

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4235104号
(P4235104)

(45) 発行日 平成21年3月11日 (2009. 3. 11)

(24) 登録日 平成20年12月19日 (2008. 12. 19)

(51) Int. Cl.

F 1

C O 7 D 213/38 (2006. 01)

C O 7 D 213/38

A 6 1 K 31/496 (2006. 01)

A 6 1 K 31/496

A 6 1 K 31/506 (2006. 01)

A 6 1 K 31/506

A 6 1 K 31/551 (2006. 01)

A 6 1 K 31/551

A 6 1 P 9/10 (2006. 01)

A 6 1 P 9/10 1 O 1

請求項の数 8 (全 60 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2003-508917 (P2003-508917)
 (86) (22) 出願日 平成14年6月27日 (2002. 6. 27)
 (86) 国際出願番号 PCT/JP2002/006490
 (87) 国際公開番号 W02003/002536
 (87) 国際公開日 平成15年1月9日 (2003. 1. 9)
 審査請求日 平成17年1月13日 (2005. 1. 13)
 (31) 優先権主張番号 09/893, 699
 (32) 優先日 平成13年6月29日 (2001. 6. 29)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 000163006
 興和株式会社
 愛知県名古屋市中区錦3丁目6番29号
 (74) 代理人 110000084
 特許業務法人アルガ特許事務所
 (74) 代理人 100068700
 弁理士 有賀 三幸
 (74) 代理人 100077562
 弁理士 高野 登志雄
 (74) 代理人 100096736
 弁理士 中嶋 俊夫
 (74) 代理人 100089048
 弁理士 浅野 康隆
 (74) 代理人 100101317
 弁理士 的場 ひろみ

最終頁に続く

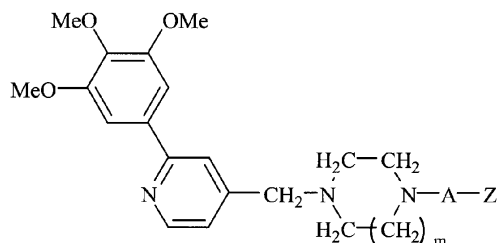
(54) 【発明の名称】 非対称環状ジアミン化合物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

次の一般式 (1)

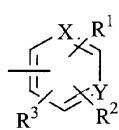
【化 1】



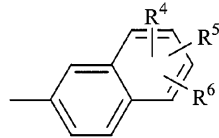
(1)

[式中、A は (CH₂)_n、(CH₂)_n-CH=CH、CO-(CH₂)_n 又は CO-(CH₂)_n-CH=CH (式中、n は 0 ~ 3 の数を示す) を示し；Z は式 (2) 又は (3)

【化 2】



(2)



(3)

(式中 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^5 及び R^6 は同一又は異なって水素原子、アルキル基、アルコキシ基、ハロゲン原子、又はニトロ基を示し； R^3 は、水素原子、アルキル基、アルコキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基、ナフチル基、又はアルキル基、アルコキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基及びフェニル基から選ばれる 1～3 個が置換していてもよいフェニル基を示し；X 及び Y は同一又は異なって CH 又は N を示す) を示し；m は 1 又は 2 の数を示す。

10

で表される環状ジアミン化合物、その酸付加塩又はそれらの水和物。

【請求項 2】

R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^5 及び R^6 が、同一又は異なって水素原子、 C_1-C_6 -アルキル基、 C_1-C_6 -アルコキシ基、ハロゲン原子又はニトロ基であり； R^3 が水素原子、 C_1-C_6 -アルキル基、 C_1-C_6 -アルコキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基、ナフチル基、又は C_1-C_6 -アルキル基、 C_1-C_6 -アルコキシ基、ハロゲン原子及びフェニル基から選ばれる 1～3 個が置換していてもよいフェニル基である請求項 1 記載の環状ジアミン化合物、その酸付加塩又はそれらの水和物。

20

【請求項 3】

請求項 1 又は 2 記載の環状ジアミン化合物、その酸付加塩又はそれらの水和物を有効成分として含有する医薬。

【請求項 4】

細胞接着及び／又は細胞浸潤に起因する疾患の予防又は治療薬である請求項 3 記載の医薬。

【請求項 5】

疾患が、アレルギー、喘息、炎症、リウマチ及び動脈硬化症から選ばれる疾患である請求項 4 記載の医薬。

30

【請求項 6】

請求項 1 又は 2 記載の環状ジアミン化合物、その酸付加塩又はそれらの水和物、及び薬学的に許容される担体を含有する医薬組成物。

【請求項 7】

細胞接着及び／又は細胞浸潤に起因する疾患の予防又は治療用である請求項 6 記載の組成物。

【請求項 8】

疾患が、アレルギー、喘息、炎症、リウマチ及び動脈硬化症から選ばれる疾患である請求項 7 記載の組成物。

40

【発明の詳細な説明】

技術分野

本発明は、細胞接着阻害作用及び細胞浸潤阻害作用を有し、抗喘息剤、抗アレルギー剤、抗リウマチ剤、抗動脈硬化剤、抗炎症剤等として有用な非対称環状ジアミン化合物又はその塩及びこれを含有する医薬に関する。

背景技術

種々の炎症性疾患において、炎症部位への白血球の浸潤が認められる。例えば、喘息患者の気管支への好酸球の浸潤 (Ohkawara Y. ら、Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. 12, 4-12 (1995))、動脈硬化症の血管へのマクロファージや T 細胞の浸潤 (Sakai A. ら、Arterioscler Throm

50

b. Vasc. Biol. 17, 310-316 (1997))、アトピー性皮膚炎患者 (Wakita H. ら、J. Cutan. Pathol. 21, 33-39 (1994)) や接触皮膚炎患者の皮膚へのT細胞、好酸球の浸潤 (Sato H. T. ら、Eur. J. Immunol. 27, 85-91 (1997))、及び慢性関節リウマチ患者の関節滑膜への種々の白血球の浸潤 (Tak PP. ら、Clin. Immunol. Immunopathol. 77, 236-242 (1995)) などが報告されている。

これらの白血球の浸潤は、炎症局所で産生されるサイトカイン、ケモカイン、リピッド及び補体等によって惹起される (Albelda SM. ら、FASEB J. 8, 504-512 (1994))。活性化した血流中の白血球は、同じく活性化された血管内皮細胞とローリング (rolling) 又はテタリング (tethering) と呼ばれる相互作用を介して、血管内皮細胞と接着 (adhesion) する。その後、血管内皮を潜り抜け (transmigration) 炎症部位へと浸潤する (Springer TA. ら、Annu. Rev. Physiol. 57, 827-872 (1995))。この過程における白血球と血管内皮細胞との接着には、サイトカインなどの刺激により細胞表面に発現するイムノグロブリンスーパーファミリー (ICAM-1、VCAM-1 など)、セレクトインファミリー (E-セレクトインなど)、インテグリンファミリー (LFA-1、VLA-4 など) 及びCD44などの種々の細胞接着分子が重要な役割を果たしており (臨床免疫, 30, Suppl. 18 (1998))、病態と細胞接着分子の発現亢進との関連性が指摘されている。

従って、細胞接着分子を介した接着を阻害することができる薬剤は、気管支喘息、皮膚炎、鼻炎、結膜炎などのアレルギー疾患、慢性関節リウマチ、腎炎、炎症性腸疾患、糖尿病、動脈硬化症などの自己免疫疾患や慢性炎症性疾患などの予防薬及び治療薬として有効であると考えられる。事実、LFA-1、Mac-1、VLA-4などの白血球側の細胞接着分子に対する抗体あるいはそのリガンドとなる血管内皮細胞側のICAM-1、VCAM-1、P-セレクトイン、E-セレクトインなどに対する抗体が、種々の動物病態モデルにおいて白血球の炎症局所への浸潤を抑制することが報告されている。例えば、VCAM-1とそのカウンター受容体であるVLA-4に対する中和抗体は糖尿病を自然発症するNODマウスモデルにおいてその発症を遅延することができる (Michie SA. ら、Curr. Top. Microbiol. Immunol. 231, 65-83 (1998))。また、VLA-4、またはICAM-1とそのカウンター受容体LFA-1に対する抗体は、モルモットまたはマウスアレルギー性結膜炎モデルにおいて好酸球の浸潤を抑制し (Ebihara ら、Current Eye Res. 19, 20-25 (1999))、Whitcup SM. ら、Clin. Immunol. 93, 107-113 (1999))、VCAM-1に対するモノクローナル抗体は、マウスDSS誘導性大腸炎モデルにおいて白血球浸潤を抑制して大腸炎の発症を遅延させることが報告されている (Soriano A. ら、Lab. Invest. 80, 1541-1551 (2000))。更に、抗VLA-4抗体、抗CD44抗体はマウスコラーゲン誘導性関節炎モデルにおいてその発症を抑制させる (Zeidler A. ら、Autoimmunity 21, 245-252 (1995))。また、これらの細胞接着分子を欠損させたマウスにおいても炎症モデルの試験と同様に白血球の炎症組織への浸潤の抑制が観察される (Bendjeloul F. ら、Clin. Exp. Immunol. 119, 57-63 (2000))、Wolyniec WW. ら、Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. 18, 777-785 (1998)、Bullard DC. ら、J. Immunol. 157, 3153-3158 (1996))。

しかしながら、抗体類を用いた開発には、抗体がペプチド性高分子であるため、経口投与が困難であるだけでなく、抗原性に基づくアレルギー反応等の副作用の可能性が問題点として考えられる。

これに対して、経口投与化を目指した種々の低分子の細胞接着阻害作用化合物が報告されている。ベンゾチオフェン誘導体 (Boschelli DH. ら、J. Med. Chem. 38, 4597-4614 (1995))、ナフタレン誘導体 (特開平10-147

10

20

30

40

50

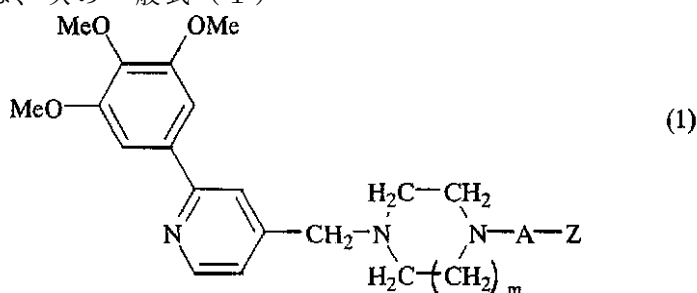
568号公報)、ヒドロキシ安息香酸誘導体(特開平10-182550号公報)、リグナン類(特開平10-67656号公報)、2-置換ベンゾチアゾール誘導体(特開2000-086641号公報)、縮合ピラジン化合物(特開2000-319277号公報)、2,6-ジアルキル-4-シリルフェノール(特表2000-509070号公報)等であるが、必ずしも十分に目的を達成していない状況である。特開平9-143075号公報、特開平11-92282号公報に記載されている環状ジアミン化合物においては、十分な細胞接着阻害作用を示すものではなく、更に活性の向上が望まれている。従って本発明は細胞接着及び細胞浸潤阻害作用を有し、さらに優れた抗喘息作用、抗アレルギー作用、抗リウマチ作用、抗動脈硬化作用、抗炎症作用等を有する物質を提供することを目的とする。

10

発明の開示

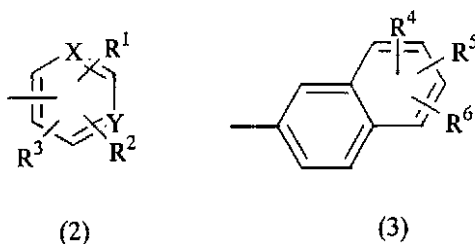
かかる実情に鑑み、本発明者らは細胞接着及び細胞浸潤を阻害する物質を得るべく鋭意研究を行なった結果、下記一般式(1)で表される化合物が、優れた細胞接着阻害作用及び細胞浸潤阻害作用を有し、抗アレルギー剤、抗喘息剤、抗リウマチ剤、抗動脈硬化剤、抗炎症剤等として有用であることを見だし本発明を完成した。

すなわち本発明は、次の一般式(1)



20

[式中、Aは $(CH_2)_n$ 、 $(CH_2)_n-CH=CH$ 、 $CO-(CH_2)_n$ 又は $CO-(CH_2)_n-CH=CH$ (式中、nは0~3の数を示す)を示し；Zは式(2)又は(3)]



30

(式中 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^5 及び R^6 は同一又は異なって水素原子、アルキル基、アルコキシ基、ハロゲン原子、又はニトロ基を示し； R^3 は、水素原子、アルキル基、アルコキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基、ナフチル基、又はアルキル基、アルコキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基及びフェニル基から選ばれる1~3個が置換していてもよいフェニル基を示し；X及びYは同一又は異なってCH又はNを示す)を示し；mは1又は2の数を示す。]

40

で表される非対称環状ジアミン化合物、その酸付加塩又はそれらの水和物を提供するものである。

また、本発明は上記環状ジアミン化合物、その酸付加塩又はそれらの水和物を有効成分として含有する医薬を提供するものである。

さらに本発明は上記環状ジアミン化合物、その酸付加塩又はそれらの水和物、及び薬学的に許容される担体を含有する医薬組成物を提供するものである。

さらに本発明は上記環状ジアミン化合物、その酸付加塩又はそれらの水和物の医薬製造のための使用を提供するものである。

さらにまた、本発明は上記環状ジアミン化合物、その酸付加塩又はそれらの水和物の有効量を必要とされる患者に投与することを特徴とするさらに細胞接着及び／又は細胞浸潤に

50

起因する疾患の処置方法を提供するものである。

発明を実施するための最良の形態

$R^1 \sim R^6$ で示されるアルキル基としては、 $C_1 - C_6$ -アルキル基が好ましく、具体的にはメチル基、エチル基、 n -プロピル基、イソプロピル基、 n -ブチル基、イソブチル基、 $tert$ -ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基が挙げられるが、特にメチル基、エチル基、 n -プロピル基、イソプロピル基、 $tert$ -ブチル基等が好ましい。

$R^1 \sim R^6$ で示されるアルコキシ基としては $C_1 - C_6$ -アルコキシ基が好ましく、具体的にはメトキシ基、エトキシ基、イソプロポキシ基、 n -ブトキシ基、イソブトキシ基等が挙げられるが、特にメトキシ基、エトキシ基、イソプロポキシ基が好ましい。 $R^1 \sim R^6$ で示されるハロゲン原子としては、塩素原子、臭素原子、フッ素原子、ヨウ素原子が挙げられる。

10

R^3 はアルキル基、アルコキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基及びフェニル基から選ばれる1～3個が置換していてもよいフェニル基であってもよく、当該フェニル基上の置換基も上記アルキル基、アルコキシ基、ハロゲン原子と同様のものが例示できる。

$(CH_2)_n$ としては、メチレン、エチレン及びトリメチレンが好ましい。 $(CH_2)_n - CH=CH$ としては、 $CH_2CH=CH$ 、 $(CH_2)_2CH=CH$ 、 $(CH_2)_3CH=CH$ が好ましい。 $CO(CH_2)_n$ としては CO 、 $COCH_2$ が好ましい。 $CO(CH_2)_nCH=CH$ としては、 $COCH=CH$ が好ましい。

式(2)におけるX及びYを有する環としては、ベンゼン環、ピリジン環及びピリミジン環が挙げられる。

20

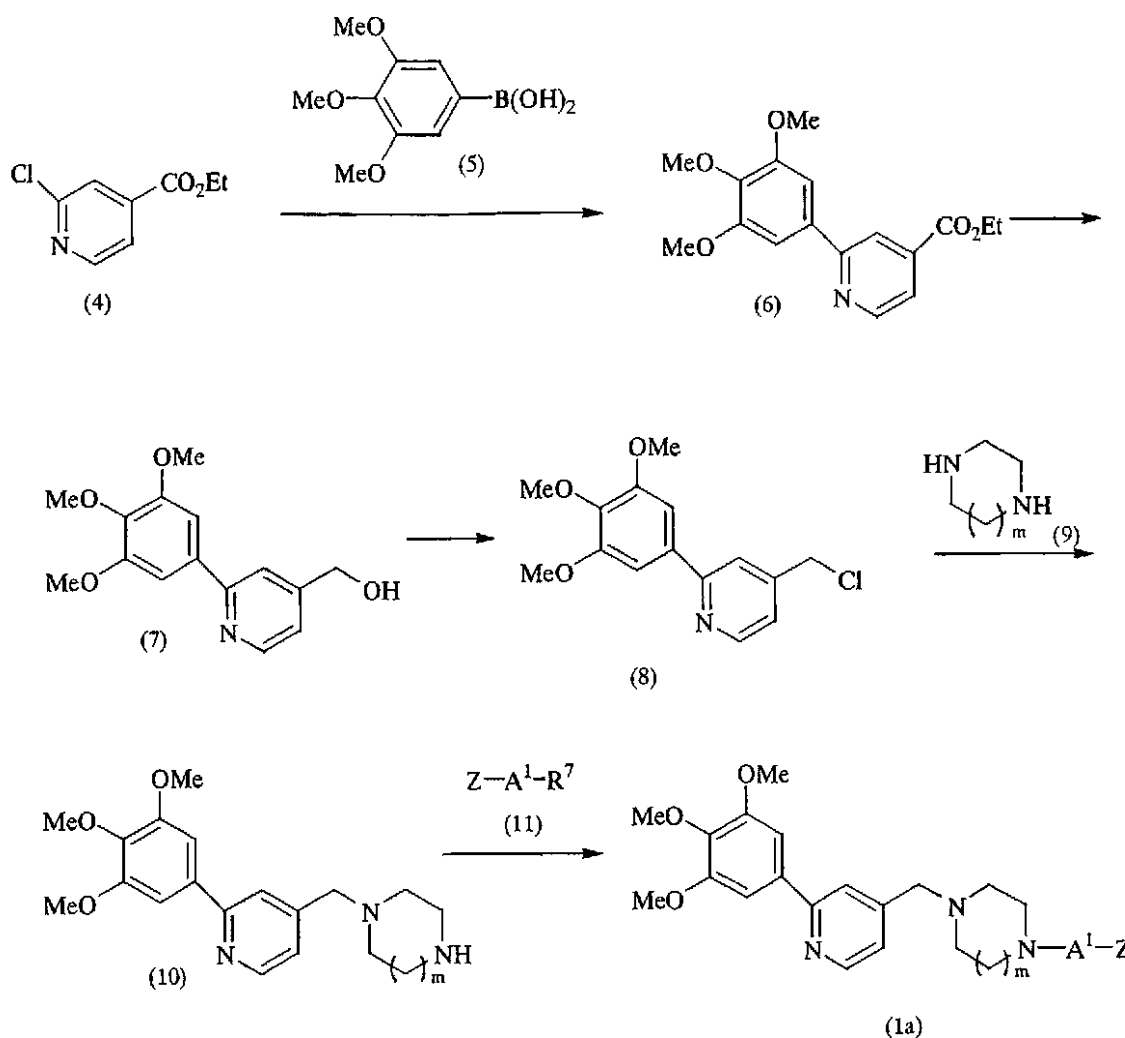
本発明化合物(1)の酸付加塩としては、薬学上許容される塩であれば特に制限されないが、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩のような鉱酸の酸付加塩、又は安息香酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、 p -トルエンスルホン酸塩、シュウ酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、酢酸塩のような有機酸の酸付加塩を挙げることができる。

また、本発明化合物(1)は、水和物に代表される溶媒和物の形態で存在し得るが、当該溶媒和物も本発明に包含される。

本発明化合物(1)は、例えば次のa法、b法又はc法に従って製造することができる。

[a法]: Aが $(CH_2)_n$ 又は $(CH_2)_n - CH=CH$ の場合で、2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ピリジルメチル基をジアミン体(9)に最初に導入する合成法

30

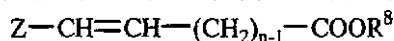


[式中、 R^7 はハロゲン原子、アルキルスルホニルオキシ基又はアリールスルホニルオキシ基を示し、 A^1 は $(\text{CH}_2)_n$ 又は $(\text{CH}_2)_n-\text{CH}=\text{CH}$ を示し、 m 及び Z は前記と同じ]

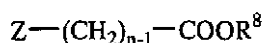
すなわち、トルエン、ベンゼン、テトラヒドロフラン (THF)、ジオキサン、アセトニトリル等の溶媒中、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) 等の金属触媒及び 2 M 炭酸ナトリウム等の塩基の存在下、2-クロロイソニコチン酸エチル (4) を 3, 4, 5-トリメトキシフェニルボロン酸 (5) と 0℃より還流温度、好ましくは 90℃にて 10 分より数日間、好ましくは一夜反応させることにより、化合物 (6) を得る。このものは THF 中 -20℃より室温、好ましくは 0℃にて水素化リチウムアルミニウムと数分から数時間、好ましくは 30 分間反応させることにより、アルコール体 (7) を与える。アルコール体 (7) をクロロホルム、ジクロロメタン、酢酸エチル、エーテル、THF、ジオキサン等の溶媒中、塩化チオニルと -20℃より室温、好ましくは 0℃で 1 時間から数日間、好ましくは 5 時間攪拌することによりクロル体 (8) を得る。クロル体 (8) とジアミン体 (9) とを N, N-ジメチルホルムアミド (DMF)、ジメチルスルホキシド (DMSO)、アセトニトリル等の溶媒中にて炭酸カリウム存在下室温から 100℃、好ましくは室温にて 1 時間から数日間、好ましくは 5 時間攪拌することによりモノ置換体 (10) を得る。当該化合物 (10) と化合物 (11) を縮合させることにより本発明化合物 (1a) が得られる。縮合反応は、DMF、DMSO、アセトニトリル等の溶媒中にて炭酸カリウム存在下室温から 100℃、好ましくは 70℃にて 1 時間から数日間、好ましくは 2 時間攪拌することにより行なわれる。

R^7 で示されるハロゲン原子としては塩素原子、臭素原子が好ましい。アルキルスルホニルオキシ基としてはメタンスルホニルオキシ基が、アリールスルホニルオキシ基としては p-トルエンスルホニルオキシ基が好ましい。

当該化合物 (11) は、例えば次の反応式に従って製造される。



又は



(12)



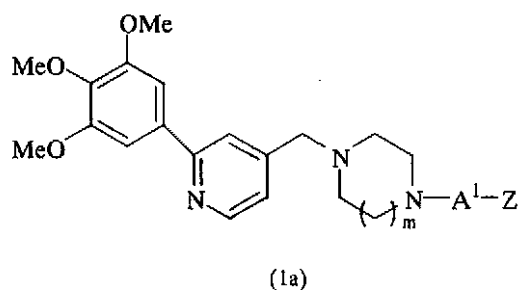
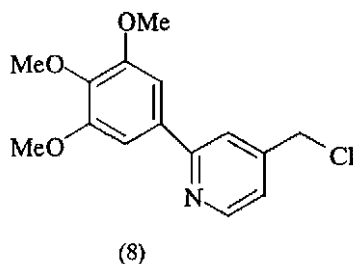
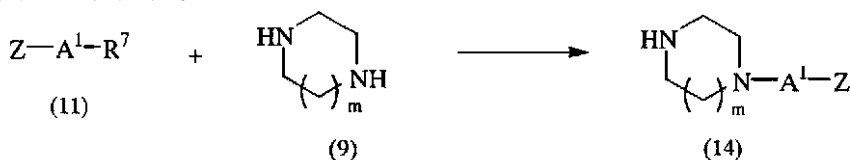
(13)

(11)

[式中、 R^8 は水素原子又は低級アルキル基を示し、 A^1 は $(CH_2)_n$ 又は $(CH_2)_nCH=CH$ を示し、 Z 及び R^7 は前記と同じ]

すなわち、カルボン酸体あるいはそのエステル誘導体 (12) を水素化リチウムアルミニウム等の還元剤を用いて還元してアルコール体 (13) を得、次いでこれに塩化チオニル等のハロゲン化剤やメタンスルホニル化剤を作用させることにより化合物 (11) が得られる。ここで、還元反応は前記化合物 (7) の合成の場合と同様に行なわれる。また、ハロゲン化の場合は、塩化チオニルとアルコール体 (13) をクロロホルム、ジクロロメタン、酢酸エチル、エーテル、THF、ジオキサン等の溶媒中、一方、メタンスルホニル化の場合は、メタンスルホニルクロリドとアルコール体 (13) をトリエチルアミン、ピリジン等の塩基存在下、クロロホルム、ジクロロメタン、酢酸エチル、エーテル、THF、ジオキサン、ピリジン等の溶媒中、 $-20^\circ C$ より室温、好ましくは $0^\circ C$ で1時間から数日間、好ましくは5時間攪拌することにより行なわれる。

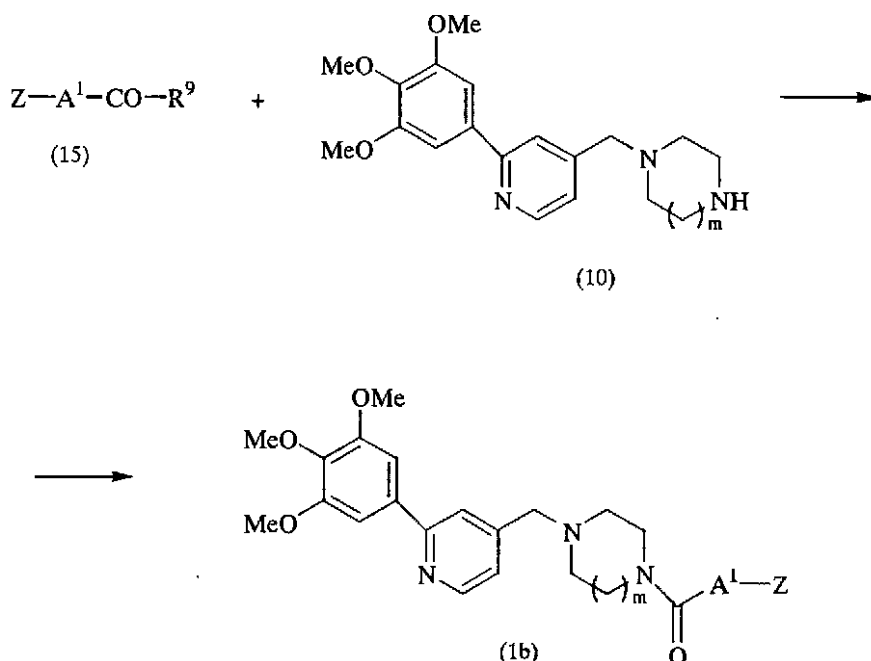
[b法] : A が $(CH_2)_n$ 又は $(CH_2)_nCH=CH$ の場合であり、ジアミン体 (9) に $A-Z$ 基を導入後に、2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル) ピリジルメチル基を導入する合成法。



[式中、 A^1 は $(CH_2)_n$ 又は $(CH_2)_nCH=CH$ を示し、 Z 、 R^7 及び m は前記と同じ]

すなわち、化合物 (11) とジアミン体 (9) とを縮合させてモノ置換体 (14) を得、これに化合物 (8) を反応させることにより本発明化合物 (1a) が得られる。この反応において化合物 (11) とジアミン体 (9) との縮合反応及び化合物 (14) と化合物 (8) との縮合反応は、それぞれ、前記化合物 (10) と化合物 (11) 及び化合物 (8) と化合物 (9) の反応と同様の条件で行なうことができる。

[c法] : A が $CO-(CH_2)_n$ 又は $CO-(CH_2)_nCH=CH$ の場合。



(式中、 R^9 はハロゲン原子又はヒドロキシ基を示し、 A^1 は $(\text{CH}_2)_n$ 又は $(\text{CH}_2)_n\text{CH}=\text{CH}$ を示し、 Z 、及び m は前記と同じ)

すなわち、酸クロリド体又はカルボン酸体である化合物 (15) と化合物 (10) を縮合させることにより本発明化合物 (1b) が得られる。酸クロリド体 (15) と化合物 (10) との反応は、例えばクロロホルム、ジクロロメタン等の溶媒中で、 0°C から還流温度、好ましくは室温にて1時間から数日間、好ましくは5時間攪拌することにより行なわれる。またカルボン酸体 (15) と化合物 (10) との反応は、例えばクロロホルム、ジクロロメタン等の溶媒中、ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・塩酸塩 (水溶性カルボジイミド・塩酸塩)、ジイソプロピルカルボジイミド等の脱水縮合剤存在下 0°C より還流温度、好ましくは室温にて10分間より数日間、好ましくは6時間反応させることにより行なわれる。

本発明化合物 (1) は、上記の方法によって得られるが、さらに必要に応じて再結晶法、カラムクロマトグラフィーなどの通常の精製手段を用いて精製することができる。また必要に応じて、常法によって前記した所望の塩又は溶媒和物にすることもできる。

かくして得られる本発明化合物 (1)、その酸付加塩又は溶媒和物は、後記実施例に示すように優れた細胞接着阻害作用を示し、ヒトを含む動物の喘息、アレルギー、リウマチ、動脈硬化、炎症等の治療又は予防用の医薬として有用である。

本発明の医薬は、前記化合物 (1)、その塩又はその溶媒和物を有効成分とするものであり、この投与形態は、特に限定されず治療目的に応じて適宜選択でき、例えば、経口剤、注射剤、坐剤、軟膏剤、吸入剤、点眼剤、点鼻剤、貼付剤とのいずれでもよく、これらの投与形態は、薬学的に許容される担体を配合し、当業者に公知慣用の製剤方法により製造できる。

経口用固形製剤を調製する場合は、本発明化合物 (1) に賦形剤、必要に応じて結合剤、崩壊剤、滑沢剤、着色剤、矯味剤、矯臭剤等を加えた後、常法により錠剤、被覆錠剤、顆粒剤、散剤、カプセル剤等を製造することができる。そのような添加剤としては、当該分野で一般的に使用されているものでよく、例えば、賦形剤としては、乳糖、白糖、塩化ナトリウム、ブドウ糖、デンプン、炭酸カルシウム、カオリン、微結晶セルロース、珪酸等を、結合剤としては水、エタノール、プロパノール、単シロップ、ブドウ糖液、デンプン液、ゼラチン液、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルスターチ、メチルセルロース、エチルセルロース、シェラック、リン酸カルシウム、ポリビニルピロリドン等を、崩壊剤としては乾燥デンプン、アルギン酸ナトリウム、カンテン末、炭酸水素ナトリウム、炭酸カルシウム、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸モノグリセリド、乳糖等を、滑沢剤としては精製タルク、ステアリン酸塩、ホウ

10

20

30

40

50

砂、ポリエチレングリコール等を、矯味剤としては白糖、橙皮、クエン酸、酒石酸等を例示できる。

経口用液体製剤を調製する場合は、本発明化合物（１）に矯味剤、緩衝剤、安定化剤、矯臭剤等を加えて常法により内服液剤、シロップ剤、エリキシル剤等を製造することができる。この場合矯味剤としてはバニリン等が、緩衝剤としてはクエン酸ナトリウム等が、安定化剤としてはトラガント、アラビアゴム、ゼラチン等が挙げられる。

注射剤を調製する場合は、本発明化合物（１）にpH調節剤、緩衝剤、安定化剤、等張化剤、局所麻酔剤等を添加し、常法により皮下、筋肉及び静脈内注射剤を製造することができる。この場合のpH調節剤及び緩衝剤としてはクエン酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、リン酸ナトリウム等が挙げられる。安定化剤としてはピロ亜硫酸ナトリウム、EDTA、チオグリコール酸、チオ乳酸等が挙げられる。局所麻酔剤としては塩酸プロカイン、塩酸リドカイン等が挙げられる。等張剤としては、塩化ナトリウム、ブドウ糖等が例示できる。

10

坐薬を調製する場合は、本発明化合物（１）に当業界において公知の製剤用担体、例えば、ポリエチレングリコール、ラノリン、カカオ脂、脂肪酸トリグリセライド等を、さらに必要に応じてツイーン（登録商標）のような界面活性剤等を加えた後、常法により製造することができる。

軟膏剤を調製する場合は、本発明化合物（１）に通常使用される基剤、安定剤、湿潤剤、保存剤等が必要に応じて配合され、常法により混合、製剤化される。基剤としては、流動パラフィン、白色ワセリン、サラシミツロウ、オクチルドデシルアルコール、パラフィン等が挙げられる。保存剤としては、p-ヒドロキシ安息香酸メチル、p-ヒドロキシ安息香酸エチル、p-ヒドロキシ安息香酸プロピル等が挙げられる。

20

上記以外に、常法により吸入剤、点眼剤、点鼻剤とすることもできる。

本発明の医薬の投与量は年齢、体重、症状、投与形態及び投与回数などによって異なるが、通常は成人に対して本発明化合物（１）として１日１～１０００mgを１回又は数回に分けて経口投与又は非経口投与するのが好ましい。

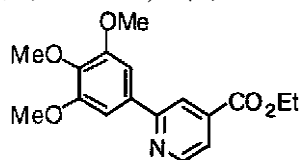
実施例

次に実施例を挙げて本発明をさらに説明するが、本発明はこれに何ら限定されるものではない。

30

製造例 1

2-（3，4，5-トリメトキシフェニル）イソニコチン酸エチルの合成：



3，4，5-トリメトキシフェニルボロン酸（２０．６４g）と２-クロロイソニコチン酸エチル（１９．０６g）をトルエン（２００mL）とTHF（１００mL）の混合溶媒に懸濁し、２M炭酸ナトリウム（２００mL）とテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）（５．９３g）を加えた。アルゴン雰囲気下９０℃にて一夜攪拌し、酢酸エチルを加えて有機層を分離した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝５：１）で精製し、標記化合物を得た。

40

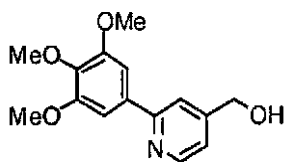
収量：２７．７０g（８５％）

$^1\text{H-NMR}$ （４００MHz， CDCl_3 ） δ ：１．４５（t，３H， $J=7.0\text{Hz}$ ），３．９２（s，３H），３．９９（s，６H），４．４６（q，２H， $J=7.0\text{Hz}$ ），７．３０（s，２H），７．７６（dd，１H， $J=5.1\text{Hz}$ ，１．６Hz），８．２４（dd，１H， $J=1.6\text{Hz}$ ，０．８Hz），８．８１（dd，１H， $J=5.1\text{Hz}$ ，０．８Hz）

製造例 2

4-ヒドロキシメチル-2-（3，4，5-トリメトキシフェニル）ピリジンの合成：

50



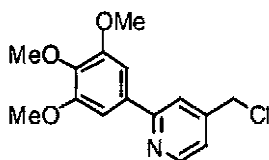
2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)イソニコチン酸エチル(27.70 g)をTHF(200 mL)に溶解し、0℃、アルゴン雰囲気下にて水素化リチウムアルミニウム(3.31 g)を加え、0℃にて1時間攪拌した。反応液に少量の水、続いて硫酸ナトリウムを加え、セライトろ過し、ろ液を減圧濃縮後、粗結晶を酢酸エチル-ヘキサンより再結晶し、標記化合物を得た。

収量：18.15 g (76%)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.90 (s, 3H), 3.95 (s, 6H), 4.79 (s, 2H), 7.19 (d, 1H, $J=5.1\text{ Hz}$), 7.21 (s, 2H), 7.66 (s, 1H), 8.60 (d, 1H, $J=5.1\text{ Hz}$)

製造例 3

4-クロロメチル-2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジンの合成：



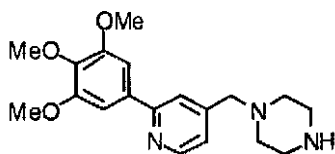
4-ヒドロキシメチル-2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン(18.15 g)をクロロホルム(300 mL)に溶解し0℃にて塩化チオニル(19.2 mL)を加え、30分後室温に戻し4時間攪拌した。反応終了後、反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮後、粗結晶をクロロホルム-ヘキサンで再結晶し標記化合物を得た。

収量：17.87 g (92%)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.91 (s, 3H), 3.97 (s, 6H), 4.61 (s, 2H), 7.24 (s, 2H), 7.26 (d, 1H, $J=5.1\text{ Hz}$), 7.68 (s, 1H), 8.67 (d, 1H, $J=5.1\text{ Hz}$)

製造例 4

1-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペラジンの合成：



4-クロロメチル-2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン(13.52 g)とピペラジン(11.89 g)とをDMF(100 mL)に溶解し、炭酸カリウム(15.89 g)を加え、室温で5時間攪拌した。減圧濃縮後、残渣にクロロホルムを加え、水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム：メタノール=20：1→クロロホルム：アンモニア飽和メタノール=10：1)で精製し、標記化合物を得た。

収量：10.34 g (66%)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.56 (br. s, 1H), 2.46 (br. s, 4H), 2.91 (t, 4H, $J=4.9\text{ Hz}$), 3.55 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.97 (s, 6H), 7.22 (d, 1H, $J=5.1\text{ Hz}$), 7.24 (s, 2H), 7.64 (s, 1H), 8.59 (d, 1H, $J=5.1\text{ Hz}$)

製造例 5

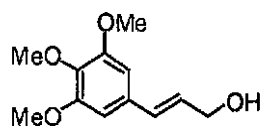
3-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-2-プロペン-1-オール(3-allyl-5,6,7-trimethoxyphenol)の合成：

10

20

30

40



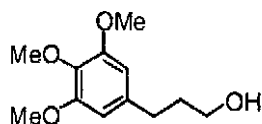
3, 4, 5-トリメトキシけい皮酸 (1.5 g) を THF (100 mL) に溶解し氷冷下でトリエチルアミン (0.64 mL) を加えた後、クロロ炭酸エチル (0.44 mL) を滴下した。室温で1時間攪拌した後、氷冷下で水素化ホウ素ナトリウム (477 mg) を添加した。室温で1時間攪拌した後、希塩酸を加えクロロホルムで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=1：1) で精製し標記化合物を得た。

収量：736 mg (78%)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.85 (s, 3H), 3.87 (s, 6H), 4.33 (s, 2H), 6.29 (dt, 1H, $J=15.8$ Hz, 5.9 Hz), 6.55 (d, 1H, $J=15.9$ Hz), 6.62 (s, 2H)

製造例 6

3-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)プロパノールの合成：



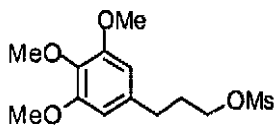
3-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-2-プロペン-1-オール (120 mg) をエタノールに溶解し10%パラジウム-炭素 (60 mg) を加え、水素雰囲気下、室温で3時間攪拌した。セライトでろ過後、ろ液を減圧濃縮し、クロロホルムで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール=14：1) で精製し標記化合物を得た。

収量：44 mg (34%)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.82-1.90 (m, 2H), 2.63 (t, 2H, $J=7.8$ Hz), 3.66 (t, 2H, $J=6.4$ Hz), 3.79 (s, 3H), 3.82 (s, 6H), 6.39 (s, 2H)

製造例 7

3-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)プロピル メタンスルホナートの合成：



3-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)プロパノール (44 mg) をジクロロメタン (2 mL) に溶解し、ピリジン (55.6 mg) を加え、氷冷下メタンスルホニルクロリド (37.4 mg) を加えて室温で3時間攪拌した。希塩酸を加えてクロロホルムで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール=40：1) に供し、標記化合物を得た。

収量：50 mg (85%)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.01-2.08 (m, 2H), 2.67 (t, 2H, $J=7.5$ Hz), 2.99 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.82 (s, 6H), 4.21 (t, 2H, $J=6.2$ Hz), 6.38 (s, 2H)

実施例 1

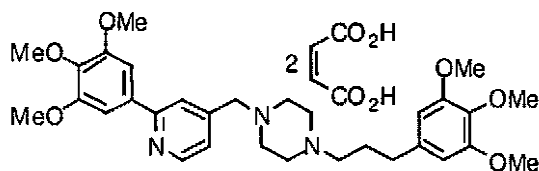
N-[3-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)プロピル]-N'-[[2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペラジン・2マレイン酸塩の合成：

10

20

30

40



1- [[2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペラジン (57 mg) をアセトニトリル (4 mL) に溶解し、3-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)プロピルメタンスルホナート (50 mg)、ヨウ化カリウム (35 mg)、炭酸カリウム (46 mg) を加え、70℃で2時間攪拌した。水を添加し、クロロホルムで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール=20：1) で精製し、得られた油状物にマレイン酸を加えて塩とし、標記化合物を得た。

10

収量：52 mg (40%)

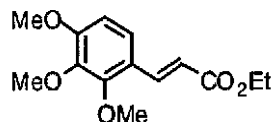
$^1\text{H-NMR}$ (遊離塩基として測定, 400 MHz, CDCl_3) δ : 1.79–1.93 (m, 2H), 2.37–2.68 (m, 12H), 3.58 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.84 (s, 6H), 3.90 (s, 3H), 3.97 (s, 6H), 6.40 (s, 2H), 7.21–7.24 (m, 3H), 7.63 (s, 1H), 8.59 (d, 1H, $J=5.1\text{ Hz}$)

m/z (EI): 551 [M^+]

製造例 8

20

3-(2, 3, 4-トリメトキシフェニル)プロペン酸エチルの合成:



アルゴン雰囲気下60%水素化ナトリウム (245 mg) をTHF (1 mL) に懸濁し、ジエチルホスホ酢酸エチル (1.11 mL) を氷冷下滴下して30分攪拌した。次いで2, 3, 4-トリメトキシベンズアルデヒド (1.0 g) を加えた後、室温で30分攪拌し減圧濃縮した。残渣をクロロホルムに溶解し水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=1：1) で精製し、標記化合物を得た。

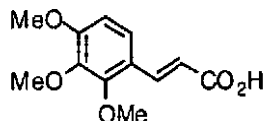
30

収量：1.15 g (84%)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.33 (t, 3H, $J=7.1\text{ Hz}$), 3.88 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 4.25 (q, 2H, $J=7.2\text{ Hz}$), 6.42 (d, 1H, $J=16.0\text{ Hz}$), 6.69 (d, 1H, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.27 (d, 1H, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.88 (d, 1H, $J=16.0\text{ Hz}$)

製造例 9

3-(2, 3, 4-トリメトキシフェニル)プロペン酸の合成:



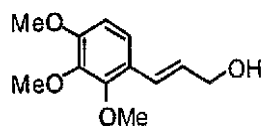
40

3-(2, 3, 4-トリメトキシフェニル)プロペン酸エチル (1.15 g) をエタノール (20 mL) に溶解し、10%水酸化カリウム (1.21 g) を加え、室温で5時間攪拌し、反応液を減圧濃縮した。残渣に水を加え、2M塩酸でpHを2に調節し、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後減圧濃縮し、標記化合物を得た。

収量：1.00 g (97%)

製造例 10

3-(2, 3, 4-トリメトキシフェニル)-2-プロペン-1-オールの合成:



3-(2,3,4-トリメトキシフェニル)プロペン酸(585mg)を製造例5と同様に処理し、標記化合物を得た。

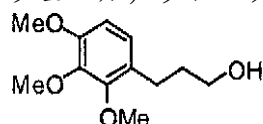
収量：410mg(80%)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 3.86 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 4.32 (d, 2H, $J=6.1\text{Hz}$), 6.30 (dt, 1H, $J=16.0\text{Hz}$, 6.1Hz), 6.66 (d, 1H, $J=8.8\text{Hz}$), 6.80 (d, 1H, $J=16.0\text{Hz}$), 7.17 (d, 1H, $J=8.8\text{Hz}$)

10

製造例11

3-(2,3,4-トリメトキシフェニル)プロパノールの合成:



3-(2,3,4-トリメトキシフェニル)-2-プロペン-1-オール(163mg)を製造例6と同様に処理し、標記化合物を得た。

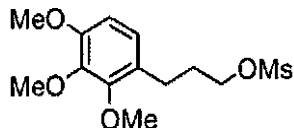
収量：75mg(43%)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.81 (quint, 2H, $J=6.7\text{Hz}$), 1.98 (t, 1H, $J=6.0\text{Hz}$), 2.67 (t, 2H, $J=7.2\text{Hz}$), 3.57-3.61 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 6.74 (d, 1H, $J=8.3\text{Hz}$), 6.84 (d, 1H, $J=8.6\text{Hz}$)

20

製造例12

3-(2,3,4-トリメトキシフェニル)プロピルメタンスルホナートの合成:



3-(2,3,4-トリメトキシフェニル)プロパノール(37mg)を製造例7と同様に処理し、標記化合物を得た。

30

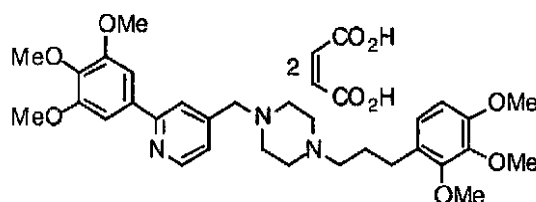
収量：14mg(28%)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 2.02 (quint, 2H, $J=6.7\text{Hz}$), 2.68 (t, 2H, $J=7.4\text{Hz}$), 3.01 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 4.23 (t, 2H, $J=6.3\text{Hz}$), 6.61 (d, 1H, $J=8.3\text{Hz}$), 6.82 (d, 1H, $J=8.6\text{Hz}$)

実施例2

N-[3-(2,3,4-トリメトキシフェニル)プロピル]-N'-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペラジン・2マレイン酸塩の合成:

40



1-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペラジン(17mg)と3-(2,3,4-トリメトキシフェニル)プロピルメタンスルホナート(14mg)とを実施例1と同様に反応させ、マレイン酸塩とすることにより標記化合物を得た。

50

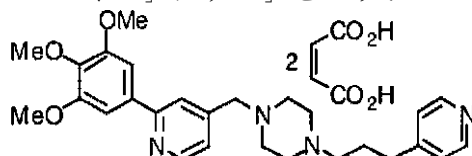
収量：16 mg (45%)

$^1\text{H-NMR}$ (遊離塩基として測定, 400 MHz, CDCl_3) δ : 1.65–1.80 (m, 2H), 2.30–2.70 (m, 12H), 3.50 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.90 (s, 6H), 6.52 (d, 1H, $J=8.6\text{ Hz}$), 6.75 (d, 1H, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.12–7.16 (m, 3H), 7.56 (s, 1H), 8.52 (d, 1H, $J=4.9\text{ Hz}$)

m/z (EI): 551 [M^+]

実施例 3

N-[3-(ピリジン-4-イル)プロピル]-N'-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペラジン・2マレイン酸塩の合成:



1-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペラジン (196 mg) と 4-(3-クロロプロピル)ピリジン (89 mg) とを実施例 1 と同様に反応させ、マレイン酸塩とすることにより標記化合物を得た。

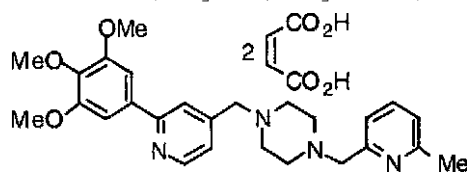
収量：73 mg (18%)

$^1\text{H-NMR}$ (遊離塩基として測定, 400 MHz, CDCl_3) δ : 1.78–1.90 (m, 2H), 2.37 (t, 2H, $J=6.4\text{ Hz}$), 2.40–2.61 (m, 8H), 2.61 (t, 2H, $J=6.6\text{ Hz}$), 3.58 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.97 (s, 6H), 7.12 (d, 2H, $J=5.6\text{ Hz}$), 7.23–7.24 (m, 3H), 7.64 (s, 1H), 8.48 (d, 1H, $J=5.8\text{ Hz}$), 8.60 (d, 2H, $J=4.9\text{ Hz}$)

m/z (EI): 462 [M^+]

実施例 4

N-[(6-メチルピリジン-2-イル)メチル]-N'-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペラジン・2マレイン酸塩の合成:



1-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペラジン (197 mg) と 2-クロロメチル-6-メチルピリジン (59 mg) とを実施例 1 と同様に反応させ、マレイン酸塩とすることにより標記化合物を得た。

収量：105 mg (32%)

$^1\text{H-NMR}$ (遊離塩基として測定, 400 MHz, CDCl_3) δ : 2.54–2.56 (m, 7H), 3.13 (br, 4H), 3.84 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.98 (s, 6H), 5.13 (s, 2H), 7.22–7.25 (m, 4H), 7.67–7.71 (m, 2H), 8.06 (d, 1H, $J=7.6\text{ Hz}$), 8.60 (d, 1H, $J=5.1\text{ Hz}$)

m/z (EI): 448 [M^+]

実施例 5

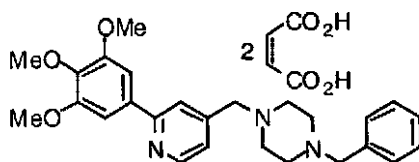
N-ベンジル-N'-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペラジン・2マレイン酸塩の合成:

10

20

30

40



1-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペラジン(103mg)と臭化ベンジル(46μL)とを実施例1と同様に反応させ、マレイン酸塩とすることにより標記化合物を得た。

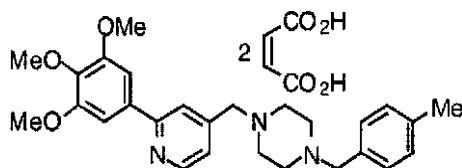
収量：22mg(11%)

¹H-NMR(遊離塩基として測定, 400MHz, CDCl₃) δ: 2.80-3.62(m, 8H), 3.70(s, 3H), 3.75(s, 2H), 3.86(s, 6H), 4.23(s, 2H), 7.30(d, 1H, J=4.6Hz), 7.35(s, 2H), 7.45(m, 5H), 7.89(s, 1H), 8.61(d, 1H, J=4.9Hz)

m/z(EI): 433[M⁺]

実施例6

N-(4-メチルベンジル)-N'-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペラジン・2マレイン酸塩の合成:



1-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペラジン(172mg)と塩化4-メチルベンジル(97mg)とを実施例1と同様に反応させ、マレイン酸塩とすることにより標記化合物を得た。

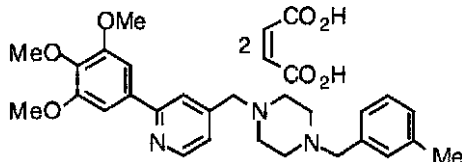
収量：63mg(19%)

¹H-NMR(遊離塩基として測定, 400MHz, CDCl₃) δ: 2.33(s, 3H), 2.51(br, 8H), 3.49(s, 2H), 3.56(s, 2H), 3.90(s, 3H), 3.97(s, 6H), 7.11-7.23(m, 7H), 7.62(s, 1H), 8.58(d, 1H, J=4.9Hz)

m/z(EI): 447[M⁺]

実施例7

N-(3-メチルベンジル)-N'-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペラジン・2マレイン酸塩の合成:



1-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペラジン(113mg)と塩化3-メチルベンジル(111mg)とを実施例1と同様に反応させ、マレイン酸塩とすることにより標記化合物を得た。

収量：48mg(14%)

¹H-NMR(遊離塩基として測定, 400MHz, CDCl₃) δ: 2.36(s, 3H), 2.42-2.61(m, 8H), 3.47(s, 2H), 3.56(s, 2H), 3.90(s, 3H), 3.97(s, 6H), 7.12-7.26(m, 7H), 7.64(s, 1H), 8.59(d, 1H, J=4.9Hz)

m/z(EI): 447[M⁺]

実施例8

N-(4-tert-ブチルベンジル)-N'-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペラジン・2マレイン酸塩の合成:

10

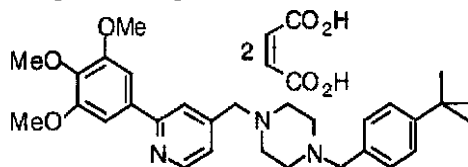
20

30

40

50

エニル) ピリジン-4-イル] メチル] ピペラジン・2マレイン酸塩の合成:



1-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペラジン(172mg)と塩化4-tert-ブチルベンジル(136mg)とを実施例1と同様に反応させ、マレイン酸塩とすることにより標記化合物を得た。

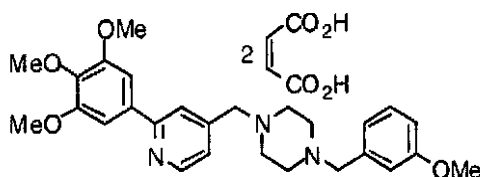
収量: 43mg (12%)

$^1\text{H-NMR}$ (遊離塩基として測定, 400MHz, CDCl_3) δ : 1.31 (s, 9H), 2.50 (br, 8H), 3.50 (s, 2H), 3.57 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.97 (s, 6H), 7.20-7.34 (m, 7H), 7.63 (s, 1H), 8.58 (d, 1H, $J=5.1\text{Hz}$)

m/z (EI): 489 [M^+]

実施例9

N-(3-メトキシベンジル)-N'-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペラジン・2マレイン酸塩の合成:



1-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペラジン(172mg)と臭化3-メトキシベンジル(121mg)とを実施例1と同様に反応させ、マレイン酸塩とすることにより標記化合物を得た。

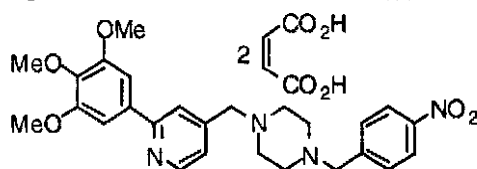
収量: 46mg (13%)

$^1\text{H-NMR}$ (遊離塩基として測定, 400MHz, CDCl_3) δ : 2.40-2.62 (m, 8H), 3.51 (s, 2H), 3.57 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.97 (s, 6H), 6.79-6.91 (m, 3H), 7.20-7.24 (m, 4H), 7.63 (s, 1H), 8.59 (d, 1H, $J=4.9\text{Hz}$)

m/z (EI): 463 [M^+]

実施例10

N-(4-ニトロベンジル)-N'-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペラジン・2マレイン酸塩の合成:



1-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペラジン(113mg)と臭化4-ニトロベンジル(130mg)とを実施例1と同様に反応させ、マレイン酸塩とすることにより標記化合物を得た。

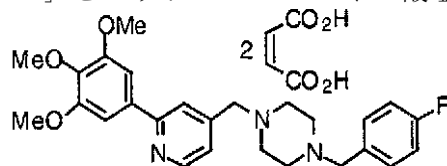
収量: 53mg (15%)

$^1\text{H-NMR}$ (遊離塩基として測定, 400MHz, CDCl_3) δ : 2.43-2.63 (br s, 8H), 3.59 (s, 2H), 3.61 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 4.00 (s, 6H), 7.22 (d, 1H, $J=4.9\text{Hz}$), 7.24 (s, 2H), 7.51 (d, 2H, $J=8.6\text{Hz}$), 7.64 (s, 1H), 8.17 (d, 2H, $J=8.8\text{Hz}$), 8.60 (d, 1H, $J=4.9\text{Hz}$)

m/z (EI) : 478 $[M^+]$

実施例 1 1

N-(4-フルオロベンジル)-N'-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペラジン・2マレイン酸塩の合成：



1-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペラジン (172 mg) と臭化 4-フルオロベンジル (113 mg) とを実施例 1 と同様に反応させ、マレイン酸塩とすることにより標記化合物を得た。

10

収量：91 mg (27%)

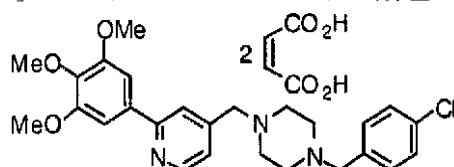
$^1\text{H-NMR}$ (遊離塩基として測定, 400 MHz, CDCl_3) δ : 2.25–2.74 (m, 8H), 3.48 (s, 2H), 3.57 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.97 (s, 6H), 6.99 (t, 2H, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.21 (d, 1H, $J=5.1\text{ Hz}$), 7.24–7.28 (m, 4H), 7.64 (s, 1H), 8.59 (d, 1H, $J=4.9\text{ Hz}$)

m/z (EI) : 451 $[M^+]$

実施例 1 2

20

N-(4-クロロベンジル)-N'-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペラジン・2マレイン酸塩の合成：



1-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペラジン (172 mg) と臭化 4-クロロベンジル (97 mg) とを実施例 1 と同様に反応させ、マレイン酸塩とすることにより標記化合物を得た。

30

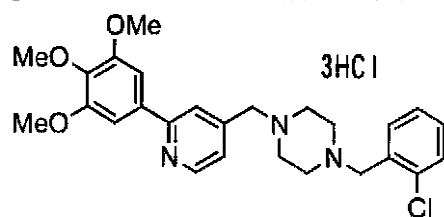
収量：60 mg (17%)

$^1\text{H-NMR}$ (遊離塩基として測定, 400 MHz, CDCl_3) δ : 2.36–2.62 (m, 8H), 3.48 (s, 2H), 3.57 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.97 (s, 6H), 7.18–7.37 (m, 7H), 7.62 (s, 1H), 8.59 (d, 1H, $J=5.1\text{ Hz}$)

m/z (EI) : 467, 469 $[M^+]$

実施例 1 3

N-(2-クロロベンジル)-N'-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペラジン・3塩酸塩の合成：



40

1-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペラジン (172 mg) と臭化 2-クロロベンジル (81 mg) とを実施例 1 と同様に反応させ、塩酸塩とすることにより標記化合物を得た。

収量：28 mg (12%)

$^1\text{H-NMR}$ (3塩酸塩として測定, 400 MHz, MeOH-d_4) δ : 3.11 (b

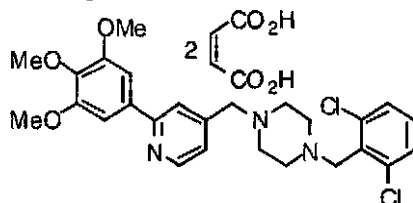
50

r, 4H), 3.57 (br, 4H), 3.86 (s, 3H), 3.98 (s, 6H), 4.19 (s, 2H), 4.60 (s, 2H), 7.31 (s, 2H), 7.45–7.53 (m, 2H), 7.59 (dd, 1H, J=7.9 Hz, 1.5 Hz), 7.76 (dd, 1H, J=7.4 Hz, 2.0 Hz), 8.08 (d, 1H, J=6.2 Hz), 8.50 (s, 1H), 8.76 (d, 1H, J=6.2 Hz)

m/z (EI): 467、469 [M⁺]

実施例 14

N-(2,6-ジクロロベンジル)-N'-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペラジン・2マレイン酸塩の合成:



10

1-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペラジン(172 mg)と臭化2,6-ジクロロベンジル(144 mg)とを実施例1と同様に反応させ、マレイン酸塩とすることにより標記化合物を得た。

収量: 138 mg (19%)

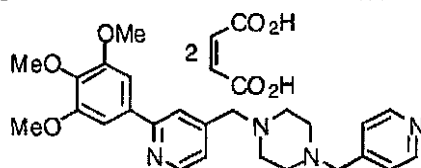
¹H-NMR (遊離塩基として測定, 400 MHz, CDCl₃) δ: 2.36–2.55 (m, 4H), 2.58–2.84 (m, 4H), 3.54 (s, 2H), 3.56 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.97 (s, 6H), 7.12 (t, 1H, J=8.0 Hz), 7.20–7.30 (m, 5H), 7.64 (s, 1H), 8.59 (d, 1H, J=5.1 Hz)

20

m/z (EI): 501、503、505 [M⁺]

実施例 15

N-(4-ピリジルメチル)-N'-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペラジン・2マレイン酸塩の合成:



30

1-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペラジン(247 mg)と4-クロロメチルピリジン(92 mg)とを実施例1と同様に反応させ、マレイン酸塩とすることにより標記化合物を得た。

収量: 170 mg (35%)

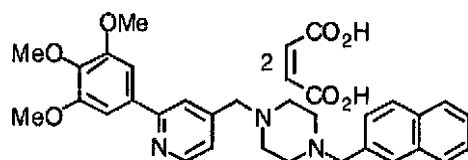
¹H-NMR (遊離塩基として測定, 400 MHz, CDCl₃) δ: 2.39–2.68 (m, 8H), 3.51 (s, 2H), 3.58 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.97 (s, 6H), 7.22 (d, 1H, J=5.1 Hz), 7.25 (s, 2H), 7.27 (d, 2H, J=5.5 Hz), 7.64 (s, 1H), 8.53 (d, 2H, J=6.1 Hz), 8.60 (d, 1H, J=4.9 Hz)

40

m/z (EI): 434 [M⁺]

実施例 16

N-(2-ナフチルメチル)-N'-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペラジン・2マレイン酸塩の合成:



50

1-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペラジン(172mg)と2-ブロモメチルナフタレン(132mg)とを実施例1と同様に反応させ、マレイン酸塩とすることにより標記化合物を得た。

収量: 34mg (10%)

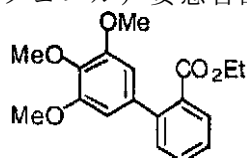
$^1\text{H-NMR}$ (遊離塩基として測定, 400MHz , CDCl_3) δ : 2.43–2.68 (m, 8H), 3.57 (s, 2H), 3.69 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.96 (s, 6H), 7.21 (d, 1H, $J=4.9\text{Hz}$), 7.23 (s, 2H), 7.44–7.49 (m, 3H), 7.63 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.79–7.83 (m, 3H), 8.59 (d, 1H, $J=5.1\text{Hz}$)

m/z (EI): 483 [M^+]

10

製造例13

2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)安息香酸エチルの合成:



3,4,5-トリメトキシフェニルボロン酸(7.1g)と2-ブロモ安息香酸エチル(7.0g)とを製造例1と同様に処理し、標記化合物を得た。

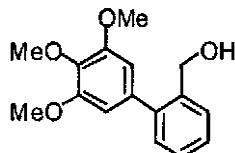
収量: 4.16g (43%)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz , CDCl_3) δ : 1.02 (t, 3H, $J=7.1\text{Hz}$), 3.83 (s, 3H), 3.86 (s, 6H), 4.09 (q, 2H, $J=7.1\text{Hz}$), 6.52 (s, 2H), 7.36–7.29 (m, 3H), 7.74 (d, 1H, $J=7.8\text{Hz}$)

20

製造例14

2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ベンジルアルコールの合成:



2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)安息香酸エチル(655mg)を製造例2と同様に処理し、標記化合物を得た。

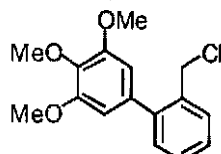
30

収量: 630mg (理論量)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz , CDCl_3) δ : 3.85 (s, 6H), 3.90 (s, 3H), 4.61 (s, 2H), 6.61 (s, 2H), 7.26–7.39 (m, 3H), 7.53 (d, 1H, $J=6.8\text{Hz}$)

製造例15

2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ベンジルクロリドの合成:



40

2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ベンジルアルコール(630mg)を製造例3と同様に処理し、標記化合物を得た。

収量: 615mg (理論量)

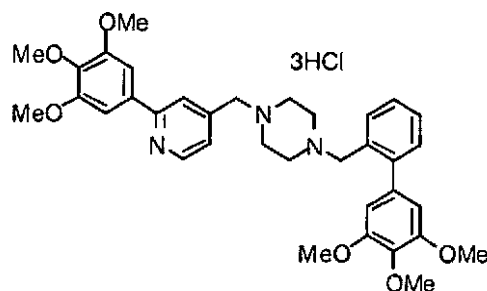
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz , CDCl_3) δ : 3.87 (s, 6H), 3.90 (s, 3H), 4.53 (s, 2H), 6.66 (s, 2H), 7.29–7.32 (m, 1H), 7.34–7.39 (m, 2H), 7.50–7.52 (m, 1H)

実施例17

N-[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ベンジル]-N'-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペラジン・3塩酸塩の合

50

成：



1-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペラジン(103mg)と2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ベンジルクロリド(114mg)とを実施例1と同様に反応させ、塩酸塩とすることにより標記化合物を得た。

10

収量：52mg(24%)

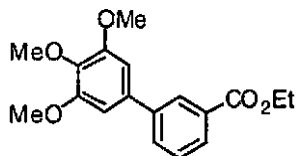
$^1\text{H-NMR}$ (遊離塩基として測定, 400MHz , CDCl_3) δ : 2.35–2.63 (m, 8H), 3.44 (s, 2H), 3.55 (s, 2H), 3.86 (s, 6H), 3.90 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.97 (s, 6H), 6.68 (s, 2H), 7.20 (d, 1H, $J=5.1\text{Hz}$), 7.24 (s, 2H), 7.28–7.36 (m, 3H), 7.47 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 8.59 (d, 1H, $J=5.1\text{Hz}$)

20

m/z (EI): 599 [M^+]

製造例16

3-(3,4,5-トリメトキシフェニル)安息香酸エチルの合成：



3,4,5-トリメトキシフェニルボロン酸(3.7g)と3-ブロモ安息香酸エチル(4.02g)を製造例1と同様に反応させ、標記化合物を得た。

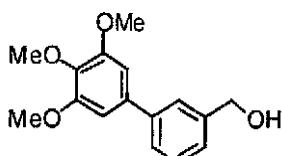
収量：5.09g(92%)

30

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz , CDCl_3) δ : 1.42 (t, 3H, $J=7.1\text{Hz}$), 3.90 (s, 3H), 3.94 (s, 6H), 4.41 (q, 2H, $J=7.1\text{Hz}$), 6.79 (s, 2H), 7.50 (t, 1H, $J=7.8\text{Hz}$), 7.73 (dt, 1H, $J=7.1\text{Hz}$, 1.5Hz), 8.01 (dt, 1H, $J=7.8\text{Hz}$, 1.4Hz), 8.23 (t, 1H, $J=1.8\text{Hz}$)

製造例17

3-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ベンジルアルコールの合成：



40

3-(3,4,5-トリメトキシフェニル)安息香酸エチル(5.09g)を製造例2と同様に処理し、標記化合物を得た。

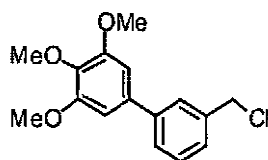
収量：4.25g(97%)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz , CDCl_3) δ : 1.87 (t, 1H, $J=6.0\text{Hz}$), 3.89 (s, 3H), 3.92 (s, 6H), 4.76 (d, 2H, $J=5.6\text{Hz}$), 6.77 (s, 2H), 7.34 (d, 1H, $J=7.4\text{Hz}$), 7.42 (t, 1H, $J=7.5\text{Hz}$), 7.48 (d, 1H, $J=7.6\text{Hz}$), 7.55 (s, 1H)

製造例18

3-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ベンジルクロリドの合成：

50



3-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ベンジルアルコール(1.21g)を製造例3と同様に処理し、標記化合物を得た。

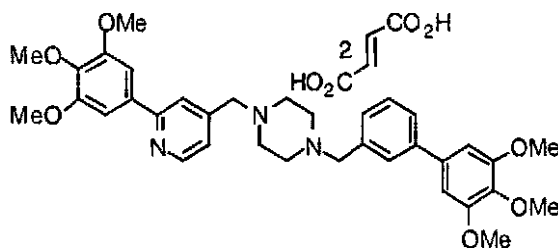
収量：893mg(69.2%)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 3.87(s, 3H), 3.90(s, 6H), 4.62(s, 2H), 6.75(s, 2H), 7.33(d, 1H, $J=7.6\text{Hz}$), 7.39(t, 1H, $J=7.7\text{Hz}$), 7.48(d, 1H, $J=7.6\text{Hz}$), 7.54(s, 1H)

10

実施例18

N-[3-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ベンジル]-N'-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペラジン・2フマル酸塩の合成：



20

1-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペラジン(274mg)と3-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ベンジルクロリド(193mg)とを実施例1と同様に反応させ、フマル酸塩とすることにより標記化合物を得た。

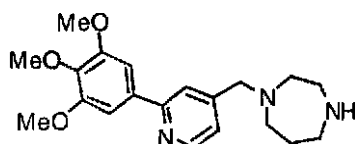
収量：239mg(44%)

$^1\text{H-NMR}$ (フマル酸塩として測定, 400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.48-2.52(m, 8H), 3.59(s, 4H), 3.76(s, 3H), 3.78(s, 3H), 3.86(s, 6H), 3.88(s, 6H), 6.63(s, 4H), 6.85(s, 2H), 7.21-7.35(m, 3H), 7.33(s, 2H), 7.46-7.51(m, 2H), 7.73(s, 1H), 8.52(d, 1H, $J=4.9\text{Hz}$)
 m/z (EI): 599 $[M^+]$

30

製造例19

1-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ホモピペラジンの合成：



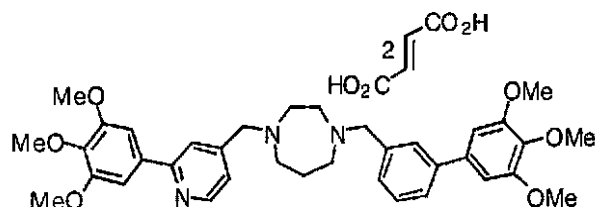
40

4-クロロメチル-2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン(588mg)とホモピペラジン(801mg)とを製造例4と同様に処理し、標記化合物を得た。

収量：436mg(61%)

実施例19

N-[3-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ベンジル]-N'-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ホモピペラジン・2フマル酸塩の合成：



1-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ホモ
ピペラジン(257mg)と3-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ベンジルクロリ
ド(210mg)とを実施例1と同様に反応させ、フマル酸塩とすることにより標記化合
物を得た。

10

収量: 248mg (41%)

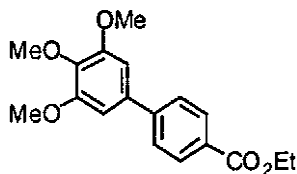
$^1\text{H-NMR}$ (フマル酸塩として測定, 400MHz, DMSO-d_6) δ : 1.78-
1.84 (m, 2H), 2.77-2.83 (m, 8H), 3.76 (s, 3H), 3.
76 (s, 2H), 3.77 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.86 (s, 6H)
, 3.87 (s, 6H), 6.63 (s, 4H), 6.85 (s, 2H), 7.23 (d,
1H, $J=4.9\text{Hz}$), 7.28-7.36 (m, 2H), 7.33 (s, 2H)
, 7.46 (dt, 1H, $J=7.6\text{Hz}$, 3.2Hz), 7.55 (s, 1H), 7.
75 (s, 1H), 8.52 (d, 1H, $J=4.9\text{Hz}$)

m/z (EI): 613 [M^+]

製造例20

20

4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)安息香酸エチルの合成:



3,4,5-トリメトキシフェニルボロン酸(2.01g)と4-プロモ安息香酸エチル
(2.29g)を製造例1と同様に反応させ、標記化合物を得た。

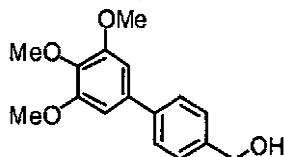
収量: 2.99g (95%)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.42 (t, 3H, $J=7.2\text{Hz}$)
, 3.90 (s, 3H), 3.94 (s, 6H), 4.38 (q, 2H, $J=7.2\text{Hz}$)
, 6.81 (s, 2H), 7.62 (d, 2H, $J=8.2\text{Hz}$), 8.10 (d, 2
H, $J=8.2\text{Hz}$)

30

製造例21

4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ベンジルアルコールの合成:



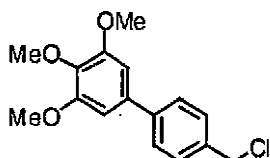
4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)安息香酸エチル(2.99g)を製造例2と
同様に処理し、標記化合物を得た。

40

収量: 1.83g (71%)

製造例22

4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ベンジルクロリドの合成:



4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ベンジルアルコール(1.83g)を製造例
3と同様に処理し、標記化合物を得た。

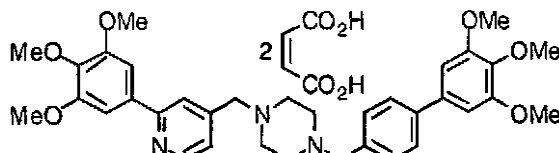
50

収量：1.65 g (84%)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.90 (s, 3H), 3.93 (s, 6H), 4.65 (s, 2H), 6.77 (s, 2H), 7.46 (d, 2H, $J=8.0\text{ Hz}$), 7.55 (d, 2H, $J=8.0\text{ Hz}$)

実施例 20

N-[4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ベンジル]-N'-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペラジン・2マレイン酸塩の合成:



10

1-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペラジン (343 mg) と塩化 4-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ベンジル (293 mg) とを実施例 1 と同様に反応させ、マレイン酸塩とすることにより標記化合物を得た。

収量：169 mg (41%)

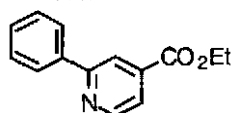
$^1\text{H-NMR}$ (マレイン酸塩として測定, 400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.79 (t, 4H, $J=4.9\text{ Hz}$), 3.03 (t, 4H, $J=5.1\text{ Hz}$), 3.76 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.79 (s, 2H), 3.87 (s, 6H), 3.89 (s, 6H), 4.09 (s, 2H), 6.14 (s, 4H), 6.91 (s, 2H), 7.28 (d, 1H, $J=4.9\text{ Hz}$), 7.36 (s, 2H), 7.49 (d, 2H, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.68 (d, 2H, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.80 (s, 1H), 8.60 (d, 1H, $J=5.1\text{ Hz}$)

20

m/z (EI): 599 [M^+]

製造例 23

2-フェニルイソニコチン酸エチルの合成:



30

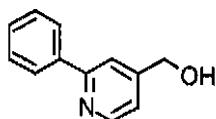
フェニルボロン酸 (147 mg) と 2-クロロイソニコチン酸エチル (200 mg) とを製造例 1 と同様に処理し、標記化合物を得た。

収量：230 mg (94%)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.43 (t, 3H, $J=7.1\text{ Hz}$), 4.44 (q, 2H, $J=7.2\text{ Hz}$), 7.42-7.51 (m, 3H), 7.77 (dd, 1H, $J=5.0\text{ Hz}$, 1.5 Hz), 8.04-8.06 (m, 2H), 8.29 (d, 1H, $J=1.0\text{ Hz}$), 8.83 (d, 1H, $J=0.8\text{ Hz}$)

製造例 24

4-ヒドロキシメチル-2-フェニルピリジンの合成:



40

2-フェニルイソニコチン酸エチル (230 mg) を製造例 2 と同様に処理し、標記化合物を得た。

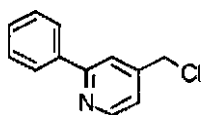
収量：165 mg (88%)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 4.74 (s, 2H), 7.22 (d, 1H, $J=4.5\text{ Hz}$), 7.66-7.70 (m, 4H), 8.01 (d, 2H, $J=8.4\text{ Hz}$), 8.56 (d, 1H, $J=5.1\text{ Hz}$)

製造例 25

4-クロロメチル-2-フェニルピリジンの合成:

50



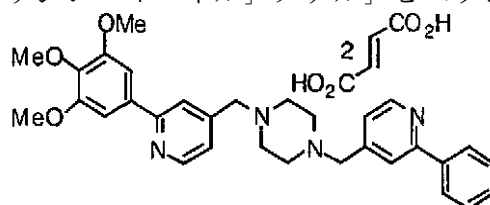
4-ヒドロキシメチル-2-フェニルピリジン (165 mg) を製造例3と同様に処理し、標記化合物を得た。

収量: 167 mg (92%)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 4.56 (s, 2H), 7.22 (d, 1H, $J=4.9\text{ Hz}$), 7.39–7.49 (m, 3H), 7.71 (s, 1H), 7.99 (d, 2H, $J=7.0\text{ Hz}$), 8.66 (d, 1H, $J=4.9\text{ Hz}$)

実施例21

N-[(2-フェニルピリジン-4-イル)メチル]-N'-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペラジン・2フマル酸塩の合成:



1-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペラジン (226 mg) と 4-クロロメチル-2-フェニルピリジン (102 mg) とを

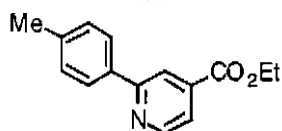
収量: 133 mg (36%)

$^1\text{H-NMR}$ (フマル酸塩として測定, 400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.49 (s, 8H), 3.56 (s, 4H), 3.73 (s, 3H), 3.83 (s, 6H), 6.59 (s, 4H), 7.17–7.20 (m, 2H), 7.29 (s, 2H), 7.32–7.42 (m, 3H), 7.69 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 8.48 (d, 1H, $J=4.9\text{ Hz}$), 8.51 (d, 1H, $J=5.1\text{ Hz}$)

m/z (EI): 510 $[\text{M}^+]$

製造例26

2-(4-メチルフェニル)イソニコチン酸エチルの合成:



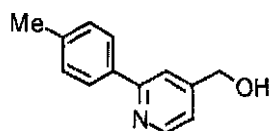
4-メチルフェニルボロン酸 (161 mg) と 2-クロロイソニコチン酸エチル (200 mg) とを製造例1と同様に処理し、標記化合物を得た。

収量: 239 mg (92%)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.40 (t, 3H, $J=7.1\text{ Hz}$), 2.38 (s, 3H), 4.41 (q, 2H, $J=7.2\text{ Hz}$), 7.27 (d, 2H, $J=7.7\text{ Hz}$), 7.72 (d, 1H, $J=5.1\text{ Hz}$), 7.94 (d, 2H, $J=8.2\text{ Hz}$), 8.25 (s, 1H), 8.78 (d, 1H, $J=5.1\text{ Hz}$)

製造例27

4-ヒドロキシメチル-2-(4-メチルフェニル)ピリジンの合成:



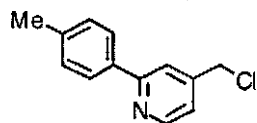
2-(4-メチルフェニル)イソニコチン酸エチル (239 mg) を製造例2と同様に処理し、標記化合物を得た。

収量：190 mg (96%)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.34 (s, 3H), 4.62 (s, 2H), 7.06 (d, 1H, $J=4.9\text{ Hz}$), 7.19 (d, 2H, $J=7.8\text{ Hz}$), 7.56 (s, 1H), 7.73 (d, 2H, $J=7.8\text{ Hz}$), 8.43 (d, 1H, $J=4.9\text{ Hz}$)

製造例 28

4-クロロメチル-2-(4-メチルフェニル)ピリジンの合成:



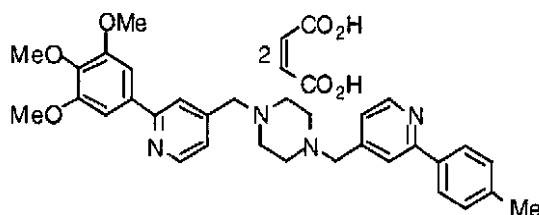
10

4-ヒドロキシメチル-2-(4-メチルフェニル)ピリジン (190 mg) を製造例 3 と同様に処理し、標記化合物を得た。

収量：178 mg (86%)

実施例 22

N-[[2-(4-メチルフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]-N'-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペラジン・2マレイン酸塩の合成:



20

1-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペラジン (289 mg) と 4-クロロメチル-2-(4-メチルフェニル)ピリジン (183 mg) とを実施例 1 と同様に反応させ、マレイン酸塩とすることにより標記化合物を得た。

収量：323 mg (51%)

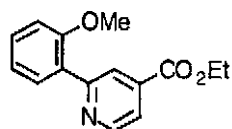
$^1\text{H-NMR}$ (マレイン酸塩として測定, 400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.37 (s, 3H), 2.85 (br, 8H), 3.78 (s, 3H), 3.89 (s, 6H), 3.90 (s, 2H), 4.08 (s, 2H), 6.16 (s, 4H), 7.28-7.31 (m, 4H), 7.36 (s, 2H), 7.83-7.84 (m, 2H), 7.94 (d, 2H, $J=8.4\text{ Hz}$), 8.61 (d, 2H, $J=5.1\text{ Hz}$)

30

m/z (EI): 524 $[\text{M}^+]$

製造例 29

2-(2-メトキシフェニル)イソニコチン酸エチルの合成:



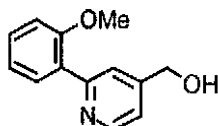
40

2-メトキシフェニルボロン酸 (1.00 g) と 2-クロロイソニコチン酸エチル (1.20 g) とを製造例 1 と同様に処理し、標記化合物を得た。

収量：480 mg (28%)

製造例 30

4-ヒドロキシメチル-2-(2-メトキシフェニル)ピリジンの合成:



2-(2-メトキシフェニル)イソニコチン酸エチル (480 mg) を製造例 2 と同様に

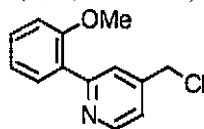
50

処理し、標記化合物を得た。

収量：206 mg (51%)

製造例 31

4-クロロメチル-2-(2-メトキシフェニル)ピリジンの合成：



4-ヒドロキシメチル-2-(2-メトキシフェニル)ピリジン (206 mg) を製造例 3 と同様に処理し、標記化合物を得た。

10

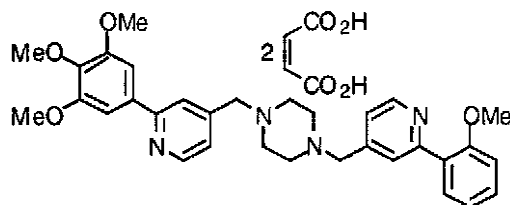
収量：143 mg (64%)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.86 (s, 3H), 4.58 (s, 2H), 7.00 (d, 1H, $J=7.0\text{ Hz}$), 7.06–7.10 (m, 1H), 7.23 (d, 1H, $J=3.3\text{ Hz}$), 7.36–7.38 (m, 1H), 7.77 (dd, 1H, $J=7.6\text{ Hz}$, 2.0 Hz), 7.83 (s, 1H), 8.68 (d, 1H, $J=5.1\text{ Hz}$)

実施例 23

N-[[2-(2-メトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]-N'-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペラジン・2マレイン酸塩の合成：

20



1-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペラジン (66 mg) と 4-クロロメチル-2-(2-メトキシフェニル)ピリジン (45 mg) とを実施例 1 と同様に反応させ、マレイン酸塩とすることにより標記化合物を得た。

30

収量：54 mg (36%)

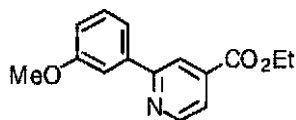
$^1\text{H-NMR}$ (遊離塩基として測定, 400 MHz, CDCl_3) δ : 2.90–3.25 (m, 8H), 3.58 (s, 4H), 3.84 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.97 (s, 6H), 7.00 (d, 1H, $J=8.2\text{ Hz}$), 7.07 (m, 1H), 7.19–7.24 (m, 4H), 7.33–7.40 (m, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.72–7.74 (m, 2H), 8.60 (d, 1H, $J=5.1\text{ Hz}$), 8.62 (d, 1H, $J=4.5\text{ Hz}$)

m/z (EI): 540 $[\text{M}^+]$

製造例 32

2-(3-メトキシフェニル)イソニコチン酸エチルの合成：

40



3-メトキシフェニルボロン酸 (1.00 g) と 2-クロロイソニコチン酸エチル (1.20 g) とを製造例 1 と同様に処理し、標記化合物を得た。

収量：790 mg (47%)

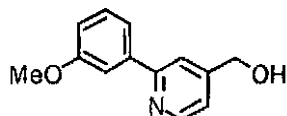
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.43 (t, 3H, $J=7.1\text{ Hz}$), 3.88 (s, 3H), 4.44 (q, 2H, $J=7.1\text{ Hz}$), 6.99 (d, 1H, $J=8.2\text{ Hz}$), 7.39 (t, 1H, $J=7.9\text{ Hz}$), 7.59–7.64 (m, 2H), 7.78 (d, 1H, $J=5.1\text{ Hz}$), 8.28 (s, 1H), 8.81 (

50

d, 1 H, J = 4.9 Hz)

製造例 33

4-ヒドロキシメチル-2-(3-メトキシフェニル)ピリジンの合成:

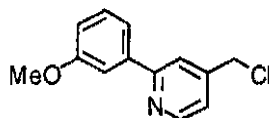


2-(3-メトキシフェニル)イソニコチン酸エチル (705 mg) を製造例 2 と同様に処理し、標記化合物を得た。

収量: 324 mg (55%)

製造例 34

4-クロロメチル-2-(3-メトキシフェニル)ピリジンの合成:



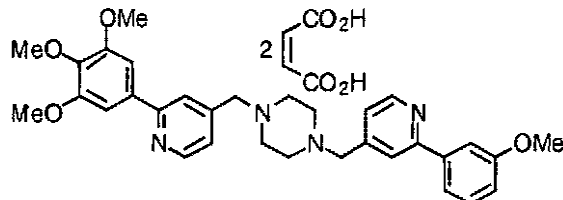
4-ヒドロキシメチル-2-(3-メトキシフェニル)ピリジン (324 mg) を製造例 2 と同様に処理し、標記化合物を得た。

収量: 247 mg (70%)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.17 (s, 3H), 4.56 (s, 2H), 6.97 (d, 1H, J = 7.2 Hz), 7.22 (d, 1H, J = 5.1 Hz), 7.37 (t, 1H, J = 7.9 Hz), 7.53–7.59 (m, 2H), 7.70 (s, 1H), 8.66 (d, 1H, J = 5.1 Hz)

実施例 24

N-[[2-(3-メトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]-N'-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペラジン・マレイン酸塩の合成:



1-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペラジン (216 mg) と 4-クロロメチル-2-(3-メトキシフェニル)ピリジン (147 mg) とを実施例 1 と同様に反応させ、マレイン酸塩とすることにより標記化合物を得た。

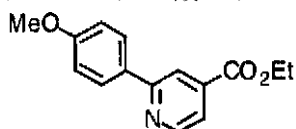
収量: 157 mg (32%)

$^1\text{H-NMR}$ (遊離塩基として測定, 400 MHz, CDCl_3) δ : 2.46–2.64 (m, 8H), 3.57 (s, 2H), 3.58 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.96 (s, 6H), 6.96 (d, 1H, J = 7.4 Hz), 7.22–7.25 (m, 4H), 7.35–7.39 (m, 1H), 7.54–7.60 (m, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 8.59–8.61 (m, 2H)

m/z (EI): 540 [M^+]

製造例 35

2-(4-メトキシフェニル)イソニコチン酸エチルの合成:



4-メトキシフェニルボロン酸 (179 mg) と 2-クロロイソニコチン酸エチル (20

10

20

30

40

50

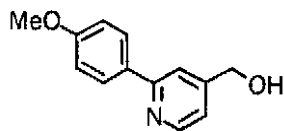
0 mg) とを製造例 1 と同様に処理し、標記化合物を得た。

収量：225 mg (81%)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.42 (t, 3H, $J=7.1\text{ Hz}$), 3.85 (s, 3H), 4.43 (q, 2H, $J=7.1\text{ Hz}$), 7.00 (d, 2H, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.70 (dd, 1H, $J=5.0\text{ Hz}$), 8.01 (d, 2H, $J=8.6\text{ Hz}$), 8.22 (s, 1H), 8.77 (d, 1H, $J=5.1\text{ Hz}$)

製造例 36

4-ヒドロキシメチル-2-(4-メトキシフェニル)ピリジンの合成：



10

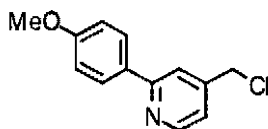
2-(4-メトキシフェニル)イソニコチン酸 (227 mg) を製造例 2 と同様に処理し、標記化合物を得た。

収量：184 mg (97%)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.80 (s, 3H), 4.65 (s, 2H), 6.91 (d, 2H, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.06 (d, 1H, $J=4.1\text{ Hz}$), 7.55 (s, 1H), 7.81 (d, 2H, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.45 (d, 1H, $J=5.1\text{ Hz}$)

製造例 37

4-クロロメチル-2-(4-メトキシフェニル)ピリジンの合成：



20

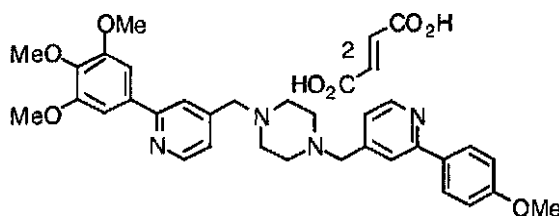
4-ヒドロキシメチル-2-(4-メトキシフェニル)ピリジン (184 mg) を製造例 3 と同様に処理し、標記化合物を得た。

収量：176 mg (88%)

実施例 25

N-[[2-(4-メトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]-N'-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペラジン・2フマル酸塩の合成：

30



1-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペラジン (216 mg) と 4-クロロメチル-2-(4-メトキシフェニル)ピリジン (147 mg) とを実施例 1 と同様に反応させ、フマル酸塩とすることにより標記化合物を得た。

40

収量：157 mg (32%)

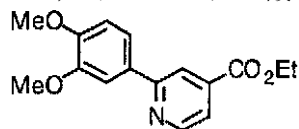
$^1\text{H-NMR}$ (フマル酸塩として測定, 400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.49 (s, 8H), 3.55 (s, 2H), 3.57 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.83 (s, 6H), 6.60 (s, 4H), 6.97 (d, 2H, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.14 (d, 1H, $J=4.9\text{ Hz}$), 7.19 (d, 1H, $J=4.9\text{ Hz}$), 7.30 (s, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.93 (d, 2H, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.47 (d, 1H, $J=4.9\text{ Hz}$), 8.50 (d, 1H, $J=4.9\text{ Hz}$)

50

m/z (EI) : 540 $[M^+]$

製造例 38

2-(3,4-ジメトキシフェニル)イソニコチン酸エチルの合成:



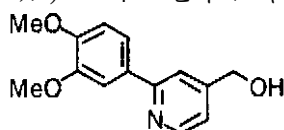
3,4-ジメトキシフェニルボロン酸 (215 mg) と 2-クロロイソニコチン酸エチル (200 mg) とを製造例 1 と同様に処理し、標記化合物を得た。

収量: 277 mg (90%)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.35 (t, 3H, $J=7.1$ Hz), 3.86 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 4.36 (q, 2H, $J=7.2$ Hz), 6.89 (d, 1H, $J=8.6$ Hz), 7.52 (dd, 1H, $J=8.4$ Hz, 2.1 Hz), 7.64 (dd, 1H, $J=4.4$ Hz, 1.4 Hz), 7.64 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.70 (d, 1H, $J=4.9$ Hz)

製造例 39

2-(3,4-ジメトキシフェニル)-4-ヒドロキシメチルピリジンの合成:



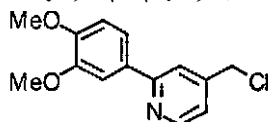
2-(3,4-ジメトキシフェニル)イソニコチン酸エチル (227 mg) を製造例 2 と同様に処理し、標記化合物を得た。

収量: 209 mg (88%)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.82 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 4.62 (s, 2H), 6.82 (d, 1H, $J=8.4$ Hz), 7.03 (d, 1H, $J=4.7$ Hz), 7.34 (dd, 1H, $J=8.3$ Hz, 1.9 Hz), 7.50 (d, 1H, $J=1.8$ Hz), 7.54 (s, 1H), 8.42 (d, 1H, $J=4.9$ Hz)

製造例 40

4-クロロメチル-2-(3,4-ジメトキシフェニル)ピリジンの合成:

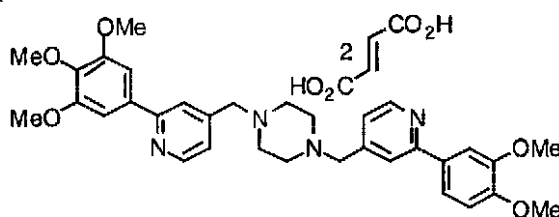


2-(3,4-ジメトキシフェニル)-4-ヒドロキシメチルピリジン (209 mg) を製造例 2 と同様に処理し、標記化合物を得た。

収量: 178 mg (80%)

実施例 26

N-[[2-(3,4-ジメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]-N'-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペラジン・2フマル酸塩の合成:



1-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペラジン (226 mg) と 4-クロロメチル-2-(3,4-ジメトキシフェニル)ピリジン (132 mg) とを実施例 1 と同様に反応させ、フマル酸塩とすることにより標記化合

10

20

30

40

50

物を得た。

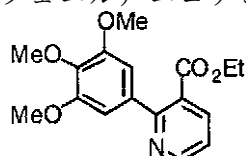
収量：189mg (47%)

$^1\text{H-NMR}$ (フマル酸塩として測定, 400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.49 (s, 8H), 3.55 (s, 2H), 3.56 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.83 (s, 6H), 6.59 (s, 4H), 6.98 (d, 1H, $J=8.3\text{Hz}$), 7.14 (d, 1H, $J=4.9\text{Hz}$), 7.18 (d, 1H, $J=4.9\text{Hz}$), 7.29 (s, 2H), 7.53 (dd, 1H, $J=8.3\text{Hz}$, 2.2Hz), 7.62 (d, 1H, $J=2.2\text{Hz}$), 7.66 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 8.46 (d, 1H, $J=5.1\text{Hz}$), 8.49 (d, 1H, $J=4.9\text{Hz}$)

m/z (EI): 570 [M^+]

製造例41

2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ニコチン酸エチルの合成:



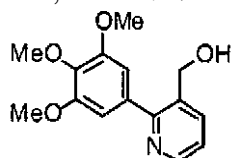
3, 4, 5-トリメトキシフェニルボロン酸 (694mg) と 2-クロロニコチン酸エチル (608mg) を製造例1と同様に反応させ、標記化合物を得た。

収量：799mg (77%)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.10 (t, 3H, $J=7.2\text{Hz}$), 3.89 (s, 9H), 4.19 (q, 2H, $J=7.2\text{Hz}$), 6.79 (s, 2H), 7.34 (dd, 1H, $J=7.8\text{Hz}$, 4.8Hz), 8.06 (dd, 1H, $J=7.8\text{Hz}$, 1.7Hz), 8.75 (dd, 1H, $J=4.8\text{Hz}$, 1.7Hz)

製造例42

3-ヒドロキシメチル-2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ピリジンの合成:



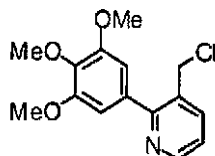
2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ニコチン酸エチル (468mg) を製造例2と同様に処理し、標記化合物を得た。

収量：293mg (72%)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 3.90 (s, 9H), 4.72 (s, 2H), 6.83 (s, 2H), 7.32 (dd, 1H, $J=7.9\text{Hz}$, 4.8Hz), 7.92 (dd, 1H, $J=7.9\text{Hz}$, 1.7Hz), 8.62 (dd, 1H, $J=4.8\text{Hz}$, 1.7Hz)

製造例43

3-クロロメチル-2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ピリジンの合成:



3-ヒドロキシメチル-2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ピリジン (293mg) を製造例3と同様に処理し、標記化合物を得た。

収量：311mg (理論量)

実施例27

N-[[2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ピリジン-3-イル] メチル] -N'-[[2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル] メチル] ピペラジン・4塩酸塩の合成:

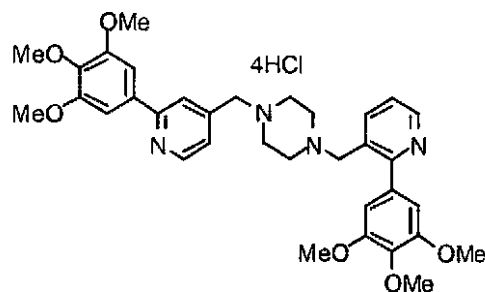
10

20

30

40

50



1-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペラジン(103mg)と3-クロロメチル-2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン(88mg)とを実施例1と同様に反応させ、塩酸塩とすることにより標記化合物を得た。

10

収量：22mg(10%)

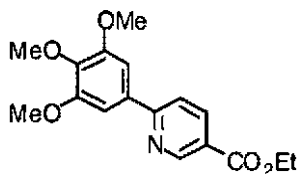
$^1\text{H-NMR}$ (遊離塩基として測定, 400MHz, CDCl_3) δ : 2.54 (br, 8H), 3.58 (s, 4H), 3.90 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.96 (s, 6H), 3.97 (s, 6H), 7.21 (br, 1H), 7.23 (s, 4H), 7.61-7.68 (m, 2H), 7.72 (d, 1H, $J=8.4\text{Hz}$), 8.56-8.62 (m, 2H)

m/z (EI): 600 [M^+]

製造例44

20

6-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ニコチン酸エチルの合成:



3,4,5-トリメトキシフェニルボロン酸(1.16g)と6-クロロニコチン酸エチル(1.02g)を製造例1と同様に反応させ、標記化合物を得た。

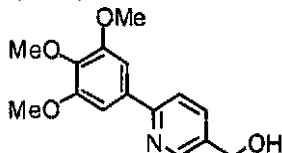
収量：1.42g(82%)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.43 (t, 3H, $J=7.2\text{Hz}$), 3.92 (s, 3H), 3.98 (s, 6H), 4.44 (q, 2H, $J=7.2\text{Hz}$), 7.32 (s, 2H), 7.76 (d, 1H, $J=8.3\text{Hz}$), 8.33 (dd, 1H, $J=8.2\text{Hz}$, 2.2Hz), 9.26 (d, 1H, $J=2.2\text{Hz}$)

30

製造例45

5-ヒドロキシメチル-2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジンの合成:



6-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ニコチン酸エチル(658mg)を製造例2と同様に処理し、標記化合物を得た。

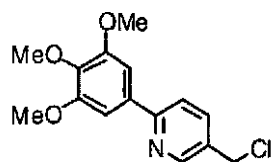
40

収量：482mg(85%)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 3.91 (s, 3H), 3.97 (s, 6H), 4.76 (s, 2H), 7.23 (s, 2H), 7.68 (d, 1H, $J=7.4\text{Hz}$), 7.78 (dd, 1H, $J=7.4\text{Hz}$, 2.3Hz), 8.63 (d, 1H, $J=2.3\text{Hz}$)

製造例46

5-クロロメチル-2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジンの合成:



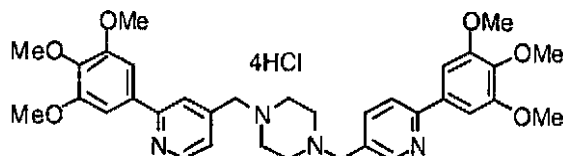
5-ヒドロキシメチル-2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン (685 mg) を製造例3と同様に処理し、標記化合物を得た。

収量：717 mg (理論量)

実施例28

N-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-5-イル]メチル]-N'-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペラジン・4塩酸塩の合成：

10



1-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペラジン (103 mg) と 5-クロロメチル-2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン (88 mg) とを実施例1と同様に反応させ、塩酸塩とすることにより標記化合物を得た。

収量：24 mg (11%)

20

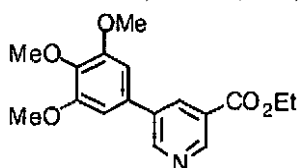
$^1\text{H-NMR}$ (遊離塩基として測定, 400 MHz, CDCl_3) δ : 2.50 (br, 8H), 3.49 (s, 2H), 3.56 (s, 2H), 3.89 (s, 6H), 3.90 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 3.97 (s, 6H), 6.94 (s, 2H), 7.20 (d, 1H, $J=4.3\text{ Hz}$), 7.23 (s, 2H), 7.25 (br, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.80 (d, 1H, $J=6.4\text{ Hz}$), 8.57-8.62 (m, 2H)

m/z (EI): 600 [M^+]

製造例47

5-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ニコチン酸エチルの合成：

30



3,4,5-トリメトキシフェニルボロン酸 (6.36 g) と 5-クロロニコチン酸エチル (6.90 g) を製造例1と同様に反応させ、標記化合物を得た。

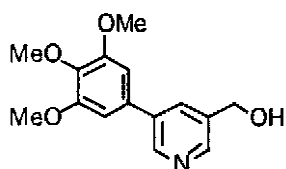
収量：7.19 g (76%)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.44 (t, 3H, $J=7.1\text{ Hz}$), 3.91 (s, 3H), 3.95 (s, 6H), 4.46 (q, 2H, $J=7.1\text{ Hz}$), 6.79 (s, 2H), 8.44 (t, 1H, $J=2.1\text{ Hz}$), 8.96 (d, 1H, $J=2.1\text{ Hz}$), 9.18 (d, 1H, $J=1.8\text{ Hz}$)

40

製造例48

3-ヒドロキシメチル-5-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジンの合成：



5-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ニコチン酸エチル (7.19 g) を製造例2と同様に処理し、標記化合物を得た。

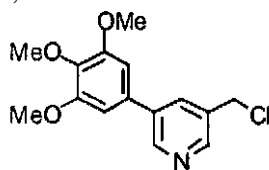
50

収量：3.83 g (61.3%)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.88 (s, 3H), 3.89 (s, 6H), 4.39 (br, 1H), 4.80 (s, 2H), 6.72 (s, 2H), 7.89 (t, 1H, $J=1.2\text{ Hz}$), 8.47 (d, 1H, $J=2.1\text{ Hz}$), 8.63 (d, 1H, $J=2.2\text{ Hz}$)

製造例 49

3-クロロメチル-5-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジンの合成:



10

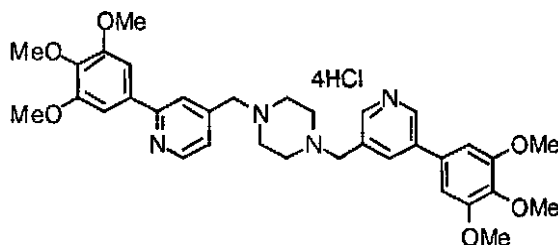
3-ヒドロキシメチル-5-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン (2.85 g) を製造例 3 と同様に処理し、標記化合物を得た。

収量：1.97 g (65%)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.90 (s, 3H), 3.94 (s, 6H), 4.67 (s, 2H), 6.75 (s, 2H), 7.87 (t, 1H, $J=2.1\text{ Hz}$), 8.59 (d, 1H, $J=2.0\text{ Hz}$), 8.76 (d, 1H, $J=2.1\text{ Hz}$)

実施例 29

N-[[5-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-3-イル]メチル]-N'-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペラジン・4塩酸塩の合成:



30

1-[(2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル)メチル]ピペラジン (103 mg) と 3-クロロメチル-5-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン (88 mg) とを実施例 1 と同様に反応させ、塩酸塩とすることにより標記化合物を得た。

収量：20 mg (9%)

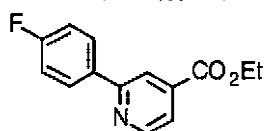
$^1\text{H-NMR}$ (遊離塩基として測定, 400 MHz, CDCl_3) δ : 2.64 (br, 8H), 3.62 (s, 2H), 3.68 (s, 2H), 3.90 (s, 6H), 3.95 (s, 6H), 3.97 (s, 6H), 6.80 (s, 2H), 7.22 (dd, 1H, $J=4.9\text{ Hz}$, 1.2 Hz), 2.26 (s, 2H), 7.69 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 8.51 (d, 1H, $J=1.8\text{ Hz}$), 8.60 (d, 1H, $J=4.9\text{ Hz}$), 8.73 (d, 1H, $J=2.2\text{ Hz}$)

40

m/z (EI): 600 [M^+]

製造例 50

2-(4-フルオロフェニル)イソニコチン酸エチルの合成:



4-フルオロフェニルボロン酸 (166 mg) と 2-クロロイソニコチン酸エチル (200 mg) を製造例 1 と同様に反応させ、標記化合物を得た。

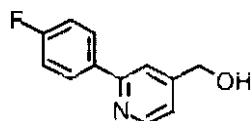
50

収量：226 mg (85%)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.43 (t, 3H, $J=7.1\text{ Hz}$), 4.44 (q, 2H, $J=7.2\text{ Hz}$), 7.17 (t, 2H, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.77 (d, 1H, $J=3.9\text{ Hz}$), 8.02–8.06 (m, 2H), 8.23 (s, 1H), 8.80 (d, 1H, $J=4.9\text{ Hz}$)

製造例 51

2-(4-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシメチルピリジンの合成:



10

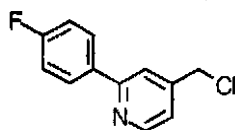
2-(4-フルオロフェニル)イソニコチン酸エチル (226 mg) を製造例 2 と同様に処理し、標記化合物を得た。

収量：181 mg (97%)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 4.60 (s, 2H), 6.99–7.06 (m, 3H), 7.50 (s, 1H), 7.76 (dd, 2H, $J=8.9\text{ Hz}$, 5.3 Hz), 8.40 (d, 1H, $J=5.1\text{ Hz}$)

製造例 52

4-クロロメチル-2-(4-フルオロフェニル)ピリジンの合成:



20

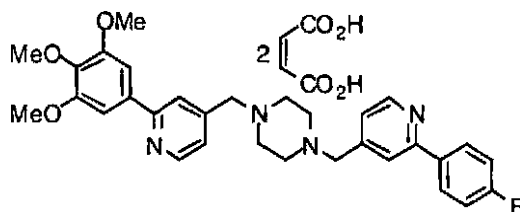
2-(4-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシメチルピリジン (181 mg) を製造例 3 と同様に処理し、標記化合物を得た。

収量：184 mg (93%)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 4.58 (s, 2H), 7.12–7.18 (m, 2H), 7.23 (dd, 1H, $J=4.9\text{ Hz}$, 1.6 Hz), 7.68 (s, 1H), 7.95–8.00 (m, 2H), 8.65 (d, 1H, $J=5.1\text{ Hz}$)

実施例 30

N-[[2-(4-フルオロフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]-N'-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペラジン・2マレイン酸塩の合成:



30

1-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペラジン (285 mg) と 4-クロロメチル-2-(4-フルオロフェニル)ピリジン (183 mg) とを実施例 1 と同様に反応させ、マレイン酸塩とすることにより標記化合物を得た。

40

収量：466 mg (74%)

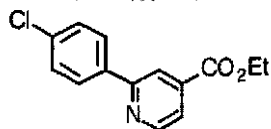
$^1\text{H-NMR}$ (マレイン酸塩として測定, 400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.86 (br, 8H), 3.78 (s, 3H), 3.89 (s, 6H), 3.89 (s, 2H), 3.91 (s, 2H), 6.16 (s, 4H), 7.24–7.29 (m, 2H), 7.31–7.33 (m, 2H), 7.36 (s, 2H), 7.85 (s, 2H), 8.07–8.11 (m, 2H), 8.62 (d, 1H, $J=4.9\text{ Hz}$), 8.63 (d, 1H, $J=4.9\text{ Hz}$)

50

m/z (EI) : 528 $[M^+]$

製造例 53

2-(4-クロロフェニル)イソニコチン酸エチルの合成：



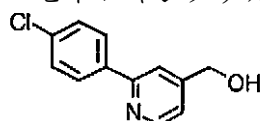
4-クロロフェニルボロン酸 (185 mg) と 2-クロロフェニルイソニコチン酸エチル (200 mg) を製造例 1 と同様に反応させ、標記化合物を得た。

収量：227 mg (81%)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.43 (t, 3H, $J=7.1$ Hz), 4.44 (q, 2H, $J=7.1$ Hz), 7.44 (dd, 2H, $J=7.2$ Hz, 1.7 Hz), 7.77 (dd, 1H, $J=5.1$ Hz, 1.4 Hz), 7.98 (dd, 2H, $J=6.7$ Hz, 1.7 Hz), 8.23 (s, 1H), 8.79 (d, 1H, $J=4.9$ Hz)

製造例 54

2-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシメチルピリジンの合成：



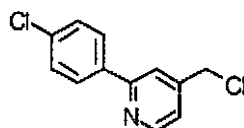
2-(4-クロロフェニル)イソニコチン酸エチル (255 mg) を製造例 2 と同様に処理し、標記化合物を得た。

収量：188 mg (88%)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 4.67 (s, 2H), 7.13 (d, 1H, $J=4.9$ Hz), 7.36 (d, 2H, $J=8.4$ Hz), 7.58 (s, 1H), 7.78 (d, 2H, $J=8.6$ Hz), 8.48 (d, 1H, $J=4.9$ Hz)

製造例 55

4-クロロメチル-2-(4-クロロフェニル)ピリジンの合成：



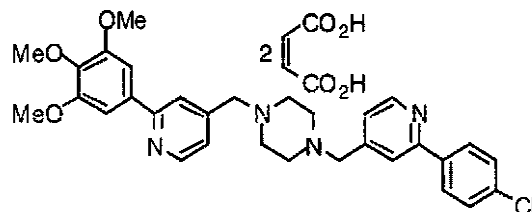
2-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシメチルピリジン (188 mg) を製造例 3 と同様に処理し、標記化合物を得た。

収量：176 mg (87%)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 4.59 (s, 2H), 7.25 (d, 1H, $J=4.9$ Hz), 7.44 (d, 2H, $J=8.6$ Hz), 7.70 (s, 1H), 7.94 (d, 2H, $J=8.6$ Hz), 8.67 (d, 1H, $J=5.1$ Hz)

実施例 31

N-[[2-(4-クロロフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]-N'-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペラジン・2マレイン酸塩の合成：



1-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペラジン (250 mg) と 4-クロロメチル-2-(4-クロロフェニル)ピリジン (17

10

20

30

40

50

5 mg) とを実施例 1 と同様に反応させ、マレイン酸塩とすることにより標記化合物を得た。

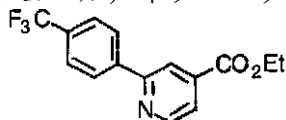
収量：399 mg (70%)

$^1\text{H-NMR}$ (マレイン酸塩として測定, 400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.88 (br, 8H), 3.78 (s, 3H), 3.89 (s, 6H), 3.91 (s, 2H), 3.94 (s, 2H), 6.16 (s, 4H), 7.32 (d, 1H, $J=4.9\text{ Hz}$), 7.35 (d, 1H, $J=4.9\text{ Hz}$), 7.37 (s, 2H), 7.51 (d, 2H, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.86 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 8.06 (d, 2H, $J=8.6\text{ Hz}$), 8.62 (d, 1H, $J=5.1\text{ Hz}$), 8.64 (d, 1H, $J=5.1\text{ Hz}$)

m/z (EI): 545, 547 [M^+]

製造例 56

2-(4-トリフルオロメチルフェニル)イソニコチン酸エチルの合成:



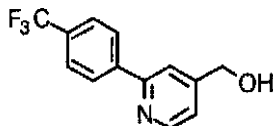
4-トリフルオロメチルフェニルボロン酸 (255 mg) と 2-クロロイソニコチン酸エチル (200 mg) を製造例 1 と同様に反応させ、標記化合物を得た。

収量: 215 mg (68%)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.28 (br, 3H), 4.43 (br, 2H), 7.63 (dd, 2H, $J=8.5\text{ Hz}$, 3.0 Hz), 7.71-7.73 (m, 1H), 8.06 (br, 2H), 8.21 (dd, 1H, $J=2.6\text{ Hz}$, 1.6 Hz), 8.74 (dt, 1H, $J=5.0\text{ Hz}$, 0.9 Hz)

製造例 57

4-ヒドロキシメチル-2-(4-トリフルオロメチルフェニル)ピリジンの合成:



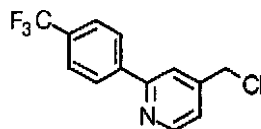
2-(4-トリフルオロメチルフェニル)イソニコチン酸エチル (215 mg) を製造例 2 と同様に処理し、標記化合物を得た。

収量: 170 mg (92%)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 4.74 (s, 2H), 7.22 (d, 1H, $J=5.1\text{ Hz}$), 7.69 (d, 2H, $J=7.6\text{ Hz}$), 7.70 (s, 1H), 8.01 (d, 2H, $J=8.4\text{ Hz}$), 8.56 (d, 1H, $J=5.1\text{ Hz}$)

製造例 58

4-クロロメチル-2-(4-トリフルオロメチルフェニル)ピリジンの合成:



4-ヒドロキシメチル-2-(4-トリフルオロメチルフェニル)ピリジン (170 mg) を製造例 3 と同様に処理し、標記化合物を得た。

収量: 175 mg (96%)

実施例 32

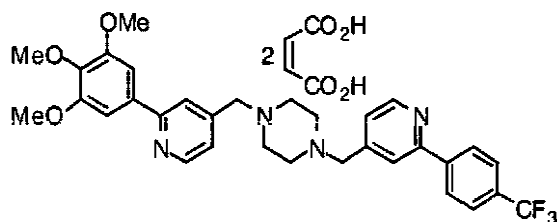
N-[[2-(4-トリフルオロメチルフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]-N'-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペラジン・2マレイン酸塩の合成:

10

20

30

40



1-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペラジン(203mg)と4-クロロメチル-2-(4-トリフルオロメチルフェニル)ピリジン(159mg)とを実施例1と同様に反応させ、マレイン酸塩とすることにより標記化合物を得た。

10

収量：359mg(75%)

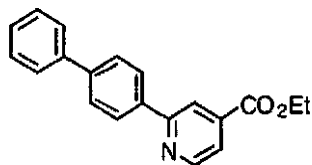
$^1\text{H-NMR}$ (マレイン酸塩として測定, 400MHz, DMSO-d_6) δ : 2.82-2.88 (m, 8H), 3.78 (s, 4H), 3.89 (s, 6H), 3.92 (s, 3H), 6.16 (s, 4H), 7.31 (d, 1H, $J=5.1\text{Hz}$), 7.36 (s, 2H), 7.40 (d, 1H, $J=5.1\text{Hz}$), 7.82 (d, 2H, $J=8.2\text{Hz}$), 7.84 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 8.26 (d, 2H, $J=8.2\text{Hz}$), 8.62 (d, 1H, $J=5.1\text{Hz}$), 8.69 (d, 1H, $J=5.1\text{Hz}$)

m/z (EI): 578 [M^+]

製造例59

20

2-(4-ビフェニル)イソニコチン酸エチルの合成:



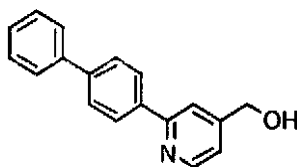
4-ビフェニルボロン酸(3.50g)と2-クロロイソニコチン酸エチル(3.15g)を製造例1と同様に反応させ、標記化合物を得た。

収量：4.30g(84%)

製造例60

30

2-(4-ビフェニル)-4-ヒドロキシメチルピリジンの合成:



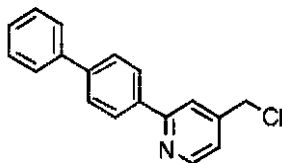
2-(4-ビフェニル)イソニコチン酸エチル(4.30g)を製造例2と同様に処理し、標記化合物を得た。

収量：2.70g(72%)

製造例61

40

2-(4-ビフェニル)-4-クロロメチルピリジンの合成:



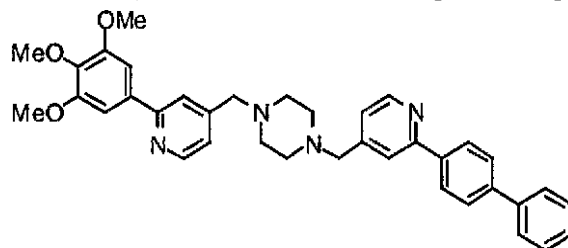
2-(4-ビフェニル)-4-ヒドロキシメチルピリジン(2.70g)を製造例3と同様に処理し、標記化合物を得た。

収量：2.00g(76%)

実施例33

50

N-[[2-(4-ビフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]-N'-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペラジンの合成：



1-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペラジン (69 mg) と 2-(4-ビフェニル)-4-クロロメチルピリジン (56 mg) とを実施例 1 と同様に反応させ、遊離塩基の形で標記化合物を得た。

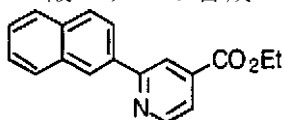
収量：75 mg (42%)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.32–2.87 (m, 8H), 3.50–3.75 (m, 4H), 3.90 (s, 3H), 3.96 (s, 6H), 7.18–7.30 (m, 5H), 7.31–7.47 (m, 3H), 7.63–7.81 (m, 5H), 8.07 (d, 2H, $J=8.4\text{ Hz}$), 8.10 (m, 2H)

m/z (EI): 586 [M^+]

製造例 6 2

2-(2-ナフチル)イソニコチン酸エチルの合成：

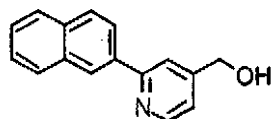


2-ナフチルボロン酸 (3.50 g) と 2-クロロイソニコチン酸エチル (3.77 g) を製造例 1 と同様に反応させ、標記化合物を得た。

収量：5.00 g (88%)

製造例 6 3

4-ヒドロキシメチル-2-(2-ナフチル)ピリジンの合成：

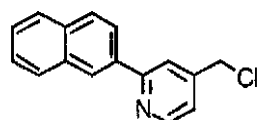


2-(2-ナフチル)イソニコチン酸エチル (5.00 g) を製造例 2 と同様に処理し、標記化合物を得た。

収量：3.30 g (79%)

製造例 6 4

4-クロロメチル-2-(2-ナフチル)ピリジンの合成：

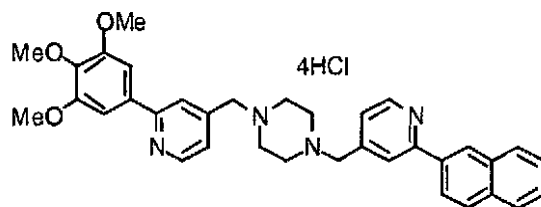


4-ヒドロキシメチル-2-(2-ナフチル)ピリジン (3.30 g) を製造例 3 と同様に処理し、標記化合物を得た。

収量：3.30 g (92%)

実施例 3 4

N-[[2-(2-ナフチル)ピリジン-4-イル]メチル]-N'-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペラジン・4塩酸塩の合成：



1-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペラジン(69mg)と4-クロロメチル-2-(2-ナフチル)ピリジン(56mg)とを実施例1と同様に反応させ、塩酸塩の形で標記化合物を得た。

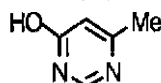
収量: 20mg (14%)

$^1\text{H-NMR}$ (遊離塩基として測定、 400MHz , CDCl_3) δ : 2.57 (br, 8H), 3.59 (s, 2H), 3.62 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.97 (s, 6H), 7.22-7.24 (m, 4H), 7.45-7.52 (m, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.86-7.95 (m, 4H), 8.14 (d, 1H, $J=6.8\text{Hz}$), 8.49 (s, 1H), 8.60 (d, 1H, $J=4.9\text{Hz}$), 8.67 (d, 1H, $J=5.1\text{Hz}$)

m/z (EI): 560 [M^+]

製造例65

4-ヒドロキシ-6-メチルピリミジンの合成:



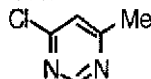
4-ヒドロキシ-2-メルカプト-6-メチルピリミジン(3.0g)をエタノール(50mL)とアンモニア水(10mL)の混合溶媒に溶解した。ラネーニッケル($R=100$ 、ウェットタイプ、6.0g)を加え、 90°C で2時間攪拌した。セライトを用いてろ過し、ろ液を減圧濃縮した後、水を加え、酢酸エチルで抽出を行い有機層を飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧濃縮し、得られた粗結晶をクロロホルム-エーテルで再結晶し目的化合物を得た。

収量: 1.20g (52%)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz , CDCl_3) δ : 2.30 (s, 3H), 6.29 (s, 1H), 8.07 (s, 1H)

製造例66

4-クロロ-6-メチルピリミジンの合成:

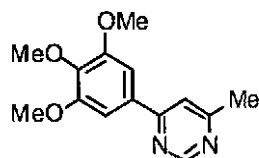


4-ヒドロキシ-6-メチルピリミジン(782mg)を塩化ホスホリル(6.6mL)に溶解し、還流温度にて1時間攪拌した。氷水に反応液を滴下し、2M-水酸化ナトリウム水溶液で中和し、クロロホルムで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮して標記化合物を得た。

収量: 913mg (理論量)

製造例67

4-メチル-6-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリミジンの合成:



4-クロロ-6-メチルピリミジン(913mg)と3,4,5-トリメトキシフェニルボロン酸(2.73g)とを製造例1と同様に反応させ、標記化合物を得た。

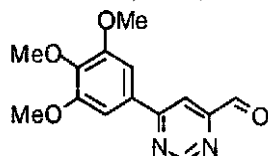
収量: 920mg (50%)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz , CDCl_3) δ : 2.51 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.88 (s, 6H), 7.25 (s, 2H), 7.44 (d, 1H, $J=0$).

6 H z), 8.02 (d, 1 H, J = 1.2 H z)

製造例 68

6-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ピリミジン-4-カルボアルデヒドの合成:



4-メチル-6-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ピリミジン (920 mg) をジ
オキサン (100 mL) に溶解し、二酸化セレン (784 mg) を加え 105 °C で終夜攪
拌した。水を加え、酢酸エチルで抽出を行い有機層を飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリ
ウムで脱水した後、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸
エチル = 1 : 1) で精製し、標記化合物を得た。

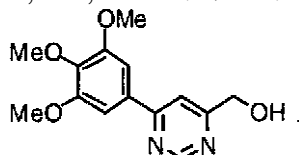
10

収量: 492 mg (51%)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 3.95 (s, 3 H), 3.99 (s, 6 H), 7.44 (s, 2 H), 8.17 (s, 1 H), 9.43 (s, 1 H), 10.11 (s, 1 H)

製造例 69

4-ヒドロキシメチル-6-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ピリミジンの合成:



20

6-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ピリミジン-4-カルボアルデヒド (364
mg) をメタノール (50 mL) に溶解し、水素化ホウ素ナトリウム (25 mg) を氷冷
下に加え室温で 2 時間攪拌した。減圧濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ク
ロロホルム: メタノール = 50 : 1) で精製し、標記化合物を得た。

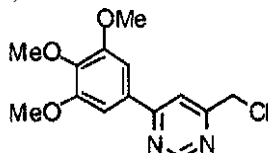
収量: 339 mg (92%)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 3.93 (s, 3 H), 3.98 (s, 6 H), 4.84 (s, 2 H), 7.37 (s, 2 H), 7.68 (s, 1 H), 9.18 (s, 1 H)

30

製造例 70

4-クロロメチル-6-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ピリミジンの合成:



4-ヒドロキシメチル-6-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ピリミジン (339
mg) を製造例 3 と同様に処理し、標記化合物を得た。

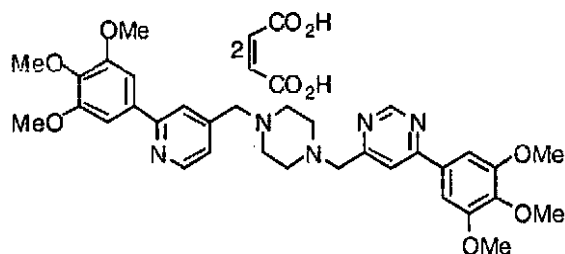
収量: 174 mg (60%)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 3.86 (s, 3 H), 3.91 (s, 6 H), 4.61 (s, 2 H), 7.30 (s, 2 H), 7.78 (s, 1 H), 9.10 (s, 1 H)

40

実施例 35

N-[[2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ピリミジン-4-イル]メチル]-N'-[[6-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ピリミジン-4-イル]メチル]ピ
ペラジン・2 マレイン酸塩の合成:



1-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペラジン(113mg)と4-クロロメチル-6-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリミジン(126mg)とを実施例1と同様に反応させ、マレイン酸塩の形で標記化合物を得た。

10

収量：20mg(14%)

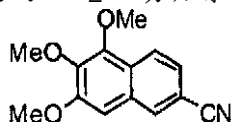
$^1\text{H-NMR}$ (遊離塩基として測定、 400MHz , CDCl_3) δ : 2.50–2.75 (m, 8H), 3.61 (s, 2H), 3.72 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 3.97 (s, 6H), 3.98 (s, 6H), 7.22–7.24 (m, 3H), 7.36 (s, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 8.60 (d, 1H, $J=5.1\text{Hz}$), 9.17 (s, 1H)

m/z (EI): 601 [M^+]

製造例71

5, 6, 7-トリメトキシナフタレン-2-カルボニトリルの合成：

20



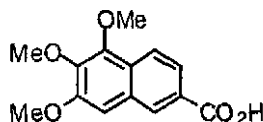
無水THF(5mL)にアルゴン気流下 -75°C で、2.0M-リチウムジイソプロピルアミド(2.55mL)を加え、次いで3-シアノプロピオンアルデヒドジメチルアセタール(672mg)の無水THF溶液(5mL)を滴下し、 -75°C で1時間攪拌した。次いで3, 4, 5-トリメトキシベンズアルデヒド(1.0g)の無水THF溶液(5mL)を滴下した。室温に戻し、1時間攪拌した後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧濃縮した。得られた残渣をメタノール(6mL)に溶解し、ゆっくりと硫酸(1mL)を加え 100°C にて1時間攪拌した。 0°C にて4M-水酸化カリウム水溶液で弱アルカリ性とし、クロロホルムで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル：ヘキサン=1：3→1：1)で精製し、標記化合物を得た。

30

収量：847mg(68%)

製造例72

5, 6, 7-トリメトキシナフタレン-2-カルボン酸の合成：



前述の5, 6, 7-トリメトキシナフタレン-2-カルボニトリル(5.8g)をエタノール(40mL)に溶かし、水酸化カリウム(11.2g)の水溶液(10mL)を加え、還流下1時間攪拌した。放冷後溶媒を留去し、残渣を水に溶かし、エーテルで洗浄後、水層を希塩酸で中和し、酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、標記化合物を得た。

40

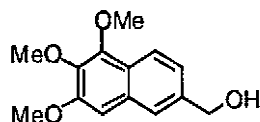
収量：5.2g(85%)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz , CDCl_3) δ ppm: 4.00 (s, 3H), 4.02 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 7.08 (s, 1H), 8.00 (dd, 1H, $J=8.8\text{Hz}$, 1.7Hz), 8.12 (d, 1H, $J=8.8\text{Hz}$), 8.55 (d, 1H, $J=1.5\text{Hz}$)

50

製造例 7 3

2-ヒドロキシメチル-5, 6, 7-トリメトキシナフタレンの合成:



アルゴン気流下、氷冷下、無水THF (40 mL) に水素化リチウムアルミニウム (5.79 g) を加え、次いで5, 6, 7-トリメトキシナフタレン-2-カルボン酸 (4.0 g) の無水THF溶液 (40 mL) を滴下し、室温で4時間攪拌した。反応液にエーテル (150 mL) を加え、硫酸ナトリウム十水和物を加え、15分間攪拌した。反応液をろ過し、ろ液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル: 10

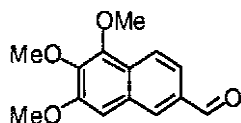
ヘキサン=1:2) で精製して、標記化合物を得た。

収量: 3.8 g (理論量)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 3.97 (s, 6H), 4.04 (s, 3H), 4.82 (d, 2H, $J=5.6$ Hz), 6.93 (s, 1H), 7.35 (dd, 1H, $J=8.6$ Hz, 1.7 Hz), 7.66 (s, 1H), 8.03 (d, 1H, $J=8.6$ Hz)

製造例 7 4

5, 6, 7-トリメトキシナフタレン-2-カルボアルデヒドの合成:



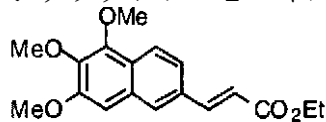
2-ヒドロキシメチル-5, 6, 7-トリメトキシナフタレン (3.78 g) をジクロロメタン (100 mL) に溶解し二クロム酸ピリジウム (8.61 g) を加え室温にて4時間攪拌した。反応液をろ過し、不溶物をクロロホルムで洗浄した。ろ液を減圧濃縮後、残渣を酢酸エチルで希釈し2M-塩酸、水、飽和食塩水で洗浄し無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル: ヘキサン=1:3→1:1) で精製し、さらに酢酸エチル-ヘキサンより再結晶して標記化合物を得た。

収量: 3.24 g (86%)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 4.01 (s, 3H), 4.02 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 7.10 (s, 1H), 7.82 (dd, 1H, $J=8.7$ Hz, 1.6 Hz), 8.15 (d, 1H, $J=8.7$ Hz), 8.19 (d, 1H, $J=1.5$ Hz), 10.11 (s, 1H)

製造例 7 5

3-(5, 6, 7-トリメトキシナフタレン-2-イル) プロペン酸エチルの合成:



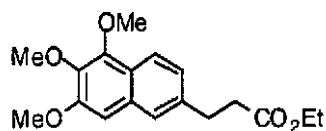
5, 6, 7-トリメトキシナフタレン-2-カルボアルデヒド (1.23 g) を製造例 8 と同様に処理し、標記化合物を得た。

収量: 1.79 g (理論量)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.35 (t, 3H, $J=7.1$ Hz), 3.98 (s, 6H), 4.04 (s, 3H), 4.24 (q, 2H, $J=7.1$ Hz), 6.53 (d, 1H, $J=16.1$ Hz), 6.96 (s, 1H), 7.55 (d, 1H, $J=8.8$ Hz), 7.78 (s, 1H), 7.80 (d, 1H, $J=16.1$ Hz), 8.03 (d, 1H, $J=8.8$ Hz)

製造例 7 6

3-(5, 6, 7-トリメトキシナフタレン-2-イル) プロピオン酸エチルの合成:



3-(5, 6, 7-トリメトキシナフタレン-2-イル)プロパン酸エチル (1.70 g) を製造例6と同様に処理し、標記化合物を得た。

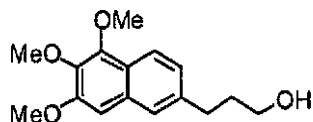
収量: 1.28 g (81%)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.23 (t, 3H, $J=7.2$ Hz), 2.68 (t, 2H, $J=7.8$ Hz), 3.07 (t, 2H, $J=7.8$ Hz), 3.95 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 4.13 (q, 2H, $J=7.1$ Hz), 6.89 (s, 1H), 7.21 (dd, 1H, $J=8.6$ Hz, 1.6 Hz), 7.50 (s, 1H), 7.96 (d, 1H, $J=8.5$ Hz)

10

製造例77

2-(3-ヒドロキシプロピル)-5, 6, 7-トリメトキシナフタレンの合成:



3-(5, 6, 7-トリメトキシナフタレン-2-イル)プロピオン酸エチル (1.28 g) を製造例2と同様に処理し、標記目的物を得た。

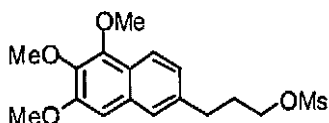
収量: 1.13 g (理論量%)

20

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.55 (s, 1H), 1.97 (m, 2H), 2.84 (t, 2H, $J=7.6$ Hz), 3.71 (dd, 2H, $J=2.0$ Hz, 6.3 Hz), 3.96 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 6.89 (s, 1H), 7.22 (dd, 1H, $J=8.6$ Hz, 1.7 Hz), 7.49 (s, 1H), 7.96 (d, 1H, $J=8.5$ Hz)

製造例78

2-(3-メタンスルホニルオキシプロピル)-5, 6, 7-トリメトキシナフタレンの合成:



30

2-(3-ヒドロキシプロピル)-5, 6, 7-トリメトキシナフタレン (1.26 g) を製造例7と同様に処理し、標記化合物を得た。

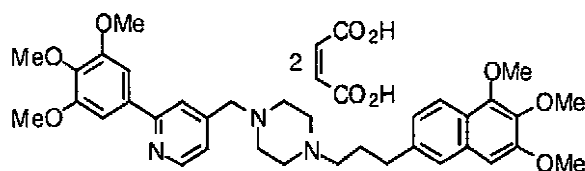
収量: 1.55 g (95%)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 2.16 (quint, 2H, $J=7.8$ Hz), 2.90 (t, 2H, $J=7.8$ Hz), 3.00 (s, 3H), 3.97 (s, 6H), 4.05 (s, 3H), 4.25 (t, 3H, $J=7.8$ Hz), 6.93 (s, 1H), 7.24 (dd, 1H, $J=8.4$ Hz, 1.7 Hz), 7.63 (d, 1H, $J=8.4$ Hz), 7.83 (d, 1H, $J=1.7$ Hz)

実施例36

40

N-[3-(5, 6, 7-トリメトキシナフタレン-2-イル)プロピル]-N'-[[2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペラジン・2マレイン酸塩の合成:



1-[[2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペラジン (113 mg) と 2-(3-メタンスルホニルオキシプロピル)-5, 6, 7-トリ

50

リメトキシナフタレン（117mg）とを実施例1と同様に反応させ、マレイン酸塩の形で標記化合物を得た。

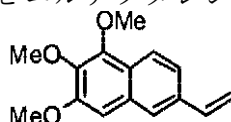
収量：145mg（53%）

$^1\text{H-NMR}$ （遊離塩基として測定、 400MHz , CDCl_3 ） δ ：1.88（quint, 2H, $J=7.8\text{Hz}$ ）, 2.40（t, 2H, $J=7.8\text{Hz}$ ）, 2.51（br, 8H）, 2.74（t, 2H, $J=7.8\text{Hz}$ ）, 3.46（s, 3H）, 3.55（s, 2H）, 3.88（s, 3H）, 3.93（s, 3H）, 3.95（s, 3H）, 4.01（s, 3H）, 6.86（s, 1H）, 7.15–7.20（m, 2H）, 7.21（s, 2H）, 7.44（s, 1H）, 7.61（s, 1H）, 7.92（d, 1H, $J=8.6\text{Hz}$ ）, 8.56（d, 1H, $J=3.1\text{Hz}$ ）

m/z （EI）：601 [M^+]

製造例79

5, 6, 7-トリメトキシ-2-ビニルナフタレンの合成：



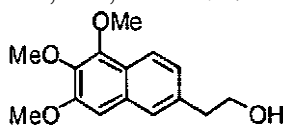
アルゴン気流下、メチルトリフェニルホスホニウムブロミド（2.8g）を無水THF（10mL）に懸濁し、 -20°C で1.7M-tert-ブチルリチウムヘキサン溶液（3.3mL）を滴下した。反応液を室温に戻し、1時間攪拌した後、再度 -20°C に冷却し、5, 6, 7-トリメトキシナフタレン-2-カルボアルデヒド（1.26g）の無水THF溶液（30mL）を滴下し、室温で一夜攪拌した。溶媒を留去し、残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン=1：8）で精製し、標記化合物を得た。

収量1.15g（93%）

$^1\text{H-NMR}$ （ 400MHz , CDCl_3 ） δ ppm：3.93（s, 3H）, 3.98（s, 3H）, 4.04（s, 3H）, 5.31（d, 1H, $J=10.9\text{Hz}$ ）, 5.85（d, 1H, $J=17.6\text{Hz}$ ）, 6.83（dd, 1H, $J=17.5\text{Hz}$, 10.7Hz ）, 6.90（s, 1H）, 7.51（dd, 1H, $J=8.7\text{Hz}$, 1.7Hz ）, 7.59（s, 1H）, 8.01（d, 1H, $J=8.6\text{Hz}$ ）

製造例80

2-（2-ヒドロキシエチル）-5, 6, 7-トリメトキシナフタレンの合成：



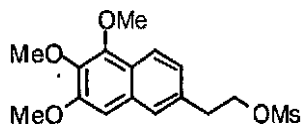
アルゴン気流下、5, 6, 7-トリメトキシ-2-ビニルナフタレン（1.215g）を無水THF（10mL）に溶かし、 0°C で1M-ボランTHF溶液（4.7mL）を滴下し室温で2時間攪拌した。 0°C で水（4mL）を加え、次いで4M-水酸化ナトリウム水溶液（1.2mL）を加えた。 0°C で反応液に31%過酸化水素水（0.5mL）を加えた後に 50°C で50分間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン=1：8）で精製し、標記化合物を得た。

収量：1.03g（84%）

$^1\text{H-NMR}$ （ 400MHz , CDCl_3 ） δ ppm：2.02（br, 1H）, 2.95（d, 2H, $J=6.6\text{Hz}$ ）, 3.87（t, 2H, $J=6.6\text{Hz}$ ）, 3.93（s, 3H）, 3.95（s, 3H）, 4.02（s, 3H）, 6.88（s, 1H）, 7.20（dd, 1H, $J=8.5\text{Hz}$, 1.7Hz ）, 7.50（s, 1H）, 7.97（d, 1H, $J=8.6\text{Hz}$ ）

製造例81

2-(2-メタンスルホニルオキシエチル)-5,6,7-トリメトキシナフタレンの合成:



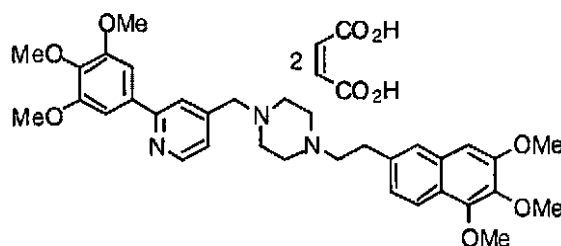
2-(2-ヒドロキシエチル)-5,6,7-トリメトキシナフタレン (1.26 g) を製造例 7 と同様に処理し、標記化合物を得た。

収量: 1.55 g (95%)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 2.84 (s, 3H), 3.18 (t, 2H, $J=6.9$ Hz), 3.96 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 4.49 (t, 2H, $J=6.9$ Hz), 6.90 (s, 1H), 7.22 (dd, 1H, $J=9.4$ Hz, 1.2 Hz), 7.54 (s, 1H), 8.00 (d, 1H, $J=8.6$ Hz)

実施例 37

N-[2-(5,6,7-トリメトキシナフタレン-2-イル)エチル]-N'-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペラジン・2マレイン酸塩の合成:



1-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペラジン (290 mg) と 2-(2-メタンスルホニルオキシエチル)-5,6,7-トリメトキシナフタレン (218 mg) とを実施例 1 と同様に反応させ、マレイン酸塩の形で標記化合物を得た。

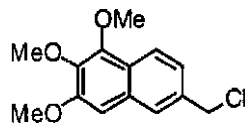
収量: 131 mg (25%)

$^1\text{H-NMR}$ (マレイン酸塩として測定、400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.79 (t, 4H, $J=4.9$ Hz), 3.07-3.11 (m, 2H), 3.23 (t, 4H, $J=4.9$ Hz), 3.29-3.33 (m, 2H), 3.76 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.90 (s, 6H), 3.93 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 6.12 (s, 4H), 7.04 (s, 1H), 7.25 (dd, 1H, $J=8.5$ Hz, 1.7 Hz), 7.28 (dd, 1H, $J=5.9$ Hz, 1.0 Hz), 7.36 (s, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.91 (d, 1H, $J=4.2$ Hz), 8.59 (d, 1H, $J=4.7$ Hz)

m/z (EI): 587 $[M^+]$

製造例 82

2-クロロメチル-5,6,7-トリメトキシナフタレンの合成:



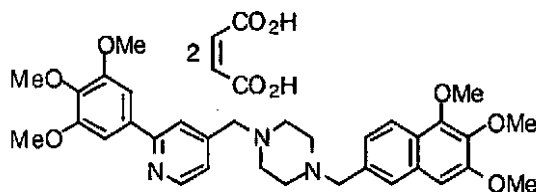
2-ヒドロキシメチル-5,6,7-トリメトキシナフタレン (781 mg) を製造例 3 と同様に処理し、標記化合物を得た。

収量: 608 mg (73%)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 3.96 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 4.71 (s, 2H), 6.29 (s, 1H), 7.36 (dd, 1H, $J=8.6$ Hz, 1.5 Hz), 7.67 (s, 1H), 8.04 (d, 1H, $J=8.7$ Hz)

実施例 38

N-[[2-(3,4,5-トリメトキシナフタレン-2-イル)メチル]-N'-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペラジン・2マレイン酸塩の合成:



1-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペラジン (529 mg) と 2-クロロメチル-5,6,7-トリメトキシナフタレン (411 mg) とを実施例 1 と同様に反応させ、マレイン酸塩の形で標記化合物を得た。

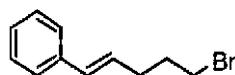
収量: 198 mg (16%)

$^1\text{H-NMR}$ (遊離塩基として測定、400 MHz, CDCl_3) δ : 2.52 (br, 8H), 3.55 (s, 2H), 3.63 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.94 (s, 6H), 3.95 (s, 6H), 4.02 (s, 3H), 6.90 (s, 1H), 7.18 (d, 1H, $J=5.7\text{ Hz}$), 7.21 (s, 2H), 7.32 (dd, 1H, $J=8.6\text{ Hz}$, 1.6 Hz), 7.57 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.96 (d, 1H, $J=8.6\text{ Hz}$), 8.56 (d, 1H, $J=5.7\text{ Hz}$)

m/z (EI): 587 [M^+]

製造例 83

(E)-5-ブロモ-1-フェニル-1-ペンテンの合成



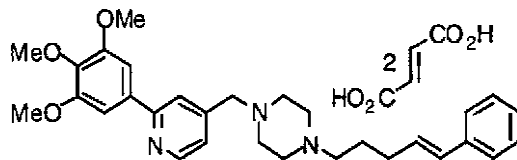
乾燥 2-プロパノール (30 mL) に金属ナトリウム (303 mg) を加え、70℃にて攪拌した。溶解後、0℃にてベンズアルデヒド (1.0 g) を加え、次に 4-ブロモブチルトリフェニルホスホニウムブロミド (5.4 g) を加え、徐々に室温に戻した。5時間後、反応液を減圧濃縮し、残渣に酢酸エチルを加え、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン) で精製し、標記化合物を得た。

収量: 806 mg (38%)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.96-2.02 (m, 2H), 2.34-2.46 (m, 2H), 3.41 (t, 2H, $J=6.7\text{ Hz}$), 6.12 (dd, 1H, $J=17.4\text{ Hz}$, 6.8 Hz), 6.42 (d, 1H, $J=16.0\text{ Hz}$), 7.18-7.33 (m, 5H)

実施例 39

N-[(E)-5-フェニル-4-ペンテニル]-N'-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペラジン・2フマル酸塩の合成:



1-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペラジン (226 mg) と (E)-5-ブロモ-1-フェニル-1-ペンテン (113 mg) とを実施例 1 と同様に反応させ、フマル酸塩の形で標記化合物を得た。

収量: 150 mg (42%)

$^1\text{H-NMR}$ (フマル酸塩として測定、400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.59-1.61 (m, 2H), 2.18-2.24 (m, 2H), 2.28-2.51 (m, 10H), 3.58 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.83 (s, 6H), 6.19-6.28 (m, 1H), 6.39 (d, 1H, $J=15.6\text{ Hz}$), 6.62 (s,

10

20

30

40

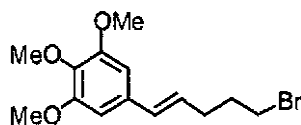
50

4 H), 7.14–7.34 (m, 6 H), 7.34 (s, 2 H), 7.74 (s, 1 H), 8.53 (d, 1 H, $J = 5.1$ Hz)

m/z (EI): 487 [M^+]

製造例 8 4

(E)–5–ブロモ–1–(3, 4, 5–トリメトキシフェニル)–1–ペンテンの合成:

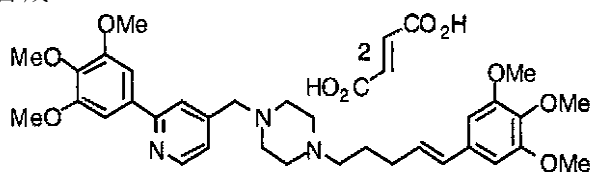


3, 4, 5–トリメトキシベンズアルデヒド (9.81 g) と 4–ブロモブチルトリフェニルホスホニウムブロミド (23.93 g) を製造例 8 3 と同様に処理し、標記化合物を得た。

収量: 5.10 g (32%)

実施例 4 0

N–[(E)–5–(3, 4, 5–トリメトキシフェニル)–4–ペンテニル]–N'–[[2–(3, 4, 5–トリメトキシフェニル)ピリジン–4–イル]メチル]ピペラジン・2フマル酸塩の合成:



1–[[2–(3, 4, 5–トリメトキシフェニル)ピリジン–4–イル]メチル]ピペラジン (151 mg) と (E)–5–ブロモ–1–(3, 4, 5–トリメトキシフェニル)–1–ペンテン (114 mg) とを実施例 1 と同様に反応させ、フマル酸塩の形で標記化合物を得た。

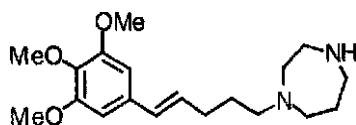
収量: 106 mg (36%)

$^1\text{H-NMR}$ (フマル酸塩として測定、400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.62–1.67 (m, 2 H), 2.17–2.22 (m, 2 H), 2.43–2.47 (m, 2 H), 2.51–2.56 (m, 8 H), 3.40 (s, 3 H), 3.70 (s, 3 H), 3.78 (s, 2 H), 3.79 (s, 6 H), 3.88 (s, 6 H), 6.16 (dt, 1 H, $J = 15.8$ Hz, 6.6 Hz), 6.31 (d, 1 H, $J = 15.8$ Hz), 6.21 (s, 2 H), 6.63 (s, 4 H), 7.22 (d, 1 H, $J = 4.9$ Hz), 7.34 (s, 2 H), 7.73 (s, 1 H), 8.53 (d, 1 H, $J = 5.1$ Hz)

m/z (EI): 577

製造例 8 5

1–[(E)–5–(3, 4, 5–トリメトキシフェニル)–4–ペンテニル]ホモピペラジンの合成:



(E)–5–ブロモ–1–(3, 4, 5–トリメトキシフェニル)–1–ペンテン (434 mg) とホモピペラジン (276 mg) とを製造例 4 と同様に反応させ、標記化合物を得た。

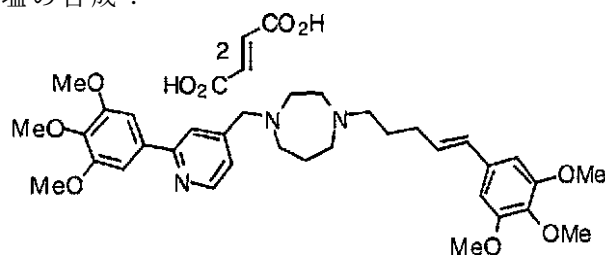
収量: 279 mg (60%)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.62–1.70 (m, 2 H), 1.74–1.80 (m, 2 H), 2.20–2.25 (m, 2 H), 2.53–2.56 (m, 2 H), 2.66–2.72 (m, 4 H), 2.90–2.95 (m, 4 H), 3.84 (s, 3 H), 3.87 (s, 6 H), 6.14 (dt, 1 H, $J = 15.6$ Hz,

6.8 Hz), 6.32 (d, 1H, J = 15.6 Hz), 6.57 (s, 2H)

実施例 41

N-[(E)-5-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-4-ペンテニル]-N'-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ホモピペラジン・2フマル酸塩の合成:



10

1-[(E)-5-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-4-ペンテニル]ホモピペラジン (279 mg) と 4-クロロメチル-2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン (244 mg) とを実施例 1 と同様に反応させ、フマル酸塩の形で標記化合物を得た。

収量: 267 mg (39%)

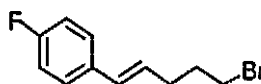
¹H-NMR (フマル酸塩として測定、400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.63-1.70 (m, 2H), 1.80-1.86 (m, 2H), 2.19-2.24 (m, 2H), 2.65-2.69 (m, 2H), 2.75-2.79 (m, 4H), 2.83-2.89 (m, 4H), 3.70 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.79 (s, 6H), 3.89 (s, 6H), 6.16 (dt, 1H, J = 15.9 Hz, 6.6 Hz), 6.32 (d, 1H, J = 15.9 Hz), 6.59 (s, 6H), 7.24 (d, 1H, J = 3.7 Hz), 7.34 (s, 2H), 7.76 (s, 1H), 8.53 (d, 1H, J = 4.9 Hz)

20

m/z (EI): 591

製造例 86

(E)-5-ブロモ-1-(4-フルオロフェニル)-1-ペンテンの合成:



30

4-フルオロベンズアルデヒド (1.0 g) と 4-ブロモブチルトリフェニルホスホニウムブロミド (4.62 g) とを製造例 83 と同様に処理し、標記化合物を得た。

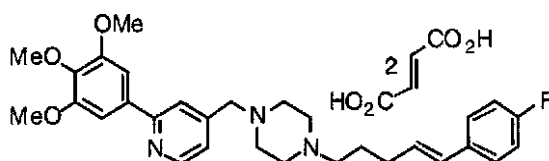
収量: 811 mg (41%)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.98-2.06 (m, 2H), 2.34-2.45 (m, 2H), 3.45 (t, 2H, J = 6.7 Hz), 6.07 (dt, 1H, J = 15.8 Hz, 7.0 Hz), 6.40 (d, 1H, J = 15.9 Hz), 6.96-7.31 (m, 4H)

実施例 42

N-[(E)-5-(4-フルオロフェニル)-4-ペンテニル]-N'-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペラジン・2フマル酸塩の合成:

40



1-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペラジン (226 mg) と (E)-5-ブロモ-1-(4-フルオロフェニル)-1-ペンテン (122 mg) とを実施例 1 と同様に反応させ、フマル酸塩の形で標記化合物を得た。

収量: 76 mg (21%)

50

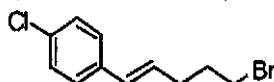
$^1\text{H-NMR}$ (フマル酸塩として測定、 400 MHz , $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.54–1.66 (m, 2H), 2.17–2.23 (m, 2H), 2.40–2.53 (m, 10H), 3.60 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.88 (s, 6H), 6.14–6.22 (m, 1H), 6.36–6.40 (m, 1H), 6.63 (s, 4H), 7.00–7.08 (m, 2H), 7.23 (d, 1H, $J=4.9\text{ Hz}$), 7.34 (s, 2H), 7.31–7.37 (m, 2H), 7.74 (s, 1H), 8.53 (d, 1H, $J=4.9\text{ Hz}$)

m/z (EI): 505 [M^+]

製造例 87

(E)–5–ブロモ–1–(4–クロロフェニル)–1–ペンテンの合成:

10



4–クロロベンズアルデヒド (1.0 g) と 4–ブロモブチルトリフェニルホスホニウムブロミド (4.08 g) とを製造例 83 と同様に処理し、標記化合物を得た。

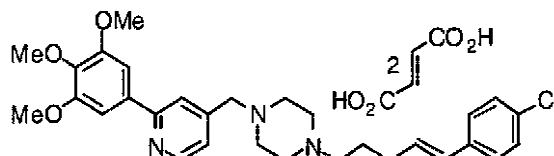
収量: 401 mg (22%)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz , CDCl_3) δ : 1.92–2.03 (m, 2H), 2.32–2.45 (m, 2H), 3.42 (t, 2H, $J=6.7\text{ Hz}$), 6.11 (dt, 1H, $J=15.8\text{ Hz}$, 7.0 Hz), 6.37 (d, 1H, $J=15.9\text{ Hz}$), 7.16–7.29 (m, 4H)

実施例 43

20

N–[(E)–5–(4–クロロフェニル)–4–ペンテニル]–N'–[[2–(3, 4, 5–トリメトキシフェニル)ピリジン–4–イル]メチル]ピペラジン・2フマル酸塩の合成:



1–[[2–(3, 4, 5–トリメトキシフェニル)ピリジン–4–イル]メチル]ピペラジン (480 mg) と (E)–5–ブロモ–1–(4–クロロフェニル)–1–ペンテン (364 mg) とを実施例 1 と同様に反応させ、フマル酸塩の形で標記化合物を得た。

30

収量: 144 mg (14%)

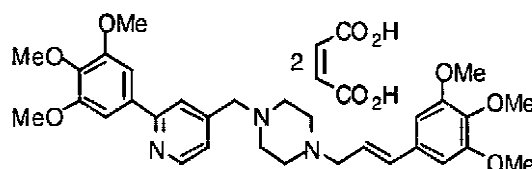
$^1\text{H-NMR}$ (フマル酸塩として測定、 400 MHz , $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.56–1.64 (m, 2H), 2.14–2.20 (m, 2H), 2.40–2.53 (m, 10H), 3.56 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.84 (s, 6H), 6.19–6.26 (m, 1H), 6.35 (d, 1H, $J=8.0\text{ Hz}$), 6.59 (s, 4H), 7.20 (d, 1H, $J=4.9\text{ Hz}$), 7.25 (d, 2H, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.31 (s, 2H), 7.32 (d, 2H, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.72 (s, 1H), 8.51 (d, 1H, $J=4.9\text{ Hz}$)

m/z (EI): 522, 524 [M^+]

実施例 44

40

N–[(E)–3–(3, 4, 5–トリメトキシフェニル)–2–プロペニル]–N'–[[2–(3, 4, 5–トリメトキシフェニル)ピリジン–4–イル]メチル]ピペラジン・2マレイン酸塩の合成:



3–(3, 4, 5–トリメトキシフェニル)–2–プロペン–1–オール (50 mg) を四塩化炭素 (5.0 mL) に溶解し、トリフェニルホスフィン (75.5 mg) を加え、

50

還流温度で一夜撹拌した。反応液を減圧濃縮した後、残渣をアセトニトリル（5.0 mL）に溶解し、1-[[2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペラジン（70 mg）、ヨウ化カリウム（47 mg）、炭酸カリウム（55 mg）を加え、室温で3時間撹拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥し減圧濃縮した。残渣をリシカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝20：1）で精製し、標記化合物をマレイン酸塩の形で得た。

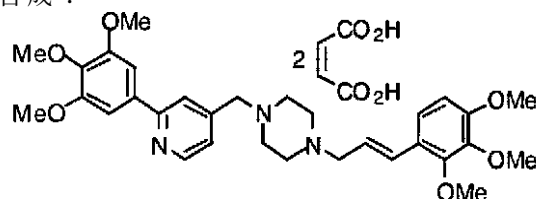
収量：48 mg（26%）

$^1\text{H-NMR}$ （遊離塩基として測定、 400 MHz , CDCl_3 ） δ ：2.42–2.78（m, 8H）, 3.17（d, 2H, $J=6.6\text{ Hz}$ ）, 3.59（s, 2H）, 3.48（s, 3H）, 3.86（s, 6H）, 3.91（s, 3H）, 3.98（s, 6H）, 6.10–6.25（m, 1H）, 6.45（d, 1H, $J=15.6\text{ Hz}$ ）, 6.11（s, 2H）, 7.22–7.24（m, 3H）, 7.64（s, 1H）, 8.60（d, 1H, $J=4.9\text{ Hz}$ ）

m/z （EI）：549 $[\text{M}^+]$

実施例 45

N-[(E)-3-(2, 3, 4-トリメトキシフェニル)-2-プロペニル]-N'-[[2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペラジン・2マレイン酸塩の合成：



3-(2, 3, 4-トリメトキシフェニル)-2-プロペン-1-オール（122 mg）を実施例 44 と同様に処理し、次いで1-[[2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペラジン（180 mg）と実施例 44 と同様に反応させ、標記化合物をマレイン酸塩の形で得た。

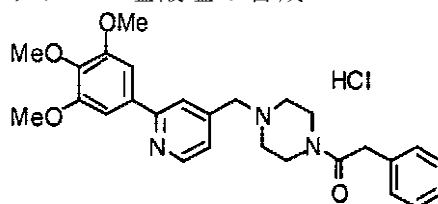
収量：17 mg（9%）

$^1\text{H-NMR}$ （遊離塩基として測定、 400 MHz , CDCl_3 ） δ ：2.45–2.80（m, 8H）, 3.19（d, 2H, $J=7.2\text{ Hz}$ ）, 3.59（s, 2H）, 3.85（s, 3H）, 3.86（s, 3H）, 3.87（s, 3H）, 3.91（s, 3H）, 4.00（s, 6H）, 6.18（dt, 1H, $J=16.0\text{ Hz}$, 7.2 Hz ）, 6.65（d, 1H, $J=8.8\text{ Hz}$ ）, 6.73（d, 1H, $J=15.8\text{ Hz}$ ）, 7.17（d, 1H, $J=8.8\text{ Hz}$ ）, 7.22–7.24（m, 3H）, 7.64（s, 1H）, 8.60（d, 1H, $J=5.1\text{ Hz}$ ）

m/z （EI）：549 $[\text{M}^+]$

実施例 46

N-フェニルアセチル-N'-[[2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペラジン・塩酸塩の合成：



1-[[2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペラジン（103 mg）をジクロロメタン（0.9 mL）に溶解し、塩化フェニルアセチル（60 mg）を加え氷冷下で1時間撹拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後減圧濃縮し、残渣をシリカ

ゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝５０：１）で精製し、最後に塩酸塩として標記化合物を得た。

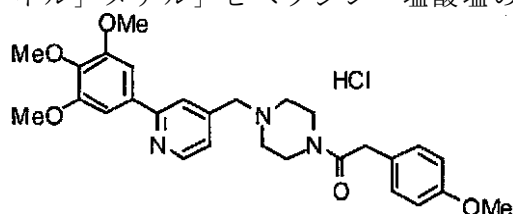
収量：１０ｍｇ（７％）

$^1\text{H-NMR}$ （遊離塩基として測定、 CDCl_3 ） δ ：２．２８（br，２H），２．４６（br，２H），３．４７（br，２H），３．５３（s，２H），３．６９（br，２H），３．７４（s，２H），３．９０（s，３H），３．９７（s，６H），７．１８－７．３２（m，８H），７．５９（s，１H），８．５９（d，１H， $J=5.1\text{ Hz}$ ）

m/z ：４６１ [M^+]

実施例４７

N－（４－メトキシフェニル）アセチル－N'－[[２－（３，４，５－トリメトキシフェニル）ピリジン－４－イル]メチル]ピペラジンの塩酸塩の合成：



１－[[２－（３，４，５－トリメトキシフェニル）ピリジン－４－イル]メチル]ピペラジン（１０３ｍｇ）と塩化（４－メトキシフェニル）アセチル（６０ｍｇ）を実施例４６と同様に反応させ、標記化合物を塩酸塩として得た。

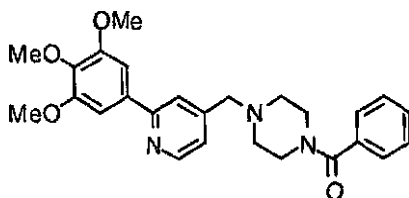
収量：１８ｍｇ（１１％）

$^1\text{H-NMR}$ （遊離塩基として測定、 CDCl_3 ） δ ：２．３２（br，２H），２．４８（br，２H），３．４８（br，２H），３．５３（s，２H），３．５７（s，２H），３．６６－３．７２（m，２H），３．７９（s，３H），３．９０（s，３H），３．９６（s，６H），６．８５（d，２H， $J=8.4\text{ Hz}$ ），７．１４（d，２H， $J=8.6\text{ Hz}$ ），７．２１－７．２５（m，３H），７．６２（s，１H），８．６１（d，１H， $J=4.9\text{ Hz}$ ）

m/z ：４９１ [M^+]

実施例４８

N－ベンゾイル－N'－[[２－（３，４，５－トリメトキシフェニル）ピリジン－４－イル]メチル]ピペラジンの合成：



１－[[２－（３，４，５－トリメトキシフェニル）ピリジン－４－イル]メチル]ピペラジン（１０３ｍｇ）と塩化ベンゾイル（５５ｍｇ）を実施例４６と同様に反応させ、標記化合物を遊離塩基として得た。

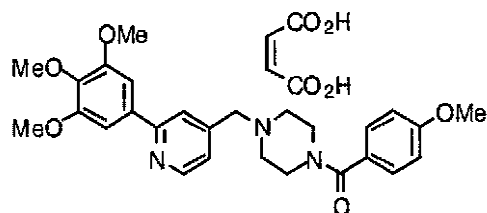
収量：９７ｍｇ（７３％）

$^1\text{H-NMR}$ （４００MHz， CDCl_3 ） δ ：２．２７－２．８０（m，４H），３．４０－３．５７（br s，２H），３．６１（s，２H），３．７５－３．８８（m，２H），３．９１（s，３H），３．９７（s，６H），７．２２－７．２４（m，３H），７．４０（s，５H），７．６４（s，１H），８．６１（d，１H， $J=4.9\text{ Hz}$ ）

m/z ：４４７ [M^+]

実施例４９

N－（４－メトキシベンゾイル）－N'－[[２－（３，４，５－トリメトキシフェニル）ピリジン－４－イル]メチル]ピペラジン・マレイン酸塩の合成：



1-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペラジン(103mg)と塩化4-メトキシベンゾイル(67mg)を実施例46と同様に反応させ、標記化合物をマレイン酸塩として得た。

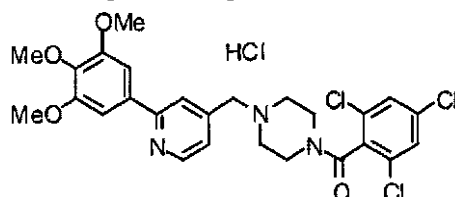
収量：15mg(8%)

$^1\text{H-NMR}$ (遊離塩基として測定、 400MHz , CDCl_3) δ : 2.38–2.67 (br, 4H), 3.60 (s, 2H), 3.55–3.76 (m, 4H), 3.83 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.97 (s, 6H), 6.91 (d, 2H, $J=8.8\text{Hz}$), 7.22–7.23 (m, 3H), 7.39 (d, 2H, $J=8.8\text{Hz}$), 7.63 (s, 1H), 8.61 (d, 1H, $J=4.9\text{Hz}$)

m/z : 477 [M^+]

実施例50

N-(2,4,6-トリクロロベンゾイル)-N'-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペラジン・塩酸塩の合成：



1-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペラジン(103mg)と塩化2,4,6-トリクロロベンゾイル(95mg)を実施例46と同様に反応させ、標記化合物を塩酸塩として得た。

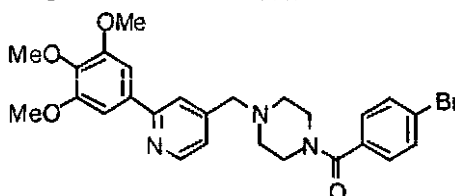
収量：29mg(16%)

$^1\text{H-NMR}$ (遊離塩基として測定、 400MHz , CDCl_3) δ : 2.49 (t, 2H, $J=5.0\text{Hz}$), 2.61 (t, 2H, $J=5.0\text{Hz}$), 3.28 (t, 2H, $J=5.0\text{Hz}$), 3.61 (s, 2H), 3.85–3.92 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.97 (s, 6H), 7.20–7.25 (m, 3H), 7.36 (s, 2H), 7.62 (s, 1H), 8.60 (d, 1H, $J=4.9\text{Hz}$)

m/z : 549 [M^+]

実施例51

N-(4-ブロモベンゾイル)-N'-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペラジンの合成：



1-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペラジン(103mg)と塩化4-ブロモベンゾイル(66mg)を実施例46と同様に反応させ、標記化合物を遊離塩基として得た。

収量：35mg(22%)

$^1\text{H-NMR}$ (遊離塩基として測定、 400MHz , CDCl_3) δ : 3.37 (br, 8H), 3.86 (s, 3H), 3.98 (s, 6H), 4.62 (s, 2H), 7.41 (s, 2H), 7.42 (d, 2H, $J=8.6\text{Hz}$), 7.66 (d, 2H, $J=6.5\text{Hz}$), 8.00 (dd, 1H, $J=5.9\text{Hz}$, 1.8Hz), 8.77 (s, 1

10

20

30

40

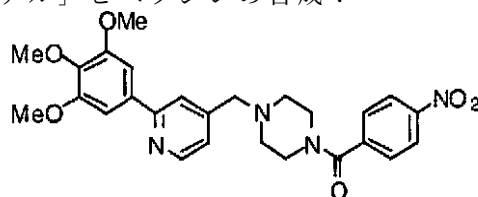
50

H), 8.82 (d, 1H, J = 5.9 Hz)

m/z : 526 [M⁺]

実施例 52

N-(4-ニトロベンゾイル)-N'-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペラジンの合成:



1-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペラジン (103 mg) と塩化 4-ニトロベンゾイル (72 mg) を実施例 46 と同様に反応させ、標記化合物を遊離塩基として得た。

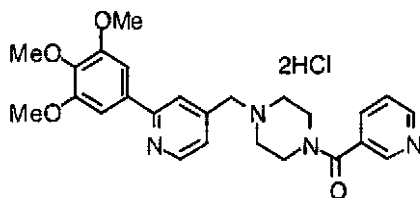
収量: 76 mg (51%)

¹H-NMR (遊離塩基として測定、400 MHz, CDCl₃) δ: 2.35-2.72 (m, 4H), 3.33-3.48 (m, 2H), 3.62 (s, 2H), 3.80-3.89 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.97 (s, 6H), 7.21-7.23 (m, 3H), 7.58 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.62 (s, 1H), 8.28 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 8.62 (d, 1H, J = 4.9 Hz)

m/z : 492 [M⁺]

実施例 53

N-ニコチノイル-N'-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペラジン・2 塩酸塩の合成:



1-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペラジン (103 mg) とニコチン酸クロリド塩酸塩 (70 mg) を実施例 46 と同様に反応させ、標記化合物を塩酸塩として得た。

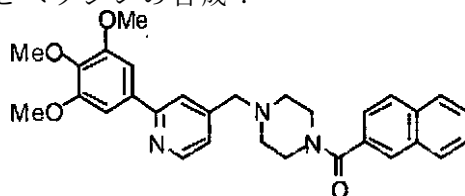
収量: 45 mg (29%)

¹H-NMR (遊離塩基として測定、400 MHz, CDCl₃) δ: 2.39-2.68 (m, 4H), 3.41-3.54 (m, 2H), 3.48 (s, 2H), 3.77-3.88 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.97 (s, 6H), 7.22-7.25 (m, 3H), 7.34-7.38 (m, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.75-7.77 (m, 1H), 8.62 (d, 1H, J = 5.1 Hz), 8.66 (d, 1H, J = 1.7 Hz), 8.67 (s, 1H)

m/z : 448 [M⁺]

実施例 54

N-(2-ナフトイル)-N'-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペラジンの合成:



1-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペラジン (103 mg) と塩化 2-ナフトイル (57 mg) を実施例 46 と同様に反応させ、標記化合物を遊離塩基として得た。

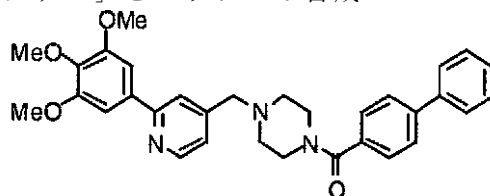
収量：21 mg (14%)

$^1\text{H-NMR}$ (遊離塩基として測定、400 MHz, CDCl_3) δ : 2.49 (br, 2H), 2.64 (br, 2H), 3.54 (br, 4H), 3.68 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.92 (s, 6H), 7.24 (s, 2H), 7.38 (dd, 1H, $J=5.1\text{ Hz}$, 1.4 Hz), 7.48 (dd, 1H, $J=8.4\text{ Hz}$, 1.8 Hz), 7.52–7.57 (m, 2H), 7.84 (s, 1H), 7.88–7.94 (m, 4H), 8.52 (d, 1H, $J=5.1\text{ Hz}$)

m/z : 497 [M^+]

実施例 55

N-(4-フェニルベンゾイル)-N'-[[2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペラジンの合成：



1-[[2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペラジン (103 mg) と塩化 4-フェニルベンゾイル (85 mg) を実施例 46 と同様に反応させ、標記化合物を遊離塩基として得た。

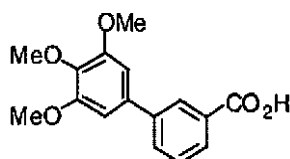
収量：78 mg (50%)

$^1\text{H-NMR}$ (遊離塩基として測定、400 MHz, CDCl_3) δ : 2.36–2.72 (m, 4H), 3.48 (br, 2H), 3.62 (s, 2H), 3.82 (br, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.97 (s, 6H), 7.24–7.28 (m, 3H), 7.37–7.39 (m, 1H), 7.44–7.63 (m, 9H), 8.62 (d, 1H, $J=5.1\text{ Hz}$)

m/z : 523 [M^+]

製造例 88

3-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)安息香酸の合成：

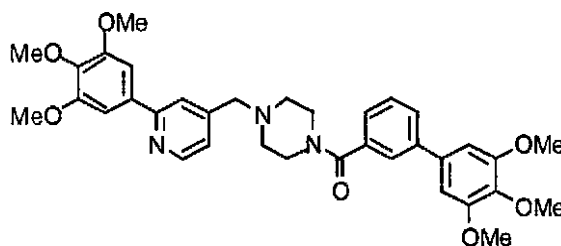


3-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)安息香酸エチル (1.19 g) を製造例 9 と同様に処理し、標記化合物を得た。

収量：986 mg (91%)

実施例 56

N-[[3-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ベンゾイル]-N'-[[2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペラジンの合成：



1-[[2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペラジン (226 mg) と 3-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)安息香酸 (173 mg) と 4-(ジメチルアミノ)ピリジン (61 mg) をジクロロメタン (3 mL) に溶解し、トリエチルアミン (2.1 μL) を加えた。氷冷水溶性カルボジイミド・塩酸塩 (115 mg) を加え、0℃で2時間、室温で一夜攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣に

酢酸エチルを加え飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮し残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝４０：１）で精製し、標記化合物を遊離塩基として得た。

収量：９４ｍｇ（３２％）

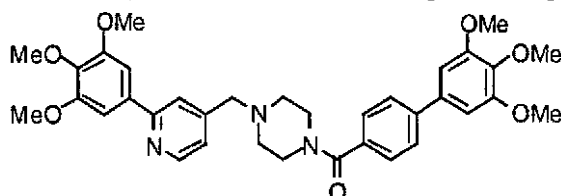
$^1\text{H-NMR}$ （遊離塩基として測定、 400 MHz , CDCl_3 ） δ ：２．４４（br, ４H），２．６０（br, ４H），３．６１（s, ２H），３．８９（s, ３H），３．９０（s, ３H），３．９２（s, ６H），３．９７（s, ６H），６．７７（s, ２H），７．２２－７．２４（m, １H），７．２３（s, ２H），７．４６（t, １H, $J=3.9\text{ Hz}$ ），７．５９－７．６２（m, ４H），８．６１（d, １H, $J=4.9\text{ Hz}$ ）

10

m/z ：６１３ $[\text{M}^+]$

実施例５７

N－〔４－（３，４，５－トリメトキシフェニル）ベンゾイル〕－N'－〔〔２－（３，４，５－トリメトキシフェニル）ピリジン－４－イル〕メチル〕ピペラジンの合成：



１－〔〔２－（３，４，５－トリメトキシフェニル）ピリジン－４－イル〕メチル〕ピペラジン（１０３ｍｇ）をジクロロメタン（０．９ｍＬ）に溶解し飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（０．９ｍＬ）を加えた。続いて塩化４－（３，４，５－トリメトキシフェニル）ベンゾイル（５５ｍｇ）を氷冷下滴下し１時間攪拌した。水を加え、クロロホルムで抽出後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝５０：１）で精製し、標記化合物を遊離塩基として得た。

20

収量：１３４ｍｇ（７４％）

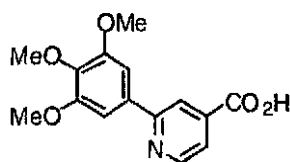
$^1\text{H-NMR}$ （遊離塩基として測定、 400 MHz , CDCl_3 ） δ ：２．４９－２．５９（m, ４H），３．５５－３．５８（m, ２H），３．６２（s, ２H），３．８０－３．８８（m, ２H），３．９０（s, ３H），３．９１（s, ３H），３．９２（s, ６H），４．００（s, ６H），６．７７（s, ２H），７．２３－７．２４（m, ３H），７．４８（d, ２H, $J=8.1\text{ Hz}$ ），７．５９（d, ２H, $J=4.9\text{ Hz}$ ），７．６４（s, １H），８．６２（d, １H, $J=4.9\text{ Hz}$ ）

30

m/z ：６１３ $[\text{M}^+]$

製造例８９

２－（３，４，５－トリメトキシフェニル）イソニコチン酸の合成：



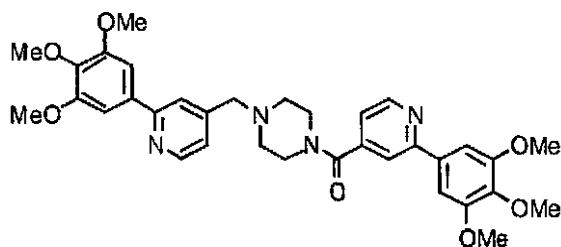
40

２－（３，４，５－トリメトキシフェニル）イソニコチン酸エチル（３．１７ｇ）を製造例９と同様に処理し、標記化合物を得た。

収量：２．６０ｇ（９０％）

実施例５８

N－〔２－（３，４，５－トリメトキシフェニル）イソニコチノイル〕－N'－〔〔２－（３，４，５－トリメトキシフェニル）ピリジン－４－イル〕メチル〕ピペラジンの合成：



1- [[2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペラジン (160 mg) と 2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)イソニコチン酸 (113 mg) を実施例 56 と同様に反応させ、標記化合物を遊離塩基として得た。

10

収量：111 mg (47%)

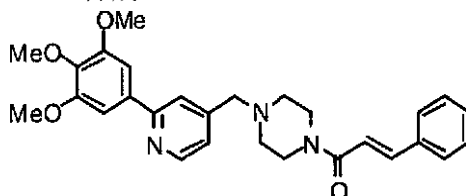
$^1\text{H-NMR}$ (遊離塩基として測定、400 MHz, CDCl_3) δ : 2.40–2.52 (m, 2H), 2.57–2.67 (m, 2H), 3.40–3.51 (m, 2H), 3.62 (s, 2H), 3.83–3.87 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.96 (s, 6H), 3.97 (s, 6H), 7.17 (d, 1H, $J=4.8\text{ Hz}$), 7.20–7.35 (m, 5H), 7.63 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 8.62 (d, 1H, $J=5.1\text{ Hz}$), 8.72 (d, 1H, $J=4.9\text{ Hz}$)

m/z : 614 [M^+]

実施例 59

20

N-シンナモイル-N'-[[2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペラジンの合成:



1- [[2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペラジン (103 mg) と塩化シンナモイル (65 mg) を実施例 46 と同様に反応させ、標記化合物を遊離塩基として得た。

30

収量：94 mg (66%)

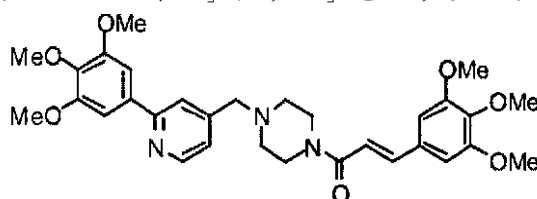
$^1\text{H-NMR}$ (遊離塩基として測定、400 MHz, CDCl_3) δ : 2.48–2.61 (m, 4H), 3.48 (br, 2H), 3.61 (s, 2H), 3.63–3.83 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.98 (s, 6H), 6.87 (d, 1H, $J=15.4\text{ Hz}$), 7.23–7.27 (m, 3H), 7.36–7.37 (m, 3H), 7.51–7.53 (m, 2H), 7.65–7.70 (s, 2H), 8.63 (d, 1H, $J=4.9\text{ Hz}$)

m/z : 473 [M^+]

実施例 60

N-(3, 4, 5-トリメトキシシンナモイル)-N'-[[2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペラジンの合成:

40



1- [[2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペラジン (103 mg) と 3, 4, 5-トリメトキシケイ皮酸 (65 mg) を実施例 56 と同様に反応させ、標記化合物を遊離塩基として得た。

収量：59 mg (53%)

50

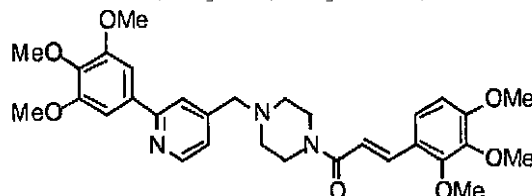
$^1\text{H-NMR}$ (遊離塩基として測定、 400 MHz , CDCl_3) δ : 2.55 (m, 4H), 3.62 (s, 2H), 3.67–3.85 (m, 4H), 3.87 (s, 3H), 3.89 (s, 6H), 3.91 (s, 3H), 3.98 (s, 6H), 6.72 (s, 2H), 6.73 (d, 1H, $J=15.4\text{ Hz}$), 7.22–7.35 (m, 3H), 7.61 (d, 1H, $J=15.4\text{ Hz}$), 7.64 (s, 1H), 8.63 (d, 1H, $J=5.1\text{ Hz}$)

m/z : 563 [M^+]

実施例 61

N-(2, 3, 4-トリメトキシシンナモイル)-N'-[[2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペラジンの合成:

10



1-[[2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペラジン (103 mg) と 2, 3, 4-トリメトキシケイ皮酸 (65 mg) を実施例 56 と同様に反応させ、標記化合物を遊離塩基として得た。

収量: 97 mg (59%)

$^1\text{H-NMR}$ (遊離塩基として測定、 400 MHz , CDCl_3) δ : 2.53 (s, 4H), 3.61 (s, 2H), 3.64–3.84 (m, 4H), 3.87 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 4.00 (s, 6H), 6.67 (d, 1H, $J=8.8\text{ Hz}$), 6.92 (d, 1H, $J=15.6\text{ Hz}$), 7.21 (d, 1H, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.23–7.35 (m, 3H), 7.65 (s, 1H), 7.80 (d, 1H, $J=15.4\text{ Hz}$), 8.62 (d, 1H, $J=5.1\text{ Hz}$)

20

m/z : 563 [M^+]

試験例 1

(細胞接着阻害作用)

ロス (Ross) らの方法 (J. Biol. Chem., 267, 8537–8543 (1992)) を参考にして行った。すなわち、ヒト臍帯静脈由来血管内皮細胞 (HUVEC) を 48 穴プレートでコンフルエントになるまで培養後、IL-1 β 又は TNF α を添加した。添加 5 時間後に PKH2 (大日本製薬社製) にて蛍光標識したヒト単球/組織球由来細胞である U937 を各ウェルに 1×10^6 細胞添加した。1 時間室温で静置後、接着していない U937 を洗い出し、1% Triton X-100 で細胞を溶解して、残存している蛍光強度を測定した (励起波長 485 nm, 測定波長 530 nm)。HUVEC は EGM-2 (三光純薬) で、また、U937 は 10% FCS 含有 RPMI 1640 にて培養した。HUVEC への薬物の添加は IL-1 β 又は TNF α 添加時に、U937 へは細胞接着試験の 24 時間前に行なった。阻害活性は、 $A = (\text{薬物無添加で IL-1}\beta \text{ 又は TNF}\alpha \text{ 刺激した HUVEC への U937 の接着細胞数})$ 、 $B = (\text{薬物無添加で無刺激の HUVEC への U937 の接着細胞数})$ 、 $C = (\text{薬物添加で IL-1}\beta \text{ 又は TNF}\alpha \text{ 刺激した HUVEC への U937 の接着細胞数})$ であるとき、 $[100 - (C - B) / (A - B) \times 100 (\%)]$ として算定した。この結果を表 1 に示す。対照化合物として、特開平 9-143075 号公報の試験化合物 1 及び特開平 11-92382 号公報のジラゼブを同時に評価した。

30

40

表 1

実施例	阻害率 (%)	
	TNF α 刺激	IL-1 β 刺激
18	54	37
19	58	33
21	60	44
25	70	78
26	69	75
37	56	68
38	76	59
40	55	44
41	67	56
42	56	54
56	52	76
試験化合物 1	5	10
ジラゼブ	12	0

以下に具体的な製剤例を示す。

製剤例 1 (カプセル剤)

N-[(E)-5-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-4-ペンテニル]-N'-[[2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペラジン・2フマル酸塩

30 mg

微結晶セルロース

30 mg

乳糖

30 mg

ステアリン酸マグネシウム

3 mg

全量

93 mg

上記成分を常法により混合した後ゼラチンカプセルに充填し、カプセル剤を得た。

製剤例 2 (錠剤)

N-[(E)-5-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-4-ペンテニル]-N'-[[2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペラジン・2フマル酸塩

30 mg

でん粉

44 mg

でん粉 (のり用)

5.6 mg

ステアリン酸マグネシウム

0.4 mg

カルボキシメチルセルロースカルシウム

20 mg

全量

100 mg

上記成分を常法により混合し錠剤を得た。

製剤例 3 (注射剤)

N-[(E)-5-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-4-ペンテニル]-N'-[[2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペラジン・2フマル酸塩 (100 mg) 及び塩化ナトリウム (900 mg) を約 80 mL の注射用蒸留水に溶かし、次いで得られた溶液に注射用蒸留水を加え、総量 100 mL にする。これを無菌濾過した後遮光アンプル 10 本に分注、シールし、無菌の注射剤を得た。

産業上の利用可能性

本発明化合物 (1) は優れた細胞接着及び細胞浸潤阻害作用を有し、アレルギー、喘息、リウマチ、動脈硬化症、炎症等の予防及び治療に有用である。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 P 11/06	(2006.01)	A 6 1 P 11/06	
A 6 1 P 19/02	(2006.01)	A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 29/00	(2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 37/08	(2006.01)	A 6 1 P 29/00	1 0 1
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 P 37/08	
C 0 7 D 401/12	(2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 0 5
		C 0 7 D 401/12	

(74)代理人 100117156
弁理士 村田 正樹

(74)代理人 100111028
弁理士 山本 博人

(72)発明者 児玉 龍彦
東京都世田谷区下馬4丁目16-5

(72)発明者 田村 正宏
東京都東村山市野口町2丁目17-43-104

(72)発明者 小田 敏明
東京都東村山市本町2丁目16-12-302

(72)発明者 山崎 行由
東京都東村山市本町1丁目12-13-406

(72)発明者 西川 雅大
東京都東村山市野口町2丁目17-43-405

(72)発明者 土肥 武
東京都東村山市野口町2丁目17-43-36

(72)発明者 京谷 善徳
東京都東大和市立野3丁目1293-10-2-112

(72)発明者 竹村 俊司
東京都八王子市大和田町5丁目31-18

審査官 谷尾 忍

(56)参考文献 国際公開第03/002554 (WO, A1)
国際公開第03/002535 (WO, A1)
特開2003-064057 (JP, A)
国際公開第98/007702 (WO, A1)
特開平09-143075 (JP, A)
特開平11-092382 (JP, A)
特開平09-309877 (JP, A)
特表2001-500142 (JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
C07D 213/38
A61K 31/496
A61K 31/506
A61K 31/551
C07D 401/12
CAplus(STN)

REGISTRY (STN)