

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5006499号
(P5006499)

(45) 発行日 平成24年8月22日 (2012. 8. 22)

(24) 登録日 平成24年6月1日 (2012. 6. 1)

(51) Int. Cl.

F 1

C O 7 D 309/30 (2006. 01)

C O 7 D 309/30

C O 7 B 61/00 (2006. 01)

C O 7 B 61/00 3 0 0

請求項の数 10 (全 11 頁)

(21) 出願番号 特願2002-512170 (P2002-512170)
 (86) (22) 出願日 平成13年7月12日 (2001. 7. 12)
 (65) 公表番号 特表2004-504315 (P2004-504315A)
 (43) 公表日 平成16年2月12日 (2004. 2. 12)
 (86) 国際出願番号 PCT/NL2001/000535
 (87) 国際公開番号 W02002/006266
 (87) 国際公開日 平成14年1月24日 (2002. 1. 24)
 審査請求日 平成20年6月13日 (2008. 6. 13)
 (31) 優先権主張番号 1015744
 (32) 優先日 平成12年7月19日 (2000. 7. 19)
 (33) 優先権主張国 オランダ (NL)

(73) 特許権者 508090804
 アストラゼネカ ユーケー リミテッド
 イギリス国, ダブリュー1 ケー 1 エルエ
 ヌ, ロンドン, スタンホープ ゲイト 1
 5
 (74) 代理人 100085545
 弁理士 松井 光夫
 (72) 発明者 コーイストラ, ヤコブ, ヘルマヌス,
 マッテウス, ヘロ
 オランダ国, 5 9 2 5 ビーエー ペン
 ロ, ガスペルドーンストラート 3 2
 (72) 発明者 ジーガース, フベルタス, ヨセフス,
 マリー
 オランダ国, 5 9 9 1 シーティー バ
 ーロ, シュッターストラート 8
 最終頁に続く

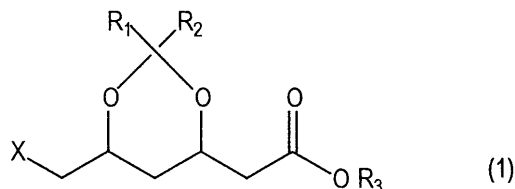
(54) 【発明の名称】 2 - (6 - 置換 - 1, 3 - ジオキサン - 4 - イル) 酢酸誘導体の製造法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

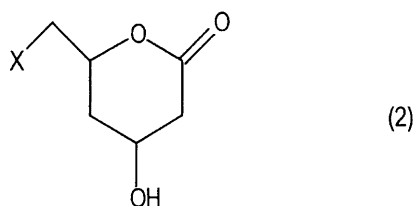
式 1

【化 1】



[式中、X は脱離基を表し、R₁、R₂および R₃は、各々独立して、1 ~ 3 個の炭素原子を有するアルキル基を表す。] の 2 - (6 - 置換 - 1 , 3 - ジオキサン - 4 - イル) 酢酸誘導体の製造法において、酸触媒の存在下で、アセタール化剤を使用して、式 2

【化 2】



10

[式中、X は上記で定義した通りである。] の化合物から出発するところの方法。

【請求項 2】

X が C 1 を表す、請求項 1 記載の方法。

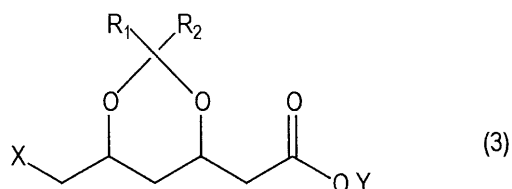
【請求項 3】

$R_1 = R_2 = R_3 = \text{CH}_3$ である、請求項 1 または 2 記載の方法。

【請求項 4】

得られた 2 - (6 - 置換 - 1 , 3 - ジオキサン - 4 - イル) 酢酸誘導体が次いで、塩基および水の存在下で加水分解されて式 (3)

【化 3】



20

[式中、X、 R_1 および R_2 は上記で定義した通りであり、Y は、アルカリ金属、アルカリ土類金属または置換されたもしくは置換されていないアンモニウム基を表す。] の対応する塩を形成する、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項記載の方法。

30

【請求項 5】

Y が Na、Ca またはテトラアルキルアンモニウム化合物を表す、請求項 4 記載の方法。

【請求項 6】

得られた塩が次いで、 $Y = H$ を有する式 (3) に従う酢酸へ転化されることをさらに含む、請求項 4 または 5 記載の方法。

【請求項 7】

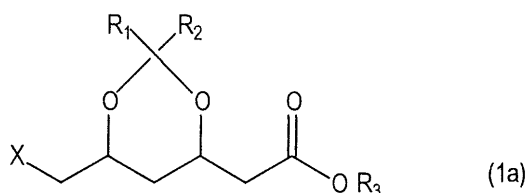
式 (3) の (4 R , 6 S) - 2 - (6 - 置換 - 1 , 3 - ジオキサン - 4 - イル) 酢酸誘導体が、共に 99 % より高いエナンチオマー過剰およびジアステレオマー過剰を有して製造される、請求項 4 ~ 6 のいずれか 1 項記載の方法。

40

【請求項 8】

得られた塩または酸が次いで、 $R_3 = t$ - ブチルであるところの式 (1 a)

【化 4】



10

の対応するエステルに転化されることをさらに含む、請求項 4 ～ 7 のいずれか 1 項記載の方法。

【請求項 9】

R_3 が *t*-ブチルを表すところの式 (1a) の得られたエステルが次いで 2 - (6 - ヒドロキシメチル - 1, 3 - ジオキサン - 4 - イル) 酢酸の *t*-ブチルエステルに転化されることをさらに含む、請求項 8 記載の方法。

【請求項 10】

得られた *t*-ブチルエステルが次いでスタチンに転化されることをさらに含む、請求項 9 記載の方法。

【発明の詳細な説明】

20

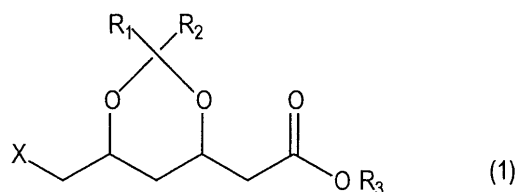
【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、式 1 の 2 - (6 - 置換 - 1, 3 - ジオキサン - 4 - イル) 酢酸誘導体の製造法に関する。

【0002】

【化 5】



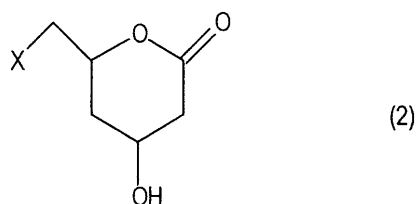
30

ここで、X は脱離基を表し、 R_1 、 R_2 および R_3 は、各々独立して、1 ～ 3 個の炭素原子を有するアルキル基を表す。該方法は、酸触媒の存在下で、適切なアセタール化剤を使用して、式 2 の化合物から出発する。

【0003】

【化 6】

40



ここで、X は上記で定義した通りである。

【0004】

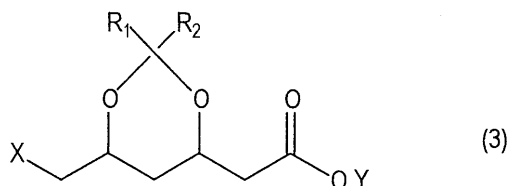
本発明はまた、式 1 の新規化合物、ならびにそれから得られ得る式 3 の塩および酸にも関

50

する。

【 0 0 0 5 】

【 化 7 】



10

ここで、X、R₁ および R₂ は上記した意味を有し、Y は、アルカリ（土類）金属または置換されたもしくは置換されていないアンモニウム基を表し、あるいは水素を表す。

【 0 0 0 6 】

【発明が解決しようとする課題および課題を解決するための手段】

本出願人は、驚いたことに、2 - (6 - 置換 - 1 , 3 - ジオキサン - 4 - イル) 酢酸誘導体が、式 (2) の対応する化合物から、選択的にかつ高い収率で得られ得ることを見出した。それは、相対的にあまり安定でないこれらの生成物を温和な条件下で製造することを可能にする。これは、ますます興味深い。なぜならば、これは、HMG - CoAリダクターゼ阻害剤の製造において、対応する塩、対応する *t* - ブチルエステル、および2 - ヒドロキシメチル置換された化合物を中間体として介する簡単な方法を提供するからである。所望により、転化は、（選択された反応条件に依存して）中間の塩またはエステルを介して進行し、式 (2) に従う化合物中の環は開かれる。

20

【 0 0 0 7 】

本発明に従う方法の追加の利点は、式 (2) の出発化合物および式 (3) の生成物が共に結晶性化合物であることが分かったことである。これは、（化学的および立体化学的に）高い純度を有する生成物を得ることにおいて有利である。これは、意図される医薬用途を鑑みて特に重要である。意図される用途に関して、特に (4 R , 6 S) - 2 - (6 - 置換 - 1 , 3 - ジオキサン - 4 - イル) 酢酸誘導体が重要である。それは、対応する6 - 置換 - 2 , 4 , 6 - トリデオキシ - D - エリスロヘキソースから製造され得る。したがって、本発明は、式 (2) の出発化合物（特に X = Cl）およびそのような化合物の粒子にも関する。特に上記粒子の90重量%より多くは、1 : 1 . 5 ~ 1 : 6、好ましくは1 : 2 ~ 1 : 4、4の長さ / 直径比および0 . 0 5 ~ 2 mm、特に0 . 1 ~ 1 mmの粒子長さを有する。本発明は、そのような粒子にも関する。式 (2) の化合物は、73 ~ 74 のはっきりした融点を有する透明な結晶性粒子を付与する。式 (1) の (4 R , 6 S) - 2 - (6 - 置換 - 1 , 3 - ジオキサン - 4 - イル) 酢酸誘導体から誘導される式 (3) の生成物は、本発明によれば、95%より多い、特に99 . 5%より多いエナンチオマー過剰 (e . e .) および90%より多い、特に99 . 5%より多いジアステレオマー過剰 (d . e .) を伴って製造され得る。

30

【 0 0 0 8 】

【発明の実施の形態】

本発明に従う方法で適用され得る適切な脱離基の例は、ハロゲン、特にCl、BrまたはI；トシレート基；メシレート基；アシルオキシ基、特にアセトキシおよびベンゾイルオキシ基；アリールオキシ置換された、特にベンジルオキシ置換された、またはニトロ置換されたベンゼンスルホニル基である。実際的な理由のために、好ましくはClが脱離基として選択される。

40

【 0 0 0 9 】

基 R₁、R₂ および R₃ は、各々別個に、1 ~ 3 個の炭素原子を有するアルキル基を表し、好ましくはメチルまたはエチルである。実際には、R₁ = R₂ = R₃ = メチルが最も好ましい。

50

【 0 0 1 0 】

本発明に従う方法で適用され得る適切なアセタール化剤の例は、ジアルコキシプロパン化合物（アルコキシ基は各々、好ましくは1～3個の炭素原子を有する）、例えば2,2-ジメトキシプロパンまたは2,2-ジエトキシプロパン；アルコキシプロペン（アルコキシ基は好ましくは1～3個の炭素原子を有する）、例えば2-メトキシプロペンまたは2-エトキシプロペンである。最も好ましくは、2,2-ジメトキシプロパンである。これは、所望により、アセトンおよびメタノールから、好ましくは水を除去しながら、インシチューに（*i n s i t u*）形成され得る。

【 0 0 1 1 】

酸触媒としては、アセタール化反応のために公知の酸触媒、好ましくは非求核性強酸、例えばスルホン酸、特にp-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸または樟脳スルホン酸；非求核性アニオンを有する無機酸、例えば硫酸、リン酸；酸性イオン交換剤、例えばDOWEX；または固体酸、例えばいわゆるヘテロポリ酸が使用され得る。

10

【 0 0 1 2 】

アセタール化は、別個の溶媒を使用することなく行われ得る。所望ならば、有機溶媒中でその反応を行うこともできる。適する有機溶媒の例は、ケトン、特にアセトン、炭化水素、特に芳香族炭化水素、例えばトルエン、塩素化炭化水素、例えば塩化メチレンである。

【 0 0 1 3 】

アセタール化反応が行われる温度は、好ましくは-20～60、特に0～30である。アセタール化反応は、好ましくは、不活性雰囲気下で行われる。

20

【 0 0 1 4 】

アセタール化剤と式(2)の出発化合物とのモル比は好ましくは、1:1～20:1、特に3:1～5:1である。有機溶媒を使用すると、そのモル比は特に1:1～2:1である。

【 0 0 1 5 】

酸触媒と式(2)の出発化合物とのモル比は好ましくは、1:1～0.001:1、特に0.01:1～0.05:1である。

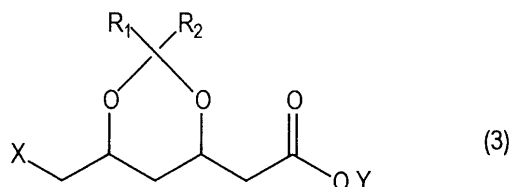
【 0 0 1 6 】

得られる2-(6-置換-1,3-ジオキサン-4-イル)酢酸誘導体は次いで、塩基および水の存在下で加水分解されて式(3)の対応する塩を形成し得る。

30

【 0 0 1 7 】

【化8】



40

ここで、Yはアルカリ金属、アルカリ土類金属、または置換されたもしくは置換されていないアンモニウム基を表し、好ましくはNa、Caまたはテトラアルキルアンモニウム化合物である。所望により、加水分解の後、式(3)においてY=Hである酢酸に転化される。

【 0 0 1 8 】

式(3)の化合物の加水分解は好ましくは、式(3)の化合物に対して少なくとも1塩基当量、特に1～1.5塩基当量を用いて行われる。原則として、より大過剰量を使用され得るが、実際、これは通常、何らの利点も付与しない。

【 0 0 1 9 】

反応は好ましくは、-20～60、特に0～30の温度で行われる。

50

【 0 0 2 0 】

加水分解は例えば、水、有機溶媒、例えばアルコール、特にメタノールまたはエタノール、芳香族炭化水素、例えばトルエン、またはケトン、特にアセトンまたはメチルイソブチルケトン (M I B K)、あるいは有機溶媒と水との混合物の中で行われ得、所望により、相転移触媒 (P T C) によってまたは共溶媒の添加によって触媒される。

【 0 0 2 1 】

加水分解は、酵素的に行うこともでき、所望のジアステレオマーが所望により選択的に加水分解される。

【 0 0 2 2 】

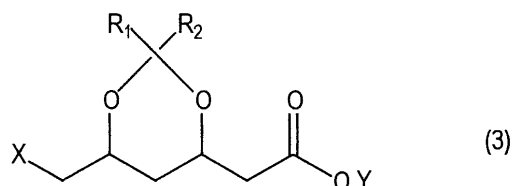
本発明に従う方法で好適に使用され得る酵素の例は、リパーゼまたはエステラーゼ活性を有する酵素、例えば、シュードモナス (*Pseudomonas*) 属、特にシュードモナス・フルオレセンス (*Pseudomonas fluorescens*)、シュードモナス・フラギ (*Pseudomonas fragi*) ; ブルコルデリア (*Burkholderia*) 属、特にブルコルデリア・セパシア (*Burkholderia cepacia*) ; クロモバクテリウム (*Chromobacterium*) 属、特にクロモバクテリウム・ビスコスム (*Chromobacterium viscosum*) ; バチルス (*Bacillus*) 属、特にバチルス・サーモカテナタス (*Bacillus thermocatenuatus*)、バチルス・リケニホルミス (*Bacillus licheniformis*) ; アルカリゲネス (*Alcaligenes*) 属、特にアルカリゲネス・ファエカリス (*Alcaligenes faecalis*) ; アスペルギルス (*Aspergillus*) 属、特にアスペルギルス・ニガー (*Aspergillus niger*) ; カンジダ (*Candida*) 属、特にカンジダ・アンタルクチカ (*Candida antarctica*)、カンジダ・ルゴサ (*Candida rugosa*)、カンジダ・リポリチカ (*Candida lipolytica*)、カンジダ・シリンドラセア (*Candida cylindracea*) ; ゲオトリカム (*Geotrichum*) 属、特にゲオトリカム・カンジダム (*Geotrichum candidum*) ; フミコラ (*Humicola*) 属、特にフミコラ・ラヌギノサ (*Humicola lanuginosa*) ; ペニシリウム (*Penicillium*) 属、特にペニシリウム・シクロピウム (*Penicillium cyclopium*)、ペニシリウム・ロクエフォルチ (*Penicillium roquefortii*)、ペニシリウム・カマンベルチ (*Penicillium camembertii*) ; リゾムコール (*Rhizomucor*) 属、特にリゾムコール・ジャバニカス (*Rhizomucor javanicus*)、リゾムコール・ミエヘイ (*Rhizomucor miehei*) ; ムコール (*Mucor*) 属、特にムコール・ジャバニカス (*Mucor javanicus*) ; リゾプス (*Rhizopus*) 属、特にリゾプス・オリザエ (*Rhizopus oryzae*)、リゾプス・アリズス (*Rhizopus arhizus*)、リゾプス・デレマー (*Rhizopus delemar*)、リゾプス・ニベウス (*Rhizopus niveus*)、リゾプス・ジャポニカス (*Rhizopus japonicus*)、リゾプス・ジャバニカス (*Rhizopus javanicus*) 由来の酵素; プタ腴臓リパーゼ、小麦胚リパーゼ、ウシ腴臓リパーゼ、子ブタ肝臓エステラーゼである。好ましくは、シュードモナス・セパシア (*Pseudomonas cepacia*)、シュードモナス種 (*Pseudomonas sp.*)、ブルコルデリア・セパシア (*Burkholderia cepacia*)、プタ腴臓、リゾムコール・ミエヘイ (*Rhizomucor miehei*)、フミコラ・ラヌギノサ (*Humicola lanuginosa*)、カンジダ・ルゴサ (*Candida rugosa*)、またはカンジダ・アンタルクチカ (*Candida antarctica*) 由来の酵素、あるいはサブチリシンが使用される。エナンチオマー選択性酵素が使用されると、加水分解中にさらに一層のエナンチオマー富化が実現される。そのような酵素は、一般に公知の技術を使用して得られ得る。多くの酵素が化学工業的規模で製造され、市販されている。

【 0 0 2 3 】

得られる塩 (酸) は新規である。本発明はしたがって、式 (3) のこれらの生成物にも関する。

【 0 0 2 4 】

【 化 9 】



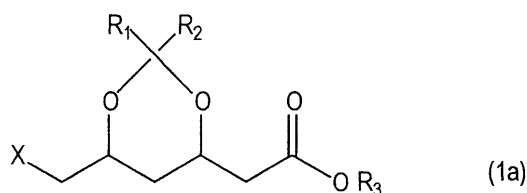
ここで、Xはハロゲン、特にCl、BrもしくはI、トシレートもしくはメシレート基、3～10個の炭素原子を有するアシルオキシ基、またはニトロ置換されたベンゼンスルホン基を表し、YはH、アルカリ（土類）金属、または置換されたもしくは置換されていないアンモニウム基を表す。

【0025】

式(3)の得られる塩は次いで、自体公知の方法で、対応するt-ブチルエステル（式(1a)において $R_3 = t\text{-ブチル}$ ）に転化され得る。

【0026】

【化10】



【0027】

本発明に従う方法では、式(3)の化合物は例えば、エステル化されて対応するt-ブチルエステルを形成し得る。これは、下記方法を使用して行われ、該方法は一般に文献に記載されている。

【0028】

イソブテンおよび強酸、例えばパラトルエンスルホン酸（pTS）、硫酸または強酸性イオン交換剤との反応（米国特許第3325466号）；

塩基、例えばトリエチルアミン（ Et_3N ）、ジメチルアミノピリジン（DMAp）の影響下での酸塩化物およびt-ブタノールとの反応。酸塩化物は、例えば $SOCl_2$ 、 $POCl_3$ 、 $(COCl)_2$ の助けによって製造され、そして例えばジメチルホルムアミド（DMF）によって触媒され得る（J. Org. Chem. 35, 2429 (1970)）；

酸塩化物およびLi-t-ブタノレートによる反応（Org. Synth. 51, 96 (1971)）；

強酸の影響下でのt-ブチルアセテートによるエステル交換（Z. Chem. 12(7), 264 (1972)）；

好ましくはDMF、ジメチルアセタミド（DMAA）、1-メチル-2-ピロリジノン（NMP）中で相転移触媒（PTC）を使用する、塩とt-ブチルブロミドとの反応（Tetr. Let. 34(46), 7409 (1993)）；

酸とt-ブタノール、1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミド（DCC）およびDMApとの反応（Synth. Comm. 9, 542 (1979)）；

酸とt-ブチルトリクロロアセトアミデートとの反応（Tetr. Let. 39, 1557 (1998)）；

酸とカルボキシルジイミダゾール（CDI）およびt-ブタノールとの反応；

DMApまたはN-メチルモルホリン（NMM）の影響下での酸と塩化ピバロイルおよびt-ブタノールとの反応（Bull. Chem. Soc. Japan, 52(7), 1989 (1979)）；

塩とジ-t-ブチルジカーボネート、DMApおよびt-ブタノールとの反応（Synthesis, 1063 (1994)）；

酸と塩化シアヌルおよびピリジンまたはトリエチルアミンとの反応 (Org Process R&D, 3, 172 (1999); Heterocycles, 31 11, 2055 (1990))。

【0029】

2 - (6 - 置換 - 1, 3 - ジオキサン - 4 - イル) 酢酸の得られる t - ブチルエステルは次いで、例えば米国特許第 5 5 9 4 1 5 3 号または欧州特許出願公開 A - 1 0 2 4 1 3 9 号に記載されているように、塩中のテトラアルキルアンモニウムハロゲン化物および / またはカルボン酸の存在下で、 $R_3 = t$ - ブチルおよび $X =$ アシルオキシ、例えばアセトキシ基を有する式 (1a) の化合物への転化を介して 2 - (6 - ヒドロキシメチル - 1, 3 - ジオキサン - 4 - イル) 酢酸に転化され得る。アシルオキシ基は次いで、加溶媒分解によって、他の一般に公知の方法で、ヒドロキシ基に転化され得る。加溶媒分解は、塩基 (メタノール中の Na_2CO_3 、 K_2CO_3 またはナトリウムメタノレート) を使用して、所望により、生成したメチルアセテートの同時蒸留により、行われ得る。

10

【0030】

2 - (6 - ヒドロキシメチル - 1, 3 - ジオキサン - 4 - イル) 酢酸の t - ブチルエステルは、種々のスタチン、例えば、Drugs of the future, (1999), 24(5), 511-513, M. Watanabe ら; Bioorg. & Med. Chem. (1997), 5(2), 437-444 に記載されている ZD - 4 5 2 2 の製造における望ましい中間生成物である。本発明はしたがって、これらの中間生成物へのおよび最終生成物、特にスタチンへの新規な興味深い方法を提供する。

【0031】

式 (2) の出発化合物は、例えば、国際特許出願公開 A - 9 6 / 3 1 6 1 5 号に記載されているように得られ得る。

20

【0032】

【実施例】

本発明を、以下の実施例を参照して説明するが、本発明はこれらに限定されない。

【0033】

実施例 I

(4R, 6S) - 4 - ヒドロキシ - 6 - クロロメチル - テトラヒドロピラン - 2 - オン (化合物 II: 式 (2) によってカバーされる) の製造

室温で、2.1 ml の臭素を、40 ml の塩化メチレンおよび 10 ml の水中の 6.7 g (40 ナノモル) の 6 - クロロ - 2, 4, 6 - トリデオキシ - D - エリスロヘキソース (化合物 I; 国際特許出願公開 A - 9 6 / 3 1 6 1 5 号に記載されている方法に従って製造された) および 6.7 g の重炭酸ナトリウムの混合物に 45 分で添加した。 CO_2 ガスが逃散し、一方、pH は 5 のままであった。1 時間攪拌した後、気液クロマトグラフィー (GLC) によれば、出発物質は完全に転化された。臭素過剰量は、固体の $Na_2S_2O_3$ によって中和された。相分離の後、水相を 100 ml の酢酸エチルで 2 回抽出した。有機相と一緒にして、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、そして濾過した。ロータリー蒸発の後、5.5 g の黄色油状物が得られた (化合物 I に対して、 $X = Cl$ を有する式 (2) の化合物の 82% 収率)。

30

1H NMR (200 MHz, $CDCl_3$): 1.8 ~ 2.1 (m, 2H); 2.6 ~ 2.7 (m, 2H); 3.5 ~ 3.8 (m, 2H (CH_2Cl)); 4.4 (m, 1H); 4.9 (m, 1H)

40

【0034】

実施例 II

(4R, 6S) - 4 - ヒドロキシ - 6 - クロロメチル - テトラヒドロピラン - 2 - オン (化合物 II: 式 (2) によってカバーされる) の製造

390 ml の水中の 75 g (450 ミリモル) の化合物 I の溶液に、15 ~ 25 で 3 時間、114 g (715 ミリモル) の臭素を添加した。反応混合物の pH を、炭酸ナトリウム (総量 88 g) を同時に添加することにより、5 ~ 6 に維持した。臭素の過剰量を、重亜硫酸ナトリウムで中和した。生成物を、酢酸エチルを使用して水相から抽出した (向流抽出)。

50

生成物を酢酸エチル／ヘプタン（１２５ｇ／６２ｇ）から結晶化した。０℃に冷却した後、結晶を濾過し、５０ｍｌのヘプタン／酢酸エチル（ｗ：ｗ＝９：１）で洗浄し、乾燥して、４９．２ｇ（化合物Ⅰに対して６７％）の化合物Ⅱを無色針状晶として得た（融点 73～74℃）

【００３５】

実施例Ⅲ

（４Ｒ-シス）-６-（クロロメチル）-２，２-ジメチル-１，３-ジオキサン-４-イル酢酸メチルエステル（化合物Ⅲ）の製造

実施例Ⅰで得られた化合物Ⅱの５．５ｇを２０ｍｌの市販のジメトキシプロパンおよび１００ｍｇのｐ-トルエンスルホン酸１水和物に室温で添加した。室温で１時間撹拌した後、ＧＬＣ分析により、完全な転化が生じかつ透明な溶液が生じたことが示された。５００ｍｇのＮａＨＣＯ₃を添加した後、室温で３０分間撹拌を行った。濾過およびロータリー蒸発の後、７．１ｇの化合物Ⅲが淡黄色油状物として得られた（化合物Ⅱに対して９１％）。

¹H NMR（２００MHz、CDCl₃）： １．２５（d t，１H）；１．４０（s，３H）；１．４７（s，３H）；１．７９（d t，１H）；２．４２（d d，１H）；２．５８（d d，１H）；３．４０（d d，１H）；３．５２（d d，１H）；３．７０（s，３H）；４．１（m，１H）；４．３５（m，１H）

【００３６】

実施例Ⅴ

（４Ｒ-シス）-６-（クロロメチル）-２，２-ジメチル-１，３-ジオキサン-４-イル酢酸メチルエステル（化合物Ⅲ）の製造

１００ｍｌのトルエン中の４９．２ｇ（３００ミリモル）の化合物Ⅱの溶液に、４７ｇ（４５０ミリモル）のジメトキシプロパンおよび８５０ｍｇのｐ-トルエンスルホン酸１水和物（４．５ミリモル）を添加した。室温で１時間撹拌した後、ＧＬＣ分析により、化合物Ⅱの完全な転化が示された。トルエン相を水中の０．２N NaOH溶液５０ｍｌで洗浄した。蒸発後、６７ｇの化合物Ⅲが、淡黄色油状物として得られた（化合物Ⅱに対して９４％）。

【００３７】

実施例Ⅶ

（４Ｒ-シス）-６-（クロロメチル）-２，２-ジメチル-１，３-ジオキサン-４-イル酢酸、ナトリウム塩（化合物Ⅴ）

５５ｇ（２３３ミリモル）の化合物Ⅲを２００ｍｌの水に添加した。室温で、水中の５０％NaOH溶液２０ｇをpH＝１２で２時間で滴下した。加水分解をＧＬＣを使用してモニターした。２０ｇ後、pHは一定のままであった。濃塩酸を使用してpHを１０に下げた。水相を１００ｍｌの酢酸エチルで洗浄し、ロータリー蒸発を使用して蒸発させた。生成した油状物を、無水エタノールおよびトルエンを用いてストリッピングすることにより乾燥した。固体を２００ｍｌのアセトン中に撹拌し、濾過し、冷アセトンで洗浄した。減圧乾燥後の収量は、４５．６ｇ＝化合物Ⅲに対して８０％のNa塩であった。

¹H NMR（２００MHz、CDCl₃/CD₃OD）： １．２１（d t，１H）；１．３６（s，３H）；１．４９（s，３H）；１．７９（d t，１H）；２．２５（d d，１H）；２．４５（d d，１H）；３．４６（m，２H）；４．１１（m，１H）；４．３６（m，１H）

【００３８】

実施例Ⅸ

（４Ｒ-シス）-６-（クロロメチル）-２，２-ジメチル-１，３-ジオキサン-４-イル酢酸、ナトリウム塩（化合物Ⅴ）

４９．２ｇの化合物Ⅰから出発して、トルエン中の化合物Ⅲの溶液を実施例Ⅴに記載したように製造した。５ｇのメタノールおよび２５ｍｌの水を添加した。室温で、水中のNaOHの５０％水溶液２５ｇを１時間で滴下した。室温で４時間撹拌した後、ＧＬＣ分

10

20

30

40

50

析によって完全な加水分解が示された。

塩基の過剰量が、水中の 33% HCl 溶液を使用して pH 8.5 ~ 9.5 に中和された。470 ml のトルエンを使用して共沸蒸留によって水相が分離され、そして乾燥されて、65 g の化合物 IV が、KF < 0.1% を有するトルエン中の 16 重量% 懸濁物として得られた。その懸濁物は、化合物 V の合成に使用され得る。

【0039】

実施例 VII

(4R-シス) - 6 - (クロロメチル) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキサン - 4 - イル酢酸、t - ブチルエステル (化合物 V)

45.5 g の IV、ナトリウム塩 (186 ミリモル) を、1400 ml の乾燥 t - ブタノール中の 159 g のジ - t - ブチルジカーボネートの溶液に添加した。6.8 g のジメチルアミノピリジンを添加した後、40 °C で 16 時間撹拌を行った。反応混合物を 1500 ml の酢酸エチルおよび 1000 ml の飽和塩化アンモニウムに注入した。水相を 1500 ml の酢酸エチルで再抽出した。有機相を一緒にして 600 ml の飽和 NaCl 溶液で洗浄した。有機相を Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、次いで減圧蒸発させると、51.9 g の黄色油状物が得られた (化合物 IV に対して、100%)。

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): 1.15 ~ 1.33 (m, 1H); 1.40 (s, 3H); 1.45 (s, 3H); 1.47 (s, 9H); 1.77 (dt, 1H); 2.33 (dd, 1H); 2.46 (dd, 1H); 3.40 (dd, 1H); 3.49 (dd, 1H); 4.08 (m, 1H); 4.28 (m, 1H)

【0040】

実施例 VIII

(4R-シス) - 6 - [(アセトキシ)メチル] - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキサン - 4 - イル酢酸、t - ブチルエステル (化合物 VI)

実施例 VII にしたがって得られた化合物 V の 33 g から出発して、29 g の化合物 VI が、米国特許第 5457227 号に従って (40 g のテトラ - n - ブチルアンモニウムアセテートを使用し、200 ml の DMF 中)、100 °C で 16 時間で、75 ml のヘプタンからの結晶化後に固体として得られた。

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): 1.1 ~ 1.3 (dt, 1H); 1.39 (s, 3H); 1.45 (s, 9H); 1.47 (s, 3H); 1.57 (dt, 1H); 2.08 (s, 3H); 2.08 (s, 3H); 2.32 (dd, 1H); 2.46 (dd, 1H); 4.0 ~ 4.2 (m, 3H); 4.3 (m, 1H)

【0041】

実施例 IX

(4R-シス) - 6 - [ヒドロキシメチル] - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキサン - 4 - イル酢酸、t - ブチルエステル (化合物 VII)

実施例 VII I に従う化合物 VI の 29 g から出発して、25.0 g の化合物 VII が、米国特許第 5457227 号に従って (300 ml のメタノール中の 6.9 g の炭酸カリウムが使用される)、e.e. = 100%、d.e. = 99.9% を有する淡黄色油状物として得られた。

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): スペクトルは、文献 (Synthesis 1014, 1995) と一致した。

フロントページの続き

(72)発明者 ミンク, ダニエル

ベルギー国, 4700 ウペン, ヘケンウェヒ 5

(72)発明者 ムルダース, ヨアンネス, マリア, コーネリス, アントニウス

オランダ国, 6166 エイチシー ゲレーン, ファン バンニングラーン 110

審査官 山中 隆幸

(56)参考文献 特開平04-266879(JP,A)

米国特許第05278313(US,A)

国際公開第00/008011(WO,A1)

Sakaki J et al, Tetrahedron Asymmetry, 1991年, Vol.2, No.5, p.343-346

F. BENNETT, JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY, PERKIN TRANSACTIONS 1., 英国, CHEMICAL SOCIETY. LETCHWORTH., 1991年, V1, P133-140

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D

CAPLUS(STN)

CASREACT(STN)

REGISTRY(STN)