

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第3836684号  
(P3836684)

(45) 発行日 平成18年10月25日(2006.10.25)

(24) 登録日 平成18年8月4日(2006.8.4)

(51) Int. Cl.

F I

A 6 1 K 31/122 (2006.01)

A 6 1 K 31/122

A 6 1 P 13/00 (2006.01)

A 6 1 P 13/00

請求項の数 2 (全 11 頁)

|           |                               |           |                  |
|-----------|-------------------------------|-----------|------------------|
| (21) 出願番号 | 特願2001-41587 (P2001-41587)    | (73) 特許権者 | 000006138        |
| (22) 出願日  | 平成13年2月19日 (2001.2.19)        |           | 明治乳業株式会社         |
| (65) 公開番号 | 特開2002-241271 (P2002-241271A) |           | 東京都江東区新砂1丁目2番10号 |
| (43) 公開日  | 平成14年8月28日 (2002.8.28)        | (74) 代理人  | 110000084        |
| 審査請求日     | 平成18年5月25日 (2006.5.25)        |           | 特許業務法人アルガ特許事務所   |
| 早期審査対象出願  |                               | (74) 代理人  | 100068700        |
|           |                               |           | 弁理士 有賀 三幸        |
|           |                               | (74) 代理人  | 100077562        |
|           |                               |           | 弁理士 高野 登志雄       |
|           |                               | (74) 代理人  | 100096736        |
|           |                               |           | 弁理士 中嶋 俊夫        |
|           |                               | (74) 代理人  | 100089048        |
|           |                               |           | 弁理士 浅野 康隆        |
|           |                               | (74) 代理人  | 100101317        |
|           |                               |           | 弁理士 的場 ひろみ       |
|           |                               |           | 最終頁に続く           |

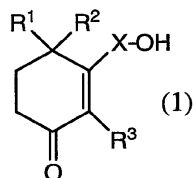
(54) 【発明の名称】 排尿障害治療剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

下記一般式(1)

【化1】



〔式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>はそれぞれ水素原子又はメチル基を示し、Xは炭素数10～28の直鎖状又は分岐状のアルキレン又はアルケニレン基を示す〕

で表されるシクロヘキセノン長鎖アルコール誘導体を有効成分とする排尿障害治療剤。

【請求項2】

有効成分が、3-(14-ヒドロキシテトラデシル)-4-メチル-2-シクロヘキセン-1-オン、3-(15-ヒドロキシペンタデシル)-4-メチル-2-シクロヘキセン-1-オン、3-(12-ヒドロキシドデシル)-2,4,4-トリメチル-2-シクロヘキセン-1-オン、3-(15-ヒドロキシペンタデシル)-2,4,4-トリメチル-2-シクロヘキセン-1-オン又は3-(18-ヒドロキシオクタデシル)-2,4,4-トリメチル-2-シクロヘキセン-1-オンである請求項1記載の排尿障害治療剤

—

【発明の詳細な説明】

【 0 0 0 1 】

【発明の属する技術分野】

本発明は、排尿障害治療剤に関する。

【 0 0 0 2 】

【従来の技術】

排尿障害には頻尿、尿意頻数、多尿、排尿痛、排尿困難、残尿感、残尿、尿失禁などがあり、加齢、外傷性、疾患などにより泌尿器系の機能が障害されるために発症する。その治療には、各種の受容体拮抗薬が使用されている。しかし、排尿障害の症状によって、これら治療剤を使い分ける必要がある。例えば、頻尿を主訴とする患者に対しては、副交感神経遮断薬を使用するが、逆に排尿困難を主訴とする場合は、副交感神経刺激薬を使用する。従って、簡便に排尿機能を改善する薬剤の開発が望まれている。

10

【 0 0 0 3 】

【発明が解決しようとする課題】

従って、本発明は新たな排尿障害治療剤を提供することにある。

【 0 0 0 4 】

【課題を解決するための手段】

本発明者らは、斯かる実情に鑑み、排尿障害を改善する低分子化合物について鋭意研究を行った結果、下記式(1)で示されるシクロヘキセノン骨格を有する長鎖アルコールが優れた排尿障害改善作用を有することを見出し、本発明を完成した。

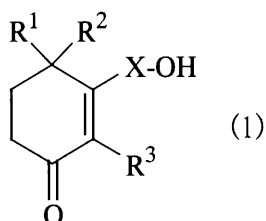
20

【 0 0 0 5 】

すなわち、本発明は、下記一般式(1)

【 0 0 0 6 】

【化2】



30

【 0 0 0 7 】

〔式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>はそれぞれ水素原子又はメチル基を示し、Xは炭素数10～28の直鎖状又は分岐状のアルキレン又はアルケニレン基を示す〕

で表されるシクロヘキセノン長鎖アルコール誘導体を有効成分とする排尿障害治療剤を提供するものである。

【 0 0 0 8 】

【発明の実施の形態】

一般式(1)で表されるシクロヘキセノン長鎖アルコール誘導体中、Xは炭素数10～28の直鎖状又は分岐状のアルキレン又はアルケニレン基であるが、分岐状のアルキレン又はアルケニレン基の場合の側鎖としては炭素数1～10のアルキル基が挙げられる。当該側鎖アルキル基としては、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、tert-ペンチル基、ヘキシル基、イソヘキシル基、ヘプチル基、オクチル基、ノニル基、デシル基等が挙げられ、このうち特にメチル基が好ましい。

40

また直鎖状のアルキレン基又はアルケニレン基(少なくとも1つの炭素-炭素二重結合を有するアルケン構造を意味する)への側鎖の置換は、3及び/又は7位が好ましい。これらのXのうち、炭素数10～28の直鎖状アルキレン基がより好ましく、炭素数10～18の直鎖状アルキレン基が特に好ましい。

50

また、 $R^1$ 、 $R^2$ 及び $R^3$ はそれぞれ水素原子又はメチル基を示すが、少なくとも1個がメチル基である場合がより好ましい。

【0009】

上記一般式(1)で表される化合物は、薬学的に許容される塩、又はその溶媒もしくは水和物の形態であってもよい。またこの化合物(1)には、各種の異性体が存在し得るが、これらの異性体も本発明に含まれる。

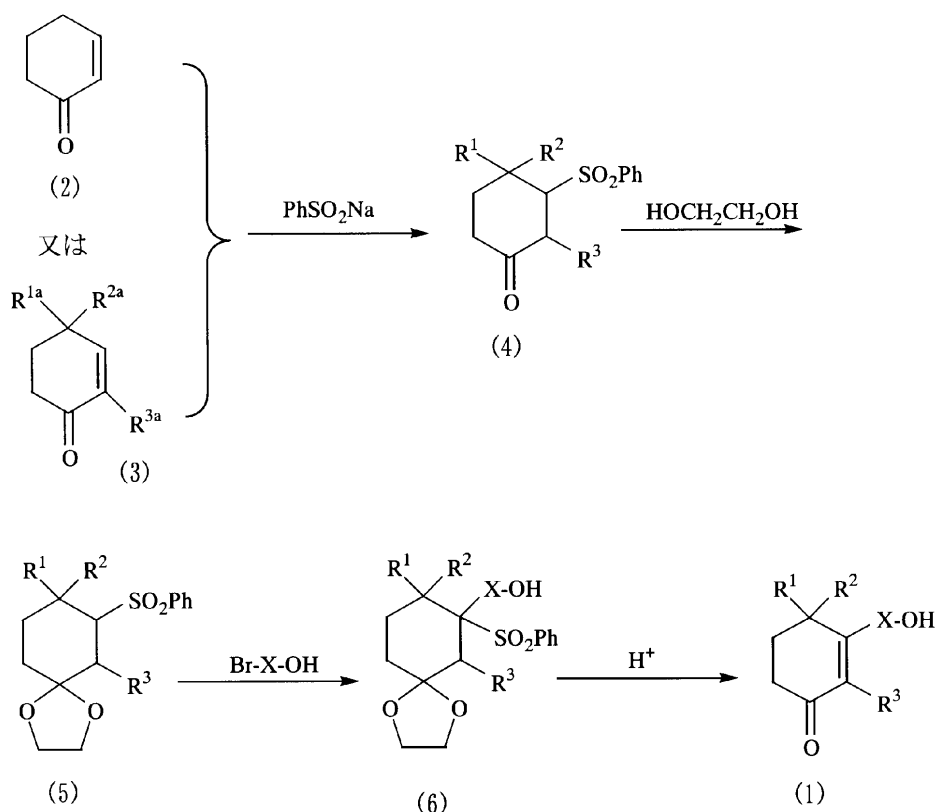
【0010】

一般式(1)で表されるシクロヘキセノン長鎖アルコール誘導体は、例えば次の製法A又は製法Bに従って製造することができる。

【0011】

【化3】

〔製法A〕



【0012】

〔式中、 $R^{1a}$ 、 $R^{2a}$ 及び $R^{3a}$ は水素原子又はメチル基を示すが、少なくとも1個はメチル基を示し、Phはフェニル基を示し、X、 $R^1$ 、 $R^2$ 及び $R^3$ は前記と同じ〕

【0013】

すなわち、シクロヘキセノン(2)又はメチル置換2-シクロヘキセン-1-オン(3)にフェニルスルフィン酸塩を酸の存在下に反応させて化合物(4)とし、これにエチレングリコールを反応させてケタール体(5)を得、次いで - ハロゲノアルコール又は - ハロゲノアルケノールを反応させて化合物(6)とし、これを酸処理して保護基を脱離せしめることにより化合物(1)が得られる。

【0014】

ここで原料として用いられるメチル置換2-シクロヘキセン-1-オン(3)は、メチル置換シクロヘキサノンにブチルリチウムの存在下トリアルキルシリルハライドを反応させた後、パラジウム系触媒の存在下に酸化することにより得られる。

【0015】

まず、シクロヘキセノン(2)又はメチル置換2-シクロヘキセン-1-オン(3)とフェニルスルフィン酸塩、例えばフェニルスルフィン酸ナトリウムとの反応は、塩酸、硫酸

10

20

30

40

50

、リン酸等の酸の存在下、0 ~ 100 の温度で5 ~ 40時間行うのが好ましい。

【0016】

ケタール体(5)に反応させる - ハロゲノアルコールとしては、 - プロモアルコールが好ましい。ケタール体(5)と - ハロゲノアルコールとの反応は、ブチルリチウム等の金属化合物の存在下、低温条件で行うのが好ましい。

【0017】

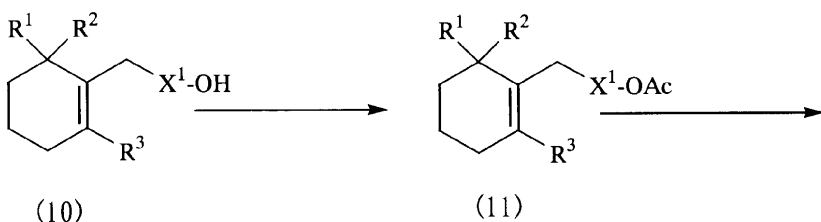
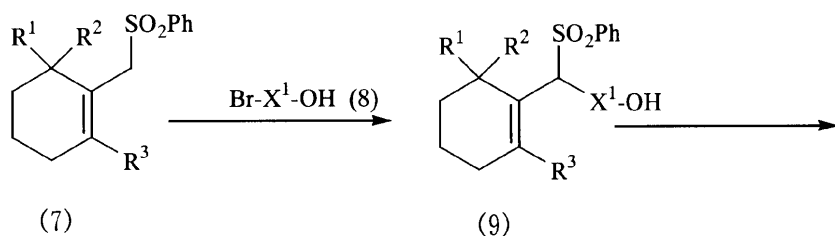
得られた化合物(6)からフェニルスルホニル基及びケタール保護基を脱離せしめるには、例えばパラトルエンスルホン酸等の酸を反応させることにより行うのが好ましい。

【0018】

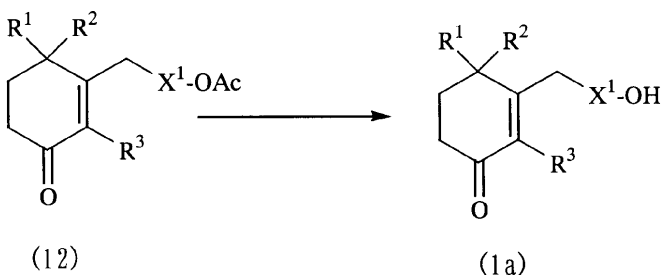
【化4】

10

〔製法B〕



20



30

【0019】

〔式中、X<sup>1</sup>は炭素数9 ~ 27のアルキレン又はアルケニレン基を示し、Acはアシル基を示し、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>及びPhは前記と同じ〕

【0020】

すなわち、化合物(7)〔例えば、Tetrahedron(1996), Vol.52, p14891-14904に準じて得られる〕に - プロモアルコール(8)を反応させて化合物(9)とし、次いでフェニルスルホニル基を脱離せしめて化合物(10)を得、このヒドロキシ基を保護して化合物(11)とした後、酸化して化合物(12)とし、次いでヒドロキシ保護基を脱離せしめることにより化合物(1a)が得られる。

40

【0021】

化合物(7)と - プロモアルコール(8)との反応は、ブチルリチウム等の金属化合物の存在下、低温条件で行うのが好ましい。

【0022】

化合物(9)からフェニルスルホニル基を脱離せしめるには、例えばナトリウムアマルガムの存在下リン酸塩等を反応させることにより行われる。

50

## 【0023】

化合物(10)のヒドロキシ保護基としては、アセチル基等が好ましく、保護反応は例えば化合物(10)に無水酢酸を反応させることにより行われる。

## 【0024】

化合物(11)の酸化反応は三塩化ルテニウム等の金属化合物の存在下、*t*-ブチルヒドロパーオキサイド等のアルキルヒドロパーオキサイドを反応させることにより行われる。

## 【0025】

化合物(12)の保護基の脱離反応は、炭酸カリウム等の塩基の存在下に加水分解するのが好ましい。

## 【0026】

かくして得られる本発明のシクロヘキセノン長鎖アルコール誘導体(1)は、後記試験例に示すように、膀胱機能が低下したモデル動物における排尿障害を有意に改善し、ヒトを含む動物における排尿障害治療剤として有用である。ここで、本発明における排尿障害には、糖尿病性排尿障害、老化による排尿障害、術後の排尿障害などが含まれる。

## 【0027】

本発明のシクロヘキセノン長鎖アルコール誘導体(1)は、低分子であることから、経口投与又は非経口投与(筋肉内、皮下、静脈内、坐薬など)のいずれでも投与できる。

## 【0028】

経口用製剤を調製する場合、賦形剤、さらに必要に応じて、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、着色剤、矯味矯臭剤などを加えた後、常法により、錠剤、被服錠剤、顆粒剤、カプセル剤、溶液剤、シロップ剤、エリキシル剤、油性又は水性の懸濁液剤などとする。賦形剤としては、例えば、乳糖、コーンスターチ、白糖、ブドウ糖、ソルビット、結晶セルロースなどが挙げられる。結合剤としては、例えば、ポリビニルアルコール、ポリビニルエーテル、エチルセルロース、メチルセルロース、アラビアゴム、トラガント、ゼラチン、シェラック、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルスターチ、ポリビニルピロリドンなどが挙げられる。

## 【0029】

崩壊剤としては、例えば、デンプン、寒天、ゼラチン末、結晶セルロース、炭酸カルシウム、炭酸水素ナトリウム、クエン酸カルシウム、デキストラン、ペクチンなどが挙げられる。滑沢剤としては、例えば、ステアリン酸マグネシウム、タルク、ポリエチレングリコール、シリカ、硬化植物油などが挙げられる。着色剤としては、医薬品に添加することが許可されているものが使用できる。矯味矯臭剤としては、ココア末、ハッカ脳、芳香酸、ハッカ油、竜脳、桂皮末などが使用できる。これらの錠剤は、顆粒剤には、糖衣、ゼラチン衣、その他必要により適宜コーティングしてもよい。

## 【0030】

注射剤を調製する場合、必要により、pH調整剤、緩衝剤、安定化剤、保存剤などを添加し、常法により、皮下、筋肉内、静脈内注射剤とする。注射剤は、溶液を容器に収納後、凍結乾燥などによって、固形製剤として、用事調製の製剤としてもよい。また、一投与量を容器に収納してもよく、また、多投与量を同一の容器に収納してもよい。

## 【0031】

本発明化合物の医薬としての投与量は、ヒトの場合、成人1日当たり通常0.01~100mg、好ましくは、0.1~100mgの範囲で、1日量を1日1回、あるいは2~4回に分けて投与する。

## 【0032】

## 【実施例】

以下、実施例により本発明を更に詳細に説明する。

## 【0033】

## 製造例1

(1) N, N - ジイソプロピルアミン7mlの20ml THF 溶液に - 78 にて、1.4M の *n* - ブチルリチウム液35.4mlを滴下する。溶液を0 で30分攪拌する。4 - メチ

10

20

30

40

50

ルシクロヘキサン - 1 - オン 4 ml の 10 ml THF 液に - 78 にて、先の リチウムジイソプロピルアミド (LDA) 溶液を滴下する。 - 78 で 1 時間攪拌後、トリメチルシリルクロライド 6.5 ml を滴下する。室温で 1 時間攪拌後、溶液を炭酸水素ナトリウム水に注ぎ、エーテルで抽出する。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥する。減圧下溶媒を留去後、減圧蒸留し、4 - メチル - 1 - (トリメチルシリルオキシ) - 1 - シクロヘキセンを 5.83 g を得る。(収率: 96%)

【0034】

4 - メチル - 1 - (トリメチルシリルオキシ) - 1 - シクロヘキセン

分子量: 184(C<sub>10</sub>H<sub>20</sub>OSi)

TLC: (ヘキサン-酢酸エチル:8-2)Rf=0.8

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz,CDCl<sub>3</sub>) : 0.17 (s, 9H, Si-(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.94 (d, J=6.2Hz, 3H, H-7), 1.2-1.43 (m, 1H, H-4), 1.57-1.76 (m, 3H, H-3, 6), 1.88-2.14 (m, 3H, H-5), 4.8-4.83 (m, 1H, H-2).

<sup>13</sup>C-NMR(50MHz,CDCl<sub>3</sub>) : 0.3 (Si-(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 21.2 (C-7), 28.3 (C-4), 29.6 (C-5), 31.3 (C-6), 32.3 (C-3), 103.5 (C-2), 150.1 (C-1).

IR(NaCl): 3052, 3021, 2954, 2926, 1670, 1457, 1371, 1252, 1190, 1046, 892, 844.

【0035】

(2) 4 - メチル - 1 - (トリメチルシリルオキシ) - 1 - シクロヘキセン 3.53 g の 70 ml ジメチルスルホキシド (DMSO) 溶液に酢酸パラジウムを触媒量加え、6 時間酸素を導入し攪拌する。0 で水を加え、ろ過後、エーテルで抽出する。有機層を減圧下溶媒を留去し、残渣をヘキサン-水に溶解しヘキサンで抽出する。ヘキサン層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥する。減圧下溶媒を留去し、4 - メチル - 2 - シクロヘキセン - 1 - オンのオイルを得る。(収率 72%)

【0036】

4 - メチル - 2 - シクロヘキセン - 1 - オン

分子量: 110(C<sub>7</sub>H<sub>10</sub>O)

TLC: (ヘキサン-酢酸エチル:8-2)Rf=0.35

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz,CDCl<sub>3</sub>) : 1.15(d, J=7.1Hz, 3H, H-7), 1.56-1.76(m, 1H, H-5a), 2.1(d qa, Jgem=13.3Hz, <sup>3</sup>J=4.9Hz, 1H, H-5e), 2.26-2.48(m, 2H, H-6), 2.49-2.62(m, 1H, H-4), 5.94(dd, <sup>3</sup>J=10.1Hz, <sup>4</sup>J=2.5Hz, 1H, H-2), 6.79 (ddd, <sup>3</sup>J=10.1Hz, <sup>3</sup>J=2.7Hz, <sup>4</sup>J=1.5Hz, 1H, H-3).

<sup>13</sup>C-NMR(50MHz,CDCl<sub>3</sub>) : 20.1 (C-7), 29.6 (C-5), 30.9 (C-4), 36.8 (C-6), 128.4 (C-2), 156.2 (C-3), 199.7 (C-1).

IR(NaCl): 3025, 2958, 2932, 1683, 1617, 1458, 1391, 1375, 1251, 1094, 1053, 1016, 828, 750.

【0037】

(3) ベンゼンスルフィニック酸ナトリウム 3.0 g を 4 - メチル - 2 - シクロヘキセン - 1 - オン 1.52 g と水 9 ml の溶液に加える。この溶液に 1 N 塩酸 18 ml を滴下する。室温で 24 時間攪拌後、析出晶をろ過し、水、イソプロパノール、冷エーテルで洗浄する。イソプロパノールで再結晶し、白色結晶の 4 - メチル - 3 - (フェニルスルホニル) - シクロヘキサン - 1 - オンを得る。(収率 72%)

【0038】

4 - メチル - 3 - (フェニルスルホニル) - シクロヘキサン - 1 - オン

分子量: 252(C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>O<sub>3</sub>S)

融点: 71-74

TLC: (ヘキサン-酢酸エチル:6-4)Rf=0.2

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz,CDCl<sub>3</sub>),

-trans : 1.32 (d, J=6.9Hz, 3H, H-7), 1.5-1.7 (m, 1H, H-5), 2.15-2.3 (m, 1H, H-5), 2.35-2.5 (m, 3H, H-4,6), 2.55-2.68 (m, 2H, H-2), 3.17 (ddd, J=8Hz, J=6.6Hz, J=6.4Hz, 1H, H-3), 7.52-7.72 (m, 3H, H ar.-3', 4'), 7.83-7.9 (m, 2H, H ar.-2'),

10

20

30

40

50

-cis : 1.44 (d, J=7.1Hz, 3H, H-7), 1.75-1.9 (m, 1H, H-5), 1.95-2.1 (m, 1H, H-5), 2.23-2.5 (m, 3H, H-4, 6), 2.73-2.9 (m, 2H, H-2), 3.34 (dt, J=12.9Hz, J=4Hz, 1H, H-3), 7.52-7.72 (m, 3H, H ar.-3', 4'), 7.83-7.9 (m, 2H, H ar.-2').

<sup>13</sup>C-NMR(50MHz,CDCl<sub>3</sub>),

-trans : 20.3 (C-7), 28.5 (C-4), 30.4 (C-5), 37.9 (C-6又は-2), 38.6 (C-2又は-6), 66.3 (C-3), 128.6 (C ar.-2'又は-3'), 129.1 (C ar.-3'又は-2'), 133.9 (C ar.-4'), 137.2 (C ar.-1'), 206.6 (C-1).

-cis : 13 (C-7), 27.2 (C-4), 31.1 (C-5), 35.9 (C-6又は-2), 36.9 (C-2又は-6), 64.6 (C-3), 128.3 (C ar.-2'又は-3'), 129.1 (C ar.-3'又は-2'), 133.9 (C ar.-4'), 138 (C ar.-1'), 206.6 (C-1).

MS(EI): 111.1 (M-SO<sub>2</sub>Ph, 88), 110.1 (27), 83, 15 (32), 77.1 (29), 69.1 (36), 55.2 (100)

#### 【 0 0 3 9 】

(4) 4 - メチル - 3 - (フェニルスルホニル) - シクロヘキサン - 1 - オン 2.45 g をベンゼン 40 ml に溶解した液に 1, 2 - エタンジオール 0.7 ml と無水パラトルエンスルホン酸 0.2 g を加える。反応液を 4 時間加熱還流させる。反応後、2 M 炭酸水素ナトリウム水を加え、酢酸エチルで 3 回抽出する。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥する。減圧下溶媒を留去後、エーテルで再結晶し、白色結晶の 1, 1 - (エチレンジオキシ) - 4 - メチル - 3 - (フェニルスルフォニル) - シクロヘキサンを得る。(収率 97%)

#### 【 0 0 4 0 】

1, 1 - エチレンジオキシ - 4 - メチル - 3 - フェニルスルホニル - シクロヘキサン

分子量: 296(C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>O<sub>4</sub>S)

融点: 105-106

TLC: (ヘキサン-酢酸エチル:6-4) R<sub>f</sub>=0.3

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz,CDCl<sub>3</sub>),

-trans : 1.23(d, J=6.1Hz, 3H, H-7), 1.37-1.77 (m, 6H, H-2a, 4, 5, 6), 1.84 (ddd, J<sub>gem</sub>=12.9Hz, <sup>3</sup>J=3.7Hz, <sup>4</sup>J=2.7Hz, 1H, H-2e), 3.02 (ddd, <sup>3</sup>J=13Hz, <sup>3</sup>J=10.3Hz, <sup>3</sup>J=3.7Hz, 1H, H-3), 3.71-3.91 (m, 4H, O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O), 7.48-7.67(m, 3H, H ar.-3', 4'), 7.8-7.88 (m, 2H, H ar.-2')

-cis : 1.18 (d, J=6.9Hz, 3H, H-7), 1.37-1.77 (m, 4H, H-5, 6), 1.84 (ddd, J<sub>gem</sub>=13Hz, <sup>3</sup>J=3.7Hz, <sup>4</sup>J=2.7Hz, 1H, H-2e), 2.02 (t, J=13Hz, 1H, H-2a), 2.30-2.45 (m, 1H, H-4), 3.29 (dt, <sup>3</sup>J=13Hz, <sup>3</sup>J=3.7Hz, 1H, H-3), 3.71-3.91 (m, 4H, O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O), 7.48-7.67 (m, 3H, H ar.-3', 4'), 7.8-7.88 (m, 2H, H ar.-2').

<sup>13</sup>C-NMR(50MHz,CDCl<sub>3</sub>),

-trans : 20.4 (C-7), 31.9 (C-4), 32.6 (C-5), 34.1 (C-6), 35.8 (C-2), 64.4 (CH<sub>2</sub>-O), 66.8 (C-3), 107.9 (C-1), 128.6 (C ar.-3'又は-2'), 129 (C ar.-2'又は-3'), 133.5 (C ar.-4'), 138 (C ar.-1').

-cis : 12.4 (C-7), 26.7 (C-4), 29.2 (C-5, 6), 32 (C-2), 64.1 (C-3), 64.4 (CH<sub>2</sub>-O), 108.2 (C-1), 128.3 (C ar.-2', 3'), 133.5 (C ar.-4'), 138.5 (C ar.-1').

IR(KBr): 3060, 2968, 2938, 1583, 1448, 1301, 1267, 1158, 1144, 1082, 1023, 939, 916, 838, 749, 718, 689.

元素分析(%) :

計算値: C; 60.79, H; 6.8.

分析値: C; 60.5, H; 6.9.

#### 【 0 0 4 1 】

(5) 1, 1 - (エチレンジオキシ) - 4 - メチル - 3 - (フェニルスルフォニル) - シクロヘキサン 560 mg とトリフェニルメタン 4 mg の 5 ml THF 溶液にアルゴン気流下、-78 で n - ブチルリチウム 1.8 ml の溶液を滴下する。10 分攪拌後、室温で 1 時間反応する。ヘキサメチルリン酸トリアミド (HMPT) 1 ml を加え、再び -78 に冷却し

10

20

30

40

50

、 14 - ブロモ - 1 - テトラデカノール 205 mg の 2 ml THF 溶液を滴下する。 - 20  
 で 2 時間反応後、飽和の塩化アンモニウム液に反応液を注ぐ。エーテルで溶液を抽出し、  
 有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥する。減圧下溶媒を留去後、  
 ヘキサン - 酢酸エチルでのシリカゲルカラムクロマトグラフィで精製し、無色オイルの 1  
 , 1 - (エチレンジオキシ) - 3 - (14 - ヒドロキシテトラデシル) - 4 - メチル - 3  
 - (フェニルスルホニル) - シクロヘキサンを得る。(収率: 98%)

【0042】

1, 1 - (エチレンジオキシ) - 3 - (14 - ヒドロキシテトラデシル) - 4 - メチル -  
 3 - (フェニルスルホニル) - シクロヘキサン

分子量: 508 ( $C_{29}H_{48}O_5S$ )

TLC: (ヘキサン - 酢酸エチル: 60-40)  $R_f=0.22$

$^1H$ -NMR (200 MHz), : 1.13 (d,  $J=6$ Hz, 3H, H-21); 1.28 (s large, 20H, H-9a H-18);  
 1.43-1.6 (m, 9H, H-4, 5, 7, 8, 19); 1.67 (m, 1H, H-2); 1.89 (dd,  $J_{gem}=12.5$ Hz,  $J=$   
 3Hz, 1H, H-6e); 2.14 (t large,  $J=12.5$ Hz, 1H, H-6a); 2.43 (dd,  $J_{gem}=13.8$  Hz,  $^4J=2.$   
 5Hz, 1H, H-2); 3.63 (t,  $J=6.5$  Hz, 2H, H-20); 3.83-3.97 (m, 4H, O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O), 7.4  
 9-7.68 (m, 3H, H ar.-3', 4'); 7.80-7.88 (m, 2H, H ar.-2').

$^{13}C$ -NMR (50 MHz), : 16.1 (C-21); 24.4 (C-18); 25.6 (C-5又は-7); 25.8(C-7又は-5  
 ); 29.5 (C-9 to C-17); 30.3 (C-8); 32.7 (C-19); 34.9 (C-6); 35.5 (C-4); 36.2 (C-  
 2); 62.8 (C-20); 63.9 and 65.1 (O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O); 71.2 (C-3); 108.4 (C-1); 128.7 (C  
 ar.-3'); 130.1 (C ar.-2'); 133.3 (C ar.-4'); 136.8 (C ar. -1')

IR(NaCl): 3510 (m large, O-H); 3063 (f, C-H); 2926, 2853 (f, C-H); 1585 (f, C-C)  
 ; 1447 (m); 1286, 1140 (F, SO<sub>2</sub>); 1096, 1083 (m, O-CH<sub>2</sub>); 723, 693 (m)

MS(Cl-NH<sub>3</sub>): 526.4 (MNH<sub>4</sub>, 16); 369.4 (MH<sub>2</sub>-SO<sub>2</sub>Ph, 28); 370.4 (MH-SO<sub>2</sub>Ph, 25); 367.3  
 (M-SO<sub>2</sub>Ph, 100); 311.3 (7); 307.3 (8); 305.3 (9); 175 (17); 159.9 (11); 98.9 (35  
 ); 94 (6); 78 (11).

元素分析 (%):

計算値 C: 67.98, H: 9.37

分析値 C: 67.4, H: 9.1

【0043】

(6) 1, 1 - (エチレンジオキシ) - 3 - (14 - ヒドロキシテトラデシル) - 4 - メ  
 チル - 3 - (フェニルスルホニル) - シクロヘキサン 235 mg のクロロホルム 20 ml 及び  
 アセトン 4 ml の溶液にパラトルエンスルホン酸 20 mg を加える。混合液を 24 時間 50  
 で反応する。飽和炭酸水素ナトリウム水 10 ml を加え、ジクロルメタンで抽出する。有機  
 層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥する。減圧下溶媒を留去後、ヘキサン  
 - 酢酸エチルでのシリカゲルカラムクロマトグラフィで精製し、無色オイルの 3 - (14  
 - ヒドロキシテトラデシル) - 4 - メチル - 2 - シクロヘキセン - 1 - オンを得る。(収  
 率: 75%)

【0044】

3 - (14 - ヒドロキシテトラデシル) - 4 - メチル - 2 - シクロヘキセン - 1 - オン

分子量: 322 ( $C_{21}H_{38}O_2$ )

TLC: (ヘキサン - 酢酸エチル: 6-4)  $R_f=0.3$

MS (EI): 322.2 ( $M^+$ , 37); 304.1 (M-H<sub>2</sub>O, 12); 292.1 (21); 164.9 ( $C_{11}H_{17}O$ , 9); 151 (C  
<sub>10</sub>H<sub>15</sub>O, 4); 138.1 (12); 137 ( $C_9H_{13}O$ , 43); 96 (30); 94.9 (24); 81 (24); 78.9 (13);  
 69 (15); 67 (25); 55 (37).

元素分析 (%):

計算値 C: 78.20, H: 11.88

分析値 C: 78.6, H: 11.9

【0045】

製造例 2

製造例 1 と同様の方法で 3 - (15 - ヒドロキシペンタデシル) - 4 - メチル - 2 - シ

10

20

30

40

50



クロヘキセン - 1 - オン (化合物 2) を合成した。

【 0 0 4 6 】

製造例 3

3 - ( 1 2 - アセトキシペンタデシル ) - 2 , 4 , 4 - トリメチル - 2 - シクロヘキセン - 1 - オン 1 3 2 mg ( 0 . 3 6 m m o l , 1 当量 ) を含むメタノール溶液 ( 8 ml ) に水 3 滴及び  $K_2CO_3$  7 4 mg ( 0 . 5 4 m m o l , 1 . 5 当量 ) を加えた。室温で 2 時間 3 0 分攪拌した後、5 % HCl で pH を 7 に調整し、エーテル抽出し硫酸マグネシウムで乾燥して減圧下に溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、ヘキサン - 酢酸エチル ( 8 - 2 ~ 7 - 3 ) で溶出し、無色オイルとして 3 - ( 1 2 - ヒドロキシドデシル ) - 2 , 4 , 4 - トリメチル - 2 - シクロヘキセン - 1 - オン ( 化合物 3 ) 9 4 mg ( 収率 8 1 % ) を得た。

10

【 0 0 4 7 】

3 - ( 1 2 - ヒドロキシドデシル ) - 2 , 4 , 4 - トリメチル - 2 - シクロヘキセン - 1 - オン

TLC: (ヘキサン - 酢酸エチル: 7-3) Rf=0.2

GC: 40-280 (20 /min) 12min, 99%;

$^1H$ -NMR (200 MHz), : 1.13 (s, 6H, H-19, 20); 1.26 (s, br, 16H, H-9 to H-16); 1.35-1.69 (m, 4H, H-8, 17); 1.73 (s, 3H, H-21); 1.77 (t, J=7.5 Hz, 2H, H-5); 2.11-2.19 (m, 2H, H-7); 2.43 (t, J=6.8 Hz, 2H, H-6); 3.61 (t, J=6.8 Hz, 2H, H-18).

$^{13}C$ -NMR (50 MHz), : 11.4 (C-21); 25.7 (C-16); 26.8 (C-19, 20); 28.8 (C-8); 29.5 (C-9 to C-15); 30.45 (C-7); 32.7 (C-17); 34.2 (C-5); 36.2 (C-4); 37.3 (C-6); 62.9 (C-18); 130.4 (C-2); 165.4 (C-3); 199 (C-1)

20

IR : 3440 (broad OH); 2925, 2852 (w, C-H); 1666 (w, C=O); 1605 (s, C=C); 1467 (s, C-H)

【 0 0 4 8 】

製造例 4

製造例 3 と同様の方法により、以下の化合物を得た。括弧内の数値は、ヘキサン : 酢酸エチル = 7 : 3 での TLC の Rf 値を示す。

( 1 ) 3 - ( 1 5 - ヒドロキシペンタデシル ) - 2 , 4 , 4 - トリメチル - 2 - シクロヘキセン - 1 - オン ( 化合物 4 ) ( R f = 0 . 2 9 )

30

( 2 ) 3 - ( 1 8 - ヒドロキシオクタデシル ) - 2 , 4 , 4 - トリメチル - 2 - シクロヘキセン - 1 - オン ( 化合物 5 ) ( R f = 0 . 2 5 )

【 0 0 4 9 】

試験例 1 ( 最大一回排尿量 )

ストレプトゾトシン (STZ) 65mg/kg を、ラット腹腔内に投与した。製造例 4 で得た化合物 4 を、STZ 投与 2 日後から毎日 8mg/kg 腹腔内に 8 週間投与した後、代謝ケージを用いて、2 分 30 秒毎に排尿回数、排尿量などの排尿行動を 24 時間記録した。

【 0 0 5 0 】

その結果、表 1 に示すように、最大一回排尿量は、STZ 投与ラットの被験化合物の非投与群では  $4.89 \pm 0.38$  ml であったのに対し、化合物 4 投与群では  $3.71 \pm 0.26$  ml と有意に減少しており、改善効果が認められた。

40

【 0 0 5 1 】

【 表 1 】

(平均±S.E.)

|              | STZ非投与<br>(コントロール) | STZ投与        | 被験化合物          |
|--------------|--------------------|--------------|----------------|
| 一回最大排尿量 (ml) | 1.47 ± 0.10        | 4.89 ± 0.38* | 3.71 ± 0.26* † |

\*: p &lt; 0.05 対コントロール群

†: p &lt; 0.05 対STZ投与ラット群

## 【 0 0 5 2 】

試験例2(膀胱容量と排尿効率)

10

試験例1と同様に製造例4で得た化合物4を、STZ投与2日後から毎日8mg/kg腹腔内に8週間投与した後、ウレタン麻酔下で膀胱内圧を測定し、膀胱容量と排尿効率を求めた。

## 【 0 0 5 3 】

その結果、表2に示すように、排尿誘発膀胱容量は、STZ非投与ラットは $0.25 \pm 0.03$ であったのに対し、STZ投与ラットの被験化合物非投与群では $0.90 \pm 0.14$ mlと膀胱機能の低下が認められた。STZ投与ラットの化合物4投与群は $0.54 \pm 0.07$ mlであり、被験化合物非投与群に比べて有意に改善していた。

一方、排尿効率は排尿量/膀胱容量で求められ、STZ非投与ラットは $87.5 \pm 2.2\%$ であったのに対し、STZ投与ラットの被験化合物非投与群では $53.6 \pm 6.5\%$ と低下していた。STZ投与ラットの化合物4投与群では $75.0 \pm 6.1\%$ であり、化合物4非投与群に比べて有意に改善して

20

## 【 0 0 5 4 】

## 【表2】

(平均±S.E.)

|           | STZ非投与<br>(コントロール) | STZ投与        | 被験化合物         |
|-----------|--------------------|--------------|---------------|
| 膀胱容量 (ml) | 0.25 ± 0.03        | 0.90 ± 0.14* | 0.54 ± 0.07 † |
| 排尿効率 (%)  | 87.5 ± 2.2         | 53.6 ± 6.5*  | 75.0 ± 6.1 †  |

\*: p &lt; 0.05 対コントロール群

†: p &lt; 0.05 対STZ投与ラット群

排尿効率 (%) =  $100 \times \text{排尿量} / \text{膀胱容量}$ 

30

## 【 0 0 5 5 】

## 【発明の効果】

本発明のシクロヘキセノン長鎖アルコール誘導体は、膀胱機能の低下した排尿障害を改善することから排尿障害治療剤として有用である。

---

フロントページの続き

- (74)代理人 100117156  
弁理士 村田 正樹
- (74)代理人 100111028  
弁理士 山本 博人
- (72)発明者 宮川 征男  
鳥取県米子市 8 6 国立鳥取大学医学部泌尿器科学内
- (72)発明者 渡辺 健志  
鳥取県米子市 8 6 国立鳥取大学医学部泌尿器科学内
- (72)発明者 バン リュー  
フランス国、6 7 0 8 4 ストラスブール、リュ・ブレイズ・パスカル 5 フランス国立科学研究所内
- (72)発明者 山田 昌司  
東京都墨田区緑 1 丁目 2 6 番 1 1 号 明治乳業株式会社医薬事業部内
- (72)発明者 鈴木 啓仁  
東京都墨田区緑 1 丁目 2 6 番 1 1 号 明治乳業株式会社医薬事業部内

審査官 伊藤 幸司

- (56)参考文献 国際公開第 9 9 / 8 9 8 7 ( W O , A 1 )  
国際公開第 9 8 / 5 6 4 2 6 ( W O , A 1 )  
特開 2 0 0 2 - 2 4 1 2 7 0 ( J P , A )  
Molecules, 2000, No.5, pp.1439-1460  
Advances in Experimental Medicine and Biology, 1995, Vol.385, pp.41-54

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

A61K 31/122  
A61P 13/00  
CAPLUS(STN)  
REGISTRY(STN)  
MEDLINE(STN)  
EMBASE(STN)  
BIOSIS(STN)