

【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 6 月 9 日 (2005.6.9)

【公開番号】特開 2003-160546 (P2003-160546A)

【公開日】平成 15 年 6 月 3 日 (2003.6.3)

【出願番号】特願 2001-360835 (P2001-360835)

【国際特許分類第 7 版】

C 07 C 213/10

C 07 C 213/08

C 07 C 215/44

// C 07 B 57/00

C 07 M 7:00

【F I】

C 07 C 213/10

C 07 C 213/08

C 07 C 215/44

C 07 B 57/00 3 6 0

C 07 M 7:00

【手続補正書】

【提出日】平成 16 年 8 月 30 日 (2004.8.30)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 0 4

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 0 4】

【課題を解決するための手段】

本発明者らは、トランス - 2 - [(- メチルベンジル) アミノ] シクロペンタノール (ただし、位の絶対配置は、個別に、R 配置または S 配置である) の各ジアステレオマーの工業的製造方法を鋭意研究した結果、トランス - 2 - [(- メチルベンジル) アミノ] シクロペンタノールを溶媒中でコハク酸と処理してコハク酸塩を形成させると、特定の立体配置のトランス - 2 - [(- メチルベンジル) アミノ] シクロペンタノール・コハク酸塩が他の立体配置のトランス - 2 - [(- メチルベンジル) アミノ] シクロペンタノール・コハク酸塩とは溶媒に対する異なった溶解度を示すことから、かかる溶解度挙動に基づき両者を分離してジアステレオ異性体として純粋なトランス - 2 - [(- メチルベンジル) アミノ] シクロペンタノールを得ることが出来ることを見いだして本発明を完成させた。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 1 2

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 1 2】

他方、(1 R , 2 R) - トランス - 2 - [(S) - (- メチルベンジル) アミノ] シクロペンタノールと (1 S , 2 S) - トランス - 2 - [(S) - (- メチルベンジル) アミノ] シクロペンタノールとの二種のジアステレオマー混合物の場合、同様に選択された溶媒中でコハク酸との塩生成反応を行い、引き続き選択された溶媒中で難溶性の塩として (1 S , 2 S) - トランス - 2 - [(S) - (- メチルベンジル) アミノ] シクロペ

ンタノール・コハク酸塩を析出させ、固液分離してこれを取り出した。母液部からは易溶性の塩の(1R, 2R)-トランス-2-[(S)-(1-メチルベンジル)アミノ]シクロペンタノール・コハク酸塩を主要成分とするシロップ状の生成物を得た。

【手続補正3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0023

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0023】

本発明で得られた各ジアステレオマーは、用途によりそのまま使用することも可能である。また、(1-メチルベンジル基を除去することにより、対応する立体配置を有するエナンチオマーへと誘導可能である。例えば(1R, 2R)-トランス-2-[(R)-(1-メチルベンジル)アミノ]シクロペンタノール、あるいは(1R, 2R)-トランス-2-[(S)-(1-メチルベンジル)アミノ]シクロペンタノールは(1R, 2R)-トランス-2-アミノシクロペンタノールに誘導できる。一方、(1S, 2S)-トランス-2-[(R)-(1-メチルベンジル)アミノ]シクロペンタノール、あるいは(1S, 2S)-トランス-2-[(S)-(1-メチルベンジル)アミノ]シクロペンタノールは、(1S, 2S)-トランス-2-アミノシクロペンタノールに誘導できる。これらのエナンチオマーは、化学合成中間体として、殊に医薬合成中間体として有用である。

【手続補正4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0028

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0028】

実施例 4

200 mlの4つ口反応フラスコに還流コンデンサー、温度計を取り付け、2-プロパノール30 mlを装入した。コハク酸5.33 g (45.2 mmol)を加え、かき混ぜながら65に加熱したところコハク酸は溶解した。(1R, 2R)-トランス-2-[(R)-(1-メチルベンジル)アミノ]シクロペンタノールと(1S, 2S)-トランス-2-[(R)-(1-メチルベンジル)アミノ]シクロペンタノールのジアステレオマー混合物(ジアステレオマー比=50.0:50.0)8.34 g (34.3 mmol)を2-プロパノール(10 ml)に室温で溶解し、この溶液を45~60で上記のコハク酸の2-プロパノール溶液に滴下して加えた。放冷しながらかき混ぜを行い室温まで冷却した。結晶の析出は認められなかったが、実施例2で得られたコハク酸塩の結晶[(1R, 2R)-トランス-2-[(R)-(1-メチルベンジル)アミノ]シクロペンタノールと、(1S, 2S)-トランス-2-[(R)-(1-メチルベンジル)アミノ]シクロペンタノールのジアステレオマー比が92.4:7.6であるもの]を種晶として微量加え、室温でかき混ぜたところ、10分後に結晶の析出が始まった。室温で30分かき混ぜた後、冷却し、5で1時間かき混ぜた。析出結晶を減圧濾過し、結晶を2-プロパノール(4 ml)で洗浄した。湿潤結晶を減圧乾燥して、白色結晶の、トランス-2-[(R)-(1-メチルベンジル)アミノ]シクロペンタノール・コハク酸塩5.60 g (収率: 41.4%)を得た。この塩の(1R, 2R)-トランス-2-[(R)-(1-メチルベンジル)アミノ]シクロペンタノールと、(1S, 2S)-トランス-2-[(R)-(1-メチルベンジル)アミノ]シクロペンタノールのジアステレオマー比は98.3:1.7であった。

減圧濃縮後の母液を濃縮し、淡黄色シロップのトランス-2-[(R)-(1-メチルベンジル)アミノ]シクロペンタノール・コハク酸塩6.5 g (収率: 58.6%)を得た。この塩の(1R, 2R)-トランス-2-[(R)-(1-メチルベンジル)アミノ]シクロペンタノールと、(1S, 2S)-トランス-2-[(R)-(1-メチルベンジル)アミノ]シクロペンタノールのジアステレオマー比は18.9:81.1であった。

【手続補正5】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0029

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0029】

実施例 5

実施例4の前半で得られた、トランス-2-[(R) - (-メチルベンジル) アミノ] シクロペンタノール・コハク酸塩 3.68 g を2-プロパノール (10 ml) から再結晶し、白色結晶のトランス-2-[(R) - (-メチルベンジル) アミノ] シクロペンタノール・コハク酸塩 3.26 g (再結晶収率: 88.6%) を得た。この塩の (1R, 2R) - トランス-2-[(R) - (-メチルベンジル) アミノ] シクロペンタノールのジアステレオマー比は > 99.5 : < 0.5 であり、ジアステレオ異性体として純粋な (1R, 2R) - トランス-2-[(R) - (-メチルベンジル) アミノ] シクロペンタノール・コハク酸塩であった。融点: 127 ~ 130 °C。IR (KBr, cm^{-1}) : 3406, 2966, 2832, 1700, 1647。

【手続補正6】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0031

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0031】

実施例 7

200 ml の4つ口反応フラスコに還流コンデンサー、温度計を取り付け、2-プロパノール 30 ml を装入した。コハク酸 5.33 g (45.2 mmol) を加え、かき混ぜながら65 °C に加熱したところコハク酸は溶解した。(1R, 2R) - トランス-2-[(S) - (-メチルベンジル) アミノ] シクロペンタノールと (1S, 2S) - トランス-2-[(S) - (-メチルベンジル) アミノ] シクロペンタノールのジアステレオマー混合物 (ジアステレオマー比 = 50.0 : 50.0) 8.34 g (34.3 mmol) を2-プロパノール (10 ml) に室温で溶解し、この溶液を50 ~ 60 °C で上記のコハク酸の2-プロパノール溶液に滴下して加えた。放冷しながらかき混ぜを行い室温まで冷却した。結晶の析出は認められなかったが、コハク酸塩の結晶 [(1S, 2S) - トランス-2-[(S) - (-メチルベンジル) アミノ] シクロペンタノールと、(1R, 2R) - トランス-2-[(S) - (-メチルベンジル) アミノ] シクロペンタノールのジアステレオマー比が 93.2 : 6.8 であるもの] を種晶として微量加え、室温でかき混ぜたところ、約5分後に結晶の析出が始まった。室温で30分かき混ぜた後、冷却し、5 °C で1時間かき混ぜた。析出結晶を減圧濾過し、結晶を2-プロパノール (4 ml) で洗浄した。湿潤結晶を減圧乾燥して、白色結晶の、トランス-2-[(S) - (-メチルベンジル) アミノ] シクロペンタノール・コハク酸塩 6.7 g (収率: 42.2%) を得た。この塩の (1S, 2S) - トランス-2-[(S) - (-メチルベンジル) アミノ] シクロペンタノールと、(1R, 2R) - トランス-2-[(S) - (-メチルベンジル) アミノ] シクロペンタノールのジアステレオマー比は 98.0 : 2.7 であった。

減圧濃縮後の母液を濃縮し、淡黄色シロップのトランス-2-[(S) - (-メチルベンジル) アミノ] シクロペンタノール・コハク酸塩 6.3 g (収率: 57.8%) を得た。この塩の (1S, 2S) - トランス-2-[(S) - (-メチルベンジル) アミノ] シクロペンタノールと、(1R, 2R) - トランス-2-[(S) - (-メチルベンジル) アミノ] シクロペンタノールのジアステレオマー比は 19.1 : 80.9 であった。

【手続補正7】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】 0 0 3 2

【補正方法】 変更

【補正の内容】

【 0 0 3 2 】

実施例 8

実施例 7 の前半で得られた、トランス - 2 - [(S) - (- メチルベンジル) アミノ] シクロペンタノール・コハク酸塩 3 . 6 8 g を 2 - プロパノール (1 0 ml) から再結晶し、白色結晶のトランス - 2 - [(S) - (- メチルベンジル) アミノ] シクロペンタノール・コハク酸塩 3 . 1 6 g (再結晶収率 : 8 5 . 9 %) を得た。この塩の (1 S , 2 S) - トランス - 2 - [(S) - (- メチルベンジル) アミノ] シクロペンタノールと、(1 R , 2 R) - トランス - 2 - [(S) - (- メチルベンジル) アミノ] シクロペンタノールのジアステレオマー比は > 9 9 . 5 : < 0 . 5 であり、ジアステレオ異性体として純粋な (1 S , 2 S) - トランス - 2 - [(S) - (- メチルベンジル) アミノ] シクロペンタノール・コハク酸塩であった。融点 : 1 2 7 ~ 1 3 0 。 I R (K B r , cm^{-1}) : 3 4 0 6 , 2 9 6 6 , 2 8 3 2 , 1 7 0 0 , 1 6 4 7 。

【手続補正 8】

【補正対象書類名】 明細書

【補正対象項目名】 0 0 3 3

【補正方法】 変更

【補正の内容】

【 0 0 3 3 】

実施例 9

実施例 8 で得られたジアステレオ異性体として純粋な (1 S , 2 S) - トランス - 2 - [(S) - (- メチルベンジル) アミノ] シクロペンタノール・コハク酸塩 1 . 0 g (3 . 0 9 mmol) を実施例 6 と同様に処理し、無色透明液体の (1 S , 2 S) - トランス - 2 - [(S) - (- メチルベンジル) アミノ] シクロペンタノールを定量的に得た。(1 S , 2 S) - トランス - 2 - [(S) - (- メチルベンジル) アミノ] シクロペンタノールと、(1 R , 2 R) - トランス - 2 - [(S) - (- メチルベンジル) アミノ] シクロペンタノールのジアステレオマー比は > 9 9 . 5 : < 0 . 5 であり、ジアステレオ異性体として純粋な (1 S , 2 S) - トランス - 2 - [(S) - (- メチルベンジル) アミノ] シクロペンタノールであった。