

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4004109号
(P4004109)

(45) 発行日 平成19年11月7日(2007. 11. 7)

(24) 登録日 平成19年8月31日(2007. 8. 31)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 C 405/00 (2006. 01)

C O 7 C 405/00 5 O 3 K

A 6 1 K 31/557 (2006. 01)

A 6 1 K 31/557

A 6 1 P 27/06 (2006. 01)

A 6 1 P 27/06

請求項の数 4 (全 27 頁)

(21) 出願番号	特願平9-250990	(73) 特許権者	000177634
(22) 出願日	平成9年9月16日(1997. 9. 16)		参天製薬株式会社
(65) 公開番号	特開平10-251225		大阪府大阪市東淀川区下新庄3丁目9番1
(43) 公開日	平成10年9月22日(1998. 9. 22)		9号
審査請求日	平成16年9月13日(2004. 9. 13)	(73) 特許権者	000000044
(31) 優先権主張番号	特願平8-245155		旭硝子株式会社
(32) 優先日	平成8年9月17日(1996. 9. 17)		東京都千代田区有楽町一丁目12番1号
(33) 優先権主張国	日本国(JP)	(74) 代理人	100082005
(31) 優先権主張番号	特願平9-4109		弁理士 熊倉 禎男
(32) 優先日	平成9年1月13日(1997. 1. 13)	(74) 代理人	100084009
(33) 優先権主張国	日本国(JP)		弁理士 小川 信夫
		(74) 代理人	100084663
			弁理士 稲田 篤
		(74) 代理人	100093300
			弁理士 浅井 賢治

最終頁に続く

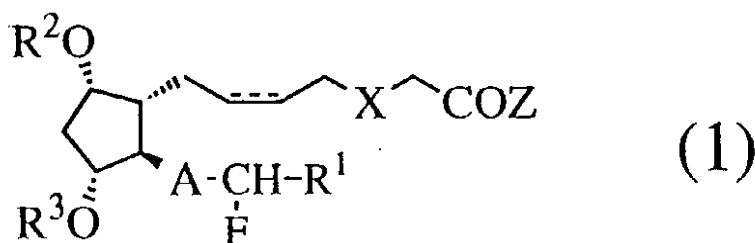
(54) 【発明の名称】 含フッ素プロスタグランジン誘導体および医薬

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

下記一般式(1)で表される含フッ素プロスタグランジン誘導体またはその塩。

【化1】



(一般式(1)において、

A: エチレン基またはビニレン基、

R¹: フェニル基にハロゲン原子、トリフルオロメチル基および炭素数4以下のアルキル基から選ばれた置換基を1~2個有するかまたは置換基を有しない、アルキル部分の炭素数が1~2のフェニルアルキル基、または、フェニル基にハロゲン原子およびトリフルオロメチル基から選ばれた置換基を1~3個有するかまたは置換基を有しない、アルキル部分の炭素数が1~3のフェノキシアルキル基、

R²、R³: それぞれ独立に、水素原子または炭素数2~20のアシル基、

X : - C H₂ - 、

Z : - O R⁴、

R⁴ : 水素原子またはハロゲン原子を有していてもよい炭素数 20 以下のアルキル基、
実線と破線の重複部分 : 単結合、シス二重結合、またはトランス二重結合、

を表す。)

【請求項 2】

R¹ が、ハロゲン原子置換フェノキシメチル基、またはフェノキシメチル基である請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

R¹ が、3, 5 - ジクロロフェノキシメチル基、3, 4 - ジクロロフェノキシメチル基、3 - クロロフェノキシメチル基、またはフェノキシメチル基である、請求項 1 または 2 に記載の化合物。

10

【請求項 4】

請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の含フッ素プロスタグランジン誘導体またはその塩を有効成分とする緑内障または高眼圧症の予防または治療のための医薬。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は 15 位にフッ素原子を有する含フッ素プロスタグランジン誘導体およびその塩、並びにそれらを有効成分とする医薬、特に眼疾患の予防または治療のための医薬に関する。

20

【0002】

【従来の技術】

天然のプロスタグランジン (PG) は生体内において合成される一群の生理活性物質で、種々の生理活性を有する局所ホルモンとして生体各組織の細胞機能を調節している。天然型 PG の一種である PGF 類は、子宮収縮作用、抗妊娠作用や性周期調節作用を有することから、分娩誘発剤や、動物の性周期同調剤として用いられている。そこで、これら医薬品としてより効果が高く、副作用のない PGF 誘導体の開発が内外で鋭意検討されている。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】

プロスタグランジン類は一般に多様な生理活性を有するため目的とする作用を選択的に示す誘導体を得るには、微妙な構造の変化による受容体への選択性の差異を巧みに利用する必要がある。本発明者は PG の鎖に着目し、末端のアリール基またはヘテロ芳香環の置換基の位置、種類および置換数が選択性に大きく影響すると予測した。また、化合物の脂溶性が生体内での吸収性と薬理作用に大きく寄与すること、カルボン酸誘導体の場合生体内でのエステルの加水分解速度が持続性に関与することを予測した。

30

【0004】

一方、天然型 PG の一種である PGF 類は、局所的に眼に投与すると眼内圧を低下することが知られており、高眼圧症や緑内障の治療薬としての応用が期待されてきた (USP 4, 599, 353 など)。しかし、眼に対する刺激性を有し充血、角膜傷害など炎症性の副作用を伴うことが問題となっている。このため、これらの副作用のない PGF 誘導体の開発研究が内外で活発に行われている。鎖に環構造を有する PGF 誘導体も知られている。シエルンシャンツらは環構造を有するように変性した PGA、PGB、PGD、PGE、および PGF の特定の誘導体が眼に対する刺激作用および充血作用が弱いことを報告した (特開平 8 - 109132)。しかし、これらはまだ眼に対する刺激性の低減は十分果たされているとはいえない。

40

【0005】

また、クロプロステノールやフルプロステノールの類似体を用いた緑内障および高眼圧症の治療用局所眼薬組成物 (特開平 7 - 165703) も報告されている。この文献記載の

50

代表的化合物である 13, 14 - ジヒドロ - 17 - フェニル - 18, 19, 20 - トリノル P G F 2 イソプロピルエステル (ラタノプロスト) は強い眼圧下降作用を示し、結膜充血も低いと報告されている。しかし、まだまだ改良の余地が大きい。

【0006】

【発明が解決しようとする課題】

天然型の骨格を有する P G F 2 の 15 位にフッ素を導入した誘導体である 15 - フルオロ - 15 - デオキシ P G F 2 は、Bezgllov らによって報告されている。15 - フルオロ - 15 - デオキシ P G F 2 は、呼吸器系の平滑筋に対し天然の P G F 2 の 100 倍の収縮活性と 1000 倍の弛緩活性を示し、消化器系および循環器系の平滑筋に対しては天然 P G F 2 と同様の作用を示すという注目すべき薬理作用が報告されている (Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Biol., 6, 831 (1989))。しかし、眼疾患、特に緑内障、にかかわる薬理作用については知られていない。

【0007】

また、15 - フルオロ - 15 - デオキシ P G F 2 以外に 15 位にフッ素原子を有するプロスタグランジン F 誘導体は全く知られておらず、特に非天然型の側鎖を有する 15 - フルオロ - 15 - デオキシ P G F 2 誘導体についてはその合成法も知られていない。上記文献における 15 - フルオロ - 15 - デオキシ P G F 2 の合成は、天然 P G A 2 の 15 位をフッ素化したのち、15 - フルオロ - 15 - デオキシ P G E 2 に変換し、9 位のカルボニル基を還元して 15 - フルオロ - 15 - デオキシ P G F 2 へと導くというきわめて非実用的な方法により行われている (Dokl. Akad. Nauk SSSR, 250, 468 (1980))。本発明者らは新たな方法により非天然型の側鎖を有する 15 - フルオロ - 15 - デオキシ P G F 2 誘導体を合成し、15 - フルオロ - 15 - デオキシ P G F 2 とともにその眼疾患にかかわる薬理作用について検討した。

【0008】

さらに、プロスタグランジン類は一般に多様な生理活性を有するため目的とする作用を選択的に表す誘導体を得るには、微妙な構造の変化による受容体への選択性の差異を巧みに利用する必要がある。本発明者はプロスタグランジンの鎖に着目し、末端のアリール基またはヘテロ芳香環の置換基の位置、種類および置換数が選択性に大きく影響すると予測した。また、化合物の脂溶性が点眼での眼内移行性と眼圧下降作用に大きく寄与すること、カルボン酸誘導体の場合生体内でのエステルの加水分解速度が持続性に関与することを予測した。

【0009】

【課題を解決するための手段】

本発明者は 15 - フルオロ - 15 - デオキシ P G F 2 やその誘導体について生理活性を測定しその医薬としての有用性を検討した。さらに、15 - フルオロ - 15 - デオキシ P G F 2 の誘導体としてその鎖にアリールオキシ基を有し、プロスタグランジンのカルボン酸部分または水酸基部分が誘導体化された化合物についても生理活性を測定しその医薬としての有用性を検討した。その結果、本発明者は 15 - フルオロ - 15 - デオキシ P G F 2 やその誘導体が、天然型プロスタグランジン F 類と同様の眼圧下降作用を有し、なおかつ眼刺激性や角膜、虹彩、結膜等の眼組織への影響がより改善されるとともに持続性もよいことを見い出した。本発明はこの新規な 15 - フルオロ - 15 - デオキシ P G F 2 の誘導体、この誘導体を有効成分とする医薬、並びに、この 15 - フルオロ - 15 - デオキシ P G F 2 やその誘導体の眼疾患に対する医薬用途に関する下記発明である。

【0010】

下記一般式 (1) で表される含フッ素プロスタグランジン誘導体またはその塩、並びにそれらを有効成分とする医薬。

【0011】

下記一般式 (1) で表される含フッ素プロスタグランジン誘導体またはその塩を有効成分とする緑内障または高眼圧症の予防または治療のための医薬。

【0012】

10

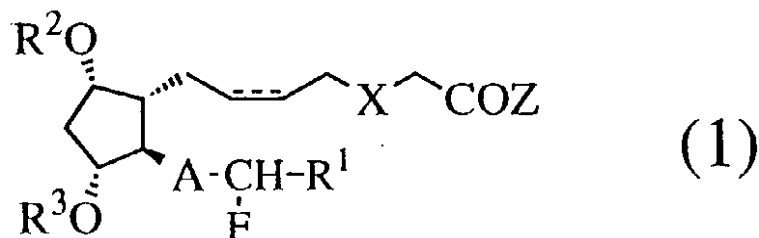
20

30

40

50

【化 2】



【 0 0 1 3 】

(一般式 (1) において、

A : エチレン基またはビニレン基、

R¹ : フェニル基にハロゲン原子、トリフルオロメチル基および炭素数 4 以下のアルキル基から選ばれた置換基を 1 ~ 2 個有するかまたは置換基を有しない、アルキル部分の炭素数が 1 ~ 2 のフェニルアルキル基、または、フェニル基にハロゲン原子およびトリフルオロメチル基から選ばれた置換基を 1 ~ 3 個有するかまたは置換基を有しない、アルキル部分の炭素数が 1 ~ 3 のフェノキシアルキル基、

R²、R³ : それぞれ独立に、水素原子または炭素数 2 ~ 20 のアシル基、

X : -CH₂-、

Z : -OR⁴、

R⁴ : 水素原子またはハロゲン原子を有していてもよい炭素数 20 以下のアルキル基、

実線と破線の重複部分 : 単結合、シス二重結合、またはトランス二重結合、
を表す。)

【 0 0 1 4 】

上記一般式 (1) で表される含フッ素プロスタグランジン誘導体のうち眼疾患に対する生理活性や物性からみて、R¹、R²の少なくとも一方が炭素数 2 ~ 20 のアシル基であるか、または、Z が -OR⁴ (ただし、R⁴ は水素原子ではない) である化合物が好ましい。

【 0 0 1 5 】

【発明の実施の形態】

本明細書の以下の説明において、有機基が「低級」とは炭素原子 1 ~ 6 個を意味する。より好ましい低級の有機基は炭素数 1 ~ 4 の有機基である。「アルキル基」は直鎖状または分岐状のいずれでもよく、特に言及しない限り低級アルキル基が好ましい。その適当な例としては、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、t-ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基等が挙げられる。また、「アルケニル基」としては、特に言及しない限り低級アルケニル基が好ましく、さらに好ましくは炭素数 2 ~ 6、不飽和基 1 個の直鎖状または分岐状のアルケニル基であり、その適当な例としては、ビニル基、アリル基、1-プロペニル基、イソプロペニル基、3-ブテニル基、3-ペンテニル基、4-ヘキセニル基等が挙げられる。

【 0 0 1 6 】

「アルキニル基」としては、特に言及しない限り低級アルキニル基が好ましく、さらに好ましくは炭素数 2 ~ 6、不飽和基 1 個の直鎖状または分岐状のアルキニル基であり、その適当な例としては、1-プロピニル基、2-プロピニル基、3-ブチニル基、3-ペンチニル基、4-ヘキシニル基等が挙げられる。「アルコキシ基」としては、広く一般のアルコキシ基が用いられるが、低級アルコキシ基が好ましく、さらに好ましくは炭素数 1 ~ 4 の直鎖状または分岐状のアルコキシ基であり、その適当な例としては、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、ブトキシ基などが挙げられる。

【 0 0 1 7 】

「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子を意味する。「アリール基」とは 1 価の芳香族炭化水素基をいい、置換基 (例えば、低級アルキル基、ハロゲン原子、低級アルコキシ基、低級アルキルアミノ基など) を有していてもよく、好ましくはフェニル基やその誘導体であり、例えばフェニル基、トリル基、ハロフェニル基 (例

10

20

30

40

50

例えばクロロフェニル基、フルオロフェニル基、ブロモフェニル基など)、ジハロフェニル基(例えばジクロロフェニル基、ジフルオロフェニル基、ジブロモフェニル基など)、トリハロフェニル基(例えばトリクロロフェニル基、トリフルオロフェニル基、トリブロモフェニル基など)、アルコキシフェニル基(例えばメトキシフェニル基、エトキシフェニル基など)などが挙げられる。また「アルアルキル基」とはアリール基置換アルキル基をいい、置換基としてのアリール基としては上記のものが挙げられ、またアルキル基の炭素数は1~4が好ましい。その適当な例としては、ベンジル基、ベンズヒドリル基、トリチル基、フェネチル基などが挙げられる。

【0018】

「シクロアルキル基」は非置換または置換の3~8員環のシクロアルキル基を表す。置換されている場合、置換基としては低級アルキル基、ハロゲン原子、アルコキシ基などが挙げられる。例えばシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、メチルシクロヘキシル基、ジメチルシクロペンチル基、ジメチルシクロヘキシル基、クロロシクロヘキシル基、ジクロロシクロヘキシル基などが挙げられる。

【0019】

「ハロゲン化アルキル基」としては1個以上のハロゲン原子でハロゲン化された低級のハロゲン化アルキル基を表す。フルオロメチル基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、トリフルオロエチル基、ペンタフルオロエチル基、クロロメチル基、ジクロロメチル基、トリクロロメチル基、ブロモメチル基などが挙げられる。

【0020】

「アシル基」とはカルボン酸の全てのカルボキシル基から水酸基を除いてできる1価または多価の基を表す。上記カルボン酸としては飽和あるいは不飽和の脂肪族カルボン酸、炭素環カルボン酸、複素環カルボン酸を含む。炭素環カルボン酸としては飽和あるいは不飽和の環状脂肪族カルボン酸および芳香族カルボン酸を表す。

【0021】

上記一般式(1)で表される含フッ素プロスタグランジン誘導体(以下、含フッ素プロスタグランジン誘導体(1)ともいう)としては、生理活性や物性の観点より以下のような化合物が好ましい。

Aとしては特にビニレン基が好ましい。ビニレン基はシスおよびトランスのビニレン基を包含し、特にトランスのビニレン基が好ましい。

実線と破線の重複部分はシス二重結合であることが最も好ましい。

【0027】

置換あるいは非置換のフェニルアルキル基である R^1 としては、具体的には、フェニルメチル基、2-フェニルエチル基、3-メチルフェニルメチル基、2-(3-メチルフェニル)エチル基、3-トリフルオロメチルフェニルメチル基、2-(3-トリフルオロメチルフェニル)エチル基、3-クロロフェニルメチル基、2-(3-クロロフェニル)エチル基、2-(3,5-ジクロロフェニル)エチル基、2-(3,4-ジクロロフェニル)エチル基などが好ましい。

【0028】

置換あるいは非置換のフェノキシアルキル基である R^1 としては、フェノキシメチル基、3-クロロフェノキシメチル基、3-フルオロフェノキシメチル基、3-トリフルオロメチルフェノキシメチル基、3,5-ジクロロフェノキシメチル基、3,4-ジクロロフェノキシメチル基、3,5-ジフルオロフェノキシメチル基、3,4-ジフルオロフェノキシメチル基、3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェノキシメチル基、3,4-ビス(トリフルオロメチル)フェノキシメチル基などがある。

【0030】

上記 R^1 のうちでも、3,5-ジクロロフェノキシメチル基、3,4-ジクロロフェノキシメチル基、3-クロロフェノキシメチル基などの置換フェノキシメチル基、フェノキシメチル基などの非置換フェノキシメチル基、および、3-メチルフェニルメチル基、3

10

20

30

40

50

- トリフルオロメチルフェニルメチル基、3, 5 - ジクロロフェニルメチル基、3, 4 - ジクロロフェニルメチル基などの置換フェニルメチル基が好ましい。特に、3, 5 - ジクロロフェノキシメチル基、3, 4 - ジクロロフェノキシメチル基、3 - クロロフェノキシメチル基などのハロゲン原子置換フェノキシメチル基、およびフェノキシメチル基が好ましい。

【0031】

R^2 、 R^3 は、好ましくはいずれも水素原子であるか、一方がアシル基で他方が水素原子である場合である。一方がアシル基である場合は R^2 がアシル基であることが好ましい。 R^2 、 R^3 の少なくとも一方がアシル基である化合物は生体内での加水分解により生理活性のある化合物に変換されうることよりプロドラッグとして有用である。アシル基としては、特に2 ~ 20の脂肪族炭化水素系のアシル基が好ましい。特に、 R^2 、 R^3 のいずれかが炭素数4以上の脂肪族直鎖状炭化水素系のアシル基である含フッ素プロスタグランジン誘導体は、脂溶性が向上したプロドラッグとして有用である。

10

【0034】

Zは、 $-OR^4$ で表される基であり、 R^4 は水素原子またはハロゲン原子を有していてもよい炭素数20以下のアルキル基である。アルキル基としては特に8以下のものが好ましい。具体的なこれらアルキル基としては、メチル基、エチル基、n - プロピル基、イソプロピル基、n - ブチル基、n - ペンチル基、n - ヘキシル基、n - ヘプチル基、n - オクチル基、n - デシル基、1 - メチルペンチル基、1, 1 - ジメチルペンチル基、1 - メチルヘキシル基、2 - メチルペンチル基、2 - メチルヘキシル基などが挙げられる。

20

【0035】

また、ハロゲン原子置換アルキル基の炭素数は6以下が好ましい。ハロゲン原子置換アルキル基としては、例えばトリフルオロメチル基やペンタフルオロエチル基などが挙げられる。

【0041】

R^4 がハロゲン原子を有していてもよいアルキル基である化合物は生体内での加水分解により生理活性のある化合物に変換されうることよりプロドラッグとして有用である。また、ハロゲン原子を有していてもよいアルキル基の種類を選択して化合物の脂溶性を向上することもできる。最も好ましいZは水酸基、イソプロポキシ基、エトキシ基、メトキシ基およびイソブトキシ基である。

30

【0042】

本発明における含フッ素プロスタグランジン誘導体がカルボキシ基などの酸性基を有する場合、例えばZが水酸基である場合、この含フッ素プロスタグランジン誘導体は塩基との塩であってもよい。同様にアミノ基などの塩基性基を有する場合、酸との塩であってもよい。塩基との塩としては、例えばナトリウム塩やカリウム塩などのアルカリ金属塩、カルシウム塩やマグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩、無置換アンモニウム塩やアルキル置換アンモニウム塩などのアンモニウム塩などがある。酸との塩としては、例えば塩酸塩、硫酸塩、リン酸塩などの無機酸塩、酢酸塩、シュウ酸塩、クエン酸塩、コハク酸塩、p - トルエンスルホン酸塩などの有機酸塩などがある。

【0043】

本発明における含フッ素プロスタグランジン誘導体は、一般的なプロスタグランジンF₂合成法によりプロスタグランジン骨格を合成したのち、15位の水酸基をフッ素化反応によりフッ素原子に変換する方法で合成できる。プロスタグランジンF₂合成法としては公知の方法を適用できる。例えば、Coreyラクトンを出発原料として、鎖をまず導入し、鎖付Coreyラクトンに変換する。次いで、ラクトンをラクトールに還元しWittig反応で鎖ユニットを導入したのちに、カルボン酸部分をエステル、アシルアミド、スルホンアミド、チオエステルなどに変換し、所望により水酸基の脱保護、またはアシル化を行い、プロスタグランジンF₂骨格を合成してフッ素化原料であるプロスタグランジン類となしうる。

40

【0044】

50

この後、この原料プロスタグランジン類の15位の水酸基をフッ素化する。フッ素化は通常、水酸基と立体化学が反転したフッ素化体が主生成物として得られるので、天然型の水酸基と同じ向きにフッ素化体を効率的に得る場合には、非天然型の水酸基を合成すればよい。この水酸基をフッ素化せしめて一般式(1)で表される含フッ素プロスタグランジン誘導体に変換するには、種々の公知のフッ素化法が適用できる。例えば、種々の求核的フッ素化剤を用い不活性溶媒中で反応させる方法が採用される。

【0045】

原料プロスタグランジン類がフッ素化反応時においてフッ素化されるおそれのある官能基を有している場合はその官能基をあらかじめ保護基で保護しておくことが好ましい。例えば R^2 や R^3 が水素原子である場合は保護基で保護して15位の水酸基をフッ素化し、その後脱保護を行い本発明含フッ素プロスタグランジン誘導体とすることが好ましい。

10

【0046】

保護基としては、例えば、トリオルガノシリル基、アシル基、アルキル基、アルアルキル基、環状エーテル基などがある。また、1,3-ジオールの一般的な保護基である環状アセタール、環状ケタール、環状オルトエステル、環状シリルエーテル、環状カーボナート、環状ボロナートなどを用いることもできる。なお、9位や11位の水酸基を保護するアシル基は、アシル基である場合の R^2 や R^3 と同じものであっても異なるものであってもよい。保護基として用いたもの以外のアシル基を有する化合物は、保護基を脱保護した後新たなアシル基を導入することで合成できる。

【0047】

20

トリオルガノシリル基は、アルキル基、アリール基、アルアルキル基、アルコキシル基などの有機基がケイ素原子に3個結合した基であり、特に低級アルキル基あるいはアリール基から選ばれる少なくとも1種の基を3個有するトリオルガノシリル基が好ましい。具体的には、例えばt-ブチルジメチルシリル基、t-ブチルジフェニルシリル基、トリエチルシリル基、トリフェニルシリル基、トリイソプロピルシリル基などが好ましい。

【0048】

アシル基としては、アセチル基、トリフルオロアセチル基、ピバロイル基、ベンゾイル基やp-フェニルベンゾイル基が好ましく、環状エーテル基としてはテトラヒドロピラニル基やテトラヒドロフラニル基が好ましい。また、置換基を有していてもよいアルキル基やアルアルキル基としては、メトキシメチル基、1-エトキシエチル基、2-メトキシエトキシメチル基などのアルコキシアルキル基、およびベンジル基、メトキシベンジル基、トリチル基などがある。

30

【0049】

環状アセタール、環状ケタールとしてはメチレンアセタール、エチリデンアセタール、イソプロピリデンアセタールなどが好ましく、環状オルトエステルとしてはメトキシメチレンアセタール、ジメトキシメチレンアセタールなどが好ましい。環状シリルエーテルとしては、1,3-(1,1,3,3-テトライソプロピルジシロキサニリデン)誘導体などが好ましく、環状ボロナートとしてはフェニルボロナートなどが好ましい。

【0050】

上記のような水酸基の保護基は常法により水酸基へ変換できる。例えば、「新実験化学講座14有機化合物の合成と反応(I)、(II)、(V)」(丸善)、「プロテクティブグループス イン オーガニック シンセシス」(T. W. Greene 著、J. Wiley & Sons)等の成書に記載の方法により、容易に水酸基へ変換できる。

40

【0051】

15位に水酸基を有する原料プロスタグランジン類をフッ素化せしめて含フッ素プロスタグランジン誘導体を製造する方法においてはフッ素化剤が使用される。また、フッ素化は不活性溶媒中で実施するのが好ましい。さらに、フッ素化は塩基の存在下に行ってもよい。フッ素化の反応温度は、通常の場合、-150~+100 程度であり、-80~+40 が好ましい。

【0052】

50

原料プロスタグランジン類をフッ素化せしめて含フッ素プロスタグランジン誘導体を製造する方法において使用するフッ素化剤としては、特に限定されず、公知ないしは周知の求核的フッ素化剤を使用できる。例えば、北爪智也、石原孝、田口武夫著「フッ素の化学」(講談社サイエンティフィック)などの成書に記載の求核的フッ素化剤を使用できる。具体的には、例えば、三フッ化ジアルキルアミノ硫黄誘導体、テトラフルオロフェニルホスホラン、ジエチルアミン-クロロトリフルオロエテン付加物やジエチルアミン-ヘキサフルオロプロペン付加物などのフルオロアルキルアミン反応剤、HF-ピリジンやHF-トリエチルアミンなどのフッ化水素アミン錯体類、四フッ化ケイ素や四フッ化硫黄、フッ化カリウム、フッ化セシウムやフッ化銀などの金属フッ化物、テトラブチルアンモニウムフルオリド、テトラエチルアンモニウムフルオリドやテトラブチルフルオロホスホランなどのアンモニウムやホスホニウム塩類などが挙げられる。

10

【0053】

収率や選択性の点において、特に好ましい求核的フッ素化剤は三フッ化ジアルキルアミノ硫黄誘導体で、具体的には、モルホリノサルファトリフルオリド、ピペリジノサルファトリフルオリド、ジエチルアミノサルファトリフルオリド、ジメチルアミノサルファトリフルオリドなどが好ましい。

【0054】

これらフッ素化剤によって原料プロスタグランジン類の水酸基を直接フッ素化してもよい。また、フッ素化の反応性を高めたり副反応を抑制するために、水酸基をスルホナートやシリルエーテルなどの誘導体に変換してからフッ素化してもよい。これらのスルホナートとしては、メタンスルホナート、p-トルエンスルホナート、ベンゼンスルホナート、トリフルオロメタンスルホナートなどが、シリルエーテルとしてはトリメチルシリルエーテルなどが好ましい。

20

【0055】

フッ素化剤の量としては、通常の場合、基質となる原料プロスタグランジン類の1重量部に対して0.5~20重量部程度が適当であり、好ましくは1~5重量部程度がよい。

【0056】

不活性溶媒としてはハロゲン系溶媒、エーテル系溶媒、炭化水素系溶媒、極性溶媒、またはこれらの混合溶媒が好ましい。不活性溶媒の量としては、通常の場合、プロスタグランジン類の1重量部に対して5~1000重量部程度が適当で、好ましくは10~100重量部がよい。

30

【0057】

ハロゲン系溶媒としては、塩化メチレン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、四塩化炭素、クロロベンゼン、ジクロロペンタフルオロプロパン等が好ましい。エーテル系溶媒としては、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン[THF]、1,4-ジオキサン、ジメトキシエタン、ジグライム、t-ブチルメチルエーテル等が好ましい。炭化水素系溶媒としては、ヘキサン、トルエン、ベンゼン、ペンタン、キシレン、石油エーテル等が好ましい。極性溶媒としては、ジメチルスルホキシド、ヘキサメチルホスホルアミド[HMPA]、1,3-ジメチル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2(1H)-ピリミジノン[DMPU]、1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン[DMI]、N,N,N',N'-テトラメチルエチレンジアミン[TMEDA]等が好ましい([]内は略称を表す)。

40

【0058】

また、フッ素化反応に使用できる塩基としては、第三級アミンや芳香族アミンなどのアミン類、およびアルカリ金属やアルカリ土類金属の塩が好ましい。具体的には、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、2,6-ルチジン、ジメチルアミノピリジン、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムなどが挙げられる。

【0059】

一般式(1)で表される化合物の具体例を下記に示すが、これらに限定されない。

50

16 - (3, 4 - ジクロロフェノキシ) - 15 - デオキシ - 15 - フルオロ - 17, 18, 19, 20 - テトラノルプロスタグランジン F₂ メチルエステル。

16 - (3 - クロロフェノキシ) - 15 - デオキシ - 15 - フルオロ - 17 , 18 , 19 , 20 - テトラノルプロスタグランジン F2 イソプロピルエステル。

16 - (3, 4 - ジフルオロフェノキシ) - 15 - デオキシ - 15 - フルオロ - 17, 18, 19, 20 - テトラノルプロスタグランジン F₂ メチルエステル。

ロフェノキシ) - 15 - デオキシ - 15 - フルオロ - 17, 18, 19, 20 - テトラノ
ルプロスタグランジン F₂ エチルエステル。

16 - [3 , 5 - ビス (トリフルオロメチル) フェノキシ] - 15 - デオキシ - 15 - フルオロ - 17 , 18 , 19 , 20 - テトラノルプロスタグランジン F2 イソプロピルエステル。

50

16 - [3 , 4 - ビス (トリフルオロメチル) フェノキシ] - 15 - デオキシ - 15 - フルオロ - 17 , 18 , 19 , 20 - テトラノルプロスタグランジン F2 メチルエステル。

16 - [3 , 4 - ビス (トリフルオロメチル) フェノキシ] - 15 - デオキシ - 15 - フルオロ - 17 , 18 , 19 , 20 - テトラノルプロスタグランジン F2 エチルエステル。

16 - [3 , 4 - ビス (トリフルオロメチル) フェノキシ] - 15 - デオキシ - 15 - フルオロ - 17 , 18 , 19 , 20 - テトラノルプロスタグランジン F2 イソプロピルエステル。

16 - [3 - (トリフルオロメチル) フェノキシ] - 15 - デオキシ - 15 - フルオロ - 17 , 18 , 19 , 20 - テトラノルプロスタグランジン F2 メチルエステル。 10

16 - [3 - (トリフルオロメチル) フェノキシ] - 15 - デオキシ - 15 - フルオロ - 17 , 18 , 19 , 20 - テトラノルプロスタグランジン F2 エチルエステル。

【 0065 】

16 - [3 - (トリフルオロメチル) フェノキシ] - 15 - デオキシ - 15 - フルオロ - 17 , 18 , 19 , 20 - テトラノルプロスタグランジン F2 イソプロピルエステル。

16 - フェノキシ - 15 - デオキシ - 15 - フルオロ - 17 , 18 , 19 , 20 - テトラノルプロスタグランジン F2 メチルエステル。

16 - フェノキシ - 15 - デオキシ - 15 - フルオロ - 17 , 18 , 19 , 20 - テトラノルプロスタグランジン F2 エチルエステル。 20

16 - フェノキシ - 15 - デオキシ - 15 - フルオロ - 17 , 18 , 19 , 20 - テトラノルプロスタグランジン F2 イソプロピルエステル。

16 - (3 - メチルフェニル) - 15 - デオキシ - 15 - フルオロ - 17 , 18 , 19 , 20 - テトラノルプロスタグランジン F2 メチルエステル。

【 0066 】

16 - (3 - メチルフェニル) - 15 - デオキシ - 15 - フルオロ - 17 , 18 , 19 , 20 - テトラノルプロスタグランジン F2 エチルエステル。

16 - (3 - メチルフェニル) - 15 - デオキシ - 15 - フルオロ - 17 , 18 , 19 , 20 - テトラノルプロスタグランジン F2 イソプロピルエステル。 30

16 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 15 - デオキシ - 15 - フルオロ - 17 , 18 , 19 , 20 - テトラノルプロスタグランジン F2 メチルエステル。

16 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 15 - デオキシ - 15 - フルオロ - 17 , 18 , 19 , 20 - テトラノルプロスタグランジン F2 エチルエステル。

16 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 15 - デオキシ - 15 - フルオロ - 17 , 18 , 19 , 20 - テトラノルプロスタグランジン F2 イソプロピルエステル。

【 0067 】

16 - フェニル - 15 - デオキシ - 15 - フルオロ - 17 , 18 , 19 , 20 - テトラノルプロスタグランジン F2 メチルエステル。

16 - フェニル - 15 - デオキシ - 15 - フルオロ - 17 , 18 , 19 , 20 - テトラノルプロスタグランジン F2 エチルエステル。 40

16 - フェニル - 15 - デオキシ - 15 - フルオロ - 17 , 18 , 19 , 20 - テトラノルプロスタグランジン F2 イソプロピルエステル。

17 - フェニル - 15 - デオキシ - 15 - フルオロ - 18 , 19 , 20 - トリノルプロスタグランジン F2 メチルエステル。

17 - フェニル - 15 - デオキシ - 15 - フルオロ - 18 , 19 , 20 - トリノルプロスタグランジン F2 エチルエステル。

17 - フェニル - 15 - デオキシ - 15 - フルオロ - 18 , 19 , 20 - トリノルプロスタグランジン F2 イソプロピルエステル。

【 0068 】

16 - (3, 5 - ジクロロフェノキシ) - 15 - デオキシ - 15 - フルオロ - 13, 14 - ジヒドロ - 17, 18, 19, 20 - テトラノルプロスタグランジン F2 メチルエステル。

16 - (3, 5 - ジクロロフェノキシ) - 15 - デオキシ - 15 - フルオロ - 13, 14 - ジヒドロ - 17, 18, 19, 20 - テトラノルプロスタグランジン F2 エチルエステル。

16 - (3, 5 - ジクロロフェノキシ) - 15 - デオキシ - 15 - フルオロ - 13, 14 - ジヒドロ - 17, 18, 19, 20 - テトラノルプロスタグランジン F2 イソプロピルエステル。

【0069】

10

16 - (3, 4 - ジクロロフェノキシ) - 15 - デオキシ - 15 - フルオロ - 13, 14 - ジヒドロ - 17, 18, 19, 20 - テトラノルプロスタグランジン F2 メチルエステル。

16 - (3, 4 - ジクロロフェノキシ) - 15 - デオキシ - 15 - フルオロ - 13, 14 - ジヒドロ - 17, 18, 19, 20 - テトラノルプロスタグランジン F2 エチルエステル。

16 - (3, 4 - ジクロロフェノキシ) - 15 - デオキシ - 15 - フルオロ - 13, 14 - ジヒドロ - 17, 18, 19, 20 - テトラノルプロスタグランジン F2 イソプロピルエステル。

16 - (3 - クロロフェノキシ) - 15 - デオキシ - 15 - フルオロ - 13, 14 - ジヒドロ - 17, 18, 19, 20 - テトラノルプロスタグランジン F2 メチルエステル。

20

【0070】

16 - (3 - クロロフェノキシ) - 15 - デオキシ - 15 - フルオロ - 13, 14 - ジヒドロ - 17, 18, 19, 20 - テトラノルプロスタグランジン F2 エチルエステル。

16 - (3 - クロロフェノキシ) - 15 - デオキシ - 15 - フルオロ - 13, 14 - ジヒドロ - 17, 18, 19, 20 - テトラノルプロスタグランジン F2 イソプロピルエステル。

16 - フェノキシ - 15 - デオキシ - 15 - フルオロ - 13, 14 - ジヒドロ - 17, 18, 19, 20 - テトラノルプロスタグランジン F2 メチルエステル。

30

16 - フェノキシ - 15 - デオキシ - 15 - フルオロ - 13, 14 - ジヒドロ - 17, 18, 19, 20 - テトラノルプロスタグランジン F2 エチルエステル。

16 - フェノキシ - 15 - デオキシ - 15 - フルオロ - 13, 14 - ジヒドロ - 17, 18, 19, 20 - テトラノルプロスタグランジン F2 イソプロピルエステル。

【0071】

17 - フェニル - 15 - デオキシ - 15 - フルオロ - 13, 14 - ジヒドロ - 18, 19, 20 - トリノルプロスタグランジン F2 メチルエステル。

17 - フェニル - 15 - デオキシ - 15 - フルオロ - 13, 14 - ジヒドロ - 18, 19, 20 - トリノルプロスタグランジン F2 エチルエステル。

40

17 - フェニル - 15 - デオキシ - 15 - フルオロ - 13, 14 - ジヒドロ - 18, 19, 20 - トリノルプロスタグランジン F2 イソプロピルエステル。

【0074】

16 - (3, 5 - ジクロロフェノキシ) - 15 - デオキシ - 15 - フルオロ - 9 - ピバロイル - 17, 18, 19, 20 - テトラノルプロスタグランジン F2 メチルエステル。

16 - (3, 5 - ジクロロフェノキシ) - 15 - デオキシ - 15 - フルオロ - 9 - ピバロイル - 17, 18, 19, 20 - テトラノルプロスタグランジン F2 エチルエステル。

16 - (3, 5 - ジクロロフェノキシ) - 15 - デオキシ - 15 - フルオロ - 9 - ピバロ

50

イル - 17, 18, 19, 20 - テトラノルプロスタグランジン F2 イソプロピルエステル。

16 - (3, 4 - ジクロロフェノキシ) - 15 - デオキシ - 15 - フルオロ - 9 - ピバロイル - 17, 18, 19, 20 - テトラノルプロスタグランジン F2 メチルエステル。

16 - (3, 4 - ジクロロフェノキシ) - 15 - デオキシ - 15 - フルオロ - 9 - ピバロイル - 17, 18, 19, 20 - テトラノルプロスタグランジン F2 エチルエステル。

【0075】

16 - (3, 4 - ジクロロフェノキシ) - 15 - デオキシ - 15 - フルオロ - 9 - ピバロイル - 17, 18, 19, 20 - テトラノルプロスタグランジン F2 イソプロピルエステル。 10

16 - (3 - クロロフェノキシ) - 15 - デオキシ - 15 - フルオロ - 9 - ピバロイル - 17, 18, 19, 20 - テトラノルプロスタグランジン F2 メチルエステル。

16 - (3 - クロロフェノキシ) - 15 - デオキシ - 15 - フルオロ - 9 - ピバロイル - 17, 18, 19, 20 - テトラノルプロスタグランジン F2 エチルエステル。

16 - (3 - クロロフェノキシ) - 15 - デオキシ - 15 - フルオロ - 9 - ピバロイル - 17, 18, 19, 20 - テトラノルプロスタグランジン F2 イソプロピルエステル。

【0076】

16 - (3, 5 - ジフルオロフェノキシ) - 15 - デオキシ - 15 - フルオロ - 9 - ピバロイル - 17, 18, 19, 20 - テトラノルプロスタグランジン F2 メチルエステル。 20

16 - (3, 5 - ジフルオロフェノキシ) - 15 - デオキシ - 15 - フルオロ - 9 - ピバロイル - 17, 18, 19, 20 - テトラノルプロスタグランジン F2 エチルエステル。

16 - (3, 5 - ジフルオロフェノキシ) - 15 - デオキシ - 15 - フルオロ - 9 - ピバロイル - 17, 18, 19, 20 - テトラノルプロスタグランジン F2 イソプロピルエステル。

16 - (3, 4 - ジフルオロフェノキシ) - 15 - デオキシ - 15 - フルオロ - 9 - ピバロイル - 17, 18, 19, 20 - テトラノルプロスタグランジン F2 メチルエステル。 30

16 - (3, 4 - ジフルオロフェノキシ) - 15 - デオキシ - 15 - フルオロ - 9 - ピバロイル - 17, 18, 19, 20 - テトラノルプロスタグランジン F2 エチルエステル。

【0077】

16 - (3, 4 - ジフルオロフェノキシ) - 15 - デオキシ - 15 - フルオロ - 9 - ピバロイル - 17, 18, 19, 20 - テトラノルプロスタグランジン F2 イソプロピルエステル。

16 - (3 - フルオロフェノキシ) - 15 - デオキシ - 15 - フルオロ - 9 - ピバロイル - 17, 18, 19, 20 - テトラノルプロスタグランジン F2 メチルエステル。 40

16 - (3 - フルオロフェノキシ) - 15 - デオキシ - 15 - フルオロ - 9 - ピバロイル - 17, 18, 19, 20 - テトラノルプロスタグランジン F2 エチルエステル。

16 - (3 - フルオロフェノキシ) - 15 - デオキシ - 15 - フルオロ - 9 - ピバロイル - 17, 18, 19, 20 - テトラノルプロスタグランジン F2 イソプロピルエステル。

【0078】

16 - [3, 5 - ビス(トリフルオロメチル)フェノキシ] - 15 - デオキシ - 15 - フルオロ - 9 - ピバロイル - 17, 18, 19, 20 - テトラノルプロスタグランジン F2 メチルエステル。 50

【 0 0 8 2 】

1 7 - フェニル - 1 5 - デオキシ - 1 5 - フルオロ - 9 - ピバロイル - 1 8 , 1 9 , 2 0 - トリノルプロスタグランジン F 2 エチルエステル。

1 7 - フェニル - 1 5 - デオキシ - 1 5 - フルオロ - 9 - ピバロイル - 1 8 , 1 9 , 2 0 - トリノルプロスタグランジン F 2 イソプロピルエステル。

1 6 - (3 , 5 - ジクロロフェノキシ) - 1 5 - デオキシ - 1 5 - フルオロ - 1 1 - ピバロイル - 1 7 , 1 8 , 1 9 , 2 0 - テトラノルプロスタグランジン F 2 メチルエステル。

【 0 0 8 3 】

1 6 - (3 , 5 - ジクロロフェノキシ) - 1 5 - デオキシ - 1 5 - フルオロ - 1 1 - ピバロイル - 1 7 , 1 8 , 1 9 , 2 0 - テトラノルプロスタグランジン F 2 エチルエステル。 10

1 6 - (3 , 5 - ジクロロフェノキシ) - 1 5 - デオキシ - 1 5 - フルオロ - 1 1 - ピバロイル - 1 7 , 1 8 , 1 9 , 2 0 - テトラノルプロスタグランジン F 2 イソプロピルエステル。

1 6 - (3 , 4 - ジクロロフェノキシ) - 1 5 - デオキシ - 1 5 - フルオロ - 1 1 - ピバロイル - 1 7 , 1 8 , 1 9 , 2 0 - テトラノルプロスタグランジン F 2 メチルエステル。

1 6 - (3 , 4 - ジクロロフェノキシ) - 1 5 - デオキシ - 1 5 - フルオロ - 1 1 - ピバロイル - 1 7 , 1 8 , 1 9 , 2 0 - テトラノルプロスタグランジン F 2 エチルエステル。 20

【 0 0 8 4 】

1 6 - (3 , 4 - ジクロロフェノキシ) - 1 5 - デオキシ - 1 5 - フルオロ - 1 1 - ピバロイル - 1 7 , 1 8 , 1 9 , 2 0 - テトラノルプロスタグランジン F 2 イソプロピルエステル。

1 6 - (3 - クロロフェノキシ) - 1 5 - デオキシ - 1 5 - フルオロ - 1 1 - ピバロイル - 1 7 , 1 8 , 1 9 , 2 0 - テトラノルプロスタグランジン F 2 メチルエステル。

1 6 - (3 - クロロフェノキシ) - 1 5 - デオキシ - 1 5 - フルオロ - 1 1 - ピバロイル - 1 7 , 1 8 , 1 9 , 2 0 - テトラノルプロスタグランジン F 2 エチルエステル。

1 6 - (3 - クロロフェノキシ) - 1 5 - デオキシ - 1 5 - フルオロ - 1 1 - ピバロイル - 1 7 , 1 8 , 1 9 , 2 0 - テトラノルプロスタグランジン F 2 イソプロピルエステル。 30

1 6 - (3 , 5 - ジフルオロフェノキシ) - 1 5 - デオキシ - 1 5 - フルオロ - 1 1 - ピバロイル - 1 7 , 1 8 , 1 9 , 2 0 - テトラノルプロスタグランジン F 2 メチルエステル。

【 0 0 8 5 】

1 6 - (3 , 5 - ジフルオロフェノキシ) - 1 5 - デオキシ - 1 5 - フルオロ - 1 1 - ピバロイル - 1 7 , 1 8 , 1 9 , 2 0 - テトラノルプロスタグランジン F 2 エチルエステル。

1 6 - (3 , 5 - ジフルオロフェノキシ) - 1 5 - デオキシ - 1 5 - フルオロ - 1 1 - ピバロイル - 1 7 , 1 8 , 1 9 , 2 0 - テトラノルプロスタグランジン F 2 イソプロピルエステル。 40

1 6 - (3 , 4 - ジフルオロフェノキシ) - 1 5 - デオキシ - 1 5 - フルオロ - 1 1 - ピバロイル - 1 7 , 1 8 , 1 9 , 2 0 - テトラノルプロスタグランジン F 2 メチルエステル。

1 6 - (3 , 4 - ジフルオロフェノキシ) - 1 5 - デオキシ - 1 5 - フルオロ - 1 1 - ピバロイル - 1 7 , 1 8 , 1 9 , 2 0 - テトラノルプロスタグランジン F 2 エチルエステル。

【 0 0 8 6 】

1 6 - (3 , 4 - ジフルオロフェノキシ) - 1 5 - デオキシ - 1 5 - フルオロ - 1 1 - ピ 50

バロイル - 17, 18, 19, 20 - テトラノルプロスタグランジン F2 イソプロピルエステル。

16 - (3 - フルオロフェノキシ) - 15 - デオキシ - 15 - フルオロ - 11 - ピバロイル - 17, 18, 19, 20 - テトラノルプロスタグランジン F2 メチルエステル。

16 - (3 - フルオロフェノキシ) - 15 - デオキシ - 15 - フルオロ - 11 - ピバロイル - 17, 18, 19, 20 - テトラノルプロスタグランジン F2 エチルエステル。

16 - (3 - フルオロフェノキシ) - 15 - デオキシ - 15 - フルオロ - 11 - ピバロイル - 17, 18, 19, 20 - テトラノルプロスタグランジン F2 イソプロピルエステル。

【0087】

10

16 - [3, 5 - ビス(トリフルオロメチル)フェノキシ] - 15 - デオキシ - 15 - フルオロ - 11 - ピバロイル - 17, 18, 19, 20 - テトラノルプロスタグランジン F2 メチルエステル。

16 - [3, 5 - ビス(トリフルオロメチル)フェノキシ] - 15 - デオキシ - 15 - フルオロ - 11 - ピバロイル - 17, 18, 19, 20 - テトラノルプロスタグランジン F2 エチルエステル。

16 - [3, 5 - ビス(トリフルオロメチル)フェノキシ] - 15 - デオキシ - 15 - フルオロ - 11 - ピバロイル - 17, 18, 19, 20 - テトラノルプロスタグランジン F2 イソプロピルエステル。

16 - [3, 4 - ビス(トリフルオロメチル)フェノキシ] - 15 - デオキシ - 15 - フルオロ - 11 - ピバロイル - 17, 18, 19, 20 - テトラノルプロスタグランジン F2 メチルエステル。

20

16 - [3, 4 - ビス(トリフルオロメチル)フェノキシ] - 15 - デオキシ - 15 - フルオロ - 11 - ピバロイル - 17, 18, 19, 20 - テトラノルプロスタグランジン F2 エチルエステル。

【0088】

16 - [3, 4 - ビス(トリフルオロメチル)フェノキシ] - 15 - デオキシ - 15 - フルオロ - 11 - ピバロイル - 17, 18, 19, 20 - テトラノルプロスタグランジン F2 イソプロピルエステル。

16 - [3 - (トリフルオロメチル)フェノキシ] - 15 - デオキシ - 15 - フルオロ - 11 - ピバロイル - 17, 18, 19, 20 - テトラノルプロスタグランジン F2 メチルエステル。

30

16 - [3 - (トリフルオロメチル)フェノキシ] - 15 - デオキシ - 15 - フルオロ - 11 - ピバロイル - 17, 18, 19, 20 - テトラノルプロスタグランジン F2 エチルエステル。

16 - [3 - (トリフルオロメチル)フェノキシ] - 15 - デオキシ - 15 - フルオロ - 11 - ピバロイル - 17, 18, 19, 20 - テトラノルプロスタグランジン F2 イソプロピルエステル。

【0089】

16 - (3 - メチルフェニル) - 15 - デオキシ - 15 - フルオロ - 11 - ピバロイル - 17, 18, 19, 20 - テトラノルプロスタグランジン F2 メチルエステル。

40

16 - (3 - メチルフェニル) - 15 - デオキシ - 15 - フルオロ - 11 - ピバロイル - 17, 18, 19, 20 - テトラノルプロスタグランジン F2 エチルエステル。

16 - (3 - メチルフェニル) - 15 - デオキシ - 15 - フルオロ - 11 - ピバロイル - 17, 18, 19, 20 - テトラノルプロスタグランジン F2 イソプロピルエステル。

16 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 15 - デオキシ - 15 - フルオロ - 11 - ピバロイル - 17, 18, 19, 20 - テトラノルプロスタグランジン F2 メチルエステル。

【0090】

50

16 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 15 - デオキシ - 15 - フルオロ - 11 - ピバロイル - 17, 18, 19, 20 - テトラノルプロスタグランジン F2 エチルエステル。

16 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 15 - デオキシ - 15 - フルオロ - 11 - ピバロイル - 17, 18, 19, 20 - テトラノルプロスタグランジン F2 イソプロピルエステル。

16 - フェニル - 15 - デオキシ - 15 - フルオロ - 11 - ピバロイル - 17, 18, 19, 20 - テトラノルプロスタグランジン F2 メチルエステル。16 - フェニル - 15 - デオキシ - 15 - フルオロ - 11 - ピバロイル - 17, 18, 19, 20 - テトラノルプロスタグランジン F2 エチルエステル。

10

【 0091 】

16 - フェニル - 15 - デオキシ - 15 - フルオロ - 11 - ピバロイル - 17, 18, 19, 20 - テトラノルプロスタグランジン F2 イソプロピルエステル。

17 - フェニル - 15 - デオキシ - 15 - フルオロ - 11 - ピバロイル - 18, 19, 20 - トリノルプロスタグランジン F2 メチルエステル。

17 - フェニル - 15 - デオキシ - 15 - フルオロ - 11 - ピバロイル - 18, 19, 20 - トリノルプロスタグランジン F2 エチルエステル。

17 - フェニル - 15 - デオキシ - 15 - フルオロ - 11 - ピバロイル - 18, 19, 20 - トリノルプロスタグランジン F2 イソプロピルエステル。

【 0097 】

20

16 - (3, 5 - ジクロロフェノキシ) - 15 - デオキシ - 15 - フルオロ - 17, 18, 19, 20 - テトラノルプロスタグランジン F2 。

16 - (3, 4 - ジクロロフェノキシ) - 15 - デオキシ - 15 - フルオロ - 17, 18, 19, 20 - テトラノルプロスタグランジン F2 。

16 - (3 - クロロフェノキシ) - 15 - デオキシ - 15 - フルオロ - 17, 18, 19, 20 - テトラノルプロスタグランジン F2 。

16 - (3, 5 - ジフルオロフェノキシ) - 15 - デオキシ - 15 - フルオロ - 17, 18, 19, 20 - テトラノルプロスタグランジン F2 。

16 - (3, 4 - ジフルオロフェノキシ) - 15 - デオキシ - 15 - フルオロ - 17, 18, 19, 20 - テトラノルプロスタグランジン F2 。

30

16 - (3 - フルオロフェノキシ) - 15 - デオキシ - 15 - フルオロ - 17, 18, 19, 20 - テトラノルプロスタグランジン F2 。

【 0098 】

16 - [3, 5 - ビス(トリフルオロメチル)フェノキシ] - 15 - デオキシ - 15 - フルオロ - 17, 18, 19, 20 - テトラノルプロスタグランジン F2 。

16 - [3, 4 - ビス(トリフルオロメチル)フェノキシ] - 15 - デオキシ - 15 - フルオロ - 17, 18, 19, 20 - テトラノルプロスタグランジン F2 。

16 - [3 - (トリフルオロメチル)フェノキシ] - 15 - デオキシ - 15 - フルオロ - 17, 18, 19, 20 - テトラノルプロスタグランジン F2 。

16 - (3 - メチルフェニル) - 15 - デオキシ - 15 - フルオロ - 17, 18, 19, 20 - テトラノルプロスタグランジン F2 。

40

16 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 15 - デオキシ - 15 - フルオロ - 17, 18, 19, 20 - テトラノルプロスタグランジン F2 。

16 - フェニル - 15 - デオキシ - 15 - フルオロ - 17, 18, 19, 20 - テトラノルプロスタグランジン F2 。

【 0099 】

17 - フェニル - 15 - デオキシ - 15 - フルオロ - 18, 19, 20 - トリノルプロスタグランジン F2 。

16 - (3, 5 - ジクロロフェノキシ) - 15 - デオキシ - 15 - フルオロ - 13, 14 - ジヒドロ - 17, 18, 19, 20 - テトラノルプロスタグランジン F2 。

50

16 - (3, 4 - ジクロロフェノキシ) - 15 - デオキシ - 15 - フルオロ - 13, 14 - ジヒドロ - 17, 18, 19, 20 - テトラノルプロスタグランジン F2。

16 - (3 - クロロフェノキシ) - 15 - デオキシ - 15 - フルオロ - 13, 14 - ジヒドロ - 17, 18, 19, 20 - テトラノルプロスタグランジン F2。

【0100】

17 - フェニル - 15 - デオキシ - 15 - フルオロ - 13, 14 - ジヒドロ - 18, 19, 20 - トリノルプロスタグランジン F2。

【0104】

なお、一般式(1)で表される含フッ素プロスタグランジン誘導体はその構造中に不斉炭素を有するため、各種の立体異性体、光学異性体が存在するが、本発明の含フッ素プロスタ
10
スタグランジン誘導体はこれらすべての立体異性体、光学異性体およびそれらの混合物を包含する。

【0105】

上記本発明の化合物の生理活性については、天然型 P G F2 に比較してほぼ同等以上の眼圧下降活性を有し、なおかつ眼刺激性や角膜、虹彩、結膜等の眼組織への影響がより改善されている。生体内においては加水分解や酸化などの代謝による分解を受けにくく安定で、角膜透過性、眼内吸収性が高いことなどから医薬としての有用性が非常に高い。したがって、本発明の医薬は特に緑内障または高眼圧症の治療剤として有効である。

【0106】

本発明の眼疾患のための医薬は、上記本発明の化合物を有効成分として含有する製剤を点
20
眼などの方法により眼に局所投与して用いる。投与剤型としては点眼液や眼軟膏等の点眼剤、注射剤等が挙げられ、汎用される技術を用いて本発明における化合物を製剤化できる。例えば、点眼液であれば塩化ナトリウム、濃グリセリン等の等張化剤、リン酸ナトリウム、酢酸ナトリウム等の緩衝化剤、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレート(以下、ポリソルベート80とする)、ステアリン酸ポリオキシシル40、ポリオキシオキシエチレン硬化ヒマシ油等の界面活性剤、クエン酸ナトリウム、エデト酸ナトリウム等の安定化剤、塩化ベンザルコニウム、パラベン等の防腐剤などを必要に応じて用い製剤化でき、pHは眼科製剤には許容される範囲内にあればよいが、4~8の範囲が好ましい。

【0107】

投与量は、症状、年齢、剤型によって適宜選択できるが、点眼液であれば0.001~5
30
%(w/v)、好ましくは0.01~0.5%(w/v)のものを1日1回~数回点眼すればよい。

【0108】

【実施例】

以下に例を挙げて本発明をさらに詳細に説明するが、本発明はこれらの例に限定されない。例1~10は本発明の含フッ素プロスタグランジン誘導体およびそれを合成するための中間体の合成例であり、例7~10は式(1)で表される含フッ素プロスタグランジン誘導体を得た例である。また、例11は本発明医薬の製剤製造例である。例12は式(1)で表される含フッ素プロスタグランジン誘導体を眼疾患用の医薬として評価した例である。
40
なお、以下においてTHFはテトラヒドロフランをいう。

【0109】

[例1]

7 - [(1R, 2S, 3R, 5S) - [2 - (t - ブチルジメチルシリルオキシ)メチル - 5 - ヒドロキシ - 3 - (2 - テトラヒドロピラニルオキシ)]シクロペンチル]ヘキサ - 5 - エン酸メチルの合成。

【0110】

(1S, 5R, 6S, 7R) - 2 - オキサ - 7 - (2 - テトラヒドロピラニルオキシ) - 6 - (t - ブチルジメチルシリルオキシ)ピシクロ[3.3.0]オクタン - 3 - オン(3.71g)のトルエン(30ml)溶液に - 78 でジイソブチルアルミニウムヒドريدのトルエン溶液(1M, 12ml)を加え、30分間撹拌したのち、飽和食塩水を加え
50

酢酸エチルで抽出した。溶媒を留去しラクトールの粗製物を得た。

【 0 1 1 1 】

4 - カルボキシブチルトリフェニルホスホニウムブロミド (1 7 . 7 g) の T H F (1 6 0 m l) 懸濁液にカリウム t - ブトキシド 8 . 9 8 g を加え室温で 1 時間撹拌した。これに上記ラクトール粗製物の T H F (2 0 m l) 溶液を加え、室温で 1 時間撹拌した。水を加えて反応を停止し、水層を酸性としたのち、t - ブチルメチルエーテルで抽出し、溶媒を留去しカルボン酸粗製物 8 . 1 1 g を得た。

【 0 1 1 2 】

得られたカルボン酸 8 . 1 1 g のジメチルスルホキシド (1 0 0 m l) 溶液にジイソプロピルエチルアミン 1 5 m l 、ヨードメタン 1 0 m l を加え 1 時間撹拌した。水を加えヘキサン : 酢酸エチル (1 : 1) で抽出し、シリカゲルカラムクロマトグラフィ (ヘキサン / 酢酸エチル 3 0 / 1 - 5 / 1) で精製し、標題化合物 7 . 3 1 g (収率 4 3 %) を得た。

【 0 1 1 3 】

¹H NMR(CDCl₃): 0.03(s,6H),0.88(s,9H),1.5-2.5(m,18H),3.5-3.6(m,2H),3.66(s,3H),3.7-3.9(m,2H),4.1-4.2(m,2H),4.69(m,1H),5.3-5.4(m,2H).

【 0 1 1 4 】

[例 2]

7 - [(1 R , 2 S , 3 R , 5 S) - [2 - ヒドロキシメチル - 5 - アセトキシ - 3 - (2 - テトラヒドロピラニルオキシ)] シクロペンチル] ヘキサ - 5 - エン酸メチルの合成。

【 0 1 1 5 】

例 1 で合成したシリルエーテル 2 . 0 1 g をピリジン 8 m l に溶解し、無水酢酸 8 m l とジメチルアミノピリジン 5 m g を加え、室温で 1 時間撹拌した。飽和重曹水を加えヘキサン - 酢酸エチル (1 : 1) で抽出したのち、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して 2 . 4 1 g のアセテートを得た。T H F 1 5 m l に溶解し、テトラブチルアンモニウムフルオリド (1 M T H F 溶液、9 . 5 4 m l) を加え室温で 1 8 時間撹拌した。濃縮後、カラムクロマトグラフィ (ヘキサン / 酢酸エチル 5 / 1 - 1 / 1) で精製し、標題化合物 1 . 5 4 g (収率 9 1 %) を得た。

【 0 1 1 6 】

¹H NMR(CDCl₃): 1.5-2.4(m,18H),2.04(s,3H),3.5-3.6(m,2H),3.67(s,3H),3.8-4.2(m,3H),4.55-4.71(m,1H),5.04(m,1H),5.37(m,2H).

【 0 1 1 7 】

[例 3]

7 - [(1 R , 2 R , 3 R , 5 S) - [2 - ホルミル - 5 - アセトキシ - 3 - (2 - テトラヒドロピラニルオキシ)] シクロペンチル] ヘキサ - 5 - エン酸メチルの合成。

【 0 1 1 8 】

例 2 で合成したアルコール 1 . 5 2 g にベンゼン 3 0 m l 、ピリジン 0 . 6 8 m l 、トリフルオロ酢酸 0 . 0 8 8 m l 、ジメチルスルホキシド 9 m l 、ジシクロヘキシルカルボジイミド 3 . 3 7 g を加えた。室温で 3 時間撹拌し、濾過して不要物を除いたのち酢酸エチルで洗った。水を加え、酢酸エチルで抽出し、乾燥濃縮してアルデヒド粗製物 2 g を得た。

【 0 1 1 9 】

[例 4]

1 6 - (3 - メチルフェニル) - 1 5 - デオキシ - 1 5 - オキソ - 9 - アセチル - 1 1 - (2 - テトラヒドロピラニル) - 1 7 , 1 8 , 1 9 , 2 0 - テトラノルプロスタグランジン F 2 メチルエステルの合成。

【 0 1 2 0 】

水素化ナトリウム (6 0 % 鉱油中分散、8 5 m g) の 1 , 2 - ジメトキシエタン (8 5 m l) 懸濁液に氷冷下 2 - オキソ - 3 - (3 - メチル) フェニルプロピルホスホン酸ジメチル (5 4 8 m g) の 1 , 2 - ジメトキシエタン (3 6 m l) 溶液を加えた。1 時間撹拌し

10

20

30

40

50

たのち、例 3 で合成したアルデヒド (2 g) の 1 , 2 - ジメトキシエタン (3 6 m l) 溶液を加えた。室温で 1 2 時間攪拌し、飽和食塩水に注ぎ、酢酸エチルで抽出後乾燥濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィ (ヘキサン / 酢酸エチル 3 / 1) で精製し、標題化合物 0 . 9 6 g を得た。

【 0 1 2 1 】

^1H NMR(CDCl_3): 1.3-2.8(m, 24H), 3.2-4.1(m, 5H), 3.66(s, 3H), 4.45(m, 1H), 5.06(m, 1H), 5.19-5.36(m, 2H), 6.26(m, 1H), 6.78(m, 1H), 7.0-7.2(m, 4H).

【 0 1 2 2 】

[例 5]

(1 5 R S) - 1 6 - (3 - メチルフェニル) - 9 - アセチル - 1 1 - (2 - テトラヒドロピラニル) - 1 7 , 1 8 , 1 9 , 2 0 - テトラノルプロスタグランジン F 2 メチルエステルの合成。 10

【 0 1 2 3 】

例 4 で合成したエノン (8 1 5 m g) のメタノール (3 0 m l) 溶液に、三塩化セリウム 7 水和物 8 6 8 m g を加えた。 - 7 8 に冷却したのち、水素化ホウ素ナトリウム 8 8 m g を加え 3 0 分間攪拌したのち、飽和重曹水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。シリカゲルカラムクロマトグラフィ (ヘキサン / 酢酸エチル 3 / 1) で精製し、標題化合物 0 . 8 0 g を得た。

【 0 1 2 4 】

^1H NMR(CDCl_3): 1.4-2.6(m, 25H), 2.70-2.88(m, 2H), 3.34-4.04(m, 3H), 3.66(s, 3H), 4.35(m, 1H), 4.59(m, 1H), 5.04(m, 1H), 5.26-5.38(m, 2H), 5.49-5.78(m, 2H), 7.0-7.2(m, 4H). 20

【 0 1 2 5 】

[例 6]

(1 5 R S) - 1 5 - デオキシ - 1 5 - フルオロ - 1 6 - (3 - メチルフェニル) - 9 - アセチル - 1 1 - (2 - テトラヒドロピラニル) - 1 7 , 1 8 , 1 9 , 2 0 - テトラノルプロスタグランジン F 2 メチルエステルの合成。

【 0 1 2 6 】

例 5 で合成したアルコール (1 0 3 m g) の塩化メチレン (1 0 m l) 溶液に、モルホリノサルファトリフルオリド 1 3 2 m g を - 7 8 で加えた。1 時間攪拌したのち、飽和重曹水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。シリカゲルカラムクロマトグラフィ (ヘキサン / 酢酸エチル 5 / 1) で精製し、標題化合物 8 9 m g を得た。 30

【 0 1 2 7 】

^1H NMR(CDCl_3): 1.4-2.6(m, 24H), 2.8-3.1(m, 2H), 3.3-4.0(m, 3H), 3.65(s, 3H), 4.55(m, 1H), 4.9-5.4(m, 4H), 5.56-5.78(m, 2H), 7.0-7.2(m, 4H).

^{19}F NMR(CDCl_3): -171.4(m), -170.4(m).

【 0 1 2 8 】

[例 7]

(1 5 R S) - 1 5 - デオキシ - 1 5 - フルオロ - 1 6 - (3 - メチルフェニル) - 9 - アセチル - 1 7 , 1 8 , 1 9 , 2 0 - テトラノルプロスタグランジン F 2 メチルエステルの合成。 40

【 0 1 2 9 】

例 6 で合成したフルオリド 7 2 m g をメタノール 2 m l に溶解し、p - トルエンスルホン酸一水和物 3 m g を加え、室温で 2 時間攪拌した。飽和重曹水を加え反応を停止し酢酸エチルで抽出、水洗したのち、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して標題化合物 6 5 m g を得た。

【 0 1 3 0 】

^1H NMR(CDCl_3): 1.5-2.5(m, 19H), 2.83-3.12(m, 2H), 3.65(s, 3H), 3.79(m, 1H), 4.9-5.8(m, 6H), 6.9-7.2(m, 4H).

^{19}F NMR(CDCl_3): -171.6(m), -170.9(m).

【 0 1 3 1 】

[例 8]

(1 5 R S) - 1 5 - デオキシ - 1 5 - フルオロ - 1 6 - (3 - メチルフェニル) - 1 7 , 1 8 , 1 9 , 2 0 - テトラノルプロスタグランジン F 2 メチルエステルの合成。

【 0 1 3 2 】

例 7 で合成したアセテート (6 5 m g) のメタノール (1 . 7 m l) 溶液に 2 8 % ナトリウムメトキシド / メタノール溶液 0 . 0 7 4 m l を氷冷下加え、室温で 1 時間攪拌した。飽和重曹水を加えクロロホルムで抽出した。乾燥濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィ (ヘキサン / 酢酸エチル 2 / 1) で精製し標題化合物 4 9 m g を得た。

【 0 1 3 3 】

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: 1.4-2.5(m, 17H), 2.83-3.07(m, 2H), 3.66(s, 3H), 3.90(m, 1H), 4.17(m, 1H) 10
5.06(m, 1H), 5.37(m, 2H), 5.50-5.68(m, 2H), 6.92-7.30(m, 4H).

$^{19}\text{F NMR}(\text{CDCl}_3)$: -171.0(m), -170.6(m).

【 0 1 3 4 】

[例 9]

(1 5 R S) - 1 5 - デオキシ - 1 5 - フルオロ - 1 6 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1 7 , 1 8 , 1 9 , 2 0 - テトラノルプロスタグランジン F 2 メチルエステルの合成。

【 0 1 3 5 】

例 3 で合成した 7 - [(1 R , 2 R , 3 R , 5 S) - [2 - ホルミル - 5 - アセトキシ - 3 - (2 - テトラヒドロピラニルオキシ)] シクロペンチル] ヘキサ - 5 - エン酸メチル 20
と 2 - オキソ - 3 - (3 - トリフルオロメチル) フェニルプロピルホスホン酸ジメチルより、例 4 ~ 8 と同様にして標題化合物を合成した。

【 0 1 3 6 】

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: 1.4-2.5(m, 14H), 2.9-3.2(m, 2H), 3.66(s, 3H), 3.93(m, 1H), 4.19(m, 1H), 5.08(m, 1H), 5.3-5.5(m, 2H), 5.55-5.70(m, 2H), 7.35-7.60(m, 4H).

$^{19}\text{F NMR}(\text{CDCl}_3)$: -172.1(m), -171.7(m), -63.1(s).

【 0 1 3 7 】

[例 1 0]

1 6 - (3 , 5 - ジクロロフェノキシ) - 1 5 - デオキシ - 1 5 - フルオロ - 1 7 , 1 8 , 1 9 , 2 0 - テトラノルプロスタグランジン F 2 イソプロピルエステルの合成。 30

【 0 1 3 8 】

例 3 で合成した 7 - [(1 R , 2 R , 3 R , 5 S) - [2 - ホルミル - 5 - アセトキシ - 3 - (2 - テトラヒドロピラニルオキシ)] シクロペンチル] ヘキサ - 5 - エン酸メチルとジメチル [3 - (3 , 5 - ジクロロフェノキシ) - 2 - オキソプロピル] ホスホナートより、例 4 ~ 8 と同様にして、さらに 1 5 位異性体をカラム分離して標題 P G F 2 のメチルエステルを合成した。このメチルエステルを 1 N NaOH で加水分解した後、得られたカルボン酸をアセトン中ジアザビシクロウンデセンの存在下に 2 - ヨードプロパンでイソプロピル化し、標題化合物を得た。

【 0 1 3 9 】

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: 1.23(d, J=6.4Hz, 6H), 1.57-1.75(m, 3H), 1.84(d, J=13.7Hz, 1H), 2.07-2.4 40
6(m, 8H), 4.00-4.06(m, 3H), 4.10-4.22(m, 1H), 4.79-5.04(m, 1H), 5.13-5.28(m, 1H), 5.37-5.42(m, 2H), 5.70(ddd, J=6.3, 12.2, 15.6Hz, 1H), 5.84(ddd, J=2.9, 8.8, 15.6Hz, 1H).

$^{19}\text{F NMR}(\text{CDCl}_3)$: -180.4(m).

【 0 1 4 0 】

[例 1 1]

上記例と同様にして下記の化合物を合成した。

【 0 1 4 1 】

(1 5 S R) - 1 6 - (3 - クロロフェノキシ) - 1 5 - デオキシ - 1 5 - フルオロ - 1 7 , 1 8 , 1 9 , 2 0 - テトラノルプロスタグランジン F 2 イソプロピルエステル。

【 0 1 4 2 】

^1H NMR(CDCl_3): 1.22(d, $J=7.3\text{Hz}$, 6H), 1.5-2.5(m, 12H), 3.9-4.2(m, 4H), 5.00(m, 1H), 5.1-5.3(m, 1H), 5.40(m, 1H), 5.65-5.90(m, 2H), 6.81(m, 1H), 6.9-7.0(m, 2H), 7.20(t, $J=8.1\text{Hz}$, 1H).

^{19}F NMR(CDCl_3): -180.5(m), -180.9(m).

【0143】

16 - フェノキシ - 15 - デオキシ - 15 - フルオロ - 13, 14 - ジヒドロ - 17, 18, 19, 20 - テトラノルプロスタグランジン F2 メチルエステル。

【0144】

^1H NMR(CDCl_3): 1.40-1.47(m, 2H), 1.60-1.73(m, 4H), 1.85-2.09(m, 4H), 2.11-2.23(m, 3H), 2.31-2.36(m, 3H), 3.66(s, 3H), 3.95(br s, 1H), 4.01-4.12(m, 2H), 4.17(br s, 1H), 4.79-4.93(m, 1H), 5.35-5.47(m, 2H), 6.91(d, $J=8.1\text{Hz}$, 2H), 6.96(t, $J=7.3\text{Hz}$, 1H), 7.28(t, $J=8.1\text{Hz}$, 2H)

10

^{19}F NMR(CDCl_3): -188.1(m).

【0145】

[例12] (製剤例)

16 - (3, 5 - ジクロロフェノキシ) - 15 - デオキシ - 15 - フルオロ - 17, 18, 19, 20 - テトラノルプロスタグランジン F2 イソプロピルエステル (以下、化合物 A とする) を用いた点眼液ならびに眼軟膏の代表的な製剤処方例を示す。

【0146】

1) 点眼液

処方1 (製剤1) 10ml 中

20

化合物A	1mg、
濃グリセリン	250mg、
ポリソルベート80	200mg、
リン酸二水素ナトリウム二水和物	20mg、
滅菌精製水	適量、
1N塩酸または1N水酸化ナトリウム	適量、
pH	6.0。

30

【0147】

処方2 (製剤2) 10ml 中

化合物A	5mg、
濃グリセリン	250mg、
ポリソルベート80	200mg、
リン酸二水素ナトリウム二水和物	20mg、
滅菌精製水	適量、
1N塩酸または1N水酸化ナトリウム	適量、
pH	6.0。

40

【0148】

処方3（製剤3）10ml中

化合物A	10mg、
濃グリセリン	250mg、
ポリソルベート80	200mg、
リン酸二水素ナトリウム二水和物	20mg、
滅菌精製水	適量、
1N塩酸または1N水酸化ナトリウム	適量、
pH	6.0。

10

【0149】

処方4（製剤4）10ml中

化合物A	50mg、
濃グリセリン	250mg、
ポリソルベート80	500mg、
リン酸二水素ナトリウム二水和物	20mg、
滅菌精製水	適量、
1N塩酸または1N水酸化ナトリウム	適量、
pH	6.0。

20

【0150】

2) 眼軟膏

処方1（製剤5）100g中

化合物A	0.1g、
流動パラフィン	20g、
白色ワセリン	77.9g、
精製ラノリン	2g。

30

【0151】

また、薬理試験の項で比較薬物として用いたラタノプロストの点眼液の処方例についても示す。

処方1（参考製剤1）10ml中

ラタノプロスト	10mg、
濃グリセリン	250mg、
ポリソルベート80	200mg、
リン酸二水素ナトリウム二水和物	20mg、
滅菌精製水	適量、
1N塩酸または1N水酸化ナトリウム	適量、
pH	6.0。

40

50

【 0 1 5 2 】

[例 1 3] (薬理試験)

本発明の化合物の眼疾患に対する医薬としての有用性を見いだすために、眼圧への影響ならびに眼刺激性を検討した。

【 0 1 5 3 】

1) 眼圧への影響

P G F 2 のトロメタミン塩やイソプロピルエステルについての眼圧への作用を検討した例として、カニクイザルを用いての報告がある (Exp. Eye Res. , 61, 677-683 (1995)) 。そこで上記文献に記載された方法に準じて本発明の化合物の眼圧への影響を検討した。

【 0 1 5 4 】

(実験方法)

体重 5 ~ 7 . 5 k g (5 ~ 1 0 才齢) の雄性カニクイザルを実験に供した。被験化合物投与直前および投与後 2、4、6 時間の眼圧をそれぞれ測定した。眼圧測定は、ケタミン (5 ~ 1 0 m g / k g、筋肉内投与) 麻酔下で、空圧平式眼圧計を用いて行った。

【 0 1 5 5 】

(結果)

表 1 に実験結果の一例として、化合物 A の 0 . 0 1 % (w / v) 点眼液 (製剤 1) および 0 . 1 % (w / v) 点眼液 (製剤 3) を 2 0 μ l 点眼したときの、初期眼圧 (点眼直前の眼圧) に対する眼圧の経時変化 (8 例の平均値) を示す。また、緑内障治療薬として知られているラタノプロストの 0 . 1 % (w / v) 点眼液 (参考製剤 1) を点眼したときの結果も併せて示す。

【 0 1 5 6 】

【 表 1 】

	点眼後の眼圧変化 (mmHg)		
	2 時間	4 時間	6 時間
化合物 A (0 . 0 1 %)	- 0 . 8	- 1 . 8	- 3 . 0
化合物 A (0 . 1 %)	- 1 . 0	- 1 . 4	- 3 . 6
ラタノプロスト (0 . 1 %)	- 0 . 6	- 2 . 6	- 2 . 3

【 0 1 5 7 】

表 1 に示したように、眼圧は化合物 A 点眼後 2 時間から低下しており、点眼後 6 時間では顕著な眼圧低下が認められた。また、眼圧下降の程度はラタノプロストと比較して化合物 A 点眼後 6 時間では約 1 . 5 倍となった。このことは、本発明の化合物が持続性に優れた眼圧下降作用を有していることを裏付けている。

【 0 1 5 8 】

2) 眼刺激性試験

福井らの方法 (現代の臨床、4277-89 (1970)) に準じて、本発明の化合物の眼刺激性を検討した。

【 0 1 5 9 】

(実験方法)

体重 2 . 5 k g 前後の日本白色雄性ウサギを実験に供した。被験化合物を 3 0 分間隔で右眼結膜嚢内に 1 0 回点眼した。点眼直前および最終点眼後 1、2、4 時間に前眼部症状お

10

20

30

40

50

よび前房内症状の観察を、最終点眼後4時間に角膜障害性の観察を行った。なお、左眼結膜嚢内には被験化合物を含有しない基剤のみを点眼した。

【0160】

A) 前眼部症状：以下に示す改良 Draize 法の眼障害の採点基準に従い、スコア付けを行った。

【0161】

[眼障害の採点基準]

角膜

a) 不透明さ

- ・ くもりが無い (正常) ; 0
- ・ 慢性の領域に散在する (虹彩の細部は明瞭に見える) ; 1
- ・ 容易に見分けられる半透明な領域 (虹彩の細部はやや不明瞭) ; 2
- ・ 不透明領域、虹彩の細部は見えず、辛うじて瞳孔の大きさが識別される ; 3
- ・ 不明瞭、虹彩は見えない ; 4

10

【0162】

b) 上記に該当する角膜領域の大きさ

- ・ 該当する領域なし ; 0
- ・ 1 / 4 以下であり、0 ではない ; 1
- ・ 1 / 4 より大きく 1 / 2 より小さい ; 2
- ・ 1 / 2 より大きく 3 / 4 より小さい ; 3
- ・ 3 / 4 以上であり全体にわたる ; 4

20

【0163】

虹彩

- ・ 正常 ; 0
- ・ 正常以上の膜、うっ血、膨潤、角膜周囲の充血 (その何れか、もしくはそれらの組み合わせ)、虹彩はまだ光に反応する (緩徐の反応陽性) ; 1
- ・ 光に反応しない、出血、著しい破壊 (その何れかもしくは全部) ; 2

【0164】

結膜

a) 眼瞼結膜発赤度

- ・ 充血なし ; 0
- ・ 粘膜はきわめて軽度の赤味を帯び瞼縁の血管の軽度の拡張が認められる程度 ; 0 . 5
- ・ 正常をこえて明らかに充血、粘膜の赤味の度合いは明瞭となり怒張著しいもの ; 1
- ・ 眼粘膜の赤味非常に著しくなり末端の血管の走行やや不明瞭 ; 2
- ・ 2 のさらに強くなったもので慢性の牛肉様発赤を示す ; 3

30

【0165】

b) 眼瞼結膜浮腫

- ・ 膨潤なし ; 0
- ・ わずかに浮腫の傾向が認められる程度 ; 0 . 5
- ・ 正常以上にいくらかの膨潤 ; 1
- ・ 明らかに膨潤して眼瞼の一部の外皮をとる ; 2
- ・ 膨潤して眼瞼の約半分を閉じている ; 3
- ・ 膨潤して眼瞼の約半分から完全に閉じている ; 4

40

【0166】

c) 眼球結膜発赤度

- ・ 充血なし ; 0
- ・ 角膜周囲の血管のやや拡張せる程度 ; 0 . 5
- ・ さらに著しい血管拡張をきたした場合 ; 1
- ・ 眼瞼縁に向かって走る結果の拡張が著しい場合、もしくは著しい赤色を帯びた場合 ; 2

【0167】

50

d) 瞬膜の状態

- ・充血なし；0
- ・血管の拡張および浮腫の傾向が認められる程度；0.5
- ・血管の拡張がさらに著名となり、瞼縁部が赤色を呈する場合；1
- ・血管怒張著しく、瞬膜全体が著しく赤味を帯びる場合；2

【0168】

e) 分泌物

- ・分泌物なし；0
- ・正常と異なる多少の量（正常動物の内眼角に見られる少量のものを除く）；1
- ・分泌物があり、眼瞼と眼瞼に接する毛を濡らしている；2
- ・分泌物があり、眼瞼と毛と眼の周囲のかなりの区域を濡らしている；3

10

【0169】

B) 前房内症状：前眼部症状観察後、スリットランプを用いて前房内のフレアーの有無を観察した。

C) 角膜障害性：最終点眼後4時間の前眼部症状および前房内症状の観察終了後、フルオレセインで角膜を染色し、スリットランプを用いて角膜上の染色液の貯留状態を観察した。

【0170】

(結果)

表2に実験結果の一例として、化合物Aの0.01% (w/v) 点眼液（製剤3）を50 μ l 点眼したときの、前眼部症状のスコア（3例の平均値）を示す。また、緑内障治療薬として知られているラタノプロストの0.1% (w/v) 点眼液（参考製剤1）を点眼したときの結果を表3に示す。さらに、前眼部の障害の程度について、総合的に評価するため、各スコアの合計値を算出し、総合評価として示した。

20

【0171】

【表2】

	直 前	点眼後1時間	点眼後2時間	点眼後4時間
角膜の不透明さ	0	0	0	0
角膜の不透明領域	0	0	0	0
虹彩充血	0	0	0	0
眼瞼結膜発赤	0	0	0.2	0
眼瞼結膜浮腫	0	0	0	0
眼球結膜発赤	0	0.2	0.5	0.2
瞬膜の状態	0	0.2	0.2	0
分泌物	0	0	0	0
総合評価	0	0.4	0.9	0.2

30

40

【0172】

【表3】

	直 前	点眼後 1 時間	点眼後 2 時間	点眼後 4 時間
角膜の不透明さ	0	0	0	0
角膜の不透明領域	0	0	0	0
虹彩充血	0	0	0	0
眼瞼結膜発赤	0	0. 5	0. 5	0
眼瞼結膜浮腫	0	0	0	0
眼球結膜発赤	0	0. 8	0. 8	0. 3
瞬膜の状態	0	0. 3	0. 3	0. 3
分泌物	0	0. 3	0	0
総合評価	0	1. 9	1. 6	0. 6

10

【 0 1 7 3 】

20

表 2 に示したように、結膜部でわずかに充血が認められた程度で、化合物 A 点眼による前眼部症状における眼刺激性はほとんど認められなかった。また、表 2 および表 3 に示したように、前眼部症状における眼刺激性の程度はラタノプロストと比較して化合物 A が弱いことは明らかであり、総合評価においてもラタノプロストと比較して化合物 A 点眼後 1 時間で約 1 / 5、2 時間で約 1 / 2、4 時間で 1 / 3 とつねにラタノプロストより低いことが認められた。一方、基剤のみの点眼では、すべての前眼部症状でスコア値は 0 を示した。

【 0 1 7 4 】

なお、前房内のフレアーおよび角膜障害はすべての場合で認められなかった。このことから、本発明の化合物は眼刺激性をほとんど示さないことが明らかとなった。

30

【 0 1 7 5 】

【 発明の効果 】

本発明は、15 位にフッ素原子を有するプロスタグランジン誘導体、特にそのカルボン酸部分または水酸基部分がエステル化されている誘導体、およびそれを有効成分とする医薬、特に眼疾患の予防または治療のための医薬を新規に提供する。本発明の医薬は薬理作用が高くかつ副作用の低い眼疾患用の医薬として優れている。

フロントページの続き

- (74)代理人 100114007
弁理士 平山 孝二
- (74)代理人 100103584
弁理士 角田 衛
- (72)発明者 白澤 栄一
奈良県生駒市高山町8916番-16 参天製薬株式会社 研究所内
- (72)発明者 景山 正明
奈良県生駒市高山町8916番-16 参天製薬株式会社 研究所内
- (72)発明者 森 信明
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
- (72)発明者 坂田 和久
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
- (72)発明者 中野 貴志
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
- (72)発明者 松村 靖
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
- (72)発明者 森澤 義富
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

審査官 前田 憲彦

- (56)参考文献 特表平03-501025(JP,A)
特開平07-165703(JP,A)
Izvestiya Akademii Nauk SSSR, Seriya Biologicheskaya, 1989年,(6),p.831-837

- (58)調査した分野(Int.Cl.,DB名)
C07C 405/00
A61K 31/00
CAplus(STN)
REGISTRY(STN)