

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4861560号
(P4861560)

(45) 発行日 平成24年1月25日 (2012. 1. 25)

(24) 登録日 平成23年11月11日 (2011. 11. 11)

(51) Int. Cl.

F 1

A 6 1 K 31/122 (2006. 01)

A 6 1 K 31/122

A 6 1 P 3/10 (2006. 01)

A 6 1 P 3/10

A 6 1 P 25/02 (2006. 01)

A 6 1 P 25/02

請求項の数 1 (全 11 頁)

(21) 出願番号 特願2001-41586 (P2001-41586)
 (22) 出願日 平成13年2月19日 (2001. 2. 19)
 (65) 公開番号 特開2002-241270 (P2002-241270A)
 (43) 公開日 平成14年8月28日 (2002. 8. 28)
 審査請求日 平成20年2月1日 (2008. 2. 1)

(73) 特許権者 000006138
 株式会社明治
 東京都江東区新砂1丁目2番10号
 (74) 代理人 110000084
 特許業務法人アルガ特許事務所
 (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】 糖尿病合併症治療剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 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 - オンを有効成分とする 糖尿病性神経刺激伝導速度低下抑制剤。

【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、糖尿病性神経障害に代表される糖尿病合併症の治療剤に関する。

【 0 0 0 2 】

【従来の技術】

糖尿病は、高血糖が引き起こす複合疾患であり、その基本的な治療法は血糖のコントロールであって、インスリンが多く使用されている。しかしながら、糖尿病で本当に恐いのは合併症である。糖尿病合併症としては、糖尿病性網膜症、糖尿病性腎症、糖尿病性血管障害及び糖尿病性神経障害が知られている。これらの糖尿病合併症の発症を防止し進展を遅らせるためには良好な血糖コントロールが長期に必要であり、さらに糖尿病罹病期間が長くなるほど糖尿病合併症の頻度が高くなることが知られている。

【 0 0 0 3 】

このような糖尿病合併症の成因の一つとしてポリオール代謝経路の活性亢進が挙げられている (K.H. Gabbay, N. Eng. J. Med., 288, 831, 1973)。このポリオール代謝経路を制御している酵素が、アルドース還元酵素 (AR) であり、そのAR阻害剤は、糖尿病性神経障害の

治療剤として現在広く使用されている。しかし、糖尿病合併症は一つの因子だけでなく、長い年月をかけて様々な因子が重なって発症するため、単一の作用機序の薬剤が絶対的治療薬とは言えない。

【 0 0 0 4 】

【発明が解決しようとする課題】

従って、本発明の目的は、糖尿病合併症、特に糖尿病性神経障害に対する新たな治療剤を提供することにある。

【 0 0 0 5 】

【課題を解決するための手段】

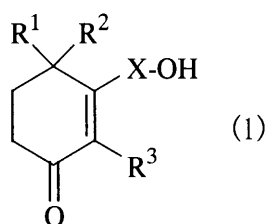
本発明者らは、斯かる実情に鑑み、糖尿病によって損傷を受ける末梢神経の機能を保護する低分子化合物について鋭意研究を行った結果、下記式(1)で示されるシクロヘキセノン骨格を有する長鎖アルコールに、優れた末梢神経機能保護作用を見出し、発明を完成した。

【 0 0 0 6 】

すなわち、本発明は、下記一般式(1)

【 0 0 0 7 】

【化2】



【 0 0 0 8 】

〔式中、R¹、R²及びR³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糖尿病合併症治療剤を提供するものである。

【 0 0 0 9 】

【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。

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。

また、R¹、R²及びR³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。

【 0 0 1 0 】

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。

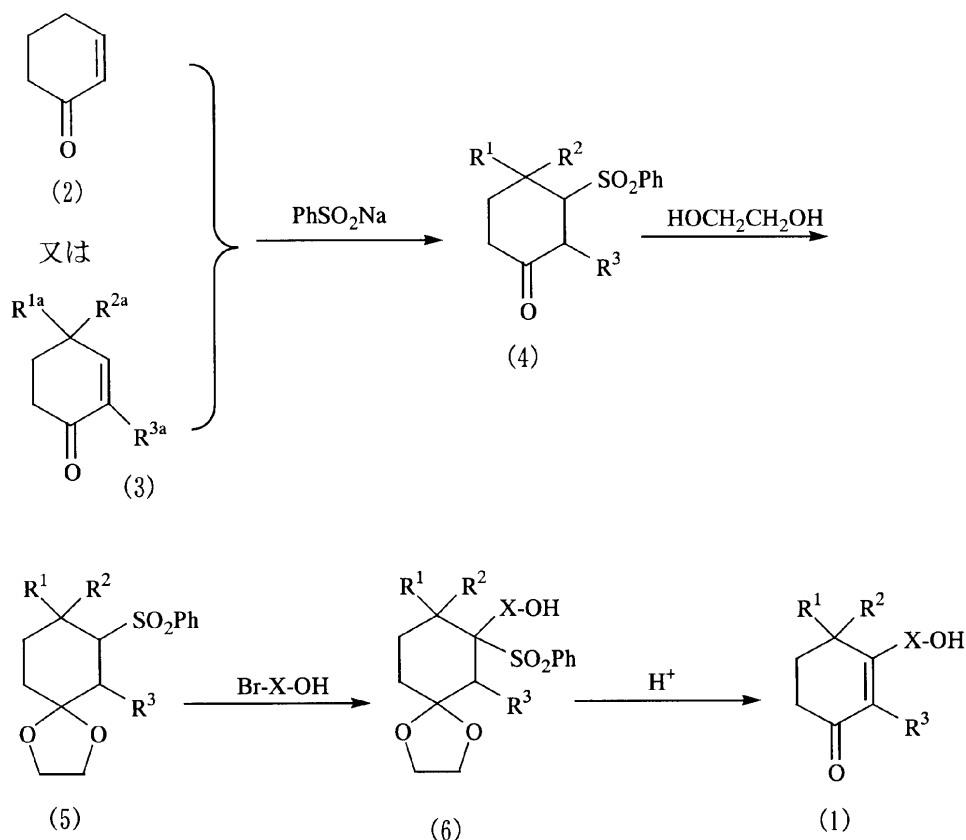
【 0 0 1 1 】

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。

【0012】

【化3】

〔製法A〕



【0013】

〔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、R¹、R²及びR³は前記と同じ〕

【0014】

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 - ハロゲノアルカノール又は - 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。

【0015】

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。

【0016】

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、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。

【0017】

ケタール体(5)に反応させる - ハロゲノアルカノールとしては、 - プロモアルカノールが好ましい。ケタール体(5)と - ハロゲノアルカノールとの反応は、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。

【0018】

10

20

30

40

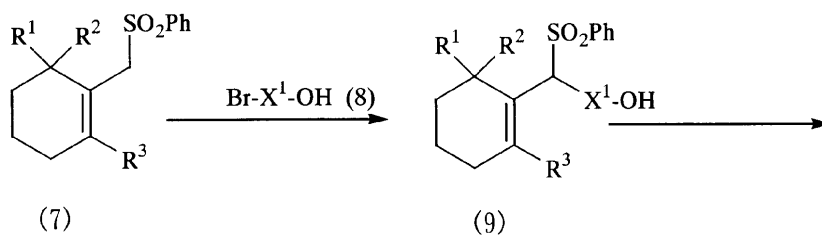
50

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。

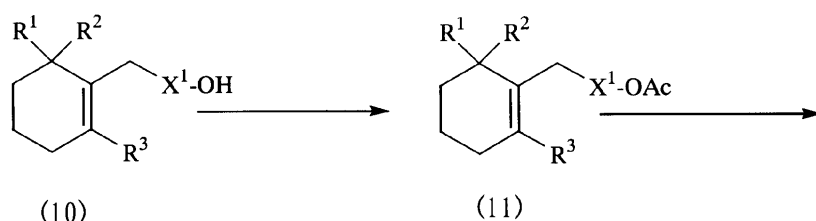
【0019】

【化4】

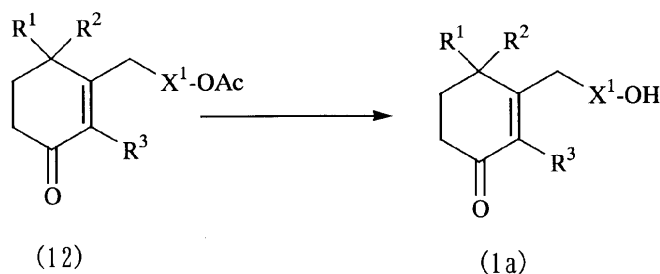
〔製法B〕



10



20



【0020】

〔式中、 X^1 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^1 、 R^2 、 R^3 及びPhは前記と同じ〕

【0021】

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。

【0022】

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。

40

【0023】

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。

【0024】

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。

【0025】

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シド等のアルキルヒドロパーオキシドを反応させることにより行われる。

50

【 0 0 2 6 】

化合物 (1 2) 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。

【 0 0 2 7 】

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、糖尿病モデル動物における末梢神経刺激伝導速度の低下を有意に抑制し、排尿障害等の膀胱機能の低下を有意に改善することから、ヒトを含む哺乳動物における糖尿病合併症治療剤、特に糖尿病性神経障害改善剤として有用である。

【 0 0 2 8 】

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。

10

【 0 0 2 9 】

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。

20

【 0 0 3 0 】

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。

【 0 0 3 1 】

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。

30

【 0 0 3 2 】

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 . 0 1 ~ 1 0 0 0 mg、好ましくは、0 . 1 ~ 1 0 0 mg 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。

【 0 0 3 3 】

【 実施例 】

以下、実施例により本発明を更に詳細に説明する。

40

【 0 0 3 4 】

製造例 1

(1) N , N - ジイソプロピルアミン 7 ml の 2 0 ml T H F 溶液に - 7 8 にて、1 . 4 M の n - ブチルリチウム液 3 5 . 4 ml を滴下する。溶液を 0 で 3 0 分攪拌する。4 - メチルシクロヘキサン - 1 - オン 4 ml の 1 0 ml T H F 液に - 7 8 にて、先の リチウムジイソプロピルアミド (L D A) 溶液を滴下する。 - 7 8 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 . 8 3 g を得る。(収率 : 9 6 %)

50

【 0 0 3 5 】

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(C₁₀H₂₀OSi)

TLC : (ヘキサン-酢酸エチル:8-2)Rf=0.8

¹H-NMR(200MHz,CDCl₃) : 0.17 (s, 9H, Si-(CH₃)₃), 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).

¹³C-NMR(50MHz,CDCl₃) : 0.3 (Si-(CH₃)₃), 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.

10

【 0 0 3 6 】

(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 . 5 3 g の 7 0 ml ジメチルスルホキシド (D M S O) 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 7 2 %)

【 0 0 3 7 】

4 - メチル - 2 - シクロヘキセン - 1 - オン

分子量 : 110(C₇H₁₀O)

20

TLC : (ヘキサン-酢酸エチル:8-2)Rf=0.35

¹H-NMR(200MHz,CDCl₃) : 1.15(d, J=7.1Hz, 3H, H-7), 1.56-1.76(m, 1H, H-5a), 2.1(d qa, Jgem=13.3Hz, ³J=4.9Hz, 1H, H-5e), 2.26-2.48(m, 2H, H-6), 2.49-2.62(m, 1H, H-4), 5.94(dd, ³J=10.1Hz, ⁴J=2.5Hz, 1H, H-2), 6.79 (ddd, ³J=10.1Hz, ³J=2.7Hz, ⁴J=1.5Hz, 1H, H-3).

¹³C-NMR(50MHz,CDCl₃) : 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.

【 0 0 3 8 】

30

(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 . 5 2 g と水 9 ml の溶液に加える。この溶液に 1 N 塩酸 1 8 ml を滴下する。室温で 2 4 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 7 2 %)

【 0 0 3 9 】

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(C₁₃H₁₆O₃S)

融点 : 71-74

TLC : (ヘキサン-酢酸エチル:6-4)Rf=0.2

40

¹H-NMR(200MHz,CDCl₃),

-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'),
-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').

¹³C-NMR(50MHz,CDCl₃),

-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'),

50

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-SO₂Ph, 88), 110.1 (27), 83, 15 (32), 77.1 (29), 69.1 (36), 55.2 (100)

【 0 0 4 0 】

(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 . 4 5 g をベンゼン 4 0 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 9 7 %)

【 0 0 4 1 】

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(C₁₅H₂₀O₄S)

融点 : 105-106

TLC : (ヘキサン-酢酸エチル:6-4)Rf=0.3

¹H-NMR(200MHz,CDCl₃),

-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_{gem}=12.9Hz, ³J=3.7Hz, ⁴J=2.7Hz, 1H, H-2e), 3.02 (ddd, ³J=13Hz, ³J=10.3Hz, ³J=3.7Hz, 1H, H-3), 3.71-3.91 (m, 4H, O-CH₂-CH₂-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_{gem}=13Hz, ³J=3.7Hz, ⁴J=2.7Hz, 1H, H-2e), 2.02 (t, J=13Hz, 1H, H-2a), 2.30-2.45 (m, 1H, H-4), 3.29 (dt, ³J=13Hz, ³J=3.7Hz, 1H, H-3), 3.71-3.91 (m, 4H, O-CH₂-CH₂-O), 7.48-7.67 (m, 3H, H ar.-3', 4'), 7.8-7.88 (m, 2H, H ar.-2').

¹³C-NMR(50MHz,CDCl₃),

-trans : 20.4 (C-7), 31.9 (C-4), 32.6 (C-5), 34.1 (C-6), 35.8 (C-2), 64.4 (CH₂-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 (CH₂-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 2 】

(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 5 6 0 mg とトリフェニルメタン 4 mg の 5 ml T H F 溶液にアルゴン気流下、- 7 8 で n - ブチルリチウム 1 . 8 ml の溶液を滴下する。1 0 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 (H M P T) 1 ml を加え、再び - 7 8 に冷却し、1 4 - ブロモ - 1 - テトラデカノール 2 0 5 mg の 2 ml T H F 溶液を滴下する。- 2 0 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 - (1 4 - 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 : 9 8 %)

【 0 0 4 3 】

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, $J=6Hz$, 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, $J_{gem}=12.5Hz$, $J=3Hz$, 1H, H-6e); 2.14 (t large, $J=12.5Hz$, 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-CH₂-CH₂-O), 7.49-7.68 (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-CH₂-CH₂-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, SO₂); 1096, 1083 (m, O-CH₂); 723, 693 (m)

MS(Cl-NH₃): 526.4 (MNH₄, 16); 369.4 (MH₂-SO₂Ph, 28); 370.4 (MH-SO₂Ph, 25); 367.3 (M-SO₂Ph, 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

【 0 0 4 4 】

(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%)

【 0 0 4 5 】

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-H₂O, 12); 292.1 (21); 164.9 (C₁₁H₁₇O, 9); 151 (C₁₀H₁₅O, 4); 138.1 (12); 137 (C₉H₁₃O, 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

【 0 0 4 6 】

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 - シクロヘキセン - 1 - オン (化合物 2) を合成した。

【 0 0 4 7 】

製造例 3

3 - (12 - 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 132 mg (0.36 mmol, 1 当量) を含むメタノール溶液 (8 ml) に水 3 滴及び K₂CO₃ 74 mg (0.54 mmol, 1.5 当量) を加えた。室温で 2 時間 30 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-(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(化合物3)94mg(収率81%)を得た。

【0048】

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

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).

¹³C-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)

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

【0049】

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-(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(化合物4)(Rf=0.29)

(2) 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(化合物5)(Rf=0.25)

【0050】

試験例1(神経刺激伝導速度)

ストレプトゾトシン(STZ)65mg/kgを、ラット腹腔内に投与して、糖尿病モデルラットを作製した。製造例4で得た化合物4を、STZ投与2日後から毎日8mg/kgを腹腔内に8週間投与した。その後、右坐骨神経付近、同側のアキレス腱付近及び同側の足低付近に電位測定用の針電極を刺入し、坐骨神経刺激伝導速度を測定した。3回測定しその平均値をそのラットの神経刺激伝導速度とし、各群10から12例行った。

【0051】

その結果、表1に示すように、非糖尿病ラット群では、平均で49.4 m/secを示したのに対し、糖尿病ラットの非投与群では平均42.4 m/secと神経刺激伝導速度の低下が認められた。化合物4投与群では平均45.5 m/secと、糖尿病による神経刺激伝導速度の低下を有意に抑制していることが認められた。

【0052】

【表1】

(平均±S.E.)

	非糖尿病ラット群 (コントロール)	糖尿病ラット群	投与群
神経伝導速度 (m/sec)	49.4 ± 1.8	42.4 ± 0.5*	45.5 ± 1.2* †

*: p < 0.05 対コントロール群

†: p < 0.05 対糖尿病ラット群

【0053】

試験例2(最大一回排尿量)

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、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。

【0054】

その結果、表2に示すように、最大一回排尿量は、糖尿病ラットの非投与群では 4.89 ± 0.38 mlであったのに対し、化合物4投与群では 3.71 ± 0.26 mlと有意に減少しており、改善効果が認められた。

【0055】

【表2】

(平均±S.E.)

	非糖尿病ラット群 (コントロール)	糖尿病ラット群	投与群
一回最大排尿量 (ml)	1.47 ± 0.10	$4.89 \pm 0.38^*$	$3.71 \pm 0.26^* \uparrow$

*: $p < 0.05$ 対コントロール群

†: $p < 0.05$ 対糖尿病ラット群

【0056】

試験例3(膀胱容量と排尿効率)

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。

【0057】

その結果、表3に示すように、排尿誘発膀胱容量は、非糖尿病ラットは 0.25 ± 0.03 であったのに対し、糖尿病ラットの非投与群では 0.90 ± 0.14 mlと膀胱機能の低下が認められた。糖尿病ラットの化合物4投与群は 0.54 ± 0.07 mlであり、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、非糖尿病ラットは $87.5 \pm 2.2\%$ であったのに対し、糖尿病ラットの非投与群では $53.6 \pm 6.5\%$ と低下していた。糖尿病ラットの化合物4投与群では $75.0 \pm 6.1\%$ であり、非投与群に比べて有意に改善していた。

【0058】

【表3】

(平均±S.E.)

	非糖尿病ラット群 (コントロール)	糖尿病ラット群	投与群
膀胱容量 (ml)	0.25 ± 0.03	$0.90 \pm 0.14^*$	$0.54 \pm 0.07 \uparrow$
排尿効率 (%)	87.5 ± 2.2	$53.6 \pm 6.5^*$	$75.0 \pm 6.1 \uparrow$

*: $p < 0.05$ 対コントロール群

†: $p < 0.05$ 対糖尿病ラット群

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

【0059】

【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、糖尿病モデル動物における、末梢神経伝導速度の低下を有意に抑制し、また膀胱機能の低下を改善することから、糖尿病合併症治療剤、特に糖尿病性神経障害改善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 パン 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 三輪 繁

- (56)参考文献 特開 2 0 0 0 - 2 9 7 0 3 4 (J P , A)
国際公開第 9 8 / 0 5 6 4 2 6 (W O , A 1)
Bang Luu et al. , Molecules , 2 0 0 0 年 , Vol. 5 , p. 1439-1460
Stuart C. Apfel , The American Journal of Medicine , 1 9 9 9 年 8 月 3 0 日 , Vol. 107, No. 2B , p. 34S-42S
Hans-Peter Hammes et al. , Molecular Medicine , 1 9 9 5 年 7 月 , Vol. 1, No. 5 , p. 527-534

- (58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)
A61K 31/122
A61P 3/10
A61P 25/02
CAplus/REGISTRY(STN)