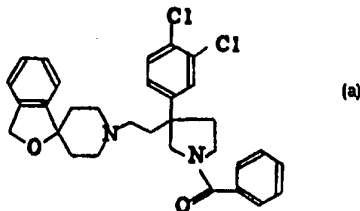
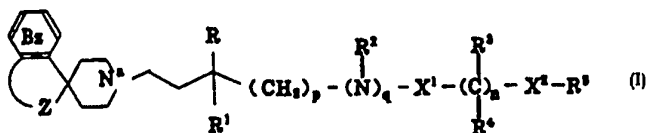




<p>(51) 国際特許分類6 C07D 221/20, 471/20, 491/107, 495/10, A61K 31/435, 31/44, 31/47, 31/495</p>	<p>A1</p>	<p>(11) 国際公開番号 WO95/28389 (43) 国際公開日 1995年10月26日(26.10.95)</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP95/00713 (22) 国際出願日 1995年4月12日(12.04.95)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平6/101936 1994年4月15日(15.04.94) JP 特願平6/255382 1994年10月20日(20.10.94) JP</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 山之内製薬株式会社 (YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL CO., LTD.)(JP/JP) 〒103 東京都中央区日本橋本町2丁目3番11号 Tokyo, (JP)</p> <p>(72) 発明者：および (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 窪田浩一(KUBOTA, Hirokazu)(JP/JP) 〒300-05 茨城県稲敷郡江戸崎町月出里565-209 Ibaraki, (JP) 岡本芳典(OKAMOTO, Yoshinori)(JP/JP) 〒305 茨城県つくば市二の宮二丁目5番9-207 Ibaraki, (JP) 藤井正大(FUJII, Masahiro)(JP/JP) 〒305 茨城県つくば市二の宮三丁目13番1-401 Ibaraki, (JP) 掛札昭夫(KAKEFUDA, Akio)(JP/JP) 〒305 茨城県つくば市二の宮三丁目13番1-413 Ibaraki, (JP) 山本 治(YAMAMOTO, Osamu)(JP/JP) 〒300-11 茨城県稲敷郡阿見町大字荒川沖1807-2-206 Ibaraki, (JP)</p>	<p>長岡 均(NAGAOKA, Hitoshi)(JP/JP) 〒305 茨城県つくば市大字松栄679番地31 Ibaraki, (JP) 池田 賢(IKEDA, Ken)(JP/JP) 〒270-11 千葉県我孫子市つくし野1丁目2番25-106 Chiba, (JP) 磯村八州男(ISOMURA, Yasuo)(JP/JP) 〒302-01 茨城県北相馬郡守谷町薬師台3丁目4番8号 Ibaraki, (JP)</p> <p>(74) 代理人 弁理士 長井省三, 外(NAGAI, Shozo et al.) 〒174 東京都板橋区小豆沢1丁目1番8号 山之内製薬株式会社 特許情報部内 Tokyo, (JP)</p> <p>(81) 指定国 AM, AU, BB, BG, BR, BY, CA, CN, CZ, EE, FI, GE, HU, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LK, LR, LT, LV, MD, MG, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SD, SG, SI, SK, TJ, TT, UA, US, UZ, VN, 欧州特許(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG), ARIPO特許(KE, MW, SD, SZ, UG).</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p>	

(54) Title : SPIRO COMPOUND AND MEDICINAL COMPOSITION THEREOF

(54) 発明の名称 スピロ化合物及びその医薬組成物

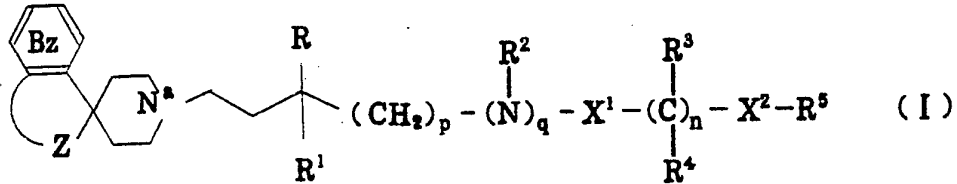


(57) Abstract

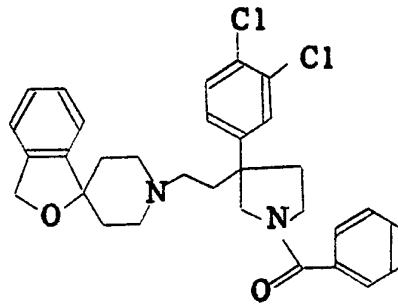
A spiro compound represented by general formula (I), a salt thereof, a hydrate thereof, or a solvate thereof, a typical example of which is the compound (a). It has an antagonistic effect against tachykinin receptors, especially substance P and/or neurokinin A receptors, and is useful as a preventive or remedy for respiratory diseases, central nervous system diseases, pains, and inflammatory diseases.

(57) 要約

本発明は、一般式 (I) で示されるスピロ化合物、その塩、その水和物又はその溶媒和物



で示され、その代表的な化合物は次のとおりである。



そして、タキキニン受容体特にサブスタンス P 及び / 又はニューロキニン A 受容体拮抗作用を有し、呼吸器疾患、中枢神経系疾患、疼痛、炎症性疾患等の予防又は治療剤として有用である。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願をパンフレット第一頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

AM	アルメニア	EE	エストニア	LK	スリランカ	RU	ロシア連邦
AT	オーストリア	ES	スペイン	LR	リベリア	SD	スーダン
AU	オーストラリア	FI	フィンランド	LT	リトアニア	SE	スウェーデン
BB	バルバドス	FR	フランス	LU	ルクセンブルグ	SG	シンガポール
BE	ベルギー	GA	ガボン	LV	ラトヴィア	SI	スロヴェニア
BF	ブルキナ・ファソ	GB	イギリス	MC	モナコ	SK	スロバキア共和国
BG	ブルガリア	GE	グルジア	MD	モルドバ	SN	セネガル
BJ	ベナン	GN	ギニア	MG	マダガスカル	SZ	スワジランド
BR	ブラジル	GR	ギリシャ	ML	マリ	TD	チャド
BY	ベラルーシ	HU	ハンガリー	MN	モンゴル	TG	トーゴ
CA	カナダ	IE	アイルランド	MR	モリタニア	TJ	タジキスタン
CF	中央アフリカ共和国	IS	アイスランド	MW	マラウイ	TM	トルクメニスタン
CG	コンゴ	IT	イタリア	MX	メキシコ	TT	トリニダード・トバゴ
CH	スイス	JP	日本	NE	ニジェール	UA	ウクライナ
CI	コート・ジボアール	KE	ケニア	NL	オランダ	UG	ウガンダ
CM	カメルーン	KG	キルギスタン	NO	ノルウェー	US	米国
CN	中国	KP	朝鮮民主主義人民共和国	NZ	ニュージーランド	UZ	ウズベキスタン共和国
CZ	チェコ共和国	KR	大韓民国	PL	ポーランド	UZ	ウズベキスタン共和国
DE	ドイツ	KZ	カザフスタン	PT	ポルトガル	VN	ベトナム
DK	デンマーク	LI	リヒテンシュタイン	RO	ルーマニア		

明 細 書

スピロ化合物及びその医薬組成物

技術分野

本発明は、タキキニン (tachykinins) 受容体拮抗作用、特にサブスタンスP及び/又はニューロキニンA受容体拮抗作用を有する新規なスピロ化合物、その塩、その水和物又はその溶媒和物並びに該化合物を含有する医薬組成物、及びその原料化合物に関する。

背景技術

タキキニンは、類似の構造をもつ一群のペプチドの総称であり、これらは神経系に広く存在する神経ペプチドである。

近年タキキニンが種々の生理作用、例えば、気道収縮、気道過敏性誘発、粘液過分泌、血管透過性亢進、肥満細胞からのヒスタミン遊離、咳誘発、発痛などを有することが明かとなってきた。従って、これらの作用がその病態に深く関与する疾患、例えば、中枢性疾患、喘息、慢性気管支炎、関節リウマチ、糖尿病、過敏性腸症候群あるいは広く炎症に対してタキキニン拮抗剤が有用な治療薬となる可能性が示唆されている。

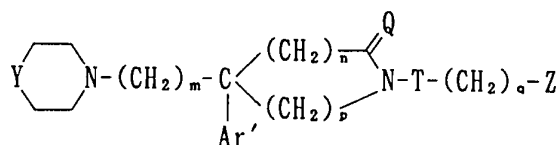
哺乳類由来のタキキニンには サブスタンスP (SP)、ニューロキニンA (NKA)、及びニューロキニンB (NKB) があり、それぞれNK-1、NK-2及びNK-3受容体を介して各種生理作用に関与していることが知られている。

例えば、喘息や鼻アレルギーにおける気道や鼻の過敏症には、SP (NK-1受容体) 及びNKA (NK-2受容体) が関与していることが知られている〔一ノ瀬ら、臨床科学第26巻第10号第1248-1253頁(1990)〕。また、不安などの中枢性疾患にはNKA (NK-2受容体) が関与することが知られている〔S. C. Stratton et al., British Journal of Pharmacology 112 (supplement)

49P(1993)]。

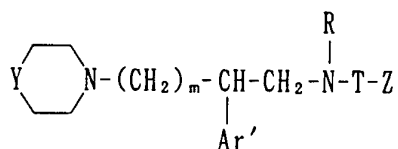
更にまた、NK-1受容体拮抗剤がシスプラチン等の化学療法剤、モルヒネ等の鎮痛剤、X線照射等種々の実験的に引き起こされた嘔吐を著しく抑制することが報告されている〔Bountra, C. et al., Eur. J. Pharmacol., 249, R3-R4(1993), F. D. Tatterall et al., Eur. J. Pharmacol., 250 R5-R6(1993)]。更にこれらの制吐作用が、延髄などの嘔吐中枢付近でのタキキニンとの拮抗作用に基づいている可能性があることが示唆されている〔吉岡耕一ら、神経精神薬理第16巻1号p11-23(1994)]。

従来から、前記各タイプのタキキニン受容体に拮抗する化合物が報告されている。例えば欧州特許第512901号公報には、サブスタンスP、ニューロキニンA又はニューロキニンB受容体拮抗作用を有する下記一般式で示される化合物が記載されている。



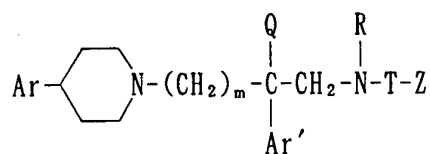
(式中の記号は、上記公報参照)

また、特開平4-261155号公報には、ニューロキニン受容体(特にNK-2受容体)拮抗作用を有する下記一般式で示される化合物が記載されている。



(式中の記号は、上記公報参照)

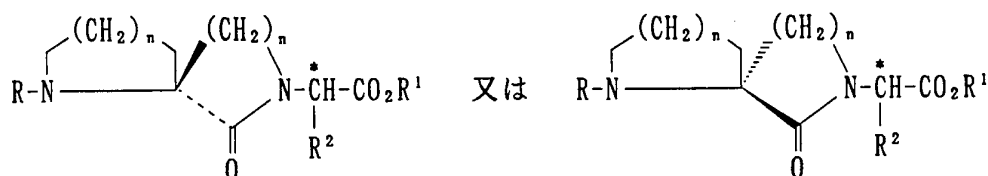
更に、特開平5-140103号公報には、サブスタンスP、ニューロキニンA又はニューロキニンB受容体拮抗作用を有する下記一般式で示される化合物が記載されている。



(式中の記号は上記公報参照)

しかしながら、これらの化合物は窒素原子を含む単環を有しているが本発明化合物は後述する一般式 (I) に示されるように、3環であるスピロピペリジン骨格を有している点で、これらの化合物とは、構造的に明瞭に異なるものである。

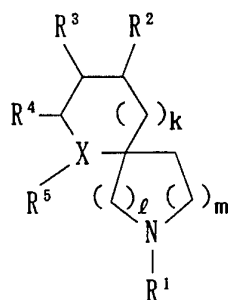
また、特開平 2-124887号公報には、NK-1 又は NK-2 受容体拮抗作用を有する下記一般式で示されるスピロラクタム誘導体が記載されている。



(式中の記号は、上記公報参照)

しかしながら上記化合物は2環化合物であるが、本発明化合物は、ベンゼン環と縮合した3環のスピロピペリジン骨格を有している点で、構造的に明瞭に異なるものである。

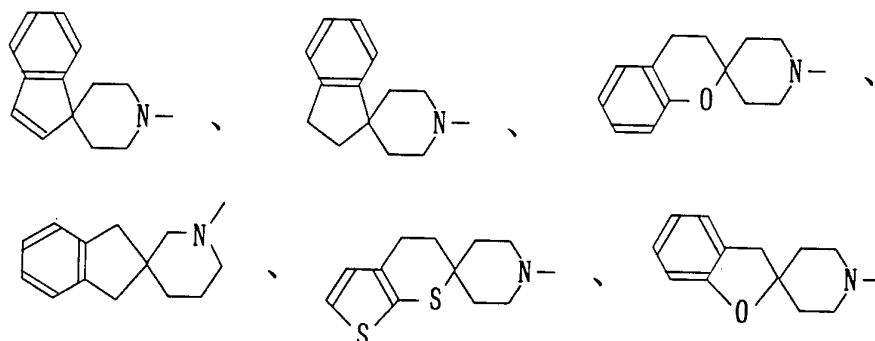
本発明の第1国出願後に公開されたWO 94/17045公報には、下記一般式で示されるスピロピペリジン誘導体がタキキニン受容体に拮抗することが記載されている。



(式中の記号は上記公報参照)

しかしながら、当該公報には下記式で示される3環のスピロピペリジン環が記

載されているのみであり、また、これらの化合物のタキキニン受容体拮抗作用に関しては、具体的な薬理データが何等記載されていない。



本発明化合物は、これらのスピロピペリジン環とは構造を異にする3環式スピロピペリジン環を有する点で、当該公報記載の化合物とは構造上異なっているものである。更に、そのタキキニン受容体拮抗作用についても、上記公報に開示された化合物より優れていることが、本発明者等による薬理試験で確認されているものである。

また、最近になってNK-1及びNK-2受容体の両方に拮抗作用を有するペプチド化合物が見い出され、両受容体に対する拮抗作用を併せもつことによる臨床上の有用性が報告されている〔P. J. Barnes et al., Br. J. Pharmacol., 108, 844-851 (1993)〕。更に、特開平5-78254号公報にもNK-1及びNK-2受容体の両方に拮抗作用を有するペプチド化合物が記載されている。

一方、スピロピペリジン骨格を有する各種の化合物も知られている。例えば、欧州特許公開第431943号公報には、抗不整脈活性を有するスピロピペリジン化合物が記載されている。また、特開昭50-89363号及び特開昭50-100052号各公報には精神安定剤や鎮痛剤として用いることのできるスピロピペリジン化合物が、欧州特許公開第414289号及び欧州特許公開第518805号各公報には抗精神病剤としてのスピロピペリジン化合物が、米国特許第3,686,186号明細書には抗高血圧剤として用いることのできるスピロピペリジン化合物が、特開昭55-143980号公報には抗アレルギー剤としてのスピロピペリジン化合物が、米国特許第4,233,307号明細書には、神

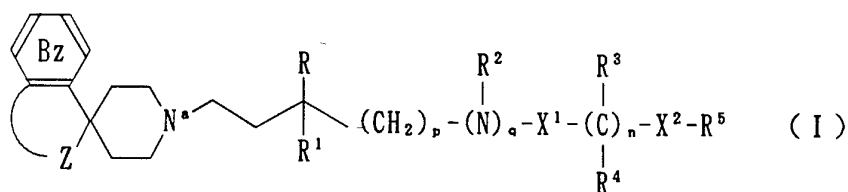
経系作用薬又は抗高血圧剤としてのスピロペリジン化合物が、特開昭53-132578号公報には、抗うつ剤としてのスピロペリジン化合物が、特開平4-211655号公報にはオキシトシン拮抗剤としてのスピロペリジン化合物が、欧州特許公開第518805号公報には、中枢作用薬としてのスピロペリジン化合物が、米国特許第3,301,857号明細書には、抗高血圧剤としてのスピロペリジン化合物がそれぞれ記載されている。しかしながら、これらの化合物がタキキニン受容体拮抗作用を有することは従来まったく報告されていなかった。

本発明者等は鋭意研究を重ねた結果、新規なスピロペリジン化合物がNK-1及び/又はNK-2受容体への優れた拮抗作用を有していることを見出した。特に、そのNK-2受容体への拮抗作用は公知のNK-2受容体拮抗剤よりも格段に優れていることを見出した。本発明は、こうした知見に基づくものである。

本発明者等が見出した前記の新規スピロペリジン化合物は特に喘息、鼻炎、慢性気管支炎、又は気道過敏症などの呼吸器疾患をはじめとするNK-1及びNK-2両受容体の関与する疾患、更にはNK-1及びNK-2受容体のうち、一方がより深く関与する疾患に対して臨床上の有用性が高い。

発明の開示

すなわち、本発明は、一般式(I)：



〔式中の記号は以下の意味を表す。〕

N⁺：低級アルキル基若しくはアラルキル基と4級アンモニウム塩を形成してもよい、又はオキシド化されていてもよい窒素原子

Z：-C(R⁸R⁹)-Z¹- 又は -CH₂-C(R¹⁰R¹¹)-Z²-

Z¹：酸素原子又はS(O)。

Z^2 : Z^1 、 NR^{12} 、又は $C(R^{13}R^{14})$

s : 0、1又は2

R : 置換されていてもよいアリール基

n : 0又は1～5の整数

p 及び q : 同一又は異なって、0又は1(但し、 p と q とは同時に0ではない)

X^1 : $-C(=O)-$ 、 $-C(=S)-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-C(=NR^6)-$ 、 $-CH_2-$ 、又は $-CH=CH-$ (但し、 X^1 が $-CH=CH-$ である場合には、 n 及び q がいずれも0であって且つ X^2 が単結合である)

X^2 : 酸素原子、硫黄原子、 $-NR^7-$ 又は単結合(但し、 X^1 が $-C(=NR^6)-$ であって且つ n が0である場合には、 X^2 は硫黄原子、 $-NR^7-$ 又は単結合である)

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 及び R^7 : 1) 同一又は異なって、水素原子又は低級アルキル基(n が2～5の整数である場合には複数の R^3 及び R^4 はそれぞれ同一であるか又は異なることができる)、2) R^1 及び R^2 は一体となって、 p が1の場合には、炭素数1～4個の低級アルキレン基を形成することができ、 p が0の場合には、炭素数2～5個の低級アルキレン基を形成することができ、又は3) n が0であって且つ X^1 が $-C(=O)-$ 、 $-C(=S)-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-SO_2-$ 又は $-C(=NR^6)-$ である場合には、 R^2 及び R^7 は一体となって炭素数2～4個の低級アルキレン基を形成することができる

R^5 : 水素原子、置換されていてもよい低級アルキル基、置換されていてもよい低級アルケニル基、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいシクロアルキル基、置換されていてもよいシクロアルケニル基、又は置換されていてもよいヘテロ環基であり;

R^8 、 R^9 、 R^{10} 及び R^{11} : 1) 同一又は異なって、水素原子、低級アルキル基、水酸基、低級アルコキシ基、ヒドロキシ低級アルキル基、メルカプト基、低級アルキルチオ基、又はメルカプト低級アルキル基、又は2) R^8 及び R^9 又は R^{10} 及び R^{11} が一体となってオキソ基

R^{12} : 水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルキルスルホニル基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルカノイル基、シクロア

ルキルカルボニル基、置換されていてもよいアリールカルボニル基、又は置換されていてもよいアリールオキシカルボニル基

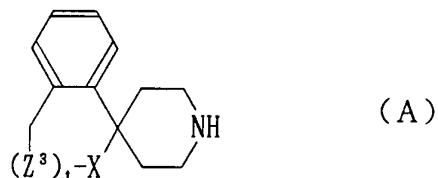
R^{13} 及び R^{14} ：1) 同一又は異なって、水素原子、水酸基、低級アルコキシ基、メルカプト基又は低級アルキルチオ基、2) 水酸基、低級アルコキシ基、メルカプト基又は低級アルキルチオ基で置換されていてもよい低級アルキル基、又は3) R^{13} 及び R^{14} が一体となってオキソ基

Bz：1) 未置換ベンゼン環、又は2) 同一又は異なる以下の置換基1～4個で置換されたベンゼン環

置換基：i) ハロゲン原子、水酸基、低級アルコキシ基、メルカプト基、低級アルキルチオ基、カルボキシ基、低級アルカノイル基、低級アルコシキカルボニル基、ニトロ基、アミノ基、低級アルカノイルアミノ基及若しくは低級アルコシカルボニルアミノ基、ii) 前記i)の置換基によって置換されていてもよい低級アルキル基若しくは低級アルケニル基、又はiii) 隣接する2つの置換基が一体となってメチレンジオキシ基若しくはエチレンジオキシ基)

で表されるスピロ化合物又はその塩に関する。

更に、本発明は本発明化合物の原料化合物である一般式(A)で示されるスピロ化合物又はその塩にも関する。



〔式中、X：-O-、-NH-又は-SO₂-

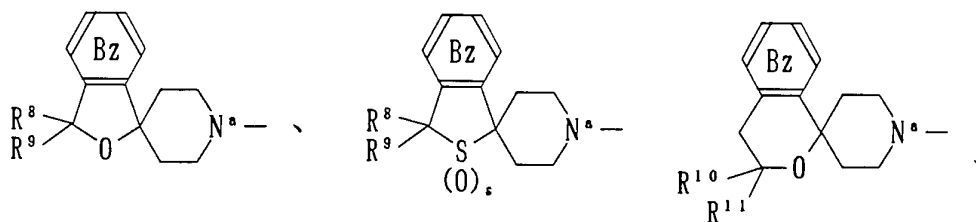
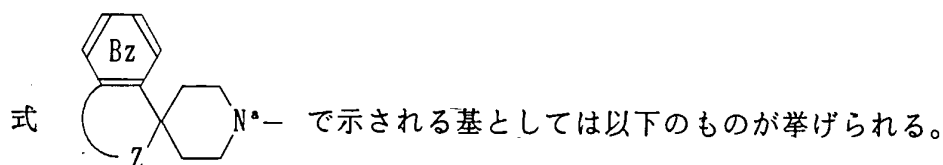
Z³：-CH₂-又は-C(=O)-

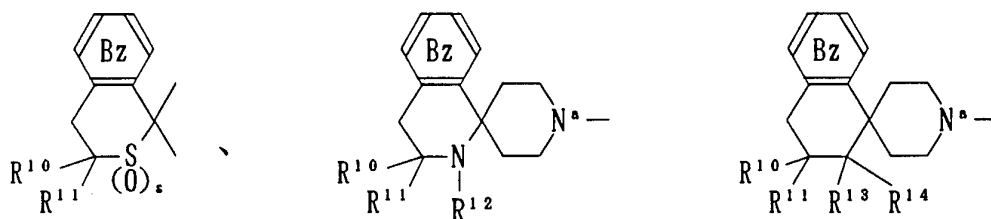
t：0又は1(但し、tが0である場合にはXは-SO₂-であるものとし、Z³が-C(=O)-である場合にはXは-O-であるものとする)〕

また、上記一般式(I)で示されるスピロ化合物又はその薬学上許容される塩を有効成分とするタキキニン受容体拮抗剤としては、特にサブスタンスP受容体及び/又はニューロキニンA受容体拮抗剤であり、タキキニンの介在する不安、

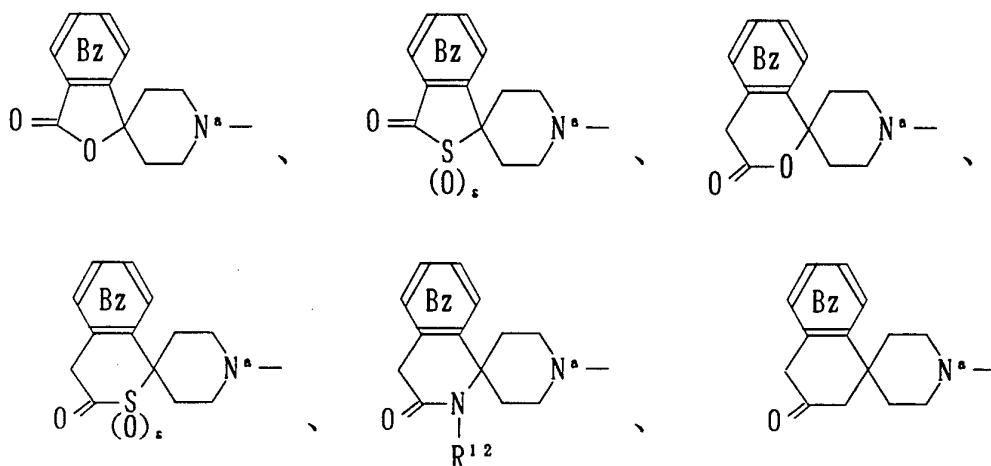
うつ、精神症及び分裂症を含む中枢神経系の疾患；A I D Sにおける痴呆、アルツハイマー型の老年性痴呆、アルツハイマー病、ダウン症候群、脱髄性疾患、筋萎縮性側索硬化症、神経障害、末梢神経障害、及び神経痛を含む神経変性性疾患；慢性閉塞性肺疾患、気管支炎、肺炎、気管支収縮、喘息を含む呼吸器疾患；炎症性大腸疾患（I B D）、乾癬、結合組織炎、骨関節炎、及び関節リウマチを含む炎症性疾患；湿疹；及び鼻炎を含むアレルギー疾患；蔓植物に対する過敏性疾患を含む過敏性疾患；結膜炎、春季結膜炎、種々の炎症性眼疾患に伴う血液-眼房水関門の破壊、眼房内圧上昇、縮瞳を含む眼科疾患；接触性皮膚炎、アトピー性皮膚炎、蕁麻疹、及びその他の湿疹様皮膚炎を含む皮膚疾患；アルコール依存症を含む耽弱症；ストレスによる体性疾患；肩・手症候群を含む反射性交感神経ジストロフィー；気分変調；移植片の拒絶を含む望ましくない免疫反応及び全身性紅斑性狼瘡を含む免疫増強、或は免疫抑制に関連した疾患；内臓を調節する神経の異常による疾患、潰瘍性大腸炎、クローン病を含む消化器疾患；X線照射及び化学療法剤、毒物、毒素、妊娠、前庭障害、術後病、胃腸閉塞、胃腸運動低下、内臓痛、偏頭痛、頭蓋内圧増加、頭蓋内圧減少又は各種薬物投与に伴う副作用により誘発される嘔吐を含む嘔吐；尿失禁を含む膀胱機能疾患；膠原病、強皮症、肝蛭感染による好酸球増多症；狭心症、偏頭痛、及びレイノー病を含む血管拡張、或は収縮による血流の異常による疾患；偏頭痛を含む痛み侵害受容の疼痛；からなるタキキニン介在性疾患の予防又は治療剤である拮抗剤である。

以下に本発明の一般式（I）について、更に詳細に説明する。（式中の記号は前記と同様である。）

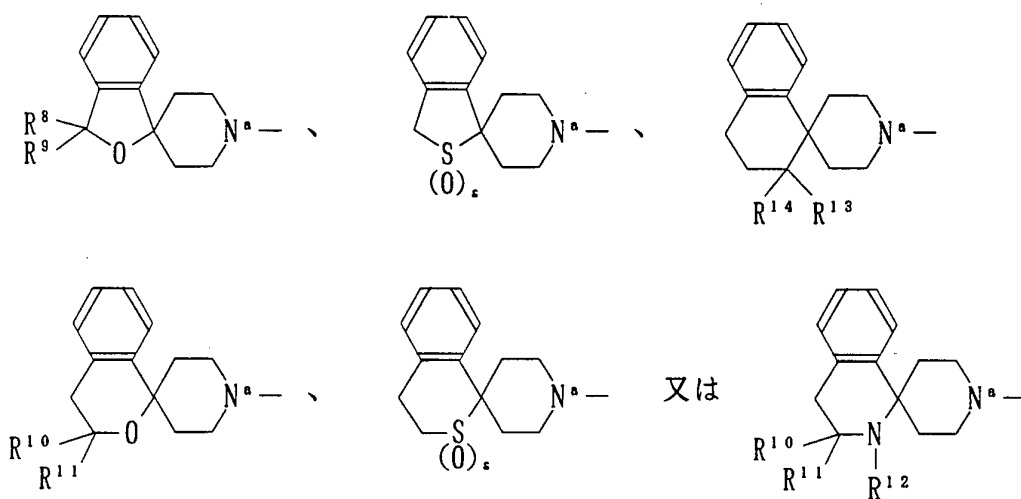




更に、以下にR⁸及びR⁹、R¹⁰及びR¹¹が一体となってオキシ基となる場合を示す。



上記式中 で示される基として、好ましくは式



(式中

R^8 及び R^9 が同一又は異なって水素原子、低級アルキル基、又は一体となつてオキシ基であり、

R^{10} 及び R^{11} が水素原子又は一体となつてオキシ基であり、

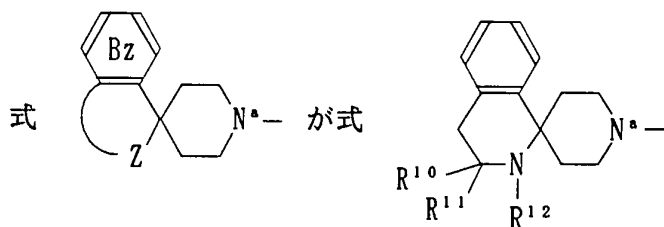
R^{12} が水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルキルスルホニル基、低級アルカノイル基又はベンゾイル基であり、

R^{13} が水酸基、メルカプト基又はヒドロキシ低級アルキル基であり、

R^{14} が水素原子、又は R^{13} と一体となつてオキシ基である)

で示される基であるスピロ化合物又はその塩、

更に好ましくは



(式中

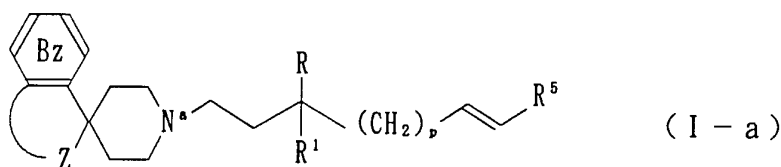
R^{10} 及び R^{11} が水素原子又は一体となつてオキシ基であり、

R^{12} が水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルキルスルホニル基、低級アルカノイル基又はベンゾイル基である)

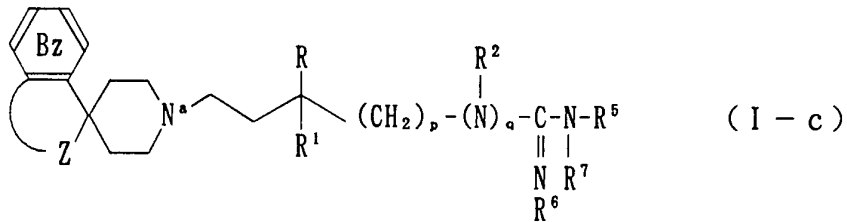
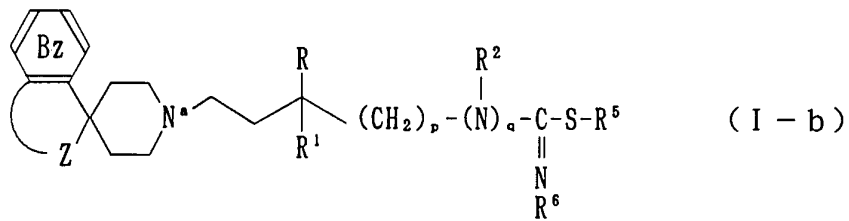
で示される基であるスピロ化合物又はその塩である。

また、 N^* が窒素原子を意味する場合は、該スピロ環基は 3 級アミンを形成するが、該 N^* は更に、低級アルキル基又はアラルキル基との 4 級アンモニウム塩を形成していてもよく、又はオキシド化されていてもよい。

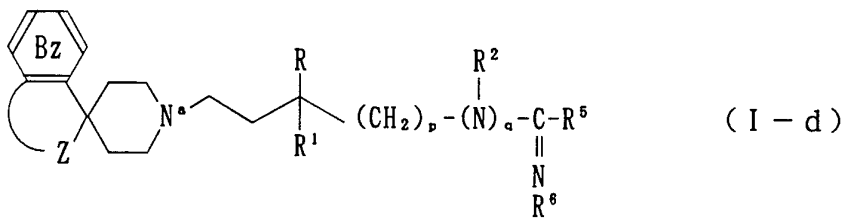
X^1 が $-CH=CH-$ の場合は以下の一般式となる。



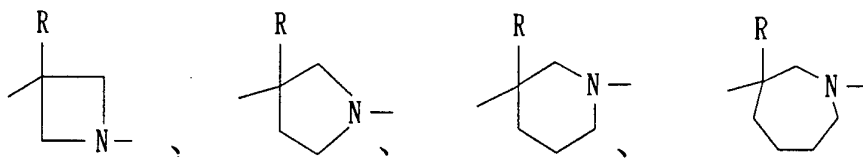
また、 X^1 が $-C(=NR^6)-$ であって、且つ n が 0 である場合は、以下の一般式となる。



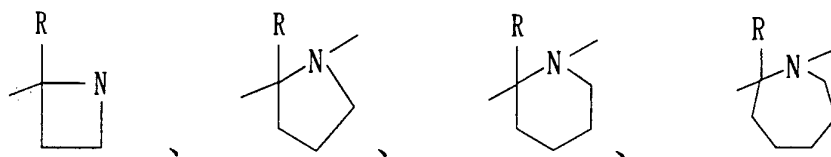
又は、



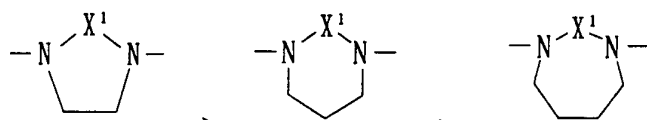
p が 1 の場合に、 R^1 及び R^2 が一緒になって炭素数 1 ~ 4 個の低級アルキレン基を形成すると、 $-C(R)(R^1)-(CH_2)_p-(NR^2)-$ は、以下の構造になる。



また、 p が 0 の場合に、 R^1 及び R^2 が一緒になって炭素数 2 ~ 5 個の低級アルキレン基を形成すると、 $-C(R)(R^1)-(CH_2)_p-(NR^2)-$ は、以下の構造になる。



nが0であり、qが1であり、 X^2 が $-NR^7-$ であり、且つ X^1 が $-C(=O)-$ 、 $-C(=S)-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-SO_2-$ 又は $-C(=NR^6)-$ である場合に、 R^2 と R^7 とが一緒になって炭素数2~4個の低級アルキレン基を形成すると、 $-NR^2-X^1-NR^7-$ は、以下の構造になる。



好ましくは、p及びqが1であり、 R^1 及び R^2 が一体となって、炭素数1乃至4個の低級アルキレン基を形成するスピロ化合物又はその塩、又は R^1 及び R^2 が同一又は異なって水素原子又は低級アルキル基であるスピロ化合物又はその塩である。

以下、本発明について更に詳細に説明する。

本明細書において「低級」とは、特に断らない限り、炭素数が1~6個の直鎖又は分岐状の炭素鎖を意味する。

従って、本発明において「低級アルキル基」としては、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、tert-ペンチル基、1-メチルブチル基、2-メチルブチル基、1,2-ジメチルプロピル基、ヘキシル基、イソヘキシル基、1-メチルペンチル基、2-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、1,1-ジメチルブチル基、1,2-ジメチルブチル基、2,2-ジメチルブチル基、1,3-ジメチルブチル基、2,3-ジメチルブチル基、3,3-ジメチルブチル基、1-エチルブチル基、2-エチルブチル基、1,2,2-トリメチルプロピル基、1,2,2-トリメチルプロピル基、1-エチル-1-メチルプロピル基、1-エチル-2-メチルプロピル基を挙げることができる。特には、メチル基及びエチル基が好ましい。

「低級アルケニル基」は炭素数が2~6個の直鎖又は分岐状のアルケニル基であり、具体的にはビニル基、アリル(2-プロペニル)基、1-プロペニル基、イソプロペニル基、1-ブテニル基、2-ブテニル基、3-ブテニル基、2-メ

チル-1-プロペニル基、2-メチルアリル基、1-メチル-1-プロペニル基、1-メチルアリル基、1, 1-ジメチルビニル基、1-ペンテニル基、2-ペンテニル基、3-ペンテニル基、4-ペンテニル基、3-メチル-1-ブテニル基、3-メチル-2-ブテニル基、3-メチル-3-ブテニル基、2-メチル-1-ブテニル基、2-メチル-2-ブテニル基、2-メチル-3-ブテニル基、1-メチル-1-ブテニル基、1-メチル-2-ブテニル基、1-メチル-3-ブテニル基、1, 1-ジメチルアリル基、1, 2-ジメチル-1-プロペニル基、1, 2-ジメチル-2-プロペニル基、1-エチル-1-プロペニル基、1-エチル-2-プロペニル基、1-ヘキセニル基、2-ヘキセニル基、3-ヘキセニル基、4-ヘキセニル基、5-ヘキセニル基、1, 1-ジメチル-1-ブテニル基、1, 1-ジメチル-2-ブテニル基、1, 1-ジメチル-3-ブテニル基、3, 3-ジメチル-1-ブテニル基、1-メチル-1-ペンテニル基、1-メチル-2-ペンテニル基、1-メチル-3-ペンテニル基、1-メチル-4-ペンテニル基、4-メチル-1-ペンテニル基、4-メチル-2-ペンテニル基、4-メチル-3-ペンテニル基等を挙げることができる。

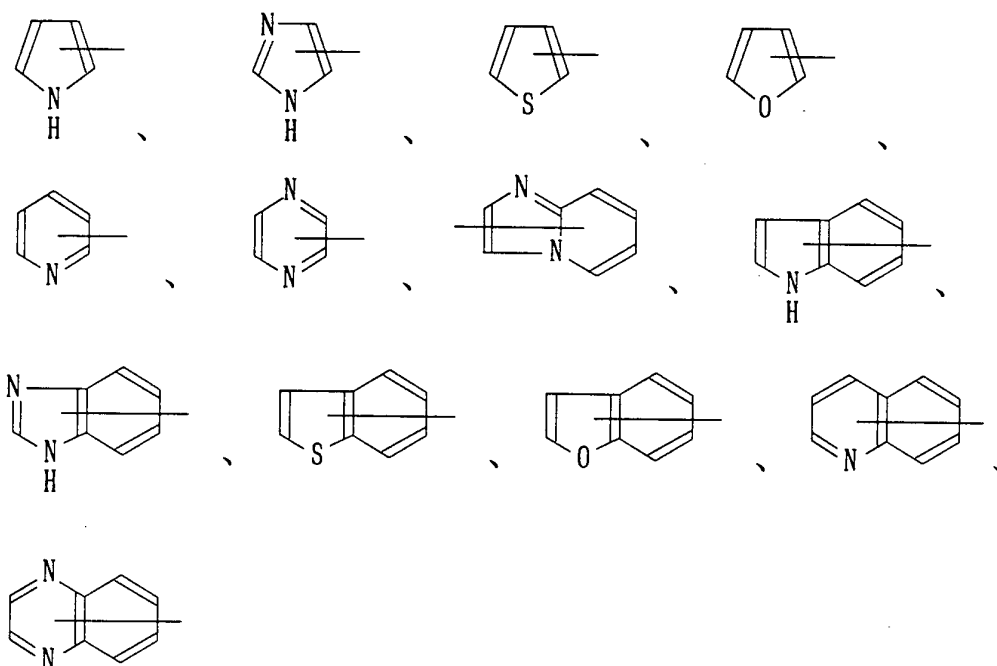
「シクロアルキル基」又は「シクロアルケニル基」は、好ましく炭素数3~8個のシクロアルキル基又はシクロアルケニル基であり、例えば、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基、シクロプロペニル基、シクロブテニル基、シクロペンテニル基、シクロヘキセニル基、シクロヘプテニル基、シクロオクテニル基等であり、シクロヘキシル基又はシクロヘキセニル基が好ましい。

「アリール基」は、好ましくは炭素数6~14個のアリール基であり、例えば、フェニル基、ビフェニル基、ナフチル基、アントリル基、フェナントリル基等であり、フェニル基又はナフチル基が好ましい。

「アラルキル基」は前記低級アルキル基の任意の水素原子が前記アリール基で置換されたものであり、好ましくはベンジル基である。

「ヘテロ環基」は、好ましくはヘテロ原子として窒素原子、酸素原子及び/又は硫黄原子1~5個(特に1個又は2個)を含む不飽和の5~7員環又はその縮合環基である。更に好ましくは5又は6員の単環又は二環式のヘテロ環基であ

り具体的にはピロリル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、トリアゾリル基、テトラゾリル基、インドリル基、ベンズイミダゾリル基、イミダゾリル基、ピリジル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基、ピラジル基、キノリル基、キナゾリニル基、キノキサリニル基、フタラジニル基、シンノリニル基、ピリミダゾリル基等の窒素原子のみを含有する単環又は二環式不飽和ヘテロ環基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、チアジアゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾイソチアゾリル基等の窒素原子と硫黄原子を含有する単環又は二環式不飽和ヘテロ環基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、オキサジアゾリル基、ベンズオキサゾリル基、ベンゾイソオキサゾリル基等の窒素原子と酸素原子を含有する単環又は二環式不飽和ヘテロ環基、チエニル基、ベンゾチエニル基等の含硫ヘテロ環基や、フリル基、ピラニル基、ジオキサソリル基、ベンゾフリル基、ベンゾピラニル基、ベンゾジオキサソリル基等の含酸素ヘテロ環基が挙げられる。特に好ましくは、下記の式で表される基である。なお、 X^2 との結合手はヘテロ環 R^5 を構成するいずれの炭素原子から出てもよい。



上記の式では、ベンゼン環と縮合環を形成する場合には、縮合の種類を1種のみ示したが、ベンゼン環との縮合手は環を構成するいずれの炭素原子から

出てもよく、上記の縮合環のみに限定されるものではない。

「低級アルコキシ基」は、アルキル部分に前記低級アルキル基を有する低級アルコキシ基であり、例えば、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、sec-ブトキシ基、tert-ブトキシ基、ペンチルオキシ(アミルオキシ)基、イソペンチルオキシ基、tert-ペンチルオキシ基、ネオペンチルオキシ基、2-メチルブトキシ基、1,2-ジメチルプロポキシ基、1-エチルプロポキシ基、ヘキシルオキシ基等であり、中でもメトキシ基、エトキシ基又はイソプロポキシ基が好ましい。

「低級アルカノイル基」は、飽和脂肪族カルボン酸から誘導された炭素数1~6個の低級アシル基であり、例えば、ホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基、バレリル基、イソバレリル基、ピバロイル基又はヘキサノイル基等が好適である。

「低級アルキルチオ基」、「低級アルキルスルフィニル基」又は「低級アルキルスルホニル基」は、チオ基、スルフィニル基又はスルホニル基にそれぞれアルキル部分として好ましくは前記低級アルキル基を有するものである。

「ヒドロキシ低級アルキル基」又は「メルカプト低級アルキル基」は、前述の低級アルキル基の任意の1又は2個以上の水素原子が、それぞれ水酸基又はメルカプト基で置換された基を意味する。

「低級アルコキシカルボニル基」は、カルボニル基にアルコキシ部分として前記低級アルコキシ基を有するものである。

「シクロアルキルカルボニル基」又は「アリアルカルボニル基」は、カルボニル基に、それぞれ前述のシクロアルキル基又はアリアル基を有するもので、好ましくはシクロヘキシルカルボニル基又はベンゾイル基である。

「アリアルオキシカルボニル基」はオキシカルボニル基に前述のアリアル基を有するものである。

Rで示される置換されていてもよいアリアル基のうち、好ましいものは、未置換フェニル基又は未置換ナフチル基であるか、同一又は異なる置換基1~4個で置換されたフェニル基であり、R上の置換基としては、i)ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、水酸基、低級アルコキシ基、メルカプト基、低級アルキルチ

オ基、カルボキシ基、低級アルカノイル基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、カルバモイル基、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、モノ低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基若しくは低級アルカノイルアミノ基、更に、ii) 前記 i) の基で置換されていてもよい低級アルキル基、低級アルケニル基若しくは低級アルキニル基、又はiii) 隣接する2つの置換基が一体となって炭素数3~4個のアルキレン基、メチレンジオキシ基若しくはエチレンジオキシ基が挙げられ、特に好ましくは、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、低級アルコキシ基、シアノ基若しくは未置換の低級アルキル基、又は隣接する2つの置換基が一体となってメチレンジオキシ基が挙げられる。

ここで「ハロゲン原子」とは、具体的には塩素原子、フッ素原子、臭素原子又はヨウ素原子である。

「モノ低級アルキルアミノ基」若しくは「ジ低級アルキルアミノ基」は、アミノ基の一つ又は二つの水素原子が、低級アルキル基で置換された基である。例えば、前記の低級アルキル基でモノ若しくはジ置換されたアミノ基としては、具体的にはメチルアミノ基、エチルアミノ基、プロピルアミノ基、イソプロピルアミノ基、ブチルアミノ基、イソブチルアミノ基、ペンチルアミノ基、イソペンチルアミノ基、ヘキシルアミノ基、イソヘキシルアミノ基等炭素数が1~6個の直鎖又は分岐状のアルキル基で置換されたモノ低級アルキルアミノ基、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、ジプロピルアミノ基、ジイソプロピルアミノ基、ジブチルアミノ基、ジペンチルアミノ基、ジヘキシルアミノ基等炭素数が1~6個の直鎖又は分岐状のアルキル基でジ置換された対称型のジ低級アルキルアミノ基、エチルメチルアミノ基、メチルプロピルアミノ基、エチルプロピルアミノ基、ブチルメチルアミノ基、ブチルエチルアミノ基、ブチルプロピルアミノ基等炭素数が1~6個の直鎖又は分岐状のアルキル基のうち相異なるアルキル基でジ置換された非対称型のジ低級アルキルアミノ基を挙げることができ、中でもジメチルアミノ基が特に好ましい。

「低級アルカノイルアミノ基」はアミノ基の任意の水素原子が前記低級アルカノイル基で置換されたものであり、好ましくはアセチルアミノ基である。

「低級アルキニル基」は、炭素数が2～6個の直鎖又は分岐状のアルキニル基であって、エチニル基、1-プロピニル基、2-プロピニル基、1-ブチニル基、2-ブチニル基、3-ブチニル基、1-メチル-2-プロピニル基、1-ペンチニル基、2-ペンチニル基、3-ペンチニル基、4-ペンチニル基、3-メチル-1-ブチニル基、2-メチル-3-ブチニル基、1-メチル-2-ブチニル基、1-メチル-3-ブチニル基、1, 1-ジメチル-2-プロピニル基、1-ヘキシニル基、2-ヘキシニル基、3-ヘキシニル基、4-ヘキシニル基、5-ヘキシニル基等を挙げることができ、これらの基の任意の水素原子が前記i)の基で置換されていてもよい。

Bz上の置換基としては、i) ハロゲン原子、水酸基、低級アルコキシ基、メルカプト基、低級アルキルチオ基、カルボキシ基、低級アルカノイル基、低級アルコシカルボニル基、ニトロ基、アミノ基、低級アルカノイルアミノ基、及び低級アルコシカルボニルアミノ基、更に、ii) 前記i)の基で置換されていてもよい低級アルキル基若しくは低級アルケニル基、又はiii) 隣接する2つの置換基が一体となってメチレンジオキシ基又はエチレンジオキシ基が挙げられ、特に好ましくは、非置換の低級アルキル基である。

「低級アルコシカルボニルアミノ基」は、カルボニルアミノ基のカルボニル基の炭素原子が前記の低級アルコキシ基と結合したものである。

R⁵としての置換されたアリール基又は置換されたヘテロ環基上の置換基としては、i) ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、水酸基、低級アルコキシ基、メルカプト基、低級アルキルチオ基、カルボキシ基、低級アルカノイル基、低級アルコシカルボニル基、低級アルコキシ低級アルコキシ基、ベンゾイル基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、カルバモイル基、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、モノ低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、低級アルカノイルアミノ基、及びフェニル基、更に、ii) 前記i)の基で置換されていてもよい低級アルキル基、低級アルケニル基若しくは低級アルキニル基、又はiii) 隣接する2つの置換基が一体となってメチレンジオキシ基又はエチレンジオキシ基が挙げられ、特に好ましくは、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、水酸基、低級アルコキシ基、ベンゾイル基、カルバモイル基、シアノ基、

ニトロ基、アミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、低級アルカノイルアミノ基、低級アルコキシ低級アルコキシ基、未置換の低級アルキル基、又は隣接する2つの置換基が一体となってメチレンジオキシ基が挙げられる。

「低級アルコキシ低級アルコキシ基」は、前記低級アルコキシ基の任意の水素原子が、低級アルコキシ基によって置換されたものであり、好ましくはメトキシメトキシ基である。

また、 R^5 として、置換された低級アルキル基、置換された低級アルケニル基、置換されたシクロアルキル基又は置換されたシクロアルケニル基の置換基としては、前記 i) の基が挙げられる。

更に R^{12} としての置換されたアリアルカルボニル基又は置換されたアリアルオキシカルボニル基上の置換基としては、i) ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、低級アルコキシ基、更に、ii) 前記 i) の基で置換されていてもよい低級アルキル基が挙げられる。

一般式 (I) で示される化合物において、特に好ましい化合物としては、

1' - { 2 - { 3 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 1 - { (3 - イソプロポキシフェニル) アセチル } - 3 - ピペリジル } エチル } - 1' (a) - メチル - 3, 4 - ジヒドロスピロ [イソキノリン - 1 (2 H) , 4' - ピペリジニウム] の塩、

1' - { 2 - { 3 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 1 - { (3 - イソプロポキシフェニル) アセチル } - 3 - ピペリジル } エチル } - 1' (a) - メチル - 3 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロスピロ [イソキノリン - 1 (2 H) , 4' - ピペリジニウム] の塩、

N - { 2 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 4 - (3 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロスピロ [イソキノリン - 1 (2 H) , 4' - ピペリジン] - 1' - イル) プチル } - N - メチルベンズアミド又はその塩、

N - { 2 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 4 - (3 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロスピロ [イソキノリン - 1 (2 H) , 4' - ピペリジン] - 1' - イル) プチル } - 3, 4, 5 - トリメトキシ - N - メチルベンズアミド又はその塩、

1' - { 4 - (N - ベンゾイル - N - メチルアミノ) - 3 - (3, 4 - ジクロ

ロフェニル)ブチル]スピロ[ベンゾ[c]チオフェン-1(3H), 4'-ピペリジン] 2-オキシド又はその塩である。

前記一般式(I)又は一般式(II)で表される化合物の塩は、無機酸若しくは有機酸との酸付加塩、あるいは無機若しくは有機塩基との塩であり、製薬学的に許容することのできる塩であるのが好ましい。これらの塩としては、具体的には塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸若しくはリン酸等の鉱酸、又はギ酸、酢酸、プロピオン酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、メタンスルホン酸若しくはエタンスルホン酸等の有機酸、又はアスパラギン酸若しくはグルタミン酸などの酸性アミノ酸との酸付加塩、ナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム、アルミニウムなど無機塩基、メチルアミン、エチルアミン、エタノールアミンなどの有機塩基、リジン、オルニチンなどの塩基性アミノ酸との塩等を挙げることができる。更に、4級アンモニウム塩であることもできる。4級アンモニウム塩は、具体的には低級アルキルハライド、低級アルキルトリフラート、低級アルキルトシラート、低級アルキルメシラート又はベンジルハライド等との塩であり、好ましくはメチルヨージド、エチルヨージド又はベンジルブロミド等との塩である。

また、本発明化合物は、少なくとも1個乃至5個の不斉炭素原子、更に場合によっては1つの不斉窒素原子を有する。この為、本発明化合物(I)は、光学活性体又はそのジアステレオマー若しくはラセミ混合物の形で存在する。また、置換基の種類によっては、二重結合やシクロアルキル環に基づく幾何異性体が存在し、これらは全て、本発明化合物の範囲内に包含される。

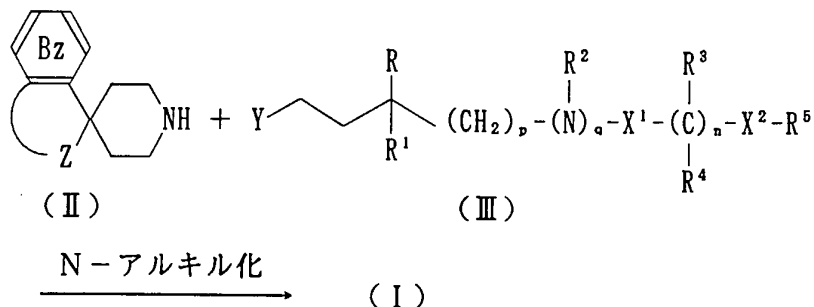
後述の製造法における出発物質としては、ラセミ混合物又は光学活性体を使用することができ、出発物質としてラセミ混合物を用いて得られる生成物中の立体異性体は、通常のクロマトグラフィー又は分別結晶法等により分離することができる。更に本発明には、一般式(I)の化合物の水和物、各種溶媒和物及び結晶多形等も含まれる。

次に、本発明化合物(I)の製造方法について説明する。

一般式(I)で表される本発明による新規化合物は、その基本骨格や置換基等が有する特徴を利用して種々の方法によって製造することができるが、以下にそ

の代表的な製造法につき説明する。

(1) 第1の製法

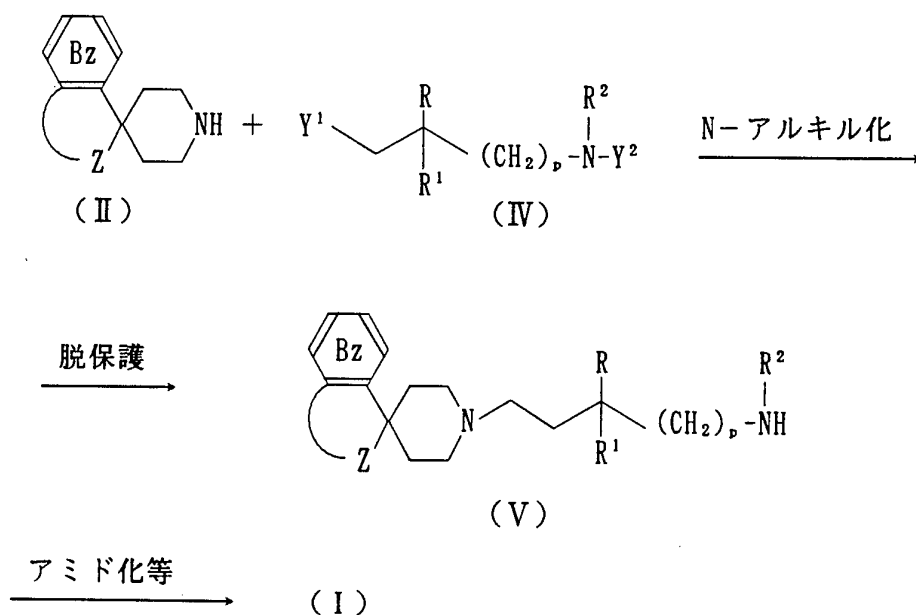


前記の反応式中、YはN-アルキル化反応の際に脱離可能な基、例えばハロゲン原子又はR^{*}SO₂O-基(R^{*}はアルキル基、アリール基又はアラルキル基等)であり、Bz、Z、R、R¹~R⁵、X¹、X²、n、p及びqは前記と同じ意味である。

この第1の製法は、前記の反応式に示すように、一般式(II)で表される化合物の環窒素原子を、一般式(III)で表される化合物によってN-アルキル化することによって本発明化合物(I)を得る方法である。

このN-アルキル化反応は、炭酸カリウム、トリエチルアミン等の塩基の存在下あるいは非存在下で、ジメチルホルムアミドや2-ブタノン等の溶媒中あるいは無溶媒で行うことが可能である。また、このN-アルキル化反応は、0℃~150℃、好ましくは室温から100℃、さらに好ましくは50℃から100℃で行うことが可能である。

(2) 第2の製法



前記の反応式中、 Y^1 は $Y-CH_2$ 、 Y^2 はアミノ基の保護基（例えば、tert-ブトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、9-フルオレニルメチルオキシカルボニル基、アセチル基、ホルミル基、ベンジル基等）であり、Bz、Z、Y、R、 R^1 、 R^2 、 Z^1 及び p は前記と同じ意味である。

この製法は、前記の反応式に示すように、まず第1工程として、一般式 (II) で表される化合物の環窒素原子を、前記の第1の製法と同様の方法で、一般式 (IV) で表される化合物によってN-アルキル化し、第2工程としてアミノ保護基 Y^2 を酸又はアルカリ加水分解、接触還元等の常法の脱保護手段を処すことにより除去して一般式 (V) で表される化合物を得る。更に、第3工程として、前記第1工程で得られた一般式 (V) で表される化合物の遊離アミノ基を、例えば以下に示すとおり、アミド化、ウレア化、ウレタン化、チオアミド化、アルキル化、アミジン化又はスルホンアミド化することによって本発明化合物 (I) を得る方法である。

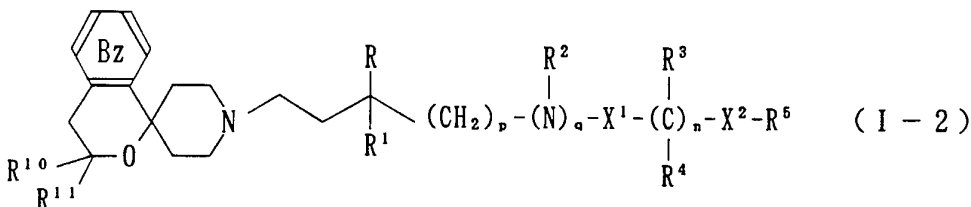
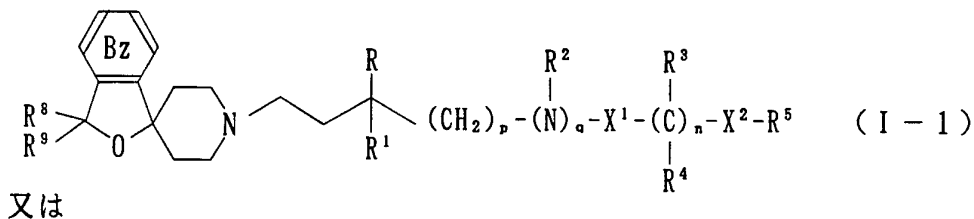
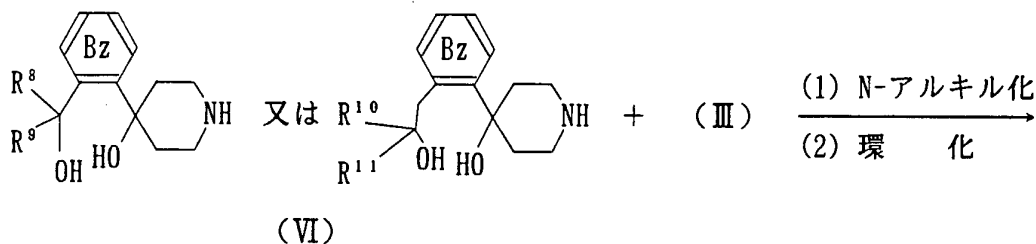
前記の第3工程の各反応は以下のとおり実施することができる。

アミド化は、遊離カルボン酸又はその反応性誘導体、例えば、酸ハライド、酸アジド、活性エステル（例えば、1-ヒドロキシベンゾトリアゾールやN-ヒド

ロキシスクシンイミド等)、対称酸無水物、混合酸無水物(例えば、イソブチル炭酸)と反応させることによって実施する。遊離カルボン酸を用いる場合には、反応の際に縮合剤、例えば、N、N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド、1,1'-カルボニルジイミダゾール、N、N'-ジスクシンイミジルカーボネート、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド、又はN、N'-ビス(2-オキソ-3-オキサゾリジニル)ホスフィン酸クロリド等を用いるのが好ましい。

ウレア化は、単離された又はカルボン酸アジド等から系内で調製されたイソシアネートと反応させて実施することができる。ウレタン化は、クロロ炭酸エステルと反応させるか、あるいは置換又は非置換のフェノキシカルボニル体とアルコールとの置換反応等によって実施することができる。チオアミド化は、前記のアミド化と同様の条件下でジチオカルボン酸又はチオカルボン酸と反応させるか、あるいはアミド誘導体を経由して五硫化二リン又は2,4-ビス(4-メトキシフェニル)-1,3-ジチア-2,4-ジフォスフェタン-2,4-ジスルフィド等と反応させることによって、あるいはS-(チオカルボニル(置換)アルキル)チオグリコール酸又はS-(チオカルボニル(置換)アリール)チオグリコール酸等と反応させることによって実施することができる。第2工程のアルキル化は、前記の第1製法と同様な反応を実施するか、あるいはアミド誘導体を経由してリチウムアルミニウムヒドリド又はボラン等によって還元することによって実施することができる。アミジン化はチオイミデートと反応させることにより、また、チオウレア化はイソチオシアネートと反応させることにより、そしてスルホンアミド化はスルホニルクロリドと反応させることにより、それぞれ実施することができる。

(3) 第3の製法



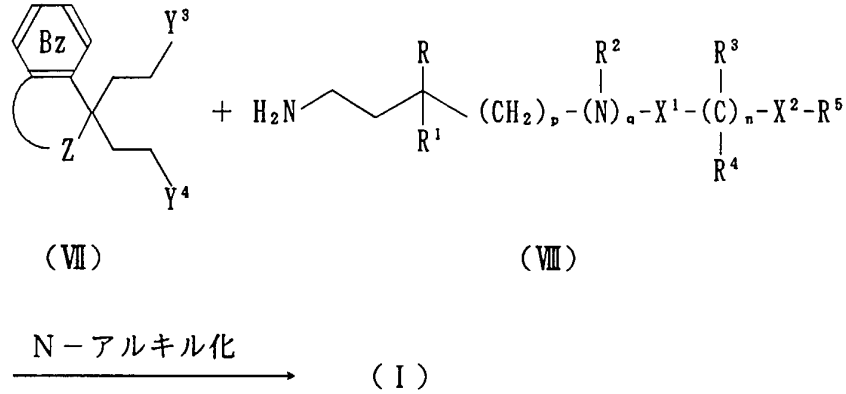
前記の反応式中、Bz、R、R¹ ~ R⁵、R⁸ ~ R¹¹、X¹、X²、n、p及びqは前記と同じ意味である。

この第3の製法は、前記の反応式に示すように、一般式(VI)で表される化合物の環窒素原子を、一般式(III)で表される化合物によってN-アルキル化し、更に環化反応によって、前記一般式(I)においてZが-C(R⁸R⁹)-O-である本発明化合物(I-1)又はZが-CH₂-C(R¹⁰R¹¹)-O-である本発明化合物(I-2)を得る方法である。

この第3の製法において、アルキル化は第1の製法に記載の方法と同様にして行うことができ、環化は硫酸水溶液等の酸性溶液中で室温から加熱還流下で、又はボロントリフルオリドジエチルエーテル錯体等のルイス酸存在下でベンゼン等の溶媒中あるいは無溶媒で、0℃から加熱還流下で行うことが可能である。更に、前記の環化反応はピリジン等の塩基の存在下あるいは不存在下でチオニルクロリド、p-トルエンスルホニルクロリド又はメタンスルホニルクロリド等とジクロロメタン又はテトラヒドロフラン等の溶媒中あるいは無溶媒下で-20℃から加

熱還流下で好ましくは0℃から加熱還流下で行うことが可能である。

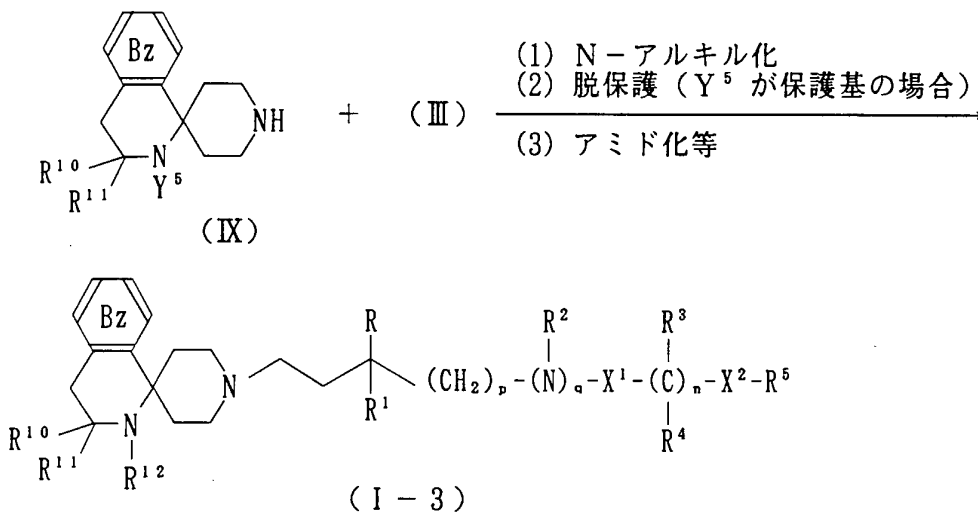
(4) 第4の製法



前記の反応式中、Y³ 及びY⁴ は同一又は異なる、ハロゲン原子等の脱離基であり、Bz、Z、R、R¹ ~ R⁵、X¹、X²、n、p及びqは前記と同じ意味である。

この第4の製法は、前記の反応式に示すように、一般式(VII)で表される化合物の窒素原子を、一般式(VIII)で表される化合物によってN-アルキル化することによって本発明化合物(I)を得る方法である。この第4の製法は第1の製法に記載の方法とほぼ同様にして行うことが可能である。

(5) 第5の製法



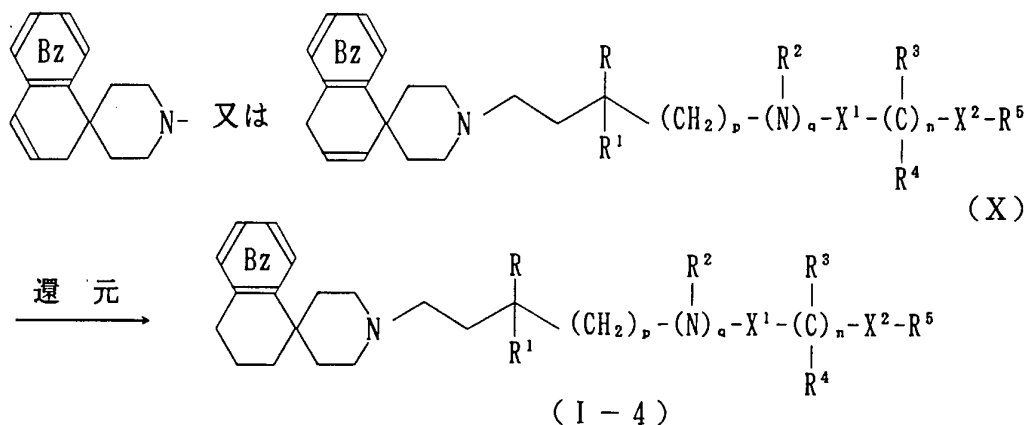
前記の反応式中、 Y^5 は水素原子又はアミノ基の保護基（例えば、tert-ブトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、9-フルオレニルメチルオキシカルボニル基、アセチル基、ホルミル基、ベンジル基等）であり、 Bz 、 R 、 $R^1 \sim R^5$ 、 $R^{10} \sim R^{12}$ 、 X^1 、 X^2 、 n 、 p 及び q は前記と同じ意味である。

この第5の製法は、前記の反応式に示すように、前記の第2の製法と同様の方法により、一般式(IX)で表される化合物の一方の環窒素原子を選択的に一般式(III)で表される化合物によってN-アルキル化（所望により脱保護）し、更にもう一方の環窒素原子をアミド化、ウレア化、ウレタン化、チオアミド化、アルキル化、アミジン化又はスルホンアミド化することによって、前記一般式(I)においてZ基が $-CH_2-C(R^{10}R^{11})-N(R^{12})-$ 基である本発明化合物(I-3)を得る方法である。

(6) 第6の製法

この第6の製法は、前記一般式(I)においてZで示される基のうち、 R^8 と R^9 、 R^{10} と R^{11} 又は R^{13} と R^{14} が一体となってオキソ基である化合物のオキソ基を還元してヒドロキシ誘導体〔前記一般式(I)においてZで示される基のうち R^8 及び R^9 、 R^{10} 及び R^{11} 又は R^{13} 及び R^{14} のうち、一方が水素原子であり他方が水酸基である化合物〕に変換するものである。この還元反応は、還元剤（例えば、ナトリウムボロヒドリド又はリチウムアルミニウムヒドリド）を用いて、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン又はジエチルエーテル等の溶媒中で、 -78°C ないし加熱還流下、好ましくは 0°C ないし加熱還流下で行うことができる。

(7) 第7の製法

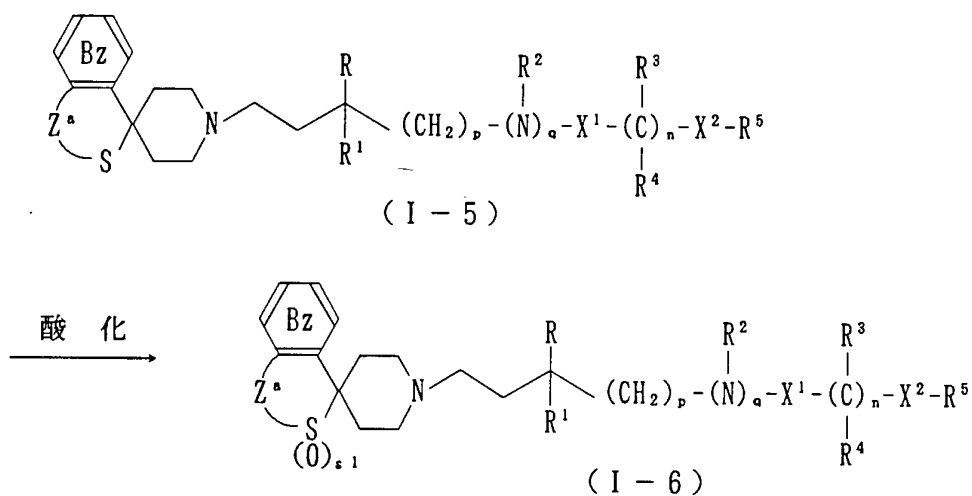


前記の反応式中、Bz、R、R¹ ~ R⁵、X¹、X²、n、p及びqは前記と同じ意味である。

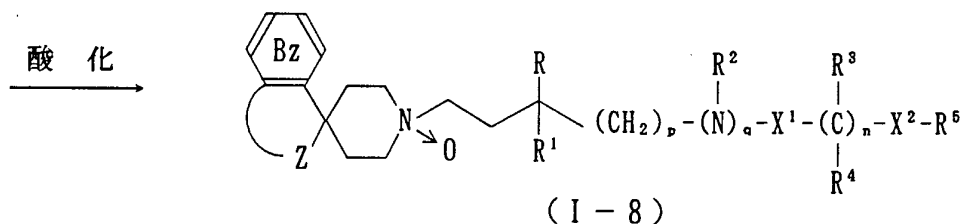
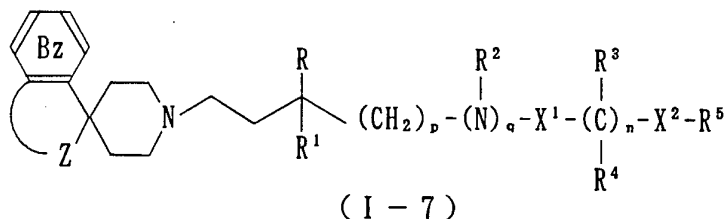
この第7の製法は、前記の反応式に示すように、前記一般式(X)で表される不飽和化合物を還元して、前記一般式(I)においてZが-CH₂-CH₂-CH₂-である飽和化合物に変換するものである。この還元反応は、還元触媒(例えば、パラジウム炭素又はラネーニッケル等)を用いて、メタノール、エタノール、水又は酢酸エチル等の溶媒中で、常圧ないし50kg/cm²、好ましくは常圧ないし3kg/cm²の水素雰囲気下で、0℃から加熱還流下、好ましくは室温ないし約50℃下で行うことができる。

(8) 第8の製法

a) スルホキシド化及びスルホン化



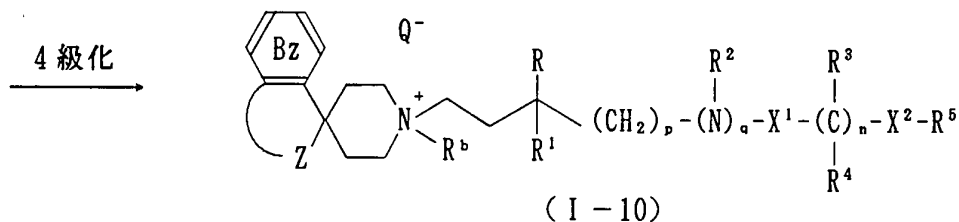
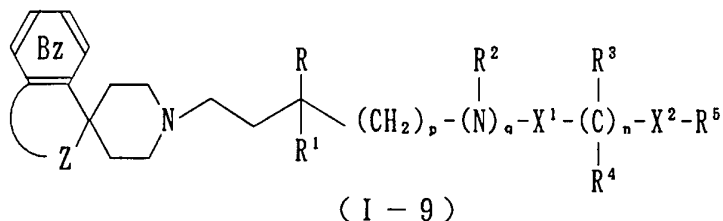
b) N-オキシド化



前記の反応式中、Z^{*} は -C(R⁸ R⁹)- 又は -CH₂-C(R¹⁰ R¹¹)- であり、s¹ は 1 又は 2 であり、Bz、R、R¹ ~ R⁵、X¹、X²、n、p 及び q は前記と同じ意味である。

この第 8 の製法は、前記の反応式に示すように、前記一般式 (I) において a) Z¹ 又は Z² が硫黄原子である化合物を酸化して、-SO- 又は -SO₂- である化合物に変換し、又は b) 前記一般式における N^{*} で示されるスピロ環 3 級窒素原子をオキシド化するものである。この酸化反応は、化合物 (I-5) 又は (I-7) と、その対応量あるいは過剰量の過ヨウ素酸ナトリウム、過酸化水素、m-クロロ過安息香酸又はモノ過フタル酸マグネシウム等の有機過酸の酸化剤の存在下で、水、メタノール、エタノール、ベンゼン、ジクロルメタン又はクロロホルム等の溶媒中で、約 -28℃ から加熱還流下で行うことができる。

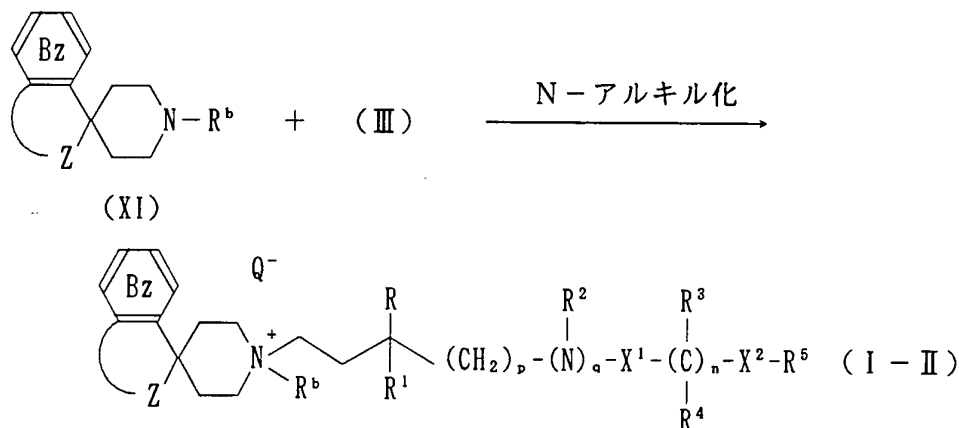
(9) 第9の製法



前記の反応式中、R^b は低級アルキル基又はアラルキル基であり、Q⁻ は陰イオンであり、Bz、Z、R、R¹ ~ R⁵、X¹、X²、n、p及びqは前記と同じ意味である。

この第9の製法は、前記の反応式に示すように、前記一般式(I)においてN^aで示されるスピロ環3級窒素原子を4級化して、4級アンモニウム塩誘導体に変換するものである。この4級化反応は、アルキル化剤(例えば、アルキルハライド、又はアルキルトリフラート)を用いて、ジメチルホルムアミド、トルエン、アセトニトリル又はアセトン等の溶媒中又は無溶媒で、約0℃から加熱還流下で行うことができる。

(10) 第10の製法



前記の反応式中、R^b、Q⁻、Bz、Z、R、R¹ ~ R⁵、X¹、X²、n、

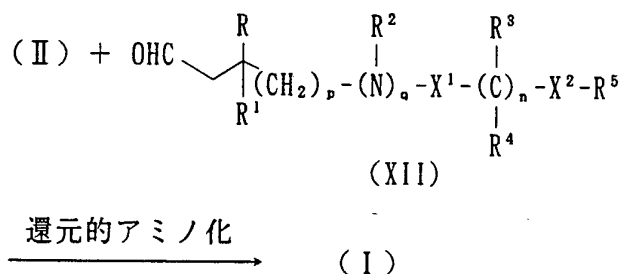
p 及び q は前記と同じ意味である。

この第 10 の製法は、前記の反応式に示すように、一般式 (X) で表される化合物の環 3 級窒素原子を、一般式 (III) で表される化合物でアルキル化して 4 級化することにより 4 級アンモニウム塩誘導体を得るものである。この 4 級化反応は、ジメチルホルムアミド、トルエン、アセトニトリル又はアセトン等の溶媒中あるいは無溶媒で、約 0 °C から加熱還流下で行うことができる。

(11) 第 11 の製法

この第 11 の製法は、前記一般式 (I) において Z で示される基のうち、R⁸ と R⁹ のうち、また R¹⁰ と R¹¹ あるいは R¹³ と R¹⁴ のうち一方が水素原子であり他方が水酸基である化合物の水酸基を還元してデヒドロキシ誘導体〔前記一般式 (I) において Z で示される基のうち R⁸ と R⁹、R¹⁰ と R¹¹ 又は R¹³ と R¹⁴ が共に水素原子である化合物〕に変換するものである。この還元反応は、還元触媒（例えば、パラジウム炭素、ラネーニッケル等）を用いて、メタノール、エタノール、水、酢酸エチル、酢酸等の溶媒中で、塩酸等の鉍酸、或は酢酸等の有機酸の存在下又は非存在下で、常圧ないし 100 kg/cm² の水素雰囲気下で、0 °C から 100 °C 下で行うことができる。また、塩酸、硫酸等の鉍酸、酢酸、トリフルオロ酢酸等の有機酸、或はボロントリフルオリドジエチルエーテル錯体等のルイス酸存在下で、トリエチルシラン、リチウムアルミニウムヒドリド等の還元剤を用いて、ジクロロメタン、ジクロロエタン、テトラヒドロフランジエチルエーテル等の溶媒中で、-20 °C から加熱還流下で、好ましくは 0 °C から加熱還流下で行うことができる。

(12) 第 12 の製法



前記反応式中、R、R¹ ~ R⁵、X¹、X²、n、p 及び q は前記と同じ意味

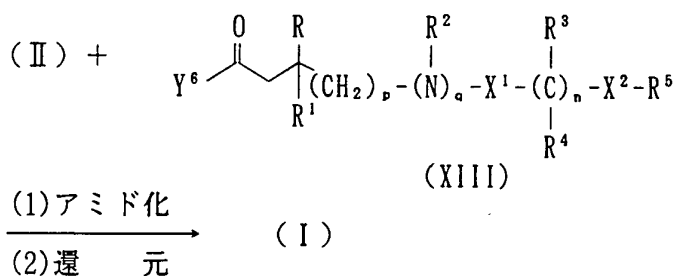
である。

この第12の製法は、前記の反応式に示すように、一般式 (XII) で表される化合物を、一般式 (II) で表される化合物と共に還元的アミノ化することによって本発明化合物 (I) を得る方法である。

この還元的アミノ化反応は、チタニウム (IV) イソプロポキシド、チタニウム (IV) クロリド、ボロントリフルオリドジエチルエーテル錯体等のルイス酸、酢酸、塩酸等の酸、或は、モレキュラーシーブス等の脱水剤の存在下、又は非存在下で、ナトリウムシアノボロヒドリド、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド、ナトリウムボロヒドリド等の還元剤を用いて、メタノール、エタノール、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン等の溶媒中で、 -20°C から加熱還流下で、好ましくは 0°C から 50°C で行なうことができる。また、酢酸、塩酸等の酸の存在下、又は非存在下で、還元触媒 (例えば、パラジウム炭素、ラネーニッケル等) を用いて、メタノール、エタノール、酢酸エチル、酢酸等の溶媒中、常圧ないし 50 kg/cm^2 、好ましくは常圧ないし 5 kg/cm^2 の水素雰囲気下で、 0°C から 100°C 下で、好ましくは室温から 50°C 下で行うことができる。

また、別の方法としては一般式 (XII) で表される化合物の代わりに、一般式 (IV) で表される化合物であって、 Y^1 が CHO である化合物を用い、上記と同様にして還元的アミノ化を行った後、第2製法の第2及び第3工程と同様に脱保護及びアミド化等を行うことによっても製造することができる。

(13) 第13の製法



前記反応式中、 Y^6 はヒドロキシ基、ハライド、低級アルコキシ基、 R 、 $\text{R}^1 \sim \text{R}^5$ 、 n 、 p 及び q は前記と同じ意味である。

この第13の製法は、前記反応式で示すように一般式 (II) で表される化合物

と一般式 (XIII) で表わされる化合物をアミド化することによって得たアミド体を還元することによって本発明化合物 (I) を得る方法である。

この第 1 3 の製法において、アミド化は第 2 の製法の第 3 工程と同様にして行うことができ、還元は、リチウムアルミニウムヒドリド、ボラン等の還元剤を用いて、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル等の溶媒中で、0℃から加熱還流下、好ましくは室温から加熱還流下で行うことができる。

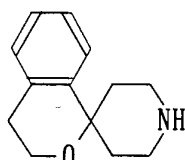
また、別の方法としては、一般式 (XIII) で表される化合物の代わりに、一般式 (IV) で表される化合物であって Y' が Y⁶ - CO である化合物を用い、上記と同様にしてアミド化及び還元を行った後、第 2 製法の第 2 及び第 3 工程と同様に脱保護及びアミド化等を行うことによっても製造することができる。

前記の第 1 の製法ないし第 1 3 の製法で用いる出発化合物はそれ自体公知であるか、又は新規化合物である場合には公知の方法により調製することができる。

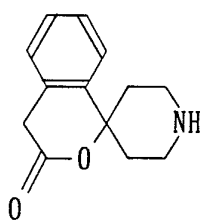
例えば、前記一般式 (III)、(IV)、(VIII)、(XII) 及び (XIII) で表される鎖状化合物は、いずれも公知の化合物であるか、あるいは公知の化合物から公知の方法により容易に調製することができる。

また、前記一般式 (II)、(VI)、(IX) 及び (XI) で表されるピペリジン化合物は、例えば、米国特許第 3, 745, 165 号及び 3, 301, 857 号各明細書、欧州特許公開第 5 18805 号及び第 4 14289 号各公報、あるいは *Journal Medicinal Chemistry*, 35 (11), 2033-2039 (1992) 等に記載されているか、あるいはそれらに記載されている化合物から公知の方法で容易に調製することができる。

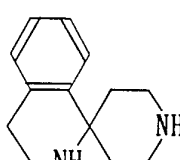
前記の第 1 の製法ないし第 1 3 の製法で用いる各種出発化合物の内、以下の式 (A-1)、(A-2)、(A-3) 及び (A-4) で表される化合物はそれぞれ新規化合物である。



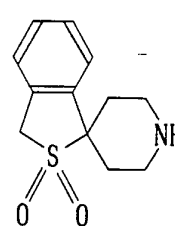
(A-1)



(A-2)



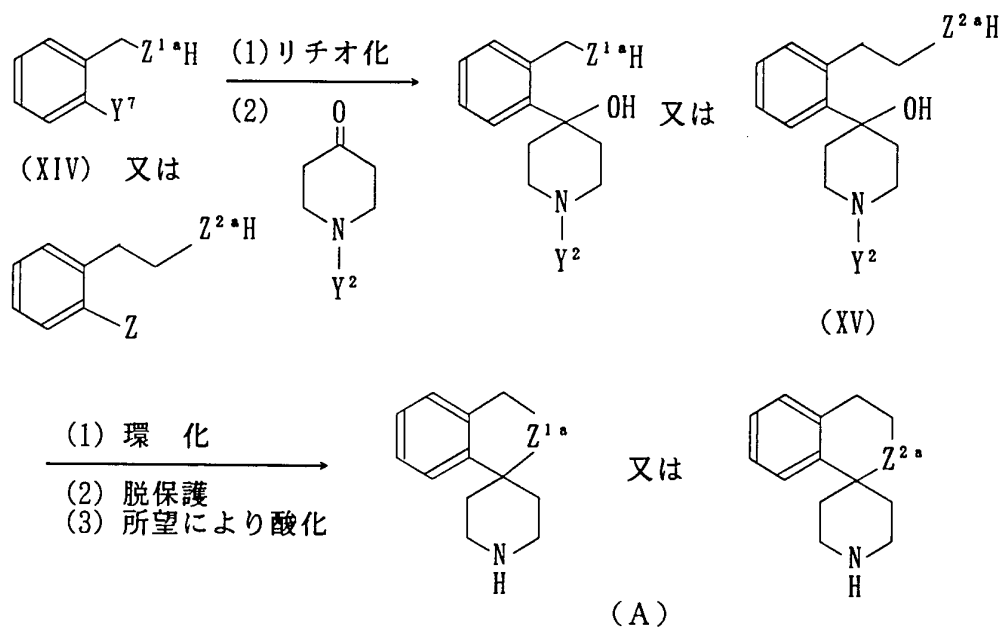
(A-3)



(A-4)

前記式 (A-1)、(A-2)、(A-3) 及び (A-4) で表される化合物もそれぞれそれ自体公知の以下の方法 (a)、(b)、(c) 又は (d) で調製することができる。

製法 (a)



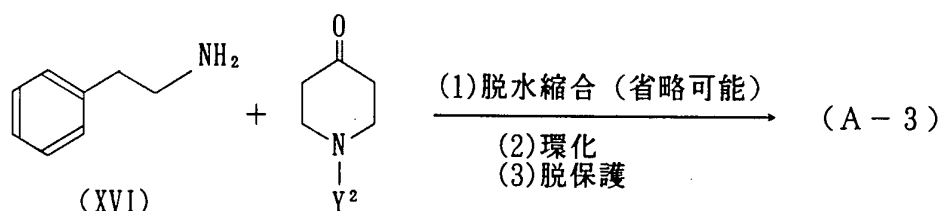
前記の反応式中、 Y^7 はハロゲン原子 (例えば、臭素原子、塩素原子又はヨウ素原子) であり、 $Z^1 \cdot H$ は酸素原子、硫黄原子、 $-COO-$ 又は $-SO_2-$ 、 $Z^2 \cdot H$ は酸素原子、硫黄原子、窒素原子又は式 $-NH-$ で示される基であり、 Y^2 は前記と同じ意味である。

最初に、一般式 (XIV) で表される化合物をリチオ化する。リチオ化は、 n -ブチルリチウム若しくはメチルリチウム等の有機リチウム試薬又は金属リチウム等の存在下で、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル若しくはヘキサン又はそれらの混合物等の溶媒中で、 $-120^\circ C$ ないし氷冷下、好ましくは $-100^\circ C \sim -70^\circ C$ で実施することができる。

こうして得られたリチオ体と N -保護ピペリドンとを、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル若しくはヘキサン又はそれらの混合物等の溶媒中で、 $-120^\circ C$ ないし室温で反応させると、一般式 (XV) で表される化合物を得ることができる。

続いて環化は、硫酸又はトリフルオロ酢酸等の酸の存在下で、水、メタノール又はジクロロメタン等の溶媒中あるいは無溶媒で、 -20°C から加熱還流下で、又はボロントリフルオリドジエチルエーテル錯体等のルイス酸存在下で、ベンゼン等の溶媒中若しくは無溶媒で、 0°C ないし加熱還流下で実施することができる。また、この環化は、ピリジン又はトリエチルアミン等の塩基の存在下あるいは非存在下でチオニルクロリド、p-トルエンスルホニルクロリド又はメタンスルホニルクロリド等とジクロロメタン又はテトラヒドロフラン等の溶媒中あるいは無溶媒で、 -20°C ないし加熱還流下で反応させた後、ピリジン、トリエチルアミン、ジクロロメタン又はテトラヒドロフラン等の塩基の存在下あるいは非存在下、 -20°C から加熱還流下で行うことも可能である。得られた化合物は、常法により接触還元、酸又はアルカリ加水分解を施したのち、 Z^{1*} が硫黄原子の場合には第8製法で説明した酸化を処すことにより前記式(A-4)で表される化合物を得ることができる。

製法 (b)



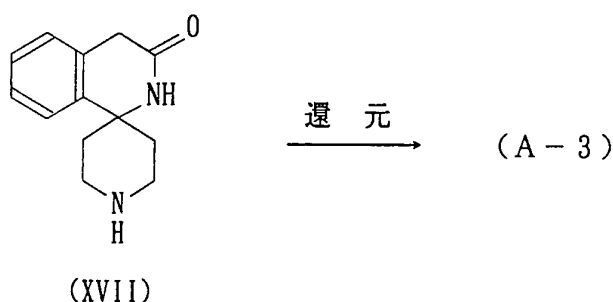
前記の反応式中、 Y^2 は前記と同じ意味である。式 (XVI) で表されるアミノ化合物を必要により脱水縮合する。脱水縮合は、酢酸等の酸やボロントリフルオリドジエチルエーテル錯体等のルイス酸の存在下、あるいは非存在下で、ベンゼン又はトルエン等の溶媒中で、室温ないし加熱還流下で行うことができる。好ましくは加熱還流下でディーンスターク脱水装置を用いて行うことができる。

環化は、硫酸やトリフルオロ酢酸等の酸の存在下、あるいはボロントリフルオリドジエチルエーテル錯体等のルイス酸の存在下で、メタノール又はジクロロエタンなどの溶媒中あるいは無溶媒で、室温ないし加熱還流下で行うことができる。また、ポリリン酸等の存在下で、適当な溶媒中又は無溶媒で $50^{\circ}\text{C} \sim 200^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $100^{\circ}\text{C} \sim 160^{\circ}\text{C}$ で行うことができる。こうして得られた化合物を

常法により脱保護することにより、式(A-3)で表される化合物を得ることができる。

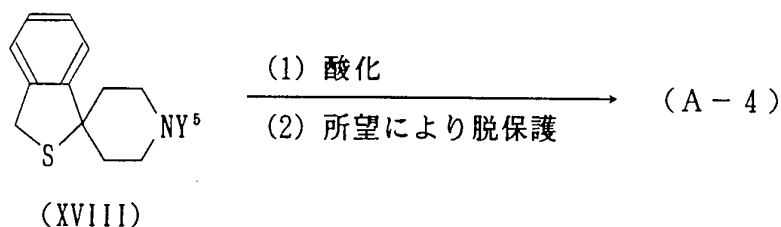
ここで脱保護は、保護基がベンジル基である場合には還元触媒(例えば、パラジウム炭素、水酸化パラジウム炭素又はラネーニッケル等)を用いて、メタノール、エタノール、水又は酢酸等の溶媒中で常圧ないし5 kg/cm²の水素雰囲気下で、室温ないし50℃下で行うことができ、式(A-3)で示される化合物を得ることができる。

製法(c)



式(XVII)で示される化合物を還元する。還元は第13の製法と同様に行うことができる。こうして、式(A-3)で表される化合物を得ることができる。

製法(d)



前記の反応式中、Y⁵は前記の通りである、式(XVII)で表される化合物の酸化反応は、過ヨウ素酸ナトリウム、過酸化水素、m-クロロ過安息香酸又はモノ過フタル酸マグネシウム等の酸化剤の存在下で、水、メタノール、エタノール、ベンゼン、ジクロロメタン又はクロロホルム等の溶媒中で、約-28℃から加熱還流下で行うことができる。Y⁵が保護基である場合には更に常法により脱保護して式(A-4)で表される化合物を得ることができる。

上記の各製造法により得た反応混合物から生成物を単離、精製するには、常法

による溶媒抽出、濃縮、再結晶、クロマトグラフィー等が適宜用いられる。

また本発明化合物の塩は、通常の造塩反応に付すことにより容易に製造することが可能である。

産業上の利用分野

上記一般式 (I) で示される本発明化合物はタキキニン受容体拮抗作用、特にサブスタンス P (NK-1 受容体) 拮抗作用及び/又はニューロキニン A (NK-2 受容体) 拮抗作用を有するものであり、更には従来公知の化合物よりも優れた拮抗作用を有することから、タキキニン介在性疾患として、中枢神経系の疾患、例えば、不安、うつ、精神症及び分裂症；神経変性性疾患、例えば、AIDS における痴呆、アルツハイマー型の老年性痴呆、アルツハイマー病、ダウン症候群、脱髄性疾患、例えば、筋萎縮性側索硬化症や他の神経障害、例えば、糖尿病性、AIDS、化学療法などによる神経障害やその他の末梢神経障害、及び神経痛；呼吸器疾患、例えば、慢性閉塞性肺疾患、気管支炎、肺炎、気管支収縮、喘息；炎症性疾患、例えば、炎症性大腸疾患 (IBD)、乾癬、結合組織炎、骨関節炎、及び関節リウマチ；アレルギー性疾患、例えば、湿疹、及び鼻炎；過敏性疾患、例えば、蔓植物に対する過敏性疾患；眼科疾患、例えば、結膜炎、春季結膜炎、種々の炎症性眼疾患に伴う血液-眼房水関門の破壊、眼房内圧上昇、縮瞳等；皮膚疾患、例えば、接触性皮膚炎、アトピー性皮膚炎、蕁麻疹、及びその他の湿疹様皮膚炎；耽溺症、例えば、アルコール依存症；ストレスによる体性疾患；反射性交感神経ジストロフィー、例えば、肩・手症候群；気分変調；望ましくない免疫反応、例えば、移植片の拒絶、及び免疫増強、或は免疫抑制に関連した疾患、例えば全身性紅斑性狼瘡；消化器疾患、例えば、内臓を調節する神経の異常による疾患、潰瘍性大腸炎、クローン病；X線照射、化学療法剤、毒物、毒素、妊娠、前庭障害、術後病、胃腸閉塞、胃腸運動低下、内臓痛、偏頭痛、頭蓋内圧増加、頭蓋内圧減少又は、各種薬物投与に伴う副作用により誘発される嘔吐等の嘔吐；尿失禁等の膀胱機能疾患；膠原病、強皮症、肝蛭感染による好酸球増多症；血管拡張、或は収縮による血流の異常による疾患、例えば、狭心症、偏頭痛、及びレイノー病；痛み侵害受容、例えば、偏頭痛の痛みなど疼痛；の予防又は治療に有

用である。

(薬理作用)

一般式 (I) の化合物が優れたNK-1及び/又はNK-2受容体拮抗作用を示すことは、下記の試験方法により確認された。

(1) 受容体結合試験の方法

受容体結合試験はバーチャー (Burcher) らの方法 [ヨーロッパジャーナル オブ ファーマコロジー, 128, 165-177 (1986)] に若干の変更を加えて行った。すなわち、 ^{125}I -ボルトン-ハンター (Bolton-Hunter) -サブスンスP (^{125}I -BH-SP) のモルモット膀胱膜標品 (NK-1受容体) への結合に対する抑制作用、及び ^{125}I -ニューロキニンA (^{125}I -NKA) のハムスター膀胱膜標品 (NK-2受容体) への結合に対する抑制作用を検討した。

ハートレー (Hartley) モルモット、あるいはシリアン・ゴールドン (Syrian Golden) ハムスターより抽出した膀胱を、10% (W/V) サッカロースと1 mM-EDTAとを含む50 mMトリス塩酸 (pH 7.4) 中でホモジナイズし、得られたホモジネートを48,000 g及び4°Cで20分間遠沈した。得られたペレットを10容量の300 mM-KCl及び10 mM-EDTAを含む50 mMトリス塩酸 (pH 7.4) に懸濁して、4°Cで1時間インキュベートした後、48,000 g及び4°Cで20分間遠沈した。得られたペレットを50 mMトリス塩酸 (pH 7.4) で2回洗浄した後、10容量の50 mMトリス塩酸 (pH 7.4) に懸濁して、用時まで-80°Cで保存した。

2% (w/v) の膜標品を、0.1% ウシ血清アルブミン (BSA)、40 $\mu\text{g}/\text{ml}$ バシトラシン、4 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ロイペプチン、4 $\mu\text{g}/\text{ml}$ キモスタチン及び3 mM-MnCl₂ を含む50 mMトリス塩酸 (pH 7.4) の反応液中にて、放射性リガンド (1×10^{-10} M) と25°Cで20分間 (^{125}I -BH-SP)、あるいは120分間 (^{125}I -NKA) インキュベートした。反応液を、0.1% ポリエチレンイミンあるいは0.5% BSAで前処理したGE/Bフィルターを用いて吸引濾過し、さらに、3 mM-MnCl₂ を含む50 mMトリス塩酸 (pH 7.4) 3 mlで洗浄した後、フィルター中の放射活性をガンマカウ

ンターにより測定した。なお、 $1 \mu\text{M}$ の非放射性リガンド存在下における放射活性を非特異的結合とし、擬ヒル解析 (pseudo-Hill equation) により特異的結合を50%抑制する濃度 (IC_{50}) を算出した。

(2) NK-1受容体拮抗作用

ハートレー系雄性モルモット (550-850 g) を頭部打撲及び脱血により致死させ、回腸を摘出した。長さ約2 cmの標本を作製し、95% O_2 + 5% CO_2 の混合ガスを通気させた37°CのTyrode液を含む内容積10 mlのMagnus槽内に静止張力1.0 gで懸垂した。なお、内因性のアセチルコリン、ヒスタミン及びプロスタグランディンの関与を除くため、アトロピン ($5 \times 10^{-6}\text{M}$)、メピラミン ($5 \times 10^{-6}\text{M}$) 及びインドメタシン ($5 \times 10^{-6}\text{M}$) を含むTyrode液を用いた。張力が安定した約90分後から、サブスタンスP (10^{-8}M) を15分間隔で繰り返し作用させた。サブスタンスPによる収縮高が一定した後、種々の濃度の薬物を加え10分間インキュベートし、再度サブスタンスPを作用させた。薬物を加える直前2回の収縮高をコントロールとし、薬物による抑制率を求めた。薬物の濃度作用曲線から50%抑制濃度 (IC_{50}) をプロビット法により求めた。

(3) NK-2受容体拮抗作用

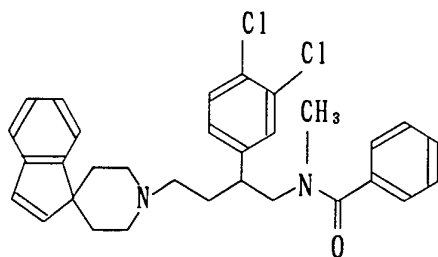
雄性シリアン・ゴールデン・ハムスター (150~200 g) を頭部打撲及び脱血により致死させ、気管を摘出した。幅約5 mmのリング状標本を作製し、95% O_2 + 5% CO_2 の混合ガスを通気させた37°CのTyrode液を含む内容積10 mlのMagnus槽内に静止張力0.5 gで懸垂した。張力が安定した後、ニューロキニンA (10^{-7}M) を15分間隔で繰り返し作用させた。ニューロキニンAによる収縮高が一定した後、種々の濃度の薬物を加え15分間インキュベートし、再度ニューロキニンAを作用させた。薬物を加える直前2回の収縮高をコントロールとし、薬物による抑制率を求めた。薬物の濃度作用曲線から、50%抑制濃度率 (IC_{50}) をプロビット法により求めた。

上記の薬理試験の結果を以下に示す。

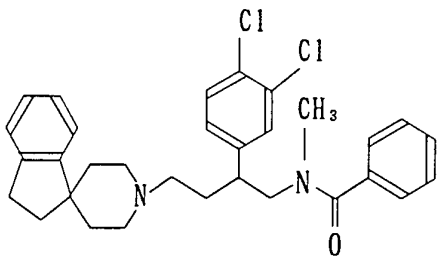
(1) 受容体結合試験

被験化合物	I C ₅₀ (nM)	
	NK-1	NK-2
実施例 9	5.8	3700
実施例 4 1	620	9.1
実施例 4 4	210	5.6
実施例 4 6	18	16
比較化合物 A	780	110
比較化合物 B	1200	90

比較化合物 A (WO 94 / 17045 EXAMPLE 1 (ラセミ混合物))



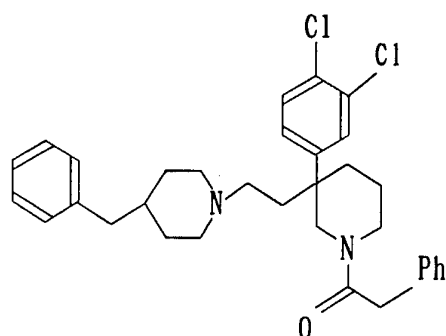
比較化合物 B (WO 94 / 17045 EXAMPLE 16 (ラセミ混合物))



(2) NK-1 受容体拮抗試験

被験化合物	IC ₅₀ (nM)
実施例 9	2.0
実施例 11	1.9
比較化合物 C	160

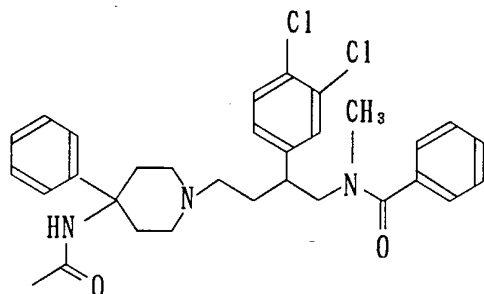
比較化合物 C (EP 5 1 2 9 0 1, EXAMPLE 2)



(3) NK-2 受容体拮抗試験

被験化合物	IC ₅₀ (nM)
実施例 31	5.7
実施例 36	5.0
実施例 39	2.6
実施例 41	4.5
実施例 45	4.1
比較化合物 D	14

比較化合物 D (特開平 4 - 2 6 1 1 5 5 号、実施例 7 0)



これらの結果より、本発明化合物は、NK-1 又は NK-2 受容体に選択的な

拮抗剤であり、更に、NK-1とNK-2の両方の受容体に優れた拮抗作用を有するものも含むものであることが判った。

また、摘出臓器に対する受容体拮抗試験においても、優れた値が得られたことから、NK-1あるいはNK-2受容体、又はその両方が関与している疾患に対して、本発明化合物は有用な予防又は治療剤となることができる。

治療のために本発明化合物(I)は、通常使用される有機若しくは無機固体状若しくは液状賦形剤のような製薬学的に許容される担体と混合した医薬製剤の形で使用することができる。医薬製剤はカプセル剤、錠剤、丸剤、顆粒剤、散剤、細粒剤、経口用液剤、懸濁液、乳剤、注射剤、坐剤、吸入剤、点眼剤、眼軟膏、経皮用液剤、軟膏剤、経皮用貼付剤、経粘膜液剤、経粘膜貼付剤などの経口、非経口の製剤として調製される。所望に応じて上記製剤中に助剤、安定剤、湿潤剤又は乳化剤、緩衝液及びその他の通常使用される添加剤が含まれていてもよい。投与量は症状、投与対象の年齢、性別等を考慮して個々の場合に応じて適宜決定されるが、通常経口投与の場合、成人1日当たり0.01~100mg/kg、好ましくは、0.1~10mg/kg程度であり、これを1回で、あるいは2~4回に分けて投与する。また、静脈投与の場合は、通常成人1日当たり、0.001~10mg/kg、好ましくは0.05~5mg/kgの範囲で1日に1回乃至複数回投与される。更に、経鼻投与の場合は、通常成分1日当たり、0.001~10mg/kg、好ましくは0.01~1.0mg/kgの範囲で1日に1回乃至複数回投与される。

本発明による経口投与のための固体組成物としては、錠剤、散剤、顆粒剤等が用いられる。このような固体組成物においては、1種類又はそれ以上の活性物質が、不活性な希釈剤、例えば乳糖、マンニトール、ブドウ糖、ヒドロキシプロピルセルロース、微結晶セルロース、デンプン、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウムと混合される。組成物は、常法に従って、不活性な希釈剤以外の添加剤、例えばステアリン酸マグネシウムのような潤滑剤や繊維素グリコール酸カルシウムのような崩壊剤、ラクトースのような安定化剤、グルタミン酸又はアスパラギン酸のような溶解補助剤を含有していてもよい。錠剤又は丸剤は必要により白糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプ

ロピルメチルセルロースフタレートなどの胃溶性あるいは腸溶性物質のフィルムで被覆してもよいし、また2以上の層の被覆を施してもよい。さらにゼラチンのような吸収されうる物質のカプセルとしてもよい。

経口投与のための液体組成物は、薬剂的に許容される乳濁剤、溶液剤、懸濁剤、シロップ剤、エリキシル剤等を含み、一般的に用いられる不活性な希釈剤、例えば精製水、エタノールを含む。この組成物は不活性な希釈剤以外に湿潤剤、懸濁剤のような補助剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、防腐剤を含有していてもよい。経口投与のためのその他の組成物としては、一つ又はそれ以上の活性物質を含み、それ自体公知の方法により処方されるスプレー剤が含まれる。

本発明による非経口投与のための注射剤としては、無菌の水性又は非水性の溶液剤、懸濁剤としては、例えば注射用蒸留水及び生理食塩水が含まれる。非溶性の溶液剤、懸濁剤、乳濁剤を包含する。水性の溶液剤、懸濁剤としては、例えばプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、オリーブ油のような植物油、エタノールのようなアルコール類、ポリソルベート80等がある。このような組成物は、さらに防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定化剤（例えば、ラクトース）、溶解補助剤（例えば、グルタミン酸、アスパラギン酸）のような補助剤を含んでもよい。これらは例えばバクテリア保留フィルターを通す濾過、殺菌剤の配合又は照射によって無菌化される。これらはまた無菌の固体組成物を製造し、使用前に無菌水又は無菌の注射用溶媒に溶解して使用することもできる。

経鼻剤として用いる場合、その製剤は自体公知の方法に従って製造し得る。たとえば少量のpH調整剤、防腐剤あるいは増粘剤（たとえば天然ガム類、セルロース誘導體、アクリル酸重合体、ビニール重合体など）あるいは賦形剤が添加される。

本発明化合物含有経鼻投与製剤は固状、液体あるいは半固状のものに成形される。固状の場合は、上記の各成分を混合し単なる粉状の組成物としてもよいが、凍結乾燥品としてもよく、粒子径約5~250ミクロンにあるものが良い。液状の場合は、水溶液、水性懸濁剤あるいは油性懸濁剤のものがよい。半固状の場合は、水性または油性のゲル剤あるいは軟こう剤のものが良い。

経鼻投与製剤を投与する方法としては、固状製剤の場合、粉末を充填したカプ

セルを、針を備えた専用のスプレー器具にセットして針を貫通させ、それによりカプセルの上下に微小な孔をあけ、次いで空気をゴム球で送りこんで粉末を鼻腔内に噴出させる方法などが挙げられる。液状製剤の場合、製剤を点鼻容器、スプレー容器およびこのような液剤を鼻腔内に適用するのに適した同様な容器に入れ、鼻腔内に滴下あるいは噴霧投与する方法などが挙げられる。半固状製剤の場合、製剤をチューブに充填し投与時にチューブの口にアプリケーターを付け直接鼻腔内に投与するか、あるいは鼻腔内挿入具を用いそれに製剤を一定量取って鼻腔内に投与する方法などが挙げられる。本発明化合物の投与量は、種類あるいは疾病の状態により異なるが、製剤の量としては1回あたり固状製剤の場合約5 mg～100 mg、液状製剤の場合は約0.05 ml～0.5 ml、半固状製剤の場合は約50 mg～500 mgが適当な範囲である。

固状製剤は自体公知の方法により製造し得る。たとえば、ミキサーに賦形剤を入れ、本発明化合物と少量の水又はエタノール混液に溶解したものを徐々に加え練合をおこなう。その後これを適当な温度、真空下で乾燥し、乾燥物を粉碎し固状製剤を得る。あるいは、本発明化合物と賦形剤の混合末に水又はエタノール混液を加え完全に溶解したのち、凍結乾燥あるいはスプレードライにより脱水乾燥し、乾燥物を適当に粉碎し固状製剤を得る。

該賦形剤としてはたとえば、グルコース、マンニトール、イノシトール、蔗糖、乳糖、フラクトース、でんぷん、コーンスターチ、微結晶セルロース、ハイドロオキシプロピルセルロース、ハイドロオキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドンなどが挙げられる。

液状製剤の製造法としては自体公知の手段に従って製造することができる。たとえば経粘膜用水性液剤は、本発明化合物を水、緩衝液、含水溶液に溶解、懸濁あるいは乳化することによって製造できる。また、経粘膜用油性懸濁剤は本発明化合物を油性基剤に懸濁あるいは乳化することによって製造できる。

油性基剤としては、例えばゴマ油、オリーブ油、トウモロコシ油、大豆油、綿実油、落花生油、ラノリン、ワセリン、パラフィン、アイソパー、シリコン油、さらに炭素数6ないし30の脂肪酸あるいはそれらのグリセリンまたはアルコールのエステルなどがあげられ、これらを単独で使用しても2種以上を混合して用

いても良い。

半固状製剤の製造法としては自体公知の手段に従って、水性または油性のゲル剤あるいは軟こう剤を製造することができる。たとえば経粘膜用水性ゲル剤水溶液または水性懸濁液を調製し、これに必要あればpH調整剤、防腐剤等を加える。この溶液を二分し、その一方に水性ゲル基剤を溶解または分散させ、適度に加温あるいは冷却して安定なゲルを形成させる。他方の溶液に本発明化合物を溶解し、両者を均一に混合して水性ゲル剤を製造しうる。上記におけるpHの調整は、たとえば酸、塩基、緩衝液などを製剤の製造工程中に添加することにより行なうことができる。

該水性ゲル基剤としては、例えば天然ガム類（例、トラガントガム、アカシヤガム、カラヤガム、アイルランド苔、グアヤクガム、キサントガム、ローカストビーンガム等）、セルロース誘導体（例、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース等）、アクリル酸重合体（例、ポリアクリル酸、ポリメタアクリル酸等）、ビニール重合体（例、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、ポリビニルメチルエーテル、カルボキシポリメチレン等）、合成多糖類（例、ポリシュークロース、ポリグルコース、ポリラクトース等）、でんぷん、デキストリン、ペクチン、アルギン酸ソーダ、蛋白質類（ゼラチン、コラーゲン）等があげられる。これらの基剤は適宜、2種以上の混合物としても使用しうる。

経粘膜用油性軟こう剤は、加熱溶融した油性基剤に本発明化合物を均一に分散し攪拌しながら冷却することによって製造できる。油性基剤としては、前記と同様のものが挙げられる。本製剤に防腐剤を添加してもよく、該防腐剤としてはたとえば、パラオキシ安息香酸エステル類、フェノール、クレゾール等のフェノール性物質、クロロブタノール、フェニチルエチルアルコール、プロピレングリコール等のアルコール類、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム等の逆性石けん、安息香酸、ソルビン酸、デヒドロ酢酸、亜硫酸およびそれらの塩、亜硫酸水素ナトリウム等の酸あるいはその塩を用いることができる。

発明を実施するための最良の形態

以下、実施例により、本発明化合物（I）の製造例につき詳細に説明する。ま

た本発明化合物（I）の製造に用いる原料化合物の中にも新規化合物が含まれているので、原料化合物の製造例についても参考例として説明する。尚、本発明化合物を製造する過程で必要とされる化合物は、本明細書記載の製法又は後記参考例と同様にして常法により製造することができる。

なお、下記参考例及び実施例において以下に示す略号を用いる。

DMF ; N、N-ジメチルホルムアミド

HOBT ; 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール

THF ; テトラヒドロフラン

本発明化合物は、下記実施例に記載の化合物に限定されるものではなく、また、前記一般式（I）に示される化合物、その塩、その水和物、その溶媒和物、その幾何並びに光学異性体、結晶多形の全てを包含するものである。

参考例1 : tert-ブチル (±)-N-[2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-(スピロ[イソベンゾフラン-1(3H),4'-ピペリジン]-1'-イル)ブチル]-N-メチルカルバメートの調製

tert-ブチル (±)-N-[2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-ヒドロキシブチル]-N-メチルカルバメート (20.0 g)、トリエチルアミン (12.0 ml) 及びジクロロメタン (200 ml) の混合物に、氷冷下でメタンスルホニルクロリド (5.55 ml) を加え、氷冷下で30分間、次いで室温で2時間攪拌した。反応混合物に水を加え、生成物をクロロホルムで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。得られた残渣にスピロ[イソベンゾフラン-1(3H),4'-ピペリジン] (16.3 g)、トリエチルアミン (24.0 ml) 及びDMF (100 ml) を加え、70℃で一夜攪拌した。反応混合物に食塩水を加え、生成物を酢酸エチルで抽出した。抽出液を水と飽和食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; クロロホルム: メタノール=24:1) で精製して、tert-ブチル (±)-N-[2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-(スピロ[イソベンゾフラン-1(3H),4'-ピペリジン]-1'-イル)ブチル]-N-メチルカルバメート (18.7 g)

を褐色油状物として得た。

MS : m/z 519 [(M+H)⁺]

NMR (CDCl₃) δ : 1.39 (s, 9H), 1.73~1.77 (m, 4H), 1.90~1.98 (m, 3H), 2.26~2.38 (m, 4H), 2.64~2.83 (m, 5H), 2.94~3.49 (m, 3H), 5.05 (s, 2H), 7.03~7.38 (m, 7H)

参考例2 : (±)-1'-[3-(3,4-ジクロロフェニル)-4-メチルアミノブチル]スピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]の調製

tert-ブチル (±)-N-[2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-(スピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]-1'-イル)]ブチル]-N-メチルカルバメート (1.64 g) とジクロロメタン (20 ml) との混合物に、氷冷下でトリフルオロ酢酸 (10 ml) を加え、氷冷下で15分間、次いで室温で30分間攪拌した後、減圧下で濃縮した。得られた残渣に0.5規定水酸化ナトリウム水溶液を加え、生成物を酢酸エチルで抽出した。抽出液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、減圧下で濃縮して、(±)-1'-[3-(3,4-ジクロロフェニル)-4-メチルアミノブチル]スピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン] (1.40 g) を淡黄色非晶性固体として得た。

MS : m/z 418 [(M+H)⁺]

NMR (CDCl₃) δ : 1.81~2.08 (m, 6H), 2.45~2.63 (m, 7H), 2.81~3.04 (m, 5H), 5.06 (s, 2H), 7.07~7.41 (m, 7H)

参考例3 : 1'-ベンジル-3,4-ジヒドロスピロ[イソキノリン-1(2H), 4'-ピペリジン]2塩酸塩の調製

フェネチルアミン (20.0 g)、1-ベンジル-4-ピペリドン (31.2 g) 及びトルエン (500 ml) の混合物を、加熱還流下でディーンスターク脱水装置を用いて一夜攪拌した後、減圧下で濃縮した。得られた残渣をポリリン酸 (220 g) に加え、160℃で一夜攪拌した。反応混合物を氷上に注ぎ、炭酸

カリウム及び水酸化カリウムを順次加え、液性をアルカリ性とした後、生成物をジエチルエーテルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液；クロロホルム：メタノール＝99：1）で精製した後、4規定塩酸-ジオキサン溶液を加え、酢酸エチルから結晶化した。得られた粗結晶をメタノールから再結晶して、1'-ベンジル-3,4-ジヒドロスピロ〔イソキノリン-1(2H), 4'-ピペリジン〕2塩酸塩(3.23g)を無色結晶として得た。

昇華点：202℃

元素分析値(C₂₀H₂₆N₂Cl₂として)(%)：

理論値：C=65.75, H=7.17, N=7.67, Cl=19.41

実験値：C=65.58, H=7.17, N=7.61, Cl=19.18

参考例4：エチル 4-ヒドロキシ-4-〔2-(2-ヒドロキシエチル)フェニル〕ピペリジン-1-カルボキシラートの調製

2-ブロモフェネチルアルコール(2.01g)、THF(10ml)及びジエチルエーテル(10ml)の混合物に、-60℃以下で、n-ブチルリチウム-ヘキサン溶液(1.63M, 12.9ml)を加え、-78℃で1時間攪拌した。反応混合物に、-60℃以下で、1-エトキシカルボニル-4-ピペリドン(1.88g)及びジエチルエーテル(10ml)を加え、室温で6時間攪拌した。反応混合物に、氷冷下で食塩水を加え、生成物を酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液；ヘキサン：酢酸エチル＝1：1）で精製した後、エーテルとヘキサンの混液から結晶化して、エチル 4-ヒドロキシ-4-〔2-(2-ヒドロキシエチル)フェニル〕ピペリジン-1-カルボキシレート(1.34g)を無色結晶として得た。

融点：138～140℃

元素分析値(C₁₆H₂₃NO₄として)(%)：

理論値：C=65.51, H=7.90, N=4.77

実験値：C=65.38, H=7.88, N=4.74

参考例 4 と同様にして以下の化合物を得た。

参考例 5 : エチル 4-ヒドロキシ-4-(2-ヒドロキシメチル-4-メチルフェニル)ピペリジン-1-カルボキシラート

MS : m/z 293 (M⁺)

NMR (CDCl₃) δ : 1.27 (t, 3H, J=7.0 Hz), 1.87~1.89 (m, 2H), 2.00~2.04 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 3.25~3.35 (m, 2H), 3.93~4.16 (m, 4H), 4.87 (s, 2H), 7.09 (s, 1H), 7.10 (d, 1H, J=7.9 Hz), 7.18 (d, 1H, J=7.9 Hz)

参考例 6 : 1'-ベンジルスピロ〔1H-2-ベンゾピラン-1, 4'-ピペリジン〕-3(4H)-オン塩酸塩の調製

2-ブロモフェニル酢酸 (10.8 g) 及び THF (200 ml) の混合物に、-60℃以下で、n-ブチルリチウム-ヘキサン溶液 (1.60 M, 63.0 ml) を加え、-78℃で2時間攪拌した。反応混合物に、-60℃以下で、1-ベンジル-4-ピペリドン (13.2 g) 及び THF (25 ml) を加え、-70℃で1時間、次いで室温で一夜攪拌した。反応混合物を水に注ぎ、ジエチルエーテルで洗浄した。水層に濃塩酸を加え、液性を酸性 (pH=2) にした後、ジエチルエーテルで洗浄した。水層を、加熱還流下で2時間攪拌し、氷冷下で2規定水酸化ナトリウム水溶液を加え、液性をアルカリ性 (pH=11) にした。生成物をクロロホルムで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下で濃縮した。得られた残渣に、4規定塩酸-ジオキサソール溶液 (2 ml) を加え、酢酸エチルから結晶化した。得られた粗結晶をメタノールから再結晶して、1'-ベンジルスピロ〔1H-2-ベンゾピラン-1, 4'-ピペリジン〕-3(4H)-オン塩酸塩 (1.90 g) を無色結晶として得た。

昇華点 : > 220℃

元素分析値 (C₂₀H₂₂NO₂ Clとして) (%) :

理論値 : C=69.86, H=6.45, N=4.07, Cl=10.31

実験値 : C=69.87, H=6.38, N=4.13, Cl=10.32

参考例 7 : エチル 3,4-ジヒドロスピロ〔1H-2-ベンゾピラン-1, 4'

−ピペリジン〕−1′−カルボキシラートの調製

エチル 4−ヒドロキシ−4−〔2−(2−ヒドロキシエチル)フェニル〕ピペリジン−1−カルボキシラート (300 mg)、ピリジン (182 μl) 及びジクロロメタン (5 ml) の混合物に、氷冷下でp−トルエンスルホニルクロリド (214 mg) を加え、室温で一夜攪拌した。反応混合物に、氷冷下でピリジン (82 μl) 及びp−トルエンスルホニルクロリド (194 mg) を加え、室温で一夜攪拌した。反応混合物に酢酸エチルを加え、水、炭酸水素ナトリウム水溶液、クエン酸水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄した後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; ヘキサン: 酢酸エチル = 4 : 1) で精製して、エチル 3, 4−ジヒドロスピロ〔1H−2−ベンゾピラン−1, 4′−ピペリジン〕−1′−カルボキシラート (206 mg) を無色油状物として得た。

MS: m/z 275 (M⁺)

NMR (CDCl₃) δ: 1.31 (t, 3H, J=9.0 Hz), 1.85~1.94 (m, 4H), 2.84 (t, 2H, J=5.4 Hz), 3.20 (br, 2H), 3.91 (t, 2H, J=5.4 Hz), 4.06 (br, 2H), 4.17 (q, 2H, J=7.1 Hz), 7.07~7.11 (m, 2H), 7.13~7.21 (m, 2H)

参考例7と同様にして以下の化合物を得た。

参考例8: エチル 5−メチルスピロ〔イソベンゾフラン−1 (3H), 4′−ピペリジン〕−1′−カルボキシラート

MS: m/z 275 (M⁺)

NMR (CDCl₃) δ: 1.28 (t, 3H, J=7.0 Hz), 1.70~1.72 (m, 2H), 1.79~1.85 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 3.19~3.23 (m, 2H), 4.08~4.19 (m, 4H), 5.04 (s, 2H), 6.97 (d, 1H, J=8.0 Hz), 7.03 (s, 1H), 7.08 (d, 1H, J=8.0 Hz)

参考例9: 1′−エトキシカルボニルスピロ〔ベンゾ〔c〕チオフェン−1 (3H), 4′−ピペリジン〕 2, 2−ジオキシドの調製

エチル スピロ〔ベンゾ〔c〕チオフェン-1(3H), 4'-ピペリジン]-1'-カルボキシラート(1.00g)及び31%過酸化水素水(800 μ l)の混合物を、80°Cで2時間攪拌した。放冷後、反応混合物に酢酸エチルを加え、水と飽和食塩水で順次洗浄した後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液;クロロホルム)で精製して、1'-エトキシカルボニルスピロ〔ベンゾ〔c〕チオフェン-1(3H), 4'-ピペリジン〕 2, 2-ジオキシド(931mg)を無色結晶として得た。

融点: 121~122°C

元素分析値(C₁₅H₁₉NO₄Sとして)(%) :

理論値: C=58.23, H=6.19, N=4.53, S=10.36

実験値: C=58.19, H=6.13, N=4.51, S=10.23

参考例10: 3, 4-ジヒドロスピロ〔イソキノリン-1(2H), 4'-ピペリジン〕 2 塩酸塩 0.3水和物の調製

1'-ベンジル-3, 4-ジヒドロスピロ〔イソキノリン-1(2H), 4'-ピペリジン〕 2 塩酸塩(500mg)、20%水酸化パラジウム-炭素(500mg)、メタノール(12ml)及び水(1.5ml)の混合物を、水素(3kg/cm²)雰囲気下で30°Cで一夜攪拌した。反応混合物中の不溶物を濾去し、濾液を減圧下で濃縮した後、得られた残渣にメタノールを加えて結晶化した。得られた粗結晶をメタノールから再結晶して、3, 4-ジヒドロスピロ〔イソキノリン-1(2H), 4'-ピペリジン〕 2 塩酸塩 0.3水和物(345mg)を無色結晶として得た。

融点: >210°C(分解)

元素分析値(C₁₃H₂₀N₂Cl₂·0.3H₂Oとして)(%) :

理論値: C=55.64, H=7.40, N=9.98, Cl=25.27

実験値: C=55.68, H=7.22, N=9.94, Cl=25.07

前記参考例10と同様にして以下の化合物を得た。

参考例11: スピロ〔1H-2-ベンゾピラン-1, 4'-ピペリジン〕-3(4H)-オン塩酸塩

融点：235℃（分解）

元素分析値（ $C_{13}H_{16}NO_2$ Clとして）（%）：

理論値：C=61.54, H=6.36, N=5.52, Cl=13.97

実験値：C=61.16, H=6.35, N=5.49, Cl=14.02

参考例12：3,4-ジヒドロスピロ〔1H-2-ベンゾピラン-1,4'-ピペリジン〕塩酸塩の調製

水酸化ナトリウム水溶液（5.0M, 2.0ml）に、氷冷下でエチル 3,4-ジヒドロスピロ〔1H-2-ベンゾピラン-1,4'-ピペリジン〕-1'-カルボキシレート（190mg）とエタノール（2ml）を加え、加熱還流下で一夜攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、得られた残渣に食塩水を加え、生成物を酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下で濃縮した。得られた残渣に4規定塩酸-ジオキサソール溶液を加え、メタノールと酢酸エチルの混液から結晶化した。得られた粗結晶をメタノールと酢酸エチルの混液から再結晶して、3,4-ジヒドロスピロ〔1H-2-ベンゾピラン-1,4'-ピペリジン〕塩酸塩（78mg）を無色結晶として得た。

融点：229~230℃

元素分析値（ $C_{13}H_{18}NOCl$ として）（%）：

理論値：C=65.13, H=7.57, N=5.84, Cl=14.79

実験値：C=65.16, H=7.53, N=5.87, Cl=14.88

参考例12と同様にして、以下の参考例13及び14の化合物を得た。

参考例13：5-メチルスピロ〔イソベンゾフラン-1(3H),4'-ピペリジン〕塩酸塩0.1水和物

元素分析値（ $C_{13}H_{18}NOCl \cdot 0.1H_2O$ として）（%）：

理論値：C=64.64, H=7.59, N=5.80, Cl=14.68

実験値：C=64.60, H=7.57, N=5.81, Cl=14.42

NMR (DMSO- d_6) δ : 1.75 (d, 2H, J=14.1Hz), 2.09 (dt, 2H, J=14.1, 4.3Hz), 2.32 (s, 3H), 3.07~3.12 (m, 2H), 3.29~3.31 (m, 2H), 4.99 (s

, 2H), 7.05 (d, 1H, J=7.3 Hz), 7.12~7.15 (m, 2H)

参考例14: 3,4-ジヒドロスピロ〔1H-2-ベンゾチオピラン-1,4'-ピペリジン〕塩酸塩

MS: m/z 219 (M⁺)

NMR (DMSO-d₆) δ: 1.97 (d, 2H, J=14.7 Hz), 2.59 (dt, 2H, J=13.8, 3.8 Hz), 2.84 (t, 2H, J=5.8 Hz), 3.06 (t, 2H, J=6.0 Hz), 3.16~3.28 (m, 4H), 7.16~7.21 (m, 2H), 7.28 (t, 1H, J=7.5 Hz), 7.47 (d, 1H, J=8.0 Hz), 8.98 (br, 1H), 9.33 (br, 1H)

参考例15: スピロ〔ベンゾ〔c〕チオフェン-1(3H), 4'-ピペリジン〕2,2-ジオキシド0.5フマル酸塩の調製

参考例12と同様にして得た、スピロ〔ベンゾ〔c〕チオフェン-1(3H), 4'-ピペリジン〕2,2-ジオキシド(101mg)とメタノールの混合物に、フマル酸(47mg)を加え、メタノールから結晶化した。得られた粗結晶をメタノールから再結晶して、スピロ〔ベンゾ〔c〕チオフェン-1(3H), 4'-ピペリジン〕2,2-ジオキシド0.5フマル酸塩(113mg)を無色結晶として得た。

融点: 237~240°C

元素分析値 (C₁₄H₁₇NO₄Sとして) (%) :

理論値: C=56.93, H=5.80, N=4.74, S=10.86

実験値: C=56.80, H=5.77, N=4.70, S=10.88

参考例16: tert-ブチルスピロ〔ベンゾ〔c〕チオフェン-1(3H), 4'-ピペリジン〕-1'-カルボキシラートの調製

スピロ〔ベンゾ〔c〕チオフェン-1(3H), 4'-ピペリジン〕(1.68g)、トリエチルアミン(1.71ml)及びジクロロメタン(40ml)の混合物に、氷冷下でtert-ブチルジカルボナート(2.14g)を加え、室温で一夜攪拌した。反応混合物に、酢酸エチルを加え、水、10%クエン酸水

溶液及び飽和食塩水で順次洗浄した後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液；ヘキサン：酢酸エチル＝4：1）で精製して、tert-ブチルスピロ〔ベンゾ〔c〕チオフェン-1（3H），4'-ピペリジン〕-1'-カルボキシラート（1.25g）を無色結晶として得た。

融点：126～129℃

元素分析値（C₁₇H₂₃NO₂Sとして）（%）：

理論値：C＝66.85，H＝7.59，N＝4.59，S＝10.50

実験値：C＝66.82，H＝7.63，N＝4.51，S＝10.64

参考例17：1'-tert-ブトキシカルボニルスピロ〔ベンゾ〔c〕チオフェン-1（3H），4'-ピペリジン〕-2-オキシドの調製

tert-ブチルスピロ〔ベンゾ〔c〕チオフェン-1（3H），4'-ピペリジン〕-1'-カルボキシラート（1.00g）、メタノール（20ml）及びエタノール（10ml）の混合物に、氷冷下で過ヨウ素酸ナトリウム水溶液（0.50M，6.8ml）を加え、室温で一夜攪拌した。反応混合物に、水を加え、生成物をクロロホルムで抽出した後、抽出液を5%チオ硫酸ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下で濃縮して、1'-tert-ブトキシカルボニルスピロ〔ベンゾ〔c〕チオフェン-1（3H），4'-ピペリジン〕-2-オキシド（1.17g）を無色油状物として得た。

MS：m/z 322〔(M+H)⁺〕

NMR（CDCl₃）δ：1.50（s，9H），1.58～1.61（m，1H），1.87～1.92（m，1H），2.18～2.23（m，1H），2.42～2.45（m，1H），3.21（br，2H），4.05（d，1H，J＝20Hz），4.19（br，2H），4.37（d，1H，J＝20Hz），7.23～7.26（m，1H），7.32～7.37（m，3H）

参考例17と同様にして以下の化合物を得た。

参考例18：3，4-ジヒドロスピロ〔1H-2-ベンゾチオピラン-1，4'-ピペリジン〕-2-オキシド

MS : m/z 236 [(M+H)⁺]

NMR (CDCl₃) δ : 1.77 (dd, 1H, J=15.3, 2.3 Hz), 2.15~2.48 (m, 3H), 2.81~2.92 (m, 2H), 2.97~3.01 (m, 1H), 3.09~3.13 (m, 1H), 3.18 (dt, 1H, J=12.3, 3.0 Hz), 3.25~3.44 (m, 2H), 3.64~3.71 (m, 1H), 7.15~7.20 (m, 2H), 7.23~7.32 (m, 1H), 7.47 (d, 1H, J=8.0 Hz)

参考例19 : tert-ブチル (±)-N-[2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-(3,4-ジヒドロスピロ [イソキノリン-1(2H), 4'-ピペリジン]-1'-イル)ブチル]-N-メチルカルバメートの調製

3,4-ジヒドロスピロ [イソキノリン-1(2H), 4'-ピペリジン] 2塩酸塩 (539 mg) の水溶液に、水酸化カリウム水溶液を加えて、液性をアルカリ性にし、生成物をクロロホルムで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下で濃縮して、粗製の3,4-ジヒドロスピロ [イソキノリン-1(2H), 4'-ピペリジン] を得た。

tert-ブチル (±)-N-[2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-ヒドロキシブチル]-N-メチルカルバメート (1.01 g)、トリエチルアミン (485 μl) 及びジクロロメタン (20 ml) の混合物に、氷冷下でメタンシルホニルクロリド (213 μl) を加え、室温で45分間攪拌した。反応混合物に、酢酸エチルを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄した後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。得られた残渣に、先ほど得た粗製の3,4-ジヒドロスピロ [イソキノリン-1(2H), 4'-ピペリジン]、トリエチルアミン (807 μl) 及びDMF (3 ml) を加え、70℃で4時間攪拌した。反応混合物に、酢酸エチルを加え、水、飽和食塩水で順次洗浄した後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液 ; クロロホルム : メタノール = 49 : 1) で精製して、tert-ブチル (±)-N-[2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-(3,4-ジヒドロスピロ [イソキノリン-1(2H), 4'-ピペリジン]-1'-イル)ブチル]-N-メ

チルカルバメート (382 mg) を無色油状物として得た。

MS : m/z 532 [(M+H)⁺]

NMR (CDCl₃) δ : 1.40 (s, 9H), 1.55~1.78 (m, 6H), 1.90~2.30 (m, 6H), 2.64~2.76 (m, 6H), 2.94~3.03 (m, 2H), 3.28~3.51 (m, 2H), 7.04~7.20 (m, 4H), 7.31~7.38 (m, 3H)

参考例20 : エチル (±)-N-[2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-(3,4-ジヒドロスピロ[イソキノリン-1(2H), 4'-ピペリジン]-1'-イル)ブチル]カルバメート2塩酸塩の調製

参考例19と同様にして得た、エチル (±)-N-[2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-(3,4-ジヒドロスピロ[イソキノリン-1(2H), 4'-ピペリジン]-1'-イル)ブチル]カルバメートに、4規定塩酸-ジオキサソール溶液を加え、メタノールと酢酸エチルの混液から結晶化した。得られた粗結晶をメタノールとアセトニトリルの混液から再結晶して、エチル (±)-N-[2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-(3,4-ジヒドロスピロ[イソキノリン-1(2H), 4'-ピペリジン]-1'-イル)ブチル]カルバメート2塩酸塩を淡褐色結晶として得た。

MS : m/z 490 [(M+H)⁺]

NMR (DMSO-d₆) δ : 1.10 (t, 3H, J=7.0 Hz), 2.14~2.30 (m, 2H), 2.39~2.43 (m, 2H), 2.79~2.91 (m, 4H), 3.08~3.24 (m, 5H), 3.41 (br, 2H), 3.50~3.56 (m, 2H), 3.67~3.76 (m, 2H), 3.93 (q, 2H, J=7.0 Hz), 7.22~7.37 (m, 4H), 7.49~7.51 (m, 1H), 7.55~7.60 (m, 2H), 10.26 (br, 1H), 10.40, 11.59 (共にbr, 合わせて1H)

参考例21 : (±)-1'-[3-(3,4-ジクロロフェニル)-4-メチルアミノブチル]-3,4-ジヒドロスピロ[イソキノリン-1(2H), 4'-ピペリジン]の調製

tert-ブチル (±)-N-[2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-

(3, 4-ジヒドロスピロ [イソキノリン-1 (2H), 4'-ピペリジン] -1'-イル) ブチル] -N-メチルカルバメート (370 mg) 及びジクロロメタン (3 ml) の混合物に、氷冷下でトリフルオロ酢酸 (1.5 ml) を加え、氷冷下で1時間攪拌した後、減圧下で濃縮した。得られた残渣に水を加え、炭酸カリウム及び水酸化カリウムを加えて、液性をアルカリ性 (pH > 12) にした後、生成物を酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下で濃縮して、(±)-1'-[3-(3, 4-ジクロロフェニル)-4-メチルアミノブチル]-3, 4-ジヒドロスピロ [イソキノリン-1 (2H), 4'-ピペリジン] (284 mg) を淡黄色油状物として得た。

MS: m/z 432 [(M+H)⁺]

NMR (CDCl₃) δ: 1.68~1.78 (m, 3H), 1.89~1.97 (m, 1H), 2.05~2.12 (m, 2H), 2.20~2.39 (m, 7H), 2.66~2.90 (m, 7H), 3.03 (t, 2H, J=9.8 Hz), 7.04~7.23 (m, 4H), 7.30~7.40 (m, 3H)

参考例 22: エチル (±)-N-[2-(3, 4-ジクロロフェニル)-4-(2-ホルミル-3, 4-ジヒドロスピロ [イソキノリン-1 (2H), 4'-ピペリジン] -1'-イル) ブチル] カルバメートフマル酸塩 0.25 水和物の調製

無水酢酸 (5 ml) 及び蟻酸 (5 ml) の混合物を、60°Cで1時間攪拌した。反応混合物に、氷冷下でエチル (±)-N-[2-(3, 4-ジクロロフェニル)-4-(3, 4-ジヒドロスピロ [イソキノリン-1 (2H), 4'-ピペリジン] -1'-イル) ブチル] カルバメート (942 mg)、トリエチルアミン (400 μl) 及びTHF (30 ml) を加え、室温で一夜攪拌した。反応混合物を水に注ぎ、炭酸水素ナトリウムを加えて中和した後、生成物をクロロホルムで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下で濃縮して、エチル (±)-N-[2-(3, 4-ジクロロフェニル)-4-(2-ホルミル-3, 4-ジヒドロスピロ [イソキノリン-1 (2H), 4'-ピペリジン] -1'-イル) ブチル] カルバメート (1.00 g) を得た。

エチル (±)-N-[2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-(2-ホルミル-3,4-ジヒドロスピロ[イソキノリン-1(2H),4'-ピペリジン]-1'-イル)ブチル]カルバメート(74mg)にフマル酸(16mg)を加え、2-プロパノールとジエチルエーテルの混液から結晶化した。得られた粗結晶をアセトニトリルから再結晶して、エチル (±)-N-[2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-(2-ホルミル-3,4-ジヒドロスピロ[イソキノリン-1(2H),4'-ピペリジン]-1'-イル)ブチル]カルバメートフマル酸塩0.25水和物(50mg)を無色結晶として得た。

融点: 166~168°C

元素分析値 (C₃₁H₃₇N₃O₇Cl₂ · 0.25H₂Oとして) (%) :

理論値: C=58.26, H=5.91, N=6.58, Cl=11.10

実験値: C=58.11, H=5.83, N=6.59, Cl=10.93

参考例23: (±)-1'-[3-(3,4-ジクロロフェニル)-4-メチルアミノブチル]-2-メチル-3,4-ジヒドロスピロ[イソキノリン-1(2H),4'-ピペリジン]の調製

リチウムアルミニウムヒドリド(400mg)及びTHF(5ml)の混合物に、氷冷下でエチル (±)-N-[2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-(2-ホルミル-3,4-ジヒドロスピロ[イソキノリン-1(2H),4'-ピペリジン]-1'-イル)ブチル]カルバメート(915mg)及びTHF(10ml)を加え、室温で2時間20分、次いで加熱還流下で1時間30分攪拌した。反応混合物に、氷冷下で硫酸ナトリウムを加え、不溶物を濾去した後、減圧下で濃縮して、(±)-1'-[3-(3,4-ジクロロフェニル)-4-メチルアミノブチル]-2-メチル-3,4-ジヒドロスピロ[イソキノリン-1(2H),4'-ピペリジン](879mg)を淡黄色油状物として得た。

MS: m/z 446 [(M+H)⁺]

NMR (CDCl₃) δ: 1.68~1.96 (m, 7H), 2.18~2.40 (m, 9H), 2.64~2.68 (m, 2H), 2.75~2.84 (m, 4H), 3.14~3.16 (m, 2H), 3.68~3.70 (m, 2H), 7.04~7.29 (m, 7H)

参考例 24 : (±) -N- [2- (3, 4-ジクロロフェニル) -4-ヒドロキシ
シブチル] -3, 4, 5-トリメトキシ-N-メチルベンズアミド

(±) -N- [2- (3, 4-ジクロロフェニル) -4-ヒドロキシブチル]
-N-メチルアミン (500 mg)、トリエチルアミン (1.31 ml) 及びジ
クロロメタン (5 ml) の混合物に、氷冷下で 3, 4, 5-トリメトキシベンゾ
イルクロリド (2.17 g) 及びジクロロメタン (2 ml) を加え、アルゴン雰
囲気下で室温で 12 時間攪拌した。反応混合物に、水を加え、生成物をクロロホルム
で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し
た後、減圧下で濃縮した。得られた残渣に、メタノール (5 ml) 及び 1 規定水
酸化ナトリウム水溶液 (10 ml) を加え、室温で 12 時間攪拌した。反応混合
物に、水を加え、生成物をクロロホルムで抽出した。抽出液を 1 規定水酸化ナト
リウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、
減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出
液 ; クロロホルム : メタノール = 49 : 1) で精製して、(±) -N- [2-
(3, 4-ジクロロフェニル) -4-ヒドロキシブチル] -3, 4, 5-トリメ
トキシ-N-メチルベンズアミド (582 mg) を無色固体として得た。

MS : m/z 442 (M⁺)

NMR (CDCl₃) δ : 1.70~2.05 (m, 2H), 2.65~2.8
5 (m, 3H), 3.10~3.95 (m, 6H), 3.79 (s, 6H), 3
.83 (s, 3H), 6.28 (s, 2H), 6.90~7.60 (m, 3H)

参考例 24 と同様にして以下の化合物を得た。

参考例 25 : (±) -N- [2- (3, 4-ジクロロフェニル) -4-ヒドロキシ
シブチル] -3, 4-ジメトキシ-N-メチルベンズアミド

MS : m/z 412 (M⁺)

NMR (CDCl₃) δ : 1.68~2.05 (m, 2H), 2.81 (br,
3H), 3.15~3.80 (m, 6H), 3.84 (s, 3H), 3.88 (s,
3H), 6.68 (d, 1H, J=1.5 Hz), 6.74~6.85 (m
, 2H), 7.01~7.21 (m, 1H), 7.22~7.49 (m, 2H)

後記参考例 46 と同様にして以下の化合物を得た。

参考例 26 : (±) -N- [2 - (3, 4 -ジクロロフェニル) - 4 -ヒドロキシブチル] -N-メチル-3-チオフェンカルボキサミド

MS : m/z 357 (M⁺)

NMR (CDCl₃) δ : 1.84 ~ 2.45 (m, 3H), 2.81 ~ 2.97 (m, 3H), 3.11 ~ 3.98 (m, 5H), 6.81 ~ 7.38 (m, 9H)

参考例 24 と同様にして以下の化合物を得た。

参考例 27 : (±) -N- [2 - (4 -プロモフェニル) - 4 -ヒドロキシブチル] -N-メチルベンズアミド

MS : m/z 361 (M⁺)

NMR (CDCl₃) δ : 1.57 ~ 2.16 (m, 4H), 2.62 ~ 3.07 (m, 3H), 3.32 ~ 4.02 (m, 4H), 6.79 ~ 7.43 (m, 9H)

参考例 28 : (±) -N- [2 - (3, 4 -ジクロロフェニル) - 4 -ヒドロキシブチル] ベンズアミドの調製

(±) - a l l - r a c - 2 - (3, 4 -ジクロロフェニル) - 4 - (テトラヒドロ-2-ピラニルオキシ) ブチルアミン (3.18 g)、トリエチルアミン (1.67 ml) 及びジクロロメタン (30 ml) の混合物に、氷冷下でベンゾイルクロリド (1.28 ml) とジクロロメタン (5 ml) を加え、氷冷下で 30 分間、室温で 4 時間攪拌した。反応混合物に食塩水を加え、生成物をクロロホルムで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。得られた残渣とメタノール (24 ml) の混合物に、氷冷下で 4 規定塩酸-ジオキサン溶液 (6.0 ml) を加え、氷冷下で 30 分間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液 ; クロロホルム : メタノール = 49 : 1) で精製して、(±) -N- [2 - (3, 4 -ジクロロフェニル) - 4 -ヒドロキシブチル] ベンズアミド (3.20 g) を無色油状物として得た。

MS : m/z 337 (M⁺)

NMR (CDCl₃) δ: 1.82~1.90 (m, 1H), 1.98~2.06 (m, 1H), 3.11~3.18 (m, 1H), 3.48 (ddd, 1H, J=13.7, 5.4, 2.4 Hz), 3.57 (ddd, 1H, J=13.2, 5.4, 2.9 Hz), 3.72 (ddd, 1H, J=11.2, 5.9, 5.4 Hz), 3.87 (ddd, 1H, J=13.7, 6.4, 5.9 Hz), 6.24 (br, 1H), 7.09 (dd, 1H, J=8.3, 2.0 Hz), 7.35~7.51 (m, 5H), 7.64~7.66 (m, 2H)

参考例 29: メチル (±)-3-(4-クロロフェニル)-4-ペンテノエートの調製

3-(4-クロロフェニル)-2-プロペン-1-オール (823 mg) 及びトルエン (15 ml) の混合物に、オルト酢酸トリメチル (3.73 ml) 及びプロピオン酸 (36 μl) を順次加え、加熱還流下で 18 時間攪拌した。反応混合物に、オルト酢酸トリメチル (3.73 ml) 及びプロピオン酸 (36 μl) を加え、加熱還流下で 3 日間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、得られた残渣に水を加え、生成物を酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; ヘキサン: 酢酸エチル = 9:1) で精製して、メチル (±)-3-(4-クロロフェニル)-4-ペンテノエート (941 mg) を無色油状物として得た。

MS: m/z 224 (M⁺)

NMR (CDCl₃) δ: 2.71 (dd, 2H, J=8.2, 1.8 Hz), 3.61 (s, 3H), 3.65~4.00 (m, 1H), 4.99 (dt, 1H, J=7.1, 1.4 Hz), 5.13~5.18 (m, 1H), 5.76~6.14 (m, 1H), 7.08~7.34 (m, 4H)

参考例 30: (±)-3-(4-クロロフェニル)-4-ペンテン-1-オールの調製

メチル (±)-3-(4-クロロフェニル)-4-ペンテノエート (926 mg) 及び THF (15 ml) の混合物に、-70°C でジイソブチルアルミニウムヒドライド-ヘキサン溶液 (0.93 M, 10.6 ml) を加え、-70°C で 3

0 分間攪拌した。反応混合物に 1 規定塩化アンモニウム水溶液を加え、反応混合物中の不溶物を濾去し、生成物を酢酸エチルで抽出した。抽出液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、減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液；ヘキサン：酢酸エチル=4：1）で精製して、(±)-3-(4-クロロフェニル)-4-ペンテン-1-オール（389 mg）を無色油状物として得た。

MS : m/z 196 (M⁺)

NMR (CDCl₃) δ : 1.26 (t, 1H, J=4.9 Hz), 1.87 (dd, 1H, J=6.1, 1.5 Hz), 1.97~2.07 (m, 1H), 3.35~3.71 (m, 3H), 4.95~5.02 (m, 1H), 5.12~5.15 (m, 1H), 5.75~6.14 (m, 1H), 7.08~7.34 (m, 4H)

参考例 31 : (±)-5-(tert-ブチルジメチルシロキシ)-3-(4-クロロフェニル)-1-ペンテンの調製

(±)-3-(4-クロロフェニル)-4-ペンテン-1-オール（382 mg）、イミダゾール（198 mg）及び DMF（5 ml）の混合物に、氷冷下で tert-ブチルジメチルシリルクロリド（351 mg）を加え、室温で 19 時間攪拌した。反応混合物に食塩水を加え、生成物をジエチルエーテルで抽出した。抽出液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、減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液；ヘキサン：酢酸エチル=19：1）で精製して、(±)-5-(tert-ブチルジメチルシロキシ)-3-(4-クロロフェニル)-1-ペンテン（603 mg）を無色油状物として得た。

MS : m/z 311 [(M+H)⁺]

NMR (CDCl₃) δ : 0.00 (s, 6H), 0.88 (s, 9H), 1.77~2.00 (m, 2H), 3.33~3.76 (m, 3H), 4.91~4.98 (m, 1H), 5.10 (br, 1H), 5.73~6.12 (m, 1H), 7.06~7.32 (m, 4H)

参考例 32 : (±)-5-(tert-ブチルジメチルシロキシ)-3-(4-

クロロフェニル)ペンタン-1-オールの調製

(±)-5-(tert-ブチルジメチルシロキシ)-3-(4-クロロフェニル)-1-ペンテン(311mg)及びTHF(10ml)の混合物に、氷冷下で9-ボラビシクロ[3.3.1]ノナン-ヘキサン溶液(0.5M, 4ml)を加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物にエタノール(2ml)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(5ml)及び31%過酸化水素水溶液(1ml)を順次加え、室温で4時間攪拌した。反応混合物に飽和亜硫酸ナトリウム水溶液(20ml)及び水を順次加え、生成物をジエチルエーテルで抽出した。抽出液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、減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液;ヘキサン:酢酸エチル=9:1)で精製して、(±)-5-(tert-ブチルジメチルシロキシ)-3-(4-クロロフェニル)ペンタン-1-オール(295mg)を無色油状物として得た。

MS: m/z 329 [(M+H)⁺]

NMR (CDCl₃) δ: -0.02 (s, 6H), 0.87 (s, 9H), 1.24 (br, 1H), 1.68~1.98 (m, 4H), 2.88~2.93 (m, 1H), 3.36~3.52 (m, 4H), 7.11 (dd, 2H, J=6.4, 2.0 Hz), 7.26 (dd, 2H, J=6.8, 2.4 Hz)

参考例33: (±)-6-(tert-ブチルジメチルシロキシ)-4-(4-クロロフェニル)-1-フェニル-1-ヘキセンの調製

オキザリルクロリド(149μl)及びジクロロメタン(10ml)の混合物に、-68℃でジメチルスルホキシド(154μl)及びジクロロメタン(2ml)の混合物を加え、-68℃で10分間攪拌した。反応混合物に、(±)-5-(tert-ブチルジメチルシロキシ)-3-(4-クロロフェニル)ペンタン-1-オール(285mg)及びジクロロメタン(5ml)の混合物を加え、-68℃で1時間攪拌した。反応混合物にトリエチルアミン(845μl)を加え、氷冷下で30分間攪拌した。反応混合物に1規定塩化アンモニウム水溶液及び水を順次加え、生成物をクロロホルムで抽出した。抽出液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、減圧下で濃縮して、粗製の(±)-5-

(tert-ブチルジメチルシロキシ)-3-(4-クロロフェニル)ペンタナールを淡黄色油状物として得た。

ベンジルトリフェニルホスホニウムクロリド(606mg)及びTHF(5ml)の混合物に、氷冷下でn-ブチルリチウム-ヘキサン溶液(1.61M, 807 μ l)を加え、氷冷下で30分間、次いで室温で30分間攪拌した。反応混合物に-68°Cで、先ほど得た粗製の(±)-5-(tert-ブチルジメチルシロキシ)-3-(4-クロロフェニル)ペンタナール及びTHF(8ml)の混合物を加え、-68°Cで3時間、次いで室温で11時間攪拌した。反応混合物に1規定塩化アンモニウム水溶液及び水を順次加え、生成物を酢酸エチルで抽出した。抽出液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、減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液;ヘキサン:酢酸エチル=19:1)で精製して、(±)-6-(tert-ブチルジメチルシロキシ)-4-(4-クロロフェニル)-1-フェニル-1-ヘキセン(281mg)を淡黄色油状物として得た。

MS: m/z 401 [(M+H)⁺]

NMR (CDCl₃) δ : -0.03 (s, 3H), -0.02 (s, 3H), 0.86 (s, 9H), 1.71~1.78 (m, 1H), 1.91~2.00 (m, 1H), 2.45~2.72 (m, 2H), 2.85~2.92 (m, 1H), 3.34~3.54 (m, 2H), 5.49 (ddd, 3/8H, J=11.7, 7.3, 6.8 Hz), 6.03 (ddd, 5/8H, J=15.6, 8.3, 6.8 Hz), 6.31 (d, 5/8H, J=15.6 Hz), 6.38 (d, 3/8H, J=11.7 Hz), 7.05~7.33 (m, 9H)

参考例34: (±)-3-(4-クロロフェニル)-6-フェニル-5-ヘキセン-1-オールの調製

(±)-6-(tert-ブチルジメチルシロキシ)-4-(4-クロロフェニル)-1-フェニル-1-ヘキセン(270mg)及びTHF(5ml)の混合物に、テトラn-ブチルアンモニウムフルオリド-THF溶液(1M, 0.8ml)を加え、室温で3時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液;ヘキサン:酢酸エチル=

2 : 1) で精製して、(±) - 3 - (4 - クロロフェニル) - 6 - フェニル - 5 - ヘキセン - 1 - オール (190 mg) を無色油状物として得た。

MS : m/z 286 (M⁺)

NMR (CDCl₃) δ : 1.16 (br, 1H), 1.72~1.86 (m, 1H), 1.94~2.07 (m, 1H), 2.49~2.71 (m, 2H), 2.86~2.91 (m, 1H), 3.42~3.60 (m, 2H), 5.50 (ddd, 3/8H, J=11.7, 7.3, 4.4 Hz), 6.03 (ddd, 5/8H, J=15.6, 8.3, 7.3 Hz), 6.33 (d, 5/8H, J=15.6 Hz), 6.40 (d, 3/8H, J=11.7 Hz), 7.07~7.34 (m, 9H)

参考例 35 : (±) - a l l - r a c - 2 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 4 - (テトラヒドロ - 2 - ピラニルオキシ) 酪酸の調製

(±) - a l l - r a c - 2 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 4 - (テトラヒドロ - 2 - ピラニルオキシ) ブタンニトリル (10.0 g) 及びエタノール (120 ml) の混合物に、10 規定水酸化ナトリウム水溶液 (160 ml) を加え、加熱還流下で 16 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、得られた残渣に水を加えた後、1 規定塩酸及びクエン酸を順次加えて液性を酸性にした。生成物をクロロホルムで抽出し、抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下で濃縮して、(±) - a l l - r a c - 2 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 4 - (テトラヒドロ - 2 - ピラニルオキシ) 酪酸 (10.6 g) を褐色油状物として得た。

MS : m/z 333 [(M+H)⁺]

NMR (DMSO-d₆) δ : 1.43~1.48 (m, 4H), 1.53~1.71 (m, 2H), 1.88~1.96 (m, 1H), 2.21~2.28 (m, 1H), 3.18~3.29 (m, 1H), 3.39~3.75 (m, 3H), 4.45~4.50 (m, 1H), 7.29~7.33 (m, 1H), 7.56~7.61 (m, 2H), 12.61 (br, 1H)

参考例 36 : (±) - a l l - r a c - 1 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 3 - (テトラヒドロ - 2 - ピラニルオキシ) プロピルアミンの調製

(±)-all-rac-2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-(テトラヒドロ-2-ピラニルオキシ)酪酸(5.00g)、トリエチルアミン(2.09ml)及びベンゼン(80ml)の混合物に、ジフェニルリン酸アジド(3.30ml)を加え、50℃で1時間攪拌した。反応混合物に9-フルオレニルメタノール(5.89g)を加え、加熱還流下で5時間攪拌した。反応混合物に水を加え、生成物をジエチルエーテルで抽出した。抽出液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、減圧下で濃縮した。得られた残渣にジエチルアミン(50ml)を加え、室温で2日間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液;クロロホルム:メタノール=23:2)で精製して、(±)-all-rac-1-(3,4-ジクロロフェニル)-3-(テトラヒドロ-2-ピラニルオキシ)プロピルアミン(2.21g)を褐色油状物として得た。

MS: m/z 304 [(M+H)⁺]

NMR (DMSO-d₆) δ: 1.43~1.45 (m, 4H), 1.56~1.61 (m, 1H), 1.69~1.82 (m, 3H), 1.93 (br, 2H), 3.23~3.42 (m, 2H), 3.54~3.74 (m, 2H), 4.49 (dd, 1H, J=13.2, 4.4 Hz), 7.29~7.33 (m, 1H), 7.52 (d, 1H, J=8.3 Hz), 7.60 (s, 1H)

参考例37: (±)-all-rac-3-[1-(3,4-ジクロロフェニル)-3-(テトラヒドロ-2-ピラニルオキシ)プロピルアミノ]プロピオンアニリドの調製

(±)-all-rac-1-(3,4-ジクロロフェニル)-3-(テトラヒドロ-2-ピラニルオキシ)プロピルアミン(2.20g)及びトルエン(5ml)の混合物に、アクリルアニリド(968mg)を加え、加熱還流下で27時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液;クロロホルム:メタノール=49:1)で精製して、(±)-all-rac-3-[1-(3,4-ジクロロフェニル)-3-(テトラヒドロ-2-ピラニルオキシ)プロピルアミノ]プロピオンアニリド(2.99g)を褐色油状物として得た。

MS : m/z 451 [(M+H)⁺]

NMR (DMSO-d₆) δ : 1.35~1.47 (m, 4H), 1.54~1.75 (m, 3H), 1.88~1.93 (m, 1H), 2.39 (dd, 2H, J=6.8, 6.4 Hz), 2.51~2.56 (m, 2H), 3.22~3.37 (m, 2H), 3.51~3.72 (m, 3H), 4.42~4.46 (m, 2H), 7.01 (t, 1H, J=7.3 Hz), 7.26~7.34 (m, 3H), 7.55~7.60 (m, 4H), 9.93 (br, 1H)

参考例38 : (±)-all-rac-N-[1-(3,4-ジクロロフェニル)-3-(テトラヒドロ-2-ピラニルオキシ)プロピル]-N'-フェニル-1,3-プロパンジアミンの調製

リチウムアルミニウムヒドリド(380mg)及びTHF(20ml)の混合物に、氷冷下で(±)-all-rac-3-[1-(3,4-ジクロロフェニル)-3-(テトラヒドロ-2-ピラニルオキシ)プロピルアミノ]プロピオンアニリド(903mg)及びTHF(10ml)の混合物を加え、加熱還流下で4時間攪拌した。反応混合物に水酸化ナトリウム水溶液を加え、反応混合物中の不溶物を濾去し、生成物を酢酸エチルで抽出した。抽出液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、減圧下で濃縮して、(±)-all-rac-N-[1-(3,4-ジクロロフェニル)-3-(テトラヒドロ-2-ピラニルオキシ)プロピル]-N'-フェニル-1,3-プロパンジアミン(870mg)を淡黄色油状物として得た。

MS : m/z 437 [(M+H)⁺]

NMR (DMSO-d₆) δ : 1.37~1.46 (m, 4H), 1.53~1.72 (m, 5H), 1.89~1.94 (m, 1H), 2.30~2.40 (m, 2H), 2.92~3.04 (m, 2H), 3.29~3.39 (m, 2H), 3.51~3.68 (m, 3H), 4.44~4.48 (m, 1H), 5.44~5.47 (m, 1H), 6.47~6.52 (m, 3H), 7.03 (dd, 2H, J=8.3, 7.3 Hz), 7.29~7.33 (m, 1H), 7.54~7.59 (m, 2H)

参考例39 : (±)-all-rac-1-[1-(3,4-ジクロロフェニル)

— 3 — (テトラヒドロ— 2 —ピラニルオキシ) プロピル] — 2 —オキソ— 3 —フェニルヘキサヒドロピリミジンの調製

(±) — a l l — r a c — N — [1 — (3 , 4 —ジクロロフェニル) — 3 — (テトラヒドロ— 2 —ピラニルオキシ) プロピル] — N' — フェニル— 1 , 3 —プロパンジアミン (8 5 3 m g) 、 トリエチルアミン (2 . 7 2 m l) 及びジクロロメタン (2 0 m l) の混合物に、氷冷下でビス (トリクロロメチル) カルボナート (2 3 1 m g) を加え、氷冷下で 1 時間攪拌した。反応混合物にジクロロメタン及び飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を順次加え、氷冷下で 2 0 分間攪拌した後、生成物をクロロホルムで抽出した。抽出液を 0 . 1 規定クエン酸水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液 ; ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) で精製して、(±) — a l l — r a c — 1 — [1 — (3 , 4 —ジクロロフェニル) — 3 — (テトラヒドロ— 2 —ピラニルオキシ) プロピル] — 2 —オキソ— 3 —フェニルヘキサヒドロピリミジン (3 2 0 m g) を無色油状物として得た。

MS : m / z 4 6 3 [(M + H) +]

NMR (DMSO — d₆) δ : 1 . 5 0 ~ 1 . 5 8 (m , 4 H) , 1 . 7 1 ~ 1 . 8 3 (m , 2 H) , 1 . 9 0 ~ 2 . 0 8 (m , 2 H) , 2 . 2 1 ~ 2 . 2 7 (m , 2 H) , 2 . 9 4 ~ 2 . 9 9 (m , 1 H) , 3 . 2 5 ~ 3 . 3 2 (m , 1 H) , 3 . 4 7 ~ 3 . 5 6 (m , 2 H) , 3 . 6 1 ~ 3 . 6 7 (m , 2 H) , 3 . 8 2 ~ 3 . 9 1 (m , 2 H) , 4 . 5 8 (d , 1 H , J = 4 . 4 H z) , 5 . 8 7 ~ 5 . 9 0 (m , 1 H) , 7 . 1 6 ~ 7 . 1 8 (m , 1 H) , 7 . 2 7 ~ 7 . 4 9 (m , 7 H)

参考例 4 0 : (±) — 1 — [1 — (3 , 4 —ジクロロフェニル) — 3 — (ヒドロキシプロピル) — 2 —オキソ— 3 —フェニルヘキサヒドロピリミジンの調製

(±) — a l l — r a c — 1 — [1 — (3 , 4 —ジクロロフェニル) — 3 — (テトラヒドロ— 2 —ピラニルオキシ) プロピル] — 2 —オキソ— 3 —フェニルヘキサヒドロピリミジン (3 2 0 m g) 及びメタノール (4 m l) の混合物に、氷冷下で 4 規定塩酸—ジオキサン溶液 (1 m l) を加え、氷冷下で 3 0 分間攪拌し

た。反応混合物を減圧下で濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液；クロロホルム：メタノール＝49：1）で精製して、（±）-1-〔1-（3,4-ジクロロフェニル）-3-ヒドロキシプロピル〕-2-オキソ-3-フェニルヘキサヒドロピリミジン（254mg）を無色油状物として得た。

MS : m/z 378 (M^+)

NMR (CDCl₃) δ : 1.95~2.03 (m, 3H), 2.12~2.20 (m, 1H), 2.79~2.85 (m, 1H), 3.01~3.07 (m, 1H), 3.61~3.73 (m, 3H), 3.77~3.84 (m, 1H), 4.03 (dd, 1H, $J=10.3, 3.9$ Hz), 5.93 (dd, 1H, $J=12.2, 3.4$ Hz), 7.21~7.31 (m, 4H), 7.37~7.40 (m, 2H), 7.44~7.47 (m, 2H)

参考例41 : tert-ブチル (±)-N-〔2-（3,4-ジクロロフェニル）-4-（3-オキソ-3,4-ジヒドロスピロ〔イソキノリン-1（2H）, 4'-ピペリジン〕-1'-イル）ブチル〕-N-メチルカルバメートの調製
3-オキソ-3,4-ジヒドロスピロ〔イソキノリン-1（2H）, 4'-ピペリジン〕塩酸塩（514mg）の水溶液に、水酸化ナトリウム水溶液を加えて、液性をアルカリ性にし、生成物をクロロホルムで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下濃縮して、粗製の3-オキソ-3,4-ジヒドロスピロ〔イソキノリン-1（2H）, 4'-ピペリジン〕を得た。

tert-ブチル (±)-N-〔2-（3,4-ジクロロフェニル）-4-ヒドロキシブチル〕-N-メチルカルバメート（454mg）、トリエチルアミン（273 μ l）、ジクロロメタン（5ml）の混合物に、氷冷下、メタンスルホニルクロリド（111 μ l）を加え、室温で3時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルを加え、水、飽和食塩水で順次洗浄した後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残渣に、先ほど得た粗製の3-オキソ-3,4-ジヒドロスピロ〔イソキノリン-1（2H）, 4'-ピペリジン〕、トリエチルアミン（545 μ l）、DMF（2ml）を加え、70℃で9時間攪

拌した。反応混合物に食塩水を加え、生成物を酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液；クロロホルム：メタノール=99：1）で精製して、tert-ブチル（±）-N-〔2-（3,4-ジクロロフェニル）-4-（3-オキソ-3,4-ジヒドロスピロ〔イソキノリン-1（2H）,4'-ピペリジン〕-1'-イル）ブチル〕-N-メチルカルバメート（468mg）を無色油状物として得た。

MS : m/z 546 [(M+H)⁺]

NMR (CDCl₃) δ : 1.40 (s, 9H), 1.68~1.77 (m, 3H), 1.84~1.91 (m, 1H), 2.13~2.27 (m, 6H), 2.64~3.03 (m, 6H), 3.27~3.52 (m, 2H), 3.63 (s, 2H), 6.28 (s, 1H), 7.02~7.07 (m, 1H), 7.16 (d, 1H, J=5.0Hz), 7.25~7.47 (m, 5H)

参考例42 : (±)-1'-〔3-（3,4-ジクロロフェニル）-4-メチルアミノブチル〕-3-オキソ-3,4-ジヒドロスピロ〔イソキノリン-1（2H）,4'-ピペリジン〕の調製

tert-ブチル（±）-N-〔2-（3,4-ジクロロフェニル）-4-（3-オキソ-3,4-ジヒドロスピロ〔イソキノリン-1（2H）,4'-ピペリジン〕-1'-イル）ブチル〕-N-メチルカルバメート（447mg）、ジクロロメタン（5ml）の混合物に、氷冷下、トリフルオロ酢酸（2ml）を加え、4℃で2時間30分攪拌した後、減圧下濃縮した。得られた残渣に水を加え、炭酸水素ナトリウム、1規定水酸化ナトリウム水溶液を加えて、液性をアルカリ性（pH>9）にした後、生成物をクロロホルムで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下濃縮して、(±)-1'-〔3-（3,4-ジクロロフェニル）-4-メチルアミノブチル〕-3-オキソ-3,4-ジヒドロスピロ〔イソキノリン-1（2H）,4'-ピペリジン〕（333mg）を無色油状物として得た。

MS : m/z 446 [(M+H)⁺]

NMR (CDCl₃) δ : 1.70~1.78 (m, 4H), 1.91~1.

9.7 (m, 1H), 2.12~2.33 (m, 6H), 2.40 (s, 3H),
2.75~2.89 (m, 5H), 3.63 (s, 2H), 6.40 (s, 1H)
, 7.06~7.08 (m, 1H), 7.16 (d, 1H, J=7.5 Hz)
, 7.28~7.40 (m, 5H)

参考例43: (±)-5-(4-クロロフェニル)-5-(2-ヒドロキシエチル)-2-ピペリドンの調製

(±)-all-rac-5-(4-クロロフェニル)-5-[2-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)エチル]-2-ピペリドン (647 mg)、メタノール (13 ml) の混合物に、氷冷下、4規定塩酸-ジオキサン溶液 (3 ml) を加え、室温で一夜攪拌した。反応混合物をヘキサンで洗浄した後、減圧下濃縮した。得られた残渣に食塩水を加え、生成物をクロロホルムで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下濃縮して、(±)-5-(4-クロロフェニル)-5-(2-ヒドロキシエチル)-2-ピペリドン (346 mg) を淡黄色油状物として得た。

MS: m/z 254 [(M+H)⁺]

NMR (CDCl₃) δ: 1.86~1.93 (m, 1H), 1.99~2.21 (m, 4H), 2.33~2.37 (m, 1H), 3.32~3.50 (m, 3H), 3.81~3.84 (m, 1H), 6.49 (br, 1H), 7.20~7.28 (m, 2H), 7.33~7.37 (m, 2H)

参考例44: (±)-3-(4-クロロフェニル)-3-(2-ヒドロキシエチル)ピペリジンの調製

(±)-5-(4-クロロフェニル)-5-(2-ヒドロキシエチル)-2-ピペリドン (302 mg)、THF (3 ml) の混合物に、氷冷下、ボラン-THF錯体-THF溶液 (1.0 M, 3.6 ml) を加え、加熱還流下、一夜攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、得られた残渣にエタノール (10 ml)、1規定塩酸水溶液 (5 ml) を加え、80°Cで4時間30分攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、得られた残渣に1規定水酸化ナトリウム水溶液を加えた後、生成物をクロロホルムで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下濃縮して、(±)-3-(4-クロロフェニル)-

3-(2-ヒドロキシエチル)ピペリジン(227mg)を無色結晶として得た。

MS: m/z 240 [(M+H)⁺]

NMR (CDCl₃) δ: 1.50~1.56 (m, 1H), 1.68~1.71 (m, 1H), 1.85~1.95 (m, 4H), 2.72~2.77 (m, 1H), 2.86~2.91 (m, 1H), 3.06 (d, 1H, J=13Hz), 3.15 (d, 1H, J=13Hz), 3.40~3.55 (m, 2H), 7.26~7.35 (m, 4H)

参考例45: (±)-3-(4-クロロフェニル)-3-(2-ヒドロキシエチル)-1-[(3-イソプロポキシフェニル)アセチル]ピペリジンの調製

(±)-3-(4-クロロフェニル)-3-(2-ヒドロキシエチル)ピペリジン(220mg)、3-イソプロポキシフェニル酢酸(374mg)、HOB T(260mg)、ジクロロメタン(5ml)の混合物に、氷冷下、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(370mg)を加え、室温で一夜攪拌した。反応混合物に酢酸エチルを加え、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、1規定塩酸水溶液、飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液;クロロホルム:メタノール=49:1)で精製して、(±)-3-(4-クロロフェニル)-3-(2-ヒドロキシエチル)-1-[(3-イソプロポキシフェニル)アセチル]ピペリジン(336mg)を無色油状物として得た。

MS: m/z 416 [(M+H)⁺]

NMR (CDCl₃) δ: 1.30 (d, 6H, J=6.4Hz), 1.33~1.43 (m, 2H), 1.66~2.01 (m, 5H), 3.31~3.49 (m, 4H), 3.65 (s, 2H), 3.70~3.79 (m, 4H), 4.03~4.06 (m, 1H), 4.46~4.52 (m, 1H), 6.66 (d, 1H, J=7.6Hz), 6.73~6.75 (m, 2H), 7.11~7.16 (m, 1H), 7.29~7.34 (m, 4H)

参考例46: (±)-N-[2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-ヒドロキシブチル]-4-メトキシメトキシ-N-メチルベンズアミドの調製

(±)-N-[2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-ヒドロキシブチル]-N-メチルアミン (789 mg)、4-メトキシメトキシ安息香酸 (695 mg)、HOBt (516 mg)、DMF (30 ml) の混合物に、氷冷下、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 (731 mg) を加え、室温で一夜攪拌した。反応混合物に水を加え、生成物を酢酸エチルで抽出し、抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下濃縮した。得られた残渣に、エタノール (20 ml)、1規定水酸化ナトリウム水溶液 (6.5 ml) を加え、室温で一夜攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、得られた残渣に食塩水を加え、生成物をクロロホルムで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下濃縮して、(±)-N-[2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-ヒドロキシブチル]-4-メトキシメトキシ-N-メチルベンズアミド (870 mg) を淡黄色油状物として得た。

MS: m/z 412 [(M+H)⁺]

参考例 46 と同様にして、以下の化合物を得た。

参考例 47: (±)-3-(3,4-ジクロロフェニル)-3-(2-ヒドロキシエチル)-1-(3-イミダゾ[1,2-a]ピリジルカルボニル)ピペリジン

MS: m/z 418 [(M+H)⁺]

NMR (CDCl₃) δ: 1.62~2.01 (m, 6H), 2.16~2.21 (m, 1H), 3.38~3.46 (m, 2H), 3.74~3.78 (m, 1H), 3.88 (d, 1H, J=13.4 Hz), 3.93~3.98 (m, 1H), 4.37 (d, 1H, J=13.5 Hz), 6.95 (t, 1H, J=7.0 Hz), 7.16~7.19 (m, 1H), 7.32~7.37 (m, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.67 (d, 1H, J=9.2 Hz), 7.82 (s, 1H), 8.81~8.83 (m, 1H)

参考例 48: (±)-3-(3,4-ジクロロフェニル)-3-(2-ヒドロキシエチル)-1-(3,4,5-トリメトキシベンゾイル)ピペリジンの調製

(±)-3-(3,4-ジクロロフェニル)-3-(2-ヒドロキシエチル)

ピペリジン (274 mg)、トリエチルアミン (340 μ l)、ジクロロメタン (5 ml) の混合物に、氷冷下、3, 4, 5-トリメトキシベンゾイルクロリド (606 mg) を加え、室温で3日間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルを加え、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、1規定塩酸水溶液、飽和食塩水で順次洗浄した後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残渣に、メタノール (5 ml)、1規定水酸化ナトリウム水溶液 (2 ml) を加え、室温で一夜攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、得られた残渣に食塩水を加え、生成物をクロロホルムで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; クロロホルム: メタノール = 49:1) で精製して、(±)-3-(3, 4-ジクロロフェニル)-3-(2-ヒドロキシエチル)-1-(3, 4, 5-トリメトキシベンゾイル) ピペリジン (323 mg) を無色油状物として得た。

MS: m/z 468 [(M+H)⁺]

NMR (CDCl₃) δ : 1.42~1.75 (m, 2H), 1.81~2.08 (m, 3H), 2.09~2.18 (m, 1H), 3.30~3.55 (m, 4H), 3.71~3.95 (m, 11H), 4.10~4.29 (m, 1H), 6.48 (s, 2H), 7.21~7.40 (m, 1H), 7.40~7.58 (m, 2H)

参考例 49: エチル 4-ヒドロキシ-4-[2-(2-メルカプトエチル)フェニル]ピペリジン-1-カルボキシラートの調製

2-ブロモフェネチルチオール (1.45 g)、THF (10 ml)、ジエチルエーテル (20 ml) の混合物に、-100°C以下でn-ブチルリチウム-ヘキサン溶液 (1.66 M, 8.5 ml) を加え、-100°Cで1時間攪拌した。反応混合物に、-90°C以下で、1-エトキシカルボニル-4-ピペリドン (1.71 g) を加え、-100°Cで3時間攪拌した後、参考例 4 と同様に処理、精製して、エチル 4-ヒドロキシ-4-[2-(2-メルカプトエチル)フェニル]ピペリジン-1-カルボキシレート (505 mg) を無色油状物として得た。

MS: m/z 310 [(M+H)⁺]

参考例 50: エチル 3, 4-ジヒドロスピロ〔1H-2-ベンゾチオピラン-1, 4'-ピペリジン〕-1'-カルボキシラートの調製

エチル 4-ヒドロキシ-4-〔2-(2-メルカプトエチル)フェニル〕ピペリジン-1-カルボキシレート (488 mg)、ジクロロメタン (5 ml) の混合物に、氷冷下、トリフルオロ酢酸 (2 ml) を加え、室温で9時間攪拌した。反応混合物を氷に注ぎ、炭酸水素ナトリウムで中和した後、クロロホルムで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; ヘキサン: 酢酸エチル = 4:1) で精製して、エチル 3, 4-ジヒドロスピロ〔1H-2-ベンゾチオピラン-1, 4'-ピペリジン〕-1'-カルボキシレート (414 mg) を無色油状物として得た。

MS: m/z 292 [(M+H)⁺]

NMR (CDCl₃) δ : 1.29 (t, 3H, J=7.3 Hz), 1.90 (d, 2H, J=13.5 Hz), 2.18 (dt, 2H, J=13.5, 4.3 Hz), 2.82 (t, 2H, J=6.0 Hz), 3.13 (t, 2H, J=6.0 Hz), 3.32~3.38 (m, 2H), 4.10~4.19 (m, 4H), 7.11~7.17 (m, 2H), 7.22 (t, 1H, J=6.7 Hz), 7.34 (d, 1H, J=8.0 Hz)

参考例 46 と同様にして以下の化合物を得た。

参考例 51: (±)-1-〔3, 5-ビス(トリフルオロメチルフェニル)アセチル〕-3-(3, 4-ジクロロフェニル)-3-(2-ヒドロキシエチル)ピペリジン

MS: m/z 528 [(M+H)⁺]

NMR (CDCl₃) δ : 1.40~2.40 (m, 6H), 3.37~3.56 (m, 5H), 3.80 (d, 1H, J=15.3 Hz), 3.83 (d, 1H, J=15.3 Hz), 4.31 (d, 1H, J=14.5 Hz), 7.20~7.45 (m, 3H), 7.64 (s, 2H), 7.77 (s, 1H)

参考例 24 と同様にして参考例 51 乃至 54 の化合物を得た。

参考例 52: (±)-N-〔2-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシブチ

ル) -N-メチルベンズアミド

MS : m/z 317 (M⁺)

NMR (CDC1₃) δ : 1.80~2.03 (m, 2H), 2.68, 3.02 (共に s, 合わせて 3H), 3.29~3.38 (m, 1H), 3.45~3.60 (m, 2H), 3.64~3.73 (m, 1H), 3.93~4.01 (m, 1H), 7.07~7.39 (m, 9H)

参考例 53 : (±) -N-[4-ヒドロキシ-2-(4-トリフルオロメチルフェニル)ブチル]-N-メチルベンズアミド

MS : m/z 351 (M⁺)

NMR (CDC1₃) δ : 1.77~2.06 (m, 2H), 2.69, 3.05 (共に s, 合わせて 3H), 3.12~3.76 (m, 4H), 3.94~4.04 (m, 1H), 6.98~7.67 (m, 9H)

参考例 54 : (±) -N-[4-ヒドロキシ-2-(2-ナフチル)ブチル]-N-メチルベンズアミド

MS : m/z 333 (M⁺)

NMR (CDC1₃) δ : 1.77~2.13 (m, 2H), 2.63, 3.04 (共に s, 合わせて 3H), 3.19~3.40 (m, 1H), 3.45~3.75 (m, 1H), 4.12~4.20 (m, 1H), 6.95~7.88 (m, 12H)

実施例 1 : (±) -1'-2-[1-ベンゾイル-3-(3,4-ジクロロフェニル)-3-ピロリジニル]エチル]スピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]塩酸塩の調製

(±) -1-ベンゾイル-3-(3,4-ジクロロフェニル)-3-(2-ヒドロキシエチル)ピロリジン (557 mg)、トリエチルアミン (320 μl) 及びジクロロメタン (10 ml) の混合物に、氷冷下でメタンスルホニルクロリド (118 μl) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルを加え、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。得られた残渣にスピロ[イソベンゾフラン-1(3H)、4'-ピペリジン] (347 mg)、トリエチルアミ

ン (640 μ l) 及びDMF (2 ml) を加え、70 °Cで6時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルを加え、水及び飽和食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; クロロホルム: メタノール: アンモニア水 = 490 : 10 : 1) で精製した後、4規定塩酸-ジオキササン溶液を加え、エーテルから固化して、(±)-1'-[2-[1-ベンゾイル-3-(3,4-ジクロロフェニル)-3-ピロリジニル]エチル]スピロ[イソベンゾフラン-1(3H)、4'-ピペリジン]塩酸塩 (317 mg) を淡赤色非晶性固体として得た。

MS: m/z 535 [(M+H)⁺]

NMR (DMSO-d₆) δ : 1.75~1.82 (m, 2H), 2.16~2.44 (m, 6H), 2.67~3.12 (m, 3H), 3.35~3.51 (m, 5H), 3.71~3.77 (m, 2H), 5.01 (d, 1H, J=8.8 Hz), 7.13~7.68 (m, 12H), 10.64, 10.88 (共にbr, 合わせて1H)

実施例1と同様にして実施例2乃至8の化合物を得た。

実施例2: (±)-1'-[2-[3-(3,4-ジクロロフェニル)-1-[(3-イソプロポキシフェニル)アセチル]-3-ピペリジル]エチル]スピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]シュウ酸塩水和物

MS: m/z 621 [(M+H)⁺]

元素分析値 (C₃₈H₄₄N₂O₇Cl₂ · H₂Oとして) (%):

理論値: C=62.55, H=6.35, N=3.84, Cl=9.72

実験値: C=62.47, H=6.25, N=3.76, Cl=9.89

実施例3: (±)-1'-[2-[3-(3,4-ジクロロフェニル)-1-[(3-イソプロポキシフェニル)アセチル]-3-ピペリジル]エチル]-3,4-ジヒドロスピロ[イソキノリン-1(2H), 4'-ピペリジン]2塩酸塩
融点: 220 °C (分解)

元素分析値 (C₃₇H₄₇N₃O₂Cl₄として)

理論値: C=62.80, H=6.69, N=5.94, Cl=20.04

実験値：C=62.61, H=6.65, N=5.89, Cl=19.98

実施例4：(±)-1'-[2-[3-(3,4-ジクロロフェニル)-1-(3-イミダゾ[1,2-a]ピリジルカルボニル)-3-ピペリジル]エチル]-3,4-ジヒドロスピロ[イソキノリン-1(2H),4'-ピペリジン]2
フマル酸塩0.5水和物

融点：153~158℃

元素分析値(C₄₂H₄₅N₅O₉·Cl₂·0.5H₂Oとして)(%)：

理論値：C=59.79, H=5.50, N=8.30, Cl=8.40

実験値：C=59.93, H=5.78, N=8.09, Cl=8.45

実施例5：(±)-1'-[2-[1-[(3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル]-3-(3,4-ジクロロフェニル)-3-ピペリジル]エチル]-3,4-ジヒドロスピロ[イソキノリン-1(2H),4'-ピペリジン]2
フマル酸塩0.5水和物

融点：143~145℃

元素分析値(C₄₄H₄₅N₃O₉F₆·Cl₂·0.5H₂Oとして)(%)：

理論値：C=55.41, H=4.86, N=4.41, F=11.95, Cl=7.43

実験値：C=55.32, H=4.64, N=4.40, F=12.03, Cl=7.22

実施例6：(±)-1'-[2-[3-(3,4-ジクロロフェニル)-1-[(3-イソプロポキシフェニル)アセチル]-3-ピペリジル]エチル]スピロ[ベンゾ[c]チオフェン-1(3H),4'-ピペリジン]2-オキシド
フマル酸塩

MS：m/z 653 [(M+H)⁺]

NMR(DMSO-d₆) δ：1.03~1.07(m, 1H), 1.19~1.25(m, 6H), 1.36~1.74(m, 5H), 2.00~2.20(m, 7H), 2.61~3.26(m, 5H), 3.54~3.77(m, 4H), 3.93(d, 1H, J=17.2Hz), 4.44~4.57(m, 2H), 6.60~6.83(m, 5H), 7.06, 7.19(共にt, 合わせて1H, J=8.0Hz), 7.33~7.37(m, 4H), 7.42~7.64(m, 3H)

実施例7：(±)-1'-[2-[3-(3,4-ジクロロフェニル)-1-[(3,4,5-トリメトキシベンゾイル)-3-ピペリジル]エチル]-3,4-ジヒドロスピロ[イソキノリン-1(2H),4'-ピペリジン]フマル酸塩
融点：194-195℃

元素分析値 (C₃₆H₄₃N₃O₄Cl₂として)

理論値：C=62.50, H=6.16, N=5.47, Cl=9.22

実験値：C=62.21, H=6.11, N=5.46, Cl=9.20

実施例8：(±)-1'-[2-[3-(4-クロロフェニル)-1-[(3-イソプロポキシフェニル)アセチル]-3-ピペリジル]エチル]-3,4-ジヒドロスピロ[1H-2-ベンゾピラン-1,4'-ピペリジン]フマル酸塩

MS：m/z 601, [(M+H)⁺]

NMR (DMSO-d₆) δ：1.21 (d, 6H, J=6.0Hz), 1.45~1.84 (m, 6H), 1.97~2.00 (m, 3H), 2.14~2.21 (m, 1H), 2.37~2.46 (m, 2H), 2.71~2.80 (m, 4H), 3.06~3.46 (m, 4H), 3.66~4.16 (m, 6H), 4.46~4.52 (m, 1H), 6.59 (s, 2H), 6.60~6.82 (m, 3H), 7.07~7.20 (m, 5H), 7.33~7.48 (m, 4H)

実施例9：(±)-1'-[2-[3-(3,4-ジクロロフェニル)-1-[(3-イソプロポキシフェニル)アセチル]-3-ピペリジル]エチル]-1'-(a)-メチル-3,4-ジヒドロスピロ[イソキノリン-1(2H),4'-ピペリジニウム]ヨウ化物塩の調製

(±)-1'-[2-[3-(3,4-ジクロロフェニル)-1-[(3-イソプロポキシフェニル)アセチル]-3-ピペリジル]エチル]-3,4-ジヒドロスピロ[イソキノリン-1(2H),4'-ピペリジン] (234mg)、アセトニトリル (2ml) の混合物に、メチルヨージド (23μl) を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液；クロロホルム：メタノール=24：1) で精製して、(±)-1'-[2-[3-(3,4-ジクロロフェニル)-1-[(3

−イソプロポキシフェニル) アセチル] − 3 − ピペリジル] エチル] − 1′ (a)
) − メチル − 3, 4 − ジヒドロスピロ [イソキノリン − 1 (2 H), 4′ − ピペ
 リジニウム] ヨウ化物塩 (120 mg) を淡黄色油状物として得た。

MS : m/z 648 [(M − 1)⁺]

NMR (CDC1₃) δ : 1.27 (dd, 6 H, J = 6.0, 1.5 Hz)
 , 1.55 ~ 1.61 (m, 4 H), 1.79 ~ 1.85 (m, 3 H), 2.0
 4 ~ 2.10 (m, 1 H), 2.27 ~ 2.42 (m, 4 H), 2.73 (t,
 2 H, J = 12 Hz), 2.94 ~ 3.05 (m, 3 H), 3.17 ~ 3.52
 (m, 9 H), 3.74 (d, 1 H, J = 15 Hz), 3.86 (d, 2 H, J
 = 15 Hz), 4.42 (d, 1 H, J = 13 Hz), 4.49 ~ 4.54 (m
 , 1 H), 6.74 ~ 6.80 (m, 3 H), 7.08 (d, 1 H, J = 7.0
 Hz), 7.16 ~ 7.22 (m, 4 H), 7.36 ~ 7.50 (m, 3 H)

¹³C − NMR (CDC1₃) δ : 44.58 [N⁺ − CH₃ (ax)]

実施例 9 と同様にして以下の化合物を得た。

実施例 10 : (±) − 1′ − ベンジル − 1′ − [2 − [3 − (3, 4 − ジクロロ
 フェニル) − 1 − [(3 − イソプロポキシフェニル) アセチル] − 3 − ピペリジ
 ル] エチル] − 3, 4 − ジヒドロスピロ [イソキノリン − 1 (2 H), 4′ − ピ
 ペリジニウム] ブロミド水和物

MS : m/z 724 [(M − Br)⁺]

元素分析値 (C₄₄H₅₂N₃O₂BrCl₂ · H₂O として) (%)

理論値 : C = 64.16, H = 6.61, N = 5.10, Br = 9.70, Cl = 8.61

実験値 : C = 63.97, H = 6.82, N = 5.06, Br = 9.81, Cl = 8.58

実施例 11

化合物 A : (±) − 1′ − [2 − [3 − (3, 4 − ジクロロフェニル) − 1 −
 [(3 − イソプロポキシフェニル) アセチル] − 3 − ピペリジル] エチル] − 1
 ′ (a) − メチル − 3 − オキソ − 3, 4 − ジヒドロスピロ [イソキノリン − 1
 (2 H), 4′ − ピペリジニウム] ヨウ化物塩水和物の調製

実施例 9 と同様の反応を行なった後、反応混合物を減圧下濃縮した。得られた
 残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液 ; クロロホルム : メタノー

ル=24:1)で精製して、(±)-1'-[2-[3-(3,4-ジクロロフェニル)-1-[(3-イソプロポキシフェニル)アセチル]-3-ピペリジル]エチル]-1'(a)-メチル-3-オキソ-3,4-ジヒドロスピロ[イソキノリン-1(2H),4'-ピペリジニウム]ヨウ化物塩水和物(119mg)を淡黄色固体として得た。

MS:m/z 662[(M-I)⁺]

元素分析値(C₃₃H₄₆N₃O₃Cl₂I·H₂Oとして)(%)

理論値:C=56.44, H=5.98, N=5.20, Cl=8.77, I=15.69

実験値:C=56.58, H=5.81, N=5.17, Cl=8.63, I=15.69

¹³C-NMR(CDC1₃)δ:44.48[N⁺-CH₃(ax)]

化合物B:(±)-1'-[2-[3-(3,4-ジクロロフェニル)-1-[(3-イソプロポキシフェニル)アセチル]-3-ピペリジル]エチル]-1'(e)-メチル-3-オキソ-3,4-ジヒドロスピロ[イソキノリン-1(2H),4'-ピペリジニウム]ヨウ化物塩1.5水和物の調製

化合物Aが溶出した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーの溶出液をクロロホルム:メタノール=23:2に変えて、(±)-1'-[2-[3-(3,4-ジクロロフェニル)-1-[(3-イソプロポキシフェニル)アセチル]-3-ピペリジル]エチル]-1'(e)-メチル-3-オキソ-3,4-ジヒドロスピロ[イソキノリン-1(2H),4'-ピペリジニウム]ヨウ化物塩1.5水和物(171mg)を淡黄色固体として得た。

MS:m/z 662[(M-I)⁺]

元素分析値(C₃₃H₄₆N₃O₃Cl₂I·1.5H₂Oとして)(%)

理論値:C=55.82, H=6.04, N=5.14, Cl=8.67, I=15.52

実験値:C=55.76, H=5.84, N=5.16, Cl=8.77, I=15.81

¹³C-NMR(CDC1₃)δ:52.87[N⁺-CH₃(eq)]

実施例12:(±)-1'-[2-[3-(3,4-ジクロロフェニル)-1-[(2-(3-イソプロポキシフェニル)エチル)-3-ピペリジル]エチル]-3,4-ジヒドロスピロ[イソキノリン-1(2H),4'-ピペリジン]フマル酸塩の調製

(±) - 1' - [2 - {3 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 1 - [(3 - イソプロポキシフェニル) アセチル] - 3 - ピペリジル} エチル] - 3, 4 - ジヒドロスピロ [イソキノリン - 1 (2H), 4' - ピペリジン] (106 mg)
 THF (1 ml) の混合物に、氷冷下、ボラン - THF 錯体 - THF 溶液 (1.0 M, 1 ml) を加え、60°C で 2 時間 30 分攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮した後、エタノール (5 ml)、1 規定塩酸水溶液 (2.5 ml) を加え、60°C で 2 時間 30 分攪拌した。反応混合物に水を加え、1 規定水酸化ナトリウム水溶液で pH 12 に調整した後、クロロホルムで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; クロロホルム: メタノール: アンモニア水 = 98:2:0.01) で精製した後、フマル酸 (17 mg)、メタノール (1 ml) を加え、減圧下濃縮した。得られた残渣にエタノール (5 ml) を加えた後、減圧下濃縮して、(±) - 1' - [2 - {3 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 1 - [2 - (3 - イソプロポキシフェニル) エチル] - 3 - ピペリジル} エチル] - 3, 4 - ジヒドロスピロ [イソキノリン - 1 (2H), 4' - ピペリジン] フマル酸塩 (74 mg) を無色固体として得た。

MS: m/z 620 [(M+H)⁺]

NMR (DMSO-d₆) δ: 1.04 (d, 3H, J=5.9 Hz), 1.23 (d, 6H, J=6.4 Hz), 1.28~1.36 (m, 1H), 1.55~1.74 (m, 4H), 1.84~1.92 (m, 2H); 2.06~2.12 (m, 3H), 2.30~2.47 (m, 4H), 2.55~2.59 (m, 2H), 2.69~2.81 (m, 5H), 2.90~2.92 (m, 4H), 4.52~4.58 (m, 1H), 6.58 (s, 2H), 6.72~6.79 (m, 3H), 7.04~7.21 (m, 5H), 7.38 (dd, 1H, J=8.8, 2.0 Hz), 7.50 (d, 1H, J=8.3 Hz), 7.63 (d, 1H, J=2.0 Hz)

実施例 1~12 の化合物の構造式を表 1 (1)~(3) に示す。

実施例 13: (±) - N - [2 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 4 - スピロ [イソベンゾフラン - 1 (3H), 4' - ピペリジン] - 1' - イル] プチル]

—N—メチルベンズアミドの調製

(±)—N—〔2—(3, 4—ジクロロフェニル)—4—ヒドロキシブチル)—N—メチルベンズアミド (233 mg)、トリエチルアミン (138 μl) 及びジクロロメタン (10 ml) の混合物に、氷冷下でメタンスルホニルクロリド (64.0 μl) を加え、室温で50分間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルを加え、水及び飽和食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。得られた残渣にスピロ〔イソベンゾフラン—1 (3H), 4′—ピペリジン〕 (138 mg)、トリエチルアミン (276 μl) 及びDMF (5 ml) を加え、70℃で4時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルを加え、水及び飽和食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; クロロホルム: メタノール: アンモニア水 = 490:10:1) で精製して、(±)—N—〔2—(3, 4—ジクロロフェニル)—4—(スピロ〔イソベンゾフラン—1 (3H), 4′—ピペリジン)—1′—イル) ブチル)—N—メチルベンズアミド (156 mg) を淡黄色油状物として得た。

MS: m/z 523 [(M+H)⁺]

NMR (CDCl₃) δ: 1.74~1.95 (m, 6H), 2.15~2.34 (m, 4H), 2.65~2.81 (m, 4H), 3.02~3.89 (m, 4H), 5.05 (s, 2H), 7.14~7.42 (m, 12H)

実施例13と同様にして実施例14乃至16の化合物を得た。

実施例14: (±)—N—〔2—(4—クロロフェニル)—4—(スピロ〔イソベンゾフラン—1 (3H), 4′—ピペリジン)—1′—イル) ブチル)—N—メチルベンズアミド塩酸塩

MS: m/z 489 (M⁺)

NMR (DMSO-d₆) δ: 1.73~2.45 (m, 6H), 2.57~3.78 (m, 12H), 5.03 (s, 2H), 6.93~7.55 (m, 13H)

実施例15: (±)—N—メチル—N—〔4—(スピロ〔イソベンゾフラン—1 (3H), 4′—ピペリジン)—1′—イル)—2—(4—トリフルオロメチル

フェニル) ブチル] ベンズアミドフマル酸塩

融点: 179°C

元素分析値 (C₃₅H₃₇N₂O₆F₃ として) (%) :

理論値: C=65.82, H=5.84, N=4.39, F=8.92

実験値: C=65.76, H=5.87, N=4.38, F=8.72

実施例 16: (±)-N-メチル-N-[2-(2-ナフチル)-4-(スピロ
[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]-1'-イル)ブチル]
ベンズアミドフマル酸塩

融点: 164~165°C

元素分析値 (C₃₈H₄₀N₂O₆ として) (%) :

理論値: C=73.53, H=6.50, N=4.51

実験値: C=73.31, H=6.62, N=4.44

実施例 17: (±)-N-[2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-(スピロ
[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]-1'-イル)ブチル]
-N-メチルピコリンアミド2塩酸塩の調製

(±)-1-[3-(3,4-ジクロロフェニル)-4-メチルアミノブチル]
スピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン] (160 mg)、
トリエチルアミン (186 μl) 及びジクロロメタン (5 ml) の混合物に、氷
冷下でピコリノイルクロリド塩酸塩 (102 mg) を加え、室温で2時間攪拌し
た。反応混合物に食塩水を加え、生成物をクロロホルムで抽出した。抽出液を飽
和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリ
ウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグ
ラフィー (溶出液; クロロホルム: メタノール=24:1) で精製した後、4規
定塩酸-ジオキササン溶液を加え、ジエチルエーテルから固化して、(±)-N-
[2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-(スピロ[イソベンゾフラン-1(
3H), 4'-ピペリジン]-1'-イル)ブチル]-N-メチルピコリンアミ
ド2塩酸塩 (130 mg) を無色非晶性固体として得た。

MS: m/z 524 [(M+H)⁺]

NMR (DMSO-d₆) δ: 1.77~1.84 (m, 2H), 1.99~2

. 37 (m, 4H), 2.73~3.18 (m, 7H), 3.29~3.76 (m, 5H), 5.02, 5.09 (共にs, 合わせて2H), 6.98~7.94 (m, 10H), 8.54~8.58 (m, 1H), 10.78, 10.82 (共にbr, 合わせて1H)

実施例17と同様にして実施例18乃至27の化合物を得た。

実施例18: (±)-4-クロロ-N-[2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-(スピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]-1'-イル)ブチル]-N-メチルベンズアミド塩酸塩

MS: m/z 556 (M⁺)

NMR (DMSO-d₆) δ: 1.80~2.37 (m, 6H), 2.71~2.75 (m, 2H), 2.86~3.26 (m, 6H), 3.45~3.68 (m, 4H), 5.03 (s, 2H), 6.99~7.95 (m, 11H), 10.84 (br, 1H)

実施例19: (±)-N-[2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-(スピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]-1'-イル)ブチル]-2, N-ジメチルベンズアミド塩酸塩

MS: m/z 537 [(M+H)⁺]

NMR (DMSO-d₆) δ: 1.76~2.44 (m, 9H), 2.54~3.21 (m, 7H), 3.29~3.57 (m, 5H), 5.01, 5.04 (共にs, 合わせて2H), 7.08~7.70 (m, 11H), 10.82 (br, 1H)

実施例20: (±)-N-[2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-(スピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]-1'-イル)ブチル]-N-メチルプロピオンアミドフマル酸塩

融点: 167~168°C

元素分析値 (C₃₀H₃₆N₂O₆Cl₂ として) (%):

理論値: C=60.91, H=6.13, N=4.74

実験値: C=60.92, H=6.12, N=4.73

実施例21: (±)-N-[2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-(スピロ

{イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン}-1'-イル)ブチル}
-N-メチルシクロヘキサンカルボキサミド塩酸塩

MS: m/z 529 [(M+H)⁺]

NMR (DMSO-d₆) δ: 1.07~1.39 (m, 6H), 1.51~1.67 (m, 4H), 1.79~1.83 (m, 2H), 2.05~2.41 (m, 5H), 2.76~2.80 (m, 4H), 3.10~3.17 (m, 4H), 3.48~3.58 (m, 4H), 5.03, 5.04 (共にs, 合わせて2H), 7.14~7.71 (m, 7H), 10.69, 10.89 (共にbr, 合わせて1H)

実施例22: (±)-N-[2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-(スピロ{イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン}-1'-イル)ブチル]-N-メチル-2-ナフトレンカルボキサミドフマル酸塩

融点: 202~203°C

元素分析値 (C₃₃H₃₃N₂O₆Cl₂として) (%):

理論値: C=66.18, H=5.55, N=4.06

実験値: C=66.34, H=5.59, N=4.06

実施例23: (±)-N-[2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-(スピロ{イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン}-1'-イル)ブチル]-N-メチル-3-チオフェンカルボキサミド塩酸塩

MS: m/z 529 [(M+H)⁺]

NMR (DMSO-d₆) δ: 1.80~1.83 (m, 2H), 1.99~2.39 (m, 4H), 2.80~2.92 (m, 4H), 2.94~3.25 (m, 4H), 3.42~3.45 (m, 2H), 3.61~3.67 (m, 2H), 5.03 (s, 2H), 6.85~7.67 (m, 10H), 10.68 (br, 1H)

実施例13~23の化合物の構造式を表2(1)及び(2)に示す。

実施例24: (±)-all-rac-N-[2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-(スピロ{イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン}-1'-イル)ブチル]-N-メチル-2-フェニルプロピオンアミドフマル酸塩

MS : m/z 551 [(M+H)⁺]

NMR (DMSO-d₆) δ : 0.96~1.33 (m, 3H), 1.60~1.62 (m, 2H), 1.72~1.92 (m, 4H), 2.20~2.45 (m, 4H), 2.65~3.03 (m, 6H), 3.18~4.04 (m, 3H), 4.96 (s, 2H), 6.60 (s, 2H), 6.85~7.65 (m, 12H)

実施例 25 : フェニル (±) -N- [2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-(スピロ [イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]-1'-イル)ブチル] -N-メチルカルバメートフマル酸塩

融点 : 158~160°C

元素分析値 (C₃₄H₃₆N₂O₇Cl₂ として) (%) :

理論値 : C=62.29, H=5.53, N=4.27

実験値 : C=62.16, H=5.54, N=4.23

実施例 26 : (±) -N- [2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-(スピロ [イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]-1'-イル)ブチル] -N-メチルベンゼンスルホンアミド塩酸塩

MS : m/z 559 [(M+H)⁺]

NMR (DMSO-d₆) δ : 1.80~1.84 (m, 2H), 2.08~2.32 (m, 4H), 2.60~2.63 (m, 3H), 2.81~2.84 (m, 1H), 3.06~3.18 (m, 6H), 3.40~3.49 (m, 2H), 5.03 (s, 2H), 7.15~7.16 (m, 1H), 7.33~7.75 (m, 11H), 10.40 (br, 1H)

実施例 24~26 の化合物の構造式を表 3 (1) に示す。

実施例 27 : (±) -N- [2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-(スピロ [イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]-1'-イル)ブチル]-3,4,5-トリメトキシ-N-メチルベンズアミドフマル酸塩

融点 : 183~185°C

元素分析値 (C₃₇H₄₂N₂O₉Cl₂ として) (%) :

理論値 : C=60.91, H=5.80, N=3.84, Cl=9.72

実験値：C=60.66, H=5.70, N=3.84, Cl=9.82

実施例28：(±)-N-[2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-(スピロ[イソベンゾフラン-1(3H),4'-ピペリジン]-1'-イル)ブチル]-N-メチル-2-ベンゾフランカルボキサミドフマル酸塩の調製

(±)-1-[3-(3,4-ジクロロフェニル)-4-メチルアミノブチル]スピロ[イソベンゾフラン-1(3H),4'-ピペリジン]塩酸塩(190mg)、HOBT(78mg)、2-ベンゾフランカルボン酸(75mg)、及びDMF(5ml)の混合物に、氷冷下で1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(89mg)及びトリエチルアミン(172 μ l)を順次加え、室温で4時間攪拌した。反応混合物に食塩水を加え、生成物を酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液；クロロホルム：メタノール=49：1)で精製した後、フマル酸(36mg)を加え、2-プロパノールとジエチルエーテルの混液から結晶化した。得られた粗結晶をメタノールとアセトニトリルの混液から再結晶して、(±)-N-[2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-(スピロ[イソベンゾフラン-1(3H),4'-ピペリジン]-1'-イル)ブチル]-N-メチル-2-ベンゾフランカルボキサミドフマル酸塩(132mg)を無色結晶として得た。

融点：191~192 $^{\circ}$ C

元素分析値(C₃₆H₃₆N₂O₇Cl₂として)(%)：

理論値：C=63.63, H=5.34, N=4.12

実験値：C=63.62, H=5.37, N=4.11

実施例28と同様にして実施例29乃至32の化合物を得た。

実施例29：(±)-N-[2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-(スピロ[イソベンゾフラン-1(3H),4'-ピペリジン]-1'-イル)ブチル]-N-メチル-1H-ベンズイミダゾール-5-カルボキサミド

MS：m/z 563[(M+H)⁺]

NMR(DMSO-d₆) δ ：1.55~1.58(m, 2H), 1.78~1

. 88 (m, 3H), 2.05~2.40 (m, 5H), 2.60~3.15 (m, 6H), 3.62~3.82 (m, 2H), 4.94 (s, 2H), 6.91~7.63 (m, 10H), 8.30 (d, 1H, J=14.2Hz), 12.57 (br, 1H)

実施例30: (±)-N-[2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-(スピロ[イソベンゾフラン-1(3H),4'-ピペリジン]-1'-イル)ブチル]-N-メチル-2-キノリンカルボキサミドフマル酸塩

融点: 162~163°C

元素分析値 (C₃₇H₃₇N₃O₆Cl₂ として) (%):

理論値: C=64.35, H=5.40, N=6.08

実験値: C=64.42, H=5.45, N=6.04

実施例31: (±)-N-[2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-(スピロ[イソベンゾフラン-1(3H),4'-ピペリジン]-1'-イル)ブチル]-4-ヒドロキシ-N-メチルベンズアミド

MS: m/z 539 [(M+H)⁺]

NMR (DMSO-d₆) δ: 1.54~1.57 (m, 2H), 1.79~1.84 (m, 4H), 2.10~2.25 (m, 4H), 2.58~2.79 (m, 5H), 3.10~3.16 (m, 1H), 3.55~3.70 (m, 2H), 4.94 (s, 2H), 6.72, 6.74 (共にs, 合わせて2H), 6.96~6.98 (m, 2H), 7.22~7.28 (m, 5H), 7.52~7.54 (m, 2H), 9.76 (br, 1H)

実施例32: (±)-N-[2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-(スピロ[イソベンゾフラン-1(3H),4'-ピペリジン]-1'-イル)ブチル]-2-(イミダゾ[1,2-a]ピペリジン-2-イル)-N-メチルアセトアミド1.5フマル酸塩

融点: 187~190°C

元素分析値 (C₃₈H₄₀N₄O₈Cl₂ として) (%):

理論値: C=60.72, H=5.36, N=7.45, Cl=9.43

実験値: C=60.81, H=5.33, N=7.57, Cl=9.51

実施例 27～32 の化合物の構造式を表 2 (2) 及び (3) に示す。

実施例 33 : (±) - 1' - [4 - (N-ベンジル-N-メチルアミノ) - 3 - (3, 4-ジクロロフェニル) ブチル] スピロ [イソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン] の調製

リチウムアルミニウムヒドリド (54 mg) 及び THF (5 ml) の混合物に、氷冷下で (±) - N - [2 - (3, 4-ジクロロフェニル) - 4 - (スピロ [イソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン-1'-イル]) ブチル] - N-メチルベンズアミド (250 mg) 及び THF (5 ml) の混合物を加え、氷冷下で 4 時間攪拌した。反応混合物に硫酸ナトリウム及び食塩水を順次加え、生成物を酢酸エチルで抽出した。抽出液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、減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; クロロホルム: メタノール = 49:1) で精製して、(±) - 1' - [4 - (N-ベンジル-N-メチルアミノ) - 3 - (3, 4-ジクロロフェニル) ブチル] スピロ [イソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン] (111 mg) を無色油状物として得た。

MS : m/z 509 [(M+H)⁺]

NMR (DMSO-d₆) δ : 1.54~1.62 (m, 3H), 1.77~1.96 (m, 3H), 2.07~2.23 (m, 7H), 2.46~2.69 (m, 4H), 2.97~3.05 (m, 1H), 3.38, 3.51 (共に d, 1H, J=13.4 Hz), 4.93 (s, 2H), 7.11~7.28 (m, 10H), 7.46~7.54 (m, 2H)

実施例 34 : (±) - N - [2 - (3, 4-ジクロロフェニル) - 4 - (3, 4-ジヒドロスピロ [イソキノリン-1 (2H), 4'-ピペリジン] -1'-イル) ブチル] - N-メチルベンズアミド 2 塩酸塩の調製

3, 4-ジヒドロスピロ [イソキノリン-1 (2H), 4'-ピペリジン] 2 塩酸塩 (254 mg) の水溶液に、水酸化ナトリウム水溶液を加えて、液性をアルカリ性にし、生成物をクロロホルムで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下で濃縮して、粗製の 3, 4-ジヒドロスピロ [イソキノリン-1 (2H), 4'-ピペリジン] を得た。

(±)-N-[2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-ヒドロキシブチル]-N-メチルベンズアミド(195mg)、トリエチルアミン(93 μ l)及びジクロロメタン(5ml)の混合物に、氷冷下でメタンスルホンクロリド(45 μ l)を加え、4 $^{\circ}$ Cで3時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルを加え、水及び飽和食塩水で順次洗浄した後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。得られた残渣に、先ほど得た粗製の3,4-ジヒドロ[イソキノリン-1(2H),4'-ピペリジン]、トリエチルアミン(230 μ l)及びDMF(1ml)を加え、70 $^{\circ}$ Cで4時間攪拌した。反応混合物に、酢酸エチルを加え、水及び飽和食塩水で順次洗浄した後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液;クロロホルム:メタノール=97:3)で精製した後、4規定塩酸-ジオキササン溶液(415 μ l)を加え、2-プロパノールと酢酸エチルの混液から結晶化した。得られた粗結晶をメタノールから再結晶して、(±)-N-[2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-(3,4-ジヒドロスピロ[イソキノリン-1(2H),4'-ピペリジン]-1'-イル)ブチル]-N-メチルベンズアミド2塩酸塩(157mg)(化合物A)を無色結晶として得た。

融点:225 $^{\circ}$ C(分解)

元素分析値(C₃₁H₃₇N₃OCl₄として)(%):

理論値:C=61.09, H=6.12, N=6.89, Cl=23.27

実験値:C=60.87, H=6.09, N=6.87, Cl=23.02

化合物B:(-)-N-[2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-(3,4-ジヒドロスピロ[イソキノリン-1(2H),4'-ピペリジン]-1'-イル)ブチル]-N-メチルベンズアミド2塩酸塩

(±)-N-[2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-ヒドロキシブチル]-N-メチルベンズアミドの代わりに(-)-N-[2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-ヒドロキシブチル]-N-メチルベンズアミドを用い、化合物Aと同様にして得た。

融点:229 $^{\circ}$ C(分解)

元素分析値(C₃₁H₃₇N₃OCl₄として)(%):

理論値：C=61.09, H=6.12, N=6.89, Cl=23.27

実験値：C=60.69, H=6.10, N=6.83, Cl=22.99

旋光度： $[\alpha]_D^{25} - 26.3^\circ$ (C=0.5, CH₃OH)

実施例35：(±)-N-[2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-(3,4-ジヒドロスピロ[1H-2-ベンゾピラン-1,4'-ピペリジン]-1'-イル)ブチル]-N-メチルベンズアミドフマル酸塩の調製

実施例34と同様にして得た、(±)-N-[2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-(3,4-ジヒドロスピロ[1H-2-ベンゾピラン-1,4'-ピペリジン]-1'-イル)ブチル]-N-メチルベンズアミド(358mg)にフマル酸(77mg)を加え、2-プロパノールとジエチルエーテルの混液から結晶化した。得られた粗結晶をアセトニトリルから再結晶して、(±)-N-[2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-(3,4-ジヒドロスピロ[1H-2-ベンゾピラン-1,4'-ピペリジン]-1'-イル)ブチル]-N-メチルベンズアミドフマル酸塩(207mg)を無色結晶として得た。

融点：199~201°C

元素分析値(C₃₅H₃₃N₂O₆Cl₂として)(%)：

理論値：C=64.32, H=5.86, N=4.29, Cl=10.85

実験値：C=64.31, H=5.80, N=4.30, Cl=10.57

実施例35と同様にして実施例36乃至38の化合物を得た。

実施例36：(±)-N-[2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-(3-オキソ-3,4-ジヒドロスピロ[1H-2-ベンゾピラン-1,4'-ピペリジン]-1'-イル)ブチル]-N-メチルベンズアミド0.5フマル酸0.1水和物

融点：198~200°C

元素分析値(C₃₃H₃₄N₂O₅Cl₂・0.1H₂Oとして)(%)：

理論値：C=64.83, H=5.64, N=4.58, Cl=11.60

実験値：C=64.44, H=5.54, N=4.67, Cl=11.68

実施例37：(±)-a l l - r a c - N - [2 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 4 - (3 - メチルスピロ [イソベンゾフラン - 1 (3 H) , 4 ' - ピペリジン

] - 1' - イル) プチル] - N - メチルベンズアミドフマル酸塩

融点: 147 ~ 149 °C

元素分析値 (C₃₅H₃₈N₂O₆ Cl₂ として) (%) :

理論値: C = 64.32, H = 5.86, N = 4.29, Cl = 10.85

実験値: C = 64.24, H = 5.86, N = 4.26, Cl = 10.81

実施例 38: (±) - 1 - [1 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 3 - (スピロ [イソベンゾフラン - 1 (3H), 4' - ピペリジン] - 1' - イル) プロピル] - 2 - オキソ - 3 - フェニルヘキサヒドロピリミジンフマル酸塩

融点: 218 ~ 220 °C

元素分析値 (C₃₅H₃₇N₃O₆ Cl₂ として) (%) :

理論値: C = 63.06, H = 5.59, N = 6.30, Cl = 10.64

実験値: C = 63.07, H = 5.62, N = 6.34, Cl = 10.64

実施例 39: (±) - 1' - [4 - (N - ベンゾイル - N - メチルアミノ) - 3 - (3, 4 - ジクロロフェニル) プチル] スピロ [ベンゾ [c] チオフェン - 1 (3H), 4' - ピペリジン] 2 - オキシドの調製

1' - tert - ブトキシカルボニルスピロ [ベンゾ [c] チオフェン - 1 (3H), 4' - ピペリジン] 2 - オキシド (950 mg) 及びジクロロメタン (25 ml) の混合物に、氷冷下でトリフルオロ酢酸 (10 ml) を加え、0 °C で 30 分間攪拌した。反応混合物を、減圧下で濃縮し、得られた残渣に水を加えた後、炭酸水素ナトリウム及び 1 規定水酸化ナトリウム水溶液を加えて、液性をアルカリ性にした。生成物をクロロホルムで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で濃縮して、粗製のスピロ [ベンゾ [c] チオフェン - 1 (3H), 4' - ピペリジン] 2 - オキシドを淡黄色油状物として得た。

(±) - N - [2 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 4 - ヒドロキシプチル] - N - メチルベンズアミド (345 mg)、トリエチルアミン (205 μl) 及びジクロロメタン (8 ml) の混合物に、氷冷下でメタンスルホニルクロリド (83 μl) を加え、室温で 4 時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルを加え、水及び飽和食塩水で順次洗浄した後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、

減圧下で濃縮した。得られた残渣に、先ほど得た粗製のスピロ〔ベンゾ〔c〕チオフェン-1 (3H), 4'-ピペリジン〕 2-オキシド、トリエチルアミン (410 μ l) 及びDMF (2 ml) を加え、70°Cで5時間攪拌した。反応混合物に、酢酸エチルを加え、水及び飽和食塩水で順次洗浄した後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; クロロホルム: メタノール=49:1) で精製して、(±)-1'-〔4-(N-ベンゾイル-N-メチルアミノ)-3-(3,4-ジクロロフェニル)ブチル〕スピロ〔ベンゾ〔c〕チオフェン-1 (3H), 4'-ピペリジン〕 2-オキシド (429 mg) を無色油状物として得た。

MS: m/z 555 [(M+H)⁺]

NMR (CDCl₃) δ : 1.57~1.63 (m, 3H), 1.85~2.44 (m, 8H), 2.70~3.27 (m, 5H), 3.54~3.91 (m, 2H), 4.00 (d, 1H, J=12 Hz), 4.32 (d, 1H, J=16 Hz), 6.80~7.19 (m, 3H), 7.30~7.42 (m, 9H)

実施例 40: (±)-N-〔2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-(2-メチル-3,4-ジヒドロスピロ〔イソキノリン-1 (2H), 4'-ピペリジン〕-1'-イル)ブチル〕-N-メチルベンズアミド塩酸塩水和物

(±)-1'-〔3-(3,4-ジクロロフェニル)-4-メチルアミノブチル〕-2-メチル-3,4-ジヒドロスピロ〔イソキノリン-1 (2H), 4'-ピペリジン (435 mg)、トリエチルアミン (270 μ l) 及びジクロロメタン (10 ml) の混合物に、氷冷下でベンゾイルクロリド (170 μ l) を加え、室温で8時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルを加え、水及び飽和食塩水で順次洗浄した後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; クロロホルム: メタノール: アンモニア水=97:3:0.01) で精製した後、4規定塩酸-ジオキササン溶液 (500 μ l) を加え、メタノールと酢酸エチルの混液から結晶化した。得られた粗結晶をメタノールとアセトニトリルの混液から再結晶して、(±)-N-〔2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-(2-メチル-3,4-ジヒドロスピロ〔イソキノリン-1 (2H), 4'-ピペリジン〕-1'-イ

ル) ブチル) -N-メチルベンズアミド塩酸塩水和物 (117 mg) を無色結晶として得た。

昇華点: > 180 °C

元素分析値 (C₃₂H₃₈N₃OCl₃ · H₂Oとして) (%) :

理論値: C=63.52, H=6.66, N=6.94, Cl=17.58

実験値: C=63.23, H=6.66, N=6.96, Cl=17.85

実施例 41: (±)-N-[4-(2-アセチル-3,4-ジヒドロスピロ [イソキノリン-1(2H), 4'-ピペリジン]-1'-イル)-2-(3,4-ジクロロフェニル)ブチル]-N-メチルベンズアミドフマル酸塩 0.1水和物

(±)-N-[2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-(3,4-ジヒドロスピロ [イソキノリン-1(2H), 4'-ピペリジン]-1'-イル)ブチル]-N-メチルベンズアミド 2塩酸塩 (250 mg)、トリエチルアミン (240 μl) 及びジクロロメタン (5 ml) の混合物に、氷冷下で無水酢酸 (78 μl) を加え、室温で8時間攪拌した。反応混合物に、氷冷下でトリエチルアミン (114 μl) 及び無水酢酸 (78 μl) を加え、室温で2日間攪拌した。反応混合物に、氷冷下でトリエチルアミン (114 μl) 及び無水酢酸 (78 μl) を加え、室温でさらに一夜攪拌した。反応混合物に、酢酸エチルを加え、水及び飽和食塩水で順次洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: クロロホルム: メタノール=49:1) で精製した後、フマル酸 (38 mg) を加え、2-プロパノールとジエチルエーテルの混液から結晶化した。得られた粗結晶をアセトニトリルと酢酸エチルの混液から再結晶して、(±)-N-[4-(2-アセチル-3,4-ジヒドロスピロ [イソキノリン-1(2H), 4'-ピペリジン]-1'-イル)-2-(3,4-ジクロロフェニル)ブチル]-N-メチルベンズアミドフマル酸塩 0.1水和物 (110 mg) を無色結晶として得た。

融点: 177~178 °C

元素分析値 (C₃₇H₄₁N₃O₆Cl₂ · 0.1H₂Oとして) (%) :

理論値: C=63.81, H=5.96, N=6.03, Cl=10.18

実験値: C=63.51, H=5.82, N=6.05, Cl=10.15

実施例 42 : (±) - a l l - r a c - N - [2 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 4 - (2 - ヒドロキシ - 3 , 4 - ジヒドロスピロ [ナフタレン - 1 (2 H) , 4 ' - ピペリジン] - 1 ' - イル) ブチル] - N - メチルベンズアミドフマル酸塩 0. 6 水和物の調製

実施例 13 と同様にして合成した (±) - N - [2 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 4 - (2 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロスピロ [ナフタレン - 1 (2 H) , 4 ' - ピペリジン] - 1 ' - イル) ブチル] - N - メチルベンズアミド (63 mg) 及びメタノール (2 ml) の混合物に、室温でナトリウムボロヒドリド (15 mg) を加え、室温で 10 分間攪拌した。反応混合物を、減圧下で濃縮し、得られた残渣に、水を加え、生成物を酢酸エチルで抽出した。抽出液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、減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液 ; クロロホルム : メタノール = 10 : 1) で精製した後、フマル酸 (6. 0 mg) を加え、2 - プロパノールとジエチルエーテルの混液から結晶化して、(±) - a l l - r a c - N - [2 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 4 - (2 - ヒドロキシ - 3 , 4 - ジヒドロスピロ [ナフタレン - 1 (2 H) , 4 ' - ピペリジン] - 1 ' - イル) ブチル] - N - メチルベンズアミドフマル酸塩 0. 6 水和物 (10 mg) を得た。

融点 : 155 °C

元素分析値 (C₃₆H₄₀N₂O₆ · 0. 6 H₂O として) (%) :

理論値 : C = 63. 73, H = 6. 12, N = 4. 13

実験値 : C = 63. 51, H = 5. 88, N = 4. 14

実施例 43 : (±) - N - [2 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 4 - (スピロ [イソベンゾフラン - 1 (3 H) , 4 ' - ピペリジン] - 1 ' - イル) ブチル] - N - メチルチオベンズアミドフマル酸塩の調製

(±) - 1 ' - [3 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 4 - メチルアミノブチル] スピロ [イソベンゾフラン - 1 (3 H) , 4 ' - ピペリジン] (200 mg) 、トリエチルアミン (67 μ l) 及びピリジン (5 ml) の混合物に、S - (チオベンゾイル) チオグリコール酸 (111 mg) を加え、室温で 2 日間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、得られた残渣に食塩水を加え、生成物を酢酸エチ

ルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液；クロロホルム：メタノール＝４：１）で精製した後、フマル酸（１４ｍｇ）を加え、２－プロパノールから結晶化して、（±）－N－〔２－（３，４－ジクロロフェニル）－４－（スピロ〔イソベンゾフラン－１（３H），４’－ピペリジン〕－１’－イル）ブチル〕－N－メチルチオベンズアミドフマル酸塩（５０ｍｇ）を無色結晶として得た。

融点：１９３～１９４℃

元素分析値（ $C_{34}H_{36}N_2O_5$ 、 Cl_2 、 S として）（％）：

理論値：C＝６２．２９，H＝５．５３，N＝４．２７，Cl＝１０．８１，S＝４．８９

実験値：C＝６２．１２，H＝５．５１，N＝４．２８，Cl＝１０．９０，S＝５．００

実施例４４：（±）－N－〔２－（３，４－ジクロロフェニル）－４－（３－オキソ－３，４－ジヒドロスピロ〔イソキノリン－１（２H），４’－ピペリジン〕－１’－イル）ブチル〕－４－メトキシメトキシ－N－メチルベンズアミドの調製

（±）－N－〔２－（３，４－ジクロロフェニル）－４－ヒドロキシブチル〕－４－メトキシメトキシ－N－メチルベンズアミド（８６０ｍｇ）、トリエチルアミン（４３６μl）、ジクロロメタン（１０ml）の混合物に、氷冷下、メタンスルホニルクロリド（１７８μl）を加え、室温で１時間２０分攪拌した。反応混合物に、氷冷下、メタンスルホニルクロリド（１５μl）を加え、４℃で一夜攪拌した。反応混合物に酢酸エチルを加え、水、飽和食塩水で順次洗浄した後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮して、（±）－N－〔２－（３，４－ジクロロフェニル）－４－メシロキシブチル〕－４－メトキシメトキシ－N－メチルベンズアミド（９６０ｍｇ）を無色油状物として得た。

３－オキソ－３，４－ジヒドロスピロ〔イソキノリン－１（２H），４’－ピペリジン〕塩酸塩（４３３ｍｇ）の水溶液に、水酸化ナトリウム水溶液を加えて、液性をアルカリ性にし、生成物をクロロホルムで抽出した。抽出液を飽和食塩水

で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下濃縮した。得られた残渣に、先ほど得た (±) -N- [2- (3, 4-ジクロロフェニル) -4-メシロキシブチル] -4-メトキシメトキシ-N-メチルベンズアミド (466 mg)、トリエチルアミン (425 μl)、DMF (2 ml) を加え、70°C で5時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルを加え、水、飽和食塩水で順次洗浄した後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; クロロホルム: メタノール=49:1) で精製して、(±) -N- [2- (3, 4-ジクロロフェニル) -4- (3-オキソ-3, 4-ジヒドロスピロ [イソキノリン-1 (2H), 4'-ピペリジン] -1'-イル) ブチル] -4-メトキシメトキシ-N-メチルベンズアミド (316 mg) を無色油状物として得た。

MS: m/z 610 [(M+H)⁺]

NMR (CDC1₃) δ: 1.77~1.97 (m, 4H), 2.17~2.30 (m, 6H), 2.69~3.24 (m, 6H), 3.48~3.57 (m, 4H), 3.63 (s, 2H), 3.86~3.93 (m, 1H), 5.19 (s, 2H), 6.30 (s, 1H), 6.84~7.16 (m, 7H), 7.28~7.40 (m, 4H)

実施例45: (±) -N- [2- (3, 4-ジクロロフェニル) -4- (3-オキソ-3, 4-ジヒドロスピロ [イソキノリン-1 (2H), 4'-ピペリジン] -1'-イル) ブチル] -N-メチルベンズアミドフマル酸塩の調製

実施例44と同様にして得た、(±) -N- [2- (3, 4-ジクロロフェニル) -4- (3-オキソ-3, 4-ジヒドロスピロ [イソキノリン-1 (2H), 4'-ピペリジン] -1'-イル) ブチル] -N-メチルベンズアミド (210 mg) にフマル酸 (44 mg) を加え、2-プロパノールとジエチルエーテルの混液から結晶化した。得られた粗結晶をメタノール、アセトニトリル及び酢酸エチルの混液から再結晶して、(±) -N- [2- (3, 4-ジクロロフェニル) -4- (3-オキソ-3, 4-ジヒドロスピロ [イソキノリン-1 (2H), 4'-ピペリジン] -1'-イル) ブチル] -N-メチルベンズアミドフマル酸塩 (128 mg) を無色結晶として得た。

融点：209℃（分解）

元素分析値（ $C_{35}H_{37}N_3O_6Cl_2$ として）

理論値：C=63.06, H=5.59, N=6.30, Cl=10.64

実験値：C=63.16, H=5.49, N=6.31, Cl=10.55

実施例46：（±）-N-〔2-（3,4-ジクロロフェニル）-4-（3-オキソ-3,4-ジヒドロスピロ〔イソキノリン-1（2H）,4'-ピペリジン〕-1'-イル）ブチル〕-3,4,5-トリメトキシ-N-メチルベンズアミド
フマル酸塩0.5水和物の調製

（±）-N-〔2-（3,4-ジクロロフェニル）-4-ヒドロキシブチル〕-3,4,5-トリメトキシ-N-メチルベンズアミド（828mg）、トリエチルアミン（391 μ l）、ジクロロメタン（10ml）の混合物に、氷冷下、メタンスルホニルクロリド（159 μ l）を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物にメタンスルホニルクロリド（14 μ l）を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルを加え、水、飽和食塩水で順次洗浄した後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮して、（±）-N-〔2-（3,4-ジクロロフェニル）-4-メシロキシブチル〕-3,4,5-トリメトキシ-N-メチルベンズアミド（955mg）を無色油状物として得た。

3-オキソ-3,4-ジヒドロスピロ〔イソキノリン-1（2H）,4'-ピペリジン〕塩酸塩（457mg）の水溶液に、水酸化ナトリウム水溶液を加えて、液性をアルカリ性にし、生成物をクロロホルムで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下濃縮した。得られた残渣に、先ほど得た（±）-N-〔2-（3,4-ジクロロフェニル）-4-メシロキシブチル〕-3,4,5-トリメトキシ-N-メチルベンズアミド（615mg）、トリエチルアミン（504 μ l）、DMF（4ml）を加え、70℃で5時間30分攪拌した。反応混合物に酢酸エチルを加え、水、飽和食塩水で順次洗浄した後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液；クロロホルム：メタノール=49：1）で精製した後、フマル酸（116mg）を加え、2-プロパノールとジエチルエーテルの混液から結晶化して、（±）-N-〔2-（3,4-

ジクロロフェニル) - 4 - (3-オキソ-3, 4-ジヒドロスピロ [イソキノリン-1 (2H), 4'-ピペリジン] - 1'-イル) ブチル) - 3, 4, 5-トリメトキシ-N-メチルベンズアミドフマル酸塩 0.5水和物 (599mg) を無色結晶として得た。

融点: 138-142°C

元素分析値 (C₃₈H₄₃N₃O₉Cl₂ · 0.5H₂Oとして)

理論値: C=59.61, H=5.79, N=5.49, Cl=9.26

実験値: C=59.56, H=5.62, N=5.47, Cl=9.06

実施例 46と同様にして実施例 47及び48の化合物を得た。

実施例 47: (±)-N-[2-(3, 4-ジクロロフェニル)-4-(5-メチルスピロ [イソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン] - 1'-イル) ブチル]-N-メチルベンズアミドフマル酸塩

融点: 184~186°C

元素分析値 (C₃₅H₃₈N₂O₆Cl₂として) (%)

理論値: C=64.32, H=5.86, N=4.29, Cl=10.85

実験値: C=64.29, H=5.85, N=4.30, Cl=10.64

実施例 48: (±)-1'-[4-(N-ベンゾイル-N-メチルアミノ)-3-(3, 4-ジクロロフェニル) ブチル]-3, 4-ジヒドロスピロ [1H-2-ベンゾチオピラン-1, 4'-ピペリジン] 2-オキシドフマル酸塩 0.4水和物

融点: 161~163°C

元素分析値 (C₃₅H₃₈N₂O₆Cl₂S · 0.4H₂Oとして) (%)

理論値: C=60.67, H=5.64, N=4.04, Cl=10.23, S=4.63

実験値: C=60.73, H=5.59, N=4.00, Cl=10.07, S=4.52

実施例 33~48の化合物の構造式を表3(1)~(4)に示す。

実施例 49:

鼻内噴霧用の増粘した本発明化合物含有水溶液

	w/v %
本発明化合物	7g

塩化ナトリウム	0.9 g
リン酸二水素カリウム	0.680 g
水酸化ナトリウム	0.056 g
p-オキシ安息香酸メチル	0.080 g
n-オキシ安息香酸プロピル	0.020 g
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	0.500 g
グリセリン	10 g
プロピレングリコール	20 g

純水 全体を100 mlにするのに必要な分量

塩化ナトリウム、リン酸二水素カリウム、水酸化ナトリウムおよびヒドロキシプロピルメチルセルロースをこの順序で水中に溶解した。

本発明化合物及びp-オキシ安息香酸メチル及びp-オキシ安息香酸プロピルをプロピレングリコールおよびグリセリンの中に溶解し、溶解完了後にこの溶液を先の水溶液に加えた。

これを点鼻容器に入れ、1回約0.1 mlを噴霧投与する。

実施例50：

鼻内投与用本発明化合物含有粉末剤

本発明化合物	2.5 g
HPC-M	2.5 g
マンニトール	0.5 g
エタノール	90 g
純水	10 g

エタノールと純水混液に本発明化合物及びHPC-M、マンニトールを溶解し、スプレードライにより乾燥物を得た。

得られた乾燥物を粉砕し約20~250ミクロンの粒子径の粉末とした。その内の30 mgを4号のハードゼラチンカプセルに充填した。投与の際はこのカプセルを、カプセルに孔を開けるための針と空気を送るためのゴム球のついた専用のスプレー用具にセットし、カプセルの両端に孔を開け次いでゴム球を押して空気を送り先端より粉末を鼻腔内に投与する。

表 1 - (1)

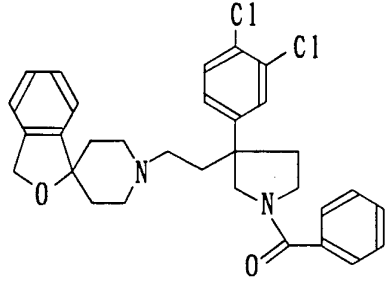
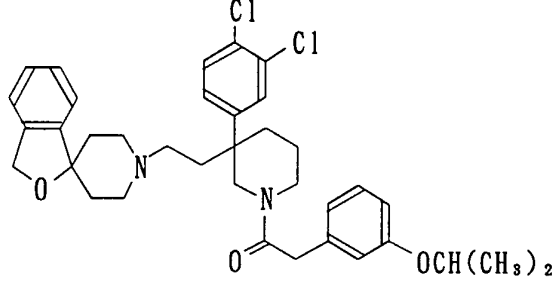
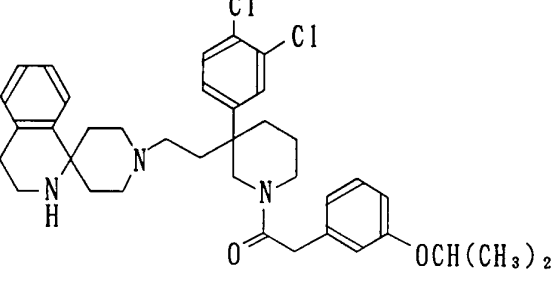
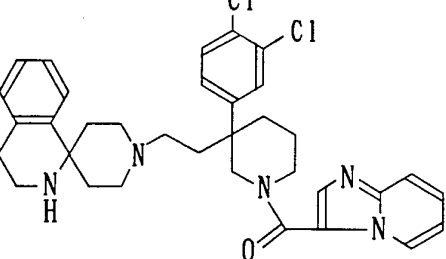
実施例	構 造 式	塩等
1		HCl
2		$\begin{array}{c} \text{COOH} \\ \\ \text{COOH} \end{array} \cdot \text{H}_2\text{O}$
3		2HCl
4		$\begin{array}{c} \text{COOH} \\ \diagup \\ \text{C} \\ \diagdown \\ \text{HOOC} \end{array} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$

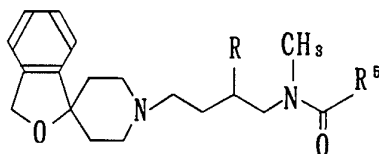
表 1 - (2)

実施例	構 造 式	塩等
5		
6		
7		
8		

表 1 - (3)

実施例	構造式	塩等
9		—
10		H ₂ O
11	<p style="text-align: right;">A=ax B=eq</p>	<p>A : H₂O B : 1.5H₂O</p>
12		

表 2 - (1)



実施例	R	R ⁵	塩等
13			-
14			HCl
15			
16			
17			2HCl
18			HCl
19			HCl

表 2 - (2)

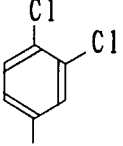
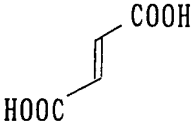
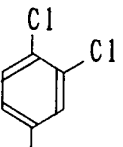
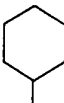
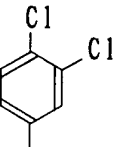
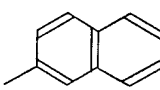
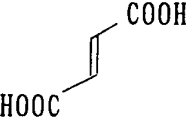
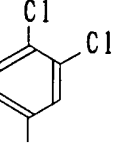
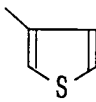
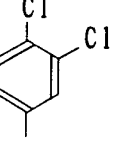
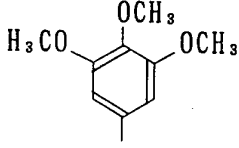
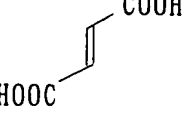
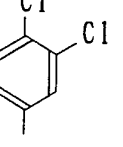
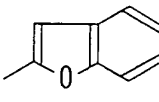
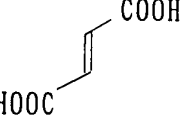
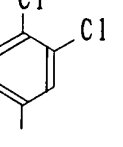
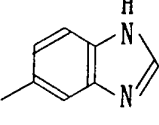
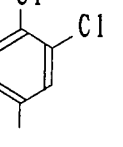
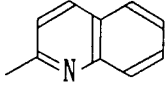
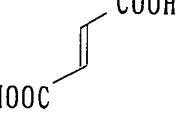
実施例	R	R ⁵	塩等
20		C ₂ H ₅	
21			HCl
22			
23			HCl
27			
28			
29			—
30			

表 2 - (3)

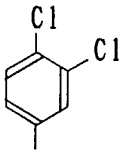
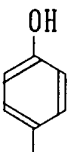
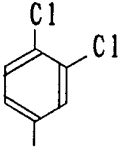
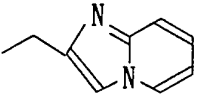
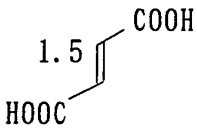
実施例	R	R ⁵	塩等
31			—
32			

表 3 - (1)

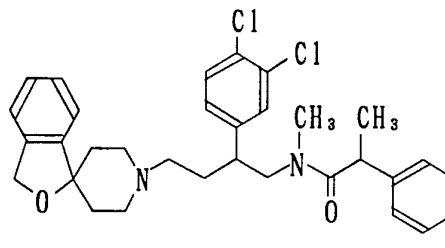
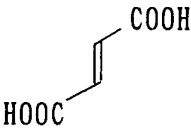
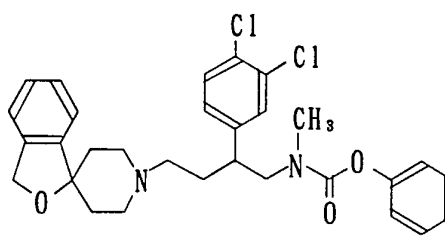
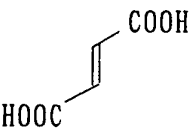
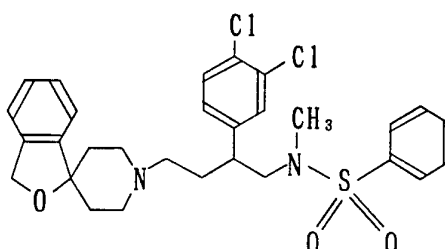
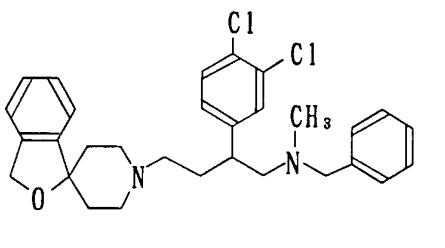
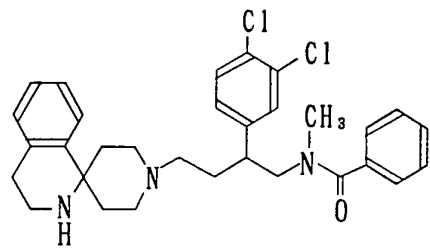
実施例	構造式	塩等
24		
25		
26		HCl
33		—
34	 <p data-bbox="909 1657 1053 1736">A: (±)体 B: (-)体</p>	2HCl

表 3 - (2)

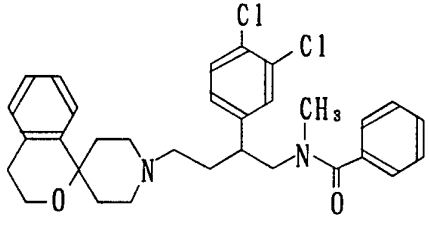
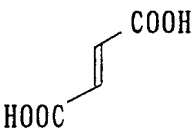
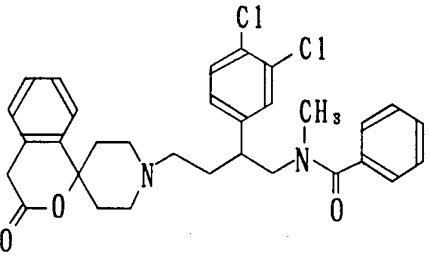
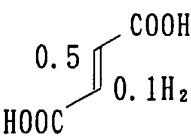
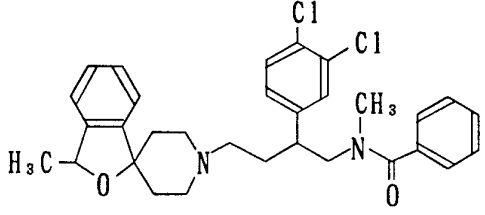
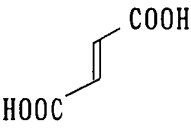
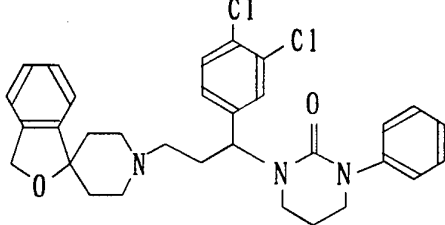
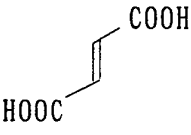
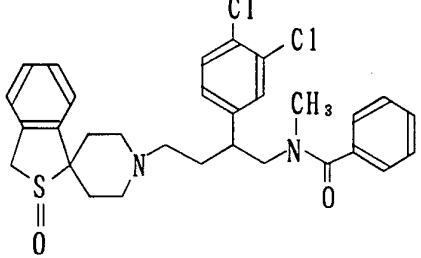

実施例	構造式	塩等
35		
36		
37		
38		
39		

表 3 - (3)

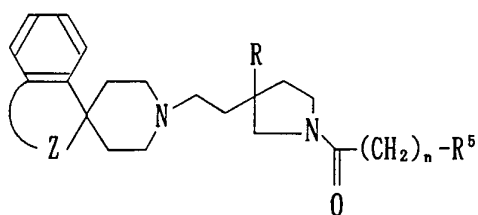
実施例	構 造 式	塩等
40		<p>HCl · H₂O</p>
41		<p>HOOC-CH=CH-COOH 0.1H₂O</p>
42		<p>HOOC-CH=CH-COOH 0.6H₂O</p>
43		<p>HOOC-CH=CH-COOH</p>
44		<p>—</p>

表 3 - (4)

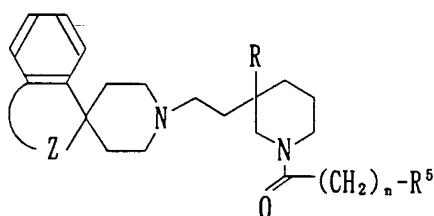
実施例	構 造 式	塩等
45		
46		
47		
48		

次の表に、前記した実施例の化合物のほかに、本発明の代表的な化合物及び特徴的な物性値を示す。

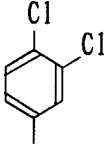

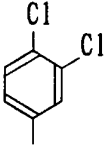
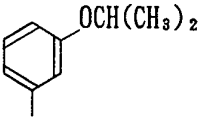
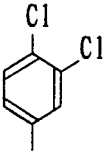
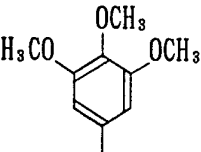
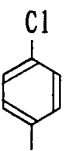
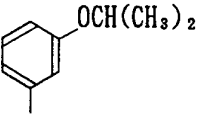
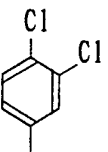
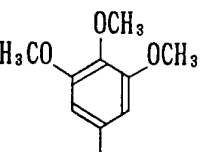
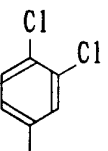
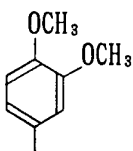
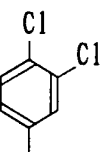
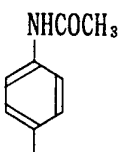
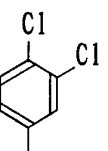

これらの化合物は前記の製造法及び実施例中に記載した合成方法、及び通常の当業者にとって公知であるそれらの変法を用いて合成したものである。

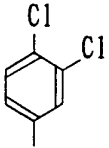
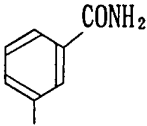
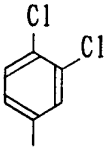
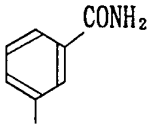
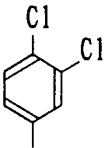
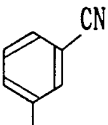
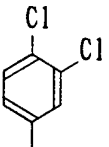
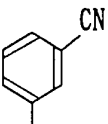
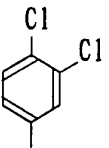
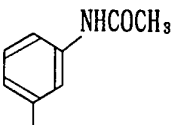
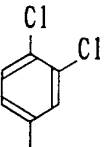
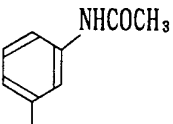


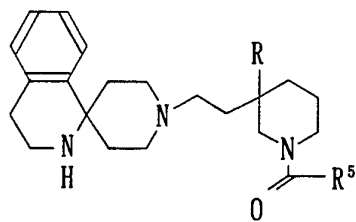
化合物	Z	R	n	R ⁵	塩等	物性値
1	-CH ₂ -O-		1		塩酸塩	MS:m/z 549[(M+H) ⁺]
2	-(CH ₂) ₂ -NH-		1		2 塩酸塩	MS:m/z 620[(M+H) ⁺]
3	-(CH ₂) ₂ -NH-		1		2 塩酸塩 水和物	mp: 215~217°C (分解)



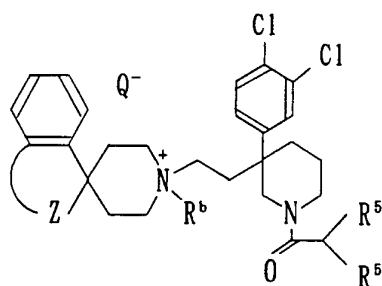
化合物	Z	R	n	R ⁵	塩等	物性値
4	-CH ₂ -O-		0		塩酸塩	MS:m/z 549[(M+H) ⁺]
5	-CH ₂ -O-		1		塩酸塩	MS:m/z 563[(M+H) ⁺]

化合物	Z	R	n	R ⁵	塩等	物性値
6	$-\text{CH}_2-\text{C}-\text{NH}-$ \parallel O		1		7マル酸塩 0.1 水和物	mp: 137~139°C
7	$-\text{CH}_2-\text{C}-\text{NH}-$ \parallel O		1		7マル酸塩	mp: 153~158°C
8	$-(\text{CH}_2)_2-\text{NH}-$		1		27マル酸塩 0.3 水和物	mp: 178~180°C (分解)
9	$-(\text{CH}_2)_2-\text{NH}-$		1		2 塩酸塩	mp: 217°C (分解)
10	$-\text{CH}_2-\text{C}-\text{NH}-$ \parallel O		0		7マル酸塩 1.6 水和物	mp: 153~155°C
11	$-(\text{CH}_2)_2-\text{NH}-$		0		7マル酸塩 2.5 水和物	mp: 130~131°C
12	$-(\text{CH}_2)_2-\text{NH}-$		0		7マル酸塩 2.1 水和物	mp: 158~160°C
13	$-(\text{CH}_2)_2-\text{NH}-$		0		2 塩酸塩 0.6 水和物	mp: 200°C (分解)

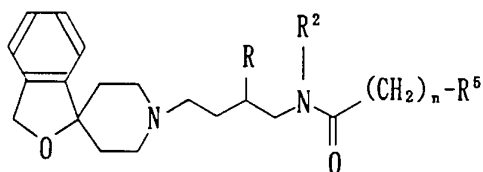
化合物	Z	R	n	R ⁵	塩等	物性値
14	$-\text{CH}_2-\text{S}-$ \parallel O		0		フマル酸塩 1.5 水和物	mp: 146~148°C
15	$-(\text{CH}_2)_2-\text{NH}-$		0		フマル酸塩 2.0 水和物	mp: 148~150°C
16	$-\text{CH}_2-\text{S}-$ \parallel O		0		フマル酸塩	mp: 135~138°C
17	$-(\text{CH}_2)_2-\text{NH}-$		0		2フマル酸塩	mp: 179~183°C
18	$-\text{CH}_2-\text{S}-$ \parallel O		0		フマル酸塩 水和物	mp: 151~154°C
19	$-(\text{CH}_2)_2-\text{NH}-$		0		フマル酸塩	mp: 150~153°C



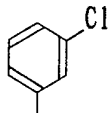
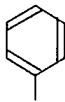
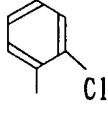
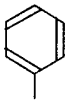
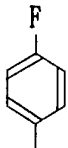
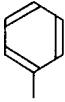
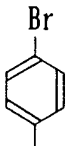
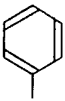
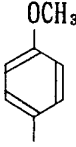
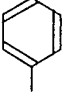
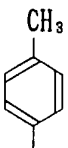
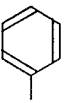
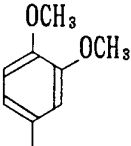
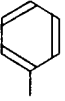
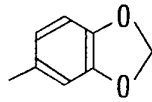
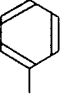
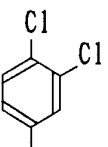

化合物	R	R ⁵	塩等	物性値
20			1.57μ酸塩 1.5 水和物	mp 125~128°C
21			2 塩酸塩 0.35水和物	mp:230°C (分解)
22			2 塩酸塩	mp:190°C (分解)
23			2 塩酸塩	mp:215°C (分解)
24			2 塩酸塩	mp:212°C (分解)

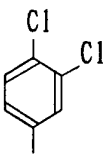
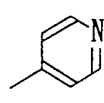
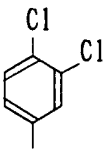
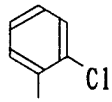
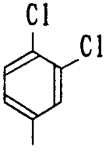
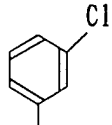
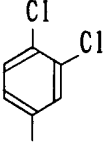
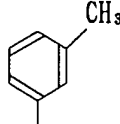
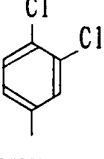
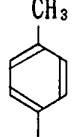
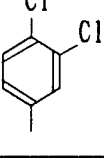
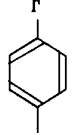
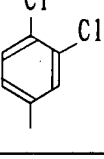
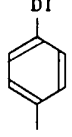
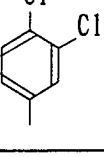



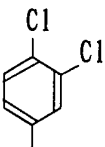
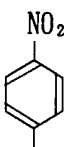
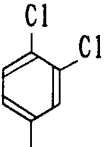
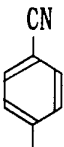
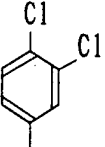
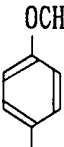
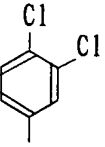
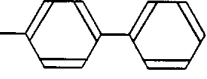
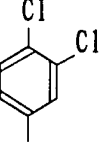
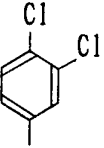
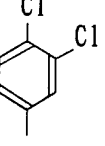
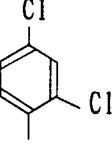
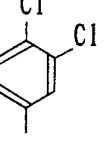
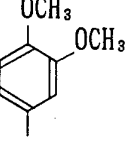
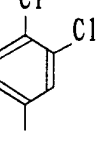
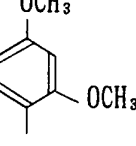
化合物	Z	R ^b	Q	R ⁵	塩等	物性値
25	-(CH ₂) ₂ -NH-	C ₂ H ₅	I		0.5 水和物	MS: m/z + 662[(M-1)]
26	-CH ₂ -S- O	CH ₃ (ax)	I		1.2 水和物	MS: m/z + 667[(M-1)]

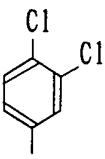
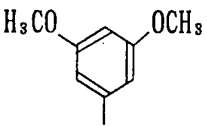
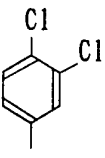
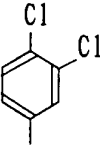

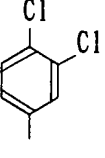

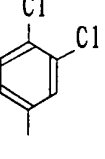
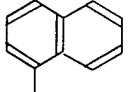
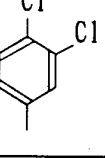
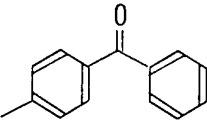
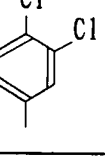

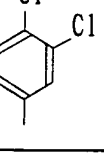
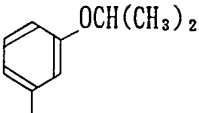


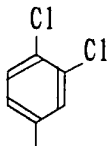
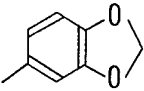
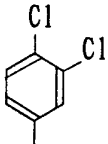
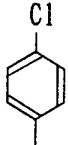
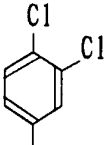
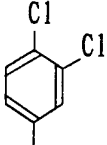
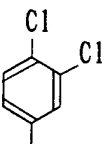

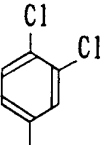

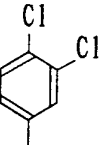

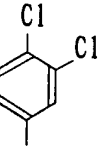

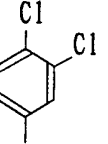

化合物	R	R ²	n	R ⁵	塩等	物性値
27		CH ₃	1		—	MS:m/z + 537[(M+H)]
28		H	0		フマル酸塩 0.4 水和物	mp: 135~136°C
29		CH ₃	0		フマル酸塩	mp: 157~159°C

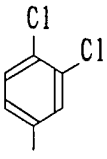
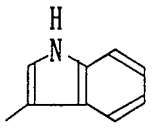
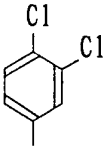
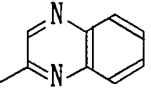
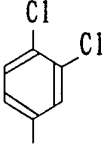
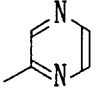
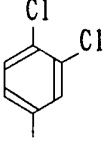
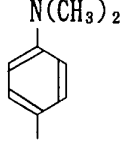
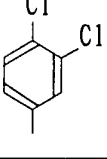
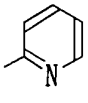
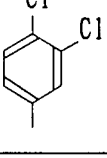
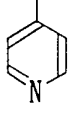
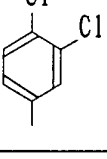

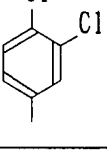
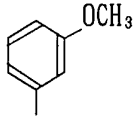
化合物	R	R ²	n	R ⁵	塩等	物性値
30		CH ₃	0		塩酸塩	MS:m/z 489[(M+H) ⁺]
31		CH ₃	0		塩酸塩	MS:m/z 489[(M+H) ⁺]
32		CH ₃	0		フマル酸塩	mp: 182~184°C
33		CH ₃	0		フマル酸塩	mp: 118~119°C
34		CH ₃	0		フマル酸塩 0.6 水和物	mp: 132~133°C
35		CH ₃	0		フマル酸塩 0.6 水和物	mp:145°C
36		CH ₃	0		フマル酸塩	mp: 154~156°C
37		CH ₃	0		塩酸塩 水和物	mp:105°C
38		CH ₃	0		塩酸塩	MS:m/z 524[(M+H) ⁺]

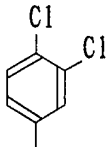
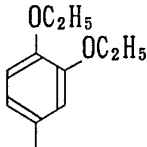
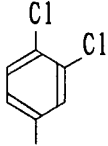
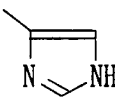
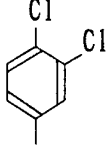
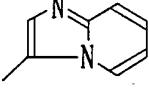
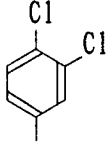
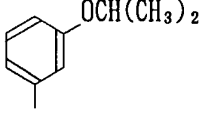
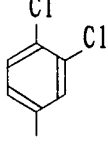
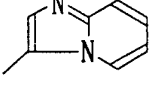
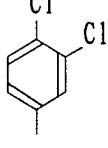

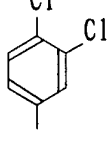
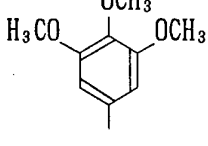
化合物	R	R ²	n	R ⁵	塩等	物性値
39		CH ₃	0		—	MS:m/z + 524[(M+H)]
40		CH ₃	0		塩酸塩	MS:m/z + 556(M)
41		CH ₃	0		塩酸塩	MS:m/z + 556(M)
42		CH ₃	0		塩酸塩	MS:m/z + 537[(M+H)]
43		CH ₃	0		塩酸塩	MS:m/z + 537[(M+H)]
44		CH ₃	0		フマル酸塩	mp: 162~164°C
45		CH ₃	0		フマル酸塩	mp: 192~194°C
46		CH ₃	0		—	mp: 113~116°C

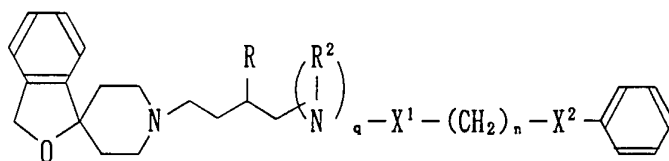
化合物	R	R ²	n	R ⁵	塩等	物性値
47		CH ₃	0		フマル酸塩	mp: 167~168°C
48		CH ₃	0		フマル酸塩	mp: 160~161°C
49		CH ₃	0		フマル酸塩	mp: 190~192°C
50		CH ₃	0			
51		CH ₃	0		フマル酸塩	mp: 185~186°C
52		CH ₃	0		フマル酸塩	mp: 196~198°C
53		CH ₃	0		フマル酸塩	mp: 172~174°C
54		CH ₃	0		フマル酸塩	mp: 162~163°C

化合物	R	R ²	n	R ⁵	塩等	物性値
55		CH ₃	0		フマル酸塩	mp: 183~184°C
56		CH ₃	0	-C(CH ₃) ₃	塩酸塩	MS:m/z ⁺ 503[(M+H)]
57		CH ₃	0		塩酸塩	MS:m/z ⁺ 529[(M+H)]
58		CH ₃	0		塩酸塩	MS:m/z ⁺ 513[(M+H)]
59		CH ₃	0		フマル酸塩	mp: 205~207°C
60		CH ₃	0			
61		CH ₃	0		フマル酸塩 0.3 水和物	mp: 182~184°C
62		CH ₃	0		フマル酸塩	mp: 180~182°C

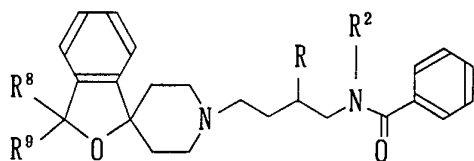
化合物	R	R ²	n	R ⁵	塩等	物性値
63		CH ₃	0		フマル酸塩	mp: 213~214°C
64		CH ₃	1			
65		CH ₃	1			
66		CH ₃	0		塩酸塩	MS:m/z 513[(M+H) ⁺]
67		CH ₃	1		フマル酸塩	mp: 162~163°C
68		CH ₃	2		塩酸塩	MS:m/z 551[(M+H) ⁺]
69		CH ₃	3		塩酸塩	MS:m/z 565[(M+H) ⁺]
70		CH ₃	1		フマル酸塩	mp: 172~174°C

化合物	R	R ²	n	R ⁵	塩等	物性値
71		CH ₃	0		—	MS:m/z 562[(M+H) ⁺]
72		CH ₃	0		フマル酸塩	mp: 187~188°C
73		CH ₃	0		フマル酸塩	mp: 158~160°C
74		CH ₃	0		—	mp: 172~174°C
75		CH ₃	1		フマル酸塩 1.1 水和物	mp: 154~155°C
76		CH ₃	1		フマル酸塩 0.9 水和物	mp: 207~209°C
77		CH ₃	1		フマル酸塩	mp: 166~167°C
78		CH ₃	0		フマル酸塩 0.5 水和物	mp: 168~170°C

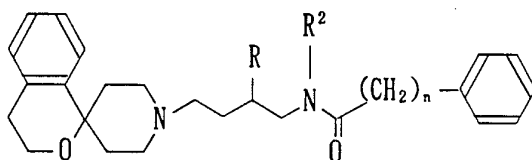
化合物	R	R ²	n	R ⁵	塩等	物性値
79		CH ₃	0		フマル酸塩	mp: 182~183°C
80		CH ₃	0		—	MS:m/z 513[(M+H) ⁺]
81		CH ₃	0		フマル酸塩	mp: 209~210°C
82		CH ₃	1		フマル酸塩	mp: 135~137°C
83		CH ₃	1		フマル酸塩 3水和物	mp: 179~180°C
84		CH ₃	0		—	MS:m/z 538[(M+H) ⁺]
85		CH ₃	1		フマル酸塩 0.5水和物	MS:m/z 627[(M+H) ⁺]



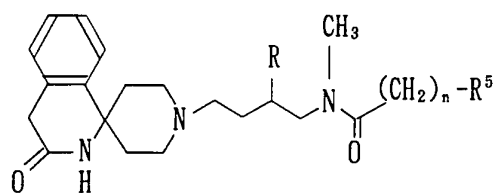
化合物	R	q	R ²	X ¹	n	X ²	塩等	物性値
86		1	CH ₃	C=O	0	NH	フマル酸塩	mp: 166~168°C
87		1	CH ₃	C=O	1	0	フマル酸塩	mp: 177~178°C
88		0		-CH=CH-	0	-	フマル酸塩	mp: 156~158°C
89		1	CH ₃	C=NH	0	-	-	MS:m/z 522[(M+H) ⁺]



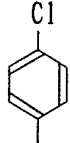
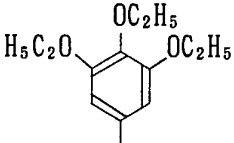
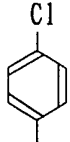
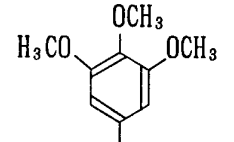
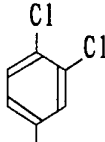
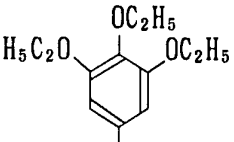
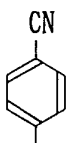

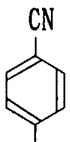
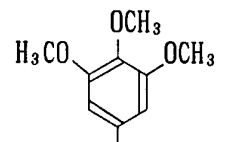
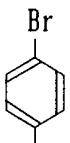
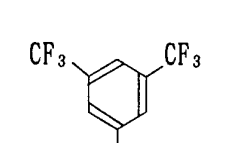
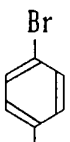
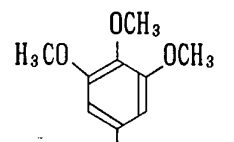
化合物	R ⁸	R ⁹	R	R ²	塩等	物 性 値
90	=O			CH ₃	フマル酸塩	mp 186~187°C
91	-CH(CH ₃) ₂	H		CH ₃		
92	-C ₂ H ₅	H		CH ₃	フマル酸塩	mp 130~132°C

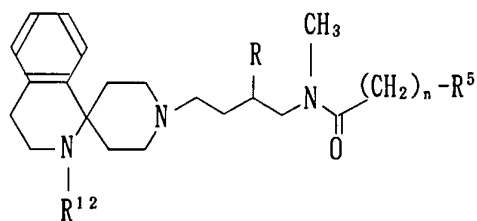


化合物	R	R ²	n	塩等	物 性 値
93		CH ₃	1	フマル酸塩	mp : 154~156°C
94		CH ₃	0	フマル酸塩	mp : 181~184°C

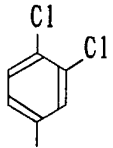
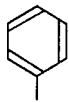
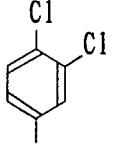
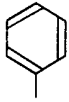
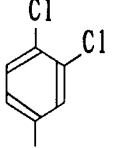
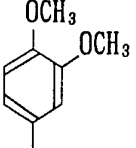
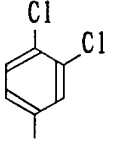
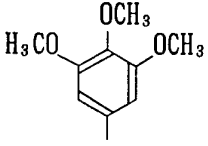
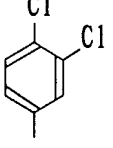
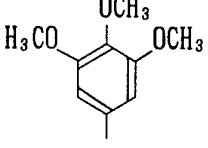

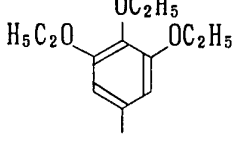


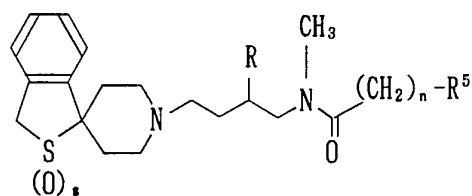
化合物	R	n	R ⁵	塩等	物性値
95		1		フマル酸塩	mp:181~184°C
96		0		フマル酸塩	mp:227~229°C
97		0		フマル酸塩	mp:218°C (分解)
98		0		フマル酸塩	mp:220°C (分解)
99		0		0.5 フマル酸塩 水和物	mp:200°C (分解)
100		0		0.5 フマル酸塩 2水和物	mp:150~153°C
101		0		フマル酸塩	mp:219°C (分解)

化合物	R	n	R ⁵	塩等	物性値
102		0		フマル酸塩 0.8 水和物	mp:180~181°C
103		0		フマル酸塩	mp:141~144°C
104		0		フマル酸塩	mp:217°C (分解)
105		0		フマル酸塩 0.2 水和物	mp:213°C (分解)
106		0		フマル酸塩 1.5 水和物	mp:135~136°C
107		0		フマル酸塩	mp:201°C (分解)
108		0		フマル酸塩 0.5 水和物	mp:179~180°C

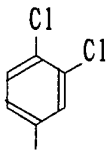
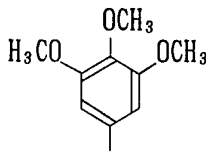
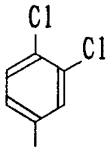
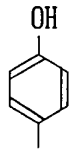
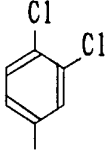
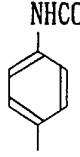


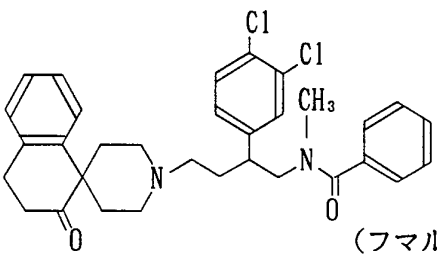
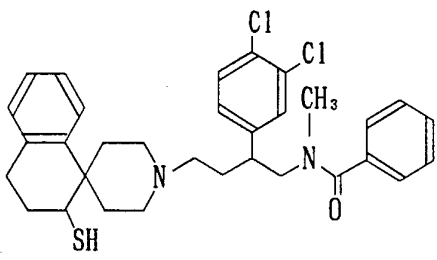
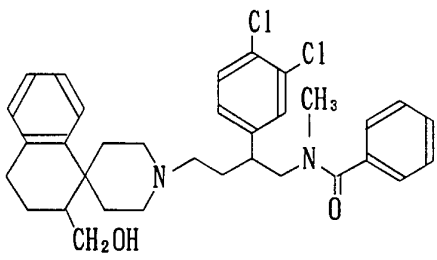
化合物	R ¹²	R	n	R ⁵	塩等	物性値
109	H		0		2 塩酸塩	mp: 192°C (分解)
110	H		0		2 塩酸塩 0.25水和物	mp: 231°C (分解)
111	H		0		2 塩酸塩 0.8水和物	mp: 215~217°C
112	H		0		2 塩酸塩	mp: 210~212°C
113	H		1		2 塩酸塩	mp: 218°C (分解)
114			0		塩酸塩 0.5水和物	MS: m/z 640 [(M+H) ⁺]
115	-COOC ₂ H ₅		0		フマル酸塩	mp: 158~159°C

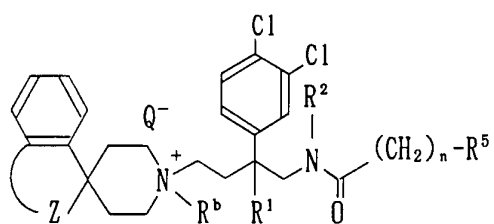
化合物	R ^{1,2}	R	n	R ⁵	塩等	物性値
116	-CHO		0		フマル酸塩 0.25 水和物	mp: 192~193°C
117	-SO ₂ CH ₃		0		フマル酸塩	MS:m/z + 614[(M+H)]
118	-COCH ₃		0		フマル酸塩	mp: 176~177°C
119	-COCH ₃		0		1.5 フマル酸塩 0.9 水和物	mp: 122~124°C
120	H		1		2 塩酸塩 水和物	mp:140°C (分解)
121	H		0		2 塩酸塩 1.4 水和物	mp: 215~222°C



化合物	s	R	n	R ⁵	塩等	物性値
122	0		0		フマル酸塩	mp:196°C (分解)
123	2		0		フマル酸塩 0.25水和物	mp:165~167°C
124	1		0		—	MS:m/z ⁺ 521[(M+H)]
125	1		0		フマル酸塩 0.5 水和物	mp:145~150°C
126	1		0		フマル酸塩	mp:150~153°C
127	1		0		フマル酸塩 0.4 水和物	mp:162~165°C
128	1		0		—	MS:m/z ⁺ 615[(M+H)]

化合物	s	R	n	R ⁵	塩等	物性値
129	1		1		フマル酸塩 水和物	MS:m/z 659[(M+H) ⁺]
130	1		0		0.5 フマル酸塩 水和物	mp:151~156°C
131	1		0		0.5 フマル酸塩 水和物	MS:m/z 612[(M+H) ⁺]

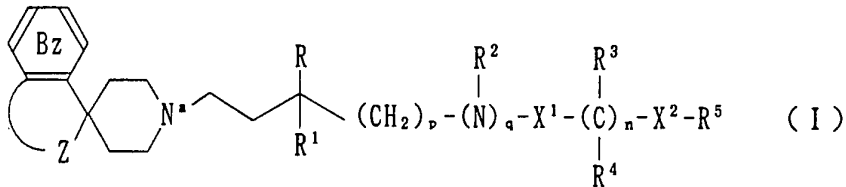
化合物	構造式 (塩等)	物性値
132	 (フマル酸塩)	mp : 175~176°C
133		
134		



化合物	Z	R ^b	R ¹	R ²	n	R ⁵	Q	溶媒和物	物性値
135	-CH ₂ -O-	CH ₃ (ax)	H	CH ₃	0		I	-	(ax) MS:m/z 537[(M-I) ⁺]
136	-CH ₂ -O-	CH ₃ (eq)	H	CH ₃	0		I	-	(eq) MS:m/z 537[(M-I) ⁺]
137	-(CH ₂) ₂ -NH-	CH ₃	H	CH ₃	0		I	-	MS:m/z 550[(M-I) ⁺]
138	-CH ₂ -C(=O)-NH-	CH ₃	H	CH ₃	0		I	1.2 水和物	MS:m/z 654[(M-I) ⁺]

請 求 の 範 囲

1. 一般式 (I) で示されるスピロ化合物、その塩、その水和物又はその溶媒和物



〔式中の記号は以下の意味を表す。〕

N^a : 低級アルキル基若しくはアラルキル基と4級アンモニウム塩を形成してもよい、又はオキシド化されていてもよい窒素原子

Z : $-C(R^8 R^9) - Z^1 -$ 又は $-CH_2 - C(R^{10} R^{11}) - Z^2 -$

Z^1 : 酸素原子又はS(O)。

Z^2 : Z^1 、 NR^{12} 、又は $C(R^{13} R^{14})$

s : 0、1又は2

R : 置換されていてもよいアリール基

n : 0又は1~5の整数

p 及び q : 同一又は異なって、0又は1(但し、 p と q とは同時に0ではない)

X^1 : $-C(=O)-$ 、 $-C(=S)-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-C(=NR^6)-$ 、 $-CH_2-$ 、又は $-CH=CH-$ (但し、 X^1 が $-CH=CH-$ である場合には、 n 及び q がいずれも0であって且つ X^2 が単結合である)

X^2 : 酸素原子、硫黄原子、 $-NR^7-$ 又は単結合(但し、 X^1 が $-C(=NR^6)-$ であって且つ n が0である場合には、 X^2 は硫黄原子、 $-NR^7-$ 又は単結合である)

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 及び R^7 : 1) 同一又は異なって、水素原子又は低級アルキル基(n が2~5の整数である場合には複数の R^3 及び R^4 はそれぞれ同一であるか又は異なることができる)、2) R^1 及び R^2 は一体となって、 p が1の場合には、炭素数1~4個の低級アルキレン基を形成することができ、

pが0の場合には、炭素数2～5個の低級アルキレン基を形成することができ、又は3) nが0であって且つX¹が-C(=O)-、-C(=S)-、-S(=O)-、-SO₂-又は-C(=NR⁶)-である場合には、R²及びR⁷は一体となって炭素数2～4個の低級アルキレン基を形成することができる

R⁵：水素原子、置換されていてもよい低級アルキル基、置換されていてもよい低級アルケニル基、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいシクロアルキル基、置換されていてもよいシクロアルケニル基、又は置換されていてもよいヘテロ環基

R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹：1) 同一又は異なって、水素原子、低級アルキル基、水酸基、低級アルコキシ基、ヒドロキシ低級アルキル基、メルカプト基、低級アルキルチオ基、又はメルカプト低級アルキル基、又は2) R⁸及びR⁹又はR¹⁰及びR¹¹が一体となってオキソ基

R¹²：水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルキルスルホニル基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルカノイル基、シクロアルキルカルボニル基、置換されていてもよいアリールカルボニル基、又は置換されていてもよいアリールオキシカルボニル基

R¹³及びR¹⁴：1) 同一又は異なって、水素原子、水酸基、低級アルコキシ基、メルカプト基又は低級アルキルチオ基、2) 水酸基、低級アルコキシ基、メルカプト基又は低級アルキルチオ基で置換されていてもよい低級アルキル基、又は3) R¹³とR¹⁴が一体となってオキソ基

Bz：1) 未置換ベンゼン環、又は2) 同一又は異なる以下の置換基1～4個で置換されたベンゼン環

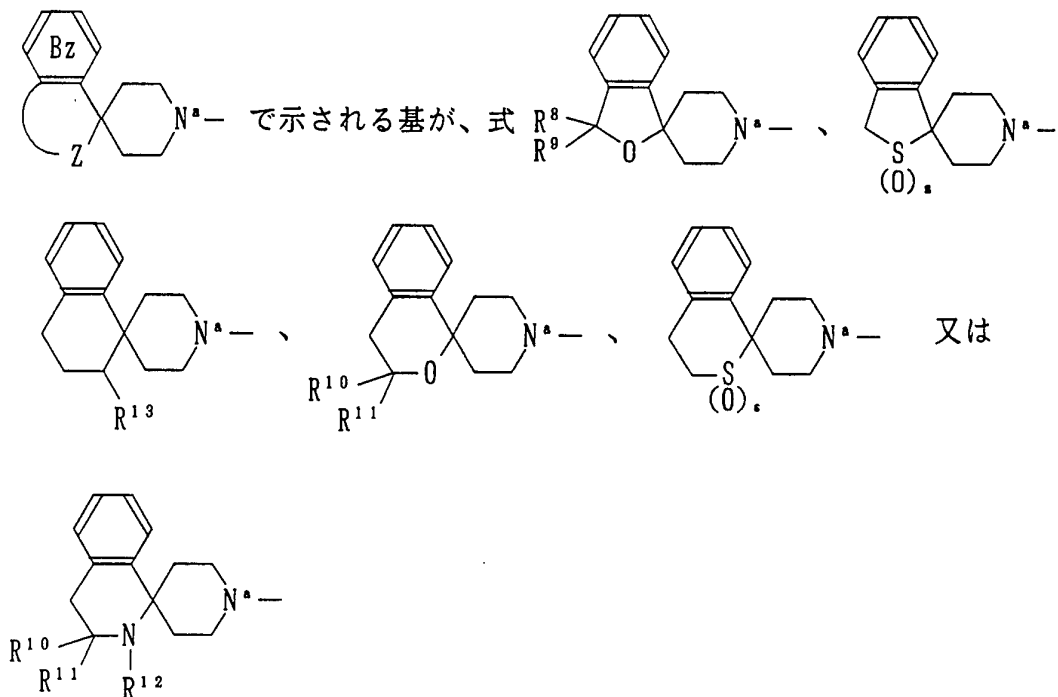
置換基：i) ハロゲン原子、水酸基、低級アルコキシ基、メルカプト基、低級アルキルチオ基、カルボキシ基、低級アルカノイル基、低級アルコキシカルボニル基、ニトロ基、アミノ基、低級アルカノイルアミノ基及若しくは低級アルコキシカルボニルアミノ基、ii) 前記i)の置換基によって置換されていてもよい低級アルキル基若しくは低級アルケニル基又は、iii) 隣接する2つの置換基が一体となってメチレンジオキシ基若しくはエチレンジオキシ基

2. 前記請求の範囲1記載の一般式(I)において、p及びqが1であり、R¹

及びR² が一体となって、炭素数1乃至4個の低級アルキレン基を形成するものである請求項1記載の化合物又はその塩。

3. p及びqが1であり、R¹ 及びR² が同一又は異なって水素原子又は低級アルキル基である請求の範囲1記載の化合物又はその塩。

4. 請求の範囲1記載の一般式(I)で示される化合物において、式



(式中、R⁸ 及びR⁹ が同一又は異なって水素原子又は低級アルキル基、また一体となってオキシ基であり、

R¹⁰及びR¹¹が水素原子又は一体となってオキシ基であり、

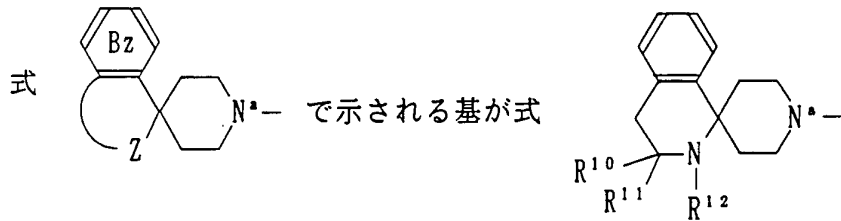
R¹²が水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルキルスルホニル基、低級アルカノイル基又はベンゾイル基であり、

R¹³が水酸基、メルカプト基又はヒドロキシ低級アルキル基であり、

R¹⁴が水素原子又はR¹³と一体となってオキシ基である)

である請求の範囲2又は3記載の化合物又はその塩。

5. 前記請求の範囲1記載の一般式(I)で示される化合物において



で示される基である請求の範囲 4 記載の化合物又はその塩。

6. 前記請求の範囲 1 記載の一般式 (I) で示される化合物において、R が 1) 未置換フェニル基若しくは未置換ナフチル基であるか、又は 2) 同一又は異なる置換基 1~4 個で置換されたフェニル基であって、その置換基が、i) ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、水酸基、低級アルコキシ基、メルカプト基、低級アルキルチオ基、カルボキシ基、低級アルカノイル基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、カルバモイル基、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、モノ低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基若しくは低級アルカノイルアミノ基、ii) 前記 i) の置換基によって置換されていてもよい低級アルキル基、低級アルケニル基若しくは低級アルキニル基、又は iii) 隣接する 2 つの置換基が一体となって炭素数 3~4 個のアルキレン基、メチレンジオキシ基若しくはエチレンジオキシ基である、請求の範囲 1 記載の化合物又はその塩。

7. R が、1) 未置換フェニル基、未置換ナフチル基、又は 2) ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、低級アルコキシ基、シアノ基、低級アルキル基、若しくはメチレンジオキシ基で置換されたフェニル基である請求の範囲 6 記載の化合物又はその塩。

8. 1' - [2 - [3 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 1 - [(3 - イソプロポキシフェニル) アセチル] - 3 - ピペリジル] エチル] - 1' (a) - メチル - 3, 4 - ジヒドロスピロ [イソキノリン - 1 (2H), 4' - ピペリジニウム] の塩。

9. 1' - [2 - [3 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 1 - [(3 - イソプロポキシフェニル) アセチル] - 3 - ピペリジル] エチル] - 1' (a) - メチル - 3 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロスピロ [イソキノリン - 1 (2H), 4' -

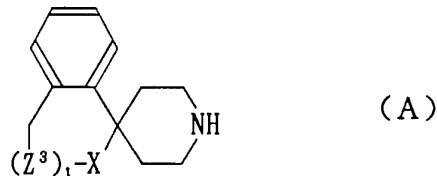
ピペリジニウム]の塩。

10. N-[2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-(3-オキソ-3,4-ジヒドロスピロ[イソキノリン-1(2H),4'-ピペリジン]-1'-イル)ブチル]-N-メチルベンズアミド又はその塩。

11. N-[2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-(3-オキソ-3,4-ジヒドロスピロ[イソキノリン-1(2H),4'-ピペリジン]-1'-イル)ブチル]-3,4,5-トリメトキシ-N-メチルベンズアミド又はその塩。

12. 1'-[4-(N-ベンゾイル-N-メチルアミノ)-3-(3,4-ジクロロフェニル)ブチル]スピロ[ベンゾ[c]チオフェン-1(3H),4'-ピペリジン]2-オキシド又はその塩。

13. 一般式(A)で示されるスピロ化合物又はその塩。



[式中の記号は以下の意味を表す。

X: -O-, -NH-又は-SO₂-

Z³: -CH₂-又は-C(=O)-

t: 0又は1(但し、tが0である場合にはXは-SO₂-であるものとし、Z³が-C(=O)-である場合にはXは-O-であるものとする)

14. 請求の範囲1記載の化合物又はその薬学上許容される塩を有効成分として含有することからなる医薬組成物。

15. 請求の範囲1記載の化合物又はその薬学上許容される塩を有効成分とするタキキニン受容体拮抗剤。

16. タキキニン受容体が、サブスタンスP受容体及び/又はニューロキニンA受容体である請求の範囲15記載の拮抗剤。

17. タキキニンの介在する不安、うつ、精神症及び分裂症を含む中枢神経系の疾患; AIDSにおける痴呆、アルツハイマー型の老年性痴呆、アルツハイマー

病、ダウン症候群、脱髄性疾患、筋萎縮性側索硬化症、神経障害、末梢神経障害、及び神経痛を含む神経変性性疾患；慢性閉塞性肺疾患、気管支炎、肺炎、気管支収縮、喘息を含む呼吸器疾患；炎症性大腸疾患（IBD）、乾癬、結合組織炎、骨関節炎、及び関節リウマチを含む炎症性疾患；湿疹及び鼻炎を含むアレルギー疾患；蔓植物に対する過敏性疾患を含む過敏性疾患；結膜炎、春季結膜炎、種々の炎症性眼疾患に伴う血液－眼房水関門の破壊、眼内圧上昇及び縮瞳を含む眼科疾患；接触性皮膚炎、アトピー性皮膚炎、蕁麻疹、及びその他の湿疹様皮膚炎を含む皮膚疾患；アルコール依存症を含む耽弱症；ストレスによる体性疾患；肩・手症候群を含む反射性交感神経ジストロフィー；気分変調；移植片の拒絶を含む望ましくない免疫反応及び全身性紅斑性狼瘡を含む免疫増強、或は免疫抑制に関連した疾患；内臓を調節する神経の異常による疾患、潰瘍性大腸炎、クローン病を含む消化器疾患；X線照射、化学療法剤、毒物、毒素、妊娠、前庭障害、術後病、胃腸閉塞、胃腸運動低下、内臓痛、偏頭痛、頭蓋内圧増加、頭蓋内圧減少又は各種薬物投与に伴う副作用により誘発される嘔吐を含む嘔吐；尿失禁を含む膀胱機能疾患；膠原病、強皮症、肝蛭感染による好酸球増多症；狭心症、偏頭痛、及びレイノー病を含む血管拡張、或は収縮による血流の異常による疾患；偏頭痛を含む痛み侵害受容の疼痛；からなるタキキニン介在性疾患の予防又は治療剤である請求の範囲15記載の拮抗剤。

18. 慢性閉塞性肺疾患、気管支炎、肺炎、気管支収縮、喘息を含む呼吸器疾患の予防又は治療剤である請求の範囲17記載の拮抗剤。

19. 湿疹及び鼻炎を含むアレルギー性疾患の予防又は治療剤である請求の範囲17記載の拮抗剤。

20. 結膜炎、春季結膜炎、種々の炎症性眼疾患に伴う血液－眼房水関門の破壊、眼内圧上昇及び縮瞳を含む眼科疾患の予防又は治療剤である請求の範囲17記載の拮抗剤。

21. 不安、うつ病、精神症又は分裂症を含む中枢神経系の疾患の予防又は治療剤である請求の範囲17記載の拮抗剤。

22. 偏頭痛を含む痛み侵害受容の疼痛の予防又は治療剤である請求の範囲17記載の拮抗剤。

23. X線照射、化学療法剤、毒物、毒素、妊娠、前庭障害、術後病、胃腸閉塞、胃腸運動低下、内臓痛、偏頭痛、頭蓋内圧増加、頭蓋内圧減少又は各種薬物の投与に伴う副作用により誘発される嘔吐を含む嘔吐の予防又は治療剤である請求の範囲17記載の拮抗剤。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP95/00713

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl⁶ C07D221/20, 471/20, 491/107, 495/10, A61K31/435, 31/44,
31/47, 31/495

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)

Int. Cl⁶ C07D221/20, 471/20, 491/107, 495/10, A61K31/435, 31/44,
31/47, 31/495

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

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

CAS ONLINE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP, 50-89363, A (Hoechst AG.), July 17, 1975 (17. 07. 75) & US, 3985889, A & DE, 2458176, A	1 - 23
A	JP, 53-132578, A (Hoechst AG.), November 18, 1978 (18. 11. 78) (Family: none)	1 - 23
A	JP, 55-143980, A (Daiichi Pharmaceutical Co., Ltd.), November 10, 1980 (10. 11. 80) (Family: none)	1 - 23
A	JP, 3-184959, A (Merck Sharp & Dohme Ltd.), August 12, 1991 (12. 08. 91) & EP, 414289, A	1 - 23
A	EP, 431943, A (MERCK & CO., INC.), June 12, 1991 (12. 06. 91) (Family: none)	1 - 23



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 document 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

May 22, 1995 (22. 05. 95)

Date of mailing of the international search report

June 13, 1995 (13. 06. 95)

Name and mailing address of the ISA/

Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))
Int. Cl.⁰ C07D221/20, 471/20, 491/107, 495/10,
A61K31/435, 31/44, 31/47, 31/495

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.⁰ C07D221/20, 471/20, 491/107, 495/10,
A61K31/435, 31/44, 31/47, 31/495

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

国際調査で使用了電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAS ONLINE

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 請求の範囲の番号
A	JP, 50-89363, A (ヘキスト・アクチーエンゲゼルシャフト), 17. 7月. 1975 (17. 07. 75) &US, 3985889, A&DE, 2458176, A	1-23
A	JP, 53-132578, A (ヘキスト・アクチーエンゲゼルシャフト), 18. 11月. 1978 (18. 11. 78) (ファミリーなし)	1-23

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」 先行文献ではあるが、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

22. 05. 95

国際調査報告の発送日

13.06.95

名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)
 郵便番号100
 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)

佐野 整博 印

4 C 7 0 1 9

電話番号 03-3581-1101 内線

3 4 5 2

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 請求の範囲の番号
A	JP, 55-143980, A (第一製薬株式会社), 10. 11月. 1980 (10. 11. 80) (ファミリーなし)	1-23
A	JP, 3-184959, A (メルク シャープ エンド ドーム リミテッド), 12. 8月. 1991 (12. 08. 91) &EP, 414289, A	1-23
A	EP, 431943, A (MERCK & CO. INC.), 12. 6月. 1991 (12. 06. 91) (ファミリーなし)	1-23