

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 特 許 公 報 (B 2)

(11)特許番号

第2849608号

(45)発行日 平成11年(1999) 1月20日

(24)登録日 平成10年(1998)11月13日

(51)Int.Cl. ⁶	識別記号	F I	
C 0 7 C 405/00	5 0 6	C 0 7 C 405/00	5 0 6 P
// A 6 1 K 31/557	A E L	A 6 1 K 31/557	A E L

請求項の数1 (全 3 頁)

<p>(21)出願番号 特願平3-292493</p> <p>(22)出願日 平成3年(1991)10月11日</p> <p>(65)公開番号 特開平5-213862</p> <p>(43)公開日 平成5年(1993)8月24日</p> <p>審査請求日 平成9年(1997)4月2日</p> <p>(31)優先権主張番号 07/597, 870</p> <p>(32)優先日 1990年10月12日</p> <p>(33)優先権主張国 米国 (U S)</p>	<p>(73)特許権者 591102682 水島 裕 東京都世田谷区梅丘1丁目1番11号</p> <p>(73)特許権者 000195524 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</p> <p>(73)特許権者 000000044 旭硝子株式会社 東京都千代田区丸の内2丁目1番2号</p> <p>(73)特許権者 000006725 吉富製薬株式会社 大阪府大阪市中央区平野町2丁目6番9号</p> <p>(74)代理人 弁理士 泉名 謙治</p> <p>審査官 藤森 知郎</p>
---	--

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 プロスタグランジン類縁体

1

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】ブチル 9 - ブチロキシ - 1 1 , 1 5 S - ジヒドロキシプロスタ - 8 , 1 3 E - ジエン - 1 - オート。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、医薬として有用な特定のプロスタグランジン類縁体に関するものである。

【0002】

【従来の技術】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、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。PGE₁類縁体としては、例えば特公昭60-33827号公報記載の化合物が知ら

2

れている。

【0003】一方、別の文献では、将来これらPG類縁体の薬剤が占める役割の大きいことを予測し、PG類縁体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、オートコイド(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なってしまふことから、リポド・ミクロスフェア(lipid microsphere、以下、LMという)をPG類縁体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。

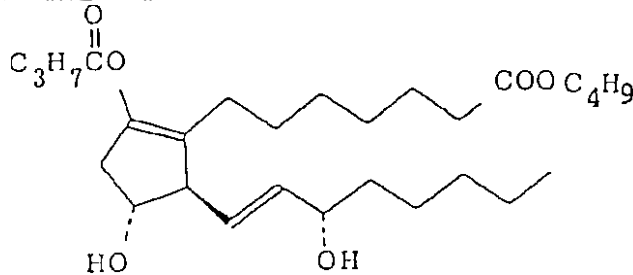
【0004】すなわち、このPGE₁を直径0.2 μmのLMに封入したターゲット療法剤である、脂肪乳剤 - P

GE₁ 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, Arzheim-Forsch/Drug Res., 1206-1209, 1986)。さらに、脂肪乳剤 - PGE₁ が生体内に投与された場合には、PGE₁ がLM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))。

【0005】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、ピパ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ために、PGE₁ の各エステルの血小板凝集抑制効果が測定されたこと、そして血中でのLM製剤での安定性を予想する目的で、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、PGE₁ の各エステルのLM製剤としての安定性が測定されたこと、が報告されている。

【0006】

【発明が解決しようとする課題】上記PGE₁ エステル*



[1]

【0011】式 [1] 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、1 - ヨード - 3 - ヒドロキシ - 1 - オクテンの水酸基を保護しアルキルリチウムと反応させて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水酸基が保護された4 - ヒドロキシ - 2 - (6 - カルボトキシヘキシル) - 2 - シクロペンテン - 1 - オンに、1,4 共役付加させ、次いで反応混合物に無水酪酸あるいは酪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)) 等に記載されている。

【0012】なお、ブチル 9 - ブチロキシ - 11 , 15 S - ジヒドロキシプロスタ - 8 , 13 E - ジエン - 1 - オアートを脂肪乳剤化した場合の保存安定性 (40 の温度下に2週間保存後の残存率) は80.9%であった。PGE₁ を用い、同一条件で試験した結果、その安定性

* 類の徐放性を高めるためにLM製剤の製造にあたり、PGE₁ エステル類をLM中に微細に分散させる必要がある。そのため、後述のように、PGE₁ エステル類、油脂及びその他の材料を80~90 程度の高温下にホモジナイズする必要があり、このような高温下においては、従来のPGE₁ エステル類では急速な分解が生じていた。また、従来のPGE₁ の脂肪乳剤は、商品流通経路においても、PGE₁ の分解が急速であった。

【0007】本発明の目的は、高温下に製剤しても安定性の良好なPGE₁ 類縁体を開発することである。

【0008】

【課題を解決するための手段】本発明は、新規なPGE₁ 類縁体である、ブチル 9 - ブチロキシ - 11 , 15 S - ジヒドロキシプロスタ - 8 , 13 E - ジエン - 1 - オアートである。

【0009】本発明のブチル 9 - ブチロキシ - 11 , 15 S - ジヒドロキシプロスタ - 8 , 13 E - ジエン - 1 - オアートは、下記式 [1] で表わされる化合物である。

【0010】

【化1】

は15.0%であった。さらに別の安定化試験によれば、PGE₁ アルキルエステルの脂肪乳剤の保存安定性はPGE₁ のそれよりも低いものであった。

【0013】上記脂肪乳剤化は、対象化合物500 μg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、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 でホモジナイザーを用い粗乳化し、これをマントン - ガウリン型ホモジナイザーを用いて乳化させ、最終濃度5 μg/mlの脂肪乳剤とすることにより行なったものである。

【0014】以下に本発明化合物の合成例を挙げるが、本発明化合物の合成法はこの例に限られるものではない。

【0015】

【実施例】

[実施例 1] (1 E , 3 S) - 1 - ヨード - 3 - (t - ブチルジメチルシロキシ) - 1 - オクテン (1.11 g , 3.03mmol) のエーテル (12.7ml) 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 3.8ml , 5.68

5

mmol) 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(1.04 g, 2.78mmol)、トリブチルホスフィン(0.69ml, 2.75mmol)のエーテル(10.1ml)溶液を滴下した。- 78 で 50 分攪拌後、(4 R) - 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(1.00 g, 2.53mmol) のエーテル(40.3ml)溶液を滴下した。

【 0 0 1 6 】 - 78 で 20 分間、さらに - 30 ~ - 20 で 30 分間攪拌した後、無水酪酸(1.12ml, 6.82mmol)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(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。

【 0 0 1 7 】 残渣を 0 に冷却して、シリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン : 酢酸エチル = 100 : 1 ~ 63 : 1) で精製し、付加体を得た。製造した付加体(461mg, 0.7mmol)をアセトニトリル(14.3ml)に溶解し、0 で 46 *

6

* % フッ化水素酸水溶液(1.88ml) を加え、同温度で 1 時間攪拌した。反応液を 20% 炭酸カリウム水溶液(100ml) と塩化メチレン(30ml)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 = 5 : 1 ~ 3 : 1) で精製し、ブチル 9 - ブチロキシ - 1 1 , 1 5 S - ジヒドロキシプロスタ - 8 , 1 3 E - ジエン - 1 - オアートを得た(243mg, 収率 73.6 %)。

10 【 0 0 1 8 】 ¹H-NMR(CDCI₃) : 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)

【 0 0 1 9 】

【発明の効果】本発明のブチル 9 - ブチロキシ - 1 1 , 1 5 S - ジヒドロキシプロスタ - 8 , 1 3 E - ジエン - 1 - オアートは新規な PGE₁ 類縁体であり、生体内で PGE₁ と同等の生理活性の発揮を期待でき、医薬として有用な化合物である。

フロントページの続き

(72)発明者 水島 裕
東京都世田谷区梅丘一丁目 1 番 11 号
(72)発明者 猪股 俊秀
東京都中央区日本橋本町二丁目 1 番 5 号
生化学工業株式会社内
(72)発明者 安田 新
神奈川県横浜市神奈川区羽沢町 1150 番地
旭硝子株式会社 中央研究所内

(56)参考文献 特開 平 3 - 204853 (J P , A)
特開 昭 58 - 39660 (J P , A)

(58)調査した分野(Int.Cl.⁶, D B 名)
C07C 405/00
A61K 31/557
C A (S T N)
C A O L D (S T N)
R E G I S T R Y (S T N)