

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4759500号  
(P4759500)

(45) 発行日 平成23年8月31日(2011.8.31)

(24) 登録日 平成23年6月10日(2011.6.10)

(51) Int.Cl. F I  
**C O 7 D 333/54 (2006.01)** C O 7 D 333/54 C S P  
**C O 7 D 333/56 (2006.01)** C O 7 D 333/56

請求項の数 4 (全 29 頁)

(21) 出願番号	特願2006-331956 (P2006-331956)	(73) 特許権者	000003001 帝人株式会社
(22) 出願日	平成18年12月8日(2006.12.8)		大阪府大阪市中央区南本町1丁目6番7号
(62) 分割の表示	特願2002-565972 (P2002-565972) の分割	(74) 代理人	100099678 弁理士 三原 秀子
原出願日	平成14年2月22日(2002.2.22)	(72) 発明者	斉藤 博 東京都日野市旭が丘4丁目3番2号 帝人 株式会社 東京研究センター内
(65) 公開番号	特開2007-119483 (P2007-119483A)	(72) 発明者	土屋 直樹 東京都日野市旭が丘4丁目3番2号 帝人 株式会社 東京研究センター内
(43) 公開日	平成19年5月17日(2007.5.17)	(72) 発明者	水野 剛志 東京都日野市旭が丘4丁目3番2号 帝人 株式会社 東京研究センター内
審査請求日	平成18年12月26日(2006.12.26)		
(31) 優先権主張番号	特願2001-46275 (P2001-46275)		
(32) 優先日	平成13年2月22日(2001.2.22)		
(33) 優先権主張国	日本国(JP)		
(31) 優先権主張番号	特願2001-135927 (P2001-135927)		
(32) 優先日	平成13年5月7日(2001.5.7)		
(33) 優先権主張国	日本国(JP)		
前置審査			最終頁に続く

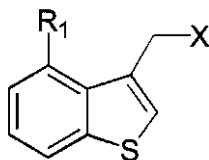
(54) 【発明の名称】 ベンゾ [ b ] チオフェン誘導体、およびその製造方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下記式 ( I )

【化 1】



( I )

[ 式中、R<sub>1</sub> は、トリハロメチル基、又は炭素数 1 ~ 4 のアルキル基を表す。X はヒドロキシル基を表す。 ]

で示される 3 , 4 - 二置換ベンゾ [ b ] チオフェン誘導体。

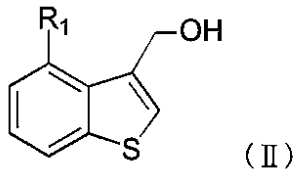
【請求項 2】

前記式 ( I ) において、R<sub>1</sub> がメチル基である、請求項 1 に記載の 3 - ヒドロキシメチル - 4 - メチル - ベンゾ [ b ] チオフェン。

【請求項 3】

式 ( I I )

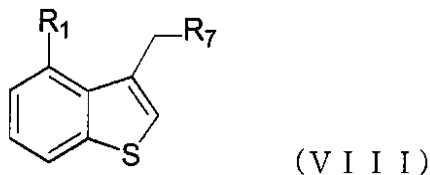
## 【化2】



[式中、 $R_1$  はトリハロメチル基又は炭素数1～4のアルキル基を表す。]  
 で示される4-置換-3-ヒドロキシメチル-ベンゾ[b]チオフェン誘導体のヒドロキシル基を、炭化水素又は芳香族炭化水素の溶媒中において、ハロゲン化水素、ハロゲン化リン、スルホン酸クロリド、又はハロゲン化チオニルによって、室温から還流温度で、数十分から数時間で、ハロゲン原子に変換することを特徴とする、下記式(VIII)

10

## 【化3】



[式中、 $R_1$  はトリハロメチル基、又は炭素数1～4のアルキル基を表す。 $R_7$  はハロゲン原子を表す。]

20

で示される4-置換-3-ハロメチル-ベンゾ[b]チオフェン誘導体の製造方法。

## 【請求項4】

前記式(VIII)において、 $R_1$  がメチル基である請求項3に記載の4-メチル-3-ハロメチル-ベンゾ[b]チオフェン誘導体の製造方法。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

本発明は、医薬品の分野で有用な化合物として重要なベンゾ[b]チオフェン誘導体、およびその製造方法に関する。

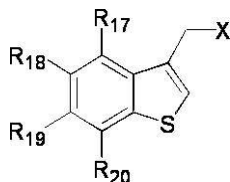
30

## 【背景技術】

## 【0002】

置換-ベンゾ[b]チオフェン誘導体は現在までに数多くが合成され、化成品、医薬品等の原料として多数用いられている。その中でも、下記式(XII)

## 【化1】



## (XII)

[式中、 $R_{17} \sim R_{20}$  は同時またはそれぞれ独立に、水素原子、ハロゲン原子、トリハロメチル基、炭素数1～4のアルキル基、炭素数1～4のアルコキシ基、もしくはシアノ基を表す。 $X$  はヒドロキシル基またはハロゲン原子を表す。]

40

に示される、3-置換-ベンゾチオフェン誘導体は、薬理的に活性な化合物の製造における中間体として極めて重要である。例えば式(XII)で示される3-置換-ベンゾ[b]チオフェン誘導体のうち、 $R_{17}$  から  $R_{20}$  が水素原子、かつ  $X$  が臭素原子で示される化合物、 $R_{17}$  がメチル基で  $R_{18}$  から  $R_{20}$  が水素原子、かつ  $X$  が臭素原子で示される化合物、 $R_{18}$  がメチル基で  $R_{17}$ 、 $R_{19}$ 、 $R_{20}$  が水素原子、かつ  $X$  が臭素原子で示される化合物、 $R_{17}$ 、 $R_{19}$  がメチル基で  $R_{18}$ 、 $R_{20}$  が水素原子、かつ  $X$  が臭

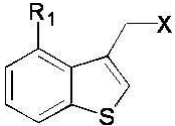
50

素原子で示される化合物は、W O 0 1 / 5 3 2 9 1 に示されているベンズイミダゾール誘導体の、合成中間体の原料等になりうるものであり、薬理的に活性な化合物の製造における中間体として極めて重要といえる。W O 0 1 / 5 3 2 9 1 に示されているベンズイミダゾール誘導体は、医薬上有用なベンズイミダゾール誘導体であり、気管支喘息等の呼吸器疾患、硬化性血管病変、血管内狭窄、末梢循環器障害を始めとする様々な疾患に対する予防剤及び/または治療剤に応用可能な化合物として有望と考えられる。

【 0 0 0 3 】

特に、下記式 ( I )

【化 2】



10

( I )

[ 式中、 $R_1$  はハロゲン原子、トリハロメチル基、炭素数 1 ~ 4 のアルキル基、または炭素数 1 ~ 4 のアルコキシ基を表す。X はヒドロキシル基またはハロゲン原子を表す。]

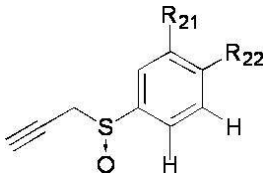
で示される 3, 4 - 二置換 - ベンゾ [ b ] チオフェン誘導体はその構造的特徴により、ベンゾ [ b ] チオフェン骨格合成の際に 4 位、6 位の異性体が発生する。そして、その異性体の分離が非常に困難なため、3, 4 - 二置換 - ベンゾ [ b ] チオフェン誘導体は合成された報告がない。しかしながら、3, 4 - 二置換 - ベンゾ [ b ] チオフェン誘導体は、その特徴ある構造ゆえ、医薬品開発における高活性物質の原料として非常に期待される。

20

【 0 0 0 4 】

本発明の化合物の合成に関連する技術としては、“ J. Chem. Soc., Chem. Comm., 848 (1974)” に記載の技術が挙げられる。これは、ベンゼンチオールにプロパルギル基を導入し、次いで酸化反応で、下記式 ( X I V )

【化 3】



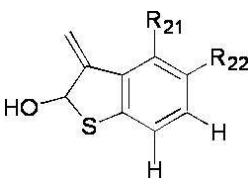
30

( X I V )

[ 式中、 $R_{21}$ 、 $R_{22}$  は全て水素原子、または  $R_{21}$ 、 $R_{22}$  でベンゼン環を形成しても良い。]

で示される化合物を得、それを熱転移反応に供して下記式 ( X V )

【化 4】



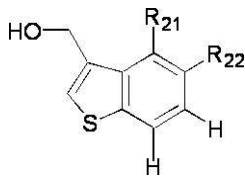
40

( X V )

[ 式中、 $R_{21}$ 、 $R_{22}$  は全て水素原子、または  $R_{21}$ 、 $R_{22}$  でベンゼン環を形成しても良い。]

で示される化合物を得、さらに p - トルエンスルホン酸存在下、水 - ジオキサン中で熱転移反応に供して下記式 ( X V I )

## 【化5】



(XVI)

[式中、 $R_{21}$ 、 $R_{22}$ は全て水素原子、または $R_{21}$ 、 $R_{22}$ でベンゼン環を形成しても良い。]

が得られる反応が報告されている。

10

## 【0005】

しかし、該文献には、4-置換-3-ヒドロキシメチル-ベンゾ[b]チオフェン誘導体については何ら記載がなく、製法についてもp-トルエンスルホン酸-ジオキサン存在下という条件のみが記載されているのみである。

## 【0006】

また、該文献に記載の条件で合成すると、本発明の製造方法と比較して、異性体である6-置換-3-ヒドロキシメチル-ベンゾ[b]チオフェン誘導体以外にも副生成物の割合が多く生成し、そのためカラムクロマトグラフィーによる精製が必須となるので、工業的製法には全く適していない。その上、目的物質の画分は、4-置換-3-ヒドロキシメチル-ベンゾ[b]チオフェンと6-置換-3-ヒドロキシメチル-ベンゾ[b]チオフェンの約3:2の混合物となり、この混合物から4-置換-3-ヒドロキシメチル-ベンゾ[b]チオフェンを分離する方法については、何ら記載されておらず、またカラムクロマトグラフィー精製でも完全に分離することはできない。現在までに報告されている合成方法では、4-置換-3-ヒドロキシメチル-ベンゾ[b]チオフェンの合成は非常に困難であった。

20

## 【0007】

また、該文献における3-ヒドロキシメチルベンゾ[b]チオフェンの合成についても、副生成物の合成によって、収率が64%と低く、このあとのハロゲン化(3-ハロメチル-ベンゾ[b]チオフェンの合成)等を考慮すると工程が増えるので、工業的に不利である。

30

## 【0008】

また、3-ハロメチル-ベンゾ[b]チオフェン誘導体の他の合成法としては、p-トルエンチオールにプロモアセトアルデヒドジエチルアセタールを反応させスルフィドとした後、ポリリン酸で環化して5-メチル-ベンゾ[b]チオフェンを得た後に、塩化水素ガス-ホルムアルデヒドを作用させて、クロロメチル基を導入する方法(J.Chem.Soc., C, 514(1968))や、ベンゾ[b]チオフェンにフリーデル・クラフツ反応を行い、原料となる3-クロロアセチル-ベンゾ[b]チオフェン誘導体を合成し(J.Chem.Soc., Perkin Trans. 2, 1250, (1973))、これを加水分解した後に、還元、ハロゲン化する方法等がある。しかし、いずれの方法でも、2位、3位の両方にハロメチル基が導入され、その選択性は必ずしも高くなく、また何よりも3-ハロメチル-ベンゾチオフェン誘導体の2-ハロメチル-ベンゾチオフェン誘導体からの分離が、非常に困難である。

40

## 【0009】

以上の状況から、式(I)で表される4-置換-3-ヒドロキシメチル-ベンゾ[b]チオフェン誘導体は要望され、また、その効率的、かつ簡便な合成方法が望まれていた。

また、3-ハロメチル-ベンゾ[b]チオフェン誘導体の効率的、かつ簡便な合成法についても、望まれていた。

## 【0010】

【特許文献1】国際公開第01/53291号パンフレット

【非特許文献1】J.Chem.Soc., Chem. Comm., 848(1974)

【非特許文献2】J.Chem.Soc., C, 514(1968)

50

【非特許文献3】J.Chem.Soc., Perkin Trans. 2, 1250, (1973)

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0011】

本発明の目的は、従来の合成法では困難であった3,4-二置換-ベンゾ[b]チオフェン誘導体を提供し、その製造方法を提供することである。また、本発明の目的は、短工程でかつ高純度の3-ハロメチル-ベンゾ[b]チオフェン誘導体の製造方法についても提供することである。

【課題を解決するための手段】

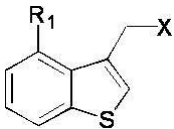
【0012】

本発明者らは上記目的を達成するため鋭意検討した結果、医薬品等の原料として有用な3,4-二置換-ベンゾ[b]チオフェン誘導体を見出し、その選択的合成方法を見出した。また、3-ハロメチル-ベンゾ[b]チオフェン誘導体の効率的な合成方法を見出した。

【0013】

本発明は、式(I)

【化6】



(I)

[式中、R<sub>1</sub>はハロゲン原子、トリハロメチル基、炭素数1~4のアルキル基、または炭素数1~4のアルコキシ基を表す。Xはヒドロキシル基またはハロゲン原子を表す。]で示される3,4-二置換-ベンゾ[b]チオフェン誘導体である。

【0014】

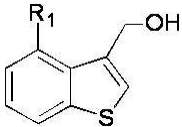
前記式(I)において、Xがヒドロキシル基であることが好ましく、さらに、R<sub>1</sub>がメチル基であることがより好ましい。

また、前記式(I)において、Xがハロゲンであることが好ましく、さらに、R<sub>1</sub>がメチル基、Xが臭素原子であることがより好ましい。

【0015】

また本発明は、下記式(II)

【化7】

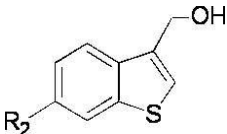


(II)

[式中、R<sub>1</sub>はハロゲン原子、トリハロメチル基、炭素数1~4のアルキル基、または炭素数1~4のアルコキシ基を表す。]

と下記式(III)

【化8】



(III)

[式中、R<sub>2</sub>はハロゲン原子、トリハロメチル基、炭素数1~4のアルキル基、または炭素数1~4のアルコキシ基を表す。]

で示されるベンゾ[b]チオフェン誘導体を含む混合物を、溶媒中で結晶化させることに

10

20

30

40

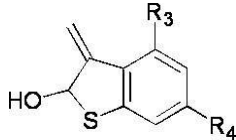
50

よって、前記式 ( I I ) で示されるベンゾ [ b ] チオフェン誘導体を得る方法である。結晶化させる前記溶媒は、炭素数 5 ~ 8 の直鎖、環状、もしくは分岐状の炭化水素と炭素数 2 から 6 のカルボン酸エステルの混合溶媒、または炭素数 5 ~ 8 の直鎖、環状、もしくは分岐状の炭化水素と炭素数 6 から 8 の芳香族炭化水素の混合溶媒、またはアセトニトリルであることが好ましい。

【 0 0 1 6 】

さらに、本発明は、下記式 ( I V )

【 化 9 】

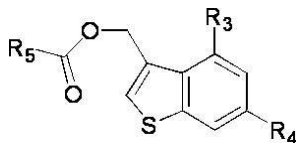


( I V )

[ 式中、 $R_3$  が水素でかつ  $R_4$  はハロゲン原子、トリハロメチル基、炭素数 1 ~ 4 のアルキル基、もしくは炭素数 1 ~ 4 のアルコキシ基を表すか、または  $R_3$  がハロゲン原子、トリハロメチル基、炭素数 1 ~ 4 のアルキル基、もしくは炭素数 1 ~ 4 のアルコキシ基でかつ  $R_4$  は水素を表す。]

で示される化合物に、炭素数 1 ~ 4 のカルボン酸、もしくはそのカルボン酸無水物、またはトリフルオロ酢酸、もしくはそのトリフルオロ酢酸無水物のうちの 1 種類もしくは 2 種類以上と反応させることによって、下記式 ( V )

【 化 1 0 】



( V )

[ 式中、 $R_3$  および  $R_4$  は上記式 ( I V ) に同じ。  $R_5$  は水素原子、炭素数 1 ~ 3 のアルキル基、またはトリフルオロメチル基を表す。]

で示されるベンゾ [ b ] チオフェン誘導体の製造方法である。

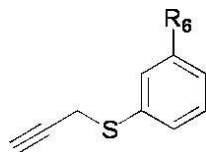
【 0 0 1 7 】

さらに、本発明は、前記式 ( V ) で示される化合物を、水素化金属錯化合物で還元、または塩基性加水分解、もしくは酸性加水分解することによって、前記式 ( I I ) で示されるベンゾ [ b ] チオフェン誘導体、または前記式 ( I I I ) で示されるベンゾ [ b ] チオフェン誘導体の製造方法である。還元は、水素化ホウ素ナトリウムで行われることが好ましい。

【 0 0 1 8 】

さらに、本発明は、*m*-置換ベンゼンチオールにプロパルギル基を導入して下記式 ( V I )

【 化 1 1 】



( V I )

[ 式中、 $R_6$  はハロゲン原子、トリハロメチル基、炭素数 1 ~ 4 のアルキル基、もしくは炭素数 1 ~ 4 のアルコキシ基を表す。]

で示される化合物を得、

次にこれを酸化して下記式 ( V I I )

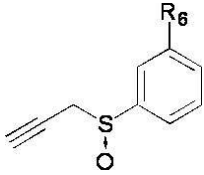
10

20

30

40

## 【化 1 2】



(VI I)

[ 式中、 $R_6$ は上記式 (VI I) の定義に同じ。 ]

で示される化合物を得、

さらにこれを熱転移反応に供して、前記式 (IV) で示される化合物を得、

これを、炭素数1~4のカルボン酸もしくはそのカルボン酸無水物、またはトリフルオロ酢酸もしくはそのトリフルオロ酢酸無水物のうちの1種類もしくは2種類以上と反応させることによって、前記式 (V) で示される化合物を得た後に、

エステル基をヒドロキシ基に変換して得られる前記式 (II) で示されるベンゾ [ b ] チオフェン誘導体及び前記式 (II I) で示されるベンゾ [ b ] チオフェン誘導体の混合物を、溶媒中で晶析することによる、前記式 (II) で示される4 - 置換 - 3 - ヒドロキシメチル - ベンゾ [ b ] チオフェン誘導体の製造方法である。前記式 (VI I) において、 $R_6$  がメチル基であることが好ましい。

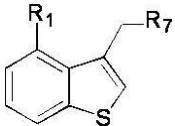
10

## 【0019】

さらに本発明は、前記式 (II) で示される4 - 置換 - 3 - ヒドロキシメチル - ベンゾ [ b ] チオフェン誘導体のヒドロキシ基を、さらにハロゲン原子に変換することを特徴とする、下記式 (VI II)

20

## 【化 1 3】



(VI II)

[ 式中、 $R_1$ はハロゲン原子、トリハロメチル基、炭素数1~4のアルキル基、もしくは炭素数1~4のアルコキシ基を表す。 $R_7$ はハロゲン原子を表す。 ]

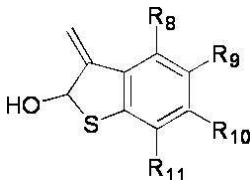
で示される4 - 置換 - 3 - ハロメチル - ベンゾ [ b ] チオフェン誘導体の製造方法である。前記式 (VI II) において、 $R_1$  がメチル基であることが好ましい。

30

## 【0020】

さらに、本発明は、下記式 (IX)

## 【化 1 4】



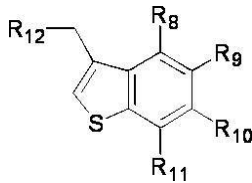
(IX)

[ 式中、 $R_8$ から $R_{11}$ は同時またはそれぞれ独立に水素原子、ハロゲン原子、トリハロメチル基、シアノ基、炭素数1~4のアルキル基、炭素数1~4のアルコキシ基、炭素数1~4のアルキルチオ基、炭素数1~4のアシルオキシ基、炭素数1~4のアシルアミノ基、もしくはトリハロメトキシ基を表す。 ]

で示される化合物を等量以上の酸と反応させることによって、下記式 (X)

40

## 【化15】



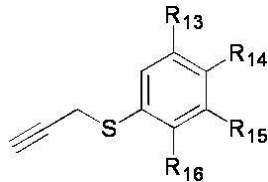
(X)

[式中、 $R_8$  から  $R_{11}$  は一般式 (IX) と同じ。  $R_{12}$  はハロゲン原子を表す。] 10  
 で示される 3 - ハロメチル - ベンゾ [b] チオフェン誘導体化合物の製造方法である。

## 【0021】

さらに本発明は、置換ベンゼンチオールにプロパルギル基を導入して、下記式 (XI) 10

## 【化16】

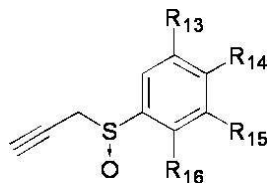


(XI)

[式中、 $R_{13}$  及び  $R_{15}$  が同時に、かつ  $R_{14}$  が独立にハロゲン原子、トリハロメチル 20  
 基、シアノ基、炭素数 1 ~ 4 のアルキル基、炭素数 1 ~ 4 のアルコキシ基、炭素数 1 ~ 4  
 のアルキルチオ基、炭素数 1 ~ 4 のアシルオキシ基、炭素数 1 ~ 4 のアシルアミノ基、も  
 しくはトリハロメトキシ基で、かつ  $R_{16}$  が水素原子を表すか、あるいは、 $R_{16}$  がハロ  
 ゲン原子、トリハロメチル基、シアノ基、炭素数 1 ~ 4 のアルキル基、炭素数 1 ~ 4 のア  
 ルコキシ基、炭素数 1 ~ 4 のアルキルチオ基、炭素数 1 ~ 4 のアシルオキシ基、炭素数 1  
 ~ 4 のアシルアミノ基、もしくはトリハロメトキシ基、かつ  $R_{13}$  ~  $R_{15}$  が同時または  
 それぞれ独立に水素原子、ハロゲン原子、トリハロメチル基、シアノ基、炭素数 1 ~ 4 の  
 アルキル基、炭素数 1 ~ 4 のアルコキシ基、炭素数 1 ~ 4 のアルキルチオ基、炭素数 1 ~  
 4 のアシルオキシ基、炭素数 1 ~ 4 のアシルアミノ基、もしくはトリハロメトキシ基を表  
 す。]

で示される化合物を得、化合物 (XI) を酸化して、下記式 (XII) 30

## 【化17】



(XII)

[式中、 $R_{13}$  から  $R_{16}$  は前記式 (XI) に同じ。]

で示される化合物を得、

式 (XII) で示される化合物を熱転移反応に供して、前記式 (IX) で示される化合物 40  
 を得、これを等量以上の酸と反応させて、式 (X) で示される化合物を製造する方法であ  
 る。

## 【0022】

本発明の、前記式 (IX) 及び前記式 (X) の  $R_8$  及び  $R_{10}$  が同時に、かつ  $R_9$  が独 50  
 立に水素原子、炭素数 1 ~ 4 のアルキル基で、かつ  $R_{11}$  が水素原子を表すか、あるいは  
 、 $R_{11}$  が炭素数 1 ~ 4 のアルキル基、かつ  $R_8$  ~  $R_{10}$  が同時またはそれぞれ独立に水  
 素原子、ハロゲン原子、トリハロメチル基、シアノ基、炭素数 1 ~ 4 のアルキル基、炭素  
 数 1 ~ 4 のアルコキシ基、炭素数 1 ~ 4 のアルキルチオ基、炭素数 1 ~ 4 のアシルオキシ  
 基、炭素数 1 ~ 4 のアシルアミノ基、もしくはトリハロメトキシ基であり、及び前記式 (X  
 I) 及び前記式 (XII) の  $R_{13}$  及び  $R_{15}$  が同時に、かつ  $R_{14}$  が独立に水素原子



もしくは炭素数 1 ~ 4 のアルキル基で、かつ  $R_{16}$  が水素原子を表すか、あるいは、 $R_{16}$  が炭素数 1 ~ 4 のアルキル基、かつ  $R_{13} \sim R_{15}$  が同時またはそれぞれ独立に水素原子、ハロゲン原子、トリハロメチル基、シアノ基、炭素数 1 ~ 4 のアルキル基、炭素数 1 ~ 4 のアルコキシ基、炭素数 1 ~ 4 のアルキルチオ基、炭素数 1 ~ 4 のアシルオキシ基、炭素数 1 ~ 4 のアシルアミノ基、もしくはトリハロメトキシ基であることが好ましい。

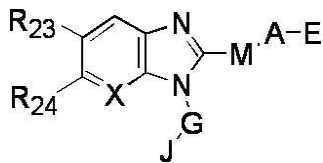
【0023】

本発明の前記式 (X) において、式中、 $R_{12}$  が塩素原子または臭素原子であることが好ましい。

さらに本発明は、前記式 (I) または前記式 (X) から、一般式 (XX) で表されるベンズイミダゾール誘導体 (一般式 (XX)) を製造する方法である。

【0024】

【化18】



(XX)

[式 (XX) 中、 $R_{23}$  および  $R_{24}$  は、同時にもしくはそれぞれ独立に水素原子、ハロゲン原子、トリハロメチル基、シアノ基、水酸基、炭素数 1 ~ 4 のアルキル基、炭素数 1 ~ 4 のアルコキシ基、または  $R_{23}$  および  $R_{24}$  は一緒になって  $-O-CH_2-O-$ 、 $-O-CH_2-CH_2-O-$ 、もしくは  $-CH_2-CH_2-CH_2-$  (この場合、その炭素原子は 1 つもしくは複数の炭素数 1 ~ 4 のアルキル基で置換されていてもよい。) を表す。

【0025】

A は、置換もしくは無置換の炭素数 1 ~ 7 の直鎖、環状、もしくは分岐状のアルキレン基またはアルケニレン基を表し、途中に  $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NR_{25}-$  (ここで、 $R_{25}$  は水素原子または直鎖もしくは分岐状の炭素数 1 ~ 6 のアルキル基を表す。) を一つもしくは複数個含んでもよい。これらの基がもちうる置換基は、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、シアノ基、直鎖もしくは分岐状の炭素数 1 ~ 6 のアルキル基、直鎖状もしくは分岐状の炭素数 1 ~ 6 のアルコキシ基 (隣接する 2 個がアセタール結合を形成している場合を含む。)、直鎖もしくは分岐状の炭素数 1 ~ 6 のアルキルチオ基、直鎖もしくは分岐状の炭素数 1 ~ 6 のアルキルスルホニル基、直鎖もしくは分岐状の炭素数 1 ~ 6 のアシル基、直鎖もしくは分岐状の炭素数 1 ~ 6 のアシルアミノ基、トリハロメチル基、トリハロメトキシ基、フェニル基、オキソ基、または一つ以上のハロゲン原子で置換されてもよいフェノキシ基である。これらの置換基は、アルキレン基またはアルケニレン基の任意の場所で一つもしくは複数個それぞれ独立に置換していてもよい。ただし、式 (XX) 中、M が単結合で M に結合する A の炭素に水酸基とフェニル基が同時に置換する場合は除く。

【0026】

E は、 $-COOR_{25}$ 、 $-SO_3R_{25}$ 、 $-CONHR_{25}$ 、 $-SO_2NHR_{25}$ 、テトラゾール-5-イル基、5-オキソ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル基、または 5-オキソ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル基 (ここで、 $R_{25}$  は上記と同様のものを表す。) を表す。

M は、単結合または  $-S(O)_m-$  を表し、m は 0 ~ 2 の整数である。

G かつ J は、前記式 (I)、または前記式 (X) を表す。但し、G は前記式 (I)、並びに前記式 (X) のベンゾチオフェンの 3 位のメチレンを表し、前記式 (I) の X、並びに前記式 (X) の  $R_{12}$  は、ベンズイミダゾール環上の窒素原子に置き換わる。

X は、 $-CH=$  または窒素原子を表す。]

【発明を実施するための最良の形態】

【0027】

以下に、本発明によるベンゾチオフェン誘導体、及びその製造方法の例を以下に挙げる

10

20

30

40

50

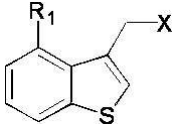
が、本発明はこれらによって限定されるものではない。

まず、3, 4 - 二置換 - ベンゾ [ b ] チオフェン誘導体およびその製造方法の例を以下に挙げる。

【0028】

本発明は、式 ( I )

【化19】



10

( I )

[ 式中、 $R_1$  はハロゲン原子、トリハロメチル基、炭素数 1 ~ 4 のアルキル基、もしくは炭素数 1 ~ 4 のアルコキシ基を表す。X はヒドロキシル基もしくはハロゲン原子を表す。

]

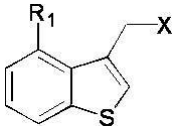
で示される 3, 4 - 二置換 - ベンゾ [ b ] チオフェン誘導体である。 $R_1$  は、好ましくは、トリハロメチル基、メチル基を挙げることができ、さらに好ましくはメチル基を挙げることができる。また、X は、好ましくはヒドロキシル基、臭素原子、塩素原子を挙げることができる。

【0029】

式 ( I ) の化合物としては、具体的には表 1 に記載したものが好ましい。表中、特に好ましい化合物は、化合物番号 1, 2, 3 の化合物である。

20

【化20】



( I )

【0030】

【表1】

化合物No.	$R_1$	X
1	Me	OH
2	Me	Cl
3	Me	Br
4	$CF_3$	OH
5	$CF_3$	Cl
6	$CF_3$	Br

30

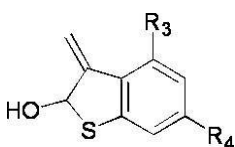
(Me はメチル基を表す。)

40

【0031】

式 ( I ) の製法としては、式 ( IV )

【化21】



( IV )

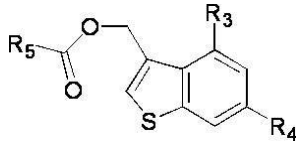
[ 式中、 $R_3$  が水素でかつ  $R_4$  はハロゲン原子、トリハロメチル基、炭素数 1 ~ 4 のアルキル基、炭素数 1 ~ 4 のアルコキシ基を表すか、または  $R_3$  がハロゲン原子、トリハロメ

50

チル基、炭素数 1 ~ 4 のアルキル基、炭素数 1 ~ 4 のアルコキシ基でかつ R<sub>4</sub> は水素を表す。]

で示される化合物に、炭素数 1 ~ 4 のカルボン酸、もしくはトリフルオロ酢酸、またはそのカルボン酸無水物もしくはトリフルオロ酢酸無水物のうちの 1 種類もしくは 2 種類以上と反応させることによって、式 (V)

【化 2 2】



(V)

[式中、R<sub>3</sub> 及び R<sub>4</sub> は、式 (IV) の定義に同じ。R<sub>5</sub> は水素原子か、または炭素数 1 ~ 3 のアルキル基またはトリフルオロメチル基を表す。]

で示される化合物を製造する。

【0032】

本発明において、式 (IV) から式 (V) への反応に用いる溶媒としては、トルエン、テトラヒドロフラン、ジオキサン、酢酸 i - プロピル、酢酸 n - プロピル等が挙げられる。好ましくは、トルエン、テトラヒドロフラン、ジオキサンが挙げられる。

【0033】

また、カルボン酸、または酸無水物としては、酢酸、トリフルオロ酢酸、無水酢酸、トリフルオロ酢酸無水物等が挙げられる。好ましくは、トリフルオロ酢酸、トリフルオロ酢酸無水物、特に好ましくは、トリフルオロ酢酸無水物が挙げられる。

【0034】

その後、式 (V) で表される化合物のエステル基をヒドロキシル基に変換することによって、式 (II) 及び式 (III) で示される化合物を含む混合物を得る。式 (V) で示される化合物のエステル基を、式 (II) で示される化合物のヒドロキシル基へと変換するには、酸加水分解、塩基性加水分解、または水素化金属錯化合物による還元等を行う。好ましくは、塩基性加水分解、水素化金属錯化合物による還元である。塩基性加水分解の塩基としては、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム等が好ましい。また水素化金属錯化合物としては、水素化アルミニウムリチウム、水素化ホウ素ナトリウム等が挙げられるが、水素化ホウ素ナトリウムが好ましい。

【0035】

次に、その式 (II) 及び式 (III) で示される化合物を含む混合物を、溶媒中で結晶化させることによって、式 (II) で示される 4 - 置換 - 3 - ヒドロキシメチル - ベンゾチオフェン誘導体を得ることができる。結晶化させる溶媒は、特に限定されないが、炭素数 5 ~ 8 の直鎖、環状、もしくは分岐状の炭化水素と炭素数 2 ~ 6 のカルボン酸エステルの混合溶媒中か、または炭素数 5 ~ 8 の直鎖、環状、または分岐状の炭化水素と炭素数 6 から 8 の芳香族炭化水素の混合溶媒か、またはアセトニトリル中で晶析する方法を挙げることができる。

【0036】

炭化水素の好ましい例としては、ペンタン、ヘキサン、シクロヘキサン、ヘプタン、オクタンを挙げることができる。このうち、特に好ましいものとしては、ヘキサン、シクロヘキサンを挙げることができる。なお、これらの炭化水素は、単独溶媒で用いても、混合溶媒で用いても良い。芳香族の炭化水素の好ましい例としては、ベンゼン、トルエン、キシレンを挙げることができる。このうち、特に好ましいものとしては、トルエンを挙げることができる。カルボン酸エステルのカルボン酸としては、ギ酸、酢酸、プロピオン酸等が好ましい。またエステルとしては、メチルエステル、エチルエステル、プロピルエステル、イソプロピルエステル等が好ましい。カルボン酸エステルは好ましくは、酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸イソプロピル、ギ酸エチル、プロピオン酸エチルが挙げられ、特に好ましくは、酢酸エチルを挙げることができる。

10

20

30

40

50

## 【0037】

好ましい晶析条件の溶媒の組み合わせとしては、ヘキサン - 酢酸エチル、シクロヘキサン - 酢酸エチル、ヘキサン - シクロヘキサン - 酢酸エチル、ヘキサン トルエン、シクロヘキサン トルエン、ヘキサン シクロヘキサン トルエン、ヘキサン キシレン、シクロヘキサン キシレン、ヘキサン シクロヘキサン キシレン、またはアセトニトリル中で晶析する方法を挙げることができる。

## 【0038】

晶析の条件としては、炭素数 5 ~ 8 の直鎖、環状、または分岐状の炭化水素 - 炭素数 2 ~ 6 のカルボン酸エステルの混合溶媒中、または炭素数 5 ~ 8 の直鎖、環状、または分岐状の炭化水素と炭素数 6 から 8 の芳香族炭化水素の混合溶媒中、またはアセトニトリル中で還流し、その後冷却して晶析する方法、または炭素数 6 ~ 8 の芳香族炭化水素か、炭素数 2 ~ 6 のカルボン酸エステルに溶解させた後に、炭素数 5 ~ 8 の直鎖、環状、または分岐状の炭化水素を加えることによって混合溶媒中で晶析する方法が挙げられる。

10

## 【0039】

混合溶媒の比率としては炭素数 5 ~ 8 の炭化水素 : カルボン酸エステル = 1 : 2 ~ 9 : 1 が挙げられるが、好ましくは、炭素数 5 ~ 8 の炭化水素 : カルボン酸エステル = 1 : 2 ~ 5 : 1 を挙げることができる。また炭素数 6 ~ 8 の芳香族炭化水素を用いる場合の比率としては、炭素数 5 ~ 8 の炭化水素 : 芳香族炭化水素 = 1 : 2 ~ 5 : 1 が挙げられるが、好ましくは、炭素数 5 ~ 8 の炭化水素 : 芳香族炭化水素 = 1 : 2 ~ 3 : 1 を挙げることができる。好ましい晶析条件の例としては、ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 2 ~ 5 : 1 か、またはシクロヘキサンとヘキサンの混合溶媒 : 酢酸エチル = 1 : 2 ~ 5 : 1 か、またはヘキサン : トルエン = 1 : 2 ~ 3 : 1 か、またはシクロヘキサンとヘキサンの混合溶媒 : トルエン = 1 : 2 ~ 3 : 1 を挙げることができる。なお、シクロヘキサンとヘキサンの好ましい比率としては、シクロヘキサン : ヘキサン = 1 : 3 ~ 3 : 1 を挙げることができる。

20

## 【0040】

基質に対する溶媒の量は、特に限定しないが、好ましくは基質重量に対し、1倍から10倍量、特に好ましくは、基質重量の2倍から5倍量を挙げることができる。

必要に応じて、得られた式 (II) で表される化合物のヒドロキシル基をハロゲン原子に変換することによって、式 (VIII) で示される 4 - 置換 - 3 - ハロメチル - ベンゾチオフェン誘導体を得ることができる。

30

## 【0041】

本発明の式 (II) から式 (VIII) へのハロメチル化の試薬としては、ハロゲン化水素、ハロゲン化リン、スルホン酸クロリド、ハロゲン化チオニル等が挙げられるが、好ましくは、ハロゲン化リン、ハロゲン化チオニル、特に好ましくは三臭化リンを挙げることができる。

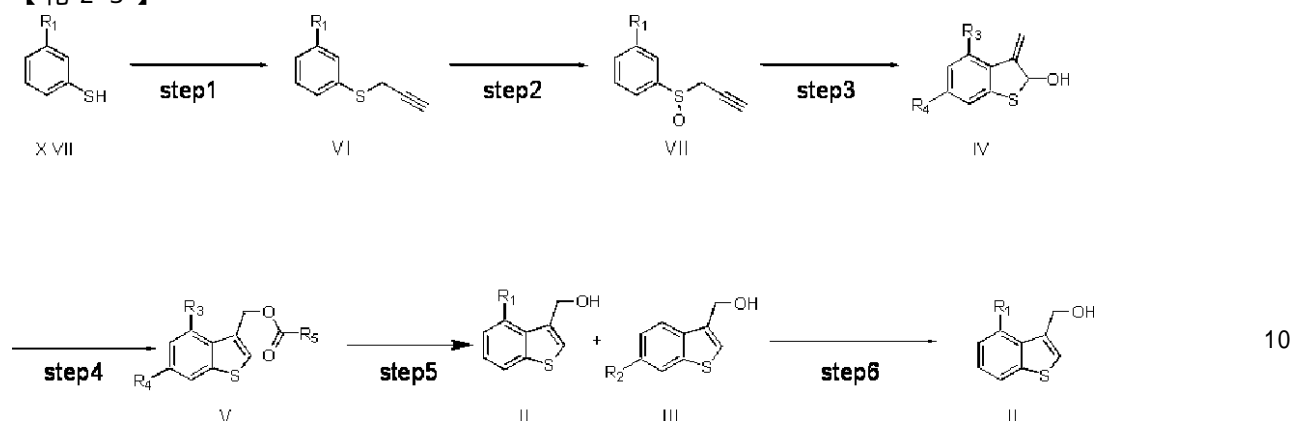
## 【0042】

本発明の式 (II) で表される化合物を、市販の原料化合物から合成する方法を以下に述べる。この方法は、適宜選択することができるが、以下に示す方法が効率的、かつ高純度に合成することができ、好ましい。以下に具体例を挙げて説明する。

## 【0043】

40

## 【化23】



## 【0044】

## (第1工程)

本工程は(XVII)で表されるm-トルエンチオールにメルカプト基にプロパルギル基を導入して、(VI)で表される化合物を製造する工程である。

プロパルギル基の導入は、ハロゲン化プロパルギル、例えば、臭化プロパルギル、塩化プロパルギル等を用い、塩基性物質の存在下に行う。塩基性物質としては、例えば無機塩基では炭酸カリウム、炭酸ナトリウム等、有機塩基では、例えばトリエチルアミン、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン等を用いる。溶媒としては、トルエン、アセトン、酢酸エチルエステル、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、2-ブタノン等が挙げられ、その中でもトルエン、2-ブタノンを好ましい溶媒としてあげることができる。反応は室温から還流温度で、数十分～数時間で得ることができる。

## 【0045】

## (第2工程)

本工程は、化合物の酸化により、式(VI)から式(VII)で表される化合物を製造する工程である。硫黄原子の酸化反応は、例えば過硫酸カリウムや過酸化水素水、メタ過ヨウ素酸塩類、過塩素酸塩類、m-クロロ安息香酸等の酸化剤と、適当な溶媒、例えばトルエン、キシレン等の芳香族炭化水素、アルコール類、アセトン、水を単独もしくは組み合わせ用い、反応を行う。本工程では、1～1.2等量のメタ過ヨウ素酸ナトリウムを、メタノール、エタノール、イソプロパノール等のアルコール-水の溶媒中、室温で数十分～数時間攪拌する方法が好ましい例として挙げることができる。

## 【0046】

## (第3工程)

本工程は、スルホキシドの転移環化反応によって、式(VII)から式(IV)で表される化合物を製造する工程である。

本発明において使用するスルホキシドの場合、好ましい溶媒としては、ジオキサン、酢酸プロピル、トルエン、キシレン等が挙げられ、より好ましくは、ジオキサン、トルエン、特により好ましくはトルエンを挙げることができる。溶媒の量は、好ましくは基質重量の10倍量以上、さらに好ましくは、基質重量15倍量から30倍量である。

反応温度は、60度以上が好ましく、特に好ましくは80度から100度である。

本工程において、式(VII)で表される化合物は、溶媒に溶かした後に加熱しても反応は進行するが、溶媒をあらかじめ、該反応温度に加熱しておき、加熱された溶媒に式(VII)で表される化合物の溶液を滴下する方法が好ましい。

加熱時間については特に制限しないが、好ましくは、該反応温度で滴下してから、数十分～二時間、特に好ましくは基質滴下終了からの加熱時間を1時間以内にすることが望ましい。

これらの条件で反応させることで、副生成物の生成を極端に抑え、収率を向上させることができる。

## 【0047】

10

20

30

40

50

## (第4工程)

本工程は、第3工程で得られた環化体(式(IV))をさらにカルボン酸、またはカルボン酸無水物と反応させ、式(V)で表される化合物を製造する工程である。

本工程では、溶媒は、第3工程で使用した反応溶媒を濃縮することなく、その反応系にカルボン酸、またはカルボン酸無水物を添加することで、エステル化転移反応が進行する。また、第3工程での溶媒を濃縮し、別の溶媒下で反応させても、同様の反応が進行する。本工程のカルボン酸としては、トリフルオロ酢酸、カルボン酸無水物としては、トリフルオロ酢酸無水物が好ましい。カルボン酸、またはカルボン酸無水物は、基質の0.5~1.2等量が好ましく、特に好ましくは0.5~0.8等量を、基質溶液に滴下することが好ましい。

10

本工程の反応におけるカルボン酸、またはカルボン酸無水物の滴下時の反応温度としては、0 から50 が好ましく、20 から30 で行うことがより好ましい。

本工程の反応は室温で行った場合、数分~数時間で終了する。

## 【0048】

## (第5工程)

本工程は第4工程で得られた式(V)で表されるエステル体のヒドロキシ化によって、式(II)または式(III)で表される化合物を製造する工程である。

条件としては、塩基性加水分解、または水素化金属錯化合物による還元が好ましい。塩基性加水分解の塩基としては、特に限定しないが、好ましくは、水酸化リチウム、水酸化ナトリウムを挙げることができる。加水分解の溶媒については特に限定しないが、テトラヒドロフラン-水系が好ましい。また、水素化金属錯化合物による還元の場合、水素化金属錯化合物としては、水素化アルミニウムリチウム、水素化ホウ素ナトリウム、シアノトリヒドロほう酸ナトリウム等が挙げられるが、好ましくは水素化ホウ素ナトリウムを挙げることができる。塩基性加水分解の塩基または水素化金属錯化合物の量は、基質の0.5~1等量であることが好ましい。

20

反応系の溶媒は特に限定しないが、好ましくは、テトラヒドロフラン、トルエンを挙げることができる。

## 【0049】

## (第6工程)

本工程は、式(II)で示される4-置換-3-ヒドロキシメチル-ベンゾ[b]チオフェン誘導体と、式(III)で示される6置換-3-ヒドロキシメチル-ベンゾ[b]チオフェン誘導体の混合物から、式(II)と式(III)で表される化合物を分離する工程である。

30

本工程での晶析化する溶媒としては、ヘキサン、シクロヘキサン-酢酸エチル、またはヘキサン-トルエン系を好ましい溶媒として挙げることができる。好ましい晶析条件の例としては、ヘキサン：酢酸エチル=1：2~5：1か、シクロヘキサンとヘキサンの混合溶媒：酢酸エチル=1：2~5：1、ヘキサン：トルエン=1：2~3：1、シクロヘキサンとヘキサンの混合溶媒：トルエン=1：2~3：1等を挙げることができる。なお、シクロヘキサンとヘキサンの好ましい比率としては、シクロヘキサン：ヘキサン=1：3~3：1を挙げることができる。

40

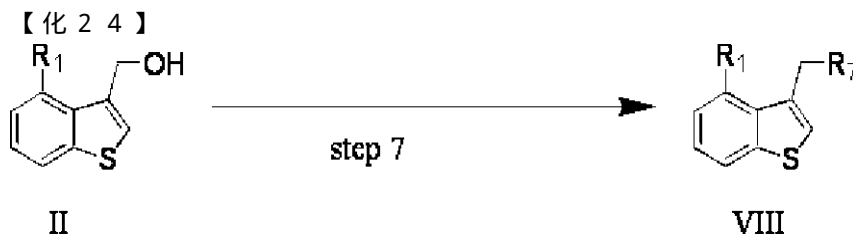
基質に対する溶媒の量は、特に限定しないが、好ましくは基質重量に対し、1倍量から10倍量、特に好ましくは、基質重量の2倍量から5倍量を挙げることができる。

本工程によって、式(II)と式(III)で表される化合物の混合物から、式(II)で表される化合物を晶析によって分離することができる。

## 【0050】

## (第7工程)

また、式(II)で示される化合物から、式(VIII)で示される化合物の合成法としては、特に限定しないが、以下に示す方法がより好まれる。



【0051】

本工程は4-置換-3-ヒドロキシメチル-ベンゾ[*b*]チオフェン誘導体のヒドロキシ基をハロゲン原子に交換する工程である。

ハロゲン交換のハロメチル化の試薬としては、ハロゲン化水素、ハロゲン化リン、スルホン酸クロリド、ハロゲン化チオニル等が挙げられるが、好ましくは、ハロゲン化リン、ハロゲン化チオニル、特に好ましくは三臭化リンを挙げることができる。

10

【0052】

溶媒としては、シクロヘキサン、ヘキサン等の炭化水素、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素が挙げられるが、好ましくは、シクロヘキサン、トルエンを挙げることができる。反応は室温から還流温度で、数十分から数時間で得ることができる。反応後に必要に応じて、式(VIII)で表される化合物を結晶化してもよい。結晶化溶媒としては、ヘプタン、ヘキサン、シクロヘキサン等の炭化水素を挙げることができるが、好ましくはシクロヘキサン、ヘプタンを挙げることができる。

【0053】

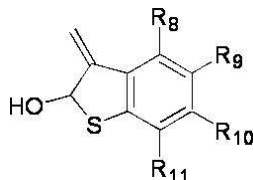
次に、3-ハロメチル-ベンゾ[*b*]チオフェン誘導体の合成方法について以下に詳しく説明する。

20

【0054】

本発明は式(IX)

【化25】



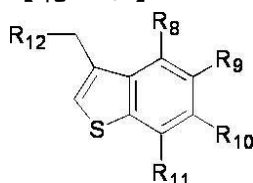
30

(IX)

[式中、 $R_8$  から  $R_{11}$  は同時またはそれぞれ独立に水素原子、ハロゲン原子、トリハロメチル基、シアノ基、炭素数1~4のアルキル基、炭素数1~4のアルコキシ基、炭素数1~4のアルキルチオ基、炭素数1~4のアシルオキシ基、炭素数1~4のアシルアミノ基、もしくはトリハロメトキシ基を表す。]

で示される化合物を等量以上の酸と反応させることで、式(X)

【化26】



40

(X)

[式中、 $R_8$  から  $R_{11}$  は式(IX)に同じ。 $R_{12}$  はハロゲン原子を表す。]

で示される3-ハロメチル-ベンゾ[*b*]チオフェン誘導体の製造する方法である。

【0055】

本発明における  $R_8$  から  $R_{11}$  は、好ましくは水素原子、炭素数1~4のアルキル基を挙げることができる。

また、水素原子、アルキル基の位置は、同時またはそれぞれ独立に任意であるが、特に、全てが水素原子、または  $R_8$  ,  $R_{10}$  , 及び  $R_{11}$  が水素原子で  $R_9$  が炭素数1~4の

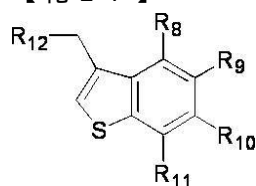
50

アルキル基、または  $R_9$ 、及び  $R_{11}$  が水素原子、 $R_8$ 、 $R_{10}$  が炭素数 1 ~ 4 のアルキル基の場合が好ましい。

式 (X) の化合物としては、具体的には表 2 に記載したものが好ましい。表中、特に好ましい化合物は、化合物番号 7、8、9 の化合物である。

【0056】

【化27】



(X)

【0057】

【表2】

化合物No.	$R_8$	$R_9$	$R_{10}$	$R_{11}$	$R_{12}$
7	H	H	H	H	Br
8	H	Me	H	H	Br
9	Me	H	Me	H	Br
10	H	H	H	H	Cl
11	H	Me	H	H	Cl
12	Me	H	Me	H	Cl

(Me はメチル基を表す。)

【0058】

本発明において、式 (IX) から式 (X) への反応に用いる酸としては、塩化水素ガス、臭化水素ガス、塩化水素 - ジオキサン溶液、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸等が挙げられるが、特に塩化水素 - ジオキサン溶液、臭化水素酸が好ましい。また、酸の量は基質の等量以上を加えることが必要であるが、好ましくは 1.2 ~ 3 等量、更に好ましくは 1.2 ~ 1.5 等量である。

【0059】

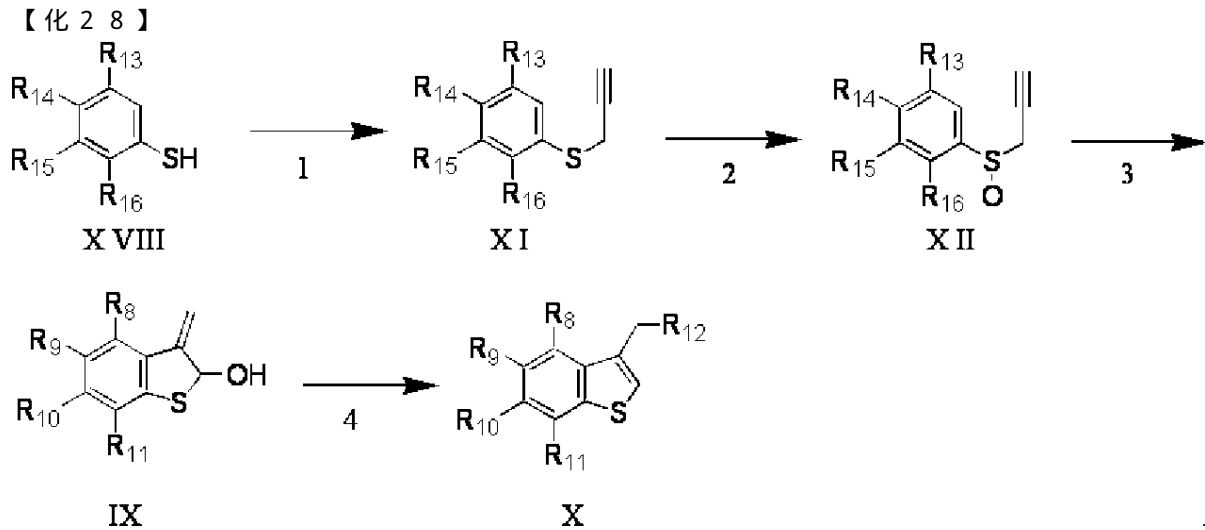
また本発明の溶媒としては、特に限定されないが、好ましくはジオキサン、酢酸プロピル、トルエンが挙げられる。その量としては、基質重量の 5 倍量以上、好ましくは 10 倍量から 20 倍量を加えた方が良い。

本発明における反応温度としては、0 から 50 が好ましく、特に 0 から 30 で行うことが好ましい。

【0060】

式 (IX) で表される化合物の合成法については、特に限定しないが、以下に示す方法が好ましい。





10

## 【0061】

## (第1工程)

本工程は、式(XVII)で表される置換ベンゼンチオールのもルカプト基にプロパルギル基を導人して、式(XI)で表される化合物を製造する工程である。

プロパルギル基の導人は、ハロゲン化プロパルギル、例えば、臭化プロパルギル、塩化プロパルギル等を用い、塩基性物質の存在下に行う。塩基性物質としては、例えば、無機塩基では炭酸カリウム、炭酸ナトリウム等、有機塩基では、例えばトリエチルアミン、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン等を用い、アセトン、酢酸エチルエステル、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、2-ブタノン、トルエン等の溶媒中で、室温から還流温度で、数時間でプロパルギル基を導人することができる。

20

## 【0062】

## (第2工程)

本工程は、式(XI)で表される化合物を酸化することによって、式(XII)で表される化合物を製造する工程である。本工程では、1.2等量のメタ過ヨウ素酸ナトリウムを、メタノール、エタノール、イソプロパノール等のアルコール-水の溶媒系で、室温で攪拌する方法が好ましい。本反応は、上記条件で、数時間で反応が完了する。

30

## 【0063】

## (第3工程)

本工程は、式(XII)で表される化合物のスルホキシドの転移環化反応によって、式(IX)で表される化合物を製造する工程である。本工程の熱転移反応においては、J.C.S.Chem.Comm., 848-849, 1974に記載の方法が参考になる。

本発明において使用するスルホキシドの反応の場合、ジオキサン、酢酸プロピル、トルエン、キシレン等が好ましい溶媒として挙げられる。溶媒の量は、特に制限しないが、好ましくは基質重量の10倍量以上、さらに好ましくは、基質重量15倍量から30倍量である。この溶媒量で反応させることで、副生成物の生成を極端に抑え、収率を向上させることができる。反応温度は、特に制限しないが、80度以上が好ましく、さらに100度

40

から上記溶媒の還流温度で行った場合、数十分から数時間で達成される。

## 【0064】

## (第4工程)

本工程は、第3工程で得られた式(IX)で表される化合物の環化体を、さらに酸と反応させて、式(X)で表される化合物を製造する工程である。

本工程における溶媒は、第3工程で使用した反応溶媒を濃縮することなく、その反応系に酸を添加することで、ハロメチル化転移反応が進行する。また、第3工程での溶媒を濃縮し、別の溶媒下で反応させても、同様の反応が進行する。本反応における酸としては、塩化水素ガス、臭化水素ガス、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、塩化水素-ジオキサン

50

溶液等が好ましい。本反応における反応温度は、0 から 50 、好ましくは、0 から 30 で行うことが好ましい。反応は、数十分から数時間程度で達成される。

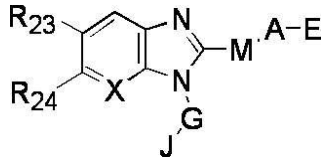
【0065】

以上に述べた方法により製造される式 (IX) のベンゾチオフェン誘導体を用いることで、例えば WO 01 / 53291 記載の方法に従い、医薬上有用なベンズイミダゾール誘導体の合成をすることができる。

【0066】

式 (XIII) や式 (I) で表される 3 - 置換 - ベンゾ [ b ] チオフェン誘導体を中間体として、薬理的に活性で有用な、ベンズイミダゾール誘導体 (一般式 (XX)) を製造することが可能である。

【化29】



(XX)

[式 (XX) 中、 $R_{23}$  および  $R_{24}$  は、同時にもしくはそれぞれ独立に水素原子、ハロゲン原子、トリハロメチル基、シアノ基、水酸基、炭素数 1 ~ 4 のアルキル基、炭素数 1 ~ 4 のアルコキシ基、または  $R_{23}$  および  $R_{24}$  は一緒になって - O - CH<sub>2</sub> - O - 、 - O - CH<sub>2</sub> CH<sub>2</sub> - O - 、もしくは - CH<sub>2</sub> CH<sub>2</sub> CH<sub>2</sub> - (この場合、その炭素原子は 1 つもしくは複数の炭素数 1 ~ 4 のアルキル基で置換されていてもよい。) を表す。

【0067】

A は、置換もしくは無置換の炭素数 1 ~ 7 の直鎖、環状、もしくは分岐状のアルキレン基またはアルケニレン基を表し、途中に - O - 、 - S - 、 - SO<sub>2</sub> - 、 - NR<sub>25</sub> - (ここで、 $R_{25}$  は水素原子または直鎖もしくは分岐状の炭素数 1 ~ 6 のアルキル基を表す。) を一つもしくは複数個含んでもよい。これらの基がもちうる置換基は、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、シアノ基、直鎖もしくは分岐状の炭素数 1 ~ 6 のアルキル基、直鎖状もしくは分岐状の炭素数 1 ~ 6 のアルコキシ基 (隣接する 2 個がアセタール結合を形成している場合を含む。) 、直鎖もしくは分岐状の炭素数 1 ~ 6 のアルキルチオ基、直鎖もしくは分岐状の炭素数 1 ~ 6 のアルキルスルホニル基、直鎖もしくは分岐状の炭素数 1 ~ 6 のアシル基、直鎖もしくは分岐状の炭素数 1 ~ 6 のアシルアミノ基、トリハロメチル基、トリハロメトキシ基、フェニル基、オキソ基、または一つ以上のハロゲン原子で置換されてもよいフェノキシ基である。これらの置換基は、アルキレン基またはアルケニレン基の任意の場所で一つもしくは複数個それぞれ独立に置換していてもよい。ただし、式 (XX) 中、M が単結合で M に結合する A の炭素に水酸基とフェニル基が同時に置換する場合は除く。

【0068】

E は、- COOR<sub>25</sub>、- SO<sub>3</sub>R<sub>25</sub>、- CONHR<sub>25</sub>、- SO<sub>2</sub>NHR<sub>25</sub>、テトラゾール - 5 - イル基、5 - オキソ - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル基、または 5 - オキソ - 1, 2, 4 - チアジアゾール - 3 - イル基 (ここで、 $R_{25}$  は上記と同様のものを表す。) を表す。

M は、単結合または - S(O)<sub>m</sub> - を表し、m は 0 ~ 2 の整数である。

G、かつ J は前記式 (I)、または (X) を表す。但し、G は前記式 (I)、並びに (X) のベンゾチオフェンの 3 位のメチレンを表し、前記式 (I) の X、並びに前記式 (X) の  $R_{12}$  はベンズイミダゾール環上の窒素原子を表す。

X は、- CH = または窒素原子を表す。]

【0069】

ベンズイミダゾール誘導体 (XX) において、E が COOR<sub>25</sub>、M が S の場合は、以下に示す合成法 (A) または合成法 (B) により製造することができる。

【0070】

10

20

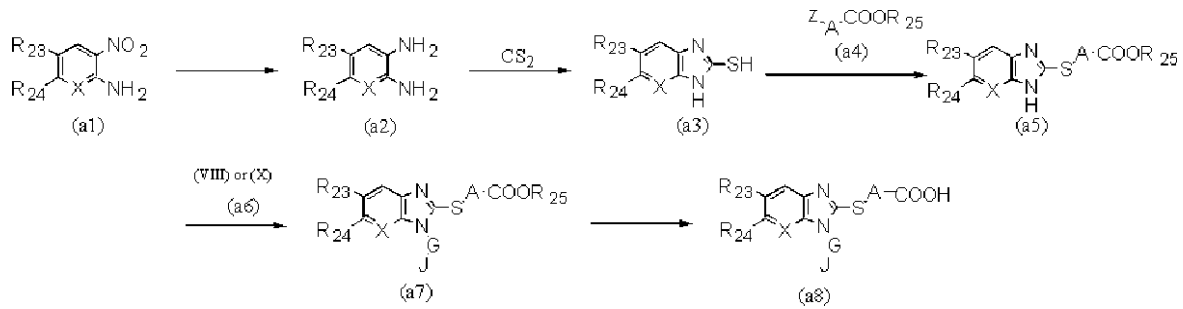
30

40

50

## 合成法 (A)

## 【化 3 0】



10

[式中、Zはハロゲンまたはアンモニウム塩を示し、 $R_{23}$ 、 $R_{24}$ 、 $R_{25}$ 、A、G、J、およびXは前記定義に同じである。]

## 【0071】

すなわち、2-ニトロアニリン誘導体(a1)のニトロ基を還元しオルトフェニレンジアミン(a2)を得る。これに $CS_2$ を反応させ、化合物(a3)とした後、これにハライドエステル誘導体(a4)を反応させて(a5)を得、さらにこれに前記式(VIII)、もしくは前記式(X)で表されるハライド誘導体(a6)を反応させて化合物(a7)を得ることができる。また、必要に応じてこれを加水分解することにより、 $R_{25}$ が水素原子であるベンズイミダゾール誘導体(a8)を得ることができる。

## 【0072】

20

ニトロ基の還元は、通常の接触還元反応の条件に従い、例えばPd-C等の触媒存在下、酸性、中性、アルカリ性条件下、室温~100の温度で水素ガスと反応させることにより行うことができる。また、酸性条件下で亜鉛やスズを用いて処理する方法、中性またはアルカリ性条件下で亜鉛末を用いる方法により行うこともできる。

## 【0073】

オルトフェニレンジアミン誘導体(a2)と $CS_2$ の反応は、例えばザ・ジャーナル・オブ・オーガニック・ケミストリー(J. Org. Chem.) 1954年19巻631-637頁(ピリジン溶液)またはザ・ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー(J. Med. Chem.) 1993年36巻1175-1187頁(エタノール溶液)記載の方法により行うことができる。

30

## 【0074】

チオベンズイミダゾール類(a3)とハライドエステル(a4)との反応は、通常のS-アルキル化反応の条件に従い、例えばNaH、 $Et_3N$ 、NaOH、 $K_2CO_3$ 等の塩基の存在下に0~200の温度で攪拌することにより行うことができる。

## 【0075】

チオベンズイミダゾール類(a5)とハライド誘導体またはアンモニウム塩(a6)との反応は、通常のN-アルキル化もしくはN-アシル化反応の条件に従い、例えばNaH、 $Et_3N$ 、NaOH、 $K_2CO_3$ 、 $CS_2CO_3$ 等の塩基の存在下に0~200の温度で攪拌することにより行うことができる。

## 【0076】

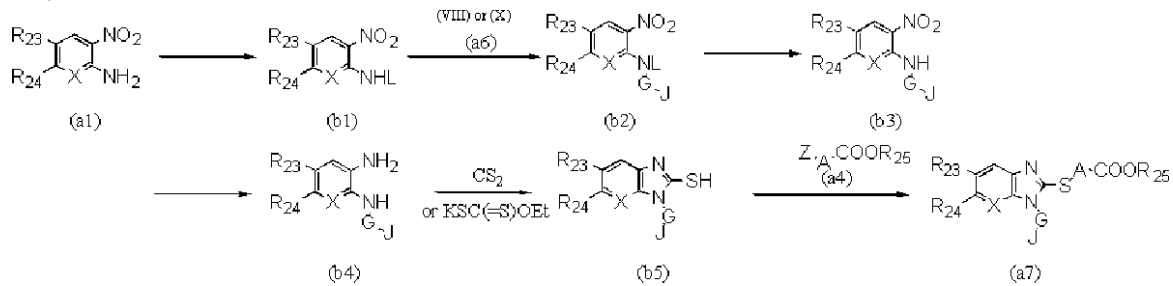
40

カルボキシ保護基 $R_{25}$ の脱離反応としては、水酸化リチウム等のアルカリまたは塩酸、トリフルオロ酢酸等の酸を用いて加水分解する方法を用いることが好ましい。

## 【0077】

## 合成法 (B)

【化31】



【0078】

10

すなわち、2-ニトロアニリン誘導体(a1)のアミノ基を適当な保護基Lにより保護して(b1)を得る。これに前記式(VIII)、もしくは前記式(X)で表されるハライド誘導体(a6)を反応させて(b2)を得、Lを脱保護することにより(b3)を得る。(b3)のニトロ基を還元し、オルトフェニレンジアミン誘導体(b4)を得る。これにCS<sub>2</sub>もしくはKSC(=S)OEtを反応させ、化合物(b5)とした後、これにハライドエステル誘導体(a4)を反応させて、ベンズイミダゾール誘導体(a7)を得ることができる。また、必要に応じてこれを加水分解反応することにより、R<sub>25</sub>が水素原子であるベンズイミダゾール誘導体を得ることができる。

【0079】

20

2-ニトロアニリン誘導体(a1)に対して無保護のままハライド誘導体(a6)を反応させることにより化合物(b3)を直接得ることも可能である。保護基Lとしては、トリフルオロアセチル基、アセチル基、t-ブトキシカルボニル基、ベンジル基等が挙げられる。また、オルトフェニレンジアミン誘導体(b4)とCS<sub>2</sub>の反応は、合成法(A)と同様に行うことができ、KSC(=S)OEtとの反応は、例えばオーガニック・シンセシス(OS)1963年4巻569-570頁記載の方法により行うことができる。その他の反応は合成法(A)と同様に行うことができる。

【0080】

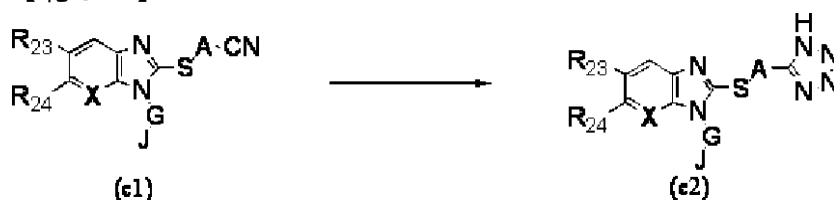
ベンズイミダゾール誘導体(XX)において、Eがテトラゾール-5-イル、MがSである場合は、以下に示す合成法(E)により製造することができる。

【0081】

30

合成法(E)

【化32】



[式中R<sub>23</sub>、R<sub>24</sub>、A、G、J、およびXは前記定義に同じである。]

【0082】

40

ニトリル体(e1)を種々のアジ化合物と反応させてテトラゾール体(e2)に変換する。アジ化合物としてはトリメチルスズアジド等のトリアルキルスズアジド化合物、アジ化水素酸またはそのアンモニウム塩などが挙げられる。有機スズアジド化合物を用いるときは化合物(e1)に対して1~4倍モル量程度用いるのがよい。またアジ化水素酸またはそのアンモニウム塩を用いるときは、アジ化ナトリウムと塩化アンモニウムまたはトリエチルアミン等の3級アミンを化合物(e1)に対して1~5倍モル量程度用いるのがよい。各反応は0~200の温度で、トルエン、ベンゼン、DMF等の溶媒を用いることにより行われる。

【0083】

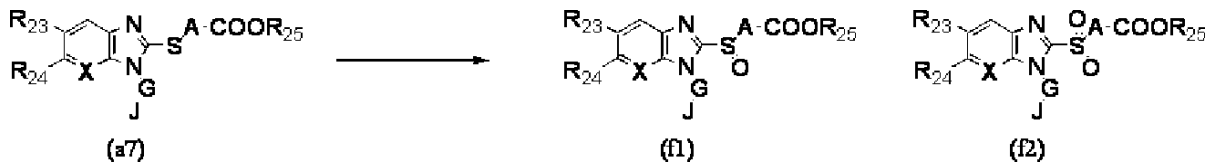
ベンズイミダゾール誘導体(XX)において、MがSOまたはSO<sub>2</sub>の場合は、以下に示す合成法(F)により製造することができる。

50

【0084】

合成法(F)

【化33】



[式中、R<sub>23</sub>、R<sub>24</sub>、R<sub>25</sub>、A、G、J、およびXは前記定義に同じ。]

【0085】

すなわち、ベンズイミダゾール化合物(a7)を過酸化化合物と適当な溶媒中で反応させることによりスルホキシド誘導体(f1)および/またはスルホン誘導体(f2)が得られる。用いられる過酸化化合物としては、例えば過安息香酸、m-クロロ過安息香酸、過酢酸、過酸化水素等が挙げられ、用いられる溶媒としては、例えばクロロホルム、ジクロロメタン等が挙げられる。化合物(a7)と過酸化化合物との使用割合としては、特に限定がなく、広い範囲で適宜選択すればよいが、一般的に1.2倍モル~5倍モル量程度用いることが好ましい。各反応は通常0~50℃程度、好ましくは0~室温で行われ、一般的に4~20時間程度で終了する。

10

【0086】

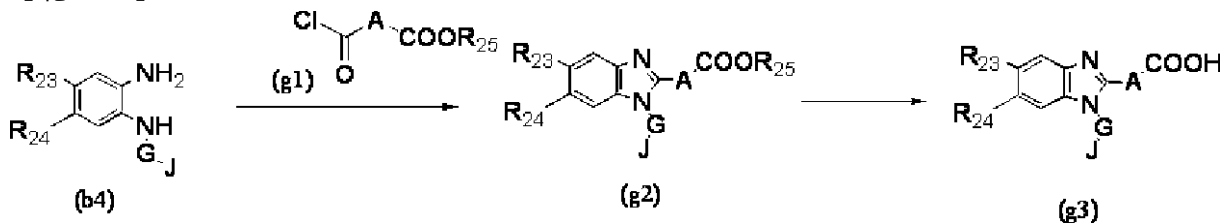
ベンズイミダゾール誘導体(XX)において、Mが単結合の場合は、以下に示す合成法(G)により製造することができる。

20

【0087】

合成法(G)

【化34】



[式中、X、A、G、J、およびR<sub>25</sub>は前記定義に同じ。]

30

【0088】

すなわち、ジアミン化合物(b4)に公知の酸クロリド誘導体(g1)を反応させ、ベンズイミダゾール誘導体(g2)を得ることができる。また(g2)の-COOR<sub>25</sub>を必要に応じて加水分解することで、R<sub>25</sub>が水素原子であるベンズイミダゾール誘導体(g3)を得ることができる。

なお、環化反応はザ・ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー(J. Med. Chem.)1993年36巻1175-1187頁に記載されている。

【実施例】

【0089】

本発明を、下記実施例によりさらに説明する。但し、下記実施例は、本発明の範囲を限定するものではない。

40

【0090】

実施例1 3-メチル-1-プロピ-2-インイルチオベンゼン(一般式(VI))の合成

5L3つ口フラスコに冷却管、内温計、メカニカルスターラー、滴下ロートを取り付けた。炭酸カリウム673gとメチルエチルケトン1500mLをフラスコに入れた。滴下ロートにm-トルエンチオール500gとメチルエチルケトン200mLを入れ、10分で滴下した。そのまま室温で1時間攪拌した。内温は28度まで上昇した。水浴バスにつけ、プロパルギルプロマイド333mLとメチルエチルケトン300mLを滴下ロートに入れて滴下を開始した。滴下をコントロールすることにより、内温が55~65度付近を

50

保持させながら20分間で滴下した。そのまま、水浴下で50分間攪拌した。そのまま、酢酸エチル900mLで洗いこみを行いながら、ヌッチェでろ過して減圧濃縮し、酢酸エチル1500mLと水2L、さらに1NHCl1000mLを加えて有機層と水層を分離し、500mLの酢酸エチルで2回抽出した。飽和食塩水1000mLで2回洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過後、濃縮して粗体601.14g(収率92%、純度88%)を得た。粗体300gのみを蒸留した。100~102/7mmHgで3-メチル-1-プロピ-2-インイルチオベンゼンを239.68g(回収率80%、純度>98%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (ppm): 7.36-7.03(4H, m, Ar), 3.56(2H, d,  $\text{CH}_2$ ), 2.34, (3H, s, Me), 2.24(1H, t, CH)

【0091】

実施例2 3-メチル-1-プロピ-2-インイルスルイルフィニルベンゼン(一般式(VII))の合成

10L3つ口フラスコに内温計、メカニカルスターラー、1L滴下ロートを取り付けた。過ヨウ素酸ナトリウム427.78gと水2000mLとメタノール2000mLをフラスコに入れた。そのまま室温で1時間攪拌するが完全に溶解しなかったため、さらに2000mLの水を加えた。完全に過ヨウ素酸ナトリウムの溶解を確認後、滴下ロートに3-メチル-1-プロピ-2-インイルチオベンゼン(300.01g)とメタノール(1000mL)を入れ、30分で滴下して室温で攪拌した。2時間後、1時間かけて氷浴冷却後、ヌッチェでろ過を行った。酢酸エチル2Lで濾物をよく洗い、減圧濃縮した。4Lの水層より、酢酸エチル1000mLで3回抽出した。有機層を飽和食塩水1000mLで2回洗った後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過後、濃縮することで3-メチル-1-プロピ-2-インイルスルイルフィニルベンゼンのオイル314.45gを得た。この粗体を3000mLのメタノール溶液にして、3000mLのヘキサンで2回抽出することにより純度98%以上の目的物3-メチル-1-プロピ-2-インイルスルイルフィニルベンゼンを得た(収率79%、収量248.42g)。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm) 2.27(s, 1H, CH), 2.37(s, 3H, Me), 3.56(abq, 2H,  $-\text{CH}_2-$ ), 7.27(dt, 1H, Ar), 7.34(t, 1H, Ar), 7.41(dt, 1H, Ar), 7.47(dt, 1H, Ar)

【0092】

実施例3 (4-メチルベンゾ[b]チオフェン-3-イル)メチル 2,2,2-トリフルオロアセテート及び(6-メチルベンゾ[b]チオフェン-3-イル)メチル 2,2,2-トリフルオロアセテート混合物(一般式(V))の合成

10L3つ口フラスコに内温計、マグネティックスターラー、1000mL滴下ロートを取り付けた。トルエン3000mLをフラスコに入れ、バス温95度のオイルバスにつけた。内温85度を確認の後、700mLのトルエンに溶解した3-メチル-1-プロピ-2-インイルスルイルフィニルベンゼン(251.25g)を15分かけて滴下した。滴下終了時、内温を85~95度の間で保持するためトルエン500mLを滴下した。原料滴下終了から40分後から、1時間かけて20度まで冷却した。反応容器を氷浴にして滴下ロートにトリフルオロ酢酸無水物(120mL)を入れた。氷浴下、20分で滴下した。そのまま、30分室温で攪拌した。この反応溶液を4L飽和炭酸水素ナトリウム水にゆっくり注いだ。有機層と水層を分離、トルエン500mLで抽出した。有機層を飽和食塩水1500mLで2回洗った。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、濃縮し、橙色のオイル、(4-メチルベンゾ[b]チオフェン-3-イル)メチル 2,2,2-トリフルオロアセテート及び(6-メチルベンゾ[b]チオフェン-3-イル)メチル 2,2,2-トリフルオロアセテートの混合物(356.72g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm) 2.47(s, 4.5H), 2.72(s, 3H), 5.56(s, 2H, ), 5.67(s, 3H), 7.16-7.28(m, 8H), 7.45(s, 1.5H), 7.49(s, 1H), 7.58-7.78(m, 4H)

【0093】

実施例4 加水分解反応による(4-メチルベンゾ[b]チオフェン-3-イル)メタン-1-オール及び(6-メチルベンゾ[b]チオフェン-3-イル)メタン-1-オール混合

10

20

30

40

50

物（一般式（I I）及び（I I I））の合成

300 mL 3つ口フラスコに、スターラーバーと100 mL 滴下ポートと内温計をつけた。実施例3の反応で得られた（4-メチルベンゾ[b]チオフェン-3-イル）メチル 2, 2, 2-トリフルオロアセテート及び（6-メチルベンゾ[b]チオフェン-3-イル）メチル 2, 2, 2-トリフルオロアセテート混合物30.05 gを、テトラヒドロフラン100 mLに溶かして、フラスコに入れた。そのまま内温20℃まで冷却した。滴下ポートに1規定水酸化ナトリウム水溶液（100 mL）を入れた。10分で滴下、そのまま、60分室温で攪拌した。この反応溶液を500 mL 分液ポートに入れ、さらにヘキサン300 mLを加えた。そのまま有機層と水層を分離、有機層を水500 mLで3回、飽和食塩水500 mLで2回洗った。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、濃縮し、褐色のオイル、（4-メチルベンゾ[b]チオフェン-3-イル）メタン-1-オール及び（6-メチルベンゾ[b]チオフェン-3-イル）メタン-1-オール混合物（28.24 g）を得た。

10

【0094】

実施例5 （4-メチルベンゾ[b]チオフェン-3-イル）メタン-1-オール（一般式（I I））の精製-1

実施例4で得られた褐色オイルに酢酸エチル20 mLを加え、10分攪拌した。その後、ヘキサン100 mLを3回に分けて加えた。そのまま、2時間攪拌した後にろ過、乾燥し、淡橙色結晶であった（4-メチルベンゾ[b]チオフェン-3-イル）メタン-1-オールを8.33 g得た（収率27.8%）。純度は98%であった。

20

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm) 2.82(s, 3H, 4-Me), 5.00(s, 2H, -CH<sub>2</sub>-OH), 7.10(d, 1H, J<sub>5,6</sub>=8Hz, H-5), 7.24(t, 1H, J<sub>5,6</sub>=J<sub>6,7</sub>=8Hz, H-6), 7.40(s, 1H, H-2), 7.70(d, 1H, J<sub>6,7</sub>=8Hz, H-7)  
<sup>13</sup>C-NMR(100MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm) 20.8(4-Me), 61.4(-CH<sub>2</sub>-OH), 120.8(C-7), 122.6(C-6), 124.5(C-2), 126.2(C-5), 133.7(C-4), 136.2(C-3a), 137.4(C-3), 141.9(C-7a)

【0095】

実施例6 還元反応による（4-メチルベンゾ[b]チオフェン-3-イル）メタン-1-オール（一般式（I I））及び（6-メチルベンゾ[b]チオフェン-3-イル）メタン-1-オール（一般式（I I I））混合物の合成

3000 mL 3つ口フラスコに、メカニカルスターラーと200 mL 滴下ポートと内温計をつけた。実施例3の反応で得られた（4-メチルベンゾ[b]チオフェン-3-イル）メチル 2, 2, 2-トリフルオロアセテート及び（6-メチルベンゾ[b]チオフェン-3-イル）メチル 2, 2, 2-トリフルオロアセテート混合物（300.00 g）をトルエン1500 mLに溶かしたものを、フラスコに入れてフラスコを水浴につけた。水素化ホウ素ナトリウム30.00 gを、フラスコに投入した。滴下ポートにメタノール（150 mL）を入れた。60分で滴下しそのまま、60分室温で攪拌した。フラスコに水（1000 mL）を加えて、セライトろ過を行った。有機層と水層を分離、水層をトルエン500 mLで抽出。有機層を飽和食塩水1000 mLで2回洗った。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、濃縮し、黄色のオイル、（4-メチルベンゾ[b]チオフェン-3-イル）メタン-1-オール及び（6-メチルベンゾ[b]チオフェン-3-イル）メタン-1-オールの混合物（295.12 g）を得た。

30

40

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm) 2.387(s, 3H), 2.67(s, 5H), 4.77(s, 2H), 4.87(s, 3H), 7.02-7.16(m, 6H), 7.55-7.63(m, 5H)

【0096】

実施例7 （4-メチルベンゾ[b]チオフェン-3-イル）メタン-1-オール（一般式（I I））の精製-2

実施例6で得られた黄色オイルに、酢酸エチル100 mLを加え、10分攪拌した。その後、ヘキサン400 mLを4回に分けて加える。そのまま、2時間攪拌した後にろ過、乾燥し、白色から淡黄色結晶（4-メチルベンゾ[b]チオフェン-3-イル）メタン-1-オールを80.05 g得た（収率27%）。純度は98%以上であった。

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm) 2.77(s, 3H, 4-Me), 4.99(d, 2H, -CH<sub>2</sub>-OH), 7.12(dt, 1H, J<sub>5,6</sub>=8

50

Hz,  $J_{5,6}=0.8\text{Hz}$ , H-5), 7.21(t, 1H,  $J_{5,6}=J_{6,7}=8\text{Hz}$ , H-6), 7.38(s, 1H, H-2), 7.68(dd, 1H,  $J_{6,7}=8\text{Hz}$ , H-7)

【0097】

実施例 8 (4-メチルベンゾ[b]チオフェン-3-イル)メタン-1-オール(一般式(II))の精製-3

(4-メチルベンゾ[b]チオフェン-3-イル)メタン-1-オールと(6-メチルベンゾ[b]チオフェン-3-イル)メタン-1-オール(4メチル体/6メチル体の比率=約6/1)の混合物4.95gに、アセトニトリル25mlを加え、還流し、その後室温で冷却、更に一晚冷蔵庫で冷却した。後にろ過、アセトニトリルで洗浄、乾燥し、3.15gの白色から淡黄色結晶、(4-メチルベンゾ[b]チオフェン-3-イル)メタン-1-オールを得た(回収率=64%)。純度=99%であった

10

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm):

2.82(s, 3H, 4-Me), 5.00(s, 2H,  $-\text{CH}_2-\text{OH}$ ), 7.10(d, 1H,  $J_{5,6}=8\text{Hz}$ , H-5), 7.24(t, 1H,  $J_{5,6}=J_{6,7}=8\text{Hz}$ , H-6), 7.40(s, 1H, H-2), 7.70(d, 1H,  $J_{6,7}=8\text{Hz}$ , H-7)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm):

20.8(4-Me), 61.4( $-\text{CH}_2-\text{OH}$ ), 120.8(C-7), 122.6(C-6), 124.5(C-2), 126.2(C-5), 133.7(C-4), 136.2(C-3a), 137.4(C-3), 141.9(C-7a)

【0098】

実施例 9 4-メチルベンゾ[b]チオフェン-3-イル)メタン-1-オール(一般式(II))の精製-4

20

(4-メチルベンゾ[b]チオフェン-3-イル)メタン-1-オールと(6-メチルベンゾ[b]チオフェン-3-イル)メタン-1-オール(4メチル体/6メチル体の比率=約4/3)の混合物26gにトルエン26mlを加え、還流し、その後室温で冷却、ヘキサン26mlを加えて、更に一晚室温で攪拌した。後にろ過、結晶をトルエンヘキサン(1/1)20ml、ヘキサン10mlで洗浄した後に乾燥し、7.3gの白色から淡黄色結晶、4-メチルベンゾ[b]チオフェン-3-イル)メタン-1-オールを得た(回収率=28%)。純度=99%であった。

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm):

2.79(s, 3H, 4-Me), 5.01(d, 2H,  $-\text{CH}_2-\text{OH}$ ), 7.10-7.24(m, 2H, H-5, H-6), 7.41(s, 1H, H-2), 7.69(d, 1H,  $J_{6,7}=8\text{Hz}$ , H-7)

30

【0099】

実施例 10 3-(プロモメチル)-4-メチルベンゾ[b]チオフェン(一般式(VI))の合成

1L3つ口フラスコに、マグネティックスターラーと100ml滴下ポートと内温計をつけた。(4-メチルベンゾ[b]チオフェン-3-イル)メタン-1-オール(69.95g)を、シクロヘキサン200mlに溶かしてフラスコに入れた。滴下ポートに3臭化リン(18ml)を入れた。室温で、20分かけて滴下し(内温は30度まで上昇)、60分室温で、1時間60度で攪拌した。溶液を氷水(1L)に加えて、有機層と水層を分離、水層をトルエン1Lで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水(1L)で2回洗い、飽和食塩水(1L)で2回洗った。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、濃縮し、淡黄色固体(99.69g)を得た。得られた粗体を熱シクロヘキサン200mlで再結晶を行い、3-(プロモメチル)-4-メチルベンゾ[b]チオフェンを白色固体(52.19g、収率55%)で得た。

40

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm) 2.90(s, 3H, 4-Me), 4.89(s, 2H,  $-\text{CH}_2-\text{Br}$ ), 7.15(d, 1H,  $J_{5,6}=8\text{Hz}$ , H-5), 7.24(t, 1H,  $J_{5,6}=J_{6,7}=8\text{Hz}$ , H-6), 7.48(s, 1H, H-2), 7.68(d, 1H,  $J_{6,7}=8\text{Hz}$ , H-7)

【0100】

実施例 11 4-メチル-1-(プロピ-2-インイルスルフィニル)ベンゼン(一般式(XII))の合成

p-トルエンチオール40g(322mmol)に2-ブタノン200ml、炭酸カリウム53.4g(386mmol)を加えて氷冷し、1-プロモ-プロピン26.7ml

50



(354 mmol)を加えて、反応容器を水冷しながら2時間攪拌した。2時間後、反応系を濾過し、沈殿物を2-ブタノン50 mlで洗浄、ろ液を減圧濃縮して、黄色透明オイルの4-メチル-1-プロピ-2-インイルチオベンゼン(一般式(XI))49.9 gを得た。(粗収率:96%)

$^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (ppm): 7.38(2H, d, Ar), 7.06(2H, d, Ar), 3.56(2H, s,  $\text{CH}_2$ ), 2.33, (3H, s, Me), 2.21(1H, t, CH)

【0101】

続いて、過ヨウ素酸ナトリウム68.7 g (321 mmol)を水250 mlに加え、溶解させ、4-メチル-1-プロピ-2-インイルチオベンゼン(一般式(XI))49.6 g (306 mmol)のメタノール溶液(250 ml)を滴下、室温で2.5時間攪拌した。2.5時間後、ろ過、固体を酢酸エチル100 mlで洗浄し、ろ液を減圧濃縮、水200 mlを加え、酢酸エチル(150 ml)で3回抽出し、得られた有機層を水150 mlで洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮して、4-メチル-1-(プロピ-2-インイルスルフィニル)ベンゼンを50.6 g得た。(粗収率93%)

$^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (ppm): 7.61(2H, d, Ar), 7.34(2H, d, Ar), 3.62(2H, dd,  $\text{CH}_2$ ), 2.33, (3H, s, Me), 2.32(1H, t, CH)

【0102】

実施例12 (プロピ-2-インイルスルフィニル)ベンゼン(一般式XII)の合成

チオフェノール(55.34 g, 502.3 mmol)をアセトニトリル150 mlに溶解し、炭酸カリウム(2.07 g, 15.0 mmol)を加えて水浴し、プロパルギルプロミド49.2 ml (652.9 mmol)を30分間かけて滴下し、さらにアセトニトリル100 mlを加えた。その後、室温で1時間20分攪拌、1時間35分後にプロパルギルプロミド(3 ml)を追加してさらに15分間攪拌した。その後、ろ過、減圧濃縮し、減圧乾燥して71.50 gのオイルを得た。このうちの70.50 g (0.476 mol)のオイルを、メタノール500 mlに溶解させ、過ヨウ素酸ナトリウム(108.3 g, 0.506 mol)の水溶液500 mlに加えて、室温で攪拌した。1時間後、ろ過、減圧濃縮し、下層を分離し、水層を酢酸エチルで抽出(250 ml x 3)して、有機層と前述の下層をボウ硝で乾燥、減圧濃縮、乾燥して、(プロピ-2-インイルスルフィニル)ベンゼンを77.8 g合成した。粗収率=96%だった。

$^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (ppm): 7.53-7.74(5H, m, Ar), 3.65(2H, ddd,  $\text{CH}_2$ ), 2.35(1H, t, CH)

【0103】

実施例13 3,5-ジメチル-1-(プロピ-2-インイルスルフィニル)ベンゼン(一般式(XII))の合成

3,5-ジメチルベンゼンチオール5.56 g (40.2 mmol)をアセトニトリル20 mlに溶解し、プロパルギルプロミド3.63 ml (48.3 mmol)、炭酸カリウム6.91 g (50 mmol)を順に加えた。その後還流し、1時間後にろ過、減圧濃縮し、減圧乾燥して7.79 gのオイルを得た。それをメタノール70 mlに溶解し、過ヨウ素酸ナトリウム(9.19 g, 43 mmol)の水溶液40 mlを滴下、さらにメタノール30 ml、水20 mlを追加して室温で攪拌した。1.5時間後にろ過、沈殿をメタノールで洗浄後、減圧濃縮し、水層を酢酸エチルで抽出(100 ml x 2)して、有機層をボウ硝で乾燥、減圧濃縮、乾燥して、3,5-ジメチル-1-(プロピ-2-インイルスルフィニル)ベンゼンを7.66 g合成した。粗収率は99%だった。

$^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (ppm): 7.31(2H, s, Ar), 7.15(1H, s, Ar), 3.63(2H, t,  $\text{CH}_2$ ), 2.39(6H, s, Me), 2.35(1H, t, CH)

【0104】

実施例14 5-メチル-3-メチレン-2-ヒドロベンゾ[b]チオフェン-2-オール(一般式(IX))の合成

実施例11で得られた化合物107.0 mg (0.6 mmol)を酢酸プロピル1.6 mlに溶解させ、20分間、還流した。続いて、減圧濃縮、乾燥させ、5-メチル-3-

10

20

30

40

50

メチレン-2-ヒドロベンゾ[*b*]チオフェン-2-オール 108.5 mg を得た。粗収率は 105% だった。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (ppm): 7.24(1H, s, Ar), 7.05(2H, s, Ar), 6.17(1H, d, CH), 5.78(1H, s, =CH), 5.49(1H, s, =CH), 2.30(3H, s, Me)

【0105】

実施例 15 3-メチレン-2-ヒドロベンゾ[*b*]チオフェン-2-オール(一般式(I X))の合成

実施例 12 で得られた化合物 301 mg をジオキサン 4.5 ml に溶解し、100度で 2 時間加熱した。冷却後、減圧濃縮し、黄色透明オイル状の 3-メチレン-2-ヒドロベンゾ[*b*]チオフェン-2-オールを 292 mg 合成した。

$^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (ppm): 7.06-7.48 (4H, m, Ar), 6.15(1H, d, CH), 5.84(1H, s, =CH), 5.55(1H, s, =CH), 2.45(3H, s, Me)

【0106】

実施例 16 4,6-ジメチル-3-メチレン-2-ヒドロベンゾ[*b*]チオフェン-2-オール(一般式(I X))の合成

実施例 13 で得られた化合物 117.6 mg (0.61 mmol) を酢酸プロピル 2 ml に溶解し、20 分間還流し、冷却後、減圧濃縮、乾燥して、2,3-ジヒドロ-4,6-ジメチル-3-メチレン-ベンゾ[*b*]チオフェン-2-オールを合成した。粗収率は 95% だった。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (ppm): 6.89 (1H, s, Ar), 6.72(1H, s, Ar), 5.94(1H, d, CH), 5.69(1H, s, =CH), 5.61(1H, s, =CH), 2.43(3H, s, Me), 2.26(3H, s, Me)

【0107】

実施例 17 3-(プロモメチル)-5-メチルベンゾ[*b*]チオフェン(一般式(X))の合成

実施例 14 で得られた化合物 71.9 mg (0.40 mmol) を酢酸プロピル 1 ml に溶解し、48% 臭化水素酸 0.0569 ml (0.5 mmol) を加え、室温で 20 分間、放置した。その後、酢酸エチル 3 ml を加え、水で洗浄し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥、減圧濾過、乾燥して、3-(プロモメチル)-5-メチルベンゾ[*b*]チオフェン 88.2 mg を得た。収率は 91% だった。

$^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (ppm): 7.68(1H, d, H-7), 7.65(1H, s, H-4), 7.41(1H, s, H-2), 7.15(1H, dd, H-6), 4.67(2H, s,  $\text{CH}_2$ ), 2.45(3H, s, Me)

【0108】

実施例 18 3-(クロロメチル)-ベンゾ[*b*]チオフェン(一般式(X))の合成

実施例 15 で得られた化合物 270 mg (1.64 mmol) を酢酸プロピル 4 ml に溶解し、4 M 塩化水素ジオキサン溶液 0.0615 ml (2.46 mmol) を加え、室温で 30 分間、放置した。その後、濃縮し、水 10 ml を加え、酢酸エチルで抽出、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥、減圧濾過、乾燥して、3-(クロロメチル)-ベンゾ[*b*]チオフェン 271 mg を得た。収率は 90% だった。

$^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (ppm): 7.88-7.90(2H, m, Ar), 7.30-7.50(3H, m, Ar), 4.86(2H, s,  $\text{CH}_2$ )

【0109】

実施例 19 3-(プロモメチル)-4,6-ジメチルベンゾ[*b*]チオフェン(一般式(X))の合成

実施例 16 で得られた化合物 55.3 mg を酢酸プロピル 1 ml に溶解し、48% 臭化水素酸 39.9  $\mu\text{l}$  を加え、室温で放置した。20 分後に酢酸エチル 3 ml を加え、水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮、乾燥して 3-(プロモメチル)-4,6-ジメチルベンゾ[*b*]チオフェンを合成した。収率は 90% だった。

$^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (ppm): 7.40(1H, d, H-5), 7.33(1H, s, H-5), 6.92(1H, s, H-2), 4.81(2H, s,  $\text{CH}_2$ ), 2.81(3H, s, 4-Me), 2.34(3H, s, 6-Me)

【0110】

10

20

30

40

50

実施例 20 3 - (クロロメチル) - 5 - メチルベンゾ [ b ] チオフェン (一般式 ( X ) ) の合成

実施例 11 で得られた化合物 873.4 mg ( 4.9 mmol ) をジオキサン 15 ml に溶解させ、100 で 70 分加熱攪拌した。反応系を室温に冷却し、4 M 塩化水素 ジオキサン 1.5 ml ( 6 mmol ) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応系を減圧濃縮し、シクロヘキサン 0.80 ml を加え、10 分間 70 で加熱、室温まで冷却し、沈殿物をろ過、590.6 mg の 3 - (クロロメチル) - 5 - メチルベンゾ [ b ] チオフェンを得た。収率は 61% だった。

計算値  $M = 196.70$  , 分析値  $m/z = 196 [M+]$

【 0 1 1 1 】

10

実施例 21 3 - (プロモメチル) - 5 - メチルベンゾ [ b ] チオフェン (一般式 ( X ) ) の合成

実施例 11 で得られた化合物 7.18 g ( 40.3 mmol ) をジオキサン 110 ml に溶解させ、100 で 100 分間還流した。その後冷却し、48% 臭化水素酸 7.42 g ( 44 mmol ) を加えて 1 時間室温で放置した。その後、水を加え、酢酸エチルで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮して、9.04 g の 3 - (プロモメチル) - 5 - メチルベンゾ [ b ] チオフェンを得た。収率は 93% だった。

計算値  $M = 241.10$  , 分析値  $m/z = 241 [M+]$

【 0 1 1 2 】

実施例 22 3 - (プロモメチル) - 5 - メチルベンゾ [ b ] チオフェン (一般式 ( X ) ) の合成

20

実施例 11 で得た化合物 ( 29.7 g , 167 mmol ) を酢酸プロピル 445 ml に溶解させ、100 度で 1 時間加熱した。その後、氷冷して内温を 10 度にした後、48% 臭化水素酸 22.8 ml を加えて氷冷下、1 時間 30 分放置した。水層を分離、水 50 ml で洗浄して、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥、減圧濃縮、乾燥して、茶色透明オイル状の 3 - (プロモメチル) - 5 - メチルベンゾ [ b ] チオフェン 35.3 g を合成した。(収率 = 88%)

$^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (ppm) : 7.74(1H, d, H-7), 7.68(1H, s, H-4), 7.47(1H, s, H-2), 7.23(1H, dd, H-6), 4.73(2H, s,  $\text{CH}_2$ ), 2.51(3H, s, Me)

【 0 1 1 3 】

30

実施例 23 3 - (クロロメチル) - ベンゾ [ b ] チオフェン (一般式 ( X ) ) の合成

実施例 12 で得られた化合物 5.02 g ( 30.6 mmol ) を 1,4 - ジオキサン 50 ml に溶解し、100 度に加熱、5 時間 30 分後に冷却し、反応系内温を 10 度とした。続いて、4 M 塩化水素 - ジオキサン溶液 8.42 ml ( 33.7 mmol ) を加えて室温に放置した。15 分後に反応液を濃縮し、酢酸エチル 50 ml に溶解させ、水 40 ml で洗浄、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した。濃縮後、ジオキサン除去のため、再度酢酸エチル 50 ml に溶解させ、水 40 ml で 3 回洗浄し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥、減圧濃縮して、3 - (クロロメチル) - ベンゾ [ b ] チオフェン 5.18 g を得た。収率は 93% だった。

$^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (ppm) : 7.91-7.85(2H, m, Ar), 7.36-7.48(3H, m, Ar), 4.85(2H, t,  $\text{CH}_2$ )

【 0 1 1 4 】

40

実施例 24 3 - (プロモメチル) - 4,6 - ジメチルベンゾ [ b ] チオフェン (一般式 ( X ) ) の合成

実施例 13 で得られた化合物 2.26 g ( 11.7 mmol ) を、酢酸プロピル 40 ml に溶解させ、30 分間還流した。その後冷却し、48% 臭化水素酸 1.59 ml ( 14 mmol ) を加えて 30 分間、室温で放置した。その後、酢酸エチルを加え、水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮して、2.49 g の 3 - (プロモメチル) - 4,6 - ジメチルベンゾ [ b ] チオフェンを得た。収率は 84% だった。

$^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (ppm) : 7.46(1H, s, H-5), 7.38(1H, s, H-7), 6.98(1H, s,

50

H-2), 4.85(2H, s, CH<sub>2</sub>), 2.85(3H, s, 4-Me), 2.40(3H, s, 6-Me)

【0115】

#### 比較例

J. Chem. Soc., Chem. Comm., 848 (1974) に準じ、報告されている条件下で下記のとおり行った。

3-メチル-フェニル-プロパルギル-スルホキシド 218.4 mg をジオキサン 3 ml (15 倍量) に溶解し、2 時間 30 分還流した。その後、水 1 ml、p-トルエンスルホン酸-水和物 21.7 mg を加え、70 度にて 2 時間加熱した。この段階で TLC (ヘキサン-酢酸エチル = 5 : 1) では、R<sub>f</sub> = 0.23 に主生成物、0.41, 0.55, 0.70, 0.83 に副生成物のスポットが確認された。減圧濃縮後、水を加えて酢酸エチルで抽出し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥、減圧濃縮して 280.1 mg の残渣を得た。これを薄相クロマトグラフィー (Merck 製 1.13794 PLC plates 20 x 20 cm kisei gel 60 0.5 mm を 2 枚使用、展開系 : ヘキサン-酢酸エチル = 5 : 1) で精製し、主生成物の画分を回収し、131.5 mg の褐色オイルを得た。この画分の <sup>1</sup>H-NMR、及び 2 次元 NMR から、3-ヒドロキシ-4-メチル-ベンゾ [b] チオフェンと 3-ヒドロキシ-6-メチル-ベンゾ [b] チオフェンの比率が約 3 : 2 であることが判明した。なお、この画分を放置しても、部分的に固化するのみで、3-ヒドロキシ-4-メチル-ベンゾ [b] チオフェンは単離できなかった。

<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (ppm) : 7.12-7.75 (11H, m, Ar, 4-Me-deriv., 6-Me-deriv.), 5.00 (3H, s, CH<sub>2</sub>, 4-deriv.), 4.90 (2H, s, CH<sub>2</sub>, 6-deriv.), 2.79 (4.5H, s, Me, 4-deriv.), 2.47 (3H, s, Me, 6-deriv.), 1.77 (2H, brs, OH, 4-Me-deriv., 6-Me-deriv.)

【産業上の利用可能性】

【0116】

本発明によると、医薬品原料として有用な、4-置換-3-ヒドロキシメチル-ベンゾチオフェン誘導体を提供することができる。また本発明における、合成方法が選択的、かつ高収率で製造できるので、その工業的価値は非常に大きい。さらに置換ベンゼンチオールから短工程、かつ簡便に、3-ハロメチル-ベンゾチオフェン誘導体を合成でき、工業的にも優れている。

---

フロントページの続き

- (72)発明者 井田 智英  
東京都日野市旭が丘4丁目3番2号 帝人株式会社 東京研究センター内
- (72)発明者 澤井 善行  
東京都日野市旭が丘4丁目3番2号 帝人株式会社 東京研究センター内

審査官 新留 素子

- (56)参考文献 特開昭58-146580(JP,A)  
国際公開第00/003997(WO,A1)  
米国特許第03910955(US,A)

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)  
C07D 333/00~333/80  
CAplus(STN)  
REGISTRY(STN)  
CASREACT(STN)