

(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4日(04.06.2020)



(10) 国際公開番号

WO 2020/110831 A1

(51) 国際特許分類:

A61K 31/4188 (2006.01) **C07D 495/04** (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2019/045285

(22) 国際出願日: 2019年11月19日(19.11.2019)

(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 2018-222432 2018年11月28日(28.11.2018) 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).

(74) 代理人: 加藤 竜太, 外 (KATO Ryuta et al.); 〒1000005 東京都千代田区丸の内1-7-12 サピアタワー 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.

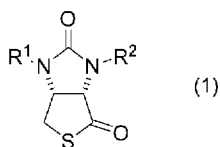
(84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, 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: METHOD FOR PRODUCING THIOLACTONE DERIVATIVE

(54) 発明の名称: チオラクトン誘導体の製造方法



(57) Abstract: The present invention provides a method for producing a thiolactone derivative, which comprises a process wherein a crystal of a thiolactone derivative is obtained after bringing activated carbon and a solution containing a crude form of a thiolactone derivative represented by formula (1) into contact with each other. In the formula, each of R¹ and R² independently represents a hydrogen atom or a substituted or unsubstituted benzyl group.

(57) 要約: 下記式(1)で表されるチオラクトン誘導体の粗体を含む溶液と活性炭とを接触させた後、チオラクトン誘導体の結晶を得ることを含むチオラクトン誘導体の製造方法を提供する。式中、R¹及びR²はそれぞれ独立に、水素原子、又は置換若しくは非置換のベンジル基を示す。



WO 2020/110831 A1

明 細 書

発明の名称：チオラクトン誘導体の製造方法

技術分野

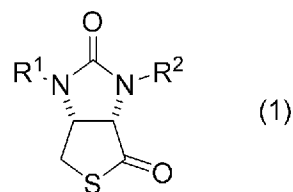
[0001] 本発明は、ビオチンの代表的な合成中間体であるチオラクトン誘導体の新規な製造方法に関する。

背景技術

[0002] ビオチンは、糖尿病予防効果等が期待される医薬品や、飼料添加剤等に使用される水溶性ビタミンである。

[0003] ビオチンは、非常に多くの工程を経て製造されており、その合成中間体であっても多くの工程を経て製造されている。例えば、ビオチンの代表的な合成中間体として、下記式（１）で表されるチオラクトン誘導体がある。

[0004] [化1]

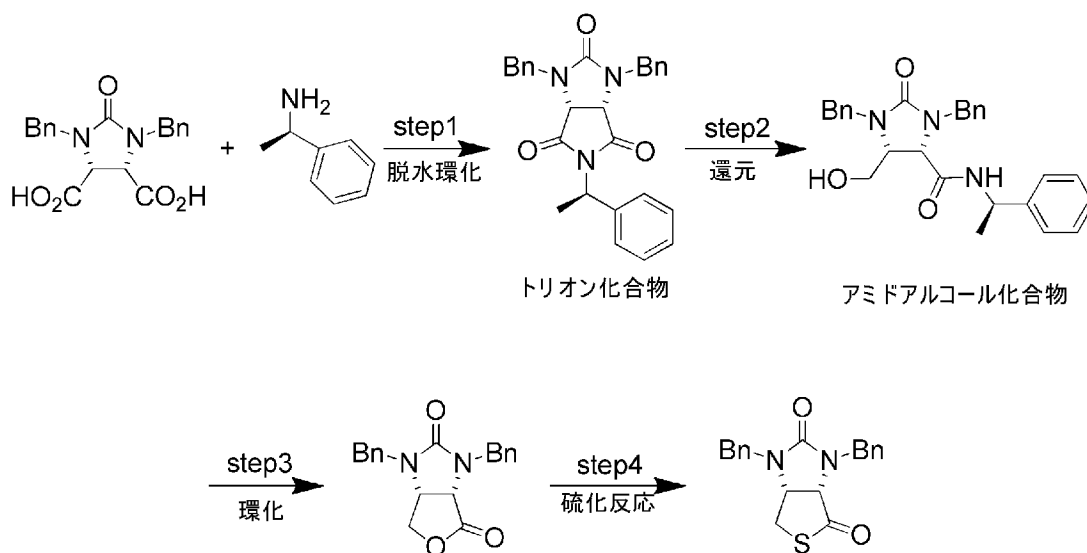


（式中、 R^1 及び R^2 はそれぞれ独立に、水素原子、又は置換若しくは非置換のベンジル基を示す。）

[0005] このチオラクトン誘導体についても、例えば下記の合成スキームに示すように、多くの工程を経て製造されている（特許文献１参照）。下記の合成スキームは、上記式（１）中の R^1 及び R^2 がベンジル基（Bn基）である場合の例（特許文献１の実施例１、３）を示したものである。

[0006]

[化2]



[0007] 特許文献1の実施例1、3では、まず、1, 3-ジベンジル-2-イミダゾリドン-シス-4, 5-ジカルボン酸と α -フェネチルアミン（(R) - (+) - 1-メチルベンジルアミン）とを反応させて脱水環化することにより、1, 3-ジベンジル-5-（ α -フェネチル）-ヘキサヒドロピロロ[3, 4-d]イミダゾール-2, 4, 6-トリオンを得る（step1）。次いで、還元反応（step2）、環化反応（step3）、及び硫化反応（step4）を経て、ベンジル基を有するチオラクトン化合物を得る。特許文献1の実施例では、このチオラクトン化合物からさらに7工程を経て、最終目的物であるビオチンを得ている。

[0008] 以上のように、ビオチンは、非常に多くの工程を経て製造される。そのため、ビオチンの製造コストを低減するためには、各工程における合成中間体の製造コストを低減すること、すなわち各合成中間体の収率を向上することも重要になる。

[0009] 上記の合成スキームの硫化反応（step4）については、種々の方法が提案されている。例えば、環化反応（step3）で得られるラクトン誘導体とチオアミド類とを、水流化アルカリ、硫黄、及び塩基性物質の存在下に反応させる方法（特許文献2参照）；ラクトン誘導体とキサントゲン酸カリ

ウムとを反応させる方法（非特許文献1参照）；チオ酢酸及び水酸化カリウムを用いてチオ酢酸カリウムとチオ酢酸との混合物を調製し、次いでラクトン誘導体と反応させる方法（特許文献3参照）；等が提案されている。

先行技術文献

特許文献

[0010] 特許文献1：米国特許第3876656号明細書

特許文献2：特開2000-351780号公報

特許文献3：中国特許第103554129号明細書

非特許文献

[0011] 非特許文献1：Synthesis, 2003, No. 14, p. 2155-2160

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0012] 上記のとおり、種々の方法によりチオラクトン誘導体を得ることができるが、いずれの方法も得られるチオラクトン誘導体の純度の点で改良の余地があった。特に、チオラクトン誘導体に不純物として硫黄化合物が含まれる場合には、チオラクトン誘導体の保護基を脱保護する際の収率の低下が懸念される。例えば、脱保護条件が温和なベンジル基を保護基として採用している場合、チオラクトン誘導体の脱保護反応にパラジウム触媒を用いることが多い。このとき、チオラクトン誘導体に不純物として硫黄化合物が含まれると、硫黄化合物が触媒毒となり、脱保護反応における収率が低下する虞がある。この点からも、チオラクトン誘導体の精製方法の確立が望まれる。

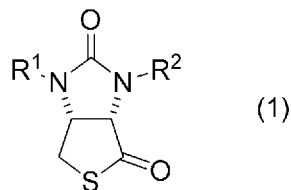
[0013] 本発明は、チオラクトン誘導体を高純度で得ることが可能な新規な製造方法を提供することを課題とする。

課題を解決するための手段

[0014] 上記課題を解決するための具体的な手段には、以下の実施態様が含まれる。

< 1 > 下記式 (1) :

[化3]



(式中、 R^1 及び R^2 はそれぞれ独立に、水素原子、又は置換若しくは非置換のベンジル基を示す。)

で表されるチオラクトン誘導体の粗体を含む溶液と活性炭とを接触させた後、前記チオラクトン誘導体の結晶を得ることを含む、チオラクトン誘導体の製造方法。

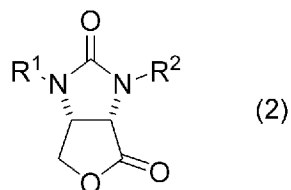
[0015] < 2 > 炭化水素系溶媒中で前記チオラクトン誘導体の粗体と活性炭とを接触させる、< 1 >に記載のチオラクトン誘導体の製造方法。

[0016] < 3 > 炭化水素系溶媒中で前記チオラクトン誘導体を晶析させて該チオラクトン誘導体の結晶を得る、< 1 >又は< 2 >に記載のチオラクトン誘導体の製造方法。

[0017] < 4 > 前記炭化水素系溶媒が、トルエン、キシレン、メシチレン、クメン、ヘキサン、及びヘプタンからなる群より選択される少なくとも 1 種である、< 2 >又は< 3 >に記載のチオラクトン誘導体の製造方法。

[0018] < 5 > 下記式 (2) :

[化4]



(式中、 R^1 及び R^2 は、前記式 (1) と同義である。)

で表されるラクトン誘導体とチオカルボン酸アルカリ金属塩とを接触させて前記チオラクトン誘導体の粗体を得ることをさらに含む、< 1 >~< 4 >の

いずれか 1 項に記載のチオラクトン誘導体の製造方法。

[0019] <6> チオカルボン酸とアルカリ金属塩とを反応させてチオカルボン酸アルカリ金属塩を得ることをさらに含む、<5>に記載のチオラクトン誘導体の製造方法。

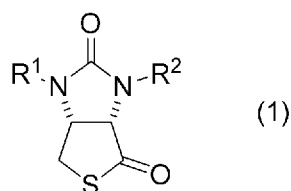
発明の効果

[0020] 本発明によれば、ラクトン誘導体の硫化反応により得られたチオラクトン誘導体の粗体から、高純度のチオラクトン誘導体を得ることができる。特に、本発明の方法によれば、チオラクトン誘導体中の硫黄化合物の含有量を低減できるため、保護基としてベンジル基を採用した場合であっても、脱保護反応を高収率で行うことができる。したがって、本発明の方法により得られたチオラクトン誘導体から、工業的に効率良くバイオチンを製造することができる。

発明を実施するための形態

[0021] 本実施形態に係るチオラクトン誘導体の製造方法は、下記式（1）で表されるチオラクトン誘導体の粗体を含む溶液と活性炭とを接触させた後、チオラクトン誘導体の結晶を得ることを含む。以下、下記式（1）で表されるチオラクトン誘導体の粗体を含む溶液と活性炭とを接触させる工程を「活性炭処理工程」ともいう。また、チオラクトン誘導体の結晶を得る工程を「結晶化工程」ともいう。

[0022] [化5]



（式中、 R^1 及び R^2 はそれぞれ独立に、水素原子、又は置換若しくは非置換のベンジル基を示す。）

[0023] <チオラクトン誘導体の粗体>

チオラクトン誘導体の粗体は、上記式（1）で示されるチオラクトン誘導

体（以下、単に「チオラクトン誘導体」ともいう。）の粗体であって、本実施形態の製造方法によって純度を向上せしめる対象である。

[0024] 上記式（１）中、 R^1 及び R^2 はそれぞれ独立に、水素原子、又は置換若しくは非置換のベンジル基を示す。置換のベンジル基における置換基の位置は特に制限されず、ベンゼン環部分であってもメチレン基部分であってもその両方であってもよい。ベンジル基の置換基としては、メチル基、メトキシ基、ニトロ基、アミノ基、ハロゲン原子等が挙げられる。

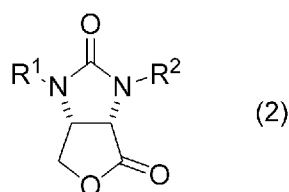
[0025] これらの中でも、チオラクトン誘導体の粗体としては、上記式（１）中の R^1 及び R^2 が非置換のベンジル基であるものが好ましい。

[0026] （チオラクトン誘導体の粗体の製造方法）

チオラクトン誘導体の粗体は、上述した公知の製造方法によって製造することができる。上述した公知の製造方法によれば、通常、HPLC純度が75～95％程度の粗体を得られる。

[0027] 上述した公知の製造方法の中でも、比較的簡便であり、かつ、高収率にチオラクトン誘導体の粗体を得られる点から、下記式（２）で表されるラクトン誘導体（以下、単に「ラクトン誘導体」ともいう。）とチオカルボン酸アルカリ金属塩とを接触させて反応させる製造方法が好ましい。以下、この製造方法について説明する。

[0028] [化6]



（式中、 R^1 及び R^2 は、上記式（１）と同義である。）

[0029] チオカルボン酸アルカリ金属塩としては、例えば、チオ酢酸ナトリウム、チオ酢酸カリウム、チオ酢酸リチウム等のチオ酢酸アルカリ金属塩；チオ安息香酸ナトリウム、チオ安息香酸カリウム、チオ安息香酸リチウム等のチオ安息香酸アルカリ金属塩；などが挙げられる。これらのチオカルボン酸アル

カリ金属塩は、市販品を用いてもよく、対応するチオカルボン酸とアルカリ金属塩とを反応させて製造したものを用いてもよい。これらのチオカルボン酸アルカリ金属塩の中でも、取り扱いが容易であり、かつ、高収率にチオラクトン誘導体の粗体を得られる点から、チオ酢酸アルカリ金属塩が好ましく、チオ酢酸カリウムがより好ましい。

[0030] チオカルボン酸アルカリ金属塩の使用量は、ラクトン誘導体が反応するに十分な量であればよく、通常、ラクトン誘導体 1 モルに対して 1 ～ 3 モルであり、好ましくは 1 ～ 2 モル、より好ましくは 1 ～ 1.8 モルである。

[0031] ラクトン誘導体とチオカルボン酸アルカリ金属塩との接触方法は特に制限されず、製造装置の構成等を勘案して適宜決定すればよい。例えば、チオカルボン酸アルカリ金属塩を溶媒に添加した後、ラクトン誘導体を添加してもよく、ラクトン誘導体を溶媒に溶解させた後、チオカルボン酸アルカリ金属塩を添加してもよい。

[0032] 溶媒としては、例えば、*t*-ブチルメチルエーテル (TBME) 等のエーテル類；クロロベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族類；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) 等のアミド類；N-メチル-2-ピロリドン (NMP)、N, N-ジメチルイミダゾリジネオン (DMI)；などが挙げられる。これらの溶媒は、1 種を単独で用いてもよく、2 種以上を併用してもよい。これらの溶媒の中でも、反応性の観点から、N, N-ジメチルアセトアミド (DMA)、或いは N, N-ジメチルアセトアミド (DMA) とトルエンとの混合溶媒が好ましい。

[0033] 溶媒の使用量は、反応容器の容量等を勘案して適宜決定すればよい。溶媒の使用量は、通常、ラクトン誘導体 1 質量部に対して 0.5 ～ 100 容量部（すなわち、ラクトン誘導体 1 g に対して 0.5 ～ 100 mL）であり、好ましくは 1 ～ 10 容量部、より好ましくは 1 ～ 3 容量部である。

[0034] チオラクトン誘導体の粗体を製造する際の反応温度及び反応時間は特に制限されない。反応温度は、通常 20 ～ 200℃であり、好ましくは 80 ～ 1

70℃、より好ましくは100～150℃である。また、反応時間は、通常0.5～5時間であり、好ましくは0.3～3時間、より好ましくは0.5～2時間である。

[0035] なお、チオカルボン酸とアルカリ金属塩とを反応させて製造したチオカルボン酸アルカリ金属塩を反応系外に取り出すことなく使用する場合、ラクトン誘導体とチオカルボン酸アルカリ金属塩との反応は、還流条件下、反応系内から水を除きながら実施することが好ましい。この水は、溶媒中に元々含まれる水や、反応中に生成する水と考えられる。水を除く方法は特に制限されず、例えば、ディーンスターク装置を用いる方法等が挙げられる。

[0036] 反応終了後、反応液に水を加え、析出するチオラクトン誘導体を公知の方法にて単離することにより、チオラクトン誘導体の粗体を得ることができる。

[0037] (チオカルボン酸アルカリ金属塩の製造方法)

上述したとおり、チオラクトン誘導体の粗体は、ラクトン誘導体とチオカルボン酸アルカリ金属塩とを接触させて反応させることにより製造することができる。チオカルボン酸アルカリ金属塩は一般的に不安定な化合物であることから、対応するチオカルボン酸とアルカリ金属塩とを反応させてチオカルボン酸アルカリ金属塩を製造し、得られたチオカルボン酸アルカリ金属塩を反応系外に取り出すことなく、次いでラクトン誘導体と接触させて、上記の反応を行うことが好ましい。

[0038] チオカルボン酸としては、例えば、チオ酢酸、チオ安息香酸等が挙げられる。

[0039] アルカリ金属塩としては、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム等のアルカリ金属水酸化物；水酸化マグネシウム、水酸化バリウム等のアルカリ土類水酸化物；炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸リチウム、炭酸セシウム等のアルカリ金属炭酸塩；酢酸カリウム、酢酸ナトリウム等のアルカリ金属酢酸塩；などが挙げられる。これらの中でも、入手容易性及びチオカルボン酸との反応性の観点から、水酸化カリウム及び水酸化

ナトリウムが好ましく、水酸化カリウムがより好ましい。

[0040] アルカリ金属塩の使用量は、通常、チオカルボン酸 1 モルに対して 0.5 ～ 1 モルであり、好ましくは 0.7 ～ 1 モル、より好ましくは 0.8 ～ 0.9 モルである。

[0041] チオカルボン酸とアルカリ金属塩との接触方法は特に制限されず、アルカリ金属塩を溶媒に溶解させた後、チオカルボン酸を添加してもよく、チオカルボン酸を溶媒に溶解させた後、アルカリ金属塩を添加してもよいが、前者が好ましい。

[0042] 溶媒としては、チオカルボン酸及びアルカリ金属塩の両者を溶解するものであれば特に制限されず、例えば、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) 等のアミド類；N-メチル-2-ピロリドン (NMP)、N, N-ジメチルイミダゾリジノーオン (DMI)；などが挙げられる。これらの溶媒は、1 種を単独で用いてもよく、2 種以上を併用してもよい。これらの溶媒の中でも、チオカルボン酸及びアルカリ金属塩の溶解性及び安定性の観点から、アミド類が好ましく、N, N-ジメチルアセトアミド (DMA) がより好ましい。

[0043] 上記チオカルボン酸アルカリ金属塩を製造する際の反応温度及び反応時間は特に制限されない。反応温度は、通常 0 ～ 50℃であり、好ましくは 5 ～ 40℃、より好ましくは 10 ～ 30℃である。また、反応時間は、通常 0.1 ～ 4 時間であり、好ましくは 0.1 ～ 3 時間、より好ましくは 0.1 ～ 2 時間である。

[0044] 反応終了後、減圧濃縮及びそれに続く結晶濾過等の方法により、チオカルボン酸アルカリ金属塩を反応系外に取り出すことも可能である。ただし、チオカルボン酸アルカリ金属塩は不安定な化合物であることから、反応系外に取り出すことなく、そのままラクトン誘導体との反応に供することが好ましい。

[0045] <活性炭処理工程>

活性炭処理工程では、チオラクトン誘導体の粗体を含む溶液と活性炭とを

接触させる。この活性炭処理工程により、チオラクトン誘導体の粗体中に含有される不純物（硫黄分、着色成分等）を除去することができる。

[0046] 活性炭としては特に制限されず、公知の活性炭を使用することができる。不純物の除去効率の観点から、活性炭の中でも、BET比表面積が1000～3500 m²/gであり、累積細孔容積が0.6～1.5 mL/gであるものが好ましい。

[0047] 活性炭の賦活化方法は特に制限されず、薬品賦活法によって得られるものであってもよく、水蒸気賦活法によって得られるものであってもよい。活性炭の種類も制限されず、粉末炭、破碎炭、粒状炭、顆粒炭、成形炭等のいずれであってもよい。

[0048] 活性炭としては、市販品を用いることができる。市販品の具体例としては、白鷺A-1、白鷺P、精製白鷺-2（いずれも大阪ガスケミカル株式会社製）等が挙げられる。これらの活性炭の中でも、チオラクトン誘導体の粗体中に含有される硫黄分、着色成分等の除去効率が高い点から、白鷺A-1が好ましい。

[0049] 活性炭の使用量は、チオラクトン誘導体の粗体中に含有される不純物を除去するのに十分な量であればよく、通常、チオラクトン誘導体の粗体100質量部に対して5～20質量部である。

[0050] チオラクトン誘導体の粗体を含む溶液と活性炭とを接触させる際に、チオラクトン誘導体の粗体を溶解せしめる溶媒としては、チオラクトン誘導体の粗体が溶解する溶媒であれば特に制限されず、25℃の溶媒に対するチオラクトン誘導体の溶解度が30 g/100 mL以上の溶媒を用いることが好ましい。特に、活性炭処理工程後に結晶化工程を有することから、溶媒としては、チオラクトン誘導体の結晶を析出させやすい炭化水素系溶媒が好ましい。すなわち、炭化水素系溶媒中でチオラクトン誘導体の粗体と活性炭とを接触させることが好ましい。炭化水素系溶媒としては、トルエン、キシレン、メシチレン、クメン、ヘキサン、及びヘプタンからなる群より選択される少なくとも1種が挙げられ、トルエン、キシレン、ヘキサン、及びヘプタンが

らなる群より選択される少なくとも1種が好ましい。

[0051] 溶媒の使用量は、反応容器の容量等を勘案して適宜決定すればよい。溶媒の使用量は、通常、チオラクトン誘導体の粗体1質量部に対して1～12容量部（すなわち、チオラクトン誘導体の粗体1gに対して1～12mL）であり、好ましくは2～5容量部、より好ましくは3～4容量部である。

[0052] 活性炭処理工程の温度及び時間は特に制限されない。活性炭処理工程の温度は、通常10～110℃であり、好ましくは20～100℃、より好ましくは50～80℃である。また、活性炭処理工程の時間は、通常0.1～3時間であり、好ましくは0.2～2時間、より好ましくは0.3～1時間である。

[0053] 活性炭処理工程後、活性炭は溶液中から除去される。活性炭の除去方法は特に制限されず、公知の濾過操作等が挙げられる。

[0054] <結晶化工程>

結晶化工程では、活性炭処理工程後の溶液からチオラクトン誘導体の結晶を得る。チオラクトン誘導体の結晶を得る方法は特に制限されないが、炭化水素系溶媒中でチオラクトン誘導体を晶析させる方法が好ましい。

[0055] 炭化水素系溶媒としては、トルエン、キシレン、メシチレン、クメン、ヘキサン、及びヘプタンからなる群より選択される少なくとも1種が挙げられる。これらの中でも、チオラクトン誘導体の結晶の単離収率の観点から、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択される少なくとも1種が好ましい。ここで、チオラクトン誘導体は、炭化水素系溶媒の中でも、トルエン等の芳香族炭化水素系溶媒とヘプタン等の脂肪族炭化水素系溶媒とで溶解性が異なり、芳香族炭化水素系溶媒に対する溶解性の方が高い傾向にある。このため、収率及び純度を勘案して、芳香族炭化水素系溶媒と脂肪族炭化水素系溶媒とを混合することも好ましい。

[0056] なお、活性炭処理工程において、チオラクトン誘導体の粗体を溶解せしめる溶媒として炭化水素系溶媒を用いている場合には、そのまま晶析を行うこともできる。一方、活性炭処理工程において、炭化水素系溶媒以外の溶媒を

用いている場合には、公知の溶媒置換操作により、炭化水素系溶媒に置換することが好ましい。

[0057] 溶媒の使用量は、反応容器の容量、チオラクトン誘導体の結晶の単離収率等を勘案して適宜決定すればよい。溶媒の使用量は、通常、ラチオラクトン誘導体の粗体 1 質量部に対して 1 ～ 50 容量部（すなわち、ラチオラクトン誘導体の粗体 1 g に対して 1 ～ 50 mL）であり、好ましくは 1 ～ 20 容量部、より好ましくは 1 ～ 10 容量部である。

[0058] 晶析を行う場合における結晶化工程の温度及び時間は、チオラクトン誘導体の結晶が析出するのに十分な温度及び時間であれば特に制限されない。結晶化工程の温度は、通常 $-30 \sim 140^{\circ}\text{C}$ であり、好ましくは $-20 \sim 100^{\circ}\text{C}$ 、より好ましくは $-10 \sim 80^{\circ}\text{C}$ である。また、結晶化工程の時間は、通常 1 ～ 48 時間であり、好ましくは 2 ～ 24 時間、より好ましくは 3 ～ 20 時間である。

[0059] 晶析により得られた結晶は、加圧濾過、減圧濾過、遠心分離等の方法で単離することができる。単離した結晶は、送風乾燥等により乾燥される。

[0060] 本実施形態に係る製造方法で得られるチオラクトン誘導体は、高純度であり、ビオチンの製造に好適に用いることができる。

実施例

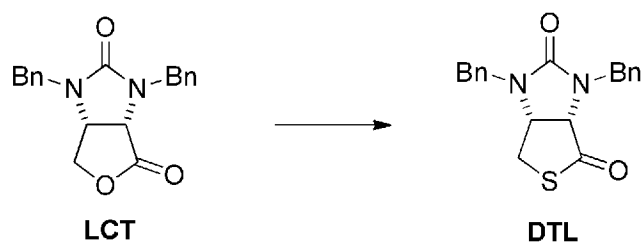
[0061] 以下、本発明の実施例について説明するが、本発明はこれら実施例に限定されるものではない。

[0062] <製造例 1（チオラクトン誘導体の粗体の製造例 1）>

下記の反応式に示すように、ラクトン誘導体（LCT）からチオラクトン誘導体（DTL）を合成した。

[0063]

[化7]



[0064] LCT 30 g (0.093 mol) を N, N-ジメチルアセトアミド (DMA) (90 mL) に溶解し、チオ酢酸カリウム 15.9 g (0.139 mol) を加えて、窒素気流下、130℃で1時間攪拌した。反応液を10℃まで冷却した後、水 (180 mL) を15分間かけて滴下し、10℃以下で2時間攪拌した。析出した結晶を濾過し、50℃で17時間送風乾燥することにより、DTLの粗体 28 g (単離収率：90%) を得た。

[0065] 得られた DTL の粗体の HPLC 純度は 89.8% であった。また、DTL の粗体 50 mg を THF 10 mL に溶解した溶液の波長 400 nm における透過率 (T%) は 22.02% であった。なお、透過率が高いほど不純物としての硫黄分が少なく、高純度であることを示す。HPLC 条件及び透過率測定条件は下記のとおりである。

[0066] (HPLC 条件)

測定波長：210 nm

流速：1.0 mL/min

移動相：アセトニトリル/水 = 40/60 → 100/0 (0 → 20 min)

カラム：X Bridge C18 (Waters 社製)、粒子径 5 μm、4.8 mm × 150 mm

カラム温度：30℃

保持時間：DTL 8.28 min

[0067] (透過率測定条件)

測定波長：400 nm

装置：分光光度計U-3900H（株式会社日立ハイテクサイエンス製）

[0068] ＜製造例2（チオラクトン誘導体の粗体の製造例2）＞

窒素雰囲気下、水酸化カリウム（含量：85%）0.24 g（3.64 mmol）のDMA（1.5 mL）溶液にチオ酢酸0.33 g（4.33 mmol）を室温に加え、10分間攪拌した。次いで、LCT 1.00 g（3.10 mmol）を加え、内温125℃まで昇温を行い、同温で1時間攪拌した。攪拌後、反応液に水（4 mL）を加え、室温で30分間攪拌した後、析出した固体を濾過及び乾燥することにより、DTLの粗体0.93 g（単離収率：88.6%）を得た。得られたDTLの粗体のHPLC純度は97.2%であった。また、DTLの粗体50 mgをTHF 10 mLに溶解した溶液の波長400 nmにおける透過率（T%）は32.0%であった。

[0069] ＜製造例3～6（チオラクトン誘導体の粗体の製造例3～6）＞

チオカルボン酸及びアルカリ金属塩の種類及びモル当量を下記表1に記載の条件とした以外は製造例2と同様にして、DTLの粗体を製造した。DTLの粗体の単離収率及びHPLC純度を表1に示す。

[0070] [表1]

製造例	チオカルボン酸		アルカリ金属塩		単離収率 (%)	HPLC純度 (%)
	種類	モル当量※	種類	モル当量※		
3	チオ酢酸	1.2	水酸化カリウム	1.0	87	91.3
4	チオ酢酸	1.1	水酸化カリウム	0.9	86	78.6
5	チオ酢酸	1.1	酢酸カリウム	1.1	99	55.8
6	チオ酢酸	1.4	酢酸カリウム	1.4	91	80.0

※ラクトン誘導体(LCT)1モル当たりのモル数を示す。

[0071] ＜実施例1＞

製造例1で得たDTLの粗体（5 g）をトルエン（15 mL）に70℃で溶解し、活性炭（白鷺A-1：大阪ガスケミカル株式会社製）0.5 gを加えて30分間攪拌した。この溶液を70℃で濾過し、濾取した固体をトルエン（5 mL）で洗浄した。得られた母洗と洗液とを合わせて-5℃まで徐々

に冷却した後、同温で17時間攪拌した。析出した結晶を濾過した後、トルエン及びヘプタンの混合溶媒（トルエン：ヘプタン＝2：1、15 mL）で洗浄し、50℃で17時間送風乾燥することにより、DTLの結晶4.28 g（単離収率：85.6%）を得た。得られたDTLの結晶のHPLC純度は99.90%であった。また、DTLの結晶50 mgをTHF 10 mLに溶解した溶液の波長400 nmにおける透過率（T%）は95.63%であった。

[0072] <実施例2>

製造例1で得たDTLの粗体（5 g）をトルエン（15 mL）に70℃で溶解し、活性炭（白鷺A-1：大阪ガスケミカル株式会社製）0.5 gを加えて30分間攪拌した。この溶液を70℃で濾過し、濾取した固体をトルエン（5 mL）で洗浄した。得られた母洗と洗液とを合わせ、さらにヘプタン（10 mL）を加えて-5℃まで徐々に冷却した後、同温で17時間攪拌した。析出した結晶を濾過した後、トルエン及びヘプタンの混合溶媒（トルエン：ヘプタン＝2：1、15 mL）で洗浄し、50℃で17時間送風乾燥することにより、DTLの結晶4.47 g（単離収率：89.4%）を得た。得られたDTLの結晶のHPLC純度は99.90%であった。また、DTLの結晶50 mgをTHF 10 mLに溶解した溶液の波長400 nmにおける透過率（T%）は85.63%であった。

[0073] <実施例3>

製造例1で得た粗体のDTL（5 g）をトルエン（15 mL）に70℃で溶解し、活性炭（白鷺A-1：大阪ガスケミカル株式会社製）0.5 gを加えて30分間攪拌した。この溶液を70℃で濾過し、濾取した固体をトルエン（5 mL）で洗浄した。得られた母洗と洗液とを合わせ、さらにヘプタン（20 mL）を加えて-5℃まで徐々に冷却した後、同温で17時間攪拌した。析出した結晶を濾過した後、トルエン及びヘプタンの混合溶媒（トルエン：ヘプタン＝2：1、15 mL）で洗浄し、50℃で17時間送風乾燥することにより、DTLの結晶4.61 g（単離収率：92.2%）を得た。

得られたDTLの結晶のHPLC純度は99.67%であった。また、DTLの結晶50mgをTHF10mLに溶解した溶液の波長400nmにおける透過率(T%)は75.63%であった。

[0074] <実施例4>

製造例2で得たDTLの粗体(2.00g)をトルエン(20mL)に70℃で溶解し、活性炭(白鷺A-1:大阪ガスケミカル株式会社製)0.20gを加えて同温で1時間攪拌した。この溶液を熱時濾過し(洗い:温トルエン5mL)、次いで減圧濃縮し、得られた固体を55℃で減圧乾燥することにより、DTLの粗体を得た(1.92g、LCIからの収率:85.0%)。このDTLの粗体(1.00g)にトルエン(3mL)を加えて65℃で溶解した後、同温でヘプタン(3mL)をゆっくりと加えた。室温まで徐々に冷却した後、室温で1時間、氷冷で2時間攪拌し、さらに-20℃で17時間攪拌した。析出した結晶を濾過した後、ヘプタン(5mL)で洗浄し、55℃で減圧乾燥することにより、DTLの結晶0.92gを得た。得られたDTLの結晶のHPLC純度は99.02%であった。また、DTLの結晶50mgをTHF10mLに溶解した溶液の波長400nmにおける透過率(T%)は98.5%であった。

[0075] <比較例1(活性炭処理のみを行った例)>

製造例2で得た粗体のDTL(2.00g)をトルエン(20mL)に70℃で溶解し、活性炭(白鷺A-1:大阪ガスケミカル株式会社製)0.20gを加えて同温で1時間攪拌した。この溶液を70℃で濾過し(洗い:温トルエン5mL)、次いで減圧濃縮し、得られた固体を55℃で減圧乾燥することにより、DTL1.92gを得た。得られたDTLのHPLC純度は98.32%であった。また、DTL50mgをTHF10mLに溶解した溶液の波長400nmにおける透過率(T%)は34.0%であった。

[0076] <比較例2(晶析のみを行った例)>

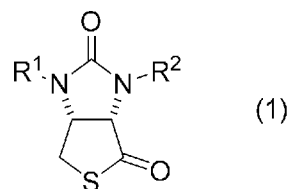
製造例2で得た粗体のDTL(1.00g)にトルエン(3mL)を加えて65℃で溶解した後、同温でヘプタン(3mL)をゆっくりと加えた。室

温まで徐々に冷却した後、室温で1時間、氷冷で2時間攪拌した後、さらに -20°C で17時間攪拌した。析出した結晶を濾過した後、ヘプタン（5 mL）で洗浄し、 55°C で減圧乾燥することにより、DTLの結晶0.92 gを得た。得られたDTLの結晶のHPLC純度は98.36%であった。また、DTLの結晶50 mgをTHF 10 mLに溶解した溶液の波長400 nmにおける透過率（T%）は55.3%であった。

請求の範囲

[請求項1] 下記式（１）：

[化1]



（式中、 R^1 及び R^2 はそれぞれ独立に、水素原子、又は置換若しくは非置換のベンジル基を示す。）

で表されるチオラクトン誘導体の粗体を含む溶液と活性炭とを接触させた後、前記チオラクトン誘導体の結晶を得ることを含む、チオラクトン誘導体の製造方法。

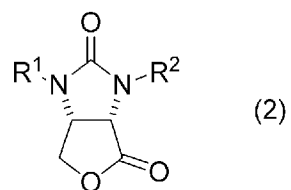
[請求項2] 炭化水素系溶媒中で前記チオラクトン誘導体の粗体と活性炭とを接触させる、請求項１に記載のチオラクトン誘導体の製造方法。

[請求項3] 炭化水素系溶媒中で前記チオラクトン誘導体を晶析させて該チオラクトン誘導体の結晶を得る、請求項１又は２に記載のチオラクトン誘導体の製造方法。

[請求項4] 前記炭化水素系溶媒が、トルエン、キシレン、メシチレン、クメン、ヘキサン、及びヘプタンからなる群より選択される少なくとも１種である、請求項２又は３に記載のチオラクトン誘導体の製造方法。

[請求項5] 下記式（２）：

[化2]



（式中、 R^1 及び R^2 は、前記式（１）と同義である。）

で表されるラクトン誘導体とチオカルボン酸アルカリ金属塩とを接触

させて前記チオラクトン誘導体の粗体を得ることをさらに含む、請求項1～4のいずれか1項に記載のチオラクトン誘導体の製造方法。

[請求項6] チオカルボン酸とアルカリ金属塩とを反応させてチオカルボン酸アルカリ金属塩を得ることをさらに含む、請求項5に記載のチオラクトン誘導体の製造方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2019/045285

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K 31/4188(2006.01)i; A61P 3/10(2006.01)i; C07D 495/04(2006.01)i
FI: C07D495/04 103; A61K31/4188; A61P3/10

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)

A61K31/4188; A61P3/10; C07D495/04

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)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CN 104530076 A (XINFARMACEUTICAL CO., LTD.) 22.04.2015 (2015-04-22) claims, paragraphs [0021], [0036], examples	1, 2, 4
Y	claims, paragraphs [0021], [0036], examples	3-6
X	CN 103936759 A (XINFARMACEUTICAL CO., LTD.) 23.07.2014 (2014-07-23) claims, paragraphs [0035], [0037], example 8	1, 2, 4
Y	claims, paragraphs [0035], [0037], example 8	3-6
X	CN 103880859 A (XINFARMACEUTICAL CO., LTD.) 25.06.2014 (2014-06-25) claims, paragraph [0038], examples 4, 5	1, 2, 4
Y	claims, paragraph [0038], examples 4, 5	3-6



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

"I" 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
15 January 2020 (15.01.2020)

Date of mailing of the international search report
28 January 2020 (28.01.2020)

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/JP2019/045285

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CN 103724358 A (XINFA PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 16.04.2014 (2014-04-16) claims, paragraph [0044], example 11	1, 2, 4
Y	claims, paragraph [0044], example 11	3-6
Y	浅原 照三 ほか, 溶剤ハンドブック, 株式会社講談社, 1985, pp. 47-51, in particular, tables 3.3, 3.4, non- official translation (ASAHARA, Teruzo et al, Solvents handbook, KODANSHA LTD.)	3, 4
Y	JP 2002-30881A (SUMITOMO CHEMICAL INDUSTRY COMPANY LIMITED) 23.10.2002 (2002-10-23) paragraph [0032]	3, 4
Y	JP 2000-351780 A (SUMITOMO CHEMICAL INDUSTRY COMPANY LIMITED) 19.12.2000 (2000-12-19) paragraph [0023]	3, 4
Y	CN 103554129 A (ANHUI TIGER VITAMIN IND CO., LTD.) 05.02.2014 (2014-02-05) claims, examples	5, 6
Y	JP 53-27279 B1 (F. HOFFMANN-LA ROCHE & CO. AG.) 07.08.1978 (1978-08-07) claims, examples	5, 6
Y	JP 2018-24643 A (TOKUYAMA CORPORATION) 15.02.2018 (2018-02-15) claim 6, example 4	5, 6
Y	CN 1548440 A (SHANGHAI DISAINUO VITAMIN CO., LTD.) 24.11.2004 (2004-11-24) claims, examples	5, 6

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.

PCT/JP2019/045285

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
CN 104530076 A	22 Apr. 20	(Family: none)	
CN 103936759 A	23 Jul. 2014	(Family: none)	
CN 103880859 A	25 Jun. 2014	(Family: none)	
CN 103724358 A	16 Apr. 2014	(Family: none)	
JP 2002-308881 A	23 Oct. 2002	(Family: none)	
JP 2000-351780 A	19 Dec. 2000	US 6635770 B1 column 5, lines 32-39 KR 10-2001-0014695 A CN 1277200 A (Family: none)	
CN 103554129 A	05 Feb. 2014	US 3740416 A claims, examples	
JP 53-27279 B1	07 Aug. 1978	EP 3495370 A1 claim 4, example 4	
JP 2018-24643 A	15 Feb. 2018	CN 109563102 A WO 2018/025722 A1 (Family: none)	
CN 1548440 A	24 Nov. 2004		

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC）） A61K 31/4188(2006.01)i; A61P 3/10(2006.01)i; C07D 495/04(2006.01)i FI: C07D495/04 103; A61K31/4188; A61P3/10		
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）） A61K31/4188; A61P3/10; C07D495/04		
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 1971-2020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)		
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 104530076 A (XINFA PHARMACEUTICAL CO LTD) 22.04.2015 (2015-04-22) 請求の範囲、[0021]、[0036]、実施例	1, 2, 4
Y	請求の範囲、[0021]、[0036]、実施例	3-6
X	CN 103936759 A (XINFA PHARMACEUTICAL CO LTD) 23.07.2014 (2014-07-23) 請求の範囲、[0035]、[0037]、実施例 8	1, 2, 4
Y	請求の範囲、[0035]、[0037]、実施例 8	3-6
X	CN 103880859 A (XINFA PHARMACEUTICAL CO LTD) 25.06.2014 (2014-06-25) 請求の範囲、[0038]、実施例 4、5	1, 2, 4
Y	請求の範囲、[0038]、実施例 4、5	3-6
X	CN 103724358 A (XINFA PHARMACEUTICAL CO LTD) 16.04.2014 (2014-04-16) 請求の範囲、[0044]、実施例 11	1, 2, 4
Y	請求の範囲、[0044]、実施例 11	3-6
Y	浅原 照三 ほか、溶剤ハンドブック、株式会社 講談社、1985, pages 47-51 特に表 3.3、3.4	3, 4
☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。 ☒ パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー “A” 特に関連のある文献ではなく、一般的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 15.01.2020		国際調査報告の発送日 28.01.2020
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） 薄井 慎矢 4H 7882 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	JP 2002-308881 A (住友化学工業株式会社) 23.10.2002 (2002 - 10 - 23) [0 0 3 2]	3, 4
Y	JP 2000-351780 A (住友化学工業株式会社) 19.12.2000 (2000 - 12 - 19) [0 0 2 3]	3, 4
Y	CN 103554129 A (ANHUI TIGER VITAMIN IND CO LTD) 05.02.2014 (2014 - 02 - 05) 請求の範囲、実施例	5, 6
Y	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) 特許請求の範囲、実施例	5, 6
Y	JP 2018-24643 A (株式会社トクヤマ) 15.02.2018 (2018 - 02 - 15) 請求項 6、実施例 4	5, 6
Y	CN 1548440 A (SHANGHAI DISAINUO VITAMIN CO L) 24.11.2004 (2004 - 11 - 24) 請求の範囲、実施例	5, 6

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/JP2019/045285

引用文献			公表日	パテントファミリー文献	公表日
CN	104530076	A	22.04.2015	(ファミリーなし)	
CN	103936759	A	23.07.2014	(ファミリーなし)	
CN	103880859	A	25.06.2014	(ファミリーなし)	
CN	103724358	A	16.04.2014	(ファミリーなし)	
JP	2002-308881	A	23.10.2002	(ファミリーなし)	
JP	2000-351780	A	19.12.2000	US 6635770 B1	
				第5カラム第32行目-第39行目	
				KR 10-2001-0014695 A	
				CN 1277200 A	
CN	103554129	A	05.02.2014	(ファミリーなし)	
JP	53-27279	B1	07.08.1978	US 3740416 A	
				claims, EXAMPLEs	
JP	2018-24643	A	15.02.2018	EP 3495370 A1	
				claim 4, Example 4	
				CN 109563102 A	
				WO 2018/025722 A1	
CN	1548440	A	24.11.2004	(ファミリーなし)	