

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第6041985号
(P6041985)

(45) 発行日 平成28年12月14日(2016.12.14)

(24) 登録日 平成28年11月18日(2016.11.18)

(51) Int.Cl.

F I

C O 7 D 319/06

(2006.01)

C O 7 D 319/06

請求項の数 15 (全 18 頁)

| | | | |
|---------------|-------------------------------|-----------|---------------------|
| (21) 出願番号 | 特願2015-515921 (P2015-515921) | (73) 特許権者 | 514312538 |
| (86) (22) 出願日 | 平成24年6月8日(2012.6.8) | | ミレ ファイン ケミカル カンパニー |
| (65) 公表番号 | 特表2015-518881 (P2015-518881A) | | リミテッド |
| (43) 公表日 | 平成27年7月6日(2015.7.6) | | 大韓民国、キョンギード 445-938 |
| (86) 国際出願番号 | PCT/KR2012/004518 | | 、ファソーンシ、ヒャンナムーウブ、ジェ |
| (87) 国際公開番号 | W02013/183800 | | ヤクダンジロー、(2ードン) 48 |
| (87) 国際公開日 | 平成25年12月12日(2013.12.12) | (74) 代理人 | 100080791 |
| 審査請求日 | 平成27年2月6日(2015.2.6) | | 弁理士 高島 一 |
| | | (74) 代理人 | 100125070 |
| | | | 弁理士 土井 京子 |
| | | (74) 代理人 | 100136629 |
| | | | 弁理士 鎌田 光宜 |
| | | (74) 代理人 | 100121212 |
| | | | 弁理士 田村 弥栄子 |

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 結晶型 t-ブチル 2-[(4R, 6S)-6-ホルミル-2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキサン-4-イル] アセテート及びその製造方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

1) 有機溶媒に TEMPO (2,2,6,6-tetramethyl-1-piperidinyloxy free radical)、臭化カリウムまたは臭化ヨード、炭酸水素ナトリウムまたはリン酸水素ナトリウムを溶かした混合溶液と、有機溶媒に t-ブチル 2-[(4R, 6S)-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]アセテートを溶かした溶液とを混合する段階；

2) 第1段階の t-ブチル 2-[(4R, 6S)-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]アセテートに対し、1.1~1.3モル当量の次亜塩素酸ナトリウム水溶液(sodium hypochlorite solution)を一度に投与した後、攪拌して反応させる段階；

3) 第2段階の反応物を濾過した後、濾液にチオ硫酸ナトリウム溶液(sodium thiosulfate solution)を加えて有機層を分離する段階；

4) 第3段階の有機層の有機溶媒を減圧蒸留させて濃縮残渣を製造する段階；及び

5) 第4段階の濃縮残渣を真空減圧乾燥して結晶型を製造する段階；
を含むことを特徴とする、結晶型 t-ブチル 2-[(4R, 6S)-6-ホルミル-2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキサン-4-イル]アセテートの製造方法。

【請求項 2】

第1段階の混合温度が -10~5 であることを特徴とする、請求項 1 に記載の結晶型 t-ブチル 2-[(4R, 6S)-6-ホルミル-2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキサン-4

- イル]アセテートの製造方法。

【請求項 3】

第 2 段階の次亜塩素酸ナトリウムの添加温度が - 3 0 ~ - 1 5 であることを特徴とする、請求項 1 に記載の結晶型 t - ブチル 2 - [(4 R, 6 S) - 6 - ホルミル - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキサン - 4 - イル]アセテートの製造方法。

【請求項 4】

第 2 段階の撹拌温度が - 1 0 ~ 5 であることを特徴とする、請求項 1 に記載の結晶型 t - ブチル 2 - [(4 R, 6 S) - 6 - ホルミル - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキサン - 4 - イル]アセテートの製造方法。

【請求項 5】

第 2 段階の撹拌温度が 0 であることを特徴とする、請求項 4 に記載の結晶型 t - ブチル 2 - [(4 R, 6 S) - 6 - ホルミル - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキサン - 4 - イル]アセテートの製造方法。

【請求項 6】

第 2 段階の反応時間が 5 0 分 ~ 1 時間 3 0 分であることを特徴とする、請求項 5 に記載の結晶型 t - ブチル 2 - [(4 R, 6 S) - 6 - ホルミル - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキサン - 4 - イル]アセテートの製造方法。

【請求項 7】

第 3 段階で分離された有機層に飽和塩化ナトリウム溶液を加えて有機層を洗浄した後に有機層を分離し、この有機層を乾燥剤で乾燥する段階をさらに含むことを特徴とする、請求項 1 に記載の結晶型 t - ブチル 2 - [(4 R, 6 S) - 6 - ホルミル - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキサン - 4 - イル]アセテートの製造方法。

【請求項 8】

第 5 段階の真空減圧乾燥が、3 ~ 6 c m H g に減圧し、6 0 ~ 8 0 で 5 分 ~ 1 時間乾燥することを特徴とする、請求項 1 に記載の結晶型 t - ブチル 2 - [(4 R, 6 S) - 6 - ホルミル - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキサン - 4 - イル]アセテートの製造方法。

【請求項 9】

乾燥時間が 1 0 分 ~ 3 0 分であることを特徴とする、請求項 8 に記載の結晶型 t - ブチル 2 - [(4 R, 6 S) - 6 - ホルミル - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキサン - 4 - イル]アセテートの製造方法。

【請求項 1 0】

6) 請求項 1 ~ 請求項 9 のいずれか 1 項に記載の製造方法により製造された結晶型に、精製溶媒を加えて 1 0 分 ~ 1 時間還流する段階；及び

7) 常温で冷却した後、- 1 5 ~ 5 で 3 時間 ~ 7 時間撹拌して析出した結晶を濾過する段階；

を含むことを特徴とする、結晶型 t - ブチル 2 - [(4 R, 6 S) - 6 - ホルミル - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキサン - 4 - イル]アセテートの精製方法。

【請求項 1 1】

第 6 段階の精製溶媒が、C 1 ~ C 1 0 のアルカン化合物及び C 3 ~ C 1 0 のシクロアルカン化合物からなる群より選択されることを特徴とする、請求項 1 0 に記載の結晶型 t - ブチル 2 - [(4 R, 6 S) - 6 - ホルミル - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキサン - 4 - イル]アセテートの精製方法。

【請求項 1 2】

前記精製溶媒が n - ヘプタンであることを特徴とする、請求項 1 1 に記載の結晶型 t - ブチル 2 - [(4 R, 6 S) - 6 - ホルミル - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキサン - 4 - イル]アセテートの精製方法。

【請求項 1 3】

第 7 段階の結晶濾過物を真空減圧乾燥する段階をさらに含むことを特徴とする、請求項 1 0 に記載の結晶型 t - ブチル 2 - [(4 R, 6 S) - 6 - ホルミル - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキサン - 4 - イル]アセテートの精製方法。

10

20

30

40

50

【請求項 14】

前記真空減圧乾燥が、0～2 cmHg に減圧し、15～30 で10分～5時間乾燥することを特徴とする、請求項 13 に記載の結晶型 t - ブチル 2 - [(4R, 6S) - 6 - ホルミル - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキサン - 4 - イル]アセテートの精製方法。

【請求項 15】

1) 有機溶媒に TEMPO (2, 2, 6, 6 - tetramethyl - 1 - piperidinyloxy free radical)、臭化カリウムまたは臭化ヨード、炭酸水素ナトリウムまたはリン酸水素ナトリウムを溶かした混合溶液と、有機溶媒に t - ブチル 2 - [(4R, 6S) - 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]アセテートを溶かした溶液を - 10～5 で混合する段階；

10

2) - 30～- 15 の温度で、第1段階の t - ブチル 2 - [(4R, 6S) - 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]アセテートに対し、1.1～1.3モル当量の次亜塩素酸ナトリウム水溶液 (sodium hypochlorite solution) を一度に投与し、- 10～5 で攪拌して反応させる段階；

3) 第2段階の反応物を濾過した後、濾液にチオ硫酸ナトリウム溶液 (sodium thiosulfate solution) を加えて有機層を分離する段階；

4) 第3段階の有機層の有機溶媒を減圧蒸溜して濃縮残渣を製造する段階；及び

5) 第4段階の濃縮残渣を 3～6 cmHg に減圧し、60～80 の温度で5分～1時間乾燥して結晶化させる段階；

6) 第5段階の結晶型に精製溶媒を加えて10分～1時間還流する段階；

20

7) 常温で冷却した後、- 15～5 で3時間～7時間攪拌して析出した結晶を濾過する段階；及び

8) 第7段階の結晶濾過物を 0～2 cmHg に減圧し、15～30 で10分～5時間真空減圧乾燥する段階；

を含むことを特徴とする、結晶型 t - ブチル 2 - [(4R, 6S) - 6 - ホルミル - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキサン - 4 - イル]アセテートの製造方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、スタチン系列の高脂血症治療剤製造に使用される有用な中間体である t - ブチル 2 - [(4R, 6S) - 6 - ホルミル - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキサン - 4 - イル]アセテートに関する。

30

【背景技術】

【0002】

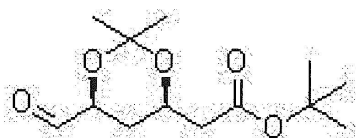
t - ブチル 2 - [(4R, 6S) - 6 - ホルミル - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキサン - 4 - イル]アセテートは、アトルバスタチン (Atorvastatin)、フルバスタチン (Fluvastatin)、ロスバスタチン (Rosuvastatin)、ピタバスタチン (Pitavastatin) のようなスタチン系列の高脂血症治療剤の製造に使用される有用な中間体であり、下記化学式 1 のような構造を有する。

【0003】

40

【化 1】

化学式 1



【0004】

t - ブチル 2 - [(4R, 6S) - 6 - ホルミル - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキサン - 4 - イル]アセテートは、US 2006 / 0004200 A1 に記載されたように、t -

50

ブチル 2 - [(4 R, 6 S) - 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]アセテート (反応式 1 中、化合物 A) を、TEMPO (2, 2, 6, 6 - tetramethyl - 1 - piperidinyloxy free radical)、臭化カリウム (KBr)、炭酸水素ナトリウム (NaHCO₃) 及び次亜塩素酸ナトリウム (NaOCl) と反応させて製造する。しかし、US 2006/0004200 A1 には、TEMPO を触媒として使用するという記載のみがあり、次亜塩素酸ナトリウムの使用量が記載されておらず、次亜塩素酸ナトリウムの使用量及び投入方法 / 投入速度などによって、生成物の収率と純度が変化し得るということには全く言及されていない。

【0005】

また、国際公開公報 WO 2010/023678 A1 の実施例 5 でも、t - ブチル 2 - [(4 R, 6 S) - 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]アセテート (反応式 1 中、化合物 A) を、TEMPO (2, 2, 6, 6 - tetramethyl - 1 - piperidinyloxy free radical)、臭化カリウム (KBr)、炭酸水素ナトリウム (NaHCO₃) 及び次亜塩素酸ナトリウム (NaOCl) (化合物 A に対し 0.78 モル当量使用) と反応させて、t - ブチル 2 - [(4 R, 6 S) - 6 - ホルミル - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキサン - 4 - イル]アセテートをシロップ形態で製造したことが記載されている。この特許文献でも、次亜塩素酸ナトリウム (NaOCl) の使用量によって生成物の純度及び収率が変化し得るという言及、及び生成物である t - ブチル 2 - [(4 R, 6 S) - 6 - ホルミル - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキサン - 4 - イル]アセテートを結晶型で得ることができるという記載は全くない。

【0006】

さらに、国際公開公報 WO 2010/023678 A1 の実施例 5 には、収率が高いことが記載されているが、本発明者らが実際にこの方法を再現して、収得物を GC (ガスクロマトグラフィー) で分析した結果、その収得物には、出発物質である化合物 A が約 30 w/w % 以上含まれていることが確認された。

【0007】

以上のように、公知の t - ブチル 2 - [(4 R, 6 S) - 6 - ホルミル - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキサン - 4 - イル]アセテートの製造方法では、出発物質 (化合物 A) である t - ブチル 2 - [(4 R, 6 S) - 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]アセテートが過量に混入した混合物が製造され、従来技術では、高純度の結晶型 t - ブチル 2 - [(4 R, 6 S) - 6 - ホルミル - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキサン - 4 - イル]アセテートは開示されていない。

【0008】

さらに、化合物 A と化学式 1 の化合物は、TLC 上の R_f 値が類似し、UV ランプで確認ができないので、反応の進行程度を肉眼で確認しにくい。このような理由で、カラムクロマトグラフィーを通じた精製も難しい。したがって、公知の技術では、出発物質が過量混入した混合物を用いてそのまま次の段階に進行するので、その次の段階の反応生成物も反応収率が良くなく、精製が容易ではないという問題点が存在する。

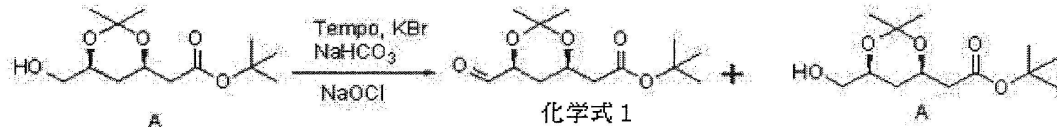
【0009】

このような状況で、本発明者らが t - ブチル 2 - [(4 R, 6 S) - 6 - ホルミル - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキサン - 4 - イル]アセテートの製造方法を研究した結果、反応式 1 で示したように、次亜塩素酸ナトリウム (NaOCl) の使用量によって、出発物質である t - ブチル 2 - [(4 R, 6 S) - 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]アセテート (化合物 A) が過量で残っているか、生成物が一層酸化された形態であるカルボキシル酸の形態の化合物が多量生成されることが確認された。また、次亜塩素酸ナトリウム (NaOCl) の投入速度及び / または方法によって、目的とする化合物の純度及び収率が相違することを確認した。

【0010】

【化 2】

反応式 1



【先行技術文献】

【特許文献】

【0011】

【特許文献 1】US 2006 / 0004200 A 1

【特許文献 2】WO 2010 / 023678 A 1

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0012】

したがって、本発明は前述のような問題点を解決すべくなされたもので、本発明の目的は、スタチン系列の高脂血症治療剤の有用な中間体である t - ブチル 2 - [(4 R, 6 S) - 6 - ホルミル - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキサン - 4 - イル]アセテートを、取り扱いが容易であり、且つ保存安定性に優れる結晶型で提供することにある。

本発明の他の目的は、後続反応の生成物を高純度及び高収率で得るのに使用される結晶型 t - ブチル 2 - [(4 R, 6 S) - 6 - ホルミル - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキサン - 4 - イル]アセテートを提供することにある。

本発明のまた他の目的は、結晶型 t - ブチル 2 - [(4 R, 6 S) - 6 - ホルミル - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキサン - 4 - イル]アセテートを、高純度及び高収率で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】

【0013】

本発明は、結晶型 t - ブチル 2 - [(4 R, 6 S) - 6 - ホルミル - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキサン - 4 - イル]アセテートを提供する。

【0014】

本発明の結晶型 t - ブチル 2 - [(4 R, 6 S) - 6 - ホルミル - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキサン - 4 - イル]アセテートは、Cu - K 放射線を使用する X - 線粉末回折スペクトルピークの 2 θ が、9.0 ± 0.2、13.6 ± 0.2、14.5 ± 0.2、16.7 ± 0.2 及び 17.0 ± 0.2 である。

好ましくは、本発明の結晶型 t - ブチル 2 - [(4 R, 6 S) - 6 - ホルミル - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキサン - 4 - イル]アセテートは、Cu - K 放射線を使用する X - 線粉末回折スペクトルのピークの 2 θ が、9.0 ± 0.1、13.6 ± 0.1、14.5 ± 0.1、16.7 ± 0.1 及び 17.0 ± 0.1 である。

また、本発明の結晶型は、Cu - K 放射線を使用する X - 線粉末回折スペクトルピークの 2 θ が、8.48 ± 0.2、9.0 ± 0.2、13.6 ± 0.2、14.5 ± 0.2、16.7 ± 0.2、17.0 ± 0.2、18.5 ± 0.2、20.8 ± 0.2、21.8 ± 0.2 及び 22.4 ± 0.2 である。

【0015】

本発明の結晶型 t - ブチル 2 - [(4 R, 6 S) - 6 - ホルミル - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキサン - 4 - イル]アセテートは、昇温速度が 1 / min であり、純度が 98.9 % である場合、約 58.9 で DSC (Differential Scanning Calorimetry) の吸熱転移を有する。

【0016】

但し、前記 DSC 吸熱転移値は、本発明の結晶型の純度によって変わり得、例えば、57.5 ~ 59.5 の範囲内の値を有し得る。また、この値は、DSC 吸熱転移値を測定す

10

20

30

40

50

るための機器の昇温速度によって変わり得る。

【0017】

また、本発明は、次の段階を含む結晶型 *t*-ブチル 2-[(4*R*, 6*S*)-6-ホルミル-2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキサン-4-イル]アセテートの製造方法を提供する。:

1) 有機溶媒に *TEMPO* (2, 2, 6, 6-tetramethyl-1-piperidinyloxy free radical)、臭化カリウムまたは臭化ヨード、炭酸水素ナトリウムまたはリン酸水素ナトリウムを溶かした混合溶液と、有機溶媒に *t*-ブチル 2-[(4*R*, 6*S*)-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]アセテートを溶かした溶液とを混合する段階;

2) 第1段階の *t*-ブチル 2-[(4*R*, 6*S*)-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]アセテートに対し 1.1 ~ 1.3 モル当量の次亜塩素酸ナトリウム水溶液 (sodium hypochlorite solution) を一度に投入した後、攪拌して反応させる段階;

3) 第2段階の反応物を濾過した後、濾液にチオ硫酸ナトリウム溶液 (sodium thiosulfate solution) を加えて有機層を分離する段階;

4) 第3段階の有機層の有機溶媒を減圧蒸溜して濃縮残渣を製造する段階; 及び

5) 第4段階の濃縮残渣を真空減圧乾燥して結晶型を製造する段階。

【0018】

本発明の製造方法では、出発物質である *t*-ブチル 2-[(4*R*, 6*S*)-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]アセテート及び反応試薬は、いずれも市販されるものを購入して使用することができる。

【0019】

本発明の製造方法の第1段階において、有機溶媒は、塩化メチレン及びクロロホルムのうち選択された1種以上の溶媒であり、より好ましくは塩化メチレンである。

【0020】

本発明の製造方法の第1段階において、*TEMPO*の使用量は、好ましくは、*t*-ブチル 2-[(4*R*, 6*S*)-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]アセテートに対するモル比で 0.001 ~ 0.020 モル当量であり、より好ましくは約 0.0034 モル当量である。

本発明の製造方法の第1段階において、臭化カリウムまたは臭化ヨードの使用量は、好ましくは、*t*-ブチル 2-[(4*R*, 6*S*)-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]アセテートに対するモル比で 0.1 ~ 0.5 モル当量であり、より好ましくは約 0.21 モル当量である。

本発明の製造方法の第1段階において、炭酸水素ナトリウムまたはリン酸水素ナトリウムの使用量は、好ましくは、*t*-ブチル 2-[(4*R*, 6*S*)-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]アセテートに対するモル比で 2 ~ 7 モル当量であり、より好ましくは 5.76 モル当量である。

【0021】

本発明の製造方法の第1段階では、有機溶媒に *TEMPO*、臭化カリウムまたは臭化ヨード、炭酸水素ナトリウムまたはリン酸水素ナトリウムを溶かした混合溶液を先に反応容器に入れて攪拌した後、有機溶媒に *t*-ブチル 2-[(4*R*, 6*S*)-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]アセテートを溶かした溶液を、前記混合溶液に添加することができるが、この手順で本発明が限定されるものではない。

【0022】

本発明の製造方法の第1段階では、有機溶媒に *TEMPO*、臭化カリウムまたは臭化ヨード、炭酸水素ナトリウムまたはリン酸水素ナトリウムを溶かした混合溶液を先に反応容器に入れて攪拌した後、有機溶媒に *t*-ブチル 2-[(4*R*, 6*S*)-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]アセテートを溶かした溶液を、前記混合溶液に添加することが好ましい。また、混合温度は、好ましくは -10 ~ 5 であり、より好ましくは 0 ~ 5 である。

【 0 0 2 3 】

本発明の製造方法の第2段階では、次亜塩素酸ナトリウムは、次亜塩素酸ナトリウム水溶液で加えることができる。次亜塩素酸ナトリウム水溶液は、公知の方法で製造するか、市販されるものを使用することができ、その種類には、次亜塩素酸ナトリウムの含量が、9 w/w %、10 w/w %、11 w/w %、12 w/w %、13 w/w %、14 w/w %などがある。次亜塩素酸ナトリウム含量が10 w/w %以上である次亜塩素酸ナトリウム水溶液が好ましく、含量が高い次亜塩素酸ナトリウム水溶液であればあるほどさらに良く、14 w/w %次亜塩素酸ナトリウム水溶液がより好ましい。

【 0 0 2 4 】

本発明の製造方法の第2段階において、次亜塩素酸ナトリウムを反応溶液に添加する温度は、-30 ~ -15 が好ましい。

本発明の製造方法の第2段階において、攪拌温度は-10 ~ 0 が好ましい。

本発明の製造方法の第2段階において、次亜塩素酸ナトリウムは、一度に速く添加することが好ましい。

【 0 0 2 5 】

本発明の製造方法の第2段階において、反応時間は、生成物を高収率及び高純度で得るために、50分 ~ 1時間30分であることが好ましい。反応の進行程度を確認するためには、GC (ガスクロマトグラフィー) を利用することができる。

【 0 0 2 6 】

本発明の製造方法の第3段階では、チオ硫酸ナトリウム溶液 (sodium thio sulfate solution) は、多様な濃度のチオ硫酸ナトリウム溶液 (sodium thiosulfate solution) を使用することができるが、10 w/w %のチオ硫酸ナトリウム溶液 (sodium thiosulfate solution) を使用することが好ましい。

【 0 0 2 7 】

本発明の製造方法の第3段階では、分離した有機層に、通常のwork-up方法を追加することができる。例えば、第3段階で分離された有機層に、飽和塩化ナトリウム溶液を加えて有機層を洗浄した後有機層を分離し、この有機層を乾燥剤で乾燥することができる。前記乾燥剤としては、無水硫酸マグネシウムが好ましい。より具体的には、第3段階で分離された有機層に、飽和塩化ナトリウム溶液を分液漏斗 (separatory funnel) などに加えた後 (brineして)、有機層を再分離し、この有機層に水を加えてまた振るか攪拌した後、更に有機層を分離し、無水硫酸マグネシウムのような乾燥剤を使用して有機層の水気を除去する、work-up段階を含むことができる。

【 0 0 2 8 】

本発明の製造方法の第4段階では、有機溶媒を減圧蒸溜する工程は、有機合成で通常使用される方法により実行される。例えば、Rotary Evaporatorのような機械を利用して減圧蒸溜することができる。

【 0 0 2 9 】

本発明の製造方法の第5段階では、真空減圧乾燥は、3 ~ 6 cmHgに減圧し、60 ~ 80 で5分 ~ 1時間乾燥することができる。

この乾燥段階は高温で行われるので、生成物が割れるか揮発され得るため、乾燥時間が長くなることは好ましくない。したがって、本発明の製造方法の第5段階における乾燥時間は、5分 ~ 1時間が好ましく、10分 ~ 30分であることがより好ましい。

【 0 0 3 0 】

また、本発明は、次の段階を含む結晶型t - ブチル2 - [(4R, 6S) - 6 - ホルミル - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキサン - 4 - イル]アセテートの精製方法を提供する：

6) 本発明の製造方法により製造された結晶型に精製溶媒を加えて、10分 ~ 1時間還流する段階；及び

7) 常温で冷却した後、-15 ~ 5 で3時間 ~ 7時間攪拌して、析出した結晶を濾過する段階。

10

20

30

40

50

【 0 0 3 1 】

本発明の精製方法の第 6 段階において、前記精製溶媒は、C 1 ~ C 1 0 のアルカン化合物及び C 3 ~ C 1 0 のシクロアルカン (c y c l o a l k a n e) 化合物からなる群より選択されることが好ましく、n - ヘプタンを使用することがより好ましい。

【 0 0 3 2 】

本発明の精製方法は、第 7 段階で得られた結晶濾過物を真空減圧乾燥する段階を、さらに含むことができる。前記真空減圧乾燥は、0 ~ 2 c m H g に減圧し、1 5 ~ 3 0 で 1 0 分 ~ 5 時間乾燥することが好ましいが、これに限定されるものではない。

【発明の効果】

【 0 0 3 3 】

本発明の結晶型 t - ブチル 2 - [(4 R , 6 S) - 6 - ホルミル - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキサン - 4 - イル] アセテートは結晶であるので、オイル状態より取り扱いが容易であり、保存安定性に優れるという作用効果を有する。

また、本発明の結晶型は高純度なので、後続段階の反応進行時に、出発物質である t - ブチル 2 - [(4 R , 6 S) - 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] アセテートによる副生成物が少なく、後続反応の生成物を高純度及び高収率で容易に分離することができるという作用効果を有する。

また、本発明の製造方法は、結晶型 t - ブチル 2 - [(4 R , 6 S) - 6 - ホルミル - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキサン - 4 - イル] アセテートを高純度及び高収率で提供し、別途の精製工程を要しないという作用効果を有する。

【図面の簡単な説明】

【 0 0 3 4 】

【図 1】図 1 は、実施例 1 で生成された結晶型 t - ブチル 2 - [(4 R , 6 S) - 6 - ホルミル - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキサン - 4 - イル] アセテートの X - 線粉末回折スペクトルグラフ (s p e c t r a l g r a p h) である。

【図 2】図 2 は、実施例 1 で生成された結晶型 t - ブチル 2 - [(4 R , 6 S) - 6 - ホルミル - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキサン - 4 - イル] アセテートの X - 線粉末回折スペクトルのデータである。

【図 3】図 3 は、実施例 1 で生成された結晶型 t - ブチル 2 - [(4 R , 6 S) - 6 - ホルミル - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキサン - 4 - イル] アセテートの D S C グラフである。

【図 4】図 4 は、実施例 1 で生成された結晶型 t - ブチル 2 - [(4 R , 6 S) - 6 - ホルミル - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキサン - 4 - イル] アセテート、及び U S 2 0 0 6 / 0 0 0 4 2 0 0 A 1 の実施例 1 の t - ブチル 2 - [(4 R , 6 S) - 6 - ホルミル - 2 , 2 - ジメチル - 3 , 3 - ジオキサン - 4 - イル] アセテートの性状を比較した写真である。

【発明を実施するための形態】

【 0 0 3 5 】

以下、実施例及び比較例により本発明をより詳しく説明する。しかし、下記実施例及び比較例は、本発明を例示するに過ぎず、本発明の範囲が下記提示された実施例に限定されるものではない。

また、以下で言及された試薬及び溶媒は、特別な言及がない限り、S a m c h u n 及び A l f a A e s a r 社から購入したものである。

【 0 0 3 6 】

下記生成物の確認データは、次のような機械及び条件で測定した。

1) ^1H - N M R

器機名 : V a r i a n 5 0 0 M H z S u p e r c o n d u c t i n g F T - N M R
S p e c t r o m e t e r c o n s o l e 1 s e t

2) 融点 (M . P)

器機名 : B U C H I M e l t i n g P o i n t B - 5 4 0

測定方法 : 4 0 まで昇温させた後、分当たり昇温速度 5 / M i n で測定する。

3) 純度測定のためのガスクロマトグラフィー (GC)

【0037】

【表1】

| | |
|--------|--|
| 機種 | YoungLin 600D |
| カラム | HP-5 (30m X 0.32mm、0.25 μ m) |
| 検出器 | FID |
| オープン温度 | 100°C 3 min \rightarrow 10 °C/min \rightarrow 250°C |
| 注入温度 | 250°C |
| 検出器温度 | 250°C |
| 移動相 | Helium、1ml/min |
| 注入量 | 2 μ l |
| 分割比 | 100 : 1 |
| 保持時間 | t-ブチル2-[(4R, 6S)-6-ホルミル-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサン-4-イル]アセテート: 7.3 min |
| | t-ブチル2-[(4R, 6S)-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]アセテート: 8.1 min |
| | (4R, 6S)-6-[t-ブトキシカルボニル]メチル]-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサン-4-カルボキシル酸: 10.1 min |

【0038】

4) 粉末X - 線回折装置

- Rigaku社のD/MAX 2500 model
- 18kW rotating anode typeのhigh power使用、Multi Purpose attachment、JADE Software
- Oniometer: RINT2000 wide angle goniometer
- Attachment: Standard sample holder
- Monochromator: Fixed Monochromator
- Scanning Mode: 2 Theta/Theta
- Scanning Type: Continuous Scanning
- X-Ray: 40 kV/100 mA
- DivSlit: 1 deg.
- DivH.L.Slit: 10 mm
- SctSlit: 1 deg.
- RecSlit: 0.15 mm
- Monochro RS: 0.8 mm
- Start: 2.2
- Stop: 50

5) DSC (示差走査熱量計)

- 製造社: T A i n s t r u m e n t

- モデル名: D S C 2 0 1 0 (D i f f e r e n t i a l s c a n n i n g c a l o r i m e t e r)

- 昇温速度: 5 /minで40 まで昇温させて、以後は、1 /minで昇温させる。

【0039】

<実施例1> 結晶型 t - ブチル 2 - [(4 R, 6 S) - 6 - ホルミル - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキサン - 4 - イル]アセテートの製造 (実験室スケール) - 次亜塩素酸ナトリウム 1.2 モル当量使用

500 ml のフラスコに、TEMPO (2, 2, 6, 6 - t e t r a m e t h y l - 1 - p i p e r i d i n y l o x y f r e e r a d i c a l) 0.02 g と、臭化カリウム 0.96 g、炭酸水素ナトリウム 18.6 g 及び塩化メチレン 50 ml を入れて、0 ~ 5 で撹拌した。

t - ブチル 2 - [(4 R, 6 S) - 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]アセテート 11.64 g (44.71 mmol) を塩化メチレン 50 ml に溶かした後、上記の反応物に加えた。反応物を - 15 以下に冷却した後、次亜塩素酸ナトリウム 10.9% (w/w) 水溶液 36.6 ml (53.65 mmol、1.2 当量) を一度に滴下した。滴下した後 0 で 1 時間撹拌して、GC (g a s c h r o m a t o g r a p h y) で反応進行程度をチェックした後に、反応物を減圧濾過し、濾液にチオ硫酸ナトリウム 10% 溶液 (10 w/w% s o d i u m t h i o s u l f a t e s o l u t i o n) 100 ml を加えて、有機層を分離した。有機層に飽和塩化ナトリウム溶液 100 ml を加えて、更に有機層を分離した。有機層に水 150 ml を加えて 10 分間撹拌した後、停滞した有機層を分離して、無水硫酸マグネシウムで乾燥して濾過した後、有機溶媒である塩化メチレンを 40 、3 cmHg で 10 分間減圧蒸溜して、オイル相として濃縮残渣物 1 を得た (段階 A)。

濃縮残渣物 1 を、減圧真空乾燥機内の圧力を 3 cmHg に調節し、80 の温度で別途湿度を調節することなく 30 分間乾燥し、表題の化合物を淡い茶色の結晶として得た (段階 B)。(生成物の XRD グラフは図 1 であり、その値は図 2 の通りである。また、生成物の DSC 値は図 3 の通りである。)

生成物の収率: 86% (9.9 g、38.3 mmol)、純度: 98.9%

¹H NMR (500 MHz、CDCl₃): 1.45 (m、1H)、1.46 (s、9H)、1.46 (s、3H)、1.50 (s、3H)、1.85 (dt、1H)、2.35 (dd、1H)、2.47 (dd、1H)、4.35 (m、2H)、9.58 (s、1H)

M.P: 53.5 ~ 54.5

【0040】

<実施例2> 結晶型 t - ブチル 2 - [(4 R, 6 S) - 6 - ホルミル - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキサン - 4 - イル]アセテートの製造 (実験室スケール) - 次亜塩素酸ナトリウム 1.3 モル当量使用

500 ml のフラスコに、TEMPO (2, 2, 6, 6 - t e t r a m e t h y l - 1 - p i p e r i d i n y l o x y f r e e r a d i c a l) 0.02 g と、臭化カリウム 0.96 g、炭酸水素ナトリウム 18.6 g 及び塩化メチレン 50 ml を入れて、0 ~ 5 で撹拌した。

t - ブチル 2 - [(4 R, 6 S) - 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]アセテート 10.37 g (39.83 mmol) を塩化メチレン 50 ml に溶かした後、上記の反応物に加えた。反応物を - 15 以下に冷却した後、次亜塩素酸ナトリウム 11.35% 溶液 36.4 ml (51.7 mmol、1.3 当量) を一度に滴下した。全て滴下した後 0 で 1 時間撹拌して、GC (g a s c h r o m a t o g r a p h y) で反応進行程度をチェックした後に、反応物を減圧濾過し、濾液にチオ硫酸ナトリウム 10 w/w% 水溶液 (10 w/w% s o d i u m t h i o s u l f a t e s o l u

10

20

30

40

50

tion) 100 ml を加えて、有機層を分離した。有機層に飽和塩化ナトリウム溶液 100 ml を加えて、更に有機層を分離した。有機層に水 150 ml を加えて 10 分間撹拌した後、停滞した有機層を分離して、無水硫酸マグネシウムで乾燥して濾過した後、有機溶媒である塩化メチレンを 40 、3 cmHg で 10 分間減圧蒸溜して、オイル相として濃縮残渣物 1 を得た (段階 A)。

濃縮残渣物 1 を、減圧真空乾燥機内の圧力を 3 cmHg に調節し、80 の温度で別途湿度を調節することなく 30 分間乾燥して、濃縮残渣物 2 を得た。

以後、濃縮残渣物 2 を常温で更に減圧真空乾燥、すなわち、乾燥機内の圧力を 1 cmHg に調節し、常温で別途湿度を調節することなく 3 時間乾燥して、表題の化合物を淡い茶色の結晶として得た (段階 B)。(生成物の XRD グラフは図 1 のようであり、その値は、図 2 のようである。)

収率：81.6% (8.4 g、32.5 mol)、純度：97.7%

^1H NMR (500 MHz、 CDCl_3): 1.45 (m、1H)、1.46 (s、9H)、1.46 (s、3H)、1.50 (s、3H)、1.85 (dt、1H)、2.35 (dd、1H)、2.47 (dd、1H)、4.35 (m、2H)、9.58 (s、1H)

M.P: 53.5 ~ 54.5

【0041】

<実施例 3> 結晶型 t - ブチル 2 - [(4R, 6S) - 6 - ホルミル - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキサン - 4 - イル]アセテートの製造 (大量生産) - 次亜塩素酸ナトリウム 1.2 モル当量使用

100 L のフラスコに、TEMPO (2, 2, 6, 6 - tetramethyl - 1 - piperidinyloxy free radical) 20 g と、臭化カリウム 960 g、炭酸水素ナトリウム 18.6 kg 及び塩化メチレン 36 L を入れて、0 ~ 5 で撹拌した。

t - ブチル 2 - [(4R, 6S) - 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]アセテート 10 kg (38.413 mol) を塩化メチレン 20 L に溶かした後、上記の反応物に加えた。反応物を -15 以下に冷却した後、次亜塩素酸ナトリウム 14% (w/w) 水溶液 24.5 L (46.1 mol、1.2 当量) を一度に滴下した。全て滴下した後 0 で 1 時間撹拌して、GC (gas chromatography) で反応進行程度をチェックした後に、反応物を減圧濾過し、濾液にチオ硫酸ナトリウム 10 w/w% 水溶液 (10 w/w% sodium thiosulfate solution) 80 L を加えて、有機層を分離した。有機層に飽和塩化ナトリウム溶液 80 L を加えて、更に有機層を分離した。有機層に水 100 L を加えて 20 分間撹拌した後、停滞した有機層を分離して、無水硫酸マグネシウムで乾燥して濾過した後、有機溶媒である塩化メチレンを 40 、3 cmHg で 3 時間減圧蒸溜して、オイル相として濃縮残渣物 1 を得た (段階 A)。

濃縮残渣物 1 を、減圧真空乾燥機内の圧力を 3 cmHg に調節し、80 の温度で別途湿度を調節することなく 30 分間乾燥して、濃縮残渣物 2 を得た。

以後、濃縮残渣物 2 を常温で更に減圧真空乾燥、すなわち、乾燥機内の圧力を 1 cmHg に調節し、常温で別途湿度を調節することなく 3 時間乾燥して、表題の化合物を淡い茶色の結晶として得た。(生成物の XRD グラフは図 1 のようであり、その値は図 2 のようである。)

収率：83% (8.2 kg、31.8 mol)、純度：96.3%

^1H NMR (500 MHz、 CDCl_3): 1.45 (m、1H)、1.46 (s、9H)、1.46 (s、3H)、1.50 (s、3H)、1.85 (dt、1H)、2.35 (dd、1H)、2.47 (dd、1H)、4.35 (m、2H)、9.58 (s、1H)

M.P: 53.5 ~ 54.5

【0042】

<実施例 4> 結晶型 t - ブチル 2 - [(4R, 6S) - 6 - ホルミル - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキサン - 4 - イル]アセテートの製造 (大量生産) - 次亜塩素酸ナトリウム 1

. 2 モル当量使用

100 L のフラスコに、TEMPO (2,2,6,6-tetramethyl-1-piperidinyloxy free radical) 20 g と、臭化カリウム 960 g、炭酸水素ナトリウム 18.6 kg 及び塩化メチレン 36 L を入れて、0 ~ 5 で撹拌した。

t-ブチル 2-[(4R,6S)-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]アセテート 10 kg (38.413 mol) を塩化メチレン 20 L に溶かした後、上記の反応物に加えた。反応物を -15 以下に冷却した後、次亜塩素酸ナトリウム 14% (w/w) 水溶液 24.5 L (46.1 mol、1.2 当量) を一度に滴下した。全て滴下した後 0 で 1 時間撹拌して、GC (gas chromatography) で反応進行程度をチェックした後に、反応物を減圧濾過し、濾液にチオ硫酸ナトリウム 10 w/w% 水溶液 (10 w/w% sodium thiosulfate solution) 80 L を加えて、有機層を分離した。有機層に飽和塩化ナトリウム溶液 80 L を加えて、更に有機層を分離した。有機層に水 100 L を加えて 20 分間撹拌した後、停滞した有機層を分離して、無水硫酸マグネシウムで乾燥して濾過した後、有機溶媒である塩化メチレンを 40、3 cmHg で 3 時間減圧蒸溜して、オイル相として濃縮残渣物 1 を得た (段階 A)。

濃縮残渣物 1 を、減圧真空乾燥機内の圧力を 3 cmHg に調節し、80 の温度で別途湿度を調節することなく 30 分間乾燥して、濃縮残渣物 2 を得た。

以後濃縮残渣物 2 に、ヘプタン 15 kg を加えて 30 分間還流した。ゆっくり常温に冷却した後、0 で 5 時間撹拌した。析出した結晶を濾過して白色の結晶を得た。

以後、結晶濾過物を常温で更に減圧真空乾燥、すなわち、乾燥機内の圧力を 1 cmHg に調節し、常温で別途湿度を調節することなく 3 時間乾燥して、表題の化合物を白色結晶として得た。(生成物の XRD グラフは図 1 のようであり、その値は図 2 のようである。

)

収率: 80% (7.94 kg、30.72 mol)、純度: 99.7%

¹H NMR (500 MHz、CDCl₃): 1.45 (m、1H)、1.46 (s、9H)、1.46 (s、3H)、1.50 (s、3H)、1.85 (dt、1H)、2.35 (dd、1H)、2.47 (dd、1H)、4.35 (m、2H)、9.58 (s、1H)

M.P: 57.8 ~ 59.0

【0043】

< 実験例 1 > NaOCl (次亜塩素酸ナトリウム) の使用量による t-ブチル 2-[(4R,6S)-6-ホルミル-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサン-4-イル]アセテートの生成収率及び純度の確認

NaOCl (次亜塩素酸ナトリウム) のモル当量による t-ブチル 2-[(4R,6S)-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]アセテートの収率及び純度を、次のような実験方法で確認した。その結果は、下記表 1 の通りである。

1) 実験方法

実施例 1 で使用した次亜塩素酸ナトリウム溶液を下記表 1 に記載したモル当量で使用了こと以外は、実施例 1 に記載した方法の段階 A までのみを実施して、濃縮残渣物 1 を製造した。その結果は、表 1 の通りである。但し、下記表 1 中、NaOCl を 1.2 モル当量及び 1.3 モル当量で使用した場合の結果は、実施例 1 及び実施例 2 において、段階 B まで全て実施して生成物を結晶型で得た後の収率及び純度を意味するので、これらにおける「予想収率値」は、「実際収率」を意味する。

2) 実験結果

【0044】

【表 2】

表 1 次亜塩素酸ナトリウムの使用モル当量による結果

| | t - ブチル 2 - [(4 R, 6 S) - 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]アセテートに対する Na O C l のモル含量 | | | | | | |
|----------------------------------|---|-------------|------------------------|------------------------|-------------|-------------|-------------|
| | 1.0モ ル当量 | 1.1モ ル当量 | 1.2モ ル当量(実 施例 1) | 1.3モ ル当量(実 施例 2) | 1.5モ ル当量 | 1.6モ ル当量 | 2.0モ ル当量 |
| 収率* | 97% | 86% | - | - | 69% | 58% | 34% |
| 純度** | 74% | 84% | 98.9% | 97.7% | 96% | 99.2% | 86% |
| 予想 収率値 (収率× 純度/1 00) | 71% | 72% | 86% | 81.6% | 66% | 58% | 29% |
| 出発物質 含量 *** | 25% | 14% | 0.75% | 0.58% | 1.4% | - | 10.2% |

【 0 0 4 5 】

前記表中、

* 収率は、実施例 1 で、濃縮残渣物 1 の全量から t - ブチル 2 - [(4 R, 6 S) - 6 - ホルミル - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキサン - 4 - イル]アセテートが生成したと仮定した場合、これを t - ブチル 2 - [(4 R, 6 S) - 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]アセテートの使用モル当量を基準に計算した収率値であり、

** 純度は、段階 A で得た濃縮残渣物 1 を G C (ガスクロマトグラフィー) で分析した結果、濃縮残渣物 1 に含有される t - ブチル 2 - [(4 R, 6 S) - 6 - ホルミル - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキサン - 4 - イル]アセテートの重量 % 値であり、

*** 出発物質含量は、濃縮残渣物 1 を G C で分析した結果、濃縮物に含有される t - ブチル 2 - [(4 R, 6 S) - 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]アセテートの重量 % 値である。

【 0 0 4 6 】

上記表 1 のように、次亜塩素酸ナトリウムの使用量によって、目的とする化合物である t - ブチル 2 - [(4 R, 6 S) - 6 - ホルミル - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキサン - 4 - イル]アセテートの純度、及び濃縮残渣物 1 の収率が大きく変わることが分かる。すなわち、次亜塩素酸ナトリウム溶液を過量で使用するほど、目的とする化合物を含む濃縮残渣物 1 の収率は大きく減少し、次亜塩素酸ナトリウム溶液を少ない量で使用すると、目的とする化合物と分離が難しい出発物質が過量となり、たくさん残るため、目的とする化合物の純度は非常に低かった。

上記の実験結果から、次亜塩素酸ナトリウム溶液の使用量が、出発物質である t - ブチ

ル 2 - [(4 R, 6 S) - 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]アセテートの使用量に対するモル比で 1.2 ~ 1.3 モル当量である場合に、目的とする化合物である t - ブチル 2 - [(4 R, 6 S) - 6 - ホルミル - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキサン - 4 - イル]アセテートが、純度が 95 % 以上で、総収率も 80 % 以上で得られることが確認された。

【 0 0 4 7 】

< 実験例 2 > NaOC1 (次亜塩素酸ナトリウム) の添加速度による t - ブチル 2 - [(4 R, 6 S) - 6 - ホルミル - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキサン - 4 - イル]アセテートの生成収率及び純度の確認

実施例 1 に記載した方法のうち、次亜塩素酸ナトリウム水溶液の投与方法を、実施例 1 に記載したように一度に添加するのではなく、3 回に分けて 30 分間ゆっくり添加したこと以外は、実施例 1 の製造方法の段階 A まで同様に実施して、濃縮残渣物 1 を得た。

この時、生成された濃縮残渣物 1 の収率は 84 % であり、濃縮残渣物 1 を GC で確認した結果、濃縮残渣物の総重量に対し、目的とする化合物である t - ブチル 2 - [(4 R, 6 S) - 6 - ホルミル - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキサン - 4 - イル]アセテートは、92 重量% 含有されており、出発物質は 6 重量% 含有されていた。

これにより、次亜塩素酸ナトリウムを一度に速く反応溶液に添加する方が、何回かに分けてゆっくり添加するより、目的とする化合物を高収率、高純度で得ることができることが確認された。

【 0 0 4 8 】

< 実験例 3 > 本発明の実施例 1 の結晶型と US 2 0 0 6 / 0 0 0 4 2 0 0 A 1 の実施例 1 の物質の性状の比較

図 4 は、本発明の実施例 1 の結晶型と US 2 0 0 6 / 0 0 0 4 2 0 0 A 1 の実施例 1 の物質の性状を比較した写真である。

図 4 から確認できるように、本発明の実施例 1 では結晶が得られた。一方、US 2 0 0 6 / 0 0 0 4 2 0 0 A 1 の実施例 1 では、結晶が得られずにオイル相が得られた。

【 0 0 4 9 】

< 実験例 4 > 本発明の実施例 1 の結晶型と US 2 0 0 6 / 0 0 0 4 2 0 0 A 1 の実施例 1 の物質の保存安定性の比較

t - ブチル 2 - [(4 R, 6 S) - 6 - ホルミル - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキサン - 4 - イル]アセテートは、反応性の良いアルデヒド作用基を有するので、保存安定性が問題とされる。したがって、本発明の実施例 1 の結晶型と US 2 0 0 6 / 0 0 0 4 2 0 0 A 1 の実施例 1 の物質の保存安定性を、常温で約 12 ヶ月間にわたって比較した。その結果は、下記表 2 の通りである。

【 0 0 5 0 】

10

20

30

【表 3】

表 2 保存安定性の比較

| | 本発明(結晶型) | US 2006/0004200A1 (オイル相) |
|-----------------|----------|-----------------------------|
| 2011.05純度(GC測定) | 99.23 % | 68.01 % |
| 2012.05純度(GC測定) | 98.47 % | 22.56 % |
| 純度変化 | 0.76 % | 45.45 % |

10

【0051】

上記表 2 から確認できるように、本発明の結晶型は、99%以上の高純度結晶で保管されるため、前記の通り純度変化がほとんどない。したがって、常温でも非常に安定で、保存安定性に優れることが分かる。

20

一方、US 2006/0004200A1の製造方法により得られたアルデヒド化合物は、常に出発物質であるアルコール化合物が存在(GCによる確認結果では約30%)し、結晶ではなくオイル相で保管されるので、前記の通り純度変化が非常に大きい。したがって、常温での取り扱いが困難で、特に気温が高い夏季には保管及び運搬が難しいという短所がある。

【0052】

<実験例 5> 本発明の実施例 1 の結晶型とUS 2006/0004200A1の実施例 1 の物質の後続反応に対する影響の比較

t-ブチル 2-[(4R,6S)-6-ホルミル-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサン-4-イル]アセテートは、スタチン系列の高脂血症治療剤の製造に使用される中間体であるので、本発明の実施例 1 の結晶型とUS 2006/0004200A1の実施例 1 の物質を、中間体として使用する後続反応に対する影響を比較する。

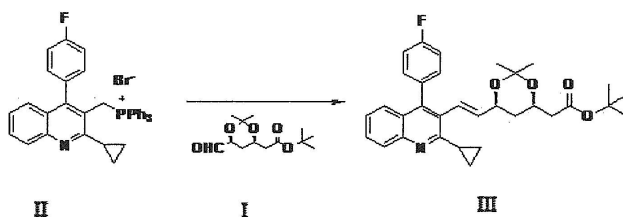
30

本実験では、下記反応式 2 の反応に中間体として使用された場合、及びこれに対応する下記反応式 3 の後続反応における収率及び純度に及ぼす影響を比較した。その結果は、下記表 3 の通りである。

【0053】

【化 3】

反応式 2



40

【0054】

【図 2】

Peak Search Report

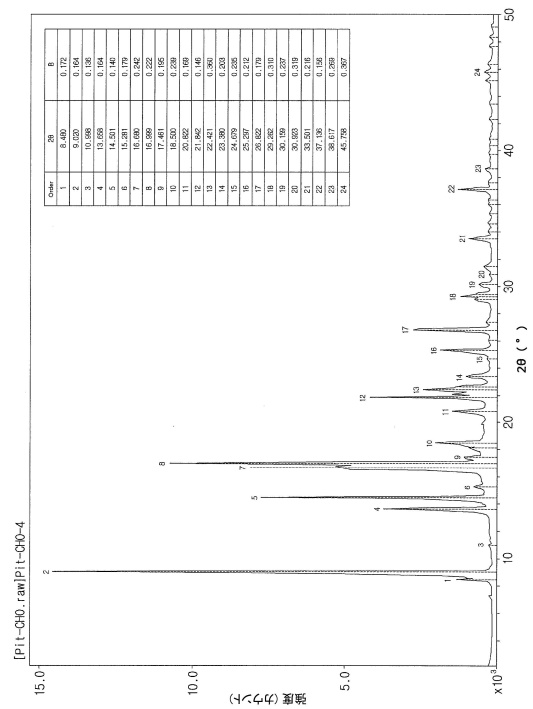
SCAN: 2.2/50.0/0.02/0.3(sec), Cu/40kV/100mA, I/p=14550, 12/16/10 11:15a

PEAK: 19(pits)/Parabolic Filter, Threshold=3.0, Cutoff=0.1%, BG=3/1.0, Peak-Top=Summit

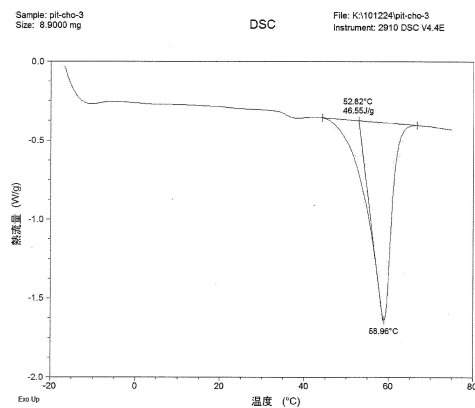
NOTE: Intensity = Counts, 2 θ (0)=0.5(deg), Wavelength to Compute d-Spacing = 1.54056Å (CuK-alpha¹)

| # | 2-Theta | d(Å) | BG | Height | I% | PWMM | XS(Å) |
|----|---------|---------|-----|--------|-------|-------|-------|
| 1 | 8.480 | 10.4165 | 178 | 1200 | 8.4 | 0.172 | 786 |
| 2 | 9.020 | 9.7962 | 189 | 1437 | 100.0 | 0.164 | 862 |
| 3 | 10.998 | 8.0380 | 206 | 80 | 0.6 | 0.136 | >1000 |
| 4 | 13.658 | 6.4763 | 327 | 3409 | 23.7 | 0.164 | 888 |
| 5 | 14.501 | 6.1032 | 389 | 7354 | 51.2 | 0.140 | >1000 |
| 6 | 15.281 | 5.7937 | 439 | 323 | 2.2 | 0.179 | 725 |
| 7 | 16.680 | 5.3106 | 538 | 1667 | 52.7 | 0.242 | 445 |
| 8 | 16.999 | 5.2116 | 563 | 10185 | 79.7 | 0.222 | 507 |
| 9 | 17.461 | 5.0748 | 583 | 514 | 3.6 | 0.195 | 626 |
| 10 | 18.123 | 4.8906 | 548 | 324 | 2.3 | 0.386 | 258 |
| 11 | 18.500 | 4.7921 | 504 | 1510 | 10.5 | 0.239 | 454 |
| 12 | 20.822 | 4.2627 | 368 | 1090 | 7.6 | 0.169 | 822 |
| 13 | 21.842 | 4.0659 | 366 | 3797 | 26.4 | 0.146 | >1000 |
| 14 | 22.421 | 3.9621 | 350 | 2106 | 14.7 | 0.360 | 284 |
| 15 | 22.620 | 3.9278 | 320 | 1095 | 7.6 | 0.581 | 127 |
| 16 | 23.380 | 3.8018 | 306 | 740 | 5.1 | 0.203 | 593 |
| 17 | 24.679 | 3.6045 | 266 | 86 | 0.6 | 0.235 | 470 |
| 18 | 25.297 | 3.5175 | 255 | 1813 | 11.2 | 0.212 | 551 |
| 19 | 26.043 | 3.4187 | 241 | 52 | 0.4 | 0.099 | >1000 |
| 20 | 26.622 | 3.3212 | 233 | 2555 | 17.8 | 0.179 | 742 |
| 21 | 27.377 | 3.2551 | 223 | 167 | 1.2 | 0.295 | 344 |
| 22 | 29.059 | 3.0704 | 218 | 528 | 3.7 | 0.295 | 346 |
| 23 | 29.262 | 3.0485 | 224 | 1003 | 7.0 | 0.310 | 324 |
| 24 | 29.419 | 3.0336 | 222 | 524 | 3.8 | 0.829 | 141 |
| 25 | 30.159 | 2.9608 | 224 | 388 | 2.7 | 0.237 | 471 |
| 26 | 30.923 | 2.8894 | 210 | 75 | 0.5 | 0.319 | 314 |
| 27 | 31.481 | 2.8395 | 199 | 280 | 1.9 | 0.350 | 279 |
| 28 | 33.501 | 2.6728 | 211 | 736 | 5.1 | 0.216 | 545 |
| 29 | 34.060 | 2.6301 | 205 | 143 | 1.0 | 0.402 | 237 |
| 30 | 34.622 | 2.5888 | 230 | 98 | 0.7 | 0.124 | >1000 |
| 31 | 35.356 | 2.5366 | 202 | 89 | 0.6 | 0.165 | 894 |
| 32 | 36.041 | 2.4890 | 210 | 110 | 0.8 | 0.211 | 572 |
| 33 | 36.357 | 2.4691 | 221 | 108 | 0.7 | 0.298 | 347 |
| 34 | 37.136 | 2.4191 | 219 | 1085 | 7.6 | 0.156 | >1000 |
| 35 | 37.643 | 2.3876 | 218 | 118 | 0.8 | 0.257 | 427 |
| 36 | 38.617 | 2.3296 | 203 | 214 | 1.5 | 0.269 | 401 |
| 37 | 39.726 | 2.2671 | 210 | 83 | 0.6 | 0.415 | 232 |
| 38 | 40.360 | 2.2330 | 204 | 77 | 0.5 | 0.821 | 109 |
| 39 | 40.802 | 2.2097 | 217 | 89 | 0.6 | 0.237 | 483 |
| 40 | 42.298 | 2.1350 | 191 | 110 | 0.8 | 0.135 | >1000 |
| 41 | 43.443 | 2.0813 | 194 | 87 | 0.6 | 0.303 | 348 |
| 42 | 45.121 | 2.0078 | 250 | 155 | 1.1 | 0.216 | 567 |
| 43 | 45.758 | 1.9813 | 212 | 229 | 1.6 | 0.367 | 275 |
| 44 | 46.342 | 1.9577 | 218 | 119 | 0.8 | 0.220 | 552 |
| 45 | 47.847 | 1.9070 | 171 | 124 | 0.9 | 0.240 | 486 |
| 46 | 48.339 | 1.8813 | 163 | 123 | 0.9 | 0.157 | >1000 |
| 47 | 49.054 | 1.8556 | 156 | 64 | 0.4 | 0.192 | 699 |

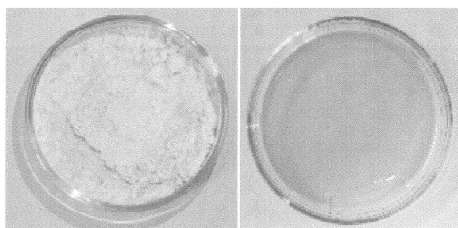
【図 1】



【図 3】



【図 4】



本発明の実施例 1

US2006/0004200 A1の
実施例 1

フロントページの続き

(74)代理人 100117743

弁理士 村田 美由紀

(74)代理人 100163658

弁理士 小池 順造

(74)代理人 100174296

弁理士 當麻 博文

(72)発明者 パク、チャン ハ

大韓民国、キョンギ - ド 4 2 6 - 1 7 3、アンサン - シ、サンロク - グ、サ 3 - ドン、デウ
6 チャ プルジオ、6 2 0 - 2 2 0 1

(72)発明者 ファン、スン クァン

大韓民国、ソウル 1 3 6 - 0 6 0、ソンプク - グ、ドナム - ドン、6 0 9 - 1、ハンシン アパ
ートメント、1 0 3 - 1 1 0 4

審査官 清水 紀子

(56)参考文献 特表 2 0 0 4 - 5 0 3 5 4 1 (J P , A)

国際公開第 2 0 1 1 / 0 8 6 5 8 4 (W O , A 1)

中国特許出願公開第 1 8 7 6 6 4 4 (C N , A)

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

C 0 7 D 3 1 9 / 0 6

C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)