

(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
2013 年 6 月 6 日(06.06.2013)



(10) 国際公開番号
WO 2013/081087 A1

- (51) 国際特許分類:
C07D 239/47 (2006.01) *A61P 3/06* (2006.01)
A61K 31/505 (2006.01) *C07B 57/00* (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2012/081023
- (22) 国際出願日: 2012 年 11 月 30 日(30.11.2012)
- (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 2011-264194 2011 年 12 月 2 日(02.12.2011) 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 2 9 号 Aichi (JP).
- (72) 発明者: 山▲崎▼ 浩市(YAMAZAKI Koichi); 〒
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). 松
田 健之介(MATSUDA Kennosuke); 〒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). 扇谷 忠明
(OHGIYA Tadaaki); 〒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 Kimiy-
uki); 〒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).
- (74) 代理人: 特許業務法人特許事務所サイクス(SIKS
& CO.); 〒1040031 東京都中央区京橋一丁目 8 番
7 号 京橋日殖ビル 8 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,
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, PA, PE, PG, PH,
PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, 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, 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, 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 PREPARING OPTICALLY ACTIVE COMPOUND

(54) 発明の名称: 光学活性化合物の製造方法

(57) Abstract: A method for preparing trans-{4-[(2-[(1-[3,5-bis(tri-fluoromethyl)phenyl]ethyl){5-[2-(methylsulfonyl)ethoxy]-pyrimidin-2-yl}amino)methyl]-4-(trifluoromethyl)phenyl}-(ethyl)amino)methyl]cyclohexyl}acetic acid having a high optical purity from trans-{4-[(2-[(1-[3,5-bis(trifluoro- methyl)phenyl]ethyl){5-[2-(methylthio)ethoxy]pyrimidin-2- yl}amino)methyl]-4-(tri-fluoromethyl)phenyl}(ethyl)amino)- methyl]cyclohexyl}acetic acid having a low optical purity, including a step of subjecting a salt of the starting (latter) substance with an optically inactive acid to crystallization in a solvent and then isolating the resulting crystals.

(57) 要約: 低光学純度の trans-{4-[(2-[(1-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]エチル){5-[2-(メチルスルホニル)エトキシ]ピリミジン-2-イル}アミノ)メチル]-4-(トリフルオロメチル)フェニル}-(エチル)アミノ)メチル]シクロヘキシル}酢酸から、溶媒中で光学的に不活性な酸との塩の結晶を晶析させ、これを分取する工程を含む、高い光学純度を有する trans-{4-[(2-[(1-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]エチル){5-[2-(メチルスルホニル)エトキシ]ピリミジン-2-イル}アミノ)メチル]-4-(トリフルオロメチル)フェニル}-(エチル)アミノ)メチル]シクロヘキシル}酢酸を製造する方法。

WO 2013/081087 A1

明 細 書

発明の名称：光学活性化合物の製造方法

技術分野

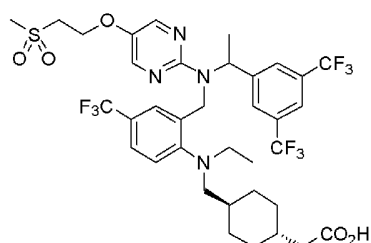
[0001] 本発明は、医薬の有効成分等として有用な *trans*-{4-[({2-[({1-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]エチル}{5-[2-(メチルスルホニル)エトキシ]ピリミジン-2-イル}アミノ)メチル]-4-(トリフルオロメチル)フェニル}(エチル)アミノ)メチル]シクロヘキシル}酢酸の光学活性体の製造方法に関する。

背景技術

[0002] *trans*-{4-[({2-[({1-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]エチル}{5-[2-(メチルスルホニル)エトキシ]ピリミジン-2-イル}アミノ)メチル]-4-(トリフルオロメチル)フェニル}(エチル)アミノ)メチル]シクロヘキシル}酢酸は、強力なコレステロールエステル転送タンパク(CE TP)阻害活性を有しており、脂質異常症などの疾患の治療や予防のための医薬の有効成分として有用な化合物であることが知られている(特許文献1)。

[0003] 本化合物においてはメチル基が結合するベンジル位の炭素原子が不斉炭素となることから、この不斉炭素に関して2種類のエナンチオマーが存在することとなるが、特許文献1 実施例45には、下記構造式で示されるラセミ体のみが開示されており、そのエナンチオマーは未だ提供されていない。

[0004] [化1]



[0005] 一般的に、エナンチオマーの間では薬理作用が異なる場合があり得ることから、上記のエナンチオマーについても異なるCE TP阻害活性を有する可

能性があり、また、他に有用な薬理作用を有する可能性もあり得ることから、当該エナンチオマーをそれぞれ分取することは、有用性の高い医薬の有効成分を得るうえで極めて重要である。

[0006] なお、一般的に、ラセミ体を合成した後にキラルカラムにより光学分割して光学的に純粋な化合物を分離することができる場合があることが知られている。しかしながら、キラルカラムを用いる光学分割法はスケールアップ製造に向けての分割条件の設定が非常に困難であり、さらに工業的な大量スケールでの製造には不向きであるという問題があることから、反動的にエナンチオマーを作り分ける方法の開発が望まれる。

また、一般的に、カルボン酸化合物やアミン化合物については、それぞれ光学活性な塩基や光学活性な酸との塩を形成させた後、ジアステレオマー塩の分別再結晶を経て光学分割できる場合があることが知られている。

[0007] しかしながら、 $\text{trans-}\{4-[(2-[(1-[3,5\text{-bis(trifluoromethyl)phenyl]ethyl}\{5-[2-(\text{methylsulfonyl}ethyl)pyrimidin-2-yl]amino)methyl]-4-(\text{trifluoromethyl}phenyl)(ethyl)amino)methyl]cyclohexyl\}acetic acid$ についてはこれまでに有効な光学分割法は全く報告されていない。さらに、光学的に純粋な中間体化合物を用いた製造方法も知られていない。

先行技術文献

特許文献

[0008] 特許文献1：国際公開第2008/129951号パンフレット

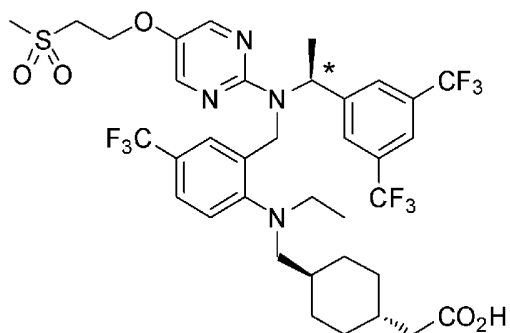
発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0009] 本発明の課題は、高い光学純度を有する $\text{trans-}\{4-[(2-[(1-[3,5\text{-bis(trifluoromethyl)phenyl]ethyl}\{5-[2-(\text{methylsulfonyl}ethyl)pyrimidin-2-yl]amino)methyl]-4-(\text{trifluoromethyl}phenyl)(ethyl)amino)methyl]cyclohexyl\}acetic acid$

〕シクロヘキシル〕酢酸の各種エナンチオマーを簡便に製造する方法を提供することにある。より具体的には、高い光学純度を有する、下記式（１）

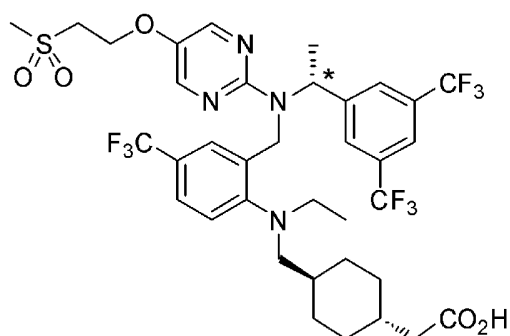
[化2]



(1)

で表される (S) -trans- {4- [({2- [({1- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] エチル} {5- [2- (メチルスルホニル) エトキシ] ピリミジン-2-イル} アミノ) メチル] -4- (トリフルオロメチル) フェニル} (エチル) アミノ) メチル] シクロヘキシル} 酢酸 (以下、本明細書において、「(S) 体化合物 (I)」とも称する。)、又は下記式 (I I)

[化3]



(II)

で表される (R) - t r a n s - { 4 - [({ 2 - [({ 1 - [3 , 5 - ビ
ス (トリフルオロメチル) フェニル] エチル} { 5 - [2 - (メチルスルホ
ニル) エトキシ] ピリミジン - 2 - イル} アミノ) メチル] - 4 - (トリフ
ルオロメチル) フェニル} (エチル) アミノ) メチル] シクロヘキシル} 酢

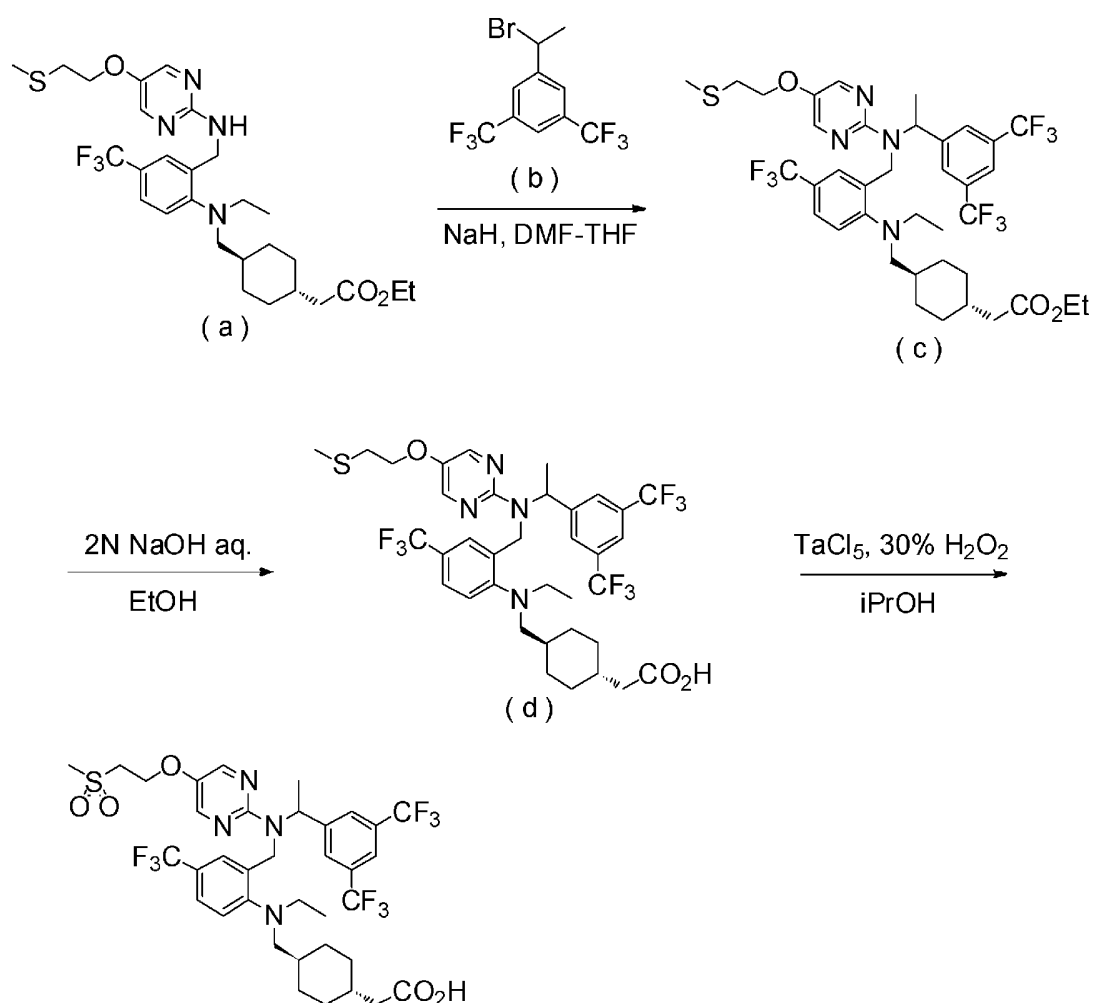
酸（以下、本明細書において、「（R）体化合物（I）」とも称する。）
を簡便に製造する方法を提供することにある。

課題を解決するための手段

[0010] 上記特許文献1には、ラセミ体につき、下記のスキーム1に示す方法に従って、中間体化合物（a）とラセミ体のベンジルブロミド（b）とを塩基存在下にてカップリングさせ、得られた化合物（c）のエステル基を加水分解して化合物（d）とし、最後に硫黄原子を酸化する方法によって合成することができる旨開示されている。

[0011] スキーム1

[化4]



[0012] そこで、本発明者らは高い光学純度を有する（S）体化合物（I）又は（

R) 体化合物 (I I) を製造することを目的として、上記スキーム 1 を参考に、ラセミ体のベンジルブロミド (b) の代わりに光学活性な 1- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] -1-メタンスルホニルオキシエタンを用いて反応を行ったが、メタンスルホニル基の β 脱離反応が優先し、目的とする高光学純度の (S) 体化合物 (I) 又は (R) 体化合物 (I I) を得ることができなかった。

[0013] また、メタンスルホニル基の代わりにトルエンスルホニル基、クロロメタンスルホニル基、又は 2, 4, 6-トリイソプロピルベンゼンスルホニル基等の脱離基を有する光学活性ベンジル化剤を用いて検討を行ったが、1- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] -1-メタンスルホニルオキシエタンの場合と同様に、目的とする高光学純度の (S) 体化合物 (I) 又は (R) 体化合物 (I I) を得ることはできなかった。

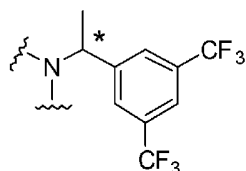
[0014] また、上記スキーム 1 に示す通り、これまで、ベンジルブロミド (b) を用いた場合に、中間体化合物 (a) の窒素原子への 1- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] エチル基の導入が達成されていることから、ラセミ体のベンジルブロミド (b) の代わりに光学活性なベンジルブロミドを用いることにより高光学純度の (S) 体化合物 (I) 又は (R) 体化合物 (I I) を得ることも考えられる。

[0015] しかしながら、一般的に臭化物イオンが脱離する求核置換反応では、反応により生じた臭化物イオンが反応系中でベンジルブロミドと反応し、部分的にラセミ化が進行することが知られている。また、一般的にベンジル位での求核置換反応は、ベンジルカチオンの安定化により S_N1 型の置換反応も競合するため、部分的にラセミ化が起こることが知られている。

[0016] そして、実際に本発明者らが上記スキーム 1 に従ってラセミ体のベンジルブロミド (b) の代わりに光学活性なベンジルブロミドを用いて反応を行ったところ、予想通り部分的にラセミ化が生じ、得られた化合物の光学純度が、原料として用いた光学活性ベンジルブロミドの光学純度と比較して低下することが判明した。

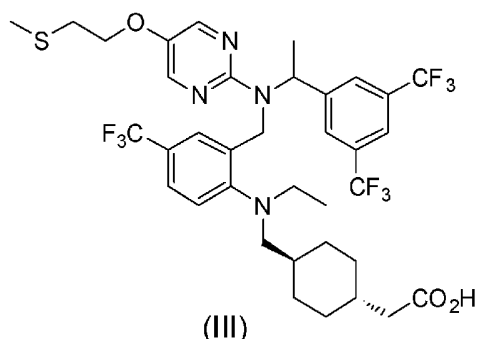
[0017] 斯かる状況下において、本発明者らは、部分的なラセミ化により光学純度が低下した化合物（本明細書において、当該部分的なラセミ化により光学純度が低下した化合物を「部分ラセミ化体」と表現する場合がある。当該「部分ラセミ化体」の光学純度は、部分的にラセミ化が生ずる反応に供される光学活性な反応原料（例えば、光学活性ベンジルハライド）の光学純度と比較して相対的に低い光学純度であればその絶対値は特に限定されないが、具体的には例えば95% ee以下、好適には10～95% ee、より好適には30～94.5% ee、特に好適には50～94% eeの光学純度を意味する。さらに、当該「部分ラセミ化体」において、下記の部分構造

[化5]



において*印で示される不斉炭素原子がS配置のエナンチオマーが、R配置のエナンチオマーよりも過剰量存在する場合を特に「（S）体優位の部分ラセミ化体」と称する。また、当該「部分ラセミ化体」において、*印で示される不斉炭素原子がR配置のエナンチオマーが、S配置のエナンチオマーよりも過剰量存在する場合を特に「（R）体優位の部分ラセミ化体」と称する。）のうち、下記式（III）

[化6]



で表される trans- {4- [({2- [({1- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] エチル} {5- [2- (メチルチオ) エトキシ

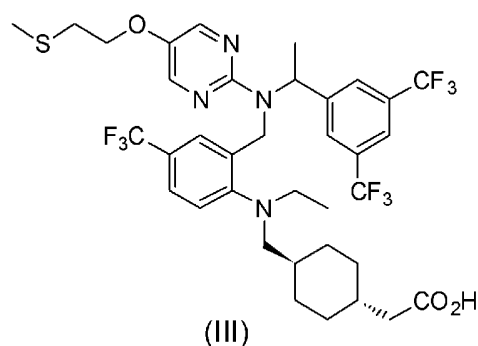
〕ピリミジン-2-イル}アミノ)メチル] -4-(トリフルオロメチル)フェニル} (エチル)アミノ)メチル]シクロヘキシル} 酢酸の部分ラセミ化体につき、溶媒中で塩酸塩とし、次いで当該塩酸塩を結晶化することにより、部分ラセミ化体中に過剰量存在する一方のエナンチオマーを優先的に結晶化することができ、得られた結晶を分取することにより光学純度が顕著に向上した *trans*-{4-[({2-[({1-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]エチル}{5-[2-(メチルチオ)エトキシ]ピリミジン-2-イル}アミノ)メチル]-4-(トリフルオロメチル)フェニル}(エチル)アミノ)メチル]シクロヘキシル} 酢酸を得ることができ、これを中間体として用いることにより、高光学純度の(S)体化合物(I)又は(R)体化合物(II)を得られることを見出した。

[0018] 上記の通り、ラセミ体あるいは低い光学純度のカルボン酸化合物やアミン化合物につき、光学活性な塩基や光学活性な酸との塩を形成させた後に結晶化することで光学分割できる場合があることは一般的に知られているが、塩化水素等の光学的に不活性な酸を用いて物質の光学純度を高める方法は、当業者において全く予測できないことである。

[0019] すなわち、本発明は、具体的には例えば以下の[1]～[13]に記載の発明に関する。

[1] 結晶化後と比較して相対的に低光学純度の、下記式(III)

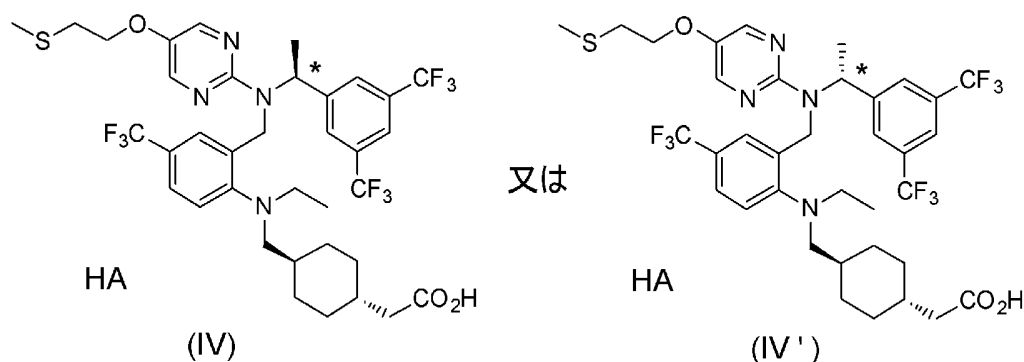
[化7]



で表される *trans*-{4-[({2-[({1-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]エチル}{5-[2-(メチルチオ)エトキシ]

〕ピリミジン-2-イル}アミノ)メチル] -4-(トリフルオロメチル)フェニル} (エチル)アミノ)メチル]シクロヘキシル}酢酸(好適には、光学純度が95% ee以下、より好適には30~94.5% ee、特に好適には50~94% eeの当該化合物)から、溶媒中、光学的に不活性な酸の存在下で、下記式(IV)又は(IV')

[化8]



(式中、HAは光学的に不活性な酸を示す。)

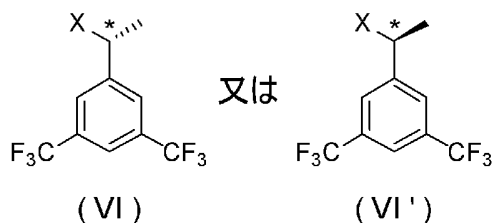
で表される光学活性なtrans-{4-[(2-[(1-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]エチル){5-[2-(メチルチオ)エトキシ]ピリミジン-2-イル}アミノ)メチル]-4-(トリフルオロメチル)フェニル}(エチル)アミノ)メチル]シクロヘキシル}酢酸(好適には、光学純度が97% ee以上、より好適には97.5~100% ee、さらに好適には98~100% ee、特に好適には99~100% eeの当該化合物)と光学的に不活性な酸との塩の結晶を晶析させ、これを分取する工程を含む、光学活性なtrans-{4-[(2-[(1-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]エチル){5-[2-(メチルスルホニル)エトキシ]ピリミジン-2-イル}アミノ)メチル]-4-(トリフルオロメチル)フェニル}(エチル)アミノ)メチル]シクロヘキシル}酢酸、若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物の製造方法。

[0020] 上記方法[1]において、結晶化後と比較して相対的に低光学純度のtrans-{4-[(2-[(1-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)

〕シクロヘキシル} 酢酸を製造する工程をさらに含む、上記〔１〕記載の方法。

[0023] 〔３〕下記の一般式（ＶＩ）又は（ＶＩ'）

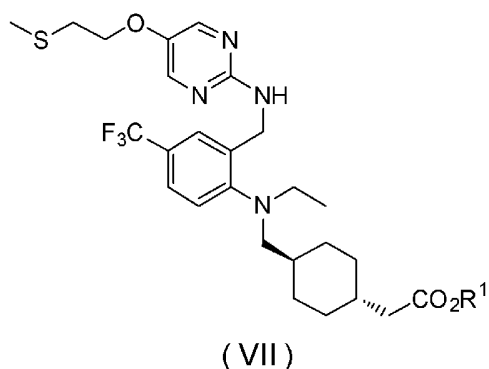
[化10]



（式中、Xはハロゲン原子を示す）

で表される光学活性ベンジルハライドと、下記の一般式（ＶＩＩ）

[0024] [化11]



（式中、R¹は一般式（Ｖ）におけるものと同義である。）

で表される化合物とを、溶媒中で、塩基の存在下に反応させて、一般式（Ｖ）で表される化合物の部分ラセミ化体を製造する工程をさらに含む、上記〔２〕記載の方法。

[0025] 〔４〕光学活性１－ブromo－１－〔３，５－bis（トリフルオロメチル）フェニル〕エタンと、上記一般式（ＶＩＩ）で表される化合物とを、溶媒中で、塩基の存在下、１５℃以下（好適には０℃以下、より好適には－２０℃以下、さらに好適には－４０℃以下、さらに好適には－５０℃以下、さらにより好適には－７８～－５０℃、特に好適には－６５～－５０℃）の温度条件で反応させるものである、上記〔３〕記載の方法。

[0026] [5] 結晶化後と比較して相対的に低光学純度の (S) - t r a n s - {4 - [({2 - [({1 - [3, 5 - ビス (トリフルオロメチル) フェニル] エチル} {5 - [2 - (メチルチオ) エトキシ] ピリミジン - 2 - イル} アミノ) メチル] - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル} (エチル) アミノ) メチル] シクロヘキシル} 酢酸 (好適には、光学純度が 95 % e e 以下、より好適には 30 ~ 94.5 % e e、特に好適には 50 ~ 94 % e e の当該化合物) から、溶媒中、光学的に不活性な酸の存在下で、光学活性な (S) - t r a n s - {4 - [({2 - [({1 - [3, 5 - ビス (トリフルオロメチル) フェニル] エチル} {5 - [2 - (メチルチオ) エトキシ] ピリミジン - 2 - イル} アミノ) メチル] - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル} (エチル) アミノ) メチル] シクロヘキシル} 酢酸 (好適には、光学純度が 97 % e e 以上、より好適には 97.5 ~ 100 % e e、さらに好適には 98 ~ 100 % e e、特に好適には 99 ~ 100 % e e の当該化合物) と光学的に不活性な酸との塩の結晶を晶析させ、これを分取する工程を含む、光学活性な (S) - t r a n s - {4 - [({2 - [({1 - [3, 5 - ビス (トリフルオロメチル) フェニル] エチル} {5 - [2 - (メチルスルホニル) エトキシ] ピリミジン - 2 - イル} アミノ) メチル] - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル} (エチル) アミノ) メチル] シクロヘキシル} 酢酸、若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物の製造方法。

[0027] [6] 上記一般式 (V) で表される化合物の (S) 体優位の部分ラセミ化体を、溶媒中で、塩基の存在下に加水分解して、結晶化後と比較して相対的に低光学純度の (S) - t r a n s - {4 - [({2 - [({1 - [3, 5 - ビス (トリフルオロメチル) フェニル] エチル} {5 - [2 - (メチルチオ) エトキシ] ピリミジン - 2 - イル} アミノ) メチル] - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル} (エチル) アミノ) メチル] シクロヘキシル} 酢酸を製造する工程をさらに含む、上記 [5] 記載の方法。

[0028] [7] 上記一般式 (V I) で表される光学活性ベンジルハライドと、上記一般式 (V I I) で表される化合物とを、溶媒中で、塩基の存在下に反応させ

て、一般式 (V) で表される化合物の (S) 体優位の部分ラセミ化体を製造する工程をさらに含む、上記 [6] 記載の方法。

[0029] [8] 光学活性 (R) - 1 - ブロモ - 1 - [3, 5 - ビス (トリフルオロメチル) フェニル] エタンと、上記一般式 (V I I) で表される化合物とを、溶媒中で、塩基の存在下、15℃以下 (好適には0℃以下、より好適には-20℃以下、さらに好適には-40℃以下、さらに好適には-50℃以下、さらにより好適には-78~-50℃、特に好適には-65~-50℃) の温度条件で反応させるものである、上記 [7] 記載の方法。

[9] 光学的に不活性な酸が、無機酸 (より好適にはハロゲン化水素、特に好適には塩化水素) である、上記 [1] ~ [8] のいずれかに記載の方法。

[0030] [10] 光学活性な *trans* - {4 - [({2 - [({1 - [3, 5 - ビス (トリフルオロメチル) フェニル] エチル} {5 - [2 - (メチルチオ) エトキシ] ピリミジン - 2 - イル} アミノ) メチル] - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル} (エチル) アミノ) メチル] シクロヘキシル} 酢酸 (好適には、光学純度が97% ee 以上、より好適には97.5~100% ee、さらに好適には98~100% ee、特に好適には99~100% ee の当該化合物) と、光学的に不活性な酸からなる塩の結晶 (好適には無機酸塩の結晶、より好適にはハロゲン化水素塩の結晶、特に好適には塩酸塩の結晶) 。

[0031] [11] 光学活性な (S) - *trans* - {4 - [({2 - [({1 - [3, 5 - ビス (トリフルオロメチル) フェニル] エチル} {5 - [2 - (メチルチオ) エトキシ] ピリミジン - 2 - イル} アミノ) メチル] - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル} (エチル) アミノ) メチル] シクロヘキシル} 酢酸 (好適には、光学純度が97% ee 以上、より好適には97.5~100% ee、さらに好適には98~100% ee、特に好適には99~100% ee の当該化合物) と、光学的に不活性な酸からなる塩の結晶 (好適には無機酸塩の結晶、より好適にはハロゲン化水素塩の結晶、特に好適には塩酸塩の結晶) 。

[0032] [12] 光学活性な *trans*-{4-[({2-[({1-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]エチル}{5-[2-(メチルチオ)エトキシ]ピリミジン-2-イル}アミノ)メチル]-4-(トリフルオロメチル)フェニル}(エチル)アミノ)メチル]シクロヘキシル}酢酸(好適には、光学純度が97% ee以上、より好適には97.5~100% ee、さらに好適には98~100% ee、特に好適には99~100% eeの当該化合物)、若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物。

[0033] [13] 光学活性な (S)-*trans*-{4-[({2-[({1-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]エチル}{5-[2-(メチルチオ)エトキシ]ピリミジン-2-イル}アミノ)メチル]-4-(トリフルオロメチル)フェニル}(エチル)アミノ)メチル]シクロヘキシル}酢酸(好適には、光学純度が97% ee以上、より好適には97.5~100% ee、さらに好適には98~100% ee、特に好適には99~100% eeの当該化合物)、若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物。

発明の効果

[0034] 本発明の方法によれば、医薬の有効成分等として有用な (S) 体化合物 (I) 又は (R) 体化合物 (II) を高い光学純度で、かつ簡便に製造することができる。

発明を実施するための形態

[0035] 本発明の方法は、*trans*-{4-[({2-[({1-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]エチル}{5-[2-(メチルチオ)エトキシ]ピリミジン-2-イル}アミノ)メチル]-4-(トリフルオロメチル)フェニル}(エチル)アミノ)メチル]シクロヘキシル}酢酸のうち S 配置又は R 配置のいずれか一方のエナンチオマーが他方のエナンチオマーと比較して過剰量存在する結果、光学活性を有する場合において、溶媒中、光学的に不活性な酸の存在下で当該過剰量存在する一方のエナンチオマーを優先的に結晶化し、得られる光学純度の向上した結晶を分取することによって光学純度を向上させる工程を含むことを一つの特徴とする。

[0036] 従って、「結晶化後と比較して相対的に低光学純度の *trans*-{4-[({2-[({1-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]エチル}{5-[2-(メチルチオ)エトキシ]ピリミジン-2-イル}アミノ)メチル]-4-(トリフルオロメチル)フェニル}(エチル)アミノ)メチル]シクロヘキシル}酢酸」は、光学活性を有し、かつ、結晶化後に得られる光学活性な *trans*-{4-[({2-[({1-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]エチル}{5-[2-(メチルチオ)エトキシ]ピリミジン-2-イル}アミノ)メチル]-4-(トリフルオロメチル)フェニル}(エチル)アミノ)メチル]シクロヘキシル}酢酸と比較して相対的に低い光学純度を有していれば、光学純度の絶対値は特に限定されないが、本発明においては、95% ee 以下が好ましく、30~94.5% ee がより好ましく、50~94% ee が特に好ましい。

[0037] また、結晶化後に得られる「光学活性な *trans*-{4-[({2-[({1-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]エチル}{5-[2-(メチルチオ)エトキシ]ピリミジン-2-イル}アミノ)メチル]-4-(トリフルオロメチル)フェニル}(エチル)アミノ)メチル]シクロヘキシル}酢酸」は、結晶化前と比較して相対的に高い光学純度を有していれば、光学純度の絶対値は特に限定されないが、本発明においては、97% ee 以上が好ましく、97.5~100% ee がより好ましく、98~100% ee がさらにより好ましく、99~100% ee が特に好ましい。

[0038] 本発明において、「光学活性な *trans*-{4-[({2-[({1-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]エチル}{5-[2-(メチルスルホニル)エトキシ]ピリミジン-2-イル}アミノ)メチル]-4-(トリフルオロメチル)フェニル}(エチル)アミノ)メチル]シクロヘキシル}酢酸、若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物」の光学純度は特に限定されないが、97% ee 以上が好ましく、97.5~100% ee がより好ましく、98~100% ee がさらにより好ましく、99~100% ee が特に好ましい。

[0039] また、本発明において、「光学活性な *trans*-{4-[({2-[({1-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]エチル}{5-[2-(メチルスルホニル)エトキシ]ピリミジン-2-イル}アミノ)メチル]-4-(トリフルオロメチル)フェニル}(エチル)アミノ)メチル]シクロヘキシル}酢酸、若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物」としては、「光学活性な (S)-*trans*-{4-[({2-[({1-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]エチル}{5-[2-(メチルスルホニル)エトキシ]ピリミジン-2-イル}アミノ)メチル]-4-(トリフルオロメチル)フェニル}(エチル)アミノ)メチル]シクロヘキシル}酢酸、若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物」が好ましい。高光学純度の (S) 体化合物 (I) は、優れた CETP 阻害活性を有し、また、後述する実施例 3 に記載の通り、優れた血中 LDL コレステロール低下作用を有することが確認された。従って、本発明の方法により得られる高光学純度の (S) 体化合物 (I) は、例えば血中 LDL コレステロールを低下させるための医薬（より具体的には、高 LDL 血症、脂質異常症（高脂血症）、動脈硬化症、アテローム性動脈硬化症、末梢血管疾患、高コレステロール血症、家族性高コレステロール血症、心臓血管障害、狭心症、虚血、心虚血、血栓症、心筋梗塞、再灌流障害、血管形成性再狭窄、又は高血圧等の疾患の予防及び／又は治療のための医薬）の有効成分等として好適に利用できる。

[0040] 本発明において、「C₁₋₆アルキル基」としては、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、イソブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基、*n*-ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、*n*-ヘキシル基、又はイソヘキシル基等の、直鎖又は分岐鎖の炭素数 1~6 のアルキル基が挙げられる。本発明において、C₁₋₆アルキル基としては、エチル基が好ましい。また、本発明において、「ハロゲン原子」としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子が挙げられる。本発明において、ハロゲン原子としては、臭素原子が好ましい。

[0041] 本発明において、各化合物（例えば、(S) 体化合物 (I)、(R) 体化

合物 (I I)、光学活性な *trans*-{4-[({2-[({1-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]エチル}{5-[2-(メチルチオ)エトキシ]ピリミジン-2-イル}アミノ)メチル]-4-(トリフルオロメチル)フェニル}(エチル)アミノ)メチル]シクロヘキシル}酢酸など)の塩としては、酸付加塩又は塩基付加塩が挙げられ、医薬として許容される塩であれば特に限定されない。具体的には例えば、酸付加塩であれば塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩のような無機酸との酸付加塩；安息香酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、酢酸塩等の有機酸との酸付加塩が挙げられる。また、塩基付加塩であればナトリウム塩、カリウム塩、リチウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩等の金属との塩基付加塩；アンモニア、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、コリジン、ルチジン等のアミン塩；リシン、アルギニン等の有機塩基との塩基付加塩等が挙げられる。

[0042] 本発明において、各化合物(例えば、(S)体化合物(I)、(R)体化合物(I I)、光学活性な *trans*-{4-[({2-[({1-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]エチル}{5-[2-(メチルチオ)エトキシ]ピリミジン-2-イル}アミノ)メチル]-4-(トリフルオロメチル)フェニル}(エチル)アミノ)メチル]シクロヘキシル}酢酸など)又はその塩の溶媒和物を形成する溶媒としては、水のほか、生理学的に許容される有機溶媒、例えばエタノール、ヘキサン、酢酸エチルなどを挙げることができるが、これらに限定されることはない。

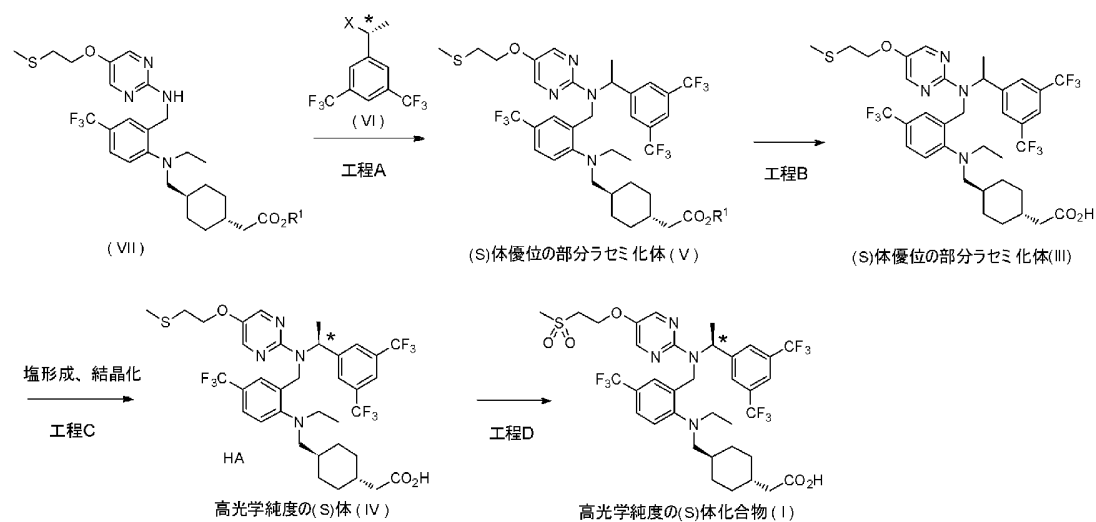
[0043] 本発明の、光学活性な(S)体化合物(I)の製造方法の一例を下記のスキーム2に、光学活性な(R)体化合物(I I)の製造方法の一例を下記のスキーム3にそれぞれ示す(下記スキーム中、HAは光学的に不活性な酸を示し、R¹はC₁₋₆アルキル基を示し、Xはハロゲン原子を示す。)。

以下、本発明の方法を下記スキームに記載の各工程に従って詳細に説明す

る。

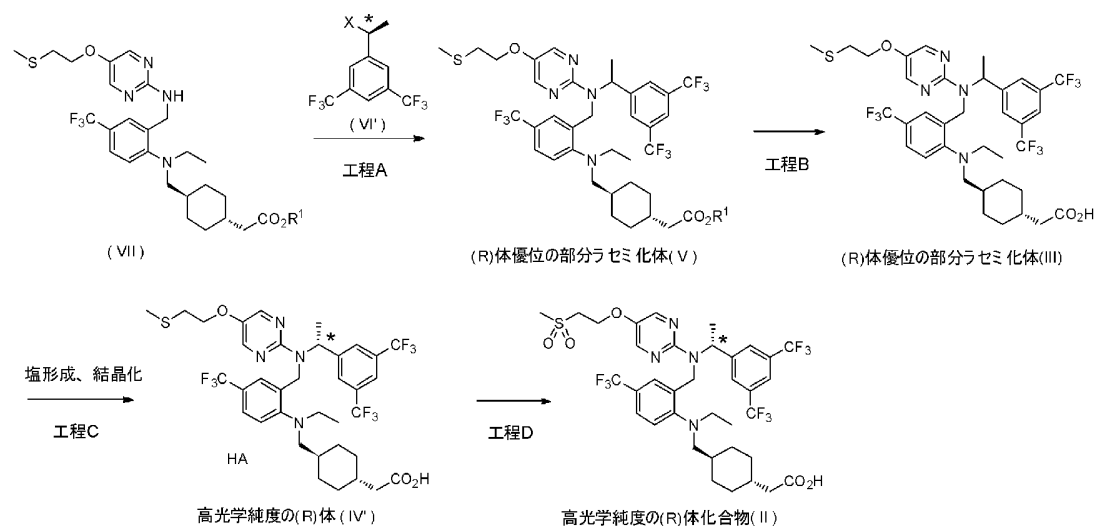
[0044] スキーム 2

[化12]



[0045] スキーム 3

[化13]



[0046] <工程 A>

本工程はアミン (VII) を塩基存在下、光学活性ベンジルハライド (VI) 又は (VI') と反応させ、部分ラセミ化体 (V) を製造する工程である。光学活性ベンジルハライド (VI) 又は (VI') の量は、特に制限は無いが、アミン (VII) に対して 1.0~3.0 モル当量、好ましくは 1

． 5 ～ 2. 5 モル当量用いればよい。

なお、アミン（V I I）は公知の化合物であり、その製造方法は、例えば特許文献 1 に記載されている。

[0047] 本反応は溶媒中、塩基の存在下により行うことができる。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、ジオキサン、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、プロピオニトリル、トルエン等を単独又は組み合わせて使用することができる。溶媒としては、好ましくはN－メチルピロリドン、N，N－ジメチルホルムアミド、トルエン及びそれらの混合溶媒を挙げることができる。溶媒の量は、特に制限は無いが、アミン（V I I）に対して2～30倍量（V／W）、好ましくは10～25倍量（V／W）、より好ましくは12～20倍量（V／W）を用いればよい。

[0048] 塩基としては、特に制限は無いが、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；金属リチウム、金属ナトリウム、金属カリウム等のアルカリ金属類；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；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アルカリ金属アミド類；t－ブトキシナトリウム、t－ブトキシカリウム、t－ペントキシナトリウム、t－ペントキシカリウム等のアルコキシアルカリ金属類；n－ブチルリチウム、s－ブチルリチウム、t－ブチルリチウム等の有機リチウム類を使用することができる。塩基としては、好ましくはアルコキシアルカリ金属類を、より好ましくはt－ペントキシナトリウムを挙げることができる。塩基の量は、特に制限は無いが、アミン（V I I）に対して1. 0～5. 0モル当量、好ましくは1. 5～3. 0モル当量用いればよい。

[0049] 反応温度は、特に制限は無いが、通常100℃以下の範囲で行えばよく、

好ましくは $-78\sim 0^{\circ}\text{C}$ 、より好ましくは $-78\sim -20^{\circ}\text{C}$ 、特に好ましくは $-65\sim -50^{\circ}\text{C}$ である。反応時間は、特に制限は無いが、通常5分～48時間、好ましくは30分～24時間、より好ましくは3～10時間である。

[0050] 本反応では、光学純度が90% ee以上、好適には93～100% ee、特に好適には96～100% eeの、実質的に光学的に純粋なベンジルハライド(VI)又は(VI')を用いることが好ましい。このような高光学純度の光学活性ベンジルハライド(VI)又は(VI')を反応原料として用いることにより、部分的にラセミ化が進行して、例えば95% ee程度以下、好適には10～95% ee、より好適には30～94.5% ee、特に好適には50～94% eeの光学純度を有する部分ラセミ化体(V)が得られる。この部分ラセミ化体(V)を次工程にそのまま用いることができる。工程Bにおいて光学純度は実質的に維持され、部分ラセミ化体(V)と同程度の光学純度を有する部分ラセミ化体(III)が得られる。

[0051] 本工程において、特に光学活性ベンジルハライド(VI)又は(VI')として光学活性1-ブロモ-1-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]エタンを使用する場合においては、その反応温度は低く設定すること(具体的には 15°C 以下、好適には 0°C 以下、より好適には -20°C 以下、さらに好適には -40°C 以下、さらに好適には -50°C 以下、さらにより好適には $-78\sim -50^{\circ}\text{C}$ 、特に好適には $-65\sim -50^{\circ}\text{C}$)が好ましい。実施例2に記載の通り、本発明者らは、当該条件を採用することにより、本工程により生じる部分ラセミ化が顕著に抑制されることを別途見出した。係る工程での部分ラセミ化が抑制できれば、後述する工程Cにおいて排除されることとなる不要なエナンチオマーの量が減り、製造方法の経済効率が格段に向上するため好ましい。

[0052] 従って、別の観点から、本発明は、以下の[14]～[15]に記載の発明に関する。

[14] 光学活性1-ブロモ-1-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)

フェニル] エタンと、上記一般式 (V I I) で表される化合物とを、溶媒中で、塩基の存在下、15℃以下（好適には0℃以下、より好適には-20℃以下、さらに好適には-40℃以下、さらに好適には-50℃以下、さらにより好適には-78~-50℃、特に好適には-65~-50℃）の温度条件で反応させて、上記一般式 (V) で表される化合物の部分ラセミ化体を製造する工程を含む、光学活性な *trans*-{4-[({2-[({1-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]エチル}{5-[2-(メチルスルホニル)エトキシ]ピリミジン-2-イル}アミノ)メチル]-4-(トリフルオロメチル)フェニル}(エチル)アミノ)メチル]シクロヘキシル}酢酸、若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物の製造方法。

[15] 光学活性 (R)-1-ブロモ-1-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]エタンと、上記一般式 (V I I) で表される化合物とを、溶媒中で、塩基の存在下、15℃以下（好適には0℃以下、より好適には-20℃以下、さらに好適には-40℃以下、さらに好適には-50℃以下、さらにより好適には-78~-50℃、特に好適には-65~-50℃）の温度条件で反応させて、上記一般式 (V) で表される化合物の (S) 体優位の部分ラセミ化体を製造する工程を含む、光学活性な (S)-*trans*-{4-[({2-[({1-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]エチル}{5-[2-(メチルスルホニル)エトキシ]ピリミジン-2-イル}アミノ)メチル]-4-(トリフルオロメチル)フェニル}(エチル)アミノ)メチル]シクロヘキシル}酢酸、若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物の製造方法。

[0053] <工程B>

本工程は部分ラセミ化体 (V) を加水分解し、部分ラセミ化体 (I I I) を製造する工程である。

本反応は溶媒中で塩基の存在下により行うことができる。溶媒としては、特に制限は無いが、例えば、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、*tert*-ブタノール等のアルコール類やアセトニトリル、

テトラヒドロフラン、ジメチルスルホキシド、N，N－ジメチルホルムアミド、N－メチルピロリドン、ジオキサン及び水等を単独又は組み合わせて使用することができる。溶媒としては、好ましくはアルコール類と水の組合わせ、より好ましくはエタノールと水の組合せを挙げることができる。溶媒の量は、特に制限は無いが、部分ラセミ化体（V）に対して2～100倍量（V/W）、好ましくは4～20倍量（V/W）、より好ましくは5～15倍量（V/W）を用いればよい。

[0054] 塩基としては、特に制限は無いが、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；水酸化テトラメチルアンモニウム、水酸化テトラエチルアンモニウム、水酸化テトラプロピルアンモニウム、水酸化テトラブチルアンモニウム、水酸化ベンジルトリメチルアンモニウム（Triton B）等の水酸化四級アンモニウム等を使用することができる。塩基としては、好ましくは水酸化アルカリ金属類、より好ましくは水酸化ナトリウムを挙げることができる。塩基の量は、特に制限は無いが、部分ラセミ化体（V）に対して1.0～10.0モル当量、好ましくは2.0～5.0モル当量用いればよい。

[0055] 反応温度は、特に制限は無いが、通常0～100℃の範囲で行えばよく、好ましくは30～80℃、より好ましくは40～60℃である。反応時間は、特に制限は無いが、通常5分～48時間が好ましく、より好ましくは30分～12時間、特に好ましくは2～8時間である。

[0056] <工程C>

本工程は、部分ラセミ化体（III）と光学的に不活性な酸（HA）により塩を形成し、さらに得られた塩を結晶化することによって部分ラセミ化体（III）において過剰量存在する一方のエナンチオマーを優先的に結晶化させ、得られた結晶を回収することにより光学純度が結晶化前と比較して向上したエナンチオマー（IV）又は（IV'）を製造する工程である。

なお、本工程においては、塩の形成と塩の結晶化を同一溶媒中で連続的に

行ってもよいが、形成した塩を一度単離した後、単離した塩を溶媒に溶解して結晶化を行ってもよい。さらに、本工程を複数回繰り返すことによって光学純度をさらに向上させることも可能である。

[0057] 本発明において、「光学的に不活性な酸」としては、光学的に不活性なものであれば特に制限はないが、具体的には例えば、ハロゲン化水素（具体的には例えば、フッ化水素、塩化水素、臭化水素、ヨウ化水素など）、硫酸、リン酸、硝酸、過塩素酸等の無機酸；酢酸、プロピオン酸、シュウ酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等の有機酸を使用することができる。

本発明において、「光学的に不活性な酸」としては、無機酸が好ましく、ハロゲン化水素がより好ましく、塩化水素及び臭化水素から選ばれるハロゲン化水素がさらに好ましく、塩化水素が特に好ましい。

光学的に不活性な酸（HA）の量は、特に制限は無いが、部分ラセミ化体（111）に対して、1.0～3.0モル当量が好ましく、1.0～2.0モル当量がより好ましく、1.0～1.2モル当量が特に好ましい。

[0058] 本工程は溶媒の存在下で行う。溶媒としては、反応に関与しない溶媒であれば特に制限は無いが、例えば、酢酸エチル、酢酸イソプロピル等の酢酸エステル類；1,2-ジクロロエタン、クロロホルム、ジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素類；トルエン、ベンゼン等の芳香族炭化水素類；メタノール、エタノール、プロパノール、2-プロパノール、t-ブタノール等のアルコール類；ジエチルエーテル、t-ブチルメチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類；アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル類を使用することができる。

溶媒としては、酢酸エステル類が好ましく、酢酸エチルが特に好ましい。なお、塩を一度単離する場合においては、塩を形成して単離させる際に、溶媒中にさらにn-ペンタン、n-ヘキサン、シクロヘキサン、n-ヘプタン、n-オクタン、n-デカン等の脂肪族炭化水素類を添加して塩の溶解度を低下させてもよい。

溶媒の量は、特に制限は無いが、部分ラセミ化体（*l l l*）に対して、5～100倍量（*V/W*）、好ましくは10～20倍量（*V/W*）を用いればよい。

[0059] 塩形成及び結晶化の温度は、特に制限は無いが、通常0～100℃の範囲で行えばよく、好ましくは0～80℃、より好ましくは0～40℃である。塩形成に要する時間は、特に制限は無いが、通常5分～10時間、好ましくは5分～8時間、特に好ましくは5分～6時間である。また、結晶化に要する時間は、特に制限は無いが、通常5分～48時間、より好ましくは5分～36時間、特に好ましくは5分～30時間である。

[0060] 本工程は、別途調製した種晶の存在下で行ってもよい。ここで用いる種晶は、上記した方法により製造することができる。再結晶を数回繰り返すことで、得られるエナンチオマー（*l v*）又は（*l v'*）の光学純度をさらに向上させることができる。

[0061] なお、工程Cによって得られる、光学活性な *trans*-{4-[({2-[({1-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]エチル}{5-[2-(メチルチオ)エトキシ]ピリミジン-2-イル}アミノ)メチル]-4-(トリフルオロメチル)フェニル}(エチル)アミノ)メチル]シクロヘキシル}酢酸と、光学的に不活性な酸からなる塩の結晶や、当該結晶をさらに溶媒に溶解させ、汎用の方法により精製して得られる光学活性な *trans*-{4-[({2-[({1-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]エチル}{5-[2-(メチルチオ)エトキシ]ピリミジン-2-イル}アミノ)メチル]-4-(トリフルオロメチル)フェニル}(エチル)アミノ)メチル]シクロヘキシル}酢酸、若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物は、本発明に係る（*S*）体化合物（*l*）又は（*R*）体化合物（*l l*）の製造中間体として有用であるほか、そのもの自体を医薬の有効成分として利用することも可能である。すなわち、特許文献1 実施例44として、ラセミ体の *trans*-{4-[({2-[({1-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]エチル}{5-[2-(メチルチオ)

エトキシ] ピリミジン-2-イル} アミノ) メチル] -4-(トリフルオロメチル) フェニル} (エチル) アミノ) メチル] シクロヘキシル} 酢酸が開示されており、係る化合物も C E T P 阻害活性を有し、脂質異常症などの疾患の治療や予防のための医薬の有効成分として有用であることが記載されている。

[0062] <工程 D>

本工程は、工程 C で得られた結晶を溶媒に溶解ないし懸濁させた後、溶媒存在下にてエナンチオマー (I V) 又は (I V') の硫黄原子を酸化することにより、高光学純度の (S) 体化合物 (I) 又は (R) 体化合物 (I I) を製造する工程である。

[0063] 酸化方法としては硫黄原子をスルホニル基へと変換する通常の方法を適用することができる。酸化剤としては、例えば、触媒量のタングステン酸ナトリウム、二塩化二酸化モリブデンあるいは五塩化タンタルを用いた過酸化水素水による酸化反応や、過ホウ素酸ナトリウム、O x o n e (登録商標)、過ヨウ素酸ナトリウム、過ヨウ素酸カリウム、メタクロロ過安息香酸 (m C P B A)、ピリジニウムクロロクロメート (P C C)、ピリジニウムジクロメート (P D C)、N-クロロコハク酸イミド (N C S)、N-ブロモコハク酸イミド (N B S)、N-ヨードコハク酸イミド (N I S)、ヨウ素、臭素等を使用することができる。酸化方法としては、タングステン酸ナトリウムと過酸化水素水の組み合わせを用いた酸化反応によるのが好ましい。なお、当該酸化反応は、硫酸等の強酸の存在下で行うのがより好ましい。

[0064] 酸化剤の量は、特に制限は無いが、エナンチオマー (I V) 又は (I V') に対して 2.0 ~ 10.0 モル当量、好ましくは 4.0 ~ 6.0 モル当量を用いればよい。

特に、酸化剤としてタングステン酸ナトリウムと過酸化水素水の組み合わせを用いる場合においては、タングステン酸ナトリウムの量は、特に制限は無いが、エナンチオマー (I V) 又は (I V') に対して 0.001 ~ 1.0 モル当量、好ましくは 0.05 ~ 0.5 モル当量を用いればよい。また、

過酸化水素水の量は、特に制限は無いが、エナンチオマー（I V）又は（I V'）に対して1.0～10.0モル当量、好ましくは4.0～6.0モル当量を用いればよい。

[0065] 溶媒としては、特に制限は無いが、例えば、メタノール、エタノール、イソプロパノール、tert-ブタノールなどのアルコール類；アセトニトリル、アセトン、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、四塩化炭素、N,N-ジメチルホルムアミド、酢酸及び水等が挙げられる。溶媒としては、好ましくはアルコール類、より好ましくは2-プロパノールを挙げることができる。

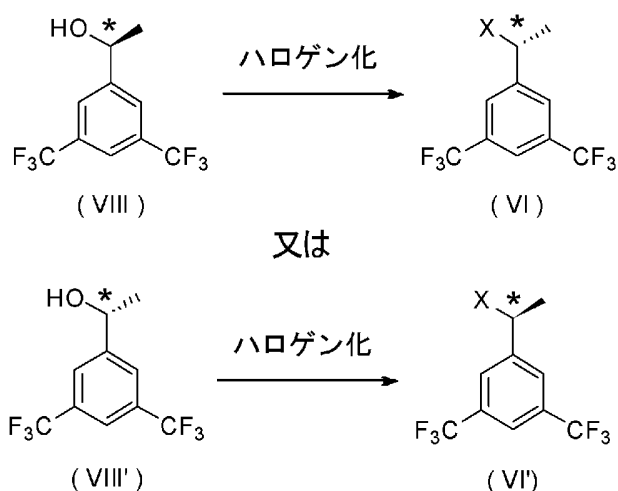
溶媒の量は、特に制限は無いが、エナンチオマー（I V）又は（I V'）に対して、5～50倍量（V/W）、好ましくは5～20倍量（V/W）を用いればよい。

[0066] 反応温度は、特に制限は無いが、通常0～100℃の範囲で行えばよく、好ましくは10～60℃、より好ましくは10～30℃である。反応時間は、特に制限は無いが、通常5分～48時間が好ましく、より好ましくは30分～24時間、特に好ましくは4～16時間である。

[0067] なお、工程Aで用いる光学活性ベンジルハライド（V I）又は（V I'）は、例えば下記に示す方法で合成することができる。

[0068] スキーム4

[化14]



[0069] 本反応は、光学活性 1- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] エタノール (V I I I) 又は (V I I I') をハロゲン化剤の存在下でハロゲン化し、光学純度をほとんど低下させることなく高効率的に光学活性ベンジルハライド (V I) 又は (V I') を製造する工程である。

[0070] 本反応に使用するハロゲン化剤としては、例えば、塩化チオニル、三塩化リン、五塩化リン、オキシ塩化リン等の塩素化剤；三臭化リン、三臭化リンと臭化水素 (30%酢酸溶液)、三臭化リンとピリジン、N-ブロモコハク酸イミドとメチルスルフィド、N-ブロモコハク酸イミドとトリフェニルホスフィン、1, 2-ジブromo-1, 1, 2, 2-テトラクロロエタンとトリフェニルホスフィン、ブロモジメチルスルホニウムブロミド、ピリジニウムブロミドペルブロミドとヘキサメチルジシラン、臭素とトリフェニルホスフィン、臭素とトリブチルホスフィン、臭素とメチルスルフィド、臭化亜鉛とトリフェニルホスフィン及びアゾジカルボン酸ジメチル、臭素化リチウムとクロロトリメチルシラン、臭素化リチウムと無水トリフルオロ酢酸、ブロモトリメチルシラン、四臭化炭素とトリフェニルホスフィン、臭素化チオニル等の臭素化剤；ヨウ化水素、ヨウ化カリウムとリン酸等のヨウ素化剤が挙げられる。ハロゲン化剤が臭素化剤の場合、好ましくは三臭化リンと臭化水素 (30%酢酸溶液)、1, 2-ジブromo-1, 1, 2, 2-テトラクロロエタンとトリフェニルホスフィン、N-ブロモコハク酸イミドとメチルスルフィドである。

[0071] 以下に、ハロゲン化剤として三臭化リンと臭化水素を用いる場合、1, 2-ジブromo-1, 1, 2, 2-テトラクロロエタンとトリフェニルホスフィンを用いる場合、及びN-ブロモコハク酸イミドとメチルスルフィドを用いる場合について特に具体的に説明する。

[0072] <ハロゲン化剤として三臭化リンと臭化水素 (30%酢酸溶液) を用いる場合>

ハロゲン化剤として三臭化リンと臭化水素 (30%酢酸溶液) を用いる場合は、三臭化リンはフェニルエタノール (V I I I) 又は (V I I I') に対

して例えば0.3～2.0モル当量使用すればよいが、好ましくは0.4～0.6モル当量を用いるのがよい。臭化水素はフェニルエタノール(V I I I)又は(V I I I')に対して例えば0.7～3.0モル当量使用すればよいが、好ましくは0.8～1.2モル当量を用いるのがよい。

[0073] 本反応は溶媒の存在下又は非存在下で行うことができる。溶媒の存在下で反応を行う場合、使用する溶媒としては、反応に関与しないものであれば特に制限はなく、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン、メシチレン、クロロベンゼン、1,2-ジクロロベンゼン、ニトロベンゼン等の芳香族炭化水素類；n-ペンタン、n-ヘキサン、シクロヘキサン、n-ヘプタン、n-オクタン、n-デカン等の脂肪族炭化水素類；塩化メチレン、1,2-ジクロロエタン、クロロホルム及び四塩化炭素等のハロゲン化炭化水素類等が挙げられ、その中でも、ベンゼン、トルエン、キシレン、塩化メチレン、1,2-ジクロロエタン、n-ペンタン、n-ヘキサン、n-ヘプタンが好ましく、特にトルエン、塩化メチレン、n-ヘプタンがより好ましい。また、これらの溶媒は、単独又は組み合わせて使用することもでき、溶媒の使用量は特に制限されない。

[0074] 反応温度は、特に制限は無いが、通常-50～150℃の範囲で行えばよく、-20～80℃がより好ましく、0～15℃が特に好ましい。反応時間は、特に制限は無いが、通常5分～48時間が好ましく、30分～36時間がより好ましく、12～24時間が特に好ましい。

[0075] <ハロゲン化剤として1,2-ジブromo-1,1,2,2-テトラクロロエタンとトリフェニルホスフィンを用いる場合>

ハロゲン化剤として1,2-ジブromo-1,1,2,2-テトラクロロエタンとトリフェニルホスフィンを用いる場合は、1,2-ジブromo-1,1,2,2-テトラクロロエタンはフェニルエタノール(V I I I)又は(V I I I')に対して例えば1.0～3.0モル当量使用すればよいが、好ましくは1.0～1.2モル当量を用いるのがよい。トリフェニルホスフィンはフェニルエタノール(V I I I)又は(V I I I')に対して例えば1.

0～3.0モル当量使用すればよいが、好ましくは1.0～1.2モル当量を用いるのがよい。

[0076] 本反応は溶媒の存在下で行うことができる。使用する溶媒としては、反応に関与しないものであれば特に制限はなく、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン、メシチレン、クロロベンゼン、1,2-ジクロロベンゼン、ニトロベンゼン等の芳香族炭化水素類；n-ペンタン、n-ヘキサン、シクロヘキサン、n-ヘプタン、n-オクタン、n-デカン等の脂肪族炭化水素類；塩化メチレン、1,2-ジクロロエタン、クロロホルム及び四塩化炭素等のハロゲン化炭化水素類等が挙げられる。溶媒としては、好ましくは芳香族炭化水素類又ハロゲン化炭化水素類、より好ましくはベンゼン、トルエン、キシレン、塩化メチレン、1,2-ジクロロエタン、特に好ましくはトルエン、塩化メチレン、1,2-ジクロロエタンを挙げることができる。また、これらの溶媒は、単独又は組み合わせて使用することもできる。溶媒の使用量は特に制限は無いが、フェニルエタノール（V I I I）又は（V I I I'）に対して、1～10倍量（V/W）、好ましくは2～4倍量（V/W）を用いればよい。

[0077] 反応温度は、特に制限は無いが、通常-50～150℃の範囲で行えばよく、-20～80℃がより好ましく、0～30℃が特に好ましい。反応時間は、特に制限は無いが、通常5分～48時間が好ましく、30分～36時間がより好ましく、1～2時間が特に好ましい。

[0078] <ハロゲン化剤としてN-ブロモコハク酸イミドとメチルスルフィドを用いる場合>

ハロゲン化剤としてN-ブロモコハク酸イミドとメチルスルフィドを用いる場合は、N-ブロモコハク酸イミドはフェニルエタノール（V I I I）又は（V I I I'）に対して例えば1.0～3.0モル当量使用すればよいが、好ましくは1.0～1.8モル当量、より好ましくは1.4～1.6モル当量用いるのがよい。メチルスルフィドはフェニルエタノール（V I I I）又は（V I I I'）に対して例えば1.0～3.0モル当量使用すればよい。

が、好ましくは1.5～2.0モル当量、より好ましくは1.7～1.9モル当量用いるのがよい。

[0079] 本反応は溶媒の存在下で行うことができる。使用する溶媒としては、反応に関与しないものであれば特に制限はなく、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン、メシチレン、クロロベンゼン、1,2-ジクロロベンゼン、及びニトロベンゼン等の芳香族炭化水素類；*n*-ペンタン、*n*-ヘキサン、シクロヘキサン、*n*-ヘプタン、*n*-オクタン、及び*n*-デカン等の脂肪族炭化水素類；ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、クロロホルム、及び四塩化炭素等のハロゲン化炭化水素類等が挙げられる。溶媒としては、好ましくはベンゼン、トルエン、キシレン、ジクロロメタン、又は1,2-ジクロロエタン、より好ましくはトルエン、ジクロロメタン、又は1,2-ジクロロエタンを挙げることができる。また、これらの溶媒は、単独又は組み合わせて使用することもできる。溶媒の使用量は特に制限されない。

[0080] 反応温度は、特に制限は無いが、通常－50～150℃の範囲で行えばよく、－20～80℃がより好ましく、0～30℃が特に好ましい。反応時間は、特に制限は無いが、通常5分～48時間が好ましく、30分～36時間がより好ましく、1～12時間が特に好ましい。

[0081] 本発明の方法により製造される高光学純度の（S）体化合物（I）や（R）体化合物（II）は、上記の通り医薬の有効成分等として利用できる。

医薬の有効成分として利用する場合においては、（S）体化合物（I）や（R）体化合物（II）自体をそのまま投与してもよいが、当業者に周知の方法によって製造可能な経口用あるいは非経口用の医薬組成物に製剤化して投与するのが好ましい。経口用の医薬組成物としては、具体的には例えば、錠剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤、液剤及びシロップ剤等を挙げることができる。また、非経口用の医薬組成物としては、具体的には例えば、注射剤、坐剤、吸入剤、点眼剤、点鼻剤、経皮吸収剤、経粘膜吸収剤等を挙げることができる。これらの医薬組成物は、薬学的、製剤学的に許容し得る添加物を用いて製造すればよい。斯かる添加物としては、具体的には例えば、賦形剤

、結合剤、増量剤、崩壊剤、界面活性剤、滑沢剤、分散剤、緩衝剤、保存剤、矯味剤、香料、被膜剤、希釈剤等を挙げることができるが、これらに限定されるものではない。

[0082] 医薬の有効成分として利用する場合における（S）体化合物（I）や（R）体化合物（II）の投与量は特に限定されず、疾患の種類、予防又は治療の目的、患者の体重や年齢、症状、投与経路などに応じて適宜決定することができる。例えば、経口投与の場合には成人一日あたり0.1～500mg程度の範囲で用いることができる。

実施例

[0083] 以下、実施例により本発明をさらに具体的に説明するが、本発明の範囲はこれらの実施例に限定されるものではない。なお、下記実施例中で用いられている略号は下記の意味を示す。

s：シングレット（singlet）

d：ダブルット（doublet）

t：トリプレット（triplet）

q：クアルテット（quartet）

m：マルチプレット（multiplet）

br：ブロード（broad）

J：カップリング定数（coupling constant）

Hz：ヘルツ（Hertz）

CCl₃：重クロロホルム

DMSO-d₆：重ジメチルスルホキシド

¹H-NMR：プロトン核磁気共鳴

IR：赤外線吸収スペクトル

TFA：トリフルオロ酢酸

[0084] 実施例1：光学活性な（S）体化合物（I）の製造

本発明者らが実施した、光学活性な（S）-trans- {4- [({2- [({1- [3, 5-ビス（トリフルオロメチル）フェニル] エチル} {

5 - [2 - (メチルスルホニル) エトキシ] ピリミジン-2-イル} アミノ) メチル] -4 - (トリフルオロメチル) フェニル} (エチル) アミノ) メチル] シクロヘキシル} 酢酸の製造方法の概略をスキーム5として以下に示す。

[0085] なお、各化合物の絶対配置は、工程1で確認された(R)-1-ブロモ-1-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル) フェニル] エタンの絶対配置から判断した。

また、1-ブロモ-1-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル) フェニル] エタン、*trans*-{4-[({2-[({1-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル) フェニル] エチル} {5-[2-(メチルチオ) エトキシ] ピリミジン-2-イル} アミノ) メチル] -4-(トリフルオロメチル) フェニル} (エチル) アミノ) メチル] シクロヘキシル} 酢酸エチル、*trans*-{4-[({2-[({1-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル) フェニル] エチル} {5-[2-(メチルチオ) エトキシ] ピリミジン-2-イル} アミノ) メチル] -4-(トリフルオロメチル) フェニル} (エチル) アミノ) メチル] シクロヘキシル} 酢酸、及び*trans*-{4-[({2-[({1-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル) フェニル] エチル} {5-[2-(メチルスルホニル) エトキシ] ピリミジン-2-イル} アミノ) メチル] -4-(トリフルオロメチル) フェニル} (エチル) アミノ) メチル] シクロヘキシル} 酢酸の光学純度は、それぞれ下記条件によるキラルHPLC分析により決定した。なお、本発明は、下記キラルHPLC分析条件（特に、下記カラムと下記移動相の組み合わせ）を用いる、各化合物、若しくはそれらの塩、又はそれらの溶媒和物の光学純度測定方法を提供する。

[0086] 1-ブロモ-1-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル) フェニル] エタンのキラルHPLC分析条件

カラム: CHIRALPAK AS-RH

移動相: エタノール/水=60/40

流速：0.5 mL/min

カラム温度：25℃

検出波長：220 nm

保持時間：第一ピーク/21.8 min ((R) 体)、第二ピーク/26.0 min ((S) 体)

[0087] trans- {4- [({2- [({1- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] エチル} {5- [2- (メチルチオ) エトキシ] ピリミジン-2-イル} アミノ) メチル] -4- (トリフルオロメチル) フェニル} (エチル) アミノ) メチル] シクロヘキシル} 酢酸エチルのキラル HPLC 分析条件

カラム：CHIRALCEL OD-RH

移動相：0.05% TFA/0.05% TFA in アセトニトリル=30/70

流速：0.5 mL/min

カラム温度：10℃

検出波長：242 nm

保持時間：第一ピーク/75.3 min ((R) 体)、第二ピーク/78.6 min ((S) 体)

[0088] trans- {4- [({2- [({1- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] エチル} {5- [2- (メチルチオ) エトキシ] ピリミジン-2-イル} アミノ) メチル] -4- (トリフルオロメチル) フェニル} (エチル) アミノ) メチル] シクロヘキシル} 酢酸のキラル HPLC 分析条件

カラム：CHIRALCEL OD-RH

移動相：0.1% TFA/0.1% TFA in アセトニトリル=30/70

流速：0.5 mL/min

カラム温度：10℃

検出波長：242 nm

保持時間：第一ピーク／102.3 min ((R) 体)、第二ピーク／109.2 min ((S) 体)

[0089] trans- {4- [({2- [({1- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] エチル} {5- [2- (メチルスルホニル) エトキシ] ピリミジン-2-イル} アミノ) メチル] -4- (トリフルオロメチル) フェニル} (エチル) アミノ) メチル] シクロヘキシル} 酢酸のキラル HPLC 分析条件

カラム：CHIRALCEL OD-H

移動相：ヘキサン／エタノール／TFA=90／10／0.1

流速：1.0 mL/min

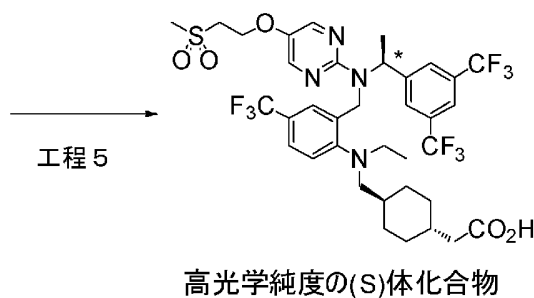
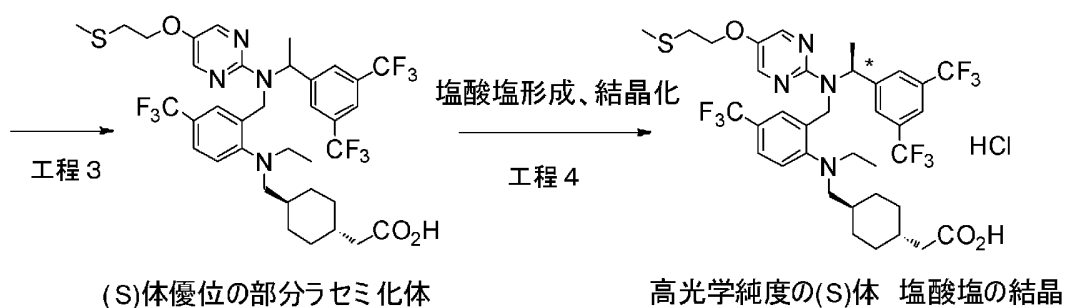
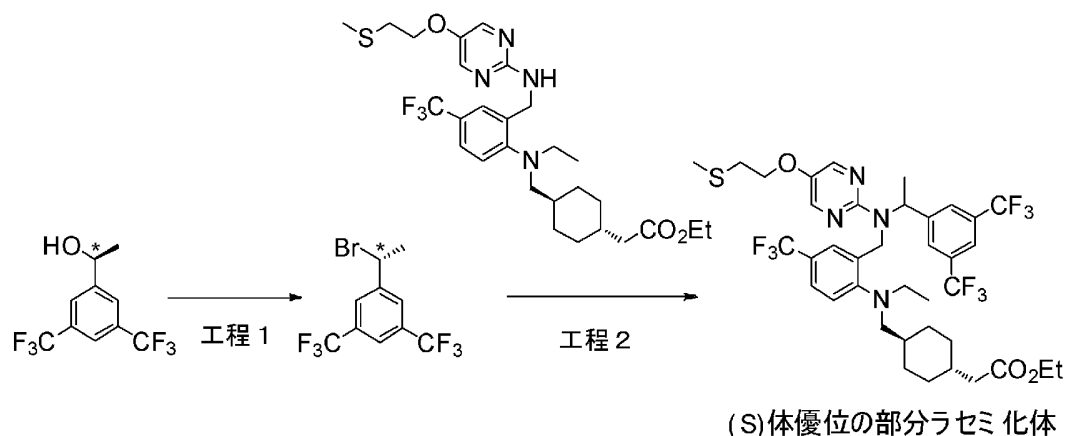
カラム温度：40℃

検出波長：242 nm

保持時間：第一ピーク／21.3 min ((R) 体)、第二ピーク／23.7 min ((S) 体)

[0090] スキーム5

[化15]



(スキーム図中、Etはエチル基を示す。)

[0091] 工程1：光学活性(R)-1-ブロモ-1-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]エタンの製造

光学活性(R)-1-ブロモ-1-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]エタンを下記1-(a)の方法により製造し、その絶対配置を以下の通り確認した。すなわち、1-(a)の方法により得られた(R)-1-ブロモ-1-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]エタンを(S)-1-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]エチルア

ミンに導いたうえで、市販されている絶対配置既知の (S) - 1 - [3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル] エチルアミンの標準品と、比旋光度の実測値の符号を比較することで確認した。

また、光学活性 (R) - 1-ブロモ-1-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル] エタンを別途下記 1-(b) の方法によっても製造した。

[0092] 1-(a) : 光学活性 (R) - 1-ブロモ-1-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル] エタンの製造 その1

アルゴン雰囲気下、1, 2-ジブロモ-1, 1, 2, 2-テトラクロロエタン (7.57 g、23.2 mmol) をトルエン (12.5 mL) に溶解し、0℃にてトリフェニルホスフィン (6.1 g、23.2 mmol) を加え30分間撹拌した。これに (S) - 1-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル] エタノール (5.0 g、19.4 mmol、>99.5% ee) のトルエン溶液 (12.5 mL) を0℃で10分以上かけて滴下した後、室温まで昇温し、同温にて1時間撹拌した。撹拌後、反応液にn-ヘキサン (25 mL) を加え、セライトろ過した。得られたろ液を水、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧留去した。得られた残渣を減圧蒸留 (56℃、0.7 mmHg) することで、5.52 g の (R) - 1-ブロモ-1-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル] エタンを無色油状物として得た (収率: 88.6%)。

[0093] キラルHPLC分析: 光学純度>99.5% ee (メインピーク: 第一ピーク)

$[\alpha]_{D^{25}} + 59.1$ (c = 1.03, CHCl₃) .

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.08 (3H, d, J = 7.1 Hz), 5.21 (1H, q, J = 7.1 Hz), 7.81 (1H, s), 7.87 (2H, s) .

[0094] (R) - 1-ブロモ-1-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル] エタンの絶対配置の確認

上記 1-(a) で得られた (R)-1-ブロモ-1-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]エタン (106 mg, 0.336 mmol, >99.5% ee) の N,N-ジメチルホルムアミド溶液 (1 mL) にアジ化ナトリウム (64.4 mg, 0.990 mmol) を加え -18~-15 °C にて 4 時間攪拌した。反応溶液に酢酸エチル/n-ヘキサン (1:1) 及び水を加え分液し、得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧濃縮することで 111.5 mg の 1-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]エチルアジド (粗生成物) を得た。

[0095] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.61 (3H, d, $J=6.8\text{ Hz}$), 4.79 (1H, q, $J=6.8\text{ Hz}$), 7.78 (2H, s), 7.84 (1H, s)

[0096] 得られた 1-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]エチルアジド (粗生成物: 111.5 mg) をメタノール (6 mL) に溶解し、パラジウム-フィブロイン (18 mg) を加え、水素雰囲気下、室温で 1 時間攪拌した。攪拌後、反応液をセライトろ過し、ろ液を減圧濃縮して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 = 50:1~5:1) にて精製し、77.6 mg の 1-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]エチルアミンを無色油状物として得た (収率: 91%、2 工程)。

[0097] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.42 (3H, d, $J=6.8\text{ Hz}$), 1.58 (2H, br-s), 4.30 (1H, q, $J=6.8\text{ Hz}$), 7.75 (1H, s), 7.85 (2H, s)。

[0098] 得られた 1-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]エチルアミンの比旋光度は以下の通りであった。

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} -15.9$ ($c=1.31$, CHCl_3)。

[0099] 一方、市販の絶対配置既知の標準品 ((S)-1-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]エチルアミン (セントラル硝子社製、Lot. 0102000、光学純度: 99% ee)) の比旋光度は以下の通りであっ

た。

$$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -15.9 \quad (c = 1.15, \text{CHCl}_3).$$

[0100] 比旋光度の実測値の符号が、市販の標準品の符号と一致したことから、得られた1-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]エチルアミンは(S)体であることが確認された。そして、当該アミンはアジ化物イオンの求核置換反応を経て1-ブromo-1-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]エタンから得られていることから、上記1-(a)で得られた1-ブromo-1-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]エタンは(R)体であることが確認された。

[0101] 1-(b) : 光学活性(R)-1-ブromo-1-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]エタンの製造 その2

アルゴン雰囲気下、(S)-1-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]エタノール(24.8 kg、96.06 mol、99% ee)のヘプタン懸濁液(34.0 kg)に、-5~5℃で三臭化リン(13.1 kg、48.39 mol)を3時間かけて滴下し、同温にて1時間攪拌した。反応液に、同温にて臭化水素(30%酢酸溶液)(22.6 kg、96.26 mol)を滴下し、12~18℃で20時間攪拌した。反応液を10℃以下にてヘプタン(137 kg)-水(262 kg)の混合液に注ぎ、同温にて1時間攪拌した後、ヘプタン層を分離し、水層をヘプタン(34 kg)で抽出した。ヘプタン層を合わせ、7%炭酸水素ナトリウム溶液(138 kg)、25%食塩水(164 kg)で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下(90~100 mmHg)濃縮し、シリカゲル(5 kg)を加えてろ過した。シリカゲル層をヘプタン(15 kg)で洗浄し、ろ液と洗液を合わせた後25 L程度まで減圧濃縮し、さらに蒸留(40℃、<10 Pa)することにより、26.03 kgの(R)-1-ブromo-1-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]エタンを無色油状物として得た(収率84.6%)。

なお、下記の通りキラルHPLC分析において第一ピークがメインピーク

として現れたことから、1-(b)で製造した1-ブromo-1-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]エタンも1-(a)と同様に、(R)体であることが確認された。

[0102] キラルHPLC分析：光学純度 96.2% ee (メインピーク：第一ピーク)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.08 (3H, d, $J=7.1\text{ Hz}$), 5.21 (1H, q, $J=7.1\text{ Hz}$), 7.81 (1H, s), 7.87 (2H, s).

[0103] 工程2: trans-{4-[({2-[({1-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]エチル}{5-[2-(メチルチオ)エトキシ]ピリミジン-2-イル}アミノ)メチル]-4-(トリフルオロメチル)フェニル}(エチル)アミノ)メチル]シクロヘキシル}酢酸エチルの、(S)体優位の部分ラセミ化体の製造

アルゴン雰囲気下、t-ペントキシナトリウム(3.49 g、31.65 mmol)に無水トルエン(24 mL)及び無水N,N-ジメチルホルムアミド(60 mL)を加え、室温で15分撹拌した。反応液を-40~-30℃に冷却し、同温にて、特許文献1(国際公開第2008/129951号パンフレット)記載の方法により合成したtrans-[4-([エチル]{2-[({5-[2-(メチルチオ)エトキシ]ピリミジン-2-イル}アミノ)メチル]-4-(トリフルオロメチル)フェニル}アミノ)メチル]シクロヘキシル]酢酸エチル(12.0 g、21.1 mmol)の無水N,N-ジメチルホルムアミド溶液(36 mL)を30分かけて加え、同温にて1時間撹拌した。反応液を-60~-65℃に冷却し、工程1で得た(R)-1-ブromo-1-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]エタン(13.5 g、42.2 mmol、>99.5% ee)の無水N,N-ジメチルホルムアミド溶液(24 mL)を20分かけて滴下し、同温にて3時間撹拌した。-55~-45℃で反応液に酢酸をpHが7以下になるまで加え、室温まで昇温し、トルエン(180 mL)を加えた。有機層を分取し、水層をトルエン(5 mL)で抽出した。有機層を合わせ、飽和食塩水(

60 mL) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧濃縮することにより、22.88 gの *trans*-{4-[({2-[({1-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]エチル}{5-[2-(メチルチオ)エトキシ]ピリミジン-2-イル}アミノ)メチル]-4-(トリフルオロメチル)フェニル}(エチル)アミノ)メチル]シクロヘキシル}酢酸エチルの粗体を得た。

なお、上記工程1に記載の通り絶対配置が確認された(R)-1-ブromo-1-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]エタンを原料として使用し、アミンによる求核置換反応が進行していることから、得られた部分ラセミ化体は(S)体が優位である。

[0104] 工程3: *trans*-{4-[({2-[({1-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]エチル}{5-[2-(メチルチオ)エトキシ]ピリミジン-2-イル}アミノ)メチル]-4-(トリフルオロメチル)フェニル}(エチル)アミノ)メチル]シクロヘキシル}酢酸の、(S)体優位の部分ラセミ化体の製造

工程2で得られた *trans*-{4-[({2-[({1-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]エチル}{5-[2-(メチルチオ)エトキシ]ピリミジン-2-イル}アミノ)メチル]-4-(トリフルオロメチル)フェニル}(エチル)アミノ)メチル]シクロヘキシル}酢酸エチルの粗体(11.44 g)にエタノール(90 mL)を加え、40℃以下で2M NaOH水溶液(21.1 mL、42.2 mmol)を加え、45～55℃にて8時間攪拌した。反応液を冷却し、0℃で、pH 5～6になるまで4M HCl水溶液を加え、40℃以下で減圧濃縮した。濃縮液に酢酸エチル(10 mL)、水(55 mL)を加え、有機層を分取し、水層を酢酸エチル(10 mL)で抽出した。有機層を合わせ、飽和食塩水(44 mL)、水(44 mL)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮して、*trans*-{4-[({2-[({1-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]エチル}{5-[2-(メチルチオ)エトキシ]ピリミジ

ン-2-イル} アミノ) メチル] -4- (トリフルオロメチル) フェニル}
(エチル) アミノ) メチル] シクロヘキシル} 酢酸の粗体を得た。

なお、得られた部分ラセミ化体は、工程2で得られた(S)体優位の部分ラセミ化体と同様、(S)体が優位である。

[0105] 工程4：高光学純度の(S)-trans-{4-[({2-[({1-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]エチル}{5-[2-(メチルチオ)エトキシ]ピリミジン-2-イル}アミノ)メチル]-4-(トリフルオロメチル)フェニル}(エチル)アミノ)メチル]シクロヘキシル}酢酸 塩酸塩の結晶の製造

高光学純度の(S)-trans-{4-[({2-[({1-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]エチル}{5-[2-(メチルチオ)エトキシ]ピリミジン-2-イル}アミノ)メチル]-4-(トリフルオロメチル)フェニル}(エチル)アミノ)メチル]シクロヘキシル}酢酸 塩酸塩の結晶を下記4-(a)の方法により製造した。

また、4-(a)で得られた結晶を種晶として用いて、別途下記4-(b)の方法によっても製造した。

[0106] 4-(a)：高光学純度の(S)-trans-{4-[({2-[({1-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]エチル}{5-[2-(メチルチオ)エトキシ]ピリミジン-2-イル}アミノ)メチル]-4-(トリフルオロメチル)フェニル}(エチル)アミノ)メチル]シクロヘキシル}酢酸 塩酸塩の結晶の製造 その1

工程3で得られたtrans-{4-[({2-[({1-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]エチル}{5-[2-(メチルチオ)エトキシ]ピリミジン-2-イル}アミノ)メチル]-4-(トリフルオロメチル)フェニル}(エチル)アミノ)メチル]シクロヘキシル}酢酸の粗体の全量に酢酸エチル(35 mL)を加え、0℃にて攪拌下、4M HCl/酢酸エチル溶液(10.6 mL)を加え、室温にて1時間攪拌した。反応液に、同温にてヘプタン(90 mL)を1時間かけて加え、さらに同温にて

2時間撈拌した。析出物をろ取し、ヘプタン（20 mL）で洗浄し、40℃にて減圧乾燥することにより、9.49 gの *trans*-{4-[({2-[({1-[3, 5-ビス（トリフルオロメチル）フェニル}エチル}{5-[2-(メチルチオ)エトキシ]ピリミジン-2-イル}アミノ)メチル]-4-(トリフルオロメチル)フェニル}(エチル)アミノ)メチル]シクロヘキシル}酢酸 塩酸塩を白色アモルファスとして得た。

[0107] キラルHPLC分析：光学純度 92.6% ee（メインピーク：第二ピーク）

[0108] 得られたアモルファス状の *trans*-{4-[({2-[({1-[3, 5-ビス（トリフルオロメチル）フェニル}エチル}{5-[2-(メチルチオ)エトキシ]ピリミジン-2-イル}アミノ)メチル]-4-(トリフルオロメチル)フェニル}(エチル)アミノ)メチル]シクロヘキシル}酢酸 塩酸塩（1.0 g）に酢酸エチル（8 mL）を加え、70℃にて加熱溶解した後、2時間かけて30℃まで冷却し、同温にて13時間撈拌した。析出物を氷冷酢酸エチル（5 mL）で懸洗し、減圧乾燥することにより、789.8 mgの (S)-*trans*-{4-[({2-[({1-[3, 5-ビス（トリフルオロメチル）フェニル}エチル}{5-[2-(メチルチオ)エトキシ]ピリミジン-2-イル}アミノ)メチル]-4-(トリフルオロメチル)フェニル}(エチル)アミノ)メチル]シクロヘキシル}酢酸 塩酸塩を白色結晶として得た。

[0109] キラルHPLC分析：光学純度 99.0% ee（メインピーク：第二ピーク）

[0110] 4-(b)：高光学純度の (S)-*trans*-{4-[({2-[({1-[3, 5-ビス（トリフルオロメチル）フェニル}エチル}{5-[2-(メチルチオ)エトキシ]ピリミジン-2-イル}アミノ)メチル]-4-(トリフルオロメチル)フェニル}(エチル)アミノ)メチル]シクロヘキシル}酢酸 塩酸塩の結晶の製造 その2

アルゴン雰囲気下、*t*-ペントキシナトリウムのトルエン溶液（11.9

w/w%、3.20kg)に無水N,N-ジメチルホルムアミド(8.5kg)及びトルエン(1.5kg)を加え、-40~-30℃に冷却した。同温にて、特許文献1(国際公開第2008/129951号パンフレット)記載の方法により合成したtrans-[4-([エチル]{2-[({5-[2-(メチルチオ)エトキシ]ピリミジン-2-イル}アミノ)メチル]-4-(トリフルオロメチル)フェニル}アミノ)メチル]シクロヘキシル]酢酸エチル(1.218kg、2.14mol)の無水N-メチルピロリドン(5.82kg)溶液を30分かけて加え、同温にて1.5時間攪拌した。反応液に無水N-メチルピロリドン(3.44kg)を加え、反応液を-60~-65℃に冷却し、工程1で製造した(R)-1-ブromo-1-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]エタン(1.36kg、4.24mol、96.2%ee)を20分かけて滴下し、同温にて8時間攪拌した。-55~-45℃で反応液に氷酢酸(64g)をpHが7以下になるまで加え、室温まで昇温し、トルエンを2.4kg加えた。上記と同様の操作により19.2kgのtrans-[4-([エチル]{2-[({5-[2-(メチルチオ)エトキシ]ピリミジン-2-イル}アミノ)メチル]-4-(トリフルオロメチル)フェニル}アミノ)メチル]シクロヘキシル]酢酸エチルを12ロットに分けて反応させ、反応液を合わせた(合計:439.8kg)。

[0111] 反応液に水(55kg)、トルエン(100kg)を加え、20~30℃にて15分攪拌し、トルエン層を分取した。水層にトルエン(126kg)を加え、20~30℃にて15分攪拌し、水層を分離した。トルエン層を合わせ、25%食塩水(35kg)、水(54kg)を加え、20~30℃にて15分攪拌し、水層を分離した。同様の洗浄操作を再度繰り返し、354kgのtrans-{4-[({2-[({1-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]エチル}{5-[2-(メチルチオ)エトキシ]ピリミジン-2-イル}アミノ)メチル]-4-(トリフルオロメチル)フェニル}(エチル)アミノ)メチル]シクロヘキシル}酢酸エチルのトルエン

溶液（含有率：7.0%、含有量：24.8kg、収率91%）を得た。

[0112] キラルHPLC分析：光学純度 93.0% ee（メインピーク：第二ピーク）

[0113] 得られた *trans*-{4-[({2-[({1-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]エチル}{5-[2-(メチルチオ)エトキシ]ピリミジン-2-イル}アミノ)メチル]-4-(トリフルオロメチル)フェニル}(エチル)アミノ)メチル]シクロヘキシル}酢酸エチルのトルエン溶液の全量を50℃以下で50L程度に減圧濃縮した後、エタノール(80kg)を加え、50L程度まで減圧濃縮した。得られた濃縮液にエタノール(140kg)を加え、40℃以下で2M NaOH水溶液(83.2kg、155mol)を加え、45～55℃にて8時間攪拌した。反応液を室温まで冷却し、40℃以下で、pH7～8になるまで6M HCl水溶液を加え、40℃以下で100L程度まで減圧濃縮した。濃縮液に酢酸エチル(112kg)、水(125kg)を加え、6M HCl水溶液(9.3kg)を加えpH4～5とし、有機層を分取した。水層を酢酸エチル(90kg)で抽出した。有機層を合わせ、5%食塩水(102kg)で2回洗浄し、60L程度まで減圧濃縮した後、酢酸エチル(82kg)を加え、60Lまで減圧濃縮することでエタノールを共沸した(エタノール：≤1.0%)。残渣に酢酸エチル(263.6kg)を加え、10～20℃にて攪拌下、1.4M HCl/酢酸エチル溶液(30kg)を加え、65～75℃に加熱した。同温にて、上記4-(a)で得られた結晶(50g)を種晶として加え3時間攪拌した後、1.4M HCl/酢酸エチル溶液(4.7kg)を加え、同温にて2時間攪拌した。2.5時間かけて50℃付近まで冷却し、更に4時間かけて30℃付近まで冷却し、20～30℃にて27時間攪拌した。得られた結晶を遠心分離し、酢酸エチル(12.6kg、20.6kg)で懸洗し、40～50℃にて12時間減圧乾燥することにより、22.95kgの(S)-*trans*-{4-[({2-[({1-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]エチル}{5-[2-(メチルチオ)

エトキシ] ピリミジン-2-イル} アミノ) メチル] -4-(トリフルオロメチル) フェニル} (エチル) アミノ) メチル] シクロヘキシル} 酢酸 塩酸塩を白色結晶として得た (収率91%)。

[0114] キラルHPLC分析: 光学純度 99.4% ee (メインピーク: 第二ピーク)

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 0.72 - 0.92 (7H, m), 1.30 (1H, br.), 1.42 - 1.76 (8H, m), 2.02 (2H, d, $J=7.2\text{ Hz}$), 2.13 (3H, s), 2.62 - 2.96 (6H, m), 4.19 (2H, t, $J=6.6\text{ Hz}$), 4.53 (1H, d, $J=16.8\text{ Hz}$), 4.79 (1H, d, $J=16.8\text{ Hz}$), 6.23 (1H, q, $J=6.8\text{ Hz}$), 7.09 (1H, s), 7.30 (1H, d, $J=8.0\text{ Hz}$), 7.46 (1H, d, $J=8.0\text{ Hz}$), 7.83 (2H, s), 7.93 (1H, s), 8.31 (2H, s).

[0115] 工程5: 高光学純度の (S)-trans-{4-[({2-[({1-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル) フェニル] エチル} {5-[2-(メチルスルホニル) エトキシ] ピリミジン-2-イル} アミノ) メチル] -4-(トリフルオロメチル) フェニル} (エチル) アミノ) メチル] シクロヘキシル} 酢酸の製造

高光学純度の (S)-trans-{4-[({2-[({1-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル) フェニル] エチル} {5-[2-(メチルスルホニル) エトキシ] ピリミジン-2-イル} アミノ) メチル] -4-(トリフルオロメチル) フェニル} (エチル) アミノ) メチル] シクロヘキシル} 酢酸を、下記5-(a) の通り t-ブチルメチルエーテル溶液として製造した。

また、別途下記5-(b) の通り白色アモルファスとしても製造した。

[0116] 5-(a): 高光学純度の (S)-trans-{4-[({2-[({1-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル) フェニル] エチル} {5-[2-(メチルスルホニル) エトキシ] ピリミジン-2-イル} アミノ) メチル]

－4－（トリフルオロメチル）フェニル}（エチル）アミノ）メチル]シクロヘキシル}酢酸の製造 その1

アルゴン雰囲気下、工程4で得られた（S）－t r a n s－{4－[（{2－[（{1－[3，5－ビス（トリフルオロメチル）フェニル]エチル} {5－[2－（メチルチオ）エトキシ]ピリミジン－2－イル}アミノ）メチル]－4－（トリフルオロメチル）フェニル}（エチル）アミノ）メチル]シクロヘキシル}酢酸 塩酸塩の結晶（21.60kg、27.66mol、99.4%ee）を2－プロパノール（86.4kg）に溶解ないし懸濁し、10～15℃にてタングステン酸ナトリウム二水和物（910g、2.76mol）の水溶液（3.2kg）を加え、さらに過酸化水素水（12.9kg、110.6mol）を1時間かけて加え、同温にて8時間攪拌した。反応液を－5～5℃に冷却し、飽和亜硫酸水素ナトリウム水溶液（49kg）を加え同温にて30分攪拌後、7%炭酸水素ナトリウム水溶液（31kg）を加え、25分攪拌した。反応液に水（54kg）及びt－ブチルメチルエーテル（127.5kg）を加え分液し、有機層を5%食塩水（134kg）で3回洗浄することで、153.8kgの（S）－t r a n s－{4－[（{2－[（{1－[3，5－ビス（トリフルオロメチル）フェニル]エチル} {5－[2－（メチルスルホニル）エトキシ]ピリミジン－2－イル}アミノ）メチル]－4－（トリフルオロメチル）フェニル}（エチル）アミノ）メチル]シクロヘキシル}酢酸のt－ブチルメチルエーテル（含有率：14.1%、含有量：21.7kg）溶液を得た。

[0117] キラルHPLC分析：光学純度 99.3%ee（メインピーク：第二ピーク）

[0118] 5－（b）：高光学純度の（S）－t r a n s－{4－[（{2－[（{1－[3，5－ビス（トリフルオロメチル）フェニル]エチル} {5－[2－（メチルスルホニル）エトキシ]ピリミジン－2－イル}アミノ）メチル]－4－（トリフルオロメチル）フェニル}（エチル）アミノ）メチル]シクロヘキシル}酢酸の製造 その2

アルゴン雰囲気下、工程４と同様の操作で得られた (S) - t r a n s - { 4 - [({ 2 - [({ 1 - [3 , 5 - ビス (トリフルオロメチル) フェニル] エチル} { 5 - [2 - (メチルチオ) エトキシ] ピリミジン - 2 - イル } アミノ) メチル] - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル} (エチル) アミノ) メチル] シクロヘキシル} 酢酸 塩酸塩の結晶 (100 mg、0.124 mmol、99.5% ee) を 2-プロパノール (1.5 mL) に懸濁ないし溶解し、氷冷下でタングステン酸ナトリウム二水和物 (4.1 mg、0.0124 mmol) を加え、さらに 30% 過酸化水素水 (124 μ L、1.24 mmol) を加え、室温にて 4.5 時間撹拌した。反応液に氷冷下、10% 亜硫酸水素ナトリウム水溶液を加えて過剰の過酸化水素を分解した後、反応液を酢酸エチル (5 mL) で 2 回抽出し、有機層を飽和食塩水 (10 mL) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧留去した。得られた粗生成物を、分取薄層クロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) にて精製し、93.4 mg の (S) - t r a n s - { 4 - [({ 2 - [({ 1 - [3 , 5 - ビス (トリフルオロメチル) フェニル] エチル} { 5 - [2 - (メチルスルホニル) エトキシ] ピリミジン - 2 - イル } アミノ) メチル] - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル} (エチル) アミノ) メチル] シクロヘキシル} 酢酸を白色アモルファスとして得た。(収率 92.9%)

[0119] キラル HPLC 分析 : 光学純度 99.4% ee (メインピーク : 第二ピーク)

[0120] IR (ATR) cm^{-1} : 2921, 1706, 1479, 1279, 1134.
 ^1H -NMR (CDCl_3) δ : 0.80 - 0.96 (7H, m), 1.38 (1H, m), 1.47 (3H, d, $J = 7.1$ Hz), 1.65 - 1.77 (5H, m), 2.19 (2H, d, $J = 6.8$ Hz), 2.72 (1H, m), 2.81 - 2.91 (3H, m), 3.08 (3H, s), 3.45 (2H, t, $J = 5.2$ Hz), 4.44 (2H, q, $J = 5.4$ Hz), 4.62 (1H, d, $J = 17.1$ Hz), 4.86 (1H, d, $J = 17.4$ Hz), 6.21 (1

H, q, J = 7.1 Hz), 7.13 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.19 (1H, s), 7.38 (1H, d, J = 6.6 Hz), 7.71 (1H, s), 7.73 (2H, s), 8.15 (2H, s).

[0121] 以上の結果から、工程4に示す塩酸塩の形成及び塩酸塩の結晶化により光学純度が向上し、最終的に99% eeを超える高光学純度の(S)体化合物(1)が得られることが明らかとなった。

[0122] 実施例2: trans-{4-[({2-[({1-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]エチル}{5-[2-(メチルチオ)エトキシ]ピリミジン-2-イル}アミノ)メチル]-4-(トリフルオロメチル)フェニル}(エチル)アミノ)メチル]シクロヘキシル}酢酸エチルの部分ラセミ化体の製造工程における、反応温度条件の影響の検討

実施例1 工程2に記載の反応における、反応温度が部分ラセミ化に与える影響を検討するため、以下の試験を実施した。

すなわち、実施例1 工程2に準じ、溶媒(無水N, N-ジメチルホルムアミド 15 mL。ただし、-60℃での反応においては凍結を防ぐため、無水N, N-ジメチルホルムアミド 10 mLと無水テトラヒドロフラン 5 mLの混液を用いた。)中、特許文献1(国際公開第2008/129951号パンフレット)記載の方法により合成したtrans-[4-([(エチル){2-[({5-[2-(メチルチオ)エトキシ]ピリミジン-2-イル}アミノ)メチル]-4-(トリフルオロメチル)フェニル}アミノ)メチル]シクロヘキシル]酢酸エチル(1 g、1.76 mmol)と(R)-1-ブromo-1-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]エタン(1.13 g、3.52 mmol、95.4% ee)とを、t-ペントキシナトリウム(0.29 g、2.64 mmol)の存在下、反応温度条件を種々変更して3時間反応させた。反応後、得られたtrans-{4-[({2-[({1-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]エチル}{5-[2-(メチルチオ)エトキシ]ピリミジン-2-イル}アミノ)メチル]-4-(トリフルオロメチル)フェニル}(エチル)アミノ)メ

チル] シクロヘキシル} 酢酸エチルの (S) 体優位の部分ラセミ化体の光学純度を、実施例 1 と同様のキラル HPLC 分析により測定した。

結果を表 1 に示す。

[0123] [表1]

反応温度	光学純度 (% e e)
15 °C	26.8
0 °C	39.6
-20 °C	40.6
-40 °C	69.4
-60 °C	81.1

[0124] 表 1 に示す試験結果から、trans- [4- ([(エチル) {2- [({5- [2- (メチルチオ) エトキシ] ピリミジン-2-イル} アミノ) メチル] -4- (トリフルオロメチル) フェニル} アミノ] メチル) シクロヘキシル] 酢酸エチルを塩基存在下、光学活性 1-ブロモ-1- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] エタンと反応させ、trans- {4- [({2- [({1- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] エチル} {5- [2- (メチルチオ) エトキシ] ピリミジン-2-イル} アミノ) メチル] -4- (トリフルオロメチル) フェニル} (エチル) アミノ) メチル] シクロヘキシル} 酢酸エチルの部分ラセミ化体を得る反応においては、反応温度を低く設定することにより、部分ラセミ化による光学純度の低下が顕著に抑制されることが明らかとなった。

[0125] 実施例 3 : (S) 体化合物 (I) の血中 LDL コレステロール低下作用の確認

高光学純度の (S) -trans- {4- [({2- [({1- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] エチル} {5- [2- (メチルホルホニル) エトキシ] ピリミジン-2-イル} アミノ) メチル] -4- (トリフルオロメチル) フェニル} (エチル) アミノ) メチル] シクロヘキシル} 酢酸 ((S) 体化合物 (I) : 光学純度 > 99 % e e) を 0.5 % メチルセルローズ溶液に懸濁させた後、正常ハムスター (雄性 Syrian Ha

m s t e r) に金属ゾンデを用いて1日1回、14日間反復経口投与した。最終投与の4時間後に血液を採取し、血漿を得た。血漿中のリポタンパク質の分析は、J. Lipid. Res., 43, p805-814に記載の方法に準じ、ポストラベル法を用いたHPLCシステムにより自動測定することで行なった。すなわち、血漿サンプル15 μ Lを1 mM EDTAを含むPBSで10倍希釈後、HPLCシステム(送液ユニット: Shimadzu LC-20A system、島津製作所)に接続したゲルろ過カラム(Superose 6カラム(カラムサイズ: 10 \times 300 mm)、GEヘルスケアバイオサイエンス製)に80 μ L注入した。ランニングバッファとして1 mM EDTAを含むPBSを用い、流速0.5 mL/min、カラム温度40 $^{\circ}$ Cにて分離を行なった。カラムからの溶出液に対しコレステロール測定試薬(コレステロールE テストワコー、和光純薬工業社製)を流速0.25 mL/minで混合し、反応コイル(0.5 mm \times 15 m)中にて送液下40 $^{\circ}$ Cにて反応させた。反応コイルからの溶出液中のコレステロールを、波長600 nmで検出した。得られたコレステロールのピーク総面積に占めるLDL画分の面積割合を求め、あらかじめコレステロールE テストワコーを用いて測定した総コレステロール量に、LDL画分の面積割合を乗じてLDLコレステロール量を算出した。

[0126] なお、コントロール群(0.5%メチルセルロース溶液投与群)、被験化合物投与群((S)体化合物(I) 10 mg/kg体重、30 mg/kg体重投与群)それぞれにつき、あらかじめ血漿総コレステロール値を指標に群分けした正常ハムスター6匹を用いた。

[0127] 各群の血漿中のLDLコレステロール量(LDL-C, mg/dl)を表2に示す。なお、表2中の*印及び***印は、それぞれコントロール群と被験化合物投与群の間で行なった多群比較検定(Dunnettの多重比較検定)の結果、危険率5%以下($p < 0.05$)、及び危険率0.1%以下($p < 0.001$)で優位差があることを示す。また、被験化合物投与群における、コントロール群に対するLDLコレステロール量の低下率を、LD

L コレステロール低下率として下記計算式 1 により算出し、%で示した。

[0128] $\text{LDL コレステロール低下率 (\%)} = [(\text{コントロール群の平均 LDL コレステロール量} - \text{各化合物投与群の平均 LDL コレステロール量}) / \text{コントロール群の平均 LDL コレステロール量}] \times 100$ (計算式 1)

[0129] [表2]

化合物	用量 (mg / kg)	平均 LDL コレステロール 量 ± 標準偏差 (mg / dl)	LDL コレステロール 低下率 (%)
コントロール	—	50 ± 3.0	—
(S) 体化合物 (I)	10	40 ± 2.6 *	20.0
	30	31 ± 2.6 ***	38.0

[0130] 表 2 に記載の結果から、(S) 体化合物 (I) は、優れた血中 LDL コレステロール低下作用を有することが明らかとなった。

以上の試験結果から、(S) 体化合物 (I) は、血中 LDL 低下作用を有する医薬の有効成分等として有用であることが明らかとなった。

産業上の利用可能性

[0131] 本発明の方法によれば、医薬の有効成分等として有用な (S) 体化合物 (I) 又は (R) 体化合物 (II) を高い光学純度で、かつ簡便に製造することができ、医薬品産業において利用できる。

請求の範囲

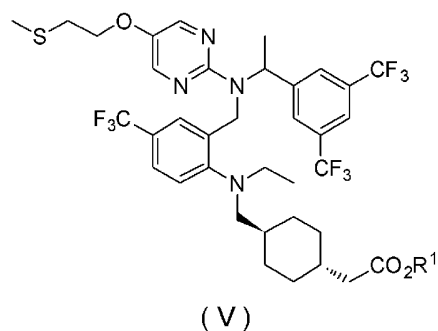
[請求項1] 結晶化後と比較して相対的に低光学純度の *trans*-{4-[({2-[({1-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]エチル}{5-[2-(メチルチオ)エトキシ]ピリミジン-2-イル}アミノ)メチル]-4-(トリフルオロメチル)フェニル}(エチル)アミノ)メチル]シクロヘキシル} 酢酸から、溶媒中、光学的に不活性な酸の存在下で、光学活性な *trans*-{4-[({2-[({1-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]エチル}{5-[2-(メチルチオ)エトキシ]ピリミジン-2-イル}アミノ)メチル]-4-(トリフルオロメチル)フェニル}(エチル)アミノ)メチル]シクロヘキシル} 酢酸と光学的に不活性な酸との塩の結晶を晶析させ、これを分取する工程を含む、光学活性な *trans*-{4-[({2-[({1-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]エチル}{5-[2-(メチルスルホニル)エトキシ]ピリミジン-2-イル}アミノ)メチル]-4-(トリフルオロメチル)フェニル}(エチル)アミノ)メチル]シクロヘキシル} 酢酸、若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物の製造方法。

〔請求項2〕 光学的に不活性な酸が、無機酸である、請求項1に記載の方法。

〔請求項3〕 光学的に不活性な酸が、塩化水素である、請求項1に記載の方法。

[請求項4] 下記的一般式 (V)

[化1]

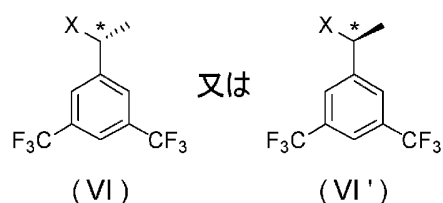


(式中、R¹はC₁₋₆アルキル基を示す)

で表される化合物の部分ラセミ化体を、溶媒中で、塩基の存在下に加水分解して、結晶化後と比較して相対的に低光学純度の *trans*-{4-[({2-[({1-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]エチル}{5-[2-(メチルチオ)エトキシ]ピリミジン-2-イル}アミノ)メチル]-4-(トリフルオロメチル)フェニル}(エチル)アミノ)メチル]シクロヘキシル}酢酸を製造する工程をさらに含む、請求項1に記載の方法。

[請求項5] 下記的一般式 (V I) 又は (V I')

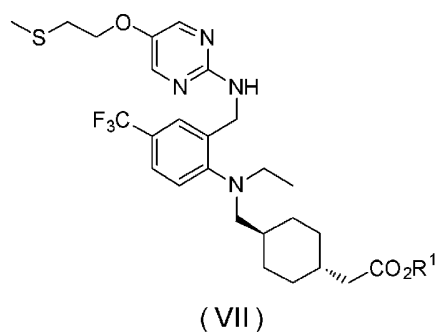
[化2]



(式中、Xはハロゲン原子を示す)

で表される光学活性ベンジルハライドと、下記の一般式 (V I I)

[化3]



(式中、R¹は一般式(V)におけるものと同義である。)

で表される化合物とを、溶媒中で、塩基の存在下に反応させて、一般式（V）で表される化合物の部分ラセミ化体を製造する工程をさらに含む、請求項 4 に記載の方法。

[請求項6] 光学活性 1-ブromo-1-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]エタンと、一般式(VII)で表される化合物とを、溶媒中

で、塩基の存在下、15℃以下の温度条件で反応させるものである、請求項5に記載の方法。

[請求項7] 結晶化後と比較して相対的に低光学純度の *trans*-{4-[({2-[({1-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]エチル}{5-[2-(メチルチオ)エトキシ]ピリミジン-2-イル}アミノ)メチル]-4-(トリフルオロメチル)フェニル}(エチル)アミノ)メチル]シクロヘキシル} 酢酸の光学純度が、95% ee以下である、請求項1～6のいずれか1項に記載の方法。

[請求項8] 光学活性な *trans*-{4-[({2-[({1-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]エチル}{5-[2-(メチルチオ)エトキシ]ピリミジン-2-イル}アミノ)メチル]-4-(トリフルオロメチル)フェニル}(エチル)アミノ)メチル]シクロヘキシル} 酢酸の光学純度が、97% ee以上である、請求項1～6のいずれか1項に記載の方法。

[請求項9] 光学活性な *trans*-{4-[({2-[({1-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]エチル}{5-[2-(メチルチオ)エトキシ]ピリミジン-2-イル}アミノ)メチル]-4-(トリフルオロメチル)フェニル}(エチル)アミノ)メチル]シクロヘキシル} 酢酸と、光学的に不活性な酸からなる塩の結晶。

[請求項10] 光学的に不活性な酸が、無機酸である、請求項9に記載の結晶。

[請求項11] 光学的に不活性な酸が、塩化水素である、請求項9に記載の結晶。

[請求項12] *trans*-{4-[({2-[({1-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]エチル}{5-[2-(メチルチオ)エトキシ]ピリミジン-2-イル}アミノ)メチル]-4-(トリフルオロメチル)フェニル}(エチル)アミノ)メチル]シクロヘキシル} 酢酸が、(S)-*trans*-{4-[({2-[({1-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]エチル}{5-[2-(メチルチオ)エトキシ]ピリミジン-2-イル}アミノ)メチル]-4-

ー（トリフルオロメチル）フェニル}（エチル）アミノ）メチル]シクロヘキシル}酢酸である、請求項9～11のいずれか1項に記載の結晶。

[請求項13] 光学活性な *trans*-{4-[({2-[({1-[3,5-ビス（トリフルオロメチル）フェニル}エチル}{5-[2-(メチルチオ)エトキシ]ピリミジン-2-イル}アミノ)メチル]-4-(トリフルオロメチル)フェニル}(エチル)アミノ)メチル]シクロヘキシル}酢酸の光学純度が、97% ee以上である、請求項9～11のいずれか1項に記載の結晶。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2012/081023

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D239/47(2006.01) i, A61K31/505(2006.01) n, A61P3/06(2006.01) n, C07B57/00(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)
C07D239/47, A61K31/505, A61P3/06, C07B57/00

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	1996-2013
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2013	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2013

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.
A X	WO 2008/129951 A1 (Kowa Co., Ltd.), 30 October 2008 (30.10.2008), examples 44, 45; paragraphs [0140], [0076], [0078] & US 2009/0082352 A1 & EP 2149563 A1 & CN 101679309 A & MX 2009010962 A & EA 200970943 A & NZ 580777 A & AU 2008241904 A & CA 2683534 A & KR 10-2010-0016332 A & IL 201402 D & TW 200906804 A	1-8 9-13

☐ 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
30 January, 2013 (30.01.13)

Date of mailing of the international search report
12 February, 2013 (12.02.13)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (I P C))

Int.Cl. C07D239/47 (2006.01)i, A61K31/505 (2006.01)n, A61P3/06 (2006.01)n, C07B57/00 (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 (I P C))

Int.Cl. C07D239/47, A61K31/505, A61P3/06, C07B57/00

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	1 9 2 2 - 1 9 9 6 年
日本国公開実用新案公報	1 9 7 1 - 2 0 1 3 年
日本国実用新案登録公報	1 9 9 6 - 2 0 1 3 年
日本国登録実用新案公報	1 9 9 4 - 2 0 1 3 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
A X	WO 2008/129951 A1 (興和株式会社) 2008. 10. 30, 実施例 4 4、4 5、 段落 [O 1 4 0]、[O 0 7 6]、[O 0 7 8] & US 2009/0082352 A1 & EP 2149563 A1 & CN 101679309 A & MX 2009010962 A & EA 200970943 A & NZ 580777 A & AU 2008241904 A & CA 2683534 A & KR 10-2010-0016332 A & IL 201402 D & TW 200906804 A	1-8 9-13

C欄の続きにも文献が列挙されている。

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

の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

3 0 . 0 1 . 2 0 1 3

国際調査報告の発送日

1 2 . 0 2 . 2 0 1 3

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (I S A / J P)

郵便番号 1 0 0 - 8 9 1 5

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)

春日 淳一

電話番号 0 3 - 3 5 8 1 - 1 1 0 1 内線 3 4 9 2

4 P

4 8 6 6