

(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
2012 年 12 月 13 日(13.12.2012)



(10) 国際公開番号
WO 2012/169474 A1

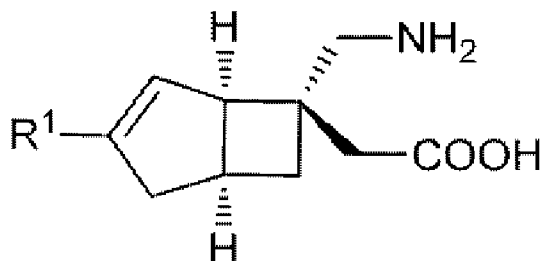
- (51) 国際特許分類:
C07C 45/48 (2006.01) C07C 229/32 (2006.01)
C07C 49/433 (2006.01) C07C 251/30 (2006.01)
C07C 227/34 (2006.01) C07B 61/00 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2012/064415
- (22) 国際出願日: 2012 年 6 月 5 日(05.06.2012)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願 2011-127957 2011 年 6 月 8 日(08.06.2011) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 第一三共株式会社 (DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED) [JP/JP]; 〒1038426 東京都中央区日本橋本町三丁目 5 番 1 号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 中村 嘉孝 (NAKAMURA, Yoshitaka). 木村 健一 (KIMURA, Kenichi).
- (74) 代理人: 石橋 公樹, 外 (ISHIBASHI Koki et al.); 〒1400005 東京都品川区広町一丁目 2 番 5 8 号 第一三共株式会社内 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, QA, RO, RS, RU, RW, 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, 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 BICYCLIC COMPOUND VIA IMINIUM SALT

(54) 発明の名称: イミニウム塩を経由する二環性化合物の製造方法



(VI)

(57) Abstract: [Problem] To provide a method for producing a compound having excellent activity as an $\alpha_2\delta$ ligand. [Solution] This method for producing a compound or a salt thereof having the general formula (VI) via an iminium salt. [In the formula, R¹ is a hydrogen atom or a C1-C6 alkyl group.]

(57) 要約: 課題は、 $\alpha_2\delta$ リガンドとして優れた活性を有する化合物の製造方法を提供することであり、その解決手段は、イミニウム塩を経由して、一般式 (VI) を有する化合物またはその塩を製造する方法である。[式中、R¹: 水素原子又は C1-C6 アルキル基]

WO 2012/169474 A1

明 細 書

発明の名称 : イミニウム塩を経由する二環性化合物の製造方法 技術分野

[0001] 本発明は、二環性 γ -アミノ酸誘導体又はその薬理学的に許容される塩、特に、 $\alpha_2\delta$ リガンドとして活性を有する化合物及びその中間体の製造方法に関する。

背景技術

[0002] 電位依存性カルシウムチャネルの $\alpha_2\delta$ サブユニットに対して高親和性結合を示す化合物は、例えば神経因性疼痛の治療において有効であることが明らかになっている（例えば、非特許文献1および非特許文献2参照）。

[0003] 現在、神経因性疼痛の治療薬として数種類の $\alpha_2\delta$ リガンドが知られており、 $\alpha_2\delta$ リガンドとしては、例えば、ガバペンチン、プレガバリンなどがある。これらの化合物のような $\alpha_2\delta$ リガンドは、てんかんおよび神経因性疼痛等の治療に有用である（例えば、特許文献1）。その他の化合物としては、例えば、特許文献2、特許文献3、特許文献4などに開示されている

また、出願人は、これまでに $\alpha_2\delta$ リガンド及びその製造方法として、特許文献5及び特許文献6を報告している。

先行技術文献

特許文献

- [0004] 特許文献1 : US 2006/154929
特許文献2 : US 2003/220397
特許文献3 : US 2004/152779
特許文献4 : US 2003/78300
特許文献5 : US 2010/249229
特許文献6 : WO 2010/110361

非特許文献

- [0005] 非特許文献1 : J Biol. Chem. 271(10):5768-5776, 1996

非特許文献2：J Med. Chem. 41:1838-18445, 1998

発明の概要

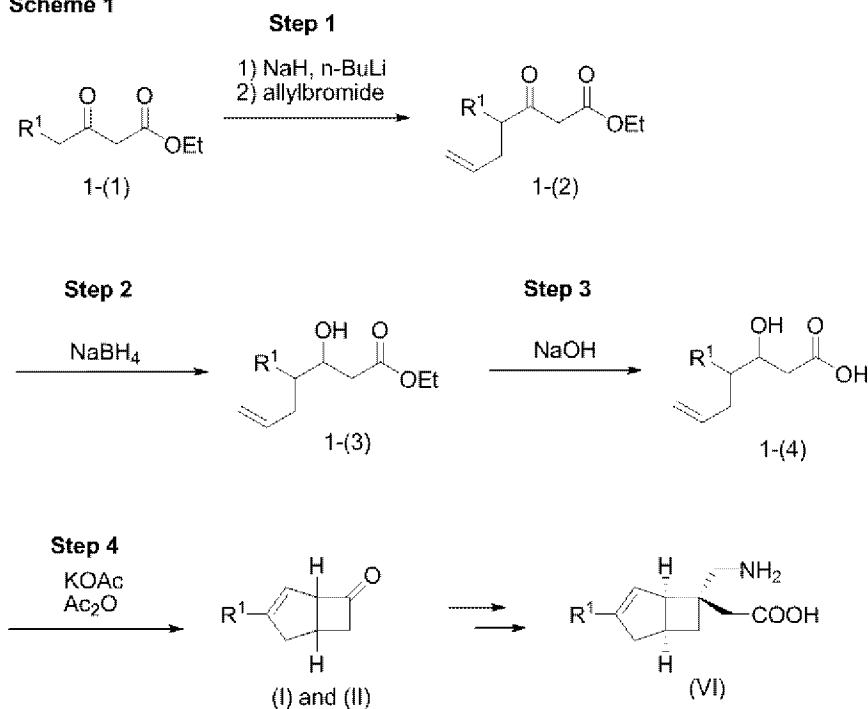
発明が解決しようとする課題

[0006] 本発明は、二環性 γ -アミノ酸誘導体又はその薬理学的に許容される塩、特に、 $\alpha_2\delta$ リガンドとして活性を有する化合物及びその中間体の製造方法を提供することを目的とする。

特許文献5又は特許文献6には、Scheme 1に記載のような製造方法が報告されているところ、本出願の発明者らは、(1) Step 1－Step 4の収率の改善、(2) より安価な原料を使用して製造できるようにすること、(3) Step 4での攪拌を容易にして再現性を向上させること、を課題として取り上げて鋭意研究を継続し、その結果として課題を解決し、本発明を完成させた。

[化1]

Scheme 1



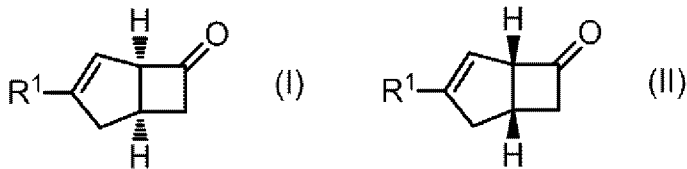
[式中、各置換基は以下のように定義される。R¹：水素原子またはC 1－C 6アルキル基]

課題を解決するための手段

[0007] 本発明を以下に説明する。

[1] 一般式 (I) を有する化合物及び一般式 (II) を有する化合物を製造する方法であり、

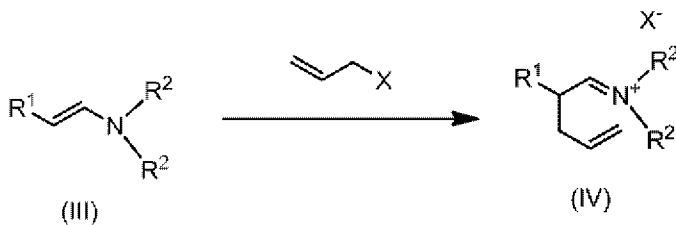
[化2]



[式中、置換基は以下のように定義される。R¹：水素原子またはC 1－C 6アルキル基]

(1) 一般式 (III) を有する化合物を、ハロゲン化アリルと反応させることにより、一般式 (IV) を有する化合物を製造し、

[化3]

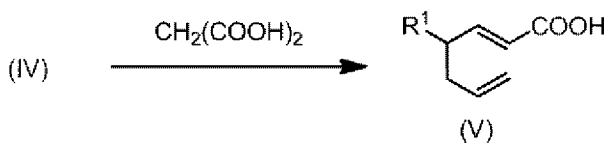


[式中、各置換基は以下のように定義される。

R¹：水素原子またはC 1－C 6アルキル基、R²：C 1－C 6アルキル基、X：ハロゲン原子]

(2) 一般式 (IV) を有する化合物を、塩基又は、塩基及び触媒の存在下、マロン酸と反応させることにより、一般式 (V) を有する化合物を製造し、

[化4]



[式中、置換基は以下のように定義される。R¹：水素原子またはC 1－C 6

アルキル基]

(3) 一般式 (V) を有する化合物を酸無水物及び 3 級アミンの存在下、加熱することにより、一般式 (I) を有する化合物及び一般式 (II) を有する化合物を製造する方法。

[2] R¹ が、メチル基又はエチル基である、[1] に記載の方法。

[3] R² が、イソブチル基である、[1] 又は [2] に記載の方法。

[4] (1) で用いるハロゲン化アリルがアリルブロミドである、[1] – [3] のいずれか 1 項に記載の方法。

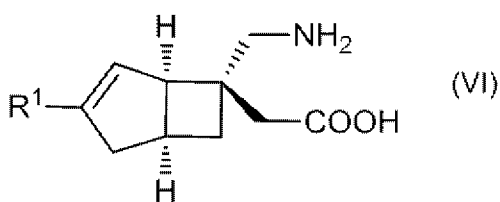
[5] (2) で用いる塩基がピリジンである、[1] – [4] のいずれか 1 項に記載の方法。

[6] (2) で用いる触媒がピペリジン又はモルホリンである、[1] – [5] のいずれか 1 項に記載の方法。

[7] (3) で用いる酸無水物が無水酢酸で、3 級アミンがトリエチルアミンである、[1] – [6] のいずれか 1 項に記載の方法。

[8] 一般式 (VI) を有する化合物またはその塩を製造する方法であり、

[化5]

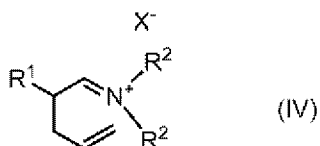


[式中、各置換基は以下のように定義される。R¹：水素原子または C₁ – C₆ アルキル基]

[1] に記載の製造する方法により一般式 (I) を有する化合物及び一般式 (II) を有する化合物を製造した後、その一般式 (I) を有する化合物及び一般式 (II) を有する化合物を用いて、一般式 (VI) を有する化合物またはその塩を製造する方法。

[9] 一般式 (IV) を有する化合物。

[化6]



[式中、各置換基は以下のように定義される。R¹：水素原子またはC 1－C 6アルキル基、R²：C 1－C 6アルキル基、X：ハロゲン原子]

発明の効果

[0008] 本発明の製造方法により、 $\alpha_2\delta$ リガンドとして優れた活性を有する二環性 γ -アミノ酸誘導体、その製造中間体及びそれらの塩を提供することができる。

本発明によれば、安価な原料のみを使用して目的とする化合物を製造することができ、水素化ナトリウムやn-ブチルリチウムや水素化ホウ素ナトリウム等の発火危険性が高い試薬を用いる必要もない。また、イミニウム塩（I V）を単離することなく、連続的に製造工程を行うことが可能であり、効率良く目的とする化合物を製造することができる。

発明を実施するための形態

[0009] 「C 1－C 6アルキル基」とは、炭素数1－6個の直鎖状または分岐鎖状アルキル基をいい、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、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、2-メチルブチル基、ネオペンチル基、1-エチルプロピル基、ヘキシル基、イソヘキシル基、4-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、2-メチルペンチル基、1-メチルペンチル基、3,3-ジメチルブチル基、2,2-ジメチルブチル基、1,1-ジメチルブチル基、1,2-ジメチルブチル基、1,3-ジメチルブチル基、2,3-ジメチルブチル基、2-エチルブチル基などがある。

「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子をいう。

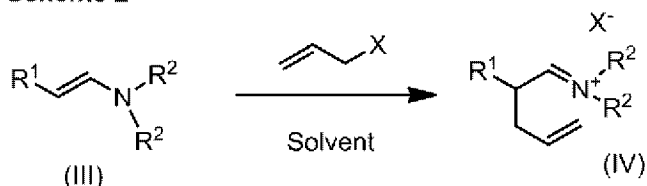
(1) アリル化反応 (Scheme 2)

一般式 (I I I) を有する化合物に対して、ハロゲン化アリルを反応させ

ることにより、一般式（ⅠⅤ）を有する化合物を製造する。

[化7]

Scheme 2



[式中、各置換基は以下のように定義される。R¹：水素原子またはC 1－C 6アルキル基、R²：C 1－C 6アルキル基、X：ハロゲン原子]

本反応に用いるハロゲン化アリルとしては、アリルクロリド、アリルブロミド又はアリルヨードであるが、好適には、アリルブロミドである。

本反応に用いるR¹としては、メチル基又はエチル基が好適である。

本反応に用いるR²としては、n-プロピル基、n-ブチル基又はイソブチル基が好適であり、特に好適には、イソブチル基である。

本反応は、室温でも行うことができるが、60℃以上に加熱することによってより短時間で行うことができる。

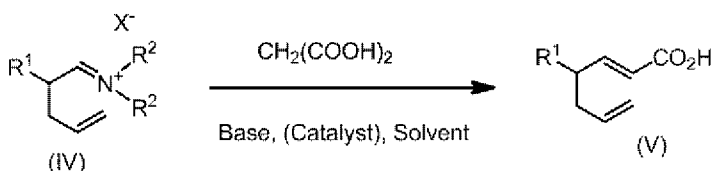
本反応の溶媒として、好適には、アセトニトリルが用いられる。

(2) Knoevenagel型縮合反応 (Doebner型反応、Scheme 3)

一般式（ⅠⅤ）を有する化合物に対して、Knoevenagel型縮合反応の条件で反応を行うことにより、一般式（Ⅴ）を有する化合物を製造する。

[化8]

Scheme 3



[式中、各置換基は以下のように定義される。R¹：水素原子またはC 1－C 6アルキル基、R²：C 1－C 6アルキル基、X：ハロゲン原子]

本反応に用いられる塩基として、好適には、ピリジンであり。触媒としてペリジン又はモルホリン等を加えることによって反応を円滑に新させること

ができる。

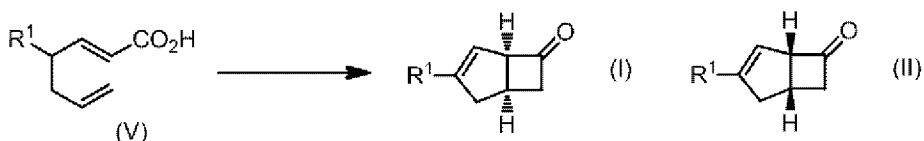
本反応は、加熱することによって反応が進行するが、好適には、70℃以上の加熱である。

本反応に用いられる溶媒として、好適には、ピリジン、アセトニトリル又はトルエンである。

(3) [2 + 2] 付加環化反応

一般式 (V) を有する化合物に対して、[2 + 2] 付加環化反応の条件で反応を行うことにより、一般式 (I) を有する化合物及び一般式 (II) を有する化合物を製造する。

[化9]



[式中、各置換基は以下のように定義される。R¹：水素原子またはC 1 - C 6 アルキル基]

本反応に用いられる酸無水物としては、好適には、無水酢酸、無水プロピオン酸、無水酪酸であり、より好適には、無水酢酸である。

本反応に用いられる3級アミンとしては、好適には、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリブチルアミン、N-メチルモルホリンであり、より好適には、トリエチルアミンである。

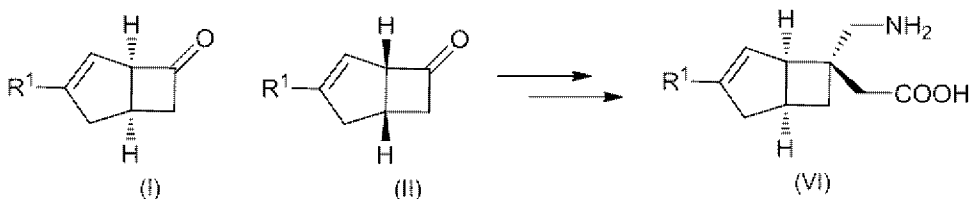
本反応に用いられる溶媒は、好適には、非プロトン性の溶媒であり、より好適には、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、N-メチル-2-ピロリドン、1, 3-ジメチル-2-イミダゾリジノンであり、さらに好適には、N, N-ジメチルアセトアミドである。

本反応は、加熱することによって進行するが、好適な反応温度は、100 - 120℃であり、その場合の反応時間は5 - 10時間である。

[0010] 一般式 (I) を有する化合物及び一般式 (II) を有する化合物を用いて、

先に記載の特許文献6（WO 2010/110361）に記載の方法により製造を行うことにより、一般式（V I）を有する化合物を製造することができる。

[化10]



[0011] 本発明における「塩」とは、一般式（V I）で表される化合物等において、その構造中にアミノ基および／またはカルボキシル基を有する場合には酸または塩基とを反応させることにより塩を形成するので、その塩をいう。

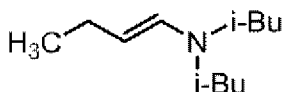
[0012] 一般式（V I）を有する化合物等は、大気中に放置したり、または、再晶析を行ったりすることにより、水分を吸収して吸着水が付き、水和物となる場合があり、そのような水和物も本発明の塩に包含される。

一般式（V I）を有する化合物、または、その薬理学的に許容される塩は、 $\alpha_2\delta$ リガンドとして活性を示し、電位依存性カルシウムチャンネルの $\alpha_2\delta$ サブユニットに対して親和性があり、痛み、中枢神経性障害、およびその他の障害の治療および／または予防に使用される医薬組成物の有効成分として有用である。

実施例

[0013] （実施例1）3-エチルビスクロ[3.2.0]ヘプター-3-エン-6オン（1-a-1）（E）-ブター-1-エニルジイソブチルアミン（脱水還流法）

[化11]

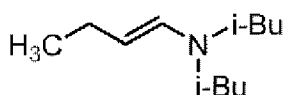


窒素雰囲気下、室温にてジイソブチルアミン（87 mL、0.50 mol）のトルエン（100 mL）溶液にブタナール（68 mL、0.75 mol）を20分かけて滴下した。Dean-Stark管を装着後、130℃まで加温、還流し、水を含む留出液を50 mLずつ2回抜き取った。反応混合

物を室温まで冷却後、減圧下蒸留（0.25 mmHg, 51～55℃）を行い標記化合物 67.67 g（収率 74%）を無色油状物として得た。

（1-a-2）（E）-ブター-1-エニルジイソブチルアミン（脱水剤添加法）

[化12]

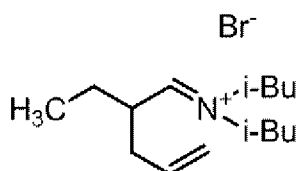


窒素雰囲気下、ジイソブチルアミン（17.5 mL、0.10 mol）に炭酸カリウム（4.8 g、35 mmol）を加えた後、-7℃まで冷却し、ブタナール（9.0 mL、0.10 mol）を10分かけて滴下した。反応混合物を室温まで徐々に昇温し、19時間攪拌した。ろ過により不溶物を除去後、ろ液を減圧下濃縮し、標記化合物 13.6 g（収率 74%）を無色油状物として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0.82-0.94 (m, 15H), 1.83-1.97 (m, 4H), 2.70 (d, 4H, $J=7.0$ Hz), 4.02 (dt, 1H, $J=7.0, 14.0$ Hz), 5.92 (dd, 1H, $J=1.0, 14.0$ Hz).

（1-b）N, N-ジイソブチル-2-エチルペンター-4-エン-1-イミニウムブロミド

[化13]



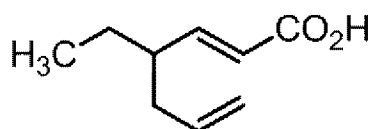
窒素雰囲気下、室温にて（E）-ブター-1-エニルジイソブチルアミン（1.83 g、10 mmol）とアセトニトリル（5.5 mL）の混合物にアリルブロミド（1.30 mL、15 mmol）を加えた後、外温 60℃にて15時間攪拌した。室温まで冷却後、減圧濃縮し、標記化合物（2.79 g、92%）を赤紫色固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0.91-0.98 (m, 15H), 1.60-1.76 (m, 2H), 2.10-

2.19 (m, 2H), 2.50-2.35 (m, 2H), 3.00-3.09 (m, 1H), 3.60-3.82 (m, 4H), 5.07-5.11 (m, 1H), 5.16-5.22 (m, 1H), 5.73-5.84 (m, 1H), 8.65 (d, 1H, $J=10.5$ Hz).

(1-c-1) (2E)-4-エチルヘプター-2, 6-ジエン酸

[化14]

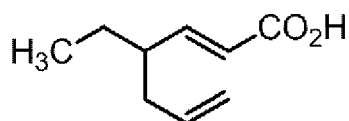


窒素雰囲気下、室温にて (E)-ブター-1-エニルジイソブチルアミン (10.0 g、54.5 mmol) とアセトニトリル (30 mL) の混合物にアシルブロミド (7.1 mL、81.8 mmol) を加えた後、外温 70℃ にて 17 時間撹拌した。反応混合物を室温まで冷却後、減圧濃縮し、イミニウム塩を赤紫色固体として得た。得られたイミニウム塩をピリジン (100 mL) に溶解後、マロン酸 (11.3 g、109.0 mmol) およびピペリジン (0.81 mL、8.2 mmol) を順次加えた。反応混合物を外温 100℃ にて 17 時間撹拌後、室温まで冷却した。ピリジンを留去後、残渣に酢酸エチルと 1 M 塩酸を加え分液した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィ- (n-ヘキサン：酢酸エチル = 5 : 1 ~ 1 : 1) で精製し、標記化合物 (6.96 g、収率 83%) を無色油状物として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0.88 (t, 3H, $J=7.4$ Hz), 1.32-1.42 (m, 1H), 1.50-1.60 (m, 1H), 2.12-2.25 (m, 3H), 5.00-5.06 (m, 2H), 5.65-5.76 (m, 1H), 5.80 (d, 1H, $J=15.8$ Hz), 6.90 (dd, 1H, $J=8.4, 15.8$ Hz).

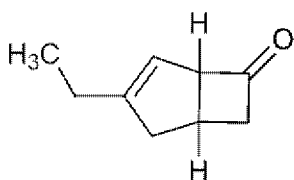
(1-c-2) (2E)-4-エチルヘプター-2, 6-ジエン酸 (ワンポット法)

[化15]



窒素雰囲気下、室温にて (E)-ブター-1-エニルジイソブチルアミン 12.2 g (0.665 mol) とアセトニトリル (370 mL) の混合物にアリルブロミド (75 mL, 0.865 mol) を10分かけて滴下後、20分間攪拌した。反応混合物を加熱し、外温 70℃にて17時間攪拌後、Dean-Stark管を取り付けた。外温 115℃とし、留出液約 120 mL を抜き取った後、アセトニトリル (360 mL) を加えた。再度留出液約 120 mL を抜き取った後、室温まで冷却した。得られた反応混合物にピリジン (108 mL, 1.33 mol)、ピペリジン (10 mL, 0.1 mol) およびマロン酸 (104 g, 0.998 mol) を順次加えた後、外温 100℃にて17時間攪拌した。室温まで冷却後、約 430 mL の溶媒を減圧下で留去した。6 M 塩酸 (200 mL) を加え pH 1 とした後、トルエン (250 mL × 2 回、120 mL × 1 回) で抽出した。3 M 水酸化ナトリウム水溶液 (200 mL × 2 回 + 100 mL × 1 回) で水層へ抽出後、濃塩酸 (100 mL) で pH 1 とした。トルエン (200 mL × 2 回) で抽出後、有機層を減圧濃縮した。残渣にトルエン (200 mL) を加えた後、不溶物を濾過で除去した。ろ液を減圧下濃縮し、標記化合物 98.1 g の粗生成物を無色油状物として得た。HPLC による定量分析より、収率は、(E)-ブター-1-エニルジイソブチルアミンから2工程で 86% であった。

(1-d) 3-エチルビシクロ [3.2.0] ヘプター-3-エン-6オン
[化16]



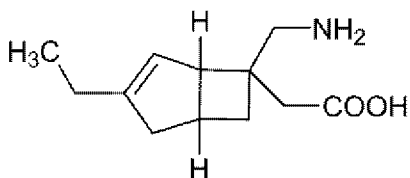
窒素雰囲気下、(2E)-4-エチルヘプター-2,6-ジエン酸 (34.0 g、純度 90.7%) を N,N-ジメチルアセトアミド (100 mL) に溶解し、無水酢酸 (37.8 mL, 0.40 mol)、トリエチルアミン (28 mL, 0.20 mol) を加えた。反応混合物を加熱し、105~115℃で6.5時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、水 (200 mL)

を加え、*n*-ヘキサンで4回抽出した（150 mLで2回、50 mLで2回）。抽出した有機層を全て合わせた後、飽和重曹水（50 mL）、水（50 mL）で順次洗浄した。得られた有機層を減圧下濃縮し、残渣を減圧蒸留（93–102 °C、約25 mmHg）することにより、標記化合物（22.06 g、無色油状物）を得た。（収率81%）

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.07 (t, 3H, $J=7.4$ Hz), 2.14 (q, 2H, $J=7.4$ Hz), 2.28–2.34 (m, 1H), 2.75–2.86 (m, 3H), 3.16–3.25 (m, 1H), 4.16–4.22 (m, 1H), 5.20–5.24 (m, 1H).

[0014]（参考例1）[6-アミノメチル-3-エチルビスクロ[3.2.0]ヘプター-3-エン-6-イル]酢酸

[化17]



(1-a) 4-エチル-3-ヒドロキシヘプター-6-エン酸エチル

3-オキソヘキサン酸エチル（7.91 g、50 mmol）のテトラヒドロフラン溶液（50 mL）に水素化ナトリウム（>63%油性、2.09 g、55 mmol）を氷冷下に加え、そのまま10分攪拌した。反応液に*n*-ブチルリチウム（1.58 Mヘキサン溶液、34.8 mL、55 mmol）を滴下し、さらに氷冷下で10分攪拌した後、臭化アリル（4.7 mL、55 mmol）を加え、そのまま1時間攪拌した後、室温でさらに4時間攪拌した。反応液に1 N塩酸、飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた後、*n*-ペンタンで抽出した。飽和食塩水で有機層を洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をエタノール（80 mL）に溶解させ、氷冷下で水素化ホウ素ナトリウム（1.51 g、40 mmol）を加え、そのまま2時間攪拌した。1 N塩酸（50 mL）を加えて30分攪拌した後、飽和食塩水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲ

ルカラムクロマトグラフィーにより精製し、目的物を淡黄色油状物質として得た（3.64 g、37%、ジアステレオマーの混合物）。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz、 CDCl_3): δ ppm: 0.91 (3H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 1.28 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.43–1.55 (2H, m), 1.98–2.28 (2H, m), 2.45–2.48 (2H, m), 2.88–2.93 (1H, m), 4.07–4.10 (1H, m), 4.10–4.20 (2H, m), 5.01–5.09 (2H, m), 5.75–5.86 (1H, m).

[0015] (1-b) 4-エチル-3-ヒドロキシヘプター-6-エン酸

4-エチル-3-ヒドロキシヘプター-6-エン酸エチル（3.64 g、18.2 mmol）を2N水酸化カリウムメタノール溶液（120 mL）に溶解させ、室温で一晩攪拌した。反応液の溶媒を減圧留去した後、1N水酸化ナトリウム水溶液（200 mL）を加え、ジエチルエーテルで抽出した。水層を氷冷下にて濃塩酸を加えて酸性にした後、再びジエチルエーテルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去し、目的物を淡黄色油状物質として得た（3.14 g、<100%、ジアステレオマーの混合物）。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz、 CDCl_3): δ ppm: 0.91–0.96 (3H, m), 1.39–1.52 (3H, m), 2.01–2.28 (2H, m), 2.52–2.55 (2H, m), 4.05–4.15 (2H, m), 5.03–5.10 (2H, m), 5.74–5.86 (1H, m).

[0016] (1-c) 3-エチルビスクロ[3.2.0]ヘプター-3-エン-6-イリデン酢酸tert-ブチル

4-エチル-3-ヒドロキシヘプター-6-エン酸（3.13 g、18.2 mmol）を無水酢酸（15 mL）に溶解し、酢酸カリウム（4.27 g、43.6 mmol）を加え室温で1時間40分攪拌した。反応液を加熱還流し3時間半攪拌して、反応液中に「3-エチルビスクロ[3.2.0]ヘプター-6-エン-6-オン」を生成させた後、反応液に氷水、トルエンを加えそのまま室温で一晩攪拌した。飽和食塩水（50 mL）、トルエン（20 mL）を加え分液後、有機層を1N水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し無水硫酸マグネシウムで乾燥して、ろ過した。このろ液を、ジメト

キシホスホリル酢酸 *tert*-ブチル (4.48 g、20 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (50 mL) に氷冷下で水素化ナトリウム (>65%油性、761.9 mg、20 mmol) を加えて調製した反応液に加え、さらに1時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和食塩水を加え分液した。水層を酢酸エチルで抽出し、有機層を併せて飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、目的物を淡黄色油状物質として得た (1.32 g、31%、E/Z体混合物)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz、 CDCl_3): δ ppm:

Major isomer: 1.06 (3H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 1.45 (9H, s), 2.07–2.22 (3H, m), 2.59–2.70 (2H, m), 2.87–2.96 (1H, m), 3.30 (1H, ddt, $J=8.6, 18.4, 2.7\text{Hz}$), 3.86–3.88 (1H, m), 5.22–5.23 (1H, m), 5.45–5.47 (1H, m).

Minor isomer: 1.08 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.49 (9H, s), 2.07–2.21 (3H, m), 2.43–2.47 (1H, m), 2.59–2.70 (1H, m), 2.75–2.85 (1H, m), 2.87–2.96 (1H, m), 4.28–4.31 (1H, m), 5.35–5.38 (1H, m), 5.45–5.47 (1H, m).

[0017] (1-d) [3-エチル-6-(ニトロメチル) ビシクロ [3.2.0] ヘプター-3-エン-6-イル] 酢酸 *tert*-ブチル

[3-エチルビシクロ [3.2.0] ヘプター-3-エン-6-イルリデン酢酸 *tert*-ブチル (1.32 g、5.63 mmol) をニトロメタン (7 mL) に溶解し、1,8-ジアザビシクロ [5.4.0] ウンデカー-7-エン (1.2 mL、7.3 mmol) を加え、50–60°Cで7時間加熱攪拌した。放冷後、飽和リン酸二水素カリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、目的物を無色油状物質として得た (1.39 g、84%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz、 CDCl_3): δ ppm: 1.09 (3H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 1.46 (9H, s), 1.52 (1H, dd, $J=7.6, 13.2\text{Hz}$), 2.06 (1H, d, $J=16.6\text{Hz}$), 2.14 (2H, q, $J=7.4\text{Hz}$), 2.30 (1H, ddd, $J=2.4, 7.6, 13.2\text{Hz}$), 2.47 (2H, s), 2.49 (1H, dd, $J=7.$

6, 16.6Hz), 2.86 (1H, quint, J=7.6Hz), 3.21-3.22 (1H, m), 4.75 (1H, d, J=11.7Hz), 4.84 (1H, d, J=11.7Hz), 5.27 (1H, s).

[0018] (1-e) [6-アミノメチル-3-エチルビスクロ[3.2.0]ヘプター-3-エン-6-イル]酢酸

[3-エチル-6-(ニトロメチル)ビスクロ[3.2.0]ヘプター-3-エン-6-イル]酢酸 tert-ブチル (1.09 g、4.71 mmol) をエタノール (10 mL) および水 (5 mL) に溶解させ、鉄粉末 (1.32 g、23.5 mmol)、塩化アンモニウム (249.6 mg、4.71 mmol) を加え、加熱還流下 2 時間攪拌した。放冷後、飽和食塩水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、および酢酸エチルで希釈し、セライトろ過により不溶物を除去した。ろ液を有機層と水層に分離し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣に 4 N 塩酸 酢酸エチル溶液 (20 mL) を加え室温で 1 時間攪拌した後、溶媒を減圧留去した。ジクロロメタンに懸濁させトリエチルアミンを滴下し、生じた粉末をろ取、ジクロロメタンで洗浄後、乾燥し、目的物を白色粉末として得た (425.1 mg、43%)。

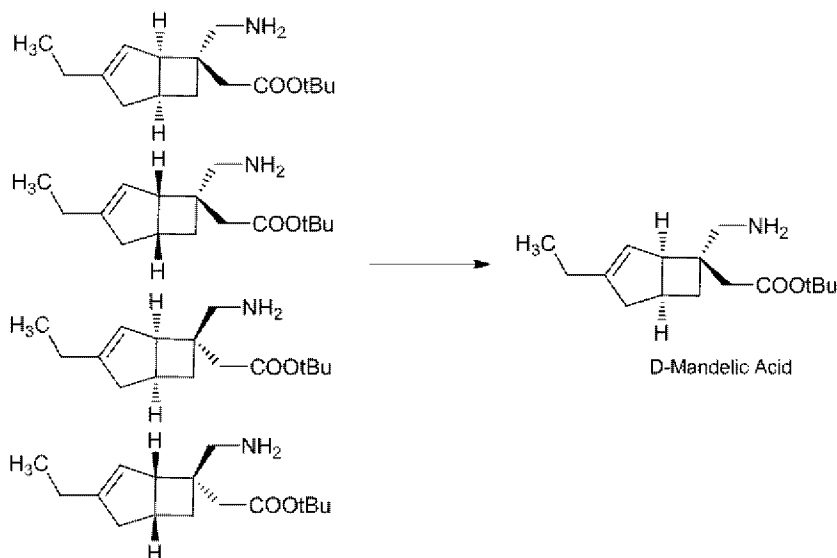
¹H-NMR(400MHz、CD₃OD): δ ppm: 1.10 (3H, t, J=7.4Hz), 1.48 (1H, dd, J=7.5, 12.5Hz), 2.03-2.08 (2H, m), 2.14 (2H, q, J=7.4Hz), 2.46 (1H, d, J=16.2Hz), 2.46-2.53 (1H, m), 2.51 (1H, d, J=16.2Hz), 2.85 (1H, quint, J=7.5Hz), 3.09-3.10 (1H, m), 3.14 (1H, d, J=13.0Hz), 3.18 (1H, d, J=13.0Hz), 5.38 (1H, dd, J=1.7, 3.7Hz).

[0019] (ジアステレオマー混合物から光学分割を行う工程)

(参考例 2)

[(1R,5S,6S)-6-アミノメチル-3-エチルビスクロ[3.2.0]ヘプター-3-エン-6-イル]酢酸 tert-ブチル D-マンデル酸塩

[化18]



[6-アミノメチル-3-エチルビシクロ[3.2.0]ヘプタ-3-エン-6-イル]酢酸tert-ブチル(85:15ジアステレオマー混合物) 627.0 g (Net :543.6 g, 2.05 mol) にアセトニトリル 4.7 L (8.6 v/w) を加え40度にて攪拌した。反応液にD-マンデル酸116.3 g (0.76 mmol, 0.37eq.) を加え40度にて1時間攪拌した後、3度まで徐冷した。3度にて1時間攪拌した後、結晶をろ取した。その後、40度条件下減圧乾燥を行い、白色粉末として [(1R,5S,6S)-6-アミノメチル-3-エチルビシクロ[3.2.0]ヘプタ-3-エン-6-イル]酢酸tert-ブチル D-マンデル酸塩251.2 g (収率:29.4% , 97.6%ee, 99.6%de) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,DMSO- d_6) δ ppm: 1.04 (3H, t, $J=7.6$ Hz), 1.28-1.35 (1H, m), 1.39 (9H, s), 1.96-2.11 (4H, m), 2.28 (1H, d, $J=15.6$ Hz), 2.33 (1H, d, $J=15.6$ Hz), 2.36-2.40 (1H, m), 2.72 (1H, quint, $J=7.6$ Hz), 3.00 (1H, d, $J=13.2$ Hz), 3.03 (1H, d, $J=13.2$ Hz), 3.31(1H, br s), 4.54 (1H, s), 5.21 -5.23 (1H, m), 7.13 -7.25 (3H, m), 7.35 -7.37 (2H, m).

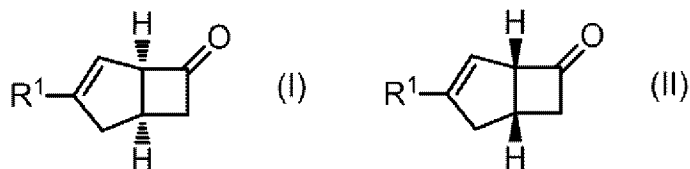
$[\alpha]_{20}^D -104.4^\circ$ ($C=0.108$, MeOH).

Anal. calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{35}\text{NO}_5$: C, 69.04; H, 8.45; N, 3.35; Found C, 69.15; H, 8.46; N, 3.46.

請求の範囲

[請求項1] 一般式 (I) を有する化合物及び一般式 (II) を有する化合物を製造する方法であり、

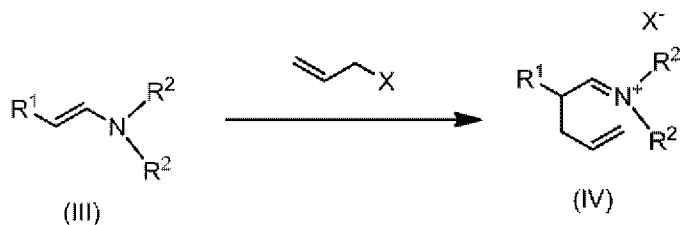
[化1]



[式中、置換基は以下のように定義される。R¹：水素原子またはC 1－C 6 アルキル基]

(1) 一般式 (II) を有する化合物を、ハロゲン化アリルと反応させることにより、一般式 (IV) を有する化合物を製造し、

[化2]

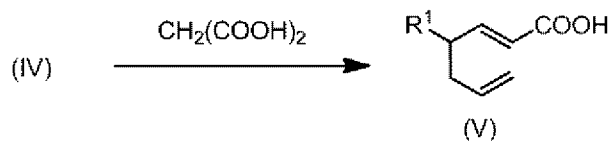


[式中、各置換基は以下のように定義される。

R¹：水素原子またはC 1－C 6 アルキル基、R²：C 1－C 6 アルキル基、X：ハロゲン原子]

(2) 一般式 (IV) を有する化合物を、塩基又は、塩基及び触媒の存在下、マロン酸と反応させることにより、一般式 (V) を有する化合物を製造し、

[化3]



[式中、置換基は以下のように定義される。R¹：水素原子またはC 1－C 6 アルキル基]

(3) 一般式 (V) を有する化合物を酸無水物及び3級アミンの存在下、加熱することにより、一般式 (I) を有する化合物及び一般式 (I I) を有する化合物を製造する方法。

[請求項2] R^1 が、メチル基又はエチル基である、請求項 1 に記載の方法。

[請求項3] R^2 が、イソブチル基である、請求項 1 又は 2 に記載の方法。

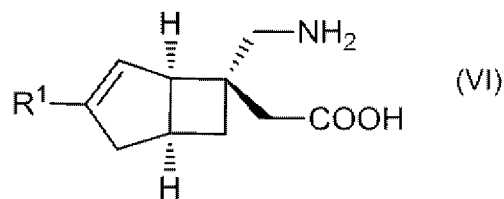
[請求項4] (1) で用いるハロゲン化アリルがアリルブロミドである、請求項 1 – 3 のいずれか 1 項に記載の方法。

[請求項5] (2) で用いる塩基がピリジンである、請求項 1 – 4 のいずれか 1 項に記載の方法。

[請求項6] (2) で用いる触媒がピペリジン又はモルホリンである、請求項 1 – 5 のいずれか 1 項に記載の方法。

[請求項7] (3) で用いる酸無水物が無水酢酸で、3級アミンがトリエチルアミンである、請求項 1 – 6 のいずれか 1 項に記載の方法。

[請求項8] 一般式 (V I) を有する化合物またはその塩を製造する方法であり、
[化4]



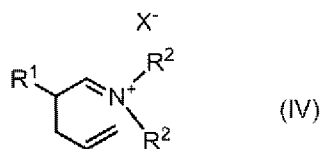
[式中、各置換基は以下のように定義される。 R^1 : 水素原子または C 1 – C 6 アルキル基]

請求項 1 に記載の製造する方法により一般式 (I) を有する化合物及び一般式 (I I) を有する化合物を製造した後、

その一般式 (I) を有する化合物及び一般式 (I I) を有する化合物を用いて、一般式 (V I) を有する化合物またはその塩を製造する方法。

[請求項9] 一般式 (I V) を有する化合物。

[化5]



[式中、各置換基は以下のように定義される。]

R¹ : 水素原子またはC 1－C 6 アルキル基、 R² : C 1－C 6 アル
キル基、 X : ハロゲン原子]

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2012/064415

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07C45/48(2006.01)i, C07C49/433(2006.01)i, C07C227/34(2006.01)i,
C07C229/32(2006.01)i, C07C251/30(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)

C07C45/48, C07C49/433, C07C227/34, C07C229/32, C07C251/30, 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	1996-2012
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2012	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2012

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

CA/REGISTRY/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 2010-241796 A (Daiichi Sankyo Co., Ltd.), 28 October 2010 (28.10.2010), claims (Family: none)	1-9
A	WO 2010/084798 A1 (Daiichi Sankyo Co., Ltd.), 29 July 2010 (29.07.2010), claims (Family: none)	1-9
A	WO 2009/041453 A1 (Daiichi Sankyo Co., Ltd.), 02 April 2009 (02.04.2009), claims & JP 4479974 B & US 2010/0249229 A1 & EP 2192109 A1 & CN 101878193 A & KR 10-2010-0065342 A	1-9

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date

“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)

“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

“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

“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

“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

“&” document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
08 August, 2012 (08.08.12)

Date of mailing of the international search report
21 August, 2012 (21.08.12)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2012/064415

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 521571 A2 (Enichem S.p.A.), 07 January 1993 (07.01.1993), & US 5191125 A	1-9
A	Gregory R. COOK et al., The Journal of Organic Chemistry, 1991, 56, pp.5578-5583	1-9
A	Elkik, Elias; Francesch, Charlette, Enamine alkylation mechanism, Bulletin de la Societe Chimique de France, (3), 1969, pp.903-910	1-9

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (I P C))

Int.Cl. C07C45/48 (2006.01)i, C07C49/433 (2006.01)i, C07C227/34 (2006.01)i, C07C229/32 (2006.01)i,
C07C251/30 (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 (I P C))

Int.Cl. C07C45/48, C07C49/433, C07C227/34, C07C229/32, C07C251/30, 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	1 9 2 2 - 1 9 9 6 年
日本国公開実用新案公報	1 9 7 1 - 2 0 1 2 年
日本国実用新案登録公報	1 9 9 6 - 2 0 1 2 年
日本国登録実用新案公報	1 9 9 4 - 2 0 1 2 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/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 2010-241796 A (第一三共株式会社) 2010. 10. 28, 特許請求の範囲 (ファミリーなし)	1-9
A	WO 2010/084798 A1 (第一三共株式会社) 2010. 07. 29, 請求の範囲 (ファミリーなし)	1-9

☒ 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

0 8 . 0 8 . 2 0 1 2

国際調査報告の発送日

2 1 . 0 8 . 2 0 1 2

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (I S A / J P)
郵便番号 1 0 0 - 8 9 1 5
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)

神野 将志

電話番号 0 3 - 3 5 8 1 - 1 1 0 1 内線 3 4 4 3

4 H

3 3 4 5

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	WO 2009/041453 A1 (第一三共株式会社) 2009.04.02, 請求の範囲 & JP 4479974 B & US 2010/0249229 A1 & EP 2192109 A1 & CN 101878193 A & KR 10-2010-0065342 A	1-9
A	EP 521571 A2 (Enichem S.p.A.) 1993.01.07, & US 5191125 A	1-9
A	Gregory R. COOK et al., The Journal of Organic Chemistry, 1991, 56, pp.5578-5583	1-9
A	Elkik, Elias; Francesch, Charlette, Enamine alkylation mechanism, Bulletin de la Societe Chimique de France, (3), 1969, pp.903-910	1-9