

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公開特許公報(A)

(11)公開番号

特開2022-72636

(P2022-72636A)

(43)公開日 令和4年5月17日(2022.5.17)

(51)国際特許分類	F I	テーマコード(参考)
C 0 7 C 231/24 (2006.01)	C 0 7 C 231/24	4 H 0 0 6
C 0 7 C 237/22 (2006.01)	C 0 7 C 237/22	
C 0 7 C 231/02 (2006.01)	C 0 7 C 231/02	
C 0 7 C 237/06 (2006.01)	C 0 7 C 237/06	
C 0 7 C 233/47 (2006.01)	C 0 7 C 233/47	

審査請求 未請求 請求項の数 8 O L (全14頁) 最終頁に続く

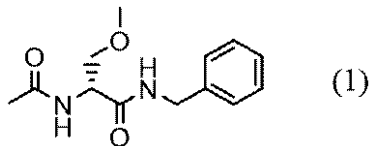
(21)出願番号	特願2020-182189(P2020-182189)	(71)出願人	000002093 住友化学株式会社 東京都中央区日本橋二丁目7番1号
(22)出願日	令和2年10月30日(2020.10.30)	(74)代理人	100113000 弁理士 中山 亨
		(74)代理人	100151909 弁理士 坂元 徹
		(72)発明者	熊澤 洋治 大阪府大阪市西淀川区歌島三丁目1番2 1号 住友化学株式会社内
		(72)発明者	大倉優花 大阪府大阪市西淀川区歌島三丁目1番2 1号 住友化学株式会社内
		(72)発明者	松本啓秀 大阪府大阪市西淀川区歌島三丁目1番2 最終頁に続く

(54)【発明の名称】 アミド化合物の製造方法

(57)【要約】

【課題】本発明は、アミド化合物を製造する方法を提供することを目的とする。

【解決手段】本発明は、式(1)：



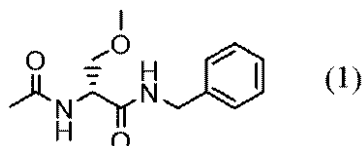
のアミド化合物と式(1)のアミド化合物1モル当たり2.0モル以下の水分を含む晶析母液から式(1)の化合物を晶析することを特徴とする式(1)の精製アミド化合物の製造方法およびD-セリンから式(1)の化合物までの効率的な工業的製造方法を提供する。

【選択図】なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式(1)：

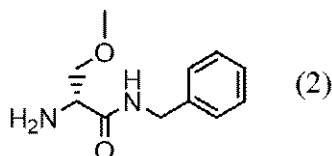


のアミド化合物と式(1)のアミド化合物 1 モル当たり 2 . 0 モル以下の水分を含む晶析母液から式(1)の化合物を晶析することを特徴とする式(1)の精製アミド化合物の製造方法。

10

【請求項 2】

式(2)：

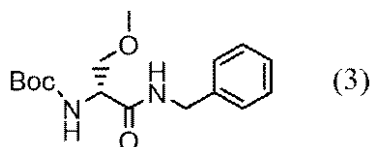


のアミノ化合物をアセチル化して、請求項 1 に記載の式(1)のアミド化合物を製造する工程と、生成する式(1)のアミド化合物と、式(1)のアミド化合物 1 モル当たり 2 . 0 モル以下の水分を含む溶液を調製する工程および請求項 1 に記載の工程を含む式(1)の精製アミド化合物の製造方法。

20

【請求項 3】

式(3)：



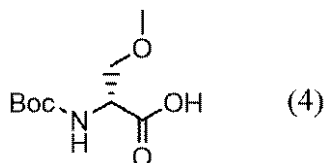
30

(式中、Bocは、tert - ブトキシカルボニル基を表す。)

の化合物に塩酸を作用させ、式(2)のアミノ化合物を製造する工程および請求項 2 に記載の工程を含む式(1)の精製アミド化合物の製造方法。

【請求項 4】

クロロ炭酸イソブチルの溶液中に式(4)：



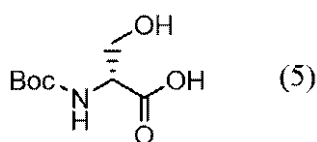
40

(式中、Bocは、tert - ブトキシカルボニル基を表す。)

のカルボン酸化合物、N - メチルモルホリンの混合溶液を滴下し、更にベンジルアミンを加える請求項 3 に記載の式(3)の化合物の製造方法。

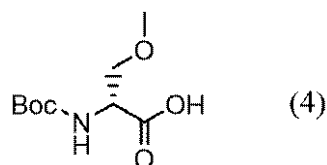
【請求項 5】

テトラヒドロフランおよび水を溶媒とし、アルカリ金属水酸化物の存在下、式(5)：

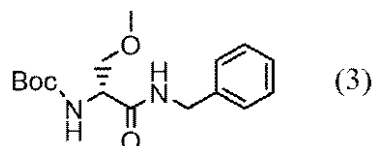


50

(式中、Bocは、tert-ブトキシカルボニル基を表す。) を硫酸ジメチルと反応させ、式(4)：



(式中、Bocは、前記のとおり。) の化合物を製造する工程と、請求項4に記載の工程を含む式(3)；



(式中、Bocは、tert-ブトキシカルボニル基を表す。) の化合物の製造方法。

【請求項6】

D-セリンのアミノ基をtert-ブトキシカルボニル化し、請求項5に記載の式(5)の化合物を製造する工程と請求項5の工程とを含む式(3)の化合物の製造方法。

【請求項7】

請求項4, 5、または6に記載の式(3)の化合物の製造工程と請求項3に記載の工程を含む式(1)の精製アミド化合物の製造方法。

【請求項8】

式(1)の化合物と、式(1)の化合物1モル当たり2.0モル以下の水分を含む請求項1に記載の晶析母液。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、アミド化合物の製造方法に関する。

【背景技術】

【0002】

ラコサミドは、鎮痛作用及び抗痙攣作用を有するアミノ酸誘導である(特許文献1:US5773475)。

【0003】

ラコサミドの合成方法としては、特許文献2に、N-Boc-D-セリンをメチル化剤および有機リチウム化合物を用いるか、あるいは、メチル化剤および相間移動触媒の存在下に反応させて、O-メチル化し、次いで、N-ベンジルアミド化、脱保護、アセチル化により製造する方法が知られている。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0004】

【特許文献1】US5773475

【特許文献2】日本国特許第5128281号公報

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0005】

前記特許文献2の方法で製造されるN-ベンジルアミドした化合物の収率は必ずしも満足いくものではなく、またラコサミドの晶析収率も必ずしも満足のものではない。

本発明は、ラコサミドの改良された製造方法を提供する。

10

20

30

40

50

【課題を解決するための手段】

【0006】

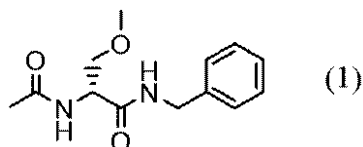
本発明者らは上記の課題を解決するために鋭意検討した結果、ラコサミドの晶析において、晶析母液の水分を調整することにより、効率よく精製された目的物が得られることを見出した。またD-セリンから目的物を得る工程においても改良点を見出して、下記のラコサミドの製造方法に至った。

【0007】

本発明は、ラコサミド（以下、式（1）のアミド化合物と記す。）の製造方法を提供するものである。本発明は以下の項に記載する実施態様を含むが、これらに限定されるものではない。

10

1. 式（1）：

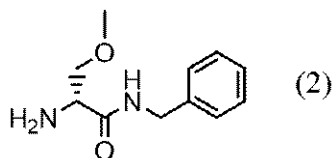


【0008】

のアミド化合物と式（1）のアミド化合物1モル当たり2.0モル以下の水分を含む晶析母液から式（1）の化合物を晶析することを特徴とする式（1）の精製アミド化合物の製造方法。（以下、「本発明の精製アミド化合物の製造方法」と記す。）。

20

2. 式（2）：

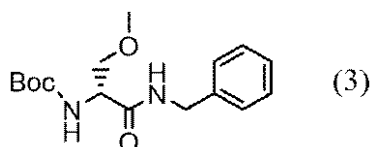


【0009】

のアミノ化合物をアセチル化して、前項1に記載の式（1）のアミド化合物を製造する工程と、生成する式（1）のアミド化合物と、式（1）のアミド化合物1モル当たり2.0モル以下の水分を含む溶液を調製する工程および前項1に記載の工程を含む式（1）の精製アミド化合物の製造方法。

30

3. 式（3）：



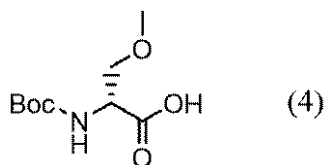
【0010】

（式中、Bocは、tert-ブトキシカルボニル基を表す。）

40

の化合物に塩酸を作用させ、式（2）のアミノ化合物を製造する工程および前項2に記載の工程を含む式（1）の精製アミド化合物の製造方法。

4. クロロ炭酸イソブチルの溶液中に式（4）：



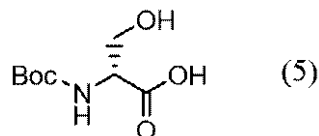
【0011】

50

(式中、Bocは、t - ブトキシカルボニル基を表す。)

のカルボン酸化合物、N - メチルモルホリンの混合溶液を滴下し、更にベンジルアミンを加える前記式(3)の化合物の製造方法。(以下、「本発明のBoc化アミド化合物の製造方法」と記す。)

5. テトラヒドロフランおよび水を溶媒とし、アルカリ金属水酸化物の存在下、式(5) :

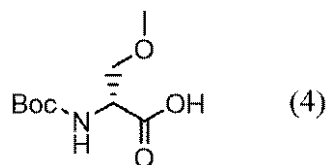


10

【0012】

(式中、Bocは、tert - ブトキシカルボニル基を表す。)

の化合物を硫酸ジメチルと反応させ、式(4) :

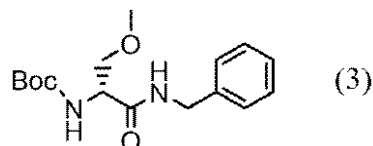


20

【0013】

(式中、Bocは、前記のとおり。)

の化合物を製造する工程と、前項4に記載の工程を含む式(3) :



【0014】

(式中、Bocは、t - ブトキシカルボニル基を表す。)

の化合物の製造方法。(「本発明のBoc化カルボン酸化合物の製造方法」と記す。)

30

6. D - セリンのアミノ基をt - ブトキシカルボニル化し、前項5に記載の式(5)の化合物を製造する工程と前項5の工程とを含む式(3)の化合物の製造方法。

7. 前項4, 5、または6に記載の式(3)の化合物の製造工程と前項3に記載の工程を含む式(1)の精製アミド化合物の製造方法。

8. 式(1)の化合物と、式(1)の化合物1モル当たり2.0モル以下の水を含む前項1に記載の晶析母液。

【発明の効果】

【0015】

本発明の製造方法によれば、目的とするアミド化合物を効率よく精製でき、高品質の目的物を製造することができる。またラコサミドの製造工程の収率を向上させ、複数工程を効率的に繋ぐ工業的に有利な製造方法を見出した。

40

【発明を実施するための形態】

【0016】

以下、本発明について詳細に説明する。なお、本明細書において「含む(comprise)」とは、「本質的からなる(essentially consist of)」という意味と、「のみからなる(consist of)」という意味をも包含する。

【0017】

式(1)のアミド化合物と式(1)のアミド化合物1モル当たり2.0モル以下の水分を

50

含む晶析母液から式(1)の化合物を晶析することを特徴とする式(1)の精製アミド化合物の製造方法(「本発明の精製アミド化合物の製造方法」。)について説明する。

晶析に用いられる式(1)のアミド化合物を含む溶液は、典型的には、以下のような方法で得られる。

【0018】

式(1)の化合物は、例えば、式(2)の化合物をアセチル化することにより製造することができる。アセチル化には、典型的には、無水酢酸が使用される。式(2)の化合物と無水酢酸との反応においては、効率的に作業できる観点から化合物(2)の製造工程で得られた式(2)の塩酸塩を含む水溶液を使用することが好ましい。

【0019】

反応に用いる溶媒としては、例えば水、酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸イソプロピル等のエステル系溶媒、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またはこれらの混合物を溶媒として使用することができる。水と酢酸エチルの混合液が好ましい溶媒である。

【0020】

式(2)の化合物と無水酢酸(Ac_2O)との反応は、水酸化ナトリウム水溶液、炭酸水素ナトリウム(NaHCO_3)、炭酸水素カリウム(KHCO_3)、またはこれらの混合物の存在下で行ってもよい。

【0021】

反応温度は通常0 から溶媒の沸点の範囲内であり、20~50 の範囲が好ましい温度である。

【0022】

式(2)の化合物1モルに対して、好ましくは、0.9から2.0モルの無水酢酸(Ac_2O)が使用され、経済性の観点から1.0から1.1モルがより好ましい。反応混合物に、例えば、分液操作、さらに重曹水、水等による分液洗浄操作を行うことにより、副生する無機塩、有機酸塩等が除去され、式(1)の化合物を含む有機溶媒溶液が得られる。

【0023】

有機溶媒溶液の水分含量の調整は、例えば、分液操作により得られた式(1)の化合物を含む溶液の溶媒とともに水を濃縮除去することにより実施できる。水分含量の調整には、例えば、硫酸ナトリウム、硫酸マグネシウム、モレキュラーシーブ等の脱水剤を用いてもよい。水分含量の確認は例えばカールフィッシャー滴定法にて測定することができる。水分含量は式(1)の化合物1モルに対して2.0モル以下であればよい。水分含量を前記所定の量に調整した式(1)の化合物を含む有機溶媒溶液を用いて晶析は実施される。

【0024】

有機溶媒としては、例えば酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸イソプロピル等のエステル系溶媒、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またはこれらの混合物を溶媒として使用することができる。効率性の観点から式(2)の化合物をアセチル化する際の反応に用いた溶媒と同じ有機溶媒を使用することが好ましく、酢酸エチルが好ましい溶媒である。

【0025】

有機溶媒の使用量は全体で式(1)の化合物10重量部に対して、通常30から100重量部であり、30から50重量部が好ましい。

【0026】

前記有機溶媒の量は濃縮により調整してもよく、さらに前記有機溶媒をその下限値より除去した後で有機溶媒を加えて、前記範囲に調整してもよい。晶析の開始温度は通常40から70 の範囲で行われ、種晶を用いてもよい。前記有機溶媒溶液あるいは当該有機溶媒溶液から式(1)のアミド化合物が一部析出した晶析スラリー混合物に式(1)のアミド化合物に対する貧溶媒を加えることもできる。貧溶媒としては例えばシクロヘキサン、n-ヘキサンを使用することができ、シクロヘキサンが好ましい。貧溶媒の使用量は晶析に用いた溶媒10重量部に対して、通常3から20重量部、3から10重量部が好ましい。

10

20

30

40

50

次いで、得られたスラリー混合物を冷却する。冷却温度は通常 - 10 から 20 であり、収率および操作性の観点から - 5 ~ 5 が好ましい。冷却の速度は 1 時間に 1 ~ 20 の範囲内、好ましくは 1 時間に 5 ~ 20 の範囲で行うことができる。

【0027】

冷却後の混合物には、液体中、式(1)のアミド化合物が析出しており、この固体(結晶)を取得し乾燥することにより、式(1)のアミド化合物を得る。析出した式(1)のアミド化合物は、公知の固液分離方法に従って取得することができる。具体的には、濾過、デカンテーションなどの固液分離操作が挙げられる。得られた式(1)のアミド化合物の結晶は、必要により、溶媒による洗浄を行ってもよい。洗浄に用いる溶媒としては、特に限定されないが、晶析溶媒と同じ溶媒(好ましくは酢酸エチルとシクロヘキサンの混合物)が用いられる。分離された式(1)のアミド化合物は、常圧または減圧下で乾燥することができる。

10

【0028】

式(2)の化合物は、通常、式(3)の化合物を、塩酸を用いて脱 Boc (t-ブトキシカルボニル)化することにより製造することができる。式(3)の化合物と塩酸を用いた脱 Boc 化の反応においては効率的に作業できる観点から、式(3)の化合物を製造する際に得られた式(3)の化合物を含む溶液を使用することが好ましい。

【0029】

反応に用いる溶媒としてはトルエンなどの芳香族系溶媒、酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸イソプロピル等のエステル系溶媒、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を溶媒として使用することができ、トルエンが好ましい。

20

【0030】

式(3)の化合物1モルに対して、好ましくは1から10モルの塩酸が使用され、反応性、経済性の観点から3から5モルの塩酸がより好ましい。反応温度は通常0から溶媒の沸点内であり、10から30の範囲が好ましい。反応後は式(2)の化合物が塩酸塩として水層に含まれるため、分液により有機溶媒と分離し、水溶液として得ることができる。

【0031】

式(3)の化合物は、クロロ炭酸イソブチルの溶液中に式(4)のカルボン酸化合物、N-メチルモルホリンの混合溶液を滴下し、更にベンジルアミンを滴下して製造することができる。式(3)の化合物は、公知の方法で製造してもよいが、本発明の Boc 化アミド化合物の製造方法によれば、より良好な収率で式(3)の化合物を製造することが可能である。

30

【0032】

式(4)の化合物とクロロ炭酸イソブチルおよびベンジルアミンとの反応においては効率的に作業できる観点から、式(4)の化合物の製造工程で得られた式(4)の化合物を含む溶液を使用することが好ましい。反応に用いる溶媒としてはトルエンなどの芳香族系溶媒、酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸イソプロピル等のエステル系溶媒、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を溶媒として使用することができ、トルエンが好ましい。反応温度は10以下の温度で行うことが好ましく、-15から0の範囲がより好ましい。

40

【0033】

クロロ炭酸イソブチル(IBC F)、N-メチルモルホリン(MMP)、ベンジルアミンの使用量は式(4)の化合物1モルに対して0.9から2.0モルの使用が好ましく、1.0から1.1モルの使用がより好ましい。

【0034】

式(4)の化合物とクロロ炭酸イソブチルおよびベンジルアミンとの反応で生成する反応混合物からは、水、塩酸水、重曹水等による分液洗浄操作により副生する無機塩、有機酸塩等を除去することができ、有機層として式(3)の化合物を含む溶液を得ることができる。前記のような反応方法を採用することにより、カルボキシル基の反応性が向上し、式

50

(3)の化合物を収率良く得ることができる。

【0035】

式(4)の化合物は、典型的には、式(5)のBoc化したD-セリンをテトラヒドロフラン(THF)および水を溶媒とし、アルカリ金属水酸化物の存在下、硫酸ジメチルと反応させて製造される。

【0036】

式(5)の化合物と硫酸ジメチルとの反応においては効率的に作業できる観点から、式(5)の化合物を製造する際に得られた式(5)の化合物ナトリウム塩を含む水溶液を使用することが好ましい。追加する溶媒は反応性の観点から硫酸ジメチルを溶解させ、水と容易に混和するものが好ましく、例えばテトラヒドロフラン、アセトン、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、N-メチルモルホリン、ジメチルスルホキシド、メタノール、エタノール、2-プロパノール、tert-ブタノールなどを使用することができ、これらの溶媒の中でもテトラヒドロフランが好ましい。水に対する溶媒の使用量は反応性の観点から水10重量部に対して、1から10重量部の使用が好ましい。経済性の観点から2から5重量部の使用がより好ましい。

10

【0037】

アルカリ金属水酸化物としては水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム等を使用することができ、その中でも水酸化ナトリウムが好ましい。アルカリ金属水酸化物の使用量は反応性の観点から硫酸ジメチルの使用量より0.05から1モルの過剰量が好ましく、0.1から0.5モルの過剰量がより好ましい。硫酸ジメチルの使用量は式(5)の化合物1モルに対して3から10モルが好ましく、5から8モルがより好ましい。反応温度は特に限定はないがラセミ化を防ぐ観点からより低い温度が好ましく、-10から10が好ましい。反応後の反応混合物に有機溶媒を添加し、さらに得られた混合物に酸を添加して中和することにより、式(4)のカルボン酸化合物を有機溶媒中に抽出することができる。添加する酸としては例えば塩酸、硫酸、硝酸等の無機酸；酢酸、ギ酸、プロピオン酸、シュウ酸、クエン酸等の有機酸が挙げられる。pHは2以下に調整することが好ましいため、塩酸を用いるのが好ましい。抽出に用いる有機溶媒はトルエンなどの芳香族系溶媒、酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸イソプロピル等のエステル系溶媒、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を使用することができ、トルエンが好ましい。抽出操作により得られた式(4)の化合物を含有する溶液は、濃縮により有機溶媒を除去することができる。

20

30

【0038】

式(5)の化合物は、典型的には、D-セリンをテトラヒドロフラン(THF)および水を溶媒とし、塩基の存在下、D-セリンをジtert-ブチルジカーボネートと反応させて製造される。

【0039】

この反応においては、溶媒として、通常、水を使用するが、有機溶媒を混合しても良い。有機溶媒は反応性の観点からジtert-ブチルカルボニルを溶解させ、水と容易に混和するものが好ましく、例えばテトラヒドロフラン、アセトン、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、N-メチルモルホリン、ジメチルスルホキシド、メタノール、エタノール、2-プロパノール、tert-ブタノールなどを使用することができ、テトラヒドロフランが好ましい。

40

【0040】

水の使用量はD-セリンおよび反応によって生成する式(5)の化合物のナトリウム塩を溶解できればよく、D-セリン10重量部に対して通常3から10重量部である。

ジtert-ブチルジカーボネートの使用量はD-セリン1モルに対して1.0から2.0モルが好ましく、1.0から1.5モルがより好ましい。

【0041】

前記塩基としては水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等を使用することができ、中で

50

も、水酸化ナトリウムが好ましく、水酸化ナトリウムと炭酸ナトリウムまたは炭酸水素ナトリウムを混合して用いてもよい。塩基の使用量はD-セリン1モルに対して1.0から3.0モルが好ましく、1.1から1.3モルがより好ましい。

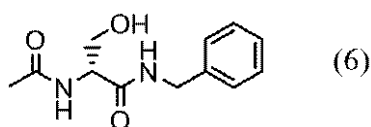
【0042】

D-セリンとジtert-ブチルジカーボネートとの反応温度は特に限定されないが反応性の観点から30から50が好ましい。反応により生成する混合物をトルエン等の有機溶媒による分液洗浄操作により残存するジtert-ブチルカルボニル試薬等を除去することができ、水層より式(5)の化合物アルカリ金属塩(好ましくはナトリウム塩)を含む溶液を得ることができる。

【0043】

本発明の方法では、D-セリンから式(1)の化合物まで、中間体(式(5)から式(2))を単離せず、溶液のまま繋いで製造することができ、工程の間の繋ぎが容易であり、効率的な工業的製造方法として優れている。この方法によれば、下記式(6)の化合物の含有量を低減した式(1)の精製アミド化合物が製造できる。

式(6)：



10

20

【0044】

(以下、OH体と記すこともある。)の化合物は、式(4)の製造の際に残留する原料である式(5)に由来する不純物であり、式(1)のアミド化合物に対して脱メチル化した構造を有する。

【0045】

本発明の方法では、式(1)のアミド化合物はD-セリンから良好な収率で製造することができ、得られた式(1)のアミド化合物の純度は、通常、99.9%以上、さらに99.95%以上にすることができる。また、得られた式(1)のアミド化合物の中のOH体の含有量を、通常0.05%未満、さらに0.03%未満に低減できる。

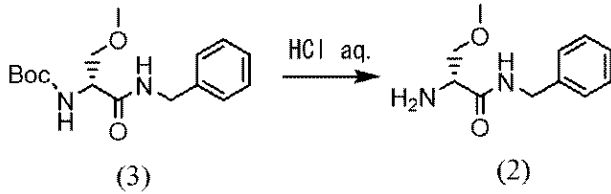
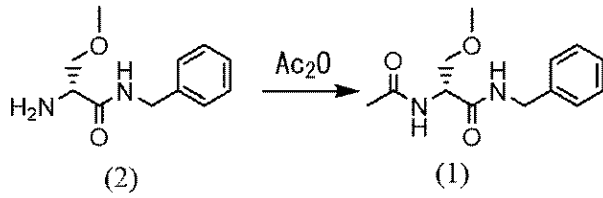
【0046】

本発明のアミド化合物の製造工程の典型的な例を以下のスキームに示す。

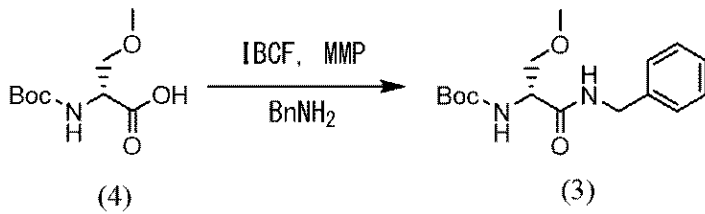
30

40

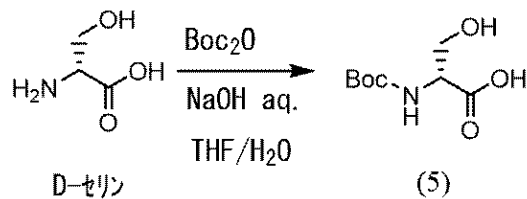
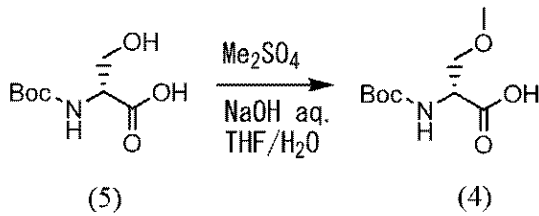
50



10



20



30

【実施例】

【0047】

以下、本発明を更に詳しく説明するため実施例を挙げる。しかし、本発明はこれら実施例等に限定されるものではない。

【0048】

製造例 1

1) 式(5)の化合物の製造

水(350 mL)、25%水酸化ナトリウム水溶液(152 g, 0.95 モル)、炭酸水素ナトリウム(16 g, 0.19 モル)、D-セリン(100 g, 0.95 モル)の混合液を40 に昇温し、テトラヒドロフラン(50 mL)を加えた。この溶液にジ t e r t - ブチルジカーボネート(249 g, 1.14 モル)とテトラヒドロフラン(50 mL)の混合液を40 で3 h 以上かけて滴下した。40 で保温し、原料消失を確認後、トルエン(200 mL)を加え、40 で分液洗浄を行い、水層より式(5)の化合物のナトリウム塩溶液を得た。式(5)の化合物の収率は100%、HPLC純度97.6%であった。

40

【0049】

2) 式(4)の化合物の製造

50

式(5)の化合物のナトリウム塩溶液(0.48モル)にテトラヒドロフラン(160 mL)を加えた後、0 に冷却し、温度を保ちながらジメチル硫酸(420 g, 3.33モル)と50%水酸化ナトリウム水溶液(285 g, 3.57モル)を0 で併注した。併注後、約2hかけて20 に昇温して保温した。原料消失を確認後、トルエン(500 mL)を加え、20 で35%塩酸を加えてpHを1~2に調整した。分液後、得られた有機層を20 で20%食塩水(100 mL)にて洗浄した。得られた有機層より溶媒を約350 g分減圧留去し、式(4)の化合物の溶液を得た。式(5)の化合物からの式(4)の化合物の収率は99%、HPLC純度96.3%、光学純度は97.6%であった。

【0050】

10

3)式(3)の化合物の製造

クロロ炭酸イソブチル(67 g, 0.49モル)とトルエン(220 mL)を混合し、-10 に冷却した。この溶液に式(4)の化合物の溶液(0.47モル)にN-メチルモルホリン(50 g, 0.49モル)を加えた混合液を-10で滴下した。混合物を-10で保温し、原料の消失を確認後、イソプロピルアルコール(44 mL)とベンジルアミン(52 g, 0.49モル)の混合液を-10で滴下した。滴下終了後、約2hかけて10 に昇温し、保温した。中間体の消失を確認後、混合物を水(196 mL)、3.5%塩酸(98 mL)、8%炭酸水素ナトリウム水溶液(98 mL)で順次、洗浄し、式(3)の化合物のトルエン溶液を得た。式(4)の化合物からの式(3)の化合物の収率は96.9%であった。

20

【0051】

4)式(2)のアミノ化合物の製造

式(3)の化合物トルエン溶液(0.44モル)を15 に温調し、温度を保ちながら35%塩酸(167 g, 1.60モル)を滴下した。混合物を15で保温し、原料の消失を確認した。5 に冷却後、混合物に水(96 mL)を滴下、分液し、水層より式(2)のアミノ化合物塩酸塩の水溶液を得た。

【0052】

5)式(1)の精製アミド化合物の製造

式(2)の化合物の塩酸塩水溶液に30 以下で50%水酸化ナトリウム水溶液(110 g, 1.37モル)を滴下し、炭酸水素ナトリウム(27 g, 0.32モル)を加えた。このなかにさらに酢酸エチル(720 mL)を加えた後、35 に昇温し、温度を保ちながら無水酢酸(47 g, 0.46モル)を滴下した。混合物を35で保温し、原料の消失を確認後、混合物を分液し、続いて8%炭酸水素ナトリウム水溶液(96 mL)、水(48 mL)で洗浄した。得られた有機層中のOH体の含有量は0.3%であった。(OH体の含有量とは、高速液体クロマトグラムにおけるピークの面積値から次の式に基づき計算された値である(式(6)のOH体の面積値/(式(6)のOH体の面積値+式(1)の化合物の面積値)) $\times 100$)。得られた有機層に酢酸エチル(141 mL)を加えた後、溶媒を約700 g減圧留去した。留去残に酢酸エチル188 mLを加えた後に50 以上に濾過、酢酸エチル50 mLで洗浄した。濾洗液に酢酸エチル(500 mL)を加えた後、溶媒を約420 g減圧留去した。留去残中の水分が式(1)の化合物1モルに対して2.0モル以下となっていることを確認した後に60 に温調し、種晶を接種後、2時間保温した。生成したスラリーにシクロヘキサン(235 mL)を1時間以上かけて滴下した後に1時間保温し、約6時間かけて0 に冷却した。濾過後、0 に冷却したシクロヘキサン(141 mL)と酢酸エチル(141 mL)の混合溶液で洗浄、得られた結晶を減圧乾燥し、精製された式(1)の化合物を得た。得量 92.3 g、収率84.2% (D-セリンからの通算収率80.7%)。HPLC純度 99.98% (OH体 0.02%)、光学純度 99.9% e e。

30

40

【0053】

製造例2

1)式(5)の化合物の製造

50

水 330 mL)、25%水酸化ナトリウム水溶液(183 g, 1.14 モル)、D-セリン(100 g, 0.95 モル)の混合液を40 に昇温し、テトラヒドロフラン(50 mL)を加えた。この溶液にジtert-ブチルジカーボネート(249 g, 1.14 モル)とテトラヒドロフラン(50 mL)の混合液を40 で3 h以上かけて滴下した。40 で保温し、原料消失を確認後、トルエン(200 mL)を加え、40 で分液洗浄を行い、水層より式(5)の化合物のナトリウム塩溶液を得た。式(5)の化合物の収率は100%、HPLC純度98.6%であった。

【0054】

2)式(4)の化合物の製造

式(5)の化合物のナトリウム塩溶液(0.48 モル)にテトラヒドロフラン(160 mL)を加えた後、0 に冷却し、温度を保ちながらジメチル硫酸(420 g, 3.33 モル)を滴下した。続いて50%水酸化ナトリウム水溶液(285 g, 3.57 モル)を0 で滴下した。0 で保温し、原料消失を確認後、トルエン(1000 mL)を加え、0 で35%塩酸を加えてpHを1~2に調整した。分液後、得られた有機層を0 で20%食塩水(100 mL)にて洗浄した。得られた有機層より溶媒を約700 g減圧留去し、式(4)の化合物の溶液を得た。式(5)の化合物からの式(4)の化合物の収率は99%、HPLC純度96.4%、光学純度は98.9%であった。

【0055】

比較例 1

1)式(5)の化合物の製造

水(125 mL)、炭酸水素ナトリウム水溶液(24 g, 1.14 モル)、D-セリン(25 g, 0.24 モル)の混合液を30 に昇温した。この溶液にジtert-ブチルジカーボネート(60 g, 0.27 モル)を滴下した。30 で保温し、原料消失を確認後、トルエン(50 mL)を加え、30 で分液洗浄を行い、水層より式(5)の化合物のナトリウム塩溶液を得た。式(5)の化合物の収率は100%、HPLC純度99.4%であった。

【0056】

2)式(4)の化合物の製造

式(5)の化合物のナトリウム塩溶液(0.14 モル)にテトラヒドロフラン(45 mL)を加えた後、0 に冷却し、50%水酸化ナトリウム水溶液(5.7 g, 0.07 モル)を加えた。続いて温度を保ちながらジメチル硫酸(108 g, 0.86 モル)と50%水酸化ナトリウム水溶液(69 g, 0.86 モル)を0 で併注した。併注後、0 で保温し、原料消失を確認後、トルエン(150 mL)を加え、0 で35%塩酸を加えてpHを1~2に調整した。分液後、得られた有機層を0 で20%食塩水(30 mL)にて洗浄した。得られた有機層より、式(4)の化合物の溶液を得た。式(5)の化合物からの式(4)の化合物の収率は99%、HPLC純度96.6%、光学純度は97.6%であった。

【0057】

3)式(3)の化合物の製造

式(4)の化合物の溶液(0.14 モル)を-10 に冷却し、温度を保ちながらクロロ炭酸イソブチル(21.5 g, 0.16 モル)、N-メチルモルホリン(21.6 g, 0.21 モル)の順で滴下した。混合物を-10 で保温し、原料の消失を確認後、イソプロパノール(15 mL)とベンジルアミン(16.0 g, 0.15 モル)の混合液を-10 で滴下した。滴下終了後、約2 hかけて10 に昇温し、保温した。中間体の消失を確認後、混合物を水(60 mL)、3.5%塩酸(30 mL)、8%炭酸水素ナトリウム水溶液(30 mL)で洗浄し、有機層として式(3)の化合物のトルエン溶液を得た。式(4)の化合物からの式(3)の化合物の収率は87.8%であった。

【0058】

参考例 1、2 および製造例 6, 7, 8

式(6)のOH体の含有量がそれぞれ表1に示すとおりである式(1)の化合物の晶析前

10

20

30

40

50

マス（晶析母液）において表 1 に記載のそれぞれの水分含量に設定する以外は、製造例 5 と同じ溶媒、溶媒比率にて晶析、ろ過、洗浄を行い、得られた結晶を減圧乾燥して式（1）の化合物を得た。得られた結晶中の式（6）の OH 体の含有量および式（3）の化合物からの式（1）の化合物からの収率を表 1 に示す。

【0059】

表 1

	晶析前マスにおける OH体含有量*	晶析前マス中の 水分**	結晶中の OH体含有量	式（1）の化合物の 収率
参考例 1	0.48%	3.9	0.15%	80.0%
参考例 2	0.48%	2.3	0.07%	86.9%
製造例 6	0.56%	2.0	0.03%	83.6%
製造例 7	0.48%	1.4	0.03%	86.1%
製造例 8	0.54%	1.2	0.03%	85.7%

* OH体の含有量とは、高速液体クロマトグラムにおけるピークの面積値から次の式に基づき計算された値である（式（6）のOH体の面積値/（式（6）のOH体の面積値+式（1）の化合物の面積値）×100）。

** 式（1）のアミド化合物 1 モルに対する水のモル比

【0060】

比較例 2 特許文献 2 に記載の方法

1) 式（4）の化合物の製造

トルエン（75 mL）、式（5）の化合物（15 g，0.07 モル）とテトラブチルアンモニウムブロミド（0.9 g，0.003 モル）の懸濁液を 10 以下に冷却した。これに、20%水酸化ナトリウム水溶液（14.6 g，0.07 モル）を加え、得られた混合物を 30 分間熟成した。温度を 10 以下に保持しながらジメチル硫酸（36.9 g，0.29 モル）と 50%水酸化ナトリウム水溶液（26.5 g，0.33 モル）を加え、反応混合物を 1 時間以上熟成した。混合物に水（45 mL）を加えて分液した。水層を 50%クエン酸水溶液で pH 3.5 以下にして塩化メチレン（2×62 mL，1×45 mL）で抽出し、抽出液を混合、脱水濃縮し、式（4）の化合物を得た。（濃縮後 23.8 g，見かけ収率 100%，HPLC 純度 95.6%，光学純度 96.5%）

【0061】

2) 式（3）の化合物の製造

式（4）の化合物溶液を -10 以下に冷却し、クロロ炭酸イソブチル（9.0 mL，0.07 モル）を -5 以下で加え、続いて N-メチルモルホリン（7.6 mL，0.07 モル）を -5 以下で加え、混合物を -5 以下で 30 分以上熟成した。塩化メチレンに溶解したベンジルアミン（7.8 mL，0.07 モル）を -5 以下で加え、混合物を室温に加温した。1 時間以上熟成した後、混合物を水（29 mL）、1 N-塩酸水溶液（29 mL）、8%炭酸水素ナトリウム水溶液（29 mL）および水（29 mL）で洗浄して式（3）の化合物溶液を得た。式（4）の化合物からの式（3）の化合物の収率は 90.7%であった。

【産業上の利用可能性】

【0062】

本発明の方法によれば、高品質のアミド化合物を効率よく製造することができる。

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

C 0 7 C 231/12 (2006.01)

F I

C 0 7 C 231/12

テーマコード (参考)

1号 住友化学株式会社内

F ターム (参考) 4H006 AA02 AB21 AC81 AD15 BB11 BB17 BB23 BB25 BD70 BJ50
BN10 BP10 BV22