

(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  
2015年3月19日(19.03.2015)



(10) 国際公開番号  
WO 2015/037243 A1

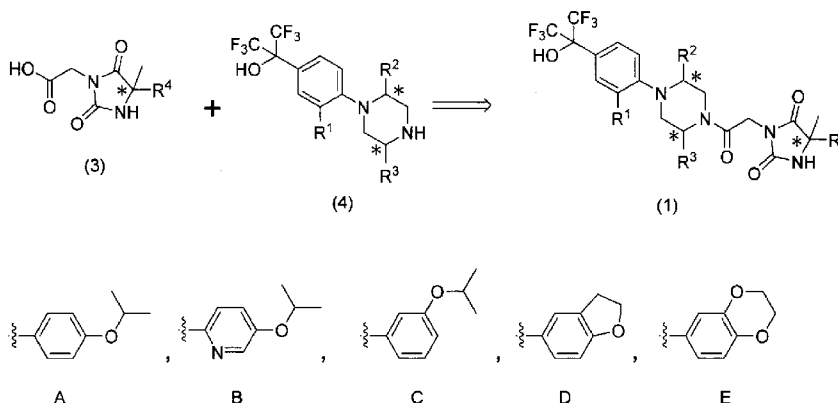
- (51) 国際特許分類:  
C07D 403/06 (2006.01) C07D 233/78 (2006.01)  
C07B 53/00 (2006.01) A61K 31/496 (2006.01)  
C07B 61/00 (2006.01) A61P 43/00 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2014/004702
- (22) 国際出願日: 2014年9月11日(11.09.2014)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:  
特願 2013-189691 2013年9月12日(12.09.2013) JP
- (71) 出願人: 興和株式会社(KOWA COMPANY, LTD.)  
[JP/JP]; 〒4608625 愛知県名古屋市中区錦3丁目  
6番29号 Aichi (JP).
- (72) 発明者: 小浦 稔(KOURA, Minoru); 〒1890022 東京  
都東村山市野口町2-17-43 興和株式会  
社東京創薬研究所内 Tokyo (JP). 住田 寿史  
(SUMIDA, Hisashi); 〒1890022 東京都東村山市野  
口町2-17-43 興和株式会社東京創薬研  
究所内 Tokyo (JP). 渋谷 公幸(SHIBUYA, Kimiyuki);  
〒1890022 東京都東村山市野口町2-17-4  
3 興和株式会社東京創薬研究所内 Tokyo (JP).
- (74) 代理人: 廣田 雅紀(HIROTA, Masanori); 〒  
1070052 東京都港区赤坂二丁目2番19号アド  
レスビル6階 Tokyo (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, AO, AT, AU, AZ, BA,  
BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN,  
CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES,  
FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN,  
IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR,  
LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX,  
MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH,  
PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK,  
SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA,  
UG, US, UZ, VC, VN, 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, LR, LS, MW,  
MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユー  
ラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨー  
ロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE,  
ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC,  
MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR),  
OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM,  
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告 (条約第 21 条(3))

(54) Title: METHOD FOR PRODUCING OPTICALLY ACTIVE HYDANTOIN COMPOUND

(54) 発明の名称: 光学活性ヒダントイン化合物の製造方法



(57) Abstract: The present invention provides a method for producing an optically active hydantoin compound having an LXRβ-activating effect and a production intermediate thereof. In the present invention, an optically active carbinol compound represented by formula (1) is produced by reacting a compound represented by formula (3) and a compound represented by formula (4). In formulas (1), (3), and (4), R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, and R<sup>3</sup> show the same or different C<sub>1-3</sub> alkyl groups, \* shows an asymmetric carbon atom, and R<sup>4</sup> shows any one structure selected from A-E.

(57) 要約: 本発明は、LXRβ活性化作用を有する光学活性ヒダントイン化合物の製造方法およびその製造中間体を提供することである。本発明においては、式(3)で表される化合物および式(4)で表される化合物を反応することにより、式(1)で表される光学活性カルビノール化合物を製造する。式(1)、(3)及び(4)中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>は同一又は異なってもよく、C<sub>1-3</sub>アルキル基を示し、\*は不斉炭素原子を示し、R<sup>4</sup>は、A~Eから選択される構造のうちいずれかひとつを示す。

WO 2015/037243 A1

## 明 細 書

発明の名称：光学活性ヒダントイン化合物の製造方法

### 技術分野

[0001] 本発明は、LXRβ活性化作用を有する光学活性ヒダントイン化合物の製造方法およびその製造中間体に関する。

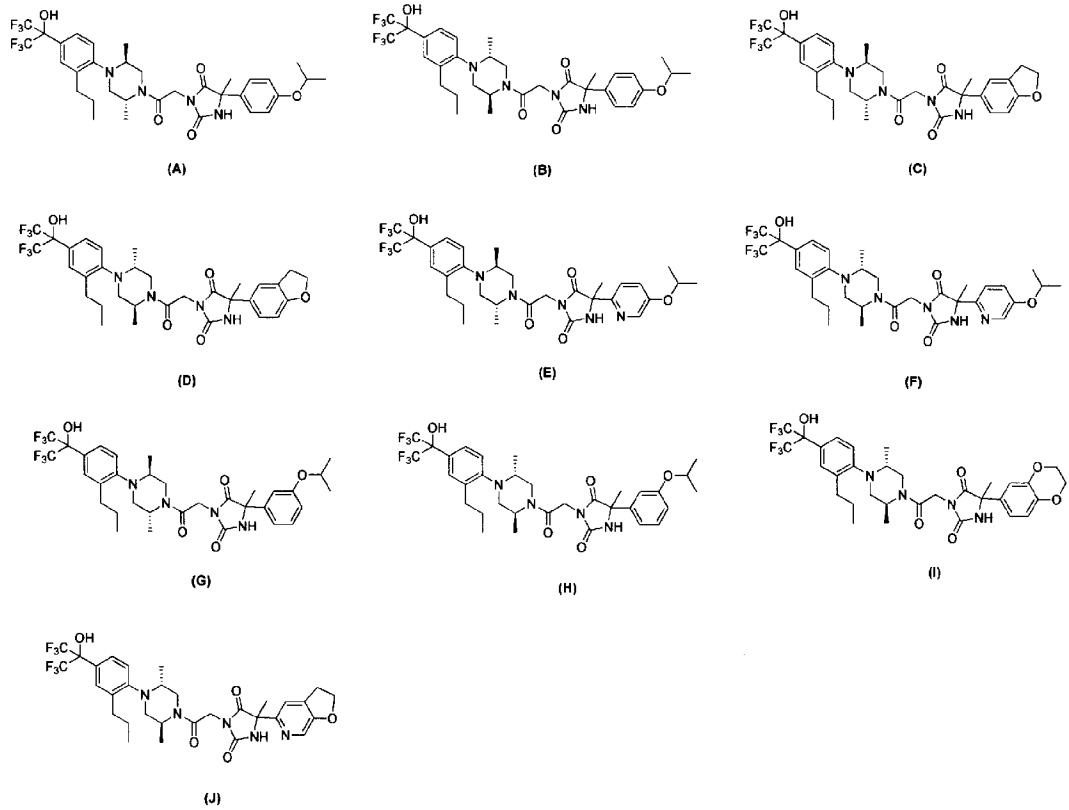
### 背景技術

[0002] 肝臓X受容体(LXR)は、22-R-ヒドロキシコレステロールをはじめとするオキシステロール類の一部がリガンドとして作用する核内受容体である(非特許文献1~3)。哺乳類では二種のLXR遺伝子(α及びβ)の存在が知られている。LXRαは肝臓、小腸、脂肪組織などのコレステロール代謝に関わる組織に特異的に発現し、LXRβは調べられたほぼ全ての組織で普遍的に発現しているが、この受容体は共に、DNA上の同様の配列を認識し、付近の標的遺伝子の転写を活性化する(非特許文献4、5)。LXRの標的遺伝子として同定された遺伝子群のうちの多くは、ABCトランスポーター(ABCA1, ABCG1, ABCG5, ABCG8)をはじめとするコレステロール逆輸送(RCT)に関わる遺伝子(ApoE, CETP, 及びLPL)である。このため、LXRの活性化はこれらの遺伝子発現上昇およびコレステロール逆輸送系経路を活性化して末梢からのコレステロール流出を増加させ、HDLコレステロールを増加させることにより、動脈硬化病変部位のコレステロール含量を減少させるものと期待されている(非特許文献6)。

[0003] 斯かる状況の下、本発明者らはLXRβ選択的活性化作用を有する化合物として、下記式：

[0004]

## [化1]

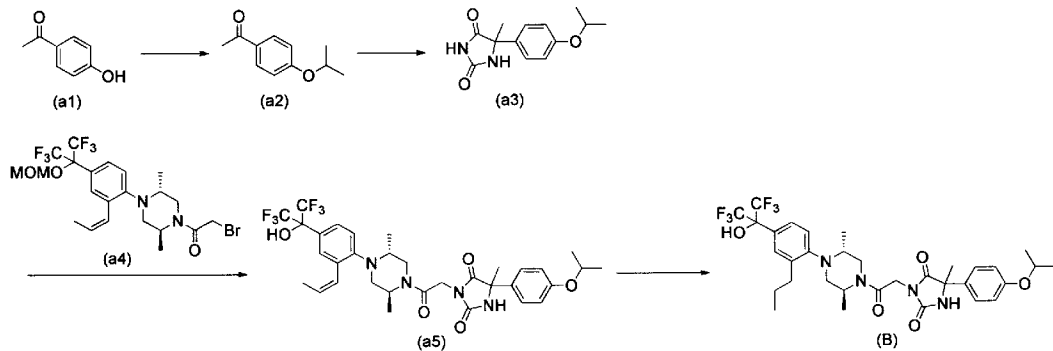


[0005] で示される化学構造を有する化合物 (A) ~ (J) を見出し、特許出願している(特許文献1)。これらの化合物は、不斉炭素原子を有する4, 4-二置換イミダゾリジン-2, 5-ジオン構造を有するという点で共通している。

[0006] 上記化合物 (A) ~ (J) の製造法としては、例えば、以下の反応工程図に示すようなラセミ体の4, 4-二置換イミダゾリジン-2, 5-ジオン誘導体 (a 3) の製造を経由した方法が報告されている。すなわち、1-(4-ヒドロキシフェニル)エタノン (a 1) の水酸基をアルキル化することによって、化合物 (a 2) を製造し、Bucherer-Bergs反応をすることによって、共通中間体となる4, 4-二置換イミダゾリジン-2, 5-ジオン誘導体 (a 3) を製造した後に、(a 4) と反応させて、(B) を得る方法が知られている。

[0007]

## [化2]



[0008] しかしながら、当該文献の方法では光学活性な (a 3) の製造には言及しておらず、上記化合物 (A) ~ (J) の光学異性体の製造法については、記載されていない。そのため、上記製造法では (A) ~ (J) の化合物について、4, 4-二置換イミダゾリジン-2, 5-ジオン部位の不斉炭素原子の立体化学が異なる2つのジアステレオマーの作り分けができない、といった課題が残されていた。

[0009] ラセミ体の一般的な光学分割法として、光学活性カラムクロマトグラフィーを用いる方法が知られているが、一方で、作業効率およびコストの観点から大量合成には適していない。

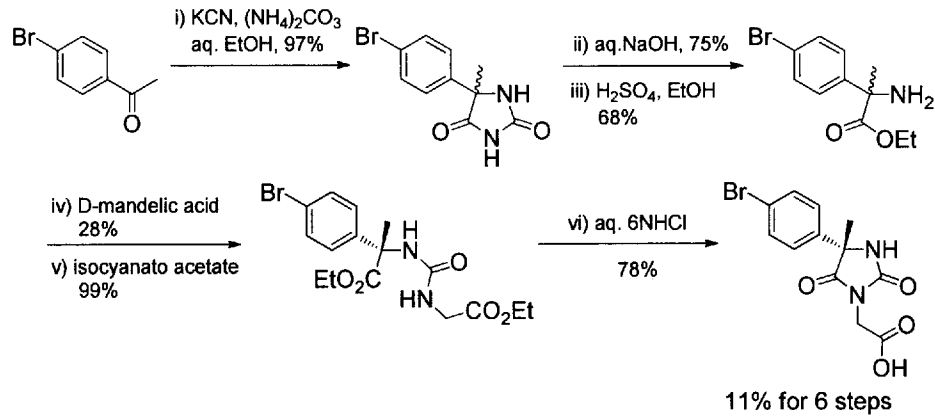
[0010] 4, 4-二置換イミダゾリジン-2, 5-ジオン誘導体の光学分割の方法として、光学活性なベンジルアミンを用いた優先晶析法 (特許文献2、3) やリパーゼを用いた方法 (非特許文献7) が報告されているが、いずれも基質適用範囲が狭く、上記化合物 (A) ~ (J) の製造には適さないことが分かった。

[0011] また、光学活性な1, 4, 4-三置換イミダゾリジン-2, 5-ジオン誘導体の製造方法として、1, 4, 4-三置換イミダゾリジン-2, 5-ジオン誘導体のラセミ体に対して、光学活性な化合物を用いた優先晶析法 (特許文献4) が報告されているが、基質適用範囲が狭く、上記化合物 (A) ~ (J) の製造には適さないことが分かった。

[0012] さらに、下式に示される光学活性な1, 4, 4-三置換イミダゾリジン-

2,5-ジオン誘導体の製造方法も報告されている（特許文献5）。

[0013] [化3]



[0014] しかしながら、当該文献に記載の方法を上記化合物（A）～（J）の製造に適用すると、上記vi)の工程において基質が分解してしまい、1,4,4-三置換イミダゾリジン-2,5-ジオン環が得られないことが分かった。

### 先行技術文献

### 特許文献

- [0015] 特許文献1：WO2010/125811号パンフレット  
 特許文献2：WO1992/08702号パンフレット  
 特許文献3：特開平7-330737号公報  
 特許文献4：特開平10-59947号公報  
 特許文献5：WO1996/033976号パンフレット

### 非特許文献

- [0016] 非特許文献1：Janowskiら、Nature, 383, pp.728-731, 1996  
 非特許文献2：Lehmannら、J. Biol. Chem., 272, pp.3137-3140, 1997  
 非特許文献3：Fuら、J. Biol. Chem., 276, pp.38378-38387, 2001  
 非特許文献4：Auboeufら、Diabetes, 46, pp.1319-1327, 1997  
 非特許文献5：Luら、J. Biol. Chem., 276, pp.37735-37738, 2001  
 非特許文献6：Zelcerら、J. Clin. Invest., 116, pp.607-614, 2006  
 非特許文献7：Mizuguchiら、Tetrahedron Asymmetry, 5, pp.1407-1410, 1996

4

## 発明の概要

### 発明が解決しようとする課題

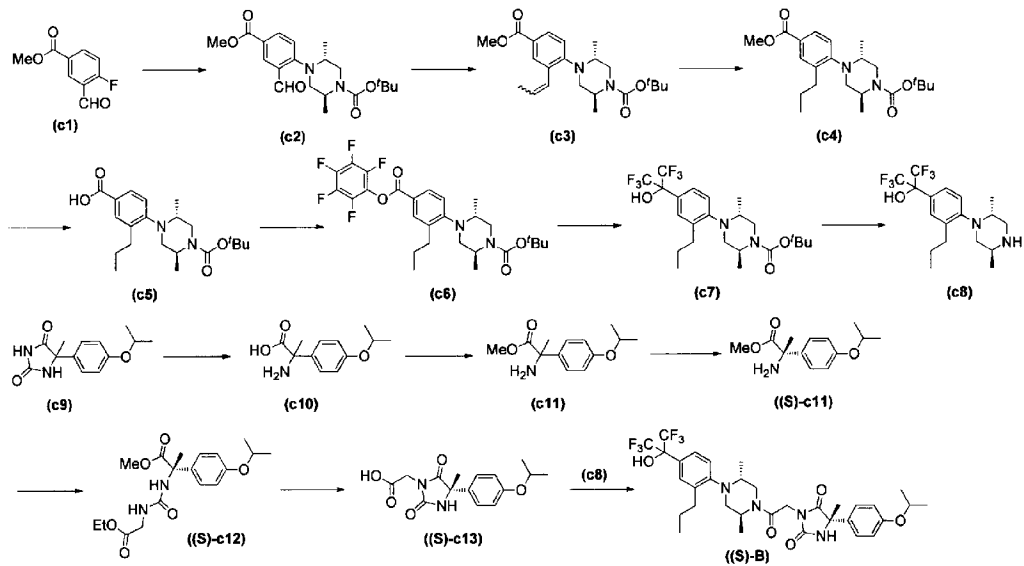
[0017] 本発明は、光学活性な1, 4, 4-三置換イミダゾリジン-2, 5-ジオン環を經由して、L X R  $\beta$  選択的活性化作用を有する光学活性ヒダントイン化合物の大量合成に適用できる製造法を提供することを目的とする。また、本発明は、光学活性ヒダントイン化合物の製造中間体として有用な光学活性2-(4-アリール-4-メチル-2, 5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル) 酢酸誘導体化合物を提供することを目的とする。

### 課題を解決するための手段

[0018] 前記の通り、光学活性ヒダントイン化合物を効率的かつ光学純度よく製造することは、医薬品、特にL X R  $\beta$  選択的活性化剤の製造において非常に有用であると考えられる。そこで本発明者らは、前記化合物(B)で示される光学活性ヒダントイン体の有用な製造法について鋭意研究を行った結果、下図に示すように、安息香酸エステル体(c 1)とWO 2010/125811号パンフレットに記載の方法で製造した2,5-ジメチルピペラジン-1-カルボン酸(2S, 5R)-tert-ブチルを反応させることにより、化合物(c 2)とし、これをWittig反応することにより化合物(c 3)にし、不飽和結合を水素添加反応することにより化合物(c 4)とし、これを加水分解することにより化合物(c 5)とし、これを反応することにより化合物(c 6)にし、TMS CF<sub>3</sub>を用いてカルビノール化反応することにより化合物(c 7)とし、ピペラジン体の脱保護を行うことで光学活性な2-[4-(2, 5-ジメチルピペラジン-1-イル)-3-プロピルフェニル]-1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロプロパン-2-オール化合物(c 8)とした。次にWO 2010/125811号パンフレットに記載の方法で製造したヒダントイン体(c 9)を加水分解させることにより化合物(c 10)とし、これをエステル化反応することにより化合物(c 11)とし、これを(L)-(+)-マンデル酸により優先晶析することにより光学活性なアミノ酸体((S)-

c 1 1) とし、これをイソシアナト酢酸エステルと反応することにより化合物 (S) - c 1 2) とし、これを塩基存在下、閉環反応することにより光学活性な化合物(S) - 2 - {4 - [4 - (1 - メチルエトキシ) フェニル] - 4 - メチル - 2, 5 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル} 酢酸化合物 ( (S) - c 1 3) とし、これと化合物 (c 8) とを縮合させることで、光学純度を損なうことなく光学活性ヒダントイン体 ( (S) - B) を得られることを見出した。また、(c 1 1) に対し、(D) - (-) - マンデル酸を用いて優先晶析することにより光学活性なアミノ酸体 ( (R) - c 1 1) を製造し、光学活性ヒダントイン体 ( (R) - B) が同様に得られた。本発明は、この知見に基づいて完成されたものである。

## [0019] [化4]

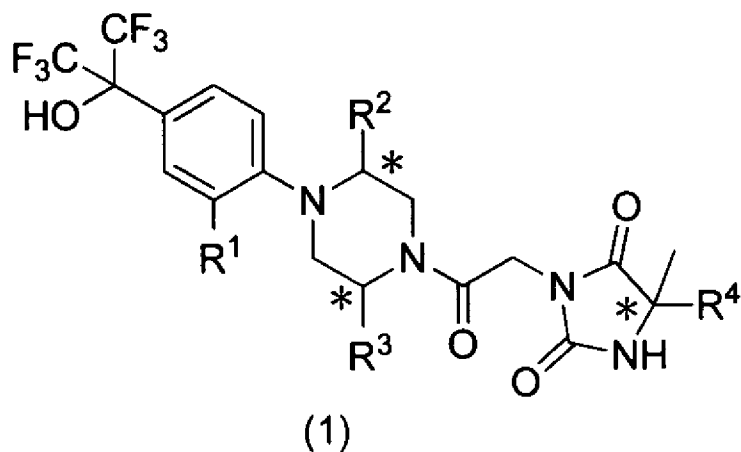


[0020] すなわち本発明は、以下の発明に関する。

[1] 式 (1) :

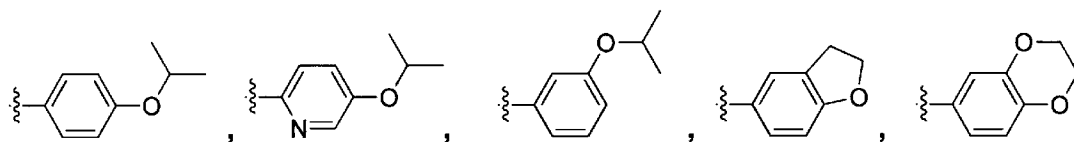
[0021]

[化5]



[0022] [式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ は同一又は異なってもよく、 $C_{1-3}$ アルキル基を示し、 $*$ は不斉炭素原子を示し、 $R^4$ は、

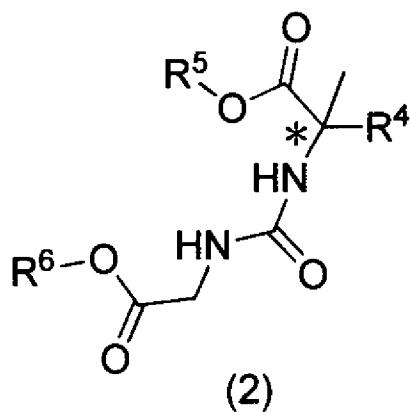
[0023] [化6]



[0024] から選択される構造のうちいずれかひとつを示す] で表される光学活性化合物の製造方法であって、

i) 式(2) :

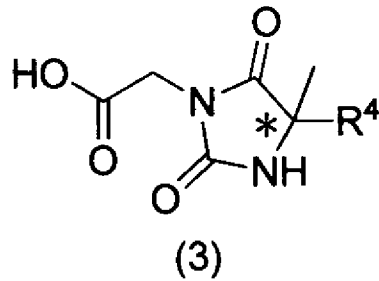
[0025] [化7]





[0026] [式中、 $R^4$ 、\*は前記と同じ定義であり、 $R^5$ 、 $R^6$ はそれぞれ同一又は異なってもよく、 $C_{1-3}$ アルキル基を示す] で表される化合物を塩基存在下、閉環反応させることにより、式(3) :

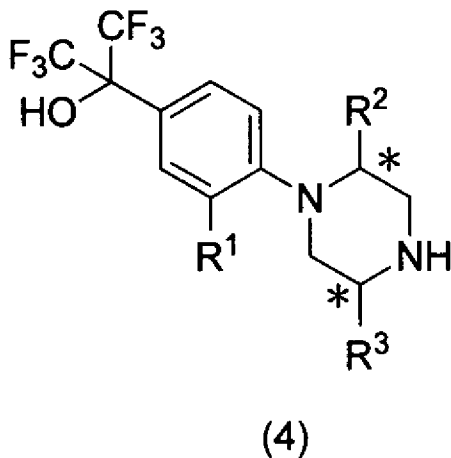
[0027] [化8]



[0028] [式中、 $R^4$ 、\*は前記と同じ定義である] で表される化合物を製造し、

i i) 式(3) で表される化合物と、式(4) :

[0029] [化9]



[0030] [式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、\*は前記と同じ定義である] で表される化合物を反応させることにより、式(1) で表される化合物を製造することを特徴とする方法。

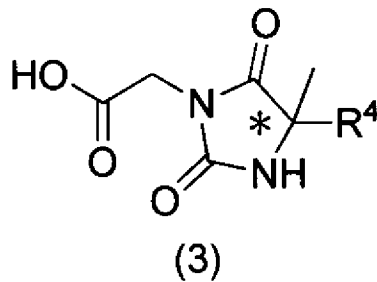
[0031] [2] 式(1) の $R^1$ がプロピル基、 $R^2$ 、 $R^3$ がメチル基である、前記[1] に記載の製造方法。

[0032] [3] 式(1) で表される化合物が(S)-3-(2-((2S,5R)-4-[4-(1,1,1,3,3,3-

ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-2-プロピルフェニル]-2,5-ジメチルピペラジン-1-イル}-2-オキソエチル)-5-[4-(1-メチルエトキシ)フェニル]-5-メチルイミダゾリジン-2,4-ジオンである前記 [1] 又は [2] に記載の製造方法。

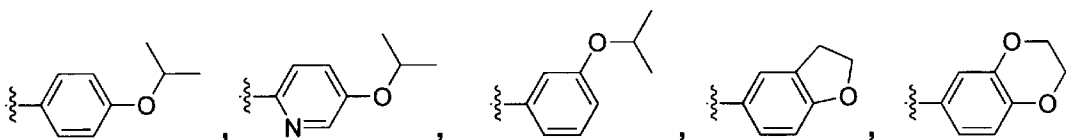
[0033] [4] 式 (3) :

[0034] [化10]



[0035] [式中、\*は不斉炭素原子を示し、R<sup>4</sup>は

[0036] [化11]



[0037] から選択される構造のうちいずれかひとつを示す] で表される光学活性化合物若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物。

### 発明の効果

[0038] 本発明の方法は、後記実施例に示すとおり、従来の方法に比べて高収率で目的の化合物 (1) を製造することができる。また、イミダゾリジン-2,4-ジオン体 (3) の不斉炭素原子は、本方法に従う事によりラセミ化が起こる事無く構築することができる。従って、本発明の方法を用いることにより、LXRβ 選択的アゴニストとして有用な化合物 (1) を高収率且つ高光学純度で製造できる。

### 発明を実施するための形態

[0039] 本発明の用語の定義は以下の通りである。

[0040] 本発明において、 $C_{1-3}$ アルキル基とは、炭素数が1～3の直鎖又は分岐鎖のアルキル基を意味し、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基が挙げられる。

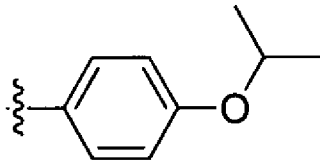
[0041] 一般式(1)、(4)中、 $R^1$ の $C_{1-3}$ アルキル基としては、エチル基、プロピル基が好ましく、プロピル基がより好ましい。

[0042] 一般式(1)、(4)中、 $R^2$ の $C_{1-3}$ アルキル基としては、メチル基が好ましい。

[0043] 一般式(1)、(4)中、 $R^3$ の $C_{1-3}$ アルキル基としては、メチル基が好ましい。

[0044] 一般式(1)～(3)中、 $R^4$ としては、

[0045] [化12]



が好ましい。

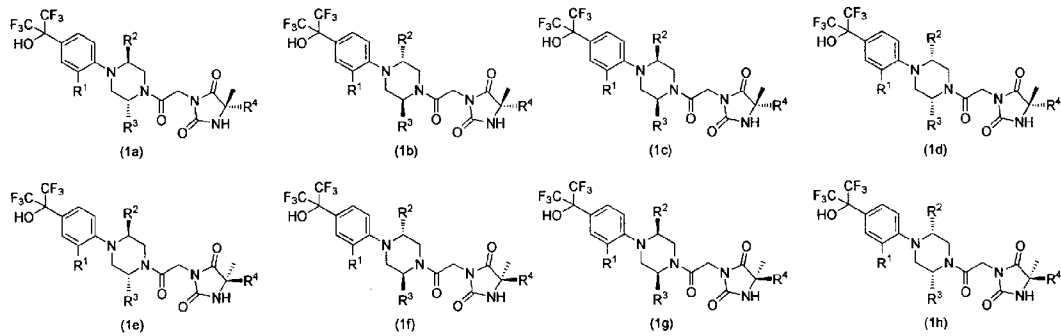
[0046] 一般式(2)中、 $R^5$ の $C_{1-3}$ アルキル基としては、メチル基又はエチル基が好ましい。

[0047] 一般式(2)中、 $R^6$ の $C_{1-3}$ アルキル基としては、メチル基又はエチル基が好ましい。

[0048] 本発明において、\*は不斉炭素原子を示す。本発明の一般式(1)は、下記(1a)～(1h)：

[0049]

## [化13]



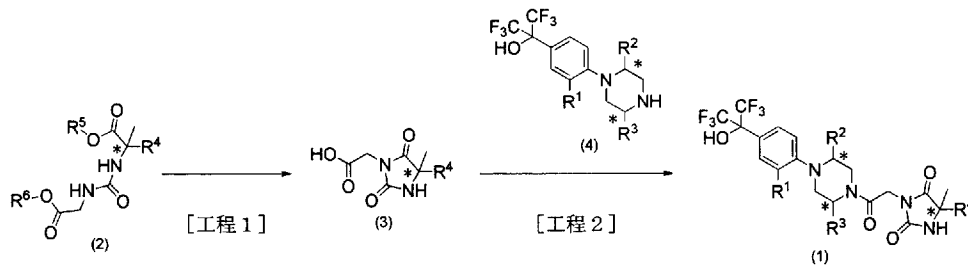
[0050] に示す 8 つの構造を包含している。

[0051] 本発明の一般式 (1) の立体構造としては、(1b) が好ましい。

[0052] 本発明の一般式 (1) の特に好ましい構造として、立体構造は (1b) であり、 $R^1$  がプロピル基であり、 $R^2$  および  $R^3$  がメチル基であり、 $R^4$  が 4-(1-メチルエトキシ)フェニル基である化合物を挙げるができる。

[0053] 以下、本発明製造法について、反応工程図を示し、各工程の反応について詳細に説明する。

## [0054] [化14]



[0055] (式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$  および \* は、前記と同じものを示す)

[0056] 工程 1 : 本工程は、化合物 (2) を溶媒中又は無溶媒中、塩基の存在下、閉環反応させることにより化合物 (3) を製造する工程である。溶媒としては、特に制限は無いが、例えばテトラヒドロフラン、エチレングリコールジメチルエーテル、トルエン、ジオキサン、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、プロピオニ

トリル、アセトン、メチルエチルケトン；酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸イソプロピル、酢酸イソブチル等のエステル類；メタノール、エタノール、1-プロパノール、2-プロパノール等のアルコール類等を単独又は組み合わせて使用することができ、中でもエタノール、エタノール／水、エチレングリコールジメチルエーテル、エチレングリコールジメチルエーテル／水、ジメチルスルホキシド、ジメチルスルホキシド／水が好ましい。塩基としては、特に制限はないが、例えば水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム等の水素化アルカリ金属類；水酸化リチウム、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類；炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム等の炭酸アルカリ金属類；ナトリウムメトキシド、カリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムエトキシド、*tert*-ブトキシナトリウム、*tert*-ブトキシカリウム等のアルコールの金属塩類；リチウムジイソプロピルアミド、ナトリウムジイソプロピルアミド、カリウムジイソプロピルアミド、リチウムヘキサメチルジシラジド、ナトリウムヘキサメチルジシラジド、カリウムヘキサメチルジシラジド等の金属アミド類；*n*-ブチルリチウム、*sec*-ブチルリチウム、*tert*-ブチルリチウム等の有機金属化合物類；トリエチルアミン、*N,N*-ジイソプロピルエチルアミン、*N*-メチルモルホリン、ピリジン、3,4-ルチジン、2,6-ルチジン、2,4,6-コリジン等を使用することができ、中でも水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムが好ましい。反応条件としては、 $-80\sim 150^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $0\sim 100^{\circ}\text{C}$ にて、1分～48時間、好ましくは1時間～24時間である。

[0057] 工程2：本工程は、化合物(3)と化合物(4)を溶媒中、縮合剤の存在下、反応促進剤の存在下又は非存在下、塩基の存在下又は非存在下で反応することにより、ヒダントイン誘導体(1)を製造する工程である。溶媒としては、特に制限は無いが、例えば*N,N*-ジメチルホルムアミド、*N*-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド、テトラヒドロフラン、ジオキサン、アセトニトリル、ニトロメタン、アセトン、酢酸エチル、ベンゼン、クロロベ

ンゼン、トルエン、クロロホルム、塩化メチレン等を用いることができ、中でもジメチルスルホキシド、アセトニトリル、塩化メチレンが好ましい。縮合剤としては、特に制限は無いが、例えばジシクロヘキシルカルボジイミド (DCC)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド (EDC)、ジイソプロピルカルボジイミド (DIPCDI)等のカルボジイミド系試薬、(1H-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ)トリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスファート (BOP)、(1H-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ)トリス(ピロリジノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスファート (PyBOP)、1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ(4,5-b)ピリジウム-3-オキシドヘキサフルオロホスファート (HATU)、1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-ベンゾトリアゾリウム-3-オキシドヘキサフルオロホスファート (HBTU)、1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-ベンゾトリアゾリウム-3-オキシドテトラフルオロボラート (TBTU)、1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-5-クロロ-1H-ベンゾトリアゾリウム-3-オキシドヘキサフルオロホスファート (HCTU)、1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-5-クロロ-1H-ベンゾトリアゾリウム-3-オキシドテトラフルオロボラート (TCTU)等のホスホニウム塩型あるいはグアニジウム塩型試薬が挙げられ、このうち1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド (EDC)、(1H-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ)トリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスファート (BOP)、(1H-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ)トリス(ピロリジノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスファート (PyBOP)、1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ(4,5-b)ピリジウム-3-オキシドヘキサフルオロホスファート (HATU)、1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-ベンゾトリアゾリウム-3-オキシドヘキサフルオロホスファート (HBTU)が好ましい。反応促進剤としては、特

に制限は無いが、例えば1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBt)、6-クロロ-1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (6-Cl-HOBt)、3,4-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-4-オキソ-1,2,3-ベンゾトリアジン (HOOBt)、1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール (HOAt) 等を使用することができる。塩基としては、特に制限はないが、例えば水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム等の水素化アルカリ金属類；水酸化リチウム、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類；炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム等の炭酸アルカリ金属類；ナトリウムメトキシド、カリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムエトキシド、tert-ブトキシナトリウム、tert-ブトキシカリウム等のアルコールの金属塩類；リチウムジイソプロピルアミド、ナトリウムジイソプロピルアミド、カリウムジイソプロピルアミド、リチウムヘキサメチルジシラジド、ナトリウムヘキサメチルジシラジド、カリウムヘキサメチルジシラジド等の金属アミド類；n-ブチルリチウム、sec-ブチルリチウム、tert-ブチルリチウム等の有機金属化合物類；トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、ピリジン、3,4-ルチジン、2,6-ルチジン、2,4,6-コリジン等を使用することができる。反応条件としては、-80~150℃、好ましくは0~100℃にて、1分~5日間、好ましくは1時間~3日間である。

[0058] また本工程は、化合物(3)と化合物(4)を溶媒中、ホスフィン試薬の存在下、アゾ系試薬又はエチレンジカルボン酸試薬で反応する光延反応を適応することによっても、ヒダントイン誘導体(1)を製造することができる。溶媒としては、特に制限は無いが、例えばN,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド、テトラヒドロフラン、ジオキサン、アセトニトリル、ニトロメタン、アセトン、酢酸エチル、ベンゼン、クロロベンゼン、トルエン、クロロホルム、塩化メチレン等を用いることができる。ホスフィン試薬としては、トリメチルホスフィン、トリエチル

ホスフィン、トリプロピルホスフィン、トリイソプロピルホスフィン、トリブチルホスフィン、トリイソブチルホスフィン、トリシクロヘキシルホスフィン等のトリアルキルホスフィン及びトリフェニルホスフィン、ジフェニルホスフィノフェニルポリスチレン等のトリアリールホスフィン等を用いることができる。アゾ系試薬又はエチレンジカルボン酸試薬としては、アゾジカルボン酸ジエチル (DEAD)、アゾジカルボン酸ジイソプロピル (DIPAD)、1, 1'-アゾビス (N, N-ジメチルホルムアミド) (TMAD)、1, 1'- (アゾジカルボニル) ジピペリジン (ADDP)、1, 1'-アゾビス (N, N-ジイソプロピルホルムアミド) (TIPA)、1, 6-ジメチル-1, 5, 7-ヘキサヒドロ-1, 4, 6, 7-テトラゾシン-2, 5-ジオン (DHTD) 等を用いることができる。反応条件としては、-80~150℃、好ましくは0~100℃にて、1分~5日間、好ましくは1時間~3日間である。

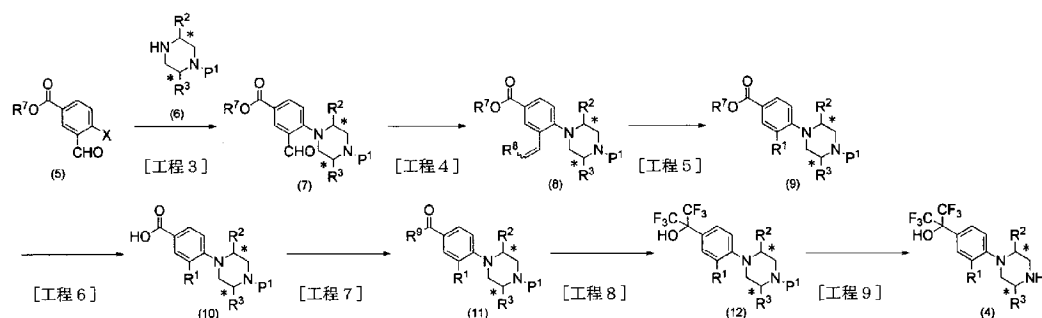
[0059] また本工程は、化合物(3)を溶媒中、酸ハロゲン化剤と反応して酸ハライド誘導体を製造し、その後、これと化合物(4)とを溶媒中、塩基の存在下又は非存在下で反応させることによっても、ヒダントイン誘導体(1)を製造することができる。酸ハロゲン化剤としては、三フッ化N, N-ジエチルアミノ硫黄 (DAST)、四フッ化セレン又はそのピリジン付加物、塩化チオニル、塩化オキサリル、ピロカテキルホスホ三塩化物、ジクロロトリフェニルホスホラン、臭化チオニル、ジブロモトリフェニルホスホラン、1-ジメチル-1-ヨード-2-メチルプロペン等を使用することができる。溶媒としては、特に制限は無いが、例えばトルエン、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、アセトニトリル、ジクロロメタン、1, 2-ジクロロエタン等を単独又は組み合わせて使用することができる。塩基としては、特に制限はないが、例えば水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム等の水素化アルカリ金属類；水酸化リチウム、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類；炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム等の炭酸アルカリ金属類；ナトリウムメト



キシド、カリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムエトキシド、*tert*-ブトキシナトリウム、*tert*-ブトキシカリウム等のアルコールの金属塩類；リチウムジイソプロピルアミド、ナトリウムジイソプロピルアミド、カリウムジイソプロピルアミド、リチウムヘキサメチルジシラジド、ナトリウムヘキサメチルジシラジド、カリウムヘキサメチルジシラジド等の金属アミド類；*n*-ブチルリチウム、*sec*-ブチルリチウム、*tert*-ブチルリチウム等の有機金属化合物類；トリエチルアミン、*N,N*-ジイソプロピルエチルアミン、*N*-メチルモルホリン、ピリジン、3,4-ルチジン、2,6-ルチジン、2,4,6-コリジン等を使用することができる。反応条件としては、 $-80\sim 150^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $0\sim 100^{\circ}\text{C}$ にて、1分～5日間、好ましくは1時間～3日間である。

[0060] 本発明に用いる化合物(4)は、その製造方法は特に限定しないが、例えば、下記に示した方法で合成することができる。

[0061] [化15]



[0062] (式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>および\*は、前記と同じものを示し、P<sup>1</sup>は、アミンの保護基を示し、R<sup>7</sup>は、C<sub>1-3</sub>アルキル基を示し、R<sup>8</sup>は、水素原子又はメチル基を示し、R<sup>9</sup>は、ハロゲン原子又はペンタフルオロフェノキシ基等の脱離基を示し、Xはハロゲン原子を示し、波線は単結合であって、それが結合している二重結合についての立体配置が、それぞれ独立して、E配置若しくはZ配置、又はそれらの混合であることを示す)

[0063] 工程3：本工程は、化合物(5)を溶媒中、塩基の存在下又は非存在下、化合物(6)と反応させることにより化合物(7)を製造する工程である。化

合物（6）は、市販されているものを使用することができるほか、例えば、WO2010/125811号パンフレットに記載の方法に従って製造されたものを使用することができるが、特にこれに限定されるものではない。溶媒としては、特に制限は無いが、例えばテトラヒドロフラン、トルエン、ジオキサン、N，N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、プロピオニトリル、アセトン、メチルエチルケトン、水等を単独又は組み合わせて使用することができる。塩基としては、特に制限はないが、例えば水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム等の水素化アルカリ金属類、水酸化リチウム、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類；炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム等の炭酸アルカリ金属類；ナトリウムメトキシド、カリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムエトキシド、tert-ブトキシナトリウム、tert-ブトキシカリウム等のアルコールの金属塩類；リチウムジイソプロピルアミド、ナトリウムジイソプロピルアミド、カリウムジイソプロピルアミド、リチウムヘキサメチルジシラジド、ナトリウムヘキサメチルジシラジド、カリウムヘキサメチルジシラジド等の金属アミド類；n-ブチルリチウム、sec-ブチルリチウム、tert-ブチルリチウム等の有機金属化合物類；フッ化リチウム、塩化リチウム、臭化リチウム、ヨウ化リチウム、フッ化ナトリウム、塩化ナトリウム、臭化ナトリウム、ヨウ化ナトリウム、フッ化カリウム、塩化カリウム、臭化カリウム、ヨウ化カリウム、フッ化セシウム、塩化セシウム、臭化セシウム、ヨウ化セシウム等のハロゲン化アルカリ金属類；トリエチルアミン、N，N-ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、ピリジン、3，4-ピリジン、2，6-ピリジン、2，4，6-ピリジン等の有機アミン類、中でもトリエチルアミン、N，N-ジイソプロピルエチルアミンが好ましい。反応条件としては、-80～150℃、好ましくは0～100℃にて、1分～5日間、好ましくは1時間～3日間である。

[0064] 工程4：本工程は、化合物（7）を溶媒中、塩基の存在下又は非存在下、W

*Wittig* 試薬又は *Horner-Wadsworth-Emmons* (HWE) 試薬を反応させることにより化合物 (8) を製造する工程である。溶媒としては、特に制限は無いが、例えば *N,N*-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、ジオキサン、アセトニトリル、ニトロメタン、アセトン、酢酸エチル、ベンゼン、クロロベンゼン、トルエン、クロロホルム、塩化メチレン等を用いることができ、中でも、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、トルエン、クロロホルム、塩化メチレンが好ましい。*Wittig* 試薬としては、安定イリド、不安定イリド (臭化メチルトリフェニルホスホニウム、臭化エチルトリフェニルホスホニウム) 等のホスホニウム塩を用いることができる。また HWE 試薬としては、ホスホン酸エステルを用いることができる。塩基としては、特に制限はないが、例えば水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム等の水素化アルカリ金属類；水酸化リチウム、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類；炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム等の炭酸アルカリ金属類、ナトリウムメトキシド、カリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムエトキシド、*tert*-ブトキシナトリウム、*tert*-ブトキシカリウム等のアルコールの金属塩類；リチウムジイソプロピルアミド、ナトリウムジイソプロピルアミド、カリウムジイソプロピルアミド、リチウムヘキサメチルジシラジド、ナトリウムヘキサメチルジシラジド、カリウムヘキサメチルジシラジド等の金属アミド類；*n*-ブチルリチウム、*sec*-ブチルリチウム、*tert*-ブチルリチウム等の有機金属化合物類；塩化リチウム、臭化リチウム、ヨウ化リチウム、フッ化ナトリウム、塩化ナトリウム、臭化ナトリウム、ヨウ化ナトリウム、塩化カリウム、臭化カリウム、ヨウ化カリウム、塩化セシウム、臭化セシウム、ヨウ化セシウム等のハロゲン化アルカリ金属類等を使用することができる。反応条件としては、 $-80^{\circ}\text{C}$ ~ $150^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは  $0^{\circ}\text{C}$ ~ $100^{\circ}\text{C}$  にて、1分~5日間、好ましくは1時間~3日間である。

[0065] 工程 5：本工程は、化合物 (8) を溶媒中、金属炭素存在下、水素雰囲気下

に反応させることにより化合物（9）を製造する工程である。溶媒としては、特に制限は無いが、トルエン、酢酸メチルや酢酸エチル等のエステル類等、メタノール、エタノール、1-プロパノール、2-プロパノール等のアルコール類等を単独又は組み合わせて使用することができる。金属炭素としては、例えば、パラジウム炭素、白金炭素、ロジウム炭素、ルテニウム炭素等が挙げられる。反応条件としては、 $-80\sim 150^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $0\sim 100^{\circ}\text{C}$ にて、1分～5日間、好ましくは1時間～3日間である。

[0066] 工程6：本工程は、化合物（9）を溶媒中、塩基又は酸の存在下、反応させることにより化合物（10）を製造する工程である。溶媒としては、特に制限は無いが、例えばテトラヒドロフラン、トルエン、ジオキサン、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、プロピオニトリル、アセトン、メチルエチルケトン、水やメタノール、エタノール、1-プロパノール、2-プロパノール等のアルコール類等を単独又は組み合わせて使用することができる。塩基としては、特に制限はないが、例えば水酸化リチウム、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類、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム等の炭酸アルカリ金属類等を使用することができる。酸としては、特に制限はないが、例えば塩酸、硫酸、酢酸、トシル酸等を使用することができる。反応条件としては、 $-80\sim 150^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $0\sim 100^{\circ}\text{C}$ にて、1分～5日間、好ましくは1時間～3日間である。

[0067] 工程7：本工程は、化合物（10）を溶媒中又は無溶媒中で、縮合剤の存在下又は非存在下、反応促進剤の存在下又は非存在下、酸又は塩基の存在下又は非存在下に反応して、化合物（11）を製造する工程である。R<sup>9</sup>で示される置換基としては、例えば文献（Comprehensive Organic Transformations Second Edition, John Wiley & Sons, Inc.）を参考に、酸ハロゲン化物、酸無水物又はエステルに変換する事ができる。酸ハロゲン化物としては、酸フッ化物、酸塩化物等が挙げられる。酸無水物としては、酢酸等の脂肪族カルボン酸との酸無水物、安息香酸等の芳香族カルボン酸との酸無水物等が挙げ

られる。エステルとしては、メタノール等の脂肪族アルコールとのエステル、ペンタフルオロフェノール等の芳香族アルコールとのエステル等が挙げられる。

[0068] R<sup>9</sup>がペンタフルオロフェノキシ基の場合、溶媒としては、特に制限は無いが、例えばテトラヒドロフラン、トルエン、ジオキサン、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、プロピオニトリル、アセトン、メチルエチルケトン、酢酸エチル等を単独又は組み合わせて使用することができる。縮合剤としては、特に制限は無いが、例えばジシクロヘキシルカルボジイミド (DCC)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド (EDC)、ジイソプロピルカルボジイミド (DIPCDI)等のカルボジイミド系試薬が挙げられ、中でも、ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミドが好ましい。塩基としては、特に制限はないが、例えば水酸化リチウム、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類；炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム等の炭酸アルカリ金属類；トリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、ピリジン、3, 4-ルチジン、2, 6-ルチジン、2, 4, 6-コリジン等の有機アミン類等を使用することができる。酸としては、特に制限はないが、例えば塩酸、硫酸、酢酸、トシル酸等を使用することができる。反応条件としては、-80~150℃、好ましくは0~100℃にて、1分~5日間、好ましくは1時間~3日間である。

[0069] 工程8：本工程は、化合物(11)を溶媒中、塩基の存在下、トリフルオロメチル化試薬を用いて、ヘキサフルオロカルビノール化合物(12)へと製造する工程である。溶媒としては、特に制限は無いが、例えばジメトキシエタン、テトラヒドロフラン、トルエン、ジオキサン、エチレングリコールジメチルエーテル、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、テトラメチルウレア、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、プロピオニ

トリル等を単独又は組み合わせて使用することができ、中でもエチレングリコールジメチルエーテルが好ましい。塩基としては、テトラメチルアンモニウムフルオリド、テトラエチルアンモニウムフルオリド、テトラブチルアンモニウムフルオリド等のテトラアルキルアンモニウム塩や、フッ化リチウム、フッ化ナトリウム、フッ化カリウム、フッ化セシウム等のフッ化アルカリ金属塩等が挙げられる。トリフルオロメチル化試薬としては、(トリフルオロメチル)トリメチルシラン、トリエチル(トリフルオロメチル)シラン、トリエチル(トリフルオロメチル)シラン、メチルジフェニル(トリフルオロメチル)シラン、ジメチル(ジフェニル)トリフルオロメチルシラン等が挙げられる。反応条件としては、 $-80\sim 150^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $-30\sim 50^{\circ}\text{C}$ にて、1分～5日間、好ましくは1時間～3日間である。

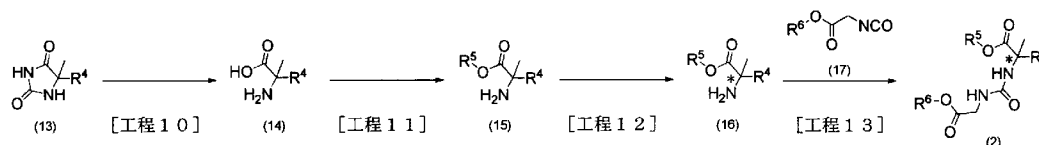
[0070] 工程9：本工程は、化合物(12)のアミノ基を脱保護して化合物(4)を製造する工程である。P<sup>1</sup>で示される保護基は、例えば文献(Protective Groups in Organic Synthesis Third Edition, John Wiley & Sons, Inc.)を参考にして脱保護を行うことができる。

[0071] P<sup>1</sup>がtert-ブトキシカルボニル基の場合は、化合物(12)を溶媒中又は無溶媒で、酸と反応することにより化合物(4)を製造することができる。溶媒としては、特に制限はないが、例えばN,N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、ジオキサン、アセトニトリル、ニトロメタン、アセトン、酢酸エチル、ベンゼン、クロロベンゼン、トルエン、クロロホルム、塩化メチレン、水やメタノール、エタノール、1-プロパノール、2-プロパノール等を単独又は組み合わせて用いることができる。酸としては、特に制限はないが、塩酸、塩酸/酢酸エチル溶液、塩酸/ジオキサン溶液、塩酸/メタノール溶液、臭化水素酸、硫酸、硝酸等を使用することができ、中でも塩酸/酢酸エチル溶液、塩酸/メタノール溶液が好ましい。反応条件としては、 $-20^{\circ}\text{C}\sim 100^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $0^{\circ}\text{C}\sim 50^{\circ}\text{C}$ で、1分～24時間、好ましくは5分～12時間である。

[0072] 本発明に用いる化合物(2)は、その製造方法は特に限定しないが、例え

ば、下記に示した方法で合成することができる。

[0073] [化16]



[0074] (式中、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>および\*は、前記と同じものを示す)

[0075] 工程10：本工程は、化合物(13)を溶媒中、水並びに塩基又は酸の存在下、加水分解反応させることにより化合物(14)を製造する工程である。溶媒としては、特に制限は無いが、例えばテトラヒドロフラン、トルエン、ジオキサン、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、プロピオニトリル、アセトン、メチルエチルケトン、水やメタノール、エタノール、1-プロパノール、2-プロパノール等のアルコール類等を単独又は組み合わせて使用することができる。塩基としては、特に制限はないが、例えば水酸化リチウム、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類、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム等の炭酸アルカリ金属類等を使用することができる。酸としては、特に制限はないが、例えば塩酸、硫酸、酢酸、トシル酸等を使用することができる。反応条件としては、-80~200℃、好ましくは0~150℃にて、1分~7日間、好ましくは1時間~3日間である。

[0076] 工程11：本工程は、化合物(14)をアルコール(R<sup>5</sup>-OH)存在下、その他の溶媒中又は無溶媒中にて、縮合剤の存在下又は非存在下、反応促進剤の存在下又は非存在下、酸又は塩基の存在下又は非存在下に反応して、化合物(15)を製造する工程である。例えば文献(Comprehensive Organic Transformations Second Edition, John Wiley & Sons, Inc.)を参考に、エステルに変換する事ができる。アルコールとしては、メタノール、エタノール等の脂肪族アルコール等が挙げられる。塩基としては、特に制限はないが、

例えば水酸化リチウム、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類、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム等の炭酸アルカリ金属類等を使用することができる。酸としては、特に制限はないが、例えば塩酸、硫酸、酢酸、トシル酸等を使用することができる。反応条件としては、 $-80\sim 200^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $0\sim 150^{\circ}\text{C}$ にて、1分～7日間、好ましくは1時間～2日間である。

[0077] 工程12：本工程は、化合物(15)を溶媒中又は無溶媒中、光学分割剤の存在下にて反応して、化合物(16)を製造する工程である。溶媒としては、特に制限は無いが、例えばテトラヒドロフラン、トルエン、ジオキサン、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、プロピオニトリル、アセトン、メチルエチルケトン、酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸イソプロピル、酢酸イソブチル等のエステル類、水やメタノール、エタノール、1-プロパノール、2-プロパノール等のアルコール類等を単独又は組み合わせて使用することができる。光学分割剤としては、特に制限は無いが、例えば(L)-(+)-マンデル酸、(D)-(-)-マンデル酸、リンゴ酸、酒石酸、乳酸、カンファースルホン酸、(1S)-(+)-ケトピン酸、又は商業的に入手可能な光学的に純粋な化合物等も使用することができる。反応条件としては、 $-80\sim 150^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $-10\sim 100^{\circ}\text{C}$ にて、1分～48時間、好ましくは1時間～24時間である。

[0078] 工程13：本工程は、化合物(16)を溶媒中又は無溶媒中、塩基の存在下又は非存在下にてイソシアネート誘導体(17)と反応して、化合物(2)を製造する工程である。溶媒としては、特に制限は無いが、例えばテトラヒドロフラン、エチレングリコールジメチルエーテル、トルエン、ジオキサン、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、プロピオニトリル、アセトン、メチルエチルケトン、酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸イソプロピル、酢酸イソブチル等のエステル類、メタノール、エタノール、1-プロパノール、2-プロパノール



等のアルコール類等を単独又は組み合わせて使用することができる。塩基としては、特に制限はないが、例えば水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム等の水素化アルカリ金属類；水酸化リチウム、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類；炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム等の炭酸アルカリ金属類；ナトリウムメトキシド、カリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムエトキシド、*tert*-ブトキシナトリウム、*tert*-ブトキシカリウム等のアルコールの金属塩類；リチウムジイソプロピルアミド、ナトリウムジイソプロピルアミド、カリウムジイソプロピルアミド、リチウムヘキサメチルジシラジド、ナトリウムヘキサメチルジシラジド、カリウムヘキサメチルジシラジド、*n*-ブチルリチウム、*sec*-ブチルリチウム、*tert*-ブチルリチウム、トリエチルアミン、*N,N*-ジイソプロピルエチルアミン、*N*-メチルモルホリン、ピリジン、3,4-ルチジン、2,6-ルチジン、2,4,6-コリジン等を使用することができる。反応条件としては、 $-80\sim 150$ ℃、好ましくは $0\sim 100$ ℃にて、1分～5日間、好ましくは1時間～3日間である。

[0079] また、工程13で得られる化合物(2)は、単離精製することなく、継続して工程1の反応を行い、化合物(3)を得ることもできる。

[0080] 本発明の一般式(3)で表される光学活性化合物において許容される塩としては、具体的には、無機酸や有機酸との酸付加塩、又は無機塩基や有機塩基との塩基付加塩等が挙げられる。

[0081] 本発明の一般式(3)で表される光学活性化合物、及びその許容される塩の溶媒和物としては、具体的には水和物や各種の溶媒和物が挙げられる。

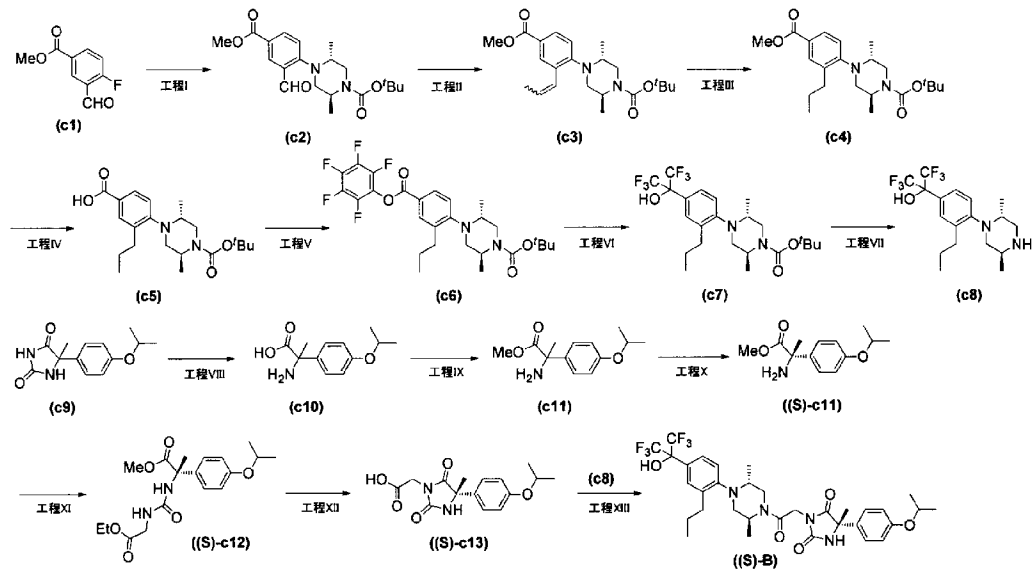
## 実施例

[0082] 以下に、実施例を挙げて本発明を更に詳細に説明する。

実施例1：(S)-3-(2-((2S,5R)-4-[4-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-2-プロピルフェニル]-2,5-ジメチルピペラジン-1-イル)-2-オキソエチル)-5-[4-(1-メチルエトキシ)フェニル]-5-メチルイミダゾ

## リジン-2,4-ジオン ((S)-B) の製造

[0083] [化17]



[0084] 工程 I : 4-[2-ホルミル-4-(メトキシカルボニル)フェニル]-2,5-ジメチルピペラジン-1-カルボン酸 (2S,5R)-tert-ブチル (c2) の製造:

フッ化セシウム (14.0 g, 91.89 mmol) を減圧下 120°C にて 2 時間乾燥後、アルゴン雰囲気下、室温にて N,N-ジメチルホルムアミド (52 mL) を加えた。その後、WO2010/125811 号パンフレットに従い製造される 2,5-ジメチルピペラジン-1-カルボン酸 (2S,5R)-tert-ブチル (14.2 g, 61.26 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (50 mL) 溶液、4-フルオロ-3-ホルミル安息香酸メチルエステル (11.15 g, 61.26 mmol) の順に加え、100°C にて 18 時間攪拌した。反応終結を確認後、0°C にて、反応液にトルエン、水を加えた。その後、トルエンで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) を用いて精製し、表題化合物 19.57 g (収率 85%) を黄色アモルファスとして得た。

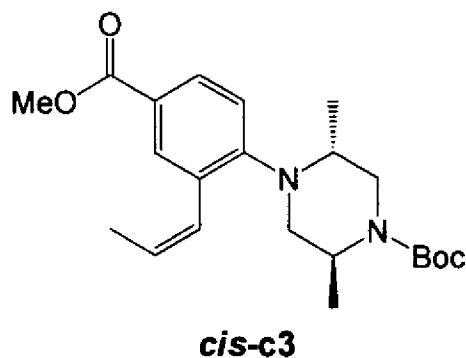
[0085]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.00 (3H, d,  $J = 6.0$  Hz), 1.28 (3H, d,  $J = 6.4$  Hz), 1.49 (9H, s), 2.86 (1H, d,  $J = 11.6$  Hz), 3.63–3.70 (3H, m), 3.77 (1H,

d,  $J = 12.6$  Hz), 3.91 (3H, s), 4.44–4.49 (1H, m), 6.99 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.13 (1H, dd,  $J = 2.4, 8.8$  Hz), 8.45 (1H, d,  $J = 2.4$  Hz), 10.12 (1H, s).

[0086] 工程 11 : 4-[4-(メトキシカルボニル)-2-(プロパ-1-エン-1-イル)フェニル]-2,5-ジメチルピペラジン-1-カルボン酸 (2S,5R)-tert-ブチル (c 3) の製造:

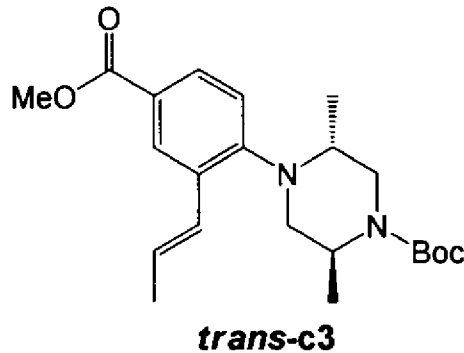
臭化エチルトリフェニルホスホニウム (25.8 g, 69.46 mmol) をテトラヒドロフラン (140 mL) に溶解させ、アルゴン雰囲気下、0°Cにてカリウムメトキド (4.87 g, 69.46 mmol) を加えた。0°Cにて1時間30分攪拌後、4-[2-ホルミル-4-(メトキシカルボニル)フェニル]-2,5-ジメチルピペラジン-1-カルボン酸 (2S,5R)-tert-ブチル (5.23 g, 13.89 mmol) のテトラヒドロフラン (140 mL) 溶液を加え、室温にて2時間30分攪拌した。反応終結を確認後、0°Cにて反応液に水を加えた。その後、トルエンで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) を用いて精製し、表題化合物 4.76 g (収率 88%、cis/trans=0.7/1) を黄色アモルファスとして得た。

[0087] cis-c 3 : 4-{4-(メトキシカルボニル)-2-[(Z)-プロパ-1-エン-1-イル]フェニル}-2,5-ジメチルピペラジン-1-カルボン酸 (2S,5R)-tert-ブチル  
[化18]



[0088]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 0.87 (3H, d,  $J = 6.8$  Hz), 1.30 (3H, d,  $J = 6.8$  Hz), 1.48 (9H, s), 1.90–1.92 (3H, m), 2.71 (1H, d,  $J = 11.6$  Hz), 3.41–3.44 (1H, m), 3.53–3.58 (1H, m), 3.69–3.72 (2H, m), 3.86 (3H, s), 4.41–4.46 (1H, m), 5.81 (1H, dd,  $J = 6.8, 11.4$  Hz), 6.42 (1H, dd,  $J = 1.6, 11.4$  Hz), 6.84 (1H, d,  $J = 8.6$  Hz), 7.84 (1H, dd,  $J = 2.0, 8.6$  Hz), 7.90 (1H, d,  $J = 1.6$  Hz).

[0089] *trans*-c 3 : 4-{4-(メトキシカルボニル)-2-[(*E*)-プロパ-1-エン-1-イル]フェニル}-2,5-ジメチルピペラジン-1-カルボン酸 (2*S*, 5*R*)-*tert*-ブチル [化19]



[0090]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 0.85 (3H, d,  $J = 6.8$  Hz), 1.26 (3H, d,  $J = 6.8$  Hz), 1.46 (9H, s), 1.87–1.89 (3H, m), 2.67 (1H, d,  $J = 12.0$  Hz), 3.39–3.59 (3H, m), 3.67–3.73 (1H, m), 3.86 (3H, s), 4.41 (1H, brs), 6.25 (1H, dd,  $J = 6.4, 15.6$  Hz), 6.54 (1H, dd,  $J = 1.6, 15.6$  Hz), 6.80 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.80 (1H, dd,  $J = 1.6, 8.8$  Hz), 8.03 (1H, d,  $J = 1.6$  Hz)

[0091] 工程 111 : 4-[4-(メトキシカルボニル)-2-プロピルフェニル]-2,5-ジメチルピペラジン-1-カルボン酸 (2*S*, 5*R*)-*tert*-ブチル (c 4) の製造:

4-[4-(メトキシカルボニル)-2-(プロパ-1-エン-1-イル)フェニル]-2,5-ジメチルピペラジン-1-カルボン酸 (2*S*, 5*R*)-*tert*-ブチル (4.76 g, 12.25 mmol) をメタノール (123 mL) に溶解させ、アルゴン雰囲気下、パラジウム炭素を加えた。その後、水素雰囲気下、室温にて24時間攪拌

した。反応終結を確認後、セライトろ過し、酢酸エチルで洗浄し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル）を用いて精製し、表題化合物4. 72 g（収率99%）を無色油状物として得た。

[0092]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.91 (3H, d,  $J = 6.4$  Hz), 0.97 (3H, t,  $J = 7.2$  Hz), 1.30 (3H, d,  $J = 6.4$  Hz), 1.49 (9H, s), 1.70 (2H, tq,  $J = 7.2, 7.6$  Hz), 2.49–2.56 (2H, m), 2.79 (1H, td,  $J = 7.6, 14.4$  Hz), 3.35–3.40 (1H, m), 3.51 (1H, dd,  $J = 3.2, 13.2$  Hz), 3.61 (1H, dd,  $J = 4.0, 11.4$  Hz), 3.74 (1H, dd,  $J = 1.6, 13.2$  Hz), 3.88 (3H, s), 4.38–4.44 (1H, m), 6.90 (1H, d,  $J = 8.0$  Hz), 7.80 (1H, dd,  $J = 2.0, 8.0$  Hz), 7.89 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz).

[0093] 工程IV: 4-[(2R,5S)-4-(tert-ブトキシカルボニル)-2,5-ジメチルピペラジン-1-イル]-3-プロピル安息香酸(c5)の製造:

4-[4-(メトキシカルボニル)-2-プロピルフェニル]-2,5-ジメチルピペラジン-1-カルボン酸(2S,5R)-tert-ブチル(4.72 g, 12.09 mmol)をメタノール(121 mL)に溶解させ、0℃にて4N-水酸化ナトリウム水溶液(18.1 mL, 72.52 mmol)を加え、60℃にて2時間攪拌した。反応終結を確認後、0℃にて反応液に塩化アンモニウム水溶液を用いて中和した(pH=7)。その後、クロロホルムで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥し、減圧濃縮し、表題化合物4.48 g(収率99%)を無色アモルファスとして得た。

[0094]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.92 (3H, d,  $J = 6.8$  Hz), 0.97 (3H, t,  $J = 7.2$  Hz), 1.30 (3H, d,  $J = 6.8$  Hz), 1.49 (9H, s), 1.71 (2H, tq,  $J = 7.2, 7.6$  Hz), 2.50–2.58 (2H, m), 2.79 (1H, td,  $J = 7.6, 14.0$  Hz), 3.37–3.43 (1H, m), 3.52 (1H, dd,  $J = 3.6, 12.8$  Hz), 3.61 (1H, dd,  $J = 4.0, 11.4$  Hz), 3.75 (1H, dd,  $J = 1.6, 11.6$  Hz), 4.39–4.44 (1H, m), 6.91 (1H, d,  $J = 8.0$  Hz), 7.87 (1H, dd,  $J = 2.0, 8.0$  Hz), 7.94 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz).

[0095] 工程V: 2,5-ジメチル-4-{4-[(ペルフルオロフェノキシ)カルボニル]-2-プロ

ピルフェニル}ピペラジン-1-カルボン酸 (2S,5R)-tert-ブチル (c 6) の製造:

4-[(2R,5S)-4-(tert-ブトキシカルボニル)-2,5-ジメチルピペラジン-1-イル]-3-プロピル安息香酸 (1.0 g, 2.656 mmol) を酢酸エチル (18 mL) に溶解させ、室温にて2,3,4,5,6-ペンタフルオロフェノール (513 mg, 2.789 mmol)、N,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド (575 mg, 2.789 mmol) を順に加えた。室温にて18時間攪拌した。反応終結を確認後、0℃にて反応液に水を加えた。その後、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) を用いて精製し、表題化合物 1.43 g (収率>99%) を橙色油状物として得た。

[0096]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.96 (3H, d,  $J = 6.6$  Hz), 1.00 (3H, t,  $J = 7.3$  Hz), 1.31 (3H, d,  $J = 6.8$  Hz), 1.50 (9H, s), 1.74 (2H, tq,  $J = 7.2, 8.2$  Hz), 2.54-2.63 (2H, m), 2.81 (1H, td,  $J = 8.2, 14.1$  Hz), 3.45-3.51 (1H, m), 3.54 (1H, dd,  $J = 3.6, 12.9$  Hz), 3.65 (1H, dd,  $J = 4.1, 11.7$  Hz), 3.77 (1H, dd,  $J = 1.4, 12.8$  Hz), 4.41-4.47 (1H, m), 6.98 (1H, d,  $J = 8.5$  Hz), 7.98 (1H, dd,  $J = 2.2, 8.5$  Hz), 8.03 (1H, d,  $J = 2.2$  Hz).

[0097] 工程 V I : 4-[4-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-2-プロピルフェニル]-2,5-ジメチルピペラジン-1-カルボン酸 (2S,5R)-tert-ブチル (c 7) の製造:

2,5-ジメチル-4-{4-[(ペルフルオロフェノキシ)カルボニル]-2-プロピルフェニル}ピペラジン-1-カルボン酸 (2S,5R)-tert-ブチル (5.75 g, 10.6 mmol) を減圧下 100℃にて1時間乾燥後、アルゴン雰囲気下、室温にてエチレングリコールジメチルエーテル (110 mL) を加えた。その後、-15℃にてトリフルオロメチルトリメチルシラン (3.32 g, 23.3 mmol)、フッ化セシウム (7.08 g, 46.6 mmol) の順に加えた。その後、-15℃にて1時間攪拌後、室温にて3時間30分攪拌し

た。反応終結を確認後、0℃にて反応液に1N-塩酸水溶液、トルエンを加えた。その後、トルエンで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル）を用いて精製し、表題化合物4.98g（収率90%）を褐色結晶性固体として得た。

[0098]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.92 (3H, d,  $J = 6.8$  Hz), 0.97 (3H, t,  $J = 7.2$  Hz), 1.30 (3H, d,  $J = 6.8$  Hz), 1.48 (9H, s), 1.67 (2H, tq,  $J = 7.2, 8.0$  Hz), 2.47-2.56 (2H, m), 2.82 (1H, td,  $J = 8.0, 14.0$  Hz), 3.28-3.34 (1H, m), 3.50 (1H, dd,  $J = 3.2, 13.6$  Hz), 3.53 (1H, s), 3.59 (1H, dd,  $J = 4.0, 11.6$  Hz), 3.74 (1H, dd,  $J = 1.6, 12.4$  Hz), 4.37-4.43 (1H, m), 6.93 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.44 (1H, dd,  $J = 2.0, 8.4$  Hz), 7.51 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz).  $M_p$ : 170-172°C.

[0099] 工程V | I : 2-{4-[ (2R, 5S)-2,5-ジメチルピペラジン-1-イル]-3-プロピルフェニル}-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-オール (c 8) の製造:

4-[4-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-2-プロピルフェニル]-2,5-ジメチルピペラジン-1-カルボン酸 (2S, 5R)-tert-ブチル (4.53g, 9.08mmol) をメタノール (14mL) に溶解させ、0℃にて2N-塩酸メタノール溶液 (41mL, 81.7mmol) を加え、35℃にて5時間攪拌した。反応終結を確認後、反応溶液を減圧濃縮した。残渣に水を加え、水酸化ナトリウム水溶液を用いてpH=8~9にし、ジクロロメタンにて抽出し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をヘプタンにて洗浄し、乾燥することにより表題化合物3.43g（収率95%）を淡黄色結晶性固体として得た。

[0100]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.76 (3H, d,  $J = 6.0$  Hz), 0.95 (3H, t,  $J = 7.2$  Hz), 1.04 (3H, d,  $J = 6.4$  Hz), 1.63 (2H, qt,  $J = 7.2, 7.6$  Hz), 2.17 (2H, brs), 2.30 (1H, d,  $J = 10.4$  Hz), 2.33 (1H, d,  $J = 10.4$  Hz), 2.63-2.77 (3H, m), 2.81 (1H, dd,  $J = 2.8, 11.8$  Hz), 2.97-3.05 (2H, m), 7.22 (1H

, d, J = 9.2 Hz), 7.52-7.54 (2H, m). Mp : 165-167°C.

[0101] 工程 V | | | : 2-アミノ-2-[4-(1-メチルエトキシ)フェニル]プロパン酸塩酸塩 (c 1 0) の製造 :

WO 2 0 0 9 / 1 4 4 9 6 1 号パンフレットに従い製造される5-[4-(1-メチルエトキシ)フェニル]-5-メチルイミダゾリジン-2,4-ジオン (1 1 0 g, 4 4 3 m m o l) を水 (7 0 0 m L) に溶解させ、室温にて水酸化ナトリウム (9 0 g, 2 . 2 5 m o l) を加え、4 8 時間加熱還流した。反応終結を確認後、反応溶液を0°Cにし、pH < 6 になるまで濃塩酸を加えた。その後、水を減圧濃縮し得られた粗体を次の工程に使用した (> 9 9 %)。

[0102] <sup>1</sup>H-NMR (DMSO) δ : 1.22 (6H, d, J = 6.1 Hz), 1.62 (3H, s), 4.57 (1H, sept, J = 6.1 Hz), 6.68 (2H, brs), 6.84 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.37 (2H, d, J = 8.8 Hz).

[0103] 工程 I X : 2-アミノ-2-[4-(1-メチルエトキシ)フェニル]プロパン酸メチル (c 1 1) の製造 :

2-アミノ-2-[4-(1-メチルエトキシ)フェニル]プロパン酸塩酸塩 (7 0 . 0 g, 2 7 0 m m o l) をメタノール (2 2 5 m L) に溶解させ、室温にて濃硫酸 (7 0 m L) を順に加え、2 4 時間加熱還流した。反応終結を確認後、反応溶液を室温にし、減圧濃縮してメタノールを留去した。得られた残渣をジクロロメタンに溶解させ、ジクロロメタンにて抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順に洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、減圧濃縮することにより表題化合物 4 4 . 8 g (収率 7 0 %) を無色油状物として得た。

[0104] <sup>1</sup>H-NMR (acetone-d<sub>6</sub>) δ : 1.27 (6H, d, J = 5.8 Hz), 1.55 (3H, s), 3.63 (3H, s), 4.58 (1H, sept, J = 5.8 Hz), 6.84 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.39 (2H, d, J = 8.8 Hz).

[0105] 工程 X : 2-アミノ-2-[4-(1-メチルエトキシ)フェニル]プロパン酸 (S)-メチル ((S)-c 1 1) の製造 :

ラセミ体の2-アミノ-2-[4-(1-メチルエトキシ)フェニル]プロパン酸メチル



(5.54 g, 23.3 mmol) を酢酸エチル (52 mL) に溶解させ、室温にて (L) - (+) - マンデル酸 (3.55 g, 23.3 mmol) を加え、エタノール (6 mL) を加え、30 分間加熱還流した。その後、徐々に温度を下げ、さらに 0~5 °C にて 1 時間放置した。得られた沈殿物をろ取り、ヘプタンにて洗浄、乾燥し、表題化合物の (L) - (+) - マンデル酸塩 (3.35 g, 37%) を白色固体として得た。次に得られた表題化合物の (L) - (+) - マンデル酸塩を 95% エタノールにて再結晶を行った。得られた表題化合物の (L) - (+) - マンデル酸塩をジクロロメタンに懸濁させ、pH = 8 になるまで炭酸ナトリウム水溶液を加えた。その後、ジクロロメタンにて抽出し、無水硫酸ナトリウムにより乾燥し、減圧濃縮することにより表題化合物 1.12 g (収率 20%, 99.4% ee) を無色油状物として得た。

[0106] <sup>1</sup>H-NMR (acetone-d<sub>6</sub>) δ: 1.27 (6H, d, J = 5.8 Hz), 1.55 (3H, s), 3.63 (3H, s), 4.58 (1H, sept, J = 5.8 Hz), 6.84 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.39 (2H, d, J = 8.8 Hz).

[0107] 光学純度測定:

カラム: CHIRALPAK AS-H, 5 μm, 0.46 \* 250 mm

移動相: ヘキサン: イソプロピルアルコール = 92:8 (0.1% DEA)

流速: 1 mL/min

温度: 30 °C

波長: 234 nm

保持時間: 化合物 (S) - c11; 7.36 min (化合物 (R) - c11; 8.59 min)

[0108] 工程 X1: 2-[3-(2-エトキシ-2-オキソエチル)ウレイド]-2-[4-(1-メチルエトキシ)フェニル]プロパン酸 (S)-メチル ((S)-c12) の製造:

2-アミノ-2-[4-(1-メチルエトキシ)フェニル]プロパン酸 (S)-メチル (53.0 mg, 0.223 mmol) をジクロロメタン (740 μL) に溶

解させ、0℃にてイソシアナト酢酸エチル（29 mg, 0.223 mmol）を加え、0℃にて1時間攪拌した。反応終結を確認後、反応溶液を減圧濃縮することにより、表題化合物91.5 mg（収率>99%）を無色油状物として得た。

[0109] <sup>1</sup>H-NMR; (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.25 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.32 (6H, d, J = 6.1 Hz), 2.00 (3H, s), 3.69 (3H, s), 3.89 (1H, dd, J = 5.1, 18.6 Hz), 3.93 (1H, dd, J = 5.6, 18.6 Hz), 4.16 (2H, q, J = 7.1 Hz), 4.53 (1H, sept, J = 6.1 Hz), 4.94 (1H, brs), 5.82 (1H, brs), 6.84 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.36 (2H, d, J = 8.8 Hz).

[0110] 工程X11: (S)-2-{4-[4-(1-メチルエトキシ)フェニル]-4-メチル-2,5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル}酢酸 ((S)-c13) の製造:

2-[3-(2-エトキシ-2-オキソエチル)ウレイド]-2-[4-(1-メチルエトキシ)フェニル]プロパン酸 (S)-メチル (49.6 mg, 0.135 mmol) をエタノール (500 μL) に溶解させ、室温にて炭酸水素ナトリウム (11.3 mg, 0.135 mmol) を加え、室温にて7時間攪拌した。その後、反応溶液に室温にて2M炭酸カリウム水溶液 (136 μL, 0.271 mmol) を加え、70℃にて15時間攪拌した。反応終結を確認後、反応溶液に0℃にて1N塩酸を用いてpH=<2にして、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、減圧濃縮することにより、表題化合物39.6 mg（収率96%）を無色油状物として得た。

[0111] <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.32 (6H, d, J = 6.0 Hz), 1.84 (3H, s), 4.27 (1H, d, J = 18.0 Hz), 4.32 (1H, d, J = 18.0 Hz), 4.52 (1H, sept, J = 6.0 Hz), 6.50 (1H, brs), 6.87 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.38 (2H, d, J = 8.8 Hz).

[0112] 工程X1&X11: (S)-2-{4-[4-(1-メチルエトキシ)フェニル]-4-メチル-2,5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル}酢酸 ((S)-c13) の製造:

2-アミノ-2-[4-(1-メチルエトキシ)フェニル]プロパン酸 (S)-メチル (

2. 90 g, 12.2 mmol) をジメチルスルホキシド (15 mL) に溶解させ、15℃にてイソシアナト酢酸エチル (1.74 g, 13.4 mmol) を加え、15℃にて1時間攪拌した。その後、反応溶液に15℃にて1 M炭酸カリウム水溶液 (18.3 mL, 18.3 mmol) を加え、70℃にて2時間攪拌した。反応終結を確認後、反応溶液に室温にて水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にて洗浄した。得られた水層を0℃にて4 N塩酸を用いてpH=<2にして、酢酸エチルにて抽出し、有機層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、減圧濃縮することにより、表題化合物 3.26 g (収率87%) を無色油状物として得た。

[0113] 工程X111-1: (S)-3-(2-((2S,5R)-4-[4-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-2-プロピルフェニル]-2,5-ジメチルピペラジン-1-イル)-2-オキソエチル)-5-[4-(1-メチルエトキシ)フェニル]-5-メチルイミダゾリジン-2,4-ジオン ((S)-B) の製造:

2-{4-[(2R,5S)-2,5-ジメチルピペラジン-1-イル]-3-プロピルフェニル}-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-オール (200 mg, 0.502 mmol) をジクロロメタン (2.0 mL) に溶解させ、室温にて(S)-2-{4-[4-(1-メチルエトキシ)フェニル]-4-メチル-2,5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル}酢酸 (169 mg, 0.552 mmol) を加えた。その後、0℃にてO-(ベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロリン酸塩 (HBTU) (228 mg, 0.602 mmol)、ジイソプロピルエチルアミン (156 mg, 1.20 mmol) の順に加えた。反応溶液を0℃にて10分間攪拌した後、室温にて20時間攪拌した。反応終結を確認後、減圧濃縮し、得られた残渣に水、メチル-tert-ブチルエーテルを加え、メチル-tert-ブチルエーテルで抽出した。有機層を20%リン酸カリウム水溶液、1N-塩酸水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) を用いて精製し、表

題化合物 294 mg (収率 85%) を淡黄色アモルファスとして得た。

[0114] 工程 X 1 1 1 - 2 : (S)- 3-(2-((2S, 5R)-4-[4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-2-プロピルフェニル]-2, 5-ジメチルピペラジン-1-イル)-2-オキソエチル)-5-[4-(1-メチルエトキシ)フェニル]-5-メチルイミダゾリジン-2, 4-ジオン((S)-B)の製造:

(S)-2-{4-[4-(1-メチルエトキシ)フェニル]-4-メチル-2, 5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル}酢酸をトルエン (2. 0 mL) に溶解させ、N, N-ジメチルホルムアミド (2. 6 mg)、塩化チオニル (77. 7 mg) を順に加え、120°Cにて1時間攪拌した。反応終結を確認後、反応溶液を減圧濃縮して残渣を得た。次に、2-{4-[(2R, 5S)-2, 5-ジメチルピペラジン-1-イル]-3-プロピルフェニル}-1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロプロパン-2-オール (130 mg, 0. 326 mmol) をジクロロメタン (3. 9 mL) に溶解させ、室温にてトリエチルアミン (66. 1 mg, 0. 653 mmol) を加えた。0°Cにて先に得られた残渣を加え、0°Cにて5分間攪拌した後、室温にて14時間攪拌した。反応終結を確認後、0°Cにて水を加え、クロロホルムで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール) を用いて精製し、表題化合物 176 mg (収率 78%) を無色アモルファスとして得た。

[0115]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 0.96-0.99 (6H, m), 1.32-1.33 (9H, m), 1.68 (2H, qt,  $J = 7.0, 7.6$  Hz), 1.90 (3H, s), 2.48-2.63 (2H, m), 2.79-2.87 (1H, m), 3.39-3.66 (4H, m), 4.29-4.33 (2H, m), 4.54 (1H, sept,  $J = 5.9$  Hz), 4.84 (1H, s), 5.63 (1H, s), 6.90 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 6.93 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.45 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.46 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.52 (1H, d,  $J = 2.2$  Hz).

[0116] 光学純度 : 99% ee

測定条件 : HPLC

カラム : CHIRALPAK AD-H

溶媒：ヘキサン/イソプロピルアルコール=25/75

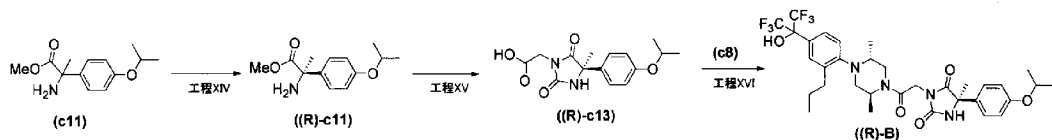
流速：0.6 mL/min

保持時間：化合物(S)-B；23.4 min

(異性体1；9.7 min、異性体2；13.3 min、異性体3；14.1 min、異性体4；15.0 min、異性体5；17.9 min、異性体6；20.5 min、異性体7；54.9 min)

[0117] 実施例2 (R)-3-(2-((2S,5R)-4-[4-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-2-プロピルフェニル]-2,5-ジメチルピペラジン-1-イル)-2-オキソエチル)-5-[4-(1-メチルエトキシ)フェニル]-5-メチルイミダゾリジン-2,4-ジオン ((R)-B) の製造

[0118] [化20]



[0119] 工程XIV：2-アミノ-2-[4-(1-メチルエトキシ)フェニル]プロパン酸 (R)-メチル ((R)-c11) の製造：

(D)-(D)-マンデル酸を用いて、工程Xと同様に反応・処理し、表題化合物を無色油状物(99.4% ee)として得た。

[0120] 工程XV：(R)-2-[[4-[4-(1-メチルエトキシ)フェニル]-4-メチル-2,5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル]酢酸 ((R)-c13) の製造：

2-アミノ-2-[4-(1-メチルエトキシ)フェニル]プロパン酸 (R)-メチル (1.00 g, 4.21 mmol) をエタノール (5.0 mL) に溶解させ、20℃にて2-イソシアナト酢酸エチル (599 mg, 4.64 mmol) を加え、20℃にて1時間30分攪拌した。その後、反応溶液に20℃にて1 M炭酸水素カリウム水溶液 (4.64 mL, 4.64 mmol) を加え、20℃にて2時間攪拌した。さらにその後、反応溶液に0℃にて2 M炭酸カリウム水溶液 (4.21 mL, 8.43 mmol) を加え、70℃にて6時間攪拌した。反応終結を確認後、反応溶液に室温にて酢酸エチル、飽和炭酸

水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にて洗浄した。得られた水層を0℃にて4 N塩酸を用いてpH=<2にして、酢酸エチルにて抽出した。得られた有機層をリン酸緩衝液(pH=5.8)、飽和食塩水の順にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、減圧濃縮することにより、表題化合物1.12g(収率87%)を無色油状物として得た。

[0121]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.32 (6H, d,  $J = 6.0$  Hz), 1.84 (3H, s), 4.27 (1H, d,  $J = 18.0$  Hz), 4.32 (1H, d,  $J = 18.0$  Hz), 4.52 (1H, sept,  $J = 6.0$  Hz), 6.50 (1H, brs), 6.87 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.38 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz)

[0122] 工程XV1: (R)-3-(2-((2S,5R)-4-[4-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-2-プロピルフェニル]-2,5-ジメチルピペラジン-1-イル)-2-オキソエチル)-5-[4-(1-メチルエトキシ)フェニル]-5-メチルイミダゾリジン-2,4-ジオン((R)-B)の製造:

2-{4-[(2R,5S)-2,5-ジメチルピペラジン-1-イル]-3-プロピルフェニル}-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-オール(43.8mg, 0.112mmol)をジメチルスルフィド(500 $\mu$ L)に溶解させ、室温にて(R)-2-{4-[4-(1-メチルエトキシ)フェニル]-4-メチル-2,5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル}酢酸(40.4mg, 0.132mmol)を加えた。その後、室温にてO-(ベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロリン酸塩(HBTU)(50.1mg, 0.132mmol)、ジイソプロピルエチルアミン(17.1mg, 0.132mmol)の順に加えた。反応溶液を室温にて3時間攪拌した。反応終結を確認後、メチル-tert-ブチルエーテル、20%リン酸カリウム水溶液を順に加え、メチル-tert-ブチルエーテルで抽出した。有機層を20%リン酸カリウム水溶液、1N-塩酸水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)を用いて精製し、表題化合物65

. 8 mg (収率 87%、99% ee) を淡黄色アモルファスとして得た。

[0123]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 0.86-1.02 (3H, m), 0.96 (3H, t,  $J = 7.3$  Hz), 1.25-1.45 (3H, m), 1.31 (6H, d,  $J = 5.9$  Hz), 1.62-1.71 (2H, m), 1.90 (3H, s), 2.47-2.58 (2H, m), 2.77-2.85 (1H, m), 3.37-3.88 (4H, m), 4.06-4.85 (3H, m), 4.52 (1H, sept,  $J = 5.9$  Hz), 5.85 (1H, brs), 6.88 (2H, d,  $J = 9.0$  Hz), 6.91 (1H, d,  $J = 8.6$  Hz), 7.43 (2H, d,  $J = 9.0$  Hz), 7.45 (1H, d,  $J = 8.6$  Hz), 7.51 (1H, s).

[0124] 比較例 ラセミ体との物性データ比較

WO 2010/125811号パンフレットに記載されている化合物 (B) について、化合物 ((S)-B) および化合物 ((R)-B) と物性データを比較した結果、NMRスペクトルにおいて有意な差が認められた。

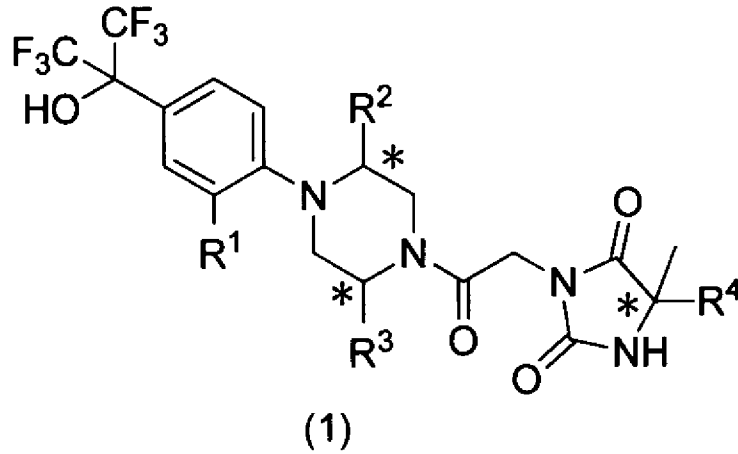
### 産業上の利用可能性

[0125] 本発明は、前記一般式 (1) で表される光学活性ヒダントイン化合物 (1) の大量合成に適用できる製造法を提供するものである。化合物 (1) は、LXR $\beta$ アゴニスト作用を有し、アテローム性動脈硬化症、動脈硬化症、糖尿病に起因する動脈硬化症等の動脈硬化症；脂質異常症；高コレステロール血症；脂質関連疾患；炎症性サイトカインにより引き起こされる炎症性疾患；アレルギー性皮膚疾患等の皮膚疾患；糖尿病；又は、アルツハイマー病の予防及び／又は治療剤等として有用なため、その高収率且つ高光学純度製造法は、産業上の利用可能性を有している。

## 請求の範囲

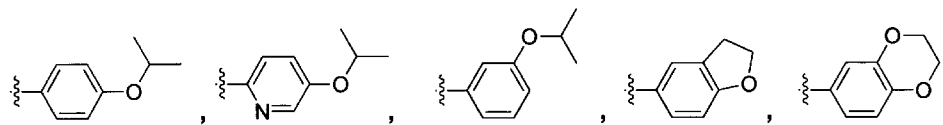
[請求項1] 式(1) :

[化1]



[式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ は同一又は異なってもよく、 $C_{1-3}$ アルキル基を示し、\*は不斉炭素原子を示し、 $R^4$ は、

[化2]

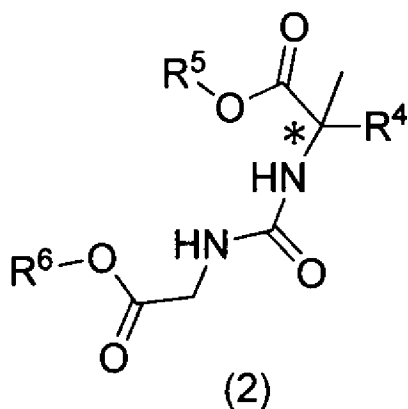


から選択される構造のうちいずれかひとつを示す] で表される光学活性化合物の製造方法であって、

i) 式(2) :

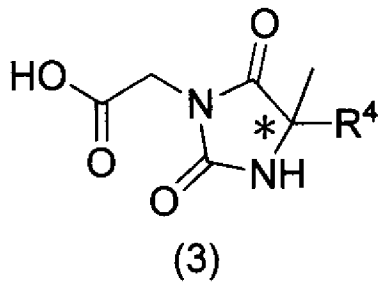


[化3]



[式中、 $R^4$ 、\*は前記と同じ定義であり、 $R^5$ 、 $R^6$ はそれぞれ同一又は異なってもよく、 $C_{1-3}$ アルキル基を示す]で表される化合物を塩基存在下、閉環反応させることにより、式(3)：

[化4]

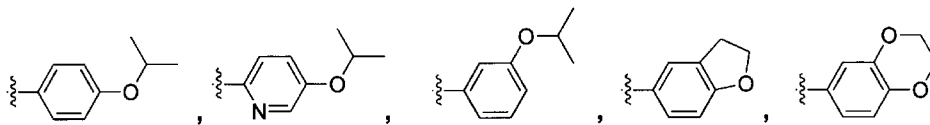


[式中、 $R^4$ 、\*は前記と同じ定義である]で表される化合物を製造し、

i i) 式(3)で表される化合物と、式(4)：



[式中、\*は不斉炭素原子を示し、R<sup>4</sup>は  
[化7]



から選択される構造のうちいずれかひとつを示す] で表される光学活性化合物若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物。

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2014/004702

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D403/06(2006.01)i, C07B53/00(2006.01)i, C07B61/00(2006.01)i,  
C07D233/78(2006.01)i, A61K31/496(2006.01)n, A61P43/00(2006.01)n

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)

C07D403/06, C07B53/00, C07B61/00, C07D233/78, A61K31/496, A61P43/00

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	1996-2014
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2014	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2014

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

CAplus/REGISTRY (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	RN:1052555-32-4, Registry File [online], Chemical Abstracts Service, 2008.09.25 (received date), [retrieval date 2014.9.24]	4
X	RN:1281562-68-2, Registry File [online], Chemical Abstracts Service, 2011.04.17 (received date), [retrieval date 2014.9.24]	4
A	WO 2010/125811 A1 (Kowa Co., Ltd.), 04 November 2010 (04.11.2010), entire text & US 2010/0280013 A1 & EP 2426113 A1 & CN 102438991 A & KR 10-2012-0027164 A	1-4

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  
26 September, 2014 (26.09.14)

Date of mailing of the international search report  
07 October, 2014 (07.10.14)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2014/004702

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 05-503718 A (Jouveinal S.A.), 17 June 1993 (17.06.1993), entire text & US 5326878 A & EP 0510168 A1 & WO 1992/008702 A1	1-4
A	JP 07-330737 A (Rhone-Poulenc Agrochimie), 19 December 1995 (19.12.1995), entire text & US 5637729 A & US 5650519 A & US 6002016 A & US 6344564 B1 & US 6008370 A	1-4
A	JP 10-059947 A (Hoechst AG.), 03 March 1998 (03.03.1998), entire text & US 6018053 A & EP 0816343 A1	1-4
A	JP 11-504024 A (Hoechst AG.), 06 April 1999 (06.04.1999), entire text & US 5939556 A & EP 0823898 A1 & WO 1996/033976 A1	1-4
A	DE 0335993 C1 (Chemische Fabrik von Heyden AG), 20 April 1921 (20.04.1921), entire text (Family: none)	4

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC）） Int.Cl. C07D403/06(2006.01)i, C07B53/00(2006.01)i, C07B61/00(2006.01)i, C07D233/78(2006.01)i, A61K31/496(2006.01)n, A61P43/00(2006.01)n		
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. C07D403/06, C07B53/00, C07B61/00, C07D233/78, A61K31/496, A61P43/00		
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 1971-2014年 日本国実用新案登録公報 1996-2014年 日本国登録実用新案公報 1994-2014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/REGISTRY(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 請求項の番号
X	RN:1052555-32-4, Registry File [online], Chemical Abstracts Service, 2008.09.25 (受入日), [検索日 2014.9.24]	4
X	RN:1281562-68-2, Registry File [online], Chemical Abstracts Service, 2011.04.17 (受入日), [検索日 2014.9.24]	4
A	WO 2010/125811 A1 (興和株式会社) 2010.11.04, 全文 & US 2010/0280013 A1 & EP 2426113 A1 & CN 102438991 A & KR 10-2012-0027164 A	1-4
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> 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	国際調査報告の発送日	
26.09.2014	07.10.2014	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁（ISA/J P） 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） 三木 寛 電話番号 03-3581-1101 内線 3492	4P 4151

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 請求項の番号
A	JP 05-503718 A (ジュヴェイナル エス アー) 1993. 06. 17, 全文 & US 5326878 A & EP 0510168 A1 & WO 1992/008702 A1	1-4
A	JP 07-330737 A (ローヌープーラン・アグロシミ) 1995. 12. 19, 全文 & US 5637729 A & US 5650519 A & US 6002016 A & US 6344564 B1 & US 6008370 A	1-4
A	JP 10-059947 A (ヘキスト・アクチェンゲゼルシャフト) 1998. 03. 03, 全文 & US 6018053 A & EP 0816343 A1	1-4
A	JP 11-504024 A (ヘキスト・アクチェンゲゼルシャフト) 1999. 04. 06, 全文 & US 5939556 A & EP 0823898 A1 & WO 1996/033976 A1	1-4
A	DE 0335993 C1 (Chemische Fabrik von Heyden Aktien-Gesellschaft) 1921. 04. 20, 全文 (ファミリーなし)	4