

明 細 書

発明の名称： トランス-2-デセン酸誘導体及びこれを含有する医薬

技術分野

[0001] 本発明は、新規なトランス-2-デセン酸誘導体又はその薬学的に許容される

塩、及び該化合物（本願において、単に「化合物」という場合には、その薬学的に許容される塩を含むことがある）を有効成分として含有する医薬に関する。具体的には、抗がん剤投与による末梢神経障害の予防又は治療作用、

神経成長因子（NGF）や脳由来神経栄養因子（BDNF）などの神経栄養因子（neurotrophic factor）様の作用、鎮痛作用等の薬理作用を有するトランス-2-デセン酸誘導体又はその薬学的に許容される塩、及び該化合物を有効成分と

して含有する医薬に関する。

背景技術

[0002] 今日、がん（悪性腫瘍）の治療においては、外科手術、放射線照射、化学

療法がそれぞれ単独又は併用で適宜用いられている。このうち、化学療法で用いられる抗がん剤（抗悪性腫瘍剤）は、本来、細胞毒性（細胞障害性）を有するものであり、がん細胞だけでなくヒトの正常細胞をも傷害することによる副作用が発生するため、かかる副作用をできるだけ予防又は治療しつつ、十分な抗がん効果が発揮されるように患者に投与されることが重要である。

[0003] 抗がん剤投与に伴う副作用としては、血液障害、消化器障害、神経障害等

多岐に及ぶが、最近の傾向としては、特に急性又は慢性的神経障害の問題が増大している。これは、顕著な抗がん効果を発揮する新しい抗がん剤による主な副作用が神経障害である場合が多いことや、最近の治療の中心となっていく多剤併用療法による影響、血液障害や消化器障害の副作用については比較的改善されてきていることが原因と考えられている。このように、現在、がんの化学療法に伴う副作用の中心となっている神経障害は、神経細胞の再生が困難であることから、いったん発現すると有効な対策がなく、重篤な症

状を呈したり、不可逆的障害になったりすることがあるため、抗がん剤の投与が継続できないこともあり、がんの治療上重要な問題となっている。

[0004] 抗がん剤投与に伴う神経障害は、中枢神経系、自律神経系、末梢神経系のほかに、味覚等の感覚器にも認められる。このうち、発生頻度が比較的高く問題となっているのが、刺痛や焼けるような痛み等の疼痛、四肢末端のしびれ、灼熱感等の知覚異常、冷感刺激に対する過敏等の知覚過敏、感覚消失・感覚麻痺や違和感等の感覚異常、知覚性運動失調、筋力の低下等の末梢神経系の神経障害である。本発明において末梢神経障害を引き起こす抗がん剤はいかなるものであってもよいが、抗がん剤投与による末梢神経系の病変は、主として神経軸索の変性によると考えられている。軸索内にある微小管は細胞分裂の際に紡錘体を形成したり、細胞内小器官の配置や物質輸送に関与するなど、細胞の正常機能の維持に重要な役割を果たしている。パクリタキセル、ドセタキセル等のタキサン系薬剤や、ビンクリスチン、ビンブラスチン、ビンデシン、ビノレルビン等のビンカルカロイド系薬剤は、この微小管を標的として作用することによりがん細胞の増殖を抑えるため、正常な神経細胞の微小管も傷害されて神経障害を起こすことが多いと考えられている。また、オキサリプラチン、カルボプラチン、シスプラチン、ネダプラチン等の白金製剤は、神経細胞を直接傷害する結果、二次的に軸索障害をきたして神経障害を起こすことが多いと考えられている。

[0005] 以上のような状況にありながら、抗がん剤による神経毒性は研究があまり進んでいない領域であり、上記タキサン系抗がん剤等の副作用である末梢神経障害の満足な予防或いは治療方法は確立されていない。そのため、現在は、しびれ症状の緩和のためにはメコバラミン等のビタミンB₁₂製剤や漢方薬の牛車腎気丸（ごしゃじんきがん）等が、疼痛に対しては、抗うつ薬（塩酸アミトリプチリン）、抗てんかん薬（カルバマゼピン）、抗不整脈薬（塩酸メキシレチン）や副腎皮質ステロイド等が用いられたりしているが、効果は限定的である。抗がん剤投与を中止することが末梢神経障害を食い止める唯一の確実な方法であるが、投与中止後も末梢神経障害は持続し又は増悪するこ

とがある。がんの治療には抗がん剤の投与が必要であるものの、強い末梢神経障害はがんに対する有効性の高い重要な抗がん剤の投与継続を困難ならしめることがあり、がん治療上重大な問題となる。以上のような現状から、抗がん剤による末梢神経障害に対して、より有効な予防又は治療剤が臨床現場で強く求められていた。

[0006] また、神経細胞は情報伝達機能を有する細胞であり、その損傷は重大な脳神経機能の喪失となって現れる。脳、脊髄の中枢神経では軸索の再生はほとんど期待できず、神経細胞に損傷、変性がある場合、神経細胞を保護し、活性化する必要がある。そのような生態防御機構として、神経細胞の分化、生存維持、シナプスの機能亢進及び損傷した神経軸索の再生、修復を担う神経栄養因子の役割が不可欠である。

[0007] 神経栄養因子の中でも、神経成長因子（NGF）、脳由来神経栄養因子（BDNF）、ニューロトロフィン-3（NT-3）及びニューロトロフィン-4/5（NT-4/5）などはNGFをプロトタイプとして50%以上の配列ホモロジーをもつニューロトロフィンファミリーを構成する。細胞外に分泌されたニューロトロフィンが神経細胞膜上の高親和性受容体（Trks）と結合すると、神経細胞内で3つの方向にシグナルが伝達されるが、その一つであるMAPキナーゼ（mitogen-activated protein(MAP) kinases/extracellular signal-regulated protein kinases 1/2（ERK1/2））の活性化（リン酸化）を含むMAPキナーゼ情報伝達経路の活性化を介して転写因子のCREB（cAMP-response element binding protein）が活性化され、数多くの遺伝子発現が制御される。したがって、MAPキナーゼ情報伝達経路を介するシグナル伝達を活性化できれば、神経細胞の変性や細胞死が成因となる神経障害への臨床応用の可能性がある。また、BDNFといくつかの疾患との関連についての報告がある。

[0008] BDNFの遺伝子多型に関する研究により、BDNFの特定の多型が、パーキンソン病、アルツハイマー病、うつ病、双極性うつ病、不安症、自閉症スペクトラム、緑内障等と関連するとの報告がある。また、ハンチントン病の遺伝子変異マウスのシナプス機能低下がBDNFの投与で回復するとの報告や、MAPキナ

ーゼリン酸化阻害剤の投与により抑うつ状態を惹起するとの報告がある。

[0009] 神経栄養因子は、上記のBDNFの例でもわかるように、特定の神経疾患に対する治療効果を示し、軸索を発芽させ、伸長させる作用を有する。しかし、神経栄養因子は高分子量のタンパク質であるため、末梢から投与をしても血液脳関門を通過できず脳に到達するのが困難という問題がある。そこで、低分子量化合物で神経細胞を活性化させる神経栄養因子様の作用を有する医薬や神経栄養因子の産生・分泌を促進する医薬を探索する試みがなされている。

[0010] 特許文献1には、炭素数8又は炭素数10乃至12の脂肪酸又は脂肪酸エステルが神経栄養因子様作用を有することが開示されている。しかしながら、特許文献1記載の化合物は、通常の脂肪酸又はそのエステルであり、本発明化合物とはカルボン酸部分の構造が明らかに異なるものである。また、本発明化合物の1-((E)-2-デセノイル)ピロリジン(化合物1)、1-((E)-2-デセノイル)ピペリジン(化合物5)及び1-((E)-2-デセノイル)アゼパン(化合物32)は特許文献2に、(4-((E)-2-デセノイル)モルホリン(化合物17)は特許文献3又は非特許文献1に、それぞれ開示されている。しかしながら、特許文献2は軟体動物に対する毒性作用に関するものであり、特許文献3は病原菌やカビに対する成長阻害作用に関するものである。また、非特許文献1はイエバエに対する防虫剤に関する文献である。結局、これらいずれの文献にも本発明化合物の医薬用途についての或いはこれを示唆する記載は存在しないものである。

先行技術文献

特許文献

- [0011] 特許文献1：国際公開第2009/038110号公報
特許文献2：国際公開第2010/123894号公報
特許文献3：米国特許第3294794号公報

非特許文献

- [0012] 非特許文献1：Journal of Economic Entomology, 1970, Vol. 63, No. 6, p.

1752-1755

発明の概要

発明が解決しようとする課題

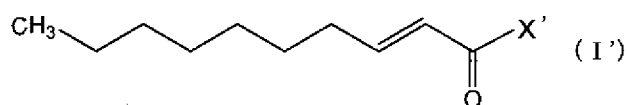
- [0013] 本発明は、新規なトランス-2-デセン酸誘導体又はその薬学的に許容される塩、及び該化合物を有効成分として含有する医薬、より具体的には、抗がん剤による末梢神経障害の予防又は治療作用（本願において、「末梢神経障害」は同義語である「ニューロパシー（neuropathy）」で置き換えることができる。また、「予防」及び「治療」には、いずれも「改善」或いは「軽減」が含まれ、「予防剤」及び「治療剤」には「改善剤」或いは「軽減剤」が含まれる）、神経栄養因子様の作用、鎮痛作用等の薬理作用を有する医薬を提供することを課題とする。

課題を解決するための手段

- [0014] 本発明者らは、上記の課題を解決するために鋭意研究を行った結果、下記一般式（I）で表されるトランス-2-デセン酸誘導体又はその薬学的に許容される塩が、優れた抗がん剤による末梢神経障害の予防又は治療作用、神経栄養因子様の作用、鎮痛作用等の薬理作用を有することを見出した。本発明者らがかかる知見に基づき更に研究を行うことにより、本発明を完成するに至った。
- [0015] 即ち、本発明は以下の化合物及び該化合物を含有する医薬を提供するものである。

（1）下記一般式（I'）で表されるトランス-2-デセン酸誘導体又はその薬学的に許容される塩。

[化1]



〔式中、X'は、

(a) カルボキシル若しくはアルコキシカルボニルで置換されている1-ピロリ

ジル、

(b) 3-チアゾリジル、

(c) アルキル、オキソ、ヒドロキシ、アルコキシ、カルボキシル、アルコキシカルボニル、アルキルアミノ、アルキルアミノアルキル、フェニル、カルボキシアリル、アルコキシカルボニルアルキル、シアノ若しくはハロゲンフェニルで置換されているピペリジノ、

(d) チオモルホリノ、

(e) アルキル、カルボキシアリル、アルコキシカルボニルアルキル、アルキルアミノアルキル、シクロアルキル、ピペリジノアルキル、フェニルアルキル、ピリジル、ピリミジル、カルボキシフェニルアルキル若しくはアルコキシカルボニルフェニルアルキルで置換されていてもよい1-ピペラジル、

(f) アルキルアミノ、ハロゲン、アルコキシ、アルキル、ヒドロキシ、カルボキシアリル若しくはアルコキシカルボニルアルコキシで置換されていてもよいフェニルで置換されている1-ピペラジル、

(g) アルキル若しくはアルキルアミノアルキルで置換されていてもよい1,4-ジアゼパニル、又は、

(h) カルボキシモルホリノ

を表す。]

(2) X' がカルボキシル若しくはアルコキシカルボニルで置換されている1-ピロリジルである前記(1)記載のトランス-2-デセン酸誘導体又はその薬学的に許容される塩。

(3) X' が3-チアゾリジルである前記(1)記載のトランス-2-デセン酸誘導体又はその薬学的に許容される塩。

(4) X' がアルキル、オキソ、ヒドロキシ、アルコキシ、カルボキシル、アルコキシカルボニル、アルキルアミノ、アルキルアミノアルキル、フェニル、カルボキシアリル、アルコキシカルボニルアルキル、シアノ若しくはハロゲンフェニルで置換されているピペリジノである前記(1)記載のトランス-2-デセン酸誘導体又はその薬学的に許容される塩。

(5) X' がチオモルホリノである前記 (1) 記載のトランス-2-デセン酸誘導体又はその薬学的に許容される塩。

(6) X' がアルキル、カルボキシアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、アルキルアミノアルキル、シクロアルキル、ペリジノアルキル、フェニルアルキル、ピリジル、ピリミジル、カルボキシフェニルアルキル若しくはアルコキシカルボニルフェニルアルキルで置換されていてもよい1-ペラジされる塩。

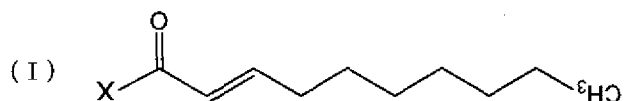
(7) X' がアルキルアミノ、ハロゲン、アルコキシ、アルキル、ヒドロキシ、カルボキシアルコキシ若しくはアルコキシカルボニルアルコキシで置換されていてもよいフェニルで置換されている1-ペラジである前記 (1) 記載のトランス-2-デセン酸誘導体又はその薬学的に許容される塩。

(8) X' がアルキル若しくはアルキルアミノアルキルで置換されていてもよい1,4-ジアゼパニルである前記 (1) 記載のトランス-2-デセン酸誘導体又はその薬学的に許容される塩。

(9) X' がカルボキシモルホリノである前記 (1) 記載のトランス-2-デセン酸誘導体又はその薬学的に許容される塩。

[0016] (10) 下記一般式 (1) で表されるトランス-2-デセン酸誘導体及びその薬学的に許容される塩の少なくとも一種を有効成分として含有する医薬。

[化2]



[式中、Xは、

(a) カルボキシル若しくはアルコキシカルボニルで置換されていてもよい1-ピロリジル、

(b) 3-チアゾリジル、

(c) アルキル、オキソ、ヒドロキシ、アルコキシ、カルボキシル、アルコキ

シカルボニル、アルキルアミノ、アルキルアミノアルキル、フェニル、カルボキシアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、シアノ若しくはハロゲンフェニルで置換されていてもよいピペリジノ、

(d) モルホリノ、

(e) カルボキシルで置換されていてもよいチオモルホリノ、

(f) アルキル、カルボキシアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、アルキルアミノアルキル、シクロアルキル、ピペリジノアルキル、フェニルアルキル、ピリジル、ピリミジル、カルボキシフェニルアルキル若しくはアルコキシカルボニルフェニルアルキルで置換されていてもよい1-ピペラジル、

(g) アルキルアミノ、ハロゲン、アルコキシ、アルキル、ヒドロキシ、カルボキシアルコキシ若しくはアルコキシカルボニルアルコキシで置換されているフェニルで置換されている1-ピペラジル、

(h) 1-アゼパニル、又は、

(i) アルキル若しくはアルキルアミノアルキルで置換されていてもよい1,4-ジアゼパニル

を表す。]

(11) Xがカルボキシル若しくはアルコキシカルボニルで置換されていてもよい1-ピロリジルである前記(10)記載の医薬。

(12) Xが3-チアゾリジルである前記(10)記載の医薬。

(13) Xがアルキル、オキソ、ヒドロキシ、アルコキシ、カルボキシル、アルコキシカルボニル、アルキルアミノ、アルキルアミノアルキル、フェニル、カルボキシアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、シアノ若しくはハロゲンフェニルで置換されていてもよいピペリジノである前記(10)記載の医薬。

(14) Xがカルボキシルで置換されていてもよいモルホリノである前記(10)記載の医薬。

(15) Xがチオモルホリノである前記(10)記載の医薬。

(16) Xがアルキル、カルボキシアルキル、アルコキシカルボニルアルキ

ル、アルキルアミノアルキル、シクロアルキル、ピペリジノアルキル、フェニルアルキル、ピリジル、ピリミジル、カルボキシフェニルアルキル若しくはアルコキシカルボニルフェニルアルキルで置換されていてもよい1-ピペラジルである前記（10）記載の医薬。

（17）Xがアルキルアミノ、ハロゲン、アルコキシ、アルキル、ヒドロキシ、カルボキシアルコキシ若しくはアルコキシカルボニルアルコキシで置換されていてもよいフェニルで置換されている1-ピペラジルである前記（10）記載の医薬。

（18）Xが1-アゼパニルである前記（10）記載の医薬。

（19）Xがアルキル若しくはアルキルアミノアルキルで置換されていてもよい1,4-ジアゼパニルである前記（10）記載の医薬。

[0017] （20）少なくとも1種の抗がん剤を含む薬剤の投与により生じる末梢神経障害の予防又は治療剤である前記（10）乃至（19）のいずれか一項に記載の医薬。

（21）前記抗がん剤が微小管阻害剤である前記（20）記載の医薬。

（22）前記微小管阻害剤がタキサン系薬剤である前記（21）記載の医薬。
。

（23）前記タキサン系薬剤がパクリタキセル又はドセタキセルである前記（22）記載の医薬。

（24）前記タキサン系薬剤がパクリタキセルである前記（23）記載の医薬。

（25）前記微小管阻害剤がビンカアルカロイド系薬剤である前記（21）記載の医薬。

（26）前記ビンカアルカロイド系薬剤がビンクリスチンである前記（25）記載の医薬。

（27）前記抗がん剤が白金製剤である前記（20）記載の医薬。

（28）前記白金製剤がオキサリプラチン又はシスプラチンである前記（27）記載の医薬。

(29) 前記抗がん剤による末梢神経障害が急性又は慢性の疼痛、しびれ、知覚異常、知覚過敏又は感覚異常である前記(20)乃至(28)のいずれか一項に記載の医薬。

(30) 神経栄養因子様作用剤である前記(10)乃至(19)のいずれか一項に記載の医薬。

(31) 前記神経栄養因子様作用剤が神経変性疾患又は精神疾患の予防又は治療剤である前記(30)に記載の医薬。

(32) 前記神経栄養因子様作用剤が神経変性疾患の予防又は治療剤である前記(31)に記載の医薬。

(33) 前記神経変性疾患が、認知症、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性脊髄側索硬化症(ALS)、ハンチントン病、進行性核上性麻痺(PS P)、糖尿病性ニューロパシー又は緑内障である前記(32)に記載の医薬。

(34) 前記神経栄養因子様作用剤が精神疾患の予防又は治療剤である前記(31)に記載の医薬。

(35) 前記精神疾患がうつ病、不安障害(神経症)又は自閉症スペクトラムである前記(34)に記載の医薬。

(36) 脊髄損傷の治療剤又は修復剤である前記(10)乃至(19)のいずれか一項に記載の医薬。

(37) 疼痛疾患に対する鎮痛剤である前記(10)乃至(19)のいずれか一項に記載の医薬。

(38) 前記疼痛疾患に対する鎮痛剤が関節痛に対する治療剤である前記(37)に記載の医薬。

(39) 前記関節痛が変形性関節症による疼痛である前記(38)に記載の医薬。

(40) 前記変形性関節症が変形性膝関節症又は変形性股関節症である前記(39)に記載の医薬。

(41) 注射剤である前記(10)乃至(40)のいずれか一項に記載の医薬。

(42) 経口剤である前記(10)乃至(40)のいずれか一項に記載の医薬。

(43) 前記注射剤又は経口剤がシクロデキストリン包接体である前記(41)又は(42)の医薬。

(44) 外用剤である前記(10)乃至(40)のいずれか一項に記載の医薬。

(45) 前記外用剤が貼付剤である前記(44)記載の医薬。

[0018] (46) 前記(20)乃至(29)及び(31)乃至(40)のいずれか一項に記載の疾患を予防又は治療するために用いる前記(10)乃至(19)のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

(47) 少なくとも1種の抗がん剤を含む薬剤の投与により生じる末梢神経障害の予防又は治療するために用いる前記(10)乃至(19)のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

(48) 神経変性疾患又は精神疾患の予防又は治療するために用いる前記(10)乃至(19)のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

(49) 疼痛疾患の予防又は治療するために用いる前記(10)乃至(19)のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

(50) 前記(20)乃至(29)及び(31)乃至(40)のいずれか一項に記載の疾患の患者に、前記(10)乃至(19)のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩の有効量を投与することを特徴とする前記(20)乃至(29)及び(31)乃至(40)のいずれか一項に記載の疾患の予防又は治療方法。

(51) 少なくとも1種の抗がん剤を含む薬剤の投与により生じる末梢神経障害を有する患者に前記(10)乃至(19)のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩の有効量を投与することを特徴とする少なくとも1種の抗がん剤を含む薬剤の投与により生じる末梢神経障害の予防又は治療方法。

(52) 神経変性疾患又は精神疾患の患者に前記(10)乃至(19)のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩の有効量を投与することを特徴とする神経変性疾患又は精神疾患の予防又は治療方法。

(53) 疼痛疾患の患者に前記(10)乃至(19)のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩の有効量を投与することを特徴とする疼痛疾患の予防又は治療方法。

(54) 前記(20)乃至(29)及び(31)乃至(40)のいずれか一項に記載の疾患を治療するための医薬の製造における前記(10)乃至(19)のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩の使用。

(55) 少なくとも1種の抗がん剤を含む薬剤の投与により生じる末梢神経障害の予防又は治療するための医薬の製造における前記(10)乃至(19)のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩の使用。

(56) 神経変性疾患又は精神疾患の予防又は治療するための医薬の製造における前記(10)乃至(19)のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩の使用。

(57) 鎮痛剤の製造における前記(10)乃至(19)のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩の使用。

発明の効果

[0019] 本発明化合物は、ヒトや動物の四肢末端のしびれ等の知覚異常や疼痛等の痛覚過敏といった抗がん剤による末梢神経系の神経障害の予防又は治療ための薬剤として有効である。

[0020] また、本発明化合物は、優れた神経栄養因子様作用を有しているため、神経栄養因子様作用剤として用いられる。この神経栄養因子様作用剤は、神経栄養因子様の作用でMAPキナーゼ情報伝達経路を介するシグナル伝達を活性化し、神経障害の予防又は治療剤として有用である。神経障害の中でも、特に認知症、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性脊髄側索硬化症(ALS)、ハンチントン病、進行性核上性麻痺(PSP)、糖尿病性ニューロパシー、緑内障といった神経変性疾患等の予防又は治療剤として有用である。また、

神経障害のうち、精神疾患の予防改善剤としても有用である。精神疾患の中でも、特にうつ病、不安障害（神経症）、自閉症スペクトラム等の予防又は改善剤として有用で、特にうつ病や不安障害（神経症）の予防又は治療剤として有用である。

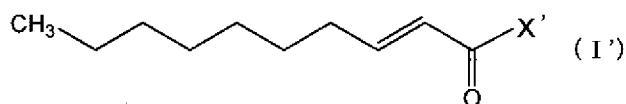
[0021] また、本発明化合物は、脊髄損傷の治療剤（脊髄損傷の場合は、「修復剤」と呼ばれることがある）として有用である。

さらに、本発明化合物は、優れた鎮痛作用を示す化合物であり、変形性関節症等の関節痛による疼痛等、種々の疼痛性疾患を予防又は治療するための薬剤として有用である。

発明を実施するための形態

[0022] 本発明は下記一般式（I'）で表されるトランス-2-デセン酸誘導体又はその薬学的に許容される塩に関する。

[化3]



〔式中、X' は、

(a) カルボキシル若しくはアルコシカルボニルで置換されている1-ピロリジル、

(b) 3-チアゾリジル、

(c) アルキル、オキソ、ヒドロキシ、アルコキシ、カルボキシル、アルコシカルボニル、アルキルアミノ、アルキルアミノアルキル、フェニル、カルボキシアルキル、アルコシカルボニルアルキル、シアノ若しくはハロゲンフェニルで置換されているピペリジノ、

(d) チオモルホリノ、

(e) アルキル、カルボキシアルキル、アルコシカルボニルアルキル、アルキルアミノアルキル、シクロアルキル、ピペリジノアルキル、フェニルアルキル、ピリジル、ピリミジル、カルボキシフェニルアルキル若しくはアルコ

キシカルボニルフェニルアルキルで置換されていてもよい1-ピペラジル、

(f) アルキルアミノ、ハロゲン、アルコキシ、アルキル、ヒドロキシ、カルボキシアアルコキシ若しくはアルコキシカルボニルアルコキシで置換されていてもよいフェニルで置換されている1-ピペラジル、

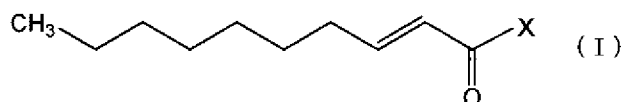
(g) アルキル若しくはアルキルアミノアルキルで置換されていてもよい1,4-ジアゼパニル、又は、

(h) カルボキシルモルホリノ

を表す。]

[0023] また、本発明は下記一般式 (I) で表されるトランス-2-デセン酸誘導体及びその薬学的に許容される塩の少なくとも一種を有効成分として含有する抗がん剤による末梢神経障害の予防又は治療剤、神経栄養因子様作用剤、鎮痛剤等の医薬に関する。一般式 (I) で表される化合物は、前記一般式 (I') で表される化合物を包含する。

[化4]



[式中、Xは、

(a) カルボキシル若しくはアルコキシカルボニルで置換されていてもよい1-ピロリジル、

(b) 3-チアゾリジル、

(c) アルキル、オキソ、ヒドロキシ、アルコキシ、カルボキシル、アルコキシカルボニル、アルキルアミノ、アルキルアミノアルキル、フェニル、カルボキシアアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、シアノ若しくはハロゲンフェニルで置換されていてもよいピペリジノ、

(d) カルボキシルで置換されていてもよいモルホリノ、

(e) チオモルホリノ、

(f) アルキル、カルボキシアアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、アル

キルアミノアルキル、シクロアルキル、ピペリジノアルキル、フェニルアルキル、ピリジル、ピリミジル、カルボキシフェニルアルキル若しくはアルコキシカルボニルフェニルアルキルで置換されていてもよい1-ピペラジル、

(g) アルキルアミノ、ハロゲン、アルコキシ、アルキル、ヒドロキシ、カルボキシアルコキシ若しくはアルコキシカルボニルアルコキシで置換されていてもよいフェニルで置換されている1-ピペラジル、

(h) 1-アゼパニル、又は、

(i) アルキル若しくはアルキルアミノアルキルで置換されていてもよい1,4-ジアゼパニル

を表す。]

[0024] 前記一般式 (I) 及び (I') の置換基において、アルキル (アルキルアミノ、アルキルアミノアルキル、カルボキシアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、ピペリジノアルキル、フェニルアルキル、カルボキシフェニルアルキル、アルコキシカルボニルフェニルアルキル中の「アルキル」を含む) とは、いかなるものであってもよいが、好ましくはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、t-ブチル等の炭素数1乃至4の直鎖状又は分岐状のアルキル基を表す。また、アルキルアミノ (アルキルアミノアルキル中の「アルキルアミノ」を含む) とは、1又は2のアルキルで置換されたアミノ基を表す。

[0025] アルコキシ (アルコキシカルボニル、カルボキシアルコキシ、アルコキシカルボニルアルコキシ中の「アルコキシ」を含む) とは、いかなるものであってもよいが、好ましくはメトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、t-ブトキシ等の炭素数1乃至4の直鎖状又は分岐状のアルコキシ基を表す。

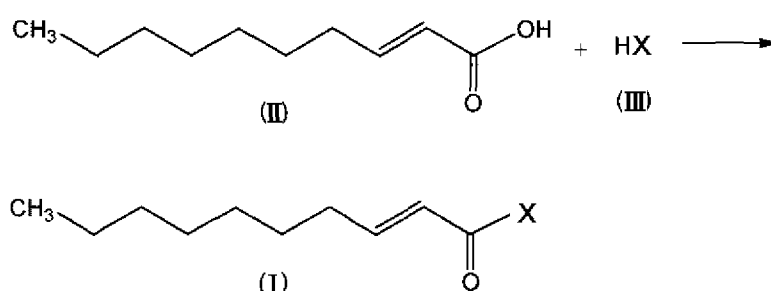
シクロアルキルとは、いかなるものであってもよいが、好ましくは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル等の炭素数3乃至8のシクロアルキル基を表し、さらに好ましくは炭素数5又は6のシクロアルキル基を表す。

ハロゲン（ハロゲノフェニル中の「ハロゲノ」を含む）とは、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等を表す。

[0026] 本発明の一般式（I）で表される化合物（一般式（I'）で表される化合物を含む。以下同様）は、例えば下記反応式のようにして、トランス-2-デセン酸を原料に用いて製造することができる。

[化5]

反応式



（式中、Xは前記に同じ。）

[0027] 一般式（I）で表される化合物は、一般式（II）で表される化合物と、活性水素を有する一般式（III）で表される化合物とを脱水縮合することにより製造することができる。脱水縮合反応は公知の方法を採用することができる。例えば、一般式（II）で表される化合物と一般式（III）で表される化合物を、適当な縮合剤（例えば、ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)、N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド・HCl等）の存在下に反応することができる。反応は、通常溶媒（例えば、ジクロロメタン等）中で実施することができる。一般式（III）で表される化合物の使用量は、通常、一般式（II）で表される化合物1モルに対し、0.5乃至2モル（好ましくは1乃至1.5モル）である。

[0028] 或いは、例えば、一般式（II）で表される化合物を、一旦カルボン酸ハライドに変換した後、塩基の存在下又は非存在下に、一般式（3）で表される化合物を反応させることができる。カルボン酸ハライドへの変換は、例えば、塩化チオニル、塩化スルフィリル、三塩化リン、五塩化リン、塩化オキサリル、リン酸トリクロリド等のハロゲン化剤を用いることができる。塩基と

しては、トリエチルアミン、ピリジン等が挙げられる。一般式 (III) で表される化合物の使用量は、通常、一般式 (II) で表される化合物1モルに対し、0.5乃至2モル (好ましくは1乃至1.5モル) である。塩基を用いる場合、塩基の使用量は、通常一般式 (II) で表される化合物1モルに対し、1乃至5モル程度である。

上記の反応終了後、公知の精製及び分離操作 (例えば、抽出、クロマトグラフィー、蒸留、再結晶等) を用いて、目的化合物を得ることができる。

[0029] このようにして得た化合物の例を表1乃至3に示す。以下、それぞれの化合物を呼ぶ場合には、表に記載した化合物番号を用いる。

[表1]

No.	化合物名	構造式
1	1-((<i>E</i>)-2-デセノイル)ピロリジン	
2	(<i>S</i>)-1-((<i>E</i>)-2-デセノイル)ピロリジン -2-カルボン酸	
3	(<i>S</i>)-1-((<i>E</i>)-2-デセノイル)ピロリジン -2-カルボン酸メチルエステル	
4	3-((<i>E</i>)-2-デセノイル)チアゾリジン	
5	1-((<i>E</i>)-2-デセノイル)ピペリジン	
6	1-((<i>E</i>)-2-デセノイル)-4-メチルピペリジン	
7	1-((<i>E</i>)-2-デセノイル)ピペリジン-4-オン	
8	1-((<i>E</i>)-2-デセノイル)-4-ヒドロキシ ピペリジン	
9	1-((<i>E</i>)-2-デセノイル)-4-メトキシ ピペリジン	
10	1-((<i>E</i>)-2-デセノイル)ピペリジン -4-カルボン酸	
11	1-((<i>E</i>)-2-デセノイル)ピペリジン -4-カルボン酸エチルエステル	
12	1-((<i>E</i>)-2-デセノイル)-4-ジメチルアミノ ピペリジン	
13	1-((<i>E</i>)-2-デセノイル)-4-ジエチルアミノ ピペリジン	

No.	化合物名	構造式
14	1-((<i>E</i>)-2-オセノイル)-4-ジエチルアミノ メチルピペリジン	
15	1-((<i>E</i>)-2-オセノイル)-4-(2-ジメチルアミノ エチル)ピペリジン	
16	1-((<i>E</i>)-2-オセノイル)-4-フェニル ピペリジン	
17	4-((<i>E</i>)-2-オセノイル)モルホリン	
18	4-((<i>E</i>)-2-オセノイル)チオモルホリン	
19	1-((<i>E</i>)-2-オセノイル)-4-メチルピペリジン	
20	1-((<i>E</i>)-2-オセノイル)-4-イソプロピル ピペリジン	
21	3-[4-((<i>E</i>)-2-オセノイル)ピペリジン -1-イル]プロピオン酸	
22	1-((<i>E</i>)-2-オセノイル)-4-[2-(ジメチルアミノ) エチル]ピペリジン	
23	4-シクロヘキシル-1-((<i>E</i>)-2-オセノイル) ピペリジン	
24	1-((<i>E</i>)-2-オセノイル)-4-(2-ピペリジル -1-イルエチル)ピペリジン	

[表3]

No.	化合物名	構造式
25	1-((<i>E</i>)-2-デセノイル)-4-フェニル ピペラジン	
26	4-ベンジル-1-((<i>E</i>)-2-デセノイル) ピペラジン	
27	1-((<i>E</i>)-2-デセノイル)-4-(2-フェニル エチル)ピペラジン	
28	1-((<i>E</i>)-2-デセノイル)-4-(4-ジメチルアミノ フェニル)ピペラジン	
29	1-((<i>E</i>)-2-デセノイル)-4-(ピリジン-4-イル) ピペラジン	
30	1-((<i>E</i>)-2-デセノイル)-4-(ピリジン-2-イル) ピペラジン	
31	1-((<i>E</i>)-2-デセノイル)-4-(ピリミジン -2-イル)ピペラジン	
32	1-((<i>E</i>)-2-デセノイル)アゼパン	
33	1-((<i>E</i>)-2-デセノイル)-4-メチル -[1,4]ジアゼパン	
34	1-((<i>E</i>)-2-デセノイル)-4-(2-ジメチルアミノ エチル)-[1,4]ジアゼパン	

[0032]

[表4]

No.	化合物名	構造式
35	2-(1-((E)-2-オセノイル)-4-ヒペリジル)酢酸	
36	3-(1-((E)-2-オセノイル)-4-ヒペリジル)プロパン酸	
37	1-((E)-2-オセノイル)-4-シアノヒペリジン	
38	1-((E)-2-オセノイル)-4-(4-クロロフェニル)ヒペリジン	
39	[4-(E)-2-オセノイル)ヒペリジン-1-イル]酢酸塩酸塩	
40	4-[4-(E)-2-オセノイル)ヒペリジン-1-イル]ブタン酸塩酸塩	
41	1-((E)-2-オセノイル)-4-(4-クロロフェニル)ヒペリジン	
42	1-((E)-2-オセノイル)-4-(4-メトキシフェニル)ヒペリジン	
43	1-((E)-2-オセノイル)-4-(4-メチルフェニル)ヒペリジン	
44	1-((E)-2-オセノイル)-4-(4-フルオロフェニル)ヒペリジン	

[0033] [表5]

No.	化合物名	構造式
45	1-((E)-2-デセノイル)-4-(2-クロロフェニル)ピペラジン	
46	1-((E)-2-デセノイル)-4-(4-ヒドロキシフェニル)ピペラジン	
47	2-[4-[4-((E)-2-デセノイル)ピペラジン-1-イル]フェノキシ]酢酸	
48	2-[4-[[4-((E)-2-デセノイル)ピペラジン-1-イル]メチル]フェニル]酢酸	
49	4-[(E)-2-デセノイル]モルホリン-3-カルボン酸	

[0034] 本発明の一般式(1)で表される化合物は、上述した遊離の形態のみならず、塩、溶媒和物、プロドラッグの形態をも含むものである。塩を形成する場合、医薬として用いる場合には、薬学的に許容される塩の形態が好適である。塩の例としては、リン酸、塩酸、硫酸、硝酸、臭化水素酸、過塩素酸、チオシアン酸、ホウ酸、ギ酸、酢酸、ハロ酢酸、プロピオン酸、クエン酸、酒石酸、乳酸、グリコール酸、コハク酸、グルコン酸、マロン酸、フマル酸、アントラニル酸、安息香酸、ケイ皮酸、p-トルエンスルホン酸、ナフタレンスルホン酸、スルファニル酸等との酸との付加塩が挙げられる。又、ナトリウム、カリウム等のアルカリ金属、カルシウム、マグネシウム等のアルカリ土類金属若しくはアルミニウム等の金属との塩、或いはアンモニア、有機アミン等の塩基類との塩を挙げることができる。これらの塩は公知の方法により、遊離の各化合物より製造でき、或いは相互に変換できる。溶媒和物と

しては、水和物、アルコール和物などが挙げられる。また、本発明の一般式（I）で表される化合物が不斉炭素を含む場合には、光学活性体、ラセミ体、ジアステレオマー等の各種の異性体も包含する。本発明化合物が結晶となる場合には、形成しうる各種の結晶形（結晶多形）をも包含する。

[0035] 本発明の一般式（I）で表される化合物は、抗がん剤の投与によって引き起こされる末梢神経障害の予防又は治療作用剤として有用である。末梢神経障害を発現する抗がん剤として、1つには、微小管に傷害を与えて末梢神経障害を引き起こす抗がん剤がある。そのような薬剤としては、パクリタキセル、ドセタキセル等のタキサン系薬剤や、ビンクリスチン、ビンプラスチン、ビンデシン、ビノレルビン等のビンカアルカロイド系薬剤を挙げることができる。もう1つには、神経細胞の傷害により軸索障害をきたすことにより末梢神経障害を引き起こす薬剤がある。そのような薬剤としては、オキサリプラチン、カルボプラチン、シスプラチン、ネダプラチン等の白金製剤が挙げられる。

[0036] これらの抗がん剤による末梢神経障害としては、刺痛や焼けるような痛み等の疼痛、四肢末端のしびれ、灼熱感等の知覚異常、冷感刺激に対する過敏等の知覚過敏、感覚消失・感覚麻痺や違和感等の感覚異常、知覚性運動失調、筋力の低下等が挙げられる。本発明化合物が予防又は治療対象とする抗がん剤による末梢神経障害は、一種類の抗がん剤を用いた単剤療法で生じる末梢神経障害のみならず、作用機序の異なる複数の薬剤を組み合わせで投与する多剤併用療法や、作用機序の異なる薬剤が最大の有効性を発揮できるように薬剤の組み合わせや投与方法に工夫をこらすバイオケミカル・モジュレーション（biochemical modulation）の療法において発生する末梢神経障害を包含するものである。

[0037] 本発明の一般式（I）で表される化合物は、神経栄養因子様作用を有するため神経栄養因子様作用剤として有用であり、神経障害の予防又は治療に有用である。神経障害とは、神経細胞の変性又は細胞死に起因しその機能が損なわれる病態をいい、神経変性疾患、精神疾患を含む。神経変性疾患は、認

知症、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性脊髄側索硬化症 (ALS)、ハンチントン病、進行性核上性麻痺 (PSP)、糖尿病性ニューロパシー、視神経疾患の緑内障等という。精神疾患は、うつ病 (双極性うつ病を含む)、不安障害 (神経症)、総合失調症、自閉症スペクトラム等という。うつ病に用いる場合、従来既存のうつ病治療剤の三環系抗うつ薬、四環系抗うつ薬、選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (SSRI)、セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬 (SNRI) 等は効果が現れるまでに少なくとも3乃至4週間を要し、この間定期的に服薬しなければならなかったが、本発明化合物を含む有する医薬は既存の医薬より即効性であることが期待される。

[0038] 本発明の一般式 (1) で表される化合物は、脊髄損傷の治療剤 (修復剤) として有用である。交通事故、スポーツ事故、高齢者の圧迫骨折等で脊髄が物理的損傷を受ける脊髄損傷は、有効な治療法がなく、再生医療による治療法が種々検討されている。本発明化合物を含む有する医薬は、注射や内服、外用などによる投与で脊髄損傷を治療 (修復) できることが期待される。

[0039] また、本発明の一般式 (1) で表される化合物は、種々の疼痛疾患に対する予防又は治療剤として有用である。疼痛疾患としては、例えば、変形性膝関節症や変形性股関節症等の変形性関節症による疼痛や関節リウマチによる疼痛等の関節痛等が挙げられる。

[0040] 本発明化合物は、適当な医薬用の担体や希釈剤と適宜組み合わせて各種の剤形 (経口剤、注射剤、外用剤等) の医薬に製剤化することができる。また、本発明医薬は、本発明化合物を他の医薬活性成分と組み合わせた配合剤であつてもよい。さらに、本発明医薬はシクロデキストリン等との包接体として製剤化されたものであつてもよい。そうすることによって、薬理活性の増強、安定性の向上、持続化、取扱いの容易性等を得ることができる場合がある。包接体は、例えば、本発明化合物と α - 、 β - 又は γ - シクロデキストリンとを通常の方法で混合して形成することができる。

[0041] 本発明化合物を経口剤とする場合は、適当な添加剤、例えば賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、増量剤、湿潤化剤、緩衝剤、保存剤、香料等を適宜組

み合わせた処方により錠剤、散剤、顆粒剤或いはカプセル剤とすることができる。また、注射剤とする場合は、炭素数10の脂肪酸エステルを含有する溶液や懸濁液に安定剤、保存剤、等張化剤等を加えて注射剤とすることができる。外用剤とする場合は、例えば貼付剤、ゲル剤、軟膏、クリーム剤等の外用剤等に製剤化することができる。すなわち、本発明化合物を適当な基剤に混和、溶融、乳化等して調製し、貼付剤の場合はこれを支持体上に展延塗布する。貼付剤、ゲル化剤等としては、例えばオルガノゲル化剤を用いた組成のものとすることができる。なお、各外用剤の剤形により通常使用される保存剤、抗酸化剤、着香剤、粘着剤等を適宜選択して処方に加えることができる。

[0042] 本発明化合物の望ましい投与量は、用法、患者の年齢、性別、症状の程度などを考慮して適宜増減できるが、通常成人1日当り1乃至1000mg、好ましくは5乃至300mgを1日1回又は数回に分けて投与することができる。

実施例

[0043] 以下に、実施例を挙げて本発明を説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。

[0044] 実施例 1

1-((E)-2-デセノイル)ピロリジン (1-((E)-2-decenoyl)pyrrolidine) [化合物 1] の製造

(E)-2-デセン酸及び塩化チオニルを用いて合成した(E)-2-デセン酸クロライド (1.9 g、0.01 mol) のテトラヒドロフラン溶液 (20 mL) に、ピリジン (0.79 g、0.01 mol) を含むピロリジン (0.71 g、0.01 mol) のテトラヒドロフラン溶液 (20 mL) を加え、温水浴上で3時間加熱還流した。過剰のテトラヒドロフランを留去後、反応液に水を加えて、酢酸エチルで抽出し、水洗後、酢酸エチルを留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル=1:3) で精製して、目的化合物(1.4 g) を無色油状物質として得た。

無色油状物, $C_{14}H_{25}NO$ MW 223, ESIMS (positive ion mode: rel.int): m/z 24

6.184 [M+Na]⁺ (Calcd for C₁₄H₂₅NONa, 246.1834), ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃)
δ: 0.88 (3H, t, J = 6.8 Hz), 1.25–1.32 (8H, m), 1.45 (2H, m), 1.86 (2H, m), 1.96 (2H, m), 2.20 (2H, m), 3.518 (2H, t, J = 7.2 Hz), 3.524 (2H, t, J = 7.2 Hz), 6.09 (1H, d, J = 15.4 Hz), 6.91 (1H, dt, J = 15.4, 6.8 Hz).

[0045] 実施例 2

(S)-1-((E)-2-デセノイル)ピロリジン-2-カルボン酸メチルエステル ((S)-1-((E)-2-decenoyl)pyrrolidine-2-carboxylic acid methyl ester) [化合物 3] の製造

(E)-2-デセン酸 (0.92 mL、5 mmol)、L-プロリンメチルエステル塩酸塩 (0.91 g、5.5 mmol) のジクロロメタン (50 mL) 溶液にトリエチルアミン (0.84 mL、6 mmol) 及びL-エチル3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (WSC·HCl) (1.05 g、5.5 mmol) を室温で加え24時間かき混ぜた。反応溶液を水、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=7:3）で精製して、目的化合物 (1.23 g、87%) を無色油状物として得た。なお、以下、出発原料のアミンが塩酸塩でない場合はトリエチルアミンを添加しなくてもよい。

無色油状物, C₁₆H₂₇NO₃ MW 281.4, EIMS: m/z 282 [M+H]⁺, ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 0.86 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.21–1.31 (m, 8H), 1.34–1.44 (m, 2H), 1.70–1.97 (m, 3H), 2.02–2.27 (m, 3H), 3.38–3.65 (m, 5H), 4.31–4.35 and 4.70–4.74 (m, 1H), 5.97 and 6.25 (m, 1H), 6.61–6.71 (m, 1H).

[0046] 実施例 3

(S)-1-((E)-2-デセノイル)ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-1-((E)-2-decenoyl)pyrrolidine-2-carboxylic acid) [化合物 2] の製造

化合物 3 (0.84 g、3 mmol) をメタノール (40 mL) に溶かし、室温で1 mol/L水酸化ナトリウム水溶液 (4 mL、NaOH 4 mmol) を加え、20時間かき混ぜた。溶媒を減圧下で留去した後、残渣を水に溶かし、10%クエン酸水溶液を

加えてpHを約4に調整した。ジクロロメタンで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥して目的化合物 (0.72 g、90%) を無色油状物として得た。

無色油状物, $C_{15}H_{25}NO_3$ MW 267.4, EIMS: m/z 268 $[M+H]^+$, 1H -NMR (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 0.86 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.20–1.45 (m, 10H), 1.70–2.27 (m, 6H), 3.37–3.63 (m, 2H), 4.23–4.28 and 4.55–4.59 (m, 1H), 6.25 and 5.99 (m, 1H), 6.62–6.71 (m, 1H), 12.30–12.70 (br, 1H).

[0047] 実施例 4

3-((E)-2-デセノイル)チアゾリジン (3-((E)-2-decenoyl)thiazolidine)
〔化合物 4〕の製造

(E)-2-デセン酸及びチアゾリジンを出発原料として用いて、実施例 1 と同様にして目的化合物を製造した。

無色油状物, $C_{13}H_{23}NOS$ MW 241, HR-ESIMS (positive ion mode): m/z 264.1443 $[M+Na]^+$ (Calcd for $C_{13}H_{23}NOSNa$, 264.1398), 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 0.88 (3H, t, $J = 6.8$ Hz), 1.22–1.34 (8H, m), 1.46 (2H, m), 2.22 (2H, m), 3.01 (1H, t, $J = 6.1$ Hz), 3.11 (1H, t, $J = 6.1$ Hz), 3.83 (1H, t, $J = 6.1$ Hz), 3.91 (1H, brt), 4.58 (1H, s), 4.65 (1H, s), 6.11 (1H, d, $J = 15.0$ Hz), 6.96 (1H, dt, $J = 15.0, 7.3$ Hz).

[0048] 実施例 5

1-((E)-2-デセノイル)ピペリジン (1-((E)-2-decenoyl)piperidine) 〔化合物 5〕の製造

(E)-2-デセン酸及びピペリジンを出発原料として用いて、実施例 1 と同様にして目的化合物を製造した。

無色油状物, $C_{15}H_{27}NO$ MW 237, EIMS: m/z 237 $[M]^+$, 1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ : 0.88 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.22–1.34 (8H, m), 1.42–1.47 (2H, m), 1.54–1.59 (4H, m), 1.62–1.68 (2H, m), 2.16–2.21 (2H, m), 3.44–3.65 (4H, m), 6.22–6.26 (1H, m), 6.83 (1H, dt, $J = 15.1, 7.1$ Hz)

[0049] 実施例 6

1-((E)-2-デセノイル)-4-メチルピペリジン (1-((E)-2-decenoyl)-4-methylpiperidine) [化合物6] の製造

(E)-2-デセン酸及び4-メチルピペリジンを出発原料として用いて、実施例2と同様にして目的化合物を製造した。

無色油状物, $C_{16}H_{29}NO$ MW 251.4, EIMS: m/z 252 $[M+H]^+$, 1H -NMR (500 MHz, $DM SO-d_6$) δ : 0.93-1.11 (m, 8H), 1.20-1.32 (m, 8H), 1.35-1.44 (m, 2H), 1.54-1.67 (m, 3H), 2.12-2.19 (m, 2H), 2.51-2.60 (m, 1H), 2.92-3.11 (m, 1H), 3.96-4.15 (m, 1H), 4.32-4.41 (m, 1H), 6.43 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 6.61 (dt, $J = 15.0, 7.0$ Hz, 1H).

[0050] 実施例7

1-((E)-2-デセノイル)ピペリジン-4-オン (1-((E)-2-decenoyl)piperidin-4-one) [化合物7] の製造

(E)-2-デセン酸及びピペリジン-4-オンを出発原料として用いて、実施例1と同様にして目的化合物を製造した。

淡黄色油状物, $C_{15}H_{25}NO_2$ MW 251, HR-ESIMS (positive ion mode): m/z 274.1824 $[M+Na]^+$ (Calcd for $C_{15}H_{25}NO_2Na$, 274.1783), 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 0.88 (3H, t, $J = 6.8$ Hz), 1.22-1.35 (8H, m), 1.47 (2H, m), 2.23 (2H, m), 2.51 (4H, t, $J = 6.4$ Hz) 3.82-3.97 (4H, m), 6.31 (1H, d, $J = 15.2$ Hz), 6.97 (1H, dt, $J = 15.2, 7.3$ Hz).

[0051] 実施例8

1-((E)-2-デセノイル)-4-ヒドロキシピペリジン (1-((E)-2-decenoyl)-4-hydroxypiperidine) [化合物8] の製造

(E)-2-デセン酸及び4-ヒドロキシピペリジンを出発原料として用いて、実施例2と同様にして目的化合物を製造した。

無色油状物, $C_{15}H_{27}NO_2$ MW 253.4, EIMS: m/z 254 $[M+H]^+$, 1H -NMR (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 0.86 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.20-1.32 (m, 10H), 1.36-1.44 (m, 2H), 1.66-1.76 (m, 2H), 2.13-2.20 (m, 2H), 3.00-3.09 (m, 1H), 3.16-3.25 (m, 1H), 3.65-3.73 (m, 1H), 3.76-3.84 (m, 1H), 3.88-3.96 (m, 1H)

, 4.74 (d, $J = 4.1$ Hz, 1H), 6.45 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 6.63 (dt, $J = 15.0, 7.0$ Hz, 1H).

[0052] 実施例 9

1-((E)-2-デセノイル)-4-メトキシピペリジン (1-((E)-2-decenoyl)-4-methoxypiperidine) [化合物 9] の製造

化合物 8 (0.62 g, 2.4 mmol) を THF (10 mL) に溶かし、氷冷下で水素化ナトリウム (鉱油中 60%) (0.10 g, 2.6 mmol) を加えた。氷冷下で 15 分かき混ぜた後、ヨウ化メチル (0.16 mL, 2.6 mmol) を加え、室温で 20 時間かき混ぜた。反応液を水に加え、酢酸エチルで抽出した後、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 3:2) で精製して、目的化合物 (0.42 g, 65%) を淡黄色油状物として得た。

淡黄色油状物, $C_{16}H_{29}NO_2$ MW 267.4, EIMS: m/z 268 $[M+H]^+$, 1H -NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 0.86 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.20-1.43 (m, 12H), 1.75-1.85 (m, 2H), 2.12-2.19 (m, 2H), 3.08-3.17 (m, 1H), 3.22-3.30 (m, 1H), 3.25 (s, 3H), 3.33-3.42 (m, 1H), 3.70-3.88 (m, 2H), 6.45 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 6.63 (dt, $J = 15.0, 7.0$ Hz, 1H).

[0053] 実施例 10

1-((E)-2-デセノイル)ピペリジン-4-カルボン酸 (1-((E)-2-decenoyl)piperidine-4-carboxylic acid) [化合物 10] の製造

化合物 11 を出発原料として用いて、実施例 3 と同様にして目的化合物を製造した。

白色結晶, mp 88-89°C, $C_{16}H_{27}NO_3$ MW 281.4, EIMS: m/z 281 $[M]^+$, 1H -NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 0.86 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.19-1.31 (m, 8H), 1.32-1.46 (m, 4H), 1.77-1.87 (m, 2H), 2.12-2.20 (m, 2H), 2.46-2.54 (m, 1H), 2.71-2.82 (m, 1H), 3.03-3.16 (m, 1H), 3.90-4.00 (m, 1H), 4.18-4.28 (m, 1H), 6.44 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 6.63 (dt, $J = 15.0, 7.0$ Hz, 1H), 12.28 (brs, 1H).

[0054] 実施例 1 1

1-((E)-2-デセノイル)ピペリジン-4-カルボン酸エチルエステル (1-((E)-2-decenoyl)piperidine-4-carboxylic acid ethyl ester) [化合物 1 1] の製造

(E)-2-デセン酸及びイソニペコチン酸エチルを出発原料として用いて、実施例 2 と同様にして目的化合物を製造した。

無色油状物, $C_{18}H_{31}NO_3$ MW 309.4, EIMS: m/z 309 $[M]^+$, 1H -NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 0.86 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.18 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.20-1.32 (m, 8H), 1.33-1.49 (m, 4H), 1.80-1.88 (m, 2H), 2.13-2.19 (m, 2H), 2.56-2.64 (m, 1H), 2.71-2.81 (m, 1H), 3.05-3.16 (m, 1H), 3.92-4.07 (m, 1H), 4.07 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 4.20-4.28 (m, 1H), 6.45 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 6.63 (dt, $J = 15.0, 7.0$ Hz, 1H).

[0055] 実施例 1 2

1-((E)-2-デセノイル)-4-ジメチルアミノピペリジン (1-((E)-2-decenoyl)-4-dimethylaminopiperidine) [化合物 1 2] の製造

(E)-2-デセン酸及び4-ジメチルアミノピペリジンを出発原料として用いて、実施例 2 と同様にして目的化合物を製造した。

淡黄色油状物, $C_{17}H_{32}N_2O$ MW 280.5, EIMS: m/z 281 $[M+H]^+$, 1H -NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 0.86 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.13-1.31 (m, 10H), 1.36-1.44 (m, 2H), 1.70-1.79 (m, 2H), 2.12-2.20 (m, 7H), 2.26-2.34 (m, 1H), 2.56-2.65 (m, 1H), 2.93-3.04 (m, 1H), 3.99-4.07 (m, 1H), 4.33-4.41 (m, 1H), 6.45 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 6.63 (dt, $J = 15.0, 7.0$ Hz, 1H).

また、油状物である化合物 1 2 を塩化メチレンに溶解して、塩化水素-ジオキサンで処理して、1-((E)-2-デセノイル)-4-ジメチルアミノピペリジン塩酸塩 (結晶, mp 185-188°C) を製造した。

[0056] 実施例 1 3

1-((E)-2-デセノイル)-4-ジエチルアミノピペリジン (1-((E)-2-decenoyl)-4-diethylaminopiperidine) [化合物 1 3] の製造

(E)-2-デセン酸及び4-ジエチルアミノピペリジンを出発原料として用いて、実施例2と同様にして目的化合物を製造した。

淡黄色油状物, $C_{19}H_{36}N_2O$ MW 308.5, EIMS: m/z 309 $[M+H]^+$, 1H -NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 0.86 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.95 (t, $J = 7.0$ Hz, 6H), 1.15-1.31 (m, 10H), 1.36-1.43 (m, 2H), 1.63-1.72 (m, 2H), 2.13-2.20 (m, 2H), 2.45 (q, $J = 7.0$ Hz, 4H), 2.50-2.60 (m, 1H), 2.65-2.73 (m, 1H), 2.90-3.02 (m, 1H), 4.01-4.10 (m, 1H), 4.39-4.47 (m, 1H), 6.44 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 6.61 (dt, $J = 15.0, 7.0$ Hz, 1H).

[0057] 実施例 1 4

1-((E)-2-デセノイル)-4-ジエチルアミノメチルピペリジン (1-((E)-2-decenoyl)-4-diethylaminomethylpiperidine) [化合物 1 4] の製造

(E)-2-デセン酸及び4-(ジエチルアミノメチル)ピペリジンを出発原料として用いて、実施例2と同様にして目的化合物を製造した。

淡赤色油状物, $C_{20}H_{38}N_2O$ MW 322.5, EIMS: m/z 323 $[M+H]^+$, 1H -NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 0.86 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.93 (t, $J = 7.0$ Hz, 6H), 0.90-0.97 (m, 2H), 1.20-1.30 (m, 8H), 1.35-1.43 (m, 2H), 1.60-1.80 (m, 3H), 2.10-2.19 (m, 4H), 2.41 (q, $J = 7.0$ Hz, 4H), 2.51-2.60 (m, 1H), 2.92-3.02 (m, 1H), 3.97-4.06 (m, 1H), 4.33-4.42 (m, 1H), 6.43 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 6.61 (dt, $J = 15.0, 7.0$ Hz, 1H).

[0058] 実施例 1 5

1-((E)-2-デセノイル)-4-(2-ジメチルアミノエチル)ピペリジン (1-((E)-2-decenoyl)-4-(2-dimethylaminomethyl)piperidine) [化合物 1 5] の製造

(E)-2-デセン酸及び4-(2-ジメチルアミノエチル)ピペリジンを出発原料として用いて、実施例2と同様にして目的化合物を製造した。

淡黄色油状物, $C_{19}H_{36}N_2O$ MW 308.5, EIMS: m/z 309 $[M+H]^+$, 1H -NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 0.86 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.90-1.15 (m, 2H), 1.20-1.34 (m, 10H), 1.35-1.43 (m, 2H), 1.48-1.59 (m, 1H), 1.62-1.71 (m, 2H), 2.09 (s, 6H), 2.13-2.22 (m, 4H), 2.50-2.58 (m, 1H), 2.90-3.01 (m, 1H), 3

.95-4.05 (m, 1H), 4.32-4.41 (m, 1H), 6.43 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 6.60 (dt, J = 15.0, 7.0 Hz, 1H).

[0059] 実施例 1 6

1-((E)-2-デセノイル)-4-フェニルピペリジン (1-((E)-2-decenoyl)-4-phenyl piperidine) [化合物 1 6] の製造

(E)-2-デセン酸及び4-フェニルピペリジンを出発原料として用いて、実施例 1 と同様にして目的化合物を製造した。

無色油状物, C₂₁H₃₁NO MW 313, HR-ESIMS (positive ion mode): m/z 336.2330

[M+Na]⁺ (Calcd for C₂₁H₃₁NONa, 336.2303), ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 0.88 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.22-1.34 (8H, m), 1.46 (2H, m), 1.66 (2H, m), 1.91 (2H, brd), 2.21 (2H, m), 2.66-2.80 (2H, m), 3.15 (1H, brt), 4.14 (1H, brd), 4.84 (1H, brd), 6.29 (1H, d, J = 15.0 Hz), 6.89 (1H, dt, J = 15.0, 7.3 Hz), 7.18-7.24 (3H, m), 7.32 (2H, t, J = 7.4 Hz).

[0060] 実施例 1 7

4-((E)-2-デセノイル)モルホリン (4-((E)-2-decenoyl)morpholine) [化合物 1 7] の製造

(E)-2-デセン酸及びモルホリンを出発原料として用いて、実施例 1 と同様にして目的化合物を製造した。

無色油状物, C₁₄H₂₅NO₂ MW 239, HR-ESIMS (positive ion mode): m/z 262.1827

[M+Na]⁺ (Calcd for C₁₄H₂₅NO₂Na, 262.1783), ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 0.88 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.24-1.33 (8H, m), 1.45 (2H, m), 2.20 (2H, m), 3.57 (2H, brs), 3.69 (6H, brs), 6.20 (1H, d, J = 15.2 Hz), 6.91 (1H, dt, J = 15.2, 7.1 Hz).

[0061] 実施例 1 8

4-((E)-2-デセノイル)チオモルホリン (4-((E)-2-decenoyl)thiomorpholine) [化合物 1 8] の製造

(E)-2-デセン酸及びチオモルホリンを出発原料として用いて、実施例 1 と同様にして目的化合物を製造した。

無色油状物, $C_{14}H_{25}NOS$ MW 255, HR-ESIMS (positive ion mode): m/z 278.1575 $[M+Na]^+$ (Calcd for $C_{14}H_{25}NOSNa$, 278.1555), 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 0.88 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.23–1.33 (8H, m), 1.45 (2H, m), 2.20 (2H, m), 2.63 (4H, brs), 3.83 (2H, brs), 3.92 (2H, brs), 6.20 (1H, d, $J = 15.2$ Hz), 6.87 (1H, dt, $J = 15.2, 7.3$ Hz).

[0062] 実施例 19

1-((E)-2-デセノイル)-4-メチルピペラジン (1-((E)-2-decenoyl)-4-methylpiperazine) [化合物 19] の製造

(E)-2-デセン酸及び1-メチルピペラジンを出発原料として用いて、実施例 2 と同様にして目的化合物を製造した。

淡黄色油状物, $C_{15}H_{28}N_2O$ MW 252.4, EIMS: m/z 253 $[M+H]^+$, 1H -NMR (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 0.86 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.20–1.31 (m, 8H), 1.35–1.44 (m, 2H), 2.13–2.19 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.22–2.30 (m, 4H), 3.45–3.55 (m, 4H), 6.44 (dt, $J_d = 14.0$ Hz, $J_t = 1.1$ Hz, 1H), 6.65 (dt, $J = 14.0, 7.2$ Hz, 1H).

[0063] 実施例 20

1-((E)-2-デセノイル)-4-イソプロピルピペラジン (1-((E)-2-decenoyl)-4-isopropylpiperazine) [化合物 20] の製造

(E)-2-デセン酸及び1-イソプロピルピペラジンを出発原料として用いて、実施例 2 と同様にして目的化合物を製造した。

淡黄色油状物, $C_{17}H_{32}N_2O$ MW 280.5, EIMS: m/z 280 $[M]^+$, 1H -NMR (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 0.86 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.96 (d, $J = 6.5$ Hz, 6H), 1.20–1.31 (m, 8H), 1.36–1.42 (m, 2H), 2.11–2.20 (m, 2H), 2.35–2.42 (m, 4H), 2.65 (qq, $J = 6.5, 6.5$ Hz, 1H), 3.44–3.54 (m, 4H), 6.43 (dt, $J = 15.0, 1.1$ Hz, 1H), 6.63 (dt, $J = 15.0, 7.0$ Hz, 1H).

[0064] 実施例 21

3-[4-((E)-2-デセノイル)ピペラジン-1-イル]プロピオン酸 (3-[4-((E)-2-decenoyl)piperazin-1-yl]propionic acid) [化合物 21] の製造

(E)-2-デセン酸及び3-ピペラジン-1-イルプロピオン酸エチル2塩酸塩（化合物 2 1 のエチルエステル）を出発原料として用いて、実施例 2 と同様にし、3-[4-((E)-2-デセノイル)ピペラジン-1-イル]プロピオン酸エチルを製造し、アルカリけん化により目的化合物を白色結晶として得た。

白色結晶, mp 53-55°C, $C_{17}H_{30}N_2O_3$ MW 310.4, EIMS: m/z 311 $[M+H]^+$, 1H -NMR (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 0.86 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.19-1.31 (m, 8H), 1.35-1.44 (m, 2H), 2.12-2.20 (m, 2H), 2.32-2.43 (m, 6H), 2.55-2.61 (m, 2H), 3.43-3.57 (m, 4H), 6.45 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 6.65 (dt, $J = 15.0, 7.0$ Hz, 1H), 11.70-12.70 (brs, 1H).

また、低融点結晶である化合物 2 1 を塩化メチレンに溶解して、塩化水素-ジオキサンで処理して、3-[4-((E)-2-デセノイル)ピペラジン-1-イル]プロピオン酸塩酸塩（結晶、mp 201-203°C）を製造した。

[0065] 実施例 2 2

1-((E)-2-デセノイル)-4-[2-(ジメチルアミノ)エチル]ピペラジン (1-((E)-2-decenoyl)-4-[2-(dimethylamino)ethyl]piperazine) [化合物 2 2] の製造

(E)-2-デセン酸及び1-[2-(ジメチルアミノ)エチル]ピペラジンを出発原料として用いて、実施例 1 と同様にし目的化合物を製造した。

油状物, $C_{18}H_{35}N_3O$ MW 309, HR-ESIMS (positive ion mode): m/z 310.2868 $[M+H]^+$ (calcd for $C_{18}H_{36}N_3O$, 310.2858), 1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ : 0.88 (3H, t, $J = 7.4$ Hz), 1.27-1.31 (8H, m), 1.45 (2H, br t, $J = 7.5$ Hz), 2.19 (2H, dt, $J = 6.9, 8.0$ Hz), 2.32 (6H, s), 2.47 (4H, br s), 2.53 (4H, s), 3.56 (2H, br s), 3.68 (2H, br s), 6.21 (1H, d, $J = 15.2$ Hz), 6.86 (1H, dt, $J = 6.9, 15.2$ Hz).

[0066] 実施例 2 3

4-シクロヘキシル-1-((E)-2-デセノイル)ピペラジン (4-cyclohexyl-1-((E)-2-decenoyl)piperazine) [化合物 2 3] の製造

(E)-2-デセン酸及び1-シクロヘキシルピペラジンを出発原料として用いて

、実施例 2 と同様にして目的化合物を製造した。

白色結晶, mp 33-34°C, $C_{20}H_{36}N_2O$ MW 320.5, EIMS: m/z 320 $[M]^+$, 1H -NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 0.85 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.01-1.11 (m, 1H), 1.11-1.21 (m, 4H), 1.21-1.31 (m, 8H), 1.36-1.43 (m, 2H), 1.53-1.59 (m, 1H), 1.68-1.76 (m, 4H), 2.13-2.28 (m, 3H), 2.40-2.48 (m, 4H), 3.41-3.53 (m, 4H), 6.43 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 6.64 (dt, J = 15.0, 7.0 Hz, 1H).

[0067] 実施例 2 4

1-((E)-2-デセノイル)-4-(2-ピペリジン-1-イルエチル)ピペラジン (1-((E)-2-decenoyl)-4-(2-piperidin-1-ylethyl)piperazine) [化合物 2 4] の製造

(E)-2-デセン酸及び1-[2-(1-ピペリジニル)エチル]ピペラジンを出発原料として用いて、実施例 2 と同様にして目的化合物を製造した。

白色結晶, $C_{21}H_{39}N_3O$ MW 349.6, EIMS: m/z 350 $[M+H]^+$, 1H -NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 0.86 (t, J = 6.7 Hz, 3H), 1.20-1.31 (m, 8H), 1.32-1.42 (m, 4H), 1.43-1.50 (m, 4H), 2.11-2.20 (m, 2H), 2.27-2.43 (m, 12H), 3.42-3.53 (m, 4H), 6.43 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 6.64 (dt, J = 15.0, 7.0 Hz, 1H).

[0068] 実施例 2 5

1-((E)-2-デセノイル)-4-フェニルピペラジン (1-((E)-2-decenoyl)-4-phenyl piperazine) [化合物 2 5] の製造

(E)-2-デセン酸及び1-フェニルピペラジンを出発原料として用いて、実施例 1 と同様にして目的化合物を製造した。

桃色油状物, $C_{20}H_{30}N_2O$ MW 314, HR-ESIMS (positive ion mode): m/z 337.2244 $[M+Na]^+$ (Calcd for $C_{20}H_{30}N_2ONa$, 337.2256), 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 0.88 (3H, t, J = 6.8 Hz), 1.21-1.36 (8H, m), 1.46 (2H, m), 2.22 (2H, m), 3.18 (4H, t, J = 5.4 Hz), 3.71 (2H, brs), 3.83 (2H, brs), 6.27 (1H, d, J = 15.6 Hz), 6.88-6.96 (4H, m), 7.26-7.30 (2H, m).

[0069] 実施例 2 6

4-ベンジル-1-((E)-2-デセノイル)ピペラジン (4-benzyl-1-((E)-2-decenoyl)piperazine) [化合物 26] の製造

(E)-2-デセン酸及び1-ベンジルピペラジン2塩酸塩を出発原料として用いて、実施例2と同様にして目的化合物を製造した。

白色結晶, mp 62-63°C, $C_{21}H_{32}N_2O$ MW 328.5, EIMS: m/z 2329 $[M+H]^+$, 1H -NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 0.86 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.19-1.31 (m, 8H), 1.35-1.42 (m, 2H), 2.11-2.19 (m, 2H), 2.28-2.38 (m, 4H), 3.48 (s, 2H), 3.48-3.57 (m, 4H), 6.43 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 6.65 (dt, J = 15.0, 7.0 Hz, 1H), 7.22-7.36 (m, 5H).

[0070] 実施例 27

1-((E)-2-デセノイル)-4-(2-フェニルエチル)ピペラジン (1-((E)-2-decenoyl)-4-(2-phenylethyl)piperazine) [化合物 27] の製造

(E)-2-デセン酸及び1-(2-フェネチル)ピペラジン2塩酸塩を出発原料として用いて、実施例2と同様にして目的化合物を製造した。

白色結晶, mp 33-34°C, $C_{22}H_{34}N_2O$ MW 342.5, EIMS: m/z 343 $[M+H]^+$, 1H -NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 0.86 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.19-1.31 (m, 8H), 1.36-1.44 (m, 2H), 2.11-2.21 (m, 2H), 2.36-2.45 (m, 4H), 2.52 (dd, J = 6.5, 8.3 Hz, 2H), 2.74 (dd, J = 6.5, 8.3 Hz, 2H), 3.46-3.56 (m, 4H), 6.45 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 6.66 (dt, J = 15.0, 7.0 Hz, 1H), 7.15-7.31 (m, 5H).

[0071] 実施例 28

1-((E)-2-デセノイル)-4-(4-ジメチルアミノフェニル)ピペラジン (1-((E)-2-decenoyl)-4-(4-dimethylaminophenyl)piperazine) [化合物 28] の製造

(E)-2-デセン酸及び1-(4-ジメチルアミノフェニル)ピペラジン2塩酸塩を出発原料として用いて、実施例2と同様にして目的化合物を製造した。

淡褐色結晶, mp 73-74°C, $C_{22}H_{35}N_3O$ MW 357.5, EIMS: m/z 357 $[M]^+$, 1H -NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 0.85 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.20-1.31 (m, 8H), 1.3

6-1.46 (m, 2H), 2.15-2.21 (m, 2H), 2.78 (s, 6H), 2.87-2-2.96 (m, 4H), 3.55-3.74 (m, 4H), 6.49 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 6.64-6.72 (m, 3H), 6.86 (d, J = 8.7 Hz, 2H).

[0072] 実施例 29

1-((E)-2-デセノイル)-4-(ピリジン-4-イル)ピペラジン (1-((E)-2-deceno yl)-4-(pyridin-4-yl)piperazine) [化合物 29] の製造

(E)-2-デセン酸及び1-(4-ピリジル)ピペラジンを出発原料として用いて、実施例 1 と同様にして目的化合物を製造した。

淡褐色油状物, C₁₉H₂₉N₃O MW 315, HR-ESIMS (positive ion mode): m/z 316.2349 [M+H]⁺ (Calcd for C₁₉H₃₀N₃O, 316.2383), ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 0.89 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.19-1.35 (10H, m), 1.47 (2H, m), 2.23 (2H, m), 2.49 (1H, brs), 3.39 (4H, t, J = 5.4 Hz), 3.70-3.88 (4H, m), 6.25 (1H, d, J = 15.0 Hz), 6.67 (2H, d, J = 6.4 Hz), 6.95 (1H, dt, J = 15.0, 7.3 Hz), 8.31 (2H, d, J = 6.4 Hz)

[0073] 実施例 30

1-((E)-2-デセノイル)-4-(ピリジン-2-イル)ピペラジン (1-((E)-2-deceno yl)-4-(pyridin-2-yl)piperazine) [化合物 30] の製造

(E)-2-デセン酸及び1-(2-ピリジル)ピペラジンを出発原料として用いて、実施例 1 と同様にして目的化合物を製造した。

無色結晶, mp 59-61°C, C₁₉H₂₉N₃O MW 315, HR-ESIMS (positive ion mode): m/z 316.2346 [M+H]⁺ (Calcd for C₁₉H₂₉N₃O, 316.2383), ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 0.88 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.22-1.35 (8H, m), 1.47 (2H, m), 2.22 (2H, m), 3.53 (2H, brs), 3.60-3.71 (4H, m), 3.81 (2H, brs), 6.27 (1H, d, J = 15.2 Hz), 6.64-6.69 (2H, t, m), 6.93 (1H, dt, J = 15.2, 7.3 Hz), 7.51 (1H, m), 8.20 (1H, m)

[0074] 実施例 31

1-((E)-2-デセノイル)-4-(ピリミジン-2-イル)ピペラジン (1-((E)-2-dece noyl)-4-(pyrimidin-2-yl)piperazine) [化合物 31] の製造

(E)-2-デセン酸及び1-(2-ピリミジル)ピペラジンを出発原料として用いて、実施例1と同様にして目的化合物を製造した。

無色結晶, mp 93-94°C, $C_{18}H_{28}N_4O$ MW 316, HR-ESIMS (positive ion mode): m/z 339.2155 $[M+Na]^+$ (Calcd for $C_{18}H_{29}N_4ONa$, 339.2161), 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 0.88 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.22-1.35 (8H, m), 1.47 (2H, m), 2.23 (2H, m), 3.64 (2H, brs), 3.76 (2H, brs), 3.82-3.88 (4H, m), 6.28 (1H, d, $J = 15.2$ Hz), 6.54 (1H, t, $J = 4.9$ Hz), 6.93 (1H, dt, $J = 15.2, 7.4$ Hz), 8.33 (2H, d, $J = 4.9$ Hz).

[0075] 実施例3.2

1-((E)-2-デセノイル)アゼパン (1-((E)-2-decenoyl)azepane) [化合物3.2] の製造

(E)-2-デセン酸及びヘキサメチレンイミンを出発原料として用いて、実施例1と同様にして目的化合物を製造した。

淡褐色油状物, $C_{16}H_{29}NO$ MW 251, HR-ESIMS (positive ion mode): m/z 274.2145 $[M+Na]^+$ (Calcd for $C_{16}H_{29}NONa$, 274.2147), 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 0.88 (3H, t, $J = 6.8$ Hz), 1.24-1.33 (8H, m), 1.45 (2H, m), 1.53-1.60 (4H, m), 1.69-1.77 (4H, m), 2.20 (2H, m), 3.50 (2H, t, $J = 6.0$ Hz), 3.58 (2H, t, $J = 6.2$ Hz), 6.22 (1H, d, $J = 15.6$ Hz), 6.90 (1H, dt, $J = 15.6, 7.4$ Hz).

[0076] 実施例3.3

1-((E)-2-デセノイル)-4-メチル-[1,4]ジアゼパン (1-((E)-2-decenoyl)-4-methyl-[1,4]diazepane) [化合物3.3] の製造

(E)-2-デセン酸及び1-メチル-1,4ジアゼパンを出発原料として用いて、実施例2と同様にして目的化合物を製造した。

淡黄色油状物, $C_{16}H_{30}N_2O$ MW 266.4, EIMS: m/z 267 $[M+H]^+$, 1H -NMR (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 0.86 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.19-1.31 (m, 8H), 1.36-1.45 (m, 2H), 1.71-1.81 (m, 2H), 2.13-2.20 (m, 2H), 2.23 and 2.24 (s x 2, 3H), 2.39-2.55 (m, 4H), 3.46-3.58 (m, 4H), 6.34-6.40 (m, 1H), 6.61-6.6

9 (m, 1H).

[0077] 実施例 3 4

1-((E)-2-デセノイル)-4-(2-ジメチルアミノエチル)-[1,4]ジアゼパン (1-((E)-2-decenoyl)-4-(2-dimethylaminoethyl)-[1,4]diazepane) [化合物 3 4] の製造

(E)-2-デセン酸及び1-(2-ジメチルアミノエチル)-1,4ジアゼパンを出発原料として用いて、実施例 2 と同様にして目的化合物を製造した。

淡黄色油状物, $C_{19}H_{37}N_3O$ MW 323.5, EIMS: m/z 324 $[M+H]^+$, 1H -NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 0.86 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.20-1.30 (m, 8H), 1.36-1.44 (m, 2H), 1.67-1.75 (m, 2H), 2.11 (s, 6H), 2.13-2.20 (m, 2H), 2.26-2.31 (m, 2H), 2.48-2.59 (m, 4H), 2.60-2.67 (m, 2H), 3.44-3.57 (m, 4H), 6.33-6.40 (m, 1H), 6.60-6.69 (m, 1H).

[0078] 実施例 3 5

2-(1-((E)-2-デセノイル)-4-ピペリジル)酢酸 (2-(1-((E)-Dec-2-enoyl)-4-piperidyl)acetic acid) [化合物 3 5] の製造

(1) (E)-2-デセン酸及び2-(4-ピペリジル)酢酸エチル塩酸塩を出発原料として用いて、実施例 2 と同様にして2-(1-((E)-2-デセノイル)-4-ピペリジル)酢酸エチル (化合物 3 5 のエチルエステル) を製造した。

(2) 実施例 3 と同様に2-(1-((E)-2-デセノイル)-4-ピペリジル)酢酸エチルのアルカリけん化により目的化合物を製造した。

白色結晶, mp 65-66°C, $C_{17}H_{29}NO_3$ MW 295.4, EIMS: m/z 296 $[M+H]^+$, 1H -NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 0.87 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.96-1.10 (m, 2H), 1.20-1.31 (m, 8H), 1.36-1.43 (m, 2H), 1.63-1.72 (m, 2H), 1.85-1.94 (m, 1H), 2.11-2.18 (m, 4H), 2.53-2.62 (m, 1H), 2.95-3.05 (m, 1H), 3.98-4.05 (m, 1H), 4.32-4.41 (m, 1H), 6.43 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 6.61 (dt, $J_d = 15.0$ Hz, $J_t = 7.0$ Hz, 1H).

[0079] 実施例 3 6

3-(1-((E)-2-デセノイル)-4-ピペリジル)プロパン酸 (3-(1-((E)-Dec-2-enoyl

l)-4-piperidyl)propanoic acid) [化合物 36] の製造

(1) (E)-2-デセン酸及び3-(4-ピペリジル)プロピオン酸エチル塩酸塩を出発原料として用いて、実施例 2 と同様にして3-(1-((E)-2-デセノイル)-4-ピペリジル)プロパン酸エチル (化合物 36 のエチルエステル) を製造した。

(2) 実施例 3 と同様に3-(1-((E)-2-デセノイル)-4-ピペリジル)プロパン酸エチルのアルカリけん化により目的化合物を製造した。

無色油状物, $C_{18}H_{31}NO_3$ MW 309.4, EIMS: m/z 310 $[M+H]^+$, 1H -NMR (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 0.86 (t, $J = 6.5$ Hz, 3H), 0.90-1.02 (m, 2H), 1.20-1.31 (m, 8H), 1.36-1.51 (m, 5H), 1.63-1.71 (m, 2H), 2.13-2.18 (m, 2H), 2.23 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.50-2.58 (m, 1H), 2.90-3.00 (m, 1H), 3.98-4.06 (m, 1H), 4.35-4.43 (m, 1H), 6.43 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 6.61 (dt, $J_d = 15.0$ Hz, $J_t = 7.0$ Hz, 1H), 12.03 (br, 1H).

[0080] 実施例 37

1-((E)-2-デセノイル)-4-シアノピペリジン (1-((E)-Dec-2-enoyl)-4-cyanopiperidine) [化合物 37] の製造

(E)-2-デセン酸及びピペリジン-4-カルボニトリルを出発原料として用いて、実施例 2 と同様にして目的化合物を製造した。

無色油状物, $C_{16}H_{26}N_2O$ MW 262.4, EIMS: m/z 263 $[M+H]^+$, 1H -NMR (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 0.87 (t, $J = 6.5$ Hz, 3H), 1.20-1.23 (m, 8H), 1.37-1.43 (m, 2H), 1.56-1.69 (m, 2H), 1.81-1.90 (m, 2H), 2.14-2.19 (m, 2H), 3.08-3.14 (m, 1H), 3.20-3.28 (m, 1H), 3.35-3.43 (m, 1H), 3.70-3.83 (m, 2H), 6.45 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 6.65 (dt, $J_d = 15.0$ Hz, $J_t = 7.0$ Hz, 1H).

[0081] 実施例 38

1-((E)-2-デセノイル)-4-(4-クロロフェニル)ピペリジン (1-((E)-Dec-2-enoyl)-4-(4-chlorophenyl)piperidine) [化合物 38] の製造

(E)-2-デセン酸及び4-(4-クロロフェニル)ピペリジンを出発原料として用いて、実施例 2 と同様にして目的化合物を製造した。

淡黄色油状物, $C_{21}H_{30}ClNO$ MW 347.9, EIMS: m/z 348 $[M+H]^+$, 1H -NMR (500 MHz

, DMSO- d_6) δ : 0.86 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.22-1.32 (m, 8H), 1.32-1.54 (m, 4H), 1.74-1.83 (m, 2H), 2.15-2.21 (m, 2H), 2.26-2.69 (m, 1H), 2.75-2.83 (m, 1H), 3.05-3.15 (m, 1H), 4.12-4.21 (m, 1H), 4.54-4.62 (m, 1H), 6.48 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 6.65 (dt, $J_d = 15.0$ Hz, $J_t = 7.0$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.34 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H).

[0082] 実施例 39

[4-[(E)-2-デセノイル]ピペラジン-1-イル]酢酸塩酸塩 ([4-[(E)-Dec-2-enoyl]piperazin-1-yl]acetic acid hydrochloride) [化合物 39] の製造

(1) (E)-2-デセン酸及び2-(1-ピペラジニル)酢酸エチル2塩酸塩を出発原料として用いて、実施例 2 と同様に[4-[(E)-2-デセノイル]ピペラジン-1-イル]酢酸エチル (化合物 39 のフリー体のエチルエステル) を製造した。

(2) 実施例 3 と同様に[4-[(E)-2-デセノイル]ピペラジン-1-イル]酢酸エチルのアルカリけん化により[4-[(E)-2-デセノイル]ピペラジン-1-イル]酢酸 (化合物 39 のフリー体) を得た。

(3) 得られた化合物を塩化メチレンに溶解して、塩化水素-ジオキサンで処理して目的化合物を製造した。

白色結晶, mp 195°C (分解), $C_{16}H_{29}ClN_2O_3$ MW 332.9, EIMS: m/z 297 $[M+H]^+$, 1H -NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 0.87 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.20-1.33 (m, 8H), 1.38-1.46 (m, 2H), 2.15-2.21 (m, 2H), 3.20-3.53 (m, 4H), 3.70-4.10 (m, 4H), 4.12 (s, 2H), 6.48 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 6.73 (dt, $J_d = 15.0$ Hz, $J_t = 7.0$ Hz, 1H).

[0083] 実施例 40

4-[4-[(E)-2-デセノイル]ピペラジン-1-イル]ブタン酸塩酸塩 (4-[4-[(E)-Dec-2-enoyl]piperazin-1-yl] acid hydrochloride) [化合物 40] の製造

(1) (E)-2-デセン酸及び4-(1-ピペラジニル)酪酸エチル2塩酸塩を出発原料として用いて、実施例 2 と同様に4-[4-[(E)-2-デセノイル]ピペラジン-1-イル]ブタン酸エチル (化合物 40 のフリー体のエチルエステル) を製造した。

(2) 実施例 3 と同様に 4-[4-((E)-2-デセノイル)ピペラジン-1-イル]ブタン酸エチルのアルカリけん化により 4-[4-((E)-2-デセノイル)ピペラジン-1-イル]ブタン酸 (化合物 40 のフリー体) を得た。

(3) 得られた化合物を塩化メチレンに溶解して、塩化水素-ジオキサンで処理して目的化合物を製造した。

白色結晶, mp 203-205°C, $C_{18}H_{33}ClN_2O_3$ MW 360.9, EIMS: m/z 325 $[M+H]^+$, 1H -NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 0.86 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.20-1.31 (m, 8H), 1.35-1.43 (m, 2H), 1.61-1.69 (m, 2H), 2.13-2.18 (m, 2H), 2.23 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.26-2.35 (m, 6H), 3.45-3.55 (m, 4H), 6.43 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 6.64 (dt, J_d = 15.0 Hz, J_t = 7.0 Hz, 1H).

[0084] 実施例 4 1

1-((E)-2-デセノイル)-4-(4-クロロフェニル)ピペラジン (1-((E)-Dec-2-enoyl)-4-(4-chlorophenyl)) [化合物 41] の製造

(E)-2-デセン酸及び 1-(4-クロロフェニル)ピペラジンを出発原料として用いて、実施例 2 と同様にして目的化合物を製造した。

淡黄色油状物, $C_{20}H_{29}ClN_2O$ MW 348.9, EIMS: m/z 348 $[M]^+$, 1H -NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 0.86 (t, J = 6.5 Hz, 3H), 1.20-1.31 (m, 8H), 1.37-1.45 (m, 2H), 2.15-2.22 (m, 2H), 3.07-3.18 (m, 4H), 3.60-3.70 (m, 4H), 6.51 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 6.70 (dt, J_d = 15.0 Hz, J_t = 7.0 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.25 (J = 9.0 Hz, 2H).

[0085] 実施例 4 2

1-((E)-2-デセノイル)-4-(4-メトキシフェニル)ピペラジン (1-((E)-Dec-2-enoyl)-4-(4-methoxyphenyl)perazine) [化合物 42] の製造

(E)-2-デセン酸及び 1-(4-メトキシフェニル)ピペラジンを出発原料として用いて、実施例 2 と同様にして目的化合物を製造した。

白色結晶, mp 50-52°C, $C_{21}H_{32}N_2O_2$ MW 344.5, EIMS: m/z 344 $[M]^+$, 1H -NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 0.86 (t, J = 6.8 Hz, 3H), 1.20-1.31 (m, 8H), 1.38-1.45 (m, 2H), 2.15-2.21 (m, 2H), 2.94-3.01 (m, 4H), 3.60-3.67 (m, 4H)

, 3.68 (s, 3H), 6.50 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 6.68 (dt, $J_d = 15.0$ Hz, $J_t = 7.0$ Hz, 1H), 6.83 (d, $J = 9.1$ Hz, 2H), 6.91 (d, $J = 9.1$ Hz, 2H).

[0086] 実施例 4 3

1-((E)-2-デセノイル)-4-(4-メチルフェニル)ピペラジン (1-((E)-Dec-2-enoyl)-4-(4-methylphenyl)) [化合物 4 3] の製造

(E)-2-デセン酸及び1-(p-トリル)ピペラジンを出発原料として用いて、実施例 2 と同様にして目的化合物を製造した。

白色結晶, mp 45-46°C, $C_{21}H_{32}N_2O$ MW 328.5, EIMS: m/z 328 $[M]^+$, 1H -NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 0.85 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.20-1.30 (m, 8H), 1.36-1.45 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.15-2.23 (m, 2H), 3.00-3.08 (m, 4H), 3.60-3.70 (m, 4H), 6.50 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 6.69 (dt, $J_d = 15.0$ Hz, $J_t = 7.0$ Hz, 1H), 6.85 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.03 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H).

[0087] 実施例 4 4

1-((E)-2-デセノイル)-4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン (1-((E)-Dec-2-enoyl)-4-(4-fluorophenyl)) [化合物 4 4] の製造

(E)-2-デセン酸及び1-(4-フルオロフェニル)ピペラジンを出発原料として用いて、実施例 2 と同様にして目的化合物を製造した。

淡黄色油状物, $C_{20}H_{29}FN_2O$ MW 332.5, EIMS: m/z 332 $[M]^+$, 1H -NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 0.86 (t, $J = 6.5$ Hz, 3H), 1.20-1.31 (m, 8H), 1.37-1.45 (m, 2H), 2.16-2.22 (m, 2H), 3.00-3.09 (m, 4H), 3.62-3.72 (m, 4H), 6.50 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 6.69 (dt, $J_d = 15.0$ Hz, $J_t = 7.0$ Hz, 1H), 6.95-7.00 (m, 2H), 7.03-7.09 (m, 2H).

[0088] 実施例 4 5

1-((E)-2-デセノイル)-4-(2-クロロフェニル)ピペラジン (1-((E)-Dec-2-enoyl)-4-(2-chlorophenyl)) [化合物 4 5] の製造

(E)-2-デセン酸及び1-(2-クロロフェニル)ピペラジンを出発原料として用いて、実施例 2 と同様にして目的化合物を製造した。

淡黄色油状物, $C_{20}H_{29}ClN_2O$ MW 348.9, EIMS: m/z 348 $[M]^+$, 1H -NMR (500 MHz,

DMSO-d₆) δ : 0.86 (t, J = 6.5 Hz, 3H), 1.21-1.31 (m, 8H), 1.38-1.45 (m, 2H), 2.15-2.21 (m, 2H), 2.90-2.98 (m, 4H), 3.65-3.75 (m, 4H), 6.50 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 6.70 (dt, J_d = 15.0 Hz, J_t = 7.0 Hz, 1H), 7.04-7.08 (m, 1H), 7.13-7.17 (m, 1H), 7.28-7.32 (m, 1H), 7.41-7.45 (m, 1H).

[0089] 実施例 4 6

1-((E)-2-デセノイル)-4-(4-ヒドロキシフェニル)ピペラジン (1-((E)-Dec-2-enoyl)-4-(4-hydroxyphenyl)) [化合物 4 6] の製造

(E)-2-デセン酸及び4-(1-ピペラジニル)フェノールを出発原料として用いて、実施例 2 と同様にして目的化合物を製造した。

淡赤色結晶, mp 85-87°C, C₂₀H₃₀N₂O₂ MW 330.5, EIMS: m/z 330 [M+H]⁺, ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ : 0.86 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.20-1.30 (m, 8H), 1.38-1.40 (m, 2H), 2.15-2.21 (m, 2H), 2.87-2.96 (m, 4H), 3.59-3.69 (m, 4H), 6.49 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 6.63-6.71 (m, 3H), 6.80 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 8.88 (s, 1H).

[0090] 実施例 4 7

2-[4-[4-((E)-2-デセノイル)ピペラジン-1-イル]フェノキシ]酢酸 (2-[4-[4-((E)-Dec-2-enoyl)piperazin-1-yl] acid) [化合物 4 7] の製造

(1) (E)-2-デセン酸及び2-[4-(1-ピペラジニル)フェノキシ]酢酸エチル2塩酸塩を出発原料として用いて、実施例 2 と同様にして2-[4-[4-((E)-2-デセノイル)ピペラジン-1-イル]フェノキシ]酢酸エチル (化合物 4 7 のエチルエステル) を製造した。

(2) 実施例 3 と同様に2-[4-[4-((E)-2-デセノイル)ピペラジン-1-イル]フェノキシ]酢酸エチルのアルカリけん化により目的化合物を製造した。

白色結晶, mp 210°C (分解), C₂₂H₃₂N₂O₄ MW 388.5, EIMS: m/z 388 [M]⁺, ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ : 0.86 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.21-1.32 (m, 8H), 1.37-1.45 (m, 2H), 2.15-2.20 (m, 2H), 2.91-3.00 (m, 4H), 3.60-3.71 (m, 4H), 6.50 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 6.68 (dt, J_d = 15.0 Hz, J_t = 7.0

Hz, 1H), 6.76 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 6.87 (d, J = 7.1 Hz, 2H).

[0091] 実施例 4 8

4-[[4-((E)-2-デセノイル)ピペラジン-1-イル]メチル]安息香酸 (4-[[4-((E)-Dec-2-enoyl)piperazin-1-yl] acid) [化合物 4 8] の製造

(1) (E)-2-デセン酸及び4-(1-ピペラジニルメチル)安息香酸メチル2塩酸塩を出発原料として用いて、実施例 2 と同様にして4-[[4-((E)-2-デセノイル)ピペラジン-1-イル]メチル]安息香酸メチル (化合物 4 8 のメチルエステル) を製造した。

(2) 実施例 3 と同様に4-[[4-((E)-2-デセノイル)ピペラジン-1-イル]メチル]安息香酸メチルのアルカリけん化により目的化合物を製造した。

白色結晶, mp 114-116°C, $C_{22}H_{32}N_2O_3$ MW 372.5, EIMS: m/z 373 [M+H]⁺, ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 0.86 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.20-1.30 (m, 8H), 1.35-1.43 (m, 2H), 2.12-2.18 (m, 2H), 2.30-2.38 (m, 4H), 3.45-3.55 (m, 4H), 3.55 (s, sH), 6.43 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 6.64 (dt, J_d = 15.0 Hz, J_t = 7.0 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 12.8 (br, 1H).

[0092] 実施例 4 9

4-[(E)-2-デセノイル]モルホリン-3-カルボン酸 (4-[(E)-Dec-2-enoyl]morpholine-3-carboxylic acid) [化合物 4 9] の製造

(1) (E)-2-デセン酸及びモルホリン-3-カルボン酸メチル塩酸塩を出発原料として用いて、実施例 2 と同様にして4-[(E)-2-デセノイル]モルホリン-3-カルボン酸メチル (化合物 4 9 のメチルエステル) を製造した。

(2) 実施例 3 と同様に4-[(E)-2-デセノイル]モルホリン-3-カルボン酸メチルのアルカリけん化により目的化合物を製造した。

淡黄色油状物, $C_{15}H_{25}NO_4$ MW 283.4, EIMS: m/z 284 [M+H]⁺, ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 0.88 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.22-1.35 (m, 8H), 1.40-1.50 (m, 2H), 2.17-2.26 (m, 2H), 3.10-4.00 (m, 5H), 4.45-4.40 and 5.15-5.18 (m, 2H), 6.05 and 6.23 (d x 2, J = 15.0 Hz, 1H), 6.88-7.02 (m, 1H), 9.00 (br, 1H)..

[0093] 試験例 1 パクリタキセルによるラット末梢神経障害に対する作用の評価

抗がん剤のパクリタキセルを投与した場合に生じる副作用である末梢神経障害、すなわち機械的刺激によるアロディニア（通常痛みを引き起こさない触覚刺激で惹起される激痛）等の知覚過敏に対する本発明化合物の効果を調べた。本発明化合物を被験薬としてラットに腹腔内投与し、フォン・フライ試験を行った。

[0094] (1) パクリタキセル誘発末梢神経障害ラットの作製及び被験薬の投与

実験動物として6週齢のSD雄性ラット（1群6匹）を用い、パクリタキセル（2mg/kg）を1日おきに計4回腹腔内投与して、パクリタキセル誘発末梢神経障害ラットを作製した。被験薬は、パクリタキセルの投与開始18乃至25日後又は20乃至27日後の間に、いずれも300 μ /kgとなるように単回腹腔内投与して、下記フォン・フライ試験を実施した。

[0095] (2) フォン・フライ試験 (von Frey test)

底が金網の透明アクリルゲージに、上記(1)のラットを入れ、約3分間馴化させた後に、右後肢の機械刺激に対する50%反応閾値を、被験薬投与前、投与開始から1及び5時間後に測定した。

測定は、Chaplanら（Journal of Neuroscience Methods、53巻、1号、55-63頁、1994年）及びDixonら（Annual Review of Pharmacology and Toxicology、20巻、441-462頁、1980年）の方法に準じ、フォン・フライフィラメント（von Frey filament、North Coast Medical Inc.製）を用いて行った。8本のフィラメント〔刺激荷重（g）：0.4、0.6、1.0、2.0、4.0、6.0、8.0、15.0〕のうち、2.0gのフィラメントより開始し、軽度にフィラメントが湾曲する程度の力で2～3秒間、足底に対し垂直に当て、後肢が逃避反応を示した場合を陽性反応とした。また、フィラメントを除去した瞬間に逃避した場合も陽性とした。陽性反応がみられた場合は1つ下の、反応がなかった場合は1つ上の強さのフィラメントで同様に刺激し、反応が陰性から陽性へ又は陽性から陰性へと変化した時点を最初の2反応とした。その後4回連続して同様のup-down法により刺激を行った。合計6回の刺激に対する反応を用いて、機械刺激

に対する50%反応閾値を測定し、各群の平均値±標準誤差を算出した。なお、陽性反応がないまま15.0gの刺激まで行った場合は15.0g、陽性反応が0.4gまで続いた場合は0.25gを各々の50%反応閾値とした。被験薬投与1時間後又は5時間後の50%反応閾値のうち高い方の50%反応閾値について、正常閾値を15として、下記の式により、50%反応閾値の回復率（%）を算出した。上記試験結果の一例を表6及び表7に示す。

50%反応閾値の回復率（%）＝（被験薬投与1時間後又は5時間後の50%反応閾値－被験薬投与前の50%反応閾値）÷（正常閾値－被験薬投与前の50%反応閾値）×100

[0096]

[表6]

被験薬	50%反応閾値の回復率 (%)
化合物 1	5 8. 2
化合物 2	2 3. 5
化合物 4	4 3. 7
化合物 5	4 1. 6
化合物 6	3 3. 8
化合物 7	4 5. 2
化合物 8	4 9. 7
化合物 9	3 5. 6
化合物 1 0	4 4. 6
化合物 1 2	4 9. 7
化合物 1 3	2 3. 2
化合物 1 4	2 6. 0
化合物 1 5	3 4. 2
化合物 1 6	3 8. 6
化合物 1 7	3 0. 6
化合物 1 8	4 8. 9
化合物 1 9	1 9. 8
化合物 2 0	2 6. 9
化合物 2 1	3 4. 8
化合物 2 2	2 9. 7
化合物 2 3	3 3. 0
化合物 2 4	4 9. 7
化合物 2 5	5 5. 3
化合物 2 6	2 4. 1
化合物 2 7	6 9. 1
化合物 2 8	2 0. 3
化合物 2 9	4 2. 8
化合物 3 0	2 2. 6
化合物 3 1	2 2. 9
化合物 3 2	5 1. 1
化合物 3 3	3 3. 4
化合物 3 4	3 5. 5

[0097] [表7]

被験薬	50%反応閾値の回復率 (%)
化合物 3 5	4 1. 2
化合物 3 6	4 2. 0
化合物 3 7	2 2. 4
化合物 3 8	5 5. 5
化合物 3 9	1 6. 6
化合物 4 0	6 1. 6
化合物 4 1	8 1. 5
化合物 4 2	4 5. 8
化合物 4 3	3 1. 3
化合物 4 4	4 2. 6
化合物 4 5	3 3. 3
化合物 4 6	5 3. 7
化合物 4 7	5 4. 5
化合物 4 8	5 6. 4

[0098] 表 6 及び 7 から、本発明化合物は、パクリタキセル投与による知覚過敏に対して優れた改善作用が認められ、抗がん剤投与による副作用の軽減作用を有することが示された。また、本発明化合物は、抗がん剤として、白金製剤であるオキサリプラチンを用いた場合においても、タキサン系のパクリタキセルを用いた場合と同様に、知覚過敏に対して優れた改善作用が認められる。

[0099] 試験例 2 MAPキナーゼの活性化（リン酸化）の評価

本発明化合物について、ウエスタンイムノブロッティングにより、MAPキナーゼ（ERK1/2）の活性化を以下のように測定した。

胎仔17日齢のラット大脳皮質から神経細胞を分散し、該神経細胞を、5%牛胎仔血清を含むダルベコ改変イーグル培地（DMEM）で1日培養した。無血清培地（B27supplement添加Neurobasal、インビトロジェン（株）社）に培養液を交換し、ポリオルニチンコートした培養シャーレにて2-4万個/cm²の密度で神経細胞を培養した。

[0100] 3日後、本発明化合物を添加して30分間培養を継続した。その後、氷上でTr

is-HCl緩衝液をベースとする脱リン酸化酵素阻害剤を含む液で細胞を回収した。得られた細胞抽出液のタンパク質濃度をBCA Protein Assay Kit（タカラバイオ（株）社）を用いて定量し、一定量のタンパク質（MAPキナーゼ測定用には $3\mu\text{g}$ 、リン酸化MAPキナーゼ測定用には $5\mu\text{g}$ ）をポリアクリルアミドゲルで電気泳動した。泳動後のゲルからPVDF膜へタンパク質を転写し、1次抗体の抗MAPキナーゼ抗体（セルシグナリングテクノロジー社）と抗リン酸化MAPキナーゼ抗体（セルシグナリングテクノロジー社）をそれぞれ用いてウェスタンブロッティングを実施した。

[0101] 次いで、2次抗体のアルカリフォスファターゼ標識抗ウサギIgG抗体（プロメガ（株）社）と反応させて酵素活性を発色させ、MAPキナーゼ（MAPK）及びリン酸化MAPキナーゼ（pMAPK）を測定した。

なお、本発明化合物は、0.1%DMSOに溶解し、 $250\mu\text{g/mL}$ の濃度に調整した。対照（Control）は、0.1%DMSOを添加した。

[0102] 上記で得られた電気泳動ゲルのバンドの濃度をImage J（（株）バイオアーツ社）を用いて強度を算出し数値化した。対照のMAPKの数値で本発明化合物を用いた時のMAPKの数値を割り、また対照のpMAPKの数値で本発明化合物を用いた時のpMAPKの数値を割って、対照に対する本発明化合物を用いた時のMAPKの比率及び対照に対する本発明化合物を用いた時のpMAPKの比率を求めた。次いで、得られた対照に対するpMAPKの比率を得られた対照に対するMAPKの比率で割り、MAPKに対するpMAPKの比率を求めた。結果の一例を表8乃至表10に示す。

[0103]

[表8]

	MAPKに対するpMAPKの比率
対照	1. 0 0
化合物 4	1. 4 7
化合物 7	1. 6 2
化合物 1 8	1. 2 8

[0104] [表9]

	MAPKに対するpMAPKの比率
対照	1. 0 0
化合物 6	1. 7 1
化合物 1 4	2. 0 8
化合物 2 0	1. 2 7
化合物 2 3	1. 3 0
化合物 2 4	2. 5 8

[0105] [表10]

	MAPKに対するpMAPKの比率
対照	1. 0 0
化合物 2	1. 2 8
化合物 1 3	1. 6 3
化合物 2 1	1. 5 4
化合物 2 6	1. 4 8
化合物 2 7	1. 4 4

[0106] 表8乃至10より、本発明化合物は、対照に比べ、高いMAPキナーゼの活性化（リン酸化）を示し、神経栄養因子様の作用を有することが示された。

[0107] 試験例3 マイルドストレス負荷におけるMAPキナーゼの活性化（リン酸化）の評価

本発明化合物について、慢性マイルドストレス誘導性うつ病モデルマウスを用いて、ウエスタンイムノブロッティングにより、MAPキナーゼ（ERK1/2）の活性化レベルを以下のように測定した。

（1）慢性マイルドストレス誘導性うつ病モデルマウスの作製及び被験薬の投与

7週齢ddY系雌性マウス（n=8~12）に、次の操作を行った。（A）15分間の強制水泳後、2日間正常飼育する。（B）傾斜させたケージで2日間飼育後、1日間正常飼育する。（C）ケージの床敷きを濡らして1日間飼育後、1日間正常飼育する。（D）180回転/分の速度で回転するケージで1日間飼育後、1日間正常飼育する。（A）～（D）を1回行った後、さらに、（B）～（D）を2回繰り返した。このように、合計3週間にわたりストレスを負荷して、慢性マイルドストレス誘導性うつ病モデルマウスを作製した。この間、毎日1回、3週間にわたって、被験薬として本発明化合物をPBS又はDMSO等を含むPBS溶媒に溶解して経口投与した。

[0108] （2）MAPキナーゼ及びリン酸化MAPキナーゼの測定

上記の慢性マイルドストレス負荷後の行動解析（尾懸垂試験及び明暗試験）が終了した後、脳から海馬を摘出した。海馬とその湿重量の19倍量の破砕液（1%Nonidet P40〔登録商標〕、1%デオキシコール酸ナトリウム、2mM EDTA、0.1%sodium dodecyl sulfate (SDS)、0.15M NaCl、10mg/mL aprotinin、10mg/mL leupeptin、50 mM NaF、1mMオルトバナジン酸ナトリウム、1mM phenylmethanesulfonyl fluoride (PMSF)を含む20mMトリス塩酸緩衝液（pH 7.4）：RIPAバッファー）をマイクロチューブ（1.5mL）にとり、超音波破砕した。その後、当該チューブを30分間氷上で静置してから遠心（1400×g、15分）し、上清をタンパク質抽出液とした。タンパク質抽出液に1/3量の電気泳動用サン

プルバッファー（0.2 M トリス塩酸緩衝液（pH 7.2）、8% SDS、40% glycerol、bromophenol blue (BPB)）、1/10量の2-mercaptoethanolを加え、95℃で5分間加熱処理し、10%ポリアクリルアミドゲルでSDS電気泳動を行った。

[0109] MAPキナーゼ（MAPK）及びリン酸化MAPキナーゼ（pMAPK）についてそれぞれイムノブロット解析を行い、各々 2 μ g、5 μ gの組織抽出タンパク質を電気泳動した。その後、ゲルからPVDF膜へタンパク質を転写した。転写後のPVDF膜は5%スキムミルクを含む液でブロッキング後、抗MAPK抗体、抗pMAPK抗体の各1000倍希釈と一晩4℃で反応させた。次いで二次抗体（アルカリフォスファターゼ標識抗マウスIgG抗体（5000倍希釈））と反応させ、最後にアルカリフォスファターゼの基質を加えた液で数分間インキュベートして発色させた。各バンドの染色強度を数値化し、MAPKに対するpMAPKの比率を求めた（n=4~7）。なお、有意差検定は、Dunnett's testで行った。

[0110] 上記試験の結果、正常動物対照群のMAPKに対するpMAPKの比率は 1.26 ± 0.11 であり、マイルドストレス負荷動物対照群での同比率は 0.56 ± 0.04 で有意に低下した。本発明化合物を投与した群における同比率は、化合物10投与群（1000 μ g/kg）が 1.00 ± 0.04 、化合物12投与群（500 μ g/kg）が 1.09 ± 0.04 であり、本発明化合物はマイルドストレス負荷動物対照群で低下したMAPKのリン酸化を有意に上昇させ、神経栄養因子様の作用を有することが示された。

[0111] 試験例4 マイルドストレス負荷におけるCREBの活性化（リン酸化）の評価

本発明化合物について、慢性マイルドストレス誘導性うつ病モデルマウスを用いて、ウェスタンブロッティングにより、シグナル伝達経路がMAPK（ERK 1/2）の下流に位置し、神経細胞の機能や記憶・学習能に重要な役割を果たす転写因子CREBの活性化レベル（CREBに対するリン酸化CREB（pCREB）の比率）を、上記試験例3と同様に測定した（n=3~8）。ただし、一次抗体（抗CREB抗体、抗pCREB抗体）は1000倍希釈、二次抗体は10000倍希釈で反応させた。

[0112] 上記試験の結果、正常動物対照群のCREBに対するpCREBの比率は 0.95 ± 0.09 であり、マイルドストレス負荷動物対照群での同比率は 0.50 ± 0.07 で有意に

低下した。本発明化合物を投与した群の同比率は、化合物10投与群（1000 $\mu\text{g/kg}$ ）が 0.94 ± 0.10 、化合物12投与群（500 $\mu\text{g/kg}$ ）が 1.08 ± 0.14 であり、本発明化合物はMAPKのリン酸化の場合と同様に、マイルドストレス負荷動物対照群で低下したpCREBの比率を有意に上昇させ、神経栄養因子様の作用を有することが示された。

[0113] 試験例5 マイルドストレス負荷に伴う抑うつ症状の抑制効果の評価

上記試験例3（1）の慢性マイルドストレス誘導性うつ病モデルマウスに被験薬として本発明化合物を投与した後、尾懸垂試験により抑うつ症状の抑制効果の評価を行った。すなわち、マウスの尾の先端から1cm離れた場所を手でつかみ、床から10cmの高さで支えて、6分間観察し、抑うつ症状の指標となる無動時間の長さを測定した。なお、有意差検定は、Dunnett's testで行った。

[0114] 上記尾懸垂試験の結果、正常動物対照群の無動時間は 73.16 ± 9.20 秒であり、マイルドストレス負荷動物対照群の無動時間は 157.01 ± 11.97 秒と有意に延長された。本発明化合物12を500 $\mu\text{g/kg}$ の用量で投与した群の無動時間は 69.26 ± 16.41 秒であり、有意に抑うつ症状の抑制効果を示した。また、本発明化合物10を1000 $\mu\text{g/kg}$ の用量で投与した群の無動時間は 96.03 ± 25.24 秒であり、抑うつ症状の抑制が見られた。

[0115] 試験例6 マイルドストレス負荷に伴う不安症状の抑制効果の評価

上記試験例3（1）の慢性マイルドストレス誘導性うつ病モデルマウスに被験薬として本発明化合物を投与した後、明暗試験により不安症状の抑制効果の評価を行った。すなわち、高さ50cm、縦50cm、横25cmの明室と暗室の2つから成る木製の長方形の装置を用い、暗室にマウスを置き自由に探索させ、その後5分間にわたって明室に侵入した回数、明室に滞在した時間を計測した。本試験は、マウスが暗い場所を好む傾向があり、明るい場所に留まりにくい習性を持つが、好奇心から探索行動を起こし、明室に侵入するという性質を利用して、マウスの不安レベルを評価する試験である。なお、有意差検定は、Dunnett's testで行った。

[0116] 上記明暗試験の結果、正常動物対照群の明室滞在時間は110.74±5.29秒で

あったのに対し、マイトラスト負荷対照群の明室滞在時間は74.72±4.09秒と有意に低下した。本発明化合物12を500 $\mu\text{g/kg}$ の用量で投与した群の明室滞在時間は108.70±12.06秒であり、有意に不安症状の抑制効果を示した。また、本発明化合物10を1000 $\mu\text{g/kg}$ の用量で投与した群の明室滞在時間は107.05±8.29秒であり、不安症状の抑制が見られた。

[0117] 試験例7 変形性関節症モデルラットに対する鎮痛作用の評価

変形性関節症 (Osteoarthritis; OA) のモデル動物であるモノヨード酢酸ナトリウム (MIA) 誘発OAラットを用いて、本発明鎮痛剤の鎮痛作用を調べる以下の実験を行った。

(1) MIA誘発OAラットの作製

6週齢雄性Wistar系ラットの機械刺激に対する50%反応閾値 (測定方法は後述) を測定して、正常対照群を選別した。正常対照群以外のラットに対し、右膝関節内に生理食塩液で調製したMIAを300 $\mu\text{g}/50 \mu\text{L}$ の用量で単回投与し、左膝関節内には生理食塩液50 μL を投与して、MIA誘発OAラットを作製した。また、正常対照群には、両膝の関節内に生理食塩液50 μL を投与した。

[0118] (2) 群編成

実験動物の6週齢雄性Wistar系ラットは、正常対照群以外については上記(1)のMIA投与の24日後に、機械刺激に対する50%反応閾値 (測定方法は後述) 及び体重を測定して、1群6匹として正常対照群、発症対照群、被験薬投与群の3群に群編成を行った。

[0119] (3) 被験薬の投与

被験薬として本発明化合物を用いた被験薬溶液 (100 $\mu\text{g}/\text{mL}$) は、0.1vol %のジメチルスルホキシド (DMSO) を含むリン酸緩衝生理食塩液 (PBS) で調製した。群編成直後 (MIA投与14日後) に、被験薬投与群には500 $\mu\text{g/kg}$ の用量で被験薬溶液を腹腔内に単回投与した。また、正常対照群及び発症対照群には0.1vol %DMSO含有PBSを腹腔内に単回投与した。

[0120] (4) 機械刺激に対する50%反応閾値の測定（フォン・フライ試験）の結果
試験例1の(2)と同様にフォン・フライ試験を実施し、MIA投与により誘
発されるOAの痛覚過敏に対する50%反応閾値の回復率（%）を算出した。結
果の一例を表11に示す。

[0121] [表11]

被験薬	50%反応閾値の回復率（%）
化合物1	24.2
化合物5	35.8
化合物22	13.2
化合物25	18.9

[0122] 表11から明らかなように、本発明化合物は、MIA投与により誘発されるOA
の痛覚過敏に対して抑制効果を示し、鎮痛剤としての有用性が示された。

産業上の利用可能性

[0123] 上記の薬理試験結果から明らかなように、本発明化合物は、抗がん剤の投
与でラットに生じた機械的刺激に対する痛覚過敏に対して優れた治療効果を
有することが認められた。従って、本発明化合物は、ヒトや動物の四肢末端
のしびれ等の知覚異常や疼痛等の痛覚過敏といった抗がん剤による末梢神経
障害の予防又は治療ための薬剤として有効であり、極めて有用性の高いもの
である。

また、ラット大脳皮質培養神経細胞や慢性マイルドストレス誘導性うつ病
モデルマウスの海馬を用いた評価において、優れたMAPキナーゼリン酸化作用
及びCREBリン酸化作用（神経栄養因子様作用）を示した。さらに、慢性マイ
ルドストレス誘導性うつ病モデルマウスを用いた各種試験において、抑うつ
症状や不安症状を改善する作用が示された。従って、本発明化合物は、認知
症、アルツハイマー病、パーキンソン病、糖尿病性ニューロパシー、うつ病

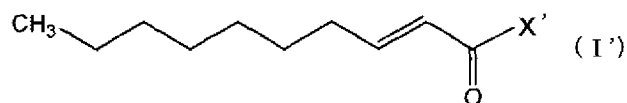
、緑内障、自閉症スペクトラム等の予防又は治療剤、脊髄損傷の修復剤として有用であることが期待される。

また、本発明化合物は、OAモデルであるMIA誘発OAラットを用いた動物実験において、優れた鎮痛効果や痛覚過敏抑制効果を有するものである。従って、本発明化合物は、種々の疼痛疾患、例えば、OA等による疼痛の予防又は治療剤として有用性の高いものである。

請求の範囲

[請求項1] 下記一般式（I'）で表されるトランス-2-デセン酸誘導体又はその薬学的に許容される塩。

[化1]



[式中、X' は、

(a) カルボキシル若しくはアルコキシカルボニルで置換されている1-ピロリジル、

(b) 3-チアゾリジル、

(c) アルキル、オキソ、ヒドロキシ、アルコキシ、カルボキシル、アルコキシカルボニル、アルキルアミノ、アルキルアミノアルキル、フェニル、カルボキシアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、シアノ若しくはハロゲンフェニルで置換されているピペリジノ、

(d) チオモルホリノ、

(e) アルキル、カルボキシアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、アルキルアミノアルキル、シクロアルキル、ピペリジノアルキル、フェニルアルキル、ピリジル、ピリミジル、カルボキシフェニルアルキル若しくはアルコキシカルボニルフェニルアルキルで置換されていてもよい1-ピペラジル、

(f) アルキルアミノ、ハロゲン、アルコキシ、アルキル、ヒドロキシ、カルボキシアルコキシ若しくはアルコキシカルボニルアルコキシで置換されていてもよいフェニルで置換されている1-ピペラジル、

(g) アルキル若しくはアルキルアミノアルキルで置換されていてもよい1,4-ジアゼパニル、又は、

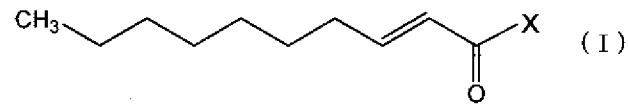
(h) カルボキシモルホリノ

を表す。]

- [請求項2] X' がカルボキシル若しくはアルコキシカルボニルで置換されている1-ピロリジルである請求項1記載のトランス-2-デセン酸誘導体又はその薬学的に許容される塩。
- [請求項3] X' が3-チアゾリジル、チオモルホリノ又はカルボキシモルホリノである請求項1記載のトランス-2-デセン酸誘導体又はその薬学的に許容される塩。
- [請求項4] X' がアルキル、オキソ、ヒドロキシ、アルコキシ、カルボキシル、アルコキシカルボニル、アルキルアミノ、アルキルアミノアルキルフェニル、カルボキシアリル、アルコキシカルボニルアルキル、シアノ若しくはハロゲンフェニルで置換されているピペリジノである請求項1記載のトランス-2-デセン酸誘導体又はその薬学的に許容される塩。
- [請求項5] X' がアルキル、カルボキシアリル、アルコキシカルボニルアルキル、アルキルアミノアルキル、シクロアルキル、ピペリジノアルキル、フェニルアルキル、ピリジル、ピリミジル、カルボキシフェニルアルキル若しくはアルコキシカルボニルフェニルアルキルで置換されていてもよい1-ピペラジルである請求項1記載のトランス-2-デセン酸誘導体又はその薬学的に許容される塩。
- [請求項6] X' がアルキルアミノ、ハロゲン、アルコキシ、アルキル、ヒドロキシ、カルボキシアリル若しくはアルコキシカルボニルアルコキシで置換されていてもよいフェニルで置換されている1-ピペラジルである請求項1記載のトランス-2-デセン酸誘導体又はその薬学的に許容される塩。
- [請求項7] X' がアルキル若しくはアルキルアミノアルキルで置換されていてもよい1,4-ジアゼパニルである請求項1記載のトランス-2-デセン酸誘導体又はその薬学的に許容される塩。
- [請求項8] 下記一般式（1）で表されるトランス-2-デセン酸誘導体及びその薬学的に許容される塩の少なくとも一種を有効成分として含有する医薬

。

[化2]



[式中、Xは、

(a) カルボキシル若しくはアルコキシカルボニルで置換されていてもよい1-ピロリジル、

(b) 3-チアゾリジル、

(c) アルキル、オキソ、ヒドロキシ、アルコキシ、カルボキシル、アルコキシカルボニル、アルキルアミノ、アルキルアミノアルキル、フェニル、カルボキシアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、シアノ若しくはハロゲンフェニルで置換されていてもよいピペリジノ、

(d) カルボキシルで置換されていてもよいモルホリノ、

(e) チオモルホリノ、

(f) アルキル、カルボキシアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、アルキルアミノアルキル、シクロアルキル、ピペリジノアルキル、フェニルアルキル、ピリジル、ピリミジル、カルボキシフェニルアルキル若しくはアルコキシカルボニルフェニルアルキルで置換されていてもよい1-ピペラジル、

(g) アルキルアミノ、ハロゲン、アルコキシ、アルキル、ヒドロキシ、カルボキシアルコキシ若しくはアルコキシカルボニルアルコキシで置換されていてもよいフェニルで置換されている1-ピペラジル、

(h) 1-アゼパニル、又は、

(i) アルキル若しくはアルキルアミノアルキルで置換されていてもよい1,4-ジアゼパニル

を表す。]

[請求項9]

少なくとも1種の抗がん剤を含む薬剤の投与により生じる末梢神経障

害の予防又は治療剤である請求項 8 記載の医薬。

[請求項10] 神経変性疾患の予防又は治療剤である請求項 8 記載の医薬。

[請求項11] 精神疾患の予防又は治療剤である請求項 8 記載の医薬。

[請求項12] 前記精神疾患がうつ病、不安障害（神経症）又は自閉症スペクトラムである請求項 1 1 記載の医薬。

[請求項13] 疼痛疾患に対する鎮痛剤である請求項 8 記載の医薬。

[請求項14] 注射剤である請求項 8 乃至 1 3 のいずれか一項記載の医薬。

[請求項15] 経口剤である請求項 8 乃至 1 3 のいずれか一項記載の医薬。

[請求項16] 外用剤である請求項 8 乃至 1 3 のいずれか一項記載の医薬。