

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】平成17年7月14日(2005.7.14)

【公開番号】特開2002-332277(P2002-332277A)

【公開日】平成14年11月22日(2002.11.22)

【出願番号】特願2001-390810(P2001-390810)

【国際特許分類第7版】

C 0 7 D 241/04

// C 0 7 M 7:00

【F I】

C 0 7 D 241/04

C 0 7 M 7:00

【手続補正書】

【提出日】平成16年11月25日(2004.11.25)

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】特許請求の範囲

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

ラセミ-2-メチルピペラジン1当量と光学活性な2-フェノキシプロピオン酸2~3当量を反応溶媒中で反応させることにより生じる難溶性ジアステレオマー塩である光学活性2-メチルピペラジンフェノキシプロピオネートを反応混合物中より分離した母液から難溶性ジアステレオマー塩を構成する2-メチルピペラジン対掌体とは逆の2-メチルピペラジン対掌体を分離することを特徴とする光学的に活性な(S)-(+)-又は(R)-(-)-2-メチルピペラジンの製造方法。

【請求項2】

ラセミ-2-メチルピペラジン1当量と光学活性な2-フェノキシプロピオン酸2~3当量を反応溶媒中で反応させることにより生じる難溶性ジアステレオマー塩である光学活性2-メチルピペラジンフェノキシプロピオネートを反応混合物中より分離することにより、難溶性ジアステレオマー塩を構成する2-メチルピペラジン対掌体を分離する工程(1)及び、

工程(1)において難溶性ジアステレオマー塩を分離した母液に工程(1)で使用した2-フェノキシプロピオン酸と同一対掌体の光学活性2-フェノキシプロピオン酸を0.01~0.5当量加え、生成した結晶を分離して得た母液から工程(1)で分離される2-メチルピペラジン対掌体とは逆の対掌体を分離する工程(2)、
を含むことを特徴とする光学的に活性な(S)-(+)-及び(R)-(-)-2-メチルピペラジンの製造方法。

【請求項3】

炭素数が3~5の分岐アルキル基を有するアルコール、環形成炭素数が5又は6の環状アルキル基を有するアルコール、又は炭素数が3~5のアルキル基を有するアルコールの酢酸エステルを反応溶媒として使用する、請求項1又は2記載の光学活性2-メチルピペラジンの製造方法。

【請求項4】

2-ブタノール、2-メチル-1-プロパノール、シクロヘキサンノール、シクロヘキサノール、又は酢酸n-ブチルを反応溶媒として使用する請求項1~3いずれか1つに記載の光学活性2-メチルピペラジンの製造方法。

【請求項 5】

光学活性 2 - メチルピペラジン鉱酸塩を有機溶媒に加え、再結晶することにより光学活性 2 - メチルピペラジン鉱酸塩を光学精製する光学活性 2 - メチルピペラジンの製造方法。

【請求項 6】

光学活性 2 - メチルピペラジン鉱酸塩の光学精製に用いる有機溶媒として、メタノール、エタノール、1 - ブタノール、2 - ブタノール、又は2 - プロパノールを使用する請求項 5 記載の光学活性 2 - メチルピペラジンの製造方法。

【請求項 7】

光学活性 2 - メチルピペラジン鉱酸塩を低級アルコール、エーテル又はトルエン中に懸濁して得られる懸濁液に塩基を作用させて生じる不溶分を濾別して得られる溶液の少なくとも溶媒の一部を留去するか、又はこの溶液を冷却することにより、光学活性 2 - メチルピペラジンを結晶として分離することを特徴とする、光学活性 2 - メチルピペラジンの製造方法。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0006

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0006】

上記の2)記載の製造方法において、工程(2)で得られた母液を濃縮した残渣に、無機鉱酸と有機溶媒(トルエン、ジクロロメタン、シクロヘキサン、など)の混合物を加え、光学分割剤2 - フェノキシプロピオン酸を有機溶媒に抽出した後、水層を濃縮して光学活性 2 - メチルピペラジンの対掌体を鉱酸塩として回収する工程(3)を、工程(2)に引き継いで実施することができる。

【手続補正 3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0021

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0021】

さらに、本発明者らは2 - メチルピペラジン塩から結晶状の遊離アミンを高収率で得る前記7)記載の製造方法を見出した。通常、光学活性 2 - メチルピペラジンは蒸留法で単離している。しかし、融点(91)と沸点(155)の差が小さく、昇華しやすいため製造時に配管、コンデンサーの閉塞がおこりやすく操作上問題がある。また、蒸留法では回収率も低くコスト面からも望ましくないと考えられる上融点が高いことから、単離した2 - メチルピペラジンは使用に際し再度融解しなければならず不便である。本発明による結晶状光学活性 2 - メチルピペラジンは秤量、溶解、移動等、使用に利便性が高いと考えられる。

【手続補正 4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0024

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0024】

工程(1)：ジアステレオマー塩生成工程を経由する光学活性 2 - メチルピペラジンを得る方法

本発明による光学活性 2 - メチルピペラジンの製造方法においては、有機溶媒として炭素数1 ~ 5の一級アルコールまたは二級アルコール、シクロペンタノール、酢酸エステル類等を、単独あるいは所望の比率で混ぜた混合物を使用する(後述する実施例の1から9

、29から35に対応する)。

得られたジアステレオマー塩を再結晶により光学精製した後、光学活性2-メチルピペラジン無機鉱酸塩として単離する(実施例1から9、29から35に対応)。得られた光学活性2-メチルピペラジン無機鉱酸塩の光学純度が低い場合、再結晶することで光学精製できる(実施例25から28、36から40に対応)。

得られた光学活性2-メチルピペラジン無機鉱酸塩を、前記7)記載の製造方法で処理し、光学活性2-メチルピペラジンのアミン遊離体として得ることができる(実施例10から24、41に対応)。このとき光学活性2-メチルピペラジン無機鉱酸塩を低級アルコールまたは、エーテル、炭化水素中でアルコラートまたは、アルカリ金属炭酸塩などの塩基と室温で処理する。

【手続補正5】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0025

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0025】

工程(2)：ジアステレオマー塩分離母液からの光学活性2-メチルピペラジンのもう一方の対掌体を得る方法

前記2)において工程(1)記載の方法で、ジアステレオマー塩分離母液中に優位に存在する光学活性2-メチルピペラジンの光学純度を上げた後、光学分割で結晶として得られたジアステレオマー塩と反対の対掌体の無機鉱酸塩を分離母液から得ることができる(実施例1から9、30から36に対応)。ただし、分離母液中の2-メチルピペラジンの光学純度が90%ee以上の場合は、前記2)の工程(2)前段に記載した光学純度向上の工程を省き、前記5)に記載の方法で塩酸塩等の光学精製を行うことにより(実施例25から29、37から41に対応)、98%ee以上の光学純度の2-メチルピペラジンを得ることができる。このようにして得られた光学活性2-メチルピペラジン無機鉱酸塩は前記7)記載の方法でアミン遊離の光学活性2-メチルピペラジンとして得ができる(実施例10から24に対応)。