

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局

(43) 国際公開日  
2014年7月3日(03.07.2014)



(10) 国際公開番号  
WO 2014/104272 A1

(51) 国際特許分類:

C07C 233/22 (2006.01) A61P 25/04 (2006.01)  
A61K 31/165 (2006.01) C07D 207/335 (2006.01)  
A61K 31/40 (2006.01) C07D 209/14 (2006.01)  
A61K 31/4045 (2006.01) C07D 213/40 (2006.01)  
A61K 31/415 (2006.01) C07D 231/12 (2006.01)  
A61K 31/4174 (2006.01) C07D 231/56 (2006.01)  
A61K 31/4192 (2006.01) C07D 233/64 (2006.01)  
A61K 31/4196 (2006.01) C07D 235/06 (2006.01)  
A61K 31/42 (2006.01) C07D 249/04 (2006.01)  
A61K 31/4402 (2006.01) C07D 261/08 (2006.01)  
A61K 31/495 (2006.01) C07D 295/12 (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2013/085041

(22) 国際出願日: 2013年12月27日(27.12.2013)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:  
特願 2012-286935 2012年12月28日(28.12.2012) JP

(71) 出願人: 日本臓器製薬株式会社 (NIPPON ZOKI PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒5410046 大阪府大阪市中央区平野町2丁目1番2号 Osaka (JP).

(72) 発明者: 大久保 知広 (OOKUBO, Tomohiro); 〒6731461 兵庫県加東市木梨川北山442番1号 日本臓器製薬株式会社 生物活性科学研究所内 Hyogo (JP). 中村 耕 (NAKAMURA, Ko); 〒6731461 兵庫県加東市木梨川北山442番1号 日本臓器製薬株式会社 生物活性科学研究所内 Hyogo (JP). 中澤 良隆 (NAKAZAWA, Yoshitaka); 〒6731461 兵庫県加東市木梨川北山442番1号 日本臓器製薬株式会社 生物活性科学研究所内 Hyogo (JP). 難波 宏好 (NANBA, Hiroyoshi); 〒

6731461 兵庫県加東市木梨川北山442番1号 日本臓器製薬株式会社 生物活性科学研究所内 Hyogo (JP). 吉田 広幸 (YOSHIDA, Hiroyuki); 〒6731461 兵庫県加東市木梨川北山442番1号 日本臓器製薬株式会社 生物活性科学研究所内 Hyogo (JP).

(74) 代理人: 藤井 郁郎 (FUJII, Ikuro); 〒5410046 大阪府大阪市中央区平野町2丁目1番2号 日本臓器製薬株式会社 技術法務部 Osaka (JP).

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

- 国際調査報告 (条約第21条(3))
- 補正された請求の範囲 (条約第19条(1))

(54) Title: CINNAMIC ACID AMIDE DERIVATIVE

(54) 発明の名称: ケイ皮酸アミド誘導体

(57) Abstract: The present invention provides a cinnamic acid amide derivative having an excellent analgesic activity. The cinnamic acid amide derivative according to the present invention is a compound that exhibits an excellent analgesic activity on a nociceptive pain model animal as well as a neuropathic pain model animal, and is extremely useful as a medicine for treating various painful diseases in which acute or chronic pain or neuropathic pain is developed.

(57) 要約: 本発明は優れた鎮痛作用を有するケイ皮酸アミド誘導体を提供する。本発明ケイ皮酸アミド誘導体は侵害受容性疼痛モデル動物だけでなく、神経障害性疼痛モデル動物に対しても優れた鎮痛作用を示す化合物であり、急性又は慢性の疼痛や神経障害性疼痛を呈する種々の疼痛性疾患を治療するための薬剤として非常に有用である。



WO 2014/104272 A1

## 明 細 書

発明の名称： ケイ皮酸アミド誘導体

### 技術分野

[0001] 本発明は、ケイ皮酸アミド誘導体又はその薬学的に許容される塩に関する。また、本発明は、該化合物及びその薬学的に許容される塩の少なくとも一種を有効成分として含有する鎮痛薬等の医薬に関する。

### 背景技術

[0002] 「痛み」は、病因によって分類した場合、体の組織に害を及ぼすような強い刺激（侵害刺激）によって引き起こされる侵害受容性疼痛（いわゆる、一般的な「痛み」）と、中枢神経や末梢神経の損傷や機能異常に起因する病的な痛みである神経障害性疼痛に大別される。この神経障害性疼痛は自発痛の他、侵害性刺激に対する疼痛閾値が低下する痛覚過敏反応や通常痛みを引き起こさない触覚刺激で惹起される激痛（アロディニア）といった症状を生じ、一度病態が完成すると慢性に経過する非常に難治性の疼痛である。

[0003] 現在、一般的な「痛み」に対しては、非ステロイド性鎮痛薬（NSAIDs）、非麻薬性鎮痛薬、麻薬性鎮痛薬等が使用され、その治療法は確立されつつある。しかし、神経障害性疼痛については満足できる鎮痛薬はほとんど無いのが現状である。

[0004] 本発明者らは、各種の痛みに対して効果を示す化合物について鋭意研究を行った結果、本発明ケイ皮酸アミド誘導体が、侵害受容性疼痛だけでなく、神経障害性疼痛モデル動物においても優れた鎮痛作用を有することを見出した。ケイ皮酸アミド誘導体として、抗うつ作用及び鎮痛作用を有する化合物が特許文献1に開示されているが、侵害受容性疼痛に対する効果が評価されているのみで、神経障害性疼痛をはじめとする慢性疼痛に対する作用についてはなんら記載されていない。

### 先行技術文献

### 特許文献

[0005] 特許文献1：特開昭50-30842号

### 発明の概要

#### 発明が解決しようとする課題

[0006] 本発明は、鎮痛薬等の医薬として有用なケイ皮酸アミド誘導体を提供することを課題とする。

#### 課題を解決するための手段

[0007] 本発明者らは、各種の痛みに対して効果を示す化合物について鋭意研究を行った結果、下記一般式(1)で表されるケイ皮酸アミド誘導体が、侵害受容性疼痛モデル動物や神経障害性疼痛の病態モデル動物において優れた鎮痛作用を有し、鎮痛薬等の医薬として有用であることを見出し、本発明を完成した。

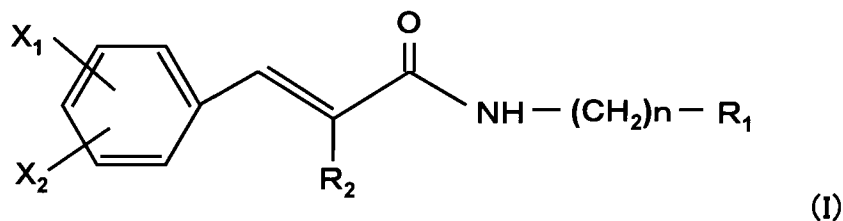
### 発明の効果

[0008] 本発明ケイ皮酸アミド誘導体は侵害受容性疼痛モデル動物だけでなく、神経障害性疼痛モデル動物に対しても低用量で優れた鎮痛作用を示す化合物であり、種々の疼痛性疾患等を治療するための薬剤として非常に有用である。

#### 発明を実施するための形態

[0009] 本発明は下記一般式(1)で表される新規ケイ皮酸アミド誘導体又はその薬学的に許容される塩に関する。

[化1]



〔式中、nは0乃至4の整数を表し、

X<sub>1</sub>及びX<sub>2</sub>は、同一又は異なって、水素、フッ素、トリフルオロメチル又はカルボキシを表すが、X<sub>1</sub>及びX<sub>2</sub>のいずれか一方は水素以外の置換基を表し、

R<sub>1</sub>は、

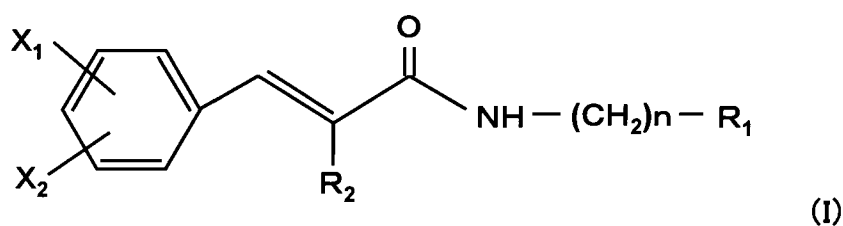
- ・炭素数 1 乃至 6 のアルキル又はフェニルで置換されていてもよいイミダゾリル、
- ・炭素数 1 乃至 4 のアルキルで置換されていてもよいピロリル、
- ・アミノ、炭素数 1 乃至 4 のアルコキシ、ピラゾリル、イソオキサゾリル又はモルホリノで置換されたフェニル、
- ・オキソで置換されていてもよいチオモルホリノで置換されたフェニル、
- ・炭素数 1 乃至 4 のアルキル又はシクロヘキシルで置換されていてもよいペラジノ、
- ・1 又は 2 のオキソで置換されていてもよいチオモルホリノ、
- ・1 又は 2 の炭素数 1 乃至 4 のアルキルで置換されていてもよいアミノ、或いは
- ・グアニジノ、ベンゾイミダゾリル、インダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、ピリジル、ピロリジニル、ペペリジノ、ヘキサメチレンイミノ、モルホリノ及びシクロヘキシルアミノから選ばれるいずれか一つの置換基を表し、

$R_2$  は水素、シアノ又は炭素数 1 乃至 4 のアルキルを表す。

但し、 $n=0$  の場合  $R_1$  はモルホリノで置換されたフェニル以外の置換基を表し、 $n=1$  の場合  $R_1$  はピリジル以外の置換基を表し、 $R_1$  がモルホリノで  $R_2$  が水素の場合、 $X_1$  及び  $X_2$  の一方が水素のとき他方はフッ素以外の置換基を表す。]

[0010] また、本発明は下記一般式 (I) で表されるケイ皮酸アミド誘導体及びその薬学的に許容される塩の少なくとも一種を有効成分として含有する鎮痛薬等の医薬に関する。

[化2]



[式中、 $n$  は 0 乃至 4 の整数を表し、

$X_1$ 及び $X_2$ は、同一又は異なって、水素、フッ素、トリフルオロメチル又はカルボキシを表すが、 $X_1$ 及び $X_2$ のいずれか一方は水素以外の置換基を表し、

$R_1$ は、

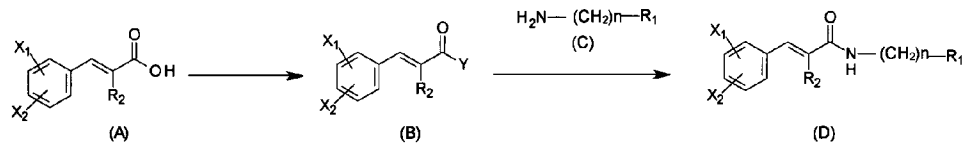
- ・炭素数1乃至6のアルキル又はフェニルで置換されていてもよいイミダゾリル、
- ・炭素数1乃至4のアルキルで置換されていてもよいピロリル、
- ・アミノ、炭素数1乃至4のアルコキシ、ピラゾリル、イソオキサゾリル又はモルホリノで置換されたフェニル、
- ・オキソで置換されていてもよいチオモルホリノで置換されたフェニル、
- ・炭素数1乃至4のアルキル又はシクロヘキシルで置換されていてもよいペラジノ、
- ・1又は2のオキソで置換されていてもよいチオモルホリノ、
- ・1又は2の炭素数1乃至4のアルキルで置換されていてもよいアミノ、或いは
- ・カルボキシ、グアニジノ、インドリル、ベンゾイミダゾリル、インダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、ピリジル、ピロリジニル、ピペリジノ、ヘキサメチレンイミノ、モルホリノ及びシクロヘキシルアミノから選ばれるいずれか一つの置換基を表し、

$R_2$ は水素、シアノ又は炭素数1乃至4のアルキルを表す。]

[0011] 前記一般式(1)の置換基において、炭素数1乃至4のアルキルとは、好ましくはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、t-ブチル等の直鎖状又は分岐状のアルキル基を表す。炭素数1乃至6のアルキルとは、好ましくはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、t-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、t-ペンチル、ヘキシル、イソヘキシル等の直鎖状又は分岐状のアルキル基を表す。炭素数1乃至4のアルコキシとは、好ましくはメトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、t-ブトキシ等の直鎖状又は分岐状のアルコキシ基を表す。

[0012] 上記一般式(1)で表される本発明化合物は、以下に記載した(1)又は(2)の方法によって製造することができる。但し、当業者は、特定の化合物の製造に際して、適宜その化学構造に応じた変更をすることができることは当然である。

[化3]



[0013] (1) 活性エステル法

一般式(A)の化合物を、反応に不活性な溶媒中で適当な縮合剤の存在下、適当な活性化試薬を用いて、室温下、通常1乃至24時間反応させることによって活性エステル体である一般式(B)の化合物〔Yは、シアノメチルヒドロキシ、p-ニトロフェノキシ、ハロゲン置換フェノキシ(1,3,5-トリクロロフェノキシ、ペンタフルオロフェノキシ等)、2,5-ジオキソピロリジン-1-イルオキシ(HOSu)、1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロイソインドール-2-イルオキシ、3,5-ジオキソ-4-アザトリシクロ[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]-8-デセン-4-イルオキシ(HONB)、キノリン-8-イルオキシ、ピリジン-2-イルオキシである。〕を得ることができる。一般式(B)の化合物と一般式(C)の化合物を、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等の無機塩基存在下、反応に不活性な溶媒中で、室温下、通常1乃至30時間反応させることによって一般式(D)の化合物を得ることができる。尚、不活性な溶媒としては、例えば、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素系溶媒、テトラヒドロフラン(THF)、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン、ジエチルエーテル等のエーテル系溶媒等が挙げられ、アセトニトリル-水、1,4-ジオキサン-水、テトラヒドロフラン(THF)-ジメチルホルムアミド(THF-DMF)等の混合溶媒を用いてもよい。また、縮合剤としては、水溶性カルボジイミド(WSC・HCl)、ジシクロヘキシルカルボジイミド(D

CC)、DCC-1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(DCC-HOBt)、カルボニルジイミダゾール(CDI)等が、活性化試薬としては、N-ヒドロキシコハク酸イミド、フェノール、p-ニトロフェノール等が挙げられる。活性エステル体である一般式(B)の化合物は、後述する酸塩化物に、HOSu等を、トリエチルアミン、N-メチルモルホリン等の有機塩基存在下、反応に不活性な溶媒中で、室温下、通常1乃至30時間反応させることによって得ることもできる。

[0014] (2) 酸塩化物法

一般式(A)の化合物を、反応に不活性な無水溶媒中で、室温以下の温度で、適当なハロゲン化試薬と反応させて一般式(B)の化合物〔Yは、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等のハロゲンである。〕を生成させる。一般式(B)の化合物を単離して、又は単離することなく、一般式(C)の化合物を0°C以下又は室温以下で加えた後、通常1乃至30時間反応させることによって、一般式(D)の化合物を得ることができる。尚、不活性な無水溶媒としては、例えば、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素系溶媒、テトラヒドロフラン(THF)、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン、ジエチルエーテル等のエーテル系溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素系溶媒等が挙げられる。また、適当なハロゲン化試薬として、フッ化シアヌル、三塩化リン、五塩化リン、塩化チオニル、塩化オキザリル、塩化シアヌル、臭化シアヌル、ジブロモトリフェニルホスホラン、1-ジメチルアミノ-1-ヨード-2-メチルプロペン等が挙げられる。

[0015] 前記一般式(1)で表される化合物は、その薬学的に許容しうる塩が存在する場合はそれら各種の塩を包含し、例えば、塩酸、硫酸、硝酸、臭化水素酸、リン酸、過塩素酸、チオシアン酸、ホウ酸、ギ酸、酢酸、ハロ酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、クエン酸、酒石酸、コハク酸、グルコン酸、乳酸、マロン酸、フマル酸、アントラニル酸、安息香酸、ケイ皮酸、p-トルエンスルホン酸、ナフタレンスルホン酸、スルファニル酸等との酸との付加塩、又はナトリウム、カリウム等のアルカリ金属、カルシウム、マグネシウム等のアルカリ土類金属若しくはアルミニウム等の金属との塩、或いはアンモニ

ア、有機アミン等の塩基類との塩を挙げることができる。これらの塩は公知の方法により、遊離の各化合物より製造でき、或いは相互に変換できる。またシーストランス異性体、光学異性体、配座異性体等の立体異性体或いは水和物等の溶媒和物又は金属錯化合物の状態で存在する場合においても、そのいずれの立体異性体、溶媒和物及び錯化合物をも本発明は包含する。

[0016] 本発明化合物中、好ましい化合物は以下の通りである。

(E)-3-(2-フルオロフェニル)-N-[2-(1H-インドール-3-イル)エチル]-2-プロペナミド [化合物 1]

(E)-3-(2-フルオロフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-2-プロペナミド [化合物 2]

(E)-3-(2-フルオロフェニル)-N-[2-(4-ピリジル)エチル]-2-プロペナミド [化合物 3]

(E)-3-(2-フルオロフェニル)-N-[2-(1-ピペリジル)エチル]-2-プロペナミド [化合物 4]

(E)-3-(2-フルオロフェニル)-N-(2-モルホリノエチル)-2-プロペナミド [化合物 5]

(E)-N-[2-(4-シクロヘキシルピペラジン-1-イル)エチル]-3-(2-フルオロフェニル)-2-プロペナミド [化合物 6]

(E)-N-[3-(4-シクロヘキシルピペラジン-1-イル)プロピル]-3-(2-フルオロフェニル)-2-プロペナミド [化合物 7]

(E)-3-(2-フルオロフェニル)-N-[2-(1-メチル-1H-ピロール-2-イル)エチル]-2-プロペナミド [化合物 8]

(E)-3-(2-フルオロフェニル)-N-[2-(2-ピリジル)エチル]-2-プロペナミド塩酸塩 [化合物 9]

(E)-3-(2-フルオロフェニル)-N-[2-(3-ピリジル)エチル]-2-プロペナミド塩酸塩 [化合物 10]

(E)-3-(2-フルオロフェニル)-N-(3-モルホリノプロピル)-2-プロペナミド塩酸塩 [化合物 11]

(E)-N-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-(2-フルオロフェニル)-2-プロペナミド塩酸塩 [化合物 1 2]

(E)-N-(4-ジメチルアミノブチル)-3-(2-フルオロフェニル)-2-プロペナミド塩酸塩 [化合物 1 3]

(E)-N-(4-アミノブチル)-3-(2-フルオロフェニル)-2-プロペナミド塩酸塩 [化合物 1 4]

(E)-3-(2-フルオロフェニル)-N-[3-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロピル]-2-プロペナミド二塩酸塩 [化合物 1 5]

(E)-3-(2-フルオロフェニル)-N-[2-(ピペラジン-1-イル)エチル]-2-プロペナミド二塩酸塩 [化合物 1 6]

(E)-3-(2-フルオロフェニル)-N-[3-(ピペラジン-1-イル)プロピル]-2-プロペナミド二塩酸塩 [化合物 1 7]

(E)-3-(2-フルオロフェニル)-N-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]-2-プロペナミド [化合物 1 8]

(E)-N-[2-(2-アミノフェニル)エチル]-3-(2-フルオロフェニル)-2-プロペナミド [化合物 1 9]

(E)-3-(2-フルオロフェニル)-N-[2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エチル]-2-プロペナミド [化合物 2 0]

[0017] (E)-3-(2-フルオロフェニル)-N-[2-(イミダゾール-1-イル)エチル]-2-プロペナミド塩酸塩 [化合物 2 1]

(E)-N-[2-(ベンゾイミダゾール-1-イル)エチル]-3-(2-フルオロフェニル)-2-プロペナミド [化合物 2 2]

(E)-3-(2,4-ジフルオロフェニル)-N-[2-(イミダゾール-1-イル)エチル]-2-プロペナミド [化合物 2 3]

(E)-3-(2,5-ジフルオロフェニル)-N-[2-(イミダゾール-1-イル)エチル]-2-プロペナミド [化合物 2 4]

(E)-3-(3-フルオロフェニル)-N-(3-モルホリノプロピル)-2-プロペナミド [化合物 2 5]

- (E)-3-(4-フルオロフェニル)-N-(3-モルホリノプロピル)-2-プロペナミド [化合物 26]
- (E)-3-(2,3-ジフルオロフェニル)-N-(3-モルホリノプロピル)-2-プロペナミド [化合物 27]
- (E)-3-(2,4-ジフルオロフェニル)-N-(3-モルホリノプロピル)-2-プロペナミド [化合物 28]
- (E)-3-(2,5-ジフルオロフェニル)-N-(3-モルホリノプロピル)-2-プロペナミド [化合物 29]
- (E)-3-(2,6-ジフルオロフェニル)-N-(3-モルホリノプロピル)-2-プロペナミド [化合物 30]
- (E)-3-(3,4-ジフルオロフェニル)-N-(3-モルホリノプロピル)-2-プロペナミド [化合物 31]
- (E)-3-(2-フルオロ-4-トリフルオロメチルフェニル)-N-(3-モルホリノプロピル)-2-プロペナミド [化合物 32]
- (E)-3-(4-フルオロフェニル)-N-[4-モルホリノフェニル]-2-プロペナミド [化合物 33]
- (E)-N-(2-アミノエチル)-3-(2-フルオロフェニル)-2-プロペナミド塩酸塩 [化合物 34]
- (E)-3-(2-フルオロフェニル)-N-[2-(ピロリジン-1-イル)エチル]-2-プロペナミド [化合物 35]
- (E)-N-[2-アゼパン-1-イル)エチル]-3-(2-フルオロフェニル)-2-プロペナミド [化合物 36]
- (E)-3-(2-フルオロフェニル)-N-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]-2-プロペナミド [化合物 37]
- (E)-3-(2-フルオロフェニル)-N-[2-(ピラゾール-1-イル)エチル]-2-プロペナミド [化合物 38]
- (E)-3-(2-フルオロフェニル)-N-[2-([1,2,4]トリアゾール-1-イル)エチル]-2-プロペナミド二塩酸塩 [化合物 39]

- (E)-3-(2-フルオロフェニル)-N-[2-([1, 2, 3]トリアゾール-1-イル)エチル]-2-プロペナミド [化合物 4 0]
- [0018] (E)-3-(2-フルオロフェニル)-N-[2-(インドール-1-イル)エチル]-2-プロペナミド [化合物 4 1]
- (E)-3-(2-フルオロフェニル)-N-[2-(2-メチルイミダゾール-1-イル)エチル]-2-プロペナミド [化合物 4 2]
- (E)-3-(2-フルオロフェニル)-N-[2-(2-イソプロピルイミダゾール-1-イル)エチル]-2-プロペナミド塩酸塩 [化合物 4 3]
- (E)-3-(2-フルオロフェニル)-N-[2-(2-フェニルイミダゾール-1-イル)エチル]-2-プロペナミド [化合物 4 4]
- (E)-3-(2-フルオロフェニル)-N-[3-(イミダゾール-1-イル)プロピル]-2-プロペナミド塩酸塩 [化合物 4 5]
- (E)-3-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-N-(3-モルホリノプロピル)-2-プロペナミド [化合物 4 6]
- (E)-3-(2-カルボキシフェニル)-N-[(2-イミダゾール-1-イル)エチル]-2-プロペナミド [化合物 4 7]
- (E)-3-(2-フルオロフェニル)-N-[2-(2-ブチルイミダゾール-1-イル)エチル]-2-プロペナミド塩酸塩 [化合物 4 8]
- (E)-3-(3-カルボキシフェニル)-N-[(2-イミダゾール-1-イル)エチル]-2-プロペナミド塩酸塩 [化合物 4 9]
- (E)-3-(4-カルボキシフェニル)-N-[(2-イミダゾール-1-イル)エチル]-2-プロペナミド塩酸塩 [化合物 5 0]
- (E)-3-(2-フルオロフェニル)-N-[4-(2H-ピラゾール-3-イル)フェニル]-2-プロペナミド [化合物 5 1]
- (E)-3-(2-フルオロフェニル)-N-[3-(2H-ピラゾール-3-イル)フェニル]-2-プロペナミド [化合物 5 2]
- (E)-3-(2-フルオロフェニル)-N-[4-(イソキサゾール-5-イル)フェニル]-2-プロペナミド [化合物 5 3]

- (E)-3-(2-フルオロフェニル)-N-[3-(イソキサゾール-5-イル)フェニル]-2-プロペナミド [化合物 5 4]
- (E)-3-(2-フルオロフェニル)-N-(1H-インダゾール-6-イル)-2-プロペナミド [化合物 5 5]
- (E)-3-(2-フルオロフェニル)-N-(1H-インダゾール-5-イル)-2-プロペナミド [化合物 5 6]
- (E)-N-(3-モルホリノプロピル)-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-2-プロペナミド塩酸塩 [化合物 5 7]
- (E)-2-シアノ-3-(4-フルオロフェニル)-N-(3-モルホリノプロピル)-2-プロペナミド [化合物 5 8]
- (E)-3-(2-フルオロフェニル)-N-[3-(1-ピペリジル)プロピル]-2-プロペナミド塩酸塩 [化合物 5 9]
- (E)-3-(4-フルオロフェニル)-N-(3-チオモルホリノプロピル)-2-プロペナミド [化合物 6 0]
- [0019] (E)-3-(2-フルオロフェニル)-N-(3-チオモルホリノプロピル)-2-プロペナミド塩酸塩 [化合物 6 1]
- (E)-N-[3-(1,1-ジオキソ-1,4-チアジナン-4-イル)プロピル]-3-(2-フルオロフェニル)-2-プロペナミド塩酸塩 [化合物 6 2]
- (E)-N-[3-(1,1-ジオキソ-1,4-チアジナン-4-イル)プロピル]-3-(4-フルオロフェニル)-2-プロペナミド塩酸塩 [化合物 6 3]
- (E)-N-[(3-シクロヘキシルアミノ)プロピル]-3-(2-フルオロフェニル)-2-プロペナミド塩酸塩 [化合物 6 4]
- (E)-3-(2-フルオロフェニル)-N-(4-グアニジノブチル)-2-プロペナミド塩酸塩 [化合物 6 5]
- 3-{[(E)-3-(2-フルオロフェニル)-2-プロペノイル]アミノ}プロパン酸 [化合物 6 6]
- (E)-3-(4-フルオロフェニル)-N-[3-(1-オキソ-1,4-チアジナン-4-イル)プロピル]-2-プロペナミド [化合物 6 7]

(E)-3-(2-フルオロフェニル)-N-[3-(1-オキソ-1,4-チアジナン-4-イル)プロピル]-2-プロペナミド塩酸塩 [化合物68]

(E)-3-(2-フルオロフェニル)-N-[(3-チオモルホリノフェニル)メチル]-2-プロペナミド [化合物69]

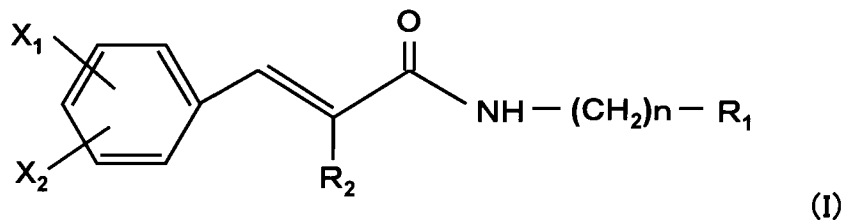
(E)-3-(2-フルオロフェニル)-N-{[3-(オキソ-1,4-チアジナン-4-イル)フェニル]メチル}-2-プロペナミド [化合物70]

(E)-3-(2-フルオロフェニル)-2-メチル-N-[3-(1-オキソ-1,4-チアジナン-4-イル)プロピル]-2-プロペナミド塩酸塩 [化合物71]

[0020] 以下に本発明の好ましい態様を示す。

(1) 以下の一般式(1)で表される化合物又はその薬学的に許容される塩。

[化4]



[式中、nは0乃至4の整数を表し、

X<sub>1</sub>及びX<sub>2</sub>は、同一又は異なって、水素、フッ素、トリフルオロメチル又はカルボキシを表すが、X<sub>1</sub>及びX<sub>2</sub>のいずれか一方は水素以外の置換基を表し、

R<sub>1</sub>は、

- ・炭素数1乃至6のアルキル又はフェニルで置換されていてもよいイミダゾリル、
- ・炭素数1乃至4のアルキルで置換されていてもよいピロリル、
- ・アミノ、炭素数1乃至4のアルコキシ、ピラゾリル、イソオキサゾリル又はモルホリノで置換されたフェニル、
- ・オキソで置換されていてもよいチオモルホリノで置換されたフェニル、
- ・炭素数1乃至4のアルキル又はシクロヘキシルで置換されていてもよいペラジノ、

- ・ 1又は2のオキソで置換されていてもよいチオモルホリノ、
- ・ 1又は2の炭素数1乃至4のアルキルで置換されていてもよいアミノ、或いは
- ・ グアニジノ、ベンゾイミダゾリル、インダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、ピリジル、ピロリジニル、ピペリジノ、ヘキサメチレンイミノ、モルホリノ及びシクロヘキシルアミノから選ばれるいずれか一つの置換基を表し、

$R_2$ は水素、シアノ又は炭素数1乃至4のアルキルを表す。

但し、 $n=0$ の場合  $R_1$ はモルホリノで置換されたフェニル以外の置換基を表し、 $n=1$ の場合  $R_1$ はピリジル以外の置換基を表し、 $R_1$ がモルホリノで $R_2$ が水素の場合、 $X_1$ 及び $X_2$ の一方が水素のとき他方はフッ素以外の置換基を表す。]

- (2)  $R_2$ が水素である上記(1)記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。
- (3)  $X_1$ 及び $X_2$ のいずれか一方が水素であり他方がフッ素である上記(2)記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。
- (4)  $R_1$ が炭素数1乃至6のアルキル又はフェニルで置換されていてもよいイミダゾリルである上記(3)記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。
- (5)  $R_1$ が炭素数1乃至4のアルキルで置換されていてもよいピロリルである上記(3)記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。
- (6)  $R_1$ がアミノ、炭素数1乃至4のアルコキシ、ピラゾリル、イソオキサゾリル又はモルホリノで置換されたフェニルである上記(3)記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。
- (7)  $R_1$ がオキソで置換されていてもよいチオモルホリノで置換されたフェニルである上記(3)記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。
- (8)  $R_1$ が炭素数1乃至4のアルキル又はシクロヘキシルで置換されていてもよいピペラジノである上記(3)記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。
- (9)  $R_1$ が1又は2のオキソで置換されていてもよいチオモルホリノである上

記(3)記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

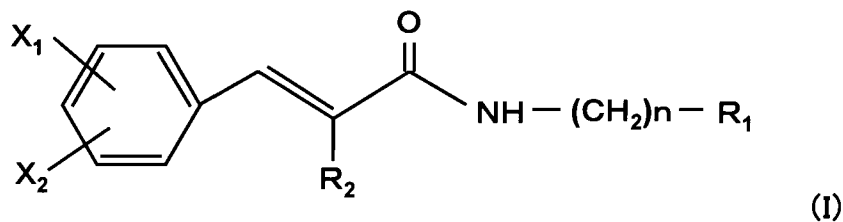
(10)  $R_1$ が1又は2の炭素数1乃至4のアルキルで置換されていてもよいアミノである上記(3)記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

(11)  $R_1$ がグアニジノ、ベンゾイミダゾリル、インダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、ピリジル、ピロリジニル、ピペリジノ、ヘキサメチレンイミノ、モルホリノ及びシクロヘキシルアミノから選ばれるいずれか一つの置換基である上記(3)記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

(12)  $R_1$ がピラゾリル、トリアゾリル、ピペリジノ及びモルホリノから選ばれるいずれか一つの置換基である上記(11)記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

[0021] (13) 下記一般式(1)で表される化合物及びその薬学的に許容される塩の少なくとも一種を有効成分として含有する医薬。

[化5]



[式中、 $n$ は0乃至4の整数を表し、

$X_1$ 及び $X_2$ は、同一又は異なって、水素、フッ素、トリフルオロメチル又はカルボキシを表すが、 $X_1$ 及び $X_2$ のいずれか一方は水素以外の置換基を表し、

$R_1$ は、

- ・炭素数1乃至6のアルキル又はフェニルで置換されていてもよいイミダゾリル、
- ・炭素数1乃至4のアルキルで置換されていてもよいピロリル、
- ・アミノ、炭素数1乃至4のアルコキシ、ピラゾリル、イソオキサゾリル又はモルホリノで置換されたフェニル、
- ・オキソで置換されていてもよいチオモルホリノで置換されたフェニル、
- ・炭素数1乃至4のアルキル又はシクロヘキシルで置換されていてもよいピ

ペラジノ、

・1又は2のオキソで置換されていてもよいチオモルホリノ、

・1又は2の炭素数1乃至4のアルキルで置換されていてもよいアミノ、或いは

・カルボキシ、グアニジノ、インドリル、ベンゾイミダゾリル、インダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、ピリジル、ピロリジニル、ピペリジノ、ヘキサメチレンイミノ、モルホリノ及びシクロヘキシルアミノから選ばれるいずれか一つの置換基を表し、

$R_2$ は水素、シアノ又は炭素数1乃至4のアルキルを表す。]

(14) 鎮痛薬である上記(13)に記載の医薬。

(15) 鎮痛薬が慢性疼痛治療薬である上記(14)に記載の医薬。

(16) 慢性疼痛治療薬が腰痛、関節痛又は神経障害性疼痛の治療薬である上記(15)に記載の医薬。

(17) 鎮痛薬が神経障害性疼痛の治療薬である上記(14)に記載の医薬。

(18) 経口剤である上記(13)乃至(17)のいずれかに記載の医薬。

(19) 注射剤である上記(13)乃至(17)のいずれかに記載の医薬。

(20) 疼痛疾患である患者に前記(13)の一般式(I)で表される化合物及びその薬学的に許容される塩の少なくとも一種の有効量を投与することを特徴とする、疼痛疾患の治療方法。

(21) 疼痛疾患が慢性疼痛疾患である上記(20)に記載の疼痛疾患の治療方法。

(22) 慢性疼痛疾患が腰痛、関節痛又は神経障害性疼痛疾患である上記(21)に記載の疼痛疾患の治療方法。

(23) 疼痛疾患が神経障害性疼痛である上記(20)に記載の疼痛疾患の治療方法。

(24) 経口剤で投与する上記(20)乃至(23)のいずれかに記載の疼痛疾患の治療方法。

(25) 注射剤で投与する上記(20)乃至(23)のいずれかに記載の疼痛疾患の治療方法。

(26) 疼痛疾患を治療するための医薬の製造における前記(13)の一般式(I)で表される化合物又はその薬学的に許容される塩の使用。

(27) 疼痛疾患が慢性疼痛疾患である上記(26)に記載の使用。

(28) 慢性疼痛疾患が腰痛、関節痛又は神経障害性疼痛疾患である上記(27)に記載の使用。

(29) 疼痛疾患が神経障害性疼痛である上記(26)に記載の使用。

(30) 医薬が経口剤である上記(26)乃至(29)のいずれかに記載の使用。

(31) 医薬が注射剤である上記(26)乃至(29)のいずれかに記載の使用。

(32) 疼痛疾患を治療するために用いる前記(13)の一般式(I)で表される化合物又はその薬学的に許容される塩。

(33) 疼痛疾患が慢性疼痛疾患である上記(32)に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

(34) 慢性疼痛疾患が腰痛、関節痛又は神経障害性疼痛疾患である上記(33)に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

(35) 疼痛疾患が神経障害性疼痛である上記(33)に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

(36) 経口剤として用いる上記(32)乃至(35)のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

(37) 注射剤として用いる上記(32)乃至(35)のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

[0022] 本発明化合物は、その剤型に適した賦形剤、結合剤、湿潤剤、崩壊剤、滑沢剤、希釈剤等の各種医薬用添加剤を必要に応じて組み合わせた医薬組成物とすることができる。経口剤としては、錠剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤、液剤、シロップ剤、舌下剤等の剤型に調製できる。非経口剤としては、皮下

、筋肉内、関節腔又は静脈内投与のための注射剤の他、直腸内投与用の座剤、鼻腔内投与用の吸入剤等に製剤化できる。処方にあたっては、本発明化合物をその薬学的に許容し得る塩の形で用いてもよく、単独若しくは適宜組み合わせる用いることができる。また、他の医薬活性成分との配合剤としてもよい。

[0023] 経口剤にする場合の添加剤としては、例えば、乳糖、マンニット、トウモロコシデンプン、バレイショデンプン等の慣用の賦形剤、結晶セルロース、セルロース誘導体、アラビアゴム、トウモロコシデンプン、ゼラチン等の結合剤、トウモロコシデンプン、バレイショデンプン、カルボキシメチルセルロースカリウム等の崩壊剤、タルク、ステアリン酸マグネシウム等の滑沢剤、その他増量剤、湿潤化剤、緩衝剤、保存剤、香料等を適宜組み合わせることができ、矯味剤、芳香剤等を加えてもよい。

[0024] 液剤若しくは乳濁性、懸濁性の注射剤として調製する場合には、通常使用されている溶解補助剤、懸濁化剤、乳化剤、安定化剤、保存剤、等張剤等を適宜添加しても良く、通常滅菌処理を行う。

[0025] 本発明化合物の望ましい投与量は、投与対象（患者の年齢、体重等）、疾病の種類や程度、剤型、投与方法、投与期間等によって変わり得るが、所望の効果を得るには、通常一般に成人に対して、本発明化合物0.5乃至1000 mg、好ましくは1乃至500 mgを1日1乃至数回に分けて経口投与することができる。非経口投与の場合、1日投与量は、前記各々の投与量の3乃至10分の1の用量レベルとし、通常1日1回乃至数回に分けて投与することができる。非常に長期間にわたり薬剤が放出する徐放性製剤にした場合は、1週間乃至1年に1回程度の投与とすることが好ましい。

## 実施例

[0026] 次に実施例を挙げて本発明を具体的に説明するが、本発明はこれらに何ら限定されるものではない。

融点はヤマトMP-21型融点測定器で測定し、温度計の補正はしていない。核磁気共鳴スペクトル ( $^1\text{H-NMR}$ ) はBruker ARX-500型核磁気共鳴装置で測定し、

TMS ( $\delta=0$ ) を内部標準物質に用いた。シリカゲルカラムクロマトグラフィーには順相クロマトグラフィー用シリカゲルPSQ100B (富士シリシア化学 (株)) を用いた。薄層クロマトグラフィーにはSilica gel F254 (Merck, No.5715) を使用し、UVランプ及び5%リンモリブデン酸-エタノール発色試薬を用いて検出した。試薬、溶媒類は市販品をそのまま用いた。

[0027] 実施例 1

(E)-3-(2-フルオロフェニル)-N-[2-(1H-インドール-3-イル)エチル]-2-プロペナミド (化合物 1) の製造。

2-フルオロケイ皮酸 (3.4 g, 21 mmol) 及びトリプタミン (3.0 g, 19 mmol) の塩化メチレン (150 mL) 溶液に、0 °CでWSC・HCl (4.3g, 22 mmol) を加え、4時間かき混ぜた。DMF (120 mL) を加え、そのまま72時間かき混ぜた。反応溶液を減圧下で1/2容に濃縮したのち、氷水中に注ぎ込み、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥したのち、溶媒を減圧下で留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン : 酢酸エチル=1 : 1) で精製して、表題化合物 (2.1 g, 51%) を非晶質固体として得た。

[0028] 実施例 2

(E)-3-(2-フルオロフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)-2-プロペナミド (化合物 2) の製造。

2-フルオロケイ皮酸 (3.0 g, 18 mmol) の塩化メチレン (60 mL) 懸濁液に、0 °Cで3-アミノメチルピリジン (2.0 g, 19 mmol) 及びWSC・HCl (3.8 g, 20 mmol) を加え、室温で3時間かき混ぜた。反応混合物を水洗した後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン : 酢酸エチル=1 : 1) で精製して、表題化合物 (3.9 g, 85%) を結晶として得た。

化合物 3 乃至 5 を適当な出発化合物から本化合物と同様にして製造した。

[0029] 実施例 3

2-[2-(4-シクロヘキシルピペラジン-1-イル)エチル]イソインドール-1,3-ジ

オンの製造。

1-シクロヘキシルピペラジン (1.7 g、10 mmol) のDMF (30 mL) 溶液に、室温でN-(2-ブromoエチル) フタルイミド (2.5 g、10 mmol) 及び炭酸カリウム (2.0 g、15 mmol) を加え、100 °Cで24時間かき混ぜた。反応混合物を酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン：酢酸エチル=7：3) で精製し、表題化合物 (2.8 g、82%) を非晶質固体として得た。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 1.38-1.41 (m, 11H), 2.35-2.37 (m, 4H), 2.54 (t, J=6.5 Hz, 2H), 3.21-3.22 (m, 4H), 3.70 (t, J=6.5 Hz, 2H), 7.83-7.89 (m, 4H)。

#### [0030] 実施例4

2-(4-シクロヘキシルピペラジン-1-イル)エチルアミンの製造。

実施例3で得られた化合物 (2.8 g、8.2 mmol) のエタノール (30 mL) 溶液に、室温でヒドラジノー水和物 (0.8 g、16 mmol) を加え、24時間加熱還流した。析出した結晶をろ去した後、ろ液の溶媒を減圧下で留去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール=95：5) で精製して、表題化合物 (1.3 g、75%) を油状物として得た。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 1.05-1.17 (m, 5H), 1.53-1.55 (m, 1H), 1.68-1.71 (m, 4H), 2.11-2.13 (m, 1H), 2.30-2.45 (m 7H), 2.48-2.51 (m, 3H), 3.67 (t, J=6.6 Hz, 2H)。

#### [0031] 実施例5

(E)-N-[2-(4-シクロヘキシルピペラジン-1-イル)エチル]-3-(2-フルオロフェニル)-2-プロペナミド(化合物6)の製造。

2-フルオロケイ皮酸 (1.3 g、7.8 mmol)、実施例4で得られた化合物 (1.8 g、8.5 mmol)、WSC・HCl (1.9 g、10 mmol) 及び塩化メチレン (50 mL) から、化合物2と同様にして表題化合物 (1.9 g、63%) を結晶として得た。

#### [0032] 実施例6

2-[3-(4-シクロヘキシルピペラジン-1-イル)プロピル]イソインドール-1,3-

ジオンの製造。

1-シクロヘキシルピペラジン (1.7 g、10 mmol)、N-(3-ブロモプロピル)フタルイミド (2.7 g、10 mmol)、炭酸カリウム (2.0 g、15 mmol) 及びDMF (30 mL) から、実施例3と同様にして表題化合物 (2.5 g、71%) を非晶質固体として得た。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 0.99-1.04 (m, 3H), 1.08-1.19 (m, 2H), 1.52-1.54 (m, 3H), 1.65-1.73 (m, 4H), 1.99-2.02 (m, 1H), 2.05-2.29 (m, 10H), 3.64 (t, J=6.6 Hz, 2H), 7.81-7.87 (m, 4H)。

[0033] 実施例7

3-(4-シクロヘキシルピペラジン-1-イル)プロピルアミンの製造。

実施例6で得られた化合物 (2.5 g、7.0 mmol)、ヒドラジン-水合物 (0.5 g、10 mmol) 及びエタノール (30 mL) から、実施例4と同様にして表題化合物を油状物として得た。本化合物は精製せずに次の反応に用いた。

[0034] 実施例8

(E)-N-[3-(4-シクロヘキシルピペラジン-1-イル)プロピル]-3-(2-フルオロフェニル)-2-プロペナミド(化合物7)の製造。

2-フルオロケイ皮酸 (1.2 g、7.2 mmol)、実施例7で得られた化合物 (1.6 g、7.1 mmol)、WSC·HCl (1.6 g、8.3 mmol) 及び塩化メチレン (40 mL) から、化合物2と同様にして表題化合物 (1.8 g、69%) を結晶として得た。

[0035] 実施例9

2-(1-メチル-1H-ピロール-2-イル)エタノールの製造。

水素化ホウ素ナトリウム (6.8 g、180 mmol) 及び塩化リチウム (7.6 g、180 mmol) のエタノール (200 mL) 溶液に、室温で1-メチルピロール-2-酢酸メチル (23 g、150 mmol) のTHF (200 mL) 溶液を滴下して、そのまま24時間かき混ぜた。析出した結晶をろ去した後、ろ液を減圧下で留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン：酢酸エチル=1：1) で精製して、表題化合物 (15.4 g、93%) を油状物として得た。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 2.66 (t, J=7.3 Hz, 2H), 3.49 (s, 3H), 3.54-3.58 (m, 2H), 4.66 (t, J=5.4 Hz, 1H), 5.75-5.76 (m, 1H), 5.83-5.84 (m, 1H), 6.56-6.

67 (m, 1H)。

[0036] 実施例 10

2-(1-メチル-1H-ピロール-2-イル)エチルメタンスルホネートの製造。

実施例9で得られた化合物 (7.5 g、67 mmol) 及びトリエチルアミン (10 mL、74 mmol) の塩化メチレン (80 mL) 溶液に、塩化メタンスルホニル (5.7 mL、74 mmol) の塩化メチレン (50 mL) 溶液を室温で滴下し、そのまま18時間かき混ぜた。反応混合物を飽和食塩水で洗浄した後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン：酢酸エチル=3：2) で精製して、表題化合物 (4.5 g、33%) を油状物として得た。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 2.96 (t, J=6.9 Hz, 2H), 3.12 (s, 3H), 3.52 (s, 3H), 4.35 (t, J=6.9 Hz, 2H), 5.87-5.90 (m, 2H), 6.63-6.64 (m, 1H)。

[0037] 実施例 11

2-[2-(1-メチル-1H-ピロール-2-イル)エチル]イソインドール-1,3-ジオンの製造。

実施例10で得られた化合物 (4.5 g、22 mmol)、フタルイミドカリウム (4.7 g、25 mmol)、炭酸カリウム (4.0 g、29 mmol) 及びDMF (80 mL) から、実施例3と同様にして表題化合物 (3.7 g、66%) を非晶質固体として得た。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 2.87 (t, J=7.4 Hz, 2H), 3.56 (s, 3H), 3.76 (t, J=7.4 Hz, 2H), 5.71-5.73 (m, 1H), 5.79-5.80 (m, 1H), 6.60-6.61 (m, 1H), 7.82-7.87 (m, 4H)。

[0038] 実施例 12

2-(1-メチル-1H-ピロール-2-イル)エチルアミンの製造。

実施例11で得られた化合物 (3.7 g、14 mmol)、ヒドラジン-水和物 (1.0 mL、21 mmol) 及びエタノール (160 mL) から、実施例4と同様に処理して表題化合物を油状物として得た。本化合物は精製せずに次の反応に用いた。

[0039] 実施例 13

(E)-3-(2-フルオロフェニル)-N-[2-(1-メチル-1H-ピロール-2-イル)エチル]-2-プロペナミド(化合物8)の製造。

2-フルオロケイ皮酸 (3.0 g、18 mmol)、実施例12で得られた化合物 (1.5 g、12 mmol)、WSC・HCl (3.5 g、18 mmol) 及び塩化メチレン (60 mL) から、化合物2と同様にして表題化合物 (1.8 g、56%) を結晶として得た。

[0040] 実施例14

(E)-3-(2-フルオロフェニル)-N-[2-(2-ピリジル)エチル]-2-プロペナミド塩酸塩(化合物9)の製造。

2-フルオロケイ皮酸 (3.0 g、18 mmol) の塩化メチレン (50 mL) 懸濁液に、0°Cで2-(2-アミノエチル)ピリジン (2.3 g、19 mmol) 及びWSC・HCl (3.8 g、20 mmol) を加え、室温で3時間かき混ぜた。反応混合物を水洗した後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン：酢酸エチル=1：1) で精製した。精製物の塩化メチレン (10 mL) 溶液に、4 mol/L 塩化水素-ジオキサン溶液 (13 mL、HCl 52 mmol相当) を室温で滴下した。そのまま1時間かき混ぜた後、溶媒を減圧下で留去して得られた残渣に石油エーテルを加え、析出した結晶をろ取して表題化合物 (4.0 g、73%) を得た。

化合物10乃至14を適当な出発化合物から本化合物と同様にして製造した。

[0041] 実施例15

2-[3-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロピル]イソインドール-1,3-ジオンの製造。

1-メチルピペラジン (1.9 g、10 mmol)、N-(3-ブロモプロピル)フタルイミド (2.7 g、10 mmol)、炭酸カリウム (2.0 g、15 mmol) 及びDMF (30 mL) から、実施例3と同様にして表題化合物 (2.6 g、70%) を非晶質固体として得た。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 1.70-1.75 (m, 2H), 1.90-2.30 (m, 13H), 3.63 (t, J=6.7 Hz, 2H), 7.82-7.87 (m, 4H)。

[0042] 実施例16

3-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロピルアミンの製造。

実施例15の化合物(1.1 g、3.8 mmol)、ヒドラジン-水和物(0.4 g、8.0 mmol)及びエタノール(30 mL)から、実施例4と同様にして表題化合物(0.3 g、48%)を油状物として得た。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 1.43-1.49 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 2.20-2.40 (br, 9H), 2.49-2.54 (m, 3H)。

[0043] 実施例17

(E)-3-(2-フルオロフェニル)-N-[3-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロピル]-2-プロペナミド二塩酸塩(化合物15)の製造。

2-フルオロケイ皮酸(0.39 g、1.5 mmol)、実施例16で得られた化合物(0.24 g、1.5 mmol)、WSC·HCl(0.29 g、1.5 mmol)及び塩化メチレン(4 mL)から、化合物9と同様にして表題化合物(0.11 g、22%)を結晶として得た。

[0044] 実施例18

tert-ブチル4-[2-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロイソインドール-2-イル)エチル]ピペラジン-1-カルボキシレートの製造。

1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン(1.9 g、10 mmol)、N-(2-ブロモエチル)フタルイミド(2.5 g、10 mmol)、炭酸カリウム(2.0 g、15 mmol)及びDMF(30 mL)から、実施例3と同様にして表題化合物(1.8 g、69%)を非晶質固体として得た。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 1.38 (s, 9H), 2.36-2.37 (m, 4H), 2.54 (t, J=6.5 Hz, 2H), 3.20-3.22 (m, 4H), 3.70 (t, J=6.5 Hz, 2H), 7.83-7.89 (m, 4H)。

[0045] 実施例19

tert-ブチル4-(2-アミノエチル)ピペラジン-1-カルボキシレートの製造。

実施例18で得られた化合物(1.8 g、5.0 mmol)、ヒドラジン-水和物(0.5 g、10 mmol)及びエタノール(30 mL)から、実施例4と同様にして表題化合物(0.8 g、72%)を油状物として得た。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 1.39 (s, 9H), 2.29-2.35 (m, 8H), 2.67 (t, J=6.6 Hz, 2H), 3.28-3.30 (m, 2H)。

[0046] 実施例20

(E)-3-(2-フルオロフェニル)-N-[2-(ピペラジン-1-イル)エチル]-2-プロペナミド二塩酸塩(化合物16)の製造。

2-フルオロケイ皮酸 (0.34 g、2.0 mmol)、実施例19で得られた化合物 (0.55 g、2.1 mmol)、WSC・HCl (0.42 g、2.2 mmol) 及び塩化メチレン (20 mL) から、化合物9と同様にして表題化合物 (0.4 g、63%) を結晶として得た。

[0047] 実施例21

tert-ブチル4-[3-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロイソインドール-2-イル)プロピル]ピペラジン-1-カルボキシレートの製造。

1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン (1.0 g、10 mmol)、N-(3-ブromoプロピル)フタルイミド (2.7 g、10 mmol)、炭酸カリウム (2.0 g、15 mmol) 及びDMF (30 mL) から、実施例3と同様にして表題化合物 (1.1 g、38%) を非晶質固体として得た。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 1.36 (s, 9H), 1.72-1.76 (m, 2H), 2.20-2.22 (m, 4H), 2.32 (t, J=6.7 Hz, 2H), 3.33-3.35 (m, 4H), 3.64 (t, J=6.9 Hz, 2H), 7.82-7.88 (m, 4H)。

[0048] 実施例22

tert-ブチル4-(3-アミノプロピル)ピペラジン-1-カルボキシレートの製造。

実施例21で得られた化合物 (4.7 g、13 mmol)、ヒドラジン-水和物 (0.7 g、14 mmol) 及びエタノール (80 mL) から、実施例4と同様にして表題化合物 (2.6 g、87%) を油状物として得た。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 1.39 (s, 9H), 1.73-1.75 (m, 2H), 2.29-2.35 (m, 8H), 2.68 (t, J=6.8 Hz, 2H), 3.28-3.30 (m, 2H)。

[0049] 実施例23

(E)-3-(2-フルオロフェニル)-N-[3-(ピペラジン-1-イル)プロピル]-2-プロペナミド二塩酸塩(化合物17)の製造。

2-フルオロケイ皮酸 (2.6 g、16 mmol)、実施例22で得られた化合物 (4.0 g、16 mmol)、WSC・HCl (3.5 g、18 mmol) 及び塩化メチレン (80 mL) から、化合物9と同様にして表題化合物 (2.6 g、50%) を結晶として得た。

## [0050] 実施例 2 4

(E)-3-(2-フルオロフェニル)-2-プロペノイルクロリドの製造。

2-フルオロケイ皮酸 (25.0 g、0.15 mol) に塩化チオニル (55 mL、0.75 mol) を加え、2時間加熱還流した。溶媒を減圧下で留去して表題化合物 (27.8 g、quant) を油状物として得た。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 6.75 (d, J=15.8 Hz, 1H), 7.13-7.17 (m, 1H), 7.21-7.24 (m, 1H), 7.44-7.47 (m, 1H), 7.54-7.58 (m, 1H), 7.94 (d, J=15.8 Hz, 1H)。

## [0051] 実施例 2 5

(2,5-ジオキソピロリジン-1-イル) (E)-3-(2-フルオロフェニル)-2-プロペノエートの製造。

HOSu (17.3 g、0.15 mol) 及びトリエチルアミン (23 mL、0.17 mol) の塩化メチレン (200 mL) 溶液に、0 °C で実施例 2 4 で得られた化合物 (27.8 g、0.15 mol) の塩化メチレン (200 mL) 溶液を滴下した。室温で19時間かき混ぜた後、反応混合物を水洗し、有機層を少量のシリカゲル存在下、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去して析出した結晶を、ジエチルエーテルを用いて粗結晶 (33.6 g) を得た。粗結晶 (33.6 g) を酢酸エチル (210 mL) から再結晶して表題化合物 (27.5 g、70%) を得た。Mp. 148-149 °C. <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 2.88 (s, 4H), 7.03 (d, J=16.2 Hz, 1H), 7.32-7.38 (m, 2H), 7.58-7.62 (m, 1H), 7.98-8.04 (m, 2H)。

## [0052] 実施例 2 6

(E)-3-(2-フルオロフェニル)-N-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]-2-プロペナミド(化合物 1 8)の製造。

2-イミダゾール-4-イルエチルアミン (4.7 g、18 mmol) の水溶液 (50 mL) に、炭酸水素ナトリウム (4.2 g、50 mmol) を室温に加えた。そのまま30分かき混ぜた後、実施例 2 5 で得られた化合物 (4.7 g、18 mmol) のジオキサン (60 mL) 溶液を滴下し、室温で18時間かき混ぜた。反応混合物を酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマト

グラフィー（クロロホルム：メタノール=4：1）で精製して、表題化合物（1.7 g、36%）を結晶として得た。

化合物19を適当な出発化合物から本化合物と同様にして製造した。

[0053] 実施例27

2-[2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エチル]イソインドール-1,3-ジオンの製造。

1-メチルピペラジン（1.0 g、10 mmol）、N-(2-ブロモエチル)フタルイミド（2.5 g、10 mmol）、炭酸カリウム（2.0 g、15 mmol）及びDMF（30 mL）から、実施例3と同様にして表題化合物（1.6 g、59%）を非晶質固体として得た。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ：2.09 (s, 3H), 2.10-2.40 (m, 8H), 2.51 (t, J=6.5 Hz, 2H), 3.68 (t, J=6.5 Hz, 2H), 7.83-7.89 (m, 4H)。

[0054] 実施例28

2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エチルアミンの製造。

実施例27で得られた化合物（1.6 g、5.9 mmol）、ヒドラジン-水合物（0.6 g、12 mmol）及びエタノール（30 mL）から、実施例4と同様にして表題化合物を油状物として得た。本化合物は精製せずに次の反応に用いた。

[0055] 実施例29

(E)-3-(2-フルオロフェニル)-N-[2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エチル]-2-プロペナミド(化合物20)の製造。

実施例28で得られた化合物（0.21 g、1.5 mmol）、実施例25で得られた化合物（0.39 g、1.5 mmol）、炭酸水素ナトリウム（0.17 g、2.0 mmol）、水（5 mL）及びジオキサン（5 mL）から、化合物18と同様にして表題化合物（0.15 g、34%）を結晶として得た。

[0056] 実施例30

2-(2-イミダゾール-1-イルエチル)イソインドリン1,3-ジオンの製造。

イミダゾール（20 g、0.29 mol）及びN-(2-ブロモエチル)フタルイミド（33g、0.13 mol）のトルエン（400 mL）溶液を、16時間加熱還流した。溶媒を減圧下で留去して得られた残渣に、クロロホルムを加えて、飽和炭酸水素

ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧下で留去して得られた残渣にジエチルエーテルを加えて析出した結晶をろ取して、表題化合物 (20g、64%) を得た。Mp. 155–156 °C. <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 3.92 (t, J=6.1 Hz, 2H), 4.25 (t, J=6.1 Hz, 2H), 6.81 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.83–7.85 (m, 4H)。

[0057] 実施例 3 1

2-イミダゾール-1-イルエチルアミンの製造。

実施例 3 0 で得られた化合物 (2.2 g、9.1 mmol)、ヒドラジン-水合物 (0.7 g、14 mmol) 及びエタノール (40 mL) から、実施例 4 と同様に処理して表題化合物を油状物として得た。本化合物は精製せずに次の反応に用いた。

[0058] 実施例 3 2

(E)-3-(2-フルオロフェニル)-N-[2-(イミダゾール-1-イル)エチル]-2-プロペナミド塩酸塩(化合物 2 1)の製造。

実施例 3 1 で得られた化合物 (0.66 g、5.9 mmol) の塩化メチレン (20 mL) 溶液に、実施例 2 5 で得られた化合物 (2.6 g、10 mmol) の塩化メチレン (30 mL) 溶液を室温で加え、そのまま5時間かき混ぜた。反応混合物を水洗した後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン : 酢酸エチル=3 : 2) で精製した。精製物の塩化メチレン (10 mL) 溶液に、4 mol/L 塩化水素-ジオキサン溶液 (8 mL、HCl 32.0 mmol相当) を室温で滴下した。そのまま1時間かき混ぜた後、溶媒を減圧下で留去して得られた残渣に石油エーテルを加え、表題化合物 (1.3 g、50%) を非晶質固体として得た。

[0059] 実施例 3 3

2-[2-(ベンズイミダゾール-1-イル)エチル]イソインドール-1,3-ジオンの製造。

ベンズイミダゾール (4.7 g、40 mmol) のDMF (150 mL) 溶液に、室温でN-(2-ブロモエチル) フタルイミド (7.6 g、30 mmol) 及び無水炭酸カリウム (6.2 g、45 mmol) を加え、100°Cで18時間かき混ぜた。反応混合物に水を加

え酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去して得られた固体をジエチルエーテルで洗浄し、表題化合物 (2.6 g、30%) を非晶質固体として得た。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 3.98 (t, J=6.1 Hz, 2H), 4.52 (t, J=6.1 Hz, 2H), 7.15-7.18 (m, 2H), 7.53-7.61 (m, 2H), 7.81 (s, 4H), 8.17 (s, 1H)。

[0060] 実施例 3 4

(E)-N-[2-(ベンゾイミダゾール-1-イル)エチル]-3-(2-フルオロフェニル)-2-プロペナミド (化合物 2 2) の製造。

実施例 3 3 で得られた化合物 (2.6 g、8.9 mmol) のエタノール (100 mL) 溶液に、室温でヒドラジーン水和物 (0.8 g、15 mmol) を加え、2時間加熱還流した。析出した結晶をろ去した後、ろ液の溶媒を減圧下で留去して2-(ベンゾイミダゾール-1-イル)エチルアミンを油状物として得た。本化合物は精製せずに次の反応に用いた。2-フルオロケイ皮酸 (1.7 g、10 mmol) の塩化メチレン (80 mL) 懸濁液に、0°Cで本化合物 (1.1 g、7.0 mmol) 及びWSC・HCl (2.3 g、12 mmol) を加え、室温で1時間かき混ぜた。反応混合物を水洗した後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH、n-ヘキサン：酢酸エチル=1：1) で精製して、表題化合物 (0.7 g、33%) を得た。

化合物 2 3 乃至 3 7 を適当な出発化合物から本化合物と同様にして製造した。

[0061] 実施例 3 5

2-[2-(ピラゾール-1-イル)エチル]イソインドール-1,3-ジオンの製造。

水素化ナトリウム (60%油性) (1.4 g、35 mmol) のDMF (100 mL) 溶液に、0°Cでピラゾール (2.0 g、35 mmol) を加え、室温で1時間かき混ぜた。反応混合物に0°CでN-(プロモエチル)フタルアミド (7.6 g、30 mmol) のDMF (50 mL) 溶液を滴下した後、室温で18時間かき混ぜた。反応混合物に水を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去して得られた固体をジエチルエーテル

で洗浄し、表題化合物 (4.0 g、56%) を非晶質固体として得た。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 3.93 (t, J=5.8 Hz, 2H), 4.38 (t, J=5.8 Hz, 2H), 6.15 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.83-7.85 (m, 4H)。

[0062] 実施例 3 6

(E)-3-(2-フルオロフェニル)-N-[2-(ピラゾール-1-イル)エチル]-2-プロペナミド (化合物 3 8) の製造。

実施例 3 5 で得られた化合物 (4.0 g、17 mmol)、ヒドラジーン水和物 (1.0 g、20 mmol) 及びエタノール (200 mL) から化合物 2 2 と同様にして2-(ピラゾール-1-イル)エチルアミンを油状物として得た。本化合物は精製せずに次の反応に用いた。2-フルオロケイ皮酸 (0.7 g、4.0 mmol)、本化合物 (0.5 g、4.0 mmol)、WSC·HCl (1.0 g、5.0 mmol) 及び塩化メチレン (50 mL) から化合物 2 2 と同様にして表題化合物 (0.4 g、9%) を結晶として得た。

[0063] 実施例 3 7

2-[2-( [1, 2, 4] トリアゾール-1-イル)エチル]イソインドール-1, 3-ジオンの製造。

1H-[1, 2, 4] トリアゾール (2.0 g、30 mmol)、N-(2-ブロモエチル) フタルイミド (7.6 g、30 mmol)、無水炭酸カリウム (6.2 g、45 mmol) 及びDMF (150 mL) から実施例 3 3 と同様にして表題化合物 (1.7 g、23%) を非晶質固体として得た。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 3.96 (t, J=5.9 Hz, 2H), 4.46 (t, J=5.9 Hz, 2H), 7.84-7.86 (m, 5H), 8.51 (s, 1H)。

[0064] 実施例 3 8

(E)-3-(2-フルオロフェニル)-N-[2-( [1, 2, 4] トリアゾール-1-イル)エチル]-2-プロペナミド二塩酸塩 (化合物 3 9) の製造。

実施例 3 7 で得られた化合物 (1.5 g、6.0 mmol)、ヒドラジーン水和物 (0.5 g、10 mmol) 及びエタノール (100 mL) から化合物 2 2 と同様にして2-( [1, 2, 4] トリアゾール-1-イル)エチルアミンを油状物として得た。本化合物は精製せずに次の反応に用いた。2-フルオロケイ皮酸 (1.0 g、6.0 mmol)

l)、本化合物 (0.6 g、5.0 mmol)、WSC・HCl (1.5 g、8.0 mmol) 及び塩化メチレン (70 mL) から化合物 22 と同様にして得られた油状物を塩化メチレン (10 mL) に溶かし、4 mol/L 塩化水素-ジオキサン溶液 (13 mL、HCl 52 mmol相当) を室温で滴下した。そのまま3時間かき混ぜた後、溶媒を減圧下で留去して表題化合物 (0.4 g、25%) を非晶質固体として得た。

[0065] 実施例 39

2-[2-( [1, 2, 3] トリアゾール-1-イル) エチル] イソインドール-1, 3-ジオンの製造。

1H-[1, 2, 3] トリアゾール (2.0 g、30 mmol)、N-(2-ブロモエチル) フタルイミド (7.6 g、30 mmol)、無水炭酸カリウム (6.2 g、45 mmol) 及びDMF (150 mL) から実施例 33 と同様にして表題化合物 (3.3 g、45%) を非晶質固体として得た。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 3.99 (t, J=6.0 Hz, 2H), 4.70 (t, J=6.0 Hz, 2H), 7.70 (s, 2H), 7.84-7.85 (m, 4H)。

[0066] 実施例 40

(E)-3-(2-フルオロフェニル)-N-[2-( [1, 2, 3] トリアゾール-1-イル) エチル]-2-プロペナミド (化合物 40) の製造。

実施例 39 で得られた化合物 (3.0 g、12 mmol)、ヒドラジン-水和物 (0.9 g、18 mmol) 及びエタノール (200 mL) から化合物 22 と同様にして2-( [1, 2, 3] トリアゾール-1-イル) エチルアミンを油状物として得た。本化合物は精製せずに次の反応に用いた。2-フルオロケイ皮酸 (1.4 g、9.0 mmol)、本化合物 (0.9 g、8.0 mmol)、WSC・HCl (1.9 g、10 mmol) 及び塩化メチレン (70 mL) から化合物 22 と同様にして表題化合物 (0.4 g、20%) を結晶として得た。

[0067] 実施例 41

1-(2-クロロエチル)-1H-インドールの製造。

水酸化ナトリウム (4.0 g、100 mmol) をアルゴン雰囲気下で微粉末化した後、無水1,2-ジクロロエタン (60 mL)、インドール (3.5 g、30 mmol) 及びテトラ-n-ブチルアンモニウム硫酸水素 (0.7 g、2.0 mmol) を加え、室温で1

時間かき混ぜた後、50°Cで18時間かき混ぜた。反応混合物を水洗し、有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（NH、n-ヘキサン：酢酸エチル=7：3）で精製して、表題化合物（1.3 g、24%）を油状物として得た。<sup>1</sup>H-NMR（DMSO-d<sub>6</sub>） $\delta$ ：3.96（t, J=6.0 Hz, 2H）, 4.52（t, J=6.0 Hz, 2H）, 6.45（d, J=3.2 Hz, 1H）, 7.02-7.05（m, 1H）, 7.12-7.15（m, 1H）, 7.40-7.41（m, 1H）, 7.50-7.56（m, 2H）。

[0068] 実施例 4 2

2-[2-(インドール-1-イル)エチル]イソインドール-1,3-ジオンの製造。

実施例 4 1 で得られた化合物（1.3 g、7.2 mmol）、フタルイミドカリウム（1.7 g、9.0 mmol）及びDMF（130 mL）から実施例 3 3 と同様にして表題化合物（0.9 g、43%）を非晶質固体として得た。<sup>1</sup>H-NMR（DMSO-d<sub>6</sub>） $\delta$ ：3.94（t, J=6.3 Hz, 2H）, 4.45（t, J=6.3 Hz, 2H）, 6.36（s, 1H）, 6.94-6.97（m, 1H）, 7.03-7.06（m, 1H）, 7.28（s, 1H）, 7.40-7.42（m, 1H）, 7.48-7.50（m, 1H）, 7.81（s, 4H）。

[0069] 実施例 4 3

(E)-3-(2-フルオロフェニル)-N-[2-(インドール-1-イル)エチル]-2-プロペナミド（化合物 4 1）の製造。

実施例 4 2 で得られた化合物（0.9 g、3.0 mmol）、ヒドラジン-水和物（0.3 g、6.0 mmol）及びエタノール（50 mL）から化合物 2 2 と同様にして2-(インドール-1-イル)エチルアミンを油状物として得た。本化合物は精製せずに次の反応に用いた。2-フルオロケイ皮酸（0.5 g、3.0 mmol）、本化合物（0.3 g、2.0 mmol）、WSC・HCl（0.8 g、4.0 mmol）及び塩化メチレン（30 mL）から化合物 2 2 と同様にして表題化合物（0.4 g、17%）を結晶として得た

[0070] 実施例 4 4

2-[2-(2-メチルイミダゾール-1-イル)エチル]イソインドール-1,3-ジオンの製造。

2-メチルイミダゾール (3.3 g、40 mmol)、N-(2-ブロモエチル)フタルイミド (7.6 g、30 mmol)、無水炭酸カリウム (6.2 g、45 mmol) 及びDMF (150 mL) から実施例33と同様にして表題化合物 (1.8 g、23%) を非晶質固体として得た。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 2.22 (s, 3H), 3.87 (t, J=6.2 Hz, 2 H), 4.15 (t, J=6.2 Hz, 2H), 6.61 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 7.87 (m, 4H)。

[0071] 実施例45

(E)-3-(2-フルオロフェニル)-N-[2-(2-メチルイミダゾール-1-イル)エチル]-2-プロペナミド (化合物42) の製造。

実施例44で得られた化合物 (1.7 g、6.6 mmol)、ヒドラジン-水合物 (0.5 g、10 mmol) 及びエタノール (100 mL) から化合物22と同様にして2-(2-メチルイミダゾール-1-イル)エタンアミンを油状物として得た。本化合物は精製せずに次の反応に用いた。2-フルオロケイ皮酸 (0.8 g、5.0 mmol)、本化合物 (0.5 g、4.0 mmol)、WSC·HCl (1.3 g、7.0 mmol) 及び塩化メチレン (50 mL) から化合物22と同様にして表題化合物 (0.4 g、32%) を結晶として得た。

[0072] 実施例46

1-(2-クロロエチル)-2-フェニル-1H-イミダゾールの製造。

2-フェニルイミダゾール (10.0 g、69 mmol)、水酸化ナトリウム (9.2 g、213 mmol)、テトラ-n-ブチルアンモニウム硫酸水素 (1.6 g、4.6 mmol)、及び1,2-ジクロロエタン (140 mL) から実施例41と同様にして表題化合物 (5.4 g、38%) を油状物として得た。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 3.93 (t, J=6.0 Hz, 2H), 4.36 (t, J=6.0 Hz, 2H), 7.03 (s, 1H), 7.43-7.59 (m, 4H), 7.59-7.61 (m, 2H)。

[0073] 実施例47

2-[2-(2-イソプロピルイミダゾール-1-イル)エチル]イソインドール-1,3-ジオンの製造。

2-イソプロピルイミダゾール (5.0 g、45 mmol) のDMF (100 mL) 溶液に、

N-(2-ブロモエチル)フタルイミド (12.7 g、50 mmol) 及び無水炭酸カリウム (6.9 g、50 mmol) を加え、100°Cで14時間かき混ぜた。反応混合物を氷水中に注ぎ込み、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧下で留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (PSQ100B、クロロホルム：メタノール=100：1) で精製して、表題化合物 (2.8 g、22%) を油状物として得た。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 1.12 (d, J=6.7 Hz, 6H), 2.90-3.00 (m, 1H), 3.88 (t, J=6.3 Hz, 2H), 4.18 (t, J=6.3 Hz, 2H), 6.68 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 7.84-7.86 (m, 4H)。

[0074] 実施例 4 8

2-(2-イソプロピルイミダゾール-1-イル)エチルアミンの製造。

実施例 4 7 で得られた化合物 (2.7 g、9.5 mmol) のエタノール (80 mL) 溶液に、ヒドラジン-水和物 (0.9 mL、19 mmol) を加え、6時間加熱還流した。反応混合物を室温に冷却して析出した結晶をろ去した。ろ液の溶媒を減圧下で留去して得られた残渣に塩化メチレンを加え、不溶物をろ去した。ろ液の溶媒を減圧下で留去して表題化合物 (1.1 g、77%) を油状物として得た。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 1.18 (d, J=6.8 Hz, 6H), 2.79 (t, J=6.7 Hz, 2H), 3.04-3.07 (m, 1H), 3.83 (t, J=6.7 Hz, 2H), 6.73 (s, 1H), 6.99 (s, 1H)。

[0075] 実施例 4 9

(E)-3-(2-フルオロフェニル)-N-[2-(2-イソプロピルイミダゾール-1-イル)エチル]-2-プロペナミドの製造。

2-フルオロケイ皮酸 (1.1 g、6.7 mmol)、実施例 4 8 で得られた化合物 (1.1 g、7.3 mmol)、WSC·HCl (1.5 g、8.0 mmol) 及び塩化メチレン (80 mL) から化合物 2 2 と同様にして表題化合物 (1.3 g、68%) を油状物として得た。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 1.18 (d, J=6.7 Hz, 6H), 3.00-3.03 (m, 1H), 3.45-3.48 (m, 2H), 4.02 (t, J=6.3 Hz, 2H), 6.70 (d, J=15.9 Hz, 1H), 6.76 (d, J=0.7 Hz, 1H), 7.01 (d, J=0.7 Hz, 1H), 7.26-7.30 (m, 2H), 7.41-7.43 (m, 1H), 7.51 (d, J=15.9 Hz, 1H), 7.63-7.65 (m, 1H), 8.40 (s, 1

H)。

[0076] 実施例 5 0

(E)-3-(2-フルオロフェニル)-N-[2-(2-イソプロピルイミダゾール-1-イル)エチル]-2-プロペナミド塩酸塩 (化合物 4 3) の製造。

実施例 4 9 で得られた化合物 (1.3 g、4.5 mmol) の塩化メチレン (20 mL) 溶液に、室温で 4 mol/L 塩化水素-ジオキサン溶液 (3.3 mL、HCl 13 mmol 相当) を滴下した。1 時間かき混ぜた後、溶媒を減圧下で留去して表題化合物 (1.2 g、83%) を非晶質固体として得た。

[0077] 実施例 5 1

2-[2-(2-フェニルイミダゾール-1-イル)エチル]イソインドール-1,3-ジオンの製造。

実施例 4 6 で得られた化合物 (5.4 g、26 mmol)、フタルイミドカリウム (5.8 g、31 mmol) 及び DMF (130 mL) から実施例 4 7 と同様にして表題化合物 (5.4 g、66%) を油状物として得た。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 3.76 (t, J=5.8 Hz, 2H), 4.39 (t, J=5.8 Hz, 2H), 6.93 (s, 1H), 7.18-7.24 (m, 3H), 7.29 (s, 1H), 7.33-7.35 (m, 2H), 7.70-7.72 (m, 2H), 7.79-7.80 (m, 2H)。

[0078] 実施例 5 2

2-(2-フェニルイミダゾール-1-イル)エチルアミンの製造。

実施例 5 1 で得られた化合物 (5.4 g、17 mmol)、ヒドラジン-水和物 (1.7 mL、34 mmol) 及びエタノール (150 mL) から、実施例 4 8 と同様にして表題化合物 (3.1 g、98%) を油状物として得た。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 2.84 (t, J=6.7 Hz, 2H), 3.98 (t, J=6.7 Hz, 2H), 6.99 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.43-7.49 (m, 3H), 7.62-7.64 (m, 2H)。

[0079] 実施例 5 3

(E)-3-(2-フルオロフェニル)-N-[2-(2-フェニルイミダゾール-1-イル)エチル]-2-プロペナミド (化合物 4 4) の製造。

2-フルオロケイ皮酸 (2.8 g、15 mmol)、実施例 5 2 で得られた化合物 (3

.1 g、17 mmol)、WSC・HCl (3.5 g、18 mmol) 及び塩化メチレン (100 mL) から化合物 22 と同様にして表題化合物 (4.0 g、79%) を結晶として得た。

[0080] 実施例 5 4

2-[3-(イミダゾール-1-イル)プロピル]イソインドール-1,3-ジオンの製造。

N-(3-ブロモプロピル)フタルイミド (5.4 g、20 mmol)、イミダゾール (1.4 g、20 mmol)、無水炭酸カリウム (4.1 g、30 mmol) 及びDMF (100 mL) から実施例 33 と同様にして表題化合物 (2.5 g、49%) を油状物として得た。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 2.01-2.07 (m, 2H), 3.56 (t, J=6.7 Hz, 2H), 4.02 (t, J=7.1 Hz, 2H), 6.87 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.83-7.88 (m, 4H)。

[0081] 実施例 5 5

(E)-3-(2-フルオロフェニル)-N-[3-(イミダゾール-1-イル)プロピル]-2-プロペナミド塩酸塩 (化合物 45) の製造。

実施例 54 で得られた化合物 (2.5 g、10 mmol)、ヒドラジン-水和物 (1.0 g、20 mmol) 及びエタノール (100 mL) から化合物 22 と同様にして3-(イミダゾール-1-イル)プロピルアミンを油状物として得た。本化合物は精製せずに次の反応に用いた。2-フルオロケイ皮酸 (1.7 g、10 mmol)、本化合物 (1.2 g、10 mmol)、WSC・HCl (2.3 g、12 mmol) 及び塩化メチレン (120 mL) から化合物 22 と同様にして遊離型を油状物として得た。遊離型の塩化メチレン (10 mL) 溶液に4 mol/L 塩化水素-ジオキサン溶液 (3.0 mL、HCl 12 mmol相当) を室温で滴下した。そのまま24時間かき混ぜた後、溶媒を減圧下で留去して表題化合物 (0.8 g、26%) を油状物として得た。

[0082] 実施例 5 6

(E)-3-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-2-プロペン酸の製造。

4-フルオロベンズアルデヒド (8.0 g、65 mmol) のピリジン (200 mL) 溶液に、メチルマロン酸 (11.4 g、97 mmol) 及びピペリジン (9.6 mL、97 mmol) を加え、100°Cで16時間かき混ぜた。溶媒を減圧下で留去して得られた残渣に水を加え、希塩酸で酸性にして析出した結晶をろ取した。得られた結晶

をジエチルエーテルに溶かし、10%水酸化ナトリウム水溶液で逆抽出した。水層を希塩酸で酸性にして析出した結晶をろ取して表題化合物 (7.1 g、61%) を得た。Mp. 154-155°C. <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 2.02 (s, 3H), 7.26-7.29 (m, 2H), 7.52-7.59 (m, 3H), 12.55 (s, 1H)。

[0083] 実施例 5 7

(E)-3-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-N-(3-モルホリノプロピル)-2-プロペナミド (化合物 4 6) の製造。

実施例 5 6 で得られた化合物 (2.5 g、14 mmol)、3-モルホリノプロピルアミン (2.2 mL、15 mmol)、WSC・HCl (3.2 g、17 mmol) 及び塩化メチレン (100 mL) から化合物 2 2 と同様にして表題化合物 (2.6 g、60%) を結晶として得た。

[0084] 実施例 5 8

エチル2-ホルミルベンゾエートの製造。

o-フタルアルデヒド酸 (20 g、133 mmol)、ヨードエタン (13 mL、160 mmol)、無水炭酸カリウム (22.1 g、160 mmol) 及びDMF (200 mL) から実施例 4 7 と同様にして表題化合物 (20.9 g、88%) を油状物として得た。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 1.34 (t, J=7.0 Hz, 3H), 4.37 (q, J=7.0 Hz, 2H), 7.77-7.91 (m, 4H), 10.40 (s, 1H)。

[0085] 実施例 5 9

(E)-3-(2-エトキシカルボニルフェニル)-2-プロペン酸の製造。

実施例 5 8 で得られた化合物 (20.8 g、117 mmol) のピリジン (400 mL) 溶液に、マロン酸 (18.3 g、176 mmol) 及びピペリジン (1.2 mL、12 mmol) を室温に加え、2時間加熱還流した。溶媒を減圧下で留去して得られた残渣に水を加え、希塩酸で酸性にした。析出した結晶をろ取し、水洗して表題化合物 (21.0 g、82%) を得た。Mp. 170-171°C. <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 1.34 (t, J=7.0 Hz, 3H), 4.34 (q, J=7.0 Hz, 2H), 6.43 (d, J=15.5 Hz, 1H), 7.53-7.56 (m, 1H), 7.62-7.65 (m, 1H), 7.84-7.89 (m, 2H), 8.24 (d, J=15.5 Hz, 1H), 12.52 (s, 1H)。

## [0086] 実施例 6 0

(E)-3-(2-エトキシカルボニルフェニル)-N-[2-(イミダゾール-1-イル)エチル]-2-プロペナミドの製造。

実施例 5 9 で得られた化合物 (8.0 g、37 mmol)、1-(2-アミノエチル)イミダゾール (4.5 g、40 mmol)、WSC・HCl (8.4 g、44 mmol) 及び塩化メチレン (400 mL) から化合物 2 2 と同様にして表題化合物 (7.3 g、64%) を結晶として得た。Mp. 135-136°C. <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 1.33 (t, J=7.0 Hz, 3H), 3.52 (q, J=7.0 Hz, 2H), 4.11 (t, J=6.0 Hz, 2H), 4.30-4.35 (m, 2H), 6.52 (d, J=15.5 Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.49-7.52 (m, 1H), 7.61-7.68 (m, 3H), 7.84 (d, J=7.5 Hz, 1H), 8.05 (d, J=15.5 Hz, 1H), 8.31 (t, J=5.5 Hz, 1H)。

## [0087] 実施例 6 1

(E)-3-(2-カルボキシフェニル)-N-[2-(イミダゾール-1-イル)エチル]-2-プロペナミド (化合物 4 7) の製造。

実施例 6 0 で得られた化合物 (1.0 g、3.2 mmol) のエタノール (50 mL) 溶液に、室温で 1 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 (4.8 mmol、NaOH 4.8 mmol 相当) を滴下し、50°C で 3 時間かき混ぜた。溶媒を減圧下で留去して得られた残渣に水を加え、ダイアイオン SK-116H<sup>+</sup> フォームで中和した。イオン交換樹脂をミリポアフィルターでろ去した後、ろ液を減圧下で留去して表題化合物 (0.6 g、71%) を非晶質固体として得た。

## [0088] 実施例 6 2

2-[2-(2-ブチルイミダゾール-1-イル)エチル]イソインドール-1,3-ジオンの製造。

2-ブチルイミダゾール (5.0 g、40 mmol)、N-(2-ブロモエチル)フタルイミド (15.4 g、60 mmol)、無水炭酸カリウム (8.4 g、64 mmol) 及び DMF (100 mL) から実施例 4 7 と同様にして表題化合物 (4.6 g、39%) を非晶質固体として得た。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 0.80 (t, J=7.3 Hz, 3H), 1.22-1.26 (m, 2H), 1.52-1.55 (m, 2H), 2.49-2.53 (m, 2H), 3.87 (t, J=6.2 Hz, 2

H), 4.16 (t, J=6.2 Hz, 2H), 6.67 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 7.83-7.87 (m, 4H)。

[0089] 実施例 6 3

2-(2-ブチルイミダゾール-1-イル)エチルアミンの製造。

実施例 6 2 で得られた化合物 (4.0 g、14 mmol)、ヒドラジン-水和物 (1.3 mL、27 mmol) 及びエタノール (80 mL) から実施例 4 8 と同様にして表題化合物 (2.0 g、89%) を油状物として得た。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 0.89 (t, J=7.3 Hz, 3H), 1.32-1.36 (m, 2H), 1.60-1.63 (m, 2H), 2.58-2.61 (m, 2H), 2.78 (t, J=6.7 Hz, 2H), 3.81 (t, J=6.7 Hz, 2H), 6.72 (s, 1H), 7.01 (s, 1H)。

[0090] 実施例 6 4

(E)-N-[2-(2-ブチルイミダゾール-1-イル)エチル]-3-(2-フルオロフェニル)-2-プロペナミドの製造。

2-フルオロケイ皮酸 (1.8 g、11 mmol)、実施例 6 3 で得られた化合物 (2.0 g、12 mmol)、WSC·HCl (2.5 g、13 mmol) 及び塩化メチレン (130 mL) から化合物 2 2 と同様にして表題化合物 (2.0 g、59%) を油状物として得た。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 0.85 (t, J=7.3 Hz, 3H), 1.29-1.34 (m, 2H), 1.59-1.62 (m, 2H), 2.57 (t, J=7.5 Hz, 2H), 3.43-3.46 (m, 2H), 4.00 (t, J=6.2 Hz, 2H), 6.70 (d, J=16.0 Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 7.26-7.30 (m, 2H), 7.40-7.50 (m, 1H), 7.51 (d, J=16.0 Hz, 1H), 7.60-7.70 (m, 1H), 8.39 (s, 1H)。

[0091] 実施例 6 5

(E)-3-(2-フルオロフェニル)-N-[2-(2-ブチルイミダゾール-1-イル)エチル]-2-プロペナミド塩酸塩 (化合物 4 8) の製造。

実施例 6 4 で得られた化合物 (2.0 g、6.3 mmol)、4 mol/L塩化水素-ジオキサン溶液 (4.8 mL、HCl 19 mmol相当) 及び塩化メチレン (30 mL) から化合物 4 3 と同様にして表題化合物 (2.2 g、99%) を非晶質固体として得た。

## [0092] 実施例 6 6

(E)-3-(3-メトキシカルボニルフェニル)-2-プロペン酸の製造。

メチル3-ホルミルベンゾエート (5.0 g、30 mmol)、マロン酸 (4.7 g、45 mmol)、ピペリジン (0.3 g、3.0 mmol) 及びピリジン (100 mL) から実施例 5 9 と同様にして表題化合物 (4.7 g、76%) を結晶として得た。Mp. 195-197°C. <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 3.88 (s, 3H), 6.62 (d, J=16.0 Hz, 1H), 7.55-7.70 (m, 2H), 7.95-8.03 (m, 2H), 8.19 (s, 1H)。

## [0093] 実施例 6 7

(E)-3-(3-メトキシカルボニルフェニル)-N-[2-(イミダゾール-1-イル)エチル]-2-プロペナミドの製造。

実施例 6 6 で得られた化合物 (1.5 g、7.0 mmol)、1-(2-アミノエチル)イミダゾール (0.8 g、6.0 mmol)、WSC·HCl (1.5 g、8.0 mmol) 及び塩化メチレン (50 mL) から、化合物 2 2 と同様にして表題化合物 (1.2 g、33%) を非晶質固体として得た。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 3.52 (t, J=6.0 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 4.10 (t, J=6.0 Hz, 2H), 6.73 (d, J=16.0 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.46-7.62 (m, 3H), 7.83 (t, J=7.7 Hz, 1H), 7.94 (t, J=7.7 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.29 (t, J=5.8 Hz, 1H)。

## [0094] 実施例 6 8

(E)-3-(3-カルボキシフェニル)-N-[2-(イミダゾール-1-イル)エチル]-2-プロペナミド塩酸塩 (化合物 4 9) の製造。

実施例 6 7 で得られた化合物 (0.6 g、2.0 mmol) のメタノール (30 mL) 溶液に、室温で水酸化ナトリウム (0.3 g、7.0 mmol) の水溶液 (50 mL) を加え、80°C で3時間かき混ぜた。反応混合物を希塩酸で酸性とした後、溶媒を減圧下で留去した。残渣をメタノールに溶解し不溶物をろ去した後、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣を塩化メチレン (10 mL) に溶かし、4 mol/L 塩化水素-ジオキサン溶液 (3 mL、HCl 12 mmol相当) を室温で滴下した。そのまま24時間かき混ぜた後、溶媒を減圧下で留去して表題化合物 (0.8 g、99%) を結晶として得た。

## [0095] 実施例 69

(E)-3-(4-メトキシカルボニルフェニル)-2-プロペン酸の製造。

メチル4-ホルミルベンゾエート (5.0 g、30 mmol)、マロン酸 (4.7 g、45 mmol)、ピペリジン (0.3 g、3.0 mmol) 及びピリジン (100 mL) から実施例 59 と同様にして表題化合物 (6.0 g、97%) を結晶として得た。Mp. 246-248°C. <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 3.87 (s, 3H), 6.66 (d, J=16.0 Hz, 1H), 7.64 (d, J=16.0 Hz, 1H), 7.82-7.84 (m, 2H), 7.96-7.98 (m, 2H)。

## [0096] 実施例 70

(E)-3-(4-メトキシカルボニルフェニル)-N-[2-(イミダゾール-1-イル)エチル]-2-プロペナミドの製造。

実施例 69 で得られた化合物 (1.2 g、6.0 mmol)、1-(2-アミノエチル)イミダゾール (0.6 g、5.0 mmol)、WSC·HCl (1.5 g、8.0 mmol) 及び塩化メチレン (50 mL) から化合物 22 と同様にして表題化合物 (1.2 g、80%) を非晶質固体として得た。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 3.51-3.53 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 4.09-4.11 (m, 2H), 6.73 (d, J=16.0 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.48 (d, J=16.0 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.70 (d, J=7.7 Hz, 2H), 7.98 (d, J=7.7 Hz, 2H)。

## [0097] 実施例 71

(E)-3-(4-カルボキシフェニル)-N-[2-(イミダゾール-1-イル)エチル]-2-プロペナミド塩酸塩 (化合物 50) の製造。

実施例 70 で得られた化合物 (1.0 g、3.0 mmol)、水酸化ナトリウム (0.2 g、5.0 mmol)、メタノール (30 mL)、水 (5.0 mL)、塩化メチレン (10 mL) 及び 4 mol/L 塩化水素-ジオキサン溶液 (3.0 mL) から化合物 49 と同様にして表題化合物 (1.2 g、99%) を結晶として得た。

## [0098] 実施例 72

(E)-3-(2-フルオロフェニル)-2-プロペノイルクロリドの製造。

2-フルオロケイ皮酸 (1.0 g、6.0 mmol) の塩化メチレン (50 mL) 溶液に 0°C で塩化オキサリル (3.8 g、30 mmol) を加え、室温で 18 時間かき混ぜた。

溶媒を減圧下で留去して表題化合物 (1.0 g, 91%) を油状物として得た。  
本化合物は精製せずに次の反応に用いた。

[0099] 実施例 7 3

(E)-3-(2-フルオロフェニル)-N-[4-(2H-ピラゾール-3-イル)フェニル]-2-プロペナミド (化合物 5 1) の製造。

5-[4-(アミノフェニル)]-2H-ピラゾール (0.7 g, 4.0 mmol) の無水THF (25 mL) 溶液に0°Cで実施例 7 2 で得られた化合物 (0.5 g, 3.0 mmol) の無水THF (25 mL) 溶液を滴下し、室温で1時間かき混ぜた。反応混合物にメタノール (50 mL) を加え、沈殿物をデカンテーションにより除去した。溶媒を減圧下で留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH、n-ヘキサン：酢酸エチル=1：1) で精製した。目的物を石油エーテルから結晶化して表題化合物 (0.2 g, 25%) を得た。

化合物 5 2 乃至 5 6 を適当な出発化合物から本化合物と同様にして製造した。

[0100] 実施例 7 4

(E)-N-3-モルホリノプロピル)-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-2-プロペナミドの製造。

2-トリフルオロメチルケイ皮酸 (2.5 g, 12 mmol)、3-モルホリノプロピルアミン (1.9 mL, 17 mmol)、WSC・HCl (2.7 g, 14 mmol) 及び塩化メチレン (100 mL) から化合物 2 2 と同様にして表題化合物 (2.8 g, 71%) を油状物として得た。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 1.61-1.64 (m, 2H), 2.29-2.34 (m, 6H), 3.21-3.22 (m, 2H), 3.56-3.58 (m, 4H), 6.68 (d, J=15.5 Hz, 1H), 7.59-7.83 (m, 5H), 8.26 (s, 1H)。

[0101] 実施例 7 5

(E)-N-(3-モルホリノプロピル)-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-2-プロペナミド塩酸塩 (化合物 5 7) の製造。

実施例 7 4 で得られた化合物 (2.8 g, 8.2 mmol) の塩化メチレン (40 mL) 溶液に、室温で4 mol/L塩化水素-ジオキサン溶液 (4.0 mL, HCl 16 mmol

相当)を滴下し、そのまま1時間かき混ぜた。溶媒を減圧下で留去して得られた残渣にジエチルエーテルを加え、析出した結晶をろ取して表題化合物(2.6 g、84%)を得た。

[0102] 実施例 7 6

(E)-2-シアノ-3-(4-フルオロフェニル)-2-プロペン酸の製造。

4-フルオロ安息香酸(10.0 g、81 mmol)のエタノール(200 mL)溶液に、室温でシアノ酢酸(7.2 g、85 mmol)及びピペリジン(9.0 mL、85 mmol)を加え、60°Cで3時間かき混ぜた。溶媒を減圧下で留去して得られた残渣に水を加え、希塩酸で酸性にした。析出した結晶をろ取し、水洗して表題化合物(13.2 g、88%)を得た。Mp. 192-193°C. <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 7.44-7.48 (m, 2H), 8.13-8.16 (m, 2H), 8.37 (s, 1H), 13.85-14.20 (br, 1H)。

[0103] 実施例 7 7

2,5-ジオキソピロリジン-1-イル(E)-2-シアノ-3-(4-フルオロフェニル)-2-プロペノエートの製造。

実施例 7 6 で得られた化合物(5.0 g、26 mmol)、HOSu(4.5 g、39 mmol)、WSC·HCl(7.5 g、39 mmol)及び塩化メチレン(150 mL)から化合物 2 2 と同様にして表題化合物(3.1 g、42%)を結晶として得た。Mp. 159-160 °C. <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 2.91 (s, 4H), 7.51-7.55 (m, 2H), 8.57-8.29 (m, 2H), 8.75 (s, 1H)。

[0104] 実施例 7 8

(E)-2-シアノ-3-(4-フルオロフェニル)-N-(3-モルホリノプロピル)-2-プロペナミド(化合物 5 8)の製造。

実施例 7 7 で得られた化合物(1.0 g、3.5 mmol)のTHF(20 mL)溶液に、室温で3-モルホリノプロピルアミン(1.0 mL、6.9 mmol)のTHF(5.0 mL)溶液を滴下し、そのまま1時間かき混ぜた。析出した結晶をろ去した後、ろ液の溶媒を減圧下で留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(PSQ100B、クロロホルム：メタノール=60：1)で精製して、表題化合物(0.3 g、26%)を結晶として得た。

## [0105] 実施例 79

2-[3-(ピペリジン-1-イル)プロピル]イソインドール-1,3-ジオンの製造。

N-(3-ブロモプロピル)フタルイミド (10.0 g、37 mmol) 及びピペリジン (8.1 mL、82 mmol) のトルエン (300 mL) 溶液を、2時間加熱還流した。溶媒を減圧下で留去して得られた残渣を酢酸エチルに溶かして、水洗した後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (PSQ100B、クロロホルム：メタノール=50：1) で精製して表題化合物 (6.7 g、67%) を油状物として得た。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 1.20-1.30 (m, 6H), 1.71-1.74 (m, 2H), 2.18-2.27 (m, 6H), 3.63 (t, J=6.8 Hz, 2H), 7.82-7.88 (m, 4H)。

## [0106] 実施例 80

[3-(ピペリジン-1-イル)]プロピルアミンの製造。

実施例 79 で得られた化合物 (6.7 g、25 mmol)、ヒドラジン-水和物 (2.4 mL、50 mmol) 及びエタノール (250 mL) から実施例 48 と同様にして表題化合物 (1.9 g、55%) を油状物として得た。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 1.43-1.52 (m, 2H), 1.63-1.70 (m, 6H), 2.34-2.43 (m, 6H), 2.63 (t, J=7.1 Hz, 2H)。

## [0107] 実施例 81

(E)-3-(2-フルオロフェニル)-N-[3-(1-ピペリジル)プロピル]-2-プロペナミド塩酸塩 (化合物 59) の製造。

実施例 80 で得られた化合物 (1.9 g、14 mmol)、2-フルオロケイ皮酸 (2.2 g、13 mmol)、WSC·HCl (3.0 g、16 mmol) 及び塩化メチレン (100 mL) から化合物 22 と同様にして得られた油状物 (3.0 g、10 mmol) を塩化メチレン (80 mL) に溶かし、室温で4 mol/L塩化水素-ジオキサン溶液 (5.2 mL、HCl 21 mmol相当) を滴下し、室温で30分かき混ぜた。析出した結晶をろ取り、ジエチルエーテルで洗浄して表題化合物 (2.9 g、68%) を得た。

## [0108] 実施例 82

2-[3-(チオモルホリン-4-イル)プロピル]イソインドール-1,3-ジオンの製造

。

N-(3-ブロモプロピル)フタルイミド (10.0 g、37 mmol)、チオモルホリン (7.8 mL、82 mmol) 及びトルエン (300 mL) から実施例 79 と同様にして表題化合物 (7.1 g、66%) を油状物として得た。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 1.72-1.74 (m, 2H), 2.31-2.39 (m, 6H), 2.49-2.51 (m, 4H), 3.63 (t, J=6.8 Hz, 2H), 7.83-7.88 (m, 4H)。

[0109] 実施例 83

3-(チオモルホリン-4-イル)プロピルアミンの製造。

実施例 82 で得られた化合物 (7.1 g、25 mmol)、ヒドラジン-水和物 (2.4 mL、49 mmol) 及びエタノール (250 mL) から実施例 48 と同様にして表題化合物 (2.5g、65%) を油状物として得た。<sup>1</sup>H-NMR (MeOD) δ : 1.63-1.68 (m, 2H), 2.41-2.63 (m, 2H), 2.63-2.73 (m, 10H)。

[0110] 実施例 84

(E)-3-(4-フルオロフェニル)-N-(3-チオモルホリノプロピル)-2-プロペナミド (化合物 60) の製造。

実施例 83 で得られた化合物 (2.4 g、15 mmol)、4-フルオロケイ皮酸 (2.3 g、14 mmol)、WSC·HCl (3.2 g、19 mmol) 及び塩化メチレン (100 mL) から化合物 22 と同様にして表題化合物 (2.9 g、67%) を結晶として得た。

[0111] 実施例 85

(E)-3-(2-フルオロフェニル)-N-3-チオモルホリノプロピル]-2-プロペナミドの製造。

実施例 83 で得られた化合物 (2.5 g、16 mmol)、2-フルオロケイ皮酸 (2.4 g、14 mmol)、WSC·HCl (3.3 g、17 mmol) 及び塩化メチレン (100 mL) から化合物 22 と同様にして表題化合物 (3.7 g、84%) を油状物として得た。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 1.59-1.62 (m, 2H), 2.32-2.35 (m, 2H), 2.59-2.62 (m, 8H), 3.17-3.21 (m, 2H), 6.72 (d, J=16.0 Hz, 1H), 7.25-7.30 (m, 2H), 7.42-7.50 (m, 2H), 7.64-7.67 (m, 1H), 8.22 (t, J=5.5 Hz, 1H)。

[0112] 実施例 86

(E)-3-(2-フルオロフェニル)-N-(3-チオモルホリノプロピル)-2-プロペナミド塩酸塩（化合物61）の製造。

実施例85で得られた化合物（3.7 g、12 mmol）、4 mol/L塩化水素-ジオキサン溶液（6.0 mL、HCl 24 mmol相当）及び塩化メチレン（100 mL）から化合物59と同様にして表題化合物（3.7 g、89%）を結晶として得た。

[0113] 実施例87

2-[3-(1,1-ジオキソチオモルホリン-4-イル)プロピル]イソインドール-1,3-ジオンの製造。

N-(3-ブロモプロピル)フタルイミド（10.0 g、37 mmol）、1,1-ジオキソチオオモルホリン（11.1 g、82 mmol）、DIPEA（9.7 mL、56 mmol）及びトルエン（300 mL）から実施例79と同様にして表題化合物（9.9 g、82%）を結晶として得た。Mp. 172-173°C.  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 1.73-1.76 (m, 2H), 2.48-2.51 (m, 2H), 2.80-2.82 (m, 4H), 2.93-2.95 (m, 4H), 3.63-3.66 (m, 2H), 7.83-7.89 (m, 4H)。

[0114] 実施例88

3-(1,1-ジオキソチオモルホリン-4-イル)プロピルアミンの製造。

実施例87で得られた化合物（9.0 g、28 mmol）、ヒドラジン-水和物（2.7 mL、56 mmol）及びエタノール（300 mL）から実施例48と同様にして表題化合物（4.6g、86%）を油状物として得た。 $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 1.46-1.49 (m, 2H), 2.45-2.49 (m, 2H), 2.52-2.55 (m, 2H), 2.83-2.86 (m, 4H), 3.05-3.07 (m, 4H)。

[0115] 実施例89

(E)-N-[3-(1,1-ジオキソ-1,4-チアジナン-4-イル)プロピル]-3-(2-フルオロフェニル)-2-プロペナミドの製造。

実施例88で得られた化合物（2.5 g、13 mmol）、2-フルオロケイ皮酸（2.0 g、12 mmol）、WSC·HCl（2.7 g、14 mmol）及び塩化メチレン（80 mL）から化合物22と同様にして表題化合物（2.6 g、64%）を油状物として得た。 $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 1.60-1.63 (m, 2H), 2.48-2.51 (m, 2H), 2.87-2.8

9 (m, 4H), 3.07-3.09 (m, 4H), 3.19-3.23 (m, 2H), 6.72 (d, J=16.0 Hz, 1H), 7.25-7.30 (m, 2H), 7.42-7.50 (m, 2H), 7.64-7.67 (m, 1H), 8.22 (t, J=5.4 Hz, 1H)。

[0116] 実施例 90

(E)-N-[3-(1,1-ジオキソ-1,4-チアジナン-4-イル)プロピル]-3-(2-フルオロフェニル)-2-プロペナミド塩酸塩 (化合物 62) の製造。

実施例 89 で得られた化合物 (2.6 g、7.7 mmol)、4 mol/L塩化水素-ジオキサン溶液 (4.0 mL、HCl 16 mmol相当) 及び塩化メチレン (60 mL) から化合物 61 と同様にして表題化合物 (2.3 g、79%) を結晶として得た。

[0117] 実施例 91

(E)-N-[3-(1,1-ジオキソ-1,4-チアジナン-4-イル)プロピル]-3-(4-フルオロフェニル)-2-プロペナミドの製造。

実施例 88 で得られた化合物 (2.0 g、10 mmol)、4-フルオロケイ皮酸 (1.5 g、9.2 mmol)、WSC·HCl (2.1 g、11 mmol) 及び塩化メチレン (60 mL) から化合物 22 と同様にして表題化合物 (1.8 g、59%) を油状物として得た。  
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 1.59-1.61 (m, 2H), 2.47-2.50 (m, 2H), 2.86-2.88 (m, 4H), 3.07-3.09 (m, 4H), 3.18-3.22 (m, 2H), 6.56 (d, J=15.8 Hz, 1H), 7.23-7.27 (m, 2H), 7.41 (d, J=15.8 Hz, 1H), 7.61-7.63 (m, 2H), 8.09 (t, J=5.5 Hz, 1H)。

[0118] 実施例 92

(E)-N-[3-(1,1-ジオキソ-1,4-チアジナン-4-イル)プロピル]-3-(4-フルオロフェニル)-2-プロペナミド塩酸塩 (化合物 63) の製造。

実施例 91 で得られた化合物 (1.8 g、5.4 mmol)、4 mol/L塩化水素-ジオキサン溶液 (2.7 mL、HCl 11 mmol相当) 及び塩化メチレン (50 mL) から化合物 58 と同様にして表題化合物 (1.6 g、79%) を結晶として得た。

[0119] 実施例 93

(E)-N-[3-(シクロヘキシルアミノ)プロピル]-3-(2-フルオロフェニル)-2-プロペナミドの製造。

(2,5-ジオキソピロリジン-1-イル) (E)-3-(2-フルオロフェニル)-2-プロペノエート (3.0 g、11 mmol) のTHF (100 mL) 溶液に、0°CでN-シクロヘキシル-1,3-プロパンジアミン (3.9 mL、23 mmol) のTHF (30 mL) 溶液を滴下し、室温で1時間かき混ぜた。析出した結晶をろ去した後、ろ液の溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣を酢酸エチルに溶かして水洗した後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH、クロロホルム) で精製して表題化合物 (2.9 g、84%) を油状物として得た。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 0.96-1.21 (m, 5H), 1.34-1.36 (m, 1H), 1.53-1.59 (m, 3H), 1.64-1.67 (m, 2H), 1.78-1.81 (m, 2H), 2.29-2.32 (m, 1H), 2.51-2.55 (m, 2H), 3.20-3.24 (m, 2H), 6.72 (d, J=16.0 Hz, 1H), 7.25-7.30 (m, 2H), 7.42-7.49 (m, 2H), 7.63-7.67 (m, 1H), 8.24 (t, J=5.5 Hz, 1H)。

[0120] 実施例 9 4

(E)-N-[(3-シクロヘキシルアミノ)プロピル]-3-(2-フルオロフェニル)-2-プロペナミド塩酸塩 (化合物 6 4) の製造。

実施例 9 3 で得られた化合物 (2.9 g、9.6 mmol)、4 mol/L塩化水素-ジオキサン溶液 (4.8 mL、HCl 19 mmol相当) 及び塩化メチレン (80 mL) から化合物 5 9 と同様にして表題化合物 (2.9 g、91%) を結晶として得た。

[0121] 実施例 9 5

(E)-3-(2-フルオロフェニル)-N-(4-グアニジノブチル)-2-プロペナミド塩酸塩 (化合物 6 5) の製造。

化合物 1 4 (1.8 g、8.0 mmol) の塩化メチレン (30 mL) 溶液に、室温で水酸化ナトリウム (0.4 g、10 mmol) 水 (30 mL) 溶液を加え、そのまま1時間かき混ぜた。反応混合物を塩化メチレンで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去して得られた残渣をDMF (10 mL) に溶解した後、室温でN-(1H-ピラゾール-1-イル) グアニジン (1.2 g、8.0 mmol) 及びトリエチルアミン (3.6 g、36 mmol) を加え、72時間かき混ぜた。反応混合物にジエチルエーテル (100 mL) を加え、上層をデカンター

ションにより除去した後、溶媒を減圧下で留去し油状物を得た。得られた残渣に4 mol/L 塩化水素-ジオキサン溶液 (13 mL、HCl 52 mmol相当) を室温で加え、そのまま3時間かき混ぜた。溶媒を減圧下で留去して得られた残渣にメタノール及び塩化メチレンを加え、析出した結晶をろ取して表題化合物 (1.8 g、75%) を得た。

[0122] 実施例 9 6

メチル3-{[(E)-3-(2-フルオロフェニル)-2-プロペノイル]アミノ}プロパノエートの製造。

2-フルオロケイ皮酸 (8.3 g、50 mmol)、3-アミノプロピオン酸メチル塩酸塩 (7.0 g、50 mmol)、WSC・HCl (10.5 g、55 mmol)、トリエチルアミン (6.0 g、60 mmol) 及び塩化メチレン (300 mL) から化合物 2 2 と同様にして表題化合物 (9.7 g、78%) を油状物として得た。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 2.55 (t, J=6.5 Hz, 2H), 3.41 (t, J=6.5 Hz, 2H), 3.62 (s, 3H), 6.72 (d, J=16.0 Hz, 1H), 7.24-7.30 (m, 2H), 7.42-7.51 (m, 2H), 7.63-7.67 (m, 1H)。

[0123] 実施例 9 7

3-{[(E)-3-(2-フルオロフェニル)-2-プロペノイル]アミノ}プロパン酸 (化合物 6 6) の製造。

実施例 9 6 で得られた化合物 (1.0 g、4.0 mmol) のエタノール (160 mL) 溶液に、室温で1 mol/L水酸化ナトリウム水溶液を滴下した。2時間加熱還流した後、不溶物を熱時ろ去した。ろ液の溶媒を減圧下で留去した後、水を加え、希塩酸で酸性にした。析出した結晶をろ取した後、ジエチルエーテルに溶かし、1 mol/L水酸化ナトリウム水溶液で逆抽出した。水層を希塩酸で酸性にして析出した結晶をろ取し、水洗して表題化合物 (950 mg、99%) を得た。

[0124] 実施例 9 8

2-(3-チオモルホリノプロピル)イソインドリン-1,3-ジオンの製造。

N-(3-ブロモプロピル)フタルイミド (39.0 g、0.15 mol) 及びチオモルホ

リン (30 mL) のトルエン (800 mL) 溶液に、室温でN,N-ジイソプロピルエチルアミン (39 mL) を加え、8時間加熱還流した。溶媒を減圧下で留去して得られた残渣に、酢酸エチル (500 mL) を加え水洗した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧下で留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム) で精製して、表題化合物 (37.3 g、88%) を油状物として得た。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 1.70-1.78 (m, 2H), 2.32-2.39 (m, 6H), 2.49-2.51 (m, 4H), 3.61 (t, J=6.8 Hz, 2H), 7.83-7.88 (m, 4H)。

[0125] 実施例 99

2-[3-(1-オキソ-1,4-チアジナン-4-イル)プロピル]イソインドリン-1,3-ジオンの製造。

実施例 98 で得られた化合物 (15.0 g、52 mmol) の塩化メチレン (220 mL) 溶液に、氷冷下でmCPBA (9.8 g、57 mmol) の塩化メチレン (140 mL) 溶液を30分かけて滴下した後、室温で20時間かき混ぜた。反応混合物を飽和亜硫酸水素ナトリウム水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄した後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 50 : 1) で精製して、表題化合物 (5.9 g、37%) を固体として得た。Mp 95-96°C。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 1.70-1.80 (m, 2H), 2.38-2.48 (m, 2H), 2.50-2.64 (m, 6H), 2.77-3.33 (m, 2H), 3.64 (t, J=6.8 Hz, 2H), 7.83-7.88 (m, 4H)。

[0126] 実施例 100

3-(オキソ-1,4-チアジナン-4-イル)プロパン-1-アミンの製造。

実施例 99 で得られた化合物 (5.8 g、19 mmol) のエタノール (180 mL) 溶液に、室温でヒドラジノー水和物 (1.9 mL、38 mmol) を加え、5時間加熱還流した。反応混合物を室温に冷却して析出した固体をろ去した後、ろ液の溶媒を減圧下で留去して得られた残渣に塩化メチレン (50 mL) を加え、不溶物をろ去した。ろ液の溶媒を減圧下で留去して得られた残渣に塩化メチレン

(30 mL) を加え、再度不溶物をろ去した。ろ液の溶媒を減圧下で留去して、表題化合物 (3.3 g、98%) を油状物として得た。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 1.53-1.55 (m, 2H), 2.37-2.50 (m, 2H), 2.57-2.61 (m, 4H), 2.68-2.72 (m, 2H), 2.78-2.85 (m, 4H)。

[0127] 実施例 101

(E)-3-(2-フルオロフェニル)-N-[3-(1-オキソ-1,4-チアジナン-4-イル)プロピル]-2-プロペナミドの製造。

2-フルオロケイ皮酸 (2.8 g、17 mmol) 及び実施例 100 で得られた化合物 (3.3 g、19 mmol) の塩化メチレン (100 mL) 懸濁液に、氷冷下でWSC・HCl (3.9 g、20 mmol) を加え、室温で16時間かき混ぜた。反応混合物を水、飽和食塩水で洗浄した後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム) で精製して、表題化合物 (3.5 g、63%) を油状物として得た。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 1.62-1.64 (m, 2H), 2.38-2.41 (m, 2H), 2.41-2.64 (m, 4H), 2.71-2.87 (m, 4H), 3.19-3.22 (m, 2H), 6.72 (d, J=16.0 Hz, 1H), 7.25-7.03 (m, 2H), 7.42-7.47 (m, 2H), 7.64-7.67 (m, 1H), 8.22 (t, J=5.5 Hz, 1H)。

[0128] 実施例 102

(E)-3-(4-フルオロフェニル)-N-[3-(1-オキソ-1,4-チアジナン-4-イル)プロピル]-2-プロペナミド (化合物 67) の製造。

4-フルオロケイ皮酸 (1.1g、6.5 mmol)、実施例 100 で得られた化合物 (1.3 g、7.2 mmol)、WSC・HCl (1.5 g、7.8 mmol) 及び塩化メチレン (40 mL) から、実施例 101 と同様にして表題化合物 (0.8 g、38%) を固体として得た。

[0129] 実施例 103

(E)-3-(2-フルオロフェニル)-N-[3-(1-オキソ-1,4-チアジナン-4-イル)プロピル]-2-プロペナミド塩酸塩 (化合物 68) の製造。

実施例 101 で得られた化合物 (3.4 g、11 mmol) の塩化メチレン (80 mL

) 溶液に、室温で4 mol/L塩化水素-ジオキサン溶液 (5.3 mL、HCl 21 mmol 相当) を3分かけて滴下し、そのまま1時間かき混ぜた。析出した固体をろ取り、ジエチルエーテルで洗浄して表題化合物 (3.6 g、96%) を得た。

[0130] 実施例 104

tert-ブチルN-[(3-ブロモフェニル)メチル]カルバメートの製造。

3-ブロモベンジルアミン (15.0 g、81 mmol) 及びトリエチルアミン (23 mL、162 mmol) の塩化メチレン (160 mL) 溶液に、氷冷下でBoc<sub>2</sub>O (21.2 g、97 mmol) の塩化メチレン (40 mL) 溶液を20分かけて滴下して、室温で5時間かき混ぜた。反応混合物を水洗した後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去して得られた残渣にn-ヘキサンを加え、析出した固体をろ取りして表題化合物 (19.8 g、92%) を得た。Mp 41-42°C。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 1.39 (s, 9H), 4.12 (d, J=6.1 Hz, 2H), 7.23-7.28 (m, 2H), 7.40-7.42 (m, 3H)。

[0131] 実施例 105

tert-ブチルN-[(3-チオモルホリノフェニル)メチル]カルバメートの製造。

実施例 104 で得られた化合物 (10.0 g、35 mmol) のトルエン (70 mL) 溶液に、アルゴン雰囲気下室温でチオモルホリン (9.9 mL、105 mmol)、酢酸パラジウム (0.8 g、3.5 mmol)、2-(ジ-tert-ブチルホスフィノ)ビフェニル (2.1 g、7.0 mmol) 及びナトリウムtert-ブトキシド (3.7 g、38 mmol) を加え、80°Cで5時間かき混ぜた。反応混合物を室温に冷却して析出した固体をろ去し、ろ液の溶媒を減圧下で留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン：酢酸エチル=5：1) で精製して、表題化合物 (3.1 g、28%) を固体として得た。Mp 62-63°C。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 1.39 (s, 9H), 2.64-2.66 (m, 4H), 3.48-3.50 (m, 4H), 4.06 (d, J=6.1 Hz, 2H), 6.64 (d, J=7.4 Hz, 1H), 6.77-6.79 (m, 2H), 7.12-7.16 (m, 1H), 7.30 (t, J=5.9 Hz, 1H)。

[0132] 実施例 106

(3-チオモルホリノフェニル)メタンアミン二塩酸塩の製造。

実施例 105 で得られた化合物 (1.5 g、4.9 mmol) の塩化メチレン (60 mL) 溶液に、室温で 4 mol/L 塩化水素-ジオキサン溶液 (12 mL、HCl 48 mmol 相当) を 5 分かけて滴下し、そのまま 1 時間かき混ぜた。溶媒を減圧下で留去して得られた残渣にジエチルエーテルを加え、析出した固体をろ取して表題化合物 (1.3 g、98%) を得た。Mp 242-243°C。MS (EI) : m/z 208 [M]<sup>+</sup> (遊離型)。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 2.90-3.10 (m, 4H), 3.67-3.69 (m, 4H), 3.99 (t, J=5.6 Hz, 2H), 7.26-7.28 (m, 1H), 7.41-7.47 (m, 2H), 7.67-7.69 (m, 1H), 8.67 (s, 4H)。

[0133] 実施例 107

(E)-3-(2-フルオロフェニル)-N-[(3-チオモルホリノフェニル)メチル]-2-プロペナミド (化合物 69) の製造。

実施例 106 で得られた化合物 (1.3 g、4.6 mmol)、2-フルオロケイ皮酸 (0.77 g、4.6 mmol)、WSC·HCl (1.0 g、5.1 mmol) 及び塩化メチレン (40 mL) から、実施例 101 と同様にして表題化合物 (1.0 g、61%) を固体として得た。

[0134] 実施例 108

tert-ブチルN-[[3-(1-オキソ-1,4-チアジナン-4-イル)フェニル]メチル}カルバメートの製造。

実施例 105 で得られた化合物 (1.2 g、3.7 mmol)、mCPBA (1.0 g、4.1 mmol) 及び塩化メチレン (20 mL) から、実施例 99 と同様にして表題化合物 (0.9 g、71%) を固体として得た。Mp 94-95°C。MS (EI) : m/z 324 [M]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 1.39 (s, 9H), 2.66-2.69 (m, 2H), 2.88-2.94 (m, 2H), 3.54-3.58 (m, 2H), 3.73-3.78 (m, 2H), 4.08 (d, J=6.1 Hz, 2H), 6.67 (d, J=7.4 Hz, 1H), 6.86-6.88 (m, 2H), 7.16-7.19 (m, 1H), 7.32 (t, J=5.9 Hz, 1H)。

[0135] 実施例 109

[3-(1-オキソ-1,4-チアジナン-4-イル)フェニル]メタンアミン二塩酸塩の製造。

実施例 108 で得られた化合物 (0.9 g、2.6 mmol)、4 mol/L塩化水素—ジオキサン溶液 (6.5 mL、HCl 26 mmol相当) 及び塩化メチレン (30 mL) から、化合物 68 と同様にして表題化合物 (0.75 g、96%) を固体として得た。Mp 213–214°C。MS (EI) : m/z 224 [M]<sup>+</sup> (遊離型)。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 2.73–7.76 (m, 2H), 2.97–3.02 (m, 2H), 3.64–3.67 (m, 2H), 3.83–3.88 (m, 2H), 3.94–4.00 (m, 2H), 6.97 (d, J=7.4 Hz, 1H), 7.11 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.28–7.34 (m, 2H), 8.56 (s, 4H)。

[0136] 実施例 110

(E)-3-(2-フルオロフェニル)-N-{[3-(オキソ-1,4-チアジナン-4-イル)フェニル]メチル}-2-プロペナミド (化合物 70) の製造。

実施例 109 で得られた化合物 (0.74 g、2.5 mmol)、2-フルオロケイ皮酸 (0.41 g、2.5 mmol)、WSC·HCl (0.53 g、2.7 mmol) 及び塩化メチレン (20 mL) から、実施例 101 と同様にして表題化合物 (0.38 g、41%) を固体として得た。

[0137] 実施例 111

(E)-3-(2-フルオロフェニル)-2-メチル-N-[3-(1-オキソ-1,4-チアジナン-4-イル)プロピル]-2-プロペナミドの製造。

実施例 100 で得られた化合物 (2.8 g、16 mmol)、(E)-3-(2-フルオロフェニル)-2-メチル-2-プロペン酸 (2.6 g、14 mmol)、WSC·HCl (3.3 g、17 mmol) 及び塩化メチレン (100 mL) から、実施例 101 と同様にして表題化合物 (3.7 g、75%) を油状物として得た。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 1.64–1.67 (m, 2H), 1.93 (s, 3H), 2.39–2.41 (m, 2H), 2.62–2.65 (m, 2H), 2.71–2.74 (m, 2H), 2.82–2.86 (m, 4H), 3.18–3.22 (m, 2H), 7.18 (s, 3H), 7.23–7.27 (m, 2H), 7.39–7.44 (m, 2H), 8.08 (t, J=5.5 Hz, 1H)。

[0138] 実施例 112

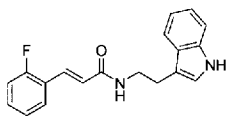
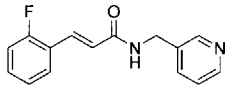
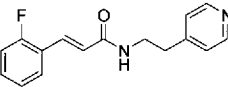
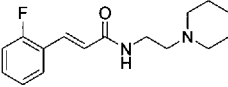
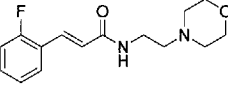
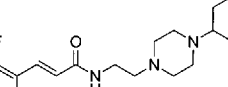
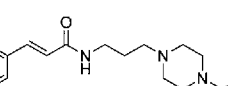
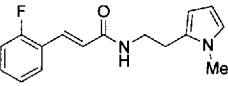
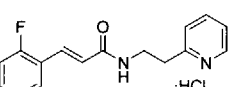
(E)-3-(2-フルオロフェニル)-2-メチル-N-[3-(1-オキソ-1,4-チアジナン-4-イル)プロピル]-2-プロペナミド塩酸塩 (化合物 71) の製造。

実施例 111 で得られた化合物 (3.7 g、11 mmol)、4 mol/L塩化水素—ジ

オキサン溶液 (8.0 mL、HCl 32 mmol相当) 及び塩化メチレン (80 mL) から、実施例 106 と同様にして表題化合物 (3.1 g、76%) を固体として得た。

[0139] 上記で製造して得られた本発明化合物の物性データを表 1 乃至表 8 に示す。

[0140] [表1]

化合物番号	構造式	物性
1		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 2.90 (t, $J=7.4$ Hz, 2H), 3.48-3.52 (m, 2H), 6.75 (d, $J=15.9$ Hz, 1H), 6.99-7.00 (m, 1H), 7.06-7.09 (m, 1H), 7.18 (d, $J=1.4$ Hz, 1H), 7.26-7.30 (m, 2H), 7.34-7.36 (m, 1H), 7.41-7.43 (m, 1H), 7.51-7.58 (m, 2H), 8.35 (s, 1H), 8.36 (t, $J=5.5$ Hz, 1H), 10.83 (s, 1H)
2		Mp. 115-116 ° C. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 4.43 (d, $J=5.9$ Hz, 2H), 6.78 (d, $J=16.0$ Hz, 1H), 7.25-7.31 (m, 2H), 7.36-7.38 (m, 1H), 7.43-7.45 (m, 1H), 7.55 (d, $J=16.0$ Hz, 1H), 7.66-7.71 (m, 2H), 8.47-8.48 (m, 1H), 8.53 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 8.81 (t, $J=5.9$ Hz, 1H)
3		Mp. 95-96 ° C. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 2.82 (t, $J=7.0$ Hz, 2H), 3.47-3.51 (m, 2H), 6.72 (d, $J=16.0$ Hz, 1H), 7.24-7.29 (m, 4H), 7.41-7.45 (m, 1H), 7.50 (d, $J=16.0$ Hz, 1H), 7.63-7.66 (m, 1H), 8.34-8.36 (m, 1H), 8.48 (d, $J=4.9$ Hz, 2H)
4		Mp. 84-85 ° C. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 1.34-1.42 (m, 2H), 1.49-1.51 (m, 4H), 2.35-2.38 (m, 6H), 3.28-3.31 (m, 2H), 6.77 (d, $J=15.9$ Hz, 1H), 7.25-7.31 (m, 2H), 7.42-7.44 (m, 1H), 7.49 (d, $J=15.9$ Hz, 1H), 7.65-7.68 (m, 1H), 8.12-8.14 (m, 1H)
5		Mp. 112-113 ° C. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 2.40-2.42 (m, 6H), 3.30-3.35 (m, 2H), 3.57-3.59 (m, 4H), 6.77 (d, $J=16.0$ Hz, 1H), 7.25-7.30 (m, 2H), 7.41-7.46 (m, 1H), 7.50 (d, $J=16.0$ Hz, 1H), 7.65-7.68 (m, 1H), 8.18 (t, $J=5.5$ Hz, 1H)
6		Mp. 113-114 ° C. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 1.05-1.07 (m, 1H), 1.14-1.20 (m, 4H), 1.54-1.56 (m, 1H), 1.71-1.75 (m, 4H), 2.16-2.18 (m, 1H), 2.36-2.39 (m, 6H), 2.48-2.50 (m, 4H), 3.27-3.30 (m, 2H), 6.76 (d, $J=15.9$ Hz, 1H), 7.24-7.30 (m, 2H), 7.41-7.49 (m, 2H), 7.64-7.67 (m, 1H), 8.14 (t, $J=5.5$ Hz, 1H)
7		Mp. 84-85 ° C. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 1.04-1.19 (m, 5H), 1.54-1.61 (m, 3H), 1.70-1.74 (m, 4H), 2.14-2.16 (m, 1H), 2.26-2.29 (m, 6H), 2.47-2.51 (m, 4H), 3.18-3.21 (m, 2H), 6.71 (d, $J=15.9$ Hz, 1H), 7.24-7.29 (m, 2H), 7.41-7.49 (m, 2H), 7.63-7.66 (m, 1H), 8.24 (t, $J=5.5$ Hz, 1H)
8		Mp. 93-94 ° C. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 2.72 (t, $J=7.5$ Hz, 2H), 3.37-3.41 (m, 2H), 3.52 (s, 3H), 5.81 (d, $J=3.6$ Hz, 1H), 5.86-5.88 (m, 1H), 6.61-6.62 (m, 1H), 6.73 (d, $J=15.9$ Hz, 1H), 7.25-7.30 (m, 2H), 7.42-7.44 (m, 1H), 7.50 (d, $J=15.9$ Hz, 1H), 7.64-7.67 (m, 1H), 8.36 (t, $J=5.6$ Hz, 1H)
9		Mp. 86-87 ° C. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 2.94 (t, $J=7.3$ Hz, 2H), 3.54-3.58 (m, 2H), 6.71 (d, $J=16.0$ Hz, 1H), 7.22-7.30 (m, 4H), 7.41-7.44 (m, 1H), 7.48 (d, $J=16.0$ Hz, 1H), 7.63-7.66 (m, 1H), 7.70-7.73 (m, 1H), 8.51 (d, $J=4.7$ Hz, 1H)

[0141]

[表2]

化合物 番号	構造式	物性
10		Mp. 116–117 ° C. <sup>1</sup> H-NMR (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ : 2.82 (t, <i>J</i> =7.1 Hz, 2H), 3.45–3.49 (m, 2H), 6.72 (d, <i>J</i> =15.9 Hz, 1H), 7.26–7.35 (m, 3H), 7.40–7.46 (m, 1H), 7.49 (d, <i>J</i> =15.9 Hz, 1H), 7.65–7.68 (m, 2H), 8.35 (s, 1H), 8.43–8.47 (m, 2H)
11		Mp. 153–154 ° C. <sup>1</sup> H-NMR (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ : 1.59–1.65 (m, 2H), 2.29–2.34 (m, 6H), 3.19–3.23 (m, 2H), 3.56–3.58 (m, 4H), 6.72 (d, <i>J</i> =15.9 Hz, 1H), 7.25–7.30 (m, 2H), 7.41–7.45 (m, 1H), 7.49 (d, <i>J</i> =15.9 Hz, 1H), 7.64–7.67 (m, 1H), 8.24 (t, <i>J</i> =5.4 Hz, 1H)
12		Mp. 99–100 ° C. <sup>1</sup> H-NMR (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ : 1.56–1.61 (m, 2H), 2.12 (s, 6H), 2.22 (t, <i>J</i> =7.2 Hz, 2H), 3.17–3.21 (m, 2H), 6.72 (d, <i>J</i> =16.0 Hz, 1H), 7.25–7.30 (m, 2H), 7.41–7.44 (m, 1H), 7.48 (d, <i>J</i> =16.0 Hz, 1H), 7.64–7.67 (m, 1H), 8.23 (t, <i>J</i> =5.5 Hz, 1H)
13		Mp. 107–108 ° C. <sup>1</sup> H-NMR (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ : 1.48–1.52 (m, 2H), 1.68–1.70 (m, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.72 (s, 3H), 3.02–3.06 (m, 2H), 3.19–3.23 (m, 2H), 6.79 (d, <i>J</i> =15.9 Hz, 1H), 7.25–7.30 (m, 2H), 7.42–7.44 (m, 1H), 7.50 (d, <i>J</i> =15.9 Hz, 1H), 7.64–7.67 (m, 1H), 8.40–8.50 (m, 1H)
14		Mp. 177–178 ° C. <sup>1</sup> H-NMR (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ : 1.50–1.54 (m, 2H), 1.56–1.60 (m, 2H), 2.78–2.81 (m, 2H), 3.16–3.21 (m, 2H), 6.77 (d, <i>J</i> =15.9 Hz, 1H), 7.25–7.31 (m, 2H), 7.43–7.51 (m, 2H), 7.64–7.67 (m, 1H), 8.41 (t, <i>J</i> =5.6 Hz, 1H)
15		Mp. 133–138 ° C. <sup>1</sup> H-NMR (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ : 1.91–1.97 (m, 2H), 2.82 (s, 3H), 3.18–3.29 (m, 4H), 3.41–3.78 (m, 3H), 6.75 (d, <i>J</i> =16.2 Hz, 1H), 7.25–7.30 (m, 2H), 7.42–7.45 (m, 1H), 7.51 (d, <i>J</i> =16.2 Hz, 1H), 7.64–7.68 (m, 1H), 8.47–8.49 (br, 1H)
16		Mp. 212–213 ° C. <sup>1</sup> H-NMR (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ : 3.31–3.33 (m, 3H), 3.45–3.50 (m, 4H), 3.61–3.64 (m, 3H), 3.70–3.78 (m, 2H), 6.74 (d, <i>J</i> =15.9 Hz, 1H), 7.26–7.29 (m, 2H), 7.43–7.46 (m, 1H), 7.54 (d, <i>J</i> =15.9 Hz, 1H), 7.66–7.69 (m, 1H), 8.71 (t, <i>J</i> =5.2 Hz, 1H), 9.80 (s, 2H)
17		Mp. 143–144 ° C. <sup>1</sup> H-NMR (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ : 1.91–1.97 (m, 2H), 3.17–3.21 (m, 2H), 3.26–3.28 (m, 4H), 3.29–3.51 (m, 4H), 3.67–3.69 (m, 2H), 6.76 (d, <i>J</i> =15.9 Hz, 1H), 7.25–7.30 (m, 2H), 7.42–7.45 (m, 1H), 7.51 (d, <i>J</i> =15.9 Hz, 1H), 7.65–7.68 (m, 1H), 8.51 (t, <i>J</i> =5.7 Hz, 1H), 9.78–9.85 (br, 2H)
18		Mp. 152–153 ° C. <sup>1</sup> H-NMR (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ : 2.70 (t, <i>J</i> =7.4 Hz, 2H), 3.38–3.45 (m, 2H), 6.74 (d, <i>J</i> =15.9 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 7.25–7.30 (m, 2H), 7.41–7.45 (m, 1H), 7.50 (d, <i>J</i> =15.9 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.64–7.67 (m, 1H), 8.32 (t, <i>J</i> =4.7 Hz, 1H)

[0142]

[表3]

化合物 番号	構造式	物性
19		Mp. 128–129 ° C. <sup>1</sup> H-NMR (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ : 2.65 (t, <i>J</i> =7.8 Hz, 2H), 3.31–3.35 (m, 2H), 5.06 (s, 2H), 6.48 (t, <i>J</i> =7.5 Hz, 1H), 6.64 (d, <i>J</i> =7.7 Hz, 1H), 6.76 (d, <i>J</i> =15.9 Hz, 1H), 6.91–6.94 (m, 2H), 7.25–7.30 (m, 2H), 7.42–7.44 (m, 1H), 7.54 (d, <i>J</i> =15.9 Hz, 1H), 7.65–7.68 (m, 1H), 8.42 (t, <i>J</i> =5.6 Hz, 1H)
20		Mp. 88–89 ° C. <sup>1</sup> H-NMR (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ : 1.90–1.92 (m, 2H), 1.96–1.97 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.30–2.33 (m, 4H), 3.55–5.57 (m, 2H), 3.67–3.69 (m, 2H), 7.02 (d, <i>J</i> =15.9 Hz, 1H), 7.24–7.30 (m, 2H), 7.43–7.46 (m, 1H), 7.57–7.62 (m, 2H), 7.95 (t, <i>J</i> =6.4 Hz, 1H)
21		<sup>1</sup> H-NMR (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ : 3.50–3.53 (m, 2H), 4.10 (t, <i>J</i> =5.8 Hz, 2H), 6.71 (d, <i>J</i> =15.9 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.25–7.30 (m, 2H), 7.42–7.44 (m, 1H), 7.50 (d, <i>J</i> =15.9 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.64–7.67 (m, 1H), 8.39–8.40 (m, 1H)
22		Mp. 143–145 ° C. <sup>1</sup> H-NMR (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ : 3.61 (t, <i>J</i> =6.0 Hz, 2H), 4.39 (t, <i>J</i> =6.0 Hz, 2H), 6.65 (d, <i>J</i> =15.9 Hz, 1H), 7.18–7.29 (m, 4H), 7.42–7.50 (m, 2H), 7.62–7.65 (m, 3H), 8.39 (s, 1H)
23		Mp. 113–115 ° C. <sup>1</sup> H-NMR (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ : 3.51 (t, <i>J</i> =6.0 Hz, 2H), 4.10 (t, <i>J</i> =6.0 Hz, 2H), 6.66 (d, <i>J</i> =15.9 Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 7.16 (t, <i>J</i> =6.8 Hz, 2H), 7.32–7.46 (m, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.70–7.75 (m, 1H)
24		Mp. 118–120 ° C. <sup>1</sup> H-NMR (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ : 3.52 (t, <i>J</i> =5.9 Hz, 2H), 4.10 (t, <i>J</i> =5.9 Hz, 2H), 6.74 (d, <i>J</i> =16.0 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.28–7.36 (m, 3H), 7.44 (d, <i>J</i> =16.0 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.59 (s, 1H)
25		Mp. 80–81 ° C. <sup>1</sup> H-NMR (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ : 1.61–1.63 (m, 2H), 2.29–2.34 (m, 6H), 3.19–3.23 (m, 2H), 3.56–3.58 (m, 4H), 6.66 (d, <i>J</i> =15.8 Hz, 1H), 7.19–7.22 (m, 1H), 7.40–7.49 (m, 4H), 8.12 (t, <i>J</i> =5.4 Hz, 1H)
26		Mp. 88–89 ° C. <sup>1</sup> H-NMR (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ : 1.59–1.64 (m, 2H), 2.29–2.34 (m, 6H), 3.19–3.21 (m, 2H), 3.56–3.58 (m, 4H), 6.56 (d, <i>J</i> =15.8 Hz, 1H), 7.23–7.27 (m, 2H), 7.41 (d, <i>J</i> =15.8 Hz, 1H), 7.61–7.63 (m, 2H), 8.10 (s, 1H). <i>Anal.</i> Calcd for C <sub>16</sub> H <sub>21</sub> FN <sub>2</sub> O <sub>2</sub> : C, 65.73; H, 7.24; N, 9.58. Found: C, 65.80; H, 7.20; N, 9.70
27		Mp. 97–99 ° C. <sup>1</sup> H-NMR (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ : 1.58–1.65 (m, 2H), 2.27–2.37 (m, 6H), 3.19–3.32 (m, 2H), 3.57 (t, <i>J</i> =4.6 Hz, 4H), 6.76 (d, <i>J</i> =16.0 Hz, 1H), 7.24–7.29 (m, 1H), 7.42–7.50 (m, 3H)

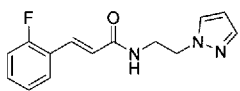
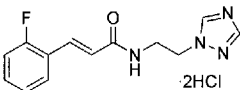
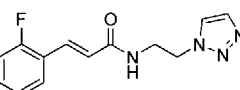
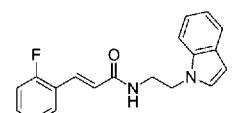
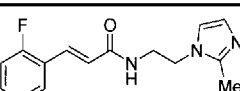
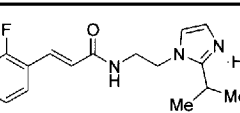
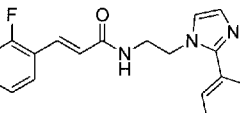
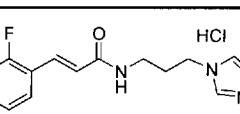
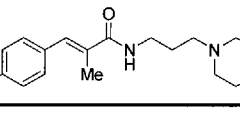
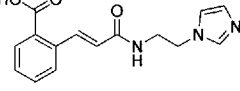
[0143]

[表4]

化合物番号	構造式	物性
28		Mp. 94-95° C. <sup>1</sup> H-NMR (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ : 1.60-1.65 (m, 2H), 2.29-2.34 (m, 6H), 3.19-3.23 (m, 2H), 3.56-3.58 (m, 4H), 6.68 (d, <i>J</i> =16.0 Hz, 1H), 7.15-7.18 (m, 1H), 7.32-7.36 (m, 1H), 7.43 (d, <i>J</i> =16.0 Hz, 1H), 7.70-7.74 (m, 1H), 8.20 (t, <i>J</i> =4.8 Hz, 1H)
29		Mp. 71-72° C. <sup>1</sup> H-NMR (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ : 1.60-1.65 (m, 2H), 2.29-2.34 (m, 6H), 3.20-3.24 (m, 2H), 3.56-3.58 (m, 4H), 6.76 (d, <i>J</i> =15.9 Hz, 1H), 7.27-7.36 (m, 2H), 7.43 (d, <i>J</i> =15.9 Hz, 1H), 7.51-7.53 (m, 1H), 8.24 (s, 1H)
30		Mp. 75-76° C. <sup>1</sup> H-NMR (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ : 1.61-1.64 (m, 2H), 2.29-2.34 (m, 6H), 3.20-3.24 (m, 2H), 3.56-3.58 (m, 4H), 6.86 (d, <i>J</i> =16.1 Hz, 1H), 7.18-7.22 (m, 2H), 7.43-7.49 (m, 2H), 8.36 (s, 1H)
31		Mp. 127-128° C. <sup>1</sup> H-NMR (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ : 1.60-1.64 (m, 2H), 2.28-2.34 (m, 6H), 3.18-3.22 (m, 2H), 3.56-3.58 (m, 4H), 6.37 (d, <i>J</i> =15.8 Hz, 1H), 7.37-7.49 (m, 3H), 7.65-7.69 (m, 1H), 8.11 (t, <i>J</i> =5.3 Hz, 1H)
32		Mp. 102-103° C. <sup>1</sup> H-NMR (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ : 1.62-1.65 (m, 2H), 2.30-2.35 (m, 6H), 3.21-3.25 (m, 2H), 3.56-3.59 (m, 4H), 6.86 (d, <i>J</i> =16.0 Hz, 1H), 7.51 (d, <i>J</i> =16.0 Hz, 1H), 7.65 (d, <i>J</i> =8.1 Hz, 1H), 7.77 (d, <i>J</i> =10.8 Hz, 1H), 7.88-7.91 (m, 1H), 8.35 (t, <i>J</i> =5.5 Hz, 1H)
33		Mp. 223-224° C. <sup>1</sup> H-NMR (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ : 3.04-3.07 (m, 4H), 3.73-3.74 (m, 4H), 6.74 (d, <i>J</i> =15.7 Hz, 1H), 6.92 (d, <i>J</i> =9.0 Hz, 2H), 7.27-7.30 (m, 2H), 7.53-7.58 (m, 3H), 7.66-7.69 (m, 2H), 10.01 (s, 1H)
34		<sup>1</sup> H-NMR (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ : 2.92-2.94 (m, 2H), 3.43-3.45 (m, 2H), 6.75 (d, <i>J</i> =16.0 Hz, 1H), 7.24-7.32 (m, 2H), 7.42-7.48 (m, 1H), 7.53 (d, <i>J</i> =16.0 Hz, 1H), 7.67 (t, <i>J</i> =7.7 Hz, 1H)
35		Mp. 83-84° C. <sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ : 1.78-1.81 (m, 4H), 2.52-2.54 (m, 4H), 2.66 (t, <i>J</i> =6.0 Hz, 2H), 3.48-3.52 (m, 2H), 6.32 (s, 1H), 6.57 (d, <i>J</i> =15.8 Hz, 1H), 7.06-7.15 (m, 2H), 7.29-7.31 (m, 1H), 7.47-7.49 (m, 1H), 7.69 (d, <i>J</i> =15.8 Hz, 1H)
36		Mp. 80-81° C. <sup>1</sup> H-NMR (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ : 1.62-1.65 (m, 8H), 2.65-2.68 (m, 6H), 3.41-3.45 (m, 2H), 6.41 (s, 1H), 6.56 (d, <i>J</i> =15.8 Hz, 1H), 7.06-7.15 (m, 2H), 7.29-7.32 (m, 1H), 7.49-7.53 (m, 1H), 7.69 (d, <i>J</i> =15.8 Hz, 1H)
37		Mp. 123-124° C. <sup>1</sup> H-NMR (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ : 2.72 (t, <i>J</i> =7.4 Hz, 2H), 3.37-3.41 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 6.73 (d, <i>J</i> =15.9 Hz, 1H), 6.87 (d, <i>J</i> =8.5 Hz, 2H), 7.15 (d, <i>J</i> =8.5 Hz, 2H), 7.24-7.29 (m, 2H), 7.42-7.44 (m, 1H), 7.50 (d, <i>J</i> =15.9 Hz, 1H), 7.64-7.66 (m, 1H), 8.27 (s, 1H)

[0144]

[表5]

化合物番号	構造式	物性
38		Mp. 124-126° C. <sup>1</sup> H-NMR (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ: 3.57-3.59 (m, 2H), 4.24 (t, <i>J</i> =6.3 Hz, 2H), 6.23 (s, 1H), 6.70 (d, <i>J</i> =16.1 Hz, 1H), 7.24-7.29 (m, 2H), 7.42-7.51 (m, 3H), 7.63-7.66 (m, 1H), 7.70 (s, 1H)
39		<sup>1</sup> H-NMR (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ: 3.61 (t, <i>J</i> =6.0 Hz, 2H), 4.34 (t, <i>J</i> =6.0 Hz, 2H), 6.69 (d, <i>J</i> =15.9 Hz, 1H), 7.24-7.30 (m, 2H), 7.43-7.50 (m, 2H), 7.65 (t, <i>J</i> =8.9 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.75 (s, 1H)
40		Mp. 110-112° C. <sup>1</sup> H-NMR (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ: 3.64 (t, <i>J</i> =6.0 Hz, 2H), 4.52 (t, <i>J</i> =6.0 Hz, 2H), 6.68 (d, <i>J</i> =16.0 Hz, 1H), 7.24-7.30 (m, 2H), 7.44-7.51 (m, 2H), 7.64-7.80 (m, 2H), 8.13 (s, 1H)
41		Mp. 96-98° C. <sup>1</sup> H-NMR (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ: 3.55 (t, <i>J</i> =6.1 Hz, 2H), 4.31 (t, <i>J</i> =6.1 Hz, 2H), 6.43 (s, 1H), 6.67 (d, <i>J</i> =16.0 Hz, 1H), 7.01-7.14 (m, 2H), 7.24-7.34 (m, 3H), 7.42-7.64 (m, 5H)
42		Mp. 127-129° C. <sup>1</sup> H-NMR (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ: 2.25 (s, 3H), 3.44-3.46 (m, 2H), 4.00 (t, <i>J</i> =6.1 Hz, 2H), 6.69-6.72 (m, 2H), 7.03 (s, 1H), 7.24-7.30 (m, 2H), 7.43-7.65 (m, 3H)
43		<sup>1</sup> H-NMR (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ: 1.36 (d, <i>J</i> =6.9 Hz, 6H), 3.35-3.50 (m, 1H), 3.60-3.70 (m, 2H), 4.31-4.33 (m, 2H), 6.77 (d, <i>J</i> =16.0 Hz, 1H), 7.26-7.30 (m, 2H), 7.47-7.51 (m, 2H), 7.61-7.70 (m, 3H), 8.84 (s, 1H)
44		Mp. 163-164° C. <sup>1</sup> H-NMR (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ: 3.49-3.53 (m, 2H), 4.17 (t, <i>J</i> =6.4 Hz, 2H), 6.65 (d, <i>J</i> =16.0 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 7.25-7.30 (m, 2H), 7.33 (s, 1H), 7.40-7.48 (m, 5H), 7.61-7.66 (m, 3H), 8.40 (t, <i>J</i> =5.6 Hz, 1H)
45		<sup>1</sup> H-NMR (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ: 1.89-1.91 (m, 2H), 3.13-3.18 (m, 2H), 4.00 (t, <i>J</i> =6.9 Hz, 2H), 6.72 (d, <i>J</i> =16.0 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.25-7.30 (m, 2H), 7.43-7.44 (m, 1H), 7.50 (d, <i>J</i> =16.0 Hz, 1H), 7.64-7.66 (m, 2H)
46		Mp. 78-79° C. <sup>1</sup> H-NMR (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ: 1.62-1.65 (m, 2H), 1.99 (s, 3H), 2.30-2.35 (m, 6H), 3.19-3.20 (m, 2H), 3.55-3.58 (m, 4H), 7.18 (s, 1H), 7.23-7.26 (m, 2H), 7.43-7.45 (m, 2H), 8.07 (t, <i>J</i> =5.2 Hz, 1H)
47		<sup>1</sup> H-NMR (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ: 3.50-3.54 (m, 2H), 4.12 (t, <i>J</i> =6.0 Hz, 2H), 6.51 (d, <i>J</i> =15.8 Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.45-7.48 (m, 1H), 7.57-7.60 (m, 1H), 7.64-7.69 (m, 2H), 7.85 (d, <i>J</i> =7.8 Hz, 1H), 8.14 (d, <i>J</i> =15.8 Hz, 1H), 8.31 (t, <i>J</i> =5.1 Hz, 1H)

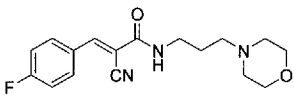
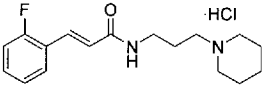
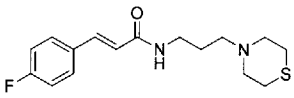
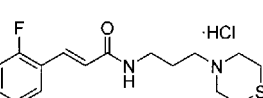
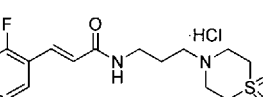
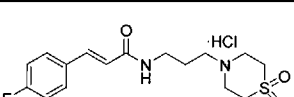
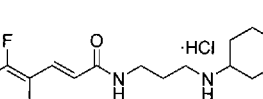
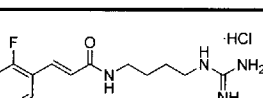
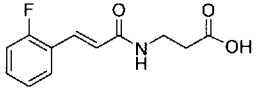
[0145]

[表6]

化合物番号	構造式	物性
48		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{DMSO-}d_6$ ) $\delta$ : 0.85 (t, $J=7.3$ Hz, 3H), 1.30–1.38 (m, 2H), 1.67–1.78 (m, 2H), 2.96 (t, $J=7.8$ Hz, 2H), 3.60–3.68 (m, 2H), 4.30–4.38 (m, 2H), 6.77 (d, $J=16.0$ Hz, 1H), 7.26–7.30 (m, 2H), 7.40–7.51 (m, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.60–7.70 (m, 1H), 7.73 (s, 1H), 8.84 (s, 1H)
49		Mp. 195–197° C. $^1\text{H-NMR}$ ( $\text{DMSO-}d_6$ ) $\delta$ : 3.50–3.54 (m, 2H), 4.10–4.14 (m, 2H), 6.80 (d, $J=16.0$ Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.46 (d, $J=16.0$ Hz, 1H), 7.63–7.66 (m, 3H), 7.94–7.96 (m, 2H)
50		Mp. 237–238° C. $^1\text{H-NMR}$ ( $\text{DMSO-}d_6$ ) $\delta$ : 3.62–3.69 (m, 2H), 4.33–4.40 (m, 2H), 6.80 (d, $J=16.0$ Hz, 1H), 7.46 (d, $J=16.0$ Hz, 1H), 7.66–7.68 (m, 3H), 7.83 (s, 1H), 7.94–7.96 (m, 2H), 9.26 (s, 1H)
51		Mp. 116–118° C. $^1\text{H-NMR}$ ( $\text{DMSO-}d_6$ ) $\delta$ : 6.65 (m, 1H), 6.98 (d, $J=16.0$ Hz, 1H), 7.31–7.80 (m, 9H), 8.17 (s, 1H)
52		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{DMSO-}d_6$ ) $\delta$ : 6.66 (m, 1H), 6.98 (d, $J=16.0$ Hz, 1H), 7.31–7.80 (m, 9H), 8.17 (s, 1H)
53		Mp. 204–206° C. $^1\text{H-NMR}$ ( $\text{DMSO-}d_6$ ) $\delta$ : 6.94–6.99 (m, 2H), 7.30–7.34 (m, 2H), 7.48–7.50 (m, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.70–7.44 (m, 2H), 7.88 (s, 4H), 8.63 (s, 1H)
54		Mp. 185–187° C. $^1\text{H-NMR}$ ( $\text{DMSO-}d_6$ ) $\delta$ : 6.95–7.00 (m, 2H), 7.30–7.34 (m, 2H), 7.53–7.61 (m, 2H), 7.67–7.80 (m, 4H), 8.29 (s, 1H), 8.68 (s, 1H)
55		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{DMSO-}d_6$ ) $\delta$ : 7.00 (d, $J=16.0$ Hz, 1H), 7.16–7.18 (m, 1H), 7.29–7.36 (m, 2H), 7.45–7.51 (m, 1H), 7.64–7.76 (m, 3H), 7.99 (s, 1H), 8.33 (s, 1H)
56		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{DMSO-}d_6$ ) $\delta$ : 6.98 (d, $J=16.0$ Hz, 1H), 7.29–7.35 (m, 2H), 7.44–7.53 (m, 2H), 7.62–7.75 (m, 2H), 8.05 (s, 1H), 8.29 (s, 1H)
57		Mp. 197–198° C. $^1\text{H-NMR}$ ( $\text{DMSO-}d_6$ ) $\delta$ : 1.97–1.99 (m, 2H), 3.04–3.14 (m, 4H), 3.26–3.30 (m, 2H), 3.38–3.42 (m, 2H), 3.81–3.86 (m, 2H), 3.94–3.96 (m, 2H), 6.77 (d, $J=15.5$ Hz, 1H), 7.61–7.62 (m, 1H), 7.70–7.85 (m, 4H), 8.65 (t, $J=5.5$ Hz, 1H), 11.19 (s, 1H)

[0146]

[表7]

化合物番号	構造式	物性
58		Mp. 110-111° C. <sup>1</sup> H-NMR (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ: 1.65-1.68 (m, 2H), 2.31-2.35 (m, 6H), 3.27-3.29 (m, 2H), 3.57-3.59 (m, 4H), 7.42-7.45 (m, 2H), 8.03-8.06 (m, 2H), 8.19 (s, 1H), 8.47 (s, 1H)
59		Mp. 166-167° C. <sup>1</sup> H-NMR (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ: 1.33-1.40 (m, 1H), 1.68-1.96 (m, 7H), 2.80-2.87 (m, 2H), 3.01-3.05 (m, 2H), 3.24-3.28 (m, 2H), 3.38-3.40 (m, 2H), 6.78 (d, <i>J</i> =15.9 Hz, 1H), 7.26-7.31 (m, 2H), 7.42-7.46 (m, 1H), 7.51 (d, <i>J</i> =15.9 Hz, 1H), 7.65-7.68 (m, 1H), 8.59 (d, <i>J</i> =5.3 Hz, 1H), 10.45 (s, 1H)
60		Mp. 121-122° C. MS (EI) m/z: 308 (M <sup>+</sup> ). <sup>1</sup> H-NMR (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ: 1.57-1.63 (m, 2H), 2.32-2.34 (m, 2H), 2.57-2.59 (m, 8H), 3.16-3.20 (m, 2H), 6.56 (d, <i>J</i> =15.8 Hz, 1H), 7.23-7.27 (m, 2H), 7.41 (d, <i>J</i> =15.8 Hz, 1H), 7.60-7.63 (m, 2H), 8.09 (s, 1H)
61		Mp. 178-179° C. <sup>1</sup> H-NMR (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ: 1.92-1.98 (m, 2H), 2.78-2.81 (m, 2H), 3.07-3.13 (m, 4H), 3.24-3.29 (m, 2H), 3.67-3.70 (m, 2H), 6.77 (d, <i>J</i> =16.0 Hz, 1H), 7.26-7.31 (m, 2H), 7.43-7.52 (m, 2H), 7.65-7.68 (m, 1H), 8.56 (t, <i>J</i> =5.6 Hz, 1H), 11.17 (s, 1H)
62		Mp. 252-253° C. <sup>1</sup> H-NMR (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ: 1.96-1.98 (m, 2H), 3.26-3.28 (m, 4H), 3.57-3.62 (m, 4H), 3.87-3.89 (m, 4H), 6.77 (d, <i>J</i> =15.9 Hz, 1H), 7.26-7.31 (m, 2H), 7.44-7.53 (m, 2H), 7.65-7.68 (m, 1H), 8.55 (s, 1H), 12.00-12.20 (br, 1H)
63		Mp. 247-248° C. <sup>1</sup> H-NMR (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ: 1.93-1.99 (m, 2H), 3.24-3.29 (m, 4H), 3.57-3.61 (m, 4H), 3.86-3.88 (m, 4H), 6.62 (d, <i>J</i> =15.8 Hz, 1H), 7.24-7.28 (m, 2H), 7.44 (d, <i>J</i> =15.8 Hz, 1H), 7.63-7.65 (m, 2H), 8.44 (t, <i>J</i> =5.6 Hz, 1H), 12.00-12.25 (br, 1H)
64		Mp. 227-228° C. <sup>1</sup> H-NMR (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ: 1.08-1.38 (m, 5H), 1.59-1.61 (m, 1H), 1.74-1.77 (m, 2H), 1.83-1.89 (m, 2H), 2.03-2.05 (m, 2H), 2.90-2.93 (m, 3H), 3.25-3.29 (m, 2H), 6.77 (d, <i>J</i> =16.0 Hz, 1H), 7.25-7.31 (m, 2H), 7.43-7.45 (m, 1H), 7.51 (d, <i>J</i> =16.0 Hz, 1H), 7.65-7.68 (m, 1H), 8.57 (t, <i>J</i> =5.7 Hz, 1H), 8.93 (s, 2H)
65		Mp. 154-156° C. <sup>1</sup> H-NMR (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ: 1.50 (m, 4H), 3.14 (m, 2H), 3.20 (m, 2H), 6.79 (d, <i>J</i> =16.0 Hz, 1H), 7.26-7.28 (m, 2H), 7.42-7.51 (m, 2H), 7.65 (t, <i>J</i> =7.7 Hz, 1H)
66		Mp. 193-195° C. <sup>1</sup> H-NMR (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ: 2.18 (t, <i>J</i> =7.0 Hz, 2H), 3.33 (t, <i>J</i> =7.0 Hz, 2H), 6.78 (d, <i>J</i> =16.0 Hz, 1H), 7.23-7.28 (m, 2H), 7.41-7.48 (m, 2H), 7.66 (t, <i>J</i> =7.5 Hz, 1H)

[0147]

[表8]

化合物番号	構造式	物性
67		Mp 130-131° C. MS (EI): $m/z$ 324 [M] <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H-NMR (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ: 1.61-1.64 (m, 2H), 2.39 (t, $J=7.0$ Hz, 2H), 2.61-2.64 (m, 2H), 2.71-2.74 (m, 2H), 2.81-2.87 (m, 4H), 3.18-3.22 (m, 2H), 6.57 (d, $J=15.8$ Hz, 1H), 7.23-7.27 (m, 2H), 7.42 (d, $J=15.8$ Hz, 1H), 7.61-7.64 (m, 2H), 8.09 (t, $J=5.5$ Hz, 1H)
68		Mp 182-183° C. MS (EI): $m/z$ 324 [M] <sup>+</sup> (遊離型). <sup>1</sup> H-NMR (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ: 1.97-2.00 (m, 2H), 3.14-3.36 (m, 8H), 3.55-3.61 (m, 4H), 6.77 (d, $J=16.0$ Hz, 1H), 7.25-7.31 (m, 2H), 7.41-7.46 (m, 1H), 7.51 (d, $J=16.0$ Hz, 1H), 7.65-7.68 (m, 1H), 7.54 (t, $J=5.6$ Hz, 1H), 11.57 (s, 1H)
69		Mp 154-155° C. MS (EI): $m/z$ 356 [M] <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H-NMR (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ: 2.65-2.67 (m, 4H), 3.50-3.52 (m, 4H), 4.35 (d, $J=5.9$ Hz, 2H), 6.72 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 6.79-6.83 (m, 2H), 6.87 (s, 1H), 7.16-7.19 (m, 1H), 7.25-7.30 (m, 2H), 7.41-7.44 (m, 1H), 7.54 (d, $J=16.0$ Hz, 1H), 7.64-7.68 (m, 1H), 8.65 (t, $J=5.8$ Hz, 1H)
70		Mp 156-157° C. MS (EI): $m/z$ 372 [M] <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H-NMR (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ: 2.68-2.71 (m, 2H), 2.90-2.94 (m, 2H), 3.57-3.60 (m, 2H), 3.74-3.79 (m, 2H), 4.37 (d, $J=4.6$ Hz, 2H), 6.79-6.82 (m, 2H), 6.90-6.96 (m, 2H), 7.19-7.30 (m, 3H), 7.43-7.44 (m, 1H), 7.54 (d, $J=15.9$ Hz, 1H), 7.66 (t, $J=6.5$ Hz, 1H), 8.66 (s, 1H)
71		Mp 180-181° C. MS (EI): $m/z$ 338 [M] <sup>+</sup> (遊離型). <sup>1</sup> H-NMR (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ: 1.95-2.03 (m, 5H), 3.15-3.37 (m, 6H), 3.56-3.65 (m, 4H), 3.72-3.77 (m, 2H), 7.25-7.28 (m, 3H), 7.39-7.44 (m, 2H), 8.30 (t, $J=5.6$ Hz, 1H), 11.52 (s, 1H)

## [0148] 実施例 1 1 3. 鎮痛効力試験 (1)

本発明化合物をマウスに経口投与して、酢酸ライジング法により鎮痛効力試験を行った。実験動物として4週齢のddY系雄性マウスを予備飼育した後、実験には1群8匹を用いた。本発明化合物は、0.5%(w/v)CMC-Na水溶液に溶解又は懸濁させたものを被験物質として単回経口投与した。また、対照群には0.5%(w/v)CMC-Na水溶液を同様に投与した。投与25分後に0.7%(v/v)酢酸/生理食塩液を10mL/kgで腹腔内投与し、その5分後から10分間のライジング回数を計測した。個体毎の抑制率は次式により求め、群毎に平均値±標準誤差を算出した。

$$\text{抑制率 (\%)} = (\text{対照群の平均ライジング回数} - \text{各個体のライジング回数}) \div \text{対照群の平均ライジング回数} \times 100$$

尚、有意差の検定は、対照群と被験物質投与群との多群間比較にはBartlettの検定を行い、等分散の場合はパラメトリックのDunnettの多重比較検定、不

等分散の場合はノンパラメトリックのDunnettの多重比較検定を用いた。また、用量依存性の検定にはJonckheere-Terpstra検定を用いた。いずれの場合も $P < 0.05$ で有意差有りとした（表中の「\*」で表す）。

上記試験結果の一例を表9に示す。酢酸ライジング法による鎮痛効力試験を行った結果、本発明化合物は優れた鎮痛効果を示した。

[0149]

[表9]

被験物質	被験物質投与量 (mg/kg)	抑制率 (%)
化合物 1	10	46.9±7.6*
	100	62.7±6.0*
化合物 2	10	39.9±10.4*
	100	39.9±10.0*
化合物 3	10	44.4±11.1*
	100	59.0±8.1*
化合物 4	10	47.0±7.8*
	100	49.0±9.2*
化合物 5	10	34.8±10.3
	100	95.7±3.1*
化合物 6	10	29.6±12.8
	100	70.4±6.1*
化合物 7	10	41.5±17.2
	100	68.4±8.0*
化合物 8	10	8.5±13.9
	100	28.1±8.3
化合物 1 1	10	23.2±12.8
	100	68.9±4.5*
化合物 1 2	10	-4.3±12.0
	100	49.4±14.5*
化合物 1 4	10	46.3±11.1
	100	76.8±4.1*
化合物 1 5	10	24.3±12.7
	100	44.1±6.6*
化合物 1 6	10	42.6±9.1*
	100	65.5±8.9*
化合物 1 8	10	54.3±13.2*
	100	62.3±14.6*
化合物 2 1	10	44.5±11.7*
	100	49.7±4.7*

## [0150] 実施例 114. 鎮痛効力試験 (2)

神経障害性疼痛モデルであるChungモデルラットを用いて、鎮痛効力試験を行った。実験動物として9週齢のWistar系雄性ラットを予備飼育した後、KimとChungの方法 (Pain、50巻、355-363頁、1992年) に準じてモデルラットを作製した。すなわち、ペントバルビタール (40 mg/kg, 腹腔内投与) 麻酔下に、ラット左L5脊髄神経を露出してL5後根神経節末梢側を5-0絹糸で強く結紮した。底が金網になっている透明アクリルケージに動物を入れ、von Freyファイラメント (North Coast Medical Inc. 製) を用い、Chaplan等 (J. Neurosci. Method、53巻、55-63頁、1994年) の方法に従い、up-down法により50%反応閾値を算出し、アロディニアの測定を実施した。50%反応閾値は脊髄神経損傷前に2回測定し、閾値が基準外の動物は脊髄神経損傷手術から除外した。脊髄神経損傷14日後以降に50%反応閾値を測定し、1g以上4g未満の閾値を示すものを実験用動物として、各群の50%反応閾値の平均値がほぼ均一になるように1群7又は8匹で群構成した。

[0151] 本発明化合物は、0.5% (w/v) CMC-Na水溶液に溶解又は懸濁させたものを被験物質として単回経口投与した。また、神経損傷対照群には0.5% (w/v) CMC-Na水溶液を同様に投与した。アロディニアの測定は、投与後経時的に行い、作用ピーク時における各群の50%反応閾値 (平均値±標準誤差) を算出した。尚、有意差の検定は、神経損傷対照群と被験物質投与群との多群間比較にはBartlettの検定を行い、等分散の場合はパラメトリックのDunnettの多重比較検定、不等分散の場合はノンパラメトリックのDunnettの多重比較検定を用い、いずれの場合も $P < 0.05$ で有意差有りとした (表中の「\*」で表す)。

[0152] 試験結果の一例を表10乃至12に示す。神経障害性疼痛モデルであるChungモデルラットを用いた鎮痛効力試験を行った結果、本発明化合物は有意な優れた鎮痛効果を示した。

[0153]

[表10]

被験物質	被験物質 投与量 (mg/kg)	測定時点 (分)	50%反応閾値 (g)			
			神経損傷対照群		被験物質投与群	
			投与前	投与後	投与前	投与後
化合物 1	1	90	2.79±0.22	3.13±0.22	2.79±0.08	6.71±1.33
	10				2.74±0.06	14.06±0.61*
化合物 2	1	30	2.85±0.21	3.51±0.30	2.87±0.15	4.85±0.78
	10				2.84±0.16	7.76±1.30*
化合物 3	1	90	2.81±0.00	3.32±0.39	2.79±0.08	6.74±1.04*
	10				2.81±0.00	10.06±1.60*
化合物 4	1	30	2.75±0.23	3.08±0.33	2.74±0.06	3.98±0.21
	10				2.74±0.06	7.35±0.95*
化合物 5	1	90	2.69±0.11	2.97±0.32	2.98±0.13	4.91±0.73
	10				2.98±0.13	8.68±1.91*
化合物 6	1	90	2.68±0.08	3.92±0.39	2.69±0.12	10.87±1.24*
	10				2.74±0.06	14.06±0.61*
化合物 7	1	90	2.68±0.08	3.92±0.39	2.69±0.12	9.05±1.80
	10				2.72±0.06	12.70±1.16*
化合物 8	1	90	2.96±0.11	2.97±0.32	2.94±0.13	4.37±0.53
	10				2.96±0.15	5.57±1.18*
化合物 11	1	60	2.69±0.24	3.41±0.22	2.63±0.18	11.69±1.80*
	10				2.67±0.14	14.27±0.73*
化合物 12	1	60	2.85±0.21	3.60±0.51	2.87±0.15	4.64±0.70
	10				2.87±0.15	5.00±1.17
化合物 14	1	60	2.69±0.24	3.41±0.22	2.63±0.18	12.38±1.15*
	10				2.74±0.23	13.61±0.96*
化合物 15	1	90	2.85±0.21	3.50±0.23	2.82±0.19	7.45±1.95*
	10				2.85±0.05	7.43±1.63*
化合物 16	1	90	2.68±0.08	3.92±0.39	2.67±0.14	5.48±0.82
	10				2.67±0.14	7.48±1.30
化合物 18	1	90	2.69±0.11	2.97±0.32	2.94±0.13	10.92±1.33*
	10				2.94±0.13	11.44±1.95*
化合物 21	0.1	90	2.81±0.00	3.72±0.22	2.81±0.00	6.04±0.89
	0.3				2.81±0.00	8.80±1.42*
	1				2.81±0.00	11.78±1.20*

[0154]

[表11]

被験物質	被験物質 投与量 (mg/kg)	測定時点 (分)	50%反応閾値 (g)			
			神経損傷対照群		被験物質投与群	
			投与前	投与後	投与前	投与後
化合物 23	1	90	2.74±0.06	3.48±0.40	2.74±0.06	8.22±1.43*
	10				2.74±0.06	9.81±1.27*
化合物 24	1	60	2.74±0.06	3.12±0.27	2.74±0.06	4.63±0.36
	10				2.74±0.06	7.85±0.99*
化合物 25	1	60	2.81±0.00	2.68±0.34	2.81±0.00	8.17±1.09*
	10				2.81±0.00	9.68±1.20*
化合物 26	1	60	2.74±0.13	3.19±0.27	2.74±0.06	10.25±1.07*
	10				2.74±0.06	14.33±0.67*
化合物 28	1	60	2.74±0.13	3.19±0.27	2.81±0.00	8.44±1.81*
	10				2.81±0.00	12.05±1.44*
化合物 29	1	60	2.81±0.00	2.68±0.34	2.81±0.00	5.10±0.42
	10				2.81±0.00	10.51±1.15*
化合物 33	1	60	2.74±0.06	3.12±0.31	2.81±0.00	8.93±1.46*
	10				2.81±0.00	9.35±2.10*
化合物 38	1	90	2.77±0.11	2.45±0.17	2.74±0.06	2.74±0.23
	10				2.81±0.00	4.06±0.52*
化合物 39	1	90	2.77±0.11	2.45±0.17	2.81±0.00	3.55±0.59
	10				2.81±0.00	4.05±0.48*
化合物 40	1	60	2.79±0.08	3.07±0.25	2.81±0.00	3.61±0.41
	10				2.81±0.00	5.86±1.17*
化合物 42	1	30	2.77±0.11	2.68±0.08	2.81±0.00	2.60±0.32
	10				2.81±0.00	4.24±0.35*
化合物 45	1	90	2.74±0.13	3.39±0.25	2.81±0.00	8.81±1.05*
	10				2.81±0.00	12.23±1.10*
化合物 46	1	30	2.74±0.06	2.58±0.20	2.81±0.00	7.51±1.60*
	10				2.81±0.00	8.70±1.43*
化合物 47	1	60	2.74±0.06	3.12±0.27	2.81±0.00	10.58±1.74*
	10				2.81±0.00	13.58±0.67*
化合物 52	1	30	2.75±0.23	2.93±0.33	2.63±0.18	7.42±1.14*
	10				2.67±0.14	9.12±2.00*

[0155]

[表12]

被験物質	被験物質 投与量 (mg/kg)	測定時点 (分)	50%反応閾値 (g)			
			神経損傷対照群		被験物質投与群	
			投与前	投与後	投与前	投与後
化合物 54	1	30	2.75±0.23	2.93±0.33	2.67±0.14	5.18±0.81
	10				2.74±0.17	11.20±1.19*
化合物 60	1	30	2.72±0.15	3.02±0.44	2.72±0.09	4.03±0.54
	10				2.72±0.09	8.45±1.01*
化合物 61	1	60	2.79±0.22	2.86±0.28	2.74±0.06	10.64±1.38*
	10				2.72±0.09	11.81±1.47*
化合物 62	1	90	2.63±0.25	3.23±0.37	2.66±0.25	6.17±1.33
	10				2.68±0.23	9.22±1.28*
化合物 63	1	90	2.72±0.15	3.30±0.30	2.74±0.06	3.60±0.35
	10				2.78±0.02	6.74±0.62*
化合物 65	1	60	2.74±0.06	3.12±0.41	2.74±0.06	5.01±0.52*
	10				2.81±0.00	5.24±0.47*
化合物 67	1	60	2.75±0.23	3.14±0.22	2.72±0.09	10.63±1.23*
	10				2.68±0.08	10.71±2.13*
化合物 68	1	90	2.63±0.25	3.23±0.37	2.68±0.23	9.04±1.17*
	10				2.60±0.13	11.25±0.94*
化合物 69	1	60	2.62±0.29	2.30±0.26	2.59±0.21	3.68±0.40*
	10				2.61±0.20	4.35±0.51*
化合物 70	1	60	2.62±0.29	2.30±0.26	2.61±0.14	4.09±0.34*
	10				2.63±0.18	3.41±0.31*

### 産業上の利用可能性

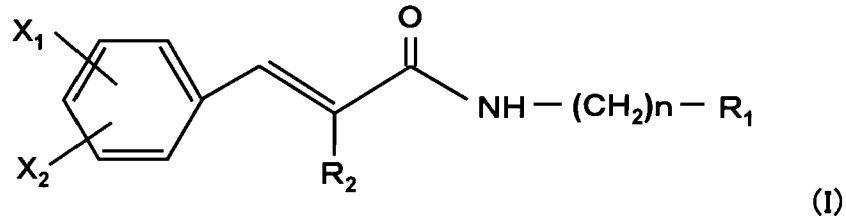
[0156] 上記の各種鎮痛効果試験に示されるように、本発明ケイ皮酸アミド誘導体は侵害受容性疼痛モデル動物だけでなく、神経障害性疼痛モデル動物に対しても優れた鎮痛作用を示す化合物である。従って、本発明化合物は、種々の急性又は慢性疼痛疾患や、非ステロイド性消炎鎮痛薬 (NSAIDs) 等の鎮痛薬が効き難い反射性交感神経性ジストロフィー、帯状疱疹後神経痛、糖尿病性ニューロパチー等の神経障害性疼痛疾患等を治療するための薬剤として非常に有用である。

## 請求の範囲

[請求項1]

一般式 (I) :

[化1]



〔式中、nは0乃至4の整数を表し、

X<sub>1</sub>及びX<sub>2</sub>は、同一又は異なって、水素、フッ素、トリフルオロメチル又はカルボキシを表すが、X<sub>1</sub>及びX<sub>2</sub>のいずれか一方は水素以外の置換基を表し、

R<sub>1</sub>は、

- ・炭素数1乃至6のアルキル又はフェニルで置換されていてもよいイミダゾリル、
- ・炭素数1乃至4のアルキルで置換されていてもよいピロリル、
- ・アミノ、炭素数1乃至4のアルコキシ、ピラゾリル、イソキサゾリル又はモルホリノで置換されたフェニル、
- ・オキソで置換されていてもよいチオモルホリノで置換されたフェニル、
- ・炭素数1乃至4のアルキル又はシクロヘキシルで置換されていてもよいピペラジノ、
- ・1又は2のオキソで置換されていてもよいチオモルホリノ、
- ・1又は2の炭素数1乃至4のアルキルで置換されていてもよいアミノ、或いは
- ・グアニジノ、ベンゾイミダゾリル、インダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、ピリジル、ピロリジニル、ピペリジノ、ヘキサメチレンイミノ、モルホリノ及びシクロヘキシルアミノから選ばれるいずれか

一つの置換基を表し、

$R_2$ は水素、シアノ又は炭素数 1 乃至 4 のアルキルを表す。

但し、 $n=0$ の場合  $R_1$ はモルホリノで置換されたフェニル以外の置換基を表し、 $n=1$ の場合  $R_1$ はピリジル以外の置換基を表し、 $R_1$ がモルホリノで $R_2$ が水素の場合、 $X_1$ 及び $X_2$ の一方が水素のとき他方はフッ素以外の置換基を表す。]

で表される化合物又はその薬学的に許容される塩。

[請求項2]  $R_2$ が水素である請求項 1 記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

[請求項3]  $X_1$ 及び $X_2$ のいずれか一方が水素であり他方がフッ素である請求項 2 記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

[請求項4]  $R_1$ が炭素数 1 乃至 6 のアルキル又はフェニルで置換されていてもよいイミダゾリルである請求項 3 記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

[請求項5]  $R_1$ が炭素数 1 乃至 4 のアルキルで置換されていてもよいピロリルである請求項 3 記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

[請求項6]  $R_1$ がアミノ、炭素数 1 乃至 4 のアルコキシ、ピラゾリル、イソキサゾリル又はモルホリノで置換されたフェニルである請求項 3 記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

[請求項7] オキソで置換されていてもよいチオモルホリノで置換されたフェニルである請求項 3 記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

[請求項8]  $R_1$ が炭素数 1 乃至 4 のアルキル又はシクロヘキシルで置換されていてもよいピペラジノである請求項 3 記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

[請求項9]  $R_1$ が1又は2のオキソで置換されていてもよいチオモルホリノである請求項 3 記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

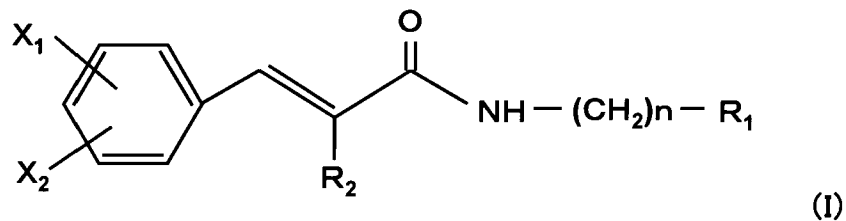
[請求項10]  $R_1$ が1又は2の炭素数 1 乃至 4 のアルキルで置換されていてもよいアミノである請求項 3 記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

[請求項11]  $R_1$ がグアニジノ、ベンゾイミダゾリル、インダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、ピリジル、ピロリジニル、ピペリジノ、ヘキサメチレンイミノ、モルホリノ及びシクロヘキシルアミノから選ばれるいずれか一つの置換基である請求項3記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

[請求項12]  $R_1$ がピラゾリル、トリアゾリル、ピペリジノ及びモルホリノから選ばれるいずれか一つの置換基である請求項11記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

[請求項13] 一般式 (I) :

[化2]



〔式中、 $n$ は0乃至4の整数を表し、

$X_1$ 及び $X_2$ は、同一又は異なって、水素、フッ素、トリフルオロメチル又はカルボキシを表すが、 $X_1$ 及び $X_2$ のいずれか一方は水素以外の置換基を表し、

$R_1$ は、

- ・炭素数1乃至6のアルキル又はフェニルで置換されていてもよいイミダゾリル、
- ・炭素数1乃至4のアルキルで置換されていてもよいピロリル、
- ・アミノ、炭素数1乃至4のアルコキシ、ピラゾリル、イソオキサゾリル又はモルホリノで置換されたフェニル、
- ・オキソで置換されていてもよいチオモルホリノで置換されたフェニル、
- ・炭素数1乃至4のアルキル又はシクロヘキシルで置換されていてもよいピペラジノ、

- ・ 1又は2のオキソで置換されていてもよいチオモルホリノ、
- ・ 1又は2の炭素数1乃至4のアルキルで置換されていてもよいアミノ、  
或いは
- ・ カルボキシ、グアニジノ、インドリル、ベンゾイミダゾリル、インダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、ピリジル、ピロリジニル、ピペリジノ、ヘキサメチレンイミノ、モルホリノ及びシクロヘキシルアミノから選ばれるいずれか一つの置換基を表し、  
R<sub>2</sub>は水素、シアノ又は炭素数1乃至4のアルキルを表す。]

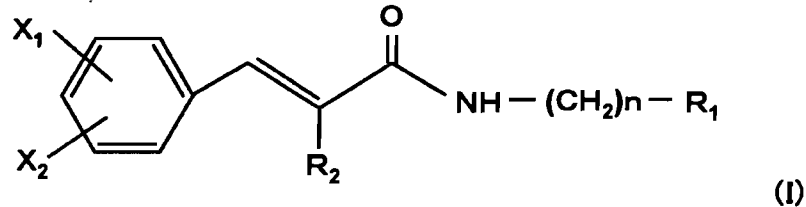
で表される化合物及びその薬学的に許容される塩の少なくとも一種を有効成分として含有する医薬。

- [請求項14] 鎮痛薬である請求項13に記載の医薬。
- [請求項15] 鎮痛薬が慢性疼痛治療薬である請求項14に記載の医薬。
- [請求項16] 慢性疼痛治療薬が腰痛、関節痛又は神経障害性疼痛の治療薬である請求項15に記載の医薬。
- [請求項17] 鎮痛薬が神経障害性疼痛の治療薬である請求項14に記載の医薬。
- [請求項18] 経口剤である請求項13乃至17のいずれか1項に記載の医薬。
- [請求項19] 注射剤である請求項13乃至17のいずれか1項に記載の医薬。

補正された請求の範囲  
[2014年4月25日(25.04.2014)国際事務局受理]

[請求項1] (補正後) 一般式 (I) :

[化1]



[式中、nは0乃至4の整数を表し、

X<sub>1</sub>及びX<sub>2</sub>は、同一又は異なって、水素、フッ素、トリフルオロメチル又はカルボキシを表すが、X<sub>1</sub>及びX<sub>2</sub>のいずれか一方は水素以外の置換基を表し、

R<sub>1</sub>は、

- ・炭素数1乃至6のアルキル又はフェニルで置換されたイミダゾリル
  - 、
  - ・炭素数1乃至4のアルキルで置換されていてもよいピロリル、
  - ・アミノ、イソキサゾリル又はモルホリノで置換されたフェニル、
  - ・オキソで置換されていてもよいチオモルホリノで置換されたフェニル、
  - ・炭素数1乃至4のアルキル又はシクロヘキシルで置換されたピペラジノ、
  - ・1又は2のオキソで置換されていてもよいチオモルホリノ、或いは
  - ・グアニジノ、インダゾリル及びシクロヘキシルアミノから選ばれる
- いずれか一つの置換基を表し、

R<sub>2</sub>は水素、シアノ又は炭素数1乃至4のアルキルを表す。

但し、n=0の場合R<sub>1</sub>はモルホリノで置換されたフェニル以外の置換基を表す。]

で表される化合物又はその薬学的に許容される塩。

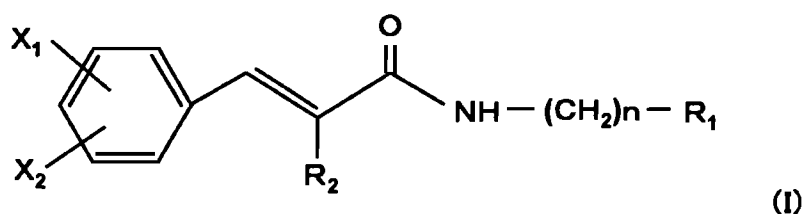
- [請求項2] (補正後)  $R_2$ が水素で、 $X_1$ 及び $X_2$ のいずれか一方が水素であり他方がフッ素である請求項1記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。
- [請求項3] (補正後)  $R_1$ が炭素数1乃至6のアルキル又はフェニルで置換されたイミダゾリルである請求項2記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。
- [請求項4] (補正後)  $R_1$ が炭素数1乃至4のアルキルで置換されていてもよいピロリルである請求項2記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。
- [請求項5] (補正後)  $R_1$ がアミノ、イソキサゾリル又はモルホリノで置換されたフェニルである請求項2記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。
- [請求項6] (補正後) オキソで置換されていてもよいチオモルホリノで置換されたフェニルである請求項2記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。
- [請求項7] (補正後)  $R_1$ が炭素数1乃至4のアルキル又はシクロヘキシルで置換されたピペラジノである請求項2記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。
- [請求項8] (補正後)  $R_1$ が1又は2のオキソで置換されていてもよいチオモルホリノである請求項2記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。
- [請求項9] (補正後)  $R_1$ がグアニジノ、インダゾリル及びシクロヘキシルアミノから選ばれるいずれか一つの置換基である請求項2記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。
- [請求項10] (追加) (E)-N-[2-(4-シクロヘキシルピペラジン-1-イル)エチル]-3-(2-フルオロフェニル)-2-プロペナミド、(E)-N-[3-(4-シクロヘキシルピペラジン-1-イル)プロピル]-3-(2-フルオロフェニル)-2-プロペナミド、(E)-3-(2-フルオロフェニル)-N-[3-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロピル]-2-プロペナミド、(E)-3-(2-フルオロフェニル)-N-[3-(イソキサゾール-5-イル)フェニル]-2-プロペナミド、(E)-3-(4-フルオロフェニル)-N-(3-チオモルホリノプロピル)-2-プロペナミド、(

(E)-3-(2-フルオロフェニル)-N-(3-チオモルホリノプロピル)-2-プロペナミド、(E)-N-[3-(1,1-ジオキソ-1,4-チアジナン-4-イル)プロピル]-3-(2-フルオロフェニル)-2-プロペナミド、(E)-N-[3-(1,1-ジオキソ-1,4-チアジナン-4-イル)プロピル]-3-(4-フルオロフェニル)-2-プロペナミド、(E)-3-(4-フルオロフェニル)-N-[3-(1-オキソ-1,4-チアジナン-4-イル)プロピル]-2-プロペナミド及び(E)-3-(2-フルオロフェニル)-N-[3-(1-オキソ-1,4-チアジナン-4-イル)プロピル]-2-プロペナミドからなる群から選択される請求項1に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

[請求項11] (追加) (E)-3-(4-フルオロフェニル)-N-(3-チオモルホリノプロピル)-2-プロペナミド、(E)-3-(2-フルオロフェニル)-N-(3-チオモルホリノプロピル)-2-プロペナミド、(E)-3-(4-フルオロフェニル)-N-[3-(1-オキソ-1,4-チアジナン-4-イル)プロピル]-2-プロペナミド及び(E)-3-(2-フルオロフェニル)-N-[3-(1-オキソ-1,4-チアジナン-4-イル)プロピル]-2-プロペナミドからなる群から選択される請求項1に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

[請求項12] (補正後) 一般式(1) :

[化2]



[式中、nは0乃至4の整数を表し、

X<sub>1</sub>及びX<sub>2</sub>は、同一又は異なって、水素、フッ素、トリフルオロメチル又はカルボキシを表すが、X<sub>1</sub>及びX<sub>2</sub>のいずれか一方は水素以外の置換基を表し、

R<sub>1</sub>は、

・炭素数1乃至6のアルキル又はフェニルで置換されていてもよい

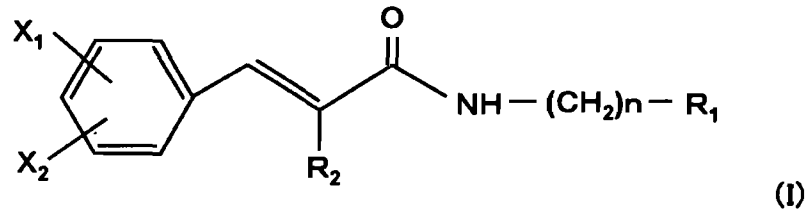
ミダゾリル、

- ・炭素数 1 乃至 4 のアルキルで置換されていてもよいピロリル、
  - ・アミノ、炭素数 1 乃至 4 のアルコキシ、ピラゾリル、イソオキサゾリル又はモルホリノで置換されたフェニル、
  - ・オキソで置換されていてもよいチオモルホリノで置換されたフェニル、
  - ・炭素数 1 乃至 4 のアルキル又はシクロヘキシルで置換されていてもよいピペラジノ、
  - ・1又は2のオキソで置換されていてもよいチオモルホリノ、或いは
  - ・アミノ、カルボキシ、グアニジノ、インドリル、ベンゾイミダゾリル、インダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、ピリジル、ピロリジニル、ピペリジノ、ヘキサメチレンイミノ、モルホリノ及びシクロヘキシルアミノから選ばれるいずれか一つの置換基を表し、
- R<sub>2</sub>は水素、シアノ又は炭素数 1 乃至 4 のアルキルを表す。]

で表される化合物及びその薬学的に許容される塩の少なくとも一種を有効成分として含有する医薬。

- [請求項13] (補正後) 鎮痛薬である請求項 1 2 に記載の医薬。
- [請求項14] (補正後) 鎮痛薬が慢性疼痛治療薬である請求項 1 3 に記載の医薬。
- [請求項15] (補正後) 慢性疼痛治療薬が腰痛、関節痛又は神経障害性疼痛の治療薬である請求項 1 4 に記載の医薬。
- [請求項16] (補正後) 鎮痛薬が神経障害性疼痛の治療薬である請求項 1 3 に記載の医薬。
- [請求項17] (補正後) 経口剤である請求項 1 2 乃至 1 6 のいずれか 1 項に記載の医薬。
- [請求項18] (補正後) 注射剤である請求項 1 2 乃至 1 6 のいずれか 1 項に記載の医薬。
- [請求項19] (追加) 一般式 (I) :

[化3]



[式中、nは0乃至4の整数を表し、

X<sub>1</sub>及びX<sub>2</sub>は、同一又は異なって、水素、フッ素、トリフルオロメチル又はカルボキシを表すが、X<sub>1</sub>及びX<sub>2</sub>のいずれか一方は水素以外の置換基を表し、

R<sub>1</sub>は、

- ・炭素数1乃至6のアルキル又はフェニルで置換されていてもよいイミダゾリル、
- ・炭素数1乃至4のアルキルで置換されていてもよいピロリル、
- ・アミノ、炭素数1乃至4のアルコキシ、ピラゾリル、イソオキサゾリル又はモルホリノで置換されたフェニル、
- ・オキソで置換されていてもよいチオモルホリノで置換されたフェニル、
- ・炭素数1乃至4のアルキル又はシクロヘキシルで置換されていてもよいピペラジノ、
- ・1又は2のオキソで置換されていてもよいチオモルホリノ、或いは
- ・アミノ、カルボキシ、グアニジノ、インドリル、ベンゾイミダゾリル、インダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、ピリジル、ピロリジニル、ピペリジノ、ヘキサメチレンイミノ、モルホリノ及びシクロヘキシルアミノから選ばれるいずれか一つの置換基を表し、

R<sub>2</sub>は水素、シアノ又は炭素数1乃至4のアルキルを表す。]

で表される化合物又はその薬学的に許容される塩の医薬としての使用。

[請求項20]

(追加) 医薬が鎮痛薬である請求項19に記載の使用。



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2013/085041

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2008/005954 A2 (The Board of Regents of The University of Texas System), 10 January 2008 (10.01.2008), page 92, compound 8 & US 2010/0292229 A1	1-3, 6, 13, 18, 19
X	Tetrahedron Letters, 2002, 43, p.3117-3120, Table 1 Entry49	1-3, 6
X	J.Med.Chem., 2004, 47, p.2887-2896, Table 1, compound 22	1-3, 6, 7, 13, 18, 19
X	JP 2007-210974 A (Sankyo Co., Ltd.), 23 August 2007 (23.08.2007), paragraph [0403](referential example 47); paragraph [0404](referential example 53) (Family: none)	1-3, 10
X	JP 2012-510512 A (Massachusetts Institute of Technology), 10 May 2012 (10.05.2012), paragraph [0265] (Family: none)	1, 2
X	[Online]STN on the web REGISTRY, (Retrieved on 02.07.2014) Registry No.(RN)1355939-10-4, 2012.02.08, RN:1049986-43-7, 2008.09.17	1-4
X	[Online]STN on the web REGISTRY (Retrieved on 02.07.2014) RN:1390880-10-0, 2012.08.14, RN:1331431-99-2, 1182471-93-7, 2011.09.11 RN:1051342-50-7, 2008.09.22, RN:928970-60-9, 2007.04.03 RN:853347-68-9, 2005.06.30, RN:329042-56-0, 2001.03.27	1-3, 6
X	[Online]STN on the web REGISTRY, (Retrieved on 02.07.2014) RN:1173545-05-5, 1173523-24-4, 2009.08.07	1-3, 6
X	[Online]STN on the web REGISTRY, (Retrieved on 02.07.2014) RN:1268315-16-7, 2011.03.13, RN:1158136-28-7, 1158117-61-3, 2009.06.15	1-3, 8
X	[Online]STN on the web REGISTRY, (Retrieved on 02.07.2014) RN:1369422-91-2, 2012.04.16, RN:1286387-31-2, 2011.04.27, RN:1276099-01-4, 2011.04.06, RN:1251433-64-3, 2010.11.03, RN:1251408-58-8, 2010.11.03, RN:1158140-73-8, 2009.06.15, RN:1097788-50-5, 2009.01.30	1-3, 10

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP2013/085041

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	[Online]STN on the web REGISTRY, (Retrieved on 02.07.2014) RN:464909-19-1, 2002.10.24 RN:1308784-76-0, 2011.06.10, RN:1216364-19-0, 2010.04.04, RN:1198071-08-7, 2009.12.17 RN:1379398-19-2, 2012.06.18, RN:1216355-19-9, 2010.04.04 RN:1390912-62-5, 2012.08.14, RN:1331540-63-6, 2011.09.12, RN:528532-89-0, 2003.06.10, RN:1276072-30-0, 2011.04.06, RN:932251-41-7, 2007.04.24, RN:1308867-77-7, 2011.06.10, RN:1259228-62-0, 2011.01.12 RN:928947-11-9, 2011.04.03 RN:1372390-79-8, 2012.05.02, RN:1331430-20-6, 2011.09.11, RN:550351-46-7, 2003.07.18	1-3,11,12

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP2013/085041

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
(International Patent Classification (IPC))

C07C233/22(2006.01)i, A61K31/165(2006.01)i, A61K31/40(2006.01)i,  
A61K31/4045(2006.01)i, A61K31/415(2006.01)i, A61K31/4174(2006.01)i,  
A61K31/4192(2006.01)i, A61K31/4196(2006.01)i, A61K31/42(2006.01)i,  
A61K31/4402(2006.01)i, A61K31/495(2006.01)i, A61P25/04(2006.01)i,  
C07D207/335(2006.01)i, C07D209/14(2006.01)i, C07D213/40(2006.01)i,  
C07D231/12(2006.01)i, C07D231/56(2006.01)i, C07D233/64(2006.01)i,  
C07D235/06(2006.01)i, C07D249/04(2006.01)i, C07D261/08(2006.01)i,  
C07D295/12(2006.01)i

(According to International Patent Classification (IPC) or to both national  
classification and IPC)

Continuation of B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (International Patent Classification (IPC))

C07D235/06, C07D249/04, C07D261/08, C07D295/12

Minimum documentation searched (classification system followed by  
classification symbols)

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP2013/085041

**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1.  Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
  
2.  Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
  
3.  Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:  
See extra sheet.

1.  As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2.  As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3.  As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
  
4.  No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest**

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP2013/085041

Continuation of Box No.III of continuation of first sheet(2)

Claims 1 and 13 share such a common technical feature that the compound has a cinnamic acid amide structure.

However, the above-said technical feature cannot be considered to be a special technical feature, since the technical feature does not make a contribution over the prior art in the light of the contents disclosed in the documents 1-13 and so on.

Further, there is no other same or corresponding special technical feature between these inventions.

Accordingly, claims are classified into ten inventions each of which has a special technical feature indicated below.

(Invention 1)

Parts of claims 1 and 13, in which R1 in general formula (I) is an imidazolyl or pyrazolyl group.

(Invention 2)

Parts of claims 1 and 13, in which R1 in general formula (I) is a pyrrolyl or pyridyl group.

(Invention 3)

Parts of claims 1 and 13, in which R1 in general formula (I) is a phenyl group.

(Invention 4)

Parts of claims 1 and 13, in which R1 in general formula (I) is a piperazino group.

(Invention 5)

Parts of claims 1 and 13, in which R1 in general formula (I) is a morpholino or thiomorpholino group.

(Invention 6)

Parts of claims 1 and 13, in which R1 in general formula (I) is an amino or cyclohexylamino group.

(Invention 7)

Parts of claims 1 and 13, in which R1 in general formula (I) is a guanidino group.

(Invention 8)

Parts of claims 1 and 13, in which R1 in general formula (I) is a benzoimidazolyl or indazolyl group.

(Invention 9)

Parts of claims 1 and 13, in which R1 in general formula (I) is a triazolyl group.

(Invention 10)

Parts of claims 1 and 13, in which R1 in general formula (I) is a pyrrolidinyl, piperidino or hexamethyleneimino group.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl. 特別ページ参照

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl. C07C233/22, A61K31/165, A61K31/40, A61K31/4045, A61K31/415, A61K31/4174, A61K31/4192, A61K31/4196, A61K31/42, A61K31/4402, A61K31/495, A61P25/04, C07D207/335, C07D209/14, C07D213/40, C07D231/12, C07D231/56, C07D233/64, C07D235/06, C07D249/04, C07D261/08, C07D295/12

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1922-1996年
日本国公開実用新案公報	1971-2014年
日本国実用新案登録公報	1996-2014年
日本国登録実用新案公報	1994-2014年

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

CAplus/REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
X	JP 50-30842 A (中外製薬株式会社) 1975.03.27, 特許請求の範囲、 第3頁左上欄5行、第1表 (ファミリーなし)	1-5, 8-19
X	JP 59-164779 A (アメリカン・サイアナミド・カンパニー) 1984.09.17, 特許請求の範囲、実施例92~95 & US 4568687 A & EP 117462 A2 & DE 3406416 A	1-4, 13, 18, 19
X	WO 2008/005954 A2 (The Board of Regents of The University of Texas System) 2008.01.10, 第92頁化合物8 & US 2010/0292229 A1	1-3, 6, 13, 18, 19
X	Tetrahedron Letters, 2002, 43, p.3117-3120, Table 1 Entry49	1-3, 6

C欄の続きにも文献が列挙されている。

パテントファミリーに関する別紙を参照。

\* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの  
 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの  
 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)  
 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献  
 「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの  
 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの  
 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの  
 「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

12.02.2014

国際調査報告の発送日

25.02.2014

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)  
 郵便番号100-8915  
 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

堀 洋樹

電話番号 03-3581-1101 内線 3443

4H

3034

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
X	J. Med. Chem. , 2004, 47, p. 2887-2896, Table1 化合物 22	1-3, 6, 7, 13, 18, 19
X	JP 2007-210974 A (三共株式会社) 2007.08.23, 【0403】 (参考例 47)、【0404】 (参考例 53) (ファミリーなし)	1-3, 10
X	JP 2012-510512 A (マサチューセッツ インステイテュート オブ テクノロジー) 2012.05.10, 【0265】 (ファミリーなし)	1, 2
X	[Online]STN on the web REGISTRY, (Retrieved on 02.07.2014) Registry No. (RN)1355939-10-4, 2012.02.08, RN:1049986-43-7, 2008.09.17	1-4
X	[Online]STN on the web REGISTRY (Retrieved on 02.07.2014) RN:1390880-10-0, 2012.08.14, RN:1331431-99-2, 1182471-93-7, 2011.09.11 RN:1051342-50-7, 2008.09.22, RN:928970-60-9, 2007.04.03 RN:853347-68-9, 2005.06.30, RN:329042-56-0, 2001.03.27	1-3, 6
X	[Online]STN on the web REGISTRY, (Retrieved on 02.07.2014) RN:1173545-05-5, 1173523-24-4, 2009.08.07	1-3, 6
X	[Online]STN on the web REGISTRY, (Retrieved on 02.07.2014) RN:1268315-16-7, 2011.03.13, RN:1158136-28-7, 1158117-61-3, 2009.06.15	1-3, 8
X	[Online]STN on the web REGISTRY, (Retrieved on 02.07.2014) RN:1369422-91-2, 2012.04.16, RN:1286387-31-2, 2011.04.27, RN:1276099-01-4, 2011.04.06, RN:1251433-64-3, 2010.11.03, RN:1251408-58-8, 2010.11.03, RN:1158140-73-8, 2009.06.15, RN:1097788-50-5, 2009.01.30	1-3, 10
X	[Online]STN on the web REGISTRY, (Retrieved on 02.07.2014) RN:464909-19-1, 2002.10.24 RN:1308784-76-0, 2011.06.10, RN:1216364-19-0, 2010.04.04, RN:1198071-08-7, 2009.12.17 RN:1379398-19-2, 2012.06.18, RN:1216355-19-9, 2010.04.04 RN:1390912-62-5, 2012.08.14, RN:1331540-63-6, 2011.09.12, RN:528532-89-0, 2003.06.10, RN:1276072-30-0, 2011.04.06, RN:932251-41-7, 2007.04.24, RN:1308867-77-7, 2011.06.10, RN:1259228-62-0, 2011.01.12 RN:928947-11-9, 2011.04.03 RN:1372390-79-8, 2012.05.02, RN:1331430-20-6, 2011.09.11, RN:550351-46-7, 2003.07.18	1-3, 11, 12

## 発明の属する分野の分類

C07C233/22(2006.01)i, A61K31/165(2006.01)i, A61K31/40(2006.01)i,  
A61K31/4045(2006.01)i, A61K31/415(2006.01)i, A61K31/4174(2006.01)i,  
A61K31/4192(2006.01)i, A61K31/4196(2006.01)i, A61K31/42(2006.01)i,  
A61K31/4402(2006.01)i, A61K31/495(2006.01)i, A61P25/04(2006.01)i,  
C07D207/335(2006.01)i, C07D209/14(2006.01)i, C07D213/40(2006.01)i,  
C07D231/12(2006.01)i, C07D231/56(2006.01)i, C07D233/64(2006.01)i,  
C07D235/06(2006.01)i, C07D249/04(2006.01)i, C07D261/08(2006.01)i,  
C07D295/12(2006.01)i

## 第II欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT17条(2)(a))の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1.  請求項 \_\_\_\_\_ は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、
2.  請求項 \_\_\_\_\_ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3.  請求項 \_\_\_\_\_ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

## 第III欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるところの国際調査機関は認めた。

別紙参照。

1.  出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求項について作成した。
2.  追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求項について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3.  出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求項のみについて作成した。
4.  出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求項について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- 追加調査手数料及び、該当する場合には、異議申立手数料の納付と共に、出願人から異議申立てがあった。
- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあったが、異議申立手数料が納付命令書に示した期間内に支払われなかった。
- 追加調査手数料の納付はあったが、異議申立てはなかった。

請求項1及び13は、ケイ皮酸アミド構造を有するという共通の技術的特徴を有している。しかしながら、当該技術的特徴は、文献1～13等の開示内容に照らして、先行技術に対する貢献をもたらすものではないから、当該技術的特徴は、特別な技術的特徴であるとはいえない。また、これらの発明の間には、他に同一の又は対応する特別な技術的特徴は存在しない。そして、請求の範囲は、各々下記の特別な技術的特徴を有する10の発明に区分される。

- (発明1) 請求項1,13のうち、一般式(I)のR1がイミダゾリル、ピラゾリルであるもの。
- (発明2) 請求項1,13のうち、一般式(I)のR1がピロリル、プリジルであるもの。
- (発明3) 請求項1,13のうち、一般式(I)のR1がフェニルであるもの。
- (発明4) 請求項1,13のうち、一般式(I)のR1がピペラジノであるもの。
- (発明5) 請求項1,13のうち、一般式(I)のR1がモルホリノ、チオモルホリノであるもの。
- (発明6) 請求項1,13のうち、一般式(I)のR1がアミノ、シクロヘキシルアミノであるもの。
- (発明7) 請求項1,13のうち、一般式(I)のR1がグアニジノであるもの。
- (発明8) 請求項1,13のうち、一般式(I)のR1がベンゾイミダゾリル、インダゾリルであるもの。
- (発明9) 請求項1,13のうち、一般式(I)のR1がトリアゾリルであるもの。
- (発明10) 請求項1,13のうち、一般式(I)のR1がピロリジニル、ピペリジノ、ヘキサメチレンイミノであるもの。