

明 細 書

発明の名称：新規なシクロアルケノン化合物又はその塩

技術分野

[0001] 本開示は、神経成長促進作用を有する新規なシクロアルケノン化合物又はその塩、及びこれを有効成分として含有する医薬組成物に関する。

背景技術

[0002] 神経変性疾患は、その障害される神経の部位によって中枢性と末梢性に大別される。中枢性神経の代表的な疾患として、アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症、脳脊髄損傷などがある。一方、末梢性神経が障害される代表的な疾患には、神経障害性疼痛や感覚鈍磨などの知覚神経障害と便秘や排尿障害などを伴う自律神経障害がある。神経変性疾患における病態の発症機序は様々であるが、神経突起の変性・萎縮や神経細胞死が起きると考えられている。それらの疾患に対して、神経障害を改善する根本的な治療薬は乏しいのが現状である。

[0003] 特許文献1には、3-(15-ヒドロキシペンタデシル)-2,4,4-トリメチルシクロヘキサ-2-エン-1-オンが、神経成長促進作用を示し、認知症等の脳疾患予防・治療用の医薬として有用であることが開示され、特許文献2には同化合物が排尿障害治療剤として有用であることが開示されている。しかしながら、3-(15-ヒドロキシペンタデシル)-2,4,4-トリメチルシクロヘキサ-2-エン-1-オンは、通常処方において薬物動態が不十分である(特許文献3)。

先行技術文献

特許文献

[0004] 特許文献1：国際公開WO1999/008987号公報
特許文献2：国際公開WO2002/066024号公報
特許文献3：国際公開WO2013/147072号公報

発明の概要

発明が解決しようとする課題

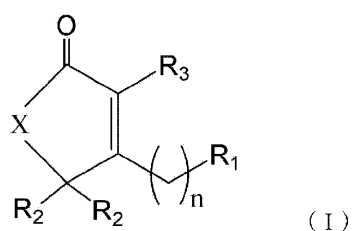
[0005] 本開示の課題は、優れた神経突起成長作用を有する新規化合物又はその塩、及びこれを含む医薬組成物を提供することにある。

課題を解決するための手段

[0006] 本発明者らは、前記課題を解決すべく鋭意検討を重ねた結果、一般式（I）で表されるシクロアルケノン化合物が、神経成長促進作用（神経突起成長作用及び／又は有突起細胞割合を増加させる作用）を有し、神経変性疾患を含む神経成長の促進により改善する疾患、疼痛及び／又は下部尿路障害を治療するための医薬として有用であることを見出した。

[0007] すなわち、本開示は、以下の〔1〕～〔15〕を提供する。〔1〕下記一般式（I）

[0008] [化1]



（式中、Xは、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、又は $-\text{CH}=\text{CH}-$ であり、

R₁は、 $-\text{CH}_2\text{OR}_4$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCON}(\text{R}_5)_2$ 、 $-\text{CONHR}_6$ 、又はシアノ基であり、

R₂は、同一又は相異なって、水素原子、若しくはメチル基であるか、又は2個のR₂が隣接する炭素原子と共にシクロプロピル基を形成しても良く、

R₃は、水素原子、メチル基、 $-\text{CH}_2\text{OR}_7$ 、又はハロゲン原子であり、

R₄は、 $\text{C}_m\text{H}_{2m+1}$ であり、

R₅は、同一又は相異なって、水素原子、又はメチル基であり、

R₆は、水素原子、又はメチル基であり、

R₇は、C1-C3アルキル基であり、

m は、1 ～ 14 の整数であり、

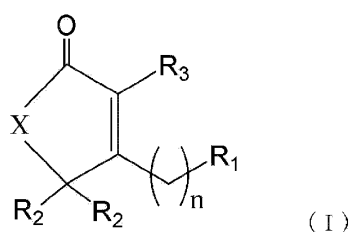
n は、1 ～ 15 の整数であり、

ただし、

R_4 が直鎖状のアルキル基である場合、m と n の合計は、12 ～ 17 の整数であり、 R_4 が分岐鎖状のアルキル基である場合、前記分岐鎖状のアルキル基の最も長い直鎖の炭素数を m_b とし、 m_b と n の合計は、12 ～ 17 の整数である。
。) で表される化合物又はその塩。

[0009]〔2〕下記一般式 (I)

[0010] [化2]



(式中、X は、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、又は $-\text{CH}=\text{CH}-$ であり、

R_1 は、 $-\text{CH}_2\text{OR}_4$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCON}(\text{R}_5)_2$ 、 $-\text{CONHR}_6$ 、又はシアノ基であり、

R_2 は、同一又は相異なって、水素原子、若しくはメチル基であるか、又は2個の R_2 が隣接する炭素原子と共にシクロプロピル基を形成しても良く、

R_3 は、水素原子、メチル基、 $-\text{CH}_2\text{OR}_7$ 、又はハロゲン原子であり、

R_4 は、 $\text{C}_m\text{H}_{2m+1}$ であり、

R_5 は、同一又は相異なって、水素原子、又はメチル基であり、

R_6 は、水素原子、又はメチル基であり、

R_7 は、 C_1-C_3 アルキル基であり、

m は、1 ～ 14 の整数であり、

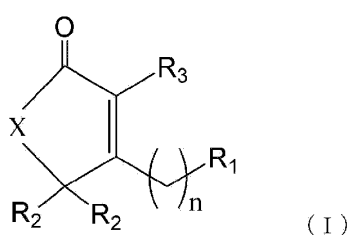
n は、1 ～ 14 の整数であり、

ただし、

R_4 が直鎖状のアルキル基である場合、 m と n の合計は、12～15の整数であり、 R_4 が分岐鎖状のアルキル基である場合、前記分岐鎖状のアルキル基の最も長い直鎖の炭素数を m_b とし、 m_b と n の合計は、12～15の整数である。)で表される化合物又はその塩。

[0011] [3] 下記一般式 (I)

[0012] [化3]



(式中、Xは、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、又は $-\text{CH}=\text{CH}-$ であり、

R_1 は、 $-\text{CH}_2\text{OR}_4$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCON}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CONHR}_6$ 、又はシアノ基であり、

R_2 は、同一又は相異なって、水素原子、若しくはメチル基であるか、又は2個の R_2 が隣接する炭素原子と共にシクロプロピル基を形成しても良く、

R_3 は、水素原子、メチル基、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、又はヨウ素原子であり、ただし、

R_2 が同一又は相異なって、水素原子、若しくはメチル基である場合、 R_3 は、水素原子、メチル基、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、又はヨウ素原子であり、

2個の R_2 が隣接する炭素原子と共にシクロプロピル基を形成する場合、 R_3 は、メチル基、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、又はヨウ素原子であり、

R_4 は、メチル基、エチル基、 n -プロピル基、又はイソプロピル基であり、ただし、

R_4 がメチル基である場合、 n は、11～14の整数であり、

R_4 がエチル基、又はイソプロピル基である場合、 n は、11～13の整数であり、

R_4 が n -プロピル基である場合、 n は、11又は12であり、
 R_6 は、水素原子、又はメチル基である。)で表される化合物又はその塩。

[0013] [4] 一般式(1)中、

X は、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 、又は $-CH=CH-$ である、[1]～[3]のいずれかに記載の化合物又はその塩。

[0014] [5] 一般式(1)中、

R_1 は、 $-CH_2OR_4$ 、 $-CONH_2$ 、又はシアノ基であり、

R_2 は、同一又は相異なって、水素原子、又はメチル基であるか、又は2個の
 R_2 が隣接する炭素原子と共にシクロプロピル基を形成しても良く、

R_3 は、水素原子、メチル基、 $-CH_2OCH_3$ 、又はヨウ素原子であり、

ただし、

R_3 が水素原子である場合、 R_2 は水素原子であり、

R_3 がメチル基、 $-CH_2OCH_3$ 、又はヨウ素原子である場合、 R_2 は同一又は相異なって、水素原子、又はメチル基であるか、又は2個の R_2 が隣接する炭素原子と共にシクロプロピル基を形成しても良く、

R_4 は、メチル基、エチル基、 n -プロピル基、又はイソプロピル基であり、

ただし、

R_4 がメチル基である場合、 n は、11～14の整数であり、

R_4 がエチル基、又はイソプロピル基である場合、 n は、11～13の整数であり、

R_4 が n -プロピル基である場合、 n は、11又は12である、[1]～[4]のいずれかに記載の化合物又はその塩。

[0015] [6] 一般式(1)中、

X は、 $-CH_2-$ 、又は $-CH_2-CH_2-$ であり、

R_1 は、 $-CH_2OR_4$ 、又は $-CONH_2$ であり、

R_2 は、メチル基であり、

R_3 は、メチル基、又は $-CH_2OCH_3$ であり、

R_4 は、メチル基、エチル基、又はイソプロピル基であり、

ただし、

R_4 がメチル基である場合、 n は、11～14の整数であり、

R_4 がエチル基、又はイソプロピル基である場合、 n は、11～13の整数である、〔1〕～〔5〕のいずれかに記載の化合物又はその塩。

[0016] 〔7〕一般式(1)中、

X は、 $-CH_2-CH_2-$ である、〔1〕～〔6〕のいずれかに記載の化合物又はその塩。

[0017] 〔8〕化合物が、次の(1)～(10)のいずれかに記載の化合物である、

〔1〕～〔7〕のいずれかに記載の化合物又はその塩。

(1) 3-(12-メトキシドデシル)-2, 4, 4-トリメチルシクロヘキサ-2-エン-1-オン、

(2) 3-(12-エトキシドデシル)-2, 4, 4-トリメチルシクロヘキサ-2-エン-1-オン、

(3) 3-(12-イソプロポキシドデシル)-2, 4, 4-トリメチルシクロヘキサ-2-エン-1-オン、

(4) 3-(13-メトキシトリデシル)-2, 4, 4-トリメチルシクロヘキサ-2-エン-1-オン、

(5) 3-(13-エトキシトリデシル)-2, 4, 4-トリメチルシクロヘキサ-2-エン-1-オン、

(6) 3-(13-イソプロポキシトリデシル)-2, 4, 4-トリメチルシクロヘキサ-2-エン-1-オン、

(7) 3-(14-メトキシテトラデシル)-2, 4, 4-トリメチルシクロヘキサ-2-エン-1-オン、

(8) 3-(14-エトキシテトラデシル)-2, 4, 4-トリメチルシクロヘキサ-2-エン-1-オン、

(9) 3-(14-イソプロポキシテトラデシル)-2, 4, 4-トリメチルシクロヘキサ-2-エン-1-オン、

(10) 3-(15-メトキシペンタデシル)-2, 4, 4-トリメチルシ

クロヘキサ-2-エン-1-オン。

- [0018] [9] 化合物が、3-(15-メトキシペンタデシル)-2,4,4-トリメチルシクロヘキサ-2-エン-1-オンである、[1]～[8]のいずれかに記載の化合物又はその塩。
- [0019] [10] [1]～[9]のいずれかに記載の化合物又はその塩を有効成分として含有する神経成長促進剤。
- [0020] [11] [1]～[9]のいずれかに記載の化合物又はその塩を有効成分として含有する神経変性疾患治療剤。
- [0021] [12] [1]～[9]のいずれかに記載の化合物又はその塩を有効成分として含有する筋萎縮性側索硬化症治療剤。
- [0022] [13] [1]～[9]のいずれかに記載の化合物又はその塩を有効成分として含有する疼痛治療剤。
- [0023] [14] [1]～[9]のいずれかに記載の化合物又はその塩を有効成分として含有する下部尿路障害治療剤。
- [0024] [15] [1]～[9]のいずれかに記載の化合物又はその塩と、薬学的担体とを含有する医薬組成物。

発明の効果

- [0025] 本開示によれば、神経成長促進作用を有する化合物として有用な上記一般式(1)で表される新規化合物又はその塩が提供される。また、優れた薬物動態及び／又は排尿機能の改善作用を有する化合物として有用な上記一般式(1)で表される新規化合物又はその塩が提供される。

図面の簡単な説明

- [0026] [図1]各群における残尿量のグラフ。数値は平均±S.E.を示す。各群のn数は、左から右へ10, 10, 12及び12。* : $p < 0.05$, ダネット検定によりVehicleに対して有意差を示すN.S. : ダネット検定によりVehicleに対して有意差を示さない# : $p < 0.05$, Student t検定により化合物24に対して有意差を示す## : $p < 0.01$, Student t検定によりVehicleに対して有意

差を示す

発明を実施するための形態

[0027] 本開示の一般式(1)で示される化合物は、いずれの先行文献にも記載されていない新規の化合物である。

[0028] 本開示の一般式(1)で表される化合物において、Xは、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、又は $-\text{CH}=\text{CH}-$ であり、好ましくは $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 、又は $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ である。

本開示の1つの態様において、本開示の一般式(1)で表される化合物において、Xは、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、又は $-\text{CH}=\text{CH}-$ である。Xは、好ましくは $-\text{CH}_2-$ 、又は $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ であり、より好ましくは $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ である。

[0029] 本開示の一般式(1)で表される化合物において、 R_1 は、 $-\text{CH}_2\text{OR}_4$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCON}(\text{R}_5)_2$ 、 $-\text{CONHR}_6$ 、又はシアノ基である。 R_1 は、好ましくは $-\text{CH}_2\text{OR}_4$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCON}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CONHR}_6$ 、又はシアノ基であり、より好ましくは $-\text{CH}_2\text{OR}_4$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、又はシアノ基であり、より好ましくは $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OC}_2\text{H}_5$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、又はシアノ基であり、より好ましくは $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OC}_2\text{H}_5$ 、又は $-\text{CH}_2\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ であり、最も好ましくは $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ である。

[0030] 本開示の一般式(1)で表される化合物において、 R_2 は、同一又は相異なって、水素原子、若しくはメチル基であるか、又は2個の R_2 が隣接する炭素原子と共にシクロプロピル基を形成しても良い。 R_2 は、好ましくは同一又は相異なって、水素原子、又はメチル基であり、より好ましくはメチル基である。

[0031] 本開示の一般式(1)で表される化合物において、 R_3 は、水素原子、メチル基、 $-\text{CH}_2\text{OR}_8$ 、又はハロゲン原子である。

[0032] R_3 で示される「ハロゲン原子」は、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等が挙げられ、好ましくはヨウ素原子である。

- [0033] R_3 は、好ましくは水素原子、メチル基、 $-CH_2OCH_3$ 、又はハロゲン原子であり、より好ましくは水素原子、メチル基、 $-CH_2OCH_3$ 、又はヨウ素原子であり、より好ましくはメチル基、 $-CH_2OCH_3$ 、又はヨウ素原子であり、より好ましくはメチル基、又は $-CH_2OCH_3$ であり、最も好ましくはメチル基である。
- [0034] 本開示の1つの態様において、 R_2 が同一又は相異なって、水素原子、若しくはメチル基である場合、 R_3 は水素原子、メチル基、 $-CH_2OCH_3$ 、又はヨウ素原子である。本開示の別の態様において、2個の R_2 が隣接する炭素原子と共にシクロプロピル基を形成する場合、 R_3 はメチル基、 $-CH_2OCH_3$ 、又はヨウ素原子である。 R_3 は、好ましくは R_2 が同一又は相異なって、水素原子、若しくはメチル基である場合、水素原子、メチル基、 $-CH_2OCH_3$ 、又はヨウ素原子である。本開示のまた別の態様において、2個の R_2 が隣接する炭素原子と共にシクロプロピル基を形成する場合、 R_3 はメチル基である。
- [0035] 本開示の一般式(1)で表される化合物において、 R_4 は、 C_mH_{2m+1} である。 R_4 は、好ましくはメチル基、エチル基、 n -プロピル基、又はイソプロピル基であり、より好ましくはメチル基、エチル基、又はイソプロピル基であり、より好ましくはメチル基である。
- [0036] 本開示の一般式(1)で表される化合物において、 m は、1～14の整数である。 m は好ましくは1～3の整数である。
- [0037] 本開示の一般式(1)で表される化合物において、 n は、1～15の整数である。 n は好ましくは1～14の整数であり、より好ましくは11～14の整数である。好ましくは、 R_4 がメチル基である場合、 n は11～14の整数である。好ましくは、 R_4 がエチル基、又はイソプロピル基である場合、11～13の整数である。好ましくは、 R_4 が n -プロピル基である場合、11又は12である。
- [0038] 本開示の一般式(1)で表される化合物において、 R_4 が直鎖状のアルキル基である場合、 m と n の合計は、12～17の整数であり、 R_4 が分岐鎖状のアルキル基である場合、分岐鎖状アルキル基の最も長い直鎖の炭素数を m_b と

し、 m_b と n の合計は、12～17の整数である。より好ましくは、 R_4 が直鎖状のアルキル基である場合、 m と n の合計は、12～15の整数であり、 R_4 が分岐鎖状のアルキル基である場合、分岐鎖状のアルキル基の最も長い直鎖の炭素数を m_b とし、 m_b と n の合計は、12～15の整数である。

[0039] 本開示の一般式(1)で表される化合物において、 m_b とは、 R_4 が分岐鎖状のアルキル基である場合に、分岐鎖状アルキル基の最も長い直鎖の炭素数を示す整数である。例えば、 m が3である場合、 R_4 がイソプロピル基であれば、 m_b は2である。また、 m が4である場合、 R_4 がsec-ブチル基、又はイソブチル基であれば、 m_b は3であり、tert-ブチル基であれば、 m_b は2である。

[0040] 本開示の一般式(1)で表される化合物において、 R_5 は、同一又は相異なって、水素原子、又はメチル基である。 R_5 は、好ましくはメチル基である。

[0041] 本開示の一般式(1)で表される化合物において、 R_6 は、水素原子、又はメチル基である。 R_6 は、好ましくは水素原子である。

[0042] 本開示の一般式(1)で表される化合物において、 R_7 は、C1-C3アルキル基であり、好ましくはメチル基、エチル基、イソプロピル基であり、より好ましくはメチル基である。

[0043] 一般式(1)で表されるより化合物において、好ましい化合物は以下を満たす：

X は、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 、又は $-CH=CH-$ であり、

R_1 は、 $-CH_2OR_4$ 、 $-CH_2OCON(CH_3)_2$ 、 $-CONHR_6$ 、又はシアノ基であり、

R_2 は、同一又は相異なって、水素原子、若しくはメチル基であるか、又は2個の R_2 が隣接する炭素原子と共にシクロプロピル基を形成しても良く、

R_3 は、水素原子、メチル基、 $-CH_2OCH_3$ 、又はヨウ素原子であり、

ただし、

R_2 が同一又は相異なって、水素原子、若しくはメチル基である場合、 R_3 は、水素原子、メチル基、 $-CH_2OCH_3$ 、又はヨウ素原子であり、

2 個の R_2 が隣接する炭素原子と共にシクロプロピル基を形成する場合、 R_3 は、メチル基、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、又はヨウ素原子であり、

R_4 は、メチル基、エチル基、 n -プロピル基、又はイソプロピル基であり、ただし、

R_4 がメチル基である場合、 n は、11～14 の整数であり、

R_4 がエチル基、又はイソプロピル基である場合、 n は、11～13 の整数であり、

R_4 が n -プロピル基である場合、 n は、11 又は 12 であり、

R_6 は、水素原子、又はメチル基である。

[0044] 一般式 (I) で表される化合物において、より好ましい化合物は以下を満たす：

X は、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、又は $-\text{CH}=\text{CH}-$ であり、

R_1 は、 $-\text{CH}_2\text{OR}_4$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、又はシアノ基であり、

R_2 は、同一又は相異なって、水素原子、又はメチル基であるか、又は 2 個の R_2 が隣接する炭素原子と共にシクロプロピル基を形成しても良く、

R_3 は、水素原子、メチル基、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、又はヨウ素原子であり、ただし、

R_3 が水素原子である場合、 R_2 は水素原子であり、

R_3 がメチル基、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、又はヨウ素原子である場合、 R_2 は同一又は相異なって、水素原子、又はメチル基であるか、又は 2 個の R_2 が隣接する炭素原子と共にシクロプロピル基を形成しても良く、

R_4 は、メチル基、エチル基、 n -プロピル基、又はイソプロピル基であり、ただし、

R_4 がメチル基である場合、 n は、11～14 の整数であり、

R_4 がエチル基、又はイソプロピル基である場合、 n は、11～13 の整数であり、

R_4 が n -プロピル基である場合、 n は、11 又は 12 である。

[0045] 一般式 (I) で表される化合物において、より好ましい化合物は以下を満たす：

たす：

Xは、 $-\text{CH}_2-$ 、又は $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ であり、

R_1 は、 $-\text{CH}_2\text{OR}_4$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、又はシアノ基であり、

R_2 は、同一又は相異なって、水素原子、又はメチル基であるか、又は2個の

R_2 が隣接する炭素原子と共にシクロプロピル基を形成しても良く、

R_3 は、水素原子、メチル基、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、又はヨウ素原子であり、

ただし、

R_3 が水素原子である場合、 R_2 は水素原子であり、

R_3 がメチル基、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、又はヨウ素原子である場合、 R_2 は同一又は相異なって、水素原子、又はメチル基であるか、又は2個の R_2 が隣接する炭素原子と共にシクロプロピル基を形成しても良く、

R_4 は、メチル基、エチル基、 n -プロピル基、又はイソプロピル基であり、

ただし、

R_4 がメチル基である場合、 n は、11～14の整数であり、

R_4 がエチル基、又はイソプロピル基である場合、 n は、11～13の整数であり、

R_4 が n -プロピル基である場合、 n は、11又は12である。

[0046] 一般式(1)で表される化合物において、より好ましい化合物は以下を満たす：

たす：

Xは、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ であり、

R_1 は、 $-\text{CH}_2\text{OR}_4$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、又はシアノ基であり、

R_2 は、同一又は相異なって、水素原子、又はメチル基であるか、又は2個の

R_2 が隣接する炭素原子と共にシクロプロピル基を形成しても良く、

R_3 は、水素原子、メチル基、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、又はヨウ素原子であり、

ただし、

R_3 が水素原子である場合、 R_2 は水素原子であり、 R_3 がメチル基、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、又はヨウ素原子である場合、 R_2 は同一又は相異なって、水素原子、又はメチル基であるか、又は2個の R_2 が隣接する炭素原子と共にシクロプロ

ピル基を形成しても良く、

R_4 は、メチル基、エチル基、 n -プロピル基、又はイソプロピル基であり、
ただし、

R_4 がメチル基である場合、 n は、11～14の整数であり、

R_4 がエチル基、又はイソプロピル基である場合、 n は、11～13の整数
であり、

R_4 が n -プロピル基である場合、 n は、11又は12である。

[0047] 一般式(1)で表される化合物において、より好ましい化合物は以下を満たす：

X は、 $-CH_2-CH_2-$ であり、

R_1 は、 $-CH_2OR_4$ 、又は $-CONH_2$ であり、

R_2 は、メチル基であり、

R_3 は、メチル基であり、 R_4 は、メチル基、エチル基、又はイソプロピル基であり、ただし、

R_4 がメチル基である場合、 n は、11～14の整数であり、

R_4 がエチル基、又はイソプロピル基である場合、 n は、11～13の整数
である。

[0048] 一般式(1)で表される化合物において、より好ましい化合物は以下を満たす：

X は、 $-CH_2-CH_2-$ であり、

R_1 は、 $-CH_2OR_4$ であり、

R_2 は、メチル基であり、

R_3 は、メチル基であり、 R_4 は、メチル基、エチル基、又はイソプロピル基であり、ただし、

R_4 がメチル基である場合、 n は、11～14の整数であり、

R_4 がエチル基、又はイソプロピル基である場合、 n は、11～13の整数
である。

[0049] 本開示の態様の1つにおいて、一般式(1)で表される好ましい化合物は

以下を満たす：

Xは、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ であり、

R_1 は、 $-\text{CH}_2\text{OR}_4$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCON}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CONHR}_6$ 、又はシアノ基であり、

R_2 は、同一又は相異なって、水素原子、若しくはメチル基であるか、又は2個の R_2 が隣接する炭素原子と共にシクロプロピル基を形成しても良く、

R_3 は、水素原子、メチル基、 $-\text{CH}_2\text{OR}_7$ 、又はヨウ素原子であり、
ただし、

R_2 が同一又は相異なって、水素原子、若しくはメチル基である場合、 R_3 は、水素原子、メチル基、 $-\text{CH}_2\text{OR}_7$ 、又はハロゲン原子であり、2個の R_2 が隣接する炭素原子と共にシクロプロピル基を形成する場合、 R_3 は、メチル基、 $-\text{CH}_2\text{OR}_7$ 、又はハロゲン原子であり、

R_4 は、 $\text{C}_m\text{H}_{2m+1}$ であり、

R_6 は、水素原子、又はメチル基であり、

R_7 は、 C_1-C_3 アルキル基であり、

mは、1～14の整数であり、

nは、1～14の整数であり、

ただし、

mが1～14の整数であって、かつ R_4 が直鎖状のアルキル基である場合、mとnの合計は、12～15の整数であり、mが1～14の整数であって、かつ R_4 が分岐鎖状のアルキル基である場合、分岐鎖状アルキル基の最も長い直鎖の炭素数を m_b とし、 m_b とnの合計は、12～15の整数である。

[0050] 本開示の態様の1つにおいて、一般式(1)で表される好ましい化合物は以下を満たす：

Xは、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ であり、

R_1 は、 $-\text{CH}_2\text{OR}_4$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCON}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CONHR}_6$ 、又はシアノ基であり、

R_2 は、同一又は相異なって、水素原子、若しくはメチル基であるか、又は2

個の R_2 が隣接する炭素原子と共にシクロプロピル基を形成しても良く、

R_3 は、水素原子、メチル基、 $-CH_2OCH_3$ 、又はヨウ素原子であり、

ただし、

R_2 が同一又は相異なって、水素原子、若しくはメチル基である場合、 R_3 は、水素原子、メチル基、 $-CH_2OCH_3$ 、又はヨウ素原子であり、

2 個の R_2 が隣接する炭素原子と共にシクロプロピル基を形成する場合、 R_3 は、メチル

基、 $-CH_2OCH_3$ 、又はヨウ素原子であり、

R_4 は、 C_mH_{2m+1} であり、

R_6 は、水素原子、又はメチル基であり、

m は、1 ～ 14 の整数であり、

n は、1 ～ 14 の整数であり、

ただし、

m が 1 ～ 14 の整数であって、かつ R_4 が直鎖状のアルキル基である場合、 m

と n の合計は、12 ～ 15 の整数であり、 m が 1 ～ 14 の整数であって、か

つ R_4 が分岐鎖状のアルキル基である場合、分岐鎖状のアルキル基の最も長い

直鎖の炭素数を m_b とし、 m_b と n の合計は、12 ～ 15 の整数である。

[0051] 本開示の態様の 1 つにおいて、一般式 (I) で表される好ましい化合物は以下を満たす：

X は、 $-CH_2-CH_2-$ であり、

R_1 は、 $-CH_2OR_4$ 、 $-CH_2OCON(CH_3)_2$ 、 $-CONHR_6$ 、又はシアノ基であり、

R_2 は、同一又は相異なって、水素原子、若しくはメチル基であるか、又は 2

個の R_2 が隣接する炭素原子と共にシクロプロピル基を形成しても良く、

R_3 は、水素原子、メチル基、 $-CH_2OCH_3$ 、又はヨウ素原子であり、

ただし、

R_2 が同一又は相異なって、水素原子、若しくはメチル基である場合、 R_3 は、水素原子、メチル基、 $-CH_2OCH_3$ 、又はヨウ素原子であり、

2 個の R_2 が隣接する炭素原子と共にシクロプロピル基を形成する場合、 R_3 は、メチル

基、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、又はヨウ素原子であり、

R_4 は、メチル基、エチル基、 n -プロピル基、又はイソプロピル基であり、
ただし、

R_4 がメチル基である場合、 n は、 $11 \sim 14$ の整数であり、

R_4 がエチル基、又はイソプロピル基である場合、 n は、 $11 \sim 13$ の整数
であり、

R_4 が n -プロピル基である場合、 n は、 11 又は 12 であり、

R_6 は、水素原子、又はメチル基である。

[0052] 本開示の態様の1つにおいて、一般式(1)で表されるより好ましい化合物は、以下を満たす：

X は、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ であり、

R_1 は、 $-\text{CH}_2\text{OR}_4$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、又はシアノ基であり、

R_2 は、同一又は相異なって、水素原子、又はメチル基であるか、又は2個の
 R_2 が隣接する炭素原子と共にシクロプロピル基を形成しても良く、

R_3 は、水素原子、メチル基、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、又はヨウ素原子であり、
ただし、

R_3 が水素原子である場合、 R_2 は水素原子であり、

R_3 がメチル基、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、又はヨウ素原子である場合、 R_2 は同一又は相異なって、水素原子、又はメチル基であるか、又は2個の R_2 が隣接する炭素原子と共にシクロプロピル基を形成しても良く、 R_4 は、メチル基、エチル基、 n -プロピル基、又はイソプロピル基であり、
ただし、

R_4 がメチル基である場合、 n は、 $11 \sim 14$ の整数であり、

R_4 がエチル基、又はイソプロピル基である場合、 n は、 $11 \sim 13$ の整数
であり、 R_4 が n -プロピル基である場合、 n は、 11 又は 12 である。

[0053] 本開示の態様の1つにおいて、一般式(1)で表される好ましい化合物は以下を満たす：

X は、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、又は $-\text{CH}=\text{CH}$

—であり、

R_1 は、 $-\text{CH}_2\text{OR}_4$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCON}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CONHR}_6$ 、又はシアノ基であり、

R_2 は、同一又は相異なって、水素原子、若しくはメチル基であるか、又は2個の R_2 が隣接する炭素原子と共にシクロプロピル基を形成しても良く、

R_3 は、水素原子、メチル基、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、又はヨウ素原子であり、

ただし、

R_2 が同一又は相異なって、水素原子、若しくはメチル基である場合、 R_3 は、水素原子、メチル基、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、又はヨウ素原子であり、2個の R_2 が隣接する炭素原子と共にシクロプロピル基を形成する場合、 R_3 は、メチル基、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、又はヨウ素原子であり、

R_4 は、メチル基、エチル基、 n -プロピル基、又はイソプロピル基であり、ただし、

R_4 がメチル基である場合、 n は、11～14の整数であり、

R_4 がエチル基、又はイソプロピル基である場合、 n は、11～13の整数であり、

R_4 が n -プロピル基である場合、 n は、11又は12であり、

R_6 は、水素原子、又はメチル基である。

[0054] 本開示の態様の1つにおいて、一般式(1)で表される好ましい化合物は以下を満たす：

X は、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、又は $-\text{CH}=\text{CH}-$ であり、

R_1 は、 $-\text{CH}_2\text{OR}_4$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、又はシアノ基であり、

R_2 は、同一又は相異なって、水素原子、又はメチル基であるか、又は2個の R_2 が隣接する炭素原子と共にシクロプロピル基を形成しても良く、

R_3 は、水素原子、メチル基、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、又はヨウ素原子であり、

ただし、

R_3 が水素原子である場合、 R_2 は水素原子であり、

R_3 がメチル基、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、又はヨウ素原子である場合、 R_2 は同一又は相異なって、水素原子、又はメチル基であるか、又は2個の R_2 が隣接する炭素原子と共にシクロプロピル基を形成しても良く、

R_4 は、メチル基、エチル基、 n -プロピル基、又はイソプロピル基であり、ただし、

R_4 がメチル基である場合、 n は、11～14の整数であり、

R_4 がエチル基、又はイソプロピル基である場合、 n は、11～13の整数であり、

R_4 が n -プロピル基である場合、 n は、11又は12である。

[0055] 本開示の態様の1つにおいて、一般式(1)で表される好ましい化合物は以下を満たす：

X は、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 、又は $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ であり、

R_1 は、 $-\text{CH}_2\text{OR}_4$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、又はシアノ基であり、

R_2 は、同一又は相異なって、水素原子、又はメチル基であるか、又は2個の R_2 が隣接する炭素原子と共にシクロプロピル基を形成しても良く、

R_3 は、水素原子、メチル基、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、又はヨウ素原子であり、ただし、

R_3 が水素原子である場合、 R_2 は水素原子であり、

R_3 がメチル基、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、又はヨウ素原子である場合、 R_2 は同一又は相異なって、水素原子、又はメチル基であるか、又は2個の R_2 が隣接する炭素原子と共にシクロプロピル基を形成しても良く、

R_4 は、メチル基、エチル基、 n -プロピル基、又はイソプロピル基であり、ただし、

R_4 がメチル基である場合、 n は、11～14の整数であり、

R_4 がエチル基、又はイソプロピル基である場合、 n は、11～13の整数であり、

R_4 が n -プロピル基である場合、 n は、11又は12である。

[0056] 具体的な本開示の化合物としては、以下の実施例にて製造される化合物が

例示できるが、これらには限定されない。

[0057] 好適な本開示の化合物としては以下のものが例示できる：

(1) 3-(12-メトキシドデシル)-2,4,4-トリメチルシクロヘキサ-2-エン-1-オン、

(2) 3-(12-エトキシドデシル)-2,4,4-トリメチルシクロヘキサ-2-エン-1-オン、

(3) 3-(12-イソプロポキシドデシル)-2,4,4-トリメチルシクロヘキサ-2-エン-1-オン、

(4) 3-(13-メトキシトリデシル)-2,4,4-トリメチルシクロヘキサ-2-エン-1-オン、

(5) 3-(13-エトキシトリデシル)-2,4,4-トリメチルシクロヘキサ-2-エン-1-オン、

(6) 3-(13-イソプロポキシトリデシル)-2,4,4-トリメチルシクロヘキサ-2-エン-1-オン、

(7) 3-(14-メトキシテトラデシル)-2,4,4-トリメチルシクロヘキサ-2-エン-1-オン、

(8) 3-(14-エトキシテトラデシル)-2,4,4-トリメチルシクロヘキサ-2-エン-1-オン、

(9) 3-(14-イソプロポキシテトラデシル)-2,4,4-トリメチルシクロヘキサ-2-エン-1-オン、

(10) 3-(15-メトキシペンタデシル)-2,4,4-トリメチルシクロヘキサ-2-エン-1-オン。

[0058] 一般式(1)で表される化合物において、最も好ましい化合物は、3-(15-メトキシペンタデシル)-2,4,4-トリメチルシクロヘキサ-2-エン-1-オンである。

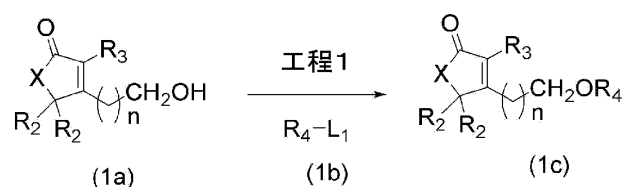
[0059] 次に、本開示に係る化合物の製造法について説明する。

[0060] 本開示の化合物(1)は、例えば、下記の製造法又は実施例に示す方法等により製造することができる。ただし、化合物(1)の製造法はこれら反応

例に限定されるものではない。

[0061] [化4]

反応工程式1



[0062] 上記反応工程式1において、X、R₂、R₃、R₄及びnは前記に同じであり、L₁は脱離基を表す。

上記反応工程式1に示す方法においては、式(1a)で示される水酸基を有する化合物において、水酸基と式(1b)で示される脱離性官能基を有する化合物と反応させることによりエーテル誘導体(1c)へと誘導することができる。

[0063] 即ち化合物(1b)のL₁は、脱離性官能基であればいずれでもよく、例えば塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、メチルスルホニルオキシ基、ベンゼンスルホニルオキシ基、p-トルエンスルホニルオキシ基等が挙げられる。

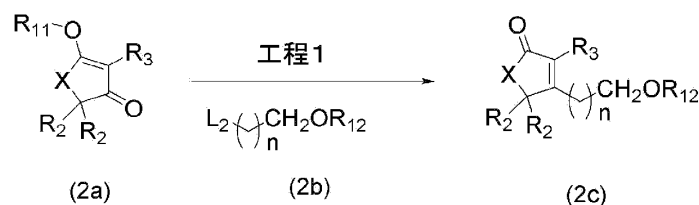
[0064] 適当な溶媒中、式(1a)で示されるヒドロキシ化合物1モルに対し、0.5～50モル、好ましくは0.8～20モルの式(1b)で示される化合物を用い、式(1a)で示される化合物1モルに対し、0.5～10モル、好ましくは0.8～5モルの塩基存在下、-50℃から100℃、好ましくは-20℃から80℃で反応させることにより、式(1c)で示されるエーテル化合物を得ることができる。

[0065] 適当な溶媒としては、反応に影響を及ぼさないものなら特に制限は無く、例えばジクロロメタン、クロロホルム、酢酸エチル、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ベンゼン、トルエン、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド等が挙げられ、それらを単独で或いは混合して用いることができる。

[0066] 塩基としては、無機塩基、例えば水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム、水酸化バリウム、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム等、有機塩基、例えばピリジン、ルチジン、コリジン、4-(N, N-ジメチルアミノ)ピリジン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、1, 5-ジアザビシクロ[4. 3. 0]ノン-5-エン、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデク-7-エン、tert-ブトキシカリウム、tert-ブトキシナトリウム等、及び酸化銀、炭酸銀等を用いることが出来る。

[0067] [化5]

反応工程式2



[0068] 上記反応工程式2において、X、R₂、R₃及びnは前記に同じであり、L₂はハロゲン原子、R₁₁はC1～C7アルキル基、R₁₂は前記のR₄又は水酸基の保護基を表す。

[0069] 上記反応工程式2に示す方法においては、式(2a)で示されるエノールエーテルを有する化合物において、金属存在下、式(2b)で示されるハロゲン原子を有する化合物と反応させることによりエノン誘導体(2c)へと誘導することができる。

[0070] 即ち化合物(2b)のL₂は、ハロゲン原子であればいずれでもよく、例えば塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等が挙げられる。

[0071] R₁₁はC1～C7アルキル基であり、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-ブチル基等が挙げられる。

[0072] R₁₂は前記のR₄又は水酸基の保護基であり、水酸基の保護基としては、例えばメトキシメチル基、テトラヒドロピラニル基、ベンジル基、tert-ブ

チルジメチルシリル基、*tert*-ブチルジフェニルシリル基等が挙げられる。

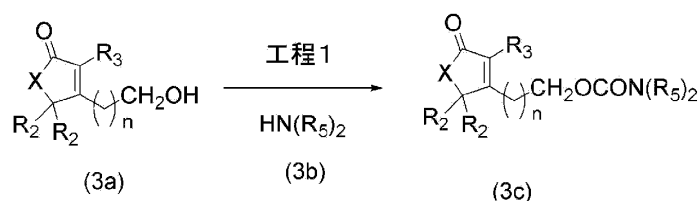
[0073] 適当な溶媒中、式(2a)で示されるエノールエーテル化合物1モルに対し、0.5~50モル、好ましくは0.8~10モルの式(2b)で示される化合物を用い、式(2a)で示される化合物1モルに対し、0.5~100モル、好ましくは0.8~30モルの金属存在下、0℃から150℃、好ましくは20℃から120℃で反応させることにより、式(2c)で示されるエノン化合物を得ることができる。

[0074] 適当な溶媒としては、反応に影響を及ぼさないものなら特に制限は無く、例えばベンゼン、トルエン、クロロベンゼン、キシレン、テトラヒドロフラン、メチルテトラヒドロフラン、ジオキサン、メチル*tert*-ブチルエーテル、*n*-ヘキサン、*n*-ヘプタン、シクロヘキサン、アセトニトリル、ヘキサメチルリン酸トリアミド及びスルホラン等が挙げられ、それらを単独で或いは混合して用いることができる。

[0075] 前記金属はリチウム、ナトリウム、ストロンチウム、マグネシウム又は亜鉛等であり、好ましくはリチウム、又はマグネシウムである。

[0076] [化6]

反応工程式3



[0077] 上記反応工程式3において、X、R₂、R₃、R₅及びnは前記に同じである。

上記反応工程式3に示す方法においては、式(3a)で示される水酸基を有する化合物において、水酸基を有する化合物又はその活性種と式(3b)で示されるアミン化合物又はその塩を常法により縮合させることにより、カーバメート誘導体(3c)へと誘導することができる。

[0078] 即ち、縮合に際しては、式(3a)で示される水酸基を有する化合物にト

リエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン等の有機塩基の存在下又は非存在下、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、酢酸エチル、N, N-ジメチルアセトアミド等の反応に不活性な溶媒中、 $-20^{\circ}\text{C}\sim 150^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $0^{\circ}\text{C}\sim 100^{\circ}\text{C}$ で、トリホスゲン、1, 1'-カルボニルジイミダゾール(CDI)、クロロ蟻酸フェニル、クロロ蟻酸-4-ニトロフェニル、クロロ蟻酸エチル等を作用させて調製される脱離基を有する活性種を使用するのが好適である。

[0079] 式(3a)の活性種としては、例えば、脱離基を有するものがあげられ、単離して反応に用いる場合も、反応系中で調製して単離することなく反応に用いる場合もあるが、脱離基としては塩素原子、イミダゾリル基、フェノキシ基、4-ニトロフェノキシ基、又はエトキシ基等が挙げられる。

[0080] 式(3b)で示されるアミン化合物の塩としては、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸などの無機酸や炭酸、メタンスルホン酸などの有機酸との酸付加塩が挙げられる。

また、式(3a)で示される水酸基を有する化合物又はその活性種1モルに対し、 $0.5\sim 100$ モル、好ましくは $0.8\sim 50$ モルの式(3b)で示されるアミン化合物又はその塩を用い、上記縮合剤を使用する場合、その使用量は式(3a)で示される水酸基を有する化合物又はその塩1モルに対し、 $0.5\sim 20$ モル、好ましくは $0.8\sim 3$ モルである。

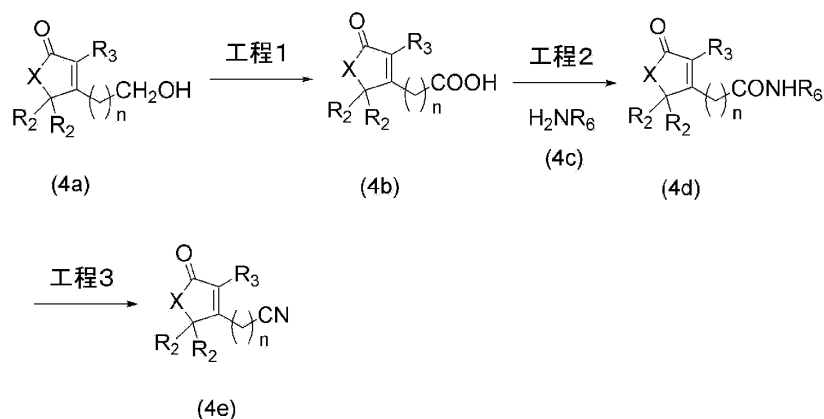
[0081] 反応は、使用する活性種や縮合剤によっても異なるが、通常ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、トルエン等の芳香族炭化水素類、テトラヒドロフラン等のエーテル類、酢酸エチル等のエステル類、メタノール、エタノール等のアルコール類、水、アセトニトリル、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、ピリジン等の反応に不活性な溶媒中、 $-20^{\circ}\text{C}\sim 150^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $0^{\circ}\text{C}\sim 100^{\circ}\text{C}$ で行うことができる。

[0082] 反応に際し、式(3a)で示される水酸基を有する化合物又はその活性種1モルに対し、 $0.5\sim 20$ モル、好ましくは $0.8\sim 5$ モルのリエチル

アミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、N, N-ジエチルアニリン、4-(N, N-ジメチルアミノ)ピリジン、ピリジン等の塩基存在下反応を行うことにより、反応が円滑に進行する場合がある。

[0083] [化7]

反応工程式4



[0084] 上記反応工程式4において、X、R₂、R₃、R₆及びnは前記に同じである。

上記反応工程式4に示す方法においては、工程1において、式(4a)で示される水酸基を有する化合物においては、水酸基をカルボン酸へと酸化することにより式(4b)で示されるカルボン酸誘導体とした後、工程2において、該カルボン酸誘導体(4b)を式(4c)で示されるアミン化合物と縮合させることにより、アミド誘導体(4d)へと誘導することができる。更に工程3において、該アミド誘導体(4d)を脱水させることにより、ニトリル誘導体(4e)へと誘導することができる。

[0085] <工程1>

即ち、式(4a)で示される化合物の水酸基をカルボン酸へと酸化する方法としては、アルデヒドを単離して用いる場合も、直接カルボン酸へと酸化する場合もあるが、適当な溶媒中、慣用されている適当な酸化剤を、式(4a)で示される水酸基を有する化合物1モルに対し、0.5~30モル、好ましくは0.8~20モル用いて、-80~150℃程度、好ましくは-80~120℃程度の温度下で、反応させればよい。

[0086] 酸化剤としては、例えば活性二酸化マンガン、過マンガン酸カリウム等のマンガン試薬、ピリジニウムクロロクロメート（PCC）、ピリジニウムジクロメート（PDC）、三酸化クロム等のクロム試薬、次亜塩素酸ナトリウムもしくは次亜塩素酸カルシウム-2, 2, 6, 6-テトラメチル-1-ピペリジニルオキシフリーラジカル（TEMPO）、ジメチルスルホキシド（DMSO）酸化（DMSO-無水酢酸、DMSO-無水トリフルオロ酢酸、DMSO-塩化オキザリル、DMSO-ジシクロヘキシルカルボジイミド（DCC）、DMSO-1-エチル-3-（3-ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド、DMSO-三酸化硫黄ピリジンコンプレックス）等が挙げられる。

[0087] 適当な溶媒としては、反応に影響を及ぼさないものならば特に制限は無く、例えば水、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ベンゼン、トルエン、キシレン、クロロベンゼン、ジメチルスルホキシド、tert-ブチルアルコール、ピリジン、トリエチルアミン等が挙げられ、それらを単独で或いは混合して用いることができる。

[0088] <工程2>

本工程は、式（4b）で表される化合物のカルボキシル基と、市販品または、公知の方法によって製造できるアミン化合物（4c）とのアミド化反応により、式（4d）で表されるアミド化合物を得る方法である。

[0089] アミド化の方法は、従来公知の方法によって行うことが可能であり、縮合剤の存在下で反応させる方法、又カルボン酸部分を従来公知の方法により活性化させ反応性誘導体とし、次いで該誘導体とアミンとをアミド化する方法、が例示される（いずれの方法も、「ペプチド合成の基礎と実験」（泉屋信夫他、丸善株式会社、1983年）を参照のこと）。

[0090] 縮合剤としては、N, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド（DCC）、N, N'-ジイソプロピルカルボジイミド（DIC）、1-エチル-3-（3-ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド塩酸塩（WSC）、ジフェニル

ホスホリルアジド (DPPA)、ベンゾトリアゾール-1-イル-オキシトリスジメチルアミノホスホニウムヘキサフルオロホスフェート (BOP)、ベンゾトリアゾール-1-イル-オキシトリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスフェート (PyBOP)、7-アザベンゾトリアゾール-1-イル-オキシトリスピロリジノホスホニウムホスフェート (PyAOP)、ブロモトリスピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスフェート (BroP)、クロロトリス (ピロリジン-1-イル) ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート (PyCroP)、3-(ジエトキシホスホロキシ)-1,2,3-ベンゾトリアジン-4(3H)-オン (DEPBT)、O-(ベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート (HATU)、4-(5,6-ジメトキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル)-4-メチルモルホリン塩酸塩 (DMTMM) 等が挙げられ、そのときの添加剤として1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBt)、1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール (HOAt)、N-ヒドロキシスクシンイミド (HOSu) 等が挙げられる。これらの使用量は、式(4b)で表される化合物1モルに対して、通常1~100モル、好ましくは約1~10モル程度である。

[0091] また、必要に応じて塩基を添加することができる。塩基としては、例えば、有機アミン類 (例、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、1,8-ジアザピシクロ[5,4,0]ウンデカー7-エン、ピリジン、N,N-ジメチルアニリン等)、アルカリ金属塩 (例、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、リン酸ナトリウム、リン酸カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等)、金属水素化物 (例、水素化カリウム、水素化ナトリウム等)、アルカリ金属アルコキシド、(例、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、ナトリウム *tert*-ブトキシド、カリウム *tert*-ブトキシド等) 等が挙げられる。塩基の使用量は、式(4b)で表される化合物1モルに対して、通常1~100モル、好ましくは

約 1 ～ 10 モル程度である。

[0092] 反応に用いる溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさないものであればよく、例えば、アルコール類（例、メタノール等）、炭化水素類（例えば、ベンゼン、トルエン、キシレンなど）、ハロゲン化炭化水素類（例えば、塩化メチレン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタンなど）、ニトリル類（例えば、アセトニトリルなど）、エーテル類（例えば、ジメトキシエタン、テトラヒドロフランなど）、非プロトン性極性溶媒（例えば、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ヘキサメチルホスホルアミド、など）あるいはそれらの混合物が用いられる。反応時間は0.1～100時間であり、好ましくは0.5～24時間である。反応温度としては0℃～溶媒の沸騰する温度であり、好ましくは0℃～100℃である。

[0093] <工程3>

本工程は、式(4d)で表されるアミド化合物を脱水反応により、式(4e)で表されるニトリル化合物を得る方法である。

[0094] 即ち、脱水に際しては、式(4d)で示されるアミド結合を有する化合物にトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン等の有機塩基の存在下又は非存在下、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、酢酸エチル、N, N-ジメチルアセトアミド等の反応に不活性な溶媒中、-20℃～150℃、好ましくは0℃～100℃で、トリフルオロ酢酸無水物、無水酢酸、トリホスゲン、Burgess試薬、p-トルエンスルホニルクロリド、ベンゼンスルホニルクロリド、塩化チオニル、オキシ塩化リン等を作用させる方法が例示される。

[0095] 上記脱水剤を使用する場合、その使用量は式(4d)で示されるアミド結合を有する化合物1モルに対し、0.5～20モル、好ましくは0.8～5モルである。

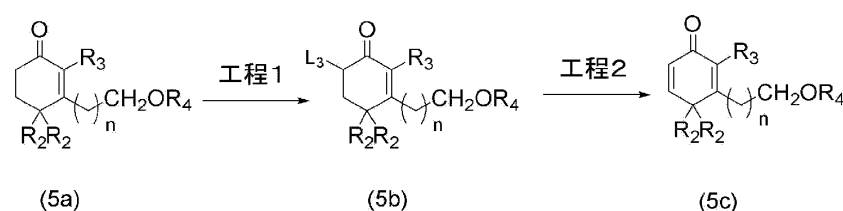
反応は、使用する塩基や脱水剤によっても異なるが、通常ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、トルエン等の芳香族炭化水素類、テトラヒドロフラン等のエーテル類、酢酸エチル等のエステル類、メタノー

ル、エタノール等のアルコール類、水、アセトニトリル、N，N－ジメチルホルムアミド、N，N－ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、ピリジン等の反応に不活性な溶媒中、 $-20^{\circ}\text{C}\sim 150^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $0^{\circ}\text{C}\sim 100^{\circ}\text{C}$ で行うことができる。

[0096] 反応に際し、式(4d)で示されるアミド結合を有する化合物1モルに対し、0.5～20モル、好ましくは0.8～5モルのトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N－メチルモルホリン、N，N－ジエチルアニリン、4－(N，N－ジメチルアミノ)ピリジン、ピリジン等の塩基存在下反応を行うことにより、反応が円滑に進行する場合がある。

[0097] [化8]

反応工程式5



[0098] 上記反応工程式5において、 R_2 、 R_3 、 R_4 及び n は前記に同じであり、 L_3 は脱離性官能基を表し、例えばフェニルセレン基である。

[0099] 上記反応工程式5に示す方法においては、工程1において、式(5a)で示されるケトン基を有する化合物においては、ケトン基の α 位に官能基を導入することにより式(5b)で示される化合物とした後、工程2において、化合物(5b)を酸化することにより、ジエノン化合物(5c)へと誘導することができる。

[0100] <工程1>

即ち、式(5a)で示される化合物のケトン基の α 位に官能基を導入する方法としては、エノールエーテルを単離して用いる場合も、反応系中で調製して単離することなく反応に用いる場合もあるが、適当な溶媒中、慣用されている適当な塩基を、式(5a)で示されるケトン基を有する化合物1モルに対し、0.5～30モル、好ましくは0.8～10モル用いて、 -100

～120℃程度、好ましくは－80～100℃程度の温度下で、反応させればよい。

[0101] 塩基としては、例えば、有機アミン類（例、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N－メチルモルホリン、1，8－ジアザピシクロ[5，4，0]ウンデカ－7－エン、ピリジン、N，N－ジメチルアニリン等）、アルカリ金属塩（例、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、リン酸ナトリウム、リン酸カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等）、金属水素化物（例、水素化カリウム、水素化ナトリウム等）、アルカリ金属アルコキシド、（例、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、ナトリウム *tert*－ブトキシド、カリウム *tert*－ブトキシド等）、金属試薬（例、メチルリチウム、*n*－ブチルリチウム、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムヘキサメチルジシラザミド等）が挙げられる。

[0102] 適当な溶媒としては、反応に影響を及ぼさないものならば特に制限は無く、例えば、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1，2－ジクロロエタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、2－メチルテトラヒドロフラン、1，2－ジメトキシエタン、ジオキサン、ベンゼン、トルエン、キシレン、クロロベンゼン、ジメチルスルホキシド、ピリジン、トリエチルアミン等が挙げられ、それらを単独で或いは混合して用いることができる。

[0103] 導入する官能基としてはフェニルセレニル基などであり、使用する試薬としてフェニルセレニルクロリド、フェニルセレニルブロミドなどが挙げられる。

[0104] <工程2>

本工程は、式(5b)で表される化合物を脱離反応により、式(5c)で表されるジエノン化合物を得る方法である。適当な溶媒中、慣用されている適当な酸化剤を、式(5b)で示される脱離性官能基を有する化合物1モルに対し、0.5～30モル、好ましくは0.8～10モル用いて、－50～120℃程度、好ましくは－20～100℃程度の温度下で、反応させれば

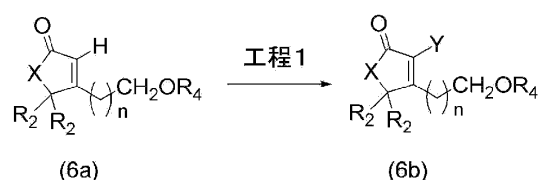
よい。

[0105] 酸化剤としては、例えば、過酸化水素水、メタクロロ過安息香酸、過酢酸等が挙げられる。

[0106] 適当な溶媒としては、反応に影響を及ぼさないものならば特に制限は無く、例えば、水、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタン、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、ベンゼン、トルエン、キシレン、クロロベンゼン、ジメチルスルホキシド、ピリジン、トリエチルアミン等が挙げられ、それらを単独で或いは混合して用いることができる。

[0107] [化9]

反応工程式6



[0108] 上記反応工程式6において、X、R₂、R₃、R₄及びnは前記に同じであり、Yはハロゲン原子を表す。

上記反応工程式6に示す方法においては、式(6a)で示されるエノン基を有する化合物において、ハロゲン原子を導入することにより式(6b)で示される化合物へと誘導することができる。ハロゲン化試薬は、例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素などを用いる方法、N-クロロスクシンイミド、N-ブロモスクシンイミド、N-ヨードスクシンイミドを用いる方法により行うことができる。

[0109] ハロゲン化試薬は式(6a)で示されるエノン基を有する化合物1モルに対し、0.5～30モル、好ましくは0.8～10モル程度用いる。

[0110] 溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさないものであればよく、例えば、炭化水素類(例、ベンゼン、トルエン、キシレン等)、ハロゲン化炭化水素類(例、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタン等)、ニトリル類(例、アセトニトリル等)、エーテル類(例、ジメトキエタン、テトラヒドロフラン等

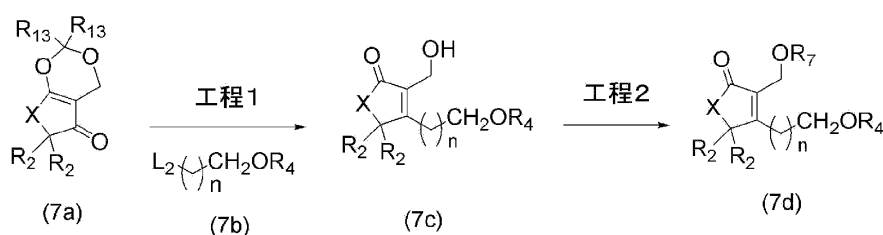
）、アルコール類（例、メタノール、エタノール等）、非プロトン性極性溶媒（例、N，N－ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ヘキサメチルホスホルアミド等）、ピリジン、トリエチルアミン、水等が挙げられ、それらを単独で或いは混合して用いることができる。

[0111] 反応温度としては－20℃～溶媒の沸騰する温度であり、好ましくは0℃～100℃である。

反応に際し、式（6a）で示されるエノン基を有する化合物1モルに対し、0.1～10モル、好ましくは0.2～5モルの炭酸カリウム、4－（N，N－ジメチルアミノ）ピリジン、トリメチルシリルアジド等の試薬存在下反応を行うことにより、反応が円滑に進行する場合がある。

[0112] [化10]

反応工程式7



[0113] 上記反応工程式7において、X、R₂、R₄、R₇及びnは前記に同じであり、L₂はハロゲン原子を表し、R₁₃は水素原子又はC1～C4アルキル基を表す。

[0114] 上記反応工程式7に示す方法においては、工程1において、式（7a）で示されるエノールエーテルを有する化合物において、金属存在下、式（7b）で示されるハロゲン原子を有する化合物と反応させることによりエノン誘導体（7c）へと誘導することができる。更に工程2において、式（7c）で示される化合物の水酸基をエーテル化させることによりエーテル誘導体（7d）へと誘導することができる。

[0115] <工程1>

化合物（7b）のL₂は、ハロゲン原子であればいずれでもよく、例えば塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等が挙げられる。

R_{13} は水素原子又はC 1～C 4 アルキル基であり、例えば水素原子、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基等が挙げられる。

[0116] 適当な溶媒中、式 (7 a) で示されるエノールエーテル化合物 1 モルに対し、0.5～50モル、好ましくは0.8～10モルの式 (7 b) で示される化合物を用い、式 (7 a) で示される化合物 1 モルに対し、0.5～100モル、好ましくは0.8～30モルの金属存在下、0℃から150℃、好ましくは20℃から120℃で反応させることにより、式 (7 c) で示されるエノン化合物を得ることができる。

[0117] 適当な溶媒としては、反応に影響を及ぼさないものなら特に制限は無く、例えばベンゼン、トルエン、クロロベンゼン、キシレン、テトラヒドロフラン、メチルテトラヒドロフラン、ジオキサン、メチル *tert*-ブチルエーテル、*n*-ヘキサン、*n*-ヘプタン、シクロヘキサン、アセトニトリル、ヘキサメチルリン酸トリアミド及びスルホラン等が挙げられ、それらを単独で或いは混合して用いることができる。

[0118] 前記金属はリチウム、ナトリウム、ストロンチウム、マグネシウム又は亜鉛等であり、好ましくはリチウム、又はマグネシウムである。

[0119] <工程 2>

式 (7 c) で示される水酸基を有する化合物をエーテル化させる試薬としては、トリメチルオキソニウム テトラフルオロボレート、トリエチルオキソニウム ヘキサフルオロボレート等が挙げられる。

[0120] 適当な溶媒中、式 (7 c) で示される水酸基を有する化合物 1 モルに対し、0.5～50モル、好ましくは0.8～20モルのエーテル化試薬を用い、-50℃から120℃、好ましくは-20℃から100℃で反応させることにより、式 (7 d) で示されるエーテル化合物を得ることができる。

[0121] 適当な溶媒としては、反応に影響を及ぼさないものなら特に制限は無く、例えばジクロロメタン、クロロホルム、酢酸エチル、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ベンゼン、トルエン、*N*, *N*-ジメチルホルムアミド、*N*, *N*-ジメチル

アセトアミド、N-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド等が挙げられ、それらを単独で或いは混合して用いることができる。

[0122] 反応に際し、式(7c)で示される水酸基を有する化合物1モルに対し、0.5~20モル、好ましくは0.8~10モルの1,8-ビス(ジメチルアミノ)ナフタレン等の試薬存在下反応を行うことにより、反応が円滑に進行する場合がある。

[0123] 本開示化合物は、通常の分離手段により容易に単離精製できる。係る手段としては、例えば溶媒抽出、再結晶、分取用逆相高速液体クロマトグラフィー、カラムクロマトグラフィー、分取薄層クロマトグラフィー等を例示できる。

[0124] 本開示化合物が、光学異性体、立体異性体、回転異性体、互変異性体等の異性体を有する場合には、特に明記しない限り、いずれの異性体も混合物も本開示化合物に包含される。例えば、本開示化合物に光学異性体が存在する場合には、特に明記しない限り、ラセミ体から分割された光学異性体も本開示化合物に包含される。これらの異性体は、自体公知の合成手法、分離手法(濃縮、溶媒抽出、カラムクロマトグラフィー、再結晶など)によりそれぞれを単一化合物として得ることができる。

[0125] 本開示化合物又はその塩は、アモルファス及び/または結晶であってもよい。本開示化合物又はその塩の範囲は、結晶形が単一のものも複数の多形の混合物であるものも、ならびにそれらとアモルファスとの混合物も包含する。結晶は、自体公知の結晶化法を適用して、結晶化することによって製造することができる。本開示化合物又はその塩は、溶媒和物(例えば、水和物等)であっても、無溶媒和物であってもよく、いずれも本開示化合物又はその塩に包含される。同位元素(例えば、 ^3H 、 ^{14}C 、 ^{35}S 、 ^{125}I など)などで標識された化合物も、本開示化合物又はその塩に包含される。

[0126] 本開示化合物又はその製造中間体の塩は、有機化学の分野で用いられる慣用的なものを意味する。本開示化合物の塩は、薬学的に許容される塩であることが好ましい。

- [0127] 本開示化合物又はその製造中間体の塩は、例えばカルボキシル基を有する場合の当該カルボキシル基における塩基付加塩又はアミノ基若しくは塩基性の複素環基を有する場合の当該アミノ基若しくは塩基性複素環基における酸付加塩の塩類を挙げることができる。
- [0128] 該塩基付加塩としては、例えばナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩；例えばカルシウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩；例えばアンモニウム塩；例えばトリメチルアミン塩、トリエチルアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、エタノールアミン塩、ジエタノールアミン塩、トリエタノールアミン塩、プロカイン塩、N, N'-ジベンジルエチレンジアミン塩等の有機アミン塩等が挙げられる。
- [0129] 該酸付加塩としては、例えば塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩、過塩素酸塩等の無機酸塩；例えば酢酸塩、ギ酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、アスコルビン酸塩、トリフルオロ酢酸塩等の有機酸塩；例えばメタンスルホン酸塩、イセチオン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-ートルエンスルホン酸塩等のスルホン酸塩等が挙げられる。
- [0130] 本開示の範囲には、生体内において本開示化合物に変換される、任意の薬学的に許容される修飾体（プロドラッグ）が含まれる。
- [0131] 本開示化合物又はその塩は、その優れた神経成長促進作用、例えば神経突起成長作用及び／又は有突起細胞割合を増加させる作用等の作用により、神経変性疾患を含む神経成長の促進により改善する疾患、疼痛及び／又は下部尿路障害の予防や治療のための医薬として有用である。
- [0132] 神経変性疾患を含む神経成長の促進により改善する疾患、疼痛及び／又は下部尿路障害における病態の発症機序は様々であるが、その一因として、神経突起の変性・萎縮や神経細胞死が挙げられる。そのため、神経成長の促進によりこれらの疾患の予防や治療を行うことができる。
- [0133] 本明細書において、神経成長の促進により改善する疾患は、神経変性疾患、事故等で起きる外傷性の神経障害（脳挫傷、脊髄損傷など）、又は精神疾患（統合失調症、うつ病、双極性障害など）である。

- [0134] 本明細書において、神経変性疾患は、筋萎縮性側索硬化症（ALS）、パーキンソン病、アルツハイマー型認知症、レビー小体型認知症、ギランバレー症候群、慢性炎症性脱髄性多発神経炎、多発性硬化症、視神経脊髄炎などが挙げられ、好ましくは筋萎縮性側索硬化症（ALS）、パーキンソン病、アルツハイマー型認知症、又はレビー小体型認知症であり、より好ましくは萎縮性側索硬化症（ALS）である。
- [0135] 本明細書において、疼痛は、末梢神経障害性疼痛（糖尿病性疼痛、帯状疱疹後疼痛、線維筋痛症、化学療法誘発性末梢神経障害など）、中枢神経障害性疼痛（脳卒中後疼痛、脊髄損傷後疼痛など）が挙げられ、好ましくは末梢神経障害性疼痛（糖尿病性疼痛、帯状疱疹後疼痛、線維筋痛症、化学療法誘発性末梢神経障害など）であり、より好ましくは糖尿病性疼痛、又は化学療法誘発性末梢神経障害である。
- [0136] 本明細書において、下部尿路障害は、腹圧性尿失禁、切迫性尿失禁、混合性尿失禁、過活動膀胱、低活動膀胱、神経因性膀胱、不安定膀胱、膀胱・尿道協調不全（DSD）、収縮力低下随伴性排尿筋過活動（DHIC）、膀胱炎や前立腺炎等による頻尿などが挙げられ、好ましくは腹圧性尿失禁、切迫性尿失禁、混合性尿失禁、過活動膀胱、低活動膀胱、又は神経因性膀胱であり、より好ましくは過活動膀胱、又は低活動膀胱である。
- [0137] 本開示化合物又はその塩は医薬として用いるにあたっては、必要に応じて薬学的担体を配合し、予防又は治療目的に応じて各種の投与形態を採用可能であり、該形態としては、例えば、経口剤、注射剤、坐剤、軟膏剤、貼付剤等のいずれでもよく、好ましくは、経口剤が採用される。これらの投与形態は、各々当業者に公知慣用の製剤方法により製造できる。
- [0138] 薬学的担体としては、製剤素材として慣用の各種有機或いは無機担体物質が用いられ、固形製剤における賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、着色剤、液状製剤における溶剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤、無痛化剤等として配合される。また、必要に応じて防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤、安定化剤等の製剤添加物を用いることもできる。

- [0139] 経口用固形製剤を調製する場合は、本開示化合物に、必要に応じて賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、着色剤、矯味・矯臭剤等を加えた後、常法により錠剤、被覆錠剤、顆粒剤、散剤、カプセル剤等を製造することができる。
- [0140] 賦形剤としては、乳糖、白糖、D-マンニトール、ブドウ糖、デンプン、炭酸カルシウム、カオリン、微結晶セルロース、無水ケイ酸等が挙げられる。結合剤としては、水、エタノール、1-プロパノール、2-プロパノール、単シロップ、ブドウ糖液、 α -デンプン液、ゼラチン液、D-マンニトール、カルボキシメチルセルロース、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、メチルセルロース、エチルセルロース、シェラック、リン酸カルシウム、ポリビニルピロリドン等が挙げられる。崩壊剤としては、乾燥デンプン、アルギン酸ナトリウム、カンテン末、炭酸水素ナトリウム、炭酸カルシウム、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸モノグリセリド、乳糖等が挙げられる。滑沢剤としては、精製タルク、ステアリン酸塩ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ホウ砂、ポリエチレングリコール等が挙げられる。着色剤としては、酸化チタン、酸化鉄等が挙げられる。矯味・矯臭剤としては白糖、橙皮、クエン酸、酒石酸等が挙げられる。
- [0141] 経口用液体製剤を調製する場合は、本開示化合物に矯味剤、緩衝剤、安定化剤、矯臭剤等を加えて常法により内服液剤、シロップ剤、エリキシル剤等を製造することができる。
- [0142] 矯味・矯臭剤としては、前記に挙げられたものでよく、緩衝剤としては、クエン酸ナトリウム等が、安定剤としては、トラガント、アラビアゴム、ゼラチン等が挙げられる。必要により、腸溶性コーティング又は、効果の持続を目的として、経口製剤に公知の方法により、コーティングを施すこともできる。このようなコーティング剤にはヒドロキシプロピルメチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリオキシエチレングリコール、Tween 80（登録商標）等が挙げられる。
- [0143] 注射剤を調製する場合は、本開示化合物にpH調節剤、緩衝剤、安定化剤

、等張化剤、局所麻酔剤等を添加し、常法により皮下、筋肉内及び静脈内用注射剤を製造することができる。

[0144] pH調節剤及び緩衝剤としては、クエン酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、リン酸ナトリウム等が挙げられる。安定化剤としては、ピロ亜硫酸ナトリウム、EDTA、チオグリコール酸、チオ乳酸等が挙げられる。局所麻酔剤としては、塩酸プロカイン、塩酸リドカイン等が挙げられる。等張化剤としては、塩化ナトリウム、ブドウ糖、D-マンニトール、グリセリン等が挙げられる。

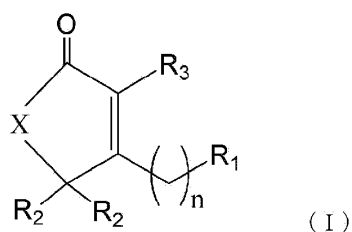
[0145] 上記の各投与単位形態中に配合されるべき本開示化合物の量は、これを適用すべき患者の症状により、或いはその剤形等により一定ではないが、一般に投与単位形態あたり、経口剤では0.05～1000mg、注射剤では0.01～500mg、坐剤では1～1000mgとするのが望ましい。

[0146] また、上記投与形態を有する薬剤の1日あたりの投与量は、患者の症状、体重、年齢、性別等によって異なり一概には決定できないが、本開示化合物として通常成人（体重50kg）1日あたり0.05～5000mg、好ましくは0.1～1000mgとすればよく、これを1日1回又は2～3回程度に分けて投与するのが好ましい。

[0147] 本開示は、以下の態様にも関する。

〔1〕下記一般式（I）

[0148] [化11]



（式中、Xは、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、又は $-\text{CH}=\text{CH}-$ であり、

R_1 は、 $-\text{CH}_2\text{OR}_4$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCON}(\text{R}_5)_2$ 、 $-\text{CONHR}_6$ 、又はシアノ

基であり、

R_2 は、同一又は相異なって、水素原子、若しくはメチル基であるか、又は2個の R_2 が隣接する炭素原子と共にシクロプロピル基を形成しても良く、

R_3 は、水素原子、メチル基、 $-CH_2OR_7$ 、又はハロゲン原子であり、

R_4 は、 C_mH_{2m+1} であり、

R_5 は、同一又は相異なって、水素原子、又はメチル基であり、

R_6 は、水素原子、又はメチル基であり、

R_7 は、C1-C3アルキル基であり、

m は、1～14の整数であり、

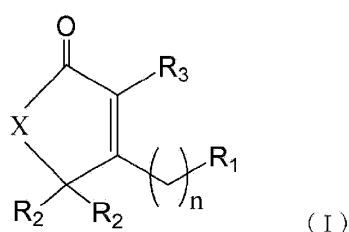
n は、1～15の整数であり、

ただし、

R_4 が直鎖状のアルキル基である場合、 m と n の合計は、12～17の整数であり、 R_4 が分岐鎖状のアルキル基である場合、前記分岐鎖状のアルキル基の最も長い直鎖の炭素数を m_b とし、 m_b と n の合計は、12～17の整数である。
。)で表される化合物又はその塩。

[0149] [2] 下記一般式 (I)

[0150] [化12]



(式中、Xは、 $-CH_2-$ 、 $-CH(CH_3)-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 、又は $-CH=CH-$ であり、

R_1 は、 $-CH_2OR_4$ 、 $-CH_2OCON(R_5)_2$ 、 $-CONHR_6$ 、又はシアノ基であり、

R_2 は、同一又は相異なって、水素原子、若しくはメチル基であるか、又は2個の R_2 が隣接する炭素原子と共にシクロプロピル基を形成しても良く、

R_3 は、水素原子、メチル基、 $-CH_2OR_7$ 、又はハロゲン原子であり、

R_4 は、 C_mH_{2m+1} であり、

R_5 は、同一又は相異なって、水素原子、又はメチル基であり、

R_6 は、水素原子、又はメチル基であり、

R_7 は、 $C1-C3$ アルキル基であり、

m は、 $1\sim14$ の整数であり、

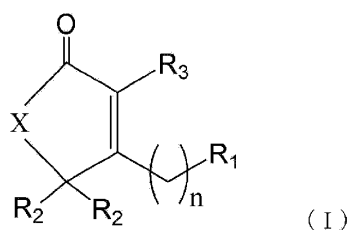
n は、 $1\sim14$ の整数であり、

ただし、

R_4 が直鎖状のアルキル基である場合、 m と n の合計は、 $12\sim15$ の整数であり、 R_4 が分岐鎖状のアルキル基である場合、前記分岐鎖状のアルキル基の最も長い直鎖の炭素数を m_b とし、 m_b と n の合計は、 $12\sim15$ の整数である。)で表される化合物又はその塩。

[0151]〔3〕下記一般式(Ⅰ)

[0152] [化13]



(式中、 X は、 $-CH_2-$ 、 $-CH(CH_3)-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 、又は $-CH=CH-$ であり、

R_1 は、 $-CH_2OR_4$ 、 $-CH_2OCON(CH_3)_2$ 、 $-CONHR_6$ 、又はシアノ基であり、

R_2 は、同一又は相異なって、水素原子、若しくはメチル基であるか、又は2個の R_2 が隣接する炭素原子と共にシクロプロピル基を形成しても良く、

R_3 は、水素原子、メチル基、 $-CH_2OCH_3$ 、又はヨウ素原子であり、

ただし、

R_2 が同一又は相異なって、水素原子、若しくはメチル基である場合、 R_3 は

、水素原子、メチル基、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、又はヨウ素原子であり、

2 個の R_2 が隣接する炭素原子と共にシクロプロピル基を形成する場合、 R_3

は、メチル基、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、又はヨウ素原子であり、

R_4 は、メチル基、エチル基、 n - プロピル基、又はイソプロピル基であり、

ただし、

R_4 がメチル基である場合、 n は、1 1 ~ 1 4 の整数であり、

R_4 がエチル基、又はイソプロピル基である場合、 n は、1 1 ~ 1 3 の整数であり、

R_4 が n - プロピル基である場合、 n は、1 1 又は 1 2 であり、

R_6 は、水素原子、又はメチル基である。) で表される化合物又はその塩。

[0153] [4] 一般式 (I) 中、

X は、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、又は $-\text{CH}=\text{CH}-$ である、[1] ~ [3] のいずれかに記載の化合物又はその塩。

[0154] [5] 一般式 (I) 中、

R_1 は、 $-\text{CH}_2\text{OR}_4$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、又はシアノ基であり、

R_2 は、同一又は相異なって、水素原子、又はメチル基であるか、又は 2 個の

R_2 が隣接する炭素原子と共にシクロプロピル基を形成しても良く、

R_3 は、水素原子、メチル基、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、又はヨウ素原子であり、

ただし、

R_3 が水素原子である場合、 R_2 は水素原子であり、

R_3 がメチル基、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、又はヨウ素原子である場合、 R_2 は同一又は相異なって、水素原子、又はメチル基であるか、又は 2 個の R_2 が隣接する炭素原子と共にシクロプロピル基を形成しても良く、

R_4 は、メチル基、エチル基、 n - プロピル基、又はイソプロピル基であり、

ただし、

R_4 がメチル基である場合、 n は、1 1 ~ 1 4 の整数であり、

R_4 がエチル基、又はイソプロピル基である場合、 n は、1 1 ~ 1 3 の整数であり、

R_4 が n -プロピル基である場合、 n は、11又は12である、〔1〕～〔4〕のいずれかに記載の化合物又はその塩。

[0155] 〔6〕一般式(1)中、

X は、 $-CH_2-$ 、又は $-CH_2-CH_2-$ であり、

R_1 は、 $-CH_2OR_4$ 、又は $-CONH_2$ であり、

R_2 は、メチル基であり、

R_3 は、メチル基、又は $-CH_2OCH_3$ であり、

R_4 は、メチル基、エチル基、又はイソプロピル基であり、

ただし、

R_4 がメチル基である場合、 n は、11～14の整数であり、

R_4 がエチル基、又はイソプロピル基である場合、 n は、11～13の整数である、〔1〕～〔5〕のいずれかに記載の化合物又はその塩。

[0156] 〔7〕一般式(1)中、

X は、 $-CH_2-CH_2-$ である、〔1〕～〔6〕のいずれかに記載の化合物又はその塩。

[0157] 〔8〕化合物が、次の(1)～(10)のいずれかに記載の化合物である、

〔1〕～〔7〕のいずれかに記載の化合物又はその塩。

(1) 3-(12-メトキシドデシル)-2,4,4-トリメチルシクロヘキサ-2-エン-1-オン、

(2) 3-(12-エトキシドデシル)-2,4,4-トリメチルシクロヘキサ-2-エン-1-オン、

(3) 3-(12-イソプロポキシドデシル)-2,4,4-トリメチルシクロヘキサ-2-エン-1-オン、

(4) 3-(13-メトキシトリデシル)-2,4,4-トリメチルシクロヘキサ-2-エン-1-オン、

(5) 3-(13-エトキシトリデシル)-2,4,4-トリメチルシクロヘキサ-2-エン-1-オン、

(6) 3-(13-イソプロポキシトリデシル)-2,4,4-トリメチル

シクロヘキサ-2-エン-1-オン、

(7) 3-(14-メトキシテトラデシル)-2, 4, 4-トリメチルシクロヘキサ-2-エン-1-オン、

(8) 3-(14-エトキシテトラデシル)-2, 4, 4-トリメチルシクロヘキサ-2-エン-1-オン、

(9) 3-(14-イソプロポキシテトラデシル)-2, 4, 4-トリメチルシクロヘキサ-2-エン-1-オン、

(10) 3-(15-メトキシペンタデシル)-2, 4, 4-トリメチルシクロヘキサ-2-エン-1-オン。

[0158] [9] 化合物が、3-(15-メトキシペンタデシル)-2, 4, 4-トリメチルシクロヘキサ-2-エン-1-オンである、[1]～[8]のいずれかに記載の化合物又はその塩。

[0159] [10] [1]～[9]のいずれかに記載の化合物又はその塩を有効成分として含有する神経成長促進剤。

[0160] [11] [1]～[9]のいずれかに記載の化合物又はその塩を有効成分として含有する神経変性疾患治療剤。

[0161] [12] [1]～[9]のいずれかに記載の化合物又はその塩を有効成分として含有する筋萎縮性側索硬化症治療剤。

[0162] [13] [1]～[9]のいずれかに記載の化合物又はその塩を有効成分として含有する疼痛治療剤。

[0163] [14] [1]～[9]のいずれかに記載の化合物又はその塩を有効成分として含有する下部尿路障害治療剤。

[0164] [15] [1]～[9]のいずれかに記載の化合物又はその塩と、薬学的担体とを含有する医薬組成物。

[0165] [16] 神経成長の促進により改善する疾患を治療するための、[1]～[9]のいずれかに記載の化合物又はその塩。

[17] 神経成長促進剤を製造するための、[1]～[9]のいずれかに記載の化合物又はその塩の使用。

[0166] [18] 神経成長の促進により改善する疾患を治療するための方法であって、それを必要とする対象に、[1]～[9]のいずれかに記載の化合物又はその塩の有効量を投与することを含む、方法。

[19] 神経成長の促進により改善する疾患を治療するための、[15]に記載の医薬組成物。

[0167] [20] 神経変性疾患を治療するための、[1]～[9]のいずれかに記載の化合物又はその塩。

[21] 神経変性疾患治療剤を製造するための、[1]～[9]のいずれかに記載の化合物又はその塩。

[0168] [22] 神経変性疾患を治療するための方法であって、それを必要とする対象に、[1]～[9]のいずれかに記載の化合物又はその塩の有効量を投与することを含む、方法。

[23] 神経変性疾患を治療するための、[15]に記載の医薬組成物。

[0169] [24] 筋萎縮性側索硬化症を治療するための、[1]～[9]のいずれかに記載の化合物又はその塩。

[25] 筋萎縮性側索硬化症治療剤を製造するための、[1]～[9]のいずれかに記載の化合物又はその塩の使用。

[0170] [26] 筋萎縮性側索硬化症を治療するための方法であって、それを必要とする対象に、[1]～[9]のいずれかに記載の化合物又はその塩の有効量を投与することを含む、方法。

[27] 筋萎縮性側索硬化症を治療するための、[15]に記載の医薬組成物。

[0171] [28] 疼痛を治療するための、[1]～[9]のいずれかに記載の化合物又はその塩。[29] 疼痛治療剤を製造するための、[1]～[9]のいずれかに記載の化合物又はその塩の使用。

[30] 疼痛を治療するための方法であって、それを必要とする対象に、[1]～[9]のいずれかに記載の化合物又はその塩の有効量を投与することを含む、方法。

[0172] [31] 疼痛を治療するための、[15]に記載の医薬組成物。

[32] 下部尿路障害を治療するための、[1]～[9]のいずれかに記載の化合物又はその塩。

[0173] [33] 下部尿路障害治療剤を製造するための、[1]～[9]のいずれかに記載の化合物又はその塩の使用。

[34] 下部尿路障害を治療するための方法であって、それを必要とする対象に、[1]～[9]のいずれかに記載の化合物又はその塩の有効量を投与することを含む、方法。

[35] 下部尿路障害を治療するための、[15]に記載の医薬組成物。

実施例

[0174] 以下、実施例を挙げて本発明の実施形態を更に具体的に説明するが、本開示はこれらによって何ら限定されるものではない。本発明の実施形態は実施例により十分に説明されているが、当業者により種々の変更や修飾が可能であろうことは理解される。したがって、そのような変更や修飾が本開示の範囲を逸脱するものでない限り、それらは本開示に包含される。

[0175] 実施例で用いた各種試薬は、特に記載の無い限り市販品を使用した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーには、和光純薬製 Wakosil C-300（登録商標）、Wakogel C-300（登録商標）、バイオタージ製 SNAP-ULTRA（登録商標）Silica プレパックドカラム、又は塩基性シリカゲルカバイオタージ製 KP-NH（登録商標）プレパックドカラムを用いた。NMR スペクトルは、AL400（400MHz；日本電子（JEOL））、Mercury400（400MHz；アジレント・テクノロジー）、400MHz Bruker AVANCE NEO 400 NMR Spectrometer（400MHz；BURKER）又は 500MHz Bruker AVANCE III HD NMR Spectrometer（500MHz；BURKER）型スペクトロメータを使用し、重溶媒中にテトラメチルシランを含む場合は内部基準としてテトラメチルシランを用い、それ以外の場合には内部基準として NM

R 溶媒を用いて測定し、全 δ 値を ppm で示した。マイクロウェーブ反応は、Biotage 製 Initiator を用いて行った。

[0176] また、LCMS スペクトルは Waters 製 ACQUITY SQD (四重極型) を用いて下記条件にて測定した。

カラム: Waters 製 ACQUITY UPLC (登録商標) BEH C18, 2.1 × 50 mm, 1.7 μ m

MS 検出: ESI positive

UV 検出: 254 及び 280 nm

カラム流速: 0.5 mL/min

移動相: 水/アセトニトリル (0.1% ギ酸)

インジェクション量: 1 μ L

グラジエント (table 1)

Time (min)	Water	Acetonitrile
0	50	50
0.1	50	50
1.1	2	98
3.0	STOP	

[0177] また、逆相分取 HPLC 精製は GILSON 社製分取システムを用いて下記条件にて実施した。

カラム: Waters 製 Xselect CSH Prep C18 5 μ m OBD (19 × 50 mm) + (19 × 100 mm)

UV 検出: 254 nm

カラム流速: 1.8 mL/min

移動相: 水/アセトニトリル (0.1% ギ酸) インジェクション量: 0.1 – 0.5 mL

[0178] 略号の意味を以下に示す。

[0179] s : シングレット

d : ダブルレット

t : トリプレット

q : カルテット

m : マルチプレット

b r : ブロード

DMSO : ジメチルスルホキシド

[0180] 化合物1から化合物8は、例えば、化合物1～5は国際公開WO 99/08987号公報化合物6は国際公開WO 2017/125087号公報、化合物7及び8はTetrahedron (1998), 54(27), 7735-7748に記載の製造方法に基づき合成することもできるし、下記に示した方法で合成することもできる。化合物4は3-(15-ヒドロキシペンタデシル)-2, 4, 4-トリメチルシクロヘキサ-2-エン-1-オンであり、一般式(1)におけるR₁が-CH₂OHである点が本開示の一般式(1)の化合物と異なる。

[0181] 3-(12-ヒドロキシドデシル)-2, 4, 4-トリメチルシクロヘキサ-2-エン-1-オン(化合物1)の合成

12-ブロモドデカン-1-オール10.6gのクロロホルム100mL溶液にピリジニウム p-トルエンスルホネート1.01gと3, 4-ジヒドロ-2H-ピラン5.5mLのクロロホルム10mL溶液を加えて室温にて1時間攪拌した。氷冷下、反応溶液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加えてクロロホルムにて抽出し、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別したのち、減圧留去して残渣を得た。

[0182] リチウム金属694mgにテトラヒドロフラン40mLを加え、37℃に加温した。上記で得られた残渣と3-イソブトキシ-2, 6, 6-トリメチルシクロヘキサ-2-エン-1-オン4.20gのテトラヒドロフラン溶液30mLを滴下し、50℃にて2時間攪拌した。反応溶液を氷冷したのち、水20mLを加えて室温にて2時間攪拌した。セライトで不溶物を濾別したのち、酢酸エチルにて抽出し、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別したのち、減圧留去して得られた残渣をメタノ

ール40 mLとテトラヒドロフラン20 mLに溶解し、p-トルエンスルホン酸 1水和物380 mgを加えて室温にて2時間攪拌した。氷冷下、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて、減圧下溶媒留去したのち、酢酸エチルにて抽出し、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別したのち、減圧留去して得られた残渣をシルカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル/ヘキサン）で精製し、標題化合物4.76 gを得た。

[0183] 物性値： m/z $[M+H]^+$ 324.8 $[M+Na]^+$ 345.2
NMR ($CDCl_3$) δ ppm 1.15 (s, 6H), 1.20–1.65 (m, 21H), 1.76 (s, 3H), 1.80 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 2.12–2.25 (m, 2H), 2.37–2.52 (m, 2H), 3.58–3.70 (m, 2H).

[0184] 3-(13-ヒドロキシトリデシル)-2,4,4-トリメチルシクロヘキサ-2-エン-1-オン（化合物2）の合成

13-ブromotridecan-1-ol 5.59 gのクロロホルム60 mL溶液にピリジニウム p-トルエンスルホネート502 mgと3,4-ジヒドロ-2H-ピラン2.7 mLのクロロホルム5 mL溶液を加えて室温にて1時間攪拌した。氷冷下、反応溶液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加えてクロロホルムにて抽出し、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別したのち、減圧留去して残渣を得た。

[0185] リチウム金属347 mgにテトラヒドロフラン20 mLを加え、32℃に加温した。上記で得られた残渣と3-イソブトキシ-2,6,6-トリメチルシクロヘキサ-2-エン-1-オン2.10 gのテトラヒドロフラン溶液15 mLを滴下し、70℃にて2時間攪拌した。反応溶液を氷冷したのち、水10 mLを加えて室温にて1時間攪拌した。セライトで不溶物を濾別したのち、酢酸エチルにて抽出し、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別したのち、減圧留去して得られた残渣をメタ

ノール 20 mL とテトラヒドロフラン 10 mL に溶解し、p-トルエンスルホン酸 1 水和物 190 mg を加えて室温にて 2 時間攪拌した。氷冷下、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて、減圧下溶媒留去したのち、酢酸エチルにて抽出し、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別したのち、減圧留去して得られた残渣をシルカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製し、標題化合物 2.57 g を得た。

[0186] 物性値： m/z $[M+H]^+$ 338.8 $[M+Na]^+$ 359.3
NMR (CDCl₃) δ ppm 1.15 (s, 6H), 1.20–1.65 (m, 23H), 1.76 (s, 3H), 1.80 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 2.10–2.23 (m, 2H), 2.40–2.52 (m, 2H), 3.55–3.73 (m, 2H).

[0187] 3-(14-ヒドロキシテトラデシル)-2,4,4-トリメチルシクロヘキサ-2-エン-1-オン（化合物 3）の合成

14-ブロモテトラデカン-1-オール 5.87 g のクロロホルム 60 mL 溶液にピリジニウム p-トルエンスルホネート 502 mg と 3,4-ジヒドロ-2H-ピラン 2.7 mL のクロロホルム 5 mL 溶液を加えて室温にて 2 時間攪拌した。氷冷下、反応溶液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加えてクロロホルムにて抽出し、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別したのち、減圧留去して残渣を得た。

[0188] リチウム金属 347 mg にテトラヒドロフラン 20 mL を加え、32℃に加熱した。上記で得られた残渣と 3-イソブトキシ-2,6,6-トリメチルシクロヘキサ-2-エン-1-オン 2.10 g のテトラヒドロフラン溶液 15 mL を滴下し、80℃にて 2 時間攪拌した。反応溶液を氷冷したのち、水 10 mL を加えて室温にて 1 時間攪拌した。セライトで不溶物を濾別したのち、酢酸エチルにて抽出し、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別したのち、減圧留去して得られた残渣をメタノ

ール20 mLとテトラヒドロフラン10 mLに溶解し、p-トルエンスルホン酸 1水和物190 mgを加えて室温にて2時間攪拌した。氷冷下、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて、減圧下溶媒留去したのち、酢酸エチルにて抽出し、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別したのち、減圧留去して得られた残渣をシルカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル/ヘキサン）で精製し、標題化合物2.98 gを得た。

[0189] 物性値： m/z $[M+H]^+$ 352.7 $[M+Na]^+$ 373.3
NMR (CDCl₃) δ ppm 1.15 (s, 6H), 1.20–1.65 (m, 25H), 1.76 (s, 3H), 1.80 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.10–2.23 (m, 2H), 2.38–2.52 (m, 2H), 3.58–3.72 (m, 2H).

[0190] 3-(16-ヒドロキシヘキサデシル)-2,4,4-トリメチルシクロヘキサ-2-エン-1-オン（化合物5）の合成

16-ブロモヘキサデカン-1-オール6.42 gのクロロホルム60 mL溶液にピリジニウム p-トルエンスルホネート502 mgと3,4-ジヒドロ-2H-ピラン2.74 mLのクロロホルム5 mL溶液を加えて室温にて3時間攪拌した。氷冷下、反応溶液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加えてクロロホルムにて抽出し、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別したのち、減圧留去して残渣を得た。

[0191] リチウム金属347 mgにテトラヒドロフラン20 mLを加え、32℃に加温した。上記で得られた残渣と3-イソブトキシ-2,6,6-トリメチルシクロヘキサ-2-エン-1-オン2.10 gのテトラヒドロフラン溶液15 mLを滴下し、50℃にて3時間攪拌した。反応溶液を氷冷したのち、水10 mLを加えて室温にて1時間攪拌した。セライトで不溶物を濾別したのち、酢酸エチルにて抽出し、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別したのち、減圧留去して得られた残渣をメタノ

ール20 mLとテトラヒドロフラン10 mLに溶解し、p-トルエンスルホン酸 1水和物190 mgを加えて室温にて5時間攪拌した。氷冷下、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて、減圧下溶媒留去したのち、酢酸エチルにて抽出し、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別したのち、減圧留去して得られた残渣をシルカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル/ヘキサン）で精製し、標題化合物3.02 gを得た。

[0192] 物性値：m/z [M+H]⁺ 379.6 [M+Na]⁺ 401.4
NMR (CDCl₃) δ ppm 1.15 (s, 6H), 1.20–1.65 (m, 29H), 1.75 (s, 3H), 1.73–1.85 (m, 2H), 2.10–2.23 (m, 2H), 2.40–2.53 (m, 2H), 3.55–3.70 (m, 2H).

[0193] 2, 4, 4-トリメチル-3-(15-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)ペンタデシル)シクロヘキサ-2-エン-1-オン(化合物6)の合成

3-(15-ヒドロキシペンタデシル)-2, 4, 4-トリメチルシクロヘキサ-2-エン-1-オン(化合物4、大鵬薬品工業株式会社)729 mgの塩化メチレン7 mL溶液にピリジニウム p-トルエンスルホネート50 mg、3, 4-ジヒドロ-2H-ピラン0.27 mLを加え、3時間攪拌した。氷冷下、反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて酢酸エチルにて抽出し、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別したのち、減圧留去して得られた残渣をシルカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル/ヘキサン）で精製し、標題化合物811 mgを得た。

[0194] 物性値：m/z [M+H]⁺ 449.5
NMR (CDCl₃) δ ppm 1.17 (s, 6H), 1.20–1.90 (m, 37H), 2.10–2.25 (m, 2H),

2.45–2.52 (m, 2H), 3.35–3.45 (m, 1H), 3.48–3.60 (m, 1H), 3.70–3.82 (m, 1H), 3.85–3.98 (m, 1H), 4.57–4.63 (m, 1H).

[0195] 3-(15-ヒドロキシペンタデシル)-2-メチルシクロヘキサ-2-エン-1-オン (化合物7) の合成

15-ブromoペンタデカン-1-オール 3.07 g のクロロホルム 30 mL 溶液にピリジニウム p-トルエンスルホネート 251 mg と 3,4-ジヒドロ-2H-ピラン 1.4 mL のクロロホルム 5 mL 溶液を加えて室温にて3時間攪拌した。氷冷下、反応溶液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加えてクロロホルムにて抽出し、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別したのち、減圧留去して残渣 (4.1 g) を得た。得られた残渣 1.17 g と 3-イソブトキシ-2-メチルシクロヘキサ-2-エン-1-オン 273 mg のテトラヒドロフラン溶液 8 mL にリチウム金属 95 mg を加え、70℃にて4時間攪拌した。反応溶液を氷冷したのち、水を加えて室温にて0.5時間攪拌し、酢酸エチルにて抽出し、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別したのち、減圧留去して得られた残渣をメタノール 2 mL とテトラヒドロフラン 4 mL に溶解し、p-トルエンスルホン酸 1水和物 29 mg を加えて室温にて4時間攪拌した。反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて、酢酸エチルにて抽出し、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別したのち、減圧留去して得られた残渣をシルカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、標題化合物 244 mg を得た。

[0196] 物性値: m/z $[M+H]^+$ 337.2

NMR (CDCl₃) δ ppm 1.20–1.83 (m, 32H), 1.88–2.02 (m, 2H), 2.23–2.50 (m, 2H), 3.57–3.72 (m, 2H).

[0197] 3-(15-ヒドロキシペンタデシル)-4,4-ジメチルシクロヘキサ-2-エン-1-オン(化合物8)の合成

15-ブロモペンタデカン-1-オール3.07gのクロロホルム30mL溶液にピリジニウム p-トルエンスルホネート251mgと3,4-ジヒドロ-2H-ピラン1.4mLのクロロホルム5mL溶液を加えて室温にて3時間攪拌した。氷冷下、反応溶液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加えてクロロホルムにて抽出し、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別したのち、減圧留去して残渣(4.1g)を得た。得られた残渣1.17gと3-イソブトキシー-6,6-ジメチルシクロヘキサ-2-エン-1-オン294mgのテトラヒドロフラン溶液8mLにリチウム金属95mgを加え、70℃にて2時間攪拌した。反応溶液を氷冷したのち、水を加えて室温にて0.5時間攪拌し、酢酸エチルにて抽出し、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別したのち、減圧留去して得られた残渣をメタノール2mLとテトラヒドロフラン4mLに溶解し、p-トルエンスルホン酸 1水和物29mgを加えて室温にて4時間攪拌した。反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて、酢酸エチルにて抽出し、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別したのち、減圧留去して得られた残渣をシルカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、標題化合物366mgを得た。

[0198] 物性値: m/z $[M+H]^+$ 351.5

NMR ($CDCl_3$) δ ppm 1.18 (s, 6H), 1.20-1.63 (m, 27H), 1.86 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.15-2.28 (m, 2H), 2.43-2.50 (m, 2H), 3.57-3.72 (m, 2H), 5.81 (s, 1H).

[0199] 中間体1: 15-(2,6,6-トリメチル-3-オキソシクロヘキサ-1-エン-1-イル)ペンタデカナールの合成

塩化オキザリル 1. 1 mL の塩化メチレン 30 mL 溶液に -70°C でジメチルスルホキシド 2. 0 mL を加えて 15 分間攪拌した後、3- (15-ヒドロキシペンタデシル) -2, 4, 4-トリメチルシクロヘキサ-2-エン-1-オン (化合物 4、大鵬薬品工業株式会社) 3. 79 g の塩化メチレン 10 mL 溶液を 10 分間かけて滴下した。ドライアイス-アセトンバスをはずして 20 分かけて内温 -30°C まで昇温した後、再度 -70°C まで冷却してトリエチルアミン 7. 0 mL を加えた後、室温下 2 時間攪拌した。氷冷下、反応溶液に飽和食塩水を加えて酢酸エチルと n-ヘキサンとの混合溶媒にて抽出し、1 mol/L 塩酸水、飽和重曹水、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別したのち、減圧留去して得られた残渣をシルカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、標題化合物 3. 04 g を得た。

[0200] 物性値: m/z $[\text{M}+\text{H}]^{+}$ 363. 9

NMR (CDCl_3) δ ppm 1. 15 (s, 6H), 1. 24-1. 51 (m, 22H), 1. 53-1. 65 (m, 2H), 1. 75 (s, 3H), 1. 73-1. 88 (m, 2H), 2. 15-2. 24 (m, 2H), 2. 38-2. 53 (m, 4H), 9. 76 (t, $J = 2. 0 \text{ Hz}$, 1H).

[0201] 中間体 2: 15- (2, 6, 6-トリメチル-3-オキソシクロヘキサ-1-エン-1-イル) ペンタデカノイックアシッドの合成

中間体 1 である 15- (2, 6, 6-トリメチル-3-オキソシクロヘキサ-1-エン-1-イル) ペンタデカナール 1. 81 g の *tert*-ブチルアルコール 6 mL と水 2 mL の混合溶液に氷冷下 2-メチル-2-ブテン 4 mL、リン酸 2 水素カリウム 1. 02 g を加えた。反応溶液に 79% 亜硫酸ナトリウム 1. 71 g の水 5 mL 溶液を滴下し、室温にて 1 時間攪拌した。氷冷下、反応溶液に 1 mol/L 塩酸水を加えて酢酸エチルにて抽出し、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別したのち、減圧留去して得られた残渣をシルカゲルカラムクロマトグラフィー

ー（メタノール／クロロホルム）で精製し、標題化合物 1.69 g を得た。

[0202] 物性値： m/z $[M+H]^+$ 379.8

NMR (CDCl₃) δ ppm 1.15 (s, 6H), 1.20–1.45 (m, 22H), 1.55–1.65 (m, 2H), 1.76 (s, 3H), 1.75–1.85 (m, 2H), 2.13–2.26 (m, 2H), 2.35 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.46 (t, J = 6.8 Hz, 2H).

[0203] 中間体 3：4-ニトロフェニル（15-（2,6,6-トリメチル-3-オキシシクロヘキサ-1-エン-1-イル）ペンタデシル）カーボネートの合成

3-（15-ヒドロキシペンタデシル）-2,4,4-トリメチルシクロヘキサ-2-エン-1-オン（化合物 4、大鵬薬品工業株式会社）729 mg の塩化メチレン 10 mL 溶液に氷冷下トリエチルアミン 0.43 mL とクロロ蟻酸 4-ニトロフェニル 443 mg を加えて氷冷下 1 時間、室温下 5 時間攪拌した。氷冷下、反応溶液に水を加えて酢酸エチルにて抽出し、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別したのち、減圧留去して得られた残渣をシルカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製し、標題化合物 1.03 g を得た。

[0204] 物性値： m/z $[M+H]^+$ 530.6

NMR (CDCl₃) δ ppm 1.15 (s, 6H), 1.25–1.56 (m, 24H), 1.75 (s, 3H), 1.70–1.90 (m, 4H), 2.10–2.25 (m, 2H), 2.45 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 4.29 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 9.3 Hz, 2H), 8.29 (d, J = 9.3 Hz, 2H).

[0205] 中間体 4：15-メトキシペンタデカン-1-オール合成

15-ブロモペンタデカン-1-オール 3.07 g のクロロホルム 30 mL

L 溶液にピリジニウム p-トルエンスルホネート 251 mg と 3, 4-ジヒドロ-2H-ピラン 1.35 mL を加えて室温にて 2 時間攪拌した。氷冷下、反応溶液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加えてクロロホルムにて抽出し、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別したのち、減圧留去して得られた残渣をテトラヒドロフラン 40 mL に溶解し、ナトリウムメトキシド (5 M メタノール溶液) 10 mL とヨウ化ナトリウム 250 mg を加えて 70°C で 2 時間攪拌した。減圧留去して得られた残渣に氷冷下飽和塩化アンモニウム溶液を加えて酢酸エチルにて抽出し、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別したのち、減圧留去して得られた残渣にメタノール 10 mL とテトラヒドロフラン 5 mL を加えて溶解し、p-トルエンスルホン酸一水和物 95 mg を加えて室温にて 3 時間攪拌した。氷冷下、反応溶液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて、減圧留去して得られた残渣を酢酸エチルにて抽出し、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別したのち、減圧留去して得られた残渣をシルカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、標題化合物 2.15 g を得た。

[0206] 中間体 5 : 1-ブロモ-15-メトキシペンタデカンの合成

中間体 4 である 15-メトキシペンタデカン-1-オール 2.07 g の塩化メチレン 25 mL 溶液に氷冷下四臭化炭素 2.92 g とトリフェニルホスフィン 2.52 g を加えて 1 時間攪拌した。反応溶液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて酢酸エチルにて抽出し、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別したのち、減圧留去して得られた残渣をシルカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/ヘキサン) で精製し、標題化合物 2.28 g を得た。

[0207] 物性値 :

NMR (CDCl₃) δ ppm 1.18–1.58 (m, 24 H),
 , 1.78–1.95 (m, 2 H), 3.33 (s, 3 H),
 3.36 (t, J = 6.8 Hz, 2 H), 3.41 (t

, $J = 6.8 \text{ Hz}$, 2H).

[0208] 中間体6：6，6－ジメチル－4，6，7，8－テトラヒドロ－5H－ベンゾ[d][1，3]ジオキシー5－ノンの合成

4，6，7，8－テトラヒドロ－5H－ベンゾ[d][1，3]ジオキシー5－ノン1.25 gのテトラヒドロフラン40 mL溶液に -78°C にてリチウムヘキサメチルジシラザミド（1.3 Mテトラヒドロフラン溶液）14.37 mLを加え20分間攪拌した。反応溶液にヨウ化メチル1.45 mLを加えて同温にて80分間、 -45°C にて80分間攪拌した。反応溶液を -78°C に冷却してリチウムヘキサメチルジシラザミド（1.3 Mテトラヒドロフラン溶液）3.80 mLとヨウ化メチル0.28 mLを加えて -45°C にて1時間攪拌した。反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて酢酸エチルにて抽出し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別したのち、減圧留去して得られた残渣をシルカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘプタン）で精製し、標題化合物173.1 mgを得た。

[0209] 中間体7：2－（ヒドロキシメチル）－3－（15－メトキシペンタデシル）－4，4－ジメチルシクロヘキサ－2－エン－1－オンの合成

中間体6である6，6－ジメチル－4，6，7，8－テトラヒドロ－5H－ベンゾ[d][1，3]ジオキシー5－ノン0.20 gと中間体5で得られた1－ブromo－15－メトキシペンタデカン0.42 gのテトラヒドロフラン8.0 mL溶液にリチウム金属0.11 gを加えて 70°C にて85分間攪拌した。反応溶液を氷冷したのち、0.5 M塩酸水32 mLを加えて室温にて30分間攪拌した。酢酸エチルにて抽出し、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別したのち、減圧留去して得られた残渣をシルカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘプタン）で精製し、標題化合物276 mgを得た。

[0210] 物性値： m/z $[\text{M}+\text{H}]^{+}$ 395.4

NMR (CDCl_3) δ ppm 1.21 (s, 6H), 1.22－

1.67 (m, 2H), 1.80–1.93 (m, 2H),
2.20–2.34 (m, 2H), 2.45–2.55 (m, 2H),
3.03 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 3.35
(s, 3H), 3.39 (t, J = 6.6 Hz, 2H),
4.32 (d, J = 7.0 Hz, 2H).

[0211] 中間体8：6-イソブトキシスピロ[2, 5]オクター5-エン-4-オンの合成

スピロ[2, 5]オクタン-4, 6-ジオン0.50gのシクロヘキサン6.5mL溶液に、イソブタノール0.54gとp-トルエンスルホン酸-水和物31mgを加えて70℃にて6時間攪拌した。反応溶液にモレキュラーシーブス4A1.0gを加え、16時間加熱攪拌した。室温まで放冷したのち、酢酸エチルで不溶物を濾別して飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別したのち、減圧留去して得られた残渣をシルカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル/ヘプタン）で精製し、標題化合物0.51gを得た。

[0212] 中間体9：5-メチルスピロ[2, 5]オクタン-4, 6-ジオンの合成

スピロ[2, 5]オクタン-4, 6-ジオン1.0gと水酸化カリウム2.0gをメタノール10mL、水20mLに溶解して70℃に加温し、ヨウ化メチル2mLを40分毎に4回加えて攪拌した。室温まで冷却して減圧留去して得られた残渣に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて塩化メチレンで抽出し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別したのち、減圧留去して得られた残渣をシルカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル/ヘプタン）で精製し、標題化合物0.3gを得た。

[0213] 中間体10：6-イソブトキシ-5-メチルスピロ[2, 5]オクター5-エン-4-オンの合成

中間体9である5-メチルスピロ[2, 5]オクタン-4, 6-ジオン200mgをトルエンに溶解し、イソブタノール2.0当量とp-トルエン

ルホン酸一水和物 0.043 当量を加えて 70℃にて 1 日間撹拌した。反応溶液にモレキュラーシーブス 4A400 mg を加え、120℃で 1 日間撹拌した。室温まで放冷したのち、酢酸エチルで不溶物を濾別して飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別したのち、減圧留去して得られた残渣をシルカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘプタン）で精製し、標題化合物 73.8 mg を得た。

[0214] 中間体 11：3-イソブトキシ-2,4,5-トリメチルシクロペンター-2-エン-1-オンの合成

3-イソブトキシ-2-メチルシクロペンター-2-エン-1-オン 1.00 g のテトラヒドロフラン 50 mL 溶液に -78℃にてリチウムヘキサメチルジシラザミド（1.3 M テトラヒドロフラン溶液）9.60 mL を加え 10 分間撹拌した。反応溶液にヨウ化メチル 0.78 mL を加えて同温にて 10 分間、-45℃にて 3 時間撹拌した。反応溶液を -78℃に冷却してリチウムヘキサメチルジシラザミド（1.3 M テトラヒドロフラン溶液）1.20 mL とヨウ化メチル 0.10 mL を加えて同温にて 40 分間、-45℃にて 1 時間撹拌した。氷冷下、反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて酢酸エチルにて抽出し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別したのち、減圧留去して得られた残渣をシルカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘプタン）で精製し、標題化合物 419 mg を得た。

[0215] 中間体 12：メチル 15-(2,6,6-トリメチル-3-オキソシクロヘキサ-1-エン-1-イル)ペンタデカノエートの合成

中間体 2 である 15-(2,6,6-トリメチル-3-オキソシクロヘキサ-1-エン-1-イル)ペンタデカノイックアシッド 379 mg のアセトニトリル 5 mL、N,N-ジメチルホルムアミド 1 mL 溶液に 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 1 水和物 168 mg、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 230 mg、メタノール 0.4 mL を加え、室温にて 1 時間撹拌した。反応溶液にトリエチルアミン 0.21

mL 溶液を加え、室温にて 16 時間攪拌した。氷冷下、反応溶液に炭酸水素ナトリウム溶液を加えて、酢酸エチルにて抽出し、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別したのち、減圧留去して、標題化合物を 386 mg 得た。

[0216] 中間体 13 : メチル 15-3-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-2,6,6-トリメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル)ペンタデカノエートの合成

中間体 12 であるメチル 15-(2,6,6-トリメチル-3-オキシシクロヘキサ-1-エン-1-イル)ペンタデカノエート 118 mg のテトラヒドロフラン 2 mL、メタノール 1 mL 溶液に氷冷下水素化ホウ素ナトリウム 34 mg を加えて 2 時間攪拌した。反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて、酢酸エチルにて抽出し、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別したのち、減圧留去して得られた残留物を塩化メチレン 3 mL に溶解し、トリエチルアミン 126 μ L、tert-ブチルジメチルクロロシラン 90 mg、4-ジメチルアミノピリジン 7 mg を加えて、室温にて 2 時間攪拌した。反応液に水を加えて酢酸エチルにて抽出し、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別したのち、減圧留去して得られた残渣をシルカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、標題化合物 116 mg を得た。

[0217] 中間体 14 : 16-3-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-2,6,6-トリメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル)-2-メチルメチルヘキサデカ-2-ノールの合成

中間体 13 であるメチル 15-3-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-2,6,6-トリメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル)ペンタデカノエート 108 mg のテトラヒドロフラン 2 mL 溶液に氷冷下 0.96 mol/L メチルマグネシウムブロミドのテトラヒドロフラン溶液 2.2 mL を加えて 1 時間攪拌した。反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶

液を加えて、酢酸エチルにて抽出し、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別したのち、減圧留去して得られた残渣をシルカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル/ヘキサン）で精製し、標題化合物 89 mg を得た。

[0218] 中間体 15 : *tert*-ブチル（（3-（15-メトキシ-15-メチルヘキサデシル）-2, 4, 4-トリメチルシクロヘキサ-2-エン-1-イル）オキシ）ジメチルシランの合成

中間体 14 である 16-3-（（*tert*-ブチルジメチルシリル）オキシ）-2, 6, 6-トリメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル）-2-メチルメチルヘキサデカ-2-ノール 509 mg のテトラヒドロフラン 10 mL 溶液に氷冷下 55% 水素化ナトリウム 130 mg を加え室温にて 1 時間攪拌した。反応溶液にヨウ化エメチル 125 μ L を加えて室温下 2 日間攪拌した。氷冷下、反応溶液に飽和塩化アンモニウム溶液を加えて酢酸エチルにて抽出し、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別したのち、減圧留去して得られた残渣をシルカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム/ヘキサン）で精製し、標題化合物 435 mg を得た。

[0219] 中間体 16 : 3-（15-ブロモペンタデシル）-2, 4, 4-トリメチルシクロヘキサ-2-エン-1-オンの合成

3-（15-ヒドロキシペンタデシル）-2, 4, 4-トリメチルシクロヘキサ-2-エン-1-オン（化合物 4、大鵬薬品工業株式会社）3.64 g の塩化メチレン 40 mL 溶液に氷冷下四臭化炭素 3.65 g とトリフェニルホスフィン 3.15 g を加えて 3 時間攪拌した。反応溶液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて酢酸エチルにて抽出し、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別したのち、減圧留去して得られた残渣にジエチルエーテル：ヘキサン（1：1）の混合溶液を加えて不溶物を濾別したのち、減圧留去して得られた残渣をシルカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル/クロロホルム）で精製し、標題化合物 4.18 g を

得た。

[0220] 物性値: m/z $[M+H]^+$ 427.1, 429.2

NMR (CDCl₃) δ ppm 1.15 (s, 6H), 1.20–1.52 (m, 24H), 1.76 (s, 3H), 1.70–1.85 (m, 4H), 2.10–2.23 (m, 2H), 2.38–2.51 (m, 2H), 3.41 (t, J = 6.9 Hz, 2H).

[0221] 中間体 17: 3-イソブトキシ-2, 5, 5-トリメチルシクロペンター-2-エン-1-オンの合成

リチウムジイソプロピルアミド (1 M ヘキサン・テトラヒドロフラン溶液) 120 mL をテトラヒドロフラン 400 mL に加え、ドライアイス-アセトンバスにて 3-イソブトキシ-2-メチルシクロペンター-2-エン-1-オン 20.0 g のテトラヒドロフラン 100 mL 溶液を加え、さらにヨウ化メチル 0.78 mL を加え 10 分間攪拌した。反応溶液にヨウ化メチル 7.36 mL を加えて 20℃ まで昇温して 10 分間攪拌した。反応溶液をドライアイス-アセトンバスで冷却してリチウムジイソプロピルアミド (1 M ヘキサン・テトラヒドロフラン溶液) 120 mL とヨウ化メチル 7.36 mL を加えて 15℃ まで昇温して 15 分間攪拌した。氷冷下、反応溶液に水を加えてジイソプロピルエーテルにて抽出し、10% 食塩水、飽和食塩水で洗浄して無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別したのち、減圧留去して得られた残渣をシルカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘプタン) で精製し、標題化合物 14.6 g を得た。

[0222] 物性値: m/z $[M+H]^+$ 197.2

NMR (CDCl₃) δ ppm 1.01 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 1.15 (s, 6H), 1.64 (t, J = 1.8 Hz, 3H), 1.95–2.15 (m, 1H), 2.48 (q, J = 1.8 Hz, 2H), 3.89 (d, J = 6.8 Hz, 2H).

[0223] 中間体 18 : 3-(12-ヒドロキシドデシル)-2, 4, 4-トリメチルシクロペンター-2-エン-1-オンの合成

12-ブロモドデカン-1-オール 3.81 g のクロロホルム 39.6 mL 溶液にピリジニウム p-トルエンスルホネート 361 mg と 3, 4-ジヒドロ-2H-ピラン 1.97 mL を加えて室温にて 1 時間攪拌したのち、p-トルエンスルホネート 180 mg と 3, 4-ジヒドロ-2H-ピラン 985 μ L を加えて室温にて 30 分間攪拌した。氷冷下、反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えてクロロホルムにて抽出し、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別したのち、減圧留去して残渣を得た。

リチウム金属 249 mg にテトラヒドロフラン 10.8 mL を加え、40 °C に加温した。上記で得られた残渣と中間体 17 である 3-イソブトキシ-2, 5, 5-トリメチルシクロペンター-2-エン-1-オン 1.41 g のテトラヒドロフラン溶液 10.8 mL を滴下し、50 °C にて 2 時間攪拌した。反応溶液を氷冷したのち、水 7 mL を加えて室温にて 30 分間攪拌した。セライトで不溶物を濾別したのち、酢酸エチルにて抽出し、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別したのち、減圧留去して得られた残渣をメタノール 14.4 mL とテトラヒドロフラン 10.8 mL に溶解し、p-トルエンスルホン酸 1 水和物 137 mg を加えて室温にて 49 分間攪拌した。氷冷下、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて、減圧下溶媒留去したのち、酢酸エチルにて抽出し、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別したのち、減圧留去して得られた残渣をシルカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル/ヘプタン）で精製し、標題化合物 1.88 g を得た。

[0224] 物性値 : m/z $[M+H]^+$ 309.4

NMR ($CDCl_3$) δ ppm 1.20 (s, 6H), 1.23-1.75 (m, 21H), 1.70 (s, 3H), 2.28 (s, 2H), 2.20-2.40 (m, 2H), 3.66 (

$t, J = 6.6 \text{ Hz}, 2\text{H})$.

[0225] 中間体 19 : 3-(14-ヒドロキシテトラデシル)-2,4,4-トリメチルシクロペンター-2-エン-1-オンの合成

14-ブロモテトラデカン-1-オール 1.99 g のクロロホルム 20.8 mL 溶液にピリジニウム p-トルエンスルホネート 171 mg と 3,4-ジヒドロ-2H-ピラン 931 μL を加えて室温にて 45 分間攪拌したのち、p-トルエンスルホネート 85 mg と 3,4-ジヒドロ-2H-ピラン 466 μL を加えて室温にて 30 分間攪拌した。氷冷下、反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えてクロロホルムにて抽出し、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別したのち、減圧留去して残渣を得た。

リチウム金属 131 mg にテトラヒドロフラン 5.66 mL を加え、40℃に加熱した。上記で得られた残渣と中間体 17 である 3-イソブトキシ-2,5,5-トリメチルシクロペンター-2-エン-1-オン 740 mg のテトラヒドロフラン溶液 5.66 mL を滴下し、50℃にて 2 時間攪拌した。反応溶液を氷冷したのち、水 3.7 mL を加えて室温にて攪拌した。セライトで不溶物を濾別したのち、酢酸エチルにて抽出し、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別したのち、減圧留去して得られた残渣をメタノール 7.55 mL とテトラヒドロフラン 3.77 mL に溶解し、p-トルエンスルホン酸 1 水和物 72 mg を加えて室温にて 1 時間攪拌した。氷冷下、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて、減圧下溶媒留去したのち、酢酸エチルにて抽出し、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別したのち、減圧留去して得られた残渣をシルカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル/ヘプタン）で精製し、標題化合物 832 mg を得た。

[0226] 物性値 : m/z $[M+H]^+$ 337.5

NMR (CDCl_3) δ ppm 1.21 (s, 6H), 1.23-1.65 (m, 25H), 1.70 (s, 3H), 2.28

(s, 2H), 2.20–2.40 (m, 2H), 3.60–3.70 (m, 2H).

[0227] 中間体 20 : 3-(15-ヒドロキシペンタデシル)-2,4,4-トリメチルシクロペンター-2-エン-1-オンの合成

15-ブロモペンタデカン-1-オール 4.42 g のクロロホルム 39.6 mL 溶液にピリジニウム p-トルエンスルホネート 361 mg と 3,4-ジヒドロ-2H-ピラン 1.97 mL を加えて室温にて 45 分間攪拌したのち、p-トルエンスルホネート 180 mg と 3,4-ジヒドロ-2H-ピラン 985 μ L を加えて室温にて 1 時間攪拌した。氷冷下、反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えてクロロホルムにて抽出し、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別したのち、減圧留去して残渣を得た。

リチウム金属 249 mg にテトラヒドロフラン 10.8 mL を加え、40℃ に加温した。上記で得られた残渣と中間体 17 である 3-イソブトキシ-2,5,5-トリメチルシクロペンター-2-エン-1-オン 1.41 g のテトラヒドロフラン溶液 10.8 mL を滴下し、50℃ にて 2 時間攪拌した。反応溶液を氷冷したのち、水 7.19 mL を加えて室温にて攪拌した。セライトで不溶物を濾別したのち、酢酸エチルにて抽出し、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別したのち、減圧留去して得られた残渣をメタノール 14.4 mL とテトラヒドロフラン 7.19 mL に溶解し、p-トルエンスルホン酸 1 水和物 137 mg を加えて室温にて 1 時間攪拌した。氷冷下、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて、減圧下溶媒留去したのち、酢酸エチルにて抽出し、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別したのち、減圧留去して得られた残渣をシルカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル/ヘプタン）で精製し、標題化合物 2.08 g を得た。

[0228] 物性値 : m/z $[M+H]^+$ 351.5

NMR (CDCl₃) δ ppm 1.20 (s, 6H), 1.23–

1.68 (m, 27H), 1.70 (s, 3H), 2.28 (s, 2H), 2.20–2.40 (m, 2H), 3.60–3.70 (m, 2H).

[0229] 中間体 21 : 15-(2, 5, 5-トリメチル-3-オキソシクロペンター
1-エン-1-イル) ペンタデカナールの合成

中間体 20 である 3-(15-ヒドロキシペンタデシル)-2, 4, 4-
トリメチルシクロペンター-2-エン-1-オン 1.00 g の塩化メチレン 7
.98 mL 溶液にジメチルスルホキシド 3.18 mL を加えて氷冷下、トリ
エチルアミン 3.18 mL、ピリジン三酸化硫黄錯体 1.82 g を加えた後
、室温下 30 分間攪拌した。氷冷下、反応溶液に水を加えて酢酸エチルと n
-ヘプタンの混合溶媒にて抽出し、0.1 mol/L 塩酸水、飽和塩化ア
ンモニウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥
した。乾燥剤を濾別したのち、減圧留去して得られた残渣をシルカゲルカラ
ムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘプタン）で精製し、標題化合物 53
0 mg を得た。

[0230] 中間体 22 : 15-(2, 5, 5-トリメチル-3-オキソシクロペンター
1-エン-1-イル) ペンタデカノイックアシッドの合成

中間体 21 である 15-(2, 5, 5-トリメチル-3-オキソシクロペ
ンター-1-エン-1-イル) ペンタデカナール 530 mg の tert-ブチ
ルアルコール 1.83 mL と水 0.609 mL の混合溶液に氷冷下 2-メチ
ル-2-ブテン 1.22 mL、リン酸 2 水素カリウム 310 mg を加えた。
反応溶液に 80% 亜塩素酸ナトリウム 515 mg の水 1.52 mL 溶液を滴
下し、室温にて 1 時間攪拌した。氷冷下、反応溶液に 1 mol/L 塩酸水
を加えて酢酸エチルにて抽出し、飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液と飽和食塩水
の混液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を
濾別したのち、減圧留去して得られた残渣をシルカゲルカラムクロマトグラ
フィー（メタノール／クロロホルム）で精製し、標題化合物 505 mg を得
た。

[0231] 物性値 : m/z $[M+H]^+$ 365.5

NMR ($CDCl_3$) δ ppm 1.21 (s, 6H), 1.23–1.55 (m, 22H), 1.58–1.73 (m, 2H), 1.70 (s, 3H), 2.29 (s, 2H), 2.25–2.45 (m, 4H).

[0232] 実施例1 : 3-(12-メトキシドデシル)-2,4,4-トリメチルシクロヘキサ-2-エン-1-オン (化合物11) の合成

3-(12-ヒドロキシドデシル)-2,4,4-トリメチルシクロヘキサ-2-エン-1-オン (化合物1) 161 mg のテトラヒドロフラン 2.0 mL 溶液に氷冷下 *tert*-ブトキシナトリウム 72 mg を加え 30 分間攪拌した。反応溶液にヨウ化メチル 62 μ L を加えて氷冷下 0.5 時間、室温下 2 時間攪拌した。氷冷下、反応溶液に飽和塩化アンモニウム溶液を加えて酢酸エチルにて抽出し、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別したのち、減圧留去して得られた残渣をシルカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、標題化合物 114 mg を得た。

[0233] 実施例2 : 3-(12-エトキシドデシル)-2,4,4-トリメチルシクロヘキサ-2-エン-1-オン (化合物12) の合成

3-(12-ヒドロキシドデシル)-2,4,4-トリメチルシクロヘキサ-2-エン-1-オン (化合物1) 161 mg のテトラヒドロフラン 2.0 mL 溶液に氷冷下 55% 水素化ナトリウム 43 mg を加え 30 分間攪拌した。反応溶液にヨウ化エチル 80 μ L を加えて氷冷下 1 時間、室温下 24 時間攪拌した。氷冷下、反応溶液に飽和塩化アンモニウム溶液を加えて酢酸エチルにて抽出し、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別したのち、減圧留去して得られた残渣をシルカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、標題化合物 57 mg を得た。

[0234] 実施例3 : 3-(12-イソプロポキシドデシル)-2,4,4-トリメチ

ルシクロヘキサ-2-エン-1-オン（化合物13）の合成

3-（12-ヒドロキシドデシル）-2,4,4-トリメチルシクロヘキサ-2-エン-1-オン（化合物1）161mgの2-ヨードプロパン0.57mL溶液に酸化銀232mgを加えて室温下7日間攪拌した。反応溶液をtert-ブチルメチルエーテルで希釈し、セライトで不溶物を濾別したのち、減圧留去して得られた残渣をシルカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製し、標題化合物106mgを得た。

[0235] 実施例4：2,4,4-トリメチル-3-（12-プロポキシドデシル）シクロヘキサ-2-エン-1-オン（化合物14）の合成

3-（12-ヒドロキシドデシル）-2,4,4-トリメチルシクロヘキサ-2-エン-1-オン（化合物1）323mgのテトラヒドロフラン5.0mL溶液に氷冷下55%水素化ナトリウム86mgを加え30日間攪拌した。反応溶液にヨウ化プロピル0.20mLを加えて氷冷下1時間、室温下2日間攪拌した。氷冷下、反応溶液に飽和塩化アンモニウム溶液を加えて酢酸エチルにて抽出し、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別したのち、減圧留去して得られた残渣をシルカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製し、標題化合物102mgを得た。

[0236] 実施例5：3-（12-ブトキシドデシル）-2,4,4-トリメチルシクロヘキサ-2-エン-1-オン（化合物15）の合成

3-（12-ヒドロキシドデシル）-2,4,4-トリメチルシクロヘキサ-2-エン-1-オン（化合物1）323mgのテトラヒドロフラン5.0mL溶液に氷冷下55%水素化ナトリウム86mgを加え30日間攪拌した。反応溶液にヨウ化ブチル0.23mLを加えて氷冷下1時間、室温下2日間攪拌した。氷冷下、反応溶液に飽和塩化アンモニウム溶液を加えて酢酸エチルにて抽出し、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別したのち、減圧留去して得られた残渣をシルカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製し、標題化合物101

mgを得た。

[0237] 実施例6：3-(13-メトキシトリデシル)-2,4,4-トリメチルシクロヘキサ-2-エン-1-オン(化合物16)の合成

3-(13-ヒドロキシトリデシル)-2,4,4-トリメチルシクロヘキサ-2-エン-1-オン(化合物2) 168 mgのテトラヒドロフラン3.0 mL溶液に氷冷下tert-ブトキシナトリウム72 mgを加え30分間攪拌した。反応溶液にヨウ化メチル62 μ Lを加えて氷冷下0.5時間、室温下30時間攪拌した。氷冷下、反応溶液に飽和塩化アンモニウム溶液を加えて酢酸エチルにて抽出し、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別したのち、減圧留去して得られた残渣をシルカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、標題化合物119 mgを得た。

[0238] 実施例7：3-(13-エトキシトリデシル)-2,4,4-トリメチルシクロヘキサ-2-エン-1-オン(化合物17)の合成

3-(13-ヒドロキシトリデシル)-2,4,4-トリメチルシクロヘキサ-2-エン-1-オン(化合物2) 168 mgのテトラヒドロフラン3.0 mL溶液に氷冷下55%水素化ナトリウム43 mgを加え30分間攪拌した。反応溶液にヨウ化エチル80 μ Lを加えて氷冷下1時間、室温下4日間攪拌した。氷冷下、反応溶液に飽和塩化アンモニウム溶液を加えて酢酸エチルにて抽出し、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別したのち、減圧留去して得られた残渣をシルカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、標題化合物72 mgを得た。

[0239] 実施例8：3-(13-イソプロポキシトリデシル)-2,4,4-トリメチルシクロヘキサ-2-エン-1-オン(化合物18)の合成

3-(13-ヒドロキシトリデシル)-2,4,4-トリメチルシクロヘキサ-2-エン-1-オン(化合物2) 161 mgの2-ヨードプロパン0.57 mL溶液に酸化銀232 mgを加えて室温下5日間攪拌した。反応溶

液を *tert*-ブチルメチルエーテルで希釈し、セライトで不溶物を濾別したのち、減圧留去して得られた残渣をシルカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製し、標題化合物 71 mg を得た。

[0240] 実施例 9 : 2, 4, 4-トリメチル-3-(13-プロポキシトリデシル)シクロヘキサ-2-エン-1-オン（化合物 19）の合成

3-(13-ヒドロキシトリデシル)-2, 4, 4-トリメチルシクロヘキサ-2-エン-1-オン（化合物 2）337 mg のテトラヒドロフラン 5.0 mL 溶液に氷冷下 55% 水素化ナトリウム 86 mg を加え 30 分間撹拌した。反応溶液にヨウ化プロピル 0.20 mL を加えて氷冷下 1 時間、室温下 5 日間撹拌した。氷冷下、反応溶液に飽和塩化アンモニウム溶液を加えて酢酸エチルにて抽出し、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別したのち、減圧留去して得られた残渣をシルカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製し、標題化合物 76 mg を得た。

[0241] 実施例 10 : 3-(13-ブトキシトリデシル)-2, 4, 4-トリメチルシクロヘキサ-2-エン-1-オン（化合物 20）の合成

3-(13-ヒドロキシトリデシル)-2, 4, 4-トリメチルシクロヘキサ-2-エン-1-オン（化合物 2）337 mg のテトラヒドロフラン 5.0 mL 溶液に氷冷下 55% 水素化ナトリウム 86 mg を加え 30 分間撹拌した。反応溶液にヨウ化ブチル 0.23 mL を加えて氷冷下 1 時間、室温下 5 日間撹拌した。氷冷下、反応溶液に飽和塩化アンモニウム溶液を加えて酢酸エチルにて抽出し、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別したのち、減圧留去して得られた残渣をシルカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製し、標題化合物 71 mg を得た。

[0242] 実施例 11 : 3-(14-メトキシテトラデシル)-2, 4, 4-トリメチルシクロヘキサ-2-エン-1-オン（化合物 21）の合成

3-(14-ヒドロキシテトラデシル)-2, 4, 4-トリメチルシクロ

ヘキサ-2-エン-1-オン（化合物3）175 mgのテトラヒドロフラン3.0 mL溶液に氷冷下tert-ブトキシナトリウム72 mgを加え30分間攪拌した。反応溶液にヨウ化メチル62 μ Lを加えて氷冷下0.5時間、室温下24時間攪拌した。氷冷下、反応溶液に飽和塩化アンモニウム溶液を加えて酢酸エチルにて抽出し、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別したのち、減圧留去して得られた残渣をシルカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製し、標題化合物133 mgを得た。

[0243] 実施例12：3-（14-エトキシテトラデシル）-2,4,4-トリメチルシクロヘキサ-2-エン-1-オン（化合物22）の合成

3-（14-ヒドロキシテトラデシル）-2,4,4-トリメチルシクロヘキサ-2-エン-1-オン（化合物3）175 mgのテトラヒドロフラン3.0 mL溶液に氷冷下55%水素化ナトリウム43 mgを加え30分間攪拌した。反応溶液にヨウ化エチル80 μ Lを加えて氷冷下1時間、室温下3日間攪拌した。氷冷下、反応溶液に飽和塩化アンモニウム溶液を加えて酢酸エチルにて抽出し、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別したのち、減圧留去して得られた残渣をシルカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製し、標題化合物66 mgを得た。

[0244] 実施例13：3-（14-イソプロポキシテトラデシル）-2,4,4-トリメチルシクロヘキサ-2-エン-1-オン（化合物23）の合成

3-（14-ヒドロキシテトラデシル）-2,4,4-トリメチルシクロヘキサ-2-エン-1-オン（化合物3）175 mgの2-ヨードプロパン0.57 mL溶液に酸化銀232 mgを加えて室温下6日間攪拌した。反応溶液をtert-ブチルメチルエーテルで希釈し、セライトで不溶物を濾別したのち、減圧留去して得られた残渣をシルカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製し、標題化合物43 mgを得た。

[0245] 実施例14：3-（15-メトキシペンタデシル）-2,4,4-トリメチル

ルシクロヘキサ-2-エン-1-オン（化合物24）の合成

3-（15-ヒドロキシペンタデシル）-2, 4, 4-トリメチルシクロヘキサ-2-エン-1-オン（化合物4、大鵬薬品工業株式会社）95 mgのテトラヒドロフラン0.8 mL溶液に氷冷下55%水素化ナトリウム30 mgを加え30分間攪拌した。反応溶液にヨウ化メチル50 μ Lを加えて氷冷下1時間、室温下15時間攪拌した。氷冷下、反応溶液に飽和塩化アンモニウム溶液を加えて酢酸エチルにて抽出し、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別したのち、減圧留去して得られた残渣をシルカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル/ヘキサン）で精製し、標題化合物47 mgを得た。

[0246] 実施例15：3-（15-エトキシペンタデシル）-2, 4, 4-トリメチルシクロヘキサ-2-エン-1-オン（化合物25）の合成

3-（15-ヒドロキシペンタデシル）-2, 4, 4-トリメチルシクロヘキサ-2-エン-1-オン（化合物4、大鵬薬品工業株式会社）109 mgのテトラヒドロフラン1.5 mL溶液に氷冷下55%水素化ナトリウム33 mgを加え30分間攪拌した。反応溶液にヨウ化エチル72 μ Lを加えて氷冷下1時間、室温下2日間攪拌した。氷冷下、反応溶液に飽和塩化アンモニウム溶液を加えて酢酸エチルにて抽出し、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別したのち、減圧留去して得られた残渣をシルカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル/ヘキサン）で精製し、標題化合物55 mgを得た。

[0247] 実施例16：3-（15-イソプロポキシペンタデシル）-2, 4, 4-トリメチルシクロヘキサ-2-エン-1-オン（化合物26）の合成

3-（15-ヒドロキシペンタデシル）-2, 4, 4-トリメチルシクロヘキサ-2-エン-1-オン（化合物4、大鵬薬品工業株式会社）109 mgの2-ヨードプロパン0.30 mL溶液に酸化銀139 mgを加えて室温下6日間攪拌した。反応溶液をジエチルエーテルで希釈し、セライトで不溶物を濾別したのち、減圧留去して得られた残渣をシルカゲルカラムクロマト

グラフィー（酢酸エチル/ヘキサン）で精製し、標題化合物 65 mg を得た。

[0248] 実施例 17 : 3- (15- (メトキシ- d_3) ペンタデシル) -2, 4, 4-トリメチルシクロヘキサ-2-エン-1-オン（化合物 27）の合成

3- (15-ヒドロキシペンタデシル) -2, 4, 4-トリメチルシクロヘキサ-2-エン-1-オン（化合物 4、大鵬薬品工業株式会社）182 mg のテトラヒドロフラン 3.0 mL 溶液に氷冷下 55% 水素化ナトリウム 55 mg を加え 30 分間攪拌した。反応溶液にヨウ化メチル- d_3 93 μ L を加えて氷冷下 1 時間、室温下 5 時間攪拌した。氷冷下、反応溶液に飽和塩化アンモニウム溶液を加えて酢酸エチルにて抽出し、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別したのち、減圧留去して得られた残渣をシルカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル/ヘキサン）で精製し、標題化合物 151 mg を得た。

[0249] 実施例 18 : 3- (15-メトキシペンタデシル-15, 15- d_2) -2, 4, 4-トリメチルシクロヘキサ-2-エン-1-オン（化合物 28）の合成

中間体 2 である 15- (2, 6, 6-トリメチル-3-オキソシクロヘキサ-1-エン-1-イル) ペンタデカノイックアシッド 717 mg のテトラヒドロフラン 15 mL 溶液に氷冷下 トリエチルアミン 0.98 mL とクロロ炭酸エチル 0.59 mL を加え 30 分間攪拌した。反応溶液に重水素化ホウ素ナトリウム 544 mg の重水 3.0 mL 溶液を加えて同温にて 0.5 時間攪拌した。氷冷下、反応溶液に飽和塩化アンモニウム溶液を加えて酢酸エチルにて抽出し、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別したのち、減圧留去して得られた残渣をシルカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル/ヘキサン）で精製し、3- (15-ヒドロキシペンタデシル-15, 15- d_2) -2, 4, 4-トリメチルシクロヘキサ-2-エン-1-オン 548 mg を得た。得られた 3- (15-ヒドロキシペンタデシル-15, 15- d_2) -2, 4, 4-トリメチルシクロヘキサ-2-エン-1-オン 183 mg のテトラヒドロフラン 3.0 mL 溶液に氷冷

下55%水素化ナトリウム43mgを加え30分間攪拌した。反応溶液にヨウ化メチル93 μ Lを加えて氷冷下1時間、室温下3日間攪拌した。氷冷下、反応溶液に飽和塩化アンモニウム溶液を加えて酢酸エチルにて抽出し、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別したのち、減圧留去して得られた残渣をシルカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル/ヘキサン）で精製し、標題化合物100mgを得た。

[0250] 実施例19：3-（16-メトキシヘキサデシル）-2,4,4-トリメチルシクロヘキサ-2-エン-1-オン（化合物29）の合成

3-（16-ヒドロキシヘキサデシル）-2,4,4-トリメチルシクロヘキサ-2-エン-1-オン（化合物5）189mgのテトラヒドロフラン3.0mL溶液に氷冷下tert-ブトキシナトリウム72mgを加え30分間攪拌した。反応溶液にヨウ化メチル62 μ Lを加えて氷冷下0.5時間、室温下9時間攪拌した。氷冷下、反応溶液に飽和塩化アンモニウム溶液を加えて酢酸エチルにて抽出し、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別したのち、減圧留去して得られた残渣をシルカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル/ヘキサン）で精製し、標題化合物127mgを得た。

[0251] 実施例20：3-（16-エトキシヘキサデシル）-2,4,4-トリメチルシクロヘキサ-2-エン-1-オン（化合物30）の合成

3-（16-ヒドロキシヘキサデシル）-2,4,4-トリメチルシクロヘキサ-2-エン-1-オン（化合物5）189mgのテトラヒドロフラン3.0mL溶液に氷冷下55%水素化ナトリウム44mgを加え30分間攪拌した。反応溶液にヨウ化エチル80 μ Lを加えて氷冷下1時間、室温下4日間攪拌した。氷冷下、反応溶液に飽和塩化アンモニウム溶液を加えて酢酸エチルにて抽出し、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別したのち、減圧留去して得られた残渣をシルカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル/ヘキサン）で精製し、標題化合物46mgを得た。

[0252] 実施例 21 : 3-(16-イソプロポキシヘキサデシル)-2, 4, 4-トリメチルシクロヘキサ-2-エン-1-オン (化合物 31) の合成

3-(16-ヒドロキシヘキサデシル)-2, 4, 4-トリメチルシクロヘキサ-2-エン-1-オン (化合物 5) 189 mg の 2-ヨードプロパン 0.57 mL 溶液に酸化銀 232 mg を加えて室温下 5 日間攪拌した。反応溶液を *tert*-ブチルメチルエーテルで希釈し、セライトで不溶物を濾別したのち、減圧留去して得られた残渣をシルカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、標題化合物 106 mg を得た。

[0253] 実施例 22 : 15-(2, 6, 6-トリメチル-3-オキソシクロヘキサ-1-エン-1-イル) ペンタデカナミド (化合物 32) の合成

中間体 2 である 15-(2, 6, 6-トリメチル-3-オキソシクロヘキサ-1-エン-1-イル) ペンタデカノイックアシッド 379 mg のアセトニトリル 5 mL 溶液に 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 1 水和物 168 mg、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 230 mg を加え、室温にて 15 分間攪拌した。反応溶液に 28% アンモニア水 0.5 mL を加え、室温にて 18 時間攪拌した。氷冷下、反応溶液に炭酸水素ナトリウム溶液を加えて、析出した固体を濾取して減圧乾燥することで、標題化合物 299 mg を得た。

[0254] 実施例 23 : N-メチル-15-(2, 6, 6-トリメチル-3-オキソシクロヘキサ-1-エン-1-イル) ペンタデカナミド (化合物 33) の合成

中間体 2 である 15-(2, 6, 6-トリメチル-3-オキソシクロヘキサ-1-エン-1-イル) ペンタデカノイックアシッド 379 mg のアセトニトリル 5 mL 溶液に 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 1 水和物 168 mg、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 230 mg を加え、室温にて 15 分間攪拌した。反応溶液に 2 mol/L メチルアミン-テトラヒドロフラン溶液 1 mL を加え、室温にて 14 時間攪拌した。氷冷下、反応溶液に炭酸水素ナトリウム溶液を加えて、析出した固体を濾取して減圧乾燥することで、標題化合物 340 mg を得た。

[0255] 実施例 24 : 15-(2, 6, 6-トリメチル-3-オキシシクロヘキサ-1-エン-1-イル) ペンタデカニトリル (化合物 34) の合成

実施例 22 で得られた 15-(2, 6, 6-トリメチル-3-オキシシクロヘキサ-1-エン-1-イル) ペンタデカナミド 113 mg の塩化メチレン 2 mL 溶液に Burgess 試薬 108 mg を加え 2 時間攪拌した。反応溶液を減圧留去して得られた残渣をシルカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、標題化合物 104 mg を得た。

[0256] 実施例 25 : 15-(2, 6, 6-トリメチル-3-オキシシクロヘキサ-1-エン-1-イル) ペンタデシルカーバメート (化合物 35) の合成

中間体 3 である 4-ニトロフェニル (15-(2, 6, 6-トリメチル-3-オキシシクロヘキサ-1-エン-1-イル) ペンタデシル) カーボネート 265 mg のテトラヒドロフラン 5 mL 溶液に 28% アンモニア水 0.5 mL を加え、室温にて 1 時間攪拌した。反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて、酢酸エチルにて抽出し、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別したのち、減圧留去して得られた残渣をシルカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、標題化合物 169 mg を得た。

[0257] 実施例 26 : 15-(2, 6, 6-トリメチル-3-オキシシクロヘキサ-1-エン-1-イル) ペンタデシルジメチルカーバメート (化合物 36) の合成

中間体 3 である 4-ニトロフェニル (15-(2, 6, 6-トリメチル-3-オキシシクロヘキサ-1-エン-1-イル) ペンタデシル) カーボネート 159 mg のテトラヒドロフラン 3 mL 溶液に氷冷下 2 mol/L ジメチルアミン-テトラヒドロフラン溶液 0.2 mL を加え、室温にて 3 時間攪拌した。氷冷下、反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて、酢酸エチルにて抽出し、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別したのち、減圧留去して得られた残渣をシルカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、標題化合物 113

mgを得た。

[0258] 実施例 27 : 3-(15-メトキシペンタデシル)シクロヘキサ-2-エン-1-オン (化合物 37) の合成

3-エトキシシクロヘキサ-2-エン-1-オン 1.40 g と中間体 5 である 1-ブロモ-15-メトキシペンタデカン 3.86 g のテトラヒドロフラン 50 mL 溶液にリチウム金属 694 mg を加えて 70℃ にて 22 時間撹拌した。反応溶液を氷冷したのち、0.5 M 塩酸水を加えて室温にて 30 分間撹拌した。酢酸エチルにて抽出し、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別したのち、減圧留去して得られた残渣をシルカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、標題化合物 2.10 g を得た。

[0259] 実施例 28 : 3-(15-メトキシペンタデシル)-2-メチルシクロヘキサ-2-エン-1-オン (化合物 38) の合成

3-(15-ヒドロキシペンタデシル)-2-メチルシクロヘキサ-2-エン-1-オン (化合物 7) 101 mg のテトラヒドロフラン 2.0 mL 溶液に *tert*-ブトキシナトリウム 43 mg、ヨウ化メチル 34 μ L を加えて、室温下 44 時間撹拌した。氷冷下、反応溶液に飽和塩化アンモニウム溶液を加えて酢酸エチルにて抽出し、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別したのち、減圧留去して得られた残渣をシルカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、標題化合物 38 mg を得た。

[0260] 実施例 29 : 3-(15-メトキシペンタデシル)-4,4-ジメチルシクロヘキサ-2-エン-1-オン (化合物 39) の合成

3-メトキシ-6,6-ジメチルシクロヘキサ-2-エン-1-オン 154 mg と中間体 5 である 1-ブロモ-15-メトキシペンタデカン 642 mg のテトラヒドロフラン 6 mL 溶液にリチウム金属 80 mg を加えて 70℃ にて 8 時間撹拌した。反応溶液を氷冷したのち、0.5 M 塩酸水を加えて室温にて 30 分間撹拌した。酢酸エチルにて抽出し、水、飽和食塩水で洗浄し、

無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別したのち、減圧留去して得られた残渣をシルカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製し、標題化合物 224 mg を得た。

[0261] 実施例 30：2-ヨード-3-（15-メトキシペンタデシル）-4, 4-ジメチルシクロヘキサ-2-エン-1-オン（化合物 40）の合成

実施例 29 で得られた 3-（15-メトキシペンタデシル）-4, 4-ジメチルシクロヘキサ-2-エン-1-オン 729 mg のクロロホルム 5 mL 溶液に氷冷下トリメチルシリルアジド 0.63 mL を加えて、3 時間攪拌した。反応溶液に氷冷下ヨウ素 2.03 g とピリジン 2 mL のクロロホルム 2 mL 溶液を加えて室温にて 3 日間攪拌した。10%亜硫酸ナトリウム水溶液を加えて酢酸エチルにて抽出し、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別したのち、減圧留去して得られた残渣をシルカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製し、標題化合物 693 mg を得た。

[0262] 実施例 31：3-（15-メトキシペンタデシル）-2, 4, 4-トリメチルシクロヘキサ-2, 5-ジエン-1-オン（化合物 41）の合成

実施例 14 で得られた 3-（15-メトキシペンタデシル）-2, 4, 4-トリメチルシクロヘキサ-2-エン-1-オン 200 mg のテトラヒドロフラン 4.0 mL 溶液に氷冷下リチウムヘキサメチルジシラザミド（1.3 M テトラヒドロフラン溶液）609 μ L を加え 30 分間攪拌した。反応溶液にクロロトリメチルシラン 100 μ L を加えて室温下 1 時間攪拌した。反応溶液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて酢酸エチルにて抽出し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別したのち、減圧留去して得られた残渣をテトラヒドロフラン 5.0 mL に溶解し、-78 $^{\circ}$ C にてリチウムヘキサメチルジシラザミド（1.3 M テトラヒドロフラン溶液）609 μ L を加え 30 分間攪拌した。反応溶液にフェニルセレニルクロリド 102 mg のテトラヒドロフラン 5.0 mL 溶液を滴下して同温にて 30 分間攪拌した後、室温まで昇温した。反応溶液に水を加えて酢酸エチルに

て抽出し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別したのち、減圧留去して得られた残渣をシルカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製して得られた3-（15-メトキシペンタデシル）-2, 4, 4-トリメチル-6-（フェニルセニル）シクロヘキサ-2-エン-1-オン155 mgの塩化メチレン16 mL溶液にm-クロロ過安息香酸71.5 mgを加えて室温下2時間撹拌した。反応溶液にチオ硫酸ナトリウム水溶液を加えて塩化メチレンにて抽出し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別したのち、減圧留去して得られた残渣をシルカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製し、標題化合物65.2 mgを得た。

[0263] 実施例32：2-（メトキシメチル）-3-（15-メトキシペンタデシル）-4, 4-ジメチルシクロヘキサ-2-エン-1-オン（化合物42）の合成

中間体7である2-（ヒドロキシメチル）-3-（15-メトキシペンタデシル）-4, 4-ジメチルシクロヘキサ-2-エン-1-オン60 mgの塩化メチレン1.0 mL溶液に氷冷下1, 8-ビス（ジメチルアミノ）ナフタレン212 mgとトリメチルオキソニウム テトラフルオロボレート146 mgを加えて室温にて1時間撹拌した。反応溶液に1 M塩酸水を加えて中和し、酢酸エチルにて抽出し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別したのち、減圧留去して得られた残渣をシルカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘプタン）で精製し、標題化合物50 mgを得た。

[0264] 実施例33：4-（15-メトキシペンタデシル）スピロ〔2, 5〕オクタ-4-エン-6-オンの（化合物43）合成

中間体8である6-イソブトキシスピロ〔2, 5〕オクタ-5-エン-4-オン0.2 gと中間体5である1-ブロモ-15-メトキシペンタデカン0.5 gのテトラヒドロフラン8 mL溶液にリチウム金属0.1 gを加えて70℃にて3時間撹拌した。反応溶液を氷冷したのち、0.5 M塩酸水を加

えて室温にて30分間撹拌した。酢酸エチルにて抽出し、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別したのち、減圧留去して得られた残渣をシルカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル/ヘプタン）で精製し、標題化合物0.36gを得た。

[0265] 実施例34：4-（15-メトキシペンタデシル）-5-メチルスピロ〔2, 5〕オクター-4-エン-6-オン（化合物44）の合成

中間体10である6-イソブトキシ-5-メチルスピロ〔2, 5〕オクター-5-エン-4-オン73.8mgと中間体5である1-ブロモ-15-メトキシペンタデカン1.2当量のテトラヒドロフラン溶液にリチウム金属14当量を加えて70℃にて4時間撹拌した。反応溶液を氷冷したのち、0.5M塩酸水を加えて室温にて30分間撹拌した。酢酸エチルにて抽出し、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別したのち、減圧留去して得られた残渣をシルカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル/ヘプタン）で精製し、標題化合物77.9mgを得た。

[0266] 実施例35：3-（15-メトキシペンタデシル）-2-メチルシクロペンター-2-エン-1-オン（化合物45）の合成

3-イソブトキシ-2-メチルシクロペンター-2-エン-1-オン63.6mgと中間体5である1-ブロモ-15-メトキシペンタデカン232.1mgのテトラヒドロフラン3.0mL溶液にリチウム金属38.3mgを加えて70℃にて4時間撹拌した。反応溶液を氷冷したのち、0.5M塩酸水を加えて室温にて30分間撹拌した。酢酸エチルにて抽出し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別したのち、減圧留去して得られた残渣をシルカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル/ヘプタン）で精製し、標題化合物89.0mgを得た。

[0267] 実施例36：3-（15-メトキシペンタデシル）-2, 4, 5-トリメチルシクロペンター-2-エン-1-オン（化合物46）の合成

中間体11である3-イソブトキシ-2, 4, 5-トリメチルシクロペンター-2-エン-1-オン75.6mgと中間体5である1-ブロモ-15-

メトキシペンタデカン 230 mg のテトラヒドロフラン 3.0 mL 溶液にリチウム金属 35.5 mg を加えて 70℃ にて 3.5 時間攪拌した。反応溶液を氷冷したのち、0.5 M 塩酸水を加えて室温にて 20 分間攪拌した。酢酸エチルにて抽出し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別したのち、減圧留去して得られた残渣をシルカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘプタン）で精製し、標題化合物 112.5 mg を得た。

[0268] 実施例 37：3-（15-メトキシペンタデシル）-2,4,4-トリメチルシクロペンター-2-エン-1-オン（化合物 69）の合成

中間体 17 である 3-イソブトキシ-2,5,5-トリメチルシクロペンター-2-エン-1-オン 981 mg と中間体 5 である 1-ブromo-15-メトキシペンタデカン 2.89 g のテトラヒドロフラン 15 mL 溶液にリチウム金属 156 mg を加えて 70℃ にて 5 時間攪拌した。反応溶液を氷冷したのち、1 M 塩酸水を加えて室温にて 30 分間攪拌した。酢酸エチルにて抽出し、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別したのち、減圧留去して得られた残渣をシルカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製し、標題化合物 1.68 g を得た。

[0269] 実施例 38：3-（12-メトキシドデシル）-2,4,4-トリメチルシクロペンター-2-エン-1-オン（化合物 70）の合成

3-（12-ヒドロキシドデシル）-2,4,4-トリメチルシクロペンター-2-エン-1-オン（中間体 18）300 mg のテトラヒドロフラン 3.9 mL 溶液に氷冷下 *tert*-ブトキシナトリウム 140 mg を加え 30 分間攪拌した。反応溶液にヨウ化メチル 122 μ L を加えて氷冷下 0.5 時間、室温下 1 時間攪拌した。氷冷下、反応溶液に飽和塩化アンモニウム溶液を加えて酢酸エチルにて抽出し、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別したのち、減圧留去して得られた残渣をシルカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘプタン）で精製し、標題化合物 199 mg を得た。

[0270] 実施例 39：2,4,4-トリメチル-3-（12-プロポキシドデシル）

シクロペンター２－エン－１－オン（化合物７１）の合成

３－（１２－ヒドロキシドデシル）－２，４，４－トリメチルシクロペンター２－エン－１－オン（中間体１８）５００ｍｇのテトラヒドロフラン８．０９ｍＬ溶液に氷冷下５５％水素化ナトリウム１４１ｍｇを加え３０分間攪拌した。反応溶液にヨウ化プロピル３２３μＬを加えて氷冷下１時間、室温下４４時間攪拌した。氷冷下、反応溶液に飽和塩化アンモニウム溶液を加えて酢酸エチルにて抽出し、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別したのち、減圧留去して得られた残渣をシルカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘプタン）で精製し、標題化合物１１９ｍｇを得た。

[0271] 実施例４０：３－（１４－メトキシテトラデシル）－２，４，４－トリメチルシクロペンター２－エン－１－オン（化合物７２）の合成

３－（１４－ヒドロキシテトラデシル）－２，４，４－トリメチルシクロペンター２－エン－１－オン（中間体１９）２５０ｍｇのテトラヒドロフラン２．９８ｍＬ溶液に氷冷下ｔｅｒｔ－ブトキシナトリウム１０７ｍｇを加え３０分間攪拌した。反応溶液にヨウ化メチル１２２μＬを加えて氷冷下３０分間、室温下３時間攪拌した。氷冷下、反応溶液に飽和塩化アンモニウム溶液を加えて酢酸エチルにて抽出し、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別したのち、減圧留去して得られた残渣をシルカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘプタン）で精製し、標題化合物１７４ｍｇを得た。

[0272] 実施例４１：２，４，４－トリメチル－３－（１４－エトキシテトラデシル）シクロペンター２－エン－１－オン（化合物７３）の合成

３－（１４－ヒドロキシテトラデシル）－２，４，４－トリメチルシクロペンター２－エン－１－オン（中間体１９）５００ｍｇのテトラヒドロフラン５．９５ｍＬ溶液に氷冷下５５％水素化ナトリウム１３０ｍｇを加え３０分間攪拌した。反応溶液にヨウ化エチル２４６μＬを加えて氷冷下１時間、室温下２１時間攪拌した。氷冷下、反応溶液に飽和塩化アンモニウム溶液を

加えて酢酸エチルにて抽出し、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別したのち、減圧留去して得られた残渣をシルカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘプタン）で精製し、標題化合物 274 mg を得た。

[0273] 実施例 42 : 15- (2, 5, 5-トリメチル-3-オキシシクロペンター 1-エン-1-イル) ペンタデカナミド (化合物 74) の合成

中間体 22 である 15- (2, 5, 5-トリメチル-3-オキシシクロペンター 1-エン-1-イル) ペンタデカノイックアシッド 250 mg のアセトニトリル 3.44 mL 溶液に 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 1 水和物 115 mg、1- (3-ジメチルアミノプロピル) -3-エチルカルボジイミド塩酸塩 158 mg を加え、室温にて 16 分間攪拌した。反応溶液に 28 % アンモニア水 343 μ L を加え、室温にて 17 時間攪拌し、28 % アンモニア水 170 μ L を追加し、室温にて 4 時間攪拌し、28 % アンモニア水 343 μ L を追加し、室温にて 20 時間攪拌した。氷冷下、反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム溶液を加えて、減圧下溶媒留去したのち、酢酸エチル、水を添加して分液した。有機層にヘプタンを添加して 10 % 食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別したのち、減圧留去して得られた残渣をシルカゲルカラムクロマトグラフィー（メタノール／クロロホルム）で精製し、標題化合物 146 mg を得た。

[0274] 実施例 43 : 15- (2, 5, 5-トリメチル-3-オキシシクロペンター 1-エン-1-イル) ペンタデカニトリル (化合物 75) の合成

実施例 42 で得られた 15- (2, 5, 5-トリメチル-3-オキシシクロペンター 1-エン-1-イル) ペンタデカナミド 73 mg の塩化メチレン 2 mL 溶液に Burgess 試薬 71 mg を加え 2 時間攪拌した。反応溶液を減圧留去して得られた残渣をシルカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製し、標題化合物 51 mg を得た。

[0275] 参考例 1 : 3- (15-メトキシ-15-メチルヘキサデシル) -2, 4, 4-トリメチルシクロヘキサ-2-エン-1-オール (化合物 47) の合成

中間体14であるtert-ブチル((3-(15-メトキシ-15-メチルヘキサデシル)-2,4,4-トリメチルシクロヘキサ-2-エン-1-イル)オキシ)ジメチルシラン366mgのテトラヒドロフラン5mL溶液に1mol/Lフッ化テトラブチルアンモニウムのテトラヒドロフラン溶液1.4mLを加えて室温にて2日間攪拌した。反応溶液を減圧留去して得られた残渣をシルカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、標題化合物272mgを得た。

- [0276] 参考例2: 3-(15-メトキシ-15-メチルヘキサデシル)-2,4,4-トリメチルシクロヘキサ-2-エン-1-オン(化合物48)の合成

参考例1で得られた3-(15-メトキシ-15-メチルヘキサデシル)-2,4,4-トリメチルシクロヘキサ-2-エン-1-オール204mgのクロロホルム10mL溶液に活性二酸化マンガン435mgを加えて4日間攪拌した。不溶物をセライトで濾別したのち、減圧留去して得られた残渣をシルカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、標題化合物199mgを得た。

- [0277] 参考例3: 2,4,4-トリメチル-3-(15-(トリフルオロメトキシ)ペンタデシル)-シクロヘキサ-2-エン-1-オン(化合物49)の合成

3-(15-ヒドロキシペンタデシル)-2,4,4-トリメチルシクロヘキサ-2-エン-1-オン(化合物4、大鵬薬品工業株式会社)365mg、トリフルオロメタンスルホン酸銀514mg、N-フルオロ-N'-(クロロメチル)トリエチレンジアミンビス(テトラフルオロボラート)531mg、フッ化カリウム174mgに酢酸エチル5mLを加え、室温にて2-フルオロピリジン172 μ L、(トリフルオロメチル)トリメチルシラン295 μ Lを加えて25時間攪拌した。反応溶液を酢酸エチルで希釈し、セライトで不溶物を濾別したのち、減圧留去して得られた残渣をシルカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、標題化合物212mgを得た。

- [0278] 参考例4: 3-(15-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)ペン

タデシル) - 2, 4, 4-トリメチルシクロヘキサ-2-エン-1-オン (化合物50) の合成

3-(15-ヒドロキシペンタデシル)-2, 4, 4-トリメチルシクロヘキサ-2-エン-1-オン (化合物4、大鵬薬品工業株式会社) 182 mg のN, N-ジメチルホルムアミド1 mL 溶液にイミダゾール102 mg、tert-ブチルジメチルクロロシラン151 mg を加え、室温にて2時間攪拌した。反応溶液に水を加えて酢酸エチルにて抽出し、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別したのち、減圧留去して得られた残渣をシルカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、標題化合物226 mg を得た。

[0279] 参考例5 : 3-(15-フェノキシペンタデシル)-2, 4, 4-トリメチルシクロヘキサ-2-エン-1-オン (化合物51) の合成

3-(15-ヒドロキシペンタデシル)-2, 4, 4-トリメチルシクロヘキサ-2-エン-1-オン (化合物4、大鵬薬品工業株式会社) 182 mg とフェノール52 mg のテトラヒドロフラン4 mL 溶液に氷冷下トリフェニルホスフィン144 mg とジイソプロピルアゾジカルボキシレート0.12 mL を加え1時間、室温にて22時間攪拌した。反応溶液を酢酸エチルにて希釈し、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別したのち、減圧留去して得られた残渣をシルカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、標題化合物125 mg を得た。

[0280] 参考例6 : 3-(15-(ベンジルオキシ)ペンタデシル)-2, 4, 4-トリメチルシクロヘキサ-2-エン-1-オン (化合物52) の合成

3-(15-ヒドロキシペンタデシル)-2, 4, 4-トリメチルシクロヘキサ-2-エン-1-オン (化合物4、大鵬薬品工業株式会社) 182 mg のテトラヒドロフラン3 mL 溶液に氷冷下55%水素化ナトリウム55 mg を加え30分間攪拌した。反応溶液にベンジルブロミド178 μ L を加えて氷冷下1時間、室温下3日間攪拌した。氷冷下、反応溶液に飽和塩化アン

モニウム溶液を加えて酢酸エチルにて抽出し、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別したのち、減圧留去して得られた残渣をシルカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル/ヘキサン）で精製し、標題化合物 107 mg を得た。

[0281] 参考例 7 : 15 - (2, 6, 6 - トリメチル - 3 - オキソシクロヘキサ - 1 - エン - 1 - イル) ペンタデシル ベンゾエート (化合物 53) の合成

3 - (15 - ヒドロキシペンタデシル) - 2, 4, 4 - トリメチルシクロヘキサ - 2 - エン - 1 - オン (化合物 4、大鵬薬品工業株式会社) 1.82 g の塩化メチレン 20 mL 溶液に氷冷下トリエチルアミン 1.05 mL、ベンゾイルクロリド 0.64 mL を加え、室温にて 2 日間攪拌した。氷冷下、反応溶液に水を加えて酢酸エチルにて抽出し、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別したのち、減圧留去して得られた残渣をシルカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル/ヘキサン）で精製し、標題化合物 2.34 g を得た。

[0282] 参考例 8 : N, N - ジメチル - 15 - (2, 6, 6 - トリメチル - 3 - オキソシクロヘキサ - 1 - エン - 1 - イル) ペンタデカナミド (化合物 54) の合成

中間体 2 である 15 - (2, 6, 6 - トリメチル - 3 - オキソシクロヘキサ - 1 - エン - 1 - イル) ペンタデカノイックアシッド 379 mg のアセトニトリル 5 mL 溶液に 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール 1 水和物 168 mg、1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド塩酸塩 230 mg を加え、室温にて 15 分間攪拌した。反応溶液に 2 mol/L ジメチルアミン - テトラヒドロフラン溶液 1 mL を加え、室温にて 14 時間攪拌した。氷冷下、反応溶液に炭酸水素ナトリウム溶液を加えて、酢酸エチルにて抽出し、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別したのち、減圧留去して得られた残渣をシルカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル/クロロホルム）で精製し、標題化合物 338 mg を得た。

[0283] 参考例 9 : 15-(2, 6, 6-トリメチル-3-オキソシクロヘキサ-1-エン-1-イル)ペンタデシルメチルカーバメート (化合物 55) の合成
中間体 3 である 4-ニトロフェニル (15-(2, 6, 6-トリメチル-3-オキソシクロヘキサ-1-エン-1-イル)ペンタデシル)カーボネート 265 mg のテトラヒドロフラン 5 mL 溶液に氷冷下 2 mol/L メチルアミン-テトラヒドロフラン溶液 0.3 mL を加え、室温にて 1 時間攪拌した。氷冷下、反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて、酢酸エチルにて抽出し、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別したのち、減圧留去して得られた残渣をシルカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、標題化合物 177 mg を得た。

[0284] 参考例 10 : 15-(2, 6, 6-トリメチル-3-オキソシクロヘキサ-1-エン-1-イル)ペンタデシルエチルカーバメート (化合物 56) の合成
中間体 3 である 4-ニトロフェニル (15-(2, 6, 6-トリメチル-3-オキソシクロヘキサ-1-エン-1-イル)ペンタデシル)カーボネート 159 mg のテトラヒドロフラン 3 mL 溶液に氷冷下 2 mol/L エチルアミン-テトラヒドロフラン溶液 0.2 mL を加え、室温にて 3 時間攪拌した。氷冷下、反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて、酢酸エチルにて抽出し、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別したのち、減圧留去して得られた残渣をシルカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、標題化合物 101 mg を得た。

[0285] 参考例 11 : エチル (15-(2, 6, 6-トリメチル-3-オキソシクロヘキサ-1-エン-1-イル)ペンタデシル)カーボネート (化合物 57) の合成

中間体 3 である 4-ニトロフェニル (15-(2, 6, 6-トリメチル-3-オキソシクロヘキサ-1-エン-1-イル)ペンタデシル)カーボネー

ト 159 mg のテトラヒドロフラン 3 mL 溶液にエタノール 175 μ L と 1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] ウンデカー 7 エン 67 μ L を加え、室温にて 22 時間攪拌した。氷冷下、反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて、酢酸エチルにて抽出し、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別したのち、減圧留去して得られた残渣をシルカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル/ヘキサン）で精製し、標題化合物 36 mg を得た。

- [0286] 参考例 12 : 2, 4, 4-トリメチル-3-(15-(メチルアミノ)ペンタデシル)シクロヘキサ-2-エン-1-オン（化合物 58）の合成

中間体 16 である 3-(15-ブロモペンタデシル)-2, 4, 4-トリメチルシクロヘキサ-2-エン-1-オン 214 mg のテトラヒドロフラン 5 mL 溶液に 2 mol/L メチルアミン-テトラヒドロフラン溶液 1 mL を加え、室温にて 4 日間攪拌した。反応溶液に水を加えて、酢酸エチルにて抽出し、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別したのち、減圧留去して得られた残渣を NH シルカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル/クロロホルム）で精製し、標題化合物 98 mg を得た。

- [0287] 参考例 13 : 3-(15-(ジメチルアミノ)ペンタデシル)-2, 4, 4-トリメチルシクロヘキサ-2-エン-1-オン（化合物 59）の合成

中間体 16 である 3-(15-ブロモペンタデシル)-2, 4, 4-トリメチルシクロヘキサ-2-エン-1-オン 214 mg のテトラヒドロフラン 5 mL 溶液に 2 mol/L ジメチルアミン-テトラヒドロフラン溶液 1 mL を加え、室温にて 3 日間攪拌した。反応溶液に水を加えて、酢酸エチルにて抽出し、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別したのち、減圧留去して得られた残渣をシルカゲルカラムクロマトグラフィー（メタノール/クロロホルム）で精製し、標題化合物 162 mg を得た。

- [0288] 参考例 14 : 2-エチル-3-(15-メトキシペンタデシル)-4, 4-

ジメチルシクロヘキサ-2-エン-1-オン（化合物60）の合成

4, 4-ジメチルシクロヘキサ-1, 3-ジオン1.0 gのエタノール20 mL溶液に水酸化カリウム1当量、水8 mL、ヨウ化エチル1.5当量を加えて70℃で1日間攪拌した。反応溶液を減圧乾燥して酢酸エチルで濾過したのち、減圧留去して得られた残渣をシルカゲルカラムクロマトグラフィー（アセトン/ヘプタン）で精製し、2-エチル-4, 4-ジメチルシクロヘキサ-1, 3-ジオン221 mgを得た。得られた2-エチル-4, 4-ジメチルシクロヘキサ-1, 3-ジオン221 mgをトルエンに溶解し、イソブタノール2.0当量とp-トルエンスルホン酸一水和物0.043当量を加えて70℃にて1日間攪拌した。反応溶液にモレキュラーシーブス4A2.0当量を加え、120℃で1日間攪拌した。室温まで放冷したのち、酢酸エチルで不溶物を濾別して0.5 mol/L水酸化ナトリウム水溶液を加えた。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別したのち、減圧留去して得られた残渣をシルカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル/ヘプタン）で精製し、2-エチル-3-イソブトキシ-6, 6-ジメチルシクロヘキサ-2-エン-1-オン143.8 mgを得た。得られた2-エチル-3-イソブトキシ-6, 6-ジメチルシクロヘキサ-2-エン-1-オン143.8 mgと参考例5で得られた1-ブロモ-15-メトキシペンタデカン1.2当量のテトラヒドロフラン溶液にリチウム金属14当量を加えて70℃にて4時間攪拌した。反応溶液を氷冷したのち、0.5 mol/L塩酸水を加えて室温にて30分間攪拌した。酢酸エチルにて抽出し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別したのち、減圧留去して得られた残渣をシルカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル/ヘプタン）で精製し、標題化合物84.6 mgを得た。

[0289] 参考例15：3-（15-メトキシペンタデシル）-4, 4-ジメチル-2-プロピルシクロヘキサ-2-エン-1-オン（化合物61）の合成

4, 4-ジメチルシクロヘキサ-1, 3-ジオン3.0 gのエタノール24 mL溶液に水酸化カリウム1当量、水24 mL、ヨウ化プロピル1.5

当量を加えて70℃で1日間攪拌した。反応溶液を減圧乾燥して酢酸エチルで濾過したのち、減圧留去して得られた残渣をシルカゲルカラムクロマトグラフィー（アセトン/ヘプタン）で精製し、4,4-ジメチル-2-プロピルシクロヘキサン-1,3-ジオン868.5mgを得た。得られた4,4-ジメチル-2-プロピルシクロヘキサン-1,3-ジオン868.5mgをトルエンに溶解し、イソブタノール2.0当量とp-トルエンスルホン酸-水和物0.043当量を加えて70℃にて1日間攪拌した。反応溶液にモレキュラーシーブス4A2.0当量を加え、120℃で1日間攪拌した。室温まで放冷したのち、酢酸エチルで不溶物を濾別して0.5mol/L水酸化ナトリウム水溶液を加えた。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別したのち、減圧留去して得られた残渣をシルカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル/ヘプタン）で精製し、3-イソブトキシ-6,6-ジメチル-2-プロピルシクロヘキサ-2-エン-1-オン723mgを得た。得られた3-イソブトキシ-6,6-ジメチル-2-プロピルシクロヘキサ-2-エン-1-オン723mgと参考例5で得られた1-ブロモ-15-メトキシペンタデカン1.2当量のテトラヒドロフラン溶液にリチウム金属1.4当量を加えて70℃にて4時間攪拌した。反応溶液を氷冷したのち、0.5mol/L塩酸水を加えて室温にて30分間攪拌した。酢酸エチルにて抽出し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別したのち、減圧留去して得られた残渣をシルカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル/ヘプタン）で精製し、標題化合物78.1mgを得た。

- [0290] 参考例16：2-イソプロピル-3-(15-メトキシペンタデシル)-4,4-ジメチルシクロヘキサ-2-エン-1-オン（化合物62）の合成
- 4,4-ジメチルシクロヘキサン-1,3-ジオン3.0gのエタノール44mL溶液に水酸化カリウム1当量、水24mL、ヨウ化イソプロピル1.5当量を加えて70℃で1日間攪拌した。反応溶液を減圧乾燥して酢酸エチルで濾過したのち、減圧留去して得られた残渣をシルカゲルカラムクロマ

トグラフィー（アセトン/ヘプタン）で精製し、2-イソプロピル-4,4-ジメチルシクロヘキサン-1,3-ジオン 168.5 mg を得た。得られた2-イソプロピル-4,4-ジメチルシクロヘキサン-1,3-ジオン 168.5 mg をトルエンに溶解し、イソブタノール 2.0 当量と p-トルエンスルホン酸一水和物 0.043 当量を加えて 70℃ にて 1 日間撹拌した。反応溶液にモレキュラーシーブス 4 Å 2.0 当量を加え、120℃ で 1 日間撹拌した。室温まで放冷したのち、酢酸エチルで不溶物を濾別して 0.5 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液を加えた。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別したのち、減圧留去して得られた残渣をシルカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル/ヘプタン）で精製し、3-イソブトキシ-2-イソプロピル-6,6-ジメチルシクロヘキサ-2-エン-1-オン 70.2 mg を得た。得られた3-イソブトキシ-2-イソプロピル-6,6-ジメチルシクロヘキサ-2-エン-1-オン 70.2 mg と参考例 5 で得られた1-ブロモ-15-メトキシペンタデカン 1.2 当量のテトラヒドロフラン溶液にリチウム金属 1.4 当量を加えて 70℃ にて 4 時間撹拌した。反応溶液を氷冷したのち、0.5 mol/L 塩酸水を加えて室温にて 30 分間撹拌した。酢酸エチルにて抽出し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別したのち、減圧留去して得られた残渣をシルカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル/ヘプタン）で精製し、標題化合物 28.5 mg を得た。

[0291] 参考例 17：3-（15-メトキシペンタデシル）-2,4,4-トリメチルシクロヘキサン-1-オン（化合物 63）の合成

実施例 14 で得られた3-（15-メトキシペンタデシル）-2,4,4-トリメチルシクロヘキサ-2-エン-1-オン 100 mg のエタノール 5 mL 溶液にパラジウム炭素 10 mg を加え、水素雰囲気下 4 時間撹拌した。反応溶液をセライトで濾過したのち、減圧留去することで、標題化合物 68.9 mg を得た。

[0292] 参考例 18：2-（15-メトキシペンタデシル）-1,3,3-トリメチ

ルシクロヘキサー 1-エン (化合物 64) の合成

アセトニトリル 1 mL、トリフルオロ酢酸 1 mL、酢酸 1 mL の混合溶液に氷冷下にて水素化ホウ素ナトリウム 240 mg を加えた。次いで実施例 14 で得られた 3-(15-メトキシペンタデシル)-2, 4, 4-トリメチルシクロヘキサー 2-エン-1-オン 200 mg の塩化メチレン 0.4 mL 溶液を加えて氷冷下 2 時間攪拌した。反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて塩化メチレンにて抽出し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別したのち、減圧留去して得られた残渣をシルカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/ヘキサン) で精製し、標題化合物 138 mg を得た。

[0293] 参考例 19 : 3-(15-メトキシペンタデシル)-2, 4, 4-トリメチルシクロヘキサー 2-エン-1-オール (化合物 65) の合成

実施例 14 で得られた 3-(15-メトキシペンタデシル)-2, 4, 4-トリメチルシクロヘキサー 2-エン-1-オン 150 mg のメタノール 3 mL 溶液に氷冷下塩化セリウム 7 水和物 148 mg、水素化ホウ素ナトリウム 15 mg を加え 30 分間攪拌したのち、室温で攪拌した。反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて酢酸エチルにて抽出して無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別したのち、減圧留去して得られた残渣をシルカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、標題化合物 130 mg を得た。

[0294] 参考例 20 : 3-(15-メトキシペンタデシル)-2, 4, 4-トリメチルシクロヘキサー 2-エン-1-アミン (化合物 66) の合成

参考例 19 で得られた 3-(15-メトキシペンタデシル)-2, 4, 4-トリメチルシクロヘキサー 2-エン-1-オール 200 mg のテトラヒドロフラン 4 mL 溶液にフタルイミド 154 mg、トリフェニルホスフィン 275 mg を加え、氷冷下ジイソプロピルアゾジカルボキシレート 204 μ L を加え、室温にて終夜攪拌した。反応溶液を減圧留去して得られた残渣をシルカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製したのち

、エタノール4 mL、ヒドラジン1水和物107 μ Lを加えて終夜加熱撹拌した。反応溶液を室温まで放冷したのち、析出物を濾別した濾液を減圧留去して得られた残渣をシルカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル/ヘキサン）で精製し、標題化合物69.1 mgを得た。

[0295] 参考例21：3-（15-メトキシペンタデシル）-2,4,4-トリメチルシクロヘキサ-2-エン-1-オン オキシム（化合物67）の合成

実施例14で得られた3-（15-メトキシペンタデシル）-2,4,4-トリメチルシクロヘキサ-2-エン-1-オン500 mgのエタノール8 mL溶液に水4 mL、ヒドロキシアミン塩酸塩550 mg、炭酸カリウム1.09 gを加えマイクロウェーブ装置で70℃、2時間30分間撹拌した。反応溶液に水を加えて酢酸エチルにて抽出し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別したのち、減圧留去して得られた残渣をNHシルカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル/塩化メチレン）で精製し、標題化合物361 mgを得た。

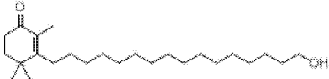
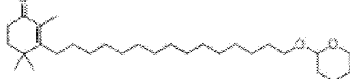
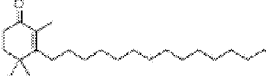
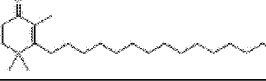
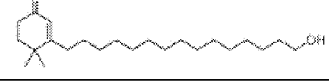
[0296] 参考例22：3-（15-メトキシペンタデシル）-2,4,4-トリメチルシクロヘキサ-2-エン-1-オン オ-メチルオキシム（化合物68）の合成

実施例14で得られた3-（15-メトキシペンタデシル）-2,4,4-トリメチルシクロヘキサ-2-エン-1-オン300 mgのエタノール3 mL溶液にオ-メチルヒドロキシアミン塩酸塩198 mg、炭酸カリウム329 mgを加えマイクロウェーブ装置で70℃、2時間30分間撹拌した。反応溶液に水を加えて酢酸エチルにて抽出し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別したのち、減圧留去して得られた残渣をシルカゲルカラムクロマトグラフィー（塩化メチレン/ヘキサン）で精製し、標題化合物151 mgを得た。

[0297]

[表1]

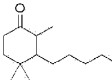
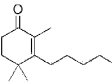
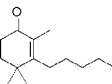
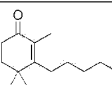
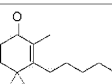
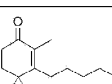
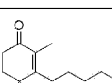
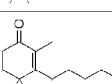
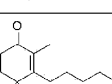
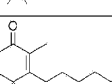
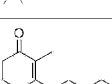
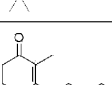
表 1

化合物番号	構造式	化合物番号	構造式
1		5	
2		6	
3		7	
4		8	

[0298]

[表2]

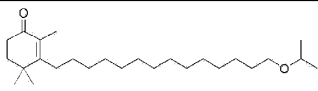
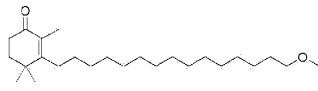
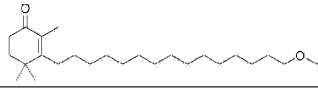
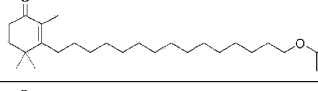
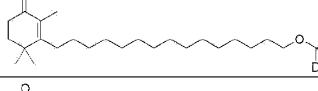
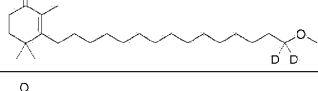
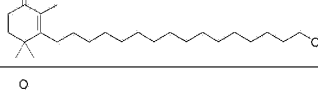
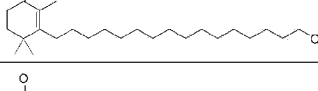
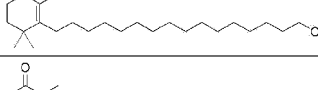
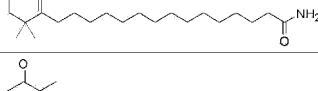
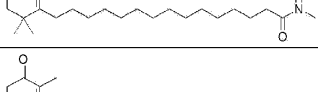
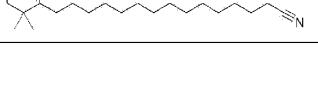
表 2

化合物番号	構造式	MS m/z (M+1)	NMR
11		337.4	NMR(CDC13) δ ppm 1.15 (s, 6H), 1.24–1.45 (m, 18H), 1.50–1.65 (m, 2H), 1.75 (s, 3H), 1.70–1.85 (m, 2H), 2.13–2.22 (m, 2H), 2.45 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.33 (s, 3H), 3.36 (t, J = 6.6 Hz, 2H).
12		351.3	NMR(CDC13) δ ppm 1.15 (s, 6H), 1.20 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.24–1.48 (m, 18H), 1.50–1.65 (m, 2H), 1.76 (s, 3H), 1.73–1.88 (m, 2H), 2.15–2.23 (m, 2H), 2.45 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.40 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.46 (q, J = 7.1 Hz, 2H).
13		365.3	NMR(CDC13) δ ppm 1.08–1.63 (m, 32H), 1.76 (s, 3H), 1.73–1.85 (m, 2H), 2.15–2.25 (m, 2H), 2.43 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.39 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.48–3.62 (m, 1H).
14		365.3	NMR(CDC13) δ ppm 0.94 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.17 (s, 6H), 1.22–1.65 (m, 22H), 1.78 (s, 3H), 1.73–1.92 (m, 2H), 2.12–2.25 (m, 2H), 2.44–2.49 (m, 2H), 3.39 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.42 (t, J = 6.8 Hz, 2H).
15		379.2	NMR(CDC13) δ ppm 0.94 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.17 (s, 6H), 1.20–1.65 (m, 24H), 1.78 (s, 3H), 1.75–1.88 (m, 2H), 2.17–2.25 (m, 2H), 2.42–2.50 (m, 2H), 3.35–3.48 (m, 4H).
16		351.2	NMR(CDC13) δ ppm 1.15 (s, 6H), 1.22–1.46 (m, 20H), 1.50–1.65 (m, 2H), 1.76 (s, 3H), 1.70–1.85 (m, 2H), 2.14–2.25 (m, 2H), 2.45 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.33 (s, 3H), 3.36 (t, J = 6.6 Hz, 2H).
17		365.3	NMR(CDC13) δ ppm 1.15 (s, 6H), 1.20 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.20–1.48 (m, 20H), 1.50–1.63 (m, 2H), 1.76 (s, 3H), 1.73–1.85 (m, 2H), 2.15–2.23 (m, 2H), 2.45 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.40 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.46 (q, J = 7.1 Hz, 2H).
18		379.3	NMR(CDC13) δ ppm 1.10–1.63 (m, 34H), 1.76 (s, 3H), 1.73–1.85 (m, 2H), 2.15–2.25 (m, 2H), 2.45 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.39 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.50–3.62 (m, 1H).
19		379.3	NMR(CDC13) δ ppm 0.94 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.17 (s, 6H), 1.22–1.67 (m, 24H), 1.78 (s, 3H), 1.71–1.90 (m, 2H), 2.14–2.24 (m, 2H), 2.40–2.52 (m, 2H), 3.39 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.42 (t, J = 6.8 Hz, 2H).
20		393.3	NMR(CDC13) δ ppm 0.94 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.17 (s, 6H), 1.25–1.68 (m, 24H), 1.78 (s, 3H), 1.75–1.88 (m, 2H), 2.15–2.25 (m, 2H), 2.43–2.54 (m, 2H), 3.37–3.50 (m, 4H).
21		365.3	NMR(CDC13) δ ppm 1.15 (s, 6H), 1.24–1.48 (m, 22H), 1.50–1.64 (m, 2H), 1.76 (s, 3H), 1.70–1.88 (m, 2H), 2.13–2.24 (m, 2H), 2.45 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.33 (s, 3H), 3.36 (t, J = 6.7 Hz, 2H).
22		379.3	NMR(CDC13) δ ppm 1.15 (s, 6H), 1.20 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.20–1.48 (m, 22H), 1.50–1.65 (m, 2H), 1.76 (s, 3H), 1.73–1.85 (m, 2H), 2.13–2.25 (m, 2H), 2.45 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.40 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.47 (q, J = 7.0 Hz, 2H).

[0299]

[表3]

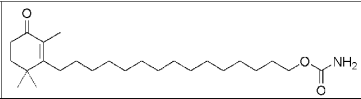
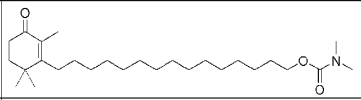
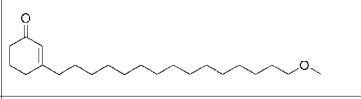
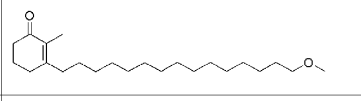
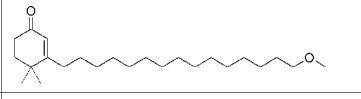
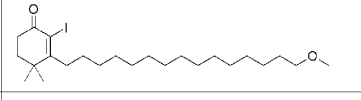
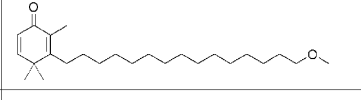
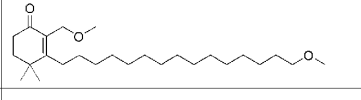
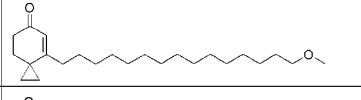
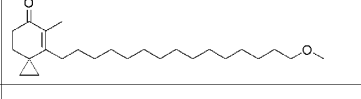
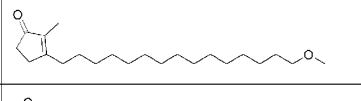
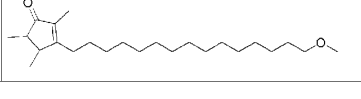
表 3

23		393.3	NMR (CDCl ₃) δ ppm 1.00–1.65 (m, 36H), 1.76 (s, 3H), 1.70–1.90 (m, 2H), 2.15–2.25 (m, 2H), 2.45 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.39 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.50–3.59 (m, 1H).
24		379.2	NMR (CDCl ₃) δ ppm 1.15 (s, 6H), 1.20–1.48 (m, 24H), 1.50–1.63 (m, 2H), 1.75 (s, 3H), 1.75–1.85 (m, 2H), 2.13–2.24 (m, 2H), 2.45 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.33 (s, 3H), 3.36 (t, J = 6.8 Hz, 2H).
25		393.4	NMR (CDCl ₃) δ ppm 1.15 (s, 6H), 1.10–1.90 (m, 34H), 2.14–2.32 (m, 2H), 2.39–2.60 (m, 2H), 3.40 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.46 (q, J = 7.1 Hz, 2H).
26		407.4	NMR (CDCl ₃) δ ppm 1.03–1.65 (m, 38H), 1.76 (s, 3H), 1.75–1.88 (m, 2H), 2.10–2.23 (m, 2H), 2.45 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.39 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.45–3.63 (m, 1H).
27		382.5	NMR (CDCl ₃) δ ppm 1.12 (s, 6H), 1.10–1.65 (m, 26H), 1.76 (s, 3H), 1.75–1.88 (m, 2H), 2.13–2.24 (m, 2H), 2.45 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.36 (t, J = 6.8 Hz, 2H).
28		381.5	NMR (CDCl ₃) δ ppm 1.15 (s, 6H), 1.10–1.68 (m, 26H), 1.76 (s, 3H), 1.77–1.82 (m, 2H), 2.10–2.33 (m, 2H), 2.38–2.51 (m, 2H), 3.33 (s, 3H).
29		393.3	NMR (CDCl ₃) δ ppm 1.15 (s, 6H), 1.19–1.65 (m, 28H), 1.76 (s, 3H), 1.75–1.85 (m, 2H), 2.10–2.25 (m, 2H), 2.45 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.33 (s, 3H), 3.36 (t, J = 6.6 Hz, 2H).
30		407.4	NMR (CDCl ₃) δ ppm 1.10–1.65 (m, 37H), 1.76 (s, 3H), 1.70–1.83 (m, 2H), 2.10–2.24 (m, 2H), 2.38–2.52 (m, 2H), 3.40 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.47 (q, J = 7.1 Hz, 2H).
31		421.4	NMR (CDCl ₃) δ ppm 1.05–1.63 (m, 40H), 1.75 (s, 3H), 1.73–1.85 (m, 2H), 2.10–2.23 (m, 2H), 2.40–2.50 (m, 2H), 3.39 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.45–3.62 (m, 1H).
32		378.3	NMR (CDCl ₃) δ ppm 1.12 (s, 6H), 1.20–1.45 (m, 22H), 1.53–1.70 (m, 2H), 1.76 (s, 3H), 1.75–1.88 (m, 2H), 2.13–2.32 (m, 4H), 2.46 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 5.20–5.58 (br, 2H).
33		392.4	NMR (CDCl ₃) δ ppm 1.15 (s, 6H), 1.20–1.45 (m, 22H), 1.55–1.70 (m, 2H), 1.75 (s, 3H), 1.73–1.85 (m, 2H), 2.13–2.32 (m, 4H), 2.45 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.80 (d, J = 4.9 Hz, 3H), 5.32–5.58 (br, 1H).
34		360.5	NMR (CDCl ₃) δ ppm 1.15 (s, 6H), 1.22–1.52 (m, 22H), 1.58–1.70 (m, 2H), 1.76 (s, 3H), 1.73–1.85 (m, 2H), 2.15–2.24 (m, 2H), 2.33 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.45 (t, J = 6.8 Hz, 2H).

[0300]

[表4]

表 4

35		409.5	NMR (CDCl ₃) δ ppm 1.15 (s, 6H), 1.18–1.50 (m, 24H), 1.55–1.60 (m, 2H), 1.75 (s, 3H), 1.77–1.82 (m, 2H), 2.15–2.23 (m, 2H), 2.45 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 4.05 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 4.40–4.80 (brs, 2H).
36		436.1	NMR (CDCl ₃) δ ppm 1.15 (s, 6H), 1.22–1.50 (m, 24H), 1.55–1.70 (m, 2H), 1.76 (s, 3H), 1.72–1.83 (m, 2H), 2.12–2.25 (m, 2H), 2.45 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.90 (s, 6H), 4.05 (t, J = 6.7 Hz, 2H).
37		337.3	NMR (CDCl ₃) δ ppm 1.20–1.70 (m, 26H), 1.91–2.10 (m, 2H), 2.18–2.45 (m, 6H), 3.35 (s, 3H), 3.38 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 5.81 (s, 1H).
38		351.3	NMR (CDCl ₃) δ ppm 1.18–1.72 (m, 26H), 1.61 (s, 3H), 1.91–1.99 (m, 2H), 2.20–2.45 (m, 6H), 3.35 (s, 3H), 3.38 (t, J = 6.6 Hz, 2H).
39		365.4	NMR (CDCl ₃) δ ppm 1.18 (s, 6H), 1.22–1.65 (m, 26H), 1.85–1.92 (m, 2H), 2.18–2.30 (m, 2H), 2.43–2.53 (m, 2H), 3.35 (s, 3H), 3.38 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 5.81 (s, 1H).
40		491.3	NMR (CDCl ₃) δ ppm 1.20–1.70 (m, 32H), 1.83–1.95 (m, 2H), 2.40–2.53 (m, 2H), 2.70–2.83 (m, 2H), 3.35 (s, 3H), 3.39 (t, J = 6.6 Hz, 2H).
41		377.4	NMR (CDCl ₃) δ ppm 1.25 (s, 6H), 1.20–1.65 (m, 26H), 1.91 (s, 3H), 2.25–2.40 (m, 2H), 3.35 (s, 3H), 3.39 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 6.20 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 10.0 Hz, 1H).
42		409.5	NMR (CDCl ₃) δ ppm 1.22 (s, 6H), 1.20–1.68 (m, 26H), 1.83–1.90 (m, 2H), 2.27–2.36 (m, 2H), 2.48–2.60 (m, 2H), 3.35 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 3.38 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 4.14 (s, 2H).
43		363.4	NMR (CDCl ₃) δ ppm 0.75–0.83 (m, 2H), 0.95–1.03 (m, 2H), 1.20–1.90 (m, 30H), 2.45–2.55 (m, 2H), 3.35 (s, 3H), 3.30–3.45 (m, 2H), 5.94 (s, 1H).
44		377.3	NMR (CDCl ₃) δ ppm 0.70–0.80 (m, 2H), 0.84–0.95 (m, 2H), 1.20–1.80 (m, 30H), 1.82 (s, 3H), 2.45–2.58 (m, 2H), 3.35 (s, 3H), 3.30–3.50 (m, 2H).
45		337.3	NMR (CDCl ₃) δ ppm 1.22–1.45 (m, 22H), 1.50–1.80 (m, 7H), 2.30–2.53 (m, 6H), 3.35 (s, 3H), 3.38 (t, J = 6.6 Hz, 2H).
46		365.3	NMR (CDCl ₃) δ ppm 1.20–1.78 (m, 35H), 1.90–2.56 (m, 4H), 3.36 (s, 3H), 3.39 (t, J = 6.6 Hz, 2H).

[0301]

[表5]

表 5

化合物番号	構造式	MS m/z (M+1)	NMR
47			NMR (CDCl ₃) δ ppm 0.96 (s, 3H), 1.03 (s, 3H), 1.13 (s, 6H), 1.28-2.05 (m, 36H), 3.17 (s, 3H), 3.83-3.95 (br, 1H).
48			NMR (CDCl ₃) δ ppm 1.13 (s, 6H), 1.15 (s, 6H), 1.20-1.55 (m, 26H), 1.65 (s, 3H), 1.68-1.83 (m, 2H), 2.08-2.24 (m, 2H), 2.45 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.17 (s, 3H).
49		433.5	NMR (CDCl ₃) δ ppm 1.15 (s, 6H), 1.20-1.85 (m, 31H), 2.12-2.24 (m, 2H), 2.40-2.52 (m, 2H), 3.95 (t, J = 6.6 Hz, 2H).
50			NMR (CDCl ₃) δ ppm 0.04 (s, 6H), 0.89 (s, 9H), 1.15 (s, 6H), 1.18-1.58 (m, 26H), 1.75 (s, 3H), 1.70-1.83 (m, 2H), 2.10-2.22 (m, 2H), 2.45 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.59 (t, J = 6.6 Hz, 2H).
51		441.6	NMR (CDCl ₃) δ ppm 1.15 (s, 6H), 1.20-1.50 (m, 24H), 1.75 (s, 3H), 1.70-1.85 (m, 4H), 2.12-2.25 (m, 2H), 2.37-2.50 (m, 2H), 3.95 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 6.83-7.00 (m, 3H), 7.20-7.35 (m, 2H).
52		455.6	NMR (CDCl ₃) δ ppm 1.15 (s, 6H), 1.18-1.48 (m, 24H), 1.52-1.70 (m, 2H), 1.75 (s, 3H), 1.72-1.85 (m, 2H), 2.12-2.24 (m, 2H), 2.38-2.52 (m, 2H), 3.46 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 4.50 (s, 2H), 7.20-7.45 (m, 5H).
53		469.6	NMR (CDCl ₃) δ ppm 1.15 (s, 6H), 1.20-1.70 (m, 24H), 1.75 (s, 3H), 1.72-1.85 (m, 4H), 2.10-2.23 (m, 2H), 2.38-2.52 (m, 2H), 4.31 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 7.38-7.62 (m, 3H), 8.00-8.12 (m, 2H).
54		407.7	NMR (CDCl ₃) δ ppm 1.15 (s, 6H), 1.20-1.45 (m, 22H), 1.55-1.70 (m, 2H), 1.76 (s, 3H), 1.73-1.88 (m, 2H), 2.13-2.23 (m, 2H), 2.25-2.40 (m, 2H), 2.42-2.53 (m, 2H), 2.94 (s, 3H), 3.00 (s, 3H).
55		422.6	NMR (CDCl ₃) δ ppm 1.12 (s, 6H), 1.20-1.70 (m, 26H), 1.76 (s, 3H), 1.75-1.85 (m, 2H), 2.12-2.25 (m, 2H), 2.40-2.53 (m, 2H), 2.70-2.93 (m, 3H), 4.04 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 4.40-4.80 (br, 1H).
56		436.2	NMR (CDCl ₃) δ ppm 1.13 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.15 (s, 6H), 1.20-1.45 (m, 24H), 1.55-1.70 (m, 2H), 1.76 (s, 3H), 1.73-1.85 (m, 2H), 2.10-2.22 (m, 2H), 2.45 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.15-3.30 (m, 2H), 3.98-4.15 (m, 2H), 4.40-4.65 (br, 1H).
57		437.6	NMR (CDCl ₃) δ ppm 1.15 (s, 6H), 1.20-1.50 (m, 27H), 1.55-1.68 (m, 2H), 1.75 (s, 3H), 1.75-1.85 (m, 2H), 2.10-2.25 (m, 2H), 2.38-2.50 (m, 2H), 4.12 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 4.19 (q, J = 7.1 Hz, 2H).

[0302]

[表6]

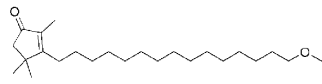
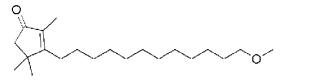
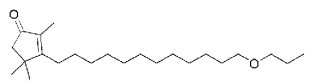
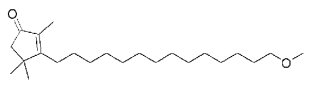
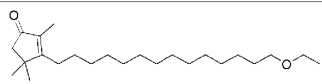
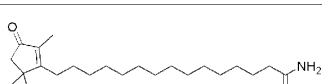
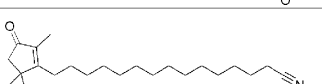
表 6

58		379.8	NMR (CDCl ₃) δ ppm 1.14 (s, 6H), 1.21–1.56 (m, 27H), 1.75 (s, 3H), 1.70–1.84 (m, 2H), 2.11–2.23 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.40–2.63 (m, 4H).
59		393.9	NMR (CDCl ₃) δ ppm 1.15 (s, 6H), 1.20–1.55 (m, 24H), 1.75 (s, 3H), 1.70–1.90 (m, 4H), 2.10–2.30 (m, 4H), 2.21 (s, 6H), 2.40–2.52 (m, 2H).
60		393.4	NMR (CDCl ₃) δ ppm 0.96 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.17 (s, 6H), 1.20–1.70 (m, 26H), 1.78–1.87 (m, 2H), 2.13–2.32 (m, 4H), 2.40–2.53 (m, 2H), 3.35 (s, 3H), 3.38 (t, J = 6.6 Hz, 2H).
61		407.4	NMR (CDCl ₃) δ ppm 0.94 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.18 (s, 6H), 1.20–2.00 (m, 30H), 2.10–2.25 (m, 4H), 2.43–2.52 (m, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.39 (t, J = 6.6 Hz, 2H).
62		407.4	NMR (CDCl ₃) δ ppm 1.16 (s, 6H), 1.20–1.68 (m, 32H), 1.70–1.82 (m, 2H), 2.08–2.20 (m, 2H), 2.33–2.42 (m, 2H), 2.60–2.75 (m, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.39 (t, J = 6.6 Hz, 2H).
63		381.3	NMR (CDCl ₃) δ ppm 0.95–1.90 (m, 40H), 2.20–2.55 (m, 2H), 2.78–2.90 (m, 1H), 3.35 (s, 3H), 3.38 (t, J = 6.8 Hz, 2H).
64			NMR (CDCl ₃) δ ppm 1.00 (s, 6H), 1.25–1.70 (m, 33H), 1.85–2.03 (m, 4H), 3.35 (s, 3H), 3.39 (t, J = 6.6 Hz, 2H).
65			NMR (CDCl ₃) δ ppm 0.98 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 1.20–2.10 (m, 36H), 3.35 (s, 3H), 3.38 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.85–4.00 (m, 1H).
66		380.3	NMR (CDCl ₃) δ ppm 0.98 (s, 3H), 1.03 (s, 3H), 1.20–2.10 (m, 37H), 3.02–3.15 (m, 1H), 3.35 (s, 3H), 3.38 (t, J = 6.7 Hz, 2H).
67		394.4	NMR (CDCl ₃) δ ppm 1.08 (s, 6H), 1.20–1.65 (m, 28H), 1.82 (s, 3H), 2.10–2.22 (m, 2H), 2.65 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.35 (s, 3H), 3.39 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 7.60–7.90 (br, 2H).
68		408.4	NMR (CDCl ₃) δ ppm 1.06 (s, 6H), 1.22–1.65 (m, 28H), 1.84 (s, 3H), 2.10–2.23 (m, 2H), 2.57 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.35 (s, 3H), 3.39 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.91 (s, 2H).

[0303]

[表7]

表 7

69		365.4	NMR (CDCl ₃) δ ppm 1.20 (s, 6H), 1.25-1.63 (m, 26H), 1.70 (s, 3H), 2.28 (s, 2H), 2.25-2.40 (m, 2H), 3.35 (s, 3H), 3.38 (t, J = 6.7 Hz, 2H).
70		322.3	NMR (CDCl ₃) δ ppm 1.21 (s, 6H), 1.25-1.63 (m, 20H), 1.70 (s, 3H), 2.28 (s, 2H), 2.25-2.40 (m, 2H), 3.35 (s, 3H), 3.38 (t, J = 6.8 Hz, 2H).
71		351.3	NMR (CDCl ₃) δ ppm 0.94 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.21 (s, 6H), 1.25-1.65 (m, 22H), 1.70 (s, 3H), 2.28 (s, 2H), 2.25-2.40 (m, 2H), 3.38 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.42 (t, J = 7.3 Hz, 2H).
72		351.4	NMR (CDCl ₃) δ ppm 1.20 (s, 6H), 1.25-1.63 (m, 24H), 1.70 (s, 3H), 2.28 (s, 2H), 2.25-2.40 (m, 2H), 3.35 (s, 3H), 3.38 (t, J = 6.8 Hz, 2H).
73		365.4	NMR (CDCl ₃) δ ppm 1.20 (s, 6H), 1.22 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.25-1.70 (m, 24H), 1.70 (s, 3H), 2.28 (s, 2H), 2.25-2.40 (m, 2H), 3.42 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.49 (q, J = 7.0 Hz, 2H).
74		364.5	NMR (CDCl ₃) δ ppm 1.21 (s, 6H), 1.25-1.80 (m, 24H), 1.70 (s, 3H), 2.18-2.40 (m, 4H), 2.28 (s, 2H), 5.25-5.55 (br, 2H).
75		346.4	NMR (CDCl ₃) δ ppm 1.21 (s, 6H), 1.25-1.80 (m, 24H), 1.70 (s, 3H), 2.25-2.42 (m, 4H), 2.28 (s, 2H).

[0304] 試験例 1 薬物動態

化合物を必要量秤量し、0.5%ヒドロキシプロピルメチルセルロースにて薬剤懸濁液を調製した。各群のラットの数に2匹とし、それぞれの薬剤懸濁液を経口ゾンデを用いて雄性ラット (Crl:CD(SD)) に経口投与した (本化合物の投与量は10mg/kg)。各採血ポイント (投与後0.5、1、2、4、8及び24時間) にて注射筒及び注射針を用いて頸静脈より採血した (抗凝固剤はヘパリンナトリウム)。採取した血液は遠心分離 (13000rpm、2分、4℃) により血漿を調製し、除タンパク処理を行った後に血漿中の化合物濃度をLC/MS/MS (LCMS-8040 (shimadzu) またはAPI4000 (AB SCIEX)、LC:30-A, 20-Aシリーズ (shimadzu) またはWaters Acquity (waters)) にて測定した。

[0305] 表8に示したように、化合物24は化合物4に比べ、薬物血中濃度-時間曲線下面積AUCが1900倍以上、最高血中濃度C_{max}が1100倍向上して

いることが確認できた。また、一般式 (I) 中、 R_1 が $-\text{CH}_2\text{OR}_4$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCON}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CONHR}_6$ 、又はシアノ基である化合物は、化合物 4 に対し、AUC がそれぞれ少なくとも 100 倍以上、1000 倍以上、10 倍以上、1900 倍以上向上し、 $C_{\max}$ がそれぞれ少なくとも 30 倍以上、200 倍以上、10 倍以上、1100 倍以上向上していることが確認できた。そのため、一般式 (I) で表される化合物は、既知化合物である化合物 4 よりも予想外に優れた薬物動態を有することが示された。

[0306] [表8]

表8. 各化合物の AUC 及び $C_{\max}$

	AUC _{0-∞} ($\mu\text{M} \cdot \text{hr}$)	$C_{\max}$ (μM)
化合物4	0.003	0.002
化合物24	5.90	2.20

[0307] 試験例2 糖尿病 (DM) モデルラットにおける薬効評価

糖尿病モデルにおける化合物の効果を検討するため、Saitohらの方法を参考に (European Journal of Pharmacology 501 (2004) 143-149) シストメトリー法による膀胱機能を解析した。

[0308] クエン酸緩衝液 (0.1 M citric acid、pH4.2) にストレプトゾトシン (STZ) を 32.5 mg/mL になるよう溶解した STZ 溶液を調整し、SD ラットに腹腔内投与 (65 mg/kg) することで DM モデルを惹起した。なお、sham ラットには、STZ 溶液の代わりにクエン酸緩衝液を処置する以外、同様の操作を行った。

[0309] モデル作製翌日、4 週後に覚醒条件下にて尾静脈より採血を行い、血糖値を測定した。血糖値測定には、アントセンス III [株式会社堀場製作所] を用いた。尚、モデル作製翌日及び 4 週後の血糖値が 300 mg/dL 以上の個体を DM モデル成立と判定し、以後の操作に用いた。

- [0310] 被験物質（化合物4、24）の投与は、モデル作製翌日から開始した。Vehicle、または、化合物投与液を朝夕の1日2回、10mL/kgの容量で4週間経口投与した。被験物質の最終投与の翌日、ラットをイソフルラン麻酔下で開腹し、膀胱頂部より膀胱内圧測定用のカテーテル（PE-90、Becton Dickinson and Company）を挿入した。閉腹後、保定ケージにラットを入れ、イソフルラン麻酔解除から30分以上時間を置いた後、ウレタン溶液を皮下投与（0.8g/kg）した。
- [0311] 膀胱に挿入したカテーテルのもう一端に三方活栓を介し圧トランスデューサー（DX-360、日本光電工業株式会社）とインフュージョンポンプ（TE-331S、テルモ株式会社）を接続した。生理食塩液の膀胱内持続注入（infusion rate: 12 mL/hr）時の膀胱内圧を圧トランスデューサー及びポリグラフ（AP-641G、日本光電工業株式会社）にて測定し、PowerLab（ML866、AD Instruments）を介してコンピューターに連続記録した（sampling rate: 20 /sec）。また、保定ケージの直下にセットした電子天秤〔GX-200、株式会社エー・アンド・デイ〕を用い排尿量を自動測定し、PowerLabを介しコンピューターに連続記録（sampling rate 20/sec）した。排尿機能パラメータの記録及び解析は、PowerLab専用解析ソフトChart 5（ver. 5.5.6、AD Instruments）を用いて行った。
- [0312] ウレタン麻酔直後から、シストメトリー環境に慣らすため生理食塩液の膀胱内持続注入（infusion rate: 3 mL/hr）を約1.5時間実施した。シストメトリー環境の馴化後、シストメトリー（infusion rate: 12mL/hr）による排尿機能測定（膀胱内圧、排尿量、残尿量）を実施した。
- [0313] 図1に示すように、化合物24は化合物4と比べ顕著な薬効を示すことが明らかとなった。
- [0314] 試験例3 神経成長促進作用の測定

神経成長促進作用評価のため、Topalliらの方法を参考に (Brain Research 1030 (2004) 116-124) neurite bearing assay (有突起細胞割合) 及び neurite length assay (神経突起長) を解析した。

[0315] 10% fetal bovine serum含有のDMEM培地にてND3神経細胞株 (European Collection of Authenticated Cell Cultures) を24ウェルプレートに播種した (0.6×10^4 cells / 1 mL)。24時間後、播種した細胞の培地を除去し、ジメチルスルホキシド (DMSO) にて段階希釈した本開示化合物をDMSO終濃度が0.1%になるように、0.1% bovine serum albumin含有のDMEMにて調整した溶液を細胞に添加した (評価はduplicateで行った)。添加6時間後に有突起細胞割合 (細胞体の直径より長い突起を有する細胞数/総細胞数) 及び1細胞あたりの神経突起長を解析した。なお、総細胞数、有突起細胞割合、及び1細胞あたりの神経突起長の解析にはMetaMorph Neurite Outgrowth Application Module (モレキュラーデバイスジャパン株式会社) を使用した。細胞数は、DMSOを添加したウェルの細胞数を1とした場合の相対細胞数を示した。各試験における3-(15-メトキシペンタデシル)-2,4,4-トリメチルシクロヘキサ-2-エン-1-オン (化合物24) の最大活性を1としたときの各化合物の相対活性を示した (表9)。なお、複数回試験を行った化合物に関しては、その平均値を示した。また細胞数が0.5以上のデータを採用した。そのため、細胞数が0.5未満であった場合、1細胞あたりの突起長及び有突起細胞割合は「-」と表記した。

[0316] 化合物24は、表9に示すように、1~100 μ M添加において、相対細胞数は0.5以上であった。

[0317]

[表9]

表9. 各種濃度の化合物24における相対細胞数

化合物 番号	細胞数					
	1 μ M	3 μ M	5 μ M	10 μ M	30 μ M	100 μ M
24	1.06	1.01	0.94	0.92	0.96	0.92

[0318] 表10～13に示すように、本開示化合物は、優れた神経成長促進作用を有することを確認した。さらに、一部の化合物は化合物24と同等以上の神経成長促進作用を有することを確認した。

[0319]

[表10]

表10

		細胞数					1細胞あたりの突起長					有突起細胞割合							
		1 μM	3 μM	5 μM	10 μM	30 μM	100 μM	1 μM	3 μM	5 μM	10 μM	30 μM	100 μM	1 μM	3 μM	5 μM	10 μM	30 μM	100 μM
化合物 番号	1	1.03	1.05	0.99	1.03	0.99	0.09	0.19	0.18	0.21	0.30	0.67	-	0.11	0.11	0.13	0.23	0.62	-
	2	1.13	1.02	0.96	0.96	0.19	0.09	0.18	0.18	0.22	0.39	-	-	0.10	0.11	0.16	0.33	-	-
	3	0.98	1.05	1.10	1.08	0.11	0.13	0.22	0.24	0.33	0.54	-	-	0.11	0.16	0.24	0.46	-	-
	4	1.03	0.92	0.92	1.01	0.19		0.26	0.33	0.39	0.71	-		0.24	0.34	0.41	0.70	-	
	5	1.11	1.09	1.05	0.83	0.49	0.40	0.22	0.36	0.56	0.92	-	-	0.12	0.27	0.48	1.09	-	-
	6	0.97	0.85	0.67	0.64	0.72	0.92	0.21	0.20	0.22	0.25	0.22	0.22	0.19	0.18	0.22	0.25	0.19	0.18
	7	1.00	1.00	0.87	0.86	0.17	0.19	0.18	0.22	0.27	0.30	-	-	0.15	0.20	0.25	0.28	-	-
	8	1.01	1.02	0.98	0.93	0.06	0.09	0.19	0.22	0.27	0.25	-	-	0.15	0.18	0.23	0.21	-	-
	11	0.96	0.96	0.83	0.82	0.62	0.70	0.30	0.37	0.54	0.91	1.66	1.83	0.27	0.37	0.61	0.98	2.10	2.10
	12	0.96	0.90	0.77	0.69	0.11	0.03	0.32	0.41	0.58	1.55	-	-	0.32	0.43	0.69	2.02	-	-
	13	0.91	0.87	0.75	0.73	0.34	0.18	0.34	0.49	0.68	1.64	-	-	0.34	0.59	0.84	2.24	-	-
	14	0.98	0.98	0.91	0.95	0.95	0.75	0.20	0.22	0.26	0.35	0.56	1.05	0.18	0.18	0.22	0.29	0.50	1.13
	15	0.93	1.00	0.95	0.88	1.01	0.92	0.20	0.23	0.24	0.29	0.33	0.63	0.18	0.20	0.21	0.26	0.27	0.62
	16	0.89	0.88	0.71	0.68	0.69	0.77	0.31	0.43	0.60	1.55	1.65	1.62	0.33	0.49	0.77	2.14	2.23	1.88
	17	0.99	1.05	0.97	1.04	0.72	0.81	0.28	0.39	0.40	1.32	1.64	1.69	0.21	0.32	0.33	1.31	1.93	1.89
	18	1.16	1.06	0.89	0.97	0.95	0.89	0.28	0.32	0.39	0.70	1.88	1.68	0.22	0.28	0.33	0.67	2.17	1.87
	19	0.98	1.05	0.85	0.88	1.11	1.05	0.33	0.37	0.54	0.58	0.82	1.34	0.29	0.35	0.58	0.61	0.80	1.31
	20	1.10	1.10	0.96	0.90	1.13	1.17	0.30	0.36	0.45	0.47	0.58	0.96	0.28	0.37	0.49	0.53	0.55	0.90

[0320]

[表11]

表 1 1

化合物 番号	細胞数					1細胞あたりの突起長										有突起細胞割合				
	1 μM	3 μM	5 μM	10 μM	30 μM	100 μM	1 μM	3 μM	5 μM	10 μM	30 μM	100 μM	1 μM	3 μM	5 μM	10 μM	30 μM	100 μM		
21	1.04	1.11	1.02	1.03	0.82	0.96	0.25	0.46	0.57	1.45	1.45	1.46	0.19	0.40	0.48	1.50	1.66	1.43		
22	1.14	1.03	0.94	1.03	0.99	0.97	0.26	0.37	0.45	0.85	1.86	1.74	0.19	0.29	0.43	0.85	2.10	1.88		
23	1.03	1.12	0.98	0.95	0.98	1.02	0.24	0.28	0.31	0.44	0.75	1.21	0.19	0.23	0.26	0.38	0.70	1.15		
25	0.97	1.03	0.97	0.97	0.98	0.94	0.24	0.33	0.35	0.40	0.48	0.88	0.22	0.31	0.33	0.38	0.45	0.87		
26	1.02	1.00	0.93	0.90	0.98	1.01	0.26	0.26	0.29	0.31	0.34	0.77	0.25	0.24	0.27	0.30	0.32	0.75		
27		0.90	0.87	0.83	0.83	0.88		0.19	0.25	0.29	0.29	0.42		0.13	0.18	0.21	0.22	0.34		
28	0.92	0.86	0.71	0.68	0.77	0.86	0.20	0.21	0.26	0.30	0.32	0.45	0.17	0.18	0.27	0.30	0.30	0.40		
29	1.07	0.98	0.96	0.92	0.97	0.93	0.25	0.29	0.28	0.36	0.46	0.60	0.18	0.24	0.24	0.31	0.42	0.54		
30	0.88	0.91	0.83	0.87	0.95	0.98	0.27	0.31	0.36	0.39	0.39	0.76	0.22	0.26	0.37	0.41	0.37	0.70		
31	0.99	0.93	0.75	0.77	0.84	0.93	0.29	0.27	0.33	0.32	0.34	0.40	0.28	0.28	0.38	0.34	0.36	0.40		
32	0.92	0.93	0.81	0.81	0.54	0.09	0.29	0.33	0.38	0.57	1.94	-	0.25	0.27	0.36	0.50	2.28	-		
33	0.92	0.90	0.83	0.86	0.91	0.80	0.26	0.30	0.36	0.53	0.59	0.94	0.19	0.26	0.34	0.51	0.58	0.95		
34	1.06	1.01	0.96	0.98	0.98	0.97	0.28	0.37	0.53	0.76	1.21	0.51	0.24	0.33	0.54	0.75	1.29	0.48		
35	0.94	0.94	0.99	0.82	0.16	0.31	0.26	0.33	0.50	0.82	-	-	0.20	0.29	0.51	0.91	-			
36	0.91	1.07	0.97	0.94	0.98	0.86	0.31	0.54	0.63	0.69	0.94	0.86	0.28	0.51	0.61	0.63	1.01	0.92		
37	0.99	1.02	0.84	0.89	1.07	0.97	0.29	0.34	0.36	0.43	0.68	1.11	0.28	0.37	0.42	0.49	0.72	1.14		
38	0.96	1.01	0.91	0.86	0.80	0.52	0.20	0.24	0.31	0.63	1.17	0.95	0.16	0.21	0.29	0.55	1.20	1.10		
39	0.83	1.00	1.08	0.97	0.97	0.49	0.20	0.21	0.24	0.40	0.98	-	0.16	0.17	0.21	0.34	1.00	-		
40	0.94	1.04	0.97	0.93	1.03	0.98	0.37	0.44	0.55	0.68	1.15	1.11	0.31	0.49	0.62	0.82	1.30	1.16		

[0321]

[表12]

表 1 2

化合物 番号	細胞数					1細胞あたりの突起長					有突起細胞割合							
	1 μM	3 μM	5 μM	10 μM	30 μM	100 μM	1 μM	3 μM	5 μM	10 μM	30 μM	100 μM	1 μM	3 μM	5 μM	10 μM	30 μM	100 μM
41	1.10	1.12	0.82	0.93	1.09	1.14	0.32	0.34	0.41	0.48	0.48	1.24	0.31	0.38	0.51	0.62	0.53	1.26
42	0.86	0.88	0.76	0.83	0.87	0.83	0.34	0.43	0.49	0.81	1.24	1.33	0.36	0.49	0.62	0.99	1.62	1.54
43	0.97	0.97	0.85	0.86	0.96	1.01	0.28	0.31	0.39	0.50	0.53	0.57	0.27	0.33	0.44	0.55	0.54	0.59
44	0.83	0.90	0.82	0.75	0.91	0.89	0.30	0.39	0.46	0.59	0.89	1.09	0.29	0.38	0.48	0.62	0.92	1.19
45	0.94	0.90	0.74	0.83	0.71	0.75	0.29	0.33	0.44	0.67	1.16	1.04	0.29	0.35	0.48	0.72	1.33	1.22
46	0.94	0.99	0.83	0.78	1.02	0.98	0.38	0.48	0.67	0.96	1.60	1.88	0.37	0.52	0.82	1.28	1.98	2.15
47	0.98	0.91	0.85	0.89	0.88	0.87	0.27	0.28	0.31	0.34	0.33	0.39	0.27	0.28	0.31	0.34	0.35	0.42
48	0.85	0.93	0.91	0.90	0.93	0.87	0.30	0.31	0.36	0.31	0.47	0.45	0.34	0.30	0.40	0.30	0.50	0.53
49	0.96	1.00	1.01	1.01	1.03	1.08	0.24	0.24	0.22	0.21	0.25	0.27	0.13	0.15	0.14	0.12	0.15	0.16
50	0.97	0.96	0.91	0.86	0.93	0.94	0.21	0.21	0.19	0.20	0.21	0.21	0.11	0.12	0.10	0.12	0.13	0.12
51	1.07	1.03	0.93	0.93	0.96	0.94	0.20	0.19	0.18	0.18	0.20	0.24	0.12	0.11	0.10	0.11	0.12	0.13
52	1.05	1.00	0.95	0.96	0.90	0.96	0.22	0.22	0.21	0.21	0.25	0.26	0.13	0.12	0.11	0.12	0.15	0.16
53	0.91	0.95	0.94	0.96	1.05	1.15	0.22	0.22	0.20	0.20	0.22	0.22	0.12	0.13	0.12	0.11	0.12	0.13
54	0.93	1.12	0.87	0.90	0.04	0.05	0.20	0.30	0.38	0.61	-	-	0.15	0.27	0.35	0.61	-	-
55	1.05	1.02	0.85	0.85	0.69	0.25	0.21	0.33	0.44	0.53	0.62	-	0.13	0.26	0.39	0.48	0.67	-
56	0.94	1.06	0.93	0.95	0.95	0.93	0.25	0.40	0.55	0.62	0.62	0.53	0.19	0.35	0.51	0.62	0.56	0.44
57	0.96	0.93	0.86	0.90	0.97	1.00	0.23	0.23	0.22	0.26	0.30	0.34	0.14	0.14	0.14	0.18	0.22	0.26
58	1.07	0.92	0.88	0.13	0.03	0.43	0.23	0.30	0.25	-	-	-	0.20	0.34	0.24	-	-	-
59	0.90	0.93	0.92	0.98	0.26	0.01	0.25	0.27	0.27	0.33	-	-	0.23	0.26	0.26	0.36	-	-
60	0.90	0.91	0.80	0.78	0.84	0.79	0.30	0.30	0.34	0.40	0.41	0.67	0.27	0.30	0.40	0.46	0.45	0.70

[0322]

[表13]

表 13	細胞数					1細胞あたりの突起長					有突起細胞割合								
	化合物 番号	1 μM	3 μM	5 μM	10 μM	30 μM	100 μM	1 μM	3 μM	5 μM	10 μM	30 μM	100 μM	1 μM	3 μM	5 μM	10 μM	30 μM	100 μM
	61	0.84	0.82	0.87	0.77	0.92	0.82	0.26	0.28	0.31	0.30	0.31	0.37	0.26	0.28	0.34	0.32	0.32	0.36
	62	0.92	0.89	0.83	0.78	0.91	0.91	0.30	0.29	0.32	0.28	0.29	0.32	0.30	0.29	0.36	0.30	0.30	0.33
	63	1.13	1.05	0.84	0.91	1.11	1.16	0.33	0.38	0.41	0.44	0.42	0.47	0.33	0.40	0.48	0.54	0.44	0.45
	64	0.80	0.93	0.96	0.88	0.96	0.53	0.26	0.26	0.30	0.45	0.89	0.72	0.21	0.22	0.27	0.38	0.91	0.82
	65	1.05	1.09	0.86	0.87	1.05	1.09	0.33	0.38	0.44	0.51	0.47	0.47	0.30	0.40	0.52	0.64	0.54	0.50
	66	1.15	1.11	0.80	0.79	0.39	0.04	0.31	0.31	0.32	0.28	-	-	0.31	0.33	0.38	0.33	-	-
	67	0.92	0.89	0.80	0.75	0.94	0.93	0.31	0.32	0.32	0.32	0.34	0.34	0.33	0.37	0.39	0.38	0.38	0.32
	68	0.85	0.92	0.73	0.71	0.95	0.89	0.29	0.30	0.30	0.29	0.28	0.29	0.31	0.35	0.36	0.35	0.30	0.29
	69	0.89	0.89	0.75	0.80	0.70	0.47	0.40	0.56	0.60	0.90	1.77	-	0.39	0.58	0.69	0.97	2.18	-
	70	0.84	0.91	0.91	0.86	0.79	0.73	0.47	0.41	0.47	0.61	1.05	1.16	0.45	0.40	0.49	0.68	1.13	1.24
	71	0.87	0.94	0.87	0.79	0.39	0.07	0.40	0.52	0.56	1.09	-	-	0.39	0.51	0.61	1.28	-	-
	72	0.84	0.85	0.78	0.80	0.41	0.38	0.44	0.49	0.62	1.03	-	-	0.41	0.48	0.68	1.18	-	-
	73	0.91	0.86	0.84	0.82	0.61	0.09	0.43	0.55	0.66	1.39	1.84	-	0.42	0.57	0.69	1.66	2.42	-
	74	0.74	0.75	0.71	0.73	0.60	0.26	0.53	0.51	0.52	0.77	1.81	-	0.57	0.51	0.60	0.84	2.34	-
	75	0.89	0.93	0.94	0.80	0.75	0.80	0.39	0.48	0.53	0.90	1.33	1.07	0.37	0.46	0.59	0.99	1.52	1.14

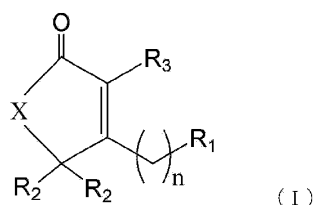
表13

[0323] この試験の結果、本開示化合物は神経成長促進作用を有することが明らかになった。

請求の範囲

[請求項1] 下記一般式 (I)

[化1]



(式中、Xは、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、
又は $-\text{CH}=\text{CH}-$ であり、

R_1 は、 $-\text{CH}_2\text{OR}_4$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCON}(\text{R}_5)_2$ 、 $-\text{CONHR}_6$ 、又は
シアノ基であり、

R_2 は、同一又は相異なって、水素原子、若しくはメチル基であるか
、又は2個の R_2 が隣接する炭素原子と共にシクロプロピル基を形成
しても良く、

R_3 は、水素原子、メチル基、 $-\text{CH}_2\text{OR}_7$ 、又はハロゲン原子であり
、

R_4 は、 $\text{C}_m\text{H}_{2m+1}$ であり、

R_5 は、同一又は相異なって、水素原子、又はメチル基であり、

R_6 は、水素原子、又はメチル基であり、

R_7 は、 $\text{C}1-\text{C}3$ アルキル基であり、

m は、 $1\sim 14$ の整数であり、

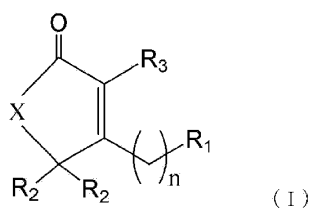
n は、 $1\sim 15$ の整数であり、

ただし、

R_4 が直鎖状のアルキル基である場合、 m と n の合計は、 $12\sim 17$
の整数であり、 R_4 が分岐鎖状のアルキル基である場合、前記分岐鎖
状のアルキル基の最も長い直鎖の炭素数を m_b とし、 m_b と n の合計は
、 $12\sim 17$ の整数である。)で表される化合物又はその塩。

[請求項2] 下記一般式 (I)

[化2]



(式中、Xは、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、

又は $-\text{CH}=\text{CH}-$ であり、

R_1 は、 $-\text{CH}_2\text{OR}_4$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCON}(\text{R}_5)_2$ 、 $-\text{CONHR}_6$ 、又はシアノ基であり、

R_2 は、同一又は相異なって、水素原子、若しくはメチル基であるか、又は2個の R_2 が隣接する炭素原子と共にシクロプロピル基を形成しても良く、

R_3 は、水素原子、メチル基、 $-\text{CH}_2\text{OR}_7$ 、又はハロゲン原子であり、

R_4 は、 $\text{C}_m\text{H}_{2m+1}$ であり、

R_5 は、同一又は相異なって、水素原子、又はメチル基であり、

R_6 は、水素原子、又はメチル基であり、

R_7 は、 C_1-C_3 アルキル基であり、

m は、1～14の整数であり、

n は、1～14の整数であり、

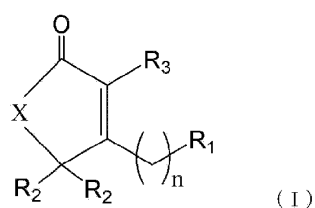
ただし、

R_4 が直鎖状のアルキル基である場合、 m と n の合計は、12～15の整数であり、 R_4 が分岐鎖状のアルキル基である場合、分岐鎖のアルキル基の最も長い直鎖の炭素数を m_b とし、 m_b と n の合計は、12～15の整数である。)で表される化合物又はその塩。

[請求項3]

下記一般式 (I)

[化3]



(式中、Xは、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、

又は $-\text{CH}=\text{CH}-$ であり、

R_1 は、 $-\text{CH}_2\text{OR}_4$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCON}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CONHR}_6$ 、又はシアノ基であり、

R_2 は、同一又は相異なって、水素原子、若しくはメチル基であるか、又は2個の R_2 が隣接する炭素原子と共にシクロプロピル基を形成しても良く、

R_3 は、水素原子、メチル基、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、又はヨウ素原子であり、

、

ただし、

R_2 が同一又は相異なって、水素原子、若しくはメチル基である場合、 R_3 は、水素原子、メチル基、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、又はヨウ素原子であり、

2個の R_2 が隣接する炭素原子と共にシクロプロピル基を形成する場合、 R_3 は、メチル基、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、又はヨウ素原子であり、

R_4 は、メチル基、エチル基、 n -プロピル基、又はイソプロピル基であり、

ただし、

R_4 がメチル基である場合、 n は、11～14の整数であり、

R_4 がエチル基、又はイソプロピル基である場合、 n は、11～13の整数であり、

R_4 が n -プロピル基である場合、 n は、11又は12であり、

R_6 は、水素原子、又はメチル基である。)で表される化合物又はそ

の塩。

[請求項4]

一般式 (I) 中、

Xは、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、又は $-\text{CH}=\text{CH}-$ である、請求項1～3のいずれか1項記載の化合物又はその塩。

[請求項5]

一般式 (I) 中、

R_1 は、 $-\text{CH}_2\text{OR}_4$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、又はシアノ基であり、

R_2 は、同一又は相異なって、水素原子、又はメチル基であるか、又は2個の R_2 が隣接する炭素原子と共にシクロプロピル基を形成しても良く、

R_3 は、水素原子、メチル基、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、又はヨウ素原子であり、

ただし、

R_3 が水素原子である場合、 R_2 は水素原子であり、

R_3 がメチル基、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、又はヨウ素原子である場合、 R_2 は同一又は相異なって、水素原子、又はメチル基であるか、又は2個の R_2 が隣接する炭素原子と共にシクロプロピル基を形成しても良く、

R_4 は、メチル基、エチル基、 n -プロピル基、又はイソプロピル基であり、

ただし、

R_4 がメチル基である場合、 n は、11～14の整数であり、

R_4 がエチル基、又はイソプロピル基である場合、 n は、11～13の整数であり、

R_4 が n -プロピル基である場合、 n は、11又は12である、請求項1～4のいずれか1項記載の化合物又はその塩。

[請求項6]

一般式 (I) 中、

Xは、 $-\text{CH}_2-$ 、又は $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ であり、

R_1 は、 $-\text{CH}_2\text{OR}_4$ 、又は $-\text{CONH}_2$ であり、

R₂は、メチル基であり、

R₃は、メチル基、又は $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ であり、

R₄は、メチル基、エチル基、又はイソプロピル基であり、

ただし、

R₄がメチル基である場合、nは、11～14の整数であり、

R₄がエチル基、又はイソプロピル基である場合、nは、11～13の整数である、請求項1～5のいずれか1項記載の化合物又はその塩。

[請求項7]

一般式(1)中、

Xは、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ である、請求項1～6のいずれか1項記載の化合物又はその塩。

[請求項8]

化合物が、次の(1)～(10)のいずれかに記載の化合物である、請求項1～7のいずれか1項記載の化合物又はその塩。

(1) 3-(12-メトキシドデシル)-2,4,4-トリメチルシクロヘキサ-2-エン-1-オン、

(2) 3-(12-エトキシドデシル)-2,4,4-トリメチルシクロヘキサ-2-エン-1-オン、

(3) 3-(12-イソプロポキシドデシル)-2,4,4-トリメチルシクロヘキサ-2-エン-1-オン、

(4) 3-(13-メトキシトリデシル)-2,4,4-トリメチルシクロヘキサ-2-エン-1-オン、

(5) 3-(13-エトキシトリデシル)-2,4,4-トリメチルシクロヘキサ-2-エン-1-オン、

(6) 3-(13-イソプロポキシトリデシル)-2,4,4-トリメチルシクロヘキサ-2-エン-1-オン、

(7) 3-(14-メトキシテトラデシル)-2,4,4-トリメチルシクロヘキサ-2-エン-1-オン、

(8) 3-(14-エトキシテトラデシル)-2,4,4-トリメチ

ルシクロヘキサ-2-エン-1-オン、

(9) 3-(14-イソプロポキシテトラデシル)-2, 4, 4-トリ

メチルシクロヘキサ-2-エン-1-オン、

(10) 3-(15-メトキシペンタデシル)-2, 4, 4-トリメ

チルシクロヘキサ-2-エン-1-オン。

[請求項9] 化合物が、3-(15-メトキシペンタデシル)-2, 4, 4-トリメチルシクロヘキサ-2-エン-1-オンである、請求項1～8のいずれか1項記載の化合物又はその塩。

[請求項10] 請求項1～9のいずれか1項記載の化合物又はその塩を有効成分として含有する神経突起成長剤。

[請求項11] 請求項1～9のいずれか1項記載の化合物又はその塩を有効成分として含有する神経変性疾患治療剤。

[請求項12] 請求項1～9のいずれか1項記載の化合物又はその塩を有効成分として含有する筋萎縮性側索硬化症治療剤。

[請求項13] 請求項1～9のいずれか1項記載の化合物又はその塩を有効成分として含有する疼痛治療剤。

[請求項14] 請求項1～9のいずれか1項記載の化合物又はその塩を有効成分として含有する下部尿路障害治療剤。

[請求項15] 請求項1～9のいずれか1項記載の化合物又はその塩と、薬学的担体とを含有する医薬組成物。