

(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
2020年6月25日(25.06.2020)



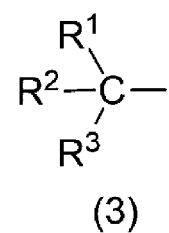
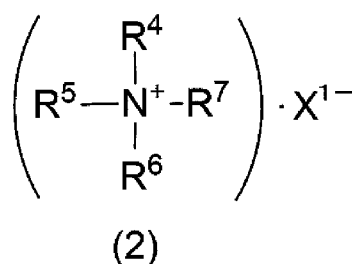
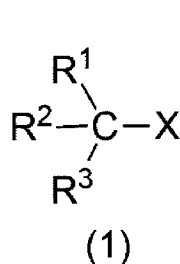
(10) 国際公開番号

WO 2020/130137 A1

- (51) 国際特許分類:
C07C 69/63 (2006.01) C07B 61/00 (2006.01)
C07D 495/04 (2006.01) C07C 67/307 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2019/050115
- (22) 国際出願日: 2019年12月20日(20.12.2019)
- (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 2018-239074 2018年12月21日(21.12.2018) JP
特願 2019-034276 2019年2月27日(27.02.2019) 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). 高橋 優輔 (TAKAHASHI, Yusuke); 〒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).
- (74) 代理人: 木村 嘉弘 (KIMURA, Yoshihiro); 〒1700013 東京都豊島区東池袋3丁目1番4号 メゾンサンシャイン1004号 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, IR, IS, 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, 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, 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,

(54) Title: METHOD FOR PRODUCING ALKANE IODIDE DERIVATIVE

(54) 発明の名称: ヨウ化アルカン誘導体の製造方法



(57) Abstract: The present invention provides a method for producing an alkane iodide derivative represented by formula (3), the method including causing an alkane derivative represented by formula (1) to react by contact with an alkali iodide metal salt in the presence of a quaternary ammonium salt represented by formula (2) in an organic solvent.

(57) 要約: 本発明により、下記式(1)で表わされるアルカン誘導体を、有機溶媒中、下記式(2)で表わされる4置換アンモニウム塩の存在下、ヨウ化アルカリ金属塩と接触させることにより反応させ、下記式(3)で表わされるヨウ化アルカン誘導体を製造する方法が提供される。

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)）

明 細 書

発明の名称：ヨウ化アルカン誘導体の製造方法

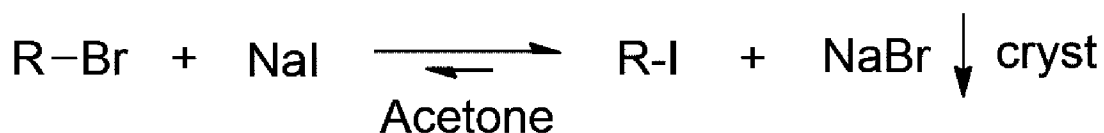
技術分野

[0001] 本発明は、ヨウ化アルカン誘導体の新規な製造方法に関する。詳しくは、非極性溶媒中でもヨウ化アルカン誘導体を製造可能なヨウ化アルカン誘導体の新規な製造方法に関する。

背景技術

[0002] ヨウ化アルカン誘導体は、医薬品を含む各種生理活性化合物の合成原料として極めて有用な化合物である（非特許文献1）。その主な合成法として、脱離基を有するアルカン誘導体（脱離基：塩素、臭素、トシロキシ基、メシロキシ基）にヨウ化アルカリ金属塩を接触させる方法が、フィンケルシュタイン反応として知られている。本反応は、ハロゲン化アルカリ金属塩のアセトンなど極性溶媒への溶解度差を利用している。例えば、NaIはアセトンへ溶解するが、NaBrはアセトンにほとんど溶けない。このことから、平衡が、R-Iが生成する方向へ移動し、ブロミド（R-Br）からヨージド（R-I）へのハロゲン交換反応が進行する。

[0003] [化1]



[0004] フィンケルシュタイン反応は、大規模スケールの工業的製造法を含むヨウ化アルカン誘導体の一般合成法として多用されてきた。

[0005] しかし、上述のハロゲン化アルカリ金属塩の溶解度差を実現するため、その反応溶媒としては、アセトン、2-ブタノンといった極性溶媒に限られており（非特許文献2、3）、非極性溶媒中で本反応を行うことは原理的に不可能だった。そのため、得られたヨウ化アルカン誘導体を次の工程や反応で使用する際に、溶媒置換したり、ヨウ化アルカン誘導体を単離したりしないと使用できない場合があった。

先行技術文献

非特許文献

[0006] 非特許文献1: Journal of The American Chemical Society 2002, 124, 12424-12425

非特許文献2: Journal of The American Chemical Society 2001, 123, 11586-11593

非特許文献3: The Journal Organic Chemistry 2002, 67, 764-771

非特許文献4: Tetrahedron Letters 41 (2000) 5099-5101

非特許文献5: Organic Syntheses, Vol. 84, p. 285-294 (2007); Coll. Vol. 11, p. 281-288 (2009).

発明の概要

発明が解決しようとする課題

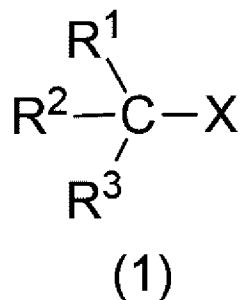
[0007] 従って、本発明の目的は、非極性溶媒中においてもヨウ化アルカン誘導体を製造することが可能なヨウ化アルカン誘導体の製造方法を提供することにある。

課題を解決するための手段

[0008] 本発明者等は、上記課題を解決するために鋭意検討を重ねた。その結果、脱離基を有するアルカン誘導体を4置換アンモニウム塩の存在下、ヨウ化アルカリ金属塩と接触させることにより、非極性溶媒中においてもヨウ化アルカン誘導体を製造することができることを見出し、本発明を完成するに至った。

[0009] 即ち、本発明は、下記式(1)

[0010] [化2]



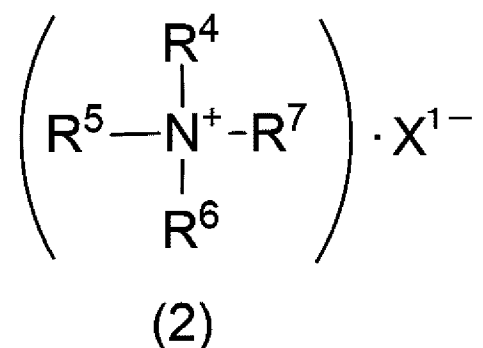
[0011] (式中、 $R^1 \sim R^3$ は、ハロゲン原子、エステル基、カルボキシル基、アミド基、ニトリル基、ニトロ基、アルデヒド基及びケトン基から選ばれる少なくとも一つの基を含んでいても良い、アルキル基又はアラルキル基若しくは水素原子であり、 $R^1 \sim R^3$ は、それぞれ同一の基であっても、異なる基であってもよい。また、 $R^1 \sim R^3$ は、アルキル基又はアラルキル基である場合、互いに結合して環を形成していてもよい。 X は、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、メシロキシ基又はトシロキシ基から選ばれる基である。)

で表わされるアルカン誘導体を、

有機溶媒中、

下記式 (2)

[0012] [化3]



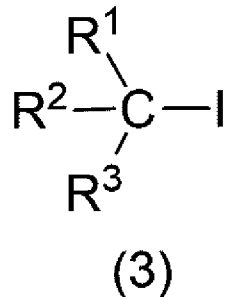
[0013] (式中、 $R^4 \sim R^7$ は、アルキル基又はアラルキル基であり、それぞれ同一の基であっても、異なる基であってもよい。 X^1 は、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、水酸基、又は硫酸水素基である。)

で表わされる4置換アンモニウム塩の存在下、

ヨウ化アルカリ金属塩と接触させることにより反応させ、

下記式（3）

[0014] [化4]



[0015] （式中、 $\text{R}^1 \sim \text{R}^3$ は前記式（1）におけるものと同義である。）

で表わされるヨウ化アルカン誘導体を製造する、ヨウ化アルカン誘導体の製造方法である。

[0016] 本発明において、有機溶媒は非極性溶媒であることが好ましい。また、水存在下で、ヨウ化アルカリ金属塩と接触させることが好ましい。

発明の効果

[0017] 本発明のヨウ化アルカン誘導体の製造方法によれば、脱離基を有するアルカン誘導体を4置換アンモニウム塩の存在下、ヨウ化アルカリ金属塩と接触させることにより、溶媒として非極性溶媒を用いてもヨウ化アルカン誘導体を製造することができる。従来の方法では、溶媒として非極性溶媒を用いるとヨウ化アルカン誘導体を得ることができなかった。

[0018] 本発明のヨウ化アルカン誘導体の製造方法によれば、非極性溶媒を用いてもヨウ化アルカン誘導体を得ることができるため、これまで使用するには溶媒置換又はヨウ化アルカン誘導体を単離する必要のあった工程や反応にもこれらの操作をすることなく使用することができ、医薬品を含む各種生理活性化合物の合成材料の製造方法として極めて有用な方法であり、本発明の工業的利用価値は非常に高い。

発明を実施するための形態

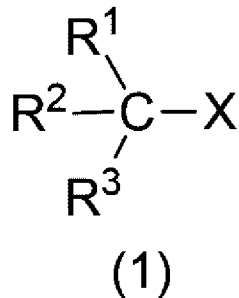
[0019] 本発明は、アルカン誘導体を、有機溶媒中、4置換アンモニウム塩の存在下、ヨウ化アルカリ金属塩と接触させることにより、ヨウ化アルカン誘導体

を製造する、ヨウ化アルカン誘導体の製造方法である。以下、本発明について詳細に説明する。

[0020] (アルカン誘導体)

本発明において、アルカン誘導体は、下記式(1)

[0021] [化5]



[0022] で表わされる化合物である。

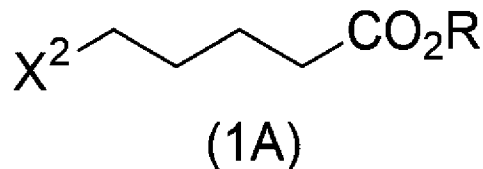
[0023] 前記式(1)中、 $\text{R}^1 \sim \text{R}^3$ は、ハロゲン原子、エステル基($-\text{COO}-$)、カルボキシル基($-\text{COOH}$)、アミド基($-\text{CONH}-$)、ニトリル基($-\text{CN}$)、ニトロ基($-\text{NO}_2$)、アルデヒド基($-\text{CHO}$)及びケトン基($-\text{CO}-$)から選ばれる少なくとも一つの基を含んでも良い、アルキル基又はアラルキル基若しくは水素原子である。 $\text{R}^1 \sim \text{R}^3$ は、それぞれ同一の基であっても、異なる基であってもよい。また、 $\text{R}^1 \sim \text{R}^3$ の少なくとも2つがアルキル基又はアラルキル基である場合、互いに結合して環を形成していてもよい。

[0024] アルキル基は炭素数1～20であることが好ましく、アラルキル基は炭素数7～20であることが好ましい。ハロゲン原子、エステル基、カルボキシル基、アミド基、ニトリル基、ニトロ基、アルデヒド基及びケトン基は、アルキル基又はアラルキル基のどこに置換されていてもよい。エステル基、アミド基及びケトン基がアラルキル基の芳香族環上に置換されている場合、これらの基のもう一方の結合手に結合する基は特に制限されないが、アルキル基又はアラルキル基が好ましい。 $\text{R}^1 \sim \text{R}^3$ であるアルキル基又はアラルキル基が上記の基を有している場合、その炭素数には、上記の基の炭素数も含まれる。

[0025] Xは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、メシロキシ基（ $-\text{OMs}$ ）又はトシロキシ基（ $-\text{OTs}$ ）から選ばれる基である。

[0026] 式（１）で表わされるアルカン誘導体が、下記式（１Ａ）

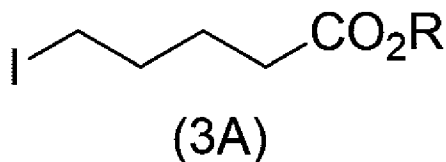
[0027] [化6]



[0028] （式中、Rは、炭素数１～６のアルキル基又は炭素数７～１１のアラルキル基であり、 X^2 は、塩素原子又は臭素原子である。）

で表わされる５－ハロゲノ吉草酸エステルである場合、本発明の方法により、ビオチン合成の中間体への側鎖導入に有用な下記式（３Ａ）

[0029] [化7]



[0030] （式中、Rは、前記式（１Ａ）におけるものと同義である。）

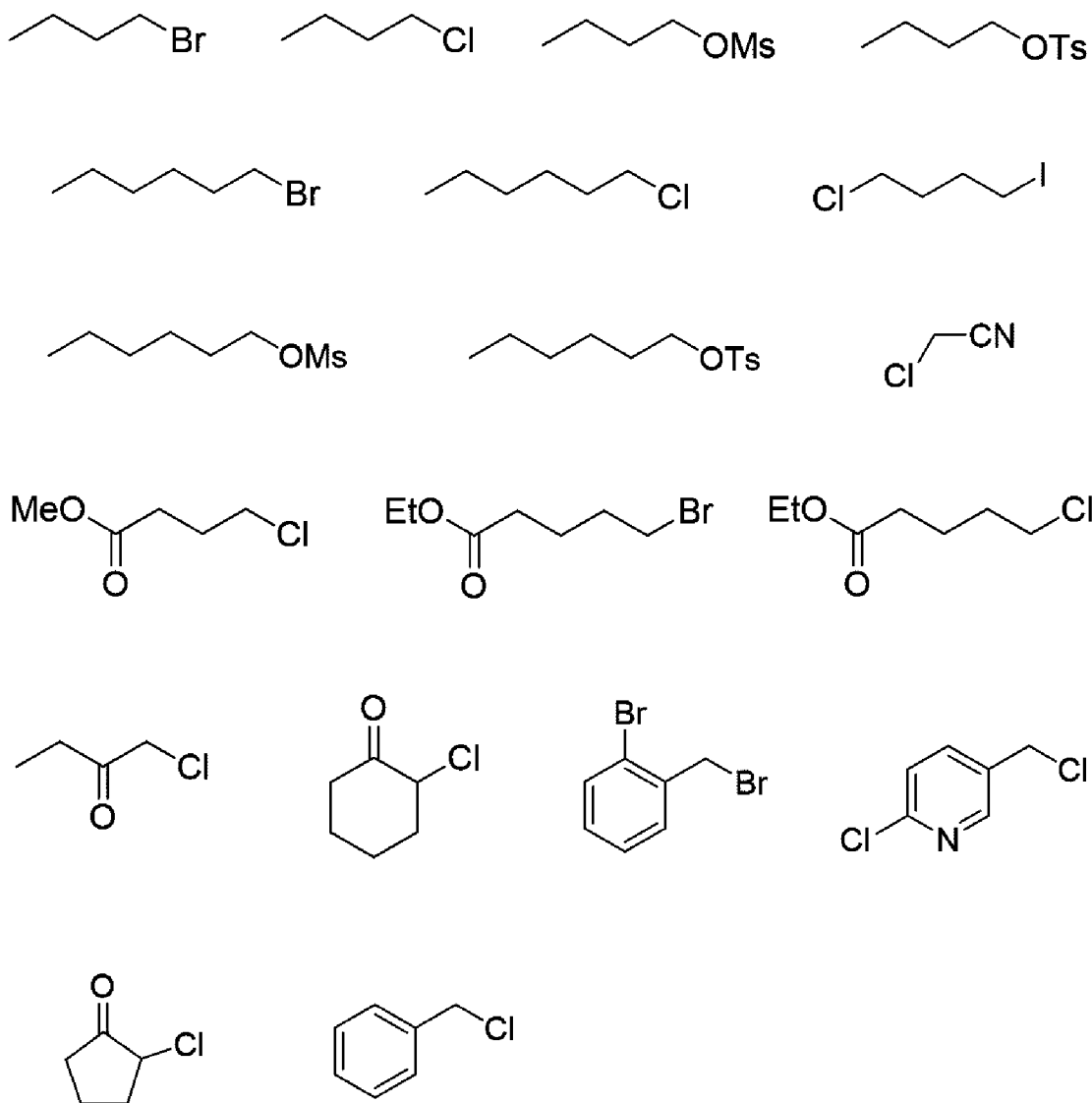
で表わされる５－ヨード吉草酸エステルを製造することができる。

[0031] 式（１Ａ）中、Rは、炭素数１～６のアルキル基又は炭素数７～１１のアラルキル基であり、炭素数１～４のアルキル基であることが好ましい。

[0032] 式（１）で表わされるアルカン誘導体としては、下記化学式で表わされる化合物を好ましいものとして挙げることができる。

[0033]

[化8]



[0034] (有機溶媒)

本発明においては、有機溶媒中で、式(3)で表わされるヨウ化アルカン誘導体を製造する。有機溶媒としては、反応を阻害しないものであれば特に限定されないが、極性の低いもの又は非極性の有機溶媒であることが好ましい。

[0035] 有機溶媒としては、酢酸エチル、酢酸メチル、酢酸ブチル、酢酸イソプロピル等のエステル類、アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル類、テトラヒドロフラン (THF)、2-メチルTHF、1,4-ジオキサン、

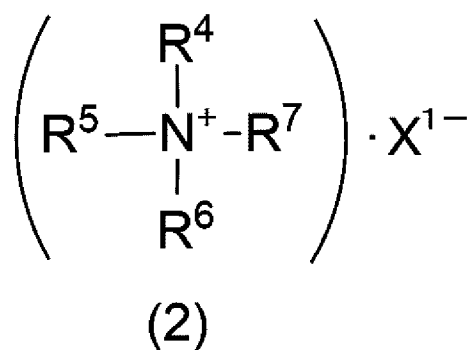
t e r t -ブチルメチルエーテル、シクロペンチルメチルエーテル、ジメトキシエタン、ジグリム等のエーテル類、塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタン、クロロベンゼン等のハロゲン化炭化水素類、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ヘキサン、ヘプタン等の脂肪族炭化水素類を挙げることができる。好ましくは、非極性溶媒である、酢酸エチル、酢酸ブチル、THF、2-メチルTHF、1, 4-ジオキサン、t e r t -ブチルメチルエーテル、ジメトキシエタン、クロロホルム、クロロベンゼン、トルエン、キシレンである。これら有機溶媒は、単独で、又はこれらの混合溶媒として用いることができる。

[0036] 有機溶媒の使用量は、特に制限されるものではない。式(1)で表わされるアルカン誘導体に対して、有機溶媒を1～100倍容量使用することが好ましく、2～10倍容量使用することがより好ましい。なお、反応溶媒として混合溶媒を使用する場合には、混合溶媒の全量が前記範囲を満足すれば良い。

[0037] (4置換アンモニウム塩)

本発明において、4置換アンモニウム塩は、下記式(2)

[0038] [化9]



[0039] で表わされる化合物である。4置換アンモニウム塩が反応系に存在しない場合、反応が進行しないか遅く、目的とする式(3)で表わされるヨウ化アルカン誘導体を効率良く製造することができない。

[0040] 前記式(2)中、 $R^4 \sim R^7$ は、アルキル基又はアラルキル基であり、それぞれ同一の基であっても、異なる基であってもよい。また、 $R^4 \sim R^7$ は、そ

のうちの少なくとも3個がアルキル基であることが好ましい。

[0041] アルキル基は炭素数1～20であることが好ましく、炭素数1～4であることがより好ましい。アラルキル基は炭素数7～20であることが好ましく、炭素数7～10であることがより好ましい。

[0042] X¹は、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、水酸基、又は硫酸水素基であり、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、又は硫酸水素基であることが好ましい。

[0043] 式(2)で表わされる4置換アンモニウム塩としては、テトラ-n-ブチルアンモニウムヨージド(TBAI)、テトラメチルアンモニウムヨージド(TMAI)、テトラ-n-ブチルアンモニウムブロミド(TBAB)、テトラ-n-ブチルアンモニウムクロリド(TBAC)、テトラメチルアンモニウムクロリド(TMAC)、テトラ-n-ブチルアンモニウムフルオリド(TBAF)、テトラ-n-ブチルアンモニウムハイドロジェンサルフェート、ベンジルトリメチルアンモニウムヨージド、ベンジルトリメチルアンモニウムブロミド、ベンジルトリメチルアンモニウムクロリド、ベンジルトリメチルアンモニウムフルオリド、ベンジルトリメチルアンモニウムハイドロジェンサルフェート、テトラエチルアンモニウムヨージド、テトラエチルアンモニウムブロミド、テトラエチルアンモニウムクロリド、テトラエチルアンモニウムフルオリド、テトラエチルアンモニウムハイドロジェンサルフェートを好ましいものとして挙げるができる。

[0044] 式(2)で表わされる4置換アンモニウム塩の使用量は、特に制限されるものではない。式(1)で表わされるアルカン誘導体1モルに対して、0.001～1モル使用することが好ましく、0.005～0.1モル使用することがより好ましい。

[0045] (ヨウ化アルカリ金属塩)

本発明において、ヨウ化アルカリ金属塩は、特に限定されないが、4置換アンモニウム塩との反応性や価格の観点からヨウ化ナトリウムを用いることが好ましい。

[0046] ヨウ化アルカリ金属塩の使用量は特に制限されるものではない。式（１）で表わされるアルカン誘導体１モルに対して、１～５モル使用することが好ましく、１～２モル使用することがより好ましい。

[0047] （水）

本発明においては、反応速度が向上することから、反応系に水が存在することが好ましい。水は、特に制限されることなく、水道水、イオン交換水、蒸留水等を使用することができる。水の使用量は、特に制限されるものではなく、有機溶媒に対して、０．００１～１倍容量使用することが好ましく、０．００５～０．１倍容量であることがより好ましい。水の使用量をこの範囲とすることで、反応速度が向上し、目的とする式（３）で表わされるヨウ化アルカン誘導体をより短時間で製造することができる。

[0048] （ヨウ化アルカン誘導体の製造）

本発明においては、アルカン誘導体を、有機溶媒中、４置換アンモニウム塩の存在下、ヨウ化アルカリ金属塩と接触させることにより反応させ、ヨウ化アルカン誘導体を製造する。該反応は、各成分を混合することにより実施できる。

[0049] 各成分を混合する方法は、特に制限されるものではなく、攪拌装置を備えた反応容器内で実施することができる。各成分を反応容器内に添加する手順は、式（１）で表わされるアルカン誘導体、式（２）で表わされる４置換アンモニウム塩及び有機溶媒を予め反応容器に仕込み、式（１）で表わされるアルカン誘導体及び式（２）で表わされる４置換アンモニウム塩を有機溶媒に溶解させた後、攪拌しながらヨウ化アルカリ金属塩及び必要に応じて水を添加混合する方法が好ましい。

[0050] 式（１）で表わされるアルカン誘導体、式（２）で表わされる４置換アンモニウム塩及び有機溶媒を反応容器に仕込む順番は特に制限されないが、まず有機溶媒を仕込み、次いで攪拌しながら式（１）で表わされるアルカン誘導体、式（２）で表わされる４置換アンモニウム塩の順に添加し、溶解させることが好ましい。この添加、溶解時の温度は、特に制限されるものではない。

く、5℃～200℃の範囲で実施することができる。より具体的には、20℃～150℃であることが好ましく、30℃～120℃であることがより好ましい。

[0051] ヨウ化アルカリ金属塩の添加時の温度も特に制限されず、上記温度範囲と同じでよい。ヨウ化アルカリ金属塩添加後、温度を10℃～200℃とし、反応させる。より具体的には、30℃～140℃であることが好ましく、40℃～120℃であることがより好ましい。当該温度範囲で反応を実施することで、高収率かつ短時間で反応を進行させることができる。

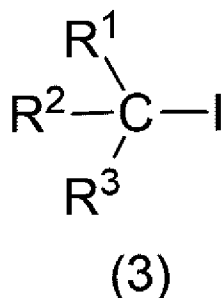
[0052] 反応時間も、特に制限されるものではなく、生成物である式(3)で表わされるヨウ化アルカン誘導体への転化率を確認しながら適宜決定すればよいが、通常、0.5時間以上72時間以下であればよく、好ましくは0.5時間以上60時間以下であり、より好ましくは1時間以上50時間以下である。なお、ヨウ化アルカリ金属塩の添加時に水も添加すると、反応速度が向上し、目的とする式(3)で表わされるヨウ化アルカン誘導体をより短時間で製造することができる。その場合、反応時間は、通常、0.5時間以上24時間以下であればよく、好ましくは1時間以上10時間以下であり、より好ましくは1時間以上4時間以下である。

[0053] 反応雰囲気も、特に制限されるものではないが、不活性ガス雰囲気下、空気雰囲気下であることが好ましい。

[0054] また、反応系内は、大気圧下、加圧下、減圧下の何れであってよい。中でも、大気圧下で実施することが好ましい。

[0055] 本発明においては、上記反応により、下記式(3)

[0056] [化10]



[0057] で表わされるヨウ化アルカン誘導体を得られる。式（３）中、 $R^1 \sim R^3$ は前記式（１）におけるものと同義である。

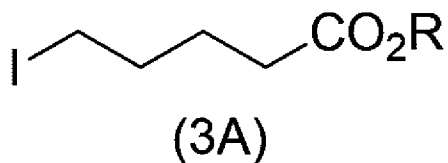
[0058] 得られた式（３）で表わされるヨウ化アルカン誘導体は、次のような方法によって分離することができる。例えば、チオ硫酸ナトリウム水溶液及び水で反応液を洗浄し、有機層を減圧濃縮すれば良い。

[0059] また、得られた式（３）で表わされるヨウ化アルカン誘導体は、カラム分離、再結晶等の公知の方法により、より高純度化することもできる。

[0060] 得られた式（３）で表わされるヨウ化アルカン誘導体は、医薬品を含む各種生理活性化合物の合成材料として、好適に使用することができる。

[0061] 例えば式（３）で表わされるヨウ化アルカン誘導体が、下記式（３Ａ）

[0062] [化11]



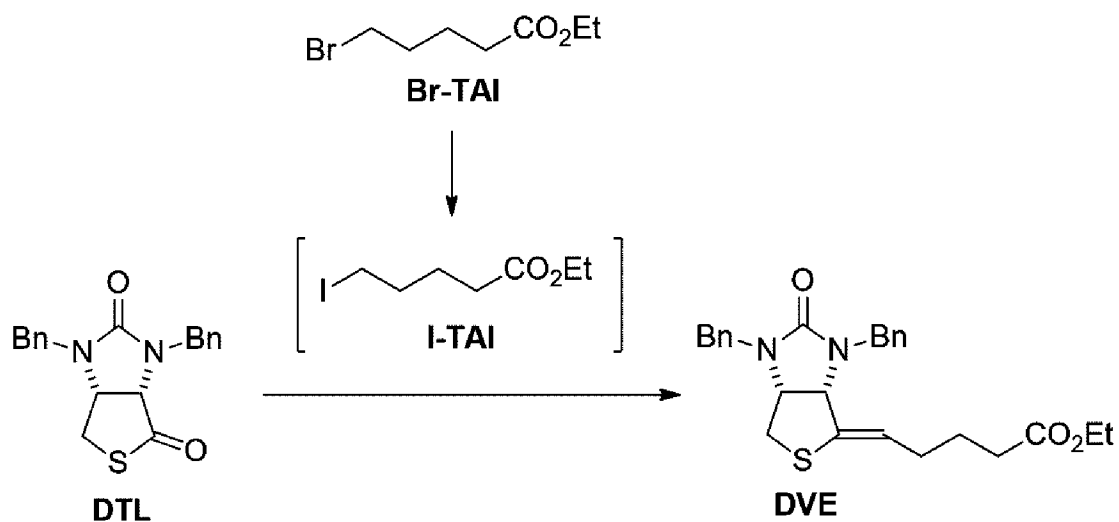
[0063] （式中、 R は、前記式（１Ａ）におけるものと同義である。）

で表わされる５－ヨード吉草酸エステルである場合、ビオチン合成の中間体に側鎖を導入する反応に利用することができる。

[0064] ビオチンは、ビオチン欠乏症治療効果等が期待される医薬品、及び飼料添加物等に使用される水溶性ビタミンである。ビオチンは、例えば以下の合成ルートにより製造される。

[0065]

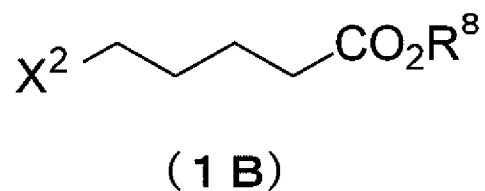
[化13]



[0069] 第二の本発明は、

下記式 (1 B)

[0070] [化14]

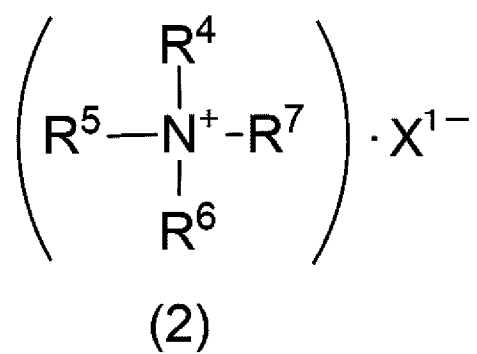


[0071] (式中、 R^8 は、アルキル基又はアラルキル基であり、 X^2 は、塩素原子又は臭素原子である。)

で表わされる5-ハロゲノ吉草酸エステルを、

下記式 (2)

[0072] [化14]

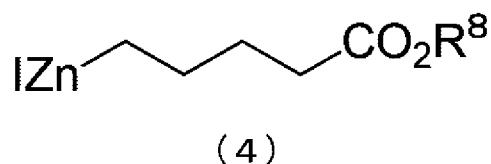


[0073] (式中、 $R^4 \sim R^7$ は、アルキル基又はアラルキル基であり、それぞれ同一の基であっても、異なる基であってもよい。 X^1 は、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、水酸基、又は硫酸水素基である。)

で表わされる4置換アンモニウム塩、ヨウ化アルカリ金属塩、及び活性化させた亜鉛末と接触させることにより、

下記式(4)

[0074] [化15]



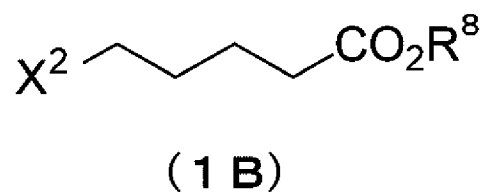
[0075] (式中、 R^8 は前記式(1B)におけるものと同義である。)

で表わされる化合物を含有する亜鉛試薬を得る、亜鉛試薬の製造方法である。

[0076] また、第三の本発明は、

工程(1)： 下記式(1B)

[0077] [化16]



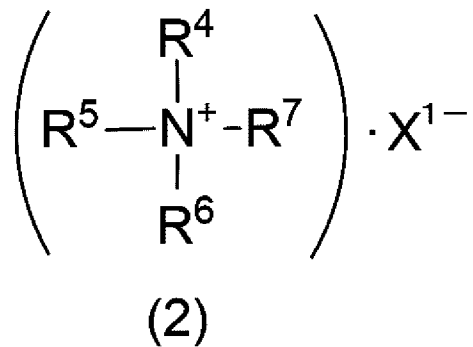
[0078] (式中、 R^8 は、アルキル基又はアラルキル基であり、 X^2 は、塩素原子又は臭素原子である。)

で表わされる5-ハロゲノ吉草酸エステルを、

下記式(2)

[0079]

[化17]

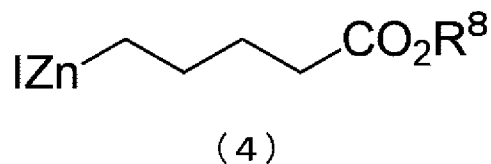


[0080] (式中、 $\text{R}^4 \sim \text{R}^7$ は、アルキル基又はアラルキル基であり、それぞれ同一の基であっても、異なる基であってもよい。 X^{1-} は、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、水酸基、又は硫酸水素基である。)

で表わされる4置換アンモニウム塩、ヨウ化アルカリ金属塩、及び活性化させた亜鉛末と接触させることにより、

下記式(4)

[0081] [化18]



[0082] (式中、 R^8 は前記式(1B)におけるものと同義である。)

で表わされる化合物を含有する亜鉛試薬を得る工程

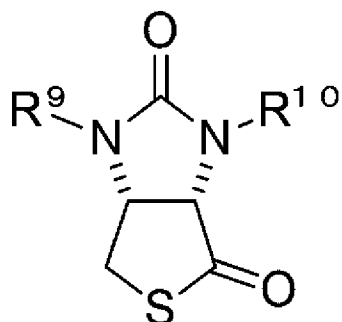
工程(11)：パラジウム又はニッケル触媒存在下、

前記亜鉛試薬を得る工程(1)で得られた式(4)で表わされる化合物を含有する亜鉛試薬と、

下記式(5)

[0083]

[化19]

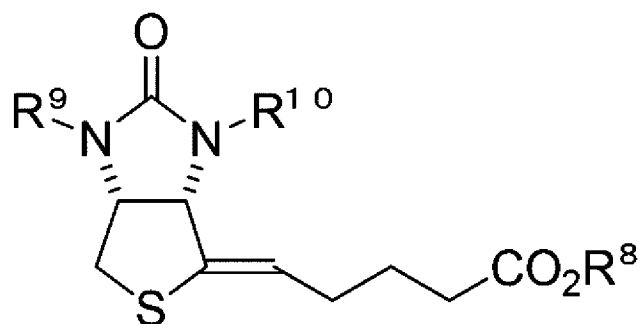


(5)

[0084] (式中、 R^9 、 R^{10} は、 α 位に1個又は2個のメチル基を有していても良く、ベンゼン環上にメチル基、メトキシ基、ハロゲン基及びニトロ基から選ばれる少なくとも一つの置換基を有していても良いベンジル基であり、それぞれ同一の基であっても、異なる基であってもよい。)

で表わされるチオラクトン誘導体とを接触させた後、酸処理することにより下記式(6)

[0085] [化20]



(6)

[0086] (式中、 R^8 は前記式(1B)におけるものと同義であり、 R^9 、 R^{10} は前記式(5)におけるものと同義である。)

で表わされるビオチン誘導体を得る工程、を有するビオチン誘導体の製造方法である。

[0087] 本発明においては、亜鉛試薬を得る工程（１）が、

工程（１）： 有機溶媒中、臭素又は１，２－ジブロモエタンで活性化された亜鉛末を含有する懸濁液を得た後、

活性化された亜鉛末を含有する懸濁液に、式（１Ｂ）で表わされる５－ハロゲノ吉草酸エステル、式（２）で表わされる４置換アンモニウム塩及びヨウ化アルカリ金属塩を添加して、

式（４）で表わされる化合物を含有する亜鉛試薬の溶液を得る、亜鉛試薬を得る工程であり、

ビオチン誘導体を得る工程（１１）が、

工程（１１）： 前記亜鉛試薬を得る工程（１）で得られた式（４）で表わされる化合物を含有する亜鉛試薬の溶液中に、

パラジウム又はニッケル触媒及び式（５）で表わされるチオラクトン誘導体を添加し反応させた後、酸処理することにより、

式（６）で表わされるビオチン誘導体を得る工程であることが好ましい。

[0088] 第三の本発明によるビオチン誘導体の製造方法によれば、高価なＩ－ＴＡＩを原材料とせず安価に、且つ工程も増やすことなくビオチン誘導体を製造することができる。さらに、亜鉛試薬の調製、チオラクトン誘導体への側鎖の導入をワンポットで行なうことができ、より効率よくビオチン誘導体を製造することができる。

[0089] また、第三の本発明によるビオチン誘導体の製造方法では、原材料として５－ハロゲノ吉草酸エステルを用い、５－ヨード吉草酸エステルを取り出すことなく、反応系内で生成した５－ヨード吉草酸エステルを直ちに亜鉛試薬へと変換しているため、５－ヨード吉草酸エステルの反応系内からの取り出し時の分解や、取り出した後の保管時の分解が生じることもない。

[0090] 第三の本発明は、

工程（１）： ５－ハロゲノ吉草酸エステルを、４置換アンモニウム塩、ヨウ化アルカリ金属塩及び活性化させた亜鉛末と接触させることにより亜鉛試薬を得る工程、

工程（１１）：パラジウム又はニッケル触媒存在下、前記亜鉛試薬を得る工程（１）で得られた亜鉛試薬とチオラクトン誘導体を接触させた後、酸処理することによりビオチン誘導体を得る工程、
を有するビオチン誘導体の製造方法である。

以下、第二及び第三の本発明について詳細に説明する。

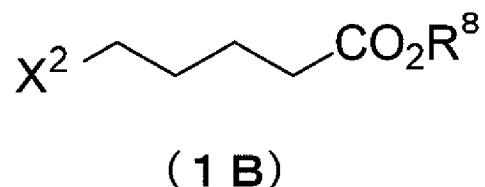
[0091] <亜鉛試薬を得る工程（１）>

本発明において、亜鉛試薬を得る工程（１）では、５－ハロゲノ吉草酸エステルを、４置換アンモニウム塩、ヨウ化アルカリ金属塩及び活性化させた亜鉛末と接触させることにより、亜鉛試薬を得る。

[0092] （５－ハロゲノ吉草酸エステル）

本発明において、５－ハロゲノ吉草酸エステルは、下記式（１Ｂ）で表わされる化合物である。

[0093] [化21]



[0094] 前記式（１Ｂ）中、 R^8 は、アルキル基又はアラルキル基である。アルキル基は炭素数１～６であることが好ましく、炭素数１～２であることがより好ましい。アラルキル基は炭素数７～１９であることが好ましく、炭素数７～１３であることがより好ましい。 R^8 は、アルキル基であることが好ましく、具体的には、メチル基、エチル基が好ましい。

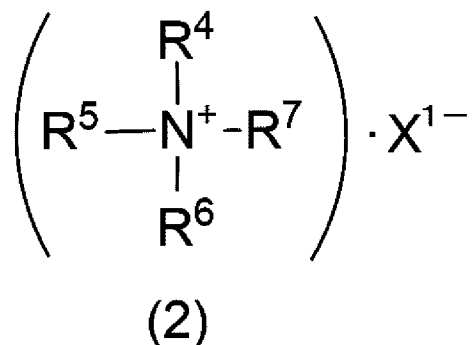
[0095] X^2 は、塩素原子又は臭素原子である。

[0096] （４置換アンモニウム塩）

本発明において、４置換アンモニウム塩は、下記式（２）

[0097]

[化22]



[0098] で表わされる化合物であり、その具体例や使用量は上述したとおりである。

[0099] (ヨウ化アルカリ金属塩)

本発明において、ヨウ化アルカリ金属塩としては、ヨウ化リチウム (LiI)、ヨウ化ナトリウム (NaI)、ヨウ化カリウム (KI)、ヨウ化セシウム (CsI) を挙げることができる。4置換アンモニウム塩との反応性や価格の観点からヨウ化ナトリウムを用いることが好ましい。

[0100] ヨウ化アルカリ金属塩の使用量は特に制限されるものではない。式 (1B) で表わされる5-ハロゲノ吉草酸1モルに対して、0.001~5モル使用することが好ましく、0.01~2モル使用することがより好ましい。

[0101] (活性化させた亜鉛末)

本発明において、活性化させた亜鉛末は、公知の方法で得たものを特に制限なく用いることができる。

[0102] 例えば、活性化させた亜鉛末は、次のような方法で得ることができる。有機溶媒中に懸濁した亜鉛末を、臭素又は1,2-ジブロモエタンで活性化すれば良い。また、このとき、活性化能を向上させるため、必要に応じてトリメチルクロロシランを併用しても良い。

[0103] 有機溶媒としては、テトラヒドロフラン (THF)、2-メチルTHF、トルエン、N、N-ジメチルホルムアミド (DMF)、N、N-ジメチルアセトアミド (DMA) の単独、又は混合溶媒、好ましくは、THF単独、又はTHFとトルエンとの混合溶媒である。有機溶媒の使用量は、特に制限されるものではない。亜鉛末1gに対して0.5~20ml使用することが好

ましく、1～10ml使用することがより好ましい。なお、有機溶媒として混合溶媒を使用する場合には、混合溶媒の全量が前記範囲を満足すれば良い。

[0104] 臭素又は1、2-ジブロモエタンの使用量は、特に制限されるものではない。5-ハロゲノ吉草酸エステル1モルに対して0.01～1モル使用することが好ましく、0.02～0.7モル使用することがより好ましい。

[0105] トリメチルクロロシランを併用する場合、トリメチルクロロシランの使用量は、特に制限されるものではない。5-ハロゲノ吉草酸エステル1モルに対して0.005～0.5モル使用することが好ましく、0.01～0.1モル使用することがより好ましい。

[0106] 亜鉛末の活性化は、攪拌装置を備えた反応容器内で、亜鉛末を有機溶媒中に懸濁させた後、懸濁液に臭素又は1、2-ジブロモエタンを添加・混合し、更にその後必要に応じてトリメチルクロロシランを添加・混合すれば良い。臭素又は1、2-ジブロモエタン添加時の温度は特に制限されるものではなく、20℃～120℃の範囲で実施することができ、30℃～100℃であることが好ましい。臭素又は1、2-ジブロモエタンを攪拌しながら添加した後、温度を30℃～100℃、好ましくは50℃～80℃とし、0.01時間～1時間、好ましくは0.02時間～0.5時間攪拌する。トリメチルクロロシランを併用する場合には、0℃～45℃、好ましくは20℃～40℃にした後、トリメチルクロロシランを添加し、同温で0.1時間～1時間、好ましくは0.2時間～0.5時間攪拌する。

[0107] このようにして得られた活性化した亜鉛末は有機溶媒に懸濁したまま、亜鉛試薬を得る反応に用いることができる。

[0108] 活性化した亜鉛末の使用量は、特に制限されるものではない。式(1B)で表わされる5-ハロゲノ吉草酸エステル1モルに対して、1～3モル使用することが好ましく、1～2モル使用することがより好ましい。

[0109] (亜鉛試薬の調製)

本発明においては、5-ハロゲノ吉草酸エステルを4置換アンモニウム塩

、ヨウ化アルカリ金属塩、及び活性化させた亜鉛粉末と接触させることにより亜鉛試薬を得る。該接触は、各成分を混合することにより実施できる。

[0110] 各成分を混合する方法は、特に制限されるものではなく、攪拌装置を備えた反応容器内で実施することができる。各成分を反応容器内に添加する手順としては、まず反応容器内で上記したとおり活性化された亜鉛末を調製し、これに引き続いて、活性化された亜鉛末が調製されている反応容器内に、ヨウ化アルカリ金属塩及び4級アンモニウム塩を添加し、その後5-ハロゲノ吉草酸エステルを添加するのが好ましい。

[0111] 反応容器内の活性化された亜鉛末に、ヨウ化アルカリ金属塩及び4級アンモニウム塩を添加する順番は特に制限されず、どちらから添加してもよい。これらは活性化された亜鉛末の懸濁液を攪拌しながら添加すれば良い。添加時の温度は特に制限されるものではなく、上記活性化された亜鉛末の調製終了時の温度のままで良い。

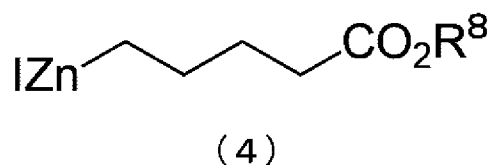
[0112] ヨウ化アルカリ金属塩及び4級アンモニウム塩を添加した後、20℃～120℃、好ましくは30℃～100℃にして、5-ハロゲノ吉草酸エステルを攪拌しながら添加し、反応させる。

[0113] 添加後の反応温度は特に制限されず、5-ハロゲノ吉草酸エステル添加時の温度と同じでよい。当該温度範囲で反応を実施することで、高収率かつ短時間で反応を進行させることができる。また、反応時間も特に制限されるものではなく、生成物である式(4)で表わされる化合物への転化率を確認しながら適宜決定すればよいが、通常、0.5時間以上24時間以下であればよく、好ましくは1時間以上10時間以下である。なお、5-ハロゲノ吉草酸エステルから式(4)で表わされる化合物への転化率は、反応液を一部とり、該反応液中の式(4)で表わされる化合物を塩酸処理して吉草酸エステルとし、該吉草酸エステルを測定することで転化率を確認すればよい。

[0114] 本発明の亜鉛試薬を得る工程(1)においては、上記反応により、下記式(4)

[0115]

[化23]



[0116] で表わされる化合物を含有する亜鉛試薬が得られる。式中、 R^8 は前記式(1B)におけるものと同義である。

[0117] 得られた亜鉛試薬は、分離精製することなく、ビオチン合成の中間体に側鎖を導入する反応に利用することができる。

[0118] <ビオチン誘導体を得る工程(11)>

本発明において、ビオチン誘導体を得る工程(11)では、パラジウム又はニッケル触媒存在下、前記亜鉛試薬を得る工程(1)で得られた亜鉛試薬とチオラクトン誘導体を接触させた後、酸処理することによりビオチン誘導体を得る。

[0119] (パラジウム又はニッケル触媒)

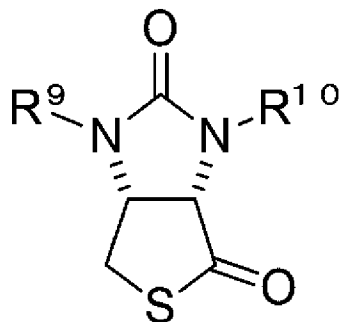
本発明において、パラジウム又はニッケル触媒としては、パラジウム炭素、パラジウムブラック、酢酸パラジウム、塩化パラジウム(11)、ビストリフェニルホスフィン塩化パラジウム(11)などのパラジウム触媒、ニッケル(11)アセチルアセトナート、ニッケル(11)クロリドなどのニッケル触媒を挙げることができ、酢酸パラジウム、パラジウム炭素、ニッケル(11)アセチルアセトナートであることが好ましい。

[0120] 触媒の使用量は特に制限されるものではないが、チオラクトン誘導体1モルに対して0.001~0.5モル、好ましくは0.005~0.05モルである。

[0121] (チオラクトン誘導体)

本発明において、チオラクトン誘導体は、下記式(5)で表わされる化合物である。

[0122] [化24]



(5)

[0123] 前記式(5)中、 R^9 、 R^{10} は、 α 位に1個又は2個のメチル基を有していても良く、ベンゼン環上にメチル基、メトキシ基、ハロゲン基及びニトロ基から選らばれる少なくとも一つの置換基を有していても良いベンジル基であり、それぞれ同一の基であっても、異なる基であってもよい。 R^9 、 R^{10} としては、ベンジル基であることが好ましい。

[0124] (有機溶媒)

ビオチン誘導体を得る工程(11)において、有機溶媒は、反応を阻害しないものであれば特に限定されず、必要に応じて使用すれば良い。有機溶媒としては、THF、2-メチルTHF、トルエン又はDMFの単独、又はこれらの混合溶媒を挙げることができる。ビオチン誘導体への反応転化率を向上させることができることから、トルエンとTHFとDMFとの混合溶媒であることが好ましい。有機溶媒の使用量は、特に制限されるものではない。チオラクトン誘導体1gに対して3~30ml使用することが好ましく、5~20ml使用することがより好ましい。なお、有機溶媒として混合溶媒を使用する場合には、混合溶媒の全量が前記範囲を満足すれば良い。

[0125] (ビオチン誘導体の製造)

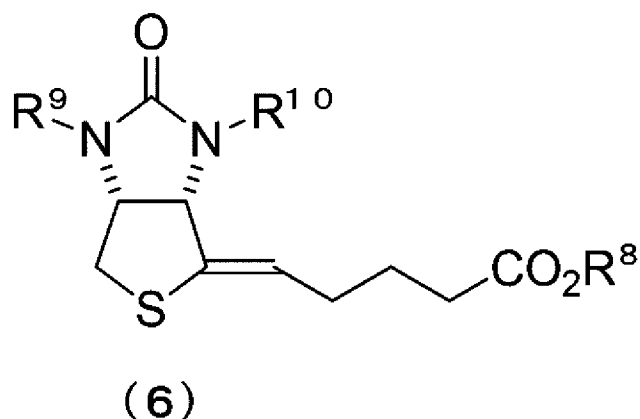
本発明においては、パラジウム又はニッケル触媒存在下、前記亜鉛試薬を得る工程(1)で得られた亜鉛試薬とチオラクトン誘導体を接触させた後、酸処理することによりビオチン誘導体を得る。該接触は、各成分を混合する

ことにより実施できる。

- [0126] 各成分を混合する方法は、特に制限されるものではなく、攪拌装置を備えた反応容器内で実施することができる。各成分を反応容器内に添加する手順としては、まず前記亜鉛試薬を得る工程（１）により亜鉛試薬が調製されている反応容器内に、ラクトン誘導体及び必要に応じて有機溶媒を添加し、その後引き続いてパラジウム又はニッケル触媒を添加するのが好ましい。
- [0127] 反応容器内の亜鉛試薬にチオラクトン誘導体及び必要に応じて有機溶媒を添加する温度は特に制限されないが、調製した亜鉛試薬を 0～5 0℃、好ましくは 2 0～4 0℃にすることが好ましい。
- [0128] チオラクトン誘導体を添加した後の、パラジウム又はニッケル触媒の添加時の温度も特に制限されず、ラクトン誘導体の添加時の温度と同じで良い。パラジウム又はニッケル触媒を添加後、温度を 2 0～1 0 0℃、好ましくは 2 5～8 0℃にして反応させる。
- [0129] 反応時間も、特に制限されるものではなく、生成物である式（５）で表わされるチオラクトン誘導体への転化率を確認しながら適宜決定すればよいが、通常、１時間以上 4 8 時間以下であればよく、好ましくは 2 時間以上 2 0 時間以下である。
- [0130] 反応雰囲気も、特に制限されるものではないが、水分の混入を抑制するため、不活性ガス雰囲気下、空気雰囲気下であることが好ましい。
- [0131] また、反応系内は、大気圧下、加圧下、減圧下の何れであってよい。中でも、大気圧下で実施することが好ましい。
- [0132] チオラクトン誘導体と亜鉛試薬との反応終了後、反応液に酸を添加することにより、酸処理する。酸としては、塩酸、硫酸、p-トルエンスルホン酸を挙げることができる。酸の使用量は特に制限されないが、チオラクトン誘導体 1 モルに対して 1～1 0 0 0 モル、好ましくは 1 0～5 0 0 モル、より好ましくは 2 0～1 0 0 モルである。酸の添加時、反応時の温度も特に制限されないが、1 0～1 0 0℃、好ましくは 2 0～7 0℃である。反応時間は、0. 1～1 0 時間、好ましくは 1～7 時間である。

[0133] 本発明のチオラクトン誘導体を得る工程（11）においては、下記式（6）

[0134] [化25]



[0135] で表わされるビオチン誘導体を得られる。式中、 R^8 は前記式（1B）におけるものと同義であり、 R^9 、 R^{10} は前記式（5）におけるものと同義である。

[0136] 得られたビオチン誘導体は、公知の方法でビオチンとすることができる。

実施例

[0137] 以下に実施例を挙げて、本発明を詳細に説明するが、具体例であって、本発明はこれらにより限定されるものではない。

[0138] （5-ヨード吉草酸エチルの転化率の測定及び定量）

5-ブロモ吉草酸エチル（以下、Br-TAとも言う。）の5-ヨード吉草酸エチル（以下、I-TAとも言う。）への転化率、I-TAの定量は、ガスクロマトグラフィーにより下記の条件で行った。その他のヨウ化アルカン誘導体（1-ヨードヘキサン、2-ブロモベンジルヨージド、2-クロロ-5-ヨードメチルピリジン、ヨードアセトニトリル、2-ヨードシクロペンタノン、1,4-ジヨードブタン、ベンジルヨージド、及び4-ヨード酪酸メチル）への転化率も同様に測定した。

[0139] （5-ブロモ吉草酸エチルの式（4）で表わされる化合物への転化率測定）

5-ブロモ吉草酸エチル（以下、Br-TAとも言う。）の式（4）で

表わされる化合物への転化率は、反応液を一部とり、クロロホルムに溶解させ、10%塩酸を加えて式(4)で表わされる化合物を吉草酸エチルとした後に分液し、得られた有機層中の吉草酸エチルをガスクロマトグラフィーで分析することで行なった。式(4)で表わされる化合物から吉草酸エチルへの変換は100%進行するとした。

[0140] ガスクロマトグラフィー分析条件

装置：Agilent Technologies製 7820A GC System

カラム：Agilent Technologies製 HP-5 (30m × 0.32mm × 0.25μm)

カラム温度：100–280℃ 10℃/min

試料導入部温度：300℃

検出器温度：300℃

キャリアガス：He, 1.1mL/min, スプリット 1:60

検出器：水素炎イオン化検出器(FID)

導入量：0.2μL。

[0141] [実施例1]

下記式で示される反応を行い、ヨウ化アルカン誘導体を製造した。

[0142] [化26]



[0143] Br-TAI (10.0g、47.8mmol)、テトラ-n-ブチルアンモニウムヨード(TBAI、1.06g、2.87mmol)を反応容器中でトルエン(50mL)に溶解させた後、25℃でヨウ化ナトリウム(8.6g、57.4mmol)、蒸留水(500μL)を加え、100℃で2時間攪拌した。

[0144] 反応液を室温まで冷却後、一部とり、クロロホルムに溶解させ、10%塩

酸を加えて分液し、得られた有機層をガスクロマトグラフィーで分析したところ、Br-TA I の I-TA I への転化率は 99.43%であった。

[0145] 上記反応液を、10%チオ硫酸ナトリウム水溶液(20 mL)、及び水(20 mL)で洗浄後、有機層を減圧濃縮することにより I-TA I を得た(12.1 g、Br-TA I を基準とした収率: 99%)。

[0146] 得られた I-TA I について、¹H-NMR を測定した結果を示す。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 4.11 (I(CH₂)₄CO₂CH₂CH₃, q, J=7.2 Hz)、3.19 (I(CH₂(CH₂)₃CO₂Et, t, J=7.0 Hz)、2.33 (I(CH₂)₃CH₂CO₂Et, t, J=7.4 Hz)、1.86 (I(CH₂CH₂(CH₂)₂CO₂Et, m)、1.74 (I(CH₂)₂CH₂CH₂CO₂Et, m)、1.26 (I(CH₂)₂CO₂CH₂CH₃, t, J=7.2 Hz)。

[0147] [実施例 2]

Br-TA I (1.0 g、4.78 mmol)、テトラ-n-ブチルアンモニウムヨージド(TBAI、105.9 mg、0.287 mmol)を反応容器中でトルエン(5.0 mL)に溶解させた後、25℃でヨウ化ナトリウム(860.1 mg、5.74 mmol)を加え、同温で67時間攪拌した。Br-TA I から I-TA I への転化が進行しないので、その後、100℃に昇温し、40時間攪拌した。

[0148] 反応液を一部とり、クロロホルムに溶解させ、10%塩酸を加えて分液し、得られた有機層をガスクロマトグラフィーで分析したところ、Br-TA I の I-TA I への転化率は 93.99%であった。

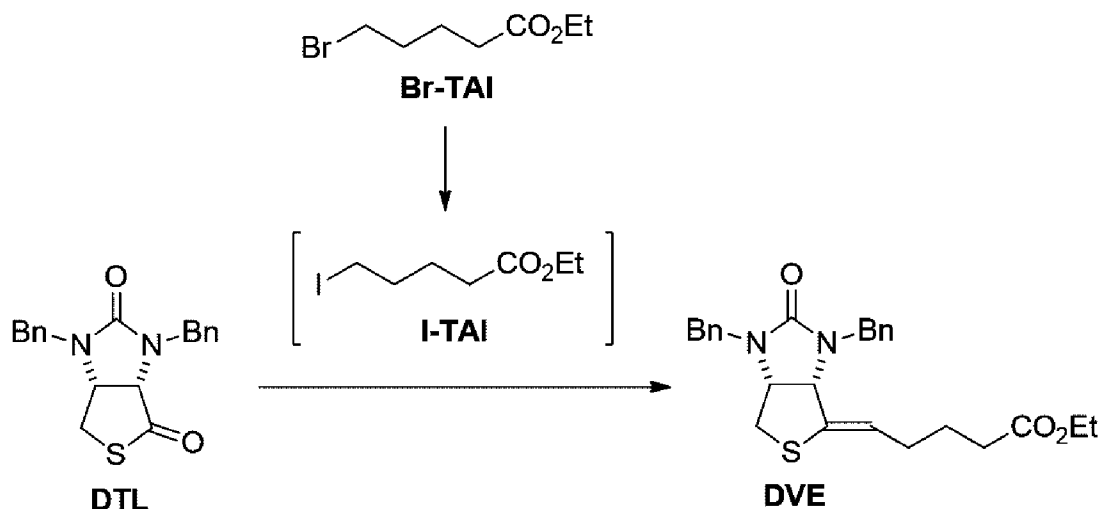
[0149] [比較例 1]

Br-TA I (1.0 g、4.78 mmol)をトルエン(10 mL)に溶解させ、25℃でヨウ化ナトリウム(860.1 mg、5.74 mmol)を加え、同温で67時間攪拌した。その後、100℃に昇温し、24時間攪拌したが、反応は全く進行しなかった。

[0150] [実施例 3]

下記式で示される反応を行い、Br-TAIからI-TAIを製造し、該I-TAIを用いて、ビオチン中間体へ側鎖を導入した。

[0151] [化27]



[0152] Br-TAI (10.0 g、47.8 mmol)、テトラ-*n*-ブチルアンモニウムヨード (TBAI、1.06 g、2.87 mmol) を反応容器中でトルエン (50 mL) に溶解させた後、25℃でヨウ化ナトリウム (8.6 g、57.4 mmol)、蒸留水 (500 μ L) を加え、100℃で2時間攪拌した。

[0153] 反応液を室温まで冷却後、一部とり、クロロホルムに溶解させ、10%塩酸を加えて分液し、得られた有機層をガスクロマトグラフィーで分析したところ、I-TAIへの転化率は99.43%であった。

[0154] 上記反応液を、10%炭酸水素ナトリウム水溶液 (20 mL)、10%チオ硫酸ナトリウム水溶液 (20 mL)、水 (20 mL) で洗浄した。有機層を減圧濃縮し、濃縮残渣をガスクロマトグラフィーで定量した結果、I-TAIが11.75 g (Br-TAIからの収率：96.0%) 含まれていることを確認した。

[0155] 亜鉛末 (7.45 g、114 mmol) をTHF (12.1 mL)、トルエン (8.3 mL) に懸濁させ、26~30℃で臭素 (4.74 g、29.7 mmol) を70分かけて滴下し、同温で2時間攪拌した。その後、47~50℃で先に調製した粗体のI-TAI (11.75 g、45.9 mmol)

1) (濃縮残渣)を1時間かけて滴下し、50～52℃で4時間攪拌した。その後、反応液を30℃に冷却し、(4S, 5R) - 1, 3-ジベンジル-3, 3a, 6, 6a-テトラヒドロ-1H-チエノ[3, 4-d]イミダゾール-2, 4-ジオン(以下、DTLとも称す; 7.47g、22.1mmol)、トルエン(19mL)を加え、同温で10%Pd/C(174.8mg、0.165mmol)のN, N-ジメチルホルムアミド(2.4mL)懸濁液を添加し、同温で17時間攪拌した。

[0156] 反応終了後、反応液に、16%塩酸(24mL)を25℃で加え、同温で5時間攪拌した後、濾過した。得られた有機層を水(30mL x 3)、10%炭酸水素ナトリウム水溶液(50mL)、10%チオ硫酸ナトリウム水溶液(50mL)、水(30mL)で洗浄した。有機層を濃縮し、エチル(3aS, 4Z, 6aR) - 5 - (1, 3-ジベンジル-2, 3, 3a, 4, 6, 6a-ヘキサヒドロ-2-オキソ-1H-チエノ[3, 4-d]イミダゾール-5-イリデン)ペンタノアート(以下、DVEとも称す; 9.64g、DTLに対する収率: 96.9%)を得た。

[0157] 得られたDVEについて、赤外分析(IR)、¹H-NMRを測定した結果を示す。

IR (KBr) ν : 2932, 1691 cm^{-1} 。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ : 7.08–6.95 (10H, m), 5.13 (1H, dd, J=8.0Hz), 4.59 (2H, m), 3.99–3.72 (6H, m), 2.71–2.62 (2H, m), 1.99–1.95 (2H, m), 1.88–1.72 (2H, m), 1.45–1.35 (2H, m), 0.96 (3H, dd, J=8.0Hz)。

[0158] [実施例4]

4置換アンモニウム塩としてテトラ-n-ブチルアンモニウムブロミドを用いてBr-TA IからI-TA Iを製造し、該I-TA Iを用いて、ビオチン中間体へ側鎖を導入した。

[0159] Br-TA I (40.0g、191mmol)、テトラ-n-ブチルアン

モニウムブロミド (TBAB、3.7 g、11.5 mmol) を反応容器中でトルエン (100 mL) に溶解させた後、25℃でヨウ化ナトリウム (34.4 g、230 mmol)、蒸留水 (1.0 mL) を加え、100℃で2時間攪拌した。

[0160] 反応液を室温まで冷却後、一部とり、クロロホルムに溶解させ、水を加えて分液し、得られた有機層をガスクロマトグラフィーで分析したところ、I-TA Iへの転化率は98.77%であった。

[0161] 上記反応液を、10%炭酸水素ナトリウム水溶液 (50 mL)、10%チオ硫酸ナトリウム水溶液 (50 mL)、水 (50 mL) で洗浄し、得られた有機層を減圧濃縮し、濃縮残渣をガスクロマトグラフィーで定量した結果、I-TA Iが48.4 g (Br-TA Iからの収率：99.0%) 含まれていることを確認した。

[0162] 亜鉛末 (29.6 g、453 mmol) をTHF (48 mL)、トルエン (34 mL) に懸濁させ、26~30℃で臭素 (15.1 g、94.5 mmol) を3.5時間かけて滴下した。その後、55℃で先に調製した粗体のI-TA I (48.4 g、189 mmol) (濃縮残渣) を1.5時間かけて滴下し、55℃で3時間攪拌した。その後、反応液を30℃に冷却し、DTL (45.1 g、135 mmol)、トルエン (97 mL) を加え、同温で10%Pd/C (1.24 g、1.17 mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド (12 mL) 懸濁液を添加し、同温で15時間攪拌した。

[0163] 反応終了後、反応液に、16%塩酸 (108 mL) を25℃で加え、同温で1時間攪拌した後、濾過した。側鎖を不飽和直鎖炭化水素側鎖とするための塩酸存在下での脱水反応が不十分であったため、得られた濾液に更に10%塩酸 (30 mL) を加えた後、40℃で3時間攪拌した。得られた有機層を水 (93 mL、165 mL x 2)、10%炭酸水素ナトリウム水溶液 (165 mL)、10%チオ硫酸ナトリウム水溶液 (165 mL)、水 (93 mL) で洗浄した。

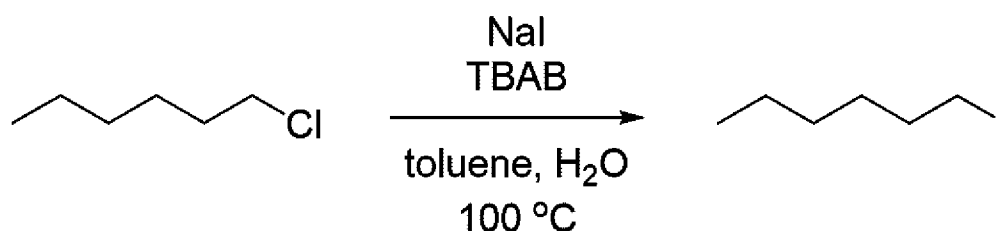
[0164] 有機層を濃縮した後、トルエン (80 mL) を加えて減圧濃縮することを

2回繰り返した。得られた濃縮残渣をメタノール（100 mL）に溶解させ、活性炭（セラケム株式会社製雪A、1.71 g）を加えて、40℃で1時間攪拌した。反応液を濾過し、DVEをメタノール溶液として得た（DVE 54.4 g、DTLに対する収率：90.7%）。

[0165]〔実施例5〕（1-クロロヘキサンを用いた例）

下記式で示される反応を行い、ヨウ化アルカン誘導体を製造した。

[化28]



[0166] 1-クロロヘキサン（1.21 g、10.0 mmol）、テトラブチルアンモニウムブロミド（TBAB、161.2 mg、0.50 mmol）をトルエン（6.1 mL）に溶解させ、25℃でヨウ化ナトリウム（1.80 g、12.0 mmol）、蒸留水（61 μL）を添加した後、100℃で21時間攪拌した。反応液を一部としてクロロホルムに溶解させて、ガスクロマトグラフィーで分析したところ、1-ヨードヘキサンへの転化率は96.84%であった。

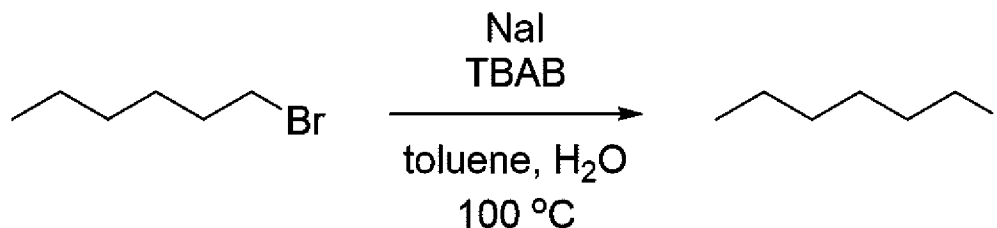
[0167] 得られた1-ヨードヘキサンについて、¹H-NMRを測定した結果を示す。

¹H-NMR（400 MHz, CDCl₃）δ：3.19（t, J=6.8 Hz, 2H）、1.82（m, 2H）、1.31（m, 6H）、0.90（t, J=6.8 Hz, 3H）

[0168]〔実施例6〕（1-ブロモヘキサンを用いた例）

下記式で示される反応を行い、ヨウ化アルカン誘導体を製造した。

[化29]

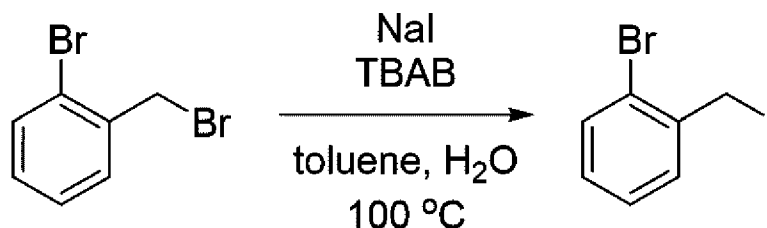


[0169] 1-ブロモヘキサン（1.65 g、10.0 mmol）、テトラブチルアンモニウムブロミド（TBAB、161.2 mg、0.50 mmol）をトルエン（8.3 mL）に溶解させ、25 °Cでヨウ化ナトリウム（1.80 g、12.0 mmol）、蒸留水（83 μL）を添加した後、100 °Cで3時間攪拌した。反応液を一部としてクロロホルムに溶解させて、ガスクロマトグラフィーで分析したところ、1-ヨードヘキサンへの転化率は99.54%であった。

[0170] [実施例7]（2-ブロモベンジルブロミドを用いた例）

下記式で示される反応を行い、ヨウ化アルカン誘導体を製造した。

[化30]



[0171] 2-ブロモベンジルブロミド（2.50 g、10.0 mmol）、テトラブチルアンモニウムブロミド（TBAB、161.2 mg、0.50 mmol）をトルエン（12.5 mL）に溶解させ、25 °Cでヨウ化ナトリウム（1.80 g、12.0 mmol）、蒸留水（125 μL）を添加した後、100 °Cで30分間攪拌した。反応液を一部としてクロロホルムに溶解させて、ガスクロマトグラフィーで分析したところ、2-ブロモベンジルヨードへの転化率は99.64%であった。

[0172] 得られた2-ブロモベンジルヨードについて、¹H-NMRを測定した結

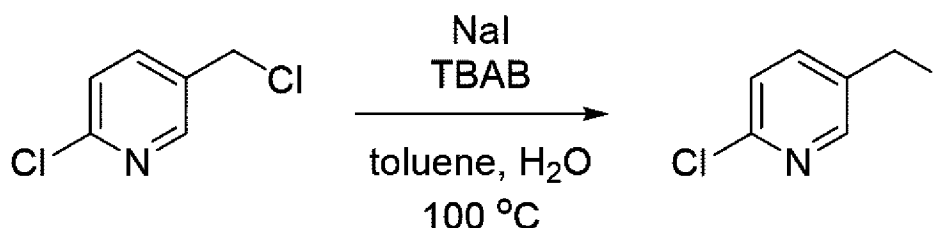
果を示す。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 7.53 (dd, $J=8.4$, 1.6Hz, 1H)、7.43 (dd, $J=8.0$, 1.6Hz, 1H)、7.25 (ddd, $J=15.2$, 14.8, 1.6Hz, 1H)、7.11 (ddd, $J=15.6$, 15.6, 1.6Hz, 1H)

[0173] 〔実施例8〕 (2-クロロ-5-クロロメチルピリジンを用いた例)

下記式で示される反応を行い、ヨウ化アルカン誘導体を製造した。

[化31]



[0174] 2-クロロ-5-クロロメチルピリジン (1.62g、10.0mmol)、テトラブチルアンモニウムブロミド (TBAB、161.2mg、0.50mmol) をトルエン (8.1mL) に溶解させ、25℃でヨウ化ナトリウム (1.80g、12.0mmol)、蒸留水 (81 μL) を添加した後、100℃で21時間攪拌した。反応液を一部としてクロロホルムに溶解させて、ガスクロマトグラフィーで分析したところ、2-クロロ-5-ヨードメチルピリジンへの転化率は83.13%であった。

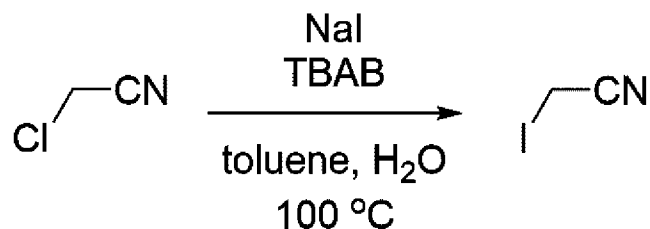
[0175] 得られた2-クロロ-5-ヨードメチルピリジンについて、 $^1\text{H-NMR}$ を測定した結果を示す。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 8.40 (d, $J=2.8$ Hz, 1H)、7.71 (dd, $J=8.0$, 2.8Hz, 1H)、7.35 (d, $J=8.4$ Hz, 1H)、4.18 (s, 2H)

[0176] 〔実施例9〕 (クロロアセトニトリルを用いた例)

下記式で示される反応を行い、ヨウ化アルカン誘導体を製造した。

[化32]



[0177] クロロアセトニトリル（755.0mg、10.0mmol）、テトラブチルアンモニウムブロミド（TBAB、161.2mg、0.50mmol）をトルエン（3.8mL）に溶解させ、25℃でヨウ化ナトリウム（1.80g、12.0mmol）、蒸留水（38μL）を添加した後、100℃で1時間攪拌した。反応液を一部としてクロロホルムに溶解させて、ガスクロマトグラフィーで分析したところ、ヨードアセトニトリルへの転化率は99.21%であった。

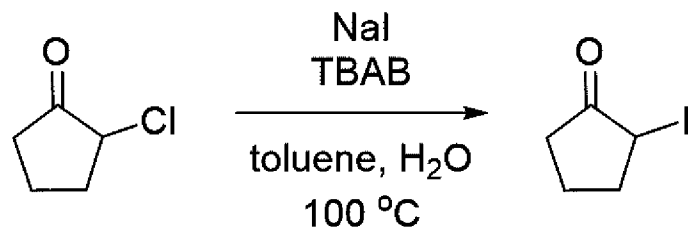
[0178] 得られたヨードアセトニトリルについて、¹H-NMRを測定した結果を示す。

¹H-NMR（400MHz, CDCl₃）δ：3.51（s, 2H）

[0179]〔実施例10〕（2-クロロシクロペンタノンを用いた例）

下記式で示される反応を行い、ヨウ化アルカン誘導体を製造した。

[化33]



[0180] 2-クロロシクロペンタノン（1.19g、10.0mmol）、テトラブチルアンモニウムブロミド（TBAB、161.2mg、0.50mmol）をトルエン（6.0mL）に溶解させ、25℃でヨウ化ナトリウム（1.80g、12.0mmol）、蒸留水（60μL）を添加した後、100℃で2時間攪拌した。反応液を一部としてクロロホルムに溶解させて、ガス

クロマトグラフィーで分析したところ、2-ヨードシクロペンタノンへの転化率は99.34%であった。

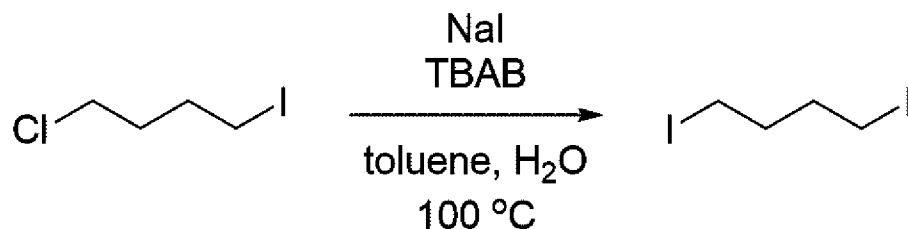
[0181] 得られた2-ヨードシクロペンタノンについて、 $^1\text{H-NMR}$ を測定した結果を示す。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 4.06 (t, $J=6.2\text{ Hz}$, 1H)、2.44 (t, $J=6.2\text{ Hz}$, 2H)、1.66 (m, 2H)、1.47 (m, 2H)

[0182] [実施例11] (1-クロロ-4-ヨードブタンを用いた例)

下記式で示される反応を行い、ヨウ化アルカン誘導体を製造した。

[化34]



[0183] 1-クロロ-4-ヨードブタン (2.18g、10.0mmol)、テトラブチルアンモニウムブロミド (TBAB、161.2mg、0.50mmol) をトルエン (11mL) に溶解させ、25℃でヨウ化ナトリウム (1.80g、12.0mmol)、蒸留水 (110 μL) を添加した後、100℃で22時間攪拌した。反応液を一部としてクロロホルムに溶解させて、ガスクロマトグラフィーで分析したところ、1,4-ジヨードブタンへの転化率は99.81%であった。

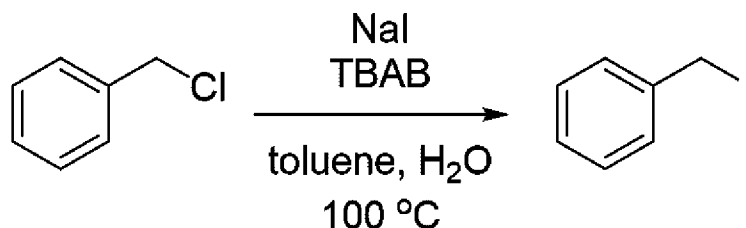
[0184] 得られた1,4-ジヨードブタンについて、 $^1\text{H-NMR}$ を測定した結果を示す。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 3.20 (m, 4H)、1.96 (m, 4H)

[0185] [実施例12] (ベンジルクロリドを用いた例)

下記式で示される反応を行い、ヨウ化アルカン誘導体を製造した。

[化35]



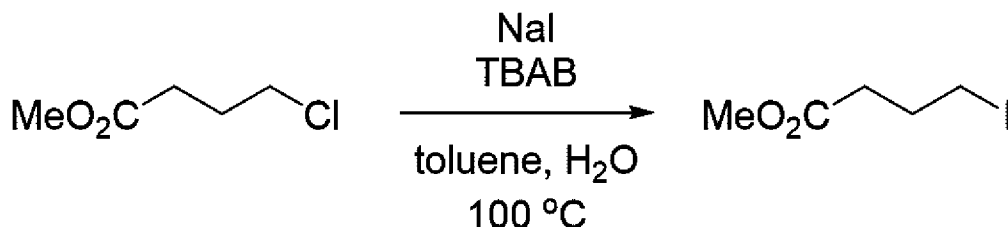
[0186] ベンジルクロリド（1.27 g、10.0 mmol）、テトラブチルアンモニウムブロミド（TBAB、161.2 mg、0.50 mmol）をトルエン（6.4 mL）に溶解させ、25℃でヨウ化ナトリウム（1.80 g、12.0 mmol）、蒸留水（64 μ L）を添加した後、100℃で1時間攪拌した。反応液を一部としてクロロホルムに溶解させて、ガスクロマトグラフィーで分析したところ、ベンジルヨードへの転化率は99.58%であった。

[0187] 得られたベンジルヨードについて、 $^1\text{H-NMR}$ を測定した結果を示す。 $^1\text{H-NMR}$ （400 MHz, CDCl_3 ） δ ：7.39–7.18（m, 5 H）、4.46（s, 2 H）

[0188] 〔実施例13〕（4-クロロ酪酸メチルを用いた例）

下記式で示される反応を行い、ヨウ化アルカン誘導体を製造した。

[化36]



[0189] 4-クロロ酪酸メチル（1.37 g、10.0 mmol）、テトラブチルアンモニウムブロミド（TBAB、161.2 mg、0.50 mmol）をトルエン（6.9 mL）に溶解させ、25℃でヨウ化ナトリウム（1.80 g、12.0 mmol）、蒸留水（69 μ L）を添加した後、100℃で6時間攪拌した。反応液を一部としてクロロホルムに溶解させて、ガスクロマ

トグラフィーで分析したところ、4-ヨード酪酸メチルへの転化率は99.55%であった。

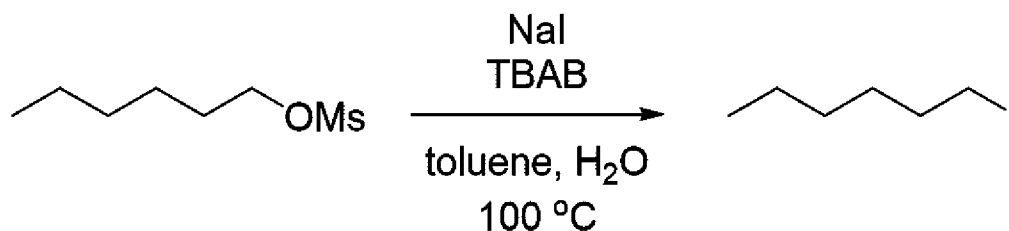
[0190] 得られた4-ヨード酪酸メチルについて、 $^1\text{H-NMR}$ を測定した結果を示す。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 3.69 (s, 3H)、3.22 (t, $J=6.0\text{Hz}$, 2H)、2.51 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 2H)、2.10 (m, 2H)

[0191] [実施例14] (メタンスルホン酸ヘキシルを用いた例)

下記式で示される反応を行い、ヨウ化アルカン誘導体を製造した。

[化37]

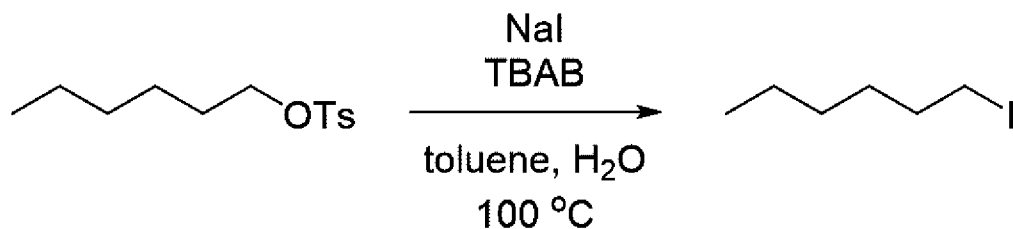


[0192] メタンスルホン酸ヘキシル (1.80g、10.0mmol)、テトラブチルアンモニウムブロミド (TBAB、161.2mg、0.50mmol) をトルエン (9.0mL) に溶解させ、25℃でヨウ化ナトリウム (1.80g、12.0mmol)、蒸留水 (90 μL) を添加した後、100℃で6時間攪拌した。反応液を一部としてクロロホルムに溶解させて、ガスクロマトグラフィーで分析したところ、1-ヨードヘキサンへの転化率は99.82%であった。

[0193] [実施例15] (p-トルエンスルホン酸ヘキシルを用いた例)

下記式で示される反応を行い、ヨウ化アルカン誘導体を製造した。

[化38]

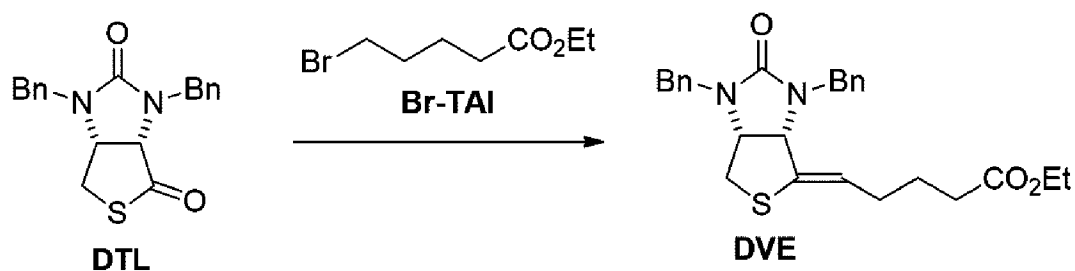


[0194] p-トルエンスルホン酸ヘキシル (2.56 g、10.0 mmol)、テトラブチルアンモニウムブロミド (TBAB、161.2 mg、0.50 mmol) をトルエン (13 mL) に溶解させ、25℃でヨウ化ナトリウム (1.80 g、12.0 mmol)、蒸留水 (130 μ L) を添加した後、100℃で19時間攪拌した。反応液を一部とってクロロホルムに溶解させて、ガスクロマトグラフィーで分析したところ、1-ヨードヘキサンへの転化率は83.29%であった。

[0195] [参考例1]

下記式で示される反応を行い、ビオチン誘導体を製造した。

[0196] [化39]



[0197] 亜鉛末 (7.51 g、115 mmol) を反応容器中でテトラヒドロフラン (THF、50 mL) に懸濁させ、25℃で1,2-ジブロモエタン (465 mg、2.47 mmol) を添加し、65℃で3分間攪拌した。その後、25℃でトリメチルクロロシラン (181 mg、1.66 mmol) を添加し、15分間攪拌して、活性化した亜鉛末の懸濁液を調製した。

[0198] 該活性化した亜鉛末の懸濁液に、同温でヨウ化ナトリウム (8.60 g、57.4 mmol)、テトラ-n-ブチルアンモニウムヨード (TBAl

、1.06 g、2.87 mmol)を添加後、55～60℃で5-ブロモ吉草酸エチル(Br-TAl、10.0 g、47.8 mmol)を添加し、同温で8時間攪拌して、亜鉛試薬の溶液を調製した。

[0199] 反応液を一部とり、クロロホルムに溶解させ、10%塩酸を加えて分液し、得られた有機層をガスクロマトグラフィーで分析したところ、Br-TAlから式(4)で表わされる化合物への転化率は59.06%であった。

[0200] 亜鉛試薬の溶液を30℃まで冷却し、トルエン(27 mL)、(4S, 5R)-1,3-ジベンジル-3,3a,6,6a-テトラヒドロ-1H-チエノ[3,4-d]イミダゾール-2,4-ジオン(DTL、6.83 g、20.2 mmol)を加えた。その後、同温で10%Pd/C(314 mg、0.296 mmol)のDMF(2.5 mL)懸濁液を添加し、25℃で15時間攪拌した。反応終了後、25℃で16%塩酸(24 mL)を加え、同温で5時間攪拌した後、濾過した。得られた有機層を水(30×3 mL)、10%炭酸水素ナトリウム水溶液(50 mL)、10%チオ硫酸ナトリウム水溶液(50 mL)、水(30 mL)で洗浄した。有機層を濃縮し、エチル(3aS, 4Z, 6aR)-5-(1,3-ジベンジル-2,3,3a,4,6,6a-ヘキサヒドロ-2-オキソ-1H-チエノ[3,4-d]イミダゾール-5-イリデン)ペンタノアート(DVE、9.64 g、100%:DTLに対する収率)を得た。

[0201] 得られたDVEについて、赤外分析(IR)、¹H-NMRを測定した結果を示す。

[0202] 生成物の機器分析データ：

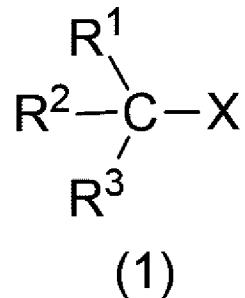
IR (KBr) ν : 2932, 1691 cm^{-1} 。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.08–6.95 (10H, m), 5.13 (1H, dd, J=8.0 Hz), 4.59 (2H, m), 3.99–3.72 (6H, m), 2.71–2.62 (2H, m), 1.99–1.95 (2H, m), 1.88–1.72 (2H, m), 1.45–1.35 (2H, m), 0.96 (3H, dd, J=8.0 Hz)。

請求の範囲

[請求項1] 下記式 (1)

[化1]



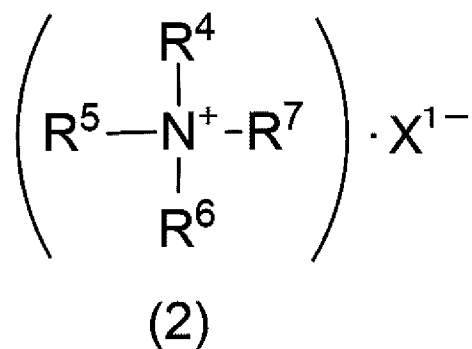
(式中、 $R^1 \sim R^3$ は、ハロゲン原子、エステル基、カルボキシ基、アミド基、ニトリル基、ニトロ基、アルデヒド基及びケトン基から選ばれる少なくとも一つの基を含んでいても良い、アルキル基又はアラルキル基若しくは水素原子であり、 $R^1 \sim R^3$ は、それぞれ同一の基であっても、異なる基であってもよい。また、 $R^1 \sim R^3$ は、アルキル基又はアラルキル基である場合、互いに結合して環を形成していてもよい。 X は、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、メシロキシ基又はトシロキシ基から選ばれる基である。)

で表わされるアルカン誘導体を、

有機溶媒中、

下記式 (2)

[化2]



(式中、 $R^4 \sim R^7$ は、アルキル基又はアラルキル基であり、それぞ

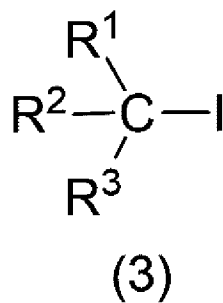
れ同一の基であっても、異なる基であってもよい。 X^1 は、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、水酸基、又は硫酸水素基である。)

で表わされる4置換アンモニウム塩の存在下、

ヨウ化アルカリ金属塩と接触させることにより反応させ、

下記式(3)

[化3]



(式中、 $R^1 \sim R^3$ は前記式(1)におけるものと同義である。)

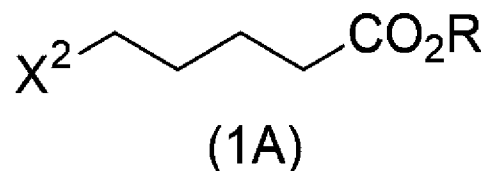
で表わされるヨウ化アルカン誘導体を製造する、ヨウ化アルカン誘導体の製造方法。

[請求項2] 有機溶媒が、非極性溶媒である請求項1に記載のヨウ化アルカン誘導体の製造方法。

[請求項3] 水存在下、ヨウ化アルカリ金属塩と接触させることを特徴とする請求項1に記載のヨウ化アルカン誘導体の製造方法。

[請求項4] 式(1)で表わされるアルカン誘導体下記式(1A)

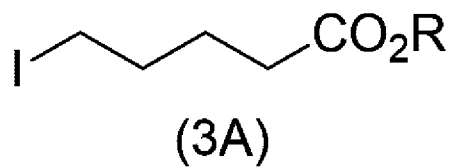
[化4]



(式中、Rは、炭素数1～6のアルキル基又は炭素数7～11のアラルキル基であり、 X^2 は、塩素原子又は臭素原子である。)

で表わされる5-ハロゲノ吉草酸エステルであり、

式（３）で表わされるヨウ化アルカン誘導体が下記式（３Ａ）
[化5]



（式中、Rは、前記式（１Ａ）におけるものと同義である。）
で表わされる５－ヨード吉草酸エステルである、請求項１～３の何れ
か１項に記載のヨウ化アルカン誘導体の製造方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2019/050115

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07C 69/63(2006.01)i; C07D 495/Q4(2006.01)i; C07B 61/00(2006.01)i; C07C 67/307(2006.01)i

FI: C07C67/307; C07C69/63; C07B61/00 300; C07D495/04 103

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)

C07C69/63; C07D495/04; C07B61/00; C07C67/307

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	1971-2020
Registered utility model specifications of Japan	1996-2020
Published registered utility model applications of Japan	1994-2020

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS/REGISTRY (STN); CASREACT (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	CN 1982268 A (SHENDA SCIENCE AND TECHNOLOGY CO., LTD.) 20.06.2007 (2007-06-20) claims, examples 1, 2	1-3 1-4
X Y	JP 59-45139 A (TOHO CHEMICAL INDUSTRY CO., LTD.) 15.03.1984 (1984-03-15) claims, example 1, table 1, comparative substances 1, 2	1-3 1-4
X Y	DD 287937 A1 (VEB CHEMIEKOMBINAT BITTERFELD) 14.03.1991 (1991-03-14) claims, examples 1-12	1-3 1-4
X	JP 01-502192 A (SEPRACOR, INC.) 03.08.1989 (1989-08-03) claims, examples 1-2	1-2
Y	JP 2012-149054 A (SUMITOMO DAINIPPON PHARMA CO., LTD.) 09.08.2012 (2012-08-09) paragraphs [0583]-[0593], reference examples 15-18	1-2



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
04 March 2020 (04.03.2020)

Date of mailing of the international search report
17 March 2020 (17.03.2020)

Name and mailing address of the ISA/
Japan Patent Office
3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku,
Tokyo 100-8915, Japan

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2019/050115

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	CHEN, X. et al., "Novel 18F-Labeled PET Imaging Agent FV45 Targeting the Renin-Angiotensin System", ACS Omega, 2018, vol. 3, no. 9, pp. 10460-10470, 10463, scheme 3	4
Y	SHIMIZU, T. et al., "Facile synthesis of (+)-biotin via Fukuyama coupling reaction", Tetrahedron Letters, 2000, vol. 41, no. 26, pp. 5099-5101, abstract, scheme 1	4
A	IN 2012MU1684 A (OMKAR SPECIALITY CHEMICALS LIMITED) 03.08.2012 (2012-08-03) claims, examples 1-7	1-4
A	CN 102320916 A (TAICANG HUSHI REAGENT CO., LTD.) 18.01.2012 (2012-01-18) entire text, all drawings	1-4
A	JP 2008-194651 A (NATIONAL INSTITUTE OF ADVANCED INDUSTRIAL SCIENCE AND TECHNOLOGY) 28.08.2008 (2008-08-28) entire text, all drawings	1-4

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.

PCT/JP2019/050115

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
CN 1982268 A	20 Jun. 2007	(Family: none)	
JP 59-46139 A	15 Mar. 1984	(Family: none)	
DD 287937 A1	14 Mar. 1991	(Family: none)	
JP 01-502192 A	03 Aug. 1989	US 4754089 A claims, examples 1-2 EP 297126 A1 KR 10-1989-0700115 A	
JP 2012-149054 A	09 Aug. 2012	(Family: none)	
CN 102320916 A	18 Jan. 2012	(Family: none)	
JP 2008-194651 A	28 Aug. 2008	(Family: none)	

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC）） C07C 69/63(2006.01)i; C07D 495/04(2006.01)i; C07B 61/00(2006.01)i; C07C 67/307(2006.01)i FI: C07C67/307; C07C69/63; C07B61/00 300; C07D495/04 103														
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）） C07C69/63; C07D495/04; C07B61/00; C07C67/307														
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 <table border="0"> <tr> <td>日本国実用新案公報</td> <td>1922-1996年</td> </tr> <tr> <td>日本国公開実用新案公報</td> <td>1971-2020年</td> </tr> <tr> <td>日本国実用新案登録公報</td> <td>1996-2020年</td> </tr> <tr> <td>日本国登録実用新案公報</td> <td>1994-2020年</td> </tr> </table>			日本国実用新案公報	1922-1996年	日本国公開実用新案公報	1971-2020年	日本国実用新案登録公報	1996-2020年	日本国登録実用新案公報	1994-2020年				
日本国実用新案公報	1922-1996年													
日本国公開実用新案公報	1971-2020年													
日本国実用新案登録公報	1996-2020年													
日本国登録実用新案公報	1994-2020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); 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												
X	CN 1982268 A (SHENDA SCIENCE AND TECHNOLOGY CO., LTD.) 20.06.2007 (2007 - 06 - 20) 特許請求の範囲、実施例 1、実施例 2	1-3												
Y		1-4												
X	JP 59-46139 A (東邦化学工業株式会社) 15.03.1984 (1984 - 03 - 15) 特許請求の範囲、実施例 1、表 1、比較物質 1、比較物質 2	1-3												
Y		1-4												
X	DD 287937 A1 (VEB CHEMIEKOMBINAT BITTERFELD) 14.03.1991 (1991 - 03 - 14) 特許請求の範囲、実施例 1 - 12	1-3												
Y		1-4												
X	JP 01-502192 A (セブラコア インコーポレーテッド) 03.08.1989 (1989 - 08 - 03) 特許請求の範囲、実施例 1 - 2	1-2												
Y	JP 2012-149054 A (大日本住友製薬株式会社) 09.08.2012 (2012 - 08 - 09) 段落[0583]-[0593]、参考例 15 - 18	1-2												
☒ 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。														
<table border="0"> <tr> <td>* 引用文献のカテゴリー</td> <td>"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</td> </tr> <tr> <td>"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</td> <td>"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</td> </tr> <tr> <td>"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</td> <td>"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</td> </tr> <tr> <td>"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）</td> <td>"&" 同一パテントファミリー文献</td> </tr> <tr> <td>"O" 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献</td> <td></td> </tr> <tr> <td>"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</td> <td></td> </tr> </table>			* 引用文献のカテゴリー	"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	"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	"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	"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	"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	"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）	"&" 同一パテントファミリー文献	"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	
* 引用文献のカテゴリー	"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													
"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	"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													
"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	"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													
"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）	"&" 同一パテントファミリー文献													
"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														
国際調査を完了した日 04.03.2020	国際調査報告の発送日 17.03.2020													
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） 三上 晶子 4H 1778 電話番号 03-3581-1101 内線 3443													

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
Y	CHEN,X. et al., Novel 18F-Labeled PET Imaging Agent FV45 Targeting the Renin-Angiotensin System, ACS Omega, 2018, Vol.3, No.9, pp.10460-10470 p.10463 Scheme 3	4
Y	SHIMIZU,T. et al., Facile synthesis of (+)-biotin via Fukuyama coupling reaction, Tetrahedron Letters, 2000, Vol.41, No.26, pp.5099-5101 Abstract, Scheme1	4
A	IN 2012MU1684 A (OMKAR SPECIALITY CHEMICALS LIMITED) 03.08.2012 (2012-08-03) 特許請求の範囲, 実施例 1 - 7	1-4
A	CN 102320916 A (TAICANG HUSHI REAGENT CO. LTD.) 18.01.2012 (2012 - 01 - 18) 全文, 全図	1-4
A	JP 2008-194651 A (独立行政法人産業技術総合研究所) 28.08.2008 (2008 - 08 - 28) 全文, 全図	1-4

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/JP2019/050115

引用文献			公表日	パテントファミリー文献	公表日
CN	1982268	A	20.06.2007	(ファミリーなし)	
JP	59-46139	A	15.03.1984	(ファミリーなし)	
DD	287937	A1	14.03.1991	(ファミリーなし)	
JP	01-502192	A	03.08.1989	US 4754089 A 特許請求の範囲、実施例 1 - 2 EP 297126 A1 KR 10-1989-0700115 A	
JP	2012-149054	A	09.08.2012	(ファミリーなし)	
CN	102320916	A	18.01.2012	(ファミリーなし)	
JP	2008-194651	A	28.08.2008	(ファミリーなし)	