

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2004-123735

(P2004-123735A)

(43) 公開日 平成16年4月22日(2004.4.22)

(51) Int.Cl.<sup>7</sup>

F 1

テーマコード(参考)

C07D 233/66

C07D 233/66

4 C086

A61K 31/4166

A61K 31/4166

A61P 13/12

A61P 13/12

// C07M 7:00

C07M 7:00

審査請求 未請求 請求項の数 2 O L (全 13 頁)

(21) 出願番号 特願2003-316597 (P2003-316597)  
 (22) 出願日 平成15年9月9日 (2003.9.9)  
 (31) 優先権主張番号 特願2002-265958 (P2002-265958)  
 (32) 優先日 平成14年9月11日 (2002.9.11)  
 (33) 優先権主張国 日本国 (JP)

(71) 出願人 000231796  
 日本臓器製薬株式会社  
 大阪府大阪市中央区平野町2丁目1番2号  
 (74) 代理人 100125427  
 弁理士 藤井 郁郎  
 (72) 発明者 岡本 騎  
 兵庫県加東郡社町木梨川北山442-1  
 日本臓器製薬株式会社生物活性科学研究所内  
 (72) 発明者 石井 章  
 兵庫県小野市古川町南山1093-1 日本臓器製薬株式会社技術研究所内  
 (72) 発明者 奥門 信久  
 兵庫県小野市古川町南山1093-1 日本臓器製薬株式会社技術研究所内  
 最終頁に続く

(54) 【発明の名称】光学活性(S)-ヒダントイン誘導体

## (57) 【要約】

【課題】医薬として有用な5-ヒドロキシ-1-メチルヒダントインの光学活性体の分割に成功し、特徴ある各光学活性体を提供する。

【解決手段】本発明(S)-(-)-5-ヒドロキシ-1-メチルヒダントインは、薬物の体内動態に優れ安全性の高い光学活性体である。本発明S体化合物はその対掌体であるR体と比べて、毒性の高い代謝物へはほとんど変化しないため、特に腎機能障害によって有害物質が排出されずに体内に蓄積される慢性腎不全の患者に投与する腎不全用剤として使用する場合に非常に好ましいものである。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

(S) - ( - ) - 5 - ヒドロキシ - 1 - メチルイミダゾリジン - 2 , 4 - ジオンおよびその薬学的に許容される塩。

## 【請求項 2】

(S) - ( - ) - 5 - ヒドロキシ - 1 - メチルイミダゾリジン - 2 , 4 - ジオン又はその薬学的に許容される塩を有効成分として含有する腎不全用剤。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

本発明は、医薬として有用な 5 - ヒドロキシ - 1 - メチルイミダゾリジン - 2 , 4 - ジオンの光学活性体に関する。 10

## 【背景技術】

## 【0002】

5 - ヒドロキシ - 1 - メチルイミダゾリジン - 2 , 4 - ジオン (以下、5 - ヒドロキシ - 1 - メチルヒダントインと称する) は植物生長調整剤 (特許文献 1 参照) 、血糖低下剤、利尿剤 (特許文献 2 参照) 、脂質低下剤 (特許文献 3 参照) 、腎機能改善剤 (特許文献 4 参照) 、活性酸素・フリーラジカル消去剤 (特許文献 5 参照) 、難治性血管炎治療剤 (特許文献 6 参照) 、低アルブミン血症改善剤 (特許文献 7 参照) 等として有用であることが知られている。 20

## 【0003】

5 - ヒドロキシ - 1 - メチルヒダントインはヒダントイン環の 5 位が不斉炭素であるため光学異性体が存在する。しかし、5 - ヒドロキシ - 1 - メチルヒダントインの光学異性体の分離は困難であり、家永らの論文では、N - ベンジルオキシカルボニルプロリン誘導体を (±) - 5 - ヒドロキシ - 1 - メチルヒダントインと縮合させ、ジアステレオマーとした後に各ジアステレオマーを分離したが、これらをラセミ化せることなく加水分解して各光学活性体を得るまでには至らなかった (非特許文献 1 、第 1154 頁参照) 。また、上記公開特許公報類には、単離された 5 - ヒドロキシ - 1 - メチルヒダントインの光学異性体、並びにその物性や特徴および光学活性体の分離・製造方法などは全く記載されていない。 30

## 【0004】

## 【特許文献 1】特開昭 57 - 114578 号公報

## 【特許文献 2】特開昭 60 - 188373 号公報

## 【特許文献 3】特開昭 62 - 45525 号公報

## 【特許文献 4】特開平 3 - 72463 号公報

## 【特許文献 5】特開平 9 - 227377 号公報

## 【特許文献 6】特開 2000 - 212083 号公報

## 【非特許文献 1】J. Chem. Soc. Perkin Trans. I , 1989 年、 1153 - 1156 頁

## 【発明の開示】

## 【発明が解決しようとする課題】

## 【0005】

不斉中心を有する化合物の場合、光学異性体の間で薬理作用や毒性が異なることがあり、医薬品の場合には優れた薬理作用や薬物動態を示す或いは安全性の高い光学活性体を利用するのが好ましい。従って、5 - ヒドロキシ - 1 - メチルヒダントインについても、その光学活性体の分離・合成、そして両光学活性体の特徴を明らかにすることが望まれていた。

## 【課題を解決するための手段】

## 【0006】

本発明者らは、5 - ヒドロキシ - 1 - メチルヒダントインの光学活性体の分離・合成に 50

成功し、特に S 体が毒性のある代謝物への変換率が低く、毒性的に安全性が高いことを見出した。本発明の目的は、非常に安全性が高く、医薬品として有用性の高い ( S ) - ( - ) - 5 - ヒドロキシ - 1 - メチルヒダントインを提供することにある。

【発明の効果】

【0007】

本発明化合物 ( S ) - ( - ) - 5 - ヒドロキシ - 1 - メチルヒダントインはその対掌体である R 体と比べて、体内での薬物動態に優れ安全性が高いという医薬として好ましい特徴を有する。腎不全においては腎機能障害によって老廃物や尿毒症毒素等の有害物質が排出されずに体内に蓄積されるため、患者に投与する薬剤についてもその蓄積性を考慮に入れる必要がある。即ち、腎不全の患者に投与する薬剤はそれ自体が低毒性であることに加え、代謝物の毒性が低いもの或いは毒性の高い代謝物に変化しにくい薬剤であることが好ましい。本発明 S 体化合物は、毒性の高い代謝物へはほとんど変化しないため、特に慢性腎不全用剤として使用する場合に非常に好ましいものである。

10

【発明を実施するための最良の形態】

【0008】

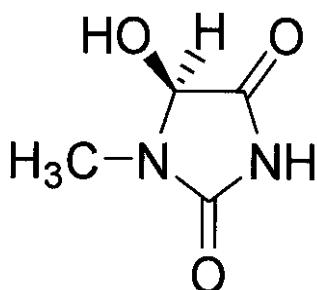
本発明は、安全性の高い医薬として有用な ( S ) - ( - ) - 5 - ヒドロキシ - 1 - メチルヒダントインに関する。5 - ヒドロキシ - 1 - メチルヒダントインの光学活性体としては、( S ) - ( - ) - 5 - ヒドロキシ - 1 - メチルヒダントインである S 体と ( R ) - ( + ) - 5 - ヒドロキシ - 1 - メチルヒダントインである R 体があり、この 2 種のエナンチオマーは下記の構造式で表される。

20

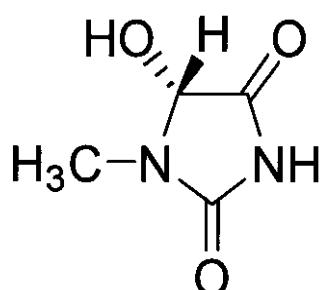
【0009】

【化 1】

20



S体



R体

30

【0010】

本発明 ( S ) - ( - ) - 5 - ヒドロキシ - 1 - メチルヒダントインおよびその対掌体である ( R ) - ( + ) - 5 - ヒドロキシ - 1 - メチルヒダントインは、( ± ) - 5 - ヒドロキシ - 1 - メチルヒダントインに光学活性な置換基を導入してジアステレオマーを合成・分離した後、各ジアステレオマーから置換基を除去して得ることができる。5 - ヒドロキシ - 1 - メチルヒダントインはその構造上、強酸性或いは強塩基性条件下ではラセミ化したり、水酸基の位置異性体である 5 - ヒドロキシ - 3 - メチルヒダントインに異性化するため、中性条件のみを用いる分割方法で行う必要があり、本法で適切な置換基としては 1 - フェニルエトキシ基を挙げることができる。例えば、( ± ) - 5 - ヒドロキシ - 1 - メチルヒダントインと ( S ) - 又は ( R ) - 1 - フェニルエタノールを酸触媒存在下で反応させ、1 - メチル - 5 - ( 1 - フェニルエトキシ ) ヒダントインのジアステレオマーを合成する。これらのジアステレオマーはシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離可能であり、単離したそれぞれのジアステレオマーは中性条件下、例えば、酢酸エチル中で触媒

40

50

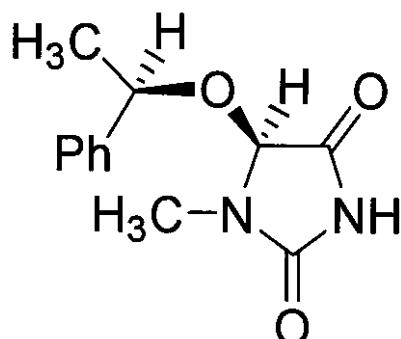
存在下接触還元して (S) - (+) - 及び (R) - (-) - 5 - ヒドロキシ - 1 - メチルヒダントインの各光学活性体に誘導できる。

[ 0 0 1 1 ]

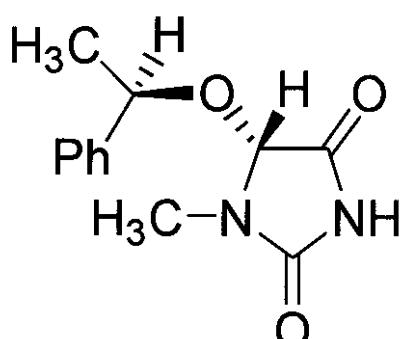
また、1-メチルヒダントインを出発原料とし、1-メチル-5-(1-フェニルエトキシ)ヒダントインのジアステレオマーを効率良く得ることができる。即ち、1,2-ジクロルエタン中で1-メチルヒダントインを臭素で処理し、1,2-ジクロルエタンより再結晶して、イミニウム塩を得る。このイミニウム塩を(S)-又は(R)-1-フェニルエタノールと反応させ、1-メチル-5-(1-フェニルエトキシ)ヒダントインのジアステレオマーを合成することができるが、この反応においては反応中に生成する臭化水素を除去するのが好ましい。臭化水素は炭酸カリウム等の塩基を共存させれば除去が可能であるが、塩基性条件下では水酸基の位置異性化が起こる可能性があるので、モレキュラーシーブ4Aなどの酸捕捉剤を用いて除去する方法が好ましい。モレキュラーシーブ4Aを1,2-ジクロルエタンに懸濁し、35乃至45度(R)-又は(S)-1-フェニルエタノールと1乃至2モル当量の1-メチルヒダントインイミニウム塩を混合すると、(R)-1-フェニルエタノールからジアステレオマー-2a及び2bが、(S)-1-フェニルエタノールからジアステレオマー-3a及び3bが1:1の割合で得られる。

[ 0 0 1 2 ]

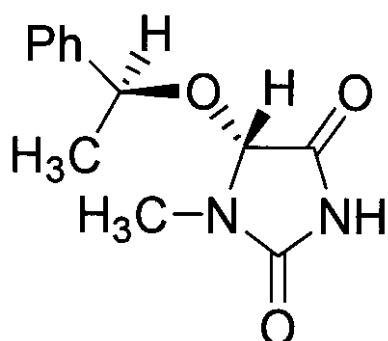
## 【化 2】



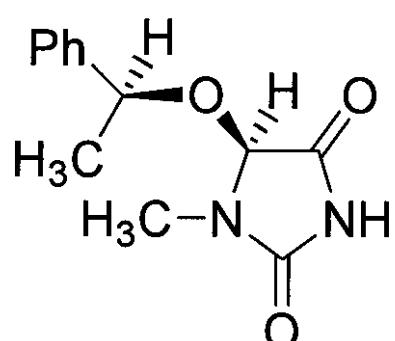
2a



2b



3a



3b

【 0 0 1 3 】

上記ジアステレオマーは、カラムクロマトグラフィーで分離可能であり、例えば、シリカゲルを用いたフラッシュクロマトグラフィーや中圧液体クロマトグラフィーによって分離することができる。分離したジアステレオマーを各々酢酸エチル中で触媒存在下接触還元すると、2a及び3bから(S)-(−)-5-ヒドロキシ-1-メチルヒダントインが、2b及び3aから(R)-(+)-5-ヒドロキシ-1-メチルヒダントインが容易

に収率良く得られる

【0014】

また、5-ヒドロキシ-1-メチルヒダントインの光学活性体は、(±)-5-ヒドロキシ-1-メチルヒダントインを適当なキラルカラムを用いた高速液体クロマトグラフィー( HPLC )によって直接光学分割することも可能である。例えば、(S)-1-フェニルエチルカルバメートを化学結合させたアミロースでシリカゲルを被覆した固定相を充填したキラルカラム( CHIRALPAK AS、ダイセル化学工業 )を用いて5-ヒドロキシ-1-メチルヒダントインのラセミ体を直接光学分割することもできる。このHPLC法は本発明( S )-( - )-5-ヒドロキシ-1-メチルヒダントイン及びその対掌体である( R )-( + )-5-ヒドロキシ-1-メチルヒダントインの光学純度の検定に用いることもできる。

10

【0015】

本発明の( S )-( - )-5-ヒドロキシ-1-メチルヒダントインは、その薬学的に許容される塩を包含し、例えばナトリウム、カリウム等のアルカリ金属、カルシウム、マグネシウム、バリウム等のアルカリ土類金属又はアルミニウム、亜鉛等との金属との塩などが挙げられる。これらの塩は公知の方法により、遊離の本発明( S )-( - )-5-ヒドロキシ-1-メチルヒダントインより製造でき或いは相互に変換できる。また本発明( S )-( - )-5-ヒドロキシ-1-メチルヒダントインが水和物や錯化合物の状態で存在する場合においては、本発明はこれら水和物、錯化合物をも包含する。

20

【0016】

本発明の( S )-( - )-5-ヒドロキシ-1-メチルヒダントインは、適当な医薬用の担体若しくは希釈剤と適宜組み合わせて医薬とすることができ、通常の如何なる方法によっても製剤化可能であり、錠剤、カプセル剤、粉末剤、液剤等の経口剤として、又は皮下、静脈内、筋肉内、直腸内、鼻腔内投与用の非経口剤として製剤化できる。処方にあたっては、本発明化合物をその薬学的に許容される塩の形で用いてもよく、本発明化合物を単独で若しくは他の医薬活性成分と適宜組み合わせて用いることができる。

30

【0017】

経口投与製剤には、そのまま或いは適当な添加剤、例えば乳糖、マンニット、トウモロコシデンプン、バレイショデンプン、クエン酸カルシウム等の慣用の賦形剤と共に、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース等のセルロース誘導体、アラビアゴム、トウモロコシデンプン、ゼラチン等の結合剤、トウモロコシデンプン、バレイショデンプン、カルボキシメチルセルロースカルシウム等の崩壊剤、タルク、ステアリン酸マグネシウム等の滑沢剤、その他增量剤、湿潤化剤、緩衝剤、保存剤、香料等を適宜組み合わせて錠剤、散剤、顆粒剤或いはカプセル剤とすることができる。

30

【0018】

注射剤としては、注射用蒸留水、生理食塩水、ブドウ糖注射液等の水性溶剤、又は植物油、合成脂肪酸グリセリド、高級脂肪酸エステル、プロピレングリコール等の非水性溶剤の溶液、懸濁液若しくは乳化液とすることができます、必要に応じ溶解補助剤、等張化剤、懸濁化剤、乳化剤、安定剤、保存剤等の通常用いられる添加剤を適宜加えてもよい。

40

さらに疾患の種類や患者に応じて、その治療に最適な上記以外の剤型、シロップ剤、坐剤、吸入剤、エアゾール剤、点眼剤、外用剤(軟膏剤、ゲル剤、貼付剤など)等に製剤化することができる。

【0019】

本発明化合物の望ましい投与量は、投与対象、剤形、投与方法、投与期間等によって変わるものであるが、所望の効果を得るには、一般に成人に対して有効成分量で一日に20乃至600mg、好ましくは50乃至400mg経口投与することができる。非経口投与(例えば注射剤)の場合は前記の経口投与量より少量で効果が期待できる。

【0020】

本発明の好ましい実施態様を以下に挙げる。

(1) ( S )-( - )-5-ヒドロキシ-1-メチルヒダントインおよびその薬学的に許

50

容される塩。

(2) 上記(1)記載の化合物またはその薬学的に許容される塩を有効成分として含有する腎不全用剤。

(3) 腎不全の治療又は予防剤である上記(2)記載の腎不全用剤。

(4) 急性腎不全の治療又は予防剤である上記(3)記載の腎不全用剤。

(5) 慢性腎不全の治療又は予防剤である上記(3)記載の腎不全用剤。

(6) 腎不全進展抑制剤である上記(2)記載の腎不全用剤。

(7) 経口剤である上記(2)記載の腎不全用剤。

(8) 錠剤である上記(2)記載の腎不全用剤。

以下に実施例を挙げて本発明を更に具体的に説明するが、本発明はこれらによって何ら限定されるものではない。 10

### 【実施例1】

#### 【0021】

以下の実施例において、本発明化合物の製造方法の一例をより詳細に示す。尚、以下の実施例においては次の機器や試薬を使用し、物性を測定した。

融点はM P - 2 1型融点測定器(ヤマト)で測定し、補正はしていない。旋光度([ $\alpha$ <sub>D</sub>])は10 cmのセルを用い、日本分光のD I P - 1 4 0型旋光計で測定した。<sup>1</sup>H - N M Rは、Bruker社のA M - 4 0 0 W b型核磁気共鳴装置で測定し、テトラメチルシラン(T M S)を内部標準に用いた。<sup>1</sup>H - N M Rによるエナンチオマーの分析は5 - ヒドロキシ - 1 - メチルヒダントイン(5 mg)を含む重アセトン(6 mL)溶液にシフト試薬[Eu(tfc)<sub>3</sub>、30 mg]を加えることによって行った。赤外吸収スペクトル(I R)はF T - 2 0 0型フーリエ変換赤外分光光度計(堀場)を使用し、K B r法で測定した。元素分析はC H N C o r d e r M T - 5型元素分析装置(ヤナコ)で測定した。

#### 【0022】

薄層クロマトグラフィー(T L C)はメルク社製シリカゲルプレート(A r t . 5 7 1 5)を使用し、酢酸エチル/ヘキサン(1:1)の溶媒で5 cm展開し、254 nmの紫外吸収波長で検出した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーはシリカゲル60(メルク社、A r t . 7 7 3 4)を用いベンゼン/酢酸エチル(1:1)で溶出し、フラッシュクロマトグラフィーはシリカゲル60(メルク社、A r t . 9 3 8 5, 5 0 mm × 1 8 0 mm)を用い、ヘキサン/酢酸エチル(3:2)溶液で溶出した。中圧液体クロマトグラフィーは球状シリカゲルC Q - 3(和光、4 5 mm × 5 0 0 mm)を充填したカラムを使用した。移動相にヘキサン/酢酸エチル(2:1)溶液を用い、ケムコ製8 1 - M - 2型ロープレップポンプを使用して20 mL/分の流速で溶出した。溶出液はU V I C O N U V - 7 5 0 L型紫外吸収検出器(東洋科学産業)を用い、254 nmの紫外吸収波長で検出した。 30

#### 【0023】

H P L Cは島津L C - 6 A型ポンプ、日本分光A S - L 3 5 0型オートサンプラー、日本分光U V I D E C - 1 0 0 - V I型紫外吸収検出器、日本分光D S - L 3 0 0型データ処理装置のクロマトシステムで、カラムにC H I R A L P A K A S(4.6 mm × 2 5 0 mm、ダイセル化学工業)を用いて分析した。カラム温度は0 とし、移動相にヘキサン/エタノール/酢酸(8 5 : 1 4 . 9 : 0 . 1, v / v)溶液を用い、流速1.0 mL/分で溶出し、215 nmの紫外吸収波長で検出した。 40

#### 【0024】

(R) - 1 - フェニルエタノール(>99% e . e .)及び(S) - 1 - フェニルエタノール(>97% e . e .)はチッソ社製のものを使用した。光学分割した(+) - 及び(-) - 5 - ヒドロキシ - 1 - メチルヒダントインの5位の絶対立体配置は家永らの論文(J. C h e m . S o c . P e r k i n T r a n s . I , 1 9 8 9 , 1 1 5 3 - 1 1 5 6)に記載の方法により、(+) - 体はR体で、(-) - 体はS体であることを確認した。

#### 【0025】

## 実施例 1.

Dean-Stark の水分離装置を付けたフラスコ中で (±)-5-ヒドロキシ-1-メチルヒダントイン (106.8 g, 0.82 mol)、(S)-1-フェニルエタノール (25.0 g, 0.21 mol) 及び p-トルエンスルホン酸 (1.0 g) の混合物をベンゼン (2.5 L) に懸濁し、水分が完全に出なくなるまで 48 時間加熱還流した。不溶物を濾去した後、ベンゼン溶液を希炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。無水硫酸ナトリウム上で乾燥した後、減圧濃縮すると二つのジアステレオマー (5R, 1'S)-1-メチル-5-(1'-フェニルエトキシ)ヒダントイン (3a) 及び (5S, 1'S)-1-メチル-5-(1'-フェニルエトキシ)ヒダントイン (3b) の 2.5:1 混合物 (40.0 g) が無色の油状物として得られた。この混合物をシリカゲル (6 L) を用い、ベンゼン/酢酸エチル (1:1) を溶出液としたカラムクロマトグラフィーで分離するとジアステレオマー 3a (17.0 g) 及び 3b (4.0 g) の粗結晶が得られた。各粗結晶を酢酸エチル/石油エーテルから再結晶して、ジアステレオマー 3a (15.5 g, 32%) 及び 3b (2.5 g, 5%) を白色結晶として得た。

## 【0026】

(±)-5-ヒドロキシ-1-メチルヒダントイン (106.8 g, 0.82 mol)、(R)-1-フェニルエタノール (25.0 g, 0.21 mol) を用い同様に処理して、ジアステレオマー 2a (13.1 g, 27%) 及び 2b (3.0 g, 6%) を白色結晶として得た。物理化学定数は次の実施例 2 で合成した化合物と同じ値を示した。

## 【実施例 2】

## 【0027】

## 実施例 2.

(1) 1-メチルヒダントイン (114 g, 1.0 mol) を 1, 2-ジクロルエタン (600 mL) に懸濁し、油浴上 95 乃至 100 に加熱した。攪拌しながら臭素 (57 mL, 1.1 mol) を 6 時間かけて滴下し、臭素の色が消えて (約 1 時間) からさらに 1 時間加熱攪拌した。減圧濃縮して得られる固体物を 1, 2-ジクロルエタンから再結晶し、第 3 結晶まで合わせてイミニウム塩 (1-メチルヒダントイン-5-エニウム ブロミド; 166.8 g, 86%) が白色結晶として得られた。

## 【0028】

(2) モレキュラーシーブ 4A (粉末、100 g) を 1, 2-ジクロルエタン (700 mL) に懸濁し、(R)-1-フェニルエタノール (25 g, 0.2 mol) と上記イミニウム塩 (80 g, 0.4 mol) を加えた。35 乃至 45 で 24 時間攪拌した後、不溶物を濾去し、濾液を減圧濃縮すると二つのジアステレオマー (5S, 1'R)-1-メチル-5-(1'-フェニルエトキシ)ヒダントイン (2a) 及び (5R, 1'R)-1-メチル-5-(1'-フェニルエトキシ)ヒダントイン (2b) の 1:1 混合物が油状物として得られた。この混合物をフラッシュクロマトグラフィー及び中圧液体クロマトグラフィーにより分離するとジアステレオマー 2a 及び 2b の粗結晶が得られた。粗結晶をそれぞれ酢酸エチル/ヘキサンから再結晶するとジアステレオマー 2a (15.4 g, 33%) 及び 2b (17.3 g, 37%) が白色結晶として得られた。

## 【0029】

(5S, 1'R)-1-メチル-5-(1'-フェニルエトキシ)ヒダントイン (2a) の物性値

融点: 73-74、[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>24</sup>: +159.9° (c 1,  $\text{CHCl}_3$ )、Rf: 0.48、<sup>1</sup>H-NMR ( $\text{CDCl}_3$ ): 1.54 (d, 3H,  $J$  = 6.5 Hz,  $\text{CH}_3$ ), 2.74 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ -N), 4.68 (s, 1H, N-CH-C=O), 5.10 (q, 1H,  $J$  = 6.5 Hz,  $\text{CH}_7$ ), 7.31-7.41 (m, 5H, arom. H), 8.68 (s, 1H, NH)、IR:  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$  (cm<sup>-1</sup>) 3250, 2966, 1794, 1778, 1724, 1705, 1446, 1350, 1315, 1111, 1097, 1066, 756, 694, 559、元素分析 ( $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3$ )：計算値；C, 61.53%、H, 6.02%、N, 11.96%；実測値；C, 61.42%、H, 6.50%

. 15%、N, 11.86%

【0030】

(5R, 1'S) - 1 - メチル - 5 - (1' - フェニルエトキシ) ヒダントイン (2b) の物性値

融点: 106 - 107.5, [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>24</sup>: +148.9° (c 1, CHCl<sub>3</sub>), Rf: 0.42, <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.55 (d, 3H, J = 6.5 Hz, CH<sub>3</sub>), 2.68 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-N), 4.78 (q, 1H, J = 6.5 Hz, CH), 5.04 (s, 1H, N-CH-C=O), 7.28 - 7.38 (m, 5H, arom. H), 8.07 (s, 1H, NH), IR:  $\nu$ <sub>max</sub><sup>KBr</sup> (cm<sup>-1</sup>) 3265, 2977, 1797, 1776, 1728, 1705, 1444, 1321, 1306, 1095, 1036, 762, 698, 530, 元素分析 (C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>): 計算値; C, 61.53%, H, 6.02%, N, 11.96%; 実測値; C, 61.34%, H, 6.09%, N, 11.90%

【0031】

(3) モレキュラーシープ4A (粉末、200g) を1, 2 - ジクロルエタン (1.5L) に懸濁し、(S) - 1 - フェニルエタノール (50g, 0.4mol) と上記 (1) で得られたイミニウム塩 (160g, 0.8mol) を加えた。35乃至45で24時間攪拌した後、不溶物を濾去し、濾液を減圧濃縮すると二つのジアステレオマー (5R, 1'S) - 1 - メチル - 5 - (1' - フェニルエトキシ) ヒダントイン (3a) 及び (5S, 1'S) - 1 - メチル - 5 - (1' - フェニルエトキシ) ヒダントイン (3b) の1:1混合物 (92g) が油状物として得られた。この混合物をエーテル (200mL) に溶かし、冷却 (場合によって種を加える) して、析出する結晶を濾取するとジアステレオマー-3b (20.0g) の粗結晶が得られた。濾液を濃縮して得られた残渣をフラッシュクロマトグラフィー及び中圧液体クロマトグラフィーにより分離すると、ジアステレオマー-3a 及び 3b の粗結晶が得られた。各粗結晶を酢酸エチル / ヘキサンから再結晶するとジアステレオマー-3a (36.4g, 39%) 及び 3b (40.3g, 43%) が白色結晶として得られた。

【0032】

(5R, 1'S) - 1 - メチル - 5 - (1' - フェニルエトキシ) ヒダントイン (3a) の物性値

融点: 73 - 74, [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>24</sup>: -155.2° (c 1, CHCl<sub>3</sub>), Rf: 0.48, <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.54 (d, 3H, J = 6.5 Hz, CH<sub>3</sub>), 2.74 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-N), 4.68 (s, 1H, N-CH-C=O), 5.10 (q, 1H, J = 6.5 Hz, CH), 7.31 - 7.41 (m, 5H, arom. H), 8.15 (s, 1H, NH), IR:  $\nu$ <sub>max</sub><sup>KBr</sup> (cm<sup>-1</sup>) 3251, 2966, 1794, 1778, 1724, 1705, 1446, 1350, 1315, 1111, 1097, 1066, 756, 694, 559, 元素分析 (C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>): 計算値; C, 61.53%, H, 6.02%, N, 11.96%; 実測値; C, 61.36%, H, 6.12%, N, 11.94%

【0033】

(5S, 1'S) - 1 - メチル - 5 - (1' - フェニルエトキシ) ヒダントイン (3b) の物性値

融点: 101 - 102, [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>24</sup>: -148.7° (c 1, CHCl<sub>3</sub>), Rf: 0.42, <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.55 (d, 3H, J = 6.5 Hz, CH<sub>3</sub>), 2.67 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-N), 4.77 (q, 1H, J = 6.5 Hz, CH), 5.04 (s, 1H, N-CH-C=O), 7.27 - 7.37 (m, 5H, arom. H), 8.63 (s, 1H, NH), IR:  $\nu$ <sub>max</sub><sup>KBr</sup> (cm<sup>-1</sup>) 3261, 2977, 1797, 1776, 1730, 1705, 1444, 1321, 1306, 1095, 1036, 762, 700, 530, 元素分析 (C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>): 計算値; C, 61.53%, H, 6.02%, N, 11.96%; 実測値; C, 61.45%, H, 6.05%

、 N , 1 2 . 0 0 %

【 0 0 3 4 】

( 4 ) 化合物 2 b ( 2 3 . 4 g , 0 . 1 m o l ) を酢酸エチル ( 2 5 0 m L ) に溶かした後、 1 0 % パラジウム炭素 ( 2 . 5 g ) を加え、 水素ガス雰囲気下、 室温で 4 8 時間攪拌した。 1 0 % パラジウム炭素を濾去した濾液を減圧濃縮して粗結晶を得た。 これを酢酸エチルから再結晶すると ( R ) - ( + ) - 5 - ヒドロキシ - 1 - メチルヒダントイン ( 9 . 1 g ) が白色結晶として得られた。

【 0 0 3 5 】

融点 : 1 4 7 . 5 - 1 4 8 . 5 、 [ ] <sup>24</sup><sub>D</sub> : + 8 . 8 ° ( c 1 , MeOH ) 、 <sup>1</sup>H - NMR ( DMSO - d <sub>6</sub> ) : 2 . 7 4 ( s , 3 H , CH <sub>3</sub> ) , 4 . 9 6 ( d , 1 H , J = 8 . 8 Hz , CH ) , 6 . 8 6 ( d , 1 H , J = 8 . 8 Hz , OH ) , 1 0 . 7 5 ( s , 1 H , NH ) 、 IR : <sub>max</sub><sup>KBr</sup> ( cm <sup>-1</sup> ) 3 3 9 4 , 3 1 7 4 , 3 0 7 6 , 2 7 5 0 , 1 7 9 2 , 1 7 4 1 , 1 4 5 4 , 1 1 0 9 、 元素分析 ( C <sub>4</sub>H <sub>6</sub>N <sub>2</sub>O <sub>3</sub> ) : 計算値 ; C , 3 6 . 9 3 % 、 H , 4 . 6 5 % 、 N , 2 1 . 5 3 % ； 実測値 ; C , 3 7 . 0 5 % 、 H , 4 . 6 6 % 、 N , 2 1 . 3 9 %

【 0 0 3 6 】

( 5 ) 化合物 3 a ( 4 2 . 2 g , 0 . 1 8 m o l ) を同様に処理すると ( R ) - ( + ) - 5 - ヒドロキシ - 1 - メチルヒダントイン ( 1 7 . 9 g ) が結晶として得られた。

融点 : 1 4 6 . 5 - 1 4 9 . 5 、 [ ] <sup>24</sup><sub>D</sub> : + 8 . 9 ° ( c 1 , MeOH )  
<sup>1</sup>H - NMR ( DMSO - d <sub>6</sub> ) : 2 . 7 4 ( s , 3 H , CH <sub>3</sub> ) , 4 . 9 6 ( d , 1 H , J = 8 . 8 Hz , CH ) , 6 . 8 6 ( d , 1 H , J = 8 . 8 Hz , OH ) , 1 0 . 7 4 ( s , 1 H , NH ) 、 IR : <sub>max</sub><sup>KBr</sup> ( cm <sup>-1</sup> ) 3 3 9 6 , 3 1 7 4 , 3 0 8 2 , 2 7 5 0 , 1 7 9 0 , 1 7 4 1 , 1 4 5 2 , 1 1 0 9 、 元素分析 ( C <sub>4</sub>H <sub>6</sub>N <sub>2</sub>O <sub>3</sub> ) : 計算値 ; C , 3 6 . 9 3 % 、 H , 4 . 6 5 % 、 N , 2 1 . 5 3 % ； 実測値 ; C , 3 7 . 2 7 % 、 H , 4 . 7 2 % 、 N , 2 1 . 4 3 %

【 0 0 3 7 】

( 6 ) 化合物 2 a ( 1 4 . 1 g , 0 . 0 6 m o l ) を同様に処理すると ( S ) - ( - ) - 5 - ヒドロキシ - 1 - メチルヒダントイン ( 5 . 7 g ) が結晶として得られた。

融点 : 1 4 7 . 0 - 1 4 9 . 5 、 [ ] <sup>24</sup><sub>D</sub> : - 9 . 0 ° ( c 1 , MeOH ) 、 <sup>1</sup>H - NMR ( DMSO - d <sub>6</sub> ) : 2 . 7 4 ( s , 3 H , CH <sub>3</sub> ) , 4 . 9 6 ( d , 1 H , J = 8 . 8 Hz , CH ) , 6 . 8 6 ( d , 1 H , J = 8 . 8 Hz , OH ) , 1 0 . 7 4 ( s , 1 H , NH ) 、 IR : <sub>max</sub><sup>KBr</sup> ( cm <sup>-1</sup> ) 3 3 9 6 , 3 1 8 2 , 3 0 7 6 , 2 7 5 0 , 1 7 3 8 , 1 4 5 4 , 1 1 0 9 、 元素分析 ( C <sub>4</sub>H <sub>6</sub>N <sub>2</sub>O <sub>3</sub> ) : 計算値 ; C , 3 6 . 9 3 % 、 H , 4 . 6 5 % 、 N , 2 1 . 5 3 % ； 実測値 ; C , 3 6 . 9 5 % 、 H , 4 . 6 3 % 、 N , 2 1 . 3 7 %

【 0 0 3 8 】

( 7 ) 化合物 3 b ( 4 6 . 8 g , 0 . 2 m o l ) を同様に処理すると ( S ) - ( - ) - 5 - ヒドロキシ - 1 - メチルヒダントイン ( 1 9 . 3 g ) が結晶として得られた。

融点 : 1 4 7 . 0 - 1 4 9 . 0 、 [ ] <sup>24</sup><sub>D</sub> : 8 . 9 ° ( c 1 , MeOH ) 、 <sup>1</sup>H - NMR ( DMSO - d <sub>6</sub> ) : 2 . 7 4 ( s , 3 H , CH <sub>3</sub> ) , 4 . 9 6 ( d , 1 H , J = 8 . 8 Hz , CH ) , 6 . 8 6 ( d , 1 H , J = 8 . 8 Hz , OH ) , 1 0 . 7 5 ( s , 1 H , NH ) 、 IR : <sub>max</sub><sup>KBr</sup> ( cm <sup>-1</sup> ) 3 4 0 2 , 3 1 8 2 , 3 0 7 6 , 2 7 5 0 , 1 7 3 4 , 1 4 5 0 , 1 1 0 7 、 元素分析 ( C <sub>4</sub>H <sub>6</sub>N <sub>2</sub>O <sub>3</sub> ) : 計算値 ; C , 3 6 . 9 3 % 、 H , 4 . 6 5 % 、 N , 2 1 . 5 3 % ； 実測値 ; C , 3 6 . 9 9 % 、 H , 4 . 5 5 % 、 N , 2 1 . 5 9 %

【 実施例 3 】

【 0 0 3 9 】

実施例 3 .

以上得られた 5 - ヒドロキシ - 1 - メチルヒダントイン光学活性体の光学純度は以下の 2 種の方法で検定した。

(1) シフト試薬を用いるプロトン核磁気共鳴 (<sup>1</sup>H-NMR) 法

(±)-5-ヒドロキシ-1-メチルヒダントインをシフト試薬トリス[3-(2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチリデン)-d-カンホラト]ユーロピウム(III)[Eu(tfc)3](1:6重量比)と共に重アセトン中で<sup>1</sup>H-NMRスペクトルを測定すると、5位のメチン基のシグナル(ダブレット)は互いに2本づつに分離した。また、5位の水酸基のシグナル(ダブレット)は一部重なり、見かけ上トリプレットを示した。しかし、同じ条件下での(S)-(-)及び(R)-(+)5-ヒドロキシ-1-メチルヒダントインの<sup>1</sup>H-NMRスペクトルは対応する位置にタブレットを示すのみであった。このことは上記の(S)-(-)及び(R)-(+)5-ヒドロキシ-1-メチルヒダントインがラセミ化することなく単離されたことを示している。また、これらのシグナル強度比から(S)-(-)及び(R)-(+)5-ヒドロキシ-1-メチルヒダントインの光学純度(enantiomeric excess, e.e.)は99.5%e.e.以上と結論した。

## 【0040】

## (2) 高速液体クロマトグラフィー(HPLC)法

(S)-1-フェニルエチルカルバメートを化学結合させたアミロースでシリカゲルを被覆した固定相を充填したキラルカラム(キラルパックAS、ダイセル化学工業)を用いて(±)-5-ヒドロキシ-1-メチルヒダントインの直接光学分割に成功した。即ち、キラルパックASカラムを用い、エタノールを添加したヘキサンを移動相として(±)-5-ヒドロキシ-1-メチルヒダントインを分析した結果、エナンチオマーの良好な分離が認められた。さらに、0.1%の酢酸を添加しカラム温度を室温から0に下げることによりほぼ完全な分離が達成できた。

## 【0041】

上記の条件でHPLC分析した結果、(±)-5-ヒドロキシ-1-メチルヒダントインは保持時間11.7分と13.7分に面積比がほぼ1:1の二本のピークを与えた。この二本のピークの分離度(Rs)は2.74であり完全分離の指標であるRs=1.5を上回った。また、ジアステレオマー-3a及び3bを接触還元して得られる(R)-(+)-5-ヒドロキシ-1-メチルヒダントイン及び(S)-(-)5-ヒドロキシ-1-メチルヒダントインは各々1本のみのピークを与え、もう一方のエナンチオマーのピークは確認されなかった。このHPLC条件では光学対掌体0.1%の混在の検出が可能であるので、(S)-(-)及び(R)-(+)5-ヒドロキシ-1-メチルヒダントインの光学純度は99.8%e.e.以上と結論した。

## 【実施例4】

## 【0042】

## 実施例4.

## (1) 薬理作用

8週齢のウイスター系雄性ラットにアデニンを経口投与して腎不全モデル動物を作製した(腎と透析、1991年、臨時増刊号、440~445頁及びNephron、44巻、1986年、230~234頁等を参照)。アデニン(200mg/kg)を連日投与することによって、腎機能の指標となる血中クレアチニン値は徐々に上昇し、投与前の0.44±0.02mg/dLから約3週間後には4.12±0.53mg/dLに上昇した。また、クレアチニン・クリアランス(mL/kg/hr)の値は、315.3±13.8から25.7±4.4に低下し、腎機能は10分の1程度に低下した。

## 【0043】

このアデニン誘発腎不全ラットに、アデニン投与7日目から17日間被験薬を経口投与して、被験薬投与前と投与後の血中クレアチニン値を比較し、腎不全進展に伴うクレアチニン増加に対する被験薬の抑制作用を調べた。被験薬非投与の対照群では4.37±0.76mg/dLのクレアチニン増加が認められたが、(S)-(-)5-ヒドロキシ-1-メチルヒダントインの投与群(200mg/kg/日)では2.72±0.55mg/dLにクレアチニン増加が抑えられ、本発明S体がラセミ体と同様に腎不全進展抑制作

10

20

30

40

50

用を有することが示された。

【0044】

(2) 血中動態

上記の腎不全モデルラット(アデニン投与23日目)に、(S)-(-)-及び(R)-(+)-5-ヒドロキシ-1-メチルヒダントインを各々100mg/kgで単回経口投与した後、血漿中の未変化体及び代謝物(代謝物1:1-メチルイミダゾリジントリオニン及び代謝物2:5-メチルオキサルル酸)の濃度推移を調べた。その結果を図1に示すが、腎不全モデルラットにおいては、本発明S体はその対掌体であるR体と比べてほとんど代謝物に変換されないことが明らかになった。

【0045】

(3) 毒性試験

SD系ラット(6週齢)に(±)-5-ヒドロキシ-1-メチルヒダントインを静脈内に単回した急性毒性試験において、投与量2000mg/kgでも死亡例はなく、本未変化体の致死量は、2000mg/kg以上と推定された。しかし、同じ毒性試験において、代謝物1の概略の致死量は150乃至300mg/kgであった。このように代謝物1の毒性は比較的高いと考えられ、図1に示した光学異性体の血中動態の結果より、S体はR体よりも代謝物1に代謝されにくいため、S体の方がR体より安全性が高いことが示唆された。また、各光学活性体をマウスに単回経口投与して一般症状等の発現の最小用量を調べた結果、R体はS体の5分の1の用量にて症状発現が認められ、S体の方が副作用的にも優れていることが認められた。

【産業上の利用可能性】

【0046】

本発明S体化合物はその対掌体であるR体と比べて、毒性の高い代謝物へはほとんど変化しないため、特に腎機能障害によって有害物質が排出されずに体内に蓄積される慢性腎不全の患者に投与する腎不全用剤として使用する場合に非常に有用である。

【図面の簡単な説明】

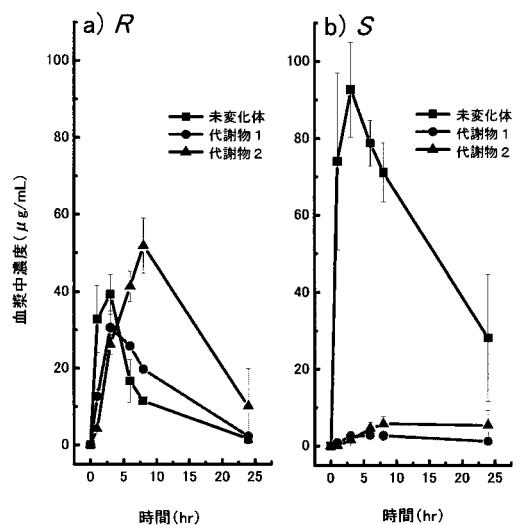
【0047】

【図1】図1は、5-ヒドロキシ-1-メチルヒダントインのS体及びR体を腎不全モデル動物に経口投与した場合の血中動態を調べた結果である。

10

20

【図1】



---

フロントページの続き

(72)発明者 松浦 博秀

兵庫県小野市古川町南山1093-1 日本臓器製薬株式会社技術研究所内

(72)発明者 名加 富紫生

兵庫県加東郡社町木梨川北山442-1 日本臓器製薬株式会社生物活性科学研究所内

F ターム(参考) 4C086 AA01 AA02 AA03 BC38 GA16 MA01 MA04 NA05 NA06 NA07

ZA81