

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 特 許 公 報 (B 2)

(11) 特許番号

第2602964号

(45) 発行日 平成 9 年 (1997) 4 月 23 日

(24) 登録日 平成 9 年 (1997) 1 月 29 日

(51) Int.Cl. ⁶	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 C 405/00	5 0 6	7419-4H	C 0 7 C 405/00	5 0 6 E
A 6 1 K 31/557	A E L		A 6 1 K 31/557	A E L

請求項の数 3 (全 9 頁)

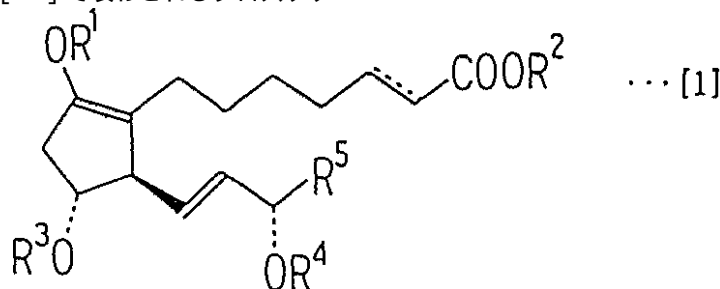
(21) 出願番号	特願平1-266230	(73) 特許権者	999999999 水島 裕 東京都世田谷区梅丘 1 丁目 1 番 11 号
(22) 出願日	平成 1 年 (1989) 10 月 16 日	(73) 特許権者	999999999 生化学工業株式会社 東京都中央区日本橋本町 2 丁目 1 番 5 号
(65) 公開番号	特開平3-204853	(73) 特許権者	999999999 旭硝子株式会社 東京都千代田区丸の内 2 丁目 1 番 2 号
(43) 公開日	平成 3 年 (1991) 9 月 6 日	(72) 発明者	水島 裕 東京都世田谷区代田 4 丁目 25 番 20 号
		(72) 発明者	猪股 俊秀 東京都中央区日本橋本町 2 丁目 1 番 5 号 生化学工業株式会社内
		(74) 代理人	弁理士 内田 明 (外 2 名)
		審査官	船岡 嘉彦

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 プロスタグランジン類縁体およびその脂肪乳剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】 下記一般式 [1] で表わされるプロスタグ*

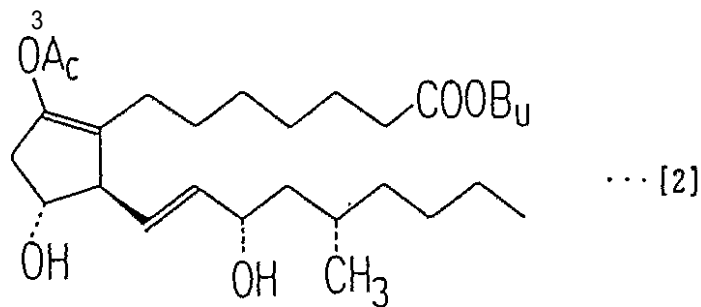


(式中、R¹ はアルカノイル基を、
R² : 水素原子またはアルキル基を、
R³ 及び R⁴ は水素原子またはアルコールの保護基を、
R⁵ は置換基を有していてもよいアルキル基を、そして

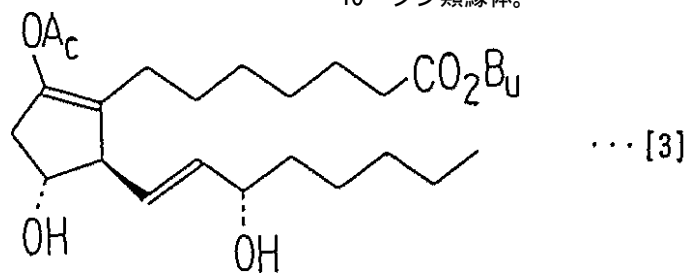
は一重結合または二重結合を、
それぞれ表わす。)

【請求項 2】 下記式 [2] で表わされるプロスタグランジン類縁体。

(2)



(式中、Acはアセチル基を、そしてBuはブチル基を表わす。) * 【請求項3】下記式 [3] で表わされるプロスタグランジン類縁体。
*10 ジン類縁体。



(式中、Acはアセチル基を、そしてBuはブチル基を表わす。)

【発明の詳細な説明】

[産業上の利用分野]

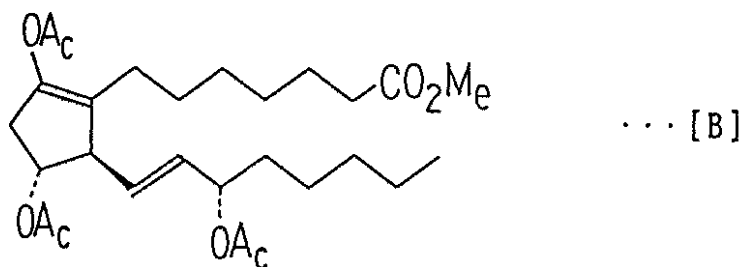
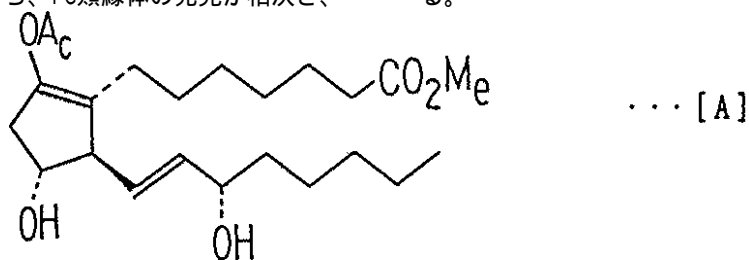
本発明はプロスタグランジン類縁体の脂肪乳剤、および特定のプロスタグランジン類縁体に関するものである。

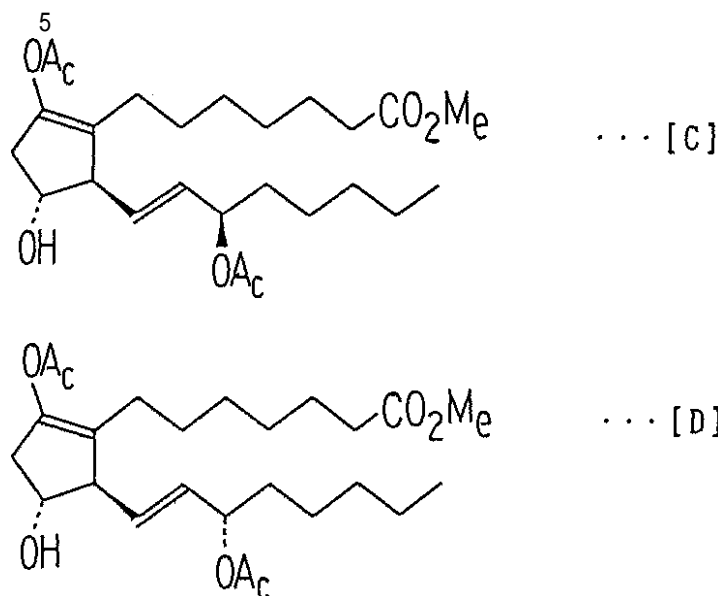
[従来技術]

プロスタグランジン類 (以下、PGという) は、1960年に PGE₁、PGE₂、PGE₃、PGF₁、PGF₂ および PGF₃ の6種の構造が決定されてから、PG類縁体の発見が相次ぎ、

また生理作用も次々と明らかにされてきた。

20 例えば、次式 [A] で示されるメチル9 - アセトキシ - 11、15S - ジヒドロキシプロスタ - 8,13E - ジエン - 1 - オエート、[B] で示されるメチル9,11,15S - トリアセトキシプロスタ - 8,13E - ジエン - 1 - オエート、[C] で示されるメチル9,15R - ジアセトキシ - 11 - ヒドロキシプロスタ - 8,13E - ジエン - 1 - オエート、[D] で示されるメチル9,15S - ジアセトキシ - 11 - ヒドロキシプロスタ - 8,13E - ジエン - 1 - オエートなど (特公昭60 - 33827号広報) を挙げることができる。





一方、別の文献では、将来これらPG類の薬剤が占める役割の大きいことを予測し、PG類が局所ホルモンの典型的なものであり、必要に応じて局所で作られ、そして局所で作用するホルモンであることから、これらのPG関連薬剤は、オタコイド (autacoid) としての特性や化学的性質を考慮に入れた薬剤放出系 (drug delivery system) が必要であることが提案され、従来のように全身へ投与するという方法では効果も弱く、全身性副作用が強くあらわれてしまうことから、リポド・ミクロスフェア (lipid microsphere、以下、LMという) をPG類の薬剤放出系における担体 (carrier) として使用することが検討されている。ただし、LMと称されているが、実際にはPG類含有脂質の乳化微粒子であると考えられる。このLM分散物は脂肪乳剤とも称されている。以下における脂肪乳剤とは、PG類等を含有した脂肪等の脂質の乳化物をいう。

すなわち、このPGE₁を直径0.2 μmのLMに封入したターゲット療法剤である、脂肪乳剤 - PGE₁ とすることにより、生体内での安定性が増加し、PGE₁ 単独より強い血管拡張作用や血小板凝集抑制作用を示すことが報告されている (Sim, A.K., et al, *Arzneim - Forsch/Drug Res.*, 1206 - 1209, 1986)。

更に、脂肪乳剤 - PGE₁ が生体内に投与された場合には、PGE₁ がMLから、かなり遊離することが明らかとなり、その遊離量を抑える検討が報告されている (五十嵐理恵その他、炎症、8, [3], 243 - 246 (1988))。

この報告には、PGE₁ のメチルエステル、エチルエステル、ブチルエステル、ピバリン酸エステル及びオクチルエステルについて、エステル体のままでは活性がなくても、生体内に入ってエステラーゼによりエステル結合が切れることにより、効果が発揮されるか否かを検討する為に、①PGE₁ の各エステルの血小板凝集抑制効果が測定され、そして血中でのLM製剤での安定性を予想するために、等張塩 (BSA - saline) 中でインキュベートし、LM

からのPGE₁ エステルの遊離を検討するために、②PGE₁ の各エステルのLM製剤としての安定性が測定され報告されている (表1 (a), (b) および表2)。

表1 ヒト血小板凝集に対するPGE₁ 及びそれらのエステルの抑制効果

(a) ヒト血小板凝集に対する抑制効果

		人血清中20分間インキュベート後
PGE ₁	20.0 ± 3.3 ng/ml	20.3 ± 4.3 ng/ml
PGE ₁ メチルエステル	86.7 ± 14.7 ng/ml	39.7 ± 11.3 ng/ml
PGE ₁ エチルエステル	101.0 ± 28.7 ng/ml	72.3 ± 20.3 ng/ml
PGE ₁ ブチルエステル	68.0 ± 16.0 ng/ml	22.7 ± 5.0 ng/ml
PGE ₁ ピバリン酸エステル	192.0 ± 41.7 ng/ml	34.3 ± 8.7 ng/ml
PGE ₁ オクチルエステル	nd*	491.7 ± 24.8 ng/ml

* 低活性のため測定不能 (mean ± SE, n=4~7)

(b) ヒト血小板凝集に対する抑制効果

		人血清中20分間インキュベート後
PGE ₁	100	100
PGE ₁ メチルエステル	23	51
PGE ₁ エチルエステル	20	28
PGE ₁ ブチルエステル	29	89
PGE ₁ ピバリン酸エステル	10	59
PGE ₁ オクチルエステル	—	4

PGE₁ の活性を100とした

20

30

40

50

7
表 2 1.6%等張塩溶液中でインキュベ
ートした際の、PGE₁ 及びそれらの
エステル LM 製剤からの遊離

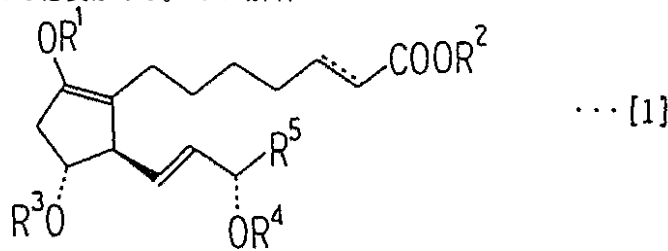
LM中のPGE ₁ (エステル)	LMから遊離したPGE ₁ (エステル)の%	
	1分間インキュベート (%)	10分間インキュベート (%)
PGE ₁	96.2±2.1	90.7±2.4
PGE ₁ メチルエステル	82.5±3.8	80.4±2.9
PGE ₁ エチルエステル	82.0±8.8	125.4±11.7
PGE ₁ プチルエステル	60.5±4.0	65.3±5.6
PGE ₁ ピパリルエステル	51.6±2.8	83.1±5.1
PGE ₁ オクチルエステル	nd*	nd*

(mean ± SE, n=7~10)

* 低活性のため測定不能

[発明の解決しようとする課題]

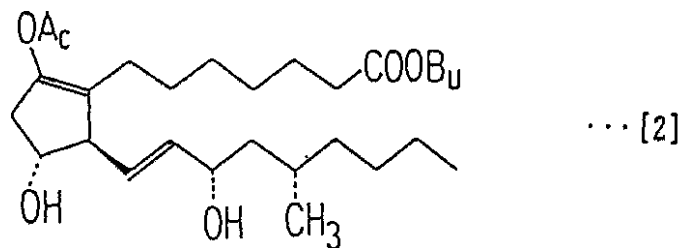
上記、PGE₁ エステル類の徐放性を高めるために脂肪乳剤の製造に当たり、PGE₁ エステル類を含有する脂質を水等の分散媒に微細に分散させる必要がある。その場合、*20



(式中、R¹ はアルカノイル基を、
R² :水素原子またはアルキル基を、
R³ 及びR⁴ は水素原子またはアルコールの保護基を、
R⁵ は置換基を有していてもよいアルキル基を、そして

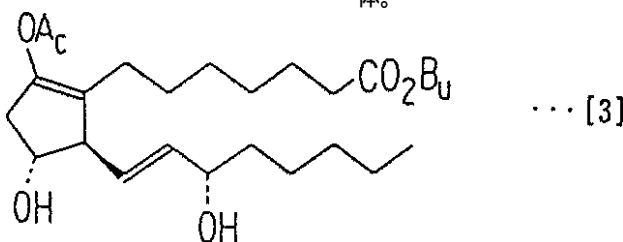
は一重結合または二重結合を、
それぞれ表わす。)

30 下記式 [2] で表わされるプロスタグランジン類縁体。



(式中、Acはアセチル基を、そしてBuはブチル基を表わす。)

40 下記式 [3] で表わされるプロスタグランジン類縁体。



(式中、Acはアセチル基を、そしてBuはブチル基を表わす。)

50 一般式 [1] で表わされる本発明のプロスタグランジン類縁体 (以下PG類縁体という) において、R¹ はアセチ

8
* 後述のように、PGE₁ エステル類、油脂等の脂質、およびその他の材料を加熱溶解する、それを80~90 程度の高温下で水中にホモジナイズする、などの加熱を必要とする場合があり、このような高温下においては、従来のPGE₁ では急速な分解が生じていた。

また、従来のPGE₁ は保存安定性が低く、そのため商品流通経路においても、PGE₁ の分解が急速であった。

本発明の第一の目的は、高温下に製材しても安定性の良好なPGE₁ 類縁体を開発することである。

10 本発明の第二の目的は、上記第一の目的を達成しつつ、流通経路においても保存安定性の向上したPGE₁ 類縁体の脂肪乳剤を開発することである。

[課題を解決するための手段]

すなわち、本発明は、下記一般式 [1] で表わされるプロスタグランジン類縁体の脂肪乳剤、及び下記一般式 [2] あるいは下記一般式 [3] で表わされるプロスタグランジン類縁体は、にかかわる発明である。

下記一般式 [1] で表わされるプロスタグランジン類縁体の脂肪乳剤。

ル、プロピオニル、iso - プロピオニル、ブチリル等の炭素数 6 以下のアルカノイル基を挙げることができる。好ましくは、炭素数 4 以下のアルカノイル基、特にアセチル基である。

R^2 としては、水素原子または $C_1 \sim C_6$ 程度のアルキル基を挙げることができる。

アルキル基としては、メチル、エチル、プロピル、iso - プロピル、ブチル、ペンチル等のアルキル基を挙げることができる。特に好ましくは、n - ブチル基（以下単にブチル基という）である。

R^3 および R^4 としては、水素原子又はアルコールの保護基を挙げることができる。医薬として特に有用な化合物は、 R^3 、 R^4 がいずれも水素原子である化合物である。

アルコールの保護基としては、低級アルキル基のアルカノイル基、例えば、アセチル基などを挙げることができる。

R^5 としては、置換又は非置換のアルキル基を挙げることができる。該アルキル基としては、炭素数 3 ~ 8 の直鎖状あるいは分岐状のアルキル基が好ましい。たとえば、ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基、ヘプチル基、オクチル基等のアルキル基がある。特に好ましい R^5 は、ペンチル基と 2 - メチルヘキシル基である。

一般式 [1]、[2]、および [3] で表わされる本発明の PG 類縁体は、その 9 位、11 位、12 位及び 15 位に不斉炭素原子を有するための各種の立体異性体が存在するが、本発明はそのいずれの PG 類縁体であっても、さらにそれらの混合物であっても差支えない。

一般式 [1]、[2]、および [3] で表わされる本発明の PG 類縁体は、公知の方法で製造することができる。例えば、置換された 1 - ヨードアルケンをアルキルリチウムと反応させて置換された 1 - リチオアルケンとした後、トリアルキルホスフィン - ヨウ化銅 (I) 錯体と反応させ、オルガノリチオプラートとする。次に、このオルガノリチオプラートを置換された 2 - シクロペンテン - 1 - オンに、1,4 共役付加させ、次いで反応混合物にカルボン酸無水物、カルボン酸混成無水物あるいはカルボン酸ハライドをクエンチングすることにより製造される。この方法の詳細については、たとえば前記特公昭 60 - 33827 号公報や文献 Sih, et al, J. Am. Chem. Soc., 97, 857, 865 (1975), J. Am. Chem. Soc., 110, 3588 (1988) 等に記載される。

本発明において、脂肪乳剤を製造するための脂質としてはグリセリドあるいはそれとリン脂質が好ましい。グリセリドとしては特に大豆油が好ましい。脂肪乳剤中のグリセリドの量は 5 ~ 50% (W/V) が適当であり、リン脂質を併用する場合にはグリセリド 100 重量部に対しリン脂質 1 ~ 50 重量部、特に 5 ~ 30 重量部の使用が好ましい。この他、必要に応じて更に乳化補助剤（例えば、0.3% (W/V) までの量の炭素数 6 ~ 22、好ましくは 12 ~ 20 の脂肪酸またはその生理的に受入れられる塩など）、安

定化剤（例えば、0.5% (W/V)、好ましくは 0.1% (W/V) 以下の量のコレステロール類または 5% (W/V)、好ましくは 1% (W/V) 以下の量のホスファジン酸など）、高分子物質（例えば、PGE₁ 類縁体重量部に対して 0.1 ~ 5 重量部、好ましくは 0.5 ~ 1 重量部のアルブミン、テキストラン、ビニル重合体、非イオン性界面活性剤、ゼラチン、ヒドロキシエチル澱粉など）、等張化剤（例えば、グリセリン、ブドウ糖など）などを添加することもできる。PG 類縁体の脂肪乳剤中の含有量は、乳剤の形態および用途によって適宜増減できるが、一般には当該乳剤中に極微量、例えば 100 ~ 0.2 μ g/ml 含有させることで十分である。

ここにおいて、グリセリドとして好ましく用いられる大豆油は高純度の精製大豆油であり、好ましくは、精製大豆油をたとえば水蒸気蒸溜法により更に精製して得た高純度の精製大豆油（純度：トリグリセリド、ジグリセリドおよびモノグリセリドとして 99.9% 以上含有）である。

リン脂質は卵黄レシチン、大豆レシチンなどの精製リン脂質であり、常法の有機溶媒による文画法によって調整することができる。すなわち、例えば粗卵黄リン脂質を冷 n - ヘキサン - アセトンに溶解し、攪拌下、徐々にアセトンを添加し、不溶物を濾別回収し、この操作を更にもう 1 回繰返した後溶媒を留去することによって精製リン脂質を得ることができる。これは主としてホスファチジルコリン、ホスファチジルエタノールアミンからなり、これ以外のリン脂質として、ホスファチジレイノシトール、ホスファチジルセリン、スフィンゴミエリンなども含有する。

乳化補助剤としての炭素数 6 ~ 22 の脂肪酸は、医薬品に添加可能なものであれば使用できる。この脂肪酸は直鎖状、分枝状のいずれでもよいが、直鎖状のステアリン酸、オレイン酸、リノール酸、パルミチン酸、リノレン酸、ミリスチン酸などを用いるのが好ましい。これらの塩としては、生理的に受入れられる塩、例えばアルカリ金属塩（ナトリウム塩、カリウム塩など）アルカリ土類金属（カルシウム塩など）などを用いることができる。

安定化剤としてのコレステロールやホスファチジン酸は医薬用として使用が可能なものであれば使用できる。

高分子物質として用いられるアルブミン、ビニル重合体、非イオン性界面活性剤としては次のものが好ましい。すなわちアルブミンとしては、抗原性の問題からヒト由来のものを用いる。

ビニル重合体としては、ポリビニルピロリドンなどを挙げることができる。

また、非イオン性界面活性剤としては、ポリアルキレングリコール（例えば、平均分子量 1000 ~ 10000、好ましくは 4000 ~ 6000 のポリエチレングリコール）、ポリオキシアリキレン共重合体（例えば、平均分子量 1000 ~ 20000、好ましくは 6000 ~ 10000 のポリオキシエチレン - ポ

11

リオキシプロピレン共重合体)、硬化ヒマシ油ポリオキシアリキレン誘導体(例えば、硬化ヒマシ油ポリオキシエチレン - (40) - エーテル、同 - (20) - エーテル、同 - (100) - エーテルなど)、ヒマシ油ポリオキシアリキレン誘導体(例えば、ヒマシ油ポリオキシエチレン - (20) - エーテル、同 - (40) - エーテル、同 - (100) - エーテルなど)などを用いることができる。

本発明の脂肪乳剤は、たとえば次の方法によって製造される。

すなわち、所定量の大豆油、リン脂質、PG類縁体及びその他前記の添加剤などを混合、加熱して溶液となし、通常ホモジナイザー(例えば、加圧噴射型ホモジナイザー、超音波ホモジナイザーなど)を用いて、約80~90

の温度下に均質化処理することにより油中水型分散液を作り、次いでこれに必要な量の水を加え、再び前記ホモ*

12

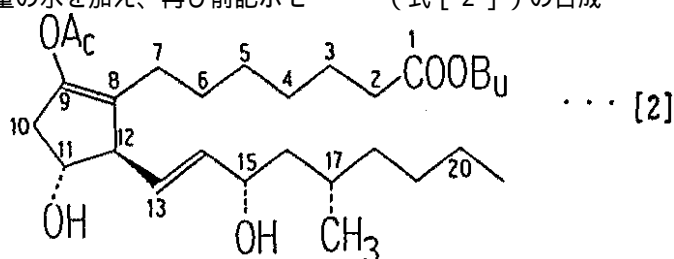
* ジナイザーで均質化を行なって水中油型乳剤に変化することにより本発明の脂肪乳剤を製造することができる。製造上の都合によっては、脂肪乳剤の生成後に安定化剤、等張剤などの添加剤を加えてもよい。

本発明の脂肪乳剤は経口又は非経口で投与することができ、例えば静脈投与する場合には、その投与はPG類縁体として1~1000 μ g/kg、0.22~2000ng/kg/分の割合で1日1回静脈内に持続注入することにより行なう。

以下に本発明の脂肪乳剤の実施例とPG類縁体合成例を挙げて、本発明を具体的に説明するが、本発明はこれら実施例に限定されるものではない。

実施例 1

ブチル 9 - アセトキシ - 11 , 15S - ジヒドロキシ - 17S, 20 - ジメチルプロスタ - 8, 13E - ジエン - 1 - オアート (式 [2]) の合成



(1E,3S,5S) - 1 - ヨード - 3 - (t - ブチルジメチルシロキシ) - 5 - メチル - 1 - ノネン (5.38g, 13.56mmol) のエーテル (100ml) 溶液を - 78 に冷却し、 t - ブチルリチウム (f = 1.5ヘキサン溶液 18.1ml, 27.1mmol) を滴下した。同温度で 2 時間攪拌した後、トリブチルホスフィ - ヨウ化銅 (I) 錯体 (4.63g, 12.31mmol)、トリブチルホスフィン (2.92ml, 12.16mmol) のエーテル (40ml) 溶液を滴下した。 - 78 で 50 分攪拌後、 4R - t - ブチルジメチルシロキシ - 2 - (6 - カルボボトキシメキシル) - 2 - シクロペンテン - 1 - オン (4.45ml, 11.3mmol) のエーテル (160ml) 溶液を滴下した。 - 78 で 20 分間、更に - 23 ~ - 18 で 35 分間攪拌した後、無水酢酸 (3.0ml, 30mmol) を 0 で滴下し、 0 ~ 室温で 15 時間攪拌した。飽和硫酸アンモニウム水溶液 (200ml) を加え、有機層と分離した後、水層をエーテル (100ml) で 2 回抽出し、合せた有機層を飽和食塩水 (120ml) で洗浄した。無水マグネシウムで乾燥後、濾過し、溶媒を減圧留去した。残渣を 0 でシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 20:1~4:1) で精製し、付加体を得た。製造した付加体 (5.50g, 8.25mmol) をアセトニトリル (100ml) に溶解し、 0 で 40% フッ化水素水溶液 (10ml) を加え、同温度で 30

分間攪拌した。反応液を 20% 炭酸カリウム水溶液 (150ml) と塩化メチレン (150ml) の混液に注いだ。硫酸マグネシウムで乾燥後濾過し、溶媒を減圧留去した。残渣を 0 でシリカゲルクロマトグラフィー (塩化メチレン : アセトン = 2:1) で精製し、表掲化合物を得た (3.27g, 収率 83%)。

¹H - NMR (CDCl₃) : 0.8 - 1.0 (9H, m), 1.2 - 2.9 (30 H, m + s (2.15, 3H)), 3.1 (1H, m), 4.05 (2H, t, J = 7 Hz), 4.1 - 4.2 (2H, m), 5.48 (1H, dd, J = 7.1 Hz), 5.6 (1H, dd, J = 7 Hz)。

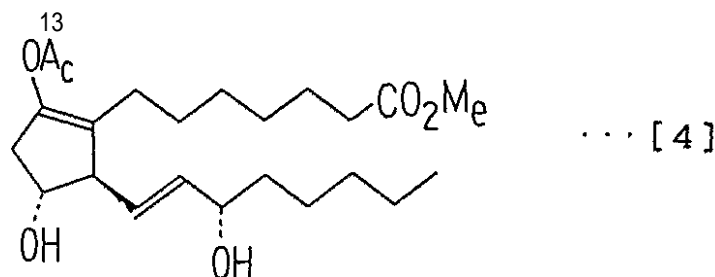
上記により製造した本発明の式 [2] で示される PG 類縁体 500 μ g に精製大豆油 10g に精製卵黄レシチン 1.2g を加え、 90 でホモジナイザーを用い、 90 で加熱溶解させた。これに日本薬局方グリセリン 2.5g 及び注射用蒸留水 90ml を加え、 90 μ でホモジナイザーを用い粗乳化した。これをマントン - ガウリン型ホモナイザーを用いて乳化させ最終濃度 5 μ g/ml の脂肪乳剤を調製した。

脂肪乳剤製造時の上記本発明の PG 類縁体の安定性及び該脂肪乳剤の保存安定性を測定し、表 3 に示した。

実施例 2

メチル 9 - アセトキシ - 11 , 15S - ジヒドロキシプロスタ - 8, 13E - ジエン - 1 - オアート (式 [4]) の合成

(7)



実施例 1 に述べた方法において、(1E,3S,5S) - 1 - ヨード - 3 - (t - ブチルジメチルシロキシ) - 5 - メチル - 1 - ノネンの代わりに、4R - t - ブチルジメチルシロキシ - 2 - (6 - カルボメトキシヘキシル) - 2 - シクロペンテン - 1 - オンを用いて、表掲化合物を得た (収率66%) 。

¹H - NMR (CDCl₃) : 0.9 (3H, t, J = 7Hz) , 1.2 - 2.9 (25H, m + s (2.15, 3H)) , 3.0 - 3.1 (1H, m) , 3.65 (3H, s) , 4.0 - 4.2 (2H, m) , 5.45 (1H, dd, J = 7.1Hz) , 5.60 *

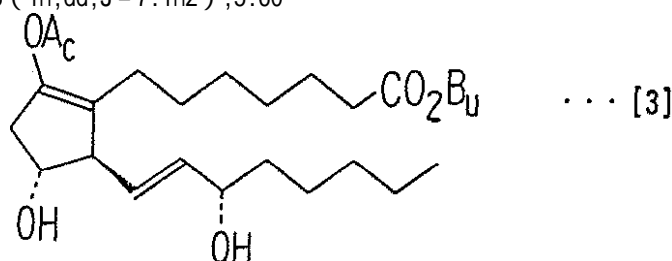
* (1H, dd, J = 7Hz) 。

次いで、実施例 1 と同様に処理して、本発明の脂肪乳剤を製造した。

脂肪乳剤製造時の上記本発明のPG類縁体の安定性及び該脂肪乳剤の保存安定性を測定し、表 3 に示した。

実施例 3

ブチル 9 - アセトキシ - 11 , 15S - ジヒドロキシプロスタ - 8, 13E - ジエン - 1 - オアート (式 [3]) の合成



実施例 1 に述べた方法において、(1E,3S,5S) - 1 - ヨード - 3 - (t - ブチルジメチルシロキシ) - 5 - メチル - 1 - ノネンの代わりに、(1E,3S) - 1 - ヨード - 3 - (t - ブチルジメチルシロキシ) 1 - オクテン (4.95g, 13.44mmol) を用いて、表掲化合物を得た (340 mg, 収率53%) 。

¹H - NMR (CDCl₃) : 0.85 (3H, t, J = 7Hz) , 0.95 (3H, t, J = 7Hz) , 1.2 - 2.9 (29H, m + s (2.15, 3H, s)) , 3.0 - 3.05 (1H, m) , 4.1 (2H, t, J = 7Hz) , 4.0 - 4.2 (2H,

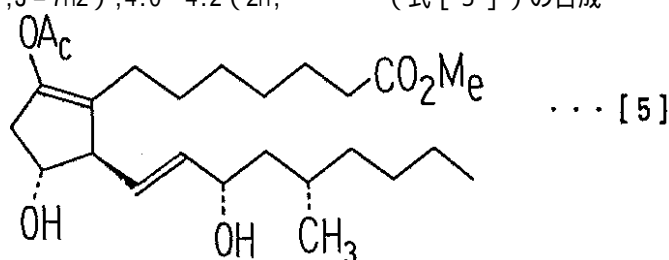
m) , 5.45 (1H, dd, J = 7Hz) , 5.6 (1H, dd, J = 7.1Hz) 。

次いで、実施例 1 と同様に処理して、本発明の脂肪乳剤を製造した。

脂肪乳剤製造時の上記本発明のPG類縁体の安定性及び該脂肪乳剤の保存安定性を測定し、表 3 に示した。

30 実施例 4

メチル 9 - アセトキシ - 11 , 15S - ジヒドロキシ - 17S, 20 - ジメチルプロスタ - 8, 13E - ジエン - 1 - オアート (式 [5]) の合成



実施例 1 に述べた方法において、(1E,3S,5S) - 1 - ヨード - 3 - (t - ブチルジメチルシロキシ) - 5 - メチル - 1 - ノネンを、4R - t - ブチルジメチルシロキシ - 2 - (6 - カルボトキシヘキシル) - 2 - シクロペンテン - 1 - オンの代りに4R - トリメチルシロキシ - 2 - (6 - カルボメトキシヘキシル) - 2 - シクロペンテン - 1 - オンを用いて、表掲化合物を得た (収率72%) 。

¹H - NMR (CDCl₃) : 0.8 - 0.95 (6H, m) , 1.0 - 2.9 (21

H, m + s (2.05, 3H)) , 3.05 (1H, m) , 3.65 (3H, s) , 4.0 - 4.2 (2H, m) , 5.45 (1H, dd, J = 7.1Hz) , 5.6 (1H, dd, J = 7Hz) 。

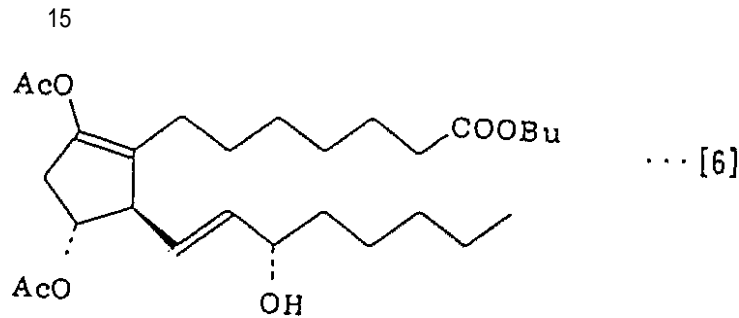
次いで、実施例 1 と同様に処理して、本発明の脂肪乳剤を製造した。

脂肪乳剤製造時の上記本発明のPG類縁体の安定性及び該脂肪乳剤の保存安定性を測定し、表 3 に示した。

実施例 5

ブチル 9, 11 - ジアセトキシ - 11 , 15S - ジヒドロキシプロスタ - 8, 13E - ジエン - 1 - オアート (式 [6]) の

合成



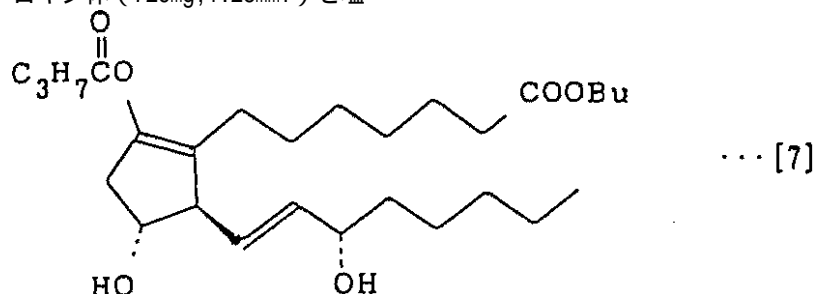
(1E,3S) - 1 - ヨード - 3 - (t - ブチルジメチルシロキシ) - 1 - オクテン (1.27g, 3.44mmol) のエーテル (14.4mmol) の溶液を -78 に冷却し、t - ブチルリチウム (f = 1.6ヘキサン溶液4.3ml, 6.46mmol) を滴下した。同温度で2時間攪拌した後、トリブチルホスフィン - ヨウ化銅 (I) 錯体 (1.18g, 3.16mmol) のエーテル (11.5ml) 溶液を滴下した。-78 で50分攪拌後、4R - トリメチルシロキシ - 2 - (6 - カルボプトキシヘキシル) - 2 - シクロペンテン - 1 - オン (1.0g, 2.87mmol) のエーテル (45.8ml) 溶液を滴下した。-78 で20分間、更に -30 ~ -20 で30分間攪拌した後、無水酢酸 (0.73ml, 7.75mmol) を0 で滴下し、0 ~ 室温で1時間攪拌した。反応液を飽和硫酸アンモニウム水溶液 (100ml) に注ぎ、有機層を分離した後、水層をエーテル (100ml) で抽出した。有機層を合せ、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過し、溶媒を減圧留去した。残渣を0 でシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル40:1 ~ 10:1) で精製し、付加体を得た。製造した付加体 (820mg, 1.29mmol) をエタノール (6.6ml) に溶解し、0 でp - トルエンスルホン酸ピリジニウム塩 (32mg, 0.13mmol) を加え、室温で1時間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ、塩化メチレン (30ml) で3回抽出した。有機層を合せ無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過し、溶液を減圧留去した。残渣を0 でシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 10:1 ~ 4:1) で精製し、11 - ヒドロキシ体を得た。この11 - ヒドロキシ体 (726mg, 1.28mmol) を塩 *

* 化メチレン (8ml) に溶解し、0 でピリジン (0.52ml, 6.34mmol)、無水酢酸 (0.3ml, 3.86mmol)、4 - ジメチルアミノピリジン (1mg)、室温で4時間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム (50ml)、塩化メチレン (20ml) の混液に注ぎ、有機層を分離した後、水層を塩化メチレン (30ml) で抽出した。有機層を合わせて、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過し、溶媒を減圧留去した。残渣を0 でシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 10:1) で精製し、9,11 - ジアセトキシ体を得た。このジアセトキシ体 (706mg, 1.10mmol) をアセトニトリル (25ml) に溶解し、0 で40%フッ化水素酸水溶液 (3.1ml) を加え、同温度で1時間攪拌した。反応液20%炭酸カリウム水溶液 (150ml) と塩化メチレン (50ml) の混液に注いだ。硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過し、溶媒を減圧留去した。残渣を0 でシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸10:1 ~ 2:1) で精製し、表掲化合物を得た。(567mg、収率41.6%)。

¹H - NMR (CDCl₃) : 0.86 (3H, t, J = 7.2Hz), 0.93 (3H, t, J = 7.2Hz), 1.2 - 1.9 (22H, m), 2.28 (1H, t, J = 7.7Hz), 2.45 (1H, m), 2.9 - 3.1 (1H, m), 3.2 - 3.3 (1H, m), 4.04 (4H, m), 4.9 - 5.1 (1H, m), 5.5 - 5.7 (2H, m) .

実施例 6

ブチル 9 - ブチロキシ - 11 , 15S - ジヒドロキシプロスタ - 8, 13E - ジエン - 1 - オアート (式 [7]) の合成



実施例 1 と同様に、鎖として (1E,3S,5S) - 1 - ヨード - 3 - (t - ブチルジメチルシロキシ) - 5 - メチル - 1 - ノネンの代わりに、(1E,3S) - 1 - ヨード - 3 - (t - ブチルジメチルシロキシ) - 1 - オクテンを使用し、無水酢酸の代わりに無水酪酸を用いて、標識化合物を収率73.6%で得た。

¹H - NMR (CDCl₃) : 0.86 (9H, m), 1.2 - 2.42 (29H,

m), 2.8 - 2.95 (1H, m), 3.0 - 3.1 (1H, m), 4.0 - 4.2 (4H, m), 5.4 - 5.7 (2H, m) .

[発明の効果]

下記表 3 は、上記により製造した各PG類縁体の脂肪乳剤製造時における安定性および保存安定性を比較して示したものである。

なお、比較のために、PGE₁ について同様の処理を行

い、同じく安定性および保存安定性を比較し、合わせて表 3 に示した。

また、表 3 には、血小板凝集抑制効果を次のようにして測定し結果を合わせて記載した。

クエン酸ナトリウム (3.8%) を用いて採血 (血液 9、クエン酸ナトリウム 1) した、末梢血を 1000rpm10 分遠心し、プレートリッチ プラズマ (platelet rich plasma) を分取し、残りを 3000rpm20 分間遠心し、プレートファープラズマ (plate poor plasma) を採取した。プレートリッチプラズマ 225 μℓ に検体 50 μℓ を入れ、1 分後 20 μMADP 溶液 25 で血小板凝集を惹起させ、検体の代わりに生食を入れたときの凝集率を 100% とし、凝集抑制率 (%) を算出した。

表 3

実施例番号	製造時の安定性 (%)	保存安定性		血小板凝集抑制効果 (%)
		残存率 (%)	分解反応速度定数 (d ⁻¹ × 10 ³)	
1	75.6	84.8	6.20	37
2	70.4	72.7	11.8	100
3	72.1	80.1	8.30	93
4	68.3	77.9	8.87	44
PGE ₁	43.9	4.6	113	55

保存安定性：40℃の温度下に4週間保存し、4週間後の残存率(%)を測定し、また、残存率の経時変化より分解反応速度定数を算出した。

* なお、製造時の安定性および保存安定性における残存率の測定は、高速液体クロマトグラフィーによる分離定量法を用い、試験開始時の量に対する測定量を残存率とした。

本発明のPG類縁体の脂肪乳剤は、PGE₁ の脂肪乳剤に比較して、製造時の安定性および保存時の安定性において、いずれも優れた効果を示している。

本発明のPG類縁体の脂肪乳剤は、上記効果のほか、徐放性、病巣選択性、速効性、副作用発生の減少等の効果が期待される。

*

フロントページの続き

(72)発明者 安田 新
神奈川県横浜市神奈川区神大寺 3 丁目18 番18号