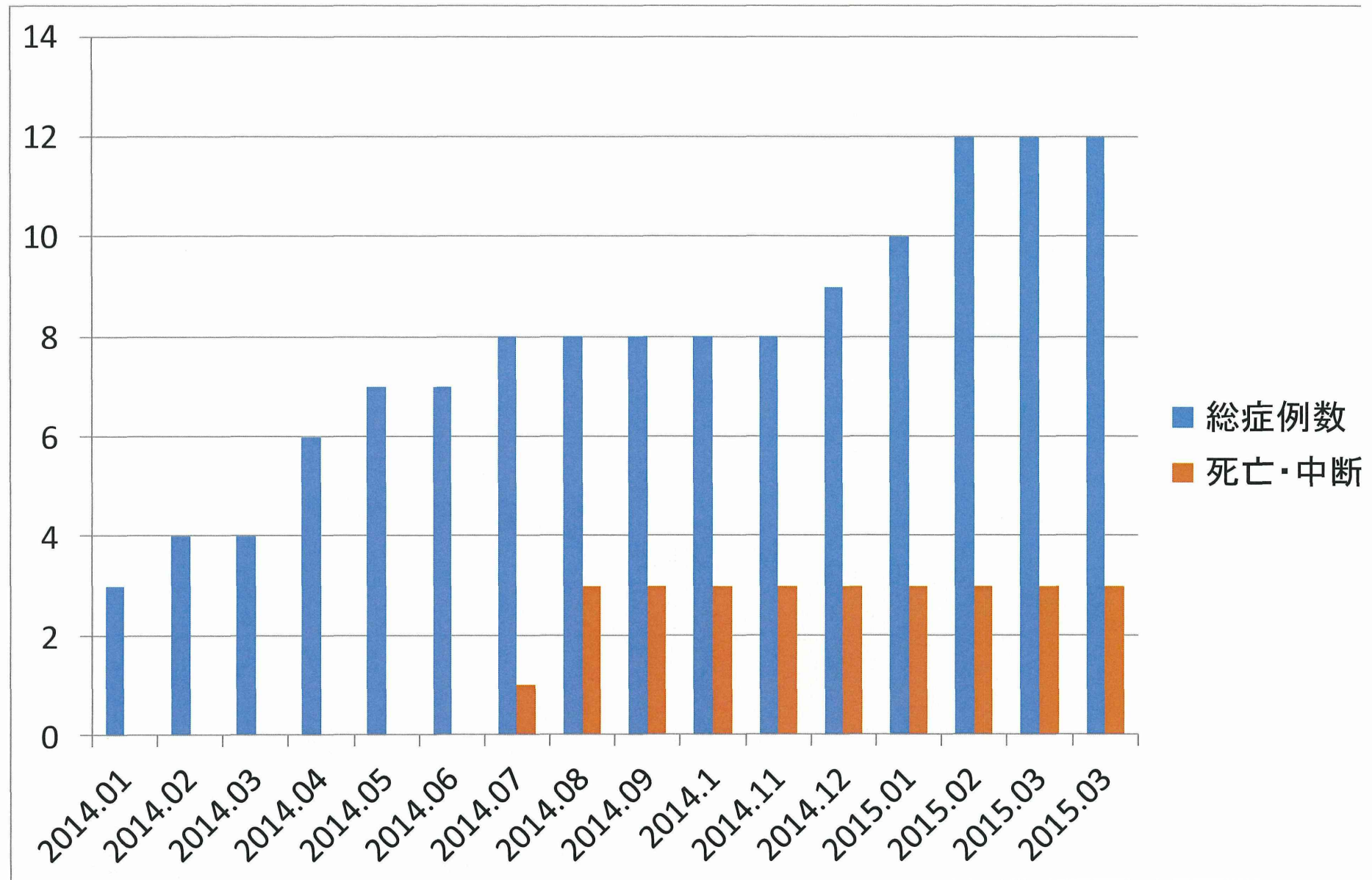
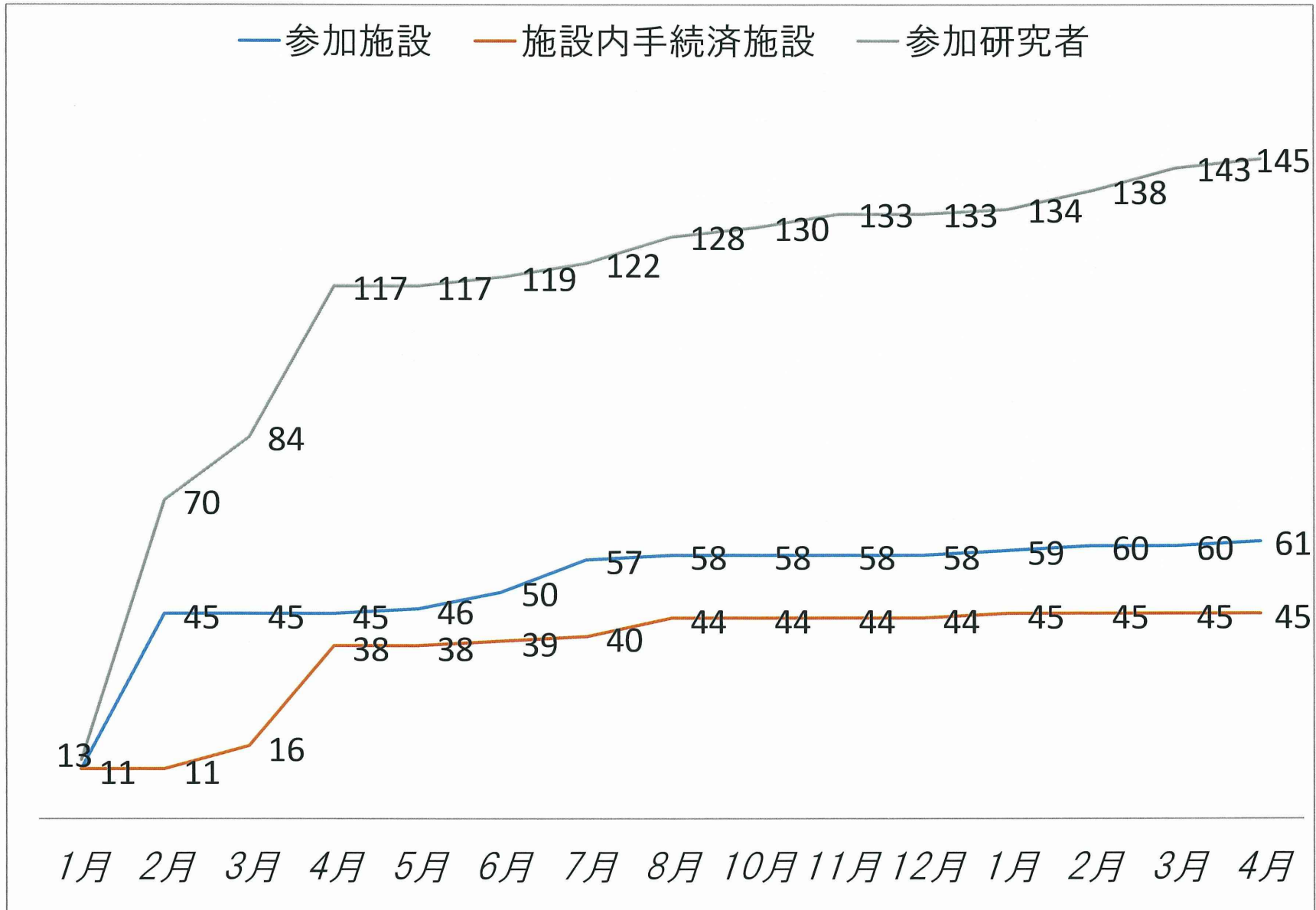


◆登録症例の状況



◆研究参加施設・研究参加研究者数



資料 7

開発候補物に関わる特許の
出願・取得状況を示す資料

H20-64

平成26年11月25日

国立大学法人岐阜大学
学術情報部 産学連携課 御中

〒451-6009 名古屋市西区牛島町6番1号
名古屋ルーセントタワー9階
TEL 052-588-3361 ・ FAX 052-551-2033
特許業務法人 快友国際特許事務所
弁理士 中村 敦子

特許査定のご案内

拝啓 時下益々ご清栄のこととお喜び申し上げます。

さて、このたび下記の特許出願に対し特許庁より特許査定の謄本を受け取りました。その特許査定
の謄本及び弊所の成功報酬の請求書をお送りしますので、ご査収下さいますようお願い申し上げます。今
回の特許する旨の査定によって登録料を納付されますと、登録原簿に登録されて特許権が成立します。

なお、登録料の納付の有無にかかわらず、手続きの都合上、2014年12月18日迄に下記連絡表を必ずFAX
下さいますようお願い申し上げます。

なお、本件に関しましては、2007年4月1日以降の出願であり、登録査定謄本送達日2014年11月25日から30日
以内に分割出願が可能です。分割出願を希望される場合は、登録料の納付の有無と併せてその旨ご連絡下さい。

敬具

記

1. 事件名：

- (1) 貴社整理番号 G-I - H20-64
- (2) 弊所整理番号 K09-053-JP2
- (3) 出願番号 特願2011-513378
- (4) 名称 プリオンタンパク質構造変換抑制剤及びその利用
- (5) 登録料納付期限 2014/12/25
- (6) 請求項の数 13

特許登録料は納付期限前に最低3年分を納付しなければなりません。期限前であれば4年目以降分をまとめて納付
することができます。特許登録と維持年金の額は別紙の料金表を参照下さい。

一回の納付手続に対して当所の手数料として10,000円(税別)を請求させていただきます。

4年目以降分をまとめて納付されますと当所の納付手数料を節約することができますが、将来的に権利が不要とな
ったときに、既に納付してしまった維持年金が無駄となります。

下記記入欄に必要事項を記入し、切り取らないでそのままFAXして下さい。

特許業務法人 快友国際特許事務所行 FAX 052-551-2033

●登録料については、いずれかに丸をつけてください。

登録料を納付する。	1～3年分のみ支払う。	↓
	1～()年分をまとめて納付する。	
登録料を納付しない。		

●分割出願については、いずれかに丸をつけてください。

分割出願をする。	↓
分割出願はしない。	

御担当者

TEL _____ FAX _____

特許査定

特許出願の番号 特願2011-513378
起案日 平成26年11月17日
特許庁審査官 早乙女 智美 3759 4P00
発明の名称 プリオンタンパク質構造変換抑制剤及びその利用
請求項の数 13
特許出願人 国立大学法人岐阜大学
代理人 特許業務法人快友国際特許事務所

この出願については、拒絶の理由を発見しないから、特許査定をします。

上記はファイルに記録されている事項と相違ないことを認証する。

認証日 平成26年11月20日 経済産業事務官 高地 伸幸

注意：この書面を受け取った日から30日以内に特許料の納付が必要です。

知的財産審査委員会
 審議結果報告

< 1. 発 明 情 報 >

案件名: 抗プリオン化合物のマレイン酸塩及びその製造方法、並びにその医薬組成物
 代表発明者: 桑田 一夫
 整理番号: S2014-0381
 出願番号: 2014-023838 2014/02/10 出願

< 2. 支援の申請項目と審議結果 >

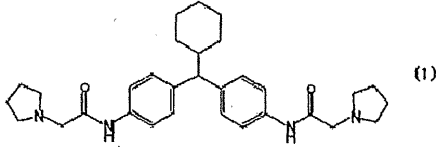
本件について以下の通り、
 支援の対象とする 支援の対象としない

(詳細)

区分	国または出願	備考
特許協力条約に基づく国際出願	OPCT 出願	

○ : 支援する × : 支援しない 【追加】 : 委員会による追加支援

< 3. 所見 >

【発明の概要】	<p>本発明は、下記式(1)で表される抗プリオン化合物のマレイン酸塩及びその製造方法、並びにそれを含むプリオン病の予防、改善又治療薬に関するものである。</p>  <p>本発明により、結晶性及び結晶の安定性に優れた抗プリオン化合物を製造できる。また、化合物(1)に比べて水溶性に優れるため、注射剤としての使用を可能とした。</p>
【特許性】注1	<p>次の理由により、主要請求項で特許化の可能性が期待できる。</p> <p>特許文献(WO2010/131717)に、本発明と同じ化合物(1)の記載があるが、マレイン酸塩については記載がない。特許文献(特開 2011-63574)に、本発明と類似した構造を有する化合物のマレイン酸塩の記載があり、化合物(1)のマレイン酸塩も同業者が容易に想到可能と判断される虞がある。また、特許文献(WO2012/073508 A1)に、マレイン酸塩にすることで、原薬安定性、溶解性及び結晶性を有することが示されており、本発明のマレイン酸塩も同様の物性が期待できることは容易に想到可能と判断される虞がある。しかし、本発明のマレイン酸塩が最良であることは予測できない、またマレイン酸塩にすることで静脈注射が可能となり、血中、血漿中の安定性が高い具体的データが示されている、等の主張により、特許化の可能性があるとと思われる。</p>
【有用性】	<p>次の理由により、有用性が期待できる。</p> <p>本発明マレイン酸塩化合物は、フリー体と同等の抗プリオン活性を有し、結晶性及び結晶安定性に優れ、工業的な大量合成が可能であること、フリー体に比べて水溶性に優れるため、静脈内投与が可能となり、血中、血漿中の安定性に優れること、が示された。また、産官学による医師主導治験体制の下、ロードマップに基づき実用化に向けて進められており、有用性が期待できる。</p>
【条件】注2	<p>安全性および薬理動態を確認すること。</p>

【要望その他】	開発計画に沿って適切に研究を進めてほしい。
---------	-----------------------

注1：所見の【特許性】は、支援可否判断に用いるために JST が独自調査した結果によるものです。
外国出願後は各国知財当局により別途審査されます。

注2：【条件】を満足しないと、原則、移行審査時に不採択となります。

特許文献1の化合物（フリー体）は結晶安定性が悪いこと及び臨床的に経口投与に限定される。本願の化合物（塩）は14種の酸と8種の溶媒との組み合わせから鋭意検討を重ね、結晶安定性のよいもの、マレイン酸塩、コハク酸塩、酢酸塩の3種が残った。酢酸塩は乾固すると酢酸が抜けた。残りの2種を温度40℃、湿度75%、2週間の過酷試験を行い、コハク酸塩は吸湿し、1ヶ月後でも安定な結晶性を保つマレイン酸塩が最終的に最良であることを導き出した。1ヶ月後のX線解析データでも結晶性を保つことを示した。マレイン酸にすることで水溶化でき、注射剤とすることが可能になった。プリオン病患者は自ら嚥下できないので経口投与は困難である。

特許文献1と特許文献2の組み合わせにより、本願の化合物、すなわちマレイン酸塩が当業者により、容易に予測でき得ると、特許庁審査官より指摘が出るのが想定されるが、

1. 本願は先願2件と構造的に非類似である。
2. 特許文献2の請求項1に「薬学上許容される塩」の記述と、【0016】にマレイン酸の記述があるが、マレイン酸が最良であるとの記述はない。

以上のように、新規性、進歩性を有すると、特許事務所は判断しています。

塩基性化合物を酸に接触させ塩にすることは薬学上常道です。シンプルな塩酸であったり、酢酸、乳酸、酒石酸など様々な有機酸をみかけます。サリチル酸、ベンゼンスルホン酸など芳香族の酸はあまり見かけませんが……。上述のように薬学上繁用される無機、有機、芳香族の酸14種と8種の溶媒との組み合わせから導出したものなので、特許文献3のコメントは当てはまらないと思います。マレイン酸が最良であるとは予測できないと思われます。

明細書に追加予定のデータ

- ・ 固体のマレイン酸塩の安定性（過酷試験）データはあるがさらにマレイン酸塩の水溶液（生理食塩水）中での長期安定性（+4℃、室温）データを加える。
- ・ くっ付いているマレイン酸のモル数（1モル or 2モル）を言及する。
- ・ 10/16、ヒアリング時のパワーポイント18,19,20,21ページのデータを加える。

以上が、特許事務所の弁理士との打ち合わせのまとめです。

備考：

岩谷国際特許事務所は元・武田薬品の知財部長が所長で、創薬の案件のみを扱い、査定率、拒絶査定不服審判の勝率が高い特許事務所です。本願は必ず権利化できると自信を持っています。

以上

受領書

平成27年 2月 3日
特許庁長官識別番号 100077012
氏名(名称) 岩谷 龍 様

以下の書類を受領しました。

項番	書類名	整理番号	受付番号	提出日	出願番号通知(事件の表示)
1	国際出願	G13F5178	51500230931	平27. 2. 3	PCT/JP2015/ 52982 以上

特許協力条約に基づく国際出願願書

紙面による写し (注意 電子データが原本となります)

0	受理官庁記入欄	
0-1	国際出願番号	
0-2	国際出願日	
0-3	(受付印)	
0-4	様式 PCT/RO/101 この特許協力条約に基づく国際出願願書は、	
0-4-1	右記によって作成された。	JPO-PAS i222
0-5	申立て 出願人は、この国際出願が特許協力条約に従って処理されることを請求する。	
0-6	出願人によって指定された受理官庁	日本国特許庁 (RO/JP)
0-7	出願人又は代理人の書類記号	G13F5178
I	発明の名称	抗プリオン化合物のマレイン酸塩及びその製造方法、並びにその医薬組成物
II	出願人	
II-1	この欄に記載した者は	出願人である (applicant only)
II-2	右の指定国についての出願人である。	すべての指定国 (all designated States)
II-4ja	名称	国立大学法人岐阜大学
II-4en	Name:	GIFU UNIVERSITY
II-5ja	あて名	5011193 日本国 岐阜県岐阜市柳戸1番1
II-5en	Address:	1-1, Yanagido, Gifu-shi, Gifu 5011193 Japan
II-6	国籍(国名)	日本国 JP
II-7	住所(国名)	日本国 JP
III-1	その他の出願人又は発明者	
III-1-1	この欄に記載した者は	発明者である (inventor only)
III-1-4ja	氏名(姓名)	桑田 一夫
III-1-4en	Name (LAST, First):	KUWATA, Kazuo
III-1-5ja	あて名	5011193 日本国 岐阜県岐阜市柳戸1番1 国立大学法人岐阜大学内
III-1-5en	Address:	c/o GIFU UNIVERSITY, 1-1, Yanagido, Gifu-shi, Gifu 5011193 Japan

特許協力条約に基づく国際出願願書

紙面による写し (注意 電子データが原本となります)

IV-1	代理人又は共通の代表者、通知のあて名 下記の者は国際機関において右記のごとく出願人のために行動する。	代理人 (agent)
IV-1-1ja	氏名(姓名)	岩谷 龍
IV-1-1en	Name (LAST, First):	IWATANI, Ryo
IV-1-2ja	あて名	5300003 日本国 大阪府大阪市北区堂島2丁目1番31号 京阪堂島ビル3階
IV-1-2en	Address:	KEIHAN Dojima Bldg. 3F, 1-31, Dojima 2-chome, Kita-ku, Osaka-shi, Osaka 5300003 Japan
IV-1-3	電話番号	06-4796-1300
IV-1-4	ファクシミリ番号	06-4796-1301
IV-1-6	代理人登録番号	100077012
V	国の指定	
V-1	この願書を用いてされた国際出願は、規則4.9(a)に基づき、国際出願の時点で拘束される全てのPCT締約国を指定し、取得しうるあらゆる種類の保護を求め、及び該当する場合には広域と国内特許の両方を求める国際出願となる。	
VI-1	先の国内出願に基づく優先権主張	
VI-1-1	出願日	2014年 02月 10日 (10.02.2014)
VI-1-2	出願番号	2014-023838
VI-1-3	国名	日本国 JP
VI-2	優先権証明書送付の請求 国際事務局に対して、上記の先の出願のうち、右記のものについては、該当する場合には記載されたアクセスコードを利用し、優先権書類に記載されている事項に係る情報を電子図書館から、取得することを請求する。	VI-1 アクセスコード： DBC3
VI-3	引用による補充： 条約第11条(1)(iii)(d)若しくは(e)に規定する国際出願の要素の全部、又は規則20.6(a)に規定する明細書、請求の範囲若しくは図面の一部がこの国際出願には含まれていないが、受理官庁が条約第11条(1)(iii)に規定する要素の1つ以上を最初に受領した日において優先権を主張する先の出願にそれが完全に含まれている場合には、規則20.6に基づく確認の手続を条件として、その要素又は部分を規則20.6の規定によりこの国際出願に引用して補充することを請求する。	
VII-1	特定された国際調査機関(ISA)	日本国特許庁 (ISA/JP)

特許協力条約に基づく国際出願願書

紙面による写し (注意 電子データが原本となります)

VIII		申立て数	
VIII-1	発明者の特定に関する申立て	-	
VIII-2	出願し及び特許を与えられる国際出願日における出願人の資格に関する申立て	-	
VIII-3	先の出願の優先権を主張する国際出願日における出願人の資格に関する申立て	-	
VIII-4	発明者である旨の申立て(米国を指定国とする場合)	-	
VIII-5	不利にならない開示又は新規性喪失の例外に関する申立て	-	
IX		用紙の枚数	添付された電子データ
IX-1	願書(申立てを含む)	3	✓
IX-2	明細書	45	✓
IX-3	請求の範囲	1	✓
IX-4	要約	1	✓
IX-5	図面	9	✓
IX-7	合計	59	
IX-8		添付	添付された電子データ
IX-8	手数料計算用紙	-	✓
IX-18	PCT-SAFE 電子出願	-	-
IX-20	要約とともに提示する図の番号		
IX-21	国際出願の使用言語名	日本語	
X-1	出願人、代理人又は代表者の記名押印	(PKCS7 デジタル署名)	
X-1-1	氏名(姓名)	岩谷 龍	
X-1-2	署名者の氏名		
X-1-3	権限(署名者が法人の場合)		

受理官庁記入欄

10-1	国際出願として提出された書類の実際の受理の日	
10-2	図面	
10-2-1	受理された	
10-2-2	不足図面がある	
10-3	国際出願として提出された書類を補完する書類又は図面であつてその後期間内に提出されたものの実際の受理の日(訂正日)	
10-4	特許協力条約第11条(2)に基づく必要な補完の期間内の受理の日	
10-5	出願人により特定された国際調査機関	ISA/JP
10-6	調査手数料未払いにつき、国際調査機関に調査用写しを送付していない	

国際事務局記入欄

11-1	記録原本の受理の日	
------	-----------	--

PCT手数料計算用紙(願書付属書)

紙面による写し(注意 電子データが原本となります)
 [この用紙は、国際出願の一部を構成せず、国際出願の用紙の枚数に算入しない]

0	受理官庁記入欄			
0-1	国際出願番号			
0-2	受理官庁の日付印			
0-4	様式 PCT/RO/101(付属書)			
0-4-1	このPCT手数料計算用紙は、 右記によって作成された。	JPO-PAS i222		
0-9	出願人又は代理人の書類記号	G13F5178		
2	出願人	国立大学法人岐阜大学		
12	所定の手数料の計算	金額/係数	小計 (JPY)	
12-1	送付手数料 T	⇒	10000	
12-2	調査手数料 S	⇒	70000	
12-3	国際出願手数料 (最初の30枚まで) i1	150900		
12-4	30枚を超える用紙の枚数	29		
12-5	用紙1枚の手数料 (X)	1700		
12-6	合計の手数料 i2	49300		
12-7	i1 + i2 = i	200200		
12-12	fully electronic filing fee reduction R	-34000		
12-13	国際出願手数料の合計 (i-R) I	⇒	166200	
12-19	納付すべき手数料の合計 (T+S+I+P)	⇒	246200	
12-21	支払方法	送付手数料: 予納台帳引き落としの承認 調査手数料: 予納台帳引き落としの承認 国際出願手数料: 銀行振込		
12-22	予納台帳 受理官庁	日本国特許庁 (RO/JP)		
12-22-1	上記手数料合計額の請求に対する承認	✓		
12-23	予納台帳番号	066372		
12-24	日付	2015年 02月 03日 (03.02.2015)		
12-25	記名押印			

明 細 書

発明の名称：

抗プリオン化合物のマレイン酸塩及びその製造方法、並びにその医薬組成物

技術分野

[0001] 本発明は、新規な抗プリオン化合物のマレイン酸塩及びその製造方法、並びに該マレイン酸塩を含むプリオン病の予防、改善又は治療剤に関する。

背景技術

[0002] プリオン病は、異常型プリオンタンパク質の脳への蓄積が引き起こすとされている致死性の神経変性疾患である。プリオン病治療薬の開発は、クロイツフェルト・ヤコブ病をはじめとするヒトプリオン病の治療に直結するため、地域医療を含め今後の医療に大きく貢献できると考えられる。また、プリオン病治療薬はBSE対策としてのヒト、家畜、ペットを含む動物用医薬品として利用できると考えられる。

プリオン病の有効な治療法は確立されていないため、早急なプリオン病治療薬の出現が希求されている。これまでに、プリオン感染細胞で抗プリオン効果を示す化合物（抗プリオン化合物）は多数知られているが、（１）抗プリオン活性が不十分である、（２）構造最適化が容易ではない分子構造である、（３）プリオン病で侵される主要な器官は脳であるが血液脳関門透過性が低いため *in vivo* では効果が弱い、（４）肝機能障害等の副作用がある等といった理由によりいずれも治療薬としての実用化には至っていない。

本発明者らは、新規な抗プリオン化合物として、非特許文献1に記載の化合物や、更に活性の高い特許文献1に記載の化合物を見出しており、特に、特許文献1に記載の化合物は、プリオン病の発病や進行の防止に優れた効果を発揮することを見出した。

しかしながら、これまで使用してきた非特許文献1に記載の抗プリオン化合物、及び特許文献1に記載の抗プリオン化合物は、結晶性が悪く、結晶の

安定性が悪いため、高純度及び保存安定性の観点から医薬品としての実用化が困難であるという問題があった。

先行技術文献

特許文献

[0003] 特許文献1：WO2010/131717号公報

非特許文献

[0004] 非特許文献1：Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 2007, 104, 11921.

発明の概要

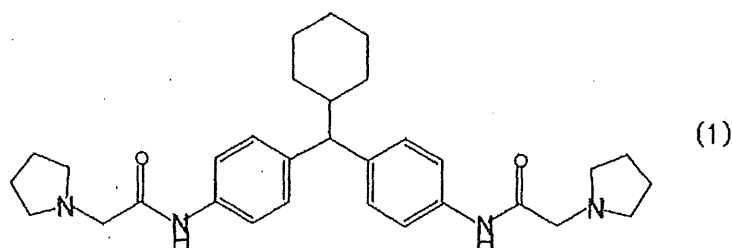
発明が解決しようとする課題

[0005] 本発明は、上記現状に鑑み、結晶性及び結晶の安定性が高い抗プリオン化合物を提供すること、及び実用性に優れているプリオン病の予防、改善又は治療剤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

[0006] 本発明者らは、上記課題を解決するために鋭意研究を重ねた結果、下記式(1)で表される化合物のマレイン酸塩が、特に驚くべきことに、下記式(1)で表される化合物の他の無機酸塩や有機酸塩と比較して結晶性が良く、結晶の保存が経時的に安定であり、該マレイン酸塩は大量合成を工業的に有利に行なうことができることを見出した。

[化1]

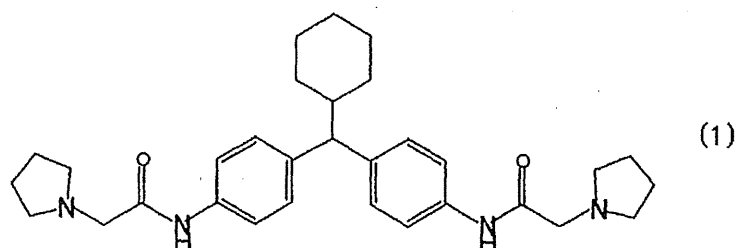


本発明者らは、上記以外にも下記するように種々の思いがけない新知見を得て、さらに鋭意検討を重ねて本発明を完成するに至った。

[0007] 即ち、本発明は、以下のマレイン酸塩を必須条件とする発明に関する。

[1]下記式(1)で表される化合物のマレイン酸塩。

[化2]



[2]前記[1]に記載のマレイン酸塩を有効成分として含有することを特徴とする医薬組成物。

[3]プリオン病の予防、改善又は治療剤であることを特徴とする前記[2]に記載の医薬組成物。

[4]前記[1]に記載のマレイン酸塩を水に濃度25%W/Vで溶解させ、30日経過後に、前記マレイン酸塩が97%以上の保存率を示すことを特徴とする前記[2]又は[3]に記載の医薬組成物。

[5]前記[1]に記載の式(1)で表される化合物と、マレイン酸とを接触させることを特徴とする前記[1]に記載のマレイン酸塩の製造方法。

[6]脳に到達する製剤である前記[2]～[4]のいずれか1項に記載の医薬組成物。

発明の効果

[0008] 本発明によれば、結晶性及び結晶の安定性に優れた抗プリオン化合物を製造でき、該プリオン化合物を工業的に有利に大量合成することができる。

また、遊離の式(1)で表される化合物は水難溶性であるため、効果的な水溶製剤は製造困難であるが、本発明による抗プリオン化合物は、水溶性に優れるため、抗プリオン化合物を静脈内投与により投与することができ、注射剤として使用することができる。

本発明によれば、抗プリオン治療薬を医薬品として実用化することができる。

図面の簡単な説明

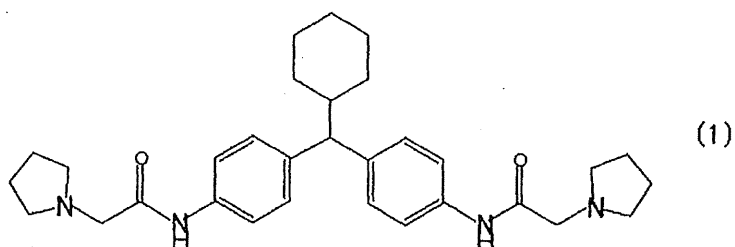
- [0009] [図1]実施例2の2週間の苛酷試験後のマレイン酸塩の写真である。
- [図2]比較例2の2週間の苛酷試験後のコハク酸塩の写真である。
- [図3]実施例3の苛酷試験実施前のマレイン酸塩のX線回析チャートである。
- [図4]実施例3の2週間苛酷試験後のマレイン酸塩のX線回析チャートである。
- [図5]実施例3の1ヶ月苛酷試験後のマレイン酸塩のX線回析チャートである。
- [図6]比較例3の苛酷試験実施前のコハク酸塩のX線回析チャートである。
- [図7]比較例3の2週間苛酷試験後のコハク酸塩のX線回析チャートである。
- [図8]比較例3の1ヶ月苛酷試験後のコハク酸塩のX線回析チャートである。
- [図9]試験例5の、ラットへのマレイン酸塩単回投与後の血液中放射能濃度及び血漿中放射能濃度の結果である。
- [図10]試験例7の、カニクイザルへのマレイン酸塩単回急速静脈内投与後の血液中放射能濃度及び血漿中放射能濃度の結果である。

発明を実施するための形態

[0010] 以下、本発明を詳細に説明する。

本発明のマレイン酸塩は、下記式(1)で表される化合物のマレイン酸塩であることを特徴とする。

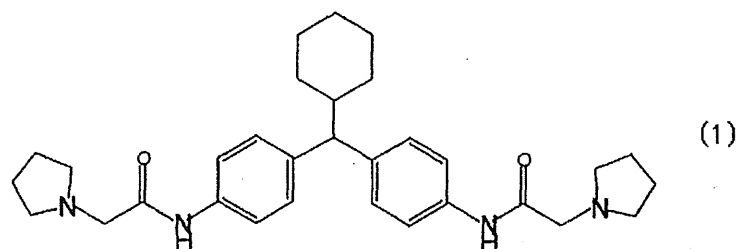
[化3]



[0011] 本発明のマレイン酸塩は、下記式(1)で表される化合物の無機酸塩並びに有機酸塩(例えば、塩酸、硫酸、リン酸、クエン酸、リンゴ酸、酒石酸、

酢酸、乳酸、サリチル酸、マンデル酸、フマル酸又はベンゼンスルホン酸など)と比較して、質的にも量的にも予想外に結晶性が良いばかりでなく、結晶の安定性が高い。

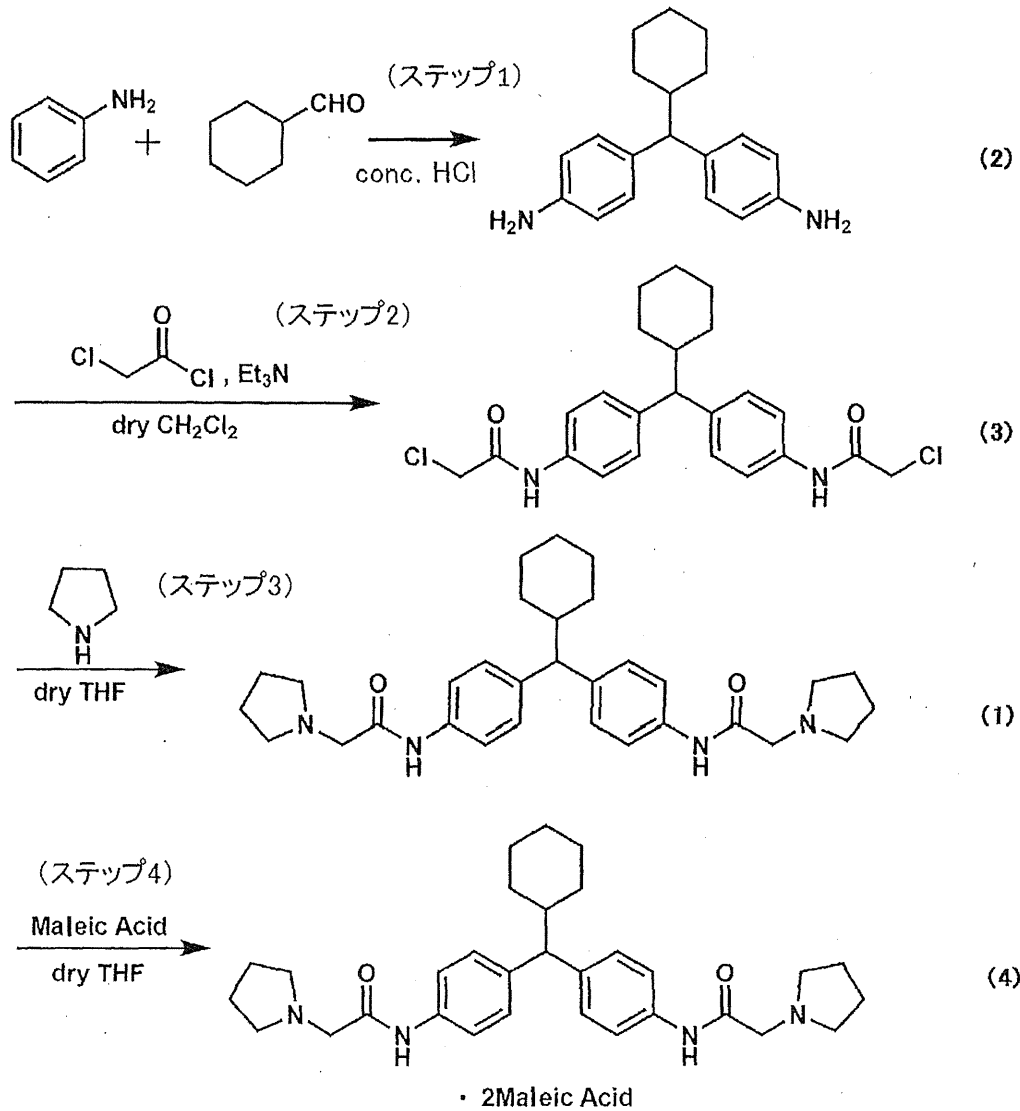
[化4]



[0012] 本発明のマレイン酸塩は、例えば、以下の方法で合成することができるが、本発明はこれらに限定されるものではない。しかしながら、本発明のマレイン酸塩生成のために障害となる不純物を含まない等の理由により、工業的に有利な製造方法として下記の方法が特に好ましい。

[0013] <好ましい製造方法>

[化5]



(ただし、conc. HClは濃塩酸を、THFはテトラヒドロフランを、Etはエチルを、dryは乾燥したを、Maleic Acidはマレイン酸を、表す。以下同じ。)

[0014] 上記ステップ1～4における各反応は、溶媒の存在下又は非存在下で行うことができる。本発明のマレイン酸塩の合成において使用される溶媒は、特に限定されない。

前記溶媒は、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン、エチルベンゼン等の芳香族炭化水素；クロロホルム、ジクロロメタン、1, 2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素；ジエチルエーテル、ジメトキシエタン、テトラ

ヒドロフラン（THF）、ジオキサン等のエーテル；酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸イソプロピル、酢酸ブチル等のエステル；N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド等のアミド；アセトニトリル、プロピオニトリル、ベンゾニトリル等のニトリル等が挙げられる。これらの溶媒は単独で又は2種以上を混合して用いられる。

[0015] 前記ステップ1～4における各反応は、常圧又は加圧下で行うことができる。

前記各反応の反応終了後、反応生成物は、該反応生成物を含む反応系から常法により単離すれば良く、必要に応じて、例えば、液性調整、濾過、濃縮、晶析、洗浄、再結晶、抽出、蒸留、昇華精製、カラムクロマトグラフィー、真空乾燥等により、常法を用いて分離精製することにより製造することができる。また、単離・分離精製せずに次工程に進んでも良い。

[0016] 前記ステップ1～4において、反応生成物の再結晶（結晶化）のために使用される溶媒は、例えば、水；メタノール、エタノール、1-プロパノール、イソプロパノール、1-ペンタノール等のアルコール；アセトン；アセトニトリル；テトラヒドロフラン（THF）；シクロペンチルメチルエーテル（CPME）、ジイソプロピルエーテル等のエーテル等が挙げられる。

[0017] <ステップ1の製造方法>

シクロヘキサンカルボキシアルデヒドとアニリンとを、濃塩酸等の酸の存在下で反応させることにより、式（2）で表される4,4'-(シクロヘキシルメチレン)ジアニリンを合成することができる。

[0018] 本反応で使用される酸としては、例えば、濃塩酸、硫酸等が挙げられ、好ましくは、濃塩酸である。酸の使用量は、反応規模や反応温度等により一定しないが、通常は、シクロヘキサンカルボキシアルデヒド1モルに対して、約0.05～0.3モルの範囲から適宜選択すれば良く、好ましくは、約0.05～0.15モルであり、より好ましくは、約0.10～0.13モルである。

[0019] 本反応で使用されるアニリンの使用量は、反応規模や反応温度等により一定しないが、通常は、シクロヘキサンカルボキシアルデヒド1モルに対して、