

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6639483号
(P6639483)

(45) 発行日 令和2年2月5日 (2020. 2. 5)

(24) 登録日 令和2年1月7日 (2020. 1. 7)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 C 211/38	(2006. 01)	C O 7 C 211/38	C S P
A 6 1 K 31/21	(2006. 01)	A 6 1 K 31/21	
A 6 1 P 1/16	(2006. 01)	A 6 1 P 1/16	
A 6 1 P 1/18	(2006. 01)	A 6 1 P 1/18	
A 6 1 P 3/06	(2006. 01)	A 6 1 P 3/06	

請求項の数 6 (全 24 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2017-514763 (P2017-514763)
 (86) (22) 出願日 平成27年5月8日 (2015. 5. 8)
 (65) 公表番号 特表2017-521482 (P2017-521482A)
 (43) 公表日 平成29年8月3日 (2017. 8. 3)
 (86) 国際出願番号 PCT/CN2015/000314
 (87) 国際公開番号 W02015/180485
 (87) 国際公開日 平成27年12月3日 (2015. 12. 3)
 審査請求日 平成28年11月29日 (2016. 11. 29)
 審判番号 不服2018-15256 (P2018-15256/J1)
 審判請求日 平成30年11月16日 (2018. 11. 16)
 (31) 優先権主張番号 201410235747. 5
 (32) 優先日 平成26年5月29日 (2014. 5. 29)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関
中国 (CN)

(73) 特許権者 516359252
 グゥアンヂョウ マグパイ ファーマシユ
 ーティカルズ カンパニー リミテッド
 中華人民共和国 グゥアンドン 5100
 05 グゥアンヂョウ インターナシヨナ
 ル バイオランド ルウオシュエン スー
 ロード ナンバー1 オフィス フロア
 6
 (74) 代理人 100081776
 弁理士 大川 宏

最終頁に続く

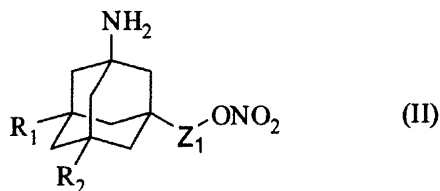
(54) 【発明の名称】 神経保護効用のあるアマンタジン硝酸エステル化合物及びその調製と医療応用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

一般式 (II) の構造を有するアマンタジン硝酸エステル化合物又はその薬学的に許容される塩。

【化 1】



その中：

R2は水素、R1は直鎖或いは分鎖アルキルである、

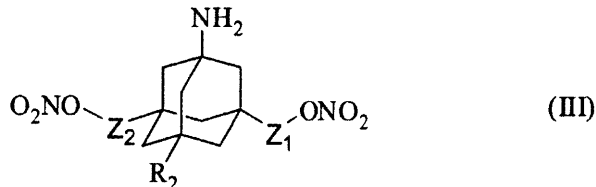
Z1は硝酸エステル基を連続する直鎖或いは分枝のある炭化水素鎖であり、

Z1及びR1がもつ炭素原子数の和は3以上である。

【請求項 2】

一般式 (III) の構造を有するアマンタジン硝酸エステル化合物又はその薬学的に許容される塩。

【化 2】



その中：

R2は水素、炭素数10以下の直鎖或いは分枝アルキル基、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、単環芳香族官能基、或いは、単環ヘテロ芳香族官能基であり、硝酸エステル基を有することができる；

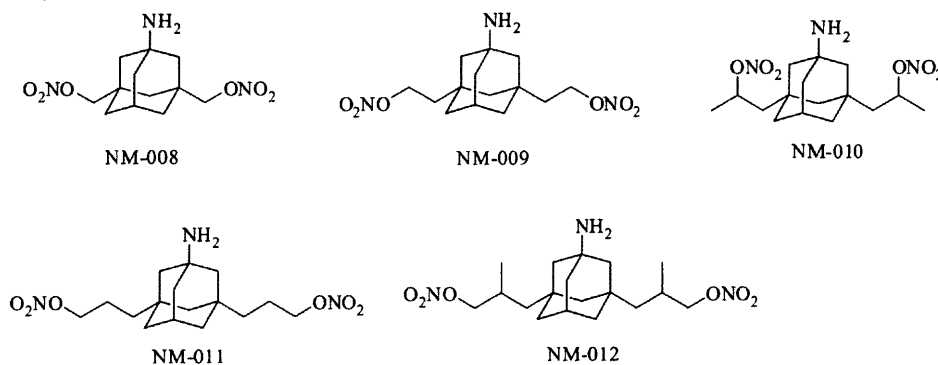
Z1とZ2は同一もしくは異なって、それぞれ硝酸エステル基を連続する直鎖或いは分枝のある炭化水素鎖で、且つZ1とZ2の炭素原子数は同一もしくは異なって、1-6である；

前記単環芳香族官能基及び単環ヘテロ芳香族官能基は、 $-N(CH_3)_2$ 、F、Cl、Br、I、 $-OCH_3$ 、 $-CO_2CH_3$ 、 $-CN$ 、単環芳香族官能基或いは単環ヘテロ芳香族官能基からなる置換基にて水素が置換されていても良い。

【請求項 3】

以下の構造の一つを備えることを特徴とする請求項2に記載のアマンタジン硝酸エステル化合物又はその薬学的に許容される塩。

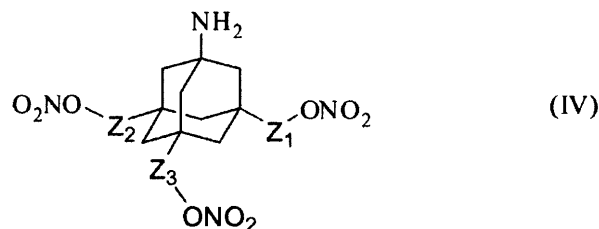
【化 3】



【請求項 4】

R2は硝酸エステル基、即ち一般式(IV)の構造があることを特徴とする請求項2に記載のアマンタジン硝酸エステル化合物又はその薬学的に許容される塩。

【化 4】



その中：

Z1、Z2とZ3は同一もしくは異なって、それぞれ前記硝酸エステル基を連続する直鎖或いは分枝のある炭化水素鎖で、その中Z1、Z2とZ3は同一もしくは異なって、炭素数が1-6である。

【請求項 5】

NMDA受容体、細胞内カルシウム過剰、NO発生、又は活性酸素過剰に由来する神経変性疾患である、疾患を予防又は治療し、

前記疾患は、脳虚血、パーキンソン病、老人性痴呆症、筋萎縮性側索硬化症、運動失調毛細管拡張症、牛海綿状脳症、クロイツフェルト・ヤコブ病、ハンチントン病、小脳萎縮症、多発性硬化症、原発性側索硬化症、尺骨神経管症候群、緑内障と加齢性黄斑変性症、

脳卒中、脳外傷、癲癇、パーキンソン病、ハンチントン病、筋萎縮性側索硬化症、老人

10

20

30

40

50

性痴呆症、酸欠虚血性脳損傷、脳溢血、痴呆症、虚血性心疾患、血栓、粥状動脈硬化症、高コレステロール血症、肺気腫、糖尿病、急性膵炎、アルコールで発生する肝臓疾患と腎臓傷害、

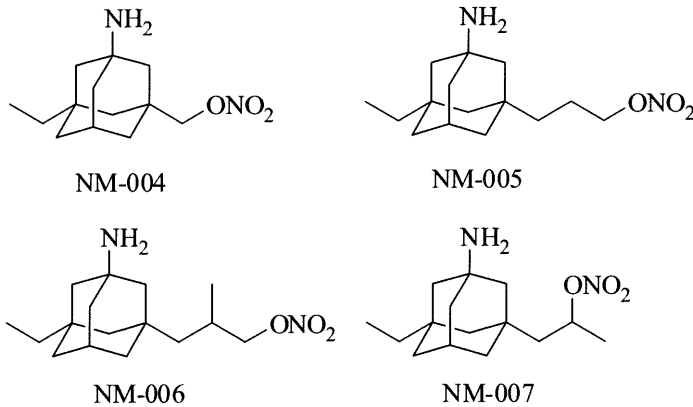
脳虚血、パーキンソン病、アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症、運動失調毛細管拡張症、牛海綿状脳症、クロイツフェルト・ヤコブ病、ハンチントン病、小脳萎縮症、多発性硬化症、原発性側索硬化症と尺骨神経管症候群を含む、

請求項1-4のいずれか一項に記載のアマンタジン硝酸エステル化合物又はその薬学的に許容される塩を含む薬剤。

【請求項6】

前記式(11)の化合物は下記NM-004、NM-005、NM-006、及びNM-007のうちの何れかである
請求項1に記載のアマンタジン硝酸エステル化合物又はその薬学的に許容される塩。

【化5】



【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は医薬技術分野に属する。特に、本発明は神経保護効用のあるアマンタジン誘導体、その合成方法、調製用と疾患の予防若しくは治療方面の応用に関する。

【背景技術】

【0002】

アマンタジン及びアマンタジン誘導体は多種の生物活性があり、医薬分野で広範に応用される。リマンタジン(1-アミノ酸エチル基アダマンタン, Rimantadine) は現在臨床で広範に用いられるインフルエンザの予防と治療医薬である。アマンタジンはインフルエンザとパーキンソン病(Parkinson's Disease, PD)の治療に広範利用される(Schwab et al., J. Am. Med. Assoc. 1969, 208: 1168)。NMDA受容体は中枢神経系内の一種の重要な興奮性アミノ酸イオン性グルタミン酸受容体の一つのサブタイプであり、学習と記憶過程の一種の重要な受容体である。NMDA受容体の通路が開かれた後、非選択的に一部の陽イオン例えば Ca^{2+} 、 K^{+} と Na^{+} 等を細胞に進入させ、前記イオン特にカルシウムの進入は一連の生化学反応を促し、最後に神経毒性とニューロンのアポトーシスを引き起こす。メマンチンはNMDA受容体が通路を開く非競合拮抗剤であり、イオン通路内の結合部位と結合でき、イオンの内部流を阻害し、神経を保護する働きをする。メマンチンのNMDA受容体に対する結合は可逆的で、且つ適当な解離速度があり薬理作用を発揮させると同時に、通道内に蓄積しなく、普通の生理学的機能を影響しないことを確保する(Lipton et al., Journal of neurochemistry. 2006, 97: 1611-1626)。同時にメマンチンのNMDA受容体に対する拮抗作用は非常に強い電圧依拠性があり、ニューロン脱分極時だけ受容体と結合でき、従って、病理学的条件におけるニューロンの持続脱分極時NMDA受容体の活性化を阻害でき、正常の生理学的条件におけるNMDA受容体の活性化を阻害しない(Wenk et al., CNS drug reviews. 2003, 9(3): 275-308; McKeage., Drugs & aging. 2010, 27(2): 177-179)。この保護機構は脳卒中、PD、ALS等他の中枢神経系疾患の治療には重要な意義もあるから、好ましい前景がある。

【 0 0 0 3 】

一酸化窒素(NO)は多種多様な生物活性がありシグナリング分子の効用を果す。一酸化窒素分子は細胞壁を貫通して平滑筋細胞に入り、それを緩ませ、血管を拡張させ血圧を下げる。同時に血小板細胞に入りその活性を下げることにより、血小板細胞の凝集と血管内皮細胞への粘着を抑制して血栓の形成を予防し粥状動脈硬化症を防止する。NOはフリーラジカルガスであり、一つの不対電子が付くため非常に不安定で、フリーラジカルと非常に容易に反応してその数を下げられる。そして、フリーラジカルの蓄積は核酸破断、酵素の不活性化、多糖離解と脂質過酸化、最後にニューロンの死亡を引き起こす(Yan et al. Free Radic. Biol. Med. 2013, 62:90-101)。NOと各種のフリーラジカルガスは強い反応能力があり、フリーラジカルの数を効率的に下げるが、それが体内での合成は一酸化窒素合成酵素(NOS)が必要である。普通の場合ではNOSの活性率が低く、ニトロ基分子或いはサボニン物質により活性化される。低分子薬の中にNOを引き入れ原子団を釈放することによって体内の例えばニトログリセリン等NOの含量を増加させ、顕著な治療効果がある。

10

【 0 0 0 4 】

ADの発症機序が複雑であるから、現在臨床上のADの治療方法が限りあり、唯四つのコリンエステラーゼ阻害剤と一つのNMDA受容体阻害剤がある。これらの単一の標的に対する作用する薬物分子はある方面のADの臨床症状を寛解するだけで、根本的に疾患を治癒して神経変性過程を阻害することができない。

【 発明の概要 】

【 0 0 0 5 】

20

本発明の目的は複数の標的と神経保護作用のあるアマンタジン硝酸エステル化合物を提供することにある。本発明に関する化合物はファーマコフォアの薬物設計理念に基づき、幾つかの明確な作用ターゲットがあるファーマコフォアを一つの分子の中に整合し、NMDA抑制活性を同時に持たせ、NOを釈放しカルシウムの流入を抑制し活性酸素清掃して神経を保護する役割を果たす。この種類の化合物は複数の作用機構があり、薬効を上昇させ、合併投薬の副作用を下げる。

【 0 0 0 6 】

本発明のもう一つの目的は神経保護作用のあるアマンタジン硝酸エステル化合物の調製方法を提供することにある。

【 0 0 0 7 】

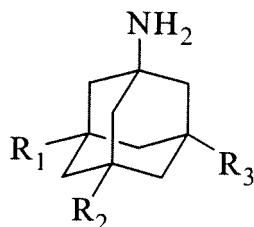
30

本発明のもう一つの目的は神経保護作用のあるアマンタジン硝酸エステル化合物の製薬分野の応用を提供することにある。

【 0 0 0 8 】

一般式()の構造がある、本発明が提供する化合物。

【 化 1 】



(I)

40

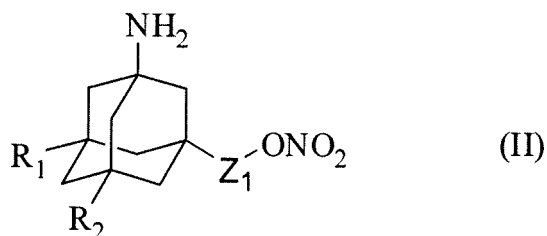
式中：

R1, R2, R3は同一もしくは異なって、それぞれは水素、置換もしくは非置換炭化水素基、ヘテロ芳香族官能基、硝酸エステル基であり、且つR1, R2, R3では少なくとも一つは硝酸エステル基を含む。

【 0 0 0 9 】

好ましくは一般式(I)の化合物は一般式(II)の構造がある。

【化2】



式中：

R1, R2は同一もしくは異なって、それぞれは水素、置換もしくは非置換炭化水素基、ヘテロ芳香族官能基、硝酸エステル基である；

10

Z1はR3硝酸エステル基を連続する直鎖或いは分枝のある炭素鎖である。式中Z1には置換できるヘテロ原子、アルキル基、芳香族官能基或いはヘテロ芳香族官能基であり、且つZ1の炭素原子数は1-6、1-5、2-5或いは2-4である。

【0010】

好ましくは一般式(II)の化合物の中ではR1とR2の少なくとも一つが水素である。

【0011】

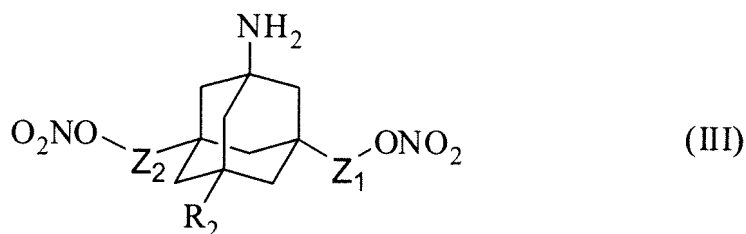
好ましくは一般式(II)の化合物ではR2が水素であり、R1は直鎖或いは分岐鎖アルキル基であり、且つZ1の炭素原子数とR1における炭素原子数の数の和は3より少なくなく、例えば4-6である。

20

【0012】

好ましくは一般式(I)の化合物ではR1とR3は硝酸エステル基であり、即ち前記化合物は一般式(III)の構造がある。

【化3】



30

式中：

R2は水素、直鎖或いは分岐鎖アルキル、置換もしくは非置換炭化水素基、ヘテロ芳香族官能基である；

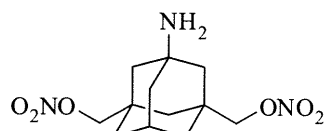
Z1とZ2は同一もしくは異なって、それぞれ硝酸エステル基を連続する直鎖或いは分岐鎖炭素鎖で、式中Z1とZ2にはそれぞれ置換できるヘテロ原子、アルキル基、芳香族官能基或いはヘテロ芳香族官能基であり、且つZ1とZ2それぞれの炭素原子数は1-6、1-5、2-5或いは2-4である。

【0013】

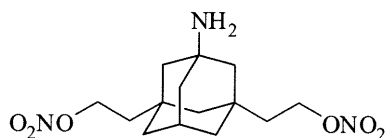
好ましくは、以下の構造の一つがある、一般式(III)の化合物。

40

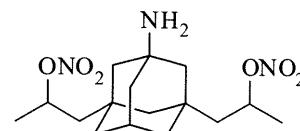
【化4】



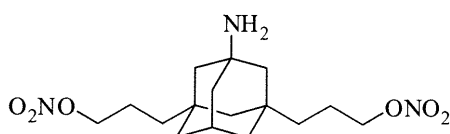
NM-008



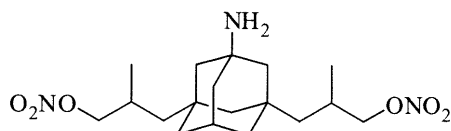
NM-009



NM-010



NM-011



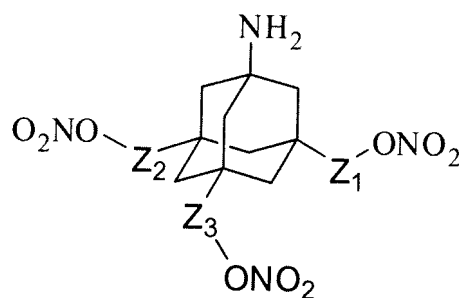
NM-012

10

【0014】

好ましくは、R1、R2とR3は硝酸エステル基、即ち一般式(IV)の構造がある一般式(I)の化合物。

【化5】



(IV)

20

式中：

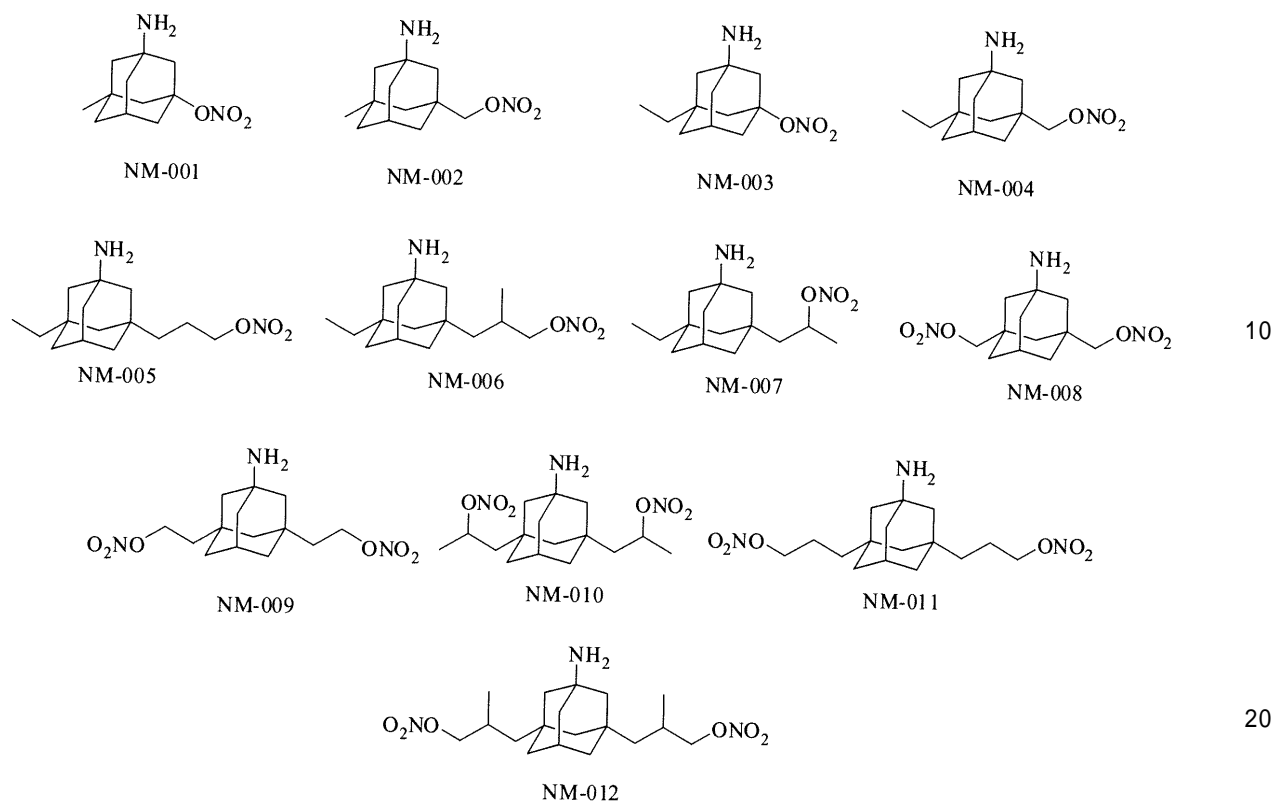
Z1、Z2とZ3は同一もしくは異なって、それぞれ前記硝酸エステル基を連続する直鎖或いは分枝のある炭素鎖で、式中Z1、Z2とZ3にはそれぞれ置換できるヘテロ原子、アルキル基、芳香族官能基或いはヘテロ芳香族官能基であり、且つZ1、Z2とZ3それぞれの炭素原子数は1-6、1-5、2-5或いは2-4である。

30

【0015】

一般式(I)のもっと好ましい具体的な化合物は以下の化合物を含むが、それらに限定されない。

【化6】



【0016】

本発明はさらに前記アマンタジン硝酸エステル化合物を調製する合成方法を提供する。臭素、アルキル基或いはアルキルカルボキシ基により置換もしくは非置換アマンタジンを原材料とし、Ritter反応を経てアミノ基を導入し、発煙硝酸と前記アマンタジンの炭化水素基エステル化反応を通じて、置換のある側鎖で硝酸エステルを生成する合成方法である。

【0017】

本発明に関する化合物は細胞、特に神経細胞に対して良い保護作用があり、細胞保護作用の薬物の調製に用いられる。前記薬物は患者に提供する有効治療量の前記一般式 (I) 構造を備える化合物或いは薬学的に許容される塩を含むことができる。

【0018】

本発明は複数の作用機構があり、NMDA受容体を阻害しNOを釈放して、細胞内のカルシウムの上昇を抑制して、活性酸素を掃除して細胞特に神経細胞に対して良い保護作用がある化合物を提供する。前記化合物は細胞保護作用のある薬物の調製に用いられ、細胞内カルシウムの上昇、活性酸素超過或いはNMDA受容体過度活性化による疾患の予防と治療に利用される。例えば、老人性痴呆症、パーキンソン病、脳卒中、ハンチントン病、筋萎縮性側索硬化症、重症筋無力症、緑内障等。前記疾患の予防と治療の方法は患者に本発明の化合物で調製した有効治療量の前記 (I) から (V) までの一般式のある化合物或いは薬学的に許容される塩或いは対応する薬物の複合物を含む薬物を服用させる。

【定義】

【0019】

以下の定義は本明細書で使われる術語の意味或いは範囲を説明して限定する。

【0021】

本文に使う「芳香族官能基」とは置換或いは非置換芳香族化合物、炭素環基とヘテロアリール基を意味する。アリール基は単環式或いは縮合多環式化合物である。アリール基は一つ或いは複数の置換基によって置換でき、置換基の非限定的な例はN(CH₃)₂、F、Cl、Br、I、OCH₃、CO₂CH₃、CN、アリール基とヘテロアリール基を含む。ヘテロアリール基は置換もしくは非置換環式或いは多環式単環式或いは多環式の原子団に関わり、環内には少な

くとも一つのヘテロ原子、例えば窒素、酸素及び硫黄を含む。例を挙げると、典型的なヘテロ原子団は一つ或は多数の窒素を含む。例えば、テトラゾール基、ピロール基、ピリジル基(例えば、4-ピリジル基、3-ピリジル基、2-ピリジル基等)、ピリダジン基、インドール基、キノリン基、(例えば、2-キノリン基、3-キノリン基等)、イミダゾール基、イソキノリン基、ピラゾール基、ペラジン基、ピリミジン基、ピリドン基或はピリダジン基；典型的な一つの酸素原子を含むヘテロ原子団は2-フラン基、3-フラン基或はベンゾフラン基を含む。典型的な硫黄ヘテロ原子団はチオフェン基、ベンゾチオフェン基を含む。典型的な混合ヘテロ原子団はフラザニル基、オキサゾール基、イソオキサゾール基、チアゾリル基とフェノチオキシニル基(phenothioxiny基)を含む。ヘテロ環原子団は一つ或は多数の置換基に置換される。これらの置換基はO-アルキル基、NH-アルキル基、N(アルキル基)₂、NHC(O)-アルキル基、F、Cl、Br、I、OH、OCF₃、CO₂-アルキル基、CN及びアリール基とマルチアリール基を含む。

10

【0022】

本文に使う術語「医学的に許容される」のは化合物例えば塩或は賦形剤には許容されない毒性が存在しないことを意味する。医学的に許可される塩は無機マイナスイオンを含み、例えば、塩化物イオン、臭素イオン、沃素イオン、硫酸イオン、亜硫酸イオン、硝酸イオン、亜硝酸イオン、リン酸イオン、リン酸水素イオンなど。有機マイナスイオンは酢酸イオン、プロピオン酸イオン、桂皮酸イオン、トルエンスルホン酸イオン、クエン酸イオン、乳酸イオン、グルコン酸イオン等を含む。医学的に許容される賦形剤は後文で説明がある。参考E. W. Martin, in Remington's Pharmaceutical Sciences Mack Publishing Company (1995), Philadelphia, PA, 19th ed.

20

【0023】

本発明に関する新化合物は前記構造式(I)から(VIII)までを含む。新化合物はアマンタジン構造の上で少なくともアミノ基、エステル基と硝酸エステル基の中の一つの置換基を含み、従って、これらの化合物は多重の作用機構がありモノアミン酸化酵素とアセチルコリンエステラーゼを抑制して、NOとH₂Sを釈放し、活性酸素を清掃して、細胞、特に神経細胞にはよい保護作用があり、細胞保護作用のある薬物の調整に用いられる。モノアミン酸化酵素とアセチルコリンエステラーゼ或は活性酸素に関する疾患の治療は一般的には神経変性及び活性酸素に関する疾患等を指す。これらの疾患はモノアミン酸化酵素に関する疾患を含むが、それらに限らない、例えば、パーキンソン病、アルツハイマー病、痴呆症、高血圧、下痢、鬱病と喘息。アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン病、筋萎縮性側索硬化症、重症筋無力症、緑内障、老年痴呆症、甲状腺機能亢進症、高血圧、気管支喘息、IV型高リポタンパク血症、腎機能障害等、アセチルコリンエステラーゼに関する疾患も含まれる。そして、NO或は酸化ストレス障害或は活性酸素に関する疾患も含む。例えば、脳卒中、脳損傷、癲癇、パーキンソン病、ハンチントン病、筋萎縮性側索硬化症、アルツハイマー病、酸欠虚血性脳損傷、脳溢血、痴呆症、虚血性心疾患、血栓、粥状動脈硬化症、高コレステロール血症、肺気腫、白内障、糖尿病、急性膵炎、アルコールで引かれる肝臓疾患、腎臓障害と癌。心臓血管疾患、炎症、粥状動脈硬化症、糖尿病、アルツハイマー病、パーキンソン病、肥満症、癌、脳卒中、外傷性脳損傷等、H₂Sに関する疾患の予防と治療にも用いられる。そして、神経変性疾患の予防と治療に利用できる。例えば、脳虚血、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、多発性硬化症、原発性側索硬化、尺骨神経管症候群。

30

40

【0024】

本発明はエステル基(置換もしくは非置換ウレタン基)、アミノ基、硝酸エステル基及びその誘導体に関し、薬学的に許容される塩或は薬物複合物の形で患者に投薬する。ある複合物は適当なキャリア或は賦形剤と混合し薬物組成物を形成して有効な治療量になることを保証し、ここでの有効な治療量はこの種類の化合物及びその誘導体が治療効果を果たすための必要の用量を指す。

【0025】

この多重作用機構の化合物及びその誘導体は固体剤型、半固体剤型、液体製剤と煙霧剤

50

を含む多種の剤型 (Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company (1995), Philadelphia, PA, 19th ed) に調製することができる。これらの剤型は具体的に錠剤、丸剤、砂糖錠剤、顆粒剤、ゲル剤、膏剤、液剤、栓剤、注射剤、吸入剤及び霧剤を含む。これらの剤型は体の一部或は全体の投薬に用いられると同時に、速放或は徐放持続投薬にも用いられる。この種類の薬物の投薬方法は多いので、以上の方式の他に、経口、経頬、経直腸投、経腹膜投与、腹膜内投与、経皮投与、皮下投与と気管内投与などを含む。

【0026】

この多重作用機構化合物及びその誘導体は注射と投薬の時、水溶性或は脂溶性の溶剤によって、液剤、懸濁液と乳剤に調製する。脂溶性溶剤は具体的に植物油或は類似オイル、合成脂肪酸グリセリド、高級脂肪酸エステル及びプロピレングリコールエステル (proylene glycol)。この種類の化合物はもっと容易にHank's溶液、Ringer's溶液或は生理食塩水に溶解する。

10

【0027】

この多重作用機構化合物及びその誘導体は経口投薬の際、常用の技術により医学的に許容される賦形剤と化合物に調製することができる。これらの賦形剤は多くの形で患者に投与でき、例えば、錠剤、丸剤、懸濁剤、ゲル剤等。内服剤は多種の調製方法があり、例えば、まず化合物と固体賦形剤をよく混ぜて、混合物を十分に研磨した後適当な補助材料を加えて粒に加工する。内服剤型の補助材料は糖類例えば乳糖、蔗糖、マンニトール或はソルビトールを含む。繊維類はコーンスターチ、コムギ澱粉、ジャガイモ澱粉、ゼラチン、トラガカントゴム、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、(hydroxypropyl methyl-cellulose)、カルボキシメチルセルロースナトリウム、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリビニルポリピロリドンを含む。

20

【0028】

本発明に関わる多重作用機構を備える化合物及びその誘導体は一つの加圧器と一つの噴霧器或は乾燥粉末吸入器による実現する霧剤にも調製できる。噴霧器に使う適当な噴射剤は、ジクロロジフルオロメタン、フルオロトリクロロメタン、ジクロロテトラフルオロエタン、二酸化炭素とジメチルエーテルを含み、噴霧剤の用量は噴霧器のバルブにより調節する。

【0029】

本発明に関する各剤型は該当多重作用機構の化合物及びその誘導体の有効用量に関わる。この種類の化合物の有効治療用量は治療を受ける患者により決められる。適当な用量を決定する時には患者の体重、病状、服薬方式及び医師の主観的判断等の要素が考えられる。該当多重作用機構の化合物及びその誘導体の有効治療用量は能力と豊富な経験のある医師によって決めなければならない。

30

【0030】

該当多重作用機構の化合物及びその誘導体の有効治療用量は患者の状況によって変化があるにもかかわらず、適当な用量範囲は10 mg-10 gである。

【0031】

本発明は現在の技術と比べると、以下の優位点がある。本発明は新たな構造の物質を提供すると同時に多重作用機構を有し、NMDAの受容体を抑制し、カルシウムイオンの流入を阻害し、活性酸素を清掃して、且つ細胞特に神経細胞にはよい保護作用があり、老年痴呆症、パーキンソン病、脳卒中等神経変性疾患及び心臓病、糖尿病等活性酸素に関する疾患細胞保護作用の薬物の調製に用いられる物質を提供する。

40

【図面の簡単な説明】

【0032】

【図1】図1は化合物NM-002の合成を指す。

【図2】図2は化合物NM-002の合成を示す。

【図3】図3は化合物NM-005の合成を示す。

【図4】図4は化合物NM-008の合成を示す。

50

【図5】図5は化合物NM-009の合成を示す。

【図6】図6は化合物NM-011の合成を示す。

【図7】図7は化合物NM-012の合成を示す。

【図8】図8は化合物NM-008の永久性脳虚血ラットモデル脳梗塞に対する保護作用を示す。図における*は対照組みと比べて顕著な差異があることを示す。

【発明を実施するための形態】

【0033】

実施例1、化合物NM-002aの合成

化合物AD-003e 1.48 g (5 mmol)を30 mL乾燥したジクロロメタンに溶解し、氷水浴で冷却して、3 mLの無水酢酸と発煙硝酸の混合液(無水酢酸と発煙硝酸の体積比は3:2)を加え、氷水浴を維持して10-15分間反応させる。そして、反応液を30 mL 1 Nの炭酸水素ナトリウム溶液に注入し、ジクロロメタンを分離した後、水層をジクロロメタン(20 mL×3)で抽出する。ジクロロメタンを合併して30 mLの水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥して濾過し、ジクロロメタンを減圧蒸留した後無色の粗油状物を取得する。シリカゲルカラムクロマトグラフィーで(石油エーテル: ジクロロメタン=10:1)無色の油状物NM-002a 1.07 g (62.9%)を取得する。

【0034】

実施例2、化合物NM-002の合成

化合物NM-002a 680 mg (2 mmol)の中に塩化水素飽和のエーテル溶液5 mLを加え、室温で反応させ、TCL観測する。反応終了の際、白い固体が析出される。それを濾過して無水エーテルで洗浄して、純粋なNM-002 390 mg (70.7%)が得られる。¹H-NMR (DMSO-d₆, ppm): 0.88 (s, 3 H), 1.19-1.29 (m, 2 H), 1.30-1.38 (m, 2 H), 1.38-1.52 (m, 4 H), 1.54-1.64 (m, 2 H), 1.66-1.73 (m, 2 H), 2.18-2.24 (m, 1 H), 4.29 (s, 2 H), 8.11 (s, 3 H)。

【0035】

実施例3、化合物NM-004aの合成

50 mLの丸底フラスコを氷水浴で冷却した後、丸底フラスコに20 mLの濃硫酸、2 mLのノルマルヘキサンと化合物NM-003a 970 mg (4 mmol)を注ぎ入れる。氷水浴を維持して、徐々にギ酸(1.8 mL)を滴加した後、氷水浴反応を3時間続ける。そして、反応液を100 mLの氷水に注入し、固体を析出する。静置して吸引ろ過した後浅黄色固体を得る。固体が乾燥した後、酢酸エチルに溶解し、水酸化ナトリウム水溶液のpHを9-10までにアルカリ化して水層を分離する。有機層を水酸化ナトリウム水溶液で抽出して(30 mL×3)、水溶液を合併して、希塩酸溶液をpHが3程に酸化する。吸引ろ過、乾燥した後、純粋な化合物NM-004a 640 mg (77%)を得る。ESI-MS: m/z 207 ([M-H]⁻)。1H-NMR (DMSO-d₆, ppm): 0.76 (t, 3 H, J = 7.5 Hz), 1.11 (q, 2 H, J = 7.5 Hz), 1.31-1.44 (m, 4 H), 1.47 (s, 2 H), 1.51-1.64 (m, 2 H), 1.66-1.81 (m, 4 H), 2.01 (m, 2 H), 11.99 (s, 1 H)。

【0036】

実施例4、化合物NM-004bの合成

50 mLの丸底フラスコに化合物NM-004a 624 mg (3 mmol)を入れ、氷水浴で冷却する。濃硝酸0.55 mLを加え、平均に攪拌する。混合液に3.5 mLの濃硫酸を滴加して、氷水浴反応一時間後、アセトニトリル2.5 mL (4.8 mmol)を滴加し、氷水浴反応を1時間続けた反応液を20 mLの氷水に注ぎ入れ、30分激しく攪拌して一夜を静置する。そして、白い固体を析出し、吸引ろ過して、適当な用量の水で洗浄した後火干しする。化合物NM-004b (580 g, 73%)を得て、純化する必要がなく、直接的に次の反応に投入することができる。ESI-MS: m/z 266 ([M+H]⁺)。1H-NMR (DMSO-d₆, ppm): 0.74 (t, 3 H, J = 7.5 Hz), 1.15 (q, 2 H, J = 7.5 Hz), 1.26-1.35 (m, 2 H), 1.36-1.47 (m, 2 H), 1.52-1.70 (m, 4 H), 1.72-1.86 (m, 5 H), 1.88-1.98 (m, 2 H), 2.13 (m, 1 H), 7.43 (s, 1 H)。

【0037】

実施例5、化合物NM-004cの合成

化合物NM-004b 878 mg (3.3 mmol)を取って10mLの乾燥テトラヒドロフランに溶解し、

氷水浴で冷却し、順次に0.5 mLのトリエチルアミンと0.5 mLのエチルクロロホルメートを加え、30分の氷水浴を経て、氷浴を除去し、室温で4時間反応した後濾過し、適量のテトラヒドロフランでろ過ケーキを洗浄してろ液を収集する。ろ液に1.5 gの水素化ほう素ナトリウムを加え、滴下漏斗でゆっくり1時間1 mLの水を滴加した後1時間反応を続ける。TLC観測し、反応した後、反応系に30 mLの水を加え、回転乾燥テトラヒドロフランを減圧する。水層は酢酸エチルで(20 mL×4)抽出して酢酸エチル、25 mL 0.5 N塩酸、飽和塩化ナトリウム溶液と水を合併して洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥する。溶剤を減圧して蒸発乾燥した後粗油状物を得る。シリカゲルカラムクロマトグラフィーで(石油エーテル:酢酸エチル=1:1)最後に、白い固体NM-004c 348 mg (42%)を収集する。ESI-MS: m/z 252.2 ([M+H]⁺)。1H-NMR (DMSO-d₆, ppm): 0.76 (t, 3 H, J = 7.5 Hz), 1.03-1.20 (m, 4 H), 1.28 (m, 4 H), 1.58 (m, 4 H), 1.75 (m, 5 H), 2.09 (s, 1 H), 3.02 (d, 2 H, J = 5.5 Hz), 4.38 (t, 1 H, J = 5.5 Hz), 7.33 (s, 1 H)。

【0038】

実施例6、化合物NM-004dの合成

250 mL 丸底フラスコに化合物NM-004c 1.26 g (5 mmol)、3 gの固体水酸化ナトリウムと20 mLのジエチレングリコールを入れ、170 °Cで15時間逆流する。室温に冷却したら、反応液を40 g砕氷に入れて、よく攪拌した後、混合液を酢酸エチル(20 mL×4)で抽出する。酢酸エチルを合併して、30 mLの水と30 mLの飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥する。溶剤を乾燥した後浅黄色粗油状物を得る。粗生成物を50 mLの乾燥した酢酸エチルに溶解して攪拌の上で乾燥のHClを入れて、大量の白い固体が析出する。それを吸引ろ過して、固体を適当な乾燥酢酸エチルで洗浄して乾燥し白い固体NM-004d 850 mg (69.4%)を得る。ESI-MS: m/z 210.3 ([M + H]⁺)。1H-NMR (DMSO-d₆, ppm): 0.74 (t, 3 H, J = 7.6 Hz), 1.15 (q, 2 H, J = 7.6 Hz), 1.26-1.35 (m, 2 H), 1.36-1.47 (m, 2 H), 1.53-1.68 (m, 4 H), 1.74-1.85 (m, 3 H), 1.88-1.96 (m, 2 H), 2.13 (m, 1 H), 7.43 (s, 3 H)。

【0039】

実施例7、化合物NM-004eの合成

化合物NM-004d 2.45 g, (10 mmol)を20 mLの水に溶解させ、水酸化ナトリウム溶液をpHが10前後にアルカリ化して、酢酸エチル(30 mL×4)で抽出する。酢酸エチルを合併して、30 mLの水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥する。減圧して溶剤を蒸発した後無色の油状の遊離アミン1.57 g(7.5 mmol)を得る。純化しないままに直接50 mLの乾燥したテトラヒドロフランに溶解し、順次に1.56 g (15.6 mmol)のトリエチルアミン、2.55 g (11.7 mmol)のBoc無水化合物とDMAP 10 mgを入れて、室温で5時間反応させ、TLCで観測する。反応した後、反応液に30 mLの飽和アンモニウムクロライド溶液を焼入れする。溶剤を減圧して乾燥した後(50 mL×4)の酢酸エチルで抽出する。酢酸エチルを合併して、30 mL 0.1 Nの塩酸と30 mLの飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥する。溶剤を減圧して蒸発乾燥した後油状の粗生成物を得る。シリカゲルカラムクロマトグラフィーで(石油エーテル:酢酸エチル=1:1)最後に、白い固体NM-004e 1.58 g (68%)を収集する。ESI-MS: m/z 310.3 ([M + H]⁺)。1H-NMR (DMSO-d₆, ppm): 0.75 (t, 3 H, J = 7.5 Hz), 1.03-1.19 (m, 4 H), 1.24 (m, 4 H), 1.36 (s, 9 H), 1.44 -1.58 (m, 4 H), 1.52-1.73 (m, 2 H), 2.08 (s, 1 H), 3.02 (d, 2 H, J = 5.5 Hz), 4.38 (t, 1 H, J = 5.5 Hz), 6.36 (s, 1 H)。

【0040】

実施例8、化合物NM-004fの合成

化合物NM-004e 620 mg (2 mmol)を10 mLの乾燥除水したジクロロメタンに溶解させ、氷水浴で冷却して、無水酢酸と発煙硝酸の混合液に(無水酢酸と発煙硝酸の体積比は3:2)入れる。氷水浴反応を10-15分間させ、反応液を10 mL 1 Nの炭酸水素ナトリウム溶液に入れ、ジクロロメタンを分離した後、水層をジクロロメタン(10 mL ×3)で抽出してジクロロメタンを合併する。10mLの水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥して濾過し、ジクロロメタンを減圧して蒸留した後、無色の油状粗生成物を得る。シリカゲルカラムクロマト

グラフィーで（石油エーテル：ジクロロメタン=10:1）最後に、無色の油状物NM-004f 505 mg (73.4%)を収集する。ESI-MS: m/z 377.2 ($[M + Na]^+$)。 1H -NMR (DMSO- d_6 , ppm): 0.76 (t, 3 H, $J = 7.5$ Hz), 1.08-1.23 (m, 4 H), 1.26-1.49 (m, 14 H), 1.56-1.82 (m, 5 H), 2.12 (m, 1 H), 4.23 (s, 2 H), 6.50 (s, 1 H)。

【 0 0 4 1 】

実施例 9、化合物NM-004の合成

化合物NM-004f 710 mg (2 mmol)に5 mLの塩化水素飽和のエーテル溶液を入れ、室温で反応させる。反応終了の際、白い固体が析出される。濾過して、無水エーテルで白い固体を洗浄して、純粋のNM-004が得られる。乾燥した後、NM-004 380 mg (65.5%)を得る。 1H -NMR (DMSO- d_6 , ppm): 0.78 (t, 3 H, $J = 7.5$ Hz), 1.15-1.28 (m, 4 H), 1.30-1.39 (m, 2H), 1.40-1.55 (m, 4 H), 1.57-1.67 (m, 2 H), 1.71 (s, 2 H), 2.23 (m, 1 H), 4.30 (s, 2 H), 8.21 (s, 3 H)。

【 0 0 4 2 】

実施例10、化合物NM-005aの合成

化合物NM-003a 3.66 g (15.0 mmol)を45 mLの乾燥トルエンに溶解させ、順次に0.122 g (0.74 mol)のAIBN、4.95 g (16.7 mmol)の n -Bu₃SnH、3.10 g (31.0 mmol)のアクリル酸エチルを入れ、窒素ガス保護条件で110 °Cで3時間逆流させ、TLC観測する。反応が完全に終わった後、冷却させ、反応液を105 mL 0.2 Mのアモニア水に入れ、一時間攪拌したら、酢酸エチル(100 mL × 4)で抽出し、有機相を合併し無水硫酸ナトリウムで乾燥する。濾過、減圧して溶剤を除去し、無色の透明な液体を得る。シリカゲルカラムクロマトグラフィーで（石油エーテル：酢酸エチル=6:1）最後に、無色の透明な液体NM-005a (2.50 g, 62.8%)を得る。 1H -NMR (DMSO- d_6 , ppm): 0.72 (t, 3 H, $J = 7.5$ Hz), 1.10 (m, 4 H), 1.17 (t, 3 H, $J = 7.8$ Hz), 1.32 (m, 10 H), 1.53 (s, 2 H), 1.97 (s, 2 H), 2.21 (t, 2 H, $J = 8.1$ Hz), 4.02 (q, 1 H, $J = 7.2$ Hz)。

【 0 0 4 3 】

実施例11、化合物NM-005bの合成

化合物NM-005a 2.50 g (9.5 mmol)の中に60 mLのメタノールと5 mLの水を入れ、攪拌して溶解した後3.2 g (57 mmol)の水酸化カリウムを入れ、室温で12時間反応し、TLC観測する。反応が完全に終わった後、減圧して溶剤を除去し、30 mLの水と20 mLの酢酸エチルを入れて抽出し、有機異物を除去する。水層を濃塩酸でpHが1-2までに調節すると大量の白い固体が析出され、減圧吸引ろ過し、ろ過ケーキを水で洗浄して、乾燥した後白い固体NM-005b 1.60 g (71.6%)を得る。ESI-MS: m/z 237.1 ($[M+H]^+$)。 1H -NMR (DMSO- d_6 , ppm): 0.75 (t, 3 H, $J = 7.5$ Hz), 1.10 (m, 4 H), 1.32 (m, 10 H), 1.54 (s, 2 H), 1.97 (s, 2 H), 2.14 (t, 2 H, $J = 8.1$ Hz), 11.98 (s, 1 H)。

【 0 0 4 4 】

実施例12、化合物NM-005cの合成

化合物NM-005b 1.6 g (6.8 mmol)を50 mLの丸底フラスコに氷浴で冷却し、1.1 mLの濃硝酸を入れ、よく攪拌する。混合物に徐々に6.8 mLの濃硝酸を滴加した後、一時間氷浴反応する。ゆっくりアセトニトリルを滴加し、一時間氷浴反応を続ける。反応液を30 mLの氷水に入れ、激しく30分攪拌して、酢酸エチル(50 mL × 5)で抽出して、有機相を合併して、無水硫酸ナトリウムで乾燥する。濾過、減圧を経て溶剤を除去して、無色の粘りのきつい液体を得る。シリカゲルカラムクロマトグラフ分離して（溶出剤は酢酸エチル）最後に、無色の透明な粘りのきつい半固体NM-005c 1.60 g (80.6%)が得られる。 1H -NMR (DMSO- d_6 , ppm): 0.75 (t, 3 H, $J = 7.5$ Hz), 1.11 (m, 4 H), 1.28 (m, 6 H), 1.54 (m, 4 H), 1.73 (m, 5 H), 2.08 (s, 1 H), 2.16 (m, 2 H), 3.16 (s, 1 H), 1.77 (m, 1 H), 4.38 (m, 2 H), 4.40 (s, 1 H)。

【 0 0 4 5 】

実施例13、化合物NM-005dの合成

化合物NM-005c 2.8 g (9.5 mmol)を10 mLの乾燥テトラヒドロフランに溶解させ、氷水浴で冷却し、順次に1.5 mLのトリエチルアミンと1.5 mL (15.8 mmol)のクロロ蟻酸エチルを

入れ、30分氷水浴の後、氷浴を撤去し、室温で4時間続けて反応した後濾過し、テトラヒドロフランでろ過ケーキを洗浄してろ液を収集して、式中に2.7 g(0.07 mol)の水素化ほう素ナトリウムを入れ、ゆっくり1.8 mLの水を滴加して、ろ液が滴加した後室温で続けて2時間反応する。そして、反応系に50 mLの水を加え、減圧してテトラヒドロフランを除き、酢酸エチル(50 mL×5)で水層を抽出して、有機相を合併して、飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥して、濾過、減圧して溶剤を除去した後粗油状物を得る。シリカゲルカラムクロマトグラフィーで(メタノール:酢酸エチル=1:6)無色透明な粘りのきつい半固体NM-005d 1.7 g (63.75%)を得る。ESI-MS: m/z 280.1 ($[M+H]^+$)。 1H -NMR (DMSO- d_6 , ppm): 0.75 (t, 3 H, $J = 7.5$ Hz), 1.11 (m, 4H), 1.36 (m, 6 H), 1.54 (m, 4 H), 1.73(m, 5 H), 2.08 (s, 1 H), 2.18 (m, 2 H), 3.57 (m, 2 H)。

10

【 0 0 4 6 】

実施例14、化合物NM-005eの合成

100 mLの丸底フラスコの中に順次に化合物NM-005d 1.7 g (6.1 mmol)、5.5 g (0.14 mol)の水酸化ナトリウム、35 mLのジエチレングリコールを入れる。混合液を175℃で16 h 逆流反応させた後、室温で冷却し、反応液を50 g砕氷に入れてよく攪拌した後、酢酸エチルとメチルtert-ブチルエーテルの混合液で溶剤を抽出する(V酢酸エチル:Vメチルtert-ブチルエーテル=4:1, 50 mL×6)。有機相を合併して、飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥して、濾過、減圧して溶剤を除去した1.1 g茶色の液体を得る。純粋化する必要がなく、直接再び乾燥したジクロロメタン(50 mL)を入れ、順次に2.5 mLのトリエチルアミンとBoc無水化合物1.1 g (5 mmol)を入れて室温下で5時間攪拌してTLCで反応を観測する。反応が終わった後、飽和塩化ナトリウム溶液で何回も洗浄し有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過、減圧して溶剤を除く後、茶色の油状物を得る。シリカゲルカラムクロマトグラフィーで(石油エーテル:酢酸エチル=1:5)無色透明な液体NM-005e 0.48 g (23.38%)を得る。 1H -NMR (CDCl₃-d, ppm): 0.80 (t, 3 H, $J = 7.5$ Hz), 1.14 (m, 2 H), 1.20 (m, 4 H), 1.33 (m, 6 H), 1.43 (s, 9 H), 1.51 (m, 2 H), 1.61(m, 2 H), 1.72 (m, 1 H), 1.78(m, 2 H), 2.17(m, 1 H), 3.61 (m, 2 H, $J = 6.3$ Hz), 4.43 (s, 1 H)。

20

【 0 0 4 7 】

実施例15、化合物NM-005fの合成

化合物NM-005e 380 mg (1.1 mmol)を取って8 mLの乾燥したジクロロメタンに溶解させ、氷浴で冷却する。1.2 mLの無水酢酸と発煙硝酸の混合液(V無水酢酸:V発煙硝酸=3:2,)を入れて、10-15分間反応して、TLCで観測する。全部反応した後、反応液を40 mL 1 Nの炭酸水素ナトリウム溶液に注ぎ入れジクロロメタンで続けて抽出し(20 mL×3)、ジクロロメタンを合併して、飽和塩化ナトリウムで洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥する。濾過して減圧して溶剤を除去すると、無色の油状物を得る。シリカゲルカラムクロマトグラフィーで(石油エーテル:酢酸エチル=20:1)無色の油状物 NM-005f 230 mg (53.41%)を得る。 1H -NMR (CDCl₃-d, ppm): 0.76 (t, 3 H, $J = 7.5$ Hz), 1.10 (m, 2 H), 1.23 (m, 6 H), 1.33 (m, 2 H), 1.40 (s, 9 H), 1.51 (m, 2 H), 1.68(m, 4 H), 1.68(m, 4 H), 1.77 (m, 1 H), 4.38 (m, 2 H), 4.40 (s, 1 H)。

30

【 0 0 4 8 】

実施例16、化合物NM-005の合成

化合物NM-005f 110 mg (0.29 mmol) を25mLの丸底フラスコ中に入れ、10 mLの塩化水素が飽和するエーテル溶液を加え、室温下で30-45分間反応して、TLCで観測する。反応した後、減圧して、溶剤を除去し、無色の油状物を得る。そして、20 mLの無水エーテルを入れ減圧して、溶剤を除去し、固体が析出するまでに何度も繰り返す。吸引ろしてろ過ケーキを無水エーテルで洗浄して、乾燥した後白い固体NM-005 (32 mg, 39.4%)を得る。ESI-MS: m/z 283.1($[M + H]^+$)。 1H -NMR (DMSO- d_6 , ppm): 0.77 (t, 3 H, $J = 7.5$ Hz), 1.18 (m, 6 H), 1.30 (m, 4 H), 1.46 (m, 4 H), 1.60 (m, 2 H), 1.67 (m, 2 H), 2.18(m, 1H), 4.49 (t, 2 H, $J = 6.6$ Hz), 8.18 (s, 3 H)。

40

【 0 0 4 9 】

50

実施例17、化合物NM-008aの合成

原材料1,3- アマンタジンジオール8.4 g (50 mmol) を250 mLの凝縮装置の付着された二口丸底フラスコに入れ、氷水浴で冷却させる。56 mLの濃硫酸を入れてよく撹拌した後、5 mLの無水ギ酸をゆっくり滴加した後、氷水浴反応を2時間続けてから、室温下で10時間反応する。そして、浅黄色粘りのきつい透明な反応液をゆっくりと200 gの氷水に注ぎ入れる。この際大量の白い固体が析出される。吸引ろ過してろ過ケーキを水で洗浄した後、乾燥させると化合物NM-008a 8.9 g (79.5%)が得られる。ESI-MS: m/z 223.2 ($[M-H]^-$)。 1H -NMR (DMSO- d_6 , ppm): 1.56-1.88 (m, 12 H), 2.06 (s, 2 H), 12.12 (s, 2 H)。

【 0 0 5 0 】

実施例18、化合物NM-008bの合成

化合物NM-008a 2.24 g (10 mmol) を100 mLの乾燥したテトラヒドロフランに溶解し、氷水浴で冷却させる。順次に混合液に3.0 mLのトリエチルアミンと3.0 mLのクロロ蟻酸エチルを入れ、氷水浴30分した後、氷浴を除去し、室温で4時間反応させる。濾過して、適量なテトラヒドロフランで濾過ケーキを洗浄し、ろ過液を収集する。ろ過液に6 gの水素化ほう素ナトリウムを入れ、滴下漏斗で1時間内にゆっくり3 mLの水を滴加した後、反応を1時間続ける。TLCで観測し、反応が終わった後、反応系に50 mLの水を注ぎ、テトラヒドロフランを減圧して乾燥する。水層を酢酸エチルで抽出し(40 mL \times 4)、酢酸エチル層を合併し、50 mL 0.5 Nの塩酸、飽和塩化ナトリウム溶液と水それぞれで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させる。溶剤を減圧乾燥した後白い固体粗生成物を得られる。白い固体を酢酸エチルで洗浄し、最後に白い固体NM-008b 1.08 g (55%)が得られる。ESI-MS: m/z 274.2 ($[M+2K]^{2+}$)。 1H -NMR (DMSO- d_6 , ppm): 1.14 (s, 2 H), 1.26-1.47 (m, 8 H), 1.54 (s, 2 H), 1.99 (m, 2 H), 2.99 (d, 4 H, $J = 5.5$ Hz), 4.30 (t, 1 H, $J = 5.5$ Hz)。

【 0 0 5 1 】

実施例19、化合物NM-008cの合成

化合物NM-008bの白い固体784 mg (4 mmol) を取って25 mLの丸底フラスコに入れ、5 mLの無水酢酸を入れて、よく撹拌する。懸濁液に2-3滴の(触媒量)過塩素酸を入れ、室温下で3時間反応させる。反応液を20 gの氷水に注ぎ入れ、酢酸エチルで抽出し(20 mL \times 3) 酢酸エチルを合併して、30 mL 1 Nの炭酸水素ナトリウムと30 mLの水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させる。減圧して溶剤を蒸発した後、無色の油状粗生成物を得られる。シリカゲルカラムクロマトグラフィーで(石油エーテル: 酢酸エチル=10:1)無色の油状NM-008c 1.0 g (90%)を得る。ESI-MS: m/z 298.3 ($[M+H_2O]^+$)。 1H -NMR (DMSO- d_6 , ppm): 1.284 (s, 2 H), 1.36-1.52 (m, 8 H), 1.59 (s, 2 H), 2.02 (s, 8 H), 3.66 (s, 4 H)。

【 0 0 5 2 】

実施例20、化合物NM-008dの合成

化合物NM-008c 840 mg (3 mmol) を取って25 mLの丸底フラスコに入れ氷浴で冷却させる。0.55 mLの濃硝酸を入れてよく撹拌する。混合液にゆっくりと3.5 mLの濃硫酸を滴加した後、1時間氷浴反応させる。ゆっくりアセトニトリル(2.5 mL, 4.8 mmol)を滴加し、1時間氷浴反応を続ける。そして、反応液を20 mLの氷水に注ぎ入れ、水層を酢酸エチル(20 mL \times 4)で抽出して、酢酸エチルを合併して、30 mL 1 Nの炭酸水素ナトリウムと30 mLの水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させる。減圧して溶剤を蒸発した後、無色の油状粗生成物を得られる。シリカゲルカラムクロマトグラフィーで(石油エーテル: 酢酸エチル=10:1)無色の油状NM-008c 1.0 g (90%)を得る。ESI-MS: m/z 360.3 ($[M+Na]^+$)。 1H -NMR (DMSO- d_6 , ppm): 1.22-1.43 (m, 6 H), 1.67 (s, 4 H), 1.74 (s, 3 H), 1.81 (s, 2 H), 2.02 (s, 6 H), 2.15 (m, 1 H), 3.70 (s, 4 H)。

【 0 0 5 3 】

実施例21、化合物NM-008eの合成

化合物NM-008d 670 mg (2 mmol) を取って25 mLの丸底フラスコに入れ、18% HCl 10 mLを加え、48時間逆流反応させる。減圧して、水を蒸発して乾燥した後、白い固体を得られ、それを酢酸エチルで洗浄したあと、NM-008e 296 mg (60%)が得られる。ESI-MS: m/z 21.3 ($[M+H]^+$)。

10

20

30

40

50

【 0 0 5 4 】

実施例22、化合物NM-008fの合成

化合物NM-008e 500 mg (2 mmol) を取って25 mLの丸底フラスコに入れ、5 mLのDMFを入れ、順次に式中にトリエチルアミン(800 mg, 8 mmol)、Boc無水化合物(650 mg, 3 mmol)とD MAP(2 mg)を入れ、室温下で5時間攪拌してTLCで反応を観測し、反応が終わった後、反応液に20 mLの飽和塩化ナトリウム溶液を入れて焼入れ反応する。減圧して溶剤を蒸発した後、水層を酢酸エチル(10 mL × 4)で抽出して、酢酸エチルを合併して、10 mL 1 Nの塩酸と10 mLの飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し減圧して溶剤を蒸発した後、無色の油状粗生成物を得る。シリカゲルカラムクロマトグラフィーで(石油エーテル: 酢酸エチル=1:1)無色の油状NM-008f 404 mg (65%)を得る。ESI-MS: m/z 312.3 ([M + H]⁺)。 ¹H-NMR (DMSO-d₆, ppm): 1.07 (m, 2 H), 1.20-1.29 (m, 4 H), 1.39 (s, 9 H), 1.43 -1.59 (m, 4 H), 1.62-1.72 (m, 2 H), 2.08 (m, 1 H), 3.02 (d, 4 H, J = 5.5 Hz), 4.38 (t, 2 H, J = 5.5 Hz), 6.39 (s, 1 H)。

10

【 0 0 5 5 】

実施例23、化合物NM-008gの合成

化合物NM-008f 624 mg (2 mmol) を10 mLの乾燥除水のジクロロメタンに溶解させ、氷水浴で冷却させる。2 mLの無水酢酸と発煙硝酸の混合液(無水酢酸:発煙硝酸体積比は3:2)を入れて氷水浴を維持して10-15分間反応を続ける。反応液を10 mL 1 Nの飽和塩化ナトリウム溶液を入れて焼入れ反応する。減圧して溶剤を蒸発した後、水層を酢酸エチル(10 mL × 4)で抽出して、酢酸エチルを合併して、10 mL 1 Nの塩酸と10 mLの炭酸水素ナトリウム溶液に注ぎ入れ、ジクロロメタンを分離した後、水層をジクロロメタン(10 mL × 3)で抽出し、ジクロロメタンを合併して、10 mLの水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し減圧してジクロロメタンを蒸発した後、無色の油状粗生成物を得る。シリカゲルカラムクロマトグラフィーで(石油エーテル: ジクロロメタン=10:1)無色の油状NM-008g 600 mg (75%)を得る。ESI-MS: m/z 419.3 ([M + H]⁺)。 ¹H-NMR (DMSO-d₆, ppm): 1.37 (s, 9 H), 1.40 (m, 6 H), 1.60 (m, 2 H), 1.72-1.82 (m, 4H), 2.17 (m, 1 H), 4.23 (s, 4 H), 6.66 (s, 1 H)。

20

【 0 0 5 6 】

実施例24、化合物NM-008の合成

化合物NM-008g 401 mg (1 mmol) に塩酸が5 mLの飽和したエーテル溶液を入れ室温下で反応し、TCL観測する。反応終了の際、白い固体が析出される。濾過して、無水エチルで白い固体を洗浄し、純粋なNM-008が得られる。乾燥した後、NM-008 380 mg (65.5%) が得られる。 ¹H-NMR (DMSO-d₆, ppm): 1.38-1.54 (m, 6 H), 1.60-1.77 (m, 6 H), 2.27 (m, 1 H), 4.32 (s, 4 H), 8.27 (s, 3 H)。

30

【 0 0 5 7 】

実施例25、化合物NM-009aの合成

化合物1,3-アマンタジンシュウ酸2.52 g (10 mmol) を100 mLの除水のテトラヒドロフランに入れ氷水浴で冷却する。懸濁液に順次にトリエチルアミン(3.0 mL)とクロロ蟻酸エチル(3.0 mL)を入れて、氷水浴30分間した後、氷浴を除去し、室温下で4時間反応する。そして、濾過して適量のテトラヒドロフランでろ過ケーキを洗浄し、ろ過液を収集する。収集したろ液に6 gの水素化ほう素ナトリウムを入れ、滴下漏斗でゆっくりと1時間内で3 mLの水を滴加する。滴加した後、室温で1時間反応を続ける。TLCで観測し、反応が終わった後、反応系に50 mLの水を入れ、減圧してテトラヒドロフランを乾燥する。水層を酢酸エチルで抽出し(40 mL × 4)、酢酸エチルを合併して、50 mL 0.5 N塩酸、飽和塩化ナトリウム溶液と水をそれぞれで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させる。溶剤を減圧して蒸発乾燥した後白い固体の粗生成物を得られる。白い固体を酢酸エチルで洗浄して、最後に白い固体NM-009a 1.43 g (63.8%) が得られる。ESI-MS: m/z 247.2 ([M+Na]⁺)。 ¹H-NMR (DMSO-d₆, ppm): 1.21-1.26 (m, 6 H), 1.33-1.45 (m, 4 H), 1.54 (m, 2 H), 1.93 (m, 2 H), 3.40-3.47 (m, 4 H), 4.20 (t, 2 H, J = 5.5 Hz)。

40

【 0 0 5 8 】

50

実施例26、化合物NM-009bの合成

1.12 g (5 mmol)の化合物NM-009a白い固体と、5 mLの無水酢酸を取って25 mLの丸底フラスコに入れ、よく撹拌する。懸濁液に2-3滴の(触媒量)過塩素酸を入れ、室温で3時間反応させる。反応液を20 g氷水に注ぎ入れ、酢酸エチルで抽出し(20 mL×3)酢酸エチルを合併して、30 mL 1 Nの炭酸水素ナトリウムと30 mLの水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させる。減圧して溶剤を蒸発した後、無色の油状粗生成物を得る。シリカゲルカラムクロマトグラフィーで(石油エーテル: 酢酸エチル=10:1)無色の油状NM-009b 1.43 g (92.9%)を得る。ESI-MS: m/z 309.3 ($[M+H_2O]^+$)。 1H -NMR (DMSO- d_6 , ppm): 1.25 (s, 2 H), 1.35-1.47 (m, 12 H), 1.55 (s, 2 H), 1.98 (s, 8 H), 4.04 (t, 4 H)。

【0059】

10

実施例27、化合物NM-009cの合成

25 mLの丸底フラスコに化合物NM-009b 616 mg (2 mmol)を入れ、氷水浴で冷却した後、濃硝酸0.4 mLを加え、よく撹拌する。混合物に2.5 mLの濃硫酸をゆっくり滴加して、氷水浴反応を1時間させる。アセトニトリル2 mL (4.8 mmol)をゆっくり滴加し、氷水浴反応を1時間続ける。反応液を20 mLの氷水に注ぎ入れ、水層を酢酸エチル(20 mL×4)で抽出する。酢酸エチルを合併して30 mL 1 Nの炭酸水素ナトリウムと30 mLの水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させる。減圧して溶剤を蒸発した後、無色の粗油状物を得る。シリカゲルカラムクロマトグラフィーで(石油エーテル: 酢酸エチル=1:3)無色の油状物NM-009c 423 mg (57.9%)を得る。ESI-MS: m/z 366.3 ($[M+H]^+$)。 1H -NMR (DMSO- d_6 , ppm): 1.22-1.43 (m, 6 H), 1.67 (s, 4 H), 1.74 (s, 3 H), 1.81 (s, 2 H), 2.02 (s, 6 H), 2.15 (m, 1 H), 3.70 (s, 4 H)。

【0060】

20

実施例28、化合物NM-009dの合成

100 mL 丸底フラスコに順次に化合物NM-009c 1 g (2.7 mmol)、1.5 gの固体水酸化ナトリウムと30 mLのジエチレングリコールを入れ、170 °Cで15時間反応させる。室温にまで冷却したら、反応液に20 mLの水を入れて、酢酸エチル(20 mL×3)で不純物を抽出した後、減圧して水を蒸発して、残した溶液に30 mLのテトラヒドロフラン、1.18 g (5.4 mmol)のBoc無水化合物、540 mg (5.4 mmol)のトリエチルアミンと10 mgのDMAPを入れて室温で5時間反応させる。TCL観測する。反応が完全に終わった後、反応液に20 mLの飽和塩化ナトリウム溶液を加え、酢酸エチルで抽出し(30 mL×4)、酢酸エチルを合併して、順次に30 mLの水と飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥する。溶剤を乾燥した後浅黄色油状の粗生成物を得る。シリカゲルカラムクロマトグラフィーで(石油エーテル: 酢酸エチル=2:1)、油状化合物NM-009d 700 mg (75.4%)を得る。ESI-MS: m/z 340.4 ($[M+H]^+$)。 1H -NMR (DMSO- d_6 , ppm): 1.22-1.43 (m, 6 H), 1.67 (s, 4 H), 1.74 (s, 3 H), 1.81 (s, 2 H), 2.02 (s, 6 H), 2.15 (m, 1 H), 3.70 (s, 4 H)。

【0061】

30

実施例29、化合物NM-009eの合成

化合物NM-009d 680 mg (2 mmol)を10 mLの乾燥除水のジクロロメタンに溶解させ、氷水浴で冷却する。2 mLの無水酢酸と発煙硝酸の混合液(無水酢酸:発煙硝酸体積比は3:2)を入れて、氷水浴を維持しながら10-15分間反応を続ける。反応液を10 mL 1 Nの炭酸水素ナトリウム溶液に入れてジクロロメタンを分離した後、水層をジクロロメタン(10 mL×3)で抽出して、ジクロロメタン液体を合併して、10 mLの水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し減圧しジクロロメタンを蒸発した後、無色の油状粗生成物を得る。シリカゲルカラムクロマトグラフィーで(石油エーテル: ジクロロメタン=10:1)無色の油状物NM-008g 620 mg (72.3%)を得る。ESI-MS: m/z 452.1 ($[M+Na]^+$)。 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6)

1.17-1.29 (q, J = 12 Hz, 2H), 1.36 (s, 13H), 1.49-1.53 (t, J = 6 Hz, 4H), 1.52-1.66 (dd, J = 33 Hz, 12 Hz, 4H), 1.68 (m, 2H), 2.09 (m, 1H, CH), 4.53-4.58 (t, J = 7.5 Hz, 4H, 2 × CH₂O), 6.46 (s, 1H, NH)。

【0062】

40

実施例30、化合物NM-009の合成

50

化合物NM-008g 401 mg (1 mmol)の中に塩化水素飽和のエーテル溶液5 mLを加え、室温で反応し、TCL観測する。反応終了の際、白い固体が析出される。白い固体を濾過して無水エーテルで洗浄すると、NM-008の純粋品380 mg (65.5%)が得られる。 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , ppm): 1.38-1.54 (m, 6 H), 1.60-1.77 (m, 6 H), 2.27 (m, 1 H), 4.32 (s, 4 H), 8.27 (s, 3 H)。

【 0 0 6 3 】

実施例31、化合物NM-011aの合成

3 g (10 mmol)の化合物1,3-ジブロモアダマンタンを30 mLのトルエンに溶解させ、順次に250 mg (1.5 mmol)のAIBN、7 g (24 mmol)の $n\text{-Bu}_3\text{SnH}$ 、3 g (30 mmol)のアクリル酸エチルを入れて窒素ガス保護と110 °Cで3時間逆流させる。室温にまで冷却させ、反応液を30 mL 0.2 Mのアモニア水に入れ、よく攪拌したら、有機相を分離し水層を酢酸エチル(20 mL \times 4)で抽出し、有機相を合併し30 mLの水と30 mLの飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥する。濾過、減圧して溶剤を除去し、無色油状粗生成物を得る。シリカゲルカラムクロマトグラフィーで(石油エーテル: 酢酸エチル=10:1)最後に、無色の油状液体NM-011a 2 g (46.6%)を得る。ESI-MS: m/z 337.4 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)。 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , ppm): 1.11 (s, 2 H), 1.15-1.19 (m, 6 H), 1.28-1.39 (m, 12 H), 1.53 (s, 2 H), 1.97 (s, 2 H), 2.19-2.24 (m, 2 H), 4.03 (q, 4 H, $J=7.1$ Hz)。

【 0 0 6 4 】

実施例32、化合物NM-011bの合成

50 mLの丸底フラスコに化合物NM-011a 2.2 g (6 mmol)を入れ、氷水浴で冷却した後、1.2 mLの濃硝酸を加え、よく攪拌する。混合物にゆっくりと8.5 mLの濃硫酸を滴加して、氷水浴反応1時間後、アセトニトリル5.6 mL (13.4 mmol)を滴加し、氷水浴反応を1時間続ける。反応液を20 mLの氷水に注ぎ入れ、水層を酢酸エチル(20 mL \times 4)で抽出し酢酸エチルを合併して30 mL 1 Nの炭酸水素ナトリウムと30 mLの水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥する。減圧して溶剤を蒸発した後、無色の油状粗生成物が得られる。シリカゲルカラムクロマトグラフィーで(石油エーテル: 酢酸エチル=1:3)無色の油状物NM-011b 2 g (57.9%)が得られる。ESI-MS: m/z 394.2 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)。 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , ppm): 1.22-1.43 (m, 6 H), 1.67 (s, 4 H), 1.74 (s, 3 H), 1.81 (s, 2 H), 2.02 (s, 6 H), 2.15 (m, 1 H), 3.70 (s, 4 H)。

【 0 0 6 5 】

実施例33、化合物NM-011cの合成

化合物NM-011b 1 g (2.5 mmol)を取って20 mLの乾燥テトラヒドロフランに溶解させ、450 mgの水素化ほう素ナトリウムを加える。そして1.33 gの三塩化アルミニウムを10 mLのテトラヒドロフランに溶解して、原材料にゆっくりと滴加し、滴加した後攪拌して一夜を置く。反応液を50 mLの氷水に注ぎ入れ、よく攪拌して酢酸エチルで(30 mL \times 4)抽出した溶液を合併して、30 mLの飽和塩化ナトリウムで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥する。溶剤を減圧して蒸発乾燥した後油状の粗生成物が得られる。シリカゲルカラムクロマトグラフィーで(酢酸エチル: メタノール=10:1)最後に、白い固体NM-011c 470 mg (60.8%)を収集する。ESI-MS: m/z 310.1 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)。 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , ppm): 1.05-1.09 (m, 6 H), 1.22-1.39 (m, 8 H), 1.51-1.60 (m, 4 H), 1.73 (s, 3 H), 1.76 (s, 2 H), 2.07 (m, 1 H), 3.30-3.36 (m, 4 H), 4.39 (t, 2 H, $J=5.2$ Hz), 7.36 (s, 1 H)。

【 0 0 6 6 】

実施例34、化合物NM-011dの合成

50 mL 丸底フラスコに順次に化合物NM-011c 440 mg (1.4 mmol)、750 mgの固体水酸化ナトリウムと、10 mLのジエチレングリコールを入れ、170 °Cで15時間反応させる。室温にまで冷却したら、反応液に20 mLの水を入れて、酢酸エチル(20 mL \times 4)で不純物を抽出した後、減圧して水を蒸発して、残した溶液に30 mLのテトラヒドロフラン、560 mg (2.8 mmol)のBoc無水化合物、280 mg (2.8 mmol)のトリエチルアミンと10 mgのDMAPを入れて室温下で5時間反応する。TCL観測する。反応した後反応液に20 mLの飽和塩化ナトリウム溶液を加え、酢酸エチルで抽出し(30 mL \times 4)、酢酸エチルを合併して、順次に30 mLの水と

飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥する。溶剤を乾燥した後浅黄色油状の粗生成物を得る。シリカゲルカラムクロマトグラフィーで(石油エーテル: 酢酸エチル=2:1)、油状化合物NM-011d 320 mg (55.9%)を得る。ESI-MS: m/z 340.4 ($[M+H]^+$)。 1H -NMR (DMSO- d_6 , ppm): 1.22-1.43 (m, 6 H), 1.67 (s, 4 H), 1.74 (s, 3 H), 1.81 (s, 2 H), 2.02 (s, 6 H), 2.15 (m, 1 H), 3.70 (s, 4 H)。

【 0 0 6 7 】

実施例35、化合物NM-011eの合成

化合物NM-011d 680 mg (2 mmol)を10 mLの乾燥除水のジクロロメタンに溶解させ、氷水浴で冷却させる。2 mLの無水酢酸と発煙硝酸の混合液(無水酢酸:発煙硝酸体積比は3:2)を入れる。氷水浴を維持して10-15分間反応を続ける。反応液を10 mL 1 Nの炭酸水素ナトリウム溶液に入れて、ジクロロメタンを分離した後、水層をジクロロメタン(10 mL \times 3)で抽出して、ジクロロメタン液体を合併して、10 mLの水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し減圧しジクロロメタンを蒸発した後、無色の油状粗生成物を得られる。シリカゲルカラムクロマトグラフィーで(石油エーテル: ジクロロメタン=10:1)無色の油状物NM-011e 620 mg (72.3%)を得る。ESI-MS: m/z 452.1 ($[M + Na]^+$)。 1H -NMR (DMSO- d_6 , ppm): 1.37 (s, 9 H), 1.40 (m, 6 H), 1.60 (m, 2 H), 1.72-1.82 (m, 4H), 2.17 (m, 1 H), 4.23 (s, 4 H), 6.66 (s, 1 H)。

【 0 0 6 8 】

実施例36、化合物NM-011の合成

化合物NM-011e 401 mg (1 mmol)の中に塩化水素飽和のエーテル溶液5 mLを加え、室温で反応させ、TCL観測する。反応した後白い固体が析出される。それを濾過して無水エーテルで洗浄して、NM-011の純粋品が得られる。それを乾燥した後、NM-011 380 mg (65.5%)を収集する。 1H -NMR (DMSO- d_6 , ppm): 1.38-1.54 (m, 6 H), 1.60-1.77 (m, 6 H), 2.27 (m, 1 H), 4.32 (s, 4 H), 8.27 (s, 3 H)。

【 0 0 6 9 】

実施例37、化合物NM-012aの合成

3 g (10 mmol)の化合物1,3-ジブロモアダマンタンを30 mLのトルエンに溶解させ、順次に250 mg (1.5 mmol)のAIBN、7 g (24 mmol)のトリブチルスズ、3 g (30 mmol)の2-メタクリル酸エチルを入れて窒素ガス保護下110 $^{\circ}C$ で3時間逆流させ、反応した後、室温下に冷却し、反応液を30 mL 0.2 Mのアモニア水に入れ、よく攪拌したら、有機相を分離し水層を酢酸エチル(20 mL \times 4)で抽出し、有機相を合併し30 mLの水と30 mLの飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させる。減圧して溶剤を蒸発した後、無色油状粗生成物を得られる。シリカゲルカラムクロマトグラフィーで(石油エーテル: 酢酸エチル=10:1)最後に、無色の油状液体NM-012a 1.6 g (43.1%)を得る。ESI-MS: m/z 337.4 ($[M+H]^+$)。 1H -NMR (DMSO- d_6 , ppm): 0.97 (s, 2 H), 1.02-1.08 (m, 8 H), 1.15-1.20 (m, 7 H), 1.22-1.40 (m, 7 H), 1.50 (s, 2 H), 1.57-1.65 (m, 2 H), 1.93 (s, 2 H), 2.39-2.47 (m, 2 H), 3.98-4.11 (m, 4 H)。

【 0 0 7 0 】

実施例38、化合物NM-012bの合成

50 mLの丸底フラスコに化合物NM-012a 2 g (5.5 mmol)を入れ、氷水浴で冷却した後、1.1 mLの濃硝酸を加え、よく攪拌する。混合物にゆっくりと7.7 mLの濃硫酸を滴加して、氷水浴反応1時間後、アセトニトリル4.9 mL (11.7 mmol)を滴加し、氷水浴反応を1時間続ける。反応液を20 mLの氷水に注ぎ入れ、水層を酢酸エチル(20 mL \times 4)で抽出し酢酸エチルを合併して30 mL 1 Nの炭酸水素ナトリウムと30 mLの水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させる。減圧して溶剤を蒸発した後、無色の油状粗生成物を得られる。シリカゲルカラムクロマトグラフィーで(石油エーテル: 酢酸エチル=1:3)無色の油状物NM-011b 1.6 g (69.2%)を得る。ESI-MS: m/z 422.2 ($[M+H]^+$)。 1H -NMR (DMSO- d_6 , ppm): 1.22-1.43 (m, 6 H), 1.67 (s, 4 H), 1.74 (s, 3 H), 1.81 (s, 2 H), 2.02 (s, 6 H), 2.15 (m, 1 H), 3.70 (s, 4 H)。

【 0 0 7 1 】

実施例39、化合物NM-012cの合成

化合物NM-012b 2 g (4.7 mmol)を取って30 mLの乾燥テトラヒドロフランに溶解させ、900 mgの水素化ほう素ナトリウムを加える。2.6 gの三塩化アルミニウムを20 mLのテトラヒドロフランに溶解して、原材料にゆっくりと滴加し、滴加した後攪拌して一夜を置く。反応液を50 mLの氷水に注ぎ入れよく攪拌して酢酸エチルで(30 mL×4)抽出した溶液を合併して、30 mLの飽和塩化ナトリウムで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させる。溶剤を減圧して蒸発乾燥した後油状の粗生成物を得る。シリカゲルカラムクロマトグラフィーで(酢酸エチル:メタノール=10:1)最後に、白い固体NM-012c 880 mg (55.6%)を収集する。ESI-MS: m/z 338.1 ([M+H]⁺)。 ¹H-NMR (DMSO-d₆, ppm): 1.05-1.09 (m, 6 H), 1.22-1.39 (m, 8 H), 1.51-1.60 (m, 4 H), 1.73 (s, 3 H), 1.76 (s, 2 H), 2.07 (m, 1 H), 3.30-3.36 (m, 4 H), 4.39 (t, 2 H, J=5.2 Hz), 7.36 (s, 1 H)。

【0072】

実施例40、化合物NM-012dの合成

50 mL 丸底フラスコに化合物NM-012c 670 mg(2 mmol)、1gの固体水酸化ナトリウムと10 mLのジエチレングリコールを入れ、170 °Cで15時間逆流する。室温にまで冷却したら、20 mLの水を入れ、酢酸エチル(20 mL×3)で抽出する。減圧して、水を蒸発した後、残した溶液に30 mLのテトラヒドロフラン、Boc無水化合物900 mg(4 mmol)、トリエチルアミン400 mg(4 mmol)とDMAP 10 mgを加え室温下で5時間を反応し、TLCで観測する。反応した後反応液に20 mLの飽和塩化ナトリウム溶液を加え、酢酸エチルで抽出し(30 mL×4)、酢酸エチルを合併して、順次に30 mLの水と飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥する。減圧して溶剤を乾燥した後浅黄色油状の粗生成物を得る。シリカゲルカラムクロマトグラフィーで(石油エーテル:酢酸エチル=2:1)、油状化合物NM-012d 500 mg (63.3%)を得る。ESI-MS: m/z 340.4 ([M+H]⁺)。 ¹H-NMR (DMSO-d₆, ppm): 1.22-1.43 (m, 6 H), 1.67 (s, 4 H), 1.74 (s, 3 H), 1.81 (s, 2 H), 2.02 (s, 6 H), 2.15 (m, 1 H), 3.70 (s, 4 H)。

【0073】

実施例41、化合物NM-012eの合成

化合物NM-012d 680 mg (2 mmol)を10 mLの乾燥除水のジクロロメタンに溶解させ、氷水浴で冷却する。2 mL の無水酢酸と発煙硝酸の混合液(無水酢酸:発煙硝酸体積比は3:2)を入れて、氷水浴を維持しながら10-15分間反応を続ける。反応液を10 mL 1 Nの炭酸水素ナトリウム溶液に入れてジクロロメタンを分離した後、水層をジクロロメタン(10 mL×3)で抽出して、ジクロロメタン液体を合併して、10 mL の水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し減圧しジクロロメタンを蒸発した後、無色の油状粗生成物が得られる。シリカゲルカラムクロマトグラフィーで(石油エーテル:ジクロロメタン=10:1)無色の油状物NM-008g 620 mg (72.3%)を得る。ESI-MS: m/z 508.1 ([M+Na]⁺)。 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 0.93-0.96 (d, J = 9 Hz, 2×CH₃), 0.95-1.01 (dd, J= 15 Hz, 6 Hz, 2H), 1.13 (m, 2H), 1.18-1.20 (d, J = 6 Hz, 1H), 1.22-1.24 (d, J= 6 Hz, 1H), 1.30 (s, 4H), 1.36 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.48-1.56 (m, 4H), 1.70 (m, 2H), 1.93-1.99 (m, 2H), 2.07 (m, 1H), 4.21-4.36 (m, 4H, 2×CH₂O), 6.41(s, 1H, NH)。

【0074】

実施例42、化合物NM-012の合成

化合物NM-011e 401 mg (1 mmol)の中に塩化水素飽和のエーテル溶液5 mLを加え、室温で反応させ、TLC観測する。反応終了の際、白い固体が析出される。白い固体を濾過して無水エーテルで洗浄し、NM-011の純粋品が得られる。それを乾燥した後、NM-011 380 mg (65.5%)を収集する。 ¹H-NMR (DMSO-d₆, ppm): 1.38-1.54 (m, 6 H), 1.60-1.77 (m, 6 H), 2.27 (m, 1 H), 4.32 (s, 4 H), 8.27 (s, 3 H)。

【0075】

実施例43、化合物のラット初代小脳顆粒細胞に対する保護作用

ラット初代小脳顆粒細胞は 1.2×10^5 /ウェルで96ウェルプレートに接種し、10% FBS+25 mM KCl+2 mM Glutamine+1%を含む二重性BME培養基を使う。24 h後、10 iM濃度のシタラビ

10

20

30

40

50

ンを加え、グリア細胞の増殖を抑制する。第四日から四日ずつ5 mM濃度のブドウ糖を加えて細胞培養器(37℃, 5% CO₂)にて10日培養して、細胞のエネルギー代替及び水分蒸発を補充する。200 iMのグルタミン酸で初代小脳顆粒細胞の興奮性毒性損傷を誘導し、正常対照組、グルタミン酸組、異なったメマンチン硝酸エステル化合物前処理組、メマンチン前処理対照群に分ける。試験の組によって違った濃度の化合物NM-001、NM-002、NM-003、NM-004、NM-005、NM-008、NM-009、NM-011、NM-012及びメマンチンを加えて2 h予保護し、200 iMのグルタミン酸で24 h細胞損傷を誘導し上MTTを加えて、4時間続けて培養し、澄み液を吸い込んだ後、孔ごとに150 iL DMSOを加えて溶解する。よく震えた後にマイクロプレートリーダーによって570 nm波長で吸光度を測定し細胞生存率を計算する。細胞生存率(%) = 違った処理組吸光度 / 正常対照群吸光度 × 100%。

10

【0076】

【表1】

化合物のラット初代小脳顆粒細胞に対する保護作用

化合物	EC ₅₀ (μM)	化合物	EC ₅₀ (μM)
NM-001	24.62	NM-009	5.20
NM-002	25.2	NM-011	5.86
NM-003	15.36	NM-012	9.30
NM-004	8.12	YQW-036	31.4
NM-005	6.06	メマンチン	2.72
NM-008	4.37		

20

【0077】

実施例44、化合物NM-008ラット脳虚血MCAo模型の保護作用

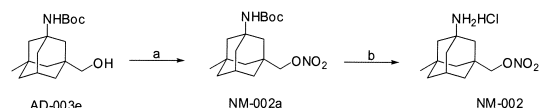
体重が280 - 295 gであるSD雌ラットがイソフルランで麻酔した後、総動脈の心の近い端と頸外動脈を分離して結びます。線栓を頸の総動脈から内頸動脈に挿入して、血流計で脳の局部血流量変化を測定する。ラットが模型になる前に栓塞した5 minレーザードップラー血流計で右側の脳虚血区の血流量変化を観測し、栓塞した後脳の血流量が正常値の60%以下に下げることが成功の模型の判断標準とする。

30

【0078】

ラットが模型になる後3 hと6 hに静脈注射し(60 mg/kg)、24 hの後、ペントバルビタールナトリウムで動物を麻痺し、頭を切り落とし脳切片を取り、TTC染色後脳梗塞の面積(Infract areas)を統計する。模型組(Model)と比較したら、NM-008は脳梗塞の面積を著しく下げ(P < 0.05)、その保護率は15.3%である(図8)。

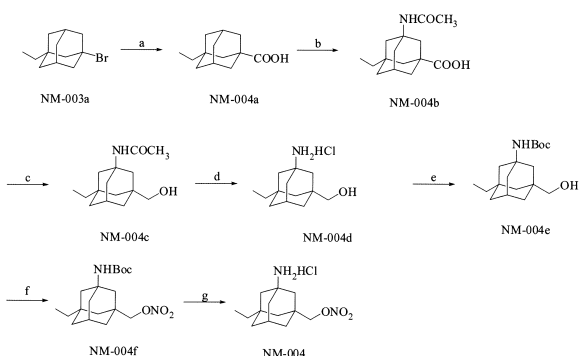
【図 1】



試薬と条件: (a) 発煙 HNO_3 , Ac_2O , CH_2Cl_2 ; (b) HCl , エーテル.

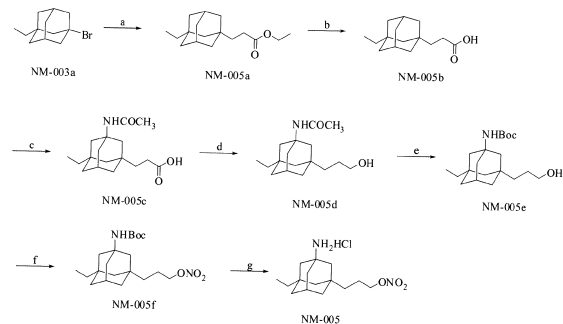
試薬と条件: (a) 発煙 HNO_3 , Ac_2O , CH_2Cl_2 ; (b) HCl , エーテル.

【図 2】



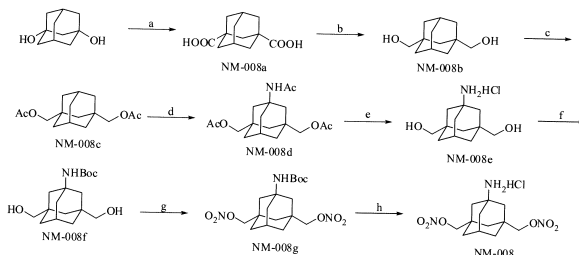
試薬と条件: (a) HCOOH , $n\text{-Hexane}$, H_2SO_4 ; (b) CH_3CN , H_2SO_4 ; (c) $\text{ClCOOC}_2\text{H}_5$, TEA , NaBH_4 ; (d) NaOH , ジエチレングリコール, 170°C , 15 h; (e) $(\text{Boc})_2\text{O}$, Et_3N , CH_2Cl_2 , 5 h; (f) Ac_2O , 発煙 HNO_3 ; (g) HCl , エーテル.

【図 3】



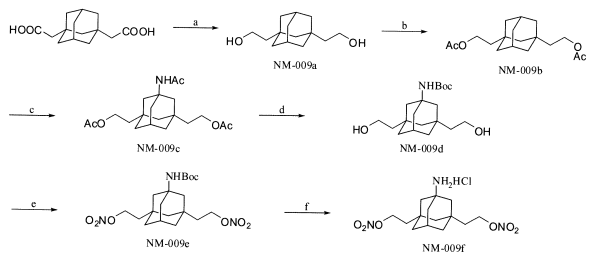
試薬と条件: (a) アクリル酸エチル, AIBN , $n\text{-Bu}_3\text{SnH}$, トルエン, 110°C , 2 h; (b) KOH , $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$, rt , 一夜放置; (c) CH_3CN , $\text{HNO}_3/\text{H}_2\text{SO}_4$; (d) $\text{ClCOOC}_2\text{H}_5$, Et_3N , THF , NaBH_4 ; (e) NaOH , ジエチレングリコール, 170°C , 15 h; (f) $(\text{Boc})_2\text{O}$, Et_3N , CH_2Cl_2 , 5 h; (g) 発煙 HNO_3 , Ac_2O , CH_2Cl_2 ; (h) HCl , エーテル.

【図 4】



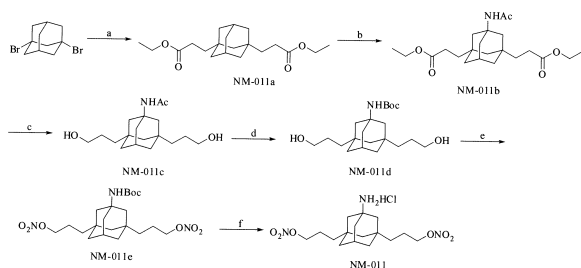
試薬と条件: (a) HCOOH , H_2SO_4 , 3 h; (b) $\text{ClCOOC}_2\text{H}_5$, TEA , NaBH_4 ; (c) Ac_2O , HClO_4 ; (d) CH_3CN , H_2SO_4 ; (e) 18% HCl , 48 h; (f) DMF , $(\text{Boc})_2\text{O}$, TEA , DMAP , 5 h; (g) Ac_2O , 発煙 HNO_3 , CH_2Cl_2 ; (h) HCl , エーテル.

【図 5】



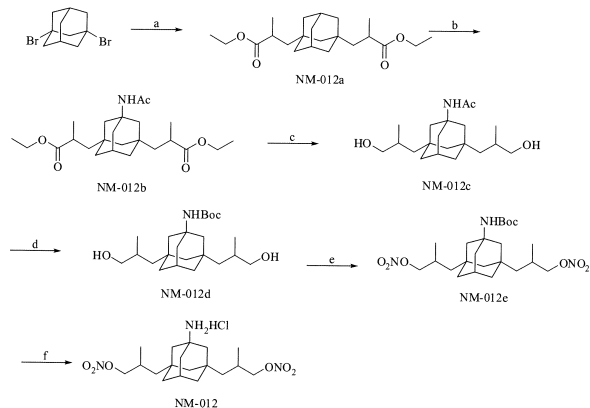
試薬と条件: (a) $\text{ClCOOC}_2\text{H}_5$, TEA , NaBH_4 ; (b) Ac_2O , HClO_4 ; (c) CH_3CN , H_2SO_4 ; (d) NaOH , ジエチレングリコール, 170°C , 15 h; (e) $(\text{Boc})_2\text{O}$, TEA , THF , 5 h; (f) Ac_2O , 発煙 HNO_3 , CH_2Cl_2 ; (g) HCl , エーテル.

【図 6】



試薬と条件: (a) アクリル酸エチル, AIBN , $n\text{-Bu}_3\text{SnH}$, トルエン, 110°C , 2 h; (b) CH_3CN , $\text{HNO}_3/\text{H}_2\text{SO}_4$; (c) NaBH_4 , AlCl_3 , THF ; (d) (1) NaOH , ジエチレングリコール, 170°C , 15 h; (2) $(\text{Boc})_2\text{O}$, Et_3N , CH_2Cl_2 , 5 h; (e) 発煙 HNO_3 , Ac_2O , CH_2Cl_2 ; (g) HCl , エーテル.

【図 7】



試薬と条件: (a) アクリル酸エチル, AIBN , $n\text{-Bu}_3\text{SnH}$, トルエン, 110°C , 2 h; (b) CH_3CN , $\text{HNO}_3/\text{H}_2\text{SO}_4$; (c) NaBH_4 , AlCl_3 , THF ; (d) (1) NaOH , ジエチレングリコール, 170°C , 15 h; (2) $(\text{Boc})_2\text{O}$, Et_3N , CH_2Cl_2 , 5 h; (e) 発煙 HNO_3 , Ac_2O , CH_2Cl_2 ; (g) HCl , エーテル.

【 図 8 】

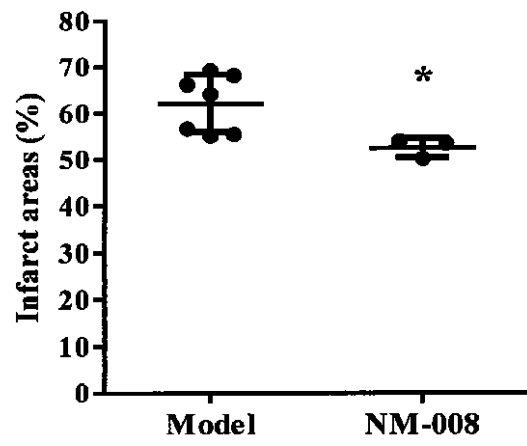


图 8

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 P	3/10	(2006.01)	A 6 1 P 3/10
A 6 1 P	7/02	(2006.01)	A 6 1 P 7/02
A 6 1 P	9/00	(2006.01)	A 6 1 P 9/00
A 6 1 P	9/10	(2006.01)	A 6 1 P 9/10
A 6 1 P	9/14	(2006.01)	A 6 1 P 9/10 1 0 1
A 6 1 P	11/00	(2006.01)	A 6 1 P 9/14
A 6 1 P	13/12	(2006.01)	A 6 1 P 11/00
A 6 1 P	21/02	(2006.01)	A 6 1 P 13/12
A 6 1 P	25/00	(2006.01)	A 6 1 P 21/02
A 6 1 P	25/08	(2006.01)	A 6 1 P 25/00
A 6 1 P	25/14	(2006.01)	A 6 1 P 25/08
A 6 1 P	25/16	(2006.01)	A 6 1 P 25/14
A 6 1 P	25/28	(2006.01)	A 6 1 P 25/16
A 6 1 P	27/02	(2006.01)	A 6 1 P 25/28
A 6 1 P	27/06	(2006.01)	A 6 1 P 27/02
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P 27/06
C 0 7 C	209/62	(2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1
			C 0 7 C 209/62

- (72)発明者 ワン ユーチアーン
中華人民共和国 グアンドン 5 1 0 0 0 5 グアンドン グアンドン インターナショナル バイオラ
ンド ルウオシュエン スー ロード ナンバー 1 オフィス 6 0 6 - 6 0 8
- (72)発明者 リウ ジュヨン
中華人民共和国 グアンドン 5 1 0 0 0 5 グアンドン グアンドン インターナショナル バイオラ
ンド ルウオシュエン スー ロード ナンバー 1 オフィス 6 0 6 - 6 0 8
- (72)発明者 ユー ペイ
中華人民共和国 グアンドン 5 1 0 0 0 5 グアンドン グアンドン インターナショナル バイオラ
ンド ルウオシュエン スー ロード ナンバー 1 オフィス 6 0 6 - 6 0 8
- (72)発明者 スン イェウエイ
中華人民共和国 グアンドン 5 1 0 0 0 5 グアンドン グアンドン インターナショナル バイオラ
ンド ルウオシュエン スー ロード ナンバー 1 オフィス 6 0 6 - 6 0 8
- (72)発明者 ジャン ザイジュン
中華人民共和国 グアンドン 5 1 0 0 0 5 グアンドン グアンドン インターナショナル バイオラ
ンド ルウオシュエン スー ロード ナンバー 1 オフィス 6 0 6 - 6 0 8
- (72)発明者 ジャン ガオシャオ
中華人民共和国 グアンドン 5 1 0 0 0 5 グアンドン グアンドン インターナショナル バイオラ
ンド ルウオシュエン スー ロード ナンバー 1 オフィス 6 0 6 - 6 0 8
- (72)発明者 シャン ルーチェン
中華人民共和国 グアンドン 5 1 0 0 0 5 グアンドン グアンドン インターナショナル バイオラ
ンド ルウオシュエン スー ロード ナンバー 1 オフィス 6 0 6 - 6 0 8
- (72)発明者 イー プォン
中華人民共和国 グアンドン 5 1 0 0 0 5 グアンドン グアンドン インターナショナル バイオラ
ンド ルウオシュエン スー ロード ナンバー 1 オフィス 6 0 6 - 6 0 8
- (72)発明者 ラリック ジェームス
中華人民共和国 グアンドン 5 1 0 0 0 5 グアンドン グアンドン インターナショナル バイオラ
ンド ルウオシュエン スー ロード ナンバー 1 オフィス 6 0 6 - 6 0 8

合議体

審判長 瀬良 聡機

審判官 中島 芳人

審判官 富永 保

(56)参考文献 特表2003-523989(JP,A)
特表2004-515477(JP,A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07C

A61K

A61P

C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)