

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2010-523729

(P2010-523729A)

(43) 公表日 平成22年7月15日 (2010.7.15)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C 0 7 D 491/20 (2006.01)	C 0 7 D 491/20 C S P	4 C 0 5 0
A 6 1 K 31/438 (2006.01)	A 6 1 K 31/438	4 C 0 8 6
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 O 5	
A 6 1 P 1/12 (2006.01)	A 6 1 P 1/12	
A 6 1 P 3/04 (2006.01)	A 6 1 P 3/04	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 84 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2010-503403 (P2010-503403)
 (86) (22) 出願日 平成20年4月16日 (2008.4.16)
 (85) 翻訳文提出日 平成21年11月27日 (2009.11.27)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2008/003043
 (87) 国際公開番号 W02008/125349
 (87) 国際公開日 平成20年10月23日 (2008.10.23)
 (31) 優先権主張番号 07384021.7
 (32) 優先日 平成19年4月16日 (2007.4.16)
 (33) 優先権主張国 欧州特許庁 (EP)

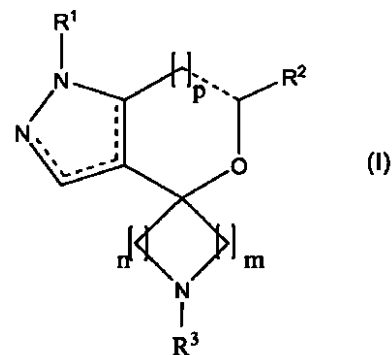
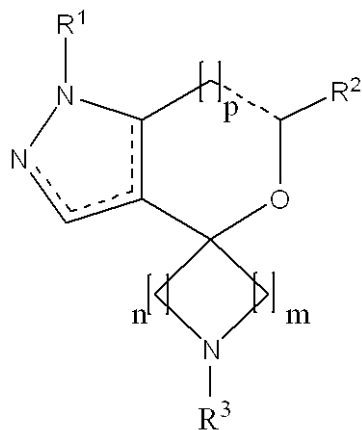
(71) 出願人 504379198
 ラボラトリオス・デル・デエレ・エステベ
 ・エセ・ア
 スペイン国, バルセロナ エ-0804
 1・221, アヴェニダ・マレ・デ・
 デウ・デ・モントセラト
 (74) 代理人 100084308
 弁理士 岩見谷 周志
 (72) 発明者 ヴェンシュ, ベルンハルト
 ドイツ国, ミュンスター・48161, ボ
 ルケンフェルト・283
 (72) 発明者 シェプマン, ディルク
 ドイツ国, ミュンスター・48147, カ
 ナルシュトラーク・57

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 スピロ-ピラノ-ピラゾール誘導体

(57) 【要約】

本発明は、シグマ (σ) レセプターに対して薬理的活性を有する式(I)の化合物、そして特に、いくつかのスピロ-ピラノ-ピラゾール誘導体、かかる化合物の製造法、該化合物を含む薬学的組成物、及び該化合物の治療及び予防、特に精神病の治療、への使用に関する。



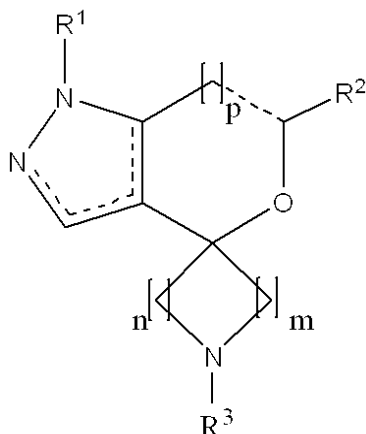
【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

一般式 (I) の化合物：

【化 1】



(I)

〔式中、

m は 1、2 又は 3 から選択され、n は 1、2 又は 3 から選択され、そして $m + n$ は 3、4 又は 5 であり；

p は 0 又は 1 から選択され；

点線 $\cdots$ は、二重結合又は一重結合であり；

p が 1 の場合、点線 $\cdots$ は二重結合又は一重結合であり；

p が 0 の場合、点線 $\cdots$ は一重結合であり；

R^1 は、水素；少なくとも一置換された、直線状若しくは分岐状の C_{1-6} 脂肪族基；場合によっては少なくとも一置換されたアリール；場合によっては少なくとも一置換されたアルキル-アリールから選ばれ；

R^2 は、水素；場合によっては少なくとも一置換された、直線状若しくは分岐状の C_{1-6} 脂肪族基； $O-R$ （ここで R は、H、又は場合によっては少なくとも一置換された、直線状若しくは分岐状の C_{1-6} 脂肪族基）から選ばれ；

R^3 は、水素；場合によっては少なくとも一置換された、直線状若しくは分岐状の C_{1-18} 脂肪族基；場合によっては少なくとも一置換されたアリール；場合によっては少なくとも一置換された複素環式基；場合によっては少なくとも一置換されたシクロアルキル；場合によっては少なくとも一置換されたアルキル-複素環式基；又は場合によっては少なくとも一置換されたアルキル-シクロアルキル；又は $COOR'$ （ここで、 R' は、H 又は C_{1-4} -アルキルである）から選ばれる〕、

場合によってはその立体異性体の 1 種の形態、好ましくはエナンチオマー又はジアステレオマー、そのラセミ体、又はその立体異性体、好ましくはエナンチオマー及び／又はジアステレオマー、の少なくとも 2 種のあらゆる混合比の混合物の形態の上記化合物、又はその対応する塩、又はその対応する溶媒和物。

【請求項 2】

R^1 が、水素；少なくとも一置換された、直線状若しくは分岐状の C_{1-6} 脂肪族基；場合によっては少なくとも一置換されたアリールから選ばれ；特に R^1 が、直線状若しくは分岐状の C_{1-4} -アルキル；又は場合によっては少なくとも一置換されたアリールから選ばれ；更に好ましくは、 R^1 が CH_3 又はフェニルから選ばれる、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

R^2 が、H；又は OR （ここで R は、H 又は場合によっては少なくとも一置換された、

10

20

30

40

50

直線状若しくは分岐状の C_{1-6} - 脂肪族基である) から選ばれ; 特に R^2 が、H 又は O R (ここで R は、H 又は場合によっては少なくとも一置換された、直線状若しくは分岐状の C_{1-4} - アルキル基である) から選ばれ; 更に好ましくは、 R^2 が、H、OH 又は O CH_3 から選ばれる、請求項 1 又は 2 に記載の化合物。

【請求項 4】

R^3 が、H; 場合によっては少なくとも一置換された、直線状若しくは分岐状の C_{1-18} - 脂肪族基; 場合によっては少なくとも一置換されたアルキル-アリール; 場合によっては少なくとも一置換されたアルキル-複素環式基; 又は場合によっては少なくとも一置換されたアルキル-シクロアルキルから選ばれる、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の化合物。

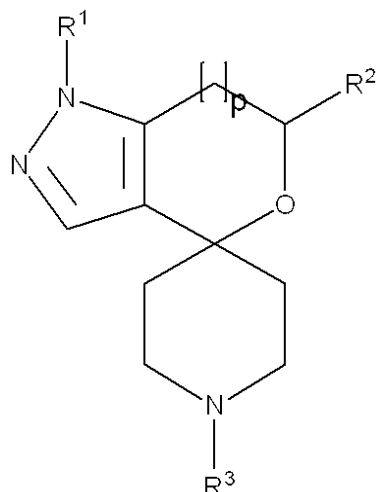
【請求項 5】

m 及び n が、1 又は 2 から選ばれ、そして $m+n$ が 3 又は 4 から選ばれる、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 6】

一般式 Ia の化合物:

【化 2】



Ia

〔式中、

p は 0 又は 1 から選ばれ;

R^1 は、水素; 少なくとも一置換された、直線状若しくは分岐状の C_{1-6} - 脂肪族基; 場合によっては少なくとも一置換されたアリール; 場合によっては少なくとも一置換されたアルキル-アリールから選ばれ;

R^2 は、水素; 場合によっては少なくとも一置換された、直線状若しくは分岐状の C_{1-6} - 脂肪族基; 又は OR (R は、H、又は場合によっては少なくとも一置換された、直線状若しくは分岐状の C_{1-6} - 脂肪族基である) から選ばれ;

R^3 は、水素; 場合によっては少なくとも一置換された、直線状若しくは分岐状の C_{1-18} - 脂肪族基; 場合によっては少なくとも一置換されたアリール; 場合によっては少なくとも一置換された複素環式基; 場合によっては少なくとも一置換されたシクロアルキル; 場合によっては少なくとも一置換されたアルキル-アリール; 場合によっては少なくとも一置換されたアルキル-複素環式基; 場合によっては少なくとも一置換されたアルキル-シクロアルキル; 又は $COOR'$ (R' は H 又は C_{1-4} - アルキルである) から選ばれる。〕。

【請求項 7】

R^1 が、水素; 少なくとも一置換された、直線状若しくは分岐状の C_{1-6} - 脂肪族基; 場合によっては少なくとも一置換されたアリールから選ばれ; 特に R^1 が、直線状若しくは分岐状の C_{1-4} - アルキル; 又は場合によっては少なくとも一置換されたアリール

から選ばれる；更に好ましくは R^1 が、 CH_3 又はフェニルから選ばれる、請求項 6 に記載の化合物。

【請求項 8】

R^2 が、H；OR（R は H 又は場合によっては少なくとも一置換された直線状若しくは分岐状の C_{1-6} - アルキルである）基から選ばれる；特に R^2 が、H；OH 又は直線状若しくは分岐状の OC_{1-4} - アルキル基から選ばれる；更に好ましくは、 R^2 が、H、OH 又は OCH_3 から選ばれる、請求項 6 又は 7 に記載の化合物。

【請求項 9】

R^3 が、H；場合によっては少なくとも一置換された直線状若しくは分岐状の C_{1-18} - 脂肪族基；場合によっては少なくとも一置換されたアルキル-アリール；場合によっては少なくとも一置換されたアルキル-複素環式基；又は場合によっては少なくとも一置換されたアルキル-シクロアルキルから選ばれる、請求項 6～8 のいずれか 1 項に記載の化合物。

10

【請求項 10】

R^3 が、水素、直線状若しくは分岐状の C_{1-10} - アルキル；直線状若しくは分岐状の C_{1-10} - アルケニル；場合によっては少なくとも一置換された C_{1-6} - アルキル-アリール；場合によっては少なくとも一置換された C_{1-6} - アルキル-複素環式基；又は場合によっては少なくとも一置換された C_{1-6} - アルキル-シクロアルキルから選ばれる；

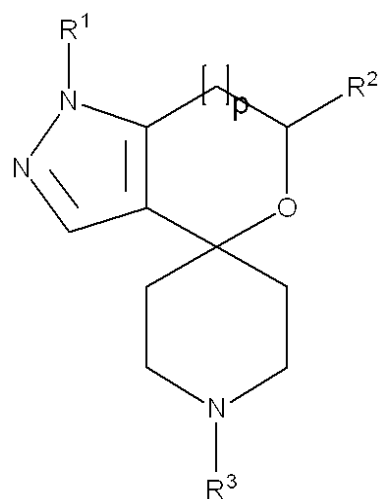
好ましくは R^3 が、水素；直線状若しくは分岐状の C_{1-10} - アルキル；直線状若しくは分岐状の C_{3-8} - アルケニル；場合によっては少なくとも一置換された C_{1-6} - アルキル-アリール；場合によっては少なくとも一置換された C_{1-6} - アルキル-複素環式基；又は場合によっては少なくとも一置換された C_{1-6} - アルキル- C_{4-8} - シクロアルキルから選ばれる、請求項 6～9 のいずれか 1 項に記載の化合物。

20

【請求項 11】

一般式 I a の化合物：

【化 3】



30

I a

40

〔式中、

p は、0 又は 1 から選ばれる；

R^1 は、直線状若しくは分岐状の C_{1-4} - アルキル；又は場合によっては少なくとも一置換されたアリールから選ばれる；

R^2 は、H；OH、又は直線状若しくは分岐状の OC_{1-4} - アルキル基から選ばれる；

R^3 は、水素；直線状若しくは分岐状の C_{1-10} - アルキル；直線状若しくは分岐状の C_{3-8} - アルケニル；場合によっては少なくとも一置換された C_{1-6} - アルキル-アリール；場合によっては少なくとも一置換された C_{1-6} - アルキル-複素環式基；又は

50

場合によっては少なくとも一置換された C₁ - 6 - アルキル - C₄ - 8 - シクロアルキルから選ばれる。】。

【請求項 12】

上記化合物が、下記から選ばれる請求項 1 に記載の化合物：

- 6'-メトキシ-1'-フェニル-4', 6'-ジヒドロ-1'-H-スピロ [ピペリジン-4, 4'-フロ [3, 4-c] ピラゾール] ;
- 1-ベンジル-6'-メトキシ-1'-フェニル-4', 6'-ジヒドロ-1'-H-スピロ [ピペリジン-4, 4'-フロ [3, 4-c] ピラゾール] ;
- 1-ブチル-6'-メトキシ-1'-フェニル-4', 6'-ジヒドロ-1'-H-スピロ [ピペリジン-4, 4'-フロ [3, 4-c] ピラゾール] ; 10
- 1-ベンジル-6'-メトキシ-1'-フェニル-6', 7'-ジヒドロ-1'-H-スピロ [ピペリジン-4, 4'-ピラノ [4, 3-c] ピラゾール] ;
- 6'-メトキシ-1'-フェニル-1-プロピル-6', 7'-ジヒドロ-1'-H-スピロ [ピペリジン-4, 4'-ピラノ [4, 3-c] ピラゾール] ;
- 1-イソプロピル-6'-メトキシ-1'-フェニル-6', 7'-ジヒドロ-1'-H-スピロ [ピペリジン-4, 4'-ピラノ [4, 3-c] ピラゾール] ;
- 1-ブチル-6'-メトキシ-1'-フェニル-6', 7'-ジヒドロ-1'-H-スピロ [ピペリジン-4, 4'-ピラノ [4, 3-c] ピラゾール] ;
- 1-イソブチル-6'-メトキシ-1'-フェニル-6', 7'-ジヒドロ-1'-H-スピロ [ピペリジン-4, 4'-ピラノ [4, 3-c] ピラゾール] ; 20
- 6'-メトキシ-1-ペンチル-1'-フェニル-6', 7'-ジヒドロ-1'-H-スピロ [ピペリジン-4, 4'-ピラノ [4, 3-c] ピラゾール] ;
- 1-イソペンチル-6'-メトキシ-1'-フェニル-6', 7'-ジヒドロ-1'-H-スピロ [ピペリジン-4, 4'-ピラノ [4, 3-c] ピラゾール] ;
- 6'-メトキシ-1-(3-メチルブタ-2-エン-1-イル)-1'-フェニル-6', 7'-ジヒドロ-1'-H-スピロ [ピペリジン-4, 4'-ピラノ [4, 3-c] ピラゾール] ;
- 6'-メトキシ-1-オクチル-1'-フェニル-6', 7'-ジヒドロ-1'-H-スピロ [ピペリジン-4, 4'-ピラノ [4, 3-c] ピラゾール] ;
- 1-(シクロヘキサン-1-イルメチル)-6'-メトキシ-1'-フェニル-6', 7'-ジヒドロ-1'-H-スピロ [ピペリジン-4, 4'-ピラノ [4, 3-c] ピラゾール] ; 30
- 6'-メトキシ-1'-フェニル-1-(2-フェニルエチル)-6', 7'-ジヒドロ-1'-H-スピロ [ピペリジン-4, 4'-ピラノ [4, 3-c] ピラゾール] ;
- 6'-メトキシ-1'-フェニル-1-(3-フェニルプロピル)-6', 7'-ジヒドロ-1'-H-スピロ [ピペリジン-4, 4'-ピラノ [4, 3-c] ピラゾール] ;
- 6'-メトキシ-1'-フェニル-1-(4-フェニルブチル)-6', 7'-ジヒドロ-1'-H-スピロ [ピペリジン-4, 4'-ピラノ [4, 3-c] ピラゾール] ; 40
- 1-(フラン-2-イルメチル)-6'-メトキシ-1'-フェニル-6', 7'-ジヒドロ-1'-H-スピロ [ピペリジン-4, 4'-ピラノ [4, 3-c] ピラゾール] ;
- 6'-メトキシ-1-(4-メトキシベンジル)-1'-フェニル-6', 7'-ジヒドロ-1'-H-スピロ [ピペリジン-4, 4'-ピラノ [4, 3-c] ピラゾール] ;
- 1-(4-フルオルベンジル)-6'-メトキシ-1'-フェニル-6', 7'-ジヒドロ-1'-H-スピロ [ピペリジン-4, 4'-ピラノ [4, 3-c] ピラゾール] ; 50

1-ベンジル-6'-メトキシ-1'-メチル-6', 7'-ジヒドロ-1'H-スピロ [ピペリジン-4, 4'-ピラノ [4, 3-c] ピラゾール] ;

6'-メトキシ-1'-メチル-6', 7'-ジヒドロ-1'H-スピロ [ピペリジン-4, 4'-ピラノ [4, 3-c] ピラゾール] ;

6'-メトキシ-1'-メチル-1-(3-フェニルプロピル)-6', 7'-ジヒドロ-1'H-スピロ [ピペリジン-4, 4'-ピラノ [4, 3-c] ピラゾール] ;

1-(4-フルオルベンジル)-6'-メトキシ-1'-メチル-6', 7'-ジヒドロ-1'H-スピロ [ピペリジン-4, 4'-ピラノ [4, 3-c] ピラゾール] ;

1-イソペンチル-6'-メトキシ-1'-メチル-6', 7'-ジヒドロ-1'H-スピロ [ピペリジン-4, 4'-ピラノ [4, 3-c] ピラゾール] ;

6'-メトキシ-1'-メチル-1-プロピル-6', 7'-ジヒドロ-1'H-スピロ [ピペリジン-4, 4'-ピラノ [4, 3-c] ピラゾール] ;

1-ベンジル-1'-メチル-6', 7'-ジヒドロ-1'H-スピロ [ピペリジン-4, 4'-ピラノ [4, 3-c] ピラゾール] -6'-オール ;

1-ベンジル-1'-メチル-1'H-スピロ [ピペリジン-4, 4'-ピラノ [4, 3-c] ピラゾール] ;

1-ベンジル-1'-メチル-6', 7'-ジヒドロ-1'H-スピロ [ピペリジン-4, 4'-ピラノ [4, 3-c] ピラゾール] ; 又は

1'-メチル-6', 7'-ジヒドロ-1'H-スピロ [ピペリジン-4, 4'-ピラノ [4, 3-c] ピラゾール] ;

1-ベンジル-6'-ヒドロキシ-1'-フェニル-6', 7'-ジヒドロ-1'H-スピロ [ピペリジン-4, 4'-ピラノ [4, 3-c] ピラゾール] ;

1-ベンジル-1'-フェニル-6', 7'-ジヒドロ-1'H-スピロ [ピペリジン-4, 4'-ピラノ [4, 3-c] ピラゾール] ;

1'-フェニル-6', 7'-ジヒドロ-1'H-スピロ [ピペリジン-4, 4'-ピラノ [4, 3-c] ピラゾール] ;

1-イソペンチル-1'-フェニル-6', 7'-ジヒドロ-1'H-スピロ [ピペリジン-4, 4'-ピラノ [4, 3-c] ピラゾール] ;

1-(3-メチルブタ-2-エン-1-イル)-1'-フェニル-6', 7'-ジヒドロ-1'H-スピロ [ピペリジン-4, 4'-ピラノ [4, 3-c] ピラゾール] ;

1'-フェニル-1-(3-フェニルプロピル)-6', 7'-ジヒドロ-1'H-スピロ [ピペリジン-4, 4'-ピラノ [4, 3-c] ピラゾール] ;

1-イソペンチル-1'-メチル-6', 7'-ジヒドロ-1'H-スピロ [ピペリジン-4, 4'-ピラノ [4, 3-c] ピラゾール] ;

1-(3-メチルブタ-2-エン-1-イル)-1'-メチル-6', 7'-ジヒドロ-1'H-スピロ [ピペリジン-4, 4'-ピラノ [4, 3-c] ピラゾール] ;

1'-メチル-1-(3-フェニルプロピル)-6', 7'-ジヒドロ-1'H-スピロ [ピペリジン-4, 4'-ピラノ [4, 3-c] ピラゾール] ; 又は

1-(シクロヘキサン-1-イルメチル)-1'-フェニル-6', 7'-ジヒドロ-1'H-スピロ [ピペリジン-4, 4'-ピラノ [4, 3-c] ピラゾール] ;

場合によってはその立体異性体の1種の形態、好ましくはエナンチオマー又はジアステレオマー、そのラセミ体、又はその立体異性体、好ましくはエナンチオマー及び／又はジアステレオマー、の少なくとも2種のあらゆる混合比の混合物の形態の上記化合物、又はその対応する塩、又はその対応する溶媒和物 ;

好ましくは下記から選ばれる請求項1に記載の化合物 :

6'-メトキシ-1'-フェニル-4', 6'-ジヒドロ-1'H-スピロ [

10

20

30

40

50

- ピペリジン-4, 4'-フロ[3, 4-c]ピラゾール];
 1-ベンジル-6'-メトキシ-1'-フェニル-4', 6'-ジヒドロ-1'
 'H-スピロ[ピペリジン-4, 4'-フロ[3, 4-c]ピラゾール];
 1-ブチル-6'-メトキシ-1'-フェニル-4', 6'-ジヒドロ-1'
 H-スピロ[ピペリジン-4, 4'-フロ[3, 4-c]ピラゾール];
 1-ベンジル-6'-メトキシ-1'-フェニル-6', 7'-ジヒドロ-1'
 'H-スピロ[ピペリジン-4, 4'-ピラノ[4, 3-c]ピラゾール];
 6'-メトキシ-1'-フェニル-1-プロピル-6', 7'-ジヒドロ-1'
 'H-スピロ[ピペリジン-4, 4'-ピラノ[4, 3-c]ピラゾール];
 1-イソプロピル-6'-メトキシ-1'-フェニル-6', 7'-ジヒドロ-1'
 1'H-スピロ[ピペリジン-4, 4'-ピラノ[4, 3-c]ピラゾール];
 1-ブチル-6'-メトキシ-1'-フェニル-6', 7'-ジヒドロ-1'
 H-スピロ[ピペリジン-4, 4'-ピラノ[4, 3-c]ピラゾール];
 1-イソブチル-6'-メトキシ-1'-フェニル-6', 7'-ジヒドロ-1'
 'H-スピロ[ピペリジン-4, 4'-ピラノ[4, 3-c]ピラゾール];
 6'-メトキシ-1-ペンチル-1'-フェニル-6', 7'-ジヒドロ-1'
 'H-スピロ[ピペリジン-4, 4'-ピラノ[4, 3-c]ピラゾール];
 1-イソペンチル-6'-メトキシ-1'-フェニル-6', 7'-ジヒドロ-1'
 1'H-スピロ[ピペリジン-4, 4'-ピラノ[4, 3-c]ピラゾール];
 6'-メトキシ-1-(3-メチルブタ-2-エン-1-イル)-1'-フェニル-
 6', 7'-ジヒドロ-1'H-スピロ[ピペリジン-4, 4'-ピラノ[4, 3-c]ピラゾール];
 6'-メトキシ-1-オクチル-1'-フェニル-6', 7'-ジヒドロ-1'
 'H-スピロ[ピペリジン-4, 4'-ピラノ[4, 3-c]ピラゾール];
 1-(シクロヘキサン-1-イルメチル)-6'-メトキシ-1'-フェニル-6'
 ', 7'-ジヒドロ-1'H-スピロ[ピペリジン-4, 4'-ピラノ[4, 3-c]ピラゾール];
 6'-メトキシ-1'-フェニル-1-(2-フェニルエチル)-6', 7'-
 ジヒドロ-1'H-スピロ[ピペリジン-4, 4'-ピラノ[4, 3-c]ピラゾール];
 6'-メトキシ-1'-フェニル-1-(3-フェニルプロピル)-6', 7'-
 ジヒドロ-1'H-スピロ[ピペリジン-4, 4'-ピラノ[4, 3-c]ピラゾール];
 6'-メトキシ-1'-フェニル-1-(4-フェニルブチル)-6', 7'-
 ジヒドロ-1'H-スピロ[ピペリジン-4, 4'-ピラノ[4, 3-c]ピラゾール];
 1-(フラン-2-イルメチル)-6'-メトキシ-1'-フェニル-6', 7'-
 ジヒドロ-1'H-スピロ[ピペリジン-4, 4'-ピラノ[4, 3-c]ピラゾール];
 6'-メトキシ-1-(4-メトキシベンジル)-1'-フェニル-6', 7'-
 ジヒドロ-1'H-スピロ[ピペリジン-4, 4'-ピラノ[4, 3-c]ピラゾール];
 1-(4-フルオルベンジル)-6'-メトキシ-1'-フェニル-6', 7'-
 ジヒドロ-1'H-スピロ[ピペリジン-4, 4'-ピラノ[4, 3-c]ピラゾール];
 1-ベンジル-6'-メトキシ-1'-メチル-6', 7'-ジヒドロ-1'
 H-スピロ[ピペリジン-4, 4'-ピラノ[4, 3-c]ピラゾール];
 6'-メトキシ-1'-メチル-6', 7'-ジヒドロ-1'H-スピロ[ピ
 ペリジン-4, 4'-ピラノ[4, 3-c]ピラゾール];
 6'-メトキシ-1'-メチル-1-(3-フェニルプロピル)-6', 7'-

ジヒドロ-1'-H-スピロ [ピペリジン-4, 4'-ピラノ [4, 3-c] ピラゾール] ;

1-(4-フルオルベンジル)-6'-メトキシ-1'-メチル-6', 7'-ジヒドロ-1'-H-スピロ [ピペリジン-4, 4'-ピラノ [4, 3-c] ピラゾール] ;

1-イソペンチル-6'-メトキシ-1'-メチル-6', 7'-ジヒドロ-1'-H-スピロ [ピペリジン-4, 4'-ピラノ [4, 3-c] ピラゾール] ;

6'-メトキシ-1'-メチル-1-プロピル-6', 7'-ジヒドロ-1'-H-スピロ [ピペリジン-4, 4'-ピラノ [4, 3-c] ピラゾール] ;

1-ベンジル-1'-メチル-6', 7'-ジヒドロ-1'-H-スピロ [ピペリジン-4, 4'-ピラノ [4, 3-c] ピラゾール] -6'-オール ;

1-ベンジル-1'-メチル-1'-H-スピロ [ピペリジン-4, 4'-ピラノ [4, 3-c] ピラゾール] ;

1-ベンジル-1'-メチル-6', 7'-ジヒドロ-1'-H-スピロ [ピペリジン-4, 4'-ピラノ [4, 3-c] ピラゾール] ; 又は

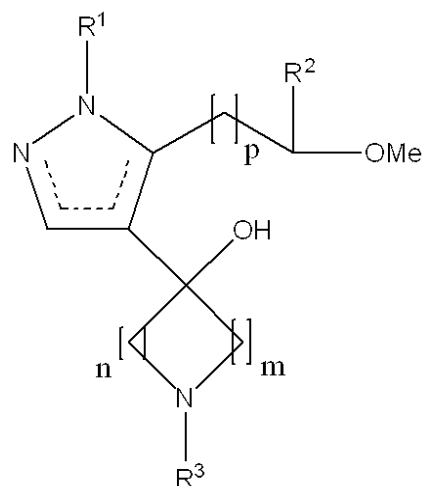
1'-メチル-6', 7'-ジヒドロ-1'-H-スピロ [ピペリジン-4, 4'-ピラノ [4, 3-c] ピラゾール] ;

場合によってはその立体異性体の1種の形態、好ましくはエナンチオマー又はジアステレオマー、そのラセミ体、又はその立体異性体、好ましくはエナンチオマー及び／又はジアステレオマー、の少なくとも2種のあらゆる混合比の混合物の形態の上記化合物、又はその対応する塩、又はその対応する溶媒和物。

【請求項13】

請求項1に記載の化合物の製造法であって、式IIII :

【化4】



(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 m 、 n 及び p 、並びに点線は請求項1に定義の通りである)の化合物を酸と反応させて、式Iの化合物を形成する上記製造法。

【請求項14】

一般式Iaの化合物の製造法であって、式IIII :

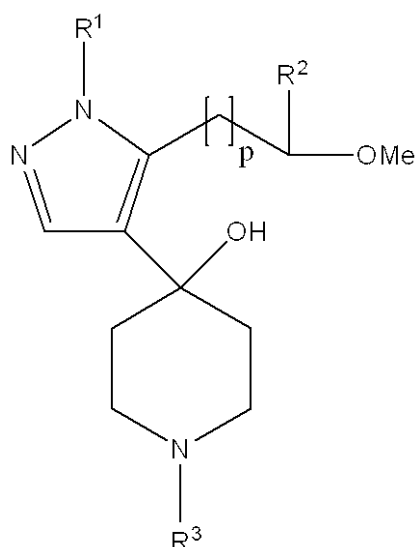
10

20

30

40

【化 5】



10

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 m 、 n 及び p は請求項1に定義の通りである)の化合物を酸と反応させて、式I aの化合物を形成する上記の製造法。

20

【請求項15】

請求項13又は14に記載の製造法で、次のステップとして、式I又はI aの化合物(式中、 p は0、そして R^3 は $C(O)OR'$ である)を、 KOH 水溶液と反応させて、式I又はI a(R^3 は H である)の化合物を形成するか、
或いは、

次のステップとして、式I又はI aの化合物(式中、 p は1、そして R^3 はベンジルである)を、 Pd/C 触媒を用いて $NH_4^+HCOO^-$ と反応させて、式I又はI a(R^3 は H である)の化合物を形成する、請求項13又は14に記載の製造法。

【請求項16】

次のステップとして、式I又はI aの化合物(式中、 R^3 は水素である)を、化合物 R^3-X (X は脱離基である)及び K_2CO_3 と還流下で反応させて、式I又はI a(R^3 は水素以外の請求項1～11に定義した通りである)の化合物を形成する、請求項15に記載の製造法。

30

【請求項17】

請求項1～12のいずれか1項に記載の化合物、又はその薬学的許容塩、そのプロドラッグ、その異性体若しくはその溶媒和物、薬学的に許容される担体、補助剤若しくはベヒクルを含む、薬学的組成物。

【請求項18】

請求項1～12のいずれか1項に記載の化合物の、シグマレセプター媒介疾病若しくは症状の治療若しくは予防への使用。

【請求項19】

上記疾病が、下痢、リポ蛋白疾患、メタボリック症候群、高いトリグリセリドレベルの治療、カイロミクロン血症、高リポ蛋白血症；高脂血症、特に混合型高脂血症；高コレステロール血症、異常 β リポ蛋白血症、孤発性及び家族性疾患(遺伝性高トリグリセリド血症)の両方を含む高トリグリセリド血症、偏頭痛、肥満、関節炎、高血圧症、不整脈、潰瘍、学習、記憶及び注意欠陥、認知疾患、神経変性疾患、脱髄性疾患、コカイン、アンフェタミン、エタノール及びニコチンを含む薬物及び化学物質に対する嗜癖、遅発性ジスキネジア、虚血性卒中、てんかん、卒中、鬱病、ストレス、精神病状態、統合失調症；炎症、自己免疫疾病又は癌である、請求項18に記載の使用。

40

【請求項20】

上記疾病が、疼痛、特に神経因性疼痛、炎症性疼痛又は他の疼痛状態、異痛症及び／又

50

は痛覚過敏、特に機械的異痛症である、請求項 18 に記載の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、シグマ (σ) 受容体に対して薬理活性を有する化合物、より詳細には数種のスピローピラノピラゾール誘導体、そのような化合物の製造方法、それらを含む薬学的組成物、並びに治療及び予防における、特に精神病の処置のためのそれらの使用に関する。

【背景技術】

【0002】

新しい治療薬に関する研究は、近年、標的疾患に関連したタンパク質及び他の生体分子の構造をより理解することにより、大いに援助されている。これらのタンパク質の一つの重要なクラスは、中枢神経系 (CNS) の細胞表面受容体であるシグマ (σ) 受容体であり、該受容体は、オピオイドの不快作用、幻覚誘発作用及び心臓興奮作用に関連し得る。 σ 受容体の生物学及び機能の研究から、 σ 受容体リガンドは、精神病、例えばジストニア及び遅発性ジスキネジア等の運動障害、ハンチントン舞蹈病又はトゥーレット症候群に関連した運動障害の処置、並びにパーキンソン病に有用であり得る証拠が示されている (非特許文献 1)。公知の σ 受容体リガンドであるリムカゾールは、精神病の処置において臨床的に効力を示すことが報告されている (非特許文献 2)。 σ 結合部位は、例えば (+) SKF 10047、(+) シクラゾシン及び (+) ペンタゾシン等の、所定のオピエートであるベンゾモルファンの右旋性異性体に対して優先的な親和性を有し、また例えばハロペリドール等の数種の睡眠薬に対しても優先的な親和性を有す。

【0003】

σ 受容体は少なくとも 2 個のサブタイプを有し、これらは、これらの薬理学的に活性な薬物の立体選択的異性体により区別され得る。SKF 10047 はシグマ 1 ($\sigma-1$) 部位に対するナノモル親和性を有し、シグマ ($\sigma-2$) 部位に対するマイクロモル親和性を有する。ハロペリドールは、両方のサブタイプに対して同様の親和性を有する。内因性 σ リガンドは知られていないが、プロゲステロンがその一つであることが示唆されている。可能な σ 部位-仲介による薬物の効果は、グルタメート受容体機能の調整、神経伝達物質応答、神経保護、行動及び認知を含む (非特許文献 3)。殆どの研究は、 σ 結合部位 (受容体) が、シグナル伝達カスケードの原形質膜成分であることを暗示している。選択的 σ リガンドとして報告されている薬物は、抗精神病薬として評価されている (非特許文献 4)。CNS、免疫及び内分泌系内の σ 受容体の存在は、 σ 受容体がこれら 3 個の系の間を繋げる役割を果たし得る可能性があることを示唆している。

【0004】

効力と選択性の両方を有し、良好な「薬物可能性 (drugability)」の性質、即ち投与、分布、代謝及び排泄に関連した良好な薬学的性質を有する、 σ 受容体に対して薬理活性を有する化合物を見出す必要性が尚存在する。

【0005】

最も近い公知の技術は、キナーゼ阻害のための、特許文献 1 のベンゾイミダゾールを含む。カンナビノイド調整活性を示すテトラヒドロピラノピラゾール化合物が、特許文献 2 及び特許文献 3 に開示されている。これらのいずれも、スピローピラノピラゾールの変形又は類似体を示していない。

【0006】

スピロピペリジンは、 σ 受容体に対する強力なリガンドとして公知である (非特許文献 5 及び非特許文献 6)。しかしながら、それらのスピロピペリジンは、ベンゾフラン及びベンゾピラン環を示す。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0007】

10

20

30

40

50

【特許文献 1】 WO 2 0 0 3 / 0 3 5 0 6 5

【特許文献 2】 WO 2 0 0 7 / 0 0 1 9 3 9

【特許文献 3】 FR 2 8 7 5 2 3 0

【非特許文献】

【 0 0 0 8 】

【非特許文献 1】 Walker, J.M.ら、Pharmacological Reviews, 1990, 42, 355

【非特許文献 2】 Snyder, S.H., Largent, B.L. J. Neuropsychiatry 1989, 1, 7

【非特許文献 3】 Quirion, R.ら、Trends Pharmacol. Sci., 1992, 13:85-86

【非特許文献 4】 Hanner, M.ら、Proc. Natl. Acad. Sci., 1996, 93:8072-8077

【非特許文献 5】 Maierら、J Med Chem, 2002, 45, 438-448

10

【非特許文献 6】 Maierら、J Med Chem, 2002, 45, 4923-4930

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【 0 0 0 9 】

本発明者等は今、シグマレセプターの特に選択的阻害剤である、構造的に区別されるスピロ [ベンゾピラン] 又はスピロ [ベンゾフラン] 誘導体の一族を見出した。

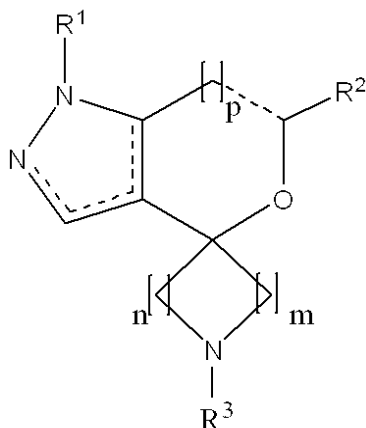
【 0 0 1 0 】

本発明は、一般式 (I) の化合物：

【 0 0 1 1 】

【化 1】

20



30

(I)

【 0 0 1 2 】

(式中、

m は 1、2 又は 3 から選択され、n は 1、2 又は 3 から選択され、そして m + n は 3、4 又は 5 であり；

p は 0 又は 1 から選択され；

点線 は、二重結合又は一重結合であり；

40

p が 1 の場合、点線 は二重結合又は一重結合であり；

p が 0 の場合、点線 は一重結合であり；

R¹ は、水素；少なくとも一置換された、直線状若しくは分岐状の C₁ - 6 脂肪族基；場合によっては少なくとも一置換されたアリール；場合によっては少なくとも一置換されたアルキル-アリールから選ばれ；

R² は、水素；場合によっては少なくとも一置換された、直線状若しくは分岐状の C₁ - 6 脂肪族基；O-R（ここで R は、H 又は場合によっては少なくとも一置換された、直線状若しくは分岐状の C₁ - 6 脂肪族基）から選ばれ；

R³ は、水素；場合によっては少なくとも一置換された、直線状若しくは分岐状の C₁ - 18 脂肪族基；場合によっては少なくとも一置換されたアリール；場合によっては少

50

なくとも一置換された複素環式基；場合によっては少なくとも一置換されたシクロアルキル；場合によっては少なくとも一置換されたアルキル-アリール；場合によっては少なくとも一置換されたアルキル-複素環式基；又は場合によっては少なくとも一置換されたアルキル-シクロアルキル；又は $\text{C O O R}'$ （ここで、 R' は、 H 又は C_{1-4} -アルキルである）から選ばれる」、

場合によってはその立体異性体の 1 種の形態、好ましくはエナンチオマー又はジアステレオマー、そのラセミ体、又はその立体異性体、好ましくはエナンチオマー及び／又はジアステレオマー、の少なくとも 2 種のあらゆる混合比の混合物の形態の上記化合物、又はその対応する塩、又はその対応する溶媒和物に関する。

【発明を実施するための形態】

10

【0013】

本発明の文脈では、脂肪族基 (group) 又は脂肪族基 (radical) は、アルキル、アルケニル及びアルキニルを含む。

【0014】

本発明の文脈では、アルキル基 (group) 又は基 (radical) とは、飽和の、直線状若しくは分岐状の炭化水素を意味すると理解され、該炭化水素は非置換又は一置換もしくは多置換であることができる。他方、アルケニル及びアルキニル基は、例えば $\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$ 又は $-\text{C}=\text{C}-\text{CH}_3$ のような基を含み、該飽和アルキルは、例えば $-\text{CH}_3$ 及び $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ を包含する。これらの基中、 C_{1-2} -アルキルは $\text{C}1-$ 又は $\text{C}2$ -アルキルを表し、 C_{1-3} -アルキルは $\text{C}1-$ 、 $\text{C}2-$ 又は $\text{C}3$ -アルキルを表し、 C_{1-4} -アルキルは $\text{C}1-$ 、 $\text{C}2-$ 、 $\text{C}3-$ 又は $\text{C}4$ -アルキルを表し、 C_{1-5} -アルキルは $\text{C}1-$ 、 $\text{C}2-$ 、 $\text{C}3-$ 、 $\text{C}4-$ 又は $\text{C}5$ -アルキルを表し、 C_{1-6} -アルキルは $\text{C}1-$ 、 $\text{C}2-$ 、 $\text{C}3-$ 、 $\text{C}4-$ 、 $\text{C}5-$ 又は $\text{C}6$ -アルキルを表し、 C_{1-7} -アルキルは $\text{C}1-$ 、 $\text{C}2-$ 、 $\text{C}3-$ 、 $\text{C}4-$ 、 $\text{C}5-$ 、 $\text{C}6-$ 又は $\text{C}7$ -アルキルを表し、 C_{1-8} -アルキルは $\text{C}1-$ 、 $\text{C}2-$ 、 $\text{C}3-$ 、 $\text{C}4-$ 、 $\text{C}5-$ 、 $\text{C}6-$ 、 $\text{C}7-$ 又は $\text{C}8$ -アルキルを表し、 C_{1-10} -アルキルは $\text{C}1-$ 、 $\text{C}2-$ 、 $\text{C}3-$ 、 $\text{C}4-$ 、 $\text{C}5-$ 、 $\text{C}6-$ 、 $\text{C}7-$ 、 $\text{C}8-$ 、 $\text{C}9-$ 又は $\text{C}10$ -アルキルを表し、そして C_{1-18} -アルキルは $\text{C}1-$ 、 $\text{C}2-$ 、 $\text{C}3-$ 、 $\text{C}4-$ 、 $\text{C}5-$ 、 $\text{C}6-$ 、 $\text{C}7-$ 、 $\text{C}8-$ 、 $\text{C}9-$ 、 $\text{C}10-$ 、 $\text{C}11-$ 、 $\text{C}12-$ 、 $\text{C}13-$ 、 $\text{C}14-$ 、 $\text{C}15-$ 、 $\text{C}16-$ 、 $\text{C}17-$ 又は $\text{C}18$ -アルキルを表す。該アルキル基は好ましくはメチル、エチル、ビニル (エテニル)、プロピル、アリル (2-プロペニル)、1-プロピニル、メチルエチル、ブチル、1-メチルプロピル、2-メチルプロピル、1, 1-ジメチルエチル、ペンチル、1, 1-ジメチルプロピル、1, 2-ジメチルプロピル、2, 2-ジメチルプロピル、ヘキシル、1-メチルペンチルであり、置換されている場合は CHF_2 、 CF_3 又は CH_2OH 等もまた好ましい。

20

30

【0015】

本発明の文脈では、シクロアルキル基 (radical) 若しくは基 (group) とは、飽和及び不飽和 (しかし芳香族ではない) の環式炭化水素 (環中にヘテロ原子は含まない) を意味するものと理解され、該環式炭化水素は非置換又は一置換若しくは多置換であることができる。更に、 C_{3-4} -シクロアルキルとは $\text{C}3-$ 又は $\text{C}4$ -シクロアルキルを表し、 C_{3-5} -シクロアルキルとは $\text{C}3-$ 、 $\text{C}4-$ 又は $\text{C}5$ -シクロアルキルを表し、 C_{3-6} -シクロアルキルとは $\text{C}3-$ 、 $\text{C}4-$ 、 $\text{C}5-$ 又は $\text{C}6$ -シクロアルキルを表し、 C_{3-7} -シクロアルキルとは $\text{C}3-$ 、 $\text{C}4-$ 、 $\text{C}5-$ 、 $\text{C}6-$ 又は $\text{C}7$ -シクロアルキルを表し、 C_{3-8} -シクロアルキルとは $\text{C}3-$ 、 $\text{C}4-$ 、 $\text{C}5-$ 、 $\text{C}6-$ 、 $\text{C}7-$ 又は $\text{C}8$ -シクロアルキルを表し、 C_{4-5} -シクロアルキルとは $\text{C}4-$ 又は $\text{C}5$ -シクロアルキルを表し、 C_{4-6} -シクロアルキルとは $\text{C}4-$ 、 $\text{C}5-$ 又は $\text{C}6$ -シクロアルキルを表し、 C_{4-7} -シクロアルキルとは $\text{C}4-$ 、 $\text{C}5-$ 、 $\text{C}6-$ 又は $\text{C}7$ -シクロアルキルを表し、 C_{5-6} -シクロアルキルとは $\text{C}5-$ 又は $\text{C}6$ -シクロアルキルを表し、そして C_{5-7} -シクロアルキルとは $\text{C}5-$ 、 $\text{C}6-$ 又は $\text{C}7$ -シクロアルキルを表す。しかしながら、一不飽和若しくは多不飽和、好ましくは一不飽和の、シクロアルキルも

40

50

また特に、該シクロアルキルが芳香族系でない限り、用語シクロアルキルに該当する。該アルキル及びシクロアルキル基は、好ましくはメチル、エチル、ビニル（エテニル）、プロピル、アリル（2-プロペニル）、1-プロピニル、メチルエチル、ブチル、1-メチルプロピル、2-メチルプロピル、1, 1-ジメチルエチル、ペンチル、1, 1-ジメチルプロピル、1, 2-ジメチルプロピル、2, 2-ジメチルプロピル、ヘキシル、1-メチルペンチル、シクロプロピル、2-メチルシクロプロピル、シクロプロピルメチル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシル、シクロヘブチル、シクロオクチル、及びアダマンチルである。

【0016】

本発明の文脈において、アルキル-シクロアルキルは、シクロアルキル基（上記参照）が、 C_{1-6} -アルキル基（上記参照）を介して他の一原子に接続されている一方で、 C_{1-6} -アルキル基は常に飽和かつ非置換、かつ直鎖状又は分岐状であることを意味するものと理解される。

【0017】

アルキル又は脂肪族基に関連して、一別に定義しない限り、用語、置換されたは、本発明の文脈において、少なくとも一つの水素基がF、Cl、Br、I、 NH_2 、SH又はOHで置き換えられていることを意味するものと理解され、「多置換された」（1回より多く置換された）基は、置き換えが異なる原子上及び同一の原子上の両方で、同一の又は異なる置換基で数回、例えば CF_3 の場合のように同一のC原子上で、又は例えば-CH(OH)-CH=CH-CHCl₂の場合のように異なる位置で3回、行われていることを意味すると理解される。「場合により少なくとも一置換された」は、「一置換された」、「多置換された」、又は一選択肢が満たされていない場合「非置換」のいずれかを意味する。

【0018】

用語 $(CH_2)_{3-6}$ は、-CH₂-CH₂-CH₂-、-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-及び-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-を意味するものと理解するべきであり、 $(CH_2)_{1-4}$ は、-CH₂-、-CH₂-CH₂-、-CH₂-CH₂-CH₂-及び-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-を意味するものと理解するべきであり、 $(CH_2)_{4-5}$ は、-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-及び-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-を意味するものと理解するべき、等である。

【0019】

アリール基（radical）又は基（group）は、少なくとも一つの芳香環を有するが、ヘテロ原子は唯一つの環内にも存在しない環系を意味するものと理解される。例は、フェニル、ナフチル、フルオランテニル、フルオレニル、テトラリニル又はインダニル、特に9H-フルオレニル又はアントラセニル基であり、これらは非置換であっても又は一置換若しくは多置換されていてもよい。

【0020】

本発明の文脈において、アルキル-アリールは、アリール基（上記参照）が、 C_{1-6} -アルキル-基（上記参照）を介して他の一原子に接続されている一方で、 C_{1-6} -アルキル-基は常に飽和かつ非置換、かつ直鎖状又は分岐状であることを意味するものと理解される。

【0021】

複素環式基基（radical）又は基（group）は、窒素、酸素及び／又は硫黄からなる群からの一つ又はそれ以上のヘテロ原子を環内に含み、また一又は多置換されていてもよい飽和又は不飽和環である複素環系を意味するものと理解される。ヘテロアリーの群から言及し得る例は、フラン、ベンゾフラン、チオフェン、ベンゾチオフェン、ピロール、ピリジン、ピリミジン、ピラジン、キノリン、イソキノリン、フタラジン、ベンゾ-1, 2, 5-チアジアゾール、ベンゾチアジアゾール、インドール、ベンゾトリアゾール、ベンゾジオキソラン、ベンゾジオキサン、カルバゾール及びキナゾリンである。

【0022】

本発明の文脈において、アルキル-複素環式基は、複素環式基基（上記参照）が、 $C_1 - 6$ -アルキル基（上記参照）を介して他の一原子に接続されている一方で、 $C_1 - 6$ -アルキル-基は常に飽和かつ非置換、かつ直鎖状又は分岐状であることを意味するものと理解される。

【0023】

アリール又はアルキル-アリール、シクロアルキル又はアルキル-シクロアルキル、複素環式基又はアルキル-複素環式基に関連して、「置換された」は、一別に定義しない限り-アリール又はアルキル-アリール、シクロアルキル又はアルキル-シクロアルキル；複素環式基又はアルキル-複素環式基の環系の、OH、SH、=O、ハロゲン（F、Cl、Br、I）、CN、NO₂、COOH；NR_xR_y（ここでR_x及びR_yは、独立してH又は飽和若しくは不飽和の、直鎖状若しくは分岐状の、置換された若しくは非置換の $C_1 - 6$ -アルキルのいずれかを表す）；飽和又は不飽和の、直鎖状又は分岐状の、置換された又は非置換の $C_1 - 6$ -アルキル；飽和又は不飽和の、直鎖状又は分岐状の、置換された又は非置換の-O-C_{1 - 6}-アルキル（アルコキシ）；飽和又は不飽和の、直鎖状又は分岐状の、置換された又は非置換の-S-C_{1 - 6}-アルキル；飽和又は不飽和の、直鎖状又は分岐状の、置換された又は非置換の-C(O)-C_{1 - 6}-アルキル-基；飽和又は不飽和の、直鎖状又は分岐状の、置換された又は非置換の-C(O)-O-C_{1 - 6}-アルキル-基；置換された又は非置換のアリール又はアルキル-アリール；置換された又は非置換のシクロアルキル又はアルキル-シクロアルキル；置換された又は非置換の複素環式基又はアルキル-複素環式基による置換を意味するものと理解される。「場合により少なくとも一置換された」は、「一置換された」、「多置換された」、又は一選択肢が満たされていない場合-「不飽和」のいずれかを意味する。

【0024】

用語「塩」は、本発明により使用される活性化合物がイオン形態をとり又は帯電され、そしてカウンターイオン（陽イオン若しくは陰イオン）と結合し、又は溶解した形態をとる、該化合物の任意の形態を意味するものと理解するべきである。この用語により、活性化合物と他の分子及びイオンとの複合体、特にイオン相互作用を介して複合した複合体も理解されるべきである。

【0025】

用語「生理学的に許容し得る塩」は、本発明の文脈において、治療のために適切に使用される場合、特にヒト及び／又は哺乳動物に使用又は適用される場合に、生理学的に耐用性のある（殆どの場合、毒性を有さない、特にカウンターイオンを原因とする毒性を有さないことを意味する）任意の塩を意味する。

【0026】

これら生理学的に許容し得る塩は、陽イオン又は塩基と共に形成されてもよく、本発明の文脈において、生理学的に許容し得る塩は、陰イオンとしての本発明で使用される化合物の少なくとも一つ-通常、（脱プロトン化）酸-の、特にヒト及び／又は哺乳動物に使用される場合に生理学的に耐用性のある、少なくとも一つの、好ましくは無機の陽イオンとの塩を意味するものと理解される。アルカリ金属及びアルカリ土類金属の塩が特に好ましく、NH₄との塩も好ましいが、特に（一）若しくは（二）ナトリウム、（一）若しくは（二）カリウム、マグネシウム又はカルシウム塩が好ましい。

【0027】

これらの生理学的に許容し得る塩は、陰イオン又は酸と共に形成されることもでき、本発明の文脈において、生理学的に許容し得る塩は、陽イオンとしての本発明で使用される化合物の少なくとも一つ-通常、例えば窒素上でプロトン化した-の、特にヒト及び／又は哺乳動物に使用される場合に生理学的に耐用性のある、少なくとも一つの陰イオンとの塩を意味するものと理解される。それにより特に、本発明の文脈において、生理学的に耐用性のある酸と共に形成される塩、即ち、特定の活性化合物と、特にヒト及び／又は哺乳動物に使用される場合に生理学的に耐用性のある無機酸又は有機酸との塩が理解される。

特定の酸の生理学的に耐用性のある塩の例は：塩酸、臭化水素酸、硫酸、メタンスルホン酸、ギ酸、酢酸、シュウ酸、コハク酸、リンゴ酸、酒石酸、マンデル酸、フマル酸、乳酸又はクエン酸の塩である。

【0028】

本発明の化合物は、結晶形態をとり、又は遊離化合物若しくは溶媒和物のいずれかとして存在することができ、これらの形態は本発明の範囲内に含まれるものとする。溶媒和の方法は、一般に当技術分野で公知である。適切な溶媒和物は、薬学的に許容し得る溶媒和物である。本発明による用語「溶媒和物」は、本発明の活性化合物が非共有結合を介して他の一分子（殆どの場合、極性溶媒）に結合している、該化合物の任意の形態を意味するものと理解するべきであり、特に水和物及びアルコール、例えばメタノールを含む。

10

【0029】

式（I）の化合物のプロドラッグである任意の化合物は、本発明の範囲内に含まれる。用語「プロドラッグ」は、その最も広い意味にて使用され、インビボで本発明の化合物に変換されるそれらの誘導体を包含する。そのような誘導体は、当業者に容易に想起され、分子内に存在する官能基に応じて以下の本発明の化合物の誘導体を含むが、これらに限定されるわけではない：エステル、アミノ酸エステル、リン酸エステル、金属塩スルホン酸エステル、カルバメート及びアミド。所定の作用化合物のプロドラッグの周知の製造方法の例は、当業者に知られており、例えばKrogsgaard-Larsenら「Textbook of Drug design and Discovery」Taylor & Francis (April 2002)に見出すことができる。

【0030】

20

別に述べない限り、本発明の化合物は、一つ又はそれ以上の放射性原子の存在下のみで異なる化合物を含むことも意味する。例えば、水素が重水素又は三重水素で置き換えられている、又は炭素が ^{13}C 若しくは ^{14}C 炭素で置き換えられている、又は ^{15}N 窒素で置き換えられていることを除いて本構造を有する化合物は、本発明の範囲内に含まれる。

【0031】

式（I）の化合物、又はそれらの塩若しくは溶媒和物は、薬学的に許容し得る形態又は実質的に純粋な形態であることが好ましい。薬学的に許容し得る形態とは、とりわけ、通常の医薬添加剤、例えば希釈剤及び担体、を除いて薬学的に許容し得る純度レベルを有し、かつ通常の用量レベルにて有毒と思われる材料を全く含有しないことを意味する。薬物に関する純度レベルは、好ましくは50%超、より好ましくは70%超、最も好ましくは90%超である。好ましい実施態様において、純度レベルは、95%超の式（I）の化合物、又はその塩、溶媒和物若しくはプロドラッグである。

30

【0032】

一般式Iによる本発明の化合物の好ましい実施態様において、 R^1 は、水素；少なくとも一置換された、直鎖状又は分岐状の C_{1-6} 脂肪族基；場合により少なくとも一置換されたアリールから選択され；特に R^1 は、直鎖状若しくは分岐状の C_{1-4} アルキル；又は場合により少なくとも一置換されたアリールから選択され；より好ましくは、 R^1 は、 CH_3 又はフェニルから選択される。

【0033】

一般式Iによる本発明の化合物の好ましい別の実施態様において、 R^2 はORから選択され、ここでRは、H、又は場合により少なくとも一置換された、直鎖状若しくは分岐状の C_{1-6} 脂肪族基であり；特に R^2 は、ORから選択され、ここでRは、H又は直鎖状若しくは分岐状の C_{1-4} アルキル基であり、より好ましくは、 R^2 は、OH又は OCH_3 から選択される。

40

【0034】

一般式Iによる本発明の化合物の好ましい別の実施態様において、 R^3 は、H；場合により少なくとも一置換された、直鎖状若しくは分岐状の C_{1-18} 脂肪族基；場合により少なくとも一置換されたアルキル-アリール；場合により少なくとも一置換されたアルキル-複素環式基；又は場合により少なくとも一置換されたアルキル-シクロアルキルから選択される。

50

【0035】

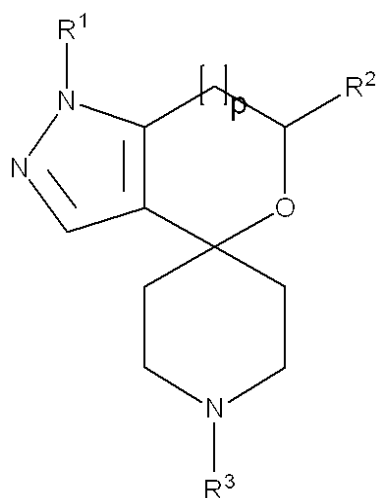
本発明の一般式 I の化合物の好ましい態様では、m 及び n は 1 又は 2 から選ばれ、そして m + n は 3 又は 4 から選ばれる。

【0036】

本発明の化合物の非常に好ましい態様では、該化合物は一般式 I a の化合物である：

【0037】

【化 2】



I a

【0038】

式中、

p は 0 又は 1 から選ばれ；

R¹ は、水素；少なくとも一置換された、直線状若しくは分岐状の C₁ - 6 脂肪族基；場合によっては少なくとも一置換されたアリール；場合によっては少なくとも一置換されたアルキル-アリールから選ばれ；

R² は、水素；場合によっては少なくとも一置換された、直線状若しくは分岐状の C₁ - 6 脂肪族基；又は OR（R は、H、又は場合によっては少なくとも一置換された、直線状若しくは分岐状の C₁ - 6 脂肪族基である）から選ばれ；

R³ は、水素；場合によっては少なくとも一置換された、直線状若しくは分岐状の C₁ - 18 脂肪族基；場合によっては少なくとも一置換されたアリール；場合によっては少なくとも一置換された複素環式基；場合によっては少なくとも一置換されたシクロアルキル；場合によっては少なくとも一置換されたアルキル-アリール；場合によっては少なくとも一置換されたアルキル-複素環式基；場合によっては少なくとも一置換されたアルキル-シクロアルキル；又は COOR'（R' は H 又は C₁ - 4 アルキルである）から選ばれる。

【0039】

本発明の一般式 I a の化合物の別の好ましい態様では、R¹ は水素；少なくとも一置換された、直線状若しくは分岐状の C₁ - 6 脂肪族基；場合によっては少なくとも一置換されたアリールから選ばれ；特に R¹ は、直線状若しくは分岐状の C₁ - 4 アルキル；又は場合によっては少なくとも一置換されたアリールから選ばれ；更に好ましくは R¹ は CH₃ 又はフェニルから選ばれる。

【0040】

本発明の一般式 I a の化合物の別の好ましい態様では、R² は H；OR（R は H 又は場合によっては少なくとも一置換された直線状若しくは分岐状の C₁ - 6 アルキルである）基から選ばれ；特に R² は H；OH 又は直線状若しくは分岐状の OC₁ - 4 アルキル基から選ばれ；更に好ましくは、R² は H、OH 又は OCH₃ から選ばれる。

【0041】

本発明の一般式 I a の化合物の別の好ましい態様では、 R^3 は H；場合によっては少なくとも一置換された直線状若しくは分岐状の C_{1-18} - 脂肪族基；場合によっては少なくとも一置換されたアルキル-アリール；場合によっては少なくとも一置換されたアルキル-複素環式基；場合によっては少なくとも一置換されたアルキル-シクロアルキルから選ばれる。

【0042】

本発明の一般式 I a の化合物の別の好ましい態様では、 R^3 は、水素、直線状若しくは分岐状の C_{1-10} - アルキル；直線状若しくは分岐状の C_{1-10} - アルケニル；場合によっては少なくとも一置換された C_{1-6} - アルキル-アリール；場合によっては少なくとも一置換された C_{1-6} - アルキル-複素環式基；又は場合によっては少なくとも一置換された C_{1-6} - アルキル-シクロアルキルから選ばれ；好ましくは R^3 は、水素；直線状若しくは分岐状の C_{1-10} - アルキル；直線状若しくは分岐状の C_{3-8} - アルケニル；場合によっては少なくとも一置換された C_{1-6} - アルキル-アリール；場合によっては少なくとも一置換された C_{1-6} - アルキル-複素環式基；又は場合によっては少なくとも一置換された C_{1-6} - アルキル- C_{4-8} - シクロアルキルから選ばれる。

10

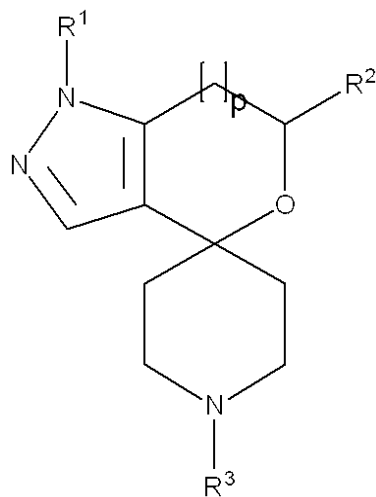
【0043】

本発明の化合物の非常に好ましい態様では、該化合物は一般式 I a の化合物である：

【0044】

【化3】

20



30

I a

【0045】

式中、

p は、0 又は 1 から選ばれ；

R^1 は、直線状若しくは分岐状の C_{1-4} - アルキル；又は場合によっては少なくとも一置換されたアリールから選ばれ；

40

R^2 は、H；OH 又は直線状若しくは分岐状の OC_{1-4} - アルキル基から選ばれ；

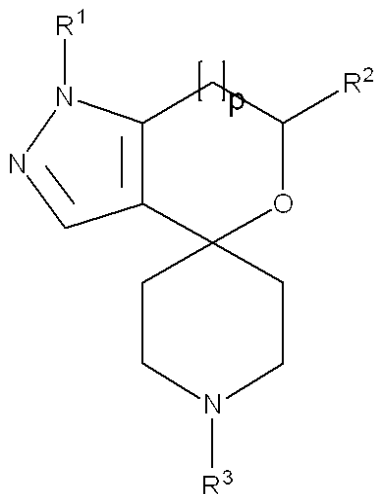
R^3 は、水素；直線状若しくは分岐状の C_{1-10} - アルキル；直線状若しくは分岐状の C_{3-8} - アルケニル；場合によっては少なくとも一置換された C_{1-6} - アルキル-アリール；場合によっては少なくとも一置換された C_{1-6} - アルキル-複素環式基；又は場合によっては少なくとも一置換された C_{1-6} - アルキル- C_{4-8} - シクロアルキルから選ばれる。

【0046】

本発明の化合物の非常に好ましい態様では、該化合物は一般式 I a の化合物である：

【0047】

【化 4】



I a

【0048】

式中、

p は、0 又は 1 から選ばれ；

R¹ は CH₃ 又はフェニルから選ばれ；

R² は H；OH 又は OCH₃ から選ばれ；

R³ は水素；直鎖状若しくは分岐状の C₁ - 10 - アルキル；直鎖状若しくは分岐状の C₃ - 8 - アルケニル；場合によっては少なくとも一置換された C₁ - 6 - アルキル-アリール；場合によっては少なくとも一置換された C₁ - 6 - アルキル-複素環式基；又は場合によっては少なくとも一置換された C₁ - 6 - アルキル-C₄ - 8 - シクロアルキルから選ばれる。

【0049】

上記した定義を参照し、また反復して、アルキル基の文脈において用語「置換された」は、少なくとも一つの水素基が F、Cl、Br、I、NH₂、SH 又は OH で置き換えられていることを意味するものと理解される。「場合により少なくとも一置換された」は、「一置換された」、「多置換された」、又は一選択肢が満たされていない場合「非置換」のいずれかを意味し、ここで「多置換された」（1 回より多く置換された）は、置き換えが異なる原子上及び同一の原子上の両方で、同一の又は異なる置換基で数回、例えば CF₃ の場合のように同一の C 原子上で、又は例えば -CH(OH)-CH=CH-CHCl₂ の場合のように異なる位置で 3 回、行われていることを意味すると理解される。

【0050】

上記した定義を参照し、また反復して、アリール又はヘテロサイクリルの文脈において用語「置換された」は、アリール又はヘテロサイクリルの環系の、OH、SH、=O、ハロゲン（F、Cl、Br、I）、CN、NO₂、COOH；NR_xR_y（ここで R_x 及び R_y は、独立して H 又は飽和若しくは不飽和の、直鎖状若しくは分岐状の、置換された若しくは非置換の C₁ - 6 - アルキルのいずれかである）；飽和又は不飽和の、直鎖状又は分岐状の、置換された又は非置換の C₁ - 6 - アルキル；飽和又は不飽和の、直鎖状又は分岐状の、置換された又は非置換の -O-C₁ - 6 - アルキル（アルコキシ）；飽和又は不飽和の、直鎖状又は分岐状の、置換された又は非置換の -S-C₁ - 6 - アルキル；飽和又は不飽和の、直鎖状又は分岐状の、置換された又は非置換の -C(O)-C₁ - 6 - アルキル-基；飽和又は不飽和の、直鎖状又は分岐状の、置換された又は非置換の -C(O)-O-C₁ - 6 - アルキル-基；置換された又は非置換のアリール又はアルキル-アリール；置換された又は非置換のシクロアルキル又はアルキル-シクロアルキル；置換された又は非置換のヘテロサイクリル又はアルキル-ヘテロサイクリルによる置換を意味するものと理解される。「場合により少なくとも一置換された」は、「一置換された」、「

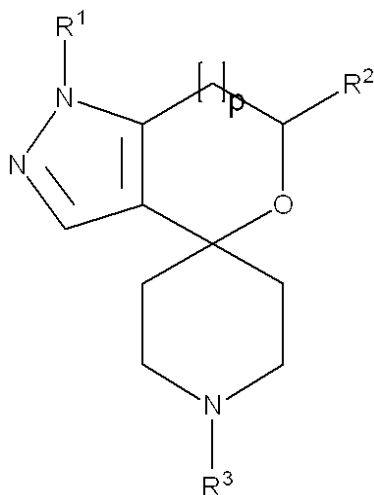
多置換された」、又は一選択肢が満たされていない場合—「非置換」のいずれかを意味する。

【0051】

本発明の化合物の別の好ましい態様では、該化合物は一般式 I a の化合物である：

【0052】

【化5】



I a

【0053】

式中、

p は、0 又は 1 から選ばれ；

R¹ は、CH₃ 又はフェニルから選ばれ；

R² は、H；OH 又は OCH₃ から選ばれ；

R³ は、直線状若しくは分岐状の C₁ - C₁₀ - アルキル；直線状若しくは分岐状の C₃ - C₈ - アルケニル；C₁ - C₆ - アルキル-アリールであって、場合によってはハロゲン、C₁ - C₆ - アルキル、O - C₁ - C₆ - アルキル、OH 若しくは CF₃ で少なくとも一置換された該 C₁ - C₆ - アルキル-アリール；C₁ - C₆ - アルキル-複素環式基であって、場合によってはハロゲン、C₁ - C₆ - アルキル、O - C₁ - C₆ - アルキル、OH 若しくは CF₃ で少なくとも一置換された該 C₁ - C₆ - アルキル-複素環式基；又は C₁ - C₆ - アルキル-C₄ - C₈ - シクロアルキルであって、場合によってはハロゲン、C₁ - C₆ - アルキル、O - C₁ - C₆ - アルキル、OH 若しくは CF₃ で少なくとも一置換された該 C₁ - C₆ - アルキル-C₄ - C₈ - シクロアルキルから選ばれる。

【0054】

本発明の化合物の別の好ましい態様では、一般式 I a の化合物は下記から選ばれる：

・ 6'-メトキシ-1'-フェニル-4', 6'-ジヒドロ-1'H-スピロ [ピペリジン-4, 4'-フロ [3, 4-c] ピラゾール]；

・ 1-ベンジル-6'-メトキシ-1'-フェニル-4', 6'-ジヒドロ-1'H-スピロ [ピペリジン-4, 4'-フロ [3, 4-c] ピラゾール]；

・ 1-ブチル-6'-メトキシ-1'-フェニル-4', 6'-ジヒドロ-1'H-スピロ [ピペリジン-4, 4'-フロ [3, 4-c] ピラゾール]；

・ 1-ベンジル-6'-メトキシ-1'-フェニル-6', 7'-ジヒドロ-1'H-スピロ [ピペリジン-4, 4'-ピラノ [4, 3-c] ピラゾール]；

6'-メトキシ-1'-フェニル-1-プロピル-6', 7'-ジヒドロ-1'H-スピロ [ピペリジン-4, 4'-ピラノ [4, 3-c] ピラゾール]；

・ 1-イソプロピル-6'-メトキシ-1'-フェニル-6', 7'-ジヒドロ-1'H-スピロ [ピペリジン-4, 4'-ピラノ [4, 3-c] ピラゾール]；

・ 1-ブチル-6'-メトキシ-1'-フェニル-6', 7'-ジヒドロ-1'H-スピロ

- ロ [ピペリジン-4, 4'-ピラノ [4, 3-c] ピラゾール] ;
- ・ 1-イソブチル-6'-メトキシ-1'-フェニル-6', 7'-ジヒドロ-1'H-スピロ [ピペリジン-4, 4'-ピラノ [4, 3-c] ピラゾール] ;
 - ・ 6'-メトキシ-1-ペンチル-1'-フェニル-6', 7'-ジヒドロ-1'H-スピロ [ピペリジン-4, 4'-ピラノ [4, 3-c] ピラゾール] ;
 - ・ 1-イソペンチル-6'-メトキシ-1'-フェニル-6', 7'-ジヒドロ-1'H-スピロ [ピペリジン-4, 4'-ピラノ [4, 3-c] ピラゾール] ;
 - ・ 6'-メトキシ-1-(3-メチルブタ-2-エン-1-イル)-1'-フェニル-6', 7'-ジヒドロ-1'H-スピロ [ピペリジン-4, 4'-ピラノ [4, 3-c] ピラゾール] ;
 - ・ 6'-メトキシ-1-オクチル-1'-フェニル-6', 7'-ジヒドロ-1'H-スピロ [ピペリジン-4, 4'-ピラノ [4, 3-c] ピラゾール] ;
 - ・ 1-(シクロヘキサン-1-イルメチル)-6'-メトキシ-1'-フェニル-6', 7'-ジヒドロ-1'H-スピロ [ピペリジン-4, 4'-ピラノ [4, 3-c] ピラゾール] ;
 - ・ 6'-メトキシ-1'-フェニル-1-(2-フェニルエチル)-6', 7'-ジヒドロ-1'H-スピロ [ピペリジン-4, 4'-ピラノ [4, 3-c] ピラゾール] ;
 - ・ 6'-メトキシ-1'-フェニル-1-(3-フェニルプロピル)-6', 7'-ジヒドロ-1'H-スピロ [ピペリジン-4, 4'-ピラノ [4, 3-c] ピラゾール] ;
 - ・ 6'-メトキシ-1'-フェニル-1-(4-フェニルブチル)-6', 7'-ジヒドロ-1'H-スピロ [ピペリジン-4, 4'-ピラノ [4, 3-c] ピラゾール] ;
 - ・ 1-(フラン-2-イルメチル)-6'-メトキシ-1'-フェニル-6', 7'-ジヒドロ-1'H-スピロ [ピペリジン-4, 4'-ピラノ [4, 3-c] ピラゾール] ;
 - ・ 6'-メトキシ-1-(4-メトキシベンジル)-1'-フェニル-6', 7'-ジヒドロ-1'H-スピロ [ピペリジン-4, 4'-ピラノ [4, 3-c] ピラゾール] ;
 - ・ 1-(4-フルオルベンジル)-6'-メトキシ-1'-フェニル-6', 7'-ジヒドロ-1'H-スピロ [ピペリジン-4, 4'-ピラノ [4, 3-c] ピラゾール] ;
 - ・ 1-ベンジル-6'-メトキシ-1'-メチル-6', 7'-ジヒドロ-1'H-スピロ [ピペリジン-4, 4'-ピラノ [4, 3-c] ピラゾール] ;
 - ・ 6'-メトキシ-1'-メチル-6', 7'-ジヒドロ-1'H-スピロ [ピペリジン-4, 4'-ピラノ [4, 3-c] ピラゾール] ;
 - ・ 6'-メトキシ-1'-メチル-1-(3-フェニルプロピル)-6', 7'-ジヒドロ-1'H-スピロ [ピペリジン-4, 4'-ピラノ [4, 3-c] ピラゾール] ;
 - ・ 1-(4-フルオルベンジル)-6'-メトキシ-1'-メチル-6', 7'-ジヒドロ-1'H-スピロ [ピペリジン-4, 4'-ピラノ [4, 3-c] ピラゾール] ;
 - ・ 1-イソペンチル-6'-メトキシ-1'-メチル-6', 7'-ジヒドロ-1'H-スピロ [ピペリジン-4, 4'-ピラノ [4, 3-c] ピラゾール] ;
 - ・ 6'-メトキシ-1'-メチル-1-プロピル-6', 7'-ジヒドロ-1'H-スピロ [ピペリジン-4, 4'-ピラノ [4, 3-c] ピラゾール] ;
 - ・ 1-ベンジル-1'-メチル-6', 7'-ジヒドロ-1'H-スピロ [ピペリジン-4, 4'-ピラノ [4, 3-c] ピラゾール]-6'-オール ;
 - ・ 1-ベンジル-1'-メチル-1'H-スピロ [ピペリジン-4, 4'-ピラノ [4, 3-c] ピラゾール] ;
 - ・ 1-ベンジル-1'-メチル-6', 7'-ジヒドロ-1'H-スピロ [ピペリジン-4, 4'-ピラノ [4, 3-c] ピラゾール] ; 又は
 - ・ 1'-メチル-6', 7'-ジヒドロ-1'H-スピロ [ピペリジン-4, 4'-ピラノ [4, 3-c] ピラゾール] ;
 - ・ 1-ベンジル-6'-ヒドロキシ-1'-フェニル-6', 7'-ジヒドロ-1'H-スピロ [ピペリジン-4, 4'-ピラノ [4, 3-c] ピラゾール] ;
 - ・ 1-ベンジル-1'-フェニル-6', 7'-ジヒドロ-1'H-スピロ [ピペリジン

10

20

30

40

50

- 4, 4' - ピラノ [4, 3-c] ピラゾール] ;
 ・ 1' - フェニル - 6', 7' - ジヒドロ - 1' H - スピロ [ピペリジン - 4, 4' - ピラノ [4, 3-c] ピラゾール] ;
 ・ 1 - イソペンチル - 1' - フェニル - 6', 7' - ジヒドロ - 1' H - スピロ [ピペリジン - 4, 4' - ピラノ [4, 3-c] ピラゾール] ;
 ・ 1 - (3 - メチルブタ - 2 - エン - 1 - イル) - 1' - フェニル - 6', 7' - ジヒドロ - 1' H - スピロ [ピペリジン - 4, 4' - ピラノ [4, 3-c] ピラゾール] ;
 ・ 1' - フェニル - 1 - (3 - フェニルプロピル) - 6', 7' - ジヒドロ - 1' H - スピロ [ピペリジン - 4, 4' - ピラノ [4, 3-c] ピラゾール] ;
 ・ 1 - イソペンチル - 1' - メチル - 6', 7' - ジヒドロ - 1' H - スピロ [ピペリジン - 4, 4' - ピラノ [4, 3-c] ピラゾール] ;
 ・ 1 - (3 - メチルブタ - 2 - エン - 1 - イル) - 1' - メチル - 6', 7' - ジヒドロ - 1' H - スピロ [ピペリジン - 4, 4' - ピラノ [4, 3-c] ピラゾール] ;
 ・ 1' - メチル - 1 - (3 - フェニルプロピル) - 6', 7' - ジヒドロ - 1' H - スピロ [ピペリジン - 4, 4' - ピラノ [4, 3-c] ピラゾール] ; 又は、
 ・ 1 - (シクロヘキサン - 1 - イルメチル) - 1' - フェニル - 6', 7' - ジヒドロ - 1' H - スピロ [ピペリジン - 4, 4' - ピラノ [4, 3-c] ピラゾール] ;
 場合によってはその立体異性体の 1 種の形態、好ましくはエナンチオマー又はジアステレオマー、そのラセミ体、又はその立体異性体、好ましくはエナンチオマー及び／又はジアステレオマー、の少なくとも 2 種のあらゆる混合比の混合物の形態の上記化合物、又はその対応する塩、又はその対応する溶媒和物。

【0055】

好ましくは下記から選ばれる：

・ 6' - メトキシ - 1' - フェニル - 4', 6' - ジヒドロ - 1' H - スピロ [ピペリジン - 4, 4' - フロ [3, 4-c] ピラゾール] ;
 ・ 1 - ベンジル - 6' - メトキシ - 1' - フェニル - 4', 6' - ジヒドロ - 1' H - スピロ [ピペリジン - 4, 4' - フロ [3, 4-c] ピラゾール] ;
 ・ 1 - ブチル - 6' - メトキシ - 1' - フェニル - 4', 6' - ジヒドロ - 1' H - スピロ [ピペリジン - 4, 4' - フロ [3, 4-c] ピラゾール] ;
 ・ 1 - ベンジル - 6' - メトキシ - 1' - フェニル - 6', 7' - ジヒドロ - 1' H - スピロ [ピペリジン - 4, 4' - ピラノ [4, 3-c] ピラゾール] ;
 ・ 6' - メトキシ - 1' - フェニル - 1 - プロピル - 6', 7' - ジヒドロ - 1' H - スピロ [ピペリジン - 4, 4' - ピラノ [4, 3-c] ピラゾール] ;
 ・ 1 - イソプロピル - 6' - メトキシ - 1' - フェニル - 6', 7' - ジヒドロ - 1' H - スピロ [ピペリジン - 4, 4' - ピラノ [4, 3-c] ピラゾール] ;
 ・ 1 - ブチル - 6' - メトキシ - 1' - フェニル - 6', 7' - ジヒドロ - 1' H - スピロ [ピペリジン - 4, 4' - ピラノ [4, 3-c] ピラゾール] ;
 ・ 1 - イソブチル - 6' - メトキシ - 1' - フェニル - 6', 7' - ジヒドロ - 1' H - スピロ [ピペリジン - 4, 4' - ピラノ [4, 3-c] ピラゾール] ;
 ・ 6' - メトキシ - 1 - ペンチル - 1' - フェニル - 6', 7' - ジヒドロ - 1' H - スピロ [ピペリジン - 4, 4' - ピラノ [4, 3-c] ピラゾール] ;
 ・ 1 - イソペンチル - 6' - メトキシ - 1' - フェニル - 6', 7' - ジヒドロ - 1' H - スピロ [ピペリジン - 4, 4' - ピラノ [4, 3-c] ピラゾール] ;
 ・ 6' - メトキシ - 1 - (3 - メチルブタ - 2 - エン - 1 - イル) - 1' - フェニル - 6', 7' - ジヒドロ - 1' H - スピロ [ピペリジン - 4, 4' - ピラノ [4, 3-c] ピラゾール] ;
 ・ 6' - メトキシ - 1 - オクチル - 1' - フェニル - 6', 7' - ジヒドロ - 1' H - スピロ [ピペリジン - 4, 4' - ピラノ [4, 3-c] ピラゾール] ;
 ・ 1 - (シクロヘキサン - 1 - イルメチル) - 6' - メトキシ - 1' - フェニル - 6', 7' - ジヒドロ - 1' H - スピロ [ピペリジン - 4, 4' - ピラノ [4, 3-c] ピラゾール] ;

ール] ;

- ・ 6'-メトキシ-1'-フェニル-1-(2-フェニルエチル)-6', 7'-ジヒドロ-1'H-スピロ [ピペリジン-4, 4'-ピラノ [4, 3-c] ピラゾール] ;
- ・ 6'-メトキシ-1'-フェニル-1-(3-フェニルプロピル)-6', 7'-ジヒドロ-1'H-スピロ [ピペリジン-4, 4'-ピラノ [4, 3-c] ピラゾール] ;
- ・ 6'-メトキシ-1'-フェニル-1-(4-フェニルブチル)-6', 7'-ジヒドロ-1'H-スピロ [ピペリジン-4, 4'-ピラノ [4, 3-c] ピラゾール] ;
- ・ 1-(フラン-2-イルメチル)-6'-メトキシ-1'-フェニル-6', 7'-ジヒドロ-1'H-スピロ [ピペリジン-4, 4'-ピラノ [4, 3-c] ピラゾール] ;
- ・ 6'-メトキシ-1-(4-メトキシベンジル)-1'-フェニル-6', 7'-ジヒドロ-1'H-スピロ [ピペリジン-4, 4'-ピラノ [4, 3-c] ピラゾール] ;
- ・ 1-(4-フルオルベンジル)-6'-メトキシ-1'-フェニル-6', 7'-ジヒドロ-1'H-スピロ [ピペリジン-4, 4'-ピラノ [4, 3-c] ピラゾール] ;
- ・ 1-ベンジル-6'-メトキシ-1'-メチル-6', 7'-ジヒドロ-1'H-スピロ [ピペリジン-4, 4'-ピラノ [4, 3-c] ピラゾール] ;
- ・ 6'-メトキシ-1'-メチル-6', 7'-ジヒドロ-1'H-スピロ [ピペリジン-4, 4'-ピラノ [4, 3-c] ピラゾール] ;
- ・ 6'-メトキシ-1'-メチル-1-(3-フェニルプロピル)-6', 7'-ジヒドロ-1'H-スピロ [ピペリジン-4, 4'-ピラノ [4, 3-c] ピラゾール] ;
- ・ 1-(4-フルオルベンジル)-6'-メトキシ-1'-メチル-6', 7'-ジヒドロ-1'H-スピロ [ピペリジン-4, 4'-ピラノ [4, 3-c] ピラゾール] ;
- ・ 1-イソペンチル-6'-メトキシ-1'-メチル-6', 7'-ジヒドロ-1'H-スピロ [ピペリジン-4, 4'-ピラノ [4, 3-c] ピラゾール] ;
- ・ 6'-メトキシ-1'-メチル-1-プロピル-6', 7'-ジヒドロ-1'H-スピロ [ピペリジン-4, 4'-ピラノ [4, 3-c] ピラゾール] ;
- ・ 1-ベンジル-1'-メチル-6', 7'-ジヒドロ-1'H-スピロ [ピペリジン-4, 4'-ピラノ [4, 3-c] ピラゾール]-6'-オール ;
- ・ 1-ベンジル-1'-メチル-1'H-スピロ [ピペリジン-4, 4'-ピラノ [4, 3-c] ピラゾール] ;
- ・ 1-ベンジル-1'-メチル-6', 7'-ジヒドロ-1'H-スピロ [ピペリジン-4, 4'-ピラノ [4, 3-c] ピラゾール] ; 又は
- ・ 1'-メチル-6', 7'-ジヒドロ-1'H-スピロ [ピペリジン-4, 4'-ピラノ [4, 3-c] ピラゾール] ;

場合によってはその立体異性体の1種の形態、好ましくはエナンチオマー又はジアステレオマー、そのラセミ体、又はその立体異性体、好ましくはエナンチオマー及び/又はジアステレオマー、の少なくとも2種のあらゆる混合比の混合物の形態の上記化合物、又はその対応する塩、又はその対応する溶媒和物。

【0056】

用語「薬理的ツール」は、本発明の化合物の性質を指し、該性質を介して該化合物は特にσ受容体に対する選択的リガンドであり、このことは、本発明に記載する式(I)の化合物がσリガンドとしての他の化合物、例えば置き換えられた放射性リガンドを試験するためのモデルとして使用でき、またσ受容体に関連する生理学的作用をモデリングするためにも使用できることを暗示する。

【0057】

上記した式(I)により表される本発明の化合物は、キラル中心の存在に応じてエナンチオマー、又は多重結合の存在に応じて異性体(例えばZ、E)を含み得る。単一の異性体、エナンチオマー又はジアステレオ異性体、及びそれらの混合物は、本発明の範囲内に含まれる。

【0058】

一般に、製造方法は、下の実験部分に記載されている。出発物質は商業的に入手可能で

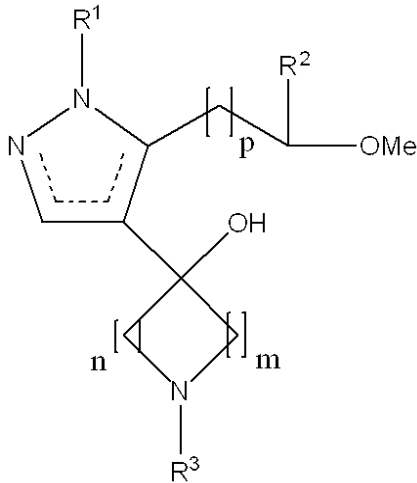
あり、又は従来の方法により調製することができる。

【0059】

本発明の好ましい側面はまた、一般式 I の本発明の化合物の製造法であり、ここで、式 III:

【0060】

【化6】



10

【0061】

20

(式中、R¹、R²、R³、m、n及びp、並びに点線は上記定義の通りである)の化合物を酸、好ましくはp-トルオールスルホン酸、と反応させて、式 I の化合物を形成する。

【0062】

この方法で、式 III の化合物において、
R³がC(O)OR'又はベンジル；そして／又は
R²がOCH₃；そして／又は
R¹がC₁₋₆アルキル又はアリール；そして／又は
m及びnが2
であるのが好ましい。

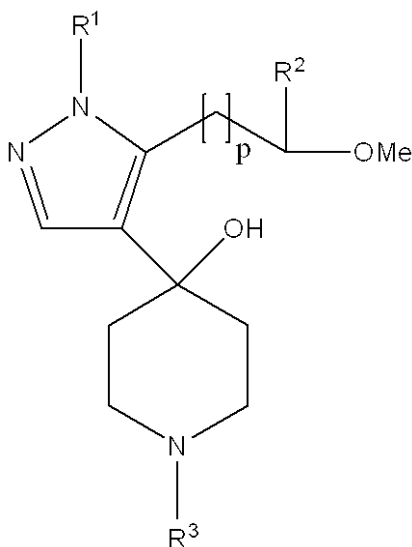
30

【0063】

本発明の好ましい側面はまた、一般式 Ia の本発明の化合物の製造法であり、ここで、式 III:

【0064】

【化7】



40

50

【0065】

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 m 、 n 及び p は上記定義の通りである)の化合物を酸、好ましくはp-トルオールスルホン酸、と反応させて、式Iaの化合物を形成する。

【0066】

この方法で、式IIaの化合物において、
 R^3 は $C(O)OR'$ 又はベンジル；そして／又は
 R^2 は OCH_3 ；そして／又は
 R^1 は C_{1-6} アルキル又はアリール
であるのが好ましい。

【0067】

上記の方法で、次のステップとして、式I又はIaの化合物(式中、 p は0、そして R^3 は $C(O)OR'$ である)を、 KOH 水溶液と反応させて、式I又はIa(R^3 はHである)の化合物を形成するのが更に好ましい。

【0068】

上記の方法で、次のステップとして、式I又はIaの化合物(式中、 p は1、そして R^3 はベンジルである)を、 Pd/C 触媒を用いて $NH_4^+HCOO^-$ と反応させて、式I又はIa(R^3 はHである)の化合物を形成するのが更に好ましい。

【0069】

上記の方法で、次のステップとして、式I又はIaの化合物(式中、 R^3 は水素である)を、化合物 R^3-X (X は脱離基である)及び K_2CO_3 と還流下で反応させて、式I又はIa(R^3 は水素以外の前に定義した通りである)の化合物を形成するのが更に好ましい。

【0070】

得られた反応生成物は、所望であれば、結晶化及びクロマトグラフィー等の従来の方法により精製し得る。上述した本発明の化合物の製造方法が、立体異性体の混合物を生じる場合、これらの異性体は、分取クロマトグラフィー等の従来の技術により分離することができる。キラル中心が存在する場合、化合物はラセミ体にて調製され、又はエナンチオ選択的合成若しくは分割のいずれかにより個々のエナンチオマーを調製することができる。

【0071】

薬学的に許容し得る好ましい形態の一つは結晶形であり、これは薬学的組成物中のそのような形態も含む。塩及び溶媒和物の場合、付加的なイオン性部分及び溶媒部分も無毒である必要がある。本発明の化合物は異なる多形形態にて存在することができ、本発明はそのような形態の全部を包含することを意図する。

【0072】

本発明の別の局面は、本発明による化合物、又はその薬学的に許容し得る塩、プロドラッグ、異性体若しくは溶媒和物、及び薬学的に許容し得る担体、補助剤又は賦形剤を含有する薬学的組成物に言及する。従って、本発明は、本発明の化合物、又はその薬学的に許容し得る塩、誘導体、プロドラッグ若しくは立体異性体を、薬学的に許容し得る担体、補助剤、又は賦形剤と共に含有する、患者に投与するための薬学的組成物を提供する。

【0073】

薬学的組成物の例は、経口、局所又は非経口投与用のための任意の固体(錠剤、丸剤、カプセル剤、顆粒等)又は液体(液剤、懸濁剤又は乳剤)組成物を含む。

【0074】

好ましい実施態様において、薬学的組成物は、固体又は液体のいずれかの経口形態である。経口投与用の適切な剤形は、錠剤、カプセル剤、シロップ剤又は液剤であってもよく、また当技術分野にて公知の従来の補形剤、例えば結合剤、例えばシロップ、アカシア、ゼラチン、ソルビトール、トラガカント若しくはポリビニルピロリドン；充填剤、例えば乳糖、糖、トウモロコシ澱粉、リン酸カルシウム、ソルビトール若しくはグリシン；錠剤滑沢剤、例えばステアリン酸マグネシウム；崩壊剤、例えば澱粉、ポリビニルピロリドン、ナトリウム澱粉グリコラート若しくは微結晶セルロース；又はラウリル硫酸ナトリウム

10

20

30

40

50

等の薬学的に許容し得る湿潤剤を含有してもよい。

【0075】

固体経口組成物は、従来の混合、充填又は錠剤化方法により調製することができる。繰り返し混合操作により、活性薬剤を、大量の充填剤を用いたそれらの組成物全体に分配することができる。そのような操作は当技術分野で慣習的である。錠剤は、例えば湿式又は乾式造粒により調製され、場合により通常の薬学的実践で周知の方法に従って被覆され、特に腸溶コーティングで被覆され得る。

【0076】

薬学的組成物は、非経口投与、無菌溶液、懸濁液又は例えば適切な単位剤形の凍結乾燥製品等にも適合し得る。例えば増量剤、緩衝剤又は界面活性剤等の十分な補形剤を使用し得る。

10

【0077】

言及した製剤は、スペイン薬局方及び米国薬局方、並びに同様の参考文献に記載又は言及されている標準的な方法を使用して調製されるであろう。

【0078】

本発明の化合物又は組成物は、静脈内注入、経口製剤、並びに腹腔内及び静脈内投与等の任意の適切な方法により投与され得る。患者のための利便性、及び処置すべき疾病の慢性の性質により、経口投与が好ましい。

【0079】

一般に、本発明の化合物の有効な投与量は、選択される化合物の相対的な効力、処置される疾患の重篤さ、及び病人の体重に依存するであろう。しかしながら、活性化合物は、一般に1日1回又はそれ以上、例えば1日1、2、3又は4回投与され、一般的な総一日用量は、0.1～1000mg/kg/日であろう。

20

【0080】

本発明の化合物及び組成物は、他の薬物と共に使用されて、組み合わせ療法を提供することができる。他の薬物は、同一の組成物の一部を形成してもよく、又は同時に若しくは異なる時間に投与するための別個の組成物として提供されてもよい。

【0081】

本発明の別の局面は、医薬の製造における本発明の化合物の使用に言及する。

【0082】

本発明の別の局面は、 σ 受容体仲介による疾病又は状態の治療又は予防のための医薬の製造における本発明の化合物の使用に言及する。関連する本発明の更なる局面は、 σ 受容体仲介による疾病又は状態の治療又は予防のための本発明の化合物の使用に言及する。この好ましい実施態様は、疾病が下痢、リポ蛋白疾患、メタボリック症候群、高いトリグリセリドレベルの治療、カイルミクロン血症、高リポ蛋白血症；高脂血症、特に混合性高脂血症；高コレステロール血症、異常 β リポ蛋白血症、孤発性及び家族性疾患（遺伝性高トリグリセリド血症）の両方を含む高トリグリセリド血症、偏頭痛、肥満、関節炎、高血圧症、不整脈、潰瘍、学習、記憶及び注意欠陥、認知疾患、神経変性疾患、脱髄性疾患、コカイン、アンフェタミン、エタノール及びニコチンを含む薬物及び化学物質に対する嗜癖、遅発性ジスキネジア、虚血性卒中、てんかん、卒中、鬱病、ストレス、精神病状態、統合失調症；炎症、自己免疫疾病又は癌である使用である。

30

40

【0083】

この好ましい実施態様は、疾病が疼痛、特に神経因性疼痛、炎症性疼痛又は他の疼痛状態、異痛症及び／又は痛覚過敏、特に機械的異痛症である使用である。

【0084】

本発明の別の局面は、薬理学的ツール又は抗不安薬若しくは免疫抑制薬としての本発明の化合物の使用に言及する。

【0085】

用語「薬理学的ツール」は、本発明の化合物の性質を指し、該性質を介して該化合物は特に σ 受容体に対する選択的リガンドであり、このことは、本発明に記載する式(I)の

50

化合物がσリガンドとしての他の化合物、例えば置き換えられた放射性リガンドを試験するためのモデルとして使用でき、またσ受容体に関連する生理学的作用をモデリングするためにも使用できることを暗示する。

【0086】

本発明の別の局面は、σ受容体仲介による疾病を治療又は予防する方法に関し、該方法は、そのような処置を必要とする患者に、治療的有効量の上記に定義した化合物、又はその薬学的組成物を投与することを含む。治療できるσ仲介による疾病には、下痢、リポ蛋白疾患、メタボリック症候群、高いトリグリセリドレベルの治療、カイロミクロン血症、高リポ蛋白血症；高脂血症、特に混合性高脂血症；高コレステロール血症、異常βリポ蛋白血症、孤発性及び家族性疾患（遺伝性高トリグリセリド血症）の両方を含む高トリグリセリド血症、偏頭痛、肥満、関節炎、高血圧症、不整脈、潰瘍、学習、記憶及び注意欠陥、認知疾患、神経変性疾患、脱髄性疾患、コカイン、アンフェタミン、エタノール及びニコチンを含む薬物及び化学物質に対する嗜癖、遅発性ジスキネジア、虚血性卒中、てんかん、卒中、鬱病、ストレス、疼痛、特に神経因性疼痛、炎症性疼痛又は他の疼痛状態、異痛症及び／又は痛覚過敏、特に機械的異痛症、精神病状態、統合失調症；炎症、自己免疫疾病又は癌；食物摂取の疾患、体重の減少、増加又は維持のため、肥満、過食症、拒食症、悪液質又はⅠⅠ型糖尿病、好ましくは肥満を原因とするⅠⅠ型糖尿病の予防及び／又は治療のための食欲の調整、が含まれる。本発明の化合物は、薬理学的ツール又は抗不安薬若しくは免疫抑制薬としても使用することができる。

10

【0087】

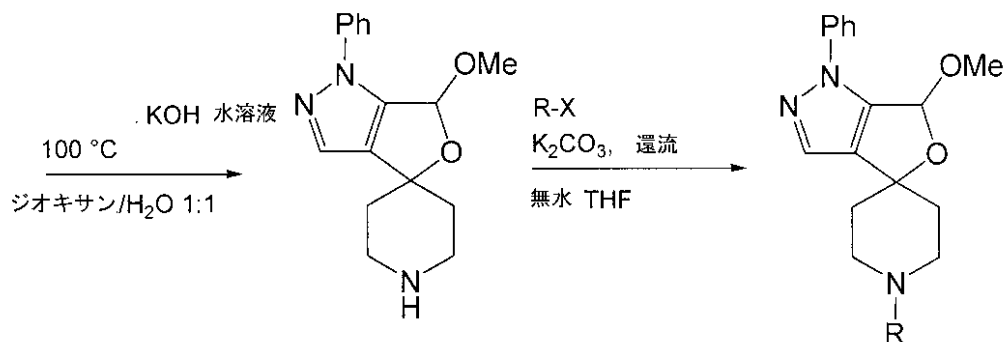
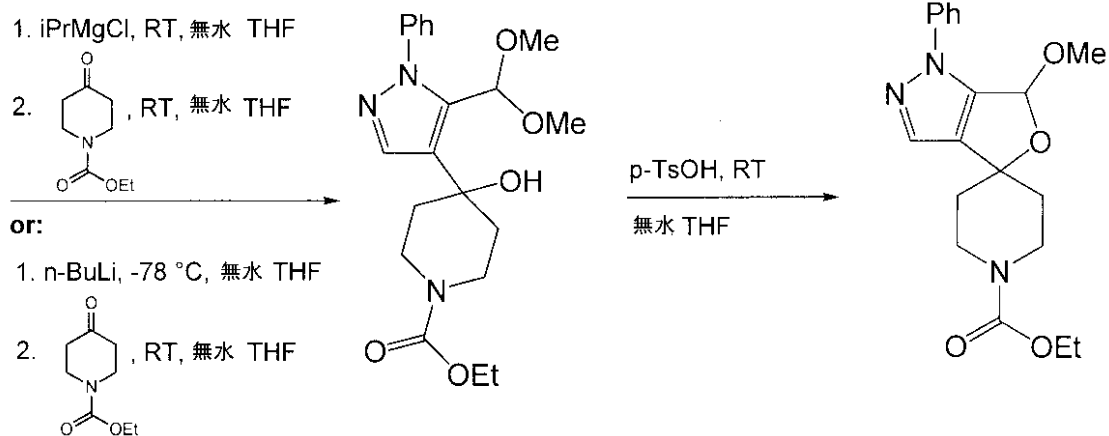
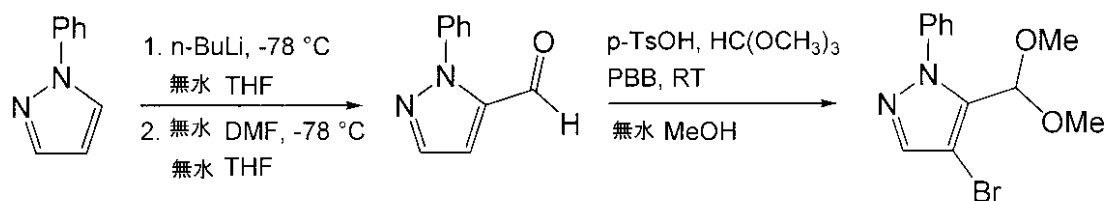
本発明の化合物は、以下の3つの反応スキーム（A、B、C又はD）の一つに従って合成し得、式中、RはR³と同等である：

反応スキームA：

【0088】

20

【化 8】



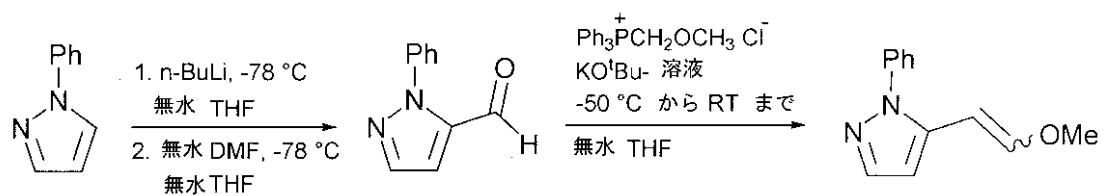
【0089】
 反応スキーム B：
 【0090】

10

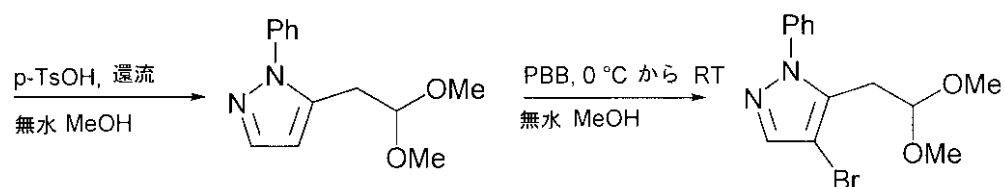
20

30

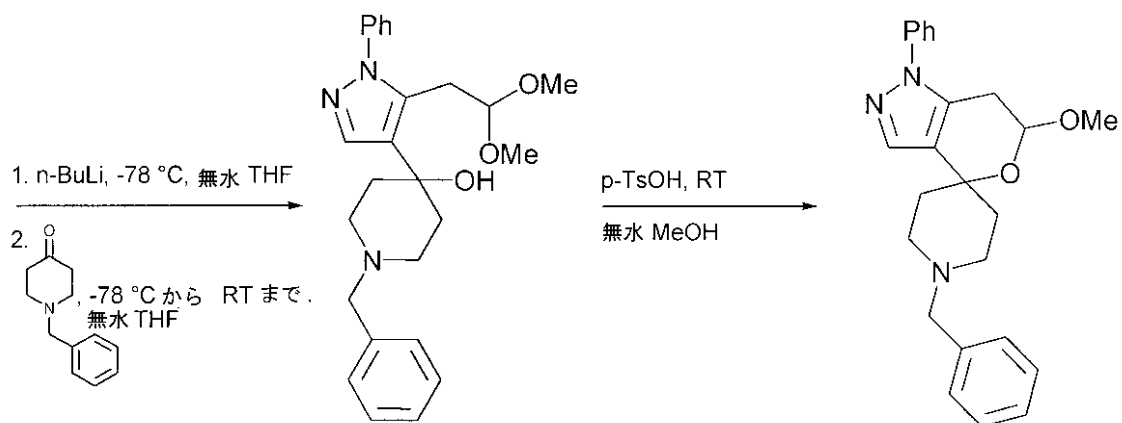
【化 9】



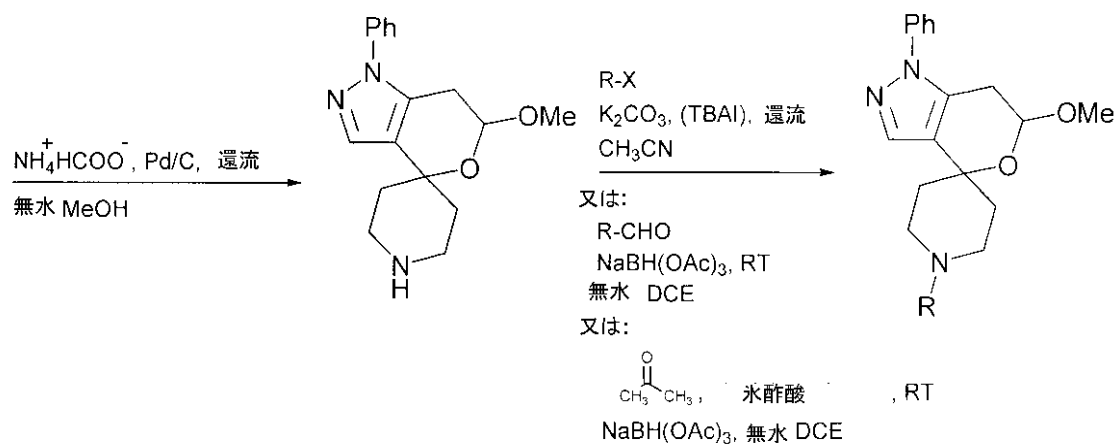
10



20



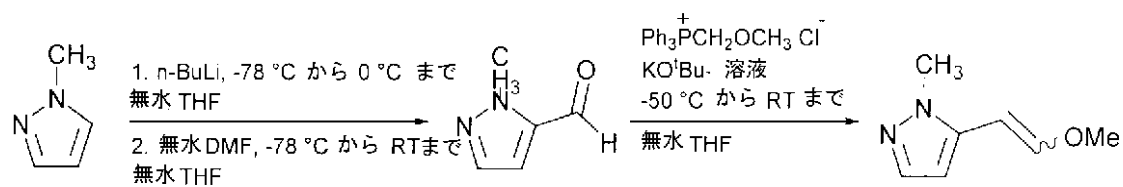
30



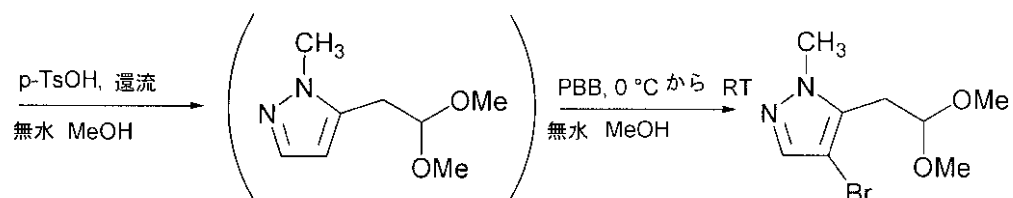
10

【0091】
反応スキーム C:

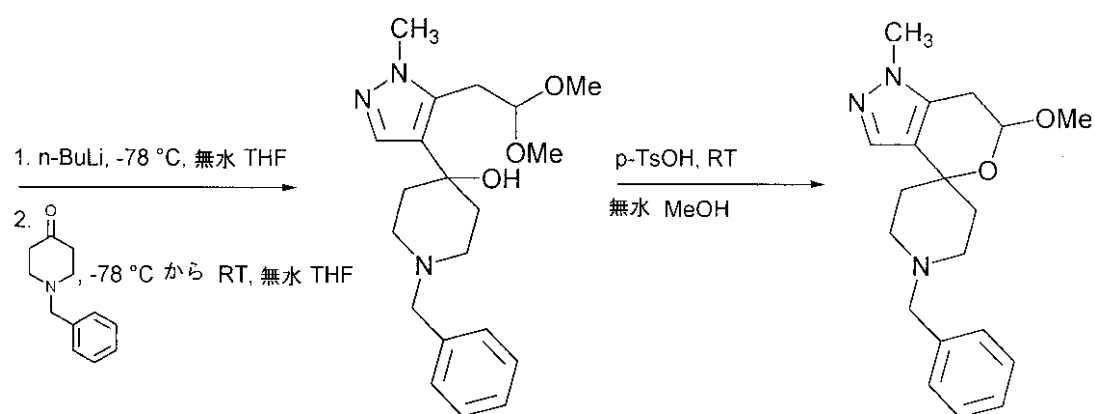
【0092】
【化10】



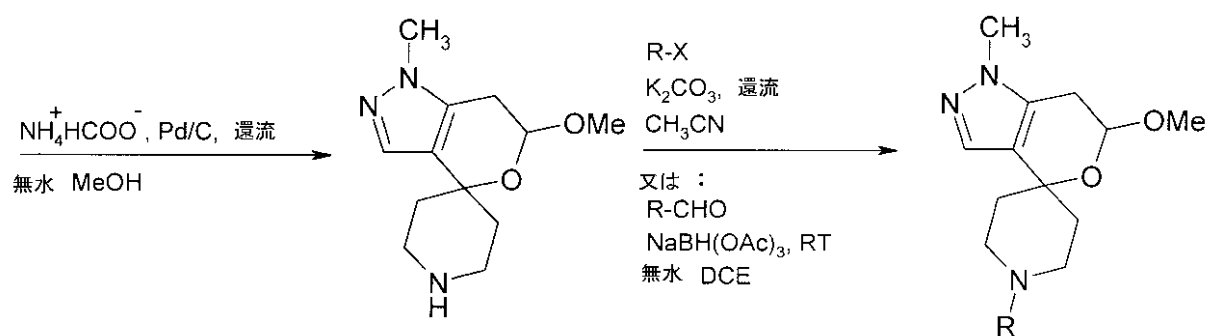
20



10



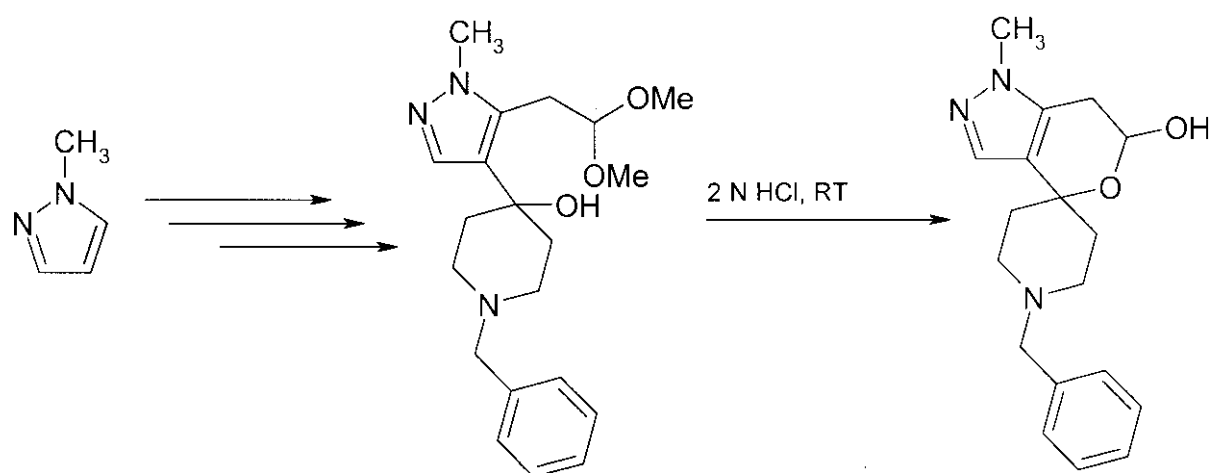
20



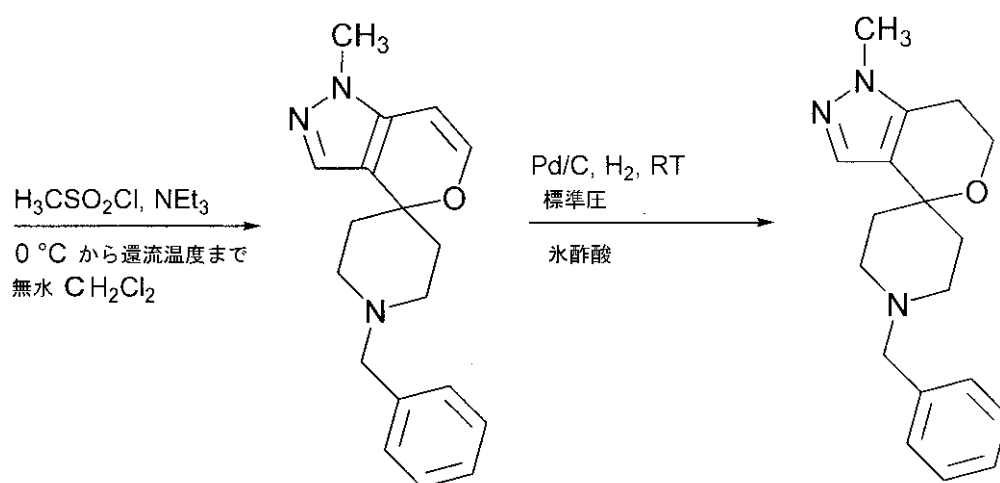
30

【0093】
 反応スキーム D :
 【0094】

【化 1 1】

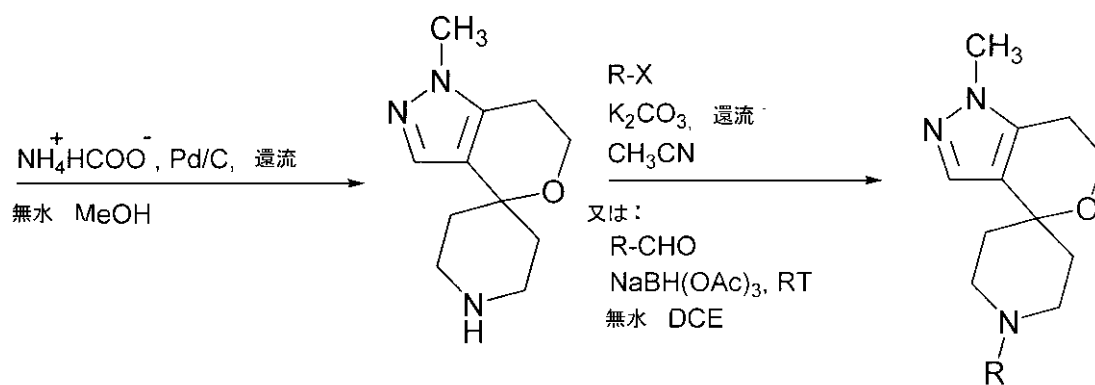


10



20

30



40

50

【0095】

本発明を実施例により以下に例示する。これらの例は単に例示にすぎず、本発明の一般的精神を限定するものではない。

【実施例】

【0096】

一般的な実験部分（合成及び分析の方法及び装置）

合成に使用した全溶媒は、p. a. 品質であった。

【0097】

薄層クロマトグラフィーを使用した物質混合物の分離は、シリカゲルを層状に重ねたガラスプレート上で行った。該プレートの分析は、ヨウ素ガスによる処理、又はUV光の下でのDragendorff試薬を用いたインキュベーション後に行った。

【0098】

概して、合成した生成物は、フラッシュクロマトグラフィーを用いて精製した。

【0099】

融点は、キャピラリーを使用して測定した。時折、生成物はジアステレオマーの混合物であったため、融点は範囲として表す必要があった。

【0100】

IRスペクトルは、ATRを伴うFT-IR-480 Plus Fourier Transform Spectrometer (Fa. Jasco) を使用して測定した。全物質は直接固体として、又は油中で測定した。

【0101】

NMRスペクトルは、Mercury-400BB (Fa. Varian) を使用して、温度21℃で測定した。ppmにて測定した δ は、溶媒(CDCl₃)の残余シグナル(CHCl₃)との比較において測定されたTMSシグナルに基づく：

¹H-NMR-光度法：

$$\delta(\text{TMS}) = \delta(\text{CDCl}_3) - 7.26$$

¹³C-NMR-光度法：

$$\delta(\text{TMS}) = \delta(\text{CDCl}_3) - 77.0$$

質量スペクトル(MS)は、Xcalibur Version 1.1を伴うGCQ Finnigan MAT (Fa. Finnigan) を使用して測定した。イオン化の方法は、角括弧内に示す：EI=電子イオン化(70eV)；CI=化学イオン化(イソブタン又はNH₃、170eV)。

【0102】

元素分析は、VarioEL (Fa. Elementar) により行った。

【0103】

HPLCを使用するに先立ち、50Bio Caryl Spectrophotometer (Fa. Varian) を使用して、UV/Vis-スペクトルを用いて物質の最大吸収を測定した。

【0104】

純度の測定とジアステレオマーの分離のために、UV検出器(Merck)を伴うHPLC Hitachi L6200A Intelligent Pumpを使用した。

【0105】

合成は、合成マイクロ波Discover (Fa. CEM) 内で行った。

【0106】

いくつかの反応は、保護ガスを使用して行った。

【0107】

-78℃での反応は、アセトン浴内でDewar内で行った。

【0108】

実施例A：1-フェニルピラゾール-5-カルブアルデヒド

10

20

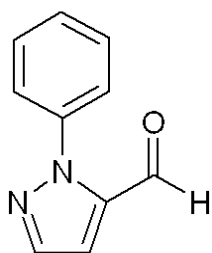
30

40

50

【0109】

【化12】



10

【0110】

実験手順：

N₂-雰囲気下で、n-ブチルリチウムのヘプタン溶液（2.61M, 5.3mL, 13.9mmol）をゆっくり、無水（abs.）THF（60mL）中の1-フェニル-1H-ピラゾール（2.0g, 13.9mmol）の冷却（-78℃）溶液に添加した。反応混合物を2時間、-78℃で攪拌した。引き続き、無水THF（8mL）中の無水DMF（1.1mL, 13.9mmol）の溶液をゆっくり-78℃で添加した。この混合物を、室温にゆっくり加熱する前に-78℃で1時間攪拌し、そして更に18時間攪拌した。次にそれを水（10mL）で加水分解し、引き続きCH₂Cl₂で3回抽出した。有機相を乾燥し（Na₂SO₄）、ろ過しそして溶媒を減圧下で除去した。粗製生成物（2.48g）を、フラッシュクロマトグラフィー（φ=6cm, h=12cm, n-ヘキサン：酢酸エチル=8：2, 30mL, R_f=0.24）を用いて精製した。黄色油、それは冷所で黄色固体に結晶した、融点：31℃、収量：2.15g（90%）C₁₀H₈N₂O（172.2）

20

MS(EI): m/z(rel. Int)=172[M⁺, 100], 144[M-CO, 69]。

IR(neat): ν (cm⁻¹)=3063(C-H_{芳香族}), 2923(C-H_{脂肪族}), 2854(C-H), 1683 (C=O), 1596, 1517, 1499 (C=C), 763, 694(C-H)。

¹H-NMR(CDCl₃): δ (ppm)=7.11(d, J=2.1Hz, 1H, ピラゾール-4-CH), 7.46-7.56(m, 5H, フェニル-CH), 7.76(d, J=2.0 Hz, 1H, ピラゾール-3-CH), 9.88(s, 1H, CHO)。

¹³C-NMR(CDCl₃): δ (ppm)=112.5(1C, ピラゾール-4-CH), 125.8(2C, フェニル-CH, オルト), 129.4(1C, フェニル-CH, パラ), 129.6(2C, フェニル-CH, メタ), 139.0(1C, フェニル-C, 四重項), 140.3(1C, ピラゾール-5-C), 140.7(1C, ピラゾール-3-CH), 180.2(1C, CHO)。

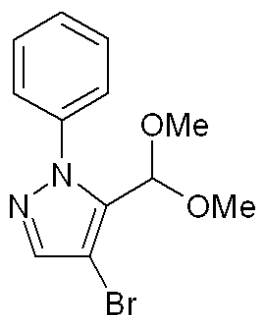
30

【0111】

実施例 B: 4-ブロム-1-フェニルピラゾール-5-カルブアルデヒド-ジメチルアセタール

【0112】

【化13】



40

【0113】

実験手順：

アルデヒド(B) (2.30g, 13.4mmol)、トリメチルオルトホルメート(4.4mL, 40.1mmol)及びp-トルオールスルホン酸一水和物(127.1mg, 0.67mmol)を無水メタノール(260mL)に溶かした。ピリジニウムブロミド-パーブロミド(PBB)(4.3g, 13.4mmol)をゆっくり添加した

50

後、溶液を室温で90時間攪拌した。引き続き飽和NaHCO₃-溶液(25mL)を加え、水で希釈し、そして3回、CH₂Cl₂で抽出した。有機相を乾燥し(K₂CO₃)、そして溶媒を減圧下で除去した。粗製生成物(4.08g)を、フラッシュクロマトグラフィー(ϕ =8cm, h=12cm, n-ヘキサン:酢酸エチル = 9:1, 40mL, R_f = 0.20)を用いて精製した。

無色固体, 融点:33℃, 収量: 3.67g (93%)

C₁₂H₁₃BrN₂O₂ (297.2)

	C	H	N
計算値	48.5	4.41	9.43
実測値	48.5	4.17	9.32

MS (EI): m/z (rel. Int.) = 298 [⁸²Br-M+, 28], 296 [⁷⁹Br-M+, 25], 267 [⁸²Br-M - OCH₃, 93], 265 [⁷⁹Br-M - OCH₃, 100], 235 [⁸²Br-M - 2x OCH₃, 49], 233 [⁷⁹Br-M - 2x OCH₃, 47]。 10

IR (neat): ν (cm⁻¹) = 3062 (C_{芳香族}), 2933 (C-H_{脂肪族}), 2830 (C-H), 1597, 1501 (C=C), 1090, 1065 (C-O), 761, 692 (C-H)。

¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 3.37 (s, 6 H, ArCH(OCH₃)₂), 5.36 (s, 1H, ArCH(OCH₃)₂), 7.39 - 7.49 (m, 3H, フェニル-CH), 7.53 - 7.59 (m, 2H, フェニル-CH, オルト), 7.63 (s, 1H, ピラゾール-3CH)。

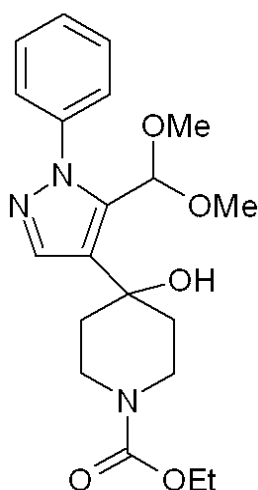
¹³C-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 54.7 (2 C, ArCH(OCH₃)₂), 95.9 (1C, ピラゾール-4-C), 98.5 (1C, ArCH(OCH₃)₂), 125.6 (2C, フェニル-CH, オルト), 128.7 (1C, フェニル-CH, パラ), 129.1 (2C, フェニル-CH, メタ), 136.3 (1C, フェニル-C, 四重項), 140.1 (1C, ピラゾール-5-C), 141.2 (1C, ピラゾール-3-CH)。 20

【0114】

実施例 C: エチル-4-(5-ジメトキシメチル-1-フェニルピラゾール-4-イル)-4-ヒドロキシ-ピペリジン-1-カルボキシレート

【0115】

【化14】



30

40

実験手順:

方法 1:

無水THF (100mL) 中のブROM化アセタール (B) (1.50g, 5.05mmol) の溶液に、N₂-雰囲気下でTHF (2M, 2.8mL, 5.60mmol) 中のイソプロピル塩化マグネシウムを加えた。反応混合物を室温で90時間攪拌した。引き続き無水THF (65mL) 中の4-オキソ-ピペリジン-1-カルボン酸エチルエステル (1.12g, 6.56mmol) の溶液を滴加した。室温で24時間攪拌した後、水を、更に沈殿物が生じなくなるまで加えた。沈殿物をろ過し、混合物をCH₂Cl₂で3回抽出した。有機相をK₂CO₃で乾燥し、ろ過しそして減圧下で減圧した。粗製生成物 (50

2.35 g) を、フラッシュクロマトグラフィー ($\phi = 8 \text{ cm}$, $h = 15 \text{ cm}$, シクロヘキサン: 酢酸エチル = 1:1, 40 mL, $R_f = 0.13$) を用いて精製した。

無色油, 収量 623.4 mg (32%)

方法 2:

N_2 -雰囲気下で、ヘプタン中の n -ブチルリチウム (2.61 M, 130.0 μL , 0.34 mmol) を -78°C でゆっくり、無水 THF (7 mL) 中のブROM化アセタール B (100 mg, 0.34 mmol) の溶液に加えた。反応混合物を 15 分間攪拌した。引き続き、無水 THF (7 mL) 中の 4-オキソ-ピペリジン-1-カルボン酸エチルエステル (58.21 mg, 0.34 mmol) の溶液を -78°C で滴下した。 -78°C で 2 時間攪拌した後、混合物を室温に加熱し、そして直ちに、更に沈殿が形成しなくなるまで水と混合した。 CH_2Cl_2 での抽出後、有機相を K_2CO_3 上で乾燥し、ろ過した。溶媒を減圧下で除去し、粗製生成物 (0.14 g) を、フラッシュクロマトグラフィー ($\phi = 3 \text{ cm}$, $h = 15 \text{ cm}$, n -ヘキサン: 酢酸エチル = 3:7, 20 mL, $R_f = 0.23$) を用いて精製した。

無色油, 収量 0.030 g (23%)

$\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_5$ (389.5)

MS (EI): m/z (rel. Int.) = 358 [$\text{M} - \text{OCH}_3$, 44], 343 [$\text{M} - \text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$, 55], 326 [$\text{M} - 2 \times \text{OCH}_3$, 100]。

IR (neat): ν (cm^{-1}) = 3448 (O-H), 2980, 2933 (C-H_{脂肪族}), 1693 (C=O), 1598, 1545, 1500 (C=C), 1093, 1072 (C-O), 765, 696 (C-H)。

^1H -NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ (ppm) = 1.17 (t, $J = 7.1 \text{ Hz}$, 3H, OCH_2CH_3), 1.77 (br d, $J = 12.5 \text{ Hz}$, 2H, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2 \text{ eq.})_2$), 1.88 (td, $J = 12.9/4.5 \text{ Hz}$, 2H, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2 \text{ ax.})_2$), 3.10 - 3.21 (m, 2H, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2^*$), 3.20 (s, 6H, $\text{ArCH}(\text{OCH}_3)_2$), 3.74 - 3.87 (m, 2H, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$), 4.02 (q, $J = 7.1 \text{ Hz}$, 2H, OCH_2CH_3), 5.09 (s, 1H, $\text{ArCH}(\text{OCH}_3)_2$), 7.37 (tt, $J = 7.2/1.8 \text{ Hz}$, 1H, フェニル-CH, パラ), 7.40 - 7.45 (m, 2H, フェニル-CH, メタ), 7.48 - 7.52 (m, 2H, フェニル-CH, オルト), 7.58 (s, 1H, ピラゾール-3-CH)。

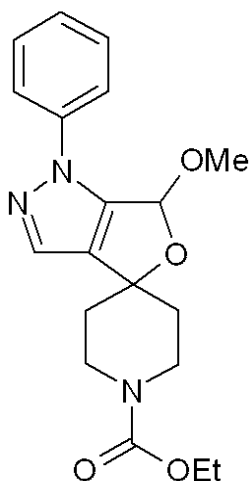
* 窒素に隣接するピペリジン環の両方のプロトンは、メトキシ基のシグナルに重なった。それらは、 50°C で NMR スペクトルを生じて、見えるようになった。

【0116】

実施例 1: エチル-6'-メトキシ-1'-フェニル-4', 6'-ジヒドロ-1'H-スピロ [ピペリジン-4, 4'-フロ [3, 4-c] ピラゾール] -1-カルボキシレート

【0117】

【化15】



【0118】

実験手順:

N_2 -雰囲気中で、 Na_2SO_4 で室温にて予備乾燥した 0.1 M p-トルオールス

ルホン酸一水和物 (900 μ L, 0.09 mmol) 溶液を、無水THF (36 mL) 中の実施例C (704.4 mg, 1.81 mmol) の溶液に加えた。引き続き、それを室温で24時間攪拌した。0.1 M NaOH-溶液をpH10になるまで添加した後、CH₂Cl₂を用いて繰り返し抽出した。引き続き、有機相をK₂CO₃で乾燥し、ろ過し、そして溶媒を減圧除去した。粗製生成物 (0.700 g) を、フラッシュクロマトグラフィー (ϕ = 5 cm, h = 15 cm, n-ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 1, 30 mL, Rf = 0.43) を用いて抽出した。

無色油, 収量 233 mg (36%)

C₁₉H₂₃N₃O₄ (357.5)

MS (EI): m/z (rel. Int) = 357 [M⁺, 61], 342 [M - CH₃, 70], 325 [M - HOCH₃, 100], 297 [M - OCH₃ - CH₃CH₂, 41]。 10

IR (neat): ν (cm⁻¹) = 2954, 2930 (C-H 脂肪族.), 2829 (C-H), 1692 (C=O), 1600, 1566, 1514 (C=C), 1098, 1083 (C-O), 756, 711 (C-H)。

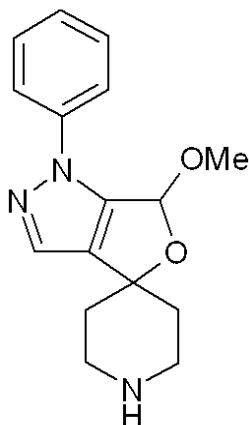
¹H-NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) = 1.18 (t, J = 7.1 Hz, 3H, OCH₂CH₃), 1.66 - 1.90 (m, 4H, N(CH₂CH₂)₂), 3.34 (s, 3H, OCH₃), 3.43 - 3.65 (m, 4H, N(CH₂CH₂)₂), 4.05 (q, J = 7.1 Hz, 2H, OCH₂CH₃), 6.38 (s, 1H, Ar-CH), 7.31 (t, J = 7.1 Hz, 1H, フェニル-C H, パラ), 7.46 - 7.53 (m, 2H, フェニル-CH, メタ), 7.66 - 7.71 (m, 2H, フェニル-C H, オルト), 7.79 (s, 1H, ピラゾール-3-CH)。

【0119】

実施例2: 6'-メトキシ-1'-フェニル-4', 6'-ジヒドロ-1'H-スピロ [ピペリジン-4, 4'-フロ [3, 4-c] ピラゾール] 20

【0120】

【化16】



30

【0121】

実験手順:

ジオキサン/H₂O 1 : 1 (96 mL) 中の実施例1 (343 mg, 0.96 mmol) の溶液に、水性KOH-溶液 (2 M, 30 mL) を加えた。該溶液を100℃に18時間加熱した。水で希釈した後、それを酢酸エチルで抽出し、K₂CO₃で乾燥し、ろ過し、そして引き続き溶媒を減圧除去した。粗製生成物 (298 mg) を、フラッシュクロマトグラフィー (ϕ = 4 cm, h = 15 cm, メタノール + 2% NH₃ 濃縮液, 30 mL, Rf = 0.21) を用いて精製し、引き続き、溶媒を乾燥するまで除去した後、酢酸エチルへの溶解物をフィルター膜を通してろ過した。更に減圧すると、僅かに黄色の固体を生じた。 40

微黄色固体, 融点: 81℃, 収量 210 mg (77%)

C₁₆H₁₉N₃O₂ (285.4)

	C	H	N
計算値	67.4	6.71	14.7

50

実測値 67.1 6.73 14.5

MS (EI): m/z (rel. Int) = 285 [M^+ , 60], 270 [$M - CH_3$, 100], 77 [フェニル, 10]。

IR (neat): ν (cm^{-1}) = 3309 (N-H), 3063 (C-H_{芳香族}), 2942 (C-H_{脂肪族}), 2826 (C-H), 1599, 1563, 1512 (C=C), 1080, 1061 (C-O), 755, 710 (C-H)。

1H -NMR (DMSO- d_6): δ (ppm) = 1.65 - 1.77 (m, 4H, $N(CH_2CH_2)_2$), 2.67 - 2.78 (m, 2H, $N(CH_2CH_2)_2$), 2.87 - 2.97 (m, 2H, $N(CH_2CH_2)_2$), 3.34 (s, 3H, OCH_3), 6.35 (s, 1H, ArCH), 7.30 (tt, $J = 7.4/1.2$ Hz, 1H, フェニル-CH, パラ), 7.45 - 7.52 (m, 2H, フェニル-CH, メタ), 7.66 - 7.71 (m, 2H, フェニル-CH, オルト), 7.73 (s, 1H, ピラゾール-3-CH)。

NH-プロトンのシグナルは検出できなかった。

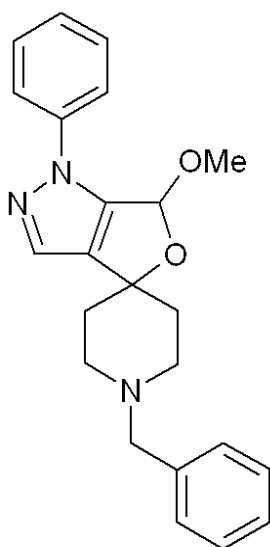
10

【0122】

実施例3: 1-ベンジル-6'-メトキシ-1'-フェニル-4', 6'-ジヒドロ-1'-H-スピロ[ピペリジン-4, 4'-フロ[3, 4-c]ピラゾール]

【0123】

【化17】



20

30

実験手順:

ベンジルブロミド (29.9 μ L, 0.25 mmol) および K_2CO_3 (232.2 mg, 1.68 mmol) を、無水 THF (7 mL) 中の実施例2 (60.0 mg, 0.21 mmol) の溶液に加えた。この混合物を24時間還流加熱した。次にそれをろ過し、そして溶媒を減圧下で除去した。粗製生成物 (99.7 mg) を、フラッシュクロマトグラフィー ($\phi = 3$ cm, $h = 15$ cm, n -ヘキサン: 酢酸エチル = 1:1, 20 mL, $R_f = 0.20$) を用いて精製した。

黄色樹脂, 収量 56 mg (71%)

$C_{23}H_{25}N_3O_2$ (375.5)

	C	H	N
計算値	73.6	6.71	11.2
実測値	73.6	6.82	11.1

40

MS (EI): m/z (rel. Int) = 375 [M^+ , 60], 360 [$M - CH_3$, 100], 344 [$M - OCH_3$, 17], 284 [$M -$ ベンジル, 17], 91 [ベンジル, 93]。

IR (neat): ν (cm^{-1}) = 3061 (C-H_{芳香族}), 2923 (C-H_{脂肪族}), 2804 (C-H), 1600, 1565, 1512 (C=C), 1080, 1061 (C-O), 755, 738 (C-H)。

1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 1.86 - 2.12 (m, 4H, $N(CH_2CH_2)_2$), 2.49 - 2.80 (m, 4H, $N(CH_2CH_2)_2$), 3.46 (s, 3H, OCH_3), 3.62 (s, 2H, NCH_2Ph), 6.16 (s, 1H, ArCH), 7.24 - 7.46 (m, 9H, 芳香族CH), 7.73 (dd, $J = 8.4/0.8$ Hz, 2H, フェニル-CH, オルト)。

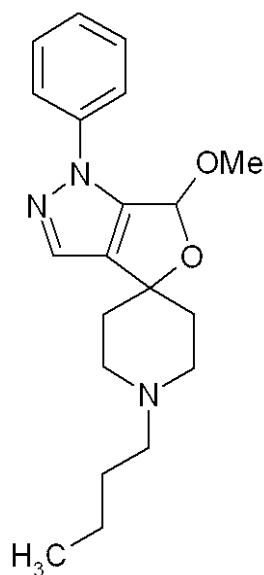
50

【0124】

実施例4：1-ブチル-6'-メトキシ-1'-フェニル-4', 6'-ジヒドロ-1'H-スピロ[ピペリジン-4, 4'-フロ[3, 4-c]ピラゾール]

【0125】

【化18】



10

20

実験手順：

ブチルプロミド (48.4 μ L, 0.45 mmol) および K_2CO_3 (410.5 mg, 2.97 mmol) を、無水 THF (12 mL) 中の実施例3 (106.0 mg, 0.37 mmol) の溶液に加えた。この混合物を49時間還流加熱した。次にそれをろ過し、そして溶媒を減圧下で除去した。粗製生成物 (133.3 mg) を、フラッシュクロマトグラフィー ($\phi = 3$ cm, $h = 18$ cm, 酢酸エチル+10%メタノール, 20 mL, $R_f = 0.18$) を用いて精製した。

黄色油, 収量 74 mg (59%)

$C_{20}H_{27}N_3O_2$ (341.5)

	C	H	N
計算値	70.4	7.97	12.3
実測値	70.3	8.01	12.2

MS (EI): m/z (rel. Int) = 341 [M^+ , 5], 298 [M - プロピル, 100]。

IR (neat): ν (cm^{-1}) = 3064 (C-H 芳香族), 2927 (C-H 脂肪族), 2804 (C-H), 1601, 1564, 1513 (C=C), 1086, 1062 (C-O), 754, 712 (C-H)。

1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 0.94 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H, $NCH_2CH_2CH_2CH_3$), 1.30 - 1.41 (m, 2H, $NCH_2CH_2CH_2CH_3$), 1.48 - 1.60 (m, 2H, $NCH_2CH_2CH_2CH_3$), 1.90 - 2.12 (m, 4H, $N(CH_2CH_2)_2$), 2.38 - 2.50 (m, 2H, $NCH_2CH_2CH_2CH_3$), 2.51 - 2.81 (m, 4H, $N(CH_2CH_2)_2$), 3.46 (s, 3H, OCH₃), 6.16 (s, 1H, ArCH), 7.25 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H, フェニル-CH, パラ), 7.41 - 7.44 (m, 2H, フェニル-CH, メタ), 7.46 (s, 1H, ピラゾール-3-CH), 7.74 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H, フェニル-CH, オルト)。

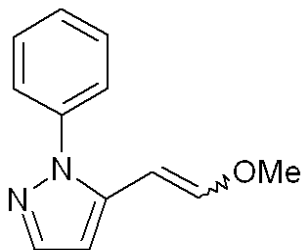
40

【0126】

実施例D：5-(2-メトキシビニル)-1-フェニルピラゾール

【0127】

【化 19】



10

実験手順：

N_2 雰囲気中で乾燥した $\text{MeOCH}_2\text{P}^+\text{Ph}_3\text{Cl}^-$ (6.22 g, 18.1 mmol) を秤量し、そして無水 THF (60 mL) 中に 30 分間懸濁させた。引き続き該懸濁液を -50°C に冷却し、そしてその後、THF 中の KOtBu 溶液 (1 M, 16.5 mL, 16.5 mmol) をゆっくり滴下した。更に 15 分間攪拌した後、実施例 A のアルデヒド (1.42 g, 8.3 mmol) を無水 THF (40 mL) に溶かし、そして -50°C で滴下した。反応混合物を攪拌しながら室温に一晩ゆっくり加熱した。水 (~ 25 mL) の添加後、それを、酢酸エチルを用いて 3 回抽出した。有機相を K_2CO_3 で乾燥し、ろ過し、そして溶媒を減圧下で除去した。粗製生成物 (7.59 g) を、フラッシュクロマトグラフィー ($\phi = 8$ cm, $h = 12$ cm, n -ヘキサン：酢酸エチル = 9 : 1, 40 mL, $R_f = 0.10$) を用いて精製した。

20

無色油、収量 1.53 g (92%)

$\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}$ (200.3)

MS (EI): m/z (rel. Int) = 200 [M^+ , 93], 169 [$\text{M} - \text{OCH}_3$, 100]。

IR (neat): ν (cm^{-1}) = 3098 (C-H 芳香族), 2935 (C-H 脂肪族), 1644 (C=C アルケン), 1597, 1529 (C=C 芳香族), 1093 (C-O), 761, 696 (C-H)。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ (ppm) = 3.56 (s, 3H, OCH_3 , トランス-異性体), 3.77 (s, 3H, OCH_3 , シス-異性体), 5.18 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CHOCH}_3$, シス-異性体), 5.59 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CHOCH}_3$, トランス-異性体), 6.37 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CHOCH}_3$, シス-異性体), 6.47 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H, ピラゾール-4-CH, トランス-異性体), 6.63 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H, ピラゾール-4-CH, シス-異性体), 7.26 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CHOCH}_3$, トランス-異性体), 7.39 - 7.54 (m, 10H, 芳香族H, シス-異性体 (5H), トランス-異性体 (5H)), 7.55 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H, ピラゾール-3-CH, トランス-異性体), 7.58 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H, ピラゾール-3-CH, シス-異性体)。

30

該異性体シス／トランスの比は1:3である。

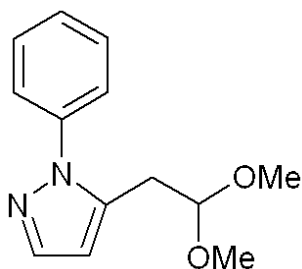
【0128】

実施例 E：2 - (1 - フェニルピラゾール - 5 - イル) アセトアルデヒドジメチルアセタール (11)

【0129】

【化 20】

40



実験手順：

50

実施例 D (1.0 g, 5.0 mmol) を無水メタノール (80 mL) に溶かした。引き続き p-トルオールスルホン酸一水和物 (475 mg, 2.5 mmol) を加えそして還流下で 72 時間加熱した。NaHCO₃ の飽和溶液をほぼ pH 10 になるまで添加した後、それを CH₂Cl₂ で 3 回抽出した。プールした有機相を K₂CO₃ で乾燥し、そしてろ過した。溶媒を減圧下で除去した後、粗製生成物 (1.15 g) を、フラッシュクロマトグラフィー (φ = 6 cm, h = 15, n-ヘキサン : 酢酸エチル = 8 : 2, 40 mL, R_f = 0.12) を用いて精製した。

無色油, 収量 1.04 g (90%)

C₁₃H₁₆N₂O₂ (232.3)

MS (EI): m/z (rel. Int) = 233 [MH⁺, 10], 201 [M - OCH₃, 9], 171 [MH - 2x OCH₃, 58], 169 [M - OCH₃ - HOCH₃, 100].

IR (neat): ν (cm⁻¹) = 3064 (C-H 芳香族), 2935 (C-H 脂肪族), 1599, 1535, 1500 (C=C), 1120, 1063 (C-O), 766, 696 (C-H)。

¹H-NMR (DMSO-D₆): δ (ppm) = 2.92 (d, J = 5.9 Hz, 2H, CH₂CH(OCH₃)₂), 3.39 (s, 6H, CH₂CH(OCH₃)₂), 4.55 (t, J = 5.5 Hz, 1H, CH₂CH(OCH₃)₂), 6.39 (d, J = 1.6 Hz, 1H, ピラゾール-4-CH), 7.40 - 7.55 (m, 5H, フェニル-CH), 7.59 (d, J = 1.6 Hz, 1H, ピラゾール-3-CH)。

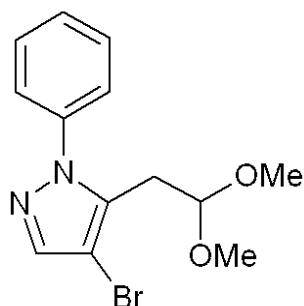
¹³C-NMR (DMSO-D₆): δ (ppm) = 30.5 (1C, CH₂CH(OCH₃)₂), 53.8 (2C, CH₂CH(OCH₃)₂), 103.6 (1C, CH₂CH(OCH₃)₂), 107.3 (1C, ピラゾール-4-CH), 126.0 (2C, フェニル-CH, オルト), 128.6 (1C, フェニル-CH, パラ), 129.9 (2C, フェニル-CH, メタ), 139.1 (1C, フェニル-C, 四重項), 140.2 (1C, ピラゾール-5-CH), 140.3 (1C, ピラゾール-3-CH)。

【0130】

実施例 F : 2 - (4-ブロム-1-フェニルピラゾール-5-イル) アセトアルデヒドジメチルアセタール

【0131】

【化21】



実験手順 :

無水メタノール (500 mL) 中の実施例 E (9.9 g, 42.8 mmol) の溶液に、トリメチル-オルトホルメート (7.0 mL, 64.3 mmol) 及び 0 °C に氷冷しながらバッチでピリジウムブロミドパーブロミド (PBB) (13.7 g, 42.8 mmol) を加えた。反応混合物を 0 °C で 1 時間攪拌し、引き続き室温にゆっくり加熱し、そして次に、更に 4 時間攪拌した。NaHCO₃ の飽和溶液をほぼ pH 10 に達するまで添加し、そして水で希釈した後、CH₂Cl₂ で 3 回抽出した。有機相を乾燥し (K₂CO₃)、ろ過し、そして溶媒を減圧下で除去した。粗製生成物 (13.3 g) を、フラッシュクロマトグラフィー (φ = 8 cm, h = 18 cm, n-ヘキサン : 酢酸エチル = 8 : 2, 40 mL, R_f = 0.30) を用いて精製した。

無色油, 収量 12.7 g (95%)

C₁₃H₁₅BrN₂O₂ (311.2)

	C	H	N
計算値	50.2	4.86	9.00

10

20

30

40

50

実測値 50.2 4.93 9.02

MS (EI): m/z (rel. Int.) = 313 [$^{81}\text{Br}-\text{MH}^+$, 7], 311 [$^{79}\text{Br}-\text{MH}^+$, 8], 281 [$^{81}\text{Br}-\text{M} - \text{OCH}_3$, 9], 279 [$^{79}\text{Br}-\text{M} - \text{OCH}_3$, 12], 249 [$^{81}\text{Br}-\text{MH} - 2 \times -\text{HOCH}_3$, 40], 247 [$^{79}\text{Br}-\text{M} - 2 \times -\text{HOCH}_3$, 36], 168 [$\text{M} - \text{Br} - \text{OCH}_3 - \text{HOCH}_3$, 100]。

IR (neat): ν (cm^{-1}) = 3065 (C-H 芳香族), 2933 (C-H 脂肪族), 1598, 1500 (C=C), 1119, 1072 (C-O), 766, 695 (C-H)。

^1H -NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ (ppm) = 2.95 (d, $J = 5.9$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$), 3.10 (s, 6H, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$), 4.40 (t, $J = 5.7$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$), 7.45 - 7.58 (m, 5H, フェニル-CH), 7.76 (s, 1H, ピラゾール-3-CH)。

^{13}C -NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ (ppm) = 29.6 (1C, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$), 54.2 (2C, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$), 95.8 (1C, ピラゾール-4C), 102.7 (1C, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$), 126.3 (2C, フェニル-CH, オルト), 129.3 (1C, フェニル-CH, パラ), 130.0 (2C, フェニル-CH, メタ), 137.4 (1C, フェニル-C, 四重項), 140.2 (1C, ピラゾール-5C), 140.5 (1C, ピラゾール-3-CH)。

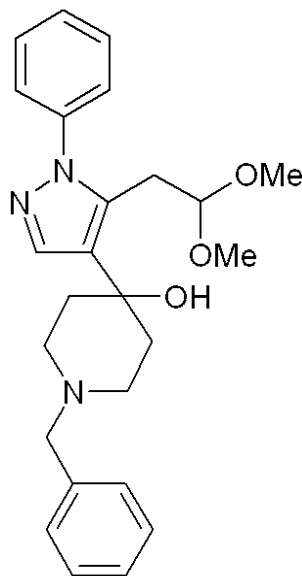
10

【0132】

実施例 G: 2-[4-(1-ベンジル-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)-1-フェニルピラゾール-5-イル]アセトアルデヒドジメチルアセタール

【0133】

【化22】



20

30

実験手順:

N_2 雰囲気中で n -ヘキサン中の n -ブチルリチウム (1.53 M, 10.5 mL, 16.1 mmol) を、 -78°C で無水 THF (80 mL) 中のブロム化した実施例 F (5.0 g, 16.1 mmol) の溶液にゆっくり加えた。反応混合物を 15 分間攪拌した。引き続き、無水 THF (10 mL) 中の 1-ベンジルーピペリジン-4-オン (3.3 g, 17.7 mmol) の溶液を -78°C で加えた。4.5 時間、 -78°C で攪拌した後、混合物を室温に加熱し、更に 1 時間攪拌し、そして引き続き更に沈殿物が形成しなくなるまで水と混合した (40 mL)。 CH_2Cl_2 で抽出した後、有機相を K_2CO_3 で乾燥し、そしてろ過した。溶媒を減圧下で除去し、そして粗製生成物 (8.3 g) を、フラッシュクロマトグラフィー ($\phi = 8$ cm, $h = 18$ cm, 酢酸エチル: n -ヘキサン = 8:2 + 2% N, N -ジメチルエチルアミン, 80 mL, $R_f = 0.23$) を用いて精製した。

40

黄色油、僅かに黄色の固体に結晶する。融点: 107°C , 収量 4.6 g (67%)。

$\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_3$ (421.6)

MS (ESI): m/z (rel. Int.) = 422 [MH^+ , 100]。

50

IR (neat): ν (cm^{-1}) = 3445 (O-H), 3062, 3026 (C-H_{芳香族}), 2938 (C-H_{脂肪族}), 1599, 1501 (C=C), 1117, 1071 (C-O), 740, 697 (C-H)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ (ppm) = 1.77 (d ブロード, $J = 12.5$ Hz, 2H, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$), 1.92 (td, $J = 12.5/3.1$ Hz, 2H, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$), 2.42 (t, $J = 10.6$ Hz, 2H, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$), 2.58 (d ブロード, $J = 11.0$ Hz, 2H, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$), 3.04 (s, 6H, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$), 3.12 (d, $J = 5.5$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$), 3.49 (s, 2H, NCH_2Ph), 4.50 (t, $J = 5.8$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$), 4.66 (s, 1H, OH), 7.21 - 7.27 (m, 1H, 芳香族 CH, パラ), 7.32 (m, 4H, 芳香族 CH, メタ), 7.40 - 7.46 (m, 3H, 芳香族 CH, パラ/オルト), 7.49 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H, 芳香族 CH, オルト), 7.50 (s, 1H, ピラゾール-3-CH)。

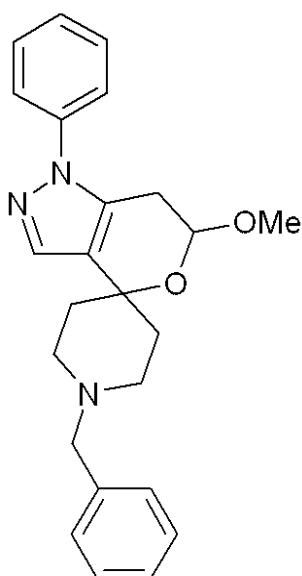
【0134】

10

実施例 5 : 1-ベンジル-6'-メトキシ-1'-フェニル-6', 7'-ジヒドロ-1'-H-スピロ [ピペリジン-4, 4'-ピラノ [4, 3-c] ピラゾール]

【0135】

【化23】



20

30

実験手順：

方法 1：

無水メタノール (150 mL) 中の実施例 G (4.5 g, 10.7 mmol) の溶液に、p-トルオールスルホン酸一水和物 (4.5 g, 23.5 mmol) を加え、そして室温で攪拌した。21時間攪拌後、NaOH (0.5 M) 溶液を、ほぼ pH 10 に達するまで加え、水で希釈し、そして CH_2Cl_2 で3回抽出した。溜めた有機相を K_2CO_3 で乾燥し、ろ過しそして溶媒を減圧除去した。粗製生成物 (4.9 g) を、フラッシュクロマトグラフィー ($\phi = 8$ cm, $h = 18$ cm, 酢酸エチル, 80 mL, $R_f = 0.27$) を用いて精製した。

40

無色固体、融点：151°C, 収量 3.0 g (73%)。

$\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_2$ (389.5)

	C	H	N
計算値	74.0	6.99	10.8
実測値	73.7	6.91	10.5

MS (ESI): m/z (rel. Int.) = 390 [MH^+ , 100]。

IR (neat): ν (cm^{-1}) = 3028 (C-H_{芳香族}), 2919 (C-H_{脂肪族}), 1598, 1504 (C=C), 1114, 1059 (C-O), 739, 696 (C-H)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 1.92 (dd, $J = 14.1/3.1$ Hz, 2H, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$), 1.98 - 2.05 (m, 1H, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)$ 軸方向₂), 2.09 (td, $J = 12.5/3.7$ Hz, 1H, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)$ 軸方向₂),

50

2.45 (t ブロード, $J = 11.7$ Hz, 1H, $N(CH_2CH_2)_2$), 2.55 (t ブロード, $J = 11.7$ Hz, 1H, $N(CH_2CH_2)_2$), 2.77 (m, 2H, $N(CH_2CH_2)_2$), 2.88 (dd, $J = 15.6/7.0$ Hz, 1H, CH_2CHOCH_3), 2.96 (dd, $J = 15.7/3.9$ Hz, 1H, CH_2CHOCH_3), 3.53 (s, 3H, OCH_3), 3.58 (s, 2H, NCH_2Ph), 4.84 (dd, $J = 7.0/3.9$ Hz, 1H, CH_2CHOCH_3), 7.23 - 7.28 (m, 1H, フェニル-CH), 7.29 - 7.39 (m, 5H, フェニル-CH), 7.40 - 7.47 (m, 4H, フェニル-CH), 7.49 (s, 1H, ピラゾール-3-CH)。

^{13}C -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 31.2 (1C, CH_2CHOCH_3), 36.7 (1C, $N(CH_2CH_2)_2$), 39.5 (1C, $N(CH_2CH_2)_2$), 49.5 (1C, $N(CH_2CH_2)_2$), 49.6 (1C, $N(CH_2CH_2)_2$), 56.9 (1C, OCH_3), 63.7 (1C, NCH_2Ph), 71.9 (1C, スピロ-C), 77.5 (1C, ピラゾール-4-C), 96.8 (1C, CH_2CHOCH_3), 122.8 (2C, フェニル-CH), 124.4 (1C, フェニル-C, 四重項), 127.3, 128.5, 129.5 (8C, フェニル-CH), 133.8 (1C, フェニル-C, 四重項), 135.9 (1C, ピラゾール-3-CH), 139.5 (1C, ピラゾール-5-C)。

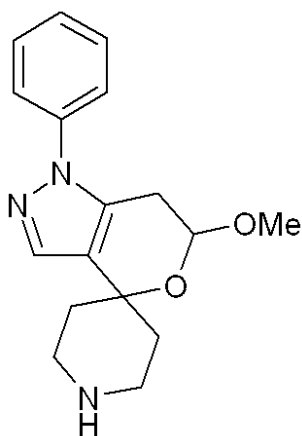
10

【0136】

実施例 6 : 6'-メトキシ-1'-フェニル-6', 7'-ジヒドロ-1'H-スピロ [ピペリジン-4, 4'-ピラノ [4, 3-c] ピラゾール]

【0137】

【化24】



20

【0138】

30

実験手順：

方法 1：

無水メタノール (5 mL) 中の実施例 5 (80 mg, 0.21 mmol) の溶液に乾燥したギ酸アンモニウム (64.8 mg, 1.28 mmol) 及び 10% Pd/C (16 mg) を 1 回で加えた。引き続き、それを還流下で 10 分間攪拌し、そして引き続き触媒 (catalyst) を、溝付きフィルターを通してろ過した。メタノールで濯いだ後、溶媒を減圧下で除去した。粗製生成物 (63 mg) を、フラッシュクロマトグラフィー ($\phi = 2$ cm, $h = 15$ cm, メタノール + 2% NH_3 (濃縮物), 10 mL, $R_f = 0.10$) を用いて精製した。画分 (フラクション) を引き続き減圧下で乾燥乾固した。次に残留物を再び CH_2Cl_2 に溶かし、綿ウールを通してろ過した。更に蒸発させると、黄色油が生じた。

40

黄色油, 収量 54 mg (88%)

$C_{17}H_{21}N_3O_2$ (299.4)

	C	H	N
計算値	68.2	7.07	14.0
実測値	67.2	7.15	13.9

MS (ESI): m/z (rel. Int.) = 300 [MH^+ , 100], 598 [$2 \times M$, 46]。

IR (neat): ν (cm^{-1}) = 3302 (N-H), 3061 (C-H_{芳香族}), 2921 (C-H_{脂肪族}), 2835 (C-H), 1598, 1576, 1503 (C=C), 1136 (C-O), 756, 694 (C-H)。

1H -NMR ($DMSO-d_6$): δ (ppm) = 1.55 - 1.68 (m, 2H, $N(CH_2CH_2)_2$), 1.79 - 1.92 (m, 2H

50

, $N(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$), 2.75 (t ブロード, $J = 11.0$ Hz, 2H, $N(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$), 2.80 - 2.95 (m, 2H, $N(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$)*, 2.82 (dd, $J = 15.7/7.0$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{CHOCH}_3$), 2.91 (dd, $J = 15.7/3.9$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{CHOCH}_3$), 3.31 (s ブロード, 1H, NH), 3.39 (s, 3H, OCH_3), 4.88 (dd, $J = 6.7/3.5$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{CHOCH}_3$), 7.35 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H, フェニル-CH, パラ), 7.44 - 7.55 (m, 4H, フェニル-CH, メタ, オルト), 7.59 (s, 1H, ピラゾール-3-CH)。

* シグナルは2つのメチレン基のddにかぶさっている。

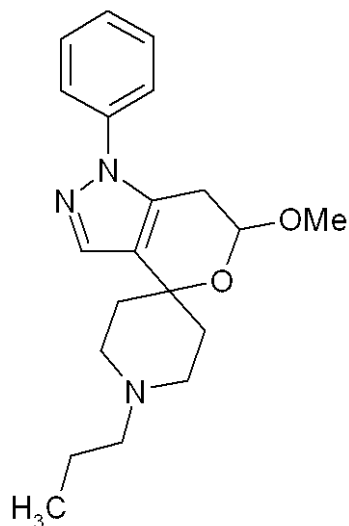
【0139】

実施例7: 6'-メトキシ-1'-フェニル-1-プロピル-6', 7'-ジヒドロ-1'-H-スピロ [ピペリジン-4, 4'-ピラノ [4, 3-c] ピラゾール]

【0140】

10

【化25】



20

【0141】

実験手順:

アセトニトリル (7 mL) 中の粗製実施例6 (100 mg, 0.33 mmol) の溶液にプロピルブロミド (36.4 μL , 0.40 mmol) 及び K_2CO_3 (369.3 mg, 2.67 mmol) を加えた。混合物を40時間還流加熱した。引き続き K_2CO_3 をろ取し、そして溶媒を減圧下で除去した。残留物を CH_2Cl_2 に溶かし、水で希釈し、そして NaHCO_3 の飽和溶液で抽出した。溜めた有機相を K_2CO_3 で乾燥し、ろ過しそして溶媒を減圧除去した。粗製生成物 (118 mg) を、フラッシュクロマトグラフィー ($\phi = 3$ cm, $h = 18$ cm, 酢酸エチル + 2% N, N-ジメチルエチルアミン, 20 mL, $R_f = 0.22$) を用いて精製した。

30

無色樹脂, 収量 80.0 mg (70%)

$\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_2$ (341.5)

	C	H	N
計算値	70.4	7.97	12.3
実測値	69.9	8.01	12.1

40

MS (ESI): m/z (rel. Int.) = 342 [MH^+ , 100]。

IR (neat): ν (cm^{-1}) = 2954, 2872 (C-H 脂肪族), 2808 (C-H), 1599, 1505 (C=C), 1139 (C-O), 758, 694 (C-H)。

^1H -NMR (CDCl_3): δ (ppm) = 0.94 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.58 (m, 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.95 (dd, $J = 13.9/2.5$ Hz, 2H, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$), 2.00 - 2.08 (m, 1H, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$), 2.14 (td, $J = 12.9/3.6$ Hz, 1H, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$), 2.40 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2.42 (t ブロード, $J = 11.7$ Hz, 1H, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$)*, 2.52 (t ブロード, $J = 11.7$ Hz, 1H, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$), 2.79 - 2.85 (m, 2H, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$), 2.90 (dd, $J = 15.7/6.3$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{CHOCH}_3$), 2.98 (dd, $J = 15.7/3.9$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{CHOCH}_3$), 3.56 (s, 3H, O

50

CH₃), 4.85 (dd, J = 6.7/3.5 Hz, 1H, CH₂CHOCH₃), 7.29 - 7.34 (m, 1H, フェニル-CH, パラ), 7.41 - 7.48 (m, 4H, フェニル-CH), 7.50 (s, 1H, ピラゾール-3-CH)。

*シグナルはn-プロピル基のメチレン基の3重項(t)にかぶさっている。

¹³C-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 12.3 (1C, NCH₂CH₂CH₃), 20.5 (1C, NCH₂CH₂CH₃), 31.2 (1C, CH₂CHOCH₃), 36.6 (1C, N(CH₂CH₂)₂), 39.4 (1C, N(CH₂CH₂)₂), 49.5 (1C, N(CH₂CH₂)₂), 49.7 (1C, N(CH₂CH₂)₂), 56.9 (1C, OCH₃), 61.2 (1C, NCH₂CH₂CH₃), 71.9 (1C, スピロ-C), 77.4 (1C, ピラゾール-4-C), 96.9 (1C, CH₂CHOCH₃), 122.8 (2C, フェニル-CH, オルト), 127.3 (1C, フェニル-CH, パラ), 129.5 (2C, フェニル-CH, メタ), 133.8 (1C, フェニル-C, 四重項), 135.9 (1C, ピラゾール-3-CH), 139.5 (1C, ピラゾール-5-C)

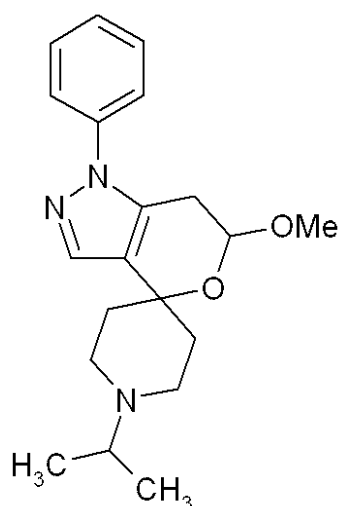
10

【0142】

実施例8: 1-イソプロピル-6'-メトキシ-1'-フェニル-6', 7'-ジヒドロ-1'-H-スピロ[ピペリジン-4, 4'-ピラノ[4, 3-c]ピラゾール]

【0143】

【化26】



20

【0144】

実験手順:

方法1:

粗製実施例6 (150 mg, 0.50 mmol) のアセトニトリル (15 mL) 溶液に、K₂CO₃ (553 mg, 4.0 mmol)、テトラブチルアンモニウムヨウไดド (37.0 mg, 0.10 mmol) およびイソプロピルブロミド (56.4 μL, 0.60 mmol) を加えた。混合物を48時間、還流下で加熱した。引き続きK₂CO₃ をろ別、そして溶媒を減圧下で除去した。残留物を再び酢酸エチルに溶解し、水で希釈し、そして数回酢酸エチルで抽出した。溜めた有機相をK₂CO₃ で乾燥し、ろ過しそして溶媒を減圧下で最終的に除去した。粗製生成物 (218 mg) を、フラッシュクロマトグラフィー (φ = 4 cm, h = 18 cm, 酢酸エチル: メタノール 3: 7 + 2% N, N-ジメチルエチルアミン, 30 mL, Rf = 0.15) を用いて精製した。

40

無色樹脂, 収量 53 mg (31%)。

方法2:

粗製実施例6 (150 mg, 0.50 mmol) の無水ジクロロエタン (5 mL) 溶液に、アセトン (44.2 μL, 0.60 mmol)、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (148.7 mg, 0.70 mmol) および氷酢酸 (28.7 μL, 0.50 mmol) を加えた。反応混合物を室温で61時間攪拌した。NaOH溶液 (0.5 N, 2 mL) でアルカリ化しそして水で希釈した後、それをCH₂Cl₂ で3回抽出した。溜めた有機相を引き続きK₂CO₃ で乾燥し、ろ過しそして溶媒を減圧除去した。粗製生成物 (151 mg) を、フラッシュクロマトグラフィー (φ = 3 cm, h = 18 cm, 酢酸エ

50

チル：メタノール 1 : 1, 20 mL, Rf = 0.48) を用いて精製した。

無色樹脂, 収量 51 mg (30%)。

C₂₀H₂₇N₃O₂ (341.5)

	C	H	N
計算値	70.4	7.97	12.3
実測値	69.8	8.00	11.9

MS (ESI): m/z (rel. Int.) = 342 [MH⁺, 100]。

IR (neat): ν (cm⁻¹) = 2960, 2920 (C-H_{脂肪族}), 2833 (C-H), 1599, 1505 (C=C), 1139, 1106 (C-O), 759, 695 (C-H)。

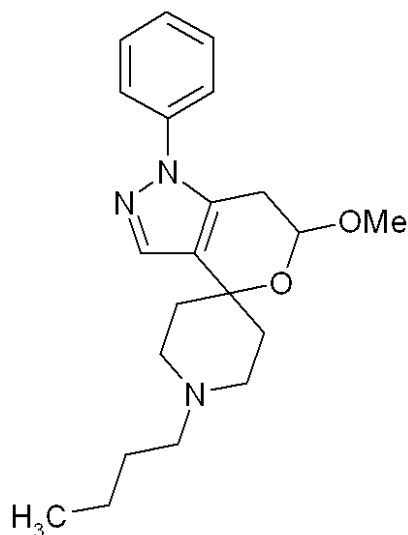
¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 1.13 (d, J = 6.3 Hz, 6H, CH(CH₃)₂), 1.88 - 2.15 (m, 4H, N(CH₂CH₂)₂), 2.60 - 2.86 (m, 5H, N(CH₂CH₂)₂ (4H), NCH(CH₃)₂ (1H)), 2.90 (dd, J = 15.7/7.0 Hz, 1H, CH₂CHOCH₃), 2.98 (dd, J = 15.7/3.9 Hz, 1H, CH₂CHOCH₃), 3.56 (s, 3H, OCH₃), 4.86 (dd, J = 7.0/3.9 Hz, 1H, CH₂CHOCH₃), 7.30 - 7.36 (m, 1H, フェニル-CH, パラ), 7.42 - 7.49 (m, 4H, フェニル-CH), 7.51 (s, 1H, ピラゾール-3-CH)。

【0145】

実施例 9: 1-ブチル-6'-メトキシ-1'-フェニル-6', 7'-ジヒドロ-1'-H-スピロ [ピペリジン-4, 4'-ピラノ [4, 3-c] ピラゾール]

【0146】

【化27】



【0147】

実験手順:

粗製実施例 6 (95 mg, 0.32 mmol) のアセトニトリル (11 mL) 溶液に、ブチルブロミド (40.9 μL, 0.38 mmol) および K₂CO₃ (350.8 mg, 2.54 mmol) を加えた。この混合物を還流下で 21 時間加熱した。引き続き、それをろ過しそして溶媒を減圧除去した。粗製生成物 (110 mg) を、フラッシュクロマトグラフィー (φ = 3 cm, h = 15 cm, 酢酸エチル + 2% N, N-ジメチルエチルアミン, 20 mL, Rf = 0.28) を用いて精製した。

僅かに黄色の固体, 融点: 78 °C, 収量 90.6 mg (80%)

C₂₁H₂₉N₃O₂ (355.5)

	C	H	N
計算値	71.0	8.22	11.8
実測値	70.9	8.11	11.7

MS (ESI): m/z (rel. Int.) = 356 [MH⁺, 100]。

IR (neat): ν (cm⁻¹) = 2927, 2870 (C-H_{脂肪族}), 2807 (C-H), 1599, 1505 (C=C), 11

39 (C-O), 758, 694 (C-H)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 0.95 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.31 - 1.41 (m, 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.50 - 1.60 (m, 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.95 (dd, $J = 13.3/2.3$ Hz, 2H, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$), 2.00 - 2.08 (m, 1H, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$), 2.12 (td, $J = 11.8/3.1$ Hz, 1H, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$), 2.42 (t, $J = 7.8$ Hz, 3H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$), 2.51 (t ブロード, $J = 11.7$ Hz, 1H, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$), 2.78 - 2.88 (m, 2H, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$), 2.90 (dd, $J = 15.7/6.7$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{CHOCH}_3$), 2.98 (dd, $J = 15.7/3.1$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{CHOCH}_3$), 3.56 (s, 3H, OCH_3), 4.86 (dd, $J = 7.0/3.5$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{CHOCH}_3$), 7.29 - 7.36 (m, 1H, フェニル-CH), 7.41 - 7.51 (m, 5H, フェニル-CH, ピラゾール-3-CH)。

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 14.3 (1C, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 21.1 (1C, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 29.8 (1C, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 31.2 (1C, $\text{CH}_2\text{CHOCH}_3$), 36.7 (1C, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$), 39.5 (1C, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$), 49.6 (1C, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$), 49.7 (1C, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$), 56.9 (1C, OCH_3), 59.0 (1C, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 71.9 (1C, スピロ-C), 77.4 (1C, ピラゾール-4-C), 96.6 (1C, $\text{CH}_2\text{CHOCH}_3$), 122.8 (2C, フェニル-CH, オルト), 127.3 (1C, フェニル-CH, パラ), 129.5 (2C, フェニル-CH, メタ), 133.7 (1C, フェニル-C, 四重項), 135.9 (1C, ピラゾール-3-CH), 139.5 (1C, ピラゾール-5-C)。

10

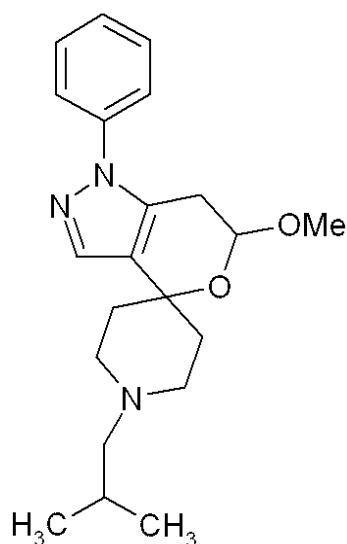
【0148】

実施例 10: 1-イソブチル-6'-メトキシ-1'-フェニル-6', 7'-ジヒドロ-1'-H-スピロ [ピペリジン-4, 4'-ピラノ [4, 3-c] ピラゾール]

【0149】

20

【化28】



30

【0150】

実験手順:

粗製実施例 6 (80 mg, 0.27 mmol) の無水ジクロロエタン (1.5 mL) 溶液に、連続的に新たに蒸留したイソブチル-アルデヒド (24.4 μL , 0.27 mmol) およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (84.9 mg, 0.40 mmol) を加えた。この反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。 NaHCO_3 (8 mL) の飽和溶液及び水 (~4 mL) の添加後、それを CH_2Cl_2 で 3 回抽出した。引き続き溜めた有機相を K_2CO_3 で乾燥し、ろ過した。溶媒を減圧下で蒸発させた後、粗製生成物 (102 mg) を、フラッシュクロマトグラフィー ($\phi = 3$ cm, $h = 20$ cm, n -ヘキサン: 酢酸エチル 1:1 + 2% N, N -ジメチルエチルアミン, 20 mL, $R_f = 0.47$) を用いて精製した。

40

無色固体, 融点: 143°C, 収量 78 mg (82%)

$\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_2$ (355.5)

C H N

50

計算値	71.0	8.22	11.8
実測値	70.7	8.18	11.7

MS (ESI): m/z (rel. Int.) = 356 [MH^+ , 100]。

IR (neat): ν (cm^{-1}) = 2961, 2863 (C-H_{脂肪族}), 2809 (C-H), 1600, 1504 (C=C), 1129 (C-O), 756, 696 (C-H)。

1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 0.94 (d, J = 6.7 Hz, 6H, $CH_2CH(CH_3)_2$), 1.78 - 1.90 (m, 1H, $CH_2CH(CH_3)_2$), 1.93 (dd ブロード, J = 13.7/2.3 Hz, 2H, $N(CH_2CH_2)_2$), 1.98 - 2.07 (m, 1H, $N(CH_2CH_2)_2$), 2.05 - 2.14 (m, 1H, $N(CH_2CH_2)_2$)*, 2.17 (d, J = 7.0 Hz, 2H, $CH_2CH(CH_3)_2$), 2.38 (t ブロード, J = 11.3 Hz, 1H, $N(CH_2CH_2)_2$), 2.46 (t ブロード, J = 11.3 Hz, 1H, $N(CH_2CH_2)_2$), 2.69 - 2.79 (m, 2H, $N(CH_2CH_2)_2$), 2.91 (dd, J = 15.7/7.0 Hz, 1H, CH_2CHOCH_3), 2.98 (dd, J = 15.7/3.1 Hz, 1H, CH_2CHOCH_3), 3.56 (s, 3H, OCH_3), 4.85 (dd, J = 7.0/3.5 Hz, 1H, CH_2CHOCH_3), 7.30 - 7.37 (m, 1H, フェニル-CH, パラ), 7.41 - 7.50 (m, 4H, フェニル-CH), 7.52 (s, 1H, ピラゾール-3-CH)。

10

* シグナルは*i*-ブチル基の2重項により部分的にかぶさっている。

^{13}C -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 21.3 (2C, $NCH_2CH(CH_3)_2$), 25.9 (1C, $NCH_2CH(CH_3)_2$), 31.2 (1C, CH_2CHOCH_3), 36.7 (1C, $N(CH_2CH_2)_2$), 39.6 (1C, $N(CH_2CH_2)_2$), 49.8 (1C, $N(CH_2CH_2)_2$), 50.1 (1C, $N(CH_2CH_2)_2$), 56.9 (1C, OCH_3), 67.5 (1C, $NCH_2CH(CH_3)_2$), 72.1 (1C, スピロ-C), 77.4 (1C, ピラゾール-4-C), 96.8 (1C, CH_2CHOCH_3), 122.8 (2C, フェニル-CH, オルト), 127.3 (1C, フェニル-CH, パラ), 129.5 (2C, フェニル-CH, メタ), 133.8 (1C, フェニル-C, 四重項), 135.9 (1C, ピラゾール-3-CH), 139.5 (1C, ピラゾール-5-C)。

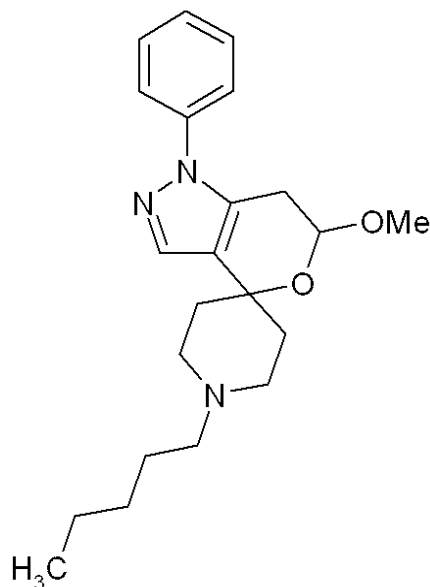
20

【0151】

実施例 11: 6'-メトキシ-1-ペンチル-1'-フェニル-6', 7'-ジヒドロ-1'-H-スピロ[ピペリジン-4, 4'-ピラノ[4, 3-c]ピラゾール]

【0152】

【化29】



30

40

【0153】

実験手順:

粗製実施例 6 (100 mg, 0.33 mmol) の無水ジクロロエタン (2 mL) 溶液に、連続的に新たに蒸留したバレルアルデヒド (35.6 μ L, 0.33 mmol) 及びトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (106.2 mg, 0.50 mmol) を加えた。この反応混合物を室温で1.5時間攪拌した。 $NaHCO_3$ (10 mL) の飽和溶液および水 (~4 mL) を添加した後、 CH_2Cl_2 で3回抽出した。引き続き溜めた有機相

50

s を K_2CO_3 で乾燥し、ろ過した。溶媒を減圧下で蒸発させた後、粗製生成物 (134 mg) を、フラッシュクロマトグラフィー ($\phi = 3\text{ cm}$, $h = 18\text{ cm}$, n-ヘキサン : 酢酸エチル 1 : 1 + 2% N, N-ジメチルエチルアミン, 20 mL, $R_f = 0.34$) を用いて精製した。

無色固体, 融点: 87°C , 収量 101 mg (80%)

$C_{22}H_{31}N_3O_2$ (369.6)

	C	H	N
計算値	71.5	8.46	11.4
実測値	71.3	8.51	11.2

MS (ESI): m/z (rel. Int.) = 370 [MH^+ , 100]。

IR (neat): ν (cm^{-1}) = 2925, 2858 (C-H_{脂肪族}), 2807 (C-H), 1599, 1505 (C=C), 1139, 1104 (C-O), 758, 695 (C-H)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 0.85 (t, $J = 7.0\text{ Hz}$, 3H, $\text{NCH}_2(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$), 1.20 - 1.32 (m, 4H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.44 - 1.55 (m, 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.90 (dd ブロード, $J = 14.1/2.3\text{ Hz}$, 2H, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$), 1.95 - 2.00 (m, 1H, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$), 2.08 (t ブロード, $J = 11.4\text{ Hz}$, 1H, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$), 2.30 - 2.40 (m, 3H, $\text{NCH}_2(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$), 2.43 (t ブロード, $J = 11.0\text{ Hz}$, 1H, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$), 2.72 - 2.81 (m, 2H, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$), 2.83 (dd, $J = 15.7/6.3\text{ Hz}$, 1H, $\text{CH}_2\text{CHOCH}_3$), 2.91 (dd, $J = 15.7/3.9\text{ Hz}$, 1H, $\text{CH}_2\text{CHOCH}_3$), 3.50 (s, 3H, OCH_3), 4.79 (dd, $J = 6.7/3.5\text{ Hz}$, 1H, $\text{CH}_2\text{CHOCH}_3$), 7.22 - 7.28 (m, 1H, フェニル-CH, パラ), 7.35 - 7.42 (m, 4H, フェニル-CH), 7.44 (s, 1H, ピラゾール-3-CH)。

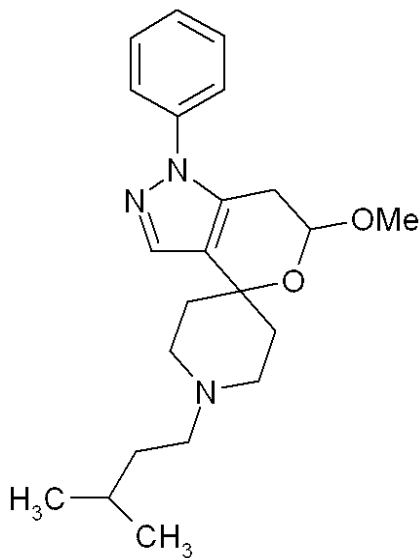
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 14.3 (1C, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 22.9 (1C, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 27.1 (1C, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 30.1 (1C, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 31.2 (1C, $\text{CH}_2\text{CHOCH}_3$), 36.7 (1C, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$), 39.4 (1C, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$), 49.6 (1C, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$), 49.7 (1C, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$), 56.9 (1C, OCH_3), 59.3 (1C, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 71.9 (1C, スピロ-C), 77.4 (1C, ピラゾール-4-C), 96.9 ($\text{CH}_2\text{CHOCH}_3$), 122.8 (2C, フェニル-CH, オルト), 127.3 (1C, フェニル-CH, パラ), 129.5 (2C, フェニル-CH, メタ), 133.7 (1C, フェニル-C, 四重項), 135.9 (1C, ピラゾール-3-CH), 139.5 (1C, ピラゾール-5-C)。

【0154】

実施例 12 : 1-イソペンチル-6'-メトキシ-1'-フェニル-6', 7'-ジヒドロ-1'H-スピロ [ピペリジン-4, 4'-ピラノ [4, 3-c] ピラゾール]

【0155】

【化30】



【0156】

実験手順 :

粗製実施例 6 (56 mg, 0.19 mmol) の無水ジクロロエタン (2 mL) 溶液に、連続的に新たに蒸留したイソバレルアルデヒド (20.1 μ L, 0.19 mmol) 及びトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (59.5 mg, 0.28 mmol) を加えた。この反応混合物を室温で 1.5 時間攪拌した。NaHCO₃ (8 mL) の飽和溶液及び水 (~5 mL) の添加後、CH₂Cl₂ で 3 回抽出した。引き続き溜めた有機相を K₂CO₃ で乾燥し、ろ過した。溶媒を減圧下で除去した後、粗製生成物 (61 mg) を、フラッシュクロマトグラフィー (ϕ = 2 cm, h = 18 cm, 酢酸エチル + 2% N, N-ジメチルエチルアミン, 10 mL, Rf = 0.39) を用いて精製した。

無色樹脂, 収量 48 mg (70%)

C₂₂H₃₁N₃O₂ (369.6)

	C	H	N
計算値	71.5	8.46	11.4
実測値	71.2	8.65	11.2

MS (ESI): m/z (rel. Int.) = 370 [MH⁺, 100]。

IR (neat): ν (cm⁻¹) = 3061 (C-H_{芳香族}), 2951, 2922, 2867 (C-H_{脂肪族}), 2808 (C-H), 1599, 1505 (C=C), 1141 (C-O), 757, 694 (C-H)。

¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 0.93 (d, J = 6.7 Hz, 6H, NCH₂CH₂CH-(CH₃)₂), 1.41 - 1.50 (m, 2H, NCH₂CH₂CH-(CH₃)₂), 1.57 - 1.66 (m, 1H, NCH₂CH₂CH(CH₃)₂), 1.96 (dd, ブロード, J = 13.7/2.0 Hz, 2H, N(CH₂CH₂)₂), 2.02 - 2.08 (m, 1H, N(CH₂CH₂)₂), 2.09 - 2.17 (m, 1H, N(CH₂CH₂)₂), 2.37 - 2.55 (m, 4H, NCH₂CH₂CH(CH₃)₂ (2H), N(CH₂CH₂)₂ (2H)), 2.79 - 2.83 (m, 2H, N(CH₂CH₂)₂), 2.91 (dd, J = 15.7/7.0 Hz, 1H, CH₂CHOCH₃), 2.99 (dd, J = 15.7/3.9 Hz, 1H, CH₂CHOCH₃), 3.56 (s, 3H, OCH₃), 4.86 (dd, J = 6.7/3.5 Hz, 1H, CH₂CHOCH₃), 7.30 - 7.35 (m, 1H, フェニル-CH, パラ), 7.41 - 7.48 (m, 4H, フェニル-CH), 7.50 (s, 1H, ピラゾール-3-CH)。

¹³C-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 23.0 (2C, NCH₂CH₂CH(CH₃)₂), 27.1 (2C, NCH₂CH₂CH(CH₃)₂), 31.2 (1C, CH₂CHOCH₃), 36.3 (1C, NCH₂CH₂CH(CH₃)₂), 36.7 (1C, N(CH₂CH₂)₂), 39.5 (1C, N(CH₂CH₂)₂), 49.7 (1C, N(CH₂CH₂)₂), 49.8 (1C, N(CH₂CH₂)₂), 56.9 (1C, OCH₃), 57.5 (1C, NCH₂CH₂CH(CH₃)₂), 71.9 (1C, スピロ-C), 77.4 (1C, ピラゾール-4-C), 96.9 (1C, CH₂CHOCH₃), 122.8 (2C, フェニル-CH, オルト), 127.3 (1C, フェニル-CH, パラ), 129.5 (2C, フェニル-CH, メタ), 133.7 (1C, フェニル-C, 四重項), 135.9 (1C, ピラゾール-3-CH), 139.5 (1C, ピラゾール-5-C)。

【0157】

実施例 13: 6'-メトキシ-1-(3-メチルブタ-2-エン-1-イル)-1'-フェニル-6', 7'-ジヒドロ-1'H-スピロ[ピペリジン-4, 4'-ピラノ[4, 3-c]ピラゾール]

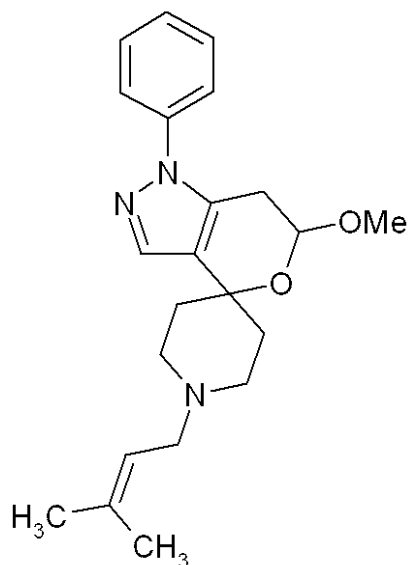
【0158】

10

20

30

【化 3 1】



10

【0159】

実験手順：

粗製実施例 6 (100 mg, 0.33 mmol) のアセトニトリル (5 mL) 溶液に、1-ブロモ-3-メチルブタ-2-エン (47.0 μ L, 0.40 mmol) 及び K_2CO_3 (369.3 mg, 2.67 mmol) を加えた。この混合物を 23 時間還流下で加熱した。引き続きそれをろ過し、そして溶媒を減圧除去した。粗製生成物 (142 mg) を、フラッシュクロマトグラフィー ($\phi = 3$ cm, $h = 18$ cm, n -ヘキサン：酢酸エチル 3：7 + 2% N, N-ジメチルエチルアミン, 20 mL, $R_f = 0.16$) を用いて精製した。

20

無色油, 収量 89 mg (72%)

$C_{22}H_{29}N_3O_2$ (367.5)

	C	H	N
計算値	71.9	7.95	11.4
実測値	71.6	7.97	11.2

30

MS (ESI): m/z (rel. Int.) = 368 [MH^+ , 100], 734 [$2 \times M^+$, 12].

IR (neat): ν (cm^{-1}) = 3025 (C-H 芳香族), 2917 (C-H 脂肪族), 1599, 1505 (C=C), 1059, 1045 (C-O)。

1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 1.75 (s, 3H, $(H_3C)_2C=CHCH_2N$), 1.82 (s, 3H, $(H_3C)_2C=CHCH_2N$), 1.92 - 2.07 m, 2H, $N(CH_2CH_2)_2$, 2.09 - 2.24 (m, 2H, $N(CH_2CH_2)_2$), 2.48 (td, $J = 11.8/2.8$ Hz, 1H, $N(CH_2CH_2)_2$), 2.56 (td, $J = 11.8/2.8$ Hz, 1H, $N(CH_2CH_2)_2$), 2.86 - 2.96 (m, 2H, $N(CH_2CH_2)_2$), 2.97 (dd, $J = 15.7/6.7$ Hz, 1H, CH_2CHOCH_3), 3.05 (dd, $J = 15.7/3.8$ Hz, 1H, CH_2CHOCH_3), 3.11 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H, $(H_3C)_2C=CHCH_2N$), 3.64 (s, 3H, OCH_3), 4.92 (dd, $J = 6.7/3.8$ Hz, 1H, CH_2CHOCH_3), 5.39 (t ブロード, $J = 7.2$ Hz, 1H, $(H_3C)_2C=CHCH_2N$), 7.36 - 7.43 (m, 1H, フェニル-CH, パラ), 7.50 - 7.54 (m, 4H, フェニル-CH), 7.56 (s, 1H, ピラゾール-3-CH)。

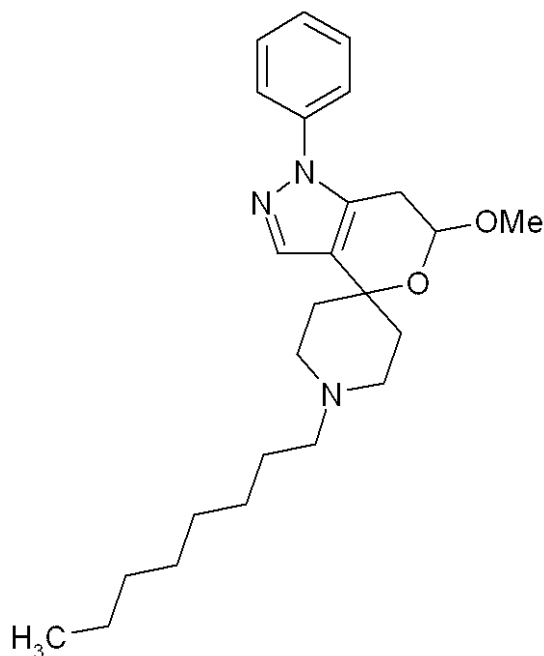
40

【0160】

実施例 14: 6'-メトキシ-1-オクチル-1'-フェニル-6', 7'-ジヒドロ-1'-H-スピロ [ピペリジン-4, 4'-ピラノ [4, 3-c] ピラゾール]

【0161】

【化 3 2】



10

【0162】

20

実験手順：

粗製実施例 6 (80 mg, 0.27 mmol) のアセトニトリル (5 mL) 溶液に、1-ブロモオクタン (55.6 μ L, 0.32 mmol) 及び K_2CO_3 (295 mg, 2.14 mmol) を加えた。この混合物を 19 時間還流下で加熱した。引き続き K_2CO_3 をろ別し、そして溶媒を減圧下で除去した。粗製生成物 (105 mg) を、フラッシュクロマトグラフィー ($\phi = 3$ cm, $h = 20$ cm, n -ヘキサン：酢酸エチル 1：1 + 2% N,N -ジメチルエチルアミン, 20 mL, $R_f = 0.21$) を用いて精製した。

無色固体、融点：86 $^{\circ}C$ 、収量 74 mg (67%)

$C_{25}H_{37}N_3O_2$ (411.7)

	C	H	N
計算値	73.0	9.06	10.2
実測値	72.7	9.07	10.1

30

MS (ESI): m/z (rel. Int.) = 412 [MH^+ , 100]。

IR (neat): ν (cm^{-1}) = 3001 (C-H 芳香族), 2951, 2919 (C-H 脂肪族), 2851, 2806 (C-H), 1596, 1504 (C=C), 1126, 1060 (C-O)。

1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 0.90 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H, $NCH_2(CH_2)_6CH_3$), 1.22 - 1.38 (m, 10H, $NCH_2CH_2(CH_2)_5CH_3$), 1.50 - 1.60 (m, 2H, $NCH_2CH_2(CH_2)_5CH_3$), 1.95 (dd, $J = 12.5/1.6$ Hz, 2H, $N(CH_2CH_2)_2$), 2.00 - 2.09 (m, 1H, $N(CH_2CH_2 \text{ 軸方向})_2$), 2.13 (td, $J = 12.9/3.9$ Hz, 1H, $N(CH_2CH_2 \text{ 軸方向})_2$), 2.39 - 2.48 (m, 3H, $NCH_2(CH_2)_6CH_3$ (2H), $NCH_2CH_2)_2$ (1H)), 2.51 (t ブロード, $J = 10.6$ Hz, 1H, $N(CH_2CH_2)_2$), 2.80 - 2.90 (m, 2H, $N(CH_2CH_2)_2$), 2.92 (dd, $J = 15.7/7.0$ Hz, 1H, CH_2CHOCH_3), 2.98 (dd, $J = 15.7/3.1$ Hz, 1H, CH_2CHOCH_3), 3.57 (s, 3H, OCH_3), 4.87 (dd, $J = 6.7/3.5$ Hz, 1H, CH_2CHOCH_3), 7.33 (m, 1H, フェニル-CH, パラ), 7.43 - 7.51 (m, 4H, フェニル-CH), 7.51 (s, 1H, ピラゾール-3-CH)。

40

^{13}C -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 14.3 (1C, $NCH_2(CH_2)_6CH_3$), 22.9 (1C, $NCH_2(CH_2)_5CH_2CH_3$), 27.4 (1C, $NCH_2CH_2(CH_2)_5CH_3$), 28.0 (1C, $NCH_2(CH_2)_4CH_2CH_2CH_3$), 29.5 ($N(CH_2)_3CH_2CH_2CH_2-CH_3$), 29.8 (1C, $NCH_2(CH_2)_2CH_2(CH_2)_3CH_3$), 31.2 (1C, CH_2CHOCH_3), 32.1 (1C, $NCH_2CH_2CH_2(CH_2)_4CH_3$), 36.7 (1C, $N(CH_2CH_2)_2$), 39.5 (1C, $N(CH_2CH_2)_2$), 49.6 (1C, $N(CH_2CH_2)_2$), 49.7 (1C, $N(CH_2CH_2)_2$), 56.9 (1C, OCH_3), 59.4 (1C, $NCH_2(CH_2)_6CH_3$), 71.9 (1C, スピロ-C), 77.4 (1C, ピラゾール-4-C), 96.9 (1C, CH_2CHOCH_3), 122.8 (2C,

50

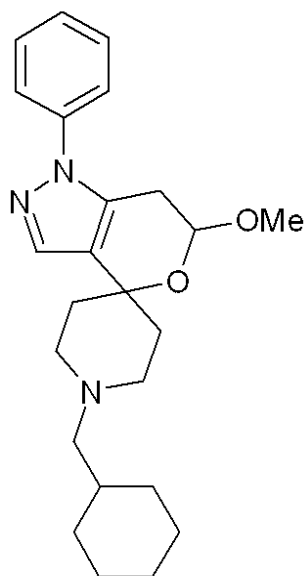
フェニル-CH, オルト), 127.3 (1C, フェニル-CH, パラ), 129.5 (2C, フェニル-CH, メタ), 133.7 (1C, フェニル-C, 四重項), 135.9 (1C, ピラゾール-3-CH), 139.5 (1C, ピラゾール-5-C)。

【0163】

実施例 15: 1-(シクロヘキサン-1-イルメチル)-6'-メトキシ-1'-フェニル-6', 7'-ジヒドロ-1'H-スピロ[ピペリジン-4, 4'-ピラノ[4, 3-c]ピラゾール]

【0164】

【化 33】



【0165】

実験手順:

粗製実施例 6 (80 mg, 0.27 mmol) のアセトニトリル (5 mL) 溶液に、(ブロモメチル)シクロヘキサン (48.5 μ L, 0.35 mmol) 及び K_2CO_3 (295 mg, 2.14 mmol) を加えた。この混合物を 26 時間還流下で加熱した。引き続き K_2CO_3 をろ別し、そして溶媒を減圧下で除去した。粗製生成物 (103 mg) を、フラッシュクロマトグラフィー ($\phi = 2.5$ cm, $h = 15$ cm, n-ヘキサン: 酢酸エチル 7:3 + 1% N, N-ジメチルエチルアミン, 10 mL, $R_f = 0.18$) を用いて精製した。

無色固体, 融点: 151 $^{\circ}C$, 収量 82 mg (77%)

$C_{24}H_{33}N_3O_2$ (395.6)

	C	H	N
計算値	72.9	8.41	10.6
実測値	72.7	8.39	10.4

MS (ESI): m/z (rel. Int.) = 396 [MH^+ , 100], 813 [$2 \times M + Na^+$, 7]。

IR (neat): ν (cm^{-1}) = 2918 (C-H 脂肪族), 2848 (C-H), 1599, 1505 (C=C), 1114, 1059 (C-O)。

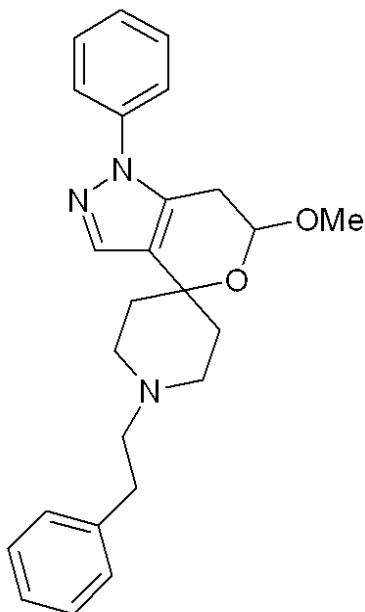
1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 0.84 - 0.97 (m, 2H, $NCH_2C_6H_{11}$), 1.18 - 1.29 (m, 4H, $CH_2C_6H_{11}$), 1.47 - 1.59 (m, 1H, $NCH_2C_6H_{11}$), 1.62 - 1.87 (m, 4H, $NCH_2C_6H_{11}$), 1.90 - 1.98 (m, 2H, $N(CH_2CH_2)_2$), 2.02 - 2.15 (m, 2H, $N(CH_2CH_2)_2$), 2.21 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H, $NCH_2C_6H_{11}$), 2.37 (td, $J = 11.4/2.4$ Hz, 1H, $N(CH_2CH_2)_2$), 2.45 (td, $J = 11.7/2.4$ Hz, 1H, $N(CH_2CH_2)_2$), 2.70 - 2.79 (m, 2H, $N(CH_2CH_2)_2$), 2.90 (dd, $J = 15.7/7.0$ Hz, 1H, CH_2CHOCH_3), 2.97 (dd, $J = 15.7/3.5$ Hz, 1H, CH_2CHOCH_3), 3.56 (s, 3H, OC_3H_3), 4.84 (dd, $J = 6.7/3.5$ Hz, 1H, CH_2CHOCH_3), 7.30 - 7.35 (m, 1H, フェニル-CH, パラ), 7.41 - 7.48 (m, 4H, フェニル-CH), 7.51 (s, 1H, ピラゾール-3-CH)。

【0166】

実施例16：6'-メトキシ-1'-フェニル-1-(2-フェニルエチル)-6',7'-ジヒドロ-1'H-スピロ[ピペリジン-4,4'-ピラノ[4,3-c]ピラゾール]

【0167】

【化34】



10

20

【0168】

実験手順：

粗製実施例6(80mg, 0.27mmol)の無水ジクロロエタン(1.5mL)溶液に、連続的に新たに蒸留したフェニルアセトアルデヒド(31.2μL, 0.27mmol)及びトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(84.9mg, 0.40mmol)を加えた。この反応混合物を室温で1.5時間攪拌した。NaHCO₃(6mL)の飽和溶液及び水(～5mL)を添加した後、CH₂Cl₂で3回抽出した。引き続き溜めた有機相をK₂CO₃で乾燥し、そしてろ過した。溶媒を減圧下で除去した後、粗製生成物(125mg)をフラッシュクロマトグラフィー(φ=3cm, h=18cm, n-ヘキサン：酢酸エチル1：1+2%N, N-ジメチルエチルアミン, 20mL, Rf=0.39)を用いて精製した。

30

僅かに黄色の樹脂, 収量 91mg (84%)。

C₂₅H₂₉N₃O₂ (403.6)

	C	H	N
計算値	74.4	7.24	10.4
実測値	73.9	7.24	10.1

MS (ESI): m/z (rel. Int.) = 404 [MH⁺, 100]。

40

IR (neat): ν (cm⁻¹) = 3060, 3026 (C-H_{芳香族}), 2919 (C-H_{脂肪族}), 2809 (C-H), 1599, 1504 (C=C), 1137, 1113 (C-O), 758, 696 (C-H)。

¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 1.95 - 2.11 (m, 3H, N(CH₂CH₂)₂), 2.17 (tブロード, J = 11.0 Hz, 1H, N(CH₂CH₂)₂), 2.54 (tブロード, J = 11.0 Hz, 1H, N(CH₂CH₂)₂), 2.63 (tブロード, J = 11.0 Hz, 1H, N(CH₂CH₂)₂), 2.68 - 2.76 (m, 2H, NCH₂CH₂Ph), 2.83 - 3.02 (m, 6H, N(CH₂CH₂)₂ (2H), NCH₂CH₂Ph (2H), CH₂CHOCH₃) (2H)), 3.56 (s, 3H, OC H₃), 4.87 (dd, J = 6.7/3.5 Hz, 1H, CH₂CHOCH₃), 7.19 - 7.37 (m, 5H, フェニル-CH), 7.41 - 7.50 (m, 5H, フェニル-CH), 7.51 (s, 1H, ピラゾール-3-CH)。

¹³C-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 31.3 (1C, CH₂CHOCH₃), 34.1 (1C, NCH₂CH₂Ph), 37.1 (1C, N(CH₂CH₂)₂), 39.8 (1C, N(CH₂CH₂)₂), 49.6 (1C, N(CH₂CH₂)₂), 49.8 (1C, N(CH₂CH₂)

50

₂), 57.0 (1C, OCH₃), 61.1 (1C, NCH₂CH₂Ph), 71.8 (1C, スピロ-C), 77.5 (1C, ピラゾール-4-C), 97.0 (1C, CH₂CHOCH₃), 122.9 (2C, フェニル-CH), 126.4 (1C, フェニル-C, 四重項), 127.4, 128.7, 129.0, 129.5 (8C, フェニル-CH), 133.8 (1C, フェニル-C, 四重項), 135.9 (1C, ピラゾール-3-CH), 139.5 (1C, ピラゾール-5-C)。

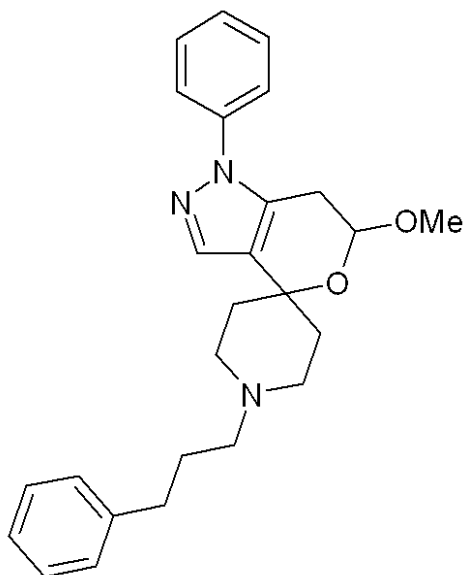
【0169】

実施例 17 : 6'-メトキシ-1'-フェニル-1-(3-フェニルプロピル)-6', 7'-ジヒドロ-1'H-スピロ[ピペリジン-4, 4'-ピラノ[4, 3-c]ピラゾール]

【0170】

【化35】

10



20

【0171】

実験手順：

粗製実施例 6 (120 mg, 0.40 mmol) のアセトニトリル (10 mL) 溶液に、1-ブロモ-3-フェニルプロパン (72.8 μL, 0.48 mmol) 及び K₂CO₃ (443.1 mg, 3.21 mmol) を加えた。この混合物を 19 時間還流下で加熱した。引き続きそれをろ過し、そして溶媒を減圧下で除去した。粗製生成物 (158 mg) を、フラッシュクロマトグラフィー (φ = 3 cm, h = 15 cm, n-ヘキサン：酢酸エチル 1 : 1 + 2% N, N-ジメチルエチルアミン, 20 mL, R_f = 0.14) を用いて精製した。

30

無色樹脂, 収量 121 mg (72%)

C₂₆H₃₁N₃O₂ (417.6)

	C	H	N
計算値	74.8	7.48	10.1
実測値	74.3	7.50	9.82

40

MS (ESI): m/z (rel. Int.) = 418 [MH⁺, 100]。

IR (neat): ν (cm⁻¹) = 3060, 3025 (C-H_{芳香族}), 2941 (C-H_{脂肪族}), 2808 (C-H), 1599, 1504 (C=C), 1137, 1115 (C-O), 758, 695 (C-H)。

¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 1.85 - 2.16 (m, 6H, N(CH₂CH₂)₂ (4H), NCH₂CH₂CH₂Ph (2H)), 2.38 - 2.58 (m, 4H, NCH₂CH₂CH₂Ph (2H), N(CH₂CH₂)₂ (2H)), 2.68 (t, J = 7.8 Hz, 2H, NCH₂CH₂CH₂Ph), 2.77 - 2.87 (m, 2H, N(CH₂CH₂)₂), 2.90 (dd, J = 15.7/7.0 Hz, 1H, CH₂CHOCH₃), 2.97 (dd, J = 15.3/3.5 Hz, 1H, CH₂CHOCH₃), 3.55 (s, 3H, OCH₃), 4.85 (dd, J = 7.0/3.1 Hz, 1H, CH₂CHOCH₃), 7.17 - 7.36 (m, 6H, フェニル-CH), 7.41 - 7.48 (m, 4H, フェニル-CH), 7.50 (s, 1H, ピラゾール-3-CH)。

¹³C-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 29.0 (1C, NCH₂CH₂CH₂Ph), 31.2 (1C, CH₂CHOCH₃), 34.1

50

(1C, NCH₂CH₂CH₂Ph), 36.7 (1C, N(CH₂CH₂)₂), 39.5 (1C, N(CH₂CH₂)₂), 49.5 (1C, N(CH₂CH₂)₂), 49.7 (1C, N(CH₂CH₂)₂), 56.9 (1C, OCH₃), 58.6 (1C, NCH₂CH₂CH₂Ph), 71.8 (1C, スピロ-C), 77.5 (1C, ピラゾール-4-C), 96.9 (1C, CH₂CHOCH₃), 122.8 (2C, フェニル-CH), 124.2 (1C, フェニル-C, 四重項), 126.0, 127.3, 128.56, 128.63, 129.5 (8C, フェニル-CH), 133.7 (1C, フェニル-C, 四重項), 135.8 (1C, ピラゾール-3-CH), 139.5 (1C, ピラゾール-5-C)。

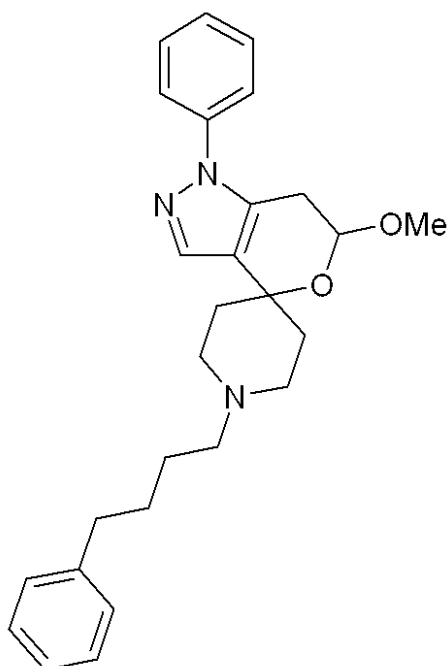
【0172】

実施例18：6'-メトキシ-1'-フェニル-1-(4-フェニルブチル)-6',7'-ジヒドロ-1'H-スピロ[ピペリジン-4,4'-ピラノ[4,3-c]ピラゾール]

10

【0173】

【化36】



20

30

【0174】

実験手順：

粗製実施例6 (120mg, 0.40mmol) のアセトニトリル (8mL) に、連続的に K₂CO₃ (443mg, 3.21mmol)、テトラブチルアンモニウムヨード (29.6mg, 0.08mmol) 及び 1-クロル-4-フェニルブタン (79.1μL, 0.48mmol) を加えた。混合物を26時間還流下で加熱した。引き続き K₂CO₃ をろ別し、そして溶媒を減圧下で除去した。残留物を酢酸エチルに溶かし、水で希釈し、そして数回抽出した。溜めた有機相を K₂CO₃ で乾燥し、ろ過しそしてその後、溶媒を減圧下で除去した。粗製生成物 (157mg) を、フラッシュクロマトグラフィー (φ = 3cm, h = 15cm, n-ヘキサン：酢酸エチル 1：1 + 2% N, N-ジメチルエチルアミン, 20mL, Rf = 0.17) を用いて精製した。

40

無色樹脂、収量 83mg (48%)。

C₂₇H₃₃N₃O₂ (431.6)

	C	H	N
計算値	75.1	7.71	9.74
実測値	74.7	7.87	9.64

MS (ESI): m/z (rel. Int.) = 432 [MH⁺, 100]。

IR (neat): ν (cm⁻¹) = 3060, 3025 (C-H_{芳香族}), 2930, 2857 (C-H_{脂肪族}), 2807 (C-H), 1599, 1504 (C=C), 1137, 1115 (C-O), 758, 696 (C-H)。

¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 1.56 - 1.72 (m, 4H, NCH₂CH₂CH₂CH₂Ph), 1.91 - 2.17 (m,

50

4H, N(CH₂CH₂)₂), 2.38 - 2.55 (m, 4H, N(CH₂CH₂)₂ (2H), NCH₂CH₂CH₂CH₂Ph (2H)), 2.66 (t, J = 7.4 Hz, 2H, NCH₂CH₂CH₂CH₂Ph), 2.77 - 2.86 (m, 2H, N(CH₂CH₂)₂), 2.90 (dd, J = 15.6/6.8 Hz, 1H, CH₂CHOCH₃), 2.98 (dd, J = 15.4/3.4 Hz, 1H, CH₂CHOCH₃), 3.55 (s, 3H, OCH₃), 4.85 (dd, J = 6.8/3.5 Hz, 1H, CH₂CHOCH₃), 7.15 - 7.21 (m, 3H, フェニル-CH), 7.23 - 7.35 (m, 3H, フェニル-CH), 7.42 - 7.48 (m, 4H, フェニル-CH), 7.49 (s, 1H, ピラゾール-3-CH)。

¹³C-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 27.2, 29.7 (je 1C, NCH₂CH₂CH₂CH₂Ph), 31.2 (1C, CH₂CHOCH₃), 36.1 (1C, NCH₂CH₂CH₂CH₂Ph), 36.6 (1C, N(CH₂CH₂)₂), 39.4 (1C, N(CH₂CH₂)₂), 49.5 (1C, N(CH₂CH₂)₂), 49.7 (1C, N(CH₂CH₂)₂), 56.9 (1C, OCH₃), 59.0 (1C, NCH₂CH₂CH₂CH₂Ph), 71.8 (1C, スピロ-C), 77.5 (1C, ピラゾール-4-C), 96.9 (1C, CH₂CHOCH₃), 122.8 (2C, フェニル-CH), 124.3 (1C, フェニル-C, 四重項), 125.9, 127.3, 128.5, 128.6, 129.5 (8C, フェニル-CH), 133.7 (1C, フェニル-C, 四重項), 135.8 (1C, ピラゾール-3-CH), 139.5 (1C, ピラゾール-5-C)。

10

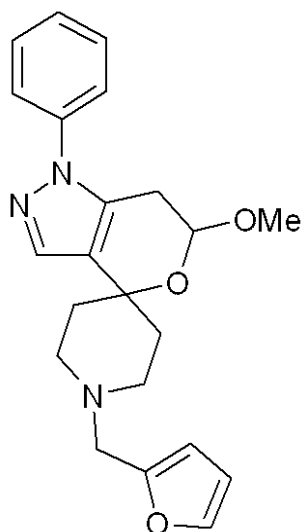
【0175】

実施例 19：1-(フラン-2-イルメチル)-6'-メトキシ-1'-フェニル-6', 7'-ジヒドロ-1'H-スピロ[ピペリジン-4, 4'-ピラノ[4, 3-c]ピラゾール]

【0176】

【化37】

20



30

実験手順：

粗製実施例 6 (100 mg, 0.33 mmol) の無水ジクロロエタン (2 mL) 溶液に、連続的に新たに蒸留したフラン-2-カルバルデヒド (27.7 μL, 0.33 mmol) 及びトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (106.2 mg, 0.50 mmol) を加えた。この反応混合物を室温で7時間攪拌した。NaHCO₃ (6 mL) の飽和溶液及び水 (~8 mL) を添加した後、それをCH₂Cl₂で3回抽出した。引き続き溜めた有機相をK₂CO₃で乾燥し、ろ過した。溶媒を減圧下で除去した後、粗製生成物 (112 mg) を、フラッシュクロマトグラフィー (φ = 3 cm, h = 18 cm, n-ヘキサン：酢酸エチル 1：1 + 2% N, N-ジメチルエチルアミン, 20 mL, Rf = 0.33) を用いて精製した。

40

無色樹脂, 収量 99 mg (78%)。

C₂₂H₂₅N₃O₃ (379.5)

	C	H	N
計算値	69.6	6.64	11.1
実測値	69.1	6.66	10.6

50

MS (ESI): m/z (rel. Int.) = 380 [MH^+ , 100]。

IR (neat): ν (cm^{-1}) = 3111 (C-H_{芳香族}), 2919 (C-H_{脂肪族}), 2812 (C-H), 1598, 1504 (C=C), 1139, 1111 (C-O), 758, 695 (C-H)。

1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 1.91 - 2.07 (m, 3H, $N(CH_2CH_2)_2$), 2.14 (td, J = 12.9/4.4 Hz, 1H, $N(CH_2CH_2)_2$), 2.50 (td, J = 11.5/2.9 Hz, 1H, $N(CH_2CH_2)_2$), 2.59 (td, J = 11.7/2.4 Hz, 1H, $N(CH_2CH_2)_2$), 2.77 - 2.86 (m, 2H, $N(CH_2CH_2)_2$), 2.88 (dd, J = 15.7/7.0 Hz, 1H, CH_2CHOCH_3), 2.97 (dd, J = 15.7/3.1 Hz, 1H, CH_2CHOCH_3), 3.53 (s, 3H, OCH_3), 3.61 (d, J = 14.1 Hz, 1H, NCH_2 フリル), 3.65 (d, J = 14.1 Hz, 1H, NCH_2 フリル), 4.84 (dd, J = 6.9/3.3 Hz, 1H, CH_2CHOCH_3), 6.24 (d, J = 2.7 Hz, 1H, フラン-3-CH), 6.32 - 6.36 (m, 1H, フラン-4-CH), 7.30 - 7.36 (m, 1H, フェニル-CH, パラ), 7.39 - 7.50 (m, 6H, フェニル-CH (4), ピラゾール-3-CH (1H), フラン-5-CH (1H))。

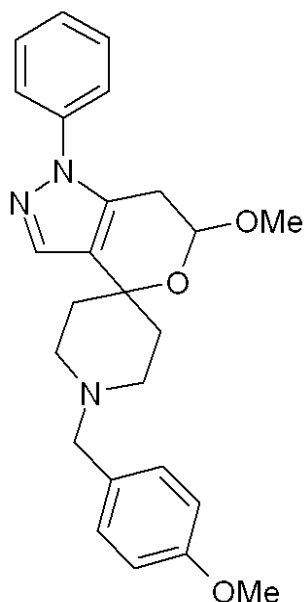
^{13}C -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 31.2 (1C, CH_2CHOCH_3), 36.5 (1C, $N(CH_2CH_2)_2$), 39.3 (1C, $N(CH_2CH_2)_2$), 49.2 (1C, $N(CH_2CH_2)_2$), 49.3 (1C, $N(CH_2CH_2)_2$), 55.4 (1C, NCH_2 フリル), 56.9 (1C, OCH_3), 71.6 (1C, スピロ-C), 77.5 (1C, ピラゾール-4-C), 96.8 (1C, CH_2CHOCH_3), 109.1 (1C, フラン-3'-CH), 110.3 (1C, フラン-4'-CH), 122.8 (2C, フェニル-CH, オルト), 124.3 (1C, フェニル-C, 四重項), 127.3 (1C, フェニル-CH, パラ), 129.5 (2C, フェニル-CH, メタ), 133.8 (1C, フラン-2'-C), 135.8 (1C, ピラゾール-3-CH), 139.5 (1C, ピラゾール-5-C), 142.5 (1C, フラン-5'-CH)。

【0177】

実施例 20: 6'-メトキシ-1-(4-メトキシベンジル)-1'-フェニル-6', 7'-ジヒドロ-1'H-スピロ[ピペリジン-4, 4'-ピラノ[4, 3-c]ピラゾール]

【0178】

【化38】



【0179】

実験手順:

粗製実施例 6 (80 mg, 0.27 mmol) の無水ジクロロエタン (1.5 mL) 溶液に、連続的に新たに蒸留した p-メトキシベンズアルデヒド (32.4 μ L, 0.27 mmol) 及びトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (84.9 mg, 0.40 mmol) を加えた。この反応混合物を室温で 17 時間攪拌した。 $NaHCO_3$ (8 mL) の飽和溶液及び水 (~5 mL) を添加した後、それを CH_2Cl_2 で 3 回抽出した。引き続き溜めた有機相を K_2CO_3 で乾燥し、そしてろ過した。溶媒を減圧下で除去した後、粗製生成物 (126 mg) を、フラッシュクロマトグラフィー (ϕ = 3 cm, h = 20 cm

m, n-ヘキサン：酢酸エチル 1 : 1 + 2 % N, N-ジメチルエチルアミン, 20 mL, Rf = 0.13) を用いて精製した。

無色樹脂, 収量 79 mg (70%)。

C₂₅H₂₉N₃O₃ (419.6)

	C	H	N
計算値	71.6	6.97	10.0
実測値	71.5	7.12	9.79

MS (ESI): m/z (rel. Int.) = 420 [MH⁺, 100], 838 [2 x M, 67]。

IR (neat): ν (cm⁻¹) = 2916 (C-H_{脂肪族}), 2833 (C-H), 1599, 1505 (C=C), 1114, 1059 (C-O)。

¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 1.89 - 1.96 (m, 2H, N(CH₂CH₂)₂), 1.99 - 2.06 (m, 1H, N(CH₂CH₂軸方向)₂), 2.05 - 2.15 (m, 1H, N(CH₂CH₂軸方向)₂), 2.45 (t ブロード, J = 11.7 Hz, 1H, N(CH₂CH₂)₂), 2.55 (t ブロード, J = 11.7 Hz, 1H, N(CH₂CH₂)₂), 2.73 - 2.82 (m, 2H, N(CH₂CH₂)₂), 2.90 (dd, J = 15.7/6.3 Hz, 1H, CH₂CHOCH₃), 2.98 (dd, J = 15.7/3.9 Hz, 1H, CH₂CHOCH₃), 3.55 (s, 5H, OCH₃ (3H), NCH₂Ph (2H)), 3.81 (s, 3H, PhOCH₃), 4.85 (dd, J = 6.7/3.5 Hz, 1H, CH₂CHOCH₃), 6.88 (d, J = 8.6 Hz, 2H, ベンジル-CH, オルト), 7.24 - 7.36 (m, 3H, フェニル-CH, パラ (1H), ベンジル-CH, メタ (2H)), 7.41 - 7.48 (m, 4H, フェニル-CH, オルト+メタ), 7.50 (s, 1H, ピラゾール-3-CH)。

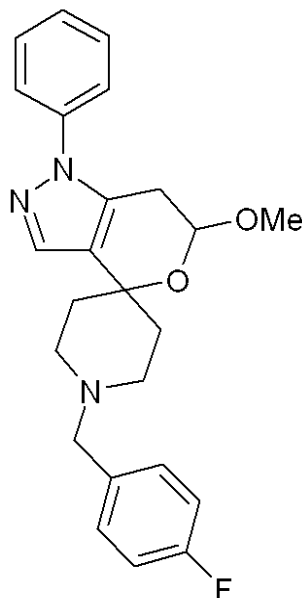
¹³C-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 31.2 (1C, CH₂CHOCH₃), 36.7 (1C, N(CH₂CH₂)₂), 39.5 (1C, N(CH₂CH₂)₂), 49.3 (1C, N(CH₂CH₂)₂), 49.4 (1C, N(CH₂CH₂)₂), 55.5 (1C, フェニル OCH₃), 56.9 (1C, OCH₃), 63.0 (1C, NCH₂Ph), 71.9 (1C, スピロ-C), 77.5 (1C, ピラゾール-4-C), 96.8 (1C, CH₂CHOCH₃), 113.8 (2C, ベンジル-2', 6'-CH), 114.2 (1C, ベンジル-4'-C, 四重項), 122.8 (2C, フェニル-CH, オルト), 124.4 (1C, フェニル-C, 四重項), 127.3 (1C, フェニル-CH, パラ), 129.5 (2C, フェニル-CH, メタ), 130.7 (2C, ベンジル-3', 5'-CH), 133.8 (1C, ベンジル-1'-C), 135.9 (1C, ピラゾール-3-CH), 139.5 (1C, ピラゾール-5-C)。

【0180】

実施例 21: 1-(4-フルオルベンジル)-6'-メトキシ-1'-フェニル-6', 7'-ジヒドロ-1'H-スピロ[ピペリジン-4, 4'-ピラノ[4, 3-c]ピラゾール]

【0181】

【化39】



【0182】

10

20

30

40

50

実験手順：

粗製実施例 6 (100 mg, 0.33 mmol) の無水ジクロロエタン (2 mL) 溶液に、連続的に新たに蒸留した p-フルオロベンズアルデヒド (36.0 μ L, 0.33 mmol) 及びトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (106.2 mg, 0.50 mmol) を加えた。この反応混合物を室温で 19 時間攪拌した。NaHCO₃ (10 mL) の飽和溶液及び水 (~8 mL) の添加後、CH₂Cl₂ で 3 回抽出した。引き続き溜めた有機相を K₂CO₃ で乾燥し、そしてろ過した。溶媒を減圧下で除去した後、粗製生成物 (145 mg) を、フラッシュクロマトグラフィー (ϕ = 3 cm, h = 20 cm, n-ヘキサン：酢酸エチル 1 : 1 + 2 % N, N-ジメチルエチルアミン, 20 mL, Rf = 0.20) を用いて精製した。

無色固体、融点：158 °C, 収量 107 mg (79 %)。

C₂₄H₂₆FN₃O₂ (407.5)

	C	H	N
計算値	70.7	6.43	10.3
実測値	70.5	6.34	10.3

MS (ESI): m/z (rel. Int.) = 408 [MH⁺, 100], 814 [2 x M, 13], 837 [2 x M + Na⁺]

IR (neat): ν (cm⁻¹) = 3062 (C-H_{芳香族}), 2941, 2917 (C-H_{脂肪族}), 2814 (C-H), 1599, 1505 (C=C), 1113, 1058 (C-O)。

¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 1.86 - 1.98 (m, 2H, N(CH₂CH₂)₂), 2.00 - 2.06 (m, 1H, N(CH₂CH₂ 軸方向)₂), 2.09 (td, J = 12.9/4.4 Hz, 1H, N(CH₂CH₂ 軸方向)₂), 2.45 (tブロード, J = 11.0 Hz, 1H, N(CH₂CH₂)₂), 2.56 (tブロード, J = 11.0 Hz, 1H, N(CH₂CH₂)₂), 2.71 - 2.81 (m, 2H, N(CH₂CH₂)₂), 2.90 (dd, J = 15.3/6.7 Hz, 1H, CH₂CHOCH₃), 2.98 (dd, J = 15.3/3.5 Hz, 1H, CH₂CHOCH₃), 3.55 (s, 5H, OCH₃ (3H), NCH₂Ph (2H)), 4.86 (dd, J = 6.7/3.5 Hz, 1H, CH₂CHOCH₃), 7.03 (t, J = 8.6 Hz, 2H, フェニル-C H), 7.30 - 7.38 (m, 3H, フェニル-CH), 7.41 - 7.48 (m, 4H, フェニル-CH), 7.50 (s, 1H, ピラゾール-3-CH)。

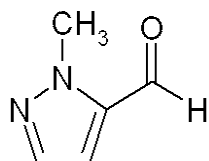
¹³C-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 31.2 (1C, CH₂CHOCH₃), 36.7 (1C, N(CH₂CH₂)₂), 39.4 (1C, N(CH₂CH₂)₂), 49.3 (1C, N(CH₂CH₂)₂), 49.4 (1C, N(CH₂CH₂)₂), 56.9 (1C, OCH₃), 62.7 (1C, NCH₂Ph), 71.8 (1C, スピロ-C), 77.4 (1C, ピラゾール-4-C), 96.8 (1C, CH₂CHOCH₃), 115.1, 115.3 (2C, ベンジル-2',6'-CH), 122.8 (2C, フェニル-CH, ortho), 124.3 (1C, ベンジル-4'-C, 四重項), 127.3 (1C, フェニル-CH, パラ), 129.4 (2C, フェニル-CH, メタ), 130.9 (2C, ベンジル-3'5'-CH), 133.7 (1C, フェニル-C, 四重項), 134.3 (1C, ベンジル-1'-C, 四重項), 135.8 (1C, ピラゾール-3-CH), 139.4 (1C, ピラゾール-5-C)。

【0183】

実施例 H：1-メチルピラゾール-5-カルバルデヒド

【0184】

【化40】

実験手順：

N₂ 雰囲気中で n-ブチルリチウムのヘキサン溶液 (1.5 M, 35.7 mL, 53.6 mmol) を、1-メチルピラゾール (4.0 g, 48.7 mmol) の無水 THF (70 mL) 溶液にゆっくり加え、それを -78 °C にドライアイスとアセトンの混合物で冷却した。反応混合物を 0 °C に加熱し、そして 30 分間攪拌した。引き続きそれを再び 7

10

20

30

40

50

8℃にドライアイスとアセトンの混合物で冷却し、そして無水DMF (4.5 mL, 58.5 mmol) をゆっくり加えた。この混合物を-78℃で1時間攪拌した。引き続き0℃に加熱し、更に2時間攪拌し、室温に加熱し、そして最後に更に16時間攪拌した。次に、それを水 (~20 mL) で加水分解し、引き続きCH₂Cl₂ で3回抽出した。溜めた有機相を乾燥し (K₂CO₃)、ろ過しそして溶媒を減圧下 (30℃、200ミリバール) で、ほぼ10 mL の容量にまで除去した。粗製生成物を、フラッシュクロマトグラフィー (φ=8 cm, h=18 cm, n-ヘキサン: 酢酸エチル=7:3, 65 mL, R_f=0.28) を用いて精製した。

僅かに黄色の生成物、それを更に直接反応させた。

C₅H₆N₂O (110.1)

MS (ESI): m/z (rel.Int) = 110 [M⁺, 12]。

IR (neat): ν (cm⁻¹) = 2952, 2836 (C-H 脂肪族), 1684 (C=O)。

¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 4.18 (s, 3H, NCH₃), 6.89 (d, J = 5.0 Hz, 1H, ピラゾール-4-CH), 7.52 (d, J = 5.0 Hz, 1H, ピラゾール-3-CH), 9.83 (s, 1H, ArCHO)。

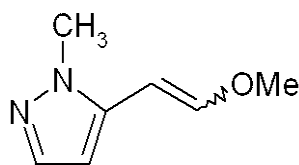
スペクトルで、溶媒 (酢酸エチル) のシグナルもまた見える。

【0185】

実施例 I : 5-(2-メトキシビニル)-1-メチルピラゾール

【0186】

【化41】



【0187】

実験手順:

N₂-雰囲気中で、乾燥 MeOCH₂P⁺Ph₃Cl⁻ (16.2 g, 47.2 mmol) を秤量しそして無水THF (100 mL) 中に30分間懸濁させた。引き続き懸濁液をドライアイスとアセトンの混合物で-50℃に冷却し、引き続きKOtBuのTHF溶液 (1 M, 54.5 mL, 54.5 mmol) をゆっくり加えた。更に15分間攪拌した後、実施例Hのアルデヒド (4 g, 36.3 mmol) を無水THF (30 mL) に溶かし、そして-50℃で滴下した。反応混合物を攪拌しながらゆっくり一晩で室温にした。水 (~40 mL) の添加後、それをCH₂Cl₂ で3回抽出した。溜めた有機相をK₂CO₃ で乾燥し、ろ過し、そして溶媒を減圧下で (35℃, 150 mbar)、ほぼ15 mL の容量になるまで除去した粗製生成物を、フラッシュクロマトグラフィー (φ=8 cm, h=18 cm, n-ヘキサン: 酢酸エチル=5:5, 65 mL, R_f=0.20) を用いて精製した。

僅かに黄色の生成物、それを更に直接反応させた。

C₇H₁₀N₂O (138.2)

MS (ESI): m/z (rel.Int) = 139 [MH⁺, 22], 294 [2 x M + NH₄⁺, 100]。

IR (neat): ν (cm⁻¹) = 2940 (C-H 脂肪族), 1644 (C=C アルケン), 1100 (C-O)。

¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 3.70 (s, 3H, OCH₃, トランス-異性体), 3.79, 3.80, 3.81 (je s, 9H, NCH₃, シス-異性体+トランス-異性体(6H), OCH₃シス-異性体 (3H)), 5.23 (d, J = 6.7 Hz, 1H, CH=CHOCH₃, シス-異性体), 5.60 (d, J = 12.9 Hz, 1H, CH=CHOCH₃, トランス-異性体), 6.11 (d, J = 1.6 Hz, 1H, ピラゾール-4-CH, トランス-異性体), 6.20 (d, J = 6.7 Hz, 1H, CH=CHOCH₃, シス-異性体), 6.55 (d, J = 1.6 Hz, 1H, ピラゾール-4-CH, シス-異性体), 6.96 (d, J = 12.9 Hz, 1H, CH=CHOCH₃, トランス-異性体), 7.36 (d, J = 1.6 Hz, 1H, ピラゾール-3-CH, トランス-異性体), 7.41 (d, J = 1.2 Hz, 1H, ピラゾール-3-CH, シス-異性体)。

【0188】

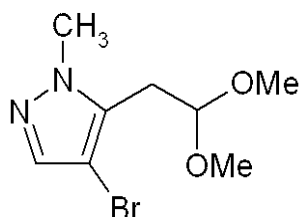
スペクトルで、溶媒(酢酸エチル)のシグナルもまた見える。両異性体のシス/トランスの比は2:3である。

【0189】

実施例 J：2-(4-ブロモ-1-メチルピラゾール-5-イル)アセトアルデヒドジメチルアセタール

【0190】

【化42】



10

【0191】

実験手順：

実施例 I (3.0 g, 21.7 mmol) の無水 MeOH (50 mL) 溶液に、p-トルオールスルホン酸一水和物 (4.1 g, 21.7 mmol) を加え、115 時間還流下で加熱した。引き続き $\text{HC}(\text{OCH}_3)_3$ (3.6 mL, 32.6 mmol) を加え、そして 0 °C に冷却した。PBB (6.9 g, 21.7 mmol) を加えた後、それを 0 °C で 1 時間攪拌し、そして次に更に 18 時間室温で攪拌した。引き続き 2 N NaOH (~20 mL) 及び H_2O (~15 mL) を加えた後、それを CH_2Cl_2 で 3 回抽出した。溜めた有機相を K_2CO_3 で乾燥し、ろ過し、そして溶媒を低圧下で除去した。受け取った粗製生成物をフラッシュクロマトグラフィー ($\phi = 8 \text{ cm}$, $h = 18 \text{ cm}$, n-ヘキサン：酢酸エチル = 7 : 3, 85 mL, $R_f = 0.22$) を用いて精製した。無色固体、融点：29 °C, 収量 3.5 g (4.0 g の 1-メチルピラゾールに関して、4 ステップで 29 %)。

20

$\text{C}_8\text{H}_{13}\text{BrN}_2\text{O}_2$ (249.1)

MS (ESI): m/z (rel. Int) = 249 [$^{79}\text{Br-MH}^+$, 19], 251 [$^{81}\text{Br-MH}^+$, 18], 271 [$^{79}\text{Br-M} + \text{Na}^+$, 97], 273 [$^{81}\text{Br-M} + \text{Na}^+$, 100], 520 [$^{79}\text{Br-2x MH} + \text{Na}^+$, 86], 522 [$^{81}\text{Br-2x MH} + \text{Na}^+$, 43]。

30

IR (neat): ν (cm^{-1}) = 2936 (C-H_{脂肪族}), 2832 (C-H), 1118, 1070 (C-O)。

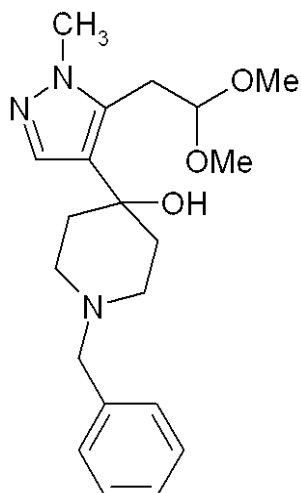
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 2.96 (d, $J = 5.5 \text{ Hz}$, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$), 3.37 (s, 6H, $(\text{OCH}_3)_2$), 3.86 (s, 3H, NCH_3), 4.45 (t, $J = 5.5 \text{ Hz}$, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$), 7.40 (s, 1H, ピラゾール-3-CH)。

【0192】

実施例 K：2-[4-(1-ベンジル-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)-1-メチルピラゾール-5-イル]アセトアルデヒドジメチルアセタール

【0193】

【化 4 3】



10

【0194】

実験手順：

N₂-雰囲気中でn-ヘキサン中のn-ブチルリチウム（1.5 M, 5.9 mL, 8.83 mmol）を、-78℃でブロム化した実施例J（2.0 g, 8.03 mmol）の無水THF（25 mL）溶液にゆっくり加えた。反応混合物を15分間-78℃で攪拌した。引き続き無水THF（4 mL）中の1-ベンジル-ピペリジン-4-オン（1.7 mL, 9.64 mmol）を-78℃で滴下した。4.5時間-78℃で攪拌した後、混合物を室温に加熱し、更に17時間攪拌し、引き続き、更に沈殿物が形成しなくなるまで水（～12 mL）で希釈した。CH₂Cl₂で抽出した後、溜めた有機相をK₂CO₃で乾燥し、そしてろ過した。溶媒を減圧下で除去し、そして粗製生成物（3.6 g）を、フラッシュクロマトグラフィー（φ = 8 cm, h = 15 cm, 酢酸エチル：n-ヘキサン = 7：3 + 2% N, N-ジメチルエチルアミン, 65 mL, R_f = 0.06）を用いて精製した。

20

僅かに黄色の油、それは冷蔵庫で貯蔵後、結晶して僅かに黄色の固体となる、融点：81℃, 収量 1.93 g（67%）。

30

C₂₀H₂₉N₃O₃（359.5）

MS (ESI): m/z (rel.Int) = 360 [MH⁺, 100]。

IR (neat): ν (cm⁻¹) = 3404 (O-H), 3060, 3027 (C-H_{芳香族}), 2938, 2829 (C-H), 1117, 1064 (C-O)。

¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 1.69 - 1.76 (m, 2H, N(CH₂CH₂)₂), 1.95 - 2.04 (m, 2H, N(CH₂CH₂)₂), 2.35 - 2.48 (m, 2H, N(CH₂CH₂)₂), 2.61 - 2.72 (m, 2H, N(CH₂CH₂)₂), 3.14 (d, J = 5.6 Hz, 2H, CH₂CH(OCH₃)₂), 3.18 (sブロード, 1H, OH), 3.30 (s, 6H, CH(OCH₃)₂), 3.51 (sブロード, 2H, NCH₂フェニル), 3.74 (s, 3H, NCH₃), 4.42 (t, J = 5.6 Hz, 1H, CH₂CH(OCH₃)₂), 7.23 - 7.31 (m, 6H, フェニル-CH (5H), ピラゾール-3-CH (1H))。

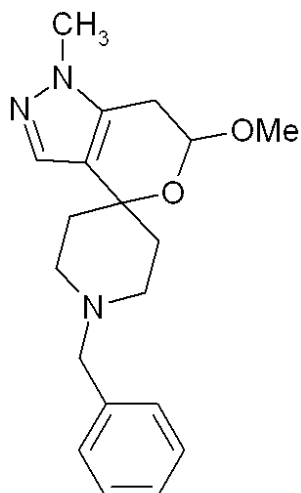
40

【0195】

実施例22：1-ベンジル-6'-メトキシ-1'-メチル-6', 7'-ジヒドロ-1'-H-スピロ[ピペリジン-4, 4'-ピラノ[4, 3-c]ピラゾール]

【0196】

【化 4 4】



10

【0197】

実験手順：

実施例 K (1.0 g, 2.8 mmol) の無水メタノール (30 mL) 溶液に、p-トルオールスルホン酸一水和物 (5.3 g, 27.8 mmol) を加え、そして室温で攪拌した。24 時間攪拌後、それを NaOH 溶液 (2 M) で中和し、水で希釈し、そして CH₂Cl₂ で 3 回抽出した。溜めた有機相を K₂CO₃ で乾燥し、ろ過し、そして溶媒を低下圧で除去した。粗製生成物 (1.3 g) を、フラッシュクロマトグラフィー (φ = 8 cm, h = 18 cm, n-ヘキサン：酢酸エチル 1：1 + 2% N, N-ジメチルエチルアミン, 65 mL, R_f = 0.26 (E_E + 2% N, N-ジメチルエチルアミン)) を用いて精製した。

20

無色固体、融点：112 °C、収量 374 mg (41%)。

C₁₉H₂₅N₃O₂ (327.5)

	C	H	N
計算値	69.7	7.70	12.8
実測値	69.4	7.70	13.0

30

MS (ESI): m/z (rel.Int) = 328 [MH⁺, 100]。

IR (neat): ν (cm⁻¹) = 3025 (C-H_{芳香族}), 2938, 2809 (C-H_{脂肪族}), 1576 (C=C), 1116, 1059, 1036 (C-O)。

¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 1.71 - 1.84 (m, 2H, N(CH₂CH₂)₂), 1.85 - 2.03 (m, 2H, N(CH₂CH₂)₂), 2.36 (td, J = 11.7/3.0 Hz, 1H, N(CH₂CH₂)₂), 2.46 (td, J = 11.7/2.9 Hz, 1H, N(CH₂CH₂)₂), 2.57 (dd, J = 15.3/7.2 Hz, 1H, CH₂CHOCH₃), 2.62 - 2.72 (m, 2H, N(CH₂CH₂)₂), 2.77 (dd, J = 15.3/3.3 Hz, 1H, CH₂CHOCH₃), 3.49 (s, 3H, CH₂CHOCH₃), 3.67 (d, J = 13.2 Hz, 1H, NCH₂フェニル), 3.70 (d, J = 13.2 Hz, 1H, NCH₂フェニル), 3.66 (s, 3H, NCH₃), 4.82 (dd, J = 7.2/3.6 Hz, 1H, CH₂CHOCH₃), 7.20 - 7.31 (m, 6H, フェニル-CH (5H), ピラゾール-3-CH (1H))。

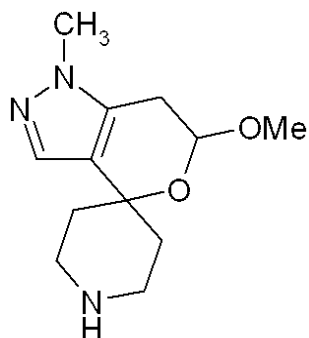
40

【0198】

実施例 23：6'-メトキシ-1'-メチル-6', 7'-ジヒドロ-1'H-スピロ [ピペリジン-4, 4'-ピラノ [4, 3-c] ピラゾール]

【0199】

【化 4 5】



10

【0200】

実験手順：

実施例 22 (360 mg, 1.09 mmol) の無水メタノール (10 mL) 溶液に、連続的に乾燥したギ酸アンモニウム (347 mg, 5.50 mmol) 及び 10% Pd/C (28 mg) を、それぞれ 1 回の用量で加えた。その後、それを 25 分間、還流下で攪拌し、引き続き触媒 (catalyst) を溝付きフィルターでろ過した。メタノールで充分濯いだ後、溶媒を減圧下で除去した。粗製生成物 (208 mg) をアセトニトリル中に再溶解させ、そして更に溶媒を減圧下で除去した後、黄色油が形成し、それを次の反応に更に精製することなく使用する。

20

黄色油，収量 208 mg (96%)。

$C_{12}H_{19}N_3O_2$ (237.3)

MS (ESI): m/z (rel. Int) = 238 [MH^+ , 100].

IR (neat): ν (cm^{-1}) = 3308 (N-H), 2956, 2911 (C-H_{脂肪族}), 1061 (C-O)。

1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 1.89 - 2.02 (m, 2H, $N(CH_2CH_2)_2$), 2.03 - 2.29 (m, 2H, $N(CH_2CH_2)_2$), 2.64 (dd, J = 15.5/6.0 Hz, 1H, CH_2CHOCH_3), 2.81 (dd, J = 15.6/3.7 Hz, 1H, CH_2CHOCH_3), 3.19 - 3.36 (m, 4H, $N(CH_2CH_2)_2$), 3.47 (s, 3H, OCH_3), 3.69 (s, 3H, NCH_3), 4.86 (dd, J = 6.0/3.8 Hz, 1H, CH_2CHOCH_3), 7.27 (s, 1H, ピラゾール-3-CH)。

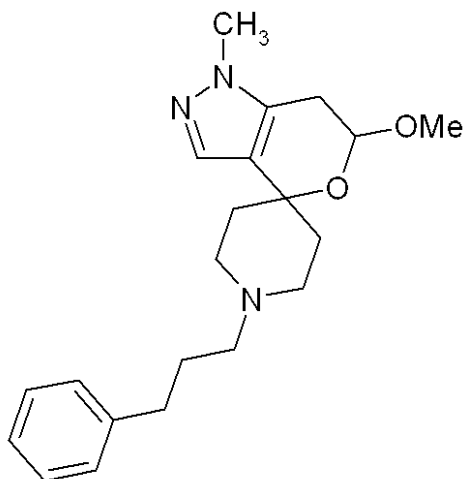
【0201】

実施例 24：6'-メトキシ-1'-メチル-1-(3-フェニルプロピル)-6',7'-ジヒドロ-1'H-スピロ[ピペリジン-4,4'-ピラノ[4,3-c]ピラゾール]

30

【0202】

【化 4 6】



40

【0203】

実験手順：

粗製実施例 23 (64 mg, 0.27 mmol) のアセトニトリル (5 mL) 溶液に、

50

1-ブロモ-3-フェニルプロパン (48.9 μL, 0.32 mmol) 及び K₂CO₃ (298.2 mg, 2.16 mmol) を加えた。この混合物を 21 時間還流下で加熱した。引き続きそれをろ過し、そして溶媒を減圧下で除去した。粗製生成物 (106 mg) を、フラッシュクロマトグラフィー (φ = 2 cm, h = 18 cm, n-ヘキサン: 酢酸エチル 3: 7 + 2% N, N-ジメチルエチルアミン, 10 mL, R_f = 0.13) を用いて精製した。

無色固体, 融点: 115 °C, 収量 74 mg (77%)。

C₂₁H₂₉N₃O₂ (355.5)

	C	H	N
計算値	71.0	8.22	11.8
実測値	70.5	8.15	11.6

MS (ESI): m/z (rel.Int) = 356 [MH⁺, 100], 378 [M + Na⁺, 26]。

IR (neat): ν (cm⁻¹) = 3025 (C-H_{芳香族}), 2940 (C-H_{脂肪族}), 1116, 1059 (C-O)。

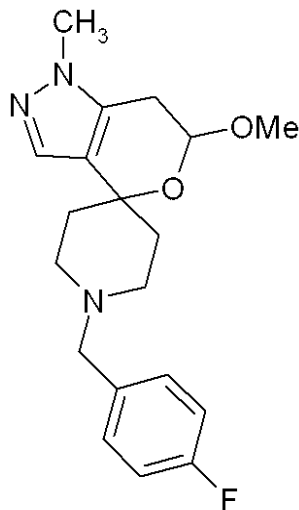
¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 1.73 - 1.86 (m, 4H, N(CH₂CH₂)₂ (2H), NCH₂CH₂CH₂Ph (2H)), 1.88 - 2.04 (m, 2H, N(CH₂CH₂)₂), 2.28 - 2.47 (m, 4H, N(CH₂CH₂)₂ (2H), NCH₂CH₂CH₂Ph (2H)), 2.54 - 2.64 (m, 3H, NCH₂CH₂CH₂Ph (2H), CH₂CHOCH₃ (1H)), 2.68 - 2.76 (m, 2H, N(CH₂CH₂)₂), 2.78 (dd, J = 15.3/3.3 Hz, 1H, CH₂CHOCH₃), 3.50 (s, 3H, OCH₃), 3.69 (s, 3H, NCH₃), 4.82 (dd, J = 7.2/3.6 Hz, 1H, CH₂CHOCH₃), 7.09 - 7.26 (m, 6H, フェニル-CH (5H), ピラゾール-3-CH (1H))。

【0204】

実施例 25: 1-(4-フルオルベンジル)-6'-メトキシ-1'-メチル-6', 7'-ジヒドロ-1'H-スピロ [ピペリジン-4, 4'-ピラノ [4, 3-c] ピラゾール]

【0205】

【化 47】



【0206】

実験手順:

粗製実施例 23 (90 mg, 0.38 mmol) の無水ジクロロエタン (2 mL) 溶液に、連続的に新たに蒸留した p-フルオロベンズアルデヒド (40.9 μL, 0.38 mmol) 及び トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (120.6 mg, 0.57 mmol) を加えた。この反応混合物を室温で 19 時間攪拌した。NaHCO₃ (~6 mL) の飽和溶液及び水 (~8 mL) の添加後、CH₂Cl₂ で 3 回抽出した。引き続き溜めた有機相を K₂CO₃ で乾燥し、そしてろ過した。溶媒を減圧下で除去した後、粗製生成物 (136 mg) を、フラッシュクロマトグラフィー (φ = 3.5 cm, h = 15 cm, n-ヘキサン: 酢酸エチル 1: 1 + 2% N, N-ジメチルエチルアミン, 20 mL, R_f = 0.11) を用いて精製した。

無色固体，融点：127℃，収量 87mg (66%)。

C₁₉H₂₄FN₃O₂ (345.5)

	C	H	N
計算値	66.1	7.00	12.2

実測値

MS (ESI): m/z (rel.Int) = 346 [MH⁺, 100]。

IR (neat): ν (cm⁻¹) = 2941 (C-H_{脂肪族}), 1602, 1507 (C=C), 1115, 1059 (C-O)。

¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 1.70 - 1.82 (m, 2H, N(CH₂CH₂)₂), 1.85 - 2.02 (m, 2H, N(CH₂CH₂)₂), 2.35 (td, J = 11.5/2.8 Hz, 1H, N(CH₂CH₂)₂), 2.45 (td, J = 11.7/2.9 Hz, 1H, N(CH₂CH₂)₂), 2.57 (dd, J = 15.4/7.1 Hz, 1H, CH₂CHOCH₃), 2.62 - 2.71 (m, 2H, N(CH₂CH₂)₂), 2.76 (dd, J = 15.4/3.5 Hz, 1H, CH₂CHOCH₃), 3.47 (s, 2H, NCH₂Ph), 3.49 (s, 3H, OCH₃), 3.66 (s, 3H, OCH₃), 4.81 (dd, J = 7.2/3.6 Hz, 1H, CH₂CHOCH₃), 6.94 (d, J = 8.7 Hz, 2H, フェニル-CH), 7.21 - 7.29 (m, 3H, フェニル-CH (2H), ピラゾール-3-CH (1H))。

10

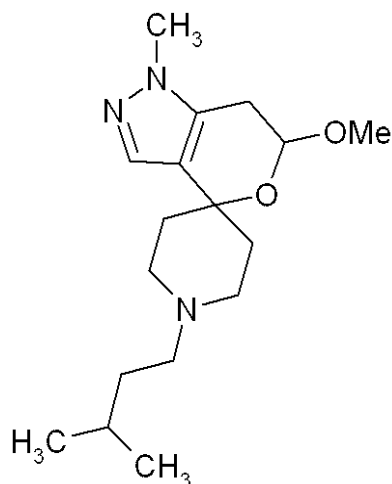
【0207】

実施例26：1-イソペンチル-6'-メトキシ-1'-メチル-6', 7'-ジヒドロ-1'H-スピロ[ピペリジン-4, 4'-ピラノ[4, 3-c]ピラゾール]

【0208】

【化48】

20



30

実験手順：

粗製実施例23 (73mg, 0.31mmol) の無水ジクロロエタン (3mL) 溶液に、連続的に新たに蒸留したイソバレルアルデヒド (32.8μL, 0.31mmol) 及びトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (97.1mg, 0.46mmol) を加えた。この反応混合物を室温で19時間攪拌した。NaHCO₃ (～6mL) の飽和溶液及び水 (～5mL) の添加後、CH₂Cl₂ で3回抽出した。引き続き溜めた有機相をK₂CO₃ で乾燥し、そしてろ過した。溶媒を減圧下で除去した後、粗製生成物 (114mg) を、フラッシュクロマトグラフィー (φ = 3.5cm, h = 15cm, n-ヘキサン：酢酸エチル 3：7 + 2% N, N-ジメチルエチルアミン, 20mL, Rf = 0.08) を用いて精製した。

40

無色固体，融点：85℃，収量 74mg (79%)。

C₁₇H₂₉N₃O₂ (307.5)

	C	H	N
計算値	66.4	9.51	13.7

実測値 66.1 9.52 13.3

MS (ESI): m/z (rel.Int) = 308 [MH⁺, 100]。

IR (neat): ν (cm⁻¹) = 2951 (C-H_{脂肪族}), 1060 (C-O)。

50

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 0.77 (d, J = 6.6 Hz, 6H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.25 - 1.32 (m, 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.40 - 1.51 (m, 1H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.66 - 1.75 (m, 2H, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$), 1.80 - 1.91 (m, 2H, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$), 2.20 - 2.30 (m, 3H, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$) (1H), $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ (2H)), 2.32 (td, J = 11.7/2.5 Hz, 1H, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$), 2.50 (dd, J = 15.3/7.1 Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{CHOCH}_3$), 2.59 - 2.66 (m, 2H, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$), 2.68 (d, J = 15.3/3.6 Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{CHOCH}_3$), 3.42 (s, 3H, OCH_3), 3.58 (s, 3H, NCH_3), 4.74 (dd, J = 7.1/3.6 Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{CHOCH}_3$), 7.12 (s, 1H, ピラゾール-3-CH)。

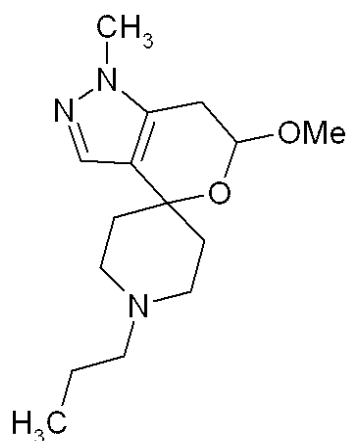
【0209】

実施例 27: 6'-メトキシ-1'-メチル-1-プロピル-6', 7'-ジヒドロ-1'-H-スピロ [ピペリジン-4, 4'-ピラノ [4, 3-c] ピラゾール]

10

【0210】

【化49】



20

【0211】

実験手順:

粗製実施例 23 (90 mg, 0.38 mmol) のアセトニトリル (5 mL) 溶液に、1-プロモプロパン (44.8 μL , 0.49 mmol) 及び K_2CO_3 (419.3 mg, 3.03 mmol) を加えた。この混合物を 47 時間還流下で加熱した。引き続き K_2CO_3 をろ別し、そして溶媒を減圧下で除去した。粗製生成物 (86 mg) を、フラッシュクロマトグラフィー (ϕ = 2.5 cm, h = 15 cm, n -ヘキサン: 酢酸エチル 3:7 + 2% N, N -ジメチルエチルアミン, 10 mL, R_f = 0.11) を用いて精製した。

30

無色固体, 融点: 94 $^{\circ}\text{C}$, 収量 63 mg (60%)。

$\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_2$ (279.4)

	C	H	N
計算値	64.5	9.02	15.0
実測値	64.2	8.95	14.6

MS (ESI): m/z (rel.Int) = 280 [MH^+ , 100].

IR (neat): ν (cm^{-1}) = 2948 (C-H_{脂肪族}), 2873 (C-H), 1122, 1057 (C-O)。

40

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 0.86 (t, J = 7.3 Hz, 3H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.42 - 1.56 (m, 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.73 - 1.85 (m, 2H, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$), 1.88 - 2.04 (m, 2H, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$), 2.26 - 2.34 (m, 3H, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$) (1H), $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ (2H)), 2.40 (td, J = 12.0/2.7 Hz, 1H, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$), 2.58 (dd, J = 15.5/7.2 Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{CHOCH}_3$), 2.66 - 2.74 (m, 2H, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$), 2.77 (dd, J = 15.5/3.6 Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{CHOCH}_3$), 3.51 (s, 3H, OCH_3), 3.67 (s, 3H, NCH_3), 4.82 (dd, J = 7.2/3.3 Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{CHOCH}_3$), 7.19 (s, 1H, ピラゾール-3-CH)。

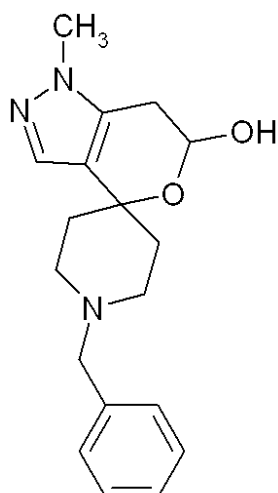
【0212】

実施例 28: 1-ベンジル-1'-メチル-6', 7'-ジヒドロ-1'-H-スピロ [ピペリジン-4, 4'-ピラノ [4, 3-c] ピラゾール] - 6'-オール

50

【0213】

【化50】



10

実験手順：

実施例 K (1.0 g, 2.78 mmol) の HCl 水溶液 (2 N, 60 mL) を 47 時間室温で攪拌した。引き続きそれを ~60 mL の NaOH 溶液 (2 N) で中和し、水で希釈し、そして CH₂Cl₂ で 3 回抽出した。溜めた有機相を K₂CO₃ で乾燥し、ろ過し、そして溶媒を低圧下で除去した。粗製生成物 (1.01 g) を、フラッシュクロマトグラフィー (φ = 6 cm, h = 15 cm, 酢酸エチル + 2% N, N-ジメチルエチルアミン, 65 mL, R_f = 0.08) を用いて精製した。

20

無色固体, 融点: 165 °C, 収量 673 mg (77%)。

C₁₈H₂₃N₃O₂ (313.4)

	C	H	N
計算値	69.0	7.40	13.4
実測値	68.7	7.36	12.9

MS (ESI): m/z (rel.Int) = 313 [M⁺, 18], 312 [(M - H)⁺, 100]。

30

IR (neat): ν (cm⁻¹) = 3072 (O-H), 2921 (C-H_{脂肪族}), 2835 (C-H), 1109, 1043 (C-O)。

¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 1.70 - 1.86 (m, 2H, N(CH₂CH₂)₂), 1.87 - 2.03 (m, 2H, N(CH₂CH₂)₂), 2.36 (td, J = 11.4/3.1 Hz, 1H, N(CH₂CH₂)₂), 2.45 (td, J = 11.6/2.9 Hz, 1H, N(CH₂CH₂)₂), 2.55 (dd, J = 15.3/7.2 Hz, 1H, CH₂CHOCH₃), 2.59 - 2.70 (m, 2H, N(CH₂CH₂)₂), 2.83 (dd, J = 15.3/3.3 Hz, 1H, CH₂CHOCH₃), 3.61 (d, J = 14.1 Hz, 1H, NCH₂Ph), 2.64 (d, J = 14.3 Hz, 1H, NCH₂Ph), 3.68 (s, 3H, NCH₃), 5.27 (dd, J = 7.3/3.5 Hz, 1H, CH₂CHOCH₃), 7.17 - 7.30 (m, 6H, フェニル-CH (5H), ピラゾール-3-CH (1H))。

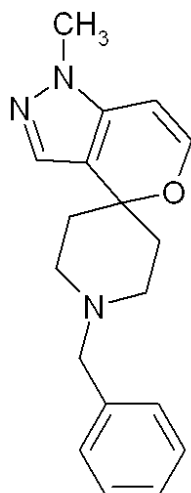
【0214】

40

実施例 29: 1-ベンジル-1'-メチル-1'-H-スピロ [ピペリジン-4, 4'-ピラノ [4, 3-c] ピラゾール]

【0215】

【化 5 1】



10

実験手順：

実施例 28 (400 mg, 1.28 mmol) を無水 CH_2Cl_2 (18 mL) 中に N_2 - 雰囲気中で溶解させた。引き続きそれを 0°C に冷却し、そして連続的に NEt_3 (425.7 μL , 3.06 mmol) 及び MeSO_2Cl (118.9 μL , 1.53 mmol) をゆっくり加えた。 NaHCO_3 の飽和溶液 (~16 mL) で中和する前に反応溶液を室温で 2 時間、引き続き還流下で 1 時間攪拌し、そして CH_2Cl_2 で 3 回抽出した。溜めた有機相を K_2CO_3 で乾燥し、ろ過し、そして溶媒を減圧除去した。粗製生成物 (415 mg) を、フラッシュクロマトグラフィー ($\phi = 4\text{ cm}$, $h = 15\text{ cm}$, n -ヘキサン：酢酸エチル 3：7 + 2% N , N -ジメチルエチルアミン, 30 mL, $R_f = 0.21$) を用いて精製した。

20

無色固体、融点： 115°C 、収量 296 mg (79%)。

$\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}$ (295.4)

	C	H	N
計算値	73.2	7.17	14.2
実測値	73.0	6.91	14.1

30

MS (ESI): m/z (rel.Int) = 296 [MH^+ , 100]。

IR (neat): ν (cm^{-1}) = 3091, 3006 (C-H 芳香族), 2961, 2939, 2916 (C-H 脂肪族), 1611 (C=C), 1045 (C-O)。

^1H -NMR (CDCl_3): δ (ppm) = 1.83 (t, $J = 11.2\text{ Hz}$, 2H, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$), 2.02 - 2.11 (m, 2H, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$), 2.37 (t, $J = 11.2\text{ Hz}$, 2H, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$), 2.57 - 2.66 (m, 2H, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$), 3.50 (s, 2H, NCH_2Ph), 3.67 (s, 3H, NCH_3), 5.56 (dd, $J = 6.0/0.7\text{ Hz}$, 1H, ArCH=CH), 6.40 (d, $J = 6.0\text{ Hz}$, 1H, ArCH=CH), 7.08 (d, $J = 0.7\text{ Hz}$, 1H, ピラゾール-3-CH), 7.17 - 7.31 (m, 5H, フェニル-CH)。

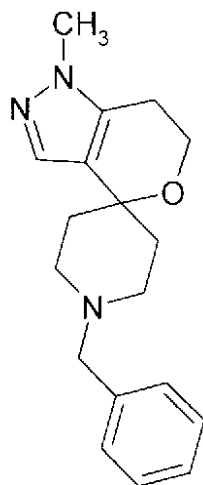
40

【0216】

実施例 30：1-ベンジル-1'-メチル-6', 7'-ジヒドロ-1'H-スピロ [ピペリジン-4, 4'-ピラノ [4, 3-c] ピラゾール]

【0217】

【化 5 2】



10

【0218】

実験手順：

実施例 29 50 mg (0.17 mmol) を氷酢酸 (5 mL) に溶解させ、10% Pd/C (35 mg) を加えた。それを室温で 1 時間、 H_2 -雰囲気 (バロン (Ballon)) 下で攪拌し、溝付きフィルターを通してろ過し、そして HCl (2 N) 及び H_2O で充分濯いだ。引き続き口液を NaOH 溶液 (2 N) で強アルカリ化し、そして CH_2Cl_2 で抽出した。溜めた有機相を K_2CO_3 で乾燥し、ろ過し、そして溶媒を減圧下で除去した。粗製生成物 (52 mg) を、フラッシュクロマトグラフィー ($\phi = 2\text{ cm}$, $h = 15\text{ cm}$, n -ヘキサン：酢酸エチル 1：1 + 2% N, N -ジメチルエチルアミン, 10 mL, $R_f = 0.09$) を用いて精製した。

20

無色油，収量 37 mg (74%)。

$C_{18}H_{23}N_3O$ (297.4)

	C	H	N
計算値	72.7	7.80	14.1
実測値	72.4	7.88	13.9

30

MS (ESI): m/z (rel.Int) = 298 [MH^+ , 100].

IR (neat): ν (cm^{-1}) = 3026 (C-H 芳香族), 2936 (C-H 脂肪族), 2810 (C-H), 1577, 1508 (C=C), 1070 (C-O)。

1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 1.81 - 1.96 (m, 4H, $N(CH_2CH_2)_2$), 2.41 (td, $J = 11.5/3.1$ Hz, 2H, $N(CH_2CH_2)_2$), 2.62 (t, $J = 5.7$ Hz, 2H, CH_2CH_2O), 2.69 (dt, $J = 11.7/3.9$ Hz, 2H, $N(CH_2CH_2)_2$), 3.57 (s, 2H, NCH_2Ph), 3.74 (s, 3H, NCH_3), 3.91 (t, $J = 5.7$ Hz, 2H, CH_2CH_2O), 7.23 - 7.28 (m, 1H, フェニル-CH, パラ), 7.29 - 7.37 (m, 5H, フェニル-CH (4H), ピラゾール-3-CH (1H))。

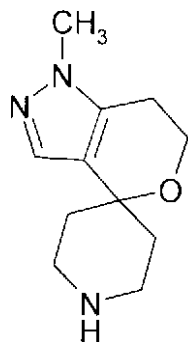
【0219】

実施例 31：1'-メチル-6', 7'-ジヒドロ-1'H-スピロ [ピペリジン-4, 4'-ピラノ [4, 3-c] ピラゾール]

40

【0220】

【化 5 3】



10

【0 2 2 1】

実験手順：

実施例 30 (345 mg, 1.16 mmol) の無水メタノール (15 mL) 溶液に、連続的に乾燥しギ酸アンモニウム (365.8 mg, 5.80 mmol) 及び 10% Pd/C (27.6 mg) を、それぞれ 1 回用量で加えた。引き続きそれを 25 分間、還流下で攪拌し、その後触媒を溝付きフィルターを通してろ過した。メタノールで充分濯いだ後、溶媒を減圧下で除去した。粗製生成物 (無色固体) を引き続き H₂O 中に再溶解させ、そして CH₂Cl₂:MeOH = 2:1 で抽出した。溜めた有機相を K₂CO₃ で乾燥した後、溶媒を再度減圧下で除去した。黄色油が形成し、それを更に精製することなく、次の反応に使用した。

20

黄色油, R_f = 0.09 (MeOH + 2% NH₃ conc.), 収量 216 mg (90%)。

C₁₁H₁₇N₃O (207.3)

MS (ESI): m/z (rel.Int) = 208 [MH⁺, 100]。

IR (neat): ν (cm⁻¹) = 2967 (C-H 脂肪族), 1510 (N-H), 1066 (C-O)。

¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 1.75 - 1.88 (m, 4H, N(CH₂CH₂)₂), 2.63 (t, J = 5.5 Hz, 2H, ArCH₂CH₂O), 2.92 (dt, J = 11.7/3.9 Hz, 2H, N(CH₂CH₂)₂), 3.04 (td, J = 11.7/3.9 Hz, 2H, N(CH₂CH₂)₂), 3.75 (s, 3H, NCH₃), 3.92 (t, J = 5.5 Hz, 2H, ArCH₂CH₂O), 7.28 (s, 1H, ピラゾール-3-CH)。

30

【0 2 2 2】

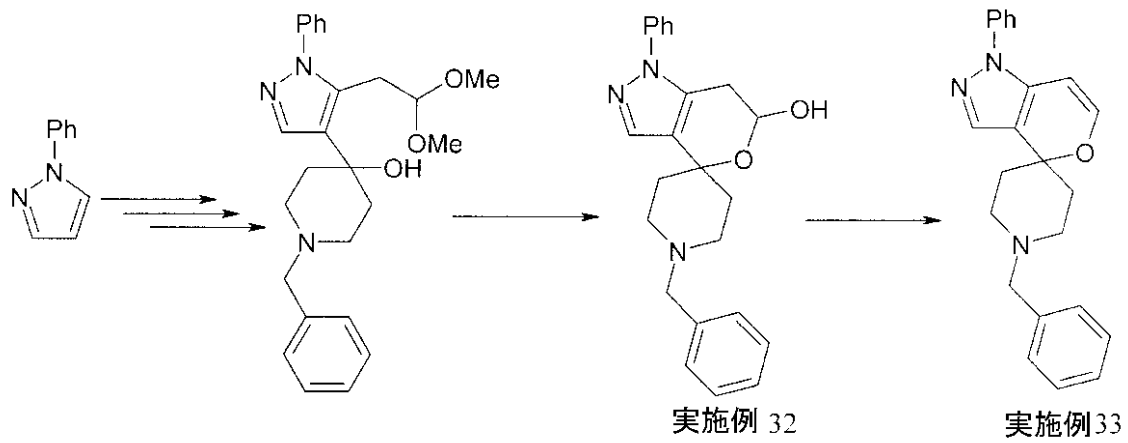
更に、本発明の更に多くの化合物が、反応スキーム B の方法を用いて、実施例 7 ~ 21 と同様な方法で、実施例 28、29、30 及び 31 (上記) の並行する例に例示されたように当業界で公知の方法を用いて、合成される。

【0 2 2 3】

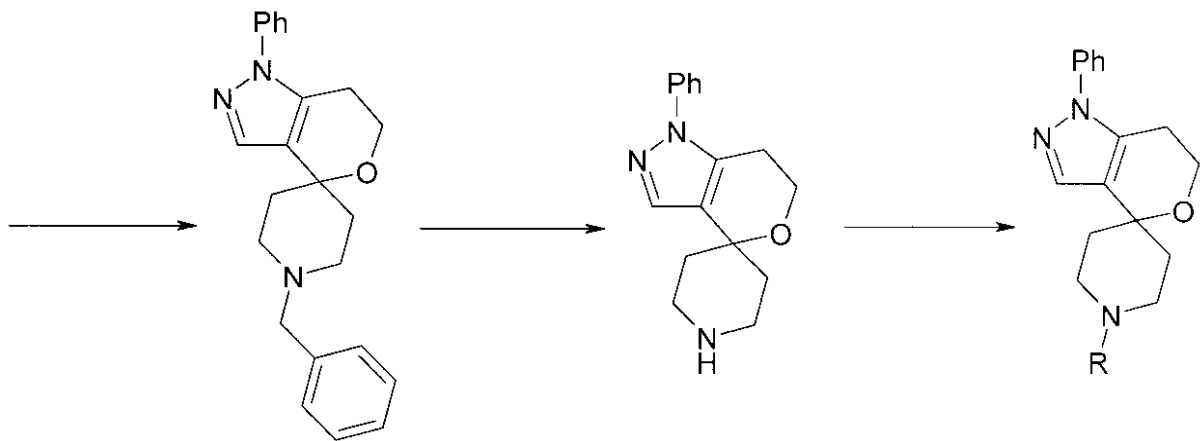
この反応及び得られる化合物 (実施例 35、36 及び 37) をスキーム E に記載する：

【0 2 2 4】

【化 5 4】



10

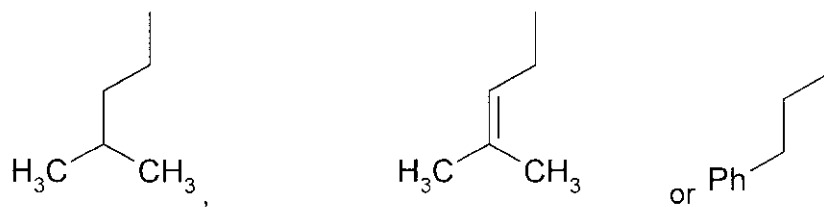


20

(実施例 3 4)

30

ここで R は、
【0 2 2 5】
【化 5 5】



40

(実施例 3 5), (実施例 3 6) 又は (実施例 3 7) .
である。

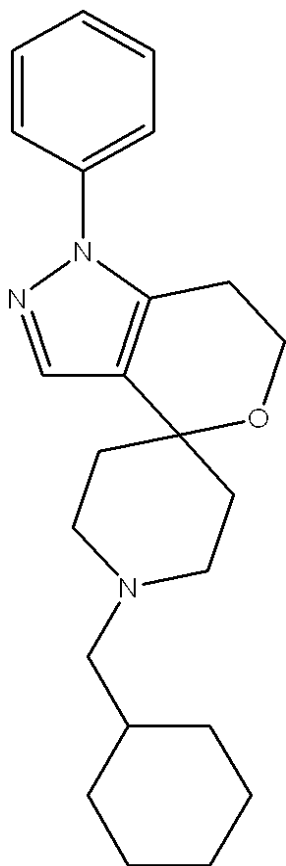
【0 2 2 6】

実施例 3 8 (1-(シクロヘキサン-1-イルメチル)-1'-フェニル-6', 7'-ジヒドロ-1'H-スピロ[ピペリジン-4, 4'-ピラノ[4, 3-c]ピラゾール])

【0 2 2 7】

50

【化 5 6】



10

20

【0228】

もまた、反応スキーム E（上記）に従って、実施例 35（1-イソペンチル-1'-フェニル-6', 7'-ジヒドロ-1'H-スピロ [ピペリジン-4, 4'-ピラノ [4, 3-c] ピラゾール]）、実施例 36（1-（メチルブタ-2-エン-1-イル）-1'-フェニル-6', 7'-ジヒドロ-1'H-スピロ [ピペリジン-4, 4'-ピラノ [4, 3-c] ピラゾール]）、及び実施例 37（1-フェニルプロピル-1'-フェニル-6', 7'-ジヒドロ-1'H-スピロ [ピペリジン-4, 4'-ピラノ [4, 3-c] ピラゾール]）に対して記載したように合成し得る。その上、反応スキーム E はまた、スキームに示したように、実施例 32（1-ベンジル-1'-フェニル-6', 7'-ジヒドロ-1'H-スピロ [ピペリジン-4, 4'-ピラノ [4, 3-c] ピラゾール]-6'-オール）、実施例 33（1-ベンジル-1'-フェニル-1'H-スピロ [ピペリジン-4, 4'-ピラノ [4, 3-c] ピラゾール]）及び実施例 34（1-ベンジル-1'-フェニル-6', 7'-ジヒドロ-1'H-スピロ [ピペリジン-4, 4'-ピラノ [4, 3-c] ピラゾール]）の合成を示し、それらは実施例 35～38 のような本発明の他の化合物の更なる合成のための中間体としても役立つ。

30

【0229】

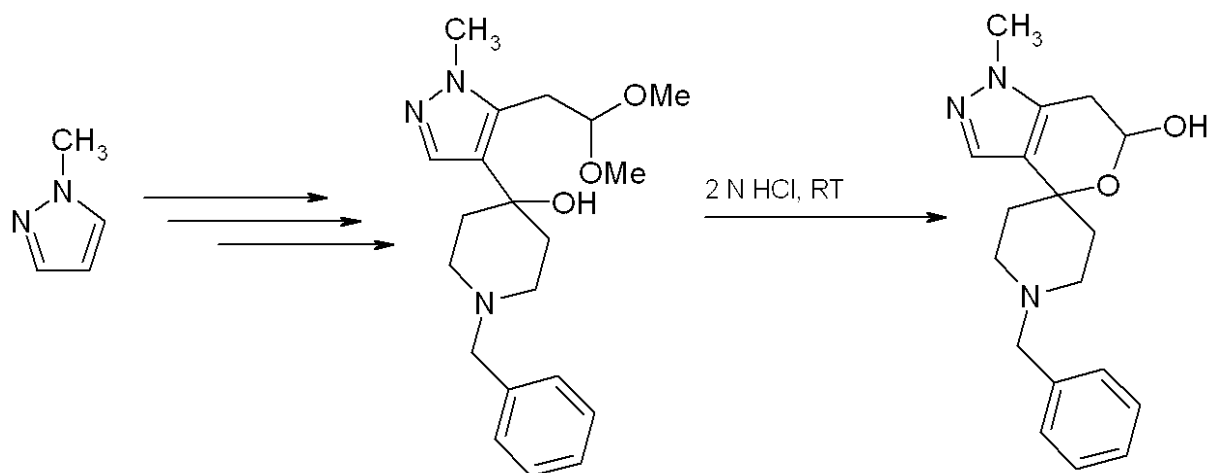
更に、本発明の化合物は、反応スキーム C 及び D の方法を用いて、実施例 24～30 及び 31 と類似の方法で合成される。この反応（実施例 28～31 で行われる）及び得られる化合物、実施例 39（1-イソペンチル-1'-メチル-6', 7'-ジヒドロ-1'H-スピロ [ピペリジン-4, 4'-ピラノ [4, 3-c] ピラゾール]）、実施例 40（1-（メチルブタ-2-エン-1-イル）-1'-メチル-6', 7'-ジヒドロ-1'H-スピロ [ピペリジン-4, 4'-ピラノ [4, 3-c] ピラゾール]）、及び実施例 41（1-フェニルプロピル-1'-メチル-6', 7'-ジヒドロ-1'H-スピロ [ピペリジン-4, 4'-ピラノ [4, 3-c] ピラゾール]）は、スキーム F に記載される：

40

【0230】

50

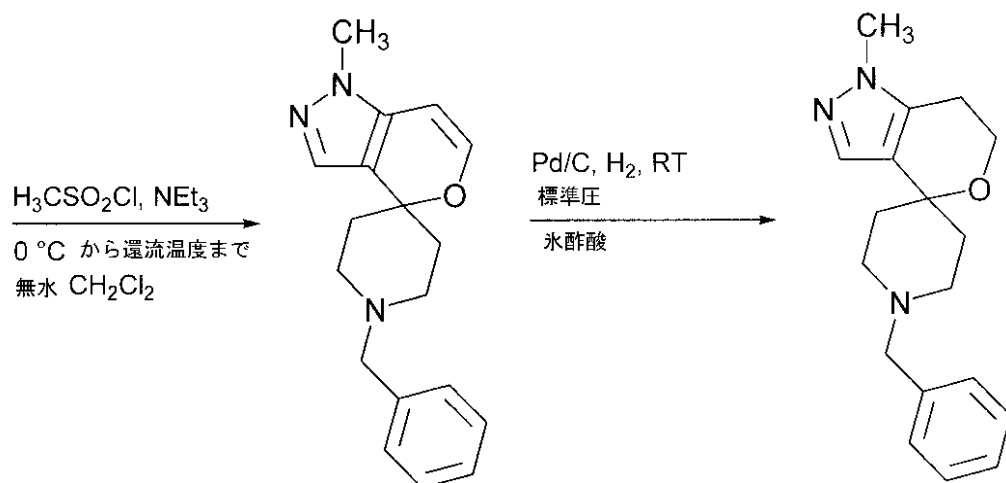
【化 5 7】



10

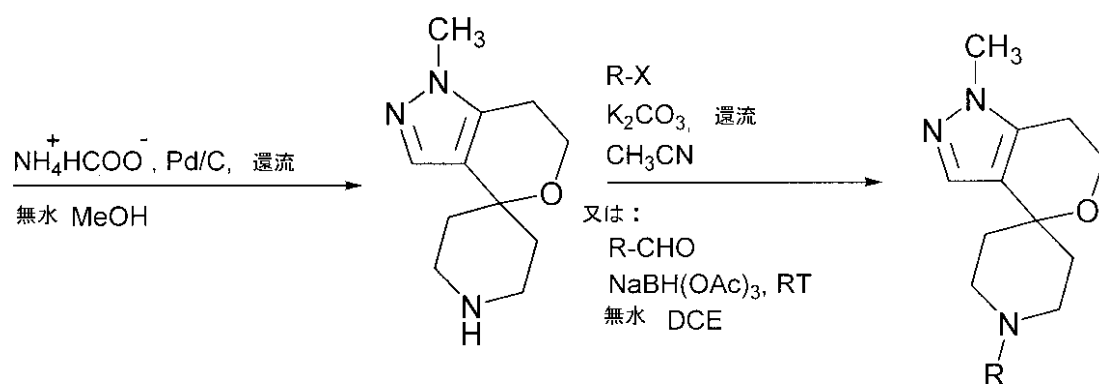
【 0 2 3 1】

【化 5 8】



20

30

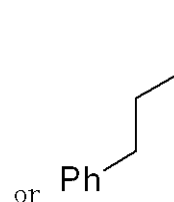
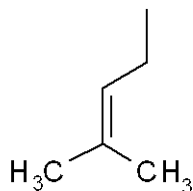
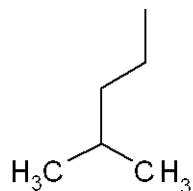


40

ここで R は、

【 0 2 3 2】

【化 59】



(実施例39),
である。

(実施例40)

又は (実施例41)

【0233】

生物学的活性

A) インビトロ

本発明のいくつかの代表的な化合物を、 σ ($\sigma-1$ 及び $\sigma-2$) 阻害剤としてのそれらの活性に関して試験した。以下のプロトコールに従った：

【0234】

$\sigma-1$ (バージョンA)

脳膜の調製と、 $\sigma-1$ 受容体に関する結合アッセイを、記載されているように (De Haven-Hudkins ら、1992)、少々変更して行った。手短には、モルモットの脳を、10 容量 (w/v) の Tris-HCl 50 mM 0.32 M ショ糖、pH 7.4 中で、Kinematica Polytron PT 3000 を使用して 15000 rpm で 30 秒間ホモジナイズした。ホモジネートを 1000 g で 10 分間、4℃ で遠心分離し、上清を収集し、48000 g で 15 分間、4℃ で再度遠心分離した。ペレットを 10 容量の Tris-HCl 緩衝液 (50 mM、pH 7.4) 中に再懸濁し、37℃ で 30 分間インキュベートし、48000 g で 20 分間、4℃ で遠心分離した。その後、ペレットを新鮮な Tris-HCl 緩衝液 (50 mM、pH 7.4) 中に再懸濁し、使用迄、氷上で保管した。

【0235】

10 μ L の [3 H] (+)-ペンタゾシン (最終濃度 0.5 nM)、900 μ L の組織懸濁液を含む各アッセイチューブを、最終アッセイ容量 1 mL、及び最終組織濃度約 30 mg 組織正味重量/mL とした。最終濃度 1 μ M のハロペリドールを加えることにより、非特異的結合を定義した。全チューブを 37℃ で 150 分間インキュベートした後、Schleicher & Schuell GF 3362 グラスファイバーフィルター [予め 0.5% ポリエチレンイミン溶液中に少なくとも 1 時間浸した] 上での急速濾過により反応を停止させた。次に、フィルターを 4 mL の冷 Tris-HCl 緩衝液 (50 mM、pH 7.4) で 4 回洗浄した。シンチレーションカクテルの添加後、サンプルを一夜平衡化した。結合した放射能の量を、Wallac Winspectral 1414 液体シンチレーションカウンターを使用して、液体シンチレーション分光法により測定した。タンパク質濃度を、Lowry ら (1951) の方法により測定した。

【0236】

$\sigma-1$ (バージョンB)

手短には、モルモット脳から、 $\sigma-1$ 受容体制剤を調製した。脳を 5~6 倍の容量のショ糖溶液 (0.32 M) 中でホモジナイズし、ホモジナイズした。ホモジネートを 2900 rpm で 4℃ で 10 分間遠心分離した。上清を再度遠心分離した (23500 $\times$ g、4℃、20 分間)。ペレットを Tris-緩衝液中に再懸濁し、室温で 30 分間インキュベートし、遠心分離 (23500 $\times$ g、4℃、20 分間) した。ペレットを冷 TRIS-緩衝液中に再懸濁し、ホモジナイズした。次に、タンパク質含有率を測定し (約 1.5 mg/mL)、ホモジネートを後の使用のために -80℃ で冷凍した。

【0237】

使用した放射性リガンドは、TRIS-緩衝液中の [3 H] (+)-ペンタゾシンであった。200 μ L の容量にて、50 μ L の TRIS-緩衝液、50 μ L の様々な濃度の

10

20

30

40

50

化合物溶液、50 μ Lの放射性リガンド溶液（8 nM；アッセイ中2 nMを得る）、最後に50 μ Lの受容体制剤（約1.5 mg/mL）を、フィルターを備えたマイクロプレートのウェル内に与えた。該プレートを閉鎖し、37℃にて500 rpmで2.5時間攪拌した。その後、溶媒をハーベスターにより該フィルターを介して除去した。H₂Oで濯いだ後、該フィルターをシンチレーションカウンター内で測定した（[³H]ープロトコール）。

【0238】

σ -2（バージョンA）

σ 2-受容体に関する結合試験を、記載されているように（Radescaら、1991）、少々変更して行った。手短には、 σ 受容体タイプI（ σ 1）ノックアウトマウスからの脳を、320 mMショ糖を含有する氷冷10 mM Tris-HCl（Tris-ショ糖緩衝液）、pH 7.4の10 mL/g組織正味重量の容量で、Potter-Elvehjemホモジナイザー（500 r. p. m. にて10ストローク）を使用してホモジナイズした。次に、ホモジネートを1000 gで10分間、4℃で遠心分離し、上清を取っておいた。ペレットを2 mL/g氷冷Tris-ショ糖緩衝液中で渦攪拌することにより再懸濁し、1000 gで10分間、再度遠心分離した。一緒にした1000 gの上清を31000 gで15分間、4℃で遠心分離した。ペレットを3 mL/gの10 mM Tris-HCl、pH 7.4中で渦攪拌することにより再懸濁し、懸濁液を25℃で15分間保持した。31000 gで15分間遠心分離した後、ペレットを穏やかなPotter Elvehjemホモジナイゼーションにより再懸濁して、10 mM Tris-HCl、pH 7.4中の1.53 mL/gの容量とした。

【0239】

10 μ Lの[³H]-DTG（最終濃度3 nM）、400 μ Lの組織懸濁液（50 mM Tris-HCl pH 8.0中5.3 mL/g）を含むアッセイチューブを、最終アッセイ容量0.5 mLとした。最終濃度1 μ Mのハロペリドールを加えることにより、非特異的結合を定義した。全チューブを25℃で120分間インキュベートした後、Schleicher & Schuell GF 3362 グラスファイバーフィルター〔予め0.5%ポリエチレンイミン溶液中に少なくとも1時間浸した〕上での急速濾過により反応を停止させた。フィルターを5 mL容量の冷Tris-HCl緩衝液（10 mM、pH 8.0）で3回洗浄した。シンチレーションカクテルの添加後、サンプルを一夜平衡化した。結合した放射能の量を、Wallac Winspectral 1414 液体シンチレーションカウンターを使用して、液体シンチレーション分光法により測定した。タンパク質濃度を、Lowryら（1951）の方法により測定した。

【0240】

参考文献

- DeHaven-Hudkins, D. L., L.C. Fleissner, 及び F. Y. Ford-Rice, 1992, "Characterization of the binding of [³H](+) pentazocine to σ recognition sites in guinea pig brain", Eur. J. Pharmacol. 227, 371-378.
- Radesca, L., W.D. Bowen, 及び L. Di Paolo, B.R. de Costa, 1991, Synthesis and Receptor Binding of Enantiomeric N-Substituted cis-N-[2-(3,4-Dichlorophenyl)ethyl]-2-(1-pyrrolidinyl)cyclohexylamines as High-Affinity σ Receptor Ligands, J. Med. Chem. 34, 3065-3074.
- Langa, F., Codony X., Tovar V., Lavado A., Gimenez E., Cozar P., Cantero M., Dor dal A., Hernandez E., Perez R., Monroy X., Zamanillo D., Guitart X., Montoliu Ll., 2003, Generation and phenotypic analysis of sigma receptor type I (Sigma1) knockout mice, European Journal of Neuroscience, Vol. 18, 2188-2196.
- Lowry, O.H., N.J. Rosebrough, A.L. Farr, 及び R.J. Randall, 1951, Protein measurement with the Folin phenol reagent, J. Biol. Chem, 193, 265.

【0241】

σ 2（バージョンB）

手短には、ラット肝臓から σ_2 -受容体制剤を調製した。肝臓を5～6倍の容量のショ糖溶液(0.32M)中でホモジナイズし、ホモジナイズした。ホモジネートを2900rpmで4℃で10分間)遠心分離した。上清を再度遠心分離した(31000×g、4℃、20分間)。ペレットをTRIS-緩衝液中に再懸濁し、攪拌しながら室温で30分間インキュベートし、遠心分離f(31000×g、4℃、20分間)した。ペレットをpH8の冷TRIS-緩衝液中に再懸濁し、ホモジナイズした。次に、タンパク質含有率を測定し(約2mg/mL)、ホモジネートを後の使用のために-80℃で冷凍した。

【0242】

使用した放射性リガンドは、TRIS-緩衝液pH8中の[^3H]-ジトリルグアニジンであった。 σ_1 -受容体結合部位を、TRIS-Puffer pH8中の(+)-ペンタゾシン-溶液でマスクした。

10

【0243】

200μLの容量にて、50μLの様々な濃度の化合物溶液、50μLの(+)-ペンタゾシン-溶液(2μM;アッセイ中500nMを得る)、50μLの放射性リガンド-溶液(12nM;アッセイにて3nMを得る)、最後に50μLの受容体制剤(約2mg/mL)を、フィルターを備えたマイクロプレートのウェル内に与えた。該プレートを閉鎖し、室温にて500rpmで2時間攪拌した。その後、溶媒をハーベスターにより該フィルターを介して除去した。H₂Oで濯いだ後、該フィルターをシンチレーションカウンター内で測定した([^3H]-プロトコール)。

【0244】

20

(バージョンBにより)得られた結果のいくつかを、表(I)に示す。

表(I)

【0245】

【表 1】

実施例	結合 $\sigma 1$ Ki [nM]	結合 $\sigma 2$ Ki [nM]又は [1 μ Mでの阻害]
2	1200	[1 μ Mで12%阻害]
3	0.49 +/- 0.15 (n=3)	1750
4	1.28 +/- 0.14 (n=3)	1050
5	1.46 +/- 0.08 (n=3)	[1 μ Mで22%阻害]
7	33.3 +/- 4.28 (n=3)	3030
8	210 +/- 35.1 (n=3)	3210
9	8.04 +/- 2.20 (n=3)	752
10	6.32 +/- 1.05 (n=3)	933
11	0.82 +/- 0.06 (n=3)	340 +/- 32.5
12	0.97 +/- 0.16 (n=3)	316 +/- 53.3
13	1.64 +/- 0.33 (n=4)	[1 μ Mで3%阻害]
14	2.86 +/- 0.47 (n=3)	209 +/- 21.8
15	0.55 +/- 0.17 (n=3)	109
16	2.73 +/- 0.54 (n=3)	570
17	3.24 +/- 0.70 (n=4)	833
18	3.22 +/- 0.29 (n=5)	428
19	2.21 +/- 0.37 (n=3)	5220
20	1.54 +/- 0.29 (n=3)	925
21	0.94 +/- 0.21 (n=4)	687
22	21.4 +/- 2.33 (n=4)	[1 μ Mで0%阻害]
24	92.7 +/- 18.9 (n=5)	1730
25	21.1 +/- 6.29 (n=3)	[1 μ Mで46%阻害]
26	17.8 +/- 6.32 (n=3)	[1 μ Mで22%阻害]
27	2980	[1 μ Mで0%阻害]
28	190 +/- 9.50 (n=2)	[1 μ Mで21%阻害]
29	11.8 +/- 3.68 (n=3)	429
30	9.18 +/- 2.76 (n=3)	191
32	27.1 +/- 6.72 (n=3)	[1 μ Mで41%阻害]
33	1.48 +/- 0.27 (n=3)	557
34	1.71 +/- 0.08 (n=3)	773
35	0.98 +/- 0.17 (n=3)	83.3 +/- 22.0
36	0.97 +/- 0.07 (n=3)	269
37	0.81 +/- 0.15 (n=3)	102
38	0.43 +/- 0.09	42.8 +/- 4.84
39	29.9 +/- 11.1 (n=3)	[1 μ Mで27%阻害]
40	14.0 +/- 2.86 (n=3)	[1 μ Mで49%阻害]
41	17.4 +/- 10.8 (n=3)	1070

【0246】

バージョンAに従ってシグマ1について得られた結果のいくつかを、表(II)に示す。

表(II)

【0247】

【表 2】

実施例	結合σ1 Ki [nM]
3	2.7 +/- 2.1
4	1.2 +/- 0.4
8	> 100
10	9.4
12	2.5
13	7.3 +/- 0.7
14	41.0 +/- 8.4
15	7.9 +/- 1.0
18	15.7
19	3.8 +/- 0.1
21	7.7

10

【0248】

20

B) インビボ

機械的異痛症発症におけるカプサイシンに対する効果

このモデルは von-Frey フィラメントを使用し、神経因性疼痛、異痛症等の効果又は症状を試験するモデルである。

モデルの関心：

・カプサイシン 1 μg の実験動物に対する注射は、急性疼痛を生じ、次に痛覚過敏／異痛症を生じる。

【0249】

・カプサイシン誘導による急性疼痛及び痛覚過敏に関与する機構は、比較的良く知られている（各々、主に末梢侵害受容器の活性化、及び脊髄ニューロンの感作）。

30

【0250】

Frey フィラメントを使用した全試験に関する試験プロトコール：順化後、マウスを最初、試験化合物（又は対照においては溶媒）により処置した。次に、それらの足内へ 1 μg のカプサイシン（1% DMSO）を注射し、影響下の足に疼痛を発症させる。次に、影響下の足を機械的刺激で処理し、足が引っ込められる前の潜伏時間を測定する。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No PCT/EP2008/003043
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07D491/20 A61P23/00 A61P25/00 A61K31/438		
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) C07D A61P A61K		
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 practical, search terms used) EPO-Internal, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data, EMBASE, BIOSIS		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	MAIER C A ET AL: "Novel Spiropiperidines as Highly Potent and Subtype Selective sigma-Receptor Ligands. Part 1" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, US, vol. 45, no. 2, 2002, pages 438-448, XP002388303 ISSN: 0022-2623 cited in the application page 439	1-20
Y	US 2006/047127 A1 (ARJONA JORDI C [ES]) 2 March 2006 (2006-03-02) claim 1	1-20
-/-		
☒ 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		Date of mailing of the international search report
11 August 2008		21/08/2008
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Duval, Eric

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2008/003043

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	SCHOW S R ET AL: "Novel sigma receptor ligands 2" BIOORGANIC AND MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS 1993 UNITED KINGDOM, vol. 3, no. 2, 1993, pages 221-224, XP002450664 ISSN: 0960-894X the whole document	1
A	BERARDI F ET AL: "novel potent sigma ligands: N-[w-(tetralin-1-yl)alkyl]piperidine derivatives" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, US, vol. 39, 1996, pages 4255-4260, XP002218227 ISSN: 0022-2623 the whole document	1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2008/003043

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2006047127 A1	02-03-2006	CN 101014575 A	08-08-2007
		EP 1634873 A1	15-03-2006

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 P 3/06 (2006.01)	A 6 1 P 3/06	
A 6 1 P 9/12 (2006.01)	A 6 1 P 9/12	
A 6 1 P 25/06 (2006.01)	A 6 1 P 25/06	
A 6 1 P 19/02 (2006.01)	A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 9/06 (2006.01)	A 6 1 P 9/06	
A 6 1 P 1/04 (2006.01)	A 6 1 P 1/04	
A 6 1 P 25/28 (2006.01)	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/00	1 0 1
A 6 1 P 25/30 (2006.01)	A 6 1 P 25/30	
A 6 1 P 9/00 (2006.01)	A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 25/08 (2006.01)	A 6 1 P 25/08	
A 6 1 P 25/24 (2006.01)	A 6 1 P 25/24	
A 6 1 P 25/18 (2006.01)	A 6 1 P 25/18	
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 37/06 (2006.01)	A 6 1 P 37/06	
A 6 1 P 25/04 (2006.01)	A 6 1 P 25/04	

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LS,MW,MZ,NA,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MT,NL,NO,PL,PT,RO,SE,SI,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KM,KN,KP,KR,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PG,PH,PL,PT,RO,RS,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,SV,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,ZA,ZM,ZW

(72)発明者 シュレガー, トルシュテン

ドイツ国, ミュンスター・４８１５１, ミーレンドルフシュトラッセ・６アー

(72)発明者 サマニローカスタネド, ダニエル

スペイン国, バルセロナ・エー０８０４１, ２ア, ５オ, ２５２, アヴェニーダ・マレ・デ・デウ・デ・モントセラト

Fターム(参考) 4C050 AA04 BB05 CC07 DD07 DD08 EE03 FF05 GG03 HH01 HH02
 4C086 AA01 AA02 AA03 CB22 GA16 NA14 NA15 ZA02 ZA06 ZA08
 ZA12 ZA15 ZA18 ZA36 ZA42 ZA68 ZA72 ZA96 ZB08 ZB11
 ZB21 ZB26 ZC33 ZC37 ZC39