

(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  
2022年12月15日(15.12.2022)



(10) 国際公開番号

WO 2022/260168 A1

(51) 国際特許分類:  
C07D 495/04 (2006.01) C07B 61/00 (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2022/023481

(22) 国際出願日: 2022年6月10日(10.06.2022)

(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 2021-098332 2021年6月11日(11.06.2021) JP

(71) 出願人: 株式会社トクヤマ (TOKUYAMA CORPORATION) [JP/JP]; 〒7458648 山口県周南市御影町1番1号 Yamaguchi (JP).

(72) 発明者: 関 雅彦 (SEKI Masahiko); 〒7458648 山口県周南市御影町1番1号 株式会社トクヤマ内 Yamaguchi (JP). 真島 和志 (MASHIMA Kazushi); 〒5650871 大阪府吹田市山田丘1番1号 国立大学法人大阪大学内 Osaka (JP). 劔 隼人 (TSURUGI Hayato); 〒5650871 大阪府吹田市山田丘1番1号 国立大学法人大阪大学内 Osaka (JP). 加藤 大樹 (KATO Daiki); 〒5650871 大阪府吹田市山田丘1番1号 国立大学法人大阪大学内 Osaka (JP).

(74) 代理人: 宮嶋 学, 外 (MIYAJIMA Manabu et al.); 〒1000005 東京都千代田区丸の内1丁目6番6号 日本生命丸の内ビル 協和特許法律事務所 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, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IQ, IR, IS, IT, JM, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, 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, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, 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, ST, 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, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

一 国際調査報告 (条約第21条(3))

(54) Title: HYDROXY THIENOIMIDAZOLE DERIVATIVE, VINYL SULFIDE DERIVATIVE, N-BUTYLIDENE SULFIDE DERIVATIVE, AND PRODUCTION METHOD FOR SATURATED STRAIGHT-CHAIN HYDROCARBON-SUBSTITUTED THIENOIMIDAZOLE DERIVATIVE

(54) 発明の名称: ヒドロキシチエノイミダゾール誘導体、ビニルスルフィド誘導体、n-ブチリデンスルフィド誘導体、及び飽和直鎖炭化水素置換チエノイミダゾール誘導体の製造方法

(57) Abstract: The present invention addresses the issue of providing a hydroxy thienoimidazole derivative, a vinyl sulfide derivative, an n-butylidene sulfide derivative, and high-yielding production method for a saturated straight-chain hydrocarbon-substituted thienoimidazole derivative. In order to solve this issue, this production method includes a step in which a thiolactone derivative indicated by formula (I) and a Grignard reagent indicated by formula (1) or (2) are mixed in the presence of copper salt and a hydroxy thienoimidazole derivative indicated by formula (II or (IV) is obtained.

(57) 要約: ヒドロキシチエノイミダゾール誘導体、ビニルスルフィド誘導体、n-ブチリデンスルフィド誘導体、及び飽和直鎖炭化水素置換チエノイミダゾール誘導体の高収率な製造方法の提供を課題とし、かかる課題を解決するために、一実施形態に係る製造方法は、式(1)に表されるチオラクトン誘導体と、式(1)又は(2)に表されるグリニャール試薬とを、銅塩の存在下で混合して、式(1)又は(1V)に表されるヒドロキシチエノイミダゾール誘導体を得る工程を含む。



WO 2022/260168 A1

## 明 細 書

発明の名称：

ヒドロキシチエノイミダゾール誘導体、ビニルスルフィド誘導体、*n*-ブチリデンスルフィド誘導体、及び飽和直鎖炭化水素置換チエノイミダゾール誘導体の製造方法

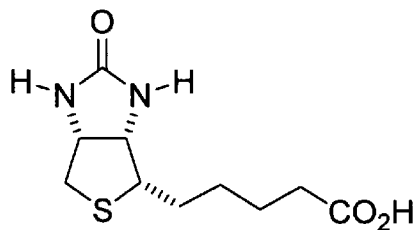
### 技術分野

[0001] 本発明は、ヒドロキシチエノイミダゾール誘導体、ビニルスルフィド誘導体、*n*-ブチリデンスルフィド誘導体、及び飽和直鎖炭化水素置換チエノイミダゾール誘導体の製造方法に関する。

### 背景技術

[0002] 下記に表されるビオチンは、動物飼料や医薬品として有用なビタミンの一種と考えられている。

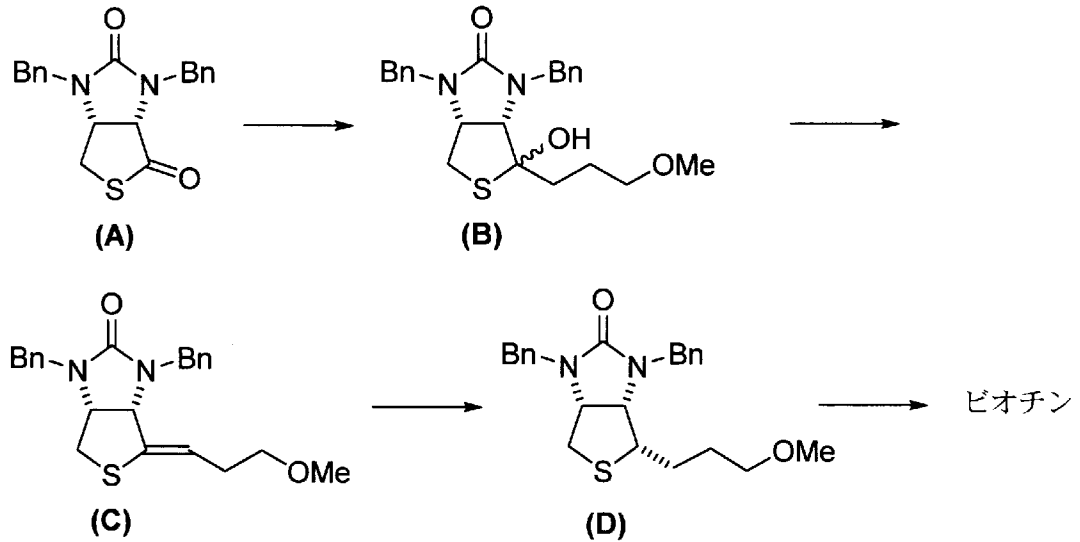
[0003] [化1]



[0004] 非特許文献1には、グリニヤール試薬  $\text{C} \mid \text{Mg} (\text{CH}_2)_3 \text{OMe}$  を用いたビオチンの合成法が記載されている。具体的には、下記に示すように、チオラクトン化合物 (A) と上記グリニヤール試薬とを付加反応させ、次いで、生成物を加水分解することにより得た中間体 (B) を脱水して化合物 (C) を得た後、この化合物 (C) を水素化することにより化合物 (D) を得、最後に、この化合物 (D) を、マロン酸エステルとのカップリング、及び脱保護に付すことによりビオチンを得ることが記載されている。なお、「Bn」はベンジル基を表し、「Me」はメチル基を表す。

[0005]

[化2]



## 先行技術文献

### 非特許文献

- [0006] 非特許文献1：M. Gerecke, J. -P. Zimmermann, W. Aschwanden, "116. Versuche zur Biotinsynthese. Herstellung von (3aS, 6aR)-1, 3-Dibenzyl-tetrahydro-4H-thieno[3, 4-d]imidazol-2, 4(1H)-dion" *Helv. Chim. Acta.* 1970, 53, 991-999.

## 発明の概要

### 発明が解決しようとする課題

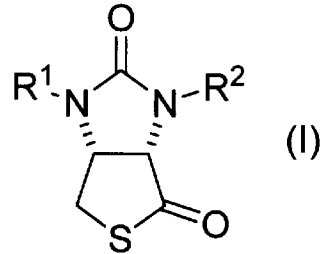
- [0007] 本発明の目的は、ヒドロキシチエノイミダゾール誘導体、ビニルスルフィド誘導体、*n*-ブチリデンスルフィド誘導体、及び飽和直鎖炭化水素置換チエノイミダゾール誘導体の高収率な製造方法を提供することにある。

### 課題を解決するための手段

- [0008] 一実施形態によると、下記式(11)に表されるヒドロキシチエノイミダゾール誘導体の製造方法が提供される。この製造方法は、下記式(1)に表されるチオラクトン誘導体、下記式(1)に表されるグリニャール試薬、及

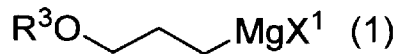
び銅塩を混合して、下記式 (I) に表されるヒドロキシチエノイミダゾール誘導体を得る工程を含む。

[0009] [化3]



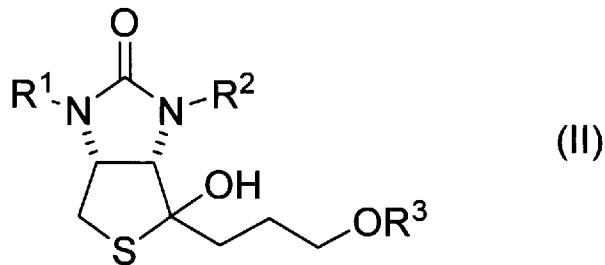
[0010] 式 (I) において、 $R^1$  及び  $R^2$  は、それぞれ独立して、アルキル基、置換基を有するアルキル基、アリール基、又は、置換基を有するアリール基である。

[0011] [化4]



[0012] 式 (1) において、 $R^3$  は、アルキル基、置換基を有するアルキル基、アリール基、又は、置換基を有するアリール基である。 $X^1$  は、ハロゲン原子である。

[0013] [化5]

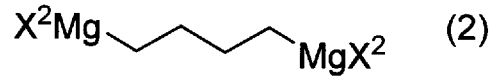


[0014] 式 (I) において、 $R^1$  及び  $R^2$  は、式 (I) におけるものと同義である。 $R^3$  は、式 (1) におけるものと同義である。

[0015] 他の実施形態によると、下記式 (IV) に表されるヒドロキシチエノイミダゾール誘導体の製造方法が提供される。この製造方法は、上記式 (I) に表されるチオラクトン誘導体、下記式 (2) に表されるグリニャール試薬、

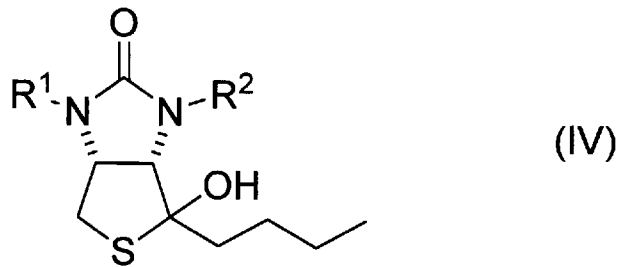
及び銅塩を混合して、下記式（ⅠⅤ）に表されるヒドロキシチエノイミダゾール誘導体を得る工程を含む。

[0016] [化6]



[0017] 式（2）において、 $\text{X}^2$ は、それぞれ独立して、ハロゲン原子である。

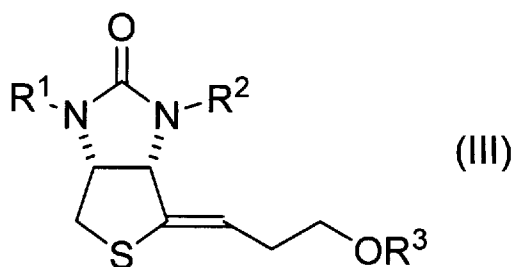
[0018] [化7]



[0019] 式（ⅠⅤ）において、 $\text{R}^1$ 及び $\text{R}^2$ は、式（Ⅰ）におけるものと同義である。

[0020] 他の実施形態によると、下記式（ⅠⅠⅠ）に表されるビニルスルフィド誘導体の製造方法が提供される。この製造方法は、上記実施形態に係る方法で上記式（ⅠⅠ）に表されるヒドロキシチエノイミダゾール誘導体を得る工程と、得られたヒドロキシチエノイミダゾール誘導体を脱水して、下記式（ⅠⅠⅠ）に表されるビニルスルフィド誘導体を得る工程とを含む。

[0021] [化8]

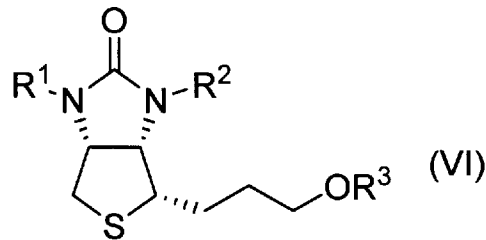


[0022] 式（ⅠⅠⅠ）において、 $\text{R}^1$ 及び $\text{R}^2$ は、式（Ⅰ）におけるものと同義である。 $\text{R}^3$ は、式（Ⅰ）におけるものと同義である。

[0023] 他の実施形態によると、下記式（ⅤⅠ）に表される飽和直鎖炭化水素置換

チエノイミダゾール誘導体の製造方法が提供される。この製造方法は、上記実施形態に係る方法で上記式(111)に表されるビニルスルフィド誘導体を得る工程と、触媒存在下で得られたビニルスルフィド誘導体と水素とを接触させて、下記式(V1)に表される飽和直鎖炭化水素置換チエノイミダゾール誘導体を得る工程とを含む。

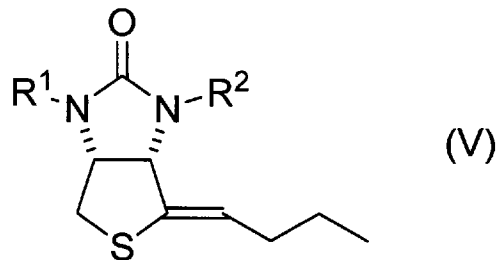
[0024] [化9]



[0025] 式(V1)において、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>は、式(1)におけるものと同義である。R<sup>3</sup>は、式(1)におけるものと同義である。

[0026] 他の実施形態によると、下記式(V)に表されるn-ブチリデンスルフィド誘導体の製造方法が提供される。この製造方法は、上記実施形態に係る方法で上記式(1V)に表されるヒドロキシチエノイミダゾール誘導体を得る工程と、得られたヒドロキシチエノイミダゾール誘導体を脱水して、下記式(V)に表されるn-ブチリデンスルフィド誘導体を得る工程とを含む。

[0027] [化10]



[0028] 式(V)において、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>は、式(1)におけるものと同義である。

### 発明の効果

[0029] 本発明によると、ヒドロキシチエノイミダゾール誘導体、ビニルスルフィド誘導体、n-ブチリデンスルフィド誘導体、及び飽和直鎖炭化水素置換チ

エノイミダゾール誘導体の高収率な製造方法が提供される。

### 発明を実施するための形態

[0030] 一実施形態に係る製造方法は、上記式(1)に表されるチオラクトン誘導体と、上記式(1)又は(2)に表されるグリニャール試薬とを、銅塩の存在下で混合して、上記式(IV)又は(V)に表されるヒドロキシチエノイミダゾール誘導体を得る工程を含む。ヒドロキシチエノイミダゾール誘導体は、例えば、上記ビオチン、及びビオチン誘導体の合成のための中間体として使用し得る。

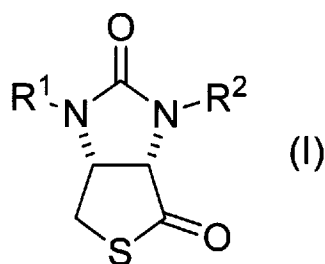
[0031] この方法によると、ヒドロキシチエノイミダゾール誘導体を高収率で得ることができる。すなわち、銅(Cu)は、硫黄(S)との親和性が高い。したがって、銅塩のCuは、チオラクトン誘導体のS原子に配位し易く、その結果、チオラクトン誘導体のS原子部位を活性化させる。これにより、チオラクトン誘導体のS原子に隣接するカルボニル基を有する炭素原子に、グリニャール試薬が反応し易くなると考えられる。この製造方法によると、例えば、銅塩を添加しない従来法と比較して、必要最低量のグリニャール試薬を用いて、低温かつ短時間で反応が完結し、また、パラジウム触媒等の高価な触媒を使用せずとも、高収率でヒドロキシチエノイミダゾール誘導体を得られる。それゆえ、低コストで効率的にビオチンを製造できる。

[0032] 以下、実施形態に係る製造方法について、詳細に説明する。

[0033] <式(1)に表されるチオラクトン誘導体>

チオラクトン誘導体は、下記式(1)に表される。チオラクトン誘導体は、上述したビオチン合成のための中間体として用い得る。

[0034] [化11]



- [0035] 式(1)において、 $R^1$ 及び $R^2$ は、それぞれ独立して、アルキル基、置換基を有するアルキル基、アリール基、又は、置換基を有するアリール基である。 $R^1$ 及び $R^2$ は、互いに同一の官能基であってもよく、互いに異なる種類の官能基であってもよい。 $R^1$ 及び $R^2$ は、それぞれ独立して、置換基を有するアルキル基であることが好ましく、フェニル基を有するアルキル基であることがより好ましく、ベンジル基であることがより一層好ましい。
- [0036]  $R^1$ 又は $R^2$ で表されるアルキル基は、直鎖状であってもよく、分岐鎖状であってもよい。 $R^1$ 又は $R^2$ で表されるアルキル基の炭素数は、例えば1以上20以下、好ましくは1以上10以下、より好ましくは1以上8以下、より一層好ましくは1以上6以下、より一層好ましくは1以上4以下、より一層好ましくは1以上3以下、より一層好ましくは1又は2、より一層好ましくは1である。
- [0037]  $R^1$ 又は $R^2$ で表されるアルキル基は、置換基を有していてもよい。 $R^1$ 又は $R^2$ で表されるアルキル基が有し得る置換基としては、例えば、炭素数3以上20以下（好ましくは6以上20以下、より好ましくは6以上14以下、より一層好ましくは6以上10以下）のアリール基、炭素数1以上6以下（好ましくは1以上4以下、より好ましくは1以上3以下、より一層好ましくは1又は2）のアルコキシ基、ハロゲン原子等が挙げられる。アリール基は、単環式、二環式又は三環式の芳香族炭化水素環基であり得る。アリール基は、3員環以上8員環以下の単環式であることが好ましく、フェニル基であることがより好ましい。アルコキシ基は、直鎖状であってもよく、分岐鎖状であってもよい。ハロゲン原子は、フッ素原子、塩素原子、臭素原子及びヨウ素原子から選択することができる。 $R^1$ 又は $R^2$ で表されるアルキル基が有し得る置換基としては、炭素数3以上8以下のアリール基が好ましく、フェニル基がより好ましい。 $R^1$ 又は $R^2$ で表されるアルキル基が置換基を有する場合、置換基の数は、例えば1以上5以下、好ましくは1以上3以下、より好ましくは1又は2、より一層好ましくは1である。
- [0038]  $R^1$ 又は $R^2$ で表されるアリール基は、単環式、二環式又は三環式の芳香族

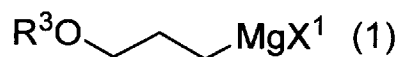
炭化水素環基であり得る。R<sup>1</sup>又はR<sup>2</sup>で表されるアリール基は、3員環以上8員環以下の単環式であることが好ましい。R<sup>1</sup>又はR<sup>2</sup>で表されるアリール基の炭素数は、例えば3以上30以下、好ましくは3以上20以下、より好ましくは6以上20以下、より一層好ましくは6以上14以下、より一層好ましくは6以上10以下である。R<sup>1</sup>又はR<sup>2</sup>で表されるアリール基は、フェニル基であることが好ましい。

[0039] R<sup>1</sup>又はR<sup>2</sup>で表されるアリール基は、置換基を有していてもよい。R<sup>1</sup>又はR<sup>2</sup>で表されるアリール基が有し得る置換基としては、例えば、炭素数1以上6以下（好ましくは1以上4以下、より好ましくは1以上3以下、より一層好ましくは1又は2）のアルキル基、炭素数1以上6以下（好ましくは1以上4以下、より好ましくは1以上3以下、より一層好ましくは1又は2）のアルコキシ基、カルボキシル基、ハロゲン原子等が挙げられる。アルキル基及びアルコキシ基は、直鎖状であってもよく、分岐鎖状であってもよい。ハロゲン原子は、フッ素原子、塩素原子、臭素原子及びヨウ素原子から選択することができる。R<sup>1</sup>又はR<sup>2</sup>で表されるアリール基が置換基を有する場合、置換基の数は、例えば1以上5以下、好ましくは1以上3以下、より好ましくは1又は2、より一層好ましくは1である。

[0040] <第1グリニャール試薬>

第1グリニャール試薬は、下記式(1)に表される。

[0041] [化12]



[0042] 式(1)において、R<sup>3</sup>は、アルキル基、置換基を有するアルキル基、アリール基、又は、置換基を有するアリール基である。R<sup>1</sup>又はR<sup>2</sup>で表される、アルキル基、置換基を有するアルキル基、アリール基、及び、置換基を有するアリール基に関する上記説明は、R<sup>3</sup>で表される、アルキル基、置換基を有するアルキル基、アリール基、及び、置換基を有するアリール基にも適用される。R<sup>3</sup>で表される、アルキル基、置換基を有するアルキル基、アリール基

、及び、置換基を有するアリール基としては、 $R^1$ 及び $R^2$ で挙げたものと同様のものが挙げられる。 $R^3$ は、炭素数1以上6以下のアルキル基であることが好ましく、メチル基又はエチル基であることがより好ましい。

[0043]  $X^1$ は、ハロゲン原子である。ハロゲン原子は、フッ素原子、塩素原子、臭素原子及びヨウ素原子から選択することができるが、塩素原子又は臭素原子であることが好ましい。

[0044] 第1グリニャール試薬は、例えば、下記式(1a)に表される有機ハロゲン誘導体を、マグネシウムと接触させることにより得られる。

[0045] [化13]



[0046] 上記式(1a)において、 $R^3$ 及び $X^1$ は、式(1)におけるものと同義である。

[0047] マグネシウムとしては、単体のマグネシウムを用いる。マグネシウムは、粉末状であってもよく、短冊状であってもよい。

[0048] 上記式(1a)に表される有機ハロゲン誘導体とマグネシウムとの接触温度は、例えば40℃以上150℃以下、好ましくは60℃以上100℃以下である。上記式(1a)に表される有機ハロゲン誘導体とマグネシウムとの接触時間は、例えば10分以上10時間以下、好ましくは1時間以上5時間以下である。

[0049] 1モルのマグネシウムに対する式(1a)に表される有機ハロゲン誘導体の量は、例えば0.1モル以上2モル以下、好ましくは0.5モル以上1.5モル以下である。

[0050] 上記式(1a)に表される有機ハロゲン誘導体とマグネシウムとの接触は、マグネシウム活性剤の存在下で行われることが好ましい。マグネシウム活性剤としては、例えば、1,2-ジブプロモエタン、臭素、ヨウ素、及びトリメチルシリルクロリドからなる群より選ばれる少なくとも1種を用いることができる。1モルのマグネシウムに対するマグネシウム活性剤の量は、例え

ば0.01モル以上1.5モル以下、好ましくは0.2モル以上0.8モル以下である。

[0051] 上記式(1a)に表される有機ハロゲン誘導体とマグネシウムとの接触は、第1反応溶媒存在下で行われることが好ましい。第1反応溶媒としては、例えば、アセトニトリル、プロピオニトリル、テトラヒドロフラン(THF)、2-メチルテトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、tert-ブチルメチルエーテル、ジソプロピルエーテル、ジメチルオキシエタン、ジグライム、アセトン、メチルエチルケトン、ジエチルケトン、酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸ブチル、塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン、クロロベンゼン、トルエン、キシレン、ヘキサン及びヘプタンからなる群より選ばれる少なくとも1種を用いることができる。

[0052] 第1グリニャール試薬の製造において用いられる第1反応溶媒の量は、1mgのマグネシウムに対して、例えば0.001mL以上10mL以下であり、好ましくは0.01mL以上1mL以下である。

[0053] 第1反応溶媒を用いる場合、以下の方法で第1グリニャール試薬を調製することが好ましい。まず、式(1a)に表される有機ハロゲン誘導体と半量の第1反応溶媒とを混合して有機ハロゲン誘導体溶液を調製する。次に、マグネシウム、マグネシウム活性剤、及び半量の第1反応溶媒を混合して第1混合物を得る。この第1混合物に有機ハロゲン誘導体溶液を滴下して、第2混合物を得る。第2混合物を上記接触温度まで加熱した後、上記接触時間にわたって攪拌して第1グリニャール試薬を得る。

[0054] <銅塩>

銅塩に含まれる銅原子の価数は、1価又は2価であることが好ましく、1価であることがより好ましい。銅原子の価数が1価である銅塩は、触媒作用が優れている。銅塩としては、例えば、塩化銅(I)(CuCl)、塩化銅(II)(CuCl<sub>2</sub>)、臭化銅(I)(CuBr)、臭化銅(II)(CuBr<sub>2</sub>)、シアン化銅(I)(CuCN)、3-メチルサリチル酸銅(I)、メシチレン銅(I)(MesCu)、イソプロポキシ銅(I)(iPrOC

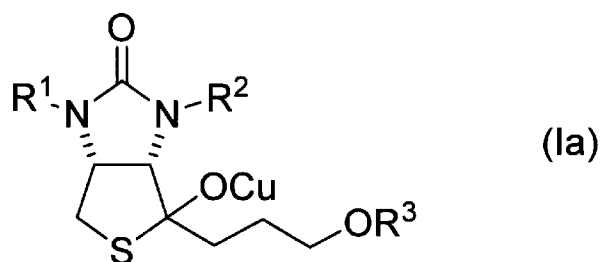
u)、ヨウ化銅(I) ( $\text{CuI}$ )、ヨウ化銅(II) ( $\text{CuI}_2$ )、酢酸銅(I) ( $\text{CuOAc}$ )、酢酸銅(II) ( $\text{Cu(OAc)}_2$ )、硫酸銅(II) ( $\text{CuSO}_4$ )、酸化銅(I) ( $\text{Cu}_2\text{O}$ )、酸化銅(II) ( $\text{CuO}$ )、ピバル酸銅(I) ( $\text{CuOPiv}$ )、ピバル酸銅(II) ( $\text{Cu(OPiv)}_2$ )、硫黄含有銅塩等から選ばれる少なくとも1種を用いることができる。硫黄含有銅塩としては、銅(I)チオフェン-2-カルボン酸塩を用いることが好ましい。銅原子の価数が1価である銅塩のうち、 $\text{CuCl}$ 、 $\text{CuI}$ 又は $\text{CuBr}$ が特に好ましい。 $\text{CuCl}$ 、 $\text{CuI}$ 及び $\text{CuBr}$ は、触媒作用が特に優れている。

[0055] <式(11)に表されるヒドロキシチエノイミダゾール誘導体を製造する方法>

式(11)に表されるヒドロキシチエノイミダゾール誘導体を製造する方法は、式(1)に表されるチオラクトン誘導体と、第1グリニャール試薬と、銅塩とを混合する工程を含む。

[0056] 式(1)に表されるチオラクトン誘導体と式(1)に表されるグリニャール試薬とを、銅塩の存在下で混合すると、付加反応が進行し、下記式(1a)に表される中間体が生成する。次いで、このものの加水分解を経て、上記式(11)に表されるヒドロキシチエノイミダゾール誘導体を得られると考えられる。この加水分解反応は、水又は酸を用いて処理することにより実施できる。酸としては、例えば、塩酸、硫酸、リン酸、メタンスルホン酸、パラトルエンスルホン酸、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、塩化アンモニウム、シリカゲル等から選ばれる少なくとも1種を用いることができる。

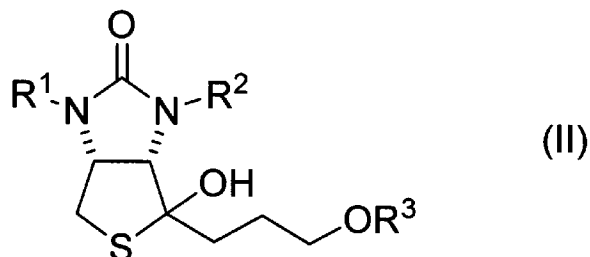
[0057] [化14]



- [0058] 銅塩の使用量は、第1グリニャール試薬 1モルに対して、0.05モル以上1モル以下であることが好ましい。銅塩の使用量は、第1グリニャール試薬 1モルに対して、より好ましくは、0.5モル以上0.8モル以下であり、より一層好ましくは、0.6モル以上0.72モル以下である。
- [0059] 銅塩の使用量は、チオラクトン誘導体 1モルに対して、通常0.1モル以上10モル以下、好ましくは0.5モル以上5モル以下、より好ましくは0.5モル以上2モル以下である。
- [0060] 第1グリニャール試薬の使用量は、チオラクトン誘導体 1モルに対して、通常0.5モル以上10モル以下、好ましくは1.0モル以上5モル以下、より好ましくは1.0モル以上2.0モル以下である。
- [0061] チオラクトン誘導体と、第1グリニャール試薬と、銅塩との混合は、第2反応溶媒存在下で行われてもよい。第2反応溶媒としては、例えば、テトラヒドロフラン (THF)、2-メチルーテトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、tert-ブチルメチルエーテル、シクロペンチルメチルエーテル、ジメトキシエタン、ジグリム、塩化メチレン、トルエン、キシレン、ヘキサン、ヘプタン等から選ばれる少なくとも1種を用いることができる。第2反応溶媒は、1種を単独で使用してもよいし、2種以上を組み合わせる混合溶媒として使用してもよい。第2反応溶媒は、好ましくは、THF、トルエン又はこれらの混合溶媒である。
- [0062] 第2反応溶媒の使用量は、チオラクトン誘導体 1gに対して、例えば、1mL以上100mL以下、好ましくは2mL以上50mL以下である。
- [0063] チオラクトン誘導体と、第1グリニャール試薬と、銅塩とを混合する際の温度は、例えば、-40℃以上100℃以下の範囲内である。混合の際の温度は、好ましくは-20℃以上40℃以下、より好ましくは-10℃以上20℃以下の範囲内である。この温度範囲内であると、ヒドロキシチエノイミダゾール誘導体の収率がより高まる傾向にある。
- [0064] チオラクトン誘導体と第1グリニャール試薬と銅塩とを混合する際の時間は、通常0.5~72時間、好ましくは1~48時間である。



[0072] [化16]

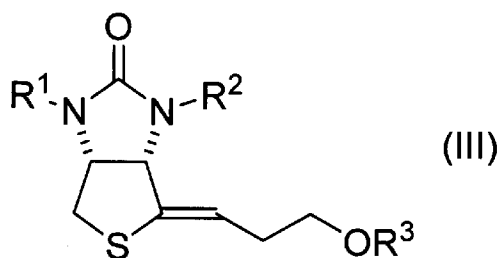


[0073] 式(11)において、 $R^1$ 及び $R^2$ は、式(1)におけるものと同義である。 $R^3$ は、式(1)におけるものと同義である。

[0074] ヒドロキシチエノイミダゾール誘導体は公知の方法でビオチンへと誘導される。

[0075] 例えば、先ず、式(11)に表されるヒドロキシチエノイミダゾール誘導体を脱水することにより、下記式(111)に表されるビニルスルフィド誘導体を得られる。

[0076] [化17]



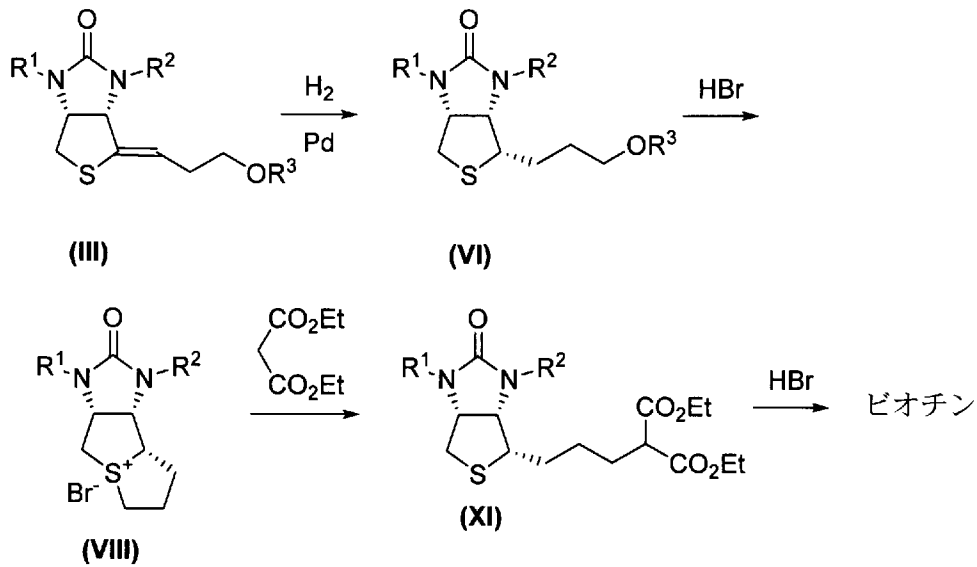
[0077] 式(111)において、 $R^1$ 及び $R^2$ は、式(1)におけるものと同義である。 $R^3$ は、式(1)におけるものと同義である。

[0078] ヒドロキシチエノイミダゾール誘導体の脱水方法としては、例えば、酸処理又は加熱処理が挙げられる。酸処理は、例えば、式(11)に表されるヒドロキシチエノイミダゾール誘導体と酸触媒とを接触させることを含む。酸触媒としては、例えば、硫酸、塩酸、又はこれらの混合物が挙げられる。加熱処理の温度は、例えば $-20\sim 120^\circ\text{C}$ 、好ましくは $0\sim 70^\circ\text{C}$ である。酸処理と加熱処理とを組み合わせてもよい。

[0079] 次に、式(111)に表されるビニルスルフィド誘導体を、例えば、Pd

触媒存在下で水素付加し、下記式 (V I) に表される化合物を得る。得られた式 (V I) に表される化合物と臭化水素とを反応させて下記式 (V I I I) に表される化合物を得た後、得られた化合物と  $\text{CH}_2(\text{COOEt})_2$  とを反応させて下記式 (X I) に表される化合物を得る。得られた化合物を脱ベンジル化した後、例えば臭化水素で処理することにより、ビオチンが得られる。なお、「Et」はエチル基を表す。

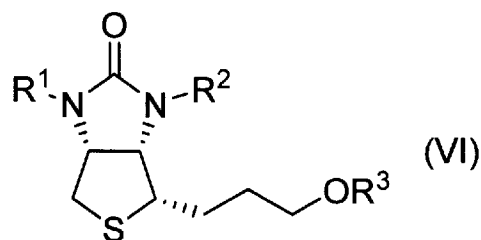
[0080] [化18]



[0081] <式 (V I) に表される飽和直鎖炭化水素置換チエノイミダゾール誘導体>

飽和直鎖炭化水素置換チエノイミダゾール誘導体は、下記式 (V I) に表される。飽和直鎖炭化水素置換チエノイミダゾール誘導体は、上述したビオチン合成のための中間体として用い得る。

[0082] [化19]



[0083] 式 (V I) において、 $\text{R}^1$  及び  $\text{R}^2$  は、式 (1) におけるものと同義である。  
 $\text{R}^3$  は、式 (1) におけるものと同義である。

- [0084] この飽和直鎖炭化水素置換チエノイミダゾール誘導体は、例えば、上記実施形態に係る方法で得られた式(111)に表されるビニルスルフィド誘導体を、触媒存在下、水素(H<sub>2</sub>)と接触させることにより得られる。
- [0085] 触媒としては、白金炭素、酸化白金などの白金触媒；パラジウムブラック、パラジウム炭素、酢酸パラジウム、塩化パラジウム、酸化パラジウムなどのパラジウム触媒；ラネーニッケルなどのニッケル触媒、ラネーコバルトなどのコバルト触媒、塩化ルテニウムなどのルテニウム触媒、塩化イリジウムなどのイリジウム触媒、鉄粉などの鉄触媒を用い得る。好ましくは、ラネーニッケル及びパラジウム炭素の少なくとも一方である。
- [0086] 触媒の量は、基質であるビニルスルフィド誘導体に対して、例えば0.001~1000mol%、好ましくは0.1~800mol%である。
- [0087] 触媒存在下での式(111)に表されるビニルスルフィド誘導体と水素との接触の際には、水素圧は、例えば1~150気圧とし、好ましくは1~50気圧とする。
- [0088] また、触媒存在下での式(111)に表されるビニルスルフィド誘導体と水素との接触の際には、接触温度を、例えば10~200℃とし、好ましくは25~150℃とする。
- [0089] 触媒存在下での式(111)に表されるビニルスルフィド誘導体と水素との接触の際には、接触時間を、例えば0.5~100時間とし、好ましくは1~72時間とする。
- [0090] 触媒存在下での式(111)に表されるビニルスルフィド誘導体と水素との接触は、溶媒存在下で行われてもよい。溶媒としては、メタノール、エタノール、イソプロパノール、ブタノール、2-ブタノール、エチレングリコール、1,2-ジメトキシエタン、メチルセロソルブ、酢酸エチル、酢酸メチル、THF、シクロペンチルメチルエーテル、1,4-ジオキサン、酢酸、水、又は、これらの混合溶媒を用い得る。好ましくは、メタノール、又はメタノールと水の混合溶媒を用いる。
- [0091] 溶媒の使用量は、基質であるビニルスルフィド誘導体1gに対して、例え

ば1～200 mLとし、好ましくは3～100 mLとする。

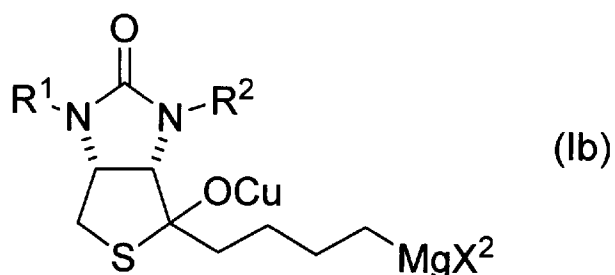
[0092] <式(1V)に表されるヒドロキシチエノイミダゾール誘導体を製造する方法>

式(1V)に表されるヒドロキシチエノイミダゾール誘導体は、第1グリニャール試薬の代わりに第2グリニャール試薬を用いること以外は、上述した式(1I)に表されるヒドロキシチエノイミダゾール誘導体の製造方法と同一の方法で製造できる。

[0093] すなわち、式(1V)に表されるヒドロキシチエノイミダゾール誘導体を製造する方法は、式(1)に表されるチオラクトン誘導体と、式(2)に表されるグリニャール試薬と、銅塩とを混合する工程を含む。

[0094] 式(1)に表されるチオラクトン誘導体と式(2)に表されるグリニャール試薬とを、銅塩の存在下で混合すると、付加反応が進行し、下記式(1b)に表される中間体を生成する。次いで、このものの加水分解を経て、上記式(1V)に表されるヒドロキシチエノイミダゾール誘導体が得られると考えられる。この加水分解反応は、水又は酸を用いて処理することにより実施できる。酸としては、例えば、塩酸、硫酸、リン酸、メタンスルホン酸、パラトルエンスルホン酸、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、塩化アンモニウム、シリカゲル等から選ばれる少なくとも1種を用いることができる。

[0095] [化20]

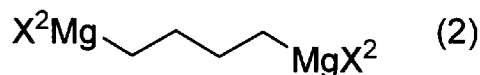


[0096] 式(1b)において、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>は、式(1)におけるものと同義である。  
X<sup>2</sup>は、式(2)におけるものと同義である。

[0097] <第2グリニャール試薬>

第2グリニャール試薬は、下記式(2)に表される。

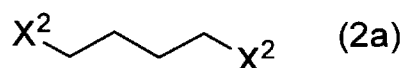
[0098] [化21]



[0099] 式(2)において、 $\text{X}^2$ は、それぞれ独立して、ハロゲン原子である。ハロゲン原子は、フッ素原子、塩素原子、臭素原子及びヨウ素原子から選択することができるが、塩素原子又は臭素原子であることが好ましい。2個の $\text{X}^2$ は、同一種類のハロゲン原子であってもよいし、異なる種類のハロゲン原子であってもよい。

[0100] 第2グリニャール試薬は、例えば、上記式(1a)に表される有機ハロゲン誘導体の代わりに、下記式(2a)に表される有機ハロゲン誘導体を用いること以外は、上述した第1グリニャール試薬の製造方法と同一の方法で製造できる。

[0101] [化22]

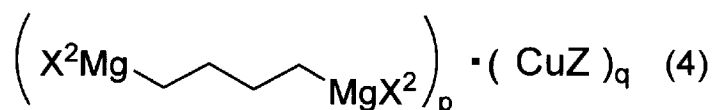


[0102] 上記式(2a)において、 $\text{X}^2$ は、式(2)におけるものと同義である。

[0103] なお、式(1V)に表されるヒドロキシチエノイミダゾール誘導体の製造においても、式(1I)に表されるヒドロキシチエノイミダゾール誘導体の製造方法と同様に、第2グリニャール試薬及び銅塩を混合して得られた有機銅試薬を用いることが好ましい。

[0104] この有機銅試薬において、第2グリニャール試薬と銅塩とは、下記式(4)に表される銅錯体を形成していると考えられる。

[0105] [化23]



[0106] 式(4)において、 $\text{X}^2$ は、式(2)におけるものと同義である。Zは、銅塩の陰イオンを表す。p及びqは、それぞれ、1以上3以下の整数である。

[0107] 銅塩の使用量は、第2グリニャール試薬 1モルに対して、0.1モル以上2モル以下であることが好ましい。銅塩の使用量は、第2グリニャール試薬 1モルに対して、より好ましくは0.5モル以上1.5モル以下であり、より一層好ましくは0.6モル以上1.2モル以下である。

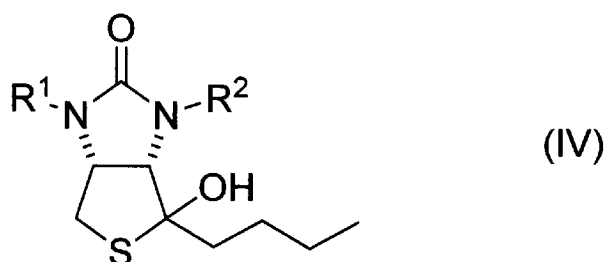
[0108] 銅塩の使用量は、チオラクトン誘導体 1モルに対して、通常0.1モル以上10モル以下、好ましくは0.5モル以上5モル以下、より好ましくは0.5モル以上2モル以下である。

[0109] 第2グリニャール試薬の使用量は、チオラクトン誘導体 1モルに対して、通常0.5モル以上10モル以下、好ましくは1.0モル以上5モル以下、より好ましくは1.0モル以上2モル以下である。

[0110] <式(IV)に表されるヒドロキシチエノイミダゾール誘導体>

ヒドロキシチエノイミダゾール誘導体は、下記式(IV)に表される。このヒドロキシチエノイミダゾール誘導体は、ビオチン誘導体の合成のための中間体として用い得る。

[0111] [化24]

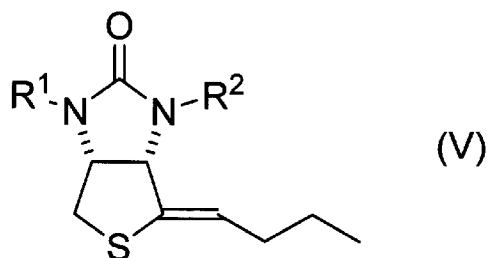


[0112] 式(IV)において、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>は、式(I)におけるものと同義である。

[0113] このヒドロキシチエノイミダゾール誘導体を脱水することにより、下記式(V)に表されるn-ブチリデンスルフィド誘導体を得られる。このn-ブチリデンスルフィド誘導体は、ビオチン合成のための中間体として用い得る。

[0114]

[化25]



[0115] 式 (V) において、 $R^1$  及び  $R^2$  は、式 (I) におけるものと同義である。

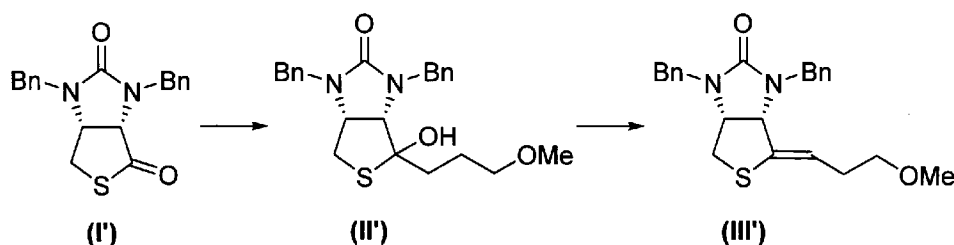
[0116] ヒドロキシチエノイミダゾール誘導体の脱水方法としては、例えば、酸処理又は加熱処理が挙げられる。酸処理は、例えば、式 (IV) に表されるヒドロキシチエノイミダゾール誘導体と酸触媒とを接触させることを含む。酸触媒としては、例えば、硫酸、塩酸、又はこれらの混合物が挙げられる。加熱処理の温度は、例えば  $-20 \sim 120^\circ\text{C}$ 、好ましくは  $0 \sim 70^\circ\text{C}$  である。酸処理と加熱処理とを組み合わせてもよい。

## 実施例

[0117] <実施例 1>

下記反応式に示すように、式 (I') に表される化合物から、式 (III') に表される化合物を得た。なお、「Bn」はベンジル基を表し、「Me」はメチル基を表す。

[0118] [化26]



[0119] (第 1 グリニヤール試薬の調製)

先ず、以下の方法で第 1 グリニヤール試薬を準備した。Mg (24.3 mg、1.00 mmol、2.0 当量) に THF (1.00 mL)、1,2-ジブromoエタン (0.05 mL) を加えて活性化させた後、1-クロロ-3-メトキシプロパン (54.3 mg、0.500 mmol、1.00 当量)

のTHF (1.00 mL) 溶液をゆっくり滴下した。すべて加え終わった後、80°Cで3時間攪拌した。

[0120] (ヒドロキシチエノイミダゾール誘導体の製造)

CuCl (24.8 mg, 0.250 mmol, 1.0当量) の乾燥THF (1.50 mL) 懸濁液に、上記の方法で得られた第1グリニャール試薬 (0.25 M) のTHF溶液 (1.50 mL, 0.375 mmol, 1.5当量) を0°Cの温度下で5分間にわたって滴下した後、0°Cの温度で10分間攪拌して有機銅試薬を得た。この有機銅試薬に、式(1') に表される化合物 (84.6 mg, 0.250 mmol, 1.0当量) のTHF溶液 (2.00 mL) を0°Cの温度下で5分間にわたって滴下した後、0°Cの温度で2時間にわたって攪拌して反応物を得た。反応物を薄層クロマトグラフィー (TLC) で展開し、反応終了を確認した。展開溶媒としては、酢酸エチルとn-ヘキサンと1:1の体積比で混合した混合溶媒を用いた。式(11') に表される化合物のR<sub>f</sub>値は0.11であった。なお、TLCで使用されるプレートにはシリカゲルが塗布されており、このシリカゲルが酸として働き、中間体(式(1a)参照)の加水分解により、式(11') に表される化合物が生じる。反応物に10% H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>溶液 (2 mL) とトルエン (5 mL) とを0°Cの温度下で加えた後、室温で30分にわたって攪拌し、水層と有機層とに分離させて有機層を得た。

[0121] なお、式(11') に表される化合物のNMR結果は下記のとおりであった。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 30°C) δ 7.35–7.22 (m, 10H), 5.16–5.10 (m, 1H), 4.86–4.78 (m, 1H), 4.43 (s, 1H), 4.17–3.96 (m, 3H), 3.67 (dd, J = 15.7, 9.3 Hz, 1H), 3.61–3.32 (m, 5H), 3.04–2.77 (m, 2H), 2.38–2.31 (m, 1H), 2.01–1.67 (m, 3H)。

[0122] (ビニルスルフィド誘導体の製造)

次に、この有機層に1滴（触媒量）の濃硫酸を加えた後、60℃で1時間にわたって攪拌して混合物を得た。この混合物を上記と同様の方法でTLCで展開した。式（I I I'）に表される化合物のRf値は0.50であった。混合物を5mLの1M塩酸で3回洗浄し、更に5mLの食塩水で洗浄した後、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>を用いて乾燥させて残留物を得た。この残留物についてNMRを用いて分析して、上記式（I I I'）に表される化合物を含むことを確認した。収率は97%であった。式（I I I'）に表される化合物のNMR結果は下記のとおりであった。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>, 30℃) δ 7.36–7.27 (m, 10H), 5.51 (t, J=7.0Hz, 1H), 4.93 (d, J=15.6Hz, 1H), 4.79 (d, J=15.3Hz, 1H), 4.30 (d, J=7.7Hz, 1H), 4.23 (d, J=15.3Hz, 1H), 4.10–4.04 (m, 2H), 3.36 (dt, J=12.9, 2.1Hz, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.00–2.92 (m, 2H), 2.41–2.23 (m, 2H)。

[0123] <実施例2>

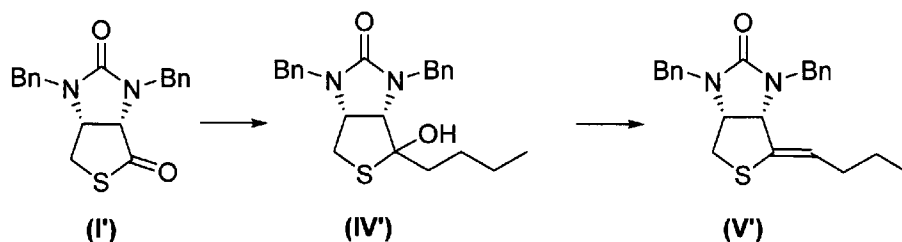
1, 2-ジブromoエタンの量を0.025mLとしたこと、CuClの量を18.6mg (0.188mmol、0.75当量)としたこと、及び、第1グリニャール試薬のTHF溶液の量を1.10mL (0.275mmol、1.1当量)としたこと以外は、実施例1に記載したのと同様の方法で、式（I'）に表される化合物から式（I I I'）に表される化合物を得た。式（I I I'）に表される化合物の収率は100%であった。

[0124] <実施例3>

下記反応式に示すように、式（I'）に表される化合物から、式（V'）に表される化合物を得た。なお、「Bn」はベンジル基を表す。

[0125]

[化27]



[0126] (第2グリニャール試薬の調製)

先ず、以下の方法で第2グリニャール試薬を準備した。Mg (48.6 mg、2.00 mmol、4.0当量) にTHF (1.00 mL)、1,2-ジブromoエタン (0.05 mL、0.58 mmol) を加えて活性化させた後、1,4-ジクロロブタン (63.5 mg、0.500 mmol、1.00当量) のTHF (1.00 mL) 溶液をゆっくり滴下した。すべて加え終わった後、80℃で3時間攪拌した。

[0127] (ヒドロキシチエノイミダゾール誘導体の製造)

CuCl (27.2 mg、0.275 mmol、1.1当量) の乾燥THF (2.00 mL) 懸濁液に、上記の方法で得られた第2グリニャール試薬 (0.25 M) のTHF溶液 (1.10 mL、0.275 mmol、1.1当量) を0℃の温度下で5分間にわたって滴下した後、0℃の温度で10分間攪拌して有機銅試薬を得た。この有機銅試薬に、式 (I') に表される化合物 (84.6 mg、0.250 mmol、1.0当量) のTHF溶液 (2.00 mL) を0℃の温度下で5分間にわたって滴下した後、0℃の温度で1時間にわたって攪拌して反応物を得た。反応物を薄層クロマトグラフィー (TLC) で展開し、反応終了を確認した。展開溶媒としては、酢酸エチルとn-ヘキサンとを1:1の体積比で混合した混合溶媒を用いた。式 (IV') に表される化合物のR<sub>f</sub>値は0.15であった。なお、TLCで使用されるプレートにはシリカゲルが塗布されており、このシリカゲルが酸として働き、中間体 (式 (I b) 参照) の加水分解により、式 (IV') に表される化合物が生じる。反応物に10% H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>溶液 (2 mL) とトルエン (5 mL) とを0℃の温度下で加えた後、室温で30分にわたって攪拌し、水層

と有機層とに分離させて有機層を得た。

[0128] (ビニルスルフィド誘導体の製造)

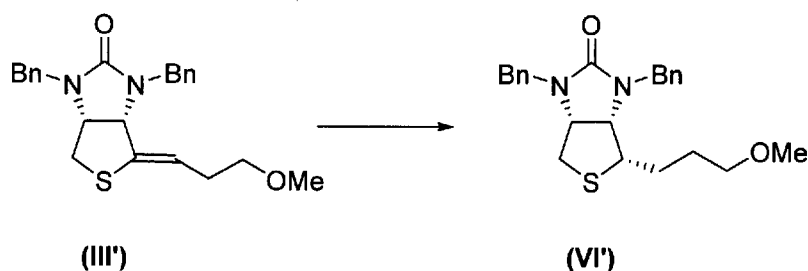
次に、この有機層に1滴(触媒量)の濃硫酸を加えた後、60℃で1時間にわたって攪拌して混合物を得た。この混合物を上記と同様の方法でTLCで展開した。式(V')に表される化合物のRf値は0.6であった。混合物を5mLの1M塩酸で3回洗浄し、更に5mLの食塩水で洗浄した後、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>を用いて乾燥させて残留物を得た。この残留物についてNMRを用いて分析して、上記式(V')に表される化合物を含むことを確認した。収率は36%であった。式(V')に表される化合物のNMR結果は下記のとおりであった。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>, 30℃) δ 7.36–7.24 (m, 10H), 5.46 (t, J=7.2Hz, 1H), 4.97 (d, J=15.8Hz, 1H), 4.81 (d, J=15.2Hz, 1H), 4.31–4.20 (m, 2H), 4.15–4.01 (m, 2H), 3.00–2.92 (m, 2H), 2.04 (hept, J=8.0Hz, 2H), 1.39 (sext, J=7.3Hz, 1H), 1.26 (t, J=7.1Hz, 1H), 0.91 (t, J=7.3Hz, 3H)。

[0129] <実施例4>

下記反応式に示すように、下記式(III')に表される化合物から、式(VI')に表される化合物を得た。なお、「Bn」はベンジル基を表し、「Me」はメチル基を表す。

[0130] [化28]



[0131] ラネーニッケル(92.5質量%(水中)、100mg、1.58mmo

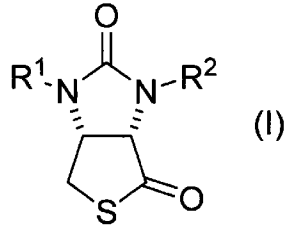
1、6.7当量)をオートクレーブ用ガラス試験管に手早く量り取り、メタノール(5.00 mL)を加えた。式(III')に表される化合物(92.6 mg、0.235 mmol、1.0当量)のメタノール溶液(5.00 mL)を加えた後、水素圧20 atm下、40°Cで20時間攪拌した。反応物を薄層クロマトグラフィー(TLC)で展開し、反応終了を確認した。展開溶媒としては、酢酸エチルとn-ヘキサンと1:1の体積比で混合した混合溶媒を用いた。式(VI')に表される化合物のR<sub>f</sub>値は0.51であった。氷で冷却後、大気開放し、セライト濾過(酢酸エチル、5 mL×4)によりラネーニッケルを乾燥させないように注意しながら除いた。有機層を1 M HCl水溶液(20 mL×3)、食塩水(5 mL×1)で洗浄後、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥した。溶媒留去により、式(VI')に表される化合物を収量90.8 mg、収率97%で得た。なお、式(III')に表される化合物は痕跡量のみ含まれていた。式(VI')に表される化合物のNMRの分析結果は下記のとおりであった。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 30°C) δ 7.34–7.24 (m, 10H), 5.10 (d, J=15.2 Hz, 1H), 4.75 (d, J=15.1 Hz, 1H), 4.14 (d, J=15.2 Hz, 1H), 3.99–3.95 (m, 2H), 3.87 (dd, J=9.5, 5.6 Hz, 1H), 3.43–3.35 (m, 2H), 3.34 (s, 3H), 3.335–3.25 (m, 1H), 3.17–3.11 (m, 1H), 2.77–2.66 (m, 1H), 1.90–1.74 (m, 2H), 1.61–1.45 (m, 2H); <sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 30°C) δ 161.1, 137.1, 137.0, 128.8, 128.80, 128.4, 127.8, 72.2, 62.7, 61.3, 58.7, 54.2, 47.9, 46.8, 34.9, 29.2, 25.6; HRMS (FAB<sup>+</sup>) m/z calcd. for C<sub>23</sub>H<sub>29</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S 397.1950 ([M+H]<sup>+</sup>) found 397.1946。

## 請求の範囲

[請求項1] 下記式 (I) :

[化1]

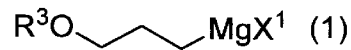


[式中、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>は、それぞれ独立して、アルキル基、置換基を有するアルキル基、アリール基、又は、置換基を有するアリール基である。]

に表されるチオラクトン誘導体、

下記式 (1) :

[化2]



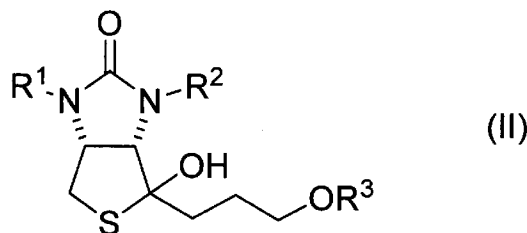
[式中、R<sup>3</sup>は、アルキル基、置換基を有するアルキル基、アリール基、又は、置換基を有するアリール基であり、X<sup>1</sup>は、ハロゲン原子である。]

に表されるグリニャール試薬、及び

銅塩

を混合して、下記式 (II) :

[化3]



[式中、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>は、前記式 (I) におけるものと同義であり、

R<sup>3</sup>は、前記式（1）におけるものと同義である。]

に表されるヒドロキシチエノイミダゾール誘導体を得る工程を含む、ヒドロキシチエノイミダゾール誘導体の製造方法。

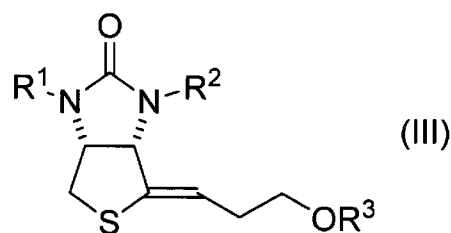
[請求項2] 前記工程において、前記式（1）に表されるグリニャール試薬及び前記銅塩を混合して有機銅試薬を形成させた後、前記有機銅試薬と前記式（1）に表されるチオラクトン誘導体とを接触させて、前記式（11）に表されるヒドロキシチエノイミダゾール誘導体を得る、請求項1に記載のヒドロキシチエノイミダゾール誘導体の製造方法。

[請求項3] 1モルの前記式（1）に表されるグリニャール試薬に対する前記銅塩の量は、0.05モル以上1モル以下である、請求項1に記載のヒドロキシチエノイミダゾール誘導体の製造方法。

[請求項4] 請求項1乃至3の何れか一項に記載の方法で前記ヒドロキシチエノイミダゾール誘導体を得る工程と、

前記ヒドロキシチエノイミダゾール誘導体を脱水して、下記式（11）：

[化4]



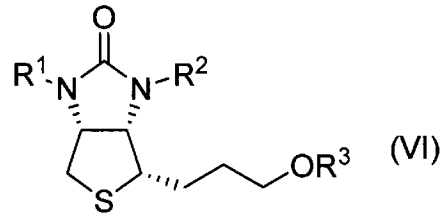
[式中、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>は、式（1）におけるものと同義であり、R<sup>3</sup>は、式（1）におけるものと同義である。]

に表されるビニルスルフィド誘導体を得る工程とを含む、ビニルスルフィド誘導体の製造方法。

[請求項5] 請求項4に記載の方法で前記ビニルスルフィド誘導体を得る工程と、

触媒存在下で前記ビニルスルフィド誘導体と水素とを接触させて、下記式（V1）：

[化5]



[式中、 $\text{R}^1$ 及び $\text{R}^2$ は、式(1)におけるものと同義であり、 $\text{R}^3$ は、式(1)におけるものと同義である。]

に表される飽和直鎖炭化水素置換チエノイミダゾール誘導体を得る工程と

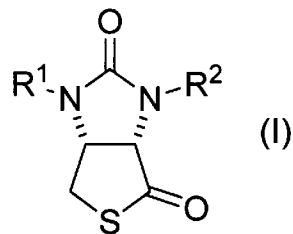
を含む、飽和直鎖炭化水素置換チエノイミダゾール誘導体の製造方法

。

[請求項6]

下記式(1)：

[化6]

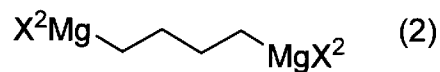


[式中、 $\text{R}^1$ 及び $\text{R}^2$ は、それぞれ独立して、アルキル基、置換基を有するアルキル基、アリール基、又は、置換基を有するアリール基である。]

に表されるチオラクトン誘導体、

下記式(2)：

[化7]



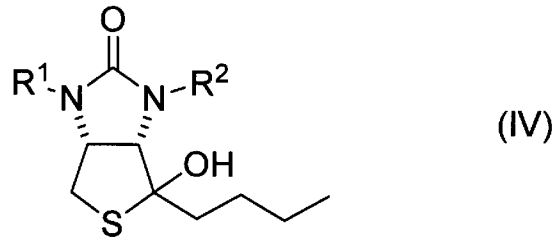
[式中、 $\text{X}^2$ は、それぞれ独立して、ハロゲン原子である。]

に表されるグリニャール試薬、及び

銅塩

を混合して、下記式 (IV) :

[化8]



[式中、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>は、前記式(1)におけるものと同義である。

] に表されるヒドロキシチエノイミダゾール誘導体を得る工程を含む、ヒドロキシチエノイミダゾール誘導体の製造方法。

[請求項7]

前記工程において、前記式(2)に表されるグリニャール試薬及び前記銅塩を混合して有機銅試薬を形成させた後、前記有機銅試薬と前記式(1)に表されるチオラクトン誘導体とを接触させて、前記式(IV)に表されるヒドロキシチエノイミダゾール誘導体を得る、請求項6に記載のヒドロキシチエノイミダゾール誘導体の製造方法。

[請求項8]

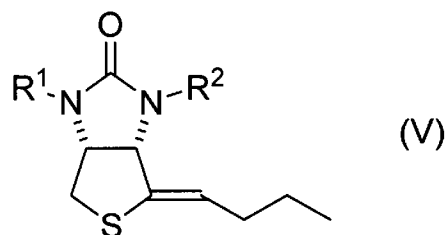
1モルの前記式(2)に表されるグリニャール試薬に対する前記銅塩の量は、0.1モル以上2モル以下である、請求項6に記載のヒドロキシチエノイミダゾール誘導体の製造方法。

[請求項9]

請求項6乃至8の何れか一項に記載の方法で前記ヒドロキシチエノイミダゾール誘導体を得る工程と、

前記ヒドロキシチエノイミダゾール誘導体を脱水して、下記式(V) :

[化9]



[式中、 $R^1$ 及び $R^2$ は、前記式(1)におけるものと同義である。  
]に表されるn-ブチリデンスルフィド誘導体を得る工程と  
を含む、n-ブチリデンスルフィド誘導体の製造方法。

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2022/023481

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b>		
<p><b>C07D 495/04</b>(2006.01)i; <b>C07B 61/00</b>(2006.01)i  FI: C07D495/04 103; C07B61/00 300</p> <p>According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC</p>		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b>		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D495/04; C07B61/00		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Published examined utility model applications of Japan 1922-1996 Published unexamined utility model applications of Japan 1971-2022 Registered utility model specifications of Japan 1996-2022 Published registered utility model applications of Japan 1994-2022		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII); CAPUS/REGISTRY (STN); CASREACT (STN)		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	伊坂一郎ら, Biotinの合成研究 (第3報) 3,4-(1',3'-Dibenzyl-2'-oxoimidazolido)-2-oxothiophaneのGrignard反応, 薬学雑誌, 1968, 88(8), pp. 1068-1073, DOI: 10.1248/yakushi1947.88.8_1068, non-official translation (ISAKA, Ichiro et al. Synthetic Study of Biotin (Part 3) Grignard Reaction of 3,4-(1',3'-Dibenzyl-2'-oxoimidazolido)-2-oxothiophane. Pharmacy Magazine.) chart 3, pp. 1071-1073	1-9
A	JP 53-27279 B1 (F. HOFFMANN-LA ROCHE & CO. AG.) 07 August 1978 (1978-08-07) reaction formulas I, II, examples 12, 13	1-9
A	LEE, H. L. et al. Synthesis of D-biotin from cysteine. Tetrahedron. 1987, 43(21), pp. 4887-4903, DOI: 10.1016/S0040-4020(01)87671-7 scheme 4, pp. 4901, 4902	1-9
A	WARM, A. et al. Process Development Implications of Biotin Production Scale-Up. Organic Process Research & Development. 2003, 7(3), pp. 272-284, DOI: 10.1021/op020089o schemes 5, 6	1-9
A	US 2013/0065935 A1 (ESSLINGER, C. S.) 14 March 2013 (2013-03-14) example 6, paragraph [0131]	1-9
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
<p>* Special categories of cited documents:</p> <p>“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date</p> <p>“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)</p> <p>“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> <p>“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</p> <p>“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</p> <p>“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</p> <p>“&amp;” document member of the same patent family</p>		
Date of the actual completion of the international search <b>15 August 2022</b>		Date of mailing of the international search report <b>23 August 2022</b>
Name and mailing address of the ISA/JP <b>Japan Patent Office (ISA/JP) 3-4-3 Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915 Japan</b>		Authorized officer  Telephone No.

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2008/124922 A1 (ENDORECHERCHE, INC.) 23 October 2008 (2008-10-23) example 4	1-9
P, X	KATO, D. et al. Diarylcuprates for Selective Syntheses of Multifunctionalized Ketones from Thioesters under Mild Conditions. Chemistry - A European Journal. 2022, 28(26), e202200474, DOI: 10.1002/chem.202200474 p. 4, scheme 2	1-5
P, A	p. 4, scheme 2	6-9

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
**Information on patent family members**

International application No.

**PCT/JP2022/023481**

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
JP	53-27279	B1	07 August 1978	US 3740416 reaction formulas I, II, examples 12, 13	A
				GB 1320798	A
				GB 1320799	A
				DE 2058234	A
				FR 2077540	A
				BE 759513	A
				CH 556867	A
				NL 7015567	A
				SE 391928	B
				CA 982591	A
				DK 154563	B
<hr/>					
US	2013/0065935	A1	14 March 2013	US 2015/0056138	A1
<hr/>					
WO	2008/124922	A1	23 October 2008	US 2009/0042844	A1
				EP 2147014	A1
				CA 2683522	A
				AU 2008238559	A
				NZ 580328	A
				DK 2147014	T
				HU E027508	T
<hr/>					

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC）） C07D 495/04(2006.01)i; C07B 61/00(2006.01)i FI: C07D495/04 103; C07B61/00 300		
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料（国際特許分類（IPC）） C07D495/04; C07B61/00 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 1922 - 1996年 日本国公開実用新案公報 1971 - 2022年 日本国実用新案登録公報 1996 - 2022年 日本国登録実用新案公報 1994 - 2022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） JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII); CPlus/REGISTRY (STN); CASREACT (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	伊坂一郎ら, Biotinの合成研究（第3報） 3,4-(1',3'-Dibenzyl-2'-oxoimidazolido)-2-oxothiophaneのGrignard 反応, 薬学雑誌, 1968, 88(8), pp. 1068-1073, DOI: 10.1248/yakushi1947.88.8_1068 Chart 3, 第1071-1073頁	1-9
A	JP 53-27279 B1 (エフ・ホフマン・ラ・ロツシュ・ウント・カンパニー・アクチエンゲゼルシャフト) 07.08.1978 (1978 - 08 - 07) 反応式I, II、実施例12, 13	1-9
A	LEE, H. L. et al., Synthesis of D-biotin from cysteine, Tetrahedron, 1987, 43(21), pp. 4887-4903, DOI: 10.1016/S0040-4020(01)87671-7 Scheme 4, 第4901-4902頁	1-9
A	WARM, A. et al., Process Development Implications of Biotin Production Scale-Up, Organic Process Research & Development, 2003, 7(3), pp. 272-284, DOI: 10.1021/op020089o Scheme 5, 6	1-9
A	US 2013/0065935 A1 (ESSLINGER, C. S.) 14.03.2013 (2013 - 03 - 14) 実施例6, 段落[0131]	1-9
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input checked="" type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー “A” 特に関連のある文献ではなく、一般的な技術水準を示すもの “E” 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの “L” 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す） “O” 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 “P” 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願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抵触するものではなく、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	15.08.2022	国際調査報告の発送日 23.08.2022
名称及びあて先 日本国特許庁(ISA/JP) 〒100-8915 日本国 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	権限のある職員（特許庁審査官）  早乙女 智美 4H 3759  電話番号 03-3581-1101 内線 3492	

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	WO 2008/124922 A1 (ENDORECHERCHE, INC.) 23.10.2008 (2008 - 10 - 23) 実施例4	1-9
P, X	KATO, D. et al., Diarylcuprates for Selective Syntheses of Multifunctionalized Ketones from Thioesters under Mild Conditions, Chemistry - A European Journal, 2022, 28(26), e202200474, DOI: 10.1002/chem.202200474 第4頁、Scheme 2	1-5
P, A	第4頁、Scheme 2	6-9

国際調査報告  
 パテントファミリーに関する情報

国際出願番号  
 PCT/JP2022/023481

引用文献			公表日	パテントファミリー文献			公表日
JP	53-27279	B1	07.08.1978	US	3740416	A	
					反応式I, II、実施例1 2, 1 3		
				GB	1320798	A	
				GB	1320799	A	
				DE	2058234	A	
				FR	2077540	A	
				BE	759513	A	
				CH	556867	A	
				NL	7015567	A	
				SE	391928	B	
				CA	982591	A	
				DK	154563	B	
-----							
US	2013/0065935	A1	14.03.2013	US	2015/0056138	A1	
-----							
WO	2008/124922	A1	23.10.2008	US	2009/0042844	A1	
				EP	2147014	A1	
				CA	2683522	A	
				AU	2008238559	A	
				NZ	580328	A	
				DK	2147014	T	
				HU	E027508	T	
-----							