

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2005 年 6 月 23 日 (23.06.2005)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2005/055999 A1

(51) 国際特許分類: **A61K 31/216**, A61P
43/00, 13/02, 25/04, 11/00, 1/00, 1/16

(74) 代理人: 清水 尚人 (SHIMIZU, Naoto); 〒6018550 京都府京都市南区吉祥院西ノ庄門口町 1 4 番地 日本新薬株式会社 知的財産部 Kyoto (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP2004/018174

(22) 国際出願日: 2004 年 12 月 7 日 (07.12.2004)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2003-408586 2003 年 12 月 8 日 (08.12.2003) JP

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

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ユーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 日本新薬株式会社 (NIPPON SHINYAKU CO., LTD.) [JP/JP]; 〒6018550 京都府京都市南区吉祥院西ノ庄門口町 1 4 番地 Kyoto (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてののみ): 木村 豊 (KIMURA, Yutaka) [JP/JP]; 〒5691051 大阪府高槻市大字原 1 2 5 9 番地 Osaka (JP). 津田 正己 (TSUDA, Masami) [JP/JP]; 〒7330003 広島県広島市西区三篠町 1 丁目 1-1 9 グリーンハウス三篠 902 号 Hiroshima (JP). 中村 明生 (NAKAMURA, Akio) [JP/JP]; 〒6018465 京都府京都市南区唐橋花園町 5 4 番地 Kyoto (JP).

添付公開書類:
— 国際調査報告書

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: ANTICHOLINERGIC AGENT

(54) 発明の名称: 抗コリン作用剤

(57) Abstract: A novel anticholinergic agent showing relieved side effects which are frequently observed in the conventionally employed anticholinergic agents is found out. Thus, it is intended to provide a safe remedy usable in long-term administration for urinary frequency caused by neurogenic bladder, bladder contracture, neurogenic cystitis, anischuria, etc., bladder failures typified by various types of urinary incontinence, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), reversible obstructive pulmonary disease (ROPD) or pain caused by cholelithiasis or bowel diseases. Namely, an anticholinergic agent comprising as an active ingredient, for example, (4-ethylamino-1,1-dimethyl-2-butyn-1-yl)-(R)-2-cyclohexyl-2-hydroxy-2-phenyl acetate or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

(57) 要約: 従来から用いられている抗コリン作用剤にしばしば見られる副作用を軽減した新規な抗コリン作用剤を見出し、神経因性膀胱、膀胱痙攣、神経性膀胱炎及び遺尿症などによる頻尿又は各種の尿失禁をはじめとする膀胱異常、慢性閉塞性肺疾患 (COPD)、可逆性閉塞性肺疾患 (ROPD) 又は胆石症や腸疾患による痙攣に対する長期投与可能で安全な治療剤を提供する。本発明としては、例えば、有効成分として、(4-エチルアミノ-1,1-ジメチル-2-ブチン-1-イル)-(R)-2-シクロヘキシル-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセテート又はその医薬上許容される塩を含有する抗コリン作用剤である。

WO 2005/055999 A1

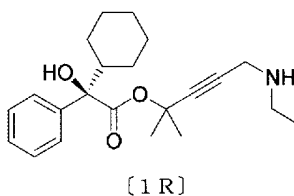
明 細 書

抗コリン作用剤

技術分野

[0001] 本発明は、次の化学式〔1R〕で表される化合物(4-エチルアミノ-1, 1-ジメチル-2-ブチン-1-イル)-(R)-2-シクロヘキシル-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセテート(以下、「化合物〔1R〕」という)又はその医薬上許容される塩を有効成分とする抗コリン作用剤に関するものである。

[化1]



背景技術

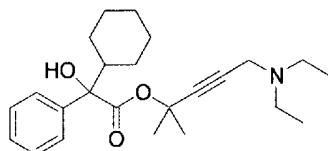
[0002] 従来から、抗コリン作用剤は、頻尿・尿失禁治療における第一選択薬として使用されている(Expert Opinion on Therapeutic Patents, 11(1), p. 17-31 (2001))。しかしながら、口渇、散瞳、嗜眠状態、悪心、便秘、動悸、頻脈等の副作用(Life Sciences, 64, p. 395-401 (1999))を伴い、しばしば問題となっている。これら副作用の軽減を図ることは、長期投与を必要とする治療において、抗コリン作用剤の利用価値を高めるものである。

抗コリン作用剤は、上記のほか慢性閉塞性肺疾患(COPD)(Journal of Asthma, 34(5), p. 357-368 (1997))、可逆性閉塞性肺疾患(ROPD)、胆石症や腸疾患による疝痛の治療剤(European Journal of Medical Research, 3, p. 475-479 (1998); Bailliere's Clinical Gastroenterology, 13(3), p. 461-471 (1999))として有用であることが知られている。

[0003] 次の化学式〔2〕で表される(4-ジエチルアミノ-1, 1-ジメチル-2-ブチン-1-イル)-(R)-2-シクロヘキシル-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセテート(ラセミ体)(以下、「化合

物〔2〕』という)は、抗コリン作用を有し、頻尿やその他各種の尿失禁をはじめとする膀胱異常の治療剤として有用であることが知られている。また、血漿中半減期が長く持続性に優れ、毒性も非常に低いことが知られている(例えば、特許文献1及び非特許文献1参照)。

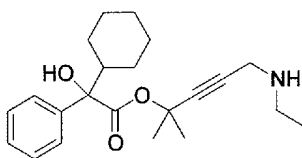
[化2]



〔2〕

[0004] 次の化学式〔1〕で表される(4-エチルアミノ-1,1-ジメチル-2-ブチン-1-イル)-2-シクロヘキシル-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセテート(ラセミ体)(以下、「化合物〔1〕』という)は、化合物〔2〕の主要な活性代謝物であることが知られている(例えば、非特許文献1参照)。

[化3]



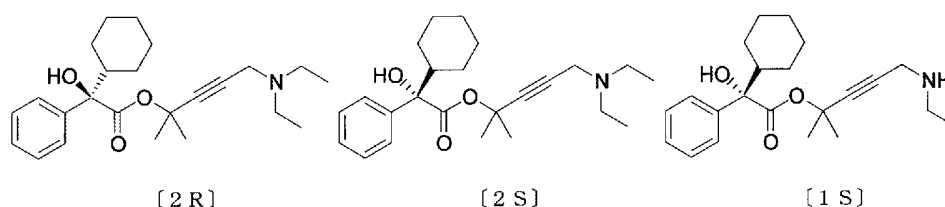
〔1〕

[0005] また、化合物〔2〕と比較して、活性代謝物である化合物〔1〕は、より抗コリン作用が強いことが知られている(例えば、非特許文献1参照)。

頻尿・尿失禁治療剤として開発されている化合物〔2〕の安全性評価の一環として、化合物〔2〕、化合物〔2〕の光学活性体である次の化学式〔2R〕で表される(4-ジエチルアミノ-1,1-ジメチル-2-ブチン-1-イル)-(R)-2-シクロヘキシル-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセテート(以下、「化合物〔2R〕』という)及び化学式〔2S〕で表される(4-ジエチルアミノ-1,1-ジメチル-2-ブチン-1-イル)-(S)-2-シクロヘキシル-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセテート(以下、「化合物〔2S〕』という)、並びに化合物〔1〕、化合物〔1〕の光学活性体である化合物〔1R〕及び次の化学式〔1S〕で表される(4-エチルアミノ-1,1-ジメチル-2-ブチン-1-イル)-(S)-2-シクロヘキシル-2-

ヒドロキシ-2-フェニルアセテート(以下、「化合物[1S]」という)について、それぞれの単回投与毒性試験が腹腔内投与により行われ、評価されている(例えば、非特許文献2参照)。

[化4]



しかしながら、これまで化合物[1]の光学活性体である化合物[1R]の抗コリン作用及び副作用の一つと考えられる唾液分泌抑制作用については知られていない。

特許文献1:特公平6-69996号公報

非特許文献1:General Pharmacology, 29(5), p. 771-778 (1997)

非特許文献2:The Journal of Toxicological Sciences, 22, Supplement I, p. 15-25 (1997)

発明の開示

発明が解決しようとする課題

[0006] 本発明の目的は、主として従来から用いられている抗コリン作用剤にしばしば見られる副作用を軽減した新規な抗コリン作用剤を見出し、神経因性膀胱、膀胱痙縮、神経性膀胱炎及び遺尿症などによる頻尿又は各種の尿失禁をはじめとする膀胱異常、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、可逆性閉塞性肺疾患(ROPD)又は胆石症や腸疾患による疝痛に対する長期投与可能で安全な治療剤を提供することにある。

課題を解決するための手段

[0007] 本発明者らは、鋭意研究を重ねた結果、上記目的を達成しうる化合物を見出し、本発明を完成するに至った。

本発明としては、例えば、有効成分として、化合物[1R]又はその医薬上許容される塩を含有する抗コリン作用剤(以下、「本発明抗コリン作用剤」という)を挙げることが

できる。

本発明の特徴として、本発明抗コリン作用剤が、膀胱収縮抑制作用を有するだけでなく、膀胱収縮抑制作用と比較して抗コリン作用に関連する副作用の一つである唾液分泌抑制作用が弱いという点を挙げることができる。

[0008] 本明細書において使用する用語の定義は、以下の通りである。

「抗コリン作用剤」とは、例えば、神経因性膀胱、膀胱痙攣、神経性膀胱炎及び遺尿症などによる頻尿又は各種の尿失禁をはじめとする膀胱異常、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、可逆性閉塞性肺疾患(ROPD)又は胆石症や腸疾患による疝痛の治療に有用な薬剤をいう。

「慢性閉塞性肺疾患(COPD)」とは、1)慢性の不可逆性の気道閉塞がある、2)慢性気管支炎、肺気腫、気管支喘息のうち2〜3疾患が混在して区別が困難である、3)典型的な上記3疾患は除外するという3条件に該当するものと定義され、気道の障害や機能不全によって主として閉塞性の換気障害をきたし、そのために運動時の呼吸困難を主症状とする疾患群をいう。

「可逆性閉塞性肺疾患(ROPD)」としては、例えば、喘息等を挙げることができる。

発明を実施するための最良の形態

[0009] 以下、本発明抗コリン作用剤について詳述する。

本発明抗コリン剤の有効成分である化合物[1R]を製造する方法としては、例えば、以下のプロセスを挙げることができる。

化合物[1R]を製造するための原料となるラセミ化合物[1]は、例えば、特公平6-69996号に記載の方法又はそれらに準じた方法にしたがって製造することができる。

続いて化合物[1]から、光学異性体分離カラムを装着した高速液体クロマトグラフィー(以下、「HPLC」という)装置により、化合物[1R]を容易に取得することができる。

[0010] また、他の化合物[1R]を製造する方法としては、例えば、(A)〜(C)の工程を含有

する、ラセミ体である化合物〔2〕を出発原料とする方法を挙げることができる。

(A) ラセミ体である化合物〔2〕をHPLC装置により光学分割する工程

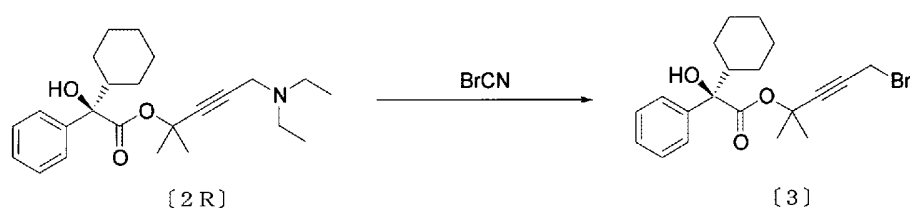
化合物〔2〕は、例えば、特公平6-69996号に記載の方法又はそれらに準じた方法にしたがって製造することができる。化合物〔2〕から、光学異性体分離カラムを装着したHPLC装置により、化合物〔2R〕を容易に取得することができる。

(B) 臭化プロパルギル化反応の工程

光学分割した化合物〔2R〕を反応溶媒に溶解し、ブロモシアニドと反応させることによって、対応する次の化学式〔3〕で表されるプロパルギルブロミド誘導体(以下、「化合物〔3〕」という)を製造することができる。本反応の反応溶媒としては、この種の反応に通常使用されるものを用いることができる。例えば、エーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン等のエーテル系溶媒等を挙げることができる。反応温度としては、 -30°C ～ 100°C で反応を行うことができる。

反応時間は、使用する溶媒、反応温度等によって異なるが、通常30分～48時間が適当である。ブロモシアニドの使用量は、化合物〔2R〕に対して1～5倍モル量が好ましい。

[化5]

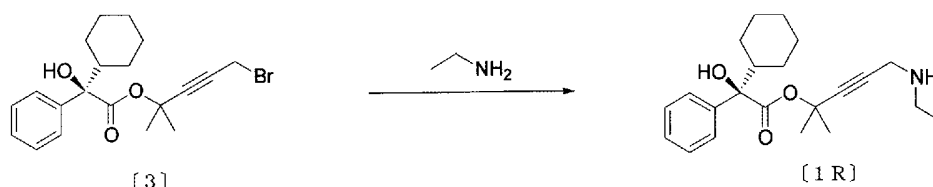


(C) エチルアミノ化反応の工程

化合物〔1R〕は、エチルアミン水溶液中に、前記工程で合成した化合物〔3〕を加えることにより製造することができる。反応溶媒としては、例えば、メタノール、エタノールなどのアルコール類、水、又はこれらの混合溶媒を挙げることができる。反応温度としては、 -30°C ～ 100°C で反応することができる。反応時間は、使用する溶媒、反応温

度等によって異なるが、通常30分～48時間が適当である。エチルアミンの使用量は、化合物〔3〕に対して1～100倍モル量が好ましい。

〔化6〕



〔0011〕 このようにして製造される化合物〔1R〕は、それ自体公知の手段、例えば、濃縮、液性変換、転溶、溶媒抽出、結晶化、再結晶、分留、クロマトグラフィー等により分離精製することができる。

化合物〔1R〕は、塩基性を示す化合物であるので、遊離の塩基のまま医薬として用いることができるが、公知の方法により医薬上許容される塩の形にして医薬として用いることができる。

化合物〔1R〕の「塩」としては、医薬上許容される塩、例えば、塩酸、硫酸、硝酸、リン酸、フッ化水素酸、臭化水素酸等の無機酸の塩、及び酢酸、酒石酸、乳酸、クエン酸、フマル酸、マレイン酸、コハク酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、トルエンスルホン酸、ナフタレンスルホン酸、カンファースルホン酸等の有機酸の塩を挙げることができる。好ましい塩としては、塩酸塩を挙げることができる。

例えば、化合物〔1R〕の塩酸塩は、化合物〔1R〕を塩化水素のアルコール溶液又はジエチルエーテル溶液で処理し、析出結晶をろ取するか、結晶が析出しない場合は、溶液を濃縮して結晶を析出させた後、ろ取することにより得ることができる。

〔0012〕 本発明抗コリン作用剤は、後記する試験例に示すように優れた抗コリン作用を有しており、例えば、神経因性膀胱、膀胱痙攣、神経性膀胱炎及び遺尿症などによる頻尿又は各種の尿失禁をはじめとする膀胱異常、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、可逆性閉塞性肺疾患(ROPD)又は胆石症や腸疾患による疝痛の治療剤として有用である。

また、本発明抗コリン作用剤は、後記するカルバコール誘発膀胱収縮と唾液分泌に対する作用をみる試験例に示すように、膀胱収縮抑制作用に比べて副作用である唾液分泌抑制作用が弱いという既存の医薬品にはない優れた特徴を有し、長期投与を必要とする上記疾患の治療剤として有用である。

[0013] 本発明抗コリン剤を医薬として投与する場合、化合物〔1R〕又はその医薬上許容される塩をそのまま又は医薬的に許容される無毒性かつ不活性の担体中に、例えば、0.1%～99.5%、好ましくは0.5%～90%含有する医薬組成物として、人を含む哺乳動物に投与される。

医薬上許容される担体としては、固形、半固形、又は液状の希釈剤、充填剤、及びその他の処方用の助剤一種以上が用いられる。医薬組成物は、投与単位形態で投与することが望ましい。医薬組成物は、経口的又は非経口的（例えば、注射、経直腸等）に投与することができる。これらの投与方法に適した剤型で投与されるのはもちろんである。例えば、経口投与が好ましい。

本発明抗コリン剤の用量は、年齢、体重、疾病の性質、程度等の患者の状態、投与経路を考慮した上で調整することが望ましいが、通常は、成人に対して化合物〔1R〕又はその医薬上許容される塩の有効成分量として、経口投与の場合、1日あたり、0.1mg～100mg／成人の範囲、好ましくは、0.1mg～50mg／成人の範囲である。場合によっては、これ以下でも足りるし、また逆にこれ以上の用量を必要とすることもある。通常、1日1回又は数回に分けて投与することができる。

静脈内投与の場合、1日あたり、0.001～10mg／成人の範囲、好ましくは、0.001～3mg／成人の範囲である。場合によっては、これ以下でも足りるし、また逆にこれ以上の用量を必要とすることもある。通常、1日1回又は数回に分けて投与することができる。

経口投与は固形又は液状の用量単位、例えば、末剤、散剤、錠剤、糖衣剤、カプセル剤、顆粒剤、懸濁剤、液剤、シロップ剤、ドロップ剤、舌下錠その他の剤型によって行うことができる。

末剤は、化合物〔1R〕又はその医薬上許容される塩を適当な細かさにするこ

り製造される。散剤は、化合物〔1R〕又はその医薬上許容される塩を適当な細かさと成し、次いで同様に細かくした医薬用担体、例えば、澱粉、マンニトールのような可食性炭水化物その他と混合することにより製造される。必要に応じ、風味剤、保存剤、分散剤、着色剤、香料その他のものを混ぜてもよい。

カプセル剤は、まず上述のようにして粉末状となった末剤や散剤あるいは錠剤の項で述べるように顆粒化したものを、例えば、ゼラチンカプセルのようなカプセル外皮の中へ充填することにより製造される。滑沢剤や流動化剤、例えば、コロイド状のシリカ、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、固形のポリエチレングリコールのようなものを粉末状態のものに混合し、然るのちに充填操作を行うこともできる。崩壊剤や可溶化剤、例えば、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、炭酸カルシウム、炭酸ナトリウムを添加すれば、カプセル剤が摂取されたときの医薬の有効性を改善することができる。

また、化合物〔1R〕又はその医薬上許容される塩の微粉末を植物油、ポリエチレングリコール、グリセリン、界面活性剤中に懸濁分散し、これをゼラチンシートで包んで軟カプセル剤とすることができる。

錠剤は、賦形剤を加えて粉末混合物を作り、顆粒化もしくはスラグ化し、次いで崩壊剤又は滑沢剤を加えたのち打錠することにより製造される。

粉末混合物の製造には、適当に粉末化された物質を上述の希釈剤やベースと混合し、必要に応じ結合剤（例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール）、溶解遅延化剤（例えば、パラフィン）、再吸収剤（例えば、四級塩）や吸着剤（例えば、ベントナイト、カオリン、リン酸ジカルシウム）を併用することができる。粉末混合物は、まず結合剤、例えば、シロップ、澱粉糊、アラビアゴム、セルロース溶液又は高分子物質溶液で湿らせ、攪拌混合し、これを乾燥、粉碎して顆粒とすることができる。このように粉末を顆粒化するかわりに、まず打錠機にかけたのち、得られる不完全な形態のスラグを破碎して顆粒にすることも可能である。このようにして作られる顆粒は、滑沢剤としてステアリン酸、ステアリン酸塩、タルク、ミネラルオイルそ

の他を添加することにより、互いに付着することを防ぐことができる。このように滑沢化された混合物を次いで打錠する。こうして製造した素錠にフィルムコーティングや糖衣を施すことができる。

また、化合物〔1R〕又はその医薬上許容される塩は、上述のように顆粒化やスラグ化の工程を経ることなく、流動性の不活性担体と混合したのちに直接打錠をしてもよい。シュラックの密閉被膜からなる透明又は半透明の保護被覆、糖や高分子材料の被覆、及び、ワックスよりなる磨上被覆の如きも用いる。他の経口投与剤型、例えば、溶液、シロップ、エリキシルもまたその一定量が薬物の一定量を含有するように用量単位形態にすることができる。シロップは、化合物〔1R〕又はその医薬上許容される塩を適当な香味水溶液に溶解して製造され、またエリキシルは非毒性のアルコール性担体を用いることにより製造される。懸濁剤は、化合物〔1R〕又はその医薬上許容される塩を非毒性担体中に分散させることにより処方される。可溶化剤や乳化剤（例えば、エトキシ化されたイソステアリルアルコール類、ポリオキシエチレンソルビトールエステル類）、保存剤、風味賦与剤（例えば、ペパーミント油、サッカリン）その他もまた必要に応じ添加することができる。

必要であれば、経口投与のための用量単位処方は、マイクロカプセル化してもよい。該処方または被覆をしたり、高分子・ワックス等中に埋め込んだりすることにより作用時間の延長や持続放出をもたらすこともできる。

非経口投与として注射剤、坐剤等を用いることができる。皮下・筋肉又は静脈内注射用とした液状用量単位形態、例えば、溶液や懸濁剤の形態を用いることによって行うことができる。これらのものは、化合物〔1R〕又はその医薬上許容される塩の一定量を、注射の目的に適合する非毒性の液状担体、例えば、水性や油性の媒体に懸濁し又は溶解し、次いで該懸濁液又は溶液を滅菌することにより製造される。注射液を等張にするために非毒性の塩や塩溶液を添加してもよい。更に安定剤、保存剤、乳化剤等を併用することもできる。

直腸投与は、化合物〔1R〕又はその医薬上許容される塩を低融点の、水に可溶又は不溶の固体、例えば、ポリエチレングリコール、カカオ脂、半合成の油脂（例えば、ウイテプゾール／登録商標）、高級エステル類（例えば、パルミチン酸ミリスチルエス

テル)及びそれらの混合物に溶解又は懸濁させて製造した坐剤等を用いることによって行うことができる。

実施例

[0014] 以下に参考例、実施例、試験例及び製剤例を掲げて本発明を更に詳しく説明するが、本発明はこれらのみに限定されるものではない。化合物の比旋光度は20℃で測定した。なお、化合物[1]及び[2]は、例えば、特公平6-69996号に記載の方法又はそれらに準じた方法にしたがって製造した。

[0015] 実施例1

化合物[1R]一塩酸塩

工程1

HPLCの手法による光学分割

化合物[2] 2.4gを50mlの溶媒(n-ヘキサン:2-プロパノール=100:1)に溶解し、下記光学分割条件で分離精製した。

[光学分割条件]

HPLC 装置: 送液ユニット:LC-8A(島津製作所社製)

検出器:SPD-6AV(島津製作所社製)

光学異性体分離カラム:CHIRALCEL(登録商標) OF

<1cm φ x25cm>2本(ダイセル化学社製)

<1cm φ x5cm>1本(ダイセル化学社製)

カラム温度 :室温

移動相:n-ヘキサン/2-プロパノール=100/1

流量:9ml/分

紫外線可視分光器検出波長:254nm

注入量:2ml

はじめに溶出された化合物(化合物A)とあとから溶出された化合物(化合物B)を

別々に40℃で減圧下濃縮後、常法により塩酸塩とし、さらにエタノールから再結晶を行い単離した。かかる塩酸塩の収量、元素分析値、比旋光度 $[\alpha]_D$ 値、光学純度は以下の通りであった。

化合物A:収量:1.20g

元素分析値($C_{24}H_{35}NO_3 \cdot HCl \cdot 0.2H_2O$ として)

計算値(%)C:68.31 H:8.60 N:3.32

実測値(%)C:68.36 H:8.88 N:3.30

比旋光度: $[\alpha]_D^{20} = +41.33^\circ$ (c=1.021, メタノール)

光学純度: 99.5%e. e.

化合物B:収量:1.19g

元素分析値($C_{24}H_{35}NO_3 \cdot HCl \cdot 0.2H_2O$ として)

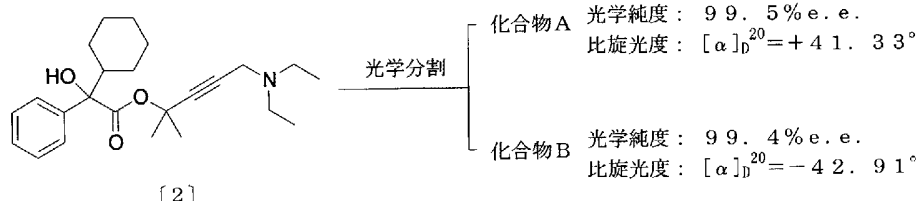
計算値(%)C:67.73 H:8.62 N:3.29

実測値(%)C:67.79 H:8.73 N:3.14

比旋光度: $[\alpha]_D^{20} = -42.91^\circ$ (c=1.002, メタノール)

光学純度: 99.4%e. e.

[化7]



工程2

構造決定

化合物A及びBの絶対配置は、絶対配置が既知である化合物(α -シクロヘキシル- α -グリコール酸)に誘導し、文献記載の比旋光度と誘導して得られた化合物の比旋光度とを比較することによって決定した(後述する[化8]参照)。

化合物B0.3gをメタノール5mlに溶解し、10%水酸化ナトリウム水溶液2mlを加え

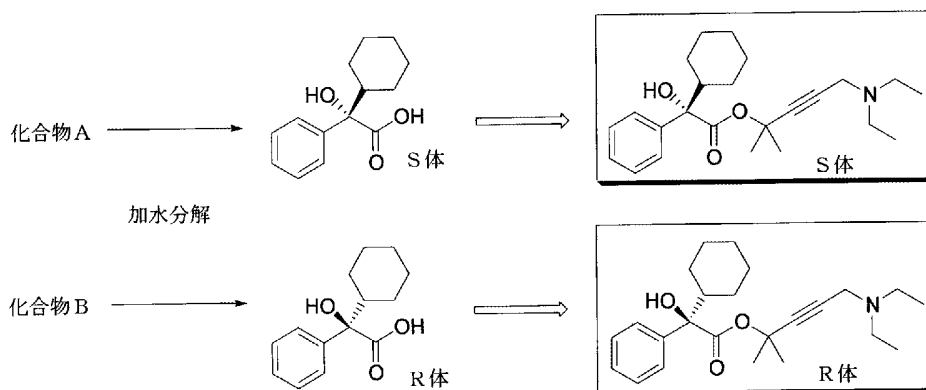
、更にメタノール2mlを加え、混合物を均一化した。その後、9時間加熱還流した。反応混合物を減圧条件下濃縮し、残渣を水に溶解し、エーテルで洗浄した。水相を10%塩酸で酸性とし、エーテルで抽出作業を行った。有機相を水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧条件下溶媒を留去し、生じた結晶をろ取り無色針状結晶0.13gを得た。比旋光度を測定すると、 $[\alpha]_D = -25.30^\circ$ であった。

同様に、化合物Aにおいても上記の方法に従って α -シクロヘキシル- α -グリコール酸へ誘導した結果、比旋光度は $[\alpha]_D = 24.07^\circ$ であった。

先行文献(Bulletin de la Societe Chimique de France, N° 1-2, II-77-82 (1984))に、(S)- α -シクロヘキシル- α -グリコール酸の比旋光度が、 $[\alpha]_D = +25.2^\circ$ であると記載されている。化合物Aから誘導した α -シクロヘキシル- α -グリコール酸の比旋光度 $[\alpha]_D = +24.07^\circ$ と一致した。

したがって、化合物Aは、化合物[2S]であり、化合物Bは、化合物[2R]であると決定した。

[化8]



工程3

ブロモ化反応

化合物[2R]-塩酸塩10gをクロロホルム40mlに溶解し、水40mlを加えて攪拌した。炭酸水素カリウム4.0gを水20mlに溶解した溶液を加え、pH8〜9に反応混合液を調整し分液した。有機層を水洗し、さらに、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。化合物[2R]を9.3g得た。

得られた化合物〔2R〕を無水のエーテル50mlに溶解し、氷冷下撹拌した。内温が2℃になったことを確認し、滴下ロートを使用してブロモシアニド4.0gの無水エーテル50ml溶液を30分間かけて滴下した。その後一晩室温で撹拌した。

再度氷冷下において撹拌し、内温が2℃になったところで、5%塩酸40mlを加え30分間撹拌した。分液作業を行い、有機層は、水洗し、さらに飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた油状物は、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ワコーゲル（登録商標）C-200、酢酸エチル:n-ヘキサン=1:50〜1:9）により精製し、無色油状物を6.91g得た。

工程4

エチルアミノ化反応

70%エチルアミン水溶液100mlを氷冷下で撹拌し、工程3において得られた無色油状物6.9gのメタノール30ml溶液を滴下した。滴下終了後、同温にて6時間撹拌し、減圧下で溶媒を留去した。残渣をエーテルで抽出作業を行い、有機層を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し、油状物6.25gを得た。

油状物は、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ワコーゲル（登録商標）C-200、酢酸エチル:n-ヘキサン=1:20〜3:2〜酢酸エチル）により精製し、無色油状物5.75gを得た。無色油状物を無水のエーテル60mlに溶解し、氷冷下において1M HClエーテル溶液17mlを使用し塩酸塩とし、粗結晶をろ取りエーテルで洗浄後通風乾燥した。得られた粗結晶をエタノール50mlに溶解し、酢酸エチル、エーテルを用いて再結晶後、エーテルで洗浄し減圧乾燥した。化合物〔1R〕一塩酸塩を無色結晶として5.77g得た。

元素分析値($C_{22}H_{31}NO_3 \cdot HCl$ として)

計算値(%)C:67.07 H:8.19 N:3.56

実測値(%)C:67.04 H:8.32 N:3.58

MS(EI): $m/z = 357[M^+]$

比旋光度: $[\alpha]_D^{20} = -38.09^\circ$ (c=1.092, メタノール)

[0016] 比較例1 化合物[1S]一塩酸塩

実施例1の工程3及び4と同様の手法により、化合物[2R]一塩酸塩の代わりに、化合物[2S]一塩酸塩10gを使用し、化合物[1S]一塩酸塩を無色結晶として5.75g得た。

元素分析値($C_{22}H_{31}NO_3 \cdot HCl$ として)

計算値(%)C:67.07 H:8.19 N:3.56

実測値(%)C:67.07 H:8.35 N:3.56

MS(EI): $m/z = 357[M^+]$

比旋光度: $[\alpha]_D^{20} = 37.82^\circ$ (c=1.084, メタノール)

[0017] 以下に、被験薬物として、化合物[1]、化合物[1R] (実施例1の化合物)、化合物[1S] (比較例1の化合物)の一塩酸塩を使用して行った薬理試験の結果を示す。但し、試験例3のみ比較対照薬物として代表的な抗コリン作用薬である塩酸オキシブチニンの試験データも示している。

[0018] 試験例1 ラット摘出排尿筋のカルバコールによる収縮反応に対する抑制作用

体重250-450gの雄性Slc/SDラットを用いた。エーテル麻酔下、放血致死させた後、膀胱を摘出し、膀胱体部より幅約2mm、長さ約5mmの切片を縦走方向に切り出し、これを排尿筋標本とした。標本を10mlのKrebs液を満たし、混合ガスを通気したマグヌス槽内に1gの負荷をかけて懸垂した後、60分間平衡化した。標本の張力変化は等尺性トランスデューサー(T7-30-240, Toyo Baldwin, Tokyo)を用い、歪圧力アンプ(AP-620G, 日本光電工業社製, 東京)を介してレクチコーダー(RJG-4024, 日本光電工業社製)上に記録した。

標本を2-3回洗浄し、60分間平衡化した後、カルバコールを累積的に適用して用量反応曲線を得た。その後、標本の洗浄を静止時の張力に戻るまで2-3回繰り返した。この様なカルバコールの累積適用を2-3回繰り返して、一定の用量反応を得た。

後、被験薬物を処置し、再びカルバコールを累積的に適用した。なお、 α -アドレナリン受容体および β -アドレナリン受容体を介した作用を除くために、phentolamine (3×10^{-6} M) およびPropranolol (10^{-6} M) を栄養液中に加えておいた。被験薬物の前処置時間は30分とした。各カルバコール収縮反応における用量反応曲線より競合的拮抗作用(抗コリン作用)の効力を示す pA_2 値をArunlakshana and Schildの方法により算出した。

結果を表1に示す。

[表1]

ラット摘出排尿筋のカルバコールによる収縮反応に対する
抑制作用

被験薬物		pA ₂ 値 (M)
ラセミ体	化合物 [1]	7.51
R 体	化合物 [1 R]	7.77
S 体	化合物 [1 S]	—

—：作用なし

上記結果から明らかな通り、摘出ラット排尿筋のカルバコール収縮に対して、化合物[1R]は、化合物[1]よりも1.82倍強い競合的拮抗作用を示した。一方、他の光学異性体である化合物[1S]は、競合的拮抗作用を示さなかった。

[0019] 試験例2 ラット律動性膀胱収縮の振幅に対する抑制作用

9-12週齢の雌性Slc/SDラットを用いた。ウレタンにて麻酔した後、背位に固定した。下腹部を正中切開した後、尿管にカニューレ(Intramedic PE10, Clay Adams, NJ)を挿入し、腎臓からの尿を体外へ排泄させ、膀胱側の尿管は結紮した。外尿道口よりカニューレ(Intramedic PE-60)を膀胱内に挿入し、尿道先端部を軽く結紮した。カニューレの他端にT字管を連結し、一方は膀胱内圧測定用トランスデューサー(TP-200T, 日本光電工業社製)に接続し、他方より注入ポンプ(STC-521, テルモ社製, 東京)を用いて0.5-0.8mlの生理食塩液を膀胱内に注入し、律動性膀胱収縮を記録した。律動性膀胱収縮の振幅と頻度が安定したところで、被験薬物を大腿静脈に挿入したカニューレを介して投与した。各被験薬物は投与容量が1ml/kgとなるように生理食塩液に溶解し、約15分間隔で低用量(0.1, 0.3, 1, 3, 10mg/kg)より累積的に投与した。

投与前値に対する被験薬物の抑制率を各用量について求め、振幅抑制作用のID₃₀値(30%抑制用量)を最小自乗法により求めた。

結果を表2に示す。

[表2]

ラット律動性膀胱収縮の振幅に対する抑制作用		
被験薬物		振幅 ID ₃₀ 値(mg/kg,i.v.)
ラセミ体	化合物〔1〕	0.69
R体	化合物〔1R〕	0.58
S体	化合物〔1S〕	2.92

上記結果から、化合物〔1R〕は、ラセミ体である化合物〔1〕よりも強いラット律動性膀胱収縮の振幅に対する抑制作用を有することが明らかである。また、化合物〔1S〕は、ラット律動性膀胱収縮の振幅に対する抑制作用が弱く、試験例1の結果を反映したものとなった。

[0020] 試験例3 カルバコール誘発膀胱収縮と唾液分泌に対する作用

9-12週齢の雄性Slc/SDラットを用いた。ウレタンにて麻酔した後、背位に固定した。下腹部を正中切開し、尿道を結紮した。尿管にカニューレ(Intramedic PE10)を挿入し、腎臓からの尿を体外へ排泄させ、膀胱側の尿管は結紮した。膀胱頂部に挿入したカニューレ(Intramedic PE60)の他端にT字管を連結し、一方は膀胱内圧測定用トランスデューサー(TP-200T)に接続した。他方より膀胱収縮閾値量以下(0.2-0.3ml)の生理食塩液を膀胱内に注入した。唾液分泌量測定の為に口腔内に綿球を挿入した。まず、カルバコール(10 μ g)静脈内投与により膀胱収縮圧と唾液分泌量を測定した。次いで、被験薬物の十二指腸内投与30分後に再度カルバコール(10 μ g)を静脈内投与し、同様の操作を繰り返し、被験薬物投与前後の差からそれぞれの抑制率を求めた。なお、膀胱収縮圧は投与直後に最大に達するため、1分以内の最大値とした。また、唾液分泌量は口腔内に5分間挿入した後の綿球湿重量から綿球重量を減じたものとした。

結果を表3に示す。

[表3]

カルバコール誘発膀胱収縮と唾液分泌に対する作用

被験薬物		用量(mg/kg,i.d.)	唾液分泌抑制率(%)	膀胱収縮抑制率(%)
ラセミ体	化合物〔1〕	10	48.1±5.2	67.1±7.1*
R体	化合物〔1R〕	10	69.9±0.9	84.5±3.7**
S体	化合物〔1S〕	10	27.9±6.8	14.8±6.7
塩酸オキシブチニン		10	60.3±10.4	52.7±8.4

Mean±S.E. (n = 8)、*:p<0.05、**:p<0.01 対 唾液分泌抑制率 (対応のある t 検定)

上記結果から明らかな通り、代表的な抗コリン作用薬である塩酸オキシブチニンは、膀胱収縮より唾液分泌を強く抑制した。一方、化合物〔1〕及び化合物〔1R〕は、塩酸オキシブチニンとは異なり、唾液分泌より膀胱収縮を強く抑制し、その作用は有意であった。

[0021] 製剤例1

錠剤(内服錠)

処方1錠80mg 中

化合物〔1R〕一塩酸塩	10. 0mg
トウモロコシ澱粉	46. 6mg
結晶セルロース	24. 0mg
メチルセルロース	4. 0mg
ステアリン酸マグネシウム	0. 4mg

この割合の混合末を通常の方法により打錠成形し内服錠とする。

産業上の利用可能性

[0022] 本発明抗コリン剤は、膀胱収縮抑制作用と比較して副作用である唾液分泌抑制作用が弱いという優れた特徴を有する。即ち、長期投与を必要とする神経因性膀胱、膀胱痙攣、神経性膀胱炎及び遺尿症などによる頻尿又は各種の尿失禁をはじめとする膀胱異常、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、喘息等の可逆性閉塞性肺疾患(ROPD)又は胆石症や腸疾患による疝痛の治療剤として有用である。

請求の範囲

- [1] 有効成分として、(4-エチルアミノ-1, 1-ジメチル-2-ブチン-1-イル)-(R)-2-シクロヘキシル-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセテート又はその医薬上許容される塩を含有する抗コリン作用剤。
- [2] 有効成分として、(4-エチルアミノ-1, 1-ジメチル-2-ブチン-1-イル)-(R)-2-シクロヘキシル-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセテート又はその医薬上許容される塩を含有する頻尿又は尿失禁治療剤。
- [3] 有効成分として、(4-エチルアミノ-1, 1-ジメチル-2-ブチン-1-イル)-(R)-2-シクロヘキシル-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセテート又はその医薬上許容される塩を含有する慢性閉塞性肺疾患(COPD)、可逆性閉塞性肺疾患(ROPD)又は胆石症若しくは腸疾患による疼痛の治療剤。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/018174

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ A61K31/216, A61P43/00, 13/02, 25/04, 11/00, 1/00, 1/16

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ A61K31/216, A61P43/00, 13/02, 25/04, 11/00, 1/00, 1/16

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

REGISTRY (STN), CAPLUS (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	NISHIMURA, Nobuo et al., Intraperitoneal single-dose toxicity studies of active metabolite, optical isomers, hydrolysis products and bi-product of (±)-4-diethylamino-1,1-dimethylbut-2-yn-1-yl 2-cyclohexyl-2-hydroxy-2-phenylacetate monohydrochloride monohydrate (NS-21), a novel drug for urinary frequency and incontinence, in mice, Journal of Toxicological Sciences, 1997, 22 (Suppl. 1), pages 15 to 25	1-2 3
Y	Natsu KOYAMA, "Fukutsu sono Message o Do Yomuka? Fukutsu no Yakurigaku", Modern Physician, 2001, 21 (12), pages 1608 to 1611	3

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

04 January, 2005 (04.01.05)

Date of mailing of the international search report

25 January, 2005 (25.01.05)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/018174

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	Koichiro TAKEUCHI, "Kyunyu Ko-choline-yaku no Sayo to Tekio", medicina, 1993, 30(12), pages 2152 to 2155	3

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.⁷ A61K31/216, A61P43/00, 13/02, 25/04, 11/00, 1/00, 1/16

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.⁷ A61K31/216, A61P43/00, 13/02, 25/04, 11/00, 1/00, 1/16

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

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

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X Y	NISHIMURA, Nobuo et al., Intraperitoneal single-dose toxicity studies of active metabolite, optical isomers, hydrolysis products and bi-product of (±)-4-diethylamino-1,1-dimethyl but-2-yn-1-yl 2-cyclohexyl-2-hydroxy-2-phenylacetate monohydrochloride monohydrate (NS-21), a novel drug for urinary frequency and incontinence, in mice, Journal of Toxicological Sciences, 1997, 22 (Suppl. 1), p15-25	1-2 3

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

04.01.2005

国際調査報告の発送日

25.1.2005

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

中木 亜希

4P

3230

電話番号 03-3581-1101 内線 3492

C. (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	小山なつ, 「腹痛 そのメッセージをどう読むか? 腹痛の薬理学」, Modern Physician, 2001, 21(12), p1608-1611	3
Y	武内浩一郎, 「吸入抗コリン薬の作用と適応」, medicina, 1993, 30(12), p2152-2155	3