(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号

特許第6594779号
(P6594779)

(45)発行日　令和1年10月23日(2019.10.23)　(24)登録日　令和1年10月4日(2019.10.4)

(51)Int.Cl.		F I		
C07D 401/14	(2006.01)	C07D	401/14	CSP
A61P 35/00	(2006.01)	A61P	35/00	
A61P 43/00	(2006.01)	A61P	43/00	105
A61K 31/5377	(2006.01)	A61P	43/00	111
A61K 31/4184	(2006.01)	A61K	31/5377	

請求項の数 22　(全 72 頁)　最終頁に続く

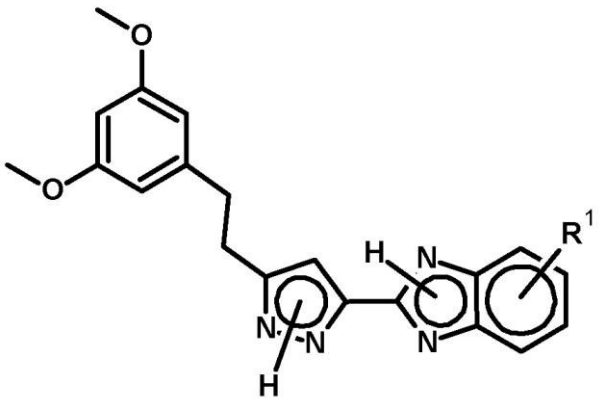
(21)出願番号　特願2015-562456 (P2015-562456)
(86)(22)出願日　平成26年3月7日 (2014.3.7)
(65)公表番号　特表2016-516024 (P2016-516024A)
(43)公表日　平成28年6月2日 (2016.6.2)
(86)国際出願番号　PCT/IB2014/059515
(87)国際公開番号　WO2014/141015
(87)国際公開日　平成26年9月18日 (2014.9.18)
審査請求日　平成29年2月27日 (2017.2.27)
(31)優先権主張番号　P.403149
(32)優先日　平成25年3月14日 (2013.3.14)
(33)優先権主張国・地域又は機関
ポーランド(PL)

前置審査

(73)特許権者　515255146
セロン　ファーマ　エス．アー．
ＣＥＬＯＮ　ＰＨＡＲＭＡ　Ｓ．Ａ．
ポーランド共和国　ピーエル－０５－０９２、キエウピン／ウォミアンキ、ユーエル．　オグロドバ　２エー
ｕｌ．　Ｏｇｒｏｄｏｗａ　２Ａ，ＰＬ－０５－０９２　Ｋｉｅｌｐｉｎ／Ｌｏｍｉａｎｋｉ，Ｒｅｐｕｂｌｉｃ　ｏｆ　Ｐｏｌａｎｄ
(74)代理人　100102842
弁理士　葛和　清司
(72)発明者　ジジャリク，ダリア
ポーランド共和国　ピーエル－２６－７００　ズヴォレニ、アタリン　３８
最終頁に続く

(54)【発明の名称】ピラゾリルベンゾ［ｄ］イミダゾール誘導体

(57)【特許請求の範囲】
【請求項１】
一般式（Ｉ）
【化１】

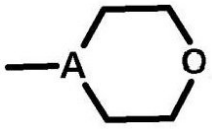


(I)

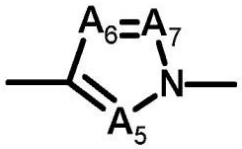
式中
ピラゾールおよびベンズイミダゾール環に結合していると示される水素原子は、それぞれピラゾールまたはベンズイミダゾール環の窒素原子の１個に結合しており；
Ｒ^{1}は、－Ｘ－Ｑ－Ｐを表し、式中

Ｘは、不在であるか、または－ＣＨ$_2$－、－Ｃ（Ｏ）－もしくは－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－（ＣＨ$_2$）$_k$－を表し、式中ｋは０、１または２であり；
Ｑは、Ｑ１およびＱ３１からなる群から選択され、ここで
Ｑ１は、
【化２】

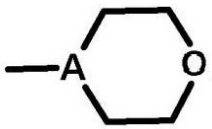
であり、式中Ａは、－ＣＨ－または窒素原子を表し、Ｂは、－ＣＨ－または窒素原子を表し、およびＱ１がピペラジニレンを表す場合には、それは、任意にさらに位置３、５において２つのメチル基で置換され得る、
または、
【化３】



であり、式中Ａは、－ＣＨ－または窒素原子を表し；および
Ｑ３１は、
【化４】



であり、式中、Ａ５、Ａ６およびＡ７の一つは窒素原子を表し、他のものはＣを表し；
Ｐは、水素原子であるか、または直鎖もしくは分枝鎖Ｃ１～Ｃ３アルキル、－（ＣＨ$_2$）$_l$－ＮＲ^{2}Ｒ^{3}もしくは（ＣＨ$_2$）$_m$－Ｃ（Ｏ）－ＮＲ^{2}Ｒ^{3}を表し、式中ｌおよびｍは、互いに独立して０、１または２を表し、ただしＱ１が
【化５】



である場合には、Ｐは不在であり；ならびに
Ｒ^{2}およびＲ^{3}は、独立してＣ１またはＣ２アルキルを表し、あるいは
Ｒ^{2}およびＲ^{3}は、それらが共に結合した窒素原子と一緒に６員環の飽和複素環を形成し、ここで前記複素環の炭素原子の１個は、任意に－Ｏ－、－ＮＨ－または－Ｎ（Ｃ１～Ｃ２）アルキルで置換され得る；
によって表される化合物またはその酸付加塩。
【請求項２】
Ｒ^{1}がベンズイミダゾール環の４（７）位で結合する、請求項１に記載の化合物またはその酸付加塩。
【請求項３】
Ｒ^{1}がベンズイミダゾール環の５（６）位で結合する、請求項１に記載の化合物またはその酸付加塩。
【請求項４】
Ｘが不在である、請求項１～３のいずれか一項に記載の化合物またはその酸付加塩。

【請求項５】
Ｘが－Ｃ（Ｏ）－を表す、請求項１～３のいずれか一項に記載の化合物またはその酸付加塩。
【請求項６】
Ｘが－ＣＨ$_2$－を表す、請求項１～３のいずれか一項に記載の化合物またはその酸付加塩。
【請求項７】
Ｘが－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－（ＣＨ$_2$）$_k$－を表す、請求項１～３のいずれか一項に記載の化合物またはその酸付加塩。
【請求項８】
Ｐが直鎖または分枝鎖Ｃ１～Ｃ３アルキルを表す、請求項１～７のいずれか一項に記載の化合物またはその酸付加塩。
【請求項９】
Ｐが水素原子である、請求項１～７のいずれか一項に記載の化合物またはその酸付加塩。
【請求項１０】
Ｐが－（ＣＨ$_2$）$_l$－ＮＲ^{2}Ｒ^{3}または－（ＣＨ$_2$）$_m$－Ｃ（Ｏ）－ＮＲ^{2}Ｒ^{3}を表し、式中ｌおよびｍが互いに独立して０、１または２を表し、ならびにＲ^{2}およびＲ^{3}が独立してＣ１またはＣ２アルキルを表し、またはＲ^{2}およびＲ^{3}が、それらが共に結合した窒素原子と一緒に６員環の飽和複素環を形成し、ここで前記複素環の炭素原子の１個が任意に－Ｏ－、－ＮＨ－または－Ｎ（Ｃ１～Ｃ２）アルキルで置換され得る、請求項１～７のいずれか一項に記載の化合物またはその酸付加塩。
【請求項１１】
Ｐが－（ＣＨ$_2$）$_l$－ＮＲ^{2}Ｒ^{3}を表す、請求項１０に記載の化合物またはその酸付加塩。
【請求項１２】
Ｐが－（ＣＨ$_2$）$_m$－Ｃ（Ｏ）－ＮＲ^{2}Ｒ^{3}を表す、請求項１０に記載の化合物またはその酸付加塩。
【請求項１３】
Ｒ^{2}およびＲ^{3}が、それらが共に結合した窒素原子と一緒に６員環の飽和複素環を形成し、ここで前記複素環の炭素原子の１個が任意に－Ｏ－、－ＮＨ－または－Ｎ（Ｃ１～Ｃ２）アルキルで置換され得る、請求項１１または１２に記載の化合物またはその酸付加塩。
【請求項１４】
Ｒ^{2}およびＲ^{3}が各々独立してＣ１またはＣ２アルキルを表す、請求項１１または１２に記載の化合物またはその酸付加塩。
【請求項１５】
ＱがＱ３１である、請求項１～１４のいずれか一項に記載の化合物またはその酸付加塩。
【請求項１６】
ＱがＱ１を表す、請求項１～１４のいずれか一項に記載の化合物またはその酸付加塩。
【請求項１７】
以下のもの：
４－（（２－（５（３）－（３，５－ジメトキシフェネチル）－１Ｈ－ピラゾール－３（５）－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５（６）－イル）メチル）モルホリン；
（２－（５（３）－（３，５－ジメトキシフェネチル）－１Ｈ－ピラゾール－３（５）－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５（６）－イル）（モルホリノ）メタノン；
２－（５（３）－（３，５－ジメトキシフェネチル）－１Ｈ－ピラゾール－３（５）－イル）－Ｎ－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾー

ル－５（６）－カルボキシアミド；
２－（５（３）－（３，５－ジメトキシフェネチル）－１Ｈ－ピラゾール－３（５）－イル）－Ｎ－（２－モルホリノエチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５（６）－カルボキシアミド；
２－（５（３）－（３，５－ジメトキシフェネチル）－１Ｈ－ピラゾール－３（５）－イル）－５（６）－（（４－エチルピペラジン－１－イル）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール；
（２－（５（３）－（３，５－ジメトキシフェネチル）－１Ｈ－ピラゾール－３（５）－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５（６）－イル）（４－エチルピペラジン－１－イル）メタノン；
２－（５（３）－（３，５－ジメトキシフェネチル）－１Ｈ－ピラゾール－３（５）－イル）－５（６）－（（４－メチルピペラジン－１－イル）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール；
（２－（５（３）－（３，５－ジメトキシフェネチル）－１Ｈ－ピラゾール－３（５）－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５（６）－イル）（４－メチルピペラジン－１－イル）メタノン；
２－（５（３）－（３，５－ジメトキシフェネチル）－１Ｈ－ピラゾール－３（５）－イル）－５（６）－（（（３Ｒ，５Ｓ）－３，５－ジメチルピペラジン－１－イル）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール；
（２－（５（３）－（３，５－ジメトキシフェネチル）－１Ｈ－ピラゾール－３（５）－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５－イル）（（３Ｒ，５Ｓ）－３，５－ジメチルピペラジン－１－イル）メタノン；
２－（５（３）－（３，５－ジメトキシフェネチル）－１Ｈ－ピラゾール－３（５）－イル）－５（６）－（ピペリジン－１－イルメチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール；
２－（５（３）－（３，５－ジメトキシフェネチル）－１Ｈ－ピラゾール－３（５）－イル）－５（６）－（（４－（４－メチル－ピペラジン－１－イル）ピペリジン－１－イル）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール；
５（６）－（［１，４’－ビピペリジン］－１’－イルメチル）－２－（５（３）－（３，５－ジメトキシフェネチル）－１Ｈ－ピラゾール－３（５）－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール；
４－（２－（４－（（２－（５（３）－（３，５－ジメトキシフェネチル）－１Ｈ－ピラゾール－３（５）－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５（６）－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）エチル）モルホリン；
２－（４－（（２－（５（３）－（３，５－ジメトキシフェネチル）－１Ｈ－ピラゾール－３（５）－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５（６）－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド；
４－（２－（５（３）－（３，５－ジメトキシフェネチル）－１Ｈ－ピラゾール－３（５）－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５（６）－イル）モルホリン；
２－（５（３）－（３，５－ジメトキシフェネチル）－１Ｈ－ピラゾール－３（５）－イル）－５（６）－（４－メチルピペラジン－１－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール；
２－（５（３）－（３，５－ジメトキシフェネチル）－１Ｈ－ピラゾール－３（５）－イル）－５（６）－（４－エチルピペラジン－１－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール；
２－（５（３）－（３，５－ジメトキシフェネチル）－１Ｈ－ピラゾール－３（５）－イル）－５（６）－（（３Ｒ，５Ｓ）－３，５－ジメチルピペラジン－１－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール；
２－（４－（２－（５（３）－（３，５－ジメトキシフェネチル）－１Ｈ－ピラゾール－３（５）－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５（６）－イル）ピペラジン－１－イル）－Ｎ，Ｎ－ジエチルエタンアミン；

２－（４－（２－（５（３）－（３，５－ジメトキシフェネチル）－１Ｈ－ピラゾール－３（５）－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５（６）－イル）ピペラジン－１－イル）－１－モルホリノ）エタノン；
４－（２－（５（３）－（３，５－ジメトキシフェネチル）－１Ｈ－ピラゾール－３（５）－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－４（７）－イル）モルホリン；
２－（５（３）－（３，５－ジメトキシフェネチル）－１Ｈ－ピラゾール－３（５）－イル）－４（７）－（（３Ｒ，５Ｓ）－３，５－ジメチルピペラジン－１－イル）－１Ｈ－ベンズ［ｄ］イミダゾール；
２－（５（３）－（３，５－ジメトキシフェネチル）－１Ｈ－ピラゾール－３（５）－イル）－４（７）－（４－イソプロピルピペラジン－１－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール；
４（７）－（［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル）－２－（５（３）－（３，５－ジメトキシフェネチル）－１Ｈ－ピラゾール－３（５）－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール；
４－（２－（４－（２－（５（３）－（３，５－ジメトキシフェネチル）－１Ｈ－ピラゾール－３（５）－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－４（７）－イル）ピペラジン－１－イル）エチル）モルホリン；および
４－（２－（３－（２－（５（３）－（３，５－ジメトキシフェネチル）－１Ｈ－ピラゾール－３（５）－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５（６）－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）エチル）モルホリン；
からなる群から選択された、請求項１に記載の化合物、またはそれらの酸付加塩。

【請求項１８】

活性成分として請求項１～１７のいずれか一項において定義した一般式（Ｉ）で表される化合物、および薬学的に許容し得る賦形剤を含む、医薬組成物。

【請求項１９】

医薬としての使用のための、請求項１～１７のいずれか一項において定義した一般式（Ｉ）で表される化合物。

【請求項２０】

癌疾患の処置のための医薬の製造のための、請求項１～１７のいずれか一項において定義した一般式（Ｉ）で表される化合物の使用。

【請求項２１】

癌疾患の処置の方法における使用のための、請求項１～１７のいずれか一項において定義した一般式（Ｉ）で表される化合物。

【請求項２２】

癌疾患の処置の方法における使用のための、請求項１８において定義した組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

本発明は、ピラゾリルベンゾ［ｄ］イミダゾール誘導体、それらを含む医薬組成物および特に癌疾患を処置するための医薬としてのそれらの使用に関する。

【背景技術】

【０００２】

癌疾患の処置における潜在的な目標の１つは、ＦＧＦ受容体（ＦＧＦＲ）の小分子チロシンキナーゼＦＧＦＲ阻害剤での阻害による線維芽細胞増殖因子（ＦＧＦ）のシグナル伝達経路の遮断である。

【０００３】

ＦＧＦ受容体ファミリーは、５つの要素からなり、それらの４つ（ＦＧＦ（１～４））は、チロシンキナーゼ受容体である。線維芽細胞増殖因子およびその受容体は、細胞発生およびヒト生理学において重要な役割を果たす。それらの正常な生理学的役割に加えて、およびＦＧＦＲシグナル伝達経路の調節不全の結果、ＦＧＦおよびＦＧＦＲは、多くのヒ

ト癌の増殖を推進し、また細胞傷害性薬物および標的療法に対する耐性を媒介することができる癌遺伝子として作用し得る。ＦＧＦ／ＦＧＦＲシグナル伝達経路の調節不全およびＦＧＦＲの過剰発現は、多くのタイプの癌において見出された。

【０００４】

ＦＧＦＲキナーゼに加えて他の多くのチロシンキナーゼに対して作用する混合タイプ（多重標的）の既知の非選択性ＦＧＦＲキナーゼ阻害剤およびＦＧＦＲキナーゼに対して選択的に作用する阻害剤がある。多くのチロシンキナーゼの阻害は、医薬の増強された範囲の副作用に寄与し得る。これは次に、標的適応症に有効な用量の投与の可能性を制限し、より広い範囲の活性によって潜在的に増強され得るその効能によって必ずしも平衡を保たれるとは限らない。ＦＧＦＲキナーゼに関する混合された阻害剤の活性は、通常低い。最近、他のチロシンキナーゼと比較してＦＧＦＲキナーゼへのより大きな選択性マージンを有する強力なＦＧＦＲ阻害剤である第二世代化合物もまた、報告される。

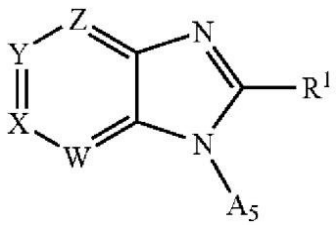
【０００５】

WO2006/070195には、ピラゾール環の位置４において尿素またはアミド部分で置換されたピラゾリルベンゾ［ｄ］イミダゾール化合物が開示されている。当該化合物は、多重標的タイプキナーゼに対する相互作用によって抗癌活性を有すると記載されている。

【０００６】

US8,288,425には、以下の式

【化１】



で表される混合されたタイプのキナーゼ阻害剤が開示されており、それは、他のものの中でR^1がピラゾールで置換され得るベンズイミダゾール誘導体を包含する。ピラゾリルが位置５において３，５－ジメトキシフェネチルで置換されている特定の群の化合物の開示はない。化合物は、多くのキナーゼの阻害剤（多重標的）として記載されており、血管新生阻害剤としての潜在的な活性のプロテインキナーゼＳＹＫ（脾臓チロシンキナーゼ）、ＶＥＧＦＲ２（またＫＤＲまたはＦＬＫ－１として知られている）（血管内皮増殖因子）、ＩＴＫ（ＩＬ２誘発性Ｔ細胞キナーゼ）を含み、したがって固形癌の処置において適用可能である。ＦＧＦＲキナーゼは述べられているが、ＦＧＦＲキナーゼの調整の活性、特にＦＧＦＲキナーゼの選択的な阻害を有する化合物は、同定されていない。

【０００７】

他のキナーゼにまさって、特にＶＥＧＦＲ２キナーゼ（ＫＤＲ）にまさって選択性のＦＧＦＲキナーゼ阻害剤である新規な小分子化合物の必要性が、尚存在する。

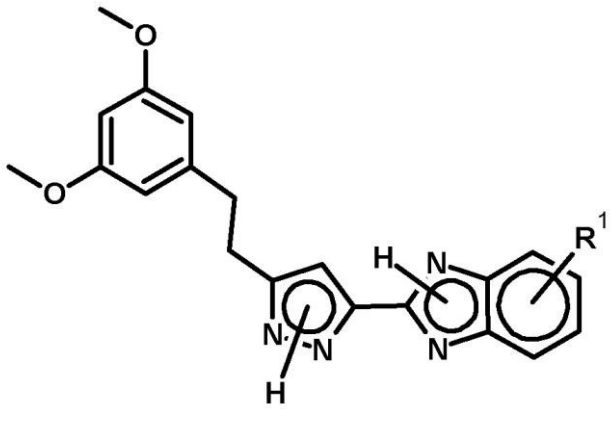
高い有効性を有する選択的ＦＧＦＲキナーゼ阻害剤であり、癌疾患の処置における使用を見出すことができる新規な小分子化合物の必要性が、尚存在する。

【発明の概要】

【０００８】

本発明は、一般式（Ｉ）

【化２】



(I)

式中
ピラゾールおよびベンズイミダゾール環に結合して示される水素原子は、それぞれピラゾールまたはベンズイミダゾール環の窒素原子の１個に結合しており；
Ｒ^{1}は、－Ｘ－Ｑ－Ｐを表し、式中
Ｘは、不在であるか、または－ＣＨ$_{2}$－、－Ｃ（Ｏ）－もしくは－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－（ＣＨ$_{2}$）$_{k}$－を表し、式中ｋは０、１または２であり；

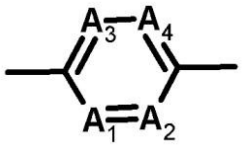
【０００９】

Ｑは、Ｑ１、Ｑ２、Ｑ３、Ｑ４およびＱ５からなる群から選択され、ここで
Ｑ１は、

【化３】

であり、式中Ａは、－ＣＨ－または窒素原子を表し、Ｂは、－ＣＨ－、酸素原子Ｏまたは窒素原子を表し、およびＱ１がピペラジニレンを表す場合には、それは、任意にさらに位置３、５において２つのメチル基で置換され得；
Ｑ２は、

【化４】

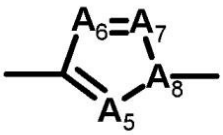


であり、式中Ａ１、Ａ２、Ａ３、Ａ４およびＡ５の１つは窒素原子を表し、他のものはＣを表し；

【００１０】

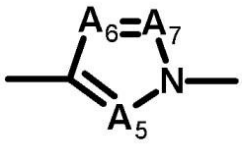
Ｑ３は、

【化５】



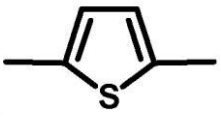
であり、式中、Ａ５、Ａ６、Ａ７およびＡ８の１つは窒素原子を表し、他のものはＣを表し、特にＱ３はＱ３１によって提示され、

Ｑ３１は、
【化６】



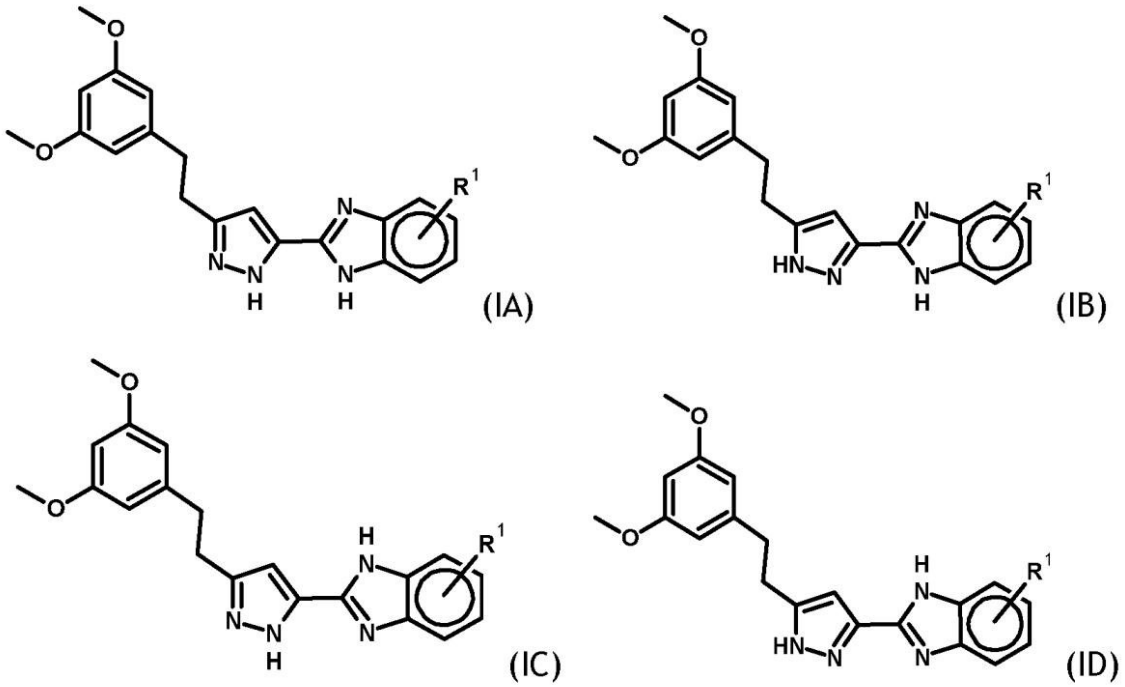
であり、式中、Ａ５、Ａ６およびＡ７の１つは窒素原子を表し、他のものはＣを表し；
Ｑ４は、
【化７】

および Q5 は



であり；
【００１１】
Ｐは、不在であるか、または直鎖状もしくは分枝状鎖Ｃ１～Ｃ３アルキル、－（ＣＨ$_2$）$_l$－ＮＲ^{2}Ｒ^{3}もしくは（ＣＨ$_2$）$_m$－Ｃ（Ｏ）－ＮＲ^{2}Ｒ^{3}を表し、式中ｌおよびｍは、互いに独立して０、１または２を表し、ただしＱ１中のＢが酸素原子を表す場合には、Ｐは不在であり；ならびに
【００１２】
Ｒ^{2}およびＲ^{3}は、独立してＣ１またはＣ２アルキルを表し、あるいは
Ｒ^{2}およびＲ^{3}は、それらが共に結合した窒素原子と一緒に６員環の飽和複素環を形成し、ここで前記複素環の炭素原子の１個は、任意に－Ｏ－、－ＮＨ－または－Ｎ（Ｃ１～Ｃ２）アルキルで置き換えられ得る；
で表される新規な化合物、ならびにそれらの酸付加塩に関する。
【００１３】
式（Ｉ）で表される化合物は、ピラゾールおよびベンズイミダゾール環中の窒素原子間の水素の移動を伴う互変異性現象(phenomen)を示す。水素原子が２個の窒素原子の１個に結合した２種の互変異性体形態が、ピラゾール環およびベンズイミダゾール環の両方について可能である。互変異性体形態は、互いに平衡にある。
【００１４】
したがって、本発明の化合物において、以下の等価な式（ＩＡ）、（ＩＢ）、（ＩＣ）および（ＩＤ）によって表される合計で４種の互変異性体形態が、可能である。

【化８】



【００１５】

上の構造（ＩＡ）（ＩＢ）（ＩＣ）および（ＩＤ）は、すべて等価であり、同一の化合物を表す。

本発明の化合物は、線維芽細胞増殖因子受容体のチロシンキナーゼの阻害の活性を示し、したがって癌疾患の処置において有用であり得る。

したがって、本発明の目的は、医薬としての使用のための上に定義した式（Ｉ）で表される化合物である。

【００１６】

本発明の目的はまた、癌疾患を処置する方法における使用のための、上に定義した式（Ｉ）で表される化合物である。

本発明の目的はまた、上に定義した式（Ｉ）で表される化合物および薬学的に許容し得る賦形剤を含む医薬組成物である。

【００１７】

本発明の目的はまた、上に定義した式（Ｉ）で表される化合物の、癌疾患の処置のための医薬の製造のための使用である。

本発明の目的はまた、癌疾患を処置する方法であって、治療的に有効な量の上に定義した式（Ｉ）で表される化合物のその必要にある患者への投与を含む、前記方法である。

【００１８】

それが式（Ｉ）において示されるように、R^1は、ベンズイミダゾール部分のベンゼン環において結合する。

好ましくは、R^1は、ベンズイミダゾール部分の位置４（７）または５（６）において結合する。

本発明の１つの態様は、式（Ｉ）で表され、式中R^1がベンズイミダゾール部分の位置４（７）において結合している化合物である。

本発明の別の態様は、式（Ｉ）で表され、式中R^1がベンズイミダゾール部分の位置５（６）において結合している化合物である。

【００１９】

式（Ｉ）で表される本発明の化合物の１つの群において、Ｘは不在である。

式（Ｉ）で表される本発明の化合物の第２の群において、Ｘは－Ｃ（Ｏ）－を表す。

式（Ｉ）で表される本発明の化合物の別の群において、Ｘは$-CH_2-$を表す。

【００２０】
式（Ｉ）で表される本発明の化合物のさらに別の群において、Ｘは－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－（ＣＨ$_2$）$_k$－を表し、式中ｋは０、１または２である。特定の場合において、ｋは０である。別の特定の場合において、ｋは０もしくは１、０もしくは２、または１もしくは２である。
本発明の化合物の別の群は、式（Ｉ）で表され、式中Ｐは直鎖状または分枝状鎖Ｃ１～Ｃ３アルキルを表す化合物である。
【００２１】
本発明の化合物のさらに別の群は、式（Ｉ）で表され、式中Ｐは不在である化合物である。
本発明の化合物のさらに別の群は、式（Ｉ）で表され、式中Ｐは－（ＣＨ$_2$）$_l$－ＮＲ^{2}Ｒ^{3}または－（ＣＨ$_2$）$_m$－Ｃ（Ｏ）－ＮＲ^{2}Ｒ^{3}を表し、ここでｌおよびｍは独立して０、１または２であり、Ｒ^{2}およびＲ^{3}はアルキルＣ１もしくはＣ２を表し、またはＲ^{2}およびＲ^{3}は、それらが共に結合した窒素原子と一緒に６員環の飽和複素環を形成し、ここで前記複素環の炭素原子の１個が任意に－Ｏ－、－ＮＨ－または－Ｎ（Ｃ１～Ｃ２）アルキルで置き換えられ得る化合物である。
【００２２】
この群の１つの従属群は、式（Ｉ）で表され、式中Ｐが－（ＣＨ$_2$）$_l$－ＮＲ^{2}Ｒ^{3}を表す化合物である。
この群の別の従属群は、式（Ｉ）で表され、式中Ｐが－（ＣＨ$_2$）$_m$－Ｃ（Ｏ）－ＮＲ^{2}Ｒ^{3}を表す化合物である。
【００２３】
この群の従属群は、Ｒ^{2}およびＲ^{3}が、それらが共に結合した窒素原子と一緒に６員環の飽和複素環を形成し、ここで前記複素環の炭素原子の１個が任意に－Ｏ－、－ＮＨ－または－Ｎ（Ｃ１～Ｃ２）アルキルで置き換えられ得る化合物である。
この群の別の従属群は、Ｒ^{2}およびＲ^{3}がＣ１またはＣ２アルキルを表す化合物である。
【００２４】
別の群は、ＱがＱ１、Ｑ２、Ｑ３、特にＱ３１、およびＱ５からなる群から選択された化合物である。
別の群は、ＱがＱ１、Ｑ２、およびＱ３、特にＱ３１からなる群から選択された化合物である。
【００２５】
別の群は、ＱがＱ１である化合物である。
別の群は、Ｒ^{1}が位置４（７）において結合しており、Ｘが不在であり、ＱがＱ１、Ｑ２、Ｑ３、特にＱ３１からなる群から選択された化合物である。
この群の従属群は、Ｐが不在である化合物である。
【００２６】
この群の別の従属群は、Ｐが直鎖状または分枝状鎖アルキルＣ１～Ｃ３、－（ＣＨ$_2$）$_l$－ＮＲ^{2}Ｒ^{3}および－（ＣＨ$_2$）$_m$－Ｃ（Ｏ）－ＮＲ^{2}Ｒ^{3}からなる群から選択され、式中ｌおよびｍは互いに独立して０、１または２を表し、Ｒ^{2}およびＲ^{3}はアルキルＣ１もしくはＣ２を表し、またはＲ^{2}およびＲ^{3}は、それらが共に結合した窒素原子と一緒に６員環の飽和複素環を形成し、ここで前記複素環の炭素原子の１個は、任意に－Ｏ－、－ＮＨ－または－Ｎ（Ｃ１～Ｃ２）アルキルで置き換えられ得る化合物である。
【００２７】
さらなる群は、Ｒ^{1}が位置５（６）において結合しており、Ｘが不在であり、ＱがＱ１である化合物である。この群において好ましいのは、Ｐが不在である化合物である。
【００２８】
この群の別の従属群は、Ｐが直鎖状または分枝状鎖アルキルＣ１～Ｃ３、－（ＣＨ$_2$）$_l$－ＮＲ^{2}Ｒ^{3}および－（ＣＨ$_2$）$_m$－Ｃ（Ｏ）－ＮＲ^{2}Ｒ^{3}からなる群から選択され、

式中ｌおよびｍは互いに独立して０、１または２を表し、R^2およびR^3はアルキルＣ１もしくはＣ２を表し、またはR^2およびR^3は、それらが共に結合した窒素原子と一緒に６員環の飽和複素環を形成し、ここで前記複素環の炭素原子の１個は、任意に－Ｏ－、－ＮＨ－または－Ｎ（Ｃ１～Ｃ２）アルキル－で置き換えられ得る化合物である。

【００２９】

さらなる群は、R^1が位置５（６）において置換されており、Ｘが－CH_2－、－Ｃ（Ｏ）－および－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－（CH_2）$_k$－からなる群から選択され、式中ｋが０、１または２であり、ＱがＱ１である化合物である。

この群の従属群は、Ｐが不在である化合物である。

【００３０】

これの別の従属群は、Ｐが直鎖状または分枝状鎖アルキルＣ１～Ｃ３、－（CH_2）$_l$－NR^2R^3および－（CH_2）$_m$－Ｃ（Ｏ）－NR^2R^3からなる群から選択され、式中ｌおよびｍは互いに独立して０、１または２を表し、R^2およびR^3はアルキルＣ１もしくはＣ２を表し、またはR^2およびR^3は、それらが共に結合した窒素原子と一緒に６員環の飽和複素環を形成し、ここで前記複素環の炭素原子の１個は、任意に－Ｏ－、－ＮＨ－または－Ｎ（Ｃ１～Ｃ２）アルキルで置き換えられ得る化合物である。

【００３１】

上記の群、従属群または態様のいずれか１つにおいて、前記６員環の飽和複素環、それらが共に結合した窒素原子と一緒のR^2およびR^3によって形成した、ここで前記複素環の炭素原子の１個は、任意に－Ｏ－、－ＮＨ－または－Ｎ（Ｃ１～Ｃ２）アルキル形態で置き換えられ得る、特にピペリジン、ピペラジン、４－メチルもしくは４－メチルピペラジン、またはモルホリンであり得る場合。

【００３２】

上に議論したように、本発明の式（Ｉ）で表される化合物のピラゾールおよびベンズイミダゾール環における互変異性のために、環の窒素原子間の水素原子の移動があり、式（Ｉ）で表される化合物は、４種の互変異性体形態の平衡混合物である。水素原子が結合した環の窒素原子に依存して、ＩＵＰＡＣ規則による位置の番号付けは、異なるだろう。したがって、本明細書において、ピラゾールおよびベンズイミダゾール環の位置を示す番号の隣の化合物の名称は、水素原子が別の窒素原子にある形態に対応する位置を含む。

【００３３】

すなわち、式（Ｉ）におけるベンズイミダゾールの置換基としてのピラゾリルを、ピラゾール－３（５）－イルとして指定することができ、３，５－ジメトキシフェネチルで置換されたピラゾールにおける位置を、５（３）として指定することができ、ベンズイミダゾール部分の置換された位置を、５（６）および４（７）として指定することができる。しかしながら、単純のために、本発明の化合物の構造式を、単一の互変異性体形態として提示し、それは、位置４または５においてR^1で置換された５－（３，５－ジメトキシフェネチル）ピラゾール－３（５）－イル置換ベンズイミダゾール部分に相当する。

【００３４】

本発明の式（Ｉ）で表される特定の化合物は、以下の群から選択される：

１．　４－（（２－（５（３）－（３，５－ジメトキシフェネチル）－１Ｈ－ピラゾール－３（５）－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５（６）－イル）メチル）モルホリン；

２．　（２－（５（３）－（３，５－ジメトキシフェネチル）－１Ｈ－ピラゾール－３（５）－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５（６）－イル）（モルホリノ）メタノン；

３．　２－（５（３）－（３，５－ジメトキシフェネチル）－１Ｈ－ピラゾール－３（５）－イル）－Ｎ－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５（６）－カルボキシアミド；

４．　２－（５（３）－（３，５－ジメトキシフェネチル）－１Ｈ－ピラゾール－３（５）－イル）－Ｎ－（２－モルホリノエチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５（６

）－カルボキシアミド；
５．　２－（５（３）－（３，５－ジメトキシフェネチル）－１Ｈ－ピラゾール－３（５）－イル）－５（６）－（（４－エチルピペラジン－１－イル）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール；
【００３５】
６．　（２－（５（３）－（３，５－ジメトキシフェネチル）－１Ｈ－ピラゾール－３（５）－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５（６）－イル）（４－エチルピペラジン－１－イル）メタノン；
７．　２－（５（３）－（３，５－ジメトキシフェネチル）－１Ｈ－ピラゾール－３（５）－イル）－５（６）－（（４－メチルピペラジン－１－イル）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール；
８．　（２－（５（３）－（３，５－ジメトキシフェネチル）－１Ｈ－ピラゾール－３（５）－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５（６）－イル）（４－メチルピペラジン－１－イル）メタノン；
９．　２－（５（３）－（３，５－ジメトキシフェネチル）－１Ｈ－ピラゾール－３（５）－イル）－５（６）－（（（３Ｒ，５Ｓ）－３，５－ジメチルピペラジン－１－イル）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール；
１０．　（２－（５（３）－（３，５－ジメトキシフェネチル）－１Ｈ－ピラゾール－３（５）－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５－イル）（（３Ｒ，５Ｓ）－３，５－ジメチルピペラジン－１－イル）メタノン；
１１．　２－（５（３）－（３，５－ジメトキシフェネチル）－１Ｈ－ピラゾール－３（５）－イル）－５（６）－（ピペリジン－１－イルメチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール；
【００３６】
１２．　２－（５（３）－（３，５－ジメトキシフェネチル）－１Ｈ－ピラゾール－３（５）－イル）－５（６）－（（４－（４－メチル－ピペラジン－１－イル）ピペリジン－１－イル）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール；
１３．　５（６）－（［１，４’－ビピペリジン］－１’－イルメチル）－２－（５（３）－（３，５－ジメトキシフェネチル）－１Ｈ－ピラゾール－３（５）－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール；
１４．　４－（２－（４－（（２－（５（３）－（３，５－ジメトキシフェネチル）－１Ｈ－ピラゾール－３（５）－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５（６）－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）エチル）モルホリン；
１５．　２－（４－（（２－（５（３）－（３，５－ジメトキシフェネチル）－１Ｈ－ピラゾール－３（５）－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５（６）－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド；
１６．　４－（２－（５（３）－（３，５－ジメトキシフェネチル）－１Ｈ－ピラゾール－３（５）－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５（６）－イル）モルホリン；
１７．　２－（５（３）－（３，５－ジメトキシフェネチル）－１Ｈ－ピラゾール－３（５）－イル）－５（６）－（４－メチルピペラジン－１－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール；
【００３７】
１８．　２－（５（３）－（３，５－ジメトキシフェネチル）－１Ｈ－ピラゾール－３（５）－イル）－５（６）－（４－エチルピペラジン－１－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール；
１９．　２－（５（３）－（３，５－ジメトキシフェネチル）－１Ｈ－ピラゾール－３（５）－イル）－５（６）－（（３Ｒ，５Ｓ）－３，５－ジメチルピペラジン－１－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール；
２０．　２－（４－（２－（５（３）－（３，５－ジメトキシフェネチル）－１Ｈ－ピラゾール－３（５）－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５（６）－イル）ピペラ

ジン－１－イル）－Ｎ，Ｎ－ジエチルエタンアミン；
２１．　２－（４－（２－（５（３）－（３，５－ジメトキシフェネチル）－１Ｈ－ピラゾール－３（５）－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５（６）－イル）ピペラジン－１－イル）－１－モルホリノエタノン；
２２．　４－（２－（５（３）－（３，５－ジメトキシフェネチル）－１Ｈ－ピラゾール－３（５）－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－４（７）－イル）モルホリン；
２３．　２－（５（３）－（３，５－ジメトキシフェネチル）－１Ｈ－ピラゾール－３（５）－イル）－４（７）－（（３Ｒ，５Ｓ）－３，５－ジメチルピペラジン－１－イル）－１Ｈ－ベンズ［ｄ］イミダゾール；

【００３８】

２４．　２－（５（３）－（３，５－ジメトキシフェネチル）－１Ｈ－ピラゾール－３（５）－イル）－４（７）－（４－イソプロピルピペラジン－１－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール；
２５．　４（７）－（［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル）－２－（５（３）－（３，５－ジメトキシフェネチル）－１Ｈ－ピラゾール－３（５）－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール；
２６．　４－（２－（４－（２－（５（３）－（３，５－ジメトキシフェネチル）－１Ｈ－ピラゾール－３（５）－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－４（７）－イル）ピペラジン－１－イル）エチル）モルホリン；
２７．　４－（２－（３－（２－（５（３）－（３，５－ジメトキシフェネチル）－１Ｈ－ピラゾール－３（５）－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５（６）－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）エチル）モルホリン；
２８．　４－（（５（３）－（２－（５（３）－（３，５－ジメトキシフェネチル）－１Ｈ－ピラゾール－３（５）－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５（６）－イル）チオフェン－２－イル）メチル）モルホリン；

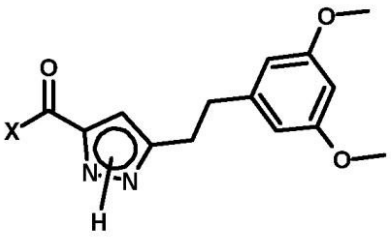
【００３９】

２９．　４－（３－（２－（５（３）－（３，５－ジメトキシフェネチル）－１Ｈ－ピラゾール－３（５）－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５（６）－イル）ベンジル）モルホリン；
３０．　（４－（２－（５（３）－（３，５－ジメトキシフェネチル）－１Ｈ－ピラゾール－３（５）－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５（６）－イル）フェニル）（モルホリノ）メタノン；
３１．　（４－（２－（５（３）－（３，５－ジメトキシフェネチル）－１Ｈ－ピラゾール－３（５）－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５（６）－イル）ベンジル）モルホリン；
３２．　４－（４－（２－（３－（３，５－ジメトキシフェネチル）－１Ｈ－ピラゾール－３（５）－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５（６）－イル）フェニル）モルホリン；および
３３．　４－（５（３）－（２－（３－（３，５－ジメトキシフェネチル）－１Ｈ－ピラゾール－３（５）－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５（６）－イル）ピリジン－２－イル）モルホリン；
およびそれらの酸付加塩。

【００４０】

一般式（Ｉ）によって表される本発明の化合物は、一般式（ＩＩ）

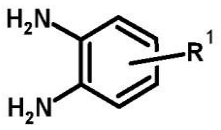
【化９】



(II)

式中、ＸはＯＲを表し、ここでＲは水素原子、メチルまたはエチルである、
で表される対応する１Ｈ－ピラゾールカルボニル化合物を一般式（ＩＩＩ）

【化１０】



(III)

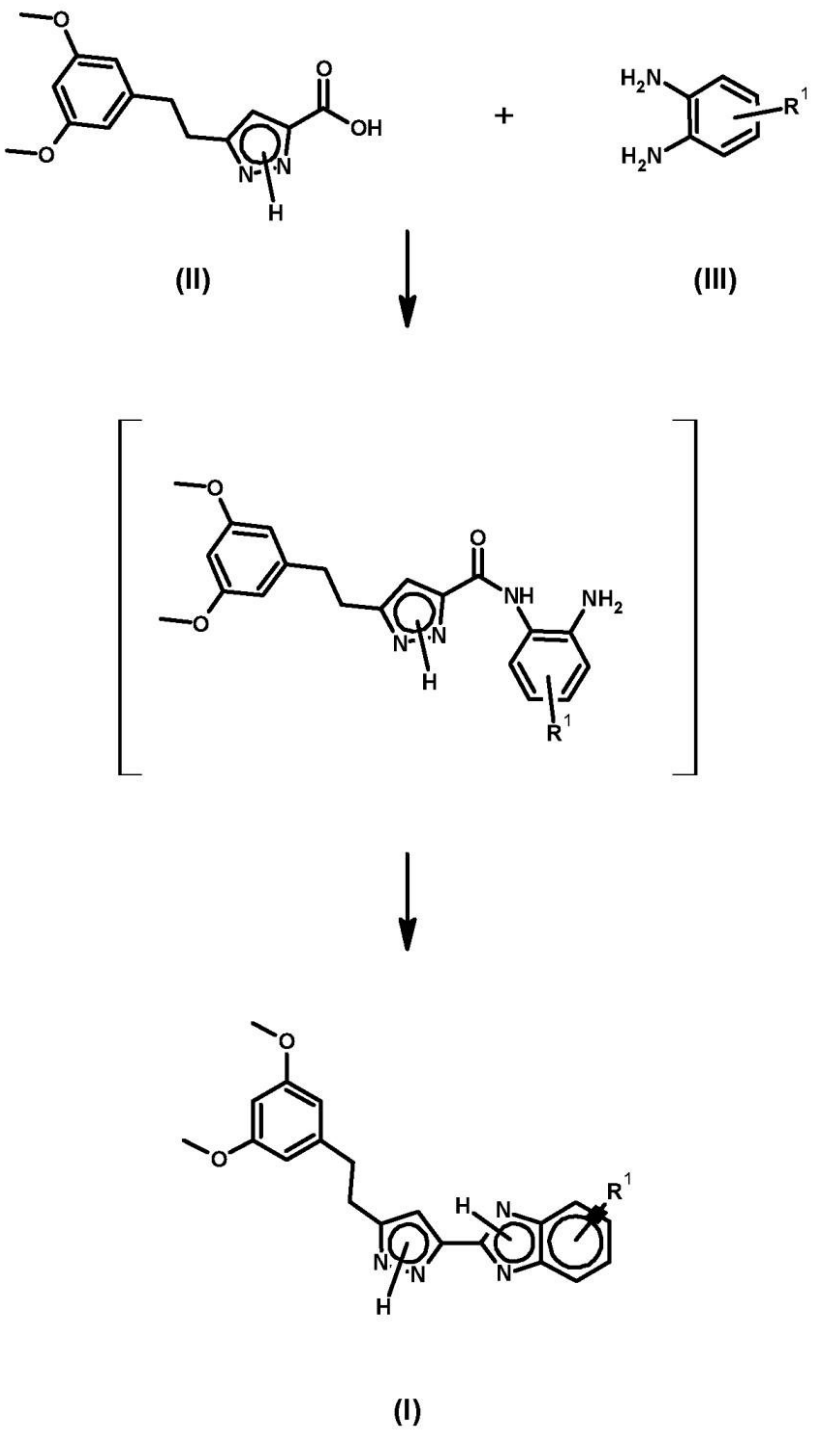
式中、Ｒ^{1}は式（Ｉ）について上に定義したのと同一の意味を有する、
で表される対応するベンゼンアミン誘導体と反応させることにより得ることができる。

【００４１】

この反応を、以下のスキーム１に示す。

スキーム１

【化１１】



【００４２】

式（Ｉ）で表される化合物の式（ＩＩ）で表される化合物との反応を、当該手法を適切に所与の出発化合物に適合させて、文献に記載されているかかる反応を伴う既知の手法に従って行うことができる。

【００４３】

一般式（Ｉ）で表される化合物の製造の反応を、不活性溶媒または溶媒の混合物中で、塩基の存在において、周囲温度で、または還流の下で、触媒またはオキシダント、例えば酸素(J.J. V. Eynde et al., Bulletin des Societes Chimiques Belges, 102, No. 5, 1993, 357 - 364)またはヨウ素(K. Osowska et. al., Journal of the American Chemical Society, 133, 4, 2011, 724 - 727)の添加を伴って行うことができる。好適な溶媒は、ＤＭＳＯ、ＤＭＦ、Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド、アセトニトリル、テトラヒドロフラ

ン、１，４－ジオキサン、トルエン、メタノール、エタノール、ｎ－ブタノール、クロロホルム、ジクロロメタン、１，２－ジクロロエタン、エチレングリコールおよび水である。水素化ナトリウム、ナトリウムエタノラートまたはカリウムｔｅｒｔ－ブタノラート、ＤＢＵ、ピリジン、ピペリジンまたはトリエチルアミンを、塩基として使用することができる。触媒として、［ビス（アセトキシ）ヨード］ベンゼン((Du Li-Hua, Synthesis, No. 5, 2007, 675 - 678)、イッテルビウム（ＩＩＩ）トリフレート(S. Ming-Gui, Journal of Fluorine Chemistry,128, 3,2007, 232 - 235)または硝酸セリウムアンモニウム（ＩＶ）(M. Kidwai et al., Journal of Chemical Sciences, 122, 4, 2010, 607 - 612)を、使用することができる。

【００４４】

式（ＩＩ）、式中Ｒが水素原子である化合物の式（ＩＩＩ）で表される化合物との反応を、不活性溶媒または溶媒の混合物中で、酸の存在において、周囲温度で、または還流の下で、触媒の添加を伴って、マイクロ波を使用して行うことができる。好適な溶媒は、ジクロロメタン、１，２－ジクロロエタン、トルエン、キシレン、ＤＭＦおよびピリジンである。硫酸、ポリリン酸または酢酸を、酸として使用することができる。好ましいのは、酢酸またはポリリン酸である(R. Dubey, S. H. Narayana, Chemical and Pharmaceutical Bulletin, 55, 1, 2007, 115 - 117)。反応のための触媒として、酸化バナジウム（ＩＶ）アセチル酢酸塩を、使用することができる(Ch. K. Lee, et al., Heterocycles, 78, 2, 2009, 425 – 433；M. Dey, et al., Chinese Chemical Letters, 22, 3, 2011, 296 - 299) lub silphox ($POCl_3$-n(SiO_2)n) (A. Hasaninejad, et al., Phosphorus, Sulfur and Silicon and the Related Elements; 184, 1, 2009, 147 - 155)。

【００４５】

式（ＩＩ）、式中Ｒがメチルまたはエチルである化合物の式（ＩＩＩ）で表される化合物との反応を、不活性溶媒または溶媒の混合物中で、酸または塩基の存在において、周囲温度で、または還流の下で、触媒の添加を伴って行うことができる。好適な溶媒は、ＤＭＳＯ、アセトニトリル、トルエン、キシレンまたはＤＭＦである。好ましくは、トルエンまたはアセトニトリルを、使用する。硫酸、ポリリン酸、酢酸およびルイス酸ならびにそれらのエーテル複合体を、酸として使用することができる。好ましいのは、酢酸およびポリリン酸(Hein et al., Journal of the American Chemical Society, 1957, 79, 427)またはジエチルアルミニウムクロリドの使用である。塩基として、水酸化ナトリウムまたは水酸化カリウムを、使用することができる。反応の触媒として、塩化銅（Ｉ）またはフッ化カリウムを、使用することができる。

【００４６】

一般式（Ｉ）で表される化合物の生成は、平衡プロセスであり、したがって、副産物として反応において生成した水またはアルコールを除去するのが、有利である。副産物の除去のために、吸収剤／吸着剤を、使用することができ、それは、例えばモレキュラーシーブ３Åもしくは４Å、無水塩もしくは酸化物、例えば無水硫酸マグネシウム、五酸化リン、または共沸混合物の生成を伴う物理的プロセスである。

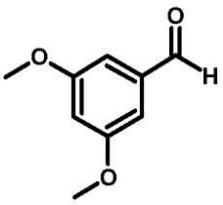
【００４７】

有利には、式（ＩＩ）、式中Ｒが水素原子である化合物の式（ＩＩＩ）で表される化合物との反応を、水との共沸混合物を形成する溶媒中で行い、当該反応において形成した水を、還流下で、共沸混合物として、好適な装置、例えばDean-Stark装置を使用して除去する。

【００４８】

式（ＩＩ）で表され、式中ＸはＯＲである出発化合物は、式（ＩＶ）

【化１２】



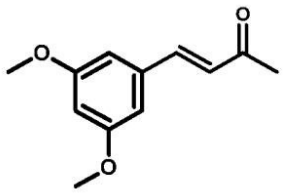
(IV)

で表される３，５－ジメトキシベンズアルデヒドから得られ得る。

【００４９】

上記の式（ＩＶ）で表される化合物を、縮合反応においてアセトンと反応させて、式（Ｖ）で表される中間体化合物（（３Ｅ）－４－（３，５－ジメトキシフェニル）ブタ－３－エン－２－オン）を得る。

【化１３】



(V)

縮合を、不活性溶媒、例えばアセトン中で、０～６０℃、好ましくは０℃～周囲温度の範囲内の温度で行う。

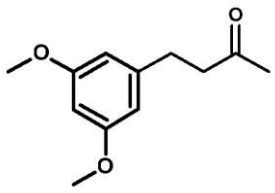
【００５０】

式（Ｖ）で表される化合物の製造の代替的方法は、式（ＩＶ）で表される化合物のα－トリメチルシリルアセテートとの、触媒の存在における、不活性溶媒中で、つまり例えばテトラヒドロフラン中で周囲温度で行った反応(K. Wadhawa, J.G. Verkade, J. Org. Chem., 2009, 76, 4697-4702)、またはアリールアルデヒドおよびモノエチルマロネートからのケイ皮酸誘導体の、Doebner-Knoevenagel縮合における製造の既知の反応(J. Lu, P. H. Toy, Synlett, 2011, 1723-1726)、または対応するリン誘導体を使用するα，β－不飽和カルボニル化合物の製造の既知のWittigおよびWadsworth-Emmons反応(T. D. W. Claridge et al., Org. Lett., 2008, 10, 5437-5440；A. El-Batta et al., J. Org. Chem., 2007, 72, 5244-5259；F. Orsini et al., Synlett., 2006, 1717-1718)である。

【００５１】

その後、上記の式（Ｖ）で表される化合物を、触媒の存在において水素で還元して、式（ＶＩ）

【化１４】



(VI)

で表される中間体化合物（４－（３，５－ジメトキシフェニル）ブタン－２－オン）を得る。

【００５２】

還元を、エタノール、酢酸エチルまたはトルエンなどの不活性溶媒中で、０～８０℃、好ましくは２０℃～６０℃の範囲内の温度で行うことができる。貴金属を、触媒として使用することができ、すなわち活性炭、シリカもしくはポリスチレン、またはニッケルおよびその塩などの支持体上に堆積したパラジウム、白金、それらの酸化物またはそれらの酸化物または塩、例えば塩化ニッケル（ＩＩ）(F. Alonso et. al., Synlett, 2006, 3017-

3020)、または有機水素化スズ、例えば水素化トリブチルスズ（ＩＶ）の群からの触媒の水素化ケイ素、例えば水素化フェニルケイ素（ＩＶ）との混合物(D. S. Hays et al., J. Org. Chem., 1996, 61, 6751-6752)である。

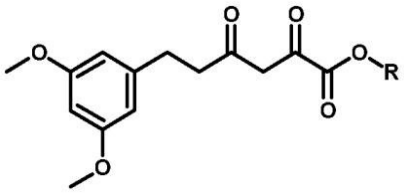
【００５３】

式（ＶＩ）で表される化合物の製造の代替的方法は、アセチル酢酸エチルまたはその誘導体の適切なハロゲン化物での置換であり得、それは、文献(W. A. Benjamin: House Modern Synthetic Reactions, 第２版、New York, 1972, 492-570, 586-595；X.W. Fenget et al., Green Chemistry, 2009 11, 12, 1933 - 1936)によく記載されており、ここで所望の４－アリール－３－ブテン－２－オン誘導体が、酸性または塩基性条件下でのエステル基の同時の加水分解およびその後の脱カルボキシル化の結果得られる(Meier et al., Tetrahedron Lett., 1989, 30, 5253)。

【００５４】

その後、式（ＶＩ）で表される化合物を、縮合反応においてシュウ酸ジエチルまたはジメチルと反応させて、式（ＶＩＩ）で表され、式中Ｒはメチルまたはエチルである中間体６－（３，５－ジメトキシフェニル）－２，４－ジオキソヘキサン）酸のエチルまたはメチルエステルを得る。

【化１５】



(VII)

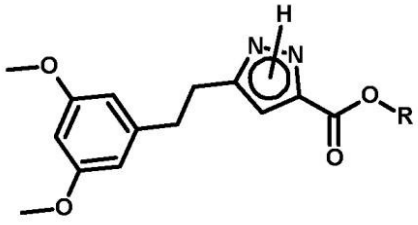
【００５５】

ナトリウムエタノラート、ｔｅｒｔ－ブタノラート、水素化物またはアミドを、塩基として使用することができる。好ましくは、塩基はナトリウムエタノラートであり、溶媒はエタノールである。縮合反応は加速され、その収率は、クラウンエーテルの存在において著しく改善された。

【００５６】

上記の式（ＶＩＩ）で表される化合物を、次に縮合反応においてヒドラジンNH_2-NH_2と反応させて、式（ＶＩＩＩ）で表され、式中Ｒはエチルまたはメチルであるエステルを生成する。

【化１６】



(VIII)

【００５７】

式（ＶＩＩ）で表される化合物のヒドラジンとの反応を、溶媒中で、２０℃から還流温度までの範囲内の温度で、好ましくは周囲温度で行う。ヒドラジンを、環化反応において、水性ヒドラジン溶液２０～６５％、水和物または無機塩、例えば塩酸塩として使用することができる。溶媒は、アルコール（メタノール、エタノール）、エーテル（テトラヒドロフラン、ジオキサン）または溶媒混合物エタノールおよび酢酸、またはエタノールおよびＴＨＦおよび水であり得る；酢酸単独を、同様に使用することができる(S. T. Heller et al., Org. Lett., 2006, 8, 2675-2678)。

【００５８】

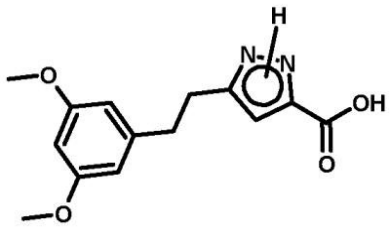
ヒドラジンとの反応において、環における２個の窒素原子の１個での水素原子の結合の

位置およびピラゾール環における不飽和結合の配置で異なる式（ＶＩＩＩ）で表される化合物の互変異性体、つまりＶＩＩＡおよびＶＩＩＢの混合物が、得られる。当該混合物を異性体に、例えばシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーによって分離することができる。

【００５９】

上記の式（ＶＩＩＩ）で表されるエステルを、次に式（ＩＸ）

【化１７】



(IX)

で表されるカルボン酸に加水分解する。

【００６０】

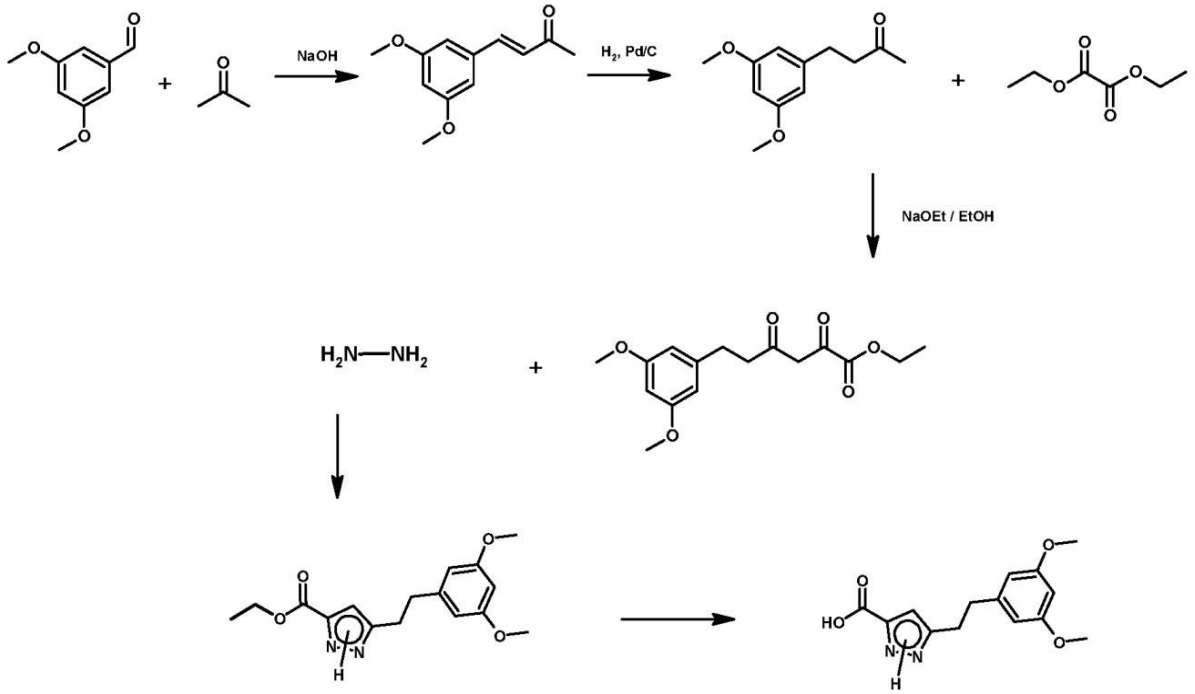
式（ＩＸ）で表されるカルボン酸への加水分解を、塩基（水酸化ナトリウム、カリウムまたはリチウム）を使用して行う。溶媒として、ジオキサン、メタノール、エタノール、テトラヒドロフランまたはＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミドを、使用することができる。反応の温度は、周囲温度（好ましい）から還流温度までの範囲内にある。

【００６１】

式（ＩＩ）で表され、式中ＲはＨまたはエチルである化合物の製造を、以下のスキーム２において例示する。

スキーム２

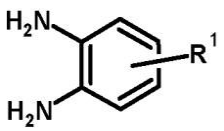
【化１８】



【００６２】

式（ＩＩＩ）

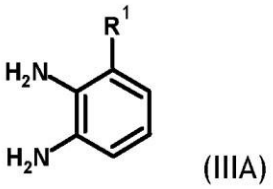
【化１９】



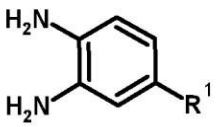
(III)

で表される出発化合物を、置換基Ｒ^{1}の結合の位置に、およびその結果それらの製造に使用する試薬に依存して、以下の一般式（ＩＩＩＡ）および（ＩＩＩＢ）によって表される２つの群に分割することができる。

【化２０】



(IIIA)



(IIIB)

【００６３】

Ｘが不在であり、Ｒ１中のＱがＱ１を表し、ここでＡが窒素原子である、つまり環状アミン、例えばモルホリン、ピペラジン、置換ピペラジンまたはピペリジンである場合において、式（ＩＩＩＡ）で表される化合物は、３－クロロ－２－ニトロアニリンから得られ、式（ＩＩＩＢ）で表される化合物は、５－クロロ－２－ニトロアニリンから適切なアルキルアミンＨＲ^{1}との反応によって芳香族求核置換の反応(D. P. Self, Journal of the Chemical Society, Chemical Communications, 1980, 281-282；V. A. Kuznetsov et al., Journal of Organic Chemistry USSR（英訳）, 1986, 22, 403 - 404；B. Sreedhar, Synthesis, 2009, 15, 2517-2522；Ortho-McNeil Pharmaceutical, Inc. Patent: US6358946 B1, 2002)、および次に例えば活性炭上のパラジウムの存在において水素を使用したニトロ基のアミノ基への還元において得られる。

【００６４】

Ｘが不在であり、Ｒ１中のＱがＱ２、Ｑ３、Ｑ４またはＱ５を表す場合において、式（ＩＩＩＡ）で表される化合物は、３－クロロ－２－ニトロアニリンから得られ、式（ＩＩＩＢ）で表される化合物は、５－クロロ－２－ニトロアニリンから、対応するボロン酸Ｒ^{1}－Ｂ（ＯＨ）$_{2}$またはそのピナコールエステルとの既知の鈴木反応における反応、および次に、例えば活性炭上のパラジウムの存在において水素を使用するニトロ基のアミノ基への還元によって得られる。

【００６５】

Ｘが－Ｃ（Ｏ）－を表す場合において、式（ＩＩＩＢ）で表される化合物は、３，４－ジニトロ安息香酸から得られ、それを、酸塩化物に変換し、その後酸塩化物を、適切なアミンＨＲ^{1}で置換し、次にニトロ基のアミノ基への還元を、例えば活性炭上のパラジウムの存在において水素を使用して行う。

【００６６】

Ｘが－ＣＨ$_{2}$－を表す場合において、式（ＩＩＩＢ）で表される化合物は、３，４－ジニトロ安息香酸から得られ、それを、酸塩化物に変換し、その後酸塩化物を、適切なアミンＨ－Ｑ－Ｐで置換し、－Ｃ（Ｏ）－基を－ＣＨ$_{2}$－基に還元し、次にニトロ基をアミノ基に、例えば活性炭上のパラジウムの存在において水素を使用して還元する。

【００６７】

Ｒ^{1}中のＸが－ＣＨ$_{2}$－を表す場合には、式（ＩＩＩＢ）で表される化合物は、３，４－ジニトロ安息香酸から得られ、それを、ホウ酸塩－ＴＨＦ複合体で（３，４－ジニトロフェニル）メタノールに変換し、それを、メタノスルホン酸塩化物で処理して３，４－ジニトロベンジルメチルメタンスルホネートを得、次にメタンスルホネートを式Ｈ－Ｑ－Ｐで表される適切なアミンで置換し、ニトロ基をアミノ基に、例えば活性炭上のパラジウム

の存在において水素を使用して還元する。

【００６８】

R^1中のＸが－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－（CH_2）$_k$－を表し、式中ｋが０、１または２である場合には、式（ＩＩＩＢ）で表される化合物は、３，４－ジニトロ安息香酸から得られ、それを、酸塩化物に変換し、酸塩化物に、式Ｈ－R^1で表される適切なアミンでの置換の反応を施し、次にニトロ基をアミノ基に、例えば活性炭上のパラジウムの存在において水素を使用して還元する。

【００６９】

上に述べた疾患の処置において、本発明の式（Ｉ）で表される化合物を、化合物として投与することができるが、典型的には上に定義した本発明の化合物またはその薬学的に許容し得る塩を活性物質として、ならびに薬学的に許容し得る担体および補助物質を含む医薬組成物の形態において使用する。

【００７０】

上に述べた疾患の処置において、本発明の組成物を、任意の経路によって、好ましくは経口または非経口経路によって投与し、意図される投与の経路に依存して医学における使用のために目的を定められた製剤の形態を有するだろう。

【００７１】

経口投与のための組成物は、固体または液体製剤の形態を有することができる。固体の製剤は、例えば薬学的に許容し得る不活性な賦形剤、例えば結合剤（例えばあらかじめゼラチン化された(pregelatinised)コーンスターチ、ポリビニルピロリドンまたはヒドロキシプロピルメチルセルロース）；充填剤（例えばラクトース、サッカロースまたはリン酸水素カルシウム）、潤滑剤（例えばステアリン酸マグネシウム、タルクまたはシリカ）、湿潤剤（例えばラウリル硫酸ナトリウム）から慣用の方式において生産された錠剤またはカプセルの形態を有することができる。錠剤を、当該分野において周知のコーティング、例えば単純なコーティング、遅延／制御放出コーティングまたは腸溶コーティングで被覆することができる。

【００７２】

経口投与のための液体製剤は、例えば溶液、シロップもしくは懸濁液の形態であり得るか、または使用前の水または他の好適なビヒキュラム(vehiculum)中での再構成のための乾燥固体生成物の形態を有することができる。かかる液体製剤を、慣用の手段を使用して、薬学的に許容し得る賦形剤、例えば懸濁剤（例えばソルビトールシロップ、セルロース誘導体または水素化食用油）、乳化剤（例えばレシチンまたはアカシアゴム）、非水性ビヒクル（例えばマンデル油(mandelic oil)、油エステル、エチルアルコールまたは分画された植物油）および防腐剤（例えばｐ－ヒドロキシ安息香酸メチルもしくはプロピルまたはソルビン酸）から製造することができる。製剤はまた、好適な緩衝剤、香味剤および甘味料を含むことができる。

【００７３】

経口投与のための製剤を、活性化合物の制御放出を得るように当業者に知られている方法を使用して処方することができる。

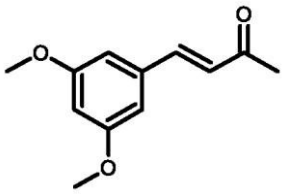
【００７４】

投与の非経口経路は、筋肉内および静脈内注射ならびに静脈内注入による投与を含む。非経口投与のための組成物は、例えば、防腐剤の添加を伴う単位投薬形態、例えばアンプル、または多重投薬(multidosage)容器の形態を有することができる。組成物は、油性または水性ビヒキュラム中の懸濁液、溶液または乳剤のような形態を有することができ、懸濁剤、安定剤、および／または分散剤などの賦形剤を含むことができる。あるいはまた、活性成分を、好適な担体、例えば無菌の、発熱物質を含まない水中での使用の前の再構成のための粉末として処方することができる。

【００７５】

本発明の化合物の使用を伴う処置の方法は、好ましくは医薬組成物の形態における本発明の治療的に有効な量の化合物の、かかる投与を必要とする対象への投与を含むだろう。

【００７６】
本発明の化合物の提案された投与量は、単一の用量において、または分割された用量において、１日あたり０．１～約１０００ｍｇである。所望の生物学的効果を得るために必要である投与量の選択が多くの要因、例えば特定の化合物、適応症、投与の方式、患者の年齢および状態に依存し、正確な投薬が責任を負うべき医師によって最終的に決定されるであろうことは、当業者に明白だろう。
【００７７】
本発明の化合物の製造を、以下に同封した例において説明する。例に記載した合成を、収率、試薬の量および得られた化合物の最終的な形態に関して最適化しなかった。すべての有機溶液を、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。
【００７８】
以下の分析的手順を、得られた化合物について使用した。
^{1}Ｈおよび^{13}Ｃ　ＮＭＲスペクトルを、Varian Mercury 500またはVarian Unity Inova 300分光計上で、内部標準としてテトラメチルシランに対して測定した。化学シフトの値δを、［ｐｐｍ］において示す。カップリングコンスタントＪを、［Ｈｚ］において示す。
【００７９】
化合物の質量（ｍ／ｚ）の決定を、Agilent Technologies質量分析計からのQuadrupole LC/MS 6130を使用して、ＥＳＩ手法において行った。
ＴＬＣ分析を、商業的なシリカゲルプレートMERCK 60 F254上で行った。
【００８０】
クロマトグラフィー的精製を、シリカゲル６０MERCK、サイズ４０～６３μｍ（２３０～４００メッシュＡＳＴＭ）上で、Agilent Technologiesからのクロマトグラフ FP-971 Flash Purification Systemを使用して行った。
以下の例に記載した合成のための出発化合物は、常習に従って得られたか、または当業者に知られている文献手順に記載されていた。
【００８１】
出発および中間体化合物の製造
化合物Ｐ１。４－（３，５－ジメトキシフェニル）ブター３－エン－２－オン（方法１）
【化２１】



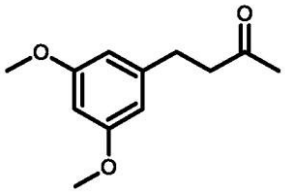
３，５－ジメトキシベンズアルデヒド（２．０ｇ、１２．０４ｍｍｏｌ）をアセトン（２５ｍｌ）に溶解した溶液に、２４ｍｌの１Ｍ水酸化ナトリウム溶液を、３０分にわたって滴加した。反応を、室温で３時間行った。反応の進行を、ＴＬＣクロマトグラフィー（系：ヘプタン／酢酸エチル、３／１）によって観察した。生成物を、クロロホルム（１×１００ｍｌ、２×５０ｍｌ）で反応混合物から抽出した。合わせた有機層を、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒の除去の後、粗生成物を、カラムクロマトグラフィー（系：ヘプタン／酢酸エチル、９０／１０）によって精製した。黄色固体の形態である１．３９ｇの表題生成物が、得られた（収率５６％）。
ＭＳ－ＥＳＩ：（ｍ／ｚ）$C_{12}H_{14}O_3Na$についての計算値［Ｍ＋Ｎａ］$^{+}$：２２９．０９、観測値２２９。
^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$): δ 7.42 (d, J=16.2Hz, 1H,) 6.66-6.69 (m, 3H), 6.51 (s, 1H), 3.82 (s, 6H), 2.38 (s, 3H) ppm.
【００８２】
化合物Ｐ１。４－（３，５－ジメトキシフェニル）ブター３－エン－２－オン（方法２）

２ｌフラスコに、３，５－ジメトキシベンズアルデヒド（１６ｇ、９６ｍｍｏｌ）、トリフェニルホスフィン（３３．３ｇ、１０５ｍｍｏｌ）および５００ｍｌのトルエンを加えた。反応を７５℃で４８時間行い、ＴＬＣ分析（系：ヘプタン／酢酸エチル　３／１）によって観察した。溶媒を蒸発させ、得られた固体を酢酸エチルに溶解した。トリフェニルホスフィンオキシドの大部分は、ヘプタンの添加によって結晶した。濾液を濃縮し、シリカゲル（系：ヘプタン／酢酸エチル、３／１）上のクロマトグラフィーによって精製した。黄色固体の形態である１８．５ｇの生成物が得られた（収率９３％）。

【００８３】

化合物Ｐ２。４－（３，５－ジメトキシフェニル）ブタン－２－オン

【化２２】



４－（３，５－ジメトキシフェニル）ブター３－エン－２－オン（化合物Ｐ１、１．３９ｇ、６．７４ｍｍｏｌ）を、２０ｍｌのエタノールに溶解した。当該反応に、０．２７ｇの活性炭上のパラジウムをエタノールに懸濁させた１０％懸濁液を、加えた。反応を、水素雰囲気下で室温で一晩行った。反応の進行を、ＴＬＣ分析（系：ヘプタン／トルエン：６／４）によって観察した。反応混合物を、セライト(celite)床を通して濾過し、溶媒の蒸発の後にシリカゲル上のクロマトグラフィー（系：ヘプタン／酢酸エチル：８／１→５／１）によって精製した。無色オイルの形態にある１．１６７ｇの生成物が、得られた（収率８３％）。

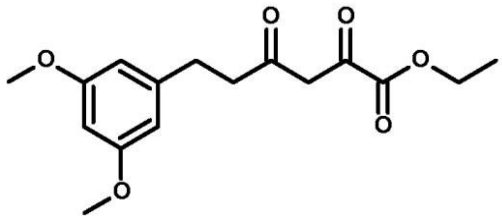
ＭＳ－ＥＳＩ：（ｍ／ｚ）$C_{12}H_{17}O_3$についての計算値［Ｍ＋Ｈ］$^+$：２０９．１１、観測値２０９．１。

^{1}H NMR (300Hz $CDCl_3$): δ 6.34 (d,J=2.1Hz,2H), 6.30 (t, J=2.1Hz, 1H), 3.77 (s, 6H), 2.86-2.81 (m, 2H), 2.77-2.73 (m, 2H), 2.15 (s, 3H) ppm.

【００８４】

化合物Ｐ３：６－（３，５－ジメトキシフェニル）－２，４－ジオキソヘキサン酸エチルエステル

【化２３】



２０ｍｌの乾燥エタノールを含むフラスコに、金属ナトリウム（０．１６６ｇ）を、分割して加えた。系全体を、アルゴン雰囲気下に維持した。ナトリウムの溶解の後、フラスコを水／氷浴で冷却し、シュウ酸ジエチル（０．５３ｇ、７．２０ｍｍｏｌ）および次に４－（３，５－ジメトキシフェニル）ブタン－２－オン（化合物Ｐ２、０．７５ｇ、３．６０ｍｍｏｌ）をエタノールに溶解した溶液を、加えた。反応を、０～５℃で２時間、次に室温で２０時間行った。反応の進行を、ＴＬＣ分析（系：ヘプタン／酢酸エチル、４／１）によって観察した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、１Ｍ　ＨＣｌ溶液で中和した。有機相をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。化合物を、カラムクロマトグラフィー（系：ヘプタン／酢酸エチル、８／１）によって単離した。無色オイルの形態である０．６６５ｇの生成物が、得られた（収率６０％）。

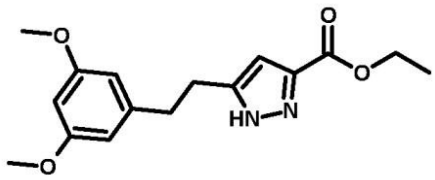
ＭＳ－ＥＳＩ：（ｍ／ｚ）$C_{16}H_{19}O_6$についての計算値［Ｍ－Ｈ］$^-$：３０７．１１、観測値３０７．１

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 6.37-6.32 (m, 3H), 4.44-4.32 (m, 3H), 3.78 (s, 6H), 2.95-2.89 (m, 2H), 2.85-2.79 (m, 2H), 1.43-1.37 (m, 3H) ppm.

【００８５】

化合物Ｐ４：５（３）－［２－（３，５－ジメトキシフェニル）エチル］－１Ｈ－ピラゾール－３（５）－カルボン酸エチルエステル。

【化２４】



６－（３，５－ジメトキシフェニル）－２，４－ジオキソヘキサン酸エチルエステル（化合物Ｐ３、３．６ｇ、１１．６８ｍｍｏｌ）を７０ｍｌのエタノールに溶解した溶液に、ヒドラジン水和物（１．９ｍｌ、２３．４ｍｍｏｌ）および酢酸（１ｍｌ、１７．５ｍｍｏｌ）を、加えた。反応を、８０℃で５時間行った。反応を、ＴＬＣ分析（系：ヘプタン／酢酸エチル、１／１）によって観察した。水を加え、これと共に混合物を１Ｍ　ＮａＨＣＯ$_3$で中和した。水相を、クロロホルム（３×５０ｍｌ）で抽出した。合わせた有機画分を、水およびブラインで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濃縮後、反応混合物を、シリカゲル上のクロマトグラフィー（系：ヘプタン／酢酸エチル、９／１→１／１）によって精製した。黄色固体の形態である３．４ｇの表題生成物が、得られた（収率９５．７％）。

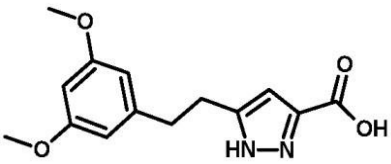
ＭＳ－ＥＳＩ：（ｍ／ｚ）$C_{16}H_{20}N_2O_4Na$についての計算値［Ｍ＋Ｎａ］$^+$：３２７．１４、観測値３２７．１、$C_{16}H_{19}N_2O_4$について［Ｍ－Ｈ］$^-$：３０３．１３、観測値３０３．１。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 6.63 (s, 1H), 6.32 - 6,50(m, 3H), 4.37 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.77 (s, 6H), 3.0 -2.88 (m, 4H), 1.38 (t, J = 7.2 Hz, 3H) ppm.

【００８６】

化合物Ｐ５：５（３）－［２－（３，５－ジメトキシフェニル）エチル］－１Ｈ－ピラゾール－３（５）－カルボン酸

【化２５】



５（３）－［２－（３，５－ジメトキシフェニル）エチル］－１Ｈ－ピラゾール－３（５）－カルボン酸エチルエステル（化合物Ｐ４、２．０ｇ、６．５７ｍｍｏｌ）を、２５ｍｌのメタノールに溶解し、次に２５ｍｌの水酸化ナトリウムの２Ｍ溶液を、加えた。反応を、室温で２０時間行った。メタノールを蒸発させ、次に６０ｍｌの水を加えた。得られた水溶液を、１Ｍ塩酸でｐＨ＝２にした。沈殿した固体を濾過し、水（２０ｍｌ）およびトルエン（２０ｍｌ）で洗浄した。白色固体の形態である１．３８５ｇの表題化合物が、得られた（収率７６．３％）。

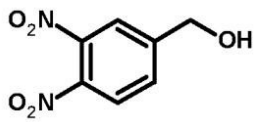
ＭＳ－ＥＳＩ：（ｍ／ｚ）$C_{14}H_{15}N_2O_6$についての計算値［Ｍ－Ｈ］$^-$：２７５．１０、観測値２７５．１

^{1}H NMR (300Hz DMSO-d6): δ 12.57 (bs, 1H), 6.39 (d, J=2.4Hz, 2H), 6.29 (t, J=2.4 Hz, 1H), 6.16 (s, 1H), 3.70 (s, 6H), 3.46 (bs, 1H), 2.80 (m, 2H), 2.51 (m, 2H) ppm.

【００８７】

化合物Ｐ６：（３，４－ジニトロフェニル）メタノール

【化２６】

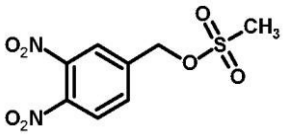


３，４－ジニトロ安息香酸（１０．０ｇ、４６．２ｍｍｏｌ）をＴＨＦ（３０ｍｌ）に溶解した－７８℃に冷却した溶液に、ボラン－ＴＨＦ錯体をＴＨＦ（９２．４ｍｌ）に溶解した１Ｍ溶液を、４５分にわたって滴加した。反応混合物を、０℃にゆっくり加温し、次に室温で２時間撹拌した。反応混合物は、その色が暗緑色に変化した。撹拌を、一晩継続した。反応混合物に、４ｍｌの酢酸－水混合物（１：１、ｖ／ｖ）を滴加した（添加の間、ガスが遊離し、混合物を加温し、黄色に変化した）。混合物を濃縮し、残留物を、氷を有する飽和炭酸水素ナトリウム溶液上に注いだ。全体を、酢酸エチル（３×５０ｍｌ）で抽出した。有機相を合わせ、飽和炭酸水素ナトリウムおよびブラインで洗浄し、固体Na_2SO_4で乾燥した。溶媒の蒸発の後、茶色オイルが得られ、それは暗い黄色の固体に固化した（定量的収率）。生成物を、精製せずにさらなる反応のために使用した。
ＭＳ－ＥＳＩ：（ｍ／ｚ）$C_7H_6ClN_2O_5$についての計算値［Ｍ＋Ｃｌ］$^-$：２３２．９９、観測値２３３．０

【００８８】

化合物Ｐ７：３，４－ジニトロベンジルメタンスルホネート

【化２７】



３，４－ジニトロフェニルメタノール（化合物Ｐ６、３．０ｇ、１５．１ｍｍｏｌ）およびトリエチルアミン（３．１７ｍｌ、２２．７ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（５０ｍｌ）中の水／氷浴中で冷却した混合物に、メタンスルホン酸塩化物（１．４１ｍｌ、１８．２ｍｍｏｌ）を、１０分にわたって滴加した。反応混合物を、０℃で１．５時間撹拌した。反応の進行を、ＴＬＣ分析（系：ヘプタン／酢酸エチル、１／２）によって観察した。飽和塩化アンモニウム溶液（４０ｍｌ）を、反応混合物に加えた。黄色固体が沈殿した。水を、固体の溶解まで加えた。溶媒を蒸発させ、残留の水相を酢酸エチル（２×１００ｍｌ）で抽出した。有機相を合わせ、固体Na_2SO_4で乾燥した。濃縮後、４．０９２ｇの茶色オイルが得られた（収率９７．９％）。

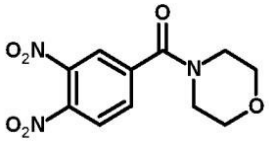
^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.99 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.97 (d, J=0.8 Hz, 1H), 7.81 (dd, J=8.0 Hz, J=0.8 Hz, 1H), 5.36 (s, 2H), 3.15 (s, 3H) ppm.

^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 140.7, 132.2, 125.7, 124.1, 67.2, 38.2 ppm.

【００８９】

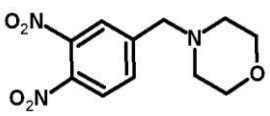
化合物Ｐ８：（３，４－ジニトロフェニル）（モルホリン－４－イル）メタノン

【化２８】

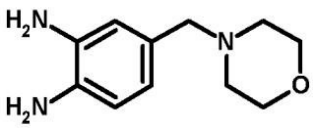


３，４－ジニトロ安息香酸（２．０ｇ、９．４３ｍｍｏｌ）を２０ｍｌのＴＨＦに溶解した溶液に、１００μｌの乾燥ＤＭＦ（１．４１ｍｍｏｌ）および次に塩化チオニル（０．９７ｍｌ、１２．４ｍｍｏｌ）を、加えた。混合物を、還流で２．５時間維持した。次に、反応混合物を０℃に冷却し、トリエチルアミンを、５℃を超過しない温度でゆっくり滴加した（１．９７ｍｌ、１４．１ｍｍｏｌ）。次に、モルホリン（１．４４ｍｌ、１６．５ｍｍｏｌ）を、１０℃で滴加した。反応の進行を、ＴＬＣ（系：ヘプタン／酢酸エチル、１／１）によって観察した。３０ｍｌの水を加えて、固体を沈殿させ、それを濾過し

、乾燥した。２．４５８ｇの表題化合物が、ベージュ色固体の形態で得られた（収率９２．７％）。
ＭＳ－ＥＳＩ：（ｍ／ｚ）$C_{11}H_{12}N_3O_6$についての計算値［Ｍ＋Ｈ］$^+$：２８２．０７、観測値２８２。
^{1}H NMR (500Hz $CDCl_3$): δ 8.00-7.98 (m, 2H), 7.80-7.78 (m, 1H), 3.81 (m, 4H), 3.68 (m, 2H), 3.43 (m, 2H) ppm.
【００９０】
化合物Ｐ９：４－（３，４－ジニトロベンジル）モルホリン
【化２９】

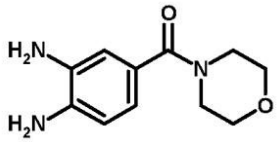


水素化ホウ素ナトリウム（０．２１８ｇ、５．７５ｍｍｏｌ）を２２ｍｌの乾燥したテトラヒドロフランに溶解した０℃に冷却した溶液に、三フッ化ホウ素エーテル（０．８１６ｇ、５．７５ｍｍｏｌ）を加えた。反応を、アルゴンの流れの下で行った。（注意：発熱反応、水素の発生。）（３，４－ジニトロフェニル）（モルホリン－４－イル）メタノン（化合物Ｐ８、０．７６３ｇ、２．７１ｍｍｏｌ）を、混合物に加えた。反応を、室温で３時間行った。５ｍｌのメタノールを反応混合物に加え、全体を加熱還流させ、当該温度でさらに２０分間維持した。反応の進行を、ＴＬＣ（系：ヘプタン／酢酸エチル、９／１）によって観察した。生成物を、シリカゲル上のクロマトグラフィー（系：ヘプタン／酢酸エチル、２／１＋０．５％トリエチルアミン）によって精製した。黄色オイルの形態である０．４３８ｇの表題化合物（収率６０．４％）が、得られた。
ＭＳ－ＥＳＩ：$C_{11}H_{12}N_3O_5$についての計算値［Ｍ－Ｈ］$^-$：２６６．０７、観測値２６６．０。
^{1}H NMR (500Hz $CDCl_3$): δ 7.93-7.90 (m, 2H), 7.74-7.72 (m, 1H), 3.74 (t, J=5Hz, 4H), 3.63 (s, 2H), 2.49 (t, J=5Hz, 4Hz) ppm.
【００９１】
化合物Ｐ１０：４－（３，４－ジアミノベンジル）モルホリン
【化３０】



４－（３，４－ジニトロベンジル）モルホリン（化合物Ｐ９、０．１４９ｇ、０．５６ｍｍｏｌ）を、２．５ｍｌの酢酸エチルに溶解し、次に８ｍｌのエタノールを加えた。活性炭上の１０％パラジウム（０．４０ｇ）をエタノールに懸濁させた懸濁液を、加えた。ニトロ基の還元の反応を、水素雰囲気下で一晩行った。反応の進行を、ＴＬＣ（系：酢酸エチル／メタノール、２／１）によって観察した。反応混合物をセライトを通して濾過し、溶媒を蒸発させた。０．１１４ｇ（収率９８．６％）の量において得られた表題化合物を、さらに精製せずにその後の反応のために使用した。
^{1}H NMR (500Hz $CDCl_3$): 6.70 (m, 1H), 6.32 (m, 2H), 3.70 (t, J= 3Hz, 4H), 3.45 (s, 2H), 3.43 (bs, 4H), 2.45-2.38 (m, 4H) ppm.
^{13}C NMR (75Hz $CDCl_3$): 134.6, 133.7, 129.5, 121.1, 117.6, 116.5, 66.9, 63.3, 53.5 ppm.
【００９２】
化合物Ｐ１１：（３，４－ジアミノフェニル）（モルホリン－４－イル）メタノン

【化３１】

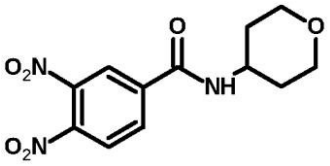


化合物を、化合物Ｐ１０について記載したものに類似する方法によって得た。（３，４－ジニトロフェニル）（モルホリン－４－イル）メタノン（化合物Ｐ８、０．３９０ｇ、１．３９０ｍｍｏｌ）から出発して、ならびに０．２５５ｇの活性炭上の１０％パラジウムを１０ｍｌのエタノールおよび８ｍｌの酢酸エチルに溶解した溶液において使用して、０．２６１ｇの表題生成物が茶色固体の形態で得られ、それを、精製せずにその後の反応のために使用した。

【００９３】

化合物Ｐ１２：３，４－ジニトロ－Ｎ－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）ベンズアミド

【化３２】



当該化合物を、化合物Ｐ８について記載したものに類似する方法によって得た。３，４－ジニトロ安息香酸（１．５４ｇ、７．１１ｍｍｏｌ）および４－アミノテトラヒドロピラン（１．２８ｇ、１２．４０ｍｍｏｌ）から出発して、黄色固体の形態で０．７００ｇの表題生成物が、得られた（収率３３．４％）。

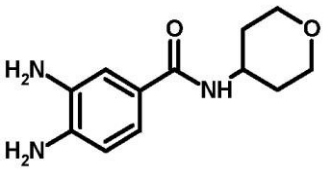
ＭＳ－ＥＳＩ：（ｍ／ｚ）$C_{12}H_{12}N_3O_6$についての計算値［Ｍ－Ｈ］$^-$：２９４．０７、観測値２９４．０。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.84 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.62 (m, 1H), 8.38 (d, J = 8.4, 1H), 8.34 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.08 - 3.98 (m, 1H), 3.89 (d, J = 10.4 Hz, 2H), 3.40 (t, J = 11.0 Hz, 2H), 1.81 - 1.79 (m, 2H), 1.62 - 1.54 (m, 2H) ppm.

【００９４】

化合物Ｐ１３：３，４－ジアミノ－Ｎ－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）ベンズアミド

【化３３】

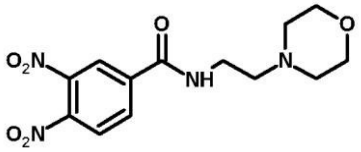


当該化合物を、化合物Ｐ１０について記載したものに類似する方法によって得た。３，４－ジニトロ－Ｎ－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）ベンズアミド（化合物Ｐ１２、０．２５３ｇ、０．８５７ｍｍｏｌ）から出発して、ならびに０．２００ｇの活性炭上の１０％パラジウムを５ｍｌのエタノールおよび８ｍｌの酢酸エチルの溶液において使用して、０．１８３ｇの固体の表題生成物が得られ、精製せずにその後の反応のために使用した。

【００９５】

化合物Ｐ１４：Ｎ－［２－（モルホリン－４－イル）エチル］－３，４－ジニトロベンズアミド

【化３４】



当該化合物を、化合物Ｐ８について記載したものに類似する方法によって得た。３，４－ジニトロ安息香酸（１．５１ｇ、６．９８ｍｍｏｌ）および４－モルホリノエタンアミン（１．６１ｇ、１２．１ｍｍｏｌ）から出発して、オレンジ色オイルの形態である１．０６０ｇの表題生成物が、得られた（収率４６．９％）。

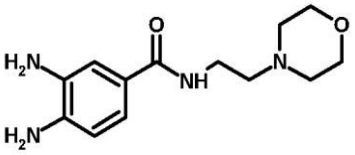
ＭＳ－ＥＳＩ：（ｍ／ｚ）$C_{13}H_{15}N_4O_6$についての計算値［Ｍ－Ｈ］$^-$：３２３．１０、観測値３２３．１。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.95 - 8.93 (m, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.35 (s, 2H), 3.61 - 3.53 (m, 4H), 3.43 (dd, J = 12.7, 6.6 Hz, 2H), 2.50 - 2.48 (m, 2H), 2.43 - 2.41 (m, 4H) ppm.

【００９６】

化合物Ｐ１５：３，４－ジアミノ－Ｎ－［２－（モルホリン－４－イル）エチル］ベンズアミド

【化３５】

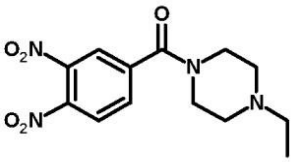


当該化合物を、化合物Ｐ１０について記載したものに類似する方法によって得た。Ｎ－［２－（モルホリン－４－イル）エチル］－３，４－ジニトロベンズアミド（化合物Ｐ１４、０．３２２ｇ、０．９９３ｍｍｏｌ）から出発して、ならびに０．２００ｇの活性炭上の１０％パラジウムの５ｍｌのエタノール溶液において使用して、表題生成物を含む０．２３６ｇの灰色固体が得られ、精製せずにその後の反応のために使用した。

【００９７】

化合物Ｐ１６：（３，４－ジニトロフェニル）（４－エチルピペラジン－１－イル）メタノン

【化３６】



当該化合物を、化合物Ｐ８について記載したものに類似する方法によって得た。３，４－ジニトロ安息香酸（２．００ｇ、９．４３ｍｍｏｌ）および１－エチルピペラジン（１．８７ｇ、１６．４ｍｍｏｌ）から出発して、２．２９ｇの表題生成物が、オレンジ色オイルの形態で得られた（収率７８．８％）。

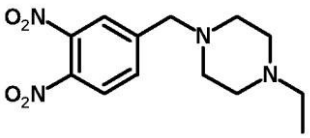
ＭＳ－ＥＳＩ：（ｍ／ｚ）$C_{13}H_{16}N_4O_5$についての計算値［Ｍ－Ｈ］$^-$：３０７．１０、観測値３０７．１。

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.97 (dd, J = 8.3, 4.9 Hz, 2H), 7.78 (dd, J = 8.2, 1.6 Hz, 1H), 3.83 (s, 2H), 3.47-3.38 (m, 2H), 2.60 - 2.46 (m, 3H), 1.11 (t, J = 7.2 Hz, 6H) ppm.

【００９８】

化合物Ｐ１７：１－（３，４－ジニトロベンジル）－４－エチルピペラジン

【化３７】



当該化合物を、化合物Ｐ９について記載したものに類似する方法によって得た。１０ｍｌの乾燥ＴＨＦ中の（３，４－ジニトロフェニル）（４－エチルピペラジン－１－イル）メタノン（化合物Ｐ１６、０．４１８ｇ、１．３６ｍｍｏｌ）、水素化ホウ素ナトリウム（０．１１１ｇ、２．８７ｍｍｏｌ）および三フッ化ホウ素エーテル（０．４０８ｇ、２．８７ｍｍｏｌ）から出発して、オレンジ色オイルの形態にある０．２６０ｇの表題生成物が、得られた（収率６５．２％）。

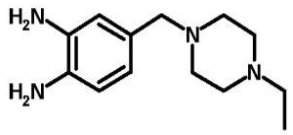
ＭＳ－ＥＳＩ：（ｍ／ｚ）$C_{13}H_{19}N_4O_4$についての計算値［Ｍ＋Ｈ］$^+$：２９５．１４、観測値２９５．１。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.20 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.10 (m, 1H), 7.88 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 3.66 (s, 2H), 2.42 (s, 8H), 2.33 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 0.98 (t, J = 7.2 Hz, 3H) ppm.

【００９９】

化合物Ｐ１８：４－［（４－エチルピペラジン－１－イル）メチル］ベンゼン－１，２－ジアミン

【化３８】

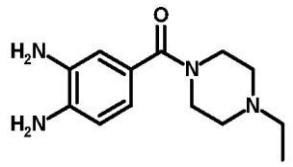


当該化合物を、化合物Ｐ１０について記載したものに類似する方法によって得た。１－（３，４－ジニトロベンジル）－４－エチルピペラジン（化合物Ｐ１７、０．１９７ｇ、０．６６９ｍｍｏｌ）から出発して、ならびに０．０５０ｇの活性炭上の１０％パラジウムを１２ｍｌのエタノールおよび３ｍｌの酢酸エチルに溶解した溶液において使用して、表題生成物を有する０．１９０ｇの固体が得られ、その後の反応のために精製せずに使用した。

【０１００】

化合物Ｐ１９：（３，４－ジアミノフェニル）（４－エチルピペラジン－１－イル）メタノン

【化３９】

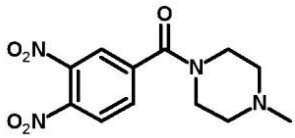


当該化合物を、化合物Ｐ１０について記載したものに類似する方法によって得た。（３，４－ジニトロフェニル）（４－エチルピペラジン－１－イル）メタノン（化合物Ｐ１６、０．３００ｇ、０．９９３ｍｍｏｌ）から出発して、ならびに０．０８０ｇの活性炭上の１０％パラジウムを４ｍｌのエタノールおよび１６ｍｌの酢酸エチルに溶解した溶液において使用して、表題生成物を含む０．１５４ｇの灰色固体が得られ、その後の反応のために精製せずに使用した。

【０１０１】

化合物Ｐ２０：（３，４－ジニトロフェニル）（４－メチルピペラジン－１－イル）メタノン

【化４０】



当該化合物を、化合物Ｐ８について記載したものに類似する方法によって得た。３，４－ジニトロ安息香酸（１．５０ｇ、６．９３ｍｍｏｌ）および１－メチルピペラジン（１．２２ｇ、１２．１ｍｍｏｌ）から出発して、黄色固体の形態にある０．７３４ｇの表題生成物が、得られた（収率３６．０％）。

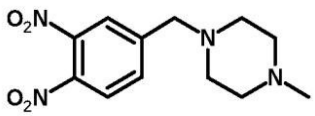
ＭＳ－ＥＳＩ：（ｍ／ｚ）$C_{12}H_{15}N_4O_5$についての計算値［Ｍ＋Ｈ］$^+$：２９５．１０、観測値２９５．１。

^{1}H NMR 500 MHz, DMSO-d6) δ 8.31 - 8.28 (d, J = 8.3 Hz 1H), 8.27 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.98 (dd, J = 8.2, 1.7 Hz, 1H), 3.64 (m, 1H), 3.29 (m, 1H), 2.39 (m, 1H), 2.27 (m, 2H), 2.20 (s, 2H) ppm.

【０１０２】

化合物Ｐ２１：１－（３，４－ジニトロベンジル）－４－メチルピペラジン

【化４１】



当該化合物を、化合物Ｐ９について記載したものに類似する方法によって得た。１０ｍｌの乾燥ＴＨＦ中の（３，４－ジニトロフェニル）（４－メチルピペラジン－１－イル）メタノン（化合物Ｐ２０、０．３１８ｇ、１．０８ｍｍｏｌ）、水素化ホウ素ナトリウム（０．０８８ｇ、２．２９ｍｍｏｌ）および三フッ化ホウ素エーテル（０．３２５ｇ、２．２９ｍｍｏｌ）から出発して、オレンジ色オイルの形態で０．１４０ｇの表題生成物が、得られた（収率４６．２％）。

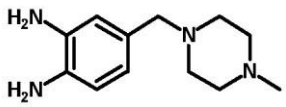
ＭＳ－ＥＳＩ：（ｍ／ｚ）$C_{12}H_{17}N_4O_4$についての計算値［Ｍ＋Ｈ］$^+$：２８１．１２、観測値２８１．１。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.20 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.11 (m, 1H), 7.87 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 3.66 (s, 2H), 2.48 - 2.26 (m, 8H), 2.19 (s, 3H) ppm.

【０１０３】

化合物Ｐ２２：４－［（４－メチルピペラジン－１－イル）メチル］ベンゼン－１，２－ジアミン

【化４２】

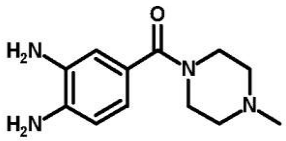


当該化合物を、化合物Ｐ１０について記載したものに類似する方法によって得た。１－（３，４－ジニトロベンジル）－４－メチルピペラジン（化合物Ｐ２１、０．１２７ｇ、０．４５３ｍｍｏｌ）から出発して、ならびに０．０４０ｇの活性炭上の１０％パラジウムを８ｍｌのエタノールおよび２ｍｌの酢酸エチルの溶液において使用して、表題生成物を有する０．１００ｇの固体が得られ、その後の反応のために精製せずに使用した。

【０１０４】

化合物Ｐ２３：（３，４－ジアミノフェニル）（４－メチルピペラジン－１－イル）メタノン

【化４３】

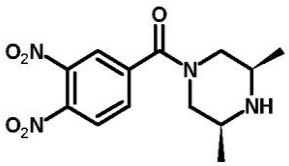


当該化合物を、化合物Ｐ１０について記載したものに類似する方法によって得た。（３，４－ジニトロフェニル）（４－メチルピペラジン－１－イル）メタノン（化合物Ｐ２０、０．２７５ｇ、０．９３５ｍｍｏｌ）から出発して、ならびに０．２００ｇの活性炭上の１０％パラジウムを５ｍｌのエタノールおよび７ｍｌの酢酸エチルの溶液において使用して、表題生成物を有する０．２４３ｇのスミレ色固体が得られ、その後の反応のために精製せずに使用した。

【０１０５】

化合物Ｐ２４：［（３Ｒ，５Ｓ）－３，５－ジメチルピペラジン－１－イル］（３，４－ジニトロフェニル）メタノン

【化４４】



当該化合物を、化合物Ｐ８について記載したものに類似する方法によって得た。３，４－ジニトロ安息香酸（０．２００ｇ、０．９４３ｍｍｏｌ）およびシス－２，６－ジメチルピペラジン（０．１９８ｇ、１．７０ｍｍｏｌ）から出発して、黄色固体の形態である０．２２２ｇの表題生成物が、得られた（収率７６．４％）。

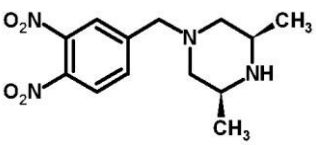
ＭＳ－ＥＳＩ：（ｍ／ｚ）$C_{13}H_{17}N_4O_5$についての計算値［Ｍ＋Ｈ］$^+$：３０９．１２、観測値３０９．１。

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.98 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 8.2, 1.7 Hz, 1H), 4.57 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.36 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 2.97-2.88 (m, 1H), 2.87-2.73 (m, 2H), 2.44 (t, J = 10.8 Hz, 1H), 1.87 (s, 1H), 1.16 (s, 3H), 1.02 (s, 3H) ppm.

【０１０６】

化合物Ｐ２５：（３Ｒ，５Ｓ）－１－（３，４－ジニトロベンジル）－３，５－ジメチルピペラジン

【化４５】



３，４－ジニトロベンジルメタンスルホネート（化合物Ｐ７、０．４９８ｇ、１．８０ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（５ｍｌ）に溶解した溶液に、０℃で、トリエチルアミン（０．５０３ｍｌ、３．６１ｍｍｏｌ）およびその後シス－２，６－ジメチルピペラジン（０．３１５ｇ、２．７０ｍｍｏｌ）を、加えた。反応混合物を、０℃で２時間撹拌した。反応の進行を、ＴＬＣ（系：クロロホルム／メタノール、９５／５）によって観察した。反応混合物をＤＣＭ（５０ｍｌ）で希釈し、水（２×５０ｍｌ）で洗浄し、水相を合わせ、ＤＣＭ（２×５０ｍｌ）で抽出した。有機相を合わせ、ブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥した。溶媒の蒸発の後、茶色オイルが得られ、それをシリカゲル上のクロマトグラフィー（系：クロロホルム／メタノール５％→１０％勾配）によって精製した。茶色オイルの形態にある０．２８３ｇの表題化合物が、得られた（収率５３．３％）。

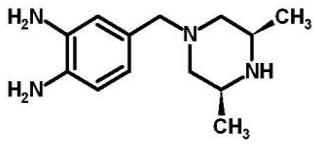
ＭＳ－ＥＳＩ：（ｍ／ｚ）$C_{13}H_{19}N_4O_4$についての計算値［Ｍ＋Ｈ］$^+$：２９５

．１４、観測値２９５．１、$C_{13}H_{17}N_4O_4$について［Ｍ－Ｈ］$^-$：２９３．１２、観測値２９３．１

【０１０７】

化合物Ｐ２６：４－｛［（３Ｒ，５Ｓ）－３，５－ジメチルピペラジン－１－イル］メチル｝ベンゼン－１，２－ジアミン

【化４６】

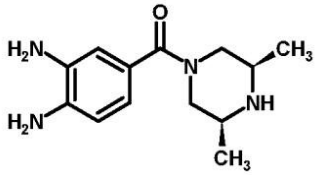


当該化合物を、化合物Ｐ１０について記載したものに類似する方法によって得た。（３Ｒ，５Ｓ）－１－（３，４－ジニトロベンジル）－３，５－ジメチルピペラジン（化合物Ｐ２５、０．２８０ｇ、０．９５１ｍｍｏｌ）から出発して、ならびに０．１９２ｇの活性炭上の１０％パラジウムを１５ｍｌのエタノールに溶解した溶液において使用して、０．１６０ｇの表題生成物の固体が得られ、精製せずにその後の反応のために使用した。

【０１０８】

化合物Ｐ２７：（３，４－ジアミノフェニル）［（３Ｒ，５Ｓ）－３，５－ジメチルピペラジン－１－イル］メタノン

【化４７】

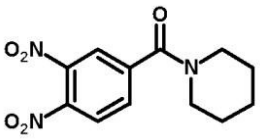


当該化合物を、化合物Ｐ１０について記載したものに類似する方法によって得た。［（３Ｒ，５Ｓ）－３，５－ジメチルピペラジン－１－イル］（３，４－ジニトロフェニル）メタノン（化合物Ｐ２４、０．３５０ｇ、１．１４ｍｍｏｌ）から出発して、ならびに０．１３０ｇの活性炭上の１０％パラジウムを４０ｍｌのエタノールおよび１０ｍｌの酢酸エチルに溶解した溶液において使用して、０．２３１ｇの表題生成物の固体が得られ、精製せずにその後の反応のために使用した。

【０１０９】

化合物Ｐ２８：（３，４－ジニトロフェニル）（ピペリジン－１－イル）メタノン

【化４８】



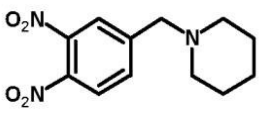
当該化合物を、化合物Ｐ８について記載したものに類似する方法によって得た。３，４－ジニトロ安息香酸（０．５００ｇ、２．３６ｍｍｏｌ）およびピペリジン（０．４４２ｇ、５．１９ｍｍｏｌ）から出発して、黄色固体の形態にある０．１３０ｇの表題生成物が、得られた（収率１９．７％）。

ＭＳ－ＥＳＩ：（ｍ／ｚ）$C_{12}H_{13}N_3O_5$についての計算値［Ｍ＋Ｈ］$^+$：２８０．０９、観測値２８０．１

【０１１０】

化合物Ｐ２９：１－（３，４－ジニトロベンジル）ピペリジン

【化４９】



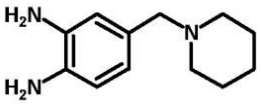
当該化合物を、化合物Ｐ２５について記載したものに類似する方法によって得た。５ｍ

ｌの乾燥ＤＣＭ中の３，４－ジニトロベンジルメタンスルホネート（化合物Ｐ７、０．６００ｇ、２．１７ｍｍｏｌ）、トリエチルアミン（０．６０５ｍｌ、４．３４ｍｍｏｌ）およびピペリジン（０．４６２ｇ、５．４３ｍｍｏｌ）から出発して、オレンジ色固体の形態にある０．２２０ｇの表題生成物が、得られた（収率３８．２％）。
ＭＳ－ＥＳＩ：（ｍ／ｚ）$C_{12}H_{16}N_3O_4$についての計算値［Ｍ＋Ｈ］$^+$：２６６．１１、観測値２６６．１。

【０１１１】

化合物Ｐ３０：４－（ピペリジン－１－イルメチル）ベンゼン－１，２－ジアミン

【化５０】

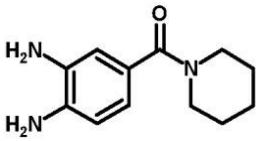


当該化合物を、化合物Ｐ１０について記載したものに類似する方法によって得た。１－（３，４－ジニトロベンジル）ピペリジン（化合物Ｐ２９、０．１７０ｇ、０．６４１ｍｍｏｌ）から出発して、ならびに０．１２０ｇの活性炭上の１０％パラジウムを１０ｍｌのエタノールに溶解した溶液において使用して、０．１９０ｇの固体の表題生成物が得られ、精製せずにその後の反応のために使用した。

【０１１２】

化合物Ｐ３１：（３，４－ジアミノフェニル）（ピペリジン－１－イル）メタノン

【化５１】

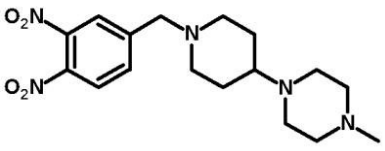


当該化合物を、化合物Ｐ１０について記載したものに類似する方法によって得た。（３，４－ジニトロフェニル）（ピペリジン－１－イル）メタノン（化合物Ｐ２８、０．１１０ｇ、０．３９４ｍｍｏｌ）から出発して、ならびに０．０４０ｇの活性炭上の１０％パラジウムを１６ｍｌのエタノールおよび４ｍｌの酢酸エチルに溶解した溶液において使用して、０．０８０ｇの固体の表題生成物が得られ、精製せずにその後の反応のために使用した。

【０１１３】

化合物Ｐ３２：１－（１－（３，４－ジニトロベンジル）ピペリジン－４－イル）－４－メチルピペラジン

【化５２】

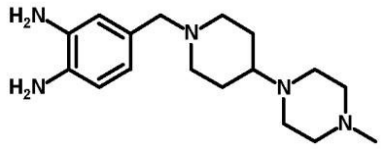


当該化合物を、化合物Ｐ２５について記載したものに類似する方法によって得た。５ｍｌの乾燥ＤＣＭ中の３，４－ジニトロベンジルメタンスルホネート（化合物Ｐ７、０．５３７ｇ、１．９４ｍｍｏｌ）、トリエチルアミン（０．５３５ｍｌ、３．８９ｍｍｏｌ）および１－メチル－４－（ピペリジン－４－イル）ピペラジン（０．５３５ｇ、２．９２ｍｍｏｌ）から出発して、黄色オイルの形態である０．５５０ｇの表題生成物が、得られた（収率７７．８％）。
ＭＳ－ＥＳＩ：（ｍ／ｚ）$C_{17}H_{26}N_5O_4$についての計算値［Ｍ＋Ｈ］$^+$：３６４．１９、観測値３６４．２。

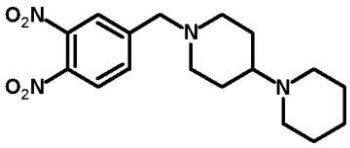
【０１１４】

化合物Ｐ３３：４－（（４－（４－メチルピペラジン－１－イル）ピペリジン－１－イル

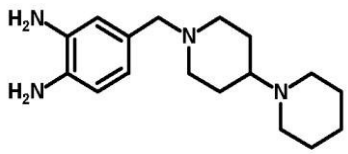
）メチル）ベンゼン－１，２－ジアミン
【化５３】



当該化合物を、化合物Ｐ１０について記載したものに類似する方法によって得た。１－（１－（３，４－ジニトロベンジル）ピペリジン－４－イル）－４－メチルピペラジン（化合物Ｐ３２、０．５５０ｇ、１．５１ｍｍｏｌ）から出発して、ならびに０．１２０ｇの活性炭上の１０％パラジウムを８ｍｌのエタノールおよび２ｍｌの酢酸エチルに溶解した溶液において使用して、０．４５０ｇの表題生成物を含む固体が得られ、精製せずにその後の反応のために使用した。
【０１１５】
化合物Ｐ３４：１’－（３，４－ジニトロベンジル）－１，４’－ビピペリジン
【化５４】



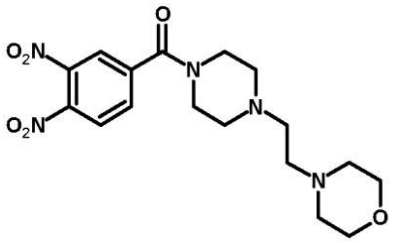
当該化合物を、化合物Ｐ２５について記載したものに類似する方法によって得た。５ｍｌの乾燥ＤＣＭ中の３，４－ジニトロベンジルメタンスルホネート（化合物Ｐ７、０．５０６ｇ、１．８３ｍｍｏｌ）、トリエチルアミン（０．５１１ｍｌ、３．６６ｍｍｏｌ）および１，４’－ビピペリジン（０．４７２ｇ、２．７５ｍｍｏｌ）から出発して、明るい茶色のオイルの形態である０．５５０ｇの表題生成物が、得られた（収率８６．２％）。
ＭＳ－ＥＳＩ：（ｍ／ｚ）$C_{17}H_{25}N_4O_4$についての計算値［Ｍ＋Ｈ］$^+$：３４９．１８、観測値３４９．２。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO d-6) δ 8.27 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.98 (dd, J = 8.9, 2.2 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.29 (dd, J = 6.0 Hz, 2H), 3.70 (dd, J = 6.2 Hz, 2H), 3.40 - 3.34 (m, 2H), 2.96 (dd, J = 11.6 Hz, 2H), 2.46 (s, 4H), 1.87 - 1.82 (m, 3H), 1.81 - 1.75 (m, J = 11.7 Hz, 2H), 1.54 (dt, J = 9.3, 7.5 Hz, 2H), 1.50 - 1.47 (m, 4H), 1.41 - 1.35 (m, J = 5.2 Hz, 2H) ppm.
【０１１６】
化合物Ｐ３５：４－（１，４’－ビピペリジン－１’－イルメチル）ベンゼン－１，２－ジアミン
【化５５】



当該化合物を、化合物Ｐ１０について記載したものに類似する方法によって得た。１’－（３，４－ジニトロベンジル）－１，４’－ビピペリジン（化合物Ｐ３４、０．１００ｇ、０．２８７ｍｍｏｌ）から出発して、ならびに０．１０５ｇの活性炭上の１０％パラジウムを８ｍｌのエタノールおよび２ｍｌの酢酸エチルに溶解した溶液において使用して、０．１３０ｇの表題生成物を含む固体が得られ、精製せずにその後の反応のために使用した。
【０１１７】

化合物Ｐ３６：（３，４－ジニトロフェニル）（４－（２－モルホリノエチル）ピペラジン－１－イル）メタノン

【化５６】



当該化合物を、化合物Ｐ８について記載したものに類似する方法によって得た。３，４－ジニトロ安息香酸（１．４８ｇ、６．８４ｍｍｏｌ）および１－［２－（モルホリン－４－イル）エチル］ピペラジン（２．４５ｇ、１１．９ｍｍｏｌ）から出発して、結晶化する黄色オイルの形態にある０．８９５ｇの表題生成物が、得られた（収率３３．３％）。

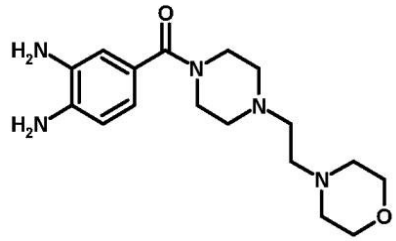
ＭＳ－ＥＳＩ：$C_{17}H_{24}N_5O_6$についての計算値［Ｍ＋Ｈ］$^+$：３９４．１７、観測値３９４．１。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.29 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.26 (m, 1H), 7.97 (d, J = 8.2, 1H), 3.62 (s, 2H), 3.58 - 3.52 (m, 4H), 3.28 (s, 2H), 2.50 - 2.48 (m, 2H), 2.47 - 2.45 (m, 2H), 2.43 - 2.41 (m, 2H), 2.39 - 2.38 (m, 6H) ppm.

【０１１８】

化合物Ｐ３７：（３，４－ジアミノフェニル）（４－（２－モルホリノエチル）ピペラジン－１－イル）メタノン

【化５７】

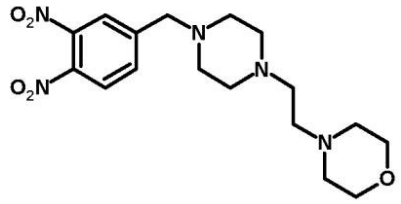


当該化合物を、化合物Ｐ１０について記載したものに類似する方法によって得た。（３，４－ジニトロフェニル）（４－（２－モルホリノエチル）ピペラジン－１－イル）メタノン（化合物Ｐ３６、０．３０２ｇ、０．７６８ｍｍｏｌ）から出発して、ならびに０．２００ｇの活性炭上の１０％パラジウムを５ｍｌのエタノールおよび５ｍｌの酢酸エチルに溶解した溶液において使用して、０．２９４ｇの固体の表題生成物が得られ、精製せずにその後の反応のために使用した。

【０１１９】

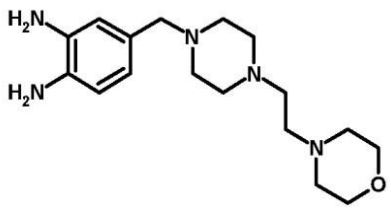
化合物Ｐ３８：４－（２－（４－（３，４－ジニトロベンジル）ピペラジン－１－イル）エチル）モルホリン

【化５８】

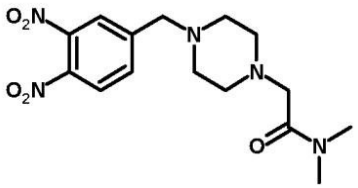


当該化合物を、化合物Ｐ９について記載したものに類似する方法によって得た。１０ｍｌの乾燥ＴＨＦ中の（３，４－ジニトロフェニル）（４－（２－モルホリノエチル）ピペラジン－１－イル）メタノン（化合物Ｐ３６、０．３１９ｇ、０．８１１ｍｍｏｌ）、水

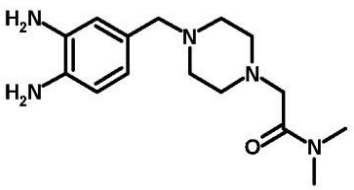
素化ホウ素ナトリウム（０．０６６ｇ、１．７２ｍｍｏｌ）および三フッ化ホウ素エーテル（０．２４４ｇ、１．７２ｍｍｏｌ）から出発して、オレンジ色オイルの形態である０．２８６ｇの表題生成物が、得られた（収率９３．０％）。
ＭＳ－ＥＳＩ：$C_{17}H_{26}N_5O_5$についての計算値［Ｍ＋Ｈ］$^+$：３８０．１９、観測値３８０．２。
【０１２０】
化合物Ｐ３９：４－（２－（４－（３，４－ジニトロベンジル）ピペラジン－１－イル）エチル）モルホリン
【化５９】



当該化合物を、化合物Ｐ１０について記載したものに類似する方法によって得た。４－（２－（４－（３，４－ジニトロベンジル）ピペラジン－１－イル）エチル）モルホリン（化合物Ｐ３８、０．３６０ｇ、１．０４ｍｍｏｌ）から出発して、ならびに０．０７０ｇの活性炭上の１０％パラジウムを５ｍｌのエタノールに溶解した溶液において使用して、０．３０３ｇの固体の表題生成物が得られ、精製せずにその後の反応のために使用した。
【０１２１】
化合物Ｐ４０：２－（４－（３，４－ジニトロベンジル）ピペラジン－１－イル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド
【化６０】



１０ｍｌの乾燥ＤＣＭ中の３，４－ジニトロベンジルメタンスルホネート（化合物Ｐ７、０．５００ｇ、１．８１ｍｍｏｌ）、トリエチルアミン（０．３７８ｍｌ、２．７２ｍｍｏｌ）およびＮ－Ｎ－ジメチル－２－ピペラジン－１－イルアセトアミド（０．４８９ｇ、２．７２ｍｍｏｌ）から出発して、茶色オイルの形態である０．５７０ｇの表題生成物が、得られた（収率８９．６％）。
ＭＳ－ＥＳＩ：（ｍ／ｚ）$C_{15}H_{22}N_5O_5$についての計算値［Ｍ＋Ｈ］$^+$：３５２．１６、観測値３５２．１。
【０１２２】
化合物Ｐ４１：２－（４－（３，４－ジアミノベンジル）ピペラジン－１－イル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド
【化６１】



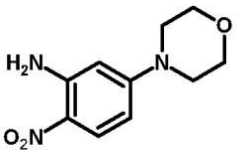
当該化合物を、化合物Ｐ１０について記載したものに類似する方法によって得た。２－（４－（３，４－ジニトロベンジル）ピペラジン－１－イル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルアセト

アミド（化合物Ｐ４０、０．５７０ｇ、１．６２ｍｍｏｌ）から出発して、ならびに０．１５０ｇの活性炭上の１０％パラジウムを５ｍｌのエタノールおよび１０ｍｌの酢酸エチルに溶解した溶液において使用して、０．４７０ｇの固体の表題生成物が得られ、精製せずにその後の反応のために使用した。

【０１２３】

化合物Ｐ４２：５－（モルホリン－４－イル）－２－ニトロアニリン

【化６２】



フラスコに、２－アミノ－３－ニトロ－６－クロロピリジン（１．５０ｇ、８．４７ｍｍｏｌ）、炭酸カリウム（１．３０ｇ、９．３２ｍｍｏｌ）およびモルホリン（１０．５ｍｌ、１１９ｍｍｏｌ）を加えた。反応を、アルゴン流れの下で１３０℃で一晩行った。反応の進行を、ＴＬＣ（系：ヘプタン／酢酸エチル、１／１）によって観察した。混合物を室温に冷却し、氷水中に注いだ。沈殿した黄色固体を濾過し、乾燥した。１．７８９ｇの表題生成物が、得られた（収率９４．２％）。

ＭＳ－ＥＳＩ：（ｍ／ｚ）$C_{10}H_{14}N_3O_3$についての計算値［Ｍ＋Ｈ］$^+$：２２４．１０、観測値２２４．１。

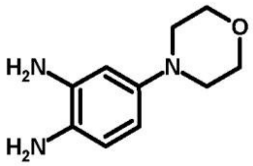
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 7.83 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 7.27 (s, 2H), 6.39 (dd, J = 9.8, 2.7 Hz, 1H), 6.23 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 3.79 - 3.64 (m, 4H), 3.28 (dd, J = 16.0, 11.0 Hz, 5H) ppm.

^{13}C NMR (125 MHz, DMSO-d6) δ 155.18, 148.17, 127.05, 123.21, 105.07, 97.56, 65.65, 46.37 ppm.

【０１２４】

化合物Ｐ４３：４－（モルホリン－４－イル）ベンゼン－１，２－ジアミン

【化６３】

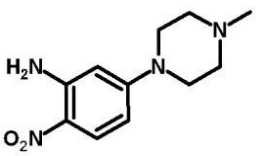


当該化合物を、化合物Ｐ１０について記載したものに類似する方法によって得た。５－（モルホリン－４－イル）－２－ニトロアニリン（化合物Ｐ４２、０．３００ｇ、１．３４０ｍｍｏｌ）から出発して、ならびに０．０６０ｇの活性炭上の１０％パラジウムを３０ｍｌのエタノールおよび３０ｍｌの酢酸エチルに溶解した溶液において使用して、表題生成物を有する０．１５０ｇの暗褐色固体が得られ、精製せずにその後の反応のために使用した。

【０１２５】

化合物Ｐ４４：５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－２－ニトロアニリン

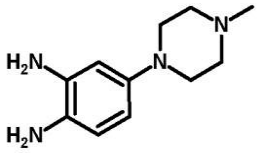
【化６４】



当該化合物を、化合物Ｐ４２について記載したものに類似する方法によって得た。２ｍｌのＤＭＦ中の５－クロロ－２－ニトロアニリン（１．５０ｇ、８．６９ｍｍｏｌ）、炭酸カリウム（１．３５ｇ、９．７４ｍｍｏｌ）および１－メチルピペラジン（２．６１ｇ

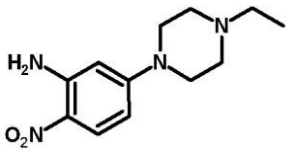
、２６．１ｍｍｏｌ）から出発して、黄色固体の形態にある２．０２１ｇの表題生成物が、得られた（収率９８．４％）。
ＭＳ－ＥＳＩ：$C_{11}H_{15}N_4O_2$についての計算値［Ｍ－Ｈ］$^-$：２３５．１２、観測値２３５．１
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 7.81 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 7.27 (s, 2H), 6.39 (dd, J = 9.8, 2.7 Hz, 1H), 6.23 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 3.37 (s, 7H), 3.33 - 3.28 (m, 4H), 2.52 (tt, J = 3.5, 1.8 Hz, 1H), 2.39 (dd, J = 12.3, 7.2 Hz, 4H), 2.20 (d, J = 11.9 Hz, 3H) ppm.
^{13}C NMR (125 MHz, DMSO-d6) δ 154.97, 148.30, 127.13, 122.90, 105.38, 97.50, 54.13, 46.13, 45.60 ppm.

【０１２６】
化合物Ｐ４５：４－（４－メチルピペラジン－１－イル）ベンゼン－１，２－ジアミン
【化６５】



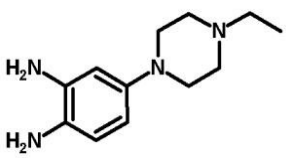
当該化合物を、化合物Ｐ１０について記載したものに類似する方法によって得た。５ｍｌのエタノールおよび７ｍｌの酢酸エチルに溶解した溶液中の５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－２－ニトロアニリン（化合物Ｐ４４、０．３８９ｇ、１．６８ｍｍｏｌ）および０．０９０ｇの活性炭上の１０％パラジウムから出発して、表題生成物を有する０．１２４ｇの暗褐色固体が得られ、精製せずにその後の反応のために使用した。

【０１２７】
化合物Ｐ４６：５－（４－エチルピペラジン－１－イル）－２－ニトロアニリン
【化６６】



当該化合物を、化合物Ｐ４２について記載したものに類似する方法によって得た。５－クロロ－２－ニトロアニリン（１．５０ｇ、８．６９ｍｍｏｌ）、炭酸カリウム（１．３２ｇ、９．５６ｍｍｏｌ）および１－エチルピペラジン（１．９８ｇ、１７．３ｍｍｏｌ）ｗ　２ｍｌのＤＭＦから出発して、黄色固体の形態にある２．０２１ｇの表題生成物が、得られた（収率９２．９％）。
ＭＳ－ＥＳＩ：（ｍ／ｚ）$C_{12}H_{19}N_4O_2$についての計算値［Ｍ＋Ｈ］$^+$：２５１．１５、観測値２５１．１。
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.81 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 6.39 (dd, J = 9,6 Hz;2,1Hz 1H), 6.22 (d, J = 2,1Hz, 1H), 3.31 (dd, J = 4,5Hz, 4,8Hz, 4H), 2,44 (dd, J = 4,5 Hz, 4,8Hz, 4H) 2,35 (q, J = 7.2 Hz, 2H),1.02 (t, J = 7.2 Hz, 3H) ppm.

【０１２８】
化合物Ｐ４７：４－（４－エチルピペラジン－１－イル）ベンゼン－１，２－ジアミン
【化６７】



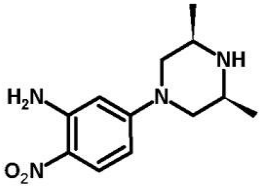
当該化合物を、化合物Ｐ１０について記載したものに類似する方法によって得た。１０

ｍｌのエタノールに溶解した溶液中の５－（４－エチルピペラジン－１－イル）－２－ニトロアニリン（化合物Ｐ４６、０．３９０ｇ、１．５６ｍｍｏｌ）および０．０８５ｇの活性炭上の１０％パラジウムから出発して、表題生成物を有する０．１００ｇの暗褐色固体が得られ、精製せずにその後の反応のために使用した。

【０１２９】

化合物Ｐ４８：５－［（３Ｒ，５Ｓ）－３，５－ジメチルピペラジン－１－イル］－２－ニトロアニリン

【化６８】



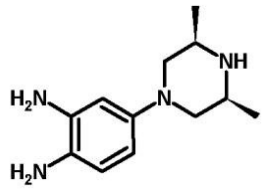
当該化合物を、化合物Ｐ４２について記載したものに類似する方法によって得た。５ｍｌのＤＭＦ中の５－クロロ－２－ニトロアニリン（０．８００ｇ、４．６４ｍｍｏｌ）、炭酸カリウム（０．７０５ｇ、５．１０ｍｍｏｌ）およびシス－２，６－ジメチルピペラジン（１．６２０ｇ、１３．９ｍｍｏｌ）から出発して、黄色固体の形態にある１．１４４ｇの表題生成物が、得られた（収率９８．６％）。

ＭＳ－ＥＳＩ：（ｍ／ｚ）$C_{12}H_{19}N_4O_2$についての計算値［Ｍ＋Ｈ］$^+$：２５１．１５、観測値２５１．１。

【０１３０】

化合物Ｐ４９：４－［（３Ｒ，５Ｓ）－３，５－ジメチルピペラジン－１－イル］ベンゼン－１，２－ジアミン

【化６９】

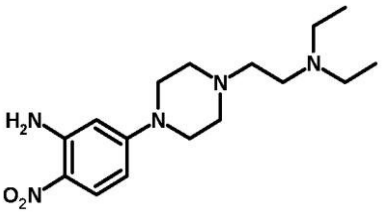


当該化合物を、化合物Ｐ１０について記載したものに類似する方法によって得た。１０ｍｌのエタノールおよび５ｍｌの酢酸エチルに溶解した溶液中の５－［（３Ｒ，５Ｓ）－３，５－ジメチルピペラジン－１－イル］－２－ニトロアニリン（化合物Ｐ４８、０．２００ｇ、０．７９９ｍｍｏｌ）および０．０４５ｇの活性炭上の１０％パラジウムから出発して、表題生成物を有する０．１９３ｇの暗褐色固体が得られ、精製せずにその後の反応のために使用した。

【０１３１】

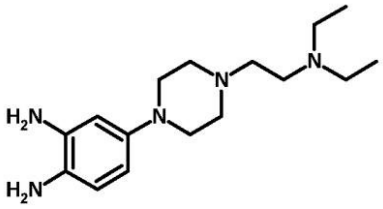
化合物Ｐ５０：５－｛４－［２－（ジエチルアミノ）エチル］ピペラジン－１－イル｝－２－ニトロアニリン

【化７０】

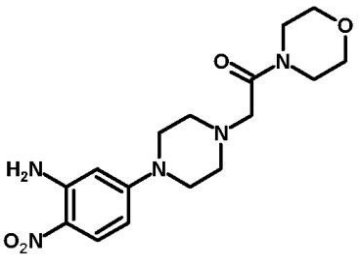


当該化合物を、化合物Ｐ４２について記載したものに類似する方法によって得た。２ｍｌのＤＭＦ中の５－クロロ－２－ニトロアニリン（０．３８７ｇ、２．２０ｍｍｏｌ）、炭酸カリウム（０．３０４ｇ、２．２０ｍｍｏｌ）および１－（２－ジエチルアミノエチ

ル）ピペラジン（０．５００ｇ、２．６４ｍｍｏｌ）から出発して、黄色固体の形態にある０．１９９ｇの表題生成物が、得られた（収率２８．１％）。
ＭＳ－ＥＳＩ：$C_{16}H_{28}N_5O_2$ についての計算値［Ｍ－Ｈ］$^-$：３２２．２２、観測値３２２．２
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 7.80 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 7.27 (s, 2H), 6.38 (dd, J = 9.8, 2.5 Hz, 1H), 6.21 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 3.33 - 3.24 (m, 4H), 2.58 - 2.52 (m, 6H), 2.50 - 2.47 (m, 4H), 2.43 - 2.37 (m, 2H), 0.96 (t, J = 7.1 Hz, 6H).ppm.
【０１３２】
化合物Ｐ５１：４－｛４－［２－（ジエチルアミノ）エチル］ピペラジン－１－イル｝ベンゼン－１，２－ジアミン
【化７１】

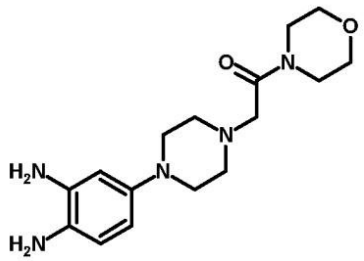


当該化合物を、化合物Ｐ１０について記載したものに類似する方法によって得た。１５ｍｌのエタノールに溶解した溶液中の５－｛４－［２－（ジエチルアミノ）エチル］ピペラジン－１－イル｝－２－ニトロアニリン（化合物Ｐ５０、０．１９９ｇ、６．１９ｍｍｏｌ）および０．０４０ｇの活性炭上の１０％パラジウムから出発して、表題生成物を有する０．１８０ｇの暗褐色固体が得られ、精製せずにその後の反応のために使用した。
【０１３３】
化合物Ｐ５２：２－［４－（３－アミノ－４－ニトロフェニル）ピペラジン－１－イル］－１－（モルホリン－４－イル）エタノン
【化７２】



当該化合物を、化合物Ｐ４２について記載したものに類似する方法によって得た。３－クロロ－２－ニトロアニリン（０．２８８ｇ、１．６４ｍｍｏｌ）、炭酸カリウム（０．２４９ｇ、１．８０ｍｍｏｌ）および１－（モルホリン－４－イル）－２－（ピペラジン－１－イル）エタノン（１．００８ｇ、４．９１ｍｍｏｌ）から出発して、黄色固体の形態にある０．３８６ｇの表題生成物が、得られた（収率７０．４％）。
ＭＳ－ＥＳＩ：（ｍ／ｚ）$C_{16}H_{26}N_5O_3$ についての計算値［Ｍ＋Ｈ］$^+$：３５０．１８、観測値３５０．２
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 7.81 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 7.24 (s, 2H), 6.38 (dd, J = 9.7, 2.3 Hz, 1H), 6.22 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 3.61 - 3.51 (m, 8H), 3.44 (s, 2H), 3.32 (s, 2H), 3.21 (s, 2H), 2.50 (s, 4H) ppm.
【０１３４】
化合物Ｐ５３：２－［４－（３，４－ジアミノフェニル）ピペラジン－１－イル］－１－（モルホリン－４－イル）エタノン

【化７３】

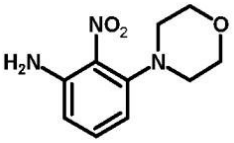


当該化合物を、化合物Ｐ１０について記載したものに類似する方法によって得た。１０ｍｌのエタノールに溶解した溶液中の２－［４－（３－アミノ－４－ニトロフェニル）ピペラジン－１－イル］－１－（モルホリン－４－イル）エタノン（化合物Ｐ５２、０．２５０ｇ、０．７４５ｍｍｏｌ）および０．０６２ｇの活性炭上の１０％パラジウムから出発して、暗褐色固体の形態にある０．１５０ｇの表題生成物が得られ、精製せずにその後の反応のために使用した。

【０１３５】

化合物Ｐ５４：３－（モルホリン－４－イル）－２－ニトロアニリン

【化７４】

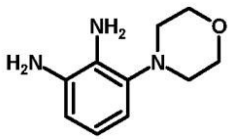


当該化合物を、化合物Ｐ４２について記載したものに類似する方法によって得た。３－クロロ－２－ニトロアニリン（１．５０ｇ、８．５２ｍｍｏｌ）、炭酸カリウム（１．３０ｇ、９．３７ｍｍｏｌ）およびモルホリン（１０．４ｇ、１１９ｍｍｏｌ）から出発して、赤色固体の形態にある１．７７８ｇの表題生成物が、得られた（収率９３．５％）。ＭＳ－ＥＳＩ：（ｍ／ｚ）$C_{10}H_{13}N_3O_3Na$についての計算値［Ｍ＋Ｎａ］$^+$：２４６．０８、観測値２４６．０

【０１３６】

化合物Ｐ５５：３－（モルホリン－４－イル）ベンゼン－１，２－ジアミン

【化７５】

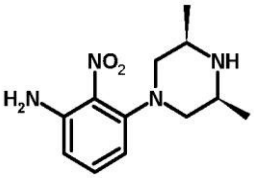


当該化合物を、化合物Ｐ１０について記載したものに類似する方法によって得た。５ｍｌのエタノールおよび５ｍｌの酢酸エチルに溶解した溶液中の３－（モルホリン－４－イル）－２－ニトロアニリン（化合物Ｐ５４、０．４２１ｇ、１．８９ｍｍｏｌ）および０．０９０ｇの活性炭上の１０％パラジウムから出発して、表題生成物を有する０．１００ｇの暗褐色固体が得られ、精製せずにその後の反応のために使用した。

【０１３７】

化合物Ｐ５６：３－［（３Ｒ，５Ｓ）－３，５－ジメチルピペラジン－１－イル］－２－ニトロアニリン

【化７６】



当該化合物を、化合物Ｐ４２について記載したものに類似する方法によって得た。３－

クロロ－２－ニトロアニリン（１．５０ｇ、８．５２ｍｍｏｌ）、炭酸カリウム（１．３０ｇ、９．３７ｍｍｏｌ）およびシス－２，６－ジメチルピペラジン（２．９８ｇ、２５．６ｍｍｏｌ）から出発して、暗褐色固体の形態にある１．００７ｇの表題生成物が、得られた（収率４７．２％）。

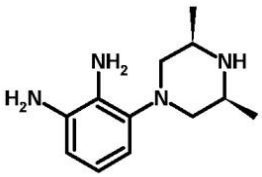
ＭＳ－ＥＳＩ：$C_{12}H_{19}N_4O_2$についての計算値［Ｍ＋Ｈ］$^+$：２５１．１５、観測値２５１．１

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 7.09 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 6.53 - 6.45 (m, 1H), 6.32 (dd, J = 8.0, 0.9 Hz, 1H), 5.84 (s, 1H), 2.91 - 2.84 (m, 1H), 2.82 - 2.71 (m, 1H), 2.50 (dt, J = 3.6, 1.8 Hz, 1H), 2.21 (t, J = 10.7 Hz, 1H), 0.92 (d, J = 6.3 Hz, 3H) ppm.

【０１３８】

化合物Ｐ５７：３－［（３Ｒ，５Ｓ）－３，５－ジメチルピペラジン－１－イル］ベンゼン－１，２－ジアミン

【化７７】

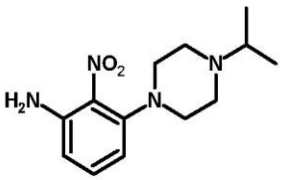


当該化合物を、化合物Ｐ１０について記載したものに類似する方法によって得た。１０ｍｌのエタノールに溶解した溶液中の３－［（３Ｒ，５Ｓ）－３，５－ジメチルピペラジン－１－イル］－２－ニトロアニリン（化合物Ｐ５６、０．２１２ｇ、０．８４２ｍｍｏｌ）、０．０４３ｇの活性炭上の１０％パラジウムから出発して、０．１９９ｇの固体の表題生成物が得られ、精製せずにその後の反応のために使用した。

【０１３９】

化合物Ｐ５８：２－ニトロ－３－［４－（プロパン－２－イル）ピペラジン－１－イル］アニリン

【化７８】



当該化合物を、化合物Ｐ４２について記載したものに類似する方法によって得た。３－クロロ－２－ニトロアニリン（０．４５９ｇ、２．６１ｍｍｏｌ）、炭酸カリウム（０．３６８ｇ、２．６６ｍｍｏｌ）および１－イソプロピルピペラジン（１．００ｇ、０．７４１ｍｍｏｌ）から出発して、赤色固体の形態にある０．６０２ｇの表題生成物が、得られた（収率９１．９％）。

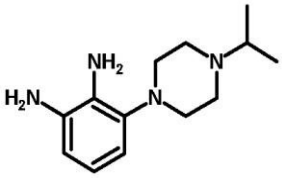
ＭＳ－ＥＳＩ：（ｍ／ｚ）$C_{13}H_{21}N_4O_2$についての計算値［Ｍ＋Ｈ］$^+$：２６５．１６、観測値２６５．１

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 7.10 (dd, J = 8.1 Hz, 1H), 6.52 (dd, J = 8.3, 1.0 Hz, 1H), 6.35 (dd, J = 8.0, 1.0 Hz, 1H), 5.83 (s, 2H), 2.85 (dd, J = 17.4, 12.8 Hz, 4H), 2.68 - 2.60 (m, 1H), 2.47 (dd, 4H), 0.97 (d, J = 6.5 Hz, 6H).

【０１４０】

化合物Ｐ５９：３－［４－（プロパン－２－イル）ピペラジン－１－イル］ベンゼン－１，２－ジアミン

【化７９】

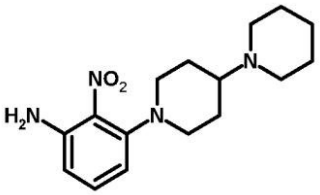


当該化合物を、化合物Ｐ１０について記載したものに類似する方法によって得た。５ｍｌのエタノールおよび５ｍｌの酢酸エチルに溶解した溶液中の２－ニトロ－３－［４－（プロパン－２－イル）ピペラジン－１－イル］アニリン（化合物Ｐ５８、０．６０２ｇ、２．５７ｍｍｏｌ）および０．０９０ｇの活性炭上の１０％パラジウムから出発して、表題生成物を有する０．１６６ｇの暗褐色固体が得られ、精製せずにその後の反応のために使用した。

【０１４１】

化合物Ｐ６０：３－（１，４’－ビピペリジン－１’－イル）－２－ニトロアニリン

【化８０】



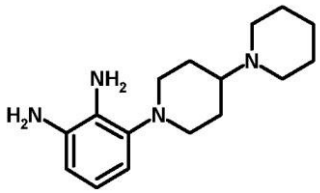
当該化合物を、化合物Ｐ４２について記載したものに類似する方法によって得た。３－クロロ－２－ニトロアニリン（１．５０ｇ、８．５２ｍｍｏｌ）、炭酸カリウム（４．４１ｇ、３１．９ｍｍｏｌ）および１，４’－ビピペリジン（４．５０ｇ、２６．２ｍｍｏｌ）から出発して、暗褐色固体の形態にある１．００７ｇの表題生成物が、得られた（収率４７．２％）。

ＭＳ－ＥＳＩ：$C_{12}H_{25}N_4O_2$についての計算値［Ｍ＋Ｈ］$^+$：３０５．２０、観測値３０５．２

【０１４２】

化合物Ｐ６１：３－（１，４’－ビピペリジン－１’－イル）ベンゼン－１，２－ジアミン

【化８１】

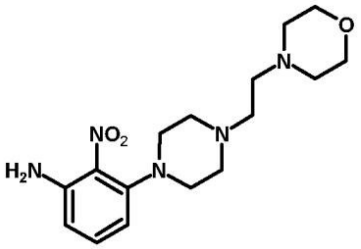


当該化合物を、化合物Ｐ１０について記載したものに類似する方法によって得た。３－（１，４’－ビピペリジン－１’－イル）－２－ニトロアニリン（化合物Ｐ６０、０．２２０ｇ、０．７２３ｍｍｏｌ）から出発して、ならびに０．０４４ｇの活性炭上の１０％パラジウムを１０ｍｌのエタノールに溶解した溶液において使用して、０．１１７ｇの固体の表題生成物が得られ、精製せずにその後の反応のために使用した。

【０１４３】

化合物Ｐ６２：３－｛４－［２－（モルホリン－４－イル）エチル］ピペラジン－１－イル｝－２－ニトロアニリン

【化８２】



当該化合物を、化合物Ｐ４２について記載したものに類似する方法によって得た。３－クロロ－２－ニトロアニリン（０．３４２ｇ、１．９８ｍｍｏｌ）、炭酸カリウム（０．３１２ｇ、２．２６ｍｍｏｌ）および４－［２－（ピペラジン－１－イル）エチル］モルホリン（０．５０２ｇ、２．２６ｍｍｏｌ）から出発して、オレンジ色固体の形態にある０．３５０ｇの表題生成物が、得られた（収率５０．５％）。

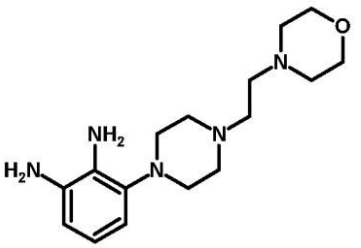
ＭＳ－ＥＳＩ：（ｍ／ｚ）$C_{16}H_{24}N_5O_4$についての計算値［Ｍ＋Ｈ］$^+$：３５０．１８、観測値３５０．２。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 7.10 (dd, 12H), 6.52 (d, 1H), 6.35 (d, 1H), 5.84 (s, 2H), 3.55 (dd, 4H), 2.85 (dd, 4H), 2.46 - 2.33 (m, 12H) ppm.

【０１４４】

化合物Ｐ６３：３－｛４－［２－（モルホリン－４－イル）エチル］ピペラジン－１－イル｝ベンゼン－１，２－ジアミン

【化８３】



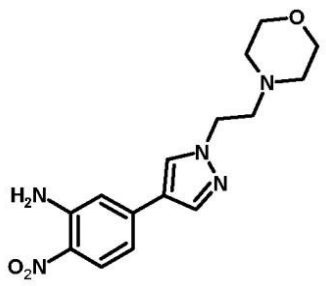
当該化合物を、化合物Ｐ１０について記載したものに類似する方法によって得た。１０ｍｌのエタノールに溶解した溶液中の３－｛４－［２－（モルホリン－４－イル）エチル］ピペラジン－１－イル｝－２－ニトロアニリン（化合物Ｐ６２、０．２００ｇ、０．７４５ｍｍｏｌ）および０．０６２ｇの活性炭上の１０％パラジウムから出発して、０．１５０ｇの表題生成物が暗褐色固体の形態において得られ、それを精製せずにその後の反応のために使用した。

ＭＳ－ＥＳＩ：（ｍ／ｚ）$C_{16}H_{26}N_5O_2$についての計算値［Ｍ＋Ｈ］$^+$：３２０．２０、観測値３２０．２。

【０１４５】

化合物Ｐ６４：５－｛１－［２－（モルホリン－４－イル）エチル］－１Ｈ－ピラゾール－４－イル｝－２－ニトロアニリン

【化８４】



５－クロロ－２－ニトロアニリン（０．１２８ｇ、０．７４４ｍｍｏｌ）、１－（２－モルホリノエチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－ボロン酸（０．３４３ｇ、１．１２ｍｍｏ

ｌ）のピナコールエステルおよびテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）（０．０８６ｇ、０．０７４ｍｍｏｌ）を、アルゴン流れの下でシュレンクタイプのフラスコ中に配置し、次に系を脱気した。２０分後、アルゴン流れの下で、フラスコに、１０．５ｍｌの脱気した２－メトキシエチルメチルエーテルおよび０．７４４ｍｌの脱気した２Ｍ　Na_2CO_3溶液を、滴加した。反応を、還流の下で行った。反応の進行を、ＴＬＣ分析（系：ヘプタン／酢酸エチル、５／４）によって観察した。エーテルを蒸発させ、酢酸エチルを加えた。混合物を、セライト層を通して濾過した。濾液に水を加え、酢酸エチル（３×５０ｍｌ）で抽出した。合わせた有機相を、ブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥した。茶色オイルが、濾過および濃縮の後に得られ、シリカゲル上のクロマトグラフィー（系：ジクロロメタン／メタノール、９／１）によって精製した。０．１５２ｇの結晶化するオイルが、得られた（収率６４．３％）。

【０１４６】

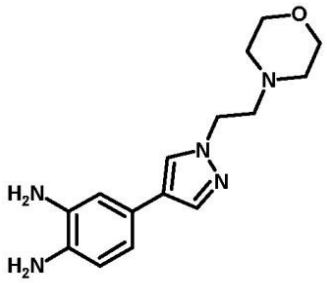
ＭＳ－ＥＳＩ：（ｍ／ｚ）$C_{15}H_{20}N_5O_3$についての計算値［Ｍ＋Ｈ］$^+$：３１８．１６、観測値３１８．２

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 8.26 (s, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.44 (bs, 2H), 7.14 (d, 1H), 6.86 (dd, J = 9.0, 0.9 Hz, 1H), 4.27 (t, 2H), 3.56 - 3.53 (m, 4H), 2.73 (t, 2H), 2.43 - 2.40 (m, 4H).

【０１４７】

化合物Ｐ６５：４－｛１－［２－（モルホリン－４－イル）エチル］－１Ｈ－ピラゾール－４－イル｝ベンゼン－１，２－ジアミン

【化８５】

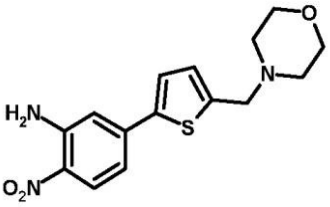


当該化合物を、化合物Ｐ１０について記載したものに類似する方法によって得た。１０ｍｌのエタノールおよび２ｍｌの酢酸エチルに溶解した溶液中の５－｛１－［２－（モルホリン－４－イル）エチル］－１Ｈ－ピラゾール－４－イル｝－２－ニトロアニリン（化合物Ｐ６６、０．１３６ｇ、０．４２９ｍｍｏｌ）および０．０３２ｇの活性炭上の１０％パラジウムから出発して、０．１６８ｇの表題生成物が得られ、精製せずにその後の反応のために使用した。

【０１４８】

化合物Ｐ６６：５－［５－（モルホリン－４－イルメチル）チオフェン－２－イル］－２－ニトロアニリン

【化８６】



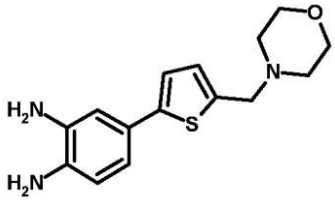
当該化合物を、化合物Ｐ６４について記載したものに類似する方法によって得た。１ｍｌの２Ｍ　Na_2CO_3溶液を加えた１５ｍｌの（２－メトキシ）エチルメチルエーテルに溶解した溶液中の５－クロロ－２－ニトロアニリン（０．１８６ｇ、１．０８ｍｍｏｌ）、５－（４－モルホリニルメチル）チオフェン－２－ボロン酸のピナコールエステル（０．５１０ｇ、１．６２ｍｍｏｌ）およびテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジ

ウム（０）（０．１２５ｇ、０．０７４ｍｍｏｌ）から出発して、暗いオレンジ色の固体の形態にある０．２１０ｇの表題生成物が、得られた（収率６１．０％）。
ＭＳ－ＥＳＩ：（ｍ／ｚ）$C_{15}H_{16}N_3O_3S$についての計算値［Ｍ－Ｈ］$^-$：３１８．０９、観測値３１８．１
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 7.98 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.47 (bs, 2H), 7.46 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 6.95 (dd, J = 9.0, 2.0 Hz, 1H), 3.70 (s, 1H), 3.61 - 3.57 (m, 4H), 2.46 - 2.41 (m, 4H).

【０１４９】

化合物Ｐ６７：４－［５－（モルホリン－４－イルメチル）チオフェン－２－イル］ベンゼン－１，２－ジアミン

【化８７】

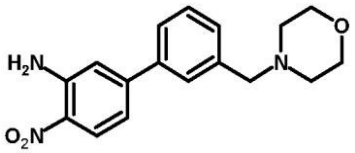


当該化合物を、化合物Ｐ１０について記載したものに類似する方法によって得た。１０ｍｌのエタノールおよび４ｍｌの酢酸エチルに溶解した溶液中の５－［５－（モルホリン－４－イルメチル）チオフェン－２－イル］－２－ニトロアニリン（化合物Ｐ６６、０．２１０ｇ、０．６５８ｍｍｏｌ）および０．０５０ｇの活性炭上の１０％パラジウムから出発して、０．１９０ｇの表題生成物が、茶色固体の形態において得られ、それを精製せずにその後の反応のために使用した。

【０１５０】

化合物Ｐ６８：３’－（モルホリン－４－イルメチル）－４－ニトロビフェニル－３－アミン

【化８８】

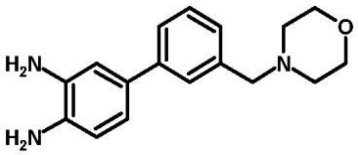


当該化合物を、化合物Ｐ６４について記載したものに類似する方法によって得た。１．１ｍｌの２Ｍ Na_2CO_3溶液を加えた１５ｍｌの（２－メトキシ）エチルメチルエーテルに溶解した溶液中の５－クロロ－２－ニトロアニリン（０．１９０ｇ、１．１０ｍｍｏｌ）、３－（４－メチルモルホリノ）ベンゼノボロン酸のピナコールエステル（０．５１１ｇ、１．６５ｍｍｏｌ）およびテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）（０．１２７ｇ、０．１１０ｍｍｏｌ）から出発して、黄色オイルの形態にある０．２７７ｇの表題生成物が、得られた（収率８０．３％）。
ＭＳ－ＥＳＩ：（ｍ／ｚ）$C_{17}H_{18}N_3O_3$についての計算値［Ｍ－Ｈ］$^-$：３１２．１３、観測値３１２．１。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.05 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.65 - 7.52 (m, 3H), 7.48 - 7.45 (m, 3H), 7.39 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.93 (dd, J = 9.0, 1.9 Hz, 1H), 3.59 (s, 4H), 3.54 (s, 2H), 2.45 - 2.29 (m, 4H).

【０１５１】

化合物Ｐ６９：３’－（モルホリン－４－イルメチル）ビフェニル－３，４－ジアミン

【化８９】

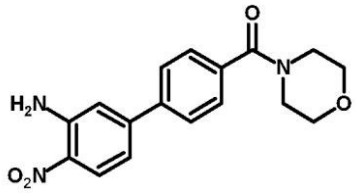


当該化合物を、化合物Ｐ１０について記載したものに類似する方法によって得た。７．５ｍｌのエタノールに溶解した溶液中の３’－（モルホリン－４－イルメチル）－４－ニトロビフェニル－３－アミン（化合物Ｐ６８、０．１８５ｇ、０．５９０ｍｍｏｌ）および０．０４４ｇの活性炭上の１０％パラジウムから出発して、０．１６７ｇの表題生成物が、茶色固体の形態において得られ、それを精製せずにその後の反応のために使用した。

【０１５２】

化合物Ｐ７０：（３’－アミノ－４’－ニトロビフェニル－４－イル）（モルホリン－４－イル）メタノン

【化９０】



当該化合物を、化合物Ｐ６４について記載したものに類似する方法によって得た。２．８ｍｌの２Ｍ　Na_2CO_3溶液を加えた４０ｍｌの（２－メトキシ）エチルメチルエーテルに溶解した溶液中の５－クロロ－２－ニトロアニリン（０．４９０ｇ、２．８４ｍｍｏｌ）、４－（モルホリノカルボニル）フェニルボロン酸（１．０２０ｇ、４．２６ｍｍｏｌ）およびテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）（０．３２８ｇ、０．２８４ｍｍｏｌ）から出発して、黄色オイルの形態にある０．８１２ｇの表題生成物が、得られた（収率８７．４％）。

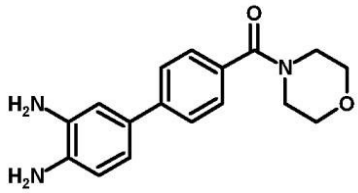
ＭＳ－ＥＳＩ：（ｍ／ｚ）$C_{17}H_{16}N_3O_4$についての計算値［Ｍ－Ｈ］$^-$：３２６．１１、観測値３２６．１。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.06 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.50 (bs, 2H), 7.33 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.96 (dd, J = 9.0, 2.0 Hz, 1H), 3.77 - 3.34 (m, J = 115.9 Hz, 8H).

【０１５３】

化合物Ｐ７１：（３’，４’－ジアミノビフェニル－４－イル）（モルホリン－４－イル）メタノン

【化９１】

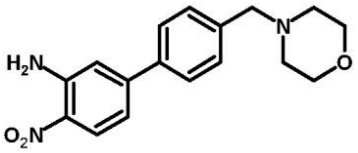


当該化合物を、化合物Ｐ１０について記載したものに類似する方法によって得た。１０ｍｌのエタノールおよび４ｍｌの酢酸エチルに溶解した溶液中の（３’－アミノ－４’－ニトロビフェニル－４－イル）（モルホリン－４－イル）メタノン（化合物Ｐ７０）、０．２００ｇ、０．６１１ｍｍｏｌ）および０．０９１ｇの活性炭上の１０％パラジウムから出発して、０．１８２ｇの表題生成物が、茶色固体の形態において得られ、それを精製せずにその後の反応のために使用した。

【０１５４】

化合物Ｐ７２：４’－（モルホリン－４－イルメチル）－４－ニトロビフェニル－３－アミン

【化９２】



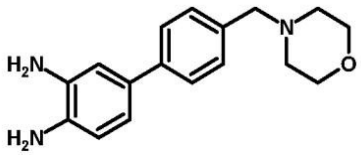
当該化合物を、化合物Ｐ６４について記載したものに類似する方法によって得た。２．３７ｍｌの２Ｍ　Na_2CO_3溶液を加えた１５ｍｌの（２－メトキシ）エチルメチルエーテルに溶解した溶液中の５－クロロ－２－ニトロアニリン（０．１６４ｇ、０．９５２ｍｍｏｌ）、４－（４－モルホリノメチル）フェニルボロン酸クロロハイドレードのピナコールエステル（０．５００ｇ、１．４３ｍｍｏｌ）およびテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）（０．１１０ｇ、０．０９５ｍｍｏｌ）から出発して、オレンジ色固体の形態にある０．２３３ｇの表題生成物が、得られた（収率７８．１％）。ＭＳ－ＥＳＩ：（ｍ／ｚ）$C_{17}H_{18}N_3O_3$についての計算値［Ｍ－Ｈ］$^-$：３１２．１３、観測値３１２．１。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.04 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.64 - 7.59 (m, 2H), 7.47 (bs, 2H), 7.44 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.93 (dd, J = 9.0, 2.0 Hz, 1H), 3.64 - 3.56 (m, 4H), 3.51 (s, 2H), 2.41 - 2.35 (m, 4H).

【０１５５】

化合物Ｐ７３：４’－（モルホリン－４－イルメチル）ビフェニル－３，４－ジアミン

【化９３】

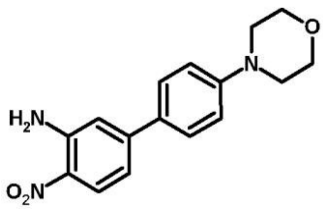


当該化合物を、化合物Ｐ１０について記載したものに類似する方法によって得た。１０ｍｌのエタノールおよび４ｍｌの酢酸エチルに溶解した溶液中の４’－（モルホリン－４－イルメチル）－４－ニトロビフェニル－３－アミン（化合物Ｐ７２）、０．２３３ｇ、０．７４４ｍｍｏｌ）および０．０５６ｇの活性炭上の１０％パラジウムから出発して、０．２１０ｇの固体の表題生成物が得られ、精製せずにその後の反応のために使用した。

【０１５６】

化合物Ｐ７４：４’－（モルホリン－４－イル）－４－ニトロビフェニル－３－アミン

【化９４】



当該化合物を、化合物Ｐ６４について記載したものに類似する方法によって得た。１．６ｍｌの２Ｍ　Na_2CO_3溶液を加えた１６ｍｌの（２－メトキシ）エチルメチルエーテルに溶解した溶液中の５－クロロ－２－ニトロアニリン（０．２００ｇ、１．１６ｍｍｏｌ）、４－モルホリノフェニルボロン酸のピナコールエステル（０．５１３ｇ、１．７４ｍｍｏｌ）ｏｒａｚテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）（０．３２８ｇ、０．２８４ｍｍｏｌ）から出発して、茶色固体の形態にある０．２３２ｇの表題生成物が、得られた（収率６６．９％）。

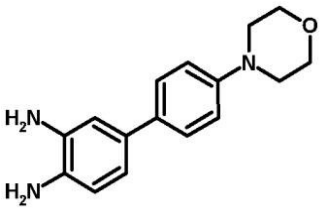
ＭＳ－ＥＳＩ：（ｍ／ｚ）$C_{16}H_{16}N_3O_3$についての計算値［Ｍ－Ｈ］$^-$：２９８

．１２、観測値２９８．１。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 7.99 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.42 (bs, 2H), 7.25 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 6.92 (dd, J = 9.1, 2.0 Hz, 1H), 3.79 - 3.72 (m, 4H), 3.23 - 3.17 (m, 4H).

【０１５７】

化合物Ｐ７５：４’－（モルホリン－４－イル）ビフェニル－３，４－ジアミン

【化９５】

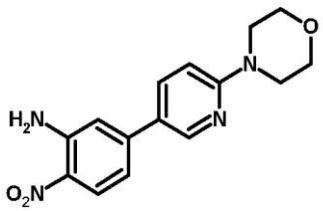


当該化合物を、化合物Ｐ１０について記載したものに類似する方法によって得た。１０ｍｌのエタノールおよび２ｍｌの酢酸エチルに溶解した溶液中の４’－（モルホリン－４－イル）－４－ニトロビフェニル－３－アミン（化合物Ｐ７４、０．２３２ｇ、０．７７５ｍｍｏｌ）および０．０５８ｇの活性炭上の１０％パラジウムから出発して、０．２１０ｇの表題生成物が、茶色固体の形態において得られ、それを精製せずにその後の反応のために使用した。

【０１５８】

化合物Ｐ７６：５－［６－（モルホリン－４－イル）ピリジン－３－イル］－２－ニトロアニリン

【化９６】

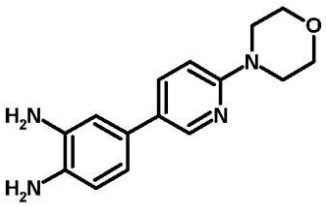


当該化合物を、化合物Ｐ６４について記載したものに類似する方法によって得た。１．２ｍｌの２Ｍ　Na_2CO_3溶液を加えた１６ｍｌの（２－メトキシ）エチルメチルエーテルに溶解した溶液中の５－クロロ－２－ニトロアニリン（０．２００ｇ、１．１６ｍｍｏｌ）、２－（モルホリノ）ピリジン－５－イルボロン酸のピナコールエステル（０．５２５ｇ、１．７４ｍｍｏｌ）およびテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）（０．１３４ｇ、０．１１６ｍｍｏｌ）から出発して、オレンジ色固体の形態にある０．１１８ｇの表題生成物が、得られた（収率３３．９％）。
ＭＳ－ＥＳＩ：$C_{15}H_{15}N_4O_3$についての計算値［Ｍ－Ｈ］$^-$：２９９．１１、観測値２９９．１。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.48 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.86 (dd, J = 9.0, 2.6 Hz, 1H), 7.43 (bs, 2H), 7.24 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.98 - 6.92 (m, J = 9.2 Hz, 2H), 3.75 - 3.68 (m, 4H), 3.57 - 3.51 (m, 4H).

【０１５９】

化合物Ｐ７７：４－［６－（モルホリン－４－イル）ピリジン－３－イル］ベンゼン－１，２－ジアミン

【化９７】



当該化合物を、化合物Ｐ１０について記載したものに類似する方法によって得た。１３ｍｌのエタノールおよび８ｍｌの酢酸エチルに溶解した溶液中の５－［６－（モルホリン－４－イル）ピリジン－３－イル］－２－ニトロアニリン（化合物Ｐ７６、０．１１５ｇ、０．３８３ｍｍｏｌ）および０．０２９ｇの活性炭上の１０％パラジウムから出発して、０．１０４ｇの表題生成物を含む混合物が黄色固体の形態において得られ、それを精製せずにその後の反応のために使用した。

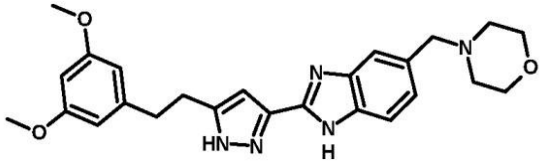
【０１６０】

例

本発明の化合物

例１：４－（（２－（５（３）－（３，５－ジメトキシフェネチル）－１Ｈ－ピラゾール－３（５）－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５（６）－イル）メチル）モルホリン

【化９８】



５（３）－［２－（３，５－ジメトキシフェニル）エチル］－１Ｈ－ピラゾール－３（５）－カルボン酸（化合物Ｐ５、０．１５９ｇ、０．５８ｍｍｏｌ）を２ｍｌのＤＭＦに溶解した溶液を含むフラスコに、アルゴン雰囲気下で、ＥＤＣＩ（０．１２１ｇ、０．６３ｍｍｏｌ）、ヒドロキシベンゾトリアゾール（０．０８６ｇ、０．６３ｍｍｏｌ）およびトリエチルアミン（１００μｌ、０．６９ｍｍｏｌ）を、加えた。３０分後、４－（３，４－ジアミノベンジル）モルホリン（化合物Ｐ１０、０．１３１ｇ、０．６３ｍｍｏｌ）を加えた。反応を、周囲温度で２０時間行った。溶媒を減圧下で蒸発させ、残留する茶色のオイルに、７．１ｍｌの酢酸を加えた。環化反応を、沸点で２時間行った。反応の進行を、ＴＬＣ（系：アセトン／トルエン、４／１）によって観察した。反応の完了後、酢酸を蒸発させた。残留物をクロロホルムに溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム溶液で洗浄した。水相を、クロロホルムで２回抽出した。合わせた有機層を、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。生成物を、シリカゲルカラム（系：クロロホルム／メタノール。９９／１）上のクロマトグラフィーによって精製した。カラムクロマトグラフィーの後、化合物を、トルエンから結晶させた。クリーム状結晶の形態にある０．１４５ｇの表題化合物が、得られた（収率５６．３％）。

【０１６１】

ＭＳ－ＥＳＩ：（ｍ／ｚ）$C_{25}H_{30}N_5O_3$についての計算値［Ｍ＋Ｈ］$^+$：４４８．２３、観測値４４８．２、$C_{25}H_{29}N_5O_3Na$について［Ｍ＋Ｎａ］$^+$：４７０．２３、観測値４７０．２、ｄｌａ $C_{25}H_{28}N_5O_3$[M-H]‑：４４６．２２、観測値４４６．２。

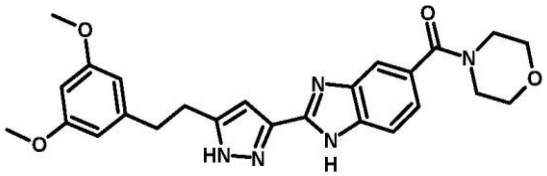
^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 7.40 (bs, 2H), 7.15 (m, 1H), 6.70 (bs, 1H), 6.22 (m, 3H), 3.64 (m, 10H), 3.50 (s, 2H), 2.77 (m, 4H), 2.39 (m, 4H) ppm.

^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ 160.7, 142.9, 132.5, 124.0, 106.2, 103.3, 97.9, 66.9, 63.6, 55.1, 53.6, 35.2 ppm.

【０１６２】

例２：（２－（５（３）－（３，５－ジメトキシフェネチル）－１Ｈ－ピラゾール－３（５）－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５（６）－イル）（モルホリノ）メタノン

【化９９】



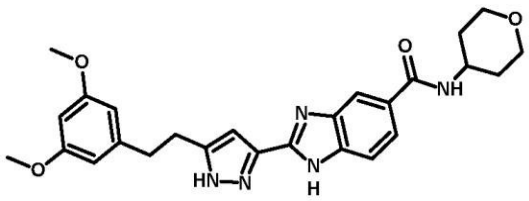
化合物を、例１に記載したものに類似する方法によって得た。５（３）－［２－（３，５－ジメトキシフェニル）エチル］－１Ｈ－ピラゾール－３（５）－カルボン酸（化合物Ｐ５、０．１００ｇ、０．３６２ｍｍｏｌ）、ＥＤＣＩ（０．０７７ｇ、０．４０２ｍｍｏｌ）、ヒドロキシベンゾトリアゾール（０．０５４ｇ、０．４０２ｍｍｏｌ）、（３，４－ジアミノフェニル）（モルホリン－４－イル）メタノン（化合物Ｐ１１、０．０８９ｇ、０．４０２ｍｍｏｌ）、５ｍｌのＤＭＦから出発して、および８ｍｌの酢酸を使用して、クリーム状固体の形態にある０．０７１ｇの表題生成物が、得られた（収率４２．５％）。

ＭＳ－ＥＳＩ：（ｍ／ｚ）$C_{25}H_{26}N_5O_4$についての計算値［Ｍ－Ｈ］$^-$：４６０．２０、観測値４６０．２。

【０１６３】

例３：２－（５（３）－（３，５－ジメトキシフェネチル）－１Ｈ－ピラゾール－３（５）－イル）－Ｎ－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５（６）－カルボキシアミド

【化１００】



当該化合物を、例１に記載したものに類似する方法によって得た。２ｍｌのＤＭＦ中の５（３）－［２－（３，５－ジメトキシフェニル）エチル］－１Ｈ－ピラゾール－３（５）－カルボン酸（化合物Ｐ５、０．１００ｇ、０．３６２ｍｍｏｌ）、ＥＤＣＩ（０．０７７ｇ、０．４０２ｍｍｏｌ）、ヒドロキシベンゾトリアゾール（０．０５４ｇ、０．４０２ｍｍｏｌ）、３，４－ジアミノ－Ｎ－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）ベンズアミド（化合物Ｐ１３、０．０９４ｇ、０．４０２ｍｍｏｌ）から出発して、および５ｍｌの酢酸を使用して、黄色固体の形態にある０．０８５ｇの表題生成物が、得られた（収率４９．４％）。

ＭＳ－ＥＳＩ：（ｍ／ｚ）$C_{26}H_{28}N_5O_4$についての計算値［Ｍ－Ｈ］$^-$：４７４．２１、観測値４７４．２

【０１６４】

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 13.07 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 12.87 (d, J = 27.1 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 7.7 Hz, 0,5H), 8.21 (d, J = 7.7 Hz, 0,5H), 8.15 (s, 0,5H), 7.94 (s, 0,5H), 7.69 (dd, J = 24.0, 8.4 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.4 Hz, 0,5H), 7.43 (d, J = 8.4 Hz, 0,5H), 6.65 (s, 1H), 6.40 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 6.31 (s, 1H), 4.07 - 3.97 (m, 1H), 3.87 (d, J = 9.6 Hz, 2H), 3.69 (s, 6H), 3.37 (dd, J = 11.7, 10.1 Hz, 2H), 3.01 - 2.94 (m, 2H), 2.91 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.49 (tt, J = 3.6, 1.8 Hz, 4H) ppm.

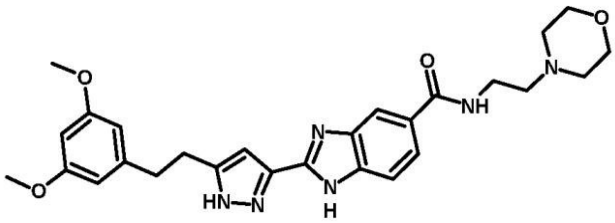
^{13}C NMR (126 MHz, DMSO-d6) δ 166.56, 160.83, 149.90, 149.35, 146.18, 144.70, 143.69, 143.57, 136.90, 134.47, 129.27, 128.56, 122.43, 121.22, 118.32, 118.08, 11

1.53, 111.02, 106.83, 103.23, 103.17, 98.30, 66.70, 55.47, 46.26, 46.19, 35.11, 32.98, 26.76, 26.71 ppm.

【０１６５】

例４：２－（５（３）－（３，５－ジメトキシフェネチル）－１Ｈ－ピラゾール－３（５）－イル）－Ｎ－（２－モルホリノエチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５（６）－カルボキシアミド

【化１０１】



当該化合物を、例１に記載したものに類似する方法によって得た。２ｍｌのＤＭＦ中の５（３）－［２－（３，５－ジメトキシフェニル）エチル］－１Ｈ－ピラゾール－３（５）－カルボン酸（化合物Ｐ５、０．１５０ｇ、０．５４３ｍｍｏｌ）、ＥＤＣＩ（０．１１６ｇ、０．６０３ｍｍｏｌ）、ヒドロキシベンゾトリアゾール（０．０８１ｇ、０．６０３ｍｍｏｌ）、３，４－ジアミノ－Ｎ－［２－（モルホリン－４－イル）エチル］ベンズアミド（化合物Ｐ１５、０．１５９ｇ、０．６０３ｍｍｏｌ）から出発して、および５ｍｌの酢酸を使用して、クリーム状固体の形態にある０．０５２ｇの表題生成物が、得られた（収率１９．０％）。

ＭＳ－ＥＳＩ：（ｍ／ｚ）$C_{27}H_{31}N_6O_4$についての計算値［Ｍ－Ｈ］$^-$：５０３．２４、観測値５０３．２。

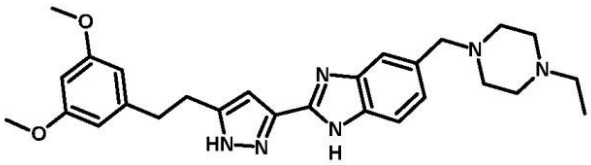
^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.99 (s, 1H), 7.63 - 7.29 (m, 2H), 6.70 (s, 1H), 6.36 - 6.05 (m, 3H), 3.92 - 3.22 (m, 12H), 3.11 - 2.73 (m, 4H), 2.49 (m, 6H) ppm.

^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 168.36, 160.73, 142.88, 128,82, 106.36, 103.58, 97.93, 66.30, 55.12, 53.18, 45.78, 35.97, 35.25, 29.66 ppm.

【０１６６】

例５：２－（５（３）－（３，５－ジメトキシフェネチル）－１Ｈ－ピラゾール－３（５）－イル）－５（６）－（（４－エチルピペラジン－１－イル）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール

【化１０２】



当該化合物を、例１に記載したものに類似する方法によって得た。６ｍｌのＤＭＦ中の５（３）－［２－（３，５－ジメトキシフェニル）エチル］－１Ｈ－ピラゾール－３（５）－カルボン酸（化合物Ｐ５、０．２２４ｇ、０．８１１ｍｍｏｌ）、ＥＤＣＩ（０．１７３ｇ、０．９００ｍｍｏｌ）、ヒドロキシベンゾトリアゾール（０．１２２ｇ、０．９００ｍｍｏｌ）、３，４－ジアミノ－Ｎ－［２－（モルホリン－４－イル）エチル］ベンズアミド（化合物Ｐ１８、０．１９０ｇ、０．８１１ｍｍｏｌ）から出発して、および５ｍｌの酢酸を使用して、白色結晶の形態にある０．０４４ｇの表題生成物が、得られた（収率１１．４％）。

ＭＳ－ＥＳＩ：（ｍ／ｚ）$C_{27}H_{33}N_6O_2$についての計算値［Ｍ－Ｈ］$^-$：４７３．２７、観測値４７３．２

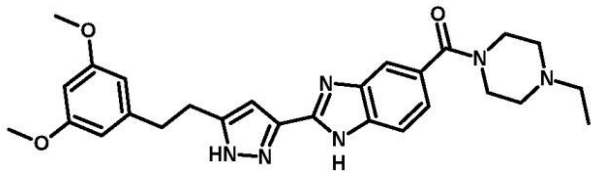
^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 7.42 (s, 2H), 7.09 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.29 (d, J = 14.4 Hz, 3H), 3.69 (s, 6H), 3.57 (s, 2H), 2.95 (d, J = 43.7 Hz, 6H), 2.46 (dd

, J = 33.2, 25.8 Hz, 10H), 1.06 (t, J = 7.0 Hz, 3H) ppm.

【０１６７】

例６：（２－（５（３）－（３，５－ジメトキシフェネチル）－１Ｈ－ピラゾール－３（５）－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５（６）－イル）（４－エチルピペラジン－１－イル）メタノン

【化１０３】



当該化合物を、例１に記載したものに類似する方法によって得た。４ｍｌのＤＭＦ中の５（３）－［２－（３，５－ジメトキシフェニル）エチル］－１Ｈ－ピラゾール－３（５）－カルボン酸（化合物Ｐ５、０．２０６ｇ、０．７４４ｍｍｏｌ）、ＥＤＣＩ（０．１３２ｇ、０．６８８ｍｍｏｌ）、ヒドロキシベンゾトリアゾール（０．０９３ｇ、０．６８８ｍｍｏｌ）、４－（３，４－ジアミノベンジル）モルホリン（化合物Ｐ１９、０．１５４ｇ、０．６２０ｍｍｏｌ）から出発して、および６ｍｌの酢酸を使用して、白色固体の形態にある０．０７５ｇの表題生成物が、得られた（収率２４．８％）。

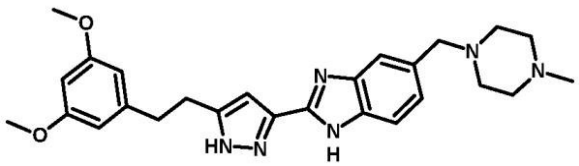
ＭＳ－ＥＳＩ：（ｍ／ｚ）$C_{27}H_{33}N_6O_3$についての計算値［Ｍ＋Ｈ］$^+$：４８９．２６、観測値４８９．２

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.65 (s, 2H), 7.17 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.37 - 6.20 (m, 3H), 3.80 (s, 2H), 3.70 (s, 6H), 3.51 (s, 2H), 3.04 - 2.79 (m, 4H), 2.57 - 2.30 (m, 6H), 1.07 (t, J = 7.1 Hz, 3H) ppm.

【０１６８】

例７：２－（５（３）－（３，５－ジメトキシフェネチル）－１Ｈ－ピラゾール－３（５）－イル）－５（６）－（（４－メチルピペラジン－１－イル）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール

【化１０４】



当該化合物を、例１に記載したものに類似する方法によって得た。２ｍｌのＤＭＦ中の５（３）－［２－（３，５－ジメトキシフェニル）エチル］－１Ｈ－ピラゾール－３（５）－カルボン酸（化合物Ｐ５、０．１１９ｇ、０．４３１ｍｍｏｌ）、ＥＤＣＩ（０．０８７ｇ、０．４５４ｍｍｏｌ）、ヒドロキシベンゾトリアゾール（０．０３１ｇ、０．２２７ｍｍｏｌ）、４－［（４－メチルピペラジン－１－イル）メチル］ベンゼン－１，２－ジアミン（化合物Ｐ２２、０．１００ｇ、０．４５４ｍｍｏｌ）から出発して、および５ｍｌの酢酸を使用して、アモルファスの黄色粉末の形態にある０．０３０ｇの表題生成物が、得られた（収率１４．４％）。

ＭＳ－ＥＳＩ：（ｍ／ｚ）$C_{26}H_{31}N_6O_2$についての計算値［Ｍ－Ｈ］$^-$：４５９．２５、観測値４５９．２

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 7.40 (bs, 2H), 7.09 (m, 1H), 6.79 (bs, 1H), 6.26 (m, 3H), 3.66 (s, 6H), 3.53 (s, 2H), 2.93 (m, 2H), 2.87 (m, 2H), 2.45 (m, 8H), 2.22 (s, 3H) ppm.

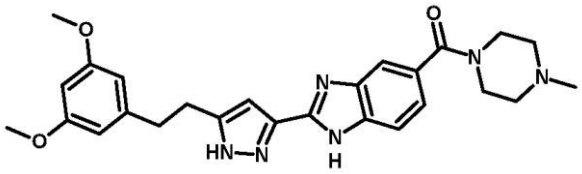
^{13}C NMR (175 MHz, $CDCl_3$): δ 160.7, 146.7, 142.9, 132.0, 124.2, 106.3, 103.3, 98.0, 63.0, 55.1, 54.8, 52.4, 45.8, 35.4 ppm.

【０１６９】

例８：（２－（５（３）－（３，５－ジメトキシフェネチル）－１Ｈ－ピラゾール－３（

５）－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５（６）－イル）（４－メチルピペラジン－１－イル）メタノン

【化１０５】



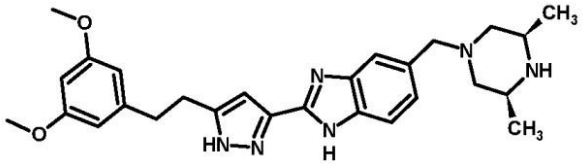
当該化合物を、例１に記載したものに類似する方法によって得た。２ｍｌのＤＭＦ中の５（３）－［２－（３，５－ジメトキシフェニル）エチル］－１Ｈ－ピラゾール－３（５）－カルボン酸（化合物Ｐ５、０．１００ｇ、０．３６２ｍｍｏｌ）、ＥＤＣＩ（０．０７７ｇ、０．４０２ｍｍｏｌ）、ヒドロキシベンゾトリアゾール（０．０５４ｇ、０．４０２ｍｍｏｌ）、（３，４－ジアミノフェニル）（４－メチルピペラジン－１－イル）メタノン（化合物Ｐ２３、０．０９４ｇ、０．４０２ｍｍｏｌ）から出発して、および５ｍｌの酢酸を使用して、クリーム状固体の形態にある０．０９０ｇの表題生成物が、得られた（収率５２．４％）。

ＭＳ－ＥＳＩ：（ｍ／ｚ）$C_{26}H_{29}N_6O_3$についての計算値［Ｍ－Ｈ］$^-$：４７３．２３、観測値４７３．２

【０１７０】

例９：２－（５（３）－（３，５－ジメトキシフェネチル）－１Ｈ－ピラゾール－３（５）－イル）－５（６）－（（（３Ｒ，５Ｓ）－３，５－ジメチルピペラジン－１－イル）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール

【化１０６】



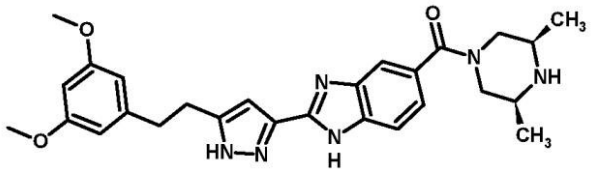
当該化合物を、例１に記載したものに類似する方法によって得た。５ｍｌのＤＭＦ中の５（３）－［２－（３，５－ジメトキシフェニル）エチル］－１Ｈ－ピラゾール－３（５）－カルボン酸（化合物Ｐ５、０．１７０ｇ、０．６１５ｍｍｏｌ）、ＥＤＣＩ（０．１３０ｇ、０．６７７ｍｍｏｌ）、ヒドロキシベンゾトリアゾール（０．０９１ｇ、０．６７７ｍｍｏｌ）、４－｛［（３Ｒ，５Ｓ）－３，５－ジメチルピペラジン－１－イル］メチル｝ベンゼン－１，２－ジアミン（化合物Ｐ２６、０．１５９ｇ、０．６７７ｍｍｏｌ）および次に６ｍｌの酢酸から出発して、明るい茶色の固体の形態にある０．１３５ｇの表題生成物が、得られた（収率４６．２％）。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 13.25-13.05 (bs, 1H), 7.84 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.54 (d, 8.3, 1H), 7.52-7.38 (m, 1H), 7.34 (dd, J=7.5 Hz, J=7.2 Hz, 1H), 7.28 (dd, J=7.6 Hz, J=7.2 Hz, 1H), 7.11 (J=8.02 Hz, 1H), 6.64 (bs, 1H), 6.47-6.37 (m, 2H), 6.33 (s, 1H), 3.71 (s, 6H), 3.62 (s, 2H), 3.23-3.17 (m, 2H), 3.02-2.82 (m, 6H), 2.07 (t, J=11.4 Hz, 2H), 1.21 (s, 3H), 1.19 (s, 3H) ppm.

【０１７１】

例１０：（２－（５（３）－（３，５－ジメトキシフェネチル）－１Ｈ－ピラゾール－３（５）－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５－イル）（（３Ｒ，５Ｓ）－３，５－ジメチルピペラジン－１－イル）メタノン

【化１０７】



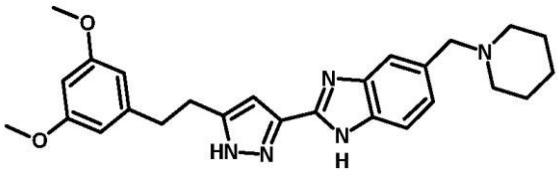
当該化合物を、例１に記載したものに類似する方法によって得た。６ｍｌのＤＭＦ中の５（３）－［２－（３，５－ジメトキシフェニル）エチル］－１Ｈ－ピラゾール－３（５）－カルボン酸（化合物Ｐ５、０．３０８ｇ、１．１２ｍｍｏｌ）、ＥＤＣＩ（０．１９８ｇ、１．０３ｍｍｏｌ）、ヒドロキシベンゾトリアゾール（０．１４０ｇ、１．０３ｍｍｏｌ）、（３，４－ジアミノフェニル）［（３Ｒ，５Ｓ）－３，５－ジメチルピペラジン－１－イル］メタノン（化合物Ｐ２７、０．２３１ｇ、０．９３０ｍｍｏｌ）から出発して、および８ｍｌの酢酸を使用して、クリーム状固体の形態にある０．１２０ｇの表題生成物が、得られた（収率２６．４％）。

ＭＳ－ＥＳＩ：（ｍ／ｚ）$C_{27}H_{31}N_6O_3$についての計算値［Ｍ－Ｈ］$^-$：４８７．２５、観測値４８７．２。

【０１７２】

例１１：２－（５（３）－（３，５－ジメトキシフェネチル）－１Ｈ－ピラゾール－３（５）－イル）－５（６）－（ピペリジン－１－イルメチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール

【化１０８】



当該化合物を、例１に記載したものに類似する方法によって得た。４ｍｌのＤＭＦ中の５（３）－［２－（３，５－ジメトキシフェニル）エチル］－１Ｈ－ピラゾール－３（５）－カルボン酸（化合物Ｐ５、０．２１３ｇ、０．７７１ｍｍｏｌ）、ＥＤＣＩ（０．１６３ｇ、０．８４８ｍｍｏｌ）、ヒドロキシベンゾトリアゾール（０．１１５ｇ、０．８４８ｍｍｏｌ）、４－（ピペリジン－１－イルメチル）ベンゼン－１，２－ジアミン（化合物Ｐ３０、０．１９０ｇ、０．９２５ｍｍｏｌ）から出発して、および５ｍｌの酢酸を使用して、アモルファスのベージュ色粉末の形態にある０．０４５ｇの表題生成物が、得られた（収率１３．１％）。

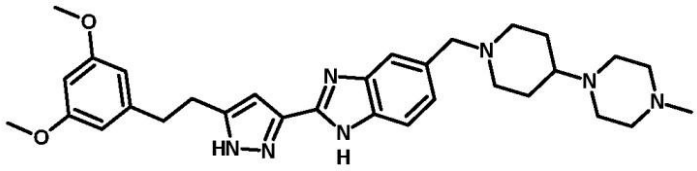
ＭＳ－ＥＳＩ：（ｍ／ｚ）$C_{26}H_{32}N_5O_2$についての計算値［Ｍ＋Ｈ］$^+$：４４６．２６、観測値４４６．２、ｄｌａ $C_{26}H_{31}N_5O_2Na$［Ｍ＋Ｎａ］$^+$：４６８．２５、観測値４６８．２、ｄｌａ $C_{26}H_{30}N_5O_2$［Ｍ－Ｈ］$^-$：４４４．２４、観測値４４４．２。

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 7.46 (m, 2H), 7.10 (m, 1H), 6.72 (m, 3H), 3.65 (s, 6H), 3.54 (s, 2H), 2.81 (m, 4H), 2.41 (m, 4H), 1.53 (m, 4H), 1.38 (m, 2H) ppm.

【０１７３】

例１２：２－（５（３）－（３，５－ジメトキシフェネチル）－１Ｈ－ピラゾール－３（５）－イル）－５（６）－（（４－（４－メチル－ピペラジン－１－イル）ピペリジン－１－イル）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール

【化１０９】



当該化合物を、例１に記載したものに類似する方法によって得た。２ｍｌのＤＭＦ中の５（３）－［２－（３，５－ジメトキシフェニル）エチル］－１Ｈ－ピラゾール－３（５）－カルボン酸（化合物Ｐ５、０．３４１ｇ、１．２４ｍｍｏｌ）、ＥＤＣＩ（０．２６１ｇ、１．３６ｍｍｏｌ）、ヒドロキシベンゾトリアゾール（０．１８４ｇ、１．３６ｍｍｏｌ）、４－（（４－（４－メチルピペラジン－１－イル）ピペリジン－１－イル）メチル）ベンゼン－１，２－ジアミン（化合物Ｐ３３、０．４５０ｇ、１．４８ｍｍｏｌ）から出発して、および４ｍｌの酢酸を使用して、アモルファスの黄色粉末の形態にある０．２１０ｇの表題生成物が、得られた（収率３１．３％）。

ＭＳ－ＥＳＩ：（ｍ／ｚ）$C_{31}H_{42}N_7O_2$についての計算値［Ｍ＋Ｈ］$^+$：５４４．３４、観測値５４４．２、ｄｌａ $C_{31}H_{40}N_7O_2$［Ｍ－Ｈ］$^-$：５４２．３２、観測値５４２．２。

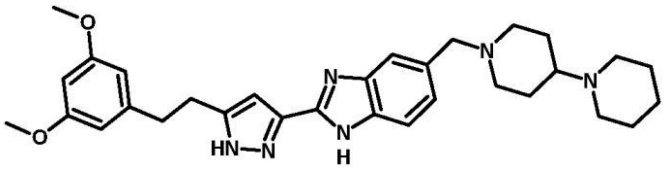
^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 7.43 (bs, 2H), 7.25 (m, 1H), 7.18-7.08 (m, 2H), 6.78 (bs, 1H), 6.24 (m, 3H), 3.66 (s, 6H), 3.48 (bs, 2H), 3.04-2.70 (m, 6H), 2.66-2.31 (m, 9H), 2.88-2.18 (m, 5H), 1.97-1.83 (m, 2H), 1.78-1.61 (m, 2H), 1.57-1.42 (m, 2H) ppm.

^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ 160.7, 142.9, 128.9, 128.2, 125.2, 124.2, 106.4, 103.3, 98.1, 63.2, 61.7, 55.3, 55.1, 52.9, 48.8, 45.8, 44.86, 35.4, 27.9 ppm.

【０１７４】

例１３：５（６）－（［１，４’－ビピペリジン］－１’－イルメチル）－２－（５（３）－（３，５－ジメトキシフェネチル）－１Ｈ－ピラゾール－３（５）－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール

【化１１０】



当該化合物を、例１に記載したものに類似する方法によって得た。４ｍｌのＤＭＦ中の５（３）－［２－（３，５－ジメトキシフェニル）エチル］－１Ｈ－ピラゾール－３（５）－カルボン酸（化合物Ｐ５、０．１４９ｇ、０．５４１ｍｍｏｌ）、ＥＤＣＩ（０．０９６ｇ、０．５００ｍｍｏｌ）、ヒドロキシベンゾトリアゾール（０．０６８ｇ、０．５００ｍｍｏｌ）、４－（１，４’－ビピペリジン－１’－イルメチル）ベンゼン－１，２－ジアミン（化合物Ｐ３５、０．１３０ｇ、０．４５１ｍｍｏｌ）から出発して、および５ｍｌの酢酸を使用して、オレンジ色メレンゲの形態にある０．０６９ｇの表題生成物が、得られた（収率４３．２％）。

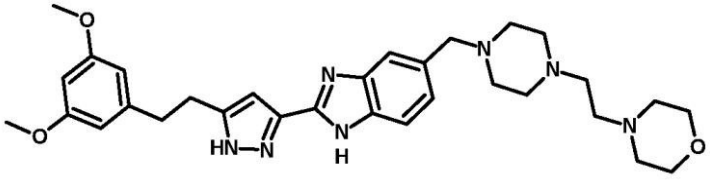
ＭＳ－ＥＳＩ：（ｍ／ｚ）$C_{31}H_{39}N_6O_2$についての計算値［Ｍ－Ｈ］$^-$：５２７．３１、観測値５２７．２。

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 7.40 (s, 6H), 7.08 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 6.78 (s, 3H), 6.26 (s, 10H), 3.67 (s, 24H), 3.49 (s, 6H), 2.90 (s, 23H), 2.51 (s, 15H), 2.30 (s, 4H), 1.88 (s, 7H), 1.70 (s, 8H), 1.58 (s, 24H), 1.40 (s, 8H) ppm.

【０１７５】

例１４：４－（２－（４－（（２－（５（３）－（３，５－ジメトキシフェネチル）－１Ｈ－ピラゾール－３（５）－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５（６）－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）エチル）モルホリン

【化１１１】



当該化合物を、例１に記載したものに類似する方法によって得た。１０ｍｌのＤＭＦ中の５（３）－［２－（３，５－ジメトキシフェニル）エチル］－１Ｈ－ピラゾール－３（５）－カルボン酸（化合物Ｐ５、０．２６２ｇ、０．９５０ｍｍｏｌ）、ＥＤＣＩ（０．２００ｇ、１．０４０ｍｍｏｌ）、ヒドロキシベンゾトリアゾール（０．１４１ｇ、１．０４ｍｍｏｌ）、４－（（４－（２－モルホリノエチル）ピペラジン－１－イル）メチル）ベンゼン－１，２－ジアミン（化合物Ｐ３９、０．３０３ｇ、０．９５０ｍｍｏｌ）から出発して、および５ｍｌの酢酸を使用して、黄色固体の形態にある０．１５９ｇの表題生成物が、得られた（収率２９．９％）。

ＭＳ－ＥＳＩ：（ｍ／ｚ）$C_{31}H_{39}N_7O_3$についての計算値［Ｍ－Ｈ］$^-$：５５８．３２、観測値５５８．３

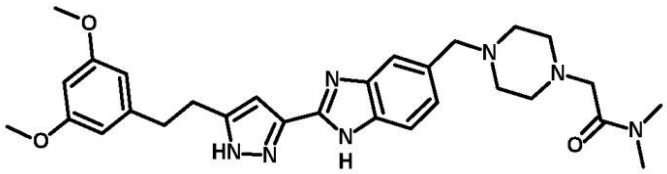
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 12.95 (s, 1H), 12.54 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.90 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.44 - 7.39 (m, 1H), 7.32 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.09 - 6.93 (m, 2H), 6.61 (s, 1H), 6.52 - 6.28 (m, 3H), 3.79 - 3.65 (m, 6H), 3.58 (dd, J = 11.1, 6.5 Hz, 14H), 2.94 (dd, J = 15.9, 6.6 Hz, 4H), 2.77 (s, 3H), 2.68 - 2.60 (m, 2H), 2.58 - 2.53 (m, 2H), 2.46 (s, 2H) ppm.

^{13}C NMR (125 MHz, DMSO-d6) δ 160.82, 143.28, 126.60, 124.38, 119.29, 110.40, 106.83, 98.29, 66.50, 55.61, 55.47, 55.03, 53.98

【０１７６】

例１５：２－（４－（（２－（５（３）－（３，５－ジメトキシフェネチル）－１Ｈ－ピラゾール－３（５）－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５（６）－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド

【化１１２】



当該化合物を、例１に記載したものに類似する方法によって得た。６ｍｌのＤＭＦ中の５（３）－［２－（３，５－ジメトキシフェニル）エチル］－１Ｈ－ピラゾール－３（５）－カルボン酸（化合物Ｐ５、０．４８１ｇ、１．７４ｍｍｏｌ）、ＥＤＣＩ（０．３３４ｇ、１．７４ｍｍｏｌ）、ヒドロキシベンゾトリアゾール（０．１９６ｇ、１．４５ｍｍｏｌ）、２－（４－（３，４－ジアミノベンジル）ピペラジン－１－イル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド（化合物Ｐ４１、０．４２３ｇ、１．４５ｍｍｏｌ）および次に５ｍｌの酢酸から出発して、クリーム状粉末の形態にある０．０３８ｇの表題生成物が、得られた（収率４．９％）。

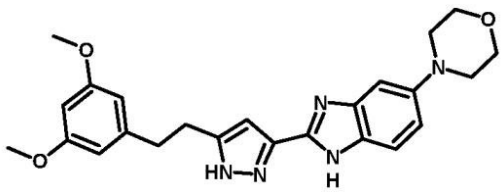
ＭＳ－ＥＳＩ：（ｍ／ｚ）$C_{29}H_{37}N_7O_3$についての計算値［Ｍ－Ｈ］$^-$：５３０．２８、観測値５３０．２

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 6.93-6.83 (m, 1H), 6.52-6.40 (m, 2H), 6.36 -6.28 (m, 1H), 3.72 (s, 6H), 3.64-3.50 (m, 2H), 3.33-3.17 (m, 2H), 3.17-3.02 (m, 3H), 3.02 -2.72 (m, 7H), 2.71-2.12 (m, 8H) ppm.

【０１７７】

例１６：４－（２－（５（３）－（３，５－ジメトキシフェネチル）－１Ｈ－ピラゾール－３（５）－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５（６）－イル）モルホリン

【化１１３】



当該化合物を、例１に記載したものに類似する方法によって得た。１０ｍｌのＤＭＦ中

の５（３）－［２－（３，５－ジメトキシフェニル）エチル］－１Ｈ－ピラゾール－３（５）－カルボン酸（化合物Ｐ５、０．１５０ｇ、０．５４３ｍｍｏｌ）、ＥＤＣＩ（０．１１５ｇ、０．６００ｍｍｏｌ）、ヒドロキシベンゾトリアゾール（０．０８１ｇ、０．６００ｍｍｏｌ）、４－（モルホリン－４－イル）ベンゼン－１，２－ジアミン（化合物Ｐ４３、０．１１６ｇ、０．６００ｍｍｏｌ）から出発して、および５ｍｌの酢酸を使用して、オレンジ色メレンゲの形態にある０，０５０ｇの表題生成物が、得られた（収率２１．２％）。

ＭＳ－ＥＳＩ：（ｍ／ｚ）$C_{24}H_{28}N_5O_3$についての計算値［Ｍ＋Ｈ］$^+$：４３４．２２、観測値４３４．２

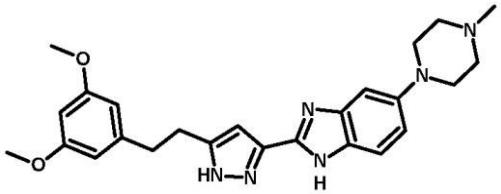
^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.46 (s, 1H), 7.01 - 6.87 (m, 2H), 6.75 (s, 1H), 6.23 (s, 3H), 3.78 (m, 4H), 3.66 (s, 6H), 3.02 (s, 4H), 2.77 (s, 4H) ppm.

^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 161.74, 160.79, 148.95, 142.77, 114.84, 106.37, 103.52, 97.97, 66.88, 55.17, 50.58, 35.24, 27.45 ppm.

【０１７８】

例１７：２－（５（３）－（３，５－ジメトキシフェネチル）－１Ｈ－ピラゾール－３（５）－イル）－５（６）－（４－メチルピペラジン－１－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール

【化１１４】



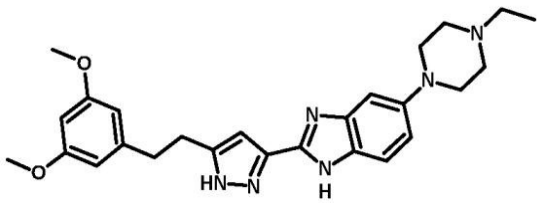
当該化合物を、例１に記載したものに類似する方法によって得た。２ｍｌのＤＭＦ中の５（３）－［２－（３，５－ジメトキシフェニル）エチル］－１Ｈ－ピラゾール－３（５）－カルボン酸（化合物Ｐ５、０．１５０ｇ、０．５４３ｍｍｏｌ）、ＥＤＣＩ（０．１１６ｇ、０．６０３ｍｍｏｌ）、ヒドロキシベンゾトリアゾール（０．０８１ｇ、０．６０３ｍｍｏｌ）、４－（４－メチルピペラジン－１－イル）ベンゼン－１，２－ジアミン（化合物Ｐ４５、０．１２４ｇ、０．６０３ｍｍｏｌ）から出発して、および５ｍｌの酢酸を使用して、０．１００ｇの表題生成物が得られた（収率４１．２％）。

ＭＳ－ＥＳＩ：（ｍ／ｚ）$C_{25}H_{31}N_6O_2$についての計算値［Ｍ＋Ｈ］$^+$：４４７．２５、観測値４４７．３。

【０１７９】

例１８：２－（５（３）－（３，５－ジメトキシフェネチル）－１Ｈ－ピラゾール－３（５）－イル）－５（６）－（４－エチルピペラジン－１－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール

【化１１５】



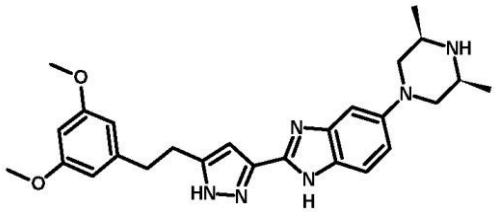
当該化合物を、例１に記載したものに類似する方法によって得た。１ｍｌのＤＭＦ中の５（３）－［２－（３，５－ジメトキシフェニル）エチル］－１Ｈ－ピラゾール－３（５）－カルボン酸（化合物Ｐ５、０．１００ｇ、０．３６２ｍｍｏｌ）、ＥＤＣＩ（０．０７７ｇ、０．４０２ｍｍｏｌ）、ヒドロキシベンゾトリアゾール（０．０５４ｇ、０．４０２ｍｍｏｌ）、４－［（４－エチルピペラジン－１－イル）メチル］ベンゼン－１，２

－ジアミン（化合物Ｐ４７、０．０８９ｇ、０．４０２ｍｍｏｌ）から出発して、および５ｍｌの酢酸を使用して、０．１０８ｇの表題生成物が得られた（収率６４．８％）。
ＭＳ－ＥＳＩ：（ｍ／ｚ）$C_{26}H_{33}N_6O_2$についての計算値［Ｍ＋Ｈ］$^+$：４６１．２６、観測値４６１．２

【０１８０】

例１９：２－（５（３）－（３，５－ジメトキシフェネチル）－１Ｈ－ピラゾール－３（５）－イル）－５（６）－（（３Ｒ，５Ｓ）－３，５－ジメチルピペラジン－１－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール

【化１１６】

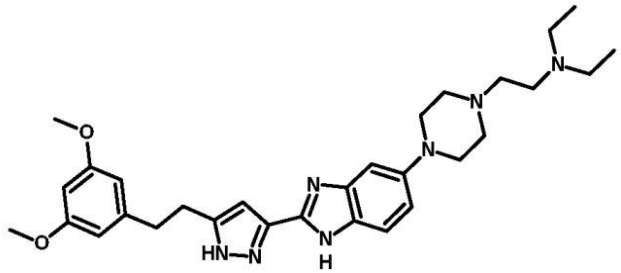


当該化合物を、例１に記載したものに類似する方法によって得た。２ｍｌのＤＭＦ中の５（３）－［２－（３，５－ジメトキシフェニル）エチル］－１Ｈ－ピラゾール－３（５）－カルボン酸（化合物Ｐ５、０．２１８ｇ、０．７８９ｍｍｏｌ）、ＥＤＣＩ（０．１６８ｇ、０．８７６ｍｍｏｌ）、ヒドロキシベンゾトリアゾール（０．１１８ｇ、０．８７６ｍｍｏｌ）、４－［（３Ｒ，５Ｓ）－３，５－ジメチルピペラジン－１－イル］ベンゼン－１，２－ジアミン（化合物Ｐ４９、０．１９３ｇ、０．８７６ｍｍｏｌ）から出発して、および５ｍｌの酢酸を使用して、白色粉末の形態にある０．１４５ｇの表題生成物が得られた（収率３９．９％）。
ＭＳ－ＥＳＩ：（ｍ／ｚ）$C_{26}H_{31}N_6O_2$についての計算値［Ｍ＋Ｈ］$^+$：４５９．２５、観測値４５９．２

【０１８１】

例２０：２－（４－（２－（５（３）－（３，５－ジメトキシフェネチル）－１Ｈ－ピラゾール－３（５）－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５（６）－イル）ピペラジン－１－イル）－Ｎ，Ｎ－ジエチルエタンアミン

【化１１７】



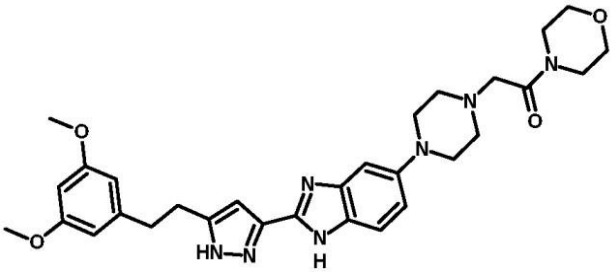
当該化合物を、例１に記載したものに類似する方法によって得た。１０ｍｌのＤＭＦ中の５（３）－［２－（３，５－ジメトキシフェニル）エチル］－１Ｈ－ピラゾール－３（５）－カルボン酸（化合物Ｐ５、０．１７１ｇ、０．６１８ｍｍｏｌ）、ＥＤＣＩ（０．１３０ｇ、０．６７９ｍｍｏｌ）、ヒドロキシベンゾトリアゾール（０．０９２ｇ、０．６７９ｍｍｏｌ）、４－｛４－［２－（ジエチルアミノ）エチル］ピペラジン－１－イル｝ベンゼン－１，２－ジアミン（化合物Ｐ５１、０．１８０ｇ、０．６１８ｍｍｏｌ）から出発して、および５ｍｌの酢酸を使用して、オレンジ色オイルの形態にある０．１５０ｇの表題生成物が得られた（収率４５．６％）。
ＭＳ－ＥＳＩ：（ｍ／ｚ）$C_{30}H_{41}N_7O_2$についての計算値［Ｍ＋Ｈ］$^+$：５３２．３４、観測値５３２．３

【０１８２】

例２１：２－（４－（２－（５（３）－（３，５－ジメトキシフェネチル）－１Ｈ－ピラ

ゾール－３（５）－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５（６）－イル）ピペラジン－１－イル）－１－モルホリノエタノン

【化１１８】



当該化合物を、例１に記載したものに類似する方法によって得た。１０ｍｌのＤＭＦ中の５（３）－［２－（３，５－ジメトキシフェニル）エチル］－１Ｈ－ピラゾール－３（５）－カルボン酸（化合物Ｐ５、０．１５７ｇ、０．５７０ｍｍｏｌ）、ＥＤＣＩ（０．１２０ｇ、０．６２７ｍｍｏｌ）、ヒドロキシベンゾトリアゾール（０．０８４ｇ、０．６２７ｍｍｏｌ）、４－｛４－［２－（モルホリン－４－イル）エチル］ピペラジン－１－イル｝ベンゼン－１，２－ジアミン（化合物Ｐ５３、０．１８２ｇ、０．５７９ｍｍｏｌ）から出発して、および５ｍｌの酢酸を使用して、黄色固体の形態にある０．０７０ｇの表題生成物が得られた（収率２１．９％）。

ＭＳ－ＥＳＩ：（ｍ／ｚ）$C_{30}H_{38}N_7O_4$についての計算値［Ｍ＋Ｈ］$^+$：５６０．２９、観測値５６０．３

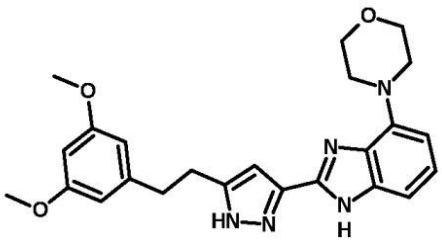
^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.44 (t, J = 12.4 Hz, 1H), 6.98 - 6.83 (m, 2H), 6.78 (s, 1H), 6.28 (t, J = 13.0 Hz, 4H), 3.72 - 3.57 (m, 16H), 3.21 (s, 2H), 3.17 - 3.03 (m, 4H), 2.86 (m, 2H), 2.63 (s, 4H) ppm.

^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 168.15, 160.82, 148.4, 143.01, 106.43, 98.09, 77.25, 77.00, 76.74, 66.89, 60.9, 55.23, 55.19, 53.25, 50.49, 46.09, 42.23, 35.46 ppm.

【０１８３】

例２２：４－（２－（５（３）－（３，５－ジメトキシフェネチル）－１Ｈ－ピラゾール－３（５）－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－４（７）－イル）モルホリン

【化１１９】



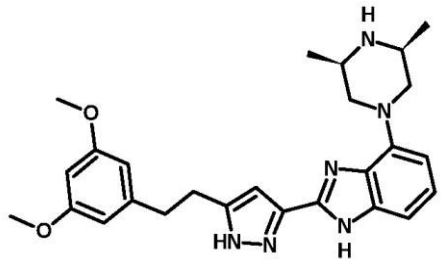
当該化合物を、例１に記載したものに類似する方法によって得た。２ｍｌのＤＭＦ中の５（３）－［２－（３，５－ジメトキシフェニル）エチル］－１Ｈ－ピラゾール－３（５）－カルボン酸（化合物Ｐ５、０．１００ｇ、０．３６２ｍｍｏｌ）、ＥＤＣＩ（０．０７７ｇ、０．４０２ｍｍｏｌ）、ヒドロキシベンゾトリアゾール（０．０５４ｇ、０．４０２ｍｍｏｌ）、３－（モルホリン－４－イル）ベンゼン－１，２－ジアミン（化合物Ｐ５５、０．０７８ｇ、０．４０２ｍｍｏｌ）から出発して、および５ｍｌの酢酸を使用して、黄色固体の形態にある０．１４８ｇの表題生成物が得られた（収率９４．３％）。

ＭＳ－ＥＳＩ：（ｍ／ｚ）$C_{24}H_{27}N_5O_3$についての計算値［Ｍ－Ｈ］$^-$：４３２．２０、観測値４３２．１

【０１８４】

例２３：２－（５（３）－（３，５－ジメトキシフェネチル）－１Ｈ－ピラゾール－３（５）－イル）－４（７）－（（３Ｒ，５Ｓ）－３，５－ジメチルピペラジン－１－イル）－１Ｈ－ベンズ［ｄ］イミダゾール

【化１２０】



当該化合物を、例１に記載したものに類似する方法によって得た。２ｍｌのＤＭＦ中の５（３）－［２－（３，５－ジメトキシフェニル）エチル］－１Ｈ－ピラゾール－３（５）－カルボン酸（化合物Ｐ５、０．１００ｇ、０．３６２ｍｍｏｌ）、ＥＤＣＩ（０．０７７ｇ、０．４０２ｍｍｏｌ）、ヒドロキシベンゾトリアゾール（０．０５４ｇ、０．４０２ｍｍｏｌ）、３－［（３Ｒ，５Ｓ）－３，５－ジメチルピペラジン－１－イル］ベンゼン－１，２－ジアミン（化合物Ｐ５７、０．０７８ｇ、０．４０２ｍｍｏｌ）から出発して、および５ｍｌの酢酸を使用して、黄色固体の形態にある０．１４８ｇの表題生成物が得られた（収率９４．３％）。

ＭＳ－ＥＳＩ：（ｍ／ｚ）$C_{24}H_{27}N_5O_3$についての計算値［Ｍ－Ｈ］$^-$：４３２．２０、観測値４３２．１

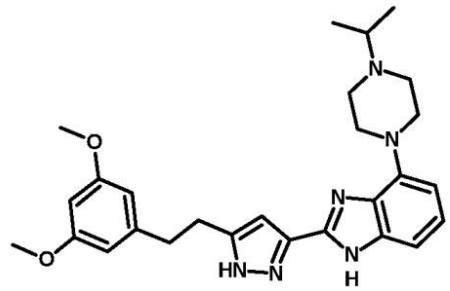
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 7.87 (d, J = 8.4 Hz, 0,5H), 7.61 (d, J = 8.3 Hz, 0, 5H), 7.39 (dd, J = 11.3, 3.9 Hz, 0,5H), 7.33 - 7.27 (m, 0,5H), 7.08 - 7.02 (m, 1 H), 6.64 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 6.44 (d, J = 2.3 Hz, 2H), 6.33 (t, J = 2.2 Hz, 1 H), 4.54 (d, J = 10.7 Hz, 4H), 3.71 (s, 6H), 3.48 (br, 2H), 3.01 - 2.90 (m, J = 13.8, 6.5 Hz, 4H), 2.83 (dd, J = 11.2 Hz, 2H), 1.34 (d, J = 6.5 Hz, 6H) ppm.

^{13}C NMR (126 MHz, DMSO-d6) δ 160.82, 143.72, 143.31, 141.12, 136.11, 135.24, 12 8.13, 126.20, 124.21, 123.39, 119.21, 110.59, 107.06, 106.84, 104.80, 102.97, 98 .29, 55.48, 52.38, 51.18, 49.04, 35.27, 26.86, 21.53, 16.32.

【０１８５】

例２４：２－（５（３）－（３，５－ジメトキシフェネチル）－１Ｈ－ピラゾール－３（５）－イル）－４（７）－（４－イソプロピルピペラジン－１－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール

【化１２１】



当該化合物を、例１に記載したものに類似する方法によって得た。２ｍｌのＤＭＦ中の５（３）－［２－（３，５－ジメトキシフェニル）エチル］－１Ｈ－ピラゾール－３（５）－カルボン酸（化合物Ｐ５、０．１７８ｇ、０．６４４ｍｍｏｌ）、ＥＤＣＩ（０．１３６ｇ、０．７０８ｍｍｏｌ）、ヒドロキシベンゾトリアゾール（０．０９６ｇ、０．７０８ｍｍｏｌ）、３－［４－（プロパン－２－イル）ピペリジン－１－イル］ベンゼン－１，２－ジアミン（化合物Ｐ５９、０．１６６ｇ、０．７０８ｍｍｏｌ）から出発して、および５ｍｌの酢酸を使用して、黄色固体の形態にある０．１２４ｇの表題生成物が得られた（収率４０．６％）。

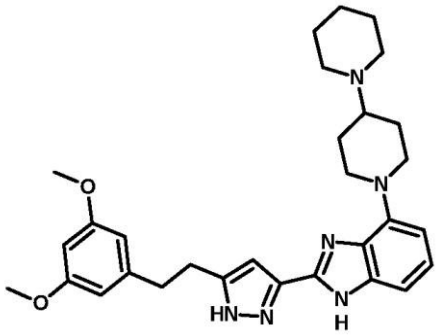
ＭＳ－ＥＳＩ：（ｍ／ｚ）$C_{27}H_{33}N_6O_2$についての計算値［Ｍ－Ｈ］$^-$：４７３．２７、観測値４７３．３。

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.77 (d, J = 6.5 Hz, 0,5H), 7.63 (d, J = 5.7 Hz, 0,5H), 7.24 - 7.21 (m, 1H), 7.00 (br, 2H), 6.81 - 6.78 (br, 2H), 6.54 (br, 2H), 6.24 (br, 1H), 3.67 (s, 6H), 3.53 (s,4H), 2.82 (s, 1H), 1.12 (s, 1H) ppm.

【０１８６】

例２５：４（７）－（［１，４’－ビピペリジン］－１’－イル）－２－（５（３）－（３，５－ジメトキシフェネチル）－１Ｈ－ピラゾール－３（５）－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール

【化１２２】



当該化合物を、例１に記載したものに類似する方法によって得た。２ｍｌのＤＭＦ中の５（３）－［２－（３，５－ジメトキシフェニル）エチル］－１Ｈ－ピラゾール－３（５）－カルボン酸（化合物Ｐ５、０．０８０ｇ、０．２８９ｍｍｏｌ）、ＥＤＣＩ（０．０６１ｇ、０．３２１ｍｍｏｌ）、ヒドロキシベンゾトリアゾール（０．０４３ｇ、０．３２１ｍｍｏｌ）、３－（１，４’－ビピペリジン－１’－イル）ベンゼン－１，２－ジアミン（化合物Ｐ６１、０．０８８ｇ、０．３２１ｍｍｏｌ）から出発して、および５ｍｌの酢酸を使用して、黄色固体の形態にある０．０６２ｇの表題生成物が得られた（収率４１．８％）。

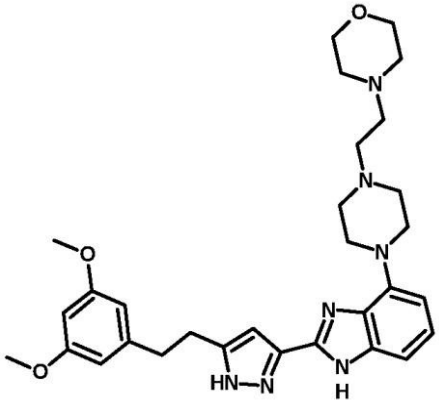
ＭＳ－ＥＳＩ：（ｍ／ｚ）$C_{30}H_{38}N_6O_2$についての計算値［Ｍ－Ｈ］$^-$：５１３．２９、観測値５１３．３

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.21 (dd, J = 12.2, 8.2 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 6.84 (s, 1H), 6.64 (d, J = 14.9 Hz, 1H), 6.24 (s, 4H), 3.70 (d, J = 26.5 Hz, 9H), 2.90 (t, J = 45.3 Hz, 7H), 2.60 (s, 9H), 1.85 (s, 2H), 1.74 (s, 1H), 1.72 - 1.50 (m, 8H), 1.41 (s, 3H) ppm.

【０１８７】

例２６：４－（２－（４－（２－（５（３）－（３，５－ジメトキシフェネチル）－１Ｈ－ピラゾール－３（５）－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－４（７）－イル）ピペラジン－１－イル）エチル）モルホリン

【化１２３】



当該化合物を、例１に記載したものに類似する方法によって得た。２ｍｌのＤＭＦ中の５（３）－［２－（３，５－ジメトキシフェニル）エチル］－１Ｈ－ピラゾール－３（５）－カルボン酸（化合物Ｐ５、０．１００ｇ、０．３６２ｍｍｏｌ）、ＥＤＣＩ（０．０

７７ｇ、０．４０２ｍｍｏｌ）、ヒドロキシベンゾトリアゾール（０．０５４ｇ、０．４０２ｍｍｏｌ）、３－｛４－［２－（モルホリン－４－イル）エチル］ピペラジン－１－イル｝ベンゼン－１，２－ジアミン（化合物Ｐ６３、０．１２３ｇ、０．４０２ｍｍｏｌ）から出発して、および５ｍｌの酢酸を使用して、黄色固体の形態にある０．０５４ｇの表題生成物が得られた（収率２７．３％）。

ＭＳ－ＥＳＩ：（ｍ／ｚ）$C_{30}H_{39}N_7O_3$についての計算値［Ｍ－Ｈ］$^-$：５４４．３０、観測値５４４．３

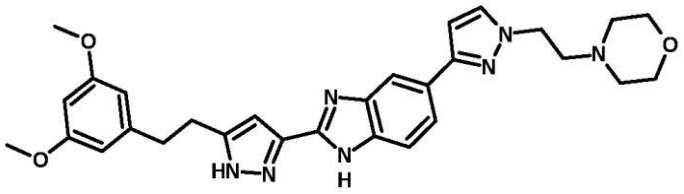
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 12.95 (s, 1H), 12.54 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.90 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.44 - 7.39 (m, 1H), 7.32 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.09 - 6.93 (m, 2H), 6.61 (s, 1H), 6.52 - 6.28 (m, 3H), 3.79 - 3.65 (m, 6H), 3.58 (dd, J = 11.1, 6.5 Hz, 14H), 2.94 (dd, J = 15.9, 6.6 Hz, 4H), 2.77 (s, 3H), 2.68 - 2.60 (m, 2H), 2.58 - 2.53 (m, 2H), 2.46 (s, 2H) ppm.

^{13}C NMR (125 MHz, DMSO-d6) δ 160.82, 143.28, 126.60, 124.38, 119.29, 110.40, 106.83, 98.29, 66.50, 55.61, 55.47, 55.03, 53.98, 53.43 ppm.

【０１８８】

例２７：４－（２－（３－（２－（５（３）－（３，５－ジメトキシフェネチル）－１Ｈ－ピラゾール－３（５）－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５（６）－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）エチル）モルホリン

【化１２４】



当該化合物を、例１に記載したものに類似する方法によって得た。６ｍｌのＤＭＦ中の５（３）－［２－（３，５－ジメトキシフェニル）エチル］－１Ｈ－ピラゾール－３（５）－カルボン酸（化合物Ｐ５、０．１４７ｇ、０．５３１ｍｍｏｌ）、ＥＤＣＩ（０．１１３ｇ、０．５８９ｍｍｏｌ）、ヒドロキシベンゾトリアゾール（０．０８０ｇ、０．５８９ｍｍｏｌ）、４－［５－（モルホリン－４－イルメチル）チオフェン－２－イル］ベンゼン－１，２－ジアミン（化合物Ｐ６５、０．１６８ｇ、０．５８４ｍｍｏｌ）から出発して、および５ｍｌの酢酸を使用して、クリーム状固体の形態にある０．０７２ｇの表題生成物が得られた（収率２９．５％）。

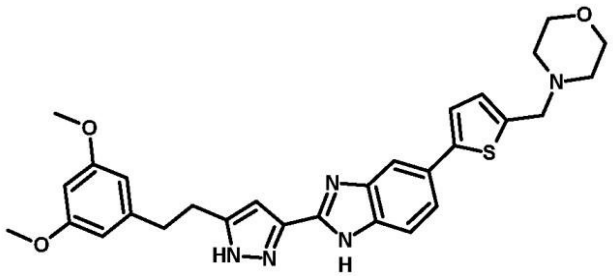
ＭＳ－ＥＳＩ：（ｍ／ｚ）$C_{29}H_{32}N_7O_3$についての計算値［Ｍ－Ｈ］$^-$：５２６．２５、観測値５２６．２。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 13.00 (bs, 1H), 12.59 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 7.76, 7.53 (2 x s, 1H), 7.55 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.64 - 6.60 (m, 1H), 6.43 (m, 2H), 6.35 - 6.31 (m, 1H), 4.29 - 4.19 (m, 2H), 3.71 (s, 6H), 3.61 - 3.53 (m, 4H), 3.03 - 2.89 (m, 4H), 2.78 - 2.71 (m, 2H), 2.46 - 2.39 (m, 4H) ppm.

【０１８９】

例２８：４－（（５（３）－（２－（５（３）－（３，５－ジメトキシフェネチル）－１Ｈ－ピラゾール－３（５）－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５（６）－イル）チオフェン－２－イル）メチル）モルホリン

【化１２５】



当該化合物を、例１に記載したものに類似する方法によって得た。７ｍｌのＤＭＦ中の５（３）－［２－（３，５－ジメトキシフェニル）エチル］－１Ｈ－ピラゾール－３（５）－カルボン酸（化合物Ｐ５、０．１６３ｇ、０．５９１ｍｍｏｌ）、ＥＤＣＩ（０．１２６ｇ、０．６５７ｍｍｏｌ）、ヒドロキシベンゾトリアゾール（０．０８９ｇ、０．６５７ｍｍｏｌ）、４－［５－（モルホリン－４－イルメチル）チオフェン－２－イル］ベンゼン－１，２－ジアミン（化合物Ｐ６７、０．１９０ｇ、０．６５７ｍｍｏｌ）から出発して、および５ｍｌの酢酸を使用して、クリーム状固体の形態にある０．０１６ｇの表題生成物が得られた（収率５．１％）。

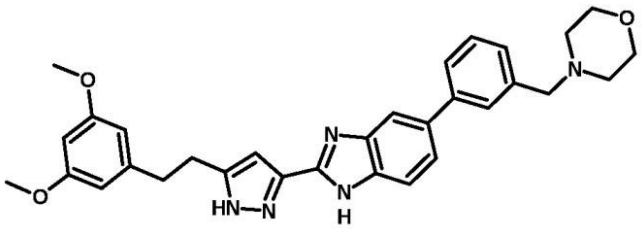
ＭＳ－ＥＳＩ：（ｍ／ｚ）$C_{29}H_{30}N_5O_3S$についての計算値［Ｍ－Ｈ］$^-$：５２８．２０、観測値５２８．２。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 13.06 (bs, 1H), 12.71 (bs, 1H), 7.80 (bs, 1H), 7.59 (bs, 1H), 7.44 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 4.0, 2.1 Hz, 1H), 6.65 (bs, 1H), 6.43 (d, J = 2.2 Hz, 2H), 6.36 - 6.30 (m, 1H), 3.71 (s, 6H), 3.69 - 3.66 (m, 2H), 3.62 - 3.57 (m, 4H), 3.01 - 2.90 (m, 4H), 2.46 - 2.41 (m, 4H) ppm.

【０１９０】

例２９：４－（３－（２－（５（３）－（３，５－ジメトキシフェネチル）－１Ｈ－ピラゾール－３（５）－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５（６）－イル）ベンジル）モルホリン

【化１２６】



当該化合物を、例１に記載したものに類似する方法によって得た。６ｍｌのＤＭＦ中の５（３）－［２－（３，５－ジメトキシフェニル）エチル］－１Ｈ－ピラゾール－３（５）－カルボン酸（化合物Ｐ５、０．１４７ｇ、０．５３１ｍｍｏｌ）、ＥＤＣＩ（０．１１３ｇ、０．５８９ｍｍｏｌ）、ヒドロキシベンゾトリアゾール（０．０８０ｇ、０．５８９ｍｍｏｌ）、３’－（モルホリン－４－イルメチル）ビフェニル－３，４－ジアミン（化合物Ｐ６９、０．１６７ｇ、０．５８９ｍｍｏｌ）から出発して、および５ｍｌの酢酸を使用して、クリーム状固体の形態にある０．０５９ｇの表題生成物が得られた（収率２１．４％）。

ＭＳ－ＥＳＩ：（ｍ／ｚ）$C_{31}H_{32}N_5O_3$についての計算値［Ｍ－Ｈ］$^-$：５２２．２５、観測値５２２．２。

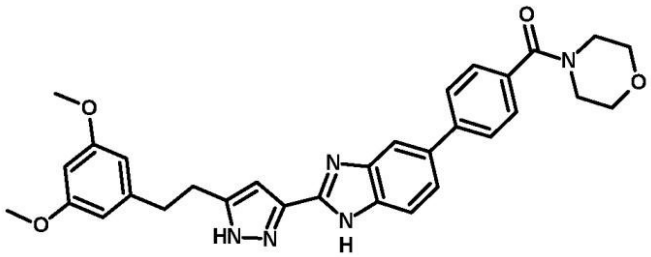
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 13.05 (bs, 1H), 12.71 (bs, 1H), 7.96, 7.69 (2 x d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.61 (bs, 1H), 7.59 - 7.55 (m, 1H), 7.54 - 7.49 (m, 1H), 7.48 - 7.38 (m, 2H), 7.28 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.43 (d, 2H), 6.35 - 6.31 (m, 1H), 3.71 (s, 6H), 3.62 - 3.58 (m, 4H), 3.58 (s, 2H), 3.02 - 2.97 (m, 2H),

2.96 - 2.91 (m, 2H), 2.46 - 2.39 (m, 4H) ppm.

【０１９１】

例３０：（４－（２－（５（３）－（３，５－ジメトキシフェネチル）－１Ｈ－ピラゾール－３（５）－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５（６）－イル）フェニル）（モルホリノ）メタノン

【化１２７】



当該化合物を、例１に記載したものに類似する方法によって得た。９ｍｌのＤＭＦ中の５（３）－［２－（３，５－ジメトキシフェニル）エチル］－１Ｈ－ピラゾール－３（５）－カルボン酸（化合物Ｐ５、０．２１７ｇ、０．８７１ｍｍｏｌ）、ＥＤＣＩ（０．１６７ｇ、０．８７１ｍｍｏｌ）、ヒドロキシベンゾトリアゾール（０．１１８ｇ、０．８７１ｍｍｏｌ）、（３’，４’－ジアミノビフェニル－４－イル）（モルホリン－４－イル）－メタノン（化合物Ｐ７１、０．２６０ｇ、０．８７１ｍｍｏｌ）から出発して、および５ｍｌの酢酸を使用して、０．０６９ｇの表題生成物が得られた（収率１６．４％）。

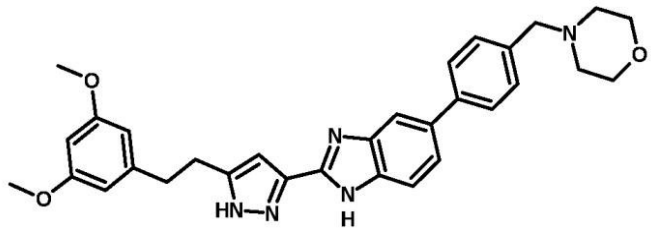
ＭＳ－ＥＳＩ：（ｍ／ｚ）$C_{31}H_{30}N_5O_4$についての計算値［Ｍ－Ｈ］$^-$：５３６．２３、観測値５３６．２。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 13.06 (bs, 1H), 12.77 (d, J = 20.1 Hz, 1H), 7.92 - 7.72 (m, 3H), 7.71 - 7.65 (m, 1H), 7.51 (m, 3H), 6.67 (s, 1H), 6.44 (s, 2H), 6.35 - 6.31 (m, 1H), 3.71 (s, 6H), 3.68 - 3.48 (m, 8H), 3.02 - 2.97 (m, 2H), 2.96 - 2.90 (m, 2H) ppm.

【０１９２】

例３１：（４－（２－（５（３）－（３，５－ジメトキシフェネチル）－１Ｈ－ピラゾール－３（５）－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５（６）－イル）ベンジル）モルホリン

【化１２８】



当該化合物を、例１に記載したものに類似する方法によって得た。８ｍｌのＤＭＦ中の５（３）－［２－（３，５－ジメトキシフェニル）エチル］－１Ｈ－ピラゾール－３（５）－カルボン酸（化合物Ｐ５、０．１８５ｇ、０．６７１ｍｍｏｌ）、ＥＤＣＩ（０．１４３ｇ、０．７４５ｍｍｏｌ）、ヒドロキシベンゾトリアゾール（０．１０１ｇ、０．７４５ｍｍｏｌ）、４’－（モルホリン－４－イルメチル）ビフェニル－３，４－ジアミン（化合物Ｐ７３、０．２１１ｇ、０．７４５ｍｍｏｌ）から出発して、および５ｍｌの酢酸を使用して、白色粉末の形態にある０．１５４ｇの表題生成物が得られた（収率４３．７％）。

ＭＳ－ＥＳＩ：（ｍ／ｚ）$C_{31}H_{32}N_5O_4$についての計算値［Ｍ－Ｈ］$^-$：５３６．２３、観測値５３６．２。

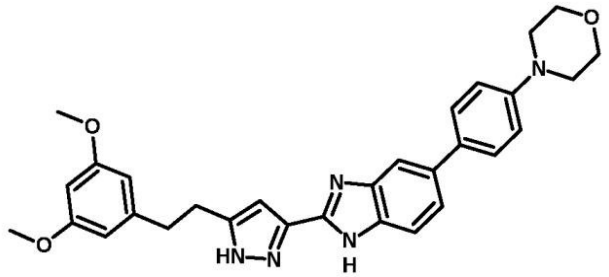
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 13.04 (bs, 1H), 12.72 (bs, 1H), 7.83 (bs, 1H), 7.64

(d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.61 (d, 1H), 7.49 - 7.43 (m, 1H), 7.39 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.66 (s, 1H), 6.43 (d, J = 2.2 Hz, 2H), 6.35 - 6.30 (m, 1H), 3.71 (s, 6H), 3.61 - 3.56 (m, 4H), 3.50 (s, 2H), 3.02 - 2.88 (m, 4H), 2.42 - 2.33 (m, 4H) ppm.

【０１９３】

例３２：４－（４－（２－（３－（３，５－ジメトキシフェネチル）－１Ｈ－ピラゾール－３（５）－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５（６）－イル）フェニル）モルホリン

【化１２９】



当該化合物を、例１に記載したものに類似する方法によって得た。８ｍｌのＤＭＦ中の５（３）－［２－（３，５－ジメトキシフェニル）エチル］－１Ｈ－ピラゾール－３（５）－カルボン酸（化合物Ｐ５、０．１９３ｇ、０．７７６ｍｍｏｌ）、ＥＤＣＩ（０．１４９ｇ、０．７７６ｍｍｏｌ）、ヒドロキシベンゾトリアゾール（０．１０５ｇ、０．７７６ｍｍｏｌ）、４’－（モルホリン－４－イル）ビフェニル－３，４－ジアミン（化合物Ｐ７５、０．２０９ｇ、０．７７６ｍｍｏｌ）から出発して、および５ｍｌの酢酸を使用して、０．０６９ｇの表題生成物が得られた（収率１７．１％）。

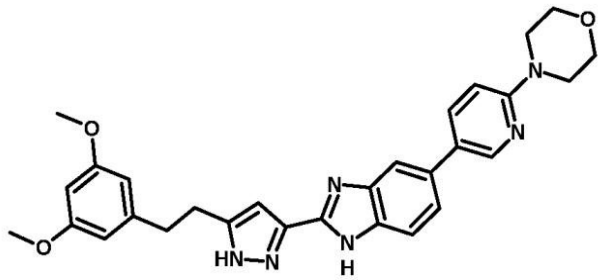
ＭＳ－ＥＳＩ：（ｍ／ｚ）$C_{30}H_{30}N_5O_3$についての計算値［Ｍ－Ｈ］$^-$：５０８．２、観測値５０８．２

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 13.03 (s, 1H), 12.65 (bs, 1H), 7.56 (d, J = 8.2 Hz, 3H), 7.45 - 7.37 (m, J = 10.6 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.65 (s, 1H), 6.44 (d, J = 2.2 Hz, 2H), 6.36 - 6.30 (m, J = 2.1 Hz, 1H), 3.80 - 3.75 (m, 4H), 3.72 (s, 6H), 3.18- 3.12 (m, J = 9.6 Hz, 4H), 3.03 - 2.97 (m, 2H), 2.96 - 2.91 (m, 2H).

【０１９４】

例３３：４－（５（３）－（２－（３－（３，５－ジメトキシフェネチル）－１Ｈ－ピラゾール－３（５）－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５（６）－イル）ピリジン－２－イル）モルホリン

【化１３０】



当該化合物を、例１に記載したものに類似する方法によって得た。１０ｍｌのＤＭＦ中の５（３）－［２－（３，５－ジメトキシフェニル）エチル］－１Ｈ－ピラゾール－３（５）－カルボン酸（化合物Ｐ５、０．０９７ｇ、０．３５０ｍｍｏｌ）、ＥＤＣＩ（０．０７４ｇ、０．３８８ｍｍｏｌ）、ヒドロキシベンゾトリアゾール（０．０５２ｇ、０．３８８ｍｍｏｌ）、４－［６－（モルホリン－４－イル）ピリジン－３－イル］ベンゼン－１，２－ジアミン（化合物Ｐ７７、０．１０４ｇ、０．３８５ｍｍｏｌ）から出発して、および４ｍｌの酢酸を使用して、０．１４６ｇの表題生成物が得られた（収率８１．８

％）。
ＭＳ－ＥＳＩ：（ｍ／ｚ）$C_{29}H_{29}N_6O_3$についての計算値［Ｍ－Ｈ］$^-$：５０９．２３、観測値５０９．２
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 13.03 (ds, 1H), 12.71 - 12.64 (m, 1H), 8.51 - 8.43 (m, 1H), 7.92 - 7.84 (m, 1H), 7.92-7.79 (m, 2H), 7.66-7.37 (m, 3H), 6.93 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.64 (ds, 1H), 6.43 (d, J = 2.2 Hz, 2H), 6.34 - 6.32 (m, 1H), 3.74 - 3.70 (m, J = 2.6 Hz, 4H), 3.71 (s, 6H), 3.51 - 3.46 (m, 4H), 3.01 - 2.96 (m, 2H), 2.95 - 2.90 (m, 2H).
【０１９５】
本発明の化合物の生物学的活性
in vitroでのＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３およびＫＤＲキナーゼの阻害
本発明の化合物の効果を、以下に記載するＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３およびＫＤＲキナーゼアッセイの阻害を使用して分析した。
【０１９６】
化合物を１００％ＤＭＳＯに溶解し、得られた溶液を、反応緩衝液（５０ｍＭトリス、ｐＨ７．５、１０ｍＭ　ＭｇＣｌ２、０．２５ｍＭ　ＥＧＴＡ、０．１ｍＭ　Ｎａ３ＶＯ４、０．０１％Triton X-100、２．５ｍＭ　ＤＴＴ）で連続的に希釈した。組換えＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３またはＫＤＲキナーゼ(Carna Biosciences)を、希釈緩衝液（５０ｍＭTris-ＨＣｌ、ｐＨ７．５、１５０ｍＭ　ＮａＣｌ、１０％グリセロール、０．０５％Triton X-100、１ｍＭ　ＤＴＴ）で０．１ｎｇ／μＬの最終濃度に希釈した。５μＬの化合物の調製した溶液を、５μＬの選択したキナーゼ溶液と共に、９６ウェルプレートの各ウェルに加えた。プレートを、２５℃で１０分間、プレート振盪機サーモスタット中で、４００ｒｐｍでの軌道振盪を伴ってインキュベートした。ネガティブコントロールウェルに、化合物およびキナーゼを除くすべての試薬を加え、一方ポジティブコントロールウェルに－試験した化合物を除くすべての試薬を加えた。
【０１９７】
反応を、５×濃縮反応緩衝液（５０ｍＭトリス、ｐＨ７．５、１０ｍＭ　ＭｇＣｌ２、０．２５ｍＭ　ＥＧＴＡ、０．１ｍＭ　Ｎａ３ＶＯ４、０．０１％Triton X-100、２．５ｍＭ　ＤＴＴ）、水、５０μＭ　ＡＴＰ、１６．６７μＭ　ＩＧＦ－１Ｒｔｉｄｅペプチド(Millpore)からなる溶液１５μＬを加えることにより開始した。次に、プレートを、２５℃で１時間、プレート振盪機サーモスタット中で、４００ｒｐｍでの軌道振盪を伴ってインキュベートした。酵素反応において得られたＡＤＰの検出を、ＡＤＰ－Ｇｌｏ　Ｋｉｎａｓｅ　Ａｓｓａｙ　（Ｐｒｏｍｅｇａ）で行った。２５μＬのＡＤＰ－Ｇｌｏ試薬を、９６ウェルプレートの各ウェルに加え、プレートを、２５℃で４０分間、プレート振盪機サーモスタット中で、４００ｒｐｍでの軌道振盪を伴ってインキュベートした。
【０１９８】
次に、５０μＬのキナーゼ検出試薬を、９６ウェルプレートの各ウェルに加え、プレートを、２５℃で３０分間、プレート振盪機サーモスタット中で、４００ｒｐｍでの軌道振盪を伴ってインキュベートした。最後に、発光の強度を、Ｖｉｃｔｏｒ　Ｌｉｇｈｔ　照度計(Perkin Elmer, Inc.)を使用して測定した。ＩＣ５０値を、異なる濃度の化合物を含むウェルおよび対照ウェルにおける発光の強度に基づいて決定した。ＩＣ５０値を、各点を非線形回帰モデルにおける曲線に適合させることにより、Graph Padソフトウェア(ver. 5.03)においてコンピューターで計算した。各化合物を、２つの９６ウェルプレート上で少なくとも６回（６ウェルにおいて）、対照の少なくとも３つのウェルと共に分析した。
【０１９９】
本発明の選択した化合物のＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３およびＫＤＲ阻害の中間の結果を、以下の表１に提示する。
【０２００】

【表１】

表１.

例	FGFR1 IC_{50} [nM]	FGFR2 IC_{50} [nM]	FGFR3 IC_{50} [nM]	KDR IC_{50} [nM]
例１８	4.72	2.05	8.65	81.57
例２	7.80	2.19	25.30	114.40
例８	9.65	2.13	22.25	79.28
例１４	16.00	1.63	33.09	124.90
例２１	3.52	0.95	10.47	44.00
例２７	6.54	1.26	17.75	88.14
例４	11.32	2.18	29.78	82.94
例３	11.30	1.07	40.50	70,37

【０２０１】

結果は、本発明の代表的な化合物が血管内皮増殖因子受容体ＶＥＧＦＲ（ＫＤＲ）阻害と比較してＦＧＦＲキナーゼ阻害、特にＦＧＦＲ１について高度に選択的であったことを示した。

【０２０２】

in vitroでの細胞増殖に対する化合物の影響の分析

本発明の化合物の生物活性を、適切なin vitroモデル上で分析した。細胞系を、化合物が医薬として有効であり得る新生物障害を最適に反映するように選択した。ＦＧＦＲ依存性細胞系を、例えばＦＧＦＲ２増幅を有するＳＮＵ－１６胃癌細胞系、ＦＧＦＲ３変異を有するＵＭ－ＵＣ－１４腎盤細胞系［Ｓ２４９］、ＦＧＦＲ２変異を有するＡＮ３ＣＡ子宮内膜癌細胞系Ｎ５４９ＫおよびヒトＦＧＦＲ１を発現するＢａ／Ｆ３　ＴＥＬ－ＦＧＦＲ１マウスプロＢ細胞について選択した。細胞増殖に対する化合物の影響の分析を、ATPlite試験(Promega)を使用して決定した。この試験は、細胞における定量的ＡＴＰ検出に基づき、それは、細胞代謝および生存度を例証する。

【０２０３】

細胞を、阻害剤を含まない培地中に９６ウェルプレート上に播種した。２４時間後、細胞を、増大する濃度の化合物で処理した。その後、ATPlite試験を、化合物との７２時間のインキュベーションの後に製造者のプロトコルに従って行った。最後に、すべてのウェルにおける発光の強度を、Victor Light照度計(Perkin Elmer, Inc.)を使用して測定した。発光の値は、ATPlite試験におけるウェル中のＡＴＰ量に依存する割合である。IC_{50}値を、種々の濃度の化合物を含むウェルおよび対照ウェルにおける発光の強度に基づいて決定した。IC_{50}値を、各点を非線形回帰モデルにおける曲線に適合させることにより、Graph Padソフトウェア(ver. 5.03)においてコンピューターで計算した。

【０２０４】

本発明の選択した化合物のＳＮＵ－１５、ＵＭ－ＵＣ－１４、ＡＮ３ＣＡの増殖およびＢａ／Ｆ３　ＴＥＬ－ＦＧＦＲ１細胞系阻害の結果を、以下の表２に提示する。

【０２０５】

【表２】

表２．

例	SNU-16 IC_{50} [nM]	UM-UC-14 IC_{50} [nM]	AN3CA IC_{50} [nM]	Ba/F3 TEL-FGFR1 IC_{50} [nM]
例１８	212	216	863	207
例２	131	281	1982	1031
例８	196	646	1268	4256
例１４	330	324	658	411
例２１	59	197	818	1100
例２７	272	758	1945	955
例４	903	4262	2814	>2500
例３	981	1572	2333	2407

【０２０６】

ＦＧＦＲ２タンパク質リン酸化のウェスタンブロット分析

細胞におけるＦＧＦＲ２キナーゼのリン酸化のレベルは、その活性に依存する－阻害剤（分析した化合物）によるＦＧＦＲ２キナーゼの阻害によって、ＦＧＦＲ２リン酸化の低下が引き起こされ、それは、ウェスタンブロットアッセイにおいて抗ｐＦＧＦＲ（Ｔｙｒ６５３／６５４）抗体で免疫検出されたバンドの減退として観察される。ＦＧＦＲ２キナーゼの阻害は、－ＦＧＦＲ２の免疫検出に基づいて、ＦＧＦＲタンパク質の合計量に干渉するべきでない。

【０２０７】

ＦＧＦＲ２タンパク質のリン酸化を、ＦＧＦＲ２増幅を内部に持つＳＮＵ－１６胃癌細胞系モデルにおいて評価した。この細胞系は、ＦＧＦＲ２キナーゼ阻害剤の生物活性を研究するための容認されたモデルである(K. Kunii et al., Cancer Res 2008;68:2340-2348)。

【０２０８】

細胞を、６ウェルプレート中に、０．５×１０^{6}／ｍＬの密度で、阻害剤を有しない培地中に播種した。２４時間後、細胞を、４および４０ｎＭの最終濃度における化合物で１時間処理した。次に、細胞を、プロテアーゼ阻害剤(Halt Protease Inhibitor Cocktail, Thermo)およびホスファターゼ阻害剤(PhosSTOP, Roche)を含むＲＩＰＡ緩衝液(Sigma-Aldrich)で溶解した。細胞溶解物中のタンパク濃度を、ＢＣＡアッセイ(Pierce)で製造者の指示に従って測定した。細胞溶解物を、Mini Protean IIIシステム(BioRad)において１００Ｖで２時間を通じてＳＤＳ－ＰＡＧＥで分離した。

【０２０９】

電気泳動で分画されたタンパク質を、その後Mini Protean IIIシステムにおいて１００Ｖで１時間を通じてニトロセルロース膜上に電気泳動で転写させた。選択したタンパク質のウェスタンブロット分析を、抗体製造者の指示に従って行った。この分析において、以下の一次抗体を使用した：抗ｐＦＧＦＲ（Ｔｙｒ６５３／６５４）、抗ＦＧＦＲ２（細胞シグナリング技術）。膜上に固定化された一次抗体を検出するために、二次セイヨウワサ

ビペルオキシダーゼ結合抗体を、使用した(Sigma-Aldrich)。固定化されたタンパク質をLumiLight基質(Roche)で視覚化し、その後Light Film BioMax (Kodak)に露光し、それを現像した。

【図面の簡単な説明】

【０２１０】

【図１】図１は、本発明の選択した化合物で４および４０ｎＭで１時間処理したＳＮＵ－１６細胞におけるＦＧＦＲ２リン酸化の試験の結果を示し、ここで以下の略語を使用する：Ｃ－対照；２１－例２１の化合物；２０－例２０の化合物；１９－例１９の化合物。

【図１】

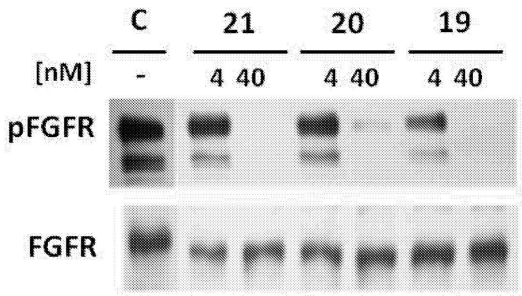


図１

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		FI	
A61K 31/496	*(2006.01)*	A61K	31/4184
A61K 31/454	*(2006.01)*	A61K	31/496
C07D 403/04	*(2006.01)*	A61K	31/454
C07D 405/14	*(2006.01)*	C07D	403/04
C07D 403/14	*(2006.01)*	C07D	405/14
C07D 409/14	*(2006.01)*	C07D	403/14
		C07D	409/14

(72)発明者　リプネール，ヨアンナ
ポーランド共和国　ピーエル－３５－６０７　ジェシュフ、ユーエル．　ポウスタンツフ　スティチュニョビフ　４９エー
(72)発明者　ヴィエチョレク，マチェイ
ポーランド共和国　ピーエル－０５－０９２　キエウピン／ウォミアンキ、ユーエル．　オグロドワ　２エー
(72)発明者　ズボネク，カロリーナ
ポーランド共和国　ピーエル－０２－６４３　ワルシャワ、ユーエル．　エティウディ　レボルツィイネイ　１／４１
(72)発明者　ヤマニ，アブデラ
ポーランド共和国　ピーエル－０５－１５５　スタレ　グロハレ、ユーエル．　ブジョソバ　２
(72)発明者　デュビエル，クシシュトフ
ポーランド共和国　ピーエル－０１－２４８　ワルシャワ、ユーエル．　ヤナ　カジミエルジャ　２８　エム．１８９
(72)発明者　ラムパルスカープシビシ，モニカ
ポーランド共和国　ピーエル－０２－７６６　ワルシャワ、ユーエル．　ワルハウォフスキエゴ　３　エム．２５
(72)発明者　グリジエルウィッチ，パウリナ
ポーランド共和国　ピーエル－０５－３００　ミンスク　マゾビエツキ、ユーエル．　トルンスカ　２１　エム．８
(72)発明者　スタンチャック，アレクサンドラ
ポーランド共和国　ピーエル－０３－９８０　ワルシャワ、ユーエル．　ズナニエツキエゴ　７／１１

審査官　佐久　敬

(56)参考文献　特表２０１０－５１３４４４（ＪＰ，Ａ）
特表２００９－５３１２７６（ＪＰ，Ａ）
特表２００５－５０９６３９（ＪＰ，Ａ）
特表２０１１－５２４８８８（ＪＰ，Ａ）

(58)調査した分野(Int.Cl.，ＤＢ名)
Ｃ０７Ｄ　４０１／１４
Ａ６１Ｋ　３１／４１８４
Ａ６１Ｋ　３１／４５４
Ａ６１Ｋ　３１／４９６
Ａ６１Ｋ　３１／５３７７
Ａ６１Ｐ　３５／００
Ａ６１Ｐ　４３／００

C07D 403/04
C07D 403/14
C07D 405/14
C07D 409/14
CAplus/REGISTRY(STN)