

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2006-306767

(P2006-306767A)

(43) 公開日 平成18年11月9日(2006.11.9)

(51) Int. Cl.		F I	テーマコード (参考)
C07C 227/40	(2006.01)	C O 7 C 227/40	4 H O O 6
C07C 229/16	(2006.01)	C O 7 C 229/16	
		C O 7 M 7:00	

審査請求 未請求 請求項の数 7 O L (全 11 頁)

(21) 出願番号	特願2005-130233 (P2005-130233)	(71) 出願人	000209049
(22) 出願日	平成17年4月27日 (2005. 4. 27)		沢井製薬株式会社
			大阪府大阪市旭区赤川1丁目4番25号
		(74) 代理人	100090686
			弁理士 鎌田 充生
		(72) 発明者	柿田 孝雄
			奈良県北葛城郡上牧町松里園3-13-16
		(72) 発明者	有村 雅敏
			大阪府高槻市南平台2-12-18
		Fターム(参考)	4H006 AA02 AD16 BB11 BB15 BB17
			BB31 BS10 BT12 BU32

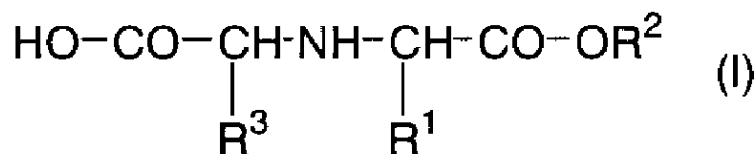
(54) 【発明の名称】 アミノ酸誘導体又はその塩の回収方法

(57) 【要約】

【課題】 下記式 (I) で表されるアミノ酸誘導体又はその塩を、工程数を削減し、時間を短縮し、簡便かつ効率的に回収する方法を提供する。

【解決手段】 式 (I)

【化 1】



10

(式中、R¹、R²及びR³は、同一又は異なって、それぞれアルキル基を示す。)

で表されるアミノ酸誘導体又はその塩(光学活性体含む)と、この誘導体又はその塩を可溶性水性溶媒と、この水性溶媒に対して分液可能な有機溶媒とを含む二相分離系混合物を塩析し、アミノ酸誘導体又はその塩を回収する。塩化ナトリウムを用いてもよく、アミノ酸誘導体又はその塩を可溶性有機溶媒が、エステル系溶媒、エーテル系溶媒及び炭化水素系溶媒から選ばれる少なくとも一種であってもよく、水性溶媒が水単独又は水とアルコール類との混合溶媒であってもよい。

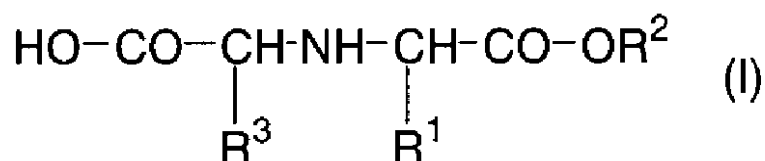
20

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I)

【化 1】



10

(式中、 R^1 、 R^2 及び R^3 は、同一又は異なって、それぞれアルキル基を示す。)

で表されるアミノ酸誘導体又はその塩と溶媒とを含む混合液から前記アミノ酸誘導体又はその塩を回収する方法であって、前記アミノ酸誘導体又はその塩と、この誘導体又はその塩を可溶性水性溶媒と、この水性溶媒に対して分液可能な有機溶媒とを含む二相分離系混合物を塩析し、前記アミノ酸誘導体又はその塩を回収する方法。

【請求項 2】

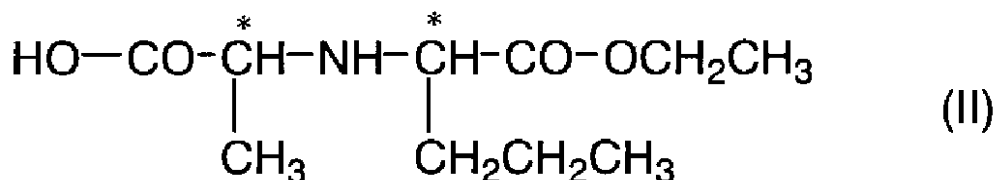
アミノ酸誘導体が光学活性体である請求項 1 記載の方法。

【請求項 3】

アミノ酸誘導体が式 (I I)

20

【化 2】



(式中、* は不斉炭素原子を示し、ともに S 配置である。) で表される化合物、そのジアステレオマー又はエナンチオマーである請求項 1 記載の方法。

30

【請求項 4】

塩化ナトリウムを用いて塩析する請求項 1 記載の方法。

【請求項 5】

有機溶媒が、エステル系溶媒、エーテル系溶媒及び炭化水素系溶媒から選ばれる少なくとも一種である請求項 1 記載の方法。

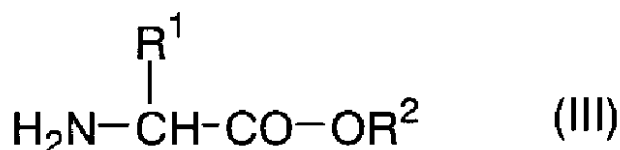
【請求項 6】

水性溶媒が、水単独又は水とアルコール類との混合溶媒である請求項 1 記載の方法。

【請求項 7】

式 (I I I)

【化 3】



40

(式中、 R^1 及び R^2 は前記と同義である。)

で表されるアミノ酸エステル又はその塩と、式 (I V) : $R^3 - \text{CO} - \text{CO}_2\text{H}$ (式中、 R^3 は前記と同義である。) で表されるカルボン酸化合物又はその塩とを水性溶媒中で反応させた後、水素化し、得られた反応生成物を濾過後、濾液に有機溶媒を添加し、二相分離

50

系混合物を形成する請求項 1 記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、N - [(1 S) - 1 - カルボキシエチル] - L - ノルバリン - 1 - エチルエステルなどのアルコキシカルボニルアルキル - アミノ酸誘導体又はその塩の回収方法に関する。

【背景技術】

【0002】

N - [(1 S) - 1 - カルボキシエチル] - L - ノルバリン - 1 - エチルエステルは、
動脈性高血圧などの治療薬（降圧薬）として有用なペリンドプリル（ (2 S , 3 a S , 7
a S) - 1 - [(2 S) - 2 - [[(1 S) 1 - (エトキシカルボニル) ブチル] アミノ
ノ] - 1 - オキソプロピル] オクタヒドロ - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸) 又はそ
の塩の合成中間体である。

10

【0003】

N - [(1 S) - 1 - カルボキシエチル] - L - ノルバリン - 1 - エチルエステルの製
造方法に関して、例えば、特公平 5 - 4 3 7 1 7 号公報（特許文献 1）に、L - ノルバリ
ンをエステル化し、ピルビン酸と縮合し、水素化を経て標記化合物を合成後、結晶化によ
って反応生成物から回収する方法が提案されている。具体的には、この方法では、反応終
了後、濾過、濃縮、濾過、乾燥、エタノールでの処理、濾過、洗浄、そして濃縮の後、低
級脂肪族アルコール、アセトニトリル、酢酸エチル及びジオキサンから慎重に選ばれた溶
媒から一回結晶化し、冷却及び濾過することにより、N - [(1 S) - 1 - カルボキシエ
チル] - L - ノルバリン - 1 - エチルエステルを回収している。しかし、この回収方法は
、工程数が多くて操作が煩雑であり、しかも目的化合物の回収に要する時間が長い。

20

【特許文献 1】特公平 5 - 4 3 7 1 7 号公報（特許請求の範囲、「例」の段階 2 B）

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0004】

従って、本発明の目的は、アルコキシカルボニルアルキル - アミノ酸誘導体又はその塩
を、簡便に、効率よく回収できる方法を提供することにある。

30

【0005】

本発明の他の目的は、降圧薬であるペリンドプリルの合成中間体である N - [(1 S)
- 1 - カルボキシエチル] - L - ノルバリン - 1 - エチルエステルなどを工業的に有利に
製造できる方法を提供することにある。

【課題を解決するための手段】

【0006】

本発明者らは、前記課題を達成するため鋭意検討した結果、アルコキシカルボニルアル
キル - アミノ酸誘導体又はその塩と、この誘導体又はその塩を可溶性水性溶媒と、この水
性溶媒に対して分液可能な有機溶媒とを含む二相分離系混合物を形成し、このアルコキシ
カルボニルアルキル - アミノ酸誘導体又はその塩を塩析に供すると、簡便に、効率よく、
アルコキシカルボニルアルキル - アミノ酸誘導体又はその塩を回収できることを見出し、
本発明を完成した。

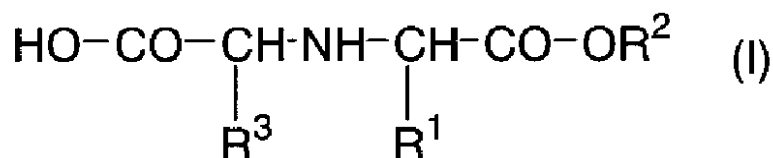
40

【0007】

すなわち、本発明のアミノ酸誘導体又はその塩の回収方法は、式 (I)

【0008】

【化1】



【0009】

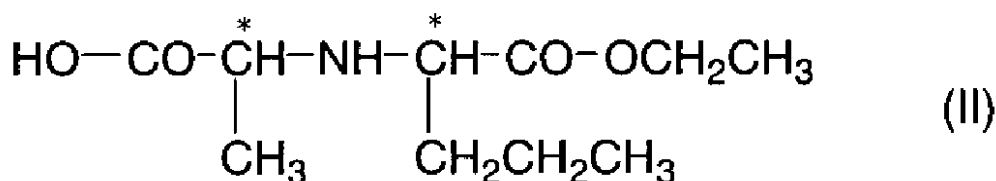
(式中、 R^1 、 R^2 及び R^3 は、同一又は異なって、それぞれアルキル基を示す。)

で表されるアミノ酸誘導体又はその塩と溶媒とを含む混合液(又は混合物)から前記アミノ酸誘導体又はその塩を回収する方法であって、前記アミノ酸誘導体又はその塩と、この誘導体又はその塩を可溶性水性溶媒と、この水性溶媒に対して分液可能な有機溶媒とを含む二相分離系混合物(又は二相分離系混合液)を塩析する。式(I)のアミノ酸誘導体は光学活性体であってもよく、例えば、式(II)

10

【0010】

【化2】



20

【0011】

(式中、*は不斉炭素原子を示し、ともにS配置である。)で表される化合物、そのジアステレオマー又はエナンチオマーであってもよい。塩析は、塩化ナトリウムを用いてもよい。有機溶媒としては、エステル系溶媒、エーテル系溶媒、炭化水素系溶媒(例えば、酢酸エチル、ジイソプロピルエーテル、トルエン、特に酢酸エチル)などから選ばれる少なくとも一種を用いることができる。アミノ酸誘導体又はその塩を可溶性水性溶媒としては、水単独又は水とアルコール類との混合溶媒(特に水とエタノールとの混合溶媒)を用いることができる。

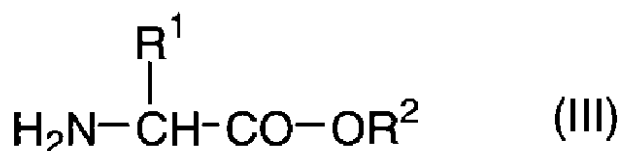
【0012】

また、本発明のアミノ酸誘導体の回収方法は、水性溶媒中、式(III)

30

【0013】

【化3】



【0014】

(式中、 R^1 及び R^2 は前記と同義である。)

で表されるアミノ酸エステル又はその塩と、式(IV): $\text{R}^3 - \text{CO} - \text{CO}_2\text{H}$ (式中、 R^3 は前記と同義である。)で表されるカルボン酸化合物又はその塩を反応後、引き続いて水素化反応に供し、得られた反応生成物を濾過後、濾液に有機溶媒を添加して得られた二相分離系混合物を塩析するような態様に適用することができる。

40

【0015】

なお、本明細書において、式(I)、(II)、(III)及び(IV)で表される化合物は、塩の形態として存在することもできる。以下、「式(I)のアミノ酸誘導体」、「式(II)の化合物」、「式(III)のアミノ酸エステル」、「式(IV)のカルボン酸化合物」とは、特に言及のない限り、塩の形態も包含するものである。

50

【発明の効果】

【0016】

本発明では、アルコキシカルボニルアルキル - アミノ酸誘導体と水性溶媒と有機溶媒とで二相分離系混合物を形成し、この二相分離系混合物を塩析するので、前記アミノ酸誘導体を簡便に、効率よく回収又は製造できる。また、製造工程で副生した不純物を油相に移行させると共に、水相で前記アミノ酸誘導体を析出させることができ、工業的に有利に前記アミノ酸誘導体を回収することができる。

【発明を実施するための最良の形態】

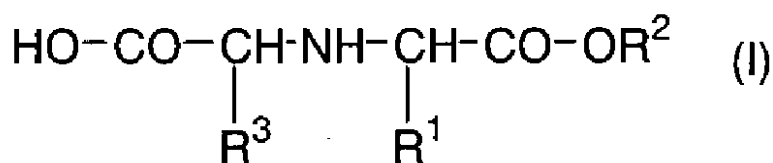
【0017】

[アミノ酸誘導体の回収方法]

本発明において、式(I)

【0018】

【化4】



【0019】

(式中、R¹、R²及びR³は、同一又は異なって、それぞれアルキル基を示す。)

で表されるアミノ酸誘導体は、式(I)のアミノ酸誘導体とこの誘導体を可溶性水性溶媒と、この水性溶媒に対して分液(又は相分離)可能な有機溶媒とを含む二相分離系(又は二相分液系)混合物(又は混合液)を塩析することによって回収することができる。

【0020】

(アミノ酸誘導体)

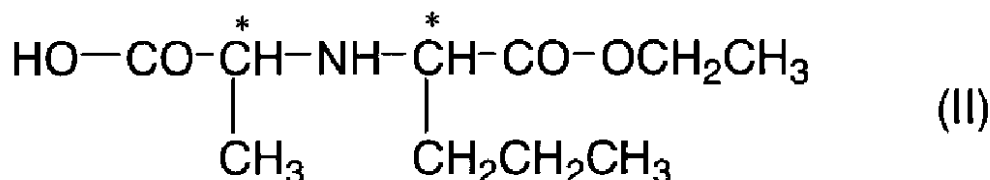
R¹、R²及びR³で表されるアルキル基は、例えば、直鎖状又は分岐鎖状C₁₋₁₀アルキル基(例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、ヘキシル基、2-エチルヘキシル基、ヘプチル基、オクチル基、ノニル基、デシル基など)から選択できる。アルキル基は、通常、直鎖状又は分岐鎖状C₁₋₆アルキル基であり、好ましくは直鎖状又は分岐鎖状C₁₋₄アルキル基、さらに好ましくは直鎖状又は分岐鎖状C₁₋₃アルキル基である。R¹、R²及びR³において、アルキル基の種類は異なってもよいが、全て直鎖状又は分岐鎖状C₁₋₃アルキル基であるのが好ましく、特にR¹がプロピル基、R²がエチル基、R³がメチル基である組み合わせが好ましい。

【0021】

式(I)のアミノ酸誘導体は、例えば、ペリンドプリルなどの医薬品の合成中間体として有用である。アミノ酸誘導体としては、光学活性体(例えば、S,S-体、R,R-体、S,R-体、R,S-体)の形態も包含され、これら光学活性体の混合物(例えば、エナンチオマー混合物、ジアステレオマー混合物など)も包含される。式(I)のアミノ酸誘導体としては、例えば、式(II)

【0022】

【化5】



10

20

30

40

50

【0023】

(式中、*は不斉炭素原子を示し、ともにS配置である)で表される光学活性化合物、そのジアステレオマーやそのエナンチオマーが挙げられる。

【0024】

式(I)及び(II)で表される化合物の塩としては、医薬上許容される塩が好ましく、無機塩基との塩(アンモニウム塩、ナトリウム、カリウムなどのアルカリ金属塩、カルシウム、マグネシウムなどのアルカリ土類金属塩、アルミニウム塩など)、有機塩基との塩(メチルアミン、トリメチルアミン、トリエチルアミンなどのアルキルアミンとの塩、ジシクロヘキシルアミンなどのシクロアルキルアミンとの塩、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミンなどのアルカノールアミンとの塩、ピリジン、ピコリンなどの複素環式アミンとの塩、N,N-ジベンジルエチレンジアミンなどのアルキレンジアミン誘導体との塩など)などが例示できる。

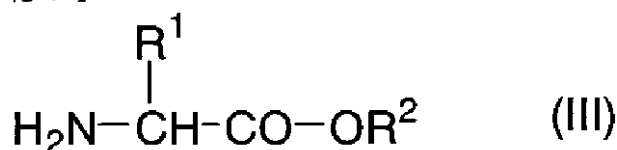
10

【0025】

式(I)のアミノ酸誘導体の製造方法としては、公知の方法が例示でき、具体的には、式(III)

【0026】

【化6】



20

【0027】

(式中、R¹及びR²は前記と同義である。)

で表されるアミノ酸エステルと、式(IV): R³-CO-CO₂H(式中、R³は前記と同義である。)で表されるカルボン酸化合物を反応(縮合反応)後、引き続いて水素化反応に付すことにより製造することができる。

【0028】

式(III)及び(IV)で表される化合物の塩としては、医薬上許容される塩が好ましく、無機塩基との塩(アンモニウム塩、ナトリウム、カリウムなどのアルカリ金属塩、カルシウム、マグネシウムなどのアルカリ土類金属塩、アルミニウム塩など)、有機塩基との塩(トリメチルアミン、トリエチルアミンなどのアルキルアミンとの塩、ジシクロヘキシルアミンなどのシクロアルキルアミンとの塩、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミンなどのアルカノールアミンとの塩、ピリジン、ピコリンなどの複素環式アミンとの塩、N,N-ジベンジルエチレンジアミンなどのアルキレンジアミン誘導体との塩など)、無機酸との塩(塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸などとの塩)、有機酸との塩(ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸などのモノカルボン酸との塩、フマル酸、マレイン酸などの多価カルボン酸との塩、シュウ酸、酒石酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸などのオキシカルボン酸との塩、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸などのスルホン酸との塩など)、中性アミノ酸との塩(グリシン、バリン、ロイシンなどとの塩)、塩基性アミノ酸との塩(アルギニン、リジン、オルニチンなどとの塩)、酸性アミノ酸との塩(アスパラギン酸、グルタミン酸などとの塩)などが例示できる。

30

40

【0029】

縮合及び水素化反応は有機溶媒中に行ってもよいが、水性溶媒中に行うことができる。水性溶媒として、下記「式(I)のアミノ酸誘導体を可溶性水性溶媒」を用いることにより、式(I)のアミノ酸誘導体の回収工程(塩析)の前に水性溶媒を交換する工程を省けるので効率的である。

【0030】

50

(水性溶媒)

水性溶媒としては、回収するアミノ酸誘導体を溶解できる水性溶媒であれば特に限定はなく、回収するアミノ酸誘導体の種類などによって適宜選択すればよく、例えば、水、アルコール類（例えば、メタノール、エタノール、*n*-プロパノール、イソプロパノール、*n*-ブタノール、*t*-ブタノールなど）、ケトン類（例えば、アセトンなど）、エーテル類（例えば、ジオキサン、テトラヒドロフランなどの環状エーテル）、セロソルブ類、カルピトール類、ニトリル類（例えば、アセトニトリルなど）などを用いることができる。これらの溶媒は、単独で又は二種以上組合せて使用できる。これらのうち、水単独、水とアルコール類（エタノール、イソプロパノールなどのC₁₋₃アルコール）との混合溶媒が好ましく、特に水とエタノールとの混合溶媒が好ましい。

10

【0031】

水性溶媒の使用量は、回収するアミノ酸誘導体を溶解できる量であれば特に限定はなく、例えば、アミノ酸誘導体1gに対して、1~50ml（例えば、5~50ml）、好ましくは7~30ml、さらに好ましくは10~15ml程度であってもよい。

【0032】

(有機溶媒)

水性溶媒に対して分液可能な有機溶媒としては、例えば、エステル系溶媒（例えば、酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸ブチルなど）、エーテル系溶媒（例えば、エチルエーテル、プロピルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジメトキシエタンなどの鎖状エーテル）、炭化水素系溶媒（例えば、ヘキサン、オクタンなどの脂肪族炭化水素類、シクロヘキサン、シクロヘプタンなどの脂環式炭化水素類、ベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類）、ハロゲン化炭化水素系溶媒（例えば、ジクロロメタン、トリクロロエタン、四塩化炭素、クロロホルムなど）、ケトン系溶媒（例えば、メチルメチルケトンなど）などを用いることができる。これらの溶媒は、単独で又は二種以上組合せて使用できる。これらのうち、エーテル系溶媒（例えば、ジイソプロピルエーテルなど）、エステル系溶媒（例えば、酢酸エチルなど）、炭化水素系溶媒が好ましく、酢酸エチルなどのエステル系溶媒を用いる場合が多い。これら有機溶媒は、回収するアミノ酸誘導体、水性溶媒の種類などによって適宜選択すればよい。

20

【0033】

水性溶媒と有機溶媒との割合（容積比）は、例えば、前者/後者=50/50~20/80、好ましくは45/55~20/80、さらに好ましくは40/60~25/75程度の範囲から適宜に選択できる。

30

【0034】

(塩析)

本発明の塩析では、二相分離系（又は二相分液系）混合物に無機塩類を添加することによって式(I)のアミノ酸誘導体を析出させることができる。無機塩類としては、食塩、アルカリ金属塩（例えば、塩化ナトリウム、塩化カリウム、塩化リチウムなどの塩化物、酢酸ナトリウム、酢酸カリウム、酢酸リチウムなどの酢酸塩、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸リチウムなどの炭酸塩など）、アルカリ土類金属塩（例えば、塩化マグネシウムなどの塩化物、酢酸マグネシウムなどの酢酸塩、炭酸マグネシウムなどの炭酸塩など）、アンモニウム塩（例えば、塩化アンモニウム、酢酸アンモニウム、炭酸アンモニウムなど）などが例示できる。これらの無機塩類は、単独で又は二種以上組み合わせ使用できる。この中でも食塩、塩化ナトリウム（特に、塩化ナトリウム）が好ましい。

40

【0035】

無機塩類の添加量は、水性溶媒に対する無機塩類の濃度で規定され、無機塩類の種類によるが、飽和濃度以下であればよい。塩化ナトリウム又は食塩を用いる場合、塩化ナトリウム又は食塩の添加量は、水性溶媒100重量部に対して、5~36重量部、好ましくは8~25重量部、さらに好ましくは10~25重量部程度である。無機塩類の添加は、室温（例えば、15~25℃）でも加温下でも行うことができるが、無機塩類の飽和濃度は温度によって大きく変動する場合もあり、室温で添加するのが好ましい。塩化ナトリウム

50

又は食塩は温度による飽和濃度の変動があまり見られず、取り扱いが容易である。

【0036】

塩析後の式(I)のアミノ酸誘導体を取り出す方法は特に限定はなく、例えば、濾過、遠心分離などの固液分離により、前記アミノ酸誘導体を取り出すことができる。より具体的には、無機塩類の添加後、混合液を攪拌、静置(通常10分~3時間、好ましくは30分~1時間程度)することにより、水相にアミノ酸誘導体が析出し、析出物を濾取し、必要に応じて洗浄(例えば、酢酸エチル、アセトニトリルなど)、乾燥することにより、アミノ酸誘導体を取り出すことができる。攪拌は、室温で行っても、氷冷下で行ってもよく、これらを組み合わせて行うこともできる。また、通常、1分~20時間、好ましくは10分~5時間程度攪拌すればよい。例えば、室温で2~3時間程度攪拌後、さらに氷冷下で30分~1時間程度攪拌してもよい。

10

【0037】

[アミノ酸誘導体の製造方法]

前記のように式(I)のアミノ酸誘導体を回収することができる。この回収方法は、式(I)のアミノ酸誘導体の製造工程と組み合わせて連続的に行うことが有効である。

【0038】

仮に反応終了後、結晶化により式(I)のアミノ酸誘導体を回収する場合、濾過、濃縮、濾過、乾燥、エタノールでの処理、濾過、洗浄、そして濃縮、結晶化、冷却、濾過といった多工程に付すことになる。これに対して、前記「式(I)のアミノ酸誘導体を可溶性水性溶媒」中での反応終了後、塩析により式(I)のアミノ酸誘導体を回収する場合、濾過、洗浄(油相を形成する有機溶媒の添加)、塩析、濾過の4工程に付すことになる。従って、縮合反応及び水素化反応の反応溶媒として前記「式(I)のアミノ酸誘導体を可溶性水性溶媒」を用いることと、本発明の回収方法とを組み合わせることにより、結晶化による回収に比べて、工程数を削減でき、時間も短縮できる。特に、上記製造方法において生成した不純物は有機相に移行する特性を有しているため、塩析によって、式(I)のアミノ酸誘導体を水相に移行させて回収できるとともに、不純物も除去でき、回収操作が効率的である。

20

【0039】

具体的には、反応終了後、反応生成物(水性溶媒を含む)を濾過し、濾液に有機溶媒を添加し、得られた二相分離系混合物を塩析することにより、式(I)のアミノ酸誘導体を回収することができる。なお、水性溶媒の量、有機溶媒の量、塩析条件などは、前記[アミノ酸誘導体の回収方法]における記載範囲内となるように適宜調整する。

30

【0040】

式(III)のアミノ酸エステルと式(IV)のカルボン酸化合物との縮合反応は、通常の方法であれば、特に限定はなく、例えば、水性溶媒中、式(III)のアミノ酸エステルを、式(IV)のカルボン酸化合物と、室温又は加熱下で反応させる。

【0041】

式(IV)のカルボン酸化合物の使用量は、式(III)のアミノ酸エステルに対して、1~2当量、好ましくは1~1.5当量、より好ましくは1~1.2当量程度である。

【0042】

水性溶媒の使用量は、式(III)のアミノ酸エステルが溶解できる範囲から選択でき、例えば、式(III)のアミノ酸エステル1gに対して、5~50ml、好ましくは10~30ml、さらに好ましくは12~15ml程度であってもよい。

40

【0043】

上記水素化反応は、通常の方法であれば、特に限定はなく、上記縮合反応終了後の反応液に、水素ガス雰囲気下、水素添加触媒を添加して水素化を行うことができる。

【0044】

水素化反応温度は、30~60、好ましくは30~50、さらに好ましくは35~45程度である。

【0045】

50

水素添加触媒としては、通常、水素化反応に用いる触媒であれば特に限定はなく、パラジウム触媒、白金触媒などが例示され、Pd/C触媒を使用する場合が多い。

【0046】

水素化反応は加圧下に行うことができ、 $1 \times 10^5 \sim 150 \times 10^5$ Pa、好ましくは $5 \times 10^5 \sim 50 \times 10^5$ Pa（例えば、 $5.5 \times 10^5 \sim 6.5 \times 10^5$ Pa）程度で行うことができる。

【0047】

なお、式(III)のアミノ酸エステルが塩の形態である場合、縮合反応や水素化反応に付す前に、予めフリー体にしておくのが好ましい。例えば、水酸化ナトリウム水溶液などのアルカリ性水溶液を用いてpHを6~7程度に調整することにより、遊離のアミノ酸エステルを形成できる。

10

【0048】

なお、原料である式(III)のアミノ酸エステルは公知の方法にて製造することができ、対応するアミノカルボン酸のエステル化（例えば、ヒドロキシ化合物との反応）により製造できる。

【0049】

また、動脈性高血圧などの治療薬（ペリンドプリル）の合成中間体である式(II)の化合物は、公知の方法、例えば、特公平5-43717号公報に記載の方法にて最終化合物へ誘導することができる。

【産業上の利用可能性】

20

【0050】

本発明は、式(I)で表されるアミノ酸誘導体（特に、式(II)の化合物であるN-[(1S) - 1 - カルボキシエチル] - L - ノルバリン - 1 - エチルエステル）を、工程数を削減し、かつ時間を短縮し、効率的に回収することができ、アミノ酸誘導体（例えば、医薬品の合成中間体など）の工業的な製造方法として有用である。

【実施例】

【0051】

以下に、実施例に基づいて本発明をより詳細に説明するが、本発明はこれらの実施例によって限定されるものではない。

【0052】

30

実施例1

N - [(1S) - 1 - カルボキシエチル] - L - ノルバリン - 1 - エチルエステルを含有する粗製物 (500 mg) に、水 (5 ml)、エタノール (99.5%含有水溶液、2.5 ml) 及び酢酸エチル (15 ml) を室温で添加し、水相と油相 (酢酸エチル相) との二相分離系を得た。生成した二相分離系に、塩化ナトリウム (1.2 g) を添加した後、混合液を室温で15時間攪拌後、氷冷下 (0) で0.5時間攪拌し、攪拌混合液を0.5時間静置した。塩析物を濾取し、乾燥することにより、N - [(1S) - 1 - カルボキシエチル] - L - ノルバリン - 1 - エチルエステルを75.6%の回収率で取り出した。

【0053】

40

実施例2~10

各種反応条件、例えば、エタノールの使用量、酢酸エチルの使用量、塩化ナトリウム (NaCl) の使用量、室温下での攪拌時間及び0での攪拌時間、を表1に記載した条件に変更する以外は、実施例1と同様にしてN - [(1S) - 1 - カルボキシエチル] - L - ノルバリン - 1 - エチルエステルを回収した。各実施例における回収率は、表1に示す。

【0054】

【表 1】

実施例 No	エタノール(ml)	酢酸エチル(ml)	NaCl(g)	攪拌、室温	攪拌、0℃	回収率(%)
2	2.5	15	1.3	2.5時間	30分	77.4
3	2.5	10	1.3	2.5時間	30分	76.2
4	2.5	15	1.2	10分	1時間	63.0
5	2.5	15	1.2	4時間	30分	76.6
6	0	15	1.3	2.5時間	30分	78.4
7	1	15	1.3	2.5時間	30分	82.8
8	2	15	1.3	2.5時間	30分	75.8
9	1	15	1.3	2.5時間	30分	78.4
10	1	15	0.7	2.5時間	30分	59.8

10

【0055】

実施例 1 1

酢酸エチル(15ml)に代えてジイソプロピルエーテル(15ml)を用いる以外は、実施例 1 と同様にして N - [(1 S) - 1 - カルボキシエチル] - L - ノルバリン - 1 - エチルエステルを回収した。回収率は 69% であった。

20

【0056】

実施例 1 2

窒素ガス雰囲気下、L - (S) - ノルバリンエチル塩酸塩(1.0g)を水(5ml)に溶解し、この混合液に 2 M - NaOH 水溶液(175 μ l)を滴下し、その混合液にエタノール(2.5ml)を室温で添加するとともに、ピルビン酸ナトリウム(CH₃COONa)(L - (S) - ノルバリンエチル塩酸塩に対して 1.1 当量)を室温で添加し、これに 10% Pd/C(50% 含水、0.11g)を室温で添加し、水素ガス雰囲気下、温度 40 及び常圧で反応させた。反応終了後、反応生成物をろ過し、濾液に室温で酢酸エチル(15ml)を添加した。生成した水相と油相(酢酸エチル相)との二相分離系の濾液を蒸発させることなく食塩(1.0g)を添加した。混合液を室温で 2.5 時間、ついで氷冷下で 0.5 時間攪拌した。攪拌混合液を 0.5 時間静置し、塩析後、ろ過した。ろ過残渣を酢酸エチル(3ml)で洗浄し、湿品を得た。これを乾燥することにより、N - [(1 S) - 1 - カルボキシエチル] - L - ノルバリン - 1 - エチルエステルを収率 43.4% (L - (S) - ノルバリンエチル塩酸塩基準)で製造した。

30

フロントページの続き

【要約の続き】

【選択図】 なし