薬学雑誌
YAKUGAKU ZASSHI
109 (2) 93-101 (1989)

抗アポモルヒネ活性を有する 2-Oxo-octahydroimidazo[1,2-*a*]pyridine-3-spiro-4'-piperidine 誘導体の合成

田代千秋,* 堀井一郎, 福田武美

吉富製薬株式会社中央研究所

Synthesis of 2-Oxo-octahydroimidazo[1,2-*a*]pyridine-3-spiro-4'-piperidine Derivatives Possessing Antiapomorphine Activity

Chiaki TASHIRO,* Ichiro HORII, and Takemi FUKUDA

Research Laboratories, Yoshitomi Pharmaceutical Industries, Ltd.,

955, Koiwai, Yoshitomi-cho, Chikugo-gun, Fukuoka, 871, Japan

(Received August 26, 1988)

4'-Carbamoyl-1,4'-bipiperidine **1** was dehydrogenated on Pd-C to give 2-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydroimidazo[1,2-*a*]pyridine-3-spiro-4'-piperidine **2**, which was reduced to 2-oxo-1,2,3,5,6,7,8,8a-octahydroimidazo[1,2-*a*]pyridine-3-spiro-4'-piperidine **3** with NaBH₄. The iminodibenzyl and similar derivatives of **2** and **3** were synthesized and evaluated by using antiapomorphine test in mice. The derivatives of **3** had more potent antagonistic activity than those of **2** and the order of potency of **3** was: chloriminodibenzyl > chlordinobenzocycloheptene > iminodibenzyl > iminostilbene > fluorene. Further chemical modification of the most active chloriminodibenzyl derivative **8**, such as the substitution of Cl atom to Br atom, N-methylation on amine moiety, the replacement of imidazopyridine ring to imidazopyrrole ring, did not give any positive effect. Therefore, **8** may have potential usefulness as an antipsychotic drug.

Keywords—synthesis; dehydrogenation; Pd-C; 2-oxooctahydroimidazo[1,2-*a*]pyridine-3-spiro-4'-piperidine; antipsychotic drug; antiapomorphine activity; chloriminodibenzyl; chlordinobenzocycloheptene; iminodibenzyl; iminostilbene

はじめに

当社は精神分裂病治療薬として三環系抗うつ薬の基本骨格である iminodibenzyl 核を有する carpipramine¹⁾ 及び clocapramine²⁾ を開発した. Carpipramine は意欲減退, 抑うつ, 心気を主症状とする慢性精神分裂病に効果を示し, Deniker and Poirier³⁾ により desinhibiteur (脱抑制薬) として特徴づけられた. Carpipramine の核クロル誘導体である clocapramine は慢性期の抑うつ, 自発性欠如の症例において, haloperidol あるいは perphenazine に匹敵する効果を有し, 更に抗幻覚・妄想作用も有することが示唆され,⁴⁾ また, 自発性低下とともに幻覚や妄想を併せ持つ症例に有用であることが報告されている.⁵⁾ 著者らは精神分裂病治療薬 spiperone が, そのピペリジン環の 4 位のカルバモイル基と隣接するアニリノ基がスピロ環を形成することにより, 中枢ドーパミン受容体に対して親和性の向上がもたらされる⁶⁾ ことに着眼して, clocapramine のアミン部分のカルバモイル基とピペリジン環が環化縮合し, スピロ環を形成した化合物の合成を意図した.

著者らが目的とするスピロ環化合物の合成法としてはつぎの 2 つの方法が知られている. イ) α-アミノカルボン酸アミドとアルデヒド又はカルボン酸の縮合反応法.⁷⁾ この方法で前述の spiperone は合成されているが, この方法を著者らの目的とする化合物に応用するには工程数の多さと収率の面で問題がある. ロ) 酸化的環化反応法. 2-Piperidinobenzoic acid を Hg (II)-ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA) で酸化して tricyclic benzoxazinone を得る方法⁸⁾ が報告されている. この方法は一工程で目的物が得られるのでよい方法であり, 著者らの目的化合物の合成に応用可能である. しかし, 水銀化合物を用いるため廃棄物処理の観点から工業的方法としては適当でない.

以上の酸化的環化反応の問題点は, この報告の目的の 1 つである Pd-C による新規の脱水素環化法を発見する

ことにより解決された。すなわち、4'-carbamoyl-1,4'-bipiperidine **1** を Pd-C と水溶媒中で還流煮沸することで高収率で目的とするスピロ環アミンの 2-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydroimidazo[1,2-a]pyridine-3-spiro-4'-piperidine **2** が得られ、副成物としては **2** が加水分解された 4-hydroxycarbonyl-4-(2-oxopiperidino)piperidine が生成するのみであり、更に使用した Pd-C が再利用できるという工業的に有用な方法を発見した。

この報告の主目的であるスピロ環アミンの 2-oxo-1,2,3,5,6,7,8,8a-octahydroimidazo[1,2-a]pyridine-3-spiro-4'-piperidine **3** は Pd-C による脱水素環化法では中間体として存在するものであるために低収率でしか得られないので、工業的合成法としては不適當である。そこでアシルイミノ化合物の NaBH₄ 還元⁹⁾ を参考にして **2** を還元したところ定量的収率で **3** が得られることを見出し工業的製法が確立された。

さて、このようにして得られた新規スピロアミンから最終目的物のイミノジベンジル及び類縁誘導体への合成は常法に従って行った。得られた化合物を抗アポモルヒネ作用を指標にして探索し、精神分裂病治療薬として有用と思われる化合物を得たので報告する。

新規スピロアミンの化学

合成 1'-Benzyl-4'-carbamoyl-1,4'-bipiperidine の水添脱ベンジル化反応による 4'-carbamoyl-1,4'-bipiperidine **1** の合成研究において、**1** をろ取した反応母液の薄層クロマトグラフィー TLC に新しいスポットが認められた。そこで、この反応を追求し、**1** を水溶媒中で Pd-C を用いて還流煮沸条件下で脱水素反応を行ったところ、このものが 2 種の新規化合物の混合物であることを知った。¹⁰⁾

すなわち、**1** 10 部を 5% Pd-C 3 部と大気下、水溶媒中 48 時間還流煮沸することにより mp 219—222°C の結晶 **2** が高収率で得られた。同様に、**1** 10 部を 5% Pd-C 1 部と 24 時間反応させた後、濃縮し、未反応の **1** を除いた母液中より mp 189—192°C の結晶 **3** が低収率で得られた。

3 を高収率で得ようとして種々検討の末、高収率で得られる **2** をメタノール溶媒中 15±5°C で NaBH₄ を用いて還元することで定量的収率で **3** が得られることを見出した。

化学構造解析 mp 219—222°C の白色結晶 **2** は元素分析及び質量分析の結果、組成式は C₁₁H₁₇N₃O と決定された。

このものの赤外吸収スペクトル (IR) を **1** と比較すると、NH (3400 cm⁻¹) 及び C=O (1690 cm⁻¹) の伸縮振動は **1** と同様に観察されるが、カルバモイル基の NH 変角振動 (3170 cm⁻¹, 3370 cm⁻¹) が消失し、新しく C=N (1540 cm⁻¹) の伸縮振動が出現している。

¹H 核磁気共鳴スペクトル (¹H-NMR) において **1** と比較すると、**1** に存在するカルバモイル基の窒素原子上のプロトンシグナル (δ_H 6.64, δ_H 5.49) が 2 個とも消失している。イス型配座のピペリジン環に特徴的なシグナルが δ_H 3.54, δ_H 2.91, δ_H 1.56 に認められる。

¹³C 核磁気共鳴スペクトル (¹³C-NMR) において、α, β, γ 位の炭素原子が δ_C 40.2 (2C), δ_C 30.2 (2C), δ_C 63.3 (1C) に認められることから 4,4 ジ置換ピペリジン環の存在が確認される。以上のことから、アミド基の窒素原子は隣接するピペリジン環の α, β, γ 位の炭素原子のいずれかと二重結合を形成していることになる。ところで、このものの ¹³C-NMR のメチレン炭素シグナル及び ¹H-NMR の水素シグナルがすべて非等価であるところから γ 位ではないといえる。もし β 位で結合していれば、窒素原子と二重結合にはさまれた α 位のメチレンのシグナルが ¹³C-NMR において δ_C 46 付近に、¹H-NMR において δ_H 3.5 付近に観測されねばならないが、これに相当するシグナルは存在しない。したがって、二重結合は α 位の炭素原子との間で形成されていると決定される。このことは生成反応についての考察や、CPK 分子模型による考察において、カルバモイル基の窒素原子は隣接するピペリジン基の α 位の炭素原子と近い位置にあり、β, γ 位の炭素原子とは環を形成することが不可能であることから妥当であるといえる。

以上の考察によって、この化合物は 2-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydroimidazo[1,2-a]pyridine-3-spiro-4'-piperidine **2** と同定される。

つぎに、mp 189—192°C の白色結晶 **3** は元素分析及び質量分析の結果、組成式は C₁₁H₁₉N₃O と決定された。

¹H-NMR において、カルバモイル基の窒素原子に結合している水素原子のシグナルが δ_H 6.52 にブロードなピークとして出現し、また、IR においても 3240 cm⁻¹ に NH の伸縮振動が認められる。更に、IR において C=N 結合が消失していることから、上述の **2** の還元体と考えられる。このことは **2** の ¹³C-NMR で認められた

δ_c 193.0 のシグナルが消失し δ_c 70.1 のシグナルが出現していることや, **2** の δ_c 26.3, δ_c 22.2, δ_c 19.0 のシグナルが **3** において δ_c 25.9, δ_c 25.5, δ_c 22.7 へと, わずかに変化していることによっても裏付けられる. 更に, $^1\text{H-NMR}$ において各プロトンのシグナルが分離しているので, **2** 個のピペリジン環はともにイス型を保持しているものと思われる.

以上から, この化合物は **2** が還元された 2-oxo-1,2,3,5,6,7,8,8a-octahydroimidazo[1,2-a]pyridine-3-spiro-4'-piperidine **3** と同定される.

生成機構 **1** の Pd-C による脱水素反応によって, **2** が 70—90% の高収率で得られる. この反応機構を考察するためのデータは得られていないが, 一番可能性の大きいと思われるルートを Chart 1 に提示した.

Chart 1

物性 **1** を Pd-C で脱水素して得られた **2** は水に極めて溶けやすく, メタノール, エタノール, クロロホルムに溶けやすく, 熱酢酸エチル, 熱トルエンに溶けにくい. 0.1 N 希塩酸滴定による pK_a 値は 8.98 である.

つぎに同様に得られた **3** は, 水, メタノールに溶けやすく, エタノール, クロロホルムにやや溶けやすく, 熱酢酸エチル, 熱トルエンに溶けにくい. 0.1 N 希塩酸滴定による pK_a 値は 9.73 である.

なお, **1** の希塩酸滴定による pK_a 値は 9.4 及び 5.0 の 2 値を有する.

2 及び **3** は, ジアミンであるから 2 個の pK_a 値を有するはずであるが, 2 個目の pK_a 値は測定不能であった. これは, 生成したイミダゾピリジン基の塩基性がピペリジン基に比べ減少したことによるものと考えられる. この理由としては, 環形成によってリジッドな立体構造となるため, 塩形成能が低下することによるものと思われる.

1, **2** 及び **3** それぞれの 4, 4 ジ置換ピペリジン基の pK_a 値は **3**, **1**, **2** の順に小さくなっており, **3** が **2** よりも

TABLE I. Derivatives of **2**

Compd. No.	X	R	Y	Method	mp (°C)	Yield %	Formula	Anal. Calcd (Found) (%)		
								C	H	N
4	-CH ₂ CH ₂ -	H	Cl	a	256—257	16	C ₂₈ H ₈₄ N ₄ O·2HCl·H ₂ O/2	64.12 (64.26)	7.31 (7.43)	10.70 (10.61)
5	-CH ₂ CH ₂ -	Cl	OMs	b	296—300	21	C ₂₈ H ₈₈ ClN ₄ O·2HCl	61.15 (61.09)	6.42 (6.48)	10.19 (10.30)
6	-CH=CH-	H	Cl	a	192—194	18	C ₂₈ H ₈₂ N ₄ O·2 fumarate	64.27 (64.57)	5.99 (6.08)	8.32 (8.15)

a, Reflux for 24 h in EtOH in the presence of K₂CO₃; b, 50—60°C, for 5 h in CHCl₃ in the presence of large excess NEt₃.

TABLE II. Derivatives of 3

Compd. No.	X	W	R	n	Y	Method	mp (°C)	Yield %	Formula	Anal. Calcd (Found) (%)		
										C	H	N
7	-CH ₂ CH ₂ -	>N-CH ₂ -	H	1	Cl	a	255—258	27	C ₂₈ H ₃₆ N ₄ O·2HCl·H ₂ O/3	64.23 (64.26)	7.45 (7.43)	10.70 (10.61)
8	-CH ₂ CH ₂ -	>N-CH ₂ -	Cl	1	OMs	b	270—272	68	C ₂₈ H ₃₅ ClN ₄ O·2HCl	60.93 (60.79)	6.76 (6.83)	10.15 (10.08)
9	-CH=CH-	>N-CH ₂ -	H	1	Cl	a	232—233	41	C ₂₈ H ₃₄ N ₄ O·2HCl·H ₂ O/4	64.66 (74.73)	7.08 (7.33)	10.77 (10.83)
10	-CH ₂ CH ₂ -	>C=CH-	Cl	1	Br	a	260—262	46	C ₂₈ H ₃₄ ClN ₄ O·2HCl	63.45 (63.60)	6.61 (6.78)	7.65 (7.81)
11	—	>C=CH-	H	1	Br	a	243—250	48	C ₂₇ H ₃₁ N ₃ O·2HCl·H ₂ O	64.28 (64.25)	6.99 (6.73)	8.33 (8.05)
12	-CH ₂ CH ₂ -	>N-CO-	H	1	Cl	a	186—189	30	C ₂₈ H ₃₄ N ₄ O ₂ ·3/2 fumarate	64.54 (64.73)	6.37 (6.37)	8.86 (8.87)
13	-CH ₂ CH ₂ -	>N-CH ₂ -	Br	1	Cl	a	269—270	46	C ₂₈ H ₃₅ BrN ₄ O·2HCl	56.39 (56.40)	6.25 (6.40)	9.39 (9.40)
15	-CH ₂ CH ₂ -	>N-CH ₂ -	Cl	0	OMs	c	131—134	38	C ₂₇ H ₃₃ ClN ₄ O·2 maleate	60.29 (60.43)	5.93 (6.07)	8.04 (8.32)

a, Reflux for 12 to 24 h in EtOH in the presence of K₂CO₃; b, 20—50°C, for 4 h in EtOH in the presence of K₂CO₃; c, 80°C, for 16 h in DMF·toluene in the presence of K₂CO₃.

大きい pK_a 値を有しているが、これは **3** のイミダゾール環の窒素原子に結合している水素原子が酸性のプロトンとして機能しているのではないかと考えられた。これを確認する目的で、**1**, **2** 及び **3** のクロルイミノジベンジル誘導体である *clocapramine*, **5** 及び **8** (いずれもジ塩酸塩) の 0.5% 水溶液の pH 値を測定したところ、それぞれ 3.55, 2.90 及び 2.57 の値が得られた。これから、アミン全体としての塩基性強度は **1**, **2**, **3** の順に弱くなっているといえる。更に、エタノールに対する溶解度は **3** が **2** よりも小さい。これらのことから、**3** のイミダゾール環の窒素原子に結合している水素原子はカルバモイル基の水素原子よりも強い酸性のプロトンとして機能していることが示唆された。

イミノジベンジル及び類縁誘導体の合成 ここに得られた 2 個の新規アミンを原料にして、実験の部に記述したように常法である種々な方法で、イミノジベンジル及び類縁誘導体を合成した。**2** 及び **3** の誘導体のそれぞれの結果を Table I 及び Table II に示した。この合成反応における目的物の収率は **3** の誘導体が **2** の誘導体よりも大きく、これは 4,4 ジ置換ピペリジン基の pK_a 値の順と同一であった。

イミノジベンジル及び類縁誘導体の化学構造と抗アポモルヒネ活性 ここに得られた化合物の精神病治療薬としての有用性を評価するための第一次スクリーニングとして、中枢ドーパミン受容体遮断作用を求めるため、ここでは、マウスを用い、アポモルヒネ投与により惹起された自発運動亢進に対する拮抗作用を指標にして、その薬理活性を検討した。¹¹⁾

結 果 と 考 察

Table III に示したように、**2** の誘導体は全般的に活性が弱く、最大の活性を示すクロルイミノジベンジル誘導体 **5** の活性は相当する **1** の誘導体である *clocapramine* の約 1/8 であり、相当する **3** の誘導体 **8** の約 1/20 であった。

これに対して **3** の誘導体に強い活性が認められ、これは **1** の誘導体よりも強力であった。すなわち、この誘導体で、最も強い活性はクロルイミノジベンジル誘導体 **8** (ED_{50} 4.8 mg/kg) に認められ、*clocapramine* (ED_{50} 12 mg/kg) の約 2.5 倍であった。このことからカルバモイル基の固定化はドーパミン受容体への親和性を高めたと考えられる。

2 番目に強い活性がクロルジベンゾシクロヘプテン誘導体 **10** (ED_{50} 9.5 mg/kg) に認められ、これは *clocapramine* の約 1.8 倍の活性であった。この化合物が **8** よりも弱い活性を有することは、側鎖の伸びる方向が核と同一平面上に固定化されることによって、受容体結合能が低下したことによるものと思われる。

3 番目の活性はイミノジベンジル誘導体 **7** に認められた。*Clocapramine* と比較するとやや弱い、*carpipramine* の約 3 倍の活性であった。この約 3 倍の活性比は、**8** と *clocapramine* の活性比とほぼ同等でアミンの変換がそのまま活性に反映しているといえる。

イミノスチルベン誘導体 **9** は **7** よりもやや弱い活性を示し、これは核のエチレン結合がビニレン結合に代わることによってドーパミン受容体への親和性が低下したことによるものと思われる。

フルオレノン誘導体 **11** の活性は大幅に低下しており、**10** の化学構造及び活性との対比から、核のエチレン結合がドーパミン受容体への親和性を高めるのに必要な構造であると考えられる。

つぎに、クロルイミノジベンジル誘導体で最大の活性を有する化合物 **8** の近縁化合物の構造と活性の関係を検討した。

イミノジベンジル誘導体の側鎖にカルボニル基を導入した誘導体 **12** の活性は低下し、カルボニル基の導入によって活性の低下が見られた以前の知見と同様の成績であった。¹²⁾

TABLE III. Antiapomorphine Activity

Compd. No.	ED_{50} mg/kg <i>p.o.</i> mice
4	>100
5	100
6	>100
7	18.0
8	4.8
9	20.0
10	9.5
11	>100
12	>100
13	10.0
14 (N-CH ₃ deriv. of 8)	12.0
15	>100

イミノジベンジル核のクロール原子をブロム原子に代えた誘導体 **13** の活性は **8** の約 1/2 に低下した。

スピロ環アミンのイミダゾール環の 1 位の窒素原子にメチル基を導入した誘導体 **14** の活性も **8** の約 1/2 に低下した。このことはイミダゾール環の窒素原子に水素原子が結合していることがドーパミン受容体への親和性を高める上で重要であることを示唆している。この事実から **2** の誘導体の活性が全般的に弱い理由の 1 つは窒素原子上に水素原子が存在しないことによると考えられる。

すなわち、**8** と clocapramine と **5** の活性比を示すと 20 : 8 : 1 となり、**8** と clocapramine の両者ともにカルバモイル基の窒素原子が水素原子を有しており、このことがドーパミン受容体への親和性を増強していることを示唆する所見である。

更に、スピロ環式アミンのイミダゾピリジン環をイミダゾピロール環に代えたアミンを用いて合成された新規誘導体 **15** の活性は大幅に低下した。化学構造についての分子模型では、このアミンは **3** と大差がなく、活性が低下した理由の 1 つは化学的性質の違いにあるのではないかと思われる。すなわち、この原料アミンの 2-oxo-1,2,3,5,6,7,7a-heptahydroimidazo[1,2-a]pyrrole-3-spiro-4'-piperidine は 4-carbamoyl-4-pyrrolidinopiperidine を Pd-C で脱水素反応して得られるが、これを合成する際に、**2** のタイプのアミンが全く得られず、直接 **3** タイプの上記アミンのみが高収率で得られる。これは、このアミンが imidazo[1,2-a]pyrrole 環を形成することにより、**2** のタイプの構造を取り得ないことを示唆している。

ところで、**2** は本質的にエノール構造を取り得ないが、この誘導体の活性が弱く、他方、エノール構造を取り得る **1** 及び **3** の誘導体が強い活性を有することを考えると、**15** の活性が弱いのはこのアミンが環形成による規制によってエノール構造を取り得ないことによるものと思われる。

以上、**8** すなわち 3-chloro-5-[3-(2-(oxo-1,2,3,5,6,7,8,8a-octahydroimidazo[1,2-a]pyridine-3-spiro-4'-piperidino)propyl)-10,11-dihydro-5H-dibenz[b,f]azepine dihydrochloride が検討した化合物の中で最大の活性を示し、中枢ドーパミン受容体遮断作用において clocapramine と比較して約 2.5 倍の活性を有することが示された。

Table IV に **8** と clocapramine の中枢ドーパミン受容体遮断作用の選択性を示した。ここでは被検薬の自発運動抑制作用とアポモルヒネ作用とを区別するために両者の ED₅₀ 値を示した。これから、両被検薬は自発運動を抑制するよりもはるかに低用量で抗アポモルヒネ作用を示し、更に **8** は clocapramine よりも強力な抗アポモルヒネ作用を示したことから、ドーパミンが関与しているとされている幻覚、妄想に対して強い効果が期待される。更に、**8** は体性及び自律神経系に対しては clocapramine に比べ弱い作用を示すことから、¹⁸⁾ 精神分裂病治療薬として clocapramine よりも優れた特性を有していると考えられる。

実 験 の 部

機器分析 使用機器——質量スペクトル：日本電子製 JMS-01 SG2 型、赤外吸収スペクトル：日本分光製 IRA-2 型、プロトン核磁気共鳴スペクトル並びに炭素-13 核磁気共鳴スペクトル：日本電子製 JNM-FX100 型。融点は未補正。

2-Oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydroimidazo[1,2-a]pyridine-3-spiro-4'-piperidine 2 及び 2-Oxo-1,2,3,5,6,7,8,8a-octahydroimidazo[1,2-a]pyridine-3-spiro-4'-piperidine 3 の合成 4'-Carbamoyl-1,4'-bipiperidine **1** 10 部を蒸留水 60 部、5% Pd-C 3 部と 48—72 時間還流煮沸する。これを冷却し、Pd-C をろ去し、ろ液を減圧下で濃縮乾固する。これをメタノール 25 部に溶かし、不溶物をろ去すると **2** の粗製溶液が得られる (**3** を製造するにはこれをそのまま用いる)。この粗製溶液を濃縮し、イソプロパノールから再結晶すると **2** が 70—90% の収率で得られる。mp 219—222°C。

3 を製造するには、先のメタノール溶液に NaBH₄ 1.3 部を 15±5°C で約 30 分に加え、更に 30 分間、同温度でかきまぜ、つぎに室温で一夜放置する。これを濃縮し得られる結晶をエタノールから精製すると **3** が 90% 以上の収率で得られる。mp 189—192°C。

TABLE IV. Comparative Activity of the Test Compounds on Antiapomorphine and Locomotion Test

	Antiapomorphine activity ED ₅₀ mg/kg <i>p.o.</i> mice	Spontaneous motor activity ED ₅₀ mg/kg <i>p.o.</i> mice
Compd. 8	4.8	18
Clocapramine	12	30

4'-Carbamoyl-1,4'-bipiperidine 1 MS m/z : 211 (M^+), 167, 138. Anal. Calcd $C_{11}H_{21}N_3O$: C, 62.52; H, 10.01, N, 19.89. Found: C, 62.42, H, 9.89, N, 20.11.

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 3550—3150 (NH), 3000—2800 (CH), 1670 (C=O), 1620 (NH).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 6.64 (1H, s), 5.49 (1H, s), 2.96 (4H, m), 2.49 (4H, t, $J=6$ Hz), 1.73 (4H, m), 1.6—1.4 (7H, m).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ : 178.8 (1C, s), 65.1 (1C, s), 47.3 (2C, t), 4.35 (2C, t), 30.7 (2C, t), 27.1 (2C, t), 25.0 (1C, t).

2-Oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydroimidazo[1,2-*a*]pyridine-3-spiro-4'-piperidine 2 MS m/z : 207 (M^+), 151. Anal. Calcd $C_{11}H_{17}N_3O$: C, 63.74; H, 9.27; N, 19.93. Found: C, 63.55; H, 9.27; N, 19.93.

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 3400 (NH), 3290 (NH), 1690 (C=O), 1540 (C=N), 1490 (C=O).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.54 (2H, ddd, $J=12, 12, 4$ Hz), 3.23 (2H, t, $J=12, 4, 4$ Hz), 2.74 (2H, t, $J=6$ Hz), 2.1—1.7 (7H, m), 1.56 (2H, ddd, $J=12, 4, 4$ Hz).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ : 193.0 (1C, t), 178.2 (1C, s), 63.3 (1C, s), 40.2 (2C, t), 39.3 (1C, t), 30.2 (1C, t), 26.3 (1C, t), 22.2 (1C, t), 19.0 (1C, t).

2-Oxo-1,2,3,5,6,7,8,8a-octahydroimidazo[1,2-*a*]pyridine-3-spiro-4'-piperidine 3 MS m/z : 209 (M^+), 153. Anal. Calcd $C_{11}H_{19}N_3O$: C, 63.13; H, 9.15; N, 20.08. Found: C, 63.22; H, 9.03; N, 20.05.

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 3240 (NH), 3000—2600 (CH, NH), 1710 (C=O).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 6.52 (1H, s), 3.92 (1H, ddd, $J=8, 2$ Hz), 3.52 (1H, ddd, $J=12, 10, 6$ Hz), 3.2—2.7 (4H, m), 2.40 (1H, ddd, $J=10, 10, 3$ Hz), 2.0—1.1 (11H, m).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ : 178.9 (1C, s), 70.1 (1C, d), 59.8 (1C, s), 42.6 (1C, t), 42.4 (1C, t), 42.2 (1C, t), 32.8 (1C, t), 31.1 (1C, t), 25.9 (1C, t), 25.5 (1C, t), 22.7 (1C, t).

4-Hydroxycarbonyl-4-(2-oxopiperidino)piperidine 2 を合成する際に得られた不溶物を水から再結晶するとこの化合物が三水和物として得られる. mp 289°C 分解. 乾燥すると一水和物 (mp 300°C 以上) になる. 室内に放置すると吸湿し三水和物に戻る. IR より NH 基, CO 基, CO_2H 基各一個を有することなどから化学構造を同定した.

MS m/z : 226 (M^+), 208, 170. Anal. Calcd $C_{11}H_{19}N_3O \cdot \text{H}_2\text{O}$: C, 63.13; H, 9.15; N, 20.08. Found: C, 63.22; H, 9.03; N, 20.05.

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 3400 (NH), 1650 (C=O), 1620 (C=O).

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$) δ : 3.50 (6H, m), 2.48 (6H, m), 2.82 (4H, m).

3-Chloro-5-[3-(2-oxo-1,2,3,5,6,7,8,8a-octahydroimidazo[1,2-*a*]pyridine-3-spiro-4'-piperidino)propyl]-10,11-dihydro-5*H*-dibenz[*b,f*]azepine Dihydrochloride 8 2-Oxo-1,2,3,5,6,7,8,8a-octahydroimidazo[1,2-*a*]pyridine-3-spiro-4'-piperidine 20 g を 80% エタノール 200 ml に溶かし, K_2CO_3 15 g, 3-chloro-5-[3-(mesyloxy)propyl]-10,11-dihydro-5*H*-dibenz[*b,f*]azepine 26 g を加え, 室温で 3 時間かき混ぜた後 50°C で 1 時間反応させる. これを減圧下で濃縮し, 残留物を水 50 ml で 3 回洗い, アセトン 30 ml を加えて放置し, 析出する結晶をろ取する. アセトン母液は濃縮後, 酸アルカリ処理し, 得られた塩基成分をアセトンに溶かし, 放置し, 析出する結晶をろ取する. これを前の結晶と合し, エタノールより再結晶を行うと 3-chloro-5-[3-(2-oxo-1,2,3,5,6,7,8,8a-octahydroimidazo[1,2-*a*]pyridine-3-spiro-4'-piperidino)propyl]-10,11-dihydro-5*H*-dibenz[*b,f*]azepine が mp 147—149°C の結晶として得られる. これをエタノール 70 ml に溶かし, 希塩酸 300 ml 中に加えてかき混ぜる. 析出結晶をろ取し, 乾燥すると目的物が mp 270—272°C の白色結晶として得られる. 収量 19 g.

5-[3-(2-Oxo-1,2,3,5,6,7,8,8a-octahydroimidazo[1,2-*a*]pyridine-3-spiro-4'-piperidino)propyl]-10,11-5*H*-dibenz[*b,f*]azepine Dihydrochloride 7 2-Oxo-1,2,3,5,6,7,8,8a-octahydroimidazo[1,2-*a*]pyridine-3-spiro-4'-piperidine 7 g を 5-(3-chloropropyl)-10,11-dihydro-5*H*-dibenz[*b,f*]azepine 9 g, K_2CO_3 7 g をエタノール 100 ml 中で 24 時間還流煮沸する. これを減圧下で濃縮し, 残留物を水 50 ml で 3 回洗い, トルエン 50 ml 及び 5% 塩酸 50 ml を加え, よくかき混ぜ, 水層を取り, 素早く活性炭で処理し, 放置し, 析出する結晶をろ取する. 希エタノールより再結晶すると目的物が mp 256—258°C の白色結晶として得られる. 収量 4.9 g.

3-Chloro-5-[3-(2-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydroimidazo[1,2-*a*]pyridine-3-spiro-4'-piperidino)propyl]-10,11-dihydro-5*H*-dibenz[*b,f*]azepine Dihydrochloride 5 2-Oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydroimidazo[1,2-*a*]pyridine-3-spiro-4'-piperidine 4 g をクロロホルム 30 ml, トリエチルアミン 4 ml の混合溶液に溶かし, これに 3-chloro-5-(3-mesyloxypropyl)-10,11-dihydro-5*H*-dibenz[*b,f*]azepine 6 g を加え, 40—50°C で 5 時間かき混ぜる. これを減圧下で濃縮

し、2.5% 塩酸 60 ml を加え、かき混ぜる。不溶物をトルエン 30 ml で 2 回抽出除去する。水層を活性炭処理した後、 K_2CO_3 で中和し、析出する油を水洗し、これをクロロホルムに溶かし、シリカゲルを用いカラムクロマトグラフで精製し、エタノールに溶かしエタノール性塩酸を加え、析出する結晶をろ取すると mp 296—300°C の目的物が得られる。収量 2.4 g。

5-[3-(2-Oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydroimidazo[1,2-*a*]pyridine-3-spiro-4'-piperidino)propyl]-10,11-dihydro-5*H*-dibenz[*b,f*]azepine Dihydrochloride Hemihydrate 4 5-(3-Chloropropyl)-10,11-dihydro-5*H*-dibenz[*b,f*]azepine 5.4 g, 2-oxo-2,3,5,6,7,8-hexahydroimidazo[1,2-*a*]pyridine-3-spiro-4'-piperidine 4.1 g, K_2CO_3 5 g, KI 0.1 g をエタノール 100 ml 中で 24 時間還流煮沸する。これを減圧下濃縮し、50 ml の水で洗い、油をトルエン 30 ml に溶かし、2.5% 塩酸 100 ml とふり混ぜる。水層を取り、活性炭処理し、 K_2CO_3 で中和し、酢酸エチルで抽出する。これにエタノール性塩酸を加え、析出する結晶をろ取する。希エタノールより再結晶すると目的物が mp 256—257°C の白色結晶として得られる。収量 1.7 g。

3-Chloro-5-[3-(3-methyl-2-oxo-1,2,3,5,6,7,8,8a-octahydroimidazo[1,2-*a*]pyridine-3-spiro-4'-piperidino)propyl]-10,11-dihydro-5*H*-dibenz[*b,f*]azepine Monohydrochloride 14 3-Chloro-5-[3-(2-oxo-1,2,3,5,6,7,8,8a-octahydroimidazo[1,2-*a*]pyridine-3-spiro-4'-piperidino)propyl]-10,11-dihydro-5*H*-dibenz[*b,f*]azepine 2.0 g をアセトニトリル 20 ml に溶かし、triethylbenzylammonium chloride 0.2 g, KOH 0.4 g, K_2CO_3 2.0 g を加え、室温で 1 時間かき混ぜた後、(MeO)₃PO 0.5 g を加え、室温で 40 時間かき混ぜる。水 100 ml を加え、トルエン 50 ml で 2 回抽出し、水 20 ml で 3 回洗う。トルエンを留去し、イソプロピルエーテルに溶かし、アルコール性塩酸を加え、析出する結晶をろ取する。減圧下 110°C で 2 時間乾燥する。目的物が mp 237—240°C の結晶として得られる。収量 1.2 g。

3-Bromo-5-[3-(2-oxo-1,2,3,5,6,7,8,8a-octahydroimidazo[1,2-*a*]pyridine-3-spiro-4'-piperidino)propyl]-10,11-dihydro-5*H*-dibenz[*b,f*]azepine Dihydrochloride 13 200 ml の 4 頸フラスコに液体アンモニア 100 ml を入れ、金属 Li 0.7 g を溶かし、 $Fe(NO_3)_3 \cdot 9H_2O$ 20 mg を加え、かき混ぜ $LiNH_2$ に換える。これに、3-bromo-10,11-dihydro-5*H*-dibenz[*b,f*]azepine 12 g をトルエン 60 ml に溶かして加える。そのまま約 30 分間かき混ぜた後、加温し、アンモニアを揮散させ、60°C 5 分間加熱し、20°C に冷却し、1,3-chlorobromopropane 15 g を一度に加える。次第に温度を上げ、60°C で 1 時間加熱する。これを冷却し、水 30 ml を加え、振り混ぜ、トルエン層を取り、水洗し、 K_2CO_3 で脱水し、活性炭処理し、減圧下濃縮する。粗製の 3-bromo-5-(3-chloropropyl)-10,11-dihydro-5*H*-dibenz[*b,f*]azepine が得られる。収量 12 g。

上の粗製体を 2-oxo-1,2,3,5,6,7,8,8a-octahydroimidazo[1,2-*a*]pyridine-3-spiro-4'-piperidine 12 g, K_2CO_3 10 g をエタノール 150 ml 中で 24 時間還流煮沸する。これを減圧下濃縮し、水 50 ml を加え、トルエン 50 ml で 3 回抽出する。トルエン層を合し、水洗後、 K_2CO_3 で脱水し、メタノール性塩酸を加え、析出する結晶をろ取する。これをメタノールから再結晶すると、目的物が mp 269—270°C の白色結晶として得られる。収量 6 g。

3-Chloro-5-[3-(2-oxo-1,2,3,5,6,7,7a-heptahydroimidazo[1,2-*a*]pyrrole-3-spiro-4'-piperidino)propyl]-10,11-dihydro-5*H*-dibenz[*b,f*]azepine Dimaleate 15 4-Carbamoyl-4-pyrrolidinopiperidine 8 g, 5% Pd-C 3 g を水 100 ml 中で 7 時間還流煮沸する。Pd-C をろ去し、ろ液を減圧下濃縮して得られた結晶をエタノールから再結晶する。2-Oxo-1,2,3,5,6,7,7a-heptahydroimidazo[1,2-*a*]pyrrole-3-spiro-4'-piperidine が mp 191—193°C の白色結晶として得られる。収量 3.1 g。

上のアミン 2.5 g, 3-chloro-5-(3-chloropropyl)-10,11-dihydro-5*H*-dibenz[*b,f*]azepine 3 g, KI 0.3 g, K_2CO_3 3 g をジメチルホルムアミド-トルエン (7:3) 混液 30 ml 中で 80°C 16 時間攪拌反応させる。反応後、水 60 ml を加え、トルエン 50 ml で 3 回抽出し、トルエン層を合し、水 50 ml で 3 回洗い、これを濃縮する。得られた油をエタノール 10 ml に溶かし、マレイン酸を加え、析出する結晶をろ取する。エタノールから再結晶すると目的物が mp 131—134°C の白色結晶として得られる。収量 2.6 g。

抗アポモルヒネ活性の評価 体重の 20—28 g の雄性マウスを 1 群 3 匹 (1 用量につき 4 群) として用いた。検体を経口投与して、1 時間後にアポモルヒネ 0.5 mg/kg を皮下投与し、直後より 20 分間の運動量を Animex (Farad, Sweden) を用いて測定した。

自発運動抑制作用 雄性マウスを 1 群 3 匹 (1 用量につき 4 群) として使用した。被検薬を経口投与して 1 時間後から 10 分間の運動量を Animex を用いて測定した。

謝辞 アミンの単離精製に協力いただいた森川和己、青佐啓治の両氏、アミンの化学構造の同定の労を取っていただいた堺 純一、延時道春、出水賢一の 3 氏に感謝します。

引用文献

- 1) M. Nakanishi, T. Tsumagari, T. Okada, Y. Kase, *Arzneim.-Forsch.*, **18**, 1435 (1968).
- 2) M. Nakanishi, C. Tashiro, T. Munakata, T. Tsumagari, H. Imamura, *J. Med. Chem.*, **13**, 644 (1970); M. Nakanishi, T. Tsumagari, A. Nakanishi, *Arzneim.-Forsch.*, **21**, 391 (1971).
- 3) P. Deniker, M. F. Poirier, *Encephale*, **4**, 553 (1971).
- 4) 栗原雅直, 伊藤 斉, 加藤伸勝, 川北幸男, 工藤義雄, 森 温理, 臨床精神医学, **12**, 519 (1983).
- 5) 伊藤公一, 浅野 裕, 伊藤耕三, 遠藤秀雄, 小野寺勇夫, 岡野喜代子, 小林亮三, 小林義康, 鈴木 隆, 田辺正和, 富樫弥志満, 富樫 芳, 成田 元, 平林良登, 森田昭之助, 山下 格, 吉村洋吉, 臨床精神医学, **12**, 1181 (1983).
- 6) P. A. J. Janssen, C. J. E. Niemegeers, K. H. L. Schelekens, F. M. Lenaerts, *Arzneim.-Forsch.*, **17**, 841 (1967).
- 7) U. Zehavi, D. Ben-ishai, *J. Org. Chem.*, **26**, 1097 (1961).
- 8) H. Moehre, M. Busch, *Arch. Pharm.*, **314**, 524 (1981).
- 9) 三菱化成工業株式会社, 特開昭 54-145609 (1979).
- 10) 吉富製薬株式会社, 特公昭 60-43069 (1985) [*Chem. Abstr.*, **96**, 104238g (1982)].
- 11) 吉富製薬株式会社, 特公昭 60-16957 (1985) [*Chem. Abstr.*, **96**, 122793p (1982)]; 田代千秋, 福田武美, 日本薬学会第 103 年会講演要旨集, 1983, 4F-9-2, p. 284.
- 12) 吉富製薬株式会社, 特公昭 48-43743 (1973) [*Chem. Abstr.*, **81**, 13404g (1974)].
- 13) 福田武美, 瀬戸口通英, 森本保人, 正路英典, 津曲立身, 丸山 裕, 日薬理誌, **86**, 197 (1985); M. Setoguchi, M. Sakamori, S. Takehara, T. Fukuda, *Eur. J. Pharmacol.*, **112**, 313 (1985).