

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2009年1月22日 (22.01.2009)

PCT

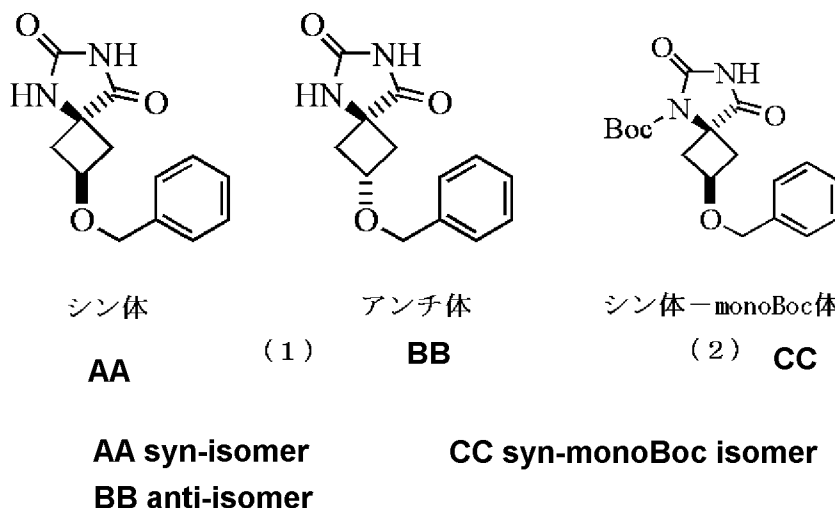
(10) 国際公開番号
WO 2009/011261 A1

- (51) 国際特許分類:
C07D 235/02 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2008/062398
- (22) 国際出願日: 2008年7月9日 (09.07.2008)
- (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2007-188157 2007年7月19日 (19.07.2007) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 株式会社トクヤマ (TOKUYAMA CORPORATION) [JP/JP]; 〒7458648 山口県周南市御影町1番1号 Yamaguchi (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 椎木 啓文 (SHI-IGI, Hirofumi) [JP/JP]; 〒7458648 山口県周南市御影町1番1号 株式会社トクヤマ内 Yamaguchi (JP). 島村 み奈 (SHIMAMURA, Mina) [JP/JP]; 〒7458648 山口県周南市御影町1番1号 株式会社トクヤマ内 Ya-maguchi (JP).
- (74) 代理人: 高畑 靖世 (TAKAHATA, Yasuyo); 〒1700013 東京都豊島区東池袋3丁目1番4号 メゾンサンシャイン1004号 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, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, 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, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, 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, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE,

[続葉有]

(54) Title: COMPOUND HAVING HYDANTOIN RING AND METHOD OF PRODUCING THE SAME

(54) 発明の名称: ヒダントイン環を有する化合物及びその製造方法



(57) Abstract: A method of selectively producing the syn-isomer of a compound having a hydantoin ring, which is important as an optical material, an electronic material, an active ingredient and an intermediate of medicines and pesticides and an active ingredient and an intermediate of diagnostics, comprising converting a compound having a hydantoin ring (for example, (E,Z)-2-benzyloxy-5,7-diazaspiro[3,4]octan-6,8-dione represented by the following formula (1)) into a t-butyl ester derivative thereof (formula (2)), crystallizing the same to selectively give the syn-monoBoc isomer thereof and then leaving the t-butyloxycarbonyl group.

(57) 要約: 本発明により、ヒダントイン環を有する化合物、例えば下記(E,Z)-2-ベンジルオキシ-5,7-ジアザスピロ[3,4]オクタン-6,8-ジオン(式(1))を、例えばt-ブチルエステル誘導体(式(2))に誘導して、晶析することにより、選択的にシン体-monoBoc体を得、その後t-ブチルオキシカルボニル基を脱離させることにより、光学材料、電子材料、医農薬原体及び中間体、診断薬原体及び中間体として重要なヒダントイン環を有する化合物のシン体の選択的製造方法が開示される。



WO 2009/011261 A1



SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,
GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類：
— 国際調査報告書

明 細 書

ヒダントイン環を有する化合物及びその製造方法

技術分野

[0001] 本発明は、光学材料、電子材料、医農薬原体及び中間体、診断薬原体及び中間体として重要な、ヒダントイン環を有する化合物及びその製造方法に関する。

背景技術

[0002] ヒダントイン環を有する化合物は光学材料、電子材料、医農薬原体及び中間体、診断薬原体及び中間体の合成中間体として有用な化合物である。

[0003] ヒダントイン環を有する化合物(以後、ヒダントイン誘導体ともいう)の製造方法としては、水/メタノール混合溶媒中で、3-ベンジルシクロブタンに、炭酸アンモニウム、塩化アンモニウム、シアン化カリウムを反応させる合成方法が知られている。この方法で得られるヒダントイン誘導体は、幾何異性体であるシン体およびアンチ体が共存している。従来、これらの幾何異性体同士をそれぞれに分割するためには、カラムクロマトグラフィーが用いられている(非特許文献1)。

非特許文献1: Applied Radiation and Isotopes、58巻、P657、2003年 2.2 Chemistry

発明の開示

発明が解決しようとする課題

[0004] 人や動物に使用する医薬品類は、幾何異性体や光学異性体等が存在する場合、その一方の異性体が薬理的に有効である場合が多い。医薬品類の中に、両方の異性体が混在すると、他方の異性体が著しい薬害を発現するケースがある。この問題を回避するため、医薬品として機能する一方の異性体のみを選択的に単離し、医薬品類として使用する必要がある。この様にして、医薬品類の安全性、有効性が確保される。

[0005] 非特許文献1においては、一組の幾何異性体をそれぞれの異性体に分割するために、カラムクロマトグラフィーを採用している。非特許文献1に記載されているカラムクロマトグラフィーによる異性体の分離においては、シリカゲル95gを充填したカラムを

用いてヒダントイン誘導体1gを展開し、シン体のヒダントイン誘導体500mgを単離している。

[0006] しかし、カラムクロマトグラフィーは小規模の化合物の精製に適しており、大規模な設備用に用いることは困難である。更に、カラムクロマトグラフィーは分離に長時間を要するので、作業効率が悪い。また更に、大量の溶離液を使用するため大量の廃液が発生し、経済性に乏しい。更に、シリカゲルを大量に使用するため大量の産業廃棄物が発生し、しかも一回に取得できるシン体の量が極度に少ない問題がある。従って、カラムクロマトグラフィーによる幾何異性体の分割方法は、操作性、作業性、経済性の観点から、工業的な製造方法として通用する方法ではない。

[0007] 従って、汎用設備が使用でき、再結晶法、誘導化法等の簡便な方法で、幾何異性体等の分離、精製をすることのできる技術の確立が望まれている。

課題を解決するための手段

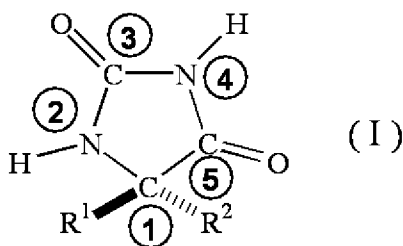
[0008] 本発明者等は、上記課題を解決するために種々検討した。その結果、ヒダントイン環を有する化合物の異性体の分割方法として、特定の条件下において溶媒中から析出させる晶析法を採用することにより、異性体の含有率を効率よく低減できることを見出した。本発明は、上記発見を基礎として、完成するに至った。

[0009] 従って、本発明の目的とするところは、上記問題を解決し、異性体の含有率を低減した高純度のヒダントイン環を有する化合物、及びその製造方法を提供することにある。

[0010] 上記目的を達成する本発明は、以下に記載するものである。

[0011] [1]下記式(I)

[0012] [化1]



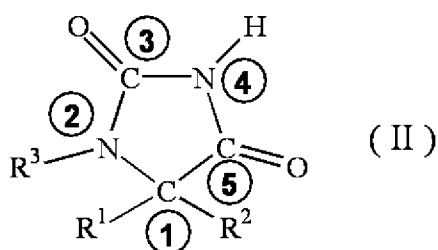
[0013] (式中、環構成元素に付されている数字は、各環構成元素の位置を表す。R¹および

R²は、それぞれ互いに異なる炭素数1～20の有機基であるか、又はR¹とR²とが互いに連結して1位の炭素に結合する炭素数3～20のスピロ環を形成する基である。R¹、R²、又はR¹とR²とが結合して形成する環の何れかには、少なくとも1つの不斉炭素原子が含まれる。）

で示される構造を有する少なくとも一組のジアステレオマーの混合物であって、前記式(I)における1位の不斉炭素と、R¹、R²、又はR¹とR²とが結合して形成する環の何れかに含まれる1つの不斉炭素とを含む面をジアステレオ面とする一組のジアステレオマーを含む混合物から、前記一組のジアステレオマーの内の一方のジアステレオマーを選択的に分離することにより、異性体含有率の低減された前記式(I)で示されるヒダントイン環を有する化合物を製造する方法であって、前記混合物から前記一組のジアステレオマーの一方のジアステレオマーを選択的に分離する方法が、

(1) 前記混合物と、ジ-*t*-ブチルジカーボネート、ジメチルカーボネート、ジフェニルカーボネート、*t*-ブチルオキシカルボニルクロライド、*t*-ブチルオキシカルボニルブロマイド、*t*-ブチルオキシカルボニルフルオライド、ベンジルオキシカルボニルクロライド、*t*-ブチルジメチルシリルクロライド、トシルクロライド及びベンゼンスルホニルクロライドから成る群より選ばれる少なくとも1種の保護剤と、を溶媒中で反応させて直接的に又は間接的に下記式(II)

[0014] [化2]



[0015] {式中、環構成元素に付されている数字は、各環構成元素の位置を表し、R¹およびR²は、それぞれ前記式(I)におけるR¹およびR²と同義である。R³は、*t*-ブチルオキシカルボニル基、メキシカルボニル基、フェノキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、*t*-ブチルジメチルシリル基、トシル基及びベンゼンスルホニル基からなる群より選ばれる1種の保護基である。}

で示される構造を有する少なくとも一組の「保護基を1つ有するジアステレオマー」の混合物であって、前記式(II)における1位の不斉炭素と R^1 、 R^2 、又は R^1 と R^2 とが結合して形成する環の何れかに含まれる1つの不斉炭素とを含む面をジアステレオ面とする一組の「保護基を1つ有するジアステレオマー」を含む混合物を生成させる工程と、

(2) 前記の反応中及び／又は反応終了後に、当該反応により生成する前記混合物を含む溶液から、前記一組の「保護基を1つ有するジアステレオマー」の内の、一方の「保護基を1つ有するジアステレオマー」を選択的に析出させる工程と、

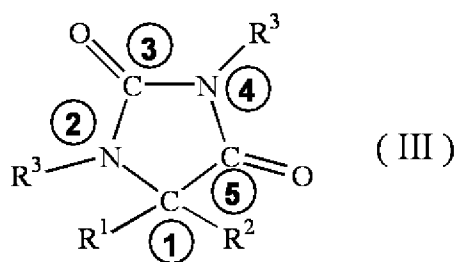
(3) 前記工程で得られる析出物を分離し、異性体含有率の低減された前記式(II)で示される化合物を得る、分離工程と、及び

(4) 前記工程で分離された異性体含有率の低減された前記式(II)で示される化合物と酸とを接触させることにより、保護基を脱離させる工程と、

を含むことを特徴とするヒダントイン環を有する化合物の製造方法である。

[0016] [2] 上記ヒダントイン環を有する化合物の製造方法中の、混合物を生成させる工程(1)においては、「保護基を1つ有するジアステレオマー」を含む混合物を直接生成すること、及び、先ず下記式(III)

[0017] [化3]



[0018] { R^3 は、*t*-ブチルオキシカルボニル基、メトキシカルボニル基、フェノキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、*t*-ブチルジメチルシリル基、トシル基及びベンゼンスルホニル基からなる群より選ばれる1種の保護基である。}

で示される「保護基を2つ有するジアステレオマー」の混合物を生成させ、次いで得られた「保護基を2つ有するジアステレオマー」の混合物の、4位の窒素原子に結合する保護基を脱離させることにより、間接的に「保護基を1つ有するジアステレオマー」の混合物を生成させることを含む。

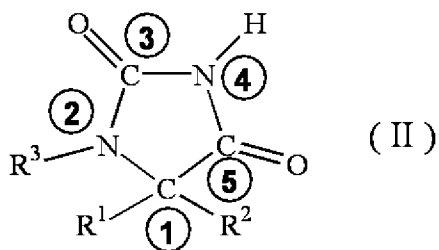
[0019] [3] 上記該混合物に含まれる各「保護基を2つ有するジアステレオマー」の4位の窒素原子に結合する保護基を選択的に脱離させる方法には、「保護基を2つ有するジアステレオマー」を含む混合物と、極性溶媒とを接触させることを含む。

[0020] [4] また、前記工程(3)と(4)との間に、工程(3)で得られる異性体含有率の低減された前記式(II)で示される化合物を精製する工程(3')を含むことを含む。

[0021] [5] また更に、前記[4]の精製する工程(3')が、
 (3'-1) 前記工程(3)で得られる異性体含有率の低減された前記式(II)で示される化合物と、保護剤とを反応させて、前記式(III)で示される「保護基を2つ有するジアステレオマー」を含む混合物を得る工程、
 (3'-2) 前記「保護基を2つ有するジアステレオマー」の4位の窒素原子に結合する保護基を脱離させて、「保護基を1つ有するジアステレオマー」を含む混合液を生成させる工程、
 (3'-3) 前記工程(3'-2)における反応中及び／又は反応後に、当該反応により生成した前記混合物を含む溶液から、前記一組の「保護基を1つ有するジアステレオマー」の内の一方の「保護基を1つ有するジアステレオマー」を選択的に析出させる工程、
 を含むことを含む。

[0022] また本発明は、下記式(II)

[0023] [化4]



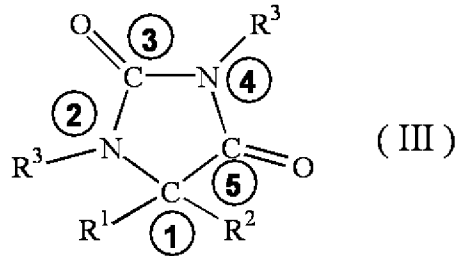
[0024] (式中、環構成元素に付されている数字は、各環構成元素の位置を表す。R¹およびR²は、それぞれ互いに異なる炭素数1~20の有機基であるか、又はR¹とR²とが互いに連結して1位の炭素に結合する炭素数3~20スピロ環を形成する基である。R¹、R²、又はR¹とR²とが結合して形成する環の何れかには少なくとも1つの不斉炭素原子が含まれる。R³は、t-ブチルオキシカルボニル基、メキシカルボニル基、フェノキシ

カルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、*t*-ブチルジメチルシリル基、トシル基及びベンゼンスルホニル基からなる群より選ばれる1種の保護基である。)

で示されるヒダントイン環を有する化合物である。

[0025] [6] 更に本発明は、下記式(III)

[0026] [化5]



[0027] {式中、環構成元素に付されている数字は、各環構成元素の位置を表す。R¹およびR²は、それぞれ互いに異なる炭素数1~20の有機基であるか、又はR¹とR²とが互いに連結して1位の炭素に結合する炭素数3~20のスピロ環を形成する基である。R¹、R²、又はR¹とR²とが結合して形成する環の何れかには、少なくとも1つの不斉炭素原子が含まれる。R³は、*t*-ブチルオキシカルボニル基、メキシカルボニル基、フェノキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、*t*-ブチルジメチルシリル基、トシル基及びベンゼンスルホニル基からなる群より選ばれる1種の保護基である。2つのR³は、互いに異なってもよい。}

で示されるヒダントイン環を有する化合物である。

発明の効果

[0028] 本発明のヒダントイン環を有する化合物の製造方法は、式(I)の化合物を出発原料とし、これに保護剤を反応させることにより、直接的、又は間接的に式(II)で示される「保護基を1つ有するジアステレオマー」を生成させ、次いでこの「保護基を1つ有するジアステレオマー」の一方の「保護基を1つ有するジアステレオマー」異性体を選択的に析出させる方法である。この製造方法によれば、一方の「保護基を1つ有するジアステレオマー」の保護基を脱離して得られるヒダントイン環を有する化合物は、異性体純度が高い。

[0029] また、上記方法は、処理量が少なく、煩雑な分離手段であるカラムクロマトグラフィ

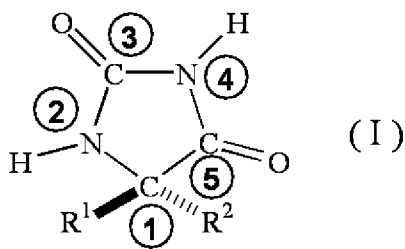
一等の精製手段を使用することなく、簡単な晶析方法で異性体純度を高めることができる。従って、上記方法は工業的に有用な製造方法である。

発明を実施するための最良の形態

[0030] 以下本発明を詳細に説明する。

[0031] 本発明のヒダントイン環を有する化合物の製造方法に用いる出発原料は、下記式(I)で示される化合物である。

[0032] [化6]



[0033] 式(I)中、環構成元素に付されている数字は、環を構成する各元素の位置を表す。

[0034] R^1 および R^2 は、それぞれ互いに異なる、炭素数1~20の有機基、又は R^1 と R^2 とが互いに連結して1位の炭素に結合する炭素数3~20のスピロ環を形成する基である。

[0035] R^1 、 R^2 、又は R^1 と R^2 とが結合して形成する環の何れかには、少なくとも1つの不斉炭素原子が含まれる。上記複数の不斉炭素の存在により、式(I)の化合物は、一組のジアステレオマーが存在することになる。すなわち、前記式(I)における1位の不斉炭素と R^1 、 R^2 、又は R^1 と R^2 とが結合して形成する環の何れかに含まれる少なくとも1つの不斉炭素とを含む面をジアステレオ面とする一組のジアステレオマーが存在する。

[0036] R^1 、 R^2 の有機基であって、不斉炭素原子を含まないものとしては、ヒドロキシ基、メキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、シクロプロピル基、*t*-ブトキシ基、ベンジルオキシ基、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、*t*-ブチル基、*t*-ブチルオキシカルボニルオキシ基、ベンジルオキシカルボニルオキシ基、トリメチルシリルオキシ基、*t*-ブチルジメチルシリルオキシ基、トシルオキシ基、ベンゼンスルホニルオキシ基、メシルオキシ基アミノ基、メチルアミ

ノ基、ジメチルアミノ基、*t*-ブチルオキシカルボニルアミノ基、ベンジルアミノ基、ベンジルオキシカルボニルアミノ基、トリメチルシリルアミノ基、*t*-ブチルジメチルシリルアミノ基、トシルアミノ基、ベンゼンスルホニルアミノ基、メシルアミノ基、メルカプト基、メチルメルカプト基、エチルメルカプト基、グリシジル基、フェニル基、ナフチル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、カルボキシ基、メチルオキシカルボキシ基、エチルオキシカルボキシ基、プロピルオキシカルボキシ基、イソプロピルオキシカルボキシ基、ブチルオキシカルボキシ基、イソブチルオキシカルボキシ基、*t*-ブチルオキシカルボキシ基、カルバモイル基、ヒドラジノカルボキシ基、シアノ基、ニトロ基、イソシアノ基、シアナト基、イソシアナト基、チオシアナト基、イソチオシアナト基、ホルミル基、オキソ基、チオホルミル基、オカルボキシ基、ジチオカルボキシ基、スルホニル基、メタンスルホニル基、ベンゼンスルホニル基、トシル基等が例示される。上記有機基は、有機基同士が互いに結合していてもよい。上記有機基は、水素原子が塩素、臭素、フッ素、ヨウ素等のハロゲン原子で置換されていてもよい。

[0037] R^1 、 R^2 の有機基であつて、不斉炭素原子を含む有機基としては、1-ヒドロキシエチル基、1-ヒドロキシプロピル基、1-ヒドロキシブチル基、1-ヒドロキシペンチル基、1-ヒドロキシヘキシル基、1-クロロエチル基、1-クロロプロピル基、1-クロロブチル基、1-クロロペンチル基、1-クロロヘキシル基、1-ブロモエチル基、1-ブロモプロピル基、1-ブロモブチル基、1-ブロモペンチル基、1-ブロモヘキシル基、1-ヨードエチル基、1-ヨードプロピル基、1-ヨードブチル基、1-ヨードペンチル基、1-ヨードヘキシル基、1-ニトロエチル基、1-ニトロプロピル基、1-ニトロブチル基、1-ニトロペンチル基、1-ニトロヘキシル基、1-シアノエチル基、1-シアノプロピル基、1-シアノブチル基、1-シアノペンチル基、1-シアノヘキシル基、1-メルカプトエチル基、1-メルカプトプロピル基、1-メルカプトブチル基、1-メルカプトペンチル基、1-メルカプトヘキシル基、1-アミノエチル基、1-アミノプロピル基、1-アミノブチル基、1-アミノペンチル基、1-アミノヘキシル基、1-メトキシエチル基、1-メトキシプロピル基、1-メトキシブチル基、1-メトキシペンチル基、1-メトキシヘキシル基、1-エトキシエチル基、1-エトキシプロピル基、1-エトキシブチル基、1-エトキシペンチル基、1-エトキシヘキシル基、1-プロポキシエチル基、1-ブ

ロポキシプロピル基、1-プロポキシブチル基、1-プロポキシペンチル基、1-プロポキシヘキシル基、2-ヒドロキシプロピル基、2-ヒドロキシブチル基、2-ヒドロキシペンチル基、2-ヒドロキシヘキシル基、2-クロロプロピル基、2-クロロブチル基、2-クロロペンチル基、2-クロロヘキシル基、2-ブロモプロピル基、2-ブロモブチル基、2-ブロモペンチル基、2-ブロモヘキシル基、2-ヨードプロピル基、2-ヨードブチル基、2-ヨードペンチル基、2-ヨードヘキシル基、2-ニトロプロピル基、2-ニトロブチル基、2-ニトロペンチル基、2-ニトロヘキシル基、2-シアノプロピル基、2-シアノブチル基、2-シアノペンチル基、2-シアノヘキシル基、2-メルカプトプロピル基、2-メルカプトブチル基、2-メルカプトペンチル基、2-メルカプトヘキシル基、2-アミノプロピル基、2-アミノブチル基、2-アミノペンチル基、2-アミノヘキシル基、2-メトキシプロピル基、2-メトキシブチル基、2-メトキシペンチル基、2-メトキシヘキシル基、2-エトキシプロピル基、2-エトキシブチル基、2-エトキシペンチル基、2-エトキシヘキシル基、2-プロポキシプロピル基、2-プロポキシブチル基、2-プロポキシペンチル基、2-プロポキシヘキシル基、3-ヒドロキシブチル基、3-ヒドロキシペンチル基、3-ヒドロキシヘキシル基、3-クロロブチル基、3-クロロペンチル基、3-クロロヘキシル基、3-ブロモブチル基、3-ブロモペンチル基、3-ブロモヘキシル基、3-ヨードブチル基、3-ヨードペンチル基、3-ヨードヘキシル基、3-ニトロブチル基、3-ニトロペンチル基、3-ニトロヘキシル基、3-シアノブチル基、3-シアノペンチル基、3-シアノヘキシル基、3-メルカプトブチル基、3-メルカプトペンチル基、3-メルカプトヘキシル基、3-アミノブチル基、3-アミノペンチル基、3-アミノヘキシル基、3-メトキシブチル基、3-メトキシペンチル基、3-メトキシヘキシル基、3-エトキシブチル基、3-エトキシペンチル基、3-エトキシヘキシル基、3-プロポキシブチル基、3-プロポキシペンチル基、3-プロポキシヘキシル基、4-ヒドロキシペンチル基、4-ヒドロキシヘキシル基、4-クロロペンチル基、4-クロロヘキシル基、4-ブロモペンチル基、4-ブロモヘキシル基、4-ヨードペンチル基、4-ヨードヘキシル基、4-ニトロブチル基、4-ニトロペンチル基、4-ニトロヘキシル基、4-シアノペンチル基、4-シアノヘキシル基、4-メルカプトペンチル基、4-メルカプトヘキシル基、4-アミノブチル基、4-アミノペンチル基、4-ア

ミノヘキシル基、4-メトキシペンチル基、4-メトキシヘキシル基、4-エトキシペンチル基、4-エトキシヘキシル基、4-プロポキシペンチル基、4-プロポキシヘキシル基、1-グリシジルエチル基、1-グリシジルプロピル基、1-グリシジルブチル基、1-グリシジルペンチル基、1-グリシジルヘキシル基、2-グリシジルプロピル基、2-グリシジルブチル基、2-グリシジルペンチル基、2-グリシジルヘキシル基、3-グリシジルブチル基、3-グリシジルペンチル基、3-グリシジルヘキシル基、4-グリシジルペンチル基、4-グリシジルヘキシル基、5-グリシジルヘキシル基、1-フェニルエチル基、1-フェニルプロピル基、1-フェニルブチル基、1-フェニルペンチル基、1-フェニルヘキシル基、1-ベンジリエチル基、1-ベンジルプロピル基、1-ベンジルブチル基、1-ベンジルペンチル基、1-ベンジルヘキシル基、1-フェノキシエチル基、1-フェノキシプロピル基、1-フェノキシブチル基、1-フェノキシペンチル基、1-フェノキシヘキシル基等が例示される。

[0038] 上記有機基は、有機基同士が互いに結合していてもよい。上記有機基は、一つ以上の水素原子がヒドロキシ基、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、シクロプロピル基、*t*-ブトキシ基、ベンジルオキシ基、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、*t*-ブチル基、*t*-ブチルオキシカルボニルオキシ基、ベンジルオキシカルボニルオキシ基、トリメチルシリルオキシ基、*t*-ブチルジメチルシリルオキシ基、トシルオキシ基、ベンゼンスルホニルオキシ基、メシルオキシ基アミノ基、メチルアミノ基、ジメチルアミノ基、*t*-ブチルオキシカルボニルアミノ基、ベンジルアミノ基、ベンジルオキシカルボニアミノ基、トリメチルシリルアミノ基、*t*-ブチルジメチルシリルアミノ基、トシルアミノ基、ベンゼンスルホニルアミノ基、メシルアミノ基等で置換されていてもよい。

[0039] R^1 と R^2 とが結合して形成する環の炭素数は、4~10個(1位の炭素を含む)が好ましく、4~8個がより好ましい。

[0040] R^1 と R^2 とが結合して形成する環の具体例としては、シクロブタン、シクロヘプタン、シクロヘキサン、シクロオクタン、シクロノナン、シクロデカン、好ましくは、シクロブタン、シクロヘプタン、シクロヘキサン、シクロオクタンが挙げられる。

[0041] 前述のように、上記 R^1 と R^2 とが結合して形成する環は、不斉炭素原子を有する。不

斉炭素原子には、水素原子以外の置換基が結合している。この置換基を具体的に例示すると、ヒドロキシ基、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、シクロプロピル基、*t*-ブトキシ基、ベンジルオキシ基、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、*t*-ブチル基、*t*-ブチルオキシカルボニルオキシ基、ベンジルオキシカルボニルオキシ基、トリメチルシリルオキシ基、*t*-ブチルジメチルシリルオキシ基、トシルオキシ基、ベンゼンスルホニルオキシ基、メシルオキシ基アミノ基、メチルアミノ基、ジメチルアミノ基、*t*-ブチルオキシカルボニルアミノ基、ベンジルアミノ基、ベンジルオキシカルボニアミノ基、トリメチルシリルアミノ基、*t*-ブチルジメチルシリルアミノ基、トシルアミノ基、ベンゼンスルホニルアミノ基、メシルアミノ基等が挙げられる。

[0042] これら置換基は、 R^1 と R^2 とが結合して形成する環の複数の炭素にそれぞれ結合していてもよい。特に好ましい置換基としては、*t*-ブチルオキシカルボニルオキシ基、ベンジルオキシカルボニルオキシ基、トリメチルシリルオキシ基、*t*-ブチルジメチルシリルオキシ基、メチルオキシカルボニル基、ベンジルオキシ基、ヒドロキシ基等が挙げられる。

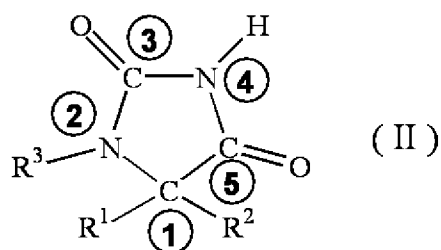
[0043] 本発明は、上記式(I)で示される構造を有する少なくとも一組のジアステレオマーの混合物から、一組のジアステレオマーの内的一方のジアステレオマーを選択的に分離し、異性体含有率の低減された前記式(I)で示されるヒダントイン環を有する化合物を選択的に製造する方法である。

[0044] 前記混合物から前記一組のジアステレオマー的一方のジアステレオマーを選択的に分離する方法は、下記の4工程を基本工程として含む。

[0045] 工程(1)

この工程(1)は、式(I)で示される前記ヒダントイン環を有する化合物の混合物と、保護剤と、を溶媒中で反応させて直接又は間接的に下記式(II)

[0046] [化7]



- [0047] で示される一組の「保護基を1つ有するジアステレオマー」を含む混合物を生成させる工程である。ここで、式(II)中、環構成元素に付されている数字は、各環構成元素の位置を表す。R¹およびR²は、それぞれ前記式(I)におけるR¹およびR²と同義である。R³は、*t*-ブチルオキシカルボニル基、メキシカルボニル基、フェノキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、*t*-ブチルジメチルシリル基、トシル基及びベンゼンスルホニル基からなる群より選ばれる1種の保護基である。
- [0048] 上記式(II)で示される構造を有する少なくとも一組の「保護基を1つ有するジアステレオマー」の混合物は、前記式(II)における1位の不斉炭素とR¹、R²、又はR¹とR²とが結合して形成する環の何れかに含まれる1つの不斉炭素とを含む面をジアステレオ面とする一組の「保護基を1つ有するジアステレオマー」を含む混合物である。
- [0049] 保護剤としては、ジ-*t*-ブチルジカーボネート、ジメチルカーボネート、ジフェニルカーボネート、*t*-ブチルオキシカルボニルクロライド、*t*-ブチルオキシカルボニルブROMAイド、*t*-ブチルオキシカルボニルフルオライド、ベンジルオキシカルボニルクロライド、*t*-ブチルジメチルシリルクロライド、トシルクロライド及びベンゼンスルホニルクロライドから成る群より選ばれる少なくとも1種を使用することができる。これらの内でも、ジ-*t*-ブチルジカーボネートが、保護基の導入または脱離という点で特に好ましい。これらの保護基を導入する反応自体は当業界で周知である。
- [0050] 式(I)で示される前記ヒダントイン環を有する化合物の混合物と、保護剤と、を溶媒中で反応させて前記式(II)で示される「保護基を1つ有するジアステレオマー」を製造する方法としては、直接的に保護基を1つ導入する方法と、間接的に保護基を1つ導入する方法とがある。
- [0051] 直接的に保護基を1つ導入する方法においては、一度に大過剰の保護剤を反応させることなく、比較的少量の保護剤を用いて式(I)の化合物に保護基を1つ導入して反応を完結させる。保護剤の添加量は、化合物や反応条件等に応じて適宜決定す

ればよい。通常、式(I)の化合物1モルに対して、保護剤を0.1~2.0モル添加することが好ましく、0.5~1.5モルがより好ましく、0.8~1.2モルが特に好ましい。

[0052] 間接的に保護基を導入する方法においては、先ず式(I)の化合物の1位及び4位の窒素原子に保護基をそれぞれ導入して「保護基を2つ有するジアステレオマー」を得る。次いで、前記「保護基を2つ有するジアステレオマー」の4位の窒素原子に結合している保護基を選択的に脱離させる。上記方法により、「保護基を1つ有するジアステレオマー」を間接的に製造できる。

[0053] 「保護基を2つ有するジアステレオマー」の製造において、保護剤の添加量は、化合物や反応条件等に応じて適宜決定すればよいが、例えば、式(I)の化合物1モルに対して保護剤を好ましくは2モルを超えるモル数、より好ましくは2.1~5.0モル反応させる。

[0054] 保護基を2つ有するジアステレオマーから、1つの保護基を脱離させる方法は、反応系に極性溶媒を添加することにより行われる。極性溶媒としては、メタノール、エタノール、1-プロパノール、2-プロパノール、1-ブタノール、2-ブタノール、イソブタノール、t-ブチルアルコール、アミルアルコール、s-アミルアルコール、t-アミルアルコール等の炭素数1~5のアルコールや、水等のプロトン性溶媒が好ましい。これらのプロトン性溶媒は単独で使用してもよく、二つ以上組み合わせて使用してもよい。また、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、アセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトンの非プロトン性有機溶媒と、上記プロトン性溶媒との混合物も使用できる。

[0055] 極性溶媒の添加量は、特に制限されるものではないが、導入された保護基のモル数を基準として1当量以上あればよい。溶媒を兼ねることを目的として、極性溶媒を大過剰に添加しても良い。1つの保護基を脱離させる際の反応温度は、-78~150℃が好ましく、-40~100℃がより好ましい。反応時間は、0.01~100時間が好ましい。

[0056] 本発明においては、保護基を確実に導入できるという理由で、間接的に「保護基を1つ有するジアステレオマー」を製造する方法を採用することが好ましい。

[0057] 工程(2)

工程(2)は、上記式(I)の化合物と保護剤とを反応させる工程(1)の反応中、及び／又は反応終了後に、当該反応により生成する前記混合物を含む溶液から、前記一組の「保護基を1つ有するジアステレオマー」の内の一方の「保護基を1つ有するジアステレオマー」を選択的に析出させる工程である。

- [0058] 本発明者は、前記一組の「保護基を1つ有するジアステレオマー」を構成する各「保護基を1つ有するジアステレオマー」の特定の溶媒に対する溶解度が異なることを発見した。その結果、これら一組のジアステレオマーの一方を選択的に析出させて、その純度を高める方法に想到した。
- [0059] この「保護基を1つ有するジアステレオマー」を選択的に析出させる工程に使用する好ましい溶媒としては、酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸イソプロピル、酢酸ブチル、酢酸イソブチル、酢酸 t -ブチル等のエステル類、ペンタン、ヘキサン、ヘプタン、オクタン等の脂肪族炭化水素類、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、アセトニトリル等のニトリル類、アセトン、メチルイソブチルケトン、メチルエチルケトン等のケトン類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、 t -ブチルメチルエーテル、ジオキサン等のエーテル類、メタノール、エタノール、1-プロパノール、2-プロパノール、1-ブタノール、2-ブタノール、イソブタノール、 t -ブチルアルコール、アミルアルコール、 s -アミルアルコール、 t -アミルアルコール等のアルコール類、水等の溶媒を例示することができる。これら溶媒は単独または2種類以上を混合して使用しても良い。
- [0060] 上記溶媒は、選択的に析出しようとする「保護基を1つ有するジアステレオマー」の種類や、析出条件等に応じて、適宜選択して使用する。
- [0061] 反応中に、一方の「保護基を1つ有するジアステレオマー」を析出させる場合は、式(I)の化合物と保護剤とを反応させて、前記一組の「保護基を1つ有するジアステレオマー」が順次生成するのと同時に生成する一組のうちの一方の「保護基を1つ有するジアステレオマー」を順次選択的に析出させる場合等がある。
- [0062] 反応後に、一方の「保護基を1つ有するジアステレオマー」を析出させる場合としては、析出開始までに時間を要し、実質的に反応が完了してから析出が始まる場合が例示される。多くの場合は、上記両者の析出が同時に起きると思われる。

[0063] 保護基を導入する反応が進行し、前記一組の「保護基を1つ有するジアステレオマー」の濃度が高くなり、更に飽和濃度を超えることにより、析出は自然に開始する。

[0064] 「保護基を1つ有するジアステレオマー」の一方を選択的に析出させる際には、濃縮する、冷却する等の方法を併用できる。

[0065] 工程(3)

この工程(3)は、前記工程(2)で得られる析出物を反応液から分離し、異性体含有率の低減された前記式(II)で示される化合物を得る分離工程である。分離方法は、濾別、遠心分離、デカンテーション等の方法が例示される。

[0066] 工程(4)

この工程(4)は、前記工程(3)で分離される異性体含有率の低減された前記式(II)で示される化合物と酸とを接触させることにより保護基を脱離させ、式(1)で示されるヒダントイン環を有する化合物の一方のジアステレオマーを選択的に得る工程である。

[0067] この工程で使用する酸としては、特に制限されるものではなく、塩酸、硫酸、硝酸等の鉱酸類、トリフルオロ酢酸、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、アミノスルホン酸等の有機酸類、リン酸、臭化水素、フッ酸、塩化水素等の酸を例示できる。塩化水素は、メタノール、エタノール、ジオキサン、酢酸エチル等に溶解させて使用することができる。これらの酸は、単独で使用してもよく、二つ以上組み合わせて使用してもよい。酸の添加量は、脱離する保護基の1モルに対して、1~5モルが好ましく、2~4モルがより好ましい。

[0068] この反応は、有機溶媒または水中で行うことが好ましい。使用する有機溶媒としては、酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸イソプロピル、酢酸ブチル、酢酸イソブチル、酢酸t-ブチル等のエステル類、ペンタン、ヘキサン、ヘプタン、オクタン等の脂肪族炭化水素類、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、アセトニトリル等のニトリル類、アセトン、メチルイソブチルケトン、メチルエチルケトン等のケトン類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、t-ブチルメチルエーテル、ジオキサン等のエーテル類、メタノール、エタノール、1-プロパノール、2-プロパノール、1-ブタノール、2-ブタノール、イソブタノール、t-ブチルアルコール、アミルアルコール、s-ア

ミルアルコール、*t*-アミルアルコール等のアルコール類等を例示できる。これら有機溶媒または水は、単独で使用しても良く、2種類以上のものを混合して使用しても良い。使用する有機溶媒または水は、得ようとするヒダントイン環を有する化合物や、反応条件等に応じて適宜選択すれば良い。

- [0069] 保護基を脱離させる際の反応温度は、室温～有機溶媒(水を含む)の沸点の範囲が好ましく、78～150°Cがより好ましい。反応時間は、0.01～100時間が好ましく、0.1～50時間がより好ましい。本発明において、この保護基の脱離反応(脱保護反応)は、定量的に進行し、該反応で異性体比の変化が無いことは確認されている。
- [0070] 上記、本発明のヒダントイン環を有する化合物の製造方法においては、前記工程(3)で得られる異性体含有率の低減された前記式(II)で示される化合物を精製する工程(3')を更に含むことが好ましい。該工程(3')は、前記工程(3)と前記工程(4)との間に追加されることが好ましい。
- [0071] 精製する工程(3')としては、晶析法、溶媒中に式(II)に示される化合物をスラリー状に懸濁させることにより不純物を前記溶媒に溶解して除去するリスラリー法等が例示できる。精製する工程(3')として特に好ましい工程は、以下に記載する下記工程(3'-1)、(3'-2)、(3'-3)を含む工程である。
- [0072] 工程(3'-1)は、前記工程(3)で得られる異性体含有率の低減された前記式(II)で示される化合物と保護剤とを反応させて、前記式(III)で示される構造を有する少なくとも一組の「保護基を2つ有するジアステレオマー」の混合物を得る工程である。この「保護基を2つ有するジアステレオマー」は、前記式(III)における1位の不斉炭素と、 R^1 、 R^2 、又は R^1 と R^2 とが結合して形成する環の何れかに含まれる1つの不斉炭素と、を含む面をジアステレオ面とする化合物である。
- [0073] 保護剤としては、ジ-*t*-ブチルジカーボネート、ジメチルカーボネート、ジフェニルカーボネート、*t*-ブチルオキシカルボニルクロライド、*t*-ブチルオキシカルボニルブROMAID、*t*-ブチルオキシカルボニルフルオライド、ベンジルオキシカルボニルクロライド、*t*-ブチルジメチルシリルクロライド、トシルクロライド及びベンゼンスルホニルクロライドから成る群より選ばれる少なくとも1種が好ましい。保護基を2つ導入する反応条件等は、前述の通りである。

[0074] 工程(3'-2)においては、上記工程(3'-1)で得られる混合物に含まれる各「保護基を2つ有するジアステレオマー」の4位の窒素原子に結合する保護基を選択的に脱離させる。

この反応により、前記式(II)で示される構造を有する少なくとも一組の「保護基を1つ有するジアステレオマー」の混合物であって、前記式(II)における1位の不斉炭素とR¹、R²、又はR¹とR²とが結合して形成する環の何れかに含まれる1つの不斉炭素とを含む面をジアステレオ面とする一組の「保護基を1つ有するジアステレオマー」を含む混合物が生成する。脱離反応の反応条件等は、前述の通りである。

[0075] 工程(3'-3)においては、前記工程(3'-2)における反応中及び／又は反応終了後に、当該反応により生成した前記混合物を含む溶液から、前記一組の「保護基を1つ有するジアステレオマー」の内の方の「保護基を1つ有するジアステレオマー」を選択的に析出させる。選択的に析出させる条件、使用する溶媒等については、前述の通りである。

[0076] 上記工程(3')を本製造方法に、更に組込むことにより、より異性体純度の高いヒダントイン環を有する化合物を製造できる。

実施例

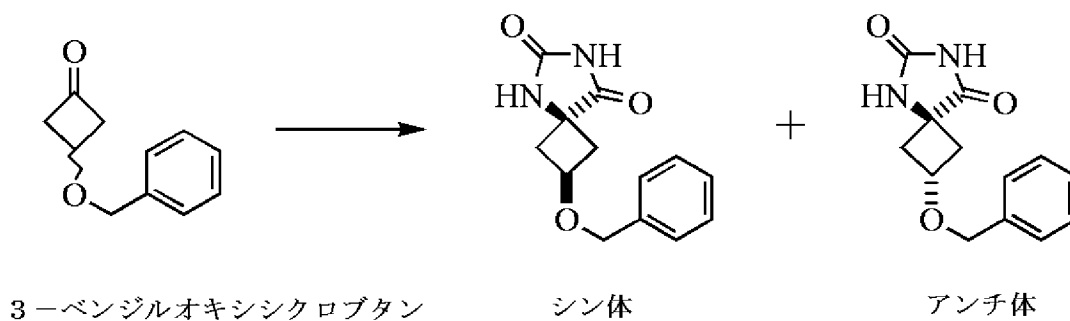
[0077] 以下、実施例により本発明を更に具体的に説明する。以後、*t*-ブチルオキシカルボニル基:Boc、ベンジルオキシカルボニル基:Cbz、*t*-ブチルジメチルシリル基:TBDMs、*p*-トルエンシルホニル基:Tosと略すこともある。

[0078] 参考例1

((Z)-2-ベンジルオキシ-5,7-ジアザスピロ[3,4]オクタン-6,8-ジオンおよび(E)-2-ベンジルオキシ-5,7-ジアザスピロ[3,4]オクタン-6,8-ジオンの合成)

反応式を以下に示す。

[0079] [化8]



[0080] 20Lの四つ口セパラブルフラスコに、温度計、コンデンサー、攪拌羽根を装着した。このフラスコに、炭酸アンモニウム 1250g (13mol)と塩化アンモニウム 278g (5.2 mol)とをイオン交換水9Lに溶解させた溶液を加えた。更に、エタノール 9Lに溶解した3-ベンジルオキシシクロブタノン 236g (1.3mol)をフラスコに加えた。25°Cで30分攪拌後、さらにシアン化カリウム 380g (5.8mol)をフラスコに加え、60°Cで12時間攪拌した。

[0081] 反応終了後、溶媒(水を含む)を留去して、反応生成物を乾固させ、黄色固体を得た。これにイオン交換水 10Lを加え1時間攪拌した後、固液分離した。得られた湿体を60°Cで12時間乾燥し、(Z)-2-ベンジルオキシ-5,7-ジアザスピロ[3,4]オクタン-6,8-ジオン(シン体)および(E)-2-ベンジルオキシ-5,7-ジアザスピロ[3,4]オクタン-6,8-ジオン(アンチ体)の混合体(以下、混合体(A)とする)164g(収率51%)を得た。高速液体クロマトグラフィー(HPLC)による分析の結果、シン体/アンチ体=80/20であることが確認された。用いたカラムは、ジーエルサイエンス(株)社製、商品名イナートシルODS-3(ODS系)であった。溶離液は、アセトニトリル/リン酸バッファー=1/2(v/v)であった。尚、リン酸バッファーは20mmol/Lリン酸二水素カリウム水溶液を使用した。

[0082]

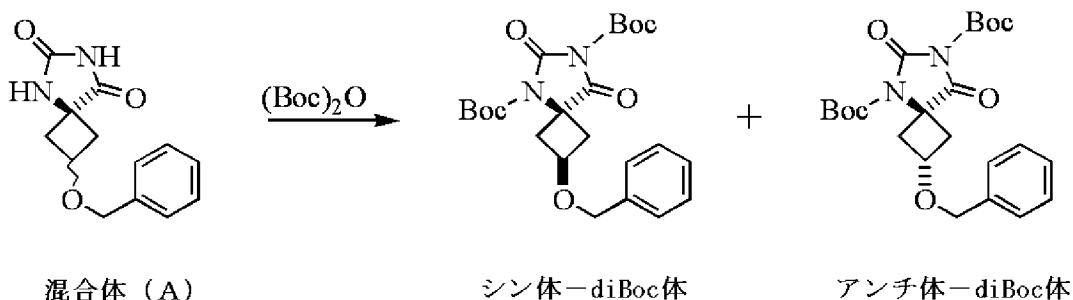
実施例1

(diBoc体、及びその製造)

上記参考例1で製造した、(Z)-2-ベンジルオキシ-5,7-ジアザスピロ[3,4]オクタン-6,8-ジオン(シン体)および(E)-2-ベンジルオキシ-5,7-ジアザスピロ[3,4]オクタン-6,8-

ジオン(アンチ体)の混合体(A)を用いて、そのジ-*t*-ブチルエステル(diBoc体)を製造した。その反応式を以下に示す。

[0083] [化9]



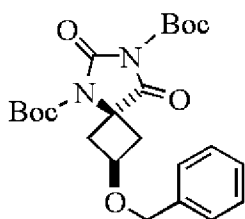
[0084] 参考例1で得られた混合体(A) 8.4g(34mmol)を温度計、コンデンサー、攪拌羽根を装着した100mL四つ口フラスコに入れ、酢酸エチル 45g、4-ジメチルアミノピリジン 0.25g(2.2mmol)を加えて攪拌した。その後、フラスコにジ-*t*-ブチルジカーボネート 21.8g(100mmol)を添加し、40°Cで7時間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去して油状物を得た。

[0085] この油状物を、シリカゲルクロマトグラフィーにより2成分に分離し、各成分を分取した。¹H-NMR及び元素分析の結果から、得られた2成分は(Z)-2-ベンジルオキシ-6,8-ジオキソ-5,7-ジアザスピロ[3,4]オクタン-5,7-ジカルボン酸ジ-*t*-ブチルエステル(シン体-diBoc体)及び(E)-2-ベンジルオキシ-6,8-ジオキソ-5,7-ジアザスピロ[3,4]オクタン-5,7-ジカルボン酸ジ-*t*-ブチルエステル(アンチ体-diBoc体)であることが確認された(¹H-NMRの結果を下記に示し、また、元素分析の結果を表1、表2に示す。)

[0086] 収量は、(Z)-2-ベンジルオキシ-6,8-ジオキソ-5,7-ジアザスピロ[3,4]オクタン-5,7-ジカルボン酸ジ-*t*-ブチルエステル(シン体-diBoc体)が9.2g(収率60%)、(E)-2-ベンジルオキシ-6,8-ジオキソ-5,7-ジアザスピロ[3,4]オクタン-5,7-ジカルボン酸ジ-*t*-ブチルエステル(アンチ体-diBoc体)が2.3g(収率15%)であり、いずれもその他の不純物は認められなかった。

(シン体-diBoc体)

[0087] [化10]



シン体-diBoc体

[0088] <¹H-NMR>

σ 1.56(18H, s)、2.74(2H, m)、3.02(2H, m)、4.49(3H, m)、7.38(5H、m)

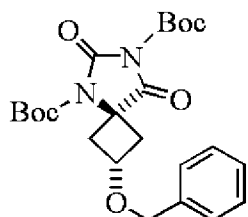
[0089] [表1]

<元素分析> 表 1

	C	H	N	合計
理論値	61.87%	6.77%	6.27%	74.91%
測定値	61.67%	6.97%	8.17%	74.81%

[0090] (アンチ体-diBoc体)

[0091] [化11]



アンチ体-diBoc体

[0092] <¹H-NMR>

σ 1.50(18H, s)、2.54(2H, m)、2.86(2H, m)、4.39(3H, m)、7.35(5H、m)

[0093] [表2]

<元素分析>表 2

	C	H	N	合計
理論値	61.87%	6.77%	6.27%	74.91%
測定値	61.66%	6.98%	8.19%	74.83

[0094] 実施例2

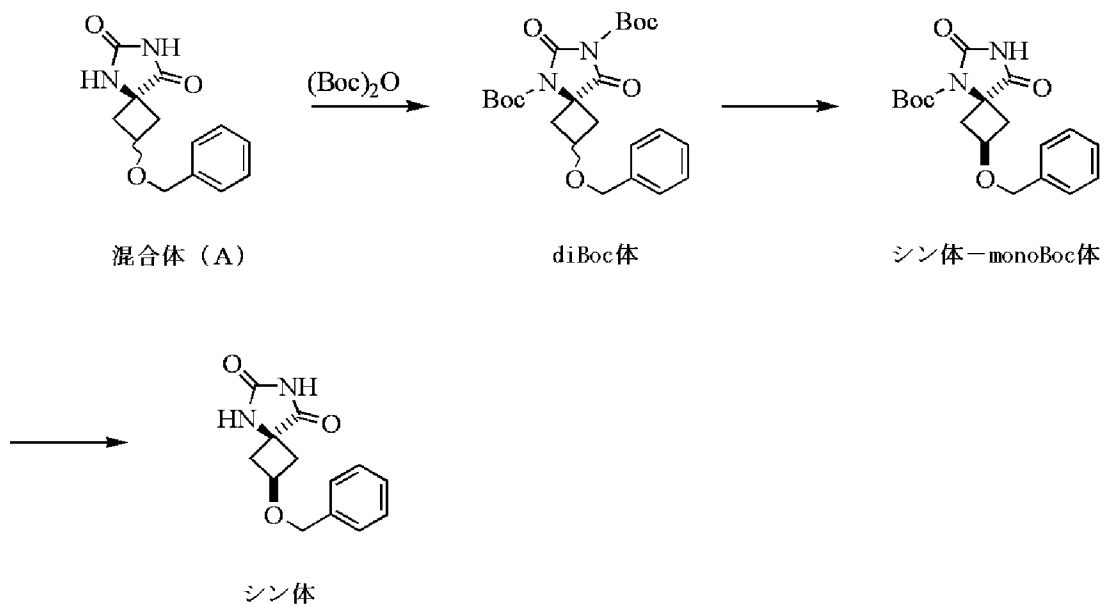
(シン体-monoBoc体及びその製造(間接法))

上記参考例1で製造した、(Z)-2-ベンジルオキシ-5,7-ジアザスピロ[3,4]オクタン-6,8-ジオン(シン体)、および(E)-2-ベンジルオキシ-5,7-ジアザスピロ[3,4]オクタン-6,8-ジオン(アンチ体)の混合体(A)を用いて、そのジ-*t*-ブチルエステル(diBoc体)を製造した。更に、モノ-*t*-ブチルエステル(monoBoc体)に誘導し、反応溶液から析出させることにより、モノ-*t*-ブチルエステルのシン体-monoBoc体を選択的に得た。

[0095] その後、更に*t*-ブチルオキシカルボニル基を脱離させて、(Z)-2-ベンジルオキシ-5,7-ジアザスピロ[3,4]オクタン-6,8-ジオン(シン体)を得た。

[0096] その反応式を以下に示す。

[0097] [化12]



[0098] (diBoc体の製造)

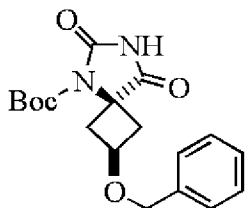
参考例1で得られた混合体(A) 84g(0.34mol)を、温度計、コンデンサー、攪拌羽根を装着した1Lの四つ口フラスコに入れ、更に酢酸エチル 450g、4-ジメチルアミノピリジン 2.5g(0.022mol)を加えて攪拌した。その後、ジ-*t*-ブチルジカーボネート 148.9g(0.682mol)をフラスコに添加し、40°Cで7時間攪拌し、生成し

たdiBoc体を含む反応液を得た。

[0099] (シン体-monoBoc体の選択的晶析)

上記反応液にメタノール 84gを加え40°Cで7時間攪拌後、10°Cに冷却した。析出した結晶を、固液分離し、結晶を酢酸エチル 90gでリンス後、40°Cで12時間乾燥した。得られた白色結晶は¹H-NMR及び元素分析から、(Z)-2-ベンジルオキシ-6,8-ジオキソ-5,7-ジアザスピロ[3,4]オクタン-5-カルボン酸-t-ブチルエステル(シン体-monoBoc体)であることが確認された(下記に¹H-NMRの結果を示し、表3に元素分析の結果を示す。)。収量は88.0g(収率74.7%)、HPLC分析による純度は97%であった。

[0100] [化13]



シン体-monoBoc体

[0101] <¹H-NMR>

σ 1.60(9H, s)、2.65(2H, m)、3.01(2H, m)、4.15(1H, m)、4.48(2H, s)、7.36(5H, m)、11.51(1H, s)

[0102] [表3]

<元素分析>表3

	C	H	N	合計
理論値	62.42%	6.40%	8.08%	76.90%
測定値	62.40%	6.38%	8.18%	77.00%

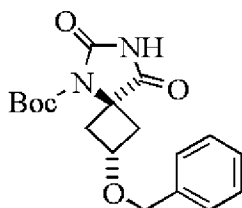
[0103] 得られた(Z)-2-ベンジルオキシ-6,8-ジオキソ-5,7-ジアザスピロ[3,4]オクタン-5-カルボン酸-t-ブチルエステル(シン体-monoBoc体)をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した。

[0104] 溶離した不純物を分取した。この不純物は(E)-2-ベンジルオキシ-6,8-ジオキソ-5,

7-ジアザスピロ[3,4]オクタン-5-カルボン酸-t-ブチルエステル(アンチ体-monoBoc体)であった。このアンチ体-monoBoc体の¹H-NMRの結果を下記に示し、表4に元素分析の結果を示す。

[0105] カラムクロマトグラフィーで精製前の(Z)-2-ベンジルオキシ-6,8-dジオキソ-5,7-ジアザスピロ[3,4]オクタン-5-カルボン酸-t-ブチルエステル(シン体)のシン体/アンチ体=97/3であり、その他の不純物は認められなかった。

[0106] [化14]



アンチ体-monoBoc体

[0107] <¹H-NMR>

σ 1. 48(9H, s)、2. 53(2H, m)、2. 82(2H, m)、4. 40(3H, m)、7. 36(5H, m)、11. 38(1H, s)

[0108] [表4]

<元素分析>表4

	C	H	N	合計
理論値	62.42%	6.40%	8.08%	76.90%
測定値	62.32%	6.50%	8.18%	77.00%

[0109] (シン体の製造)

上記アンチ体-monoBoc体を3%含有する(Z)-2-ベンジルオキシ-6,8-ジオキソ-5,7-ジアザスピロ[3,4]オクタン-5-カルボン酸-t-ブチルエステル(シン体-monoBoc体) 1.0g(2.89mmol)を、温度計、コンデンサー、攪拌羽根を装着した50mL四つ口フラスコに入れた。酢酸エチル5ml、4N-塩化水素酢酸エチル溶液1mlを加え50°Cで4時間攪拌した。その後、溶媒を減圧留去することにより、反応液を乾固させた。得られた白色結晶は(Z)-2-ベンジルオキシ-5,7-ジアザスピロ[3,4]オクタン-6,8-ジオン(シン体)であり、この時の収量は0.7g(収率98.4%)、HPLC分析によりシン

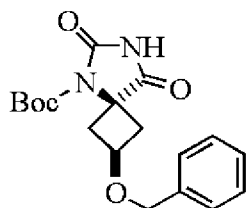
体／アンチ体＝97／3であった。

実施例3

(再Boc化による精製)

この精製方法は、工程(3'-1)、(3'-2)、(3'-3)に対応するものである。

- [0110] 実施例2で得られたアンチ体3%を含有する(Z)-2-ベンジルオキシ-6,8-ジオキソ-5,7-ジアザスピロ[3,4]オクタン-5-カルボン酸-t-ブチルエステル(シン体-monoBoc体) 8.4g(0.034mol)を、温度計、コンデンサー、攪拌羽根を装着した100mLの四つ口フラスコに入れた。更に、酢酸エチル 45g、4-ジメチルアミノピリジン 0.25g(0.0022mol)をフラスコに加え攪拌した。その後、ジ-t-ブチルジカーボネート 7.5g(0.0341mol)を添加し40℃で7時間攪拌した。
- [0111] 反応後、反応液にメタノール 8.4gを加え40℃で7時間攪拌した。その後、反応液を10℃に冷却した。析出した結晶を、固液分離した。分離した結晶を、酢酸エチル 9.0gでリンスした後、40℃で12時間乾燥した。得られた白色結晶は(Z)-2-ベンジルオキシ-6,8-ジオキソ-5,7-ジアザスピロ[3,4]オクタン-5-カルボン酸-t-ブチルエステル(シン体-monoBoc体)であった。収量は6.9g(収率82.0%)、HPLC分析結果はシン体／アンチ体＝99.5／0.5であった。
- [0112] [化15]



シン体-monoBoc体

- [0113] 実施例4

(リスラリーによる精製)

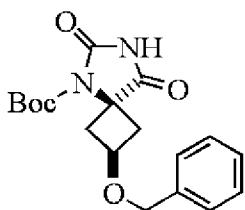
この精製方法は、工程(3')に対応するものである。

- [0114] 実施例2で得られた、アンチ体3%を含有する(Z)-2-ベンジルオキシ-6,8-ジオキソ-5,7-ジアザスピロ[3,4]オクタン-5-カルボン酸-t-ブチルエステル(シン体-monoBo

c体) 8.4g(0.034mol)を、温度計、コンデンサー、攪拌羽根を装着した100mLの四つ口フラスコに入れた。更に、酢酸エチル 45gをフラスコに加え、攪拌しながら、2時間スラリー状態で還流した。その後、10°Cに冷却し、生成した結晶を固液分離した。結晶を酢酸エチル 9.0gでリンス後、結晶を40°Cで12時間乾燥した。

[0115] 得られた白色結晶は(Z)-2-ベンジルオキシ-6,8-ジオキソ-5,7-ジアザスピロ[3,4]オクタン-5-カルボン酸-t-ブチルエステル(シン体-monoBoc体)であり、収量は7.6g(収率90.0%)、HPLC分析結果はシン体/アンチ体=99.0/1.0であった。

[0116] [化16]



シン体-monoBoc体

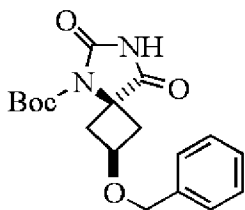
[0117] 実施例5

(再結晶による精製)

この精製方法は、工程(3')に対応するものである。

[0118] 実施例2で得られた、アンチ体3%を含有する(Z)-2-ベンジルオキシ-6,8-ジオキソ-5,7-ジアザスピロ[3,4]オクタン-5-カルボン酸-t-ブチルエステル(シン体-monoBoc体) 8.4g(0.034mol)を、温度計、コンデンサー、攪拌羽根を装着した100mLの四つ口フラスコに入れた。更に酢酸エチル 340gをフラスコに加え、攪拌しながら、2時間均一溶液状態で還流した。その後、10°Cに冷却し、結晶を析出させた。析出した結晶を固液分離した。結晶を酢酸エチル 9.0gでリンス後、40°Cで12時間乾燥した。得られた白色結晶は、(Z)-2-ベンジルオキシ-6,8-ジオキソ-5,7-ジアザスピロ[3,4]オクタン-5-カルボン酸-t-ブチルエステル(シン体)であった。収量は6.9g(収率82.0%)、HPLC分析結果はシン体/アンチ体=99.3/0.7であった。

[0119] [化17]



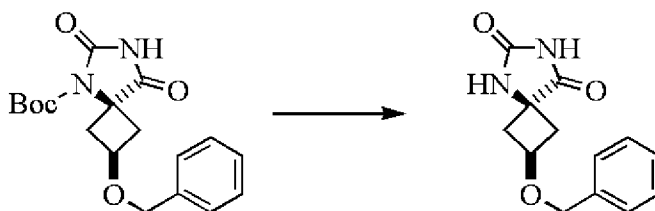
シン体－monoBoc体

[0120] 実施例6

(Boc基の脱離(Boc基の除去反応))

反応式を以下に示す。

[0121] [化18]



シン体－monoBoc体

シン体

[0122] 実施例3で得られたアンチ体0.5%を含有する(Z)-2-ベンジルオキシ-6,8-ジオキソ-5,7-ジアザスピロ[3,4]オクタン-5-カルボン酸-t-ブチルエステル(シン体－monoBoc体) 1.0g(2.89mmol)を、温度計、コンデンサー、攪拌羽根を装着した50mLの四つ口フラスコに入れた。更に、酢酸エチル 5ml、4N-塩化水素酢酸エチル溶液 1mlを加え、50℃で4時間攪拌した。その後、溶媒を減圧留去して、反応生成物を乾固させた。得られた白色結晶は、(Z)-2-ベンジルオキシ-5,7-ジアザスピロ[3,4]オクタン-6,8-ジオン(シン体)であった。収量は0.7g(収率98.4%)、HPLC分析結果はシン体/アンチ体=99.5/0.5であった。

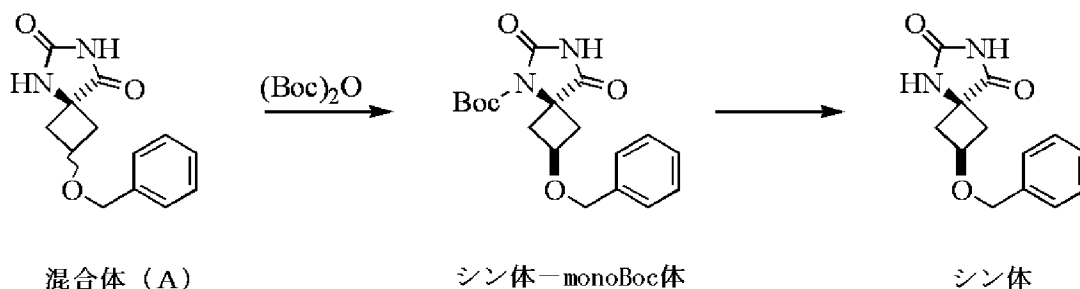
[0123]

実施例7

(直接法)

工程(1)において、ジアステレオマーの混合体(A)と、保護剤と、を溶媒中で反応させて生成するシン体－monoBoc体を直接的に析出させた。反応式を次に記載する。

[0124] [化19]



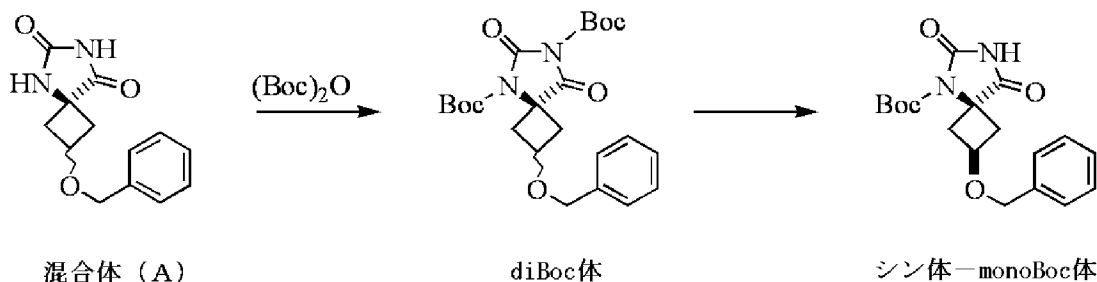
[0125] 参考例1で得られた混合体(A) 8.4g(34mmol)を、温度計、コンデンサー、攪拌羽根を装着した1Lの四つ口フラスコに入れ、更に酢酸エチル 45g、4-ジメチルアミノピリジン 0.25g(2.2mmol)を加えて攪拌した。更に、ジ-t-ブチルジカーボネート 11.9g(54.4mmol)を添加し、25°Cで10時間攪拌した。析出した結晶を、固液分離した。結晶を酢酸エチル 9gでリンス後、結晶を40°Cで12時間乾燥した。得られた白色結晶は(Z)-2-ベンジルオキシ-6,8-ジオキソ-5,7-ジアザスピロ[3,4]オクタン-5-カルボン酸-t-ブチルエステル(シン体-monoBoc体)であった。収量は3.5g(収率30.0%)、HPLCによる分析結果は、シン体/アンチ体=97/3であった。

[0126] 得られた、アンチ体3%を含有する(Z)-2-ベンジルオキシ-6,8-ジオキソ-5,7-ジアザスピロ[3,4]オクタン-5-カルボン酸-t-ブチルエステル(シン体-monoBoc体) 1.0g(2.89mmol)を、温度計、コンデンサー、攪拌羽根を装着した50mLの四つ口フラスコに入れた。更に、酢酸エチル 5ml、4N-塩化水素酢酸エチル溶液 1mlを加えた後、50°Cで4時間攪拌した。その後、反応液を減圧留去して生成物を乾固させた。得られた白色結晶は、(Z)-2-ベンジルオキシ-5,7-ジアザスピロ[3,4]オクタン-6,8-ジオン(シン体)であった。収量は0.7g(収率98.4%)、HPLC分析結果はシン体/アンチ体=99.5/0.5であった。

実施例8

(間接法(メタノールを使用しない例))

[0127] [化20]



[0128] 参考例1で得られた混合体(A) 8.4g(34mmol)を温度計、コンデンサー、攪拌羽根を装着した1Lの四つ口フラスコに入れた。更に、酢酸エチル 45g、4-ジメチルアミノピリジン 0.25g(2.2mmol)を加えて、攪拌した。ジ-*t*-ブチルジカーボネート 14.9g(68.2mol)を添加した後、40°Cで7時間攪拌すると、均一な溶液状態になった。

[0129] 更に、50°Cで一週間攪拌し、結晶の析出を確認後、10°Cに冷却した。析出した結晶を、固液分離した。結晶を酢酸エチル 9gでリンス後、40°Cで12時間乾燥した。得られた白色結晶は(Z)-2-ベンジルオキシ-6,8-ジオキソ-5,7-ジアザスピロ[3,4]オクタン-5-カルボン酸-*t*-ブチルエステル(シン体—monoBoc体)であった。収量は58.9g(収率50%)、HPLCによりシン体/アンチ体=96/4であった。

[0130]

実施例9~16

表5に記載した以外は、実施例2に記載した操作に従って、シン体—monoBoc体を製造した。ただし、ジ-*t*-ブチルジカーボネートを(Boc)₂Oと略記した。

[0131] [表5]

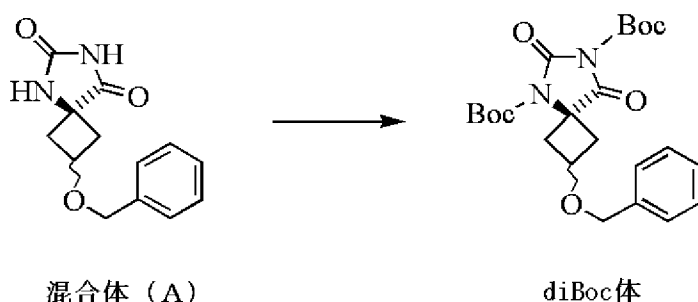
表5. 実施例9~16の結果

実施例	(Boc) ₂ O	溶媒	反応温度	極性溶媒	晶析温度	シン体収率(%)	アンチ体収率(%)
9	1.9eq.	酢酸ブチル	50°C	2-プロパノール	0°C	70%	3%
10	2.2eq.	トルエン	60°C	エタノール	5°C	65%	4%
11	3.0eq.	アセトン	30°C	2-ブチルアルコール	10°C	80%	4%
12	1.9eq.	塩化メチレン	40°C	1-ブチルアルコール	0°C	70%	4%
13	2.2eq.	THF	67°C	水	5°C	65%	5%
14	3.0eq.	ヘプタン	40°C	エタノール	10°C	80%	5%
15	5.0eq.	ジエチルエーテル	35°C	メタノール	10°C	70%	4%
16	2.2eq.	酢酸エチル/ <i>t</i> -BuOH =2/1	67°C	水	5°C	65%	3%

[0132] 実施例17

(*t*-ブチルオキシカルボニルフルオライドを使用したdiBoc体の製造方法)

[0133] [化21]



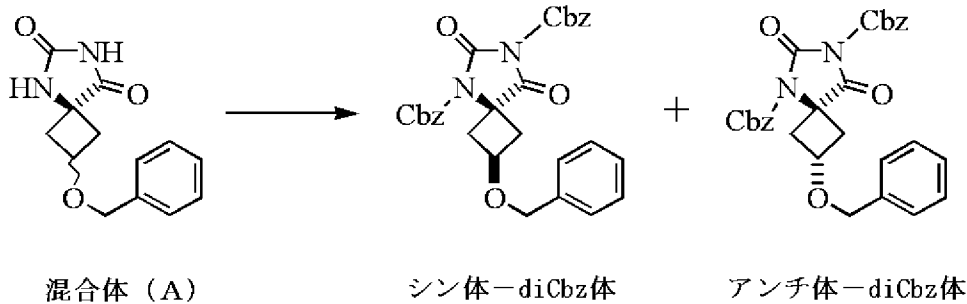
[0134] 参考例1で得られた混合体(A) 8.4g(34mmol)を温度計、コンデンサー、攪拌羽根を装着した100mLの四つ口フラスコに入れ、テトラヒドロフラン 45gを加えて、 -40°C に冷却しながら攪拌した。その後、フラスコに1.6mol/Lの*n*-ブチルリチウムヘキサン溶液 42.5mL(68mmol)を添加し、 -20°C で1時間攪拌した。次いで*t*-ブチルオキシカルボニルフルオライド 7.7g(68mmol)を添加し、 10°C で1時間攪拌した。反応終了後、15%食塩水30gを加えた。水層を除去後、テトラヒドロフラン層を濃縮して油状物を得た。

[0135] この油状物を、シリカゲルクロマトグラフィーにより2成分に分離し、各成分を分取した。 $^1\text{H-NMR}$ 測定及び元素分析の結果から、得られた2成分は、(Z)-2-ベンジルオキシ-6,8-ジオキソ-5,7-ジアザスピロ[3,4]オクタン-5,7-ジカルボン酸ジ-*t*-ブチルエステル(シン体-diBoc体)及び(E)-2-ベンジルオキシ-6,8-ジオキソ-5,7-ジアザスピロ[3,4]オクタン-5,7-ジカルボン酸ジ-*t*-ブチルエステル(アンチ体-diBoc体)であることが確認された。収量は(Z)-2-ベンジルオキシ-6,8-ジオキソ-5,7-ジアザスピロ[3,4]オクタン-5,7-ジカルボン酸ジ-*t*-ブチルエステル(シン体-diBoc体) 9.2g(収率60%)、(E)-2-ベンジルオキシ-6,8-ジオキソ-5,7-ジアザスピロ[3,4]オクタン-5,7-ジカルボン酸ジ-*t*-ブチルエステル(アンチ体-diBoc体) 2.3g(収率15%)であり、いずれもその他の不純物は認められなかった。尚、 $^1\text{H-NMR}$ 及び元素分析の結果は実施例1と同様であった。

実施例18

(保護剤としてベンジルオキシカルボニルクロライドを使用した例)

[0136] [化22]



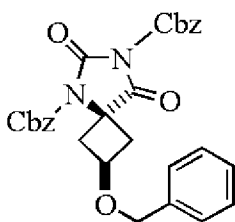
[0137] 実施例17において、*t*-ブチルオキシカルボニルフルオリドの代わりにベンジルオキシカルボニルクロライドを使用した以外は、実施例17に従って操作した。

[0138] 得られた油状物を、シリカゲルクロマトグラフィーにより2成分に分離し、各成分を分取した。LC-MS分析及び元素分析の結果から、得られた2成分は(Z)-2-ベンジルオキシ-6,8-ジオキソ-5,7-ジアザスピロ[3,4]オクタン-5,7-ジカルボン酸ジベンジルエステル(シン体-diCbz体)、及び(E)-2-ベンジルオキシ-6,8-ジオキソ-5,7-ジアザスピロ[3,4]オクタン-5,7-ジカルボン酸ジベンジルエステル(アンチ体-diCbz体)であることが確認された。

[0139] 収量は(Z)-2-ベンジルオキシ-6,8-ジオキソ-5,7-ジアザスピロ[3,4]オクタン-5,7-ジカルボン酸ジベンジルエステル(シン体-diCbz体)が9.6g(収率55%)、(E)-2-ベンジルオキシ-6,8-ジオキソ-5,7-ジアザスピロ[3,4]オクタン-5,7-ジカルボン酸ジ-*t*-ブチルエステル(アンチ体-diCbz体)が1.7g(収率10%)であり、いずれもその他の不純物は認められなかった。下記にLC-MSの結果を示し、表6、表7に元素分析の結果を示す。

(シン体-diCbz体)

[0140] [化23]



シン体-diCbz体

[0141] <LC-MS>

LC-MS分析より、分子量514を確認した。

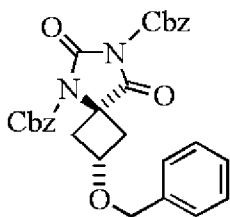
[0142] [表6]

<元素分析>表6

	C	H	N	合計
理論値	67.70%	5.09%	5.44%	78.23%
測定値	67.50%	5.29%	5.54%	78.33%

[0143] (アンチ体-diCbz体)

[0144] [化24]



アンチ体-diCbz体

[0145] <LC-MS>

LC-MS分析より、分子量514を確認した。

[0146] [表7]

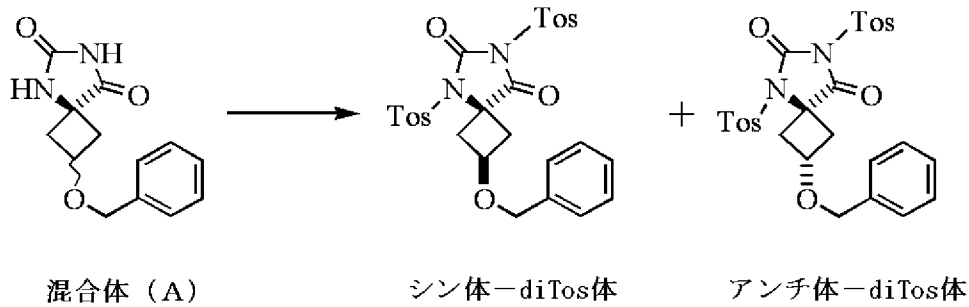
<元素分析>表7

	C	H	N	合計
理論値	67.70%	5.09%	5.44%	78.23%
測定値	67.65%	5.14%	5.49%	78.28%

[0147] 実施例19

(保護剤としてp-トルエンシルホニルクロライドを使用した例)

[0148] [化25]

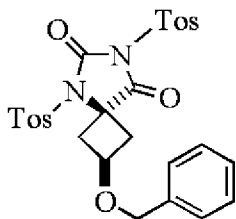


[0149] 実施例17においてt-ブチルオキシカルボニルフルオリドの代わりにp-トルエン
スルホンクロライドを使用した以外は実施例17と同様に操作した。

[0150] 得られた油状物を、シリカゲルクロマトグラフィーにより2成分に分離し、各成分を分
取した。LC-MS及び元素分析の結果から、得られた2成分は(Z)-2-ベンジルオキシ
シ-6,8-ジオキソ-5,7-ジアザスピロ[3,4]オクタン-イル-5,7-ジ-p-メチルフェニルスル
ホン(シン体-diTos体)及び(E)-2-ベンジルオキシ-6,8-ジオキソ-5,7-ジアザスピロ[
3,4]オクタン-イル-5,7-ジ-p-メチルフェニルスルホン(アンチ体-diTos体)であること
が確認された。収量は(Z)-2-ベンジルオキシ-6,8-ジオキソ-5,7-ジアザスピロ[3,4]オ
クタン-イル-5,7-ジ-p-メチルフェニルスルホン(シン体-diTos体)が10.9g(収率58
%)、(E)-2-ベンジルオキシ-6,8-ジオキソ-5,7-ジアザスピロ[3,4]オクタン-イル-5,7-
ジ-p-メチルフェニルスルホン(アンチ体-diTos体)が2.4g(収率13%)であり、いず
れもその他の不純物は認められなかった。下記にLC-MSの結果を示し、表8、9に
元素分析の結果を示した。

(シン体-diTos体)

[0151] [化26]



シン体-diTos体

[0152] <LC-MS>

LC-MS分析より、分子量554を確認した。

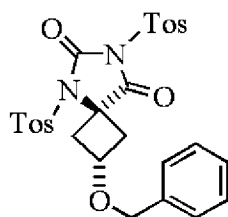
[0153] [表8]

<元素分析>表 8

	C	H	N	S	合計
理論値	58.47%	4.73%	5.05%	11.56%	79.81%
測定値	58.32%	4.88%	5.10%	11.36%	79.71%

[0154] (アンチ体-diTos体)

[0155] [化27]



アンチ体-diTos体

[0156] <LC-MS>

LC-MS分析より、分子量554を確認した。

[0157] [表9]

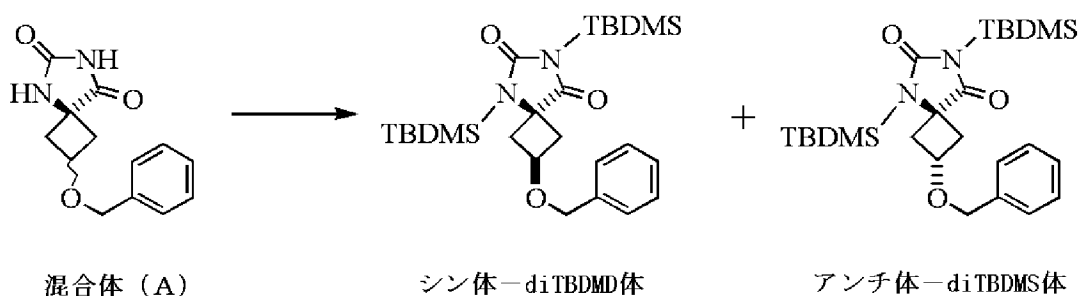
<元素分析>表 9

	C	H	N	S	合計
理論値	58.47%	4.73%	5.05%	11.56%	79.81%
測定値	58.67%	4.53%	5.15%	11.36%	79.91%

[0158] 実施例20

(保護剤としてt-ブチルジメチルシリルクロライドを使用した例)

[0159] [化28]

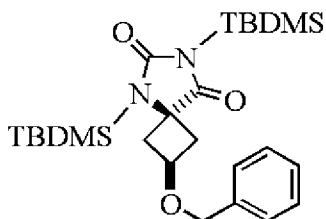


[0160] 実施例17においてt-ブチルオキシカルボニルフルオリドの代わりにt-ブチルジメチルシリルクロライドを使用した以外は実施例17と同様に操作した。

[0161] 得られた油状物を、シリカゲルクロマトグラフィーにより2成分に分離し、各成分を分取した。LC-MS及び元素分析の結果から、得られた2成分は(Z)-2-ベンジルオキシ-6,8-ジオキソ-5,7-ジアザスピロ[3,4]オクタン-イル-5,7-ジ-p-メチルフェニルスルホン(シン体-diTos体)及び(E)-2-ベンジルオキシ-6,8-ジオキソ-5,7-ジアザスピロ[3,4]オクタン-イル-5,7-ジ-p-メチルフェニルスルホン(アンチ体-diTos体)であることが確認された。収量は、(Z)-2-ベンジルオキシ-6,8-ジオキソ-5,7-ジアザスピロ[3,4]オクタン-イル-5,7-ジ-p-メチルフェニルスルホン(シン体-diTos体)が10.9g(収率58%)、(E)-2-ベンジルオキシ-6,8-ジオキソ-5,7-ジアザスピロ[3,4]オクタン-イル-5,7-ジ-p-メチルフェニルスルホン(アンチ体-diTos体)が2.4g(収率13%)であり、いずれもその他の不純物は認められなかった。下記にLC-MSの結果を示し、表8、9に元素分析の結果を示した。

(シン体-diTos体)

[0162] [化29]



シン体-diTBDMS体

[0163] <LC-MS>

LC-MS分析より、分子量474を確認した。

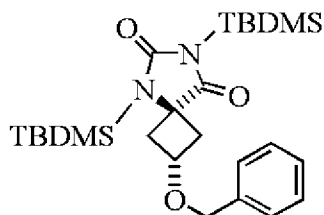
[0164] [表10]

<元素分析>表10

	C	H	N	Si	合計
理論値	63.24%	8.92%	5.90%	11.83%	89.89%
測定値	63.29%	8.97%	5.91%	11.78	89.95%

[0165] (アンチ体-diTBDMS体)

[0166] [化30]



アンチ体-diTBDMS体

[0167] <LC-MS>

LC-MS分析より、分子量474を確認した。

[0168] [表11]

<元素分析>表11

	C	H	N	Si	合計
理論値	63.24%	8.92%	5.90%	11.83%	89.89%
測定値	63.34%	9.02%	6.00%	11.68	89.94%

[0169] 比較例1

参考例1で得られた混合体(A)1gをシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した。その結果、(Z)-2-ベンジルオキシ-5,7-ジアザスピロ[3,4]オクタン-6,8-ジオン(シン体)0.5g(収率50%)を得た。アンチ体の含有率は2%であった。

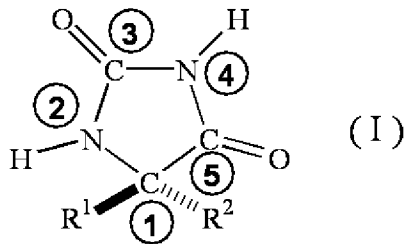
[0170] シリカゲルカラムは、内径10mmのガラスカラムに、45~75メッシュのシリカゲル(和光純薬工業社製ワコーゲルC-300)を100g充填したものをを用いた。溶離液は、

メタノール/アミノホルム=2/9(v/v)を5L用いた。

請求の範囲

[1] 下記式(I)

[化1]

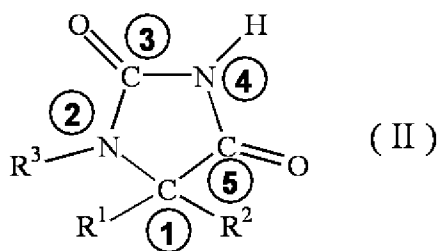


(式中、環構成元素に付されている数字は、各環構成元素の位置を表す。R¹およびR²は、それぞれ互いに異なる炭素数1～20の有機基であるか、又はR¹とR²とが互いに連結して1位の炭素に結合する炭素数3～20スピロ環を形成する基である。R¹、R²、又はR¹とR²とが結合して形成する環の何れかには少なくとも1つの不斉炭素原子が含まれる。)

で示される構造を有する少なくとも一組のジアステレオマーの混合物であって、前記式(I)における1位の不斉炭素と、R¹、R²、又はR¹とR²とが結合して形成する環の何れかに含まれる1つの不斉炭素とを含む面をジアステレオ面とする一組のジアステレオマーを含む混合物から前記一組のジアステレオマーの内一方のジアステレオマーを選択的に分離することにより、異性体含有率の低減された前記式(I)で示されるヒダントイン環を有する化合物を製造する方法であって、前記混合物から前記一組のジアステレオマーの一方のジアステレオマーを選択的に分離する方法が、

(1) 前記混合物と、ジ-*t*-ブチルジカーボネート、ジメチルカーボネート、ジフェニルカーボネート、*t*-ブチルオキシカルボニルクロライド、*t*-ブチルオキシカルボニルブロマイド、*t*-ブチルオキシカルボニルフルオリド、ベンジルオキシカルボニルクロライド、*t*-ブチルジメチルシリルクロライド、トシルクロライド及びベンゼンスルホニルクロライドから成る群より選ばれる少なくとも1種の保護剤と、を溶媒中で反応させて、直接又は間接的に下記式(II)

[化2]



{式中、環構成元素に付されている数字は、各環構成元素の位置を表し、 R^1 および R^2 は、それぞれ前記式(I)における R^1 および R^2 と同義である。 R^3 は、*t*-ブチルオキシカルボニル基、メキシカルボニル基、フェノキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、*t*-ブチルジメチルシリル基、トシル基及びベンゼンスルホニル基からなる群より選ばれる1種の保護基である。}

で示される構造を有する少なくとも一組の「保護基を1つ有するジアステレオマー」の混合物であって前記式(II)における1位の不斉炭素と R^1 、 R^2 、又は R^1 と R^2 とが結合して形成する環の何れかに含まれる1つの不斉炭素とを含む面をジアステレオ面とする一組の「保護基を1つ有するジアステレオマー」を含む混合物を生成させる工程と、

(2) 前記の反応中及び／又は反応終了後に、当該反応により生成する前記混合物を含む溶液から、前記一組の「保護基を1つ有するジアステレオマー」の内の、一方の「保護基を1つ有するジアステレオマー」を選択的に析出させる工程と、

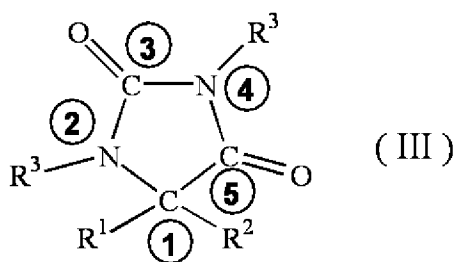
(3) 前記工程で得られる析出物を分離し、異性体含有率の低減された前記式(II)で示される化合物を得る分離工程と、及び

(4) 前記工程で分離された異性体含有率の低減された前記式(II)で示される化合物と酸とを接触させることにより、保護基を脱離させる工程と、

を含むことを特徴とするヒダントイン環を有する化合物の製造方法。

- [2] 前記工程(1)が、前記混合物と、ジ-*t*-ブチルジカーボネート、ジメチルカーボネート、ジフェニルカーボネート、*t*-ブチルオキシカルボニルクロライド、*t*-ブチルオキシカルボニルブロマイド、*t*-ブチルオキシカルボニルフルオライド、ベンジルオキシカルボニルクロライド、*t*-ブチルジメチルシリルクロライド、トシルクロライド及びベンゼンスルホニルクロライドから成る群より選ばれる少なくとも1種の保護剤と、を反応させて下記式(III)

[化3]



{式中、環構成元素に付されている数字は、各環構成元素の位置を表す。R¹およびR²は、それぞれ前記式(I)におけるR¹およびR²と同義であり、R³は、前記式(II)におけるR³と同義である。}

で示される構造を有する複数の「保護基を2つ有するジアステレオマー」の混合物であって、

前記式(III)における1位の不斉炭素と、R¹、R²、又はR¹とR²とが結合して形成する環の何れかに含まれる1つの不斉炭素と、を含む面をジアステレオ面とする一組の「保護基を2つ有するジアステレオマー」を含む混合物を得る工程と、及び

該工程で得られる混合物に含まれる各組の「保護基を2つ有するジアステレオマー」の4位の窒素原子に結合する保護基を選択的に脱離させる工程と、
を含んで成ることを特徴とする請求項1に記載のヒダントイン環を有する化合物の製造方法。

- [3] 一組の「保護基を2つ有するジアステレオマー」を含む混合物と極性溶媒とを接触させることにより、該混合物に含まれる各「保護基を2つ有するジアステレオマー」の4位の窒素原子に結合する保護基を選択的に脱離させることを特徴とする請求項2に記載のヒダントイン環を有する化合物の製造方法。
- [4] 前記工程(3)で得られる異性体含有率の低減された前記式(II)で示される化合物を精製する工程(3')を更に含み、該工程(3')を、前記工程(3)と前記工程(4)との間に行うことを特徴とする請求項1乃至3の何れかに記載のヒダントイン環を有する化合物の製造方法。
- [5] 前記精製する工程(3')が、
(3'-1)前記工程(3)で得られる異性体含有率の低減された前記式(II)で示される化合物と、ジ-*t*-ブチルジカーボネート、ジメチルカーボネート、ジフェニルカーボ

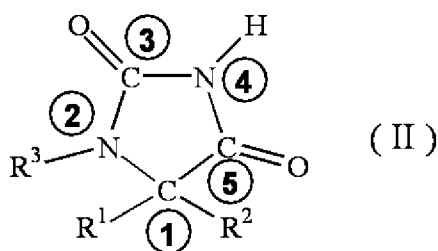
ネート、*t*-ブチルオキシカルボニルクロライド、*t*-ブチルオキシカルボニルプロマイド、*t*-ブチルオキシカルボニルフルオライド、ベンジルオキシカルボニルクロライド、*t*-ブチルジメチルシリルクロライド、トシルクロライド及びベンゼンスルホニルクロライドから成る群より選ばれる少なくとも1種の保護剤と、を反応させて前記式(III)で示される構造を有する複数の「保護基を2つ有するジアステレオマー」の混合物であって、前記式(III)における1位の不斉炭素と、 R^1 、 R^2 、又は R^1 と R^2 とが結合して形成する環の何れかに含まれる1つの不斉炭素と、を含む面をジアステレオ面とする一組の「保護基を2つ有するジアステレオマー」を含む混合物を得る工程、

(3'-2)前記工程(3'-1)で得られる混合物に含まれる各「保護基を2つ有するジアステレオマー」の4位の窒素原子に結合する保護基を選択的に脱離させて、前記式(II)で示される構造を有する少なくとも一組の「保護基を1つ有するジアステレオマー」の混合物であって、前記式(II)における1位の不斉炭素と、 R^1 、 R^2 、又は R^1 と R^2 とが結合して形成する環の何れかに含まれる1つの不斉炭素と、を含む面をジアステレオ面とする一組の「保護基を1つ有するジアステレオマー」を含む混合物を生成させる工程、及び

(3'-3)前記工程(3'-2)における反応中及び／又は反応終了後に、当該反応により生成した前記混合物を含む溶液から前記一組の「保護基を1つ有するジアステレオマー」の内の一方の「保護基を1つ有するジアステレオマー」を選択的に析出させる工程を含んでなる、請求項4に記載のヒダントイン環を有する化合物の製造方法。

[6] 下記式(II)

[化4]



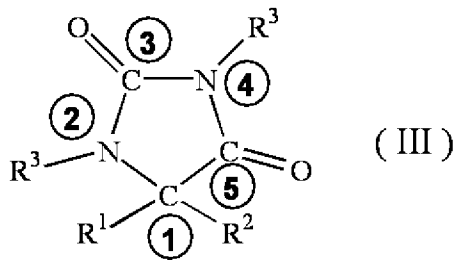
(式中、環構成元素に付されている数字は、各環構成元素の位置を表す。 R^1 および R^2 は、それぞれ互いに異なる炭素数1~20の有機基であるか、又は R^1 と R^2 とが互いに連結して1位の炭素に結合する炭素数3~20スピロ環を形成する基である。 R^1 、 R

²、又はR¹とR²とが結合して形成する環の何れかには少なくとも1つの不斉炭素原子が含まれる。R³は、*t*-ブチルオキシカルボニル基、メキシカルボニル基、フェノキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、*t*-ブチルジメチルシリル基、トシル基及びベンゼンスルホニル基からなる群より選ばれる1種の保護基である。)

で示されるヒダントイン環を有する化合物。

[7] 下記式(III)

[化5]



{式中、環構成元素に付されている数字は、各環構成元素の位置を表す。R¹およびR²は、それぞれ互いに異なる炭素数1~20の有機基であるか、又はR¹とR²とが互いに連結して1位の炭素に結合する炭素数3~20のスピロ環を形成する基である。R¹、R²、又はR¹とR²とが結合して形成する環の何れかには少なくとも1つの不斉炭素原子が含まれる。R³は、*t*-ブチルオキシカルボニル基、メキシカルボニル基、フェノキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、*t*-ブチルジメチルシリル基、トシル基及びベンゼンスルホニル基からなる群より選ばれる1種の保護基である。2つのR³は、互いに異なってもよい。}

で示されるヒダントイン環を有する化合物。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2008/062398

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D235/02 (2006.01) i

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)

C07D235/02

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

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

JSTPlus (JDreamII), CPlus/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/A	ALIZADEH Abdolali et al., New, diastereoselective one-pot synthesis of tetrasubstituted hydantoins, Helvetica Chimica Acta, 2006, 89(6), pp.1187-1193, Table	7/1-6
X/A	GUPTA Sharad et al., Synthesis of a Pipecolic Acid-Based Bis-amino Acid and Its Assembly into a Spiro Ladder Oligomer, Organic Letters, 2005, 7(14), pp.2861-2864, compounds 8a, 8b	7/1-6
X/A	WO 2002/018437 A2 (F. Hoffmann-La Roche Ag), 07 March, 2002 (07.03.02), Compounds C, E, H, M, R, U & JP 2004-507558 A & US 2002/0143141 A1 & EP 1315750 A1	7/1-6

 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
28 July, 2008 (28.07.08)Date of mailing of the international search report
05 August, 2008 (05.08.08)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2008/062398

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	MCCONATHY Jonathan et al., Improved synthesis of anti-[18F]FACBC:improved preparation of labeling precursor and automated radiosynthesis Applied Radiation and Isotopes, 2003, Vol.58, pp.657-666	1-5
A	WO 2005/030730 A1 (Yamakawa Chemical Industry Co., Ltd.), 07 April, 2005 (07.04.05), & JP 2005-104874 A	1-5
A	JP 2004-123596 A (Yamakawa Chemical Industry Co., Ltd.), 22 April, 2004 (22.04.04), (Family: none)	1-5
A	LEVINS Christopher G. et al., The Synthesis of Curved and Linear Structures from a Minimal Set of Monomers, Journal of Organic Chemistry, 2005, 70(22), pp.9002-9008	7
A	LEVINS Christopher G. et al., The Synthesis of Functionalized Nanoscale Molecular Rods of Defined Length, Journal of the American Chemical Society, 2003, 125(16), pp.4702-4703	7

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl. C07D235/02 (2006.01) i		
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. C07D235/02		
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		
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) JSTPlus (JDreamII)、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 請求の範囲の番号
X/ A	ALIZADEH Abdolali et al., New, diastereoselective one-pot synthesis of tetrasubstituted hydantoins Helvetica Chimica Acta, 2006, 89(6), pp.1187-1193, Table	7/ 1-6
X/ A	GUPTA Sharad et al., Synthesis of a Pipecolic Acid-Based Bis-amino Acid and Its Assembly into a Spiro Ladder Oligomer Organic Letters, 2005, 7(14), pp.2861-2864, 8a, 8b 化合物	7/ 1-6
X/ A	WO 2002/018437 A2 (F. Hoffmann-La Roche Ag) 2002.03.07,	7/ 1-6
<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、一般的な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 28.07.2008	国際調査報告の発送日 05.08.2008	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 植原 克典 電話番号 03-3581-1101 内線 3492	4P 9840

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	C, E, H, M, R, U 化合物 & JP 2004-507558 A & US 2002/0143141 A1 & EP 1315750 A1	1-6
A	MCCONATHY Jonathan et al., Improved synthesis of anti-[18F]FACBC: improved preparation of labeling precursor and automated radiosynthesis Applied Radiation and Isotopes, 2003, Vol.58, pp.657-666	1-5
A	WO 2005/030730 A1 (山川薬品工業株式会社) 2005.04.07 & JP 2005-104874 A	1-5
A	JP 2004-123596 A (山川薬品工業株式会社) 2004.04.22 (ファミリーなし)	1-5
A	LEVINS Christopher G. et al., The Synthesis of Curved and Linear Structures from a Minimal Set of Monomers Journal of Organic Chemistry, 2005, 70(22), pp.9002-9008	7
A	LEVINS Christopher G. et al., The Synthesis of Functionalized Nanoscale Molecular Rods of Defined Length Journal of the American Chemical Society, 2003, 125(16), pp.4702-4703	7