

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5569397号  
(P5569397)

(45) 発行日 平成26年8月13日(2014.8.13)

(24) 登録日 平成26年7月4日(2014.7.4)

(51) Int.Cl.

C07D 265/30 (2006.01)

F 1

C07D 265/30

請求項の数 14 (全 24 頁)

(21) 出願番号 特願2010-546657 (P2010-546657)  
 (86) (22) 出願日 平成22年1月15日 (2010.1.15)  
 (86) 国際出願番号 PCT/JP2010/050415  
 (87) 国際公開番号 WO2010/082627  
 (87) 国際公開日 平成22年7月22日 (2010.7.22)  
 審査請求日 平成24年8月20日 (2012.8.20)  
 (31) 優先権主張番号 特願2009-7282 (P2009-7282)  
 (32) 優先日 平成21年1月16日 (2009.1.16)  
 (33) 優先権主張国 日本国 (JP)

(73) 特許権者 000108993  
 ダイソーブル株式会社  
 大阪府大阪市西区阿波座1丁目12番18  
 号  
 (74) 代理人 100080791  
 弁理士 高島 一  
 (74) 代理人 100125070  
 弁理士 土井 京子  
 (74) 代理人 100136629  
 弁理士 鎌田 光宣  
 (74) 代理人 100121212  
 弁理士 田村 弥栄子  
 (74) 代理人 100122688  
 弁理士 山本 健二

最終頁に続く

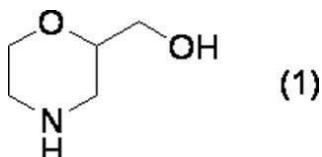
(54) 【発明の名称】 2-ヒドロキシメチルモルホリン塩の製造方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

下記式(1)

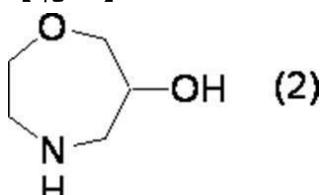
【化1】



で表される2-ヒドロキシメチルモルホリン、下記式(2)

10

【化2】



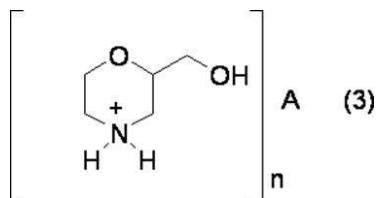
で表される1,4-オキサゼパン化合物、および酸を含む溶液から晶析させることを含む、2-ヒドロキシメチルモルホリン塩の製造方法。

【請求項2】

20

2 - ヒドロキシメチルモルホリン塩が、式 (3)

【化3】



(式中、Aは酸の対陰イオンを意味し、nは1または2の整数を意味する。)で表される  
、請求項1に記載の製造方法。

10

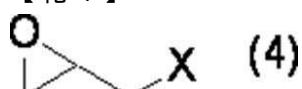
【請求項3】

式(1)で表される2 - ヒドロキシメチルモルホリンと式(2)で表される1, 4 - オキサゼパン化合物を含む組成物と酸を混合し、晶析させることを含む、請求項1又は2に記載の製造方法。

【請求項4】

式(1)で表される2 - ヒドロキシメチルモルホリンと式(2)で表される1, 4 - オキサゼパン化合物を含む組成物が、下記式(4)

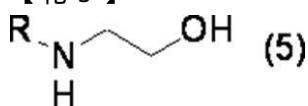
【化4】



20

(式中、Xは塩素原子または臭素原子を意味する。)で表されるエピハロヒドリンと式(5)

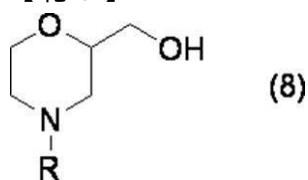
【化5】



(式中、RはC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキル基、アリル基およびベンジル基から選ばれる保護基を意味する。)で表されるN - 保護エタノールアミンを反応させて、下記式(8)

30

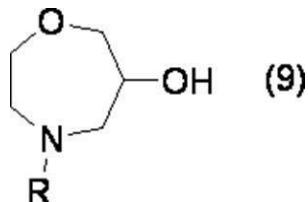
【化6】



(式中、Rは前記と同義である。)で表されるN - 保護2 - ヒドロキシメチルモルホリン  
、および下記式(9)

40

【化7】



(式中、Rは前記と同義である。)で表されるN - 保護1, 4 - オキサゼパン化合物を含む反応組成物を得、次いでRを脱保護することにより得られたものである、請求項3に記

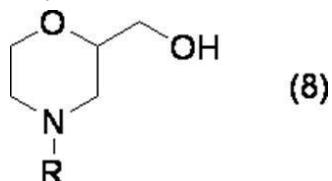
50

載の製造方法。

【請求項 5】

下記式 (8)

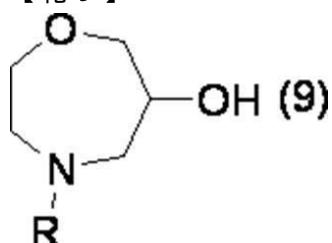
【化 8】



10

(式中、RはC<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル基、アリル基およびベンジル基から選ばれる保護基を意味する。)で表されるN-保護2-ヒドロキシメチルモルホリン、および下記式(9)

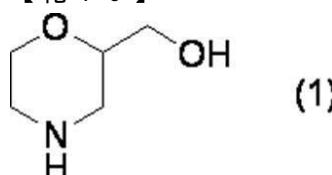
【化 9】



20

(式中、Rは前記と同義である。)で表されるN-保護1,4-オキサゼパン化合物を含む組成物を、酸の存在下、Rを脱保護して、下記式(1)

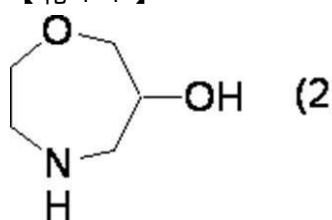
【化 10】



30

で表される2-ヒドロキシメチルモルホリン、下記式(2)

【化 11】



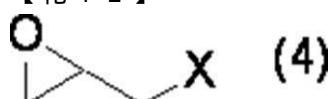
で表される1,4-オキサゼパン化合物、および酸を含む反応組成物を得、次いで晶析させる工程を含む、請求項1又は2に記載の製造方法。

40

【請求項 6】

式(8)で表されるN-保護2-ヒドロキシメチルモルホリンおよび式(9)で表されるN-保護1,4-オキサゼパン化合物を含む組成物が、下記式(4)

【化 12】

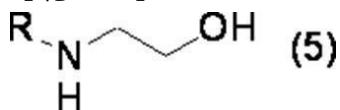


(式中、Xは塩素原子または臭素原子を意味する。)で表されるエピハロヒドリンと式(4)

50

5 )

【化 1 3 】



(式中、RはC<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル基、アリル基およびベンジル基から選ばれる保護基を意味する。)で表されるN-保護エタノールアミンを反応させて得られたものである、請求項5に記載の製造方法。

【請求項 7】

前記酸が無機酸、カルボン酸、及びスルホン酸から選ばれる、請求項1～6のいずれか一項に記載の製造方法。

10

【請求項 8】

前記酸がフッ化水素、塩化水素、臭化水素、ヨウ化水素、硫酸、及び硝酸から選ばれる、請求項7に記載の製造方法。

【請求項 9】

前記酸が、蟻酸、酢酸、プロピオン酸、酪酸、ピバル酸、クロロ酢酸、トリクロロ酢酸、トリフルオロ酢酸、シュウ酸、安息香酸、p-ニトロ安息香酸、フマル酸、マレイン酸、及びテレフタル酸から選ばれる、請求項7に記載の製造方法。

【請求項 10】

前記酸が、メタンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、及びカンファースルホン酸から選ばれる、請求項7に記載の製造方法。

20

【請求項 11】

水、アルコール系溶媒、エーテル系溶媒、芳香族炭化水素系溶媒、脂肪族炭化水素系溶媒、ハロゲン系溶媒、エステル系溶媒、ケトン系溶媒、及びニトリル系溶媒から選ばれる少なくとも一種の溶媒の溶液から晶析させる、請求項1～10のいずれか一項に記載の製造方法。

【請求項 12】

エステル系溶媒から晶析させる、請求項11に記載の製造方法。

30

【請求項 13】

Rがベンジル基である、請求項4～6のいずれか一項に記載の製造方法。

【請求項 14】

2-ヒドロキシメチルモルホリン塩が光学活性体である請求項1～13のいずれか一項に記載の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

本発明は、医薬品・農薬等の合成中間体として有用な2-ヒドロキシメチルモルホリン塩の製造方法に関する。

40

【背景技術】

【0 0 0 2】

2-ヒドロキシメチルモルホリンは、抗うつ剤レボキセチンなどのCNS化合物の合成中間体など医薬品・農薬等の中間体として幅広く用いられている。

【0 0 0 3】

2-ヒドロキシメチルモルホリンの製造方法として、以下の方法が知られている。

エピクロロヒドリンとN-ベンジルエタノールアミンとの反応により、1,4-オキサゼパン化合物を含むN-ベンジル-2-(ヒドロキシメチル)モルホリンを得る。次に、これを-25℃で無水コハク酸と反応させ、粗生成物をアンモニア水で抽出することにより、N-ベンジル-2-(ヒドロキシメチル)モルホリンのヘミスクシネート化合物を得

50

る。これをさらに、水酸化ナトリウム水溶液で加水分解し、有機溶媒で抽出することにより、N-ベンジル-2-(ヒドロキシメチル)モルホリンを得て、パラジウム触媒を用いて水素化反応を行い脱ベンジル化し、2-ヒドロキシメチルモルホリンが得られる(非特許文献1)。

#### 【0004】

しかしながら、上記記載の方法では、不純物である1,4-オキサゼパン化合物を除去するために、一旦、N-ベンジル-2-(ヒドロキシメチル)モルホリンの段階で無水コハク酸を反応させ、ヘミスクシネート化合物に誘導して、分液処理を行い、不純物を除去後、ヘミスクシネート化合物をアルカリ処理により加水分解しなければならないため、反応工程が非常に長く、煩雑となり工業的スケールにおいて実用的ではない。また、不純物の1,4-オキサゼパン化合物を除去する際に、大量のアンモニア水と有機溶媒を使用するため、コストが高くなり効率が悪い。また、無水コハク酸と反応させる際に、-25と工業的に特殊な低温設備が必要となり、工業的には不向きである。

10

#### 【0005】

また、2-ヒドロキシメチルモルホリンは粘稠なガム状物質であり(非特許文献1)、取扱が難しく、工業品として流通させるのは困難である。

特許文献1には、医薬品の合成中間体としてラセミ体の2-ヒドロキシメチルモルホリンのトリフルオロ酢酸塩が粘稠な油状物として得られることが記載されている。

また、特許文献2および3には、ラセミ体の2-ヒドロキシメチルモルホリンの塩酸塩が医薬品の合成中間体として得られることが記載されているが、その性状については記載されていない。

20

また、これら文献には、光学活性な2-ヒドロキシメチルモルホリンの塩は記載されていない。

#### 【先行技術文献】

#### 【特許文献】

#### 【0006】

【特許文献1】国際公開第2008/070150号パンフレット

【特許文献2】特開平4-120081号公報

【特許文献3】国際公開第2005/068460号パンフレット

#### 【非特許文献】

30

#### 【0007】

【非特許文献1】J. Org. Chem., 73, 3662-3665 (2008)  
およびそのSupporting Information

#### 【発明の概要】

#### 【発明が解決しようとする課題】

#### 【0008】

以上のような事情を鑑み、本発明の課題は、より簡便で効率的な2-ヒドロキシメチルモルホリン塩の製造方法を提供し、さらには取扱が容易な固体の2-ヒドロキシメチルモルホリン塩を提供しようとするものである。

#### 【課題を解決するための手段】

40

#### 【0009】

本発明者らは、上記の課題を解決すべく銳意検討を行った結果、1,4-オキサゼパン化合物などの不純物を含む2-ヒドロキシメチルモルホリンの組成物と塩酸、硫酸などの無機酸、酢酸、トリフルオロ酢酸などのカルボン酸、または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が形成した塩を晶析することにより、簡便に目的物の2-ヒドロキシメチルモルホリン塩が、取扱が容易な固体として高純度で得られることを見出した。

#### 【0010】

本発明は、上記知見に基づき完成されたものであり、以下に示す、2-ヒドロキシメチルモルホリン塩の製造方法、さらには、新規な光学活性2-ヒドロキシメチルモルホリン

50

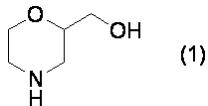
酸付加塩を提供する。

【0011】

【1】下記式(1)

【0012】

【化1】



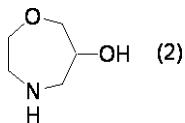
【0013】

で表される2-ヒドロキシメチルモルホリン、下記式(2)

10

【0014】

【化2】



【0015】

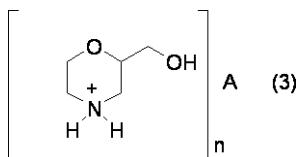
で表される1,4-オキサゼパン化合物、および酸を含む溶液から晶析させることを含む、2-ヒドロキシメチルモルホリン塩の製造方法。

【2】2-ヒドロキシメチルモルホリン塩が、式(3)

20

【0016】

【化3】



【0017】

(式中、Aは酸の対陰イオンを意味し、nは1または2の整数を意味する。)で表される、上記【1】に記載の製造方法。

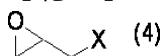
【3】式(1)で表される2-ヒドロキシメチルモルホリンと式(2)で表される1,4-オキサゼパン化合物を含む組成物と酸を混合し、晶析させることを含む、上記【1】又は【2】に記載の製造方法。

30

【4】式(1)で表される2-ヒドロキシメチルモルホリンと式(2)で表される1,4-オキサゼパン化合物を含む組成物が、下記式(4)

【0018】

【化4】



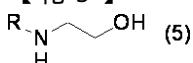
【0019】

(式中、Xは塩素原子または臭素原子を意味する。)で表されるエピハロヒドリンと式(5)

40

【0020】

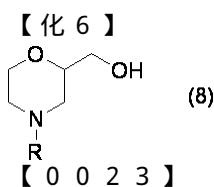
【化5】



【0021】

(式中、RはC<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキル基、アリル基およびベンジル基から選ばれる保護基を意味する。)で表されるN-保護エタノールアミンを反応させて、下記式(8)

【0022】

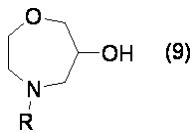


【0023】

(式中、Rは前記と同義である。)で表されるN-保護2-ヒドロキシメチルモルホリン、および下記式(9)

【0024】

【化7】



10

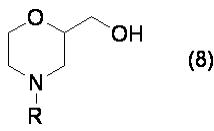
【0025】

(式中、Rは前記と同義である。)で表されるN-保護1,4-オキサゼパン化合物を含む反応組成物を得、次いでRを脱保護することにより得られたものである、上記[3]に記載の製造方法。

【5】下記式(8)

【0026】

【化8】



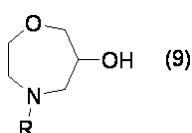
20

【0027】

(式中、RはC<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキル基、アリル基およびベンジル基から選ばれる保護基を意味する。)で表されるN-保護2-ヒドロキシメチルモルホリン、および下記式(9)

【0028】

【化9】



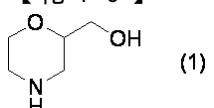
30

【0029】

(式中、Rは前記と同義である。)で表されるN-保護1,4-オキサゼパン化合物を含む組成物を、酸の存在下、Rを脱保護して、下記式(1)

【0030】

【化10】



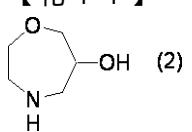
40

【0031】

で表される2-ヒドロキシメチルモルホリン、下記式(2)

【0032】

【化11】



【0033】

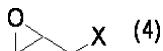
で表される1,4-オキサゼパン化合物、および酸を含む反応組成物を得、次いで晶析させる工程を含む、上記[1]又は[2]に記載の製造方法。

50

[ 6 ] 式 ( 8 ) で表される N - 保護 2 - ヒドロキシメチルモルホリンおよび式 ( 9 ) で表される N - 保護 1 , 4 - オキサゼパン化合物を含む組成物が、下記式 ( 4 )

【 0 0 3 4 】

【 化 1 2 】

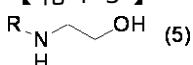


【 0 0 3 5 】

( 式中、 X は塩素原子または臭素原子を意味する。 ) で表されるエピハロヒドリンと式 ( 5 )

【 0 0 3 6 】

【 化 1 3 】



【 0 0 3 7 】

( 式中、 R は C <sub>1</sub> ~ <sub>6</sub> アルキル基、アリル基およびベンジル基から選ばれる保護基を意味する。 ) で表される N - 保護エタノールアミンを反応させて得られたものである、上記 [ 5 ] に記載の製造方法。

【 0 0 3 8 】

[ 7 ] 前記酸が無機酸、カルボン酸、及びスルホン酸から選ばれる、上記 [ 1 ] ~ [ 6 ] のいずれか一項に記載の製造方法。

[ 8 ] 前記酸がフッ化水素、塩化水素、臭化水素、ヨウ化水素、硫酸、及び硝酸から選ばれる、上記 [ 7 ] に記載の製造方法。

[ 9 ] 前記酸が、蟻酸、酢酸、プロピオン酸、酪酸、ピバル酸、クロロ酢酸、トリクロロ酢酸、トリフルオロ酢酸、シュウ酸、安息香酸、p - ニトロ安息香酸、フマル酸、マレイン酸、及びテレフタル酸から選ばれる、上記 [ 7 ] に記載の製造方法。

[ 10 ] 前記酸が、メタンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p - トルエンスルホン酸、及びカンファースルホン酸から選ばれる、上記 [ 7 ] に記載の製造方法。

【 0 0 3 9 】

[ 11 ] 水、アルコール系溶媒、エーテル系溶媒、芳香族炭化水素系溶媒、脂肪族炭化水素系溶媒、ハロゲン系溶媒、エステル系溶媒、ケトン系溶媒、及びニトリル系溶媒から選ばれる少なくとも一種の溶媒の溶液から晶析させる、上記 [ 1 ] ~ [ 10 ] のいずれか一項に記載の製造方法。

[ 12 ] エステル系溶媒から晶析させる、上記 [ 11 ] に記載の製造方法。

【 0 0 4 0 】

[ 13 ] R がベンジル基である、上記 [ 4 ] ~ [ 6 ] のいずれか一項に記載の製造方法。

[ 14 ] 2 - ヒドロキシメチルモルホリン塩が光学活性体である上記 [ 1 ] ~ [ 13 ] のいずれか一項に記載の製造方法。

【 0 0 4 1 】

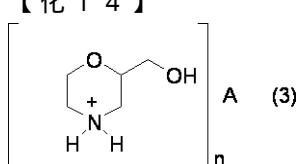
[ 15 ] 光学活性 2 - ヒドロキシメチルモルホリンの酸付加塩。

[ 16 ] p - ニトロ安息香酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、テレフタル酸塩、シュウ酸塩、及びトリフルオロ酢酸塩から選ばれる、上記 [ 15 ] に記載の酸付加塩。

[ 17 ] 下記式 ( 3 )

【 0 0 4 2 】

【 化 1 4 】



【 0 0 4 3 】

10

20

30

40

50

(式中、Aはp-ニトロ安息香酸陰イオン(nは1)、フル酸陰イオン(nは1または2)、マレイン酸陰イオン(nは1または2)、テレフタル酸陰イオン(nは1または2)、シュウ酸陰イオン(nは1または2)またはトリフルオロ酢酸陰イオン(nは1)である。)で表される、上記[15]に記載の酸付加塩。

[18]結晶である、上記[15]～[17]のいずれか一項に記載の酸付加塩。

【0044】

[19]粉末X線回折スペクトルにおいて、2で表される回折角度として、15.93°、18.86°、20.48°、21.34°、28.47°及び29.61°(それぞれ±0.2°)付近に特徴的ピークを示す、光学活性2-ヒドロキシメチルモルホリントリフルオロ酢酸塩の結晶。

10

[20]粉末X線回折スペクトルにおいて、2で表される回折角度として、16.78°、22.03°、23.53°、24.79°、25.59°及び28.79°(それぞれ±0.2°)付近に特徴的ピークを示す、光学活性2-ヒドロキシメチルモルホリンp-ニトロ安息香酸塩の結晶。

[21]粉末X線回折スペクトルにおいて、2で表される回折角度として、20.97°、21.93°、25.14°、26.48°及び34.73°(それぞれ±0.2°)付近に特徴的ピークを示す、光学活性2-ヒドロキシメチルモルホリンシュウ酸塩(好ましくは、光学活性2-ヒドロキシメチルモルホリンモノシュウ酸塩)の結晶。

[22]粉末X線回折スペクトルにおいて、2で表される回折角度として、12.20°、18.88°、20.09°、23.49°及び25.23°(それぞれ±0.2°)付近に特徴的ピークを示す、光学活性2-ヒドロキシメチルモルホリンフル酸塩(好ましくは、光学活性2-ヒドロキシメチルモルホリンモノフル酸塩)の結晶。

20

[23]粉末X線回折スペクトルにおいて、2で表される回折角度として、13.08°、19.93°、23.44°、33.88°及び48.37°(それぞれ±0.2°)付近に特徴的ピークを示す、光学活性2-ヒドロキシメチルモルホリンマレイン酸塩(好ましくは、光学活性2-ヒドロキシメチルモルホリンモノマレイン酸塩)の結晶。

[24]粉末X線回折スペクトルにおいて、2で表される回折角度として、15.84°、18.45°、20.29°、22.37°及び29.97°(それぞれ±0.2°)付近に特徴的ピークを示す、光学活性2-ヒドロキシメチルモルホリンテレフタル酸塩(好ましくは、光学活性2-ヒドロキシメチルモルホリン0.5テレフタル酸塩)の結晶。

30

【発明の効果】

【0045】

本発明によれば、2-ヒドロキシメチルモルホリンと1,4-オキセザパン化合物を含む反応組成物より、特殊な低温設備を用いることなく、短い工程で簡単に、1,4-オキセザパン化合物などの不純物を除去でき、高純度の2-ヒドロキシメチルモルホリン塩を製造することが可能となる。

このようにして得られた2-ヒドロキシメチルモルホリン塩は、安定で、取扱が容易な固体として得られるため、工業品として有用である。

【発明を実施するための形態】

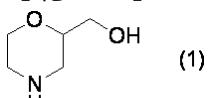
【0046】

以下、本発明を詳細に説明する。

本発明では、下記式(1)

【0047】

【化15】



【0048】

で表される2-ヒドロキシメチルモルホリン(以下、2-ヒドロキシメチルモルホリン(

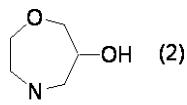
40

50

1) という。)、下記式(2)

【0049】

【化16】



【0050】

で表される1,4-オキサゼパン化合物(以下、1,4-オキサゼパン化合物(2)という。)、および酸を含む溶液から晶析させることにより、簡便に2-ヒドロキシメチルモルホリン塩を高純度で製造することができる。

10

【0051】

本発明に用いられる溶液は、少なくとも2-ヒドロキシメチルモルホリン(1)と1,4-オキサゼパン化合物(2)を含み、その比率は特に限定されないが、例えば、その比率(2-ヒドロキシメチルモルホリン(1) : 1,4-オキサゼパン化合物(2))は99 : 1 ~ 20 : 80の範囲である。

【0052】

本発明に用いられる2-ヒドロキシメチルモルホリン(1)、1,4-オキサゼパン化合物(2)および酸を含む溶液の調製法は特に制限されないが、好ましい態様としては、2-ヒドロキシメチルモルホリン(1)と1,4-オキサゼパン化合物(2)を含む組成物と酸を混合する方法が挙げられる。

20

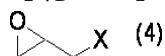
【0053】

2-ヒドロキシメチルモルホリン(1)と1,4-オキサゼパン化合物(2)を含む組成物の合成法は特に限定されないが、例えば、次のような合成方法を例示することができる。

すなわち、下記式(4)

【0054】

【化17】



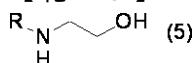
【0055】

30

(式中、Xは塩素原子または臭素原子を意味する。)で表されるエピハロヒドリン(以下、エピハロヒドリン(4)という。)と式(5)

【0056】

【化18】



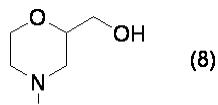
【0057】

(式中、RはC<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキル基、アリル基およびベンジル基から選ばれる保護基を意味する。)で表されるN-保護エタノールアミン(以下、N-保護エタノールアミン(5)という。)を反応させて、下記式(8)

40

【0058】

【化19】



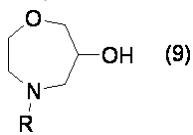
【0059】

(式中、Rは前記と同義である。)で表されるN-保護2-ヒドロキシメチルモルホリン(以下、N-保護2-ヒドロキシメチルモルホリン(8)という。)、および下記式(9)

【0060】

50

【化 2 0】



【 0 0 6 1 】

(式中、Rは前記と同義である。)で表されるN-保護1,4-オキサゼパン化合物(以下、N-保護1,4-オキサゼパン化合物(9)という。)を含む反応組成物を得、次いでRを脱保護することにより、2-ヒドロキシメチルモルホリン(1)と1,4-オキサゼパン化合物(2)を含む組成物を合成することができる。

10

【 0 0 6 2 】

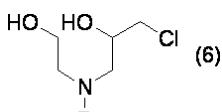
ここで、RのC<sub>1</sub> - 6アルキル基としては、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基等が挙げられ、好ましくは、メチル基、エチル基又はプロピル基であり、より好ましくはメチル基である。

【 0 0 6 3 】

エピハロヒドリン(4)とN-保護エタノールアミン(5)の反応は特に限定はないが、好ましくは、溶媒中において、N-保護エタノールアミン(5)にエピハロヒドリン(4)を添加し、下記式(6)

〔 0 0 6 4 〕

## 【化 2 1】



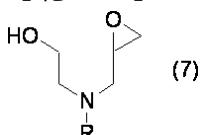
( 0 0 6 5 )

(式中、Rは前記と同義である。)で表される付加化合物(以下、付加化合物(6)という。)を中間体として生成させ、次いで

アルカリを加えて反応させると、式(7)

[ 0 0 6 6 ]

## 【化 2 2】



〔 0 0 6 7 〕

(式中、Rは前記と同義である。)で表されるエポキシ化合物を経て、N-保護2-ヒドロキシメチルモルホリン(8)とN-保護1,4-オキサゼパン化合物(9)を含む組成物を得ることができる。

〔 0 0 6 8 〕

上記反応において用いられる溶媒としては、水；メタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノール等のアルコール系溶媒、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、メチル-t-ブチルエーテル等のエーテル系溶媒、ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素系溶媒、ペンタン、ヘキサン、ヘプタン、シクロヘキサン等の脂肪族炭化水素系溶媒、塩化メチレン、1,2-ジクロロエタン等のハロゲン系溶媒、酢酸メチル、酢酸エチル等のエステル系溶媒、アセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブ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等、およびその混合溶媒が挙げられる。混合溶媒を用いる場合は、その混合比は特に制限されない。溶媒の使用量は、N-保護エタノールアミン(5)に対して、0.5~4倍(v/w)である。

40

〔 0 0 6 9 〕

エビハロヒドリン(4)の使用量は、N-保護エタノールアミン(5)に対して0.5

50

～2当量、好ましくは0.9～1.1当量である。

【0070】

付加化合物(6)を生成するための反応温度は、0～60であり、反応時間は、1～48時間である。

【0071】

アルカリとしては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の水酸化アルカリ金属、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等の炭酸アルカリ金属、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等の炭酸水素アルカリ金属等が挙げられ、好ましくは、水溶液として用いられる。アルカリの使用量は、N-保護エタノールアミン(5)に対して、1～3当量である。

【0072】

N-保護2-ヒドロキシメチルモルホリン(8)とN-保護1,4-オキサゼパン化合物(9)の混合物を生成するための反応温度は、0～60であり、反応時間は、1～48時間である。

【0073】

反応終了後、必要に応じて溶媒を留去して、トルエン、酢酸エチルなどで抽出、有機層を水洗、濃縮することにより、N-保護2-ヒドロキシメチルモルホリン(8)とN-保護1,4-オキサゼパン化合物(9)を含む粗反応組成物を得ることができる。得られた粗反応組成物は、蒸留、クロマトグラフィーなどの常法で精製するか、または精製することなく、次の脱保護工程に供することができる。

【0074】

N-保護2-ヒドロキシメチルモルホリン(8)とN-保護1,4-オキサゼパン化合物(9)を含む組成物のRの脱保護は、Rの種類に応じて、公知の方法(例えば、Theodora W. Greene著、Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, 第4版, 2007年に記載の方法)に従って行うことができる。

【0075】

例えば、RがC<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル基である場合の脱保護は、例えば、J. Org. Chem. 49, 2795, (1984)に記載の方法によって行うことができる。すなわち、N-保護2-ヒドロキシメチルモルホリン(8)とN-保護1,4-オキサゼパン化合物(9)を含む組成物をクロロ蟻酸-クロロエチルと反応させて、対応する-クロロエチルカーバメートとした後、メタノールで処理して加水分解することにより、該アルキル基を除去することができる。

【0076】

Rがアリル基である場合である場合の脱保護は、例えば、Tetrahedron Lett., 22, 1483 (1981)に記載の方法によって行うことができる。すなわち、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム、トリス(トリフェニルホスフィン)ロジウム(I)クロリドなどの遷移金属触媒と反応させ、対応するエナミンに異性化させ、加水分解することにより、アリル基を除去することができる。

【0077】

Rがベンジル基である場合である場合の脱保護は、例えば、通常の水素化反応によって行うことができる。すなわち、メタノール、エタノール等の溶媒中、パラジウム炭素等の触媒存在下、水素雰囲気下、10～60で1～72時間反応することにより、ベンジル基を除去することができる。

【0078】

このようにして得られる2-ヒドロキシメチルモルホリン(1)と1,4-オキサゼパン化合物(2)を含む粗反応組成物は、蒸留、クロマトグラフィーなどの常法により精製するか、または精製することなく、使用することができる。

【0079】

本発明に用いる酸としては、2-ヒドロキシメチルモルホリン(1)と塩を形成する酸であれば特に制限はないが、具体的にはフッ化水素、塩化水素、臭化水素、ヨウ化水素、硫酸、または硝酸等の無機酸、蟻酸、酢酸、プロピオン酸、酪酸、ピバル酸、クロロ酢酸

10

20

30

40

50

、トリクロロ酢酸、トリフルオロ酢酸、シュウ酸、安息香酸、p-ニトロ安息香酸、フマル酸、マレイン酸、テレフタル酸等のカルボン酸、メタンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、またはカンファースルホン酸等のスルホン酸を例示することができ、好ましくは臭化水素、硫酸、ピバル酸、シュウ酸、安息香酸、p-ニトロ安息香酸、フマル酸、マレイン酸、テレフタル酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、またはトリフルオロ酢酸であり、さらに好ましくは、p-ニトロ安息香酸、シュウ酸、フマル酸、マレイン酸、テレフタル酸、またはトリフルオロ酢酸である。

#### 【0080】

前記酸の使用量は、特に制限はないが、2-ヒドロキシメチルモルホリン(1)と塩を形成させ、結晶として析出させることができるとする量を使用すればよく、収率良く、優れた精製効果を得るという観点から、2-ヒドロキシメチルモルホリン(1)と1,4-オキサゼパン化合物(2)の合計モルに対して、0.5~2当量が好ましく、0.5~1.5当量がより好ましい。

なお、2-ヒドロキシメチルモルホリン(1)と1,4-オキサゼパン化合物(2)の粗反応組成物を精製せずに用いる場合は、原料として用いたN-保護エタノールアミン(5)の使用量を2-ヒドロキシメチルモルホリン(1)と1,4-オキサゼパン化合物(2)の合計モルとして、上記範囲で酸を使用すればよい。

#### 【0081】

2-ヒドロキシメチルモルホリン(1)と1,4-オキサゼパン化合物(2)を含む組成物を酸と混合する時に、水または有機溶媒を用いても良い。有機溶媒としては、メタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノール等のアルコール系溶媒、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、メチル-t-ブチルエーテル等のエーテル系溶媒、ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素系溶媒、ペンタン、ヘキサン、ヘプタン、シクロヘキサン等の脂肪族炭化水素系溶媒、塩化メチレン、1,2-ジクロロエタン等のハロゲン系溶媒、酢酸メチル、酢酸エチル等のエステル系溶媒、アセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブ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を例示することができ、好ましくはメタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノール等のアルコール系溶媒、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、メチル-t-ブチルエーテル等のエーテル系溶媒、アセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン等のケトン系溶媒、酢酸メチル、酢酸エチル等のエステル系溶媒であり、さらに好ましくは、メタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノール等のアルコール系溶媒である。水およびこれらの有機溶媒は単独で用いてもよく、2種類以上を併用してもよい。2種類以上を併用する場合、その混合比は特に制限されない。

#### 【0082】

該溶媒中で、2-ヒドロキシメチルモルホリン(1)と1,4-オキサゼパン化合物(2)を含む組成物を酸と混合した後、必要に応じて、混合物を-10~60で0.5~24時間攪拌してもよい。

#### 【0083】

該溶媒が、次の晶析させるための溶媒と同じ場合は、そのまま2-ヒドロキシメチルモルホリン塩を晶析させればよい。また、該溶媒が、晶析溶媒と異なる場合は、溶媒の全てまたは一部を留去後、他の溶媒を加えてよい。

#### 【0084】

晶析に用いる溶媒としては、特に制限はないが、水または有機溶媒を用いることができる。有機溶媒としては、メタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノール等のアルコール系溶媒、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、メチル-t-ブチルエーテル等のエーテル系溶媒、ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素系溶媒、ペンタン、ヘキサン、ヘプタン、シクロヘキサン等の脂肪族炭化水素系溶媒、塩化メチレン、1,2-ジクロロエタン等のハロゲン系溶媒、酢酸メチル、酢酸エチル等のエステル系溶媒、アセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン等のケトン系溶媒、アセトニトリ

10

20

30

40

50

ル、プロピオニトリル等のニトリル系溶媒を例示することができ、好ましくはメタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノール等のアルコール系溶媒、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、メチル-t-ブチルエーテル等のエーテル系溶媒、アセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン等のケトン系溶媒、酢酸メチル、酢酸エチル等のエステル系溶媒であり、さらに好ましくはイソプロパノールもしくは酢酸エチル、又はそれらの混合溶媒である。水およびこれらの有機溶媒は単独で用いてもよく、2種類以上を併用してもよい。2種類以上を併用する場合、2-ヒドロキシメチルモルホリンの塩の形成に影響を与えない限り、その混合比は特に制限されない。また、これらの溶媒の種類、使用量、混合比は取得する塩の溶解度に併せて適宜選択すればよい。

## 【0085】

10

晶析の方法としては、有機物の晶析に通常用いられる方法が用いられる。かかる晶析方法として、例えば、溶液を冷却する方法、溶液を攪拌又は静置する方法、2-ヒドロキシメチルモルホリン塩の溶解度が比較的低い溶媒を添加する方法、溶媒の一部を留去する方法、結晶析出を開始させるために種晶を添加する方法、又はそれらを組み合わせた方法が挙げられる。

## 【0086】

本発明における晶析温度は、特に制限は無いが、晶析する塩の種類と使用する溶媒の種類により適宜選択すればよく、好ましくは使用する溶媒種又は混合溶媒種に2-ヒドロキシメチルモルホリン塩が溶解する温度未満で、目標とする析出量と結晶の品質に応じて設定すればよく、さらに好ましくは、-10 ~ 60 の範囲である。

20

## 【0087】

晶析によって得られた2-ヒドロキシメチルモルホリン塩は、濾過などの通常の方法により集めることができる。必要に応じて有機溶媒で洗浄してもよい。必要に応じさらに再結晶等の手段により精製することもできる。

## 【0088】

また、別の好ましい態様として、上記の方法において、N-保護2-ヒドロキシメチルモルホリン(8)とN-保護1,4-オキサゼパン化合物(9)を含む組成物のRの脱保護反応の際に、酸を添加して行い、2-ヒドロキシメチルモルホリン(1)、1,4-オキサゼパン化合物(2)および酸を含む反応組成物を得、次いで晶析させてもよい。

## 【0089】

30

その場合の酸の使用量は、特に制限はないが、2-ヒドロキシメチルモルホリン(1)と塩を形成させ、結晶として析出させることができる量を使用すればよく、収率良く、優れた精製効果を得るという観点から、N-保護2-ヒドロキシメチルモルホリン(8)とN-保護1,4-オキサゼパン化合物(9)の合計モルに対して、0.5 ~ 2当量が好ましく、0.5 ~ 1.5当量がより好ましい。

なお、N-保護2-ヒドロキシメチルモルホリン(8)とN-保護1,4-オキサゼパン化合物(9)の粗反応組成物を精製せずに用いる場合は、原料として用いたN-保護エタノールアミン(5)の使用量をN-保護2-ヒドロキシメチルモルホリン(8)とN-保護1,4-オキサゼパン化合物(9)の合計モルとして、上記範囲で酸を使用すればよい。

40

## 【0090】

酸の存在下、Rの脱保護を行う条件、およびその後の晶析条件(溶媒、温度等)は、上記と同じである。

## 【0091】

上記方法の原料に用いられるエピハロヒドリン(4)及びN-保護エタノールアミン(5)は、公知の方法により製造することができ、また、市販品を使用することもできる。

## 【0092】

また、本発明の製造方法において、光学活性な2-ヒドロキシメチルモルホリン(1)、光学活性な1,4-オキサゼパン化合物(2)および酸を含む溶液を用いることもでき、この場合は光学活性な2-ヒドロキシメチルモルホリン塩を得ることができる。ここで

50

の光学活性とは、両対掌体のうち、僅かでも一方の対掌体が過剰に含まれるものであればよい。

上記方法において、市販品として入手可能な光学活性なエピハロヒドリン(4)を原料として使用することにより、光学活性な2-ヒドロキシメチルモルホリン(1)、光学活性な1,4-オキサゼパン化合物(2)および酸を含む溶液を得ることができる。

【0093】

本発明の方法により得られる2-ヒドロキシメチルモルホリン塩は、本発明の方法で使用される酸と2-ヒドロキシメチルモルホリンの酸付加塩であり、安定な固体として得ることができるので、取り扱いが容易であり、工業品として好適に流通させることができる。本発明の2-ヒドロキシメチルモルホリン塩は、固体状であれば、結晶であっても、10 非晶質であってもよいが、好ましくは、結晶である。また、水和物や溶媒和物であってもよい。

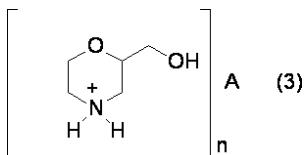
また、光学活性な2-ヒドロキシメチルモルホリン塩は新規物質であり、医薬品等の取り扱いが容易な中間体として有用である。

【0094】

本発明で使用する酸が一塩基酸または二塩基酸である場合は、2-ヒドロキシメチルモルホリン塩は、下式(3)

【0095】

【化23】



【0096】

(式中、各記号は前記と同義である。)で表すことができる。

式中のAで表される対陰イオンは、2-ヒドロキシメチルモルホリンと塩を形成するものであれば特に限定されないが、具体的にはフッ化物イオン(nは1)、塩化物イオン(nは1)、臭化物イオン(nは1)、ヨウ化物イオン(nは1)、硫酸陰イオン(nは1または2)、硝酸陰イオン(nは1)、蟻酸陰イオン(nは1)、酢酸陰イオン(nは1)、プロピオン酸陰イオン(nは1)、酪酸陰イオン(nは1)、ピバル酸陰イオン(nは1)、クロロ酢酸陰イオン(nは1)、トリクロロ酢酸陰イオン(nは1)、トリフルオロ酢酸イオン(nは1)、シウ酸陰イオン(nは1または2)、安息香酸陰イオン(nは1)、p-ニトロ安息香酸陰イオン(nは1)、フマル酸陰イオン(nは1または2)、マレイン酸陰イオン(nは1または2)、テレフタル酸陰イオン(nは1または2)、メタンスルホン酸陰イオン(nは1)、トリフルオロメタンスルホン酸陰イオン(nは1)、ベンゼンスルホン酸陰イオン(nは1)、p-トルエンスルホン酸陰イオン(nは1)、カンファースルホン酸陰イオン(nは1)を例示することができ、好ましくは臭化物イオン(nは1)、硫酸陰イオン(nは1または2)、ピバル酸陰イオン(nは1)、シウ酸陰イオン(nは1または2)、安息香酸陰イオン(nは1)、p-ニトロ安息香酸陰イオン(nは1)、フマル酸陰イオン(nは1または2)、マレイン酸陰イオン(nは1または2)、テレフタル酸陰イオン(nは1または2)、メタンスルホン酸陰イオン(nは1)、p-トルエンスルホン酸陰イオン(nは1)、またはトリフルオロ酢酸陰イオン(nは1)、であり、さらに好ましくは、シウ酸陰イオン(nは1または2)、p-ニトロ安息香酸陰イオン(nは1)、フマル酸陰イオン(nは1または2)、マレイン酸陰イオン(nは1または2)、テレフタル酸陰イオン(nは1または2)、またはトリフルオロ酢酸陰イオン(nは1)である。40

【0097】

本発明の2-ヒドロキシメチルモルホリン塩の好ましい態様において、下記に示すものは、結晶として得られ、下記物性値を示す。

なお、粉末X線回折スペクトルの2で表される回折角度における(±0.2°)、な50

らびに示差熱熱重量同時測定 (TG / DTA) における補外融解開始温度 (Tim) および融解ピーク温度 (Tp m) における (±1) は、測定の性質上、不可避の測定誤差を示し、当該範囲における誤差は許容されることを意味する。

【0098】

(1) 光学活性 2 - ヒドロキシメチルモルホリントリフルオロ酢酸塩 (n は 1)

粉末 X 線回折スペクトルにおいて、2 で表される回折角度として 9.38°、15.93°、17.37°、18.86°、19.79°、20.48°、21.34°、22.42°、25.94°、28.47° 及び 29.61° (それぞれ ± 0.2°) 付近にピークを示し、特に 15.93°、18.86°、20.48°、21.34°、28.47° 及び 29.61° (それぞれ ± 0.2°) 付近に特徴的ピークを示す。 10

示差熱熱重量同時測定 (TG / DTA) において、約 83 (±1) の補外融解開始温度 (Tim)、約 91 (±1) の融解ピーク温度 (Tp m) を有する融解ピークを示す。

【0099】

(2) 光学活性 2 - ヒドロキシメチルモルホリン p - ニトロ安息香酸塩 (n は 1)

粉末 X 線回折スペクトルにおいて、2 で表される回折角度として 10.68°、13.15°、14.62°、16.78°、17.97°、19.79°、22.03°、23.53°、24.79°、25.59°、27.00° 及び 28.79° (それぞれ ± 0.2°) 付近にピークを示し、特に 16.78°、22.03°、23.53°、24.79°、25.59° 及び 28.79° (それぞれ ± 0.2°) 付近に特徴的ピークを示す。 20

示差熱熱重量同時測定 (TG / DTA) において、約 142 (±1) の補外融解開始温度 (Tim)、約 153 (±1) の融解ピーク温度 (Tp m) を有する融解ピークを示す。

【0100】

(3) 光学活性 2 - ヒドロキシメチルモルホリンシウ酸塩 (n は 1)

粉末 X 線回折スペクトルにおいて、2 で表される回折角度として 12.94°、17.04°、18.77°、20.97°、21.93°、23.95°、25.14°、26.48°、34.73° 及び 36.65° (それぞれ ± 0.2°) 付近にピークを示し、特に 20.97°、21.93°、25.14°、26.48° 及び 34.73° (それぞれ ± 0.2°) 付近に特徴的ピークを示す。 30

示差熱熱重量同時測定 (TG / DTA) において、約 91 (±1) の補外融解開始温度 (Tim)、約 100 (±1) の融解ピーク温度 (Tp m) を有する融解ピークを示す。

【0101】

(4) 光学活性 2 - ヒドロキシメチルモルホリンフル酸塩 (n は 1)

粉末 X 線回折スペクトルにおいて、2 で表される回折角度として 12.20°、18.28°、18.88°、20.09°、23.49°、25.23°、27.78°、34.71° 及び 35.90° (それぞれ ± 0.2°) 付近にピークを示し、特に 12.20°、18.88°、20.09°、23.49° 及び 25.23° (それぞれ ± 0.2°) 付近に特徴的ピークを示す。 40

示差熱熱重量同時測定 (TG / DTA) において、約 143 (±1) の補外融解開始温度 (Tim)、約 152 (±1) の融解ピーク温度 (Tp m) を有する融解ピークを示す。

【0102】

(5) 光学活性 2 - ヒドロキシメチルモルホリンマレイン酸塩 (n は 1)

粉末 X 線回折スペクトルにおいて、2 で表される回折角度として 13.08°、18.71°、19.93°、23.44°、29.67°、33.88°、36.20°、41.03°、43.03°、48.37 及び 55.92° (それぞれ ± 0.2°) 付近にピークを示し、特に 13.08°、19.93°、23.44°、33.88° 及び 4

10

20

30

40

50

8.37° ( それぞれ  $\pm 0.2^\circ$  ) 付近に特徴的ピークを示す。

示差熱熱重量同時測定 ( T G / D T A ) において、約 122 (  $\pm 1$  ) の補外融解開始温度 ( T i m ) 、約 131 (  $\pm 1$  ) の融解ピーク温度 ( T p m ) を有する融解ピークを示す。

#### 【 0103 】

( 6 ) 光学活性 2 - ヒドロキシメチルモルホリンテレフタル酸塩 ( n は 2 )

粉末 X 線回折スペクトルにおいて、2 で表される回折角度として 9.40° 、 15.84° 、 16.70° 、 18.45° 、 20.29° 、 22.37° 、 24.54° 、 29.97° 、 38.04° 及び 43.55° ( それぞれ  $\pm 0.2^\circ$  ) 付近にピークを示し、特に 15.84° 、 18.45° 、 20.29° 、 22.37° 及び 29.97° ( それぞれ  $\pm 0.2^\circ$  ) 付近に特徴的ピークを示す。 10

示差熱熱重量同時測定 ( T G / D T A ) において、約 148 (  $\pm 1$  ) の補外融解開始温度 ( T i m ) 、約 157 (  $\pm 1$  ) の融解ピーク温度 ( T p m ) を有する融解ピークを示す。

#### 【 実施例 】

#### 【 0104 】

本発明を以下の実施例によって説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

#### 【 0105 】

( 2 - ヒドロキシメチルモルホリン塩の光学純度の測定方法 )

20

後述する実施例において、2 - ヒドロキシメチルモルホリン塩の分析は以下に示す H P L C 分析方法で行った。

イソプロパノール ( 1 mL ) 、トリエチルアミン ( 131 mg , 1.29 mmol ) 、及び二炭酸ジ t - ブチル ( 193 mg , 0.88 mmol ) からなる溶液に、2 - ヒドロキシメチルモルホリン塩 ( 200 mg ) を加えて、室温で 1 時間攪拌した。水 ( 2 mL ) と酢酸エチル ( 7 mL ) を加え、水層を分離後、有機層を水 ( 2 mL ) で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥した。有機層をろ過し、ろ液を減圧濃縮した。残渣をイソプロパノール / ヘキサン = 1 / 9 ( v / v ) 溶液 5 mL に溶解し、試料溶液とした。注入量 5  $\mu$  L にて H P L C 分析した。

#### 【 0106 】

30

< H P L C 条件 >

カラム : ダイセルキラルパック A D - H 4.6  $\times$  250 mm

溶離液 : イソプロパノール / ヘキサン = 5 / 95 ( v / v )

流速 : 1 mL / min.

カラム温度 : 25

検出器 : UV 215 nm

R 体保持時間 = 14.0 分、S 体保持時間 = 17.6 分

#### 【 0107 】

( 2 - ヒドロキシメチルモルホリン塩の粉末 X 線回折スペクトルの測定方法 )

後述する実施例において、2 - ヒドロキシメチルモルホリン塩の粉末 X 線回折スペクトルは以下に示す条件で測定した。

40

装置 : R A D - r X ( R i g a k u 社 )

X 線 : C u K - A L P H A / 40 kV / 100 mA

ゴニオメータ : 広角ゴニオメーター

アタッチメント : 標準試料ホルダー

フィルタ : K フィルター

カウンタモノクロメータ : 不使用

発散スリット : 1 deg / 散乱スリット : 1 deg / 受光スリット : 0.15 mm

走査モード : 連続

スキャンスピード : 3° / min

50

サンプリング幅：0.01°

走査軸：2 /

走査範囲：3 - 90°

積算回数：1

【0108】

(2-ヒドロキシメチルモルホリン塩の示差熱熱重量同時測定(TG/DTA)の測定方法)

後述する実施例において、2-ヒドロキシメチルモルホリン塩の示差熱熱重量同時測定(TG/DTA)スペクトルは以下に示す条件で測定した。

装置：TG/DTA 6300(セイコーインスツル社製)

10

試料量：5 ~ 6 mg

試料セル：アルミニウムセル

窒素ガス流量：100 ml / 分

昇温速度：10 / 分

【0109】

製造例1：(R)-2-ヒドロキシメチルモルホリントリフルオロ酢酸塩の製造

N-ベンジルエタノールアミン(81.7 g, 0.540 mol)、2-プロパノール(50 ml)および水(50 ml)の混合物中に、15 ~ 25 で(S)-エピクロロヒドリン(50.0 g, 0.540 mol, 99%ee)を滴下した。15 ~ 25 で7時間反応後、24%NaOH水溶液(NET 28.1 g, 0.703 mol)を5 ~ 10

20

で加えた。25 で20時間反応後、減圧濃縮して2-プロパノールを留去した。残渣にトルエン(150 ml)を加え、分液後、有機層を減圧濃縮した。残渣を蒸留(0.5 mmHg, 150 ~ 180)して、N-ベンジル-2-ヒドロキシメチルモルホリンとN-ベンジル-1,4-オキサゼパン化合物との混合物(70 g程度, N-ベンジル-2-ヒドロキシメチルモルホリン:N-ベンジル-1,4-オキサゼパン化合物 = 76 : 24)を得た。この混合物(50.0 g)に、メタノール(150 ml)、トリフルオロ酢酸(27.5 g, 0.241 mol)及びパラジウム炭素(Dry換算で10.0 g)を加え、水素気流下、25 で15時間反応させた。パラジウム炭素をろ過し、ろ液を減圧濃縮後、残渣を2-プロパノール(50 ml)で2回、共沸脱水を行った。共沸脱水後の残渣に、40 で酢酸エチル(150 ml)を加え、10 まで冷却した。結晶析出後、さらに1時間搅拌した。結晶をろ過し、結晶を酢酸エチル(76 ml)で2回洗浄した。結晶を乾燥(1 mmHg, 40)して、(R)-2-ヒドロキシメチルモルホリントリフルオロ酢酸塩の結晶(20 ~ 25 g程度)を得た。得られた結晶を下記実施例の種晶として用いた。

30

【0110】

実施例1 (R)-2-ヒドロキシメチルモルホリントリフルオロ酢酸塩の製造

N-ベンジルエタノールアミン(40.9 g, 0.270 mol)、2-プロパノール(25 ml)および水(25 ml)の混合物中に、15 ~ 25 で(S)-エピクロロヒドリン(25.0 g, 0.270 mol, 99%ee)を滴下した。15 ~ 25 で7時間反応後、24%NaOH水溶液(NET 14.05 g, 0.351 mol)を5 ~ 10

40

で加えた。25 で20時間反応後、減圧濃縮して2-プロパノールを留去した。残渣にトルエン(75 ml)を加え、分液後、有機層を減圧濃縮した。得られた残渣(53.9 g)にメタノール(161.8 ml)及びパラジウム炭素(Dry換算で18.9 g)を加え、水素気流下、40 で30時間反応した。パラジウム炭素をろ過し、減圧濃縮後、残渣を蒸留(0.5 mmHg, 115 ~ 135)して、2-ヒドロキシメチルモルホリンと1,4-オキサゼパン化合物との混合物(21.6 g, 2-ヒドロキシメチルモルホリン:1,4-オキサゼパン化合物 = 79.0 : 21.0)を得た。この混合物にメタノール(22 ml)を加え、トリフルオロ酢酸(22.1 g, 0.194 mol)を0 ~ 25 で滴下した。25 で1時間搅拌後、減圧濃縮した。残渣に、40 で酢酸エチル(108 ml)を加え、20 まで冷却した。種結晶を加え、結晶析出後、0 まで冷却

50

し、1時間攪拌した。結晶をろ過し、結晶を酢酸エチル(22ml)で2回洗浄した。結晶を乾燥(1mmHg, 40)して、(R)-2-ヒドロキシメチルモルホリントリフルオロ酢酸塩を26.49g((S)-エピクロロヒドリンからの収率42.4%)得た。得られた(R)-2-ヒドロキシメチルモルホリントリフルオロ酢酸塩をHPLCで分析したところ、光学純度は99%eeであった。

#### 【0111】

得られた(R)-2-ヒドロキシメチルモルホリントリフルオロ酢酸塩について粉末X線回折スペクトルおよび示差熱熱重量同時測定(TG/DTA)スペクトルを測定し、下記物性値を示した。

粉末X線回折スペクトルにおいて、2で表される回折角度として9.38°、15.93°、17.37°、18.86°、19.79°、20.48°、21.34°、22.42°、25.94°、28.47°及び29.61°(それぞれ±0.2°)付近にピークを示し、特に15.93°、18.86°、20.48°、21.34°、28.47°及び29.61°(それぞれ±0.2°)付近に特徴的ピークを示した。

また、示差熱熱重量同時測定(TG/DTA)において、約83(±1)の補外融解開始温度(Tim)、約91(±1)の融解ピーク温度(Tpm)を示す単一の融解ピークが認められた。

#### 【0112】

##### 実施例2 (R)-2-ヒドロキシメチルモルホリントリフルオロ酢酸塩の製造

N-ベンジルエタノールアミン(81.7g, 0.540mol)、2-プロパノール(50ml)および水(50ml)の混合物中に、15~25で(S)-エピクロロヒドリン(50.0g, 0.540mol, 99%ee)を滴下した。15~25で7時間反応後、24%NaOH水溶液(NET 28.1g, 0.703mol)を5~10

で加えた。25で20時間反応後、減圧濃縮して2-プロパノールを留去した。残渣にトルエン(150ml)を加え、分液後、有機層を減圧濃縮した。残渣を蒸留(0.5mmHg, 150~180)して、N-ベンジル-2-ヒドロキシメチルモルホリンとN-ベンジル-1,4-オキサゼパン化合物との混合物(76.3g, N-ベンジル-2-ヒドロキシメチルモルホリン: N-ベンジル-1,4-オキサゼパン化合物 = 76.5: 23.5)を得た。この混合物に、メタノール(153ml)、トリフルオロ酢酸(44.1g, 0.387mol)及びパラジウム炭素(Dry換算で15.3g)を加え、水素気流下、25で15時間反応した。パラジウム炭素をろ過し、ろ液を減圧濃縮後、残渣を2-プロパノール(76ml)で2回、共沸脱水を行った。共沸脱水後の残渣に、40で酢酸エチル(382ml)を加え、20まで冷却した。種結晶を加え、結晶析出後、0まで冷却し、1時間攪拌した。結晶をろ過し、結晶を酢酸エチル(76ml)で2回洗浄した。結晶を乾燥(1mmHg, 40)して、(R)-2-ヒドロキシメチルモルホリントリフルオロ酢酸塩を50.22g((S)-エピクロロヒドリンからの収率40.2%)得た。得られた(R)-2-ヒドロキシメチルモルホリントリフルオロ酢酸塩をHPLCで分析したところ、光学純度は99%eeであった。

#### 【0113】

##### 実施例3 (R)-2-ヒドロキシメチルモルホリントリフルオロ酢酸塩の製造

N-ベンジルエタノールアミン(81.7g, 0.540mol)、2-プロパノール(50ml)および水(50ml)の混合物中に、15~25で(S)-エピクロロヒドリン(50.0g, 0.540mol, 99%ee)を滴下した。15~25で7時間反応後、24%NaOH水溶液(NET 28.1g, 0.703mol)を5~10

で加えた。25で20時間反応後、減圧濃縮して2-プロパノールを留去した。残渣にトルエン(150ml)を加え、分液後、有機層を減圧濃縮し、N-ベンジル-2-ヒドロキシメチルモルホリンとN-ベンジル-1,4-オキサゼパンを含む混合物(125.3g, N-ベンジル-2-ヒドロキシメチルモルホリン: N-ベンジル-1,4-オキサゼパン化合物 = 74.4: 25.6)を得た。この混合物に、メタノール(200ml)及びパラジウム炭素(Dry換算で11.0g)を加え、水素気流下、25で15

10

20

30

40

50

時間反応した。パラジウム炭素をろ過し、ろ液に 5 ~ 10 度トリフルオロ酢酸 ( 61.8 g, 0.540 mol ) を加えた後、メタノールを減圧下で留去した。残渣を 2 - プロパノール ( 100 ml ) で 2 回、共沸脱水を行った。共沸脱水後の残渣に、40 度酢酸エチル ( 450 ml ) を加え、20 度まで冷却した。種結晶を加え、結晶析出後、0 度まで冷却し、1 時間攪拌した。結晶をろ過し、結晶を酢酸エチル ( 100 ml ) で 2 回洗浄した。結晶を乾燥 ( 1 mmHg, 40 度 ) して、( R ) - 2 - ヒドロキシメチルモルホリントリフルオロ酢酸塩を 51.3 g (( S ) - エピクロロヒドリンからの收率 41.1 %) 得た。得られた ( R ) - 2 - ヒドロキシメチルモルホリントリフルオロ酢酸塩を HPLC で分析したところ、光学純度は 99% ee であった。

【 0114 】

10

#### 実施例 4 ( R ) - 2 - ヒドロキシメチルモルホリントリフルオロ酢酸塩の製造

実施例 3 と同様にして、N - ベンジル - 2 - ヒドロキシメチルモルホリン、N - ベンジル - 1, 4 - オキサゼパン及びその他の副生成物を含む混合物 ( 121.1 g, N - ベンジル - 2 - ヒドロキシメチルモルホリン : N - ベンジル - 1, 4 - オキサゼパン化合物 = 75.1 : 24.9 ) を得た。この混合物に、メタノール ( 200 ml )、トリフルオロ酢酸 ( 61.8 g, 0.540 mol )、及びパラジウム炭素 ( Dry 換算で 11.0 g ) を加え、水素気流下、25 度で 15 時間反応した。パラジウム炭素をろ過した後、メタノールを減圧下で留去した。残渣を 2 - プロパノール ( 100 ml ) で 2 回、共沸脱水を行った。共沸脱水後の残渣に、40 度酢酸エチル ( 450 ml ) を加え、20 度まで冷却した。種結晶を加え、結晶析出後、0 度まで冷却し、1 時間攪拌した。結晶をろ過し、結晶を酢酸エチル ( 100 ml ) で 2 回洗浄した。結晶を乾燥 ( 1 mmHg, 40 度 ) して、( R ) - 2 - ヒドロキシメチルモルホリントリフルオロ酢酸塩を 53.7 g (( S ) - エピクロロヒドリンからの收率 43.0 %) 得た。得られた ( R ) - 2 - ヒドロキシメチルモルホリントリフルオロ酢酸塩を HPLC で分析したところ、光学純度は 99% ee であった。

20

【 0115 】

#### 実施例 5 ( R ) - 2 - ヒドロキシメチルモルホリン p - ニトロ安息香酸塩の製造

N - ベンジルエタノールアミン ( 302.4 g, 2.0 mol )、2 - プロパノール ( 185 ml ) および水 ( 185 ml ) の混合物中に、15 ~ 25 度 ( S ) - エピクロロヒドリン ( 185.0 g, 2.0 mol, 99% ee ) を滴下した。15 ~ 25 度で 7 時間反応後、24% NaOH 水溶液 ( NET 104 g, 2.6 mol ) を 5 ~ 10 度加えた。25 度で 20 時間反応後、減圧濃縮して 2 - プロパノールを留去した。残渣にトルエン ( 555 ml ) を加え、分液後、有機層を減圧濃縮し、N - ベンジル - 2 - ヒドロキシメチルモルホリン、N - ベンジル - 1, 4 - オキサゼパン及びその他の副生成物を含む混合物 ( 410.4 g, N - ベンジル - 2 - ヒドロキシメチルモルホリン : N - ベンジル - 1, 4 - オキサゼパン化合物 = 75.2 : 24.8 ) を得た。この混合物に、メタノール ( 830 ml ) 及びパラジウム炭素 ( Dry 換算で 40.0 g ) を加え、水素気流下、25 度で 15 時間反応した。パラジウム炭素をろ過した後、メタノールを減圧下で留去し、2 - ヒドロキシメチルモルホリンと 1, 4 - オキサゼパン化合物との混合物 ( 265.7 g, 2 - ヒドロキシメチルモルホリン : 1, 4 - オキサゼパン化合物 = 75.8 : 24.2 ) を得た。この混合物 ( 20.0 g ) に、メタノール ( 100 ml )、及び p - ニトロ安息香酸 ( 25.2 g, 0.151 mol ) を加え 30 分攪拌した後、メタノールを減圧下で留去した。この残渣に 2 - プロパノール ( 50 ml ) を加え共沸脱水を 2 回行った。共沸脱水後の残渣に、40 度酢酸エチル ( 100 ml ) を加え、10 度まで冷却した。結晶析出後、0 度まで冷却し、1 時間攪拌した。結晶をろ過し、結晶を酢酸エチル ( 25 ml ) で 2 回洗浄した。結晶を乾燥 ( 1 mmHg, 40 度 ) して、( R ) - 2 - ヒドロキシメチルモルホリン p - ニトロ安息香酸塩を 17.7 g (( S ) - エピクロロヒドリンからの收率 41.3 %) 得た。得られた ( R ) - 2 - ヒドロキシメチルモルホリン p - ニトロ安息香酸塩を HPLC で分析したところ、光学純度は 99% ee であった。

30

40

【 0116 】

50

得られた (R) - 2 - ヒドロキシメチルモルホリン p - ニトロ安息香酸塩について粉末 X 線回折スペクトルおよび示差熱熱重量同時測定 (TG / DTA) スペクトルを測定し、下記物性値を示した。

粉末 X 線回折スペクトルにおいて、2 で表される回折角度として 10.68°、13.15°、14.62°、16.78°、17.97°、19.79°、22.03°、23.53°、24.79°、25.59°、27.00° 及び 28.79° (それぞれ ± 0.2°) 付近にピークを示し、特に 16.78°、22.03°、23.53°、24.79°、25.59° 及び 28.79° (それぞれ ± 0.2°) 付近に特徴的ピークを示した。

また、示差熱熱重量同時測定 (TG / DTA) において、約 142 (± 1) の補外融解開始温度 (Tim)、約 153 (± 1) の融解ピーク温度 (Tpm) を示す单一の融解ピークが認められた。 10

#### 【0117】

##### 実施例 6 (R) - 2 - ヒドロキシメチルモルホリンシュウ酸塩の製造

実施例 5 において合成した 2 - ヒドロキシメチルモルホリンと 1,4 - オキサゼパン化合物との混合物 (20.0 g, 2 - ヒドロキシメチルモルホリン : 1,4 - オキサゼパン化合物 = 75.8 : 24.2) に、メタノール (100 ml)、及びシュウ酸 (13.6 g, 0.151 mol) を加え 30 分攪拌した後、メタノールを減圧下で留去した。この残渣に 2 - プロパノール (50 ml) を加え共沸脱水を 2 回行った。共沸脱水後の残渣に、40 で酢酸エチル (100 ml) を加え、10 まで冷却した。結晶析出後、0 まで冷却し、1 時間攪拌した。結晶をろ過し、結晶を酢酸エチル (25 ml) で 2 回洗浄した。結晶を乾燥 (1 mmHg, 40) して、(R) - 2 - ヒドロキシメチルモルホリンシュウ酸塩を 12.6 g (2 - ヒドロキシメチルモルホリン : シュウ酸 = 1 : 1、(S) - エピクロロヒドリンからの收率 40.5 %) 得た。得られた (R) - 2 - ヒドロキシメチルモルホリンシュウ酸塩を HPLC で分析したところ、光学純度は 99% ee であった。 20

#### 【0118】

得られた (R) - 2 - ヒドロキシメチルモルホリンシュウ酸塩について粉末 X 線回折スペクトルおよび示差熱熱重量同時測定 (TG / DTA) スペクトルを測定し、下記物性値を示した。 30

粉末 X 線回折スペクトルにおいて、2 で表される回折角度として 12.94°、17.04°、18.77°、20.97°、21.93°、23.95°、25.14°、26.48°、34.73° 及び 36.65° (それぞれ ± 0.2°) 付近にピークを示し、特に 20.97°、21.93°、25.14°、26.48° 及び 34.73° (それぞれ ± 0.2°) 付近に特徴的ピークを示した。

また、示差熱熱重量同時測定 (TG / DTA) において、約 91 (± 1) の補外融解開始温度 (Tim)、約 100 (± 1) の融解ピーク温度 (Tpm) を有する融解ピークが主ピークとして認められた。

#### 【0119】

##### 実施例 7 (R) - 2 - ヒドロキシメチルモルホリンフマル酸塩の製造

実施例 5 において合成した 2 - ヒドロキシメチルモルホリンと 1,4 - オキサゼパン化合物との混合物 (20.0 g, 2 - ヒドロキシメチルモルホリン : 1,4 - オキサゼパン化合物 = 75.8 : 24.2) に、メタノール (100 ml)、及びフマル酸 (17.5 g, 0.151 mol) を加え 30 分攪拌した後、メタノールを減圧下で留去した。この残渣に 2 - プロパノール (50 ml) を加え共沸脱水を 2 回行った。共沸脱水後の残渣に、40 で酢酸エチル (100 ml) を加え、10 まで冷却した。結晶析出後、0 まで冷却し、1 時間攪拌した。結晶をろ過し、結晶を酢酸エチル (25 ml) で 2 回洗浄した。結晶を乾燥 (1 mmHg, 40) して、(R) - 2 - ヒドロキシメチルモルホリンフマル酸塩を 14.8 g (2 - ヒドロキシメチルモルホリン : フマル酸 = 1 : 1、(S) - エピクロロヒドリンからの收率 42.2 %) 得た。得られた (R) - 2 - ヒドロキシメ 40

チルモルホリンフマル酸塩をHPLCで分析したところ、光学純度は99%eeであった。

【0120】

得られた(R)-2-ヒドロキシメチルモルホリンフマル酸塩について粉末X線回折スペクトルおよび示差熱熱重量同時測定(TG/DTA)スペクトルを測定し、下記物性値を示した。

粉末X線回折スペクトルにおいて、2で表される回折角度として12.20°、18.28°、18.88°、20.09°、23.49°、25.23°、27.78°、34.71°及び35.90°(それぞれ±0.2°)付近にピークを示し、特に12.20°、18.88°、20.09°、23.49°及び25.23°(それぞれ±0.2°)付近に特徴的ピークを示した。10

また、示差熱熱重量同時測定(TG/DTA)において、約143(±1)の補外融解開始温度(Tim)、約152(±1)の融解ピーク温度(Tpm)を示す単一の融解ピークが認められた。

【0121】

実施例8(R)-2-ヒドロキシメチルモルホリンマレイン酸塩の製造

実施例5において合成した2-ヒドロキシメチルモルホリンと1,4-オキサゼパン化合物との混合物(20.0g, 2-ヒドロキシメチルモルホリン:1,4-オキサゼパン化合物=75.8:24.2)に、メタノール(100ml)、及びマレイン酸(17.5g, 0.151mol)を加え30分攪拌した後、メタノールを減圧下で留去した。この残渣に2-プロパノール(50ml)を加え共沸脱水を2回行った。共沸脱水後の残渣に、40で酢酸エチル(100ml)を加え、10まで冷却した。結晶析出後、0まで冷却し、1時間攪拌した。結晶をろ過し、結晶を酢酸エチル(25ml)で2回洗浄した。結晶を乾燥(1mmHg, 40)して、(R)-2-ヒドロキシメチルモルホリンマレイン酸塩を13.8g(2-ヒドロキシメチルモルホリン:マレイン酸=1:1、(S)-エピクロロヒドリンからの収率39.2%)得た。得られた(R)-2-ヒドロキシメチルモルホリンマレイン酸塩をHPLCで分析したところ、光学純度は99%eeであった。20

【0122】

得られた(R)-2-ヒドロキシメチルモルホリンマレイン酸塩について粉末X線回折スペクトルおよび示差熱熱重量同時測定(TG/DTA)スペクトルを測定し、下記物性値を示した。

粉末X線回折スペクトルにおいて、2で表される回折角度として13.08°、18.71°、19.93°、23.44°、29.67°、33.88°、36.20°、41.03°、43.03°、48.37及び55.92°(それぞれ±0.2°)付近にピークを示し、特に13.08°、19.93°、23.44°、33.88°及び48.37°(それぞれ±0.2°)付近に特徴的ピークを示した。

また、示差熱熱重量同時測定(TG/DTA)において、約122(±1)の補外融解開始温度(Tim)、約131(±1)の融解ピーク温度(Tpm)を示す単一の融解ピークが認められた。40

【0123】

実施例9(R)-2-ヒドロキシメチルモルホリンテレフタル酸塩の製造

実施例5において合成した2-ヒドロキシメチルモルホリンと1,4-オキサゼパン化合物との混合物(20.0g, 2-ヒドロキシメチルモルホリン:1,4-オキサゼパン化合物=75.8:24.2)に、メタノール(100ml)、及びテレフタル酸(12.5g, 0.075mol)を加え30分攪拌した後、メタノールを減圧下で留去した。この残渣に2-プロパノール(50ml)を加え共沸脱水を2回行った。共沸脱水後の残渣に、40で酢酸エチル(100ml)を加え、10まで冷却した。結晶析出後、0まで冷却し、1時間攪拌した。結晶をろ過し、結晶を酢酸エチル(25ml)で2回洗浄した。結晶を乾燥(1mmHg, 40)して、(R)-2-ヒドロキシメチルモルホ

リンテレフタル酸塩を 10.1 g (2-ヒドロキシメチルモルホリン：テレフタル酸 = 2 : 1、(S)-エピクロロヒドリンからの収率 33.5%) 得た。得られた (R)-2-ヒドロキシメチルモルホリンテレフタル酸塩を HPLC で分析したところ、光学純度は 99% ee であった。

#### 【0124】

得られた (R)-2-ヒドロキシメチルモルホリンテレフタル酸塩について粉末 X 線回折スペクトルおよび示差熱熱重量同時測定 (TG/DTA) スペクトルを測定し、下記物性値を示した。

粉末 X 線回折スペクトルにおいて、2 で表される回折角度として 9.40°、15.84°、16.70°、18.45°、20.29°、22.37°、24.54°、29.97°、38.04° 及び 43.55° (それぞれ ± 0.2°) 付近にピークを示し、特に 15.84°、18.45°、20.29°、22.37° 及び 29.97° (それぞれ ± 0.2°) 付近に特徴的ピークを示した。 10

示差熱熱重量同時測定 (TG/DTA) において、約 148 (± 1) の補外融解開始温度 (Tim)、約 157 (± 1) の融解ピーク温度 (Tpm) を示す単一の融解ピークが認められた。

#### 【産業上の利用可能性】

#### 【0125】

本発明の方法において製造される 2-ヒドロキシメチルモルホリン塩は、医薬品・農薬等の中間体として有用である。 20

#### 【0126】

本出願は、日本で出願された特願 2009-007282 を基礎としており、その内容は本明細書にすべて包含されるものである。

本発明がその好ましい態様を参照して提示又は記載される一方、本明細書中において、添付の請求の範囲で包含される発明の範囲を逸脱することなく、形態や詳細の様々な変更をなし得ることは当業者に理解されるであろう。本明細書中に示され又は参照されたすべての特許、特許公報及びその他の刊行物は、参照によりその全体が取り込まれる。

---

フロントページの続き

(74)代理人 100117743  
弁理士 村田 美由紀  
(74)代理人 100163658  
弁理士 小池 順造  
(74)代理人 100174296  
弁理士 當麻 博文  
(72)発明者 長野 佳史  
大阪府大阪市西区阿波座1丁目12番18号 ダイソー株式会社内  
(72)発明者 八重樫 啓介  
大阪府大阪市西区阿波座1丁目12番18号 ダイソー株式会社内  
(72)発明者 岩品 真悟  
大阪府大阪市西区阿波座1丁目12番18号 ダイソー株式会社内

審査官 青鹿 喜芳

(56)参考文献 国際公開第2008/070150 (WO, A1)  
特開平04-352788 (JP, A)  
BERG, S., (R)-(+)-2-[[[3-(Morpholinomethyl)-2H-chromen-8-yl]oxy]methyl]morpholine Methanesulfonate: A New Sele, *Journal of Medicinal Chemistry*, 1998年, 41(11), p. 1934-1942  
JINBO, Y. et al., Synthesis and Antibacterial Activity of Thiazolopyrazine-Incorporated Tetracyclic Quinolone Antibacterial Agents. 2, *Journal of Medicinal Chemistry*, 1994年, Vol.37, No.17, p.2791-2796  
HENEGAR, K.E., Concise Synthesis of (S)-N-BOC-2-Hydroxymethylmorpholine and (S)-N-BOC-Morpholine-2-carboxylic Acid, *Journal of Organic Chemistry*, 2008年, Vol.73, No.9, p.3662-3665 Supporting Info.S1-S28  
BREUNING, M., Efficient One-Pot Synthesis of Enantiomerically Pure 2-(Hydroxymethyl)-morpholines, *European Journal of Organic Chemistry*, 2007年, (13), p. 2100-2106  
BURIKS, R. S., Intramolecular Cyclization Products from Alkanolamines and Epichlorohydrin, *Journal of Organic Chemistry*, 1987年, 52(23), p. 5247-5254  
LOFTUS, F., The synthesis of some 2-substituted morpholines, *Synthetic Communications*, 1980年, 10(1), p. 59-73

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)  
C 07 D 265 / 30  
C 07 D 267 / 10  
C a p l u s / R E G I S T R Y ( S T N )