(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
2006 年5 月11 日 (11.05.2006)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2006/049038 A1

(51) 国際特許分類:
C07C 43/13 (2006.01) *C07C 309/66* (2006.01)
C07C 43/178 (2006.01) *C07D 265/30* (2006.01)
C07C 309/30 (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2005/019565

(22) 国際出願日: 2005 年10 月25 日 (25.10.2005)

(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2004-320334 2004 年11 月4 日 (04.11.2004) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 株式会社カネカ (KANEKA CORPORATION) [JP/JP]; 〒5308288 大阪府大阪市北区中之島三丁目２番４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): 森 耕平 (MORI, Kouhei) [JP/JP]; 〒6768688 兵庫県高砂市高砂町宮前町１－８ 株式会社カネカ高砂工業所内 Hyogo (JP). 西山 章 (NISHIYAMA, Akira) [JP/JP]; 〒6768688 兵庫県高砂市高砂町宮前町１－８ 株式会社カネカ高砂工業所内 Hyogo (JP). 長嶋 伸夫 (NAGASHIMA, Nobuo) [JP/JP]; 〒6768688 兵庫県高砂市高砂町宮前町１－８ 株式会社カネカ高砂工業所内 Hyogo (JP).

(74) 共通の代表者: 株式会社カネカ (KANEKA CORPORATION); 〒5308288 大阪府大阪市北区中之島三丁目２番４号 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, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KP, KR, KZ, 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, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, 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 PRODUCING OPTICALLY ACTIVE 3-(HYDROXYMETHYL)MORPHOLINE DERIVATIVE

(54) 発明の名称: 光学活性３－（ヒドロキシメチル）モルホリン誘導体の製造方法

(57) **Abstract:** A process by which an optically active 3-(hydroxymethyl)morpholine derivative useful as an intermediate for medicines can be easily produced from an inexpensive, easily available raw material and which is practical for industrial production; and the useful intermediate. A 2-haloethanol or ethylene glycol is caused to act on an easily available, optically active glycidol derivative to yield an optically active glycerol derivative. Thereafter, a hydroxy group of the derivative is sulfonylated and an amine is caused to act thereon. Thus, an optically active 3-(hydroxymethyl)morpholine derivative or a salt thereof is produced.

(57) 要約: 医薬品中間体として有用な光学活性３－（ヒドロキシメチル）モルホリン誘導体を安価で入手容易な原料から簡便に製造でき、工業的生産に対して実用的な方法並びにこれらの有用中間体を提供する。入手容易な光学活性グリシドール誘導体に２－ハロエタノールあるいはエチレングリコールを作用させて、光学活性グリセリン誘導体とした後に、水酸基をスルホニル化し、更にアミンを作用させることで、光学活性３－（ヒドロキシメチル）モルホリン誘導体又はその塩を製造する。

WO 2006/049038 A1

明 細 書

光学活性3－(ヒドロキシメチル)モルホリン誘導体の製造方法

技術分野

[0001] 本発明は、医薬品中間体として有用な光学活性3－(ヒドロキシメチル)モルホリン誘導体の製造方法、並びに前記モルホリン誘導体の製造に有用な中間体に関する。

背景技術

[0002] 光学活性3－(ヒドロキシメチル)モルホリン誘導体の製造方法としては、以下の様な方法が知られている。

[0003] 1)L－セリンをN－ベンジル化、続いてN－クロロアセチル化した後に環化させ、生成したアミドカルボン酸をナトリウム水素化ビス(2－メトキシエトキシ)アルミニウムで還元することにより、N－ベンジル－3－(ヒドロキシメチル)モルホリンを製造する方法(非特許文献1)。

[0004] 2)L－N－Boc－セリンをO－アリル化した後にメチルエステル化を行い、続いてオゾン酸化後、生成したヘミアセタールをトリエチルシランで還元して、最後にエステル部位を水素化ホウ素ナトリウムで還元する方法(特許文献1)。

[0005] 1)の方法では、クロロアセチル化工程の収率が著しく低い上に、他工程の収率も中程度である為、通算収率が低い。また還元工程において、高価なナトリウム水素化ビス(2－メトキシエトキシ)アルミニウムを大量に使用する必要があり、収率の問題も考慮すると、効率的な製造方法とは言えない。2)の方法では、工程が長い上に、ヨウ化メチルやトリエチルシランなどの高価な試薬を使う必要がある。また、エステル化工程および還元工程の収率が著しく低い為、通算収率が極めて低くなっており、実用的な製造方法ではない。

[0006] このように、現在知られている光学活性3－(ヒドロキシメチル)モルホリン誘導体の製造方法は工業的に実用化できるようなものではなかった。

特許文献1:WO98／50035

非特許文献1:J. C. S. , Perkin Trans 1. 1985、12. 2577

発明の開示

発明が解決しようとする課題

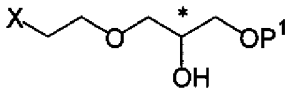
[0007] 上記に鑑み、本発明の目的は、医薬品中間体として有用な光学活性3－(ヒドロキシメチル)モルホリン誘導体を、安価で入手容易な原料から簡便に製造でき、工業的生産に対して実用的な方法、並びに前記モルホリン誘導体の製造に有用な中間体を提供することにある。

課題を解決するための手段

[0008] 本発明者らは上記に鑑み、鋭意検討を行った結果、光学活性グリシドール誘導体に2－ハロエタノール、又はエチレングリコールを作用させて、光学活性グリセリン誘導体とした後に、水酸基をスルホニル化し、更にアミンを作用させることで、光学活性3－(ヒドロキシメチル)モルホリン誘導体を得る方法を見出し、本発明を完成するに至った。

[0009] すなわち本発明は、一般式(1);

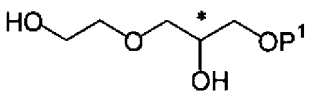
[0010] [化16]



(1)

[0011] (式中、P^1は水酸基の保護基を表し、Xはハロゲン原子を表し、＊は不斉炭素原子を表す。)又は一般式(2);

[0012] [化17]

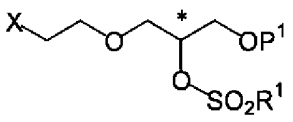


(2)

[0013] (式中、P^1、＊は前記に同じ。)で表される光学活性グリセリン誘導体に関する。

[0014] また、本発明は、一般式(3);

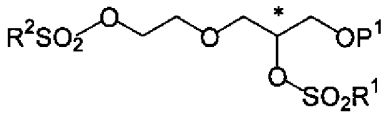
[0015] [化18]



(3)

[0016] (式中、P^1、X、＊は前記に同じ。R^1は置換基を有していてもよい炭素数1～20のアルキル基、置換基を有していてもよい炭素数6～20のアリール基、又は置換基を有していてもよい炭素数7～20のアラルキル基を表す。)又は一般式(4);

[0017] [化19]



(4)

[0018] (式中、P^1、R^1、＊は前記に同じ。R^2は置換基を有していてもよい炭素数1～20のアルキル基、置換基を有していてもよい炭素数6～20のアリール基、又は置換基を有していてもよい炭素数7～20のアラルキル基を表し、R^1とR^2は同じであっても、異なっていても良い)で表される光学活性グリセリン誘導体に関する。

[0019] また、本発明は、一般式(5);

[0020] [化20]



(5)

[0021] (式中、P^1、＊は前記に同じ。)で表される光学活性グリシドール誘導体に、2－ハロエタノール、又はエチレングリコールを作用させることを特徴とする前記式(1)又は前記式(2)で表される光学活性グリセリン誘導体の製造方法に関する。

[0022] また、本発明は、前記式(1)又は前記式(2)で表される光学活性グリセリン誘導体

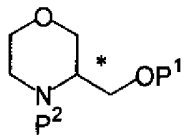
の水酸基をスルホニル化することを特徴とする前記式(3)又は前記式(4)で表される光学活性グリセリン誘導体の製造方法に関する。

[0023] また、本発明は、前記式(3)又は前記式(4)で表される光学活性グリセリン誘導体に一般式(7);

P^2NH_2 (7)

(式中、P^2は水素原子、置換基を有していてもよい炭素数1～20のアルキル基、置換基を有していてもよい炭素数2～20のアルケニル基、置換基を有していてもよい炭素数6～20のアリール基、置換基を有していてもよい炭素数7～20のアラルキル基、水酸基、メトキシ基、又はベンジロキシ基を表す。)で表されるアミンを反応させることを特徴とする、一般式(6);

[0024] [化21]



(6)

[0025] (式中、P^1、P^2、＊は前記に同じ。)で表される光学活性3－(ヒドロキシメチル)モルホリン誘導体又はその塩の製造方法に関する。

発明の効果

[0026] 本発明によれば、安価且つ入手容易な出発原料から簡便且つ効率的に、また商業規模で、光学活性3－(ヒドロキシメチル)モルホリン類を製造することが可能である。

発明を実施するための最良の形態

[0027] 以下、本発明を詳細に説明する。

[0028] まずは、本発明に用いる原料、中間体、並びに生成物について説明する。

[0029] 本発明の出発原料である光学活性グルシドール誘導体は、一般式(5);

[0030] [化22]



(5)

[0031] で表される。ここで、P^1は水酸基の保護基を表し、＊は不斉炭素原子を表す。前記水酸基の保護基としては、一般的に水酸基の保護基として用いられているものであれば特に限定されないが、例えば、プロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシス第3版(Protective Groups in Organic Synthesis, 3nd Ed.)、テオドラ ダブリュ. グリーン(Theodora W. Green)著、ジョン・ウイリー・アンド・サンズ(JOHN WILEY & SONS)出版、1999年の17頁～200頁に記載された保護基が挙げられ、具体的には、メトキシメチル基、ベンジロキシメチル基、メチルチオメチル基、p－メトキシベンジロキシメチル基、p－ニトロベンジロキシメチル基、t－ブトキシメチル基、2－メトキシエトキシメチル基、2－(トリメチルシリル)エトキシメチル基、テトラヒドロピラニル基、テトラヒドロフラニル基、1－エトキシエチル基、1－メチル－1－メトキシエチル基、アリル基、t－ブチル基、シクロヘキシル基等のエーテル型保護基;ベンジル基、p－メトキシベンジル基、ジフェニルメチル基、フェネチル基、トリフェニルメチル基等のベンジル型保護基;トリメチルシリル基、トリエチルシリル基、トリイソプロピルシリル基、t－ブチルジメチルシリル基等のシリル型保護基;アセチル基、クロロアセチル基、トリフルオロアセチル基、ピバロイル基、ベンゾイル基、p－メチルベンゾイル基等のアシル、又はアロイル型保護基;メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、ベンジロキシカルボニル基、t－ブトキシカルボニル基等のカーボネート型保護基;ジメチルホスフィニル基等のホスフィネート型保護基が挙げられる。前記水酸基の保護基の中でも、反応中の保護基の安定性、又は脱保護の容易さの観点から、好ましくはエーテル型保護基;ベンジル型保護基;又は、シリル型保護基であり、更に好ましくはメトキシメチル基、ベンジロキシメチル基、メチルチオメチル基、p－メトキシベンジロキシメチル基、p－ニトロベンジロキシメチル基、t－ブトキシメチル基、2－メトキシエトキシメチル基、2－(トリメチルシリル)エトキシメチル基、テトラヒドロピラニル基、テトラヒドロフラニル基、1－エトキシエチル基、1－メチル－1－メトキシエチル基

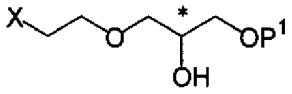
、t－ブチル基、ベンジル基、p－メトキシベンジル基、トリフェニルメチル基、トリメチルシリル基、トリエチルシリル基、トリイソプロピルシリル基、又はt－ブチルジメチルシリル基である。とりわけ好ましくはt－ブチル基、ベンジル基であり、特に後述する2－ハロエタノールあるいはエチレングリコールによる位置選択的開環反応の反応性の観点からは、t－ブチル基が最も好ましい。

[0032] 前記不斉炭素の立体化学としては、絶対配置がR又はSのどちらであってもよい。また、光学的に純粋なR体又はS体であってもよく、R体に若干量のS体が混合したものや又はS体に若干量のR体が混合したものであってもよい。

[0033] 上記一般式(5)で表される光学活性グリシドール誘導体は、例えば、Journal of the Chemical Society Chemical Communications(22), 1053－1054, 1980記載の方法によって、光学活性エピクロロヒドリンとアルコールを反応させ、光学活性クロロヒドリンとした後に、塩基を作用させることによって得ることが出来る。

[0034] 次に、本発明の製造方法における重要な中間体である光学活性グリセリン誘導体は、一般式(1)；

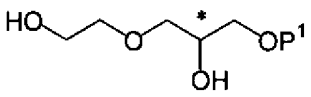
[0035] [化23]



(1)

[0036] 又は一般式(2)；

[0037] [化24]



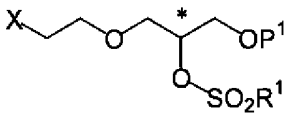
(2)

[0038] で表される。ここで、P^1、＊は前記一般式(5)における説明と同じであり、Xはハロゲン原子を表す。前記ハロゲン原子としては例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、又はヨウ素原子が挙げられ、好ましくは塩素原子、又は臭素原子であり、更に好ま

しくは塩素原子である。なお、一般式(1)及び(2)で表される光学活性グリセリン誘導体は、医薬中間体として有用な文献未記載の新規化合物である。

[0039] 次に、本発明の製造方法におけるもう一つの重要な中間体である光学活性グリセリン誘導体は一般式(3);

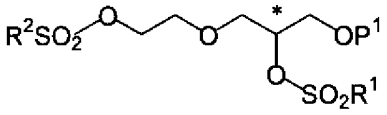
[0040] [化25]



(3)

[0041] 又は一般式(4);

[0042] [化26]



(4)

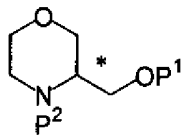
[0043] で表される。ここで、P^1、X、＊は前記一般式(1),(2)における説明と同じであり、R^1及びR^2は置換基を有していてもよい炭素数1～20のアルキル基、置換基を有していてもよい炭素数6～20のアリール基、又は置換基を有していてもよい炭素数7～20のアラルキル基を表す。R^1とR^2は同じであっても、異なっていても良い。置換基としては例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、又はヨウ素原子等のハロゲン原子;ニトロ基が挙げられ、置換基の数は0～3個が挙げられる。置換基を有してもよい炭素数1～20のアルキル基としては、メチル基、エチル基、n－プロピル基、イソプロピル基、n－ブチル基、イソブチル基、s－ブチル基、t－ブチル基、n－ペンチル基、イソペンチル基、n－ヘキシル基、n－オクチル基、n－ドデシル基、t－ドデシル基、クロロメチル基、トリクロロメチル基、トリフルオロメチル基などがあげられる。置換基を有してもよい炭素数6～20のアリール基としては、フェニル基、1－ナフチル基、2－ナフチル基、2－メチルフェニル基、3－メチルフェニル基、p－メチルフェニル基、2－エ

チルフェニル基、3－エチルフェニル基、4－エチルフェニル基、2－メトキシフェニル基、3－メトキシフェニル基、4－メトキシフェニル基、2－ニトロフェニル基、m―ニトロフェニル基、4－フェニルフェニル基、p－クロロフェニル基、p－ブロモフェニル基などがあげられる。置換基を有してもよい炭素数7～20のアラルキル基としてはベンジル基、2－メチルベンジル基、3－メチルベンジル基、4－メチルベンジル基、2－メトキシベンジル基、3－エトキシベンジル基、1－フェニルエチル基、2－フェニルエチル基、1－(4－メチルフェニル)エチル基、1－(4－メトキシフェニル)エチル基、3－フェニルプロピル基、2－フェニルプロピル基などがあげられる。好ましくはR^1またはR^2のいずれかもしくは両方がメチル基、エチル基、フェニル基、p－クロロフェニル基、又はp－メチルフェニル基であり、更に好ましくはR^1またはR^2のいずれかもしくは両方がメチル基、p－メチルフェニル基である。また、R^1及びR^2が同一である方が、反応の容易さの点から好ましく、従って、R^1及びR^2が同一でメチル基またはp－メチルフェニル基であるのが最も好ましい。

[0044] なお、一般式(3)及び(4)で表される光学活性グリセリン誘導体は、医薬中間体として有用な文献未記載の新規化合物である。

[0045] 次に、本発明の生成物である光学活性3－(ヒドロキシメチル)モルホリン誘導体は、一般式(6)；

[0046] [化27]



(6)

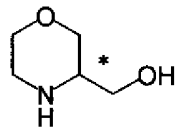
[0047] で表される。ここで、P^1、＊は前記一般式(1)～(4)と同じであり、P^2は水素原子、置換基を有していてもよい炭素数1～20のアルキル基、置換基を有していてもよい炭素数2～20のアルケニル基、置換基を有していてもよい炭素数6～20のアリール基、又は置換基を有していてもよい炭素数7～20のアラルキル基、水酸基、メトキシ基、ベンジロキシ基を表す。置換基としては、例えばフッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等のハロゲン原子、ニトロ基、ニトロソ基、シアノ基、アミノ基、ヒドロキシアミ

ノ基、炭素数1～12のアルキルアミノ基、炭素数1～12のジアルキルアミノ基、炭素数7～12のアラルキルアミノ基、炭素数7～12のジアラルキルアミノ基、炭素数1～12のアルキルスルホニルアミノ基、スルホン酸基、スルホンアミド基、アジド基、トリフルオロメチル基、カルボキシル基、炭素数1～12のアシル基、炭素数7～12のアロイル基、ヒドロキシル基、炭素数1～12のアルキルオキシ基、炭素数7～12のアラルキルオキシ基、炭素数6～12のアリールオキシ基、炭素数1～12のアシルオキシ基、炭素数7～12のアロイルオキシ基、炭素数3～12のシリルオキシ基、炭素数1～12のアルキルスルホニルオキシ基、又は炭素数1～12のアルキルチオ基等が挙げられ、置換基の数は0～3個が挙げられる。置換基を有してもよい炭素数1～20のアルキル基、置換基を有してもよい炭素数6～20のアリール基、置換基を有してもよい炭素数7～20のアラルキル基としては前記に同じである。置換基を有してもよい炭素数2～20のアルケニル基としては、アリル基、ビニル基、2－メチルプロペニル基、ブテニル基があげられる。P^2として好ましくは、水素原子、t－ブチル基、アリル基、フェニル基、ベンジル基、水酸基、メトキシ基、又はベンジロキシ基であり、更に好ましくはフェニル基、ベンジル基であり、とりわけ好ましくはベンジル基である。

[0048] 本発明において、一般式(6)で表される光学活性3－(ヒドロキシメチル)モルホリン誘導体は、酸との塩を形成していてもよい。前記酸としては、光学活性な酸と非光学活性な酸があり、前記光学活性な酸としては例えば、カンファースルホン酸塩等のスルホン酸;リンゴ酸、マンデル酸、酒石酸等のカルボン酸;N－(ベンゼンスルホニル)フェニルアラニン等の窒素上が保護されたアミノ酸が挙げられる。好ましくは安価に入手可能な非光学活性な酸であり、例えば、塩化水素、臭化水素、リン酸、硫酸等の鉱酸;メタンスルホン酸、p－トルエンスルホン酸等のスルホン酸;酢酸、シュウ酸等のカルボン酸等が挙げられる。

[0049] 次に、本発明の最終生成物である光学活性3－(ヒドロキシメチル)モルホリンは式(8);

[0050] [化28]



(8)

[0051] で表される。ここで、＊は不斉炭素原子を表す。

[0052] 本発明において、一般式(8)で表される光学活性3－(ヒドロキシメチル)モルホリンは酸との塩を形成していてもよい。前記酸としては、光学活性な酸と非光学活性な酸があり、前記光学活性な酸としては例えば、カンファースルホン酸塩等のスルホン酸;リンゴ酸、マンデル酸、酒石酸等のカルボン酸;N－(ベンゼンスルホニル)フェニルアラニン等の窒素上が保護されたアミノ酸が挙げられる。好ましくは安価に入手可能な非光学活性な酸であり、例えば、塩化水素、臭化水素、リン酸、硫酸等の鉱酸;メタンスルホン酸、p－トルエンスルホン酸等のスルホン酸;酢酸、シュウ酸等のカルボン酸等が挙げられる。

[0053] 続いて、本発明の製造方法について説明する。

[0054] まずは、前記式(5)で表される光学活性グルシドール誘導体に対し、2－ハロエタノール、又はエチレングリコールを作用させることにより、前記式(1)又は前記式(2)で表される光学活性グリセリン誘導体を製造する工程について説明する。

[0055] ここで反応させるアルコールとして、2－ハロエタノールを用いた場合には前記式(1)で表される光学活性グリセリン誘導体が、エチレングリコールを用いた場合には前記式(2)で表される光学活性グリセリン誘導体が、それぞれ得られる。ここで使用される2－ハロエタノールとしては、具体的には2－フルオロエタノール、2－クロロエタノール、2－ブロモエタノール、2－ヨードエタノール等が挙げられ、そのなかでも、2－クロロエタノールを用いるのが好ましい。

[0056] ここで、前記2－ハロエタノール、又はエチレングリコールの使用量としては、前記光学活性グルシドール誘導体(5)に対し、好ましくは1～100倍モル量であり、更に好ましくは1～20倍モル量である。

[0057] 本工程は反応時間の短縮、反応収率の向上、試剤の削減、副生物の抑制、又は反応温度の低下のいずれかを改善する目的で更に触媒を用いて行なうとよい。前記

触媒としては例えば、三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体、過塩素酸リチウム、塩化アルミニウム、塩化スカンジウム、塩化亜鉛、塩化マグネシウム、四塩化チタン、四塩化錫、塩化ハフニウム、塩化ジルコニウム、イットリビウムトリフラート、スカンジウムトリフラート、チタンプロポキシド、ジルコニウムプロポキシド、又はアルミニウムプロポキシド等のルイス酸;トリフルオロ酢酸、トリクロロ酢酸、酢酸、プロピオン酸、ピバリン酸、又は安息香酸等のブレンステッド酸;塩化テトラブチルアンモニウム、臭化テトラブチルアンモニウム、又は硫酸水素テトラブチルアンモニウム等の4級アンモニウム塩;臭化トリフェニルメチルホスホニウム、又は塩化トリフェニルメチルホスホニウム等の4級ホスホニウム塩;塩化鉄(III)、又は2, 3－ジクロロ－5, 6－ジシアノベンゾキノン等のラジカル発生剤;フッ化セシウム、フッ化カリウム、又はフッ化ナトリウム、フッ化カルシウム等のアルカリ金属フッ化物もしくはアルカリ土類金属フッ化物等が挙げられる。また、エチレングリコールを反応させる場合に限り、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、又は水酸化カリウム等のアルカリ金属水酸化物;水酸化カルシウム、水酸化バリウム、又は水酸化マグネシウム等のアルカリ土類金属水酸化物;炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、又は炭酸セシウム等のアルカリ金属炭酸塩;炭酸マグネシウム等のアルカリ土類金属炭酸塩を用いることができる。好ましくは、三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体、塩化亜鉛、四塩化チタン、四塩化錫、塩化ハフニウム、塩化ジルコニウム、チタンプロポキシド、ジルコニウムプロポキシド、アルミニウムプロポキシド、トリクロロ酢酸、酢酸、プロピオン酸、塩化テトラブチルアンモニウム、臭化テトラブチルアンモニウム、硫酸水素テトラブチルアンモニウム、フッ化セシウム、フッ化カリウム、フッ化ナトリウム、フッ化カルシウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、又は炭酸セシウムである。さらに好ましくは三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体、塩化亜鉛、四塩化チタン、四塩化錫、塩化ハフニウム、塩化ジルコニウム、チタンプロポキシド、ジルコニウムプロポキシド、アルミニウムプロポキシド、トリクロロ酢酸、酢酸、プロピオン酸、塩化テトラブチルアンモニウム、臭化テトラブチルアンモニウム、硫酸水素テトラブチルアンモニウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、又は炭酸セシウムであり、とりわけ好ましくは炭酸セシウムである。これらは単独で用いてもよく、2種以上を併用してもよい。

[0058] 前記触媒の使用量としては、反応が円滑に進行する最小量を使用すればよい。好ましくは前記光学活性グルシドール誘導体(5)に対し、0．001～10倍モル量であり、更に好ましくは0．01～3倍モル量である。

[0059] 本反応には反応溶媒は特に必要なく、前記2－ハロエタノール、又はエチレングリコールをそのまま反応溶媒として使用することができる。また、反応液の流動性を確保するために反応溶媒を用いる場合は、例えば水;テトラヒドロフラン、1，4－ジオキサン、エチレングリコールジメチルエーテル等のエーテル系溶媒;酢酸エチル、酢酸イソプロピル等のエステル系溶媒;ベンゼン、トルエン、ヘキサン等の炭化水素系溶媒;アセトン、メチルエチルケトン等のケトン系溶媒;アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル系溶媒;塩化メチレン、クロロホルム等のハロゲン系溶媒;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系溶媒;ジメチルスルホキシド等のスルホキシド系溶媒;ジメチルプロピレンウレア等のウレア系溶媒;ヘキサメチルホスホン酸トリアミド等のホスホン酸トリアミド系溶媒を用いてもよい。好ましくはテトラヒドロフラン、酢酸エチル、トルエン等が挙げられる。これらは単独で用いてもよく、2種以上を併用してもよい。2種以上併用する場合、その混合比は特に制限されない。前記反応溶媒の使用量としては、前記光学活性グルシドール誘導体(5)に対し、好ましくは50倍重量以下、更に好ましくは20倍重量以下である。

[0060] 反応温度として好ましくは、反応時間短縮、及び収率向上の観点から－30～200℃であり、更に好ましくは－10～120℃である。

[0061] 反応時間として好ましくは、収率向上の観点から5分～24時間であり、更に好ましくは30分～12時間である。

[0062] 反応の際の前記式(5)で表される光学活性グリシドール誘導体、2－ハロエタノール又はエチレングリコール、添加剤、及び溶媒の添加方法や添加順序は特に制限されない。反応後の処理としては、反応液から生成物を取得するための一般的な処理を行えばよい。例えば、反応終了後の反応液からそのまま減圧加熱等の操作により過剰の原料および反応溶媒を留去するか、若しくは、反応終了後の反応液に水、また必要に応じて水酸化ナトリウム水溶液、炭酸水素ナトリウム水溶液等のアルカリ水溶液、或いは塩酸水溶液、硫酸水溶液等の酸水溶液を加えて中和し、一般的な抽

出溶媒、例えば酢酸エチル、ジエチルエーテル、塩化メチレン、トルエン、ヘキサン等を用いて抽出操作を行う。得られた抽出液から減圧加熱等の操作により、反応溶媒及び抽出溶媒を留去すると目的物が得られる。このようにして得られた目的物は、後続工程に使用できる十分な純度を有しているが、後続工程の収率、若しくは後続工程で得られる化合物の純度をさらに高める目的で、晶析、分別蒸留、カラムクロマトグラフィー等の一般的な精製手法により、さらに純度を高めてもよい。

[0063] 次に、前記式(1)又は(2)で表される光学活性グリセリン誘導体の水酸基をスルホニル化することにより、前記式(3)又は前記式(4)で表される光学活性グリセリン誘導体を製造する工程について説明する。

[0064] 前記式(1)または(2)で表される光学活性グリセリン誘導体は前述の方法で得られた反応液をそのまま用いてもよいし、単離、精製したものを用いても良い。

[0065] 本工程において、前記式(1)で表される光学活性グリセリン誘導体をスルホニル化すれば前記式(3)で表される光学活性グリセリン誘導体が、前記式(2)で表される光学活性グリセリン誘導体をスルホニル化すれば前記式(4)で表される光学活性グリセリン誘導体が、それぞれ得られる。

[0066] 本工程は、塩基存在下にスルホニル化剤を用いることにより行うことができる。ここで、前記スルホニル化剤としては、ハロゲン化スルホニル、又はスルホン酸無水物等が挙げられる。ハロゲン化スルホニルとしては例えば、塩化メタンスルホニル、塩化エタンスルホニル、塩化クロロメタンスルホニル、塩化ベンゼンスルホニル、塩化p－メチルベンゼンスルホニル、塩化p－クロロベンゼンスルホニル、又は塩化m－ニトロベンゼンスルホニル等が挙げられ、スルホン酸無水物としては例えば、無水トリフルオロメタンスルホン酸等が挙げられる。好ましくは塩化メタンスルホニル、又は塩化p－メチルベンゼンスルホニルである。これらは単独で用いても良いし、2種以上を組み合わせて用いても良い。

[0067] 前記スルホニル化剤の使用量としては、前記光学活性グリセリン誘導体(1)に対して好ましくは1～10倍モル量であり、更に好ましくは1～4倍モル量である。また前記光学活性グリセリン誘導体(2)に対しては、好ましくは2～20倍モル量であり、更に好ましくは2～8倍モル量である。前記塩基については特に制限されないが、第3級アミ

ン類が好ましく、例えばトリエチルアミン、トリn－ブチルアミン、N－メチルモルホリン、N－メチルピペリジン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、N，N－ジメチルアミノピリジン、1，4－ジアザビシクロオクタン等が挙げられる。更に好ましくはトリエチルアミンである。

[0068] 前記塩基の使用量としては、前記光学活性グリセリン誘導体(1)に対して、好ましくは1～10倍モル量であり、更に好ましくは1～4倍モル量である。また前記光学活性グリセリン誘導体(2)に対しては、好ましくは2～20倍モル量であり、更に好ましくは2～8倍モル量である。

[0069] 本工程の反応溶媒としては、塩基をそのまま反応溶媒として使用してもよいし、又はテトラヒドロフラン、1，4－ジオキサン、エチレングリコールジメチルエーテル等のエーテル系溶媒;酢酸エチル、酢酸イソプロピル等のエステル系溶媒;ベンゼン、トルエン、ヘキサン等の炭化水素系溶媒;アセトン、メチルエチルケトン等のケトン系溶媒;アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル系溶媒;塩化メチレン、クロロホルム等のハロゲン系溶媒;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系溶媒;ジメチルスルホキシド等のスルホキシド系溶媒;ジメチルプロピレンウレア等のウレア系溶媒;ヘキサメチルホスホン酸トリアミド等のホスホン酸トリアミド系溶媒を用いてもよい。好ましくは、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、トルエン等が挙げられる。これらは単独で用いてもよく、2種以上を併用してもよい。2種以上併用する場合、その混合比は特に制限されない。前記反応溶媒の使用量としては、前記光学活性グリセリン誘導体(1)又は(2)に対し、好ましくは50倍重量以下、更に好ましくは20倍重量以下である。

[0070] 反応温度として好ましくは、反応時間短縮、及び収率向上の観点から－30～80℃であり、更に好ましくは－10～50℃である。

[0071] 反応時間として好ましくは、収率向上の観点から5分～20時間であり、更に好ましくは30分～5時間である。

[0072] 反応の際の一般式(1)又は(2)で表される光学活性グリセリン誘導体、スルホニル化剤、塩基、及び溶媒の添加方法や添加順序は特に制限されない。

[0073] 反応後の処理としては、反応液から生成物を取得するための一般的な処理を行え

ばよい。例えば、反応終了後の反応液に水、また必要に応じて水酸化ナトリウム水溶液、炭酸水素ナトリウム水溶液等のアルカリ水溶液、あるいは塩酸水溶液、硫酸水溶液等の酸水溶液を加えて中和し、一般的な抽出溶媒、例えば酢酸エチル、ジエチルエーテル、塩化メチレン、トルエン、ヘキサン等を用いて抽出操作を行う。得られた抽出液から減圧加熱等の操作により、反応溶媒及び抽出溶媒を留去すると目的物が得られる。このようにして得られた目的物は、後続工程に使用できる十分な純度を有しているが、後続工程の収率、若しくは後続工程で得られる化合物の純度をさらに高める目的で、晶析、分別蒸留、カラムクロマトグラフィー等の一般的な精製手法により、さらに純度を高めてもよい。

[0074] 次に、前記式(3)又は(4)で表される光学活性グリセリン誘導体と一般式(7)；

P^2NH_2 (7)

(式中、P^2は前記に同じ。)で表されるアミンを反応させることにより、前記式(6)で表される光学活性3－(ヒドロキシメチル)モルホリン誘導体又はその塩を製造する工程について説明する。

[0075] 前記式(3)または(4)で表される光学活性グリセリン誘導体は前述の方法で得られた反応液をそのまま用いてもよいし、単離、精製したものを用いても良い。

[0076] 本工程において、光学活性グリセリン誘導体(3)にアミン(7)を反応させても、光学活性グリセリン誘導体(4)にアミン(7)を反応させても、光学活性3－(ヒドロキシメチル)モルホリン誘導体(6)を得ることが出来る。

[0077] ここで、前記アミン(7)としては具体的には、アンモニア、ヒドロキシアミン類、又は第1級アミン類が挙げられる。ヒドロキシアミン類として具体的には例えば、ヒドロキシアミン、メトキシアミン、エトキシアミン、ベンジルロキシアミン等が挙げられ、第1級アミン類としては例えば、アリルアミン、メチルアミン、エチルアミン、ブチルアミン、t－ブチルアミン、アニリン、p－メトキシアニリン、p－クロロアニリン、p－アミノフェノール、p－メチルアニリン、ベンジルアミン、メトキシベンジルアミン、1－フェネチルアミン等が挙げられる。好ましくは、アンモニア、ヒドロキシアミン、メトキシアミン、ベンジロキシアミン、アリルアミン、t－ブチルアミン、又はベンジルアミン等であり、更に好ましくはベンジルアミンである。

[0078] 前記アミン(7)の使用量としては、前記光学活性グリセリン誘導体(3)又は(4)に対し、好ましくは1～10倍モル量であり、更に好ましくは1～5倍モル量である。

[0079] また、本反応はアミン(7)とは異なる塩基の共存下に反応を行ってもよい。ここで、前記塩基としては特に制限されないが、トリエチルアミン、トリn－ブチルアミン、N－メチルモルホリン、N－メチルピペリジン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、N，N－ジメチルアミノピリジン、1，4－ジアザビシクロ[2，2，2]オクタン等の第3級アミン類;水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化バリウム、水酸化マグネシウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基を用いることができる。好ましくはトリエチルアミン、炭酸カリウム、炭酸ナトリウムであり、更に好ましくはトリエチルアミンである。前記塩基の使用量としては、前記光学活性グリセリン誘導体(3)又は(4)に対し、好ましくは1～20倍モル量であり、更に好ましくは1～5倍モル量である。

[0080] 本反応には反応溶媒は特に必要なく、前記アミン(7)をそのまま反応溶媒として使用することができる。また、前記塩基が第3級アミン類の場合もこれを反応溶媒として用いることができる。反応液の流動性を確保するためにさらに反応溶媒を用いる場合は、例えば水;メタノール、エタノール、イソプロパノール等のアルコール系溶媒;テトラヒドロフラン、1，4－ジオキサン、エチレングリコールジメチルエーテル等のエーテル系溶媒;酢酸エチル、酢酸イソプロピル等のエステル系溶媒;ベンゼン、トルエン、ヘキサン等の炭化水素系溶媒;アセトン、メチルエチルケトン等のケトン系溶媒;アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル系溶媒;塩化メチレン、クロロホルム等のハロゲン系溶媒;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系溶媒;ジメチルスルホキシド等のスルホキシド系溶媒;ジメチルプロピレンウレア等のウレア系溶媒;ヘキサメチルホスホン酸トリアミド等のホスホン酸トリアミド系溶媒を用いてもよい。好ましくは、テトラヒドロフラン、トルエン等が挙げられる。これらは単独で用いてもよく、2種以上を併用してもよい。2種以上併用する場合、その混合比は特に制限されない。前記反応溶媒の使用量としては、前記化合物(3)又は(4)に対し、好ましくは50倍重量以下、更に好ましくは20倍重量以下である。

[0081] 反応温度として好ましくは、反応時間短縮、及び収率向上の観点から0～200℃であり、更に好ましくは40～120℃である。

[0082] 反応時間として好ましくは、収率向上の観点から5分～30時間であり、更に好ましくは30分～15時間である。

[0083] 反応の際の光学活性グリセリン誘導体(3)又は(4)、アミン(7)、塩基、及び反応溶媒の添加方法や添加順序は特に制限されない。

[0084] 反応後の処理としては、反応液から生成物を取得するための一般的な処理を行えばよい。例えば、反応終了後の反応液に水、または必要に応じて塩酸水溶液、硫酸水溶液等の酸水溶液を加えて中和し、一般的な抽出溶媒、例えば酢酸エチル、ジエチルエーテル、塩化メチレン、トルエン、ヘキサン等を用いて抽出操作を行う。得られた抽出液から減圧加熱等の操作により、反応溶媒及び抽出溶媒を留去すると目的物が得られる。このようにして得られた目的物は、後続工程に使用できる十分な純度を有しているが、後続工程の収率、若しくは後続工程で得られる化合物の純度をさらに高める目的で、晶析、分別蒸留、カラムクロマトグラフィー等の一般的な精製手法により、さらに純度を高めてもよい。

[0085] なお本工程の反応は、前記光学活性グリセリン誘導体(3)又は(4)の不斉炭素の立体化学が、反転を伴って進行する。即ち、前記光学活性グリセリン誘導体(3)又は(4)の絶対配置がSの場合、前記3－(ヒドロキシメチル)モルホリン誘導体(6)の絶対配置はRとなり、その光学純度はほぼ維持されている。また同様に、前記光学活性グリセリン誘導体(3)又は(4)の絶対配置がRの場合は、前記3－(ヒドロキシメチル)モルホリン誘導体(6)の絶対配置はSとなり、その光学純度もほぼ維持されている。すなわち、本発明の製造方法においては、原料である光学活性グリシドール誘導体(5)の光学純度が、目的とする3－(ヒドロキシメチル)モルホリン誘導体(6)、そして最終生成物3－(ヒドロキシメチル)モルホリン(8)の光学純度にほぼ反映される。従って、光学純度の高い3－(ヒドロキシメチル)モルホリン誘導体(6)または3－(ヒドロキシメチル)モルホリン(8)を得たい場合には光学純度の高いグリシドール誘導体(5)を原料として用いれば良い。

[0086] 次に、前記光学活性3－(ヒドロキシメチル)モルホリン誘導体(6)を脱保護することにより、前記式(8)で表される光学活性3－(ヒドロキシメチル)モルホリン又はその塩を製造する工程について説明する。ここで、P^1の脱保護については、保護基の種類

に応じて好適に選択すればよい。例えば、プロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシス第3版(Protective Groups in Organic Synthesis, 3nd Ed.)、テオドラ ダブリュ. グリーン(Theodora W. Green)著、ジョン・ウイリー・アンド・サンズ(JOHN WILEY & SONS)出版、1999年、17頁～200頁に記載された方法に従って、保護基に応じて脱保護するとよい。具体的には例えば、前記光学活性3－(ヒドロキシメチル)モルホリン誘導体(6)におけるP^1がt－ブチル基である場合は、塩酸、臭化水素酸などの酸水溶液を作用させることで、これを脱保護することができる。また、P^1がベンジル基である場合は、メタノール、エタノール等の溶媒中で、パラジウム炭素等の遷移金属触媒存在下に水素を作用させることにより、脱保護することができる。

[0087] また、P^2がアミンの保護基である場合は、前記プロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシス第3版(Protective Groups in Organic Synthesis, 3nd Ed.)の494～653頁に記載された方法に従って、脱保護するとよい。具体的には例えば、前記光学活性3－(ヒドロキシメチル)モルホリン誘導体(6)においてP^2がアリル基である場合は、ジメチルスルホキシド等の溶媒中、カリウムt－ブトキシド等の塩基を作用させることで、これを脱保護することができる。また、P^2がベンジル基である場合は、メタノール等の溶媒中、パラジウム炭素等の遷移金属触媒存在下で水素を作用させることにより、脱保護することができる。また、P^2が水酸基、メトキシ基、又はベンジロキシ基である場合は、エタノール等の溶媒中、ラネーニッケル触媒等の遷移金属触媒存在下で水素を作用させることにより、脱保護することが可能である。

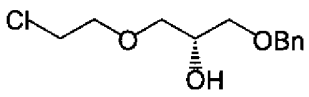
[0088] 本工程において、P^1とP^2の脱保護はどちらを先に行ってもよく、同時に行える場合には、同時に行ってもよい。同時に脱保護を行う方が、工程としては簡略になり好ましい。

実施例

[0089] 以下に実施例を挙げて、本発明を更に具体的に説明するが、本発明はこれら実施例に限定されるものではない。

実施例1 (R)－1－(ベンジロキシ)－3－(2－クロロエトキシ)－2－プロパノールの製造

[0090] [化29]

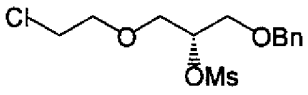


[0091] 2－クロロエタノール(24．2g、300mmol)に三フッ化ホウ素・エーテル錯体(0．28g、2mmol)を溶解させ、内温－15℃に冷却した。これに(R)－ベンジルグリシジルエーテル(3．28g、20mmol、光学純度:98%ee．)を30分かけて滴下した。同温度で5時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液20ml、トルエン20mlを加えて水解した。水層を分離した後に減圧濃縮することにより、標題化合物(5．27g、収率:68%、純度:62重量%)を得た。

[0092] ^{1}H NMR(400MHz, CDCl3):δ7．36－7．25(m, 5H), 4．56(s, 2H), 4．00－3．98(m, 1H), 3．76－3．72(m, 2H), 3．67－3．50(m, 6H), 4．56(s, 2H)2．62(brs, 1H)

実施例2 (R)－2－(ベンジロキシ)－1－[(2－クロロエトキシ)メチル]エチル メタンスルホネートの製造

[0093] [化30]

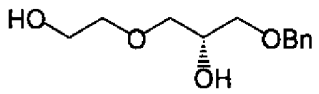


[0094] 実施例1に記載の方法にて製造した(R)－1－(ベンジロキシ)－3－(2－クロロエトキシ)－2－プロパノール(4．0g、10mmol)をトルエン(40ml)、塩化メタンスルホニル(2．79g、24mmol)と混合し、5℃に冷却した。これにトリエチルアミン(2．73g、27mmol)を30分かけて滴下した。滴下終了後、25℃まで昇温し、14時間反応を行った。水(15ml)を加えて水解し、有機層をさらに水(15ml)で洗浄した。減圧下に溶媒を留去することにより、標題化合物(5．43g、収率:100%、純度:76重量%)を得た。

[0095] ^{1}H NMR(400MHz, CDCl3):δ7.37－7.33(m, 5H), 4.89－4.86(m, 1H), 4.40－4.38(dd, 2H), 3.67－3.50(m, 8H), 3.08(s, 3H)

実施例3 (R)－1－(ベンジロキシ)－3－(2－ヒドロキシエトキシ)－2－プロパノールの製造

[0096] [化31]

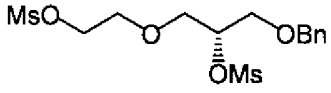


[0097] (R)－ベンジルグリシジルエーテル(3.28g、20mmol、光学純度:98%ee.)、エチレングリコール(12.40g、198mmol)、20重量%水酸化ナトリウム水溶液(8.00g, 40mmol)、硫酸水素テトラブチルアンモニウム(1.69g、5mmol)を混合した後、50℃、4時間攪拌した。これに酢酸エチル(40ml)、水(20ml)を加えて抽出し、水層を酢酸エチル(20ml)で3回抽出した。有機層を合わせて減圧濃縮することにより、標題化合物(6.80g、収率:64%、純度:42重量%)を得た。

[0098] ^{1}H NMR(400MHz, CDCl3) δ:7.36－7.25(m, 5H), 4.55(s, 2H), 4.08－3.98(m, 1H), 3.72－3.53(m, 8H), 3.01(brs, 1H), 2.68(brs, 1H)

実施例4 (R)－2－(ベンジロキシ)－1－{[2－(メチルスルホニルオキシ)エトキシ]メチル}エチル メタンスルホネートの製造

[0099] [化32]



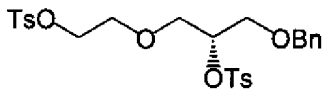
[0100] 実施例3に記載の方法にて製造した(R)－1－(ベンジロキシ)－3－(2－ヒドロキシエトキシ)－2－プロパノール(3.19g、6mmol)、酢酸エチル(20ml)、トリエチルアミン(3.03g、30mmol)を混合した後に、5℃に冷却した。これに、塩化メタンスル

ホニル(2．29g、20mmol)を加えて1時間攪拌した。これに酢酸エチル(20ml)、水(20ml)を加えて抽出し、有機層を水(20ml)で洗浄後、減圧濃縮した。得られた濃縮物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより、標題化合物(2．10g、収率:78%、純度:85重量%)を得た。

[0101] ^{1}H NMR(400MHz, CDCl3) δ:7．36－7．25(m, 5H), 4．93－4．85(m, 1H), 4．55(t, 2H), 4．34(dd, 2H), 3．78－3．68(m, 6H), 3．07(s, 3H), 3．02(s, 3H)

実施例5 (R)－2－({2－[(4－メチルフェニル)スルホニルオキシ]－3－[(フェニルメチル)オキシ]プロピル}オキシ)エチル 4－メチルベンゼンスルホネートの製造

[0102] [化33]

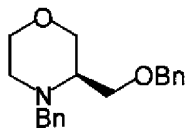


[0103] 実施例3に記載の方法にて製造した(R)－1－(ベンジロキシ)－3－(2－ヒドロキシエトキシ)－2－プロパノール(2．53g、5mmol)、トリエチルアミン(2．49g、25mmol)、酢酸エチル(25ml)を混合した後に、5℃に冷却した。塩化p－メチルベンゼンスルホニル(4．69g、25mmol)を酢酸エチル(10ml)に溶解させ、先の混合液に30分かけて添加した。添加終了後25℃に昇温し、更に2時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(20ml)を加えて水解し、水層を分離した。得られた有機層を減圧濃縮した後に、カラムクロマトグラフィーにて精製することにより、モノトシル体(1．6g、収率:55%、純度:90重量%)を得た。これに、塩化p－メチルベンゼンスルホニル(0．96g、5mmol)、酢酸エチル(20ml)と混合した後に、5℃に冷却した。これに1，4－ジアザビシクロ[2，2，2]オクタン(0．71g、6mmol)を15分かけて添加し、添加終了後、25℃に昇温して更に2時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(10ml)を加えて水解し、水層を分離後、有機層を減圧濃縮した。得られた濃縮物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより、標題化合物(1．68g、収率:76%、純度:91重量%)を得た。

[0104] ^{1}H NMR(400MHz, CDCl3) δ:7.77－7.72(m, 4H), 7.35－7.19(m, 9H), 4.64－4.61(m, 1H), 4.40(dd, 2H)4.09(t, 2H), 3.60－3.45(m, 6H), 2.45(s, 3H), 2.43(s, 3H)

実施例6 (S)－3－(ベンジロキシメチル)－N－ベンジルモルホリンの製造

[0105] [化34]



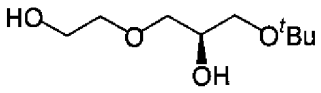
[0106] 実施例2に記載の方法にて製造した(R)－2－(ベンジロキシ)－1－[(2－クロロエトキシ)メチル]エチル メタンスルホネート(2.0g、6mmol、97重量%)、ベンジルアミン(3.2g、30mmol)を混合した後に、90℃で12時間攪拌した。酢酸エチル(30ml)、飽和重曹水(20ml)を加えて抽出し、水層を分離した。有機層を減圧濃縮した後に、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより、標題化合物(1.25g、収率:68%、純度:97重量%、光学純度:96%ee.)を得た。

[0107] ^{1}H NMR(400MHz, CDCl3) δ:7.35－7、22(m, 10H)4.50(s, 2H), 4.05(d, 1H), 3.86－3.83(m, 1H), 3.72－3.50(m, 5H), 3.33(s, 1H), 2.70－2.62(m, 2H), 2.30－2.25(m, 1H)

尚、光学純度は下記のHPLC分析条件にて測定した。カラム:CHIRAL PAK AD－H(250mm×Φ4.6mm、ダイセル化学)、溶媒:ヘキサン／IPA＝20／1(vol／vol)、流速:1.0ml／min、カラム温度:30℃、検出波長:210nm

実施例7 (S)－1－[1,1－(ジメチルエチル)オキシ]－3－[(2－ヒドロキシエチル)オキシ]－2－プロパノールの製造

[0108] [化35]

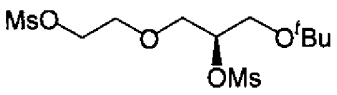


[0109] (S)－t－ブチルグリシジルエーテル(1．3g、10mmol、光学純度:97%ee．)、エチレングリコール(6．2g、100mmol)、フッ化セシウム(0．3g、2mmol)を混合した後に、120℃で4時間攪拌した。室温まで放冷し、酢酸エチル(100ml)を加え、水(50ml)で洗浄した。有機層を減圧濃縮した後に、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより、標題化合物(1．68g、収率:86%)を得た。

[0110] ^{1}H NMR(400MHz, CDCl3) δ:4．17(d, 2H), 3．98－3．47(m, 9H), 1．24(s, 9H)

実施例8 (S)－2－{[3－[(1, 1－ジメチル)オキシ]－2－(メチルスルホニロキシ)プロピル]エチル メタンスルホネートの製造

[0111] [化36]

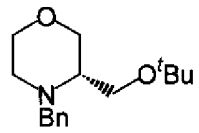


[0112] 実施例7に記載の方法により製造した(S)－1－[1, 1－(ジメチルエチル)オキシ]－3－[(2－ヒドロキシエチル)オキシ]－2－プロパノール(1．65g、9mmol)、トリエチルアミン(3．93g、39mmol)を混合し、5℃に冷却した。塩化メタンスルホニル(3．47g、30mmol)を30分かけて滴下し、同温度で2時間攪拌した。水(20ml)で2回洗浄し、有機層を減圧濃縮した後に、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより、標題化合物(2．11g、収率:70%)を得た。

[0113] ^{1}H NMR(400MHz, CDCl3) δ:4．77－4．74(m, 1H), 4．35(d, 2H), 3．79－3．70(m, 4H), 3．65(ddd, 2H), 3．10(s, 3H), 3．08(s, 3H), 1．21(9H)

実施例9 (R)－3－(t－ブトキシメチル)－N－ベンジルモルホリンの製造

[0114] [化37]



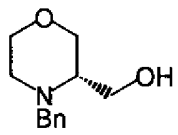
[0115] 実施例8に記載の方法にて製造した(S)－2－{[3－[(1, 1－ジメチル)オキシ]－2－(メチルスルホニロキシ)プロピル]エチル メタンスルホネート(1. 80g、5mmol)、ベンジルアミン(3. 46g、20mmol)を混合し、80℃で8時間攪拌した。酢酸エチル(30ml)を加えた後に、水(15ml)で洗浄し、有機層を減圧濃縮した。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより、標題化合物(787. 8mg、収率:57%、光学純度:97%ee.)を得た。

[0116] ^{1}H NMR(400MHz, CDCl3) δ:7. 40－7. 25(m, 5H), 3. 95(dd, 2H), 3. 75－3. 55(m, 4H), 3. 51(dd, 2H), 2. 60－2. 55(m, 2H), 2. 20(ddd, 1H), 1. 20(s, 9H)

尚、光学純度は下記のHPLC分析条件にて測定した。カラム:CHIRAL PAK AD－H(250mm×Φ4. 6mm、ダイセル化学)、溶媒:ヘキサン／IPA＝99／1(vol／vol)、流速:1. 0ml／min、カラム温度:30℃、検出波長:254nm

実施例10 (S)－3－(ヒドロキシメチル)－N－ベンジルモルホリンの製造

[0117] [化38]



[0118] 実施例9に記載の方法にて製造した(R)－3－t－ブトキシメチル－N－ベンジルモルホリン(149. 8mg、0. 6mmol)、6規定塩酸水溶液(3ml)を混合し、100℃で30分攪拌した。30重量%水酸化ナトリウム水溶液にてpH10. 0に調整し、酢酸エチル(30ml)で抽出した。水(20ml)で洗浄した後に、無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、減圧濾過後、溶媒を減圧下に留去することにより、標題化合物(116. 8mg、収率:9

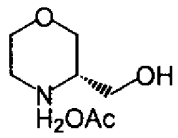
9%、光学純度:97%ee.)を得た。

[0119] ^{1}H NMR(400MHz, CDCl3) δ:7.38－7.28(m, 5H), 4.17(d, 1H), 3.97(dd, 1H), 3.85(dd, 1H), 3.78－3.64(m, 2H), 3.60－3.45(m, 2H) 3.25(d, 1H), 2.70(ddd, 1H), 2.60－2.57(m, 1H), 2.37(ddd, 1H)

尚、光学純度は下記のHPLC分析条件にて測定した。カラム:CHIRAL PAK AD－H(250mm×Φ4.6mm、ダイセル化学)、溶媒:ヘキサン／IPA＝95／5(vol／vol)、流速:1.0ml／min、カラム温度:30℃、検出波長:254nm

実施例11 (S)－3－(ヒドロキシメチル)モルホリン酢酸塩の製造

[0120] [化39]

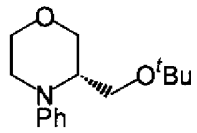


[0121] 実施例10に記載の方法にて製造した(S)－3－(ヒドロキシメチル)－N－ベンジルモルホリン(103mg、0.5mmol)、酢酸(30mg、0.5mmol)、メタノール(4ml)、10%パラジウム炭素(10mg)を混合し、減圧下にて水素置換(一気圧)した。23℃で15時間攪拌し、触媒をろ別した後、溶媒を留去し、標題化合物(90.8mg、収率:100%)を取得した。

[0122] ^{1}H NMR(400MHz, D2O) δ:4.25(d, 2H), 3.85(dd, 2H), 3.78(dd, 2H), 3.52(ddd, 1H), 3.45(d, 1H), 3.32(ddd, 1H), 1.92(s, 3H)

実験例12 (R)－3－(t－ブトキシメチル)－N－フェニルモルホリンの製造

[0123] [化40]



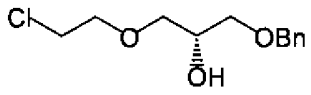
[0124] 実施例8に記載の方法にて製造した(S)－2－{[3－[(1,1－ジメチル)オキシ]－

2－(メチルスルホニロキシ)プロピル]エチル メタンスルホネート(2．0g、6mmol)、アニリン(2．41g、26mmol)、トリエチルアミン(1．57g、16mmol)を混合し、80℃で8時間攪拌した。反応液をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより、標題化合物(741．7mg、収率:24%)を得た。

^{1}H NMR(400MHz, CDCl3) δ:7．25(t, 2H), 6．86(d, 2H), 6．79(t, 1H), 4．14(d, 1H), 3．98(dd, 1H), 3．70－3．62(m, 4H), 3．30－3．05(m, 3H), 1．2(s, 9H)

実施例13 (R)－1－(ベンジロキシ)－3－(2－クロロエトキシ)－2－プロパノールの製造

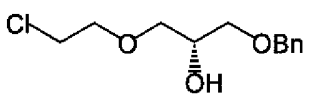
[0125] [化41]



[0126] 2－クロロエタノール(1．21g、15mmol)、ピバリン酸(306．4mg、3mmol)、(R)－ベンジルグリシジルエーテル(164．2mg、1mmol、光学純度:98%ee．)を混合し、90～100℃にて48時間攪拌した。室温まで放冷した後に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(20ml)、トルエン(20ml)を加えて水解した。水層を分離した後に減圧濃縮することにより、標題化合物(154．8mg、収率:64%)を得た。

実施例14 (R)－1－(ベンジロキシ)－3－(2－クロロエトキシ)－2－プロパノールの製造

[0127] [化42]

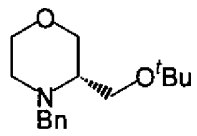


[0128] 2－クロロエタノール(1．21g、15mmol)、チタンプロポキシド(568mg、2mmol)、(R)－ベンジルグリシジルエーテル(164．2mg、1mmol、光学純度:98%ee．)を混合し、25℃にて92時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(20ml)、トルエ

ン(20ml)を加えて水解した。水層を分離した後に減圧濃縮することにより、標題化合物(73．8mg、収率:31%)を得た。

実施例15(R)－3－(t－ブトキシメチル)－N－ベンジルモルホリンの製造

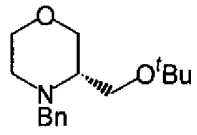
[0129] [化43]



[0130] (S)－t－ブチルグリシジルエーテル(1．3g、10mmol、光学純度:97%ee．)、エチレングリコール(6．2g、100mmol)、フッ化カリウム(0．2g、3mmol)を混合した後に、100℃で13時間攪拌した。室温まで放冷し、酢酸エチル(100ml)を加え、水(50ml)で洗浄した。有機層を減圧濃縮した後に、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより、(S)－1－[1，1－(ジメチルエチル)オキシ]－3－[(2－ヒドロキシエチル)オキシ]－2－プロパノールを得た。これに、トリエチルアミン(2．53g、25mmol)を混合し、5℃に冷却した。塩化メタンスルホニル(2．86g、25mmol)を30分かけて滴下し、同温度で2時間攪拌した。水(20ml)で2回洗浄し、有機層を減圧濃縮した後に、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより、(S)－2－{[3－[(1，1－ジメチル)オキシ]－2－(メチルスルホニロキシ)プロピル]エチル メタンスルホネートを得た。これに、ベンジルアミン(5．35g、50mmol)を混合し、80℃で5時間攪拌した。酢酸エチル(50ml)を加えた後に、水(20ml)で洗浄し、有機層を減圧濃縮した。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより、標題化合物(1．22g、収率:47%)を得た。

実施例16(R)－3－(t－ブトキシメチル)－N－ベンジルモルホリンの製造

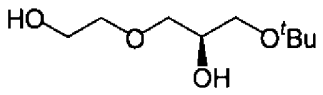
[0131] [化44]



[0132] (S)－t－ブチルグリシジルエーテル(1．3g、10mmol、光学純度:97%ee．)、エチレングリコール(6．2g、100mmol)、炭酸セシウム(0．98g、3mmol)を混合した後に、100℃で13時間攪拌した。室温まで放冷し、酢酸エチル(100ml)を加え、水(50ml)で洗浄した。有機層を減圧濃縮した後に、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより、(S)－1－[1，1－(ジメチルエチル)オキシ]－3－[(2－ヒドロキシエチル)オキシ]－2－プロパノールを得た。これに、トリエチルアミン(2．53g、25mmol)を混合し、5℃に冷却した。塩化メタンスルホニル(2．86g、25mmol)を30分かけて滴下し、同温度で2時間攪拌した。水(20ml)で2回洗浄し、有機層を減圧濃縮した後に、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより、(S)－2－{[3－[(1，1－ジメチル)オキシ]－2－(メチルスルホニロキシ)プロピル]エチルメタンスルホネートを得た。これに、ベンジルアミン(5．35g、50mmol)を混合し、80℃で5時間攪拌した。酢酸エチル(50ml)を加えた後に、水(20ml)で洗浄し、有機層を減圧濃縮した。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより、標題化合物(1．47g、収率:56%)を得た。

実施例17 (S)－1－[1，1－(ジメチルエチル)オキシ]－3－[(2－ヒドロキシエチル)オキシ]－2－プロパノールの製造

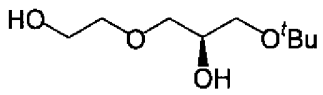
[0133] [化45]



[0134] (S)－t－ブチルグリシジルエーテル(2．6g、20mmol)、エチレングリコール(24．8g、400mmol)、塩化鉄(III)(1．2g、7mmol)を混合した後に、120℃で3時間攪拌した。室温まで放冷し、酢酸エチル(100ml)を加え、水(50ml)で洗浄した。有機層を減圧濃縮した後に、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより、標題化合物(1．35g、収率:35%)を得た。

実施例18 (S)－1－[1，1－(ジメチルエチル)オキシ]－3－[(2－ヒドロキシエチル)オキシ]－2－プロパノールの製造

[0135] [化46]



[0136] (S)－t－ブチルグリシジルエーテル(1．3g、10mmol)、エチレングリコール(22．3g、358mmol)、硫酸水素テトラブチルアンモニウム(0．7g)を混合した後に、120℃で12時間攪拌した。室温まで放冷し、酢酸エチル(100ml)を加え、水(200ml)で洗浄した。有機層を減圧濃縮した後に、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより、標題化合物(1．03g、収率:53%)を得た。

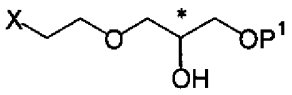
産業上の利用可能性

[0137] 本発明によれば、安価且つ入手容易な出発原料から簡便且つ効率的に、また商業規模で、光学活性3－(ヒドロキシメチル)モルホリン類を製造することが可能である。

請求の範囲

[1] 一般式(1);

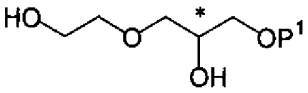
[化1]



(1)

(式中、P^1は水酸基の保護基を表し、Xはハロゲン原子を表し、＊は不斉炭素原子を表す。)又は一般式(2);

[化2]



(2)

(式中、P^1、＊は前記に同じ。)で表される光学活性グリセリン誘導体。

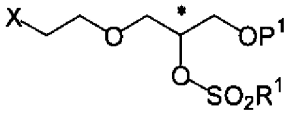
[2] P^1がメトキシメチル基、ベンジロキシメチル基、メチルチオメチル基、p－メトキシベンジロキシメチル基、p－ニトロベンジロキシメチル基、t－ブトキシメチル基、2－メトキシエトキシメチル基、2－(トリメチルシリル)エトキシメチル基、テトラヒドロピラニル基、テトラヒドロフラニル基、1－エトキシエチル基、1－メチル－1－メトキシエチル基、t－ブチル基、ベンジル基、p－メトキシベンジル基、トリフェニルメチル基、トリメチルシリル基、トリエチルシリル基、トリイソプロピルシリル基、又はt－ブチルジメチルシリル基である、請求項1に記載の光学活性グリセリン誘導体。

[3] Xが塩素原子である請求項1または2に記載の光学活性グリセリン誘導体。

[4] P^1がt－ブチル基またはベンジル基である、請求項1～3のいずれかに記載の光学活性グリセリン誘導体。

[5] 一般式(3);

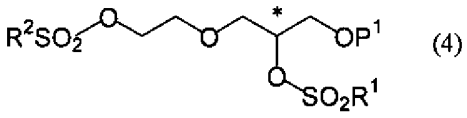
[化3]



(3)

(式中、P^1は水酸基の保護基を表し、Xはハロゲン原子を表し、＊は不斉炭素原子を表す。R^1は置換基を有していてもよい炭素数1～20のアルキル基、置換基を有していてもよい炭素数6～20のアリール基、又は置換基を有していてもよい炭素数7～20のアラルキル基を表す。)又は一般式(4);

[化4]



(4)

(式中、P^1、R^1、＊は前記に同じ。R^2は置換基を有していてもよい炭素数1～20のアルキル基、置換基を有していてもよい炭素数6～20のアリール基、又は置換基を有していてもよい炭素数7～20のアラルキル基を表し、R^1とR^2は同じであっても、異なっていても良い)で表される光学活性グリセリン誘導体。

[6] P^1がメトキシメチル基、ベンジロキシメチル基、メチルチオメチル基、p－メトキシベンジロキシメチル基、p－ニトロベンジロキシメチル基、t－ブトキシメチル基、2－メトキシエトキシメチル基、2－(トリメチルシリル)エトキシメチル基、テトラヒドロピラニル基、テトラヒドロフラニル基、1－エトキシエチル基、1－メチル－1－メトキシエチル基、t－ブチル基、ベンジル基、p－メトキシベンジル基、トリフェニルメチル基、トリメチルシリル基、トリエチルシリル基、トリイソプロピルシリル基、又はt－ブチルジメチルシリル基である、請求項5に記載の光学活性グリセリン誘導体。

[7] Xが塩素原子である請求項5または6に記載の光学活性グリセリン誘導体。

[8] P^1がt－ブチル基またはベンジル基である、請求項5～7のいずれかに記載の光学活性グリセリン誘導体。

[9] R^1及びR^2が同一で、メチル基またはp－メチルフェニル基である請求項5～8のい

ずれかに記載の光学活性グリセリン誘導体。

[10] 一般式(5);

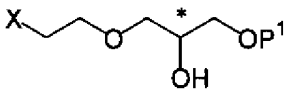
[化5]



(5)

(式中、P^1は水酸基の保護基を表し、＊は不斉炭素原子を表す。)で表される光学活性グリシドール誘導体に、2－ハロエタノール、又はエチレングリコールを作用させることを特徴とする一般式(1);

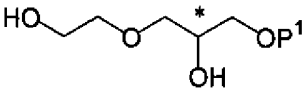
[化6]



(1)

(式中、P^1、＊は前記に同じ。Xはハロゲン原子を表す。)又は一般式(2);

[化7]



(2)

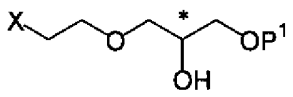
(式中、P^1、＊は前記に同じ。)で表される光学活性グリセリン誘導体の製造方法。

[11] 三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体、塩化亜鉛、四塩化チタン、四塩化錫、塩化ハフニウム、塩化ジルコニウム、チタンプロポキシド、ジルコニウムプロポキシド、アルミニウムプロポキシド、トリクロロ酢酸、酢酸、プロピオン酸、塩化テトラブチルアンモニウム、臭化テトラブチルアンモニウム、硫酸水素テトラブチルアンモニウム、フッ化セシウム、フッ化カリウム、フッ化ナトリウム、フッ化カルシウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、又は炭酸セシウムからなる群のうち少なくとも一

つの触媒を用いて行なうことを特徴とする、請求項10に記載の製造方法。

[12] 一般式(1);

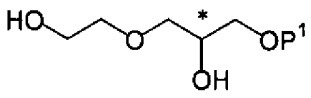
[化8]



(1)

(式中、P^1は水酸基の保護基を表し、Xはハロゲン原子を表し、＊は不斉炭素原子を表す。)又は一般式(2);

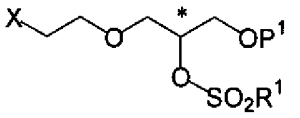
[化9]



(2)

(式中、P^1、＊は前記に同じ。)で表される光学活性グリセリン誘導体の水酸基をスルホニル化することを特徴とする一般式(3);

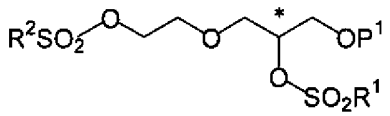
[化10]



(3)

(式中、P^1、X、＊は前記に同じ。R^1は置換基を有していてもよい炭素数1～20のアルキル基、置換基を有していてもよい炭素数6～20のアリール基、又は置換基を有していてもよい炭素数7～20のアラルキル基を表す。)又は一般式(4);

[化11]



(4)

(式中、P^1、R^1、＊は前記に同じ。R^2は置換基を有していてもよい炭素数1～20のアルキル基、置換基を有していてもよい炭素数6～20のアリール基、又は置換基を有していてもよい炭素数7～20のアラルキル基を表し、R^1とR^2は同じであっても、異なっていても良い)で表される光学活性グリセリン誘導体の製造方法。

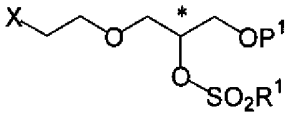
[13] ハロゲン化スルホニルを用いてスルホニル化を行う請求項12記載の製造方法。

[14] R^1及び／またはR^2がメチル基、又はp―メチルフェニル基である請求項12または13記載の製造方法。

[15] 請求項10または11記載の方法で得られた前記式(1)または(2)で表される光学活性グリセリン誘導体を用いることを特徴とする請求項12～14のいずれかに記載の光学活性グリセリン誘導体の製造方法。

[16] 一般式(3)；

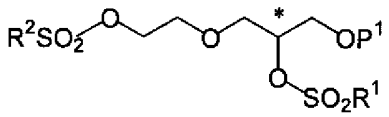
[化12]



(3)

(式中、P^1は水酸基の保護基を表し、Xはハロゲン原子を表し、＊は不斉炭素原子を表す。R^1は置換基を有していてもよい炭素数1～20のアルキル基、置換基を有していてもよい炭素数6～20のアリール基、又は置換基を有していてもよい炭素数7～20のアラルキル基を表す。)又は一般式(4)；

[化13]



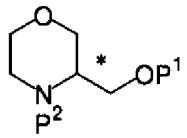
(4)

(式中、P^1、R^1、＊は前記に同じ。R^2は置換基を有していてもよい炭素数1～20のアルキル基、置換基を有していてもよい炭素数6～20のアリール基、又は置換基を有していてもよい炭素数7～20のアラルキル基を表し、R^1とR^2は同じであっても、異なっていても良い)で表される光学活性グリセリン誘導体に一般式(7);

P^2NH_2 (7)

(式中、P^2は水素原子、置換基を有していてもよい炭素数1～20のアルキル基、置換基を有していてもよい炭素数2～20のアルケニル基、置換基を有していてもよい炭素数6～20のアリール基、置換基を有していてもよい炭素数7～20のアラルキル基、水酸基、メトキシ基、又はベンジロキシ基を表す。)で表されるアミンを反応させることを特徴とする、一般式(6);

[化14]

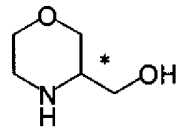


(6)

(式中、P^1、P^2、＊は前記に同じ。)で表される光学活性3－(ヒドロキシメチル)モルホリン誘導体又はその塩の製造方法。

[17] 請求項16に記載の方法により製造した一般式(6)で表される光学活性3－(ヒドロキシメチル)モルホリン誘導体又はその塩を、更に脱保護することを特徴とする、式(8);

[化15]



(8)

で表される光学活性3－(ヒドロキシメチル)モルホリン又はその塩の製造方法。

[18] P^2がベンジル基である請求項16または17記載の製造方法。

[19] 請求項12～15のいずれかに記載の方法により製造した前記式(3)または(4)で表される光学活性グリセリン誘導体を用いることを特徴とする請求項16～18のいずれかに記載の製造方法。

[20] Xが塩素原子である、請求項10～19のいずれかに記載の製造方法。

[21] P^1がt－ブチル基である請求項10～20のいずれかに記載の製造方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2005/019565

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
C07C43/13(2006.01), ***C07C43/178***(2006.01), ***C07C309/30***(2006.01), ***C07C309/66***(2006.01), ***C07D265/30***(2006.01)

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)
C07C43/13(2006.01), ***C07C43/178***(2006.01), ***C07C309/30***(2006.01), ***C07C309/66***(2006.01), ***C07D265/30***(2006.01), ***C07C41/03***(2006.01)

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	1996-2005
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2005	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2005

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	JP 10-265473 A (Kyorin Pharmaceutical Co., Ltd.), 06 October, 1998 (06.10.98), Par. Nos. [0093] to [0095], [0108] to [0110] & WO 1998/32757 A1 & US 6080859 A1 & EP 972775 A1 & TW 491846 A	17-19 1-16,20-21
Y A	JP 9-77762 A (Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.), 25 March, 1997 (25.03.97), Par. No. [0004] (Family: none)	1,3,10-11, 20 2,4-9,12-19, 21
Y A	M. Romdhani YOUNES, M.M. CHAABOUNI, Synthesis of substituted dithia-9-crown-3-ethers., Synthetic Communications, 1999, Vol.29, No.22, pages 3939 to 3948, 3945(procedure for tosylates 9b formation).	5-9,12-15, 20-21 1-4,10-11, 16-19

☒ 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
01 December, 2005 (01.12.05)	13 December, 2005 (13.12.05)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office Facsimile No.	Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2005/019565

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2004/011451 A1 (Kaneka Corp.), 05 February, 2004 (05.02.04),	1,3,5-15, 20-21
A	Examples 1, 6, 13 to 14 & EP 1553095 A1 & AU 2003/252221 A1	2,4,16-19
Y	Theodora W. GREENE, Peter G.M. WUTS, 'Protective Groups in Organic Synthesis'. 3th, pages 23 to	1,3,5-15, 20-21
A	26, 65 to 79. (Tokkyocho Ukeirebi: 16 August, 1999 (16.08.99))	2,4,16-19

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2005/019565

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

When the main structural part of the compounds represented by the general formulae (1) to (4) is regarded as a special technical feature of this invention, the subject maters of claims 17-21 are not considered to have the same technical feature.

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☒ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee..

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

国際調査報告

国際出願番号　ＰＣＴ／ＪＰ２００５／０１９５６５

Ａ．　発明の属する分野の分類（国際特許分類（ＩＰＣ））

Int.Cl. ***C07C43/13*** (2006.01), ***C07C43/178*** (2006.01), ***C07C309/30*** (2006.01), ***C07C309/66*** (2006.01), ***C07D265/30*** (2006.01)

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. ***C07C43/13*** (2006.01), ***C07C43/178*** (2006.01), ***C07C309/30*** (2006.01), ***C07C309/66*** (2006.01), ***C07D265/30*** (2006.01), ***C07C41/03*** (2006.01)

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	１９７１－２００５年
日本国実用新案登録公報	１９９６－２００５年
日本国登録実用新案公報	１９９４－２００５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）

CAplus(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
Ｘ Ａ	ＪＰ　１０－２６５４７３　Ａ（杏林製薬株式会社） １９９８．１０．６，段落【００９３】～【００９５】，【０１０８】～【０１１０】　＆　ＷＯ　１９９８／３２７５７　Ａ１　＆　ＵＳ　６０８０８５９　Ａ１　＆　ＥＰ　９７２７７５　Ａ１　＆　ＴＷ　４９１８４６　Ａ	１７－１９ １－１６，２０－２１

☑ 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 ０１．１２．２００５	国際調査報告の発送日 １３．１２．２００５
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）　４Ｈ　３７６１ 山田　泰之 電話番号　０３－３５８１－１１０１　内線　３４４３

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
Ｙ Ａ	ＪＰ　９－７７７６２　Ａ（信越化学工業株式会社） １９９７．３．２５，段落【０００４】（ファミリーなし）	１，３，１０－１１，２０２，４－９，１２－１９，２１
Ｙ Ａ	M.Romdhani YOUNES, M.M.CHAABOUNI, Synthesis of substituted dithia-9-crown-3-ethers., Synthetic Cmmunications, 1999, Vol.29, No.22, pages 3939-3948, 3945(procedure for tosylates 9b formation).	５－９，１２－１５，２０－２１ １－４，１０－１１，１６－１９
Ｙ Ａ	ＷＯ　２００４／０１１４５１　Ａ１（株式会社カネカ） ２００４．２．５，実施例１，６，１３－１４　＆ ＥＰ　１５５３０９５　Ａ１　＆　ＡＵ　２００３／２５２２２１　Ａ１	１，３，５－１５，２０－２１ ２，４，１６－１９
Ｙ Ａ	Theodora W.GREENE, Peter G.M.WUTS, 'Protective Groups in Organic Synthesis.' 3th, pages 23-26, 65-79. 特許庁受入日：１９９９．８．１６	１，３，５－１５，２０－２１ ２，４，１６－１９

国際調査報告

国際出願番号　ＰＣＴ／ＪＰ２００５／０１９５６５

第Ⅱ欄　請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第１ページの２の続き）

法第8条第3項（ＰＣＴ17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

１．☐ 請求の範囲＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿ は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
つまり、

２．☐ 請求の範囲＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、

３．☐ 請求の範囲＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿ は、従属請求の範囲であってＰＣＴ規則6.4(a)の第２文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅲ欄　発明の単一性が欠如しているときの意見（第１ページの３の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

本願一般式（１）～（４）で表される化合物の主要な構造部分を、本願の特別な技術的特徴とすると、請求項１７～２１に係る発明は、同一の技術的特徴を有するとはいえない。

１．☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。

２．☑ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。

３．☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。

４．☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

☐ 追加調査手数料及び、該当する場合には、異議申立手数料の納付と共に、出願人から異議申立てがあった。

☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあったが、異議申立手数料が納付命令書に示した期間内に支払われなかった。

☐ 追加調査手数料の納付を伴う異議申立てがなかった。