

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4177894号
(P4177894)

(45) 発行日 平成20年11月5日 (2008. 11. 5)

(24) 登録日 平成20年8月29日 (2008. 8. 29)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 491/06 (2006. 01)

C O 7 D 491/06

A 6 1 K 31/55 (2006. 01)

A 6 1 K 31/55

A 6 1 P 25/28 (2006. 01)

A 6 1 P 25/28

A 6 1 P 43/00 (2006. 01)

A 6 1 P 43/00 1 1 1

請求項の数 11 (全 23 頁)

(21) 出願番号 特願平9-506372
 (86) (22) 出願日 平成8年7月19日 (1996. 7. 19)
 (65) 公表番号 特表平11-509541
 (43) 公表日 平成11年8月24日 (1999. 8. 24)
 (86) 国際出願番号 PCT/FR1996/001139
 (87) 国際公開番号 W01997/003987
 (87) 国際公開日 平成9年2月6日 (1997. 2. 6)
 審査請求日 平成15年7月16日 (2003. 7. 16)
 (31) 優先権主張番号 9514821. 9
 (32) 優先日 平成7年7月19日 (1995. 7. 19)
 (33) 優先権主張国 英国 (GB)

(73) 特許権者 501339241
 サントル・ナショナル・ド・ラ・ルシエル
 シエ・シヤンティフィック・(セ・エヌ
 ・エール・エス)
 フランス国 エフー75794 パリ セ
 デックス 16, リュ ミシエール・アンジ
 ュ, 3
 (74) 代理人 100064388
 弁理士 浜野 孝雄
 (74) 代理人 100067965
 弁理士 森田 哲二
 (72) 発明者 タール, クロード
 フランス国 エフー92330 ソー, リ
 ュ デ クロ サン・マルセル, 15 テ

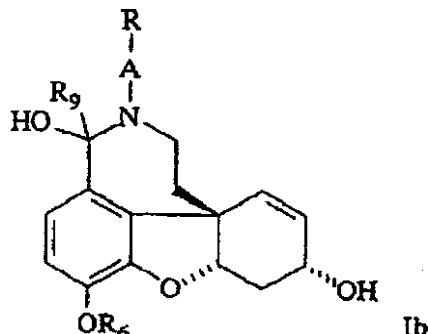
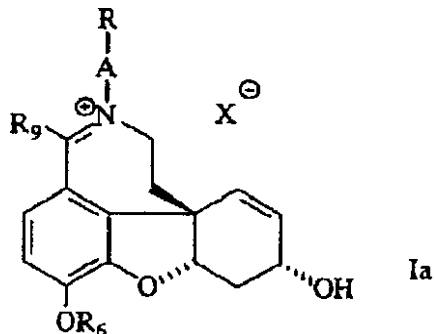
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 新規なガランタミン誘導体、その製造方法、その医薬としての用途及びそれを含有する医薬組成物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

次の一般式 Ia 又は Ib



〔式中、A は 1 ~ 12 個の炭素原子を有する飽和直鎖アルキレン基を表し；

R は水素原子あるいは式-NR' R'' で示される基を表し、前記の式中の R' 及び R'' はこれらが結合している窒素原子と共に結合してピロール又はフタルイミドを形成し；

R6 はメチル基又は式-A-R (但し、A 及び R は前記の意義を有する) で示される基を表し；

R9 は水素原子を表し；

X- は製薬学的に許容し得る陰イオンを表す〕

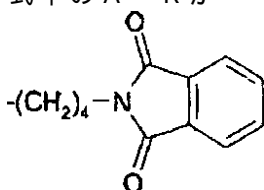
で示される化合物。

【請求項 2】

次の化合物：すなわち

式中の A - R 及び R₆ が CH₃ であり、R₉ が H であり且つ X⁻ が CH₃SO₃⁻ である一般式 Ia の化合物に対応するガラントミンメタンスルホン酸塩；

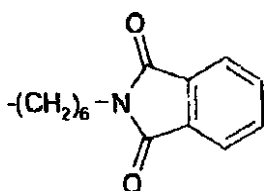
式中の A - R が



10

であり、R₆ が CH₃ であり、R₉ が H であり且つ X⁻ が CF₃CO₂⁻ である一般式 Ia の化合物に対応する 10-N-デメチル-10-N-(4'-フタルイミドブチル)-ガラントミニトリフルオロ酢酸塩；

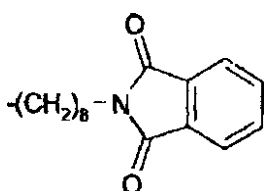
式中の A - R が



であり、R₆ が CH₃ であり、R₉ が H であり且つ X⁻ が CF₃CO₂⁻ である一般式 Ia の化合物に対応する 10-N-デメチル-10-N-(6'-フタルイミドヘキシル)-ガラントミニトリフルオロ酢酸塩；

20

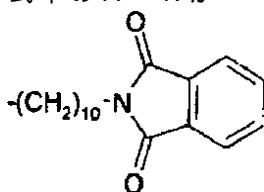
式中の A - R が



であり、R₆ が CH₃ であり、R₉ が H であり且つ X⁻ が Br⁻ である一般式 Ia の化合物に対応する 10-N-デメチル-10-N-(8'-フタルイミドオクチル)-ガラントミン臭化水素酸塩；

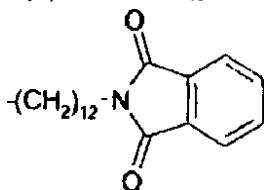
30

式中の A - R が



であり、R₆ が CH₃ であり、R₉ が H であり且つ X⁻ が Br⁻ である一般式 Ia の化合物に対応する 10-N-デメチル-10-N-(10'-フタルイミドデシル)-ガラントミン臭化水素酸塩；

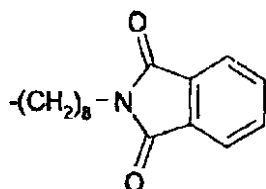
式中の A - R が



40

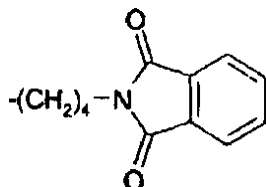
であり、R₆ が CH₃ であり、R₉ が H であり且つ X⁻ が Br⁻ である一般式 Ia の化合物に対応する 10-N-デメチル-10-N-(12'-フタルイミドドデシル)-ガラントミン臭化水素酸塩；

式中の A - R が CH₃ であり、R₆ が



であり、 R_9 がHであり且つ X^- が Br^- である一般式Iaの化合物に対応する6-O-デメチル-6-O-(8'-フタルイミドオクチル)-ガラントミン臭化水素塩；

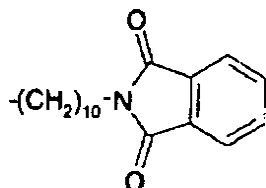
式中のA - Rが CH_3 であり、 R_6 が



10

であり、 R_9 がHであり且つ X^- が Br^- である一般式Iaの化合物に対応する6-O-デメチル-6-O-(4'-フタルイミドブチル)-ガラントミン臭化水素酸塩；

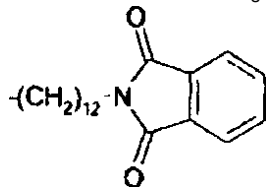
式中のA - Rが CH_3 であり、 R_6 が



20

であり、 R_9 がHであり且つ X^- が Br^- である一般式Iaの化合物に対応する6-O-N-デメチル-6-O-(10'-フタルイミドデシル)-ガラントミン臭化水素酸塩；

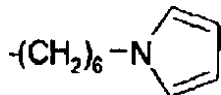
式中のA - Rが CH_3 であり、 R_6 が



であり、 R_9 がHであり且つ X^- が Br^- である一般式Iaの化合物に対応する6-O-デメチル-6-O-(12'-フタルイミドドデシル)-ガラントミン臭化水素酸塩；又は

30

式中のA - Rが CH_3 であり、 R_6 が



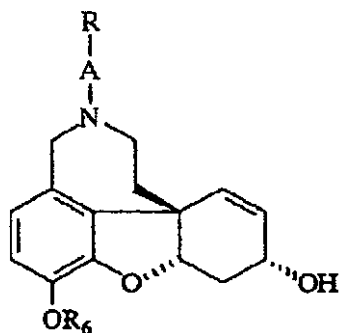
であり、 R_9 がHであり且つ X^- が Br^- である一般式Iaの化合物に対応する10-N-デメチル-10-N-(6'-ピロロヘキシル)-ガラントミン臭化水素酸塩；

である請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

R_9 が水素原子である請求項1に記載の一般式Ia又はIbで表される化合物の製造方法であって、一般式(1a)

40



(1a)

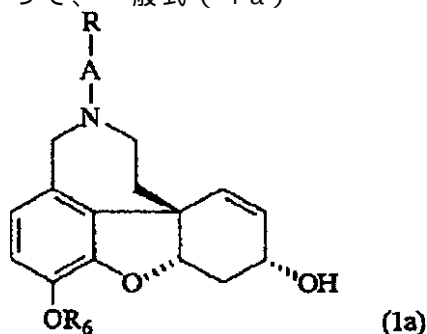
50

(式中、R、A及びR₆は請求項1に記載の意義を有する)

で表される化合物を直接に酸化することとを特徴とするR₉が水素原子である請求項1に記載の一般式1a又は1bで表される化合物の製造方法。

【請求項4】

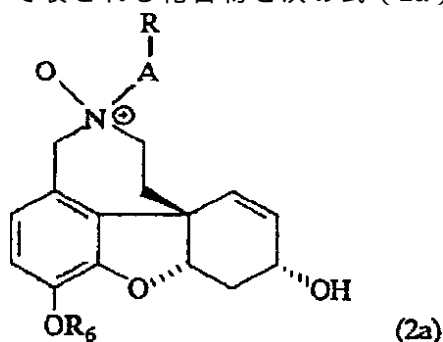
R₉が水素原子である請求項1に記載の一般式1a又は1bで表される化合物の製造方法であって、一般式(1a)



10

(式中、R、A及びR₆は請求項1に記載の意義を有する)

で表される化合物を次の式(2a)



20

(式中、R、A及びR₆は請求項1に記載の意義を有する)で表されるN-オキシドに転化させ、この式(2a)で表される化合物を不活性雰囲気下に不活性溶媒中で0と周囲温度の間の温度で酸無水物と反応させることを特徴とするR₉が水素原子である請求項1に記載の一般式1a又は1bで表される化合物の製造方法。

30

【請求項5】

医薬としての、請求項1に記載の一般式1a又は1bで表される化合物、あるいは前記一般式1bで示される化合物の製薬学的に許容し得る鉱酸又は有機酸との付加塩。

【請求項6】

医薬としての、請求項2に記載の一般式1a又は1bで表される化合物、あるいは前記一般式1bで示される化合物の製薬学的に許容し得る鉱酸又は有機酸との付加塩。

【請求項7】

有効成分として請求項5又は6に記載の化合物又はその付加塩の少なくとも1種を含有してなる医薬組成物。

【請求項8】

神経退行性の病気の治療用の医薬の製造のための請求項1及び2のいずれか1項に記載の一般式1a又は1bで表される化合物の使用。

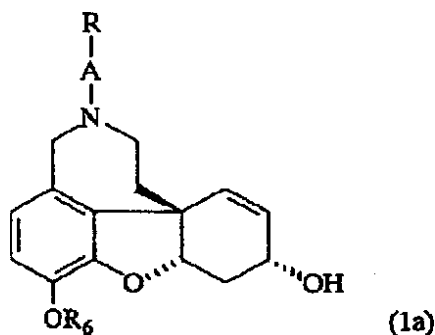
【請求項9】

老年性痴呆の治療用の医薬の製造のための請求項1及び2のいずれか1項に記載の一般式1a又は1bで表される化合物の使用。

【請求項10】

新規工業用化合物としての、一般式(1a)

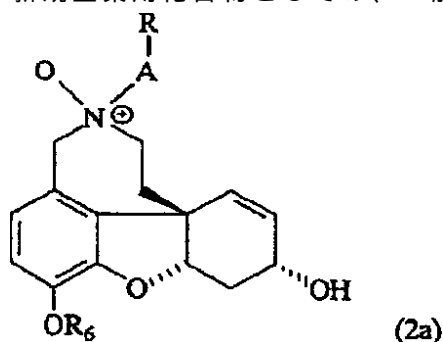
40



〔式中、A は 1 ～ 12 個の炭素原子を有する飽和直鎖アルキレン基を表し；
 R は式-NR' R'' で示される基を表し、前記の式中の R' 及び R'' はこれらが結合している窒素原子と共に結合してピロール又はフタルイミドを形成し；
 R₆ はメチル基又は式-A-R (但し、A 及び R は前記の意義を有する) で示される基を表す〕
 で表される化合物。

【請求項 11】

新規工業用化合物としての、一般式 (2a)



〔式中、A は 1 ～ 12 個の炭素原子を有する飽和直鎖アルキレン基を表し；
 R は式-NR' R'' で示される基を表し、前記の式中の R' 及び R'' はこれらが結合している窒素原子と共に結合してピロール又はフタルイミドを形成し；
 R₆ はメチル基又は式-A-R (但し、A 及び R は前記の意義を有する) で示される基を表す〕
 で表される化合物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

本発明は新規なガラントミン誘導体、その製造方法、それを含有してなる医薬組成物及びそのコリンエステラーゼ阻害剤としての新規用途に関する。

【0002】

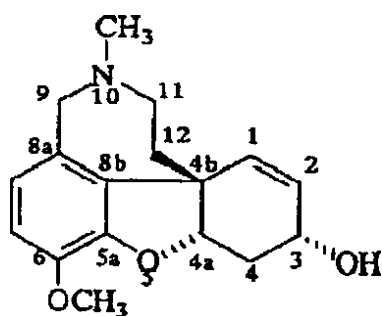
ある種の多数のコリンエステラーゼ阻害剤は、重症筋無力症を患っている患者の筋力の維持のようなコリン作動性伝達に関連した種々の異常を一時的に和らげるように、脱分極されていない筋弛緩物質 (nondepolarized muscular relaxants) によって誘発される神経筋遮断の拮抗剤として臨床使用されるか又は緑内障の治療において臨床使用される。数年来、コリンエステラーゼ阻害剤の薬理学的研究が広く行われており、タクリン (tacrine) のような医薬としての使用については研究が完成してしている。この化合物は短期及び長期の記憶、認識機能並びに知能 (intellectual performance) の喪失を特徴とする進行性の神経退化プロセスに由来するアルツハイマー病の症状を軽減する。これらの阻害剤の中で、次の一般式

10

20

30

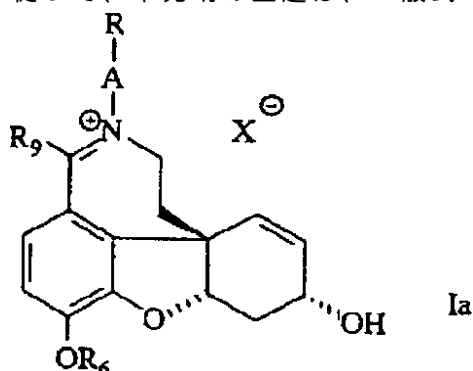
40



で表されるガラントミンが周知である。ガラントミンはマツユキソウ *Galanthus Nivalis* から単離されたヒガンバナ科 (Amaryllidaceae) 由来のアルカロイドである。このアルカロイドはアセチルコリンエステラーゼの可逆阻害剤であり、神経退化性の病気の治療、さらに最近はアルツハイマー型の老年性痴呆の治療に一般的に使用される。ガラントミン臭化水素酸塩はニバリン (Nivaline) (登録商標) の商品名で臨床使用されている。

【 0 0 0 3 】

従って、本発明の主題は、一般式 Ia



〔 式中、A は 1 ~ 12 個の炭素原子を有する飽和直鎖アルキレン基を表し；

R は水素原子あるいは式 -NR' R'' で示される基を表し、前記の式中の R' 及び R'' はこれらが結合している窒素原子と共に結合してピロール又はフタルイミドを形成し；

R₆ はメチル基又は式 -A-R (但し、A 及び R は前記の意義を有する) で示される基を表し；

R₉ は水素原子を表し；

X⁻ は製薬学的に許容し得る陰イオンを表す〕

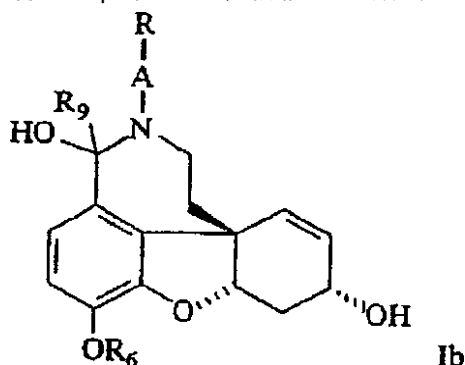
で示される化合物である。

【 0 0 0 4 】

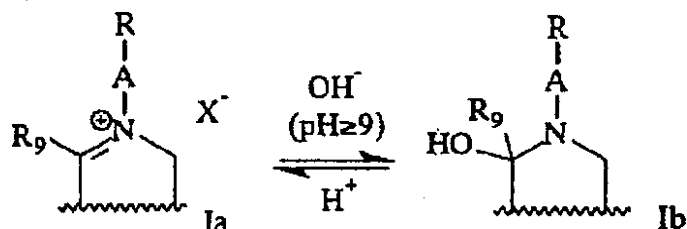
製薬学的に許容し得る陰イオン X⁻ は有機酸又は無機酸、例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸、燐酸、トリフルオロ酢酸、クエン酸、プロピオン酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、酒石酸、桂皮酸、メタンスルホン酸及び p-トルエンスルホン酸によって形成し得る。

【 0 0 0 5 】

特定の pH 値では、前記の一般式 Ia で示される化合物は、次の式 Ib



(式中、R、A、R₆ 及び R₉ は前記と同一の意義を有する) に対応する化合物と、次の式



に従って平衡状態にある。

【 0 0 0 6 】

pH値によるこの平衡の存在は、使用する投与方法による生物学的障壁を横断するために重要であり得る。

【 0 0 0 7 】

従って、本発明の主題は前記の式Ibで表される化合物及びこれらの化合物の塩である。

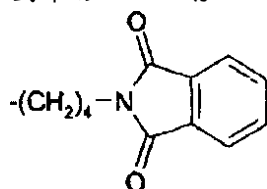
【 0 0 0 8 】

飽和直鎖アルキレン基という用語は1～12個の炭素からなる炭化水素鎖を示す。従って、アルキレン基という用語は、メチレン基、エチレン基、プロピレン基、ブチレン基、ペンチレン基（ペンタメチレン基）、ヘキシレン基（ヘキサメチレン基）、ヘプチレン基、オクチレン基、ノナニレン基、デカニレン基、ウンデカニレン基及びドデカニレン基を示し得る。

【 0 0 0 9 】

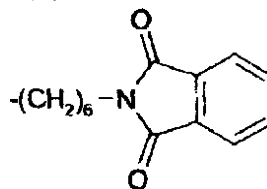
本発明のさらに詳しい主題は、前記の式に対応する以下に例示した化合物：すなわち、式中のA - R及びR₆がCH₃であり、R₉がHであり且つX⁻がCH₃SO₃⁻である一般式Iaの化合物に対応するガラントミンメタンスルホン酸塩；

式中のA - Rが



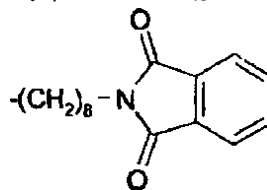
であり、R₆がCH₃であり、R₉がHであり且つX⁻がCF₃CO₂⁻である一般式Iaの化合物に対応する10-N-デメチル-10-N-(4'-フタルイミドブチル)-ガラントミントリフルオロ酢酸塩；

式中のA - Rが



であり、R₆がCH₃であり、R₉がHであり且つX⁻がCF₃CO₂⁻である一般式Iaの化合物に対応する10-N-デメチル-10-N-(6'-フタルイミドヘキシル)-ガラントミントリフルオロ酢酸塩；

式中のA - Rが



であり、R₆がCH₃であり、R₉がHであり且つX⁻がBr⁻である一般式Iaの化合物に対応する10-N-デメチル-10-N-(8'-フタルイミドオクチル)-ガラントミン臭化水素酸塩；

式中のA - Rが

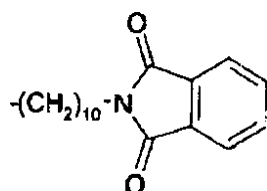
10

20

30

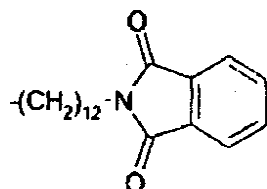
40

50



であり、 R_6 が CH_3 であり、 R_9 がHであり且つ X^- が Br^- である一般式Iaの化合物に対応する10-N-デメチル-10-N-(10'-フタルイミドデシル)-ガラントミン臭化水素酸塩；

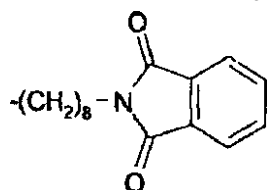
式中のA - Rが



10

であり、 R_6 が CH_3 であり、 R_9 がHであり且つ X^- が Br^- である一般式Iaの化合物に対応する10-N-デメチル-10-N-(12'-フタルイミドドデシル)-ガラントミン臭化水素酸塩；

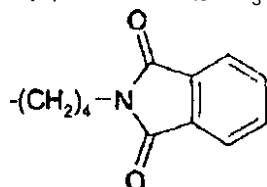
式中のA - Rが CH_3 であり、 R_6 が



20

であり、 R_9 がHであり且つ X^- が Br^- である一般式Iaの化合物に対応する6-O-デメチル-6-O-(8'-フタルイミドオクチル)-ガラントミン臭化水素塩；

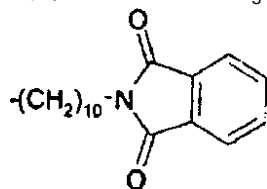
式中のA - Rが CH_3 であり、 R_6 が



であり、 R_9 がHであり且つ X^- が Br^- である一般式Iaの化合物に対応する6-O-デメチル-6-O-(4'-フタルイミドブチル)-ガラントミン臭化水素酸塩；

30

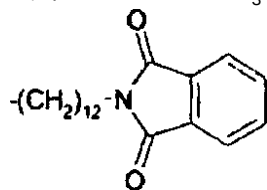
式中のA - Rが CH_3 であり、 R_6 が



であり、 R_9 がHであり且つ X^- が Br^- である一般式Iaの化合物に対応する6-O-N-デメチル-6-O-(10'-フタルイミドデシル)-ガラントミン臭化水素酸塩；

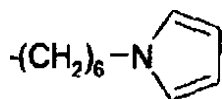
式中のA - Rが CH_3 であり、 R_6 が

40



であり、 R_9 がHであり且つ X^- が Br^- である一般式Iaの化合物に対応する6-O-デメチル-6-O-(12'-フタルイミドドデシル)-ガラントミン臭化水素酸塩；又は

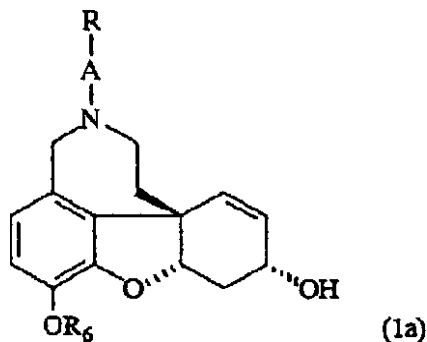
式中のA - Rが CH_3 であり、 R_6 が



であり、 R_9 がHであり且つ X^- が Br^- である一般式Iaの化合物に対応する10-N-デメチル-10-N-(6'-ピロロヘキシル)-ガランタミン臭化水素酸塩；である。

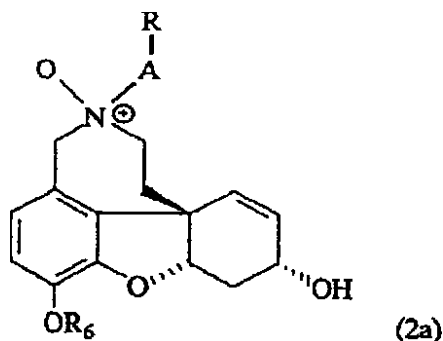
【0010】

また、本発明の主題は前記の一般式Ia又はIbで表される化合物の製造方法であって、
A) 一般式(1a)



(式中、R、A及び R_6 は前記の意義を有する)で表される化合物を直接に酸化するか；又は

B) 前記の一般式(1a)で表される化合物を次の式(2a)



(式中、R、A及び R_6 は前記の意義を有する)で表されるそのN-オキシドに転化させ、前記の式(2a)で表される化合物を不活性雰囲気下に不活性溶媒中で0と周囲温度の間の温度で酸無水物と反応させて、一般式Ia又はIbで表される化合物であって式中の R_9 が水素原子を表す化合物を得ることを特徴とする前記の一般式Ia又はIbで表される化合物の製造方法である。

【0011】

かくして、 R_9 が水素原子を表す本発明の化合物は、式(1a)で表される化合物を酸化することによって直接に得ることができ、あるいは、同じ式(1a)で表される本発明の化合物から間接的に得ることができる。

【0012】

前記の直接酸化は当業者に知られているアミンの酸化方法に従って実施し得る。この方法においては、酸化は不活性雰囲気中でN-プロモスクシンイミド及びアゾジイソブチロニトリル(AIBN)の存在下に非プロトン性溶媒、例えば四塩化炭素中で10~30の温度で実施し得る。また、酸化は極性のプロトン性溶媒、例えばエタノール中で沃素の存在下で実施し得る。

【0013】

前記の式の(1a)で表される化合物は、古典的なN-オキシドの製造方法、例えば穏やかな条件下での過酸との反応に従ってそれぞれ式(2a)に対応するN-オキシドに転化される。式(2a)で示される化合物と酸無水物との反応は不活性溶媒中で0~周囲温度の温度で実施し得る；この反応はジクロロメタン中で無水トリフルオロ酢酸を用いて実施するのが

10

20

30

40

50

好ましい。

【 0 0 1 4 】

式(1)で表される化合物であって、式中のRが水素原子を表す場合の化合物は、欧州特許第236684号明細書に記載されている。

【 0 0 1 5 】

前記の一般式(1a)で表される化合物であって、式中のRが式-NR'R''で示される基を表す化合物は、ガランタミンから下記の反応工程図1に従って製造し得る。反応工程図1に記載されるようなO-デメチル化、式R-A-X(式中、R及びAは前記の意義を有し、Xはハロゲン原子を表す)で表される化合物の付加又は酸化の反応は、当業者に知られている古典的方法に従って実施される。

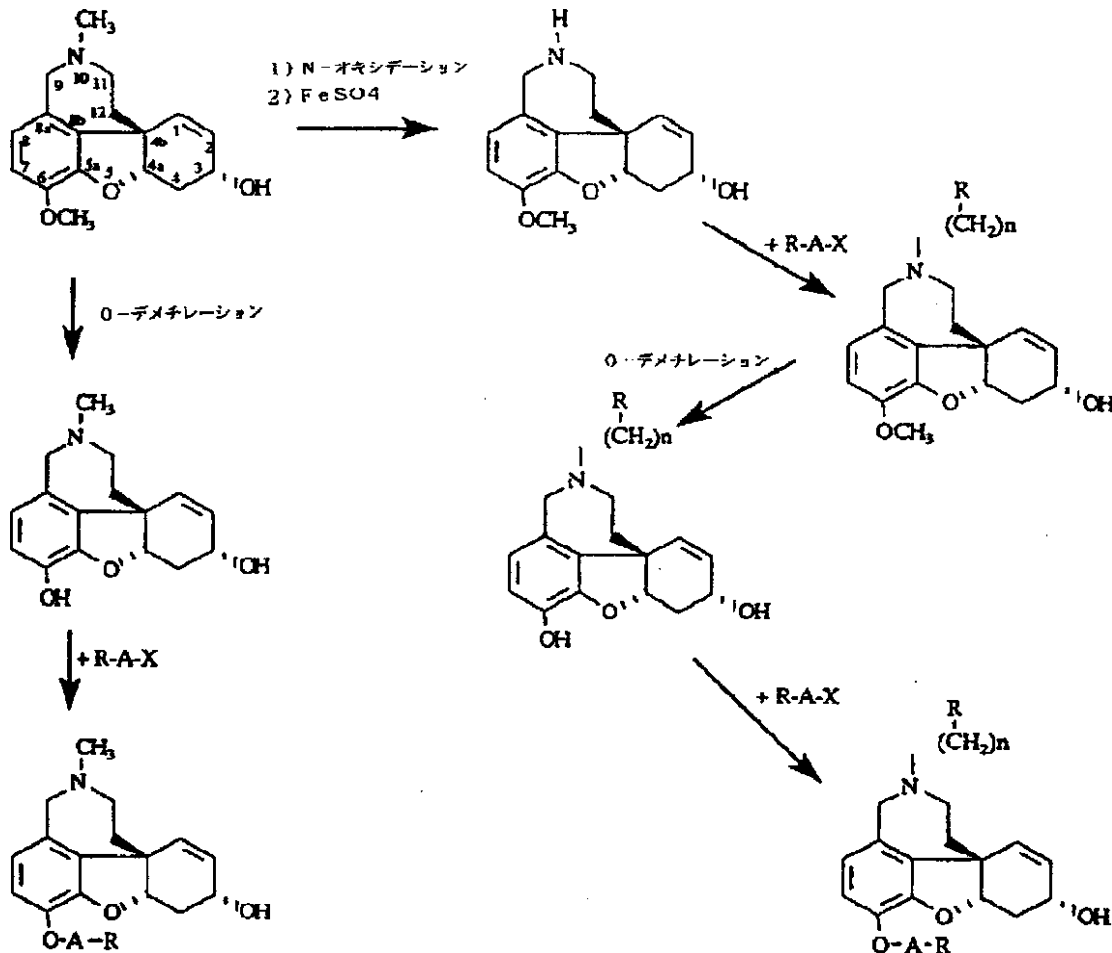
10

【 0 0 1 6 】

また、本発明の主題は新規な工業製品として、特に式1a又は1bで示される化合物を製造するための新規な工業製品として、前記の式(1a)及び(2a)で表される化合物であって式中のRが前記の式-NR'R''で示される基を表す化合物である。

【 0 0 1 7 】

反応工程図1



20

30

40

【 0 0 1 8 】

本発明の化合物はコリンエステラーゼ阻害剤である。この性質のため、本発明の化合物は医薬用途に適している。かくして、本発明の化合物は種々の治療用途で使用し得る。従って、本発明の化合物は神経退化性の病気及びアルツハイマー型の老年性痴呆の治療に使用し得る。

【 0 0 1 9 】

以下の実験の部において、本発明の化合物の薬理的性質について例証する。

【 0 0 2 0 】

また、本発明の主題は、医薬としての前記の式1a又は1bで示される化合物、及び該式1bで

50

示される化合物と製薬学的に許容し得る鉱酸又は有機酸との付加塩、並びに有効成分として前記の化合物又はその付加塩の少なくとも１種を含有してなる医薬組成物である。

【 0 0 2 1 】

従って、本発明は、有効成分として前記の化合物又はその付加塩の少なくとも１種と製薬学的に許容し得る担体とを含有してなる医薬組成物に関する。該医薬組成物は固体、例えば粉末、顆粒、錠剤、カプセル剤又は座薬の形態であり得る。適当な固体担体は、例えば磷酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、タルク、糖類、ラクトース、デキストリン、澱粉、ゼラチン、セルロース、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリビニルピロリジン及びワックスであり得る。

【 0 0 2 2 】

また、本発明の化合物を含有してなる医薬組成物は液体、例えば溶液、乳液、懸濁液又はシロップの形状であってもよい。適当な液状担体は例えば水、グリセロール又はグリコールのような有機溶媒であってもよい。

【 0 0 2 3 】

本発明の組成物は経口投与、腹腔投与又は筋肉内投与のような古典的な投与方法で投与し得る。

【 0 0 2 4 】

また、本発明の主題は、神経退化性の病気の治療に使用する医薬及び老年性痴呆の治療に使用する医薬の製造に前記の式 Ia (又は Ib) で示される化合物の使用である。

【 0 0 2 5 】

実験の部：

製造例 1：ノルガラントミン

ガラントミン N-オキシド 1.73g (5.7ミリモル) と $\text{FeSO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 3.17g (11.4ミリモル、2当量) とをメタノール 100ml に溶解した溶液をアルゴン雰囲気下で 10 で 1.5 時間攪拌した。溶媒を蒸発させた後に、残留物をジクロロメタンに再溶解し、炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液で処理し、次いでジクロロメタンで 3 回抽出した。得られた有機層を集め、塩化ナトリウムの飽和水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムを用いて乾燥し、溶媒を蒸発させた。得られた粗反応生成物をフラッシュクロマトグラフィーによりシリカゲル上で溶出液としてジクロロメタン/メタノール (80:20) の混合物を使用して精製した。最も極性の低い画分からガラントミンを得、最も極性の高い画分から大部分のノルガラントミンを白色発泡体の形で得た (収率 = 76%)。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz- CD_3OD) : 6.71 (1H, d, J=8Hz, H_7) ; 6.63 (1H, d, J=8Hz, H_8) ; 6.12 (1H, d, J=10Hz, H_1) ; 5.91 (1H, dd, $\text{J}_1=10\text{Hz}$, $\text{J}_2=5\text{Hz}$; H_2) ; 4.53 (1H, 大きい s, H_{4a}) ; 4.14 (1H, 大きい t, J=5Hz, H_3) ; 4.06 (1H, d, J=15Hz, $\text{H}_{9\alpha}$) ; 3.89 (1H, d, J=15Hz, $\text{H}_{9\beta}$) ; 3.79 (3H, s, OCH_3) ; 3.25 (2H, m, H_{11}) ; 2.49 (1H, dm, J=16Hz, $\text{H}_{4\alpha}$) ; 2.24 (1H, ddd, $\text{J}_1=16\text{Hz}$, $\text{J}_2=5\text{Hz}$, $\text{J}_3=3\text{Hz}$, $\text{H}_{4\beta}$) ; 1.84 (2H, m, H_{12})

【 0 0 2 6 】

製造例 2 10-N-デメチル-10-N-(4'-フタルイミドブチル)-ガラントミン

N-(4-ブロモブチル)フタルイミド 2.11g (7.5ミリモル、1.2当量) とトリエチルアミン 1.7ml とを、ノルガラントミン 1.70g (6.2ミリモル) をアセトニトリル 50ml に溶解した溶液に加えた。反応混合物を攪拌し、次いで 20 時間還流させた。溶媒を蒸発させた後に、残留物をジクロロメタン 10ml と水 10ml に再溶解した。H4 ~ 5 が得られるまで 1 N 塩酸溶液を加えた。有機層を回収し、炭酸ナトリウムの飽和水溶液で 3 回洗浄し、硫酸ナトリウムを用いて乾燥し、濾過し、溶媒を蒸発させた。得られた粗生成物をクロマトグラフィーによりシリカゲル上で溶出液としてジクロロメタン/メタノール (90:10) の混合物を用いて精製し、最終生成物を黄色油状物の形で得た (収率 = 81%)。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz- CD_3OD) : 7.83-7.72 (4H, m, フタルイミド) ; 6.61 (1H, d, H_7) ; 6.54 (1H, d, H_8) ; 6.14 (1H, d, H_1) ; 5.91 (1H, dd, H_2) ; 4.53 (1H, 大きい s, H_{4a}) ; 4.15 (1H, d, $\text{H}_{9\alpha}$) ; 4.13 (1H, 大きい t, H_3) ; 3.77 (1H, d, $\text{H}_{9\beta}$) ; 3.75 (3H, s, OCH_3) ; 3.65 (2H, t, $\text{H}_{4'}$) ; 3.34 (1H, 大きい t, $\text{H}_{11\alpha}$) ; 3.14 (1H, dm, $\text{H}_{11\beta}$) ; 2.57-2.44 (3H, m, $\text{H}_{1'}$, $\text{H}_{4\alpha}$) ; 2.14-2.01 (

10

20

30

40

50

2H, m, $H_{12\alpha}$, $H_{4\beta}$); 1.63 (2H, m, H_2); 1.59-1.48 (3H, m, H_3 , $H_{12\beta}$)

【0027】

製造例3：10-N-デメチル-N-(6'-フタルイミドヘキシル) ガランタミン

N-(4-ブロモブチル) フタルイミドの代わりにN-(6-ブロモブチル) フタルイミドを使用して、製造例2に記載の方法に従って反応を行った(収率=80%)。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz- CDCl_3): 7.85-7.82 (2H, m, フタルイミド); 7.72-7.69 (2H, m, フタルイミド); 6.66 (1H, d, H_7); 6.61 (1H, d, H_8); 6.09 (1H, d, H_1); 6.00 (1H, dd, H_2); 4.61 (1H, 大きいs, H_{4a}); 4.14 (1H, 大きいt, H_3); 4.12 (1H, d, $H_{9\alpha}$); 3.83 (3H, s, OCH_3); 3.80 (1H, d, $H_{9\beta}$); 3.66 (2H, t, H_6); 3.35 (1H, 大きいt, $H_{11\alpha}$); 3.16 (1H, 大きいd, $H_{11\beta}$); 2.68 (1H, dm, $H_{4\alpha}$); 2.52-2.39 (2H, m, H_1); 2.10-1.96 (2H, m, $H_{12\alpha}$, $H_{4\beta}$); 1.72-1.60 (2H, m, H_5); 1.54-1.41 (3H, m, H_2 , $H_{12\beta}$); 1.38-1.29 (4H, m, H_4 , H_3)

10

【0028】

製造例4：10-N-デメチル-10-N-(4'-フタルイミドブチル)-ガランタミンN-オキシド

70% m-クロロ過安息香酸116mg (0.67ミリモル、1.1当量)を、10-N-デメチル-10-N-(4'-フタルイミドブチル)-ガランタミン203mg (0.43ミリモル)を無水ジクロロメタン10mlに溶解した溶液に加えた。この反応混合物を不活性雰囲気中で周囲温度で2.5時間攪拌した。溶媒を真空中で蒸発させ、得られた残留物をフラッシュクロマトグラフィーによりシリカゲル上で溶出液としてジクロロメタン/メタノール(80:20)の混合物を使用して精製して、純粋な生成物を白色発泡体の形で得た(収率86%)。

$^1\text{H-NMR}$ (250MHz- CD_3OD): 7.82-7.70 (4H, m, フタルイミド); 6.80-6.55 (2H, s, H_7 , H_8); 6.08 (2H, s, H_1 , H_2); 4.84 (1H, 大きいd, $H_{9\alpha}$); 4.69 (1H, 大きいs, $H_{4\alpha}$); 4.41 (1H, d, $H_{9\beta}$); 4.18 (1H, t, H_3); 4.11-3.89 (1H, m, $H_{11\alpha}$); 3.85-3.78 (1H, m, $H_{11\beta}$); 3.82 (3H, s, OCH_3); 3.64 (2H, t, H_6); 3.15-3.05 (2H, m, H_1); 2.71 (1H, dm, $H_{4\alpha}$); 2.05 (1H, ddd, $H_{4\beta}$); 1.97-1.83 (2H, m, H_{12}); 1.75-1.63 (4H, m, H_2 , H_3)

20

【0029】

製造例5：10-N-デメチル-10-N-(8'-フタルイミドオクチル) ガランタミン

N-(4-ブロモブチル) フタルイミドの代わりにN-(8-ブロモオクチル) フタルイミドを使用して、製造例2に記載の方法に従って反応を行った(収率=82%)。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz- CDCl_3): 7.84 (2H, m, H_{ar} メタ); 7.71 (2H, m, H_{ar} オルト); 6.66 (1H, d, $J=8\text{Hz}$, H_7); 6.61 (1H, d, $J=8\text{Hz}$, H_8); 6.08 (1H, d, $J=10\text{Hz}$, H_1); 6.00 (1H, dd, $J_1=10\text{Hz}$, $J_2=4.5\text{Hz}$, H_2); 4.61 (1H, 大きいs, H_{4a}); 4.14 (1H, 大きいt, H_3); 4.13 (1H, d, $J=15\text{Hz}$, $H_{9\alpha}$); 3.83 (3H, s, OCH_3); 3.80 (1H, d, $J=15\text{Hz}$, $H_{9\beta}$); 3.66 (2H, t, $J=7\text{Hz}$, H_8); 3.35 (1H, 大きいt, $J_1=15\text{Hz}$, $J_2=13\text{Hz}$, $H_{11\alpha}$); 3.17 (1H, 大きいd, $J=15\text{Hz}$, $H_{11\beta}$); 2.68 (1H, dm, $J=15.5\text{Hz}$, $H_{4\alpha}$); 2.46 (2H, m, H_1); 2.40 (1H, 大きいs, OH); 2.08-1.97 (2H, m, $H_{12\alpha}$, $H_{4\beta}$); 1.65 (2H, m, H_7); 1.54-1.43 (3H, m, $H_{12\beta}$, H_2); 1.31 (4H, 大きいs, H_6 , H_3); 1.26 (4H, m, H_4 , H_5)

30

【0030】

製造例6：10-N-デメチル-10-N-(10'-フタルイミドデシル) ガランタミン

N-(4-ブロモブチル) フタルイミドの代わりにN-(10-ブロモデシル) フタルイミドを使用して、製造例2に記載の方法に従って反応を行った(収率=84%)。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz- CDCl_3): 7.82 (2H, m, H_{ar} メタ); 7.70 (2H, m, H_{ar} オルト); 6.66 (1H, d, $J=8\text{Hz}$, H_7); 6.61 (1H, d, $J=8\text{Hz}$, H_8); 6.09 (1H, d, $J=10\text{Hz}$, H_1); 5.99 (1H, dd, $J_1=10\text{Hz}$, $J_2=5\text{Hz}$, H_2); 4.61 (1H, 大きいs, H_{4a}); 4.14 (1H, 大きいt, H_3); 4.13 (1H, d, $J=15\text{Hz}$, $H_{9\alpha}$); 3.82 (3H, s, OCH_3); 3.81 (1H, d, $J=15\text{Hz}$, $H_{9\beta}$); 3.66 (2H, t, $J=7\text{Hz}$, H_{10}); 3.35 (1H, 大きいt, $J_1=15\text{Hz}$, $J_2=13\text{Hz}$, $H_{11\alpha}$); 3.17 (1H, 大きいd, $J=15\text{Hz}$, $H_{11\beta}$); 2.67 (1H, dm, $J=14\text{Hz}$, $H_{4\alpha}$); 2.47 (2H, m, H_1); 2.09-1.97 (2H, m, $H_{12\alpha}$, $H_{4\beta}$); 1.66 (2H, m, H_9); 1.54-1.46 (3H, m, $H_{12\beta}$, H_2); 1.31 (2H, 大きいs, H_8); 1.25 (10H, 大きいs, H_3 , H_4 , H_5 , H_6 , H_7)

40

【0031】

製造例7：10-N-デメチル-10-N-(12'-フタルイミドドデシル) ガランタミン

50

N-(4-ブロモブチル)フタルイミドの代わりにN-(12-ブロモドデシル)フタルイミドを使用して、製造例2に記載の方法に従って反応を行った(収率=81%)。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz- CDCl_3): 7.84 (2H, m, H_{ar} ヌ ヌ); 7.70 (2H, m, H_{ar} オ ル ト); 6.66 (1H, d, $J=8\text{Hz}$, H_7); 6.61 (1H, d, $J=8\text{Hz}$, H_8); 6.09 (1H, d, $J=10\text{Hz}$, H_1); 6.00 (1H, dd, $J_1=10\text{Hz}$, $J_2=5\text{Hz}$, H_2); 4.61 (1H, 大きい s, $\text{H}_{4\alpha}$); 4.14 (1H, 大きい t, H_3); 4.13 (1H, d, $J=15\text{Hz}$, $\text{H}_{9\alpha}$); 3.83 (3H, s, OCH_3); 3.82 (1H, d, $J=15\text{Hz}$, $\text{H}_{9\beta}$); 3.67 (2H, t, $J=7\text{Hz}$, H_{12}); 3.36 (1H, 大きい t, $J_1=15\text{Hz}$, $J_2=13\text{Hz}$, $\text{H}_{11\alpha}$); 3.18 (1H, 大きい d, $J=15\text{Hz}$, $\text{H}_{11\beta}$); 2.68 (1H, dm, $J=15.5\text{Hz}$, $\text{H}_{4\alpha}$); 2.46 (3H, m, OH, H_1); 2.05-1.96 (2H, m, $\text{H}_{12\alpha}$, $\text{H}_{4\beta}$); 1.66 (2H, m, H_{11}); 1.54-1.45 (3H, m, $\text{H}_{12\beta}$, H_2); 1.31 (2H, m, H_{10}); 1.24 (14H, 大きい s, H_3 , H_4 , H_5 , H_6 , H_7 , H_8 , H_9)

10

【0032】

製造例8: 6-O-デメチルガラントミン

テトラヒドロフランに溶解した1 M L-selectride 8 ml (7.96ミリモル、4.5当量)を、ガラントミン507mg (1.77ミリモル)をテトラヒドロフラン20mlに溶解した溶液に加えた。混合物をアルゴン雰囲気下で67℃で20時間加熱した。反応混合物を0℃に冷却し、酢酸エチル25mlで希釈し、次いで水25mlを徐々に加えた。水層を有機層から分離し、減圧濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルを用いたフラッシュクロマトグラフィーによりジクロロメタン/メタノール/アンモニア(90:9:1)を用いて精製してベージュ色の固体を得、これをアセトン中で再結晶した後に6-O-デメチルガラントミンを得た(収率=95%)

20

$^1\text{H-NMR}$ (250MHz- CD_3OD): 8.06 (1H, s, H_9); 7.14 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$, H_8); 6.43 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$, H_7); 6.01 (1H, dd, $J_1=10\text{Hz}$, $J_2=5\text{Hz}$, H_2); 5.78 (1H, d, $J=10\text{Hz}$, H_1); 4.53 (1H, 大きい s, $\text{H}_{4\alpha}$); 4.15-4.05 (2H, m, H_3 , $\text{H}_{11\alpha}$); 3.81 (1H, dm, $J=16\text{Hz}$, $\text{H}_{11\beta}$); 3.57 (3H, s, NCH_3); 2.56 (1H, dm, $J=15.5\text{Hz}$, $\text{H}_{4\alpha}$); 2.18-2.06 (3H, m, $\text{H}_{4\beta}$, H_{12})

【0033】

製造例9: 6-O-デメチル-6-O-(4'-フタルイミドブチル)-ガラントミン

6-O-デメチルガラントミン79mg (0.29ミリモル)と炭酸セシウム94mg (0.29ミリモル)とを蒸留ジメチルホルムアミド3mlに溶解した溶液を周囲温度で30分間攪拌した。次いで、N-(4-ブロモブチル)-フタルイミド90mg (0.32ミリモル、1.1当量)を加え、混合物を還流温度で2時間加熱した。溶媒を真空中で蒸発させた後に、残留物をジクロロメタン20ml × 3回に再溶解し、塩化ナトリウム飽和水溶液50mlで洗浄した。得られた有機層と一緒にして硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、次いで溶媒を蒸発させた。得られた粗生成物を溶出混合物としてジクロロメタン90/メタノール10/気体アンモニアを使用して薄層クロマトグラフィーにより精製した(収率=70%)。

30

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz- CDCl_3): 7.89 (2H, m, H_{ar} オ ル ト); 7.77 (2H, m, H_{ar} ヌ ヌ); 6.64 (1H, d, $J=8\text{Hz}$, H_7); 6.58 (1H, d, $J=8\text{Hz}$, H_8); 6.05 (1H, d, $J=10\text{Hz}$, H_1); 6.02 (1H, dd, $J_1=10\text{Hz}$, $J_2=4.5\text{Hz}$, H_2); 4.57 (1H, 大きい s, $\text{H}_{4\alpha}$); 4.11 (1H, 大きい t, $J=4.5\text{Hz}$, H_3); 4.10 (1H, d, $J=15\text{Hz}$, $\text{H}_{9\alpha}$); 3.95 (2H, m, H_4); 3.69 (1H, d, $J=15\text{Hz}$, $\text{H}_{9\beta}$); 3.68 (2H, t, $J=7\text{Hz}$, H_{11}); 3.28 (1H, 大きい t, $J_1=14\text{Hz}$, $\text{H}_{11\alpha}$); 3.06 (1H, 大きい d, $J=14\text{Hz}$, $\text{H}_{11\beta}$); 2.68 (1H, dm, $J=16\text{Hz}$, $\text{H}_{4\alpha}$); 2.42 (3H, s, NCH_3); 2.11 (1H, dm, $J=15\text{Hz}$, $\text{H}_{12\alpha}$); 1.99 (1H, ddd, $J=15\text{Hz}$, $\text{H}_{4\beta}$); 1.89-1.72 (3H, m, H_2 , $\text{H}_{12\beta}$); 1.63 (2H, m, H_3)

40

【0034】

製造例10: 6-O-デメチル-6-O-(8'-フタルイミドオクチル)-ガラントミン

N-(4-ブロモブチル)フタルイミドの代わりにN-(8-ブロモドオクチル)フタルイミドを使用した以外は、製造例9に記載の方法と同じ方法で操作して、所望の化合物を得た(収率=45%)。

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz- CDCl_3): 7.83 (2H, m, H_{ar} オ ル ト); 7.71 (2H, m, H_{ar} ヌ ヌ); 6.65 (1H, d, $J=8\text{Hz}$, H_7); 6.58 (1H, d, $J=8\text{Hz}$, H_8); 6.05 (1H, d, $J=10.25\text{Hz}$, H_1); 5.98 (1H, dd, $J_1=10.25\text{Hz}$, $J_2=4.5\text{Hz}$, H_2); 4.59 (1H, 大きい s, $\text{H}_{4\alpha}$); 4.12 (1H, 大きい t, H_3); 4.08 (1H, d, $J=15\text{Hz}$, $\text{H}_{9\alpha}$); 4.02 (2H, m, H_8); 3.67 (1H, d, $J=16\text{Hz}$, $\text{H}_{9\beta}$); 3.66 (2H, t, $J=6.5\text{Hz}$, H_{11}); 3.28 (1H

50

, 大きい t, $J_1=14\text{Hz}$, $J_2=13\text{Hz}$, $H_{11\alpha}$) ; 3.04 (1H, m, $J=14\text{Hz}$, $H_{11\beta}$) ; 2.83 (1H, 大きい s, OH) ; 2.68 (1H, dm, $J=16\text{Hz}$, $H_{4\alpha}$) ; 2.39 (3H, s, NCH_3) ; 2.11 (1H, dm, $J=13.5\text{Hz}$, $H_{12\alpha}$) ; 1.99 (1H, ddd, $J=16\text{Hz}$, $H_{4\beta}$) ; 1.75-1.53 (5H, m, H_7 , H_2 , $H_{12\beta}$) ; 1.33 (8H, 大きい s, H_3 , H_6 , H_4 , H_5)

【 0 0 3 5 】

製造例11 : 6-O-デメチル-6-O- (10' -フタルイミドデシル) -ガラントミン

N- (4-ブロモブチル) フタルイミドの代わりにN- (10-プロモデシル) フタルイミドを使用した以外は、製造例 9 に記載の方法と同じ方法で操作して、所望の化合物を得た (収率 = 48%) 。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz- CDCl_3) : 7.84 (2H, m, H_{ar} メタ) ; 7.71 (2H, m, H_{ar} オルト) ; 6.65 (1H, d, $J=8\text{Hz}$, H_7) ; 6.60 (1H, d, $J=8\text{Hz}$, H_8) ; 6.05 (1H, d, $J=10\text{Hz}$, H_1) ; 6.00 (1H, dd, $J_1=10.25\text{Hz}$, $J_2=5\text{Hz}$, H_2) ; 4.58 (1H, 大きい s, H_{4a}) ; 4.13 (1H, 大きい t, H_3) ; 4.12 (1H, d, $J=15.5\text{Hz}$, $H_{9\alpha}$) ; 4.01 (2H, t, $J=6.5\text{Hz}$, H_{10}) ; 3.67 (1H, d, $J=15.5\text{Hz}$, $H_{9\beta}$) ; 3.65 (2H, t, $J=7\text{Hz}$, H_1) ; 3.27 (1H, 大きい t, $J_1=14.5\text{Hz}$, $J_2=13\text{Hz}$, $H_{11\alpha}$) ; 3.16 (1H, 大きい d, $J=14.5\text{Hz}$, $H_{11\beta}$) ; 2.66 (1H, dm, $J=16\text{Hz}$, $H_{4\alpha}$) ; 2.44 (1H, s, OH) ; 2.36 (3H, s, NCH_3) ; 2.07 (1H, dm, $J=13\text{Hz}$, $H_{12\alpha}$) ; 1.99 (1H, dm, $J=16\text{Hz}$, $H_{4\beta}$) ; 1.74-1.53 (5H, m, H_2 , H_9 , $H_{12\beta}$) ; 1.31 (12H, 大きい s, H_3 , H_4 , H_5 , H_6 , H_7 , H_8)

【 0 0 3 6 】

製造例12 : 6-O-デメチル-6-O- (12' -フタルイミドデシル) -ガラントミン

N- (4-ブロモブチル) フタルイミドの代わりにN- (12-プロモデシル) フタルイミドを使用した以外は、製造例 9 に記載の方法と同じ方法で操作して、所望の化合物を得た (収率 = 67%) 。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz- CDCl_3) : 7.85 (2H, m, H_{ar} メタ) ; 7.70 (2H, m, H_{ar} オルト) ; 6.66 (1H, d, $J=8\text{Hz}$, H_7) ; 6.59 (1H, d, $J=8\text{Hz}$, H_8) ; 6.07 (1H, d, $J=10\text{Hz}$, H_1) ; 5.99 (1H, dd, $J_1=10\text{Hz}$, $J_2=4.5\text{Hz}$, H_2) ; 4.60 (1H, 大きい s, H_{4a}) ; 4.14 (1H, 大きい t, H_3) ; 4.13 (1H, d, $J=15\text{Hz}$, $H_{9\alpha}$) ; 4.03 (2H, t, $J=7\text{Hz}$, H_{12}) ; 3.69 (1H, d, $J=15\text{Hz}$, $H_{9\beta}$) ; 3.66 (2H, t, $J=1\text{Hz}$, H_1) ; 3.29 (1H, 大きい t, $J_1=15\text{Hz}$, $J_2=13\text{Hz}$, $H_{11\alpha}$) ; 3.18 (1H, 大きい d, $J=15\text{Hz}$, $H_{11\beta}$) ; 2.67 (1H, dm, $J=16\text{Hz}$, $H_{4\alpha}$) ; 2.46 (1H, s, OH) ; 2.38 (3H, s, NCH_3) ; 2.09 (1H, dm, $J=14\text{Hz}$, $H_{12\alpha}$) ; 1.96 (1H, dm, $J=16\text{Hz}$, $H_{4\beta}$) ; 1.76-1.55 (5H, m, H_2 , H_{11} , $H_{12\beta}$) ; 1.35 (16H, 大きい s, H_3 , H_4 , H_5 , H_6 , H_7 , H_8 , H_9 , H_{10})

【 0 0 3 7 】

製造例13 : 10-N-デメチル-10-N- (6' -アミノヘキシル) -ガラントミン

10-N-デメチル-10-N- (6' -フタルイミドヘキシル) -ガラントミン 1.67g (3.32ミリモル) をエタノール 50ml に溶解した溶液に 95 で、ヒドラジン水和物 323 μl (2 当量、6.64ミリモル) を滴加した。混合物を攪拌し、18時間還流した。塩酸の 5 N 溶液を pH 1 になるまで加えた。生成した白色沈殿を濾過して取り除き、次いで濾液を濃縮した。次いで残留物をエタノール/水 (2 : 1) 60ml に溶解し、pH が 10 になるまで炭酸ナトリウムを加えた。得られた溶液をジクロロメタン 50ml で 5 回抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、溶媒を蒸発させた。残留物をフラッシュクロマトグラフィーによりジクロロメタン/メタノール/アンモニア (88:10:2) の混合物を用いて精製して、白色固体を得た (収率 = 75%) 。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz- CDCl_3) : 6.66 (1H, d, $J=8.25\text{Hz}$, H_7) ; 6.61 (1H, d, $J=8.25\text{Hz}$, H_8) ; 6.09 (1H, d, $J=10.25\text{Hz}$, H_1) ; 5.99 (1H, dd, $J_1=10.25\text{Hz}$, $J_2=4.75\text{Hz}$, H_2) ; 4.61 (1H, 大きい s, H_{4a}) ; 4.14 (1H, 大きい t, $J=4.75\text{Hz}$, H_3) ; 4.13 (1H, d, $J=15.5\text{Hz}$, $H_{9\alpha}$) ; 3.83 (3H, s, OCH_3) ; 3.81 (1H, d, $J=15.5\text{Hz}$, $H_{9\beta}$) ; 3.35 (1H, 大きい t, $J=13\text{Hz}$, $H_{11\alpha}$) ; 3.17 (1H, 大きい d, $J=15\text{Hz}$, $H_{11\beta}$) ; 2.68 (1H, dm, $J=16\text{Hz}$, $H_{4\beta}$) ; 2.66 (2H, t, $J=7\text{Hz}$, H_6) ; 2.55-2.40 (2H, m, H_1) ; 2.09-2.04 (1H, m, $H_{12\alpha}$) ; 2.01 (1H, m, $H_{12\alpha}$) ; 2.01 (1H, ddd, $J_1=16\text{Hz}$, $J_2=5\text{Hz}$, $J_3=2.5\text{Hz}$, $H_{4\beta}$) ; 1.77 (3H, 大きい s, NH_2 , OH) ; 1.55-1.37 (5H, m, $H_{12\beta}$, H_2 , H_5) ; 1.35-1.23 (4H, m, H_4 , H_3)

【 0 0 3 8 】

10

20

30

40

50

製造例14：10-N-デメチル-10-N-（6'-ピロロヘキシル）-ガラントアミン

10-N-デメチル-10-N-（6'-アミノヘキシル）-ガラントアミン75mg（0.22ミリモル）を酢酸1.5mlに溶解した溶液に酢酸ナトリウム198mg（2.40ミリモル、12当量）を加えた（反応pH=7）。混合物をアルゴン雰囲気下で70℃で10分間攪拌し、次いで2,5-ジメトキシ-テトラヒドロフラン29μl（0.22ミリモル、1.1当量）を加えた。3時間後に、水10mlを加え（pH5）、次いで炭酸ナトリウムを少量加えて溶液をpH9に戻した。次いで、水層を酢酸エチル30mlで3回抽出した。得られた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、溶媒を蒸発させた。残留物を薄層クロマトグラフィーによりジクロロメタン/メタノール/アンモニア（90：10：気体）の混合物を用いて分離して無色油状物の形で表記化合物を得た（収率=79%）。

10

¹H-NMR（250MHz-CDCl₃）：6.67（1H,d,J=8.25Hz,H₇）；6.64（2H,t,J=2Hz,H₈,H₁₁）；6.61（1H,d,J=8.25Hz,H₈）；6.14（2H,t,J=2Hz,H₉,H₁₀）；6.09（1H,dd,J₁=10.5Hz,J₂=1Hz,H₁）；6.00（1H,dd,J₁=10.5Hz,J₂=4.5Hz,H₂）；4.61（1H,大きいs,H_{4a}）；4.15（1H,大きいt,J=4.5Hz,H₃）；4.14（1H,d,J=15.5Hz,H_{9α}）；3.86（2H,t,J=7Hz,H₆）；3.84（3H,s,OCH₃）；3.81（1H,d,J=15.5Hz,H_{9β}）；3.37（1H,大きいt,J₁=15Hz,J₂=13Hz,H_{11α}）；3.16（1H,dt,J₁=15Hz,J₂=5Hz,J₃=3Hz,H_{11β}）；2.73-2.65（2H,m,H_{4α},OH）；2.56-2.38（2H,m,H₁）；2.10-2.05（1H,m,H_{12α}）；2.01（1H,ddd,J₁=16Hz,J₂=5.5Hz,J₃=2.5Hz,H_{4β}）；1.75（2H,m,H₅）；1.55-1.42（3H,m,H_{12β},H₂）；1.32-1.27（4H,m,H₄,H₃）

【0039】

実施例1：ガラントアミンメタンスルホン酸塩

20

ガラントアミン127mg（0.44ミリモル）を四塩化炭素5mlに溶解した溶液にN-プロモスクシンイミド87mg（0.49ミリモル、1.3当量）を加えた。この反応混合物を不活性雰囲気中で周囲温度で21時間攪拌した。ジクロロメタン（30ml×3回）及び炭酸ナトリウム飽和水溶液を用いて抽出を行った。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、真空中で溶媒を蒸発させた。このようにして得られた粗生成物をテトラヒドロフラン5mlとメタンスルホン酸76μlに再溶解した。混合物を不活性雰囲気中で周囲温度で1時間攪拌した。溶媒を蒸発させた後に、得られた粗生成物を酢酸エチルで洗浄し、次いで分取用薄層板上で溶出液としてジクロロメタン/メタノール（80/20）の混合物を用いて精製して、所望の化合物をメタンスルホン酸塩の形で得た。

¹H-NMR（250MHz-CDCl₃）：8.67（1H,d,s,H₉）；7.51（1H,d,H₇）；7.05（1H,d,H₈）；6.21（1H,dd,H₂）；5.71（1H,d,H₁）；4.87（1H,大きいs,H_{4a}）；4.54（1H,dd,H₃）；4.30-4.10（2H,m,H₁₁）；4.02（3H,s,NCH₃）；3.88（3H,s,OCH₃）；2.85（1H,m,H_{4α}）；2.30-2.10（3H,m,H_{4β},H₁₂）

30

【0040】

実施例2：10-N-デメチル-10-N-（4'-フタルイミドブチル）-ガラントアミントリフルオロ酢酸塩

10-N-デメチル-10-N-（4'-フタルイミドブチル）-ガラントアミンN-オキシド178mg（0.36ミリモル）をジクロロメタン10mlに溶解した溶液に、蒸留したばかりの無水トリフルオロ酢酸308μl（2.2ミリモル、6当量）を0℃で加えた。反応混合物をアルゴン雰囲気下で0℃で3時間攪拌し、次いで周囲温度まで加熱した。溶媒を真空中で蒸発させ、次いで得られた粗生成物を薄層クロマトグラフィーにより溶出液としてメタノール/ジクロロメタン/アンモニア（5/95/蒸気）の混合物を使用して精製して化合物Ib：10-N-デメチル-10-N-（4'-フタルイミドブチル）-9-ヒドロキシ-ガラントアミン79mgを得た。精製した後に、前記の化合物Ibをトリフルオロ酢酸の存在下で対応する化合物Iaに転化させた（収率=44%）

40

¹H-NMR（300MHz-CDCl₃）：8.77（1H,s,H₉）；7.85-7.12（4H,m,フタルイミド）；7.59（1H,d,H₈）；7.02（1H,d,H₇）；6.14（1H,dd,H₂）；5.62（1H,d,H₁）；4.81（1H,大きいs,H_{4a}）；4.38（1H,大きいt,H₃）；4.27-4.05（2H,m,H₁₁）；3.98（3H,s,OCH₃）；3.11（2H,大きいt,H₄）；2.18（1H,dm,H_{4α}）；2.26（2H,大きいt,H₁）；2.22（1H,m,H_{4β}）；2.13（1H,ddd,H_{12α}）；2.00（2H,m,H₂）；1.88-1.66（3H,m,H₃,H_{12β}）

50

【 0 0 4 1 】

実施例 3 : 10-N-デメチル-10-N- (6' -フタルイミドヘキシル) -ガラントアミントリフルオロ酢酸塩

10-N-デメチル-10-N- (4' -フタルイミドブチル) -ガラントアミンN-オキシドの代わりに10-N-デメチル-10-N- (6' -フタルイミドヘキシル) -ガラントアミンN-オキシドを使用した以外は、実施例 2 に記載の方法に従って反応を行った (収率58%)。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz- CDCl_3) : 8.95 (1H, s, H_9) ; 7.88-7.78 (4H, m, フタルイミド) ; 7.69 (1H, d, H_8) ; 7.02 (1H, d, H_7) ; 6.15 (1H, dd, H_2) ; 5.60 (1H, d, H_1) ; 4.78 (1H, 大きい s, H_{4a}) ; 4.25 (1H, 大きい t, H_3) ; 4.19-4.02 (2H, m, H_{11}) ; 3.98 (3H, s, OCH_3) ; 3.66 (2H, t, H_6) ; 2.77 (1H, dm, $\text{H}_{4\alpha}$) ; 2.25 (2H, m, H_1) ; 2.12 (1H, m, $\text{H}_{4\beta}$) ; 2.00-1.88 (2H, m, H_5) ; 1.78-1.63 (3H, m, $\text{H}_{12\alpha}$, H_2) ; 1.52-1.35 (5H, m, H_3 , H_4 , $\text{H}_{12\beta}$)

10

【 0 0 4 2 】

実施例 4 : 10-N-デメチル-10-N- (8' -フタルイミドオクチル) -ガラントアミン臭化水素酸塩

実施例 4a : 間接合成法

10-N-デメチル-10-N- (4' -フタルイミドブチル) -ガラントアミンN-オキシドの代わりに10-N-デメチル-10-N- (8' -フタルイミドオクチル) -ガラントアミンN-オキシドを使用した以外は、実施例 2 に記載の方法に従って反応を行った。

実施例 4b : 直接合成法

10-N-デメチル-10-N- (8' -フタルイミドオクチル) -ガラントアミン72mg (0.14ミリモル) を四塩化炭素 2 ml に溶解した溶液に、N-プロモスクシンイミド32mg (0.18ミリモル、1.3当量) と少量のアゾジイソブチロニトリル (5%) を加えた。この混合物をアルゴン雰囲気下で周囲温度で攪拌し、光から24時間遮蔽した。次いで、ジクロロメタン40mlを加え、混合物を塩化ナトリウムの飽和水溶液20mlで洗浄した。有機層を回収し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、真空中で溶媒を蒸発させた。得られた残留物を薄層クロマトグラフィーによりジクロロメタン90 / メタノール9.9 / 0.5%臭化水素酸素0.1の溶出混合物を用いて精製した (収率=52%)。

20

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz- CDCl_3) : 10.09 (1H, s, H_9) ; 8.03 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$, H_8) ; 7.83 (2H, m, H_{ar} オルト) ; 7.71 (2H, m, H_{ar} メタ) ; 6.91 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$, H_7) ; 6.19 (1H, dd, $J_1=10\text{Hz}$, $J_2=5\text{Hz}$, H_2) ; 5.81 (1H, d, $J=10\text{Hz}$, H_1) ; 4.78 (1H, 大きい s, H_{4a}) ; 4.45-4.33 (3H, m, H_1 , $\text{H}_{11\alpha}$) ; 4.23 (1H, 大きい s, H_3) ; 4.13 (1H, dm, $J_1=17\text{Hz}$, $J_2=4\text{Hz}$, $\text{H}_{11\beta}$) ; 3.97 (3H, s, OCH_3) ; 3.66 (2H, t, $J=7\text{Hz}$, H_{10}) ; 2.75 (1H, dm, $J=16\text{Hz}$, $\text{H}_{4\alpha}$) ; 2.23 (2H, m, H_{12}) ; 2.09 (1H, dm, $J_1=16\text{Hz}$, $J_2=5\text{Hz}$, $J_3=2\text{Hz}$, $\text{H}_{4\beta}$) ; 1.91 (2H, m, H_2) ; 1.65 (2H, m, H_9) ; 1.41 (2H, m, H_3) ; 1.30-1.26 (10H, m, H_4 , H_5 , H_6 , H_7 , H_8)

30

【 0 0 4 3 】

実施例 5 : 10-N-デメチル-10-N- (10' -フタルイミドデシル) -ガラントアミン臭化水素酸塩

実施例 5a : 間接合成法

10-N-デメチル-10-N- (4' -フタルイミドブチル) -ガラントアミンN-オキシドの代わりに10-N-デメチル-10-N- (10' -フタルイミドデシル) -ガラントアミンN-オキシドを使用した以外は、実施例 2 に記載の方法に従って反応を行った。

40

実施例 5b : 直接合成法

10-N-デメチル-10-N- (8' -フタルイミドオクチル) -ガラントアミンの代わりに10-N-デメチル-10-N- (10' -フタルイミドデシル) -ガラントアミンを使用した以外は、実施例 4b に記載の方法と同じ方法で操作することによって所望の化合物を得た (収率=45%)。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz- CDCl_3) : 10.17 (1H, s, H_9) ; 8.06 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$, H_8) ; 7.83 (2H, m, H_{ar} オルト) ; 7.71 (2H, m, H_{ar} メタ) ; 6.91 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$, H_7) ; 6.19 (1H, dd, $J_1=10\text{Hz}$, $J_2=5\text{Hz}$, H_2) ; 5.81 (1H, d, $J=10\text{Hz}$, H_1) ; 4.78 (1H, 大きい s, H_{4a}) ; 4.45-4.33 (3H, m, H_1 , $\text{H}_{11\alpha}$) ; 4.23 (1H, 大きい s, H_3) ; 4.13 (1H, dm, $J_1=17\text{Hz}$, $J_2=4\text{Hz}$, $\text{H}_{11\beta}$) ; 3.97 (3H, s, OCH_3) ; 3.66 (2H, t, $J=7\text{Hz}$, H_{10}) ; 2.75 (1H, dm, $J=16\text{Hz}$, $\text{H}_{4\alpha}$) ; 2.23 (2H, m, H_{12}) ; 2.09 (1H, dm, $J_1=16\text{Hz}$, $J_2=5\text{Hz}$, $J_3=2\text{Hz}$, $\text{H}_{4\beta}$) ; 1.91 (2H, m, H_2) ; 1.65 (2H, m, H_9) ; 1.41 (2H, m, H_3) ; 1.30-1.26 (10H, m, H_4 , H_5 , H_6 , H_7 , H_8)

50

, $J_2=5\text{Hz}$, $J_3=2\text{Hz}$, $H_{4\beta}$); 1.91 (2H, m, H_2); 1.65 (2H, m, H_9); 1.41 (2H, m, H_3); 1.30-1.26 (10H, m, H_4 , H_5 , H_6 , H_7 , H_8)

【0044】

実施例 6 : 10-N-デメチル-10-N-(12'-フタルイミドドデシル)-ガラントミン臭化水素酸塩 **実施例 6a** : 間接合成法

10-N-デメチル-10-N-(4'-フタルイミドブチル)-ガラントミンN-オキシドの代わりに10-N-デメチル-10-N-(12'-フタルイミドドデシル)-ガラントミンN-オキシドを使用した以外は、実施例 2 に記載の方法に従って反応を行った。

実施例 6b : 直接合成法

10-N-デメチル-10-N-(12'-フタルイミドドデシル)-ガラントミン73mg (0.12ミリモル) を無水エタノール 5 ml に溶解した溶液に、酢酸ナトリウム13mg (0.16ミリモル、1.3当量) と沃素63mg (0.25ミリモル、2当量) とを加えた。この混合物をアルゴン雰囲気下で還流温度で1時間加熱し、周囲温度で10%亜硫酸水素ナトリウム 3 ml を滴加して過剰の沃素を除去した。エタノールを蒸発させた後に、得られた混合物をジクロロメタン30ml に再溶解し、水50ml で洗浄した。有機層を炭酸ナトリウムの飽和水溶液50ml 及び0.5%臭化水素酸溶液50ml で連続的に洗浄した。次いで、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、真空中で溶媒を蒸発させた。得られた残留物をシリカカラムを用いて溶出液としてジクロロメタン80 / エタノール19 / 0.5%臭化水素酸素 1 の混合物を用いてクロマトグラフィー精製した (収率=28%)。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz- CDCl_3) : 10.03 (1H, s, H_9); 8.03 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$, H_8); 7.83 (2H, m, H_{ar} オルト); 7.71 (2H, m, H_{ar} メタ); 6.90 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$, H_7); 6.18 (1H, dd, $J_1=10\text{Hz}$, $J_2=5\text{Hz}$, H_2); 5.86 (1H, d, $J=10\text{Hz}$, H_1); 4.78 (1H, 大きい s, H_{4a}); 4.47-4.34 (3H, m, H_1 , $H_{11\alpha}$); 4.22 (1H, 大きい s, H_3); 4.18 (1H, dm, $J_1=17\text{Hz}$, $J_2=4\text{Hz}$, $H_{11\beta}$); 3.96 (3H, s, OCH_3); 3.66 (2H, t, $J=7\text{Hz}$, H_{12}); 2.74 (1H, dm, $J=16\text{Hz}$, $H_{4\alpha}$); 2.39 (1H, 大きい s, OH); 2.23 (2H, m, H_{12}); 2.10 (1H, dm, $J_1=16\text{Hz}$, $J_2=5\text{Hz}$, $J_3=2\text{Hz}$, $H_{4\beta}$); 1.91 (2H, m, H_2); 1.66 (2H, m, H_{11}); 1.40-1.30 (4H, m, H_3 , H_{10}); 1.23 (12H, 大きい s, H_4 , H_5 , H_6 , H_7 , H_8 , H_9)

【0045】

実施例 7 : 6-O-デメチル-6-O-(8'-フタルイミドオクチル)-ガラントミン臭化水素酸塩
6-O-デメチル-6-O-(8'-フタルイミドオクチル)-ガラントミン64mg (0.12ミリモル) を無水エタノール 4 ml に溶解した溶液に、酢酸ナトリウム13mg (0.16ミリモル、1.3当量) と沃素62mg (0.24ミリモル、2当量) とを加えた。この混合物をアルゴン雰囲気下で還流温度で1時間加熱し、周囲温度で10%亜硫酸水素ナトリウム 1 ml を滴加して過剰の沃素を除去した。エタノールを蒸発させた後に、得られた混合物をジクロロメタン60ml に再溶解し、水50ml で洗浄した。有機層を炭酸ナトリウムの飽和水溶液50ml 及び0.5%臭化水素酸溶液50ml で連続的に洗浄した。次いで、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、真空中で溶媒を蒸発させた。得られた残留物をシリカカラムを用いて溶出液としてジクロロメタン90 / エタノール9.9 / 0.5%臭化水素酸素 0.1 の混合物を用いてクロマトグラフィー精製した (収率=57%)。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz- $\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}_2$ 滴) : 9.40 (1H, s, H_9); 7.84 (2H, m, H_{ar} オルト); 7.77 (1H, d, $J=9\text{Hz}$, H_8); 7.73 (2H, m, H_{ar} メタ); 6.96 (1H, d, $J=9\text{Hz}$, H_7); 6.16 (1H, dd, $J_1=10\text{Hz}$, $J_2=5\text{Hz}$, H_2); 5.79 (1H, d, $J=10\text{Hz}$, H_1); 4.77 (1H, 大きい s, H_{4a}); 4.32 (1H, 大きい t, $J_1=17\text{Hz}$, $J_2=13\text{Hz}$, $H_{11\alpha}$); 4.22 (1H, 大きい t, $J_1=5\text{Hz}$, H_3); 4.15-4.09 (3H, m, H_1 , $H_{11\beta}$); 4.02 (3H, s, NCH_3); 3.68 (2H, t, $J=7\text{Hz}$, H_8); 2.76 (1H, (dm, $J=16\text{Hz}$, $H_{4\alpha}$); 2.30 (1H, tm, $J_1=15\text{Hz}$, $J_2=13\text{Hz}$, $J_3=3\text{Hz}$, $H_{12\alpha}$); 2.16 (1H, dm, $J=15\text{Hz}$, $H_{12\beta}$); 2.10 (1H, dm, $J_1=16\text{Hz}$, $J_2=5.5\text{Hz}$, $J_3=2\text{Hz}$, $H_{4\beta}$); 1.83 (2H, m, $J=7\text{Hz}$, H_2); 1.68 (2H, m, H_7); 1.43 (2H, m, H_3); 1.36 (6H, 大きい s, H_4 , H_5 , H_6)

【0046】

実施例 8 : 6-O-デメチル-6-O-(4'-フタルイミドブチル)-ガラントミン臭化水素酸塩
6-O-デメチル-6-O-(8'-フタルイミドオクチル)-ガラントミンの代わりに6-O-デメチル-6-O-(4'-フタルイミドブチル)-ガラントミンを使用した以外は実施例 7 に記載の方法

と同様にして所望の化合物を得た（収率55％）。

$^1\text{H-NMR}$ （300MHz- $\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}_2$ 滴）：9.40（1H, s, H_9 ）；7.84（2H, m, H_{ar} オルト）；7.77（1H, d, $J=8.5\text{Hz}$, H_8 ）；7.73（2H, m, H_{ar} メタ）；6.97（1H, d, $J=8.5\text{Hz}$, H_7 ）；6.19（1H, dd, $J_1=10\text{Hz}$, $J_2=5\text{Hz}$, H_2 ）；5.78（1H, d, $J=10\text{Hz}$, H_1 ）；4.77（1H, 大きいs, H_{4a} ）；4.28（1H, 大きいt, $J_1=16.5\text{Hz}$, $J_2=13\text{Hz}$, $\text{H}_{11\alpha}$ ）；4.22（1H, 大きいt, $J_1=5\text{Hz}$, H_3 ）；4.14-3.96（3H, m, H_1 , $\text{H}_{11\beta}$ ）；4.00（3H, s, NCH_3 ）；3.76（2H, t, $J=7\text{Hz}$, H_4 ）；2.75（1H, dm, $J=16\text{Hz}$, $\text{H}_{4\alpha}$ ）；2.29（1H, dm, $J=15\text{Hz}$, $\text{H}_{12\alpha}$ ）；2.14（1H, dm, $J=15\text{Hz}$, $\text{H}_{12\beta}$ ）；2.07（1H, dm, $J=16\text{Hz}$, $\text{H}_{4\beta}$ ）；1.88（4H, m, H_2 , H_3 ）

【0047】

実施例9：6-O-デメチル-6-O-（10'-フタルイミドデシル）-ガラントミン臭化水素酸塩
6-O-デメチル-6-O-（8'-フタルイミドオクチル）-ガラントミンの代わりに6-O-デメチル-6-O-（10'-フタルイミドデシル）-ガラントミンを使用した以外は実施例7に記載の方法と同様にして所望の化合物を得た（収率56％）。

$^1\text{H-NMR}$ （300MHz- $\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}_2$ 滴）：9.44（1H, s, H_9 ）；7.84（2H, m, H_{ar} オルト）；7.78（1H, d, $J=8.5\text{Hz}$, H_8 ）；7.72（2H, m, H_{ar} メタ）；6.95（1H, d, $J=8.5\text{Hz}$, H_7 ）；6.17（1H, dd, $J_1=10\text{Hz}$, $J_2=5\text{Hz}$, H_2 ）；5.80（1H, d, $J=10\text{Hz}$, H_1 ）；4.77（1H, 大きいs, H_{4a} ）；4.33（1H, 大きいt, $J_1=17\text{Hz}$, $J_2=13\text{Hz}$, $\text{H}_{11\alpha}$ ）；4.22（1H, 大きいt, $J_1=5\text{Hz}$, H_3 ）；4.15-3.12（3H, m, H_1 , $\text{H}_{11\beta}$ ）；4.03（3H, s, NCH_3 ）；3.67（2H, t, $J=7\text{Hz}$, H_{10} ）；2.74（1H, dm, $J=16\text{Hz}$, $\text{H}_{4\alpha}$ ）；2.30（1H, tm, $J_1=15\text{Hz}$, $J_2=12\text{Hz}$, $J_3=3\text{Hz}$, $\text{H}_{12\alpha}$ ）；2.16（1H, dm, $J=15\text{Hz}$, $\text{H}_{12\beta}$ ）；2.10（1H, dm, $J_1=16\text{Hz}$, $J_2=5\text{Hz}$, $J_3=2\text{Hz}$, $\text{H}_{4\beta}$ ）；1.83（2H, m, $J=7\text{Hz}$, H_2 ）；1.67（2H, m, H_9 ）；1.42（2H, m, H_3 ）；1.30（10H, 大きいs, H_4 , H_5 , H_6 , H_7 , H_8 ）

【0048】

実施例10：6-O-デメチル-6-O-（12'-フタルイミドデシル）-ガラントミン臭化水素酸塩

6-O-デメチル-6-O-（8'-フタルイミドオクチル）-ガラントミンの代わりに6-O-デメチル-6-O-（12'-フタルイミドデシル）-ガラントミンを使用した以外は実施例7に記載の方法と同様にして所望の化合物を得た（収率58％）。

$^1\text{H-NMR}$ （250MHz- $\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}_2$ 滴）：9.46（1H, s, H_9 ）；7.85（2H, m, H_{ar} オルト）；7.76（1H, d, $J=8.5\text{Hz}$, H_8 ）；7.73（2H, m, H_{ar} メタ）；6.95（1H, d, $J=8.5\text{Hz}$, H_7 ）；6.18（1H, dd, $J_1=10\text{Hz}$, $J_2=4.5\text{Hz}$, H_2 ）；5.78（1H, d, $J=10\text{Hz}$, H_1 ）；4.75（1H, 大きいs, H_{4a} ）；4.31（1H, 大きいt, $J_1=17\text{Hz}$, $J_2=13\text{Hz}$, $\text{H}_{11\alpha}$ ）；4.22（1H, 大きいt, $J_1=4.5\text{Hz}$, H_3 ）；4.18-4.07（3H, m, H_1 , $\text{H}_{11\beta}$ ）； $\text{H}_{4\alpha}$ ）；4.03（3H, s, NCH_3 ）；3.68（2H, t, $J=7\text{Hz}$, H_{12} ）；2.76（1H, dm, $J=16\text{Hz}$ ）；2.68（1H, m, $\text{H}_{12\alpha}$ ）；2.28（1H, dm, $J=15\text{Hz}$, $\text{H}_{12\beta}$ ）；2.10（1H, dm, $J=16\text{Hz}$, $\text{H}_{4\beta}$ ）；1.85（2H, m, $J=7\text{Hz}$, H_2 ）；1.68（2H, m, H_{11} ）；1.31（16H, 大きいs, H_3 , H_4 , H_5 , H_6 , H_7 , H_8 , H_{10} ）

【0049】

実施例11：10-N-デメチル-10-N-（6'-ピロロヘキシル）-ガラントミン臭化水素酸塩
ガラントミンの代わりに10-N-デメチル-10-N-（6'-ピロロヘキシル）-ガラントミンを使用した以外は実施例1に記載の方法に従って反応を行った（収率58％）。

$^1\text{H-NMR}$ （300MHz- CDCl_3 ）：8.88（1H, s, H_9 ）；8.86（1H, 大きいs, NH ）；7.59（1H, d, $J=8.5\text{Hz}$, H_8 ）；7.23（2H, t, $J=2\text{Hz}$, H_8 及び H_{11} ）；7.14（2H, 大きいt, $J=2\text{Hz}$, H_9 及び H_{10} ）；7.00（1H, d, $J=8.5\text{Hz}$, H_7 ）；6.13（1H, dd, $J_1=10\text{Hz}$, $J_2=5\text{Hz}$, H_2 ）；5.58（1H, d, $J=10\text{Hz}$, H_1 ）；4.80（1H, 大きいs, H_{4a} ）；4.32-4.23（2H, m, H_1 ）；4.15（1H, 大きいt, $J=5\text{Hz}$, H_3 ）；4.12-4.00（4H, m, H_{11} , H_6 ）；3.99（3H, s, OCH_3 ）；2.74（1H, dm, $J=16\text{Hz}$, $\text{H}_{4\alpha}$ ）；2.28-2.19（2H, m, H_{12} ）；2.11（1H, ddd, $J_1=16\text{Hz}$, $J_2=5\text{Hz}$, $J_3=2\text{Hz}$, $\text{H}_{4\beta}$ ）；2.00-1.88（2H, m, H_5 ）；1.82-1.68（2H, m, H_2 ）；1.49-1.36（4H, m, H_3 , H_4 ）

【0050】

前記の方法を使用することによって、下記の化合物も製造し得る。下記の化合物もまた本発明の一部であり、好ましい化合物を構成する。

【0051】

10

20

30

40

50

化合物	R-A-	R ₆	R ₉
B	メチル	H	H
C	メチル	メチル	メチル
D	ペンチル	H	メチル
E	オクチル	H	H
F	デシル	エチル	H
G	アミノメチル	H	H
H	アミノブチル	H	H
I	アミノオクチル	プロピル	エチル
J	$\text{CH}_3\text{NH}(\text{CH}_2)_4$	H	トリフルオロメチル
K	$\text{C}_2\text{H}_5\text{NH}(\text{CH}_2)_4$	プロピル	ヒドロキシメチル
L	$(\text{CH}_3)_3\text{N}^+(\text{CH}_2)_4$	H	H
M	$(\text{CH}_3)_3\text{N}^+(\text{CH}_2)_6$	エチル -	H
N	フタルイミドブチル	H	H
O	フタルイミドヘキシル	H	H
P	フタルイミドオクチル	H	ホルミル

【 0 0 5 2 】

10

20

Q	H	フタルイミドブチル	H
R	H	ヘキシル	アセチル
S	フタルイミドデシル	H	H
T	フタルイミドドデシル	H	メチル
U	メチル	フタルイミドブチル	エトキシ
V	プロピル	フタルイミドヘキシル	H
W	$\text{CH}_3\text{NH}(\text{CH}_2)_4$	フタルイミドオクチル	アリル
X	アミノメチル	フタルイミドドデシル	メトキシカルボニル
Y	シアミノメチル	アミノブチル	H
Z	H	アミノエチル	シクロヘキシルエチル
AA	H	アミノオクチル	ヒドロキシメチル
AB	メチル	アミノドデシル	H
AC	アミドデシル	エチル	シアノメチル
AD	(1-ピロリル)オクチル	メチル	H
AE	(1-ピロリル)ブチル	H	アミノエチル
AF	ベンゾルアミノエチル	メチル	H
AG	$(2-\text{MeOC}_6\text{H}_4)\text{C}_2\text{H}_4$	メチル	H
AH	$\text{CH}_3\text{C}(\text{O})\text{C}_2\text{H}_4$	H	H
AI	$\text{CH}_3\text{C}(\text{O})\text{C}_3\text{H}_6$	メチル	ビニル
AJ	メチル	メチル	アリル
AK	メチル	メチル	ビニル
AL	メチル	メチル	ジメチルアミノメチル
AM	$(\text{CH}_3)_3\text{N}^+(\text{CH}_2)_4$	メチル	H
AN	$(\text{CH}_3)_3\text{N}^+(\text{CH}_2)_6$	メチル	H
AO	チオエチル -	メチル	H
AP	アミノエチル	メチル	H
AQ	ヒドロキシエチル	メチル	H
AR	チオプロピル	メチル	H

AS	チオブチル	メチル	H
AT	アミノプロピル	メチル	H
AU	アミノブチル	メチル	H
AV	ヒド'ロキシ'プロ'ピル	メチル	H
AW	ヒド'ロキシ'ブ'チル	メチル	H
AX	メチル	メチル	ジ'メチル'ア'ミノ'エ'チル
AY	メチル	メチル	ジ'メチル'ア'ミノ'プロ'ピ'ル
AZ	メチル	メチル	ジ'メチル'ア'ミノ'ブ'チ'ル
BA	メチル	メチル	モノ'メチル'エ'チル
BB	メチル	メチル	トリ'メチル'エ'チル
BC	ブ'タ'ル'イ'ミ'ド'オ'ク'チ'ル	メチル	ビ'ニ'ル
BD	ブ'タ'ル'イ'ミ'ド'オ'ク'チ'ル	メチル	アリ'ル
BE	ブ'タ'ル'イ'ミ'ド'オ'ク'チ'ル	H	ビ'ニ'ル
BF	ブ'タ'ル'イ'ミ'ド'オ'ク'チ'ル	H	アリ'ル
BG	ブ'タ'ル'イ'ミ'ド'-オ'ク'タ'-4'-エ'ニ'ル	メチル	H
BH	ブ'タ'ル'イ'ミ'ド'-オ'ク'タ'-4'-イ'ニ'ル	メチル	H

【0054】

本発明の化合物の薬理学的研究

本発明の化合物のコリンエステラーゼ阻害活性を調べるために、Ellman法（Biochemical Pharmacology, 7, 88-95（1961）, Ellmanら）によってアセチルコリンエステラーゼの酵素活性を評価した。

【0055】

この方法の原理は、酵素によるアセチルコリンの加水分解時のチオコリンの割合を測定することからなる。加水分解は、チオコリンと5,5'-ジチオ-2-ニトロ安息香酸（DTNB）との間の連続的反応を伴い、黄色に着色した5-チオ-2-ニトロ安息香酸アニオンを生成する。前記アニオンの生成の割合は412nmで吸光度によって測定する。

【0056】

使用した材料は0.1M（pH 8）リン酸緩衝液：Na₂HPO₄/NaH₂PO₄、酵素：Sepha-dex樹脂で精製した、シビレエイ（torpille）のデンキウナギ（SIGMA C2888）の電気的器官からのアセチルコリンエステラーゼ、基質：アセチルコリンヨードライド7.5mM（21.67mg/リン酸緩衝液10ml）及び試薬：5,5'-ジチオ-2-ニトロ安息香酸（DTNB）10mM（39.6mg/リン酸緩衝液10ml）。

【0057】

リン酸緩衝液 3ml、DTNB 100 μl、酵素 2 μl、本発明の化合物 3.3 μl 及び基質 200 μl を25で混合し、次いで412nmで吸光度の変化を測定した。得られた結果を阻害濃度として表し、以下の表に要約した（IC₅₀は酵素の50%活性における阻害濃度を表す）。

10

20

30

40

実施例	IC ₅₀ ±SD(10 ⁻⁷ M)
1	0.8±0.02
2	4.7±0.4
3	0.4±0.01
4	0.1±0.02
5	0.2±0.01
6	1.3±0.09
7	0.7±0.1
9	0.5±0.09
10	3.2±0.9
11	1.7±0.1

フロントページの続き

- (72)発明者 グイロー, カトリーヌ
 フランス国 エフ - 9 1 1 9 0 ジーフ - シュール - イベット, ルート ド シャト - フオル, レシ
 ダンス レ カンコンク, 9
- (72)発明者 マリー, オード
 フランス国 エフ - 9 1 2 1 0 ドラベイル, リュ アルベル - アインシュタイン, 1 4, アツパ
 ラントマン ウー 2 2 2
- (72)発明者 ランコ, ドロル
 フランス国 エフ - 9 1 1 9 0 ジーフ - シュール - イベット, シュマン ド ラ グールデイレ
 リエ, 6
- (72)発明者 ポテイエ, ピエール
 フランス国 エフ - 7 5 0 0 7 パリ, アブニユ ド ブレトイル, 1 4
- (72)発明者 クリスチアン, イベ
 フランス国 エフ - 7 5 0 1 6 パリ, アブニユ マルソー, 2 7

審査官 當麻 博文

- (56)参考文献 特表平 0 2 - 5 0 3 7 9 4 (J P , A)
 特表平 0 6 - 5 0 7 6 2 1 (J P , A)
 特表平 0 6 - 5 0 7 6 1 7 (J P , A)
 特開昭 6 2 - 2 1 5 5 2 7 (J P , A)
 特表平 1 0 - 5 0 7 4 5 7 (J P , A)

(58)調査した分野(Int.Cl., D B 名)

C07D491/06
A61K 31/00 ~ 33/44
A61P 25/28
A61P 43/00
CAplus(STN)
CAOLD(STN)
REGISTRY(STN)
MEDLINE(STN)
BIOSIS(STN)
EMBASE(STN)
WPIDS(STN)