

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5606440号  
(P5606440)

(45) 発行日 平成26年10月15日 (2014. 10. 15)

(24) 登録日 平成26年9月5日 (2014. 9. 5)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 409/04 (2006. 01)

C O 7 D 409/04

A 6 1 K 31/4535 (2006. 01)

A 6 1 K 31/4535

A 6 1 P 11/02 (2006. 01)

A 6 1 P 11/02

A 6 1 P 11/06 (2006. 01)

A 6 1 P 11/06

A 6 1 P 17/00 (2006. 01)

A 6 1 P 17/00

請求項の数 7 (全 13 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2011-524773 (P2011-524773)

(86) (22) 出願日 平成22年7月26日 (2010. 7. 26)

(86) 国際出願番号 PCT/JP2010/062554

(87) 国際公開番号 W02011/013632

(87) 国際公開日 平成23年2月3日 (2011. 2. 3)

審査請求日 平成25年7月2日 (2013. 7. 2)

(31) 優先権主張番号 特願2009-175768 (P2009-175768)

(32) 優先日 平成21年7月28日 (2009. 7. 28)

(33) 優先権主張国 日本国 (JP)

(31) 優先権主張番号 特願2009-182205 (P2009-182205)

(32) 優先日 平成21年8月5日 (2009. 8. 5)

(33) 優先権主張国 日本国 (JP)

(73) 特許権者 000231796

日本臓器製薬株式会社

大阪府大阪市中央区平野町2丁目1番2号

(74) 代理人 100125427

弁理士 藤井 郁郎

(72) 発明者 東浦 邦彦

日本国兵庫県加東市木梨川北山442-1

日本臓器製薬株式会社 生物活性科学研  
究所内

(72) 発明者 伊藤 泰三

日本国兵庫県加東市木梨川北山442-1

日本臓器製薬株式会社 生物活性科学研  
究所内

最終頁に続く

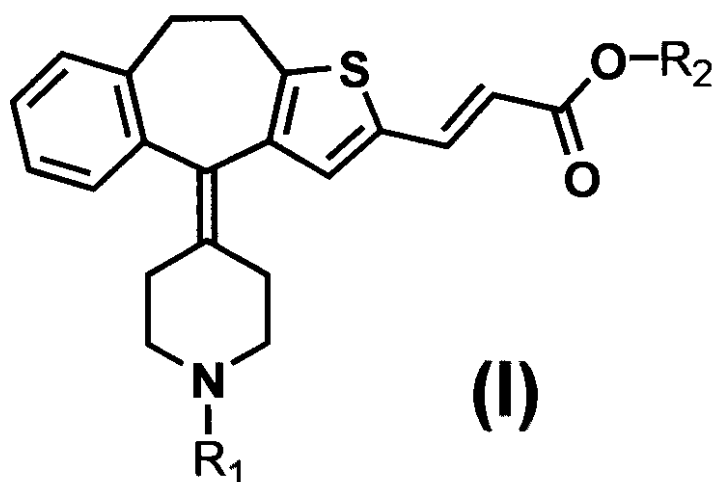
(54) 【発明の名称】 チアベンゾアズレンプロピオン酸誘導体の製造法

(57) 【特許請求の範囲】

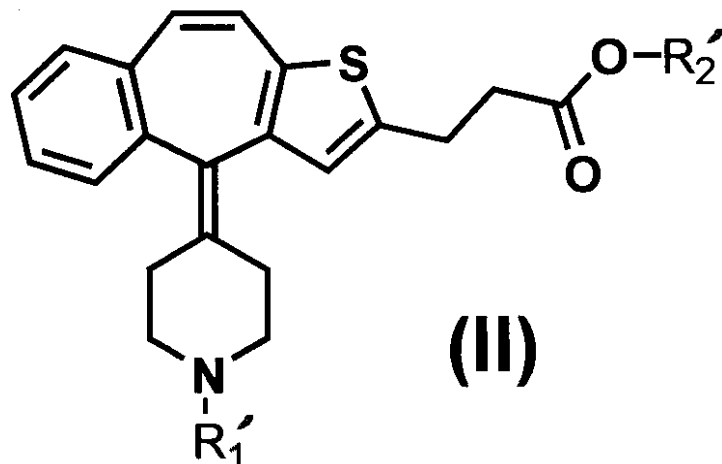
【請求項1】

下記一般式 (I) で表される化合物を、ギ酸、酢酸又はプロピオン酸の溶媒中で、臭化水素、塩化水素、三フッ化ホウ素、メタンスルホン酸又は塩化チオニルと反応させることを特徴とする下記一般式 (II) で表される化合物の製造法。

【化3】



## 【化 4】



10

〔式中、 $R_1$ 及び $R_1'$ は各々同一若しくは異なって水素又は $\text{COOX}$ を表し、 $X$ はアルキル又は置換基を有してもよいベンジル若しくはフェニルを表し、 $R_2$ 及び $R_2'$ は各々同一若しくは異なって水素、アルキル、ジフェニルメチル又は置換基を有してもよいベンジル若しくはフェニルを表す。〕

## 【請求項 2】

一般式(II)の $R_1'$ 及び $R_2'$ が共に水素である化合物の請求項1記載の製造法。

20

## 【請求項 3】

一般式(I)の $R_1$ 及び $R_2$ が共に水素である化合物を用いる請求項2記載の製造法。

## 【請求項 4】

一般式(II)の $R_1'$ 又は $R_2'$ が水素以外の基である化合物の該基を脱離させて、一般式(II)の $R_1'$ 及び $R_2'$ が水素である化合物を製造する方法。

## 【請求項 5】

一般式(II)の $R_1'$ 及び $R_2'$ が共に水素である化合物を、さらに塩に変換してより純度の高い該化合物を製造する方法。

## 【請求項 6】

塩が有機スルホン酸塩である請求項5記載の方法。

30

## 【請求項 7】

塩が塩酸塩である請求項5記載の方法。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

本発明は、抗ヒスタミン剤等の医薬組成物の有効成分として有用なチアベンゾアズレンプロピオン酸誘導体の製造法に関する。

## 【背景技術】

## 【0002】

ヒスタミン(histamine)はアレルギー反応を誘引するケミカルメディエーターとして代表的なものであり、アレルギーの原因となる物質が体内に入ると肥満細胞や好塩基球などの細胞から放出される。放出されたヒスタミンはヒスタミン1型受容体(H1受容体)蛋白質と結合し、血圧降下、血管透過性亢進、平滑筋収縮、血管拡張、腺分泌促進などの薬理作用を発揮し、アレルギー反応や炎症の発現に関与する。このように、ヒスタミンはヒトの様々な疾患に関係しており、その作用を抑制することによって、アレルギー疾患や炎症を予防または治癒することができる。ヒスタミンの遊離を抑制する薬剤や受容体との結合を阻害する薬剤(抗ヒスタミン薬)が多く市販されており、気管支喘息、アレルギー性鼻炎、花粉症、蕁麻疹、アトピー性皮膚炎等の疾患に用いられている。

40

## 【0003】

しかしながら、これまで知られている抗ヒスタミン薬は中枢作用に基づく鎮静作用、眠

50

気、めまい、倦怠感等や、抗コリン作用に基づく口渇、粘膜乾燥感、視調節障害等の望ましくない副作用が発現することから、車の運転前の服用禁止等の使用制限がされており、使いにくさの原因となっている。そのため、このような問題が解決され且つ優れた効果を有する抗ヒスタミン剤が患者及び医療の現場において求められている。本発明者らは、中枢性副作用が少なく且つ強力な抗ヒスタミン作用を有するチアベンゾアズレンプロピオン酸誘導体の優れた合成法を見出し、本発明を完成した。

【 0 0 0 4 】

9 - 1 0 位間が二重結合であるチアベンゾアズレン骨格を有するピペリジン誘導体については、チアベンゾアズレン骨格の 2 位にメチル、アルコール、アルキルケトンが置換し、ピペリジンの 1 位がアルキルで置換されている神経遮断作用及び中枢抑圧作用を有する化合物が特許文献 1 に開示されている。また、同様のチアベンゾアズレン骨格の 2 位にメチル、クロルが置換し、ピペリジンの 1 位がアルキルケトンで置換されている鎮静作用、睡眠促進作用及び筋肉弛緩作用を有する化合物が特許文献 2 に開示されている。しかし、本発明製造法で合成できるチアベンゾアズレン骨格の 2 位にプロピオン酸が結合した化合物の合成法についてはこれまで報告されていない。

【 先行技術文献 】

【 特許文献 】

【 0 0 0 5 】

【 特許文献 1 】 特開昭 4 9 - 6 9 6 7 7 号公報

【 特許文献 2 】 特開昭 5 0 - 1 8 4 7 8 号公報

【 0 0 0 6 】

位置選択的にプロピオン酸の 3 位をチアベンゾアズレン骨格に置換させるのは合成的に困難であったので、エトキシカルボニルビニルをチアベンゾアズレン骨格の 2 位に導入した化合物〔一般式 (I) の  $R_2$  がエチル〕を合成した。このとき、ピペリジン環の 1 位〔一般式 (I) の  $R_1$  〕にはエトキシカルボニル等の保護基を事前に導入していたため、合成した化合物の脱保護を目的として、一般的に用いられている臭化水素 (HBr) 酢酸処理を行った。ところが、目的とする脱保護と共にチアベンゾアズレン骨格 2 位側鎖のビニル部分の二重結合が、チアベンゾアズレン骨格 7 員環部分 (9 - 1 0 位間) に転移していることが明らかになった。本転移反応によってチアベンゾアズレン骨格の 2 位にプロピオン酸が置換した化合物、3-(4-ピペリジン-4-イリデン-4H-1-チアベンゾ[f]アズレン-2-イル)プロピオン酸〔一般式 (II) において  $R_1'$  及び  $R_2'$  が水素〕を初めて製造することができた。当該化合物は抗ヒスタミン作用に優れ、且つ低い脳内移行性を有するため、眠気等の中枢性の副作用が少ない抗ヒスタミン剤等の医薬組成物の有効成分として非常に有用性が高いものであった。

【 発明の概要 】

【 発明が解決しようとする課題 】

【 0 0 0 7 】

本発明の目的は、抗ヒスタミン剤等の医薬組成物の有効成分として有用なチアベンゾアズレンプロピオン酸誘導体の製造法を提供することにある。

【 課題を解決するための手段 】

【 0 0 0 8 】

これまで、9 - 1 0 位間が二重結合であるチアベンゾアズレン骨格の 2 位にプロピオン酸が置換した化合物は合成されることがなかった。本発明製造法は、カルボキシビニルやエトキシカルボニルビニル等の置換基をチアベンゾアズレン骨格の 2 位に導入した化合物〔一般式 (I) 〕を、臭化水素 - 酢酸等で処理することによって、側鎖置換基のビニル部分の二重結合をチアベンゾアズレン骨格 7 員環部分 (9 - 1 0 位間) に転移させるという新規な合成法に基づくものである。本転移反応によってチアベンゾアズレン骨格の 2 位にプロピオン酸が置換した化合物であるチアベンゾアズレンプロピオン酸誘導体を製造することができた。

【 発明の効果 】

## 【 0 0 0 9 】

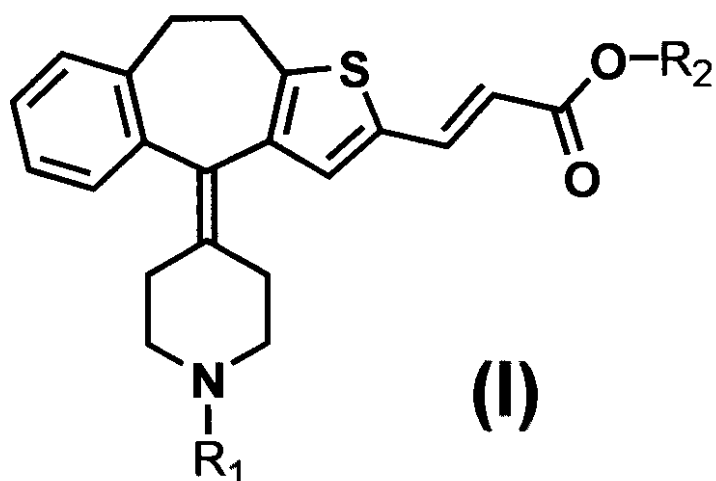
合成されたチアベンゾアズレンプロピオン酸誘導体は優れたヒスタミンH1受容体拮抗作用を有し、また、マウスに経口投与した場合の脳内受容体結合試験においても低い脳内移行性を示す結果、眠気等の中枢性副作用の軽減効果が奏されるものであった。従って、抗ヒスタミン剤等の医薬組成物の有効成分として望まれる特性を有するチアベンゾアズレンプロピオン酸誘導体を合成できる本発明製造法は、非常に有用性が高いものである。

## 【発明を実施するための形態】

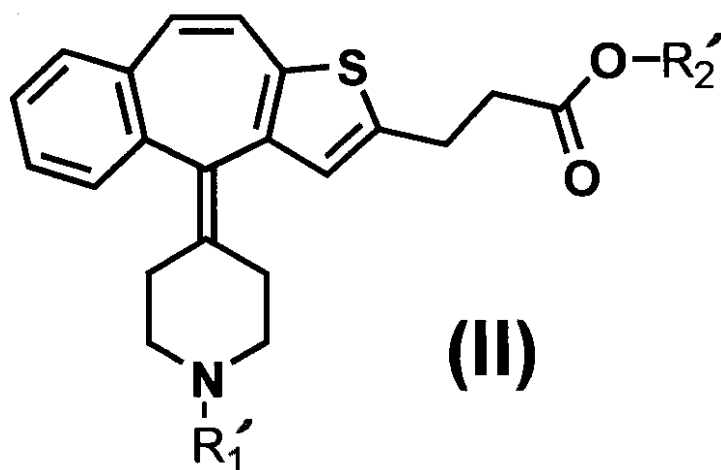
## 【 0 0 1 0 】

本発明は、下記一般式(Ⅰ)で表される化合物を、ギ酸、酢酸又はプロピオン酸の溶媒中で、臭化水素、塩化水素、三フッ化ホウ素、メタンスルホン酸又は塩化チオニルと反応させることを特徴とする下記一般式(Ⅱ)で表される化合物の製造法に関する。

## 【化 1】



## 【化 2】



〔式中、 $R_1$ 及び $R_1'$ は各々同一若しくは異なって水素又は $\text{COOX}$ を表し、 $X$ はアルキル又は置換基を有してもよいベンジル若しくはフェニルを表し、 $R_2$ 及び $R_2'$ は各々同一若しくは異なって水素、アルキル、ジフェニルメチル又は置換基を有してもよいベンジル若しくはフェニルを表す。〕

## 【 0 0 1 1 】

前記一般式(Ⅰ)及び(Ⅱ)において、「置換基を有してもよい」における置換基としては、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、ニトロ、フェニル等を挙げることができ、該置換基は一つだけでなく複数であってもよい。

## 【 0 0 1 2 】

一般式(Ⅰ)及び(Ⅱ)におけるアルキル(上記置換基中のアルキルを含む)とは、好

ましくはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、t-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、t-ペンチル、ヘキシル、イソヘキシル等の炭素数1乃至6の直鎖状又は分岐状のアルキル基を表す。

【0013】

上記置換基におけるハロゲンとは、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等を表す。また、アルコキシとは、好ましくはメトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、t-ブトキシ、n-ペンチルオキシ、n-ヘキシルオキシ等の炭素数1乃至6の直鎖状又は分岐状のアルコキシ基を表す。

【0014】

上記反応においては、一般式(Ⅰ)で表される3-(9,10-ジヒドロ-4H-1-チアベンゾ[f]アズレン-2-イル)アクリル酸誘導体を、酢酸、ギ酸、プロピオン酸などの溶媒中で、当該誘導体と等量若しくはそれ以上の酸性試薬、例えば塩化水素、臭化水素、ヨウ化水素、三フッ化ホウ素、メタンスルホン酸又は塩化チオニルを、好ましくは室温から溶媒の沸点との間の好適な温度で作用させる。この反応によって、当該誘導体に対する上記酸の作用により、アクリル酸部分の二重結合が環内に転移して、一般式(Ⅱ)で表される3-(4H-1-チアベンゾ[f]アズレン-2-イル)プロピオン酸誘導体を製造することができる。反応時間は数十分乃至数時間で行うことができ、例えば、臭化水素-酢酸の場合には、90乃至100では30分、50乃至55では3時間程で二重結合の転移反応は完了する。

【0015】

前記一般式(Ⅰ)のR<sub>1</sub>がエトキシカルボニル等の保護基の場合は、上記二重結合の転移反応前にアルカリ処理で脱離することができる。酸で処理した場合は、保護基の脱離と共に二重結合の転移反応も起こる。二重結合の転移反応に比べて保護基の脱離反応には時間を要するので、両反応を同時に行うためには、二重結合の転移反応に要する時間より長時間の反応を必要とする。二重結合の転移反応後に一般式(Ⅱ)のR<sub>1</sub>'にt-ブトキシカルボニル基(Boc基)を導入してもよい(実施例7、実施例10参照)。Boc基を導入することによって、脂溶性を高めて有機溶媒等による精製を容易にすることができる。Boc基は通常の脱離反応に従って、酸又はアルカリで処理することによって脱離させることができる。

【0016】

医薬等の有効成分として使用する場合には、非常に高純度の精製物が要求される。そのために、本発明製造法で合成された3-(4-ピペリジン-4-イリデン-4H-1-チアベンゾ[f]アズレン-2-イル)プロピオン酸を塩に変換して純度を高めることができる。例えば、有機スルホン酸(メタンスルホン酸、エタンスルホン酸等のアルキルスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、ナフタレンスルホン酸等の芳香族スルホン酸、カンファースルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸など)、トリフルオロ酢酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、過塩素酸、塩酸、硫酸、硝酸等の塩に変換することができる。さらに再結晶法を行って高純度にすることができる。塩への変換における溶媒及び再結晶法における溶媒は適宜選択することができる。

【0017】

前記一般式(Ⅰ)及び(Ⅱ)で表される化合物は、それら各種の塩を包含し、例えば、塩酸、シュウ酸、フマル酸、p-トルエンスルホン酸、マレイン酸、コハク酸、酢酸、クエン酸、酒石酸、炭酸、硝酸等との酸との付加塩を挙げることができる。また、カルボキシ基の塩も、ナトリウム、カリウム、カルシウム等の適当なアルカリ金属及びアルカリ土類金属塩を包含する。これらの塩は公知の方法により、遊離の各化合物より製造でき、或いは相互に変換できる。

【実施例】

【0018】

次に実施例を挙げて本発明を具体的に説明するが、本発明はこれに何ら限定されるものではない。

融点は試料をガラスキャピラリーに入れ、ヤマトMP-21型融点測定器で測定した(温度

10

20

30

40

50

計の補正は行っていない)。MSスペクトルはPOLARIS Q (Thermo Quest社) で測定した。<sup>1</sup>H-NMRはBruker ARX500型核磁気共鳴装置で測定し、ケミカルシフト値は内部標準として加えたTMS (= 0 ppm) を基準としてppmで表した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーはクロマトグラフィー用シリカゲルBW-127ZH (富士シリシア化学) を用いて行った。薄層クロマトグラフィーはSilica gel F254 (Merck, No.5715) を使用し、UVランプ及び5%リンモリブデン酸-エタノール発色試薬を用いて検出した。

【 0 0 1 9 】

#### 実施例 1

4-(9,10-ジヒドロ-1-チアベンゾ[f]アズレン-4-イリデン)ピペリジン-1-カルボン酸エチル (化合物 1) の製造

10

市販されている4-(9,10-ジヒドロ-1-チアベンゾ[f]アズレン-4-イリデン)-1-メチルピペリジン (200 g) とトリエチルアミン (30 mL) のトルエン (1.5 L) 溶液を60 に加熱し、その溶液にクロロ炭酸エチル (162 mL) を徐々に滴下した。本反応においては、最初激しく反応するので注意を要する。滴下終了後、さらに1時間加熱還流した。放冷後、飽和塩化アンモニウム水溶液で洗浄し、有機層をシリカゲルショートカラムに通し、5%酢酸エチル-トルエン溶液2 Lで生成物を溶出した。減圧下にて溶媒を留去し、残渣に石油エーテルを加えて結晶化した。結晶を濾別乾燥して化合物 1 を215 g (90%) 得た。

Mp. 110-113 . MS (EI) : m/z 353 [M+]. <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : 1.18 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 2.13-2.16 (m, 1H), 2.18-2.23 (m, 1H), 2.43-2.46 (m, 2H), 2.80-2.83 (m, 2H), 3.03-3.12 (m, 1H), 3.17-3.28 (m, 3H), 3.57-3.62 (m, 1H), 3.69-3.71 (m, 1H), 4.04 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 6.79 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.01-7.03 (m, 1H), 7.17-7.21 (m, 2H), 7.29-7.31 (m, 2H).

20

【 0 0 2 0 】

#### 実施例 2

4-(2-ホルミル-9,10-ジヒドロ-1-チアベンゾ[f]アズレン-4-イリデン)ピペリジン-1-カルボン酸エチル (化合物 2) の製造

1,2-ジクロロエタン (20 mL) とDMF (4.1 mL) の混合物を氷浴にて冷却し、液温が0乃至5 の範囲内でオキシ塩化リン (3.5 mL) を0.5時間以上かけて滴下した。得られた混合物を室温でさらに1時間かき混ぜた後、化合物 1 (10.6 g) の1,2-ジクロロエタン (40 mL) 溶液を1時間かけて滴下した。反応混合物を50 で36時間かき混ぜた後、炭酸カリウム (25 g) 水溶液 (200 mL) に投入した。混合物を室温で1時間かき混ぜた後、有機層を分離した。水層を塩化メチレン (50 mL x 3) で抽出し、先の有機層と合わせて水 (50 mL)、飽和食塩水 (50 mL) で洗浄した後、無水硫酸ナトリウム上で乾燥した。溶媒を減圧下で留去して得られた残渣油状物をメチル t-ブチルエーテル (100 mL) に溶かした。この溶液にn-ヘプタン (400 mL) を徐々に滴下すると固体が析出し始めたので30分静置した。さらにn-ヘプタン (400 mL) を加えた後、減圧下で溶媒が約200 mLになるまで濃縮した後、結晶をろ取し、n-ヘプタン (30 mL x 2) で洗浄した。得られた結晶を減圧下、60 で1時間乾燥して、化合物 2 を8.4 g (73%) 得た。

30

Mp. 146-149 . MS (EI) : m/z 381 [M+]. <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : 1.18 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 2.15-2.17 (m, 1H), 2.26-2.29 (m, 1H), 2.45-2.51 (m, 1H), 2.81-2.91 (m, 2H), 3.02-3.14 (m, 1H), 3.16-3.43 (m, 3H), 3.60-3.62 (m, 1H), 3.72-3.75 (m, 1H), 4.04 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 7.06-7.07 (m, 1H), 7.19-7.24 (m, 2H), 7.32-7.34 (m, 1H), 7.76 (s, 1H), 9.82 (s, 1H).

40

【 0 0 2 1 】

#### 実施例 3

3-[4-(1-エトキシカルボニルピペリジン-4-イリデン)-9,10-ジヒドロ-4H-1-チアベンゾ[f]アズレン-2-イル]アクリル酸 (化合物 3) の製造

化合物 2 (100 g) にピリジン (60 mL)、ピペリジン (1 mL)、マロン酸 (32.4 g) を加え一晩加熱還流した。放冷後、2 mol/L塩酸 (740 mL) に反応混合物を加え、固化した生成物を良くつぶした後に、結晶をろ取した。結晶を水 (1 L) で洗浄し、減圧下で乾燥し

50

て化合物 3 を 111 g (100%) 得た。

Mp. 228 (dec.).  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ) : 1.18 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 2.08-2.14 (m, 1H), 2.43-2.48 (m, 1H), 2.49-2.53 (m, 2H), 2.81-2.83 (m, 2H), 3.01-3.15 (m, 1H), 3.22-3.29 (m, 3H), 3.57-3.59 (m, 1H), 3.70-3.72 (m, 1H), 4.05 (q,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 6.00 (d,  $J = 15.7$  Hz, 1H), 7.02-7.04 (m, 1H), 7.17-7.23 (m, 3H), 7.30-7.32 (m, 1H), 7.65 (d,  $J = 15.7$  Hz, 1H).

【 0 0 2 2 】

#### 実施例 4

3-(4-ピペリジン-4-イリデン-9,10-ジヒドロ-4H-1-チアベンゾ[f]アズレン-2-イル)アクリル酸 (化合物 4) の製造

化合物 3 (42.4 g) と水酸化カリウム (66 g) をイソプロピルアルコール (500 mL) に加え、24時間加熱還流した。放冷した後、溶媒を減圧下で半量まで留去し、残渣に水 (500 mL) を加えた。混合物を氷冷し、2 mol/L 塩酸にて pH を 7 に調整した。析出した固体をろ取した後、十分量の水で洗浄し、減圧下 50 で乾燥して化合物 4 を 35.8 g (85%) 得た。

Mp. 269-272 (dec.). MS (EI) :  $m/z$  351 [ $\text{M}^+$ ].  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$  + trifluoroacetic acid (5%)) : 2.32-2.39 (m, 1H), 2.45-2.50 (m, 1H), 2.60-2.67 (m, 1H), 2.70-2.76 (m, 1H), 2.81-2.90 (m, 2H), 2.92-3.00 (m, 1H), 3.05-3.13 (m, 1H), 3.18-3.25 (m, 1H), 3.28-3.38 (m, 3H), 6.02 (d,  $J = 15.7$  Hz, 1H), 7.06-7.10 (m, 1H), 7.18-7.26 (m, 2H), 7.27 (s, 1H), 7.32-7.36 (m, 1H), 7.68 (d,  $J = 15.7$  Hz, 1H), 8.68-8.84 (br, 2H).

【 0 0 2 3 】

#### 実施例 5

3-(4-ピペリジン-4-イリデン-4H-1-チアベンゾ[f]アズレン-2-イル)プロピオン酸 (化合物 5) の製造

(1) 化合物 4 (40 g) と酢酸 (800 mL) の混合物に 30% HBr 酢酸溶液 (80 mL) を加えた後、55 から 60 で 3 時間かき混ぜた。放冷した後、溶媒を減圧下で留去して得られた残渣に 1 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 (400 mL) を加えて 40 から 50 に加熱し、さらにエタノール (200 mL) を加えて溶解した。40 から 50 に加熱を続けたまま 1 mol/L 塩酸を適量加えて pH を 7 から 8 に調整した後、室温で 16 時間かき混ぜた。減圧下でエタノールを留去した後、析出した固体をろ取し、水 (100 mL x 2) とエタノール (100 mL x 2) で洗浄した。得られた固体を減圧下、60 で 16 時間乾燥して、チオフェン環に結合しているアクリル酸の二重結合が 7 員環部分に転移した化合物 5 の粗結晶を 32 g (80%) 得た。HPLC 分析の結果、純度は 87% であった。

【 0 0 2 4 】

(2) 上記操作 (1) は化合物 3 をアルカリ処理してエトキシカルボニル基を脱離した化合物 4 を HBr 酢酸処理して、チオフェン環に結合しているアクリル酸の二重結合が 7 員環部分に転移した化合物 5 を製造する方法である。別法として、化合物 3 を直接 HBr 酢酸処理して、エトキシカルボニル基の脱離反応と共に、二重結合の転移反応を行って化合物 5 を製造することもできる。

【 0 0 2 5 】

(3) 上記操作 (1) で得られた化合物 5 の粗結晶 (5 g) を 1.8 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 (35 mL) に加えて加熱還流し、均一な溶液を得た。1.5 時間以上かけて徐々に室温まで冷却した後、析出した固体をろ取して 1.8 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 (5 mL x 2) 及び塩化メチレン (5 mL x 2) で洗浄した。得られた固体を水 (100 mL) に加え、加熱還流してほぼ均一な溶液を得た。この溶液に 90 乃至 100 で 1 mol/L 塩酸を加えて pH を 7 乃至 8 に調整した。室温まで放冷した後、生じた結晶をろ取して水 (5 mL x 2) とエタノール (5 mL x 2) で洗浄した。得られた結晶をエタノール (100 mL) に加え、1 時間加熱還流した。放冷した後、結晶をろ取し、エタノール (5 mL x 2) で洗浄し、減圧下 50 乃至 60 で 4 時間乾燥して純度 99.6% (HPLC 分析) の化合物 5 を 2.6 g (回収率 52%) 得た。

Mp. 254 (dec.). MS (EI) :  $m/z$  351 [ $\text{M}^+$ ].  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ) 1.92-1.99 (m, 1H)

), 2.14-2.20 (m, 1H), 2.22-2.28 (m, 1H), 2.38-2.44 (m, 1H), 2.49 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.55-2.68 (m, 2H), 2.83-2.94 (m, 2H), 2.97 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 6.70 (s, 1H), 6.83 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 7.09-7.13 (m, 1H), 7.26-7.32 (m, 1H), 7.36-7.40 (m, 2H).

【0026】

#### 実施例 6

3-[4-(1-t-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イリデン)-9,10-ジヒドロ-4H-1-チアベンゾ[f]アズレン-2-イル]アクリル酸 (化合物 6) の製造

化合物 3 (45.1 g) と水酸化カリウム (66 g) をイソプロピルアルコール (500 mL) に加え、8時間加熱還流した。放冷した後、反応混合物に水 (500 mL) を加え 60 に加熱した後、ジ-t-ブチルジカーボネート (24 g) のイソプロピルアルコール (100 mL) 溶液を滴下した。4時間かき混ぜた後反応溶液を室温まで放冷し、減圧下で有機溶媒を留去した。残渣水溶液にクエン酸を加えて pH4 乃至 5 とし、析出した固体をろ取して水で十分に洗浄した。減圧下 50 で 24 時間乾燥して化合物 6 を 44.9 g (99%) 得た。

Mp. 186 (dec.). <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : 1.40 (s, 9H), 2.08-2.14 (m, 1H), 2.21-2.32 (m, 1H), 2.41-2.53 (m, 2H), 2.79-2.83 (m, 2H), 3.01-3.15 (m, 1H), 3.21-3.29 (m, 3H), 3.51-3.54 (m, 1H), 3.64-3.67 (m, 1H), 6.00 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 7.02-7.04 (m, 1H), 7.10-7.11 (m, 1H), 7.16-7.23 (m, 2H), 7.30-7.32 (m, 1H), 7.52 (d, J = 15.7 Hz, 1H).

【0027】

#### 実施例 7

3-[4-(1-t-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イリデン)-4H-1-チアベンゾ[f]アズレン-2-イル]プロピオン酸 (化合物 7) の製造

(1) 化合物 6 (39.0 g) を酢酸 (700 mL) に溶かし、30% HBr 酢酸溶液 (162 mL) を加えて室温で 1 時間かき混ぜた。100 で更に 1 時間かき混ぜた後、溶媒を減圧下で留去して、Boc 基が脱離し、且つチオフェン環に結合しているアクリル酸の二重結合が 7 員環部分に転移した化合物 5 の HBr 塩を含む残渣を得た。

【0028】

(2) この残渣に水 (200 mL)、イソプロピルアルコール (400 mL)、2 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 (500 mL) を加えて溶かし、ジ-t-ブチルジカーボネート (21.9 g) のイソプロピルアルコール (100 mL) 溶液を滴下した。室温で 20 時間かき混ぜた後、減圧下で有機溶媒を留去し、水層をクエン酸で酸性とした。塩化メチレン (100 mL x 3) で抽出した後、有機層を合わせて水 (100 mL) と飽和食塩水 (100 mL) で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で溶媒を留去して得られた残渣油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン : アセトン = 19 : 1) で精製し、得られた油状物を石油エーテルから結晶化して化合物 7 を 22.5 g (60%) 得た。

Mp. 172 (dec.). MS (EI) : m/z 451 [M<sup>+</sup>]. <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : 1.39 (s, 9H), 1.88-1.95 (m, 1H), 2.08-2.15 (m, 1H), 2.19-2.26 (m, 1H), 2.34-2.40 (m, 1H), 2.55-2.61 (m, 2H), 2.99 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.06-3.22 (m, 2H), 3.39-3.51 (m, 2H), 6.73 (s, 1H), 6.84 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 7.12-7.16 (m, 1H), 7.27-7.32 (m, 1H), 7.36-7.42 (m, 2H).

【0029】

#### 実施例 8

3-(4-ピペリジン-4-イリデン-4H-1-チアベンゾ[f]アズレン-2-イル)プロピオン酸 (化合物 5) の製造

化合物 7 (13.5 mmol) をギ酸 (210 mL) に加え、室温で 2 時間かき混ぜた。減圧下で溶媒を留去した後、残渣に水を加え、再度減圧下で溶媒を留去した。この操作を 3 回繰り返し析出した白色結晶にエタノール (100 mL) を加えてろ取し、エタノール (50 mL) で洗浄して化合物 5 を 9.71 g (92%) 得た。

【0030】

10

20

30

40

50



## 実施例 9

4-[2-(2-エトキシカルボニルピリジン)-9,10-ジヒドロ-1-チアベンゾ[f]アズレン-4-イリデン]ピペリジン-1-カルボン酸エチル (化合物 8) の製造

アルゴン雰囲気下、500 mL 丸底フラスコに水素化ナトリウム (鉱油中60%) (3.6 g) を加え n-ヘキサン (50 mL x 3) で洗浄した。減圧下で n-ヘキサンを除去した後、アルゴン雰囲気下で無水 THF (90 mL) を加えた。この混合物に氷冷下でジエチルホスホノ酢酸エチル (18 mL) の無水 THF (30 mL) 溶液を30分かけて滴下し、室温でさらに30分かき混ぜた。化合物 2 (31.2 g) の THF (200 mL) 溶液を室温で1時間かけて滴下した後、更に1時間かき混ぜた。反応混合物を氷水 (500 mL) に投入した後、有機層を分離し、水層を酢酸エチル (100 mL x 3) で抽出した。有機層を集めて水 (100 mL x 2) と飽和食塩水 (50 mL) で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去して、得られた残渣油状物を石油エーテルから結晶化して化合物 8 の白色結晶を 29.7 g (81%) 得た。

Mp. 90-93 °C. MS (EI) : m/z 451 [M<sup>+</sup>]. <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : 1.18 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.22 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 2.08-2.14 (m, 1H), 2.43-2.48 (m, 1H), 2.49-2.53 (m, 2H), 2.81-2.83 (m, 2H), 3.01-3.15 (m, 1H), 3.22-3.29 (m, 3H), 3.57-3.59 (m, 1H), 3.70-3.72 (m, 1H), 4.05 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 4.16 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 6.07 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 7.01-7.04 (m, 1H), 7.17-7.23 (m, 2H), 7.28 (s, 1H), 7.30-7.32 (m, 2H), 7.71 (d, J = 15.7 Hz, 1H).

【0031】

## 実施例 10

3-[4-(1-t-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イリデン)-4H-1-チアベンゾ[f]アズレン-2-イル]プロピオン酸エチル (化合物 10) の製造

(1) 化合物 8 (9.0 g)、酢酸 (200 mL) 及び 30% HBr 酢酸溶液 (19 mL) の混合物を6時間加熱還流した。溶媒を減圧下で留去して得られた残渣油状物を水 (100 mL) に溶かし、炭酸カリウム (20 g) を加えて、エトキシカルボニル基を脱離させると共に、チオフェン環に結合しているアクリル酸の二重結合を7員環部分に転移させた3-(4-ピペリジン-4-イリデン-4H-1-チアベンゾ[f]アズレン-2-イル)プロピオン酸エチル (化合物 9) を得た。

【0032】

(2) 化合物 9 を単離することなく、ジ-t-ブチルジカーボネート (4.4 g) のアセトニトリル (100 mL) 溶液を室温で滴下した。室温で20時間かき混ぜた後、反応混合物を水 (100 mL) に加え、酢酸エチル (50 mL x 3) で抽出した。有機層を合わせて水 (100 mL) と飽和食塩水 (50 mL) で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去して得られた油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 9 : 1) で精製して化合物 10 を油状物として 5.3 g (55%) 得た。

MS (EI) : m/z 479 [M<sup>+</sup>]. <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : 1.16 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.39 (s, 9H), 1.88-1.96 (m, 1H), 2.08-2.15 (m, 1H), 2.19-2.26 (m, 1H), 2.33-2.40 (m, 1H), 2.59-2.72 (m, 2H), 3.03 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.06-3.19 (m, 2H), 3.39-3.51 (m, 2H), 4.05 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 6.73 (s, 1H), 6.84 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 7.11-7.16 (m, 1H), 7.27-7.33 (m, 1H), 7.37-7.42 (m, 2H).

【0033】

## 実施例 11

3-[4-(1-t-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イリデン)-4H-1-チアベンゾ[f]アズレン-2-イル]プロピオン酸 (化合物 7) の製造

化合物 10 (5.3 g) のエタノール (100 mL) 溶液に室温で 2 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 (11 mL) を加え、20時間かき混ぜた。溶媒を減圧下で留去した後、残渣を水 (50 mL) に溶かし、クエン酸 (10 g) を加え、酢酸エチル (50 mL x 3) で抽出した。有機層を合わせて水 (50 mL)、飽和食塩水 (50 mL) で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた残渣油状物を石油エーテルより結晶化して化合物 7 を 3.7 g (74%) 得た。化合物 7 を実施例 8 と同様に処理して化合物 5 を得た。

【0034】

## 実施例 1 2

4-(2-ブromo-9,10-ジヒドロ-1-チアベンゾ[f]アズレン-4-イリデン)-1-メチルピペリジン (化合物 1 1) の製造

4-(9,10-ジヒドロ-1-チアベンゾ[f]アズレン-4-イリデン)-1-メチルピペリジン (5.76 g) のクロロホルム (50 mL) 溶液に、0 で臭素 (1.0 mL) を滴下した。室温で 2 時間かき混ぜた後、飽和重曹水を加え、有機層を分離した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で溶媒を留去し、残渣をカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) で精製して、化合物 1 1 を白色結晶として 5.6 g (91 %) 得た。

Mp. 141-142 . MS (EI) : m/z 375 [M<sup>+</sup>+2], 373 [M<sup>+</sup>]. <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : 1.90-2.79 (m, 13H), 3.18-3.22 (m, 2H), 6.85 (s, 1H), 6.98-7.30 (m, 4H).

【 0 0 3 5 】

## 実施例 1 3

4-(2-ブromo-9,10-ジヒドロ-1-チアベンゾ[f]アズレン-4-イリデン)ピペリジン-1-カルボン酸エチルエステル (化合物 1 2) の製造

化合物 1 1 (21.0 g) のトルエン (200 mL) 溶液に、クロロ炭酸エチル (32 mL) を加え 6 時間加熱還流した。放冷後、飽和重曹水に反応混合物を加え有機層を分離した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下で溶媒を留去し、残渣をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 19 : 1) で精製して化合物 1 2 を油状物として 15.0 g (62%) 得た。

MS (EI) : m/z 433 [M<sup>+</sup>+2], 431 [M<sup>+</sup>]. <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : 1.17 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 2.10-2.23 (m, 2H), 2.38-2.48 (m, 2H), 2.68-2.83 (m, 2H), 2.92-3.26 (m, 4H), 3.52-3.78 (m, 2H), 4.04 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 6.90 (s, 1H), 7.02-7.13 (m, 1H), 7.16-7.36 (m, 3H).

【 0 0 3 6 】

## 実施例 1 4

4-(2-ブromo-9,10-ジヒドロ-1-チアベンゾ[f]アズレン-4-イリデン)ピペリジン-1-カルボン酸エチルエステル (化合物 1 2) の製造

化合物 1 (50 g) のクロロホルム (500 mL) 溶液に室温で臭素 (10.9 mL) を滴下し、2 時間かき混ぜた。反応混合物をチオ硫酸ナトリウム水溶液 (100 mL)、飽和炭酸カリウム水溶液 (100 mL) で順次洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下にて溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 9 : 1) で精製して化合物 1 2 を 67 g (100%) 得た。

【 0 0 3 7 】

## 実施例 1 5

4-[2-(2-エトキシカルボニルビニル)-9,10-ジヒドロ-1-チアベンゾ[f]アズレン-4-イリデン]ピペリジン-1-カルボン酸エチルエステル (化合物 8) の製造

化合物 1 2 (8.80 g) の DMF (50 mL) 溶液にアルゴン気流下にてアクリル酸エチル (18.5 mL)、トリエチルアミン (24 mL)、酢酸パラジウム (0.3 g) 及びトリ (o-トルイル) ホスフィン (2.0 g) を加え 80 で一晩かき混ぜた。放冷後、反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下にて溶媒を留去し、残渣をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 9 : 1) で精製して化合物 8 を 6.1 g (79%) 得た。

【 0 0 3 8 】

## 実施例 1 6

3-(4-ピペリジン-4-イリデン-4H-1-チアベンゾ[f]アズレン-2-イル)プロピオン酸 (化合物 5) の製造

化合物 8 (6.10 g) の酢酸 (50 mL) 溶液に 30% HBr 酢酸溶液 (3.8 mL) を加え、120 で 4 時間かき混ぜ、反応物を室温まで放冷した。反応生成物を分析した結果、エトキシカルボニル基が脱離し、且つチオフェン環に結合しているアクリル酸部分の二重結合が 7 員環部

10

20

30

40

50

分に転移した化合物 9 が生成されていることを確認した。次いで、減圧下で溶媒を留去して得られた残渣をエタール (50 mL) に溶かし、2 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 (14 mL) を加え、室温で3時間かき混ぜた。溶媒を留去後、残渣に水を加え、その水溶液を希塩酸で pH を 7 に調整し、クロロホルムで抽出して化合物 5 を得た。

【 0 0 3 9 】

実施例 1 7

3-(4-ピペリジン-4-イリデン-4H-1-チアベンゾ[f]アズレン-2-イル)プロピオン酸 (化合物 5) の p-トルエンスルホン酸塩の製造と再結晶

(1) 化合物 5 (4.0 g、純度96.9%) をアセトン (120 mL) に分散させ、p-トルエンスルホン酸1水和物 (2.16 g) を室温で加えた。1時間かき混ぜた後、析出した結晶をろ取し、アセトン (20 mL) で洗浄して化合物 5 の p-トルエンスルホン酸塩を 4.5 g (収率75%) 純度99.1% で得た。

10

【 0 0 4 0 】

(2) 上記生成物 1.0 g を、水、イソプロピルアルコール、シクロペンチルメチルエーテル (3 : 37 : 60) の混合溶媒 (13 mL) に加え、加熱還流して完全に溶解させた後、室温まで放冷して析出した結晶をろ取し、先の混合溶媒 (5 mL) で洗浄して純度99.8% の 3-(4-ピペリジン-4-イリデン-4H-1-チアベンゾ[f]アズレン-2-イル)プロピオン酸 p-トルエンスルホン酸塩を 0.68 g (回収率68%) で得た。

【 0 0 4 1 】

実施例 1 8

20

3-(4-ピペリジン-4-イリデン-4H-1-チアベンゾ[f]アズレン-2-イル)プロピオン酸 (化合物 5) のベンゼンスルホン酸塩の製造と再結晶

(1) 化合物 5 (4.0 g、純度96.9%) をアセトン (120 mL) に分散させ、ベンゼンスルホン酸1水和物 (2.02 g) を室温で加えた。15時間かき混ぜた後、析出した結晶をろ取し、アセトン (20 mL) で洗浄して化合物 5 のベンゼンスルホン酸塩を 2.7 g (収率46%) 純度99.9% で得た。

(2) 純度99.6% の 3-(4-ピペリジン-4-イリデン-4H-1-チアベンゾ[f]アズレン-2-イル)プロピオン酸 ベンゼンスルホン酸塩 (1.0 g) をアセトン (50 mL) に加熱して溶かした後、室温まで放冷して析出した結晶をろ取し、純度100% の 3-(4-ピペリジン-4-イリデン-4H-1-チアベンゾ[f]アズレン-2-イル)プロピオン酸 ベンゼンスルホン酸塩 0.30 g (回収率30%) で得た。

30

【 0 0 4 2 】

実施例 1 9

3-(4-ピペリジン-4-イリデン-4H-1-チアベンゾ[f]アズレン-2-イル)プロピオン酸 (化合物 5) のメタンスルホン酸塩の製造と再結晶

化合物 5 (0.5 g、純度96.9%) をアセトン (10 mL) に分散させ、メタンスルホン酸 (0.14 g) を室温で加えた。40時間かき混ぜた後、析出した結晶をろ取し、アセトン (2 mL) で洗浄して化合物 5 のメタンスルホン酸塩を 0.49 g (収率77%) 純度98.7% で得た。

【 0 0 4 3 】

実施例 2 0

40

3-(4-ピペリジン-4-イリデン-4H-1-チアベンゾ[f]アズレン-2-イル)プロピオン酸 (化合物 5) の塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩の製造

(1) 化合物 5 (0.5 g、純度96.9%) をアセトン (10 mL) に分散させ、2 mol/L 塩酸 (0.9 mL) を室温で加えた。1時間かき混ぜた後、析出した結晶をろ取し、アセトン (2 mL) で洗浄して化合物 5 の塩酸塩を 0.39 g (収率71%) 純度98.2% で得た。

(2) 化合物 5 (4.0 g、純度96.9%) をギ酸 (80 mL) に溶かし、濃硫酸 (1.13 g) を氷冷下で加えた。1時間かき混ぜた後、溶媒を減圧下で留去して得られた残渣に水 (40 mL) を加えて析出した結晶をろ取し、冷水 (2 mL) で洗浄して化合物 5 の硫酸塩を 0.39 g (収率76%) 純度97.4% で得た。

(3) 化合物 5 (0.5 g、純度96.9%) を水 (40 mL) に分散させ、70%硝酸 (0.2 mL) を氷冷

50

下で加えた。1時間かき混ぜた後、析出した結晶をろ取し、水（2 mL）で洗浄して化合物5の硝酸塩を0.39 g（収率71%）純度98.4%で得た。

【0044】

#### 実施例21

3-(4-ピペリジン-4-イリデン-4H-1-チアベンゾ[f]アズレン-2-イル)プロピオン酸（化合物5）の塩酸塩の製造

化合物5（2.85 kg、純度99.8%）を80 から90 に加熱した水（37 kg）に分散させ、30分間かき混ぜた。2 mol/L塩酸（4.1 kg）を加え、同温度で30分間かき混ぜて化合物5を溶解した。温度を保ったまま、不溶物をろ去した後、ろ液に2 mol/L塩酸（2.05 kg）を加えた。混合物を10 から20 に冷却し17時間かき混ぜた。析出した結晶をろ取して水（2 L × 3）で洗浄した後、60 から65 で48時間乾燥し、化合物5の塩酸塩を2.79 kg（収率88.7%）純度99.91%で得た。

10

【産業上の利用可能性】

【0045】

本発明製造法によれば、カルボキシビニルやエトキシカルボニルビニル等の置換基をチアベンゾアズレン骨格の2位に導入した化合物〔一般式（I）〕を、臭化水素 - 酢酸等で処理することによって、側鎖置換基のビニル部分の二重結合をチアベンゾアズレン骨格7員環部分（9 - 10位間）に転移させるという新規な合成法に基づき、チアベンゾアズレン骨格の2位にプロピオン酸が置換した化合物を製造することができる。本発明製造法によって合成された3-(4-ピペリジン-4-イリデン-4H-1-チアベンゾ[f]アズレン-2-イル)プロピオン酸（化合物5）等は、優れたヒスタミンH1受容体拮抗作用を有し、また、マウスに経口投与した場合の脳内受容体結合試験においても低い脳内移行性を示す結果、眠気等の中枢性副作用の軽減効果が奏されるものであった。従って、抗ヒスタミン剤等の医薬組成物の有効成分として望まれる特性を有する上記化合物を合成できる本発明製造法は、非常に有用性が高いものである。

20

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I
A 6 1 P 17/04 (2006.01)	A 6 1 P 17/04
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00
A 6 1 P 37/08 (2006.01)	A 6 1 P 37/08

(72)発明者 荻野 尚志  
日本国兵庫県加東市木梨川北山 4 4 2 - 1 日本臓器製薬株式会社 生物活性科学研究所内

(72)発明者 長谷川 泰介  
日本国兵庫県加東市木梨川北山 4 4 2 - 1 日本臓器製薬株式会社 生物活性科学研究所内

審査官 井上 千弥子

(56)参考文献 国際公開第 2 0 0 9 / 0 9 6 0 8 0 ( W O , A 1 )  
特許第 5 0 9 6 5 0 0 ( J P , B 2 )  
特許第 5 0 8 3 9 8 9 ( J P , B 2 )  
特開昭 4 9 - 6 9 6 7 7 ( J P , A )  
特開昭 5 0 - 1 8 4 7 8 ( J P , A )  
特開昭 5 0 - 8 2 0 5 2 ( J P , A )  
国際公開第 2 0 0 8 / 3 8 7 1 1 ( W O , A 1 )

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)  
C 0 7 D 4 0 9 / 0 4  
C A p l u s / R E G I S T R Y ( S T N )