

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6569671号
(P6569671)

(45) 発行日 令和1年9月4日 (2019.9.4)

(24) 登録日 令和1年8月16日 (2019.8.16)

(51) Int.Cl.

F I

C O 7 D 401/06 (2006.01)

C O 7 D 401/06 C S P

C O 7 D 403/06 (2006.01)

C O 7 D 403/06

A 6 1 P 25/04 (2006.01)

A 6 1 P 25/04

A 6 1 P 29/00 (2006.01)

A 6 1 P 29/00

A 6 1 P 21/00 (2006.01)

A 6 1 P 21/00

請求項の数 10 (全 88 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2016-520708 (P2016-520708)
 (86) (22) 出願日 平成28年2月26日 (2016.2.26)
 (86) 国際出願番号 PCT/JP2016/055814
 (87) 国際公開番号 W02016/136944
 (87) 国際公開日 平成28年9月1日 (2016.9.1)
 審査請求日 平成30年9月13日 (2018.9.13)
 (31) 優先権主張番号 特願2015-38809 (P2015-38809)
 (32) 優先日 平成27年2月27日 (2015.2.27)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関
 日本国 (JP)

(73) 特許権者 000003159
 東レ株式会社
 東京都中央区日本橋室町2丁目1番1号
 (74) 代理人 100091096
 弁理士 平木 祐輔
 (74) 代理人 100118773
 弁理士 藤田 節
 (74) 代理人 100168893
 弁理士 岩崎 正路
 (72) 発明者 新井 唯正
 神奈川県鎌倉市手広6丁目10番1号 東
 レ株式会社 基礎研究センター内
 (72) 発明者 盛田 康弘
 神奈川県鎌倉市手広6丁目10番1号 東
 レ株式会社 基礎研究センター内
 最終頁に続く

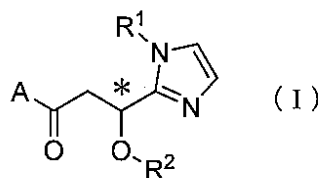
(54) 【発明の名称】 環状アミン誘導体及びその医薬用途

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

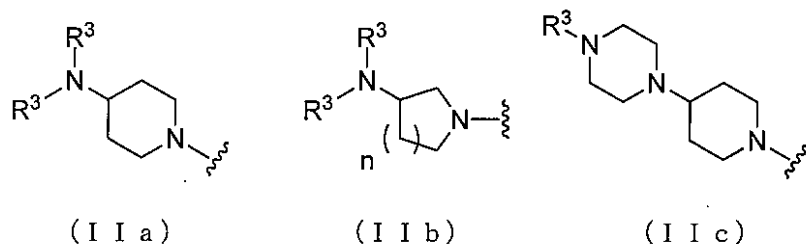
一般式 (I) で示される環状アミン誘導体又はその薬理学的に許容される塩。

【化1】



[式中、*を付した炭素は不斉炭素であり、Aは、一般式 (I I a)、(I I b) 又は (I I c) で示される基を表し、

【化 2】



R^1 は、ハロゲン原子で置換されていてもよい、メチル基又はエチル基を表し、 R^2 は、水素原子又は炭素数 2～5 のアルキルカルボニル基を表し、 R^3 は、それぞれ独立して、メチル基又はエチル基を表し、 n は、1 又は 2 を表す。]

【請求項 2】

A は、一般式 (II a) で示される基である、請求項 1 記載の環状アミン誘導体又はその薬理学的に許容される塩。

【請求項 3】

A は、一般式 (II b) 又は (II c) で示される基である、請求項 1 記載の環状アミン誘導体又はその薬理学的に許容される塩。

【請求項 4】

A は、一般式 (II a) で示される基であり、* を付した不斉炭素の立体化学は、S 配置である、請求項 1 記載の環状アミン誘導体又はその薬理学的に許容される塩。

【請求項 5】

R^1 は、フッ素原子で置換されていてもよい、メチル基又はエチル基である、請求項 1～4 のいずれか一項記載の環状アミン誘導体又はその薬理学的に許容される塩。

【請求項 6】

R^1 は、メチル基、エチル基、ジフルオロメチル基又は 2, 2, 2-トリフルオロエチル基である、請求項 1～4 のいずれか一項記載の環状アミン誘導体又はその薬理学的に許容される塩。

【請求項 7】

請求項 1～6 のいずれか一項記載の環状アミン誘導体又はその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する、医薬。

【請求項 8】

請求項 1～6 のいずれか一項記載の環状アミン誘導体又はその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する、鎮痛薬。

【請求項 9】

請求項 1～6 のいずれか一項記載の環状アミン誘導体又はその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する、神経障害性疼痛治療薬。

【請求項 10】

請求項 1～6 のいずれか一項記載の環状アミン誘導体又はその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する、線維筋痛症治療薬。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、環状アミン誘導体及びその医薬用途に関する。

【背景技術】

【0002】

痛みとは、組織の損傷が引き起こされる時又はその可能性がある時に生じる不快な感覚や不快な情動を伴う体験のことである。痛みは、その原因により、主に、侵害受容性疼痛、神経障害性疼痛又は心因性疼痛に分類される。また、原因不明の痛みとして、線維筋痛症が知られている。

【0003】

神経障害性疼痛とは、末梢又は中枢神経系そのものの機能異常による病的な痛みであり、侵害受容器が侵害刺激を受けていないにもかかわらず、神経組織の直接的な損傷や圧迫等によって生じる疼痛のことをいう。神経障害性疼痛の治療薬としては、抗痙攣薬、抗うつ薬、抗不安薬又は抗てんかん薬（ガバペンチン若しくはプレガバリン等）が使用されている。

【0004】

線維筋痛症とは、全身の疼痛を主症状とし、精神神経症状や自律神経系の症状を副症状とする疾患である。線維筋痛症の治療薬としては、米国及び日本で承認されているプレガバリン、米国で承認されているデュロキセチン及びミルナシプランが主に使用されている。線維筋痛症の治療薬として承認されていない非ステロイド性抗炎症薬、オピオイド化合物、抗うつ薬、抗痙攣薬及び抗てんかん薬についても使用されている。ただし、非ステロイド性抗炎症薬及びオピオイド化合物の治療効果は、一般的に低いとされている（非特許文献1）。

10

【0005】

その一方で、特許文献1には、ある種の置換ピペリジン類が強心活性を有していることが開示されている。特許文献2には、イミダゾール誘導体がFXa阻害作用を示すことが開示されている。特許文献3には、置換ピペリジン類が超過体重又は肥満に対して薬効を有する可能性が示唆されている。特許文献4には、イミダゾール誘導体が鎮痛作用を示すことが開示されている。

20

【先行技術文献】

【特許文献】

【0006】

【特許文献1】 仏国特許発明第2567885号明細書

【特許文献2】 特開2006-008664号公報

【特許文献3】 国際公開第2003/031432号

【特許文献4】 国際公開第2013/147160号

【非特許文献】

【0007】

【非特許文献1】 Pain and Therapy、2013年、第2巻、p. 87-104

30

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0008】

しかしながら、従来の神経障害性疼痛の治療薬による治療では、中枢性の副作用（めまい、悪心又は嘔吐等）が高い頻度で伴う。長期投与を可能にするには、新たな神経障害性疼痛治療薬の開発が望まれている。

【0009】

また、線維筋痛症の治療薬として承認されているプレガバリン、デュロキセチン及びミルナシプランであっても、線維筋痛症に対する治療効果は臨床的に満足のいくものではなく、患者間における薬効差も大きい。そのため、薬理活性が強く、広範囲の患者に対して治療効果を発揮する新たな線維筋痛症治療薬の開発が切望されている。

40

【0010】

なお、特許文献1に記載の置換ピペリジン類については、偏頭痛への有効性がある旨の示唆がされており、特許文献4に記載のイミダゾール誘導体については、鎮痛作用を有することが開示されている。しかしながら、本願で鎮痛作用を明らかにした化合物自体の開示や鎮痛作用と化学構造との関連性についての示唆は一切ない。特許文献2に記載のイミダゾール誘導体及び特許文献3に記載の置換ピペリジン類については、鎮痛作用を有する可能性すら開示も示唆もされていない。

【0011】

50

そこで本発明は、痛み、特に神経障害性疼痛及び／又は線維筋痛症に対して鎮痛作用を示す化合物を提供することを目的とする。

【課題を解決するための手段】

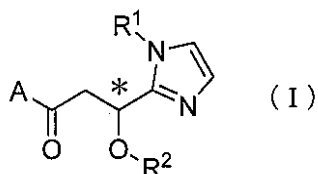
【0012】

本発明者らは上記課題を解決するために鋭意研究を重ねた結果、痛み、特に神経障害性疼痛及び／又は線維筋痛症に対して強い鎮痛作用を有する環状アミン誘導体を見出すに至った。

【0013】

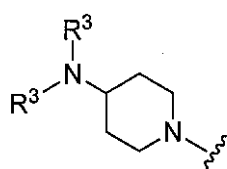
すなわち、本発明は、下記の一般式（I）で示される環状アミン誘導体又はその薬理的に許容される塩を提供する。

【化1】

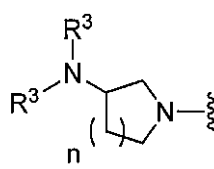


[式中、*を付した炭素は不斉炭素であり、Aは、一般式（I I a）、（I I b）又は（I I c）で示される基を表し、

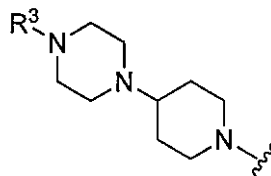
【化2】



(I I a)



(I I b)



(I I c)

R¹は、ハロゲン原子で置換されていてもよい、メチル基又はエチル基を表し、R²は、水素原子又は炭素数2～5のアルキルカルボニル基を表し、R³は、それぞれ独立して、メチル基又はエチル基を表し、nは、1又は2を表す。]

【0014】

上記の環状アミン誘導体は、Aが一般式（I I a）で示される基であることが好ましく、その際、R¹は、フッ素原子で置換されていてもよい、メチル基又はエチル基であることがより好ましく、R¹は、メチル基、エチル基、ジフルオロメチル基又は2, 2, 2-トリフルオロエチル基であることがさらに好ましい。これらに限定することで、鎮痛作用を高めることができる。

【0015】

また、上記の環状アミン誘導体は、Aが一般式（I I b）又は（I I c）で示される基であることが好ましく、その際、R¹は、フッ素原子で置換されていてもよい、メチル基又はエチル基であることがより好ましく、R¹は、メチル基、エチル基、ジフルオロメチル基又は2, 2, 2-トリフルオロエチル基であることがさらに好ましい。これらに限定することで、鎮痛作用を高めることができる。

【0016】

また、上記の環状アミン誘導体は、Aが一般式（I I a）で示される基であり、*を付した不斉炭素の立体化学は、S配置であることが好ましく、その際、R¹は、フッ素原子で置換されていてもよい、メチル基又はエチル基であることがより好ましく、R¹は、メチル基、エチル基、ジフルオロメチル基又は2, 2, 2-トリフルオロエチル基であることがさらに好ましい。これらに限定することで、鎮痛作用をさらに高めることができる。

【0017】

また本発明は、上記の一般式（I）で示される環状アミン誘導体又はその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する医薬を提供する。

【0018】

上記医薬は、鎮痛薬であることが好ましく、特に神経障害性疼痛治療薬又は線維筋痛症治療薬であることがより好ましい。

【0019】

また本発明は、上記の一般式（I）で示される環状アミン誘導体又はその薬理学的に許容される塩、及び薬理学的に許容される賦形剤等を含有する医薬組成物を提供する。

【0020】

また本発明は、医薬として使用するための、上記の一般式（I）で示される環状アミン誘導体又はその薬理学的に許容される塩を提供する。

10

【0021】

また本発明は、疼痛の治療に使用するための、上記の一般式（I）で示される環状アミン誘導体又はその薬理学的に許容される塩を提供する。疼痛は、神経障害性疼痛又は線維筋痛症であることが好ましい。

【0022】

また本発明は、疼痛を治療するための、上記の一般式（I）で示される環状アミン誘導体又はその薬理学的に許容される塩の使用を提供する。疼痛は、神経障害性疼痛又は線維筋痛症であることが好ましい。

【0023】

20

また本発明は、疼痛の治療用医薬の製造における、上記の一般式（I）で示される環状アミン誘導体又はその薬理学的に許容される塩の使用を提供する。疼痛は、神経障害性疼痛又は線維筋痛症であることが好ましい。

【0024】

また本発明は、疼痛を治療する方法であって、治療の必要のある患者に治療有効量の上記の一般式（I）で示される環状アミン誘導体又はその薬理学的に許容される塩を投与することを含む方法を提供する。疼痛は、神経障害性疼痛又は線維筋痛症であることが好ましい。

【発明の効果】

【0025】

30

本発明の環状アミン誘導体又はその薬理学的に許容される塩は、痛み、特に神経障害性疼痛及び線維筋痛症に対して強い鎮痛作用を示す。

【図面の簡単な説明】

【0026】

【図1】マウス坐骨神経部分結紮モデルに対する実施例1の化合物の効果を示した図である（経口投与）。

【図2】マウス坐骨神経部分結紮モデルに対する実施例2の化合物の効果を示した図である（経口投与）。

【図3】マウス坐骨神経部分結紮モデルに対する実施例3の化合物の効果を示した図である（経口投与）。

40

【図4】マウス坐骨神経部分結紮モデルに対する実施例4の化合物の効果を示した図である（経口投与）。

【図5】マウス坐骨神経部分結紮モデルに対する実施例5の化合物の効果を示した図である（経口投与）。

【図6】マウス坐骨神経部分結紮モデルに対する実施例7の化合物の効果を示した図である（経口投与）。

【図7】マウス坐骨神経部分結紮モデルに対する実施例8の化合物の効果を示した図である（経口投与）。

【図8】マウス坐骨神経部分結紮モデルに対する実施例9の化合物の効果を示した図である（経口投与）。

50

【図 9】マウス坐骨神経部分結紮モデルに対する実施例 10 の化合物の効果を示した図である（経口投与）。

【図 10】マウス坐骨神経部分結紮モデルに対する実施例 11 の化合物の効果を示した図である（経口投与）。

【図 11】マウス坐骨神経部分結紮モデルに対する実施例 12 の化合物の効果を示した図である（経口投与）。

【図 12】マウス坐骨神経部分結紮モデルに対する実施例 13 の化合物の効果を示した図である（経口投与）。

【図 13】ラット線維筋痛症モデルに対する実施例 11 の化合物の効果を示した図である（経口投与）。

10

【図 14】マウス坐骨神経部分結紮モデルに対する比較例 1 の化合物の効果、及び、比較として、図 10 に記載の実施例 11 の化合物の効果を示した図である（経口投与）。

【図 15】マウス坐骨神経部分結紮モデルに対する比較例 3～6 の化合物の効果、及び、比較として、図 10 に記載の実施例 11 の化合物の効果を示した図である（経口投与）。

【図 16】ラット線維筋痛症モデルに対する比較例 1 の化合物の効果、及び、比較として、図 13 に記載の実施例 11 の化合物の効果を示した図である（経口投与）。

【図 17】カンクイザルにおける実施例 11 の化合物の血漿中濃度推移を示した図である（静脈内投与及び経口投与）。

【図 18】カンクイザルにおける比較例 2 の化合物の血漿中濃度推移を示した図である（静脈内投与及び経口投与）。

20

【発明を実施するための形態】

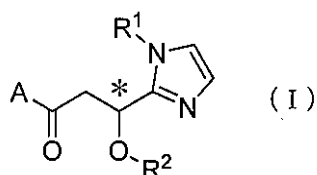
【0027】

本明細書で使用する次の用語は、特に断りがない限り、下記の定義の通りである。

【0028】

本発明の環状アミン誘導体は、下記の一般式（I）で示されることを特徴としている。

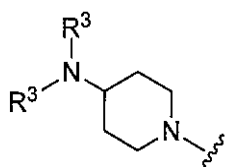
【化 3】



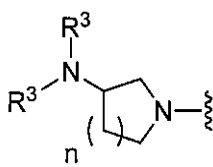
30

[式中、*を付した炭素は不斉炭素であり、Aは、一般式（I I a）、（I I b）又は（I I c）で示される基を表し、

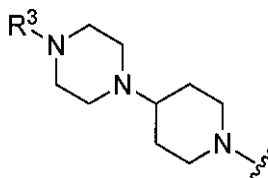
【化 4】



(I I a)



(I I b)



(I I c)

40

R¹ は、ハロゲン原子で置換されていてもよい、メチル基又はエチル基を表し、R² は、水素原子又は炭素数 2～5 のアルキルカルボニル基を表し、R³ は、それぞれ独立して、メチル基又はエチル基を表し、n は、1 又は 2 を表す。]

【0029】

上記の環状アミン誘導体は、A が、一般式（I I a）で示される基であることが好まし

50

く、 R^1 が、フッ素原子で置換されていてもよい、メチル基又はエチル基であることが好ましく、 R^1 が、メチル基、エチル基、ジフルオロメチル基又は2, 2, 2-トリフルオロエチル基であることがより好ましい。

【0030】

また、上記の環状アミン誘導体は、Aが、一般式(I Ib)又は(I Ic)で示される基であることが好ましく、 R^1 が、フッ素原子で置換されていてもよい、メチル基又はエチル基であることが好ましく、 R^1 が、メチル基、エチル基、ジフルオロメチル基又は2, 2, 2-トリフルオロエチル基であることがより好ましい。

【0031】

また、上記の環状アミン誘導体は、Aが一般式(I Ia)で示される基であることが好ましく、*を付した不斉炭素の立体化学がS配置であることが好ましく、その際、 R^1 が、フッ素原子で置換されていてもよい、メチル基又はエチル基であることが好ましく、 R^1 が、メチル基、エチル基、ジフルオロメチル基又は2, 2, 2-トリフルオロエチル基であることがより好ましい。

10

【0032】

本発明の上記の環状アミン誘導体の一実施形態では、Aは、一般式(I Ia)で示される基であり、 R^1 は、フッ素原子で置換されていてもよい、メチル基又はエチル基を表し、 R^2 は、水素原子又は炭素数2～5のアルキルカルボニル基を表し、 R^3 は、それぞれ独立して、メチル基又はエチル基を表す。本実施形態では、*を付した不斉炭素の立体化学がS配置であることが好ましい。

20

【0033】

本発明の上記の環状アミン誘導体の一実施形態では、Aは、一般式(I Ia)で示される基であり、 R^1 は、メチル基、エチル基、ジフルオロメチル基又は2, 2, 2-トリフルオロエチル基を表し、 R^2 は、水素原子又は炭素数2～5のアルキルカルボニル基を表し、 R^3 は、それぞれ独立して、メチル基又はエチル基を表す。本実施形態では、*を付した不斉炭素の立体化学がS配置であることが好ましい。

【0034】

本発明の上記の環状アミン誘導体の一実施形態では、Aは、一般式(I Ia)で示される基であり、 R^1 は、メチル基又は2, 2, 2-トリフルオロエチル基を表し、 R^2 は、水素原子又は炭素数2のアルキルカルボニル基を表し、 R^3 は、メチル基を表す。本実施形態では、*を付した不斉炭素の立体化学がS配置であることが好ましい。

30

【0035】

本発明の上記の環状アミン誘導体の一実施形態では、Aは、一般式(I Ib)で示される基であり、 R^1 は、フッ素原子で置換されていてもよい、メチル基又はエチル基を表し、 R^2 は、水素原子又は炭素数2～5のアルキルカルボニル基を表し、 R^3 は、それぞれ独立して、メチル基又はエチル基を表し、nは、1又は2を表す。本実施形態では、*を付した不斉炭素の立体化学がS配置であることが好ましい。

【0036】

本発明の上記の環状アミン誘導体の一実施形態では、Aは、一般式(I Ib)で示される基であり、 R^1 は、メチル基、エチル基、ジフルオロメチル基又は2, 2, 2-トリフルオロエチル基を表し、 R^2 は、水素原子又は炭素数2～5のアルキルカルボニル基を表し、 R^3 は、それぞれ独立して、メチル基又はエチル基を表し、nは、1又は2を表す。本実施形態では、*を付した不斉炭素の立体化学がS配置であることが好ましい。

40

【0037】

本発明の上記の環状アミン誘導体の一実施形態では、Aは、一般式(I Ib)で示される基であり、 R^1 は、メチル基又は2, 2, 2-トリフルオロエチル基を表し、 R^2 は、水素原子又は炭素数2のアルキルカルボニル基を表し、 R^3 は、メチル基を表し、nは、1又は2を表す。本実施形態では、*を付した不斉炭素の立体化学がS配置であることが好ましい。

【0038】

50

本発明の上記の環状アミン誘導体の一実施形態では、Aは、一般式(I I c)で示される基であり、R¹は、フッ素原子で置換されていてもよい、メチル基又はエチル基を表し、R²は、水素原子又は炭素数2～5のアルキルカルボニル基を表し、R³は、メチル基又はエチル基を表す。本実施形態では、*を付した不斉炭素の立体化学がS配置であることが好ましい。

【0039】

本発明の上記の環状アミン誘導体の一実施形態では、Aは、一般式(I I c)で示される基であり、R¹は、メチル基、エチル基、ジフルオロメチル基又は2, 2, 2-トリフルオロエチル基を表し、R²は、水素原子又は炭素数2～5のアルキルカルボニル基を表し、R³は、メチル基又はエチル基を表す。本実施形態では、*を付した不斉炭素の立体化学がS配置であることが好ましい。

10

【0040】

本発明の上記の環状アミン誘導体の一実施形態では、Aは、一般式(I I c)で示される基であり、R¹は、メチル基又は2, 2, 2-トリフルオロエチル基を表し、R²は、水素原子又は炭素数2のアルキルカルボニル基を表し、R³は、メチル基を表す。本実施形態では、*を付した不斉炭素の立体化学がS配置であることが好ましい。

【0041】

「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子を意味する。

【0042】

「ハロゲン原子で置換されていてもよい、メチル基又はエチル基」とは、水素原子が、それぞれ独立に、上記のハロゲン原子で置換されていてもよい、メチル基又はエチル基を意味する。例えば、メチル基若しくはエチル基又はジフルオロメチル基、2-フルオロエチル基、2-クロロエチル基、2, 2-ジフルオロエチル基若しくは2, 2, 2-トリフルオロエチル基が挙げられる。

20

【0043】

「炭素数2～5のアルキルカルボニル基」とは、炭素数1～4の直鎖状、分岐鎖状又は環状の飽和炭化水素基がカルボニル基に結合した基を意味する。例えば、アセチル基、n-プロピオニル基、n-ブチリル基、イソブチリル基又はバレリル基が挙げられる。

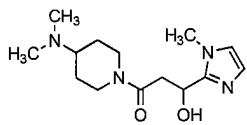
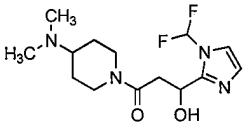
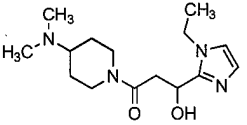
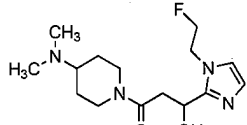
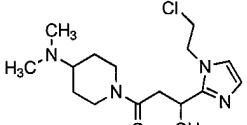
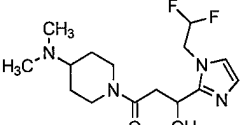
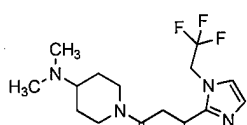
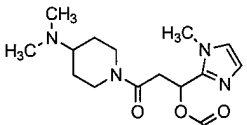
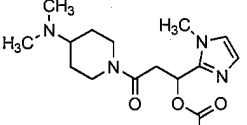
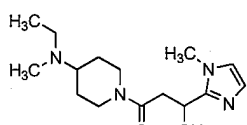
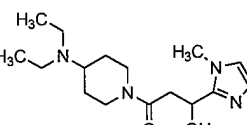
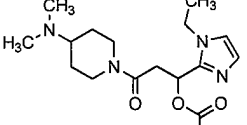
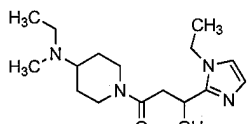
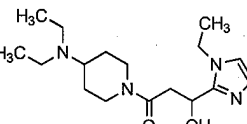
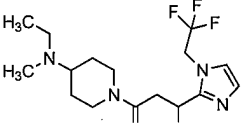
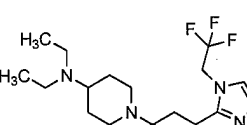
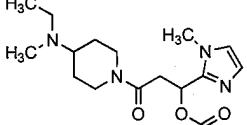
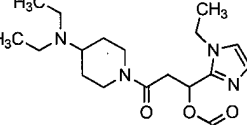
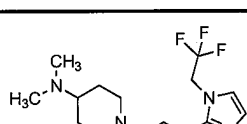
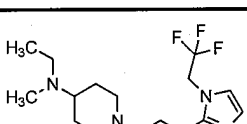
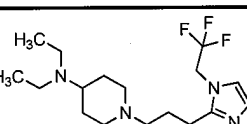
【0044】

上記の一般式(I)で示される環状アミン誘導体(以下、環状アミン誘導体(I))の好ましい化合物の具体例を表1-1及び表1-2に示すが、本発明はこれらに限定されるものではない。

30

【0045】

【表 1 - 1】

構造式	構造式	構造式
		
		
		
		
		
		
		

10

20

30

【 0 0 4 6 】

【表 1 - 2】

構造式	構造式	構造式

【0047】

なお、環状アミン誘導体（I）が、鏡像異性体、立体異性体等の異性体を含有する場合には、いずれか一方の異性体及びそれらの混合物も環状アミン誘導体（I）に包含される。また、コンホメーションによる異性体が発生する場合があるが、このような異性体及びそれらの混合物も環状アミン誘導体（I）に含まれる。目的とする異性体は、公知の方法又はそれに準ずる方法によって得ることができる。例えば、環状アミン誘導体（I）に鏡像異性体が存在する場合には、環状アミン誘導体（I）から分割された鏡像異性体も環状アミン誘導体（I）に包含される。

【0048】

10

20

30

40

50

目的とする鏡像異性体は、公知の手段（例えば、光学活性な合成中間体を用いるか、又は、最終物のラセミ混合物に対し、公知の方法又はそれに準ずる方法（例えば、光学分割）を用いる）により得ることができる。

【0049】

また本発明は、環状アミン誘導体（I）のプロドラッグ又は薬理的に許容される塩が含まれる。環状アミン誘導体（I）のプロドラッグとは、生体内で酵素的又は化学的に、環状アミン誘導体（I）に変換される化合物である。環状アミン誘導体（I）のプロドラッグの活性本体は、環状アミン誘導体（I）であるが、環状アミン誘導体（I）のプロドラッグそのものが活性を有していてもよい。

【0050】

環状アミン誘導体（I）のプロドラッグとしては、例えば、環状アミン誘導体（I）の水酸基が、アルキル化、リン酸化又はホウ酸化された化合物が挙げられる。これらの化合物は、公知の方法に従って、環状アミン誘導体（I）から合成することができる。

【0051】

また、環状アミン誘導体（I）のプロドラッグは、公知文献（「医薬品の開発」、広川書店、1990年、第7巻、p. 163～198及びProgress in Medicine、第5巻、1985年、p. 2157～2161）に記載の生理的条件下で、環状アミン誘導体（I）に変化するものであってもよい。

【0052】

環状アミン誘導体（I）は、同位元素で標識されていてもよく、標識される同位元素としては、例えば、 ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{15}O 、 ^{18}O 及び／又は ^{125}I が挙げられる。

【0053】

環状アミン誘導体（I）の薬理的に許容される塩としては、例えば、塩酸塩、硫酸塩、リン酸塩若しくは臭化水素酸塩等の無機酸塩；又はシュウ酸塩、マロン酸塩、クエン酸塩、フマル酸塩、乳酸塩、リンゴ酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、マレイン酸塩、グルコン酸塩、安息香酸塩、サリチル酸塩、キシナホ酸塩、パモ酸塩、アスコルビン酸塩、アジピン酸塩、メタンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩若しくはケイ皮酸塩等の有機酸塩が挙げられる。さらに、これらの塩は、水和物、溶媒和物又は結晶多形を形成してもよい。

【0054】

環状アミン誘導体（I）は、以下に記載する製造方法に従って合成できる。なお、以下の製造方法により得られた環状アミン誘導体（I）は、公知の手段（例えば、溶媒抽出、再結晶及び／又はクロマトグラフィー）によって単離精製でき、公知の方法又はそれに準ずる方法によって目的とする塩に変換できる。環状アミン誘導体（I）が塩の状態で得られた場合には、公知の方法又はそれに準ずる方法によって、環状アミン誘導体（I）又は目的とする他の塩に変換できる。

【0055】

以下に記載する製造方法の各反応において、原料化合物が水酸基、アミノ基又はカルボキシル基を有する場合、これらの基に保護基が導入されていてもよく、反応後に必要に応じて保護基を脱保護することにより目的化合物を得ることができる。

【0056】

水酸基の保護基としては、例えば、トリチル基、炭素数7～10のアラルキル基（例えば、ベンジル基）又は置換シリル基（例えば、トリメチルシリル基、トリエチルシリル基又はtert-ブチルジメチルシリル基）が挙げられる。

【0057】

アミノ基の保護基としては、例えば、炭素数2～6のアシルカルボニル基（例えば、アセチル基）、ベンゾイル基、炭素数2～8のアシルオキシカルボニル基（例えば、tert-ブトキシカルボニル基又はベンジルオキシカルボニル基）、炭素数7～10のアラルキル基（例えば、ベンジル基）又はフタロイル基が挙げられる。

【0058】

カルボキシル基の保護基としては、例えば、炭素数1～6のアルキル基（例えば、メチル基、エチル基又はtert-ブチル基）又は炭素数7～10アラルキル基（例えば、ベンジル基）が挙げられる。

【0059】

保護基の脱保護は、保護基の種類によって異なるが、公知の方法（例えば、Greene, T. W.、「Greene's Protective Groups in Organic Synthesis」、Wiley-Interscience社）又はこれに準ずる方法に従って行うことができる。

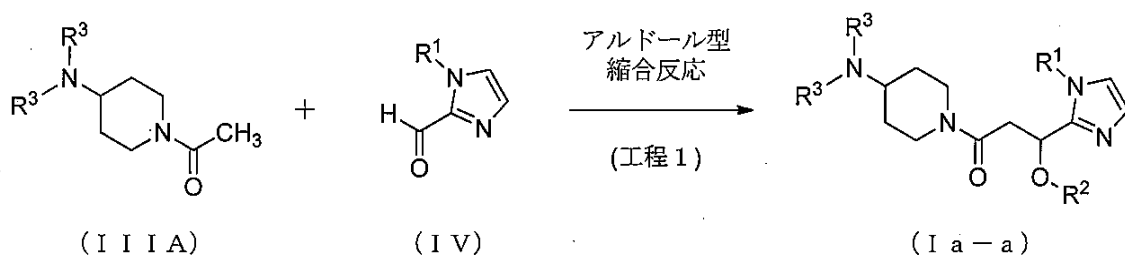
【0060】

10

1. 化合物(Ia)の製造：

1-1. 化合物(Ia-a)の製造方法：

【化5】



20

[式中、各記号は、上記の定義と同義である。]

【0061】

(工程1)

環状アミン誘導体(I)のうち、Aが一般式(IIa)で示される基である化合物(Ia-a)は、例えば、塩基存在下、化合物(IIIA)と化合物(IV)とのアルドール型縮合反応により得られる。

【0062】

アルドール型縮合反応に用いる化合物(IIIA)及び化合物(IV)は、市販品をそのまま用いることができるが、例えば、以下に記載する製造方法に従って合成できる。

30

【0063】

アルドール型縮合反応に用いる塩基としては、例えば、リチウムジイソプロピルアミド、カリウムtert-ブトキシド、水素化ナトリウム、フェニルリチウム又はtert-ブチルリチウムが挙げられる。

【0064】

アルドール型縮合反応における塩基の使用量は、1モルの化合物(IIIA)に対して0.5～10モルが好ましく、0.8～5モルがより好ましい。

【0065】

アルドール型縮合反応における化合物(IV)の使用量は、1モルの化合物(IIIA)に対して0.5～3モルが好ましく、0.8～1.5モルがより好ましい。

40

【0066】

アルドール型縮合反応は、一般に溶媒中で行われる。反応を阻害しない溶媒が適宜選択される。このような溶媒としては、例えば、ジクロロメタン、クロロホルム若しくは1,2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類；又はテトラヒドロフラン若しくは1,4-ジオキサン等のエーテル類が挙げられる。これらの混合溶媒を用いてもよい。

【0067】

アルドール型縮合反応における反応温度は、-78℃～100℃が好ましく、-78℃～50℃がより好ましい。

【0068】

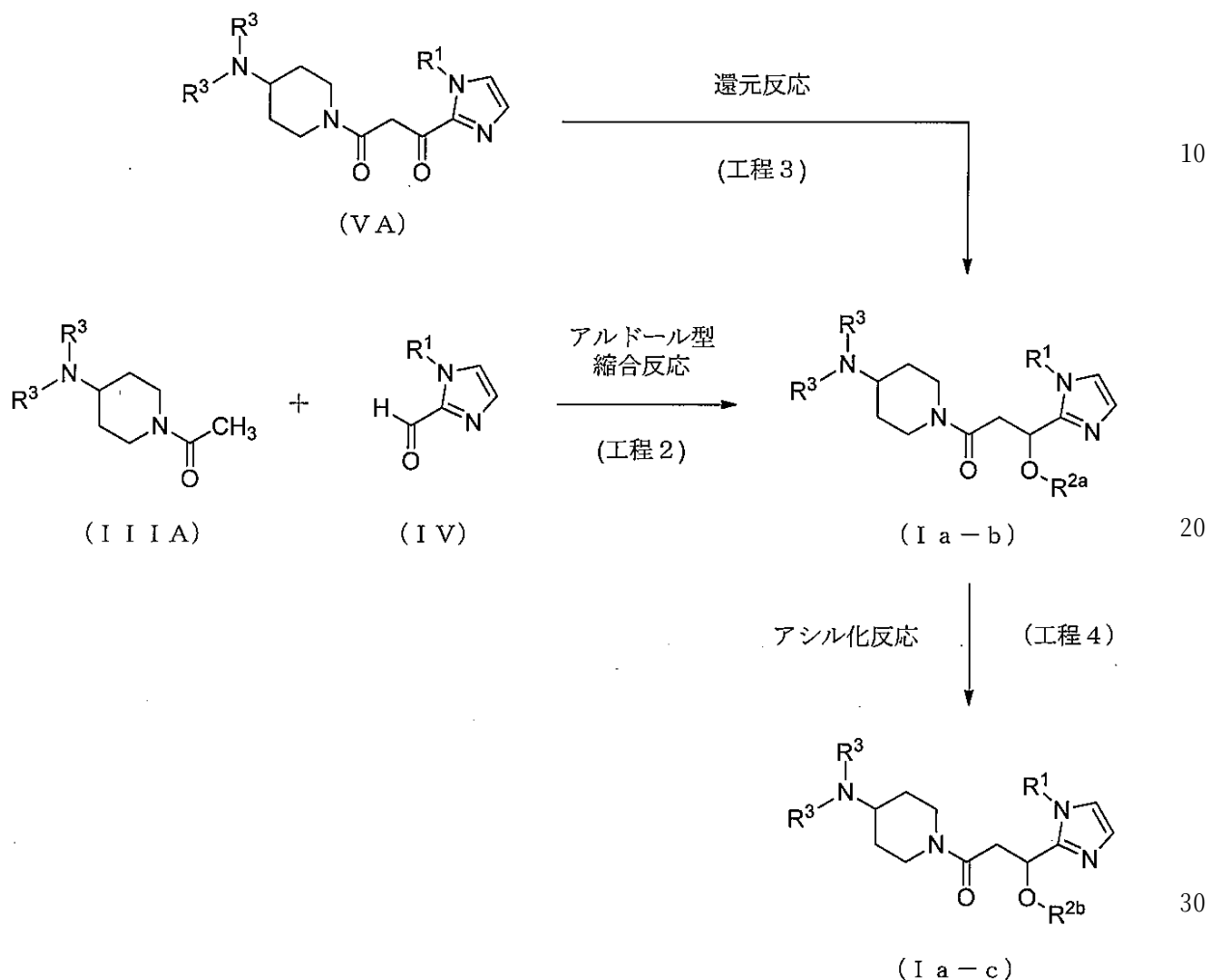
50

アルドール型縮合反応における反応時間は、反応条件によっても異なるが、5分間～48時間が好ましく、30分間～24時間がより好ましい。

【0069】

1-2. 化合物 (I a-b) 及び (I a-c) の製造方法：

【化6】



[式中、 R^{2a} は、水素原子を表し、 R^{2b} は、炭素数 2～5 のアルキルカルボニル基を表し、その他の各記号は、上記の定義と同義である。]

【0070】

(工程 2)

環状アミン誘導体 (I) のうち、A が一般式 (II a) で示される基であり、かつ、 R^2 が水素原子である化合物 (I a-b) は、例えば、塩基存在下、化合物 (IIIA) と化合物 (IV) とのアルドール型縮合反応により得られる。

【0071】

アルドール型縮合反応に用いる化合物 (IIIA) 及び化合物 (IV) は、市販品をそのまま用いることができるが、例えば、以下に記載する製造方法に従って合成できる。

【0072】

アルドール型縮合反応に用いる塩基としては、例えば、リチウムジイソプロピルアミド、カリウム *tert*-ブトキシド、水素化ナトリウム、フェニルリチウム又は *tert*-ブチルリチウムが挙げられる。

【0073】

アルドール型縮合反応における塩基の使用量は、1モルの化合物 (IIIA) に対して 0.5～10モルが好ましく、0.8～5モルがより好ましい。

【0074】

アルドール型縮合反応における化合物 (I V) の使用量は、1モルの化合物 (I I I A) に対して0.5～3モルが好ましく、0.8～1.5モルがより好ましい。

【0075】

アルドール型縮合反応は、一般に溶媒中で行われる。反応を阻害しない溶媒が適宜選択される。このような溶媒としては、例えば、ジクロロメタン、クロロホルム若しくは1, 2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類；又はテトラヒドロフラン若しくは1, 4-ジオキサン等のエーテル類が挙げらる。これらの混合溶媒を用いてもよい。

【0076】

アルドール型縮合反応における反応温度は、 -78°C ～ 100°C が好ましく、 -78°C ～ 50°C がより好ましい。 10

【0077】

アルドール型縮合反応における反応時間は、反応条件によっても異なるが、5分間～48時間が好ましく、30分間～24時間がより好ましい。

【0078】

(工程3)

環状アミン誘導体 (I) のうち、Aが一般式 (I I a) で示される基であり、かつ、 R^2 が水素原子である化合物 (I a-b) は、化合物 (V A) の還元反応により得られる。

【0079】

還元反応に用いる化合物 (V A) は、例えば、以下に記載する製造方法に従って合成できる。 20

【0080】

還元反応に用いる還元剤としては、例えば、水素化ホウ素リチウム、水素化ホウ素ナトリウム、ジイソブチルアルミニウムヒドリド、リチウムアルミニウムヒドリド、リチウムトリエチルヒドリド、ナトリウムビス (2-メトキシエトキシ) アルミニウムヒドリド又はボラン錯体が挙げられる。

【0081】

還元反応における還元剤の使用量は、1モルの化合物 (V A) に対して0.5～10モルが好ましく、0.8～5モルがより好ましい。

【0082】

還元反応は、一般に溶媒中で行われる。反応を阻害しない溶媒が適宜選択される。このような溶媒としては、例えば、オクタン、ヘキサン、ベンゼン若しくはトルエン等の炭化水素類；テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、エチレングリコールジメチルエーテル若しくはジエチルエーテル等のエーテル類；又はメタノール、エタノール若しくは2-プロパノール等のアルコール類が挙げられる。これらの混合溶媒を用いてもよい。

【0083】

還元反応における反応温度は、 -78°C ～ 150°C が好ましく、 -78°C ～ 100°C がより好ましい。

【0084】

還元反応における反応時間は、反応条件によっても異なるが、5分間～72時間が好ましく、30分間～24時間がより好ましい。 40

【0085】

(工程4)

環状アミン誘導体 (I) のうち、Aが一般式 (I I a) で示される基であり、かつ、 R^2 が炭素数2～5のアルキルカルボニル基である化合物 (I a-c) は、例えば、塩基存在下、化合物 (I a-b) の、炭素数2～5のカルボン酸のハロゲン化物又は酸無水物等のアシル化剤を用いるアシル化反応により得られる。

【0086】

アシル化反応には、化合物 (I a-b) 及びその塩を用いることができる。この場合の塩としては、例えば、上記の薬理学的に許容される塩と同様のものが挙げられる。 50

【0087】

アシル化反応に用いる塩基としては、例えば、ピリジン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン又はN，N－ジメチルアミノピリジンが挙げられる。

【0088】

アシル化反応における塩基の使用量は、1モルの化合物（I a－b）に対して0.5～10モルが好ましく、0.8～5モルがより好ましい。

【0089】

アシル化反応に用いるアシル化剤は、市販品をそのまま用いることができる。

【0090】

アシル化反応におけるアシル化剤の使用量は、1モルの化合物（I a－b）に対して0.5～10モルが好ましく、0.8～5モルがより好ましい。 10

【0091】

アシル化反応は、一般に溶媒中で行われる。反応を阻害しない溶媒が適宜選択される。このような溶媒としては、例えば、ピリジン等の芳香族アミン類；ジクロロメタン、クロロホルム若しくは1，2－ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類；テトラヒドロフラン若しくは1，4－ジオキサン等のエーテル類；又はアセトニトリル若しくはプロピオニトリル等の脂肪族ニトリル類が挙げられる。これらの混合溶媒を用いてもよい。ピリジン等の芳香族アミン類を溶媒として選択した場合は、塩基非存在下にてアシル化反応を行うこともできる。

【0092】

アシル化反応における反応温度は、－40℃～100℃が好ましく、－20℃～80℃がより好ましい。 20

【0093】

アシル化反応における反応時間は、反応条件によっても異なるが、5分間～72時間が好ましく、30分間～24時間がより好ましい。

【0094】

1－3. 化合物（I a－a）、（I a－b）及び（I a－c）の塩化工程：

化合物（I a－a）、（I a－b）及び（I a－c）の薬理学的に許容される塩は、例えば、化合物（I a－a）、（I a－b）又は（I a－c）の、酸を用いる塩化反応により得られる。 30

【0095】

塩化反応に用いる酸としては、例えば、塩酸、硫酸、リン酸若しくは臭化水素酸等の無機酸；又はシュウ酸、マロン酸、クエン酸、フマル酸、乳酸、リンゴ酸、コハク酸、酒石酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、マレイン酸、グルコン酸、安息香酸、サリチル酸、キシナホ酸、パモ酸、アスコルビン酸、アジピン酸、メタンスルホン酸、p－トルエンスルホン酸若しくはケイ皮酸等の有機酸が挙げられる。

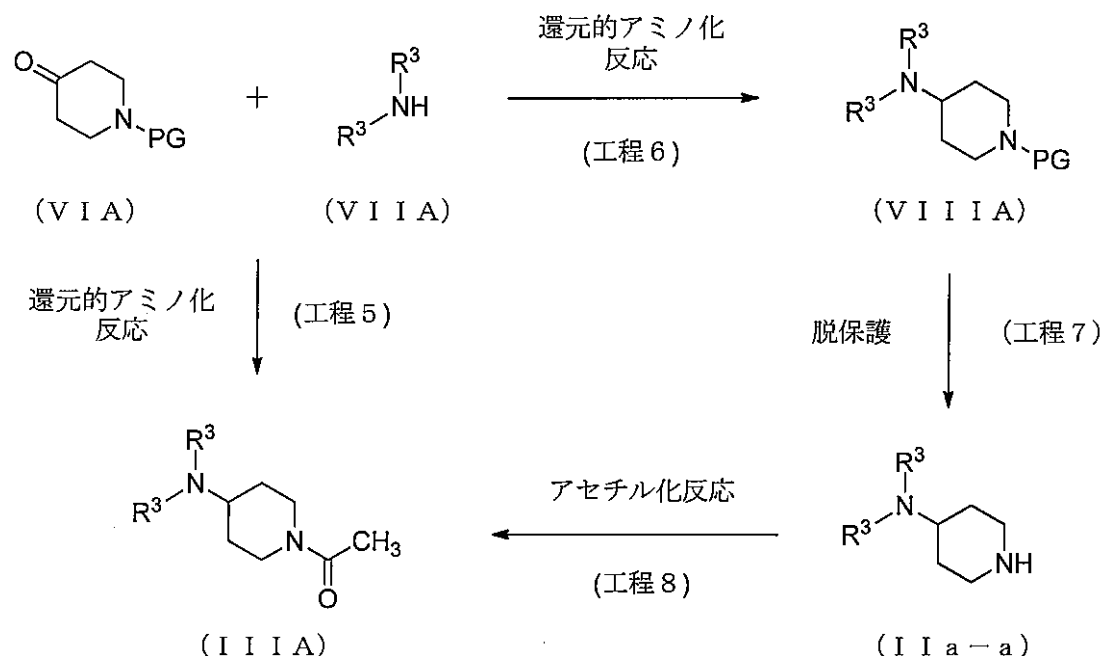
【0096】

塩化反応は、一般に溶媒中で行われる。反応を阻害しない溶媒が適宜選択される。このような溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール若しくは2－プロパノール等の脂肪族アルコール類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1，4－ジオキサン若しくはエチレングリコールジメチルエーテル等のエーテル類；N，N－ジメチルホルムアミド若しくはN－メチルピロリドン等のアミド類；ジメチルスルホキシド等のスルホキシド類；アセトニトリル若しくはプロピオニトリル等の脂肪族ニトリル類；アセトン若しくは2－ブタノン等のケトン類；酢酸エチル、酢酸メチル若しくは酢酸n－ブチル等のエステル類；又は水が挙げられる。これらの混合溶媒を用いてもよい。 40

【0097】

2. 化合物（I I I A）の製造：

【化 7】



[式中、PGは、保護基を表し、その他の各記号は、上記の定義と同義である。]

【0098】

(工程5)

化合物(IIIA)は、PGがアセチル基である化合物(VIA)と化合物(VIIA)との還元的アミノ化反応により得られる。

【0099】

還元的アミノ化反応に用いる化合物(VIA)及び化合物(VIIA)は、市販品をそのまま用いることができる。

【0100】

還元的アミノ化反応は、公知の方法(例えば、Journal of Organic Chemistry、2003年、第68巻、p. 770-779)又はこれに準ずる方法に従って行うことができる。

【0101】

(工程6)

化合物(VIIIA)は、化合物(VIA)と化合物(VIIA)との還元的アミノ化反応により得られる。

【0102】

還元的アミノ化反応に用いる化合物(VIA)及び化合物(VIIA)は、市販品をそのまま用いることができる。

【0103】

還元的アミノ化反応は、公知の方法(例えば、Journal of Organic Chemistry、2003年、第68巻、p. 770-779)又はこれに準ずる方法に従って行うことができる。

【0104】

(工程7)

化合物(IIa-a)は、化合物(VIIIA)の脱保護により得られる。

【0105】

保護基の脱保護は、保護基の種類によって異なるが、公知の方法(例えば、Greene, T. W., 「Greene's Protective Groups in O

10

20

30

40

50

rganic Synthesis」、Wiley-Interscience社)又はこれに準ずる方法に従って行うことができる。

【0106】

(工程8)

化合物(IIIA)は、化合物(IIa-a)のアセチル化反応により得られる。

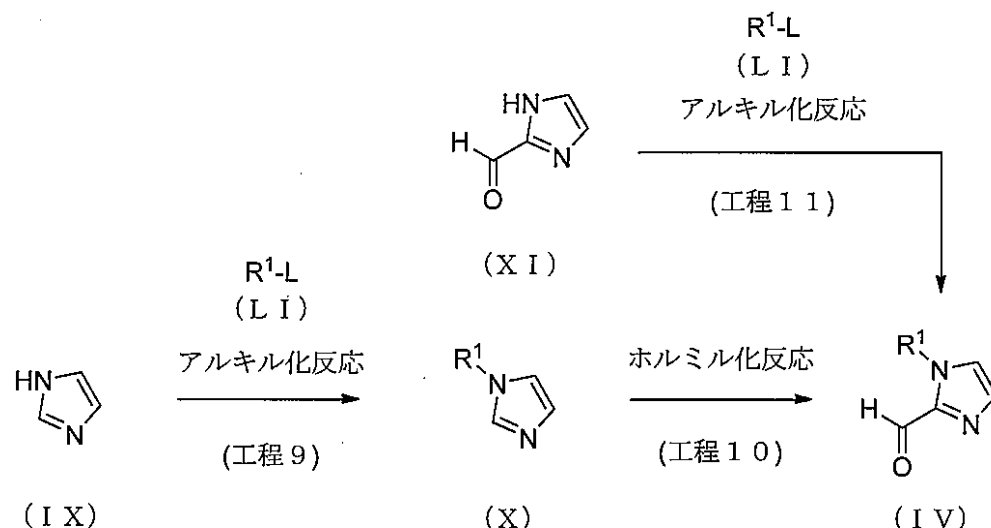
【0107】

アセチル化反応は、公知の方法(例えば、Greene, T. W.、「Greene's Protective Groups in Organic Synthesis」、Wiley-Interscience社)又はこれに準ずる方法に従って行うことができる。

【0108】

3. 化合物(IV)の製造:

【化8】



[式中、Lは、脱離基を表し、その他の各記号は、上記の定義と同義である。]

【0109】

(工程9)

化合物(X)は、化合物(IX)の塩基による脱プロトン化後にアルキル化試薬(LI)を作用させるアルキル化反応により得られる。

【0110】

アルキル化反応に用いる化合物(IX)は、市販品をそのまま用いることができる。

【0111】

アルキル化反応に用いる塩基としては、例えば、水素化ナトリウム若しくは水素化カリウム等のアルカリ金属水素化物類；又はn-ブチルリチウム、sec-ブチルリチウム若しくはtert-ブチルリチウム等のブチルリチウム類が挙げられる。

【0112】

アルキル化反応における塩基の使用量は、1モルの化合物(IX)に対して0.5~3モルが好ましく、0.8~2モルがより好ましい。

【0113】

アルキル化反応に用いるアルキル化試薬(LI)は、市販品をそのまま用いることができる。

【0114】

アルキル化反応におけるアルキル化試薬(LI)の使用量は、1モルの化合物(IX)に対して0.5~10モルが好ましく、0.8~5モルがより好ましい。

【0115】

アルキル化反応は、一般に溶媒中で行われる。反応を阻害しない溶媒が適宜選択される。このような溶媒としては、例えば、テトラヒドロフラン若しくは1, 4-ジオキサン等のエーテル類；N, N-ジメチルホルムアミド若しくはN-メチルピロリドン等のアミド類；又はアセトニトリル若しくはプロピオニトリル等の脂肪族ニトリル類が挙げられる。これらの混合溶媒を用いてもよい。

【0116】

アルキル化反応における反応温度は、 -20°C ～ 150°C が好ましく、 $0\sim100^{\circ}\text{C}$ がより好ましい。

【0117】

アルキル化反応における反応時間は、反応条件によっても異なるが、5分間～72時間
10
が好ましく、30分間～48時間がより好ましい。

【0118】

(工程10)

化合物(I V)は、化合物(X)の塩基による脱プロトン化後にホルミル基導入試薬を作用させるホルミル化反応により得られる。

【0119】

ホルミル化反応に用いる化合物(X)は、市販品をそのまま用いることができるが、例えば、上記の製造方法に従って合成できる。

【0120】

ホルミル化反応に用いる塩基としては、例えば、n-ブチルリチウム、sec-ブチル
20
リチウム又はtert-ブチルリチウムが挙げられる。

【0121】

ホルミル化反応における塩基の使用量は、1モルの化合物(X)に対して0.5～3モルが好ましく、0.8～2モルがより好ましい。

【0122】

ホルミル化反応に用いるホルミル基導入試薬としては、例えば、N, N-ジメチルホルムアミドが挙げられる。N, N-ジメチルホルムアミドは、市販品をそのまま用いることができる。

【0123】

ホルミル化反応におけるホルミル基導入試薬の使用量は、1モルの化合物(X)に対し
30
て0.5～3モルが好ましく、0.8～2モルがより好ましい。

【0124】

ホルミル化反応は、一般に溶媒中で行われる。反応を阻害しない溶媒が適宜選択される。このような溶媒としては、例えば、ヘプタン若しくはヘキサン等の脂肪族炭化水素類；又はテトラヒドロフラン、ジエチルエーテル若しくは1, 4-ジオキサン等のエーテル類が挙げられる。これらの混合溶媒を用いてもよい。

【0125】

ホルミル化反応の脱プロトン化における反応温度は、 $-100\sim0^{\circ}\text{C}$ が好ましく、 $-80\sim-20^{\circ}\text{C}$ がより好ましい。また、ホルミル化反応のホルミル化における反応温度は、 -20°C ～ 150°C が好ましく、 $0\sim100^{\circ}\text{C}$ がより好ましい。
40

【0126】

ホルミル化反応の反応時間は、反応条件によっても異なるが、5分間～72時間が好ましく、30分間～48時間がより好ましい。

【0127】

(工程11)

化合物(I V)は、化合物(X I)の塩基による脱プロトン化後にアルキル化試薬(L I)を作用させるアルキル化反応により得られる。

【0128】

アルキル化反応に用いる化合物(X I)は、市販品をそのまま用いることができる。

【0129】

アルキル化反応に用いる塩基としては、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム若しくは炭酸セシウム等の金属炭酸塩類；又は水酸化ナトリウム若しくは水酸化カリウム等のアルカリ金属水酸化物類が挙げられる。

【0130】

アルキル化反応における塩基の使用量は、1モルの化合物（X I）に対して0.5～3モルが好ましく、0.8～2モルがより好ましい。

【0131】

アルキル化反応に用いるアルキル化試薬（L I）は、市販品をそのまま用いることができる。

【0132】

アルキル化反応におけるアルキル化試薬（L I）の使用量は、1モルの化合物（X I）に対して0.5～3モルが好ましく、0.8～2モルがより好ましい。

【0133】

アルキル化反応は、一般に溶媒中で行われる。反応を阻害しない溶媒が適宜選択される。このような溶媒としては、例えば、テトラヒドロフラン若しくは1,4-ジオキサン等のエーテル類；N,N-ジメチルホルムアミド若しくはN-メチルピロリドン等のアミド類；又はアセトニトリル若しくはプロピオニトリル等の脂肪族ニトリル類が挙げられる。これらの混合溶媒を用いてもよい。

【0134】

アルキル化反応における反応温度は、-20℃～150℃が好ましく、0～100℃がより好ましい。

【0135】

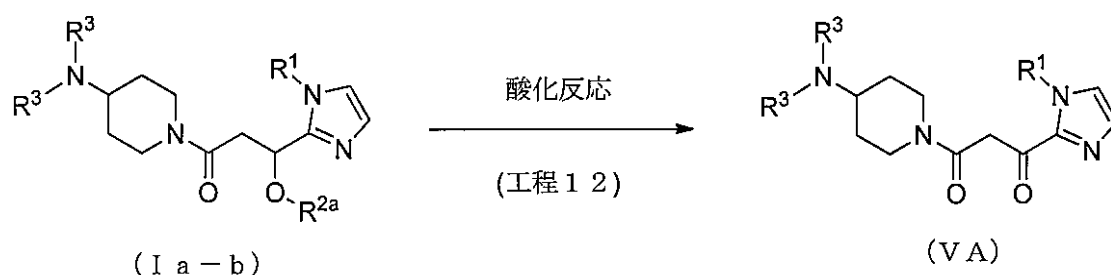
アルキル化反応における反応時間は、反応条件によっても異なるが、5分間～72時間が好ましく、30分間～48時間がより好ましい。

【0136】

4. 化合物（V A）の製造：

4-1. 化合物（V A）の製造方法：

【化9】



[式中、各記号は、上記の定義と同義である。]

【0137】

(工程12)

化合物（V A）は、化合物（I a-b）の酸化反応により得られる。

【0138】

酸化反応に用いる化合物（I a-b）は、上記の製造方法に従って合成できる。

【0139】

酸化反応に用いる酸化剤としては、例えば、二酸化マンガン、三酸化硫黄-ピリジン、活性化ジメチルスルホキシド又はデスマーチン試薬が挙げられる。

【0140】

酸化反応における酸化剤の使用量は、1モルの化合物（I a-b）に対して0.5～50モルが好ましく、0.8～35モルがより好ましい。

【0141】

酸化反応は、一般に溶媒中で行われる。反応を阻害しない溶媒が適宜選択される。このような溶媒としては、例えば、ピリジン等の芳香族アミン類；ジクロロメタン、クロロホルム若しくは1，2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類；テトラヒドロフラン若しくは1，4-ジオキサン等のエーテル類；又はアセトニトリル若しくはプロピオニトリル等の脂肪族ニトリル類が挙げられる。これらの混合溶媒を用いてもよい。

【0142】

酸化反応における反応温度は、 $-78^{\circ}\text{C} \sim 100^{\circ}\text{C}$ が好ましく、 $-78^{\circ}\text{C} \sim 40^{\circ}\text{C}$ がより好ましい。

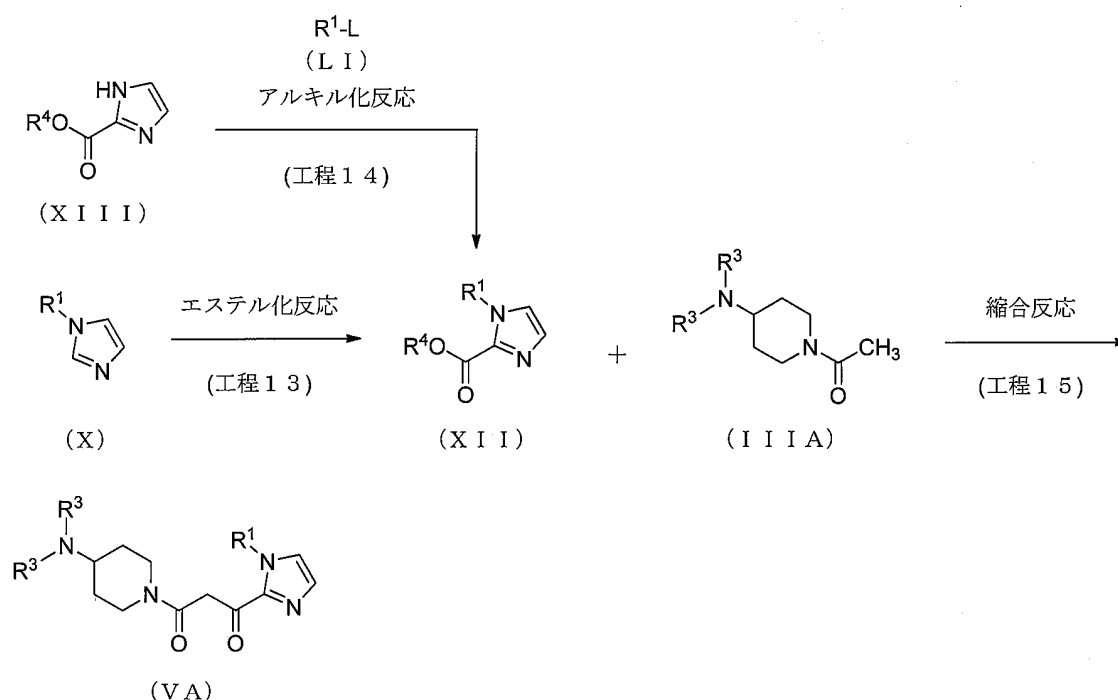
【0143】

酸化反応における反応時間は、反応条件によっても異なるが、5分間～72時間が好ましく、30分間～48時間がより好ましい。

【0144】

4-2. 化合物(VA)の製造方法：

【化10】



[式中、 R^4 は、炭素数1～6のアルキル基又は炭素数7～10アラルキル基を表し、例えば、メチル基、エチル基、 n -プロピル基、 n -ブチル基又はベンジル基が挙げられる。その他の各記号は、上記の定義と同義である。]

【0145】

(工程13)

化合物(XII)は、塩基存在下、化合物(X)の、エステル基導入試薬を用いるエステル化反応により得られる。

【0146】

エステル化反応に用いる化合物(X)は、市販品をそのまま用いることができるが、例えば、上記の製造方法に従って合成できる。

【0147】

エステル化反応に用いる塩基としては、例えば、ピリジン若しくはルチジン等の芳香族アミン類；又はトリエチルアミン、トリイソプロピルアミン、トリブチルアミン、シクロヘキシルジメチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン、 N,N -ジメチルアニリン、 N -メチルピペリジン、 N -メチルピロリジン、 N -メチルモルホリン若しくはジイソプロピルエチルアミン(DIEA)等の第3級アミン類が挙げられる。

【0148】

エステル化反応における塩基の使用量は、1モルの化合物(X)に対して0.5～10モルが好ましく、0.8～5モルがより好ましい。

【0149】

エステル化反応に用いるエステル基導入試薬としては、例えば、クロロギ酸エチル等のハロゲン化ギ酸エステルが挙げられる。クロロギ酸エチルは、市販品をそのまま用いることができる。

【0150】

エステル化反応におけるエステル基導入試薬の使用量は、1モルの化合物(X)に対して0.5～3モルが好ましく、0.8～2モルがより好ましい。

10

【0151】

エステル化反応は、一般に溶媒中で行われる。反応を阻害しない溶媒が適宜選択される。このような溶媒としては、例えば、テトラヒドロフラン若しくは1,4-ジオキサン等のエーテル類；N,N-ジメチルホルムアミド若しくはN-メチルピロリドン等のアミド類；又はアセトニトリル若しくはプロピオニトリル等の脂肪族ニトリル類が挙げられる。これらの混合溶媒を用いてもよい。

【0152】

エステル化反応における反応温度は、-20℃～150℃が好ましく、0～100℃がより好ましい。

【0153】

20

エステル化反応の反応時間は、反応条件によっても異なるが、5分間～72時間が好ましく、30分間～48時間がより好ましい。

【0154】

(工程14)

化合物(XII)は、化合物(XIII)の塩基による脱プロトン化後にアルキル化試薬(LI)を作用させるアルキル化反応により得られる。

【0155】

アルキル化反応に用いる化合物(XIII)は、市販品をそのまま用いることができる。

【0156】

30

アルキル化反応に用いる塩基としては、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム若しくは炭酸セシウム等の金属炭酸塩類；又は水酸化ナトリウム若しくは水酸化カリウム等のアルカリ金属水酸化物類が挙げられる。

【0157】

アルキル化反応における塩基の使用量は、1モルの化合物(XIII)に対して0.5～3モルが好ましく、0.8～2モルがより好ましい。

【0158】

アルキル化反応に用いるアルキル化試薬(LI)は、市販品をそのまま用いることができる。

【0159】

40

アルキル化反応におけるアルキル化試薬(LI)の使用量は、1モルの化合物(XIII)に対して0.5～3モルが好ましく、0.8～2モルがより好ましい。

【0160】

アルキル化反応は、一般に溶媒中で行われる。反応を阻害しない溶媒が適宜選択される。このような溶媒としては、例えば、テトラヒドロフラン若しくは1,4-ジオキサン等のエーテル類；N,N-ジメチルホルムアミド若しくはN-メチルピロリドン等のアミド類；又はアセトニトリル若しくはプロピオニトリル等の脂肪族ニトリル類が挙げられる。これらの混合溶媒を用いてもよい。

【0161】

アルキル化反応における反応温度は、-20℃～150℃が好ましく、0～100℃が

50

より好ましい。

【0162】

アルキル化反応における反応時間は、反応条件によっても異なるが、5分間～72時間が好ましく、30分間～48時間がより好ましい。

【0163】

(工程15)

化合物(VA)は、塩基存在下、化合物(XII)と化合物(IIIA)との縮合反応により得られる。

【0164】

縮合反応に用いる化合物(XII)及び化合物(IIIA)は、市販品をそのまま用いることができるが、例えば、上記の製造方法に従って合成できる。

10

【0165】

縮合反応に用いる塩基としては、例えば、リチウムジイソプロピルアミド、カリウムtert-ブトキシド、水素化ナトリウム、フェニルリチウム又はtert-ブチルリチウムが挙げられる。

【0166】

縮合反応における塩基の使用量は、1モルの化合物(IIIA)に対して0.5～10モルが好ましく、0.8～5モルがより好ましい。

【0167】

縮合反応における化合物(XII)の使用量は、1モルの化合物(IIIA)に対して0.5～3モルが好ましく、0.8～1.5モルがより好ましい。

20

【0168】

縮合反応は、一般に溶媒中で行われる。反応を阻害しない溶媒が適宜選択される。このような溶媒としては、例えば、ジクロロメタン、クロロホルム若しくは1,2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類；又はテトラヒドロフラン若しくは1,4-ジオキサン等のエーテル類が挙げられる。これらの混合溶媒を用いてもよい。

【0169】

縮合反応における反応温度は、-78℃～100℃が好ましく、-78℃～50℃がより好ましい。

【0170】

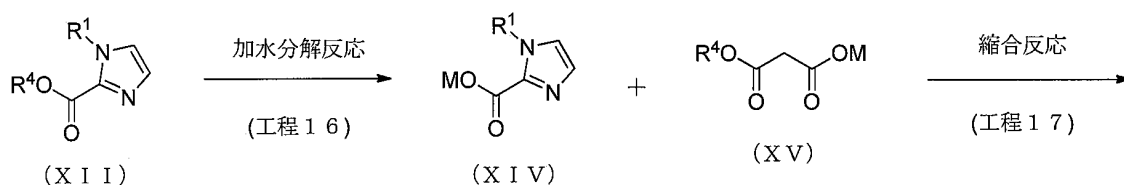
30

縮合反応における反応時間は、反応条件によっても異なるが、5分間～48時間が好ましく、30分間～24時間がより好ましい。

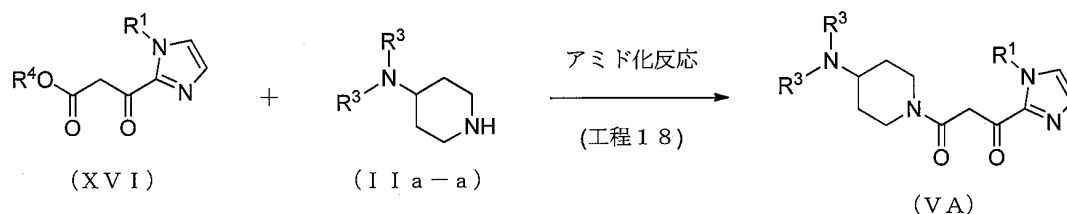
【0171】

4-3. 化合物(VA)の製造方法：

【化11】



40



50

[式中、Mは、水素原子又はアルカリ金属を表し、アルカリ金属としては、例えば、リチウム又はナトリウムが挙げられる。その他の各記号は、上記の定義と同義である。]

【0172】

(工程16)

化合物(XIV)は、化合物(XII)の加水分解反応により得られる。

【0173】

加水分解反応に用いる化合物(XII)は、市販品をそのまま用いることができるが、例えば、上記の製造方法に従って合成できる。

【0174】

加水分解反応に用いる塩基としては、例えば、水酸化リチウム、水酸化カリウム又は水酸化ナトリウムが挙げられる。

10

【0175】

加水分解反応における塩基の使用量は、1モルの化合物(XII)に対して0.5～3モルが好ましく、0.8～2モルがより好ましい。

【0176】

加水分解反応は、一般に溶媒中で行われる。反応を阻害しない溶媒が適宜選択される。このような溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール若しくはプロパノール等の脂肪族アルコール類；又は水が挙げられる。これらの混合溶媒を用いてもよい。

【0177】

加水分解反応における反応温度は、-20℃～150℃が好ましく、0～100℃がより好ましい。

20

【0178】

加水分解反応の反応時間は、反応条件によっても異なるが、5分間～72時間が好ましく、30分間～48時間がより好ましい。

【0179】

(工程17)

化合物(XVI)は、塩基、カルボニルジイミダゾール及びマグネシウム塩存在下、化合物(XIV)と化合物(XV)との縮合反応により得られる。

【0180】

上記縮合反応は、公知の方法(例えば、ACS Medicinal Chemistry Letters、2011年、第2巻、p. 171-176)又はこれに準ずる方法に従って行うことができる。

30

【0181】

(工程18)

化合物(VA)は、化合物(XVI)と化合物(IIa-a)とのアミド化反応により得られる。

【0182】

アミド化反応に用いる化合物(XVI)及び化合物(IIa-a)は、市販品をそのまま用いることができるが、例えば、上記の製造方法に従って合成できる。

【0183】

アミド化反応における化合物(IIa-a)の使用量は、1モルの化合物(XVI)に対して0.5～3モルが好ましく、0.8～1.5モルがより好ましい。

40

【0184】

アミド化反応は、一般に溶媒中で行われる。反応を阻害しない溶媒が適宜選択される。このような溶媒としては、例えば、トルエン、クロロベンゼン若しくはキシレン等の芳香族炭化水素類；テトラヒドロフラン若しくは1,4-ジオキサン等のエーテル類；N,N-ジメチルホルムアミド若しくはN-メチルピロリドン等のアミド類；又はアセトニトリル若しくはプロピオニトリル等の脂肪族ニトリル類が挙げられる。これらの混合溶媒を用いてもよい。

【0185】

50

アミド化反応における反応温度は、 $-20^{\circ}\text{C} \sim 200^{\circ}\text{C}$ が好ましく、 $0 \sim 150^{\circ}\text{C}$ がより好ましい。

【0186】

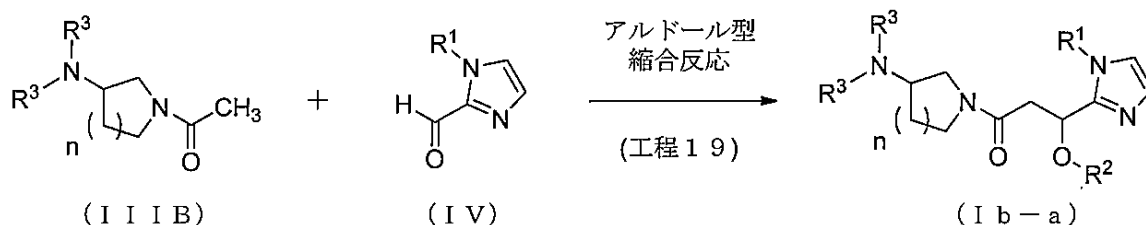
アミド化反応の反応時間は、反応条件によっても異なるが、5分間～72時間が好ましく、30分間～48時間がより好ましい。

【0187】

5. 化合物 (I b) の製造：

5-1. 化合物 (I b-a) の製造方法：

【化12】



[式中、各記号は、上記の定義と同義である。]

【0188】

(工程19)

環状アミン誘導体 (I) のうち、Aが一般式 (I I b) で示される基である化合物 (I b-a) は、例えば、塩基存在下、化合物 (I I I B) と化合物 (I V) とのアルドール型縮合反応により得られる。

【0189】

アルドール型縮合反応に用いる化合物 (I I I B) 及び化合物 (I V) は、市販品をそのまま用いることができるが、例えば、化合物 (I I I B) は以下に記載する製造方法に従って合成でき、化合物 (I V) は上記の製造方法に従って合成できる。

【0190】

アルドール型縮合反応に用いる塩基としては、例えば、リチウムジイソプロピルアミド、カリウム *tert*-ブトキシド、水素化ナトリウム、フェニルリチウム又は *tert*-ブチルリチウムが挙げられる。

【0191】

アルドール型縮合反応における塩基の使用量は、1モルの化合物 (I I I B) に対して 0.5～10モルが好ましく、0.8～5モルがより好ましい。

【0192】

アルドール型縮合反応における化合物 (I V) の使用量は、1モルの化合物 (I I I B) に対して 0.5～3モルが好ましく、0.8～1.5モルがより好ましい。

【0193】

アルドール型縮合反応は、一般に溶媒中で行われる。反応を阻害しない溶媒が適宜選択される。このような溶媒としては、例えば、ジクロロメタン、クロロホルム若しくは1,2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類；又はテトラヒドロフラン若しくは1,4-ジオキサン等のエーテル類が挙げられる。これらの混合溶媒を用いてもよい。

【0194】

アルドール型縮合反応における反応温度は、 $-78^{\circ}\text{C} \sim 100^{\circ}\text{C}$ が好ましく、 $-78^{\circ}\text{C} \sim 50^{\circ}\text{C}$ がより好ましい。

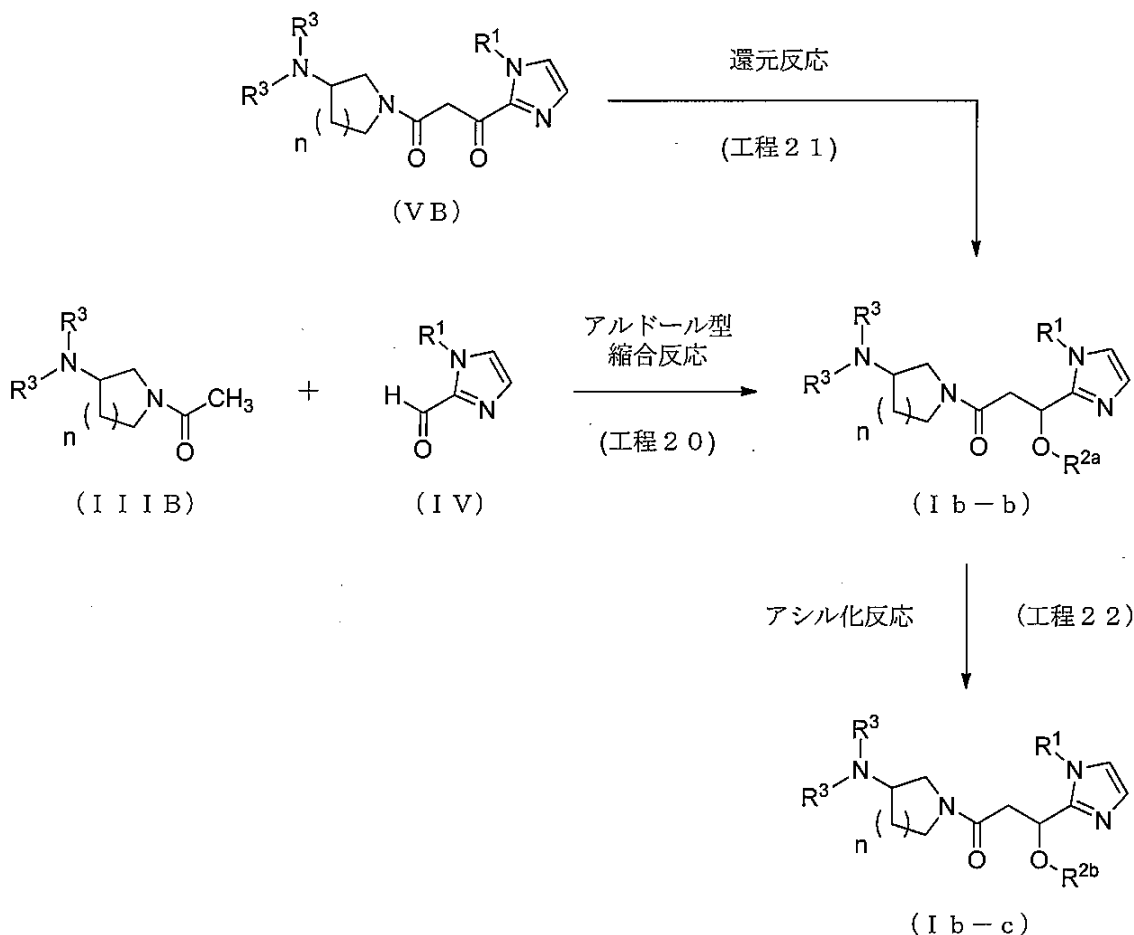
【0195】

アルドール型縮合反応における反応時間は、反応条件によっても異なるが、5分間～48時間が好ましく、30分間～24時間がより好ましい。

【0196】

5-2. 化合物 (I b-b) 及び (I b-c) の製造方法：

【化 1 3】



[式中、各記号は、上記の定義と同義である。]

【0197】

(工程 2 0)

環状アミン誘導体 (I) のうち、A が一般式 (I I b) で示される基であり、かつ、 R^2 が水素原子である化合物 (I b-b) は、例えば、塩基存在下、化合物 (I I I B) と化合物 (I V) とのアルドール型縮合反応により得られる。

【0198】

アルドール型縮合反応に用いる化合物 (I I I B) 及び化合物 (I V) は、市販品をそのまま用いることができるが、例えば、化合物 (I I I B) は以下に記載する製造方法に従って合成でき、化合物 (I V) は上記の製造方法に従って合成できる。

【0199】

アルドール型縮合反応に用いる塩基としては、例えば、リチウムジイソプロピルアミド、カリウム *tert*-ブトキシド、水素化ナトリウム、フェニルリチウム又は *tert*-ブチルリチウムが挙げられる。

【0200】

アルドール型縮合反応における塩基の使用量は、1モルの化合物 (I I I B) に対して 0.5~10モルが好ましく、0.8~5モルがより好ましい。

【0201】

アルドール型縮合反応における化合物 (I V) の使用量は、1モルの化合物 (I I I B) に対して 0.5~3モルが好ましく、0.8~1.5モルがより好ましい。

【0202】

アルドール型縮合反応は、一般に溶媒中で行われる。反応を阻害しない溶媒が適宜選択

される。このような溶媒としては、例えば、ジクロロメタン、クロロホルム若しくは1, 2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類；又はテトラヒドロフラン若しくは1, 4-ジオキサン等のエーテル類が挙げられる。これらの混合溶媒を用いてもよい。

【0203】

アルドール型縮合反応における反応温度は、 -78°C ～ 100°C が好ましく、 -78°C ～ 50°C がより好ましい。

【0204】

アルドール型縮合反応における反応時間は、反応条件によっても異なるが、5分間～48時間が好ましく、30分間～24時間がより好ましい。

【0205】

10

(工程21)

環状アミン誘導体(I)のうち、Aが一般式(I Ib)で示される基であり、かつ、 R^2 が水素原子である化合物(I b-b)は、化合物(V B)の還元反応により得られる。

【0206】

還元反応に用いる化合物(V B)は、例えば、以下に記載する製造方法に従って合成できる。

【0207】

還元反応に用いる還元剤としては、例えば、水素化ホウ素リチウム、水素化ホウ素ナトリウム、ジイソブチルアルミニウムヒドリド、リチウムアルミニウムヒドリド、リチウムトリエチルヒドリド、ナトリウムビス(2-メトキシエトキシ)アルミニウムヒドリド又はボラン錯体が挙げられる。

20

【0208】

還元反応における還元剤の使用量は、1モルの化合物(V B)に対して0.5～10モルが好ましく、0.8～5モルがより好ましい。

【0209】

還元反応は、一般に溶媒中で行われる。反応を阻害しない溶媒が適宜選択される。このような溶媒としては、例えば、オクタン、ヘキサン、ベンゼン若しくはトルエン等の炭化水素類；テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、エチレングリコールジメチルエーテル若しくはジエチルエーテル等のエーテル類；又はメタノール、エタノール若しくは2-プロパノール等のアルコール類が挙げられる。これらの混合溶媒を用いてもよい。

30

【0210】

還元反応における反応温度は、 -78°C ～ 150°C が好ましく、 -78°C ～ 100°C がより好ましい。

【0211】

還元反応における反応時間は、反応条件によっても異なるが、5分間～72時間が好ましく、30分間～24時間がより好ましい。

【0212】**(工程22)**

環状アミン誘導体(I)のうち、Aが一般式(I Ib)で示される基であり、かつ、 R^2 が炭素数2～5のアルキルカルボニル基である化合物(I b-c)は、例えば、塩基存在下、化合物(I b-b)の、炭素数2～5のカルボン酸のハロゲン化物又は酸無水物等のアシル化剤を用いるアシル化反応により得られる。

40

【0213】

アシル化反応には、化合物(I b-b)及びその塩を用いることができる。この場合の塩としては、例えば、上記の薬理学的に許容される塩と同様のものが挙げられる。

【0214】

アシル化反応に用いる塩基としては、例えば、ピリジン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン又はN, N-ジメチルアミノピリジンが挙げられる。

【0215】

アシル化反応における塩基の使用量は、1モルの化合物(I b-b)に対して0.5～

50

10 モルが好ましく、0.8～5 モルがより好ましい。

【0216】

アシル化反応に用いるアシル化剤は、市販品をそのまま用いることができる。

【0217】

アシル化反応におけるアシル化剤の使用量は、1 モルの化合物 (I b-b) に対して 0.5～10 モルが好ましく、0.8～5 モルがより好ましい。

【0218】

アシル化反応は、一般に溶媒中で行われる。反応を阻害しない溶媒が適宜選択される。このような溶媒としては、例えば、ピリジン等の芳香族アミン類；ジクロロメタン、クロロホルム若しくは1, 2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類；テトラヒドロフラン若しくは1, 4-ジオキサン等のエーテル類；又はアセトニトリル若しくはプロピオニトリル等の脂肪族ニトリル類が挙げられる。これらの混合溶媒を用いてもよい。ピリジン等の芳香族アミン類を溶媒として選択した場合は、塩基非存在下にてアシル化反応を行うこともできる。

10

【0219】

アシル化反応における反応温度は、-40℃～100℃が好ましく、-20℃～80℃がより好ましい。

【0220】

アシル化反応における反応時間は、反応条件によっても異なるが、5分間～72時間が好ましく、30分間～24時間がより好ましい。

20

【0221】

5-3. 化合物 (I b-a)、(I b-b) 及び (I b-c) の塩化工程：

化合物 (I b-a)、(I b-b) 及び (I b-c) の薬理学的に許容される塩は、例えば、化合物 (I b-a)、(I b-b) 又は (I b-c) の、酸を用いる塩化反応により得られる。

【0222】

塩化反応に用いる酸としては、例えば、塩酸、硫酸、リン酸若しくは臭化水素酸等の無機酸；又はシュウ酸、マロン酸、クエン酸、フマル酸、乳酸、リンゴ酸、コハク酸、酒石酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、マレイン酸、グルコン酸、安息香酸、サリチル酸、キシナホ酸、パモ酸、アスコルビン酸、アジピン酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸若しくはケイ皮酸等の有機酸が挙げられる。

30

【0223】

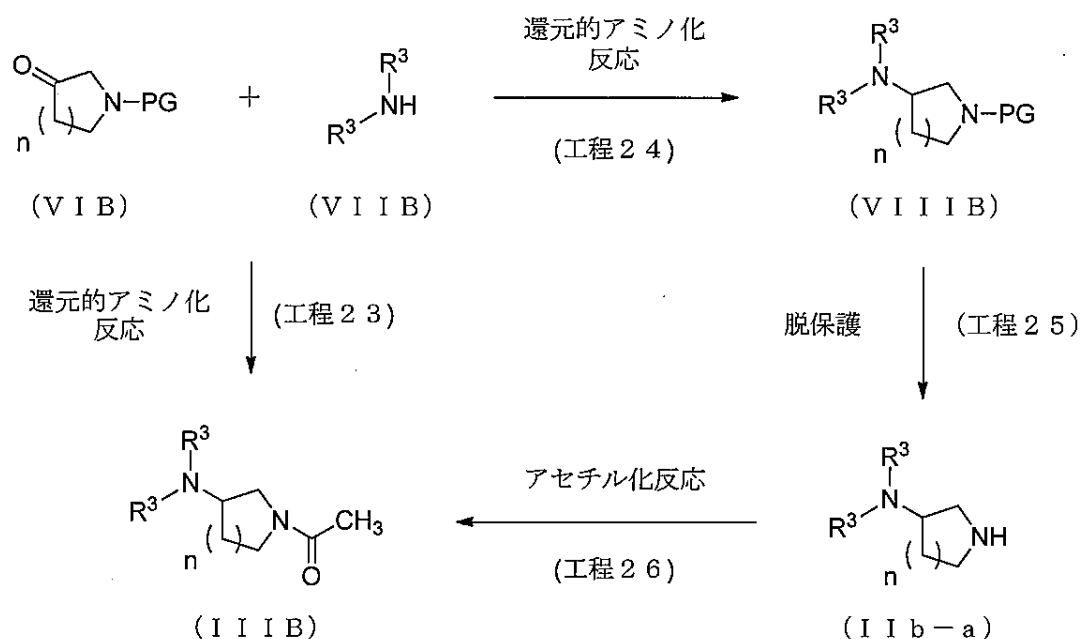
塩化反応は、一般に溶媒中で行われる。反応を阻害しない溶媒が適宜選択される。このような溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール若しくは2-プロパノール等の脂肪族アルコール類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン若しくはエチレングリコールジメチルエーテル等のエーテル類；N, N-ジメチルホルムアミド若しくはN-メチルピロリドン等のアミド類；ジメチルスルホキシド等のスルホキシド類；アセトニトリル若しくはプロピオニトリル等の脂肪族ニトリル類；アセトン若しくは2-ブタノン等のケトン類；酢酸エチル、酢酸メチル若しくは酢酸n-ブチル等のエステル類；又は水が挙げられる。これらの混合溶媒を用いてもよい。

40

【0224】

6. 化合物 (I I I B) の製造：

【化 1 4】



10

20

[式中、各記号は、上記の定義と同義である。]

【0 2 2 5】

(工程 2 3)

化合物 (I I I B) は、PG がアセチル基である化合物 (V I B) と化合物 (V I I B) との還元的アミノ化反応により得られる。

【0 2 2 6】

還元的アミノ化反応に用いる化合物 (V I B) 及び化合物 (V I I B) は、市販品をそのまま用いることができる。

30

【0 2 2 7】

還元的アミノ化反応は、公知の方法 (例えば、Journal of Organic Chemistry、2003 年、第 68 巻、p. 770-779) 又はこれに準ずる方法に従って行うことができる。

【0 2 2 8】

(工程 2 4)

化合物 (V I I I B) は、化合物 (V I B) と化合物 (V I I B) との還元的アミノ化反応により得られる。

【0 2 2 9】

還元的アミノ化反応に用いる化合物 (V I B) 及び化合物 (V I I B) は、市販品をそのまま用いることができる。

40

【0 2 3 0】

還元的アミノ化反応は、公知の方法 (例えば、Journal of Organic Chemistry、2003 年、第 68 巻、p. 770-779) 又はこれに準ずる方法に従って行うことができる。

【0 2 3 1】

(工程 2 5)

化合物 (I I b-a) は、化合物 (V I I I B) の脱保護により得られる。

【0 2 3 2】

50

保護基の脱保護は、保護基の種類によって異なるが、公知の方法（例えば、Greene, T. W.、「Greene's Protective Groups in Organic Synthesis」、Wiley-Interscience社）又はこれに準ずる方法に従って行うことができる。

【0233】

（工程26）

化合物（IIIB）は、化合物（IIb-a）のアセチル化反応により得られる。

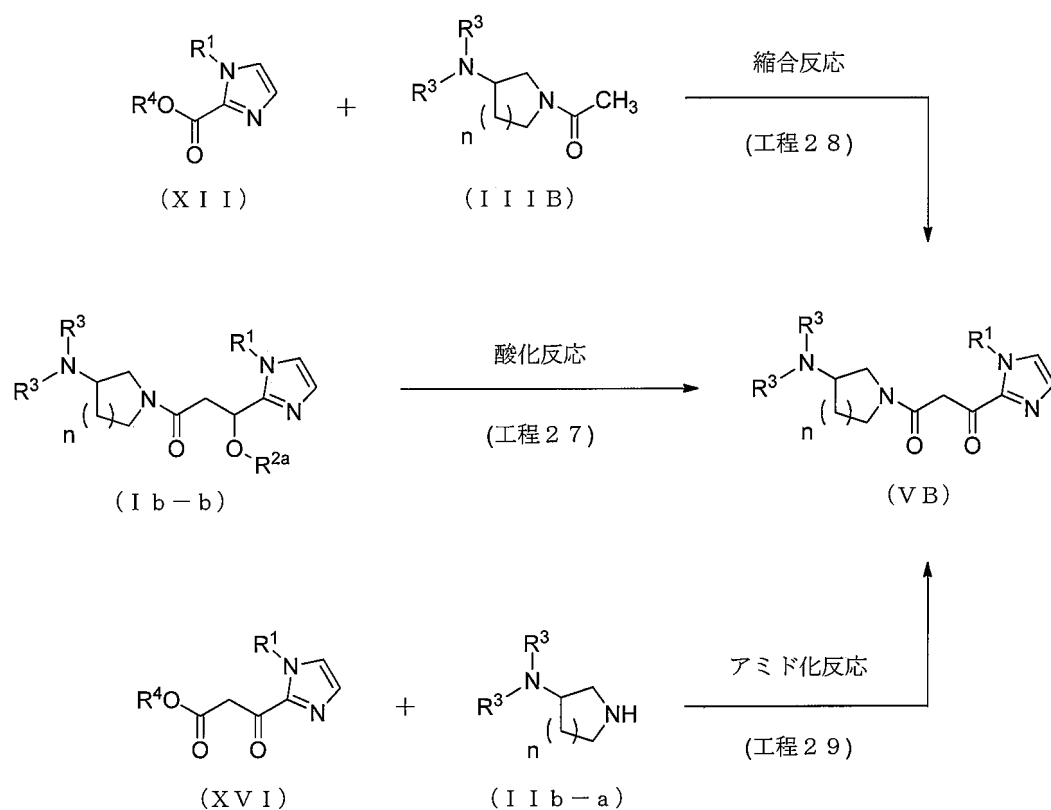
【0234】

アセチル化反応は、公知の方法（例えば、Greene, T. W.、「Greene's Protective Groups in Organic Synthesis」、Wiley-Interscience社）又はこれに準ずる方法に従って行うことができる。

【0235】

7. 化合物（VB）の製造：

【化15】



[式中、各記号は、上記の定義と同義である。]

【0236】

（工程27）

化合物（VB）は、化合物（Ib-b）の酸化反応により得られる。

【0237】

酸化反応に用いる化合物（Ib-b）は上記の製造方法に従って合成できる。

【0238】

酸化反応に用いる酸化剤としては、例えば、二酸化マンガン、三酸化硫黄-ピリジン、活性化ジメチルスルホキシド又はデスマーチン試薬が挙げられる。

【0239】

酸化反応における酸化剤の使用量は、1モルの化合物（Ib-b）に対して0.5～50モルが好ましく、0.8～35モルがより好ましい。

【0240】

酸化反応は、一般に溶媒中で行われる。反応を阻害しない溶媒が適宜選択される。このような溶媒としては、例えば、ピリジン等の芳香族アミン類；ジクロロメタン、クロロホルム若しくは1，2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類；テトラヒドロフラン若しくは1，4-ジオキサン等のエーテル類；又はアセトニトリル若しくはプロピオニトリル等の脂肪族ニトリル類が挙げられる。これらの混合溶媒を用いてもよい。

【0241】

酸化反応における反応温度は、 -78°C ～ 100°C が好ましく、 -78°C ～ 40°C がより好ましい。

【0242】

酸化反応における反応時間は、反応条件によっても異なるが、5分間～72時間が好ましく、30分間～48時間がより好ましい。

【0243】

(工程28)

化合物(VB)は、塩基存在下、化合物(XII)と化合物(IIIB)との縮合反応により得られる。

【0244】

縮合反応に用いる化合物(XII)及び化合物(IIIB)は、市販品をそのまま用いることができるが、例えば、上記の製造方法に従って合成できる。

【0245】

縮合反応に用いる塩基としては、例えば、リチウムジイソプロピルアミド、カリウムtert-ブトキシド、水素化ナトリウム、フェニルリチウム又はtert-ブチルリチウムが挙げられる。

【0246】

縮合反応における塩基の使用量は、1モルの化合物(IIIB)に対して0.5～10モルが好ましく、0.8～5モルがより好ましい。

【0247】

縮合反応における化合物(XII)の使用量は、1モルの化合物(IIIB)に対して0.5～3モルが好ましく、0.8～1.5モルがより好ましい。

【0248】

縮合反応は、一般に溶媒中で行われる。反応を阻害しない溶媒が適宜選択される。このような溶媒としては、例えば、ジクロロメタン、クロロホルム若しくは1，2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類；又はテトラヒドロフラン若しくは1，4-ジオキサン等のエーテル類が挙げられる。これらの混合溶媒を用いてもよい。

【0249】

縮合反応における反応温度は、 -78°C ～ 100°C が好ましく、 -78°C ～ 50°C がより好ましい。

【0250】

縮合反応における反応時間は、反応条件によっても異なるが、5分間～48時間が好ましく、30分間～24時間がより好ましい。

【0251】

(工程29)

化合物(VB)は、化合物(XVI)と化合物(IIB-a)とのアミド化反応により得られる。

【0252】

アミド化反応に用いる化合物(XVI)及び化合物(IIB-a)は、市販品をそのまま用いることができるが、例えば、上記の製造方法に従って合成できる。

【0253】

アミド化反応における化合物(IIB-a)の使用量は、1モルの化合物(XVI)に対して0.5～3モルが好ましく、0.8～1.5モルがより好ましい。

10

20

30

40

50

【0254】

アミド化反応は、一般に溶媒中で行われる。反応を阻害しない溶媒が適宜選択される。このような溶媒としては、例えば、トルエン、クロロベンゼン若しくはキシレン等の芳香族炭化水素類；テトラヒドロフラン若しくは1，4-ジオキサン等のエーテル類；N，N-ジメチルホルムアミド若しくはN-メチルピロリドン等のアミド類；又はアセトニトリル若しくはプロピオニトリル等の脂肪族ニトリル類が挙げられる。これらの混合溶媒を用いてもよい。

【0255】

アミド化反応における反応温度は、 $-20^{\circ}\text{C} \sim 200^{\circ}\text{C}$ が好ましく、 $0 \sim 150^{\circ}\text{C}$ がより好ましい。

10

【0256】

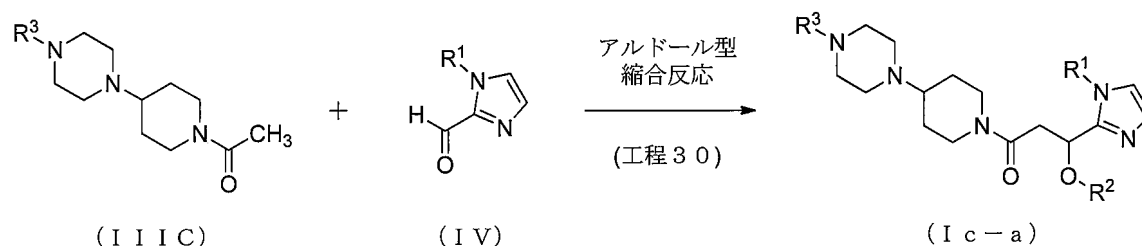
アミド化反応の反応時間は、反応条件によっても異なるが、5分間～72時間が好ましく、30分間～48時間がより好ましい。

【0257】

8. 化合物 (Ic) の製造：

8-1. 化合物 (Ic-a) の製造方法：

【化16】



20

[式中、各記号は、上記の定義と同義である。]

【0258】

(工程 30)

環状アミン誘導体 (I) のうち、Aが一般式 (IIc) で示される基である化合物 (Ic-a) は、例えば、塩基存在下、化合物 (IIIC) と化合物 (IV) とのアルドール型縮合反応により得られる。

30

【0259】

アルドール型縮合反応に用いる化合物 (IIIC) 及び化合物 (IV) は、市販品をそのまま用いることができるが、例えば、化合物 (IIIC) は以下に記載する製造方法に従って合成でき、化合物 (IV) は上記の製造方法に従って合成できる。

【0260】

アルドール型縮合反応に用いる塩基としては、例えば、リチウムジイソプロピルアミド、カリウムtert-ブトキシド、水素化ナトリウム、フェニルリチウム又はtert-ブチルリチウムが挙げられる。

【0261】

アルドール型縮合反応における塩基の使用量は、1モルの化合物 (IIIC) に対して0.5～10モルが好ましく、0.8～5モルがより好ましい。

40

【0262】

アルドール型縮合反応における化合物 (IV) の使用量は、1モルの化合物 (IIIC) に対して0.5～3モルが好ましく、0.8～1.5モルがより好ましい。

【0263】

アルドール型縮合反応は、一般に溶媒中で行われる。反応を阻害しない溶媒が適宜選択される。このような溶媒としては、例えば、ジクロロメタン、クロロホルム若しくは1，2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類；又はテトラヒドロフラン若しくは1，4-ジオキサン等のエーテル類が挙げられる。これらの混合溶媒を用いてもよい。

50

【0264】

アルドール型縮合反応における反応温度は、 $-78^{\circ}\text{C} \sim 100^{\circ}\text{C}$ が好ましく、 $-78^{\circ}\text{C} \sim 50^{\circ}\text{C}$ がより好ましい。

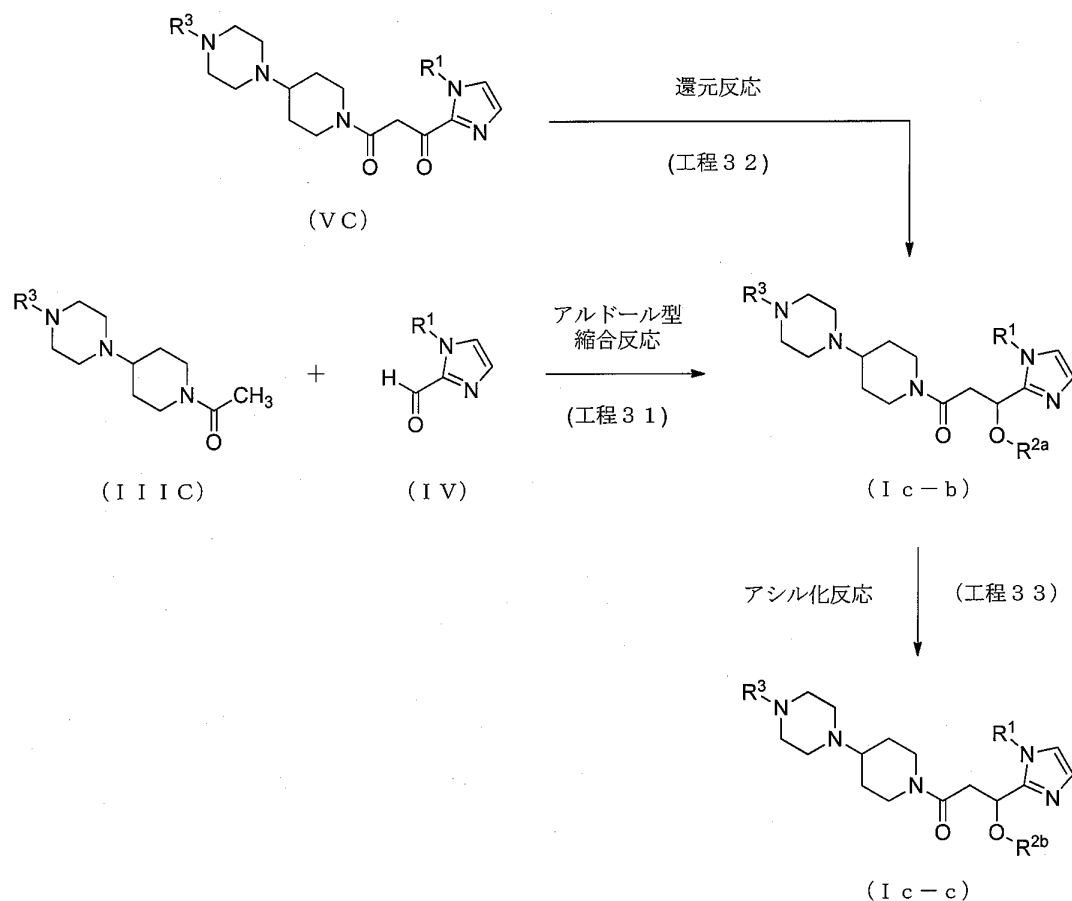
【0265】

アルドール型縮合反応における反応時間は、反応条件によっても異なるが、5分間～48時間が好ましく、30分間～24時間がより好ましい。

【0266】

8-2. 化合物 (Ic-b) 及び (Ic-c) の製造方法：

【化17】



[式中、各記号は、上記の定義と同義である。]

【0267】

(工程 31)

環状アミン誘導体 (I) のうち、Aが一般式 (I I c) で示される基であり、かつ、R²が水素原子である化合物 (Ic-b) は、例えば、塩基存在下、化合物 (I I I C) と化合物 (I V) とのアルドール型縮合反応により得られる。

【0268】

アルドール型縮合反応に用いる化合物 (I I I C) 及び化合物 (I V) は、市販品をそのまま用いることができるが、例えば、化合物 (I I I C) は以下に記載する製造方法に従って合成でき、化合物 (I V) は上記の製造方法に従って合成できる。

【0269】

アルドール型縮合反応に用いる塩基としては、例えば、リチウムジイソプロピルアミド、カリウムtert-ブトキシド、水素化ナトリウム、フェニルリチウム又はtert-ブチルリチウムが挙げられる。

【0270】

アルドール型縮合反応における塩基の使用量は、1モルの化合物（I I I C）に対して0.5～10モルが好ましく、0.8～5モルがより好ましい。

【0271】

アルドール型縮合反応における化合物（I V）の使用量は、1モルの化合物（I I I C）に対して0.5～3モルが好ましく、0.8～1.5モルがより好ましい。

【0272】

アルドール型縮合反応は、一般に溶媒中で行われる。反応を阻害しない溶媒が適宜選択される。このような溶媒としては、例えば、ジクロロメタン、クロロホルム若しくは1,2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類；又はテトラヒドロフラン若しくは1,4-ジオキサン等のエーテル類が挙げられる。これらの混合溶媒を用いてもよい。

10

【0273】

アルドール型縮合反応における反応温度は、-78℃～100℃が好ましく、-78℃～50℃がより好ましい。

【0274】

アルドール型縮合反応における反応時間は、反応条件によっても異なるが、5分間～48時間が好ましく、30分間～24時間がより好ましい。

【0275】

（工程32）

環状アミン誘導体（I）のうち、Aが一般式（I I c）で示される基であり、かつ、R²が水素原子である化合物（I c-b）は、化合物（V C）の還元反応により得られる。

20

【0276】

還元反応に用いる化合物（V C）は、例えば、以下に記載する製造方法に従って合成できる。

【0277】

還元反応に用いる還元剤としては、例えば、水素化ホウ素リチウム、水素化ホウ素ナトリウム、ジイソブチルアルミニウムヒドリド、リチウムアルミニウムヒドリド、リチウムトリエチルヒドリド、ナトリウムビス（2-メトキシエトキシ）アルミニウムヒドリド又はボラン錯体が挙げられる。

【0278】

還元反応における還元剤の使用量は、1モルの化合物（V C）に対して0.5～10モルが好ましく、0.8～5モルがより好ましい。

30

【0279】

還元反応は、一般に溶媒中で行われる。反応を阻害しない溶媒が適宜選択される。このような溶媒としては、例えば、オクタン、ヘキサン、ベンゼン若しくはトルエン等の炭化水素類；テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、エチレングリコールジメチルエーテル若しくはジエチルエーテル等のエーテル類；又はメタノール、エタノール若しくは2-プロパノール等のアルコール類が挙げられる。これらの混合溶媒を用いてもよい。

【0280】

還元反応における反応温度は、-78℃～150℃が好ましく、-78℃～100℃がより好ましい。

40

【0281】

還元反応における反応時間は、反応条件によっても異なるが、5分間～72時間が好ましく、30分間～24時間がより好ましい。

【0282】

（工程33）

環状アミン誘導体（I）のうち、Aが一般式（I I c）で示される基であり、かつ、R²が炭素数2～5のアルキルカルボニル基である化合物（I c-c）は、例えば、塩基存在下、化合物（I c-b）の、炭素数2～5のカルボン酸のハロゲン化物又は酸無水物等のアシル化剤を用いるアシル化反応により得られる。

【0283】

50

アシル化反応には、化合物（I c - b）及びその塩を用いることができる。この場合の塩としては、例えば、上記の薬理学的に許容される塩と同様のものが挙げられる。

【0284】

アシル化反応に用いる塩基としては、例えば、ピリジン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン又はN，N-ジメチルアミノピリジンが挙げられる。

【0285】

アシル化反応における塩基の使用量は、1モルの化合物（I c - b）に対して0.5～10モルが好ましく、0.8～5モルがより好ましい。

【0286】

アシル化反応に用いるアシル化剤は、市販品をそのまま用いることができる。

10

【0287】

アシル化反応におけるアシル化剤の使用量は、1モルの化合物（I c - b）に対して0.5～10モルが好ましく、0.8～5モルがより好ましい。

【0288】

アシル化反応は、一般に溶媒中で行われる。反応を阻害しない溶媒が適宜選択される。このような溶媒としては、例えば、ピリジン等の芳香族アミン類；ジクロロメタン、クロロホルム若しくは1，2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類；テトラヒドロフラン若しくは1，4-ジオキサン等のエーテル類；又はアセトニトリル若しくはプロピオニトリル等の脂肪族ニトリル類が挙げられる。これらの混合溶媒を用いてもよい。ピリジン等の芳香族アミン類を溶媒として選択した場合は、塩基非存在下にてアシル化反応を行うこともできる。

20

【0289】

アシル化反応における反応温度は、-40℃～100℃が好ましく、-20℃～80℃がより好ましい。

【0290】

アシル化反応における反応時間は、反応条件によっても異なるが、5分間～72時間が好ましく、30分間～24時間がより好ましい。

【0291】

8-3. 化合物（I c - a）、（I c - b）及び（I c - c）の塩化工程：

化合物（I c - a）、（I c - b）及び（I c - c）の薬理学的に許容される塩は、例えば、化合物（I c - a）、（I c - b）又は（I c - c）の、酸を用いる塩化反応により得られる。

30

【0292】

塩化反応に用いる酸としては、例えば、塩酸、硫酸、リン酸若しくは臭化水素酸等の無機酸；又はシュウ酸、マロン酸、クエン酸、フマル酸、乳酸、リンゴ酸、コハク酸、酒石酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、マレイン酸、グルコン酸、安息香酸、サリチル酸、キシナホ酸、パモ酸、アスコルビン酸、アジピン酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸若しくはケイ皮酸等の有機酸が挙げられる。

【0293】

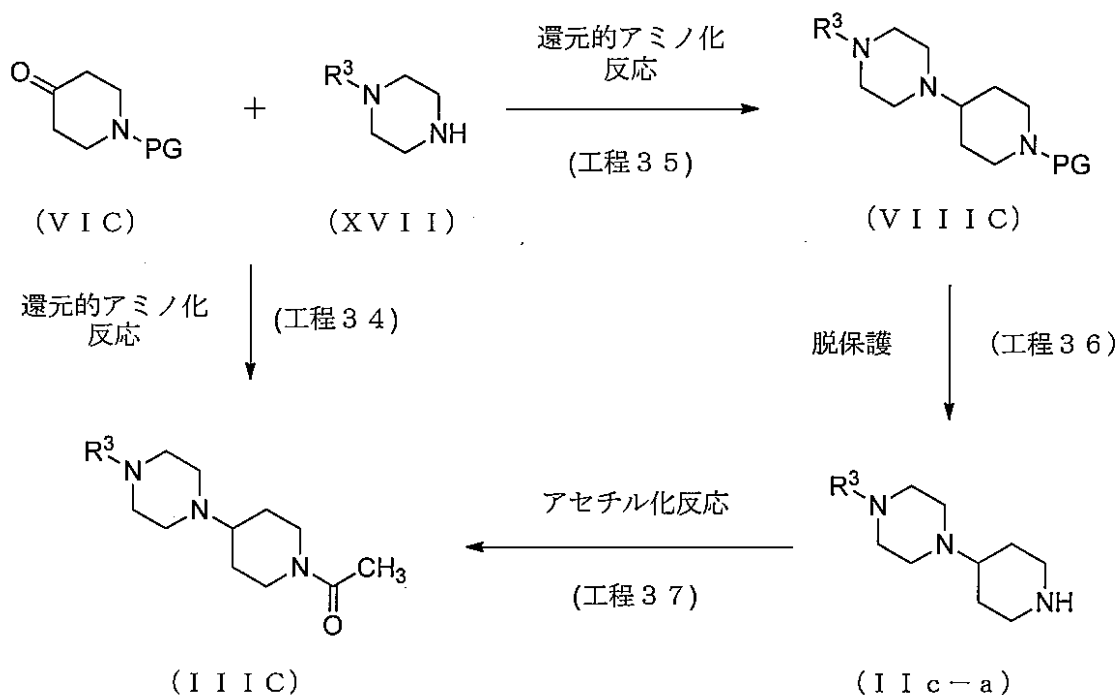
塩化反応は、一般に溶媒中で行われる。反応を阻害しない溶媒が適宜選択される。このような溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール若しくは2-プロパノール等の脂肪族アルコール類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1，4-ジオキサン若しくはエチレングリコールジメチルエーテル等のエーテル類；N，N-ジメチルホルムアミド若しくはN-メチルピロリドン等のアミド類；ジメチルスルホキシド等のスルホキシド類；アセトニトリル若しくはプロピオニトリル等の脂肪族ニトリル類；アセトン若しくは2-ブタノン等のケトン類；酢酸エチル、酢酸メチル若しくは酢酸n-ブチル等のエステル類；又は水が挙げられる。これらの混合溶媒を用いてもよい。

40

【0294】

9. 化合物（I I I C）の製造：

【化 18】



[式中、各記号は、上記の定義と同義である。]

【0295】

(工程 34)

化合物 (IIIC) は、PG がアセチル基である化合物 (VIC) と化合物 (XVII) との還元的アミノ化反応により得られる。

【0296】

還元的アミノ化反応に用いる化合物 (VIC) 及び化合物 (XVII) は、市販品をそのまま用いることができる。

【0297】

還元的アミノ化反応は、公知の方法 (例えば、Journal of Organic Chemistry、2003 年、第 68 巻、p. 770-779) 又はこれに準ずる方法に従って行うことができる。

【0298】

(工程 35)

化合物 (VIIIIC) は、化合物 (VIC) と化合物 (XVII) との還元的アミノ化反応により得られる。

【0299】

還元的アミノ化反応に用いる化合物 (VIC) 及び化合物 (XVII) は、市販品をそのまま用いることができる。

【0300】

還元的アミノ化反応は、公知の方法 (例えば、Journal of Organic Chemistry、2003 年、第 68 巻、p. 770-779) 又はこれに準ずる方法に従って行うことができる。

【0301】

(工程 36)

化合物 (IIc-a) は、化合物 (VIIIIC) の脱保護により得られる。

【0302】

保護基の脱保護は、保護基の種類によって異なるが、公知の方法 (例えば、Green

10

20

30

40

50

e, T. W.、「Greene's Protective Groups in Organic Synthesis」、Wiley-Interscience社)又はこれに準ずる方法に従って行うことができる。

【0303】

(工程37)

化合物(III C)は、化合物(II c-a)のアセチル化反応により得られる。

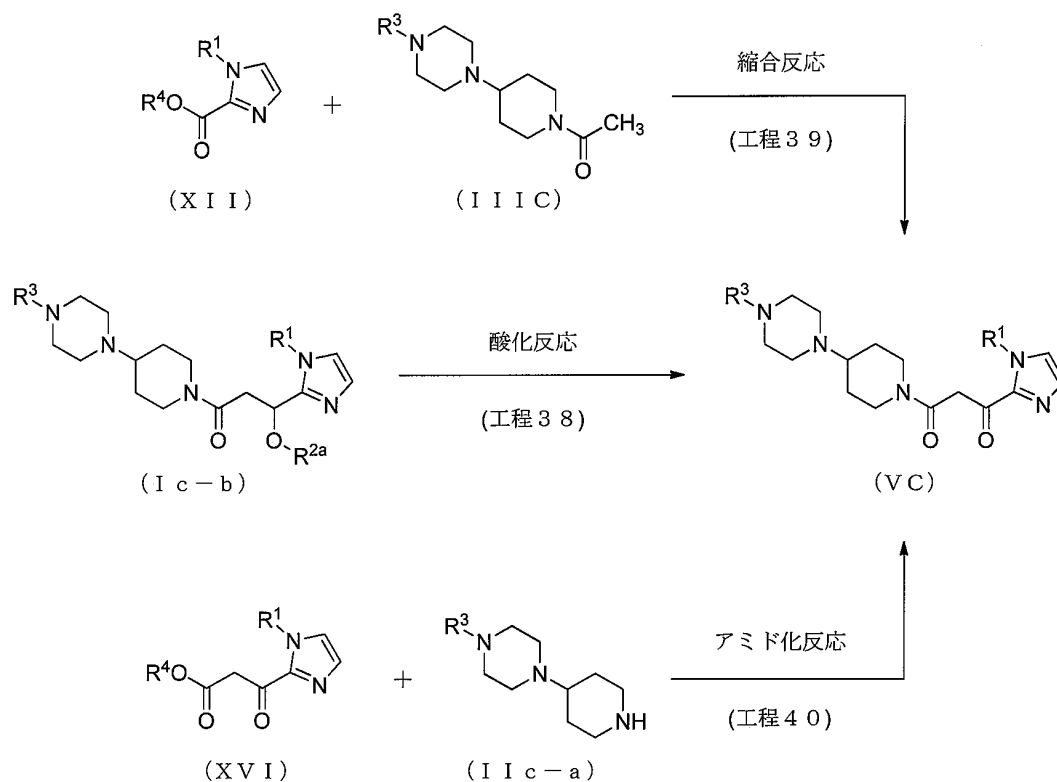
【0304】

アセチル化反応は、公知の方法(例えば、Greene, T. W.、「Greene's Protective Groups in Organic Synthesis」、Wiley-Interscience社)又はこれに準ずる方法に従って行うことができる。

【0305】

10. 化合物(VC)の製造:

【化19】



[式中、各記号は、上記の定義と同義である。]

【0306】

(工程38)

化合物(VC)は、化合物(I c-b)の酸化反応により得られる。

【0307】

酸化反応に用いる化合物(I c-b)は上記の製造方法に従って合成できる。

【0308】

酸化反応に用いる酸化剤としては、例えば、二酸化マンガン、三酸化硫黄-ピリジン、活性化ジメチルスルホキシド又はデスマーチン試薬が挙げられる。

【0309】

酸化反応における酸化剤の使用量は、1モルの化合物(I c-b)に対して0.5~50モルが好ましく、0.8~35モルがより好ましい。

【0310】

酸化反応は、一般に溶媒中で行われる。反応を阻害しない溶媒が適宜選択される。このような溶媒としては、例えば、ピリジン等の芳香族アミン類；ジクロロメタン、クロロホルム若しくは1，2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類；テトラヒドロフラン若しくは1，4-ジオキサン等のエーテル類；又はアセトニトリル若しくはプロピオニトリル等の脂肪族ニトリル類が挙げられる。これらの混合溶媒を用いてもよい。

【0311】

酸化反応における反応温度は、 -78°C ～ 100°C が好ましく、 -78°C ～ 40°C がより好ましい。

【0312】

酸化反応における反応時間は、反応条件によっても異なるが、5分間～72時間が好ましく、30分間～48時間がより好ましい。

10

【0313】

(工程39)

化合物(VC)は、塩基存在下、化合物(XII)と化合物(IIIC)との縮合反応により得られる。

【0314】

縮合反応に用いる化合物(XII)及び化合物(IIIC)は、市販品をそのまま用いることができるが、例えば、上記の製造方法に従って合成できる。

【0315】

縮合反応に用いる塩基としては、例えば、リチウムジイソプロピルアミド、カリウムtert-ブトキシド、水素化ナトリウム、フェニルリチウム又はtert-ブチルリチウムが挙げられる。

20

【0316】

縮合反応における塩基の使用量は、1モルの化合物(IIIC)に対して0.5～10モルが好ましく、0.8～5モルがより好ましい。

【0317】

縮合反応における化合物(XII)の使用量は、1モルの化合物(IIIC)に対して0.5～3モルが好ましく、0.8～1.5モルがより好ましい。

【0318】

縮合反応は、一般に溶媒中で行われる。反応を阻害しない溶媒が適宜選択される。このような溶媒としては、例えば、ジクロロメタン、クロロホルム若しくは1，2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類；又はテトラヒドロフラン若しくは1，4-ジオキサン等のエーテル類が挙げられる。これらの混合溶媒を用いてもよい。

30

【0319】

縮合反応における反応温度は、 -78°C ～ 100°C が好ましく、 -78°C ～ 50°C がより好ましい。

【0320】

縮合反応における反応時間は、反応条件によっても異なるが、5分間～48時間が好ましく、30分間～24時間がより好ましい。

【0321】

40

(工程40)

化合物(VC)は、化合物(XVI)と化合物(IIC-a)とのアミド化反応により得られる。

【0322】

アミド化反応における化合物(IIC-a)の使用量は、1モルの化合物(XVI)に対して0.5～3モルが好ましく、0.8～1.5モルがより好ましい。

【0323】

アミド化反応は、一般に溶媒中で行われる。反応を阻害しない溶媒が適宜選択される。このような溶媒としては、例えば、トルエン、クロロベンゼン若しくはキシレン等の芳香族炭化水素類；テトラヒドロフラン若しくは1，4-ジオキサン等のエーテル類；N，N

50

ージメチルホルムアミド若しくはN-メチルピロリドン等のアミド類；又はアセトニトリル若しくはプロピオニトリル等の脂肪族ニトリル類が挙げられる。これらの混合溶媒を用いてもよい。

【0324】

アミド化反応における反応温度は、 -20°C ～ 200°C が好ましく、 $0\sim150^{\circ}\text{C}$ がより好ましい。

【0325】

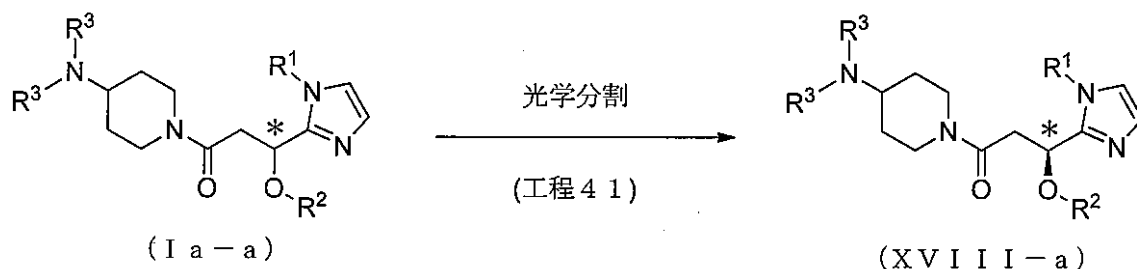
アミド化反応の反応時間は、反応条件によっても異なるが、5分間～72時間が好ましく、30分間～48時間がより好ましい。

【0326】

11. 化合物(XVII-a)、(XVII-b)及び(XVII-c)の製造：

11-1. 化合物(XVII-a)の製造方法：

【化20】



[式中、各記号は、上記の定義と同義である。]

【0327】

(工程41)

環状アミン誘導体(I)のうち、Aが一般式(IIa)で示される基であり、かつ、*を付した不斉炭素の立体化学がS配置である化合物(XVII-a)は、公知の手段(例えば、化合物(Ia-a)の光学活性な合成中間体を用いるか、又は、化合物(Ia-a)のラセミ混合物に対し、公知の方法若しくはそれに準ずる方法(例えば、光学分割)を用いる)により得られる。

【0328】

光学分割法としては、公知の手段、例えば、キラルカラム法又はジアステレオマー法が挙げられる。

1) キラルカラム法

ラセミ混合物を鏡像異性体分離用カラム(キラルカラム)にかけて分離することにより目的とする鏡像異性体を得る方法である。例えば、液体クロマトグラフィーの場合は、HPLC用キラルカラム(例えば、株式会社ダイセル製)等のキラルカラムにラセミ混合物を添加し、水、種々の緩衝液(例えば、リン酸緩衝液)、有機溶媒(例えば、n-ヘキサン、エタノール、メタノール、1-プロパノール、2-プロパノール、アセトニトリル、トリフルオロ酢酸、ジエチルアミン又はエチレンジアミン)を単独あるいは混合した溶液として展開させることにより、鏡像異性体を分離することができる。

【0329】

2) ジアステレオマー法

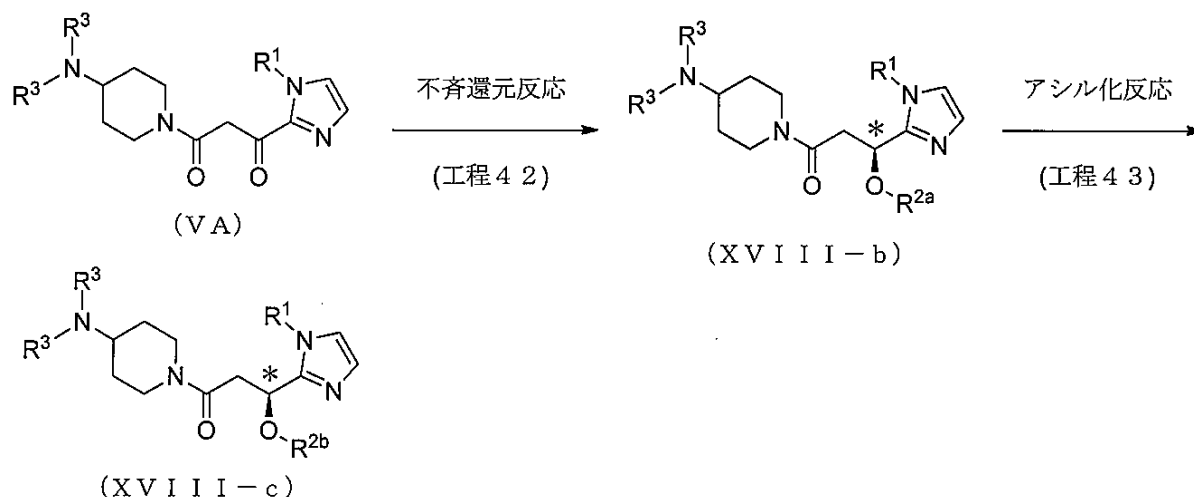
ラセミ混合物を光学活性な試薬を用いてジアステレオマー混合物に変換し、ジアステレオマー間の物理化学的性質の差を利用して分離し、単一ジアステレオマーとした後、光学活性な試薬部位を切り離すことにより目的とする鏡像異性体を得る方法である。ラセミ混合物は、光学活性な試薬(例えば、MTPA(α -メトキシ- α -(トリフルオロメチル)フェニル酢酸)、N-(p-トルエンスルホニル)-L-フェニルアラニルクロリド又はN-(4-ニトロフェニルスルホニル)-L-フェニルアラニルクロリド)を用いた公知の方法又はそれに準ずる方法によりジアステレオマー混合物に変換することができる。ジアステレオマー混合物を公知の手段(例えば、分別再結晶法又はクロマトグラフィー法

により分離することにより、単一ジアステレオマーが得られる。単一ジアステレオマーの光学活性な試薬部位を公知の方法又はそれに準ずる方法により切り離すことにより、目的とする鏡像異性体を得ることができる。例えば、化合物 (I a-a) の分子内水酸基と光学活性な有機酸又はその酸ハロゲン化物 (例えば、N-(p-トルエンスルホニル)-L-フェニルアラニルクロリド) との縮合反応によりエステル体のジアステレオマー混合物に変換し、この混合物を分離後、酸加水分解反応又は塩基性加水分解反応により目的とする鏡像異性体を得ることができる。

【0330】

11-2. 化合物 (XVII I-b) 及び (XVII I-c) の製造方法:

【化21】



[式中、各記号は、上記の定義と同義である。]

【0331】

(工程42)

環状アミン誘導体 (I) のうち、Aが一般式 (I I a) で示される基であり、*を付した不斉炭素の立体化学がS配置であり、かつ、R²が水素原子である化合物 (XVII I-b) は、公知の手段、例えば、化合物 (VA) の不斉還元反応又はそれに準ずる方法、により得られる。

【0332】

不斉還元反応は、公知の方法 (例えば、Journal of American Chemical Society、2011年、第133巻、p. 14960-14963) 又はこれに準ずる方法に従って行うことができる。

【0333】

(工程43)

環状アミン誘導体 (I) のうち、Aが一般式 (I I a) で示される基であり、*を付した不斉炭素の立体化学がS配置であり、かつ、R²が炭素数2~5のアルキルカルボニル基である化合物 (XVII I-c) は、例えば、塩基存在下、化合物 (XVII I-b) の、炭素数2~5のカルボン酸のハロゲン化物又は酸無水物等のアシル化剤を用いるアシル化反応により得られる。

【0334】

アシル化反応には、化合物 (XVII I-b) 及びその塩を用いることができる。この場合の塩としては、例えば、上記の薬理学的に許容される塩と同様のものが挙げられる。

【0335】

アシル化反応に用いる塩基としては、例えば、ピリジン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン又はN,N-ジメチルアミノピリジンが挙げられる。

【0336】

アシル化反応における塩基の使用量は、1モルの化合物 (XVII I-b) に対して0

10

20

30

40

50

． 5 ～ 10 モルが好ましく、0.8 ～ 5 モルがより好ましい。

【0337】

アシル化反応に用いるアシル化剤は、市販品をそのまま用いることができる。

【0338】

アシル化反応におけるアシル化剤の使用量は、1 モルの化合物 (XVII I - b) に対して 0.5 ～ 10 モルが好ましく、0.8 ～ 5 モルがより好ましい。

【0339】

アシル化反応は、一般に溶媒中で行われる。反応を阻害しない溶媒が適宜選択される。このような溶媒としては、例えば、ピリジン等の芳香族アミン類；ジクロロメタン、クロロホルム若しくは 1, 2 - ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類；テトラヒドロフラン若しくは 1, 4 - ジオキサン等のエーテル類；又はアセトニトリル若しくはプロピオニトリル等の脂肪族ニトリル類が挙げられる。これらの混合溶媒を用いてもよい。ピリジン等の芳香族アミン類を溶媒として選択した場合は、塩基非存在下にてアシル化反応を行うこともできる。

10

【0340】

アシル化反応における反応温度は、-40℃～100℃が好ましく、-20℃～80℃がより好ましい。

【0341】

アシル化反応における反応時間は、反応条件によっても異なるが、5 分間～72 時間が好ましく、30 分間～24 時間がより好ましい。

20

【0342】

11-3. 化合物 (XVII I - a)、(XVII I - b) 及び (XVII I - c) の塩化工程：

化合物 (XVII I - a)、(XVII I - b) 及び (XVII I - c) の薬理学的に許容される塩は、例えば、化合物 (XVII I - a)、(XVII I - b) 又は (XVII I - c) の、酸を用いる塩化反応により得られる。

【0343】

塩化反応に用いる酸としては、例えば、塩酸、硫酸、リン酸若しくは臭化水素酸等の無機酸；又はシュウ酸、マロン酸、クエン酸、フマル酸、乳酸、リンゴ酸、コハク酸、酒石酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、マレイン酸、グルコン酸、安息香酸、サリチル酸、キシナホ酸、パモ酸、アスコルビン酸、アジピン酸、メタンスルホン酸、p - トルエンスルホン酸若しくはケイ皮酸等の有機酸が挙げられる。

30

【0344】

塩化反応は、一般に溶媒中で行われる。反応を阻害しない溶媒が適宜選択される。このような溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール若しくは 2 - プロパノール等の脂肪族アルコール類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1, 4 - ジオキサン若しくはエチレングリコールジメチルエーテル等のエーテル類；N, N - ジメチルホルムアミド若しくは N - メチルピロリドン等のアミド類；ジメチルスルホキシド等のスルホキシド類；アセトニトリル若しくはプロピオニトリル等の脂肪族ニトリル類；アセトン若しくは 2 - ブタノン等のケトン類；酢酸エチル、酢酸メチル若しくは酢酸 n - ブチル等のエステル類；又は水が挙げられる。これらの混合溶媒を用いてもよい。

40

【0345】

環状アミン誘導体 (I) 又はその薬理学的に許容される塩の鎮痛作用、特に神経障害性疼痛及び線維筋痛症の治療効果は、適切な動物モデルを用いて評価することができる。神経障害性疼痛の適切な動物モデルとしては、例えば、マウス若しくはラットの坐骨神経部分結紮モデル (Malmberg ら、Pain、1998 年、第 76 巻、p. 215 - 222) 又はマウス若しくはラットの脊髄神経結紮モデル (Kim ら、Pain、1992 年、第 50 巻、p. 355 - 363) が挙げられる。線維筋痛症の適切な動物モデルとしては、例えば、ラットの線維筋痛症モデル (Sluka ら、Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics

50

、2002年、第302巻、p. 1146-1150; Nagakuraら、Pain、2009年、第146巻、p. 26-33; Slukaら、Pain、2009年、第146巻、p. 3-4)が挙げられる。

【0346】

環状アミン誘導体(I)又はその薬理学的に許容される塩は、優れた鎮痛作用、特に神経障害性疼痛及び／又は線維筋痛症の治療効果を有していることから、医薬として用いることができ、鎮痛薬として好ましく用いられ、特に神経障害性疼痛治療薬及び／又は線維筋痛症治療薬として好ましく用いられる。

【0347】

ところで、医薬品には、薬効・安全性・体内動態(代謝安定性、経口吸収性及び血漿中濃度等)の全ての面において、厳しいクライテリアを満たすことが求められている。しかし、このような医薬品開発上の総合的課題を満たすものを見出すことは非常に困難である。そのため、医薬品開発においては、十分な薬効が認められない場合のみならず、安全性の問題及び不適切な体内動態から、開発中止に迫られる化合物が非常に多い。そのため、新薬開発の成功確率は非常に低いのが実情である。それにも関わらず、本発明の環状アミン誘導体又はその薬理学的に許容される塩は、痛み、特に神経障害性疼痛及び線維筋痛症に対して強い鎮痛作用を示し、かつ、中枢性の副作用が軽減されており、さらに、高い安全性を兼ね備え、代謝安定性、経口吸収性及び血漿中濃度等の体内動態に優れ、薬効の持続性をも兼ね備えているため、長期投与が可能な鎮痛薬(神経障害性疼痛治療薬及び線維筋痛症治療薬)として利用できる。

【0348】

ここでのいう神経障害性疼痛としては、例えば、癌性疼痛、帯状疱疹痛、帯状疱疹後神経痛、エイズ関連神経痛、糖尿病性神経障害痛又は三叉神経痛が挙げられる。

【0349】

「線維筋痛症」とは、専門医により線維筋痛症であると診断された症状をいう。専門医の診断は、一般には、米国リウマチ学会の分類基準を参考に行われる。

【0350】

環状アミン誘導体(I)又はその薬理学的に許容される塩は、急性及び慢性疼痛の治療にも有用である。急性疼痛は、通常短期間であるが、例えば、術後疼痛、抜歯後疼痛又は三叉神経痛が挙げられる。慢性疼痛は、通常3~6ヶ月間持続する疼痛と定義され、かつ、体因性疼痛及び心因性疼痛を含むが、例えば、慢性関節リウマチ、変形性関節症又は帯状疱疹後神経痛が挙げられる。

【0351】

環状アミン誘導体(I)又はその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する医薬は、哺乳動物(例えば、マウス、ラット、ハムスター、ウサギ、ネコ、イヌ、ウシ、ヒツジ、サル又はヒト)、特にヒトに対して投与した場合に、優れた鎮痛作用、特に神経障害性疼痛及び／又は線維筋痛症に対し治療効果を発揮する。

【0352】

環状アミン誘導体(I)又はその薬理学的に許容される塩を医薬として用いる場合、環状アミン誘導体(I)又はその薬理学的に許容される塩を、そのまま若しくは医薬として許容される担体と配合して、経口的又は非経口的に投与することができる。

【0353】

環状アミン誘導体(I)又はその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する医薬を経口投与する場合の剤形としては、例えば、錠剤(糖衣錠及びフィルムコーティング錠を含む)、丸剤、顆粒剤、散剤、カプセル剤(ソフトカプセル剤及びマイクロカプセル剤を含む)、シロップ剤、乳剤又は懸濁剤が挙げられる。また、環状アミン誘導体(I)又はその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する医薬を非経口投与する場合の剤形としては、例えば、注射剤、注入剤、点滴剤、坐剤、塗布剤又は貼付剤が挙げられる。さらには、適当な基剤(例えば、酪酸の重合体、グリコール酸の重合体、酪酸-グリコール酸の共重合体、酪酸の重合体とグリコール酸の重合体との混合物又はポリグリセロー

ル脂肪酸エステル)と組み合わせて、徐放性製剤とすることも有効である。

【0354】

上記の剤形の製剤の調製は、製剤分野において一般的に用いられる公知の製造方法に従って行うことができる。この場合、必要に応じて、製剤分野において一般的に用いられる賦形剤、結合剤、滑沢剤、崩壊剤、甘味剤、界面活性剤、懸濁化剤又は乳化剤等を含有させて製造することができる。

【0355】

錠剤の調製は、例えば、賦形剤、結合剤、崩壊剤又は滑沢剤を含有させて行うことができる。丸剤及び顆粒剤の調製は、例えば、賦形剤、結合剤又は崩壊剤を含有させて行うことができる。また、散剤及びカプセル剤の調製は、例えば、賦形剤を含有させて行うことができる。シロップ剤の調製は、例えば、甘味剤を含有させて行うことができる。乳剤又は懸濁剤の調製は、例えば、界面活性剤、懸濁化剤又は乳化剤を含有させて行うことができる。

10

【0356】

賦形剤としては、例えば、乳糖、ブドウ糖、デンプン、ショ糖、微結晶セルロース、カンゾウ末、マンニトール、炭酸水素ナトリウム、リン酸カルシウム又は硫酸カルシウムが挙げられる。

【0357】

結合剤としては、例えば、デンプンのり液、アラビアゴム液、ゼラチン液、トラガント液、カルボキシメチルセルロース液、アルギン酸ナトリウム液又はグリセリンが挙げられる。

20

【0358】

崩壊剤としては、例えば、デンプン又は炭酸カルシウムが挙げられる。

【0359】

滑沢剤としては、例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、ステアリン酸カルシウム又は精製タルクが挙げられる。

【0360】

甘味剤としては、例えば、ブドウ糖、果糖、転化糖、ソルビトール、キシリトール、グリセリン又は単シロップが挙げられる。

【0361】

30

界面活性剤としては、例えば、ラウリル硫酸ナトリウム、ポリソルベート80、ソルビタンモノ脂肪酸エステル又はステアリン酸ポリオキシシル40が挙げられる。

【0362】

懸濁化剤としては、例えば、アラビアゴム、アルギン酸ナトリウム、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース又はベントナイトが挙げられる。

【0363】

乳化剤としては、例えば、アラビアゴム、トラガント、ゼラチン又はポリソルベート80が挙げられる。

【0364】

さらに、環状アミン誘導体(I)又はその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する医薬を、上記の剤形に調製する場合には、製剤分野において一般的に用いられる着色剤、保存剤、芳香剤、矯味剤、安定剤又は粘稠剤等を添加することができる。

40

【0365】

環状アミン誘導体(I)又はその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する医薬の1日あたりの投与量は、患者の状態若しくは体重、化合物の種類又は投与経路等によって異なる。例えば、成人(体重約60kg)に経口投与する場合には、環状アミン誘導体(I)又はその薬理学的に許容される塩を有効成分量として1~1000mgの範囲で、1~3回に分けて投与することが好ましい。例えば、成人(体重約60kg)に非経口投与する場合には、注射剤であれば、環状アミン誘導体(I)又はその薬理学的に許容される塩を有効成分量として体重1kgあたり0.01~100mgの範囲で静脈注射によ

50

り投与することが好ましい。

【0366】

環状アミン誘導体（I）又はその薬理学的に許容される塩は、治療若しくは予防効果の補完又は増強、あるいは投与量の低減のために、他の薬剤と適量配合又は併用しても構わない。この場合の他の薬剤としては、例えば、アミトリプチリン、ミルナシプラン若しくはデュロキセチン等の抗うつ薬；アルプラゾラム等の抗不安薬；カルバマゼピン等の抗痙攣薬；リドカイン等の局所麻酔薬；アドレナリン等の交感神経作動薬；ケタミン等のNMDA受容体拮抗薬；バルプロ酸ナトリウム等のGABAトランスアミナーゼ阻害薬；プレガバリン等のカルシウムチャンネル遮断薬；リスペリドン等のセロトニン受容体拮抗薬；ジアゼパム等のGABA受容体機能促進薬；又はジクロフェナク等の抗炎症薬が挙げられる。

10

【実施例】

【0367】

以下、実施例、比較例及び参考例を用いて本発明を詳細に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

【0368】

以下の記載において、NMRデータ中に示される溶媒名は、測定に使用した溶媒を示している。また、400 MHz NMRスペクトルは、JNM-AL400型核磁気共鳴装置（日本電子社製）を用いて測定した。ケミカルシフトは、テトラメチルシランを基準として、 δ （単位：ppm）で表し、シグナルはそれぞれs（一重線）、d（二重線）、t（三重線）、q（四重線）、quint（五重線）、sept（七重線）、m（多重線）、br（幅広）、dd（二重二重線）、dt（二重三重線）、ddd（二重二重二重線）、dq（二重四重線）、td（三重二重線）、tt（三重三重線）で表した。ESI-MSスペクトルは、Agilent Technologies 1200 Series、G6130A（Agilent Technology社製）を用いて測定した。溶媒は全て市販のものをを用いた。フラッシュカラムクロマトグラフィーはYFLC W-prep 2XY（山善社製）を用いた。

20

【0369】

HPLC精製は以下の条件により行った。

機器：株式会社京都クロマト製K-Prepシステム

30

カラム：CHIRALPAK IC、50×250mm（株式会社ダイセル製）

溶媒：0.01%エチレンジアミン含有n-ヘキサン／エタノール＝60：40（v/v）

流量：35mL/min

検出法：UV220nm

カラム温度：40℃

【0370】

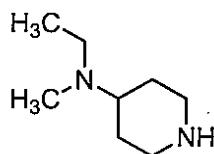
環状アミン誘導体（I）の原料及び中間体は、以下の参考例に記載する方法で合成した。なお、参考例化合物の合成に使用される化合物で合成法の記載のないものについては、市販の化合物を使用した。

40

【0371】

（参考例1）粗4-エチルメチルアミノピペリジンの合成：

【化22】



50

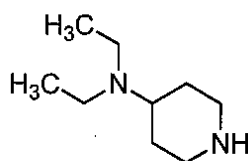
ベンジル 4-オキソピペリジン-1-カルボキシレート (0.500 g、2.14 mmol) のジクロロメタン (12.0 mL) 溶液に、エチルメチルアミン (0.230 mL、2.68 mmol)、酢酸 (0.0120 mL、0.214 mmol) 及びナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (0.681 g、3.22 mmol) を 0℃ で加え、反応液を室温にて 16 時間撹拌した。反応液を 0℃ まで冷却した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過し、濾液を減圧濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (NH シリカゲル、クロロホルム/メタノール) で精製した。得られた粗精製物をメタノール (8.0 mL) に溶解し、パラジウム/炭素 (10% wet、0.185 g、0.174 mmol) を室温に加え、水素雰囲気下、16 時間撹拌した。反応液をセライト濾過し、濾液を減圧濃縮し、4-エチルメチルアミノピペリジンの粗生成物を得た。

10

【0372】

(参考例 2) 粗 4-ジエチルアミノピペリジンの合成：

【化 23】



20

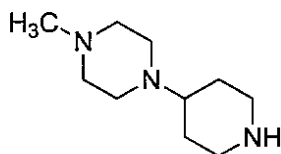
ベンジル 4-オキソピペリジン-1-カルボキシレート (0.500 g、2.14 mmol) のジクロロメタン (12.0 mL) 溶液に、ジエチルアミン (0.276 mL、2.68 mmol)、酢酸 (0.0120 mL、0.214 mmol) 及びナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (0.681 g、3.22 mmol) を 0℃ で加え、反応液を室温にて 16 時間撹拌をした。反応液を 0℃ まで冷却した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過し、濾液を減圧濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (NH シリカゲル、クロロホルム/メタノール) で精製した。得られた粗精製物をメタノール (8.0 mL) に溶解し、パラジウム/炭素 (10% wet、0.180 g、0.169 mmol) を室温に加え、水素雰囲気下、16 時間撹拌した。反応液をセライト濾過し、濾液を減圧濃縮し、4-ジエチルアミノピペリジンの粗生成物を得た。

30

【0373】

(参考例 3) 4-(1-メチルピペラジン-4-イル)ピペリジンの合成：

【化 24】



40

1-tert-ブトキシカルボニル-4-ピペリジノン (1.50 g、7.53 mmol) のジクロロメタン (25.0 mL) 溶液に、1-メチルピペラジン (0.905 g、9.03 mmol)、酢酸 (0.497 g、8.28 mmol) 及びナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (1.92 g、9.03 mmol) を 0℃ で加え、反応液を室温にて 16 時間撹拌した。反応液を 0℃ まで冷却した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過し、濾液

50

を減圧濃縮した。残渣を塩酸（1.0 N）に溶解し、酢酸エチルで抽出した。水層に48%水酸化ナトリウム水溶液を加えて塩基性とした後、ジクロロメタンで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過し、濾液を減圧濃縮した。残渣をメタノール（25.0 mL）に溶解し、濃塩酸（5.0 mL）を加えた後に40℃で12時間攪拌した。反応液を減圧濃縮した後に蒸留水に溶解した。48%水酸化ナトリウム水溶液を加えて塩基性とした後、ジクロロメタンで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過し、濾液を減圧濃縮し、4-（1-メチルピペラジン-4-イル）ピペリジン（0.826 g、4.51 mmol、60%）を白色固体として得た。

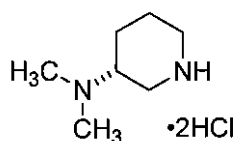
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.35 (2H, dd, J=12.0, 3.6 Hz), 1.41 (2H, dd, J=12.0, 3.6 Hz), 1.85 (2H, d, J=12.8 Hz), 1.96-2.06 (2H, br), 2.28 (3H, s), 2.32 (1H, t, J=11.6, 3.6 Hz), 3.37-3.70 (8H, m), 3.14 (2H, d, J=12.8 Hz).

ESI-MS: m/z= 169 (M+H)⁺.

【0374】

（参考例4）粗（R）-3-ジメチルアミノピペリジン塩酸塩の合成：

【化25】

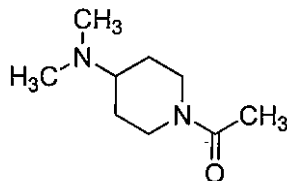


（R）-tert-ブチル 3-アミノピペリジン-1-カルボキシレート（0.500 g、2.50 mmol）のジクロロメタン（12.0 mL）溶液に、ホルマリン水溶液（35 wt%、0.884 mL、11.2 mmol）、酢酸（0.0290 mL、0.499 mmol）及びナトリウムトリアセトキシボロヒドリド（1.11 g、5.24 mmol）を0℃で加え、反応液を室温にて16時間攪拌した。反応液を0℃まで冷却した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過し、濾液を減圧濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー（NHシリカゲル、クロロホルム／メタノール）で精製した。得られた残渣に1,4-ジオキサン（10.0 mL）を室温で加え、溶解させた。反応液へ塩化水素の1,4-ジオキサン溶液（4.0 N、3.74 mL、14.9 mmol）を室温で加え、反応液を同じ温度で3時間攪拌した。析出した白色固体を濾取し、ヘキサンにて洗浄後、室温で乾燥し、（R）-3-ジメチルアミノピペリジン塩酸塩の粗生成物を得た。

【0375】

（参考例5）1-（4-（ジメチルアミノ）ピペリジン-1-イル）エタノンの合成：

【化26】



4-ジメチルアミノピペリジン（1.00 g、7.79 mmol）のジクロロメタン（7.8 mL）溶液にピリジン（0.922 mL、9.75 mmol）及び無水酢酸（0.946 mL、11.7 mmol）を0℃で加え、反応液を室温にて16時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を10%

塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過し、濾液を減圧濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー（NHシリカゲル、クロロホルム／メタノール）で精製し、1-（4-（ジメチルアミノ）ピペリジン-1-イル）エタノン（0.869 g、6.78 mmol、87%）を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.30-1.47 (2H, m), 1.79-1.92 (2H, m), 2.10 (3H, s), 2.25-2.40 (7H, m), 2.53-2.63 (1H, m), 3.01-3.11 (1H, m), 3.81-3.90 (1H, m), 4.58-4.66 (1H, m).

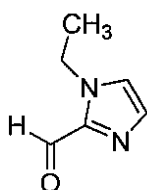
ESI-MS: m/z = 171 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【0376】

（参考例6）1-エチル-1H-イミダゾール-2-カルバルデヒドの合成：

10

【化27】



1-エチル-1H-イミダゾール（1.00 g、10.4 mmol）のテトラヒドロフラン（26 mL）溶液にn-ブチルリチウムのn-ヘキサン溶液（1.6 M、7.15 mL、11.4 mmol）を-78℃で滴下し、同じ温度で1時間攪拌した。反応液に同じ温度でN,N-ジメチルホルムアミド（2.42 mL、31.2 mmol）を加え、1時間攪拌後室温に昇温した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を10%塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過し、濾液を減圧濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、ヘキサン／酢酸エチル）で精製し、1-エチル-1H-イミダゾール-2-カルバルデヒド（1.12 g、9.02 mmol、87%）を黄色油状物として得た。

20

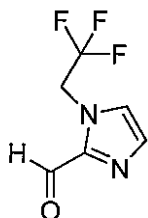
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.44 (3H, t, $J=7.6$ Hz), 4.45 (2H, q, $J=7.6$ Hz), 7.18 (1H, s), 7.28 (1H, d, $J=1.6$ Hz), 9.82 (1H, s).

30

【0377】

（参考例7）1-（2,2,2-トリフルオロエチル）-1H-イミダゾール-2-カルバルデヒドの合成：

【化28】



40

（1-（2,2,2-トリフルオロエチル）-1H-イミダゾール-2-イル）メタノール（0.360 g、2.00 mmol）のジクロロメタン（20.0 mL）溶液に、デスマーチン試薬（1.02 g、2.40 mmol）を0℃に加え、室温で1時間攪拌した。反応液をセライト濾過し、濾液を減圧濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、ヘキサン／酢酸エチル）で精製し、1-（2,2,2-トリフルオロエチル）-1H-イミダゾール-2-カルバルデヒドを白色固体として得た（0.335 g、1.88 mmol、94%）。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 5.16 (2H, q, $J=8.0$ Hz), 7.25 (1H, brs), 7.38 (1H, b

50

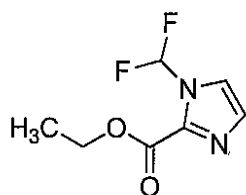
rs), 9.83-9.85 (1H, m).

ESI-MS: $m/z = 179$ (M+H)⁺.

【0378】

(参考例8) エチル 1-(ジフルオロメチル)-1H-イミダゾール-2-カルボキシレート
の合成:

【化29】



10

エチル 1H-イミダゾール-2-カルボキシレート (1.00 g、7.14 mmol) のアセトニトリル (35 mL) 溶液に、炭酸カリウム (1.28 g、9.28 mmol) 及びクロロジフルオロ酢酸ナトリウム (1.31 g、8.56 mmol) を室温に加え、60℃にて24時間撹拌を行った。更に、炭酸カリウム (0.640 g、4.63 mmol) 及びクロロジフルオロ酢酸ナトリウム (0.660 g、4.33 mmol) を室温に加え、80℃にて8時間撹拌を行った。反応液を室温まで冷却し、反応液へ蒸留水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を10%塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過し、濾液を減圧濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘキサン/酢酸エチル) で精製し、エチル 1-(ジフルオロメチル)-1H-イミダゾール-2-カルボキシレート (0.838 g、4.41 mmol、62%) を無色油状物として得た。

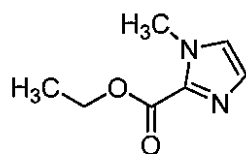
20

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.46 (3H, t, J=7.2 Hz), 4.47 (2H, q, J=7.2 Hz), 7.28 (1H, s), 7.53 (1H, d, J=1.6 Hz), 8.16 (1H, t, J=60.8 Hz).

【0379】

(参考例9) エチル 1-メチル-1H-イミダゾール-2-カルボキシレートの合成:

【化30】



30

1-メチル-1H-イミダゾール (1.00 g、12.2 mmol) のアセトニトリル (4.0 mL) 溶液に、トリエチルアミン (3.40 mL、24.4 mmol)、クロロギ酸エチル (2.34 mL、24.4 mmol) を0℃に加え、反応液を室温にて16時間撹拌した。反応液をセライト濾過し、濾液を減圧濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘキサン/酢酸エチル) で精製し、エチル 1-メチル-1H-イミダゾール-2-カルボキシレート (1.50 g、9.73 mmol、80%) を白色固体として得た。

40

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.42 (3H, t, J=7.2 Hz), 4.01 (3H, s), 4.40 (2H, q, J=7.2 Hz), 7.01-7.03 (1H, m), 7.13-7.15 (1H, m).

ESI-MS: $m/z = 155$ (M+H)⁺.

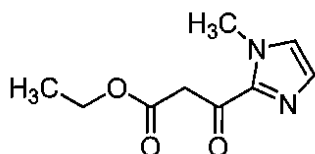
【0380】

(参考例10) エチル 3-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-3-オキ

50

ソプロパノエートの合成：

【化 3 1】



エチル 1-メチル-1H-イミダゾール-2-カルボキシレート (1.50 g、9.73 mmol) のメタノール (15.0 mL) 溶液に、水酸化ナトリウム水溶液 (1.0 N、14.6 mL、14.6 mmol) を室温に加え、反応液を同じ温度で3時間攪拌した。反応液を0℃まで冷却した。反応液に塩酸 (1.0 N) を加え中和後、減圧濃縮した。トルエンで共沸し、エタノールを加えた。析出物をセライト濾過し、濾液を減圧濃縮した。得られた粗生成物にアセトニトリル (7.0 mL) に溶解し、カルボニルジイミダゾール (1.54 g、9.52 mmol) を室温に加え、反応液を同じ温度で2.5時間攪拌した (反応液A)。別途、マグネシウムクロリド (0.997 g、10.5 mmol) をアセトニトリル (7.0 mL) に溶解し、マロン酸エチルカリウム塩 (1.70 g、9.99 mmol)、トリエチルアミン (2.98 mL、21.4 mmol) を室温に加え、反応液を同じ温度で2.5時間攪拌した (反応液B)。反応液Aを反応液Bに室温に加え、反応液を80℃にて2時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した。反応液に塩酸 (1.0 N) を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を10%塩化ナトリウム水溶液にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過し、濾液を減圧濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘキサン/酢酸エチル) で精製し、エチル 3-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル) -3-オキソプロパノエート (0.721 g、3.67 mmol、38%) を白色固体として得た。

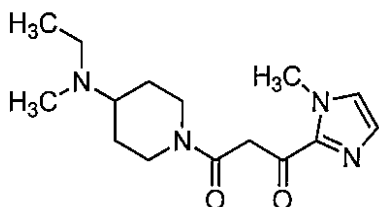
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.27 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 4.01 (3H, s), 4.13 (2H, s), 4.21 (2H, q, $J=7.2$ Hz), 7.05-7.07 (1H, m), 7.15-7.17 (1H, m).

ESI-MS: m/z = 197 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【0381】

(参考例 11) 1-(4-(エチルメチルアミノ)ピペリジン-1-イル)-3-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)プロパン-1, 3-ジオンの合成：

【化 3 2】



エチル 3-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル) -3-オキソプロパノエート (0.150 g、0.765 mmol) のトルエン (0.38 mL) 溶液に、粗 4-エチルメチルアミノピペリジン (0.130 g、0.917 mmol) を室温に加え、反応液を110℃にて10時間攪拌を行った。反応液を減圧濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (NHシリカゲル、クロロホルム/メタノール) で精製し、1-(4-(エチルメチルアミノ)ピペリジン-1-イル)-3-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)プロパン-1, 3-ジオン (0.191 g、0.653 mmol、85%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.06 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 1.40-1.70 (2H, m), 1.76-1.85 (2H, m), 2.25 (3H, s), 2.48-2.67 (4H, m), 3.03-3.13 (1H, m), 3.82-3.90 (1H, m),

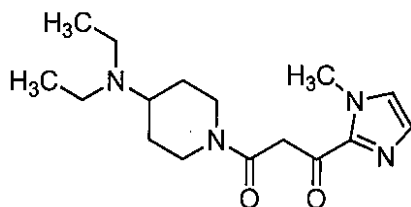
4.01 (3H, s), 4.15-4.30 (2H, m), 4.62-4.70 (1H, m), 7.03-7.05 (1H, m), 7.13-7.15 (1H, m).

ESI-MS: $m/z = 293$ (M+H)⁺.

【0382】

(参考例12) 1-(4-(ジエチルアミノ)ピペリジン-1-イル)-3-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)プロパン-1, 3-ジオンの合成:

【化33】



10

エチル 3-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-3-オキソプロパノエート (0.150 g, 0.765 mmol) のトルエン (0.38 mL) 溶液に、粗 4-ジエチルアミノピペリジン (0.143 g, 0.917 mmol) を室温で加え、反応液を 110℃ にて 10 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (NH シリカゲル、クロロホルム/メタノール) で精製し、1-(4-(ジエチルアミノ)ピペリジン-1-イル)-3-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)プロパン-1, 3-ジオン (0.0750 g, 0.245 mmol, 32%) を無色油状物として得た。

20

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.02 (6H, t, J=6.8 Hz), 1.37-1.58 (2H, m), 1.73-1.98 (2H, m), 2.48-2.78 (6H, m), 3.01-3.11 (1H, m), 3.80-3.88 (1H, m), 4.00 (3H, s), 4.14-4.28 (2H, m), 4.60-4.70 (1H, m), 7.03-7.05 (1H, m), 7.12-7.14 (1H, m).

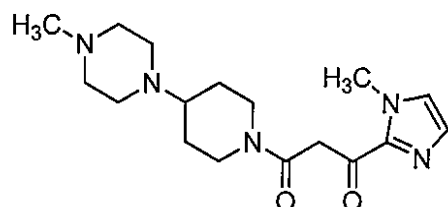
ESI-MS: $m/z = 307$ (M+H)⁺.

【0383】

(参考例13) 1-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-3-(4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)プロパン-1, 3-ジオンの合成:

30

【化34】



40

エチル 3-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-3-オキソプロパノエート (0.200 g, 1.02 mmol) のトルエン (0.46 mL) 溶液に、4-(1-メチルピペラジン-4-イル)ピペリジン (0.170 g, 0.927 mmol) を室温で加え、反応液を 110℃ にて 16 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (NH シリカゲル、クロロホルム/メタノール) で精製し、1-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-3-(4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)プロパン-1, 3-ジオン (0.290 g, 0.870 mmol, 94%) を無色油状物として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.38-1.60 (2H, m), 1.82-1.90 (2H, m), 1.95-2.10 (1H, m), 2.27 (3H, s), 2.36-2.68 (9H, m), 3.02-3.12 (1H, m), 3.79-3.88 (1H, m), 3.98

50

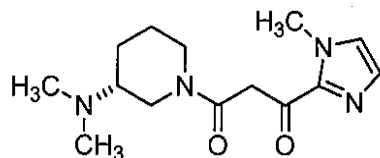
(3H, s), 4.13-4.28 (2H, m), 4.57-4.90 (1H, m), 7.02-7.04 (1H, m), 7.11-7.13 (1H, m).

ESI-MS: $m/z = 334$ (M+H)⁺.

【0384】

(参考例14) (R)-1-(3-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル)-3-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)プロパン-1, 3-ジオンの合成:

【化35】



10

エチル 3-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-3-オキソプロパノエート (0.200 g, 1.02 mmol) に、粗 (R)-3-ジメチルアミノピペリジン塩酸塩 (0.186 g, 0.927 mmol) 及びジイソプロピルエチルアミン (0.809 mL, 4.63 mmol) を室温に加え、反応液を 110 °C にて 12 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (NH シリカゲル、クロロホルム/メタノール) で精製し、(R)-1-(3-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル)-3-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)プロパン-1, 3-ジオン (0.140 g, 0.503 mmol, 54%) を無色油状物として得た。

20

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.35-1.85 (2H, m), 1.97-2.07 (1H, m), 2.16-2.38 (7H, m), 2.42-2.68 (1H, m), 2.87-3.05 (1H, m), 3.63-3.76 (1H, m), 3.84-4.02 (4H, m), 4.12-4.32 (2H, m), 4.53-4.70 (1H, m), 7.03-7.05 (1H, m), 7.13-7.15 (1H, m).

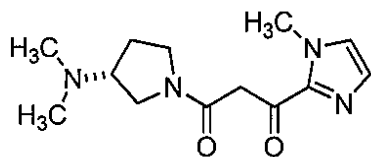
ESI-MS: $m/z = 279$ (M+H)⁺.

【0385】

(参考例15) (R)-1-(3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル)-3-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)プロパン-1, 3-ジオンの合成:

30

【化36】



エチル 3-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-3-オキソプロパノエート (0.200 g, 1.02 mmol) に、(R)-3-ジメチルアミノピロリジン (0.106 g, 0.927 mmol) を室温に加え、反応液を 110 °C にて 6 時間攪拌を行った。反応液を減圧濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (NH シリカゲル、クロロホルム/メタノール) で精製し、(R)-1-(3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル)-3-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)プロパン-1, 3-ジオン (0.220 g, 0.832 mmol, 90%) を無色油状物として得た。

40

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.62-2.22 (6H, m), 1.85-1.98 (1H, m), 2.07-2.22 (1H, m), 2.65-2.87 (1H, m), 3.18-3.90 (4H, m), 4.00 (3H, s), 4.12-4.16 (2H, m), 7.03-7.05 (1H, m), 7.12-7.14 (1H, m).

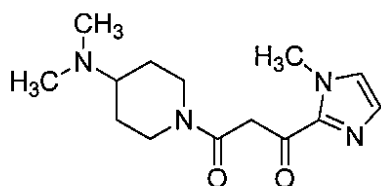
ESI-MS: $m/z = 265$ (M+H)⁺.

【0386】

50

(参考例 16) 1-(4-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル)-3-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)プロパン-1, 3-ジオンの合成:

【化 37】



1-(4-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル)エタノン(1.00g、5.87mmol)のテトラヒドロフラン(20mL)溶液にリチウムジイソプロピルアミドのテトラヒドロフラン溶液(2.0M、7.05mL、14.1mmol)を-78℃で滴下し、同じ温度で1時間攪拌した。反応液に同じ温度でエチル 1-メチル-1H-イミダゾール-2-カルボキシレート(1.09g、7.05mmol)のテトラヒドロフラン溶液(9.0mL)を加え、1時間攪拌後、0℃で更に1時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液、炭酸カリウム水溶液を順に加え、クロロホルムで抽出した。有機層を10%塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過し、濾液を減圧濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(NHシリカゲル、ヘキサン/酢酸エチル)で精製し、1-(4-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル)-3-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)プロパン-1, 3-ジオン(0.990g、3.56mmol、61%)を無色油状物として得た。

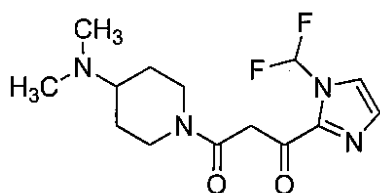
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.32-1.5 (2H, m), 1.80-1.94 (2H, m), 2.22-4.1 (7H, m), 2.60-2.70 (1H, m), 3.03-3.13 (1H, m), 3.80-3.89 (1H, m), 4.01 (3H, s), 4.23 (2H, dd, J=15.6, 36.8 Hz), 4.55-4.67 (1H, m), 7.05 (1H, s), 7.14 (1H, s).

ESI-MS: m/z= 279 (M+H)⁺.

【0387】

(参考例 17) 1-(1-(ジフルオロメチル)-1H-イミダゾール-2-イル)-3-(4-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル)プロパン-1, 3-ジオンの合成:

【化 38】



1-(4-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル)エタノン(0.310g、1.82mmol)のテトラヒドロフラン(6.0mL)溶液にリチウムジイソプロピルアミドのテトラヒドロフラン溶液(2.0M、2.19mL、4.37mmol)を-78℃で滴下し、同じ温度で1時間攪拌した。反応液に同じ温度でエチル 1-(ジフルオロメチル)-1H-イミダゾール-2-カルボキシレート(0.415g、2.19mmol)のテトラヒドロフラン溶液(3.0mL)を加え、1時間攪拌後、0℃で更に1時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液、炭酸カリウム水溶液を順に加え、クロロホルムで抽出した。有機層を10%塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過し、濾液を減圧濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(NHシリカゲル、ヘキサン/酢酸エチル)で精製し、1-(1-(ジフルオロメチル)-1H-イミダゾール-2-イル)-3-(4-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル)プロパン-1, 3-ジオン(0.311g、0.989mmol、54%)を黄色油状物として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.38-1.58 (2H, m), 1.80-1.94 (2H, m), 2.05 (6H, s), 2.31-2.42 (1H, m), 2.63-2.72 (1H, m), 3.08-3.18 (1H, m), 3.79-3.86 (1H, m), 4.22

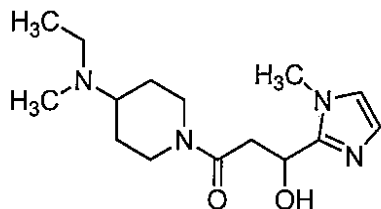
(2H, dd, J=15.6, 24.6 Hz), 4.55-4.62 (1H, m), 7.27 (1H, s), 7.55 (1H, s), 8.08 (1H, t, J=60.8 Hz).

ESI-MS: m/z= 315 (M+H)⁺.

【0388】

(実施例1) 1-(4-(エチルメチルアミノ)ピペリジン-1-イル)-3-ヒドロキシ-3-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)プロパン-1-オンの合成:

【化39】



10

1-(4-(エチルメチルアミノ)ピペリジン-1-イル)-3-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)プロパン-1, 3-ジオン (0.160 g, 0.547 mmol) のメタノール (2.7 mL) 溶液に、水素化ホウ素ナトリウム (0.0220 g, 0.582 mmol) を室温に加え、反応液を同じ温度で3時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、減圧濃縮した。残渣に蒸留水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を10%塩化ナトリウム水溶液にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過し、濾液を減圧濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (NHシリカゲル、クロロホルム/メタノール) で精製し、1-(4-(エチルメチルアミノ)ピペリジン-1-イル)-3-ヒドロキシ-3-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)プロパン-1-オン (0.0699 g, 0.237 mmol, 43%) (以下、実施例1の化合物) を無色油状物として得た。

20

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.02-1.10 (3H, m), 1.35-1.58 (2H, m), 1.78-1.88 (2H, m), 2.23-2.25 (3H, m), 2.56-2.67 (4H, m), 2.98-3.09 (2H, m), 3.13-3.23 (1H, m), 3.77 (3H, s), 4.00-4.10 (1H, m), 4.60-4.74 (2H, m), 5.18-5.25 (1H, m), 6.85-6.87 (1H, m), 6.92-6.94 (1H, m).

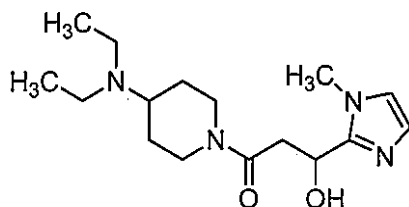
ESI-MS: m/z= 295 (M+H)⁺.

30

【0389】

(実施例2) 1-(4-(ジエチルアミノ)ピペリジン-1-イル)-3-ヒドロキシ-3-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)プロパン-1-オンの合成:

【化40】



40

1-(4-(ジエチルアミノ)ピペリジン-1-イル)-3-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)プロパン-1, 3-ジオン (0.0800 g, 0.261 mmol) のメタノール (1.3 mL) 溶液に、水素化ホウ素ナトリウム (0.0109 g, 0.287 mmol) を室温に加え、反応液を同じ温度で3時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、減圧濃縮した。残渣に蒸留水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を10%塩化ナトリウム水溶液にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過し、濾液を減圧濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (NHシリカゲル、クロロホルム/メタノール) で精製し、1-(4-(ジエチルアミノ)ピペリジン

50

ー 1 - イル) - 3 - ヒドロキシ - 3 - (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) プロパン - 1 - オン (0.0561 g、0.182 mmol、70%) (以下、実施例 2 の化合物) を無色油状物として得た。

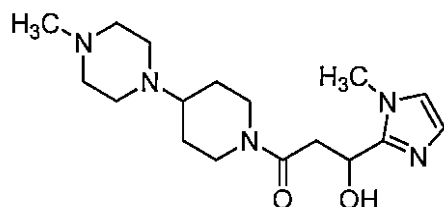
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 0.94 (6H, t, $J=6.8$ Hz), 1.05-1.75 (5H, m), 2.42-3.10 (8H, m), 3.64 (3H, s), 3.93-4.02 (1H, m), 4.32-4.43 (1H, m), 5.00-5.08 (1H, m), 5.34-5.42 (1H, m), 6.69-6.71 (1H, m), 7.01-7.03 (1H, m).

ESI-MS: $m/z=309$ ($M+H$) $^+$.

【0390】

(実施例 3) 3 - ヒドロキシ - 3 - (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) - 1 - (4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) ピペリジン - 1 - イル) プロパン - 1 - オン の合成:

【化 4 1】



1 - (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) - 3 - (4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) ピペリジン - 1 - イル) プロパン - 1, 3 - ジオン (0.290 g、0.870 mmol) のメタノール (4.4 mL) 溶液に、水素化ホウ素ナトリウム (0.0360 g、0.957 mmol) を室温に加え、反応液を同じ温度で 3 時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、減圧濃縮した。残渣に蒸留水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を 10% 塩化ナトリウム水溶液にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過し、濾液を減圧濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (NH シリカゲル、クロロホルム/メタノール) で精製し、3 - ヒドロキシ - 3 - (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) - 1 - (4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) ピペリジン - 1 - イル) プロパン - 1 - オン (0.140 g、0.417 mmol、48%) (以下、実施例 3 の化合物) を無色油状物として得た。

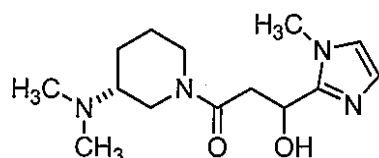
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.45-1.66 (4H, m), 1.87-1.95 (2H, m), 2.26-2.30 (3H, s), 2.38-2.70 (8H, m), 2.98-3.23 (3H, m), 3.77 (3H, s), 4.00-4.10 (1H, m), 4.60-4.70 (2H, m), 5.17-5.25 (1H, m), 6.85-6.88 (1H, m), 6.92-6.95 (1H, m).

ESI-MS: $m/z=336$ ($M+H$) $^+$.

【0391】

(実施例 4) 1 - ((R) - 3 - (3 - (ジメチルアミノ) ピペリジン - 1 - イル) - 3 - ヒドロキシ - 3 - (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) プロパン - 1 - オン) の合成:

【化 4 2】



((R) - 1 - (3 - (ジメチルアミノ) ピペリジン - 1 - イル) - 3 - (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) プロパン - 1, 3 - ジオン (0.140 g、0.503

mmol) のエタノール (2.5 mL) 溶液に、水素化ホウ素ナトリウム (0.0210 g、0.553 mmol) を室温で加え、反応液を同じ温度で 3 時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、減圧濃縮した。残渣に蒸留水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を 10% 塩化ナトリウム水溶液にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過し、濾液を減圧濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (NH シリカゲル、クロロホルム/メタノール) で精製し、1-((R)-3-(3-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル)-3-ヒドロキシ-3-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)プロパン-1-オン (0.120 g、0.428 mmol、85%) (以下、実施例 4 の化合物) を無色油状物として得た。

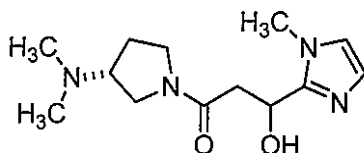
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.33-1.43 (1H, m), 1.57-1.90 (1H, m), 2.14-2.24 (6H, m), 2.45-2.54 (4H, m), 2.75-3.06 (3H, m), 3.63-4.40 (5H, m), 4.99-5.08 (1H, m), 5.32-5.42 (1H, m), 6.70-6.73 (1H, m), 7.01-7.03 (1H, m).

ESI-MS: m/z = 281 (M+H)⁺.

【0392】

(実施例 5) 1-((R)-3-(3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル)-3-ヒドロキシ-3-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)プロパン-1-オン)の合成:

【化 43】



(R)-1-(3-(3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル)-3-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)プロパン-1, 3-ジオン (0.220 g、0.832 mmol) のエタノール (4.2 mL) 溶液に、水素化ホウ素ナトリウム (0.0350 g、0.916 mmol) を室温で加え、反応液を同じ温度で 3 時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、減圧濃縮した。残渣に蒸留水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を 10% 塩化ナトリウム水溶液にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過し、濾液を減圧濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、クロロホルム/メタノール) で精製し、1-((R)-3-(3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル)-3-ヒドロキシ-3-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)プロパン-1-オン (0.209 g、0.785 mmol、94%) (以下、実施例 5 の化合物) を無色油状物として得た。

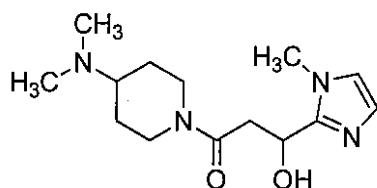
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.50-1.78 (1H, m), 1.93-2.18 (7H, m), 2.60-2.95 (3H, m), 3.05-3.80 (7H, m), 4.98-5.07 (1H, m), 5.38-5.43 (1H, m), 6.71-6.73 (1H, m), 7.02-7.04 (1H, m).

ESI-MS: m/z = 267 (M+H)⁺.

【0393】

(実施例 6) 1-(4-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル)-3-ヒドロキシ-3-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)プロパン-1-オンの合成:

【化 4 4】



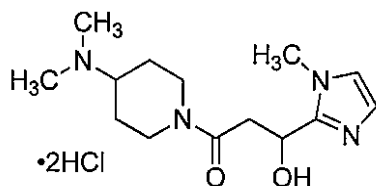
1-(4-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル)エタノン(0.0500g、0.294mmol)のテトラヒドロフラン(0.8mL)溶液にリチウムジイソプロピルアミドのテトラヒドロフラン溶液(2.0M、0.162mL、0.323mmol)を-78℃で滴下し、同じ温度で1時間攪拌した。反応液に同じ温度で1-メチル-1H-イミダゾール-2-カルバルデヒド(0.0390g、0.352mmol)のテトラヒドロフラン溶液(0.4mL)を加え、1時間攪拌後、0℃で更に1時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液、炭酸カリウム水溶液を順に加え、クロロホルムで抽出した。有機層を10%塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過し、濾液を減圧濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、クロロホルム/メタノール)で精製し、1-(4-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル)-3-ヒドロキシ-3-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)プロパン-1-オン(0.0220g、0.0785mmol、27%)を無色油状物として得た。¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃) δ: 1.32-1.53 (2H, m), 1.82-1.92 (2H, m), 2.27-2.41 (7H, m), 2.60-2.72 (1H, m), 2.98-3.23 (3H, m), 3.77 (3H, s), 3.99-4.08 (1H, m), 4.58-4.82 (2H, m), 5.18-5.26 (1H, m), 6.86 (1H, s), 6.93 (1H, s).

ESI-MS: m/z= 281 (M+H)⁺.

【0394】

(実施例7) 1-(4-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル)-3-ヒドロキシ-3-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)プロパン-1-オン塩酸塩の合成

【化 4 5】



1-(4-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル)-3-ヒドロキシ-3-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)プロパン-1-オン(0.0220g、0.0785mmol)の水(0.156mL)溶液に、塩酸(1.0N、0.086mL、0.086mmol)を0℃で加え、反応液を室温で15時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、室温にて乾燥後、1-(4-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル)-3-ヒドロキシ-3-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)プロパン-1-オン塩酸塩(0.0220g、0.0623mmol、79%) (以下、実施例7の化合物)を白色固体として得た。

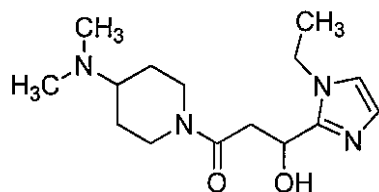
¹H-NMR(400 MHz, D₂O) δ: 1.40-1.70 (2H, m), 1.98-2.10 (2H, m), 2.55-2.68 (1H, m), 2.72-2.77 (7H, m), 2.95-3.13 (3H, m), 3.36-3.45 (1H, m), 3.76 (3H, s), 3.97-4.06 (1H, m), 4.38-4.48 (1H, m), 6.40-6.47 (1H, m), 7.24-7.28 (2H, m).

ESI-MS: m/z= 281 (M+H)⁺.

【0395】

(実施例 8) 1-(4-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル)-3-(1-エチル-1H-イミダゾール-2-イル)-3-ヒドロキシプロパン-1-オンの合成:

【化 4 6】



10

1-(4-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル)エタノン(0.300 g、1.76 mmol)のテトラヒドロフラン(6.0 mL)溶液にリチウムジイソプロピルアミドのテトラヒドロフラン溶液(2.0 M、0.969 mL、1.94 mmol)を-78℃で滴下し、同じ温度で1時間攪拌した。反応液に同じ温度で1-エチル-1H-イミダゾール-2-カルバルデヒド(0.262 g、2.12 mmol)のテトラヒドロフラン溶液(2.8 mL)を加え、1時間攪拌後、0℃で更に1時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液、炭酸カリウム水溶液を順に加え、クロロホルムで抽出した。有機層を10%塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過し、濾液を減圧濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(NHシリカゲル、クロロホルム/メタノール)で精製し、1-(4-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル)-3-(1-エチル-1H-イミダゾール-2-イル)-3-ヒドロキシプロパン-1-オン(0.221 g、0.751 mmol、43%) (以下、実施例 8 の化合物)を無色油状物として得た。

20

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.04-1.21 (1H, m), 1.32 (4H, t, $J=7.2$ Hz), 1.62-1.80 (2H, m), 2.15 (6H, s), 2.24-2.35 (1H, m), 2.42-2.59 (1H, m), 2.76-2.88 (1H, m), 2.95-3.13 (2H, m), 3.90-4.08 (3H, m), 4.27-4.35 (1H, m), 5.00-5.10 (1H, m), 5.38-5.42 (1H, m), 6.74 (1H, s), 7.10 (s, 1H).

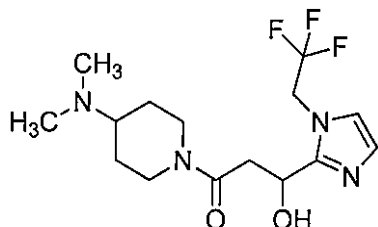
ESI-MS: m/z = 295 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【0396】

30

(実施例 9) 1-(4-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル)-3-ヒドロキシ-3-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-イミダゾール-2-イル)プロパン-1-オンの合成:

【化 4 7】



40

1-(4-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル)エタノン(0.267 g、1.57 mmol)のテトラヒドロフラン(6.0 mL)溶液にリチウムジイソプロピルアミドのテトラヒドロフラン溶液(2.0 M、0.862 mL、1.72 mmol)を-78℃で滴下し、同じ温度で1時間攪拌した。反応液に同じ温度で1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-イミダゾール-2-カルバルデヒド(0.335 g、1.88 mmol)のテトラヒドロフラン溶液(1.9 mL)を加え、1時間攪拌後、0℃で更に1時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液、炭酸カリウム水溶液を順に加え、クロロホルムで抽出した。有機層を10%塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸ナト

50

リウムで乾燥、濾過し、濾液を減圧濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー（NHシリカゲル、クロロホルム／メタノール）で精製し、1-（4-（ジメチルアミノ）ピペリジン-1-イル）-3-ヒドロキシ-3-（1-（2,2,2-トリフルオロエチル）-1H-イミダゾール-2-イル）プロパン-1-オン（0.192 g、0.551 mmol、35%）（以下、実施例9の化合物）を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.10-1.41 (2H, m), 1.64-1.80 (2H, m), 2.16 (6H, s), 2.25-2.37 (1H, m), 2.47-2.60 (1H, m), 2.80-3.12 (3H, m), 3.90-4.00 (1H, m), 4.29-4.39 (1H, m), 5.00-5.18 (3H, m), 5.60-5.68 (1H, m), 6.85 (1H, s), 7.17 (s, 1H).

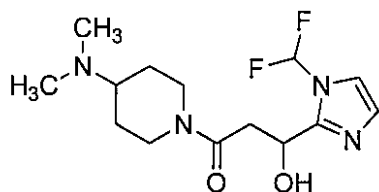
ESI-MS: m/z = 349 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

10

【0397】

（実施例10）3-（1-（ジフルオロメチル）-1H-イミダゾール-2-イル）-1-（4-（ジメチルアミノ）ピペリジン-1-イル）-3-ヒドロキシプロパン-1-オンの合成：

【化48】



20

1-（1-（ジフルオロメチル）-1H-イミダゾール-2-イル）-3-（4-（ジメチルアミノ）ピペリジン-1-イル）プロパン-1,3-ジオン（0.310 g、0.986 mmol）のメタノール（10 mL）溶液に、水素化ホウ素ナトリウム（0.0560 g、1.48 mmol）を室温に加え、反応液を同じ温度で3時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、減圧濃縮した。残渣に蒸留水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を10%塩化ナトリウム水溶液にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過し、濾液を減圧濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー（NHシリカゲル、クロロホルム／メタノール）で精製し、3-（1-（ジフルオロメチル）-1H-イミダゾール-2-イル）-1-（4-（ジメチルアミノ）ピペリジン-1-イル）-3-ヒドロキシプロパン-1-オン（0.202 g、0.639 mmol、65%）（以下、実施例10の化合物）を黄色油状物として得た。

30

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.08-1.40 (2H, m), 1.64-1.80 (2H, m), 2.17 (6H, s), 2.25-2.35 (1H, m), 2.49-2.62 (1H, m), 2.80-3.12 (3H, m), 3.88-3.97 (1H, m), 4.28-4.37 (1H, m), 5.18-5.26 (1H, m), 5.83 (1H, d, $J=6.8$ Hz), 6.95 (1H, s), 7.51 (1H, s), 7.93 (1H, t, $J=60.0$ Hz).

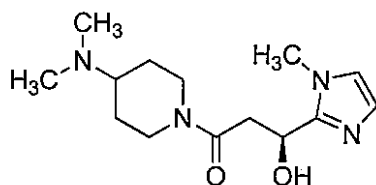
ESI-MS: m/z = 317 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【0398】

（実施例11）（S）-1-（4-（ジメチルアミノ）ピペリジン-1-イル）-3-ヒドロキシ-3-（1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル）プロパン-1-オンの合成：

40

【化49】



50

1-(4-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル)-3-ヒドロキシ-3-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)プロパン-1-オン(3.32g)をHPLC精製にて光学分割し、溶出液を減圧濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(NHシリカゲル、クロロホルム/メタノール)で精製し、(S)-1-(4-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル)-3-ヒドロキシ-3-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)プロパン-1-オン(0.467g、>99% ee)(以下、実施例11の化合物)を白色固体として得た。

HPLC保持時間: 8.4min、機器: 株式会社島津製作所製LC-10ADvpシステム、カラム: CHIRALCEL OZ-H、4.6×250mm(株式会社ダイセル製)、溶媒: 0.01%エチレンジアミン含有メタノール(v/v)、流量: 0.5mL/min、検出法: UV220nm、カラム温度: 40℃。

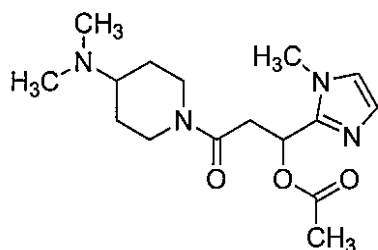
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.32-1.53 (2H, m), 1.82-1.92 (2H, m), 2.27-2.41 (7H, m), 2.60-2.72 (1H, m), 2.98-3.23 (3H, m), 3.77 (3H, s), 3.99-4.08 (1H, m), 4.58-4.82 (2H, m), 5.18-5.26 (1H, m), 6.86 (1H, s), 6.93 (1H, s).

ESI-MS: m/z= 281 (M+H)⁺.

【0399】

(実施例12) 3-(4-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル)-1-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-3-オキソプロピル アセテートの合成:

【化50】



1-(4-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル)-3-ヒドロキシ-3-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)プロパン-1-オン(0.120g、0.428mmol)のジクロロメタン(2.1mL)溶液に、ピリジン(0.042mL、0.51mmol)、無水酢酸(0.042mL、0.51mmol)を0℃で加え、反応液を室温で2時間攪拌した。更に、無水酢酸(0.020mL、0.24mmol)を室温で加え、反応液を同じ温度で1時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を10%塩化ナトリウム水溶液にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過し、濾液を減圧濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(NHシリカゲル、クロロホルム/メタノール)で精製し、3-(4-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル)-1-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-3-オキソプロピル アセテート(0.114g、0.353mmol、82%)(以下、実施例12の化合物)を無色油状物として得た。

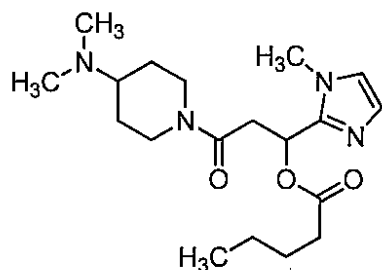
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.08-1.47 (2H, m), 1.68-1.92 (2H, m), 2.04 (3H, dd, J=2.4 Hz), 2.21-2.38 (7H, m), 2.47-2.60 (1H, m), 2.96-3.14 (2H, m), 3.35-3.43 (1H, m), 3.83 (3H, d, J=4.0 Hz), 3.89-4.00 (1H, m), 4.45-4.53 (1H, m), 6.21-6.29 (1H, m), 6.79 (1H, m), 6.98 (1H, m).

ESI-MS: m/z= 323 (M+H)⁺.

【0400】

(実施例13) 3-(4-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル)-1-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-3-オキソプロピル ペンタノエートの合成:

【化 5 1】



10

1-(4-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル)-3-ヒドロキシ-3-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)プロパン-1-オン(0.200g、0.713mmol)のジクロロメタン(3.5mL)溶液に、ピリジン(0.069mL、0.86mmol)、ペンタノイルクロリド(0.093mL、0.79mmol)を室温で加え、反応液を同じ温度で16時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を10%塩化ナトリウム水溶液にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過し、濾液を減圧濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(NHシリカゲル、クロロホルム/メタノール)で精製し、3-(4-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル)-1-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-3-オキソプロピルペンタノエート(0.101g、0.277mmol、39%)

20

(以下、実施例13の化合物)を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 0.77-0.85 (3H, m), 0.98-1.33 (4H, m), 1.41-1.50 (2H, m), 1.60-1.79 (2H, m), 2.11-2.15 (6H, m), 2.20-2.33 (3H, m), 2.89-3.02 (2H, m), 3.22-3.34 (2H, m), 3.65 (3H, s), 3.84-3.92 (1H, m), 4.18-4.26 (1H, m), 6.10-6.15 (1H, m), 6.77-6.82 (1H, m), 7.05-7.10 (1H, m).

ESI-MS: $m/z = 365$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【0401】

以下の比較例において、1-(4-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル)-3-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)プロパン-1-オン塩酸塩(比較例1の化合物)、1-(4-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル)-3-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)プロパン-1-オン硫酸塩1水和物(比較例2の化合物)、1-(4-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル)-3-(1-エチル-1H-イミダゾール-2-イル)プロパン-1-オン塩酸塩(比較例3の化合物)、1-(4-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル)-3-(1-プロピル-1H-イミダゾール-2-イル)プロパン-1-オン塩酸塩(比較例4の化合物)、1-(4-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル)-3-(1-ブチル-1H-イミダゾール-2-イル)プロパン-1-オン塩酸塩(比較例5の化合物)及び1-(4-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル)-3-(1-イソプロピル-1H-イミダゾール-2-イル)プロパン-1-オン塩酸塩(比較例6の化合物)を、国際公開第2013/147160号(特許文献4)に記載のイミダゾール誘導体から、好適な比較化合物として選択した。

30

40

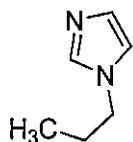
【0402】

比較例1~6の化合物について、国際公開第2013/147160号(特許文献4)の記載と同様に、以下の方法で調製した。

【0403】

(参考例18) 1-プロピル-1H-イミダゾールの合成:

【化 5 2】



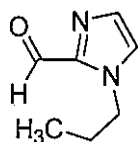
イミダゾール (1.37 g、20.1 mmol) のテトラヒドロフラン (50.0 mL) 溶液に、水素化ナトリウム (55%、0.966 g、22.1 mmol) を室温に加えた。反応液を同じ温度で1時間攪拌した後、1-ブロモプロパン (5.48 mL、60.3 mmol) を室温に加えた。反応液を同じ温度で16時間攪拌を行った。反応液をセライト濾過し、テトラヒドロフランで洗浄後、濾液及び洗浄液を減圧濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、クロロホルム/メタノール) で精製し、1-プロピルイミダゾール (2.07 g、18.8 mmol、93%) を無色油状物として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 0.93 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.81 (2H, td, J=7.2, 14.4 Hz), 3.90 (2H, t, J=7.2 Hz), 6.91 (1H, s), 7.06 (1H, s), 7.46 (1H, s).

【0404】

(参考例 19) 1-プロピル-1H-イミダゾール-2-カルバルデヒドの合成:

【化 5 3】



1-プロピル-1H-イミダゾール (1.67 g、15.2 mmol) のテトラヒドロフラン (30.4 mL) 溶液を、-78℃に冷却した。反応液へn-ブチルリチウム (1.62 M n-ヘキサン溶液、10.3 mL、16.7 mmol) を-78℃で加えた。反応液を同じ温度で1時間攪拌した後、N,N-ジメチルホルムアミド (1.41 mL、18.2 mmol) を-78℃で加えた。反応液を同じ温度で1時間攪拌した後、室温へ昇温した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた後、酢酸エチルを加えた。有機層を10%塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過し、濾液を減圧濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、n-ヘキサン/酢酸エチル) で精製し、1-プロピル-1H-イミダゾール-2-カルバルデヒド (0.492 g、3.56 mmol、24%) を無色油状物として得た。

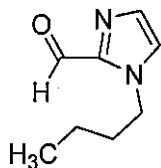
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 0.91-0.95 (3H, m), 1.79-1.84 (2H, m), 4.34-4.38 (2H, m), 7.15 (1H, s), 7.28 (1H, s), 9.82 (1H, s).

ESI-MS: m/z= 139 (M+H)⁺.

【0405】

(参考例 20) 1-ブチル-1H-イミダゾール-2-カルバルデヒドの合成:

【化 5 4】



1-ブチル-1H-イミダゾール (1.00 g、8.05 mmol) のテトラヒドロフラン (16.1 mL) 溶液を、-78℃に冷却した。反応液へn-ブチルリチウム (1.62 M n-ヘキサン溶液、5.5 mL、8.86 mmol) を-78℃で加えた。反応液を同じ温度で1時間攪拌した後、N,N-ジメチルホルムアミド (0.75 mL、9.66 mmol) を-78℃で加えた。反応液を同じ温度で1時間攪拌した後、室温へ昇温

した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた後、酢酸エチルを加えた。有機層を10%塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過し、濾液を減圧濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、*n*-ヘキサン／酢酸エチル）で精製し、1-ブチル-1*H*-イミダゾール-2-カルバルデヒド（1.02 g、6.70 mmol、83%）を無色油状物として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 0.95 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.33 (2H, td, J=7.2, 14.8 Hz), 1.75-1.78 (2H, m), 4.34 (2H, t, J=7.2 Hz), 7.15 (1H, s), 7.28 (1H, s), 9.81 (1H, s).

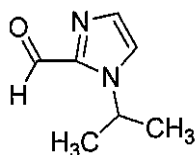
ESI-MS: *m/z*= 153 (M+H)⁺.

【0406】

10

（参考例21）1-イソプロピル-1*H*-イミダゾール-2-カルバルデヒドの合成：

【化55】



1*H*-イミダゾール-2-カルバルデヒド（0.500 g、5.20 mmol）の*N*,*N*-ジメチルホルムアミド（5.2 mL）溶液に、炭酸カリウム（0.863 g、6.24 mmol）及び2-ヨードプロパン（0.614 mL、6.24 mmol）を室温で加え、60℃にて4時間攪拌を行った。反応液を室温まで冷却し、反応液へ酢酸エチル及び蒸留水を加えた。有機層を10%塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過し、濾液を減圧濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、*n*-ヘキサン／酢酸エチル）で精製し、1-イソプロピル-1*H*-イミダゾール-2-カルバルデヒド（0.355 g、2.57 mmol、49%）を無色油状物として得た。

20

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.48 (3H, d, J=6.4 Hz), 1.48 (3H, d, J=6.4 Hz), 5.48 (1H, quint, J=6.4 Hz), 7.30 (1H, s), 7.33 (1H, s), 9.83 (1H, s).

ESI-MS: *m/z*= 139 (M+H)⁺.

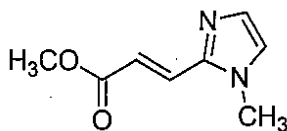
【0407】

30

（参考例22）（*E*）-メチル 3-（1-メチル-1*H*-イミダゾール-2-イル）アクリレート

の合成：

【化56】



1-メチル-1*H*-イミダゾール-2-カルバルデヒド（10.0 g、90.8 mmol）のジクロロメタン（240 mL）溶液に、メチル（トリフェニルホスホラニリデン）アセタート（33.4 g、99.9 mmol）を室温で加え、16時間攪拌した後に、減圧濃縮した。残渣をヘキサン／ジクロロメタン=19/1の混合溶媒で洗浄し、洗浄液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル）で精製し、（*E*）-メチル 3-（1-メチル-1*H*-イミダゾール-2-イル）アクリレートを白色固体として得た（11.9 g、71.6 mmol、79%）。

40

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 3.76 (3H, s), 3.81 (3H, s), 6.82 (1H, d, J=15.6 Hz), 6.98 (1H, brs), 7.16 (1H, brs), 7.53 (1H, d, J=15.6 Hz).

ESI-MS: *m/z*= 167 (M+H)⁺.

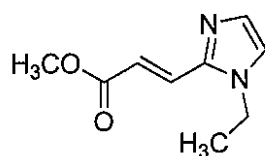
【0408】

（参考例23）（*E*）-メチル 3-（1-エチル-1*H*-イミダゾール-2-イル）ア

50

クリレート合成:

【化57】



1-エチル-1H-イミダゾール-2-カルバルデヒド (1.17 g、9.42 mmol) のジクロロメタン (28.3 mL) 溶液に、メチル (トリフェニルホスホラニリデン) アセタート (3.15 g、9.42 mmol) を室温に加え、16時間攪拌した後に、減圧濃縮した。残渣をヘキサン/ジクロロメタン=20/1の混合溶媒で洗浄し、洗浄液を濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘキサン/酢酸エチル) で精製し、(E)-メチル 3-(1-エチル-1H-イミダゾール-2-イル) アクリレートとして得た (0.670 g、3.72 mmol、39%)。

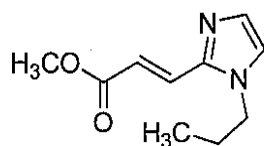
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.45 (3H, t, J=7.6 Hz), 3.81 (3H, s), 4.10 (2H, dd, J=7.6, 14.8 Hz), 6.85 (1H, d, J=15.2 Hz), 7.03 (1H, brs), 7.17 (1H, brs), 7.52 (1H, d, J=15.2 Hz).

ESI-MS: m/z= 181 (M+H)⁺.

【0409】

(参考例24) (E)-メチル 3-(1-プロピル-1H-イミダゾール-2-イル) アクリレート合成:

【化58】



1-プロピル-1H-イミダゾール-2-カルバルデヒド (0.492 g、3.56 mmol) のジクロロメタン (10.0 mL) 溶液に、メチル (トリフェニルホスホラニリデン) アセタート (1.31 g、3.92 mmol) を室温に加え、16時間攪拌した後に、減圧濃縮した。残渣をヘキサン/ジクロロメタン=19/1の混合溶媒で洗浄し、洗浄液を濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘキサン/酢酸エチル) で精製し、(E)-メチル 3-(1-プロピル-1H-イミダゾール-2-イル) アクリレートとして得た (0.520 g、2.68 mmol、75%)。

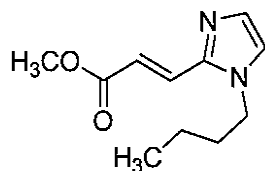
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 0.94 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.75-1.85 (2H, m), 3.81 (3H, s), 4.00 (2H, t, J=7.2 Hz), 6.85 (1H, d, J=15.6 Hz), 7.00 (1H, brs), 7.16 (1H, brs), 7.50 (1H, d, J=15.6 Hz).

ESI-MS: m/z= 195 (M+H)⁺.

【0410】

(参考例25) (E)-メチル 3-(1-ブチル-1H-イミダゾール-2-イル) アクリレート合成:

【化 5 9】



1-ブチル-1H-イミダゾール-2-カルバルデヒド (1.02 g、6.70 mmol) のジクロロメタン (18.0 mL) 溶液に、メチル (トリフェニルホスホラニリデン) アセタート (2.47 g、7.37 mmol) を室温に加え、16時間攪拌した後に、減圧濃縮した。残渣をヘキサン/ジクロロメタン=19/1の混合溶媒で洗浄し、洗浄液を濃縮した。残渣を残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘキサン/酢酸エチル) で精製し、(E)-メチル 3-(1-ブチル-1H-イミダゾール-2-イル) アクリレートとして得た (1.23 g、5.91 mmol、88%)

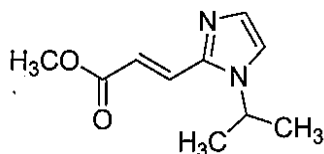
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 0.95 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.28-1.40 (2H, m), 1.70-1.80 (2H, m), 3.81 (3H, s), 4.03 (2H, t, J=7.2 Hz), 6.84 (1H, d, J=15.2 Hz), 7.00 (1H, brs), 7.16 (1H, brs), 7.50 (1H, d, J=15.2 Hz).

ESI-MS: m/z= 209 (M+H)⁺.

【0411】

(参考例 26) (E)-メチル 3-(1-イソプロピル-1H-イミダゾール-2-イル) アクリレートの合成:

【化 6 0】



1-イソプロピル-1H-イミダゾール-2-カルバルデヒド (0.350 mg、2.53 mmol) のジクロロメタン (7.59 mL) 溶液に、メチル (トリフェニルホスホラニリデン) アセタート (0.932 g、2.79 mmol) を室温に加え、16時間攪拌した後に、減圧濃縮した。残渣をヘキサン/ジクロロメタン=20/1の混合溶媒で洗浄し、洗浄液を濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘキサン/酢酸エチル) で精製し、(E)-メチル 3-(1-イソプロピル-1H-イミダゾール-2-イル) アクリレートとして得た (0.362 g、1.86 mmol、74%)。

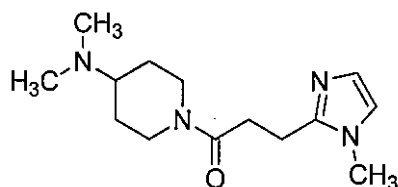
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.50 (3H, d, J=6.4 Hz), 1.50 (3H, d, J=6.4 Hz), 3.81 (3H, s), 4.62 (1H, quint, J=6.4 Hz), 6.87 (1H, d, J=15.6 Hz), 7.10 (1H, brs), 7.18 (1H, brs), 7.56 (1H, d, J=15.6 Hz).

ESI-MS: m/z= 195 (M+H)⁺.

【0412】

(参考例 27) 1-(4-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル)-3-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)プロパン-1-オンの合成:

【化 6 1】



(E)－メチル 3－（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－２－イル）アクリレート（
 0.180 g、1.08 mmol）のエタノール（4.0 mL）溶液に、パラジウム－炭
 素（10% w/w、15 mg）を室温に加え、水素雰囲気下、4時間撹拌した。反応液を
 セライト濾過し、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣にメタノール（1.0 mL）を室温
 で加え、溶解させ、0℃に冷却した。反応液へ水酸化ナトリウム水溶液（1.0 N、1.
 19 mL、1.19 mmol）を0℃に加え、室温で2時間撹拌した後に、減圧濃縮した。
 得られた残渣にクロロホルム（10.0 mL）を室温に加え、溶解させた。反応液へジ
 イソプロピルエチルアミン（0.568 mL、3.25 mmol）、HBTU（0.61
 6 g、1.63 mmol）及び4－（ジメチルアミノ）ピペリジン（0.125 g、0.
 975 mmol）を室温に加え、反応液を同じ温度で16時間撹拌した。反応液へ飽和炭
 酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を10%塩化ナトリ
 ウム水溶液にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過し、濾液を減圧濃縮した。残渣を
 フラッシュカラムクロマトグラフィー（NHシリカゲル、クロロホルム／メタノール）で
 精製し、1－（4－（ジメチルアミノ）ピペリジン－１－イル）－3－（１－メチル－１
 H－イミダゾール－２－イル）プロパン－１－オン（0.179 g、0.68 mmol、
 63%）を無色油状物として得た。

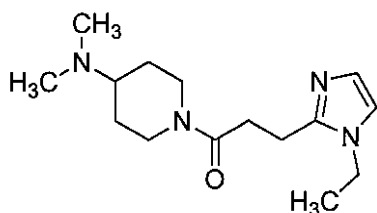
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.29-1.43 (2H, m), 1.80-1.88 (2H, m), 2.27 (6H, s),
 2.29-2.38 (1H, m), 2.54-2.63 (1H, m), 2.88-3.04 (5H, m), 3.62 (3H, s), 3.98-4.05
 (1H, m), 4.57-4.65 (1H, m), 6.79 (1H, d, J=1.2 Hz), 6.91 (1H, d, J=1.2 Hz).

ESI-MS: m/z= 265 (M+H)⁺.

【0413】

（参考例 28）1－（4－（ジメチルアミノ）ピペリジン－１－イル）－3－（１－エチ
 ル－１H－イミダゾール－２－イル）プロパン－１－オンの合成：

【化 6 2】



(E)－メチル 3－（１－エチル－１H－イミダゾール－２－イル）アクリレート（
 0.670 g、3.71 mmol）のメタノール（14.8 mL）溶液に、パラジウム－炭
 素（10% w/w、65 mg）を室温に加え、水素雰囲気下、16時間撹拌した。反応
 液をセライト濾過し、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣にメタノール（3.70 mL）
 を室温に加え、溶解させ、0℃に冷却した。反応液へ水酸化ナトリウム水溶液（1.0 N
 、4.07 mL、4.07 mmol）を0℃に加え、室温で16時間撹拌した後に、減圧
 濃縮した。得られた残渣にクロロホルム（37.0 mL）を室温に加え、溶解させた。反
 応液へジイソプロピルエチルアミン（1.94 mL、11.1 mmol）、HBTU（2.
 10 g、5.54 mmol）及び4－（ジメチルアミノ）ピペリジン（0.427 g、
 3.33 mmol）を室温に加え、反応液を同じ温度で16時間撹拌した。反応液へ飽和
 炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を10%塩化ナトリ
 ウム水溶液にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過し、濾液を減圧濃縮した。残渣

をフラッシュカラムクロマトグラフィー（NHシリカゲル、クロロホルム／メタノール）で精製し、1-（4-（ジメチルアミノ）ピペリジン-1-イル）-3-（1-エチル-1H-イミダゾール-2-イル）プロパン-1-オン（0.365g、1.31mmol、35%）を無色油状物として得た。

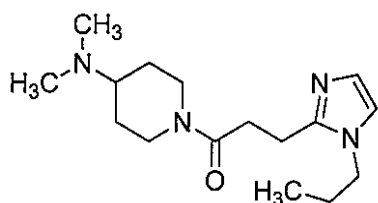
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.32-1.40 (5H, m), 1.83-1.87 (2H, m), 2.27 (6H, s), 2.31-2.37 (1H, m), 2.56-2.63 (1H, m), 2.93-2.98 (5H, m), 3.93-4.04 (3H, m), 4.01-4.04 (1H, m), 6.84 (1H, d, $J=1.6$ Hz), 6.94 (1H, d, $J=1.6$ Hz).

ESI-MS: $m/z=279$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【0414】

（参考例29）1-（4-（ジメチルアミノ）ピペリジン-1-イル）-3-（1-プロピル-1H-イミダゾール-2-イル）プロパン-1-オンの合成：

【化63】



（E）-メチル 3-（1-プロピル-1H-イミダゾール-2-イル）アクリレート（260mg、1.34mmol）のメタノール（5.0mL）溶液に、パラジウム-炭素（10%wet、19mg）を室温に加え、水素雰囲気下、4時間攪拌した後に、反応液をセライト濾過し、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣にメタノール（1.50mL）を室温に加え、溶解させ、0℃に冷却した。反応液へ水酸化ナトリウム水溶液（1.0N、1.47mL、1.47mmol）を0℃に加え、室温で4時間攪拌した後に、減圧濃縮した。得られた残渣にクロロホルム（16.0mL）を室温に加え、溶解させた。反応液へジイソプロピルエチルアミン（0.863mL、4.94mmol）、HBTU（0.937g、2.47mmol）及び4-（ジメチルアミノ）ピペリジン（0.190g、1.48mmol）を室温に加え、反応液を同じ温度で16時間攪拌した。反応液へ飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を10%塩化ナトリウム水溶液にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過し、濾液を減圧濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー（NHシリカゲル、クロロホルム／メタノール）で精製し、1-（4-（ジメチルアミノ）ピペリジン-1-イル）-3-（1-プロピル-1H-イミダゾール-2-イル）プロパン-1-オン（110mg、0.376mmol、28%）を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.93 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 1.30-1.43 (2H, m), 1.71-1.88 (4H, m), 2.27 (6H, s), 2.28-2.39 (1H, m), 2.55-2.64 (1H, m), 2.90-3.05 (5H, m), 3.86 (2H, t, $J=7.2$ Hz), 4.00-4.09 (1H, m), 4.58-4.66 (1H, m), 6.82 (1H, d, $J=1.6$ Hz), 6.93 (1H, d, $J=1.6$ Hz).

ESI-MS: $m/z=293$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【0415】

（参考例30）1-（4-（ジメチルアミノ）ピペリジン-1-イル）-3-（1-ブチル-1H-イミダゾール-2-イル）プロパン-1-オンの合成：

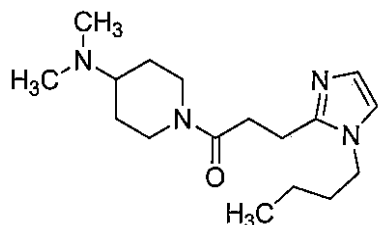
10

20

30

40

【化 6 4】



(E)－メチル 3－（１－ブチル－１Ｈ－イミダゾール－２－イル）アクリレート（
260 mg、1.25 mmol）のエタノール（5.0 mL）溶液に、パラジウム－炭素
（10% w/w、19 mg）を室温に加え、水素雰囲気下、4時間攪拌した後に、反応液
をセライト濾過し、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣にメタノール（1.5 mL）を室
温に加え、溶解させ、0℃に冷却した。反応液へ水酸化ナトリウム水溶液（1.0 N、1.
47 mL、1.47 mmol）を0℃に加え、室温で4時間攪拌した後に、減圧濃縮し
た。得られた残渣にクロロホルム（15.0 mL）を室温に加え、溶解させた。反応液へ
ジイソプロピルエチルアミン（0.801 mL、4.59 mmol）、HBTU（0.8
70 g、2.29 mmol）及び4－（ジメチルアミノ）ピペリジン（0.176 g、1.
38 mmol）を室温に加え、反応液を同じ温度で16時間攪拌した。反応液へ飽和炭
酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を10%塩化ナトリウ
ム水溶液にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過し、濾液を減圧濃縮した。残渣を
フラッシュカラムクロマトグラフィー（NHシリカゲル、クロロホルム／メタノール）で
精製し、1－（4－（ジメチルアミノ）ピペリジン－１－イル）－3－（１－ブチル－１
H－イミダゾール－２－イル）プロパン－１－オン（120 mg、0.392 mmol、
31%）を無色油状物として得た。

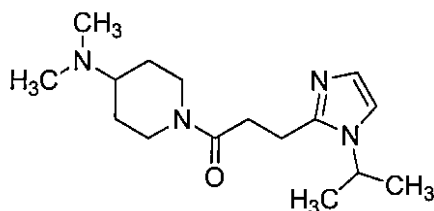
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 0.93 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.29-1.43 (4H, m), 1.65-1.74 (2H, m), 1.78-1.88 (2H, m), 2.25-2.37 (7H, m), 2.54-2.64 (1H, m), 2.88-3.04 (5H, m), 3.88 (2H, t, J=7.2 Hz), 3.98-4.06 (1H, m), 4.56-4.66 (1H, m), 6.81 (1H, br s), 6.92 (1H, br s).

ESI-MS: m/z = 307 (M+H)⁺.

【0 4 1 6】

（参考例 3 1）1－（4－（ジメチルアミノ）ピペリジン－１－イル）－3－（１－イソ
プロピル－１H－イミダゾール－２－イル）プロパン－１－オンの合成：

【化 6 5】



(E)－メチル 3－（１－イソプロピル－１H－イミダゾール－２－イル）アクリレ
ート（362 mg、1.86 mmol）のメタノール（7.46 mL）溶液に、パラジウ
ム－炭素（10% w/w、36 mg）を室温に加え、水素雰囲気下、16時間攪拌した後
に、反応液をセライト濾過し、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣にメタノール（1.8
6 mL）を室温に加え、溶解させ、0℃に冷却した。反応液へ水酸化ナトリウム水溶液（
1.0 N、2.05 mL、2.05 mmol）を0℃に加え、室温で16時間攪拌した後
に、減圧濃縮した。得られた残渣にクロロホルム（18.6 mL）を室温に加え、溶解さ
せた。反応液へジイソプロピルエチルアミン（0.976 mL、5.59 mmol）、H
BTU（1.06 g、2.80 mmol）及び4－（ジメチルアミノ）ピペリジン（0.
215 g、1.68 mmol）を室温に加え、反応液を同じ温度で16時間攪拌した。反

応液へ飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を10%塩化ナトリウム水溶液にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過し、濾液を減圧濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー（NHシリカゲル、クロロホルム／メタノール）で精製し、1-（4-（ジメチルアミノ）ピペリジン-1-イル）-3-（1-イソプロピル-1H-イミダゾール-2-イル）プロパン-1-オン（335mg、1.15mmol、62%）を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.32-1.42 (8H, m), 1.83-1.86 (2H, m), 2.27-2.34 (7H, m), 2.57-2.64 (1H, m), 2.96-3.02 (5H, m), 4.03-4.06 (1H, m), 4.42-4.49 (1H, m), 4.61-4.64 (1H, m), 6.91 (1H, brs), 6.95 (1H, brs).

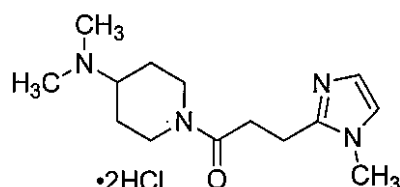
ESI-MS: m/z = 293 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

10

【0417】

（比較例1）1-（4-（ジメチルアミノ）ピペリジン-1-イル）-3-（1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル）プロパン-1-オン塩酸塩の合成：

【化66】



20

1-（4-（ジメチルアミノ）ピペリジン-1-イル）-3-（1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル）プロパン-1-オン（1.50g、5.67mmol）のジエチルエーテル（60.0mL）溶液に、塩化水素のジオキサン溶液（4.0M、3.69mL、14.8mmol）を0℃で加えた。反応液を同じ温度で1時間攪拌後、室温で30分間攪拌した。析出した白色固体を濾取し、ジエチルエーテル（100mL）で洗浄、室温にて36時間乾燥後、1-（4-（ジメチルアミノ）ピペリジン-1-イル）-3-（1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル）プロパン-1-オン塩酸塩（1.41g、4.18mmol、74%）（以下、比較例1の化合物）を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, D_2O) δ : 1.53-1.80 (2H, m), 2.12-2.23 (2H, m), 2.68-2.80 (1H, m), 2.88 (6H, s), 3.01-3.08 (2H, m), 3.15-3.26 (3H, m), 3.47-3.58 (1H, m), 3.84 (3H, s), 4.08-4.16 (1H, m), 4.50-4.59 (1H, m), 7.29-7.33 (2H, m).

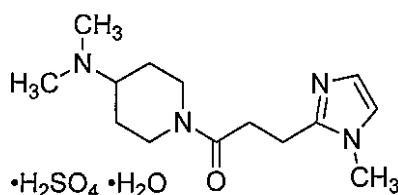
30

ESI-MS; 1-（4-（ジメチルアミノ）ピペリジン-1-イル）-3-（1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル）プロパン-1-オンとして: m/z = 265 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【0418】

（比較例2）1-（4-（ジメチルアミノ）ピペリジン-1-イル）-3-（1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル）プロパン-1-オン硫酸塩1水和物の合成：

【化67】



40

1-（4-（ジメチルアミノ）ピペリジン-1-イル）-3-（1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル）プロパン-1-オン（6.72g、25.4mmol）のDMSO（100mL）溶液に、濃硫酸（2.49g、25.4mmol）、水（1.83g、102mmol）及び1-（4-（ジメチルアミノ）ピペリジン-1-イル）-3-（1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル）プロパン-1-オン硫酸塩1水和物の種晶（

50

50 mg、0.13 mmol) を 80 °C で加えた。反応液を同じ温度で 2.5 時間、50 °C で 2.5 時間、室温で 15 時間攪拌した。析出した白色固体を濾取し、DMSO (20 mL) とメチルエチルケトン (40 mL) で順次洗浄、室温にて乾燥後、1- (4- (ジメチルアミノ) ピペリジン-1-イル) -3- (1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル) プロパン-1-オン硫酸塩 1 水和物 (8.42 g、22.1 mmol、87%) (以下、比較例 2 の化合物) を白色結晶として得た。

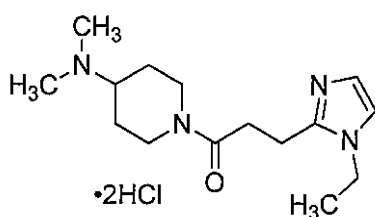
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.36 (1H, m), 1.58 (1H, m), 1.95 (2H, br), 2.44-2.57 (1H, m), 2.65 (6H, s), 2.74-2.88 (4H, m), 3.00 (1H, t, J=12.0 Hz), 3.22 (1H, m), 3.61 (3H, s), 4.02 (1H, d, J=14.0 Hz), 4.47 (1H, d, J=12.8 Hz), 6.87 (1H, d, J=1.2 Hz), 7.11 (1H, d, J=1.2 Hz).

ESI-MS; 1- (4- (ジメチルアミノ) ピペリジン-1-イル) -3- (1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル) プロパン-1-オンとして: m/z= 265 (M+H)⁺.

【0419】

(比較例 3) 1- (4- (ジメチルアミノ) ピペリジン-1-イル) -3- (1-エチル-1H-イミダゾール-2-イル) プロパン-1-オン塩酸塩の合成:

【化 68】



1- (4- (ジメチルアミノ) ピペリジン-1-イル) -3- (1-エチル-1H-イミダゾール-2-イル) プロパン-1-オン (0.271 g、0.973 mmol) のジエチルエーテル (19.5 mL) 溶液に、塩化水素のジエチルエーテル溶液 (2.0 N、1.07 mL、2.14 mmol) を 0 °C で加えた。反応液を同じ温度で 1 時間攪拌後、室温で 30 分間攪拌した。析出した白色固体を濾取し、ジエチルエーテル (58.5 mL) で洗浄、室温にて 36 時間乾燥後、1- (4- (ジメチルアミノ) ピペリジン-1-イル) -3- (1-エチル-1H-イミダゾール-2-イル) プロパン-1-オン塩酸塩 (0.283 g、0.806 mmol、83%) (以下、比較例 3 の化合物) を白色固体として得た。

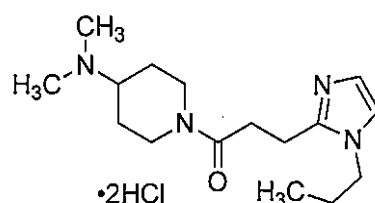
¹H-NMR (400 MHz, D₂O) δ: 1.32 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.45 (1H, ddd, J=4.4, 12.4, 24.4), 1.58 (1H, ddd, J=4.4, 12.4, 24.4), 1.99-2.07 (2H, m), 2.56-2.63 (1H, m), 2.73 (6H, s), 2.90-2.93 (2H, m), 3.03-3.13 (3H, m), 3.35-3.41 (1H, m), 3.96-3.99 (1H, m), 4.06 (2H, d, J=7.2 Hz), 4.38-4.42 (1H, m), 7.18 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.26 (1H, d, J=2.4 Hz).

ESI-MS: 1- (4- (ジメチルアミノ) ピペリジン-1-イル) -3- (1-エチル-1H-イミダゾール-2-イル) プロパン-1-オンとして: m/z= 279 (M+H)⁺.

【0420】

(比較例 4) 1- (4- (ジメチルアミノ) ピペリジン-1-イル) -3- (1-プロピル-1H-イミダゾール-2-イル) プロパン-1-オン塩酸塩の合成:

【化 69】



10

20

30

40

50

1-(4-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル)-3-(1-プロピル-1H-イミダゾール-2-イル)プロパン-1-オン(0.110g、0.376mmol)のジエチルエーテル(4.00mL)溶液に、塩化水素のジオキサン溶液(4.0M、0.245mL、0.978mmol)を0℃で加えた。反応液を同じ温度で1時間攪拌後、室温で30分間攪拌した。析出した白色固体を濾取し、ジエチルエーテル(7.00mL)で洗浄、室温にて36時間乾燥後、1-(4-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル)-3-(1-プロピル-1H-イミダゾール-2-イル)プロパン-1-オン塩酸塩(0.105g、0.287mmol、76%) (以下、比較例4の化合物)を白色固体として得た。

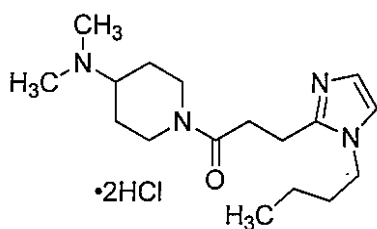
¹H-NMR (400 MHz, D₂O) δ: 0.93 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.50-1.80 (2H, m), 1.81-1.92 (2H, m), 2.10-2.23 (2H, m), 2.68-2.78 (1H, m), 2.86 (6H, s), 3.02-3.08 (2H, m), 3.15-3.28 (3H, m), 3.45-3.57 (1H, m), 4.08-4.16 (3H, m), 4.50-4.58 (1H, m), 7.32 (1H, brs), 7.38 (1H, brs).

ESI-MS; 1-(4-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル)-3-(1-プロピル-1H-イミダゾール-2-イル)プロパン-1-オンとして: m/z= 293 (M+H)⁺.

【0421】

(比較例5) 1-(4-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル)-3-(1-ブチル-1H-イミダゾール-2-イル)プロパン-1-オン塩酸塩の合成:

【化70】



1-(4-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル)-3-(1-ブチル-1H-イミダゾール-2-イル)プロパン-1-オン(0.120g、0.392mmol)のジエチルエーテル(4.00mL)溶液に、塩化水素のジオキサン溶液(4.0M、0.255mL、1.02mmol)を0℃で加えた。反応液を同じ温度で1時間攪拌後、室温で30分間攪拌した。析出した白色固体を濾取し、ジエチルエーテル(7.00mL)で洗浄、室温にて36時間乾燥後、1-(4-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル)-3-(1-ブチル-1H-イミダゾール-2-イル)プロパン-1-オン塩酸塩(0.136g、0.358mmol、91%) (以下、比較例5の化合物)を白色固体として得た。

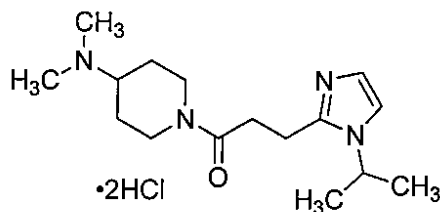
¹H-NMR (400 MHz, D₂O) δ: 0.93 (3H, t, J=6.8 Hz), 1.30-1.40 (2H, m), 1.52-1.86 (4H, m), 2.10-2.22 (2H, m), 2.68-2.78 (1H, m), 2.86 (6H, s), 3.02-3.08 (2H, m), 3.15-3.27 (3H, m), 3.47-3.57 (1H, m), 4.06-4.18 (3H, m), 4.49-4.57 (1H, m), 7.32 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.38 (1H, d, J=2.0 Hz).

ESI-MS: 1-(4-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル)-3-(1-ブチル-1H-イミダゾール-2-イル)プロパン-1-オンとして: m/z= 307 (M+H)⁺.

【0422】

(比較例6) 1-(4-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル)-3-(1-イソプロピル-1H-イミダゾール-2-イル)プロパン-1-オン塩酸塩の合成:

【化 7 1】



1 - (4 - (ジメチルアミノ) ピペリジン - 1 - イル) - 3 - (1 - イソプロピル - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) プロパン - 1 - オン (0. 283 g、0. 967 mmol) のジエチルエーテル (19. 3 mL) 溶液に、塩化水素のジエチルエーテル溶液 (2. 0 N、1. 06 mL、2. 13 mmol) を 0℃ で加えた。反応液を同じ温度で 1 時間攪拌後、室温で 30 分間攪拌した。析出した白色固体を濾取し、ジエチルエーテル (58. 5 mL) で洗浄、室温にて 36 時間乾燥後、1 - (4 - (ジメチルアミノ) ピペリジン - 1 - イル) - 3 - (1 - イソプロピル - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) プロパン - 1 - オン塩酸塩 (0. 313 g、0. 806 mmol、92%) (以下、比較例 6 の化合物) を白色固体として得た。

¹H-NMR (400 MHz, D₂O) δ: 1.36-1.63 (8H, m), 2.00-2.08 (2H, m), 2.58-2.74 (1H, m), 2.74 (6H, s), 2.91-2.94 (2H, m), 3.04-3.16 (3H, m), 3.36-3.44 (1H, m), 3.97-4.01 (1H, m), 4.39-4.42 (1H, m), 4.57-4.65 (1H, m), 7.21 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.37 (1H, d, J=2.0 Hz).

ESI-MS: 1 - (4 - (ジメチルアミノ) ピペリジン - 1 - イル) - 3 - (1 - イソプロピル - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) プロパン - 1 - オンとして: m/z = 293 (M+H)⁺.

【0423】

(実施例 14) マウス坐骨神経部分結紮モデルに対する効果:

神経障害性疼痛を評価できるマウス坐骨神経部分結紮モデル (Seltzer モデル) を用い、環状アミン誘導体 (I) 又はその薬理的に許容される塩の鎮痛作用を検討した。

【0424】

環状アミン誘導体 (I) 又はその薬理的に許容される塩としては、実施例 1、2、3、4、5、7、8、9、10、11、12 又は 13 の化合物を評価に用いた。

【0425】

1. 実験方法:

マウス坐骨神経部分結紮モデルは、Seltzer らの方法 (Malmberg ら、Pain、1998 年、第 76 巻、p. 215-222) に従って作製した。

【0426】

Slc: ICR マウス (5 週齢、オス; 日本エスエルシー) 又は Cr1: CD1 (ICR) マウス (5 週齢、オス; 日本チャールス・リバー) をペントバルビタールナトリウム (70 mg/kg、腹腔内投与) にて麻酔し、右側後肢大腿部の坐骨神経を露出させ、実体顕微鏡下で 8-0 の絹糸 (夏目製作所) を用いて坐骨神経を半周だけ強度に三重結紮した群を坐骨神経部分結紮群とし、坐骨神経を露出しただけで、結紮しなかった群を偽手術群とした。

【0427】

神経障害性疼痛の評価 (以下、von Frey 試験) は、網上に設置した測定用アクリル製ケージ (夏目製作所又はシナノ製作所) 内でマウスを最低 1 時間馴化させた後、0. 16 g の圧がかかるフィラメント (North Coast Medical 又は neuroscience) を用い、右側後肢の足底にフィラメントを 3 秒間押し当てる機械的触刺激を 3 秒間隔で 3 回繰り返し行い、機械的触刺激を加えたときの逃避行動の強度をスコア化 (0: 無反応、1: 刺激に対して緩徐でわずかな逃避行動、2: flinching (足をすばやく連続的に振る行動) や licking (足舐め行動) を伴わない刺激

に対する素早い逃避行動、3: *f l i n c h i n g* 又は *l i c k i n g* を伴う素早い逃避行動) し、その3回のスコアの合計値(以下、総スコア)を痛みの指標とした。

【0428】

坐骨神経結紮手術7日後に、坐骨神経部分結紮群のマウスに、実施例1、2、3、4、5、7、8、9、10、11、12若しくは13の化合物(実施例1、2、3、4、5、8、10及び13の化合物は、それぞれ10mg/kg、実施例7の化合物は、0.01~1mg/kg、実施例9の化合物は、0.01~10mg/kg、実施例11の化合物は、0.001~0.1mg/kg、実施例12の化合物は、0.01~1mg/kg)又は陽性対照としてプレガバリン(10mg/kg; *B o s c h e S c i e n t i f i c*)を、蒸留水に溶解して経口投与した。坐骨神経部分結紮群のマウスに、実施例1、2、3、4、5、7、8、9、10、11、12又は13の化合物を投与した群を、「坐骨神経部分結紮+実施例1の化合物」群、「坐骨神経部分結紮+実施例2の化合物」群、「坐骨神経部分結紮+実施例3の化合物」群、「坐骨神経部分結紮+実施例4の化合物」群、「坐骨神経部分結紮+実施例5の化合物」群、「坐骨神経部分結紮+実施例7の化合物」群、「坐骨神経部分結紮+実施例8の化合物」群、「坐骨神経部分結紮+実施例9の化合物」群、「坐骨神経部分結紮+実施例10の化合物」群、「坐骨神経部分結紮+実施例11の化合物」群、「坐骨神経部分結紮+実施例12の化合物」群、「坐骨神経部分結紮+実施例13の化合物」群とし、プレガバリンを投与した群を、「坐骨神経部分結紮+プレガバリン」群とした。また、坐骨神経部分結紮群のマウスに蒸留水を経口投与した群を、「坐骨神経部分結紮+蒸留水」群とし、偽手術群のマウスに蒸留水を経口投与した群を、「偽手術+蒸留水」群とした。

【0429】

v o n F r e y 試験は、被験化合物の経口投与前(*p r e* 値)、経口投与1時間後、2時間後及び3時間後に実施した。

【0430】

2. 結果:

結果を図1~12に示す。図において、縦軸は*v o n F r e y* 試験の総スコア(平均値±標準誤差; 図1~12は、 $n = 5 \sim 6$ である。)を示し、数値が高いほど痛みが強いことを示す。横軸には被験化合物投与後の時間(*h r*)を示す。薬効評価は、測定時間毎の「坐骨神経部分結紮+蒸留水」群(図中の「坐骨神経部分結紮+蒸留水」)を対照として、対応のない2群の*W e l c h*検定又は*S h i r l e y - W i l l i a m s*検定により統計処理を行った。図中の§印又は#印は、「坐骨神経部分結紮+蒸留水」群との比較で統計学的に有意である(§: *W e l c h*検定($p < 0.05$))、又は、#: *S h i r l e y - W i l l i a m s*検定($p < 0.025$))ことを示す。

【0431】

v o n F r e y 試験の結果によれば、実施例1、2、3、4、5、7、8、9、10、11、12又は13の化合物の経口投与(図中の「坐骨神経部分結紮+実施例1、2、3、4、5、7、8、9、10、11、12又は13の化合物」)は、陽性対照であるプレガバリン(図中の「坐骨神経部分結紮+プレガバリン」)と同様に、統計学的に有意な鎮痛作用を示した。

【0432】

この結果から、環状アミン誘導体(I)又はその薬理学的に許容される塩が、神経障害性疼痛に対して強い鎮痛作用を示すことが明らかとなった。

【0433】

(比較例7) マウス坐骨神経部分結紮モデルに対する効果:

神経障害性疼痛を評価できるマウス坐骨神経部分結紮モデル(*S e l t z e r*モデル)を用い、比較例1、3、4、5及び6の化合物の鎮痛作用を検討した。

【0434】

1. 実験方法:

マウス坐骨神経部分結紮モデルは、*S e l t z e r*らの方法(*M a l m b e r g*ら、P

10

20

30

40

50

ain、1998年、第76巻、p. 215-222)に従って作製した。

【0435】

Slc: ICRマウス(5週齢、オス;日本エスエルシー)をペントバルビタールナトリウム(70mg/kg、腹腔内投与)にて麻酔し、右側後肢大腿部の坐骨神経を露出させ、実体顕微鏡下で8-0の絹糸(夏目製作所)を用いて坐骨神経を半周だけ強度に三重結紮した群を坐骨神経部分結紮群とし、坐骨神経を露出しただけで、結紮しなかった群を偽手術群とした。

【0436】

神経障害性疼痛の評価(以下、von Frey試験)は、網上に設置した測定用アクリル製ケージ(夏目製作所又はシナノ製作所)内でマウスを最低2時間馴化させた後、0.16gの圧がかかるフィラメント(North Coast Medical)を用い、右側後肢の足底にフィラメントを3秒間押し当てる機械的触刺激を3秒間隔で3回繰り返し行い、機械的触刺激を加えたときの逃避行動の強度をスコア化(0:無反応、1:刺激に対して緩徐でわずかな逃避行動、2:flinching(足をすばやく連続的に振る行動)やlicking(足舐め行動)を伴わない刺激に対する素早い逃避行動、3:flinching又はlickingを伴う素早い逃避行動)し、その3回のスコアの合計値(以下、総スコア)を痛みの指標とした。

【0437】

坐骨神経結紮手術7日後に、坐骨神経部分結紮群のマウスに、比較例1、3、4、5若しくは6の化合物(比較例1の化合物は0.01~1mg/kg、及び比較例3~6の化合物はそれぞれ10mg/kg)又は陽性対照としてプレガバリン(10mg/kg;Bosche Scientific)を、蒸留水に溶解して経口投与した。坐骨神経部分結紮群のマウスに、比較例1、3、4、5又は6の化合物を投与した群を、それぞれ「坐骨神経部分結紮+比較例1の化合物」群、「坐骨神経部分結紮+比較例3の化合物」、「坐骨神経部分結紮+比較例4の化合物」群、「坐骨神経部分結紮+比較例5の化合物」群、「坐骨神経部分結紮+比較例6の化合物」群とし、プレガバリンを投与した群を、「坐骨神経部分結紮+プレガバリン」群とした。また、坐骨神経部分結紮群のマウスに蒸留水を経口投与した群を、「坐骨神経部分結紮+蒸留水」群とし、偽手術群のマウスに蒸留水を経口投与した群を、「偽手術+蒸留水」群とした。

【0438】

von Frey試験は、被験化合物の経口投与前(pre値)、経口投与1時間後、2時間後及び3時間後に実施した。

【0439】

2. 結果:

比較例1の化合物の結果を図14左側、比較例3、4、5又は6の化合物の結果を図15左側に示す。また、比較として、図10(実施例14)に記載の実施例11の化合物の効果を図14及び15の右側に示す。

【0440】

図14及び15左側において、縦軸はvon Frey試験の総スコア(平均値±標準誤差、n=4~5)を示し、数値が高いほど痛みが強いことを示す。横軸には被験化合物投与後の時間(hr)を示す。比較例1、3、4、5又は6の化合物の薬効評価は、測定時間毎の「坐骨神経部分結紮+蒸留水」群(図14及び15左側中の「坐骨神経部分結紮+蒸留水」)を対照として、多群の対応のないt検定(Dunnettによる補正)により統計処理を行った。図14及び15左側中の‡印は、「坐骨神経部分結紮+蒸留水」群との比較で統計学的に有意である(‡:p<0.05)ことを示す。

【0441】

von Frey試験の結果によれば、比較例1、3、4、5又は6の化合物の経口投与(図14及び15中の「坐骨神経部分結紮+比較例1、3、4、5又は6の化合物」)は、陽性対照であるプレガバリン(図中の「坐骨神経部分結紮+プレガバリン」)と同様に、統計学的に有意な鎮痛作用を示した。

【0442】

しかしながら、比較例1の化合物は、0.01mg/kgの用量から統計学的に有意な鎮痛作用を示したが、経口投与1時間後に最も強く、2時間及び3時間後にはその鎮痛作用が減弱する傾向があった。比較例3、4、5又は6の化合物も同様に、経口投与1時間後に最も強く、2時間及び3時間後にはその鎮痛作用が減弱する傾向があった。一方で、実施例11の化合物は、0.001mg/kgという極めて低い用量から統計学的に有意な鎮痛作用を示し、かつ、その鎮痛作用は経口投与後2時間まで持続した。さらに、実施例11の化合物の0.1mg/kgにおける鎮痛作用は、経口投与後3時間まで持続した。なお、鎮痛作用の持続は、図6に記載の実施例7の化合物、図8に記載の実施例9の化合物及び図11に記載の実施例12の化合物についても確認された。したがって、環状アミン誘導体(I)又はその薬理学的に許容される塩は、国際公開第2013/147160号(特許文献4)に記載のイミダゾール誘導体と比較して、神経障害性疼痛に対してより持続的な鎮痛作用を示すことが明らかとなった。

10

【0443】

(実施例15) ラット線維筋痛症モデルに対する効果：

線維筋痛症を評価できるラット線維筋痛症モデルを用い、環状アミン誘導体(I)又はその薬理学的に許容される塩の鎮痛作用を検討した。

【0444】

環状アミン誘導体(I)又はその薬理学的に許容される塩としては、実施例11の化合物を評価に用いた。

20

【0445】

1. 実験方法：

線維筋痛症の基礎研究において一般に広く用いられる線維筋痛症モデルラット(Slukara, Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 2002年、第302巻、p. 1146-1150; Nagakuraら, Pain, 2009年、第146巻、p. 26-33; Slukaraら, Pain, 2009年、第146巻、p. 3-4)を作製するために、pH4.0に調整した酸性生理食塩液100µLをイソフルラン持続吸入麻酔下のCrl:CD(SD)ラット(6~7週齢、オス; 日本チャールス・リバー)の右側後肢腓腹筋に2回(酸性生理食塩液の初回投与日を1日目として、1日目と6日目にそれぞれ1回ずつ)筋肉内注射し、室内温度21~25℃、室内湿度40~70%に調節された飼育室で、自由摂餌・摂水させながら飼育した。また、酸性生理食塩液の代わりに生理食塩液を同様に筋肉内注射して飼育した線維筋痛症が発症していないラット(図13の「生理食塩液+蒸留水」群)を実験に使用した。

30

【0446】

酸性生理食塩液の初回投与日から7日目に各ラットのアロディニアを測定し、50%反応閾値(右側後肢と左側後肢の平均値)が2g以上6g以下になったラットを線維筋痛症が発症した線維筋痛症モデルラットとして選別し、以下の投与実験に使用した。なお、アロディニアの測定は、公知文献(Chaplanら, Journal of Neuroscience Methods, 1994年、第53巻、p. 55-63)に記載の方法に従い、von Freyフィラメント(North Coast Medical)を用いて行った。

40

【0447】

こうして得られた線維筋痛症モデルラットを、50%反応閾値(右側後肢と左側後肢の平均値)が群間で均等になるように群分けし、酸性生理食塩液の初回投与日から7日目に、線維筋痛症モデルラットに被験化合物を投与した。

【0448】

実施例11の化合物(0.1~10mg/kg)は、蒸留水に溶解して線維筋痛症モデルラットに経口投与した(図13中の「酸性生理食塩液+実施例11の化合物」)。陽性対照としてプレガバリン(10mg/kg; KEMPROTEC)を、蒸留水に溶解して

50

経口投与した（図13中の「酸性生理食塩液＋プレガバリン」）。対照として、線維筋痛症モデルラットに蒸留水を経口投与した（図13中の「酸性生理食塩液＋蒸留水」）。また、線維筋痛症が発症していないラットには、蒸留水を経口投与した（図13中の「生理食塩液＋蒸留水」）。経口投与1時間後及び3時間後に、各ラットのアロディニアを測定することにより、鎮痛作用を評価した。その際、酸性生理食塩液の初回投与日から7日目の被験化合物の経口投与前のアロディニア測定における50%反応閾値の値をpre値とした。

【0449】

2. 結果：

結果を図13に示す。図において、縦軸は50%反応閾値（右側後肢と左側後肢の平均値）（g）（平均値±標準誤差、 $n=5\sim6$ ）を示し、数値が高いほど線維筋痛症モデルラットにおいて認められたアロディニアが改善されていることを示す。

10

【0450】

図13は、実施例11の化合物の経口投与の結果を示す。図の横軸は、実施例11の化合物の経口投与前（pre値）及び経口投与からの経過時間（hr）を示す。図中の†印又は#印は、測定時間毎の「酸性生理食塩液＋蒸留水」群（図中の「酸性生理食塩液＋蒸留水」）を対照として、対応のないt検定又はWilliams検定を行った結果、統計学的に有意である（†：t検定（ $p<0.05$ ）、又は、#：Williams検定（ $p<0.025$ ））ことを示す。

【0451】

20

実施例11の化合物を経口投与した群（図13中の「酸性生理食塩液＋実施例11の化合物」）は、陽性対照であるプレガバリンを経口投与した群（図13中の「酸性生理食塩液＋プレガバリン」）と同様に、線維筋痛症モデルラットにおいて認められたアロディニアを「酸性生理食塩液＋蒸留水」群と比較して統計学的に有意に改善した。

【0452】

これらの結果から、環状アミン誘導体（I）又はその薬理学的に許容される塩は、線維筋痛症に対して有効であることが明らかとなった。

【0453】

（比較例8）ラット線維筋痛症モデルに対する効果：

線維筋痛症を評価できるラット線維筋痛症モデルを用い、比較例1の化合物の鎮痛作用を検討した。

30

【0454】

1. 実験方法：

線維筋痛症の基礎研究において一般に広く用いられる線維筋痛症モデルラット（Slukaら、Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics、2002年、第302巻、p. 1146-50；Nagakuraら、Pain、2009年、第146巻、p. 26-33；Slukaら、Pain、2009年、第146巻、p. 3-4）を作製するために、pH4.0に調整した酸性生理食塩液100 μ Lをイソフルラン持続吸入麻酔下のSlc：SDラット（6～7週齢、オス；日本エスエルシー）の右側後肢腓腹筋に2回（酸性生理食塩液の初回投与日を1日目として、1日目と6日目にそれぞれ1回ずつ）筋肉内注射し、室内温度21～25℃、室内湿度40～70%に調節された飼育室で、自由摂餌・摂水させながら飼育した。また、酸性生理食塩液の代わりに生理食塩液を同様に筋肉内注射して飼育した線維筋痛症が発症していないラット（図16左側の「生理食塩液＋蒸留水」群）を実験に使用した。

40

【0455】

酸性生理食塩液の初回投与日から7日目に各ラットのアロディニアを測定し、50%反応閾値（右側後肢と左側後肢の平均値）が6g以下になったラットを線維筋痛症が発症した線維筋痛症モデルラットとして選別し、以下の投与実験に使用した。なお、アロディニアの測定は、公知文献（Chaplanら、Journal of Neuroscie

50

n c e M e t h o d s、1994年、第53巻、p. 55-63)に記載の方法に従い、von Freyフィラメントを用いて行った。

【0456】

こうして得られた線維筋痛症モデルラットは、50%反応閾値が群間で均等になるように群分けし、酸性生理食塩液の初回投与日から7日目に、比較例1の化合物(0.1~1 mg/kg)又は陽性対照としてのプレガバリン(10 mg/kg; Bosche Scientif ic社)をそれぞれ蒸留水に溶解して経口投与した。また、対照として、線維筋痛症モデルラットに蒸留水を経口投与した(図16左側の「酸性生理食塩液+蒸留水」群)。なお、線維筋痛症が発症していないラット(「生理食塩液+蒸留水」群)には蒸留水を経口投与した。経口投与後1時間目、2時間目及び3時間目に各ラットのアロディニアを測定することにより、被験化合物の鎮痛作用を評価した。その際、酸性生理食塩液の初回投与日から7日目の被験化合物の経口投与前のアロディニア測定における50%反応閾値の値をpre値とした。

【0457】

2. 結果:

比較例1の化合物の結果を図16左側に示す。また、比較として、図13(実施例15)に記載の実施例11の化合物の効果を図16右側に示す。

【0458】

図16左側において、縦軸は50%反応閾値(g)(平均値±標準誤差、n=4~6)を示し、数値が高いほど線維筋痛症モデルラットにおいて認められたアロディニアが改善されていることを示す。横軸は被験化合物の経口投与前(pre値)又は経口投与からの経過時間(hr)を示す。図16左側中の※印は、測定時間毎の「酸性生理食塩液+蒸留水」群(図16左側中の「酸性生理食塩液+蒸留水」)を対照として、多群の対応のないt検定(Dunnettによる補正)を行った結果、統計学的に有意である(※: p<0.05)ことを示す。

【0459】

比較例1の化合物を経口投与した群(図16左側中の「酸性生理食塩液+比較例1の化合物」)は、陽性対照であるプレガバリンを経口投与した群(図16左側中の「酸性生理食塩液+プレガバリン」)と同様に、線維筋痛症モデルラットにおいて認められたアロディニアを「酸性生理食塩液+蒸留水」群と比較して統計学的に有意に改善した。

【0460】

しかしながら、比較例1の化合物は、統計学的に有意な鎮痛作用を示したが、経口投与3時間後にはその鎮痛作用が著しく減弱する傾向があった。一方で、実施例11の化合物は、統計学的に有意な鎮痛作用を示し、その鎮痛作用は経口投与後3時間まで持続した。したがって、環状アミン誘導体(I)又はその薬理学的に許容される塩は、国際公開第2013/147160号(特許文献4)に記載のイミダゾール誘導体と比較して、線維筋痛症に対してより持続的な鎮痛作用を示すことが明らかとなった。

【0461】

(実施例16) ヒト、サル、イヌ及びマウス肝ミクロソーム中安定性試験:

化合物の肝代謝に対する安定性を評価するためのin vitro評価として知られている肝ミクロソーム中安定性試験を用い、環状アミン誘導体(I)又はその薬理学的に許容される塩のヒト、サル、イヌ及びマウスの肝代謝に対する安定性を評価した。

【0462】

1. 実験方法:

被験化合物として実施例11、比較例1又は比較例6の化合物を、肝ミクロソームとしてヒト肝ミクロソーム(Xenotech社)、サル肝ミクロソーム(Xenotech社)、イヌ肝ミクロソーム(Xenotech社)又はマウス肝ミクロソーム(Xenotech社)を用いて実験を行った。

【0463】

肝ミクロソーム中安定性試験に用いる試薬は、以下のように調製した。D-gluc

se 6-phosphate disodium salt (以下、G6P) を蒸留水で溶解し、 100 mmol/L G6P水溶液を調製した。 1000 units の Glucose 6-phosphate dehydrogenase from Yeast (以下、G6PDH) を蒸留水 5 mL で溶解し、 200 units/mL G6PDH水溶液を調製した。 MgCl_2 を蒸留水で溶解し、 100 mmol/L MgCl_2 水溶液を調製した。 200 mmol/L K_2HPO_4 水溶液 500 mL に、 200 mmol/L KH_2PO_4 水溶液 (約 130 mL) を添加し、 pH を 7.4 に調整して、 200 mmol/L $\text{KH}_2\text{PO}_4/\text{K}_2\text{HPO}_4$ Buffer $\text{pH} 7.4$ (以下、 200 mmol/L PB) を調製した。 β -nicotinamide-adenine dinucleotide phosphate, reduced form, tetrasodium salt (以下、NADPH) を蒸留水で溶解し、 10 mmol/L NADPH水溶液を調製した。

10

【0464】

肝ミクロソーム中安定性試験は、以下の手順で実施した。まず、表2に列挙された試薬 (NADPHを除く) を混合し、反応用混液とした。その反応用混液を 96 well plate (ビーエム機器; 以下、プレート) の4つのウェル (それぞれ、0分反応用ウェル、30分反応用ウェル、20分反応用ウェル、10分反応用ウェルの役割を担う) に $135\text{ }\mu\text{L}$ ずつ分注し、シリコンキャップでプレート全体に蓋をして、 37°C のウォーターバスに10分間浸してプレインキュベーションをした。

【0465】

20

プレインキュベーション後、 10 mmol/L NADPH水溶液 $15.0\text{ }\mu\text{L}$ を30分反応用のウェルに添加してからプレートに蓋をして、 37°C のウォーターバスに浸して反応を開始した。反応開始から10分後に 10 mmol/L NADPH水溶液 $15.0\text{ }\mu\text{L}$ を20分反応用のウェルに、反応開始から20分後には 10 mmol/L NADPH水溶液 $15.0\text{ }\mu\text{L}$ を10分反応用のウェルにそれぞれ添加して、さらに 37°C のウォーターバスに浸して反応を継続した。

【0466】

反応開始から30分後、プレートをウォーターバスから取り出し、アセトニトリル $120\text{ }\mu\text{L}$ をそれぞれのウェルに添加して、プレートに蓋をしてから Direct Mixer で10秒間攪拌し、その後10分間氷冷して反応を停止させた。反応停止後に、 10 mmol/L NADPH水溶液 $15.0\text{ }\mu\text{L}$ を0分反応用ウェルに添加した。

30

【0467】

【表 2】

試薬 (濃度)	添加量 (μ L)	最終濃度
G 6 P (100 mmol / L)	15.0	10 mmol / L
G 6 P D H (200 units / mL)	0.75	1 units / mL
M g C l ₂ (100 mmol / L)	12.0	8 mmol / L
ヒト、サル、イヌ又はマウス 肝ミクロソーム (20 mg / mL)	3.75	0.5 mg / mL
P B (200 mmol / L)	75.0	100 mmol / L
被験化合物 (0.1 mmol / L)	3.0	2 μ mol / L
蒸留水	25.5	—
N A D P H (10 mmol / L)	15.0	1 mmol / L
全量	150.0	—

【0468】

実施例11の化合物については、各ウェルの反応液を、4℃、2500 rpmでそれぞれ10分間遠心分離し、その上清をLC/MS/MS分析した。LC/MS/MS分析条件は以下の通りである。

【0469】

《ヒト及びマウス肝ミクロソーム分析用》

[HPLC system] LC-20A/30A (島津製作所)

[カラム] Ascentis Express F5、2.7 μ m
5 cm×2.1 mm (SUPELCO社)

[移動相] A液：0.1 vol %ギ酸水
B液：0.1 vol %ギ酸アセトニトリル

[流速] 0.7 mL/min

[グラジエントプログラム] B液：70→30 vol %

【0470】

《サル及びイヌ肝ミクロソーム分析用》

[HPLC system] Agilent 1200 (Agilent社)

[カラム] CHIRALCEL OZ-3R、3 μ m
4.6 mm×150 mm ID (DAICEL社)

[移動相] メタノール：2-プロパノール：エチレンジアミン
= 500 : 500 : 0.1

[流速] 0.5 mL/min

【0471】

比較例1の化合物については、各ウェルの反応液を、4℃、2500 rpmでそれぞれ10分間遠心分離し、その上清をLC/MS分析した。LC/MS分析条件は以下の通りである。

【0472】

《ヒト肝ミクロソーム分析用》

[HPLC system] Waters HPLC (Waters社)

[カラム] BEH C18、1.7 μm

2.1 mm ID×50 mm (Waters社)

10

[移動相] A液：10 mM 重炭酸アンモニウム水 (pH 10)

B液：アセトニトリル

[流速] 0.3 mL/min

[グラジエントプログラム] B液：1→50 vol %

【0473】

《サル及びイヌ肝ミクロソーム分析用》

[HPLC system] Waters HPLC (Waters社)

[カラム] PC HILIC、3 μm

2.0 mm ID×50 mm (資生堂)

20

[移動相] A液：0.1 vol % ギ酸水

B液：アセトニトリル

[流速] 0.55 mL/min

[グラジエントプログラム] B液：5→60 vol %

【0474】

《マウス肝ミクロソーム分析用》

[HPLC system] Waters HPLC (Waters社)

[カラム] XBridge C18、2.5 μm

2.1 mm ID×50 mm (Waters社)

30

[移動相] A液：10 mM 重炭酸アンモニウム水 (pH 10)

B液：アセトニトリル

[流速] 0.3 mL/min

[グラジエントプログラム] B液：1→20 vol %

【0475】

比較例6の化合物については、各ウェルの反応液を、4℃、2500 rpmでそれぞれ10分間遠心分離し、その上清をLC/MS/MS分析した。LC/MS/MS分析条件は以下の通りである。

【0476】

《ヒト肝ミクロソーム分析用》

[HPLC system] Agilent 1200 (Agilent社)

[カラム] Unison UK-Silica

50 mm×3 mm (Unison社)

40

[移動相] A液：0.05 mM 酢酸アンモニウム (pH 4)

B液：アセトニトリル

[流速] 0.5 mL/min

[グラジエントプログラム] B液：50 vol %

【0477】

《サル及びイヌ肝ミクロソーム分析用》

[HPLC system] Agilent 1200 (Agilent社)

[カラム] CAPCELL PAK C18 MGIII、5 μm

2.0 mm ID×50 mm (資生堂)

50

[移動相] A液：10 mM ギ酸アンモニウム (pH 3)

B液：アセトニトリル

[流速] 0.4 mL/min

[グラジエントプログラム] B液：1→90 vol %

【0478】

LC/MS分析又はLC/MS/MS分析により得られた各ウェルの反応液のクロマトグラムについて、反応時間0分のピーク面積を100%とした場合の各反応時間 t (min)での被験化合物残存率(%)を算出した。この被験化合物残存率を反応時間に対して片対数プロットして、最小二乗法により下記の式1にフィッティングさせ、消失速度定数 k (min^{-1})を算出した。さらに、下記の式2に基づき、得られた k をミクロソーム蛋白濃度で除して、肝固有クリアランス CL_{int} (mL/min/mg)を算出した。

$$\text{被験化合物残存率} = A \times \exp(-kt) \quad \dots \text{式1}$$

$$CL_{int} = k / \text{ミクロソーム蛋白濃度} \quad \dots \text{式2}$$

【0479】

2. 結果：

肝ミクロソーム中安定性試験の結果得られた肝固有クリアランスの値を、表3に示す。なお、肝固有クリアランスの値が大きいほど、肝ミクロソーム中での被験化合物の代謝が速いことを示す。表中の「N. E.」は、試験を実施していないことを示す。

【0480】

【表3】

被験化合物	肝固有クリアランス (mL/min/mg)			
	ヒト	サル	イヌ	マウス
実施例11の化合物	0.000	0.000	0.000	0.003
比較例1の化合物	0.001	0.002	0.000	0.004
比較例6の化合物	0.000	0.006	0.006	N. E.

【0481】

表3に示すように、実施例11の化合物を被験化合物とした肝ミクロソーム中安定性試験における肝固有クリアランスの値は、比較例1又は比較例6の化合物を被験化合物とした場合に比較して、本実施例試験を行った全動物種に共通して小さかった。したがって、実施例11の化合物は、ヒト、サル、イヌ及びマウス肝臓で代謝を受けにくいこと、すなわち、生体内で安定に存在することが明らかとなった。

【0482】

この結果から、環状アミン誘導体(I)又はその薬理学的に許容される塩は、国際公開第2013/147160号(特許文献4)に記載のイミダゾール誘導体と比較して、生体内でより安定に存在することが明らかとなった。

【0483】

(実施例17) ファーマコキネティクス(PK)試験

被験化合物として、実施例11又は比較例2の化合物を、サルに静脈内又は経口投与した後の血漿中濃度を検討した。

【0484】

1. 実験方法：

固形飼料(オリエンタル酵母工業(株))及び水道水を自由に摂取させた4～6年齢のカニクイザル(雄)を、投与前日の夕刻(16時以降)より絶食させた後に使用した。なお、投与後4時間の採血終了後に給餌を再開した。

【0485】

実施例11又は比較例2の化合物を、カニクイザルに単回静脈内投与(1 mg/kg)又は、単回経口投与(1 mg/kg)した。実施例11又は比較例2の化合物の静脈内投与液は、日本薬局方生理食塩液に溶解して、 10 mg/mL の濃度を調製した。また、実

実施例 11 又は比較例 2 の化合物の経口投与液は、日本薬局方注射用水に溶解して、1 mg/mL の濃度を調製した。静脈内投与は、注射針を装着した注射筒を用いて伏在静脈より行った。また、経口投与は、カテーテルを鼻腔に挿入して、胃内へ強制的に行った。

【0486】

実施例 11 又は比較例 2 の化合物の静脈内投与液を静脈内投与した時は、静脈内投与前、投与後 5、15、30 分間及び 1、2、4、8、24 時間のそれぞれの時点で、無麻酔下で前腕橈側皮静脈から計 9 回の採血をした。

【0487】

実施例 11 の化合物の経口投与液を経口投与した時は、経口投与前、投与後 15、30、45 分間及び 1、2、4、8、24 時間のそれぞれの時点で、無麻酔下で前腕橈側皮静脈から計 9 回の採血をした。また、比較例 2 の化合物の経口投与液を経口投与した時は、経口投与前、投与後 30 分間及び 1、2、3、4、6、8、24 時間のそれぞれの時点で、無麻酔下で前腕橈側皮静脈から計 9 回の採血をした。

【0488】

採取した血液を 4℃、1800×g で 15 分間遠心分離して、血漿を得た。得られた血漿は、分析用試料の調製時まで約 -80℃ で保管した。なお、被験化合物を投与したカニクイザルから得られた血漿を血漿サンプルとよび、被験化合物を投与していないカニクイザルから得られた血漿をブランク血漿とよぶ。

【0489】

実施例 11 の化合物を投与したカニクイザルから得られた血漿サンプル、又は、ブランク血漿で適宜希釈した血漿サンプル 50 µL に、内部標準溶液及び 200 µL のメタノールを添加して攪拌してから、4℃ で 10 分間冷却した。検量線サンプルは、ブランク血漿に検量線用標準溶液を添加したものを、同様に処理して調製した。冷却後の各サンプルは、4℃、2000 rpm でそれぞれ 10 分間遠心分離（日立工機）し、得られた上清を分析用試料として、LC/MS/MS 分析した。LC/MS/MS 分析条件は、実施例 16 に記載の、実施例 11 の化合物のサル及びイヌ肝ミクロソーム中安定性試験（≪サル及びイヌ肝ミクロソーム分析用≫）と同一とした。

【0490】

また、比較例 2 の化合物を投与したカニクイザルから得られた血漿サンプル、又は、ブランク血漿で適宜希釈した血漿サンプル 50 µL に、内部標準溶液及び 150 µL のメタノールを添加して攪拌してから、4℃ で 10 分間冷却した。検量線サンプルは、ブランク血漿に検量線用標準溶液を添加したものを、同様に処理して調製した。冷却後の各サンプルは、4℃、2000 rpm でそれぞれ 10 分間遠心分離（日立工機）し、上清を 0.1 vol % ギ酸入り 70 vol % アセトニトリルで 10 倍希釈したものを分析用試料として、LC/MS/MS 分析した。LC/MS/MS 分析条件は以下の通りである。

【0491】

[HPLC system] Agilent 1200 (Agilent 社)

[カラム] Ascentis Express F5、2.7 µm
5 cm × 2.1 mm (SUPELCO 社)

[移動相] A 液：0.1 vol % ギ酸水
B 液：0.1 vol % ギ酸アセトニトリル

[流速] 0.7 mL/min

[グラジエントプログラム] B 液：70 → 30 vol %

【0492】

LC/MS/MS 分析の結果から、Analysis 1.6.2 (Applied Biosystems) を用いて検量線を作成し、分析用試料中の被験化合物の濃度を算出した。静脈内投与又は経口投与した各時点の、血漿中の被験化合物濃度を算出し、個体ごとに PK 解析を実施した。PK パラメータは、WinNonlin (Pharsight 社) を用いてモデルによらない解析（静脈内投与：Bolus IV Administration、経口投与：Extravascular Administration）

n ;ともに $Weight = 1/y$) で算出した。さらに、生体利用率 (BA) は、下記の式 3 に基づき、静脈内投与の無限時間までの $AUC_{0-\infty, iv}$ 及び経口投与後の無限時間までの $AUC_{0-\infty, po}$ を、それぞれ投与量で除することにより規格化し算出した。

生体利用率 (BA) = $(AUC_{0-\infty, po} / \text{投与量}) / (AUC_{0-\infty, iv} / \text{投与量})$. . . 式 3

【0493】

2. 結果:

実施例 11 の化合物の血漿中濃度推移を図 17 に、比較例 2 の化合物の血漿中濃度推移を図 18 に示す。各プロットは各時点の血漿中濃度の平均値±標準偏差を表す。また、PK パラメータを表 4 に示す。 C_{max} (ng/mL) は経口投与時の最高血漿中濃度、 $AUC_{0-\infty, po}$ (ng・h/mL) は経口投与時の血漿中濃度-時間曲線下面積、 $t_{1/2}$ (h) は経口投与時の血漿中半減期、 CL_{tot} (mL/h/kg) は静脈内投与時の全身クリアランス、BA (%) は生体利用率を示す。

【0494】

【表 4】

PK パラメータ	被験化合物	実施例 11 の化合物	比較例 2 の化合物
C_{max} (ng/mL)	経口投与	279	146
$AUC_{0-\infty, po}$ (ng・h/mL)		2731	849
$t_{1/2}$ (h)		7.55	6.56
CL_{tot} (mL/h/kg)	静脈内投与	195	501
BA (%)		52.6	42.6

【0495】

図 17 及び図 18 に示すように、実施例 11 の化合物を投与したカニクイザルの血漿中濃度平均値は、比較例 2 の化合物を投与したカニクイザルの血漿中濃度平均値と比較して、全ての時点において高かった。

【0496】

また、表 4 に示すように、経口投与時の最高血漿中濃度 (C_{max}) は、実施例 11 の化合物では 279 ng/mL であるところ、比較例 2 の化合物では 146 ng/mL であった。さらに、経口投与時の血漿中半減期 ($t_{1/2}$) についても、実施例 11 の化合物では 7.55 h であるところ、比較例 2 の化合物では 6.56 h であった。化合物の消失速度を表す全身クリアランス (CL_{tot}) は、実施例 11 の化合物では 195 mL/h/kg であるところ、比較例 2 の化合物では 501 mL/h/kg であった。経口吸収の割合を示す生体利用率 (BA) は、実施例 11 の化合物では 52.6 % であるところ、比較例 2 の化合物では 42.6 % であった。

【0497】

この結果から、環状アミン誘導体 (I) 又はその薬理的に許容される塩は、国際公開第 2013/147160 号 (特許文献 4) に記載のイミダゾール誘導体と比較して、高い経口吸収性を有し、かつ、高い血漿中濃度が得られることが明らかとなった。

【0498】

(実施例 18) 大動脈平滑筋細胞を用いた細胞質空胞化誘発性の評価:

化合物の細胞質空胞化誘発性を評価するための *in vitro* 評価系である大動脈平滑筋株化細胞を用い、環状アミン誘導体 (I) 又はその薬理的に許容される塩の細胞質空胞化誘発性を評価した。

【0499】

1. 実験方法:

被験化合物として、実施例 3、9、11、12 又は比較例 2~6 の化合物を用いた。イヌの大動脈平滑筋細胞 (Canine Aortic Smooth Muscle Cells、供給源: 東洋紡) 又はヒトの大動脈平滑筋細胞 (T/G HA-VSMG、供給源: ATCC) に、被験化合物を 1.0 又は 1.2 mmol/L の濃度で 24 時間又は

2週間処置し、細胞をH E染色、LAMP-2免疫染色又はトルイジンブルー染色で染色後、光学顕微鏡にて細胞質空胞化の有無を判定した。

【0500】

2. 結果：

細胞質空胞化誘発性の評価の結果を、表5及び6に示す。表5は、イヌの大動脈平滑筋細胞を用いた評価の結果（被験化合物濃度：1.0 mmol/L、被験化合物処置時間：24時間）を示し、表6は、ヒトの大動脈平滑筋細胞を用いた評価の結果（被験化合物濃度：1.0又は1.2 mmol/L、被験化合物処置時間：24時間又は2週間）を示す。表中の「あり」は細胞質空胞化が確認されたことを、「なし」は細胞質空胞化が確認されなかったことを、それぞれ示す。

【0501】

【表5】

イヌの大動脈平滑筋細胞	
被験化合物 濃度：1.0 mmol/L 処置時間：24時間	細胞質空胞化誘発性
実施例11の化合物	なし
比較例2の化合物	あり
比較例3の化合物	あり
比較例4の化合物	あり
比較例5の化合物	あり
比較例6の化合物	あり

【0502】

表5に示すように、実施例11の化合物のイヌの大動脈平滑筋細胞に対する細胞質空胞化誘発性は「なし」であり、細胞質空胞化は確認されなかった。一方で、全ての比較例化合物は、イヌの大動脈平滑筋細胞に対する細胞質空胞化誘発性を有していることが明らかとなった。

【0503】

【表6】

ヒトの大動脈平滑筋細胞		
被験化合物		細胞質空胞化誘発性
実施例3の化合物	濃度：1.2 mmol/L 処置時間：24時間	なし
実施例9の化合物	濃度：1.2 mmol/L 処置時間：24時間	なし
実施例11の化合物	濃度：1.0 mmol/L 処置時間：24時間	なし
実施例11の化合物	濃度：1.0 mmol/L 処置時間：2週間	なし
実施例12の化合物	濃度：1.0 mmol/L 処置時間：24時間	なし
比較例2の化合物	濃度：1.0 mmol/L 処置時間：24時間	あり

【0504】

表6に示すように、実施例3、9、11又は12の化合物のヒトの大動脈平滑筋細胞に

対する細胞質空胞化誘発性は、いずれも「なし」であり、細胞質空胞化は確認されなかった。さらに、実施例 11 の化合物については、処置時間を 2 週間まで延長しても細胞質空胞化は確認されなかった。一方で、比較例 2 の化合物は、ヒトの大動脈平滑筋細胞に対する細胞質空胞化誘発性を有していることが明らかとなった。

【0505】

この結果から、環状アミン誘導体 (I) 又はその薬理学的に許容される塩の細胞質空胞化誘発性は確認されなかったが、国際公開第 2013/147160 号 (特許文献 4) に記載のイミダゾール誘導体は細胞質空胞化誘発性を有していることが明らかとなった。

【0506】

(実施例 19) ラットを用いた安全性の評価：

ラットの 2 週間経口投与試験を用い、環状アミン誘導体 (I) 又はその薬理学的に許容される塩の安全性を評価した。

【0507】

1. 実験方法

被験化合物として、実施例 11 又は比較例 2 の化合物を用いた。Cr1:CD (SD) ラット (7 週齢、雌及び雄；日本チャールス・リバー社) に実施例 11 又は比較例 2 の化合物を 2 週間反復経口投与し、一般状態観察、体重測定、摂餌量測定、眼科学的検査 (実施例 11 の化合物のみ)、血液学的検査、血液化学的検査、尿検査、骨髄検査、病理解剖学的検査、器官重量測定、病理組織学的検査及び免疫毒性検査を実施した。また、投与 1 日目及び 14 日目にトキシコキネティクス (TK) 測定を実施し、各々の被験化合物が暴露されていることを確認した。被験化合物の投与用量は 0、250、500、1000 mg/kg/day、投与容量は 10 mL/kg とした。投与溶媒として実施例 11 の化合物はリン酸緩衝生理食塩液、比較例 2 の化合物は蒸留水を用いた。

【0508】

2. 結果

比較例 2 の化合物を 250 mg/kg/day で 2 週間経口投与したラットでは、いずれの検査項目においても異常が認められなかった。しかし、比較例 2 の化合物が 500 mg/kg/day 以上では、顎下腺血管中膜等における空胞化がみられ、比較例 2 の化合物の無毒性量は 250 mg/kg/day と推定された。一方、実施例 11 の化合物を投与したラットでは、1000 mg/kg/day まで投与しても、いずれの検査項目においても異常はみられず、実施例 11 の化合物の無毒性量は 1000 mg/kg/day 以上と推定された。

【0509】

この結果から、環状アミン誘導体 (I) 又はその薬理学的に許容される塩は、国際公開第 2013/147160 号 (特許文献 4) に記載のイミダゾール誘導体と比較して、無毒性量は高い値であることが明らかとなった。

【0510】

上記の各実施例の結果から、医薬としての特性 (薬効、体内動態及び安全性) について、本発明の環状アミン誘導体 (I) 又はその薬理学的に許容される塩と、国際公開第 2013/147160 号 (特許文献 4) に記載のイミダゾール誘導体との比較を、表 7 に示す。また、本発明の環状アミン誘導体 (I) 又はその薬理学的に許容される塩と、国際公開第 2013/147160 号 (特許文献 4) に記載のイミダゾール誘導体の一般式を表 8 に示す。

【0511】

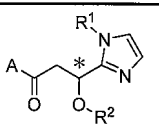
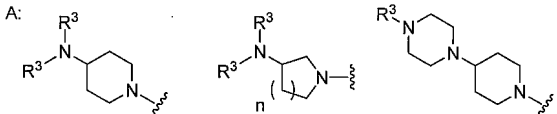
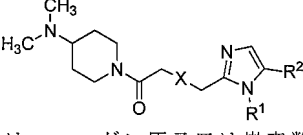
【表 7】

比較対象		環状アミン誘導体 (I) 又はその薬理的に許容される塩	国際公開第 2013 / 147160 号 (特許 文献 4) に記載のイミ ダゾール誘導体
薬効	用量	さらに低い	低い
	持続性	長い	短い
体内動態	代謝安定性	さらに高い	高い
	経口吸収性	高い	低い
	血漿中濃度	高い	低い
安全性	無毒性量	高い	低い
	細胞質空胞化誘 発性	なし	あり

10

【0512】

【表 8】

比較対象	一般式
環状アミン誘導体 (I) 又 はその薬理的に許容され る塩	 A: 
国際公開第 2013 / 14 7160 号 (特許文献 4) に記載のイミダゾール誘導 体	 [式中、R ¹ は、ハロゲン原子又は炭素数 1～4 のアルキルオキシ基、で置換されていてもよい炭素数 1～6 のアルキル基を表し、R ² は、水素原子又はハロゲン原子を表し、X は、単結合又は二重結合を表す。]

20

【0513】

30

表 7 に示すように、本発明の環状アミン誘導体 (I) 又はその薬理的に許容される塩は、全ての比較項目 (薬効、体内動態及び安全性) において、国際公開第 2013 / 147160 号 (特許文献 4) に記載のイミダゾール誘導体より、医薬として優れた特性を有していることが明らかとなった。

【0514】

国際公開第 2013 / 147160 号 (特許文献 4) に記載のイミダゾール誘導体は、表 8 下段の一般式で示される。表 8 下段の一般式中に示される化学構造である、「ジメチルアミノ基、X 又はイミダゾリル基をそれぞれ他の構造に変換すると、鎮痛作用は著しく低下した」と、国際公開第 2013 / 147160 号 (特許文献 4、段落 [0209]) に開示されている。一方で、本発明の環状アミン誘導体 (I) 又はその薬理的に許容される塩は、表 8 下段の一般式中に示される化学構造 X を、他の化学構造へ変換した化合物に該当する。それにもかかわらず、本発明の環状アミン誘導体 (I) 又はその薬理的に許容される塩は、国際公開第 2013 / 147160 号 (特許文献 4) に記載のイミダゾール誘導体と比較して、優れた鎮痛作用を有するだけでなく、その薬効の持続性も有し、さらには、高い安全性及び、優れた体内動態 (代謝安定性、経口吸収性及び血漿中濃度等) をも兼ね備え、医薬として優れた特性を備えた化合物であることが明らかとなった。

40

【産業上の利用可能性】

【0515】

本発明の環状アミン誘導体又はその薬理的に許容される塩は、痛み、特に神経障害性疼痛又は線維筋痛症に対して鎮痛作用を発揮できることから、疼痛症状に対する医薬とし

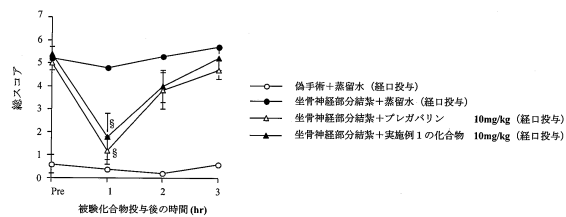
50

て利用できる。

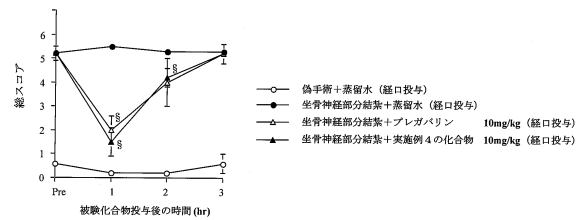
【0516】

本発明の環状アミン誘導体又はその薬理的に許容される塩は、高い安全性を兼ね備え、代謝安定性、経口吸収性及び血漿中濃度等の体内動態に優れ、薬効の持続性をも兼ね備えているため、痛み、特に神経障害性疼痛又は線維筋痛症の治療薬として、有用である。

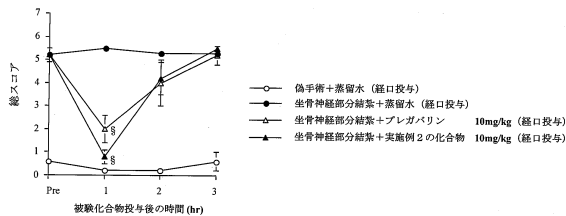
【図 1】



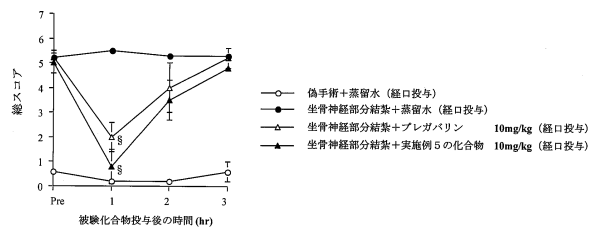
【図 4】



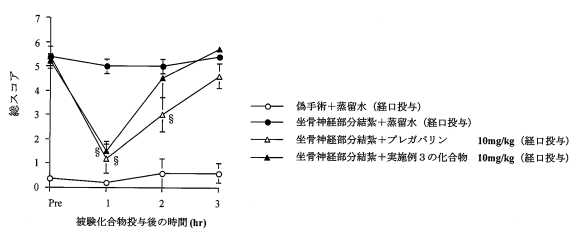
【図 2】



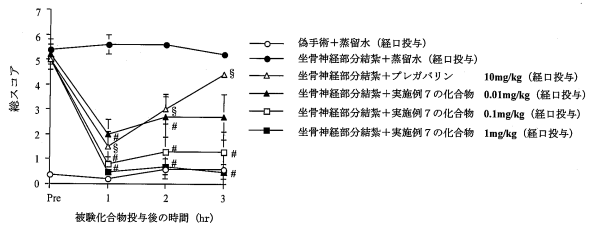
【図 5】



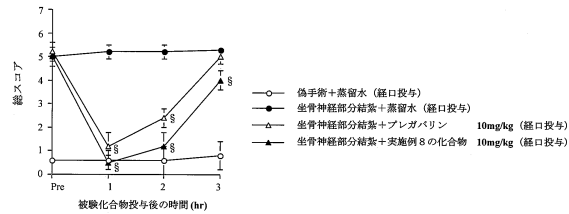
【図 3】



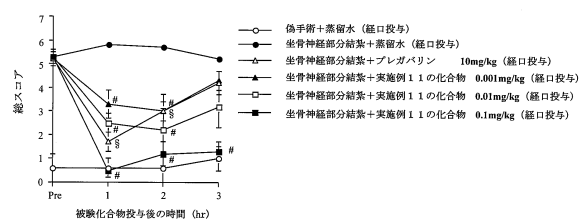
【図 6】



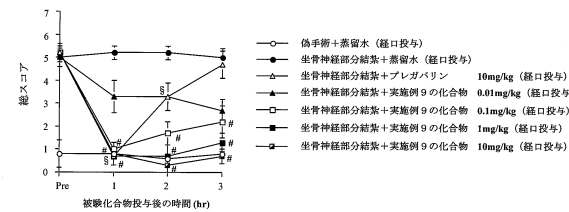
【図 7】



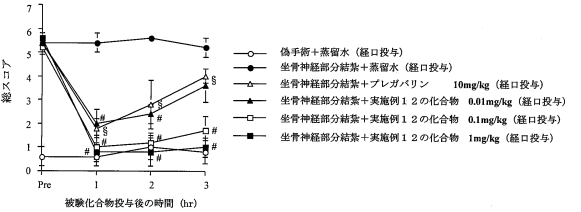
【図 10】



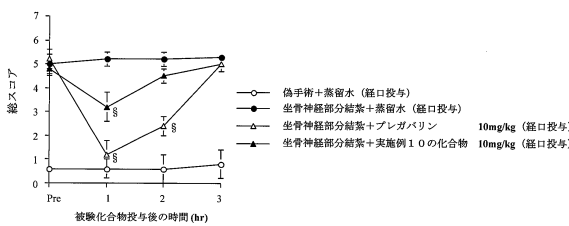
【図 8】



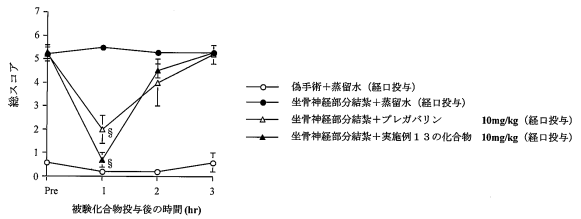
【図 11】



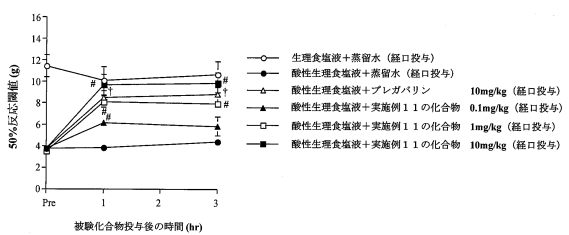
【図 9】



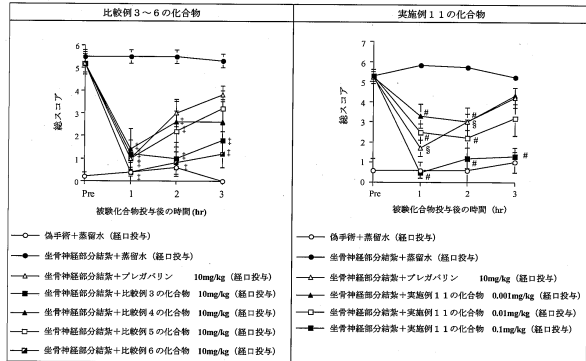
【図 12】



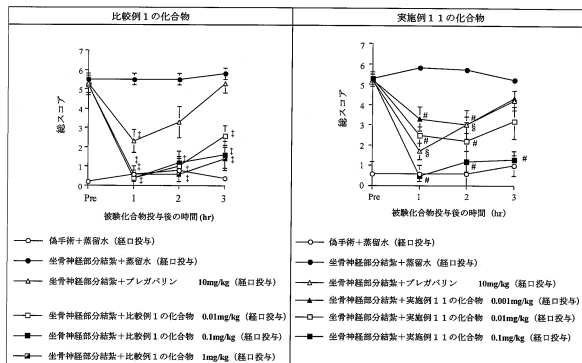
【図 13】



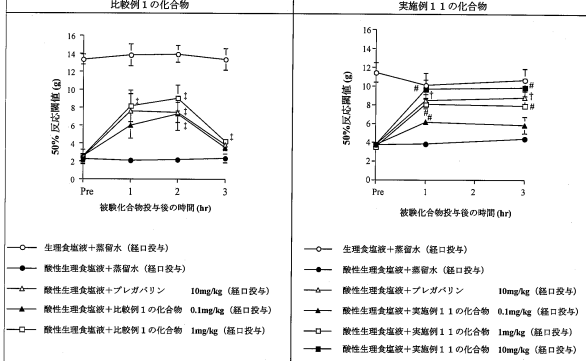
【図 15】



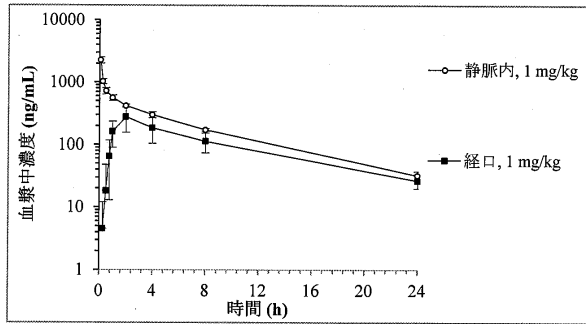
【図 14】



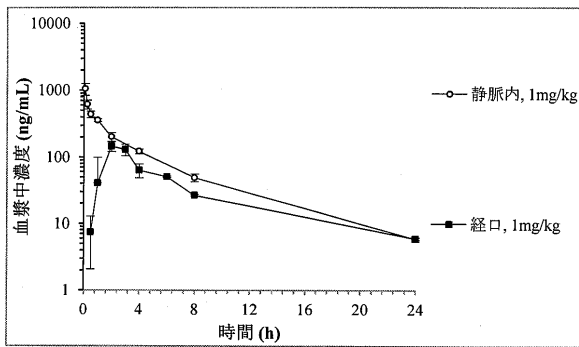
【図 16】



【図 17】



【図 18】



フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 K 31/454 (2006.01)		A 6 1 K 31/454
A 6 1 K 31/496 (2006.01)		A 6 1 K 31/496
A 6 1 K 31/4178 (2006.01)		A 6 1 K 31/4178

(72)発明者 宇田川 秀二
神奈川県鎌倉市手広6丁目10番1号 東レ株式会社 基礎研究センター内

(72)発明者 伊関 克彦
神奈川県鎌倉市手広6丁目10番1号 東レ株式会社 基礎研究センター内

(72)発明者 泉本 直樹
神奈川県鎌倉市手広6丁目10番1号 東レ株式会社 基礎研究センター内

審査官 三木 寛

(56)参考文献 国際公開第2013/147160 (WO, A1)
特表2005-527519 (JP, A)
国際公開第2010/119875 (WO, A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
C 0 7 D 4 0 1 / 0 6
C 0 7 D 4 0 3 / 0 6
C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)