(19)日本国特許庁(JP)　(12)公開特許公報(A)　(11)特許出願公開番号
特開2013-241408
(P2013-241408A)
(43)公開日　平成25年12月5日(2013.12.5)

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード（参考）
A61K 31/16	(2006.01)	A61K 31/16		4C086
A61P 43/00	(2006.01)	A61P 43/00	111	4C206
A61P 25/00	(2006.01)	A61P 25/00		
A61P 25/28	(2006.01)	A61P 25/28		
A61P 25/16	(2006.01)	A61P 25/16		

審査請求 未請求　請求項の数 17　ＯＬ　（全 37 頁）　最終頁に続く

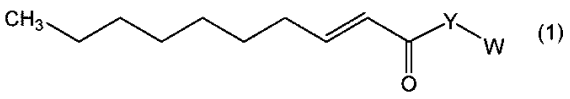
(21)出願番号　特願2013-93441 (P2013-93441)
(22)出願日　平成25年4月26日 (2013.4.26)
(31)優先権主張番号　特願2012-103304 (P2012-103304)
(32)優先日　平成24年4月27日 (2012.4.27)
(33)優先権主張国　日本国 (JP)

(71)出願人　805000018
公益財団法人名古屋産業科学研究所
愛知県名古屋市中区栄二丁目１０番１９号
(71)出願人　000231796
日本臓器製薬株式会社
大阪府大阪市中央区平野町２丁目１番２号
(74)代理人　100125427
弁理士　藤井　郁郎
(72)発明者　飯沼　宗和
岐阜県岐阜市大学西１－２５－４　岐阜薬科大学内
(72)発明者　古川　昭栄
岐阜県岐阜市大学西１－２５－４　岐阜薬科大学内

最終頁に続く

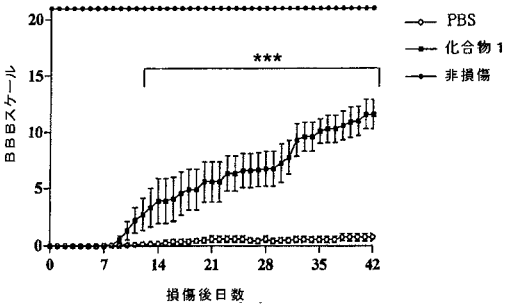
(54)【発明の名称】トランス－２－デセン酸誘導体を含有する医薬

(57)【要約】　（修正有）
【課題】新規なトランス－２－デセン酸誘導体及びその薬学的に許容される塩の少なくとも一種を有効成分として含有する安全性の高い神経栄養因子様の作用や抗がん剤投与による副作用軽減作用を有する医薬の提供。
【解決手段】

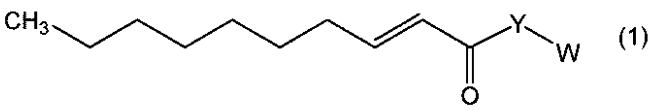


(1)

（式中、Ｙは－Ｏ－、－ＮＲ－又は－Ｓ－を示し、Ｒは水素原子、アルキル基又はジアルキルアミノ基等を示し、Ｗはジアルキルアミノアルキル基等の置換基を示す。）式のトランス－２－デセン酸誘導体又はその薬学的に許容される塩を用いた認知症、アルツハイマー病、パーキンソン病、うつ病、緑内障、自閉症スペクトラム等の予防若しくは治療剤、脊髄損傷の治療若しくは修復剤、又は抗がん剤投与による副作用軽減作剤。
【選択図】図２



【特許請求の範囲】
【請求項１】
下記一般式（１）で表されるトランス－２－デセン酸誘導体又はその薬学的に許容される塩を有効成分として含有する医薬。
【化１】



〔式中、Ｙは、－Ｏ－、－ＮＲ－又は－Ｓ－を表し、
Ｗは、Ｙが－Ｏ－のときＷ１を、Ｙが－ＮＲ－のときはＷ２を、又はＹが－Ｓ－のときはＷ３を表し、
（１）Ｗ１はジアルキルアミノアルキル基、アルキルチオアルキル基、アルコキシアルキル基、ジアルコキシアルキル基又はジアルキルアミノアルコキシアルキル基を表し、
（２－１）Ｒがジアルキルアミノアルキル基のとき、Ｗ２は水素原子、アルキル基又はジアルキルアミノアルキル基を表し、
（２－２）Ｒがアルキル基のとき、Ｗ２はＲと各々同一若しくは異なったアルキル基を表し、又は
（２－３）Ｒが水素原子のとき、Ｗ２はアルキル基、シクロアルキル基、ピロリジンアルキル基、フェニル基又はフェニルアルキル基を表し、
（３）Ｗ３はアルキル基、シクロアルキル基、フェニルアルキル基又はジアルキルアミノアルキル基を表す。〕
【請求項２】
Ｙが－Ｏ－で、Ｗ１はジアルキルアミノアルキル基、アルキルチオアルキル基、アルコキシアルキル基、ジアルコキシアルキル基又はジアルキルアミノアルコキシアルキル基である請求項１記載の医薬。
【請求項３】
Ｙが－ＮＲ－である請求項１記載の医薬。
【請求項４】
Ｒがジアルキルアミノアルキル基で、Ｗ２が水素原子、アルキル基又はジアルキルアミノアルキル基である請求項３記載の医薬。
【請求項５】
Ｒがアルキル基で、Ｗ２がＲと同一又は異なったアルキル基である請求項３記載の医薬。
【請求項６】
Ｒが水素原子で、Ｗ２がアルキル基、シクロアルキル基、ピロリジンアルキル基、フェニル基又はフェニルアルキル基である請求項３記載の医薬。
【請求項７】
Ｙが－Ｓ－で、Ｗ３がアルキル基、シクロアルキル基、フェニルアルキル基又はジアルキルアミノアルキル基である請求項１記載の医薬。
【請求項８】
神経栄養因子様作用剤である請求項１～７のいずれか一項に記載の医薬。
【請求項９】
神経障害の予防又は治療剤である請求項１～７のいずれか一項記載の医薬。
【請求項１０】
前記神経障害が神経変性疾患である請求項９記載の医薬。
【請求項１１】
前記神経変性疾患が、認知症、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性脊髄側索硬化症（ALS）、ハンチントン病、進行性核上性麻痺（PSP）、糖尿病性ニューロパシーである請求項１０記載の医薬。

【請求項１２】
前記神経障害が精神疾患である請求項９記載の医薬。
【請求項１３】
前記精神疾患がうつ病である請求項１２記載の医薬。
【請求項１４】
前記精神疾患が不安障害（神経症）である請求項１２記載の医薬。
【請求項１５】
脊髄損傷の治療剤又は修復剤である請求項１～７のいずれか一項記載の医薬。
【請求項１６】
抗がん剤投与による副作用の軽減剤である請求項１～７のいずれか一項に記載の医薬。
【請求項１７】
前記抗がん剤投与による副作用が末梢神経障害である請求項１６記載の医薬。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本発明は、新規なトランス－２－デセン酸誘導体及びその薬学的に許容される塩の少なくとも一種を有効成分として含有する医薬に関する。具体的には、神経成長因子（NGF）、脳由来神経栄養因子（BDNF）などの神経栄養因子様（neurotrophic factor）の作用や抗がん剤投与による副作用軽減作用を有するトランス－２－デセン酸誘導体及びその薬学的に許容される塩の少なくとも一種を有効成分として含有する医薬に関する。
【背景技術】
【０００２】
神経細胞は情報伝達機能を有する細胞であり、その損傷は重大な脳神経機能の喪失となって現れる。脳、脊髄の中枢神経では軸索の再生はほとんど期待できず、神経細胞に損傷、変性がある場合、神経細胞を保護し、活性化する必要がある。そのような生態防御機構として、神経細胞の分化、生存維持、シナプスの機能亢進及び損傷した神経軸索の再生、修復を担う神経栄養因子の役割が不可欠である。
【０００３】
神経栄養因子の中でも、神経成長因子（NGF）、脳由来神経栄養因子（BDNF）、ニューロトロフィン－３（NT-3）及びニューロトロフィン－４／５（NT-4/5)などは神経成長因子（NGF）をプロトタイプとして50%以上の配列ホモロジーをもつニューロトロフィンファミリーを構成する。細胞外に分泌されたニューロトロフィンが神経細胞膜上の高親和性受容体（Trks）と結合すると、神経細胞内で３つの方向にシグナルが伝達されるが、その一つであるMAPキナーゼ（mitogen-activated protein(MAP) kinases/extracellular signal-regulated protein kinases 1/2 (ERK1/2)）の活性化（リン酸化）を含むMAPキナーゼ情報伝達経路の活性化を介して転写因子のCREB（cAMP-response element binding protein）が活性化され、数多くの遺伝子発現が制御される。したがって、MAPキナーゼ情報伝達経路を介するシグナル伝達を活性化できれば、神経細胞の変性や細胞死が成因となる神経障害への臨床応用の可能性がある。また、脳由来神経栄養因子（BDNF）といくつかの疾患との関連についての報告がある。
【０００４】
脳由来神経栄養因子（BDNF）の遺伝子多型に関する研究により、BDNFの特定の多型が、パーキンソン病と関連するとの報告（非特許文献１参照）、アルツハイマー病と関連するとの報告（非特許文献２参照）、うつ病と関連するとの報告（非特許文献３参照）、双極性うつ病と関連するとの報告（非特許文献４参照）、不安症と関連するとの報告（非特許文献５参照）がある。ハンチントン病の遺伝子変異マウスのシナプス機能低下が脳由来神経栄養因子（BDNF）の投与で回復するとの報告（非特許文献６参照）やMAPキナーゼリン酸化阻害剤の投与により抑うつ状態を惹起するとの報告（非特許文献７参照）がある。
【０００５】
神経栄養因子は、上記の脳由来神経栄養因子（BDNF）の例でもわかるように、特定の神

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

【０００６】

従来、所定の一般式を有する化合物を含有する神経栄養因子様作用剤についての提案（特許文献１、特許文献２）がある。所定の一般式を有する化合物を含有する神経栄養因子の産生・分泌促進剤の提案（特許文献３～特許文献５参照）や脂肪酸化合物、その塩またはそれらのプロドラッグを含有する神経再生促進剤の提案（特許文献６参照）がある。また、所定の一般式を有する化合物を含有し、アストロサイトのGABA-A受容体応答の低下を改善して神経変性疾患などを予防・治療する薬剤の提案（特許文献７参照）がある。また、炭素数６～１０の中鎖脂肪酸、又は炭素数６～１０の中鎖脂肪酸のメチルエステル、エチルエステル、プロピルエステルおよびｎ－ブチルエステル化合物を有効成分とする神経細胞分化誘導剤の提案がある（特許文献８参照）。また、脂肪酸又は脂肪酸エステルが神経栄養因子様の作用を有することが記載されている（特許文献９参照）。さらに、界面活性物質の前駆体として三級アミノ基を有する脂肪酸アミドが開示されている（特許文献１０参照）。

【先行技術文献】

【特許文献】

【０００７】

【特許文献１】特開２０００－７５６８号公報
【特許文献２】特開２００３－１１３０８５号公報
【特許文献３】特開２００２－８０４６７号公報
【特許文献４】特開２００３－２６１５４５号公報
【特許文献５】国際公開第２００３／０８４５４２号パンフレット
【特許文献６】国際公開第２００５／０３２５３５号パンフレット
【特許文献７】特開平７－３１６０９２号公報
【特許文献８】特開２００７－２１７３１１号公報
【特許文献９】国際公開第２００９／０３８１１０号パンフレット
【特許文献１０】特開２０１０－５０５８９３号公報

【非特許文献】

【０００８】

【非特許文献１】Ann Neurol.2002 Jan; 51(1):133-6
【非特許文献２】J Neural Transm.2005 May;112(5):703-11.Epub 2004 Sep14
【非特許文献３】Neuropsychopharmacology.2003 Feb; 28(2):397-401. Epub 2002 Aug29
【非特許文献４】Br J Psychiatry. 2006 Oct; 189:317-23
【非特許文献５】Psychopharmacology(Berl).2005 Jun; 180(1):95-9.Epub 2005 Jan 26
【非特許文献６】J Neurosci. 2007 Apr 18; 27(16): 4424-34
【非特許文献７】BIOL PSYCHIATRY 2007 ; 61: 661-670

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【０００９】

しかし、特許文献１～特許文献５に記載の神経栄養因子様作用剤又は神経栄養因子の産生・分泌促進剤は、脂肪酸又は脂肪酸の誘導体を有効成分とするものではない。特許文献６に記載の神経再生促進剤において、神経再生の薬理活性が開示される有効成分は、（2R）-2-プロピルオクタン酸である。特許文献７に記載の神経変性疾患などを予防・治療する薬剤は、炭素数１０（Ｃ１０）以下の飽和脂肪酸、炭素数５（Ｃ５）の不飽和脂肪酸又は飽和脂肪酸エステルなどを有効成分とするものである。特許文献８に記載の神経細胞分化誘導剤は、炭素数６～１０の中鎖飽和脂肪酸、又は炭素数６～１０の中鎖飽和脂肪酸の

エステルを有効成分とするものである。特許文献９は脂肪酸又は脂肪酸エステルを有効成分とするものである。特許文献１０にはデセン酸誘導体について具体的な開示がなく、しかも神経栄養因子様の作用について記載されていない。

【００１０】

本発明は、新規なトランス－２－デセン酸誘導体及びその薬学的に許容される塩の少なくとも一種を有効成分として含有する安全性の高い神経栄養因子様の作用や抗がん剤投与による副作用軽減作用を有する医薬を提供することを課題とする。

【課題を解決するための手段】

【００１１】

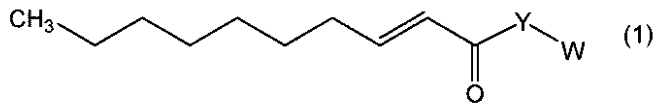
本発明者らは上記の課題を解決するために鋭意研究を行った結果、下記一般式（１）で表されるトランス－２－デセン酸誘導体又はその薬学的に許容される塩が、優れた神経栄養因子様の作用や抗がん剤投与による副作用軽減作用（本願において予防及び治療作用を含む。以下同じ。）を有することを見出した。本発明者らがかかる知見に基づき更に研究を行うことにより、本発明を完成するに至った。

【００１２】

即ち、本発明は以下の化合物（デセン酸誘導体）を含有する医薬（特に、神経栄養因子様作用剤及び抗がん剤投与による副作用軽減剤）を提供するものである。

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

【化１】



(1)

〔式中、Ｙは、－Ｏ－、－ＮＲ－又は－Ｓ－を表し、
Ｗは、Ｙが－Ｏ－のときＷ１を、Ｙが－ＮＲ－のときはＷ２を、又はＹが－Ｓ－のときはＷ３を表し、
（１）Ｗ１はジアルキルアミノアルキル基、アルキルチオアルキル基、アルコキシアルキル基、ジアルコキシアルキル基又はジアルキルアミノアルコキシアルキル基を表し、
（２－１）Ｒがジアルキルアミノアルキル基のとき、Ｗ２は水素原子、アルキル基又はジアルキルアミノアルキル基を表し、
（２－２）Ｒがアルキル基のとき、Ｗ２はＲと各々同一若しくは異なったアルキル基を表し、又は
（２－３）Ｒが水素原子のとき、Ｗ２はアルキル基、シクロアルキル基、ピロリジンアルキル基、フェニル基又はフェニルアルキル基を表し、
（３）Ｗ３はアルキル基、シクロアルキル基、フェニルアルキル基又はジアルキルアミノアルキル基を表す。〕

項２　Ｙが－Ｏ－で、Ｗ１がジアルキルアミノアルキル基、アルキルチオアルキル基、アルコキシアルキル基、ジアルコキシアルキル基又はジアルキルアミノアルコキシアルキル基である項１記載の医薬。

項３　Ｙが－ＮＲ－である項１記載の医薬。

項４　Ｒがジアルキルアミノアルキル基で、Ｗ２が水素原子、アルキル基又はジアルキルアミノアルキル基である項３記載の医薬。

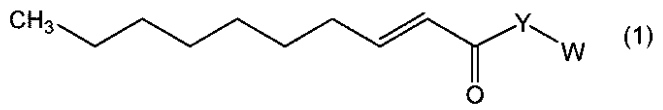
項５　Ｒがアルキル基で、Ｗ２がＲと同一又は異なったアルキル基である項３記載の医薬。

項６　Ｒが水素原子で、Ｗ２がアルキル基、シクロアルキル基、ピロリジンアルキル基、フェニル基又はフェニルアルキル基である項３記載の医薬。

項７　Ｙが－Ｓ－で、Ｗ３がアルキル基、シクロアルキル基、フェニルアルキル基又はジアルキルアミノアルキル基である項１記載の医薬。

【００１３】
項８　神経栄養因子様作用剤である項１～７のいずれか一項に記載の医薬。
項９　神経障害の予防又は治療剤である項１～７のいずれか一項に記載の医薬。
項１０　前記神経障害が神経変性疾患である項９に記載の医薬。
項１１　前記神経変性疾患が、認知症、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性脊髄側索硬化症（ALS）、ハンチントン病、進行性核上性麻痺（PSP）、糖尿病性ニューロパシーである請求項１０記載の医薬。
項１２　前記神経障害が精神疾患である項９に記載の医薬。
項１３　前記精神疾患がうつ病である項１２に記載の医薬。
項１４　前記精神疾患が不安障害（神経症）である項１２に記載の医薬。
項１５　脊髄損傷の治療剤又は修復剤である項１～７のいずれか一項に記載の医薬。
項１６　抗がん剤投与による副作用の軽減剤である項１～７のいずれか一項に記載の医薬。
項１７　前記抗がん剤投与による副作用が末梢神経障害である項１６記載の医薬。
【００１４】
項１８　項９～１５のいずれか一項に記載の疾患を治療するために用いる項１～７のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。
項１９　抗がん剤投与による副作用（特に、末梢神経障害）を治療するために用いる項１～７のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。
項２０　項９～１５のいずれか一項に記載の疾患の患者に、項１～７のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩の有効量を投与することを特徴とする項９～１５のいずれか一項に記載の疾患の治療方法。
項２１　抗がん剤投与による副作用（特に、末梢神経障害）を有する患者に項１～７のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩の有効量を投与することを特徴とする抗がん剤投与による副作用の治療方法。
項２２　項９～１５のいずれか一項に記載の疾患を治療するための医薬の製造における項１～７のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩の使用。
項２３　抗がん剤投与による副作用（特に、末梢神経障害）を治療するための医薬の製造における項１～７のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩の使用。
【発明の効果】
【００１５】
本発明化合物は、優れた神経栄養因子様作用を有しているため、神経栄養因子様作用剤として用いられる。この神経栄養因子様作用剤は、神経栄養因子様の作用でMAPキナーゼ情報伝達経路を介するシグナル伝達を活性化し、安全性の高い神経障害の予防又は治療剤として有用である。神経障害の中で、特に認知症、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性脊髄側索硬化症（ALS）、ハンチントン病、進行性核上性麻痺（PSP）、糖尿病性ニューロパシー、緑内障といった神経変性疾患等の予防又は治療剤として有用である。また、神経障害のうち、精神疾患の予防改善剤としても有用である。精神疾患の中でも、特にうつ病や不安障害（神経症）の予防又は改善剤として有用で、特にうつ病や不安障害（神経症）の予防又は治療剤（改善剤）として有用である。。
【００１６】
また、本発明の神経栄養因子様作用剤は、脊髄損傷の治療剤（脊髄損傷の場合は、「修復剤」と呼ばれることがある）として有用である。
さらに、本発明化合物は、抗がん剤の投与によって引き起こされる副作用を軽減するという、優れた薬理作用を有する。特に、抗がん剤投与に伴う副作用における末梢神経障害の予防又は治療剤として有用である。
【図面の簡単な説明】
【００１７】
【図１】試験例３における、強制水泳によるストレス負荷後13日目の対照及び化合物１投

与例のストレス負荷例とストレス非負荷例におけるマウスの無動時間を示すグラフである。
【図２】試験例４における、化合物１、リン酸緩衝化生理食塩水（PBS）の各投与群の6週間に亘る脊髄損傷モデルラットの運動機能の改善をBBBスケールで示したグラフである。
【発明を実施するための形態】
【００１８】
本発明は下記一般式（１）で表されるトランス－２－デセン酸誘導体及びその薬学的に許容される塩の少なくとも一種を有効成分として含有す神経栄養因子様作用剤、抗がん剤投与による副作用軽減剤等の医薬に関する。
【化２】



〔式中、Ｙは、－Ｏ－、－ＮＲ－又は－Ｓ－を表し、
Ｗは、Ｙが－Ｏ－のときＷ１を、Ｙが－ＮＲ－のときはＷ２を、又はＹが－Ｓ－のときはＷ３を表し、
（１）Ｗ１はジアルキルアミノアルキル基、アルキルチオアルキル基、アルコキシアルキル基、ジアルコキシアルキル基又はジアルキルアミノアルコキシアルキル基を表し、
（２－１）Ｒがジアルキルアミノアルキル基のとき、Ｗ２は水素原子、アルキル基又はジアルキルアミノアルキル基を表し、
（２－２）Ｒがアルキル基のとき、Ｗ２はＲと各々同一若しくは異なったアルキル基を表し、又は
（２－３）Ｒが水素原子のとき、Ｗ２はアルキル基、シクロアルキル基、ピロリジンアルキル基、フェニル基又はフェニルアルキル基を表し、
（３）Ｗ３はアルキル基、シクロアルキル基、フェニルアルキル基又はジアルキルアミノアルキル基を表す。〕
【００１９】
前記一般式（１）の置換基において、Ｗ１が「ジアルキルアミノアルキル基」の場合の「アミノアルキル」の「アルキル」は、いかなるものであってもよいが、好ましくはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、t-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、t-ペンチル、ジメチルプロピル、ヘキシル、イソヘキシル、ヘプチル、イソヘプチル、オクチル、イソオクチル、ノニル、イソノニル、デシル、イソデシル等の炭素数１～１０の直鎖状又は分岐状のアルキル基を表し、さらに好ましくは炭素数１～６の直鎖状又は分岐状のアルキル基を表す。
【００２０】
Ｒ及びＷ２の両方がアルキル基の場合の「アルキル」は、各々同一若しくは異なっていかなるものであってもよいが、好ましくはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、t-ブチル、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、ヘプチル、イソヘプチル、オクチル、イソオクチル、ノニル、イソノニル、デシル、イソデシル等の炭素数１～１０の直鎖状又は分岐状のアルキル基を表し、さらに好ましくは炭素数１～７の直鎖状又は分岐状のアルキル基を表す。
【００２１】
Ｒが水素原子でＷ２がアルキル基の場合の「アルキル」は、いかなるものであってもよいが、好ましくはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、t-ブチル、２－メチルブチル、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、ヘプチル、イソヘプチル、1-プロピルブチル、オクチル、イソオクチル、1-エチルヘキシル、1,1,3,3-テトラメチルブチル、ノニル、イソノニル

、デシル、イソデシル等の炭素数１～１０の直鎖状又は分岐状のアルキル基を表し、さらに好ましくは炭素数１～８の直鎖状又は分岐状のアルキル基を表す。

【００２２】

Ｗ３がアルキル基の場合の「アルキル」は、いかなるものであってもよいが、好ましくはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、t-ブチル、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、ヘプチル、イソヘプチル、オクチル、イソオクチル、ノニル、イソノニル、デシル、イソデシル、ウンデシル、イソウンデシル、ドデシル、イソドデシル等の炭素数１～１２の直鎖状又は分岐状のアルキル基を表し、さらに好ましくは炭素数４～１０の直鎖状又は分岐状のアルキル基を表す。

【００２３】

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

【００２４】

上記で特筆した以外の前記一般式（１）の置換基における「アルキル」は、いかなるものであってもよいが、好ましくはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、t-ブチル等の炭素数１～４の直鎖状又は分岐状のアルキル基を表す。

【００２５】

また、前記一般式（１）の置換基において、「アルコキシ」とは、いかなるものであってもよいが、好ましくはメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、t-ブトキシ等の炭素数１～４の直鎖状又は分岐状のアルコキシ基を表す。

【００２６】

上記一般式（１）で表される化合物の好ましい例として、Ｙが－Ｏ－で、Ｗ１がジアルキルアミノアルキル基のものが挙げられる。

他の好ましい例として、Ｙが－Ｏ－で、Ｗ１がアルキルチオアルキル基のものが挙げられる。

他の好ましい例として、Ｙが－Ｏ－で、Ｗ１がアルコキシアルキル基のものが挙げられる。

他の好ましい例として、Ｙが－Ｏ－で、Ｗ１がジアルコキシアルキル基のものが挙げられる。

他の好ましい例として、Ｙが－Ｏ－で、Ｗ１がジアルキルアミノアルコキシアルキル基のものが挙げられる。

【００２７】

他の好ましい例として、Ｙが－ＮＲ－で、Ｒがジアルキルアミノアルキル基で、Ｗ２が水素原子のものが挙げられる。

他の好ましい例として、Ｙが－ＮＲ－で、Ｒがジアルキルアミノアルキル基で、Ｗ２がアルキル基のものが挙げられる。

他の好ましい例として、Ｙが－ＮＲ－で、Ｒがジアルキルアミノアルキル基で、Ｗ２がジアルキルアミノアルキル基のものが挙げられる。

他の好ましい例として、Ｙが－ＮＲ－で、Ｒがアルキル基で、Ｗ２はＲと各々同一若しくは異なったアルキル基のものが挙げられる。

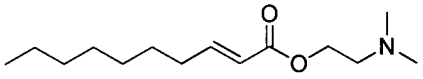
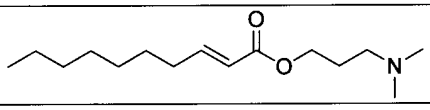
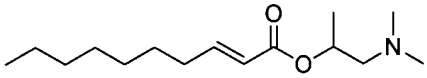
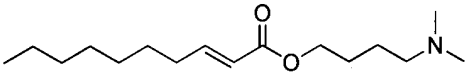
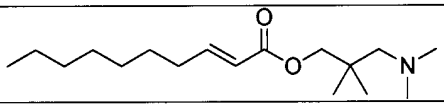
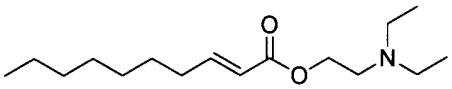
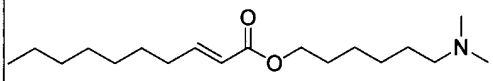
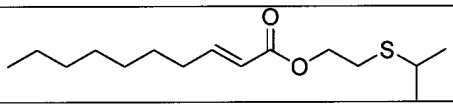
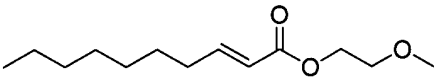
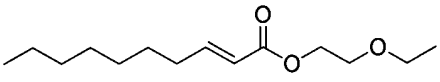
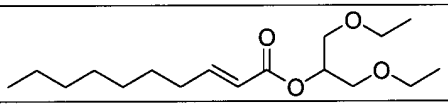
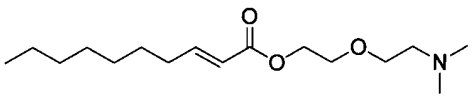
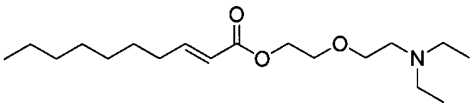
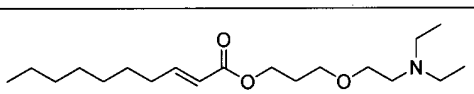
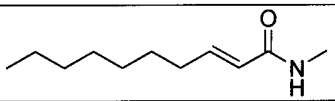
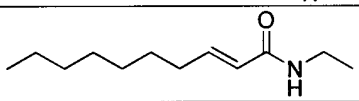
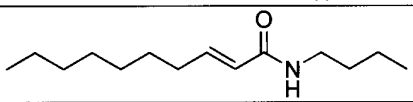
他の好ましい例として、Ｙが－ＮＲ－で、Ｒが水素原子で、Ｗ２がアルキル基のものが挙げられる。

他の好ましい例として、Ｙが－ＮＲ－で、Ｒが水素原子で、Ｗ２がシクロアルキル基のものが挙げられる。

他の好ましい例として、Ｙが－ＮＲ－で、Ｒが水素原子で、Ｗ２がピロリジンアルキル

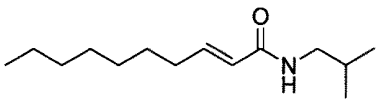
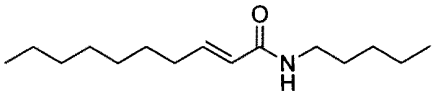
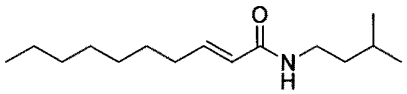
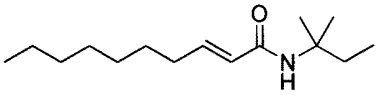
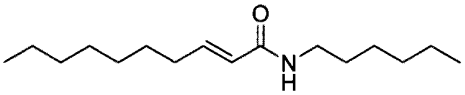
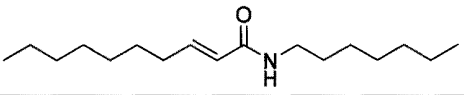
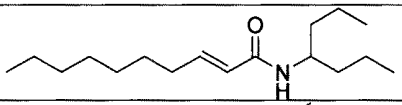
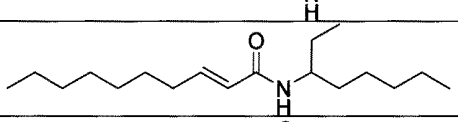
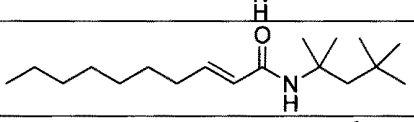
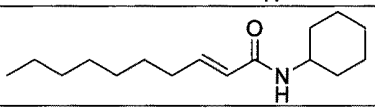
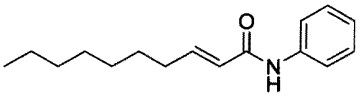
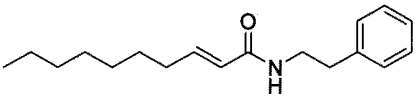
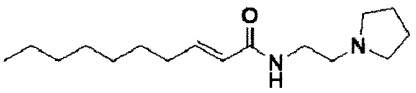
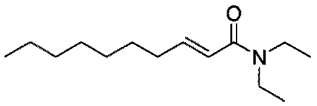
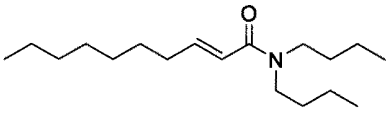
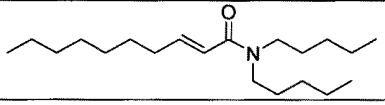
基のものが挙げられる。
他の好ましい例として、Ｙが－ＮＲ－で、Ｒが水素原子で、Ｗ２がフェニル基のものが挙げられる。
他の好ましい例として、Ｙが－ＮＲ－で、Ｒが水素原子で、Ｗ２がフェニルアルキル基のものが挙げられる。
【００２８】
他の好ましい例として、Ｙが－Ｓ－で、Ｗ３がアルキル基でのものが挙げられる。
他の好ましい例として、Ｙが－Ｓ－で、Ｗ３がシクロアルキル基のものが挙げられる。
他の好ましい例として、Ｙが－Ｓ－で、Ｗ３がフェニルアルキル基のものが挙げられる。
他の好ましい例として、Ｙが－Ｓ－で、Ｗ３がジアルキルアミノアルキル基のものが挙げられる。
【００２９】
本発明に係る一般式（１）で表される化合物中、好ましい化合物を表１～４に示す。

【表１】

化合物No.	化合物名	構造式
1	(*E*)-2-(ジメチルアミノ)エチル デク-2-エノエート	
2	(*E*)-3-(ジメチルアミノ)プロピル デク-2-エノエート	
3	(*E*)-1-(ジメチルアミノ)プロパン-2-イル デク-2-エノエート	
4	(*E*)-4-(ジメチルアミノ)ブチル デク-2-エノエート	
5	(*E*)-3-(ジメチルアミノ)-2,2-ジメチルプロピル デク-2-エノエート	
6	(*E*)-2-(ジエチルアミノ)エチル デク-2-エノエート	
7	(*E*)-6-(ジメチルアミノ)ヘキシル デク-2-エノエート	
8	(*E*)-2-(イソプロピルチオ)エチル デク-2-エノエート	
9	(*E*)-2-メトキシエチル デク-2-エノエート	
10	(*E*)-2-エトキシエチル デク-2-エノエート	
11	(*E*)-1,3-ジエトキシ-2-プロピル デク-2-エノエート	
12	(*E*)-2-(2-(ジメチルアミノ)エトキシ)エチル デク-2-エノエート	
13	(*E*)-2-(2-(ジエチルアミノ)エトキシ)エチル デク-2-エノエート	
14	(*E*)-3-(2-(ジエチルアミノ)エトキシ)プロピル デク-2-エノエート	
15	(*E*)-*N*-メチル デク-2-エナミド	
16	(*E*)-*N*-エチル デク-2-エナミド	
17	(*E*)-*N*-ブチル デク-2-エナミド	

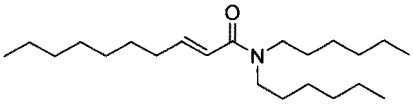
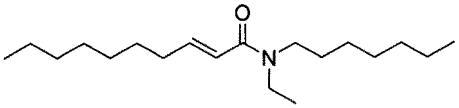
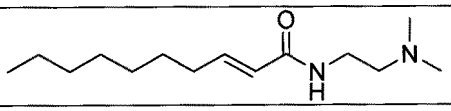
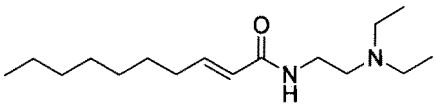
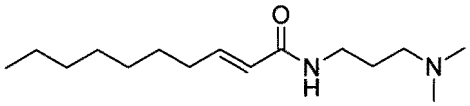
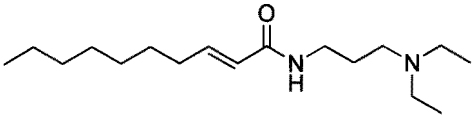
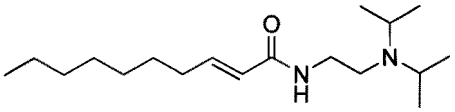
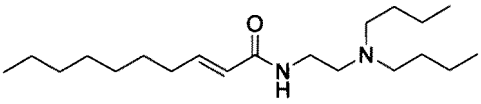
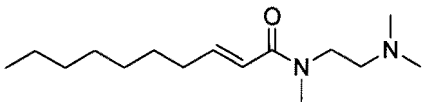
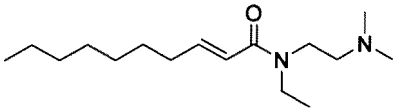
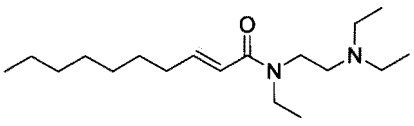
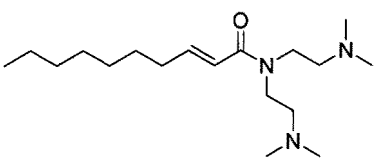
【００３０】

【表２】

化合物No.	化合物名	構造式
18	(*E*)-*N*-イソブチル デク-2-エナミド	
19	(*E*)-*N*-ペンチル デク-2-エナミド	
20	(*E*)-*N*-イソペンチル デク-2-エナミド	
21	(*E*)-*N*-*tert*-ペンチル デク-2-エナミド	
22	(*E*)-*N*-ヘキシル デク-2-エナミド	
23	(*E*)-*N*-ヘプチル デク-2-エナミド	
24	(*E*)-*N*-(ヘプタン-4-イル) デク-2-エナミド	
25	(*E*)-*N*-(オクタン-3-イル) デク-2-エナミド	
26	(*E*)-*N*-(2,4,4-トリメチルペンタン-2-イル) デク-2-エナミド	
27	(*E*)-*N*-シクロヘキシル デク-2-エナミド	
28	(*E*)-*N*-フェニル デク-2-エナミド	
29	(*E*)-*N*-フェネチル デク-2-エナミド	
30	(*E*)-*N*-(２-ピロリジン-1-イルエチル) デク-2-エナミド	
31	(*E*)-*N,N*-ジエチル デク-2-エナミド	
32	(*E*)-*N,N*-ジブチル デク-2-エナミド	
33	(*E*)-*N,N*-ジペンチル デク-2-エナミド	

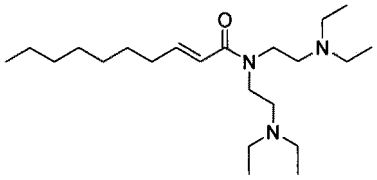
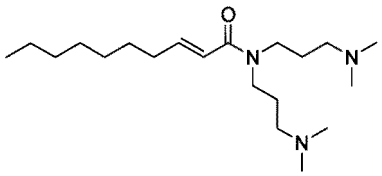
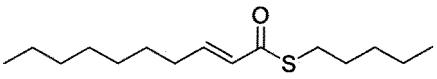
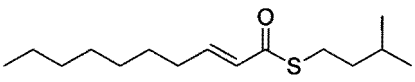
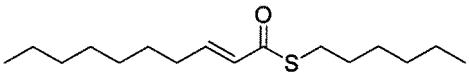
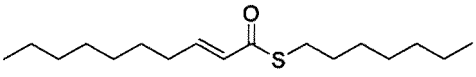
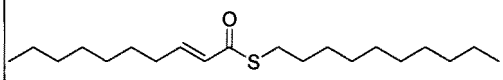
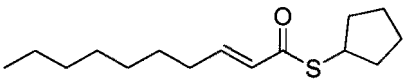
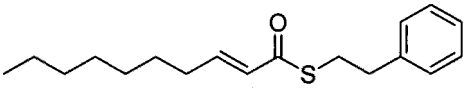
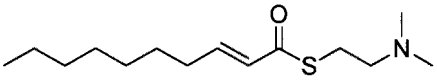
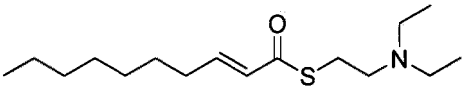
【００３１】

【表３】

化合物No.	化合物名	構造式
34	(*E*)-*N*,*N*-ジヘキシル デク-2-エナミド	
35	(*E*)-*N*-エチル-*N*-ヘプチル デク-2-エナミド	
36	(*E*)-*N*-2-(ジメチルアミノ)エチル デク-2-エナミド	
37	(*E*)-*N*-2-(ジエチルアミノ)エチル デク-2-エナミド	
38	(*E*)-*N*-3-(ジメチルアミノ)プロピル デク-2-エナミド	
39	(*E*)-*N*-3-(ジエチルアミノ)プロピル デク-2-エナミド	
40	(*E*)-*N*-2-(ジイソプロピルアミノ)エチル デク-2-エナミド	
41	(*E*)-*N*-2-(ジブチルアミノ)エチル デク-2-エナミド	
42	(*E*)-*N*-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-*N*-メチル デク-2-エナミド	
43	(*E*)-*N*-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-*N*-エチル デク-2-エナミド	
44	(*E*)-*N*-(2-(ジエチルアミノ)エチル)-*N*-エチル デク-2-エナミド	
45	(*E*)-*N*,*N*-ビス(2-(ジメチルアミノ)エチル) デク-2-エナミド	

【００３２】

【表４】

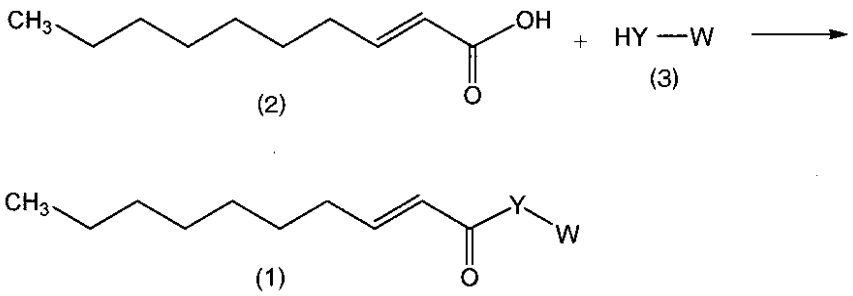
化合物No.	化合物名	構造式
46	(*E*)-*N*,*N*-ビス(2-(ジエチルアミノ)エチル)デク-2-エナミド	
47	(*E*)-*N*,*N*-ビス(3-(ジメチルアミノ)プロピル)デク-2-エナミド	
48	(*E*)-*S*-ペンチル デク-2-エンチオエート	
49	(*E*)-*S*-イソペンチル デク-2-エンチオエート	
50	(*E*)-*S*-ヘキシル デク-2-エンチオエート	
51	(*E*)-*S*-ヘプチル デク-2-エンチオエート	
52	(*E*)-*S*-デシル デク-2-エンチオエート	
53	(*E*)-*S*-シクロペンチル デク-2-エンチオエート	
54	(*E*)-*S*-フェネチル デク-2-エンチオエート	
55	(*E*)-*S*-2-(ジメチルアミノ)エチル デク-2-エンチオエート	
56	(*E*)-*S*-2-(ジエチルアミノ)エチル デク-2-エンチオエート	

【００３３】

本発明の一般式（１）で表される化合物は、トランス－２－デセン酸を原料に用いて製造することができる。一般式（１）で表される化合物は、例えば下記反応式のようにして製造することができる。

【化３】

反応式



（式中、Ｙ及びＷは前記に同じ。）

【００３４】

一般式（１）で表される化合物は、一般式（２）で表される化合物と、活性水素を有する一般式（３）で表される化合物とを脱水縮合することにより製造することができる。脱水縮合反応は公知の方法を採用することができる。

例えば、一般式（２）で表される化合物と一般式（３）で表される化合物を、適当な縮合剤（例えば、ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)、N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド・HCl等）の存在下に反応することができる。反応は、通常溶媒（例えば、ジクロロメタン等）中で実施することができる。一般式（３）で表される化合物の使用量は、通常、一般式（２）で表される化合物１モルに対し、０．５～２モル（好ましくは１～１．５モル）である。

【００３５】

或いは、例えば、一般式（２）で表される化合物を、一旦カルボン酸ハライドに変換した後、塩基の存在下又は非存在下に、一般式（３）で表される化合物を反応させることができる。カルボン酸ハライドへの変換は、例えば、塩化チオニル、塩化スルフィリル、三塩化リン、五塩化リン、塩化オキサリル、リン酸トリクロリド等のハロゲン化剤を用いることができる。塩基としては、トリエチルアミン、ピリジン等が挙げられる。一般式（３）で表される化合物の使用量は、通常、一般式（２）で表される化合物１モルに対し、０．５～２モル（好ましくは１～１．５モル）である。塩基を用いる場合、塩基の使用量は、通常一般式（２）で表される化合物１モルに対し、１～５モル程度である。

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

【００３６】

本発明の一般式（１）で表される化合物は、上述した遊離の形態のみならず、塩、溶媒和物、プロドラッグの形態をも含むものである。塩を形成する場合、医薬として用いる場合には、薬学的に許容される塩の形態が好適である。塩の例としては、リン酸、塩酸、硫酸、硝酸、等の無機酸塩、クエン酸、酒石酸、乳酸、グリコール酸等の有機酸塩等が挙げられる。溶媒和物としては、水和物、アルコール和物などが挙げられる。本発明の一般式（１）で表される化合物が不斉炭素を含む場合には、光学活性体、ラセミ体、ジアステレオマー等の各種の異性体も包含する。本発明の化合物が結晶となる場合には、形成しうる各種の結晶形（結晶多形）をも包含する。

【００３７】

本発明の一般式（１）で表される化合物は、神経栄養因子様作用を有するため神経栄養因子様作用剤として有用である。本発明の神経栄養因子様作用剤は、神経障害の予防又は治療に有用である。神経障害とは、神経細胞の変性又は細胞死に起因しその機能が損なわれる病態をいい、神経変性疾患、精神疾患を含む。神経変性疾患は、認知症、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性脊髄側索硬化症（ALS）、ハンチントン病、進行性核上性麻痺（PSP）、糖尿病性ニューロパシー、視神経疾患の緑内障などをいう。精神疾患は、うつ病（双極性うつ病を含む）、不安障害（神経症）、総合失調症等をいう。うつ病

に用いる場合、従来既存のうつ病治療剤の三環系抗うつ薬、四環系抗うつ薬、選択的セロトニン再取り込み阻害薬（SSRI）、セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬（SNRI）等は効果が現れるまでに少なくとも3～4週間を要し、この間定期的に服薬しなければならなかったが、本発明の神経栄養因子様作用剤は既存の医薬より即効性であることが期待される。

【００３８】

本発明の神経栄養因子様作用剤は、脊髄損傷の治療剤又は修復剤として有用である。交通事故、スポーツ事故、高齢者の圧迫骨折等で脊髄が物理的損害を受ける脊髄損傷は、有効な治療法がなく、再生医療による治療法が種々検討されている。本発明の神経栄養因子様作用剤によれば、安全性の高い不飽和脂肪酸エステルを有効成分とし、注射や内服、外用などによる投与で脊髄損傷を治療（修復）できることが期待される。

【００３９】

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

【００４０】

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

【００４１】

本発明の医薬としての投与形態は特に限定されず、経口又は非経口のいずれの投与形態でもよい。また、投与形態に応じて適当な剤形とすることができ、例えば注射剤、あるいはカプセル剤、錠剤、顆粒剤、散剤、丸剤、細粒剤などの経口剤、直腸投与剤、油脂性坐剤、水性坐剤などの各種製剤に調製することができる。

【００４２】

各種製剤は、薬理的に許容され通常用いられる賦形剤、結合剤、滑沢剤、崩壊剤、界面活性剤、流動性促進剤などを添加して調製できる。賦形剤として、例えば、乳糖、果糖、ブドウ糖、コーンスターチ、ソルビット、結晶セルロースなどが、結合剤として、例えば、メチルセルロース、エチルセルロース、アラビアゴム、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドンなどが、滑沢剤として、例えば、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ポリエチレングリコール、硬化植物油などが、崩壊剤として、例えば、澱粉、アルギン酸ナトリウム、ゼラチン、炭酸カルシウム、クエン酸カルシウム、デキストリン、炭酸マグネシウム、合成ケイ酸マグネシウムなどが、界面活性剤として、例えば、ラウリル硫酸ナトリウム、大豆レシチン、ショ糖脂肪酸エステル、ポリソルベート８０などが、流動性促進剤として、例えば、軽質無水ケイ酸、乾燥水酸化アルミニウムゲル、合成ケイ酸アルミニウム、ケイ酸マグネシウムなどが、その他の添加剤としては、シロップ、ワセリン、グリセリン、エタノール、プロピレングリコール、クエン酸、塩化ナトリウム、亜硝酸ソーダ、リン酸ナトリウムなどが挙げられる。

【００４３】

本発明化合物の投与量は、用法、患者の年齢、性別、症状の程度などを考慮して適宜増減できるが、通常成人1日当り1～1000mg好ましくは5～300mgで、これを1日1回又は数回に分けて投与できる。

【実施例】

【００４４】

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

【００４５】

実施例１－１

（Ｅ）－２－（ジメチルアミノ）エチル　デク－２－エノエート（(E)-2-(dimethylamino)ethyl dec-2-enoate）〔化合物１〕の合成

trans-2-デセン酸（170mg、1mmol）及びＮ，Ｎ－ジメチルアミノエタノール（90mg、1mmol）を、無水ジクロロメタン（10ml）に溶かし、氷浴中で撹拌しながらＮ－(３－ジメチルアミノプロピル)－Ｎ'－エチルカルボジイミド・塩酸塩（211mg，1.1mmol ）（シグマアルドリッチ社）を加えた。氷浴中で１時間、更に室温で８時間撹拌後、希塩酸溶液に反応液を注ぎ、クロロホルムで抽出した。クロロホルム層を濃縮して目的化合物を淡褐色油状物として得た。

$C_{14}H_{27}NO_2$ MW 242、positive ion HR-FABMS m/z: 242.2118 $[M+H]^+$ (Calcd for $C_{14}H_{28}NO_2$: 242.2120)、positive ion FABMS m/z: 242 $[M+H]^+$、^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 0.88 (3H, t, J= 6.8 Hz), 1.29 (8H, br s), 1.45 (2H, m), 2.19 (2H, m), 2.29 (6H, s), 2.60 (2H, t, J= 5.9 Hz), 4.23 (2H, t, J= 5.9 Hz), 5.85 (1H, dt, J= 15.6, 1.5 Hz), 6.98 (1H, dt, J = 15.6, 6.9 Hz).

【００４６】

実施例１－２

（Ｅ）－２－（ジメチルアミノ）エチル　デク－２－エノエート〔化合物１〕の合成（別法）

trans-2-デセン酸(3.4g、0.02mol)に塩化チオニル(8ml)を加え、温水浴上で２時間還流した。過剰の塩化チオニルは減圧下に留去し、2-デセン酸塩化物を得た。Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノエタノール(2.0g、0.022mol)のテトラヒドロフラン溶液(30ml)にピリジン(1ml)を加えて、2-デセン酸塩化物のテトラヒドロフラン溶液(20ml)に滴下した。反応液を温水浴上で３時間還流し、テトラヒドロフランを減圧下に留去し、水と酢酸エチルを加えて分配し、酢酸エチル層を分取した。酢酸エチル層は水洗し、留去後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：クロロホルム）で精製して目的化合物を淡褐色油状物として得た。

スペクトルデータは実施例１－１と同じ。

【００４７】

実施例２

（Ｅ）－３－（ジメチルアミノ）プロピル　デク－２－エノエート（(E)-3-(dimethylamino)propyl dec-2-enoate）〔化合物２〕

trans-2-デセン酸及び３－ジメチルアミノ－１－プロパノールを出発原料として用いて、実施例１－１又は１－２と同様にして目的化合物を製造した。

無色油状物、$C_{14}H_{27}NO_2$ MW 255、HREIMS m/z: 255.2195 $[M+H]^+$ (Calcd for $C_{14}H_{27}NO_2$: 255.2198)、EIMS m/z (rel. int.): 255 (M^+, 4), 153 (4)、^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 0.88 (3H, t, J= 6.8 Hz), 1.29 (8H, br s), 1.45 (2H, m), 1.83 (2H, m), 2.18 (2H, m), 2.24 (6H, s), 2.36 (2H, t, J = 7.2 Hz), 4.16 (2H, t, J = 6.6 Hz), 5.81 (1H, dt, J = 16.0, 1.7 Hz), 6.96 (1H, dt, J= 16.0, 7.0 Hz).

【００４８】

実施例３

（Ｅ）－１－（ジメチルアミノ）プロパン－２－イル　デク－２－エノエート（(E)-1-(dimethylamino)propan-2-yl dec-2-enoate）〔化合物３〕

trans-2-デセン酸及び１－ジメチルアミノ－２－プロパノールを出発原料として用いて、実施例１－１又は１－２と同様にして目的化合物を製造した。

淡褐色油状物、$C_{15}H_{30}NO_2$ MW 256、 positive ion HR-FABMS m/z: 256.2284 $[M+H]^+$ (Calcd for $C_{15}H_{30}NO_2$: 256.2277)、positive ion FABMS m/z: 256 $[M+H]^+$, ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 0.88 (3H, t, J= 6.8 Hz), 1.22 (3H, d, J= 10.0 Hz), 1.25 (8H, br s), 1.44 (2H, m), 2.18 (2H, m), 2.26 (6H, s), 2.31 (1H, dd, J= 13.2, 5.2 Hz), 2.53 (1H, dd, J= 13.2, 7.4 Hz), 5.10 (1H, m), 5.81 (1H, dt, J= 15.8 Hz), 6.95 (1H, dt, J= 15.8, 7.8 Hz).

【００４９】

実施例４

（Ｅ）－４－（ジメチルアミノ）ブチル　デク－２－エノエート ((E)-4-(dimethylamino)butyl dec-2-enoate)〔化合物４〕

trans-2-デセン酸及び４－ジメチルアミノ－１－ブタノールを出発原料として用いて、実施例１－１又は１－２と同様にして目的化合物を製造した。

無色油状物、$C_{16}H_{31}NO_2$ MW 269、HREIMS m/z: 269.2347 $[M+H]^+$ (Calcd for $C_{16}H_{31}NO_2$: 269.2355)、EIMS m/z (rel. int.): 269 (M^+, 5), 116 (5)、^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 0.88 (3H, t, J= 6.8 Hz), 1.29 (8H, br s), 1.45 (2H, m), 1.56 (2H, m), 1.68 (2H, m), 2.18 (2H, m), 2.23 (6H, s), 2.29 (2H, t, J= 7.6 Hz), 4.14 (2H, t, J= 6.4 Hz), 5.80 (1H, dt, J= 15.8, 1.6 Hz), 6.96 (1H, dt, J= 15.8, 7.0 Hz).

【００５０】

実施例５

（Ｅ）－３－（ジメチルアミノ）－２，２－ジメチルプロピル　デク－２－エノエート ((E)-3-(dimethylamino)-2,2-dimethylpropyl dec-2-enoate)〔化合物５〕

trans-2-デセン酸及び３－ジメチルアミノ－２，２－ジメチル－１－プロパノールを出発原料として用いて、実施例１－１又は１－２と同様にして目的化合物を製造した。

無色油状物、$C_{17}H_{33}NO_2$ MW 283、HREIMS m/z: 283.2506 $[M+H]^+$ (Calcd for $C_{17}H_{33}NO_2$: 283.2511)、EIMS m/z (rel. int.): 283 (M^+, 2), 153 (2)、^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 0.87 (3H, t, J= 7.0 Hz), 0.90 (6H, s), 1.28 (8H, br s), 1.45 (2H, m), 2.16 (2H, s), 2.18 (2H, m), 2.26 (6H, s), 3.92 (2H, s), 5.81 (1H, dt, J= 15.8 Hz), 6.94 (1H, dt, J= 15.8, 6.8 Hz).

【００５１】

実施例６

（Ｅ）－２－（ジエチルアミノ）エチル　デク－２－エノエート ((E)-2-(diethylamino)ethyl dec-2-enoate)〔化合物６〕

trans-2-デセン酸及び２－（ジエチルアミノ）エタノールを出発原料として用いて、実施例１－１又は１－２と同様にして目的化合物を製造した。

無色油状物、$C_{16}H_{32}NO_2$ MW 270、positive ion HR-FABMS m/z: 270.2424 $[M+H]^+$ for (Calcd for $C_{16}H_{32}NO_2$: 270.2433)、positive ion FABMS m/z: 270 $[M+H]^+$、^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 0.87 (3H, t, J= 7.2 Hz), 1.04 (6H, t, J= 7.3 Hz), 1.29 (8H, br s), 1.45 (2H, m), 2.19 (2H, m), 2.60 (4H, q, J= 7.3 Hz), 2.74 (2H, t, J= 6.3 Hz), 4.20 (2H, t, J= 6.3 Hz), 5.83 (1H, dt, J= 16.0 Hz), 6.97 (1H, dt, J= 16.0, 7.8 Hz).

【００５２】

実施例７

（Ｅ）－６－（ジメチルアミノ）ヘキシル　デク－２－エノエート ((E)-6-(dimethylamino)hexyl dec-2-enoate)〔化合物７〕

trans-2-デセン酸及び６－ジメチルアミノ－１－ヘキサノールを出発原料として用いて、実施例１－１又は１－２と同様にして目的化合物を製造した。

油状物, $C_{18}H_{35}NO_2$ MW 297, HR-EIMS (positive ion mode): m/z 298.2761 $[M+H]^+$ (calcd for $C_{18}H_{35}NO_2$, 298.2741), ^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ: 0.88 (3H, t, J = 6.9 H

z), 1.29 (8H, m), 1.33 (4H, m), 1.44 (2H, m), 1.51 (2H, m), 1.68 (2H, m), 2.19 (2H, m), 2.27 (6H, s), 2.33 (2H, t, J = 7.7 Hz), 4.11 (2H, t, J = 6.6 Hz), 5.81 (1H, d, J = 15.8 Hz), 6.96 (1H, dt, J = 15.8, 7.0 Hz).

【００５３】

実施例８

（Ｅ）－２－（イソプロピルチオ）エチル　デク－２－エノエート（(E)-2-(isopropylthio)ethyl dec-2-enoate）〔化合物８〕

trans-2-デセン酸及び２－（イソプロピルチオ）エタノールを出発原料として用いて、実施例１－１又は１－２と同様にして目的化合物を製造した。

油状物, $C_{15}H_{28}O_2S$ MW 272, ^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ: 0.88 (3H, t, J = 6.6 Hz), 1.28 (8H, m), 1.28 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.45 (2H, m), 2.20 (2H, m), 2.78 (2H, t, J = 7.2 Hz), 3.00 (1H, m), 4.27 (2H, t, J = 7.2 Hz), 5.82 (1H, d, J = 14.6 Hz), 6.98 (1H, dt, J = 14.6, 6.8 Hz).

【００５４】

実施例９

（Ｅ）－２－メトキシエチル　デク－２－エノエート（(E)-2-methoxyethyl dec-2-enoate）〔化合物９〕

trans-2-デセン酸及びメチルセロソルブを出発原料として用いて、実施例１－１又は１－２と同様にして目的化合物を製造した。

油状物, $C_{13}H_{24}O_3$ MW 228, DART-MS: m/z 230 $[M+2H]^+$, ^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ: 0.88 (3H, t, J = 6.9 Hz), 1.26-1.31 (8H, m), 1.43-1.46 (2H, m), 2.20 (2H, dt, J = 7.5, 6.9 Hz), 3.40 (3H, s), 3.63 (2H, m), 4.28 (2H, m), 5.86 (1H, d, J = 15.8 Hz), 7.00 (1H, dt, J = 15.8, 6.9 Hz).

【００５５】

実施例１０

（Ｅ）－２－エトキシエチル　デク－２－エノエート（(E)-2-ethoxyethyl dec-2-enoate）〔化合物１０〕

trans-2-デセン酸及びエチルセロソルブを出発原料として用いて、実施例１－１又は１－２と同様にして目的化合物を製造した。

油状物, $C_{14}H_{26}O_3$ MW 242, HR-ESIMS (positive ion mode): m/z 243.1961 $[M+H]^+$ (calcd for $C_{14}H_{27}O_3$, 243.1955), ^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ: 0.88 (3H, t, J = 6.9 Hz), 1.21-1.24 (3H, m) 1.27-1.30 (8H, m), 1.42-1.46 (2H, m), 2.17-2.22 (2H, dt, J = 7.5, 6.9 Hz), 3.52-3.57 (2H, m), 3.65-3.67 (2H, m), 4.27-4.29 (2H, m), 5.86 (1H, d, J = 16.1 Hz), 7.00 (1H, dt, J = 16.1, 6.9 Hz).

【００５６】

実施例１１

（Ｅ）－１，３－ジエトキシ－２－プロピル　デク－２－エノエート（(E)-1,3-diethoxy-2-propyl dec-2-enoate）〔化合物１１〕

trans-2-デセン酸及び１，３－ジエトキシ－２－プロパノールを出発原料として用いて、実施例１－１又は１－２と同様にして目的化合物を製造した。

油状物, $C_{17}H_{32}O_4$ MW 300, HR-ESIMS (positive ion mode): m/z 323.2193 (calcd for $C_{17}H_{32}O_4Na$, 323.2188), ^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ: 0.87 (3H, m), 1.18 (6H, m), 1.27 (8H, m), 1.44 (2H, m), 2.19 (2H, m), 3.52 (4H, m), 3.60 (4H, m), 5.15 (1H, m), 5.86 (1H, m), 6.98 (1H, m).

【００５７】

実施例１２

（Ｅ）－２－（２－（ジメチルアミノ）エトキシ）エチル　デク－２－エノエート（(E)-2-(2-(dimethylamino)ethoxy)ethyl dec-2-enoate）〔化合物１２〕

trans-2-デセン酸及び２－（２－（ジメチルアミノ）エトキシ）エタノールを出発原料として用いて、実施例１－１又は１－２と同様にして目的化合物を製造した。

無色油状物、$C_{16}H_{31}NO_3$ MW 285、HREIMS m/z: 285.2298 $[M+H]^+$ for (Calcd for $C_{16}H_{31}NO_3$: 285.2304)、EIMS m/z (rel. int.): 285 (M^+, 2), 116 (5)、^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 0.88 (3H, t, J= 6.8 Hz), 1.28 (8H, br s), 1.46 (2H, m), 2.20 (2H, m), 2.28 (6H, s), 2.54 (2H, t, J= 5.3 Hz), 3.61 (2H, t, J= 5.2 Hz), 3.70 (2H, t, J= 5.2 Hz), 4.29 (2H, t, J= 5.3 Hz), 5.85 (1H, dt, J= 15.8 Hz), 7.00 (1H, dt, J= 15.8 Hz).

【００５８】

実施例１３

（Ｅ）－２－（２－（ジエチルアミノ）エトキシ）エチル　デク－２－エノエート（(E)-2-(2-(diethylamino)ethoxy)ethyl dec-2-enoate）〔化合物１３〕

trans-2-デセン酸及び２－（２－（ジエチルアミノ）エトキシ）エタノールを出発原料として用いて、実施例１－１又は１－２と同様にして目的化合物を製造した。

淡褐色油状物、$C_{18}H_{35}NO_3$ MW 313、HREIMS m/z: 313.2614 $[M+H]^+$ (Calcd for $C_{18}H_{35}NO_3$: 313.2617)、EIMS m/z (rel. int.): 313 (M^+, 2), 298 (2)、^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 0.88 (3H, t, J= 6.6 Hz), 1.03 (6H, t, J= 7.3 Hz), 1.28 (8H, br s), 1.44 (2H, m), 2.19 (2H, m), 2.57 (4H, q, J= 7.3 Hz), 2.66 (2H, t, J= 6.3 Hz), 3.58 (2H, t, J= 6.3 Hz), 3.69 (2H, t, J= 4.8 Hz), 4.28 (2H, t, J= 4.8 Hz), 5.84 (1H, dt, J= 16.0 Hz), 6.99 (1H, dt, J= 16.0, 7.2 Hz).

【００５９】

実施例１４

（Ｅ）－３－（２－（ジエチルアミノ）エトキシ）プロピル　デク－２－エノエート（(E)-3-(2-(diethylamino)ethoxy)propyl dec-2-enoate）〔化合物１４〕

trans-2-デセン酸及び３－（２－（ジエチルアミノ）エトキシ）プロパン－１－オールを出発原料として用いて、実施例１－１又は１－２と同様にして目的化合物を製造した。シリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製し、化合物１４を得た。

【００６０】

実施例１５

（Ｅ）－Ｎ－メチル　デク－２－エナミド（(E)-N-methyl dec-2-enamide）〔化合物１５〕

trans-2-デセン酸及びメチルアミンを出発原料として用いて、実施例１－１又は１－２と同様にして目的化合物を製造した。

白色粉末, mp : 60-63 ℃, $C_{11}H_{21}NO$, EIMS m/z : 183 (M^+) ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ: 0.88 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.22-1.33 (8H, m), 1.40-1.46 (2H, m), 2.14-2.19 (2H, m), 2.88 (3H, d, J = 5.0 Hz), 5.41 (1H, brs), 5.72-5.76 (1H, m), 6.83 (1H, dt, J = 15.3, 7.0 Hz).

【００６１】

実施例１６

（Ｅ）－Ｎ－エチル　デク－２－エナミド（(E)-N-ethyl dec-2-enamide）〔化合物１６〕

trans-2-デセン酸及びエチルアミンを出発原料として用いて、実施例１－１又は１－２と同様にして目的化合物を製造した。

白色粉末, mp : 38-40 ℃, $C_{12}H_{23}NO$, EIMS m/z : 197 (M^+) ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ: 0.88 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.17 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.23-1.32 (8H, m), 1.41-1.46 (2H, m), 2.14-2.19 (2H, m), 3.33-3.39 (2H, m), 5.40 (1H, brs), 5.71-5.75 (1H, m), 6.83 (1H, dt, J = 15.3, 7.1 Hz).

【００６２】

実施例１７

（Ｅ）－Ｎ－ブチル　デク－２－エナミド（(E)-N-butyl dec-2-enamide）〔化合物１７〕

trans-2-デセン酸及びブチルアミンを出発原料として用いて、実施例１－１又は１－２

と同様にして目的化合物を製造した。
白色粉末，mp：31-32 ℃，$C_{14}H_{27}NO$，EIMS m/z：225 (M^+) ^{1}H-NMR ($CDCl_3$，500 MHz) δ：0.88 (3H, t, J = 7.0 Hz), 0.93 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.23-1.32 (8H, m), 1.32-1.40 (2H, m), 1.40-1.46 (2H, m), 1.48-1.54 (2H, m), 2.14-2.19 (2H, m), 3.30?3.34 (2H, m), 5.42 (1H, brs), 5.72-5.76 (1H, m), 6.83 (1H, dt, J = 15.2, 7.0 Hz).

【００６３】

実施例１８

（Ｅ）－Ｎ－イソブチル　デク－２－エナミド（(E)-N-isobutyl dec-2-enamide）〔化合物１８〕

trans-2-デセン酸及びイソブチルアミンを出発原料として用いて、実施例１－１又は１－２と同様にして目的化合物を製造した。
白色粉末，mp：42-45 ℃，$C_{14}H_{27}NO$，EIMS m/z：225 (M^+) ^{1}H-NMR ($CDCl_3$，500 MHz) δ：0.88 (3H, t, J = 7.0 Hz), 0.93 (6H, d, J = 6.7 Hz), 1.23-1.32 (8H, m), 1.41-1.47 (2H, m), 1.74-1.84 (1H, m), 2.15-2.19 (2H, m), 3.14-3.17 (2H, m), 5.45 (1H, brs), 5.74-5.77 (1H, m), 6.84 (1H, dt, J = 15.2, 7.0 Hz).

【００６４】

実施例１９

（Ｅ）－Ｎ－ペンチル　デク－２－エナミド（(E)-N-pentyl dec-2-enamide）〔化合物１９〕

trans-2-デセン酸及びアミルアミンを出発原料として用いて、実施例１－１又は１－２と同様にして目的化合物を製造した。
油状物，$C_{15}H_{29}NO$ MW 239，HR-ESIMS (positive ion mode): m/z 240.2305 $[M+H]^+$ (calcd for $C_{15}H_{30}NO$, 240.2322)，^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ：0.86-0.93 (6H, m), 1.26-1.33 (12H, m), 1.41-1.45 (2H, m), 1.51-1.54 (2H, m), 2.14-2.19 (2H, m), 3.29-3.33 (2H, m), 5.76 (1H, d, J = 15.2 Hz), 6.83 (1H, dt, J = 15.2, 6.9 Hz).

【００６５】

実施例２０

（Ｅ）－Ｎ－イソペンチル　デク－２－エナミド（(E)-N-isopentyl dec-2-enamide）〔化合物２０〕

trans-2-デセン酸及びイソアミルアミンを出発原料として用いて、実施例１－１又は１－２と同様にして目的化合物を製造した。
白色粉末，mp：28-31 ℃，$C_{15}H_{29}NO$，EIMS m/z：239 (M^+) ^{1}H-NMR ($CDCl_3$，500 MHz) δ：0.88 (3H, t, J = 7.0 Hz), 0.92 (6H, d, J = 6.7 Hz), 1.23-1.32 (8H, m), 1.40-1.46 (4H, m), 1.59-1.67 (1H, m), 2.14-2.19 (2H, m), 3.32-3.36 (2H, m), 5.37 (1H, brs), 5.71-5.75 (1H, m), 6.82 (1H, dt, J = 15.3, 7.1 Hz).

【００６６】

実施例２１

（Ｅ）－Ｎ－tert－ペンチル　デク－２－エナミド（(E)-N-tert-pentyl dec-2-enamide）〔化合物２１〕

trans-2-デセン酸及びtert－アミルアミンを出発原料として用いて、実施例１－１又は１－２と同様にして目的化合物を製造した。
油状物，$C_{15}H_{29}NO$ MW 239，HR-ESIMS (positive ion mode): m/z 240.2311 $[M+H]^+$ (calcd for $C_{15}H_{30}NO$, 240.2322)，^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ：0.85 (3H, t, J = 7.5 Hz), 0.87 (3H, t, J = 6.9 Hz), 1.26-1.31 (8H, m), 1.32 (6H, s), 1.40-1.45 (2H, m), 1.74-1.78 (2H, m), 2.12-2.16 (2H, m), 5.70 (1H, d, J = 14.9 Hz), 6.95 (1H, dt, J = 14.9, 6.9 Hz).

【００６７】

実施例２２

（Ｅ）－Ｎ－ヘキシル　デク－２－エナミド（(E)-N-hexyl dec-2-enamide）〔化合物２２〕

trans-2-デセン酸及びヘキシルアミンを出発原料として用いて、実施例１－１又は１－２と同様にして目的化合物を製造した。

白色粉末，$C_{16}H_{31}NO$ MW 253，HR-ESIMS (positive ion mode): m/z 254.2468 $[M+H]^+$ (calcd for $C_{16}H_{32}NO$, 254.2478), ^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ: 0.86-0.89 (6H, m), 1.25-1.34 (14H, m), 1.41-1.45 (2H, m), 1.49-1.55 (2H, m), 2.14-2.18 (2H, m), 3.28-3.32 (2H, m), 5.76 (1H, d, J = 15.2 Hz), 6.81 (1H, dt, J = 15.2, 6.9 Hz).

【００６８】

実施例２３

（Ｅ）－Ｎ－ヘプチル　デク－２－エナミド（(E)-N-heptyl dec-2-enamide）〔化合物２３〕

trans-2-デセン酸及びヘプチルアミンを出発原料として用いて、実施例１－１又は１－２と同様にして目的化合物を製造した。

白色粉末，$C_{17}H_{33}NO$ MW 267，HR-ESIMS (positive ion mode): m/z 268.2627 $[M+H]^+$ (calcd for $C_{17}H_{34}NO$, 268.2635), ^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ: 0.88 (6H, t, J = 6.9 Hz), 1.27-1.31 (16H, m), 1.40-1.45 (2H, m), 1.49-1.53 (2H, m), 2.14-2.17 (2H, m), 3.28-3.32 (2H, m), 5.76 (1H, d, J = 14.2 Hz), 6.82 (1H, dt, J = 14.2, 6.9 Hz).

【００６９】

実施例２４

（Ｅ）－Ｎ－（ヘプタン－４－イル）　デク－２－エナミド（(E)-N-(heptan-4-yl) dec-2-enamide）〔化合物２４〕

trans-2-デセン酸及び４－ヘプチルアミンを出発原料として用いて、実施例１－１又は１－２と同様にして目的化合物を製造した。

油状物，$C_{17}H_{33}NO$ MW 267，HR-ESIMS (positive ion mode): m/z 268.2626 $[M+H]^+$ (calcd for $C_{17}H_{34}NO$, 268.2635), ^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ: 0.88 (3H, t, J = 7.4 Hz), 0.90 (6H, t, J = 7.4 Hz), 1.33 (12H, m), 1.46 (4H, m), 1.74 (2H, m), 2.16 (2H, dt, J = 6.9 Hz), 4.02 (1H, br s), 5.16 (1H, br s), 5.74 (1H, d, J = 14.6 Hz), 6.82 (1H, dt, J = 14.6, 6.9 Hz).

【００７０】

実施例２５

（Ｅ）－Ｎ－（オクタン－３－イル）　デク－２－エナミド（(E)-N-(octan-3-yl) dec-2-enamide）〔化合物２５〕

trans-2-デセン酸及び２－エチルヘキシルアミンを出発原料として用いて、実施例１－１又は１－２と同様にして目的化合物を製造した。

油状物，$C_{18}H_{35}NO$ MW 281，HR-ESIMS (positive ion mode): m/z 282.2778 $[M+H]^+$ (calcd for $C_{18}H_{36}NO$, 282.2791), ^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ: 0.88 (3H, t, J = 7.5 Hz), 0.90 (6H, t, J = 7.5 Hz), 1.32 (16H, m), 1.44 (4H, m) 2.16 (2H, dt, J = 6.9 Hz), 3.26 (1H, m), 5.40 (1H, br s), 5.75 (1H, d, J = 14.9 Hz), 6.82 (1H, dt, J = 14.9, 6.9 Hz).

【００７１】

実施例２６

（Ｅ）－Ｎ－（２，４，４－トリメチルペンタン－２－イル）　デク－２－エナミド（(E)-N-(2,4,4-trimethylpentan-2-yl) dec-2-enamide）〔化合物２６〕

trans-2-デセン酸及び１，１，３，３－テトラメチルブチルアミンを出発原料として用いて、実施例１－１又は１－２と同様にして目的化合物を製造した。

油状物，$C_{18}H_{35}NO$ MW 281，HR-ESIMS (positive ion mode): m/z 282.2778 $[M+H]^+$ (calcd for $C_{18}H_{36}NO$, 282.2791), ^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ: 0.88 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.00 (9H, s), 1.28 (8H, m), 1.43 (6H, s), 1.67 (2H, m), 1.78 (2H, s), 2.14 (2H, dt, J = 6.9 Hz), 5.24 (1H, br s), 5.66 (1H, d, J = 14.9 Hz), 6.75 (1H, dt, J = 14.9, 6.9 Hz).

【００７２】

実施例２７

（Ｅ）－Ｎ－シクロヘキシル　デク－２－エナミド（(E)-N-cyclohexyl dec-2-enamide）〔化合物２７〕

trans-2-デセン酸及びシクロヘキシルアミンを出発原料として用いて、実施例１－１又は１－２と同様にして目的化合物を製造した。

白色粉末，mp：94-96 ℃，$C_{16}H_{29}NO$，EIMS m/z：251 (M^+) ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ：0.88 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.09-1.21 (3H, m), 1.23-1.32 (8H, m), 1.34-1.46 (4H, m), 1.59-1.74 (3H, m), 1.92-1.97 (2H, m), 2.13-2.18 (2H, m), 3.80-3.88 (1H, m), 5.23-5.31 (1H, m), 5.70-5.73 (1H, m), 6.81 (1H, dt, J = 15.3, 7.0 Hz).

【００７３】

実施例２８

（Ｅ）－Ｎ－フェニル　デク－２－エナミド（(E)-N-phenyl dec-2-enamide）〔化合物２８〕

trans-2-デセン酸及びアニリンを出発原料として用いて、実施例１－１又は１－２と同様にして目的化合物を製造した。

黄白色粉末，mp：54-55 ℃，$C_{16}H_{23}NO$，EIMS m/z：245 (M^+) ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ：0.89 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.23-1.36 (8H, m), 1.45-1.51 (2H, m), 2.21-2.26 (2H, m), 5.89-5.93 (1H, m), 7.00 (1H, dt, J = 15.2, 7.1 Hz), 7.09-7.15 (2H, m), 7.33 (2H, m), 7.53-7.60 (2H, m).

【００７４】

実施例２９

（Ｅ）－Ｎ－フェネチル　デク－２－エナミド（(E)-N-phenethyl dec-2-enamide）〔化合物２９〕

trans-2-デセン酸及び２－フェニルエタンアミンを出発原料として用いて、実施例１－１又は１－２と同様にして目的化合物を製造した。シリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製し、化合物２９を得た。

【００７５】

実施例３０

（Ｅ）－Ｎ－（２－ピロリジン－１－イルエチル）　デク－２－エナミド（(E)-N-(2-pyrrolidin-1-ylethyl) dec-2-enamide）〔化合物３０〕

trans-2-デセン酸及び１-（２-アミノエチル）ピロリジンを出発原料として用いて、実施例１－１又は１－２と同様にして目的化合物を製造した。

淡橙色粉末，mp：56-58 ℃，$C_{16}H_{30}N_2O$，EIMS m/z (%)：266 (M^+) ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ：0.88 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.22-1.32 (8H, m), 1.41-1.47 (2H, m), 1.78-1.83 (4H, m), 2.14-2.18 (2H, m), 2.53-2.58 (4H, m), 2.65 (2H, t, J = 5.9 Hz), 3.42-3.46 (2H, m), 5.78-5.82 (1H, m), 6.22 (1H, brs), 6.84 (1H, dt, J = 15.3, 7.0 Hz).

【００７６】

実施例３１

（Ｅ）－Ｎ，Ｎ－ジエチル　デク－２－エナミド（(E)-N,N-diethyl dec-2-enamide）〔化合物３１〕

trans-2-デセン酸及びジエチルアミンを出発原料として用いて、実施例１－１又は１－２と同様にして目的化合物を製造した。

無色油状物、$C_{14}H_{27}NO$ MW 225、EIMS m/z: 225 (M^+, 21), 196 (5), 182 (5), 168 (5), 153 (35), 140 (6), 126 (100), 100 (6), 83 (6), 69 (13), 58 (27).

【００７７】

実施例３２

（Ｅ）－Ｎ，Ｎ－ジブチル　デク－２－エナミド（(E)-N,N-dibutyl dec-2-enamide）〔化合物３２〕

trans-2-デセン酸及びジブチルアミンを出発原料として用いて、実施例１－１又は１－

２と同様にして目的化合物を製造した。
油状物，$C_{18}H_{35}NO$ MW 281，HR-ESIMS (positive ion mode): m/z 282.2780 $[M+H]^+$ (calcd for $C_{18}H_{36}NO$, 282.2791)，^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ: 0.88 (3H, t, J = 6.9 Hz), 0.92 (3H, t, J = 7.4 Hz), 0.95 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.32 (14H, m), 1.45 (2H, m), 1.54 (4H, m), 2.19 (2H, dt, J = 6.9 Hz), 3.28 (2H, t, J = 7.5 Hz), 3.36 (2H, t, J = 7.5 Hz), 6.18 (1H, d, J = 14.9 Hz), 6.89 (1H, dt, J = 14.9, 6.9 Hz).

【００７８】

実施例３３

（Ｅ）－Ｎ，Ｎ－ジペンチル　デク－２－エナミド ((E)-N,N-dipentyl dec-2-enamide)〔化合物３３〕

trans-2-デセン酸及びジアミルアミンを出発原料として用いて、実施例１－１又は１－２と同様にして目的化合物を製造した。
油状物，$C_{20}H_{39}NO$ MW 309，HR-ESIMS (positive ion mode): m/z 310.3097 $[M+H]^+$ (calcd for $C_{20}H_{40}NO$, 310.3104)，^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ: 0.85-0.95 (9H, m), 1.25-1.39 (16H, m), 1.45 (2H, m), 1.56 (2H, m), 2.20 (2H, m), 3.28 (2H, m), 3.35 (2H, m), 6.18 (1H, d, J = 14.9 Hz), 6.90 (1H, dt, J = 14.9, 7.3 Hz).

【００７９】

実施例３４

（Ｅ）－Ｎ，Ｎ－ジヘキシル　デク－２－エナミド ((E)-N,N-dihexyl dec-2-enamide)〔化合物３４〕

trans-2-デセン酸及びジヘキシルアミンを出発原料として用いて、実施例１－１又は１－２と同様にして目的化合物を製造した。
油状物，$C_{22}H_{43}NO$ MW 337，HR-ESIMS (positive ion mode): m/z 338.3421 $[M+H]^+$ (calcd for $C_{22}H_{44}NO$, 338.3417)，^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ: 0.89 (9H, m), 1.23-1.34 (20H, m), 1.44 (2H, m), 1.55 (4H, m), 2.19 (2H, m), 3.29 (2H, t, J = 7.4 Hz), 3.34 (2H, t, J = 7.4 Hz), 6.18 (1H, m), 6.90 (1H, m).

【００８０】

実施例３５

（Ｅ）－Ｎ－エチル－Ｎ－ヘプチル　デク－２－エナミド ((E)-N-ethyl-N-heptyl dec-2-enamide)〔化合物３５〕

trans-2-デセン酸及びＮ－エチル－Ｎ－ヘプチルアミンを出発原料として用いて、実施例１－１又は１－２と同様にして目的化合物を製造した。
油状物，$C_{19}H_{37}NO$ MW 295 HR-ESIMS (positive ion mode): m/z 296.2934 $[M+H]^+$ (calcd for $C_{19}H_{37}NO$, 296.2948)，^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$) ?$_H$: 0.88 (6H, m), 1.14 (1H, t, J = 6.9 Hz), 1.18 (1H, t, J = 6.9 Hz), 1.23-1.34 (17H, m), 1.45 (2H, m), 1.56 (2H, m), 2.19 (2H, m), 3.27 (1H, t, J = 7.7 Hz), 3.36 (2H, m), 3.42 (1H, m), 6.17 (1H, d, J = 15.3 Hz), 6.89 (1H, dt, J = 15.3, 6.7 Hz).

【００８１】

実施例３６

（Ｅ）－Ｎ－２－（ジメチルアミノ）エチル　デク－２－エナミド ((E)-N-2-(dimethylamino)ethyl dec-2-enamide)〔化合物３６〕

trans-2-デセン酸及びＮ，Ｎ－ジメチルエタン－１，２－ジアミンを出発原料として用いて、実施例１－１又は１－２と同様にして目的化合物を製造した。
無色油状物、$C_{14}H_{28}N_2O$ MW 240、positive ion HR-FABMS m/z: 241.2284 $[M+H]^+$ (Calcd for $C_{14}H_{29}N_2O$: 241.2280)、positive ion FABMS: m/z 241 $[M+H]^+$, DART-MS m/z: 241.2 $[M+H]^+$、^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 0.88 (3H, t, J= 6.8 Hz), 1.28 (8H, br s), 1.43 (2H, m), 2.14 (2H, m), 2.23 (6H, s), 2.43 (2H, t, J= 5.8 Hz), 3.40 (2H, t, J= 5.8 Hz), 5.79 (1H, dt, J= 15.6 Hz), 6.17 (1H of NH), 6.82 (1H, dt, J= 15.6, 7.2 Hz).

【００８２】

実施例３７

（Ｅ）－Ｎ－２－（ジエチルアミノ）エチル　デク－２－エナミド（(E)-N-2-(diethylamino)ethyl dec-2-enamide）〔化合物３７〕

trans-2-デセン酸及びＮ，Ｎ－ジエチルエタン－１，２－ジアミンを出発原料として用いて、実施例１－１又は１－２と同様にして目的化合物を製造した。

無色油状物、$C_{16}H_{32}N_2O$ MW 268、positive ion HR-FABMS m/z: 269.2602 $[M+H]^+$ (Calcd for $C_{16}H_{33}N_2O$: 269.2593)、positive ion FABMS m/z: 269 $[M+H]^+$、^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 0.89 (3H, t, J= 6.8 Hz), 1.01 (6H, t, J= 7.1 Hz), 1.28 (8H, br s), 1.43 (2H, m), 2.16 (2H, m), 2.54 (4H, q, J= 7.1 Hz), 2.56 (2H, t, J= 7.6 Hz), 3.36 (2H, t, J= 7.6 Hz), 5.79 (1H, dt, J= 15.4 Hz), 6.26 (1H of NH), 6.81 (1H, dt, J= 15.4, 7.6 Hz).

【００８３】

実施例３８

（Ｅ）－Ｎ－３－（ジメチルアミノ）プロピル　デク－２－エナミド（(E)-N-3-(dimethylamino)propyl dec-2-enamide）〔化合物３８〕

trans-2-デセン酸及びＮ，Ｎ－ジメチルプロパン－１，３－ジアミンを出発原料として用いて、実施例１－１又は１－２と同様にして目的化合物を製造した。

褐色油状物、$C_{15}H_{30}N_2O$ MW 254、HR-IT-TOFMS m/z: 255.2455 $[M+H]^+$ (Calcd for $C_{15}H_{31}N_2O$: 255.2431)、^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ: 0.88 (3H, t, J= 6.9 Hz, H-10'), 1.28 (8H, m, H-6'-9'), 1.43 (2H, quin, J= 6.9 Hz, H-5'), 1.69 (2H, quin, J= 6.3 Hz, H-3), 2.16 (2H, ddt, J= 7.5, 7.2, 1.5 Hz, H-4'), 2.25 (6H, s, H-6, 7), 2.41 (2H, t, J= 6.3 Hz, H-4), 3.40 (2H, dt, J= 6.3, 5.8 Hz, H-2), 5.73 (1H, dt, J= 15.2, 1.5 Hz, H-2'), 6.77 (1H, dt, J= 15.2, 6.9 Hz, H-3'), 6.98 (1H, br s, H-1).

【００８４】

実施例３９

（Ｅ）－Ｎ－３－（ジエチルアミノ）プロピル　デク－２－エナミド（(E)-N-3-(diethylamino)propyl dec-2-enamide）〔化合物３９〕

trans-2-デセン酸及びＮ，Ｎ－ジエチルプロパン－１，３－ジアミンを出発原料として用いて、実施例１－１又は１－２と同様にして目的化合物を製造した。

褐色油状物、$C_{17}H_{24}N_2O$ MW 296、HR-IT-TOFMS m/z: 297.2935 $[M+H]^+$ (Calcd for $C_{17}H_{25}N_2O$: 297.2900)、^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ: 0.88 (3H, t, J= 6.9 Hz, H-10'), 1.05 (6H, t, J= 7.3 Hz, H-7, 9), 1.28 (8H, m, H-6'-9'), 1.43 (2H, quin, J= 7.1 Hz, H-5'), 1.67 (2H, quin, J= 6.1 Hz, H-3), 2.15 (2H, dt, J= 7.3, 7.3 Hz, H-4'), 2.53 (6H, quin, J= 6.7 Hz, H-4, 6, 8), 3.41 (2H, dd, J= 11.5, 5.4 Hz, H-2), 5.71 (1H, d, J= 15.3 Hz, H-2'), 6.76 (1H, quin, J= 7.3 Hz, H-3'), 7.59 (1H, br s, H-1).

【００８５】

実施例４０

（Ｅ）－Ｎ－２－（ジイソプロピルアミノ）エチル　デク－２－エナミド（(E)-N-2-(diisopropylamino)ethyl dec-2-enamide）〔化合物４０〕

trans-2-デセン酸及びＮ，Ｎ－ジイソプロピルエタン－１，２－ジアミンを出発原料として用いて、実施例１－１又は１－２と同様にして目的化合物を製造した。

褐色油状物、$C_{18}H_{36}N_2O$ MW 296、HR-IT-TOFMS m/z: 297.2935 $[M+H]^+$ (Calcd for $C_{18}H_{37}N_2O$: 297.2935)、^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ: 0.88 (3H, t, J= 6.9 Hz, H-10'), 1.02 (12H, d, J= 6.1 Hz, H-6, 7, 9, 10), 1.28 (8H, m, H-6'-9'), 1.43 (2H, quin, J= 7.3 Hz, H-5'), 2.16 (2H, ddt, J= 6.9, 6.9, 1.5 Hz, H-4'), 2.61 (2H, t, J= 5.7 Hz, H-3), 3.02 (2H, sext, J= 6.6 Hz, H-5, 8), 3.29 (2H, dd, J= 10.7, 5.4 Hz, H-2), 5.74 (1H, d, J= 15.3 Hz, H-2'), 6.79 (1H, quin, J= 7.3 Hz, H-3').

【００８６】

実施例４１

（Ｅ）－Ｎ－２－（ジブチルアミノ）エチル　デク－２－エナミド（(E)-N-2-(dibutyl amino)ethyl dec-2-enamide）〔化合物４１〕

trans-2-デセン酸及びＮ，Ｎ－ジブチルエタン－１，２－ジアミンを出発原料として用いて、実施例１－１又は１－２と同様にして目的化合物を製造した。

褐色油状物、$C_{20}H_{40}N_2O$ MW 324、HR-IT-TOFMS m/z: 325.3244 $[M+H]^+$ (Calcd for $C_{20}H_{41}N_2O$: 325.3213)、^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ: 0.88 (3H, t, J= 6.9 Hz, H-10'), 0.91 (6H, t, J= 7.3 Hz, H-8, 12), 1.29 (12H, m, H-7, 11, 6'-9'), 1.40 (6H, m, H-6, 10, 5'), 2.17 (2H, ddt, J= 7.1, 7.1, 1.5 Hz, H-4'), 2.42 (4H, t, J= 7.3 Hz, H-5, 9), 2.54 (2H, t, J= 5.7 Hz, H-3), 3.34 (2H, dd, J= 11.5, 5.7 Hz, H-2), 5,76 (1H, dt, J= 15.3, 1.5 Hz, H-2'), 6.16 (1H, br s, H-1), 6.80 (1H, dt, J= 6.9 Hz, H-3').

【００８７】

実施例４２

（Ｅ）－Ｎ－（２－（ジメチルアミノ）エチル）－Ｎ－メチル　デク－２－エナミド（(E)-N-(2-(dimethylamino)ethyl)-N-methyl dec-2-enamide）〔化合物４２〕

trans-2-デセン酸及びＮ，Ｎ'，Ｎ'－トリメチルエチレンジアミンを出発原料として用いて、実施例１－１又は１－２と同様にして目的化合物を製造した。

油状物，$C_{15}H_{30}N_2O$ MW 254，HR-ESIMS (positive ion mode): m/z 255.2433 $[M+H]^+$ (calcd for $C_{15}H_{31}N_2O$, 255.2431), ^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ: 0.88 (3H, t, J = 6.9 Hz), 1.27-1.30 (8H, m), 1.45 (2H, quint, J = 6.9 Hz), 2.20 (2H, dt, J = 6.9, 13.8 Hz), 2.28 (6H, s), 2.49 (2H, t, J = 7.5 Hz), 3.09 (3H. s), 3.55 (2H, t, J = 6.9 Hz), 6.23 (1H, d, J = 15.2 Hz), 6.89 (1H, dt, J = 6.9, 15.2 Hz).

【００８８】

実施例４３

（Ｅ）－Ｎ－（２－（ジメチルアミノ）エチル）－Ｎ－エチル　デク－２－エナミド（(E)-N-(2-(dimethylamino)ethyl)-N-ethyl dec-2-enamide）〔化合物４３〕

trans-2-デセン酸及びＮ－エチル－Ｎ'，Ｎ'－ジメチルエチレンジアミンを出発原料として用いて、実施例１－１又は１－２と同様にして目的化合物を製造した。

油状物，$C_{16}H_{32}N_2O$ MW 268，HR-ESIMS (positive ion mode): m/z 269.2597 $[M+H]^+$ (calcd for $C_{16}H_{33}N_2O$, 269.2587), ^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ: 0.88 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.19 (3H, t, J = 6.9 Hz), 1.27-1.30 (8H, m), 1.45 (2H, quint, J = 7.5 Hz), 2.19 (2H, dt like q, J = 6.9, 7.5 Hz), 2.32(6H, s), 2.54 (2H, t, J = 7.4 Hz), 3.90-3.54 (4H, m), 6.19 (1H, d, J = 14.9 Hz), 6.91 (1H, dt, J = 6.9, 14.9 Hz).

【００８９】

実施例４４

（Ｅ）－Ｎ－（２－（ジエチルアミノ）エチル）－Ｎ－エチル　デク－２－エナミド（(E)-N-(2-(diethylamino)ethyl)-N-ethyl dec-2-enamide）〔化合物４４〕

trans-2-デセン酸及びＮ，Ｎ'，Ｎ'－トリエチルエチレンジアミンを出発原料として用いて、実施例１－１又は１－２と同様にして目的化合物を製造した。

油状物，$C_{18}H_{36}N_2O$ MW 296，HR-ESIMS (positive ion mode): m/z 297.2912 $[M+H]^+$ (calcd for $C_{18}H_{37}N_2O$, 297.2900), ^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ: 0.88 (3H, t, J = 6.9 Hz), 1.05 (6H, t, J = 7.5 Hz), 1.20 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.26-1.31 (8H, m), 1.45 (2H, quint, J = 6.9 Hz), 2.20 (2H, dt like q, J = 7.5 Hz), 2.53_2.64 (6H, m), 3.37-3.47 (4H, m), 6.19 (1H, d, J = 14.9 Hz), 6.91 (1H, d, J = 14.9, 7.5 Hz).

【００９０】

実施例４５

（Ｅ）－Ｎ，Ｎ－ビス（２－（ジメチルアミノ）エチル）　デク－２－エナミド（(E)-N,N-bis(2-(dimethylamino)ethyl) dec-2-enamide）〔化合物４５〕

trans-2-デセン酸及びＮ－（２－（ジメチルアミノ）エチル）－Ｎ'，Ｎ'－ジメチルエタン－１，２－ジアミンを出発原料として用いて、実施例１－１又は１－２と同様にして

目的化合物を製造した。

油状物, $C_{18}H_{37}N_{3O}O$ MW 311, HR-ESIMS (positive ion mode): m/z 312.2997 $[M+H]^+$ (calcd for $C_{18}H_{38}N_{3O}$, 312.3009), ^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ: 0.88 (3H, t, J = 6.9 Hz), 1.26-1.31 (8H, m), 1.45 (2H, quint, J = 6.9 Hz), 2.19 (2H, dt like q, J = 6.9 Hz), 2.28 (12H, s), 2.46 (2H, t, J = 7.4 Hz), 2.49 (2H, t, J = 7.5 Hz), 3.47 (2H, t, J = 7.5 Hz), 3.51 (2H, t, J = 7.5 Hz), 6.20 (1H, d, J = 15.2 Hz), 6.92 (1H, dt, J = 6.9, 15.2 Hz).

【００９１】

実施例４６

（Ｅ）－Ｎ, Ｎ－ビス（２－（ジエチルアミノ）エチル）　デク－２－エナミド ((E)-N,N-bis(2-(diethylamino)ethyl) dec-2-enamide)〔化合物４６〕

trans-2-デセン酸及びＮ－（２－（ジエチルアミノ）エチル）－Ｎ', Ｎ'－ジエチルエタン－１, ２－ジアミンを出発原料として用いて、実施例１－１又は１－２と同様にして目的化合物を製造した。

油状物, $C_{22}H_{45}N_{3O}O$ MW 367, HR-ESIMS (positive ion mode): m/z 368.3640 $[M+H]^+$ (calcd for $C_{22}H_{46}N_{3O}$, 368.3635), ^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ: 0.88 (3H, t, J = 6.9 Hz), 1.04 (6H, t, J = 7.5 Hz), 1.04 (6H, t, J = 7.5 Hz), 1.26-1.31 (8H, m), 1.45 (2H, quint, J = 6.9 Hz), 2.19 (2H, dt like q, J = 7.6, 7.8 Hz), 2.53-2.64 (8H, m), 3.45 (4H, t, J = 7.5 Hz), 3.47 (4H, t, J = 7.5 Hz), 6.23 (1H, d, J = 14.9 Hz), 6.91 (1H, dt, J = 6.9, 14.9 Hz).

【００９２】

実施例４７

（Ｅ）－Ｎ, Ｎ－ビス（３－（ジメチルアミノ）プロピル）　デク－２－エナミド ((E)-N,N-bis(3-(dimethylamino)propyl) dec-2-enamide)〔化合物４７〕

trans-2-デセン酸及びＮ－（３－（ジメチルアミノ）プロピル）－Ｎ', Ｎ'－ジメチルプロパン－１, ３－ジアミンを出発原料として用いて、実施例１－１又は１－２と同様にして目的化合物を製造した。

油状物, $C_{20}H_{41}N_{3O}O$ MW 339, HR-ESIMS (positive ion mode): m/z 340.3301 $[M+H]^+$ (calcd for $C_{20}H_{42}N_{3O}$, 340.3322), ^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ: 0.88 (3H, t, J = 6.9 Hz), 1.22-1.30 (8H, m), 1.45 (2H, q, J = 6.9 Hz), 1.74 (4H, quint, J = 7.5 Hz), 2.19 (2H, dt like q, J = 6.9, 6.9 Hz), 2.22 (6H, s), 2.25 (6H, s), 2.27 (2H, t, J = 6.9 Hz), 2.33 (2H, t, J = 6.9 Hz), 3.39 (2H, t, J = 7.5 Hz), 3.40 (2H, t, J = 7.5 Hz), 6.27 (1H, d, J = 14.9 Hz), 6.91 (1H, dt, J = 6.9, 14.9 Hz).

【００９３】

実施例４８

（Ｅ）－Ｓ－ペンチル　デク－２－エンチオエート ((E)-S-pentyl dec-2-enethioate)〔化合物４８〕

trans-2-デセン酸及び１－ペンタンチオールを出発原料として用いて、実施例１－１又は１－２と同様にして目的化合物を製造した。

油状物, $C_{15}H_{28}OS$ MW 256, DART-MS: m/z 258 $[M+2H]^+$, ^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ: 0.89 (3H, t, J = 6.9 Hz), 0.90 (3H, t, J = 6.9 Hz), 1.20_1.40 (12H, m), 1.46 (2H, m), 1.60 (2H, m), 2.18 (2H, m), 2.93 (2H, t, J = 6.9 Hz), 6.10 (1H, d, J = 15.5 Hz), 6.89 (1H, dt, J = 15.5, 6.9 Hz).

【００９４】

実施例４９

（Ｅ）－Ｓ－イソペンチル　デク－２－エンチオエート ((E)-S-isopentyl dec-2-enethioate)〔化合物４９〕

trans-2-デセン酸及びイソアミルメルカプタンを出発原料として用いて、実施例１－１又は１－２と同様にして目的化合物を製造した。

油状物, $C_{15}H_{28}OS$ MW 256, DART-MS: m/z 256 $[M]^+$, ^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ: 0.

88 (3H, t, J = 5.7 Hz), 0.92 (6H, d, J = 6.3 Hz), 1.28 (8H, m), 1.47 (4H, m), 1.66 (1H, m), 2.18 (2H, m), 2.93 (2H, t, J = 7.4 Hz), 6.10 (1H, d, J = 16.3 Hz), 6.88 (1H, dt, J = 16.3, 6.9 Hz).

【００９５】

実施例５０

（Ｅ）－Ｓ－ヘキシル　デク－２－エンチオエート（(E)-S-hexyl dec-2-enethioate）〔化合物５０〕

trans-2-デセン酸及びｎ-ヘキシルメルカプタンを出発原料として用いて、実施例１－１又は１－２と同様にして目的化合物を製造した。

油状物, $C_{16}H_{30}OS$ MW 270, DART-MS: m/z 272 $[M+2H]^+$, ^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ: 0.88 (6H, t, J = 6.9 Hz), 1.27-1.31 (12H, m), 1.38 (2H, m), 1.45 (2H, m), 1.60 (2H, m), 2,17 (2H, dt, J = 7.5, 6.9 Hz), 2.93 (2H, t, J = 7.2 Hz), 6.10 (1H, d, J = 15.5 Hz), 6.89 (1H, dt, J = 15.5, 6.9 Hz).

【００９６】

実施例５１

（Ｅ）－Ｓ－ヘプチル　デク－２－エンチオエート（(E)-S-heptyl dec-2-enethioate）〔化合物５１〕

trans-2-デセン酸及び１－ヘプタンチオールを出発原料として用いて、実施例１－１又は１－２と同様にして目的化合物を製造した。

油状物, $C_{17}H_{32}OS$ MW 284, DART-MS: m/z 286 $[M+2H]^+$, ^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ: 0.88 (6H, t, J = 6.9 Hz), 1.27-1.31 (12H, m), 1.38 (2H, m), 1.45 (2H, m), 1.60 (2H, m), 2,17 (2H, dt, J = 7.5, 6.9 Hz), 2.93 (2H, t, J = 7.2 Hz), 6.10 (1H, d, J = 15.5 Hz), 6.89 (1H, dt, J = 15.5, 6.9 Hz).

【００９７】

実施例５２

（Ｅ）－Ｓ－デシル　デク－２－エンチオエート（(E)-S-decyl dec-2-enethioate）〔化合物５２〕

trans-2-デセン酸及び１－デカンチオールを出発原料として用いて、実施例１－１又は１－２と同様にして目的化合物を製造した。

$C_{20}H_{38}OS$ MW 326, DART-MS: m/z 328 $[M+2H]^+$, ^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ: 0.88 (6H, t, J = 7.2 Hz), 1.26 (20H, br s), 1.36 (2H, m), 1.46 (2H, m), 1.59 (2H, tt, J = 7.5 Hz), 2.18 (2H, dt, J = 7.5, 6.9 Hz), 2.93 (2H, t, J = 7.5 Hz), 6.10 (1H, d, J = 15.5 Hz), 6.89 (1H, dt, J = 15.5, 6.9 Hz).

【００９８】

実施例５３

（Ｅ）－Ｓ－シクロペンチル　デク－２－エンチオエート（(E)-S-cyclopentyl dec-2-enethioate）〔化合物５３〕

trans-2-デセン酸及びシクロペンタンチオールを出発原料として用いて、実施例１－１又は１－２と同様にして目的化合物を製造した。

油状物, $C_{15}H_{20}OS$ MW 254, DART-MS: m/z 256 $[M+2H]^+$, ^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ: 0.88 (3H, t, J = 6.9 Hz), 1.28 (8H, m), 1.45 (2H, m), 1.56 (2H, m), 1.63 (2H, m), 1.71 (2H, m), 2.11 (2H, dt, J = 7.4, 5.7 Hz), 2.18 (2H, dt, J = 7.5, 6.9 Hz), 3.78 (1H, tt, J = 7.4 Hz), 6.07 (1H, d, J = 15.5 Hz), 6.86 (1H, dt, J = 15.5, 6.9 Hz).

【００９９】

実施例５４

（Ｅ）－Ｓ－フェネチル　デク－２－エンチオエート（(E)-S-phenethyl dec-2-enethioate）〔化合物５４〕

trans-2-デセン酸及び２－フェニルエタンチオールを出発原料として用いて、実施例１－１又は１－２と同様にして目的化合物を製造した。

油状物, $C_{18}H_{26}OS$ MW 290, DART-MS: m/z 290 $[M]^+$, ^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ: 0.88 (3H, t, J = 6.9 Hz), 1.29 (8H, m) 1.46 (2H, m), 2.18 (2H, m), 2.89 (2H, t, J = 7.7 Hz), 3.18 (2H, t, J = 7.7 Hz), 6.10 (1H, d, J = 15.2 Hz), 6.98 (1H, dt, J = 15.2, 6.8 Hz).

【０１００】

実施例５５

（Ｅ）－Ｓ－２－（ジメチルアミノ）エチル　デク－２－エンチオエート（(E)-S-2-(dimethylamino)ethyl dec-2-enethioate）〔化合物５５〕

trans-2-デセン酸及び２－（ジメチルアミノ）エタンチオールを出発原料として用いて、実施例１－１又は１－２と同様にして目的化合物を製造した。

淡褐色油状物、$C_{14}H_{27}NOS$ MW 257、positive ion HR-FABMS m/z: 258.1895 $[M+H]^+$ (Calcd for $C_{14}H_{28}NOS$: 258.1892)、positive ion FABMS m/z: 258 $[M+H]^+$、^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 0.88 (3H, t, J= 6.4 Hz), 1.29 (8H, br s), 1.45 (2H, m), 2.19 (2H, m), 2.34 (6H, s), 2.59 (2H, t, J= 7.5 Hz), 3.09 (2H, t, J= 7.5 Hz), 6.10 (1H, dt, J= 15.6 Hz), 6.90 (1H, dt, J = 15.6, 7.6 Hz).

【０１０１】

実施例５６

（Ｅ）－Ｓ－２－（ジエチルアミノ）エチル　デク－２－エンチオエート（(E)-S-2-(diethylamino)ethyl dec-2-enethioate）〔化合物５６〕

trans-2-デセン酸及び２－（ジエチルアミノ）エタンチオールを出発原料として用いて、実施例１－１又は１－２と同様にして目的化合物を製造した。

淡褐色油状物、$C_{16}H_{31}NOS$ MW 285、positive ion HR-FABMS m/z: 286.2198 $[M+H]^+$ (Calcd for $C_{16}H_{32}NOS$: 286.2205)、positive ion FABMS m/z: 286 $[M+H]^+$、^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 0.88 (3H, t, J= 5.6 Hz), 1.15 (6H, t, J= 7.3 Hz), 1.28 (8H, br s), 1.45 (2H, m), 2.18 (2H, m), 2.80 (4H, q, J= 7.3 Hz), 2.82 (2H, m), 3.11 (2H, t, J= 8.2 Hz) 5.83 (1H, dt, J= 15.6 Hz), 6.89 (1H, dt, J= 7.8 Hz).

【０１０２】

試験例１（MAPキナーゼの活性化（リン酸化）の評価）

化合物１（（Ｅ）－２－（ジメチルアミノ）エチル　デク－２－エノエート）について、ウエスタンイムノブロッティングにより、MAPキナーゼの活性化を以下のように測定した。

胎仔17日齢のラット大脳皮質から神経細胞を分散し、該神経細胞を、5%牛胎仔血清を含むダルベコ改変イーグル培地（DMEM）で1日培養した。無血清培地（B27supplement添加Neurobasal、インビトロジェン（株）社）に培養液を交換し、ポリオルニチンコートした培養シャーレにて2-4万個/cm^2の密度で神経細胞を培養した。3日後、化合物１を添加して30分間培養を継続した。その後、氷上でTris-HCl緩衝液をベースとする脱リン酸化酵素阻害剤を含む液で細胞を回収した。得られた細胞抽出液のタンパク質濃度をBCA Protein Assay Kit（タカラバイオ（株）社）を用いて定量し、一定量のタンパク質（MAPキナーゼ測定用には3μg、リン酸化MAPキナーゼ測定用には5μg）をポリアクリルアミドゲルで電気泳動した。泳動後のゲルからPVDF膜へタンパク質を転写し、1次抗体の抗MAPキナーゼ抗体（セルシグナリングテクノロジー社）と抗リン酸化MAPキナーゼ抗体（セルシグナリングテクノロジー社）をそれぞれ用いてウエスタンイムノブロッティングを実施した。次いで、2次抗体のアルカリフォスファターゼ標識抗ウサギIgG抗体（プロメガ（株）社）と反応させて酵素活性を発色させ、MAPキナーゼ及びリン酸化MAPキナーゼを測定した。

なお、化合物１は、0.1%DMSOに溶解し、10μg/ml、30μg/ml、100μg/ml、300μg/mlの濃度に調整した。対照（Control）は、0.1%DMSOを添加した。

【０１０３】

上記で得られた電気泳動ゲルのバンドの濃度をImage J（(株)バイオアーツ社）を用いて強度を算出し数値化した。対照のMAPキナーゼの数値で化合物１を用いた時のMAPキナーゼの数値を割り、また対照のリン酸化MAPキナーゼの数値で化合物１を用いた時のリン酸

化MAPキナーゼの数値を割って、対照に対する化合物１を用いた時のMAPキナーゼの比率及び対照に対する化合物１を用いた時のリン酸化MAPキナーゼの比率を求めた。次いで、得られた対照に対するリン酸化MAPキナーゼの比率を得られた対照に対するMAPキナーゼの比率で割り、MAPキナーゼに対するリン酸化MAPキナーゼの比率を求めた（表５参照）。表１の「MAPK」はMAPキナーゼ、「pMAPK」はリン酸化MAPキナーゼを示す。表５の10、30、100、300は化合物１の10μg/ml、30μg/ml、100μg/ml、300μg/mlの添加例を示す。

【０１０４】

【表５】

	pMAPK/MAPK/Control
Control	1.00
化合物６	1.72
化合物１３	1.46

【０１０５】

表５より、化合物１は、対照に比べ、高いMAPキナーゼの活性化（リン酸化）を示した。特に300μg/mlの投与例では、対照の4倍前後の活性を示し、化合物１が神経栄養因子様の作用を有することが示された。

【０１０６】

試験例２（MAPキナーゼの活性化（リン酸化）の評価）

化合物６（（Ｅ）－２－（ジエチルアミノ）エチル　デク－２－エノエート）、化合物１３（（Ｅ）－２－（２－（ジエチルアミノ）エトキシ）エチル　デク－２－エノエート）について、試験例１と同様の方法によりMAPキナーゼ及びリン酸化MAPキナーゼを測定した。

化合物６及び１３は、それぞれ0.1%DMSOに溶解し、250μg/mlの濃度に調整した。対照（Control）は、0.1%DMSOを添加した。得られた電気泳動ゲルのバンドの濃度をImage Ｊ（(株)バイオアーツ社）を用いて試験例１と同様の方法で強度を算出し、対照に対するリン酸化MAPキナーゼの比率を得られた対照に対するMAPキナーゼの比率で割り、MAPキナーゼに対するリン酸化MAPキナーゼの比率を求めた（表６参照）。

【０１０７】

【表６】

	pMAPK/MAPK	pMAPK/MAPK/Control
Control	487	-
300	2234	4.59
100	1043	2.14
30	1071	2.20
10	674	1.38

【０１０８】

表６より、化合物６及び化合物１３は、対照より高いMAPキナーゼの活性化（リン酸化）を示し、神経栄養因子様の作用を有することが示された。

【０１０９】

試験例３（ストレス負荷に伴う抑うつ症状の抑制効果の評価）

7週齢ddY系雄性マウスに、ストレスとして毎日6分間の強制水泳を2週間に亘り負荷し、抑うつ症状の抑制効果の評価を行った。

すなわち、ストレスの負荷開始から毎日、0.1%DMSOに溶解した化合物１の100μg/kg体

重を腹腔内投与し、強制水泳時のマウスの無動時間を測定した（n=5）。対照（Control）として、リン酸緩衝化生理食塩水（PBS）をマウスの腹腔内に２週間に亘り投与し無動時間を測定した（n=4）。

【０１１０】

ストレスを負荷しなかった例についても、化合物１、リン酸緩衝化生理食塩水（PBS）を、ストレスを負荷した場合と同様にそれぞれ投与した。ストレスを負荷してから13日目の無動時間を測定した結果を図１に示した。なお、有意差検定は、two-way ANOVA、Bonferroni testで行った。

図１から明らかなように、ストレスの負荷時において、化合物１は対照に比べ有意に無動時間を短縮し、抑うつ症状を抑制していた。

【０１１１】

試験例４（脊髄損傷修復作用の評価）

脊髄損傷モデルラットを作製し、化合物１の脊髄損傷修復作用を検討した。化合物１をリン酸緩衝化生理食塩水（PBS）に溶解し、それぞれを1日1回、100μg/kg体重を脊髄損傷モデルラットの腹腔内に投与した。対照としてPBSを同様に投与した。

【０１１２】

（１）脊髄損傷モデルラットの作製

7週齢の雌性Wistar系ラットをペントバルビタール（40mg/kg）で麻酔し、脊柱を露出後、第9胸椎の椎弓を切除し、鋭利な刃物で第10胸髄（T10）を完全に切断した。背筋、皮膚を縫合した後、後肢麻痺を確認し脊髄損傷モデルラットを作製した。

【０１１３】

（２）運動機能の改善

化合物１、PBSの各投与群について、脊髄損傷モデルラットの6週間に亘る運動機能の改善をBBBスケール（Basso DM, et al、J Neurotrauma12:1-21(1995)）により評価を毎日行った（損傷直後は、0、非損傷は21）。結果は、図２に示した。なお、有意差検定は、two-way ANOVA、Bonferroni testで行った。

【０１１４】

6週間後において、化合物１投与群は、静止時に足の裏で体重を支え、左右協調歩行できるまでに回復した（BBBscoreの平均値±SE=11.60±2.2（n=6））。また、化合物１投与群の中には、後肢で立ち上がる動作をする個体も観察された。図２に示すように、化合物１は対照のPBSに対し有意差があり、運動機能の改善は顕著であった。

【０１１５】

試験例５（ＰＣ１２細胞を用いた評価；免疫染色法）

本発明化合物を用いて、ＰＣ１２細胞を刺激し、ＭＡＰＫのリン酸化を細胞の免疫染色で評価した。具体的な操作手順は以下の通りである。

24穴プレートにカバーガラスをいれ、Poly-L-lysineでコーティングした。ＰＣ１２細胞を5万/wellの細胞密度で播種した（培地量は400μl）。細胞を播種してから、1日後に培地を1%牛胎仔血清(FBS)、0.06%L-gultamineを含むDMEMに交換した。

【０１１６】

あらかじめDMSOで希釈した化合物を100μlの培地に溶かした。培地交換をしてから12～16時間後に各wellから400μlの培地のうち100μlを除去して、その代わりに化合物を含む100μlの培地を添加した。添加して30分後に、4%パラホルムアルデヒド(PFA)で10分間固定した。固定した細胞をトリス緩衝化生理食塩水（TBS）で洗浄し、0.3% Triton Xを含むTBSを加え、37℃で30分インキュベートした。これをTBSで洗浄し、3%スキムミルクを含むTBSで30分間ブロッキングを行った（室温）。これをTBSで1度洗浄し、1次抗体(anti-phospho-p42/44 MAPK antibody; cell signalings; #9102をTBSで1000倍に希釈したもの)を加え、4℃で一晩反応させた。1次抗体を除去し、TBSで3回洗浄した。次いで、2次抗体（Alexa488 Goat anit-rabbit antibody,; Invitrogen：1%ブロックエースを含むTBSで1000倍に希釈したもの）を加え、室温で3時間反応させた。2次抗体を除去し、TBSで洗浄した後、4%PFAで1時間固定した。これをTBSで洗浄し、ヘキスト（TBSで2000倍に希釈）を

加え、核染色を行った。これを洗浄し、封入した。

【０１１７】

写真撮影及び陽性細胞の計数は以下のようにして行った。オールインワン顕微鏡（（株）キーエンス社製）にて、pMAPK（緑）の露光時間を1/2.8sとし、ヘキスト染色画面にて場所を適当に決め、写真を撮影した。ガラス一枚あたり4枚の写真を撮影した。Photoshop（Adobe）を用いて、ある一定以上の輝度をもつ細胞を陽性とした。ヘキスト（Hoechst 33342,Invitrogen社製）で全細胞を標識し、ヘキスト陽性細胞におけるpMAPK陽性細胞の割合を算出した。（表７参照）

【０１１８】

【表７】

	pMAPK陽性細胞の割合（%）				
	0μg/mL	62.5μg/mL	125μg/mL	250μg/mL	500μg/mL
化合物１	2	4	12	36	32
化合物２	0	0	19	71	53
化合物３	0	0	12	14	14
化合物４	8	12	27	64	81
化合物５	4	1	23	0	24
化合物６	2	31	51	―	―
化合物１２	1	11	17	9	29
化合物１３	1	35	35	52	―
化合物３１	13	79	95	98	96
化合物３６	1	12	70	89	43
化合物３７	1	6	43	48	0
化合物４２	5	6	7	27	―
化合物４３	4	20	26	49	―
化合物４４	1	17	7	18	―
化合物４５	13	34	67	50	―
化合物４６	4	22	13	32	―
化合物４７	14	17	33	23	―
化合物５５	2	20	46	41	10

【０１１９】

表７より、ＰＣ１２細胞を用いた評価で、本発明化合物はＭＡＰＫリン酸化促進作用（神経栄養因子様の作用）を有することが確認された。

【０１２０】

試験例６（MAPキナーゼの活性化（リン酸化）の評価）

本発明化合物について、試験例１と同様にして、MAPキナーゼの活性化を測定した。

なお、各化合物は、0.1%DMSOに溶解し、30μg/m、60μg/ml、125μg/ml、250μg/mlの濃度に調整した。対照（Control）は、0.1%DMSOを添加した。

上記で得られた電気泳動ゲルのバンドの濃度をImage Ｊ（(株)バイオアーツ社）を用いて強度を算出し数値化した。対照のMAPキナーゼの数値で試験化合物を用いた時のMAPキナーゼの数値を割り、また対照のリン酸化MAPキナーゼの数値で試験化合物を用いた時のリン酸化MAPキナーゼの数値を割って、対照に対する試験化合物を用いた時のMAPキナーゼの比率及び対照に対する試験化合物を用いた時のリン酸化MAPキナーゼの比率を求めた。次

いで、得られた対照に対するリン酸化MAPキナーゼの比率を得られた対照に対するMAPキナーゼの比率で割り、MAPキナーゼに対するリン酸化MAPキナーゼの比率を求めた（表８参照）。

【０１２１】

【表８】

	MAPKに対するpMAPKの比率				
	0μg/mL	30μg/mL	60μg/mL	125μg/mL	125μg/mL
化合物４	1.0	2.2	3.2	20.6	－
化合物１３	1.0	2.6	3.1	1.3	－
化合物３６	1.0	1.6	5.1	0.5	－
化合物３７	1.0	－	3.4	3.4	4.9
化合物５５	1.0	4.6	8.6	16.0	－
化合物５６	1.0	－	5.0	7.4	5.7

【０１２２】

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

なお、試験例１、２及び６では大脳皮質から培養した神経細胞が用いられており、試験例５では副腎髄質のクロマフィン細胞由来の株化細胞であるＰＣ１２細胞が用いられていることから、試験例６は、生体内により近い条件での評価結果であるといえる。

【０１２３】

試験例７（マイルドストレス負荷に伴う抑うつ症状の抑制効果の評価）

7週齢ddY系雌性マウス（n＝8～12）に、（A）15分間の強制水泳後、2日間正常飼育、（B）傾斜させたケージで2日間飼育後、1日間正常飼育、（C）ケージの床敷きを濡らして1日間飼育後、1日間正常飼育、（D）180回転/分の速度で回転するケージで1日間飼育後、1日間正常飼育した。さらに、（B）～（D）を2回繰り返し、合計3週間にわたりストレスを負荷して、慢性マイルドストレス誘導性うつ病モデルマウスを作成した。この間、毎日1回、3週間にわたって、本発明化合物をPBS又はDMSO等を含むPBS溶媒に溶解して経口投与した後、尾懸垂試験により抑うつ症状の抑制効果の評価を行った。すなわち、マウスの尾の先端から1cm離れた場所を手でつかみ、床から10cmの高さで支えて、6分間観察し、抑うつ症状の指標となる無動時間の長さを測定した。なお、有意差検定は、one-way ANOVA、Tukey's Multiple Comparison Testで行った。

【０１２４】

上記尾懸垂試験の結果、コントロール群（PBS経口投与）の無動時間が103.18±15.96秒であるのに対し、本発明化合物５５を1500μg/kgの用量で投与した群の無動時間は63.72±10.13秒となり、有意に抑うつ症状の抑制効果を示した。また、本発明化合物６を1500μg/kgの用量で投与した群の無動時間は80.67±23.94秒となり、抑うつ症状の抑制が見られた。

【０１２５】

試験例８（マイルドストレス負荷に伴う不安症状の抑制効果の評価）

上記試験例７と同様に、慢性マイルドストレス誘導性うつ病モデルマウス（n＝8～12）を作成した。この間、毎日1回、3週間にわたって、本発明化合物をPBS又はDMSO等を含むPBS溶媒に溶解して経口投与した後、高架式十時迷路試験により不安症状の抑制効果の評価を行った。すなわち、マウスが高架式十時迷路のオープンアームに滞在した時間及びオープンアームとクローズドアームの両方に出入りした回数（運動量）を計測した。不安症状が強いほど、オープンアームに滞在する時間が短くなる。この時、ストレス負荷の有無によるアームへの出入り回数に違いがないことを確かめる。なお、有意差検定は、one-way

ANOVA、Tukey's Multiple Comparison Testで行った。

【０１２６】

上記高架式十時迷路試験の結果、コントロール群のオープンアーム滞在時間が25.37±4.13秒であるのに対し、本発明化合物６を1500μg/kgの用量で投与した群のオープンアーム滞在時間は53.57±7.00秒となり、有意に不安症状の抑制効果を示した。また、本発明化合物５５を1500μg/kgの用量で投与した群のオープンアーム滞在時間は47.24±7.52秒となり、不安症状の抑制が見られた。

【０１２７】

試験例９（慢性マイルドストレスうつ病モデルマウスの学習・記憶行動の評価）

上記試験例７と同様に、慢性マイルドストレス誘導性うつ病モデルマウス（n＝8～12）を作成した。この間、毎日1回、3週間にわたって、本発明化合物をPBS又はDMSO等を含むPBS溶媒に溶解して経口投与した後、自発的交替行動試験（Y-maze test）により学習・記憶行動に対する評価を行った。すなわち、動物をY字迷路のいずれかのアームの先端に置き、10分間迷路内を自由に探索させ、進入したアームを順に記録し、動物が測定時間内に各アームに侵入した数（総アーム進入回数）及び連続して異なる3本のアームに侵入した組み合わせの数（交替行動数）を調べた。下記の式より交替行動率（％）を算出し、自発的交替行動を短期記憶の指標として評価した。なお、有意差検定は、one-way ANOVA、Tukey's Multiple Comparison Testで行った。

交替行動率（％）＝交替行動数÷（総アーム進入回数-2）×100

【０１２８】

上記自発的交替行動試験の結果、本発明化合物を投与した群の交替行動率は、本発明化合物６（300μg/kg）投与群が75.40±3.22％（コントロール群の交替行動率：60.21±2.39％）、本発明化合物３６（1500μg/kg）投与群が71.52±2.50％（コントロール群の交替行動率：61.76±2.01％）であり、有意に短期記憶機能の改善効果を示した。

【０１２９】

近年、慢性的なストレスやうつ病で副腎皮質ホルモンの分泌が続くと、脳内で記憶をつかさどる海馬の細胞を死滅させ、記憶障害から認知症を誘発することが示唆されている。本発明化合物は神経栄養因子様作用を有するので認知症やアルツハイマー病等の神経変性疾患に有用であることが前記のMAPキナーゼの活性化試験で示されたが、動物を用いた本試験によっても、本発明化合物が学習・記憶能の改善作用を有することが示唆された。

【０１３０】

試験例１０（コルチコステロン投与による抑うつ症状の抑制効果の評価）

7週齢雄性マウス（n＝3～5）に、コルチコステロンをオイルに懸濁して20μg/kg/dayの用量で毎日、3週間にわたって、皮下注射した。同時に、本発明化合物をPBS又はDMSO等を含むPBS溶媒に溶解して、毎日、3週間にわたって経口投与し、1週間後、2週間後、3週間後に、上記試験例７と同様に尾懸垂試験により抑うつ症状の抑制効果の評価を行った。なお、有意差検定は、Student's t-testで行った。

【０１３１】

上記尾懸垂試験の結果、2週間後の測定において、コントロール群の無動時間が141.15秒であるのに対し、本発明化合物を投与した群の無働時間は、本発明化合物６（300μg/kg）投与群が60.37秒、本発明化合物３６（300μg/kg）投与群が41.63秒、本発明化合物５５（1500μg/kg）投与群が86.71秒であり、抑うつ症状の抑制が見られた。

【０１３２】

試験例１１（脊髄損傷修復作用の評価）

（１）脊髄半切断障害モデルラットの作成及び被験薬の投与

7週齢の雌性Wistar系ラット（体重120～140g）をペントバルビタール（40mg/kg）で麻酔し、胸椎骨を外して胸髄を露出させ、鋭利なカミソリを用いて第10胸髄の位置で左側半分を切断した。その後、筋肉と皮膚を縫合し、脊髄半切断障害モデルラットを作製した。

本発明化合物はPBS又はDMSO等を含むPBS溶媒に溶解して、毎日1回、21日～31日にわたって経口投与した。

【０１３３】
（２）運動機能の改善評価
本発明化合物投与群及びコントロール群(n＝3～6)について、脊髄半切断損害モデルラットの運動機能の改善をBBBスケール（Basso DM, et al、J Neurotrauma 12:1-21(1995)）により評価を行った。すなわち、ラットの後肢について、関節に動きがあるか、足に体重をかけているか、歩行しているかなど、後肢の動きを無動から正常まで21ポイントに分けて、運動機能の評価を行った。なお、有意差検定は、two-way ANOVA、Bonferroni Post testで行った。
【０１３４】
上記運動機能改善試験の結果、本発明化合物のBBBスコアは、本発明化合物６（100μg/kg）投与群の9日後で8.3（コントロール群の9日後のBBBスコア：3.5）、本発明化合物３６（500μg/kg）投与群の15日後で12.3（コントロール群の15日後のBBBスコア：9.8）及び本発明化合物５５（500μg/kg）投与群の7日後で5.3、14日後で12.3（コントロール群の7日後のBBBスコア：1.8、14日後のBBBスコア：8.5）であり、有意に運動機能の改善効果を示した。
【０１３５】
試験例１２（パクリタキセルによるラット末梢神経障害に対する作用の評価）
抗がん剤のパクリタキセルを投与した場合に生じる副作用である末梢神経障害、すなわち機械的刺激によるアロディニア（通常痛みを引き起こさない触覚刺激で惹起される激痛）等の知覚過敏に対する本発明化合物の効果を調べた。本発明化合物を被験薬としてラットに腹腔内投与し、フォン・フライ試験を行った。
【０１３６】
（１）パクリタキセル誘発末梢神経障害ラットの作成及び被験薬の投与
実験動物として6週齢のSD雄性ラット（1群6匹）を用い、パクリタキセル（2mg/kg）を1日おきに計4回腹腔内投与して、パクリタキセル誘発末梢神経障害ラットを作成した。被験薬は、パクリタキセルの投与開始18～25日後又は20～27日後の間に、いずれも300μ/kgとなるように単回腹腔内投与して、下記フォン・フライ試験を実施した。
【０１３７】
（２）フォン・フライ試験（von Frey test）
底が金網の透明アクリルゲージに、上記（１）のラットを入れ、約3分間馴化させた後に、右後肢の機械刺激に対する50％反応閾値を、被験薬投与前、投与開始から1、5及び24時間後に測定した。
測定は、Chaplanら（Journal of Neuroscience Methods、53巻、1号、55-63頁、1994年）及びDixonら（Annual Review of Pharmacology and Toxicology、20巻、441-462頁、1980年）の方法に準じ、フォン・フライフィラメント（von Frey filament、North Coast Medical Inc.製）を用いて行った。8本のフィラメント〔刺激荷重（g）：0.4、0.6、1.0、2.0、4.0、6.0、8.0、15.0〕のうち、2.0ｇのフィラメントより開始し、軽度にフィラメントが湾曲する程度の力で2～3秒間、足底に対し垂直に当て、後肢が逃避反応を示した場合を陽性反応とした。また、フィラメントを除去した瞬間に逃避した場合も陽性とした。陽性反応がみられた場合は1つ下の、反応がなかった場合は1つ上の強さのフィラメントで同様に刺激し、反応が陰性から陽性へ又は陽性から陰性へと変化した時点を最初の2反応とした。その後4回連続して同様のup-down法により刺激を行った。合計6回の刺激に対する反応を用いて、機械刺激に対する50％反応閾値を測定し、各群の平均値±標準誤差を算出した。なお、陽性反応がないまま15.0gの刺激まで行った場合は15.0g、陽性反応が0.4gまで続いた場合は0.25gを各々の50％反応閾値とした。被験薬投与1時間後又は5時間後の50％反応閾値のうち高い方の50％反応閾値について、正常閾値を15として、下記の式により、50％反応閾値の回復率（％）を算出した。上記試験結果の一例を表９に示す。
50％反応閾値の回復率（％）＝（被験薬投与1時間後又は5時間後の50％反応閾値－被験薬投与前の50％反応閾値）÷（正常閾値－被験薬投与前の50％反応閾値）×100
【０１３８】

【表９】

被験薬	50%反応閾値の回復率（%）	被験薬	50%反応閾値の回復率（%）
化合物１	48.3	化合物３４	48.3
化合物２	58.1	化合物３５	47.1
化合物８	32.2	化合物３６	72.1
化合物９	51.4	化合物３７	73.1
化合物１０	26.4	化合物３８	52.1
化合物１１	37.6	化合物３９	49.7
化合物１５	37.7	化合物４０	71.5
化合物１６	59.7	化合物４１	28.3
化合物１７	52.6	化合物４２	48.7
化合物１８	54.6	化合物４３	40.3
化合物１９	73.7	化合物４４	62.6
化合物２０	42.5	化合物４５	37.0
化合物２１	63.2	化合物４６	19.9
化合物２２	64.6	化合物４７	37.4
化合物２３	28.6	化合物４８	50.7
化合物２４	56.1	化合物４９	69.3
化合物２５	33.7	化合物５０	51.7
化合物２６	55.7	化合物５１	45.7
化合物２７	46.4	化合物５２	18.7
化合物２８	19.4	化合物５３	34.9
化合物２９	46.3	化合物５４	51.9
化合物３１	43.1	化合物５５	45.4
化合物３２	70.6	化合物５６	60.5
化合物３３	45.3		

【０１３９】

表９から、本発明化合物は、パクリタキセル投与による知覚過敏に対して優れた改善作用が認められ、抗がん剤投与による副作用の軽減作用を有することが示された。また、本発明化合物は、抗がん剤として、白金製剤であるオキサリプラチンを用いた場合においても、タキサン系のパクリタキセルを用いた場合と同様に、知覚過敏に対して優れた改善作用が認められる。

【産業上の利用可能性】

【０１４０】

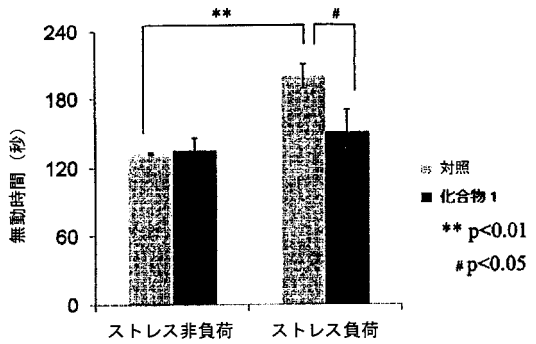
上記の薬理試験結果から明らかなように、本発明化合物は、ラット大脳皮質培養神経細胞又はＰＣ１２細胞を用いた評価において、優れたＭＡＰキナーゼリン酸化作用（神経栄養因子様作用）を示した。また、動物実験においても、本発明化合物の投与により、ストレス負荷マウスを用いた各種試験において、抑うつ症状を抑制する作用及び学習・記憶能を改善する結果が示された。さらに、脊髄損傷モデルラットを用いた運動機能試験においても、顕著な運動機能の改善が示され、脊髄損傷修復作用が確認された。従って、本発明

化合物は、認知症、アルツハイマー病、パーキンソン病、うつ病、緑内障、自閉症スペクトラム等の予防又は治療剤、脊髄損傷の修復剤として有用であることが期待される。

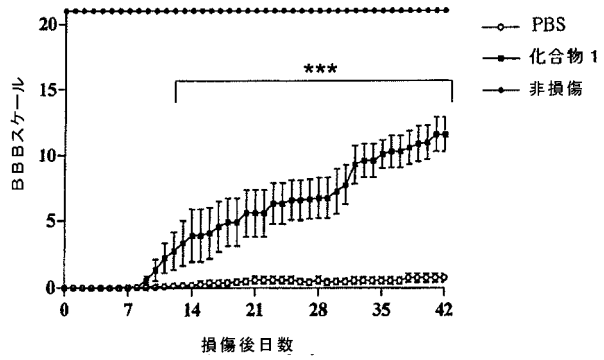
【０１４１】

また、本発明化合物は、抗がん剤の投与でラットに生じた機械的刺激に対する痛覚過敏に対して優れた治療効果を有することが認められた。従って、本発明化合物は、ヒトや動物の四肢末端のしびれ等の知覚異常や疼痛等の痛覚過敏といった抗がん剤による末梢神経障害等副作用軽減のための薬剤として有効であり、極めて有用性の高いものである。

【図１】



【図２】



フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード（参考）
Ａ６１Ｐ　25/14	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	25/14	
Ａ６１Ｐ　25/24	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	25/24	
Ａ６１Ｐ　25/22	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	25/22	
Ａ６１Ｋ　31/095	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/095	
Ａ６１Ｋ　31/165	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/165	
Ａ６１Ｋ　31/231	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/231	
Ａ６１Ｋ　31/255	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/255	
Ａ６１Ｋ　31/40	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/40	

(72)発明者　内木　充
兵庫県加東市木梨川北山４４２－１　日本臓器製薬株式会社生物活性科学研究所内
(72)発明者　松元　智規
兵庫県加東市木梨川北山４４２－１　日本臓器製薬株式会社生物活性科学研究所内
(72)発明者　杉本　八郎
京都府京都市中京区富小路通御池下る松下町１３５－３　コスモシティ御池富小路１１０５

Ｆターム(参考)　4C086 AA01 AA02 AA03 BC07 MA01 MA04 NA14 ZA01 ZA02 ZA05
ZA12 ZA15 ZA16 ZA18 ZA22 ZA94 ZC35
4C206 AA01 AA02 AA03 FA03 GA03 GA22 GA23 GA28 GA31 JA66
KA01 MA01 MA04 MA14 NA14 ZA01 ZA02 ZA05 ZA12 ZA15
ZA16 ZA18 ZA22 ZA94 ZC35