

明 細 書

発明の名称：アミン塩とその結晶

技術分野

[0001] 本発明は、2-[(2-{(1R, 5R)-2-オキソ-5-[(1E, 4S)-7, 8, 8-トリフルオロ-4-ヒドロキシ-4-メチル-1, 7-オクタジエン-1-イル]シクロペンチル}エチル)チオ]-1, 3-チアゾール-4-カルボン酸またはそのジアステレオマー混合物と、4-ピペリジンメタノールとの塩、その結晶またはそのシクロデキストリン包接化合物（以下、本発明化合物と記すことがある。）、およびそれらを含む医薬組成物に関する。

背景技術

[0002] 近年、十分な排尿収縮ができず、膀胱を完全に空にできない（Incomplete bladder emptying）症状に関し、低活動膀胱という新しい概念が提唱されている。

[0003] 低活動膀胱は、膀胱収縮障害、すなわち膀胱排尿筋の収縮力が低下（排尿筋低活動）している病態、あるいは尿道弛緩障害（下部尿路通過障害）、すなわち尿道括約筋の弛緩が不十分な病態と膀胱収縮障害との合併によるものであり、その要因によって、神経因性の低活動膀胱、筋原性の低活動膀胱、薬剤性の低活動膀胱、加齢による低活動膀胱、およびその他の要因による低活動膀胱（例えば、下部尿路閉塞、感染、ストレス等による低活動膀胱）に分類される。

[0004] この低活動膀胱を治療する化合物として、膀胱排尿筋収縮および尿道括約筋弛緩作用を有する2-[(2-{(1R, 5R)-2-オキソ-5-[(1E, 4S)-7, 8, 8-トリフルオロ-4-ヒドロキシ-4-メチル-1, 7-オクタジエン-1-イル]シクロペンチル}エチル)チオ]-1, 3-チアゾール-4-カルボン酸が知られている（特許文献1参照）。

[0005] しかしながら、2-[(2-{(1R, 5R)-2-オキソ-5-[(1

E, 4 S) - 7, 8, 8-トリフルオロ-4-ヒドロキシ-4-メチル-1, 7-オクタジエン-1-イル] シクロペンチル} エチル) チオ] - 1, 3-チアゾール-4-カルボン酸と4-ピペリジンメタノールとの塩およびその結晶、さらに結晶多形に関しては、現在までいずれの文献にも開示されていない。

先行技術文献

特許文献

[0006] 特許文献1：国際公開第2010/143661号パンフレット

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0007] 2-[(2-{(1R, 5R)-2-オキソ-5-[(1E, 4S)-7, 8, 8-トリフルオロ-4-ヒドロキシ-4-メチル-1, 7-オクタジエン-1-イル] シクロペンチル} エチル) チオ] - 1, 3-チアゾール-4-カルボン酸は膀胱排尿筋収縮および尿道括約筋弛緩作用が強く、低活動膀胱治療剤としては非常に有用である。一方、2-[(2-{(1R, 5R)-2-オキソ-5-[(1E, 4S)-7, 8, 8-トリフルオロ-4-ヒドロキシ-4-メチル-1, 7-オクタジエン-1-イル] シクロペンチル} エチル) チオ] - 1, 3-チアゾール-4-カルボン酸は非晶質のオイル状物質であり、経口剤とするための原薬を製造するに当たり、原薬としては非常に取り扱いにくく不安定なものであった。

[0008] 低活動膀胱のような慢性疾患に対しては、薬剤を長期間投与することが必要となるため、患者への安全性や利便性を考慮すれば、効果が強いのはもちろんのこと、副作用リスクが少なく、経口投与が可能な治療薬が望まれていた。

[0009] 長期投与するための経口剤を製造する場合、特に、その原薬は熱や湿度等に安定であり、かつ安全なものであることが必要である。原薬を結晶形態などの安定な形態で得ることができれば、安定性、長期保存、取り扱いやすさ

、製剤化の容易さ等の点で非常に有利である。したがって、医薬品の製造において、化学的に安定であり、かつ安全な原薬の結晶を得ることは非常に重要な課題である。

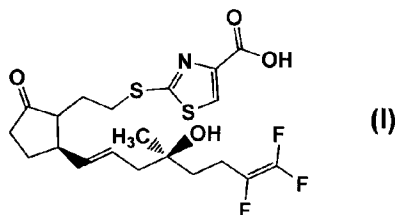
課題を解決するための手段

[0010] 本発明者らは、2-[(2-{(1R, 5R)-2-オキソ-5-[(1E, 4S)-7, 8, 8-トリフルオロ-4-ヒドロキシ-4-メチル-1, 7-オクタジエン-1-イル]シクロペンチル}エチル)チオ]-1, 3-チアゾール-4-カルボン酸と、アルカリ金属（カリウム、ナトリウム等）の塩、アルカリ土類金属（カルシウム、マグネシウム等）の塩、トリエチルアミン、ジエタノールアミン、ジシクロヘキシルアミン、リジン、アルギニン等の薬学的に許容された有機アミンとの塩を含む、25種類の医薬として承認実績のある安全な塩基との塩について結晶化を試みたところ、いずれも結晶化しなかった。本発明者らはさらに約100もの膨大な数の塩基について、さまざまな結晶化条件において検討を重ねた結果、2-[(2-{(1R, 5R)-2-オキソ-5-[(1E, 4S)-7, 8, 8-トリフルオロ-4-ヒドロキシ-4-メチル-1, 7-オクタジエン-1-イル]シクロペンチル}エチル)チオ]-1, 3-チアゾール-4-カルボン酸と、4-ピペリジンメタノールとの塩が、化学的に安定であり、かつ安全な結晶となることを見出し、本発明を完成した。

[0011] すなわち、本発明は、

1. 一般式 (I)

[0012] [化1]



[0013] (式中、

[0014] [化2]



[0015] は α -配置を表わし、

[0016] [化3]



[0017] は β -配置を表わし、

[0018] [化4]



[0019] は、 α -配置、 β -配置またはそれらの任意の割合の混合物である。)

で示される化合物またはそのジアステレオマー混合物と、4-ピペリジンメタノールとの塩、その結晶、またはそのシクロデキストリン包接化合物、

2. 一般式(1)で示される化合物が、2-[(2- { (1R, 5R) - 2-オキソ-5-[(1E, 4S) - 7, 8, 8-トリフルオロ-4-ヒドロキシ-4-メチル-1, 7-オクタジエン-1-イル] シクロペンチル } エチル) チオ] -1, 3-チアゾール-4-カルボン酸である、前記1に記載の塩、その結晶、またはそのシクロデキストリン包接化合物、

3. 一般式(1)で示される化合物が、2-[(2- { (1R, 5R) - 2-オキソ-5-[(1E, 4S) - 7, 8, 8-トリフルオロ-4-ヒドロキシ-4-メチル-1, 7-オクタジエン-1-イル] シクロペンチル } エチル) チオ] -1, 3-チアゾール-4-カルボン酸のジアステレオマー混合物である、前記1に記載の塩、その結晶、またはそのシクロデキストリン

ン包接化合物、

4. 2-[(2-{(1R, 5R)-2-オキソ-5-[(1E, 4S)-7, 8, 8-トリフルオロ-4-ヒドロキシ-4-メチル-1, 7-オクタジエン-1-イル]シクロペンチル}エチル)チオ]-1, 3-チアゾール-4-カルボン酸のジアステレオマーが、2-[(2-{(1S, 5R)-2-オキソ-5-[(1E, 4S)-7, 8, 8-トリフルオロ-4-ヒドロキシ-4-メチル-1, 7-オクタジエン-1-イル]シクロペンチル}エチル)チオ]-1, 3-チアゾール-4-カルボン酸である、前記3に記載の塩、その結晶、またはそのシクロデキストリン包接化合物、

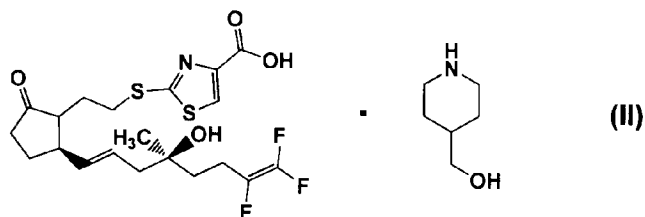
5. ピペリジン-4-イルメタノール 2-[(2-{(1R, 5R)-2-オキソ-5-[(1E, 4S)-7, 8, 8-トリフルオロ-4-ヒドロキシ-4-メチル-1, 7-オクタジエン-1-イル]シクロペンチル}エチル)チオ]-1, 3-チアゾール-4-カルボキシラート、そのジアステレオマー混合物、その結晶、またはそのシクロデキストリン包接化合物、

6. ピペリジン-4-イルメタノール 2-[(2-{(1S, 5R)-2-オキソ-5-[(1E, 4S)-7, 8, 8-トリフルオロ-4-ヒドロキシ-4-メチル-1, 7-オクタジエン-1-イル]シクロペンチル}エチル)チオ]-1, 3-チアゾール-4-カルボキシラート、その結晶、またはそのシクロデキストリン包接化合物、

7. ピペリジン-4-イルメタノール 2-[(2-{(1R, 5R)-2-オキソ-5-[(1E, 4S)-7, 8, 8-トリフルオロ-4-ヒドロキシ-4-メチル-1, 7-オクタジエン-1-イル]シクロペンチル}エチル)チオ]-1, 3-チアゾール-4-カルボキシラートと、そのジアステレオマーであるピペリジン-4-イルメタノール 2-[(2-{(1S, 5R)-2-オキソ-5-[(1E, 4S)-7, 8, 8-トリフルオロ-4-ヒドロキシ-4-メチル-1, 7-オクタジエン-1-イル]シクロペンチル}エチル)チオ]-1, 3-チアゾール-4-カルボキシラートとの混合物、その結晶、またはそのシクロデキストリン包接化合物、

8. 一般式 (I I)

[0020] [化5]



[0021] (式中、

[0022] [化6]

[0023] は α -配置を表わし、

[0024] [化7]

[0025] は β -配置を表わし、

[0026] [化8]

[0027] は、 α -配置、 β -配置またはそれらの任意の割合の混合物である。)

で示される化合物、その結晶、またはそのシクロデキストリン包接化合物、

9. 粉末X線回折スペクトルにおいて、少なくとも約9.05、9.44、12.61、13.96、および18.09° に2 θ ピークを有する結晶形である、前記1乃至8のいずれか1に記載の結晶、またはそのシクロデキストリン包接化合物、

10. 粉末X線回折スペクトルにおいて、少なくとも約9.05、9.44、12.61

、13.96、18.09、18.91、19.42、20.53、21.77、22.60、23.38、および24.59°に2θピークを有する結晶形である、前記9に記載の結晶、またはそのシクロデキストリン包接化合物、

11. 図1に示した粉末X線回折スペクトルと実質的に同じ粉末X線回折スペクトルを有する結晶形である、前記1乃至8のいずれか1に記載の結晶、またはそのシクロデキストリン包接化合物、

12. 示差走査熱量測定において吸熱ピークのオンセットが約118℃の結晶形である、前記9乃至11のいずれか1に記載の結晶、またはそのシクロデキストリン包接化合物、

13. 図2に示される示差走査熱量測定チャートの特徴とする結晶形である、前記9乃至11のいずれか1に記載の結晶、またはそのシクロデキストリン包接化合物、

14. 粉末X線回折スペクトルにおいて、少なくとも約8.91、9.71、11.97、13.23、および15.88°に2θピークを有する結晶形である、前記1乃至8のいずれか1に記載の結晶、またはそのシクロデキストリン包接化合物、

15. 粉末X線回折スペクトルにおいて、少なくとも約8.91、9.71、11.97、13.23、15.88、18.63、19.02、21.02、22.91、および23.85°に2θピークを有する結晶形である、前記14に記載の結晶、またはそのシクロデキストリン包接化合物、

16. 図3に示した粉末X線回折スペクトルと実質的に同じ粉末X線回折スペクトルを有する結晶形である、前記1乃至8のいずれか1に記載の結晶、またはそのシクロデキストリン包接化合物、

17. 示差走査熱量測定において吸熱ピークのオンセットが約113℃の結晶形である、前記14乃至16のいずれか1に記載の結晶、またはそのシクロデキストリン包接化合物、

18. 図4に示される示差走査熱量測定チャートの特徴とする結晶形である、前記14乃至16のいずれか1に記載の結晶、またはそのシクロデキストリン包接化合物、

19. 粉末X線回折スペクトルにおいて、少なくとも約9.11、13.43、16.16、17.77、および18.69° に2θピークを有する結晶形である、前記1乃至8のいずれか1に記載の結晶、またはそのシクロデキストリン包接化合物、

20. 粉末X線回折スペクトルにおいて、少なくとも約9.11、13.43、16.16、17.77、18.69、19.24、19.86、21.19、22.72、および24.20° に2θピークを有する結晶形である、前記19に記載の結晶、またはそのシクロデキストリン包接化合物。

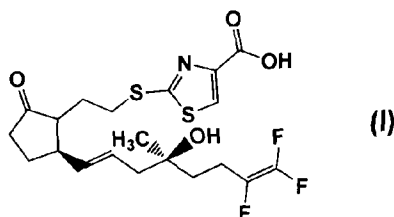
21. 図5に示した粉末X線回折スペクトルと実質的に同じ粉末X線回折スペクトルを有する結晶形である、前記1乃至8のいずれか1に記載の結晶、またはそのシクロデキストリン包接化合物、

22. 示差走査熱量測定において吸熱ピークのオンセットが約118℃の結晶形である、前記19乃至21のいずれか1に記載の結晶、またはそのシクロデキストリン包接化合物、

23. 図6に示される示差走査熱量測定チャートの特徴とする結晶形である、前記19乃至21のいずれか1に記載の結晶、またはそのシクロデキストリン包接化合物、

24. 一般式(1)

[0028] [化9]



[0029] (式中、

[0030] [化10]

.....

[0031] は α -配置を表わし、

[0032] [化11]



[0033] は β -配置を表わし、

[0034] [化12]



[0035] は、 α -配置、 β -配置またはそれらの任意の割合の混合物である。)

で示される化合物またはそのジアステレオマー混合物と、4-ピペリジンメタノールとの塩、その結晶、またはそのシクロデキストリン包接化合物を有効成分として含有する医薬組成物、

25. 前記9乃至23のいずれか1に記載の結晶、またはそのシクロデキストリン包接化合物を含有する医薬組成物、

26. 膀胱排尿筋収縮および尿道括約筋弛緩剤である、前記24または25に記載の医薬組成物、

27. 膀胱収縮障害および／または尿道弛緩障害の予防、治療および／または症状改善剤である、前記26に記載の医薬組成物、

28. 膀胱収縮障害および／または尿道弛緩障害が、低活動膀胱である、前記27に記載の医薬組成物、に関する。

発明の効果

[0036] 本発明化合物は、化学的に非常に安定な結晶であるため、長期保存も可能であり、医薬品の原薬として大変有用である。

また、本発明化合物は、膀胱排尿筋の収縮および尿道括約筋の弛緩作用を有するので、膀胱収縮障害および／または尿道弛緩障害を改善し、低活動膀胱予防および／または治療剤として有効である。また、低活動膀胱における

種々の症状の改善剤としても有効である。そこで、安定な結晶である本発明化合物を原薬として用い、長期投与するための経口剤を製造すれば、非常に有効な低活動膀胱治療剤となり得る。

図面の簡単な説明

[0037] [図1]ピペリジン-4-イルメタノール 2-[(2-{(1R, 5R)-2-オキソ-5-[(1E, 4S)-7, 8, 8-トリフルオロ-4-ヒドロキシ-4-メチル-1, 7-オクタジエン-1-イル]シクロペンチル}エチル)チオ]-1, 3-チアゾール-4-カルボキシラート（以下、化合物18と略記することがある。）の結晶形Aの粉末X線回折スペクトルを示す。図中、Intensityは回折強度を意味する。

[図2]化合物18の結晶形Aの示差走査熱量測定チャートを示す。

[図3]化合物18の結晶形Bの粉末X線回折スペクトルを示す。図中、Intensityは回折強度を意味する。

[図4]化合物18の結晶形Bの示差走査熱量測定チャートを示す。

[図5]化合物18の結晶形Cの粉末X線回折スペクトルを示す。図中、Intensityは回折強度を意味する。

[図6]化合物18の結晶形Cの示差走査熱量測定チャートを示す。

発明を実施するための形態

[0038] 本発明は、

(1) 2-[(2-{(1R, 5R)-2-オキソ-5-[(1E, 4S)-7, 8, 8-トリフルオロ-4-ヒドロキシ-4-メチル-1, 7-オクタジエン-1-イル]シクロペンチル}エチル)チオ]-1, 3-チアゾール-4-カルボン酸（以下、化合物17と略記することがある。）と4-ピペリジンメタノールとの塩、

(2) 化合物17のジアステレオマーと4-ピペリジンメタノールとの塩、

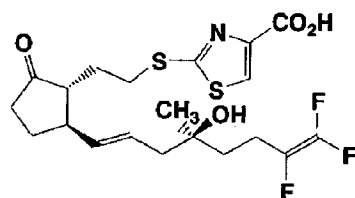
(3) 化合物17の任意の割合のジアステレオマー混合物と、4-ピペリジンメタノールとの塩、

(4) 上記(1)～(3)の結晶、

- (5) 上記 (1) ～ (4) のシクロデキストリン包接化合物、および
 (6) 上記 (1) ～ (5) を含有する医薬組成物、に関するものである。

[0039] 化合物 17 は、以下の構造式

[0040] [化13]



[0041] で示される化合物であり、国際公開第 2010/143661 号パンフレットの
 実施例 17 に記載された化合物である。

[0042] 本明細書においては、特に断わらない限り、当業者にとって明らかなよう
 に記号

[0043] [化14]



[0044] は紙面の向こう側（すなわち α -配置）に結合していることを表わし、

[0045] [化15]



[0046] は紙面の手前側（すなわち β -配置）に結合していることを表わし、

[0047] [化16]



[0048] は、 α -配置、 β -配置またはそれらの任意の割合の混合物であることを表

わす。

[0049] 化合物 17 の種々の塩については、以下の方法で製造および結晶化検討を行った。

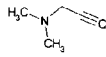
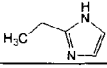
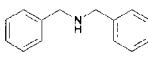
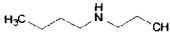
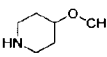
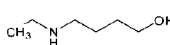
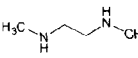
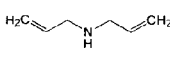
[0050] すなわち、化合物 17 (10 mg) をメタノール (200 μ L) に溶解し、種々塩基を加えた後、減圧下で濃縮して、種々の溶媒を用いてトリチレーションを行った。溶媒は、酢酸エチル、メチル *t*-ブチルエーテル、および *n*-ヘキサン等を用いて検討を行った。

[0051] 100 以上もの塩について結晶化検討を行ったところ、4-ピペリジンメタノールとの塩以外では、結晶性固体を取得できなかった。例えば、医薬品として承認実績のあるアルカリ金属（カリウム、ナトリウム等）の塩、アルカリ土類金属（カルシウム、マグネシウム等）の塩、トリエチルアミン、ジエタノールアミン、ジシクロヘキシルアミン、リジン、アルギニン等の薬学的に許容された有機アミンや、4-ピペリジンメタノールと非常に似た構造を持つ 4-ピペリジンエタノール、4-メチルピペリジンおよび 4-ヒドロキシピペリジンと化合物 17 との塩は、非晶質のオイル状物質であった。

結果の一部を以下に示す。

[0052]

[表1]

カウンター塩基	状態	カウンター塩基	状態	カウンター塩基	状態
ナトリウム	オイル状		オイル状		オイル状
カリウム	オイル状		オイル状		オイル状
カルシウム	オイル状		オイル状		オイル状
マグネシウム	オイル状		オイル状		オイル状
トリエチルアミン	オイル状		オイル状		オイル状
ジエタノールアミン	オイル状		オイル状		オイル状
ジシクロヘキシルアミン	オイル状		オイル状		結晶性固体
トーピルアミン	オイル状		オイル状		オイル状
リジン	オイル状		オイル状		オイル状
アルギニン	オイル状		オイル状		オイル状

[0053] さらに、化合物 17 と 4-ピペリジンメタノールとの塩について、結晶多形の検討を行った。結晶多形については、粉末 X 線回折測定、示差走査熱量測定および熱重量測定によって確認した。粉末 X 線回折、示差走査熱量および熱重量は、例えば、後記の実施例に記載の条件において測定することができる。

[0054] また、本発明者らの鋭意検討により、化合物 17 と 4-ピペリジンメタノールとの塩である化合物 18 については、複数の結晶多形の存在が明らかとなった。どの結晶形も安定で好ましいが、中でも結晶形 C（本明細書中の実施例 18（3）で得られた結晶形）が好ましい。

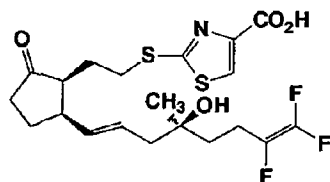
[0055] 本発明化合物は、 α -、 β -あるいは γ -シクロデキストリン、あるいはこれらの混合物を用いて、特公昭50-3362号、同52-31404号または同61-52146号明細書記載の方法を用いることによりシクロデキストリン包接化合物に変換することができる。シクロデキストリン包接化合物に変換することにより、安定性が増大し、また水溶性が大きくなるため、薬剤として使用する際好

都合である。本発明化合物がシクロデキストリンに包接されていることは、示差走査熱量分析または粉末X線回折試験の結果から確認することができる。

[0056] 化合物 17 および化合物 18 にはジアステレオマーが存在する。そこで、本願発明には、化合物 17 のジアステレオマーと 4-ピペリジンメタノールとの塩、化合物 17 の任意の割合のジアステレオマー混合物と 4-ピペリジンメタノールとの塩、化合物 18 のジアステレオマー、および化合物 18 の任意の割合のジアステレオマー混合物も含まれる。

[0057] 化合物 17 のジアステレオマーは 7 種類存在し得る。化合物 17 のジアステレオマーとしては、例えば、化合物 17 との平衡化合物となり得る以下の化合物

[0058] [化17]

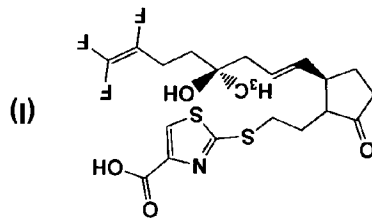


[0059] 2-[(2-{(1S, 5R)-2-オキソ-5-[(1E, 4S)-7, 8, 8-トリフルオロ-4-ヒドロキシ-4-メチル-1, 7-オクタジエン-1-イル]シクロペンチル}エチル)チオ]-1, 3-チアゾール-4-カルボン酸（国際公開第2010/143661号パンフレットの実施例20に記載された化合物）が挙げられる。化合物 17 のジアステレオマー混合物とは、化合物 17 とその 7 種のジアステレオマーから選択される任意の 2 種以上の混合物である。本願発明において、化合物 17 のジアステレオマー混合物としては、化合物 17 を含むすべてのジアステレオマー混合物が好ましいが、より好ましくは、化合物 17 と 2-[(2-{(1S, 5R)-2-オキソ-5-[(1E, 4S)-7, 8, 8-トリフルオロ-4-ヒドロキシ-4-メチル-1, 7-オクタジエン-1-イル]シクロペンチル}

エチル) チオ] -1, 3-チアゾール-4-カルボクシ酸を含むジアステリオマー混合物であり、特に、化合物 17 と 2- [(2- { (1S, 5R) -2-オキソ-5- [(1E, 4S) -7, 8, 8-トリフルオロ-4-エポキシ-4-メチル-1, 7-オクタジエン-1-イル] シクロペンチル} エチル) チオ] -1, 3-チアゾール-4-カルボクシ酸の混合物が好ましい。

[0060] 化合物 17、2- [(2- { (1S, 5R) -2-オキソ-5- [(1E, 4S) -7, 8, 8-トリフルオロ-4-エポキシ-4-メチル-1, 7-オクタジエン-1-イル] シクロペンチル} エチル) チオ] -1, 3-チアゾール-4-カルボクシ酸またはそれらの混合物を、以下の一般式 (1)

[0061] [化18]



[0062] (式中、
[化19]

[0063] は α -配置を表わし、
[0064] [化20]

[0065] は β -配置を表わし、
[0066]

[化21]

／

[0067] は、 α -配置、 β -配置またはそれらの任意の割合の混合物である。）

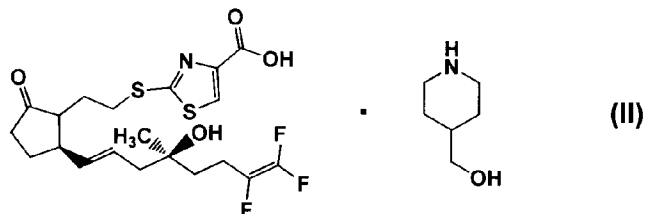
のように表記する場合もある。

[0068] また、化合物 18 のジアステレオマーは 7 種類存在し得る。例えば、化合物 18 のジアステレオマーとしては、化合物 18 との平衡化合物となり得る
 ピペリジン-4-イルメタノール 2-[(2-{(1S, 5R)-2-オキソ-5-[(1E, 4S)-7, 8, 8-トリフルオロ-4-ヒドロキシ-4-メチル-1, 7-オクタジエン-1-イル]シクロペンチル}エチル)チオ]-1, 3-チアゾール-4-カルボキシラートが挙げられる。化合物 18 のジアステレオマー混合物とは、化合物 18 とその 7 種のジアステレオマーから選択される任意の 2 種以上の混合物である。本願発明において、化合物 18 のジアステレオマー混合物としては、化合物 18 を含むすべてのジアステレオマー混合物が好ましいが、より好ましくは、化合物 18 とピペリジン-4-イルメタノール 2-[(2-{(1S, 5R)-2-オキソ-5-[(1E, 4S)-7, 8, 8-トリフルオロ-4-ヒドロキシ-4-メチル-1, 7-オクタジエン-1-イル]シクロペンチル}エチル)チオ]-1, 3-チアゾール-4-カルボキシラートを含むジアステレオマー混合物であり、特に化合物 18 とピペリジン-4-イルメタノール 2-[(2-{(1S, 5R)-2-オキソ-5-[(1E, 4S)-7, 8, 8-トリフルオロ-4-ヒドロキシ-4-メチル-1, 7-オクタジエン-1-イル]シクロペンチル}エチル)チオ]-1, 3-チアゾール-4-カルボキシラートの混合物が好ましい。

[0069] 化合物 18、ピペリジン-4-イルメタノール 2-[(2-{(1S, 5R)-2-オキソ-5-[(1E, 4S)-7, 8, 8-トリフルオロ-4-ヒドロキシ-4-メチル-1, 7-オクタジエン-1-イル]シクロペ

ンチル} エチル) チオ] - 1, 3 - チアゾール - 4 - カルボキシレートまたはそれらの混合物を、以下の一般式 (I I)

[0070] [化22]



[0071] (式中、

[0072] [化23]

.....

[0073] は α - 配置を表わし、

[0074] [化24]

／

[0075] は β - 配置を表わし、

[0076] [化25]

／

[0077] は、 α - 配置、 β - 配置またはそれらの任意の割合の混合物である。)

のように表記する場合もある。

[0078] また、一般式 (I I) で示される化合物を、ピペリジン - 4 - イルメタノール 2 - [(2 - {1 - a m b o - (5 R) - 2 - オキソ - 5 - [(1 E , 4 S) - 7, 8, 8 - トリフルオロ - 4 - ヒドロキシ - 4 - メチルオクタ

ー 1, 7-ジエン-1-イル] シクロペンチル} エチル) スルファニル] -
1, 3-チアゾール-4-カルボキシラート (Piperidin-4-ylmethanol 2-[(
2-{1-ambo-(5R)-2-oxo-5-[(1E, 4S)-7, 8, 8-trifluoro-4-hydroxy-4-methyloct
a-1, 7-dien-1-yl]cyclopentyl}ethyl)sulfanyl]-1, 3-thiazole-4-carboxylat
e) と表記することもある。

[0079] ここで、化合物 1 7 または化合物 1 8 のジアステレオマー過剰率は特に限
定されないが、60～100%d.e. が好ましく、さらに、60～99.9%d
.e. が好ましく、特に80～99%d.e. が好ましい。

[0080] また、化合物 1 7 または化合物 1 8 の任意の割合のジアステレオマー混合
物として好ましくは、化合物 1 7 または化合物 1 8 の割合が、混合物全体の
80%以上99.9%以下である混合物が好ましく、さらに好ましくは、化
合物 1 7 または化合物 1 8 の割合が混合物全体の90%以上99%以下であ
る混合物である。

[0081] さらに、化合物 1 7 : ジアステレオマー=約9 : 1 の混合物が好ましい。
また、化合物 1 8 : ジアステレオマー=約9 : 1 の混合物が好ましい。

[0082] 化合物 1 7 のジアステレオマー混合物と4-ピペリジンメタノールとの塩
は結晶を形成し得る。また、化合物 1 8 はそのジアステレオマーと共に結晶
を形成し得る。

[0083] [本発明化合物の製造方法]

本発明化合物は、公知の方法、例えば、国際公開第2010/14366
1号パンフレット、Synlett 2002, No.1, 239-242またはComprehensive Orga
nic Transformations : A Guide to Functional Group Preparations, 2nd E
dition (Richard C. Larock, John Wiley & Sons Inc, 1999)に記載された方
法、以下に示す方法、または実施例に示す方法等を適宜改良し、組み合わせ
て用いることで製造することができる。

[0084] [毒性]

本発明化合物の副作用は非常に低いものであり、医薬として使用するため
に十分安全である。

[0085] [医薬品への適応]

本発明化合物は、平滑筋、とりわけ膀胱排尿筋および尿道括約筋に作用して、膀胱排尿筋の収縮および尿道括約筋の弛緩を促進するので、膀胱収縮障害および尿道弛緩障害を改善し、低活動膀胱予防および／または治療剤として有効である。また、低活動膀胱における種々の症状、例えば、尿勢低下、尿線分割、尿線途絶、排尿遅延、腹圧排尿、残尿感、溢流性尿失禁、尿閉および／または終末滴下の改善剤としても有効である。中でも、尿線分割、尿線途絶、腹圧排尿、残尿感、溢流性尿失禁および／または終末滴下の改善剤として有効である。

[0086] また、本発明化合物は、脊柱管狭窄症、頸椎症、末梢神経系疾患、免疫疾患（筋萎縮性側索硬化症（ALS）、多発性硬化症、シェーグレン症候群、慢性関節リウマチ、全身性エリテマトーデス等の自己免疫疾患、臓器移植後の拒絶反応など）、アレルギー性疾患（例えば、気管支喘息、アレルギー性鼻炎、アレルギー性結膜炎、アトピー性皮膚炎、食物アレルギーなど）、神経細胞死、月経困難症、早産、流産、禿頭症、緑内障などの網膜神経障害、勃起不全、関節炎、肺傷害、肺線維症、肺気腫、気管支炎、慢性閉塞性呼吸器疾患、肝傷害、急性肝炎、肝硬変、ショック、腎炎（急性腎炎、慢性腎炎）、腎不全、膵炎、全身性炎症反応症候群、敗血症、血球貪食症候群、マクロファージ活性化症候群、スチル（Still）病、川崎病、熱傷、全身性肉芽腫、潰瘍性大腸炎、クローン病、透析時の高サイトカイン血症、多臓器不全、骨疾患（骨折、再骨折、難治性骨折、骨癒合不全、偽関節、骨軟化症、骨ペーজেット症、硬直性脊椎炎、癌骨転移、変形性関節症およびそれらの類似疾患における骨・軟骨の破壊等）等の予防および／または治療にも有効である。

[0087] 本発明化合物は、１）その化合物の予防および／または治療効果の補完および／または増強、２）その化合物の動態・吸収改善、投与量の低減、および／または３）その化合物の副作用の軽減のために他の薬剤と組み合わせて、併用剤として投与してもよい。

- [0088] 本発明化合物と他の薬剤の併用剤は、1つの製剤中に両成分を配合した配合剤の形態で投与してもよく、また別々の製剤にして投与する形態をとってもよい。この別々の製剤にして投与する場合には、同時投与および時間差による投与が含まれる。また、時間差による投与は、本発明化合物を先に投与し、他の薬剤を後に投与してもよいし、他の薬剤を先に投与し、本発明化合物を後に投与してもよく、それぞれの投与方法は同じでも異なってもよい。
- [0089] 本発明化合物の効果を補完および／または増強するための他の薬剤としては、例えば、アセチルコリンエステラーゼ阻害薬（例えば、ジスチグミン、ネオスチグミン等）または $\alpha 1$ 受容体拮抗薬（例えば、タムスロシン、プラゾシン、アルフゾシン、ナフトピジル、ウラピジル等）等が挙げられる。
- [0090] 本発明化合物と他の薬剤の重量比は特に限定されない。
- [0091] 他の薬剤は、任意の同種のまたは異種の2種以上を組み合わせ投与してもよい。
- [0092] また、本発明化合物の効果を補完および／または増強する他の薬剤には、上記したメカニズムに基づいて、現在までに見出されているものだけでなく今後見出されるものも含まれる。
- [0093] 本発明化合物、または、本発明化合物と他の薬剤の併用剤を上記の目的で用いるには、通常、全身的または局所的に、経口または非経口の形で投与される。
- [0094] 投与量は、用いる薬物により異なると同時に、年齢、体重、症状、治療効果、投与方法、処理時間等により異なるが、通常、成人一人当たり、一回につき、1 ngから100 mgの範囲で一日一回から数回経口投与されるか、または成人一人当たり、一回につき、0.1 ngから10 mgの範囲で一日一回から数回非経口投与されるか、または一日1時間から24時間の範囲で静脈内に持続投与される。
- [0095] もちろん前記したように、投与量は種々の条件により変動するので、上記投与量より少ない量で十分な場合もあるし、また範囲を超えて投与の必要な

場合もある。

[0096] 本発明化合物、または本発明化合物と他の薬剤の併用剤を投与するには、経口投与のための内服用固形剤、内服用液剤および、非経口投与のための注射剤、外用剤、坐剤、吸入剤等として用いられる。

[0097] 経口投与のための内服用固形剤には、錠剤、丸剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤等が含まれる。カプセル剤には、ハードカプセルおよびソフトカプセルが含まれる。

[0098] このような内服用固形剤においては、ひとつまたはそれ以上の活性物質はそのままか、または賦形剤（ラクトース、マンニトール、グルコース、微結晶セルロース、デンプン等）、結合剤（ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム等）、崩壊剤（繊維素グリコール酸カルシウム等）、滑沢剤（ステアリン酸マグネシウム等）、安定剤、溶解補助剤（グルタミン酸、アスパラギン酸等）等と混合され、常法に従って製剤化して用いられる。また、必要によりコーティング剤（白糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート等）で被覆していてもよいし、また2以上の層で被覆していてもよい。さらにゼラチンのような吸収されうる物質のカプセルも包含される。

[0099] 経口投与のための内服用液剤は、薬剤的に許容される水剤、懸濁剤、乳剤、シロップ剤、エリキシル剤等を含む。このような液剤においては、ひとつまたはそれ以上の活性物質が、一般的に用いられる希釈剤（精製水、エタノールまたはそれらの混液等）に溶解、懸濁または乳化される。さらにこの液剤は、湿潤剤、懸濁化剤、乳化剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、保存剤、緩衝剤等を含有していてもよい。

[0100] 非経口投与のための外用剤の剤形には、例えば、軟膏剤、ゲル剤、クリーム剤、湿布剤、貼付剤、リニメント剤、噴霧剤、吸入剤およびスプレー剤等が含まれる。これらはひとつまたはそれ以上の活性物質を含み、公知の方法または通常使用されている処方により製造される。

[0101] 軟膏剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質を基剤に研和、または溶融させて調製される。軟膏基剤は公知あるいは通常使用されているものから選ばれる。例えば、高級脂肪酸または高級脂肪酸エステル（アジピン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、オレイン酸、アジピン酸エステル、ミリスチン酸エステル、パルミチン酸エステル、ステアリン酸エステル、オレイン酸エステル等）、ロウ類（ミツロウ、鯨ロウ、セレスイン等）、界面活性剤（ポリオキシエチレンアルキルエーテルリン酸エステル等）、高級アルコール（セタノール、ステアリルアルコール、セトステアリルアルコール等）、シリコン油（ジメチルポリシロキサン等）、炭化水素類（親水ワセリン、白色ワセリン、精製ラノリン、流動パラフィン等）、グリコール類（エチレングリコール、ジエチレングリコール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、マクロゴール等）、植物油（ヒマシ油、オリーブ油、ごま油、テレピン油等）、動物油（ミンク油、卵黄油、スクワラン、スクワレン等）、水、吸収促進剤、かぶれ防止剤から選ばれるもの単独または2種以上を混合して用いられる。さらに、保湿剤、保存剤、安定化剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでいてもよい。

[0102] ゲル剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質を基剤に溶融させて調製される。ゲル基剤は公知あるいは通常使用されているものから選ばれる。例えば、低級アルコール（エタノール、イソプロピルアルコール等）、ゲル化剤（カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、エチルセルロース等）、中和剤（トリエタノールアミン、ジイソプロパノールアミン等）、界面活性剤（モノステアリン酸ポリエチレングリコール等）、ガム類、水、吸収促進剤、かぶれ防止剤から選ばれるもの単独または2種以上を混合して用いられる。さらに、保存剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでいてもよい。

[0103] クリーム剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例え

ば、ひとつまたはそれ以上の活性物質を基剤に溶融または乳化させて調製される。クリーム基剤は公知あるいは通常使用されているものから選ばれる。例えば、高級脂肪酸エステル、低級アルコール、炭化水素類、多価アルコール（プロピレングリコール、1, 3-ブチレングリコール等）、高級アルコール（2-ヘキシルデカノール、セタノール等）、乳化剤（ポリオキシエチレンアルキルエーテル類、脂肪酸エステル類等）、水、吸収促進剤、かぶれ防止剤から選ばれるもの単独または2種以上を混合して用いられる。さらに、保存剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでもよい。

[0104] 湿布剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質を基剤に溶融させ、練合物とし支持体上に展延塗布して製造される。湿布基剤は公知あるいは通常使用されているものから選ばれる。例えば、増粘剤（ポリアクリル酸、ポリビニルピロリドン、アラビアゴム、デンプン、ゼラチン、メチルセルロース等）、湿潤剤（尿素、グリセリン、プロピレングリコール等）、充填剤（カオリン、酸化亜鉛、タルク、カルシウム、マグネシウム等）、水、溶解補助剤、粘着付与剤、かぶれ防止剤から選ばれるもの単独または2種以上を混合して用いられる。さらに、保存剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでもよい。

[0105] 貼付剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質を基剤に溶融させ、支持体上に展延塗布して製造される。貼付剤用基剤は公知あるいは通常使用されているものから選ばれる。例えば、高分子基剤、油脂、高級脂肪酸、粘着付与剤、かぶれ防止剤から選ばれるもの単独または2種以上を混合して用いられる。さらに、保存剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでもよい。

[0106] リニメント剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物を水、アルコール（エタノール、ポリエチレングリコール等）、高級脂肪酸、グリセリン、セッケン、乳化剤、懸濁化剤等から選ばれるもの単独または2種以上に溶解、懸濁または乳化させて調製される。さらに、保存剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでもよい。

- [0107] 噴霧剤、吸入剤、およびスプレー剤は、一般的に用いられる希釈剤以外に亜硫酸水素ナトリウムのような安定剤と等張性を与えるような緩衝剤、例えば塩化ナトリウム、クエン酸ナトリウムあるいはクエン酸のような等張剤を含有していてもよい。
- [0108] 非経口投与のための注射剤としては、溶液、懸濁液、乳濁液および用時溶剤に溶解または懸濁して用いる固形の注射剤等が挙げられる。注射剤は、ひとつまたはそれ以上の活性物質を溶剤に溶解、懸濁または乳化させて用いられる。溶剤として、例えば注射用蒸留水、生理食塩水、植物油、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、エタノールのようなアルコール類等およびそれらの組み合わせが用いられる。さらにこの注射剤は、安定剤、溶解補助剤（グルタミン酸、アスパラギン酸、ポリソルベート80（登録商標）等）、懸濁化剤、乳化剤、無痛化剤、緩衝剤、保存剤等を含んでいてもよい。これらは最終工程において滅菌するか無菌操作法によって製造される。また無菌の固形剤、例えば凍結乾燥品を製造し、その使用前に無菌化または無菌の注射用蒸留水または他の溶剤に溶解して使用することもできる。
- [0109] 非経口投与のための吸入剤としては、エアロゾル剤、吸入用粉末剤、または吸入用液剤が挙げられ、当該吸入用液剤は用時に水または他の適当な媒体に溶解または懸濁させて使用する形態であってもよい。
- [0110] これらの吸入剤は公知の方法に準じて製造される。
- [0111] 例えば、吸入用液剤の場合には、防腐剤（塩化ベンザルコニウム、パラベン等）、着色剤、緩衝化剤（リン酸ナトリウム、酢酸ナトリウム等）、等張化剤（塩化ナトリウム、濃グリセリン等）、増粘剤（カルボキシビニルポリマー等）、吸収促進剤等を必要に応じて適宜選択して調製される。
- [0112] 吸入用粉末剤の場合には、滑沢剤（ステアリン酸およびその塩等）、結合剤（デンプン、デキストリン等）、賦形剤（乳糖、セルロース等）、着色剤、防腐剤（塩化ベンザルコニウム、パラベン等）、吸収促進剤等を必要に応じて適宜選択して調製される。
- [0113] 吸入用液剤を投与する際には通常噴霧器（アトマイザー、ネブライザー）

が使用され、吸入用粉末剤を投与する際には通常粉末薬剤用吸入投与器が使用される。

- [0114] 非経口投与のためその他の組成物としては、ひとつまたはそれ以上の活性物質を含み、常法により処方される直腸内投与のための坐剤および腔内投与のためのペッサリー等が挙げられる。

実施例

- [0115] 以下、実施例によって本発明を詳述するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

- [0116] クロマトグラフィーによる分離の箇所およびTLCに示されているカッコ内の溶媒は、使用した溶出溶媒または展開溶媒を示し、割合は体積比を表わす。

- [0117] NMRデータは特に記載しない限り、300MHzの¹H-NMRのデータである。

- [0118] NMRの箇所に示されているカッコ内は測定に使用した溶媒を示す。

- [0119] 本明細書中、結晶の粉末X線測定、示差走査熱量測定および熱重量測定は、特に断りのない限り、以下の条件で測定を行った。

<粉末X線測定条件>

D8 Discover with GADDS : BRUKER axs

X線 : Cu/40 kV, 40 mA, 検出器までの距離 : 24.920 cm, 測定時間 : 180 秒

検出器 : Hi-STAR検出器 (2次元PSPC)

<示差走査熱量計 (DSC) 測定条件>

温度範囲 : 25~200°C

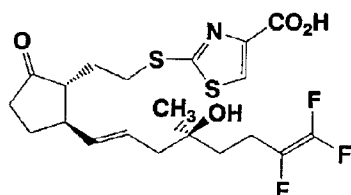
昇温速度 : 10°C/分又は5.0°C/分

ガス流速 : N₂, 40 mL/分又はAr, 40 mL/分

サンプルパン : aluminum standard 40 μL

- [0120] 本明細書中に用いた化合物名は、一般的にIUPACの規則に準じて命名を行なうコンピュータプログラム、ACD/Nameバッチ (登録商標) を用いるか、または、IUPAC命名法に準じて命名したものである。例えば

[0121] [化26]



[0122] は、2-[(2-{(1R, 5R)-2-オキソ-5-[(1E, 4S)-7, 8, 8-トリフルオロ-4-ヒドロキシ-4-メチル-1, 7-オクタジエン-1-イル]シクロペンチル}エチル)チオ]-1, 3-チアゾール-4-カルボン酸と命名された。

[0123] [製造実施例]

実施例1：4, 5, 5-トリフルオロ-N-メトキシ-N-メチル-4-ペンテンアミド（化合物1）

4, 5, 5-トリフルオロペント-4-エノイン酸（CAS No. 110003-22-0（5.0 g））の塩化メチレン（64 mL）溶液に、冷水浴中でN, O-ジメチルヒドロキシアミン塩酸塩（3.5 g）、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（6.9 g）およびトリエチルアミン（9.2 mL）を加え、室温で一晩撹拌した。反応溶液を濃縮し、酢酸エチルで希釈した。希釈液を1 N塩酸、水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して、以下の物性値を有する標題化合物（6.4 g）を得た。

TLC：R_f 0.50（酢酸エチル：ヘキサン＝1：2）；

NMR（CDCl₃）：δ 2.51 - 2.77 (m, 4H), 3.19 (s, 3H), 3.69 (s, 3H)。

[0124] 実施例2：エチル 6, 7, 7-トリフルオロ-3-オキソ-6-ヘプテノアート（化合物2）

リチウム ヘキサメチルジシラジド／テトラヒドロフラン溶液（1 M、48 mL）に-78℃で酢酸エチル（4.8 mL）をゆっくりと滴下し、30分撹拌した。反応溶液に、化合物1（6.4 g）の無水テトラヒドロフラン（33 mL）溶液

を同温度でゆっくりと滴下し、30分撹拌した。反応溶液に2N塩酸(30 mL)を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=20：1→15：1)で精製し、以下の物性値を有する標題化合物(4.94 g)を得た。

TLC : Rf 0.63 (酢酸エチル：ヘキサン=1：2)；

NMR (CDCl₃) : δ 1.29 (t, J=7.1 Hz, 3H), 2.50 – 2.71 (m, 2H), 2.83 (t, J=7.2 Hz, 2H), 3.47 (s, 2H), 4.21 (q, 2H)。

[0125] 実施例3：6, 7, 7-トリフルオロ-6-ヘプテン-1, 3-ジオール(化合物3)

水素化ホウ素リチウム(1.4 g)に化合物2(4.71 g)のtert-ブチルメチルエーテル(52 mL)溶液を氷冷下でゆっくりと滴下し、室温で4時間撹拌した。反応溶液を氷冷下で飽和塩化アンモニウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して、以下の物性値を有する標題化合物(3.87 g)を得た。

TLC : Rf 0.31 (酢酸エチル：ヘキサン=2：1)；

NMR (CDCl₃) : δ 1.66 – 1.83 (m, 4H), 2.17 – 2.66 (m, 2H), 3.71 – 4.06 (m, 3H)。

[0126] 実施例4：6, 7, 7-トリフルオロ-1-[(1-フェニル-1H-テトラゾール-5-イル)チオ]-6-ヘプテン-3-オール(化合物4)

化合物3(3.87 g)をトルエン(50 mL)および2N水酸化ナトリウム水溶液(50 mL)に溶解し、テトラブチルアンモニウムブロミド(700 mg)およびトシルクロリド(4.10 g)を氷冷下に加え、30分撹拌した。反応溶液に1-フェニル-1H-テトラゾール-5-チオール(4.60 g)を加え、60℃で一晩撹拌した。反応溶液を水に注ぎ、tert-ブチルメチルエーテルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=4：1→7：3)で精製し、以下の物性値を有する標題化合物

物 (5.43 g) を得た。

TLC : Rf 0.37 (酢酸エチル : ヘキサン = 2 : 1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 1.64 - 1.83 (m, 2H), 1.88 - 2.02 (m, 2H), 2.31 - 2.61 (m, 2H), 3.34 - 3.88 (m, 3H), 7.46 - 7.69 (m, 5H)。

[0127] 実施例 5 : 6, 7, 7-トリフルオロ-1-[(1-フェニル-1H-テトラゾール-5-イル)チオ]-6-ヘプテン-3-オン (化合物 5)

化合物 4 (2.18 g) のアセトニトリル (32 mL) 溶液に、臭化カリウム (830 mg)、2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン 1-オキシル (199 mg) および次亜塩素酸ナトリウム水溶液 (10 %、6.1 mL) を氷冷下に加え、2 時間攪拌した。同温度で反応溶液に飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して、以下の物性値を有する標題化合物 (2.17 g) を得た。

TLC : Rf 0.50 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 2) ;

NMR (CDCl₃) : δ 2.48 - 2.77 (m, 4H), 3.14 (t, J=6.4 Hz, 2H), 3.57 (t, J=6.4 Hz, 2H), 7.54 (s, 5H)。

[0128] 実施例 6 : 6, 7, 7-トリフルオロ-3-メチル-1-[(1-フェニル-1H-テトラゾール-5-イル)チオ]-6-ヘプテン-3-オール (化合物 6)

化合物 5 (2.17 g) の無水テトラヒドロフラン (22 mL) の溶液に、メチルマグネシウムブロミド/ジエチルエーテル溶液 (3.0 M、4.2 mL) を -78 °C で加え、同温度で 30 分、氷冷下で 30 分攪拌した。反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を氷冷下に加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を、水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 7 : 3) で精製し、以下の物性値を有する標題化合物 (1.88 g) を得た。

TLC : Rf 0.39 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 2) ;

NMR (CDCl₃) : δ 1.29 (s, 3H), 1.69 - 1.92 (m, 2H), 1.99 - 2.19 (m, 2H)

), 2.30 - 2.59 (m, 2H), 3.33 - 3.67 (m, 2H), 7.42 - 7.70 (m, 5H)。

[0129] 実施例 7 : 6, 7, 7-トリフルオロ-3-メチル-1-[(1-フェニル-1H-テトラゾール-5-イル)スルホニル]-6-ヘプテン-3-オール (化合物 7)

化合物 6 (1.84 g) のメタノール (26 mL) 溶液に、セモリブデン酸六アンモニウム四水和物 (318 mg) および過酸化水素水 (30 %, 1.8 mL) を氷冷下に加え、室温で一晩攪拌した。反応溶液に氷冷下で飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を、水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して、以下の物性値を有する標題化合物 (2.0 g) を得た。

TLC : R_f 0.41 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 2) ;

NMR (CDCl₃) : δ 1.30 (s, 3H), 1.69 - 1.86 (m, 2H), 2.06 - 2.24 (m, 2H), 2.30 - 2.57 (m, 2H), 3.80 - 4.00 (m, 2H), 7.51 - 7.78 (m, 5H)。

[0130] 実施例 8 : 1-フェニル-5-({6, 7, 7-トリフルオロ-3-メチル-3-[(トリメチルシリル)オキシ]-6-ヘプテン-1-イル}スルホニル)-1H-テトラゾール (化合物 8)

化合物 7 (2.0 g) のジメチルホルムアミド (11 mL) 溶液に、イミダゾール (524 mg) およびトリメチルシリルクロリド (0.79 mL) を氷冷下に加え、室温で 5 時間攪拌した。反応溶液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 9 : 1) で精製し、以下の物性値を有する標題化合物 (2.16 g) を得た。

TLC : R_f 0.72 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 2) ;

NMR (CDCl₃) : δ 0.15 (s, 9H), 1.35 (s, 3H), 1.66 - 1.86 (m, 2H), 1.96 - 2.19 (m, 2H), 2.25 - 2.46 (m, 2H), 3.74 - 3.88 (m, 2H), 7.56 - 7.67 (m, 3H), 7.68 - 7.74 (m, 2H)。

[0131] 実施例 9 : エチル 2-({2-[(1R, 2S, 5S)-2-(アセチルオキシ)-5-ホルミルシクロペンチル]エチル}チオ)-1, 3-チアゾ

ールー 4 -カルボキシラート (化合物 9)

エチル 2 - ({ 2 - [(1 R, 2 S, 5 S) - 2 - (アセチルオキシ) - 5 - (ヒドロキシメチル) シクロペンチル] エチル } チオ) - 1, 3 - チアゾールー 4 -カルボキシラート (国際公開第 2006/129788 号パンフレット記載の化合物 7 (500 mg)) のジメチルスルホキシド (4.0 mL) / 酢酸エチル (8.0 mL) 溶液に、トリエチルアミン (3.7 mL) および三酸化硫黄・ピリジン錯体 (1.7 g) を 10 °C で加え、室温で 30 分撹拌した。反応溶液に 1 N 塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して、以下の物性値を有する標題化合物 (497 mg) を得た。

TLC : R_f 0.27 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 1.32 - 1.49 (m, 3H) 1.78 - 2.15 (m, 9H) 2.35 - 2.51 (m, 1H) 2.69 - 2.84 (m, 1H) 3.10 - 3.31 (m, 2H) 4.32 - 4.48 (m, 2H) 5.29 - 5.37 (m, 1H) 8.02 (s, 1H) 9.67 (d, J=2.74 Hz, 1H)。

[0132] 実施例 10 : エチル 2 - { [2 - ((1 R, 2 S, 5 R) - 2 - (アセチルオキシ) - 5 - { (1 E) - 7, 8, 8 - トリフルオロ - 4 - メチル - 4 - [(トリメチルシリル) オキシ] - 1, 7 - オクタジエン - 1 - イル } シクロペンチル) エチル] チオ } - 1, 3 - チアゾールー 4 -カルボキシラート (化合物 10)

化合物 8 (1.13 g) の 1, 2 - ジメトキシエタン (8.0 mL) 溶液に、カリウム ヘキサメチルジシラジド / トルエン溶液 (0.5 M、4.8 mL) を - 78 °C でゆっくり滴下した。同温度で 30 分撹拌後、反応溶液に化合物 9 (461 mg) の 1, 2 - ジメトキシエタン (5.0 mL) 溶液を同温度でゆっくり滴下した。同温度で 30 分撹拌後、0 °C に昇温し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 8 : 1) で精製し、以下の物性値を有する標題化合物 (703 mg) を得た。

TLC : Rf 0.71 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 2) ;

NMR (CDCl₃) : δ 0.10 (s, 9H), 1.39 (t, J=7.1 Hz, 3H), 1.49 - 2.48 (m, 17H), 3.10 - 3.40 (m, 2H), 4.40 (q, J=7.1 Hz, 2H), 5.18 - 5.53 (m, 3H), 8.02 (s, 1H)。

[0133] 実施例 11 : 2 - [(2 - { (1 R, 2 S, 5 R) - 2 - ヒドロキシ - 5 - [(1 E) - 7, 8, 8 - トリフルオロ - 4 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 1, 7 - オクタジエン - 1 - イル] シクロペンチル } エチル) チオ] - 1, 3 - チアゾール - 4 - カルボン酸 (化合物 11)

化合物 10 (703 mg) のエタノール (6.0 mL) 溶液に 2 N 水酸化ナトリウム水溶液 (2.4 mL) を氷冷下に加え、室温で一晩攪拌した。反応溶液に同温度で 1 N 塩酸を加え、30 分攪拌した。反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して、以下の物性値を有する標題化合物 (538 mg) を得た。

TLC : Rf 0.21 (酢酸エチル : メタノール = 5 : 1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 1.19 (s, 3H), 1.32 - 1.50 (m, 2H), 1.61 - 1.92 (m, 4H), 1.94 - 2.56 (m, 8H), 2.81 - 2.99 (m, 1H), 3.49 - 3.67 (m, 1H), 4.56 (m, 1H), 5.27 - 5.62 (m, 2H), 8.08 (s, 1H)。

[0134] 実施例 12 : 2 - [(2 - { (1 R, 2 S, 5 R) - 2 - (アセチルオキシ) - 5 - [(1 E) - 7, 8, 8 - トリフルオロ - 4 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 1, 7 - オクタジエン - 1 - イル] シクロペンチル } エチル) チオ] - 1, 3 - チアゾール - 4 - カルボン酸 (化合物 12)

化合物 11 (538 mg) のピリジン (6.0 mL) 溶液に、無水酢酸 (0.33 mL) を氷冷下に加え、室温で一晩攪拌した。反応溶液を 1 N 塩酸に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して、以下の物性値を有する標題化合物 (589 mg) を得た。

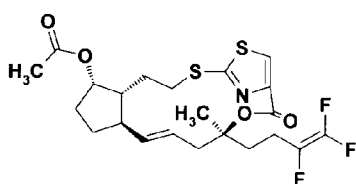
TLC : Rf 0.27 (酢酸エチル : メタノール = 5 : 1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 1.16 - 1.21 (m, 3H), 1.34 - 2.54 (m, 17H), 3.10 - 3.53 (m, 2H), 5.33 - 5.61 (m, 3H), 8.11 (s, 1H)。

[0135] 実施例 13 :

(10S, 12E, 13aR, 16S, 16aR) - 10-メチル-8-オキソ-10-(3, 4, 4-トリフルオロ-3-ブテン-1-イル)-1, 10, 11, 13a, 14, 15, 16, 16a-オクタヒドロ-2H, 8H-7, 4-(アゼノ)シクロペンタ[j][1, 5, 7]オキサジチアシクロペンタデシン-16-イル アセタート (低極性体: 化合物 13A)

[0136] [化27]



[0137] (10R, 12E, 13aR, 16S, 16aR) - 10-メチル-8-オキソ-10-(3, 4, 4-トリフルオロ-3-ブテン-1-イル)-1, 10, 11, 13a, 14, 15, 16, 16a-オクタヒドロ-2H, 8H-7, 4-(アゼノ)シクロペンタ[j][1, 5, 7]オキサジチアシクロペンタデシン-16-イル アセタート (高極性体: 化合物 13B)

化合物 12 (589 mg) のトルエン (58 mL) 溶液に、4, 4-ジメチルアミノピリジン (567 mg) を室温で加えた。反応溶液を 100℃ に加熱してから 2, 4, 6-トリクロロベンゾイルクロリド (0.37 mL) を加えて 15 分攪拌し、室温まで放冷した。反応溶液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 15 : 1) で精製し、以下の物性値を有する標題化合物 (化合物 13A : 200 mg、化合物 13B : 120 mg) を得た。

化合物 13A :

TLC : R_f 0.49 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 4) ;

NMR (CDCl₃) : δ 1.32 - 2.22 (m, 14H), 2.27 - 2.50 (m, 3H), 2.55 - 2.75 (m, 2H), 2.78 - 3.00 (m, 2H), 3.22 - 3.40 (m, 1H), 5.26 - 5.35 (m, 1H), 5.37 - 5.50 (m, 1H), 5.55 - 5.71 (m, 1H), 7.98 (s, 1H)。

化合物 13B :

TLC : Rf 0.46 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 4) ;

NMR (CDCl₃) : δ 1.32 - 2.61 (m, 19H), 2.80 - 3.01 (m, 2H), 3.18 - 3.32 (m, 1H), 5.26 - 5.36 (m, 1H), 5.44 - 5.69 (m, 2H), 7.96 (s, 1H)。

[0138] 実施例 14 : 2 - [(2 - { (1 R, 2 S, 5 R) - 2 - ヒドロキシ - 5 - [(1 E, 4 S) - 7, 8, 8 - トリフルオロ - 4 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 1, 7 - オクタジエン - 1 - イル] シクロペンチル } エチル) チオ] - 1, 3 - チアゾール - 4 - カルボン酸 (化合物 14)

化合物 13A (200 mg) をメタノール (1.0 mL) およびテトラヒドロフラン (2.0 mL) に溶解し、2 N 水酸化ナトリウム水溶液 (0.62 mL) を加え、室温で一晩撹拌した。反応溶液を 1 N 塩酸に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を、水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して、以下の物性値を有する標題化合物 (190 mg) を得た。

TLC : Rf 0.21 (酢酸エチル : メタノール = 5 : 1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 1.19 (s, 3H), 1.33 - 1.52 (m, 2H), 1.59 - 2.14 (m, 7H), 2.20 (d, J=6.6 Hz, 2H), 2.25 - 2.51 (m, 3H), 2.81 - 3.01 (m, 1H), 3.50 - 3.67 (m, 1H), 4.51 - 4.59 (m, 1H), 5.31 - 5.54 (m, 2H), 8.07 (s, 1H)。

[0139] 実施例 15 : メチル 2 - [(2 - { (1 R, 2 S, 5 R) - 2 - ヒドロキシ - 5 - [(1 E, 4 S) - 7, 8, 8 - トリフルオロ - 4 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 1, 7 - オクタジエン - 1 - イル] シクロペンチル } エチル) チオ] - 1, 3 - チアゾール - 4 - カルボキシレート (化合物 15)

化合物 14 (190 mg) のジメチルホルムアミド (2.1 mL) 溶液に炭酸カリウム (340 mg) およびヨウ化メチル (0.09 mL) を加え、室温で一晩撹拌した。反応溶液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水

で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して、以下の物性値を有する標題化合物 (196 mg) を得た。

TLC : Rf 0.36 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 1.18 (s, 3H), 1.29 - 1.49 (m, 2H), 1.53 - 1.88 (m, 4H), 1.91 - 2.11 (m, 3H), 2.19 (d, J=6.2 Hz, 2H), 2.27 - 2.52 (m, 3H), 2.82 - 2.97 (m, 1H), 3.50 - 3.68 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 4.42 - 4.53 (m, 1H), 5.30 - 5.51 (m, 2H), 7.98 (s, 1H)。

[0140] 実施例 16 : メチル 2 - [(2 - { (1 R, 5 R) - 2 - オキソ - 5 - [(1 E, 4 S) - 7, 8, 8 - トリフルオロ - 4 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 1, 7 - オクタジエン - 1 - イル] シクロペンチル } エチル) チオ] - 1, 3 - チアゾール - 4 - カルボキシラート (化合物 16)

化合物 15 (196 mg) のジメチルスルホキシド (1.4 mL) / 酢酸エチル (2.8 mL) 溶液にジイソプロピルエチルアミン (0.43 mL) および三酸化硫黄・ピリジン錯体 (196 mg) を氷冷下に加え、15 分攪拌した。反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を 1 N 塩酸、水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 2) で精製し、以下の物性値を有する標題化合物 (152 mg) を得た。

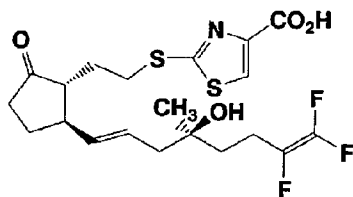
TLC : Rf 0.45 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 1.16 (s, 3H), 1.46 - 2.63 (m, 14H), 3.37 - 3.49 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 5.45 - 5.57 (m, 1H), 5.61 - 5.76 (m, 1H), 8.01 (s, 1H)。

[0141] 実施例 17 : 2 - [(2 - { (1 R, 5 R) - 2 - オキソ - 5 - [(1 E, 4 S) - 7, 8, 8 - トリフルオロ - 4 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 1, 7 - オクタジエン - 1 - イル] シクロペンチル } エチル) チオ] - 1, 3 - チアゾール - 4 - カルボン酸 (化合物 17)

[0142]

[化28]



[0143] 化合物 16 (152 mg) を 1, 2-ジメトキシエタン (2.0 mL) / 水 (1.0 mL) に溶解し、水酸化リチウム (16.0 mg) を氷冷下に加え、室温で 2 時間攪拌した。反応溶液を 5 % 硫酸水素カリウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1 → メタノール : 酢酸エチル = 1 : 10) で精製し、以下の物性値を有する標題化合物 (127 mg、非晶質の粘性オイル) を得た。

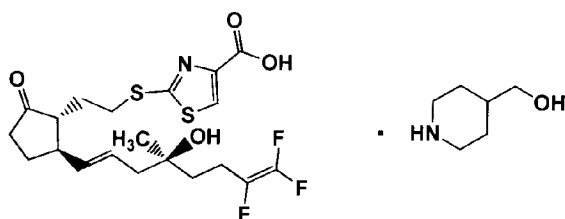
TLC : R_f 0.20 (酢酸エチル : メタノール = 5 : 1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 1.21 (s, 3H), 1.55 - 1.80 (m, 3H), 1.88 - 2.60 (m, 11H), 3.37 (t, J=7.50 Hz, 2H), 5.54 (dd, J=14.82, 7.68 Hz, 1H), 5.62 - 5.76 (m, 1H), 8.11 (s, 1H)。

[0144] 実施例 18 : ピペリジン-4-イルメタノール 2- [(2- { (1R, 5R) - 2-オキソ-5- [(1E, 4S) - 7, 8, 8-トリフルオロ-4-ヒドロキシ-4-メチル-1, 7-オクタジエン-1-イル] シクロペンチル } エチル) チオ] - 1, 3-チアゾール-4-カルボキシレート (化合物 18)

[0145]

[化29]



[0146] 化合物 17 (7.0 g) を 300 mL ナスフラスコに秤量した。ここに酢酸エチル (245 mL) を加え溶解した後、4-ピペリジンメタノール (1.744 g) を加え、終夜攪拌した。析出した白色結晶を濾取した後、減圧下で乾燥し、以下の物性値を有する標題化合物 (8.7 g、粗結晶) を得た。

TLC : R_f 0.18 (クロロホルム : メタノール : 水 = 60 : 10 : 1) ;

NMR (CD₃OD) : δ 1.13 (s, 3H), 1.37-1.52 (m, 2H), 1.62-2.21 (m, 13H), 2.30-2.60 (m, 4H), 2.97 (dt, J = 12.9, 3.0 Hz, 2H), 3.35-3.48 (m, 6H), 5.51 (dd, J = 15.3, 8.1 Hz, 1H), 5.64 (dt, J = 15.3, 6.9 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H)。

なお、上記のNMRデータより、本化合物はジアステレオマー混合物であることがわかった。さらにHPLCを用いて検討したところ、化合物 18 のジアステレオマーを、化合物 18 : ジアステレオマー = 約 9 : 1 の割合で含むものであった。

[0147] 実施例 18 (1) : ピペリジン-4-イルメタノール 2-[(2-{(1R, 5R)-2-オキソ-5-[(1E, 4S)-7, 8, 8-トリフルオロ-4-ヒドロキシ-4-メチル-1, 7-オクタジエン-1-イル]シクロペンチル}エチル)チオ]-1, 3-チアゾール-4-カルボキシラートの結晶形 A

化合物 18 (60 mg) をガラスバイアル中に秤量した。ここに t-ブチルメチルエーテル (300 μ L) とイソプロパノール (300 μ L) を加え、40℃にて加熱溶解した後、60分間攪拌を行った。更に t-ブチルメチルエーテル (900 μ L) を加えて室温で6時間加熱攪拌した。得られたスラリーを55℃にて

更に終夜撹拌した。スラリーをろ取した後、室温下減圧乾燥し、標題の化合物（30 mg、結晶）を得た。得られた結晶の粉末X線回析スペクトルを以下の表2および図1に、示差走査熱量測定チャートを図2にそれぞれ示す。化合物18の結晶形Aの吸熱ピークのオンセットは118℃であった。

[0148] [表2]

回折角 2θ (°)	相対強度 %
9.05	78.4
9.44	85.9
12.61	36
13.96	33.6
15.57	24.6
16.82	34.4
17.45	29.5
18.09	66.1
18.91	90.5
19.42	48.2
20.53	100
21.77	62.9
22.60	33
23.38	37.3
24.59	51.2

[0149] 実施例18(2)：ピペリジン-4-イルメタノール 2-[(2-{(1R, 5R)-2-オキソ-5-[(1E, 4S)-7, 8, 8-トリフルオロ-4-ヒドロキシ-4-メチル-1, 7-オクタジエン-1-イル]シクロペンチル}エチル)チオ]-1, 3-チアゾール-4-カルボキシラートの結晶形B

化合物18(5.0 g)を200 mLナスフラスコに秤量した。ここに酢酸エチル(50 mL)とイソプロパノール(12.5 mL)を加え、60℃にて加熱溶解した後、30分間撹拌を行った。0℃に冷却し、終夜撹拌した。得られたスラリーをろ取した後、室温下減圧乾燥し、標題の化合物(4.6 g、結晶)を得た。得られた結晶の粉末X線回析スペクトルを以下の表3および図3に、示差走査熱量測定チャートを図4にそれぞれ示す。化合物18の結晶形Bの吸熱ピークのオンセットは113℃であった。

[0150]

[表3]

回折角 2θ (°)	相対強度 %
8.91	57
9.71	37.9
11.97	22.4
13.23	21.8
14.30	19.6
14.78	20.8
15.88	35.2
16.37	25.7
16.87	31.2
18.26	54.5
18.63	100
19.02	94.7
19.47	52.6
21.02	76
21.72	37.6
22.91	37.1
23.85	58.6

[0151] 実施例 18 (3) : ピペリジン-4-イルメタノール 2-[(2-{(1R, 5R)-2-オキソ-5-[(1E, 4S)-7, 8, 8-トリフルオロ-4-ヒドロキシ-4-メチル-1, 7-オクタジエン-1-イル]シクロペンチル}エチル)チオ]-1, 3-チアゾール-4-カルボキシラートの結晶形C

化合物 18 (50 mg) をガラス容器に秤量した。これにテトラヒドロフラン (50 mL) を加え、40℃にて加熱溶解した。5℃にて24時間静置した後、析出した白色結晶をろ取し、室温下減圧乾燥しすることにより結晶形Cの種晶 (20 mg) を得た。

化合物 18 (5.0 g) を200 mLナスフラスコに秤量した。ここにテトラヒドロフラン (50 mL) を加え、45℃にて加熱溶解した後、30分間攪拌を行った。0℃に冷却した後、上記の種晶を添加して終夜攪拌した。得られたスラリーにn-ヘプタン (25 mL) を滴下し、0℃にて更に5時間攪拌した。室温に昇温してスラリーをろ取した後、室温下減圧乾燥し、標題の化合物 (4.9 g、結晶) を得た。得られた結晶の粉末X線回析スペクトルを以下の表4および図5に、示差走査熱量測定チャートを図6にそれぞれ示す。化合物 18

の結晶形Cの吸熱ピークのオンセットは118℃であった。

[0152] [表4]

回折角 2θ (°)	相対強度 %
8.12	19.2
9.11	55.6
9.72	22.4
12.06	18.7
13.43	25.9
14.38	23.2
14.97	20.8
16.16	44.8
16.85	26.3
17.77	90
18.69	94.3
19.24	65.8
19.86	53.5
20.81	72.1
21.19	100
22.12	40
22.72	53.5
24.20	79.1

[0153] 実施例 19 : ピペリジン-4-イルメタノール 2- [(2- { (1R, 5R) -2-オキソ-5- [(1E, 4S) -7, 8, 8-トリフルオロ-4-ヒドロキシ-4-メチル-1, 7-オクタジエン-1-イル] シクロペンチル} エチル) チオ] -1, 3-チアゾール-4-カルボキシラートのβ-シクロデキストリン包接化合物 (混合モル比率 1 : 8)

化合物 18 (112.5 mg) と β-シクロデキストリン (1.8 g) を秤量し、精製水 (108 g) に溶解した。この溶液 (18.3g) を秤量し600μLずつバイアルに分注した。バイアルを凍結乾燥機 (トリオマスター A04型 : 共和真空技術株式会社製) に移して凍結乾燥し、標題化合物を得た。

化合物 18 由来ピーク

NMR (D₂O) : δ 7.83 (s, 1H), 5.62-5.40 (m, 2H), 3.40-3.15 (m, 6H), 2.83 (dt, J = 3.0, 13.2 Hz, 2H), 2.51 (m, 1H), 2.40-1.45 (m, 16H), 1.35-1.08 (m, 2H), 1.03 (s, 3H)。

β-シクロデキストリン由来ピーク

NMR (D₂O) : δ 4.93 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 3.86-3.67 (m, 4H), 3.54-3.40

(m, 2H)。

[0154] 実施例 20 : 化学的安定性試験

化合物 17、化合物 18 の結晶形 A、B および C について、以下の方法および条件で化学的安定性試験を行った。

<方法>

被験化合物をラボチューブに約1.5~3 mg秤量し、以下の条件で保存した。

保存後、HPLCで-20℃保存サンプルの主薬の面積百分率に対する各条件下保存サンプルの残存率(%)を算出した。また、外観を目視で観察し、-20℃で保存しているサンプルと比較した。

<保存条件およびサンプリングタイム>

80℃ : 1 週間、2 週間および 1 か月

60℃ : 2 週間および 1 か月

40℃ : 2 週間、1 か月、2 か月、4 か月および 6 か月

25℃-60%RH : 2 か月、4 か月および 6 か月

5℃ : 2 か月、4 か月および 6 か月

40℃-75%RH (開封) : 2 週間、1 か月、2 か月、4 か月および 6 か月

25℃-40%RH (開封) : 2 週間、1 か月および 2 か月

25℃-60%RH (開封) : 2 週間、1 か月および 2 か月

25℃-75%RH (開封) : 2 週間、1 か月および 2 か月

2500Lux : 10D, 20D

各サンプルの比較対象は-20℃で保存した。

<HPLC分析>

・サンプル調製

評価サンプルをアセトニトリル/20mmol/L KH_2PO_4 aq. (pH3.0 with H_3PO_4) 混液 (1/1) で溶解し、1.0mg/mL (塩としての濃度) 溶液を調製した。

・分析条件

検出器 : 紫外吸光光度計 (測定波長 : 215 nm)

カラム : CHIRALCEL OD-3R (150×4.6mm, S-5 μm)

カラム温度 : 25°C

移動相 : A液 : 20 mmol/L KH_2PO_4 aq. (pH 3.0 with H_3PO_4)、B液 : CH_3CN

グラジエント条件 : A/B=70/30 (0 min) → 40/60 (75-120 min) → 70/30 (120-135 min)

流速 : 0.5 mL/min

面積測定範囲 : 35分

注入量 : 10 μL

<結果>

結果を以下に示す。

[0155] [表5]

	残存率 (%)			
	化合物17	結晶形 A	結晶形 B	結晶形 C
60°C-1か月	60.4	98.6	98.3	97.9
40°C-1か月	76.0	99.6	99.6	99.4
40°C-75%RH-1か月	58.6	92.0	92.6	97.5

[0156] 各条件で保存したところ、非晶質の化合物 17 は残存率が低下し、不安定であった。一方、結晶性固体の化合物 18 の残存率は、いずれの結晶形においても 90% 以上であり、これらの化合物は化学的に非常に安定であった。

[0157] [生物学的実施例]

(1) 膀胱排尿筋の収縮作用の測定

<摘出標本の作製>

ラットをペントバルビタールで麻酔し、腹部を切開して、膀胱および尿道を摘出した。膀胱は体部を縦方向に切断し、約10×3 mmの短冊状の標本作製した。また、尿道についても約10×3 mmの標本作製した。作製した標本は、95% O_2 、5% CO_2 混合ガスで通気したクレブス緩衝液 (37°C、5 mL) 中に懸垂した。標本の張力は、等尺性トランスデューサーおよびアンプを装備したマグヌス装置システムを用い、データ収集システムを介してコンピュータ上に記録した。

<膀胱に対する作用測定>

標本を約0.5 gの負荷で懸垂し、1時間以上経過した後、塩化カリウム（10 mmol/L）を添加し、最大収縮反応を観察した。クレブス緩衝液で洗浄後、標本を約0.5 gの負荷で懸垂し、安定化させた。その後に、塩化カリウム溶液（7.5 mmol/L）を添加し、収縮を惹起した。惹起反応が安定した後に、被験化合物を累積添加し、薬物処置前後の反応を測定した。塩化カリウム溶液添加による惹起収縮（mg）を100%とした時の被験化合物の各濃度における張力変化率（%）を算出した。

<結果>

結果を以下に示す。

[0158] [表6]

	張力変化率 (%)			
	1nmol/L	10nmol/L	100nmol/L	1 μ mol/L
媒体 (n=5)	0.57	1.12	-2.00	7.69
化合物18 (n=3)	5.97	54.35	177.91	245.91

[0159] 化合物18は膀胱排尿筋を収縮させた。したがって、本発明化合物は低活動膀胱に有効である。

[0160] [製剤例]

製剤例 1

化合物18の結晶形C（5.0 g）、カルボキシメチルセルロース カルシウム（20 g）、ステアリン酸マグネシウム（10 g）および微結晶セルロース（9.20 g）を常法により混合したのち、打錠して、1錠中に0.5 mgの活性成分を含有する錠剤1万錠を得た。

製剤例 2

化合物18の結晶形A（2.0 g）、マンニット（500 g）および蒸留水（10 L）を常法により混合したのち、溶液を常法により滅菌し、1 mLずつバイアルに充填し、常法により凍結乾燥し、1バイアル中0.2 mgの活性成分を含有するバイアル1万本を得た。

産業上の利用可能性

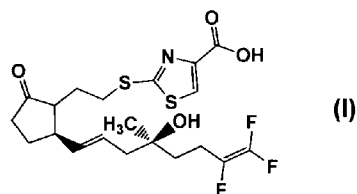
[0161] 本発明化合物は、化学的に非常に安定な結晶であるため、長期保存も可能であり、医薬品の原薬として大変有用である。

また、本発明化合物は、膀胱排尿筋の収縮および尿道括約筋の弛緩作用を有するので、膀胱収縮障害および／または尿道弛緩障害を改善し、低活動膀胱予防および／または治療剤として有効である。また、低活動膀胱における種々の症状の改善剤としても有効である。そこで、安定な結晶である本発明化合物を原薬として用い、長期投与するための経口剤を製造すれば、非常に有効な低活動膀胱治療剤となり得る。

請求の範囲

[請求項1] 一般式 (I)

[化1]



(式中、

[化2]

は α - 配置を表わし、

[化3]

は β - 配置を表わし、

[化4]

は、 α - 配置、 β - 配置またはそれらの任意の割合の混合物である。

)

で示される化合物またはそのジアステレオマー混合物と、4-ピペリジンメタノールとの塩、その結晶、またはそのシクロデキストリン包接化合物。

[請求項2] 一般式 (I) で示される化合物が、2-[(2-{(1R, 5R)

－2－オキソ－5－〔（1 E， 4 S）－7， 8， 8－トリフルオロ－4－ヒドロキシ－4－メチル－1， 7－オクタジエン－1－イル〕シクロペンチル} エチル) チオ〕－1， 3－チアゾール－4－カルボン酸である、請求項1に記載の塩、その結晶、またはそのシクロデキストリン包接化合物。

[請求項3] 一般式（1）で示される化合物が、2－〔（2－{（1 R， 5 R）－2－オキソ－5－〔（1 E， 4 S）－7， 8， 8－トリフルオロ－4－ヒドロキシ－4－メチル－1， 7－オクタジエン－1－イル〕シクロペンチル} エチル) チオ〕－1， 3－チアゾール－4－カルボン酸のジアステレオマー混合物である、請求項1に記載の塩、その結晶、またはそのシクロデキストリン包接化合物。

[請求項4] 2－〔（2－{（1 R， 5 R）－2－オキソ－5－〔（1 E， 4 S）－7， 8， 8－トリフルオロ－4－ヒドロキシ－4－メチル－1， 7－オクタジエン－1－イル〕シクロペンチル} エチル) チオ〕－1， 3－チアゾール－4－カルボン酸のジアステレオマーが、2－〔（2－{（1 S， 5 R）－2－オキソ－5－〔（1 E， 4 S）－7， 8， 8－トリフルオロ－4－ヒドロキシ－4－メチル－1， 7－オクタジエン－1－イル〕シクロペンチル} エチル) チオ〕－1， 3－チアゾール－4－カルボン酸である、請求項3に記載の塩、その結晶、またはそのシクロデキストリン包接化合物。

[請求項5] ピペリジン－4－イルメタノール 2－〔（2－{（1 R， 5 R）－2－オキソ－5－〔（1 E， 4 S）－7， 8， 8－トリフルオロ－4－ヒドロキシ－4－メチル－1， 7－オクタジエン－1－イル〕シクロペンチル} エチル) チオ〕－1， 3－チアゾール－4－カルボキシラート、そのジアステレオマー混合物、その結晶、またはそのシクロデキストリン包接化合物。

[請求項6] ピペリジン－4－イルメタノール 2－〔（2－{（1 S， 5 R）－2－オキソ－5－〔（1 E， 4 S）－7， 8， 8－トリフルオロ－

4-ヒドロキシ-4-メチル-1,7-オクタジエン-1-イル]シクロペンチル}エチル)チオ]-1,3-チアゾール-4-カルボキシラート、その結晶、またはそのシクロデキストリン包接化合物。

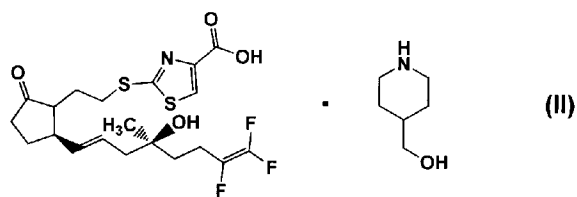
[請求項7]

ピペリジン-4-イルメタノール 2-[(2-{(1R,5R)-2-オキソ-5-[(1E,4S)-7,8,8-トリフルオロ-4-ヒドロキシ-4-メチル-1,7-オクタジエン-1-イル]シクロペンチル}エチル)チオ]-1,3-チアゾール-4-カルボキシラートと、そのジアステレオマーであるピペリジン-4-イルメタノール 2-[(2-{(1S,5R)-2-オキソ-5-[(1E,4S)-7,8,8-トリフルオロ-4-ヒドロキシ-4-メチル-1,7-オクタジエン-1-イル]シクロペンチル}エチル)チオ]-1,3-チアゾール-4-カルボキシラートとの混合物、その結晶、またはそのシクロデキストリン包接化合物。

[請求項8]

一般式 (I I)

[化5]



(式中、

[化6]



は α -配置を表わし、

[化7]



は β -配置を表わし、

[化8]



は、 α -配置、 β -配置またはそれらの任意の割合の混合物である。

)

で示される化合物、その結晶、またはそのシクロデキストリン包接化合物。

[請求項9] 粉末X線回折スペクトルにおいて、少なくとも約9.05、9.44、12.61、13.96、および18.09° に2 θ ピークを有する結晶形である、請求項1乃至8のいずれか1項に記載の結晶、またはそのシクロデキストリン包接化合物。

[請求項10] 粉末X線回折スペクトルにおいて、少なくとも約9.05、9.44、12.61、13.96、18.09、18.91、19.42、20.53、21.77、22.60、23.38、および24.59° に2 θ ピークを有する結晶形である、請求項9に記載の結晶、またはそのシクロデキストリン包接化合物。

[請求項11] 図1に示した粉末X線回折スペクトルと実質的に同じ粉末X線回折スペクトルを有する結晶形である、請求項1乃至8のいずれか1項に記載の結晶、またはそのシクロデキストリン包接化合物。

[請求項12] 示差走査熱量測定において吸熱ピークのオンセットが約118℃の結晶形である、請求項9乃至11のいずれか1項に記載の結晶、またはそのシクロデキストリン包接化合物。

[請求項13] 図2に示される示差走査熱量測定チャートの特徴とする結晶形である、請求項9乃至11のいずれか1項に記載の結晶、またはそのシク

ロデキストリン包接化合物。

[請求項14] 粉末X線回折スペクトルにおいて、少なくとも約8.91、9.71、11.97、13.23、および15.88° に2 θ ピークを有する結晶形である、請求項1乃至8のいずれか1項に記載の結晶、またはそのシクロデキストリン包接化合物。

[請求項15] 粉末X線回折スペクトルにおいて、少なくとも約8.91、9.71、11.97、13.23、15.88、18.63、19.02、21.02、22.91、および23.85° に2 θ ピークを有する結晶形である、請求項14に記載の結晶、またはそのシクロデキストリン包接化合物。

[請求項16] 図3に示した粉末X線回折スペクトルと実質的に同じ粉末X線回折スペクトルを有する結晶形である、請求項1乃至8のいずれか1項に記載の結晶、またはそのシクロデキストリン包接化合物。

[請求項17] 示差走査熱量測定において吸熱ピークのオンセットが約113°Cの結晶形である、請求項14乃至16のいずれか1項に記載の結晶、またはそのシクロデキストリン包接化合物。

[請求項18] 図4に示される示差走査熱量測定チャートの特徴とする結晶形である、請求項14乃至16のいずれか1項に記載の結晶、またはそのシクロデキストリン包接化合物。

[請求項19] 粉末X線回折スペクトルにおいて、少なくとも約9.11、13.43、16.16、17.77、および18.69° に2 θ ピークを有する結晶形である、請求項1乃至8のいずれか1項に記載の結晶、またはそのシクロデキストリン包接化合物。

[請求項20] 粉末X線回折スペクトルにおいて、少なくとも約9.11、13.43、16.16、17.77、18.69、19.24、19.86、21.19、22.72、および24.20° に2 θ ピークを有する結晶形である、請求項19に記載の結晶、またはそのシクロデキストリン包接化合物。

[請求項21] 図5に示した粉末X線回折スペクトルと実質的に同じ粉末X線回折スペクトルを有する結晶形である、請求項1乃至8のいずれか1項に

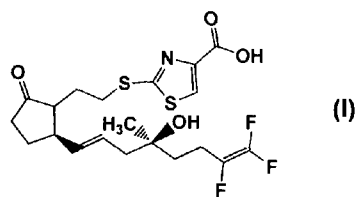
記載の結晶、またはそのシクロデキストリン包接化合物。

[請求項22] 示差走査熱量測定において吸熱ピークのオンセットが約 118℃の結晶形である、請求項 19 乃至 21 のいずれか 1 項に記載の結晶、またはそのシクロデキストリン包接化合物。

[請求項23] 図 6 に示される示差走査熱量測定チャートの特徴とする結晶形である、請求項 19 乃至 21 のいずれか 1 項に記載の結晶、またはそのシクロデキストリン包接化合物。

[請求項24] 一般式 (I)

[化9]



(式中、

[化10]



は α - 配置を表わし、

[化11]



は β - 配置を表わし、

[化12]



は、 α -配置、 β -配置またはそれらの任意の割合の混合物である。
)

で示される化合物またはそのジアステレオマー混合物と、4-ピペリジンメタノールとの塩、その結晶、またはそのシクロデキストリン包接化合物を有効成分として含有する医薬組成物。

[請求項25] 請求項9乃至23のいずれか1項に記載の結晶、またはそのシクロデキストリン包接化合物を含有する医薬組成物。

[請求項26] 膀胱排尿筋収縮および尿道括約筋弛緩剤である、請求項24または25に記載の医薬組成物。

[請求項27] 膀胱収縮障害および／または尿道弛緩障害の予防、治療および／または症状改善剤である、請求項26に記載の医薬組成物。

[請求項28] 膀胱収縮障害および／または尿道弛緩障害が、低活動膀胱である、請求項27に記載の医薬組成物。