(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号
特許第5118696号
(P5118696)
(45)発行日　平成25年1月16日(2013.1.16)　(24)登録日　平成24年10月26日(2012.10.26)

(51)Int.Cl.　　F I
C07D 223/04 (2006.01)　　C07D 223/04　CSP
A61K 31/55 (2006.01)　　A61K 31/55
A61P 25/28 (2006.01)　　A61P 25/28
A61P 25/16 (2006.01)　　A61P 25/16

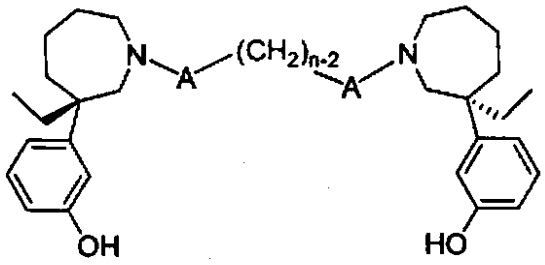
請求項の数 14　(全 11 頁)

(21)出願番号　特願2009-521094 (P2009-521094)
(86)(22)出願日　平成19年7月24日 (2007.7.24)
(65)公表番号　特表2009-544633 (P2009-544633A)
(43)公表日　平成21年12月17日 (2009.12.17)
(86)国際出願番号　PCT/CN2007/002243
(87)国際公開番号　WO2008/019572
(87)国際公開日　平成20年2月21日 (2008.2.21)
審査請求日　平成21年4月30日 (2009.4.30)
(31)優先権主張番号　200610029477.8
(32)優先日　平成18年7月27日 (2006.7.27)
(33)優先権主張国　中国 (CN)

(73)特許権者　509025670
フダン　ユニバーシティー
中華人民共和国　シャンハイ　２００４３３，ハンダン　ロード　２２０番地
(74)代理人　110000659
特許業務法人広江アソシエイツ特許事務所
(72)発明者　キュウ，チュイバイ
中華人民共和国　シャンハイ　２０００３２，上海市　医学院路１３８号
(72)発明者　シェー，キュオン
中華人民共和国　シャンハイ　２０００３２，上海市　医学院路１３８号
(72)発明者　チェン，ホンツアン
中華人民共和国　シャンハイ　２０００２５，上海市　重▲慶▼南路２８０号
最終頁に続く

(54)【発明の名称】二価（－）－メプタジノール化合物と／或いはその塩及び製造方法と用途

(57)【特許請求の範囲】
【請求項１】
下記の化学構造を有する二価（－）－メプタジノール誘導体及び／又はその塩であり、構造中、ＡはＣ＝ＯまたはＣＨ$_2$であり、ｎは８から１２の整数である化合物。
【化１】



【請求項２】
ＡはＣ＝Ｏである請求項１記載の化合物。
【請求項３】
ＡはＣＨ$_2$である請求項１記載の化合物。
【請求項４】
ＡはＣＨ$_2$であり、ｎは９である請求項３記載の化合物。
【請求項５】

塩は薬学的に許容される無機酸および有機酸で成る二価（－）－メプタジノール誘導体の薬学的に許容される付加塩である請求項１、３または４記載の化合物。
【請求項６】
塩は薬学的に許容される塩基で成る二価（－）－メプタジノール誘導体の薬学的に許容される塩基の付加塩である請求項１から４のいずれかに記載の化合物。
【請求項７】
薬学的に利用可能な無機酸は塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、リン酸またはそれらの混合物であり、薬学的に利用可能な有機酸はタルタル酸、酢酸、マレイン酸、フマル酸、安息香酸、琥珀酸、乳酸、クエン酸、グルコン酸、メタンスルフォン酸、フェニルスルフォン酸、ｐ－トルエンスルフォン酸またはそれらの混合物である請求項５記載の化合物。
【請求項８】
薬学的に利用可能な塩基はカリウム、ナトリウム、リチウム、マグネシウム、カルシウムまたはそれら金属イオン塩基の混合物を含んでいる請求項６記載の化合物。
【請求項９】
請求項２記載の化合物の製造方法であって、２つの（－）－ノル－メプタジノールをα，ω－アルカンジアシル　ジハライドを使用したアシル化により結合することを特徴とする方法。
【請求項１０】
請求項３記載の化合物の製造方法であって、２つの（－）－ノル－メプタジノールをα，ω－ジハロアルカンを使用したアルキル化により結合することを特徴とする方法。
【請求項１１】
請求項３記載の化合物の製造方法であって、請求項２記載の化合物をリチウムアルミニウム水素化物で還元することを特徴とする方法。
【請求項１２】
請求項１～４のいずれかに記載の二価（－）－メプタジノール誘導体又は／及びその塩の治療効果量を含有することを特徴とする神経萎縮性疾患および痴呆症の治療剤。
【請求項１３】
請求項１～４のいずれかに記載の二価（－）－メプタジノール誘導体又は／及びその塩の治療効果量を含有することを特徴とするアルツハイマー病（ＡＤ）、レイビー小体性痴呆症（ＤＬＢ）または血管性痴呆症（ＶａＤ）の治療剤。
【請求項１４】
請求項１～４のいずれかに記載の二価（－）－メプタジノール誘導体又は／及びその塩を含有することを特徴とするＡＣｈＥ阻害剤。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本発明は製薬の分野に属する、二価(-)-メプタジノール化合物と/或いはその塩及び製造方法と用途に関連する。本発明はアルツハイマー病(AD)、パーキンソン病(PD)ような神経システーム退化性病気及びアルツハイマー病(AD)、Lewy痴呆(DLB)と血管性痴呆(VaD)等色々な痴呆を治療できる二価(-)-メプタジノール化合物と/或いはその塩及び製造方法に関する。
【背景技術】
【０００２】
メプタジノール（Meptazinol）、分子式$C_{15}H_{23}NO$、名前は(±)3-(3-エチル-1-メチル-ヘキサヒドロ-1H-アゼピン-3-イル)フェニルで、1986年に発売された鎮痛薬である。その鎮痛活性はペンタゾシン、ドランチン及びデクストロメトルファンと大体同様で、モルフィンよりやや弱い。他の鎮痛薬に比べると、その呼吸抑制と習慣性など副作用は極めて低い。それ故、メプタジノールは麻酔薬の範囲に属していない。メプタジノールは急性及び慢性疼痛に使用することが出来る。例えば、創傷、手術、産科及び癌痛等で、特に分娩鎮

痛は安全で有効であり、新生児の健康に影響を与えない。発売されてから、1998年にイギリスの薬局方に収載された。

【０００３】

臨床使用したのは塩酸メプタジノールのラセミ体である。光学的に純粋な酒石酸或はその誘導体を分割剤として、メプタジノールのラセミ体を分割して、光学的に純粋なメプタジノール或いはその塩を得た。毛細管電気泳動法でe.e.値>99%、単結晶X線回折でその左旋体の絶対立体配置は3Sであると確定したという研究がある。マウスの脳のアセチルコリンエステラーゼ(Acetylcholinesterase, AChE)の阻害活性の測定で、(-)-塩酸メプタジノールはAchEを阻害する薬理活性がある。その結果は、塩酸メプタジノールの左旋体或いはその塩類はAchE阻害剤として開発研究の必要がある。

【０００４】

学習と記憶の能力の喪失は前脳バサルとヒポカンプスでコリン神経系機能の欠損と複雑に関係している。脳内のアセチルコリンのレベル(Acetylcholine, Ach)を高め、及びコリン神経伝達を回復するという治療方法は痴呆症状を軽減し、学習記憶能力と認知レベルを高めることが出来る。AchE阻害剤はAchの加水分解を阻害することにより シナプシスのAchレベルを高め、学習記憶機能を改善する。

【０００５】

現在FDAがアルツハイマー病(Alzheimer's disease, AD)に対する主な臨床薬物としてAchE阻害剤を認めている。パーキンソン病(PD)ような神経萎縮性疾患及びLewy痴呆(DLB)と血管性痴呆(VaD)等の他の痴呆症を治療することも出来る。

【０００６】

通常のAchE阻害剤は痴呆症の症状を改善することができるが、萎縮性病理変化の進展を完全に阻止することはできない。最近、AchEの二つの活性部位が見出された。すなわち、底部において触媒する三価元素と入口で末端の陰イオン部位とが、阻害活性の重要な役割をしている。多くの高度で強力な二価と二官能性AchE阻害剤が設計され、合成された。例えば、ビスタクリン、ビスフペルジンB等。最近の研究は、AChEカタリシス点と周辺インイオン点に作用する双点阻害剤はAchEとb澱粉様な蛋白の沈殿する二重阻害作用があるということが明らかになってきた。それは痴呆症状を改善することができる上に、萎縮性病理変化を阻止することもできる。そして、メプタジノールの二価誘導体の研究報告はまだないのである。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【０００７】

本発明の目的は光学的に純粋な二価(-)-メプタジノール化合物と/或いはその薬学的に許容される塩類を提供する。

【０００８】

本発明のもう一つの目的は光学的に純粋な二価(-)-メプタジノール化合物と/或いはその塩の製造方法を提供する。

【０００９】

更に、本発明の目的は、光学に純粋な二価(-)-メプタジノール化合物と/或いはその塩はAchEとBchEに対して体外で良く阻害活性、AchEで誘導したAβ集めることを阻害する作用、及びADを含む神経システム萎縮性疾患と痴呆症の治療の用途を提供する。

【課題を解決するための手段】

【００１０】

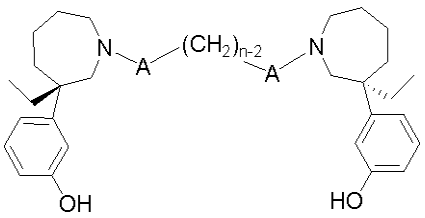
本発明は(-)-メプタジノールが活性化単位として、コンピュータ補助的な分子ドッキング方法を用いて、二価(-)-メプタジノール化合物を設計と合成した。そして、それは酵素の二つの活性中心と周辺インイオン点に同時に作用し、及び二価の接続する鎖の長さと構造と効果の関係を研究した。それに新しい及びもっと強いAchE阻害剤を探索し、高い治療指数、小さい毒性を持つ神経萎縮性疾患と痴呆症に対しての治療薬物を開発する。

【００１１】

本発明に関連した二価(-)-メプタジノール化合物は(I)の構造で表す。

【００１２】

【化１】



（式I）

AはC＝O、CH_2で、n は2～12である。

【００１３】

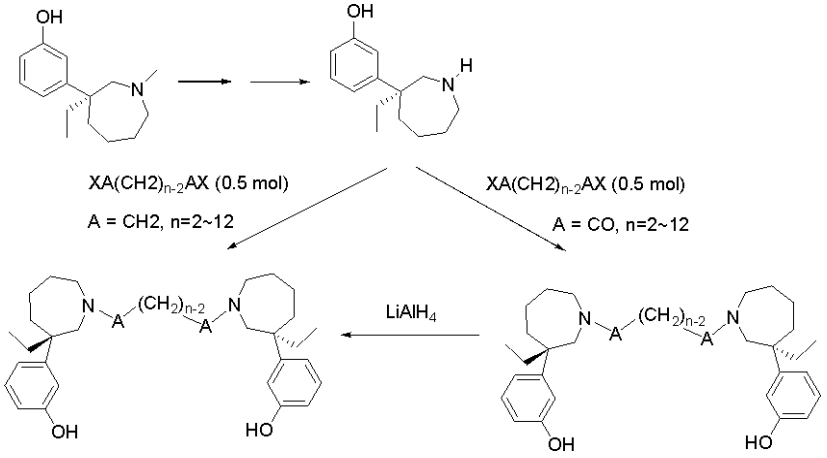
本発明で述べる薬学的に許容される塩は薬学的に許容される酸と形成した塩であり、薬学的に許容されるアルカリと形成した塩である。

【００１４】

本発明は以下に述べる製造方法で二価(-)-メプタジノール化合物及びその塩を合成した。合成経路は(II)で示す。

【００１５】

【化２】



（式II）

【００１６】

1．(-)-メプタジノールのN-ノル反応：(-)-メプタジノールとハロフォルメイトは反応溶液中に加えて、アルカリの存在下(-)-N-カボアルコクシ-N-ノル-メプタジノールを得た。これから加水分解反応で(-)-N-ノル-メプタジノールを生成した。

【００１７】

上述の反応溶液はTHF、クロロフォルム、ジクロロメタン、ベンゼン、トルエン、DMF或いはその混合物である；上述のハロフォルメイトはエチルクロロフォルメイト、ビニルクロロフォルメイト、フェニルハロフォルメイト、或いはトリクロロエチルハロフォルメイトである；前記のアルカリは重炭酸カリウム或いはナトリウムである；前記の加水分解反応は硫酸水溶液或いは水化ヒドラジン溶液或いはTHF水溶液中で進行した。

【００１８】

上述の反応溶液はクロロフォルムを選択し、前記のハロフォルメイトはエチルクロロフォルメイトを選択し、前記のアルカリは重炭酸カリウムを選択し、前記加水分解反応は50%硫酸水溶液の条件を選択した。

【００１９】

2．(-)-メプタジノール二価酸アミド誘導体(AはC=Oで、nは2～12である)の製造方法は(-)-メプタジノールが惰性溶媒でアルカリの存在下a,w-アルキルジアシルジハライドと反

応してから生成した。

【００２０】

上述の反応溶液はTHF、エーテル、クロロフォルム、ジクロロメタン、ベンゼン、トルエン、DMF或いはその混合物である；前記のアルカリはピリジン、トリエチルアミン、DMAP、ジイソプロピラミン、炭酸カリウム或いはナトリウム、水酸化カリウム或いはナトリウム等である；前記のアルキルジアシルジハライドはアルキルジアシルジクロライド、アルキルジアシルジブロライド等である。

【００２１】

上述の反応溶液はジクロロメタンを選択し、前記のアルカリはトリエチルアミンを選択し、前記のアルキルジアシルジハライドはアルキルジアシルジクロライドを選択した。

【００２２】

3．式（I）の二価誘導体に相当する化合物(AはCH_2で、nは2～12である)はアルカリの存在下で反応溶媒液でα、ω－ジハロアルカンと二種の(-)-N-ノル-メプタジノールのアルキル化により合成した。

【００２３】

上述の反応溶液はアセトニトリール、THF、エーテル、クロロフォルム、ヂクロロメタン、ベンゼン、トルエン、DMF或いはその混合物である。この反応のためのアルカリはピリジン、トリエチルアミン、DMAP、ジイソプロピエチルアミン、炭酸カリウム或いはナトリウム、水酸化カリウム或いはナトリウム等である。前記のα、ω－ジハロアルカンはα、ω－ジクロロアルカン、α、ω－ジブロモアルカン、α、ω－ジヨウドアルカン等である。

【００２４】

上述の反応溶液はアセトニトリールを選択した。前記アルカリはトリエチルアミンを選択した。前記α、ω－ジハロアルカンはα、ω－ジブロモアルカンを選択した。

【００２５】

4．二価(-)-メプタジノール化合物(AはCH_2で、nは2～12である)のもう一つの製造方法は二価(-)-メプタジノール酸アミド誘導体(AはC=Oで、nは2～12である)が乾燥したエーテルの溶媒中で$LiAlH_4$で還元して生成した。

【００２６】

上述の乾燥溶媒はTHF、エーテル、ジオキサンである。前記溶媒はTHFを選択した。

【００２７】

5．得られた二価(-)-メプタジノール化合物(AはCH_2で、nは2～12である)は薬学的に許容される無機酸或いは有機酸と塩を生成し、前記無機酸は塩酸、臭化水素酸、沃化水素酸、硫酸、リン酸或いはその混合物であり、前記有機酸は酒石酸、酢酸、マレイン酸、フマール酸、安息香酸、オキシコハク酸、乳酸、クエン酸、グルコン酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸或いはその混合物である。

【００２８】

得た塩は塩酸塩、臭化水素酸塩、沃化水素酸塩、硫酸塩或いは硫酸水素塩、燐酸塩或いは燐酸水素塩、酒石酸塩、酢酸塩、マレイン酸塩、フマール酸塩、安息香酸塩、オキシコハク酸塩、乳酸塩、クエン酸塩、グルコン酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩等である。

【００２９】

得られた二価(-)-メプタジノール化合物(AはCH_2で、nは2～12である)は薬学的に許容されるアルカリと塩を生成し、そのアルカリはカリウム、ナトリウム、リチウム、マグネシウムとカルシウムイオンのアルカリ或いはその混合物である。

【００３０】

得たアルカリ塩は、例えば、カリウム塩、ナトリウム塩、リチウム塩、マグネシウム塩、カルシウム塩である。

【００３１】

上述のメプタジノールは中国特許CN200410017499の方法で製造した。

【００３２】
本発明は二価(-)-メプタジノール誘導体及びその塩に対してインビボでAchEとBchEの阻害活性を検討した。
【００３３】
実験方法：
アセチルコリンエステラーゼがアセチルコリンを加水分解して、コリンと酢酸を生成し、そのコリンとスルフヒドリルカラーリージェント反応して黄色化合物を生成し、Ellman色度分析方法でコリン量を測定して、加水分解したコリンの量はアセチルコリンエステラーゼ活性を表すことができるという原理より、南京建成生物技術有限公司が提供するAchE試薬ケースの説明書によりコリンエステラーゼの活性を測定した。AchE酵素源はマウスの脳組織の10%ホモゲネート(生理食塩水を加えてから生成した。)から得、BchE酵素源はマウスの血清から得た。
【００３４】
37℃で200mL酵素液(0.415U/mL，0.1M燐酸ナトリウムバッファー液，pH8.0)300mLEllmanカラーリージェント5,5-ジチオ-ビス(2-ニトロ安息香酸)(DTNB)3.3mM(0.1M燐酸ナトリウム緩衝溶液，pH7.0，6mM重炭酸ナトリウムを含む)と30 mL酵素阻害剤を含んだ反応液は20分間保温してから、沃化チオアセチルコリン(0.05mM水溶液300 mL)或いは沃化チオブチリルチルコリン(0.5mM)を基質として加えた。ウルトラバイオレットスペクトルで25℃で412nmで化合物の光密度を測定し、対照管と比較して低下した割合は酵素の阻害率とした。化合物濃度を六つか七つを選択して酵素の阻害率を測定し、その化合物のモル濃度のマイナスｌｏｇが酵素の阻害率と線型回帰をして、50%阻害する時の濃度をその化合物のIC_{50}値とした。
【００３５】
AchEとBchEの活性の阻害する測定結果：
二価(-)-メプタジノール化合物(AはCH_2で、nは2～12である)の塩酸塩はAchEとBchEの阻害活性に対して、単量体の(-)-メプタジノールよりいくらか高めた。もし接続された原子数n<9の時、原子数の増加と同時にAchEの阻害活性は高められた。もし接続された原子数n>9の時、原子数の増加と同時にAchEの阻害活性は低下した。もし接続された原子数n=9の時、活性は一番高い(IC_{50}=3.9nM)、(-)-メプタジノールと対照物リバスチグミン(rivastigmine)よりそれぞれ10000倍と1400倍高めた。BchEの阻害活性は接続された鎖よりの影響が小さく、しかし、接続された原子数n=9の時、活性は一番高く(IC_{50}＝10 nM)、(-)-メプタジノールと対照物リバスチグミンよりそれぞれ1500倍と150倍に亢進し。そして、もし接続された原子数n=9の時、AchEの選択性は(-)-メプタジノールと対照物リバスチグミンよりそれぞれ7倍と9倍に亢進した。
【００３６】
二価(-)-メプタジノール化合物(AはCH_2で、nは2～12である)はマウス脳ホモゲネートの中でのAchEとマウスの血清BchEの阻害活性はテーブル(1)で表わす。
【００３７】

テーブル 1.

化合物	連接原子数	IC_{50} (nM)		
二価(-)-メプタジノール		マウス脳 AChE	マウス血清 BChE	AchE 選択性
(A＝CH_2, n=2)	2	43000±20000	125±9	0.0029
(A＝CH_2, n=3)	3	42000±14000	132±51	0.0031
(A＝CH_2, n=4)	4	21400±7600	104±29	0.0049
(A＝CH_2, n=5)	5	4000±1000	192±41	0.048
(A＝CH_2, n=6)	6	1220±20	119±20	0.098
(A＝CH_2, n=7)	7	270±70	102±19	0.38
(A＝CH_2, n=8)	8	79±19	63±8	0.80
(A＝CH_2, n=9)	9	3.9±1.3	10±3	2.6
(A＝CH_2, n=10)	10	9.5±4.5	17±6	1.8
(A＝CH_2, n=11)	11	24±8	74±11	3.1
(A＝CH_2, n=12)	12	42±20	100±55	2.4
リバスチグミン		5500±1500	1600±30	0.29
(-)-メプタジノール		41000±14000	15000±4000	0.37

【００３８】

本発明は二価(-)-メプタジノール化合物(AはCH_2で、nは8～10である)或いはその塩がAchEで誘導したAβ集めることに対して活性の阻害を検査する。

【００３９】

実験方法：

HFIP溶液の中に$Aβ_{1-40}$ペプタイド(Biosource)2mL凍結乾燥してからDMSO中で溶解し、0.215M燐酸ナトリウム緩衝液(pH8.0)を加えて230mMのAβ液を得た；Aβ液の中に16 μLヒト組替えAChE (Sigma-Aldrich)を加え2.3mMのAchE-Aβ液を得た。AchE-Aβ液の中に2mLの実験に提供する阻害剤を加え阻害剤-AchE-Aβ液を得た。その液は室温で48h孵化し、ニ回重複測定した。Aβ沈殿した繊維の形成はエスT螢光法で測定した。

【００４０】

孵化してから、1.5mLエスT(Sigma-Aldrich)を含んだ50mMグリシン-NaOH緩衝液(pH8.5)は2.0mLに希釈された。螢光測定のレーザー波長と発射波長はそれぞれ446nmと490nmである。種々の濃度でAchEがAβ凝集を誘導したことの阻害率の計算公式は：100－(IF_i/IF_0×100)，IF_iとIF_0はそれぞれ阻害剤-AchE-Aβ液とAchE-Aβ液の螢光強度を表わす。阻害曲線を記録し、回帰分析をしてIC_{50}値を算出した。

【００４１】

Aβ凝集を阻害する実験結果：

二価(-)-メプタジノール化合物(AはCH_2で、nは9～10である)はAchEで誘導したAβ凝集することに対して阻害作用は明らかである。IC_{50}値はそれぞれ79 μMと83 μMであり、対

照物沃化プロピヂウム(IC_{50}=159 μM)より2倍高めた。

【００４２】

テーブル2は、二価(-)-メプタジノール化合物(AはCH_2で、nは8～10である)がAchEのAβ凝集の阻害作用を表わす。

【００４３】

テーブル 2.

化合物	接続した鎖の原子数	阻害率(%) 100μM ± SEM	阻害率(%) 400μM ± SEM	IC_{50} ± SEM (μM)
沃化プロピヂウム		16.7±4.4	79.2±5.9	158.6±1.4
(-)-MEP		nd*	0	nd*
(A=CH_2, n=8)	8	0	0.15±0.2	nd*
(A=CH_2, n=9)	9	74.4±4.3	91.7±3.6	79.4±1.4
(A=CH_2, n=10)	10	66.6±1.7	81.8±1.2	83.4±1.2

*nd: 検査していない.

【００４４】

体外コリンエステラーゼの阻害活性とAchEがAβ凝集阻害の誘導することを阻害する実験で実証することにより、二価(-)-メプタジノール誘導体と/或いはその塩はAchEとAβ凝集ということで二重阻害できる新型双分子阻害剤である。それらはAchEとBchEを阻害する活性が(-)-メプタジノール塩酸塩より高く、その中に五つの化合物の活性を1000倍ぐらい高め、そして、活性の最高の二価(-)-メプタジノール誘導体(AはCH_2で、nは9である)はAchEとBchEを阻害する活性がnM級に達して、(-)-メプタジノール塩酸塩よりそれぞれ一万倍と1500倍に高めた。二価(-)-メプタジノール誘導体(AはCH_2で、nは9～10である)はAchEの誘導したAβ凝集の阻害の強さが対照物沃化プロピヂウムより2倍高めたということは、Aβ凝集の阻害実験の結果に表わされた。本発明で用いた二価(-)-メプタジノール誘導体と/或いはその塩類はAchEとAβ凝集とを二重阻害できる新型のAChE阻害剤であり、高治療指数、低い毒性・副作用と、ADを含んだ神経システム萎縮性疾患と痴呆症の治療薬物であるということはこれで分かった。

【図面の簡単な説明】

【００４５】

【図１】図1は二価(-)-メプタジノール誘導体(A=CH_2, n=2～12)がマウス脳のAchEとBchEに対しての阻害活性と接続した原子数の構造と効果の関係である。

【発明を実施するための最良の形態】

【００４６】

以下に実施例により本発明を説明するが、本発明を限定するものではない。

【実施例１】

【００４７】

(-)-N-ノル-メプタジノールの合成

(-)-メプタジノール20.9 g (89.70 mmol)、$KHCO_3$ 157 g (1.57 mol)、クロロフォルム2000 mlを混ぜて、40℃でフェニルクロロフォルメイト97 ml (0.77 mol)を加えて、3時間還流した。冷却してから、水1000 mlを加え、分液し、クロロフォルム層を濃縮して黄色オイルを得た。それを1400 mlのメタノール中に溶解し、$K_2CO_3$138 g (1 mol)の水溶液1000 mlを加え、窒素の雰囲気下、室温で18時間反応した。6N HCl (270 ml)を滴下して、pH5に調節し、減圧濃縮してメタノールを除き、エーテル1200 ml、800 mlで抽出し、無水Na_2

SO_4で乾燥した。濾過後、濃縮して溶媒を除いて、黄色オイル34 gを得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィで分離し、エーテル-クロロフォルムを含んだ溶液で洗浄して、29 gの浅い黄色オイルの(-)-N-ノル-N-カボエソクシ-メプタジノールを得た。収率は95%である。

【００４８】

(-)-N-カボアルコクシ-N-ノル-メプタジノール22 g (64.9 mmol)と85%ヒドラジンハイドレイト170 ml (2.98 mol)を混ぜて、窒素の雰囲気下で4時間還流した。冷却してから、200 mlの水を加え、エーテル600 ml、200 mlで抽出した。有機層は無水Na_2SO_4で乾燥した。次いで濾過し、濃縮して茶色オイル21 gを得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィで精製して(エタノール-クロロフォルム)、浅黄オイル6.07 gを得た。収率は43%である。

^{1}HNMR (DMSO-d_6) 9.42 (H, s, OH), 7.16 (H, t), 6.74～6.65 (3H, m), 3.49 (H, d), 3.21 (H, d), 3.08～3.00 (2H, m), 2.14 (H, m), 1.77～1.55 (7H, m), 0.49 (3H, t)

LC-MS (ESI) 220.1 $[M+1]^+$

【実施例２】

【００４９】

同様の方法で化合物(A＝CH_2, n＝2～3と6～12)及びその塩酸塩を製造することができる。

N,N'-(1,9-ノニレン)-ビス-(-)-N-ノル-メプタジノールの合成

N-ノル-メプタジノール0.89 g (4.06 mmol)は11 mlアセトニトリールの中に加熱して溶けし、トリエチルアミン1.13 ml (8.12 mmol)と1,9-ニ臭化ノニレン423 mL (2.03 mmol)を加え、2時間還流した。冷却してから、濃縮し、炭酸ナトリウム溶液10 mlを加え、クロロフォルム20 ml、10 mlx3抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。次いで濾過し、濃縮して茶色オイル1.6 gを得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィで精製して(エチル酢酸:石油エーテル=1:2)、浅黄オイル0.71 gを得た。収率は62.3%である。

【００５０】

その浅い黄色オイル0.67 gは20 ml無水エーテルに溶解し(pH9)、濾過した。得られた溶液中にHCl-エーテル溶液10.6 mlを滴下して、pH4に調節し、白い固体を生成した。次いで濾過して、無水エーテルで洗滌し、P_2O_5で真空乾燥し、白い粉末0.62 gを得た。収率は81.9%である。mp.118～124 ℃, $[\alpha]_D$=-39.13 ° (c=0.32, MeOH)。

^{1}HNMR (DMSO-d_6) 10.10 (brs, 1/2H, NH^+, 重水交換してから消した), 9.95 (brs, 1/2H, NH^+, 重水交換してから消した), 9.56～9.44 (m, 2H, Ar-OH, 重水交換してから消した), 8.41 (brs, 1/2H, NH^+,重水交換してから消した), 8.34 (brs, 1/2H, NH^+,重水交換してから消した), 7.19～7.11 (m, 2H, Ar-H), 6.84～6.64 (m, 6H, Ar-H), 3.82 (d, H, J=14.09 Hz, N-CH_2), 3.53 (d, H, J=13.7 Hz, N-CH_2), 3.38～3.27 (m, 3H, N-CH_2), 3.15～3.04 (m, 7H, N-CH_2), 2.38～2.32 (m, H, CH_2), 2.10～2.01 (m, 3H, CH_2), 1.79～1.70 (m, 12H, CH_2), 1.54～1.27 (m, 14H, CH_2), 0.47 (t, 6H, CH_3)

LC-MS (ESI) $[M+1]^+$563.5; $[M+2]^{2+}$ 282.3

【実施例３】

【００５１】

同様の方法で化合物(A＝CO, n＝4～5)を製造することができる。

N,N'-(1,4-スクシニル)-ビス-(-)-N-ノル-メプタジノールの合成

N-ノル-メプタジノール1.45 g (6.63 mmol)は25 ml無水ジクロロメタンに溶解して、トリエチルアミン1.84 ml (12.23 mmol)を加えた。冷却下、塩化スクシニル382mL(3.30 mmol)を含んだ10 ml無水ジクロロフォルム溶液を滴下し、温度は約0℃に抑えた。滴下してから、0℃で15分間撹拌した。反応溶液は水5 ml、2N HCl 5 mlと水5 mlで洗滌した。水層はジクロロメタン10 mlx3で抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。次いで濾過して、濃縮し、浅い黄色結晶0.73 gを得た。収率は41.4%である。mp 117～120 ℃。

^{1}HNMR (DMSO-d_6) 8.79 (s, 2H, Ar-OH, 重水交換してから消した), 7.19 (t, 2H, Ar-H), 6.78～6.70 (m, 6H, Ar-H), 4.88 (d, 2H, J=14.66 Hz, N-CH_2), 3.59 (m, 2H, J_1=11.73 Hz, J_2=6.23 Hz, N-CH_2), 3.08 (d, 2H, J=15.03 Hz, N-CH_2), 2.91 (t, 2H, J=11.

73 Hz, N-CH_2), 2.83 (d, 2H, J=13.56 Hz, N-CH_2), 2.39 (dm, 2H, J=7.7 Hz, CH_2), 2.33 (d, 2H, J=13.2 Hz, N-CH_2), 1.82～1.48 (m, 14H, CH_2), 0.68 (t, 6H, J=7.33 Hz, CH_3)

LC-MS (ESI) $[M+1]^+$ 521.3

【実施例４】

【００５２】

同様の方法で化合物(A＝CH_2, n＝4～5)及びその塩酸塩を製造することができる。

N,N’-(1,4-ブチリデン)-ビス-(-)-N-ノル-メプタジノール塩酸塩の合成

無水THF15 mlに$LiAlH_4$2.0 g (5.26 mmol)を加え、冷却下、N,N’-(1,4-スクシニル)-ビス-(-)-N-ノル-メプタジノール0.56 g (1.08 mmol)を含んだ15 mlTHF溶液を滴下し、1時間還流した。次いで冷却し、濃縮して、水15 mlとクロロフォルム30 mlを加えて、10%NH_4Cl水溶液1.5 mlを滴下し、pH9に調節した。水層はクロロフォルム10 mlx4で抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。次いで濾過後、濃縮し、柚色オイル0.55 gを得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィで精製して(メタノール:クロロフォルム)、柚色オイル0.19 gを得た。収率は35.8%である。

【００５３】

N,N’-(1,4-ブチリデン)-ビス-(-)-(N-ノル-メプタジノール) 0.19 gは無水エーテル20 mlに溶解し、無水HCl-エーテル溶液2.2 mlを滴下して、白い粉末が析出した。次いで濾過して、無水エーテルで洗滌し、P_2O_5で真空乾燥し、塩酸塩0.12 gを得た。収率は55%である。mp.110～115 ℃ , $[\alpha]_D$=-51.96 ° (c=0.092, MeOH) 。

^{1}HNMR (DMSO-d_6) 9.98 (brs, 1/2 H, NH^+,重水交換した), 9.77 (brs, 1/2 H, NH^+,重水交換した), 9.56-9.43 (m, 2H, Ar-OH, 重水交換した), 8.46 (brs, 1H, NH^+,重水交換した), 7.21-7.13 (m, 2H, Ar-H), 6.85-6.65 (m, 6H, Ar-H), 3.83 (t, H, J=13.3Hz, N-CH_2), 3.52 (t, H, J=13.7, N-CH_2), 3.36-3.15 (m, 10H, N-CH_2), 2.38 (m, H, CH_2), 2.10-1.46 (m, 19H, CH_2), 0.49 (t, 6H, CH_3)

LC-MS (ESI) $[M+1]^+$ 493.3 $[M+2]^{2+}$ 247.2

フロントページの続き

(72)発明者 ウォン，ハオ
中華人民共和国 シャンハイ ２００００２５，上海市 重▲慶▼南路２８０号
(72)発明者 シャア，ツェン
中華人民共和国 シャンハイ ２００００２５，上海市 重▲慶▼南路２８０号
(72)発明者 リュー，メイヤン
中華人民共和国 シャンハイ ２００００３２，上海市 医学院路１３８号
(72)発明者 ウォン，シェンハイ
中華人民共和国 シャンハイ ２００００３２，上海市 医学院路１３８号

審査官 中西 聡

(56)参考文献 特公昭３３－００８７８１（ＪＰ，Ｂ１）
米国特許第０４２４２３４６（ＵＳ，Ａ）
国際公開第２００６／００８２５９（WO，Ａ１）
特表２００５－５０２８６１（ＪＰ，Ａ）
XIE,Q. et al, Investigation of the binding mode of (-)-meptazinol and bis-meptazinol derivatives on acetylcholinesterase using a molecular docking method, Journal of Molecular Modeling, ２００６年 3月, Vol.12, No.4, p.390-397
BASTIN,R.J. et al, Salt selection and optimization procedures for pharmaceutical new chemical entities, Organic Process Research & Development, ２０００年, Vol.4, No.5, p.427-435

(58)調査した分野(Int.Cl., ＤＢ名)
C07D 223/00-223/32
A61K 31/33-31/80
A61P 1/00-43/00
REGISTRY (STN)
CAplus (STN)