

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第5279708号
(P5279708)

(45) 発行日 平成25年9月4日(2013.9.4)

(24) 登録日 平成25年5月31日(2013.5.31)

(51) Int.Cl.
C O 7 D 453/02

(2006.01)

F I
C O 7 D 453/02

請求項の数 12 (全 6 頁)

(21) 出願番号	特願2009-519845 (P2009-519845)	(73) 特許権者	598032139
(86) (22) 出願日	平成19年7月16日 (2007.7.16)		アルミラル・ソシエダッド・アノニマ
(65) 公表番号	特表2009-544591 (P2009-544591A)		A l m i r a l l , S . A .
(43) 公表日	平成21年12月17日 (2009.12.17)		スペイン、エー08022バルセロナ、ロ
(86) 国際出願番号	PCT/EP2007/006278		ンダ・デル・ヘネラル・ミトレ151番
(87) 国際公開番号	W02008/009397	(74) 代理人	100081422
(87) 国際公開日	平成20年1月24日 (2008.1.24)		弁理士 田中 光雄
審査請求日	平成22年5月25日 (2010.5.25)	(74) 代理人	100101454
(31) 優先権主張番号	P200601951		弁理士 山田 卓二
(32) 優先日	平成18年7月21日 (2006.7.21)	(74) 代理人	100067035
(33) 優先権主張国	スペイン (ES)		弁理士 岩崎 光隆
		(72) 発明者	ヌリア・ブスケツ・バケ
			スペイン、エー08024バルセロナ、カ
			リエ／カメラアス22番、テルセロ・セグ
			ンダ

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 臭化3 (R) - (2-ヒドロキシ-2, 2-ジチエン-2-イルアセトキシ) - 1 - (3-フェノキシプロピル) - 1-アゾニアビシクロ [2. 2. 2] オクタン¹⁰の製造方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

2-ヒドロキシ-2, 2-ジチエン-2-イル酢酸・1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクト-3 (R) イル・エステルおよび臭化3-フェノキシプロピルを反応させて臭化3 (R) - (2-ヒドロキシ-2, 2-ジチエン-2-イルアセトキシ) - 1 - (3-フェノキシプロピル) - 1-アゾニアビシクロ [2. 2. 2] オクタンを製造するための方法であって、該反応を、50℃ないし210℃の沸点を有し、ケトンおよび環状エーテルからなる群から選択される、溶媒または溶媒混合物中で行う、方法。

【請求項2】

2-ヒドロキシ-2, 2-ジチエン-2-イル酢酸・1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクト-3 (R) イル・エステルに対する臭化3-フェノキシプロピルの当量比が1. 0ないし3. 0の範囲である、請求項1記載の方法。

【請求項3】

該当量比が1. 1ないし1. 5の範囲である、請求項2記載の方法。

【請求項4】

該当量比が1. 2ないし1. 3の範囲である、請求項2記載の方法。

【請求項5】

2-ヒドロキシ-2, 2-ジチエン-2-イル酢酸・1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクト-3 (R) イル・エステルが、2-ヒドロキシ-2, 2-ジチエン-2-イル酢酸・1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクト-3 (R) イル・エステル1mol当たり1. 20

7ないし7リットル量の溶媒（または溶媒混合物）からなる溶媒または溶媒混合物中に懸濁または溶解される、請求項1から4のいずれか一項記載の方法。

【請求項6】

該溶媒量が、2-ヒドロキシ-2, 2-ジチエン-2-イル酢酸・1-アザビシクロ[2. 2. 2]オクト-3(R)イル・エステル1mol当たり2ないし4リットルである、請求項5記載の方法。

【請求項7】

該溶媒が、アセトン、ジオキサンおよびテトラヒドロフランからなる群から選択される、請求項1から6のいずれか一項記載の方法。

【請求項8】

該溶媒がテトラヒドロフランである、請求項7記載の方法。

【請求項9】

該混合物を24時間を超えない時間で反応させる、請求項1から8のいずれか一項記載の方法。

【請求項10】

該時間が12時間以下である、請求項9記載の方法。

【請求項11】

該時間が9時間以下である、請求項10記載の方法。

【請求項12】

該時間が6時間以下である、請求項11記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、臭化3(R)-(2-ヒドロキシ-2, 2-ジチエン-2-イルアセトキシ)-1-(3-フェノキシプロピル)-1-アゾニアビシクロ[2. 2. 2]オクタンの製造方法に関する。

【背景技術】

【0002】

本発明の化合物ならびにその製造方法は、WO01/04118A2に記載される。

【発明の概要】

【0003】

本発明者らは、WO01/04118A2に記載の方法が、反応条件の適切な選択により、用いる反応時間および溶媒量およびアルキル化反応剤を削減する一方で、収率を向上させ、かつ不純物量を増加させないことを可能にするように最適化され得ることを、今回思いがけず見出した。

【0004】

これらの目的は、50℃ないし210℃の沸点を有し、ケトンおよび環状エーテルからなる群から選択される溶媒または溶媒混合物中での、2-ヒドロキシ-2, 2-ジチエン-2-イル酢酸・1-アザビシクロ[2. 2. 2]オクト-3(R)イル・エステルおよび臭化3-フェノキシプロピルの四級化反応の実施により達成され得る。本発明の好都合な態様においては、1種類の溶媒が用いられる。

【0005】

本発明の実施のための溶媒として用いられ得るケトンまたは環状エーテルの例は、アセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン、フェニルメチルケトン、シクロペンタノン、ジオキサン、テトラヒドロフラン、エチルテトラヒドロフランである。好ましい溶媒は、アセトン、ジオキサンまたはテトラヒドロフランからなる群から選択される。特に好ましい溶媒はテトラヒドロフランである。

【0006】

特に、2-ヒドロキシ-2, 2-ジチエン-2-イル酢酸・1-アザビシクロ[2. 2. 2]オクト-3(R)イル・エステルに対する臭化3-フェノキシプロピルの当量比が

10

20

30

40

50

1. 0ないし3. 0の範囲、より好ましくは1. 1ないし1. 5の範囲、最も好ましくは1. 2ないし1. 3の範囲を用いるのが好都合である。

【0007】

さらに好ましい態様において、2-ヒドロキシ-2, 2-ジチエン-2-イル酢酸・1-アザビシクロ[2. 2. 2]オクト-3(R)イル・エステルが、2-ヒドロキシ-2, 2-ジチエン-2-イル酢酸・1-アザビシクロ[2. 2. 2]オクト-3(R)イル・エステルの1mol当たり1. 7ないし7リットル量の溶媒（または溶媒混合物）からなる溶媒または溶媒混合物中に懸濁（または溶解）される。より好ましくは、該エステルが、エステル1mol当たり1ないし7リットル、好ましくは2ないし4リットルの溶媒量に懸濁（または溶解）される。

10

【0008】

これらの条件下で、混合物を、24時間を超えない、好ましくは12時間以下、より好ましくは9時間以下、最も好ましくは6時間以下の時間で反応させるのが適当であることが証明されている。

【0009】

2-ヒドロキシ-2, 2-ジチエン-2-イル酢酸・1-アザビシクロ[2. 2. 2]オクト-3(R)イル・エステルを、2-ヒドロキシ-2, 2-ジチエン-2-イル酢酸・1-アザビシクロ[2. 2. 2]オクト-3(R)イル・エステル1モル当たり2ないし4lのテトラヒドロフラン中に懸濁し、1. 2ないし1. 3当量の臭化3-フェノキシプロピルを得られた懸濁液に添加し、混合物を9時間以下、好ましくは6時間以下、不活性雰囲気下で還流温度にて攪拌するとき、特に良好な結果が得られる。

20

【0010】

下記の実施例は本発明の化合物の製造方法の説明を示し、本発明の範囲を限定することを意図しない。

【実施例】

【0011】

実施例

比較実施例1 (WO 01/04118記載)

0. 6mmolの2-ヒドロキシ-2, 2-ジチエン-2-イル酢酸・1-アザビシクロ[2. 2. 2]オクト-3(R)イル・エステルを、4mlのCH₃CNおよび6mlのCHCl₃中に懸濁する。0. 48mlの臭化3-フェノキシプロピルを得られた懸濁液に添加し、混合物を不活性雰囲気下で室温にて72時間攪拌した。その後、溶媒を蒸発させ、臭化3(R)-(2-ヒドロキシ-2, 2-ジチエン-2-イルアセトキシ)-1-(3-フェノキシプロピル)-1-アゾニアビシクロ[2. 2. 2]オクタンを得た(90%)。生成物を室温にて濾過により単離し、臭化3-フェノキシプロピルのレベルは117ppmであると決定される。

30

【0012】

実施例2から8

カラムBに示されるモル数の2-ヒドロキシ-2, 2-ジチエン-2-イル酢酸・1-アザビシクロ[2. 2. 2]オクト-3(R)イル・エステルを、一定量(カラムE)のカラムDに示される溶媒中に懸濁した。次いで、カラムBとカラムCを掛け合わせて得られる量の臭化3-フェノキシプロピルを得られた懸濁液に添加し、混合物を不活性雰囲気下で還流温度で6時間攪拌した。その後、溶媒を蒸発させて、臭化3(R)-(2-ヒドロキシ-2, 2-ジチエン-2-イルアセトキシ)-1-(3-フェノキシプロピル)-1-アゾニアビシクロ[2. 2. 2]オクタンを得た。生成物を室温にて濾過により単離し、目的物質の収率および臭化3-フェノキシプロピルのレベルの両方を決定し、それぞれカラムFおよびGに示した。

40

【0013】

下記の表に、比較実施例1および本発明の実施例2から8の結果をまとめる。

【0014】

50

【表 1】

表 1

A	B	C	D	E	F	G
実施例	2-ヒドロキシ-2,2-ジチエン-2-イル酢酸・1-アザビシクロ [2.2.2] オクト-3 (R) イル・エステルの量 (mmol)	2-ヒドロキシ-2,2-ジチエン-2-イル酢酸・1-アザビシクロ [2.2.2] オクト-3 (R) イル・エステルに対する臭化3-フェノキシプロピルの比 (当量)	溶媒	溶媒量 (l/mol)	収率 (%)	臭化3-フェノキシプロピルの量 (ppm)
1 *	0.6	5.0	CH ₃ CN/CHCl ₃	16.7	90	117
2	71.53	1.25	THF	2.1	95.0	148
3	71.53	1.10	THF	2.1	92.4	60
4	71.53	1.10	アセトン	2.1	95.3	152
5	71.53	1.25	アセトン	2.1	98.7	173
6	71.53	1.25	アセトン	7.0	93.7	60
7	14.31	1.50	メチルエチルケトン	2.1	96.9	304
8	14.31	1.50	メチルイソブチルケトン	3.5	94.7	410
9	42.92	1.25	ジオキサン	2.1	98.2	31
10	71.53	1.25	メチルTHF	2.1	96.7	212
11	42.92	1.25	アセトフェノン	2.1	98.5	53
12	42.92	1.25	シクロペンタノン	2.1	94.4	167

* 比較実施例 1 の反応は、室温にて 72 時間攪拌して行った。

【0015】

表1の結果に示すように、本発明の方法が、反応時間を短縮し、用いる臭化3-フェノキシプロピルの量を削減し、同時に収率を向上させ、かつ遺伝毒性のある臭化3-フェノキシプロピル不純物の量を500ppm以下の許容されるレベルに維持するのを可能にする。

フロントページの続き

(72)発明者 フランセスカ・パフエロ・ロレンソ
スペイン、エー08820エル・プラト・デ・リョブレガト（バルセロナ）、アベニダ11デ・セ
プティエンブレ263番、テルセロ・セグンダ

審査官 岡山 太郎

(56)参考文献 特表2003-504368（JP, A）
特表2005-533826（JP, A）
ARAI, S. et al, Phase-transfer-catalyzed asymmetric Darzens reaction using a new chiral
ammonium salt, Tetrahedron Letters, 2004年, Vol.45, No.9, p.1845-1848

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
C07D 453/00
CAplus/CASREACT/REGISTRY (STN)