキル基、置換基を有してもよいアリールメチル基、または置換基を有してもよいアリールエチル基を表す。]

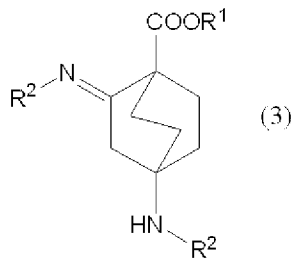
で表される化合物と、一般式(2) :

R²-NH₂ (2)

[式中R²は、置換基を有してもよい炭素数1から6のアルキル基、置換基を有してもよいアラルキル基、ヒドロキシ基、置換基を有してもよい炭素数1から6のアルキルオキシ基、または置換基を有してもよいアラルキルオキシ基を表す。]

で表される化合物を反応させることにより、一般式(3) :

[化2]

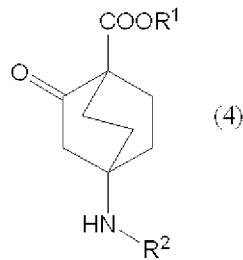


[式中R¹およびR²は前記定義と同一である。]

で表される化合物を得る工程 ;

(工程2) 一般式(3)で表される化合物を加水分解することにより、一般式(4) :

[化3]

[式中R¹およびR²は前記定義と同一である。]

で表される化合物を得る工程；

を含むことを特徴とする、一般式（４）で表される化合物の製造方法

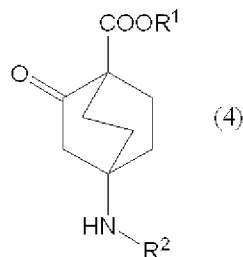
。

[請求項2] 一般式（２）で表される化合物が、一般式（１）で表される化合物に対して、2当量以上である、請求項１に記載の製造方法。

[請求項3] 酸の存在下で一般式（３）で表される化合物を加水分解する、請求項1または2に記載の製造方法。

[請求項4] （工程３）一般式（４）：

[化4]

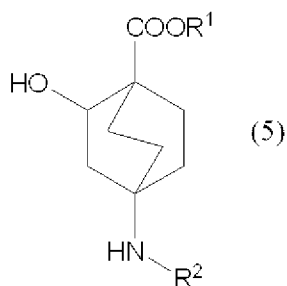


[式中R¹は、置換基を有してもよい炭素数１から６のアルキル基、置換基を有してもよいアリールメチル基、または置換基を有してもよいアリールエチル基を表し；

R²は、置換基を有してもよい炭素数１から６のアルキル基、置換基を有してもよいアラルキル基、ヒドロキシ基、置換基を有してもよい炭素数１から６のアルキルオキシ基、または置換基を有してもよいアラルキルオキシ基を表す。]

で表される化合物を還元して、一般式（５）：

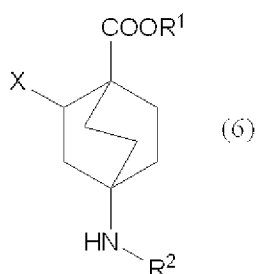
[化5]

[式中R¹およびR²は前記定義と同一である。]

で表される化合物を得る工程；

(工程4) 一般式(5)で表される化合物をハロゲン化剤、置換基を有してもよい炭素数1から6のアルキルスルホン化剤、または置換基を有してもよいベンゼンスルホン化剤と反応させ、一般式(6)：

[化6]



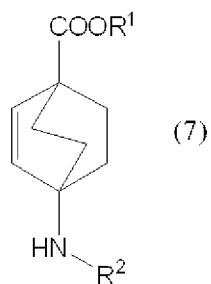
[式中Xは、ハロゲン原子、置換基を有してもよい炭素数1から6のアルキルスルホニルオキシ基、または置換基を有してもよいベンゼンスルホニルオキシ基を表し；

R¹およびR²は前記定義と同一である。]

で表される化合物を得る工程；

(工程5) 一般式(6)で表される化合物の置換基Xを脱離させて、一般式(7)：

[化7]

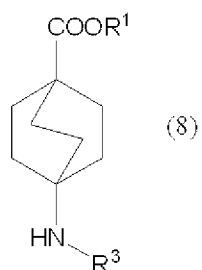


[式中R¹およびR²は前記定義と同一である。]

で表される化合物を得る工程；

(工程6) 一般式(7)で表される化合物を還元することにより、
一般式(8)：

[化8]



[式中R³は、水素原子、置換基を有してもよい炭素数1から6のアルキル基、または置換基を有してもよいアラルキル基を表し；

R¹は前記定義と同一である。]

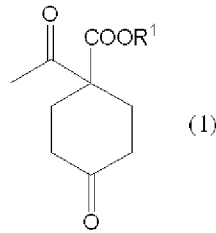
で表される化合物を得る工程；

を含むことを特徴とする、一般式(8)で表される化合物の製造方法。

[請求項5] R²がベンジル基、p-メトキシベンジル基、メトキシ基、またはベンジルオキシ基であり、R³が水素原子である、請求項4に記載の製造方法。

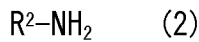
[請求項6] (工程1) 一般式(1)：

[化9]



[式中R¹は、置換基を有してもよい炭素数1から6のアルキル基、置換基を有してもよいアリールメチル基、または置換基を有してもよいアリールエチル基を表す。]

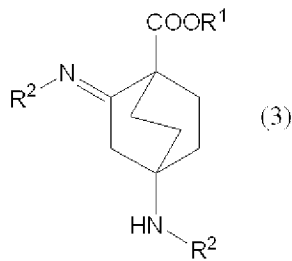
で表される化合物を、一般式(2)：



[式中R²は、置換基を有してもよい炭素数1から6のアルキル基、置換基を有してもよいアラルキル基、ヒドロキシ基、置換基を有してもよい炭素数1から6のアルキルオキシ基、または置換基を有してもよいアラルキルオキシ基を表す。]

で表される化合物と反応させることにより、一般式(3)：

[化10]

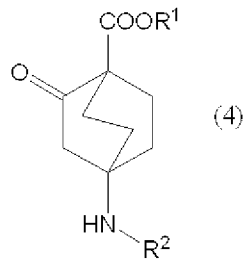


[式中R¹およびR²は前記定義と同一である。]

で表される化合物を得る工程；

(工程2) 一般式(3)で表される化合物を加水分解することにより、一般式(4)：

[化11]

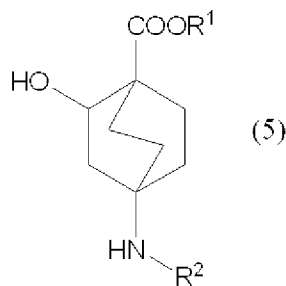


[式中R¹およびR²は前記定義と同一である。]

で表される化合物を得る工程；

(工程3) 一般式(4)で表される化合物を還元することにより、一般式(5)：

[化12]

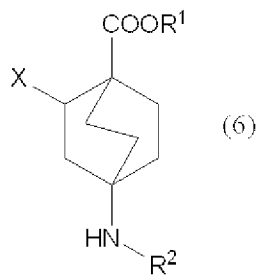


[式中R¹およびR²は前記定義と同一である。]

で表される化合物を得る工程；

(工程4) 一般式(5)で表される化合物をハロゲン化剤、置換基を有してもよい炭素数1から6のアルキルスルホン化剤、または置換基を有してもよいベンゼンスルホン化剤と反応させ、一般式(6)：

[化13]



[式中Xは、ハロゲン原子、置換基を有してもよい炭素数1から6のアルキルスルホニルオキシ基、または置換基を有してもよいベンゼンス

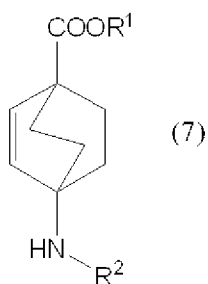
ルホニルオキシ基を表し；

R¹およびR²は前記定義と同一である。]

で表される化合物を得る工程；

(工程5) 一般式(6)で表される化合物の置換基Xを脱離させて、
一般式(7)：

[化14]

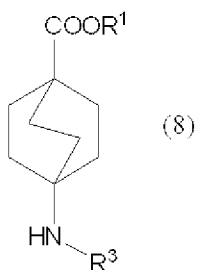


[式中R¹およびR²は前記定義と同一である。]

で表される化合物を得る工程；

(工程6) 一般式(7)で表される化合物を還元することにより、
一般式(8)：

[化15]



[式中R³は、水素原子、置換基を有してもよい炭素数1から6のアルキル基、または置換基を有してもよいアラルキル基を表し；

R¹は前記定義と同一である。]

で表される化合物を得る工程；

を含むことを特徴とする、一般式(8)で表される化合物の製造方法。
。

[請求項7]

一般式(2)で表される化合物が、一般式(1)で表される化合物

に対して、2当量以上である、請求項6に記載の製造方法。

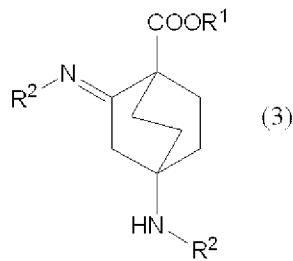
[請求項8]

R^2 がベンジル基、*p*-メトキシベンジル基、メトキシ基、またはベンジルオキシ基であり、 R^3 が水素原子である、請求項6または7に記載の製造方法。

[請求項9]

一般式(3) :

[化16]



[式中R¹は、置換基を有してもよい炭素数1から6のアルキル基、置換基を有してもよいアリールメチル基、または置換基を有してもよいアリールエチル基を表し；

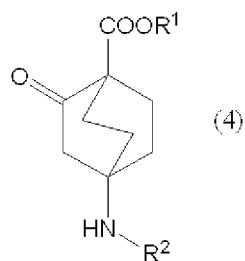
R²は、置換基を有してもよい炭素数1から6のアルキル基、置換基を有してもよいアラルキル基、ヒドロキシ基、置換基を有してもよい炭素数1から6のアルキルオキシ基、または置換基を有してもよいアラルキルオキシ基を表す。]

で表される化合物。

[請求項10]

一般式(4) :

[化17]



[式中R¹は、置換基を有してもよい炭素数1から6のアルキル基、置換基を有してもよいアリールメチル基、または置換基を有してもよいアリールエチル基を表し；

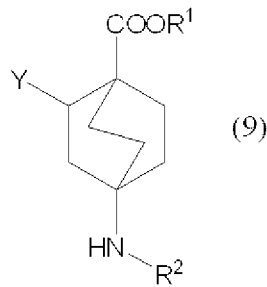
R²は、置換基を有してもよい炭素数1から6のアルキル基、置換基を有してもよいアラルキル基、ヒドロキシ基、置換基を有してもよい炭素数1から6のアルキルオキシ基、または置換基を有してもよいアラルキルオキシ基を表す。]

で表される化合物。

[請求項11]

一般式(9) :

[化18]



[式中R¹は、置換基を有してもよい炭素数1から6のアルキル基、置換基を有してもよいアリールメチル基、または置換基を有してもよいアリールエチル基を表し；

R²は、置換基を有してもよい炭素数1から6のアルキル基、置換基を有してもよいアラルキル基、ヒドロキシ基、置換基を有してもよい炭素数1から6のアルキルオキシ基、または置換基を有してもよいアラルキルオキシ基を表し；

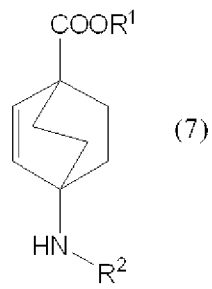
Yは、ヒドロキシ基、ハロゲン原子、置換基を有してもよい炭素数1から6のアルキルスルホニルオキシ基、または置換基を有してもよいベンゼンスルホニルオキシ基を表す。]

で表される化合物。

[請求項12]

一般式(7) :

[化19]



[式中R¹は、置換基を有してもよい炭素数1から6のアルキル基、置換基を有してもよいアリールメチル基、または置換基を有してもよいアリールエチル基を表し；

R²は、置換基を有してもよい炭素数1から6のアルキル基、置換基を有してもよいアラルキル基、ヒドロキシ基、置換基を有してもよい炭素数1から6のアルキルオキシ基、または置換基を有してもよいアラルキルオキシ基を表す。]

で表される化合物。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2009/064049

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
C07C227/16(2006.01)i, C07C229/50(2006.01)i, C07C251/20(2006.01)i,
C07C251/44(2006.01)i, C07C309/66(2006.01)i

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)
C07C227/00, C07C229/00, C07C251/00, C07C309/00

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	1996-2009
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2009	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2009

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CA/REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2007/142253 A1 (Mitsubishi Tanabe Pharma Corp.), 31 December, 2007 (31.12.07), (Family: none)	1-12
A	WO 2008/063671 A1 (ALANTOS PHARMACEUTICALS HOLDING, INC.), 29 May, 2008 (29.05.08), & US 2008/0176870 A1	1-12
A	US 3301827 A (E. I. du Pont de Nemours and Co.), 31 January, 1967 (31.01.67), & US 3347919 A	1-12

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 26 August, 2009 (26.08.09)	Date of mailing of the international search report 08 September, 2009 (08.09.09)
---	---

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

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl. C07C227/16(2006.01)i, C07C229/50(2006.01)i, C07C251/20(2006.01)i, C07C251/44(2006.01)i, C07C309/66(2006.01)i

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. C07C227/00, C07C229/00, C07C251/00, C07C309/00

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	1971-2009年
日本国実用新案登録公報	1996-2009年
日本国登録実用新案公報	1994-2009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)

CA/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 請求項の番号
A	WO 2007/142253 A1 (田辺三菱製薬株式会社) 2007. 12. 31, (ファミリーなし)	1-12
A	WO 2008/063671 A1 (ALANTOS PHARMACEUTICALS HOLDING, INC.) 2008. 05. 29, & US 2008/0176870 A1	1-12
A	US 3301827 A (E. I. du Pont de Nemours and Co.) 1967. 01. 31, & US 3347919 A	1-12

☐ 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、一般的な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

26. 08. 2009

国際調査報告の発送日

08. 09. 2009

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)

前田 憲彦

電話番号 03-3581-1101 内線 3443

4H

8318