(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
2007 年1 月4 日 (04.01.2007)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2007/001015 A1

(51) 国際特許分類:
C07D 209/14 (2006.01) *C07D 317/58* (2006.01)
C07D 291/04 (2006.01) *C07D 333/58* (2006.01)
C07D 307/81 (2006.01) *C07B 53/00* (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2006/312869

(22) 国際出願日: 2006 年6 月28 日 (28.06.2006)

(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2005-187519 2005 年6 月28 日 (28.06.2005) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 株式会社フジモト・コーポレーション (FUJIMOTO CO., LTD.) [JP/JP]; 〒5800011 大阪府松原市西大塚１丁目３番４０号 Osaka (JP).

(72) 発明者; および
(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 米田 文郎 (YONEDA, Fumio) [JP/JP]; 〒5800011 大阪府松原市西大塚１丁目３番４０号 藤本製薬株式会社 創薬研究所内 Osaka (JP). 渡部 真由美 (WATANABE, Mayumi) [JP/JP]; 〒5800011 大阪府松原市西大塚１丁目３番４０号 藤本製薬株式会社 創薬研究所内 Osaka (JP). 安佐 拓哉 (YASUSA, Takuya) [JP/JP]; 〒5800011 大阪府松原市西大塚１丁目３番４０号 藤本製薬株式会社 創薬研究所内 Osaka (JP).

(74) 代理人: 谷 良隆 (TANI, Yoshitaka); 〒5410045 大阪府大阪市中央区道修町２丁目２番６号 後藤ビル ２階 Osaka (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, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

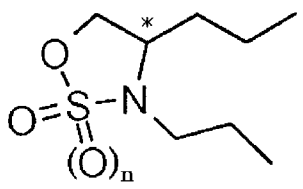
(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:
— 国際調査報告書

２文字コード及び他の略語については、定期発行される各*PCT*ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) **Title:** PROCESS FOR PRODUCTION OF OPTICALLY ACTIVE AMINOPENTANE DERIVATIVE, INTERMEDIATE IN THE PROCESS AND PROCESS FOR PRODUCTION OF THE INTERMEDIATE

(54) 発明の名称: 光学活性アミノペンタン誘導体の製造方法、および中間体とその製造方法



(5)

(57) **Abstract:** [PROBLEMS] To provide: a process for producing an optically active aminopentane derivative which is expected to be useful as a psychotropic agent, an antidepressant, an anti-Perkinson agent, an anti-Alzhemer disease, an anti-apoptotic agent or the like; a novel optically active intermediate oxathiazolidine derivative which is quite useful for the production of the aminopentane derivative; and a process for producing the intermediate. [MEANS FOR SOLVING PROBLEMS] An optically active aminopentane derivative can be produced in an industrially advantageous manner from a novel optically active oxathiazolidine derivative represented by the formula (5): (5) wherein * represents the position of an asymmetric carbon atom either in R-configuration or S-configuration; and n represents 0 or 1.

[続葉有]

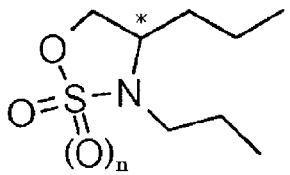
WO 2007/001015 A1

(57) 要約:

【課題】本発明は、向精神薬、抗うつ薬、抗パーキンソン病薬、抗アルツハイマー病薬及びアポトーシス抑制剤などとして期待されている光学活性アミノペンタン誘導体の製造方法、およびその製造に極めて有用な新規の光学活性中間体オキサチアゾリジン誘導体及びそれらの製造方法を提供する。

【解決手段】式(5)

【化35】



(5)

(式中、＊は不斉炭素原子の位置でありR配置またはS配置を示す。nは0または1である。)で示される新規光学活性オキサチアゾリジン誘導体から、工業的に有利に光学活性アミノペンタン誘導体を製造することができる。

明 細 書

光学活性アミノペンタン誘導体の製造方法、および中間体とその製造方法

技術分野

[0001] 本発明は、向精神薬、抗うつ薬、抗パーキンソン病薬、抗アルツハイマー病薬またはアポトーシス抑制薬などとして期待されている光学活性アミノペンタン誘導体の製造方法、およびその製造方法における新規な製造中間体と該中間体の製造方法に関する。

背景技術

[0002] 従来、モノアミンオキシターゼ阻害薬、カテコールアミン取込み阻害薬、カテコールアミン置換型放出促進作用薬とは異なる膜電位依存性エクソサイトーシスの増強によるカテコールアミン作動系の活性増強効果(Catecholaminergic Activity Enhance効果:CAE効果)を有し、特にカテコールアミン置換型放出促進作用薬に見られる過剰なカテコールアミンの放出やカテコールアミン神経終末でのアミン枯渇を誘導しないという特徴を有するアミノペンタン誘導体が知られている(例えば、特許文献1参照)。

[0003] それらアミノペンタン誘導体は、行動量異常増加(興奮作用)、中枢神経に対する神経毒性等の副作用及び患者に対する応答性低下等の問題が少なく、安全で且つ有用な抗うつ薬、向精神薬、抗パーキンソン病薬、抗アルツハイマー病薬等として、優れた作用効果を示すことが期待されている。また、これら分子構造中に不斉炭素を有するアミノペンタン誘導体は、その光学活性体により優れた作用が認められることが報告されている(例えば、特許文献2、非特許文献1参照)。

[0004] 例えば、1-(ベンゾフラン-2-イル)-2-プロピルアミノペンタンは、R配置の(−)体がS配置の(+)体若しくはラセミ体に比して優れた薬理活性を有している(特許文献2、非特許文献1参照)。加えて、この(R)-1-(ベンゾフラン-2-イル)-2-プロピルアミノペンタンは抗アポトーシス作用を有し、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン病、筋萎縮性側索硬化症、網膜色素変性症、緑内障、脊髄小脳変性症等の神経疾患、脳卒中等の脳虚血性疾患、糖尿病で観察される末梢性神経障害等の神経変性疾

患、エイズ、中毒性疾患に対するアポトーシス抑制剤としても有用であることが開示されている(例えば、特許文献3参照)。

[0005] これまで、(R)-1-(ベンゾフラン-2-イル)-2-プロピルアミノペンタンのような光学活性アミノペンタン誘導体の製造方法としては、各種芳香族アルデヒドからニトロアルケン中間体を経てラセミ体を一旦合成し、これを光学分割する方法が知られているが、光学活性酸等をアミンに対して等量以上必要とするだけでなく、晶析、分離、精製などの繁雑な操作が要求される。例えば、ラセミ体として合成されたものから光学活性な、(R)-1-(ベンゾフラン-2-イル)-2-プロピルアミノペンタンを光学分割した場合、この光学分割は、ラセミ体をジアステレオマー塩や誘導体とする分割法では達成することができず、キラルカラムを用いる高速液体クロマトグラフィー分取により分割を行ったにすぎないものであった。その分割には大量の溶媒と長時間を要し、目的の光学活性体の回収は最大でも50%程度である生産性の低い方法であった(特許文献1、特許文献2参照)。その他、酵素を用いる方法、および不斉合成法等も知られてはいるが、酵素を用いる方法や不斉合成法においては反応基質に限定があり、選択性、操作の繁雑さなどから、その実用性は乏しい。

[0006] そこで、我々は光学活性1-(ベンゾフラン-2-イル)-2-プロピルアミノペンタンの2つの独立した実用性を有する製造方法を開発した。第1の製造方法は、光学活性ノルバリンより製造した光学活性アジリジン誘導体を2-ベンゾフランリチウムと反応させて光学活性1-(ベンゾフラン-2-イル)-2-プロピルアミノペンタンの基本骨格を構築する方法である。第2の製造方法は、光学活性ノルバリンより合成した光学活性N-メトキシ-N-メチルアミド誘導体を2-ベンゾフランリチウムと反応させてケトンを得、これを還元して光学活性1-(ベンゾフラン-2-イル)-2-プロピルアミノペンタンの基本骨格を構築する方法である。これら2つの製造方法の開発により、光学活性1-(ベンゾフラン-2-イル)-2-プロピルアミノペンタンの両異性体は効率的に製造出来るようになった(特許文献4)。しかし、この方法よりも更に工業的に有利な製造方法を求めて研究、開発が行われてきた。

特許文献1:国際公開WO99/07667号パンフレット

特許文献2:特開2000-136187号公報

特許文献3:特開2003－89643号公報

特許文献4:国際公開WO01／77074号パンフレット

非特許文献1:米田ら著、「バイオオルガニック アンド メディシナルケミストリー」9 (2001) p1197-1212 (「Bioorganic & Medicinal Chemistry 」9 (2001) p1197-1212)

発明の開示

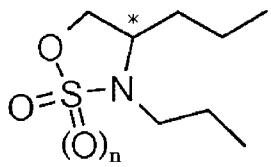
発明が解決しようとする課題

[0007] 本発明の目的は、向精神薬、抗うつ薬、抗パーキンソン病薬、抗アルツハイマー病薬またはアポトーシス抑制薬などとして有用な光学活性アミノペンタン誘導体の新規な製造方法、およびその光学活性アミノペンタン誘導体の製造に有用な新規な製造中間体並びに該中間体の製造方法を提供することにある。

課題を解決するための手段

[0008] 本発明者らは、鋭意研究を行った結果、市販の光学活性ノルバリンから合成可能であり、光学活性アミノペンタン誘導体の製造に極めて有用な新規な中間体である式(5)

[0009] [化1]



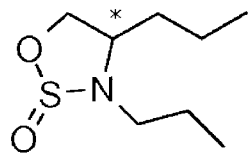
(5)

(式中、＊は不斉炭素原子の位置でありR配置またはS配置を示す。nは0または1を示す。)で表される光学活性オキサチアゾリジン誘導体およびその新規中間体を経由する光学活性アミノペンタン誘導体の新規な製造法を見出した。

すなわち、

式(5－1)

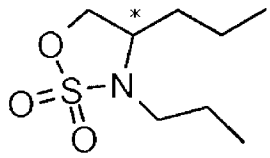
[0010] [化2]



(5-1)

（式中、＊は上記と同意義を示す。）で表される光学活性オキサチアゾリジン誘導体に、ルテニウム触媒の存在下、酸化剤を作用させて式（５－２）

[0011] [化3]



(5-2)

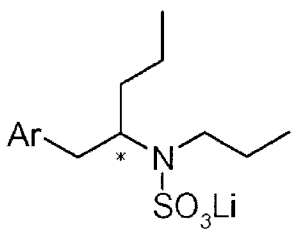
（式中、＊は上記と同意義を示す。）で表される光学活性オキサチアゾリジン誘導体とし、この式（５－２）で表される光学活性オキサチアゾリジン誘導体に、式（６）

[0012] [化4]

Ar-Li (6)

（式中、Arはアリール基を示す。）で表されるアリールリチウムを反応させて式（７）

[0013] [化5]

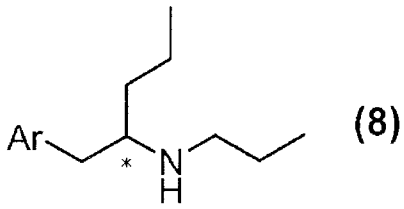


(7)

（式中、Arおよび＊はそれぞれ上記と同意義を示す。）で表される光学活性N−スルホン酸リチウム誘導体を製造し、次いで

ii) 式（7）で示される光学活性N−スルホン酸リチウム誘導体に酸を作用させて加水分解を行うことにより、式（8）

[0014] [化6]



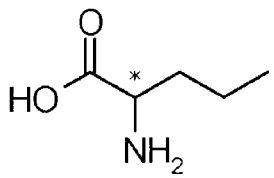
(8)

（式中、Arおよび＊は上記と同意義を示す。）で表される光学活性プロピルアミノペンタン誘導体を高選択的かつ高収率で容易に製造できることを知見し、本発明を完成した。

[0015] 式（5）で示される新規中間体である光学活性オキサチアゾリジン誘導体は式（5－1）及び式（5－2）で表される化合物を含む概念の化合物であり、以下の工程によって製造される。

[0016] i) 式（1）

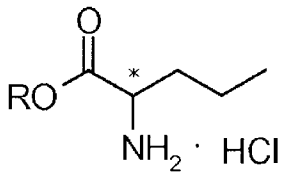
[0017] [化7]



(1)

（式中、＊は上記と同意義を示す。）で表される光学活性ノルバリンに、アルコール中で塩化チオニルを反応させてエステル化を行い、式（2）

[0018] [化8]

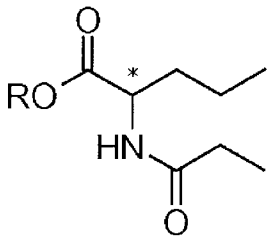


(2)

(式中、Rは低級アルキル基を示し、＊は上記と同意義を示す。)で表される光学活性ノルバリンエステル誘導体を得る。この工程におけるアルコールは、例えば、メタノール、エタノール、プロパノール等のC1～6の低級アルコール、好ましくはC1～3の低級アルコールが挙げられる。この反応は、塩化チオニルとアルコールを用いたエステル化の通常の反応条件に従って行うことができる。

[0019] ii) 式(2)の光学活性ノルバリンエステル誘導体に溶媒中で塩基の存在下、プロピオン酸無水物を反応させてアミド化を行い、式(3)

[0020] [化9]

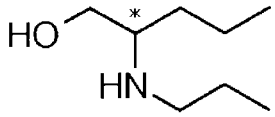


(3)

(式中、R及び＊は上記と同意義を示す。)で表される光学活性N-プロピオニルノルバリンエステル誘導体を得る。この工程における溶媒としては、例えば、水、又は水とジクロロメタン、酢酸エチル等の有機溶媒との混合溶媒が挙げられる。また、塩基としては、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸カリウム等の無機塩基や、トリエチルアミン、ピリジン、N-メチルモルホリン等の有機塩基を用いることができる。通常、反応温度は0～40℃、好ましくは15～20℃、反応時間は30分～1日、好ましくは1～3時間である。

[0021] iii) 式(3)の光学活性N-プロピオニルノルバリンエステル誘導体に溶媒中で還元剤を作用させてカルボキシル基及びアミド基の還元を行い、式(4)

[0022] [化10]

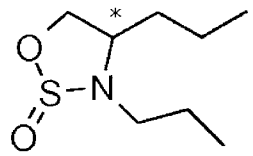


(4)

(式中、＊は上記と同意義を示す。)で表される光学活性N-プロピルノルバリノールを得る。この工程における反応溶媒としては、たとえばテトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル等の有機溶媒が挙げられる。また、還元剤は水素化リチウムアルミニウム等公知の還元剤を用いることができる。通常、反応温度は20～120℃、好ましくは35～70℃、反応時間は2時間～1日、好ましくは2～4時間である。

[0023] iv) 式(4)の光学活性N-プロピルノルバリノールに溶媒中で塩基の存在下、塩化チオニルを反応させて1,2,3-オキサチアゾリジン環を構築し、式(5－1)

[0024] [化11]

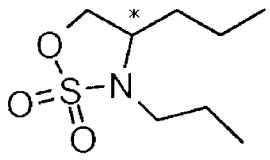


(5-1)

(式中、＊は上記と同意義を示す。)で表される光学活性オキサチアゾリジン誘導体を得る。この工程における溶媒としては、たとえばジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、酢酸エチル、トルエン、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、N,N-ジメチルホルムアミド、アセトン、ヘキサン等の有機溶媒が挙げられる。また、塩基としては、たとえばトリエチルアミン、イミダゾール、N-メチルモルホリン、ピリジン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン等の有機塩基を用いることができる。通常、反応温度は－20～60℃、好ましくは－15～30℃、反応時間は30分～1日、好ましくは3～4時間である。

[0025] v) 式(5－1)の光学活性オキサチアゾリジン誘導体に、溶媒中でルテニウム触媒の存在下、酸化剤を作用させて酸化を行い、式(5－2)

[0026] [化12]



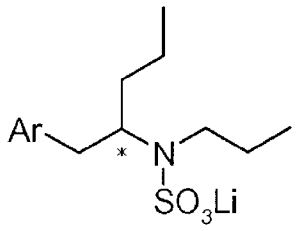
(5-2)

(式中、＊は上記と同意義を示す。)で表される光学活性オキサチアゾリジン誘導体を得ることができる。この反応における溶媒は、たとえば酢酸エチル、アセトニトリル、ジイソプロピルエーテル、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン等の有機溶媒と水との混合溶媒、又はたとえば酢酸エチル、アセトニトリル、ジイソプロピルエーテル、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン等の有機溶媒とリン酸緩衝溶液等の緩衝溶液との混合溶媒が挙げられる。また、ルテニウム触媒としては、たとえば三塩化ルテニウム、二酸化ルテニウム等を用いることができる。酸化剤としては、たとえば過ヨウ素酸ナトリウム、次亜塩素酸ナトリウム水溶液等を用いることができる。通常、反応温度は0～40℃、反応時間は1～3時間程度である。

[0027] なお、式(5－1)の光学活性オキサチアゾリジン誘導体である3,4-ジプロピル-1,2,3-オキサチアゾリジン 2-オキシドは、硫黄原子も不斉中心となるためジアステレオ異性体の混合物となり、その構成比は前記iv)工程の反応条件により異なってくる。しかしそのジアステレオ異性体の構成比に関わらず、v)の工程により式(5－2)の光学活性オキサチアゾリジン誘導体である3,4-ジプロピル-1,2,3-オキサチアゾリジン 2,2-ジオキシドを得ることができる。このようにして得られた式(5)の新規光学活性オキサチアゾリジン誘導体を用いて、以下の工程により目的物である光学活性アミノペンタン誘導体を製造することができる。

[0028] vi) 式(5－2)の光学活性オキサチアゾリジン誘導体に、溶媒中式(6)で示されるアリールリチウムを反応させてオキサチアゾリジン環の開環反応を行い、式(7)

[0029] [化13]

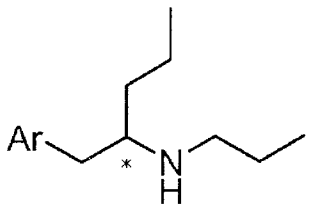


(7)

(式中、Arおよび＊は上記と同意義を示す。)で表される光学活性N-スルホン酸リチウム誘導体を得る。Arで示されるアリール基としては、例えば、フェニル、チエニル、ナフチル、ベンゾフリル、ベンゾチエニル、メチレンジオキシフェニルまたはインドリル等が挙げられる。アリール基はその芳香核に反応に支障をきたさない置換基、例えばC1～3アルキルなどの置換基を有していてもよい。アリールリチウムは対応する芳香族化合物にn-ブチルリチウムを作用させて調製することができる。この工程vi)は適当な溶媒中でおこなわれる。その溶媒としては、たとえばテトラヒドロフラン、ジエチルエーテル等の有機溶媒が挙げられ、本工程では所望によりN,N,N',N'-テトラメチルエチレンジアミン、1,2-ジメトキシエタン等の添加剤を適宜加えることができる。また、式(7)の光学活性N-スルホン酸リチウム誘導体は反応溶液中に混合物として、又は反応溶液に水を加えた後の分液操作により水溶液として得ることができる。反応は不活性雰囲気(窒素またはアルゴン、好ましくは窒素)下で行うのが好ましく、通常、反応温度は－10～10℃、反応時間は1～4時間である。

[0030] vii) 式(7)の光学活性N-スルホン酸リチウム誘導体を含む反応混合物又はその水溶液に、酸を作用させて加水分解を行うと、式(8)

[0031] [化14]



(8)

(式中、Ar及び＊は上記と同意義を示す。)で表される光学活性アミノペンタン誘導体が得られる。この工程において、酸としては、たとえば塩酸、硫酸、臭化水素酸等

を用いることができる。通常、反応温度は0～40℃、反応時間は1時間～1日程度である。

[0032] 得られた式(8)の光学活性アミノペンタン誘導体は、薬理学的に許容しうる酸付加塩例えば、塩酸、硫酸、臭化水素酸、硝酸、メタンスルホン酸等の如き無機酸の塩、もしくは、たとえばグルコン酸、酒石酸、マレイン酸、フマル酸、コハク酸、リンゴ酸、クエン酸、マンデル酸等の有機酸の塩とすることができる。

[0033] 以上の各工程において、反応温度及び反応時間に関する制限は特にないが、反応試薬の特性上各々一般的な反応条件に従うのが望ましい。

発明の効果

[0034] 製造中間体である式(5)で示される新規な光学活性オキサチアゾリジン誘導体を用いることによって、高純度の光学活性アミノペンタン誘導体の両異性体を効率的に製造することを容易にし、光学活性アミノペンタン誘導体の工業的に有利な製造方法を確立した。

発明を実施するための最良の形態

[0035] 以下の実施例によりさらに詳細に説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。

実施例

[0036] 実施例1

(R)-ノルバリンメチルエステルの合成

メタノール(300mL)に、－5℃で撹拌下、塩化チオニル(47.7mL)を2時間15分かけて滴加した。この淡黄色溶液に－4℃で撹拌下、D-ノルバリン(35.00g)を加えた。この溶液を室温で18時間撹拌したのち、減圧濃縮し、メタノールを留去した。析出した結晶にジイソプロピルエーテル(90mL)を加え、ろ過した。得られた白色結晶をジイソプロピルエーテル(30mL)で2回洗浄して白色粉末の(R)-ノルバリンメチルエステル(47.74g, 収率95%)を得た。

融点 109－110 ℃

MS(m/z) 132, 88, 72

IR(KBr) 3440, 2970, 1753, 1585, 1502, 1443, 1382, 1283, 1243, 1165, 1123, 1032,

994, 937, 898, 740 cm^{-1}

NMR($CDCl_3$) δ 0.97(t, 3H, J=7.4Hz), 1.38-1.75(m, 2H), 2.05(q, 2H, J=7.4Hz), 3.82(s, 3H), 4.18(t, 1H, J=6.4Hz), 8.45-9.15(br, 3H) ppm

比旋光度 $[\alpha]_D^{20}$ -20.51° ($CHCl_3$, c=1.056)

[0037] 実施例2

(S)-ノルバリンメチルエステルの合成

L-ノルバリン(12.7g)および塩化チオニル(17.3mL)を用いて、実施例1と同様にして、無色結晶の(S)-ノルバリンメチルエステル(18.2g, 収率100%)を得た。

[0038] 実施例3

(R)-N-プロピオニルノルバリンメチルエステルの合成

炭酸水素ナトリウム(15.21g)の水溶液(180mL)に氷冷撹拌下、(R)-ノルバリンメチルエステル(30.35g)を加え、氷冷下5分間撹拌した。この溶液に氷冷撹拌下、無水プロピオン酸(25.5mL)と炭酸水素ナトリウム(8.36g)を交互に少しずつ加え、氷冷下1時間撹拌した。この二層溶液を酢酸エチル(90mL)で抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(50mL)で洗浄した。この有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮し、微黄色液体の(R)-N-プロピオニルノルバリンメチルエステル(33.79g, 収率99%)を得た。

IR(KBr) 3295, 3060, 2955, 2870, 1742, 1651, 1540, 1460, 1440, 1378, 1206, 1157, 1068, 1020 cm^{-1}

NMR($CDCl_3$) δ 0.93(t, 3H, J=7.4Hz), 1.17(t, 3H, J=7.7Hz), 1.23-1.48(m, 2H), 1.56-1.72(m, 1H), 1.74-1.89(m, 1H), 2.26(q, 2H, J=7.7Hz), 3.74(s, 3H), 4.63(dt, 1H, J=5.4, 7.4Hz), 5.87-6.20(br, 1H) ppm

比旋光度 $[\alpha]_D^{20}$ -20.91° ($CHCl_3$, c=1.006)

[0039] 実施例4

(S)-N-プロピオニルノルバリンメチルエステルの合成

(S)-ノルバリンメチルエステル(18.2g)、無水プロピオン酸(14.9g)を用いて、実施例3と同様の操作により、わずかに黄みがかった無色油状物の(S)-N-プロピオニルノルバリンメチルエステル(20.7g, 収率100%)を得た。

NMR($CDCl_3$) δ 0.93(t, 3H, J=7.4Hz), 1.17(t, 3H, J=7.4Hz), 1.23-1.50(m, 2H), 1.50-1.72(m, 1H), 1.72-1.90(m, 1H), 2.26(q, 2H, J=7.4Hz), 3.74(s, 3H), 4.51-4.75(m, 1H), 5.87-6.20(br, 1H) ppm

[0040] 実施例5

(R)-N-プロピルノルバリノールの合成

テトラヒドロフラン(144mL)を4℃で撹拌しながら、これに水素化リチウムアルミニウム(5.47g)を加え、氷冷下15分間撹拌した。この懸濁溶液に4℃で撹拌下、(R)-N-プロピオニルノルバリンメチルエステル(15.87g)のテトラヒドロフラン(85mL)溶液を70分間で滴加し、氷冷下15分間撹拌した。この懸濁溶液を2時間還流撹拌した後氷冷下20分間撹拌し、さらに氷冷撹拌下、1mol/L水酸化ナトリウム水溶液(25mL)を12分間で滴加し、氷冷下5分間撹拌した。この懸濁溶液を1時間還流撹拌した。この懸濁溶液をろ過し、酢酸エチル(23mL)で洗浄した。続いて、この不溶物を熱酢酸エチル(115mL)で2回洗浄した。ろ液と洗浄液を合わせて無水硫酸ナトリウムで12時間乾燥後、減圧濃縮し、黄色液体の(R)-N-プロピルノルバリノール(11.97g, 収率97%)を得た。

MS(m/z) 144, 114, 86, 72

IR(KBr) 3300, 2960, 2940, 2875, 1650, 1464, 1386, 1247, 1150, 1057, 902 cm^{-1}

NMR($CDCl_3$) δ 0.93(t, 6H, J=7.4Hz), 1.20-1.64(m, 6H), 2.44-2.73(m, 3H), 3.25(dd, 1H, J=6.7, 10.4Hz), 3.60(dd, 1H, J=4.0, 10.4Hz) ppm

比旋光度 $[\alpha]_D^{20}$ -36.47° ($CHCl_3$, c=1.074)

[0041] 実施例6

(S)-N-プロピルノルバリノールの合成

(S)-N-プロピオニルノルバリンメチルエステル(20.7g)、水素化リチウムアルミニウム(8.37g)を用いて、実施例5と同様にして、無色油状物の(S)-N-プロピルノルバリノール(15.5g, 収率96%)を得た。

NMR($CDCl_3$) δ 0.93(t, 6H, J=7.0Hz), 1.23-1.68(m, 6H), 2.46-2.76(m, 3H), 3.28(dd, 1H, J=6.3, 10.4Hz), 3.60(dd, 1H, J=4.0, 10.7Hz) ppm

[0042] 実施例7

(R)-3,4-ジプロピル-1,2,3-オキサチアゾリジン2-オキシドの合成

(R)-N-プロピルノルバリノール(11.53g)をジクロロメタン(160mL)に溶解し、室温撹拌下、N-メチルモルホリン(21.8mL)を加えた。この溶液に、2℃で撹拌下、塩化チオニル(6.9mL)をジクロロメタン(48mL)に溶解した液を120分間で滴加した。この懸濁溶液を室温で4時間撹拌した。この懸濁溶液を3℃で撹拌下、水(104mL)を加え、分液した。有機層を1mol/L塩酸水溶液(104mL)、続いて飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(104mL)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣の液体を室温で19時間減圧乾燥し、赤色液体の(R)-3,4-ジプロピル-1,2,3-オキサチアゾリジン2-オキシド(12.36g, 収率81%, ^{1}H-NMRの積分比よりcis:trans = 約45:55)を得た。

MS(m/z) 190, 148, 126, 114, 98, 84

IR(KBr) 2970, 2940, 2880, 1467, 1383, 1160, 1010, 954, 915, 840, 695 cm^{-1}

NMR($CDCl_3$) δ 0.97(t, 3H, J=7.4Hz), 1.25-1.92(m, 6H), 2.80-3.20(m, 2H), 3.34-3.46(m, 0.45H, cis), 3.56-3.68(m, 0.55H, trans), 4.02(dd, 0.55H, J=7.7, 8.1Hz, trans), 4.52(d, 0.90H, J=7.1Hz, cis), 4.78(dd, 0.55H, J=7.1, 8.1Hz, trans) ppm (cis, trans 個別のシグナルのプロトン数はcis, trans の合計が1となるよう表記した。)

比旋光度 $[\alpha]_D^{20}$ -89.00° ($CHCl_3$, c=1.208)

[0043] 実施例8

(S)-3,4-ジプロピル-1,2,3-オキサチアゾリジン2-オキシドの合成

(S)-N-プロピルノルバリノール(11.5g)のジクロロメタン(200mL)溶液に室温撹拌下、N-メチルモルホリン(27.3mL)を加えた。この淡黄色溶液に氷冷撹拌下、塩化チオニル(9.32mL)のジクロロメタン(64mL)溶液を滴加した。この懸濁溶液を室温で撹拌した。この懸濁溶液に氷冷撹拌下、水を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を1mol/L塩酸水溶液、続いて飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣を室温で終夜減圧下乾燥し、無色油状物の(S)-3,4-ジプロピル-1,2,3-オキサチアゾリジン2-オキシド(16.1g, 収率79%, ^{1}H-NMRの積分比よりcis:trans = 約38:62)を得た。

NMR($CDCl_3$) δ 0.85-1.10(m, 6H), 1.25-1.85(m, 6H), 2.80-3.19(m, 2H), 3.36-3.44(m, 0.38H, cis), 3.55-3.66(m, 0.62H, trans), 4.03(dd, 0.62H, J=7.4, 8.1Hz, trans), 4.52(d, 0.76H, J=7.4Hz, cis), 4.76(dd, 0.62H, J=7.1, 8.1Hz, trans) ppm (cis, trans 個

別のシグナルのプロトン数はcis, trans の合計が1となるよう表記した。)

[0044] 実施例9

(R)-3,4-ジプロピル-1,2,3-オキサチアゾリジン2,2-ジオキシドの合成

(R)-3,4-ジプロピル-1,2,3-オキサチアゾリジン2-オキシド(11.09g)の酢酸エチル(58mL)溶液に3℃で撹拌下、三塩化ルテニウム水和物(10mg)を加えた。この溶液に冷飽和過ヨウ素酸ナトリウム水溶液(200mL)を加えた。この懸濁溶液を氷冷下10分間撹拌した後、更に室温で1時間撹拌した。この懸濁溶液をろ過し、不溶物を酢酸エチル(15mL)で2回洗浄した。ろ液と洗浄液を合わせ、分液した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(15mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣の液体にテトラヒドロフラン(13.5mL)を加えて減圧濃縮した。この濃縮操作を3回繰り返し、褐色液体の(R)-3,4-ジプロピル-1,2,3-オキサチアゾリジン2,2-ジオキシド(11.22g、収率93%)を得た。

MS(m/z) 206, 178, 164, 136, 122, 112, 94, 85, 70, 69

IR(KBr) 2980, 2950, 2890, 1472, 1347, 1271, 1186, 1115, 1056, 974, 920, 895, 813, 720, 662 cm^{-1}

NMR($CDCl_3$) δ 0.98(t, 3H, J=7.4Hz), 0.98(t, 3H, J=7.4Hz), 1.24-1.44(m, 2H), 1.50-1.85(m, 4H), 2.88-3.10(m, 1H), 3.12-3.24(m, 1H), 3.53-3.65(m, 1H), 4.17(dd, 1H, J=7.1, 8.4Hz), 4.54(dd, 1H, J=6.4, 8.4Hz) ppm

比旋光度 $[\alpha]_D^{20}$ -57.65° ($CHCl_3$, c=1.284)

[0045] 実施例10

(S)-3,4-ジプロピル-1,2,3-オキサチアゾリジン2,2-ジオキシドの合成

(S)-3,4-ジプロピル-1,2,3-オキサチアゾリジン2-オキシド(16.1g)、三塩化ルテニウム水和物(20mg)、過ヨウ素酸ナトリウム(21.5g)を用いて、実施例9と同様の操作により、無色油状物の(S)-3,4-ジプロピル-1,2,3-オキサチアゾリジン2,2-ジオキシド(17.0g, 収率98%)を得た。

MS(m/z) 207, 178, 164, 136, 122, 85, 69

IR(KBr) 2966, 2937, 2877, 1468, 1342, 1267, 1186, 1113, 1011, 972, 810, 719, 629 cm^{-1}

NMR($CDCl_3$) δ 0.98(t, 3H, J=7.4Hz), 0.98(t, 3H, J=7.1Hz), 1.23-1.43(m, 2H), 1.50-1.88(m, 4H), 2.88-3.00(m, 1H), 3.12-3.23(m, 1H), 3.54-3.65(m, 1H), 4.17(dd, 1H, J=7.1, 8.4Hz), 4.54(dd, 1H, J=6.7, 8.4Hz) ppm

比旋光度$[\alpha]_D^{20}$ +58.28° ($CHCl_3$, c=1.098)

[0046] 実施例11

(S)-3,4-ジプロピル-1,2,3-オキサチアゾリジン2,2-ジオキシドの合成

(S)-3,4-ジプロピル-1,2,3-オキサチアゾリジン2-オキシド(5.74g)の酢酸エチル(46mL)溶液に氷冷撹拌下、二酸化ルテニウム水和物(3mg)、リン酸緩衝溶液(pH7.4, 28.7mL)を順次加えた。この溶液に氷冷撹拌下、過ヨウ素酸ナトリウム(7.06g)を加え、室温で30分間激しく撹拌した。この懸濁溶液をろ過し、不溶物を酢酸エチル(17mL)で洗浄した。ろ液と洗浄液を合わせ、分液した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(11.5mL)、10%チオ硫酸ナトリウム水溶液(11.5mL)、飽和食塩水(11.5mL)で順次洗浄した。この有機層に無水硫酸ナトリウム及び活性炭(0.57g)を加え、室温で1時間撹拌した。この懸濁溶液をろ過し、ろ液を減圧濃縮した。残渣の液体にテトラヒドロフラン(8.6mL)を加え、40℃以下で減圧濃縮して橙褐色液体の(S)-3,4-ジプロピル-1,2,3-オキサチアゾリジン2,2-ジオキシド(5.83g, 収率94%)を得た。

[0047] 実施例12

(R)-1-(ベンゾフラン-2-イル)-2-プロピルアミノペンタン塩酸塩の合成

アルゴン雰囲気下、ベンゾフラン(2.47mL)のテトラヒドロフラン(14.3mL)溶液に2℃で撹拌下、n-ブチルリチウム(1.57mol/Lヘキサン溶液, 14.3mL)を10分間で滴加した。この溶液に2℃で撹拌下、1,2-ジメトキシエタン(2.33mL)を加え、2℃で30分間撹拌した。この溶液に2℃で撹拌下、(R)-3,4-ジプロピル-1,2,3-オキサチアゾリジン2,2-ジオキシド(4.22g)のテトラヒドロフラン(10.2mL)溶液を5分間で滴加し、2℃で1時間撹拌した。この溶液に3℃で撹拌下、水(10.2mL)を加えた。この溶液を氷冷下15分間撹拌後、分液して水層を分取した。有機層を水(10.2mL)で再度抽出した。水層を合わせ、トルエン(10.2mL)で洗浄した。この水層に2℃で撹拌下、10mol/L塩酸水溶液(8.2mL)を加えた。この懸濁溶液を氷冷下5分間撹拌後、室温で2時間撹拌した。この懸濁溶液を2℃で1時間撹拌後、析出した結晶をろ取した。得られた結晶をジイソプロピルエ

ーテル(20.4mL)に懸濁し、室温で30分間激しく撹拌した。結晶をろ取し、ジイソプロピルエーテル(10.2mL)で洗浄した。この結晶をジイソプロピルエーテル(40.8mL)に懸濁し、室温撹拌下、1mol/L水酸化ナトリウム水溶液(25mL)を加えた。この二層溶液を室温で約1時間激しく撹拌し、結晶を溶解した。この二層溶液を分液した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過し、硫酸ナトリウムをジイソプロピルエーテル(5.1mL)で2回洗浄した。この溶液に2℃で撹拌下、塩化水素(飽和ジエチルエーテル溶液, 10.2mL)を加え、氷冷下15分間撹拌した。析出した結晶をろ取し、ジイソプロピルエーテル(20.4mL)で2回洗浄した。この結晶 (4.40g)を2-プロパノール(44mL)に懸濁し、還流撹拌して溶解した。この溶液を室温で17時間静置した。析出した結晶をろ取し、冷ジイソプロピルエーテル(3℃, 11mLで2回)で洗浄して白色針状結晶の(R)-1-(ベンゾフラン-2-イル)-2-プロピルアミノペンタン塩酸塩(2.97g, 収率52%)を得た。

融点 165－167 ℃

MS(m/z) 244, 114, 72

IR(KBr) 2950, 2850, 2775, 2710, 2675, 2505, 2440, 1600, 1465, 1448, 1377, 1318, 1248, 1200, 1172, 1120, 1105, 1080, 1022, 1003, 944, 920, 876, 831, 803, 770, 760 cm^{-1}

NMR($CDCl_3$) δ 0.91(t, 3H, J=7.4Hz), 0.94(t, 3H, J=7.4Hz), 1.33-2.10(m, 6H), 2.77-3.05(m, 2H), 3.27(dd, 1H, J=9.8, 16.1Hz), 3.40-3.68(m, 2H), 6.65(s, 1H), 7.10-7.35(m, 2H), 7.35-7.45(m,1H), 7.45-7.60(m, 1H), 9.37-9.83(br, 2H) ppm

元素分析 理論値 C：68.19 H：8.58 N：4.97

測定値 C：68.32 H：8.40 N：4.87

比旋光度 $[\alpha]_D^{20}$ −4.23° (MeOH, c=4.400)

光学純度 98%ee (キラルカラムを用いたHPLC分析により決定)

[0048] 実施例13

(S)-1-(ベンゾフラン-2-イル)-2-プロピルアミノペンタン塩酸塩の合成

アルゴン雰囲気下、ベンゾフラン(9.95mL)のテトラヒドロフラン(58mL)溶液に氷冷撹拌下、n-ブチルリチウム(1.56mol/Lヘキサン溶液, 57.9mL)を加えた。この溶液に氷冷撹拌下、1,2-ジメトキシエタン(9.38mL)を加え、氷冷下30分間撹拌した。この溶液

に水冷撹拌下、(S)-3,4-ジプロピル-1,2,3-オキサチアゾリジン2,2-ジオキシド(17.0g)のテトラヒドロフラン(40mL)溶液を滴加し、氷冷下、1時間撹拌した。この溶液に氷冷撹拌下、水を加えた後、分液して水層を分取した。有機層を水で再度抽出した。水層を合わせ、トルエンで洗浄した。この水層に氷冷撹拌下、10mol/L塩酸水溶液を加えた。この懸濁溶液を氷冷下撹拌後、室温で2時間撹拌した。この懸濁溶液を氷冷下1時間撹拌後、析出した結晶をろ取した。得られた結晶をアセトンより再結晶した。無色針状晶の(S)-1-(ベンゾフラン-2-イル)-2-プロピルアミノペンタン塩酸塩(10.8g, 収率47%)を得た。

融点 170－171 ℃

MS(m/z) 246, 202, 131, 115, 72

IR(KBr) 2980, 2890, 2800, 2750, 2710, 2525, 2440, 1602, 1588, 1478, 1460, 1383, 1353, 1320, 1256, 1256, 1178, 1140, 1120, 1108, 1080, 1048, 1023, 1007, 953, 925, 880, 835, 805, 777, 765, 720 cm^{-1}

NMR($CDCl_3$) δ 0.91(t, 3H, J=7.4Hz), 0.94(t, 3H, J=7.4Hz), 1.35-2.10(m, 6H), 2.80-3.00(m, 2H), 3.26(dd, 1H, J=9.4, 16.4Hz), 3.50-3.60(m, 2H), 6.65(s, 1H), 7.15-7.30(m, 2H), 7.40-7.45(m,1H), 7.49-7.53(m, 1H), 9.35-9.70(br, 2H) ppm

元素分析 理論値 C：68.19 H：8.58 N：4.97

測定値 C：68.31 H：8.44 N：4.84

比旋光度 $[\alpha]_D^{20}$ -4.37° (MeOH, c=4.000)

[0049] 実施例14

(R)-1-(2-ベンゾチエニル)-2-プロピルアミノペンタン塩酸塩の合成

アルゴン雰囲気下、ベンゾチオフェン(8.45g)のテトラヒドロフラン(120mL)溶液に氷冷撹拌下、n-ブチルリチウム(1.56 mol/L ヘキサン溶液、44.4mL)、1,2-ジメトキシエタン(7.2 mL)を加え、氷冷下30分間撹拌した。この溶液に(R)-3,4-ジプロピル-1,2,3-オキサチアゾリジン 2,2-ジオキシド(14.36g)のテトラヒドロフラン(43.0mL)溶液を滴加し、氷冷下2.5時間撹拌した。氷冷撹拌下、この溶液に1mol/L塩酸(200ml)を加え、室温で1.5時間撹拌した。この溶液にジエチルエーテル(200mL)を加え、分液した。水層に1mol/L水酸化ナトリウムを加えて中和し、ジエチルエーテルで抽出した。この有機

層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。濃縮残渣のジエチルエーテル溶液(50mL)に、氷冷撹拌下、塩化水素(飽和ジエチルエーテル溶液10mL)を加え、氷冷下数分間撹拌後、溶媒を減圧留去した。濃縮残渣をエタノール(100mL)で再結晶し、白色結晶の(R)-1-(2-ベンゾチエニル)-2-プロピルアミノペンタン塩酸塩(13.17g, 収率70%)を得た。

融点 192－194℃

MS(m/z) 262, 218, 147, 114, 72

IR(KBr) 2971, 2960, 2871, 2805, 2736, 2694, 2518, 2431, 1606, 1594, 1459, 1432, 1118, 836, 761 cm^{-1}

NMR($CDCl_3$) δ 0.91(t, 3H, J=7.4Hz), 0.97(t, 3H, J=7.4Hz), 1.40-2.15(m, 6H), 2.80-3.05(br, 2H), 3.30-3.50(m, 2H), 3.65-3.85(m, 1H), 7.22(s, 1H), 7.25-7.40(m, 2H), 7.65-7.85(m,2H), 9.45-9.85(br, 2H) ppm

元素分析 理論値 C：64.51 H：8.12 N：4.70

測定値 C：64.44 H：7.98 N：4.52

比旋光度 $[\alpha]_D^{20}$ -18.60° ($CHCl_3$, c=1.012)

[0050] 実施例15

(R)-1-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-2-プロピルアミノペンタンの合成

アルゴン雰囲気下、4-ブロモ-1,2-メチレンジオキシベンゼン(8.2mL)のテトラヒドロフラン(140mL)溶液に室温撹拌下、1,2-ジメトキシエタン(7.1mL)を加えた。この溶液に－72℃で撹拌下、n-ブチルリチウム(1.57mol/Lヘキサン溶液,86.9mL)を30分間で滴加した。この懸濁溶液を－50℃以下で1時間撹拌した。この懸濁溶液に－45℃で撹拌下、(R)-3,4-ジプロピル-1,2,3-オキサチアゾリジン 2,2-ジオキシド(14.14g)のテトラヒドロフラン(34mL)溶液を20分間で滴加した。この溶液を10℃以下で2時間撹拌した。この溶液に室温撹拌下、水(200mL)を加え、分液した。この水層に室温撹拌下、濃塩酸(22.8mL)を加えた。この溶液に室温撹拌下、ジエチルエーテル(70mL)を加え、室温で2時間激しく撹拌した。この二層溶液を分液し、エーテル層を1mol/L塩酸水溶液(200mL)で抽出した。水層に1mol/L水酸化ナトリウム水溶液を加えて塩基性にし、有機層及びジエチルエーテル(100mL)を加え、分液した。有機層を飽和食塩水(30m

L)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧濃縮した。残渣の液体をカラムクロマトグラフィー(NH-DM1020, AcOEt/Hexane=1/9)で精製し、黄色液体の(R)-1-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-2-プロピルアミノペンタン(8.00g, 収率47%)を得た。

NMR($CDCl_3$) δ 0.85 (t, 3H, J=7.7Hz), 0.76-1.02 (m, 3H), 1.25-1.55 (m, 6H), 2.43-2.75 (m, 5H), 5.92 (s, 2H), 6.60-6.80 (m, 3H) ppm

[0051] 実施例16

(R)-1-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-2-プロピルアミノペンタン塩酸塩の合成

(R)-1-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-2-プロピルアミノペンタン(8.00g)のジエチルエーテル(80mL)溶液に氷冷撹拌下、塩化水素(飽和ジエチルエーテル溶液,15mL)を加えた。析出した結晶を濾取し、ジエチルエーテル(1mL)で4回洗浄した。この粉末(7.44g)をアセトン(150mL)に加熱溶解し、約100mLに濃縮した。この溶液を5℃で15時間静置した。析出した結晶をろ取し、アセトン(5mL)で3回洗浄して(R)-1-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-2-プロピルアミノペンタン塩酸塩(4.58g, 収率24%)を得た。

融点 174－176 ℃

MS(m/z) 250, 206, 135, 114, 72

IR(KBr) 2996, 2875, 2800, 2746, 2526, 2438, 1608, 1595, 1506, 1491, 1450, 1367, 1248, 1192, 1126, 1105, 1036, 991, 930, 874, 810, 779, 758, 739, 715, 642, 611, 569, 503, 422 cm^{-1}

NMR($CDCl_3$) δ 0.87(t, 3H, J=7.4Hz), 0.97(t, 3H, J=7.4Hz), 1.30-1.87(m, 4H), 1.88-2.09(m, 2H), 2.89(dd, 1H, J=9.1, 13.5Hz), 3.17-3.33(m, 1H), 3.37(dd, 1H, J=5.0, 13.5Hz), 5.95(s, 2H), 6.74(s, 3H), 7.25-7.40(m, 2H), 9.30-9.75(br, 2H) ppm

元素分析 理論値 C：63.04 H：8.46 N：4.90

測定値 C：62.74 H：8.23 N：4.82

比旋光度 $[\alpha]_D^{20}$ -4.99° (MeOH, c=1.014)

[0052] 実施例17

(R)-1-(1-トリイソプロピルシリルインドール-3-イル)-2-プロピルアミノペンタンの合成

アルゴン雰囲気下、2-ブロモ-1-トリイソプロピルシリルインドール(11.99g)のテトラヒドロフラン(85mL)溶液に－70℃で撹拌下、s-ブチルリチウム(0.99mol/Lシクロヘキサ

ン/n-ヘキサン溶液,68.7mL)を加え、－70℃で30分間撹拌した。この溶液に-20℃で撹拌下、(R)-3,4-ジプロピル-1,2,3-オキサチアゾリジン2.2-ジオキシド(7.05g)のテトラヒドロフラン(17mL)溶液を加え、室温に戻しながら13時間撹拌した。この溶液に水冷撹拌下、4mol/L塩酸水溶液(34mL)を加え、室温で1時間激しく撹拌した。この二層溶液を分液した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(30mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後減圧濃縮した。残渣の液体をカラムクロマトグラフィー(NH-DM1020, Hexane→AcOEt/Hexane=1/7)に付した後、再度カラムクロマトグラフィー(NH-DM1020, AcOEt/Hexane=1/9→AcOEt/MeOH=9/1)で精製し、赤色液体の(R)-1-(1-トリイソプロピルシリルインドール-3-イル)-2-プロピルアミノペンタン(9.94g, 収率73%)を得た。

MS(m/z) 400, 287, 244, 114

IR(neat) 2954, 2870, 1608, 1558, 1464, 1450, 1381, 1313, 1213, 1163, 1140, 1074, 1016, 995, 962, 922, 883, 758, 739, 688, 658, 567, 519 cm^{-1}

NMR($CDCl_3$) δ 0.77(t, 3H, J=7.4Hz), 0.93(t, 3H, J=6.7Hz), 1.17(d, 18H, J=7.4Hz), 1.18-1.58(m, 6H), 1.69(qq, 3H, J=7.4, 7.4Hz), 2.35-2.49(m, 1H), 2.55-2.68(m, 1H), 2.73(dd, 1H, J=7.7, 13.1Hz), 2.70-2.90(m, 1H), 2.93(dd, 1H, J=4.0, 13.1Hz), 7.07(s, 1H), 7.09-7.19(m, 2H), 7.44-7.53(m, 1H), 7.55-7.63(m, 1H) ppm

[0053] 実施例18

(R)-1-(3-インドリル)-2-プロピルアミノペンタンの合成

(R)-1-(1-トリイソプロピルシリルインドール-3-イル)-2-プロピルアミノペンタン(9.85g)のテトラヒドロフラン(45mL)溶液に室温撹拌下、フッ化テトラn-ブチルアンモニウム(9.64g)を加え、室温で50分間撹拌した。この溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(20mL)、ジエチルエーテル(40mL)を加え、分液した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後減圧濃縮した。残渣の液体をカラムクロマトグラフィー(NH-DM1020, AcOEt/Hexane=1/6)に付した。得られた液体に1mol/L塩酸水溶液(100mL)、ジエチルエーテル(100mL)を加え、分液した。有機層を1mol/L塩酸水溶液で抽出した。水層を合わせ、ジエチルエーテル(30mL)で洗浄した。水層を1mol/L水酸化ナトリウム水溶液で塩基性にし、ジエチルエーテル(60mLで2回)

で抽出した。有機層を合わせ、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後減圧濃縮して淡橙色液体の(R)-1-(3-インドリル)-2-プロピルアミノペンタン(5.78g, 収率96%)を得た。

NMR($CDCl_3$) δ 0.81(t, 3H, J=7.4Hz), 0.93(t, 3H, J=6.7Hz), 1.25-1.65(m, 6H), 2.44-2.57(m, 1H), 2.57-2.70(m, 1H), 2.71-2.98(m, 3H), 7.02(d, 1H, J=2.4Hz), 7.11(ddd, 1H, J=1.0, 7.7, 8.1Hz), 7.19(ddd, 1H, J=1.0, 7.7, 8.1Hz), 7.36(dd, 1H, J=1.0, 8.1Hz), 7.62(d, 1H, J=7.7Hz) ppm

[0054] 実施例19

(R)-1-(3-インドリル)-2-プロピルアミノペンタン塩酸塩の合成

(R)-1-(3-インドリル)-2-プロピルアミノペンタン(7.13g)のジエチルエーテル溶液に氷冷撹拌下、塩化水素(飽和ジエチルエーテル溶液,20mL)を加え、氷冷下10分間撹拌した。析出した結晶を濾取し、ジエチルエーテル(10mLで3回)で洗浄した。この粉末(7.70g)をアセトン(20mL)に懸濁し、10分間還流撹拌した。この黄色懸濁溶液をろ過し、結晶をアセトン(5mLで3回)で洗浄して(R)-1-(3-インドリル)-2-プロピルアミノペンタン塩酸塩(4.43g, 収率53%)を得た。

融点 177－178 ℃

MS(m/z) 245, 244, 130, 114, 72

IR(KBr) 3238, 2956、2800, 2744, 2571, 2511, 2420, 1620, 1593, 1552, 1493, 1458, 1431, 1381, 1356, 1338, 1234, 1097, 1066, 1011, 980, 931, 876, 802, 748, 683, 625, 588, 565, 459, 428 cm^{-1}

NMR($CDCl_3$) δ 0.82(t, 3H, J=7.4Hz), 0.88(t, 3H, J=7.4Hz), 1.40-1.70(m, 2H), 1.70-2.02(m, 4H), 2.65-2.97(m, 2H), 3.10-3.32(m, 1H), 3.32-3.52(m, 2H), 7.10(ddd, 1H, J=1.0, 7.1, 7.7Hz), 7.119(ddd, 1H, J=1.0, 7.1, 8.1Hz), 7.27(d,1H, J=2.4Hz), 7.39(dd, 1H, J=1.0, 8.1Hz), 7.60(d, 1H, J=7.7Hz), 8.64(s, 1H), 9.00(br, 1H), 9.44(br, 1H) ppm

元素分析 理論値 C：68.43 H：8.97 N：9.98

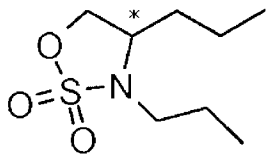
測定値 C：68.45 H：8.80 N：9.90

比旋光度 $[\alpha]_D^{20}$ −14.91° (MeOH, c=1.004)

請求の範囲

[1] i) 式(5－2)

[化15]



(5-2)

(式中、＊は不斉炭素原子の位置でありR配置またはS配置を示す。)で表される光学活性オキサチアゾリジン誘導体に、式(6)

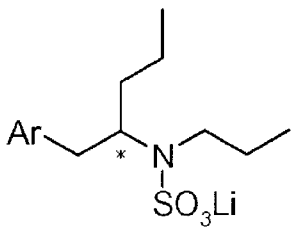
[化16]



(6)

(式中、Arはアリール基を示す。)で表されるアリールリチウムを反応させて式(7)

[化17]



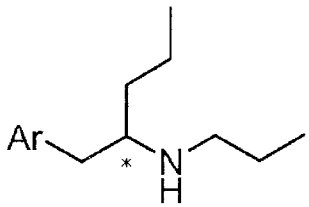
(7)

(式中、Arおよび＊はそれぞれ上記と同意義を示す。)で表される光学活性N-スルホン酸リチウム誘導体を得る工程と、

ii) 式(7)で示される光学活性N-スルホン酸リチウム誘導体に酸を作用させて加水分解を行う工程、

を含むことを特徴とする、式(8)

[化18]



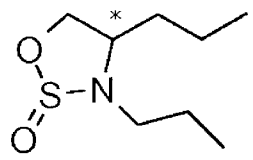
(8)

(式中、Ar及び＊はそれぞれ上記と同意義を示す。)で表される光学活性アミノペンタン誘導体の製造方法。

[2] 式(5－2)で表される光学活性オキサチアゾリジン誘導体が、

式(5－1)

[化19]



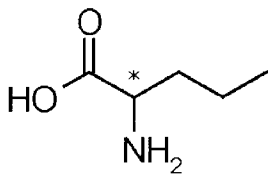
(5-1)

(式中、＊は上記と同意義を示す。)で表される光学活性オキサチアゾリジン誘導体に、ルテニウム触媒の存在下、酸化剤を作用させて得られたものである請求項1記載の光学活性アミノペンタン誘導体の製造方法。

[3] 式(5－1)で示される化合物が、

i) 式(1)

[化20]

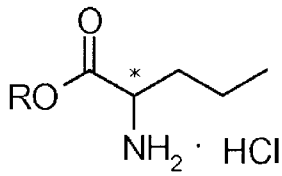


(1)

(式中、＊は上記と同意義を示す。)で表される光学活性ノルバリンに、アルコール中

で塩化チオニルを作用させて、式(2)

[化21]

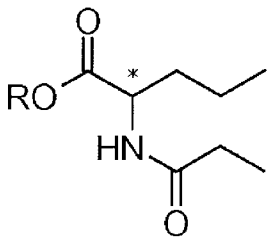


(2)

(式中、Rは低級アルキル基を示し、＊は上記と同意義を示す。)で表される光学活性ノルバリンエステル誘導体を得る工程、

ii) 式(2)の光学活性ノルバリンエステル誘導体に、塩基の存在下、プロピオン酸無水物を反応させて、式(3)

[化22]

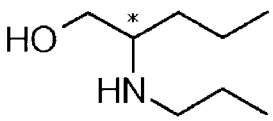


(3)

(式中、R及び＊は上記と同意義を示す。)で表される光学活性N-プロピオニルノルバリンエステル誘導体を得る工程、

iii) 式(3)の光学活性N-プロピオニルノルバリンエステル誘導体に還元剤を作用させて、式(4)

[化23]



(4)

(式中、＊は上記と同意義を示す。)で表される光学活性N-プロピルノルバリノールを

得る工程、

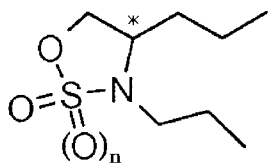
iv) 式(4)の光学活性N-プロピルノルバリノールに、塩基の存在下、塩化チオニルを反応させて得られたものである請求項2記載の光学活性アミノペンタン誘導体の製造方法。

[4] 式(6)～(8)において、Arで示されるアリール基が、フェニル、ナフチル、ベンゾフリル、ベンゾチエニル、メチレンジオキシフェニルまたはインドリルである請求項1～3のいずれかに記載の光学活性アミノペンタン誘導体の製造方法。

[5] 式(6)～(8)において、Arで示されるアリール基が、2－ベンゾフリルである請求項1～3のいずれかに記載の光学活性アミノペンタン誘導体の製造方法。

[6] 式(5)

[化24]

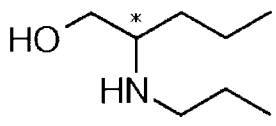


(5)

(式中、＊は上記と同意義を、nは0又は1を示す。)で表される光学活性オキサチアゾリジン誘導体。

[7] 式(4)

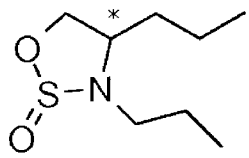
[化25]



(4)

(式中、＊は上記と同意義を示す。)で表される光学活性N-プロピルノルバリノールに、塩基の存在下、塩化チオニルを反応させることを特徴とする式(5－1)

[化26]

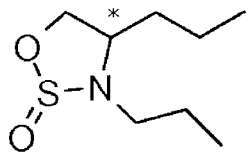


(5-1)

(式中、＊は上記と同意義を示す。)で表される光学活性オキサチアゾリジン誘導体の製造方法。

[8] 式(5－1)

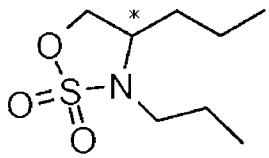
[化27]



(5-1)

(式中、＊は上記と同意義を示す。)で表される光学活性オキサチアゾリジン誘導体に、ルテニウム触媒の存在下、酸化剤を作用させることを特徴とする式(5－2)

[化28]

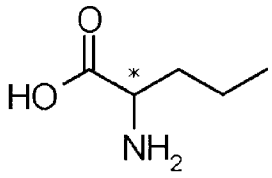


(5-2)

(式中、＊は上記と同意義を示す。)で表される光学活性オキサチアゾリジン誘導体の製造方法。

[9] i) 式(1)

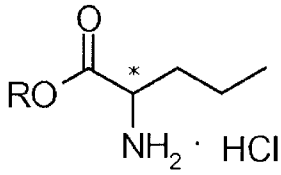
[化29]



(1)

(式中、＊は上記と同意義を示す。)で表される光学活性ノルバリンに、アルコール中で塩化チオニルを反応させて、式(2)

[化30]

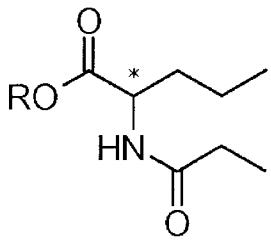


(2)

(式中、R及び＊はそれぞれ上記と同意義を示す。)で表される光学活性ノルバリンエステル誘導体を得る工程、

ii) 式(2)の光学活性ノルバリンエステル誘導体に、塩基の存在下、プロピオン酸無水物を反応させて、式(3)

[化31]

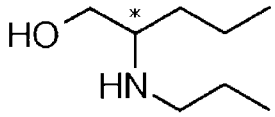


(3)

(式中、R及び＊はそれぞれ上記と同意義を示す。)で表される光学活性N-プロピオニルノルバリンエステル誘導体を得る工程、

iii) 式(3)の光学活性N-プロピオニルノルバリンエステル誘導体に還元剤を作用させて、式(4)

[化32]

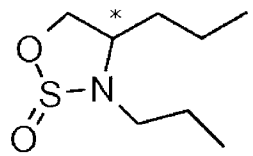


(4)

(式中、＊は上記と同意義を示す。)で表される光学活性N-プロピルノルバリノールを得る工程、

iv) 式(4)の光学活性N-プロピルノルバリノールに、塩基の存在下、塩化チオニルを反応させて、式(5－1)

[化33]



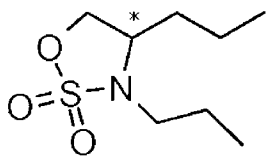
(5-1)

(式中、＊は上記と同意義を示す。)で表される光学活性オキサチアゾリジン誘導体を得る工程、および

v) 式(5－1)の光学活性オキサチアゾリジン誘導体に、ルテニウム触媒の存在下、酸化剤を作用させる工程、

を含むことを特徴とする式(5－2)

[化34]



(5-2)

(式中、＊は上記と同意義を示す。)で表される光学活性オキサチアゾリジン誘導体の製造方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2006/312869

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
C07D209/14(2006.01)i, *C07D291/04*(2006.01)i, *C07D307/81*(2006.01)i,
C07D317/58(2006.01)i, *C07D333/58*(2006.01)i, *C07B53/00*(2006.01)i

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)
C07D209/14, C07D291/04, C07D307/81, C07D317/58, C07D333/58, C07B53/00

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 1996-2006
Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2006 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2006

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAOLD(STN), CAplus(STN), CASREACT(STN), REGISTRY(STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 01/77074 A1 (Fujimoto Brothers Co., Ltd.), 18 October, 2001 (18.10.01), & JP 2001-294583 A	1-9
Y	POUND, Melanie K. et al., New carbon-carbon bond forming reactions of cyclic sulfate esters and cyclic sulfamidates, Tetrahedron Letters, 2002, Vol.43, No.10, pages 1915 to 1918	1-9
A	DEYRUP, J.A. et al., 1,2,3-Oxathiazolidines - A New Heterocyclic System, Journal of Organic Chemistry, 1969, Vol.34, No.1, pages 175 to 179	6,7

☐ 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	Date of mailing of the international search report
31 August, 2006 (31.08.06)	12 September, 2006 (12.09.06)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office Facsimile No.	Authorized officer Telephone No.

国際調査報告

国際出願番号　ＰＣＴ／ＪＰ２００６／３１２８６９

Ａ．　発明の属する分野の分類（国際特許分類（ＩＰＣ））

Int.Cl.　C07D209/14(2006.01)i, C07D291/04(2006.01)i, C07D307/81(2006.01)i, C07D317/58(2006.01)i, C07D333/58(2006.01)i, C07B53/00(2006.01)i

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（ＩＰＣ））

Int.Cl.　C07D209/14, C07D291/04, C07D307/81, C07D317/58, C07D333/58, C07B53/00

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	１９２２－１９９６年
日本国公開実用新案公報	１９７１－２００６年
日本国実用新案登録公報	１９９６－２００６年
日本国登録実用新案公報	１９９４－２００６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）

CAOLD(STN), CAplus(STN), CASREACT(STN), REGISTRY(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	関連する請求の範囲の番号
Y	WO 01/77074 A1 (株式会社フジモト・ブラザーズ) 2001.10.18 & JP 2001-294583 A	1-9
Y	POUND, Melanie K. et al., New carbon-carbon bond forming reactions of cyclic sulfate esters and cyclic sulfamidates, Tetrahedron Letters, 2002, Vol.43, No.10, p.1915-1918	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 ３１．０８．２００６	国際調査報告の発送日 １２．０９．２００６
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁（ＩＳＡ／ＪＰ） 郵便番号１００－８９１５ 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）　４Ｐ　９２８２ 中木　亜希 電話番号　０３－３５８１－１１０１　内線　３４９２

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	関連する請求の範囲の番号
A	DEYRUP, J. A. et al., 1,2,3-Oxathiazolidines - A New Heterocyclic System, Journal of Organic Chemistry, 1969, Vol.34, No.1, p.175-179	6,7