(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
2017 年 10 月 5 日(05.10.2017)

WIPO | PCT

(10) 国際公開番号
WO 2017/170850 A1

(51) 国際特許分類:
C07D 333/54 (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2017/013206

(22) 国際出願日: 2017 年 3 月 30 日(30.03.2017)

(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 2016-071574 2016 年 3 月 31 日(31.03.2016) JP

(71) 出願人: 富山化学工業株式会社(**TOYAMA CHEMICAL CO., LTD.**) [JP/JP]; 〒1600023 東京都新宿区西新宿三丁目２番５号 Tokyo (JP). 富士フイルム株式会社(**FUJIFILM CORPORATION**) [JP/JP]; 〒1060031 東京都港区西麻布２丁目２６番３０号 Tokyo (JP).

(72) 発明者: 石原 健太郎(**ISHIHARA Kentaro**); 〒9308508 富山県富山市下奥井二丁目４番１号 富山化学工業株式会社 富山事業所内 Toyama (JP). 荒井 強(**ARAI Tsuyoshi**); 〒2588577 神奈川県足柄上郡開成町牛島５７７番地 富士フイルム株式会社内 Kanagawa (JP).

(74) 代理人: 特許業務法人浅村特許事務所(**ASAMURA PATENT OFFICE, P.C.**); 〒1408776 東京都品川区東品川２丁目２番２４号 天王洲セントラルタワー 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, 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:

— 国際調査報告（条約第 21 条(3)）

WO 2017/170850 A1

(54) **Title**: METHOD FOR PRODUCING 5-(BROMOMETHYL)-1-BENZOTHIOPHENE

(54) 発明の名称 : ５－ブロモメチル－１－ベンゾチオフェンの製造方法

(57) **Abstract**: Provided is a method for industrially producing 5-(bromomethyl)-1-benzothiophene. The production method according to the present invention comprises: (1) a step for introducing 5-methyl-1-benzothiophene, a brominating agent, and a solvent into a reactor; (2) a step for emitting light having a wavelength range of 200-780 nm inside the reactor; and (3) a step for recovering 5-(bromomethyl)-1-benzothiophene from the reactor.

(57) 要約: ５－ブロモメチル－１－ベンゾチオフェンの工業的製造方法を提供すること。 （１）５－メチル－１－ベンゾチオフェン、臭素化剤および溶媒を反応装置に導入する工程、（２）反応装置の中へ、波長領域２００～７８０ｎｍの光を照射する工程、ならびに、（３）５－ブロモメチル－１－ベンゾチオフェンを反応装置から回収する工程、を含む製造方法。

明　細　書

発明の名称 ：

５－ブロモメチル－１－ベンゾチオフェンの製造方法

技術分野

[0001] 本発明は、医薬の製造中間体として有用な、５－ブロモメチル－１－ベンゾチオフェンの製造方法に関する。

背景技術

[0002] １－（３－（２－（１－ベンゾチオフェン－５－イル）エトキシ）プロピル）アゼチジン－３－オールは、中枢および末梢神経の疾病の治療薬として有用な化合物である。この化合物は、たとえば、１－ベンゾチオフェン－５－酢酸から製造される（特許文献１）。また、１－ベンゾチオフェン－５－酢酸は、たとえば、５－ブロモメチル－１－ベンゾチオフェン（以下、「化合物Ａ」と称することがある。）から製造される（非特許文献１）。

化合物Ａは、医薬の中間体として、有用な化合物である。

一方、化合物Ａの製造方法として、５－メチル－１－ベンゾチオフェン（以下、「化合物Ｂ」と称することがある。）を臭素化する方法が知られている（特許文献２～４）。

先行技術文献

特許文献

[0003] 特許文献1：国際公開２００６／１０４０８８号パンフレット

特許文献2：国際公開２００８／０７３１４２号パンフレット

特許文献3：特開２００６－１１１５５３号公報

特許文献4：国際公開２００５／０９２８８５号パンフレット

非特許文献

[0004] 非特許文献1：ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー（Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．）、１９９７年、第４０巻、１０４９－１０６２頁

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0005] 特許文献２～４に記載の、化合物Ａの製造法は、以下の欠点を有する。（１）四塩化炭素は有毒である。（２）そのため、四塩化炭素は使用が禁止されている。（３）副生成物として５－ジブロモメチル－１－ベンゾチオフェンが生成する。（４）そのため、煩雑な精製工程が必要である。

本発明の課題は、化合物Ａの人体に影響がなく、簡便な化合物Ａの工業的製造方法を提供することである。

課題を解決するための手段

[0006] このような状況下、本発明者らは鋭意研究を行った結果、化合物Ｂの臭素化工程において、従来のバッチ式反応をフロー式反応に変換することにより、簡便な操作で、化合物Ａを製造できることを見出し、本発明を完成させた。

本発明は、以下を提供する。

[0007] ［１］ （１）５－メチル－１－ベンゾチオフェン、臭素化剤および溶媒を反応装置に導入する工程、（２）反応装置の中へ、波長領域２００～７８０ｎｍの光を照射する工程、ならびに、（３）５－ブロモメチル－１－ベンゾチオフェンを反応装置から回収する工程、を含む、５－ブロモメチル－１－ベンゾチオフェンの製造方法であって、反応装置が、フロー式光化学反応装置であり、溶媒が、エステル類およびハロゲン化炭化水素類から選ばれる一種または二種以上である、製造方法。

[0008] ［２］ 臭素化剤が、臭素、Ｎ－ブロモカプロラクタム、Ｎ－ブロモスクシンイミド、１，３－ジブロモ－５，５－ジメチルヒダントイン、臭素－ピリジン錯体および臭化銅（ＩＩ）から選ばれる一種または二種以上である、［１］に記載の、製造方法。

［３］ 臭素化剤が、Ｎ－ブロモスクシンイミドおよび１，３－ジブロモ－５，５－ジメチルヒダントインから選ばれる一種または二種である、［１］に記載の、製造方法。

［４］ 臭素化剤が、１，３－ジブロモ－５，５－ジメチルヒダントインで

ある、［１］に記載の、製造方法。

[0009] ［５］　溶媒が、エステル類から選ばれる一種または二種以上である、［１］～［４］のいずれかーに記載の、製造方法。

［６］　溶媒が、酢酸メチルおよび酢酸エチルから選ばれる一種または二種である、［１］～［４］のいずれかーに記載の、製造方法。

［７］　反応温度が、５～７０℃である、［１］～［６］のいずれかーに記載の、製造方法。

発明の効果

[0010] 本発明の製造方法は、簡便な操作で、化合物Ｂから化合物Ａを製造する方法である。本発明の製造方法は、以下の利点を有する。（１）四塩化炭素を使用しない。（２）そのため、人体に対して安全である。（３）副生成物である５－ジブロモメチル－１－ベンゾチオフェンが生成しにくい。（３）そのため、煩雑な精製工程を必要としない。（５）収率が高い。（６）化合物Ａの純度が高い。

本発明の製造方法は、化合物Ａの工業的製造方法として有用である。

図面の簡単な説明

[0011] [図1]本発明に使用されるフロー式光化学反応装置の一態様を示す図である。

[図2]本発明に使用されるフロー式光化学反応装置の別の一態様を示す図である。

符号の説明

[0012] １　外筒

２　内筒

３　光源

４　導入部

５　回収部

６　反応管

７　筒

発明を実施するための形態

[0013] 本発明について以下に詳述する。

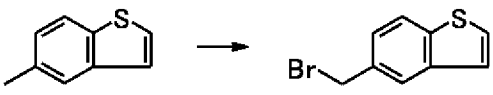
本明細書中に使用される％は、特に断りのない限り、質量％を意味する。

[0014] ハロゲン化炭化水素類とは、たとえば、塩化メチレン、クロロホルム、ジクロロエタン、トリクロロエチレンまたはテトラクロロエチレンなどを意味する。

エステル類とは、たとえば、酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸ブチルまたは酢酸イソアミルなどを意味する。

[0015] 次に本発明の製造方法について説明する。

[0016] ［製造方法１］



[B] [A]

[0017] 化合物Ａは、光の照射下、化合物Ｂに臭素化剤を反応させることにより、製造することができる。

この反応は、フロー式光化学反応装置を用いて行われる。本発明の製造方法は、次の３つの工程を含む。

[0018] ＜工程１＞化合物Ｂ、臭素化剤および溶媒を反応装置に導入する工程

この工程は、化合物Ｂ、臭素化剤および溶媒を反応装置に導入する工程である。

この工程としては、たとえば、

（工程１Ａ）化合物Ｂおよび溶媒を含む混合物ならびに臭素化剤および溶媒を含む混合物を反応装置に別々に導入しながら、反応装置内で混合する工程、

（工程１Ｂ）化合物Ｂ、臭素化剤および溶媒を含む混合物を調製した後、反応装置に導入する工程、

が挙げられる。

好ましい工程としては、（工程１Ｂ）が挙げられる。

より好ましい工程としては、

（ａ）化合物Ｂおよび溶媒を含む混合物を調製する工程、

（ｂ）臭素化剤および溶媒を含む混合物を調製する工程、

（ｃ）（ａ）および（ｂ）で得られた混合物を混合する工程、

（ｄ）（ｃ）で得られた混合物を反応装置に導入する工程、

を含む工程が挙げられる。

化合物Ｂおよび溶媒を含む混合物は、化合物Ｂおよび溶媒を含む溶液であることが好ましい。

臭素化剤および溶媒を含む混合物は、臭素化剤および溶媒を含む溶液であることが好ましい。

化合物Ｂ、臭素化剤および溶媒を含む混合物は、化合物Ｂ、臭素化剤および溶媒を含む溶液であることが好ましい。

（ａ）および（ｂ）で得られた混合物は、（ａ）および（ｂ）で得られた溶液であることが好ましい。

（ｃ）で得られた混合物は、（ｃ）で得られた溶液であることが好ましい。

（ｃ）の工程は、（ｄ）の工程の直前で行うことが好ましい。

[0019] この反応に使用される溶媒としては、反応に影響を与えない溶媒であれば、特に限定されないが、好ましい溶媒としては、エステル類およびハロゲン化炭化水素類から選ばれる一種または二種以上が挙げられ、エステル類から選ばれる一種または二種以上がより好ましく、酢酸メチルおよび酢酸エチルから選ばれる一種または二種がさらに好ましい。

[0020] 溶媒の使用量は、特に限定されないが、化合物Ｂに対して、１～２００倍量（ｖ／ｗ）であればよく、１～５倍量（ｖ／ｗ）が好ましい。

化合物Ｂは、溶解していることが好ましい。

[0021] この反応に使用される臭素化剤としては、臭素、Ｎ－ブロモカプロラクタム、Ｎ－ブロモスクシンイミド（以下、「ＮＢＳ」と称することもある。）、１，３－ジブロモ－５，５－ジメチルヒダントイン（以下、「ＤＢＨ」と

称することもある。）、Ｎ－ブロモアセトアミド、Ｎ－ブロモフタルイミド、Ｎ－ブロモマレイミド、Ｎ－ブロモベンゼンスルホンアミド、臭素－ピリジン錯体および臭化銅（ＩＩ）から選ばれる一種または二種以上が挙げられ、Ｎ－ブロモスクシンイミドおよび１，３－ジブロモ－５，５－ジメチルヒダントインから選ばれる一種または二種が好ましく、１，３－ジブロモ－５，５－ジメチルヒダントインがより好ましい。

臭素化剤の使用量は、臭素化剤の種類によって異なる。

たとえば、ＮＢＳを用いる場合、ＮＢＳの使用量は、化合物Ｂに対して、０．７～１．３等量であればよく、０．８～１．２等量が好ましく、０．９～１．２等量がより好ましく、１．０～１．２等量がさらに好ましい。

たとえば、ＤＢＨを用いる場合、化合物Ｂに対して、０．３５～０．６５等量であればよく、０．４０～０．６０等量が好ましく、０．４５～０．６０等量がより好ましく、０．５０～０．６０等量がさらに好ましい。

[0022] 臭素化剤および溶媒を含む混合物を調製する場合、好ましい溶媒は上記と同様である。

溶媒の使用量は、特に限定されないが、臭素化剤に対して、５～２００倍量（ｖ／ｗ）であればよく、１０～５０倍量（ｖ／ｗ）が好ましい。

臭素化剤は、溶解していることが好ましい。

臭素化剤の使用量が、化合物Ｂに対して、上記の値になるように、臭素化剤の濃度を調整することが好ましい。

[0023] ＜工程２＞反応装置の中へ、波長領域２００～７８０ｎｍの光を照射する工程

この工程は、光の照射下、反応装置に導入される化合物Ｂに臭素化剤を反応させる工程である。

化合物Ｂおよび臭素化剤を含む混合物に、光を照射する。光の照射には、光源を使用することが好ましい。

光源としては、キセノンランプ、太陽光、超高圧水銀ランプ、高圧水銀ランプ、低圧水銀ランプ、メタルハライドランプおよびＬＥＤ（発光ダイオー

ド）などが挙げられ、高圧水銀ランプ、メタルハライドランプおよびＬＥＤが好ましい。

照射する光は、波長領域２００～７８０ｎｍの光であればよく、波長領域２５０～５００ｎｍの光が好ましく、波長領域３００～４５０ｎｍの光がより好ましい。

反応温度は、５～７０℃であればよく、２０～６０℃が好ましい。

反応時間は、０．５～３０分であればよく、０．７～１５分が好ましく、１～５分がより好ましい。フロー式光化学反応装置を用いて行われるため、反応時間とは、反応装置内を通過する時間である。反応時間が上記の値になるように、導入速度を調整することが好ましい。

反応時間は、たとえば、反応が行われる空間容積と導入速度から求めることができる。

[0024] ＜工程３＞化合物Ａを反応装置から回収する工程

この工程は、反応によって生成した化合物Ａを反応装置から回収する工程である。

化合物Ａは、濃縮、留去、抽出、晶出および／またはカラムクロマトグラフィーなどの常法に従って、化合物Ａを含む混合物から単離することができる。

化合物Ａを用いて、さらに次の反応を行う場合、化合物Ａは、単離することもできるが、単離せずに、そのまま次の工程に用いてもよい。

[0025] 本発明の製造方法は、フロー式光化学反応装置を用いて行われる。

本発明に使用されるフロー式光化学反応装置の一態様を図１に示す。

本発明に使用されるフロー式光化学反応装置は、たとえば、外筒、内筒および光源を含む。

外筒は、円筒形であることが好ましく、導入部および回収部を含む。

内筒は、光が透過できるように、透明な円筒形であることが好ましく、その内側に光源を含む。

外筒および内筒によって区画された間隙は、閉鎖され、この閉鎖された間

隙で反応が行われる。

化合物Ｂおよび臭素化剤を含む混合物を外筒の導入部から反応装置に導入し、光を照射して反応を行い、化合物Ａを含む混合物を回収部から回収する。光源から照射された光を効率よく反応に寄与させるため、外筒の材質に光反射効率の高いもの（たとえば、アルミニウム）を選択してもよい。また、外筒の外側に光反射材を設けてもよい。

外筒および内筒の大きさは、特に制限されない。反応温度、反応時間および導入速度などを考慮して設定すればよい。

[0026] 本発明に使用されるフロー式光化学反応装置の別の一態様を図２に示す。

本発明に使用されるフロー式光化学反応装置は、たとえば、反応管、筒および光源を含む。

反応管は、筒に巻き付けられたチューブであり、光が透過できるように、透明であることが好ましい。反応管の一方が導入部であり、他方が回収部である。

筒は、光が透過できるように、透明な円筒形であることが好ましく、その内側に光源を含む。

化合物Ｂおよび臭素化剤を含む混合物を反応管に導入し、光を照射して反応を行い、化合物Ａを含む混合物を回収する。

反応管および筒の大きさは、特に制限されない。反応温度、反応時間および導入速度などを考慮して設定すればよい。

[0027] 本発明に使用されるフロー式光化学反応装置のさらに別の一態様として、たとえば、マイクロリアクターを挙げることもできる。

[0028] 次に、本発明の製造方法を試験例、参考例、実施例、比較例および製造例で説明するが、本発明はこれらにより、限定されるものではない。

[0029] 略号は、以下の意味を有する。

Ａｃ：アセチル

ＡｃＯＥｔ：酢酸エチル

ＡｃＯＭｅ：酢酸メチル

ＤＢＨ：１，３－ジブロモ－５，５－ジメチルヒダントイン

ｅｑ：等量

Ｅｔ：エチル

ＦＥＰ：テトラフルオロエチレン・ヘキサフルオロプロピレン共重合体

ＨＰＬＣ：高速液体クロマトグラフィー

ＬＥＤ：発光ダイオード

Ｍｅ：メチル

ＮＢＳ：Ｎ－ブロモスクシンイミド

ＴＨＦ：テトラヒドロフラン

[0030] 特に記載のない場合、ＨＰＬＣ測定条件は、以下のとおりである。

検出器：紫外吸光光度計

測定波長：230nm

カラム：Symmetry C18 5μm、内径4.6×長さ150mm

カラム温度：40℃

移動相：50％アセトニトリル緩衝溶液（0.05mol/Lリン酸緩衝溶液（pH7.0））

流量：1mL/分

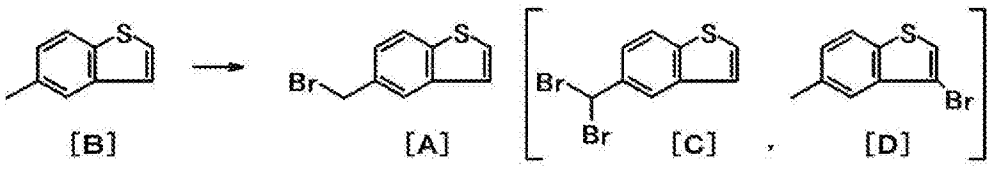
[0031] ＮＭＲスペクトルは、内部基準としてテトラメチルシランを用い、ＪＮＭ－ＡＬ４００型（ＪＥＯＬ社製）を用いて測定し、全δ値をｐｐｍで示した。

[0032] 試験例１

バッチ式反応を用いて化合物Ｂから化合物Ａを製造した。反応混合物をＨＰＬＣで分析し、各化合物のピーク面積比を求めた。結果を以下に示す。

[0033]

[表1]



	臭素化剤 (eq)	溶媒	反応温度 (℃)	反応時間 (min)	ピーク面積比（%） [B]	[A]	[C]	[D]
比較例1	NBS (1.7)	Benzene	75～80	30	0.4	60	22	0.3
比較例2	NBS (1.7)	CH_3CN	75～80	30	0.6	0.2	<0.1	69
比較例3	NBS (1.7)	AcOEt	75～80	30	7	78	1	4
比較例4	NBS (1.7)	AcOEt	40～45	60	0.1	71	8	1

[0034] 比較例１～３は、ラジカル発生剤として２，２’－アゾビス（２－メチルプロピオニトリル）を使用し、光を使用しないバッチ式反応である。

比較例４は、高圧水銀ランプを使用したバッチ式反応である。

[0035] 反応溶媒としてベンゼンを用いた場合（比較例１）、多量の化合物Ｃが生成した。

反応溶媒としてアセトニトリルを用いた場合（比較例２）、多量の化合物Ｄが生成した。

反応溶媒として酢酸エチルを用いた場合（比較例３）、化合物Ａのピーク面積比は78%であり、副生物が少なかった。

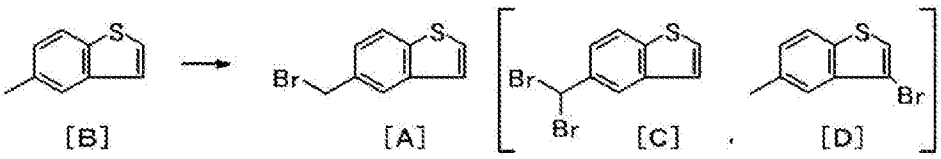
反応溶媒として酢酸エチルを用いて、高圧水銀ランプを使用したバッチ式反応の場合（比較例４）、ラジカル発生剤を必要とせず、反応温度を低下させることが可能になった。また、化合物Ａのピーク面積比は71%であり、副生物が少なかった。

これまで、化合物Ａを製造する方法において、反応溶媒として四塩化炭素が用いられてきたが、エステル類を用いても反応が進行することが見出された。さらに、高圧水銀ランプを使用した場合、ラジカル発生剤が必要でないこと、反応温度を低下させることができること、副生物が少ないことが見出された。

[0036] 試験例２

フロー式反応を用いて化合物Ｂから化合物Ａを製造した。反応混合物をＨＰＬＣで分析し、各化合物のピーク面積比を求めた。結果を以下に示す。

[0037] [表2]



	光源	臭素化剤 (eq)	溶媒	反応温度 (℃)	反応時間 (min)	ピーク面積比（%） [B]	[A]	[C]	[D]
実施例1	高圧水銀ランプ	NBS (1.1)	AcOEt	30	2	1	90	3	1
実施例2	高圧水銀ランプ	DBH (0.55)	AcOEt	10	1	11	80	1	3
実施例3	高圧水銀ランプ	DBH (0.55)	AcOEt	30	2	5	88	2	1
実施例4	高圧水銀ランプ	DBH (0.55)	AcOEt	40	1	9	86	2	1
実施例5	高圧水銀ランプ	DBH (0.55)	AcOMe	30	2	8	85	1	2
実施例6	高圧水銀ランプ	DBH (0.55)	AcOMe	40	1	8	85	3	1
実施例7	高圧水銀ランプ	DBH (0.55)	CH_2Cl_2	30	1	10	81	2	3
比較例5	高圧水銀ランプ	DBH (0.55)	THF	15～20	1	96	2	<0.1	1

[0038] 実施例１は、反応溶媒として酢酸エチルを、臭素化剤としてＮＢＳを用いた反応である。

実施例２～７は、反応溶媒として酢酸エチルまたは酢酸メチルを、臭素化剤としてＤＢＨを用いた反応である。

比較例５は、反応溶媒としてＴＨＦを、臭素化剤としてＤＢＨを用いた反応である。

これらは、いずれも高圧水銀ランプを用いたフロー式光化学反応である。

[0039] 反応溶媒としてＴＨＦを用いた場合（比較例５）、反応は進行しなかった。

一方、実施例１～７の反応では、化合物Ａのピーク面積比は80%以上であり、副生物が少なかった。また、バッチ式反応（比較例１～４）に比べ、反

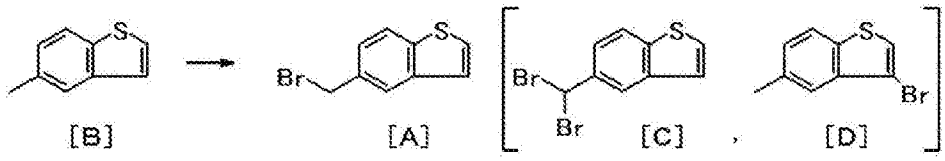
応温度を低下させることができ、反応時間を大幅に短縮させることが可能になった。

フロー式光化学反応は、化合物Ａの工業的製造方法として優れていた。

[0040] 試験例３

フロー式反応を用いて化合物Ｂから化合物Ａを製造した。反応混合物をＨＰＬＣで分析し、各化合物のピーク面積比を求めた。結果を以下に示す。

[0041] [表3]



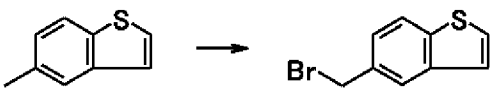
	光源	臭素化剤 (eq)	溶媒	反応温度 (℃)	反応時間 (min)	ピーク面積比（%） [B]	[A]	[C]	[D]
実施例8	LED (300nm)	DBH (0.55)	AcOEt	20	1	12	79	2	2
実施例9	LED (365nm)	DBH (0.55)	AcOEt	20	1	10	84	2	1
実施例10	LED (405nm)	DBH (0.55)	AcOEt	20	1	6	86	2	1

[0042] 実施例８～１０は、光源としてＬＥＤを用いたフロー式光化学反応である。

いずれも、化合物Ａのピーク面積比は79%以上であり、副生物が少なかった。

フロー式光化学反応は、化合物Ａの工業的製造方法として優れていた。

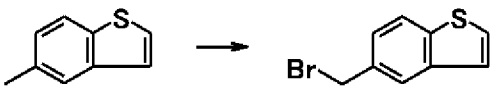
[0043] 実施例１



５－メチル－１－ベンゾチオフェン（化合物Ｂ）1.1gの酢酸エチル3.3mL溶液を調製した（溶液I）。別途、ＮＢＳ0.66gの酢酸エチル25mL溶液を調製した（溶液II）。溶液Iおよび溶液IIを、ＮＢＳが化合物Ｂに対して1.1等量となるように流量を調整し、それぞれシリンジポンプにて、内径0.5mmのＦＥＰ製チューブが接続したインラインミキサーに送液した。インラインミキサー

で混合した後、ＦＥＰ製チューブに高圧水銀ランプ（ウシオ電機製ＵＭ－１０２）を照射した。なお、高圧水銀ランプに照射されている区間を通過する平均滞留時間を2分間とした。また、これらインラインミキサーおよび反応管を巻き付けた高圧水銀ランプをウォーターバスに浸漬させ、水温を30℃に保持させた。得られた反応液のＨＰＬＣ測定を行ったところ、化合物Ａのピーク面積比は90％であった。化合物Ｂ、化合物Ｃおよび化合物Ｄのピーク面積比を、表２に示す。

[0044] 実施例２



５－メチル－１－ベンゾチオフェン（化合物Ｂ）2.00gの酢酸エチル6mL溶液を調製した（溶液I）。別途、ＤＢＨ3.18gの酢酸エチル90mL溶液を調製した（溶液II）。溶液Iおよび溶液IIを、ＤＢＨが化合物Ｂに対して0.55等量となるように流量を調整し、それぞれシリンジポンプにて、内径0.5mmのＦＥＰ製チューブが接続したインラインミキサーに送液した。インラインミキサーで混合した後、ＦＥＰ製チューブに高圧水銀ランプ（ウシオ電機製ＵＭ－１０２）を照射した。なお、高圧水銀ランプに照射されている区間を通過する平均滞留時間を1分間とした。また、これらインラインミキサーおよび反応管を巻き付けた高圧水銀ランプをウォーターバスに浸漬させ、水温を10℃に保持させた。得られた反応液のＨＰＬＣ測定を行ったところ、化合物Ａのピーク面積比は80％であった。化合物Ｂ、化合物Ｃおよび化合物Ｄのピーク面積比を、表２に示す。

[0045] 実施例３

平均滞留時間を2分間とし、ウォーターバスの水温を30℃に保持させた以外は、実施例２と同様にして、反応を行った。

得られた反応液のＨＰＬＣ測定を行ったところ、化合物Ａのピーク面積比は88％であった。化合物Ｂ、化合物Ｃおよび化合物Ｄのピーク面積比を、表２に示す。

[0046] 実施例４

ウォーターバスの水温を40℃に保持させた以外は、実施例２と同様にして、反応を行った。

得られた反応液のＨＰＬＣ測定を行ったところ、化合物Ａのピーク面積比は86％であった。化合物Ｂ、化合物Ｃおよび化合物Ｄのピーク面積比を、表２に示す。

[0047] 実施例５

５－メチル－１－ベンゾチオフェン（化合物Ｂ）3.00gの酢酸メチル4.5mL溶液を調製した（溶液I）。別途、ＤＢＨ1.06gの酢酸メチル14mL溶液を調製した（溶液II）。溶液Iおよび溶液IIを、ＤＢＨが化合物Ｂに対して0.55等量となるように流量を調整し、それぞれシリンジポンプにて内径0.5mmのＦＥＰ製チューブが接続したインラインミキサーに送液した。インラインミキサーで混合した後、ＦＥＰ製チューブに高圧水銀ランプ（ウシオ電機製ＵＭ－１０２）を照射した。なお、高圧水銀ランプに照射されている区間を通過する平均滞留時間を2分間とした。また、これらインラインミキサーおよび反応管を巻き付けた高圧水銀ランプをウォーターバスに浸漬させ、水温を30℃に保持させた。得られた反応液のＨＰＬＣ測定を行ったところ、化合物Ａのピーク面積比は85％であった。化合物Ｂ、化合物Ｃおよび化合物Ｄのピーク面積比を、表２に示す。

[0048] 実施例６

平均滞留時間を1分間とし、ウォーターバスの水温を40℃に保持させた以外は、実施例５と同様にして、反応を行った。

得られた反応液のＨＰＬＣ測定を行ったところ、化合物Ａのピーク面積比は85％であった。化合物Ｂ、化合物Ｃおよび化合物Ｄのピーク面積比を、表２に示す。

[0049] 実施例７

５－メチル－１－ベンゾチオフェン（化合物Ｂ）0.50gの塩化メチレン1.5mL溶液を調製した（溶液I）。別途、ＤＢＨ0.53gの塩化メチレン15mL溶液を調

製した（溶液II）。溶液Iおよび溶液IIを、ＤＢＨが化合物Ｂに対して0.55等量となるように流量を調整し、それぞれシリンジポンプにて内径0.5mmのＦＥＰ製チューブが接続したインラインミキサーに送液した。インラインミキサーで混合した後、ＦＥＰ製チューブに高圧水銀ランプ（ウシオ電機製ＵＭ－１０２）を照射した。なお、高圧水銀ランプに照射されている区間を通過する平均滞留時間を1分間とした。また、これらインラインミキサーおよび反応管を巻き付けた高圧水銀ランプをウォーターバスに浸漬させ、水温を30℃に保持させた。得られた反応液のＨＰＬＣ測定を行ったところ、化合物Ａのピーク面積比は81％であった。化合物Ｂ、化合物Ｃおよび化合物Ｄのピーク面積比を、表２に示す。

[0050] 実施例８

５－メチル－１－ベンゾチオフェン0.40gおよびＤＢＨ0.42gの酢酸エチル13mL溶液を調製した。得られた溶液をシリンジポンプにて、深さ1.0mm、幅1.0mmの矩形流路を形成した石英流路プレートに送液した。石英流路プレートに、室温で、ＬＥＤランプ（日機装製300nmＬＥＤ3x3アレイ）を用いて波長300nmの光を照射した。なお、ＬＥＤランプに照射されている区間を通過する平均滞留時間を1分間とした。得られた反応液のＨＰＬＣ測定を行ったところ、化合物Ａのピーク面積比は79％であった。化合物Ｂ、化合物Ｃおよび化合物Ｄのピーク面積比を、表３に示す。

[0051] 実施例９

光源としてＬＥＤランプ（ＩｎｔｅｇｒａｔｉｏｎＴｅｃｈｎｏｌｏｇｙ製ＭＺｅｒｏＬＥＤ）を用いて波長365nmの光を照射した以外は、実施例８と同様にして、反応を行った。

得られた反応液のＨＰＬＣ測定を行ったところ、化合物Ａのピーク面積比は84％であった。化合物Ｂ、化合物Ｃおよび化合物Ｄのピーク面積比を、表３に示す。

[0052] 実施例１０

光源としてＬＥＤランプ（松尾産業製２３３Ａ）を用いて波長405nmの光を

照射した以外は、実施例８と同様にして、反応を行った。

得られた反応液のＨＰＬＣ測定を行ったところ、化合物Ａのピーク面積比は86％であった。化合物Ｂ、化合物Ｃおよび化合物Ｄのピーク面積比を、表３に示す。

[0053] 比較例１

ＮＢＳ2.04gおよび２，２’－アゾビス（２－メチルプロピオニトリル）22mgのベンゼン15mL混合物に、80℃で５－メチル－１－ベンゾチオフェン1.00gおよび２，２’－アゾビス（２－メチルプロピオニトリル）22mgのベンゼン9mL溶液を30分間かけて滴下し、同温度下で30分間撹拌した。得られた反応液のＨＰＬＣ測定を行ったところ、化合物Ａのピーク面積比は、60％であった。化合物Ｂ、化合物Ｃおよび化合物Ｄのピーク面積比を、表１に示す。

[0054] 比較例２

ＮＢＳ410mgおよび２，２’－アゾビス（２－メチルプロピオニトリル）4mgのアセトニトリル3mL混合物に、80℃で５－メチル－１－ベンゾチオフェン200mgおよび２，２’－アゾビス（２－メチルプロピオニトリル）4mgのアセトニトリル3.6mL溶液を30分間かけて滴下し、同温度で30分間撹拌した。得られた反応液のＨＰＬＣ測定を行ったところ、化合物Ａのピーク面積比は、0.2％であった。化合物Ｂ、化合物Ｃおよび化合物Ｄのピーク面積比を、表１に示す。

[0055] 比較例３

５－メチル－１－ベンゾチオフェン200mgおよびＮＢＳ410mgの酢酸エチル10mL混合物に、２，２’－アゾビス（２－メチルプロピオニトリル）9mgを加え、還流下で30分間撹拌した。得られた反応液のＨＰＬＣ測定を行ったところ、化合物Ａのピーク面積比は、78％であった。化合物Ｂ、化合物Ｃおよび化合物Ｄのピーク面積比を、表１に示す。

[0056] 比較例４

５－メチル－１－ベンゾチオフェン100mgおよびＮＢＳ200mgの酢酸エチル10mL混合物に、40～45℃で高圧水銀ランプ（ウシオ電機製ＵＭ－１０２）を照

射しながら60分間撹拌した。得られた反応液のＨＰＬＣ測定を行ったところ、化合物Ａのピーク面積比は71％であった。化合物Ｂ、化合物Ｃおよび化合物Ｄのピーク面積比を、表１に示す。

[0057] 比較例５

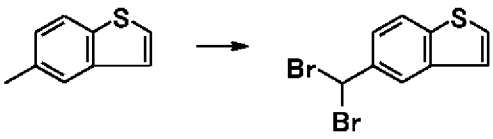
５－メチル－１－ベンゾチオフェン600mgおよびＤＢＨ640mgのＴＨＦ6mL溶液を調製した。得られた溶液をシリンジポンプにて、内径0.5mmのＦＥＰ製チューブに送液し、高圧水銀ランプ（ウシオ電機製ＵＭ－１０２）を照射した。なお、高圧水銀ランプに照射されている区間を通過する平均滞留時間を1分間とした。また、反応管を巻き付けた高圧水銀ランプをウォーターバスに浸漬させ、水温を15～20℃に保持させた。得られた反応液のＨＰＬＣ測定を行ったところ、化合物Ａのピーク面積比は2％であった。化合物Ｂ、化合物Ｃおよび化合物Ｄのピーク面積比を、表２に示す。

[0058] 参考例１



国際公開２０１２／０７３８８８号パンフレットに記載の方法を用いて、３－ブロモ－５－メチル－１－ベンゾチオフェンを得た。

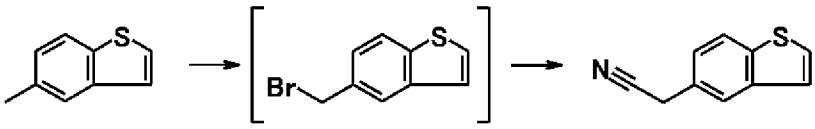
[0059] 参考例２



比較例１と同様な方法で得られた化合物Ａと化合物Ｃの混合物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製分離し、赤褐色固体の５－ジブロモメチル－１－ベンゾチオフェンを得た。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ値：7.45-7.52(2H,m),7.58(1H,d,J=8.3Hz),7.87(1H,d,J=8.5Hz),8.01(1H,d,J=5.6Hz),8.32(1H,s)

[0060] 製造例１



実施例６と同様な方法で、５－メチル－１－ベンゾチオフェン10.0gから化合物Ａを製造した。得られた反応液を減圧下で溶媒を留去し、トルエンおよび水を加えた。有機層を分取し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を分取し、減圧下で溶媒を留去した。得られた残留物に、水25mL、トルエン25mL、炭酸カリウム5.59g、シアンカリウム5.27gおよびテトラブチルアンモニウムブロミド650mgを加え、60℃で90分間撹拌した。反応混合物を室温まで冷却し、有機層を分取し、水で洗浄した。有機層を分取し、減圧下で溶媒を留去し、（１－ベンゾチオフェン－５－イル）アセトニトリルを得た。

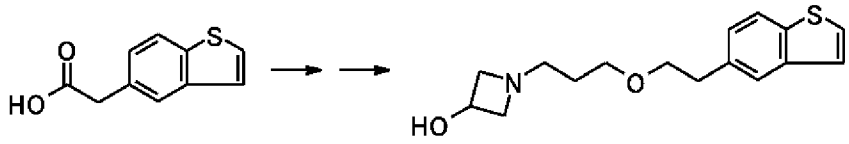
[0061] 製造例２



製造例１で得られた（１－ベンゾチオフェン－５－イル）アセトニトリルに水15mL、プロピレングリコール10mLおよび水酸化ナトリウム6.48gを加え、90℃で3時間撹拌した。反応混合物を室温まで冷却し、水を加え、水層を分取した。得られた水層をトルエンで洗浄し、活性炭素0.5gを加え、50℃で10分間撹拌した。不溶物を濾去し、残渣を水で洗浄した。濾液と洗液を併せ、エタノール40mL、酢酸エチル6mL、水15mLおよび塩酸14mLを加えた。混合物を50℃まで加温した後、5℃まで冷却した。得られた混合物に、水を加え、固形物を濾取し、淡黄白色固体の（１－ベンゾチオフェン－５－イル）酢酸9.34ｇを得た。

^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ値：3.77(2H,s),7.24-7.32(1H,m),7.30(1H,d,J=5.5Hz),7.44(1H,d,J=5.5Hz),7.72-7.75(1H,m),7.84(1H,d,J=8.3Hz)

[0062] 製造例３



特開2012-046499号公報および国際公開2006/104088号パンフレットに記載の方法に従って、１－ベンゾチオフェン－５－酢酸を用いて、１－（３－（２－（１－ベンゾチオフェン－５－イル）エトキシ）プロピル）アゼチジン－３－オールを得た。

産業上の利用可能性

[0063] 本発明の製造方法は、医薬の製造中間体として有用な、５－ブロモメチル－１－ベンゾチオフェンの工業的製造方法として有用である。

請求の範囲

[請求項1] （１）５－メチル－１－ベンゾチオフェン、臭素化剤および溶媒を反応装置に導入する工程、

（２）反応装置の中へ、波長領域２００～７８０ｎｍの光を照射する工程、ならびに、

（３）５－ブロモメチル－１－ベンゾチオフェンを反応装置から回収する工程、

を含む、５－ブロモメチル－１－ベンゾチオフェンの製造方法であって、

反応装置が、フロー式光化学反応装置であり、

溶媒が、エステル類およびハロゲン化炭化水素類から選ばれる一種または二種以上である、製造方法。

[請求項2] 臭素化剤が、臭素、Ｎ－ブロモカプロラクタム、Ｎ－ブロモスクシンイミド、１，３－ジブロモ－５，５－ジメチルヒダントイン、臭素－ピリジン錯体および臭化銅（ＩＩ）から選ばれる一種または二種以上である、請求項１に記載の、製造方法。

[請求項3] 臭素化剤が、Ｎ－ブロモスクシンイミドおよび１，３－ジブロモ－５，５－ジメチルヒダントインから選ばれる一種または二種である、請求項１に記載の、製造方法。

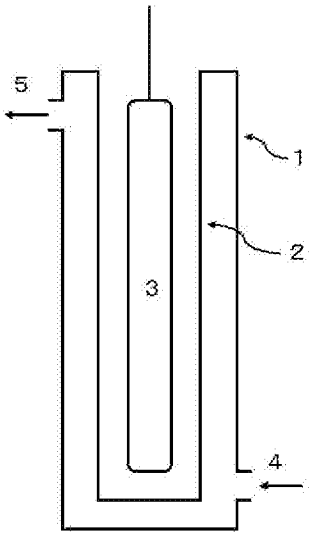
[請求項4] 臭素化剤が、１，３－ジブロモ－５，５－ジメチルヒダントインである、請求項１に記載の、製造方法。

[請求項5] 溶媒が、エステル類から選ばれる一種または二種以上である、請求項１～４のいずれか一項に記載の、製造方法。

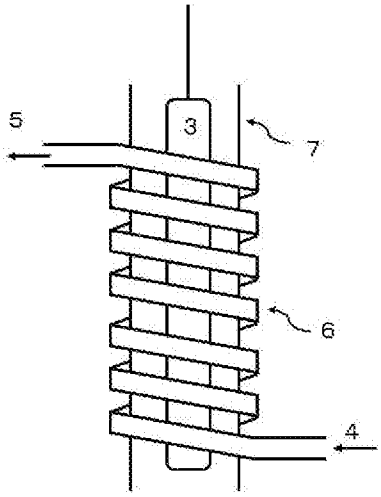
[請求項6] 溶媒が、酢酸メチルおよび酢酸エチルから選ばれる一種または二種である、請求項１～４のいずれか一項に記載の、製造方法。

[請求項7] 反応温度が、５～７０℃である、請求項１～６のいずれか一項に記載の、製造方法。

[図1]



[図2]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2017/013206

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
C07D333/54(2006.01)i

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)
C07D333/54

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2017
Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2017 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2017

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.
Y	JP 2003-532727 A (Smith Kline Beecham PLC), 05 November 2003 (05.11.2003), claims; paragraph [0033], preparation example 2 & US 2003/0195191 A1 claims; paragraphs [0090] to [0093], preparation example 2 & WO 2001/085721 A1 & EP 1280800 A1	1-7
Y	JP 2003-523994 A (Smith Kline Beecham PLC), 12 August 2003 (12.08.2003), claims; paragraphs [0065] to [0067], preparation 2 & US 2003/0134880 A1 claims; paragraphs [0082] to [0085], preparation 2 & WO 2001/062715 A1 & EP 1265855 A1	1-7

☒ 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	Date of mailing of the international search report
24 May 2017 (24.05.17)	06 June 2017 (06.06.17)
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/JP2017/013206

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2014/125911 A1 (JNC Corp.), 21 August 2014 (21.08.2014), paragraphs [0160] to [0168], example 1 & US 2015/0376502 A1 paragraphs [0215] to [0225], example 1 & EP 2957554 A1 & KR 10-2015-0121051 A & CN 105121398 A	1-7
Y	JP 2001-523658 A (Sanofi-Sante Labo.), 27 November 2001 (27.11.2001), paragraphs [0129] to [0135], example 5 & US 6214999 B1 column 13, lines 8 to 67, example 5 & WO 1999/025681 A1 & EP 1032557 A1	1-7
Y	JP 2000-515193 A (Exxon Chemical Patents Inc.), 14 November 2000 (14.11.2000), page 12, line 27 to page 14, line 13, example 1 & US 5670582 A column 5, line 61 to column 6, line 59, example 1 & WO 1998/003563 A1 & EP 914357 A2 & CN 1225648 A & KR 10-2000-0067959 A	1-7
Y	JP 2013-121923 A (Mitsui Chemicals Agro, Inc.), 20 June 2013 (20.06.2013), paragraph [0023] (Family: none)	1-7
Y	WO 03/101983 A1 (Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd.), 11 December 2003 (11.12.2003), page 19, lines 18 to 24, Step 13 & US 2005/0239780 A1 paragraphs [0150] to [0152], Step 13 & EP 1367058 A1 & KR 10-2005-0008752 A & CN 1656091 A	1-7

国際調査報告

国際出願番号　ＰＣＴ／ＪＰ２０１７／０１３２０６

Ａ．　発明の属する分野の分類（国際特許分類（ＩＰＣ））

Int.Cl.　C07D333/54(2006.01)i

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））

Int.Cl.　C07D333/54

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	１９７１－２０１７年
日本国実用新案登録公報	１９９６－２０１７年
日本国登録実用新案公報	１９９４－２０１７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
Y	JP 2003-532727 A（スミスクライン　ビーチャム　パブリック　リミテッド　カンパニー）2003.11.05, 特許請求の範囲、段落【００３３】の調製例２ & US 2003/0195191 A1,請求の範囲、段落【００９０】－【００９３】の調製例２ & WO 2001/085721 A1 & EP 1280800 A1	1-7

☑　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矛盾するものではなく、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	国際調査報告の発送日
２４．０５．２０１７	０６．０６．２０１７

国際調査機関の名称及びあて先
日本国特許庁（ＩＳＡ／ＪＰ）
郵便番号１００－８９１５
東京都千代田区霞が関三丁目４番３号

特許庁審査官（権限のある職員）　４Ｐ　５５７７
齋藤　光介
電話番号　０３－３５８１－１１０１　内線　３４９２

Ｃ（続き）．　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 2003-523994 A（スミスクライン　ビーチャム　パブリック　リミテッド　カンパニー）2003.08.12, 特許請求の範囲、段落【００６５】－【００６７】の調製２ & US 2003/0134880 A1,請求の範囲、段落【００８２】－【００８５】の調製２ & WO 2001/062715 A1 & EP 1265855 A1	1-7
Y	WO 2014/125911 A1（ＪＮＣ株式会社）2014.08.21, 段落【０１６０】－【０１６８】の実施例１ & US 2015/0376502 A1,段落【０２１５】－【０２２５】の実施例１ & EP 2957554 A1 & KR 10-2015-0121051 A & CN 105121398 A	1-7
Y	JP 2001-523658 A（サノフィーサンテラボ）2001.11.27, 段落【０１２９】－【０１３５】の実施例５ & US 6214999 B1,第１３欄第８～６７行の実施例５ & WO 1999/025681 A1 & EP 1032557 A1	1-7
Y	JP 2000-515193 A（エクソン・ケミカル・パテンツ・インク）2000.11.14, 第１２頁第２７行～第１４頁第１３行の実施例１ & US 5670582 A,第５欄第６１行～第６欄第５９行の実施例１ & WO 1998/003563 A1 & EP 914357 A2 & CN 1225648 A & KR 10-2000-0067959 A	1-7
Y	JP 2013-121923 A（三井化学アグロ株式会社）2013.06.20, 段落【００２３】 （ファミリーなし）	1-7
Y	WO 03/101983 A1（山之内製薬株式会社）2003.12.11, 第１９頁第１８～２４行の工程１３ & US 2005/0239780 A1,段落【０１５０】－【０１５２】の工程１３ & EP 1367058 A1 & KR 10-2005-0008752 A & CN 1656091 A	1-7