

(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 2 月 9 日(09.02.2012)



PCT

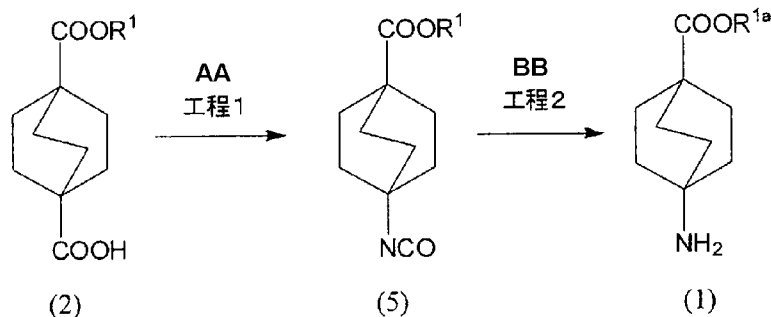


(10) 国際公開番号
WO 2012/018095 A1

- (51) 国際特許分類:
C07C 227/04 (2006.01) C07C 229/50 (2006.01)
C07C 227/02 (2006.01) C07B 61/00 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2011/067899
- (22) 国際出願日: 2011 年 8 月 4 日(04.08.2011)
- (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 2010-176834 2010 年 8 月 6 日(06.08.2010) 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): 小林 健一 (KOBAYASHI Kenichi).
- (74) 代理人: 小栗 昌平, 外(OGURI Shohei et al.); 〒1050003 東京都港区西新橋一丁目 7 番 1 3 号 虎ノ門イーストビルディング 10 階 栄光特許事務所 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, QA, RO, RS, RU, 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, 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 (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: PROCESS FOR PRODUCTION OF BICYCLO[2.2.2]OCTYLAMINE DERIVATIVE OR SALT THEREOF

(54) 発明の名称: ビシクロ [2. 2. 2] オクチルアミン誘導体またはその塩の製造方法



AA STEP 1

BB STEP 2

(57) Abstract: The purpose of the present invention is to provide a production process which can synthesize a bicyclo[2.2.2]octylamine derivative represented by general formula (1) or a salt thereof with high efficiency and in a large quantity. The present invention relates to a production process which can synthesize a bicyclo[2.2.2]octylamine derivative represented by general formula (1) or a salt thereof with high efficiency and in a large quantity, wherein the compound is produced from a bicyclo[2.2.2]octyldicarboxylic acid derivative represented by general formula (2), and wherein a rearrangement reaction and a subsequent isocyanate group decomposition reaction are carried out without the need of isolating an isocyanate derivative represented by formula (5).

(57) 要約: 本発明は、一般式 (1) で表されるビシクロ [2. 2. 2] オクチルアミン誘導体またはその塩の効率的かつ大量合成可能な製造方法を提供することを課題とする。本発明は、一般式 (1) で表されるビシクロ [2. 2. 2] オクチルアミン誘導体またはその塩の効率的で大量合成を可能とする製造方法として、一般式 (2) で表されるビシクロ [2. 2. 2] オクチルジカルボン酸誘導体から製造する際に、転位反応とその後のイソシアネート基の分解反応を、式 (5) で表されるイソシアネート誘導体を単離することなく行う製造方法に関する。

WO 2012/018095 A1

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またはその塩の製造方法

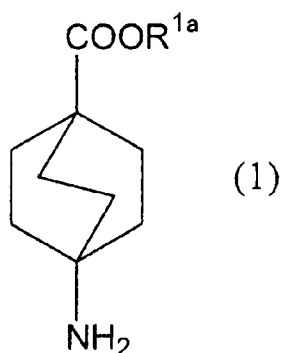
技術分野

[0001] 本発明は、ビスクロ〔2．2．2〕オクチルアミン誘導体またはその塩の効率的かつ大量合成可能な製造方法に関する。

背景技術

[0002] 下記一般式（1）で表されるビスクロ〔2．2．2〕オクチルアミン誘導体またはその塩は、医薬品等の原料として重要である（特許文献1～3）。

[0003] [化1]



[0004] 式（1）中、R^{1a}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。

[0005] ビスクロ〔2．2．2〕オクチルアミン誘導体の製造方法としては、ビスクロ〔2．2．2〕オクチルジカルボン酸誘導体から製造する方法が知られており（非特許文献1）、特許文献1～3においても同様の方法が用いられている。

[0006] 一方ビスクロ〔2．2．2〕オクタン環を構築することにより直接ビスクロ〔2．2．2〕オクチルアミン誘導体を製造する方法としては、特許文献4に記載された方法が知られている。

先行技術文献

特許文献

- [0007] 特許文献1：国際公開第2005/075421号
特許文献2：国際公開第2005/077900号
特許文献3：国際公開第2005/082847号
特許文献4：国際公開第2010/016584号

非特許文献

- [0008] 非特許文献1：A u s t r a l i a n J. C h e m. (1 9 8 5) , 3 8 (1 1) , 1 7 0 5 - 1 7 1 8

発明の概要

発明が解決しようとする課題

- [0009] 非特許文献1等に記載されたビスクロ〔2. 2. 2〕オクチルアミン誘導体を得る方法では、転位反応の後、後述する一般式（5）で表されるイソシアネート誘導体を、ベンジルカーバメートへ変換後に精製し、その後ベンジルカーバメートを脱保護し、目的のビスクロ〔2. 2. 2〕オクチルアミン誘導体を得ていた（特許文献1から3、非特許文献1）。
- [0010] この従来法においてはカラム精製が必要であり、ベンジルアルコール及びDMFの除去のため高真空度での減圧濃縮が必要であった。更にはパラジウム触媒等を用いた水素雰囲気下での接触還元が必要であった。そのため、製造コストや安全性の面で実用的ではなかった。また接触還元時に金属触媒を用いるため、一般式（1）の化合物に金属が残留する懸念もあった。
- [0011] そのため、従来法では、効率的かつ大量に一般式（1）で表されるビスクロ〔2. 2. 2〕オクチルアミン誘導体またはその塩を効率的かつ大量に合成するのは困難であった。
- [0012] したがって、本発明は、一般式（1）で表されるビスクロ〔2. 2. 2〕オクチルアミン誘導体またはその塩の効率的かつ大量合成可能な製造方法を提供することを課題とする。

課題を解決するための手段

[0013] 本発明者は、一般式（１）で表されるビスクロ〔２．２．２〕オクチルアミン誘導体またはその塩の効率的な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。その結果、転位反応とその後のイソシアネート基の分解反応を、単離することなくビスクロ〔２．２．２〕オクチルジカルボン酸誘導体から製造することができることを見出し、本発明を完成させた。

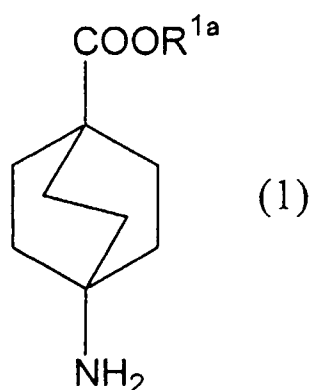
[0014] すなわち、本発明は、以下の発明を包含する。

１．下記一般式（１）で表されるビスクロ〔２．２．２〕オクチルアミン誘導体またはその塩の製造方法であって、以下の工程１および２を含む製造方法。

（工程１）下記一般式（２）で表される化合物を、対応する酸ハライド若しくは混合酸無水物を經由してアジ化ナトリウム若しくはトリメチルシリルアジドと反応させて下記一般式（５）で表されるイソシアネート誘導体を得るか、またはＤＰＰＡと反応させて下記一般式（５）で表されるイソシアネート誘導体を得る工程

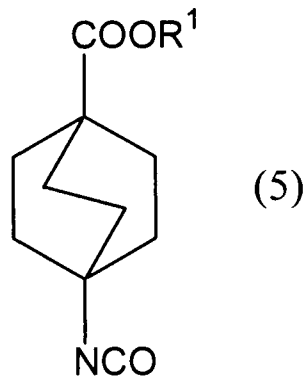
（工程２）工程１で得られた下記一般式（５）で表されるイソシアネート誘導体を単離することなく、酸を触媒としてイソシアネート基のみを加水分解して下記一般式（１）で表される化合物を得るか、または、酸を触媒としてイソシアネート基及びエステル基を加水分解した後再度エステル化して下記一般式（１）で表される化合物を得る工程

[0015] [化２]



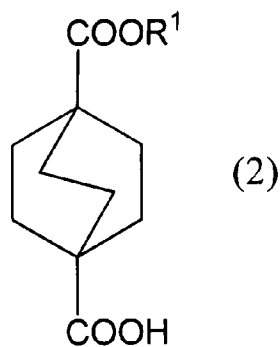
[0016] [式(1)中、 R^{1a} は、置換基を有してもよい炭素数1から6のアルキル基、置換基を有してもよいアリールメチル基、または置換基を有してもよいアリールエチル基を表す。]

[0017] [化3]



[0018] [式(5)中、 R^1 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。]

[0019] [化4]



[0020] [式(2)中、 R^1 は、前記定義と同一である。]

2. 工程1において、前記一般式(2)で表される化合物とクロロギ酸エチルとを反応させて混合酸無水物を得る、前項1に記載の製造方法。

3. 工程2において、塩酸を触媒として加水分解を行う、前項1または2に記載の製造方法。

4. 工程2において、再度エステル化を行う際、一般式(3)で表される化

合物の存在下、チオニルクロライドを作用させる、前項 1 から 3 の何れかに記載の製造方法。

[0021] [化5]



[0022] [式 (3) 中、 R^{1a} は、前記定義と同一である。]

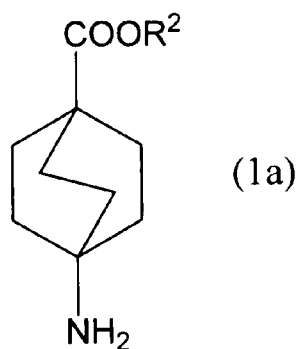
5. 下記式 (1 a) で表されるビスクロ [2. 2. 2] オクチルアミン誘導体またはその塩の製造方法であって、以下の工程 1' ~ 3' を含む製造方法。

(工程 1') 下記式 (2 a) で表される化合物を、対応する酸ハライド若しくは混合酸無水物を經由してアジ化ナトリウム若しくはトリメチルシリルアジドと反応させて下記式 (5 a) で表されるイソシアネート誘導体を得るか、または DPPA と反応させて下記式 (5 a) で表されるイソシアネート誘導体を得る工程

(工程 2') 工程 1' で得られた下記式 (5 a) で表されるイソシアネート誘導体を単離することなく、酸を触媒として加水分解して下記式 (1 b) で表される化合物を得る工程

(工程 3') 工程 2' で得られた下記式 (1 b) で表される化合物を、一般式 (4) で表される化合物と反応させる工程

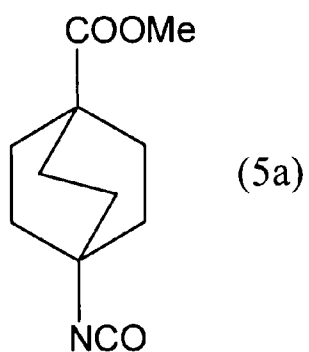
[0023] [化6]



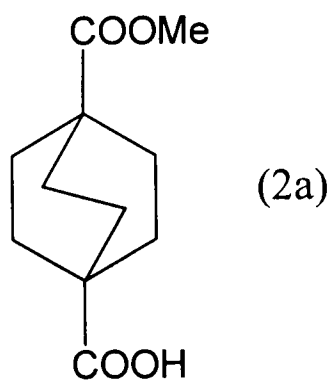
[0024] [式中 R^2 は、置換基を有してもよい炭素数 2 から 6 のアルキル基、置換基を

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。]

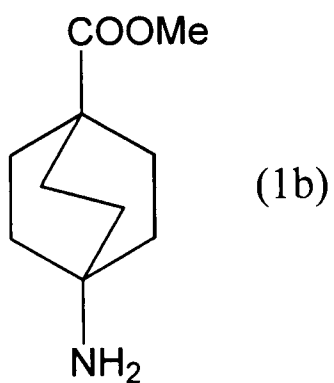
[0025] [化7]



[0026] [化8]

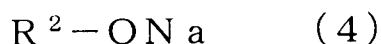


[0027] [化9]



[0028]

[化10]



[0029] [式中 R^2 は、前記定義と同一である。]

6. 工程1において、前記式(2a)で表させる化合物とクロロギ酸エチルとを反応させて混合酸無水物を得る、前項5に記載の製造方法。

7. 工程2において、塩酸を触媒として加水分解を行う、前項5または6に記載の製造方法。

8. 工程3において、前記一般式(4)で表される化合物が、ナトリウムエトキシドである、前項5から7の何れか一に記載の製造方法。

9. 前項1から8の何れか一に記載の製造方法により一般式(1)または(1a)で表される化合物を得た後、更に酸を加える工程(工程4)を経由する、一般式(1)または(1a)で表されるビスクロ[2, 2, 2]オクチルアミン誘導体の塩を製造する方法。

10. 工程において、加える酸が塩酸である、一般式(1)または(1a)で表されるビスクロ[2, 2, 2]オクチルアミン誘導体の塩酸塩を製造する、前項9に記載の製造方法。

発明の効果

[0030] 本発明の製造方法によれば、ビスクロ[2, 2, 2]オクチルジカルボン酸誘導体からビスクロ[2, 2, 2]オクチルアミン誘導体またはその塩を製造する際に、転位反応とその後のイソシアネート基の分解反応を、中間生成物を単離することなく行うことができる。また、本発明の製造方法によれば、ベンジルアルコールを使用する必要が無く、また水素雰囲気下での接触還元も不要である。

[0031] そのため、本発明の製造方法によれば、非特許文献1に記載の方法と比較して、精製工程が少なく、極めて効率的で且つ大量にビスクロ[2, 2, 2]オクチルアミン誘導体またはその塩を合成可能であるとともに、製造コス

トの低減および安全性の向上を達成することができる。

発明を実施するための形態

[0032] 以下、本発明を詳細に説明する。また、以下に本明細書中で用いられている用語の意味を説明する。

[0033] 「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、ブチル基またはヘキシル基などが挙げられる。

[0034] 「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する。ここで「アリール基」としては、例えば、フェニル基、ナフチル基または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、ベンジル基またはナフチルメチル基などが挙げられる。

[0035] 「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、フェネチル基または 1-フェニルエチル基などが挙げられる。

[0036] 「置換基を有してもよい炭素数 2 から 6 のアルキル基」の「炭素数 2 から 6 のアルキル基」とは、炭素数 2 から 6 の直鎖または分岐のアルキル基を表し、例えば、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基またはヘキシル基などが挙げられる。

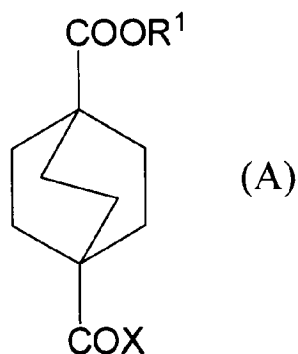
[0037] 「置換基を有してもよい炭素数 1 から 6 のアルキル基」、「置換基を有してもよいアリールメチル基」、「置換基を有してもよいアリールエチル基」、「置換基を有してもよい炭素数 2 から 6 のアルキル基」の「置換基」としては、例えば、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、炭素数 1 から 6 のアルキル基、炭素数 1 から 6 のアルコキシ基、炭素数 1 から 6 のアルキルカルボニル基、炭素数 1 から 6 のアルコキシカルボニル基、炭素数 1 から 6 のアルキルチオ基、炭素数 1 から 6 のアルキルスルフィニル基、炭素数 1 から 6 のアルキルスルホニル基、アミノ基、炭素数 1 から 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またはシアノ基などが挙げられる。

[0038] これらの中でも、特にハロゲン原子、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、シアノ基が好ましい。

[0039] 本明細書において「酸ハライド」とは、下記一般式 (A) で表される化合物を意味する。

[0040] [化11]

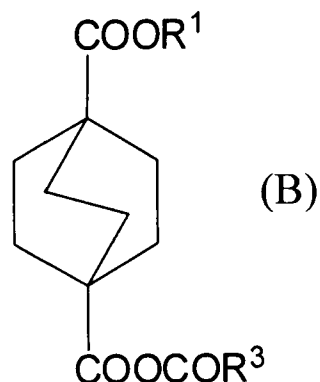


[0041] 式 (A) 中、X はハロゲン原子を表し、R¹ は前記定義と同じである。

[0042] 本明細書において「混合酸無水物」とは、一般式 (B) で表される化合物を意味する。

[0043]

[化12]

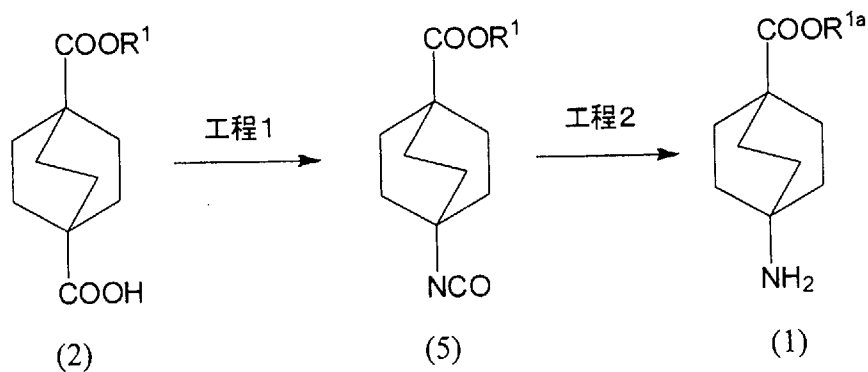


[0044] 式 (B) 中、 R^3 はメトキシ基、エトキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、イソプロポキシ基、ベンジルオキシ基、*tert*-ブトキシ基、メチル基、*tert*-ブチル基、イソプロピル基またはトリクロロメチル基を表し、 R^1 は前記定義と同じである。

[0045] 本発明の製造方法をスキーム 1 に示す。

[0046] スキーム 1

[0047] [化13]



[0048] [スキーム中 R^1 および R^{1a} 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。]

[0049] 本発明の製造方法は、以下の工程 1 および 2 を含むことを特徴とする。

(工程 1) 一般式 (2) で表される化合物を、対応する酸ハライド若しくは

混合酸無水物を經由してアジ化ナトリウム若しくはトリメチルシリルアジドと反応させて一般式（５）で表されるイソシアネート誘導体を得るか、またはDPPAと反応させて一般式（５）で表されるイソシアネート誘導体を得る工程

（工程２）工程１で得られた一般式（５）で表されるイソシアネート誘導体を単離することなく、酸を触媒としてイソシアネート基のみを加水分解して一般式（１）で表される化合物を得るか、または、酸を触媒としてイソシアネート基及びエステル基を加水分解した後再度エステル化して下記一般式（１）で表される化合物を得る工程

以下、工程毎に詳述する。

[0050] （工程１）

工程１は、一般式（２）で表される化合物を、対応する酸ハライド若しくは混合酸無水物を經由してアジ化ナトリウム若しくはトリメチルシリルアジドと反応させて一般式（５）で表されるイソシアネート誘導体を得る（工程１－１）か、またはDPPAと反応させて一般式（５）で表されるイソシアネート誘導体を得る（工程１－２）工程である。

[0051] （工程１－１）

工程１－１では、一般式（２）で表される化合物を対応する酸ハライドまたは混合酸無水物に変換して、更にアジ化ナトリウムまたはトリメチルシリルアジドと反応させた後、転位反応することにより、一般式（５）で表されるイソシアネート誘導体を得ることができる。

[0052] ・酸ハライドを經由する場合

工程１－１において酸ハライドを經由する場合には、一般式（２）で表される化合物にチオニルクロリド、チオニルブロミド、オキザリルクロリド、トリクロロイソシアヌル酸、またはオキシ塩化リン、好ましくはチオニルクロリドと反応させ、酸ハライドを得ることができる。

[0053] 前記反応に用いる溶媒としては、反応を妨げるものでなければ特に制限はないが、例えば、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、クロロホルム、１

、 2-ジクロロエタン、トルエン、ベンゼン、ジイソプロピルエーテル、*tert*-ブチルメチルエーテル、シクロペンチルメチルエーテル、1, 2-ジメトキシエタンまたは1, 4-ジオキサンが挙げられる。

[0054] また、前記反応において、過剰量のチオニルクロリドまたはチオニルブロミドを用いてその他の溶媒を使用することなく反応させることもできる。好ましくは、チオニルクロリドまたはテトラヒドロフランを用いることができる。

[0055] 前記反応の反応温度は適宜選択できるが、0～100℃が好ましい。

[0056] ・混合酸無水物を經由する場合

工程1-1において混合酸無水物を經由する場合には、一般式(2)で表される化合物とクロロギ酸メチル、クロロギ酸エチル、クロロギ酸イソプロピル、クロロギ酸イソブチル、クロロギ酸オクチル、クロロギ酸フェニル、クロロギ酸ベンジル、クロロギ酸*tert*-ブチル、無水酢酸、無水トリメチル酢酸、無水イソ酪酸、無水トリクロロ酢酸、塩化(臭化)アセチル、塩化ピバロイル、塩化イソブチリル、または塩化トリクロロ酢酸、好ましくはクロロギ酸エチルとを反応させ、混合酸無水物を得ることができる。

[0057] 前記反応においては塩基を用いることが好ましい。塩基としては、例えば、トリエチルアミン、トリメチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、DBU(1, 8-ジアザビシクロ(5. 4. 0)ウンデカ-7-エン)、ジメチルアミノピリジン若しくはピリジンなどの有機塩基、または炭酸カリウム、炭酸水素カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム若しくは炭酸セシウムなどの無機塩基が挙げられる。中でも、トリエチルアミンが好ましい。

[0058] 前記反応に用いる溶媒としては、反応を妨げるものでなければ特に制限はないが、例えば、アセトン、ジイソプロピルエーテル、*tert*-ブチルメチルエーテル、シクロペンチルメチルエーテル、1, 4-ジオキサン、ジクロロメタン、クロロホルム、1, 2-ジエトキシエタン、2-プロパノール、トルエン、ベンゼン、酢酸エチル、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメ

チルスルホキシドまたはジメトキシエタンが挙げられる。中でも、アセトンが好ましい。

[0059] 前記反応の反応温度は適宜選択できるが、 $-20\sim 50^{\circ}\text{C}$ が好ましく、更に好ましくは $0\sim 20^{\circ}\text{C}$ である。

[0060] 得られた酸ハライドまたは混合酸無水物を単離精製することなく、その反応液にアジ化ナトリウムを加えることにより、転位反応を行い、一般式(5)で表されるイソシアネート誘導体を製造することができる。

[0061] 前記反応に用いる溶媒としては、反応を妨げるものでなければ特に制限はないが、例えば、アセトン、テトラヒドロフラン、トルエン、ベンゼン、酢酸エチル、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドまたは1,2-ジメトキシエタンが挙げられる。中でも、アセトンまたはトルエンが好ましい。

[0062] 前記反応の反応温度は適宜選択できるが、 $50\sim 110^{\circ}\text{C}$ が好ましく、更に好ましくは $80\sim 85^{\circ}\text{C}$ である。

[0063] (工程1-2)

工程1-2においては、一般式(2)で表される化合物とジフェニルリン酸アジド(Diphenylphosphoryl Azide, DPPA)とを反応させることにより、一般式(5)で表されるイソシアネート誘導体を得ることができる。

[0064] 工程1-2に用いる溶媒としては、例えば、トルエン、ベンゼン、クロロベンゼン若しくはキシレン等の芳香族炭化水素系、テトラヒドロフラン、ジイソプロピルエーテル、ジオキサン、シクロペンチルメチルエーテル、tert-ブチルメチルエーテル若しくはジメトキシエタン等のエーテル系、または、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン若しくはクロロホルム等のハロゲン系溶媒が挙げられる。

[0065] 工程1-2において塩基は用いなくてもよいが、塩基を用いる場合は有機アミン系の塩基を用いることが好ましい。有機アミン系の塩基としては、具体的には、例えば、トリエチルアミン、トリメチルアミン、ジイソプロピル

エチルアミン、DBU（1，8-ジアザビシクロ（5，4，0）ウンデカ-7-エン）、ジメチルアミノピリジンまたはピリジン等が挙げられる。

[0066] 工程1-2の反応温度は適宜選択できるが、好ましくは室温から溶媒還流条件の間で設定できる。効率的に転位させるという観点からは、加熱することが好ましく、好ましくは70℃以上、より好ましくは溶媒加熱還流条件である。

[0067] （工程2）

工程2は、工程1で得られた一般式（5）で表されるイソシアネート誘導体を、酸を触媒としてイソシアネート基のみを加水分解して一般式（1）で表される化合物を得るか（工程2-1）、または、酸を触媒としてイソシアネート基及びエステル基を加水分解した後再度エステル化して下記一般式（1）で表される化合物を得る工程である。

[0068] 工程2は、工程1で得られた一般式（5）で表されるイソシアネート誘導体を単離することなく、触媒である酸を反応液に添加して、行うことができる。

[0069] 工程2においては、酸により加水分解する時点で、エステル基を温存させる方法とエステル基も加水分解し、再度エステル化する方法を選択することができる。

[0070] （工程2-1）

工程2-1は、一般式（5）で表されるイソシアネート誘導体を、酸を触媒としてイソシアネート基のみを加水分解して一般式（1）で表される化合物を得る工程である。工程2-1は、酸による加水分解の時点で、エステル基を温存させる工程である。

[0071] 工程2-1で用いる酸は、エステル基が加水分解されなければどのようなものでもよい。例えば、塩酸、硫酸若しくはリン酸などの無機酸、または酢酸、クエン酸、マレイン酸若しくはトリフルオロ酢酸などの有機酸が挙げられ、希塩酸またはトリフルオロ酢酸が好ましい。

[0072] 工程2-1において、溶媒は反応を妨げるものでなければ特に制限はない

が、例えばテトラヒドロフラン、エタノール、メタノール、2-プロパノール、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、1, 2-ジメトキシエタン、または水を用いることができ、好ましくはテトラヒドロフランを用いることができる。

[0073] 工程2-1の反応温度は適宜選択できるが、 $-20\sim 100^{\circ}\text{C}$ で反応させることが好ましく、さらに好ましくは $20\sim 40^{\circ}\text{C}$ である。

[0074] (工程2-2)

工程2-2は、工程1で得られた一般式(5)で表されるイソシアネート誘導体を、酸を触媒としてイソシアネート基及びエステル基を加水分解した後再度エステル化して一般式(1)で表される化合物を得る工程である。工程2-2は、酸による加水分解の時点で、エステル基も同時に加水分解する工程である。

[0075] 工程2-2を採用した場合、一般式(2)で表される化合物を加水分解し、一旦、式(5)で表されるイソシアネート誘導体を得た後、一般式(3)で表される化合物の存在下、チオニルクロライド、チオニルブロミド、オキザリルクロリド、オキザリルブロミド、またはオキシ塩化リン、好ましくはチオニルクロライドを作用させることにより、一般式(1)で表される化合物を得ることができる。

[0076] [化14]



[0077] 式(3)において、 R^{1a} は前記定義と同じである。

[0078] 本反応は、過剰の $\text{R}^{1a}-\text{OH}$ を溶媒として用いて反応を行うことができる。 $\text{R}^{1a}-\text{OH}$ を溶媒としない場合は、反応に影響を与えない溶媒を用いることができるが、好ましくは $\text{R}^{1a}-\text{OH}$ を溶媒として用いて反応させる。

[0079] 前記反応に影響を与えない溶媒としては、例えば、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジイソプロピルエーテル、tert-ブチルメチルエーテル若

しくはシクロペンチルメチルエーテル等のエーテル系溶媒、ヘキサン等の炭化水素系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム若しくは1, 2-ジクロロエタン等のハロゲン系溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレン若しくはクロロベンゼン等芳香族炭化水素溶媒が挙げられる。

[0080] 工程2-1によれば、 R^1 と R^{1a} が同一である一般式(1)で表される化合物が得られ、一方、工程2-2によれば、 R^1 と R^{1a} が異なる一般式(1)で表される化合物も得ることができる。

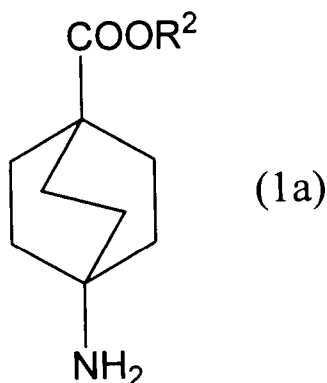
[0081] 本発明の製造方法の好適な態様としては、以下の工程1'および工程2'を含み、さらに工程3'を含む製造方法が挙げられる。

(工程1') 下記式(2a)で表される化合物を、対応する酸ハライド若しくは混合酸無水物を経由してアジ化ナトリウム若しくはトリメチルシリルアジドと反応させて一般式(5a)で表されるイソシアネート誘導体を得るか、またはDPPAと反応させて一般式(5a)で表されるイソシアネート誘導体を得る工程

(工程2') 工程1'で得られた一般式(5a)で表されるイソシアネート誘導体を単離することなく、酸を触媒として加水分解して下記式(1b)で表される化合物を得る工程

(工程3') 工程2'で得られた下記式(1b)で表される化合物を、一般式(4)で表される化合物と反応させる工程

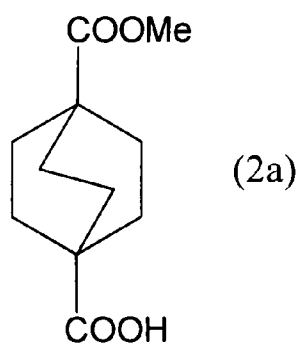
[0082] [化15]



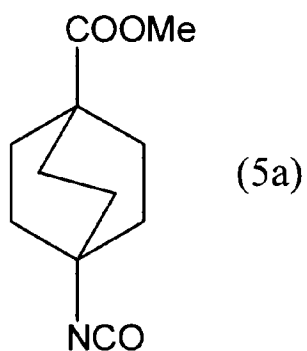
[0083] 式(1a)中、 R^2 は、置換基を有してもよい炭素数2から6のアルキル基

、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。]

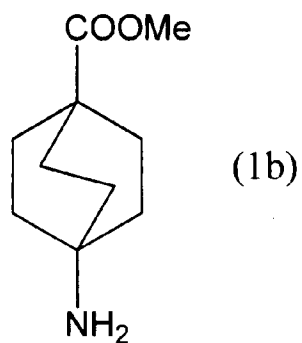
[0084] [化16]



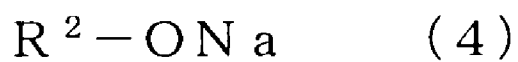
[0085] [化17]



[0086] [化18]



[0087] [化19]



[0088] 式(4)中、 R^2 は、前記定義と同じである。

[0089] (工程3')

工程3'は、一般式(2)で表される化合物が、式(2a)で表される化合物であり、且つ、一般式(1)で表される化合物が、一般式(1a)の場合、スキーム1に従って、式(1b)で表される化合物を得た後、一般式(4)で表される化合物を反応させることにより、一般式(1a)で表される化合物を得る工程である。

[0090] 工程3'に用いる溶媒としては、反応を妨げるものでなければ特に制限はないが、例えば、エタノール、ブタノール、2-プロパノール、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドまたは1, 2-ジメトキシエタンが挙げられる。 R^2 がエチル基の場合、エタノールを用いることが好ましい。

[0091] 工程3'の反応温度は適宜選択できるが、0℃～100℃が好ましく、溶媒としてエタノールを用いた場合には、加熱還流条件下で行うことが好ましい。

[0092] (工程4)

工程4は、一般式(1)または(1a)で表される化合物に酸を加えることにより、より取扱容易な塩に変換する工程である。工程4において添加する酸としては、一般式(1)または(1a)で表される化合物の塩の取り扱いやすさにより、適宜選択できるが、塩酸が好ましい。

[0093] 工程4に用いる溶媒としては、反応を妨げるものでなければ特に制限はないが、例えば、エタノール、2-プロパノール、テトラヒドロフラン、ジイソプロピルエーテル、tert-ブチルメチルエーテル、シクロペンチルメチルエーテル、1, 4-ジオキサンまたはトルエンが挙げられる。

[0094] 工程4の反応温度は適宜選択できるが、0～50℃が好ましく、更に好ましくは30～40℃である。

[0095] 本発明の方法によれば、シリカゲルカラムを使用する必要が無く、また水素雰囲気下での接触還元も不要であり、効率的で且つ大量合成可能であり、

製造コストの低減や安全性の向上が達成できる。

実施例

[0096] 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。

[0097] 本発明の製造方法の原料となる、一般式(2)で表される化合物は、非特許文献1に記載の方法により製造することができる(参考例)。

[0098] (参考例)

2aの合成

テトラヒドロフラン(4.00L)にジイソプロピルアミン(672mL、4.79mol)を加えた。アルゴン雰囲気下、内温 $-78 \sim -57^{\circ}\text{C}$ でn-ブチルリチウムのヘキサン溶液(1.58mol/L、2.78L、4.39mol)を加え、内温 $-78 \sim -51^{\circ}\text{C}$ で32分撹拌した。

[0099] 内温 $-56 \sim -51^{\circ}\text{C}$ でヘキサメチルリン酸トリアミド(2.09L、2.0mol)を加え、10分撹拌した。内温 $-65 \sim -55^{\circ}\text{C}$ で1,4-シクロヘキサジカルボン酸ジメチル(800g、4.00mol)のテトラヒドロフラン溶液(800mL)を加え、1時間30分撹拌した。

[0100] 内温 $-60 \sim -51^{\circ}\text{C}$ で1-ブロモ-2-クロロエタン(397mL、4.79mol)を加えた。内温 20°C まで昇温し、一晩放置した。冷却し、内温 $3 \sim 9^{\circ}\text{C}$ で塩化アンモニウム水(塩化アンモニウム800gと水2.40Lの混合液)を加えた。

[0101] 反応液を減圧濃縮し、飽和食塩水(4.80L)を加え、酢酸エチル(3.20L)で3回抽出した。酢酸エチル層を合一し、0.5mol/L塩酸(4.00L)、ついで炭酸水素ナトリウム水(炭酸水素ナトリウム320gと水4.00Lの混合液)、飽和食塩水(3.20L)で洗浄した。

[0102] 酢酸エチル層に無水硫酸ナトリウム(800g)を加え、1時間撹拌した。無水硫酸ナトリウムをろ別し、酢酸エチル(1.60L)で洗浄した。ろ液を減圧濃縮し、茶褐色油状物(1.01kg)を得た。

[0103] テトラヒドロフラン(2.80L)にジイソプロピルアミン(672mL

、4.79 mol)を加えた。アルゴン雰囲気下、内温 $-63 \sim -50^{\circ}\text{C}$ でn-ブチルリチウムのヘキサン溶液(1.58 mol/L、2.78 L、4.39 mol)を加え、内温 $-60 \sim -52^{\circ}\text{C}$ で20分撹拌した(反応液I)。

[0104] テトラヒドロフラン(5.60 L)に先の茶褐色油状物(1.10 L)及びヘキサメチルリン酸トリアミド(2.09 L、12.0 mol)を加えた。アルゴン雰囲気下、 $-77 \sim -67^{\circ}\text{C}$ で反応液Iを加え、内温 $-67 \sim -53^{\circ}\text{C}$ で35分撹拌した。

[0105] 内温 21°C まで昇温し、一晩放置した。冷却し、内温 $2 \sim 10^{\circ}\text{C}$ で塩化アンモニウム水(塩化アンモニウム800 gと水2.40 Lの混合液)を加えた。反応液を減圧濃縮し、水(5.60 L)を加え、酢酸エチル(3.20 L)で3回抽出した。

[0106] 酢酸エチル層を合一し、0.5 mol/L塩酸(4.00 L)、ついで炭酸水素ナトリウム水(炭酸水素ナトリウム320 gと水4.00 Lの混合液)、飽和食塩水(3.20 L)で洗浄した。酢酸エチル層に無水硫酸ナトリウム(800 g)を加え、30分撹拌した。

[0107] 無水硫酸ナトリウムをろ別し、酢酸エチル(1.60 L)で洗浄した。ろ液を減圧濃縮した。濃縮残留物にメタノール(400 mL)を加え、減圧濃縮した。濃縮残留物にメタノール(800 mL)を加え、加熱溶解した。冷却し、内温 $0 \sim 10^{\circ}\text{C}$ で2時間撹拌した。析出結晶をろ取し、冷却したメタノール(400 mL)で洗浄した。 40°C で送風乾燥し、ジメチル1,4-ビスクロ[2.2.2]オクタジカルボン酸227 g(26%)を得た。

[0108] テトラヒドロフラン(3.39 L)及びメタノール(678 mL)の混合液に、水酸化ナトリウム(59.9 g、1.50 mol)及びジメチル1,4-ビスクロ[2.2.2]オクタジカルボン酸(226 g、999 mmol)を加え、内温 $20 \sim 25^{\circ}\text{C}$ で18時間撹拌した。

[0109] 析出結晶をろ取し、テトラヒドロフラン(678 mL)で洗浄した。水(2.26 L)に結晶を溶解し、ジイソプロピルエーテル(1.13 L)で洗

浄した。水層に内温10～13℃で6mol/L塩酸（175mL）を加え、内温12～15℃で30分撹拌した。析出結晶をろ取し、水（1.13L）で洗浄した。40℃で送風乾燥し、化合物2aを165g（78%）得た。

[0110] [実施例1]

1aの合成（混合酸無水物法）

アセトン（1.46L）に化合物2a（209g、985mmol）及びトリエチルアミン（140g、1.38mol）を加えて、溶解した。内温4～19℃でクロロギ酸エチル（128g、1.18mol）を加え、内温4～19℃で20分撹拌した。

[0111] 内温4～15℃でアジ化ナトリウム（76.8g、1.18mol）と水（376mL）の混合液を加えた。内温6～15℃で30分撹拌した。反応液に、水（2.09L）を加え、トルエン（1.67L）で抽出した。トルエン層を水（836mL）で2回、飽和食塩水（836mL）で洗浄した。トルエン層に無水硫酸ナトリウム（209g）を加え、30分撹拌した。

[0112] 無水硫酸ナトリウムをろ別し、トルエン（418mL）で洗浄した。トルエン（627mL）を加熱し、内温60～75℃で先のトルエン層を加え、内温80～82℃で1時間撹拌した。冷却し、減圧濃縮し、褐色油状物を156g得た。

[0113] 得られた油状物をテトラヒドロフラン（418mL）に溶解した。内温15～24℃で1mol/L塩酸（1.28L）を加え、内温25～32℃で2時間撹拌した。反応液を酢酸エチル（836mL）で洗浄し、水層に内温2～9℃で3mol/L水酸化ナトリウム液（443mL）を加え、内温2～9℃で30分撹拌した。

[0114] 結晶をろ取し、水（314mL）で洗浄した。ろ液を酢酸エチル（1.05L）で3回抽出した。酢酸エチル層に先の結晶を加え、溶解し、飽和食塩水（836mL）で洗浄した。酢酸エチル層を減圧濃縮し、エタノール（1.05L）を加え、再度減圧濃縮した。

[0115] 残留物にエタノール（2.09 L）及びナトリウムエトキシド（6.70 g、98.5 mmol）を加え、2時間還流した。反応液を減圧濃縮し、エタノール（2.09 L）を加え、2時間還流した。反応液を減圧濃縮し、酢酸エチル（2.09 L）に溶解し、飽和食塩水（418 mL）で2回洗浄した。酢酸エチル層を減圧濃縮し、エタノール（1.05 L）を加え、減圧濃縮した。

[0116] 残留物をエタノール（523 mL）に溶解し、内温30～43℃で塩酸（74.5 mL、894 mmol）を加え、内温30～35℃でジイソプロピルエーテル（2.09 L）を加えた。内温2～10℃で30分攪拌後、結晶をろ取し、エタノール（209 mL）とジイソプロピルエーテル（1.05 L）の混合液で洗浄した。40℃で1時間30分送風乾燥し、化合物（1）の塩酸塩を84.6 g（37%）得た。

[0117] [実施例2]

1aの合成（DPPA法）

トルエン（6.00 L）に化合物2a（300 g、1.41 mol）及びトリエチルアミン（157 g、1.55 mol）を加えた。DPPA（428 g、1.56 mol）を加え、内温20～25℃で30分攪拌した。内温60～65℃で1時間攪拌後、内温65～75℃で2時間攪拌した。

[0118] 冷却し、0.5 mol/L塩酸（1.50 L）、水（600 mL）及び酢酸エチル（900 mL）を加え、有機層を分取した。有機層に10%炭酸水素ナトリウム水溶液（3.00 L）を加え、不溶物をろ別後、酢酸エチル（600 mL）で洗浄し、有機層を分取した。

[0119] 有機層を水（3.00 L）で2回及び飽和食塩水（3.00 L）で洗浄した。有機層に無水硫酸ナトリウム（600 g）を加え、1時間攪拌した。無水硫酸ナトリウムをろ別し、トルエン（900 mL）で洗浄した。ろ液を減圧濃縮した。

[0120] 6 mol/L塩酸（1.48 L）に濃縮残留物を加え、内温24～39℃で1時間攪拌後、内温80～86℃で5時間攪拌した。冷却後、反応液を減

圧濃縮した。濃縮残渣にジイソプロピルエーテル（８８８ｍＬ）を加え、結晶をろ取り、ジイソプロピルエーテル（５９２ｍＬ）で洗浄した。

[0121] 結晶にジイソプロピルエーテル（１．４８Ｌ）を加え、１時間還流した。冷却し、結晶をろ取り、ジイソプロピルエーテル（５９２ｍＬ）次いで、ジイソプロピルエーテルとエタノールの混合液（５：１、５９２ｍＬ）で洗浄した。風乾し、４－アミノビシクロ〔２．２．２〕オクタン－１－カルボン酸を２６３ｇ（１．２８ｍｏｌ、９０％）得た。

[0122] エタノール（３．９３Ｌ）に内温３～１５℃でチオニルクロリド（３０３ｇ、２．５５ｍｏｌ）を加えた。１０分攪拌後、内温１５～１６℃で、先の微黄白色粉末（２６２ｇ）を加え、３時間還流した。冷却後、減圧濃縮した。濃縮残留物にジイソプロピルエーテル（７８６ｍＬ）を加え、結晶をろ取り、ジイソプロピルエーテル（５２４ｍＬ）で洗浄し、風乾し粗結晶（２７４ｇ）を得た。

[0123] エタノール（８２２ｍＬ）に粗結晶を加え、加熱溶解（内温６４℃）した。内温４１～４５℃でジイソプロピルエーテル（３１０ｍＬ）を加え、晶析後１０分攪拌した。内温４１～４５℃でジイソプロピルエーテル（２．１６Ｌ）を加え、内温４０～４３℃で１０分攪拌後、冷却し、内温３～１０℃で３０分攪拌した。結晶をろ取り、ジイソプロピルエーテルとエタノールの混合液（５：１、８２２ｍＬ）で洗浄した。６０℃で送風乾燥し、化合物（１）の塩酸塩を２６０ｇ（８７％）得た。

[0124] （比較例）

非特許文献１に記載の方法に基づく製造例

トルエン（２．００Ｌ）に１，４－ビシクロ〔２．２．２〕オクタンジカルボン酸水素メチル（１２０ｇ、５６５ｍｍｏｌ）、トリエチルアミン（７９．０ｍＬ、５６８ｍｍｏｌ）及びアジ化ジフェニルホスホリル（１５６ｇ、５６７ｍｍｏｌ）を加え、室温で３０分攪拌後、１時間還流した。

[0125] ベンジルアルコール（３０７ｇ、２．８４ｍｏｌ）を加え、９時間還流した。冷却し、減圧濃縮した。残留物に酢酸エチル（１．５０Ｌ）を加え、水

(750 mL) で2回、10%クエン酸(750 mL) で2回、水(750 mL) で2回及び飽和食塩水(750 mL) で2回洗浄した。

[0126] 酢酸エチル層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。濃縮残留物にジイソプロピルエーテル(500 mL) を加え、加熱溶解し、冷却して析出結晶をろ取し、ジイソプロピルエーテルで洗浄し、風乾しメチル 4-[(ベンジロキシカルボニル) アミノ] ビシクロ[2. 2. 2] オクタン-1-カルボン酸139 g (77%) を得た。

[0127] エタノール(1. 10 L) にメチル 4-[(ベンジロキシカルボニル) アミノ] ビシクロ[2. 2. 2] オクタン-1-カルボン酸(64. 3 g、203 mmol) 及び1 mol/L水酸化ナトリウム水(1. 00 L) を加え、内温50℃で1時間攪拌した。

[0128] 反応液を減圧濃縮し、ジエチルエーテルで洗浄後、塩酸を加え、酸性とした。析出結晶をろ取し、水で洗浄し、減圧乾燥を行い、4-[(ベンジロキシカルボニル) アミノ] ビシクロ[2. 2. 2] オクタン-1-カルボン酸56. 1 g (91%) を得た。

[0129] N, N-ジメチルホルムアミド(1. 00 L) に4-[(ベンジロキシカルボニル) アミノ] ビシクロ[2. 2. 2] オクタン-1-カルボン酸(56. 0 g、185 mmol) 及び炭酸水素ナトリウム(46. 6 g、555 mmol) を加えた。ヨウ化エチル(22. 2 mL、278 mmol) を加え、内温50～60℃で5時間攪拌した。

[0130] 反応液に、炭酸水素ナトリウム(46. 6 g、555 mmol) 及びヨウ化エチル(22. 2 mL、278 mmol) を加え、内温50～60℃で3時間攪拌した。不溶物をろ別後、減圧濃縮し、酢酸エチル(700 mL) に溶解した。水洗し、酢酸エチル層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ別し、酢酸エチルで洗浄後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラム精製し、4-[(ベンジロキシカルボニル) アミノ] ビシクロ[2. 2. 2] オクタン-1-カルボン酸エチルエステルを56. 8 g (93%) 得た。

[0131] エタノール(400 mL) に4-[(ベンジロキシカルボニル) 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（40. 0 g、121 mmol）を溶解した。10%パラジウム炭素（4. 00 g）を加え、水素雰囲気下、室温で6時間攪拌した。触媒をろ別し、エタノールで洗浄した。ろ液を減圧濃縮し、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を23. 9 g（溶媒含む）得た。

[0132] 本発明を特定の態様を用いて詳細に説明したが、本発明の意図と範囲を離れることなく様々な変更および変形が可能であることは、当業者にとって明らかである。なお本出願は、2010年8月6日付で出願された日本特許出願（特願2010-176834）に基づいており、その全体が引用により援用される。

産業上の利用可能性

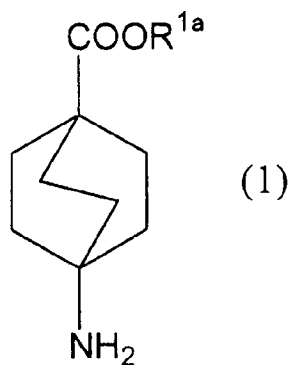
[0133] 本発明によれば、一般式（1）で表されるビスクロ〔2. 2. 2〕オクチルアミン誘導体またはその塩の、効率的かつ大量合成可能な製造方法を提供することができ、産業上有用である。

請求の範囲

[請求項1] 下記一般式（１）で表されるビスクロ〔２．２．２〕オクチルアミン誘導体またはその塩の製造方法であって、以下の工程１および２を含む製造方法。

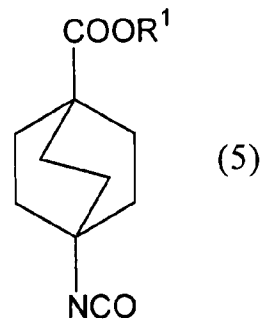
（工程１）下記一般式（２）で表される化合物を、対応する酸ハライド若しくは混合酸無水物を經由してアジ化ナトリウム若しくはトリメチルシリルアジドと反応させて下記一般式（５）で表されるイソシアネート誘導体を得るか、またはＤＰＰＡと反応させて下記一般式（５）で表されるイソシアネート誘導体を得る工程

（工程２）工程１で得られた下記一般式（５）で表されるイソシアネート誘導体を単離することなく、酸を触媒としてイソシアネート基のみを加水分解して下記一般式（１）で表される化合物を得るか、または、酸を触媒としてイソシアネート基及びエステル基を加水分解した後再度エステル化して下記一般式（１）で表される化合物を得る工程
[化1]



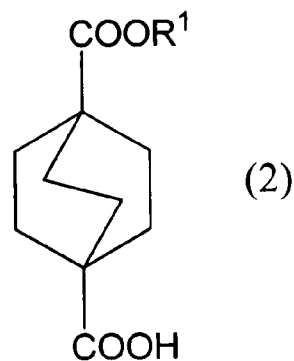
[式（１）中、 R^{1a} は、置換基を有してもよい炭素数１から６のアルキル基、置換基を有してもよいアリールメチル基、または置換基を有してもよいアリールエチル基を表す。]

[化2]



[式(5)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。]

[化3]



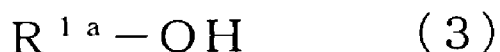
[式(2)中、R¹は、前記定義と同一である。]

[請求項2] 工程1において、前記一般式(2)で表される化合物とクロロギ酸エチルとを反応させて混合酸無水物を得る、請求項1に記載の製造方法。

[請求項3] 工程2において、塩酸を触媒として加水分解を行う、請求項1または2に記載の製造方法。

[請求項4] 工程2において、再度エステル化を行う際、一般式(3)で表される化合物の存在下、チオニルクロライドを作用させる、請求項1から3の何れか一に記載の製造方法。

[化4]

[式(3)中、 R^{1a} は、前記定義と同一である。]

[請求項5]

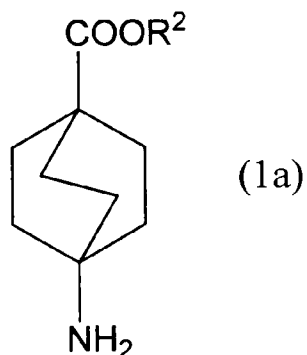
下記式(1a)で表されるビスクロ[2.2.2]オクチルアミン誘導体またはその塩の製造方法であって、以下の工程1'～3'を含む製造方法。

(工程1') 下記式(2a)で表される化合物を、対応する酸ハライド若しくは混合酸無水物を経由してアジ化ナトリウム若しくはトリメチルシリルアジドと反応させて下記式(5a)で表されるイソシアネート誘導体を得るか、またはDPPAと反応させて下記式(5a)で表されるイソシアネート誘導体を得る工程

(工程2') 工程1'で得られた下記式(5a)で表されるイソシアネート誘導体を単離することなく、酸を触媒として加水分解して下記式(1b)で表される化合物を得る工程

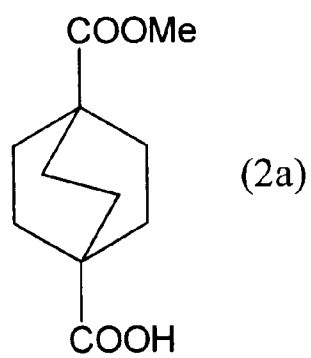
(工程3') 工程2'で得られた下記式(1b)で表される化合物を、一般式(4)で表される化合物と反応させる工程

[化5]

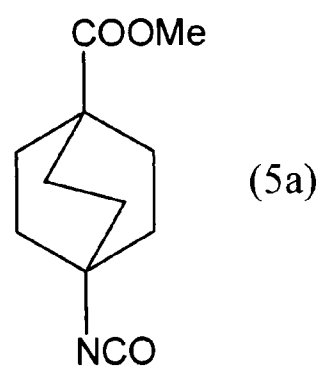


[式(1a)中、 R^2 は、置換基を有してもよい炭素数2から6のアルキル基、置換基を有してもよいアリールメチル基、または置換基を有してもよいアリールエチル基を表す。]

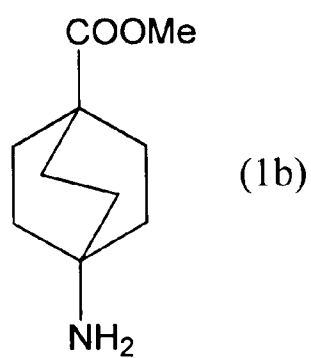
[化6]



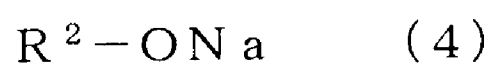
[化7]



[化8]



[化9]

[式(4)中、R²は、前記定義と同一である。]

- [請求項6] 工程 1' において、前記式 (2 a) で表させる化合物とクロロギ酸エチルとを反応させて混合酸無水物を得る、請求項 5 に記載の製造方法。
- [請求項7] 工程 2' において、塩酸を触媒として加水分解を行う、請求項 5 または 6 に記載の製造方法。
- [請求項8] 工程 3' において、前記一般式 (4) で表される化合物が、ナトリウムエトキシドである、請求項 5 から 7 の何れか一項に記載の製造方法。
- [請求項9] 請求項 1 から 8 の何れか一項に記載の製造方法により一般式 (1) または (1 a) で表される化合物を得た後、更に酸を加える工程 (工程 4) を経由する、一般式 (1) または (1 a) で表されるビスクロ [2. 2. 2] オクチルアミン誘導体の塩を製造する方法。
- [請求項10] 工程 4 において、加える酸が塩酸である、一般式 (1) または (1 a) で表されるビスクロ [2. 2. 2] オクチルアミン誘導体の塩酸塩を製造する、請求項 9 に記載の製造方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2011/067899

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07C227/04(2006.01)i, C07C227/02(2006.01)i, C07C229/50(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)

C07C227/04, C07C227/02, C07C229/50, 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	1996-2011
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2011	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2011

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

STN (CA, REGISTRY)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2005/075421 A1 (Kyorin Pharmaceutical Co., Ltd.), 18 August 2005 (18.08.2005), claims; paragraphs [0065] to [0068] & CN 1918119 A & CN 101684089 A & EP 1712547 A1 & US 2008/0146818 A1 & US 2010/0093825 A1	1-10
Y	WO 2005/082847 A1 (Kyorin Pharmaceutical Co., Ltd.), 09 September 2005 (09.09.2005), claims; paragraphs [0042] to [0043] & EP 1719757 A1 & US 2007/0167501 A1	1-10



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
26 October, 2011 (26.10.11)

Date of mailing of the international search report
08 November, 2011 (08.11.11)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2011/067899

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	McMurry Yuki Kagaku (last volume) 4th edition, 1st print, Kabushiki Kaisha Tokyo Kagaku Dojin, 06 April 1998 (06.04.1998), pages 965 to 968	1-10
Y	4th edition Jikken Kagaku Koza 20 Yuki Gosei II -Alcohol·Amine-, Maruzen Co., Ltd., 06 July 1992 (06.07.1992), pages 305 to 307, 477 to 478	1-10
Y	Shin Jikken Kagaku Koza 14 Yuki Kagobutsu no Gosei to Hanno III, Maruzen Co., Ltd., 20 February 1978 (20.02.1978), pages 1391 to 1393	1-10
Y	JP 51-88940 A (Warner-Lambert Co.), 04 August 1976 (04.08.1976), claims; page 2, lower right column, line 9 to page 3, upper left column, line 2 & DE 2460891 A1 & FR 2294697 A1 & GB 1465229 A & US 4024175 A	1-10
Y	5th edition Jikken Kagaku Koza 14 Yuki Kagobutsu no Gosei II -Alcohol·Amine-, 2nd print, Maruzen Co., Ltd., 15 April 2007 (15.04.2007), page 537	1-10
Y	Jikken Kagaku Koza 20 Yuki Kagobutsu no Gosei II, Maruzen Co., Ltd., 25 December 1956 (25.12.1956), pages 544 to 555	1-10
Y A	McMurry Yuki Kagaku (middle volume) 4th edition, 2nd print, Kabushiki Kaisha Tokyo Kagaku Dojin, 01 October 1998 (01.10.1998), pages 822 to 823, 827 to 828, 836 to 837	4, 9-10 1-3, 5-8
Y A	Kagaku Dai Jiten 6, Kyoritsu Shuppan Co., Ltd., 27 January 1964 (27.01.1964), page 605	5-10 1-4

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (I P C))

Int.Cl. C07C227/04 (2006.01) i, C07C227/02 (2006.01) i, C07C229/50 (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. C07C227/04, C07C227/02, C07C229/50, 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 1 年
日本国実用新案登録公報	1 9 9 6 - 2 0 1 1 年
日本国登録実用新案公報	1 9 9 4 - 2 0 1 1 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)

STN (CA, REGISTRY)

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
Y	WO 2005/075421 A1 (杏林製薬株式会社) 2005.08.18, 請求の範囲、段落[0065]-[0068] & CN 1918119 A & CN 101684089 A & EP 1712547 A1 & US 2008/0146818 A1 & US 2010/0093825 A1	1-10
Y	WO 2005/082847 A1 (杏林製薬株式会社) 2005.09.09, 請求の範囲、段落[0042]-[0043] & EP 1719757 A1 & US 2007/0167501 A1	1-10

☒ 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

2 6 . 1 0 . 2 0 1 1

国際調査報告の発送日

0 8 . 1 1 . 2 0 1 1

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)

江間 正起

4 V

4 0 4 8

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

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
Y	マクマリー有機化学 (下) 第 4 版, 第 1 刷, 株式会社 東京化学同人, 1998. 04. 06, 第 965-968 頁	1-10
Y	第 4 版 実験化学講座 20 有機合成 I I - アルコール・アミン-, 丸善株式会社, 1992. 07. 06, 第 305-307 頁、第 477-478 頁	1-10
Y	新実験化学講座 14 有機化合物の合成と反応 I I I, 丸善株式会社, 1978. 02. 20, 第 1391-1393 頁	1-10
Y	JP 51-88940 A (ワーナー、ランバート、コンパニー) 1976. 08. 04, 特許請求の範囲、第 2 頁右下欄第 9 行-第 3 頁左上欄第 2 行 & DE 2460891 A1 & FR 2294697 A1 & GB 1465229 A & US 4024175 A	1-10
Y	第 5 版 実験化学講座 14 有機化合物の合成 I I - アルコール・アミン-, 第 2 刷, 丸善株式会社, 2007. 04. 15, 第 537 頁	1-10
Y	実験化学講座 20 有機化合物の合成 I I, 丸善株式会社, 1956. 12. 25, 第 544-555 頁	1-10
Y A	マクマリー有機化学 (中) 第 4 版, 第 2 刷, 株式会社 東京化学同人, 1998. 10. 01, 第 822-823 頁、第 827-828 頁、第 836-837 頁	4, 9-10 1-3, 5-8
Y A	化学大辞典 6, 共立出版株式会社, 1964. 01. 27, 第 605 頁	5-10 1-4