

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6619829号
(P6619829)

(45) 発行日 令和1年12月11日 (2019. 12. 11)

(24) 登録日 令和1年11月22日 (2019. 11. 22)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 487/04 (2006. 01)

C O 7 D 487/04 1 4 2

C O 7 D 519/00 (2006. 01)

C O 7 D 519/00 3 1 1

A 6 1 K 31/519 (2006. 01)

A 6 1 K 31/519

A 6 1 P 37/02 (2006. 01)

A 6 1 P 37/02

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

A 6 1 P 43/00 1 1 1

請求項の数 20 外国語出願 (全 155 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2018-17637 (P2018-17637)
 (22) 出願日 平成30年2月2日 (2018. 2. 2)
 (62) 分割の表示 特願2015-515255 (P2015-515255)
 の分割
 原出願日 平成25年5月31日 (2013. 5. 31)
 (65) 公開番号 特開2018-87221 (P2018-87221A)
 (43) 公開日 平成30年6月7日 (2018. 6. 7)
 審査請求日 平成30年3月2日 (2018. 3. 2)
 (31) 優先権主張番号 61/654, 023
 (32) 優先日 平成24年5月31日 (2012. 5. 31)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関
 米国 (US)

(73) 特許権者 506137147
 エーザイ・アール・アンド・ディー・マネ
 ジメント株式会社
 東京都文京区小石川四丁目6番10号
 (74) 代理人 100079108
 弁理士 稲葉 良幸
 (74) 代理人 100109346
 弁理士 大貫 敏史
 (74) 代理人 100117189
 弁理士 江口 昭彦
 (74) 代理人 100134120
 弁理士 内藤 和彦

最終頁に続く

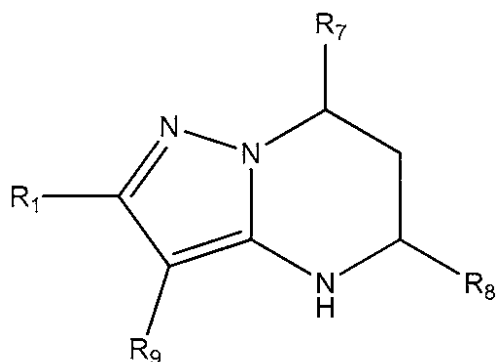
(54) 【発明の名称】 テトラヒドロピラゾロピリミジン化合物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) の化合物

【化 1】



式(I)

またはその薬学的に許容される塩、もしくはその立体異性体、もしくはその立体異性体混合物の調製方法であって、
 式 (I) 中、

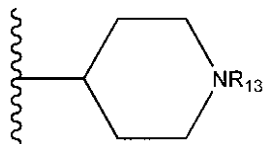
R₁ は、任意選択により置換されているピペリジニル、任意選択により置換されているピリジル、任意選択により置換されているピロリル、任意選択により置換されているピロル

ジニル、1, 4 - ジメチルチアゾリル、2 - エチル - 4 - メチルチアゾリル、2 - イソプロピルチアゾール - 5 - イル、チアゾリル、3 - エチルチアゾール - 5 - イル、1 - メチルスルホニルピペリジン - 4 - イルであるか、または

R_1 は、 $-C(O)Z$ である (Z は、ピペラジニル、ピペリジニル、ピペリジニルプロピル、3 - エチルピペラジン - 1 - イル、任意選択により置換されているピロロピロリル、ピペリジン - 3 - イルアミノである) か、または

R_1 は

【化 2】

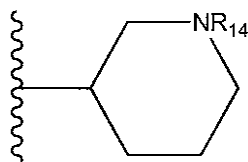


10

である (R_{13} は、H、メチルピラゾリル、メチルイミダゾリル、ベンジル、3 - ヒドロキシブチル、3 - (ジメチルアミノ) - 2, 2 - ジメチルプロピル、エチルアミド、メチルピリジル、メチルスルホニル、(1 - メチルイミダゾール - 2 - イル)メチル、(1, 5 - ジメチルイミダゾール - 4 - イル)メチル、(1 - メチルピロール - 2 - イル)メチルであるか、または R_{13} は、 $C(O)W$ であり、W は、 $-N(CH_3)_2$ 、ピペリジニル、ピペラジニル、またはモルホリニルである) か、または

R_1 は

【化 3】



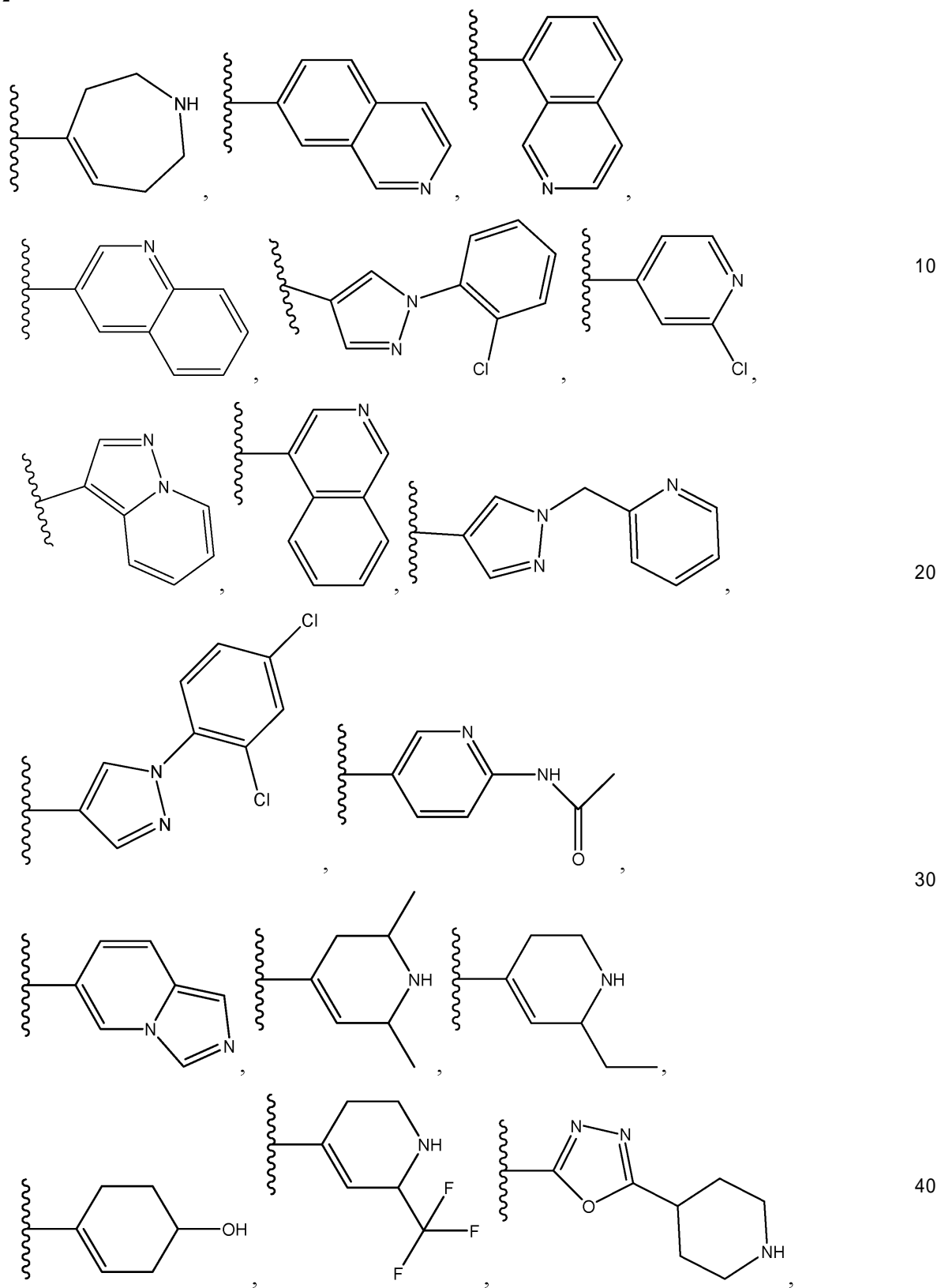
20

である (R_{14} は、 $-C(O)CH_3$ 、H、または (1 - メチルピロール - 2 - イル)メチルである) か、または

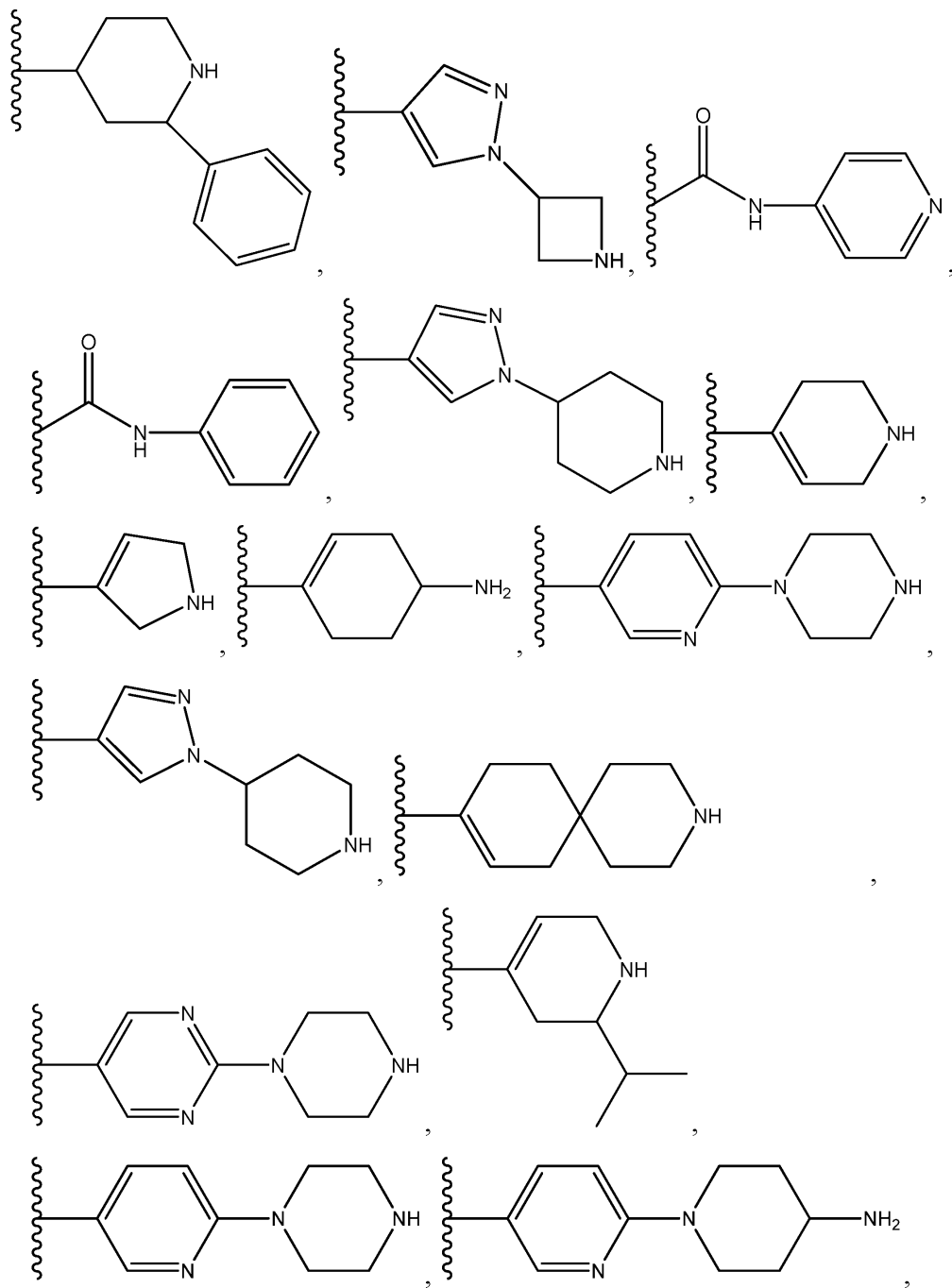
R_1 は

30

【化 4】



【化 5】

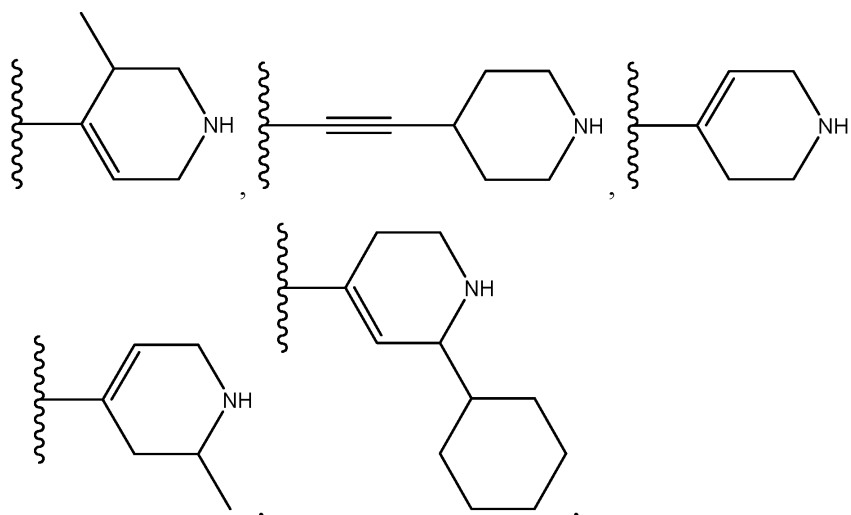


10

20

30

【化 6】

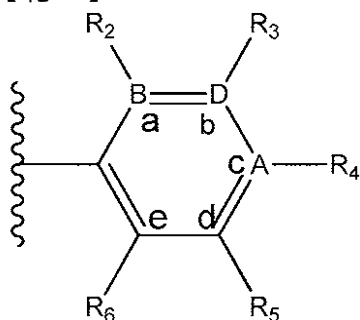


10

であるか、または

 R_1 は

【化 7】

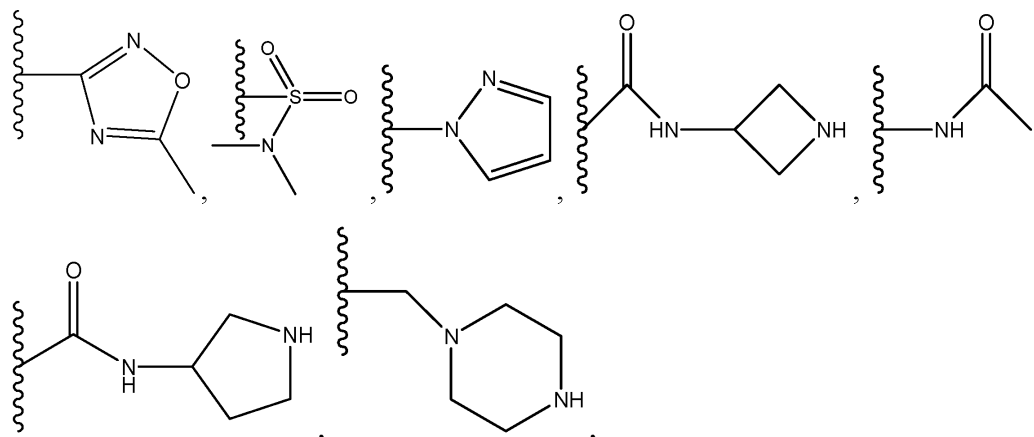


20

であり [A、B および D は、すべて炭素であってもよく、または A、B および D のうち 2 つが炭素であり、それ以外が窒素であるか、または A、B および D のうち 1 つが炭素であり、残りの 2 つが窒素であり；かつ、A が窒素である場合、 R_4 は存在せず、B が窒素である場合、 R_2 は存在せず、D が窒素である場合、 R_3 は存在せず、 R_2 は、H、 $-CH_3$ もしくは F であるか、または R_3 と位置 a および b の原子と一緒に、任意選択により置換されているピリジンもしくはピラゾールを形成し、 R_3 は、H、F、Cl、 $-CN$ 、 $-CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、メチルスルホニル、

30

【化 8】

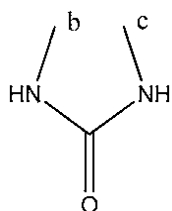


40

50

であるか、または R_4 と b および c の原子と一緒にあって、任意選択により置換されているベンゼン、任意選択により置換されているイミダゾール、任意選択により置換されているピラゾール、任意選択により置換されているピラゾリジン、任意選択により置換されているイミダゾリジン、任意選択により置換されているイソチアゾール、

【化 9】

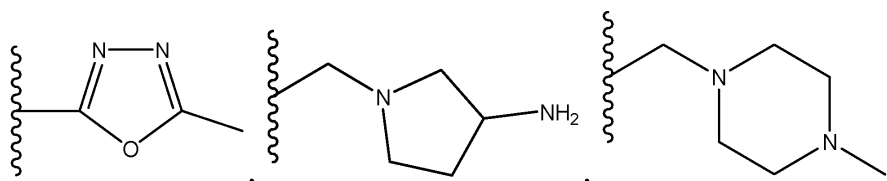


10

を形成するか、または R_2 と a および b の原子と一緒にあって、任意選択により置換されているピリジンもしくは任意選択により置換されているピラゾールを形成し、

R_4 は、F、 $-CN$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OEt$ 、H、Cl、Br、 $-NH-C(O)-CH_2-$ 、 $-(CH_3)_2$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2OH$ 、

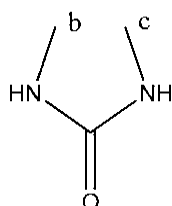
【化 10】



20

、任意選択により置換されているピペラジニル、4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル、任意選択により置換されているピペリジニル（窒素を介してフェニル基には結合していない）であるか、または R_3 と b および c の原子と一緒にあって、任意選択により置換されているピラゾール環もしくは

【化 11】



30

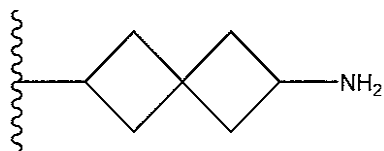
を形成するか、または R_5 と c および d の原子と一緒にあって、任意選択により置換されているピラゾール環もしくは任意選択により置換されているピロール環を形成するか、または

R_4 は $-(q)-C(O)X$ であり（q は結合であるか、 $-NH-$ であるか、または $-CH_2-$ であり、

40

X は、 $-NR_{11}R_{12}$ であり、 R_{11} および R_{12} はともに H であるか、ともに $-CH_2CH_3$ であるか、もしくはともに $-CH_3$ であるか、または R_{11} および R_{12} の一方が H であり、他方は 1, 1 - ジメチルエチル、シクロブチル、シクロプロピル、低級アルキル、メチルアルコール、プロピルアルコール、シクロブチルメチル、2, 3 - ジヒドロキシプロピル、ベンジル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、メチルアゼチジニル、 $-CH_2-NH-CH_3$ 、ピラゾリル、ピペラジニル、アルコール、 $-OCH_3$ 、もしくは

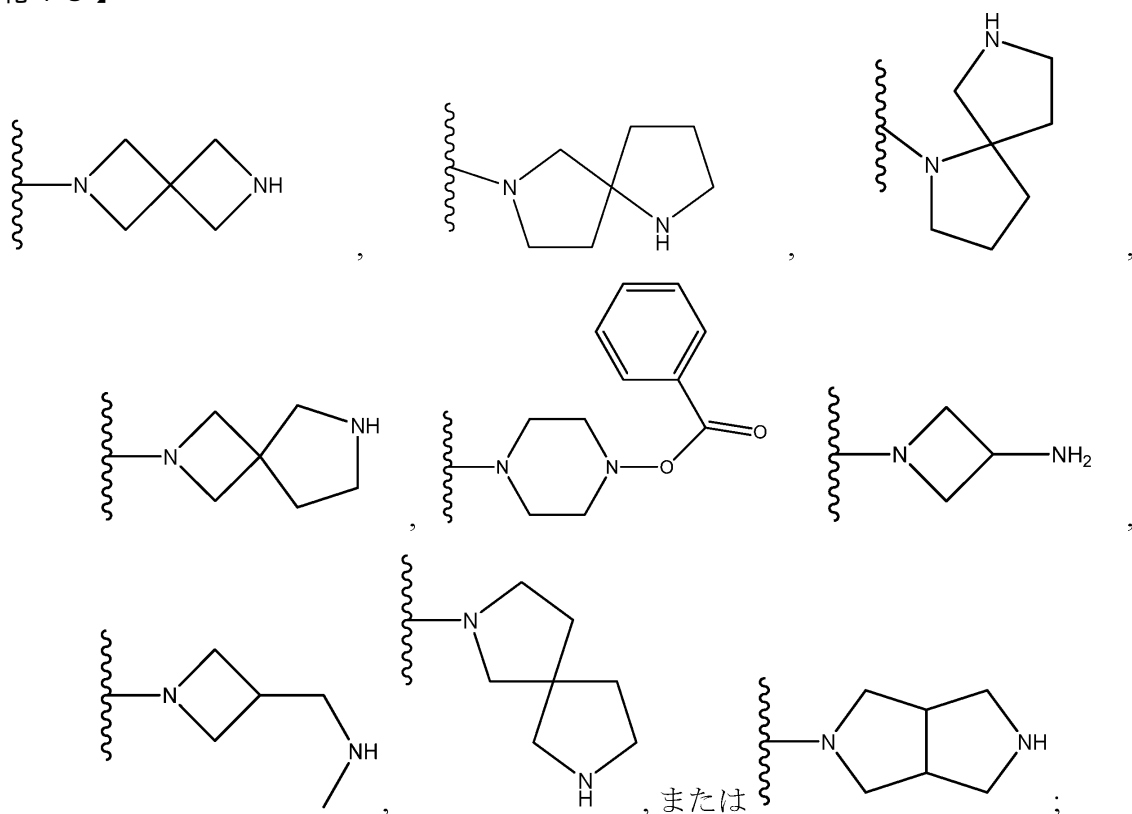
【化 1 2】



であるか、または

Xは、R₄のカルボニル基に窒素を介して結合している任意選択により置換されているピロリジニル、R₄のカルボニル基に窒素を介しては結合していない任意選択により置換されているピペリジニル、R₄のカルボニル基に窒素を介して結合している任意選択により置換されているピペラジニル、R₄のカルボニル基に窒素を介して結合している任意選択により置換されているアゼチジニル、R₄のカルボニル基に窒素を介して結合している任意選択により置換されているホルホルニル、

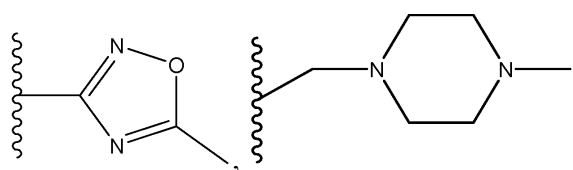
【化 1 3】



である)、

R₅ は、H、F、Cl、-CH₃、-OCH₃、ピロリル、-CH₂OH、-NH₂、-OH、

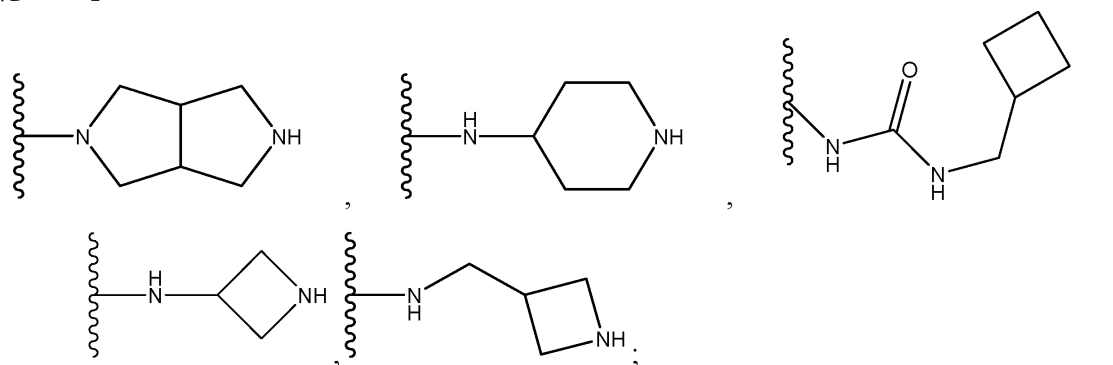
【化 1 4】



であるか、または、 R_4 と c および d の原子と一緒にあって、任意選択により置換されているベンゼン、任意選択により置換されているピラゾール、もしくは任意選択により置換されているピロールを形成するか、または R_6 と d および e の原子と一緒にあって、任意

選択により置換されているピリジンを形成するか、または R_5 は、 $-C(O)Y$ であり (Y は、 $-NH_2$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、任意選択により置換されているピペラジニル、任意選択により置換されているピペリジニル、

【化 15】



10

である)、

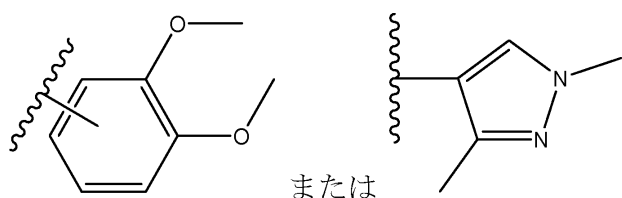
R_6 は、 H 、 F 、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ であるか、または R_5 と c および d の原子と一緒に、任意選択により置換されているベンゼンもしくは任意選択により置換されているピラゾールを形成する]、

R_7 は、 $-CF_3$ または $-CHF_2$ であり、

20

R_8 は、

【化 16】



であり、

R_9 は、 Br 、 Cl 、 F 、 I 、または H であるが、

30

ただし：

R_4 が F である場合： R_2 は $-CH_3$ または F ではなく； R_3 は $-CH_3$ 、 $-CN$ 、 F 、 Cl 、または $-OCH_3$ ではなく； R_5 は $-CH_3$ 、 F 、 Cl 、または $-OCH_3$ ではなく； R_6 は $-CH_3$ または F ではなく；

R_4 が Cl である場合： R_2 は F ではなく； R_3 は F または $-CN$ ではなく； R_5 は F または $-C(O)N(CH_3)_2$ ではなく、； R_6 は $-CF_3$ または F ではなく； D は窒素ではなく； R_5 が $-C(O)NH_2$ であるか、または R_2 、 R_3 、 R_5 および R_6 の 1 つが $-CH_3$ であり；

R_4 が $-CH_3$ である場合： R_3 は F ではなく； R_5 は F ではなく；

R_4 が $-OCH_3$ である場合： R_2 は F ではなく； R_3 は Cl または $-OCH_3$ ではなく、 R_5 は Cl または $-OCH_3$ ではなく； R_6 は F または $-CF_3$ ではなく；

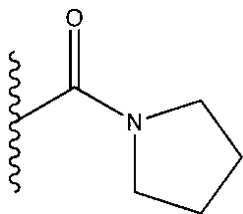
40

R_4 が $-CN$ である場合、 R_2 は F ではなく； R_3 は Cl 、 F 、または $-OCH_3$ ではなく、 R_5 は Cl 、 F 、または $-OCH_3$ ではなく； R_6 は F ではなく；

R_4 が $-OCH_2CH_3$ である場合： R_3 は Cl または F ではなく； R_5 は Cl または F ではなく； R_6 は $-CF_3$ ではなく；

R_4 が

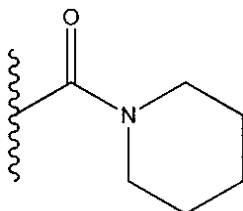
【化 17】



である場合：R₃ はHまたはFではなく；R₅ はHまたはFではなく；

R₄ が

【化 18】



である場合：R₂、R₃、R₅ およびR₆ の少なくとも1つは、Hではなく；

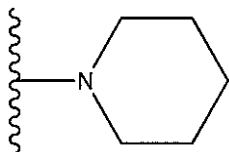
R₂ がFである場合：R₃ は-OCH₃またはFではなく；R₃、R₄、R₅ およびR₆ の少なくとも1つはHではなく；

R₂ が-CH₃である場合：R₃ はClではなく；R₃、R₄、R₅ およびR₆ の少なくとも1つは、-CH₃ではなく；R₄ およびR₅ は、cおよびdの原子と一緒にあってピラゾリルを形成することはない；

R₃ が-OCH₃である場合：R₂ はFではなく；R₆ はFではなく；

R₃ がFである場合：Xは

【化 19】



ではなく；

R₃ がClである場合：R₅ はClではなく；R₁₁ はベンジルではなく；R₁₂ はベンジルではなく；

R₅ がClである場合：R₆ は-CH₃ではなく；R₁₁ はベンジルではなく；R₁₂ はベンジルではなく；

R₅ がFまたは-OCH₃である場合：R₆ は、Fではなく；

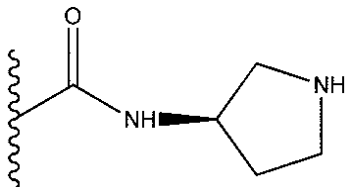
R₆ がFである場合：R₂、R₃、R₄ およびR₅ の少なくとも1つは、Hではなく；

R₃ およびR₅ がHである場合：R₁₁ はシクロプロピルではなく；R₁₂ はシクロプロピルではなく；

R₉ がClである場合：R₁ はアミド基を含まず；

Bが窒素であり、AおよびDが炭素である場合：R₄ は、-CNでも

【化 20】



10

20

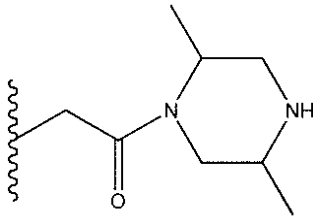
30

40

50

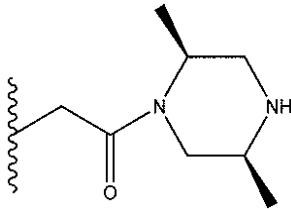
でもなく；

R_7 が $-CH_2F_2$ であり、 R_4 が
【化 2 1】



10

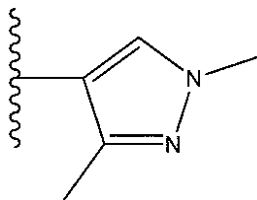
である場合、 R_4 は絶対立体化学
【化 2 2】



20

を有することはなく；

R_8 が
【化 2 3】



30

である場合、以下の条件が有効である：

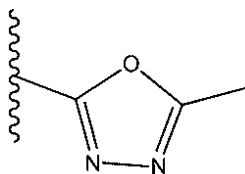
R_4 が F である場合： R_2 、 R_3 、 R_5 および R_6 の少なくとも 1 つは H ではなく； R_5 は $C(O)N(CH_3)_2$ ではなく；

R_4 が Cl である場合： R_2 、 R_3 、 R_5 および R_6 の少なくとも 1 つは、H ではなく；

R_3 が F である場合： R_4 は、 $C(O)NHCH_2CH_2CH_2CH_3$ 、 $C(O)N(CH_3)_2$ 、 $C(O)NHCH_2CH_2CH_3$ 、または $C(O)NHC(CH_3)_3$ ではなく；

R_4 は、 $C(O)NHCH_2CH_2CH_2OH$ 、 $C(O)NHCH(CH_3)_2$ 、 $-CN$ 、または

【化 2 4】

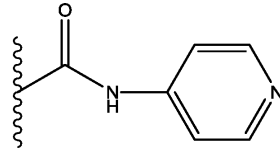


40

ではなく；

R_1 は

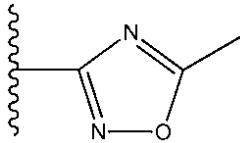
【化 2 5】



ではなく ;

R_5 は

【化 2 6】

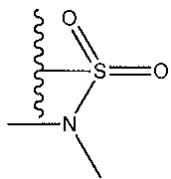


10

ではなく ;

R_3 は

【化 2 7】



20

ではなく ;

R_2 が F である場合 : R_5 は $-C(O)NH_2$ ではなく ;

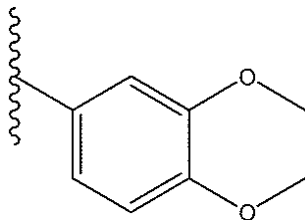
R_2 が $-CH_3$ である場合 : R_4 および R_5 は、c および d の原子と一緒にあって、ピラゾールを形成することはなく ;

B が窒素である場合 : R_3 および R_4 は、b および c の原子と一緒にあって、任意選択により置換されているイミダゾールを形成することはなく ;

R_8 が

30

【化 2 8】



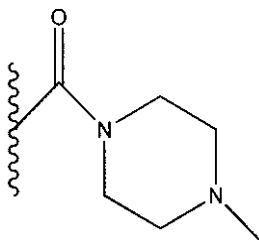
である場合、以下の条件が有効である :

R_4 は $-CH_3$ 、 $-C(O)NHCH_2CH_2OH$ 、 $-NHC(O)CH(CH_3)_2$

40

、または

【化 2 9】



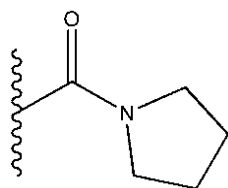
50

ではなく；

R_4 が、 $C(O)NHCH_3$ である場合： R_2 、 R_3 、 R_5 および R_6 の少なくとも 1 つは、H ではなく；

R_4 が $-OCH_3$ である場合： R_3 は、F または $-CH_3$ ではなく； R_5 は F または $-CH_3$ ではなく；

R_4 が
【化 3 0】



10

である場合： R_3 は Cl ではなく； R_5 は Cl ではなく；

R_4 が $-C(O)NHCH(CH_3)_2$ または $-C(O)N(CH_2CH_3)_2$ である場合： R_3 および R_5 の少なくとも 1 つは、H ではなく；

R_5 は $-C(O)NH_2$ ではなく；

R_6 は $-CF_3$ ではない、

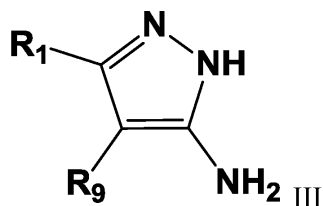
(ここで、任意選択により置換されている、とは、対象としている構造が、1～4 個の炭素原子を有する直鎖状、分岐状もしくは環式飽和炭化水素、メトキシ-、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CH_2-NH-CH_2$ 、 $-OCH_2CH_2CH_3$ 、または $-OCH(CH_3)_2$ から独立して選択される 1 つまたは複数の置換基を含んでもよいが、それらを含むことを必要とするものではないことを意味し、任意選択により置換されている部分が環式である場合、任意選択の置換は、環中の 2 つの原子間のメチル架橋であってもよい。)

20

式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容される塩、もしくはその立体異性体、もしくはその立体異性体混合物の調製方法であり、前記方法は、

式 III の化合物

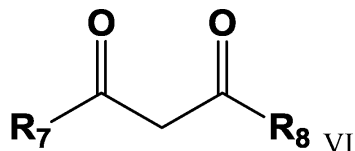
【化 3 1】



30

と式 VI の化合物

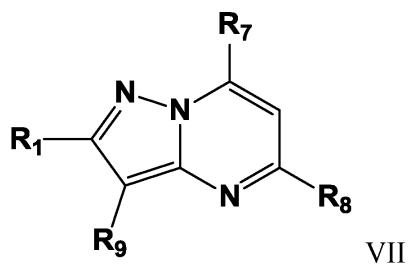
【化 3 2】



40

とを有機酸の存在下で縮合する工程であって、式 VII の化合物

【化 3 3】



を形成する、工程、および

10

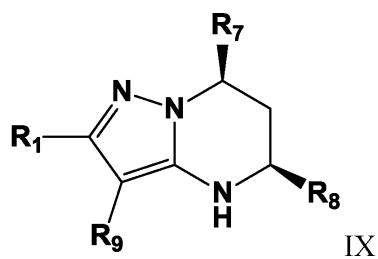
式VIIの化合物を還元する工程であって、式(I)の化合物を形成する工程、を含む、方法。

【請求項2】

式(I)の化合物の調製物から、

式IXの化合物

【化 3 4】

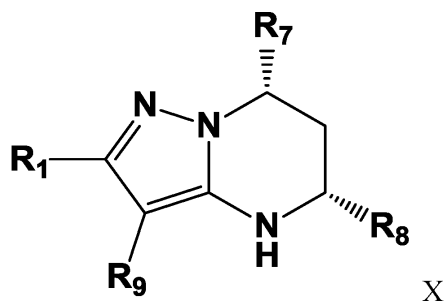


20

を単離する工程、および

式Xの化合物

【化 3 5】



30

を単離する工程、

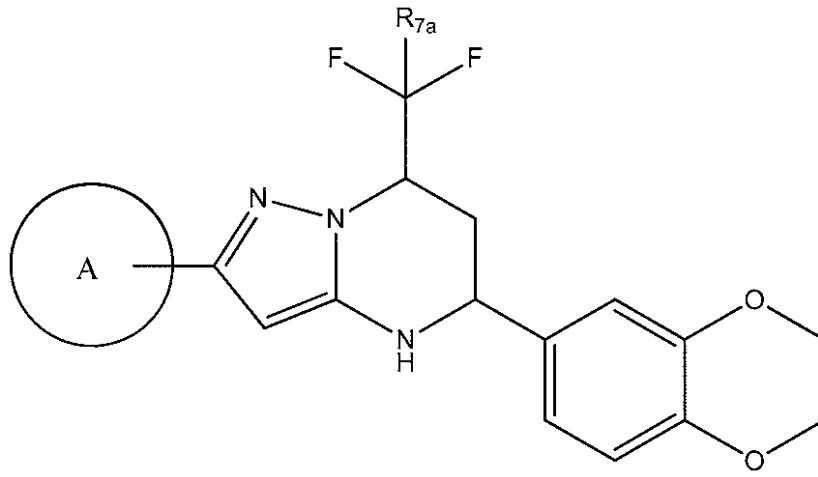
をさらに含む、請求項1に記載の方法。

【請求項3】

40

前記式(I)の化合物が、式(IV)の化合物

【化 3 6】



10

式(IV)

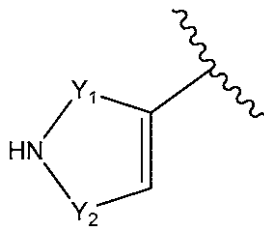
またはその薬学的に許容される塩、もしくはその立体異性体、もしくはその立体異性体混合物であり、

式 (I V) 中、 R_{7a} が H または F であり、

環 A が、

【化 3 7】

20

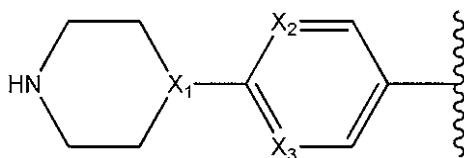


(Y₁ および Y₂ は、 - CH₂ - および - CH₂CH₂ - からなる群から独立して選択され、 Y₁ および Y₂ の各々は、 C₁ ~ C₃ アルキルにより任意選択により置換されている) であるか、

30

環 A が、

【化 3 8】

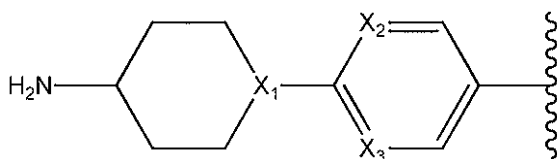


(X₁、X₂、および X₃ は、 - CH - および N からなる群から独立して選択される) であるか、

40

環 A が、

【化 3 9】

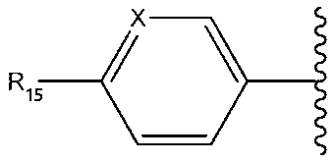


(X₁、X₂、および X₃ は、 - CH - および N からなる群から独立して選択される) であるか、

50

環 A が、

【化 4 0】



[Xは、N、または -CH₃、F、またはClにより任意選択により置換されている -CH-であり、

10

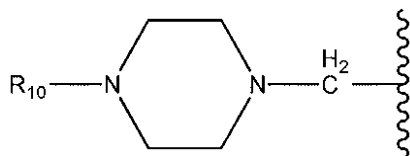
R₁₅は、-C(O)Zである(Zは、2,3-ジヒドロキシプロピルアミン、任意選択により架橋されているかまたは炭素原子において低級アルキルにより任意選択により置換されている5~7員の環式ジアミン; 7~10員のピシクロジアミン; 7~11員のスピロジアミン; -NH₂により任意選択により置換されている4~7員の環式アミンで置換されている-NH; -OH; -CH₂NHR(Rは、Hまたは低級アルキルである); -NH₂で任意選択により置換されている7~11員のスピロアルカンで置換されている-NHである)か、

R₁₅はCH₃NHC(O)-であり、かつR₁₅が結合しているアリール環上の炭素原子が、-CH₃、F、もしくはClの1つで置換されているか、R₁₅は(CH₃)₂CHNHC(O)-であり、かつR₁₅が結合しているアリール環上の炭素原子が、-CH₃、F、もしくはClの1つで置換されているか、またはR₁₅は(CH₃)₃CNHC(O)-であり、かつR₁₅が結合しているアリール環上の炭素原子が、-CH₃、F、もしくはClの1つで置換されているか、あるいは、

20

R₁₅は

【化 4 1】

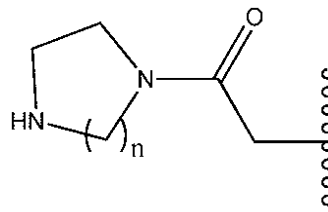


30

である(ピペラジンが、任意選択により架橋されているか、または低級アルキルにより置換されており、R₁₀は、Hまたは-CH₃である)か、あるいは

R₁₅は、

【化 4 2】

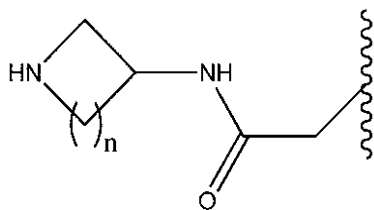


40

である(nは1~3であり、環式ジアミンは、任意選択により架橋されているか、または低級アルキルにより置換されている)か、あるいは、

R₁₅は、

【化 4 3】

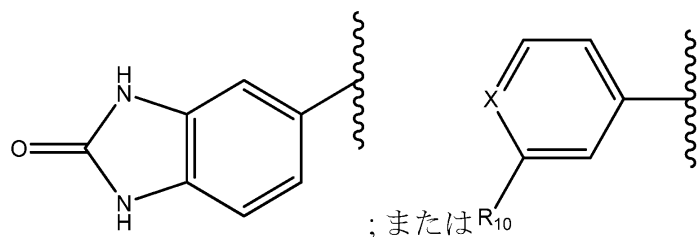


である (n は 1 ~ 4 である) か、あるいは、

R_{15} は、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-CH_2C(O)NH-$ (窒素は、4 ~ 7 員の環式アミンで置換されている)； $-CH_2-C(O)-$ (カルボニルは、7 ~ 10 員のピシクロジアミンで置換されている)；もしくは $-CH_2C(O)NH_2$ で置換されている 4 ~ 7 員の環式アミンである] であるか、あるいは、

環 A が、

【化 4 4】



[X は、 N または $-CH-$ であり、 C は、 $-CH_3$ 、 F 、または Cl により任意選択により置換されており、

R_{10} は、 $-C(O)NH-$ (窒素は、4 ~ 7 員の環式アミンにより置換されている)；7 ~ 10 員のピシクロジアミンによって置換されている $-C(O)-$ ；7 ~ 11 員のスピロジアミンにより置換されている $-C(O)-$ ；ピラゾール；オキサジアゾールの炭素原子上で $-CH_3$ により任意選択により置換されている [1, 2, 4] オキサジアゾール； $-NHC(O)CH_3$ ；ピペラジンにより置換されている $-CH_2-$ ；メチル置換基を含むピペラジンにより置換されている $-CH_2-$ ；5 ~ 7 員の環式ジアミンにより置換されている $-C(O)-$ ； $-C(O)NHCH_2-$ ($-CH_2-$ は、アゼチジンにより置換されている)；もしくは 5 ~ 7 員の環式アミン (アミンは、 $-NH_2$ 置換基を含む) で置換されている $-C(O)-$ である] であるか、あるいは、

環 A が、

シアノフェニル；イソキノリン；4' 位で $-NH_2$ により置換されているシクロヘキセン；1, 4 - ジメチルインダゾール - 5 - イル；1, 6 - ジメチルインダゾール - 5 - イル；4' 位でスピロピペリジンにより置換されているシクロヘキセン；1 - ピペリジノピラゾール；または o - メトキシピリジンである、

請求項 1 に記載の方法。

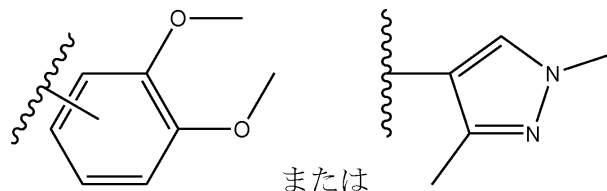
【請求項 4】

前記単離する工程が、キラルな高速液体クロマトグラフィーによるか、またはジアステレオマーの結晶化による、請求項 2 に記載の方法。

【請求項 5】

R_8 が

【化 4 5】



10

20

30

40

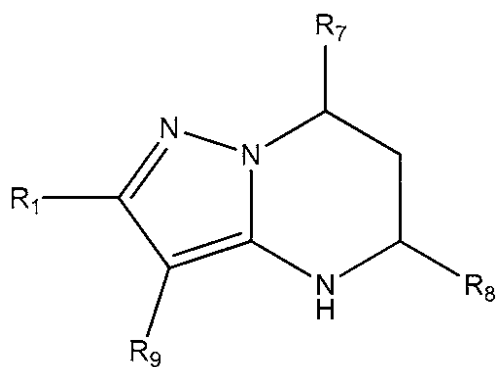
50

である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 6】

式 (I) の化合物

【化 4 6】



式(I)

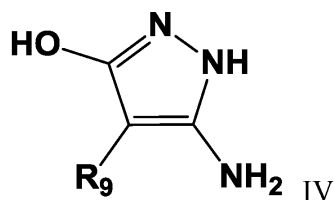
10

またはその薬学的に許容される塩、もしくはその立体異性体、もしくはその立体異性体混合物の調製方法であって、

式 (I) 中、各記号は請求項 1 に定義のとおりであり、前記方法は、

式 I V の化合物

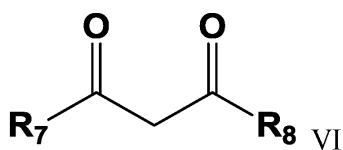
【化 4 7】



IV

と式 V I の化合物

【化 4 8】

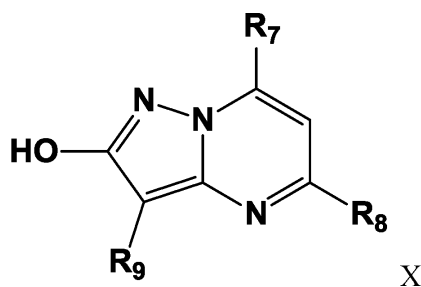


VI

30

とを縮合する工程であって、式 X の化合物

【化 4 9】



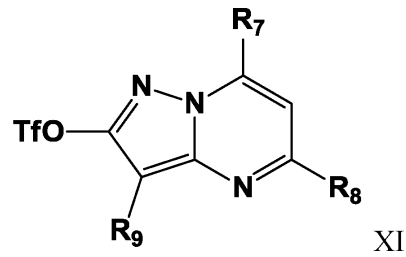
X

40

を形成する、工程、

式 X の化合物をトリフルオロメチルスルホニル化試薬と反応させる工程であって、式 X I の化合物

【化 5 0】



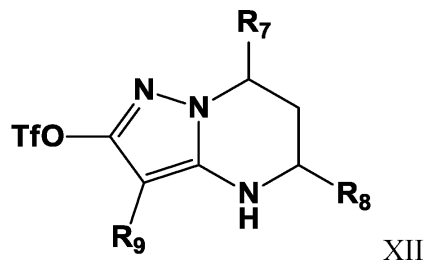
10

を得る、工程、ならびに

下記 (1) または (2) の工程 :

(1) 式 X I の化合物を還元する工程であって、式 X I I の化合物

【化 5 1】

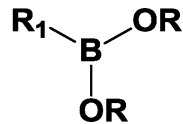


20

を形成する、工程、および

式 X I I の化合物をボロン酸エステル

【化 5 2】



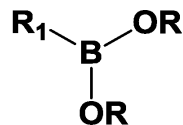
30

(ここで、R は、H であるか、2 つの R が一緒になって環形成した R₁ を除くボロン酸エステル残基が 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル基である。)

とのクロス - カップリング条件に供する工程であって、式 (I) の化合物を形成する、工程 ; または

(2) 式 X I の化合物をボロン酸エステル

【化 5 3】

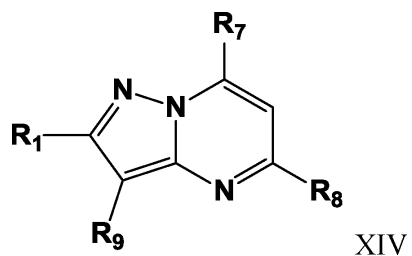


40

(ここで、R は、H であるか、2 つの R が一緒になって環形成した R₁ を除くボロン酸エステル残基が 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル基である。)

とのクロス - カップリング条件に供する工程であって、式 X I V の化合物

【化 5 4】



を形成する工程、および

10

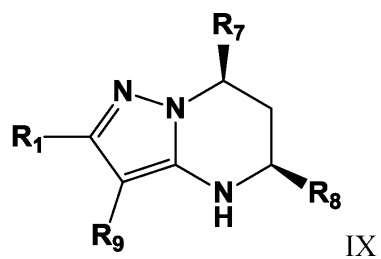
式 XIV の化合物を還元する工程であって、式 (I) の化合物を形成する、工程、を含む、方法。

【請求項 7】

式 (I) の化合物の調製物から

式 IX の化合物

【化 5 5】

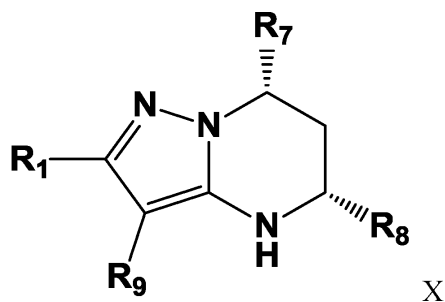


20

を単離する工程、および

式 X の化合物

【化 5 6】



30

を単離する工程、

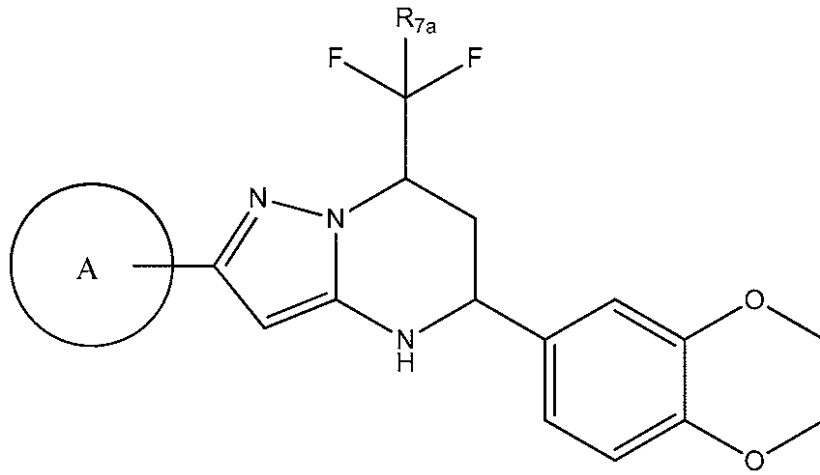
をさらに含む、請求項 6 に記載の方法。

【請求項 8】

40

前記式 (I) の化合物が、式 (IV) の化合物

【化 5 7】



10

式(IV)

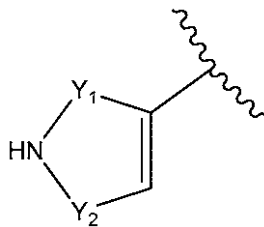
またはその薬学的に許容される塩、もしくはその立体異性体、もしくはその立体異性体混合物であり、

式 (I V) 中、 R_{7a} が H または F であり、

環 A が、

【化 5 8】

20

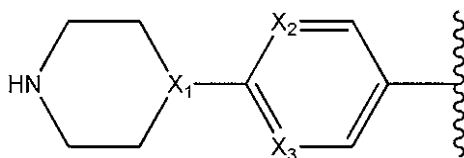


(Y_1 および Y_2 は、 $-\text{CH}_2-$ および $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ からなる群から独立して選択され、 Y_1 および Y_2 の各々は、 C_{1-3} アルキルにより任意選択により置換されている) であるか、

30

環 A が、

【化 5 9】

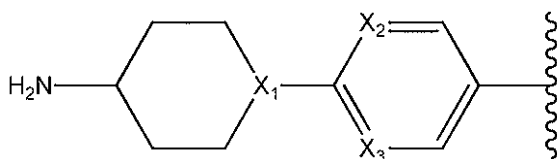


(X_1 、 X_2 、および X_3 は、 $-\text{CH}-$ および N からなる群から独立して選択される) であるか、

40

環 A が、

【化 6 0】

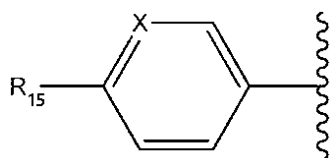


(X_1 、 X_2 、および X_3 は、 $-\text{CH}-$ および N からなる群から独立して選択される) であるか、

50

環 A が

【化 6 1】



[X は、N、または -CH₃、F、または Cl により任意選択により置換されている -CH- であり、

10

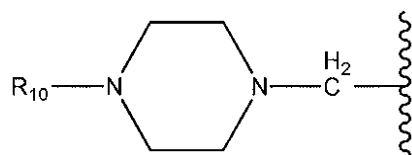
R₁₅ は、-C(O)Z である (Z は、2, 3 - ジヒドロキシプロピルアミン、任意選択により架橋されているかまたは炭素原子において低級アルキルにより任意選択により置換されている 5 ~ 7 員の環式ジアミン ; 7 ~ 10 員のピシクロジアミン ; 7 ~ 11 員のスピロジアミン ; -NH₂ により任意選択により置換されている 4 ~ 7 員の環式アミンで置換されている -NH ; -OH ; -CH₂NHR (R は、H または低級アルキルである) ; -NH₂ で任意選択により置換されている 7 ~ 11 員のスピロアルカンで置換されている -NH である) か、

R₁₅ は CH₃NHC(O)- であり、かつ R₁₅ が結合しているアリール環上の炭素原子が、-CH₃、F、もしくは Cl の 1 つで置換されているか、R₁₅ は (CH₃)₂CHNHC(O)- であり、かつ R₁₅ が結合しているアリール環上の炭素原子が、-CH₃、F、もしくは Cl の 1 つで置換されているか、または R₁₅ は (CH₃)₃CNHC(O)- であり、かつ R₁₅ が結合しているアリール環上の炭素原子が、-CH₃、F、もしくは Cl の 1 つで置換されているか、あるいは、

20

R₁₅ は

【化 6 2】

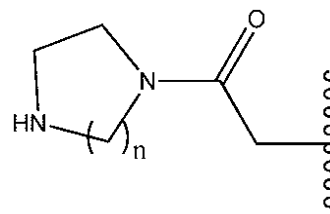


30

である (ピペラジンが、任意選択により架橋されているか、または低級アルキルにより置換されており、R₁₀ は、H または -CH₃ である) か、あるいは

R₁₅ は、

【化 6 3】

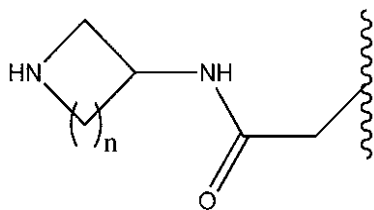


40

である (n は 1 ~ 3 であり、環式ジアミンは、任意選択により架橋されているか、または低級アルキルにより置換されている) か、あるいは、

R₁₅ は、

【化 6 4】

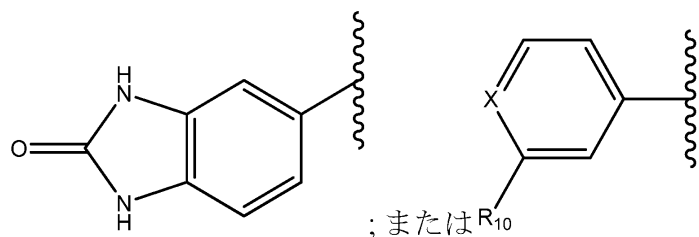


である (n は 1 ~ 4 である) か、あるいは、

R_{15} は、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-CH_2C(O)NH-$ (窒素は、4 ~ 7 員の環式アミンで置換されている)； $-CH_2-C(O)-$ (カルボニルは、7 ~ 10 員のピシクロジアミンで置換されている)；もしくは $-CH_2C(O)NH_2$ で置換されている 4 ~ 7 員の環式アミンである] であるか、あるいは、

環 A が、

【化 6 5】



[X は、 N または $-CH-$ であり、 C は、 $-CH_3$ 、 F 、または Cl により任意選択により置換されており、

R_{10} は、 $-C(O)NH-$ (窒素は、4 ~ 7 員の環式アミンにより置換されている)；7 ~ 10 員のピシクロジアミンによって置換されている $-C(O)-$ ；7 ~ 11 員のスピロジアミンにより置換されている $-C(O)-$ ；ピラゾール；オキサジアゾールの炭素原子上で $-CH_3$ により任意選択により置換されている [1, 2, 4] オキサジアゾール； $-NHC(O)CH_3$ ；ピペラジンにより置換されている $-CH_2-$ ；メチル置換基を含むピペラジンにより置換されている $-CH_2-$ ；5 ~ 7 員の環式ジアミンにより置換されている $-C(O)-$ ； $-C(O)NHCH_2-$ ($-CH_2-$ は、アゼチジンにより置換されている)；もしくは 5 ~ 7 員の環式アミン (アミンは、 $-NH_2$ 置換基を含む) で置換されている $-C(O)-$ である] であるか、あるいは、

環 A が、

シアノフェニル；イソキノリン；4' 位で $-NH_2$ により置換されているシクロヘキセン；1, 4 - ジメチルインダゾール - 5 - イル；1, 6 - ジメチルインダゾール - 5 - イル；4' 位でスピロピペリジンにより置換されているシクロヘキセン；1 - ピペリジノピラゾール；または o - メトキシピリジンである、

請求項 6 に記載の方法。

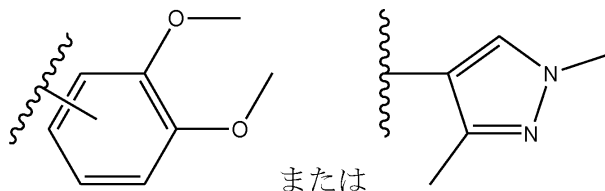
【請求項 9】

前記単離する工程が、キラルな高速液体クロマトグラフィーによるか、またはジアステレオマーの結晶化による、請求項 7 に記載の方法。

【請求項 10】

R_8 が

【化 6 6】



10

20

30

40

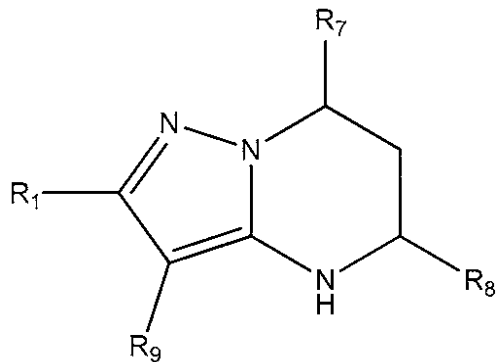
50

である、請求項 6 に記載の方法。

【請求項 11】

式 (I) の化合物

【化 67】



式(I)

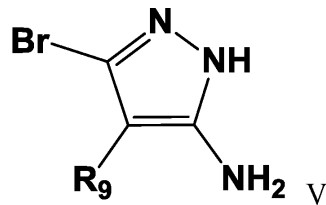
10

またはその薬学的に許容される塩、もしくはその立体異性体、もしくはその立体異性体混合物の調製方法であって、

式 (I) 中、各記号は請求項 1 に定義のとおりであり、前記方法は、

式 V の化合物

【化 68】

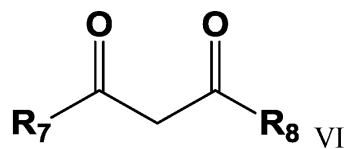


V

20

と式 V I の化合物

【化 69】

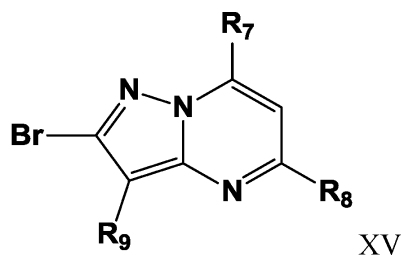


VI

30

とを縮合する工程であって、式 XV の化合物

【化 70】



XV

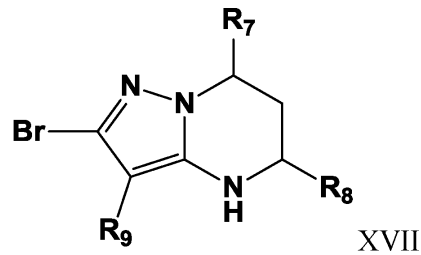
40

を形成する、工程、ならびに

下記 (1) または (2) の工程：

50

(1) 式XVの化合物を還元する工程であって、式XVIIの化合物
【化71】

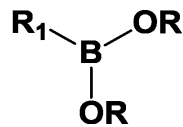


10

を形成する、工程、および

式XVIIの化合物をボロン酸エステル

【化72】



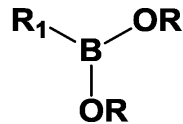
(ここで、Rは、Hであるか、2つのRが一緒になって環形成したR1を除くボロン酸エステル残基が4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル基である。)

20

とのクロス-カップリング条件に供する工程であって、式(I)の化合物を形成する、工程；または

(2) 式XVの化合物をボロン酸エステル

【化73】

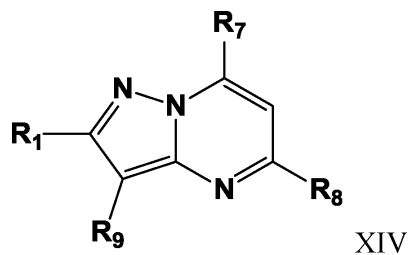


(ここで、Rは、Hであるか、2つのRが一緒になって環形成したR1を除くボロン酸エステル残基が4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル基である。)

30

とのクロス-カップリング条件に供する工程であって、式XIVの化合物

【化74】



40

を形成する工程、および

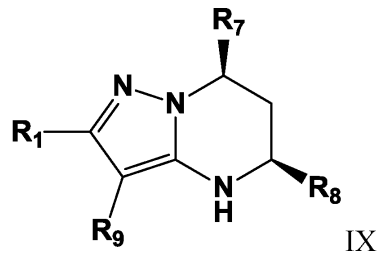
式XIVの化合物を還元する工程であって、式(I)の化合物を形成する、工程、を含む、方法。

【請求項12】

式(I)の化合物の調製物から、

式IXの化合物

【化 7 5】

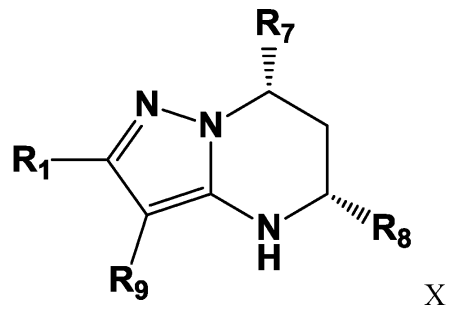


を単離する工程、および

式 X の化合物

10

【化 7 6】



20

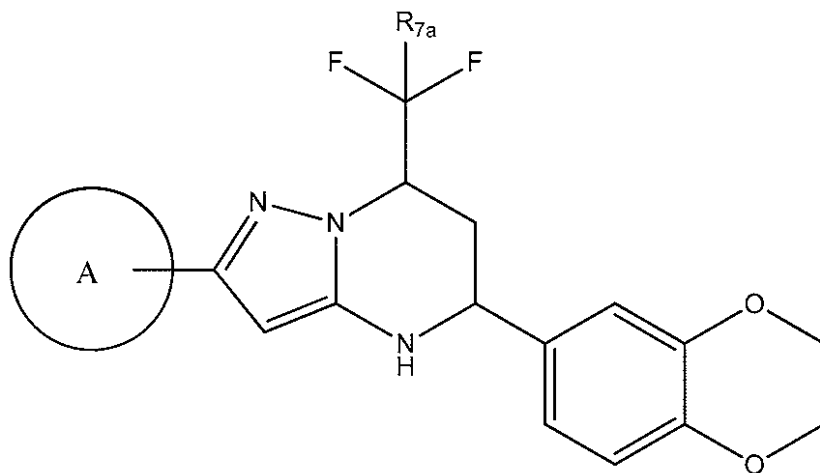
を単離する工程、

をさらに含む、請求項 11 に記載の方法。

【請求項 13】

式 (I) の前記化合物が、式 (IV) の化合物

【化 7 7】



式(IV)

30

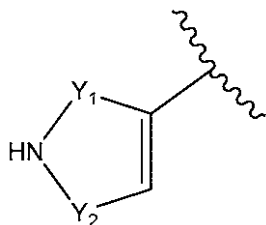
40

またはその薬学的に許容される塩、もしくはその立体異性体、もしくはその立体異性体混合物であり、

式 (IV) 中、 R_{7a} が H または F であり、

環 A が、

【化 7 8】

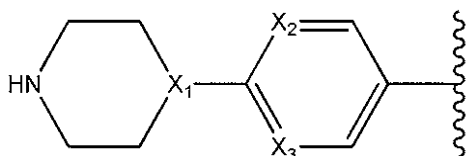


(Y_1 および Y_2 は、 $-CH_2-$ および $-CH_2CH_2-$ からなる群から独立して選択され、 Y_1 および Y_2 の各々は、 $C_1 \sim 3$ アルキルにより任意選択により置換されている) であるか、

10

環 A が、

【化 7 9】

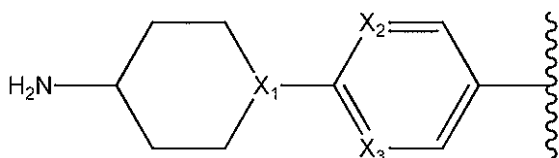


(X_1 、 X_2 、および X_3 は、 $-CH-$ および N からなる群から独立して選択される) であるか、

20

環 A が、

【化 8 0】

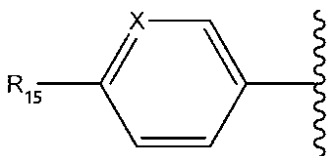


(X_1 、 X_2 、および X_3 は、 $-CH-$ および N からなる群から独立して選択される) であるか、

30

環 A が、

【化 8 1】



[X は、N、または $-CH_3$ 、F、または Cl により任意選択により置換されている $-CH-$ であり、

40

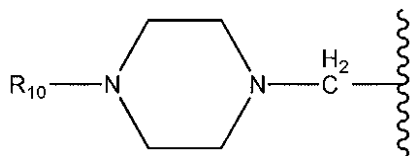
R_{15} は、 $-C(O)Z$ である (Z は、2, 3-ジヒドロキシプロピルアミン、任意選択により架橋されているかまたは炭素原子において低級アルキルにより任意選択により置換されている 5 ~ 7 員の環式ジアミン; 7 ~ 10 員のピシクロジアミン; 7 ~ 11 員のスピロジアミン; $-NH_2$ により任意選択により置換されている 4 ~ 7 員の環式アミンで置換されている $-NH$; $-OH$; $-CH_2NHR$ (R は、H または低級アルキルである); $-NH_2$ で任意選択により置換されている 7 ~ 11 員のスピロアルカンで置換されている $-NH$ である) か、

R_{15} は $CH_3NHC(O)-$ であり、かつ R_{15} が結合しているアリール環上の炭素原子が、 $-CH_3$ 、F、もしくは Cl の 1 つで置換されているか、 R_{15} は (CH_3)

50

$_2\text{CHNHCH}(\text{O})-$ であり、かつ R_{15} が結合しているアリール環上の炭素原子が、 $-\text{CH}_3$ 、 F 、もしくは Cl の1つで置換されているか、または R_{15} は $(\text{CH}_3)_3\text{CNHCH}(\text{O})-$ であり、かつ R_{15} が結合しているアリール環上の炭素原子が、 $-\text{CH}_3$ 、 F 、もしくは Cl の1つで置換されているか、あるいは、

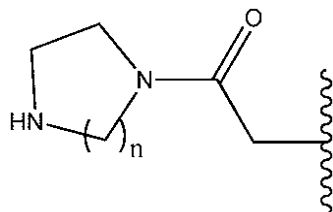
R_{15} は
【化82】



10

である（ピペラジンが、任意選択により架橋されているか、または低級アルキルにより置換されており、 R_{10} は、 H または $-\text{CH}_3$ である）か、あるいは

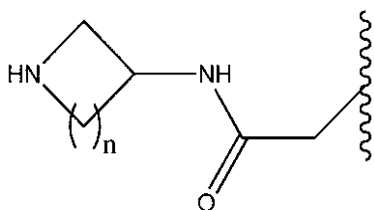
R_{15} は、
【化83】



20

である（ n は1～3であり、環式ジアミンは、任意選択により架橋されているか、または低級アルキルにより置換されている）か、あるいは、

R_{15} は、
【化84】



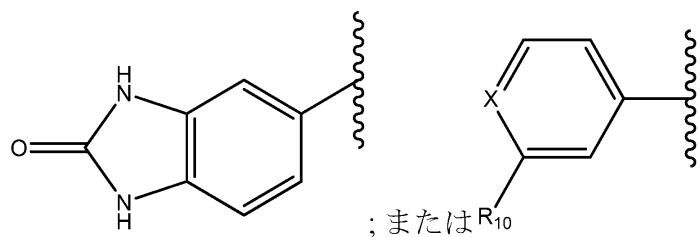
30

である（ n は1～4である）か、あるいは、

R_{15} は、 $-\text{NHCH}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}-$ （窒素は、4～7員の環式アミンで置換されている）； $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-$ （カルボニルは、7～10員のピシクロジアミンで置換されている）；もしくは $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ で置換されている4～7員の環式アミンである]であるか、あるいは、

環Aが、

【化85】



[X は、 N または $-\text{CH}-$ であり、 C は、 $-\text{CH}_3$ 、 F 、または Cl により任意選択により置換されており、

50

R_{10} は、 $-C(O)NH-$ (窒素は、4～7員の環式アミンにより置換されている)；7～10員のピシクロジアミンによって置換されている $-C(O)-$ ；7～11員のスピロジアミンにより置換されている $-C(O)-$ ；ピラゾール；オキサジアゾールの炭素原子上で $-CH_3$ により任意選択により置換されている[1, 2, 4]オキサジアゾール； $-NHC(O)CH_3$ ；ピペラジンにより置換されている $-CH_2-$ ；メチル置換基を含むピペラジンにより置換されている $-CH_2-$ ；5～7員の環式ジアミンにより置換されている $-C(O)-$ ； $-C(O)NHCH_2-$ ($-CH_2-$ は、アゼチジンにより置換されている)；もしくは5～7員の環式アミン (アミンは、 $-NH_2$ 置換基を含む) で置換されている $-C(O)-$ である]であるか、あるいは、
環 A が、

10

シアノフェニル；イソキノリン；4'位で $-NH_2$ により置換されているシクロヘキセン；1, 4-ジメチルインダゾール-5-イル；1, 6-ジメチルインダゾール-5-イル；4'位でスピロピペリジンにより置換されているシクロヘキセン；1-ピペリジノピラゾール；またはo-メトキシピリジンである、
請求項11に記載の方法。

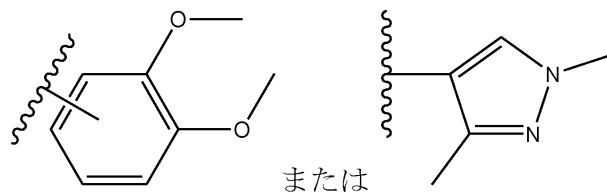
【請求項14】

前記単離する工程が、キラルな高速液体クロマトグラフィーによるか、またはジアステレオマーの結晶化による、請求項12に記載の方法。

【請求項15】

R_8 が
【化86】

20



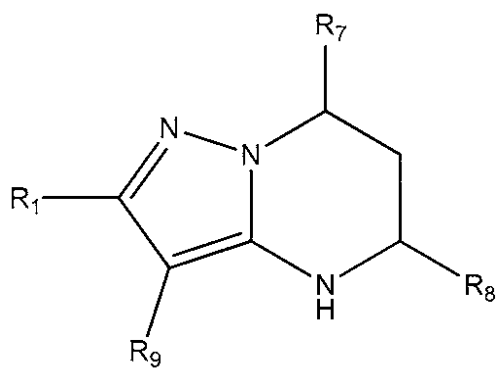
である、請求項11に記載の方法。

【請求項16】

式(I)の化合物

30

【化87】



式(I)

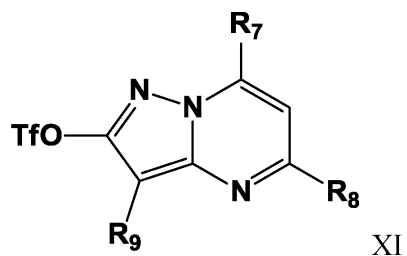
40

またはその薬学的に許容される塩、もしくはその立体異性体、もしくはその立体異性体混合物の調製方法であって、

式(I)中、各記号は請求項1に定義のとおりであり、前記方法は、

式XIの化合物

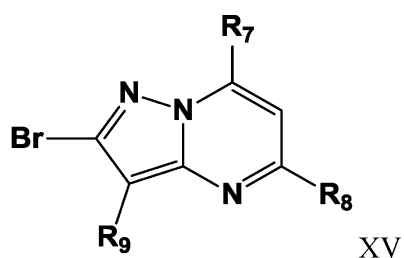
【化 8 8】



10

または式 X V の化合物

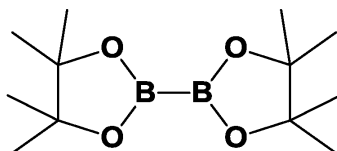
【化 8 9】



20

を、

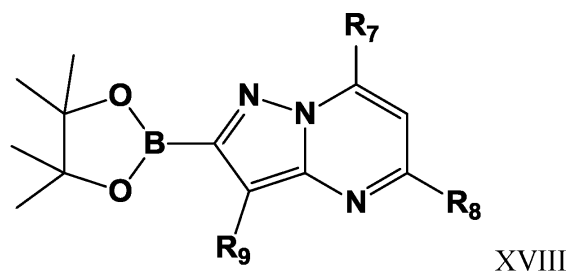
【化 9 0】



と反応させる工程であって、式 X V I I I の化合物

【化 9 1】

30

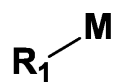


40

を形成する、工程、

式 X V I I I の化合物を、求電子剤

【化 9 2】



(Mは、OTf、Cl、Br、またはIである)とのクロス-カップリング条件に供する工程、および

還元する工程であって、式(I)の化合物を形成する、工程、

50

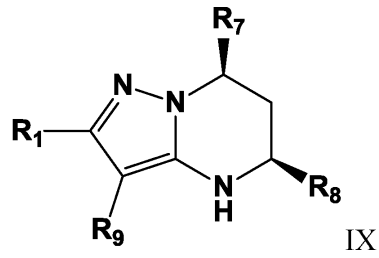
を含む、方法。

【請求項 17】

式 (I) の化合物の調製物から

式 IX の化合物

【化 93】

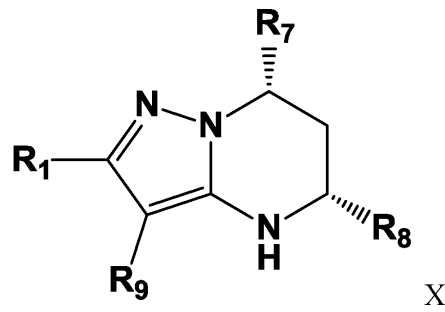


10

を単離する工程、および

式 X の化合物

【化 94】



20

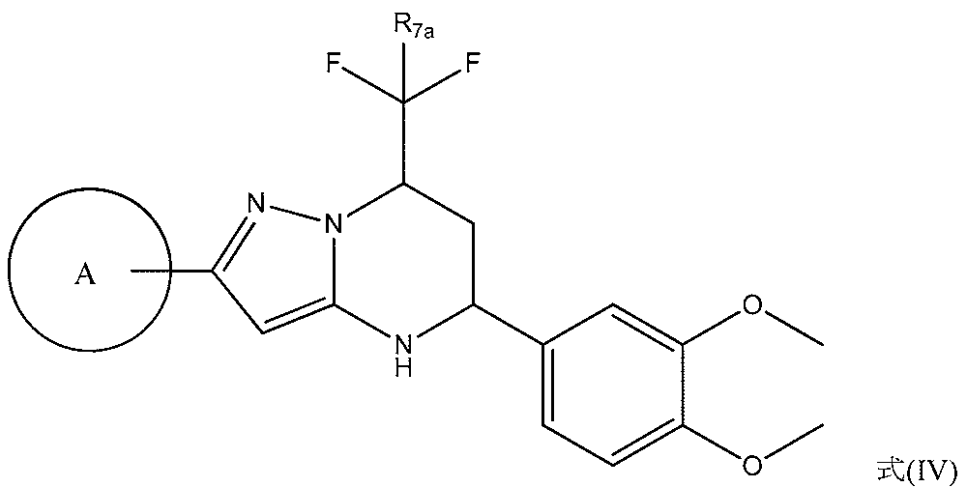
を単離する工程、

をさらに含む、請求項 16 に記載の方法。

【請求項 18】

式 (I) の前記化合物が、式 (IV) の化合物

【化 95】



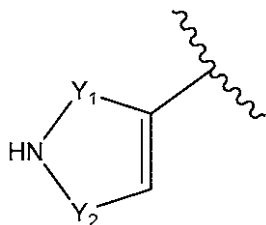
40

またはその薬学的に許容される塩、もしくはその立体異性体、もしくはその立体異性体混合物であり、

式 (IV) 中、 R_{7a} が H または F であり、

環 A が、

【化 9 6】

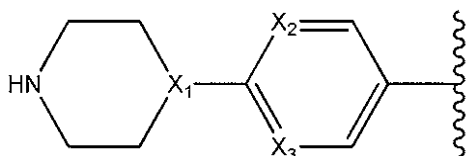


(Y_1 および Y_2 は、 $-CH_2-$ および $-CH_2CH_2-$ からなる群から独立して選択され、 Y_1 および Y_2 の各々は、 $C_1 \sim 3$ アルキルにより任意選択により置換されている) であるか、

10

環 A が、

【化 9 7】

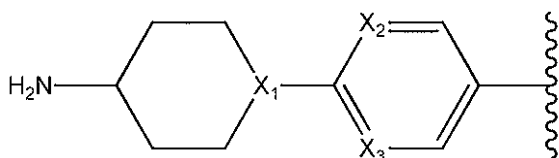


(X_1 、 X_2 、および X_3 は、 $-CH-$ および N からなる群から独立して選択される) であるか、

20

環 A が、

【化 9 8】

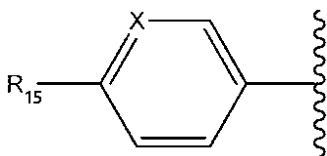


(X_1 、 X_2 、および X_3 は、 $-CH-$ および N からなる群から独立して選択される) であるか、

30

環 A が、

【化 9 9】



[X は、N、または $-CH_3$ 、F、または C 1 により任意選択により置換されている $-CH-$ であり、

40

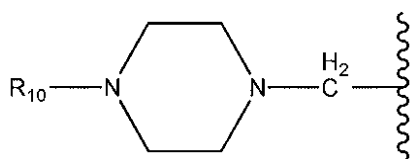
R_{15} は、 $-C(O)Z$ である (Z は、2, 3 - ジヒドロキシプロピルアミン、任意選択により架橋されているかまたは炭素原子において低級アルキルにより任意選択により置換されている 5 ~ 7 員の環式ジアミン; 7 ~ 10 員のピシクロジアミン; 7 ~ 11 員のスピロジアミン; $-NH_2$ により任意選択により置換されている 4 ~ 7 員の環式アミンで置換されている $-NH$; $-OH$; $-CH_2NHR$ (R は、H または低級アルキルである); $-NH_2$ で任意選択により置換されている 7 ~ 11 員のスピロアルカンで置換されている $-NH$ である) か、

R_{15} は CH_3NHCO- であり、かつ R_{15} が結合しているアリール環上の炭

50

素原子が、 $-\text{CH}_3$ 、 F 、もしくは Cl の1つで置換されているか、 R_{15} は $(\text{CH}_3)_2\text{CHNHCO}-$ であり、かつ R_{15} が結合しているアリール環上の炭素原子が、 $-\text{CH}_3$ 、 F 、もしくは Cl の1つで置換されているか、または R_{15} は $(\text{CH}_3)_3\text{CNHCO}-$ であり、かつ R_{15} が結合しているアリール環上の炭素原子が、 $-\text{CH}_3$ 、 F 、もしくは Cl の1つで置換されているか、あるいは、

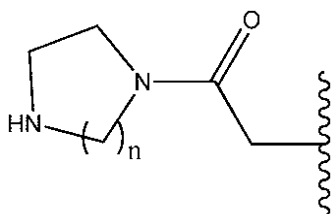
R_{15} は
【化100】



10

である（ピペラジンが、任意選択により架橋されているか、または低級アルキルにより置換されており、 R_{10} は、 H または $-\text{CH}_3$ である）か、あるいは

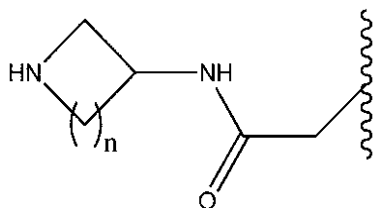
R_{15} は、
【化101】



20

である（ n は1～3であり、環式ジアミンは、任意選択により架橋されているか、または低級アルキルにより置換されている）か、あるいは、

R_{15} は、
【化102】



30

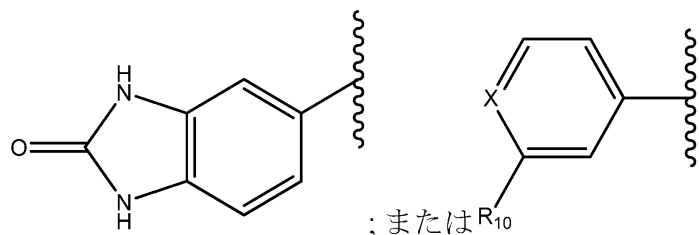
である（ n は1～4である）か、あるいは、

R_{15} は、 $-\text{NHC(O)NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{C(O)NH}-$ （窒素は、4～7員の環式アミンで置換されている）； $-\text{CH}_2-\text{C(O)-}$ （カルボニルは、7～10員のピシクロジアミンで置換されている）；もしくは $-\text{CH}_2\text{C(O)NH}_2$ で置換されている4～7員の環式アミンである]であるか、あるいは、

40

環Aが、

【化103】



[Xは、 N または $-\text{CH}-$ であり、 C は、 $-\text{CH}_3$ 、 F 、または Cl により任意選択によ

50

り置換されており、

R_{10} は、 $-C(O)NH-$ (窒素は、4～7員の環式アミンにより置換されている)；7～10員のピシクロジアミンによって置換されている $-C(O)-$ ；7～11員のスピロジアミンにより置換されている $-C(O)-$ ；ピラゾール；オキサジアゾールの炭素原子上で $-CH_3$ により任意選択により置換されている[1, 2, 4]オキサジアゾール； $-NHC(O)CH_3$ ；ピペラジンにより置換されている $-CH_2-$ ；メチル置換基を含むピペラジンにより置換されている $-CH_2-$ ；5～7員の環式ジアミンにより置換されている $-C(O)-$ ； $-C(O)NHCH_2-$ ($-CH_2-$ は、アゼチジンにより置換されている)；もしくは5～7員の環式アミン(アミンは、 $-NH_2$ 置換基を含む)で置換されている $-C(O)-$ である]であるか、あるいは、
環Aが、

10

シアノフェニル；イソキノリン；4'位で $-NH_2$ により置換されているシクロヘキセン；1, 4-ジメチルインダゾール-5-イル；1, 6-ジメチルインダゾール-5-イル；4'位でスピロピペリジンにより置換されているシクロヘキセン；1-ピペリジノピラゾール；またはo-メトキシピリジンである、
請求項16に記載の方法。

【請求項19】

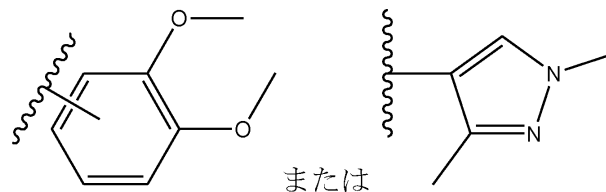
前記単離する工程が、キラルな高速液体クロマトグラフィーによるか、またはジアステレオマーの結晶化による、請求項17に記載の方法。

【請求項20】

20

R_8 が

【化104】



である、請求項16に記載の方法。

30

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

[0001] 本出願は、2012年5月31日出願の、米国仮特許出願第61/654,023号の利益を主張する。該出願は、参照により本明細書に組み込まれる。

【0002】

[0002] 開示分野

[0003] 本開示の実施形態は、テトラヒドロピラゾロピリミジン(「THPP」)化合物、および活性成分としての、1つまたは複数のそれらの化合物を含む製薬剤に関する。より詳細には、本開示の実施形態は、Toll様受容体(TLR)7および8に対するアンタゴニストまたは阻害剤として作用するTHPP化合物、ならびに全身性エリテマトーデス(systemic lupus erythematosus: SLE)およびループス腎炎の治療に有効な医薬組成物における、その使用に関する。

40

【背景技術】

【0003】

[0004] 関連技術の説明

[0005] 全身性エリテマトーデス(SLE)およびループス腎炎は、炎症および組織損傷を特徴とする自己免疫疾患である。例えば、SLEは、皮膚、肝臓、腎臓、関節、肺、および中枢神経系に損傷をもたらす。SLE罹患者は、極度の疲労、関節の痛みおよび腫

50

れ、原因不明の発熱、発疹、ならびに腎臓の機能異常などの全身的症状を受け得る。器官の関与が患者間で異なるので、症状は変わり得る。SLEは、15～40歳の間に発症のピークがあり、かつ女性対男性における有病率が約10倍高い、主に若い女性の疾患である。

【0004】

[0006] SLEの現在の治療は、通常、ヒドロキシクロロキン、プレドニゾン(prednisone)、およびシクロホスファミドなどの免疫調節薬を含む。これらの薬物はすべて、用量制限的な副作用を有することがある。

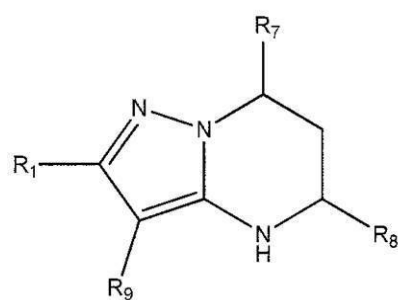
【発明の開示】

【0005】

[0007] 本開示の実施形態は、患者におけるToll様受容体7または8の活性化を特徴とする、疾患もしくは状態を予防する、または治療するための化合物、および使用方法を提供する。一実施形態は、式(I)の化合物

【0006】

【化1】



式(I)

またはその薬学的に許容される塩、もしくはその立体異性体、もしくはその立体異性体混合物であって、式中、

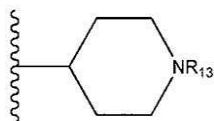
R₁は、任意選択により置換されているピペリジニル、任意選択により置換されているピリジル、任意選択により置換されているピロリル、任意選択により置換されているピロルジニル(pyrroldinyl)、任意選択により置換されているチアゾリル、1,4-ジメチルチアゾリル、2-エチル-4-メチルチアゾリル、2-イソプロピルチアゾール-5-イル、チアゾリル、3-エチルチアゾール-5-イル、1-メチルスルホニルピペリジン-4-イルであるか、または

R₁は、-C(O)Zである(Zは、任意選択により置換されているピペラジニル、任意選択により置換されているピリジル、任意選択により置換されているピロリル、(S)-2-(3-エチルピペラジン-1-イル)、任意選択により置換されているピロロピロリル、ピペリジン-3-イルアミノである)か、または

R₁は

【0007】

【化2】



である(R₁₃は、H、任意選択により置換されているピラゾリル、任意選択により置換されているイミダゾリル、ベンジル、3-ヒドロキシブチル、3-(ジメチルアミノ)-2,2-ジメチルプロピル、アミド、メチルアミド、エチルアミド、任意選択により置換されているピリジル、メチルスルホニル、(1-メチルイミダゾール-2-イル)メチル、(1,5-ジメチルイミダゾール-4-イル)メチル、(1-メチルピロール-2-イ

10

20

30

40

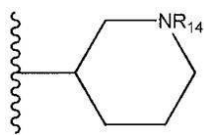
50

ル)メチルであるか、または R_{13} は、 $C(O)W$ であり、 W は、 $-N(CH_3)_2$ 、任意選択により置換されているピペリジニル、任意選択により置換されているピペラジニル、任意選択により置換されているピラゾリル、任意選択により置換されているピロリル、もしくは任意選択により置換されているモルホリニルである)か、または

R_1 は

【0008】

【化3】



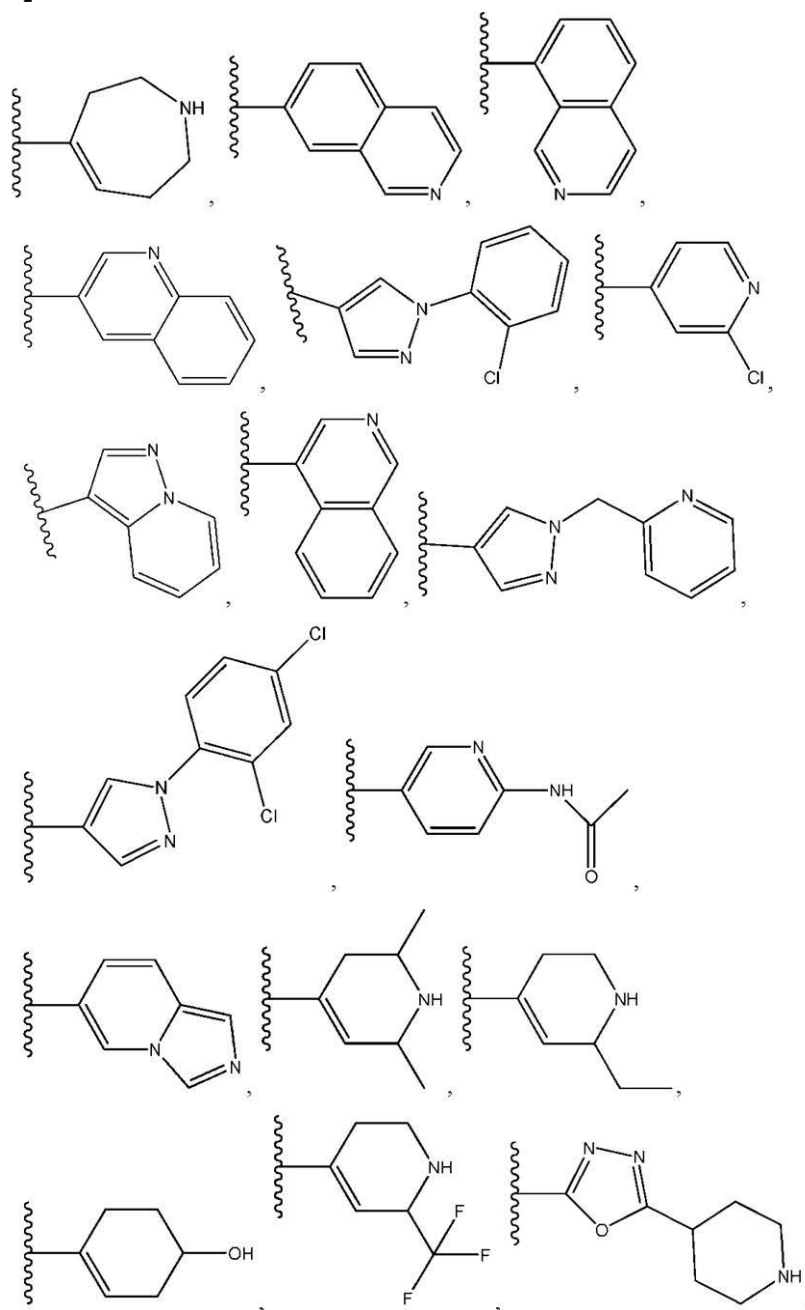
10

である(R_{14} は、 $-C(O)CH_3$ 、 H 、もしくは(1-メチルピロール-2-イル)メチルである)か、または

R_1 は

【0009】

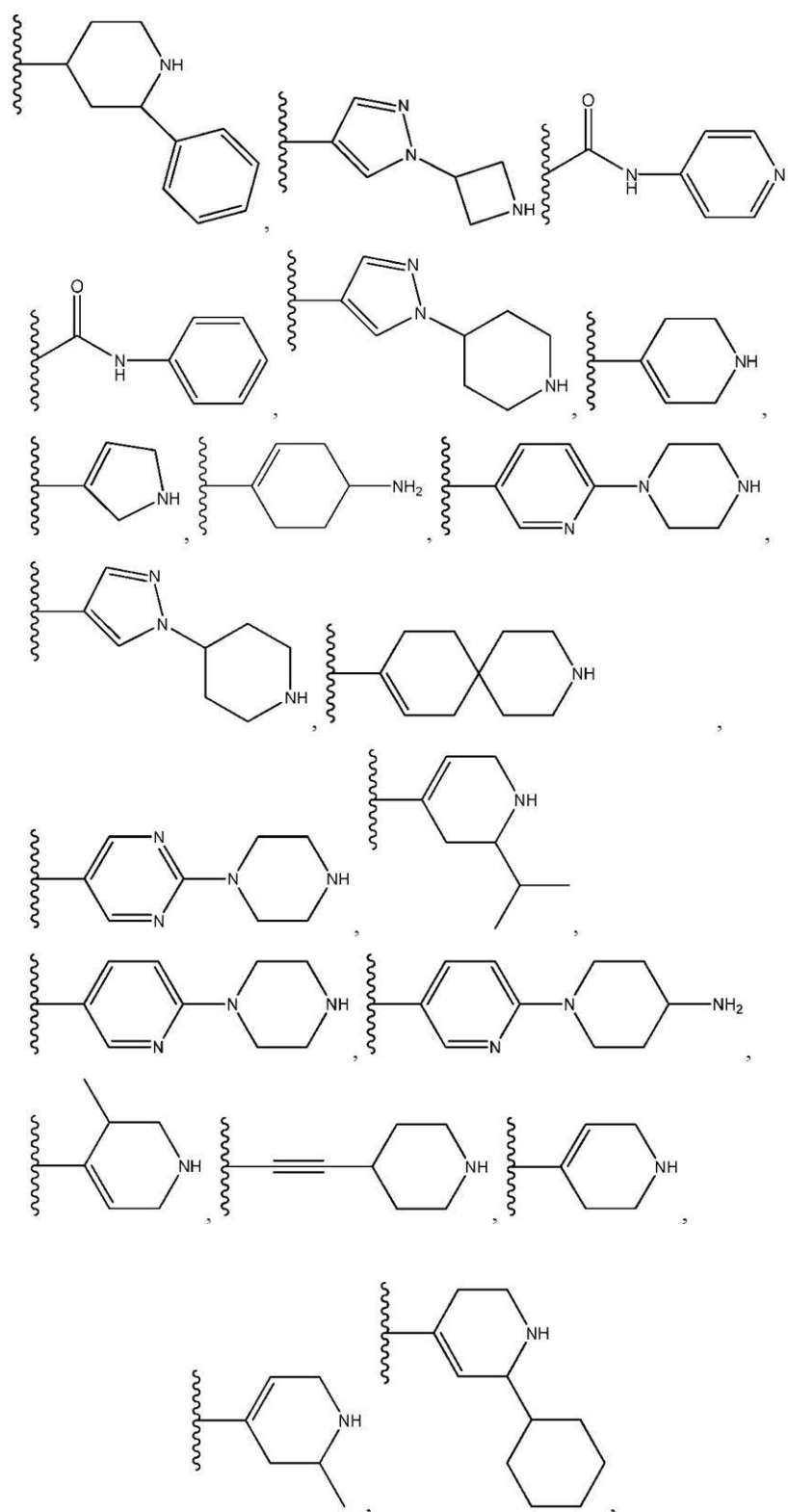
【化 4】



10

20

30

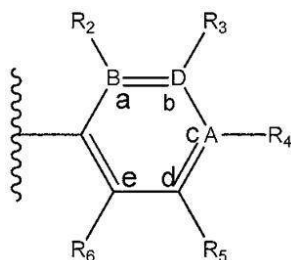


任意選択により置換されているピペリジニル、任意選択により置換されているピペラジニル、任意選択により置換されているピラゾリル、任意選択により置換されているピロリルであるか、または

R₁ は

【 0 0 1 0 】

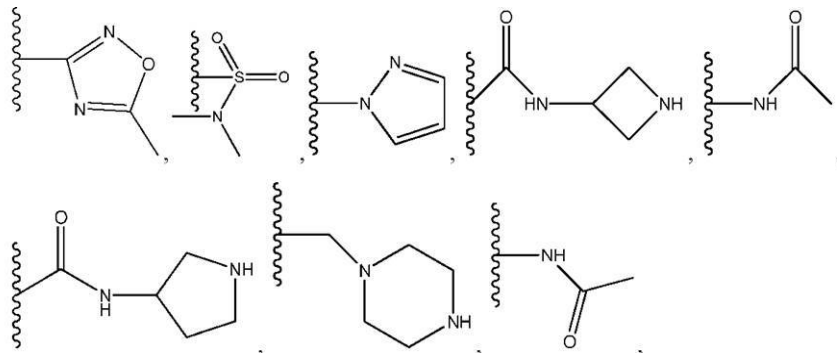
【化5】



であり [A、B および D は、すべて炭素であってもよく、または A、B および D のうち 2 つが炭素であり、それ以外が窒素であるか、または A、B および D のうち 1 つが炭素であり、残りの 2 つが窒素であり；かつ、A が窒素である場合、 R_4 は存在せず、B が窒素である場合、 R_2 は存在せず、D が窒素である場合、 R_3 は存在せず、 R_2 は、H、 $-CH_3$ もしくは F であるか、または R_3 と位置 a および b の原子と一緒にあって、任意選択により置換されているピリジンもしくはピラゾールを形成し、 R_3 は、H、F、Cl、 $-CN$ 、 $-CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、メチルスルホニル、

【0011】

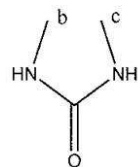
【化6】



であるか、または R_4 と b および c の原子と一緒にあって、任意選択により置換されているベンゼン、任意選択により置換されているイミダゾール、任意選択により置換されているピラゾール、任意選択により置換されているピラゾリジン、任意選択により置換されているイミダゾリジン、任意選択により置換されているイソチアゾール、

【0012】

【化7】

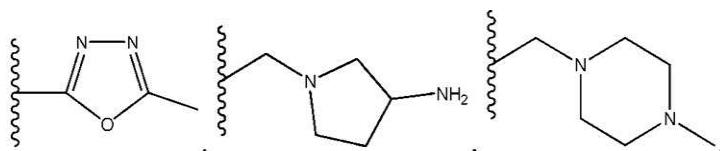


を形成するか、または、 R_2 と a および b の原子と一緒にあって、任意選択により置換されているピリジンもしくは任意選択により置換されているピラゾールを形成し、

R_4 は、F、 $-CN$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OEt$ 、H、Cl、Br、 $-NH-C(O)-CH_2-$ 、 $-(CH_3)_2$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2OH$ 、

【0013】

【化 8】

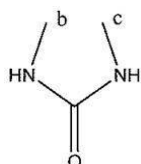


、任意選択により置換されているピペラジニル、任意選択により置換されているピペリジニル、任意選択により置換されているピラゾリル、任意選択により置換されているピロリル、4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル、任意選択により置換されているピペリジニル（窒素を介してフェニル基には結合していない）であるか、または R_3 と b および c の原子と一緒に、任意選択により置換されているピラゾール環もしくは

10

【 0 0 1 4】

【化 9】



を形成するか、または R_5 と c および d の原子と一緒に、任意選択により置換されているピラゾールもしくは任意選択により置換されているピロールを形成するか、または R_4 は - (q) - C (O) X (q は単結合であり、- NH - であり、または - CH₂ - であり

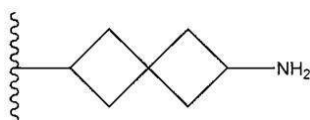
20

X は、- NR₁₁R₁₂ であり、R₁₁ および R₁₂ はともに H であるか、ともに - CH₂CH₃ であるか、もしくはともに - CH₃ であるか、または R₁₁ および R₁₂ の一方は H であり、他方は 1, 1 - ジメチルエチル、シクロブチル、シクロプロピル、低級アルキル、メチルアルコール、エチルアルコール、プロピルアルコール、シクロブチルメチル、2, 3 - ジヒドロキシプロピル、ベンジル、アゼチジニル、任意選択により置換されているピペリジニル、任意選択により置換されているピペラジニル、任意選択により置換されているピラゾリル、任意選択により置換されているピロリル、任意選択により置換されているアゼチジニル、- CH₂ - NH - CH₃、アルコール、- OCH₃、もしくは

30

【 0 0 1 5】

【化 1 0】



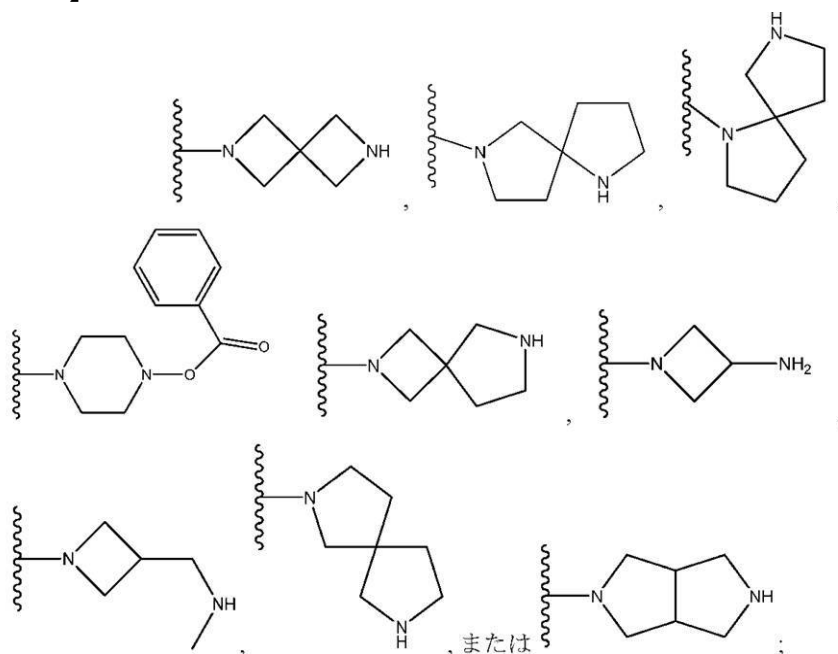
であるか、または

X は、任意選択により置換されているピロリジニル、任意選択により置換されているピペリジニル、任意選択により置換されているピロリジニル、任意選択により置換されているピペラジニル、または任意選択により置換されているモルホリニル、

40

【 0 0 1 6】

【化 1 1】



10

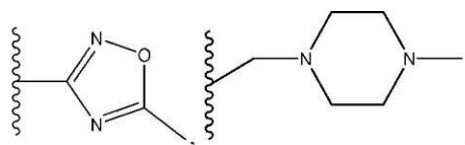
であり、

20

R_5 は、H、F、Cl、 $-CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、ピロリル、 $-CH_2OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、

【0017】

【化 1 2】

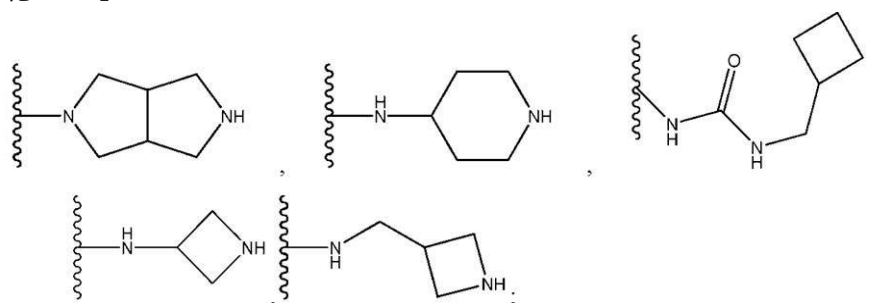


であるか、または R_4 と c および d の原子と一緒にあって、任意選択により置換されているベンゼン、任意選択により置換されているピラゾール、任意選択により置換されているピペリジニル、任意選択により置換されているピペラジニル、もしくは任意選択により置換されているピロールを形成するか、または R_6 と d および e の原子と一緒にあって、任意選択により置換されているピリジン形成するか、または R_5 は、 $C(O)Y$ であり (Y は、 $-NH_2$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、任意選択により置換されているピペラジニル、任意選択により置換されているピペリジニル、任意選択により置換されているピペラジニル、任意選択により置換されているピラゾリル、任意選択により置換されているピロリル、

30

【0018】

【化 1 3】



40

である)、

50

R_6 は、H、F、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、または R_5 と c および d の原子と一緒にあって、任意選択により置換されているベンゼン、任意選択により置換されているピラゾールを形成する]、

R_7 は、H、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_2CH_3$ 、 $-CH_3$ 、または $-C(CH_3)_3$ であり、

R_8 は、

【0019】

【化14】



10

であり、

R_9 は、Br、Cl、F、I、または H である、

化合物、またはその薬学的に許容される塩、もしくはその立体異性体、もしくはその立体異性体混合物を特徴とする。

【0020】

[0008] 本開示の一部の実施形態では、1つまたは複数の条件が適用される。これらの条件は、典型的には、明記されている分類の範囲内に普通なら含まれる1つまたは複数の化合物を除外する。以下の条件を鑑みる場合、逆もまた真であることが理解されよう。例えば、ある条件が、 R_4 が F である場合、 R_2 は CH_3 または F ではない、と明記する場合、 R_2 が $-CH_3$ または F と選択される場合、 R_4 が F ではないというのもやはり真である。ある条件が一連の記述として提示される場合、その後の記述は、本明細書のどこかで条件として直接提示されていない限り、関連しないことも留意されよう。例えば、ある条件が、 R_4 が F であり、 R_2 が $-CH_3$ または F ではなく、 R_3 は $-CH_3$ ではない、と明記する場合、この記載のみから、 R_3 が $-CH_3$ である場合に R_2 は $-CH_3$ または F ではない、ということは意味されないとすべきである。

20

【0021】

[0009] 以下の条件の1つまたは複数の、本明細書において提示されている様々な実施形態において、適用することができる。

30

R_4 が F である場合、 R_2 は $-CH_3$ または F ではなく； R_3 は $-CH_3$ 、 $-CN$ 、F、Cl、または $-OCH_3$ ではなく； R_5 は $-CH_3$ 、F、Cl、または $-OCH_3$ ではなく； R_6 は $-CH_3$ または F ではなく；

R_4 が Cl である場合、 R_2 は F ではなく； R_3 は F または $-CN$ ではなく； R_5 は F、 $-CN$ 、または $-C(O)N(CH_3)_2$ ではなく； R_6 は $-CF_3$ または F ではなく；D は窒素ではなく； R_5 が $-C(O)NH_2$ であるか、または R_2 、 R_3 、 R_5 および R_6 の1つが $-CH_3$ であり；

R_4 が $-CH_3$ である場合、 R_3 は F ではなく； R_5 は F ではなく； R_5 および R_6 は、d および e の原子と一緒にあってピリジン形成することはなく；

40

R_4 が $-OCH_3$ である場合、 R_2 は F ではなく； R_3 は Cl または $-OCH_3$ ではなく； R_5 は Cl または $-OCH_3$ ではなく； R_6 は F または $-CF_3$ ではなく；

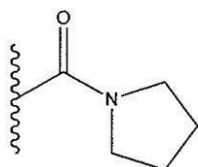
R_4 が $-CN$ である場合、 R_2 は F ではなく； R_3 は Cl、F、または $-OCH_3$ ではなく； R_5 は Cl、F、または $-OCH_3$ ではなく； R_6 は F ではなく；

R_4 が $-OCH_2CH_3$ である場合、 R_3 は Cl または F ではなく； R_5 は Cl または F ではなく； R_6 は $-CF_3$ ではなく；

R_4 が

【0022】

【化 1 5】



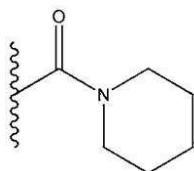
である場合、 R_3 は H または F ではなく； R_5 は H または F ではなく；

R_4 が

【 0 0 2 3 】

10

【化 1 6】



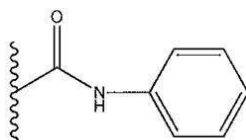
である場合、 R_2 、 R_3 、 R_5 および R_6 の少なくとも 1 つは、H ではなく；

R_4 が

【 0 0 2 4 】

20

【化 1 7】



である場合、 R_3 は F ではなく； R_5 は F ではなく；

R_2 が F である場合、 R_3 は $-OCH_3$ または F ではなく； R_5 は $-CN$ ではなく； R_3 、 R_4 、 R_5 および R_6 の少なくとも 1 つは H ではなく；

R_2 が Cl である場合、 R_3 は F ではなく；

30

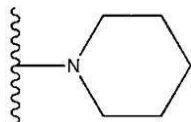
R_2 が $-CH_3$ である場合、 R_3 は Cl ではなく； R_3 、 R_4 、 R_5 および R_6 の少なくとも 1 つは、 $-CH_3$ ではなく； R_4 および R_5 は、c および d の原子と一緒にあってピラゾリルを形成することはなく；

R_3 が $-OCH_3$ である場合、 R_2 は F ではなく； R_6 は F ではなく；

R_3 が F である場合、 R_2 は $-OCH_3$ ではなく；X は

【 0 0 2 5 】

【化 1 8】



40

ではなく；

R_3 が Cl である場合、 R_5 は Cl ではなく； R_{11} はベンジルではなく； R_{12} はベンジルではなく；

R_5 が Cl である場合、 R_6 は $-CH_3$ ではなく； R_{11} はベンジルではなく； R_{12} はベンジルではなく；

R_5 が F または $-OCH_3$ である場合、 R_6 は、F ではなく；

R_6 が F である場合、 R_2 、 R_3 、 R_4 および R_5 の少なくとも 1 つは、H ではなく；

R_3 および R_5 が H である場合、 R_{11} はシクロプロピルではなく； R_{12} はシクロブ

50

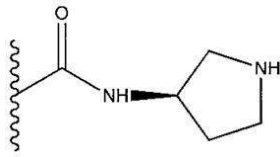
ロピルではなく；

R_9 が C1 である場合、 R_1 はアミド基ではなく；

B が窒素であり、A および D が炭素である場合、 R_4 は、-CN または

【0026】

【化19】



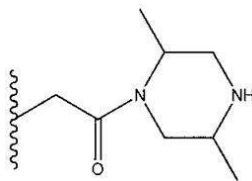
10

でなくともよく；

R_7 が -CHF₂ であり、 R_4 が

【0027】

【化20】

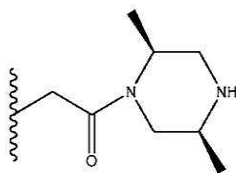


20

である場合、 R_4 は絶対立体化学

【0028】

【化21】



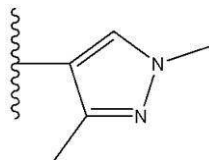
30

を有することはなく；

R_8 が

【0029】

【化22】



40

である場合、以下の条件が有効である：

R_4 が F である場合、 R_2 、 R_3 、 R_5 および R_6 の少なくとも1つは H ではなく； R_3 は C(O)N(CH₃)₂ ではなく； R_5 は C(O)N(CH₃)₂ ではなく；

R_4 が C1 である場合、 R_2 、 R_3 、 R_5 および R_6 の少なくとも1つは、H ではなく；

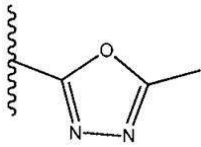
R_3 が F である場合、 R_4 は、C(O)NHCH₂CH₂CH₂CH₃、C(O)N(CH₃)₂、C(O)NHCH₂CH₂CH₃、または C(O)NHC(CH₃)₃ ではなく；

R_4 は、C(O)NHCH₂CH₂CH₂OH、C(O)NHCH(CH₃)₂、-CN、または

50

【 0 0 3 0 】

【 化 2 3 】

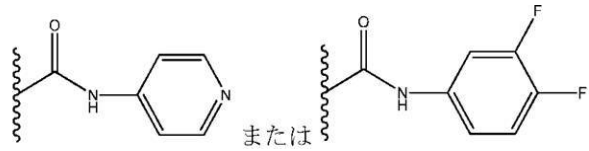


ではなく ;

 R_1 は

【 0 0 3 1 】

【 化 2 4 】



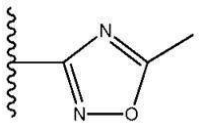
10

ではなく ;

 R_5 は

【 0 0 3 2 】

【 化 2 5 】



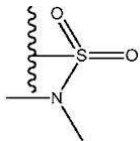
20

ではなく ;

 R_3 は

【 0 0 3 3 】

【 化 2 6 】



30

ではなく ;

 R_2 が F である場合、 R_5 は $-C(O)NH_2$ ではなく ;

R_2 が $-CH_3$ である場合、 R_4 および R_5 は、c および d の原子と一緒にあって、ピラゾールを形成することはなく ;

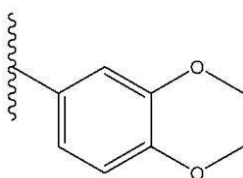
B が窒素である場合、 R_3 および R_4 は、b および c の原子と一緒にあって、任意選択により置換されているイミダゾールを形成することはなく ;

40

 R_8 が

【 0 0 3 4 】

【 化 2 7 】



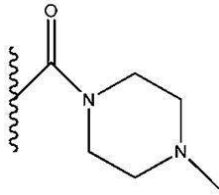
である場合、以下の条件が有効である :

50

R_4 は $-CH_3$ 、 $-C(O)NHCH_2CH_2OH$ 、 $-NHC(O)CH(CH_3)_2$ 、または

【 0 0 3 5 】

【 化 2 8 】



10

ではなく；

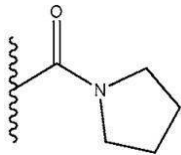
R_4 が、 $C(O)NHCH_3$ である場合、 R_2 、 R_3 、 R_5 および R_6 の少なくとも 1 つは、H ではなく；

R_4 が $-OCH_3$ である場合、 R_3 は、F または $-CH_3$ ではなく； R_5 は F または $-CH_3$ ではなく；

R_4 が

【 0 0 3 6 】

【 化 2 9 】



20

である場合、 R_3 は Cl ではなく； R_5 は Cl ではなく；

R_4 が $-C(O)NHCH(CH_3)_2$ または $-C(O)N(CH_2CH_3)_2$ である場合、 R_3 および R_5 の少なくとも 1 つは、H ではなく；

R_5 は $-C(O)NH_2$ ではなく；

R_6 は $-CF_3$ ではない。

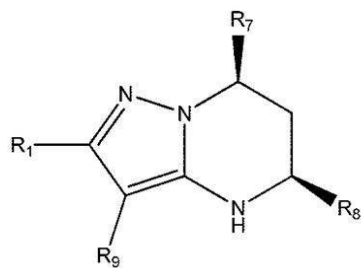
30

【 0 0 3 7 】

[0010] さらに実施形態では、式 (I) の化合物は、式 (II) 中で記載される絶対立体化学

【 0 0 3 8 】

【 化 3 0 】



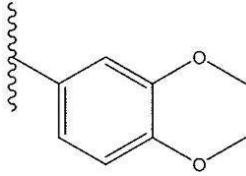
式(II)

40

(ただし、 R_8 が

【 0 0 3 9 】

【化 3 1】



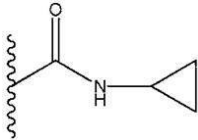
である場合、以下の条件が有効である：

R_3 が F である場合、 R_4 は

【 0 0 4 0 】

10

【化 3 2】



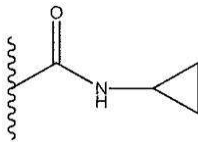
ではなく；

R_5 が F である場合、 R_4 は

【 0 0 4 1 】

【化 3 3】

20



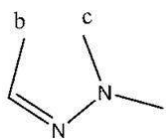
ではなく；

R_5 が $-CH_3$ である場合、 R_3 および R_4 は、b と c の原子と一緒に、

【 0 0 4 2 】

【化 3 4】

30



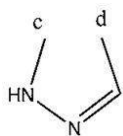
を形成することはない；

R_3 が $-CH_3$ である場合、 R_4 および R_5 は、c と d の原子と一緒に、

【 0 0 4 3 】

【化 3 5】

40



を形成することはない)

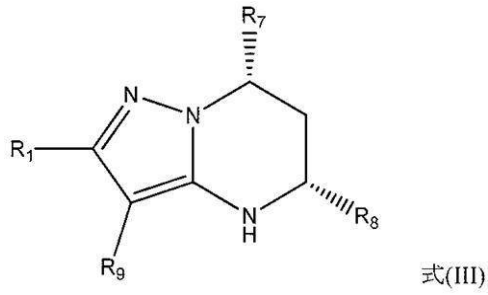
を有する。

【 0 0 4 4 】

[0011] さらに実施形態では、式 (I) の化合物は、式 (I I I) 中で記載される絶対立体化学

【 0 0 4 5 】

【化 3 6】

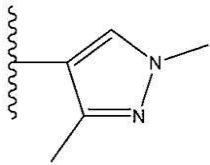


10

(ただし、 R_8 が

【 0 0 4 6】

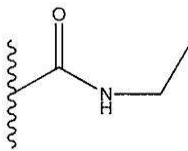
【化 3 7】

である場合、 R_4 は

20

【 0 0 4 7】

【化 3 8】



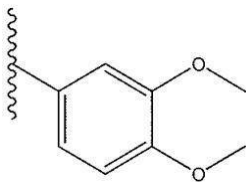
ではなく；

ただし、 R_8 が

【 0 0 4 8】

30

【化 3 9】



である場合、以下の条件が有効である：

R_2 が $-CH_3$ である場合、 R_3 および R_4 は、b および c の原子と一緒にあって、任意選択により置換されているピラゾリルを形成することはない；

40

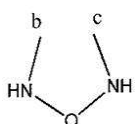
R_2 が $-CH_3$ である場合、 R_4 および R_5 は、c および d の原子と一緒にあって、任意選択により置換されているピラゾリルを形成することはない；

R_2 が F である場合、 R_4 は $C(O)NH_2$ ではなく；

R_3 および R_4 は、b および c の原子と一緒にあって、

【 0 0 4 9】

【化 4 0】



50

を形成することはなく；

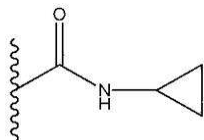
R_3 が Cl である場合、 R_4 は $-C(O)NHCH_3$ または $-C(O)NH_2$ ではなく；

R_3 はピラゾリルではなく；

R_3 が F である場合、 R_4 は、

【0050】

【化41】



10

または $-C(O)NH_2$ ではなく；

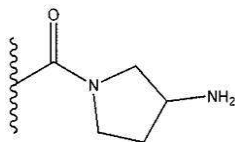
R_3 が $-CH_3$ である場合、 R_4 および R_5 は、c および d の原子と一緒にあって、任意選択により置換されているピラゾリルを形成することはなく；

R_4 は $-C(O)NHCH_2CH_2CH_2OH$ ではなく；

R_4 は $-CN$ または

【0051】

【化42】



20

ではなく；

R_5 が $-CH_3$ である場合、 R_3 および R_4 は、b および c の原子と一緒にあって、任意選択により置換されているピラゾリルを形成することはなく；

R_5 が Cl である場合、 R_4 は $-C(O)NH_2$ ではなく；

R_5 が F である場合、 R_4 は $C(O)NH_2$ ではなく；

R_5 はピラゾリルではなく；

R_6 が $-CH_3$ である場合、 R_4 および R_5 は、c および d の原子と一緒にあって、任意選択により置換されているピラゾリルを形成することはなく；

B が窒素である場合、 R_4 は、 $-C(O)NHCH_3$ ではない）

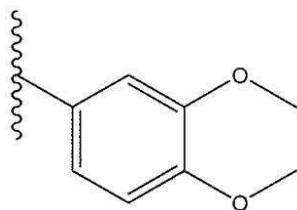
を有する。

【0052】

[0012] 一実施形態では、 R_1 はピペリジニルまたはピリジルであり、 R_7 は、 $-CF_3$ であり、 R_8 は

【0053】

【化43】



40

であり、 R_9 は F、Cl、Br、または I である。

【0054】

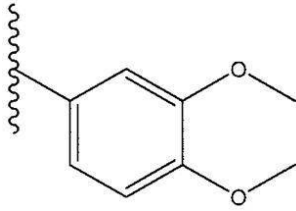
[0013] 別の実施形態では、 R_1 は、 $-C(O)Z$ であり（Z は、ピペラジニル、ピペリ

50

ジニル、ピロロピロリル、またはピペリジニルプロピルである)、 R_7 は、 $-CF_3$ であり、 R_8 は、

【0055】

【化44】



10

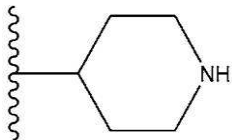
であり、 R_9 はHである。

【0056】

[0014] 別の実施形態では、 R_1 は

【0057】

【化45】

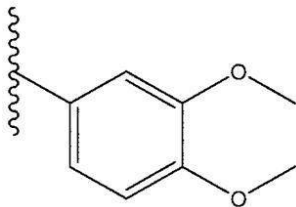


20

であり、 R_7 は $-CF_3$ であり、 R_8 は

【0058】

【化46】



30

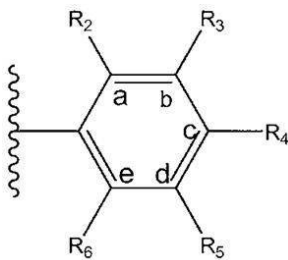
であり、 R_9 は、Hである。

【0059】

[0015] 別の実施形態では、 R_1 は

【0060】

【化47】

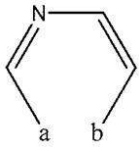


40

であり、 R_2 はH、 $-CH_3$ であるか、または R_3 と一緒にあって

【0061】

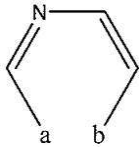
【化 4 8】



を形成し、 R_3 はHであるか、または R_2 と一緒にになって

【0 0 6 2】

【化 4 9】

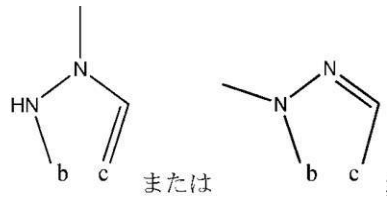


10

を形成するか、または R_4 と一緒にになって

【0 0 6 3】

【化 5 0】

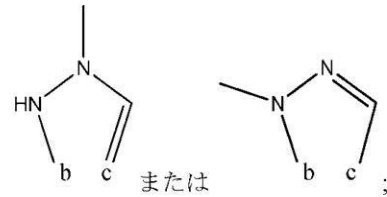


20

を形成し、 R_4 はH、 $-CH_3$ 、 $-NHC(O)NH_2$ であるか、または R_3 と一緒にになって

【0 0 6 4】

【化 5 1】

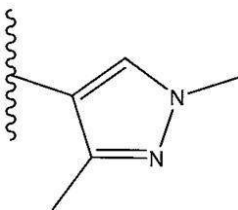


30

を形成し、 R_5 はHであり、 R_6 はHであり、 R_7 は $-CF_3$ であり、 R_8 は

【0 0 6 5】

【化 5 2】



40

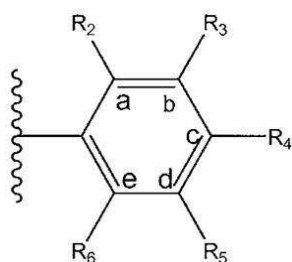
であり、 R_9 はHである。

【0 0 6 6】

[0016] 別の実施形態では、 R_1 は

【0 0 6 7】

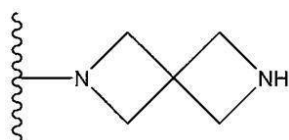
【化53】



であり、 R_2 はH、F、または $-CH_3$ であり、 R_3 はHまたはFであり、 R_4 は $-(q)$ - $C(O)X$ であり(q は、結合または $-CH_2-$ であり、 X は、 R_4 のカルボニル基に窒素を介して結合しているピペラジニル、 R_4 のカルボニル基に窒素を介して結合しているピロリジニル、 R_4 のカルボニル基に窒素を介して結合しているピロロピロリル、 R_4 のカルボニル基に窒素を介して結合しているアゼチジニル、もしくは

【0068】

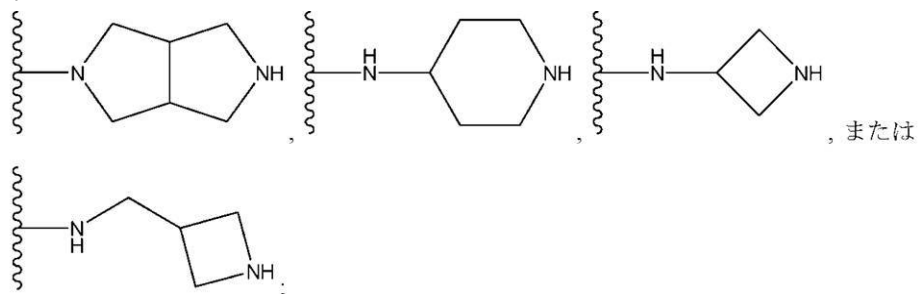
【化54】



であるか、または、 X は、 $-NR_{11}R_{12}$ であり(R_{11} および R_{12} の一方はHであり、他方は任意選択により置換されているピロリジニル、任意選択により置換されているピペリジニル、任意選択により置換されているピペラジニル、もしくは任意選択により置換されているアゼチジニルである)、 R_5 は、Hまたは $C(O)Y$ であり(Y は、 $-NH(CH_3)_2$ 、任意選択により置換されているピペラジニル、任意選択により置換されているピペリジニル、

【0069】

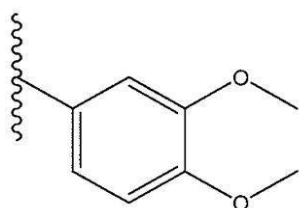
【化55】



であり、 R_6 はHであり、 R_7 は $-CHF_2$ であり、 R_8 は

【0070】

【化56】



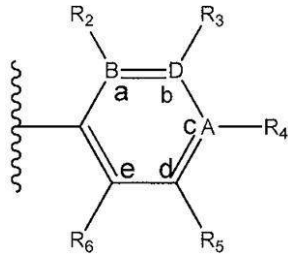
であり、 R_9 はHである。

【0071】

[0017] さらに実施形態では、 R_1 は

【0072】

【化57】

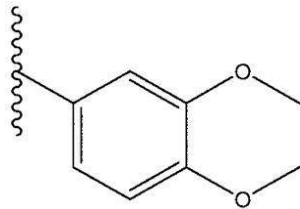


10

であり（A、BおよびDは、すべて炭素であってもよく、またはA、BおよびDのうち2つが炭素であり、それ以外が窒素であり、Aが窒素である場合、 R_4 は存在せず、Bが窒素である場合、 R_2 は存在せず、Dが窒素である場合、 R_3 は存在しない）、 R_2 はHであり、 R_3 はHまたは $-CH_3$ であり、 R_4 は、 $-C(O)X$ であり（Xは、任意選択により置換されているピペラジニルであるか、またはXは $-NR_{11}R_{12}$ であり、 R_{11} および R_{12} はHであるか、または R_{11} もしくは R_{12} の一方がHであり、他方がピペリジニル、ピロリジニル、もしくは $-CH_3$ である）、 R_5 は $-OCH_3$ 、H、またはClであり、 R_6 はHであり、 R_7 は $-CF_3$ であり、 R_8 は

【0073】

【化58】



20

であり、 R_9 はHである。

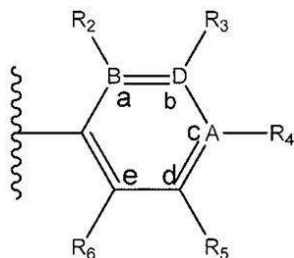
【0074】

30

[0018] さらに実施形態では、 R_1 は

【0075】

【化59】



40

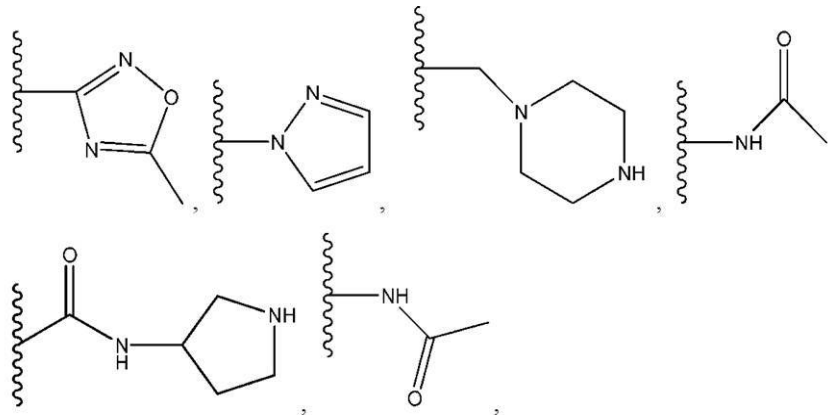
であり（A、B、およびDは、炭素である）、

R_2 は、 $-H$ 、 $-CH_3$ もしくはFであるか、または R_3 と位置aおよびbの原子と一緒に、任意選択により置換されているピラゾールを形成し、

R_3 は、H、F、Cl、 $-CN$ 、 $-CH_3$ 、

【0076】

【化 6 0】

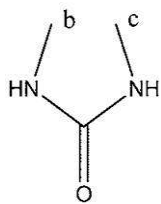


10

であるか、または R_4 と b および c の原子と一緒にあって、任意選択により置換されているピラゾールもしくは

【 0 0 7 7 】

【化 6 1】



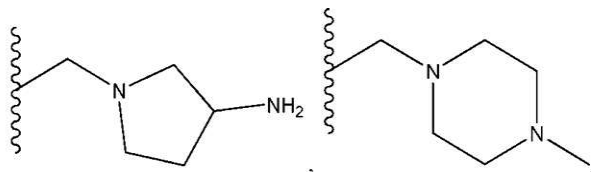
20

を形成するか、または R_2 と a および b の原子と一緒にあって、任意選択により置換されているピラゾールを形成し、

R_4 は、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 H 、

【 0 0 7 8 】

【化 6 2】

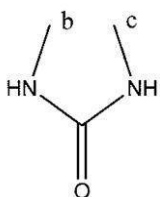


30

、任意選択により置換されているピペラジニルであるか、または R_3 と b および c の原子と一緒にあって、任意選択により置換されているピラゾール環もしくは

【 0 0 7 9 】

【化 6 3】



40

を形成するか、または R_5 と c および d の原子と一緒にあって、任意選択により置換されているピラゾール環を形成するか、または

R_4 は $-(q)-C(O)X$ であり (q は結合であり、

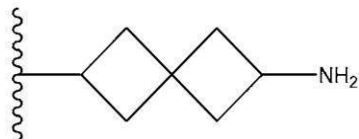
X は、 $-\text{NR}_{11}\text{R}_{12}$ であり、 R_{11} および R_{12} はともに H であるか、または R_1

50

₁ および R_{1 2} の一方が H であり、他方は 1, 1 - ジメチルエチル、シクロブチル、シクロプロピル、低級アルキル、C_{1 - 3} アルコール、シクロブチルメチル、2, 3 - ジヒドロキシプロピル、ベンジル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、メチルアゼチジニル、ピラゾリル、ピペラジニル、アルコール、- OCH₃、もしくは

【 0 0 8 0 】

【 化 6 4 】



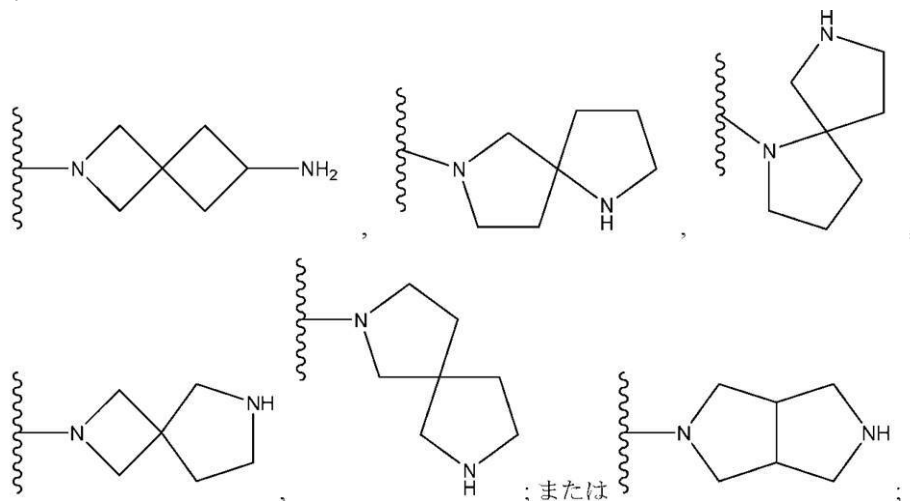
10

であるか、または

X は、R₄ のカルボニル基に窒素を介して結合している任意選択により置換されているピペリジニル、R₄ のカルボニル基に窒素を介して結合している任意選択により置換されているピペラジニル、R₄ のカルボニル基に窒素を介して結合している任意選択により置換されているピロリジニル、もしくは R₄ のカルボニル基に窒素を介して結合している任意選択により置換されているアゼチジニル、

【 0 0 8 1 】

【 化 6 5 】



20

30

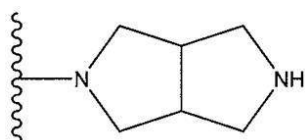
である)、

R₅ は H であるか、または R₄ と c および d の原子と一緒にあって、任意選択により置換されているベンゼン、任意選択により置換されているピラゾールを形成するか、または R₆ と d および e の原子と一緒にあって、任意選択により置換されているピリジン形成するか、または R₅ は C (O) Y であり (Y は、- NH₂、- NH (CH₃)₂、R₅ のカルボニル基に窒素を介して結合している任意選択により置換されているピペラジニル、R₅ のカルボニル基に窒素を介して結合している任意選択により置換されているピペリジニル、

40

【 0 0 8 2 】

【 化 6 6 】



であり、

R₆ は、H、F、- CH₃ であるか、または R₅ と c および d の原子と一緒にあって、

50

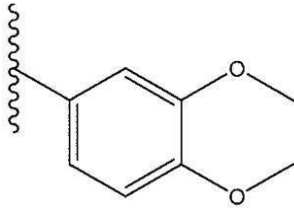
任意選択により置換されているピラゾールを形成し、

R_7 は $-CF_3$ であり、

R_8 は

【 0 0 8 3 】

【 化 6 7 】



10

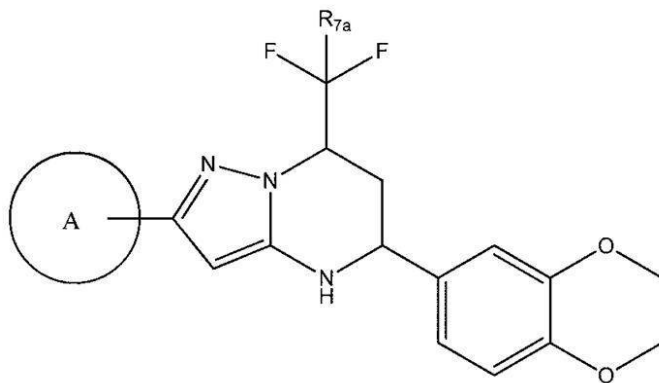
であり、 R_9 は H である。

【 0 0 8 4 】

[0019] 別の実施形態には、式 (I V) の化合物

【 0 0 8 5 】

【 化 6 8 】



式(IV)

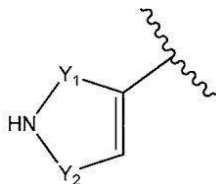
20

またはその薬学的に許容される塩、もしくはその立体異性体、もしくはその立体異性体混合物であって、式中、 R_{7a} が H または F であり、

環 A は、

【 0 0 8 6 】

【 化 6 9 】

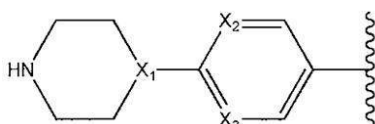


40

(Y_1 および Y_2 は、 $-CH_2-$ および $-CH_2CH_2-$ からなる群から独立して選択され、 Y_1 および Y_2 の各々は、 C_{1-3} アルキルにより任意選択により置換されている)

【 0 0 8 7 】

【 化 7 0 】

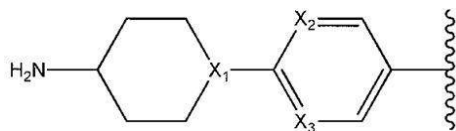


50

(X_1 、 X_2 、および X_3 は、 $-CH-$ および N からなる群から独立して選択される)

【0088】

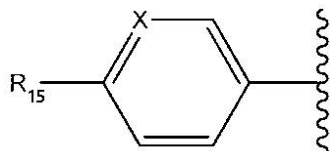
【化71】



(X_1 、 X_2 、および X_3 は、 $-CH-$ および N からなる群から独立して選択される)

【0089】

【化72】



(X は、 N 、または $-CH_3$ 、 F 、または Cl により任意選択により置換されている $-CH-$ であり、

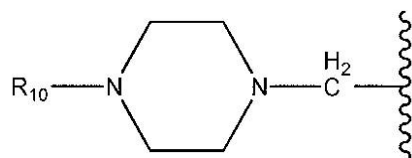
$R_{1.5}$ は、 $-C(O)Z$ である(Z は、2,3-ジヒドロキシプロピルアミン、任意選択により架橋されているか、または炭素原子において低級アルキルにより任意選択により置換されている5~7員の環式ジアミン; 7~10員のピシクロジアミン; 7~11員のスピロジアミン; $-NH_2$ により任意選択により置換されている4~7員の環式アミンで置換されている $-NH$; $-OH$; $-CH_2NHR$ (R は、 H または低級アルキルである); $-NH_2$ で任意選択により置換されている7~11員のスピロアルカンで置換されている $-NH$ である)か、

$R_{1.5}$ は CH_3NHCO- であり、かつ $R_{1.5}$ が結合しているアリール環上の炭素原子が、 $-CH_3$ 、 F 、もしくは Cl の1つで置換されているか、 $R_{1.5}$ は $(CH_3)_2CHNHCO-$ であり、かつ $R_{1.5}$ が結合しているアリール環上の炭素原子が、 $-CH_3$ 、 F 、もしくは Cl の1つで置換されているか、または $R_{1.5}$ は $(CH_3)_3CNHCO-$ であり、かつ $R_{1.5}$ が結合しているアリール環上の炭素原子が、 $-CH_3$ 、 F 、もしくは Cl の1つで置換されているか、あるいは、

$R_{1.5}$ は

【0090】

【化73】



である(ピペラジンは、任意選択により架橋されているか、または低級アルキルにより置換されており、 R_{10} は、 H または $-CH_3$ である)か、あるいは

$R_{1.5}$ は、

【0091】

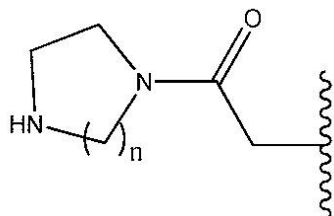
10

20

30

40

【化 7 4】

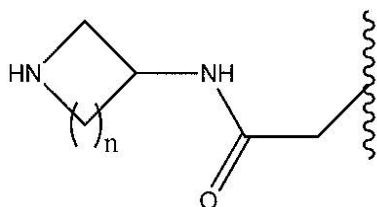


である（ n は1～3であり、環式ジアミンは、任意選択により架橋されているか、または低級アルキルにより置換されている）か、あるいは、

R_{1-5} は、

【0092】

【化 7 5】

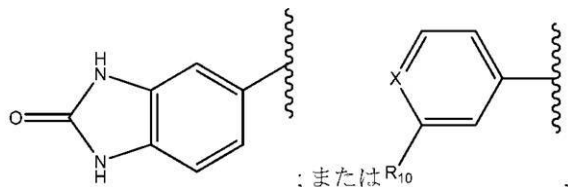


である（ n は1～4である）か、あるいは、

R_{1-5} は、 $-NHCO-NH_2$ 、 $-CH_2CO-NH-$ （窒素は、4～7員の環式アミンで置換されている）； $-CH_2-CO-$ （カルボニルは、7～10員のビスクロジアミンで置換されている）；および $-CH_2CO-NH_2$ で置換されている4～7員の環式アミンであるか、あるいは、

【0093】

【化 7 6】



〔 X は、 N または $-CH-$ であり、 C は、 $-CH_3$ 、 F 、または Cl により任意選択により置換されており、

R_{10} は、 $-CO-NH-$ （窒素は、4～7員の環式アミンにより置換されている）；7～10員のビスクロジアミンによって置換されている $-CO-$ ；7～11員のスピロジアミンにより置換されている $-CO-$ ；ピラゾール；オキサジアゾールの炭素原子上に $-CH_3$ により任意選択により置換されている〔1, 2, 4〕オキサジアゾール； $-NHCO-CH_3$ ；ピペラジンにより置換されている $-CH_2-$ ；メチル置換基を含むピペラジンにより置換されている $-CH_2-$ ；5～7員の環式ジアミンにより置換されている $-CO-$ ； $-CO-NHCH_2-$ （ $-CH_2-$ は、アゼチジンにより置換されている）；もしくは5～7員の環式アミン（アミンは、 $-NH_2$ 置換基を含む）で置換されている $-CO-$ ；または、

シアノフェニル；イソキノリン；4'位で $-NH_2$ により置換されているシクロヘキセン；1, 4-ジメチルインダゾール-5-イル；1, 6-ジメチルインダゾール-5-イル；4'位でスピロピペラジンにより置換されているシクロヘキセン；1-ピペリジノピラゾール；または o -メトキシピリジンである〕

である、化合物、またはその薬学的に許容される塩、もしくはその立体異性体、もしくはその立体異性体混合物が含まれる。

【0094】

10

20

30

40

50

[0020] さらに実施形態では、本開示の前記段落の化合物または薬学的に有効な塩は、HEK-293細胞系において発現されるヒトTLR7受容体に対して100nM以下のIC50を有する。さらに実施形態では、HEK-293細胞系において発現されるヒトTLR7受容体に対するC50が、(1)TLR7を安定して発現するHEK-293細胞系の細胞を、10%ウシ胎児血清を含有するダルベッコの改変イーグル培地中、 2.22×10^5 個細胞/mlの密度で、384ウェルプレートにプレート培養し、37、5%CO₂で2日間インキュベートする工程、(2)化合物またはその薬学的に許容される塩を添加して、細胞を30分間インキュベートする工程、(3)CL097 (InvivoGen)を3ug/mlで加え、細胞を約20時間インキュベートする工程、および(4)発光を測定することによりNF-カッパB依存性リポーター活性化を定量する工程、により測定される。

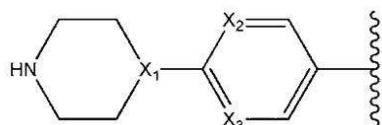
10

【0095】

[0021] さらに実施形態には、式IVの化合物またはその薬学的に有効な塩であって、環Aが、

【0096】

【化77】

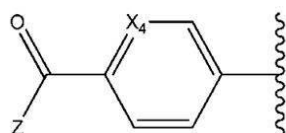


20

(X₁、X₂、およびX₃は、-CH-およびNからなる群から独立して選択される)、

【0097】

【化78】

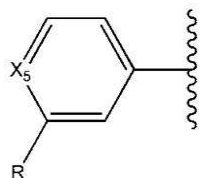


(X₄は、-CH-またはNであり、Zは、任意選択により架橋されているか、もしくは炭素上に-CH₃により置換されているピペラジン；ヘキサヒドロピロロ[3,4]ピロール；-OHもしくは-NH₂で置換されている4~7員の環式アミン；または4~7員の環式アミンで置換されている-NH-である)、

30

【0098】

【化79】

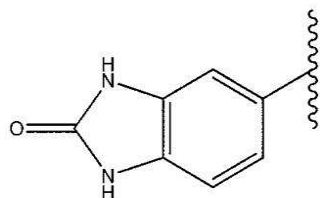


40

(X₅は-CH-またはNであり、Rは、ピラゾール；オキサジアゾールの炭素上に-CH₃により任意選択により置換されている[1,2,4]オキサジアゾール；または4~7員の環式アミンによりその窒素上に置換されている-C(O)NH-である)、

【0099】

【化 8 0】



1, 4 - ジメチルインダゾール - 5 - イル ; 1, 6 - ジメチルインダゾール - 5 - イル ;
 1 - ピペリジノピラゾール ; 4' 位において - NH₂ で置換されているシクロヘキセン ;
 4' 位においてスピロピペリジンで置換されているシクロヘキセン ; または 2 - メトキシ
 ピリジン - 4 - イルである、

式 I V の化合物またはその薬学的に有効な塩が含まれる。

【 0 1 0 0】

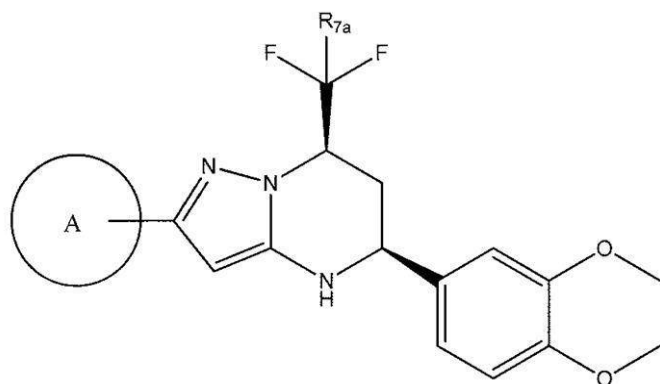
[0022] さらに実施形態では、本開示の前記段落の化合物またはその薬学的に有効な塩は、HEK - 293 細胞系において発現されるヒト TLR7 受容体に対して 20 nM 以下の IC₅₀ を有する。さらに実施形態では、本開示の前記段落の化合物またはその薬学的に有効な塩は、HEK - 293 細胞系において発現されるヒト TLR7 受容体に対して 100 nM 以下の IC₅₀ を有する。さらに実施形態では、HEK - 293 細胞系において発現されるヒト TLR7 受容体に対する IC₅₀ が、(1) TLR7 を安定して発現する HEK - 293 細胞系の細胞を、10% ウシ胎児血清を含有するダルベッコの改変イーグル培地中、 2.22×10^5 個細胞 / ml の密度で、384 ウェルプレートにプレート培養し、37℃、5% CO₂ で 2 日間インキュベートする工程と、(2) 化合物またはその薬学的に許容される塩を添加して、細胞を 30 分間インキュベートする工程と、(3) CL097 (InvivoGen) を 3 μ g / ml で加え、細胞を約 20 時間インキュベートする工程と、(4) 発光を測定することにより NF - カッパ B 依存性リポーター活性化を定量する工程とにより測定される。

【 0 1 0 1】

[0023] さらに実施形態には、式 (V) において記載されている絶対立体化学を有する化合物

【 0 1 0 2】

【化 8 1】

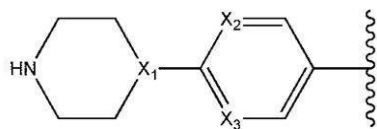


式(V)

またはその薬学的に許容される塩を含み、式中、R_{7a} が H または F であり、環 A は、

【 0 1 0 3】

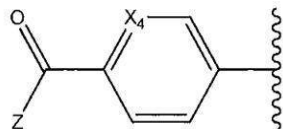
【化 8 2】



(X_1 、 X_2 、および X_3 は、 $-CH-$ およびNからなる群から独立して選択される)、

【0104】

【化 8 3】

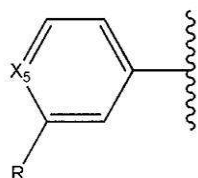


10

(X_4 は、 $-CH-$ またはNであり、Zは、任意選択により架橋されているか、もしくは炭素上に $-CH_3$ により置換されているピペラジン；ヘキサヒドロピロロ[3,4]ピロール； $-OH$ もしくは $-NH_2$ で置換されている4～7員の環式アミン；または4～7員の環式アミンで置換されている $-NH-$ である)、

【0105】

【化 8 4】



20

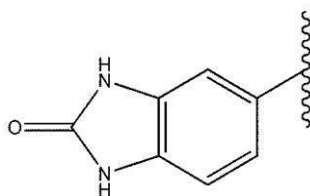
(X_5 は $-CH-$ またはNであり、Rは、ピラゾール；オキサジアゾールの炭素上に $-CH_3$ により任意選択により置換されている[1,2,4]オキサジアゾール；または4～7員の環式アミンによりその窒素上に置換されている $-C(O)NH-$ である)、

1,4-ジメチルインダゾール-5-イル；1,6-ジメチルインダゾール-5-イル；

30

【0106】

【化 8 5】



1-ピペリジノピラゾール；4'位において $-NH_2$ で置換されているシクロヘキセン；4'位においてスピロピペリジンで置換されているシクロヘキセン；または2-メトキシピリジン-4-イル

40

である。

【0107】

[0024] さらに実施形態では、前記段落の化合物またはその薬学的に有効な塩は、HEK-293細胞系において発現されるヒトTLR7受容体に対して20nM以下のIC50を有する。さらに実施形態では、本開示の前記段落の化合物またはその薬学的に有効な塩は、HEK-293細胞系において発現されるヒトTLR7受容体に対して100nM以下のIC50を有する。さらに実施形態では、HEK-293細胞系において発現されるヒトTLR7受容体に対するIC50が、(1)TLR7を安定して発現するHE

50

K - 293細胞系の細胞を、10%ウシ胎児血清を含有するダルベッコの改変イーグル培地中、 2.22×10^5 個細胞/mlの密度で、384ウェルプレートにプレート培養し、37℃、5%CO₂で2日間インキュベートする工程、(2)化合物またはその薬学的に許容される塩を添加して、細胞を30分間インキュベートする工程、(3)CL097 (InvivoGen)を3 µg/mlで加え、細胞を約20時間インキュベートする工程、および(4)発光を測定することによりNF-κB依存性リポーター活性化を定量する工程、により測定される。

【0108】

[0025] 本開示のさらなる実施形態では、化合物は、HEK-293細胞系において発現されるヒトTLR7受容体に対して、200 nM以下、180 nM以下、160 nM以下、140 nM以下、120 nM以下、100 nM以下、80 nM以下、60 nM以下、40 nM以下または20 nM以下のIC₅₀を有する。本開示のさらなる実施形態では、化合物は、HEK-293細胞系において発現されるヒトTLR7受容体に対して、10 nM~30 nM、10 nM~50 nM、10 nM~100 nM、30 nM~50 nM、30 nM~100 nMまたは50 nM~100 nMのIC₅₀を有する。さらなる実施形態では、HEK-293細胞系において発現されるヒトTLR7受容体に対するIC₅₀は、(1)TLR7を安定して発現するHEK-293細胞系の細胞を、10%ウシ胎児血清を含有するダルベッコの改変イーグル培地中、 2.22×10^5 個細胞/mlの密度で、384ウェルプレートにプレート培養し、37℃、5%CO₂で2日間インキュベートする工程、(2)化合物またはその薬学的に許容される塩を添加して、細胞を30分間インキュベートする工程、(3)CL097 (InvivoGen)を3 µg/mlで加え、細胞を約20時間インキュベートする工程、および(4)発光を測定することによりNF-κB依存性リポーター活性化を定量する工程、により測定される。

【0109】

[0026] さらなる実施形態では、薬学的に有効な量の開示の化合物または薬学的に許容される塩を投与する工程を含む、全身性エリテマトーデスまたはループスの治療方法を提供する。

【0110】

[0027] さらなる実施形態では、薬学的に有効な量の開示の化合物または薬学的に許容される塩を投与する工程を含む、TLR7を拮抗する方法を提供する。

【0111】

[0028] さらなる実施形態では、薬学的に有効な量の開示の化合物または薬学的に許容される塩を投与する工程を含む、TLR8を拮抗する方法を提供する。

【0112】

[0029] さらなる実施形態では、少なくとも1種の開示の化合物または薬学的に許容される塩と少なくとも1種の薬学的に許容される担体とを含む医薬組成物を提供する。

【0113】

[0030] さらなる実施形態では、薬学的に有効な量の開示の化合物または薬学的に許容される塩を投与する工程を含む、全身性エリテマトーデスまたはループスの治療方法を提供する。

【0114】

[0031] さらなる実施形態では、薬学的に有効な量の開示の化合物または薬学的に許容される塩を投与する工程を含む、TLR7を拮抗する方法を提供する。

【0115】

[0032] さらなる実施形態では、薬学的に有効な量の開示の化合物または薬学的に許容される塩を投与する工程を含む、TLR8を拮抗する方法を提供する。

【0116】

[0033] さらなる実施形態では、少なくとも1種の開示の化合物または薬学的に許容される塩と少なくとも1種の薬学的に許容される担体とを含む医薬組成物を提供する。

【0117】

10

20

30

40

50

[0034] 用語「任意選択により置換されている」とは、本明細書で使用する場合、対象としている構造が、低級アルキル、メトキシ -、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CH_2-NH-CH_2$ 、 $-OCH_2CH_2CH_3$ 、または $-OCH(CH_3)_2$ から独立して選択される1つまたは複数の置換基を含んでもよいが、それらを含むことを必要とするものではないことを意味する。任意選択により置換されている部分が環式である場合、任意選択の置換は、環中の2つの原子間のメチル架橋であってもよい。

【0118】

[0035] 記号「C(O)」は、本明細書で使用する場合、式 $C=O$ を有するカルボニル基を指す。

【0119】

[0036] 別段の指定がない限り、「a」および「an」は、特許請求の範囲を含めて本開示中で使用される場合、「1つまたは複数の」を意味する。

【0120】

[0037] 本明細書で使用する場合、「低級アルキル」とは直鎖を指すか、または3個および4個の炭素基の場合、1~4個の間の炭素原子を有する直鎖状、分岐状もしくは環式飽和炭化水素を指す。

【0121】

[0038] 本明細書で使用する場合、窒素を含む複素環式部分について言及する場合、用語「窒素を介して結合している」とは、その部分が別の構造に結合している点が、その複素環の部分である窒素を介するものであることを意味する。

【0122】

[0039] 本明細書で使用する場合、用語「TLR7/8」とは、「TLR7およびTLR8」、または「TLR7またはTLR8」、または「TLR7および/またはTLR8」を意味する。具体的な意味は、「TLR7/8」が出現する文脈に基づいて、当業者によって理解され得る。

【0123】

[0040] 本明細書において列挙されている複素環式部分には、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、メチルアゼチジニル、ピラゾリル、ピペラジニル、モルホリニル、チアゾリル、ピロピロリル、イミダゾリジニル、およびイソチアゾリルが含まれる。特に示されていない限り、複素環式基が言及される場合、基中の複素環式原子は、その基中の任意の位置に存在してもよいことが理解されよう。イミダゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、およびピロリルは、不飽和であるかまたは部分的に不飽和であってもよいことがさらに理解されよう。本開示の実施形態は、薬学的に許容される添加剤を含む1つまたは複数の本開示の化合物を含む、医薬組成物を含むことができる。これらの医薬組成物は、TLR7/8活性化を特徴とする状態もしくは疾患を有するまたは有し易い患者、通常、ヒト患者において、こうした疾患もしくは状態を治療または予防するために使用することができる。TLR7/8活性化を特徴とする疾患または状態の例には、全身性エリテマトーデス(SLE)およびループス腎炎が含まれる。

【0124】

[0041] 本明細書で使用する場合、本開示の実施形態の化合物の「有効量」とは、SLEおよびループス腎炎を治療または予防するのに十分な量の、上記で特定されている化合物の有効量である。

【0125】

[0042] 本明細書において提示されている実施形態は、不斉中心またはキラル中心を含むことができる。実施形態には、様々な立体異性体およびそれらの混合物が含まれる。本開示の実施形態の化合物の個々の立体異性体は、不斉中心またはキラル中心を含有している市販の出発原料から合成により、または鏡像異性体化合物の混合物の調製とそれに続くそれらの化合物の分割によって、調製することができる。適切な分割方法には、(+/-)と表示される鏡像異性体のラセミ混合物をキラル補助剤に結合する工程、得られたジアステレオマーをクロマトグラフィーもしくは再結晶により分離する工程、および補助剤から

10

20

30

40

50

光学的に純粋な生成物を分離する工程、またはキラルクロマトグラフィーカラム上で光学的な鏡像異性体混合物を直接分離する工程が含まれる。

【 0 1 2 6 】

[0043] 本開示の実施形態には、本開示の化合物のいずれかの化合物、および薬学的に許容される添加剤を含む医薬組成物も含まれる。本医薬組成物は、SLEおよびループス腎炎を治療または予防するために使用することができる。したがって、本開示の実施形態はまた、ループス腎炎またはSLEを有する、または有し易いヒト患者における、SLEまたはループス腎炎を治療または予防する方法も特徴とすることができる。

【 0 1 2 7 】

[0044] 本開示の実施形態には、本明細書において提示されている化合物の薬学的に許容される塩が含まれる。用語「薬学的に許容される塩」とは、信頼のおける医療的判断の範囲内において、不都合な毒性、刺激、またはアレルギー反応がなく、ヒトおよび動物の組織に接触させて使用するのに適した塩を指す。薬学的に許容される塩は、当技術分野において周知である。例えば、S. M. Bergeらは、J. Pharmaceutical Sciences 66: 1 - 19、1977において薬学的に許容される塩を詳細に記載している。塩は、化合物の最終的な単離および精製中にインシチュで、または遊離塩基基と適切な有機酸とを反応させることにより個別に調製することができる。代表的な酸付加塩には、酢酸塩、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスコルビン酸塩、アスパラギン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、重硫酸塩、ホウ酸塩、酪酸塩、樟脳酸塩、カンファースルホン酸塩 (camphersulfonate)、クエン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ニグルコン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、フマル酸塩、グルコヘプトン酸塩、グリセロリン酸塩、半硫酸塩、ヘプトン酸塩、ヘキササン酸塩、臭化水素酸塩、塩酸塩、ヨウ化水素酸塩、2 - ヒドロキシ - エタンスルホン酸塩、ラクトビオン酸塩、乳酸塩、ラウリン酸塩、ラウリル硫酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、一マレイン酸塩、マロン酸塩、メタンスルホン酸塩、2 - ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、パモ酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、3 - フェニルプロピオン酸塩、リン酸塩、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、トルエンスルホン酸塩、トリフルオロ酢酸塩、ウンデカン酸塩、吉草酸塩などが含まれる。代表的なアルカリまたはアルカリ土類金属塩には、ナトリウム、リチウム、カリウム、カルシウム、マグネシウムなどが含まれるのみならず、非毒性アンモニウム、四級アンモニウム、およびアミン陽イオンが含まれ、これには、以下に限定されないが、アンモニウム、テトラメチルアンモニウム、テトラエチルアンモニウム、メチルアミン、ジメチルアミン、トリメチルアミン、トリエチルアミン、エチルアミンなどが含まれる。用語「薬学的に許容されるエステル」とは、本明細書で使用する場合、インビボで加水分解するエステルを表し、ヒトの体内で容易に切断されて、その親化合物またはその塩を残すものを含む。適切なエステル基には、例えば、各アルキル基またはアルケニル基が通常、6個以下の炭素原子を有する、薬学的に許容される脂肪族カルボン酸、特に、アルカン酸、アルケン酸、シクロアルカン酸、およびアルカン二酸に由来するものが含まれる。特定のエステルの例には、ギ酸エステル、酢酸エステル、プロピオン酸エステル、酪酸エステル、アクリル酸エステル、およびエチルコハク酸エステルが含まれる。

【 0 1 2 8 】

[0045] 本出願では、鏡像異性体は、「R」もしくは「S」という記号によって表されるか、または三次元空間中の紙面上の置換基を定義する太線、もしくは三次元空間中の印刷紙面下の置換基を定義する点線による、従来の手段によって描かれている。立体化学の名称がなされていない場合、その構造の定義には、両方の立体化学の選択肢が含まれる。

【図面の簡単な説明】

【 0 1 2 9 】

【図 1】 [0046] 化合物 ER - 892887 (これは、化学名 (4 - ((5S, 7R) - 5 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) - 7 - (トリフルオロメチル) - 4, 5, 6, 7 - テ

10

20

30

40

50

トラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル)フェニル)(ピペラジン-1-イル)メタノンを有する)の、マウスにおけるTLR7経路に対する短期インビボ有効性を示すグラフである。図面の説明: ビヒクル単独(0.5%水性メチル-セルロース)、またはビヒクル中に100mg/kgもしくは300mg/kgで配合した化合物ER-892887を、雌のBALB/cマウスに強制経口栄養によって投与した。経口投与後、13時間または24時間に、R848 15ugをマウスに皮下注射し、TLR7を刺激した。血漿を針穿刺により採集し、次に、TLR7刺激の1.5時間後におけるIL-6レベルを標準ELISA手順によって評価した。示された抑制率は、ビヒクル対照投与後のIL-6誘発と比較したものである。統計的有意性は、マン-ホイットニー検定により決定した。

10

【図2】[0047] BXS B-Y a a菌株のループス疾患モデルにおける、化合物ER-892887の試験結果を示すグラフである。図面の説明: 12週齢のBXS B-Y a aマウスを、抗dsDNA力価のメジアンが等しい群に無作為化し、ビヒクル(Veh; 0.5%メチル-セルロース)単独または300mg/kgのER-892887を、1日1回で合計14週間、経口的に処置した。(A)マウスはすべて26週齢で屠殺し、予め疾患を発症させた6週齢のマウスにおいて観察される力価と比較した、最終的な抗dsDNA、抗Sm/nRNP、および抗RiboP力価をELISAによって評価した。(B)屠殺する約1週間前(25週齢、処置13週目)に、代謝ケージに1ケージあたり1~2匹のマウスを18時間収容して尿を集め、各動物について、腎臓機能の間接的な尺度として尿中アルブミンクレアチニン比(Urinary Albumin Creatinine Ratio: UACR、タンパク尿)を求めた。(C)犠牲の際に、個々のマウスから腎臓を集め、10%ホルマリン中で24時間固定してパラフィン包埋し、盲検法で組織病理学評価を行うため、H&Eによる染色領域を作製した。(D)SLE-8検討において観察された死亡数のまとめである。(A)に関する統計的有意性は、マン-ホイットニー検定により決定した。

20

【図3】[0048] NZB x NZW菌株のループス疾患モデルにおける、化合物ER-892887の試験結果を示すグラフである。図面の説明: 雌のNZBWF1/Jマウスを6週齢で受け取り、ベースライン出血を行って、疾患進行について、以下の抗dsDNA力価によりマウスをモニタリングした。20週齢において、マウスを抗dsDNA力価のメジアンが等しい群に無作為化し、23週齢時にビヒクル(Veh; 0.5%メチル-セルロース)単独、または33、100もしくは300mg/kgのER-892887により、1日1回、経口的(QD PO)に処置した。マウスはすべて、45週齢(合計22週間の処置)で屠殺し、血漿中の抗dsDNA力価をELISAにより求めた。(A)抗dsDNA力価に対する、経時的なER-892887処置の効果である。(B)(A)中に示されているデータに由来するER-892887に関する、+22週間の処置データの棒グラフである。(C)45週齢における終点直前(22週間の処置後)に、個々のマウスから尿を集め、各動物について、腎臓機能の間接的な尺度として尿中アルブミンクレアチニン比(UACR、タンパク尿)を求めた。(D)本検討において観察された死亡数のまとめである。(E)犠牲の際に、個々のマウスから腎臓を集め、10%ホルマリン中で24時間固定してパラフィン包埋し、盲検法で組織病理学評価を行うため、H&Eによる染色領域を作製した。(C)に関する統計的有意性は、マン-ホイットニー検定により決定した。

30

40

【図4】[0049] NZB x NZW菌株のループス疾患モデルにおける、化合物ER-892887の追加試験結果を示すグラフである。図面の説明: 雌のNZBWF1/Jマウスを8週齢で受け取り、ベースライン出血を行って、疾患進行について、以下の抗dsDNA力価によりマウスをモニタリングした。24週齢において、マウスを抗dsDNA力価のメジアンが等しい群に無作為化し、25週齢時に、ビヒクル(Veh; 0.5%メチル-セルロース)単独、または33、100もしくは300mg/kgのER-892887により、QD PO処置した。抗dsDNA力価は、示されている時間点において、血漿試料についてELISAによって求めた。(A)最大+17週間の処置の経時的なメジアン抗dsDNA力価に対する化合物処置の効果である。(B)(A)において示されているデータからの+13週間の処置時間点だけの、メジアン抗dsDNAに対する化合物処置

50

の効果である。(C)化合物処置の13週間後(上のグラフ)または17週間後(下のグラフ)に、個々のマウスから尿を集め、各動物について、腎臓機能の間接的な尺度として尿中アルブミンクレアチニン比(UACR、タンパク尿)を求めた。高いUACRの円内に示されているマウスは、+13週間~+17週間の処置の間に死亡した動物であった(統計的有意性は、マン-ホイットニー検定によって決定した)。(D)13週間の処置後の、選択した群に由来する血漿中で測定された血中尿素窒素(blood urea nitrogen: BUN)である。(E)最大17週間の処置を受けた、ビヒクル対化合物マウスの死亡曲線である。+17週間の処置までの死亡曲線の解析は、ログ-ランク(マンテル-コックス)検定によって決定したところ、33mg/kgおよび100mg/kgのER-892887処置により、ビヒクルに対して統計的に有意な生存有益性がもたらされることを示した。(F)本検討において観察された死亡数のまとめである。

10

【図5】[0050]プリスタン:DBA/1菌株のループス疾患モデルにおける、化合物ER-892887の試験結果を示すグラフである。図面の説明:10~11週齢の雌のDBA/1マウスに、プリスタンまたはPBSを0.5ml腹腔内注射した。プリスタン注射の3.5か月後に、ビヒクル(Veh; 0.5%メチル-セルロース)または300mg/kgのER-892887を1日1回、合計3か月間の処置で、経口投与を開始した。(A)3か月間の化合物による処置後、マウスを安楽死させ、血漿試料中の抗dsDNA力価および抗RiboP力価をELISAにより測定した(統計的有意性は、マン-ホイットニー検定によって決定した)。(B)関節炎の発症を目視によるスコアを付けることによって、毎月評価した。(C)全血中のIFN調節性遺伝子の発現は、3か月間の処置後にqPCRパネルにより測定し、IFN遺伝子シグネチャスコア(signature score)を算出した(IFNスコアの計算に関する詳細は、薬理学的材料および方法の項目を参照されたい)。(D)PBS対照に対して、プリスタン処置により顕著に上方調節された21種の遺伝子の全リスト、およびER-892887によって著しく縮小した個々の遺伝子(スチューデントのt検定)である。

20

【図6】[0051]プリスタン:DBA/1菌株のループス疾患モデルにおける、化合物ER-892887の追加試験結果を示すグラフである。図面の説明:11~12週齢の雌のDBA/1マウスに、プリスタンまたはPBSを0.5ml腹腔内注射した。プリスタン注射の2か月後に、ビヒクル(Veh; 0.5%メチル-セルロース)、または33、100もしくは300mg/kgのER-892887を1日1回、合計3か月間の処置で、経口投与を開始した。3か月間の化合物による処置後、マウスを安楽死させ、血漿試料中の抗dsDNA力価(A)、抗RiboP力価(B)、抗Sm/nRNP力価(C)、および抗ヒストン力価(D)をELISAにより測定した(統計的有意性は、マン-ホイットニー検定によって決定した)。(E)3か月の化合物処置中に、本研究で観察された死亡数のまとめ。(F)ビヒクルおよび300mg/kgのER-892887で処置したマウスについて、最後の時間点に、全血中のIFN調節性遺伝子の発現をqPCRパネルにより測定し、IFN遺伝子のシグネチャスコアを算出した(IFNスコアの計算に関する詳細は、薬理学的材料および方法の項目を参照されたい)。(G)PBS対照に対して、プリスタン処置により顕著に上方調節された、22種の遺伝子の全リスト、およびER-892887によって著しく縮小した個々の遺伝子(スチューデントのt検定)である。

30

40

【図7】[0052]BXSB-Yaa菌株のループス疾患モデルにおける、化合物ER-885454の試験結果を示すグラフである。図面の説明:9週齢の雄のBXSB-Yaaマウスを、ビヒクル(Veh; 0.5%メチル-セルロース)単独、または100mg/kgもしくは300mg/kgのER-885454により、1日1回、合計15週間、経口的に処置した。マウスはすべて24週齢で屠殺し、最終的な抗dsDNA力価(A)および抗Sm/nRNP力価(B)をELISAにより評価した。(C)屠殺する約1週間前に、代謝ケージに1ケージあたり1~2匹のマウスを18時間収容して尿を集め、各動物について、腎臓機能の間接的な尺度として尿中アルブミンクレアチニン比(UACR、タンパク尿)を求めた。(D)犠牲の際に、個々のマウスから腎臓を集め、10%ホルマリン中で24時間固定してパラフィン包埋し、盲検法で組織病理学評価を行うため、H&Eによる

50

染色領域を作製した。上記の (A)、(B) および (C) について、統計的有意性はマン - ホイットニー検定により決定した。

【図 8】[0053] B X S B - Y a a 菌株のループス疾患モデルにおける、化合物 E R - 8 8 5 4 5 4 の追加試験結果を示すグラフである。図面の説明：17 週齢の B X S B - Y a a マウスを、抗 d s D N A 力価のメジアンが等しい 2 つの群に無作為化し、ビヒクル (Veh ; 0 . 5 % メチル - セルロース) 単独または 3 0 0 m g / k g の E R - 8 8 5 4 5 4 を、合計 1 3 週間、1 日 1 回、経口的に処置した。マウスはすべて 3 0 週齢で屠殺し、予め疾患を発症させた 7 週齢のマウスにおいて観察される力価と比較した、最終的な抗 d s D N A (A) および抗 S m / R N P (B) を E L I S A によって評価した。(C) 屠殺する約 1 週間前に、代謝ケージに 1 ケージあたり 1 ~ 2 匹のマウスを 1 8 時間収容して尿を集め、各動物について、腎臓機能の間接的な尺度として尿中アルブミンクレアチニン比 (UACR、タンパク尿) を決定した。(D) 犠牲の際に、個々のマウスから腎臓を集め、1 0 % ホルマリン中で 2 4 時間固定してパラフィン包埋し、盲検法で組織病理学評価を行うため、H & E による染色領域を作製した。上記の (A)、(B)、および (C) について、統計的有意性はマン - ホイットニー検定により決定した。

10

【図 9】[0054] N Z B x N Z W 菌株のループス疾患モデルにおける、化合物 E R - 8 8 5 4 5 4 の試験結果を示すグラフである。図面の説明：雌の N Z B W F 1 / J マウスを 6 週齢で受け取り、ベースライン出血を行って、疾患進行について、以下の抗 d s D N A 力価によりマウスをモニタリングした。24 週齢において、マウスを抗 d s D N A 力価のメジアンが等しい群に無作為化し、ビヒクル (Veh ; 0 . 5 % メチル - セルロース) 単独または 3 0 0 m g / k g の E R - 8 8 5 4 5 4 により、1 日 1 回、経口的 (QD P O) で処置した。マウスはすべて、47 週齢 (合計 23 週間の処置) で屠殺し、血漿中の抗 d s D N A 力価を E L I S A により求めた (A)。(B) 47 週齢における終点直前に、個々のマウスから尿を集め、各動物について、腎臓機能の間接的な尺度として尿中アルブミンクレアチニン比 (UACR、タンパク尿) を求めた。(C) 犠牲の際に、個々のマウスから腎臓を集め、1 0 % ホルマリン中で 2 4 時間固定してパラフィン包埋し、盲検法で組織病理学評価を行うため、H & E による染色領域を作製した。上記の (A) について、統計的有意性はマン - ホイットニー検定により決定した。

20

【図 10】[0055] 化合物 E R - 8 8 7 0 0 6 の X 線構造の O R T E P 図を示す図である。

【図 11】[0056] 図 11 A ~ 11 N N は、本明細書において提示されている様々な実施形態による、構造および対応する化学名を示す表である。「E R 数」は、各化合物に割り振られた参照番号である。入手可能な場合、安定してヒト T L R 7 を発現する H E K 細胞系に対する活性、安定してヒト T L R 9 を発現する H E K 細胞系に対する活性、¹H N M R データ、および質量分析データも含まれている。

30

【図 12】[0057] N Z B x N Z W 菌株のループス疾患モデルにおける、E R - 8 9 2 8 8 7、および一般的に使用される 2 つのヒトループス処置の効果を示すグラフである。図面の説明：雌の N Z B W F 1 / J マウスを 4 週齢で受け取り、10 週目および 26 週目において、ベースライン出血を行って、疾患進行について、以下の抗 d s D N A 力価およびタンパク尿によりマウスをモニタリングした。26 週齢において、マウスを抗 d s D N A 力価のメジアンに等しい群に無作為化し、ビヒクル (Veh ; 0 . 5 % メチル - セルロース) 単独、または 1 0 0 m g / k g の E R - 8 9 2 8 8 7、1 0 0 m g / k g のヒドロキシクロロキン、0 . 1 m g / k g のプレドニゾロンもしくは 0 . 5 m g / k g のプレドニゾロンを単独、あるいは示されている組合せで、1 日 1 回、経口的 (QD P O) に処置した。マウスはすべて、45 週齢 (19 週間の薬物処置) で屠殺し、血漿中の抗 d s D N A 力価を E L I S A により求めた。(A) 終点における、抗 d s D N A 力価に対する E R - 8 9 2 8 8 7 処置の効果。(B) 41 週齢 (15 週間の処置後) に、個々のマウスから尿を集め、各動物について、腎臓機能の間接的な尺度として、尿中アルブミンクレアチニン比 (UACR、タンパク尿) を決定した。(C) その後、処置の 19 週間後にあたる 45 週齢における終点直前に、個々のマウスから尿を集め、各動物について、尿中アルブミンクレアチニン比 (UACR、タンパク尿) を求めた。(D、E、F) E 6 6 8 7、各標準処置の比較対照薬

40

50

(D、ヒドロキシクロロキン；E、プレドニゾロン0.1mg/kg；F、プレドニゾロン0.5mg/kg)、またはE6887と比較対照薬の1つとの組合せにより処置されている間に、本検討において観察された生存曲線である。マンテル-コックスによる、ビヒクルに対して試験した処置群である。

【図13】[0058]プリスタン：DBA/1菌株のループス疾患モデルにおける、ER-892887、および一般的に使用される3つのヒトループス処置を試験した結果を示すグラフである。図面の説明：11週齢の雌のDBA/1マウスに、プリスタンまたはPBSを0.5ml腹腔内注射した。プリスタン注射の2か月後に、ビヒクル(Veh；0.5%メチル-セルロース)、または300mg/kgのER-892887、100mg/kgのヒドロキシクロロキン、1mg/kgのプレドニゾロン、または100mg/kgのミコフェノレートによる経口投与を1日1回で開始し、3か月の処置を継続した。(A)3か月の処置の終わりに、関節炎発症を腫れおよび炎症の目視によるスコアを付けることにより評価した。(B)3か月間の化合物による処置後、マウスを安楽死させ、血漿試料中の抗dsDNA力価、抗ヒストン力価、抗Sm/RNP力価、および抗RiboP力価をELISAにより測定した(統計的有意性は、マン-ホイットニー検定によって決定した)。標準曲線より上または下の範囲にあるELISA値は、適宜、最高または最低の測定値に等しい値に割り当てた。3か月の処置後に、(C)全血中のIFN調節性遺伝子の発現をqPCRパネルによって測定した。PBS対照に対する、プリスタン処置により顕著に上方調節された、インターフェロン調節性遺伝子の全リストが示されており、ER-892887によって顕著に縮小した(スチューデントのt検定)個々の遺伝子にはアスタリスク付きの太字で印を付けている。(D)本実験中、プリスタンによって調節された遺伝子のIFNスコアを示している。

【図14】[0059]プリスタン：DBA/1菌株のループス疾患モデルにおける、関節炎および自己抗体に対する、化合物ER-892887の効果を示すグラフである。図面の説明：10週齢の雌のDBA/1マウスに、プリスタンまたはPBSを0.5ml腹腔内注射した。22週齢において、マウスを抗dsDNA力価のメジアンが等しい群に無作為化し、ビヒクル(Veh；0.5%メチル-セルロース)単独または300mg/kgのER-892887により、1日1回、経口的(QD PO)に処置した。関節炎の症状(腫れおよび炎症)は、情報の盲検(blinded)観察者によって毎月記録された。マウスはすべて、34週齢(12週間の処置)で屠殺し、血漿中の自己抗体力価をELISAにより求めた。終点に先だって、爪のX線を測定し、2名の情報の盲検分析者により骨損傷および侵食のスコアを付けた。(A)上図-関節炎のスコアは、ビヒクルおよび化合物投与群において毎月算出した。(A)下図-3か月間の処置後、X線スコアを算出した。(B)終点の血漿試料中の自己抗体力価をELISAにより測定した(統計的有意性は、マン-ホイットニー検定によって決定した)。

【発明を実施するための形態】

【0130】

[0060] 本開示の詳細説明

[0061] 哺乳動物のToll様受容体(TLR)は、外因性(「非自己」)の病原体関連分子パターン(PAMP-すなわちTLR4による細菌性LPSの検出)を検出することが可能な自然免疫受容体としての役割の他に、宿主の組織損傷またはストレス後に放出される内因性刺激(DAMP)を認識することもできる。Kono, H. およびK. L. Rock, How dying cells alert the immune system to danger. Nat Rev Immunol, 2008, 8(4): 279-89頁。最近の十年間に、内因性(「自己」)の損傷関連分子パターン(DAMP)によるTLR活性化と自己免疫障害の病因論との間のリンクに関する見解が明らかになってきた。具体的には、TLR7は、哺乳動物源とウイルス源の両方に由来する一本鎖RNA(ssRNA)により活性化することができる一方、TLR9は、哺乳動物源、ウイルス源、および細菌源を由来とするDNAにより活性化することができる。

【0131】

[0062] ループスは、二本鎖DNA (dsDNA) 自体、および関連タンパク質 (ヒストン)、および Ro, La, Smith (Sm) および U1 snRNP などのRNA関連タンパク質の幅広いアレイに反応性を示す自己抗体を特徴としている (Kirou, K.A. ら、Activation of the interferon-alpha pathway identifies a subgroup of systemic lupus erythematosus patients with distinct serologic features and active disease. Arthritis Rheum、2005.52 (5) :1491-503頁)。疾患の重症度に直接相関があることを示す、ループスの第2の一般的な顕著な特徴は、1型インターフェロン (IFN)、特に INF の発現の調節異常、およびそれに対応する、ループス患者の PBMC (「1型INF遺伝子シグネチャ」とも呼ばれる) における INF 調節性遺伝子の大きなパネルの増加である。Kirou, K.A. ら、上記。血液中の INF の主要源は、TLR7とTLR9の両方を構成的に発現する、形質細胞様樹状細胞 (pDC) と呼ばれる、特殊な免疫細胞である。

10

【0132】

[0063] 健全なドナーからではなくループス患者から単離した抗体複合体は、TLR7 / 9 依存のおよび RNA / DNA 依存の、pDC によって IFN 産生を推進することができることを、いくつかの研究グループが共同して実証した際に、これらの2種の疾患特徴、自己抗体、および IFN レベルの間の因果関係が仮定された。Means, T.K. ら、Human lupus autoantibody-DNA complexes activate DCs through cooperation of CD32 and TLR9、J Clin Invest、2005、115 (2) : 407 - 17頁; Vollmer, J. ら、Immune stimulation mediated by autoantigen binding sites within small nuclear RNAs involves Toll-like receptors 7 and 8、J Exp Med、2005.202 (11) : 1575 - 85頁; Savarese, E. ら、U1 small nuclear ribonucleoprotein immune complexes induce type I interferon in plasmacytoid dendritic cells through TLR7、Blood、2006.107 (8) : 3229 - 34頁。さらに、IFN は、B-細胞上の TLR7 / 9 発現の増加を刺激し、それによって、自己反応性B細胞の TLR / BCR (B細胞受容体) 活性化を増強して、抗体産生プラズマ細胞に分化する。Banchereau, J. および V. Pascual, Type I interferon in systemic lupus erythematosus and other autoimmune diseases、Immunity、2006、25 (3) : 383 - 92頁。この形式では、核酸 TLR7 / 9 リガンドを含有している自己-抗体複合体のレベルは、炎症誘発性サイクルおよびループス疾患の進行を推進する。1型 IFN だけが、ヒトにおけるループス様症状を引き起こすことが報告された。Ho, V. ら、Severe systemic lupus erythematosus induced by antiviral treatment for hepatitis C、J Clin Rheumatol、2008、14 (3) : 166 - 8、Ronnblom L.E. ら、Possible induction of systemic lupus erythematosus by interferon-alpha treatment in a patient with a malignant carcinoid tumor、J Internal Med、1990、227 : 207 - 10。本発明者らは、TLR7 / 8 の薬理的拮抗作用が、この炎症誘発性サイクルを攪乱することにより、ループス患者に治療的利益をもたらして、IFN レベルを低下して、pDC および B 細胞により媒介される自己免疫疾患過程を阻止する可能性が高いと考えている。

20

30

40

【0133】

[0064] いくつかの一連の他の証拠により、ヒトループス病因論における TLR7 の役割が示唆され、TLR 受容体が、疾患介入に対する有効な目標となるという見解が支持される。TLR7 の 3' UTR における特定の多形が同定され、TLR7 発現の向上と IFN

50

遺伝子シグネチャの増強の両方に相関があることが示された。Shen, N.ら、Sex-specific association of X-linked Toll-like receptor 7 (TLR7) with male systemic lupus erythematosus、Proc Natl Acad Sci USA、2010、107(36):15838-43頁。さらに、クロロキンなどのループスの標準治療 (standard-of-care: SOC) である抗マラリア薬は、エンドソーム TLR7/9 シグナル伝達を攪乱し、ssRNAリボ核タンパク質複合体もしくはループス患者の血清により誘発されるPBMCおよび/またはpDC IFN 産生を阻害する。さらに、骨髓性DCおよび単球は、自己RNA/TLR8シグナル伝達後に、IL-12p40、TNF、およびIL-6を産生しており、このことは、pDCによるTLR7駆動型IFNの他に、TLR8依存性の炎症誘発性サイトカインが、ヒトループスの病因論にさらに寄与していることを示唆している。Vollmer、上記; Gordon, K.B.ら、Synthetic TLR agonists reveal functional differences between human TLR7 and TLR8、J Immunol、2005、174(3):1259-68頁。

【0134】

[0065] マウスモデルによる、ループスにおけるTLRの役割に関する証拠もやはり存在する。公開されている研究により、TLR7遺伝子1つの欠損、またはTLR7/9の遺伝子2つの欠損、またはTLR7/9の2つを薬理的に阻害すると、4種の異なるループスモデルにおいて、疾患の重症度が軽減することが総括して実証された。Nickerson, K.M.ら、TLR9 regulates TLR7- and MyD88-dependent autoantibody Production and disease in a murine model of lupus、J Immunol、2010、184(4):1840-8頁; Fairhurst, A.M.ら、Yaa autoimmune phenotypes are conferred by overexpression of TLR7、Eur J Immunol、2008、38(7):1971-8頁; Deane, J.A.ら、Control of toll-like receptor 7 expression is essential to restrict autoimmunity and dendritic cell proliferation、Immunity、2007、27(5):801-10頁; Savarese, E.ら、Requirement of Toll-like receptor 7 for pristane-induced production of autoantibodies and development of murine lupus nephritis、Arthritis Rheum、2008、58(4):1107-15頁。自己免疫の重要な決定因子としてのTLR7の役割に着目すると、通常の疾患抵抗性C57BL/6菌株において、TLR7だけをトランスジェニック過剰発現すると、自然発生的な抗RNA自己反応性および腎炎がもたらされる。Deane、上記。

【0135】

[0066] 安全性の観点から、TLR7、8、または9の遺伝子の1つ、または7/8および7/9の遺伝子の2つが欠損しているマウスは、日和見病原体による感染が観察される程度に、免疫無防備状態にある。同様に、SOCである抗マラリア薬は、TLR7/9シグナル伝達を少なくとも部分的に阻害すると予期されている用量においてかなり安全であり、ループス疾患フレアを制御するためのヒトにおける長期間使用に有効であると考えられている。Lafyatis, R., M. YorkおよびA. Marshak-Rothstein、Antimalarial agents: closing the gate on Toll-like receptors? Arthritis Rheum、2006、54(10):3068-70頁; Costedoat-Chalumeau, N.ら、Low blood concentration of hydroxychloroquine is a marker for and predic

10

20

30

40

50

tor of disease exacerbations in patients with systemic lupus erythematosus, *Arthritis Rheum*, 2006, 54(10): 3284-90 頁。実際、幼年期におけるグラム陽性細菌感染に対する感受性の増大、および成人期におけるそれほどでもない程度の感受性の増大は別として、TLRおよびIL-1Rのシグナル伝達経路(MyD88-またはIRAK-4欠損)が高次に無防備にあるヒトはそれでも健常であり、十分な宿主防衛機能を維持している。Casanova, J. L., L. AbelおよびL. Quintana-Murci, *Human TLRs and IL-1Rs in Host Defense: Natural Insights from Evolutionary, Epidemiological, and Clinical Genetics*, *Annu Rev Immunol*, 2010。

10

【0136】

[0067] この情報および他の情報に基づくと、本発明者らは、TLR7が特に、マウスの前臨床SLEモデルの文脈において、十分に有効な標的となるものと考えている。遺伝的および機能的なヒトの研究の両方により、TLR7および/またはTLR8経路の拮抗作用が、ループス患者に治療有益性をもたらすことになるという仮説が支持される。さらに、マウスのTLR遺伝子欠損の研究とヒトにおける抗マラリア薬の長期使用の両方により、宿主防衛を著しく損なうことなく、TLR7、8、および/または9の薬理的抑制を行うことが可能であることが示唆される。

【0137】

20

[0068] したがって、TLR7、TLR8、またはTLR7とTLR8の両方を抑制する化合物は、SLEもしくはループス腎炎の治療剤または予防剤として作用することを期待することができる。

【0138】

[0069] 本発明者らは、TLR7および/または8を抑制し、したがって、SLEまたはループス腎炎の予防効果または治療効果を有することが期待される化合物を見いだした。本開示の化合物および方法は、本明細書に記載されている。

【0139】

[0070] II. 治療的使用

[0071] 本開示の医薬組成物中の活性成分の投与量レベルは、具体的な患者、組成物、および投与形式について、所望の治療的応答を達成する活性化合物の量を得るために、変動し得る。選択された投与量レベルは、具体的な化合物、投与経路、治療される状態の重症度、ならびに治療される患者の状態および過去の病歴に依存する。各特定の場合に関する用量は、年齢、体重、健康の一般的状況、および本開示の化合物の有効性に影響を及ぼし得る他の要因を含めた、患者に特有の要因に従い、標準的な方法を使用して決定される。一般に、経口投与の場合、本開示によるTHPP化合物、またはその薬学的に許容される塩は、1日あたり、成人につき約30 μ g~100 μ gの用量、30 μ g~500 μ gの用量、30 μ g~10gの用量、100 μ g~5gの用量、または100 μ g~1gの用量で投与される。注射による投与の場合、1日あたり、成人につき約30 μ g~1gの用量、100 μ g~500mgの用量、または100 μ g~300mgの用量で投与される。両方の場合において、用量は、1回の投与、または数回の投与にわたり分割されて投与される。投与量は、例えばSimcyp(登録商標)プログラムを使用して、シミュレーションしてもよい。

30

40

【0140】

[0072] ヒトを含む哺乳動物への本開示の化合物の投与は、特定の投与形式、投与量、または投与頻度に限定されることを意図するものではない。本開示は、経口、腹腔内、筋肉内、静脈内、関節内、病変内、皮下、あるいはSLEもしくはループス腎炎を予防または治療するのに適切な用量をもたらすのに十分な任意の他の経路を含むすべての投与形式を意図している。本開示の1つまたは複数の化合物を、単回用量または多回用量で、哺乳動物に投与することができる。多回用量が投与される場合、その用量は、例えば数時間、1

50

日、1週間、1か月間、または1年間、互いに離してもよい。特定のどのような対象に関しても、具体的な投与レジメンは、個々の必要性、および本開示の化合物を含む医薬組成物を投与する人、またはその投与を管理する人の専門的な判断に従い、経時的に調節すべきである。

【0141】

[0073] 臨床適用に關すると、本開示の化合物は一般に、静脈内、皮下、筋肉内、結腸内 (colonically)、鼻腔内、腹腔内、直腸内、口腔内、または経口的に投与することができる。ヒト医薬または獣医学的医薬において使用するのに適した、本開示の少なくとも1つの化合物を含有している組成物は、適切な経路により投与することが可能なフォームで提供されてもよい。これらの組成物は、1つまたは複数の薬学的に許容されるアジュバントまたは添加剤を使用する、慣用的な方法により調製することができる。アジュバントは、とりわけ、賦形剤、滅菌水性媒体、および様々な非毒性有機溶媒を含む。治療的使用に許容される担体または賦形剤は、製薬分野において周知であり、例えば、Remington: The Science and Practice of Pharmacy (第20版)、(編) A. R. Gennaro, Lippincott Williams & Wilkins、2000、Philadelphia、および Encyclopedia of Pharmaceutical Technology、(編) J. Swarbrick および J. C. Boylan、1988、1999、Marcel Dekker、New York において記載されている。本組成物は、錠剤、丸剤、顆粒剤、散剤、水性液剤もしくは懸濁剤、注射用液剤、エリキシル剤、またはシロップ剤のフォームで提示されてもよく、本組成物は、任意選択により、薬学的に許容される調製物を得るための、甘味剤、香味剤、着色剤、および安定剤を含む群から選択される1種または複数の作用剤を含有してもよい。

【0142】

[0074] ビヒクルの選択、およびビヒクル中の活性物質の内容物は、一般に、生成物の溶解度および化学的特性、投与の特定の形式、ならびに製薬実務において守るべき規定により決定される。例えば、ラクトース、クエン酸ナトリウム、炭酸カルシウム、リン酸二カルシウムなどの添加剤、デンプン、アルギン酸、および滑沢剤 (例えば、ステアリン酸マグネシウム、ラウリル硫酸ナトリウム、およびタルク) と組み合わせられているある種の複合シリケートなどの崩壊剤が錠剤を調製するために使用することができる。カプセル剤を調製するために、ラクトースおよび高分子量ポリエチレングリコールを使用するのが有利である。水性懸濁剤を使用する場合、それらは、懸濁化を促進する乳化剤を含有してもよい。スクロース、エタノール、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、グリセロール、クロロホルム、またはそれらの混合物などの賦形剤も使用されてもよい。

【0143】

[0075] 非経口投与の場合、植物性油 (例えば、ゴマ油、ラッカセイ油、またはオリーブ油) 中、水性 - 有機溶液 (例えば、水とプロピレングリコール) 中、注射可能な有機エステル (例えば、オレイン酸エチル) 中、または薬学的に許容される塩の滅菌水溶液中に、開示の組成物のエマルジョン、懸濁液、または溶液が使用される。本開示の組成物の塩の溶液はとりわけ、筋肉内または皮下注射による投与に有用である。純粋な蒸留水中に塩の溶液を含む水溶液は、(i) それらの pH が適切に調節されており、(ii) それらは、十分な量のグルコースまたは塩化ナトリウムにより適切に緩衝化され、等張性が付与されており、かつ (iii) それらは、加熱、照射、またはマイクロ波により滅菌されているという条件で、静脈内投与に使用されてもよい。本開示の化合物を含有している適切な組成物は、ネブライザーもしくは懸濁剤もしくは溶液エアゾール剤中で使用するのに適した担体中に溶解するか、または懸濁させてもよく、あるいは乾燥粉末吸入器中で使用するのに適した固体担体に吸収または吸着させてもよい。直腸投与用の固体組成物は、既知の方法によって製剤化されており、かつ本開示の少なくとも1つの化合物を含有している坐剤を含む。

【0144】

[0076] 治療的投与に使用するための、本開示の化合物の投与製剤は、滅菌とすべきである。滅菌は、滅菌膜による過（例えば、0.2ミクロンの膜）により、または他の従来法により容易に行われる。製剤は、通常、凍結乾燥フォーム中、または水溶液として保管される。本開示の組成物のpHは、一部の実施形態では、例えば3~11の間とすることができ、5~9の間とすることができ、または7~8（境界値を含む）の間とすることができる。

【0145】

[0077] 投与経路の1つは、経口投与量の投与によるものであるが、他の投与方法が使用されてもよい。例えば、組成物は、坐剤、埋込型ペレットまたは小さなシリンダー、エアゾール剤、経口投与製剤、ならびに軟膏剤、点眼剤、および皮膚用貼付剤などの局所製剤などの様々な剤形中で、皮下、静脈内、筋肉内、結腸内、直腸内、鼻腔内、または腹腔内に投与することができる。本開示の実施形態の化合物は、以下に限定されないが、合成ポリマーまたはシリコン（例えば、Silastic（登録商標）組成物、シリコンゴム、または他の市販のポリマー）などの不活性材料を使用することができる、バルブ、ステント、チューブ、および補綴物を含むインプラントなどの成形品に組み込んでもよい。こうしたポリマーは、ポリビニルピロリドン、ピランコポリマー、ポリヒドロキシ-プロピル-メタクリルアミド-フェノール、ポリヒドロキシエチル-アスパルトアミド-フェノール、またはパルミトイル残基により置換されているポリエチレンオキシド-ポリリシンを含むことができる。さらに、本開示の化合物は、薬物の放出制御を達成するのに有用な生分解性ポリマーに分類されるもの、例えばポリ乳酸、ポリグリコール酸、ポリ乳酸とポリグリコール酸のコポリマー、ポリイブシロンカプロラクトン、ポリヒドロキシ酪酸、ポリオルトエステル、ポリアセタール、ポリジヒドロピラン、ポリシアノアクリレート、およびヒドロゲルの架橋化または両親媒性ブロックコポリマーに結合してもよい。

【0146】

[0078] 本開示の化合物はまた、小さな単層ベシクル、大きな単層ベシクル、および多層ベシクルなどのリポソーム送達システムのフォーム中で投与されてもよい。リポソームは、コレステロール、ステアリルアミン、またはホスファチジルコリンなどの様々な脂質から形成することができる。本開示の化合物はまた、本開示の実施形態の化合物の血液成分へのインビボでのコンジュゲートを含め、本化合物分子が結合する抗体、抗体フラグメント、成長因子、ホルモン、または他の標的部分を使用して送達することもできる（例えば、上記のRemington:The Science and Practice of Pharmacyを参照されたい）。

【0147】

[0079] I I I . 合成

[0080] 本開示の実施形態の調製にとって有用であると発明者らが見いだした一般および特定の合成経路が提示される。当業者は、これらの手順のある種の変形または修正により、本開示による化合物の合成にも導くことができることを認識することができる。一部の状況では、「などの（such as）」という言い回しは、より一般的な化合物または構造に関する様々な代替を列举するために使用される。「などの」とは、限定として解釈すべきではなく、その意味は、「含む（including）、例えば、以下に限定されない（but not limited to）」と一致することが理解されよう。

【0148】

[0081] ある種の条件は、以下に示される具体例に共通するものであった。マイクロ波加熱は、Biota g e（登録商標）Emrys LiberatorまたはInitiatorマイクロ波反応器を使用して行った。カラムクロマトグラフィーは、Biota g e（登録商標）SP4フラッシュクロマトグラフィーシステムを使用して実施した。溶媒除去は、BuchiiロータリーエバポレーターまたはGenevac（登録商標）遠心分離型蒸発器のいずれかを使用して行った。NMRスペクトルは、重水素化溶媒を使用して、Varian Unity（登録商標）分光計で、400MHzで記録した。ケミカルシフトは、残留プロトン溶媒に対して報告する。

【0149】

[0082] 薄層クロマトグラフィーは0.25 mmのシリカゲル層により予めコーティングされているWhatman（登録商標）ガラスプレート上で、以下の溶媒、すなわち酢酸エチル、ヘプタン、ジクロロメタン、またはメタノールからの1種または複数のものを様々な比を用いて行った。

【0150】

[0083] 分析用LC/MSは、XBridge（商標）C18 1.7 μm、2.1 × 50 mmカラムを使用する、Waters、Acquity（商標）システムで行った。溶媒AおよびBは、それぞれ水w/0.1%ギ酸およびアセトニトリルw/0.1%ギ酸である。流速0.3 ml/分で、4分間かけて、B5%からB99%にする、総時間が5分間の方法である。質量スペクトルのデータは、Waters SQDで、エレクトロスプレ

10

【0151】

[0084] あるいは、純度および質量の確認は、XBridge（商標）C8 3.5 μm、4.6 × 50 mmカラムを使用し、Waters Autopurificationシステムで実施した。溶媒AおよびBは、それぞれ水w/0.1%ギ酸およびアセトニトリルw/0.1%ギ酸である。流速2.5 ml/分で、5分間かけて、B10%からB95%にする、総時間6分間の方法である。質量スペクトルのデータは、Micromass ZQ（商標）で、エレクトロスプレイボジティブモードにおいて、130 ~ 1000 amuの範囲を取得した。これらの条件は、以下で「条件II」と呼ぶ。

20

【0152】

[0085] 分取逆相LC/MSは、XBridge（商標）C8 5 μm、19 × 100 mmカラムを使用し、Waters Autopurificationシステムで実施した。溶媒AおよびBは、それぞれ、水w/0.1%ギ酸およびアセトニトリルw/0.1%ギ酸である。流速20 ml/分で、10分間かけて、B30%からB95%にする、総時間12分間の方法である。質量スペクトルのデータは、Micromass ZQ（商標）で、エレクトロスプレイボジティブモードにおいて、130 ~ 1000 amuの範囲を取得した。これらの条件は、以下で「条件III」と呼ぶ。

【0153】

[0086] ラセミ化合物の分取HPLC分割は、以下のキラルカラムの1つを使用して実施した：Chiralpak（登録商標）IA（5 cm × 50 cmまたは2 cm × 25 cm）、Chiralpak（登録商標）AD（2 cm × 25 cm）、またはChiralcel（登録商標）OD（2 cm × 25 cm）。精製化合物の鏡像異性体比は、同じ固定相（IA、ADまたはOD）からなる、0.45 cm × 25 cmのカラム上でHPLC分析によって求めた。

30

【0154】

[0087] 本開示の化合物を調製するための一般法および実験を以下に説明する。ある種の場合、具体的な化合物が、実施例によって記載される。しかし、各場合において、本開示の一連の化合物は、以下に記載されているスキームおよび実験に従って調製されたことが理解されよう。NMRおよび/または質量分析データが入手できる化合物の場合、そのデータは、その化合物の合成説明の直後、または表11に示されている。

40

【0155】

[0088] 本明細書では、以下の略語が使用される。

定義：以下次の略語は、示された意味を有する：

HATU：N, N, N', N' - テトラメチル - O - (7 - アザベンゾトリアゾール - 1 - イル) ウロニウムヘキサフルオロホスフェート

DEA：N, N - ジイソプロピルエチルアミン

DMAPI：4 - ジメチルアミノピリジン

TEA：トリエチルアミン

DMF：N, N - ジメチルホルムアミド

50

N M P : N - メチルピロリジン
 T H F : テトラヒドロフラン
 D C M : ジクロロメタン
 M T B E : メチル t e r t - ブチルエーテル
 T F A : トリフルオロ酢酸
 E D C : 1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド塩酸塩
 N a O H : 水酸化ナトリウム
 N a B H 4 : 水素化ホウ素ナトリウム
 I P A : イソプロピルアルコールまたはイソプロパノール
 E t O H : エタノール
 E t O A c : 酢酸エチル
 T L R : T o l l 様受容体
 D A M P : 損傷関連分子パターン
 P A M P : 病原体関連分子パターン
 I F N : インターフェロン
 p D C : 形質細胞様樹状細胞
 P B M C : 末梢血単核球細胞
 q P C R : 定量的ポリメラーゼ連鎖反応
 T L D A : T a q m a n (登録商標) 低密度アレイ
 P B S : リン酸緩衝生理食塩水
 s s R N A : 一本鎖 R N A
 d s D N A : 二本鎖 D N A
 S O C : 標準治療
 R 8 4 8 : レシキモド
 H C Q : ヒドロキシクロロキン
 H C l : 塩酸
 a q : 水性
 A c O H : 酢酸
 P h N T f ₂ : N - フェニルトリフルオロメタンスルホンイミド
 T f : トリフルオロメタンスルホネート
 M e O H : メタノール
 e e : 鏡像異性体過剰率
 H E P E S : 4 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1 - ピペラジンエタンスルホン酸
 N H ₄ C l : 塩化アンモニウム

【実施例】

【0156】

[0089] 実施例 1

[0090] 一般的合成法

[0091] 本開示の化合物は、以下に示す一般合成スキームに従って作製した：

[0092]

【0157】

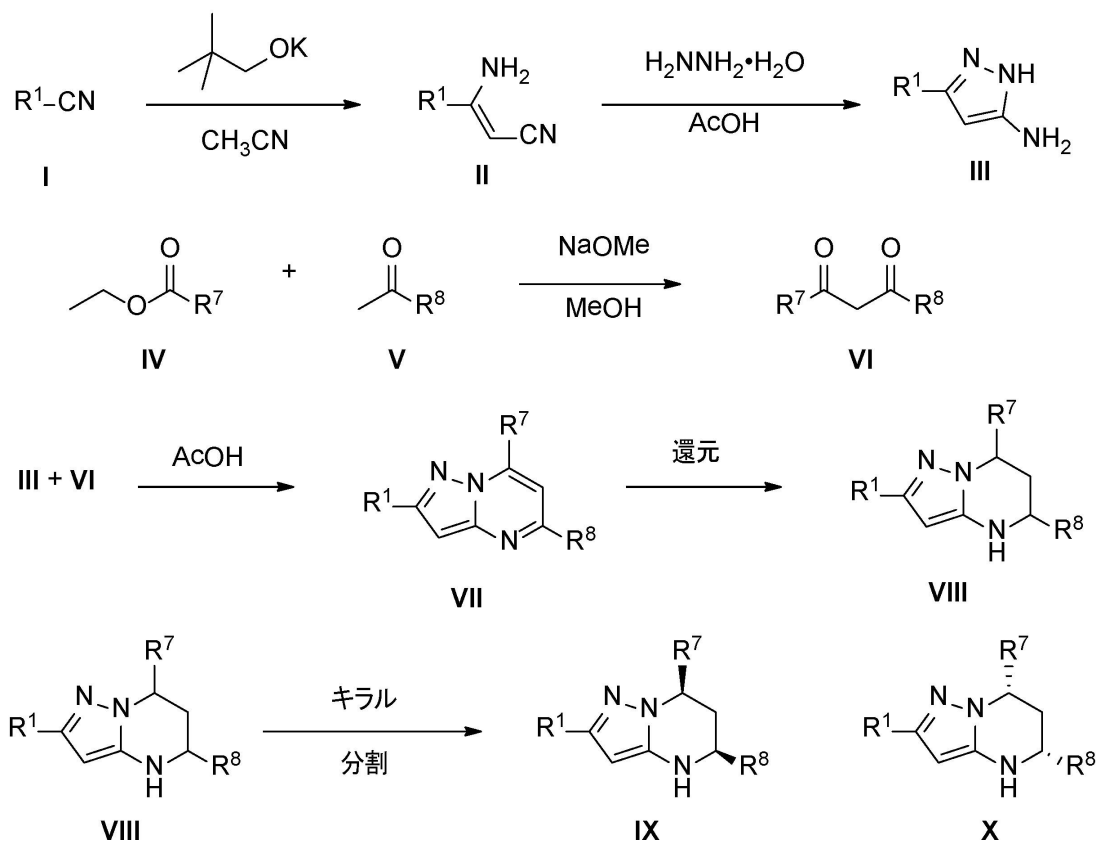
10

20

30

40

【化 8 6】
スキーム1



10

20

【0158】

[0093] 本実施例のいくつかの調製は、スキーム1に記載されている経路を使用する。通常、トルエンなどの中性溶媒中、0 または室温で、カリウム *t*-アミレートなどのプロトン性強有機塩基の存在下で、芳香族、複素環式、脂肪族、または複素脂肪族ニトリル（I）などの市販のニトリルをアセトニトリルにさらすと、シアノイミン（II）が得られる。次に、酢酸などの有機酸の存在下で、得られたイミンをヒドラジンと反応させると、

30

【0159】

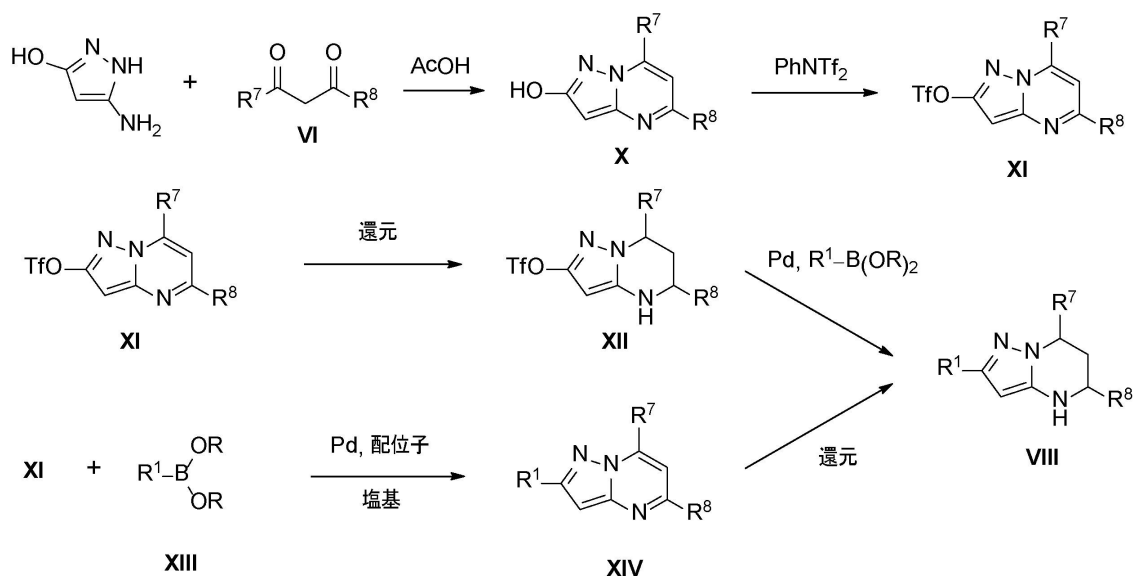
[0094] 酢酸などの温和な有機酸の存在下で、2つの中間体 III および VI を縮合すると、2,3-b-ピラゾロピリミジンが得られる。一部の場合、5-置換-3-アミノピラゾール（III）は市販されており、本反応において直接使用される。ラセミ5,7-システトラヒドロピラゾロピリミジン（VIII）を形成するための還元は、ヒドリド源を使用するか、または触媒的水素化により行われる。キラルな高速液体クロマトグラフィーによる、またはジアステレオマーの結晶化を使用する分割により、最終の所望の生成物 IX および X が得られる。多くの実施例において、化合物 VIII のラセミ混合物は、キラル分割によるさらなる精製なしに生物学的に評価した。

40

[0095]

【0160】

【化 8 7】
スキーム2



10

【 0 1 6 1 】

[0096] スキーム 2 は、市販の 3 - ヒドロキシ - 5 - アミノピラゾールを用いて開始し、ジケトン VI と縮合させて鍵中間体としての 2 - ヒドロキシピラゾロピリミジン X を得る、本開示の様々な化合物への代替経路を例示している。X を適切なトリフルオロメチルスルホニル化試薬により処置すると、トリフレート中間体 XI が得られる。トリフレート XI の還元、様々なボロン酸エステルとの Suzuki クロス - カップリング (R^1 は、芳香族、複素芳香族、アリル、複素アリル、または脂肪族である) により、最終のラセミ生成物 VIII が得られる。あるいは、最初に、トリフレート XI に Suzuki クロス - カップリングを施し、次に中間化合物 XIV を最終のラセミ生成物 VIII に還元する。スキーム 1 と同様に、ラセミ化合物 VIII をキラルクロマトグラフィーにより、またはジアステレオマーの結晶化により、その構成要素である鏡像異性体に分割される。

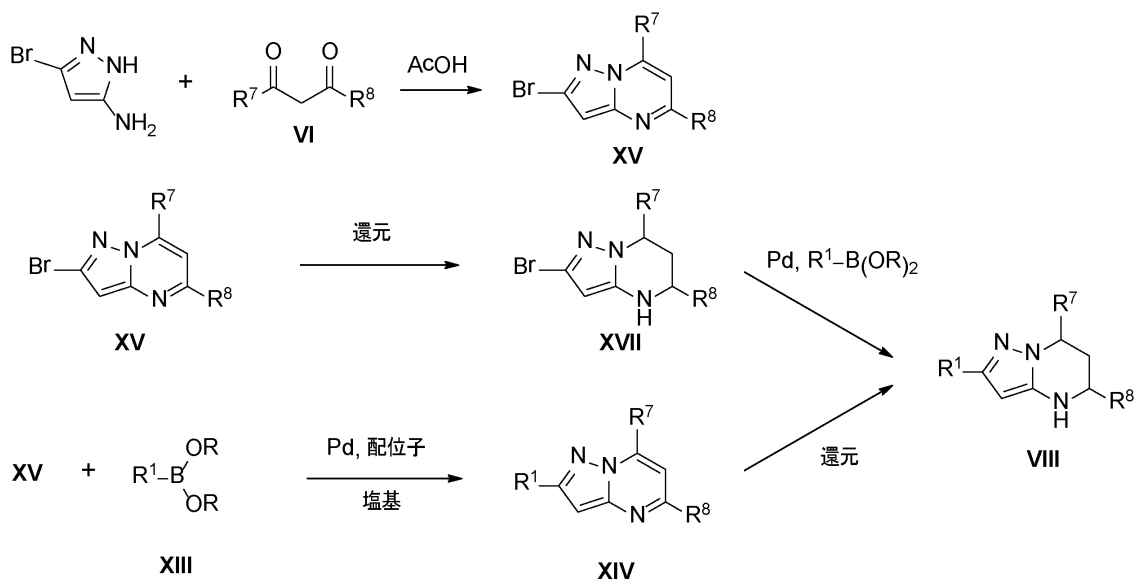
20

[0097]

【 0 1 6 2 】

30

【化 8 8】
スキーム3



40

【 0 1 6 3 】

[0098] スキーム 3 において使用される経路は、スキーム 2 の修正であり、この場合、臭化物がトリフレートと置きかわる、すなわち化合物 XI 中のトリフレート基が、XV 中に

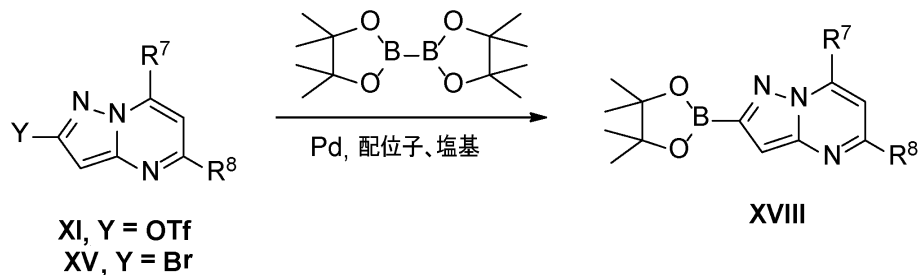
50

示されている通り、臭化物に置きかえられている。3 - プロモ - 5 - アミノピラゾールは、文献方法 (Moyら、J. Med. Chem. 2010、53、1238) によって合成した。S u z u k i クロス - カップリングの条件は、本質的にスキーム 2 中のものと同じである。

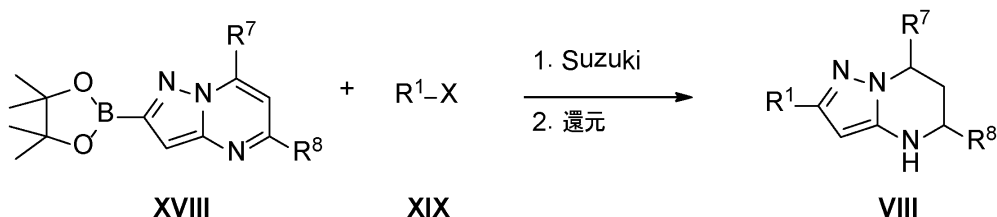
【 0 1 6 4 】

【 化 8 9 】

スキーム4



10



20

【 0 1 6 5 】

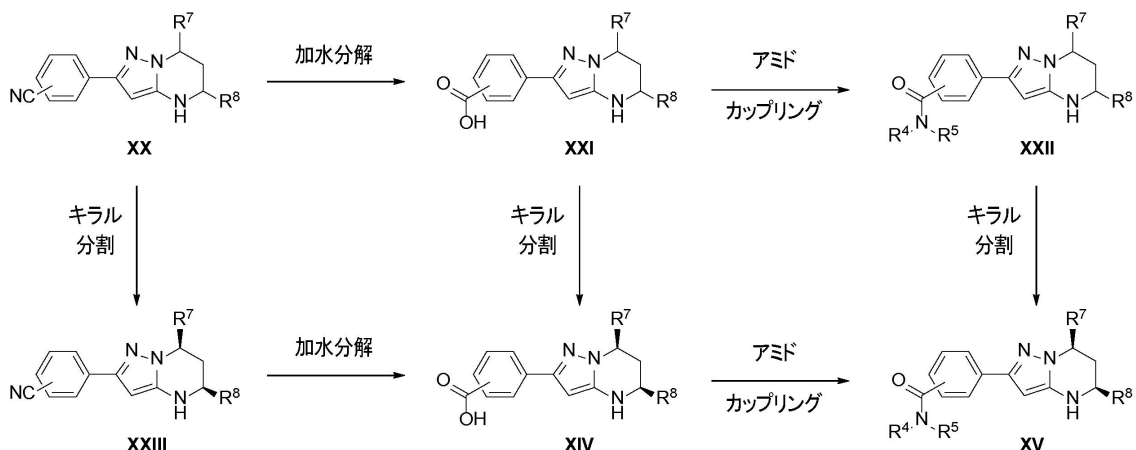
[0100] スキーム 4 における経路は、鍵となるピラゾロピリミジン上にボロン酸エステルを生成させることにより、S u z u k i クロス - カップリングの出発原料を逆にし、その後、適切な求電子剤 (X I X、X = O T f、C l、B r、I) の縮合を行い、還元後に V I I I を生成させる。

[0101]

【 0 1 6 6 】

【 化 9 0 】

スキーム5



30

40

【 0 1 6 7 】

[0102] スキーム 5 は、本明細書において提示されている一般構造式 X V の実施例のいくつかの合成における、最終工程を図示している。したがって、使用される共通中間体は、通常、ピラゾロピリミジン部分に関して 3 位または 4 位で置換されているベンゾニトリル X X であり、このベンゾニトリル X X は、酸性または塩基性加水分解によって安息香酸 X X I に変換される。X X I と適切なアミン (R⁴ R⁵ N H) とのカップリングによりラセミ体のアミド X X I I が得られ、これを純粋な鏡像異性体 X V に分割する。あるいは、キラルな分割は、ベンゾニトリル (X X X X I I I)、または安息香酸 (X X I X X I

50

V) のどちらかの段階で行うことができ、鏡像異性体として純粋な物質が、同様の方法で最終生成物 X V に変換される。

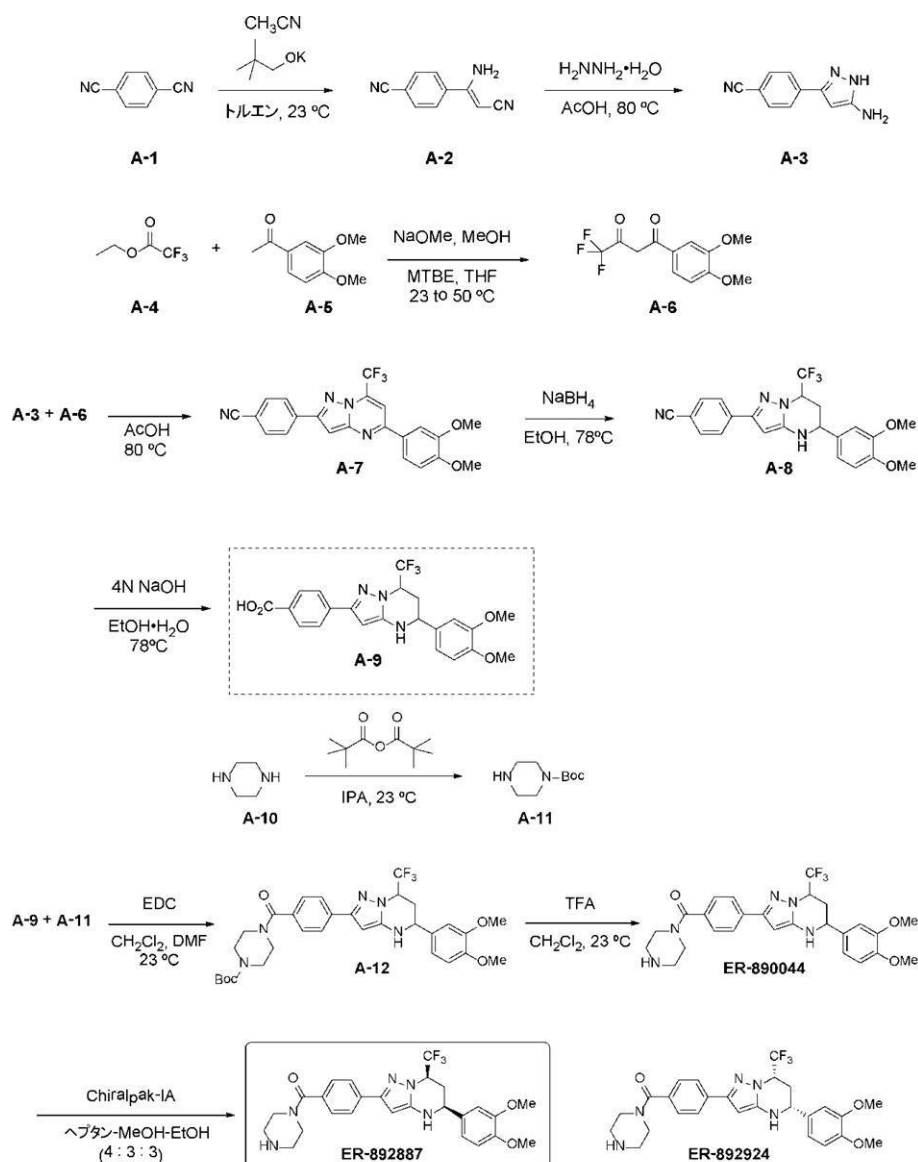
【 0 1 6 8 】

[0103] 合成実施例 - 項目 A

[0104] 実施例 1 (E R - 8 9 2 8 8 7 の合成)

【 0 1 6 9 】

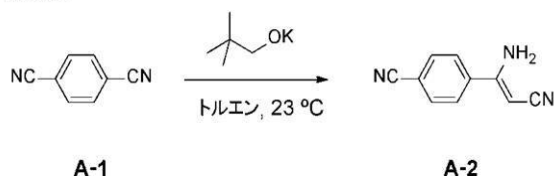
【 化 9 1 】



【 0 1 7 0 】

【 化 9 2 】

化合物2



【 0 1 7 1 】

[0105] テレフタロニトリル (3 0 0 . 0 g 、 2 . 3 4 m o l) を投入した 5 L フラスコに、室温で、トルエン (1 . 8 0 L) 、続いてアセトニトリル (2 4 5 m l) を加えた。温度を < 3 0 に制御しながら、24.2 重量%のカリウム - t - アミレート (1 . 6 7 2 L 、 1 . 3 3 8 k g 、 2 . 5 8 m o l) を 1 時間かけて加えた。

【 0 1 7 2 】

[0106] この混合物（黄色の濃厚なペースト）を 20℃ まで冷却して 16 時間攪拌し、その後、激しく攪拌したこの混合物に水（0.9 L）を加え、黄色固体が明黄褐色になるようにした。この混合物をガラス製フィルターによりろ過し、得られた固体を水（1.8 L）、続いて IPA（1.8 L）によりすすぎ、集めて真空下、40℃ で 46 時間乾燥した。化合物 A-2 が明黄褐色粉末として 374.1 g（2.21 mol、収率 94%）得られた。

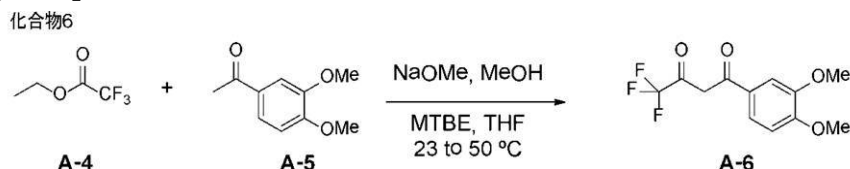
[0107] ^1H NMR（400MHz, メタノール- d_4 ） ppm 4.26 (s, 1H) 7.72-7.77 (m, 2H) 7.77-7.82 (m, 2H).

[0108] MS ($\text{M}+\text{H}^+$) 170.1.

10

【 0 1 7 3 】

【 化 9 3 】



【 0 1 7 4 】

[0109] 1-(3,4-ジメトキシフェニル)エタノン（487 g、2.70 mol）を投入した 5 L フラスコに、THF（487 mL）、その後に MTBE（1.46 L）を加えた。室温でトリフルオロ酢酸エチル（516 mL、4.33 mol）、続いてナトリウムメトキシドの 25 重量%メタノール溶液（701 g、3.24 mol）を加えた。得られた混合物を 40℃ まで温めて 40～43℃ で 16 時間攪拌し、その後、この反応混合物を 10℃ まで冷却し、内部温度を < 20℃ に維持しながら、事前に冷却（10℃）した MTBE（2.44 L）と 20 重量%クエン酸（1.217 g、1.279 mol）との混合物に注ぎ入れた。30 分間激しく攪拌した後、有機層を分離し、続いて 20 重量%の塩化ナトリウム（1.46 L）により 2 回洗浄し、次に、約 1/3 の体積になるまで濃縮した。

20

【 0 1 7 5 】

[0110] 得られた残さを MTBE（3.90 L）により希釈して水（1.95 L）により洗浄し、約 1/3 の体積まで濃縮し、この間にかなりの量の固体生成物が溶液から沈殿した。得られた混合物を、n-ヘプタン（1.95 L）により 2 回共沸して乾燥した。n-ヘプタン（877 mL）および MTBE（97 mL）を加え、得られた混合物を 50℃ まで加熱し、2 時間かけて 15℃ まで冷却し、次に沈殿物をろ過した。得られた黄褐色の固体を真空オーブンで乾燥（40℃ で 16 時間、次いで 20℃ で 48 時間）すると、化合物 A-6 が 714.3 g（2.59 mol、収率 96%）得られた。

30

[0111] ^1H NMR（400MHz, クロロホルム- d ） ppm 3.97 (s, 3H) 3.98 (s, 3H) 6.53 (s, 1H) 6.94 (d, $J=8.51\text{Hz}$, 1H) 7.48 (d, $J=2.10\text{Hz}$, 1H) 7.60 (dd, $J=8.51, 2.10\text{Hz}$, 1H).

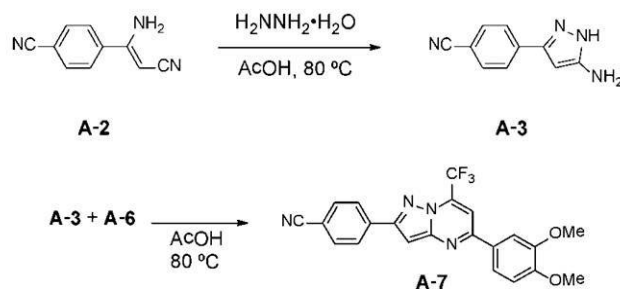
[0112] MS ($\text{M}+\text{H}^+$) 277.2.

40

【 0 1 7 6 】

【化 9 4】

化合物 A-3 & A-7



10

【 0 1 7 7 】

[0113] 化合物 A - 2 (2 5 0 g、1 . 4 7 8 m o l) を室温で撹拌しながら酢酸 (1 . 0 L) 中で懸濁し、その後、内部温度を 4 2 まで上昇させながら、水 (7 5 m L) 中のヒドラジン (7 2 . 5 m L、1 . 4 7 8 m o l) を加えた。得られた懸濁液を 7 0 まで加熱してこの温度を 5 分間維持し、この間に、この懸濁液はほとんど濁りのない混合物に変わり、次に再び濁って化合物 A - 3 がインシチュで得られた。

【 0 1 7 8 】

[0114] トルエン (1 . 5 0 L)、続いて化合物 A - 6 (4 0 8 g、1 . 4 7 8 m o l) を上記混合物に迅速に加えた (温度は 4 8 まで低下)。得られた混合物を 8 0 まで加熱し、この間、かなりの量の黄色固体が蓄積し、非常に濃厚なペーストが生成した。8 0 で 3 0 分間、この反応を維持した後、この混合物を 5 0 まで冷却し、激しく撹拌しながら、氷水 (1 . 5 0 L) を加えた。黄色沈殿物をろ過により採集し、水 (3 . 7 5 L)、水 (2 . 5 L)、および IPA (2 . 5 0 L) により洗浄した。得られた黄色固体を真空下 (4 0) で 3 日間乾燥すると、化合物 A - 7 が 4 6 4 g (1 . 0 9 m o l、収率 7 4 %) 得られた。

20

[0115] ^1H NMR (400MHz, メタノール- d_4) ppm 3.90 (s, 4H) 3.95 (s, 4H) 7.10 (d, J=8.54Hz, 1H) 7.30 (s, 1H) 7.83 (d, J=8.01Hz, 2H) 7.89 (d, J=2.02Hz, 1H) 7.92 (s, 1H) 8.23 (d, J=8.66Hz, 2H) .

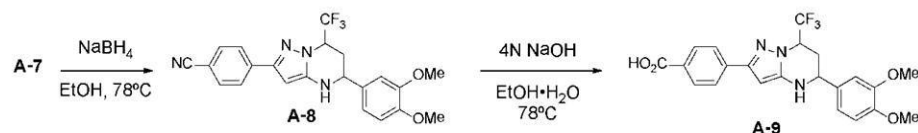
[0116] MS ($\text{M}+\text{H}^+$) 425.4 .

【 0 1 7 9 】

30

【化 9 5】

化合物9



【 0 1 8 0 】

[0117] 化合物 A - 7 (3 2 6 g、7 6 8 . 2 m m o l) をエタノール (3 . 2 6 L) および水 (8 1 5 m l) 中に懸濁し、続いて 6 8 ~ 7 0 まで加熱した。水素化ホウ素ナトリウムのストック溶液 [0 . 1 M 水酸化ナトリウム (8 1 5 m l、8 1 . 5 0 m m o l) の水溶液に水素化ホウ素ナトリウム (9 6 g、2 . 5 4 m o l) を室温に加え、続いて 3 0 分間撹拌することにより予め別に調製した] を室温で 1 . 5 時間かけて加え、その間、反応温度は 6 8 ~ 7 1 に上昇した。添加終了時に、この混合物を 6 8 ~ 7 1 に 4 時間加熱し、その後、この混合物を 4 0 まで冷却し、アセトン (5 6 4 m L) を 3 0 分間かけて加え (内部温度は 4 0 ~ 4 2)、その後 4 0 ~ 4 2 でさらに 3 0 分間撹拌すると、化合物 A - 8 がインシチュで得られた。

40

[0118] ^1H NMR (400MHz, クロロホルム- d) ppm 2.33-2.44 (m, 1H) 2.51 (d, J=6.09 Hz, 1H) 3.91 (s, 3H) 3.93 (s, 3H) 4.33 (s, 1H) 4.45 (dd, J=11.80, 2.08Hz, 1H) 4.87-4.97 (m, 1H) 5.81 (s, 1H) 6.87-6.91 (m, 1H) 6.96-7.01 (m, 2H) 7.64-7.68 (m, 2H) 7.85-7.90 (m, 2H) .

50

[0119] MS ($M+H^+$) 428.9.

【0181】

[0120] 水酸化ナトリウム (461 g、11.52 mol) を上記の混合物に加え、その後、この発熱反応物を 70 ~ 73 まで加熱し、16 時間撹拌した。室温まで冷却した後、氷水 (3.260 L) をこの混合物に加えて、10 まで冷却し、続いて激しく撹拌して温度を < 25 に維持しながら、水性 10% HCl (4.75 L) をゆっくりと加えた。激しい撹拌を 30 分間継続した。最終の反応混合物をガラスフィルター上でデカントし、溶媒内のすべての茶色粗生成物を回収した。

【0182】

[0121] 反応容器に残存した固体を水 (3.26 L) 中で懸濁し、30 分間激しく撹拌して、上記の通り、デカントした。この過程をもう 1 回繰り返した。最終的に回収した固体を水 (3.26 L)、続いて IPA (2.61 L) によりすすぎ、空気 / 真空下で 1 ハンドの間、次に真空下 45 で 20 時間乾燥すると、226.7 g の化合物 A - 9 (0.507 mol、収率 66%) が明黄褐色固体として得られた。

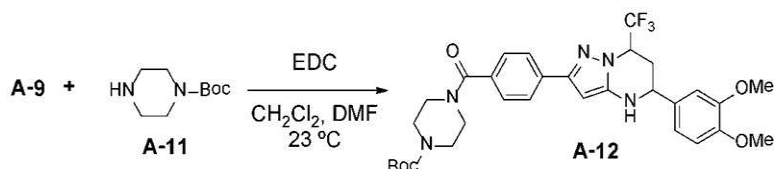
[0122] 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) ppm 3.76 (s, 3H) 3.79 (s, 3H) 5.86 (s, 1H) 6.84 (s, 1H) 6.92-7.04 (m, 2H) 7.08 (d, $J=1.50$ Hz, 1H) 7.84 (m, $J=8.33$ Hz, 2H) 7.95 (m, $J=8.23$ Hz, 2H).

[0123] MS ($M+H^+$) 448.4.

【0183】

【化 96】

化合物12



【0184】

[0124] 化合物 A - 9 (333.8 g、746.1 mmol) を DMF (1.335 L) に溶解し、次に室温で撹拌しながら DCM (1.00 L) により希釈した。ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (139 g、746.1 mmol) を加え、続いて室温でさらに 20 分間撹拌した。EDC (143 g、746.1 mmol) を加え、得られた混合物を室温で 2 時間撹拌した。激しく撹拌した上記の混合物に、温度を 25 未満に維持しながら、n - ヘプタン (4.01 L)、続いて水 (5.34 L) を加えた。得られた 2 相の混合物を室温でさらに 30 分間撹拌し、その後、固体をろ過し、続いて水 (4.0 L)、次に n - ヘプタン (2.0 L) により洗浄した。この固体を真空下、50 で 18 時間乾燥すると、粗製化合物 A - 12 が 478.5 g 得られた。

【0185】

[0125] 粗製化合物 A - 12 473 g を、n - ヘプタン (1.0 L) と IPA (1.0 L) の溶媒混合物中に懸濁し、続いて 50 まで加熱して、50 でさらに 10 分間撹拌した。この懸濁液を 30 分間かけて 20 まで冷却し、続いてさらに 30 分間撹拌した。この固体をろ過して、IPA (500 mL) と n - ヘプタン (500 mL) の溶媒混合物により洗浄し、次に、真空下、50 で 5 時間乾燥した。上記の懸濁化およびろ過の過程をもう 1 回繰り返した。403 g の化合物 A - 12 (0.655 mol、収率 88%?) が黄褐色粉末として得られた。

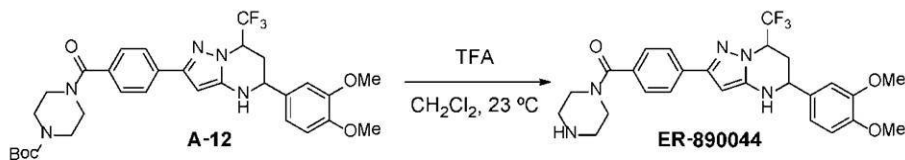
[0126] 1H NMR (400MHz, メタノール- d_4) ppm 0.94-1.14 (m, 1H) 1.45-1.51 (m, 9H) 1.57-1.75 (m, 1H) 2.17-2.29 (m, 1H) 2.49-2.58 (m, 1H) 3.84 (s, 3H) 3.87 (s, 3H) 4.45 (d, $J=11.44$ Hz, 1H) 5.03-5.15 (m, 1H) 6.96-7.01 (m, 1H) 7.03-7.08 (m, 1H) 7.11 (d, $J=1.79$ Hz, 1H) 7.40-7.52 (m, 1H) 7.85 (d, $J=8.09$ Hz, 2H) 7.99-8.08 (m, 1H).

[0127] MS ($M+H^+$) 616.3

【 0 1 8 6 】

【 化 9 7 】

化合物ER-890044



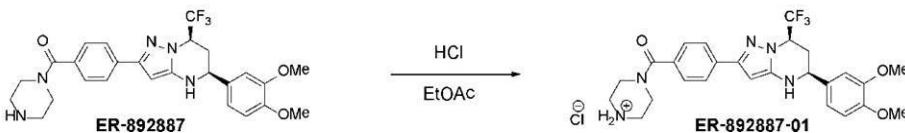
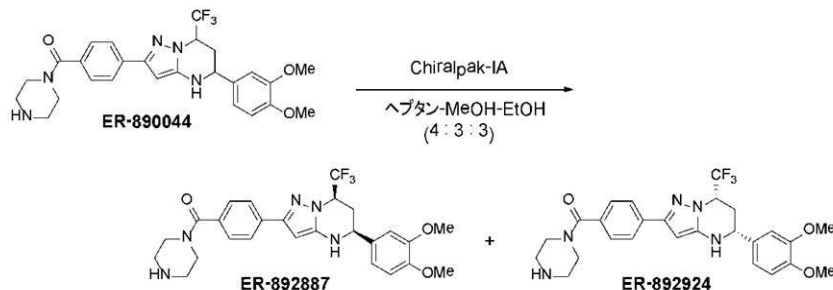
【 0 1 8 7 】

[0128] 化合物 A - 1 2 (3 4 0 g、0 . 5 5 2 m o l) を D C M (5 1 0 m l、7 . 9 2 6 m o l) 中に懸濁し、この懸濁液に T F A (5 1 0 m l、6 . 6 1 9 m o l) を 1 0 分間かけて加えた。この混合物を 2 3 ~ 2 7 で 3 時間攪拌し、その後、この混合物を 1 5 まで冷却して、内部温度を 2 0 未満に維持しながら、水 (1 7 0 0 m l、9 . 4 3 6 m o l) により希釈した。この混合物を n - ヘプタン (3 . 4 L、2 3 . 2 0 9 m o l) により希釈し、次に、1 5 まで冷却した。内部温度を < 2 5 に制御しながら、水酸化ナトリウム (2 . 8 7 2 K g、7 . 1 7 9 m o l) を加えた。得られた混合物を 2 0 ~ 2 5 で 2 0 分間攪拌し、次にろ過して明黄褐色沈殿物を採集した。この沈殿物を最初に水 (3 . 4 L)、次に n - ヘプタン (1 . 3 6 L) と D C M (2 0 4 m l) との混合物によりすすいだ。湿潤ケーキをトレイに移し、真空オープン中、5 0 で一晩乾燥すると、2 4 8 . 8 g (0 . 4 8 3 m o l、収率 8 7 %) の E R - 8 9 0 0 4 4 が明黄褐色固体として得られた。

【 0 1 8 8 】

【 化 9 8 】

ER-892887



【 0 1 8 9 】

[0129] ジクロロメタンおよびメタノール (1 2 0 m L) の 1 : 1 溶液に E R - 8 9 0 0 4 4 (3 0 . 3 g、5 8 . 8 m m o l) を溶解し、この濁った溶液を中間孔のプフナー漏斗によりろ過した。濁りのないろ液を、キラル H P L C 精製に直接使用した。この溶液 4 m L を 5 c m x 5 0 c m の C h i r a l p a k I A カラムにロードし、ヘプタン、メタノールおよびエタノール (4 : 3 : 3 の比、0 . 0 6 % ジエチルアミンで改質) からなる移動相により流速 7 5 m L / 分で溶出した。E R - 8 9 2 8 8 7 は、1 8 . 5 分 ~ 2 3 . 2 分の間に集めた一方、E R - 8 9 2 9 2 4 は 2 4 . 2 分 ~ 3 2 分の間で集めた。こうした注入を 3 0 回行い、蓄えたフラクションを減圧下で濃縮すると、純粋な鏡像異性体生成物 E R - 8 9 2 8 8 7 (1 0 . 5 g、2 0 . 3 m m o l、> 9 5 % e e) および E R - 8 9 2 9 2 4 (9 . 8 g、1 9 . 0 m m o l、> 9 5 % e e) が得られた。

【 0 1 9 0 】

[0130] E R - 8 9 2 8 8 7 (8 . 5 0 g、1 6 . 5 m m o l) の乾燥酢酸エチル (5 0 0 m L) 溶液に、ジオキサン中の 4 M H C l (4 . 5 3 m L、1 8 . 1 m m o l) を 1 0 分間かけて滴下して加えた。白色沈殿物が得られた。得られた懸濁液を周囲温度で 1 5 分攪拌し、次に減圧下でろ過した。採集した固体を酢酸エチル、(2 x 1 0 0 m L) およ

びエーテル (2 × 1 0 0 m L) により洗浄し、真空下で乾燥すると、E R - 8 9 2 8 8 7 塩酸塩 8 . 2 9 g (1 5 . 0 m m o l 、収率 9 1 %) が白色固体として得られた。

【 0 1 9 1 】

[0131] E R - 8 9 2 9 3 0

[0132] 5 m L のスクリュウキャップ型反応管に、化合物 A - 9 4 - (7 - (ジフルオロメチル) - 5 - (3 , 4 - ジメトキシフェニル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) 安息香酸 (2 1 . 7 m g 、 0 . 0 4 9 m m o l) 、 3 - アミノ - 1 , 2 - プロパンジオール (1 3 . 2 m g 、 0 . 1 4 5 m m o l) 、 H A T U (1 . 1 0 当量、 2 4 . 8 m g 、 0 . 0 6 5 m m o l) 、 N M P (0 . 5 0 0 m l) 、 およびヒューニツヒ塩基 (6 . 0 0 u l 、 0 . 0 4 4 m m o l) を加えた。この反応混合物を 3 0 で一晩撹拌した。H P L C 条件 I I I を使用して、この物質を L C / M S により精製した。生成物を含有しているフラクションを合わせ、真空で濃縮すると、化合物 E R - 8 9 2 9 3 0 がオフホワイト固体 (1 3 . 3 m g 、収率 5 3 %) として得られた。

10

【 0 1 9 2 】

[0133] E R - 8 9 4 4 6 3

[0134] 5 m L のスクリュウキャップ型反応管に、化合物 A - 9 4 - (7 - (ジフルオロメチル) - 5 - (3 , 4 - ジメトキシフェニル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) 安息香酸 (3 0 . 0 m g 、 0 . 0 6 7 m m o l) 、 3 - アミノピロリジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチル (7 4 . 9 m g 、 0 . 4 0 2 m m o l) 、 H A T U (5 0 . 9 m g 、 0 . 1 3 4 m m o l) 、 N M P (0 . 5 0 0 m l) 、 およびヒューニツヒ塩基 (6 . 0 0 u l 、 0 . 0 4 4 m m o l) を加えた。この反応混合物を 3 0 で一晩撹拌した。H P L C 条件 I I I を使用して、この物質を L C / M S により精製した。生成物を含有しているフラクションを合わせて、真空で濃縮した。次に、得られた物質をエタノール (1 . 0 m l) およびジオキサン中の 4 . 0 M H C l (1 . 0 m l 、 4 . 0 0 m m o l) にとり、この混合物を室温で 1 時間撹拌した。次に、この混合物を真空で濃縮すると、化合物 E R - 8 9 4 4 6 3 が黄色固体 (2 2 . 1 m g 、収率 6 0 %) として得られた

20

【 0 1 9 3 】

[0135] E R - 8 9 5 0 8 0

[0136] 5 m L のスクリュウキャップ型反応管に、化合物 A - 9 4 - (7 - (ジフルオロメチル) - 5 - (3 , 4 - ジメトキシフェニル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) 安息香酸 (2 0 . 0 m g 、 0 . 0 4 5 m m o l) 、 2 , 6 - ジアザスピロ [3 . 4] オクタン - 6 - カルボン酸 t e r t - ブチル (1 8 . 9 8 m g 、 0 . 0 8 9 m m o l) 、 H A T U (1 8 . 7 m g 、 0 . 0 4 9 m m o l) 、 N M P (0 . 5 0 0 m l) 、 およびヒューニツヒ塩基 (6 . 0 0 u l 、 0 . 0 4 4 m m o l) を加えた。この反応混合物を 3 0 で一晩撹拌した。H P L C 条件 I I I を使用して、この物質を L C / M S により精製した。生成物を含有しているフラクションを合わせて、真空で濃縮した。次に、得られた物質をエタノール (1 . 0 m l) および D C M 中の 5 0 % トリフルオロ酢酸 (1 . 0 m l 、 4 . 0 0 m m o l) にとり、この混合物を室温で 1 時間撹拌した。次に、この混合物を真空で濃縮すると、化合物 E R - 8 9 5 0 8 0 が黄色固体 (2 . 4 0 m g 、収率 8 %) として得られた

30

40

【 0 1 9 4 】

[0137] 実施例 E R - 8 9 4 4 6 2 - 0 0 は、実施例 E R - 8 9 5 0 8 0 のそれと同様の方法で、化合物 E R - 8 8 6 6 1 9 (3 0 . 0 m g 、 0 . 0 6 7 m m o l) および市販のアゼチジン - 3 - オール (2 9 . 4 m g 、 0 . 4 0 2 m m o l) から調製した。H P L C 条件 I I I を使用する L C M S による精製により、所望の生成物が得られた (8 . 1 m g 、 2 4 %) 。

【 0 1 9 5 】

[0138] 実施例 E R - 8 9 4 4 6 5 - 0 0 は、実施例 E R - 8 9 5 0 8 0 のそれと同様の

50

方法で、化合物 E R - 8 8 6 6 1 9 (3 0 . 0 m g 、 0 . 0 6 7 m m o l) および市販のピロリジン - 3 - オール (3 5 . 0 m g 、 0 . 4 0 2 m m o l) から調製した。H P L C 条件 I I I を使用する L C M S による精製により、所望の生成物が得られた (1 8 . 5 m g 、 5 3 %) 。

【 0 1 9 6 】

[0139] 実施例 E R - 8 9 4 4 6 4 - 0 1 は、実施例 E R - 8 9 4 4 6 3 のそれと同様の方法で、化合物 E R - 8 8 6 6 1 9 (3 0 . 0 m g 、 0 . 0 6 7 m m o l) および市販の t e r t - ブチル ピロリジン - 3 - イルカルバメート (7 4 . 9 m g 、 0 . 4 0 2 m m o l) から調製した。H P L C 条件 I I I を使用する L C M S による精製により、所望の生成物が得られた (3 2 . 6 m g 、 8 8 %) 。

10

【 0 1 9 7 】

[0140] 実施例 E R - 8 9 5 0 7 7 - 0 1 は、実施例 E R - 8 9 4 4 6 3 のそれと同様の方法で、化合物 E R - 8 8 6 6 1 9 (3 0 . 0 m g 、 0 . 0 6 7 m m o l) および市販の t e r t - ブチル 3 - アミノアゼチジン - 1 - カルボキシレート (6 9 . 3 m g 、 0 . 4 0 2 m m o l) から調製した。H P L C 条件 I I I を使用する L C M S による精製により、所望の生成物が得られた (8 . 6 m g 、 2 4 %) 。

【 0 1 9 8 】

[0141] 実施例 E R - 8 9 5 0 7 8 - 0 1 は、実施例 E R - 8 9 4 4 6 3 のそれと同様の方法で、化合物 E R - 8 8 6 6 1 9 (3 0 . 0 m g 、 0 . 0 6 7 m m o l) および市販の t e r t - ブチル アゼチジン - 3 - イルカルバメート (6 9 . 3 m g 、 0 . 4 0 2 m m o l) から調製した。H P L C 条件 I I I を使用する L C M S による精製により、所望の生成物が得られた (2 9 . 7 m g 、 8 2 %) 。

20

【 0 1 9 9 】

[0142] 実施例 E R - 8 9 5 7 4 6 - 0 1 は、実施例 E R - 8 9 4 4 6 3 のそれと同様の方法で、化合物 E R - 8 8 6 6 1 9 (7 . 8 m g 、 0 . 0 6 2 m m o l) および市販の t e r t - ブチル ヘキサヒドロピロロ [3 , 4 - c] ピロール - 2 (1 H) - カルボキシレート (3 7 . 0 m g 、 0 . 1 7 4 m m o l) から調製した。H P L C 条件 I I I を使用する L C M S による精製により、所望の生成物が得られた (2 7 . 5 m g 、 7 7 %) 。

【 0 2 0 0 】

[0143] 実施例 E R - 8 9 5 7 4 8 - 0 1 は、実施例 E R - 8 9 4 4 6 3 のそれと同様の方法で、化合物 E R - 8 8 6 6 1 9 (2 5 . 0 m g 、 0 . 0 5 6 m m o l) および市販の (S) - t e r t - ブチル 3 - アミノピペリジン - 1 - カルボキシレート (3 5 . 5 m g 、 0 . 1 7 7 m m o l) から調製した。H P L C 条件 I I I を使用する L C M S による精製により、所望の生成物が得られた (3 1 . 3 m g 、 9 9 %) 。

30

【 0 2 0 1 】

[0144] 実施例 E R - 8 9 5 7 4 9 - 0 1 は、実施例 E R - 8 9 4 4 6 3 のそれと同様の方法で、化合物 E R - 8 8 6 6 1 9 (2 5 . 0 m g 、 0 . 0 5 6 m m o l) および市販の (R) - t e r t - ブチル 3 - アミノピペリジン - 1 - カルボキシレート (3 6 . 6 m g 、 0 . 1 8 3 m m o l) から調製した。H P L C 条件 I I I を使用する L C M S による精製により、所望の生成物が得られた (2 9 . 5 m g 、 9 3 %) 。

40

【 0 2 0 2 】

[0145] 実施例 E R - 8 9 5 7 5 0 - 0 1 は、実施例 E R - 8 9 4 4 6 3 のそれと同様の方法で、化合物 E R - 8 8 6 6 1 9 (2 5 . 0 m g 、 0 . 0 5 6 m m o l) および市販の (S) - t e r t - ブチル 3 - メチルピペラジン - 1 - カルボキシレート (3 1 . 7 m g 、 0 . 1 5 8 m m o l) から調製した。H P L C 条件 I I I を使用する L C M S による精製により、所望の生成物が得られた (3 0 . 6 m g 、 9 7 %) 。

【 0 2 0 3 】

[0146] 実施例 E R - 8 9 5 7 5 1 - 0 1 は、実施例 E R - 8 9 4 4 6 3 のそれと同様の方法で、化合物 E R - 8 8 6 6 1 9 (2 5 . 0 m g 、 0 . 0 5 6 m m o l) および市販の (R) - t e r t - ブチル 3 - メチルピペラジン - 1 - カルボキシレート (4 3 . 5 m

50

g、0.217 mmol) から調製した。HPLC 条件 III を使用する LCMS による精製により、所望の生成物が得られた (31.2 mg、98%)。

【0204】

[0147] 実施例 ER-895752-01 は、実施例 ER-894463 のそれと同様の方法で、化合物 ER-886619 (25.0 mg、0.056 mmol) および市販の (2S, 5R)-tert-ブチル 2,5-ジメチルピペラジン-1-カルボキシレート (30.3 mg、0.141 mmol) から調製した。HPLC 条件 III を使用する LCMS による精製により、所望の生成物が得られた (30.6 mg、94%)。

【0205】

[0148] 実施例 ER-895753-01 は、実施例 ER-894463 のそれと同様の方法で、化合物 ER-886619 (25.0 mg、0.056 mmol) および市販の (2R, 5R)-tert-ブチル 2,5-ジメチルピペラジン-1-カルボキシレート (37.6 mg、0.175 mmol) から調製した。HPLC 条件 III を使用する LCMS による精製により、所望の生成物が得られた (19.5 mg、60%)。

10

【0206】

[0149] 実施例 ER-895754-01 は、実施例 ER-894463 のそれと同様の方法で、化合物 ER-886619 (25.0 mg、0.056 mmol) および市販の (1S, 4S)-tert-ブチル 2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボキシレート (33.5 mg、0.169 mmol) から調製した。HPLC 条件 III を使用する LCMS による精製により、所望の生成物が得られた (26.7 mg、85%)。

20

【0207】

[0150] 実施例 ER-895083-15 は、実施例 ER-895080 のそれと同様の方法で、化合物 ER-886619 (24.5 mg、0.055 mmol) および市販の tert-ブチル (アゼチジン-3-イルメチル) (メチル) カルバメート (22.4 mg、0.112 mmol) から調製した。HPLC 条件 III を使用する LCMS による精製により、所望の生成物が得られた (0.6 mg、2%)。

【0208】

[0151] 実施例 ER-895081-15 は、実施例 ER-895080 のそれと同様の方法で、化合物 ER-886619 (20.6 mg、0.046 mmol) および市販の (6-アミノスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル) カルバミン酸 tert-ブチル (23.4 mg、0.103 mmol) から調製した。HPLC 条件 III を使用する LCMS による精製により、所望の生成物が得られた (13.3 mg、43%)。

30

【0209】

[0152] 実施例 ER-895082-15 は、実施例 ER-895080 のそれと同様の方法で、化合物 ER-886619 (23.5 mg、0.053 mmol) および市販の 2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-2-カルボン酸 tert-ブチル (25.1 mg、0.111 mmol) から調製した。HPLC 条件 III を使用する LCMS による精製により、所望の生成物が得られた (5.3 mg、15%)。

【0210】

40

[0153] 実施例 ER-898416 を調製した。3-(5-(3,4-ジメトキシフェニル)-7-(トリフルオロメチル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル)安息香酸は、5-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-7-(トリフルオロメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン (項目 G、ER893393 の調製) のそれと同様の方法で、(3-シアノフェニル) ボロン酸 (93 mg、.631 mmol)、および 5-(3,4-ジメトキシフェニル)-7-(トリフルオロメチル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イルトリフルオロメタンスルホネート (100.0 mg、.21 mmol) から調製し、3-(5-(3,4-ジメトキシフェニル)-7-(トリフルオロメチル)-4,5,6,7-テトラヒド

50

ロピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-2-イル)ベンゾニトリル(46 mg、収率51%)が得られた。こうして、化合物A-9のそれと同様の方法で調製した物質(75 mg、0.175 mmol)の加水分解により、所望の化合物が得られた(42 mg、54%の収率)。

【0211】

[0154] 実施例ER-895811は、実施例D-6のそれと同様の方法で、3-(5-(3, 4-ジメトキシフェニル)-7-(トリフルオロメチル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-2-イル)安息香酸(24 mg、0.054 mmol)および市販の(S)-tert-ブチル3-アミノピロリジン-1-カルボキシレート(40 mg、0.215 mmol)から2工程で調製し、中間体の(3S)-tert-ブチル3-(3-(5-(3, 4-ジメトキシフェニル)-7-(トリフルオロメチル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-2-イル)ベンズアミド)ピロリジン-1-カルボキシレート(7 mg、0.011 mmol、収率21%)が得られた。次に、この中間体(6 mg、0.0097 mmol)を、実施例ER-897560のそれと同様の方法で、HClにより処置すると、所望の生成物ER-895811が得られた(4.4 mg、収率82%)。

【0212】

[0155] 実施例ER-896386は、実施例D-6のそれと同様の方法で、3-(5-(3, 4-ジメトキシフェニル)-7-(トリフルオロメチル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-2-イル)安息香酸(119 mg、0.266 mmol)および市販のtert-ブチルヘキサヒドロピロロ[3, 4-c]ピロール-2(1H)-カルボキシレート(226 mg、1.06 mmol)から2工程で調製し、中間体のtert-ブチル5-(3-(5-(3, 4-ジメトキシフェニル)-7-(トリフルオロメチル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-2-イル)ベンゾイル)ヘキサヒドロピロロ[3, 4-c]ピロール-2(1H)-カルボキシレート(94 mg、0.146 mmol、収率55%)が得られた。次に、この中間体を、ER-890044(項目A)のそれと同様の方法で、その構成要素である鏡像異性体に分割すると、tert-ブチル5-(3-(5S, 7R)-5-(3, 4-ジメトキシフェニル)-7-(トリフルオロメチル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-2-イル)ベンゾイル)ヘキサヒドロピロロ[3, 4-c]ピロール-2(1H)-カルボキシレート(33 mg、0.051 mmol)およびtert-ブチル5-(3-(5R, 7S)-5-(3, 4-ジメトキシフェニル)-7-(トリフルオロメチル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-2-イル)ベンゾイル)ヘキサヒドロピロロ[3, 4-c]ピロール-2(1H)-カルボキシレート(33 mg、0.051 mmol)が得られた。次に、中間体のtert-ブチル5-(3-(5S, 7R)-5-(3, 4-ジメトキシフェニル)-7-(トリフルオロメチル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-2-イル)ベンゾイル)ヘキサヒドロピロロ[3, 4-c]ピロール-2(1H)-カルボキシレート(22 mg、0.034 mmol)を、実施例ER-897560のそれと同様の方法で、HClにより処置すると、所望の生成物ER-896386が得られた(19 mg、収率96%)。

【0213】

[0156] 実施例ER-896387は、実施例ER-896386において得られた、中間体tert-ブチル5-(3-(5S, 7R)-5-(3, 4-ジメトキシフェニル)-7-(トリフルオロメチル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-2-イル)ベンゾイル)ヘキサヒドロピロロ[3, 4-c]ピロール-2(1H)-カルボキシレートから調製した。次に、この中間体(16 mg、0.025 mmol)を、実施例ER-897560のそれと同様の方法で、HClにより処置すると、所望の生成物ER-896387が得られた(14 mg、収率99%)。

【0214】

10

20

30

40

50

[0157] 実施例 E R - 8 9 6 3 8 8 は、実施例 D - 6 のそれと同様の方法で、3 - (5 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) - 7 - (トリフルオロメチル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロピラゾロ[1, 5 - a]ピリミジン - 2 - イル)安息香酸(25 mg、0.056 mmol)および市販のピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル(42 mg、0.224 mmol)から2工程で調製し、中間体の4 - (3 - (5 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) - 7 - (トリフルオロメチル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロピラゾロ[1, 5 - a]ピリミジン - 2 - イル)ベンゾイル)ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル(18 mg、0.029 mmol、収率52%)が得られた。次に、この中間体(16 mg、0.026 mmol)を、実施例 E R - 8 9 7 5 6 0 のそれと同様の方法で、HClにより処置すると、所望の生成物 E R - 8 9 6 3 8 8 が得られた(14 mg、収率98%)。

10

【0215】

[0158] 実施例 E R - 8 9 6 3 8 9 は、実施例 D - 6 のそれと同様の方法で、化合物3 - (5 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) - 7 - (トリフルオロメチル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロピラゾロ[1, 5 - a]ピリミジン - 2 - イル)安息香酸(25 mg、0.056 mmol)および市販の((3R, 5S) - 5 - メチルピペリジン - 3 - イル)カルバミン酸 tert - ブチル(48 mg、0.224 mmol)から2工程で調製し、中間体の((3R, 5S) - 1 - (3 - (5 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) - 7 - (トリフルオロメチル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロピラゾロ[1, 5 - a]ピリミジン - 2 - イル)ベンゾイル) - 5 - メチルピペリジン - 3 - イル)カルバミン酸 tert - ブチル(22 mg、0.034 mmol、収率61%)が得られた。次に、この中間体(20 mg、0.031 mmol)を、実施例 E R - 8 9 7 5 6 0 のそれと同様の方法で、HClにより処置すると、所望の生成物 E R - 8 9 6 3 8 9 が得られた(17.5 mg、収率97%)。

20

[0159]

【0216】

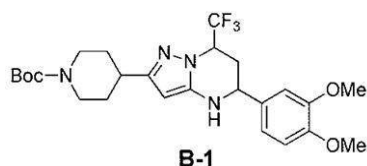
[0160] 合成実施例 - 項目 B

[0161] 実施例 2 (E R - 8 8 5 6 8 1 の調製)

【0217】

【化99】

30



【0218】

[0162] 化合物 B - 1 は、化合物 A - 8 と同様の方法で、市販の4 - シアノピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルから調製した(56 g、最終工程は収率70%)。

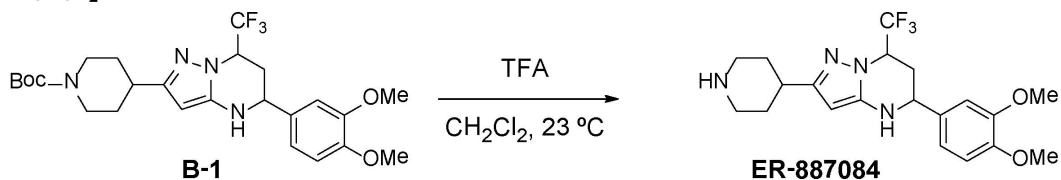
[0163] ^1H NMR (400MHz, クロロホルム-d) ppm 1.44-1.49 (m, 10H) 1.50-1.62 (m, 6H) 1.89 (d, $J=12.05\text{Hz}$, 2H) 2.31 (dt, $J=13.69, 11.51\text{Hz}$, 1H) 2.41-2.49 (m, 1H) 2.69-2.88 (m, 3H) 3.89 (s, 3H) 3.91 (s, 3H) 4.06-4.21 (m, 3H) 4.38 (dd, $J=11.71, 1.95\text{Hz}$, 1H) 4.81 (dt, $J=11.29, 5.80\text{Hz}$, 1H) 5.28 (s, 1H) 6.84-6.89 (m, 1H) 6.93-6.98 (m, 2H).

40

[0164] MS ($\text{M}+\text{H}^+$) 511.0.

【0219】

【化100】



【0220】

[0165] 化合物 B - 1 (7 . 8 6 g 、 1 5 . 4 m m o l) の塩化メチレン (1 5 m L) 溶液にトリフルオロ酢酸 (1 5 m L) を加え、この混合物を室温で撹拌した。15分後、この反応混合物を減圧下で濃縮し、残さを M T B E と飽和 N a H C O ₃ の間に分配した。これらの層を分離し、水溶液をさらにジクロロメタンにより抽出した (2 x) 。合わせた抽出物をブラインにより洗浄して、乾燥し (N a ₂ S O ₄) 、減圧下で濃縮すると、E R - 8 8 7 0 8 4 が白色固体 (4 . 2 8 g 、 6 8 %) として得られた。

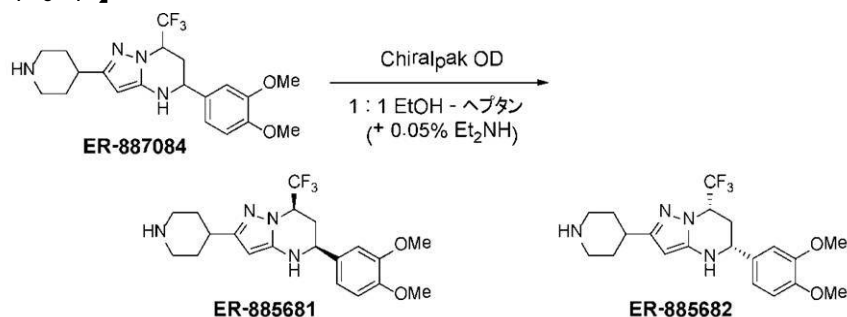
10

[0166] ¹H NMR (400MHz, メタノール-*d*₄) ppm 1.52-1.64 (m, 3H) 1.84 (br. s., 1H) 2.06-2.17 (m, 1H) 2.40-2.47 (m, 1H) 2.59-2.70 (m, 5H) 3.01-3.09 (m, 3H) 3.79 (s, 3H) 3.82 (s, 3H) 4.33 (dd, J=11.59, 2.25Hz, 1H) 4.87-4.95 (m, 1H) 5.30 (s, 1H) 6.93 (d, J=8.31Hz, 1H) 6.96-7.00 (m, 1H) 7.04 (d, J=1.90Hz, 1H) .

[0167] MS (M + H ⁺) 411.5.

【0221】

【化101】



化合物ER-885681およびER-885682

【0222】

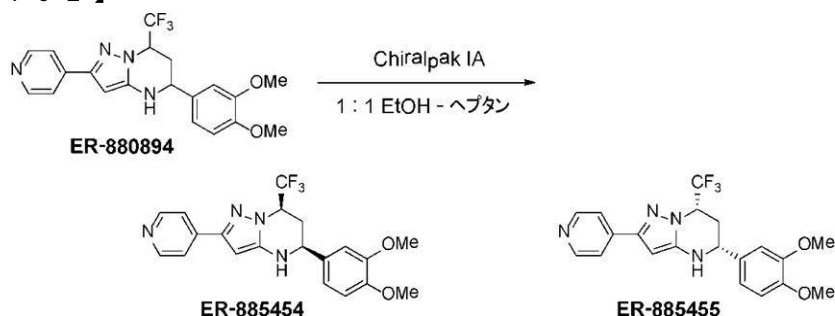
[0168] 化合物 E R - 8 8 7 0 8 4 (1 . 1 9 g 、 2 . 9 1 m m o l) をメタノール (1 1 m L) に溶解し、この溶液をさらに 0 . 0 5 % ジエチルアミンを添加した 1 : 1 のエタノール - ヘプタン溶液 1 9 m L により希釈した。この溶液 1 m L を 2 c m x 2 5 c m の C h i r a l c e l O D カラムにロードし、ヘプタン - エタノール (0 . 0 5 % ジエチルアミンを含有) 1 : 1 からなる移動相により、流速 1 5 m L / 分で溶出した。化合物 E R - 8 8 5 6 8 1 は、7 . 3 分 ~ 9 . 6 分 の間に集めた一方、化合物 E R - 8 8 5 6 8 2 は 9 . 8 分 ~ 1 4 . 5 分 の間で集めた。こうした注入を 3 3 回行い、蓄えたフラクションを減圧下で濃縮すると、純粋な鏡像異性体生成物である化合物 E R - 8 8 5 6 8 1 (5 7 1 m g 、 収率 9 6 % 、 > 9 5 % e e) および化合物 E R - 8 8 5 6 8 2 (E R - 8 8 7 2 7 5) (5 7 4 m g 、 9 6 % 収率、 > 9 5 % e e) が得られた。

30

40

【0223】

【化102】



50

【 0 2 2 4 】

[0169] 実施例 E R - 8 8 5 4 5 4 および E R - 8 8 5 4 5 5

[0170] 化合物 E R - 8 8 0 8 9 4 は、スキーム I に概要されており、かつ化合物 A - 8 (E R - 8 9 0 0 4 4) の調製により例示されている一般順序を使用し、市販の 4 - シアノピリジン (4 5 0 g 、 4 . 3 2 m o l) から調製し、E R - 8 8 0 8 9 4 が得られた (2 0 5 g 、 m m o l 、 総収率 1 2 %) 。

[0171] ^1H NMR (400MHz, クロロホルム-d) ppm 2.29-2.46 (m, 2H) 2.47-2.60 (m, 2H) 3.91 (s, 3H) 3.93 (s, 3H) 4.36 (s, 1H) 4.45 (d, J=9.96Hz, 1H) 4.93 (dt, J=11.28, 5.79Hz, 2H) 5.85 (s, 1H) 6.85-6.93 (m, 1H) 6.93-7.04 (m, 2H) 7.59-7.70 (m, 2H) 8.56-8.66 (m, 2H).

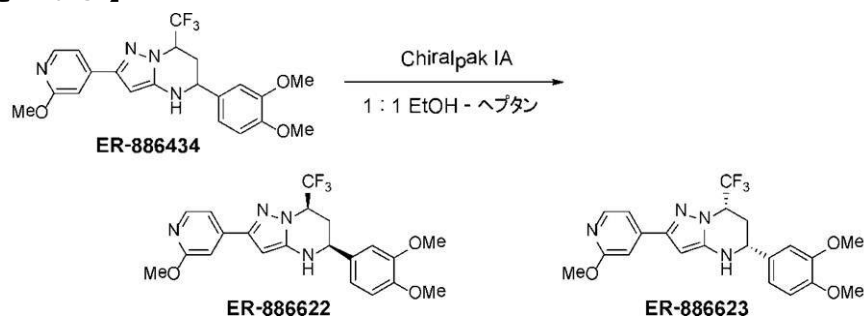
[0172] MS ($\text{M}+\text{H}^+$) 405.2.

【 0 2 2 5 】

[0173] E R - 8 9 0 0 4 4 のそれと (移動相として 1 : 1 エタノール - ヘプタンを使用した以外) 同様の方法で、キラル H P L C により E R - 8 8 0 8 9 4 (2 0 0 m g 、 0 . 4 9 5 m m o l) を分割すると、E R - 8 8 5 4 5 4 (9 6 m g 、 収率 4 8 %) および E R - 8 8 5 4 5 5 (9 1 . 2 m g 、 4 6 % 収率) が得られた。

【 0 2 2 6 】

【 化 1 0 3 】



【 0 2 2 7 】

[0174] 実施例 E R - 8 8 6 6 2 2 および E R - 8 8 6 6 2 3

[0175] 実施例 E R - 8 8 6 4 3 4 は、化合物 E R - 8 8 0 8 9 4 のそれと同様の方法で、市販の 4 - シアノ - 2 - メトキシピリジン (m g 、 m m o l) から調製し、E R - 8 8 6 4 3 4 (1 2 7 m g 、 収率 6 2 %) が得られた。

[0176]

[0177]

[0178] MS ($\text{M}+\text{H}^+$) 435.6.

【 0 2 2 8 】

[0179] E R - 8 8 0 8 9 4 のそれと同様の方法でキラル H P L C により分割すると、E R - 8 8 6 6 2 2 (2 1 . 5 m g 、 収率 4 4 % 、 > 9 5 % e e) および E R - 8 8 6 6 2 3 (2 0 . 2 m g 、 収率 4 1 % 、 > 9 5 % e e) が得られた。

【 0 2 2 9 】

[0180] 合成実施例 - 項目 C

[0181] E R - 8 9 0 0 3 5 の調製

【 0 2 3 0 】

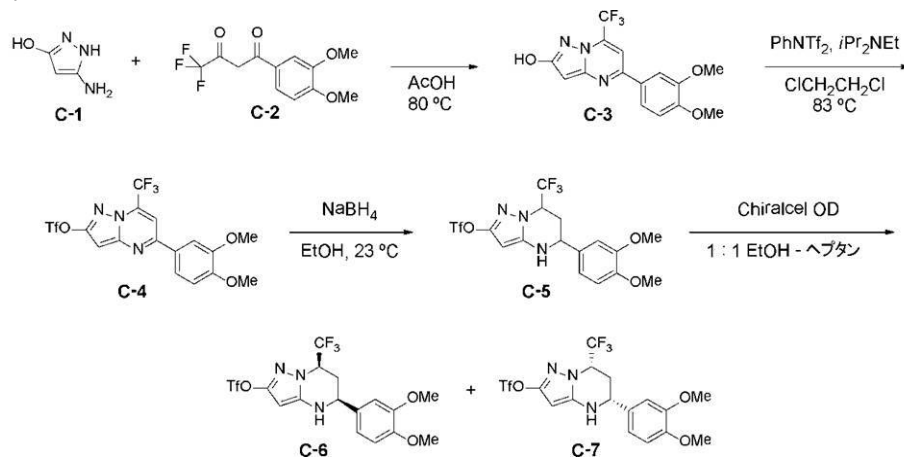
10

20

30

40

【化 1 0 4】



10

【 0 2 3 1】

[0182] 化合物 C - 3

[0183] 化合物 C - 1 (9 . 9 1 g 、 1 0 0 m m o l) および化合物 C - 2 (2 7 . 6 g 、 1 0 0 m m o l) の酢酸 (6 0 m L) 溶液を 8 0 に加熱した。黄色の沈殿物が形成し始めるにつれて、濁りのない暗オレンジ色の反応混合物が徐々に明るくなった。30分以内に、この反応混合物は、濃厚な黄色スラリーに変化した。この混合物をさらに15分間80 に維持した。この混合物を室温まで冷却し、IPAを加えた。この懸濁液を約75 に加熱し、次に室温まで冷却した。黄色沈殿物をろ過し、この固体をさらなるIPAにより洗浄して減圧下乾燥した。化合物 C - 3 が、明黄色固体 (3 0 . 9 g 、 収率 9 1 %) として得られた。

20

[0184] ^1H NMR (400MHz, メタノール- d_4) δ ppm 3.92-3.92 (m, 3H) 3.96 (s, 3H) 7.10 (d, $J=8.51\text{Hz}$, 1H) 7.67 (s, 1H) 7.75 (dd, $J=8.47$, 2.21Hz, 1H) 7.83-7.86 (m, 1H) (主要な互変異性体)。

[0185] MS ($M+H^+$) 340.5.

【 0 2 3 2】

[0186] 化合物 C - 4

[0187] 化合物 C - 3 (9 . 9 g 、 2 9 . 2 m m o l) を N , N - ジイソプロピルエチルアミン (2 5 . 4 m L) および 1 , 2 - ジクロロエタン (1 0 0 m L) に溶解し、この混合物を室温で撹拌した。この溶液に、N - フェニルビス (トリフルオロメタンスルホンイミド) (2 0 . 8 g 、 5 8 . 2 m m o l) を加え、この混合物を加熱還流した。45分後、この反応混合物を室温まで冷却し、減圧下で濃縮するとオレンジ茶色残さが得られた。グラジエント溶出 (ヘプタン中の EtOAc 10 ~ 40 %) を使用するシリカゲルクロマトグラフィーによって、この残さを精製し、化合物 C - 4 が黄色固体として得られた (7 . 1 0 g 、 収率 5 2 %) 。少量の N - スルホニル化位置異性体が反応中に形成したが、単離しなかった。

30

[0188] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3.87 (s, 3H) 3.90 (s, 3H) 7.15 (d, $J=8.65\text{Hz}$, 1H) 7.20 (s, 1H) 7.85 (d, $J=2.14\text{Hz}$, 1H) 8.00 (dd, $J=8.55$, 2.14Hz, 1H) 8.35 (s, 1H)。

40

[0189] MS ($M+H^+$) 472.3.

【 0 2 3 3】

[0190] 化合物 C - 5

[0191] 化合物 C - 4 (2 . 2 4 g 、 0 . 0 0 4 7 5 m o l) のエタノール (2 9 . 9 m L) 溶液に水素化ホウ素ナトリウム (3 6 0 m g 、 9 . 5 0 m o l) を加え、この混合物を室温で撹拌した。30分後、この反応混合物を飽和 NH_4Cl 溶液と水の 1 : 1 混合物中に注意深く注ぎ入れた。この水溶液をジクロロメタンにより抽出 (3 x) した。合わせた抽出物をブラインにより洗浄し、乾燥して減圧下濃縮した。この粗生成物を、グラジエント溶出 (ヘプタン中の EtOAc 0 ~ 50 %) を使用するシリカゲルクロマトグラフィー

50

ーによって精製し、化合物 C - 5 が白色固体として得られた (1 . 9 4 g、収率 8 6 %)
。

[0192] ^1H NMR (400MHz, メタノール- d_4) ppm 2.18 (dt, $J=13.35, 11.43\text{Hz}$, 1H) 2.47 (ddd, $J=13.43, 5.95, 2.59\text{Hz}$, 1H) 3.80 (s, 3H) 3.82 (s, 3H) 4.44 (dd, $J=11.63, 2.44\text{Hz}$, 1H) 4.92-5.03 (m, 1H) 5.32 (s, 1H) 6.94 (d, $J=8.28\text{Hz}$, 1H) 6.99 (dd, $J=8.41, 1.89\text{Hz}$, 1H) 7.04 (d, $J=1.95\text{Hz}$, 1H). MS ($M+H^+$) 472.3.

【 0 2 3 4 】

[0193] 化合物 C - 6 および C - 7

[0194] 化合物 C - 5 (9 0 0 m g、1 . 9 1 m m o l) をメタノール (1 0 m L) に溶解し、溶液をエタノール (5 m L) およびヘプタン (5 m L) によりさらに希釈した。この溶液 1 m L を 2 c m × 2 5 c m の Chiralcel (登録商標) OD カラムにロードし、ヘプタン - エタノール 1 : 1 からなる移動相により流速 1 5 m L / 分で溶出した。化合物 C - 6 (E R - 8 8 7 2 7 4) は、6 . 0 分 ~ 7 . 7 分の間で集めた一方、化合物 C - 7 (E R - 8 8 7 2 7 5) は 8 . 7 5 分 ~ 1 1 . 5 分の間で集めた。こうした注入を 1 7 回行い、蓄えたフラクションを減圧下で濃縮すると、純粋な鏡像異性体生成物である化合物 C - 6 (E R - 8 8 7 2 7 4) (6 8 3 m g、1 . 4 4 m m o l、> 9 5 % e e) および化合物 C - 7 (E R - 8 8 7 2 7 5) (6 7 1 m g、1 . 4 1 m m o l、> 9 5 % e e) が得られた。

【 0 2 3 5 】

[0195] 実施例 E R - 8 9 0 0 3 5。1 5 m m × 7 5 m m のスクリュキャップ型管に (3 - (5 - メチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) フェニル) ボロン酸 (3 6 . 1 m g、0 . 1 7 7 m m o l)、1 , 4 - ジオキサン中の 0 . 0 7 5 0 M テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (8 0 . 0 u L、0 . 0 0 6 m m o l)、1 , 4 - ジオキサン中の 0 . 1 5 0 M 5 - (3 , 4 - ジメトキシフェニル) - 7 - (トリフルオロメチル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イルトリフルオロメタンスルホネート (C - 5) (4 2 0 . 0 u L、0 . 0 6 3 1 m m o l)、および水中の 2 . 0 0 M 炭酸ナトリウム (6 0 . 0 u L、1 2 0 m m o l) を加えた。反応容器に窒素をパージし、密封した。このバイアルを 8 5 ° で一晩、振とうしてアルミニウムブロック中で加熱した。この混合物に、飽和水性炭酸水素ナトリウム 1 . 0 m L を加え、次にこの混合物を酢酸エチルにより抽出した (2 × 2 . 0 m L)。合わせた有機層を真空中で濃縮した。残りの残さを、DMSO 5 0 0 μ L 中に溶解した。この物質をアセトニトリル : 水 (ギ酸) のグラジエントにより、X Terra C8 1 9 × 1 0 0 m m カラム上、LC / MS によって精製した。生成物を含有しているフラクションを合わせて真空中で濃縮すると、化合物 E R - 8 9 0 0 3 5 が黄色固体として 2 . 9 m g (収率 9 . 5 %) 得られた。

【 0 2 3 6 】

[0196] 実施例 E R - 8 9 3 9 7 2 は、実施例 E R - 8 9 0 0 3 5 のそれと同様の方法で、化合物 C - 6 (2 5 0 m g、0 . 5 2 6 m m o l) および市販の (1 , 4 - ジメチル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ボロン酸 (2 0 0 m g、1 . 0 5 m m o l) から調製した。シリカゲルクロマトグラフィーにより精製すると、所望の生成物が得られた (1 5 9 m g、収率 6 4 %)。

【 0 2 3 7 】

[0197] 実施例 E R - 8 9 2 8 9 3 は、実施例 E R - 8 9 0 0 3 5 のそれと同様の方法で、化合物 C - 6 (2 5 0 m g、0 . 5 2 6 m m o l) および市販の (4 - ((3 - ヒドロキシプロピル) カルバモイル) フェニル) ボロン酸 (2 3 5 m g、1 . 0 5 m m o l) から調製した。シリカゲルクロマトグラフィーにより精製すると、所望の生成物が得られた (1 6 6 m g、収率 6 3 %)。

【 0 2 3 8 】

[0198] 実施例 E R - 8 9 2 8 9 2 は、実施例 E R - 8 9 0 0 3 5 のそれと同様の方法で、化合物 C - 6 (2 5 0 m g、0 . 5 2 6 m m o l) および市販の (4 - カルバモイル -

2 - フルオロフェニル) ボロン酸 (1 9 2 m g、1 . 0 5 m m o l) から調製した。シリカゲルクロマトグラフィーにより精製すると、所望の生成物が得られた (1 7 9 m g、収率 7 3 %)。

【 0 2 3 9 】

[0199] 実施例 E R - 8 9 2 8 9 2 は、実施例 E R - 8 9 0 0 3 5 のそれと同様の方法で、化合物 C - 6 (2 5 0 m g、0 . 5 2 6 m m o l) および市販の (4 - カルバモイル - 2 - フルオロフェニル) ボロン酸 (1 9 2 m g、1 . 0 5 m m o l) から調製した。シリカゲルクロマトグラフィーにより精製すると、所望の生成物が得られた (1 7 9 m g、収率 7 3 %)。実施例 E R - 8 9 4 6 8 0 は、実施例 E R - 8 9 0 0 3 5 のそれと同様の方法で、化合物 C - 6 (2 5 0 m g、0 . 5 2 6 m m o l) および市販の (4 - メチル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ボロン酸 (1 8 5 m g、1 . 0 5 m m o l) から調製した。シリカゲルクロマトグラフィーにより精製すると、所望の生成物が得られた (9 0 m g、収率 3 7 %)。

10

【 0 2 4 0 】

[0200] 実施例 E R - 8 8 7 7 3 4 は、実施例 E R - 8 9 0 0 3 5 のそれと同様の方法で、化合物 C - 6 (2 0 m g、0 . 0 4 2 m m o l) および市販の (3 - アセタミドフェニル) ボロン酸 (2 2 . 6 m g、0 . 1 2 6 m m o l) から調製した。LCMS (R t 7 . 4 5 分、条件 I I) により精製すると、所望の生成物が得られた (9 . 7 m g、収率 5 0 %)。

【 0 2 4 1 】

20

[0201] 実施例 E R - 8 8 7 7 3 8 は、実施例 E R - 8 9 0 0 3 5 のそれと同様の方法で、化合物 C - 6 (2 0 m g、0 . 0 4 2 m m o l) および市販の (3 - アセタミドフェニル) ボロン酸 (2 0 . 3 m g、0 . 1 2 6 m m o l) から調製した。LCMS (R t 8 . 5 8 分、条件 I I) により精製すると、所望の生成物が得られた (6 . 5 m g、収率 3 5 %)。

【 0 2 4 2 】

[0202] 実施例 E R - 8 9 2 8 8 9 は、実施例 E R - 8 9 0 0 3 5 のそれと同様の方法で、化合物 C - 6 (2 0 0 m g、0 . 4 2 1 m m o l) および市販の (3 - クロロ - 4 - (メチルカルバモイル) フェニル) ボロン酸 (1 8 0 m g、0 . 8 4 3 m m o l) から調製した。シリカゲルクロマトグラフィーにより精製すると、所望の生成物が得られた (8 8 m g、収率 4 2 %)。

30

【 0 2 4 3 】

[0203] 実施例 E R - 8 9 2 8 9 0 は、実施例 E R - 8 9 0 0 3 5 のそれと同様の方法で、化合物 C - 6 (2 5 0 m g、0 . 5 2 6 m m o l) および市販の (4 - カルバモイル - 3 - クロロフェニル) ボロン酸 (2 1 0 m g、1 . 0 5 m m o l) から調製した。シリカゲルクロマトグラフィーにより精製すると、所望の生成物が得られた (1 3 8 m g、収率 5 5 %)。

【 0 2 4 4 】

[0204] 実施例 E R - 8 9 3 9 6 1 は、実施例 E R - 8 9 0 0 3 5 のそれと同様の方法で、化合物 C - 6 (4 0 m g、0 . 0 8 4 m m o l) および市販の (1 , 6 - ジメチル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ボロン酸 (5 1 m g、0 . 2 6 8 m m o l) から調製した。LCMS により精製すると、所望の生成物が得られた (8 . 9 m g、収率 2 2 %)。

40

【 0 2 4 5 】

[0205] 実施例 E R - 8 9 3 9 6 1 は、実施例 E R - 8 9 0 0 3 5 のそれと同様の方法で、化合物 C - 6 (4 0 m g、0 . 0 8 4 m m o l) および市販の 5 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 (3 H) - オン (8 0 . 5 5 m g、0 . 3 0 9 m m o l) から調製した。LCMS により精製すると、所望の生成物が得られた (4 . 3 m g、収率 1 1 %)。

【 0 2 4 6 】

[0206] 実施例 E R - 8 9 9 8 7 1 は、実施例 E R - 8 9 0 0 3 5 のそれと同様の方法で

50

、化合物 C - 5 (5 0 . 0 m g 、 0 . 1 0 5 m m o l) および市販の (4 - カルバモイルフェニル) ボロン酸 (2 . 5 0 当量) から調製した。H P L C 条件 I I I を用いた L C M S により精製すると、所望の生成物が得られた (1 2 . 8 m g 、 2 7 %) 。

【 0 2 4 7 】

[0207] 実施例 E R - 8 9 9 8 7 4 は、実施例 E R - 8 9 0 0 3 5 のそれと同様の方法で、化合物 C - 5 (5 0 . 0 m g 、 0 . 1 0 5 m m o l) および市販の (4 - (ヒドロキシメチル) フェニル) ボロン酸 (2 . 5 0 当量) から調製した。H P L C 条件 I I I を用いた L C M S により精製すると、所望の生成物が得られた (7 . 8 m g 、 1 7 %) 。

【 0 2 4 8 】

[0208] 実施例 E R - 8 9 0 0 1 7 は、実施例 E R - 8 9 0 0 3 5 のそれと同様の方法で、化合物 C - 5 (3 0 . 0 m g 、 0 . 0 6 3 m m o l) および市販の (4 - カルバモイル - 2 - フルオロフェニル) ボロン酸 (2 . 5 0 当量) から調製した。H P L C 条件 I I I を用いた L C M S により精製すると、所望の生成物が得られた (1 3 . 4 m g 、 4 6 %) 。

10

【 0 2 4 9 】

[0209] 実施例 E R - 8 9 0 0 1 9 は、実施例 E R - 8 9 0 0 3 5 のそれと同様の方法で、化合物 C - 5 (3 0 . 0 m g 、 0 . 0 6 3 m m o l) および市販の (4 - カルバモイル - 3 - フルオロフェニル) ボロン酸 (2 . 5 0 当量) から調製した。H P L C 条件 I I I を用いた L C M S により精製すると、所望の生成物が得られた (1 1 . 7 m g 、 4 0 %) 。

20

【 0 2 5 0 】

[0210] 実施例 E R - 8 9 0 0 2 0 は、実施例 E R - 8 9 0 0 3 5 のそれと同様の方法で、化合物 C - 5 (3 0 . 0 m g 、 0 . 0 6 3 m m o l) および市販の (4 - カルバモイル - 3 - クロロフェニル) ボロン酸 (2 . 5 0 当量) から調製した。H P L C 条件 I I I を用いた L C M S により精製すると、所望の生成物が得られた (1 4 m g 、 4 6 %) 。

【 0 2 5 1 】

[0211] 実施例 E R - 8 9 0 0 2 4 は、実施例 E R - 8 9 0 0 3 5 のそれと同様の方法で、化合物 C - 5 (3 0 . 0 m g 、 0 . 0 6 3 m m o l) および市販の (4 - ((3 - ヒドロキシプロピル) カルバモイル) フェニル) ボロン酸 (2 . 5 0 当量) から調製した。H P L C 条件 I I I を用いた L C M S により精製すると、所望の生成物が得られた (1 1 . 5 m g 、 3 6 %) 。

30

【 0 2 5 2 】

[0212] 実施例 E R - 8 9 0 0 2 7 は、実施例 E R - 8 9 0 0 3 5 のそれと同様の方法で、化合物 C - 5 (3 0 . 0 m g 、 0 . 0 6 3 m m o l) および市販の (4 - (ベンジルカルバモイル) - 3 - クロロフェニル) ボロン酸 (2 . 5 0 当量) から調製した。H P L C 条件 I I I を用いた L C M S により精製すると、所望の生成物が得られた (1 2 . 3 m g 、 3 4 %) 。

【 0 2 5 3 】

[0213] 実施例 E R - 8 9 0 0 2 8 は、実施例 E R - 8 9 0 0 3 5 のそれと同様の方法で、化合物 C - 5 (3 0 . 0 m g 、 0 . 0 6 3 m m o l) および市販の (3 - クロロ - 4 - (イソプロピルカルバモイル) フェニル) ボロン酸 (2 . 5 0 当量) から調製した。H P L C 条件 I I I を用いた L C M S により精製すると、所望の生成物が得られた (1 8 . 1 m g 、 5 5 %) 。

40

【 0 2 5 4 】

[0214] 実施例 E R - 8 9 0 0 2 9 は、実施例 E R - 8 9 0 0 3 5 のそれと同様の方法で、化合物 C - 5 (3 0 . 0 m g 、 0 . 0 6 3 m m o l) および市販の (3 - クロロ - 4 - (メチルカルバモイル) フェニル) ボロン酸 (2 . 5 0 当量) から調製した。H P L C 条件 I I I を用いた L C M S により精製すると、所望の生成物が得られた (1 5 . 4 m g 、 4 9 %) 。

【 0 2 5 5 】

50

[0215] 実施例 E R - 8 9 0 0 3 5 は、実施例 E R - 8 9 0 0 3 5 のそれと同様の方法で、化合物 C - 5 (3 0 . 0 m g 、 0 . 0 6 3 m m o l) および市販の (3 - (5 - メチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) フェニル) ボロン酸 (2 . 5 0 当量) から調製した。H P L C 条件 I I I を用いた L C M S により精製すると、所望の生成物が得られた (2 . 9 m g 、 9 %) 。

【 0 2 5 6 】

[0216] 実施例 E R - 8 9 0 0 4 3 は、実施例 E R - 8 9 0 0 3 5 のそれと同様の方法で、化合物 C - 5 (3 0 . 0 m g 、 0 . 0 6 3 m m o l) および市販の (2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - イル) ボロン酸 (2 . 5 0 当量) から調製した。H P L C 条件 I I I を用いた L C M S により精製すると、所望の生成物が得られた (5 . 6 m g 、 1 9 %) 。

10

【 0 2 5 7 】

[0217] 実施例 E R - 8 9 0 0 4 4 は、実施例 E R - 8 9 0 0 3 5 のそれと同様の方法で、化合物 C - 5 (3 0 . 0 m g 、 0 . 0 6 3 m m o l) および市販の (4 - (ピペラジン - 1 - カルボニル) フェニル) ボロン酸 (2 . 5 0 当量) から調製した。H P L C 条件 I I I を用いた L C M S により精製すると、所望の生成物が得られた (1 3 . 7 m g 、 4 2 %) 。

【 0 2 5 8 】

[0218] 実施例 E R - 8 9 0 0 5 0 - 0 0 は、実施例 E R - 8 9 0 0 3 5 のそれと同様の方法で、化合物 C - 5 (3 0 . 0 m g 、 0 . 0 6 3 m m o l) および市販の (3 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) フェニル) ボロン酸 (2 . 5 0 当量) から調製した。H P L C 条件 I I I を用いた L C M S により精製すると、所望の生成物が得られた (1 5 . 4 m g 、 5 2 %) 。

20

【 0 2 5 9 】

[0219] 実施例 E R - 8 9 1 0 2 9 - 0 0 は、実施例 E R - 8 9 0 0 3 5 のそれと同様の方法で、化合物 C - 5 (3 0 . 0 m g 、 0 . 0 6 3 m m o l) および市販の (6 - (メチルカルバモイル) ピリジン - 3 - イル) ボロン酸 (2 . 5 0 当量) から調製した。H P L C 条件 I I I を用いた L C M S により精製すると、所望の生成物が得られた (9 m g 、 3 1 %) 。

【 0 2 6 0 】

30

[0220] 実施例 E R - 8 9 1 0 4 3 は、実施例 E R - 8 9 0 0 3 5 のそれと同様の方法で、化合物 C - 5 (3 0 . 0 m g 、 0 . 0 6 3 m m o l) および市販の (1 , 7 - ジメチル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ボロン酸 (2 . 5 0 当量) から調製した。H P L C 条件 I I I を用いた L C M S により精製すると、所望の生成物が得られた (1 8 m g 、 6 1 %) 。

【 0 2 6 1 】

[0221] 実施例 E R - 8 9 1 0 4 4 は、実施例 E R - 8 9 0 0 3 5 のそれと同様の方法で、化合物 C - 5 (3 0 . 0 m g 、 0 . 0 6 3 m m o l) および市販の (1 , 4 - ジメチル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ボロン酸 (2 . 5 0 当量) から調製した。H P L C 条件 I I I を用いた L C M S により精製すると、所望の生成物が得られた (1 4 . 3 m g 、 4 8 %) 。

40

【 0 2 6 2 】

[0222] 実施例 E R - 8 9 1 0 4 7 は、実施例 E R - 8 9 0 0 3 5 のそれと同様の方法で、化合物 C - 5 (3 0 . 0 m g 、 0 . 0 6 3 m m o l) および市販の (1 , 6 - ジメチル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ボロン酸 (2 . 5 0 当量) から調製した。H P L C 条件 I I I を用いた L C M S により精製すると、所望の生成物が得られた (1 8 . 1 m g 、 6 1 %) 。

【 0 2 6 3 】

[0223] 実施例 E R - 8 9 1 0 5 8 は、実施例 E R - 8 9 0 0 3 5 のそれと同様の方法で、化合物 C - 5 (3 0 . 0 m g 、 0 . 0 6 3 m m o l) および市販の (4 - (シクロプロ

50

ピルカルバモイル) - 3 - フルオロフェニル) ボロン酸 (2 . 5 0 当量) から調製した。H P L C 条件 I I I を用いた L C M S により精製すると、所望の生成物が得られた (1 3 . 8 m g 、 4 3 %) 。

【 0 2 6 4 】

[0224] 実施例 E R - 8 9 2 9 0 8 は、実施例 E R - 8 9 0 0 3 5 のそれと同様の方法で、化合物 C - 5 (3 0 . 0 m g 、 0 . 0 6 3 m m o l) および市販の (4 - (t e r t - ブチルカルバモイル) - 3 - フルオロフェニル) ボロン酸 (2 . 5 0 当量) から調製した。H P L C 条件 I I I を用いた L C M S により精製すると、所望の生成物が得られた (7 m g 、 2 1 %) 。

【 0 2 6 5 】

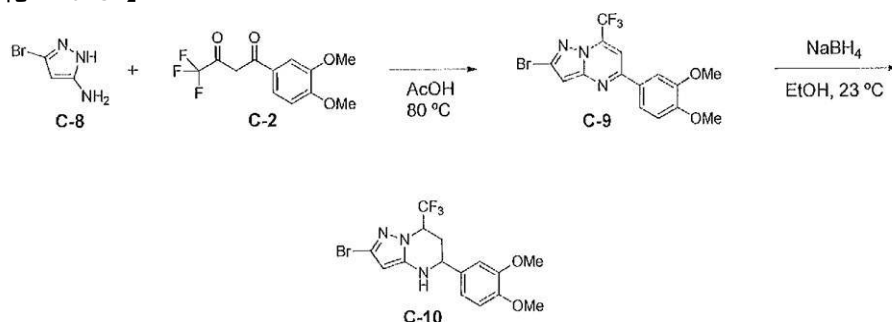
[0225] 実施例 E R - 8 9 2 9 3 1 は、実施例 E R - 8 9 0 0 3 5 のそれと同様の方法で、化合物 C - 5 (3 2 . 6 m g 、 0 . 0 6 9 m m o l) および市販の (1 H - インダゾール - 4 - イル) ボロン酸 (2 . 7 0 当量) から調製した。H P L C 条件 I I I を用いた L C M S により精製すると、所望の生成物が得られた (5 . 5 m g 、 1 8 %) 。

【 0 2 6 6 】

[0226] 項目 C . 1 (臭化物からのクロス - カップリングにより調製した化合物)

【 0 2 6 7 】

【 化 1 0 5 】



【 0 2 6 8 】

[0227] 化合物 C - 9

[0228] 酢酸 (2 0 m L) 中の 3 - アミノ - 5 - ブロモピラゾール C - 8 (3 . 2 4 g 、 2 0 m m o l) およびジケトン C - 2 (5 . 5 2 g 、 2 0 m m o l) の混合物を 8 0 に加熱した。1 時間後、この反応混合物を室温まで冷却し、I P A により希釈した。この混合物中で黄色沈殿物が形成し、これをろ過により採集した。静置すると、さなる沈殿物が母液中で形成した。合わせた収穫物を採集し、真空下で乾燥すると化合物 C - 9 が黄色固体として 3 . 8 9 g (9 . 6 7 m m o l 、 収率 4 8 %) 得られた。

[0229] ^1H NMR (400MHz, クロロホルム-d) ppm 3.99 (s, 3H) 4.05 (s, 3H) 6.85 (s, 1H) 7.00 (d, J=8.47Hz, 1H) 7.57 (s, 1H) 7.62 (dd, J=8.45, 2.16Hz, 1H) 7.80 (d, J=2.14Hz, 1H)

[0230] MS (M+H⁺) 402.2

【 0 2 6 9 】

[0231] 化合物 C - 1 0

[0232] 化合物 C - 9 (1 . 1 g 、 2 . 7 4 m m o l) をエタノール (5 m L) 中に懸濁し、水素化ホウ素ナトリウム (1 5 5 m g 、 4 . 1 m m o l) を加えた。この混合物を室温で 1 . 5 時間撹拌した。この時点で、追加の水素化ホウ素ナトリウム (1 5 5 m g) を加え、この混合物を室温でさらに 2 時間撹拌した。酢酸 (1 . 5 6 m L) を加えて反応をクエンチし、得られた水溶液を飽和 N a H C O 3 溶液に注ぎ入れた。沈殿した白色固体をろ過により採集して水により洗浄し、減圧下で乾燥すると、化合物 C - 1 0 がオフホワイト固体として 6 6 7 m g (1 . 6 4 g 、 収率 6 0 %) 得られた。

[0233] ^1H NMR (400MHz, クロロホルム-d) ppm 2.34-2.37 (m, 1H) 2.49 (m, 1H) 3.86 (s, 1H) 3.91 (s, 3H) 3.92 (s, 3H) 4.40 (dd, J=11.75, 2.44Hz, 1H) 4.82 (dt, J=11.32, 5.73Hz, 1H) 5.51 (s, 1H) 6.80-6.91 (m, 2H) 6.93-7.00 (m, 1H)

[0234] MS (M+H⁺) 406.4

【 0 2 7 0 】

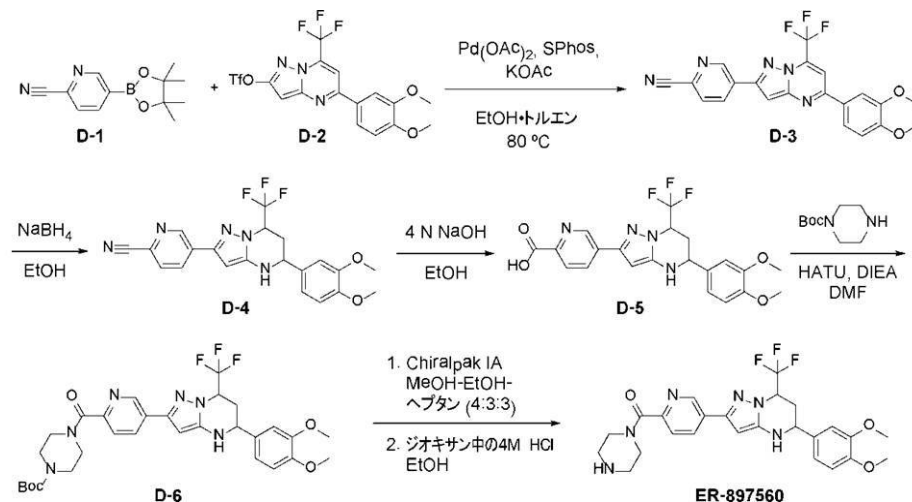
[0235] 実施例 E R - 8 8 9 9 2 5 は、実施例 E R - 8 9 0 0 3 5 のそれと同様の方法で、化合物 C - 1 0 (3 7 . 0 m g 、 0 . 0 9 1 m m o l) および市販のイソキノリン - 5 - イルボロン酸 (2 . 5 0 当量) から調製した。H P L C 条件 I I I を使用する L C M S による精製により、所望の生成物が得られた (9 . 9 m g 、 2 4 %) 。

【 0 2 7 1 】

[0236] 合成実施例 - 項目 D

【 0 2 7 2 】

【 化 1 0 6 】



【 0 2 7 3 】

[0237] 5 - (5 - 3 , 4 - ジメトキシフェニル) - 7 - (トリフルオロメチル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) ピコリノニトリル (D - 3)

[0238] バイアルに、5 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ピコリノニトリル (1 . 9 5 g 、 8 . 4 8 m m o l) , ジシクロヘキシル (2 ' , 6 ' - ジメトキシ - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 2 - イル) ホスフィン (0 . 2 6 1 g 、 0 . 6 3 6 m m o l) 、 5 - (3 , 4 - ジメトキシフェニル) - 7 - (トリフルオロメチル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イルトリフルオロメタンスルホネート (2 . 0 0 g 、 4 . 2 4 m m o l) 、 酢酸カリウム (0 . 8 3 3 g 、 8 . 4 9 m m o l) 、 および酢酸パラジウム (I I) (0 . 0 9 5 g 、 0 . 4 2 4 m m o l) を加えた。バイアルおよび内容物に窒素を流した後、脱気した 1 : 1 トルエン / エタノール (2 0 m L) の溶液を加えてバイアルを密封し、2 日間、8 0 に加熱した。得られたものに酢酸エチルを加え、明黄色沈殿物をろ過により採集し、高真空下で乾燥した (1 . 1 3 g 、 6 3 %) 。この物質をさらに精製することなく、次の工程に使用した。

[0239] ¹H NMR (400MHz C D C l ₃) ppm 4.00 (3H) , 4.06 (3H) , 7.02 (2H) , 7.21 (1H) , 7.66 (2H) , 7.84 (2H) , 8.5 (1H) , 9.33 (1H) .

[0240] MS (M + H ⁺) 426.0 .

【 0 2 7 4 】

[0241] 5 - (5 - (3 , 4 - ジメトキシフェニル) - 7 - (トリフルオロメチル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) ピコリノニトリル (D - 4)

[0242] エタノール (2 3 . 0 m L) 中の 5 - (5 - 3 , 4 - ジメトキシフェニル) - 7 - (トリフルオロメチル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) ピコリノニトリル (1 . 0 3 g 、 2 . 4 3 m m o l) の混合物に、水素化ホウ素ナトリウム (0 . 2 7 6 g 、 7 . 2 9 m m o l) を加えた。反応混合物を 2 時間加熱還流し、その後、この反応混合物を室温まで冷却して一晩撹拌した。酢酸 (1 . 4 0 m L) 、次いで 1 . 0 N 塩酸溶液 (4 8 . 6 m L) を加え、ロータリーエバポレーションを用いてこの混合物を濃縮した

10

20

30

40

50

。ジクロロメタンを残さに加え、ろ過した。ロータリーエバポレーションによりろ液を濃縮すると、粗生成物が明茶色発泡体として得られた(0.694 g、66%)。この物質をさらに精製することなく、次の工程に使用した。

[0243] ^1H NMR (400MHz DMSO-d₆) ppm 2.13 (1H), 2.46 (1H), 3.77 (6H), 4.48 (1H), 5.36 (1H), 5.97 (1H), 6.98 (3H), 7.08 (1H), 8.08 (1H), 8.28 (1H), 9.05 (1H).

[0244] MS (M+H⁺) 430.0.

【0275】

[0245] 5 - (5 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) - 7 - (トリフルオロメチル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロピラゾロ[1, 5 - a]ピリミジン - 2 - イル)ピコリン酸(D - 5)

10

[0246] 5 - (5 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) - 7 - (トリフルオロメチル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロピラゾロ[1, 5 - a]ピリミジン - 2 - イル)ピコリノニトリル(0.694 g、1.62 mmol)の懸濁液に水中の4.00 M水酸化ナトリウム溶液(2.02 mL)を加えた。得られた混合物を3時間加熱還流した。1.0 N塩酸溶液(11.3 mL)を加え、明茶色沈殿物をろ過し、多量の水によりすすぎ、空気/真空下で30分間、次に高真空下で48時間乾燥すると、明茶色固体が得られた(0.535 g、74%)。この物質をさらに精製することなく、次の工程に使用した。

[0247] ^1H NMR (400MHz DMSO-d₆) ppm 2.13 (1H), 2.46 (1H), 3.76 (3H), 3.79 (3H), 4.48 (1H), 5.35 (1H), 6.00 (1H), 6.99 (3H), 7.08 (1H), 8.11 (1H), 8.32 (1H), 9.04 (1H).

20

[0248] MS (M+H⁺) 449.01

【0276】

[0249] tert - ブチル 4 - (5 - (5 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) - 7 - (トリフルオロメチル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロピラゾロ[1, 5 - a]ピリミジン - 2 - イル)ピコリノイル)ピペラジン - 1 - カルボキシレート(D - 6)

[0250] 5 - (5 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) - 7 - (トリフルオロメチル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロピラゾロ[1, 5 - a]ピリミジン - 2 - イル)ピコリン酸(458 mg、1.02 mmol)のDMF(4.0 mL)溶液にN, N - ジイソプロピルエチルアミン(535 μ l、3.06 mmol)およびHATU(427 mg、1.12 mmol)を加えた。室温で1時間攪拌した後、ピペラジン - 1 - カルボン酸tert - ブチル(209 mg、1.12 mmol)を加え、この反応物を室温で一晩攪拌した。水を加え、得られた明茶色沈殿物をろ過により採集した(0.5385 g)。カラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘプタン15%~100%)により精製すると、tert - ブチル 4 - (5 - (5 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) - 7 - (トリフルオロメチル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロピラゾロ[1, 5 - a]ピリミジン - 2 - イル)ピコリノイル)ピペラジン - 1 - カルボキシレート(332 mg、54%)が明黄色固体として得られた。

30

[0251] ^1H NMR (400MHz CD₃OD) ppm 1.46 (9H), 2.2 (1H), 2.5 (1H), 3.50 (8H), 3.73 (1H), 3.82 (6H), 4.45 (1H), 5.08 (1H), 5.91 (1H), 7.02 (3H), 7.62 (1H), 8.23 (1H), 8.92 (1H).

40

[0252] MS (M+H⁺) 617.2.

【0277】

[0253] (5 - (5 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) - 7 - (トリフルオロメチル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロピラゾロ[1, 5 - a]ピリミジン - 2 - イル)ピリジン - 2 - イル)(ピペラジン - 1 - イル)メタノン(ER - 897560)

[0254] 化合物D - 6(66 mg、0.107 mmol)を、ER - 890044(項目A)のそれと同様の方法で、その構成要素である鏡像異性体に分割すると、tert - ブチル 4 - (5 - ((5S, 7R) - 5 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) - 7 - (トリフルオロメチル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロピラゾロ[1, 5 - a]ピリミジン - 2 - イル)ピコリノイル)ピペラジン - 1 - カルボキシレート(9.2 mg、収率14%)

50

、および *tert*-ブチル 4-(5-((5*R*, 7*S*)-5-(3, 4-ジメトキシフェニル)-7-(トリフルオロメチル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ[1, 5-*a*]ピリミジン-2-イル)ピコリノイル)ピペラジン-1-カルボキシレート (9.2 mg、収率 1.4%) が得られた。

【0278】

[0255] *tert*-ブチル 4-(5-((5*S*, 7*R*)-5-(3, 4-ジメトキシフェニル)-7-(トリフルオロメチル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ[1, 5-*a*]ピリミジン-2-イル)ピコリノイル)ピペラジン-1-カルボキシレート (90.0 mg、0.146 mmol) のエタノール (4 mL) 溶液に 1, 4-ジオキサン中の 4.0 M HCl (1.84 mL) を加えた。この反応物を 1 時間 40 に加熱した。この反応混合物をロータリーエバポレーションにより濃縮し、トルエンと共沸すると、ER-897560 が淡黄色固体 (91 mg、収率 10.6%) として得られた。

10

【0279】

[0256] 実施例 ER-897097 は、実施例 D-4 のそれと同様の方法で、化合物 C-9 (500 mg、1.243 mmol) および市販の 4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-5, 6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボン酸 *tert*-ブチル (461 mg、1.492 mmol) から調製した。シリカゲルクロマトグラフィーにより精製すると、Boc 保護 ER-897097 が得られた (460 mg、収率 73%)。この Boc 保護生成物 (100 mg、0.197 mmol) の脱保護は、ER-887084 (項目 B) のそれと同様の方法で実施し、ER-897097 (80 mg、収率 99%) が得られた。(LC-MS: Rt 1.49 分 (M+1)⁺ 409.08、条件 II)。

20

【0280】

[0257] 実施例 ER-897269

[0258] 化合物 ER-897097 (94 mg、0.229 mmol) を、ER-890044 (項目 A) のそれと同様の方法で、その構成要素である鏡像異性体に分割すると、異性体 ER-897269 の一方が得られた (15 mg、収率 16%、>95% ee)。

【0281】

[0259] 実施例 ER-897105 は、実施例 D-4 のそれと同様の方法で、化合物 C-9 (500 mg、1.243 mmol) および市販の 4-(4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチル (563 mg、1.492 mmol) から調製した。シリカゲルクロマトグラフィーにより精製すると、Boc 保護 ER-897105 が得られた (312 mg、収率 44%)。この Boc 保護生成物 (100 mg、0.173 mmol) の脱保護は、ER-887084 (項目 B) のそれと同様の方法で実施し、ER-897105 (71 mg、収率 86%) が得られた。

30

[0260] LC-MS: Rt 1.48 分 (M+1)⁺ 477.09、条件 II。

【0282】

[0261] 実施例 ER-897214 および ER-897215

[0262] 化合物 ER-897105 (50 mg、0.105 mmol) を、ER-890044 (項目 A) のそれと同様の方法で、その構成要素である鏡像異性体に分割すると、ER-897214 (19 mg、収率 39%、>95% ee) および ER-897215 (19 mg、39% 収率、>95% ee) が得られた。

40

【0283】

[0263] 実施例 ER-897381 は、実施例 D-4 のそれと同様の方法で、化合物 C-4 (500 mg、1.061 mmol) および市販の 4-(5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリミジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチル (621 mg、1.591 mmol) から調製した。シリカゲルクロマトグラフィーにより精製すると、Boc 保護 ER-897381 が得られた (311 mg、収率 50%)。この Boc 保護生成物 (100 mg、0.17 mmol)

50

o 1) の脱保護は、E R - 8 8 7 0 8 4 (項目 B) のそれと同様の方法で実施し、E R - 8 9 7 3 8 1 (7 5 m g、収率 9 0 %) が得られた。L C - M S : R t 1 . 5 2 分 (M + 1) ⁺ 4 8 9 . 2 1、条件 I I)。

【 0 2 8 4 】

[0264] 実施例 E R - 8 9 7 7 1 4 および E R - 8 9 7 7 1 5

[0265] 化合物 E R - 8 9 7 3 8 1 (7 1 m g、0 . 1 3 4 m m o l) を、E R - 8 9 0 0 4 4 (項目 A) のそれと同様の方法で、その構成要素である鏡像異性体に分割すると、E R - 8 9 7 7 1 4 (2 7 m g、収率 3 8 %、> 9 5 % e e) および E R - 8 9 7 7 1 6 (3 0 m g、4 2 % 収率、> 9 5 % e e) が得られた。

【 0 2 8 5 】

[0266] 実施例 E R - 8 9 7 4 0 5 は、実施例 D - 4 のそれと同様の方法で、化合物 C - 4 (5 0 0 m g、1 . 0 6 1 m m o l) および市販の 4 - (5 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ピリジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチル (6 1 9 m g、1 . 5 9 1 m m o l) から調製した。シリカゲルクロマトグラフィーにより精製すると、B o c 保護 E R - 8 9 7 4 0 5 が得られた (3 1 1 m g、収率 6 5 %)。この B o c 保護生成物 (1 0 0 m g、0 . 1 7 m m o l) の脱保護は、E R - 8 8 7 0 8 4 (項目 B) のそれと同様の方法で実施し、E R - 8 9 7 4 0 5 (7 2 m g、収率 8 7 %) が得られた。L C - M S : R t 1 . 4 5 分 (M + 1) ⁺ 4 8 9 . 0 4、条件 I I。

【 0 2 8 6 】

[0267] 実施例 E R - 8 9 7 7 1 6 および E R - 8 9 7 7 1 7

[0268] 化合物 E R - 8 9 7 4 0 5 (7 0 m g、0 . 1 4 3 m m o l) を、E R - 8 9 0 0 4 4 (項目 A) のそれと同様の方法で、その構成要素である鏡像異性体に分割すると、E R - 8 9 7 7 1 6 (2 3 m g、収率 3 3 %) および E R - 8 9 7 7 1 7 (2 3 m g、3 3 % 収率) が得られた。

【 0 2 8 7 】

[0269] 実施例 E R - 8 9 7 7 6 5 は、実施例 D - 4 のそれと同様の方法で、化合物 C - 4 (4 3 8 m g、0 . 9 3 m m o l) および市販の (1 - (5 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル) カルバミン酸 t e r t - ブチル (2 5 0 m g、0 . 6 2 m m o l) から調製した。シリカゲルクロマトグラフィーにより精製すると、B o c 保護 E R - 8 9 7 7 6 5 が得られた (1 6 1 m g、収率 4 3 %)。この B o c 保護生成物 (1 6 1 m g、0 . 2 6 7 m m o l) の脱保護は、E R - 8 8 7 0 8 4 (項目 B) のそれと同様の方法で実施し、E R - 8 9 7 7 6 5 (1 3 1 m g、収率 9 8 %) が得られた。

【 0 2 8 8 】

[0270] 実施例 E R - 8 9 5 8 0 9 は、実施例 D - 6 のそれと同様の方法で、化合物 D - 5 (1 9 m g、0 . 0 4 2 m m o l) および市販の (S) - t e r t - ブチル 3 - アミノピロリジン - 1 - カルボキシレート (3 2 m g、0 . 1 6 9 m m o l) から 2 工程で調製し、中間体の (3 S) - t e r t - ブチル 3 - (5 - (5 - (3 , 4 - ジメトキシフェニル) - 7 - (トリフルオロメチル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) ピコリンアミド) ピロリジン - 1 - カルボキシレート (1 9 m g、0 . 0 3 1 m m o l、収率 7 2 %) が得られた。次に、この中間体 (1 7 m g、0 . 0 2 8 m m o l) を、実施例 E R - 8 9 7 5 6 0 のそれと同様の方法で、H C l により処置すると、所望の生成物 E R - 8 9 5 8 0 9 が得られた (1 6 m g、収率 9 8 %)。

【 0 2 8 9 】

[0271] 実施例 E R - 8 9 5 8 1 0 は、実施例 D - 6 のそれと同様の方法で、化合物 D - 5 (1 9 m g、0 . 0 4 2 m m o l) および市販の (R) - t e r t - ブチル 3 - アミノピロリジン - 1 - カルボキシレート (3 2 m g、0 . 1 6 9 m m o l) から 2 工程で調製し、中間体の (3 R) - t e r t - ブチル 3 - (5 - (5 - (3 , 4 - ジメトキシフェニル) - 7 - (トリフルオロメチル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロピラゾロ [1 , 5 -

10

20

30

40

50

a] ピリミジン - 2 - イル) ピコリンアミド) ピロリジン - 1 - カルボキシレート (24 mg、0.039 mmol、収率92%) が得られた。次に、この中間体 (22 mg、0.036 mmol) を、実施例 ER - 897560 のそれと同様の方法で、HCl により処置すると、所望の生成物 ER - 895810 が得られた (21 mg、収率100%)。正確な質量の計算値：516.21。測定値：517.5。

【0290】

[0272] 実施例 ER - 896133 は、実施例 D - 6 のそれと同様の方法で、化合物 D - 5 (15 mg、0.033 mmol) および市販のピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (25 mg、0.134 mmol) から2工程で調製し、中間体の4 - (5 - (5 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) - 7 - (トリフルオロメチル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) ピコリノイル) ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (6 mg、0.009 mmol、収率29%) が得られた。次に、この中間体 (6 mg、0.009 mmol) を、実施例 ER - 897560 のそれと同様の方法で、HCl により処置すると、所望の生成物 ER - 896133 が得られた (5.3 mg、収率92%)。

【0291】

[0273] 実施例 ER - 896134 は、実施例 D - 6 のそれと同様の方法で、化合物 D - 5 (15 mg、0.033 mmol) および市販の4 - アミノピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (27 mg、0.134 mmol) から2工程で調製し、中間体の4 - (5 - (5 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) - 7 - (トリフルオロメチル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) ピコリンアミド) ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (7 mg、0.011 mmol、収率33%) が得られた。次に、この中間体 (7 mg、0.011 mmol) を、実施例 ER - 897560 のそれと同様の方法で、HCl により処置すると、所望の生成物 ER - 896134 が得られた (5.8 mg、収率87%)。

【0292】

[0274] 実施例 ER - 896135 は、実施例 D - 6 のそれと同様の方法で、化合物 D - 5 (15 mg、0.033 mmol) および市販の (S) - tert - ブチル 3 - アミノピペリジン - 1 - カルボキシレート (27 mg、0.134 mmol) から2工程で調製し、中間体の (3S) - tert - ブチル 3 - (5 - (5 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) - 7 - (トリフルオロメチル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) ピコリンアミド) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (7 mg、0.011 mmol、収率33%) が得られた。次に、この中間体 (7 mg、0.011 mmol) を、実施例 ER - 897560 のそれと同様の方法で、HCl により処置すると、所望の生成物 ER - 896135 が得られた (6.5 mg、収率97%)。

【0293】

[0275] 実施例 ER - 896136 は、実施例 D - 6 のそれと同様の方法で、化合物 D - 5 (15 mg、0.033 mmol) および市販の (R) - tert - ブチル 3 - アミノピペリジン - 1 - カルボキシレート (27 mg、0.134 mmol) から2工程で調製し、中間体の (3R) - tert - ブチル 3 - (5 - (5 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) - 7 - (トリフルオロメチル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) ピコリンアミド) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (7 mg、0.011 mmol、収率33%) が得られた。次に、この中間体 (7 mg、0.011 mmol) を、実施例 ER - 897560 のそれと同様の方法で、HCl により処置すると、所望の生成物 ER - 896136 が得られた (6.1 mg、収率91%)。

【0294】

[0276] 実施例 ER - 8961337 は、実施例 D - 6 のそれと同様の方法で、D - 5 (15 mg、0.033 mmol) および市販のプロパン - 2 - アミン (8 mg、0.134 mmol) から調製し、所望の生成物 ER - 896137 (5 mg、収率31%) が得られた。

【 0 2 9 5 】

[0277] 4 - (5 - (3 , 4 - ジメトキシフェニル) - 7 - (トリフルオロメチル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) ピコリン酸を、実施例 D - 5 のそれと同様の方法で調製した (1 0 1 m g 、収率 2 9 %) 。

【 0 2 9 6 】

[0278] 実施例 E R - 8 9 7 0 3 4 は、実施例 D - 6 のそれと同様の方法で、4 - (5 - (3 , 4 - ジメトキシフェニル) - 7 - (トリフルオロメチル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) ピコリン酸 (2 5 m g 、 0 . 0 5 6 m m o l) および市販のピペラジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチル (3 1 m g 、 0 . 1 6 7 m m o l) から 2 工程で調製し、中間体の *tert* - ブチル 4 - (4 - (5 - (3 , 4 - ジメトキシフェニル) - 7 - (トリフルオロメチル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) ピコリノイル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート (1 5 m g 、 0 . 0 2 4 m m o l 、収率 4 4 %) が得られた。次に、この中間体 (1 3 m g 、 0 . 0 2 1 m m o l) を、実施例 E R - 8 9 7 5 6 0 のそれと同様の方法で、H C l により処置すると、所望の生成物 E R - 8 9 7 0 3 4 が得られた (1 2 . 2 m g 、収率 9 8 %) 。

【 0 2 9 7 】

[0279] 実施例 E R - 8 9 7 0 3 6 は、実施例 D - 6 のそれと同様の方法で、4 - (5 - (3 , 4 - ジメトキシフェニル) - 7 - (トリフルオロメチル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) ピコリン酸 (2 5 m g 、 0 . 0 5 6 m m o l) および市販の (S) - *tert* - ブチル 3 - アミノピペリジン - 1 - カルボキシレート (3 3 m g 、 0 . 1 6 7 m m o l) から 2 工程で調製し、中間体の (3 S) - *tert* - ブチル 3 - (4 - (5 - (3 , 4 - ジメトキシフェニル) - 7 - (トリフルオロメチル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) ピコリンアミド) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (1 5 m g 、 0 . 0 2 4 m m o l 、収率 4 3 %) が得られた。次に、この中間体 (1 3 m g 、 0 . 0 2 1 m m o l) を、実施例 E R - 8 9 7 5 6 0 のそれと同様の方法で、H C l により処置すると、所望の生成物 E R - 8 9 7 0 3 6 が得られた (1 2 m g 、収率 9 6 %) 。

【 0 2 9 8 】

[0280] 実施例 E R - 8 9 7 0 3 7 は、実施例 D - 6 のそれと同様の方法で、4 - (5 - (3 , 4 - ジメトキシフェニル) - 7 - (トリフルオロメチル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) ピコリン酸 (2 5 m g 、 0 . 0 5 6 m m o l) および市販の 4 - アミノピペリジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチル (3 3 m g 、 0 . 1 6 7 m m o l) から 2 工程で調製し、中間体の 4 - (4 - (5 - (3 , 4 - ジメトキシフェニル) - 7 - (トリフルオロメチル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) ピコリンアミド) ピペリジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチル (1 4 m g 、 0 . 0 2 2 m m o l 、収率 4 0 %) が得られた。次に、この中間体 (1 3 m g 、 0 . 0 2 1 m m o l) を、実施例 E R - 8 9 7 5 6 0 のそれと同様の方法で、H C l により処置すると、所望の生成物 E R - 8 9 7 0 3 7 が得られた (1 1 m g 、収率 9 0 %) 。

【 0 2 9 9 】

[0281] 合成実施例 - 項目 F

【 0 3 0 0 】

【 化 1 0 7 】

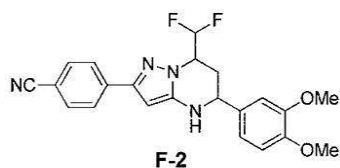


【 0 3 0 1 】

[0282] 化合物 A - 7 のそれと同様の方法で、4 - (5 - アミノ - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) ベンゾニトリル (化合物 A - 2、5 . 3 1 g、3 1 . 4 m m o l) および市販の 1 - (3 , 4 - ジメトキシフェニル) - 4 , 4 - ジフルオロブタン - 1 , 3 - ジオン (8 . 1 g、3 1 . 4 m m o l) により、化合物 F - 1 が得られた (9 . 8 4 g、収率 7 7 %)。MS (M + H ⁺) 4 0 7 . 3。

【 0 3 0 2 】

【 化 1 0 8 】



10

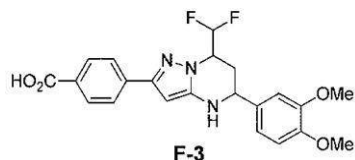
【 0 3 0 3 】

[0283] 化合物 F - 2 (9 . 8 g、収率 9 9 %) は、化合物 A - 8 のそれと同様の方法で、F - 1 (9 . 8 g、2 4 . 1 m m o l) の Na B H ₄ 還元により得られた。

[0284] ¹H NMR (400MHz, メタノール-d₄) ppm 2.17-2.39 (m, 2H) 3.83-3.85 (m, 3H) 3.85-3.88 (m, 3H) 4.47 (dd, J=10.87, 2.29Hz, 1H) 4.66-4.81 (m, 1H) 5.86 (s, 1H) 6.60 (t, J=55.00Hz, 1H) 6.97 (d, J=7.97Hz, 1H) 7.01-7.07 (m, 1H) 7.10 (s, 1H) 7.66-7.76 (m, 2H) 7.91 (d, J=8.13Hz, 2H). MS (M+H⁺) 411.7.

【 0 3 0 4 】

【 化 1 0 9 】



20

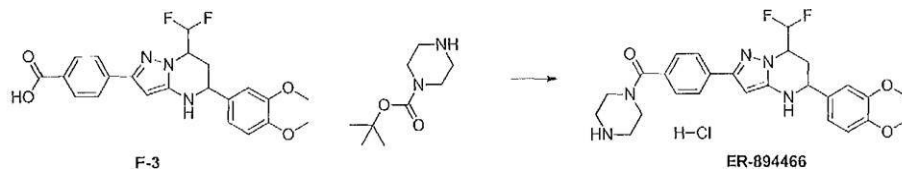
【 0 3 0 5 】

[0285] 化合物 F - 3 (9 . 4 g、収率 1 0 0 %) は、化合物 A - 9 のそれと同様の方法で、F - 1 (8 . 9 4 g、2 1 . 8 m m o l) の加水分解により得られた。

[0286] ¹H NMR (400MHz, メタノール-d₄) ppm 2.21-2.37 (m, 2H) 3.80-3.82 (m, 4H) 3.84 (s, 3H) 4.46 (dd, J=10.83, 2.56Hz, 1H) 6.60 (t, J=55.00Hz, 1H) 6.95 (d, J=8.28Hz, 1H) 7.00-7.04 (m, 1H) 7.08 (d, J=1.91Hz, 1H) 7.81 (m, J=8.35Hz, 2H) 8.00 (m, J=8.39Hz, 2H). MS (M+H⁺) 431.4.

【 0 3 0 6 】

【 化 1 1 0 】



40

【 0 3 0 7 】

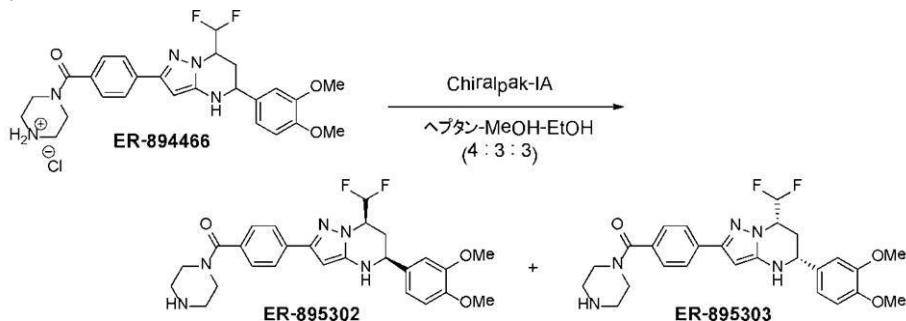
[0287] 5 mL のスクリーキャップ型反応管に、化合物 F - 3 4 - (7 - (ジフルオロメチル) - 5 - (3 , 4 - ジメトキシフェニル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) 安息香酸 (1 . 9 9 g、4 . 6 4 m m o l)、ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (1 . 0 5 g、5 . 6 1 m m o l)、H A T U (2 . 1 4 g、5 . 6 2 m m o l)、D M F (1 0 . 0 m l)、およびヒューニツヒ塩基 (0 . 8 1 5 m l、4 . 6 7 m m o l) を加えた。この反応混合物を 3 0 で一晩撹拌した。この混合物を酢酸エチルにより希釈して水により洗浄し、0 . 1 N 水性塩酸により洗浄し、水性炭酸水素ナトリウムにより洗浄し、ブラインで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで脱水してろ過し、真空で濃縮すると茶色固体が得られた。この物質を、ヘプタン

50

：酢酸エチルのグラジエント 0 ~ 90 % によるフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。生成物を含有しているフラクションを合わせて真空で濃縮すると、オフホワイト固体が得られた。次に、得られた固体をエタノール (10.0 ml) およびジオキサン中の 4.0 M HCl (10.0 ml、40.00 mmol) にとり、この混合物を室温で 1 時間撹拌した。次に、この混合物を真空で濃縮すると、化合物 ER-894466 が黄色固体 (1.91 g、収率 77 %) として得られた

【0308】

【化111】



10

【0309】

[0288] ER-890044 と同様の方法で、HPLC により ER-894466 (1.91 g、3.59 mmol) をキラル分割すると、ER-895302 (538 mg、収率 56 %、> 95 % ee) および ER-895303 (671 mg、収率 70 %、> 95 % ee) が得られた。

20

【0310】

【化112】



【0311】

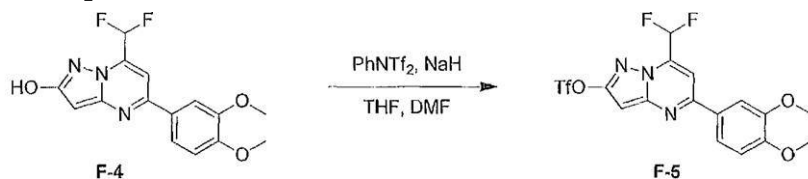
[0289] 化合物 A-14 のそれと同様の方法で、5-アミノ-1H-ピラゾール-3-オール (9.91 g、100 mmol) および 1-(3,4-ジメトキシフェニル)-4,4-ジフルオロブタン-1,3-ジオン (25.8 g、100 mmol) により、化合物 F-4 である、7-(ジフルオロメチル)-5-(3,4-ジメトキシフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-オール (30.6 g、95 mmol、収率 95 %) が得られた。

30

[0290] ^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) ppm 3.87-3.90 (m, 3H) 3.90-3.93 (m, 3H) 5.94 (s, 1H) 7.06 (d, $J=8.39\text{ Hz}$, 1H) 7.29 (t, $J=53.00\text{ Hz}$, 1H) 7.47 (s, 1H) 7.67 (dd, $J=8.43, 1.45\text{ Hz}$, 1H) 7.77 (d, $J=1.75\text{ Hz}$, 1H). MS ($M+H^+$) 323.3.

【0312】

【化113】



40

【0313】

[0291] DMF (5.00 ml) および THF (25.0 ml) 中の化合物 F-4 7-(ジフルオロメチル)-5-(3,4-ジメトキシフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-オール (3.21 g、9.99 mmol) の懸濁液に、0 で水素化ナトリウム (0.480 g、11.99 mmol) を少量の小分けにして加えた。この混合物

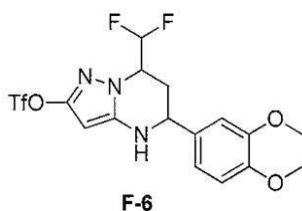
50

を 0 で 30 分間攪拌した。1, 1, 1 - トリフルオロ - N - フェニル - N - (トリフルオロメチル) スルホニルメタンスルホンアミド (4.28 g, 11.99 mmol) を少量の小分けにして加え、この混合物を室温にした。1 時間後、この反応混合物を 0.1 N HCl 溶液に注ぎ入れると、白色沈殿物が生じ、この沈殿物をろ過して水により洗浄した。この粗生成物を IPA 中で懸濁し、約 70 に加熱して、室温まで冷却した。得られた白色沈殿物を追加の IPA により洗浄し、減圧下で乾燥すると、化合物 F - 5 である 7 - (ジフルオロメチル) - 5 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 2 - イルトリフルオロメタンスルホネートが白色固体として得られた (2.85 g, 6.29 mmol, 収率 62.9%)。

[0292] ^1H NMR (400MHz, メタノール- d_4) ppm 3.89 (s, 3H) 3.92 (s, 3H) 6.70 (s, 1H) 7.07 (d, $J=8.50\text{Hz}$, 1H) 7.17-7.27 (m, 2H) 7.29-7.38 (m, 1H) 7.78 (dd, $J=8.51$, 2.14Hz, 1H) 7.82-7.89 (m, 2H). MS ($M+H^+$) 454.4.

【0314】

【化114】



【0315】

[0293] 化合物 F - 6 (27.2 g, 収率 77%) は、化合物 A - 16 のそれと同様の方法で、化合物 F - 5 (35.0 g, 77.2 mmol) の NaBH₄ 還元により得られた。

[0294] ^1H NMR (400MHz, メタノール- d_4) ppm 2.14-2.32 (m, 2H) 3.79 (s, 3H) 3.81 (s, 3H) 4.44 (dd, $J=11.06$, 2.67Hz, 1H) 4.53-4.66 (m, 1H) 5.28 (s, 1H) 6.40 (t, $J=2.49\text{Hz}$, 1H) 6.91-6.94 (m, 1H) 6.96-7.00 (m, 1H) 7.03 (d, $J=1.94\text{Hz}$, 1H). MS ($M+H^+$) 458.1.

【0316】

[0295] 実施例 ER - 895088 - 01 は、実施例 ER - 894463 のそれと同様の方法で、化合物 ER - 895305 (25.0 mg, 0.058 mmol) および市販の (S) - tert - ブチル 3 - メチルピペラジン - 1 - カルボキシレート (35.2 mg, 0.177 mmol) から調製した。HPLC 条件 III を使用する LCMS による精製により、所望の生成物が得られた (9.3 mg, 29%)。

【0317】

[0296] 実施例 ER - 895116 は、実施例 ER - 894463 のそれと同様の方法で、化合物 ER - 895305 (25.0 mg, 0.058 mmol) および市販の (R) - tert - ブチルピロリジン - 3 - イルカルバメート (36.5 mg, 0.196 mmol) から調製した。HPLC 条件 III を使用する LCMS による精製により、所望の生成物が得られた (16 mg, 52%)。

【0318】

[0297] 実施例 ER - 895089 は、実施例 ER - 894463 のそれと同様の方法で、化合物 ER - 895305 (25.0 mg, 0.058 mmol) および市販の (S) - tert - ブチルピロリジン - 3 - イルカルバメート (36.7 mg, 0.197 mmol) から調製した。HPLC 条件 III を使用する LCMS による精製により、所望の生成物が得られた (7.1 mg, 23%)。

【0319】

[0298] 実施例 ER - 895090 は、実施例 ER - 894463 のそれと同様の方法で、化合物 ER - 895305 (25.0 mg, 0.058 mmol) および市販の (1S, 4S) - tert - ブチル 2, 5 - ジアザビシクロ [2.2.1] ヘプタン - 2 - カル

10

20

30

40

50

ボキシレート (38.6 mg、0.196 mmol) から調製した。HPLC 条件 III を使用する LCMS による精製により、所望の生成物が得られた (18.1 mg、57%)。

【0320】

[0299] 実施例 ER - 895115 は、実施例 ER - 894463 のそれと同様の方法で、化合物 ER - 895305 (25.6 mg、0.060 mmol) および市販の (S) - tert - ブチル 3 - アミノピロリジン - 1 - カルボキシレート (31.5 mg、0.169 mmol) から調製した。HPLC 条件 III を使用する LCMS による精製により、所望の生成物が得られた (3.5 mg、11%)。

【0321】

[0300] 実施例 ER - 895745 は、実施例 ER - 894463 のそれと同様の方法で、化合物 ER - 895305 (26.2 mg、0.061 mmol) および市販のヘキサヒドロピロロ [3, 4 - c] ピロール - 2 (1H) - カルボン酸 tert - ブチル (32.9 mg、0.155 mmol) から調製した。HPLC 条件 III を使用する LCMS による精製により、所望の生成物が得られた (18.1 mg、53%)。

【0322】

[0301] 実施例 ER - 895091 - 01 は、実施例 ER - 894463 のそれと同様の方法で、化合物 4 - (7 - (ジフルオロメチル) - 5 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - 2 - フルオロ安息香酸 (25.0 mg、0.056 mmol) および市販のピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (21.0 mg、0.113 mmol) から調製した。HPLC 条件 III を使用する LCMS による精製により、所望の生成物が得られた (2.5 mg、8%)。

【0323】

[0302] 実施例 ER - 895092 は、実施例 ER - 894463 のそれと同様の方法で、化合物 4 - (7 - (ジフルオロメチル) - 5 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - 2 - フルオロ安息香酸 (25.0 mg、0.056 mmol) および市販の 4 - アミノピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (22.0 mg、0.110 mmol) から調製した。HPLC 条件 III を使用する LCMS による精製により、所望の生成物が得られた (5.2 mg、16%)。

【0324】

[0303] 実施例 ER - 895093 は、実施例 ER - 894463 のそれと同様の方法で、化合物 4 - (7 - (ジフルオロメチル) - 5 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - 2 - フルオロ安息香酸 (25.0 mg、0.056 mmol) および市販の (S) - tert - ブチル 3 - アミノピペリジン - 1 - カルボキシレート (22.0 mg、0.110 mmol) から調製した。HPLC 条件 III を使用する LCMS による精製により、所望の生成物が得られた (10.3 mg、32%)。

【0325】

[0304] 実施例 ER - 895094 は、実施例 ER - 894463 のそれと同様の方法で、化合物 4 - (7 - (ジフルオロメチル) - 5 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - 2 - フルオロ安息香酸 (25.0 mg、0.056 mmol) および市販の (R) - tert - ブチル 3 - アミノピペリジン - 1 - カルボキシレート (22.0 mg、0.110 mmol) から調製した。HPLC 条件 III を使用する LCMS による精製により、所望の生成物が得られた (7.4 mg、23%)。

【0326】

[0305] 実施例 ER - 895096 は、実施例 ER - 894463 のそれと同様の方法で、化合物 4 - (7 - (ジフルオロメチル) - 5 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) - 4,

10

20

30

40

50

5, 6, 7 - テトラヒドロピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - 2 - フルオロ安息香酸 (25.0 mg、0.056 mmol) および市販の (2S, 5R) - tert - ブチル 2, 5 - ジメチルピペラジン - 1 - カルボキシレート (24.0 mg、0.113 mmol) から調製した。HPLC 条件 III を使用する LCMS による精製により、所望の生成物が得られた (13.9 mg、43%)。

【 0327 】

[0306] 実施例 ER - 895097 は、実施例 ER - 894463 のそれと同様の方法で、化合物 4 - (7 - (ジフルオロメチル) - 5 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - 2 - フルオロ安息香酸 (25.0 mg、0.056 mmol) および市販の (R) - tert - ブチル 3 - アミノピロリジン - 1 - カルボキシレート (21.0 mg、0.113 mmol) から調製した。HPLC 条件 III を使用する LCMS による精製により、所望の生成物が得られた (17.3 mg、56%)。

10

【 0328 】

[0307] 実施例 ER - 895098 は、実施例 ER - 894463 のそれと同様の方法で、化合物 4 - (7 - (ジフルオロメチル) - 5 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - 2 - フルオロ安息香酸 (25.0 mg、0.056 mmol) および市販の (S) - tert - ブチル 3 - アミノピロリジン - 1 - カルボキシレート (21.0 mg、0.113 mmol) から調製した。HPLC 条件 III を使用する LCMS による精製により、所望の生成物が得られた (18.5 mg、60%)。

20

【 0329 】

[0308] 実施例 ER - 895101 は、実施例 ER - 894463 のそれと同様の方法で、化合物 4 - (7 - (ジフルオロメチル) - 5 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - 2 - フルオロ安息香酸 (25.0 mg、0.056 mmol) および市販の (1S, 4S) - tert - ブチル 2, 5 - ジアザビシクロ [2.2.1] ヘプタン - 2 - カルボキシレート (22.0 mg、0.112 mmol) から調製した。HPLC 条件 III を使用する LCMS による精製により、所望の生成物が得られた (9 mg、28%)。

【 0330 】

30

[0309] 実施例 ER - 895099 は、実施例 ER - 895080 のそれと同様の方法で、化合物 4 - (7 - (ジフルオロメチル) - 5 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - 2 - フルオロ安息香酸 (25.0 mg、0.056 mmol) および市販の 3 - アミノアゼチジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (19.0 mg、0.110 mmol) から調製した。HPLC 条件 III を使用する LCMS による精製により、所望の生成物が得られた (14.1 mg、41%)。

【 0331 】

[0310] 実施例 ER - 895102 は、実施例 ER - 894463 のそれと同様の方法で、化合物 4 - (7 - (ジフルオロメチル) - 5 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - 3 - フルオロ安息香酸 (25.0 mg、0.056 mmol) および市販のピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (21.0 mg、0.113 mmol) から調製した。HPLC 条件 III を使用する LCMS による精製により、所望の生成物が得られた (17.2 mg、56%)。

40

【 0332 】

[0311] 実施例 ER - 895104 は、実施例 ER - 894463 のそれと同様の方法で、化合物 4 - (7 - (ジフルオロメチル) - 5 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - 3 - フルオロ安息香酸 (25.0 mg、0.056 mmol) および市販の (S) - tert - ブチ

50

ル 3 - アミノピペリジン - 1 - カルボキシレート (2 2 . 0 m g 、 0 . 1 1 0 m m o l) から調製した。H P L C 条件 I I I を使用する L C M S による精製により、所望の生成物が得られた (1 7 . 1 m g 、 5 4 %) 。

【 0 3 3 3 】

[0312] 実施例 E R - 8 9 5 1 0 は、実施例 E R - 8 9 4 4 6 3 のそれと同様の方法で、化合物 4 - (7 - (ジフルオロメチル) - 5 - (3 , 4 - ジメトキシフェニル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - 3 - フルオロ安息香酸 (2 5 . 0 m g 、 0 . 0 5 6 m m o l) および市販の (R) - t e r t - ブチル 3 - アミノピペリジン - 1 - カルボキシレート (2 2 . 0 m g 、 0 . 1 1 0 m m o l) から調製した。H P L C 条件 I I I を使用する L C M S による精製により、所望の生成物が得られた (1 5 . 8 m g 、 5 0 %) 。

10

【 0 3 3 4 】

[0313] 実施例 E R - 8 9 5 1 0 6 は、実施例 E R - 8 9 4 4 6 3 のそれと同様の方法で、化合物 4 - (7 - (ジフルオロメチル) - 5 - (3 , 4 - ジメトキシフェニル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - 3 - フルオロ安息香酸 (2 5 . 0 m g 、 0 . 0 5 6 m m o l) および市販の (S) - t e r t - ブチル 3 - メチルピペラジン - 1 - カルボキシレート (2 2 . 0 m g 、 0 . 1 1 0 m m o l) から調製した。H P L C 条件 I I I を使用する L C M S による精製により、所望の生成物が得られた (1 4 . 9 m g 、 4 7 %) 。

【 0 3 3 5 】

20

[0314] 実施例 E R - 8 9 5 1 0 7 は、実施例 E R - 8 9 4 4 6 3 のそれと同様の方法で、化合物 4 - (7 - (ジフルオロメチル) - 5 - (3 , 4 - ジメトキシフェニル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - 3 - フルオロ安息香酸 (2 5 . 0 m g 、 0 . 0 5 6 m m o l) および市販の (2 S , 5 R) - t e r t - ブチル 2 , 5 - ジメチルピペラジン - 1 - カルボキシレート (2 4 . 0 m g 、 0 . 1 1 2 m m o l) から調製した。H P L C 条件 I I I を使用する L C M S による精製により、所望の生成物が得られた (1 4 . 2 m g 、 4 4 %) 。

【 0 3 3 6 】

[0315] 実施例 E R - 8 9 5 1 0 9 は、実施例 E R - 8 9 4 4 6 3 のそれと同様の方法で、化合物 4 - (7 - (ジフルオロメチル) - 5 - (3 , 4 - ジメトキシフェニル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - 3 - フルオロ安息香酸 (2 5 . 0 m g 、 0 . 0 5 6 m m o l) および市販の (S) - t e r t - ブチル 3 - アミノピロリジン - 1 - カルボキシレート (2 1 . 0 m g 、 0 . 1 1 3 m m o l) から調製した。H P L C 条件 I I I を使用する L C M S による精製により、所望の生成物が得られた (1 7 . 7 m g 、 5 7 %) 。

30

【 0 3 3 7 】

[0316] 実施例 E R - 8 9 5 1 1 2 は、実施例 E R - 8 9 4 4 6 3 のそれと同様の方法で、化合物 4 - (7 - (ジフルオロメチル) - 5 - (3 , 4 - ジメトキシフェニル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - 3 - フルオロ安息香酸 (2 5 . 0 m g 、 0 . 0 5 6 m m o l) および市販の (1 S , 4 S) - t e r t - ブチル 2 , 5 - ジアザピシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - カルボキシレート (2 2 . 0 m g 、 0 . 1 1 1 m m o l) から調製した。H P L C 条件 I I I を使用する L C M S による精製により、所望の生成物が得られた (1 4 . 4 m g 、 4 6 %) 。

40

【 0 3 3 8 】

[0317] 実施例 E R - 8 9 5 1 1 1 は、実施例 E R - 8 9 5 0 8 0 のそれと同様の方法で、化合物 4 - (7 - (ジフルオロメチル) - 5 - (3 , 4 - ジメトキシフェニル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - 3 - フルオロ安息香酸 (2 5 . 0 m g 、 0 . 0 5 6 m m o l) および市販の 2 , 6 - ジアザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 2 - カルボン酸 t e r t - ブチル (2 2 . 0 m g 、 0 . 1 1 1 m m o l) から調製した。H P L C 条件 I I I を使用する L C M S による精製により、所望の生

50

成物が得られた (22 . 7 m g 、 63 %) 。

【 0339 】

[0318] 実施例 E R - 895731 は、実施例 E R - 894463 のそれと同様の方法で、化合物 3 - (7 - (ジフルオロメチル) - 5 - (3 , 4 - ジメトキシフェニル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) 安息香酸 (25 . 0 m g 、 0 . 058 m m o l) および市販のピペラジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチル (32 . 8 m g 、 0 . 176 m m o l) から調製した。H P L C 条件 I I I を使用する L C M S による精製により、所望の生成物が得られた (22 . 1 m g 、 70 %) 。

【 0340 】

[0319] 実施例 E R - 895732 は、実施例 E R - 894463 のそれと同様の方法で、化合物 3 - (7 - (ジフルオロメチル) - 5 - (3 , 4 - ジメトキシフェニル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) 安息香酸 (25 . 0 m g 、 0 . 058 m m o l) および市販の 4 - アミノピペリジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチル (31 . 0 m g 、 0 . 155 m m o l) から調製した。H P L C 条件 I I I を使用する L C M S による精製により、所望の生成物が得られた (22 m g 、 70 %) 。

【 0341 】

[0320] 実施例 E R - 895733 は、実施例 E R - 894463 のそれと同様の方法で、化合物 3 - (7 - (ジフルオロメチル) - 5 - (3 , 4 - ジメトキシフェニル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) 安息香酸 (25 . 0 m g 、 0 . 058 m m o l) および市販の (S) - t e r t - ブチル 3 - アミノピペリジン - 1 - カルボキシレート (34 . 0 m g 、 0 . 170 m m o l) から調製した。H P L C 条件 I I I を使用する L C M S による精製により、所望の生成物が得られた (26 . 5 m g 、 85 %) 。

【 0342 】

[0321] 実施例 E R - 895734 は、実施例 E R - 894463 のそれと同様の方法で、化合物 3 - (7 - (ジフルオロメチル) - 5 - (3 , 4 - ジメトキシフェニル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) 安息香酸 (25 . 0 m g 、 0 . 058 m m o l) および市販の (R) - t e r t - ブチル 3 - アミノピペリジン - 1 - カルボキシレート (36 . 3 m g 、 0 . 181 m m o l) から調製した。H P L C 条件 I I I を使用する L C M S による精製により、所望の生成物が得られた (23 . 4 m g 、 75 %) 。

【 0343 】

[0322] 実施例 E R - 895739 は、実施例 E R - 894463 のそれと同様の方法で、化合物 3 - (7 - (ジフルオロメチル) - 5 - (3 , 4 - ジメトキシフェニル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) 安息香酸 (25 . 0 m g 、 0 . 058 m m o l) および市販の (S) - t e r t - ブチル 3 - アミノピロリジン - 1 - カルボキシレート (37 . 7 m g 、 0 . 202 m m o l) から調製した。H P L C 条件 I I I を使用する L C M S による精製により、所望の生成物が得られた (22 . 9 m g 、 73 %) 。

【 0344 】

[0323] 実施例 E R - 895740 は、実施例 E R - 894463 のそれと同様の方法で、化合物 3 - (7 - (ジフルオロメチル) - 5 - (3 , 4 - ジメトキシフェニル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) 安息香酸 (25 . 0 m g 、 0 . 058 m m o l) および市販の (R) - t e r t - ブチル 3 - アミノピロリジン - 1 - カルボキシレート (34 . 8 m g 、 0 . 187 m m o l) から調製した。H P L C 条件 I I I を使用する L C M S による精製により、所望の生成物が得られた (23 . 1 m g 、 73 %) 。

【 0345 】

[0324] 実施例 E R - 895744 は、実施例 E R - 894463 のそれと同様の方法で

10

20

30

40

50

、化合物 3 - (7 - (ジフルオロメチル) - 5 - (3 , 4 - ジメトキシフェニル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) 安息香酸 (25 . 0 mg 、 0 . 058 mmol) および市販のヘキサヒドロピロロ [3 , 4 - c] ピロール - 2 (1 H) - カルボン酸 *tert* - ブチル (26 . 9 mg 、 0 . 127 mmol) から調製した。HPLC 条件 III を使用する LCMS による精製により、所望の生成物が得られた (26 . 5 mg 、 82 %) 。

【 0346 】

[0325] 実施例 ER - 895741 は、実施例 ER - 895080 のそれと同様の方法で、化合物 3 - (7 - (ジフルオロメチル) - 5 - (3 , 4 - ジメトキシフェニル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) 安息香酸 (25 . 0 mg 、 0 . 058 mmol) および市販の 3 - アミノアゼチジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチル (30 . 1 mg 、 0 . 175 mmol) から調製した。HPLC 条件 III を使用する LCMS による精製により、所望の生成物が得られた (5 . 5 mg 、 16 %) 。

10

【 0347 】

[0326] 実施例 ER - 895718 は、実施例 ER - 894463 のそれと同様の方法で、化合物 4 - (7 - (ジフルオロメチル) - 5 - (3 , 4 - ジメトキシフェニル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - 3 - メチル安息香酸 (25 . 0 mg 、 0 . 056 mmol) および市販の 4 - アミノピペリジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチル (45 . 4 mg 、 0 . 227 mmol) から調製した。HPLC 条件 III を使用する LCMS による精製により、所望の生成物が得られた (21 . 4 mg 、 68 %) 。

20

【 0348 】

[0327] 実施例 ER - 895719 は、実施例 ER - 894463 のそれと同様の方法で、化合物 4 - (7 - (ジフルオロメチル) - 5 - (3 , 4 - ジメトキシフェニル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - 3 - メチル安息香酸 (25 . 0 mg 、 0 . 056 mmol) および市販の (S) - *tert* - ブチル 3 - アミノピペリジン - 1 - カルボキシレート (29 . 8 mg 、 0 . 149 mmol) から調製した。HPLC 条件 III を使用する LCMS による精製により、所望の生成物が得られた (21 . 6 mg 、 69 %) 。

30

【 0349 】

[0328] 実施例 ER - 895720 は、実施例 ER - 894463 のそれと同様の方法で、化合物 4 - (7 - (ジフルオロメチル) - 5 - (3 , 4 - ジメトキシフェニル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - 3 - メチル安息香酸 (25 . 0 mg 、 0 . 056 mmol) および市販の (R) - *tert* - ブチル 3 - アミノピペリジン - 1 - カルボキシレート (28 . 6 mg 、 0 . 143 mmol) から調製した。HPLC 条件 III を使用する LCMS による精製により、所望の生成物が得られた (21 . 7 mg 、 69 %) 。

【 0350 】

[0329] 実施例 ER - 895721 は、実施例 ER - 894463 のそれと同様の方法で、化合物 4 - (7 - (ジフルオロメチル) - 5 - (3 , 4 - ジメトキシフェニル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - 3 - メチル安息香酸 (25 . 0 mg 、 0 . 056 mmol) および市販の (S) - *tert* - ブチル 3 - メチルピペラジン - 1 - カルボキシレート (31 . 1 mg 、 0 . 155 mmol) から調製した。HPLC 条件 III を使用する LCMS による精製により、所望の生成物が得られた (20 . 2 mg 、 64 %) 。

40

【 0351 】

[0330] 実施例 ER - 895722 は、実施例 ER - 894463 のそれと同様の方法で、化合物 4 - (7 - (ジフルオロメチル) - 5 - (3 , 4 - ジメトキシフェニル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - 3 - メチル

50

安息香酸 (25.0 mg、0.056 mmol) および市販の (R) - tert - ブチル 3 - メチルピペラジン - 1 - カルボキシレート (41.2 mg、0.206 mmol) から調製した。HPLC 条件 III を使用する LCMS による精製により、所望の生成物が得られた (21 mg、67%)。

【0352】

[0331] 実施例 ER - 895723 は、実施例 ER - 894463 のそれと同様の方法で、化合物 4 - (7 - (ジフルオロメチル) - 5 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - 3 - メチル安息香酸 (25.0 mg、0.056 mmol) および市販の (2S, 5R) - tert - ブチル 2, 5 - ジメチルピペラジン - 1 - カルボキシレート (34.1 mg、0.159 mmol) から調製した。HPLC 条件 III を使用する LCMS による精製により、所望の生成物が得られた (20.5 mg、64%)。

10

【0353】

[0332] 実施例 ER - 895725 は、実施例 ER - 894463 のそれと同様の方法で、化合物 4 - (7 - (ジフルオロメチル) - 5 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - 3 - メチル安息香酸 (25.0 mg、0.056 mmol) および市販の (S) - tert - ブチル 3 - アミノピロリジン - 1 - カルボキシレート (43.7 mg、0.235 mmol) から調製した。HPLC 条件 III を使用する LCMS による精製により、所望の生成物が得られた (19.8 mg、65%)。

20

【0354】

[0333] 実施例 ER - 895726 は、実施例 ER - 894463 のそれと同様の方法で、化合物 4 - (7 - (ジフルオロメチル) - 5 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - 3 - メチル安息香酸 (25.0 mg、0.056 mmol) および市販の (R) - tert - ブチル 3 - アミノピロリジン - 1 - カルボキシレート (31.0 mg、0.167 mmol) から調製した。HPLC 条件 III を使用する LCMS による精製により、所望の生成物が得られた (20.6 mg、67%)。

【0355】

[0334] 実施例 ER - 895729 は、実施例 ER - 894463 のそれと同様の方法で、化合物 4 - (7 - (ジフルオロメチル) - 5 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - 3 - メチル安息香酸 (25.0 mg、0.056 mmol) および市販の (1S, 4S) - tert - ブチル 2, 5 - ジアザビシクロ [2.2.1] ヘプタン - 2 - カルボキシレート (29.9 mg、0.151 mmol) から調製した。HPLC 条件 III を使用する LCMS による精製により、所望の生成物が得られた (19.6 mg、62%)。

30

【0356】

[0335] 実施例 ER - 895730 は、実施例 ER - 894463 のそれと同様の方法で、化合物 4 - (7 - (ジフルオロメチル) - 5 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - 3 - メチル安息香酸 (25.0 mg、0.056 mmol) および市販のヘキサヒドロピロロ [3, 4 - c] ピロール - 2 (1H) - カルボン酸 tert - ブチル (28.9 mg、0.136 mmol) から調製した。HPLC 条件 III を使用する LCMS による精製により、所望の生成物が得られた (23.9 mg、74%)。

40

【0357】

[0336] 実施例 ER - 895755 は、実施例 ER - 894463 のそれと同様の方法で、化合物 4 - (7 - (ジフルオロメチル) - 5 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - 3 - メチル安息香酸 (25.5 mg、0.058 mmol) および市販のピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (27.9 mg、0.150 mmol) から調製した。HPLC 条件

50

IIIを使用するLCMSによる精製により、所望の生成物が得られた(28.3mg、89%)。

【0358】

[0337] 実施例ER-895727は、実施例ER-895080のそれと同様の方法で、化合物4-(7-(ジフルオロメチル)-5-(3,4-ジメトキシフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル)-3-メチル安息香酸(25.0mg、0.056mmol)および市販の3-アミノアゼチジン-1-カルボン酸tert-ブチル(37.0mg、0.215mmol)から調製した。HPLC条件IIIを使用するLCMSによる精製により、所望の生成物が得られた(22.3mg、65%)。

10

【0359】

[0338] 実施例ER-896059は、実施例ER-894463のそれと同様の方法で、化合物ER-895435(10.0mg、0.023mmol)および市販の4-アミノピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(17.8mg、0.089mmol)から調製した。HPLC条件IIIを使用するLCMSによる精製により、所望の生成物が得られた(11.2mg、87%)。

【0360】

[0339] 実施例ER-896060は、実施例ER-894463のそれと同様の方法で、化合物ER-895435(25.0mg、0.056mmol)および市販の(S)-tert-ブチル3-アミノピペリジン-1-カルボキシレート(19.3mg、0.096mmol)から調製した。HPLC条件IIIを使用するLCMSによる精製により、所望の生成物が得られた(12.3mg、95%)。

20

【0361】

[0340] 実施例ER-896061は、実施例ER-894463のそれと同様の方法で、化合物ER-895435(25.0mg、0.056mmol)および市販の(R)-tert-ブチル3-アミノピペリジン-1-カルボキシレート(16.9mg、0.084mmol)から調製した。HPLC条件IIIを使用するLCMSによる精製により、所望の生成物が得られた(12.2mg、94%)。

【0362】

[0341] 実施例ER-896062は、実施例ER-894463のそれと同様の方法で、化合物ER-895435(25.0mg、0.056mmol)および市販の(S)-tert-ブチル3-メチルピペラジン-1-カルボキシレート(23.9mg、0.119mmol)から調製した。HPLC条件IIIを使用するLCMSによる精製により、所望の生成物が得られた(10.7mg、83%)。

30

【0363】

[0342] 実施例ER-896063は、実施例ER-894463のそれと同様の方法で、化合物ER-895435(25.0mg、0.056mmol)および市販の(R)-tert-ブチル3-メチルピペラジン-1-カルボキシレート(20.5mg、0.102mmol)から調製した。HPLC条件IIIを使用するLCMSによる精製により、所望の生成物が得られた(10.9mg、84%)。

40

【0364】

[0343] 実施例ER-896064は、実施例ER-894463のそれと同様の方法で、化合物ER-895435(25.0mg、0.056mmol)および市販の(2S,5R)-tert-ブチル2,5-ジメチルピペラジン-1-カルボキシレート(17.2mg、0.080mmol)から調製した。HPLC条件IIIを使用するLCMSによる精製により、所望の生成物が得られた(10.3mg、78%)。

【0365】

[0344] 実施例ER-896067は、実施例ER-894463のそれと同様の方法で、化合物ER-895435(25.0mg、0.056mmol)および市販の(1S,4S)-tert-ブチル2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カル

50

ボキシレート (15.2 mg、0.077 mmol) から調製した。HPLC 条件 IIII を使用する LCMS による精製により、所望の生成物が得られた (9.9 mg、77%)。

【0366】

[0345] 実施例 ER-896068 は、実施例 ER-894463 のそれと同様の方法で、化合物 ER-895435 (25.0 mg、0.056 mmol) および市販のヘキサヒドロピロロ[3,4-c]ピロール-2(1H)-カルボン酸 tert-ブチル (17.3 mg、0.081 mmol) から調製した。HPLC 条件 IIII を使用する LCMS による精製により、所望の生成物が得られた (12.3 mg、93%)。

【0367】

[0346] 実施例 ER-896071 は、実施例 ER-895080 のそれと同様の方法で、化合物 ER-895435 (25.9 mg、0.060 mmol) および市販の3-(アミノメチル)アゼチジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (30.4 mg、0.163 mmol) から調製した。HPLC 条件 IIII を使用する LCMS による精製により、所望の生成物が得られた (18.6 mg、51%)。

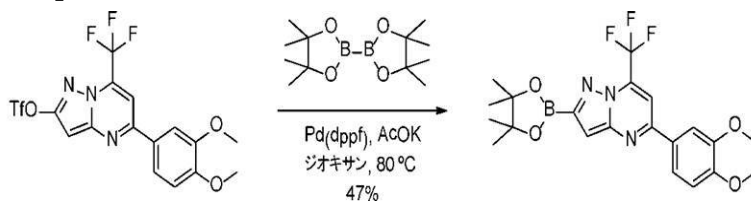
【0368】

[0347] 合成実施例 - 項目 G

[0348] ER-893993 の調製

【0369】

【化115】



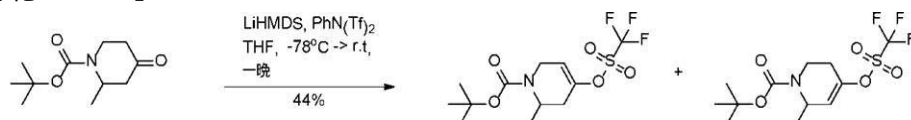
【0370】

[0349] 500 mL のフラスコに 4,4,4',4',5,5,5',5'-オクタメチル-2,2'-ビ(1,3,2-ジオキサボロラン) (10.78 g、42 mmol)、5-(3,4-ジメトキシフェニル)-7-(トリフルオロメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イルトリフルオロメタンスルホネート (10.0 g、21 mmol)、酢酸カリウム (10.41 g、106 mmol)、および 1,4-ジオキサン (100 mL) を投入した。この反応混合物を 15 分間、窒素で脱気した。1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン-二塩化パラジウム (II) ジクロロメタン錯体 (4.33 g、5.3 mmol) を加え、この混合物を密封し、80 で 3 時間撹拌した。この反応混合物を室温に冷却し、EtOAc (1000 mL) と飽和 NaHCO₃ 溶液 (200 mL) の間に分配した。相を分離し、水性相を EtOAc (200 mL) により逆抽出した (2x)。合わせた有機層をブライン (200 mL) により洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムにより乾燥してろ過し、濃縮した。粗製物質を EtOAc (500 mL) 中に溶解し、ヘプタン (500 mL) を加え、黑色固体の不純物をろ過により除去した。所望の生成物を含有しているろ液を減圧下で濃縮し、IPA 150 mL 中に懸濁して 70

で 30 分間加熱し、次に室温に冷却した。緑色沈殿物をろ別し、IPA によりすすぎ、真空ポンプで乾燥した。5-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-7-(トリフルオロメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン (4.50 g、10.02 mmol、収率 47.2%)。

【0371】

【化116】



10

20

30

40

50

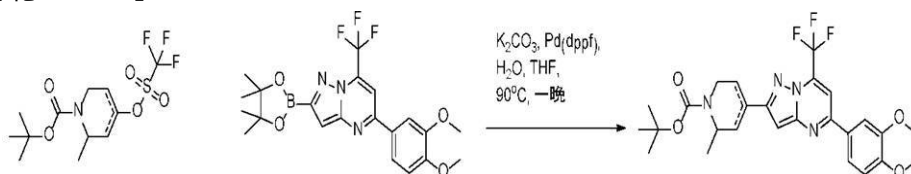
【 0 3 7 2 】

[0350] 25 mL フラスコ中、窒素雰囲気下、2 - メチル - 4 - オキソピペリジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチル (558 mg、2.6 mmol) および 1, 1, 1 - トリフルオロ - *N* - フェニル - *N* - (トリフルオロメチル) スルホニルメタンスルホンアミド (1869 mg、5.2 mmol) の無水 THF (5 mL) 溶液に、- 78 で THF 中の 1.0 M LiHMDS (5.23 mL、5.2 mmol) を加えた。室温にゆっくり温めながら、この混合物を一晩撹拌した。この反応を飽和 NaHCO₃ によりクエンチした。次に、この混合物を MTBE により抽出した (× 3)。合わせた有機層を硫酸ナトリウムにより乾燥してろ過し、濃縮した。位置異性体である (*tert* - ブチル 6 - メチル - 4 - ((トリフルオロメチル) スルホニル) オキシ) - 5, 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2 H) - カルボキシレートおよび *tert* - ブチル 2 - メチル - 4 - ((トリフルオロメチル) スルホニル) オキシ) - 5, 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2 H) - カルボキシレートの混合物が淡黄色オイルとして得られた (397 mg、収率 44%)。

10

【 0 3 7 3 】

【 化 1 1 7 】



20

【 0 3 7 4 】

[0351] 5 ~ 10 mL マイクロ波用バイアルに、5 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) - 2 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 7 - (トリフルオロメチル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン (650 mg、1.45 mmol)、*tert* - ブチル 2 - メチル - 4 - ((トリフルオロメチル) スルホニル) オキシ) - 5, 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2 H) - カルボキシレート (*tert* - ブチル 6 - メチル - 4 - ((トリフルオロメチル) スルホニル) オキシ) - 5, 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2 H) - カルボキシレートとの混合物であり、合計は 396 mg、1.15 mmol である)、炭酸カリウム (792 mg、5.7 mmol)、水 (2.0 mL)、および THF (4.5 mL) を投入した。この反応混合物を 15 分間、窒素で脱気した。1, 1' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン - 二塩化パラジウム (II) ジクロロメタン錯体 (234 mg、0.29 mmol) を加え、この混合物を密封し、90 で一晩撹拌した。この反応混合物を室温に冷却し、濃縮した。この粗生成物を、EtOAc / ヘプタン 12 ~ 100 % で溶出したシリカ - ゲル (カラム Interchim 40 g、30 μM) 上で精製した。位置異性体である (*tert* - ブチル 4 - (5 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) - 7 - (トリフルオロメチル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - 2 - メチル - 5, 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2 H) - カルボキシレートおよび *tert* - ブチル 4 - (5 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) - 7 - (トリフルオロメチル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - 6 - メチル - 5, 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2 H) - カルボキシレート) の混合物が黄色固体 (142 mg、収率 24%) として得られた。

30

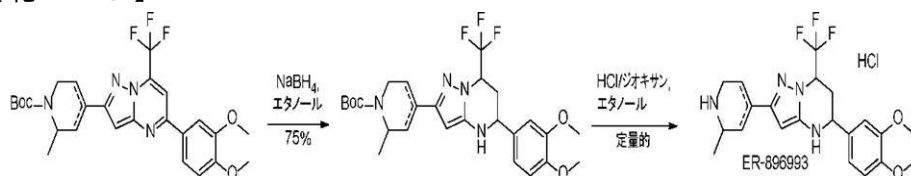
40

【 0 3 7 5 】

[0352] ER - 896993 の合成

【 0 3 7 6 】

【 化 1 1 8 】



50

【 0 3 7 7 】

[0353] エタノール (1 . 0 m l) 中の *tert* - ブチル 4 - (5 - (3 , 4 - ジメトキシフェニル) - 7 - (トリフルオロメチル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - 2 - メチル - 5 , 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2 H) - カルボキシレート (位置異性体 *tert* - ブチル 4 - (5 - (3 , 4 - ジメトキシフェニル) - 7 - (トリフルオロメチル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - 6 - メチル - 5 , 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2 H) - カルボキシレートとの混合物であり、合計は 5 0 m g 、 . 0 9 6 m m o l である) の懸濁液に、室温でテトラヒドロホウ酸ナトリウム (1 0 . 9 4 m g 、 . 2 9 m m o l) をゆっくりと加えた。混合物を 6 0 分間 8 0 に加熱した。酢酸エチルを加えた。続いて、この混合物を飽和 NH_4Cl 水溶液、次にブラインにより洗浄した。

10

【 0 3 7 8 】

[0354] 有機層を無水硫酸ナトリウムにより乾燥してろ過し、濃縮した。この粗生成物を、 EtOAc / ヘプタン 1 2 ~ 1 0 0 % で溶出したシリカ - ゲル (カラム Interchim 2 5 g 、 3 0 μM) 上で精製した。位置異性体である (*tert* - ブチル 4 - (5 - (3 , 4 - ジメトキシフェニル) - 7 - (トリフルオロメチル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - 2 - メチル - 5 , 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2 H) - カルボキシレートおよび *tert* - ブチル 4 - (5 - (3 , 4 - ジメトキシフェニル) - 7 - (トリフルオロメチル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - 6 - メチル - 5 , 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2 H) - カルボキシレート) の混合物が白色固体 (3 8 m g 、 収率 7 5 %) として得られた。

20

【 0 3 7 9 】

[0355] *tert* - ブチル 4 - (5 - (3 , 4 - ジメトキシフェニル) - 7 - (トリフルオロメチル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - 2 - メチル - 5 , 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2 H) - カルボキシレート (位置異性体 *tert* - ブチル 4 - (5 - (3 , 4 - ジメトキシフェニル) - 7 - (トリフルオロメチル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - 6 - メチル - 5 , 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2 H) - カルボキシレートとの混合物であり、合計は 3 4 m g 、 . 0 6 5 m m o l である) をエタノール (0 . 5 m l) およびジオキサン中の 4 . 0 0 M HCl (0 . 5 m l) に溶解し、この混合物を 4 0 で 1 時間撹拌した。トルエン 1 m l を加えた。この反応混合物を濃縮した。

30

【 0 3 8 0 】

[0356] この生成物を真空ポンプで乾燥すると、最終生成物が HCl 塩 (位置異性体 5 - (3 , 4 - ジメトキシフェニル) - 2 - (6 - メチル - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル) - 7 - (トリフルオロメチル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン塩酸塩、および 5 - (3 , 4 - ジメトキシフェニル) - 2 - (2 - メチル - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル) - 7 - (トリフルオロメチル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン塩酸塩の混合物) ($\text{ER} - 896993$) として 2 9 m g 得られた。

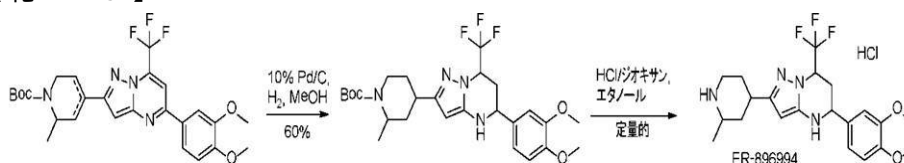
40

【 0 3 8 1 】

[0357] $\text{ER} - 896994$ の合成

【 0 3 8 2 】

【 化 1 1 9 】



【 0 3 8 3 】

[0358] *tert* - ブチル 4 - (5 - (3 , 4 - ジメトキシフェニル) - 7 - (トリフル

50

オロメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル)-2-メチル-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレート(位置異性体tert-ブチル4-(5-(3,4-ジメトキシフェニル)-7-(トリフルオロメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル)-6-メチル-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレートとの混合物であり、合計は60mg、.116mmolである)をメタノール(2.5ml)に溶解した。H-Cube(H₂で充満、1mL/分、サイズ小(30mm)、炭素担持10%パラジウム、CatCart)を使用して、この溶液を室温で2.5時間、水素により処置した。トルエン1mLを加えた。溶媒を濃縮した。粗生成物を、EtOAc/ヘプタン12~100%で溶出したシリカ-ゲル(カラムInterchim25g、30μM)上で精製すると、tert-ブチル4-(5-(3,4-ジメトキシフェニル)-7-(トリフルオロメチル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル)-2-メチルピペリジン-1-カルボキシレート(36mg、0.069mmol、収率59%)が白色固体として得られた。

【0384】

[0359] tert-ブチル4-(5-(3,4-ジメトキシフェニル)-7-(トリフルオロメチル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル)-2-メチルピペリジン-1-カルボン酸(29mg、.055mmol)をエタノール(0.5ml)およびジオキサン中の4.00M HCl(0.5ml)中に溶解し、この混合物を40℃で1時間撹拌した。トルエン1mLを加えた。この反応混合物を濃縮した。この生成物を真空ポンプで乾燥すると、最終生成物がHCl塩(5-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-(2-メチルピペリジン-4-イル)-7-(トリフルオロメチル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン塩酸塩、ER-896994)として25mg得られた。

【0385】

[0360] 実施例ER-897090

[0361] 実施例ER-897090は、脱保護工程をER-887084(項目B)のそれと同様の方法で実施したことを除いて、5-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-7-(トリフルオロメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン(507mg、1.129mmol)、およびtert-ブチル4-(4-(トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ)-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-アゼピン-1-カルボキシレート(300mg、0.869mmol)(市販の4-オキソアゼパン-1-カルボン酸tert-ブチルから調製した)からER-896993のそれと同様の方法(項目G)で調製し、ER-897090が得られた(96mg、収率26%)。LC-MS: Rt 1.49分(M+1)⁺ 423.06、条件II。

【0386】

[0362] 化合物ER-897090(94mg、0.224mmol)を、ER-890044(項目A)のそれと同様の方法で、その構成要素である鏡像異性体に分割すると、異性体ER-897212の1つが得られた(17mg、収率18%)。

【0387】

[0363] 実施例ER-897130は、脱保護工程をER-887084(項目B)のそれと同様の方法で実施したことを除いて、5-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-7-(トリフルオロメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン(493mg、1.097mmol)、およびtert-ブチル3-(4-(トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ)-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-カルボキシレート(174mg、0.548mmol)(市販の3-オキソピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルから調製した)からER-896993のそれと同様の方法(項目G)で調製し、ER-897130が得られた(68mg、収率31%)。

【0388】

[0364] 実施例 E R - 8 9 7 1 4 2 は、脱保護工程を E R - 8 8 7 0 8 4 のそれと同様の方法（項目 B）で実施したことを除いて、5 - （3，4 - ジメトキシフェニル） - 2 - （4，4，5，5 - テトラメチル - 1，3，2 - ジオキサボロラン - 2 - イル） - 7 - （トリフルオロメチル）ピラゾロ [1，5 - a] ピリミジン（489 mg、1.089 mmol）、および 4 - （（tert - ブトキシカルボニル）アミノ）シクロヘクス - 1 - エン - 1 - イルトリフルオロメタンスルホネート（188 mg、0.544 mmol）（市販の（4 - オキソシクロヘキシル）カルバミン酸 tert - ブチルから調製した）から E R - 8 9 6 9 9 3 のそれと同様の方法（項目 G）で調製し、E R - 8 9 7 1 4 2 が得られた（111 mg、収率 48 %）。（LC - MS：Rt 1.57 分（M + 1）⁺ 423.06、条件 II）。

10

【0389】

[0365] 実施例 E R - 8 9 7 3 6 4 および E R - 8 9 7 3 6 5

[0366] 化合物 E R - 8 9 7 0 9 0（100 mg、0.237 mmol）を、E R - 8 9 0 0 4 4（項目 A）のそれと同様の方法で、その構成要素である鏡像異性体に分割すると、E R - 8 9 7 3 6 4（4 mg、収率 4 %、> 95 % ee）および E R - 8 9 7 3 6 5（6.4 mg、収率 6 %、> 95 % ee）が得られた。

【0390】

[0367] 実施例 E R - 8 9 7 5 4 7

[0368] 3 - メチル - 4 - オキソピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルの調製

[0369] Pd - C カートリッジを備えた H - Cube（H₂を 50 bar に制御、流速 1.0 ml / 分）を用いて、1 - ベンジル - 3 - メチルピペリジン - 4 - オン（1.63 g、8.018 mmol）およびジ - tert - ブチルジカーボネート（1.925 g、8.82 mmol）のメタノール 50 ml 溶液を水素化した。この反応混合物を 12 時間再循環した。H - Cube をメタノールで徹底的に洗浄した後、この溶媒を蒸発させて得られたオイルをシリカゲルクロマトグラフィーにより精製すると、表題化合物（1.5 g、88 %）が得られた。

20

【0391】

[0370] 実施例 E R - 8 9 7 5 4 7 は、脱保護工程を E R - 8 8 7 0 8 4（項目 B）のそれと同様の方法で実施したことを除いて、5 - （3，4 - ジメトキシフェニル） - 2 - （4，4，5，5 - テトラメチル - 1，3，2 - ジオキサボロラン - 2 - イル） - 7 - （トリフルオロメチル）ピラゾロ [1，5 - a] ピリミジン（488 mg、1.086 mmol）、および tert - ブチル 5 - メチル - 4 - （（トリフルオロメチル）スルホニル）オキシ - 5，6 - ジヒドロピリジン - 1（2H） - カルボキシレート（250 mg、0.724 mmol）（3 - メチル - 4 - オキソピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルから調製した）から E R - 8 9 6 9 9 3 のそれと同様の方法（項目 G）で調製し、E R - 8 9 7 5 4 7 が得られた（68 mg、収率 31 %）。

30

【0392】

[0371] 実施例 E R - 8 9 7 5 9 7 は、脱保護工程を E R - 8 8 7 0 8 4（項目 B）のそれと同様の方法で実施したことを除いて、5 - （3，4 - ジメトキシフェニル） - 2 - （4，4，5，5 - テトラメチル - 1，3，2 - ジオキサボロラン - 2 - イル） - 7 - （トリフルオロメチル）ピラゾロ [1，5 - a] ピリミジン（475 mg、1.058 mmol）、および市販の 4 - （4 - プロモフェニル）ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル（240 mg、0.705 mmol）から E R - 8 9 6 9 9 3 のそれと同様の方法（項目 G）で調製し、E R - 8 9 7 5 9 7 が得られた（32 mg、収率 9 %）。LC - MS：Rt 1.72 分（M + 1）⁺ 486.95、条件 II。

40

【0393】

[0372] 実施例 E R - 8 9 7 8 1 4 および E R - 8 9 7 8 1 5

[0373] 化合物 E R - 8 9 7 5 9 7（20 mg、0.041 mmol）を、E R - 8 9 0 0 4 4 のそれと同様の方法（項目 A）で、その構成要素である鏡像異性体に分割すると、E R - 8 9 7 8 1 4（7 mg、収率 35 %、> 95 % ee）および E R - 8 9 7 8 1 5（

50

3 mg、収率 15%、>95% ee) が得られた。

【0394】

[0374] 実施例 ER - 897728

[0375] 9 - オキソ - 3 - アザスピロ [5.5] ウンデカ - 7 - エン - 3 - カルボン酸ベンジルの調製

[0376] 4 - ホルミルピペリジン - 1 - カルボン酸ベンジル (5.17 g、20.907 mmol) および p - トルエンスルホン酸一水和物 (0.398 g、2.091 mmol) をベンゼン (30.0 ml、334.136 mmol) 中、70 で攪拌した。ブタ - 3 - エン - 2 - オン (3.76 ml、41.813 mmol) を加え、この反応混合物を、ディーン - スタークトラップにより水を除去しながら、一晚還流した。反応混合物を室温まで冷却した後、飽和 NaHCO₃ 溶液を加え、有機層を Na₂SO₄ で脱水して溶媒蒸発させた。得られたオイルを Biotage (SiO₂、250 g、EtOAc/Heptane 10% ~ 50%) により精製すると、表題化合物 (3.58 g、11.96 mmol、収率 57.2%) が得られた。

【0395】

[0377] 9 - オキソ - 3 - アザスピロ [5.5] ウンデカン - 3 - カルボン酸 tert - ブチルの調製

[0378] Pd - C カートリッジを備えた H - Cube (H₂ 充満、流速 1.0 ml/分) を使用して、9 - オキソ - 3 - アザスピロ [5.5] ウンデカ - 7 - エン - 3 - カルボン酸ベンジル (1.26 g、4.209 mmol)、ジ - tert - ブチルジカーボネート (1.01 g、4.63 mmol)、および TEA (1.47 ml、10.522 mmol) のメタノール 50 ml 溶液を水素化した。この反応混合物を 5 時間再循環した。H - Cube をメタノールで徹底的に洗浄した後、この溶媒を溶媒蒸発させて得られたオイルをシリカゲルクロマトグラフィーにより精製すると、表題化合物 (681 mg、61%) が得られた。

【0396】

[0379] 実施例 ER - 897728 は、脱保護工程を ER - 887084 (項目 B) のそれと同様の方法で実施したことを除いて、5 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) - 2 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 7 - (トリフルオロメチル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン (489 mg、1.089 mmol)、および tert - ブチル 9 - ((トリフルオロメチル) スルホニル) オキシ - 3 - アザスピロ [5.5] ウンデカ - 8 - エン - 3 - カルボキシレート (290 mg、0.726 mmol) (9 - オキソ - 3 - アザスピロ [5.5] ウンデカン - 3 - カルボン酸 tert - ブチルから調製した) から、ER - 896993 のそれと同様の方法 (項目 G) で調製し、ER - 897728 が得られた (91 mg、収率 26%)。LC - MS: Rt 1.67 分 (M + 1)⁺ 477.13、条件 II。

【0397】

[0380] 実施例 ER - 897851

[0381] 化合物 ER - 897728 (85 mg、0.178 mmol) を、ER - 890044 のそれと同様の方法 (項目 A) で、その構成要素である鏡像異性体に分割すると、異性体 ER - 897851 の 1 つが得られた (28 mg、収率 33%)。

【0398】

[0382] 実施例 ER - 890978 は、実施例 ER - 896993 のそれと同様の方法で、化合物 G2 (600 mg、1.34 mmol) および市販の 4 - ブロモ - 2 - クロロピリジンから調製し、2 - (2 - クロロピリジン - 4 - イル) - 5 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) - 7 - (トリフルオロメチル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン (311 mg、収率 54%) が得られ、続いて NaBH₄ 還元した (この物質 300 mg で実施した)。シリカゲルクロマトグラフィーにより精製すると、所望の生成物が得られた (277 mg、収率 92%)。

【0399】

10

20

30

40

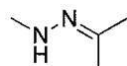
50

[0383] 合成実施例 - 項目 H

[0384] 調製 1 : 1 - メチル - 2 - (プロパン - 2 - イリデン) ヒドラジン

【 0 4 0 0 】

【 化 1 2 0 】



【 0 4 0 1 】

[0385] アセトン (1 0 0 m L) を 4 5 分間かけて滴下 (シリンジポンプ) して N - メチルヒドラジン (2 0 m L) により処置し、この反応溶液を室温で 4 5 分間撹拌した。次に、この反応溶液を 5 5 でさらに 1 5 分間加熱し、室温まで冷却して硫酸ナトリウムで脱水し、ろ過してロータリーエバポレーションにより 4 0 以下で濃縮した。次に、粗生成物を 1 1 0 ~ 1 2 2 で蒸留により精製し、表題化合物が無色オイルとして得られた (1 4 . 2 g 、 4 3 . 9 %) 。

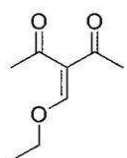
¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) : 1.58 (s, 3H), 1.72, (s, 3H), 2.63, (s, 3H), 5.21, (br s, 1H).

【 0 4 0 2 】

[0386] 調製 2 : 3 - (エトキシメチレン) ペンタン - 2 , 4 - ジオン

【 0 4 0 3 】

【 化 1 2 1 】



【 0 4 0 4 】

[0387] アセチルアセトン (4 0 m L) 、オルトギ酸エチル (9 5 . 4 m L) 、および無水酢酸 (5 4 . 2 m L) の溶液を、1 時間加熱還流 (1 5 0) した。この反応溶液を室温まで冷却し、フラッシュカラムクロマトグラフィーを直接施した (E . Merck シリカゲル (約 1 2 0 g) ; 溶出液 : 1 0 0 % E t O A c 、続いて E t O A c 中の 5 % E t O H) 。純粋な生成物を含有しているフラクションを、ロータリーエバポレーターを使用して濃縮すると、表題化合物が粘ちょうな暗赤色オイルとして得られた (1 0 . 4 g 、 1 7 . 0 %) 。

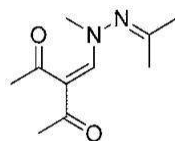
[0388] ¹HNMR (400MHz, CDCl₃) : 1.36, (t, 3H), 2.28, (s, 3H), 2.35, (s, 3H), 4.22, (q, 2H), 7.67, s, 1H).

【 0 4 0 5 】

[0389] 調製 3 : 3 - ((1 - メチル - 2 - (プロパン - 2 - イリデン) ヒドラジニル) メチレン) ペンタン - 2 , 4 - ジオン

【 0 4 0 6 】

【 化 1 2 2 】



【 0 4 0 7 】

[0390] 3 - (エトキシメチレン) ペンタン - 2 , 4 - ジオン (調製 2 、 8 . 6 g) をエーテル (3 0 m L) に溶解して 0 に冷却した。次に、この反応溶液を、5 分間かけて滴下した 1 - メチル - 2 - (プロパン - 2 - イリデン) ヒドラジン (調製 1 、 4 . 8 g) でゆっくりと処置し、その後、温めて室温で一晩撹拌した。この反応溶液をフラッシュカラムクロマトグラフィー (Biotage Quad25 ; 溶出液 : E t O A c 中の 2 0 % E t O H) により、直接精製すると、表題化合物が明赤色固体 (9 . 1 g 、 8 4 . 0 %) として得られた

。

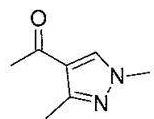
[0391] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) : 1.82, (s, 3H), 1.89, (s, 3H), 2.05, (s, 6H), 3.07, (s, 3H), 7.40, (s, 1H).

【 0 4 0 8 】

[0392] 調製 4 : 1 - (1 , 3 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) エタノン

【 0 4 0 9 】

【 化 1 2 3 】



【 0 4 1 0 】

[0393] 3 - ((1 - メチル - 2 - (プロパン - 2 - イリデン) ヒドラジニル) メチレン) ペンタン - 2 , 4 - ジオン (調製 3 , 9 . 1 g) をエタノール (2 0 m L) に溶解し、水中の 1 M 塩化水素 (2 0 m L) により処置した。この反応溶液を室温で 1 5 分間撹拌した。次に、この反応溶液を真空下、ロータリーエバポレーターにより濃縮し、全体積をおよそ 2 0 m L にした。次に、この反応溶液を飽和水性炭酸水素ナトリウム (4 5 m L) により処置し、塩化メチレンにより抽出した (4 x 5 0 m L) 。合わせた有機抽出物を硫酸ナトリウムで脱水してろ過し、真空で濃縮すると、表題化合物が明オレンジ色固体として得られた (6 . 2 g , 9 7 %) 。

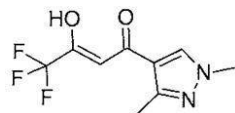
[0394] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) : 2.37, (s, 3H), 2.45, (s, 3H), 3.84, (s, 3H), 7 . 75, (s, 1H)

【 0 4 1 1 】

[0395] 調製 5 : 1 - (1 , 3 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 4 , 4 , 4 - トリフルオロ - 3 - ヒドロキシブタ - 2 - エン - 1 - オン

【 0 4 1 2 】

【 化 1 2 4 】



【 0 4 1 3 】

[0396] 1 - (1 , 3 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) エタノン (調製 4 , 4 . 4 6 g) をメタノール (2 1 m L) に溶解し、メタノール中の 2 5 % ナトリウムメトキシド (1 1 . 0 7 m L) を加えた。この混合物を 5 分間撹拌し、酢酸、トリフルオロ - 、エチルエステル (7 . 7 0 1 m L) を加えた。この混合物を 7 5 で加熱還流し、1 9 時間撹拌した。この反応溶液をフラッシュカラムクロマトグラフィー (Biotage Quad25 ; 溶出液 : 1 0 0 % E t O A c 、次いで E t O A c 中の 5 % E t O H 、次に E t O A c 中 2 0 % E t O H) により、直接精製すると、表題化合物 (互変異性体) が明赤色発泡性固体 (7 . 0 g , 9 2 . 3 %) として得られた。

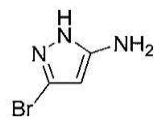
[0397] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) : 2.33 (s, 3H), 3.76, (s, 3H), 6.10, (s, 1H), 7 . 84, (s, 1H)

【 0 4 1 4 】

[0398] 調製 6 : 3 - ブロモ - 1 H - ピラゾール - 5 - アミン

【 0 4 1 5 】

【 化 1 2 5 】



【 0 4 1 6 】

[0399] 3 , 4 , 5 - トリブロモピラゾール (6 0 g) の酢酸 (9 0 0 m L) 溶液に、1 0 で硝酸 (2 1 m L) (9 0 % 、発煙) を加えた。次に、無水酢酸 (3 0 0 m L) を 2

10

20

30

40

50

0 分間かけて加えた。この反応溶液を室温まで温め、3 時間攪拌した。次に、この反応混合物を氷上に注ぐと、白色沈殿物が生じた。この沈殿物をろ別し、水 (200 mL) により洗浄した。次にろ過した沈殿物をトルエン (750 mL) に溶解し、水 (200 mL) およびブライン (100 mL) により洗浄して、硫酸ナトリウムで脱水してろ過した。次に、このトルエン溶液に 1 H - ピラゾール、3, 5 - ジメチル - (20 g) を加え、この溶液を 20 分間、加熱還流した。この反応溶液を冷却し、真空で濃縮した。この粗生成物をヘプタンにより粉末にすると、得られた沈殿物は TLC により大部分の生成物を含有しており、これをろ過して真空で乾燥した。粗表題化合物をさらに精製することなく続けた (71.7 mg, 67.6%)。

【0417】

[0400] この中間体である 3, 4 - ジブromo - 5 - ニトロ - 1 H - ピラゾール (69 g) を酢酸エチル (600 mL) およびエタノール (300 mL) 中、塩化第一スズ二水和物 (135 g) と共に 110 で 45 分間還流することにより還元した。黄色の均一反応溶液を室温まで冷却し、水 (200 mL) および酢酸エチル (800 mL) 中の、激しく攪拌した炭酸水素ナトリウム (33 g) 溶液にゆっくりと注ぎ入れた。得られたスラリーにセライト (30 g) を加え、このスラリーをセライト床によりろ過した。ろ過ケーキを追加の酢酸エチル (600 mL) により洗浄した。次に、有機溶液をブライン (200 mL) で洗浄して硫酸ナトリウムで脱水し、ろ過して真空で濃縮すると粗生成物がオレンジ色オイルとして得られた。次に、粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (Biotage, Quad25; 溶出液: 塩化メチレン中の 6% EtOH) によって精製した。これにより表題化合物が明ページュ色固体として得られた (13.2 g, 32%)。¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) : 5.20, (m, 3H), 11.60, (br s, 1H).

【0418】

[0401] 調製 7 : 2 - ブromo - 5 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 7 - (トリフルオロメチル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン

【0419】

【化 126】



【0420】

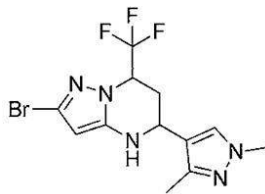
[0402] 封管中、1 - (1, 3 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 4, 4, 4 - トリフルオロ - 3 - ヒドロキシブタ - 2 - エン - 1 - オン (調製 5、1.7 g) および 3 - ブromo - 1 H - ピラゾール - 5 - アミン (調製 6、1.18 g) を酢酸 (52.61 mL) 中、120 で一晩加熱した。この反応溶液を室温まで冷却し、氷水 (500 mL) に注ぎ入れると、白色沈殿物が生じた。この沈殿物をろ過し、多量の水で洗浄した。次に、この沈殿物を採集し、真空で乾燥すると、表題化合物が白色粉末として得られた (1.9 g, 73.1%)。¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) : 2.47 (s, 3H), 3.79, (s, 3H), 6.95, (s, 1H), 7.73, (s, 1H), 8.67, (s, 1H).

【0421】

[0403] 調製 8 : 2 - ブromo - 5 - (1, 3 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 7 - (トリフルオロメチル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン

【0422】

【化 1 2 7】



【 0 4 2 3】

[0404] エタノール (20 mL) 中の 2 - ブロモ - 5 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 7 - (トリフルオロメチル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン (調製 7 , 1 . 8 g) の懸濁液にテトラヒドロホウ酸ナトリウム (472 mg) をゆっくりと加えた。この反応混合物を室温で 3 時間撹拌した。次に、pH = 2 . 0 に到達するまで、この反応溶液を氷冷した 1 N HCl に非常にゆっくりと加え、残存しているいかなるテトラヒドロホウ酸ナトリウムもクエンチした。次に、この溶液を高真空下で濃縮し、大部分のエタノールを除去した。次に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を、中性 pH (7 . 0) に達するまで、上記の酸性溶液にゆっくりと加えると、白色沈殿物が形成した。この沈殿物をろ別し、水 (200 mL) およびエーテル (20 mL) により洗浄した。この白色沈殿物を採集し、真空で乾燥すると、表題化合物が白色粉末として得られた (1 . 36 g , 74 . 7 %) 。¹HNMR (400MHz , DMSO-d₆) : 2.00 , (m , 1H) , 2.09 , (s , 3H) , 2.30 , (m , 1H) , 3.67 , (s , 3H) , 4.34 , (m , 1H) , 5.15 , (m , 1H) , 5.31 , (s , 1H) , 6.69 , (s , 1H) , 7.63 , (s , 1H) .

【 0 4 2 4】

[0405] 調製 9 : (5 S , 7 R) - 2 - ブロモ - 5 - (1 , 3 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 7 - (トリフルオロメチル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン

【 0 4 2 5】

【化 1 2 8】



【 0 4 2 6】

[0406] ラセミ体の 2 - ブロモ - 5 - (1 , 3 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 7 - (トリフルオロメチル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン (1 . 5 g , 4 . 1 mmol , 調製 8) をメタノール (35 mL) に溶解し、濁った溶液を穏やかに温めると濁りのない溶液が得られた。次に、この溶液を中間孔のブフナー漏斗によってろ過した。この透明なる液をキラル HPLC 精製に直接使用した。この溶液 1 mL を 2 . 1 cm x 25 cm の Chiralcel OD カラムにロードし、イソプロピルアルコールおよびメタノール (1 : 1 比) からなる移動相により、流速 15 mL / 分で溶出した。2 つ (R および S) の鏡像異性体を個別に採集した。こうした注入を 27 回行い、蓄えた純粋 (R および S) な鏡像異性体のフラクションを減圧下で濃縮した。表題化合物が白い粉末 (0 . 71 g , 1 . 95 mmol , > 95 % ee) として単離された。

【 0 4 2 7】

[0407] 調製 10 : (5 R , 7 S) - 2 - ブロモ - 5 - (1 , 3 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 7 - (トリフルオロメチル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン

【 0 4 2 8】

10

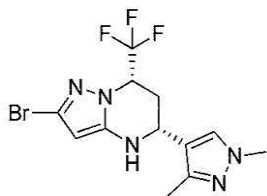
20

30

40

50

【化 1 2 9】



【 0 4 2 9】

[0408] ラセミ体の 2 - ブロモ - 5 - (1 , 3 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 7 - (トリフルオロメチル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン (1 . 5 g 、 4 . 1 m m o l 、 調製 8) をメタノール (3 5 m L) に溶解し、濁った溶液を穏やかに温めると濁りのない溶液が得られた。次に、この溶液を中間孔のブフナー漏斗によってろ過した。この濁りのない溶液をキラル H P L C 精製に直接使用した。この溶液 1 m L を 2 . 1 c m × 2 5 c m の C h i r a l c e l O D カラムにロードし、イソプロピルアルコールおよびメタノール (1 : 1 比) からなる移動相により、流速 1 5 m L / 分で溶出した。2 つ (R および S) の鏡像異性体を個別に採集した。こうした注入を 2 7 回行い、蓄えた純粋 (R および S) な鏡像異性体のフラクションを減圧下で濃縮した。表題化合物は、白色粉末 (0 . 7 1 g 、 1 . 9 5 m m o l 、 > 9 5 % e e) として単離された。

10

【 0 4 3 0】

[0409] 実施例 E R - 8 8 9 9 9 6 :

[0410] 5 m L のスクリュウキャップ型バイアルに、4 - (ピペラジン - 1 - カルボニル) フェニルボロン酸、ピナコールエステル (5 1 . 0 m g 、 0 . 1 6 1 m m o l) 、 1 , 4 - ジオキサン中のテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (. 0 7 5 M 、 9 0 u L) 、 1 , 4 - ジオキサン中の 2 - ブロモ - 5 - (1 , 3 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 7 - (トリフルオロメチル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン (2 5 . 0 m g 、 0 . 0 6 9 m m o l 、 調製 8) の溶液 (4 5 0 u L) 、 および水中の 2 M 炭酸ナトリウム (7 0 u L) を加えた。反応容器に窒素をパージして、密封した。このバイアルを 8 5 ° で 4 0 時間、振とうしてアルミニウムブロック中で加熱した。この混合物に、飽和水性炭酸水素ナトリウム 1 . 0 m L を加え、次にこの混合物を酢酸エチルにより抽出した (2 × 2 . 0 m L) 。合わせた有機層を真空中で濃縮した。残りの残さを方法に従い、L C / M S によって精製した。これにより表題化合物が白色粉末として得られた (7 . 8 m g 、 2 4 . 0 %) 。

20

30

【 0 4 3 1】

[0411] 実施例 E R - 8 8 9 8 6 2 は、実施例 E R - 8 8 9 9 9 6 のそれと同様の方法で、2 - ブロモ - 5 - (1 , 3 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 7 - (トリフルオロメチル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン (4 0 . 1 m g 、 0 . 1 1 m m o l 、 調製 8) 、 および市販のイソキノリン - 5 - イルボロン酸 (2 . 5 当量) から調製した。H P L C 条件 I I I を使用する L C M S による精製により、表題化合物が白色粉末として得られた (7 . 5 m g 、 1 7 %) 。

40

【 0 4 3 2】

[0412] 実施例 E R - 8 9 0 0 0 7 は、実施例 E R - 8 8 9 9 9 6 のそれと同様の方法で、2 - ブロモ - 5 - (1 , 3 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 7 - (トリフルオロメチル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン (2 5 . 0 m g 、 0 . 0 6 9 m m o l 、 調製 8) 、 および市販の 8 - メチルキノリン - 5 - イルボロン酸 (2 . 5 当量) から調製した。H P L C 条件 I I I を使用する L C M S による精製により、表題化合物が白色粉末として得られた (1 2 . 2 m g 、 4 2 %) 。

【 0 4 3 3】

[0413] 実施例 E R - 8 9 2 9 0 0 は、実施例 E R - 8 8 9 9 9 6 のそれと同様の方法で、2 - ブロモ - 5 - (1 , 3 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 7 - (トリフ

50

ルオロメチル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン (23.0 mg、0.063 mmol、調製8)、および市販の 1, 4 - ジメチル - 1H - インダゾール - 5 - イルボロン酸 (2.5 当量) から調製した。HPLC 条件 III を使用する LCMS による精製により、表題化合物が白色粉末として得られた (7.7 mg、28%)。

【 0434 】

[0414] 実施例 ER - 890066 は、実施例 ER - 889996 のそれと同様の方法で、2 - ブロモ - 5 - (1, 3 - ジメチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 7 - (トリフルオロメチル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン (25.0 mg、0.069 mmol、調製8)、および市販の 2 - メチル - 2H - インダゾール - 5 - イルボロン酸 (2.5 当量) から調製した。HPLC 条件 III を使用する LCMS による精製により、表題化合物が白色粉末として得られた (0.2 mg、1%)。

【 0435 】

[0415] 実施例 ER - 889550

[0416] 密封管に 2 - ブロモ - 5 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 7 - (トリフルオロメチル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン (40 mg、0.11 mmol、調製7)、4 - (N - エチルアミノカルボニル) フェニルボロン酸 (73.2 mg、0.38 mmol)、炭酸カリウム (76.8 mg、0.56 mmol)、水 (0.559 mL)、およびテトラヒドロフラン (0.838 mL) を投入した。15 分間窒素により脱気しながら、この反応混合物を撹拌した。ジクロロメタンと錯体形成している [1, 1' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] ジクロロパラジウム (II) (1 : 1) (22.7 mg、0.03 mmol) を加え、この反応混合物を密封し、95 で 16 時間加熱した。粗製反応混合物を室温まで冷却し、次に、フラッシュカラムクロマトグラフィー (Biotage Quad25 ; 溶出液 : 100% EtOAc) により直接精製した。これにより、4 - (5 - (1, 3 - ジメチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 7 - (トリフルオロメチル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - N - エチルベンズアミドが明黄色固体として得られた (41.1 mg、86.4%)。

【 0436 】

[0417] エタノール (1 mL) 中の 4 - (5 - (1, 3 - ジメチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 7 - (トリフルオロメチル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) - N - エチルベンズアミド (30 mg、0.07 mmol) の懸濁液にテトラヒドロホウ酸ナトリウム (6.62 mg) を加え、この混合物を室温で 3 時間撹拌した。反応溶液を窒素気流下で濃縮した。次に、水素化ホウ素が完全に消費するまで、1N HCl を非常にゆっくりと加えると (約 2 mL)、茶色沈殿物が生じた。この水溶液をデカントして分離し、pH = 7.0 に到達するまで、飽和炭酸水素ナトリウムによりゆっくりと中和した。次に、この中和溶液を EtOAc (2 x 5 mL) により抽出した。有機抽出物を合わせてブライン (2 mL) により洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水してろ過し、真空で濃縮した。これにより表題化合物が白色粉末として得られた (18.8 mg、62.1%)。

【 0437 】

[0418] 実施例 ER - 893888

[0419] 密封管に 2 - ブロモ - 5 - (1, 3 - ジメチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 7 - (トリフルオロメチル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン (30 mg、0.08 mmol、調製8)、4 - (ウレイド) フェニルボロン酸、ピナコールエステル (73.8 mg、0.28 mmol)、炭酸カリウム (56.9 mg、0.41 mmol)、水 (0.414 mL)、およびテトラヒドロフラン (0.621 mL) を投入した。15 分間窒素により脱気しながら、この反応混合物を撹拌した。ジクロロメタンと錯体形成している [1, 1' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] ジクロロパラジウム (II) (1 : 1) (16.8 mg、0.02 mmol) を加え、この反応混合物を密封し、95 で 16 時間加熱した。粗製反応混合物を室温まで冷却し、次に、フラッシュカラムクロマトグラフィー (Biotage Quad25 ; 溶出液 : EtOAc

中の10% EtOH)により直接精製した。これにより表題化合物が明黄色粉末として得られた(31.1mg、90.0%)。

【0438】

[0420] 実施例ER-894595は、実施例ER-893888のそれと同様の方法で、(5S, 7R)-2-ブromo-5-(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-(トリフルオロメチル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン(150.0mg、0.41mmol、調製9)、および市販の4-(ウレイド)フェニルボロン酸、ピナコールエステル(368.8mg、1.4mmol)から調製した。フラッシュカラムクロマトグラフィー(Biotage Quad25; 溶出液: EtOAc中の10% EtOH)により精製すると、表題化合物が明黄色粉末(141.6mg、82.0%)として得られた。

10

【0439】

[0421] 実施例ER-894596は、実施例ER-893888のそれと同様の方法で、(5R, 7S)-2-ブromo-5-(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-(トリフルオロメチル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン(150.0mg、0.41mmol、調製10)、および市販の4-(ウレイド)フェニルボロン酸、ピナコールエステル(368.8mg、1.4mmol)から調製した。フラッシュカラムクロマトグラフィー(Biotage Quad25; 溶出液: EtOAc中の10% EtOH)により精製すると、表題化合物が明黄色粉末(144.6mg、83.7%)として得られた。

20

【0440】

[0422] 実施例ER-893986は、実施例ER-893888のそれと同様の方法で、(5S, 7R)-2-ブromo-5-(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-(トリフルオロメチル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン(50.0mg、0.14mmol、調製9)、および市販の1,4-ジメチル-1H-インダゾール-5-ボロン酸(89.1mg、0.47mmol)から調製した。フラッシュカラムクロマトグラフィー(Biotage Quad25; 溶出液: EtOAc中の10% EtOH)により精製すると、表題化合物が明黄色粉末(42.7mg、72.4%)として得られた。

【0441】

30

[0423] 実施例ER-893987は、実施例ER-893888のそれと同様の方法で、(5R, 7S)-2-ブromo-5-(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-(トリフルオロメチル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン(150.0mg、0.41mmol、調製10)、および市販の1,4-ジメチル-1H-インダゾール-5-ボロン酸(267.3mg、1.41mmol)から調製した。フラッシュカラムクロマトグラフィー(Biotage Quad25; 溶出液: EtOAc中の10% EtOH)により精製すると、表題化合物が明黄色粉末(155.7mg、88.0%)として得られた。

【0442】

[0424] 実施例ER-893990は、実施例ER-893888のそれと同様の方法で、(5S, 7R)-2-ブromo-5-(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-(トリフルオロメチル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン(40.0mg、0.11mmol、調製9)、および市販の2-メチルインダゾール-5-ボロン酸ピナコールエステル(96.8mg、0.38mmol)から調製した。フラッシュカラムクロマトグラフィー(Biotage Quad25; 溶出液: EtOAc中の10% EtOH)により精製すると、表題化合物が明黄色粉末(36.9mg、80.9%)として得られた。

40

【0443】

[0425] 実施例ER-893991は、実施例ER-893888のそれと同様の方法で、(5R, 7S)-2-ブromo-5-(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル

50

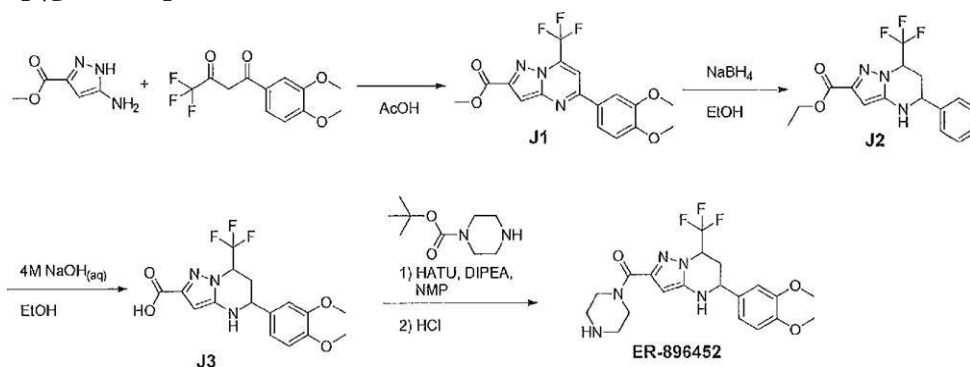
) - 7 - (トリフルオロメチル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン (30.0 mg、0.082 mmol、調製 10)、および市販の 2 - メチルインダゾール - 5 - ボロン酸ピナコールエステル (72.6 mg、0.28 mmol) から調製した。フラッシュカラムクロマトグラフィー (Biotage Quad25; 溶出液: EtOAc 中の 10% EtOH) により精製すると、表題化合物が明黄色粉末 (22.0 mg、64.3%) として得られた。

【 0 4 4 4 】

[0426] 合成実施例 - 項目 J

【 0 4 4 5 】

【 化 1 3 0 】



【 0 4 4 6 】

[0427] 酢酸 (10 ml、174.682 mmol) 中の 5 - アミノ - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸メチル (1.00 g、7.086 mmol)、および 1 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) - 4, 4, 4 - トリフルオロブタン - 1, 3 - ジオン (2.153 g、7.794 mmol) の懸濁液を 5 時間加熱還流した (100)。この混合物を室温に冷却して水を加え、沈殿物をろ過により採集して水により洗浄し、真空下で乾燥すると、J1 が緑色固体として 2.33 g 得られた (収率 86%)。

【 0 4 4 7 】

[0428] エタノール (25 ml、428.167 mmol) 中の 5 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) - 7 - (トリフルオロメチル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 2 - カルボン酸メチル (1.00 g、2.623 mmol) の懸濁液に、室温で水素化ホウ素ナトリウム (0.446 g、11.802 g) をゆっくりと加えた。この混合物を 60 分間、加熱還流 (80) し、反応を UPLC / MS によりモニタリングした。この混合物を室温に冷却した。過剰の水素化ホウ素ナトリウムを酢酸 (1.501 ml、26.226 mmol) により分解した。この反応物を水中の 1.00 M HCl (52.5 ml、52.451 mmol) に注ぎ入れ、5 分間攪拌した。沈殿物をろ過により採集し、水により洗浄して空気乾燥した。この物質を、ヘプタン: 酢酸エチルのグラジエントでシリカ 25 g のカラムを使用するフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、J2 が白色固体として 507 mg 得られた (収率 48%)。

【 0 4 4 8 】

[0429] エタノール (5.0 mL、85.633 mmol) 中のエチル 5 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) - 7 - (トリフルオロメチル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 2 - カルボキシレート (503 mg、1.26 mmol) の懸濁液に水中の 4.00 M 水酸化ナトリウム (1.574 mL、6.298 mmol) を加えた。この混合物を 50 で 1 時間加熱した。この混合物を室温に冷却し、水中の 1.00 M HCl (12.60 mL、12.595 mmol) により酸性にして水を加え、沈殿物をろ過により採集して水で洗浄し、真空下で乾燥すると J3 が白色固体として 422 mg 得られた (収率 95%)。

【 0 4 4 9 】

[0430] 5 mL のマイクロ波用バイアルに、5 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) - 7 -

(トリフルオロメチル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロピラゾロ[1, 5 - a]ピリミジン - 2 - カルボン酸 (50 mg、0.135 mmol)、ピペラジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチル (75 mg、0.404 mmol)、HATU (205 mg、0.539 mmol)、N, N - ジイソプロピルエチルアミン (0.059 mL、0.337 mmol)、および DMF (1.0 mL、12.915 mmol) を投入した。このバイアルに栓をして、混合物を 40 °C で 6 時間撹拌した。この混合物を酢酸エチル (5 mL) により希釈し、水 (2 mL) により洗浄し (2 ×)、0.1 N 水性 HCl (2 mL) で洗浄し、飽和水性炭酸水素ナトリウム (2 mL) で洗浄し、ブライン (2 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥してろ過し、濃縮した。化合物を溶出液として EtOAc / ヘプタン 12 ~ 100 % を使用する Biotage SP4 (カラム Interchim 25 g、30 μM) 上のクロマトグラフィーによって精製すると、中間体 *tert* - ブチル 4 - (5 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) - 7 - (トリフルオロメチル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロピラゾロ[1, 5 - a]ピリミジン - 2 - カルボニル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート (38 mg、0.070 mmol、収率 52.3 %) が得られた。

【0450】

[0431] エタノール (0.5 mL、8.563 mmol) およびジオキサン中の 4.00 M HCl (0.5 mL、2.00 mmol) 中に中間体 *tert* - ブチル 4 - (5 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) - 7 - (トリフルオロメチル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロピラゾロ[1, 5 - a]ピリミジン - 2 - カルボニル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート (36 mg、0.067 mmol) を溶解し、この混合物を 40 °C で 1 時間撹拌した。この反応混合物を濃縮し、生成物を真空ポンプで乾燥すると、ER - 896452 が HCl 塩として得られた (31.0 mg、0.065 mmol、収率 98 %)。

【0451】

[0432] ER - 896453

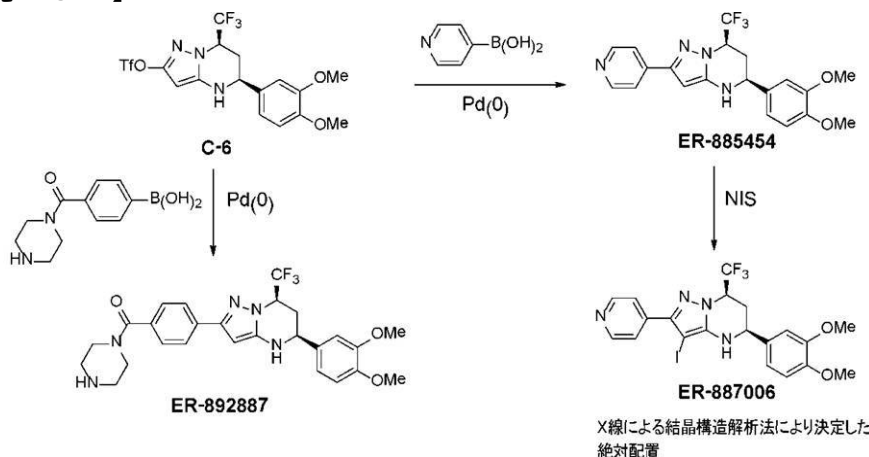
[0433] 実施例 ER - 896453 は、実施例 ER - 896452 のそれと同様の方法で、酸 J3 (50 mg、0.135 mmol) および市販の (S) - *tert* - ブチル 3 - アミノピペリジン - 1 - カルボキシレート (81 mg、0.404 mmol) から 2 工程で調製し、中間体の (3S) - *tert* - ブチル 3 - (5 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) - 7 - (トリフルオロメチル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロピラゾロ[1, 5 - a]ピリミジン - 2 - カルボキサミド) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (67 mg、0.121 mmol、収率 90 %) が得られた。この中間体 (49 mg、0.089 mmol) を、実施例 ER - 896452 のそれと同様の方法で、HCl により処置すると、所望の生成物 ER - 896453 が得られた (42 mg、収率 97 %)。

【0452】

[0434] ER - 885454 の絶対配置、およびその ER - 892887 に対する相関の決定

【0453】

【化131】



10

20

30

40

50

【 0 4 5 4 】

[0435] E R - 8 8 5 4 5 4 の絶対配置は、上で示している通り、これを 3 - ヨード誘導体 E R - 8 8 7 0 0 6 に変換することにより確定した。E R - 8 8 7 0 0 6 の構造は、単結晶 X 線回折によって決定した。結果を図 1 0 に示している。この変換は、この分子中のキラル中心に影響しないので、E R - 8 8 5 4 5 4 の絶対配置は示された通りである。さらに、E R - 8 9 2 8 8 7 の絶対配置は、化合物 C - 6 に対するその相関によって確定し、ひいては E R - 8 8 5 4 5 4 に相関づけた。

【 0 4 5 5 】

[0436] 一般的スクリーニングアッセイおよび薬理学的戦略

[0437] 有効かつ選択的な T L R 7 / 8 化合物を特定するため、まず、類似体をヒト T L R 4、T L R 7、および T L R 9 リポーターラインの細胞系パネル全体についてスクリーニングした（より詳細については、材料および方法を参照されたい）。初代ヒト P B M C アッセイにおいて、T L R 7 に対して有効性および選択性を示した化合物の部分集合は、T L R 8 活性（以下の表 2 を参照されたい）および T L R 7 / 8 有効性についてもやはり試験した（より詳細については、材料および方法を参照されたい）。ある種の化合物は、短期インビボ（STIV）アッセイへと前に進め、T L R 7 マウスに対する用量依存活性および作用持続期間を決定した（より詳細については、材料および方法を参照されたい）。次に、選択化合物を以下の 1 種または複数のループス疾患マウスモデルにおいて効果の評価をした：B X S B - Y a a、N Z B x N Z W、およびプリスタン：D B A / 1。

【 0 4 5 6 】

[0438] 本明細書における実施形態として報告する化合物の多くは、ヒトおよびマウスの T L R 7 とヒト T L R 8 との両方に対し、これらの受容体を細胞系または初代細胞上のどちらかで発現させ、合成低分子（C L 0 9 7、R 8 4 8）または核酸（R N A）リガンドにより刺激した際に、ナノモル有効性を示した。反対に、本明細書において実施形態として報告する化合物のほとんどは、T L R 9 経路に対して不活性である。

【 0 4 5 7 】

[0439] ループスの現在の S O C 薬物には、インビトロで T L R 7 / 9 シグナル伝達を阻害することが示されているクロロキンおよびヒドロキシクロロキン（HCQ）などの抗マラリア薬が含まれる。これにより、ループスのフレアの制御に、それらの薬物が有効であることの少なくとも一部が説明される。しかし、本開示の実施形態は、かなり一層強力な阻害をもたらすことが示された。例えば、化合物 E R - 8 9 2 8 8 7（上に示され議論されている）は、R N A - I g T L R 7 / 8 刺激物に対して、H C Q（E R - 8 9 2 8 8 7 は $I C_{50} = 0.015 \mu M$ 、H C Q は、 $I C_{50}$ が約 $1.5 \mu M$ である）と比べて、約 100 倍強力であることが分かった。このことは、E R - 8 9 2 8 8 7 が、現在のループス治療に比べて、T L R 7 / 8 経路のかなり一層有効な阻害をもたらすことを示唆している。これは、以下の表 1 において示されている結果により実証されている。

[0440]

【 0 4 5 8 】

【表 1】

表1.ヒドロキシクロロキン(Plaquenil(登録商標))と比較した、化合物ER-892887の有効性および選択性

細胞フォーマット:	リガンド:	受容体:	分析物:	ER-892887 IC50(uM)	HCQ ² IC50(uM)
HEK-293	LPS	ヒトTLR4	NFkB-ルシフェラーゼ	>10	N.D.
HEK-293	CL097	ヒトTLR7	NFkB-ルシフェラーゼ	0.010	N.D.
HEK-293	CL097	マウスTLR7	NFkB-ルシフェラーゼ	0.276	N.D.
HEK-293	CL097	ヒトTLR8	NFkB-ルシフェラーゼ	0.080	N.D.
HEK-293	CpG-ODN	ヒトTLR9	NFkB-ルシフェラーゼ	>10	N.D.
Hu PBMC	¹ RNA-Ig	ヒトTLR7/8	IL-6	0.015	1-2
Hu PBMC	¹ RNA-Ig	ヒトTLR7/8	TNF α	0.013	N.D.
Hu PBMC	¹ RNA-Ig	ヒトTLR7/8	IP-10	0.045	N.D.
Hu PBMC	R848	ヒトTLR7/8	IL-6	0.016	N.D.
Mu Spleen	R848	マウスTLR7	IL-6	0.070	N.D.
Hu PBMC	Pam3CSK4	ヒトTLR1/2	IL-6	>10	N.D.
Hu PBMC	LPS	ヒトTLR4	IL-6	>10	>10
Hu PBMC	CpG-ODN	ヒトTLR9	IL-6	>10	0.15-0.30
表中の凡例: ¹ RNA-Ig=抗体と複合したU1snRNAステムループIV配列由来のssRNA (より詳細については、材料および方法を参照されたい) ² HCQ=ヒドロキシクロロキン					

【 0 4 5 9 】

[0441]

【 0 4 6 0 】

10

20

30

【表 2】

表2.HEK-293アッセイフォーマットにおける、ヒトTLR8に対する選択化合物の有効性(より詳細については、材料および方法を参照されたい)

ER-番号	HEK/TLR8 IC50(μ M)
ER-885454-00	0.28
ER-885484-00	>10
ER-885690-00	1.49
ER-886434-00	0.30
ER-886622-00	0.07
ER-887534-00	0.41
ER-887734-00	0.14
ER-887738-00	>10
ER-892887-00	0.08
ER-892889-00	0.15
ER-892890-00	1.47
ER-892892-00	0.14
ER-892900-00	0.33
ER-892924-00	0.22
ER-893888-00	0.46
ER-893961-00	0.16
ER-893969-00	0.25
ER-893972-00	0.30
ER-893987-00	0.22
ER-894595-00	0.32
ER-894596-00	0.54

10

20

【0461】

[0442] 短期インビボ (STIV) アッセイ: マウスTLR7に対する、インビボでの化合物の有効性を評価するため、短期インビボ (STIV) アッセイを利用した。手短に述べると、様々な時間点でマウスに化合物を経口投与し、その後、アゴニストR848を皮下注射して、TLR7を刺激した。次に、R848刺激作用後の血漿中IL-6レベルをELISAによって測定し、化合物の有効性および作用持続期間を評価した。重要なことに、TLR7欠陥マウスを利用すると、R848によるインビトロまたはインビボ刺激作用後のサイトカイン産生は、完全なTLR7依存性を示した。したがって、STIVアッセイにおける化合物の活性は、TLR7経路のモジュレートに起因していると確信することができる。300mg/kgのER-892887の経口単回用量により、インビボでR848/TLR7/IL-6経路が、少なくとも24時間、80~90%抑制される(図1を参照されたい)。化合物のパネルに関するSTIVアッセイ有効性のまとめは、以下の表3にある。

30

[0443]

【0462】

【表 3】

表3.選択化合物に関する、短期インビボ(STIV)アッセイデータのまとめ

短期インビボ(STIV)アッセイデータのまとめ		%抑制対ピヒクル																		
時間点 :	用量 (mg/ kg)	ER-892887	ER-892893	ER-889549	ER-892889	ER-892890	ER-889904	ER-893972	ER-892892	ER-885681	ER-893971	ER-895676	ER-895678	ER-895498	ER-895496	ER-895302	ER-895303	ER-894680	ER-885454	ER-894595
3時間	11																			
	33									90										
	100		30	93	98	64	98	83	96	98	99							98		
	300									99										
6時間	11																			
	33	83	23	43	48	68	77	83	86	42	99	0	0	35	71	93	92	98		0
	100	100	0	84	99	84	100	96	94	81	99					99		98		57
	300									96						99				
13時間	11	27																		
	33	12				18		78		0	10	0	0	34	33	14	0	4		0
	100	49				6		92		7	99	28	28	56	43	16	18	95		0
	300	90								50		0	8	81	96	91	90			
19時間	11																			
	33			7	53				49											
	100		0	0	45		24		52										56	
	300																		10	
24時間	11																			
	33	0											0	25	35	30				
	100	12										0	0	39	13	0	0			
	300	86										27	3	70	45	37	60			

【 0 4 6 3 】

[0444] マウスループス疾患モデル。化合物の P O C 評価を行うため、3種の別々のループス疾患モデル (B X S B - Y a a、N Z B x N Z W、およびプリスタン) を選択した。なぜなら、(1) B X S B - Y a a および N Z B / W 菌株は多遺伝子性病因論に伴う自然発生的な疾患を発症し、D N A および R N A 関連性自己応答性、タンパク尿、および免疫複合体媒介性腎炎などのヒトループスの顕著な特徴の多くを示すこと、および (2) 上記の3種の疾患モデルに関するポジティブ T L R 7 および / または T L R 9 標的バリデーション結果が報告されているからである。

【 0 4 6 4 】

[0445] S L E 疾患モデルにおける E R - 8 9 2 8 8 7 に関する重要な所見は、以下の通りである (図 1 ~ 6 および 1 2 ~ 1 4 を参照されたい) :

1) E R - 8 9 2 8 8 7 は、T L R 7 駆動型 B X S B - Y a a モデルにおいて抗 d s D N A 力価を著しく低下し、これは、タンパク尿の減少、およびグレード 3 / 4 の腎炎発症の完全な予防の傾向と対応するものである。

2) E R - 8 9 2 8 8 7 は、N Z B / W モデルにおける抗 d s D N A 力価を低下した。より低い用量の E R - 8 9 2 8 8 7 (3 3 ~ 1 0 0 m g / k g) で、このモデルにおいて延命効果がもたらされ、これは、タンパク尿および糸球体腎炎の組織学的兆候の減少に対応する。E R - 8 9 2 8 8 7 は、N Z B / W モデルにおいて、タンパク尿の発生をヒトループスの治療において一般に使用されている2種の薬物よりも効果的に遅延させ、またヒドロキシクロロキンおよびプレドニゾロンと組み合わせると効果的であった。

3) E R - 8 9 2 8 8 7 は、プリスタンモデルにおいて、抗 R i b o P 力価などの R N A 関連反応性に対して特に強力な効果を伴いながら、様々な自己抗体を抑制した。これらの変化は、このモデルにおいて、E R - 8 9 2 8 8 7 による、全血のインターフェロン駆動型遺伝子発現および I F N 遺伝子シグネチャスコアの低下に対応するものであった。E R - 8 9 2 8 8 7 は、プリスタンモデルにおいて関節炎の重症度を軽減し、インターフェロンの遺伝子シグネチャスコアを顕著に抑制する一方、3種の一般に使用されているループス治療は抑制しなかった。E R - 8 9 2 8 8 7 はまた、試験用量において、ヒドロキシクロロキンまたはプレドニゾロンよりも良好に自己抗体を抑制した。

【 0 4 6 5 】

[0446] S L E 疾患モデルにおける E R - 8 8 5 4 5 4 に関する重要な所見は、以下の通りである（図 7 ~ 9 を参照されたい）：

1) E R - 8 8 5 4 5 4 は、T L R 7 駆動型 B X S B - Y a a モデルにおいて抗 d s D N A 力価および抗 S m / n R N P 力価を著しく低下させ、これは、タンパク尿の顕著な減少、およびグレード 3 / 4 の腎炎発症の完全な予防に対応する。

2) E R - 8 8 5 4 5 4 は、N Z B / W モデルにおいて、抗 d s D N A、タンパク尿、および糸球体腎炎の組織学的徴候を減少した。

【 0 4 6 6 】

[0447] 知見のまとめ：これらのデータは、ヒトループスの重要な特徴に関与する過程に対して、記載されている化合物に緩和効果があることを示している。核酸を含有している免疫複合体は、樹状細胞による 1 型インターフェロン産生、および「インターフェロングネチャ」を推進することができ、このインターフェロングネチャは、インターフェロンの存在を反映し、その後起こるインターフェロンが調節する遺伝子の発現が疾患の重症度に関連している。E R - 8 9 2 8 8 7 は、プリスタンモデルにおいて、インビトロで R N A - I g 複合体に応答するサイトカインを遮断し、インターフェロン駆動型遺伝子の上方調節を抑制した。E R - 8 9 2 8 8 7 と E R - 8 8 5 4 5 4 のどちらも、いくつかの自己抗体の特異体の産生を制限し、タンパク尿および組織学的変化によって現れる腎臓疾患を抑制した。E R - 8 9 2 8 8 7 による処置により、N Z B / W 自然発症モデルでの長期投与検討において、生存が著しく向上した。これらの結果は、これらの化合物がヒト患者におけるループス症状および進行を制御する可能性を有することを示している。

【 0 4 6 7 】

[0448] 薬理学材料および方法：

[0449] インビトロ薬理学：H E K - 2 9 3 細胞（ATCC）は、ヒト E - セレクチン遺伝子（受託番号 N M _ 0 0 0 4 5 0 ）のプロモーターからの塩基対 - 2 2 4 1 b p ~ - 2 5 4 b p を含有しているプラスミド p G L 3 （Promega）由来の、N F - カップ B 転写因子誘発性 E - セレクチン（ELAM-1）ルシフェラーゼレポーターを安定的に発現するように操作した。次に、ヒト T L R 4、T L R 7 または T L R 9 完全長 O R F c D N A を安定かつ個々に発現するよう、これらの細胞を続けて操作した。ヒト T L R 4 c D N A（受託番号 N M _ 1 3 8 5 5 4 ）を p c D N A 3 . 0 発現ベクター（Invitrogen）にクローニングした。T L R 4 トランスフェクト細胞もヒト M D - 2 共受容体 [M D - 2 c D N A（受託番号 N M _ 0 1 5 3 6 4 ）を p E F - B O S ベクターにクローニングした] を発現するように操作し、培地において 1 0 n M の可溶性 C D 1 4 （R&D Systems）を補給し、L P S 応答性を最適化した。ヒト T L R 9 c D N A（受託番号 N M _ 0 1 7 4 4 2 ）を p B l u e s c r i p t I I K S ベクター（Agilent）にクローニングした。ヒト T L R 7 c D N A（受託番号 N M _ 0 1 6 5 6 2 ）は、O r i G e n e から取得した。ヒト T L R 8（受託番号 N M _ 1 3 8 6 3 6 ）またはマウス T L R 7（受託番号 N M _ 1 3 3 2 1 1 ）を安定的に発現する H E K - 2 9 3 細胞を I n v i v o G e n から購入し、次に、p N i F t y 2（NF-カップ B）- ルシフェラーゼリポータープラスミド（InvivoGen）に安定的にトランスフェクトした。1 0 % ウシ胎児血清（FBS）を含有するダルベッコの改変イーグル培地（DMEM）において、 2.22×10^5 細胞 / m l の密度で、各細胞タイプを 3 8 4 ウェルプレートにプレート培養し、3 7 ° C、5 % C O ₂ で 2 日間、インキュベートした。次に、様々な濃度のアンタゴニスト化合物を加えた。次に、細胞をさらに 3 0 分間インキュベートした後、以下の通り、適切な T L R アゴニストを（示した最終濃度で）添加した：T L R 4 の場合、リポ多糖類（LPS；Sigma）1 0 n g / m l、ヒト T L R 7 および T L R 8 およびマウス T L R 7 の場合、C L 0 9 7（InvivoGen）3 u g / m l、ならびに T L R 9 の場合、C p G - 2 0 0 6 - 2 A [配列：TCGTCGTTAAGTCGTTAAGTCGTT（配列番号 1）Sigma - Aldrich により合成されたホスホロチオエート骨格を有する] 0 . 6 u M。次に、これらの細胞を一晩インキュベートし、N F - カップ B 依存性ルシフェラーゼリポーター活性化を、製造元の推奨するプロトコル通り、S t e a d y G l o（登録商標）（Promega

）または *Steady lite*（商標）（Perkin Elmer）試薬を用いて発光を測定することにより定量した。

【0468】

[0450] ヒト P B M C 細胞に基づくアッセイ。密度勾配（Histopaque（登録商標）1077、Sigma, Inc., St. Louis, MO）により、健常なドナーの新しく採取したヘパリン添加（10 U S P 単位 / m l、Hospira, Lakeforest, IL）全血から、ヒト末梢血単核細胞（PBMC）を単離した。手短に述べると、円錐管 50 m l 中で血液 25 m l を P B S 15 m l（ Ca^{2+} 、 Mg^{2+} を含まない）により希釈し、クモ膜下穿刺針を使用して、Histopaque 12 m l を下層に入れた。チューブを 1200 r p m（ $350 \times g$ ）で 45 分間、遠心分離にかけ、P B M C をバフィーコートから採集した。次に、細胞を P B S 中で 2 10

回洗浄し、赤血球を塩化アンモニウム溶液（1X Red Blood Cell Lysis Buffer, eBioscience）5 m l 中、室温で 5 分間、懸濁することにより溶解した。P B S 中での最後の洗浄後、L - グルタミン（Invitrogen）を含み、かつ 25 m M H E P E S（Mediatech, Inc, Manassas VA）、10 % ウシ胎児血清（HyClone, Logan, UT）、およびペニシリン - ストレプトマイシン - グルタミン（Mediatech）を補給した R P M I - 1640 培地中で、P B M C を 2×10^6 / m l の最終濃度で再懸濁し、組織培養処理されている 96 ウェルプレート（Falcon）中、100 u l / ウェル（ 2×10^5 個細胞 / ウェル）でプレート培養した。

【0469】

[0451] 溶解して 100 % D M S O 中に段階希釈したアンタゴニスト化合物を三連で細胞に添加し、0.1 % D M S O（v/v）の最終濃度にした。P B S 中に溶解して段階希釈したヒドロキシクロロキン（Acros Organics）を三連で細胞に加えた。P B M C をアンタゴニスト化合物または H C Q と 37、5 % CO_2 で 30 分間インキュベートした後、ウェルあたり 100 u l の完全培地中に、以下の通り（示した最終濃度）様々な T L R アゴニスト試薬を加えた。T L R 7 および T L R 8 の場合、R 848（レシキモド；GLSynthesis, Worcester, MA）1 u M、T L R 1 / 2 の場合、P a m 3 C S K 4（InvivoGen）50 n g / m l、T L R 4 の場合、L P S（Sigma）10 n g / m l、および T L R 9 の場合、C p G - 2216（InvivoGen）5 u g / m l である。ループス患者における R N A 含有自己抗体免疫複合体を模倣する T L R 7 / 8 アゴニストを調製するため、強力な T L R 7 および T L R 8 アゴニストであることが以前に示されている、ヒト U 1 s n R N A ステムループ I V 由来の配列 [配列：GGGGACUGCGU-UCGCGCUUCCC（配列番号 2）]、ホスホロチオエート骨格を有する] を有する 26 マーの R N A を合成した（Dharmacon, Inc., Lafayette, CO）。この R N A 分子を血清不含 R P M I 中で、2.5 μ M に希釈し、やはり R N A と交差反応をするマウス抗ヒト 1 本鎖 D N A モノクローナル抗体（MAB3034, Millipore, Inc., Billerica, MA）を 1 : 25 希釈または 1 u g / m l で加えた。得られた「R N A - I g」刺激物を室温で 15 ~ 30 分間インキュベートした後、細胞に加えた。様々な T L R アゴニストと共に P B M C を 37、5 % CO_2 で、20 時間インキュベートした。細胞培養液の上澄み液を採集し、様々なヒトサイトカインのレベルを製造元の推奨プロトコル（BD Biosciences, Inc., San Diego, CA）に準拠した標準 E L I S A 手順によって示される通りに評価した。表 4 は、選択した化合物に関するヒト P B M C I L - 6 40

阻害の試験の結果を示している。

【0470】

【表 4 - 1】

表4.ヒトPBMC IL-6阻害(SL4-Igリガンド)

ER-番号	ヒトPBMC IC ₅₀ (μ M)	ER-番号	ヒトPBMC IC ₅₀ (μ M)
ER-880269	0.034	ER-887736	0.562
ER-880898	1.761	ER-887968	0.085
ER-885454	0.676	ER-887969	0.108
ER-885681	0.173	ER-889537	0.527
ER-885682	0.357	ER-889538	0.566
ER-885690	9.846	ER-889540	0.248
ER-886161	8.091	ER-889542	0.729
ER-886163	1.059	ER-889544	6.780
ER-886164	0.567	ER-889545	2.403
ER-886166	1.171	ER-889546	0.851
ER-886167	0.402	ER-889549	0.215
ER-886367	5.929	ER-889552	7.329
ER-886434	0.414	ER-889576	1.580
ER-887084	0.101	ER-889826	10.000
ER-887193	0.415	ER-889827	1.020
ER-887238	0.253	ER-889828	0.007
ER-887240	0.559	ER-889829	0.008
ER-887343	0.136	ER-889830	1.767
ER-887532	0.514	ER-889831	0.359
ER-887534	0.274	ER-889833	0.154
ER-887735	0.230	ER-889834	0.858
ER-889904	1.280	ER-892896	1.284
ER-892267	3.235	ER-892900	0.744
ER-892268	3.454	ER-892911	0.875
ER-892269	2.851	ER-892912	1.640

【 0 4 7 1 】

【表 4 - 2】

ER-892270	11.002	ER-892913	2.365
ER-892271	7.538	ER-892914	0.757
ER-892272	6.305	ER-892915	0.937
ER-892273	6.248	ER-892916	0.561
ER-892274	8.614	ER-892917	1.082
ER-892275	4.091	ER-892918	0.701
ER-892276	2.215	ER-892919	0.839
ER-892886	0.686	ER-892920	0.711
ER-892887	0.040	ER-892922	2.446
ER-892887	0.051	ER-892923	2.461
ER-892888	0.484	ER-892924	0.160
ER-892889	0.350	ER-892925	0.937
ER-892890	1.712	ER-893774	3.232
ER-892891	0.296	ER-893775	2.059
ER-892892	0.879	ER-893776	2.912
ER-892893	0.164	ER-893777	2.748
ER-892894	0.371	ER-893888	1.949
ER-892895	0.495	ER-893961	0.572
ER-893968	0.436	ER-895091	0.071
ER-893969	0.545	ER-895102	0.029
ER-893970	0.968	ER-895302	0.025
ER-893971	1.144	ER-895303	0.023
ER-893972	0.698	ER-895396	0.027
ER-893973	0.126	ER-895397	0.131
ER-893987	2.112	ER-895436	0.026
ER-893990	4.463	ER-895437	0.334
ER-894462	0.784	ER-895438	0.121

10

20

30

40

【 0 4 7 2 】

【表 4 - 3】

ER-894463	0.048	ER-895440	0.255
ER-894464	0.020	ER-895441	0.277
ER-894466	0.043	ER-895442	0.293
ER-894467	0.406	ER-895484	0.804
ER-894468	0.049	ER-895496	0.017
ER-894595	2.160	ER-895497	0.970
ER-894596	1.750	ER-895676	0.072
ER-895077	0.094	ER-895678	0.071
ER-895078	0.014	ER-895716	0.658
ER-895079	0.229	ER-895718	0.098
ER-895080	0.248	ER-895719	0.031
ER-895081	0.072	ER-895725	0.065
ER-895082	0.058	ER-895727	0.185
ER-895731	0.833	ER-895811	0.111
ER-895732	0.240	ER-896060	0.020
ER-895734	0.021	ER-896064	0.007
ER-895739	0.116	ER-896133	0.064
ER-895746	0.204	ER-896134	0.012
ER-895748	0.027	ER-896135	0.018
ER-895752	0.103	ER-896136	0.019
ER-895755	0.069	ER-896388	0.122
ER-895809	0.021	ER-896452	0.049
ER-895810	0.027	ER-896993	0.038

10

20

30

【 0 4 7 3 】

[0452] マウス脾臓細胞に基づくアッセイ。脾臓は、CO₂によって安楽死させた雌のBALB/cマウス（Jackson Labs、Bar Harbor、ME）から採取した。単一細胞懸濁液は、40 μmのナイロン細胞ストレーナーに脾臓を通すことにより得た。細胞をPBS（Mediatech, Inc., Manassas, VA）50 mlで2回洗浄し、赤血球をRBC Lysis buffer（eBioscience, Inc., San Diego, CA）5 ml中、室温で5分間、溶解した。細胞をPBS中でさらに2回洗浄し、最後に、補給したRPMI-1640中、2.5 × 10⁶細胞/mlで再懸濁した。組織培養処理されている96ウェルプレート（Falcon）中、細胞を100 μl/ウェル（2.5 × 10⁵個細胞/ウェル）でプレート培養した。100% DMSO中に溶解した化合物の段階希釈液を三重で細胞に添加し、0.1% DMSOの最終濃度にした。細胞を化合物と共に37℃、5% CO₂で30分間インキュベートした後、R848（レシキモド；GLSynthesis、Worcester、MA）370 nMの最終濃度とするため、完全培地中に、R848 740 nMを100 μl/ウェルを添加した。細

40

50

胞を37℃、5%CO₂で20時間インキュベートした。培養液の上澄み液を採集し、製造元の推奨プロトコル(BD Biosciences, Inc., San Diego, CA)に準拠した標準ELISA手順によってIL-6のレベルを評価した。選択化合物に関する試験の結果は表5にある。

【0474】

【表5】

表5.マウス脾臓細胞IL-6阻害(R848リガンド)

ER-番号	マウス脾臓細胞 IC ₅₀ (μM)	ER-番号	マウス脾臓細胞 IC ₅₀ (μM)
ER-885454	0.680	ER-894466	0.420
ER-889549	2.700	ER-894468	0.930
ER-889904	1.720	ER-894595	3.110
ER-891029	0.630	ER-894596	3.020
ER-892887	0.070	ER-894646	0.448
ER-892887	0.330	ER-894647	0.718
ER-892889	0.630	ER-894680	0.230
ER-892890	1.750	ER-895302	0.120
ER-892892	0.280	ER-895303	0.270
ER-892893	0.290	ER-895396	0.200
ER-892895	0.300	ER-895496	0.182
ER-893888	3.940	ER-895498	0.306
ER-893990	3.920	ER-895499	0.632
ER-894463	0.116	ER-895676	0.297
ER-894464	0.290	ER-895678	0.175

【0475】

[0453] インビボ薬理学：

[0454] 短期インビボ(STIV)アッセイ：6～8週齢の雌BALB/cマウス(Jackson Labs, Bar Harbor, ME)に、0.5%水性メチル-セルロース(Sigma, St. Louis, MO)中に配合したアンタゴニスト化合物を200μl体積で、強制経口栄養によって投与した。その後、様々な時間点において、R848(レシキモド; GLSynthesis, Worcester, MA)15μgを含む100μl体積でマウスに皮下注射(S.C.)し、TLR7を刺激した。血漿を針穿刺により採集し、次に、TLR7刺激の1.5時間後のIL-6レベルを製造元の推奨プロトコル(R&D Systems)に準拠した標準ELISA手順によって評価した。

【0476】

[0455] マウスループス疾患モデルの菌株。どちらも自然発症ループス疾患が現れる、雄のBXSb-Yaaおよび雌のNZBWF1/JマウスをJackson Labs(Bar Harbor, ME)から購入した。雌のDBA/1マウスはHarlan Laboratories(Indianapolis, IN)から購入し、示した年齢の時に、プリスタン(2, 6, 10, 14-テトラメチルペンタデカン; Sigma, St. Louis, MO)0.5mlを腹腔内注射し、ループス疾患を化学的に誘発するか、またはPBS0.5mlを腹腔内注射して年齢に相応の、非疾患対照マウスを作製した。マウスは、示した期間、0.5%メチルセルロース中の化合物または薬物を経口投与することにより、毎日、投与された。

【0477】

[0456] ELISAによる自己-抗体力価の評価。抗dsDNA、抗Sm/nRNP、抗Ribop力価、および抗ヒストン力価を標準ELISA手法によって評価した。手短に述べると、96ウェルのEIA/RIA ELISAプレート(Corning)を、以下の通り(示された最終濃度)、PBS中の希釈抗原100μlにより室温で90分間コーティングした：Sm/nRNP複合体(Immunovision)10U/ml、子ウシ胸腺dsDNA(Sigma)10μg/ml、Ribop(Immunovision)5U/ml、およびヒストン(Immunovision)5μg/ml。プレートをPBS/0.05%Tween 20(洗浄用緩

10

20

30

40

50

衝液)により洗浄し、PBS/1%BSA(ブロッキング用緩衝液)により4℃で一晩ブロッキングした。プレートを洗浄し、ブロッキング用緩衝液中に希釈(1:25~1:10,000)の範囲で、モデルおよび抗原に依存する)したマウスの血漿試料をウェルに1ウェルあたり100μlの体積で加え、プレートを室温で90分間インキュベートした。次に、プレートを洗浄し、PBS/1%BSA/0.05%Tween中、1:50,000に希釈した抗マウスIgG-HRP O(Southern Biotech)100μlを各ウェルに加え、プレートを室温で90分間インキュベートした。プレートを洗浄し、これらのウェルにOptEIA TMB基質キット(BD Biosciences)由来の基質成分の1:1混合物100μlを加えた。プレートを室温でインキュベートし、十分な発色後に、0.18M硫酸溶液を100μl添加することにより反応を停止した。450nmの分光測光法によってプレートを読み取った。

10

【0478】

[0457] タンパク尿の評価。尿は各マウスから手作業で、または18時間代謝ケージあたり1~2匹のマウスを収容することにより採集し、各動物について、腎臓機能の間接的な尺度として、尿中アルブミンクレアチニン比(UACR)を求めた(UACRは、尿dLあたりのアルブミンmg/クレアチニンgの比として算出される)。尿試料中のアルブミンレベルは、コーティング抗体および検出用のHRPコンジュゲートによりタグ付けした二次抗体が含まれている抗マウスアルブミン抗体セット(Bethyl Labs)を使用し、カスタムサンドイッチELISAプロトコルを用いて求めた。クレアチニンレベルは、市販のクレアチニンアッセイキット(Cayman)を使用して求めた。

20

【0479】

[0458] 腎炎の組織学的評価。個々のマウスから腎臓を集め、10%ホルマリンに24時間固定してパラフィン包埋し、盲検法で組織病理学評価を行うため、H&Eによる染色領域を作製した。腎炎疾患スコアの特徴は、以下の通りである：グレード0 - 正常範囲；グレード1 - リボン様の毛細血管壁肥厚；グレード2 - 細胞過形成、分画化、半月体形成；グレード3 - グレード2を参照、糸球体の病変の重症度の増加および範囲の増加(侵襲を受けた糸球体の%)；グレード4 - 硬化；重度の糸球体疾患(機能のない器官)。

【0480】

[0459] 統計：薬物処置群とビヒクル処置群の間のUACR、サイトカイン、または抗体力価の差異は、群内の個々の動物すべてからの値を使用して計算した。それらの値は、ダン(Dunn)の事後検定による一元配置ANOVAにより検定し、各実験群とビヒクルとを比較した。P値は図面中に明記されており、または慣例により、アスタリスク1個は $p < 0.05$ を示しており、アスタリスク2個は $p < 0.01$ を示しており、アスタリスク3個は $p < 0.001$ を示している。一連の死亡率曲線は、マントル-コックスによって比較し、有意性が見られる場合、差異について、一対の曲線をウィルコクソン解析を使用して検定した。

30

【0481】

[0460] 全血中のインターフェロン遺伝子発現の評価。全血中のIFN調節性遺伝子の発現は、qPCRによって測定した。手短に述べると、マウスを安楽死させ、血液を大静脈を介して採集し、RNA later(Ambion, Austin TX)を含有しているチューブ中に100μlを保存した。RNAの総量は、Mouse Ribopure Blood RNA Isolation Kit(Ambion)を使用して分離した。RNA濃度は、NanoDrop ND-1000分光光度計(Thermo Scientific, Waltham MA)を使用して決定した。ファーストストランドcDNAは、High Capacity RNA-to-cDNA Master Mix(Applied Biosystems, Foster City CA)を使用して、総量100ngのRNAから合成した。逆転写後、cDNAをヌクレアーゼ不含有水により希釈し、Gene Expression Master Mix(Applied Biosystems)と混合した。次に、Applied Biosystemsにより製造されたカスタムTaqMan(登録商標)Low Density Array(TLDA)に、この混合物を適用し、ABI 7900HT Fast Real-time PCR S

40

50

y s t e m (Applied Biosystems) で q P C R を実施した。R Q M a n a g e r 1 . 2 . 1 (Applied Biosystems) を使用して生データを集め、G e n e D a t a A n a l y s t 2 . 2 ソフトウェア (GeneData) を使用して解析した。

【 0 4 8 2 】

[0461] T L D A パネルは、以下の表 6 から選択した 4 5 種もの標的遺伝子、および正規化用の 3 種のハウスキーピング遺伝子を含んだ。ハウスキーピング遺伝子 H p r t 1 は、変動係数に基づいた正規化を行うために選択したものである。標的遺伝子の相対量を求め、P B S の腹腔内注射しか受けていない非疾患対照群に対する、個々の疾患マウスについての倍率変化を計算するために使用した。標準スチューデント t 検定を行って、非疾患群 (P B S 処置) とビヒクル処置疾患群 (プリスタン処置) との間で、どの標的遺伝子が著しく増加したかを決定し、これにより、疾患調節性遺伝子セットを指定した。続いて、この t 検定において特定された疾患調節性遺伝子すべてのメジアン倍率変化として、各マウスの「I F N スコア」を算出した。

【 0 4 8 3 】

【表 6 - 1】

表6.

遺伝子記号	Taqman ID	遺伝子名
18S	Hs99999901_s1	真核性18S rRNA
Bst2	Mm01609165_g1	骨髄間質細胞抗原2
Clqa	Mm00432142_m1	補体成分1、q重成分、アルファポリペプチド
C3	Mm00437858_m1	補体成分3
C3ar1	Mm02620006_s1	補体成分3a 受容体1
Ccl2	Mm00441243_g1	ケモカイン(C-Cモチーフ)リガンド2
Ccl5	Mm01302427_m1	ケモカイン(C-Cモチーフ)リガンド5
Ccr2	Mm00438270_m1	ケモカイン(C-Cモチーフ) 受容体2
Cd274	Mm00452054_m1	CD274抗原
Cd300e	Mm00468131_m1	CD300e抗原
Cd38	Mm01220906_m1	CD38抗原
Cd40	Mm00441891_m1	CD40抗原
Cdkn2c	Mm00483243_m1	サイクリン依存性キナーゼ阻害剤2C(p18、CDK4を阻害する)
Cmpk2	Mm00469582_m1	サイチジンモノホスフェート(UMP-CMP)キナーゼ2
Cxcl10	Mm00445235_m1	ケモカイン(C-X-Cモチーフ)リガンド10
Cxcl11	Mm00444662_m1	ケモカイン(C-X-Cモチーフ)リガンド11
Ddx60	Mm00460708_m1	DEAD(Asp-Glu-Ala-Asp)ボックスポリペプチド60
Elane	Mm00469310_m1	エラスターゼ、発現された好中球
Epsti1	Mm00712734_m1	上皮間質相互作用1(胸部)
Fcgr1	Mm00438874_m1	Fc受容体、IgG、高親和性I
Fpr1	Mm00442803_s1	ホルミルペプチド受容体1
Gapdh	Mm99999915_g1	グリセルアルデヒド-3-ホスフェートデヒドロゲナーゼ
Herc6	Mm01341950_m1	hectドメイン、およびRLD 6
Hprt	Mm00446968_m1	ヒポキサンチングアニンホスホリボシルトランスフェラーゼ
Ifi202b	Mm00839397_m1	インターフェロン活性化遺伝子202B
Ifi204	Mm00492602_m1	インターフェロン活性化遺伝子204
Ifi2712a	Mm01329883_gH	インターフェロン、アルファ誘導性タンパク質27様2A
Ifi35	Mm00510329_m1	インターフェロン誘導性タンパク質35
Ifi44	Mm00505670_m1	インターフェロン誘導性タンパク質44
Ifih1	Mm00459183_m1	ヘリカーゼCドメイン1により誘導されるエルフェロン(erferon)1
Ifit1	Mm00515153_m1	テトラトリコペプチド反復Iを有するインターフェロン誘導性タンパク質1
Ifit2	Mm00492606_m1	テトラトリコペプチド反復Iを有するインターフェロン誘導性タンパク質2
Ifit3	Mm01704846_s1	テトラトリコペプチド反復Iを有するインターフェロン誘導性タンパク質3
Il3ra	Mm00434273_m1	インターロイキン3受容体、アルファ鎖
Il6	Mm00446190_m1	インターロイキン6
Il6ra	Mm00439653_m1	インターロイキン6受容体、アルファ

【 0 4 8 4 】

10

20

30

40

【表 6 - 2】

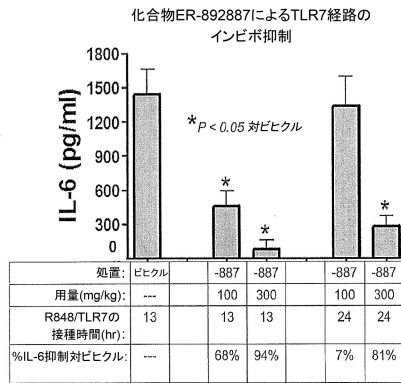
Irf5	Mm00496477_m1	インターフェロン調節因子5
Irf7	Mm00516788_m1	インターフェロン調節因子7
Isg15	Mm01705338_s1	ISG15ユビキチン様修飾因子
Isg20	Mm00469585_m1	インターフェロン刺激タンパク質
Lta	Mm00440228_gH	リンホトキシンA
Ly6e	Mm01200460_g1	リンパ球抗原6複合体、遺伝子座E
Mmp8	Mm00439509_m1	マトリックスメタロペプチダーゼ8
Mmp9	Mm00442991_m1	マトリックスメタロペプチダーゼ9
Mpo	Mm00447886_m1	ミクロペルオキシダーゼ
Ms4a6c	Mm00459296_m1	膜貫通4-ドメイン、サブファミリーA、メンバー6C
Mx1	Mm00487796_m1	ミクソウイルス(インフルエンザウイルス)耐性1
Oas3	Mm00460944_m1	2-5オリゴアデニレートシンテターゼ3
Oasl2	Mm00496187_m1	2-5オリゴアデニレートシンテターゼ様2
Ppia	Mm02342430_g1	ペプチジルプロリルイソメラーゼA(シクロフィリンA)
Prfl	Mm00812512_m1	パーフォリン1(孔形成タンパク質)
Rsad2	Mm00491265_m1	ラジカルS-アデノシルメチオニンドメイン含有2
Siglec1	Mm00488332_m1	シアル酸結合Ig様レクチン1、シアロアドヘシン
Stat1	Mm00439531_m1	シグナル伝達兼転写活性化因子1
Tlr7	Mm00446590_m1	toll様受容体7
Tlr9	Mm00446193_m1	toll様受容体9
Tnf	Mm00443258_m1	腫瘍破壊因子
Tnfsf10	Mm01283606_m1	腫瘍破壊因子(リガンド)スーパーファミリー10
Tnfsf13b	Mm00446347_m1	腫瘍破壊因子(リガンド)スーパーファミリー13b
Treml4	Mm00553947_m1	骨髄細胞様4に発現されたトリガー受容体4
Trex1	Mm00810120_s1	3'修復エキソヌクレアーゼ1
Usp18	Mm00449455_m1	ユビキチン特異的ペプチダーゼ18
Xaf1	Mm01248390_m1	XIAP関連因子1

10

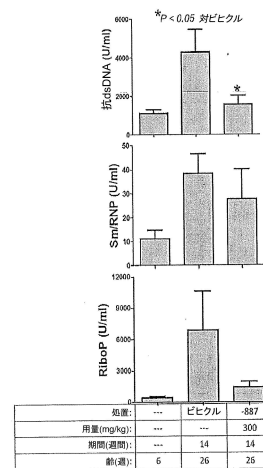
20

30

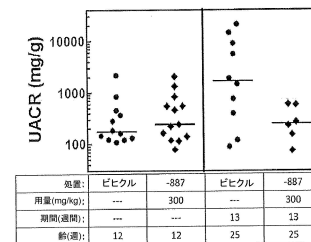
【図 1】



【図 2 A】



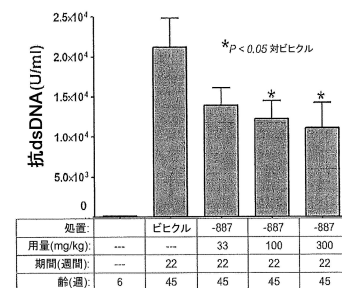
【図 2 B】



【図 2 C】

BXSB-Yaa菌株における糸球体腎炎(GN)評価			
	ビヒクル	ER-892887 (300 mg/kg)	
試験マウスの総数:	10	7	
GNスコア:			
0/1	1	2	
2	1	5	
3	6	0	
4	2	0	
	80%	0%	
グレード3と4の組合せ出現率			
グレード0/1: 正常の範囲内; グレード2: 軽度; グレード3: 中等度; グレード4: 重症			

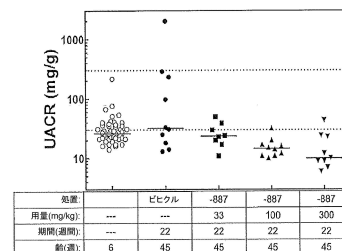
【図 3 B】



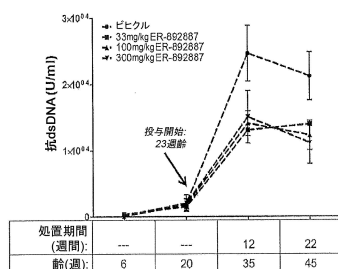
【図 2 D】

BXSB-Yaa検討処置:	ビヒクル	ER-892887
死亡数(#死亡数/群総数#):	3/13	6/13
死亡時の投与期間(日数):	24, 31, 56	4, 10, 14, 32, 47, >81d

【図 3 C】



【図 3 A】



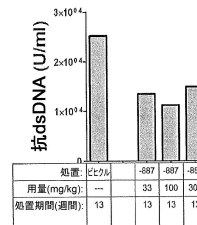
【図 3 D】

処置:	ビヒクル	ER-892887
用量(mg/kg):	---	33 100 300
死亡数(#死亡数/群総数#):	1/12	0/11 1/12 2/12
死亡時の投与期間(日数):	54	85 17, 53

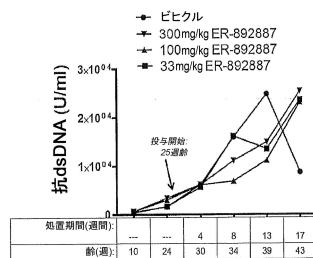
【図 3 E】

NZB/Wiにおける糸球体腎炎(GN)の評価-実験#1				
	ビヒクル	ER-892887		
用量:	---	33 mg/kg	100 mg/kg	300 mg/kg
試験マウスの総数:	10	12	10	9
GNスコア:				
0/1+	4	8	9	5
2+	1	4	1	4
3+	1	0	0	0
4+	4	0	0	0
グレード3と4の総合出現率	50%	0%	0%	0%
グレード0:1.正常の範囲内;グレード2:軽やか;グレード3:中等度;グレード4:重症				

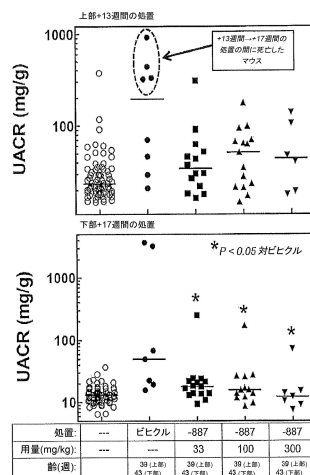
【図 4 B】



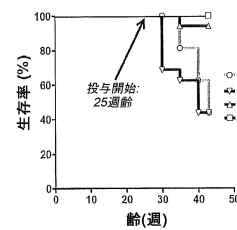
【図 4 A】



【図 4 C】



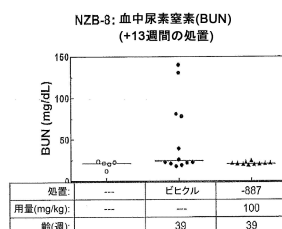
【図 4 E】



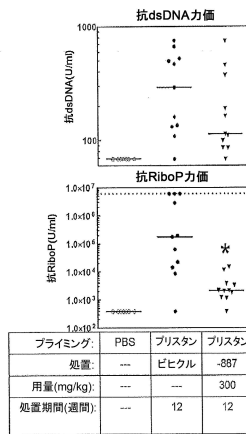
【図 4 F】

処置	ビヒクル	ER-892887		
用量(mg/kg):		33	100	300
死亡数: (#死亡数/総群数#)	9/16	0/16	1/16	9/16
死亡時の投与期間 (日数):	67, 67, 82, 84, 85, 102, 104, 104, 113	63	8, 10, 20, 26, 29, 30, 92, 92, 99	

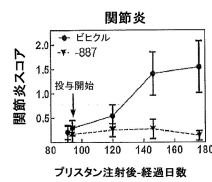
【図 4 D】



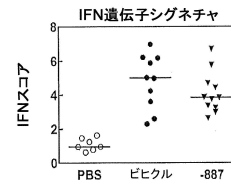
【図 5 A】

* $P < 0.05$ 対ビヒクル

【図 5 B】



【図 5 C】

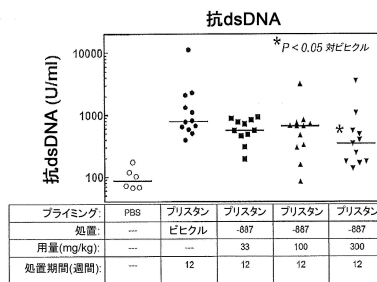


【図 5 D】

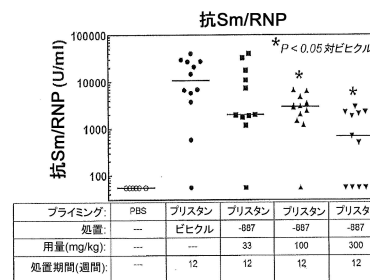
遺伝子#:	遺伝子名:
1	<i>Mx1</i> *
2	<i>Ifi44</i> *
3	<i>Itf7</i>
4	<i>Itf1</i>
5	<i>Isg15</i>
6	<i>Usp18</i>
7	<i>Iti204</i>
8	<i>Oas3</i>
9	<i>Fcgr1</i>
10	<i>Oas2</i>
11	<i>Xaf1</i>
12	<i>Mmp8</i>
13	<i>Iti202b</i>
14	<i>Mmp9</i>
15	<i>Fpr1</i>
16	<i>C3</i>
17	<i>Ms4a6c</i>
18	<i>Stat1</i>
19	<i>Eps11</i>
20	<i>Iti35</i>
21	<i>Bst2</i>

21種の遺伝子は、対PBS対照でビヒクルとプリスタンとの間で顕著に上方調節された。
*ER-892887により顕著に縮小した(2種の遺伝子)。

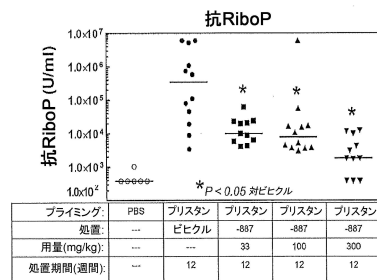
【図 6 A】



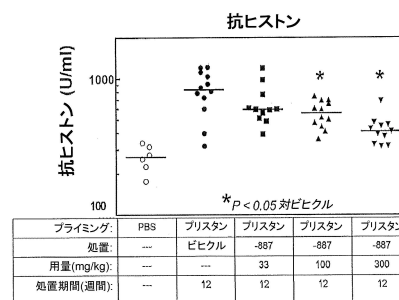
【図 6 C】



【図 6 B】



【図 6 D】



【図 6 E】

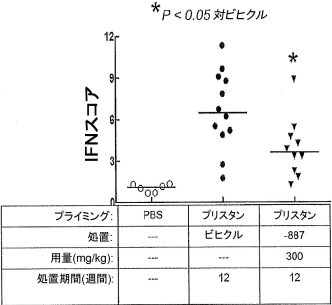
処置:	ビヒクル	ER-892887		
用量(mg/kg):		33	100	300
死亡数: (#死亡数/総群数#)	0/12	1/12	0/12	1/12
死亡時の投与期間(日数):		1		51

【図 6 G】

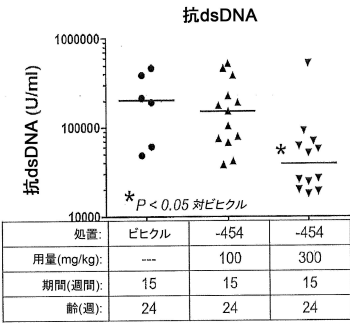
遺伝子#:	遺伝子名:
1	Bst2 *
2	Herc6 *
3	Iti204 *
4	Iti44 *
5	Iti7
6	Iti272a
7	Oas3
8	Oas2
9	Jsp18
10	Mmp8
11	Fcgr1
12	Iti3
13	Isq15
14	Xaf1
15	Iti1
16	Iti1
17	Tnfrsf13b
18	Cmpk2
19	Ms4a6c
20	Ccr2
21	Fpr1
22	Mmp9

21(22)種の遺伝子は、対PBS対照でビヒクルとプリスタンとの間で顕著に上方調節された。
*ER-892887により顕著に縮小した(4種の遺伝子)。

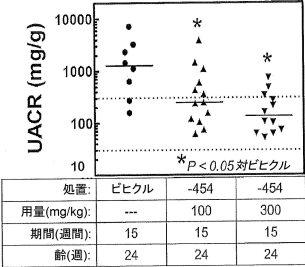
【図 6 F】



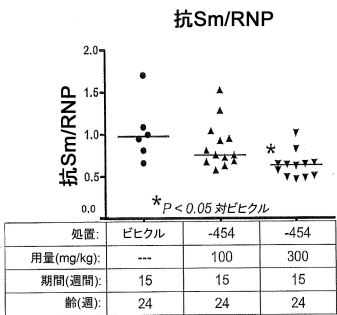
【図 7 A】



【図 7 C】



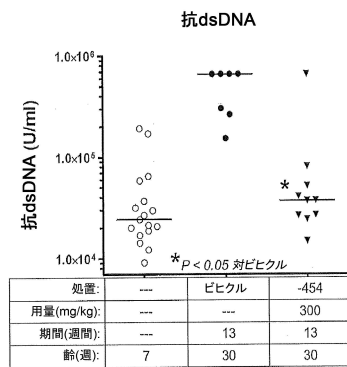
【図 7 B】



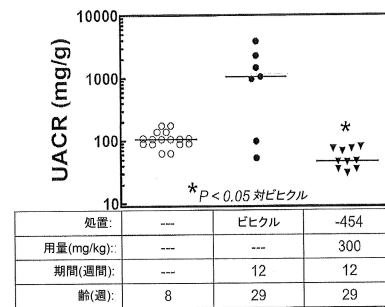
【図 7 D】

BXSb-Yaa菌株における糸球体腎炎(GN)の評価				
	ビヒクル	ER-885454 (100 mg/kg)	ER-885454 (300 mg/kg)	
試験マウスの総数:				
GNスコア:				
0/1	2	11	10	
2	1	1	3	
3	2	0	0	
4	1	0	0	
グレード3と4の組合せ出現率	50%	0%	0%	
グレード0/1:正常の範囲内;グレード2:軽やか;グレード3:中等度;グレード4:顕著				

【図 8 A】

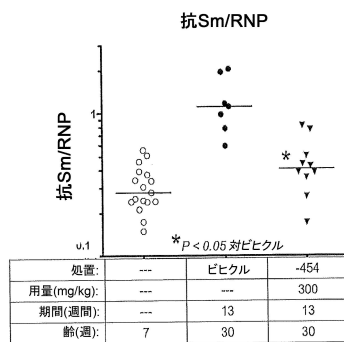


【図 8 C】



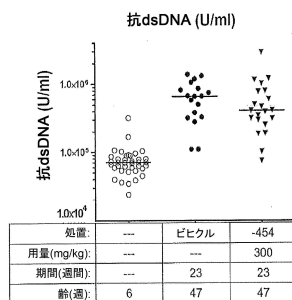
【図 8 D】

【図 8 B】



BXSb-Yaa菌株における糸球体腎炎(GN)の評価			
		ビヒクル	ER-885454 (300 mg/kg)
試験マウスの総数:		7	10
GN スコア:	0/1	2	10
	2	0	0
	3	3	0
	4	2	0
	グレード3と4の組合せ出現率	71%	0%
グレード0/1: 正常の範囲内; グレード2: 軽やか; グレード3: 中等度; グレード4: 顕著			

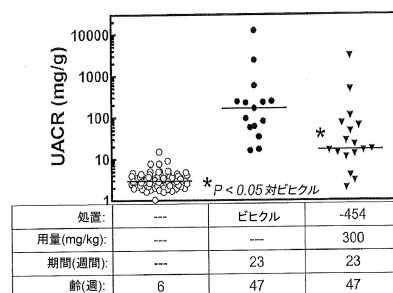
【図 9 A】



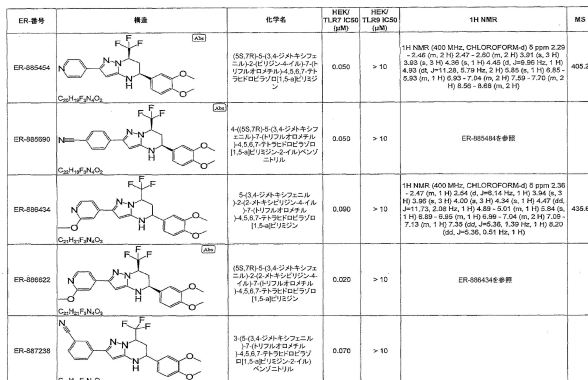
【図 9 C】

NZBxNZW菌株における糸球体腎炎(GN)の評価			
		ビヒクル	ER-885454 (300 mg/kg)
試験マウスの総数:		17	21
GN スコア:	0	12/17	21
	1	4/17	0
	2	0	0
	3	1/17	0
	4	0	0
グレード3と4の組合せ出現率		6%	0%
グレード0/1: 正常の範囲内; グレード2: 軽やか; グレード3: 中等度; グレード4: 顕著			

【図 9 B】



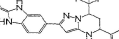
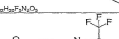
【 図 1 1 A 】



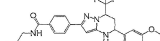
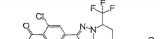
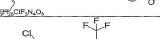
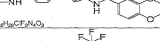
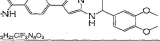
ER-番号	構造	化学名	TL17 (μM)	H197 (μM)	H197 /TL17 (倍)	1H NMR	MS
ER-887734		N-(3-(4-メトキシフェニル)-1H-ピラゾール-5-基)-2,2,2-トリフルオロエチル-4-メトキシベンゼンアミン	0.100	> 10			415.1
ER-887735		(S)-7-(4-メトキシフェニル)-2,2,2-トリフルオロ-5H-ピラゾール-5-基)-4-メトキシベンゼンアミン	0.060	> 10			443
ER-888392		5-(3-(3,4-ジメトキシフェニル)-1H-ピラゾール-5-基)-2,2,2-トリフルオロ-4-メトキシベンゼンアミン	0.040	> 10			413
ER-889071		4-(3-(4-メトキシフェニル)-1H-ピラゾール-5-基)-2,2,2-トリフルオロ-5-メトキシベンゼンアミン	0.020	> 10			447.2
ER-889074		(4-(3-(4-メトキシフェニル)-1H-ピラゾール-5-基)-2,2,2-トリフルオロ-5-メトキシベンゼンアミン)・メタノール	0.050	> 10			434

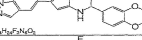
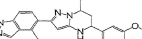
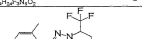
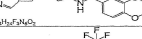
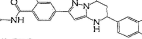
【 図 1 1 E 】

ER-番号	構造	化合物名	HEK1 TL474 (IC50 μM)	HEK1 TL474 IC50 (μM)	¹ H NMR	MIS
ER-890920		5-(6-(4-クロロフェニル)- 1,2,3,4-ジオキサキノリン- 2-イル)-4,6-ジフルオロフェニル 1,5-ナフチレンジン-2-イルエチル アミン	0.020	> 10		451, 1
ER-890927		5-(6-(4-クロロフェニル)-1,2,3,4- ジオキサキノリン-2-イル)- 4,6-ジフルオロフェニル 1,5-ナフチレンジン-2-イル エチルアミン	0.052	> 10		427
ER-890917		4-(5-(3,4-ジクロロフェニル)- 1,2,3,4-ジオキサキノリン- 2-イル)-6-(4-クロロフェニル) 1,5-ナフチレンジン-2-イル エチルアミン	0.070	> 10	ER-890926参照	466
ER-890919		4-(5-(3,4-ジクロロフェニル)- 1,2,3,4-ジオキサキノリン- 2-イル)-6-(4-クロロフェニル) 1,5-ナフチレンジン-2-イル エチルアミン	0.020	> 10		466
ER-890920		2-クロロ-4-(5-(3,4-ジクロロフェニル)- 1,2,3,4-ジオキサキノリン-2-イル)- 6-(4-クロロフェニル)-1,5- ナフチレンジン-2-イルエチル アミン	0.030	> 10		461

IR番号	構造	化合物名	HMR LAW (MHz)	HMR TUB (MHz)	¹ H NMR	MS
ER-890045		5-(6,6,6-トリフルオロエチル)- 14,6,8,7-テトラヒドロ-2H- ピリド[1,2-b:3,4-b']ジアゼピン- 2(1H)-オン	0.010	>10		460
ER-890054		(4-(4-メチルフェニル)-5-(6,6,6- トリフルオロエチル)-14,6,8,7- テトラヒドロ-2H-ピリド[1,2-b: 3,4-b']ジアゼピン-2(1H)-オン	0.005	>10	¹ H NMR (300 MHz, METHANOL-d ₄) δ: 9 ppm 2.23 (s, s, n=3.20, 1.30 Hz), 1.92 (s, d, n=2.64, 0.65 Hz), 6.33, 6.28, 6.40 (t, 1H), 7.02 (m, n=2.16, 0.35 Hz), 7.0 (s, 2H), 7.89 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.9 (s, 1H), 9.0 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 9.30 (s, 1H), 11.7 (broad s), 11.85 (broad s), 11.92 (s, 1H), 12.0 (s, 1H), 12.1 (s, 1H), 12.2 (s, 1H), 12.3 (s, 1H), 12.4 (s, 1H), 12.5 (s, 1H), 12.6 (s, 1H), 12.7 (s, 1H), 12.8 (s, 1H), 12.9 (s, 1H), 13.0 (s, 1H), 13.1 (s, 1H), 13.2 (s, 1H), 13.3 (s, 1H), 13.4 (s, 1H), 13.5 (s, 1H), 13.6 (s, 1H), 13.7 (s, 1H), 13.8 (s, 1H), 13.9 (s, 1H), 14.0 (s, 1H), 14.1 (s, 1H), 14.2 (s, 1H), 14.3 (s, 1H), 14.4 (s, 1H), 14.5 (s, 1H), 14.6 (s, 1H), 14.7 (s, 1H), 14.8 (s, 1H), 14.9 (s, 1H), 15.0 (s, 1H), 15.1 (s, 1H), 15.2 (s, 1H), 15.3 (s, 1H), 15.4 (s, 1H), 15.5 (s, 1H), 15.6 (s, 1H), 15.7 (s, 1H), 15.8 (s, 1H), 15.9 (s, 1H), 16.0 (s, 1H), 16.1 (s, 1H), 16.2 (s, 1H), 16.3 (s, 1H), 16.4 (s, 1H), 16.5 (s, 1H), 16.6 (s, 1H), 16.7 (s, 1H), 16.8 (s, 1H), 16.9 (s, 1H), 17.0 (s, 1H), 17.1 (s, 1H), 17.2 (s, 1H), 17.3 (s, 1H), 17.4 (s, 1H), 17.5 (s, 1H), 17.6 (s, 1H), 17.7 (s, 1H), 17.8 (s, 1H), 17.9 (s, 1H), 18.0 (s, 1H), 18.1 (s, 1H), 18.2 (s, 1H), 18.3 (s, 1H), 18.4 (s, 1H), 18.5 (s, 1H), 18.6 (s, 1H), 18.7 (s, 1H), 18.8 (s, 1H), 18.9 (s, 1H), 19.0 (s, 1H), 19.1 (s, 1H), 19.2 (s, 1H), 19.3 (s, 1H), 19.4 (s, 1H), 19.5 (s, 1H), 19.6 (s, 1H), 19.7 (s, 1H), 19.8 (s, 1H), 19.9 (s, 1H), 20.0 (s, 1H), 20.1 (s, 1H), 20.2 (s, 1H), 20.3 (s, 1H), 20.4 (s, 1H), 20.5 (s, 1H), 20.6 (s, 1H), 20.7 (s, 1H), 20.8 (s, 1H), 20.9 (s, 1H), 21.0 (s, 1H), 21.1 (s, 1H), 21.2 (s, 1H), 21.3 (s, 1H), 21.4 (s, 1H), 21.5 (s, 1H), 21.6 (s, 1H), 21.7 (s, 1H), 21.8 (s, 1H), 21.9 (s, 1H), 22.0 (s, 1H), 22.1 (s, 1H), 22.2 (s, 1H), 22.3 (s, 1H), 22.4 (s, 1H), 22.5 (s, 1H), 22.6 (s, 1H), 22.7 (s, 1H), 22.8 (s, 1H), 22.9 (s, 1H), 23.0 (s, 1H), 23.1 (s, 1H), 23.2 (s, 1H), 23.3 (s, 1H), 23.4 (s, 1H), 23.5 (s, 1H), 23.6 (s, 1H), 23.7 (s, 1H), 23.8 (s, 1H), 23.9 (s, 1H), 24.0 (s, 1H), 24.1 (s, 1H), 24.2 (s, 1H), 24.3 (s, 1H), 24.4 (s, 1H), 24.5 (s, 1H), 24.6 (s, 1H), 24.7 (s, 1H), 24.8 (s, 1H), 24.9 (s, 1H), 25.0 (s, 1H), 25.1 (s, 1H), 25.2 (s, 1H), 25.3 (s, 1H), 25.4 (s, 1H), 25.5 (s, 1H), 25.6 (s, 1H), 25.7 (s, 1H), 25.8 (s, 1H), 25.9 (s, 1H), 26.0 (s, 1H), 26.1 (s, 1H), 26.2 (s, 1H), 26.3 (s, 1H), 26.4 (s, 1H), 26.5 (s, 1H), 26.6 (s, 1H), 26.7 (s, 1H), 26.8 (s, 1H), 26.9 (s, 1H), 27.0 (s, 1H), 27.1 (s, 1H), 27.2 (s, 1H), 27.3 (s, 1H), 27.4 (s, 1H), 27.5 (s, 1H), 27.6 (s, 1H), 27.7 (s, 1H), 27.8 (s, 1H), 27.9 (s, 1H), 28.0 (s, 1H), 28.1 (s, 1H), 28.2 (s, 1H), 28.3 (s, 1H), 28.4 (s, 1H), 28.5 (s, 1H), 28.6 (s, 1H), 28.7 (s, 1H), 28.8 (s, 1H), 28.9 (s, 1H), 29.0 (s, 1H), 29.1 (s, 1H), 29.2 (s, 1H), 29.3 (s, 1H), 29.4 (s, 1H), 29.5 (s, 1H), 29.6 (s, 1H), 29.7 (s, 1H), 29.8 (s, 1H), 29.9 (s, 1H), 30.0 (s, 1H), 30.1 (s, 1H), 30.2 (s, 1H), 30.3 (s, 1H), 30.4 (s, 1H), 30.5 (s, 1H), 30.6 (s, 1H), 30.7 (s, 1H), 30.8 (s, 1H), 30.9 (s, 1H), 31.0 (s, 1H), 31.1 (s, 1H), 31.2 (s, 1H), 31.3 (s, 1H), 31.4 (s, 1H), 31.5 (s, 1H), 31.6 (s, 1H), 31.7 (s, 1H), 31.8 (s, 1H), 31.9 (s, 1H), 32.0 (s, 1H), 32.1 (s, 1H), 32.2 (s, 1H), 32.3 (s, 1H), 32.4 (s, 1H), 32.5 (s, 1H), 32.6 (s, 1H), 32.7 (s, 1H), 32.8 (s, 1H), 32.9 (s, 1H), 33.0 (s, 1H), 33.1 (s, 1H), 33.2 (s, 1H), 33.3 (s, 1H), 33.4 (s, 1H), 33.5 (s, 1H), 33.6 (s, 1H), 33.7 (s, 1H), 33.8 (s, 1H), 33.9 (s, 1H), 34.0 (s, 1H), 34.1 (s, 1H), 34.2 (s, 1H), 34.3 (s, 1H), 34.4 (s, 1H), 34.5 (s, 1H), 34.6 (s, 1H), 34.7 (s, 1H), 34.8 (s, 1H), 34.9 (s, 1H), 35.0 (s, 1H), 35.1 (s, 1H), 35.2 (s, 1H), 35.3 (s, 1H), 35.4 (s, 1H), 35.5 (s, 1H), 35.6 (s, 1H), 35.7 (s, 1H), 35.8 (s, 1H), 35.9 (s, 1H), 36.0 (s, 1H), 36.1 (s, 1H), 36.2 (s, 1H), 36.3 (s, 1H), 36.4 (s, 1H), 36.5 (s, 1H), 36.6 (s, 1H), 36.7 (s, 1H), 36.8 (s, 1H), 36.9 (s, 1H), 37.0 (s, 1H), 37.1 (s, 1H), 37.2 (s, 1H), 37.3 (s, 1H), 37.4 (s, 1H), 37.5 (s, 1H), 37.6 (s, 1H), 37.7 (s, 1H), 37.8 (s, 1H), 37.9 (s, 1H), 38.0 (s, 1H), 38.1 (s, 1H), 38.2 (s, 1H), 38.3 (s, 1H), 38.4 (s, 1H), 38.5 (s, 1H), 38.6 (s, 1H), 38.7 (s, 1H), 38.8 (s, 1H), 38.9 (s, 1H), 39.0 (s, 1H), 39.1 (s, 1H), 39.2 (s, 1H), 39.3 (s, 1H), 39.4 (s, 1H), 39.5 (s, 1H), 39.6 (s, 1H), 39.7 (s, 1H), 39.8 (s, 1H), 39.9 (s, 1H), 40.0 (s, 1H), 40.1 (s, 1H), 40.2 (s, 1H), 40.3 (s, 1H), 40.4 (s, 1H), 40.5 (s, 1H), 40.6 (s, 1H), 40.7 (s, 1H), 40.8 (s, 1H), 40.9 (s, 1H), 41.0 (s, 1H), 41.1 (s, 1H), 41.2 (s, 1H), 41.3 (s, 1H), 41.4 (s, 1H), 41.5 (s, 1H), 41.6 (s, 1H), 41.7 (s, 1H), 41.8 (s, 1H), 41.9 (s, 1H), 42.0 (s, 1H), 42.1 (s, 1H), 42.2 (s, 1H), 42.3 (s, 1H), 42.4 (s, 1H), 42.5 (s, 1H), 42.6 (s, 1H), 42.7 (s, 1H), 42.8 (s, 1H), 42.9 (s, 1H), 43.0 (s, 1H), 43.1 (s, 1H), 43.2 (s, 1H), 43.3 (s, 1H), 43.4 (s, 1H), 43.5 (s, 1H), 43.6 (s, 1H), 43.7 (s, 1H), 43.8 (s, 1H), 43.9 (s, 1H), 44.0 (s, 1H), 44.1 (s, 1H), 44.2 (s, 1H), 44.3 (s, 1H), 44.4 (s, 1H), 44.5 (s, 1H), 44.6 (s, 1H), 44.7 (s, 1H), 44.8 (s, 1H), 44.9 (s, 1H), 45.0 (s, 1H), 45.1 (s, 1H), 45.2 (s, 1H), 45.3 (s, 1H), 45.4 (s, 1H), 45.5 (s, 1H), 45.6 (s, 1H), 45.7 (s, 1H), 45.8 (s, 1H), 45.9 (s, 1H), 46.0 (s, 1H), 46.1 (s, 1H), 46.2 (s, 1H), 46.3 (s, 1H), 46.4 (s, 1H), 46.5 (s, 1H), 46.6 (s, 1H), 46.7 (s, 1H), 46.8 (s, 1H), 46.9 (s, 1H), 47.0 (s, 1H), 47.1 (s, 1H), 47.2 (s, 1H), 47.3 (s, 1H), 47.4 (s, 1H), 47.5 (s, 1H), 47.6 (s, 1H), 47.7 (s, 1H), 47.8 (s, 1H), 47.9 (s, 1H), 48.0 (s, 1H), 48.1 (s, 1H), 48.2 (s, 1H), 48.3 (s, 1H), 48.4 (s, 1H), 48.5 (s, 1H), 48.6 (s, 1H), 48.7 (s, 1H), 48.8 (s, 1H), 48.9 (s, 1H), 49.0 (s, 1H), 49.1 (s, 1H), 49.2 (s, 1H), 49.3 (s, 1H), 49.4 (s, 1H), 49.5 (s, 1H), 49.6 (s, 1H), 49.7 (s, 1H), 49.8 (s, 1H), 49.9 (s, 1H), 50.0 (s, 1H), 50.1 (s, 1H), 50.2 (s, 1H), 50.3 (s, 1H), 50.4 (s, 1H), 50.5 (s, 1H), 50.6 (s, 1H), 50.7 (s, 1H), 50.8 (s, 1H), 50.9 (s, 1H), 51.0 (s, 1H), 51.1 (s, 1H), 51.2 (s, 1H), 51.3 (s, 1H), 51.4 (s, 1H), 51.5 (s, 1H), 51.6 (s, 1H), 51.7 (s, 1H), 51.8 (s, 1H), 51.9 (s, 1H), 52.0 (s, 1H), 52.1 (s, 1H), 52.2 (s, 1H), 52.3 (s, 1H), 52.4 (s, 1H), 52.5 (s, 1H), 52.6 (s, 1H), 52.7 (s, 1H), 52.8 (s, 1H), 52.9 (s, 1H), 53.0 (s, 1H), 53.1 (s, 1H), 53.2 (s, 1H), 53.3 (s, 1H), 53.4 (s, 1H), 53.5 (s, 1H), 53.6 (s, 1H), 53.7 (s, 1H), 53.8 (s, 1H), 53.9 (s, 1H), 54.0 (s, 1H), 54.1 (s, 1H), 54.2 (s, 1H), 54.3 (s, 1H), 54.4 (s, 1H), 54.5 (s, 1H), 54.6 (s, 1H), 54.7 (s, 1H), 54.8 (s, 1H), 54.9 (s, 1H), 55.0 (s, 1H), 55.1 (s, 1H), 55.2 (s, 1H), 55.3 (s, 1H), 55.4 (s, 1H), 55.5 (s, 1H), 55.6 (s, 1H), 55.7 (s, 1H), 55.8 (s, 1H), 55.9 (s, 1H), 56.0 (s, 1H), 56.1 (s, 1H), 56.2 (s, 1H), 56.3 (s, 1H), 56.4 (s, 1H), 56.5 (s, 1H), 56.6 (s, 1H), 56.7 (s, 1H), 56.8 (s, 1H), 56.9 (s, 1H), 57.0 (s, 1H), 57.1 (s, 1H), 57.2 (s, 1H), 57.3 (s, 1H), 57.4 (s, 1H), 57.5 (s, 1H), 57.6 (s, 1H), 57.7 (s, 1H), 57.8 (s, 1H), 57.9 (s, 1H), 58.0 (s, 1H), 58.1 (s, 1H), 58.2 (s, 1H), 58.3 (s, 1H), 58.4 (s, 1H), 58.5 (s, 1H), 58.6 (s, 1H), 58.7 (s, 1H), 58.8 (s, 1H), 58.9 (s, 1H), 59.0 (s, 1H), 59.1 (s, 1H), 59.2 (s, 1H), 59.3 (s, 1H), 59.4 (s, 1H), 59.5 (s, 1H), 59.6 (s, 1H), 59.7 (s, 1H), 59.8 (s, 1H), 59.9 (s, 1H), 60.0 (s, 1H), 60.1 (s, 1H), 60.2 (s, 1H), 60.3 (s, 1H), 60.4 (s, 1H), 60.5 (s, 1H), 60.6 (s, 1H), 60.7 (s, 1H), 60.8 (s, 1H), 60.9 (s, 1H), 61.0 (s, 1H), 61.1 (s, 1H), 61.2 (s, 1H), 61.3 (s, 1H), 61.4 (s, 1H), 61.5 (s, 1H), 61.6 (s, 1H), 61.7 (s, 1H), 61.8 (s, 1H), 61.9 (s, 1H), 62.0 (s, 1H), 62.1 (s, 1H), 62.2 (s, 1H), 62.3 (s, 1H), 62.4 (s, 1H), 62.5 (s, 1H), 62.6 (s, 1H), 62.7 (s, 1H), 62.8 (s, 1H), 62.9 (s, 1H), 63.0 (s, 1H), 63.1 (s, 1H), 63.2 (s, 1H), 63.3 (s, 1H), 63.4 (s, 1H), 63.5 (s, 1H), 63.6 (s, 1H), 63.7 (s, 1H), 63.8 (s, 1H), 63.9 (s, 1H), 64.0 (s, 1H), 64.1 (s, 1H), 64.2 (s, 1H), 64.3 (s, 1H), 64.4 (s, 1H), 64.5 (s, 1H), 64.6 (s, 1H), 64.7 (s, 1H), 64.8 (s, 1H), 64.9 (s, 1H), 65.0 (s, 1H), 65.1 (s, 1H), 65.2 (s, 1H), 65.3 (s, 1H), 65.4 (s, 1H), 65.5 (s, 1H), 65.6 (s, 1H), 65.7 (s, 1H), 65.8 (s, 1H), 65.9 (s, 1H), 66.0 (s, 1H), 66.1 (s, 1H), 66.2 (s, 1H), 66.3 (s, 1H), 66.4 (s, 1H), 66.5 (s, 1H), 66.6 (s, 1H), 66.7 (s, 1H), 66.8 (s, 1H), 66.9 (s, 1H), 67.0 (s, 1H), 67.1 (s, 1H), 67.2 (s, 1H), 67.3 (s, 1H), 67.4 (s, 1H), 67.5 (s, 1H), 67.6 (s, 1H), 67.7 (s, 1H), 67.8 (s, 1H), 67.9 (s, 1H), 68.0 (s, 1H), 68.1 (s, 1H), 68.2 (s, 1H), 68.3 (s, 1H), 68.4 (s, 1H), 68.5 (s, 1H), 68.6 (s, 1H), 68.7 (s, 1H), 68.8 (s, 1H), 68.9 (s, 1H), 69.0 (s, 1H), 69.1 (s, 1H), 69.2 (s, 1H), 69.3 (s, 1H), 69.4 (s, 1H), 69.5 (s, 1H), 69.6 (s, 1H), 69.7 (s, 1H), 69.8 (s, 1H), 69.9 (s, 1H), 70.0 (s, 1H), 70.1 (s, 1H), 70.2 (s, 1H), 70.3 (s, 1H), 70.4 (s, 1H), 70.5 (s, 1H), 70.6 (s, 1H), 70.7 (s, 1H), 70.8 (s, 1H), 70.9 (s, 1H), 71.0 (s, 1H), 71.1 (s, 1H), 71.2 (s, 1H), 71.3 (s, 1H), 71.4 (s, 1H), 71.5 (s, 1H), 71.6 (s, 1H), 71.7 (s, 1H), 71.8 (s, 1H), 71.9 (s, 1H), 72.0 (s, 1H), 72.1 (s, 1H), 72.2 (s, 1H), 72.3 (s, 1H), 72.4 (s, 1H), 72.5 (s, 1H), 72.6 (s, 1H), 72.7 (s, 1H), 72.8 (s, 1H), 72.9 (s, 1H), 73.0 (s, 1H), 73.1 (s, 1H), 73.2 (s, 1H), 73.3 (s, 1H), 73.4 (s, 1H), 73.5 (s, 1H), 73.6 (s, 1H), 73.7 (s, 1H), 73.8 (s, 1H), 73.9 (s, 1H), 74.0 (s, 1H), 74.1 (s, 1H), 74.2 (s, 1H), 74.3 (s, 1H), 74.4 (s, 1H), 74.5 (s, 1H), 74.6 (s, 1H), 74.7 (s, 1H), 74.8 (s, 1H), 74.9 (s, 1H), 75.0 (s, 1H), 75.1 (s, 1H), 75.2 (s, 1H), 75.3 (s, 1H), 75.4 (s, 1H), 75.5 (s, 1H), 75.6 (s, 1H), 75.7 (s, 1H), 75.8 (s, 1H), 75.9 (s, 1H), 76.0 (s, 1H), 76.1 (s, 1H), 76.2 (s, 1H), 76.3 (s, 1H), 76.4 (s, 1H), 76.5 (s, 1H), 76.6 (s, 1H), 76.7 (s, 1H), 76.8 (s, 1H), 76.9 (s, 1H), 77.0 (s, 1H), 77.1 (s, 1H), 77.2 (s, 1H), 77.3 (s, 1H), 77.4 (s, 1H), 77.5 (s, 1H), 77.6 (s, 1H), 77.7 (s, 1H), 77.8 (s, 1H), 77.9 (s, 1H), 78.0 (s, 1H), 78.1 (s, 1H), 78.2 (s, 1H), 78.3 (s, 1H), 78.4 (s, 1H), 78.5 (s, 1H), 78.6 (s, 1H), 78.7 (s, 1H), 78.8 (s, 1H), 78.9 (s, 1H), 79.0 (s, 1H), 79.1 (s, 1H), 79.2 (s, 1H), 79.3 (s, 1H), 79.4 (s, 1H), 79.5 (s, 1H), 79.6 (s, 1H), 79.7 (s, 1H), 79.8 (s, 1H), 79.9 (s, 1H), 80.0 (s, 1H), 80.1 (s, 1H), 80.2 (s, 1H), 80.3 (s, 1H), 80.4 (s, 1H), 80.5 (s, 1H), 80.6 (s, 1H), 80.7 (s, 1H), 80.8 (s, 1H), 80.9 (s, 1H), 81.0 (s, 1H), 81.1 (s, 1H), 81.2 (s, 1H), 81.3 (s, 1H), 81.4 (s, 1H), 81.5 (s, 1H), 81.6 (s, 1H), 81.7 (s, 1H), 81.8 (s, 1H), 81.9 (s, 1H), 82.0 (s, 1H), 82.1 (s, 1H), 82.2 (s, 1H), 82.3 (s, 1H), 82.4 (s, 1H), 82.5 (s, 1H), 82.6 (s, 1H), 82.7 (s, 1H), 82.8 (s, 1H), 82.9 (s, 1H), 83.0 (s, 1H), 83.1 (s, 1H), 83.2 (s, 1H), 83.3 (s, 1H), 83.4 (s, 1H), 83.5 (s, 1H), 83.6 (s, 1H), 83.7 (s, 1H), 83.8 (s, 1H), 83.9 (s, 1H), 84.0 (s, 1H), 84.1 (s, 1H), 84.2 (s, 1H), 84.3 (s, 1H), 84.4 (s, 1H), 84.5 (s, 1H), 84.6 (s, 1H), 84.7 (s, 1H), 84.8 (s, 1H), 84.9 (s, 1H), 85.0 (s, 1H), 85.1 (s, 1H), 85.2 (s, 1H), 85.3 (s, 1H), 85.4 (s, 1H), 85.5 (s, 1H), 85.6 (s, 1H), 85.7 (s, 1H), 85.8 (s, 1H), 85.9 (s, 1H), 86.0 (s, 1H), 86.1 (s, 1H), 86.2 (s, 1H), 86.3 (s, 1H), 86.4 (s, 1H), 86.5 (s, 1H), 86.6 (s, 1H), 86.7 (s, 1H), 86.8 (s, 1H), 86.9 (s, 1H), 87.0 (s, 1H), 87.1 (s, 1H), 87.2 (s, 1H), 87.3 (s, 1H), 87.4 (s, 1H), 87.5 (s, 1H), 87.6 (s, 1H), 87.7 (s, 1H), 87.8 (s, 1H), 87.9 (s, 1H), 88.0 (s, 1H), 88.1 (s, 1H), 88.2 (s, 1H), 88.3 (s, 1H), 88.4 (s, 1H), 88.5 (s, 1H), 88.6 (s, 1H), 88.7 (s, 1H), 88.8 (s, 1H), 88.9 (s, 1H), 89.0 (s, 1H), 89.1 (s, 1H), 89.2 (s, 1H), 89.3 (s, 1H), 89.4 (s, 1H), 89.5 (s, 1H), 89.6 (s, 1H), 89.7 (s, 1H), 89.8 (s, 1H), 89.9 (s, 1H), 90.0 (s, 1H), 90.1 (s, 1H), 90.2 (s, 1H), 90.3 (s, 1H), 90.4 (s, 1H), 90.5 (s, 1H), 90.6 (s, 1H), 90.7 (s, 1H), 90.8 (s, 1H), 90.9 (s, 1H), 91.0 (s, 1H), 91.1 (s, 1H), 91.2 (s, 1H), 91.3 (s, 1H), 91.4 (s, 1H), 91.5 (s, 1H), 91.6 (s, 1H), 91.7 (s, 1H), 91.8 (s, 1H), 91.9 (s, 1H), 92.0 (s, 1H), 92.1 (s, 1H), 92.2 (s, 1H), 92.3 (s, 1H), 92.4 (s, 1H), 92.5 (s, 1H), 92.6 (s, 1H), 92.7 (s, 1H), 92.8 (s, 1H), 92.9 (s, 1H), 93.0 (s, 1H), 93.1 (s, 1H), 93.2 (s, 1H), 93.3 (s, 1H), 93.4 (s, 1H), 93.5 (s, 1H), 93.6 (s, 1H), 93.7 (s, 1H), 93.8 (s, 1H), 93.9 (s, 1H), 94.0 (s, 1H), 94.1 (s, 1H), 94.2 (s, 1H), 94.3 (s, 1H), 94.4 (s, 1H), 94.5 (s, 1H), 94.6 (s, 1H), 94.7 (s, 1H), 94.8 (s, 1H), 94.9 (s, 1H), 95.0 (s, 1H), 95.1 (s, 1H), 95.2 (s, 1H), 95.3 (s, 1H), 95.4 (s, 1H), 95.5 (s, 1H), 95.6 (s, 1H), 95.7 (s, 1H), 95.8 (s, 1H), 95.9 (s, 1H), 96.0 (s, 1H), 96.1 (s, 1H), 96.2 (s, 1H), 96.3 (s, 1H), 96.4 (s, 1H), 96.5 (s, 1H), 96.6 (s, 1H), 96.7 (s, 1H), 96.8 (s, 1H), 96.9 (s, 1H), 97.0 (s, 1H), 97.1 (s, 1H), 97.2 (s, 1H), 97.3 (s, 1H), 97.4 (s, 1H), 97.5 (s, 1H), 97.6 (s, 1H), 97.7 (s, 1H), 97.8 (s, 1H), 97.9 (s, 1H), 98.0 (s, 1H), 98.1 (s, 1H), 98.2 (s, 1H), 98.3 (s, 1H), 98.4 (s, 1H), 98.5 (s, 1H), 98.6 (s, 1H), 98.7 (s, 1H), 98.8 (s, 1H), 98.9 (s, 1H), 99.0 (s, 1H), 99.1 (s, 1H), 99.2 (s, 1H), 99.3 (s, 1H), 99.4 (s, 1H), 99.5 (s, 1H), 99.6 (s, 1H), 99.7 (s, 1H), 99.8 (s, 1H), 99.9 (s, 1H), 100.0 (s, 1H), 100.1 (s, 1H), 100.2 (s, 1H), 100.3 (s, 1H), 100.4 (s, 1H), 100.5 (s, 1H), 100.6 (s, 1H), 100.7 (s, 1H), 100.8 (s, 1H), 100.9 (s, 1H), 101.0 (s, 1H), 101.1 (s, 1H), 101.2 (s, 1H), 101.3 (s, 1H), 101.4 (s, 1H), 101.5 (s, 1H), 101.6 (s, 1H), 101.7 (s, 1H), 101.8 (s, 1H), 101.9 (s, 1H), 102.0 (s, 1H), 102.1 (s, 1H), 102.2 (s, 1H), 102.3 (s, 1H), 102.4 (s, 1H), 102.5 (s, 1H), 102.6 (s, 1H), 102.7 (s, 1H), 102.8 (s, 1H), 102.9 (s, 1H), 103.0 (s, 1H), 103.1 (s, 1H), 103.2 (s, 1H), 103.3 (s, 1H), 103.4 (s, 1H), 103.5 (s, 1H), 103.6 (s, 1H), 103.7 (s, 1H), 103.8 (s, 1H), 103.9 (s, 1H), 104.0 (s, 1H), 104.1 (s, 1H), 104.2 (s, 1H), 104.3 (s, 1H), 104.4 (s, 1H), 104.5 (s, 1H), 104.6 (s, 1H), 104.7 (s, 1H), 104.8 (s, 1H), 104.9 (s, 1H), 105.0 (s, 1H), 105.1 (s, 1H), 105.2 (s, 1H), 105.3 (s, 1H), 105.4 (s, 1H), 105.5 (s, 1H), 105.6 (s, 1H), 105.7 (s, 1H), 105.8 (s, 1H), 105.9 (s, 1H), 106.0 (s, 1H), 106.1 (s, 1H), 106.2 (s, 1H), 106.3 (s, 1H), 106.4 (s, 1H), 106.5 (s, 1H), 106.6 (s, 1H), 106.7 (s, 1H), 106.8 (s, 1H), 106.9 (s, 1H), 107.0 (s, 1H), 107.1 (s, 1H), 107.2 (s, 1H), 107.3 (s, 1H), 107.4 (s, 1H), 107.5 (s, 1H), 107.6 (s, 1H), 107.7 (s, 1H), 107.8 (s, 1	

【 図 1 1 F 】

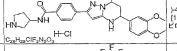
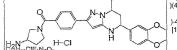
ER番号	構造	化学名	HEU/ TLR7 K280 [ppm]	HEU/ TLR7 K280 [ppm]	1H NMR	MS
ER-890524		4-(3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(2-オキソ-2H-クロメン-6-イル)-N'-フェニル-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,2,4-ベンゾキサジン-3-カルボキシアミド	0.080	> 10	ER-892893を参照	595
ER-890527		N-ベンジル-N-(2-クロロ-4-(3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル)-5-メチル-2-オキソ-2H-クロメン-6-イル)-N'-フェニル-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,2,4-ベンゾキサジン-3-カルボキシアミド	0.090	> 10		571
ER-890529		2-クロロ-4-(3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(2-オキソ-2H-クロメン-6-イル)-N'-フェニル-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,2,4-ベンゾキサジン-3-カルボキシアミド	0.030	> 10		523
ER-890528		2-クロロ-4-(3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(2-オキソ-2H-クロメン-6-イル)-N'-フェニル-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,2,4-ベンゾキサジン-3-カルボキシアミド	0.020	> 10	ER-892893を参照	495
ER-890533		3-(3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(2-オキソ-2H-クロメン-6-イル)-N'-フェニル-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,2,4-ベンゾキサジン-3-カルボキシアミド	0.002	> 10		488

試料番号	構造	化学名	¹ H NMR TMS, CDCl ₃	¹³ C NMR TMS, CDCl ₃	1H NMR	MS
BR-891542		8-(2,4-ジフルオロフェニル)- 3,2-(1,2,4)オキサ-1H-インゾール 4-(4-メトキシフェニル)-1H-1,2,4- トリアゾール	0.004	>10	472	
BR-301544		8-(2,4-ジフルオロフェニル)- 3,2-(1,2,4)オキサ-1H-インゾール 4-(4-メトキシフェニル)-1H-1,2,4- トリアゾール	0.010	>10	472	
BR-891647		8-(2,4-ジフルオロフェニル)- 3,2-(1,2,4)オキサ-1H-インゾール 4-(4-メトキシフェニル)-1H-1,2,4- トリアゾール	0.008	>10	472	
BR-891088		N-(2,4-ジフルオロフェニル)- 4-(4-メトキシフェニル)- 1H-1,2,4-トリアゾール 1H-1,2,4-トリアゾール 4-(4-メトキシフェニル)- 1H-1,2,4-トリアゾール	0.080	>10	806	
BR-891887		(4-(8-(2,4-ジフルオロフェニル)- 3,2-(1,2,4)オキサ-1H-インゾール)- 4-(4-メトキシフェニル)- 1H-1,2,4-トリアゾール	0.006	6.02	516.6	

【 図 1 1 I 】

[illegible]

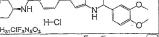
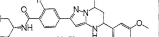
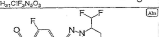
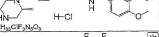
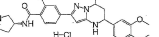
【图 11 J】

試験番号	構造	化合物名	HEP7 7.47 (0.56) (μg)	HEP7 7.47 (0.56) (μg)	141 NMR	MS
ET1-054643		4-(6-(3,4-dichlorophenyl)-2-methyl-1H-imidazol-5-yl)-2-methyl-1H-imidazole-5-carboxamide [5-(6-(3,4-dichlorophenyl)-2-methyl-1H-imidazol-5-yl)-2-methyl-1H-imidazole-3-carboxamide]	0.050	0.50		
ET1-054644		(3-(6-(3,4-dichlorophenyl)-2-methyl-1H-imidazol-5-yl)-2-methyl-1H-imidazole-5-carboxamide) [5-(6-(3,4-dichlorophenyl)-2-methyl-1H-imidazol-5-yl)-2-methyl-1H-imidazole-3-carboxamide]	0.006	> 10	¹ H NMR (400 MHz, Me ₂ SO-d ₆): δ 5.09 (s, 1H), 5.19 (s, 1H), 5.27 - 5.32 (m, 1H), 5.24 (d, 0.5H), 5.11 (s, 3.5H), 5.20 (s, 1H), 5.89 (s, 1H), 5.92 (s, 1H), 5.93 (s, 1H), 5.94 (s, 1H), 5.95 (s, 1H), 5.96 (s, 1H), 5.97 (s, 1H), 5.98 (s, 1H), 5.99 (s, 1H), 6.00 (s, 1H), 6.01 (s, 1H), 6.02 (s, 1H), 6.03 (s, 1H), 6.04 (s, 1H), 6.05 (s, 1H), 6.06 (s, 1H), 6.07 (s, 1H), 6.08 (s, 1H), 6.09 (s, 1H), 6.10 (s, 1H), 6.11 (s, 1H), 6.12 (s, 1H), 6.13 (s, 1H), 6.14 (s, 1H), 6.15 (s, 1H), 6.16 (s, 1H), 6.17 (s, 1H), 6.18 (s, 1H), 6.19 (s, 1H), 6.20 (s, 1H), 6.21 (s, 1H), 6.22 (s, 1H), 6.23 (s, 1H), 6.24 (s, 1H), 6.25 (s, 1H), 6.26 (s, 1H), 6.27 (s, 1H), 6.28 (s, 1H), 6.29 (s, 1H), 6.30 (s, 1H), 6.31 (s, 1H), 6.32 (s, 1H), 6.33 (s, 1H), 6.34 (s, 1H), 6.35 (s, 1H), 6.36 (s, 1H), 6.37 (s, 1H), 6.38 (s, 1H), 6.39 (s, 1H), 6.40 (s, 1H), 6.41 (s, 1H), 6.42 (s, 1H), 6.43 (s, 1H), 6.44 (s, 1H), 6.45 (s, 1H), 6.46 (s, 1H), 6.47 (s, 1H), 6.48 (s, 1H), 6.49 (s, 1H), 6.50 (s, 1H), 6.51 (s, 1H), 6.52 (s, 1H), 6.53 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 6.55 (s, 1H), 6.56 (s, 1H), 6.57 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 9.19 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 9.21 (s, 1H), 9.22 (s, 1H), 9.23 (s, 1H), 9.24 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 9.26 (s, 1H), 9.27 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 9.29 (s, 1H), 9.30 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 9.32 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 9.39 (s, 1H), 9.40 (s, 1H), 9.41 (s, 1H), 9.42 (s, 1H), 9.43 (s, 1H), 9.44 (s, 1H), 9.45 (s, 1H), 9.46 (s, 1H), 9.47 (s, 1H), 9.48 (s, 1H), 9.49 (s, 1H), 9.50 (s, 1H), 9.51 (s, 1H), 9.52 (s, 1H), 9.53 (s, 1H), 9.54 (s, 1H), 9.55 (s, 1H), 9.56 (s, 1H), 9.57 (s, 1H), 9.58 (s, 1H), 9.59 (s, 1H), 9.60 (s, 1H), 9.61 (s, 1H), 9.62 (s, 1H), 9.63 (s, 1H), 9.64 (s, 1H), 9.65 (s, 1H), 9.66 (s, 1H), 9.67 (s, 1H), 9.68 (s, 1H), 9.69 (s, 1H), 9.70 (s, 1H), 9.71 (s, 1H), 9.72 (s, 1H), 9.73 (s, 1H), 9.74 (s, 1H), 9.75 (s, 1H), 9.76 (s, 1H), 9.77 (s, 1H), 9.78 (s, 1H), 9.79 (s, 1H), 9.80 (s, 1H), 9.81 (s, 1H), 9.82 (s, 1H), 9.83 (s, 1H), 9.84 (s, 1H), 9.85 (s, 1H), 9.86 (s, 1H), 9.87 (s, 1H), 9.88 (s, 1H), 9.89 (s, 1H), 9.90 (s, 1H), 9.91 (s, 1H), 9.92 (s, 1H), 9.93 (s, 1H), 9.94 (s, 1H), 9.95 (s, 1H), 9.96 (s, 1H), 9.97 (s, 1H), 9.98 (s, 1H), 9.99 (s, 1H), 10.00 (s, 1H), 10.01 (s, 1H), 10.02 (s, 1H), 10.03 (s, 1H), 10.04 (s, 1H), 10.05 (s, 1H), 10.06 (s, 1H), 10.07 (s, 1H), 10.08 (s, 1H), 10.09 (s, 1H), 10.10 (s, 1H), 10.11 (s, 1H), 10.12 (s, 1H), 10.13 (s, 1H), 10.14 (s, 1H), 10.15 (s, 1H), 10.16 (s, 1H), 10.17 (s, 1H), 10.18 (s, 1H), 10.19 (s, 1H), 10.20 (s, 1H), 10.21 (s, 1H), 10.22 (s, 1H), 10.23 (s, 1H), 10.24 (s, 1H), 10.25 (s, 1H), 10.26 (s, 1H), 10.27 (s, 1H), 10.28 (s, 1H), 10.29 (s, 1H), 10.30 (s, 1H), 10.31 (s, 1H), 10.32 (s, 1H), 10.33 (s, 1H), 10.34 (s, 1H), 10.35 (s, 1H), 10.36 (s, 1H), 10.37 (s, 1H), 10.38 (s, 1H), 10.39 (s, 1H), 10.40 (s, 1H), 10.41 (s, 1H), 10.42 (s, 1H), 10.43 (s, 1H), 10.44 (s, 1H), 10.45 (s, 1H), 10.46 (s, 1H), 10.47 (s, 1H), 10.48 (s, 1H), 10.49 (s, 1H), 10.50 (s, 1H), 10.51 (s, 1H), 10.52 (s, 1H), 10.53 (s, 1H), 10.54 (s, 1H), 10.55 (s, 1H), 10.56 (s, 1H), 10.57 (s, 1H), 10.58 (s, 1H), 10.59 (s, 1H), 10.60 (s, 1H), 10.61 (s, 1H), 10.62 (s, 1H), 10.63 (s, 1H), 10.64 (s, 1H), 10.65 (s, 1H), 10.66 (s, 1H), 10.67 (s, 1H), 10.68 (s, 1H), 10.69 (s, 1H), 10.70 (s, 1H), 10.71 (s, 1H), 10.72 (s, 1H), 10.73 (s, 1H), 10.74 (s, 1H), 10.75 (s, 1H), 10.76 (s, 1H), 10.77 (s, 1H), 10.78 (s, 1H), 10.79 (s, 1H), 10.80 (s, 1H), 10.81 (s, 1H), 10.82 (s, 1H), 10.83 (s, 1H), 10.84 (s, 1H), 10.85 (s, 1H), 10.86 (s, 1H), 10.87 (s, 1H), 10.88 (s, 1H), 10.89 (s, 1H), 10.90 (s, 1H), 10.91 (s, 1H), 10.92 (s, 1H), 10.93 (s, 1H), 10.94 (s, 1H), 10.95 (s, 1H), 10.96 (s, 1H), 10.97 (s, 1H), 10.98 (s, 1H), 10.99 (s, 1H), 11.00 (s, 1H), 11.01 (s, 1H), 11.02 (s, 1H), 11.03 (s, 1H), 11.04 (s, 1H), 11.05 (s, 1H), 11.06 (s, 1H), 11.07 (s, 1H), 11.08 (s, 1H), 11.09 (s, 1H), 11.10 (s, 1H), 11.11 (s, 1H), 11.12 (s, 1H), 11.13 (s, 1H), 11.14 (s, 1H), 11.15 (s, 1H), 11.16 (s, 1H), 11.17 (s, 1H), 11.18 (s, 1H), 11.19 (s, 1H), 11.20 (s, 1H), 11.21 (s, 1H), 11.22 (s, 1H), 11.23 (s, 1H), 11.24 (s, 1H), 11.25 (s, 1H), 11.26 (s, 1H), 11.27 (s, 1H), 11.28 (s, 1H), 11.29 (s, 1H), 11.30 (s, 1H), 11.31 (s, 1H), 11.32 (s, 1H), 11.33 (s, 1H), 11.34 (s, 1H), 11.35 (s, 1H), 11.36 (s, 1H), 11.37 (s, 1H), 11.38 (s, 1H), 11.39 (s, 1H), 11.40 (s, 1H), 11.41 (s, 1H), 11.42 (s, 1H), 11.43 (s, 1H), 11.44 (s, 1H), 11.45 (s, 1H), 11.46 (s, 1H), 11.47 (s, 1H), 11.48 (s, 1H), 11.49 (s, 1H), 11.50 (s, 1H), 11.51 (s, 1H), 11.52 (s, 1H), 11.53 (s, 1H), 11.54 (s, 1H), 11.55 (s, 1H), 11.56 (s, 1H), 11.57 (s, 1H), 11.58 (s, 1H), 11.59 (s, 1H), 11.60 (s, 1H), 11.61 (s, 1H), 11.62 (s, 1H), 11.63 (s, 1H), 11.64 (s, 1H), 11.65 (s, 1H), 11.66 (s, 1H), 11.67 (s, 1H), 11.68 (s, 1H), 11.69 (s, 1H), 11.70 (s, 1H), 11.71 (s, 1H), 11.72 (s, 1H), 11.73 (s, 1H), 11.74 (s, 1H), 11.75 (s, 1H), 11.76 (s, 1H), 11.77 (s, 1H), 11.78 (s, 1H), 11.79 (s, 1H), 11.80 (s, 1H), 11.81 (s, 1H), 11.82 (s, 1H), 11.83 (s, 1H), 11.84 (s, 1H), 11.85 (s, 1H), 11.86 (s, 1H), 11.87 (s, 1H), 11.88 (s, 1H), 11.89 (s, 1H), 11.90 (s, 1H), 11.91 (s, 1H), 11.92 (s, 1H), 11.93 (s, 1H), 11.94 (s, 1H), 11.95 (s, 1H), 11.96 (s, 1H), 11.97 (s, 1H), 11.98 (s, 1H), 11.99 (s, 1H), 12.00 (s, 1H), 12.01 (s, 1H), 12.02 (s, 1H), 12.03 (s, 1H), 12.04 (s, 1H), 12.05 (s, 1H), 12.06 (s, 1H), 12.07 (s, 1H), 12.08 (s, 1H), 12.09 (s, 1H), 12.10 (s, 1H), 12.11 (s, 1H), 12.12 (s, 1H), 12.13 (s, 1H), 12.14 (s, 1H), 12.15 (s, 1H), 12.16 (s, 1H), 12.17 (s, 1H), 12.18 (s, 1H), 12.19 (s, 1H), 12.20 (s, 1H), 12.21 (s, 1H), 12.22 (s, 1H), 12.23 (s, 1H), 12.24 (s, 1H), 12.25 (s, 1H), 12.26 (s, 1H), 12.27 (s, 1H), 12.28 (s, 1H), 12.29 (s, 1H), 12.30 (s, 1H), 12.31 (s, 1H), 12.32 (s, 1H), 12.33 (s, 1H), 12.34 (s, 1H), 12.35 (s, 1H), 12.36 (s, 1H), 12.37 (s, 1H), 12.38 (s, 1H), 12.39 (s, 1H), 12.40 (s, 1H), 12.41 (s, 1H), 12.42 (s, 1H), 12.43 (s, 1H), 12.44 (s, 1H), 12.45 (s, 1H), 12.46 (s, 1H), 12.47 (s, 1H), 12.48 (s, 1H), 12.49 (s, 1H), 12.50 (s, 1H), 12.51 (s, 1H), 12.52 (s, 1H), 12.53 (s, 1H), 12.54 (s, 1H), 12.55 (s, 1H), 12.56 (s, 1H), 12.57 (s, 1H), 12.58 (s, 1H), 12.59 (s, 1H), 12.60 (s, 1H), 12.61 (s, 1H), 12.62 (s, 1H), 12.63 (s, 1H), 12.64 (s, 1H), 12.65 (s, 1H), 12.66 (s, 1H), 12.67 (s, 1H), 12.68 (s, 1H), 12.69 (s, 1H), 12.70 (s, 1H), 12.71 (s, 1H), 12.72 (s, 1H), 12.73 (s, 1H), 12.74 (s, 1H), 12.75 (s, 1H), 12.76 (s, 1H), 12.77 (s, 1H), 12.78 (s, 1H), 12.79 (s, 1H), 12.80 (s, 1H), 12.81 (s, 1H), 12.82 (s, 1H), 12.83 (s, 1H), 12.84 (s, 1H), 12.85 (s, 1H), 12.86 (s, 1H), 12.87 (s, 1H), 12.88 (s, 1H), 12.89 (s, 1H), 12.90 (s, 1H), 12.91 (s, 1H), 12.92 (s, 1H), 12.93 (s, 1H), 12.94 (s, 1H), 12.95 (s, 1H), 12.96 (s, 1H), 12.97 (s, 1H), 12.98 (s, 1H), 12.99 (s, 1H), 13.00 (s, 1H), 13.01 (s, 1H), 13.02 (s, 1H), 13.03 (s, 1H), 13.04 (s, 1H), 13.05 (s, 1H), 13.06 (s, 1H), 13.07 (s, 1H), 13.08 (s, 1H), 13.09 (s, 1H), 13.10 (s, 1H), 13.11 (s, 1H), 13.12 (s, 1H), 13.13 (s, 1H), 13.14 (s, 1H), 13.15 (s, 1H), 13.16 (s, 1H), 13.17 (s, 1H), 13.18 (s, 1H), 13.19 (s, 1H), 13.20 (s, 1H), 13.21 (s, 1H), 13.22 (s, 1H), 13.23 (s, 1H), 13.24 (s, 1H), 13.25 (s, 1H), 13.26 (s, 1H), 13.27 (s, 1H), 13.28 (s, 1H), 13.29 (s, 1H), 13.30 (s, 1H), 13.31 (s, 1H), 13.32 (s, 1H), 13.33 (s, 1H), 13.34 (s, 1H), 13.35 (s, 1H), 13.36 (s, 1H), 13.37 (s, 1H), 13.38 (s, 1H), 13.39 (s, 1H), 13.40 (s, 1H), 13.41 (s, 1H), 13.42 (s, 1H), 13.43 (s, 1H), 13.44 (s, 1H), 13.45 (s, 1H), 13.46 (s, 1H), 13.47 (s, 1H), 13.48 (s, 1H), 13.49 (s, 1H), 13.50 (s, 1H), 13.51 (s, 1H), 13.52 (s, 1H), 13.53 (s, 1H), 13.54 (s, 1H), 13.55 (s, 1H), 13.56 (s, 1H), 13.57 (s, 1H), 13.58 (s, 1H), 13.59 (s, 1H), 13.60 (s, 1H), 13.61 (s, 1H), 13.62 (s, 1H), 13.63 (s, 1H), 13.64 (s, 1H), 13.65 (s, 1H), 13.66 (s, 1H), 13.67 (s, 1H), 13.68 (s, 1H), 13.69 (s, 1H), 13.70 (s, 1H), 13.71 (s, 1H), 13.72 (s, 1H), 13.73 (s, 1H), 13.74 (s, 1H), 13.75 (s, 1H), 13.76 (s, 1H), 13.77 (s, 1H), 13.78 (s, 1H), 13.79 (s, 1H), 13.80 (s, 1H), 13.81 (s, 1H), 13.82 (s, 1H), 13.83 (s, 1H), 13.84 (s, 1H), 13.85 (s, 1H), 13.86 (s, 1H), 13.87 (s, 1H), 13.88 (s, 1H), 13.89 (s, 1H), 13.90 (s, 1H), 13.91 (s, 1H), 13.92 (s, 1H), 13.93 (s, 1H), 13.94 (s, 1H), 13.95 (s, 1H), 13.96 (s, 1H), 13.97 (s, 1H), 13.98 (s, 1H), 13.99 (s, 1H), 14.00 (s, 1H), 14.01 (s, 1H), 14.02 (s, 1H), 14.03 (s, 1H), 14.04 (s, 1H), 14.05 (s, 1H), 14.06 (s, 1H), 14.07 (s, 1H), 14.08 (s, 1H), 14.09 (s, 1H), 14.10 (s, 1H), 14.11 (s, 1H), 14.12 (s, 1H), 14.13 (s, 1H), 14.14 (s, 1H), 14.15 (s, 1H), 14.16 (s, 1H), 14.17 (s, 1H), 14.18 (s, 1H), 14.19 (s, 1H), 14.20 (s, 1H), 14.21 (s, 1H), 14.22 (s, 1H), 14.23 (s, 1H), 14.24 (s, 1H), 14.25 (s, 1H), 14.26 (s, 1H), 14.27 (s, 1H), 14.28 (s, 1H), 14.29 (s, 1H), 14.30 (s, 1H), 14.31 (s, 1H), 14.32 (s, 1H), 14.33 (s, 1H), 14.34 (s, 1H), 14.35 (s, 1H), 14.36 (s, 1H), 14.37 (s, 1H), 14.38 (s, 1H), 14.39 (s, 1H), 14.40 (s, 1H), 14.41 (s, 1H), 14.42 (s, 1H), 14.43 (s, 1H), 14.44 (s, 1H), 14.45 (s, 1H), 14.46 (s, 1H), 14.47 (s, 1H), 14.48 (s, 1H), 14.49 (s, 1H), 14.50 (s, 1H), 14.51 (s, 1H), 14.52 (s, 1H), 14.53 (s, 1H), 14.54 (s, 1H), 14.55 (s, 1H), 14.56 (s, 1H), 14.57 (s, 1H), 14.58 (s, 1H), 14.59 (s, 1H), 14.60 (s, 1H), 14.61 (s, 1H), 14.62 (s, 1H), 14.63 (s, 1H), 14.64 (s, 1H), 14.65 (s, 1H), 14.66 (s, 1H), 14.67 (s, 1H), 14.68 (s, 1H), 14.69 (s, 1H), 14.70 (s, 1H), 14.71 (s, 1H), 14.72 (s, 1H), 14.73 (s, 1H), 14.74 (s, 1H), 14.75 (s, 1H), 14.76 (s, 1H), 14.77 (s, 1H), 14.78 (s, 1H), 14.79 (s, 1H), 14.80 (s, 1H), 14.81 (s, 1H), 14.82 (s, 1H), 14.83 (s, 1H), 14.84 (s, 1H), 14.85 (s, 1H), 14.86 (s, 1H), 14.87 (s, 1H), 14.88 (s, 1H), 14.89 (s, 1H), 14.90 (s, 1H), 14.91 (s, 1H), 14.92 (s, 1H), 14.93 (s, 1H), 14.94 (s, 1H), 14.95 (s, 1H), 14.96 (s, 1H), 14.97 (s, 1H), 14.98 (s, 1H), 14.99 (s, 1H), 15.00 (s, 1H), 15.01 (s, 1H), 15.02 (s, 1H), 15.03 (s, 1H), 15.04 (s, 1H), 15.05 (s, 1H), 15.06 (s, 1H), 15.07 (s, 1H), 15.08 (s, 1H), 15.09 (s, 1H), 15.10 (s, 1H), 15.11 (s, 1H), 15.12 (s, 1H), 15.13 (s, 1H), 15.14 (s, 1H), 15.15 (s, 1H), 15.16 (s, 1H), 15.17 (s, 1H), 15.18 (s, 1H), 15.19 (s, 1H), 15.20 (s, 1H), 15.21 (s, 1H), 15.22 (s, 1H), 15.23 (s, 1H), 15.24 (s, 1H), 15.25 (s, 1H), 15.26 (s, 1H),	

【 図 1 1 M 】

試験番号	構造	化学名	HNMR TMS/CDCl ₃ (ppm)	HNMR TMS/DMSO (ppm)	¹³ C NMR	MS
ER-880583		(4-((4-((2,6-ジフルオロフェニル)アミノ)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリミジン-5-イル)アミノ)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリミジン-5-イル)ピロリジン-2-カルボキシ酸塩	0.020	8.89	¹ H NMR (400 MHz, METHANOL-d ₄) 9.20 (m, 1.5H, 1.10 (m), 1.10 (m), 1.26 (s, 3H), 3.92 (s, 2.41 (m), 2.10 (s), 2.63 (2.77 (m, 2H), 2.66 (m, 2.75 (m, 2.75 (m, 2.8 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 4.47 (m), 5.11 (s), 5.83 (2.72 (m, 1.7 (s, 1.18 (m, 2.16 (s, 2.16 (s, 7.78 (m, 7.40 (s)	516
ER-880380		(5-((2,6-ジフルオロフェニル)アミノ)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリミジン-5-イル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリミジン-5-イル)ピロリジン-2-カルボキシ酸塩	0.020	7.73	¹ H NMR (400 MHz, METHANOL-d ₄) 9.20 (2.26 (m, 1.5H), 1.10 (m), 1.10 (m), 1.26 (s, 3H), 3.92 (s, 2.41 (m), 2.10 (s), 2.63 (2.77 (m, 2.66 (m, 2.75 (m, 2.75 (m, 2.8 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 4.47 (m), 5.11 (s), 5.83 (2.72 (m, 1.7 (s, 1.18 (m, 2.16 (s, 2.16 (s, 7.78 (m, 7.40 (s)	495
ER-880500		(5-((2,6-ジフルオロフェニル)アミノ)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリミジン-5-イル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリミジン-5-イル)ピロリジン-2-カルボキシ酸塩	0.010	4.87	¹ H NMR (400 MHz, METHANOL-d ₄) 9.20 (2.26 (m, 1.5H), 1.10 (m), 1.10 (m), 1.26 (s, 3H), 3.92 (s, 2.41 (m), 2.10 (s), 2.63 (2.77 (m, 2.66 (m, 2.75 (m, 2.75 (m, 2.8 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 4.47 (m), 5.11 (s), 5.83 (2.72 (m, 1.7 (s, 1.18 (m, 2.16 (s, 2.16 (s, 7.78 (m, 7.40 (s)	510.5
ER-880591		(4-((2,6-ジフルオロフェニル)アミノ)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリミジン-5-イル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリミジン-5-イル)ピロリジン-2-カルボキシ酸塩	0.080	8.40	¹ H NMR (400 MHz, METHANOL-d ₄) 9.20 (2.26 (m, 1.5H), 1.10 (m), 1.10 (m), 1.26 (s, 3H), 3.92 (s, 2.41 (m), 2.10 (s), 2.63 (2.77 (m, 2.66 (m, 2.75 (m, 2.75 (m, 2.8 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 4.47 (m), 5.11 (s), 5.83 (2.72 (m, 1.7 (s, 1.18 (m, 2.16 (s, 2.16 (s, 7.78 (m, 7.40 (s)	516
ER-880592		(4-((2,6-ジフルオロフェニル)アミノ)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリミジン-5-イル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリミジン-5-イル)ピロリジン-2-カルボキシ酸塩	0.010	4.34	¹ H NMR (400 MHz, METHANOL-d ₄) 9.20 (2.26 (m, 1.5H), 1.10 (m), 1.10 (m), 1.26 (s, 3H), 3.92 (s, 2.41 (m), 2.10 (s), 2.63 (2.77 (m, 2.66 (m, 2.75 (m, 2.75 (m, 2.8 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 4.47 (m), 5.11 (s), 5.83 (2.72 (m, 1.7 (s, 1.18 (m, 2.16 (s, 2.16 (s, 7.78 (m, 7.40 (s)	500

【☖ 1 1 N】

試料番号	構造	化学名	1H/2D T1/T2 MSQ [μs]	1H/2D T1/T2 MSQ [μs]	1H NMR	MS
ER-895083		4-(2-(2,6-ジフルオロフェニル)-5-メチル-1H-イミダゾール-5-基)-N-(2,6-ジフルオロフェニル)-2-メチル-5-ニトロベンザミド 塩酸塩	0.040	10.00		530
ER-885094		4-(2-(2,6-ジフルオロフェニル)-5-メチル-1H-イミダゾール-5-基)-N-(2,6-ジフルオロフェニル)-2-メチル-5-ニトロベンザミド 塩酸塩	0.030	8.46		530
ER-891095		4-(2-(2,6-ジフルオロフェニル)-5-メチル-1H-イミダゾール-5-基)-N-(2,6-ジフルオロフェニル)-2-メチル-5-ニトロベンザミド 塩酸塩	0.030	9.35	1H NMR (400 MHz, METHANOL-d ₄) δ 1.52 (t, 3H, 3.98, s, 6 H, 2.31 (s, 2 H), 2.50 (s, 2 H), 2.74 (m, 1 H), 2.84 (m, 1 H), 3.12 (m, 1 H), 3.20 (m, 2 H), 3.83 (s, 3 H), 3.86 (s, 3 H), 4.48 (d, 1 H), 7.24 (m, 1 H), 7.65 (d, 1 H), 7.68 (d, 1 H), 7.72 (m, 1 H), 7.73 (s, 7.67 (m, 2 H), 7.78 (m, 2 H)	544
ER-895087		4-(2-(2,6-ジフルオロフェニル)-5-メチル-1H-イミダゾール-5-基)-N-(2,6-ジフルオロフェニル)-2-メチル-5-ニトロベンザミド 塩酸塩	0.060	4.27		518
ER-895098		4-(2-(2,6-ジフルオロフェニル)-5-メチル-1H-イミダゾール-5-基)-N-(2,6-ジフルオロフェニル)-2-メチル-5-ニトロベンザミド 塩酸塩	0.020	4.03	1H NMR (400 MHz, METHANOL-d ₄) δ 1.50 (t, 3H, 3.98, s, 6 H, 2.31 (s, 2 H), 2.50 (s, 2 H), 2.74 (m, 1 H), 2.84 (m, 1 H), 3.12 (m, 1 H), 3.20 (m, 2 H), 3.83 (s, 3 H), 3.86 (s, 3 H), 4.48 (d, 1 H), 7.24 (m, 1 H), 7.65 (d, 1 H), 7.68 (d, 1 H), 7.72 (m, 1 H), 7.73 (s, 7.67 (m, 2 H), 7.78 (m, 2 H)	588.8

【 1 1 0 】

[illegible]

【图 1 1 R】

ER-番号	構造	化学名	HMBC T1rho (s)	HMBC T1rho (500 °C)	¹ H NMR	MS
ER-050430		2,6-ビス(2,6-ジメチル-4-クロロフェニル)-1,3,5-トリアジン-4-イル 4,5-ビス(2,6-ジメチル-4-クロロフェニル)-1,3,5-トリアジン-4-イル 4,5-ビス(2,6-ジメチル-4-クロロフェニル)-1,3,5-トリアジン-4-イル 2,6-ジメチル-4-(2,6-ジメチル-4-クロロフェニル)-1,3,5-トリアジン	0.020	10.00	(DMF-d ₂) δ 2.03 (s, 6H), 2.18 (s, 1H), 2.38 (s, 6H), 3.52 (s, 2H), 3.58 (s, 2H), 4.58 (s, 3H), 3.71, 3.72 (s, 2H), 4.21 (s, 1H), 4.75 (s, 1H), 5.15 (s, 6H), 6.84 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.84 (d, 2), 111, 6.85 (d, 2), 7.02 (s, 2H), 7.05 (s, 2H), 7.06 (s, 2H), 7.07 (s, 2H), 7.08 (s, 2H), 7.09 (s, 2H), 7.10 (s, 2H), 7.11 (s, 2H), 7.12 (s, 2H), 7.13 (s, 2H), 7.14 (s, 2H), 7.15 (s, 2H), 7.16 (s, 2H), 7.17 (s, 2H), 7.18 (s, 2H), 7.19 (s, 2H), 7.20 (s, 2H), 7.21 (s, 2H), 7.22 (s, 2H), 7.23 (s, 2H), 7.24 (s, 2H), 7.25 (s, 2H), 7.26 (s, 2H), 7.27 (s, 2H), 7.28 (s, 2H), 7.29 (s, 2H), 7.30 (s, 2H), 7.31 (s, 2H), 7.32 (s, 2H), 7.33 (s, 2H), 7.34 (s, 2H), 7.35 (s, 2H), 7.36 (s, 2H), 7.37 (s, 2H), 7.38 (s, 2H), 7.39 (s, 2H), 7.40 (s, 2H), 7.41 (s, 2H), 7.42 (s, 2H), 7.43 (s, 2H), 7.44 (s, 2H), 7.45 (s, 2H), 7.46 (s, 2H), 7.47 (s, 2H), 7.48 (s, 2H), 7.49 (s, 2H), 7.50 (s, 2H), 7.51 (s, 2H), 7.52 (s, 2H), 7.53 (s, 2H), 7.54 (s, 2H), 7.55 (s, 2H), 7.56 (s, 2H), 7.57 (s, 2H), 7.58 (s, 2H), 7.59 (s, 2H), 7.60 (s, 2H), 7.61 (s, 2H), 7.62 (s, 2H), 7.63 (s, 2H), 7.64 (s, 2H), 7.65 (s, 2H), 7.66 (s, 2H), 7.67 (s, 2H), 7.68 (s, 2H), 7.69 (s, 2H), 7.70 (s, 2H), 7.71 (s, 2H), 7.72 (s, 2H), 7.73 (s, 2H), 7.74 (s, 2H), 7.75 (s, 2H), 7.76 (s, 2H), 7.77 (s, 2H), 7.78 (s, 2H), 7.79 (s, 2H), 7.80 (s, 2H), 7.81 (s, 2H), 7.82 (s, 2H), 7.83 (s, 2H), 7.84 (s, 2H), 7.85 (s, 2H), 7.86 (s, 2H), 7.87 (s, 2H), 7.88 (s, 2H), 7.89 (s, 2H), 7.90 (s, 2H), 7.91 (s, 2H), 7.92 (s, 2H), 7.93 (s, 2H), 7.94 (s, 2H), 7.95 (s, 2H), 7.96 (s, 2H), 7.97 (s, 2H), 7.98 (s, 2H), 7.99 (s, 2H), 8.00 (s, 2H), 8.01 (s, 2H), 8.02 (s, 2H), 8.03 (s, 2H), 8.04 (s, 2H), 8.05 (s, 2H), 8.06 (s, 2H), 8.07 (s, 2H), 8.08 (s, 2H), 8.09 (s, 2H), 8.10 (s, 2H), 8.11 (s, 2H), 8.12 (s, 2H), 8.13 (s, 2H), 8.14 (s, 2H), 8.15 (s, 2H), 8.16 (s, 2H), 8.17 (s, 2H), 8.18 (s, 2H), 8.19 (s, 2H), 8.20 (s, 2H), 8.21 (s, 2H), 8.22 (s, 2H), 8.23 (s, 2H), 8.24 (s, 2H), 8.25 (s, 2H), 8.26 (s, 2H), 8.27 (s, 2H), 8.28 (s, 2H), 8.29 (s, 2H), 8.30 (s, 2H), 8.31 (s, 2H), 8.32 (s, 2H), 8.33 (s, 2H), 8.34 (s, 2H), 8.35 (s, 2H), 8.36 (s, 2H), 8.37 (s, 2H), 8.38 (s, 2H), 8.39 (s, 2H), 8.40 (s, 2H), 8.41 (s, 2H), 8.42 (s, 2H), 8.43 (s, 2H), 8.44 (s, 2H), 8.45 (s, 2H), 8.46 (s, 2H), 8.47 (s, 2H), 8.48 (s, 2H), 8.49 (s, 2H), 8.50 (s, 2H), 8.51 (s, 2H), 8.52 (s, 2H), 8.53 (s, 2H), 8.54 (s, 2H), 8.55 (s, 2H), 8.56 (s, 2H), 8.57 (s, 2H), 8.58 (s, 2H), 8.59 (s, 2H), 8.60 (s, 2H), 8.61 (s, 2H), 8.62 (s, 2H), 8.63 (s, 2H), 8.64 (s, 2H), 8.65 (s, 2H), 8.66 (s, 2H), 8.67 (s, 2H), 8.68 (s, 2H), 8.69 (s, 2H), 8.70 (s, 2H), 8.71 (s, 2H), 8.72 (s, 2H), 8.73 (s, 2H), 8.74 (s, 2H), 8.75 (s, 2H), 8.76 (s, 2H), 8.77 (s, 2H), 8.78 (s, 2H), 8.79 (s, 2H), 8.80 (s, 2H), 8.81 (s, 2H), 8.82 (s, 2H), 8.83 (s, 2H), 8.84 (s, 2H), 8.85 (s, 2H), 8.86 (s, 2H), 8.87 (s, 2H), 8.88 (s, 2H), 8.89 (s, 2H), 8.90 (s, 2H), 8.91 (s, 2H), 8.92 (s, 2H), 8.93 (s, 2H), 8.94 (s, 2H), 8.95 (s, 2H), 8.96 (s, 2H), 8.97 (s, 2H), 8.98 (s, 2H), 8.99 (s, 2H), 9.00 (s, 2H), 9.01 (s, 2H), 9.02 (s, 2H), 9.03 (s, 2H), 9.04 (s, 2H), 9.05 (s, 2H), 9.06 (s, 2H), 9.07 (s, 2H), 9.08 (s, 2H), 9.09 (s, 2H), 9.10 (s, 2H), 9.11 (s, 2H), 9.12 (s, 2H), 9.13 (s, 2H), 9.14 (s, 2H), 9.15 (s, 2H), 9.16 (s, 2H), 9.17 (s, 2H), 9.18 (s, 2H), 9.19 (s, 2H), 9.20 (s, 2H), 9.21 (s, 2H), 9.22 (s, 2H), 9.23 (s, 2H), 9.24 (s, 2H), 9.25 (s, 2H), 9.26 (s, 2H), 9.27 (s, 2H), 9.28 (s, 2H), 9.29 (s, 2H), 9.30 (s, 2H), 9.31 (s, 2H), 9.32 (s, 2H), 9.33 (s, 2H), 9.34 (s, 2H), 9.35 (s, 2H), 9.36 (s, 2H), 9.37 (s, 2H), 9.38 (s, 2H), 9.39 (s, 2H), 9.40 (s, 2H), 9.41 (s, 2H), 9.42 (s, 2H), 9.43 (s, 2H), 9.44 (s, 2H), 9.45 (s, 2H), 9.46 (s, 2H), 9.47 (s, 2H), 9.48 (s, 2H), 9.49 (s, 2H), 9.50 (s, 2H), 9.51 (s, 2H), 9.52 (s, 2H), 9.53 (s, 2H), 9.54 (s, 2H), 9.55 (s, 2H), 9.56 (s, 2H), 9.57 (s, 2H), 9.58 (s, 2H), 9.59 (s, 2H), 9.60 (s, 2H), 9.61 (s, 2H), 9.62 (s, 2H), 9.63 (s, 2H), 9.64 (s, 2H), 9.65 (s, 2H), 9.66 (s, 2H), 9.67 (s, 2H), 9.68 (s, 2H), 9.69 (s, 2H), 9.70 (s, 2H), 9.71 (s, 2H), 9.72 (s, 2H), 9.73 (s, 2H), 9.74 (s, 2H), 9.75 (s, 2H), 9.76 (s, 2H), 9.77 (s, 2H), 9.78 (s, 2H), 9.79 (s, 2H), 9.80 (s, 2H), 9.81 (s, 2H), 9.82 (s, 2H), 9.83 (s, 2H), 9.84 (s, 2H), 9.85 (s, 2H), 9.86 (s, 2H), 9.87 (s, 2H), 9.88 (s, 2H), 9.89 (s, 2H), 9.90 (s, 2H), 9.91 (s, 2H), 9.92 (s, 2H), 9.93 (s, 2H), 9.94 (s, 2H), 9.95 (s, 2H), 9.96 (s, 2H), 9.97 (s, 2H), 9.98 (s, 2H), 9.99 (s, 2H), 10.00 (s, 2H), 10.01 (s, 2H), 10.02 (s, 2H), 10.03 (s, 2H), 10.04 (s, 2H), 10.05 (s, 2H), 10.06 (s, 2H), 10.07 (s, 2H), 10.08 (s, 2H), 10.09 (s, 2H), 10.10 (s, 2H), 10.11 (s, 2H), 10.12 (s, 2H), 10.13 (s, 2H), 10.14 (s, 2H), 10.15 (s, 2H), 10.16 (s, 2H), 10.17 (s, 2H), 10.18 (s, 2H), 10.19 (s, 2H), 10.20 (s, 2H), 10.21 (s, 2H), 10.22 (s, 2H), 10.23 (s, 2H), 10.24 (s, 2H), 10.25 (s, 2H), 10.26 (s, 2H), 10.27 (s, 2H), 10.28 (s, 2H), 10.29 (s, 2H), 10.30 (s, 2H), 10.31 (s, 2H), 10.32 (s, 2H), 10.33 (s, 2H), 10.34 (s, 2H), 10.35 (s, 2H), 10.36 (s, 2H), 10.37 (s, 2H), 10.38 (s, 2H), 10.39 (s, 2H), 10.40 (s, 2H), 10.41 (s, 2H), 10.42 (s, 2H), 10.43 (s, 2H), 10.44 (s, 2H), 10.45 (s, 2H), 10.46 (s, 2H), 10.47 (s, 2H), 10.48 (s, 2H), 10.49 (s, 2H), 10.50 (s, 2H), 10.51 (s, 2H), 10.52 (s, 2H), 10.53 (s, 2H), 10.54 (s, 2H), 10.55 (s, 2H), 10.56 (s, 2H), 10.57 (s, 2H), 10.58 (s, 2H), 10.59 (s, 2H), 10.60 (s, 2H), 10.61 (s, 2H), 10.62 (s, 2H), 10.63 (s, 2H), 10.64 (s, 2H), 10.65 (s, 2H), 10.66 (s, 2H), 10.67 (s, 2H), 10.68 (s, 2H), 10.69 (s, 2H), 10.70 (s, 2H), 10.71 (s, 2H), 10.72 (s, 2H), 10.73 (s, 2H), 10.74 (s, 2H), 10.75 (s, 2H), 10.76 (s, 2H), 10.77 (s, 2H), 10.78 (s, 2H), 10.79 (s, 2H), 10.80 (s, 2H), 10.81 (s, 2H), 10.82 (s, 2H), 10.83 (s, 2H), 10.84 (s, 2H), 10.85 (s, 2H), 10.86 (s, 2H), 10.87 (s, 2H), 10.88 (s, 2H), 10.89 (s, 2H), 10.90 (s, 2H), 10.91 (s, 2H), 10.92 (s, 2H), 10.93 (s, 2H), 10.94 (s, 2H), 10.95 (s, 2H), 10.96 (s, 2H), 10.97 (s, 2H), 10.98 (s, 2H), 10.99 (s, 2H), 11.00 (s, 2H), 11.01 (s, 2H), 11.02 (s, 2H), 11.03 (s, 2H), 11.04 (s, 2H), 11.05 (s, 2H), 11.06 (s, 2H), 11.07 (s, 2H), 11.08 (s, 2H), 11.09 (s, 2H), 11.10 (s, 2H), 11.11 (s, 2H), 11.12 (s, 2H), 11.13 (s, 2H), 11.14 (s, 2H), 11.15 (s, 2H), 11.16 (s, 2H), 11.17 (s, 2H), 11.18 (s, 2H), 11.19 (s, 2H), 11.20 (s, 2H), 11.21 (s, 2H), 11.22 (s, 2H), 11.23 (s, 2H), 11.24 (s, 2H), 11.25 (s, 2H), 11.26 (s, 2H), 11.27 (s, 2H), 11.28 (s, 2H), 11.29 (s, 2H), 11.30 (s, 2H), 11.31 (s, 2H), 11.32 (s, 2H), 11.33 (s, 2H), 11.34 (s, 2H), 11.35 (s, 2H), 11.36 (s, 2H), 11.37 (s, 2H), 11.38 (s, 2H), 11.39 (s, 2H), 11.40 (s, 2H), 11.41 (s, 2H), 11.42 (s, 2H), 11.43 (s, 2H), 11.44 (s, 2H), 11.45 (s, 2H), 11.46 (s, 2H), 11.47 (s, 2H), 11.48 (s, 2H), 11.49 (s, 2H), 11.50 (s, 2H), 11.51 (s, 2H), 11.52 (s, 2H), 11.53 (s, 2H), 11.54 (s, 2H), 11.55 (s, 2H), 11.56 (s, 2H), 11.57 (s, 2H), 11.58 (s, 2H), 11.59 (s, 2H), 11.60 (s, 2H), 11.61 (s, 2H), 11.62 (s, 2H), 11.63 (s, 2H), 11.64 (s, 2H), 11.65 (s, 2H), 11.66 (s, 2H), 11.67 (s, 2H), 11.68 (s, 2H), 11.69 (s, 2H), 11.70 (s, 2H), 11.71 (s, 2H), 11.72 (s, 2H), 11.73 (s, 2H), 11.74 (s, 2H), 11.75 (s, 2H), 11.76 (s, 2H), 11.77 (s, 2H), 11.78 (s, 2H), 11.79 (s, 2H), 11.80 (s, 2H), 11.81 (s, 2H), 11.82 (s, 2H), 11.83 (s, 2H), 11.84 (s, 2H), 11.85 (s, 2H), 11.86 (s, 2H), 11.87 (s, 2H), 11.88 (s, 2H), 11.89 (s, 2H), 11.90 (s, 2H), 11.91 (s, 2H), 11.92 (s, 2H), 11.93 (s, 2H), 11.94 (s, 2H), 11.95 (s, 2H), 11.96 (s, 2H), 11.97 (s, 2H), 11.98 (s, 2H), 11.99 (s, 2H), 12.00 (s, 2H), 12.01 (s, 2H), 12.02 (s, 2H), 12.03 (s, 2H), 12.04 (s, 2H), 12.05 (s, 2H), 12.06 (s, 2H), 12.07 (s, 2H), 12.08 (s, 2H), 12.09 (s, 2H), 12.10 (s, 2H), 12.11 (s, 2H), 12.12 (s, 2H), 12.13 (s, 2H), 12.14 (s, 2H), 12.15 (s, 2H), 12.16 (s, 2H), 12.17 (s, 2H), 12.18 (s, 2H), 12.19 (s, 2H), 12.20 (s, 2H), 12.21 (s, 2H), 12.22 (s, 2H), 12.23 (s, 2H), 12.24 (s, 2H), 12.25 (s, 2H), 12.26 (s, 2H), 12.27 (s, 2H), 12.28 (s, 2H), 12.29 (s, 2H), 12.30 (s, 2H), 12.31 (s, 2H), 12.32 (s, 2H), 12.33 (s, 2H), 12.34 (s, 2H), 12.35 (s, 2H), 12.36 (s, 2H), 12.37 (s, 2H), 12.38 (s, 2H), 12.39 (s, 2H), 12.40 (s, 2H), 12.41 (s, 2H), 12.42 (s, 2H), 12.43 (s, 2H), 12.44 (s, 2H), 12.45 (s, 2H), 12.46 (s, 2H), 12.47 (s, 2H), 12.48 (s, 2H), 12.49 (s, 2H), 12.50 (s, 2H), 12.51 (s, 2H), 12.52 (s, 2H), 12.53 (s, 2H), 12.54 (s, 2H), 12.55 (s, 2H), 12.56 (s, 2H), 12.57 (s, 2H), 12.58 (s, 2H), 12.59 (s, 2H), 12.60 (s, 2H), 12.61 (s, 2H), 12.62 (s, 2H), 12.63 (s, 2H), 12.64 (s, 2H), 12.65 (s, 2H), 12.66 (s, 2H), 12.67 (s, 2H), 12.68 (s, 2H), 12.69 (s, 2H), 12.70 (s, 2H), 12.71 (s, 2H), 12.72 (s, 2H), 12.73 (s, 2H), 12.74 (s, 2H), 12.75 (s, 2H), 12.76 (s, 2H), 12.77 (s, 2H), 12.78 (s, 2H), 12.79 (s, 2H), 12.80 (s, 2H), 12.81 (s, 2H), 12.82 (s, 2H), 12.83 (s, 2H), 12.84 (s, 2H), 12.85 (s, 2H), 12.86 (s, 2H), 12.87 (s, 2H), 12.88 (s, 2H), 12.89 (s, 2H), 12.90 (s, 2H), 12.91 (s, 2H), 12.92 (s, 2H), 12.93 (s, 2H), 12.94 (s, 2H), 12.95 (s, 2H), 12.96 (s, 2H), 12.97 (s, 2H), 12.98 (s, 2H), 12.99 (s, 2H), 13.00 (s, 2H), 13.01 (s, 2H), 13.02 (s, 2H), 13.03 (s, 2H), 13.04 (s, 2H), 13.05 (s, 2H), 13.06 (s, 2H), 13.07 (s, 2H), 13.08 (s, 2H), 13.09 (s, 2H), 13.10 (s, 2H), 13.11 (s, 2H), 13.12 (s, 2H), 13.13 (s, 2H), 13.14 (s, 2H), 13.15 (s, 2H), 13.16 (s, 2H), 13.17 (s, 2H), 13.18 (s, 2H), 13.19 (s, 2H), 13.20 (s, 2H), 13.21 (s, 2H), 13.22 (s, 2H), 13.23 (s, 2H), 13.24 (s, 2H), 13.25 (s, 2H), 13.26 (s, 2H), 13.27 (s, 2H), 13.28 (s, 2H), 13.29 (s, 2H), 13.30 (s, 2H), 13.31 (s, 2H), 13.32 (s, 2H), 13.33 (s, 2H), 13.34 (s, 2H), 13.35 (s, 2H), 13.36 (s, 2H), 13.37 (s, 2H), 13.38 (s, 2H), 13.39 (s, 2H), 13.40 (s, 2H), 13.41 (s, 2H), 13.42 (s, 2H), 13.43 (s, 2H), 13.44 (s, 2H), 13.45 (s, 2H), 13.46 (s, 2H), 13.47 (s, 2H), 13.48 (s, 2H), 13.49 (s, 2H), 13.50 (s, 2H), 13.51 (s, 2H), 13.52 (s, 2H), 13.53 (s, 2H), 13.54 (s, 2H), 13.55 (s, 2H), 13.56 (s, 2H), 13.57 (s, 2H), 13.58 (s, 2H), 13.59 (s, 2H), 13.60 (s, 2H), 13.61 (s, 2H), 13.62 (s, 2H), 13.63 (s, 2H), 13.64 (s, 2H), 13.65 (s, 2H), 13.66 (s, 2H), 13.67 (s, 2H), 13.68 (s, 2H), 13.69 (s, 2H), 13.70 (s, 2H), 13.71 (s, 2H), 13.72 (s, 2H), 13.73 (s, 2H), 13.74 (s, 2H), 13.75 (s, 2H), 13.76 (s, 2H), 13.77 (s, 2H), 13.78 (s, 2H), 13.79 (s, 2H), 13.80 (s, 2H), 13.81 (s, 2H), 13.82 (s, 2H), 13.83 (s, 2H), 13.84 (s, 2H), 13.85 (s, 2H), 13.86 (s, 2H), 13.87 (s, 2H), 13.88 (s, 2H), 13.89 (s, 2H), 13.90 (s, 2H), 13.91 (s, 2H), 13.92 (s, 2H), 13.93 (s, 2H), 13.94 (s, 2H), 13.95 (s, 2H), 13.96 (s, 2H), 13.97 (s, 2H), 13.98 (s, 2H), 13.99 (s, 2H), 14.00 (s, 2H), 14.01 (s, 2H), 14.02 (s, 2H), 14.03 (s, 2H), 14.04 (s, 2H), 14.05 (s, 2H), 14.06 (s, 2H), 14.07 (s, 2H), 14.08 (s, 2H), 14.09 (s, 2H), 14.10 (s, 2H), 14.11 (s, 2H), 14.12 (s, 2H), 14.13 (s, 2H), 14.14 (s, 2H), 14.15 (s, 2H), 14.16 (s, 2H), 14.17 (s, 2H), 14.18 (s, 2H), 14.19 (s, 2H), 14.20 (s, 2H), 14.21 (s, 2H), 14.22 (s, 2H), 14.23 (s, 2H), 14.24 (s, 2H), 14.25 (s, 2H), 14.26 (s, 2H), 14.27 (s, 2H), 14.28 (s, 2H), 14.29 (s, 2H), 14.30 (s, 2H), 14.31 (s, 2H), 14.32 (s, 2H), 14.33 (s, 2H), 14.34 (s, 2H), 14.35 (s, 2H), 14.36 (s, 2H), 14.37 (s, 2H), 14.38 (s, 2H), 14.39 (s, 2H), 14.40 (s, 2H), 14.41 (s, 2H), 14.42 (s, 2H), 14.43 (s, 2H), 14.44 (s, 2H), 14.45 (s, 2H), 14.46 (s, 2H), 14.47 (s, 2H), 14.48 (s, 2H), 14.49 (s, 2H), 14.50 (s, 2H), 14.51 (s, 2H), 14.52 (s, 2H), 14.53 (s, 2H), 14.54 (s, 2H), 14.55 (s, 2H), 14.56 (s, 2H), 14.57 (s, 2H), 14.58 (s, 2H), 14.59 (s, 2H), 14.60 (s, 2H), 14.61 (s, 2H), 14.62 (s, 2H), 14.63 (s, 2H), 14.64 (s, 2H), 14.65 (s, 2H), 14.66 (s, 2H), 14.67 (s, 2H), 14.68 (s, 2H), 14.69 (s, 2H), 14.70 (s, 2H), 14.71 (s, 2H), 14.72 (s, 2H), 14.73 (s, 2H), 14.74 (s, 2H), 14.75 (s, 2H), 14.76 (s, 2H), 14.77 (s, 2H), 14.78 (s, 2H), 14.79 (s, 2H), 14.80 (s, 2H), 14.81 (s, 2H), 14.82 (s, 2H), 14.83 (s, 2H), 14.84 (s, 2H), 14.85 (s, 2H), 14.86 (s, 2H), 14.87 (s, 2H), 14.88 (s, 2H), 14.89 (s, 2H), 14.90 (s, 2H), 14.91 (s, 2H), 14.92 (s, 2H), 14.93 (s, 2H), 14.94 (s, 2H), 14.95 (s, 2H), 14.96 (s, 2H), 14.97 (s, 2H), 14.98 (s, 2H), 14.99 (s, 2H), 15.00 (s, 2H), 15.01 (s, 2H), 15.02 (s, 2H), 15.03 (s, 2H), 15.04 (s, 2H), 15.05 (s, 2H), 15.06 (s, 2H), 15.07 (s, 2H), 15.08 (s, 2H), 15.09 (s, 2H), 15.10 (s, 2H), 15.11 (s, 2H), 15.12 (s, 2H), 15.13 (s, 2H), 15.14 (s, 2H), 15.15 (s, 2H), 15.16 (s, 2H), 15.17 (s, 2H), 15.18 (s, 2H), 15.19 (s, 2H), 15.20 (s, 2H), 15.21 (s, 2H), 15.22 (s, 2H), 15.23 (s, 2H), 15.24 (s, 2H), 15.25 (s, 2H), 15.26 (s, 2H), 15.27 (s, 2H), 15.28 (s, 2H), 15.29 (s, 2H), 15.30 (s, 2H), 15.31 (s, 2H), 15.32 (s, 2H), 15.33 (s, 2H), 15.34 (s, 2H), 15.35 (s, 2H), 15.36 (s, 2H), 15.37 (s, 2H), 15.38 (s, 2H), 15.39 (s, 2H), 15.40 (s, 2H), 15.41 (s, 2H), 15.42 (s, 2H), 15.43 (s, 2H), 15.44 (s, 2H), 15.45 (s, 2H), 15.46 (s, 2H), 15.47 (s, 2H), 15.48 (s, 2H), 15.49 (s, 2H), 15.50 (s, 2H), 15.51 (s, 2H), 15.52 (s, 2H), 15.53 (s, 2H), 15.54 (s, 2H), 15.55 (s, 2H), 15.56 (s, 2H), 15.57 (s, 2H), 15.58 (s, 2H), 15.59 (s, 2H), 15.60 (s, 2H), 15.61 (s, 2H), 15.62 (s, 2H), 15.63 (s, 2H), 15.64 (s, 2H), 15.65 (s, 2H), 15.66 (s, 2H), 15.67 (s, 2H), 15.68 (s, 2H), 15.69 (s, 2H), 15.70 (s, 2H), 15.71 (s, 2H), 15.72 (s, 2H), 15.73 (s, 2H), 15.74 (s, 2H), 15.75 (s, 2H), 15.76 (s, 2H), 15.77 (s, 2H), 15.78 (s, 2H), 15.79 (s, 2H), 15.80 (s, 2H), 15.81 (s, 2H), 15.82 (s, 2H), 15.83 (s, 2H), 15.84 (s, 2H), 15.85 (s, 2H), 15.86 (s, 2H), 15.87 (s, 2H), 15.88 (s, 2H), 15.89 (s, 2H), 15.90 (s, 2H), 15.91 (s, 2H), 15.92 (s, 2H), 15.93 (s, 2H), 15.94 (s, 2H), 15.95 (s, 2H), 15.96 (s, 2H), 15.97 (s, 2H), 15.98 (s, 2H), 15.99 (s, 2H), 16.00 (s, 2H), 16.01 (s, 2H), 16.02 (s, 2H), 16.03 (s, 2H), 16.04 (s, 2H), 16.05 (s, 2H), 16.06 (s, 2H), 16.07 (s, 2H), 16.08 (s, 2H), 16.09 (s, 2H), 16.10 (s, 2H), 16.11 (s, 2H), 16.12 (s, 2H), 16.13 (s, 2H), 16.14 (s, 2H), 16.15 (s, 2H), 16.16 (s, 2H), 16.17 (s, 2H), 16.18 (s, 2H), 16.19 (s, 2H), 16.20 (s, 2H), 16.21 (s, 2H), 16.22 (s, 2H), 16.23 (s, 2H), 16.24 (s, 2H), 16.25 (s, 2H), 16.26 (s, 2H), 16.27 (s, 2H), 16.28 (s, 2H), 16.29 (s, 2H), 16.30 (s, 2H), 16.31 (s, 2H), 16.32 (s, 2H), 16.33 (s, 2H), 16.34 (s, 2H), 16.35 (s, 2H), 16.36 (s, 2H), 16.37 (s, 2H),	

【 ㄨ 1 1 U 】

化研番号	構造	化学名	HLBP TLBP (%) (μM)	EC ₅₀ (μM) (95%)	1H NMR	MS
ER-895723		4-(2,6-ジフルオロフェニル)メチル 2-(2,6-ジフルオロフェニル)-5-メチル-1H-ベンズイミダゾール (15-メチル-2-(2,6-ジフルオロフェニル)- 1H-ベンズイミダゾール)メチル 塩酸塩	0.550	12.00		240
ER-895725		4-(2,6-ジフルオロフェニル)-5-(2,6- ジフルオロフェニル)-2-(2,6-ジフルオロフェニル)- 1H-ベンズイミダゾール (2-(2,6-ジフルオロフェニル)-5-(2,6-ジフルオロ フェニル)-1H-ベンズイミダゾール)メチル 塩酸塩	0.020	2.91		312
ER-895726		4-(2,6-ジフルオロフェニル)-5-(2,6- ジフルオロフェニル)-2-(2,6-ジフルオロフェニル)- 1H-ベンズイミダゾール (2-(2,6-ジフルオロフェニル)-5-(2,6-ジフルオロ フェニル)-1H-ベンズイミダゾール)メチル 塩酸塩	0.030	1.28		312
ER-895727		N-(4-エチルベンゾイル)-5-(2,6-ジフルオロ フェニル)-2-(2,6-ジフルオロフェニル)-1H-ベンズ イミダゾール (2-(2,6-ジフルオロフェニル)-5-(2,6-ジフルオ ロフェニル)-1H-ベンズイミダゾール) メチル塩酸塩	0.030	6.50		498
ER-895729		(15-メチル-2-(2,6-ジフルオロフェニル)- 2-(2,6-ジフルオロフェニル)-1H-ベンズイミダ ゾール)メチル (15-メチル-2-(2,6-ジフルオロフェニル)- 2-(2,6-ジフルオロフェニル)-1H-ベンズイミダ ゾール)メチル 塩酸塩	0.040	19.00		324

【 ㄨ 1 1 V 】

ER-番号	構造	化学名	HEP/ TLR1 (μM)	HEP/ TLR2 (μM)	¹ H NMR	MS
ER-885730		3-(3-フルオロフェニル)-6-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-2H-ベンゾチアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-チオン 3-(3-フルオロフェニル)-6-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-2H-ベンゾチアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-チオン	0.020	8.04	¹ H NMR (400 MHz, METHANOL-d ₄) ppm: 2.48 (s, 3 H), 3.37 (m, 1 H), 3.72 (m, 1 H), 3.87 (m, 3 H), 5.00 (m, 2 H), 5.08 (m, 7 H), 7.34 (m, 2 H), 7.39 (m, 2 H), 8.81 (s, 1 H), 8.86 (s, 1 H), 8.94 (s, 1 H), 9.47 (m, 1 H), 9.54 (s, 1 H), 9.58 (s, 1 H), 9.62 (s, 1 H), 9.70 (m, 1 H), 9.75 (m, 2 H), 10.22 (s, 1 H).	
ER-885731		3-(3-フルオロフェニル)-6-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-2H-ベンゾチアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-チオン 3-(3-フルオロフェニル)-6-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-2H-ベンゾチアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-チオン	0.060	10.00	¹ H NMR (400 MHz, METHANOL-d ₄) ppm: 2.37 (s, 3 H), 2.39 (m, 1 H), 4.34 (m, 2 H), 4.56 (s, 3.03 (s, 3 H), 5.84 (m, 1 H), 5.86 (s, 7.11 (m, 1 H), 7.25 (s, 1 H), 7.73 (m, 2 H), 7.79 (m, 2 H).	488
ER-885732		3-(3-フルオロフェニル)-6-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-2H-ベンゾチアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-チオン 3-(3-フルオロフェニル)-6-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-2H-ベンゾチアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-チオン	0.020	10.00	¹ H NMR (400 MHz, METHANOL-d ₄) ppm: 1.51 (s, 3 H), 2.10 (s, 1.88 (s, 2 H), 2.23 (s, 4.00 (s, 2 H), 5.86 (s, 2 H), 5.88 (s, 2 H), 5.93 (s, 3 H), 6.47 (s, 1 H), 6.52 (s, 1 H), 6.55 (s, 1 H), 6.58 (s, 1 H), 6.59 (s, 1 H), 6.60 (s, 1 H), 6.61 (s, 1 H), 6.62 (s, 1 H), 6.63 (s, 1 H), 6.64 (s, 1 H), 6.65 (s, 1 H), 6.66 (s, 1 H), 6.67 (s, 1 H), 6.68 (s, 1 H), 6.69 (s, 1 H), 6.70 (s, 1 H), 6.71 (s, 1 H), 6.72 (s, 1 H), 6.73 (s, 1 H), 6.74 (s, 1 H), 6.75 (s, 1 H), 6.76 (s, 1 H), 6.77 (s, 1 H), 6.78 (s, 1 H), 6.79 (s, 1 H), 6.80 (s, 1 H), 6.81 (s, 1 H), 6.82 (s, 1 H), 6.83 (s, 1 H), 6.84 (s, 1 H), 6.85 (s, 1 H), 6.86 (s, 1 H), 6.87 (s, 1 H), 6.88 (s, 1 H), 6.89 (s, 1 H), 6.90 (s, 1 H), 6.91 (s, 1 H), 6.92 (s, 1 H), 6.93 (s, 1 H), 6.94 (s, 1 H), 6.95 (s, 1 H), 6.96 (s, 1 H), 6.97 (s, 1 H), 6.98 (s, 1 H), 6.99 (s, 1 H), 7.00 (s, 1 H), 7.01 (s, 1 H), 7.02 (s, 1 H), 7.03 (s, 1 H), 7.04 (s, 1 H), 7.05 (s, 1 H), 7.06 (s, 1 H), 7.07 (s, 1 H), 7.08 (s, 1 H), 7.09 (s, 1 H), 7.10 (s, 1 H), 7.11 (s, 1 H), 7.12 (s, 1 H), 7.13 (s, 1 H), 7.14 (s, 1 H), 7.15 (s, 1 H), 7.16 (s, 1 H), 7.17 (s, 1 H), 7.18 (s, 1 H), 7.19 (s, 1 H), 7.20 (s, 1 H), 7.21 (s, 1 H), 7.22 (s, 1 H), 7.23 (s, 1 H), 7.24 (s, 1 H), 7.25 (s, 1 H), 7.26 (s, 1 H), 7.27 (s, 1 H), 7.28 (s, 1 H), 7.29 (s, 1 H), 7.30 (s, 1 H), 7.31 (s, 1 H), 7.32 (s, 1 H), 7.33 (s, 1 H), 7.34 (s, 1 H), 7.35 (s, 1 H), 7.36 (s, 1 H), 7.37 (s, 1 H), 7.38 (s, 1 H), 7.39 (s, 1 H), 7.40 (s, 1 H), 7.41 (s, 1 H), 7.42 (s, 1 H), 7.43 (s, 1 H), 7.44 (s, 1 H), 7.45 (s, 1 H), 7.46 (s, 1 H), 7.47 (s, 1 H), 7.48 (s, 1 H), 7.49 (s, 1 H), 7.50 (s, 1 H), 7.51 (s, 1 H), 7.52 (s, 1 H), 7.53 (s, 1 H), 7.54 (s, 1 H), 7.55 (s, 1 H), 7.56 (s, 1 H), 7.57 (s, 1 H), 7.58 (s, 1 H), 7.59 (s, 1 H), 7.60 (s, 1 H), 7.61 (s, 1 H), 7.62 (s, 1 H), 7.63 (s, 1 H), 7.64 (s, 1 H), 7.65 (s, 1 H), 7.66 (s, 1 H), 7.67 (s, 1 H), 7.68 (s, 1 H), 7.69 (s, 1 H), 7.70 (s, 1 H), 7.71 (s, 1 H), 7.72 (s, 1 H), 7.73 (s, 1 H), 7.74 (s, 1 H), 7.75 (s, 1 H), 7.76 (s, 1 H), 7.77 (s, 1 H), 7.78 (s, 1 H), 7.79 (s, 1 H), 7.80 (s, 1 H), 7.81 (s, 1 H), 7.82 (s, 1 H), 7.83 (s, 1 H), 7.84 (s, 1 H), 7.85 (s, 1 H), 7.86 (s, 1 H), 7.87 (s, 1 H), 7.88 (s, 1 H), 7.89 (s, 1 H), 7.90 (s, 1 H), 7.91 (s, 1 H), 7.92 (s, 1 H), 7.93 (s, 1 H), 7.94 (s, 1 H), 7.95 (s, 1 H), 7.96 (s, 1 H), 7.97 (s, 1 H), 7.98 (s, 1 H), 7.99 (s, 1 H), 8.00 (s, 1 H), 8.01 (s, 1 H), 8.02 (s, 1 H), 8.03 (s, 1 H), 8.04 (s, 1 H), 8.05 (s, 1 H), 8.06 (s, 1 H), 8.07 (s, 1 H), 8.08 (s, 1 H), 8.09 (s, 1 H), 8.10 (s, 1 H), 8.11 (s, 1 H), 8.12 (s, 1 H), 8.13 (s, 1 H), 8.14 (s, 1 H), 8.15 (s, 1 H), 8.16 (s, 1 H), 8.17 (s, 1 H), 8.18 (s, 1 H), 8.19 (s, 1 H), 8.20 (s, 1 H), 8.21 (s, 1 H), 8.22 (s, 1 H), 8.23 (s, 1 H), 8.24 (s, 1 H), 8.25 (s, 1 H), 8.26 (s, 1 H), 8.27 (s, 1 H), 8.28 (s, 1 H), 8.29 (s, 1 H), 8.30 (s, 1 H), 8.31 (s, 1 H), 8.32 (s, 1 H), 8.33 (s, 1 H), 8.34 (s, 1 H), 8.35 (s, 1 H), 8.36 (s, 1 H), 8.37 (s, 1 H), 8.38 (s, 1 H), 8.39 (s, 1 H), 8.40 (s, 1 H), 8.41 (s, 1 H), 8.42 (s, 1 H), 8.43 (s, 1 H), 8.44 (s, 1 H), 8.45 (s, 1 H), 8.46 (s, 1 H), 8.47 (s, 1 H), 8.48 (s, 1 H), 8.49 (s, 1 H), 8.50 (s, 1 H), 8.51 (s, 1 H), 8.52 (s, 1 H), 8.53 (s, 1 H), 8.54 (s, 1 H), 8.55 (s, 1 H), 8.56 (s, 1 H), 8.57 (s, 1 H), 8.58 (s, 1 H), 8.59 (s, 1 H), 8.60 (s, 1 H), 8.61 (s, 1 H), 8.62 (s, 1 H), 8.63 (s, 1 H), 8.64 (s, 1 H), 8.65 (s, 1 H), 8.66 (s, 1 H), 8.67 (s, 1 H), 8.68 (s, 1 H), 8.69 (s, 1 H), 8.70 (s, 1 H), 8.71 (s, 1 H), 8.72 (s, 1 H), 8.73 (s, 1 H), 8.74 (s, 1 H), 8.75 (s, 1 H), 8.76 (s, 1 H), 8.77 (s, 1 H), 8.78 (s, 1 H), 8.79 (s, 1 H), 8.80 (s, 1 H), 8.81 (s, 1 H), 8.82 (s, 1 H), 8.83 (s, 1 H), 8.84 (s, 1 H), 8.85 (s, 1 H), 8.86 (s, 1 H), 8.87 (s, 1 H), 8.88 (s, 1 H), 8.89 (s, 1 H), 8.90 (s, 1 H), 8.91 (s, 1 H), 8.92 (s, 1 H), 8.93 (s, 1 H), 8.94 (s, 1 H), 8.95 (s, 1 H), 8.96 (s, 1 H), 8.97 (s, 1 H), 8.98 (s, 1 H), 8.99 (s, 1 H), 9.00 (s, 1 H), 9.01 (s, 1 H), 9.02 (s, 1 H), 9.03 (s, 1 H), 9.04 (s, 1 H), 9.05 (s, 1 H), 9.06 (s, 1 H), 9.07 (s, 1 H), 9.08 (s, 1 H), 9.09 (s, 1 H), 9.10 (s, 1 H), 9.11 (s, 1 H), 9.12 (s, 1 H), 9.13 (s, 1 H), 9.14 (s, 1 H), 9.15 (s, 1 H), 9.16 (s, 1 H), 9.17 (s, 1 H), 9.18 (s, 1 H), 9.19 (s, 1 H), 9.20 (s, 1 H), 9.21 (s, 1 H), 9.22 (s, 1 H), 9.23 (s, 1 H), 9.24 (s, 1 H), 9.25 (s, 1 H), 9.26 (s, 1 H), 9.27 (s, 1 H), 9.28 (s, 1 H), 9.29 (s, 1 H), 9.30 (s, 1 H), 9.31 (s, 1 H), 9.32 (s, 1 H), 9.33 (s, 1 H), 9.34 (s, 1 H), 9.35 (s, 1 H), 9.36 (s, 1 H), 9.37 (s, 1 H), 9.38 (s, 1 H), 9.39 (s, 1 H), 9.40 (s, 1 H), 9.41 (s, 1 H), 9.42 (s, 1 H), 9.43 (s, 1 H), 9.44 (s, 1 H), 9.45 (s, 1 H), 9.46 (s, 1 H), 9.47 (s, 1 H), 9.48 (s, 1 H), 9.49 (s, 1 H), 9.50 (s, 1 H), 9.51 (s, 1 H), 9.52 (s, 1 H), 9.53 (s, 1 H), 9.54 (s, 1 H), 9.55 (s, 1 H), 9.56 (s, 1 H), 9.57 (s, 1 H), 9.58 (s, 1 H), 9.59 (s, 1 H), 9.60 (s, 1 H), 9.61 (s, 1 H), 9.62 (s, 1 H), 9.63 (s, 1 H), 9.64 (s, 1 H), 9.65 (s, 1 H), 9.66 (s, 1 H), 9.67 (s, 1 H), 9.68 (s, 1 H), 9.69 (s, 1 H), 9.70 (s, 1 H), 9.71 (s, 1 H), 9.72 (s, 1 H), 9.73 (s, 1 H), 9.74 (s, 1 H), 9.75 (s, 1 H), 9.76 (s, 1 H), 9.77 (s, 1 H), 9.78 (s, 1 H), 9.79 (s, 1 H), 9.80 (s, 1 H), 9.81 (s, 1 H), 9.82 (s, 1 H), 9.83 (s, 1 H), 9.84 (s, 1 H), 9.85 (s, 1 H), 9.86 (s, 1 H), 9.87 (s, 1 H), 9.88 (s, 1 H), 9.89 (s, 1 H), 9.90 (s, 1 H), 9.91 (s, 1 H), 9.92 (s, 1 H), 9.93 (s, 1 H), 9.94 (s, 1 H), 9.95 (s, 1 H), 9.96 (s, 1 H), 9.97 (s, 1 H), 9.98 (s, 1 H), 9.99 (s, 1 H), 10.00 (s, 1 H), 10.01 (s, 1 H), 10.02 (s, 1 H), 10.03 (s, 1 H), 10.04 (s, 1 H), 10.05 (s, 1 H), 10.06 (s, 1 H), 10.07 (s, 1 H), 10.08 (s, 1 H), 10.09 (s, 1 H), 10.10 (s, 1 H), 10.11 (s, 1 H), 10.12 (s, 1 H), 10.13 (s, 1 H), 10.14 (s, 1 H), 10.15 (s, 1 H), 10.16 (s, 1 H), 10.17 (s, 1 H), 10.18 (s, 1 H), 10.19 (s, 1 H), 10.20 (s, 1 H), 10.21 (s, 1 H), 10.22 (s, 1 H), 10.23 (s, 1 H), 10.24 (s, 1 H), 10.25 (s, 1 H), 10.26 (s, 1 H), 10.27 (s, 1 H), 10.28 (s, 1 H), 10.29 (s, 1 H), 10.30 (s, 1 H), 10.31 (s, 1 H), 10.32 (s, 1 H), 10.33 (s, 1 H), 10.34 (s, 1 H), 10.35 (s, 1 H), 10.36 (s, 1 H), 10.37 (s, 1 H), 10.38 (s, 1 H), 10.39 (s, 1 H), 10.40 (s, 1 H), 10.41 (s, 1 H), 10.42 (s, 1 H), 10.43 (s, 1 H), 10.44 (s, 1 H), 10.45 (s, 1 H), 10.46 (s, 1 H), 10.47 (s, 1 H), 10.48 (s, 1 H), 10.49 (s, 1 H), 10.50 (s, 1 H), 10.51 (s, 1 H), 10.52 (s, 1 H), 10.53 (s, 1 H), 10.54 (s, 1 H), 10.55 (s, 1 H), 10.56 (s, 1 H), 10.57 (s, 1 H), 10.58 (s, 1 H), 10.59 (s, 1 H), 10.60 (s, 1 H), 10.61 (s, 1 H), 10.62 (s, 1 H), 10.63 (s, 1 H), 10.64 (s, 1 H), 10.65 (s, 1 H), 10.66 (s, 1 H), 10.67 (s, 1 H), 10.68 (s, 1 H), 10.69 (s, 1 H), 10.70 (s, 1 H), 10.71 (s, 1 H), 10.72 (s, 1 H), 10.73 (s, 1 H), 10.74 (s, 1 H), 10.75 (s, 1 H), 10.76 (s, 1 H), 10.77 (s, 1 H), 10.78 (s, 1 H), 10.79 (s, 1 H), 10.80 (s, 1 H), 10.81 (s, 1 H), 10.82 (s, 1 H), 10.83 (s, 1 H), 10.84 (s, 1 H), 10.85 (s, 1 H), 10.86 (s, 1 H), 10.87 (s, 1 H), 10.88 (s, 1 H), 10.89 (s, 1 H), 10.90 (s, 1 H), 10.91 (s, 1 H), 10.92 (s, 1 H), 10.93 (s, 1 H), 10.94 (s, 1 H), 10.95 (s, 1 H), 10.96 (s, 1 H), 10.97 (s, 1 H), 10.98 (s, 1 H), 10.99 (s, 1 H), 11.00 (s, 1 H), 11.01 (s, 1 H), 11.02 (s, 1 H), 11.03 (s, 1 H), 11.04 (s, 1 H), 11.05 (s, 1 H), 11.06 (s, 1 H), 11.07 (s, 1 H), 11.08 (s, 1 H), 11.09 (s, 1 H), 11.10 (s, 1 H), 11.11 (s, 1 H), 11.12 (s, 1 H), 11.13 (s, 1 H), 11.14 (s, 1 H), 11.15 (s, 1 H), 11.16 (s, 1 H), 11.17 (s, 1 H), 11.18 (s, 1 H), 11.19 (s, 1 H), 11.20 (s, 1 H), 11.21 (s, 1 H), 11.22 (s, 1 H), 11.23 (s, 1 H), 11.24 (s, 1 H), 11.25 (s, 1 H), 11.26 (s, 1 H), 11.27 (s, 1 H), 11.28 (s, 1 H), 11.29 (s, 1 H), 11.30 (s, 1 H), 11.31 (s, 1 H), 11.32 (s, 1 H), 11.33 (s, 1 H), 11.34 (s, 1 H), 11.35 (s, 1 H), 11.36 (s, 1 H), 11.37 (s, 1 H), 11.38 (s, 1 H), 11.39 (s, 1 H), 11.40 (s, 1 H), 11.41 (s, 1 H), 11.42 (s, 1 H), 11.43 (s, 1 H), 11.44 (s, 1 H), 11.45 (s, 1 H), 11.46 (s, 1 H), 11.47 (s, 1 H), 11.48 (s, 1 H), 11.49 (s, 1 H), 11.50 (s, 1 H), 11.51 (s, 1 H), 11.52 (s, 1 H), 11.53 (s, 1 H), 11.54 (s, 1 H), 11.55 (s, 1 H), 11.56 (s, 1 H), 11.57 (s, 1 H), 11.58 (s, 1 H), 11.59 (s, 1 H), 11.60 (s, 1 H), 11.61 (s, 1 H), 11.62 (s, 1 H), 11.63 (s, 1 H), 11.64 (s, 1 H), 11.65 (s, 1 H), 11.66 (s, 1 H), 11.67 (s, 1 H), 11.68 (s, 1 H), 11.69 (s, 1 H), 11.70 (s, 1 H), 11.71 (s, 1 H), 11.72 (s, 1 H), 11.73 (s, 1 H), 11.74 (s, 1 H), 11.75 (s, 1 H), 11.76 (s, 1 H), 11.77 (s, 1 H), 11.78 (s, 1 H), 11.79 (s, 1 H), 11.80 (s, 1 H), 11.81 (s, 1 H), 11.82 (s, 1 H), 11.83 (s, 1 H), 11.84 (s, 1 H), 11.85 (s, 1 H), 11.86 (s, 1 H), 11.87 (s, 1 H), 11.88 (s, 1 H), 11.89 (s, 1 H), 11.90 (s, 1 H), 11.91 (s, 1 H), 11.92 (s, 1 H), 11.93 (s, 1 H), 11.94 (s, 1 H), 11.95 (s, 1 H), 11.96 (s, 1 H), 11.97 (s, 1 H), 11.98 (s, 1 H), 11.99 (s, 1 H), 12.00 (s, 1 H), 12.01 (s, 1 H), 12.02 (s, 1 H), 12.03 (s, 1 H), 12.04 (s, 1 H), 12.05 (s, 1 H), 12.06 (s, 1 H), 12.07 (s, 1 H), 12.08 (s, 1 H), 12.09 (s, 1 H), 12.10 (s, 1 H), 12.11 (s, 1 H), 12.12 (s, 1 H), 12.13 (s, 1 H), 12.14 (s, 1 H), 12.15 (s, 1 H), 12.16 (s, 1 H), 12.17 (s, 1 H), 12.18 (s, 1 H), 12.19 (s, 1 H), 12.20 (s, 1 H), 12.21 (s, 1 H), 12.22 (s, 1 H), 12.23 (s, 1 H), 12.24 (s, 1 H), 12.25 (s, 1 H), 12.26 (s, 1 H), 12.27 (s, 1 H), 12.28 (s, 1 H), 12.29 (s, 1 H), 12.30 (s, 1 H), 12.31 (s, 1 H), 12.32 (s, 1 H), 12.33 (s, 1 H), 12.34 (s, 1 H), 12.35 (s, 1 H), 12.36 (s, 1 H), 12.37 (s, 1 H), 12.38 (s, 1 H), 12.39 (s, 1 H), 12.40 (s, 1 H), 12.41 (s, 1 H), 12.42 (s, 1 H), 12.43 (s, 1 H), 12.44 (s, 1 H), 12.45 (s, 1 H), 12.46 (s, 1 H), 12.47 (s, 1 H), 12.48 (s, 1 H), 12.49 (s, 1 H), 12.50 (s, 1 H), 12.51 (s, 1 H), 12.52 (s, 1 H), 12.53 (s, 1 H), 12.54 (s, 1 H), 12.55 (s, 1 H), 12.56 (s, 1 H), 12.57 (s, 1 H), 12.58 (s, 1 H), 12.59 (s, 1 H), 12.60 (s, 1 H), 12.61 (s, 1 H), 12.62 (s, 1 H), 12.63 (s, 1 H), 12.64 (s, 1 H), 12.65 (s, 1 H), 12.66 (s, 1 H), 12.67 (s, 1 H), 12.68 (s, 1 H), 12.69 (s, 1 H), 12.70 (s, 1 H), 12.71 (s, 1 H), 12.72 (s, 1 H), 12.73 (s, 1 H), 12.74 (s, 1 H), 12.75 (s, 1 H), 12.76 (s, 1 H), 12.77 (s, 1 H), 12.78 (s, 1 H), 12.79 (s, 1 H), 12.80 (s, 1 H), 12.81 (s, 1 H), 12.82 (s, 1 H), 12.83 (s, 1 H), 12.84 (s, 1 H), 12.85 (s, 1 H), 12.86 (s, 1 H), 12.87 (s, 1 H), 12.88 (s, 1 H), 12.89 (s, 1 H), 12.90 (s, 1 H), 12.91 (s, 1 H), 12.92 (s, 1 H), 12.93 (s, 1 H), 12.94 (s, 1 H), 12.95 (s, 1 H), 12.96 (s, 1 H), 12.97 (s, 1 H), 12.98 (s, 1 H), 12.99 (s, 1 H), 13.00 (s, 1 H), 13.01 (s, 1 H), 13.02 (s, 1 H), 13.03 (s, 1 H), 13.04 (s, 1 H), 13.05 (s, 1 H), 13.06 (s, 1 H), 13.07 (s, 1 H), 13.08 (s, 1 H), 13.09 (s, 1 H), 13.10 (s, 1 H), 13.11 (s, 1 H), 13.12 (s, 1 H), 13.13 (s, 1 H), 13.14 (s, 1 H), 13.15 (s, 1 H), 13.16 (s, 1 H), 13.17 (s, 1 H), 13.18 (s, 1 H), 13.19 (s, 1 H), 13.20 (s, 1 H), 13.21 (s, 1 H), 13.22 (s, 1 H), 13.23 (s, 1 H), 13.24 (s, 1 H), 13.25 (s, 1 H), 13.26 (s, 1 H), 13.27 (s, 1 H), 13.28 (s, 1 H), 13.29 (s, 1 H), 13.30 (s, 1 H), 13.31 (s, 1 H), 13.32 (s, 1 H), 13.33 (s, 1 H), 13.34 (s, 1 H), 13.35 (s, 1 H), 13.36 (s, 1 H), 13.37 (s, 1 H), 13.38 (s, 1 H), 13.39 (s, 1 H), 13.40 (s, 1 H), 13.41 (s, 1 H), 13.42 (s, 1 H), 13.43 (s, 1 H), 13.44 (s, 1 H), 13.45 (s, 1 H), 13.46 (s, 1 H), 13.47 (s, 1 H), 13.48 (s, 1 H), 13.49 (s, 1 H), 13.50 (s, 1 H), 13.51 (s, 1 H), 13.52 (s, 1 H), 13.53 (s, 1 H), 13.54 (s, 1 H), 13.55 (s, 1 H), 13.56 (s, 1 H), 13.57 (s, 1 H), 13.58 (s, 1 H), 13.59 (s, 1 H), 13.60 (s, 1 H), 13.61 (s, 1 H), 13.62 (s, 1 H), 13.63 (s, 1 H), 13.64 (s, 1 H), 13.65 (s, 1 H), 13.66 (s, 1 H), 13.67 (s, 1 H), 13.68 (s, 1 H), 13.69 (s, 1 H), 13.70 (s, 1 H), 13.71 (s, 1 H), 13.72 (s, 1 H), 13.73 (s, 1 H), 13.74 (s, 1 H), 13.75 (s, 1 H), 13.76 (s, 1 H), 13.77 (s, 1 H), 13.78 (s, 1 H), 13.79 (s, 1 H), 13.80 (s, 1 H), 13.81 (s, 1 H), 13.82 (s, 1 H), 13.83 (s, 1 H), 13.84 (s, 1 H), 13.85 (s, 1 H), 13.86 (s, 1 H), 13.87 (s, 1 H), 13.88 (s, 1 H), 13.89 (s, 1 H), 13.90 (s, 1 H), 13.91 (s, 1 H), 13.92 (s, 1 H), 13.93 (s, 1 H), 13.94 (s, 1 H), 13.95 (s, 1 H), 13.96 (s, 1 H), 13.97 (s, 1 H), 13.98 (s, 1 H), 13.99 (s, 1 H), 14.00 (s, 1 H), 14.01 (s, 1 H), 14.02 (s, 1 H), 14.03 (s, 1 H), 14.04 (s, 1 H), 14.05 (s, 1 H), 14.06 (s, 1 H), 14.07 (s, 1 H), 14.08 (s, 1 H), 14.09 (s, 1 H), 14.10 (s, 1 H), 14.11 (s, 1 H), 14.12 (s, 1 H), 14.13 (s, 1 H), 14.14 (s, 1 H), 14.15 (s, 1 H), 14.16 (s, 1 H), 14.17 (s, 1 H), 14.18 (s, 1 H), 14.19 (s, 1 H), 14.20 (s, 1 H), 14.21 (s, 1 H), 14.22 (s, 1 H), 14.23 (s, 1 H), 14.24 (s, 1 H), 14.25 (s, 1 H), 14.26 (s, 1 H), 14.27 (s, 1 H), 14.28 (s, 1 H), 14.29 (s, 1 H), 14.30 (s, 1 H), 14.31 (s, 1 H), 14.32 (s, 1 H), 14.33 (s, 1 H), 14.34 (s, 1 H), 14.35 (s, 1 H), 14.36 (s, 1 H), 14.37 (s, 1 H), 14.38 (s, 1 H), 14.39 (s, 1 H), 14.40 (s, 1 H), 14.41 (s, 1 H), 14.42 (s, 1 H), 14.43 (s, 1 H), 14.44 (s, 1 H), 14.45 (s, 1 H), 14.46 (s, 1 H), 14.47 (s, 1 H), 14.48 (s, 1 H), 14.49 (s, 1 H), 14.50 (s, 1 H), 14.51 (s, 1 H), 14.52 (s, 1 H), 14.53 (s, 1 H), 14.54 (s, 1 H), 14.55 (s, 1 H), 14.56 (s, 1 H), 14.57 (s, 1 H), 14.58 (s, 1 H), 14.59 (s, 1 H), 14.60 (s, 1 H), 14.61 (s, 1 H), 14.62 (s, 1 H), 14.63 (s, 1 H), 14.64 (s, 1 H), 14.65 (s, 1 H), 14.66 (s, 1 H), 14.67 (s, 1 H), 14.68 (s, 1 H), 14.69 (s, 1 H), 14.70 (s, 1 H), 14.71 (s, 1 H), 14.72 (s, 1 H), 14.73 (s, 1 H), 14.74 (s, 1 H), 14.75 (s, 1 H), 14.76 (s, 1 H), 14.77 (s, 1 H), 14.78 (s, 1 H), 14.79 (s, 1 H), 14.80 (s, 1 H), 14.81 (s, 1 H), 14.82 (s, 1 H), 14.83 (s, 1 H), 14.84 (s, 1 H), 14.85 (s, 1 H), 14.86 (s, 1 H), 14.87 (s, 1 H), 14.88 (s, 1 H), 14.89 (s, 1 H), 14.90 (s, 1 H), 14.91 (s, 1 H), 14.92 (s, 1 H), 14.93 (s, 1 H), 14.94 (s, 1 H), 14.95 (s, 1 H), 14.96 (s, 1 H), 14.97 (s, 1 H), 14.98 (s, 1 H), 14.99 (s, 1 H), 15.00 (s, 1 H), 15.01 (s, 1 H), 15.02 (s, 1 H), 15.03 (s, 1 H), 15.04 (s, 1 H), 15.05 (s, 1 H), 15.06 (s, 1 H), 15.07 (s, 1 H), 15.08 (s, 1 H), 15.09 (s, 1 H), 15.10 (s, 1 H), 15.11 (s, 1 H), 15.12 (s, 1 H), 15.13 (s, 1 H), 15.14 (s, 1 H), 15.15 (s, 1 H), 15.16 (s, 1 H), 15.17 (s, 1 H), 15.18 (s, 1 H), 15.19 (s, 1 H), 15.20 (s, 1 H), 15.21 (s, 1 H), 15.22 (s, 1 H), 15.23 (s, 1 H), 15.24 (s, 1 H), 15.25 (s, 1 H), 15.26 (s, 1 H), 15.27 (s, 1 H), 15.28 (s, 1 H), 15.29 (s, 1 H), 15.30 (s, 1 H), 15.31 (s, 1 H), 15.32 (s,	

【 図 1 1 Y 】

ER-番号	構造	化学名	¹ H/CD TAP (3000 [Hz])	¹ H/CD TAP (3000 [Hz])	¹ H NMR [ppm]	MS
ER-858739		3-(7-(3,5-ジフルオロフェニル) 15-(4,6,8-トリメトキシフェニル) 1-(3-ビス(メトキシメチル)プロピル) ベンゾイミダゾール) 塩酸塩	0.070	0.31		486
ER-858740		3-(7-(3,5-ジフルオロフェニル) 15-(4,6,8-トリメトキシフェニル) 1-(3-ビス(メトキシメチル)プロピル) ベンゾイミダゾール) 塩酸塩	0.020	1.38		488
ER-858741		3-(7-(3,5-ジフルオロフェニル) 15-(4,6,8-トリメトキシフェニル) 1-(3-ビス(メトキシメチル)プロピル) ベンゾイミダゾール) 塩酸塩	0.070	7.95		484
ER-858744		3-(7-(3,5-ジフルオロフェニル) 15-(4,6,8-トリメトキシフェニル) 1-(3-ビス(メトキシメチル)プロピル) ベンゾイミダゾール) 塩酸塩	0.040	0.16	¹ H NMR (400 MHz, METHANOL-d ₄): δ 8.20-8.22 (m, 1H), 8.23-8.24 (m, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.26-8.27 (m, 1H), 8.28-8.29 (m, 1H), 8.29-8.30 (m, 1H), 8.30-8.31 (m, 1H), 8.31-8.32 (m, 1H), 8.32-8.33 (m, 1H), 8.33-8.34 (m, 1H), 8.34-8.35 (m, 1H), 8.35-8.36 (m, 1H), 8.36-8.37 (m, 1H), 8.37-8.38 (m, 1H), 8.38-8.39 (m, 1H), 8.39-8.40 (m, 1H), 8.40-8.41 (m, 1H), 8.41-8.42 (m, 1H), 8.42-8.43 (m, 1H), 8.43-8.44 (m, 1H), 8.44-8.45 (m, 1H), 8.45-8.46 (m, 1H), 8.46-8.47 (m, 1H), 8.47-8.48 (m, 1H), 8.48-8.49 (m, 1H), 8.49-8.50 (m, 1H), 8.50-8.51 (m, 1H), 8.51-8.52 (m, 1H), 8.52-8.53 (m, 1H), 8.53-8.54 (m, 1H), 8.54-8.55 (m, 1H), 8.55-8.56 (m, 1H), 8.56-8.57 (m, 1H), 8.57-8.58 (m, 1H), 8.58-8.59 (m, 1H), 8.59-8.60 (m, 1H), 8.60-8.61 (m, 1H), 8.61-8.62 (m, 1H), 8.62-8.63 (m, 1H), 8.63-8.64 (m, 1H), 8.64-8.65 (m, 1H), 8.65-8.66 (m, 1H), 8.66-8.67 (m, 1H), 8.67-8.68 (m, 1H), 8.68-8.69 (m, 1H), 8.69-8.70 (m, 1H), 8.70-8.71 (m, 1H), 8.71-8.72 (m, 1H), 8.72-8.73 (m, 1H), 8.73-8.74 (m, 1H), 8.74-8.75 (m, 1H), 8.75-8.76 (m, 1H), 8.76-8.77 (m, 1H), 8.77-8.78 (m, 1H), 8.78-8.79 (m, 1H), 8.79-8.80 (m, 1H), 8.80-8.81 (m, 1H), 8.81-8.82 (m, 1H), 8.82-8.83 (m, 1H), 8.83-8.84 (m, 1H), 8.84-8.85 (m, 1H), 8.85-8.86 (m, 1H), 8.86-8.87 (m, 1H), 8.87-8.88 (m, 1H), 8.88-8.89 (m, 1H), 8.89-8.90 (m, 1H), 8.90-8.91 (m, 1H), 8.91-8.92 (m, 1H), 8.92-8.93 (m, 1H), 8.93-8.94 (m, 1H), 8.94-8.95 (m, 1H), 8.95-8.96 (m, 1H), 8.96-8.97 (m, 1H), 8.97-8.98 (m, 1H), 8.98-8.99 (m, 1H), 8.99-9.00 (m, 1H), 9.00-9.01 (m, 1H), 9.01-9.02 (m, 1H), 9.02-9.03 (m, 1H), 9.03-9.04 (m, 1H), 9.04-9.05 (m, 1H), 9.05-9.06 (m, 1H), 9.06-9.07 (m, 1H), 9.07-9.08 (m, 1H), 9.08-9.09 (m, 1H), 9.09-9.10 (m, 1H), 9.10-9.11 (m, 1H), 9.11-9.12 (m, 1H), 9.12-9.13 (m, 1H), 9.13-9.14 (m, 1H), 9.14-9.15 (m, 1H), 9.15-9.16 (m, 1H), 9.16-9.17 (m, 1H), 9.17-9.18 (m, 1H), 9.18-9.19 (m, 1H), 9.19-9.20 (m, 1H), 9.20-9.21 (m, 1H), 9.21-9.22 (m, 1H), 9.22-9.23 (m, 1H), 9.23-9.24 (m, 1H), 9.24-9.25 (m, 1H), 9.25-9.26 (m, 1H), 9.26-9.27 (m, 1H), 9.27-9.28 (m, 1H), 9.28-9.29 (m, 1H), 9.29-9.30 (m, 1H), 9.30-9.31 (m, 1H), 9.31-9.32 (m, 1H), 9.32-9.33 (m, 1H), 9.33-9.34 (m, 1H), 9.34-9.35 (m, 1H), 9.35-9.36 (m, 1H), 9.36-9.37 (m, 1H), 9.37-9.38 (m, 1H), 9.38-9.39 (m, 1H), 9.39-9.40 (m, 1H), 9.40-9.41 (m, 1H), 9.41-9.42 (m, 1H), 9.42-9.43 (m, 1H), 9.43-9.44 (m, 1H), 9.44-9.45 (m, 1H), 9.45-9.46 (m, 1H), 9.46-9.47 (m, 1H), 9.47-9.48 (m, 1H), 9.48-9.49 (m, 1H), 9.49-9.50 (m, 1H), 9.50-9.51 (m, 1H), 9.51-9.52 (m, 1H), 9.52-9.53 (m, 1H), 9.53-9.54 (m, 1H), 9.54-9.55 (m, 1H), 9.55-9.56 (m, 1H), 9.56-9.57 (m, 1H), 9.57-9.58 (m, 1H), 9.58-9.59 (m, 1H), 9.59-9.60 (m, 1H), 9.60-9.61 (m, 1H), 9.61-9.62 (m, 1H), 9.62-9.63 (m, 1H), 9.63-9.64 (m, 1H), 9.64-9.65 (m, 1H), 9.65-9.66 (m, 1H), 9.66-9.67 (m, 1H), 9.67-9.68 (m, 1H), 9.68-9.69 (m, 1H), 9.69-9.70 (m, 1H), 9.70-9.71 (m, 1H), 9.71-9.72 (m, 1H), 9.72-9.73 (m, 1H), 9.73-9.74 (m, 1H), 9.74-9.75 (m, 1H), 9.75-9.76 (m, 1H), 9.76-9.77 (m, 1H), 9.77-9.78 (m, 1H), 9.78-9.79 (m, 1H), 9.79-9.80 (m, 1H), 9.80-9.81 (m, 1H), 9.81-9.82 (m, 1H), 9.82-9.83 (m, 1H), 9.83-9.84 (m, 1H), 9.84-9.85 (m, 1H), 9.85-9.86 (m, 1H), 9.86-9.87 (m, 1H), 9.87-9.88 (m, 1H), 9.88-9.89 (m, 1H), 9.89-9.90 (m, 1H), 9.90-9.91 (m, 1H), 9.91-9.92 (m, 1H), 9.92-9.93 (m, 1H), 9.93-9.94 (m, 1H), 9.94-9.95 (m, 1H), 9.95-9.96 (m, 1H), 9.96-9.97 (m, 1H), 9.97-9.98 (m, 1H), 9.98-9.99 (m, 1H), 9.99-10.00 (m, 1H), 10.00-10.01 (m, 1H), 10.01-10.02 (m, 1H), 10.02-10.03 (m, 1H), 10.03-10.04 (m, 1H), 10.04-10.05 (m, 1H), 10.05-10.06 (m, 1H), 10.06-10.07 (m, 1H), 10.07-10.08 (m, 1H), 10.08-10.09 (m, 1H), 10.09-10.10 (m, 1H), 10.10-10.11 (m, 1H), 10.11-10.12 (m, 1H), 10.12-10.13 (m, 1H), 10.13-10.14 (m, 1H), 10.14-10.15 (m, 1H), 10.15-10.16 (m, 1H), 10.16-10.17 (m, 1H), 10.17-10.18 (m, 1H), 10.18-10.19 (m, 1H), 10.19-10.20 (m, 1H), 10.20-10.21 (m, 1H), 10.21-10.22 (m, 1H), 10.22-10.23 (m, 1H), 10.23-10.24 (m, 1H), 10.24-10.25 (m, 1H), 10.25-10.26 (m, 1H), 10.26-10.27 (m, 1H), 10.27-10.28 (m, 1H), 10.28-10.29 (m, 1H), 10.29-10.30 (m, 1H), 10.30-10.31 (m, 1H), 10.31-10.32 (m, 1H), 10.32-10.33 (m, 1H), 10.33-10.34 (m, 1H), 10.34-10.35 (m, 1H), 10.35-10.36 (m, 1H), 10.36-10.37 (m, 1H), 10.37-10.38 (m, 1H), 10.38-10.39 (m, 1H), 10.39-10.40 (m, 1H), 10.40-10.41 (m, 1H), 10.41-10.42 (m, 1H), 10.42-10.43 (m, 1H), 10.43-10.44 (m, 1H), 10.44-10.45 (m, 1H), 10.45-10.46 (m, 1H), 10.46-10.47 (m, 1H), 10.47-10.48 (m, 1H), 10.48-10.49 (m, 1H), 10.49-10.50 (m, 1H), 10.50-10.51 (m, 1H), 10.51-10.52 (m, 1H), 10.52-10.53 (m, 1H), 10.53-10.54 (m, 1H), 10.54-10.55 (m, 1H), 10.55-10.56 (m, 1H), 10.56-10.57 (m, 1H), 10.57-10.58 (m, 1H), 10.58-10.59 (m, 1H), 10.59-10.60 (m, 1H), 10.60-10.61 (m, 1H), 10.61-10.62 (m, 1H), 10.62-10.63 (m, 1H), 10.63-10.64 (m, 1H), 10.64-10.65 (m, 1H), 10.65-10.66 (m, 1H), 10.66-10.67 (m, 1H), 10.67-10.68 (m, 1H), 10.68-10.69 (m, 1H), 10.69-10.70 (m, 1H), 10.70-10.71 (m, 1H), 10.71-10.72 (m, 1H), 10.72-10.73 (m, 1H), 10.73-10.74 (m, 1H), 10.74-10.75 (m, 1H), 10.75-10.76 (m, 1H), 10.76-10.77 (m, 1H), 10.77-10.78 (m, 1H), 10.78-10.79 (m, 1H), 10.79-10.80 (m, 1H), 10.80-10.81 (m, 1H), 10.81-10.82 (m, 1H), 10.82-10.83 (m, 1H), 10.83-10.84 (m, 1H), 10.84-10.85 (m, 1H), 10.85-10.86 (m, 1H), 10.86-10.87 (m, 1H), 10.87-10.88 (m, 1H), 10.88-10.89 (m, 1H), 10.89-10.90 (m, 1H), 10.90-10.91 (m, 1H), 10.91-10.92 (m, 1H), 10.92-10.93 (m, 1H), 10.93-10.94 (m, 1H), 10.94-10.95 (m, 1H), 10.95-10.96 (m, 1H), 10.96-10.97 (m, 1H), 10.97-10.98 (m, 1H), 10.98-10.99 (m, 1H), 10.99-11.00 (m, 1H), 11.00-11.01 (m, 1H), 11.01-11.02 (m, 1H), 11.02-11.03 (m, 1H), 11.03-11.04 (m, 1H), 11.04-11.05 (m, 1H), 11.05-11.06 (m, 1H), 11.06-11.07 (m, 1H), 11.07-11.08 (m, 1H), 11.08-11.09 (m, 1H), 11.09-11.10 (m, 1H), 11.10-11.11 (m, 1H), 11.11-11.12 (m, 1H), 11.12-11.13 (m, 1H), 11.13-11.14 (m, 1H), 11.14-11.15 (m, 1H), 11.15-11.16 (m, 1H), 11.16-11.17 (m, 1H), 11.17-11.18 (m, 1H), 11.18-11.19 (m, 1H), 11.19-11.20 (m, 1H), 11.20-11.21 (m, 1H), 11.21-11.22 (m, 1H), 11.22-11.23 (m, 1H), 11.23-11.24 (m, 1H), 11.24-11.25 (m, 1H), 11.25-11.26 (m, 1H), 11.26-11.27 (m, 1H), 11.27-11.28 (m, 1H), 11.28-11.29 (m, 1H), 11.29-11.30 (m, 1H), 11.30-11.31 (m, 1H), 11.31-11.32 (m, 1H), 11.32-11.33 (m, 1H), 11.33-11.34 (m, 1H), 11.34-11.35 (m, 1H), 11.35-11.36 (m, 1H), 11.36-11.37 (m, 1H), 11.37-11.38 (m, 1H), 11.38-11.39 (m, 1H), 11.39-11.40 (m, 1H), 11.40-11.41 (m, 1H), 11.41-11.42 (m, 1H), 11.42-11.43 (m, 1H), 11.43-11.44 (m, 1H), 11.44-11.45 (m, 1H), 11.45-11.46 (m, 1H), 11.46-11.47 (m, 1H), 11.47-11.48 (m, 1H), 11.48-11.49 (m, 1H), 11.49-11.50 (m, 1H), 11.50-11.51 (m, 1H), 11.51-11.52 (m, 1H), 11.52-11.53 (m, 1H), 11.53-11.54 (m, 1H), 11.54-11.55 (m, 1H), 11.55-11.56 (m, 1H), 11.56-11.57 (m, 1H), 11.57-11.58 (m, 1H), 11.58-11.59 (m, 1H), 11.59-11.60 (m, 1H), 11.60-11.61 (m, 1H), 11.61-11.62 (m, 1H), 11.62-11.63 (m, 1H), 11.63-11.64 (m, 1H), 11.64-11.65 (m, 1H), 11.65-11.66 (m, 1H), 11.66-11.67 (m, 1H), 11.67-11.68 (m, 1H), 11.68-11.69 (m, 1H), 11.69-11.70 (m, 1H), 11.70-11.71 (m, 1H), 11.71-11.72 (m, 1H), 11.72-11.73 (m, 1H), 11.73-11.74 (m, 1H), 11.74-11.75 (m, 1H), 11.75-11.76 (m, 1H), 11.76-11.77 (m, 1H), 11.77-11.78 (m, 1H), 11.78-11.79 (m, 1H), 11.79-11.80 (m, 1H), 11.80-11.81 (m, 1H), 11.81-11.82 (m, 1H), 11.82-11.83 (m, 1H), 11.83-11.84 (m, 1H), 11.84-11.85 (m, 1H), 11.85-11.86 (m, 1H), 11.86-11.87 (m, 1H), 11.87-11.88 (m, 1H), 11.88-11.89 (m, 1H), 11.89-11.90 (m, 1H), 11.90-11.91 (m, 1H), 11.91-11.92 (m, 1H), 11.92-11.93 (m, 1H), 11.93-11.94 (m, 1H), 11.94-11.95 (m, 1H), 11.95-11.96 (m, 1H), 11.96-11.97 (m, 1H), 11.97-11.98 (m, 1H), 11.98-11.99 (m, 1H), 11.99-12.00 (m, 1H), 12.00-12.01 (m, 1H), 12.01-12.02 (m, 1H), 12.02-12.03 (m, 1H), 12.03-12.04 (m, 1H), 12.04-12.05 (m, 1H), 12.05-12.06 (m, 1H), 12.06-12.07 (m, 1H), 12.07-12.08 (m, 1H), 12.08-12.09 (m, 1H), 12.09-12.10 (m, 1H), 12.10-12.11 (m, 1H), 12.11-12.12 (m, 1H), 12.12-12.13 (m, 1H), 12.13-12.14 (m, 1H), 12.14-12.15 (m, 1H), 12.15-12.16 (m, 1H), 12.16-12.17 (m, 1H), 12.17-12.18 (m, 1H), 12.18-12.19 (m, 1H), 12.19-12.20 (m, 1H), 12.20-12.21 (m, 1H), 12.21-12.22 (m, 1H), 12.22-12.23 (m, 1H), 12.23-12.24 (m, 1H), 12.24-12.25 (m, 1H), 12.25-12.26 (m, 1H), 12.26-12.27 (m, 1H), 12.27-12.28 (m, 1H), 12.28-12.29 (m, 1H), 12.29-12.30 (m, 1H), 12.30-12.31 (m, 1H), 12.31-12.32 (m, 1H), 12.32-12.33 (m, 1H), 12.33-12.34 (m, 1H), 12.34-12.35 (m, 1H), 12.35-12.36 (m, 1H), 12.36-12.37 (m, 1H), 12.37-12.38 (m, 1H), 12.38-12.39 (m, 1H), 12.39-12.40 (m, 1H), 12.40-12.41 (m, 1H), 12.41-12.42 (m, 1H), 12.42-12.43 (m, 1H), 12.43-12.44 (m, 1H), 12.44-12.45 (m, 1H), 12.45-12.46 (m, 1H), 12.46-12.47 (m, 1H), 12.47-12.48 (m, 1H), 12.48-12.49 (m, 1H), 12.49-12.50 (m, 1H), 12.50-12.51 (m, 1H), 12.51-12.52 (m, 1H), 12.52-12.53 (m, 1H), 12.53-12.54 (m, 1H), 12.54-12.55 (m, 1H), 12.55-12.56 (m, 1H), 12.56-12.57 (m, 1H), 12.57-12.58 (m, 1H), 12.58-12.59 (m, 1H), 12.59-12.60 (m, 1H), 12.60-12.61 (m, 1H), 12.61-12.62 (m, 1H), 12.62-12.63 (m, 1H), 12.63-12.64 (m, 1H), 12.64-12.65 (m, 1H), 12.65-12.66 (m, 1H), 12.66-12.67 (m, 1H), 12.67-12.68 (m, 1H), 12.68-12.69 (m, 1H), 12.69-12.70 (m, 1H), 12.70-12.71 (m, 1H), 12.71-12.72 (m, 1H), 12.72-12.73 (m, 1H), 12.73-12.74 (m, 1H), 12.74-12.75 (m, 1H), 12.75-12.76 (m, 1H), 12.76-12.77 (m, 1H), 12.77-12.78 (m, 1H), 12.78-12.79 (m, 1H), 12.79-12.80 (m, 1H), 12.80-12.81 (m, 1H), 12.81-12.82 (m, 1H), 12.82-12.83 (m, 1H), 12.83-12.84 (m, 1H), 12.84-12.85 (m, 1H), 12.85-12.86 (m, 1H), 12.86-12.87 (m, 1H), 12.87-12.88 (m, 1H), 12.88-12.89 (m, 1H), 12.89-12.90 (m, 1H), 12.90-12.91 (m, 1H), 12.91-12.92 (m, 1H), 12.92-12.93 (m, 1H), 12.93-12.94 (m, 1H), 12.94-12.95 (m, 1H), 12.95-12.96 (m, 1H), 12.96-12.97 (m, 1H), 12.97-12.98 (m, 1H), 12.98-12.99 (m, 1H), 12.99-13.00 (m, 1H), 13.00-13.01 (m, 1H), 13.01-13.02 (m, 1H), 13.02-13.03 (m, 1H), 13.03-13.04 (m, 1H), 13.04-13.05 (m, 1H), 13.05-13.06 (m, 1H), 13.06-13.07 (m, 1H), 13.07-13.08 (m, 1H), 13.08-13.09 (m, 1H), 13.09-13.10 (m, 1H), 13.10-13.11 (m, 1H), 13.11-13.12 (m, 1H), 13.12-13.13 (m, 1H), 13.13-13.14 (m, 1H), 13.14-13.15 (m, 1H), 13.15-13.16 (m, 1H), 13.16-13.17 (m, 1H), 13.17-13.18 (m, 1H), 13.18-13.19 (m, 1H), 13.19-13.20 (m, 1H), 13.20-13.21 (m, 1H), 13.21-13.22 (m, 1H), 13.22-13.23 (m, 1H), 13.23-13.24 (m, 1H), 13.24-13.25 (m, 1H), 13.25-13.26 (m, 1H), 13.26-13.27 (m, 1H), 13.27-13.28 (m, 1H), 13.28-13.29 (m, 1H), 13.29-13.30 (m, 1H), 13.30-13.31 (m, 1H), 13.31-13.32 (m, 1H), 13.32-13.33 (m, 1H), 13.33-13.34 (m, 1H), 13.34-13.35 (m, 1H), 13.35-13.36 (m, 1H), 13.36-13.37 (m, 1H), 13.37-13.38 (m, 1H), 13.38-13.39 (m, 1H), 13.39-13.40 (m, 1H), 13.40-13.41 (m, 1H), 13.41-13.42 (m, 1H), 13.42-13.43 (m, 1H), 13.43-13.44 (m, 1H), 13.44-13.45 (m, 1H), 13.45-13.46 (m, 1H), 13.46-13.47 (m, 1H), 13.47-13.48 (m, 1H), 13.48-13.49 (m, 1H), 13.49-13.50 (m, 1H), 13.50-13.51 (m, 1H), 13.51-13.52 (m, 1H), 13.52-13.53 (m, 1H), 13.53-13.54 (m, 1H), 13.54-13.55 (m, 1H), 13.55-13.56 (m, 1H), 13.56-13.57 (m, 1H), 13.57-13.58 (m, 1H), 13.58-13.59 (m, 1H), 13.59-13.60 (m, 1H), 13.60-13.61 (m, 1H), 13.61-13.62 (m, 1H), 13.62-13.63 (m, 1H), 13.63-13.64 (m, 1H), 13.64-13.65 (m, 1H), 13.65-13.66 (m, 1H), 13.66-13.67 (m, 1H), 13.67-13.68 (m, 1H), 13.68-13.69 (m, 1H), 13.69-13.70 (m, 1H), 13.70-13.71 (m, 1H), 13.71-13.72 (m, 1H), 13.72-13.73 (m, 1H), 13.73-13.74 (m, 1H), 13.74-13.75 (m, 1H), 13.75-13.76 (m, 1H), 13.76-13.77 (m, 1H), 13.77-13.78 (m, 1H), 13.78-13.79 (m, 1H), 13.79-13.80 (m, 1H), 13.80-13.81 (m, 1H), 13.81-13.82 (m, 1H), 13.82-13.83 (m, 1H), 13.83-13.84 (m, 1H), 13.84-13.85 (m, 1H), 13.85-13.86 (m, 1H), 13.86-13.87 (m, 1H), 13.87-13.88 (m, 1H), 13.88-13.89 (m, 1H), 13.89-13.90 (m, 1H), 13.90-13.91 (m, 1H), 13.91-13.92 (m, 1H), 13.92-13.93 (m, 1H), 13.93-13.94 (m, 1H), 13.94-13.95 (m, 1H), 13.95-13.96 (m, 1H), 13.96-13.97 (m, 1H), 13.97-13.98 (m, 1H), 13.98-13.99 (m, 1H), 13.99-14.00 (m, 1H), 14.00-14.01 (m, 1H), 14.01-14.02 (m, 1H), 14.02-14.03 (m, 1H), 14.03-14.04 (m, 1H), 14.04-14.05 (m, 1H), 14.05-14.06 (m, 1H), 14.06-14.07 (m, 1H), 14.07-14.08 (m, 1H), 14.08-14.09 (m, 1H), 14.09-14.10 (m, 1H), 14.10-14.11 (m, 1H), 14.11-14.12 (m, 1H), 14.12-14.13 (m, 1H), 14.13-14.14 (m, 1H), 14.14-14.15 (m, 1H), 14.15-14.16 (m, 1H), 14.16-14.17 (m, 1H), 14.17-14.18 (m, 1H), 14.18-14.19 (m, 1H), 14.19-14.20 (m, 1H), 14.20-14.21 (m, 1H), 14.21-14.22 (m, 1H), 14.22-14.23 (m, 1H), 14.23-14.24 (m, 1H), 14.24-14.25 (m, 1H), 14.25-14.26 (m, 1H), 14.26-14.27 (m, 1H), 14.27-14.28 (m, 1H), 14.28-14.29 (m, 1H), 14.29-14.30 (m, 1H), 14.30-14.31 (m, 1H), 14.31-14.32 (m, 1H), 14.32-14.33 (m, 1H), 14.33-14.34 (m, 1H), 14.34-14.35 (m, 1H), 14.35-14.36 (m, 1H), 14.36-14.37 (m, 1H), 14.37-14.38 (m, 1H), 14.38-14.39 (m, 1H), 14.39-14.40 (m, 1H), 14.40-14.41 (m, 1H), 14.41-14.42 (m, 1H), 14.42-14.43 (m, 1H), 14.43-14.44 (m	

ER-番号	構造	化学名	HMW TMR (ppm)	HMW TMR (ppm)	¹ H NMR	MS
ER-066750		(4-(4-(4-oxオキシランニル)トリフルオロエチル)N-メチル-2-メチル-5-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロピリジン-3-カルボキシアミド)塩酸塩	0.040	> 10		530
ER-066751		(4-(4-(4-oxオキシランニル)トリフルオロエチル)N-メチル-2-メチル-5-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロピリジン-3-カルボキシアミド)塩酸塩	0.030	> 10	¹ H NMR (400 MHz, METHANOL-d ₄) δ ppm: 2.12-2.31 (m), 2.54 (s), 2.64 (s), 2.71 (s), 2.78 (s), 2.79-2.88 (m), 3.19-3.24 (d), 4.0 (s), 5.86 (d), 5.91 (d), 3.87, 4.7 (m), 7.02-7.20 (m), 7.21-7.23 (m), 10.0 (broad), 7.02 (m), 7.10-7.20 (m), 7.21-7.23 (m), 7.27, 7.85 (d, 2H)	530.7
ER-066752		(4-(4-(4-oxオキシランニル)トリフルオロエチル)N-メチル-2-メチル-5-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロピリジン-3-カルボキシアミド)塩酸塩	0.050	> 10	¹ H NMR (400 MHz, METHANOL-d ₄) δ ppm: 1.20 (3H, s), 1.38 (3H, s), 2.00-2.21 (m), 2.41 (m), 2.42 (m), 2.52 (m), 2.54 (m), 2.64 (m), 2.71 (m), 2.78 (m), 2.79-2.88 (m), 3.19-3.24 (d), 4.0 (s), 5.86 (d), 5.91 (d), 3.87, 4.7 (m), 7.02-7.20 (m), 7.21-7.23 (m), 7.27, 7.85 (d, 2H)	544.6
ER-066753		(4-(4-(4-oxオキシランニル)トリフルオロエチル)N-メチル-2-メチル-5-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロピリジン-3-カルボキシアミド)塩酸塩	0.070	> 10	¹ H NMR (400 MHz, METHANOL-d ₄) δ ppm: 1.00 (3H, s), 1.10 (3H, s), 1.20-1.40 (m), 1.12 (d), 1.26 (m), 2.52 (m), 2.54 (m), 2.64 (m), 2.71 (m), 2.78 (m), 2.79-2.88 (m), 3.19-3.24 (d), 4.0 (s), 5.86 (d), 5.91 (d), 3.87, 4.7 (m), 7.02-7.20 (m), 7.21-7.23 (m), 7.27, 7.85 (d, 2H)	546.6

【 図 1 1 Z 】

ER-番号	構造	化学名	HEK1 T47D IC50 (nM)	HEK1 T47D IC50 (nM)	¹ H NMR	MS
ER-095745		(4,4'-ジクロロフェニル メチレン)ビス(1- ヒドロキシ-4-クロロ フェニル)-1H-ピ ラゾール	0.080	3.88		524
ER-095746		(4,4'-ジクロロフェニル メチレン)ビス(1- ヒドロキシ-4-クロロ フェニル)-1H-ピ ラゾール	0.020	3.61		543
ER-095747		4,4'-ビス(4-ヒドロキシ フェニル)-1H-ピ ラゾール	0.033	>10	¹ H NMR (400 MHz, METHANOL-d4) δ ppm: 1.67-1.70 (m, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.73 (s, 3H), 2.75 (s, 3H), 2.77 (s, 3H), 2.79 (s, 3H), 2.81 (s, 3H), 2.83 (s, 3H), 2.85 (s, 3H), 2.87 (s, 3H), 2.89 (s, 3H), 2.91 (s, 3H), 2.93 (s, 3H), 2.95 (s, 3H), 2.97 (s, 3H), 2.99 (s, 3H), 3.01 (s, 3H), 3.03 (s, 3H), 3.05 (s, 3H), 3.07 (s, 3H), 3.09 (s, 3H), 3.11 (s, 3H), 3.13 (s, 3H), 3.15 (s, 3H), 3.17 (s, 3H), 3.19 (s, 3H), 3.21 (s, 3H), 3.23 (s, 3H), 3.25 (s, 3H), 3.27 (s, 3H), 3.29 (s, 3H), 3.31 (s, 3H), 3.33 (s, 3H), 3.35 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 3.39 (s, 3H), 3.41 (s, 3H), 3.43 (s, 3H), 3.45 (s, 3H), 3.47 (s, 3H), 3.49 (s, 3H), 3.51 (s, 3H), 3.53 (s, 3H), 3.55 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 3.59 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 3.63 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 4.01 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 4.07 (s, 3H), 4.09 (s, 3H), 4.11 (s, 3H), 4.13 (s, 3H), 4.15 (s, 3H), 4.17 (s, 3H), 4.19 (s, 3H), 4.21 (s, 3H), 4.23 (s, 3H), 4.25 (s, 3H), 4.27 (s, 3H), 4.29 (s, 3H), 4.31 (s, 3H), 4.33 (s, 3H), 4.35 (s, 3H), 4.37 (s, 3H), 4.39 (s, 3H), 4.41 (s, 3H), 4.43 (s, 3H), 4.45 (s, 3H), 4.47 (s, 3H), 4.49 (s, 3H), 4.51 (s, 3H), 4.53 (s, 3H), 4.55 (s, 3H), 4.57 (s, 3H), 4.59 (s, 3H), 4.61 (s, 3H), 4.63 (s, 3H), 4.65 (s, 3H), 4.67 (s, 3H), 4.69 (s, 3H), 4.71 (s, 3H), 4.73 (s, 3H), 4.75 (s, 3H), 4.77 (s, 3H), 4.79 (s, 3H), 4.81 (s, 3H), 4.83 (s, 3H), 4.85 (s, 3H), 4.87 (s, 3H), 4.89 (s, 3H), 4.91 (s, 3H), 4.93 (s, 3H), 4.95 (s, 3H), 4.97 (s, 3H), 4.99 (s, 3H), 5.01 (s, 3H), 5.03 (s, 3H), 5.05 (s, 3H), 5.07 (s, 3H), 5.09 (s, 3H), 5.11 (s, 3H), 5.13 (s, 3H), 5.15 (s, 3H), 5.17 (s, 3H), 5.19 (s, 3H), 5.21 (s, 3H), 5.23 (s, 3H), 5.25 (s, 3H), 5.27 (s, 3H), 5.29 (s, 3H), 5.31 (s, 3H), 5.33 (s, 3H), 5.35 (s, 3H), 5.37 (s, 3H), 5.39 (s, 3H), 5.41 (s, 3H), 5.43 (s, 3H), 5.45 (s, 3H), 5.47 (s, 3H), 5.49 (s, 3H), 5.51 (s, 3H), 5.53 (s, 3H), 5.55 (s, 3H), 5.57 (s, 3H), 5.59 (s, 3H), 5.61 (s, 3H), 5.63 (s, 3H), 5.65 (s, 3H), 5.67 (s, 3H), 5.69 (s, 3H), 5.71 (s, 3H), 5.73 (s, 3H), 5.75 (s, 3H), 5.77 (s, 3H), 5.79 (s, 3H), 5.81 (s, 3H), 5.83 (s, 3H), 5.85 (s, 3H), 5.87 (s, 3H), 5.89 (s, 3H), 5.91 (s, 3H), 5.93 (s, 3H), 5.95 (s, 3H), 5.97 (s, 3H), 5.99 (s, 3H), 6.01 (s, 3H), 6.03 (s, 3H), 6.05 (s, 3H), 6.07 (s, 3H), 6.09 (s, 3H), 6.11 (s, 3H), 6.13 (s, 3H), 6.15 (s, 3H), 6.17 (s, 3H), 6.19 (s, 3H), 6.21 (s, 3H), 6.23 (s, 3H), 6.25 (s, 3H), 6.27 (s, 3H), 6.29 (s, 3H), 6.31 (s, 3H), 6.33 (s, 3H), 6.35 (s, 3H), 6.37 (s, 3H), 6.39 (s, 3H), 6.41 (s, 3H), 6.43 (s, 3H), 6.45 (s, 3H), 6.47 (s, 3H), 6.49 (s, 3H), 6.51 (s, 3H), 6.53 (s, 3H), 6.55 (s, 3H), 6.57 (s, 3H), 6.59 (s, 3H), 6.61 (s, 3H), 6.63 (s, 3H), 6.65 (s, 3H), 6.67 (s, 3H), 6.69 (s, 3H), 6.71 (s, 3H), 6.73 (s, 3H), 6.75 (s, 3H), 6.77 (s, 3H), 6.79 (s, 3H), 6.81 (s, 3H), 6.83 (s, 3H), 6.85 (s, 3H), 6.87 (s, 3H), 6.89 (s, 3H), 6.91 (s, 3H), 6.93 (s, 3H), 6.95 (s, 3H), 6.97 (s, 3H), 6.99 (s, 3H), 7.01 (s, 3H), 7.03 (s, 3H), 7.05 (s, 3H), 7.07 (s, 3H), 7.09 (s, 3H), 7.11 (s, 3H), 7.13 (s, 3H), 7.15 (s, 3H), 7.17 (s, 3H), 7.19 (s, 3H), 7.21 (s, 3H), 7.23 (s, 3H), 7.25 (s, 3H), 7.27 (s, 3H), 7.29 (s, 3H), 7.31 (s, 3H), 7.33 (s, 3H), 7.35 (s, 3H), 7.37 (s, 3H), 7.39 (s, 3H), 7.41 (s, 3H), 7.43 (s, 3H), 7.45 (s, 3H), 7.47 (s, 3H), 7.49 (s, 3H), 7.51 (s, 3H), 7.53 (s, 3H), 7.55 (s, 3H), 7.57 (s, 3H), 7.59 (s, 3H), 7.61 (s, 3H), 7.63 (s, 3H), 7.65 (s, 3H), 7.67 (s, 3H), 7.69 (s, 3H), 7.71 (s, 3H), 7.73 (s, 3H), 7.75 (s, 3H), 7.77 (s, 3H), 7.79 (s, 3H), 7.81 (s, 3H), 7.83 (s, 3H), 7.85 (s, 3H), 7.87 (s, 3H), 7.89 (s, 3H), 7.91 (s, 3H), 7.93 (s, 3H), 7.95 (s, 3H), 7.97 (s, 3H), 7.99 (s, 3H), 8.01 (s, 3H), 8.03 (s, 3H), 8.05 (s, 3H), 8.07 (s, 3H), 8.09 (s, 3H), 8.11 (s, 3H), 8.13 (s, 3H), 8.15 (s, 3H), 8.17 (s, 3H), 8.19 (s, 3H), 8.21 (s, 3H), 8.23 (s, 3H), 8.25 (s, 3H), 8.27 (s, 3H), 8.29 (s, 3H), 8.31 (s, 3H), 8.33 (s, 3H), 8.35 (s, 3H), 8.37 (s, 3H), 8.39 (s, 3H), 8.41 (s, 3H), 8.43 (s, 3H), 8.45 (s, 3H), 8.47 (s, 3H), 8.49 (s, 3H), 8.51 (s, 3H), 8.53 (s, 3H), 8.55 (s, 3H), 8.57 (s, 3H), 8.59 (s, 3H), 8.61 (s, 3H), 8.63 (s, 3H), 8.65 (s, 3H), 8.67 (s, 3H), 8.69 (s, 3H), 8.71 (s, 3H), 8.73 (s, 3H), 8.75 (s, 3H), 8.77 (s, 3H), 8.79 (s, 3H), 8.81 (s, 3H), 8.83 (s, 3H), 8.85 (s, 3H), 8.87 (s, 3H), 8.89 (s, 3H), 8.91 (s, 3H), 8.93 (s, 3H), 8.95 (s, 3H), 8.97 (s, 3H), 8.99 (s, 3H), 9.01 (s, 3H), 9.03 (s, 3H), 9.05 (s, 3H), 9.07 (s, 3H), 9.09 (s, 3H), 9.11 (s, 3H), 9.13 (s, 3H), 9.15 (s, 3H), 9.17 (s, 3H), 9.19 (s, 3H), 9.21 (s, 3H), 9.23 (s, 3H), 9.25 (s, 3H), 9.27 (s, 3H), 9.29 (s, 3H), 9.31 (s, 3H), 9.33 (s, 3H), 9.35 (s, 3H), 9.37 (s, 3H), 9.39 (s, 3H), 9.41 (s, 3H), 9.43 (s, 3H), 9.45 (s, 3H), 9.47 (s, 3H), 9.49 (s, 3H), 9.51 (s, 3H), 9.53 (s, 3H), 9.55 (s, 3H), 9.57 (s, 3H), 9.59 (s, 3H), 9.61 (s, 3H), 9.63 (s, 3H), 9.65 (s, 3H), 9.67 (s, 3H), 9.69 (s, 3H), 9.71 (s, 3H), 9.73 (s, 3H), 9.75 (s, 3H), 9.77 (s, 3H), 9.79 (s, 3H), 9.81 (s, 3H), 9.83 (s, 3H), 9.85 (s, 3H), 9.87 (s, 3H), 9.89 (s, 3H), 9.91 (s, 3H), 9.93 (s, 3H), 9.95 (s, 3H), 9.97 (s, 3H), 9.99 (s, 3H), 10.01 (s, 3H), 10.03 (s, 3H), 10.05 (s, 3H), 10.07 (s, 3H), 10.09 (s, 3H), 10.11 (s, 3H), 10.13 (s, 3H), 10.15 (s, 3H), 10.17 (s, 3H), 10.19 (s, 3H), 10.21 (s, 3H), 10.23 (s, 3H), 10.25 (s, 3H), 10.27 (s, 3H), 10.29 (s, 3H), 10.31 (s, 3H), 10.33 (s, 3H), 10.35 (s, 3H), 10.37 (s, 3H), 10.39 (s, 3H), 10.41 (s, 3H), 10.43 (s, 3H), 10.45 (s, 3H), 10.47 (s, 3H), 10.49 (s, 3H), 10.51 (s, 3H), 10.53 (s, 3H), 10.55 (s, 3H), 10.57 (s, 3H), 10.59 (s, 3H), 10.61 (s, 3H), 10.63 (s, 3H), 10.65 (s, 3H), 10.67 (s, 3H), 10.69 (s, 3H), 10.71 (s, 3H), 10.73 (s, 3H), 10.75 (s, 3H), 10.77 (s, 3H), 10.79 (s, 3H), 10.81 (s, 3H), 10.83 (s, 3H), 10.85 (s, 3H), 10.87 (s, 3H), 10.89 (s, 3H), 10.91 (s, 3H), 10.93 (s, 3H), 10.95 (s, 3H), 10.97 (s, 3H), 10.99 (s, 3H), 11.01 (s, 3H), 11.03 (s, 3H), 11.05 (s, 3H), 11.07 (s, 3H), 11.09 (s, 3H), 11.11 (s, 3H), 11.13 (s, 3H), 11.15 (s, 3H), 11.17 (s, 3H), 11.19 (s, 3H), 11.21 (s, 3H), 11.23 (s, 3H), 11.25 (s, 3H), 11.27 (s, 3H), 11.29 (s, 3H), 11.31 (s, 3H), 11.33 (s, 3H), 11.35 (s, 3H), 11.37 (s, 3H), 11.39 (s, 3H), 11.41 (s, 3H), 11.43 (s, 3H), 11.45 (s, 3H), 11.47 (s, 3H), 11.49 (s, 3H), 11.51 (s, 3H), 11.53 (s, 3H), 11.55 (s, 3H), 11.57 (s, 3H), 11.59 (s, 3H), 11.61 (s, 3H), 11.63 (s, 3H), 11.65 (s, 3H), 11.67 (s, 3H), 11.69 (s, 3H), 11.71 (s, 3H), 11.73 (s, 3H), 11.75 (s, 3H), 11.77 (s, 3H), 11.79 (s, 3H), 11.81 (s, 3H), 11.83 (s, 3H), 11.85 (s, 3H), 11.87 (s, 3H), 11.89 (s, 3H), 11.91 (s, 3H), 11.93 (s, 3H), 11.95 (s, 3H), 11.97 (s, 3H), 11.99 (s, 3H), 12.01 (s, 3H), 12.03 (s, 3H), 12.05 (s, 3H), 12.07 (s, 3H), 12.09 (s, 3H), 12.11 (s, 3H), 12.13 (s, 3H), 12.15 (s, 3H), 12.17 (s, 3H), 12.19 (s, 3H), 12.21 (s, 3H), 12.23 (s, 3H), 12.25 (s, 3H), 12.27 (s, 3H), 12.29 (s, 3H), 12.31 (s, 3H), 12.33 (s, 3H), 12.35 (s, 3H), 12.37 (s, 3H), 12.39 (s, 3H), 12.41 (s, 3H), 12.43 (s, 3H), 12.45 (s, 3H), 12.47 (s, 3H), 12.49 (s, 3H), 12.51 (s, 3H), 12.53 (s, 3H), 12.55 (s, 3H), 12.57 (s, 3H), 12.59 (s, 3H), 12.61 (s, 3H), 12.63 (s, 3H), 12.65 (s, 3H), 12.67 (s, 3H), 12.69 (s, 3H), 12.71 (s, 3H), 12.73 (s, 3H), 12.75 (s, 3H), 12.77 (s, 3H), 12.79 (s, 3H), 12.81 (s, 3H), 12.83 (s, 3H), 12.85 (s, 3H), 12.87 (s, 3H), 12.89 (s, 3H), 12.91 (s, 3H), 12.93 (s, 3H), 12.95 (s, 3H), 12.97 (s, 3H), 12.99 (s, 3H), 13.01 (s, 3H), 13.03 (s, 3H), 13.05 (s, 3H), 13.07 (s, 3H), 13.09 (s, 3H), 13.11 (s, 3H), 13.13 (s, 3H), 13.15 (s, 3H), 13.17 (s, 3H), 13.19 (s, 3H), 13.21 (s, 3H), 13.23 (s, 3H), 13.25 (s, 3H), 13.27 (s, 3H), 13.29 (s, 3H), 13.31 (s, 3H), 13.33 (s, 3H), 13.35 (s, 3H), 13.37 (s, 3H), 13.39 (s, 3H), 13.41 (s, 3H), 13.43 (s, 3H), 13.45 (s, 3H), 13.47 (s, 3H), 13.49 (s, 3H), 13.51 (s, 3H), 13.53 (s, 3H), 13.55 (s, 3H), 13.57 (s, 3H), 13.59 (s, 3H), 13.61 (s, 3H), 13.63 (s, 3H), 13.65 (s, 3H), 13.67 (s, 3H), 13.69 (s, 3H), 13.71 (s, 3H), 13.73 (s, 3H), 13.75 (s, 3H), 13.77 (s, 3H), 13.79 (s, 3H), 13.81 (s, 3H), 13.83 (s, 3H), 13.85 (s, 3H), 13.87 (s, 3H), 13.89 (s, 3H), 13.91 (s, 3H), 13.93 (s, 3H), 13.95 (s, 3H), 13.97 (s, 3H), 13.99 (s, 3H), 14.01 (s, 3H), 14.03 (s, 3H), 14.05 (s, 3H), 14.07 (s, 3H), 14.09 (s, 3H), 14.11 (s, 3H), 14.13 (s, 3H), 14.15 (s, 3H), 14.17 (s, 3H), 14.19 (s, 3H), 14.21 (s, 3H), 14.23 (s, 3H), 14.25 (s, 3H), 14.27 (s, 3H), 14.29 (s, 3H), 14.31 (s, 3H), 14.33 (s, 3H), 14.35 (s, 3H), 14.37 (s, 3H), 14.39 (s, 3H), 14.41 (s, 3H), 14.43 (s, 3H), 14.45 (s, 3H), 14.47 (s, 3H), 14.49 (s, 3H), 14.51 (s, 3H), 14.53 (s, 3H), 14.55 (s, 3H), 14.57 (s, 3H), 14.59 (s, 3H), 14.61 (s, 3H), 14.63 (s, 3H), 14.65 (s, 3H), 14.67 (s, 3H), 14.69 (s, 3H), 14.71 (s, 3H), 14.73 (s, 3H), 14.75 (s, 3H), 14.77 (s, 3H), 14.79 (s, 3H), 14.81 (s, 3H), 14.83 (s, 3H), 14.85 (s, 3H), 14.87 (s, 3H), 14.89 (s, 3H), 14.91 (s, 3H), 14.93 (s, 3H), 14.95 (s, 3H), 14.97 (s, 3H), 14.99 (s, 3H), 15.01 (s, 3H), 15.03 (s, 3H), 15.05 (s, 3H), 15.07 (s, 3H), 15.09 (s, 3H), 15.11 (s, 3H), 15.13 (s, 3H), 15.15 (s, 3H), 15.17 (s, 3H), 15.19 (s, 3H), 15.21 (s, 3H), 15.23 (s, 3H), 15.25 (s, 3H), 15.27 (s, 3H), 15.29 (s, 3H), 15.31 (s, 3H), 15.33 (s, 3H), 15.35 (s, 3H), 15.37 (s, 3H), 15.39 (s, 3H), 15.41 (s, 3H), 15.43 (s, 3H), 15.45 (s, 3H), 15.47 (s, 3H), 15.49 (s, 3H), 15.51 (s, 3H), 15.53 (s, 3H), 15.55 (s, 3H), 15.57 (s, 3H), 15.59 (s, 3H), 15.61 (s, 3H), 15.63 (s, 3H), 15.65 (s, 3H), 15.67 (s, 3H), 15.69 (s, 3H), 15.71 (s, 3H), 15.73 (s, 3H), 15.75 (s, 3H), 15.77 (s, 3H), 15.79 (s, 3H), 15.81 (s, 3H), 15.83 (s, 3H), 15.85 (s, 3H), 15.87 (s, 3H), 15.89 (s, 3H), 15.91 (s, 3H), 15.93 (s, 3H), 15.95 (s, 3H), 15.97 (s, 3H), 15.99 (s, 3H), 16.01 (s, 3H), 16.03 (s, 3H), 16.05 (s, 3H), 16.07 (s, 3H), 16.09 (s, 3H), 16.11 (s, 3H), 16.13 (s, 3H), 16.15 (s, 3H), 16.17 (s, 3H), 16.19 (s, 3H), 16.21 (s, 3H), 16.23 (s, 3H), 16.25 (s, 3H), 16.27 (s, 3H), 16.29 (s, 3H), 16.31 (s, 3H), 16.33 (s, 3H), 16.35 (s, 3H), 16.37 (s, 3H), 16.39 (s, 3H), 16.41 (s, 3H), 16.43 (s, 3H), 16.45 (s, 3H), 16.47 (s, 3H), 16.49 (s, 3H), 16.51 (s, 3H), 16.53 (s, 3H), 16.55 (s, 3H), 16.57 (s, 3H), 16.59 (s, 3H), 16.61 (s, 3H), 16.63 (s, 3H), 16.65 (s, 3H), 16.67 (s, 3H), 16.69 (s, 3H), 16.71 (s, 3H), 16.73 (s, 3H), 16.75 (s, 3H), 16.77 (s, 3H), 16.79 (s, 3H), 16.81 (s, 3H), 16.83 (s, 3H), 16.85 (s, 3H), 16.87 (s, 3H), 16.89 (s, 3H), 16.91 (s, 3H), 16.93 (s, 3H), 16.95 (s, 3H), 16.97 (s, 3H), 16.99 (s, 3H), 17.01 (s, 3H), 17.03 (s, 3H), 17.05 (s, 3H), 17.07 (s, 3H), 17.09 (s, 3H), 17.11 (s, 3H), 17.13 (s, 3H), 17.15 (s, 3H), 17.17 (s, 3H), 17.19 (s, 3H), 17.21 (s, 3H), 17.23 (s, 3H), 17.25 (s, 3H), 17.27 (s, 3H), 17.29 (s, 3H), 17.31 (s, 3H), 17.33 (s, 3H), 17.35 (s, 3H), 17.37 (s, 3H), 17.39 (s, 3H), 17.41 (s, 3H), 17.43 (s, 3H), 17.45 (s, 3H), 17.47 (s, 3H), 17.49 (s, 3H), 17.51 (s, 3H), 17.53 (s, 3H), 17.55 (s, 3H), 17.57 (s, 3H), 17.59 (s, 3H), 17.61 (s, 3H), 17.63 (s, 3H), 17.65 (s, 3H), 17.67 (s, 3H), 17.69 (s, 3H), 17.71 (s, 3H), 17.73 (s, 3H), 17.75 (s, 3H), 17.77 (s, 3H), 17.79 (s, 3H), 17.81 (s, 3H), 17.83 (s, 3H), 17.85 (s, 3H), 17.87 (s, 3H), 17.89 (s, 3H), 17.91 (s, 3H), 17.93 (s, 3H), 17.95 (s, 3H), 17.97 (s, 3H), 17.99 (s, 3H), 18.01 (s, 3H), 18.03 (s, 3H), 18.05 (s, 3H), 18.07 (s, 3H), 18.09 (s, 3H), 18.11 (s, 3H), 18.13 (s, 3H), 18.15 (s, 3H), 18.17 (s, 3H), 18.19 (s, 3H), 18.21 (s, 3H), 18.23 (s, 3H), 18.25 (s, 3H), 18.27 (s, 3H), 18.29 (s, 3H), 18.31 (s, 3H), 18.33 (s, 3H), 18.35 (s, 3H), 18.37 (s, 3H), 18.39 (s, 3H), 18.41 (s, 3H), 18.43 (s, 3H), 18.45 (s, 3H), 18.47 (s, 3H), 18.49 (s, 3H), 18.51 (s, 3H), 18.53 (s, 3H), 18.55 (s, 3H), 18.57 (s, 3H), 18.59 (s, 3H), 18.61 (s, 3H), 18.63 (s, 3H), 18.65 (s, 3H), 18.67 (s, 3H), 18.69 (s, 3H), 18.71 (s, 3H), 18.73 (s, 3H), 18.75 (s, 3H), 18.77 (s, 3H), 18.79 (s, 3H), 18.81 (s, 3H), 18.83 (s, 3H), 18.85 (s, 3H), 18.87 (s, 3H), 18.89 (s, 3H), 18.91 (s, 3H), 18.93 (s, 3H), 18.95 (s, 3H), 18.97 (s, 3H), 18.99 (s, 3H), 19.01 (s, 3H), 19.03 (s, 3H), 19.05 (s, 3H), 19.07 (s, 3H), 19.09 (s, 3H), 19.11 (s, 3H), 19.13 (s, 3H), 19.15 (s, 3H), 19.17 (s, 3H), 19.19 (s, 3H), 19.21 (s, 3H), 19.23 (s, 3H), 19.25 (s, 3H), 19.27 (s, 3H), 19.29 (s, 3H), 19.31 (s, 3H), 19.33 (s, 3H), 19.35 (s, 3H), 19.37 (s, 3H), 19.39 (s, 3H), 19.41 (s, 3H), 19.43 (s, 3H), 19.45 (s, 3H), 19.47 (s, 3H), 19.49 (s, 3H), 19.51 (s, 3H), 19.53 (s, 3H), 19.55 (s, 3H), 19.57 (s, 3H), 19.59 (s, 3H), 19.61 (s, 3H), 19.63 (s, 3H), 19.65 (s, 3H), 19.67 (s, 3H), 19.69 (s, 3H), 19.71 (s, 3H), 19.73 (s, 3H), 19.75 (s, 3H), 19.77 (s, 3H), 19.79 (s, 3H), 19.81 (s, 3H), 19.83 (s, 3H), 19.85 (s, 3H), 19.87 (s, 3H), 19.89 (s, 3H), 19.91 (s, 3H), 19.93 (s, 3H), 19.95 (s, 3H), 19.97 (s, 3H), 19.99 (s, 3H), 20.01 (s, 3H), 20.03 (s, 3H), 20.05 (s, 3H), 20.07 (s, 3H), 20.09 (s, 3H), 20.11 (s, 3H), 20.13 (s, 3H), 20.15 (s, 3H), 20.17 (s, 3H), 20.19 (s, 3H), 20.21 (s, 3H), 20.23 (s, 3H), 20.25 (s, 3H), 20.27 (s, 3H), 20.29 (s, 3H), 20.31 (s, 3H), 20.33 (s, 3H), 20.35 (s, 3H), 20.37 (s, 3H), 20.39 (s, 3H), 20.41 (s, 3H), 20.43 (s, 3H), 20.45 (s, 3H), 20.47 (s, 3H), 20.49 (s, 3H), 20.51 (s, 3H), 20.53 (s, 3H), 20.55 (s, 3H), 20.57 (s, 3H), 20.59 (s, 3H), 20.61 (s, 3H), 20.63 (s, 3H), 20.65 (s, 3H), 20.67 (s, 3H), 20.69 (s, 3H), 20.71 (s, 3H), 20.73 (s, 3H), 20.75 (s, 3H), 20.77 (s, 3H), 20.79 (s, 3H), 20.81 (s, 3H), 20.83 (s, 3H), 20.85 (s, 3H), 20.87 (s, 3H), 20.89 (s, 3H), 20.91 (s, 3H), 20.93 (s, 3H), 20.95 (s, 3H), 20.97 (s, 3H), 20.99 (s, 3H), 21.01 (s, 3H), 21.03 (s, 3H), 21.05 (s, 3H), 21.07 (s, 3H), 21.09 (s, 3H), 21.11 (s,	

登録番号	構造	化学名	HMDB TLP ID (a)	HMDB TLP ID (b)	SH HMDB	MS
ER-498754		(1-(4-クロロ-2-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-イミダゾール-5-イル)-4-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボキシアミド) 1-(4-クロロ-2-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-イミダゾール-5-イル)-4-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボキシアミド	0.020	8.56		520
ER-586755		(4-(4-クロロ-2-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-イミダゾール-5-イル)-4-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボキシアミド) 4-(4-クロロ-2-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-イミダゾール-5-イル)-4-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボキシアミド	0.040	10.00		512
ER-690203		5-(4-(4-クロロ-2-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-イミダゾール-5-イル)-4-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボキシアミド) 5-(4-(4-クロロ-2-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-イミダゾール-5-イル)-4-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボキシアミド)	0.020	3.83		517.5
ER-698816		5-(4-(4-クロロ-2-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-イミダゾール-5-イル)-4-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボキシアミド) 5-(4-(4-クロロ-2-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-イミダゾール-5-イル)-4-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボキシアミド)	0.030	2.83		517.5

【 図 1 1 C C 】

ER-番号	構造	化学名	¹ H NMR TMS, CDCl ₃ (ppm)	¹³ C NMR TMS, CDCl ₃ (ppm)	¹ H NMR DMSO-d ₆	MS
ER-060511		3-(3,5-ジフルオロフェニル) 4-(4-(2-クロロ-2-(2,2,2- トリフルオロエチル)エチル) フェニル)ベンゾイミダゾール 2-(トリフルオロメチル)ベンゼン 誘導体	0.043	5.31	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 2.04 (br, 1H), 2.12 (dd, 1H), 2.20-2.33 (br, 1H), 2.44 (m, 1H), 3.1-3.27 (br, 2H), 3.35-3.47 (m, 2H), 3.78 and 3.79 (2d, 4d, 4e, 4f), 4.81, 4.83 (d, 1H), 5.27-5.38 (m, 1H), 7.02 (s, 4H), 7.41 (s, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.89 (d, 1H), 6.17 (s, 1H), 6.97 (s, 1H)	316.0
ER-060509		3-(3,5-ジフルオロフェニル) 4-(4-(2-クロロ-2-(2,2,2- トリフルオロエチル)エチル) フェニル)ベンゾイミダゾール 2-(トリフルオロメチル)ベンゼン 誘導体	0.000	0.19		826
ER-060505		3-(3,5-ジフルオロフェニル) 4-(4-(2-クロロ-2-(2,2,2- トリフルオロエチル)エチル) フェニル)ベンゾイミダゾール 2-(トリフルオロメチル)ベンゼン 誘導体	0.030	10.00		826
ER-060501		3-(3,5-ジフルオロフェニル) 4-(4-(2-クロロ-2-(2,2,2- トリフルオロエチル)エチル) フェニル)ベンゾイミダゾール 2-(トリフルオロメチル)ベンゼン 誘導体	0.030	8.41		826

[illegible]

【 図 1 1 D D 】

ER-番号	構造	化合物名	HDPL T ₁ (s)	HDPL T ₂ (s)	¹ H-NMR	MS
ER-490007		2,4,6-トリメチルフェニル 1-(4-クロロフェニル)-1H-イミダゾール-2-イル 塩塩基	0.032	8.92		526
ER-490008		2,4,6-トリメチルフェニル 1-(4-クロロフェニル)-1H-イミダゾール-2-イル 塩塩基	0.070	9.62		526
ER-490009		2,4,6-トリメチルフェニル 1-(4-クロロフェニル)-1H-イミダゾール-2-イル 塩塩基	0.060	9.95		540
ER-490007		2,4,6-トリメチルフェニル 1-(4-クロロフェニル)-1H-イミダゾール-2-イル 塩塩基	0.047	9.64		524
ER-490008		2,4,6-トリメチルフェニル 1-(4-クロロフェニル)-1H-イミダゾール-2-イル 塩塩基	0.040	7.80		636

[illegible]

【 図 1 1 G G 】

登録番号	構造	化学名	HMR/ TLEP/MS (g/mol)	HMR/ TLEP/MS (g/mol)	¹ H NMR	MS
EPH07937		4-(5,6-ジフルオロペンチル)7-(4-クロロフェニル)-2,4-ジクロロベンゾイミダゾール 4-(5,6-ジフルオロペンチル)-2,4-ジクロロベンゾイミダゾール二塩酸塩	0.010	6.17	¹ H NMR (400 MHz, Methanol-d ₄) δ ppm: 1.50-2.02 (m, 2H), 2.71-3.26 (m, 3H), 3.54-3.84 (m, 1H), 3.13-3.24 (m, 1H), 3.49-3.52 (m, 1H), 3.25, 3.62 (s, 2H), 4.09-4.27 (m, 2H), 4.57 (s, 1H), 5.56-5.67 (m, 1H), 6.09 (d, 1H), 7.06 (sdd, 1H), 7.11 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.57 (s, 1H).	315.8
EPH07977		4-(5,6-ジフルオロペンチル)7-(4-クロロフェニル)-2,4-ジクロロベンゾイミダゾール 4-(5,6-ジフルオロペンチル)-2,4-ジクロロベンゾイミダゾール二塩酸塩	0.090	> 10		423.06
EPH07990		4-(5,6-ジフルオロペンチル)7-(4-クロロフェニル)-2,4-ジクロロベンゾイミダゾール 4-(5,6-ジフルオロペンチル)-2,4-ジクロロベンゾイミダゾール二塩酸塩	0.030	10.00	各異性体の純度が入手可能	423.06
EPH08708		4-(5,6-ジフルオロペンチル)7-(4-クロロフェニル)-2,4-ジクロロベンゾイミダゾール 4-(5,6-ジフルオロペンチル)-2,4-ジクロロベンゾイミダゾール二塩酸塩	0.000	10.00	各異性体の純度が入手可能	429.06

【图 1 1 H H】

EN番号	構造	化学名	HERF TUMR (μg)	HERF TUMR (μg)	1H NMR (μg)	MS
ER-897108		5-(3,4,4-トリフルオロエチル)-2-(4-メトキシフェニル)-1H-ベンズイミダゾール 5-(3,4,4-トリフルオロエチル)-2-(4-メトキシフェニル)-1H-ベンズイミダゾール 5-(3,4,4-トリフルオロエチル)-2-(4-メトキシフェニル)-1H-ベンズイミダゾール	0.010	3.25	各異性体のNMRが入手可能	477.07
ER-897130		3-(4-メトキシフェニル)-5-(3,4,4-トリフルオロエチル)-1H-ベンズイミダゾール 3-(4-メトキシフェニル)-5-(3,4,4-トリフルオロエチル)-1H-ベンズイミダゾール 3-(4-メトキシフェニル)-5-(3,4,4-トリフルオロエチル)-1H-ベンズイミダゾール	0.058	10.00	1H NMR (400 MHz, METHANOL-d ₄) δ 7.50 (m, 2H), 7.20 (m, 1H), 7.00 (d, 1H), 6.80 (d, 1H), 6.60 (d, 1H), 6.40 (d, 1H), 6.20 (d, 1H), 6.00 (d, 1H), 5.80 (d, 1H), 5.60 (d, 1H), 5.40 (d, 1H), 5.20 (d, 1H), 5.00 (d, 1H), 4.80 (d, 1H), 4.60 (d, 1H), 4.40 (d, 1H), 4.20 (d, 1H), 4.00 (d, 1H), 3.80 (d, 1H), 3.60 (d, 1H), 3.40 (d, 1H), 3.20 (d, 1H), 3.00 (d, 1H), 2.80 (d, 1H), 2.60 (d, 1H), 2.40 (d, 1H), 2.20 (d, 1H), 2.00 (d, 1H), 1.80 (d, 1H), 1.60 (d, 1H), 1.40 (d, 1H), 1.20 (d, 1H), 1.00 (d, 1H), 0.80 (d, 1H), 0.60 (d, 1H), 0.40 (d, 1H), 0.20 (d, 1H), 0.00 (d, 1H)	385.03
ER-897142		4-(4-メトキシフェニル)-2-(3,4,4-トリフルオロエチル)-1H-ベンズイミダゾール 4-(4-メトキシフェニル)-2-(3,4,4-トリフルオロエチル)-1H-ベンズイミダゾール 4-(4-メトキシフェニル)-2-(3,4,4-トリフルオロエチル)-1H-ベンズイミダゾール	0.030	10.00	各異性体のNMRが入手可能	423.05
ER-897178		5-(3,4,4-トリフルオロエチル)-2-(4-メトキシフェニル)-1H-ベンズイミダゾール 5-(3,4,4-トリフルオロエチル)-2-(4-メトキシフェニル)-1H-ベンズイミダゾール 5-(3,4,4-トリフルオロエチル)-2-(4-メトキシフェニル)-1H-ベンズイミダゾール	0.050	6.87		
ER-897212		5-(3,4,4-トリフルオロエチル)-2-(4-メトキシフェニル)-1H-ベンズイミダゾール 5-(3,4,4-トリフルオロエチル)-2-(4-メトキシフェニル)-1H-ベンズイミダゾール 5-(3,4,4-トリフルオロエチル)-2-(4-メトキシフェニル)-1H-ベンズイミダゾール	0.030	0.29	400 MHz, METHANOL-d ₄) δ 7.50 (m, 2H), 7.20 (m, 1H), 7.00 (d, 1H), 6.80 (d, 1H), 6.60 (d, 1H), 6.40 (d, 1H), 6.20 (d, 1H), 6.00 (d, 1H), 5.80 (d, 1H), 5.60 (d, 1H), 5.40 (d, 1H), 5.20 (d, 1H), 5.00 (d, 1H), 4.80 (d, 1H), 4.60 (d, 1H), 4.40 (d, 1H), 4.20 (d, 1H), 4.00 (d, 1H), 3.80 (d, 1H), 3.60 (d, 1H), 3.40 (d, 1H), 3.20 (d, 1H), 3.00 (d, 1H), 2.80 (d, 1H), 2.60 (d, 1H), 2.40 (d, 1H), 2.20 (d, 1H), 2.00 (d, 1H), 1.80 (d, 1H), 1.60 (d, 1H), 1.40 (d, 1H), 1.20 (d, 1H), 1.00 (d, 1H), 0.80 (d, 1H), 0.60 (d, 1H), 0.40 (d, 1H), 0.20 (d, 1H), 0.00 (d, 1H)	423.05

【 1 1 K K】

[illegible]

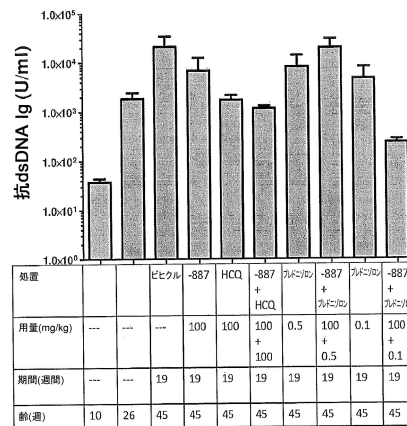
【 1 1 L L】

ER-番号	構造	化学名	HEK1/ TERT-FLR (pM)	HEK1/ TERT-IC50 (pM)	¹ H NMR	MS
ER-S07717		(R)-1-(4-(4-メトキシフェニル)-2,2,2-トリフルオロエチル)ピペリジン 1-(4-メトキシフェニル)-2,2,2-トリフルオロエチルピペリジン [3.5-4.0%純化]	0.070	0.87	¹ H NMR (400 MHz, METHANOL-d ₄) 8 ppm: 2.14 - 2.30 (m, 1H), 2.50 (s, 1H), 2.59 - 3.02 (m, 4H), 4.48 (m, 1H), 4.78 - 5.10 (m, 1H), 5.74 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.95 - 7.07 (m, 1H), 7.83 (s, 1H), 8.04 (s, 1H).	499.28
ER-S07728		5-(4-(2,2,2-トリフルオロエチル)-2-オキソ-2H-クロメン-6-イル)フェニルピペリジン 5-(4-(2,2,2-トリフルオロエチル)-2-オキソ-2H-クロメン-6-イル)フェニルピペリジン [2.0%純化]	0.010	5.48	性質値のNMRが不明	477.12
ER-S07765		1-(5-(4-(2,2,2-トリフルオロエチル)-2-オキソ-2H-クロメン-6-イル)フェニル)ピペリジン 1-(5-(4-(2,2,2-トリフルオロエチル)-2-オキソ-2H-クロメン-6-イル)フェニル)ピペリジン [2.0%純化]	0.060	2.13	¹ H NMR (400 MHz, METHANOL-d ₄) 8 ppm: 1.45 (s, 2H), 1.69 (s, 2H), 2.19 - 2.26 (m, 1H), 2.50 (s, 1H), 2.59 - 3.10 (m, 3H), 3.32 - 3.82 (m, 6H), 4.29 - 4.47 (m, 1H), 4.54 - 5.09 (m, 1H), 5.70 (s, 1H), 6.82 - 7.14 (m, 4H), 7.80 (s, 1H), 8.03 (s, 1H).	498.05
ER-S07777		(R)-1-(5-(4-(2,2,2-トリフルオロエチル)-2-オキソ-2H-クロメン-6-イル)フェニル)ピペリジン 1-(5-(4-(2,2,2-トリフルオロエチル)-2-オキソ-2H-クロメン-6-イル)フェニル)ピペリジン [4.8%純化]	0.100	10.00		

【 図 1 1 M M 】

ER-番号	構造式	化学名	HMRZ LAY (MHz)	HMRZ TUPA (MHz)	¹ H NMR	MS
ER-697785		4-(6,9,7,5-4,6,4,5,3,2-シロキシン ニオロ)ニフタルニメチル 1,4,6,8,7-オキニフタルニ 1,5-メチルニシロキシンニメチル ニフタルニメチルニシロキシン ニフタルニメチルニシロキシン ニフタルニメチルニシロキシン	0.050	10.00		
ER-597791		4-(6,9,7,5-4,6,4,5,3,2-シロキシン ニオロ)ニフタルニメチル 1,4,6,8,7-オキニフタルニ 1,5-メチルニシロキシンニメチル ニフタルニメチルニシロキシン ニフタルニメチルニシロキシン ニフタルニメチルニシロキシン	0.040	9.99		
ER-697814		(6,9,7,5-4,6,4,5,3,2-シロキシン ニオロ)ニフタルニメチル 1,4,6,8,7-オキニフタルニ 1,5-メチルニシロキシンニメチル ニフタルニメチルニシロキシン ニフタルニメチルニシロキシン ニフタルニメチルニシロキシン	0.030	1.37	¹ H NMR (400 MHz, METHANOL-d ₄) 9 ppm (t, 2H, 2.70 (s), 2.70 (s), 1.78 (m), 2.11 (s), 2.31 (m), 7.1 (t), 8.20 (s), 11.19 (s), 11.25 (s), 11.26 (s), 11.28 (s), 11.34 (s), 11.35 (s), 11.36 (s), 11.37 (s), 11.38 (s), 11.39 (s), 11.40 (s), 11.41 (s), 11.42 (s), 11.43 (s), 11.44 (s), 11.45 (s), 11.46 (s), 11.47 (s), 11.48 (s), 11.49 (s), 11.50 (s), 11.51 (s), 11.52 (s), 11.53 (s), 11.54 (s), 11.55 (s), 11.56 (s), 11.57 (s), 11.58 (s), 11.59 (s), 11.60 (s), 11.61 (s), 11.62 (s), 11.63 (s), 11.64 (s), 11.65 (s), 11.66 (s), 11.67 (s), 11.68 (s), 11.69 (s), 11.70 (s), 11.71 (s), 11.72 (s), 11.73 (s), 11.74 (s), 11.75 (s), 11.76 (s), 11.77 (s), 11.78 (s), 11.79 (s), 11.80 (s), 11.81 (s), 11.82 (s), 11.83 (s), 11.84 (s), 11.85 (s), 11.86 (s), 11.87 (s), 11.88 (s), 11.89 (s), 11.90 (s), 11.91 (s), 11.92 (s), 11.93 (s), 11.94 (s), 11.95 (s), 11.96 (s), 11.97 (s), 11.98 (s), 11.99 (s), 12.00 (s), 12.01 (s), 12.02 (s), 12.03 (s), 12.04 (s), 12.05 (s), 12.06 (s), 12.07 (s), 12.08 (s), 12.09 (s), 12.10 (s), 12.11 (s), 12.12 (s), 12.13 (s), 12.14 (s), 12.15 (s), 12.16 (s), 12.17 (s), 12.18 (s), 12.19 (s), 12.20 (s), 12.21 (s), 12.22 (s), 12.23 (s), 12.24 (s), 12.25 (s), 12.26 (s), 12.27 (s), 12.28 (s), 12.29 (s), 12.30 (s), 12.31 (s), 12.32 (s), 12.33 (s), 12.34 (s), 12.35 (s), 12.36 (s), 12.37 (s), 12.38 (s), 12.39 (s), 12.40 (s), 12.41 (s), 12.42 (s), 12.43 (s), 12.44 (s), 12.45 (s), 12.46 (s), 12.47 (s), 12.48 (s), 12.49 (s), 12.50 (s), 12.51 (s), 12.52 (s), 12.53 (s), 12.54 (s), 12.55 (s), 12.56 (s), 12.57 (s), 12.58 (s), 12.59 (s), 12.60 (s), 12.61 (s), 12.62 (s), 12.63 (s), 12.64 (s), 12.65 (s), 12.66 (s), 12.67 (s), 12.68 (s), 12.69 (s), 12.70 (s), 12.71 (s), 12.72 (s), 12.73 (s), 12.74 (s), 12.75 (s), 12.76 (s), 12.77 (s), 12.78 (s), 12.79 (s), 12.80 (s), 12.81 (s), 12.82 (s), 12.83 (s), 12.84 (s), 12.85 (s), 12.86 (s), 12.87 (s), 12.88 (s), 12.89 (s), 12.90 (s), 12.91 (s), 12.92 (s), 12.93 (s), 12.94 (s), 12.95 (s), 12.96 (s), 12.97 (s), 12.98 (s), 12.99 (s), 13.00 (s), 13.01 (s), 13.02 (s), 13.03 (s), 13.04 (s), 13.05 (s), 13.06 (s), 13.07 (s), 13.08 (s), 13.09 (s), 13.10 (s), 13.11 (s), 13.12 (s), 13.13 (s), 13.14 (s), 13.15 (s), 13.16 (s), 13.17 (s), 13.18 (s), 13.19 (s), 13.20 (s), 13.21 (s), 13.22 (s), 13.23 (s), 13.24 (s), 13.25 (s), 13.26 (s), 13.27 (s), 13.28 (s), 13.29 (s), 13.30 (s), 13.31 (s), 13.32 (s), 13.33 (s), 13.34 (s), 13.35 (s), 13.36 (s), 13.37 (s), 13.38 (s), 13.39 (s), 13.40 (s), 13.41 (s), 13.42 (s), 13.43 (s), 13.44 (s), 13.45 (s), 13.46 (s), 13.47 (s), 13.48 (s), 13.49 (s), 13.50 (s), 13.51 (s), 13.52 (s), 13.53 (s), 13.54 (s), 13.55 (s), 13.56 (s), 13.57 (s), 13.58 (s), 13.59 (s), 13.60 (s), 13.61 (s), 13.62 (s), 13.63 (s), 13.64 (s), 13.65 (s), 13.66 (s), 13.67 (s), 13.68 (s), 13.69 (s), 13.70 (s), 13.71 (s), 13.72 (s), 13.73 (s), 13.74 (s), 13.75 (s), 13.76 (s), 13.77 (s), 13.78 (s), 13.79 (s), 13.80 (s), 13.81 (s), 13.82 (s), 13.83 (s), 13.84 (s), 13.85 (s), 13.86 (s), 13.87 (s), 13.88 (s), 13.89 (s), 13.90 (s), 13.91 (s), 13.92 (s), 13.93 (s), 13.94 (s), 13.95 (s), 13.96 (s), 13.97 (s), 13.98 (s), 13.99 (s), 14.00 (s), 14.01 (s), 14.02 (s), 14.03 (s), 14.04 (s), 14.05 (s), 14.06 (s), 14.07 (s), 14.08 (s), 14.09 (s), 14.10 (s), 14.11 (s), 14.12 (s), 14.13 (s), 14.14 (s), 14.15 (s), 14.16 (s), 14.17 (s), 14.18 (s), 14.19 (s), 14.20 (s), 14.21 (s), 14.22 (s), 14.23 (s), 14.24 (s), 14.25 (s), 14.26 (s), 14.27 (s), 14.28 (s), 14.29 (s), 14.30 (s), 14.31 (s), 14.32 (s), 14.33 (s), 14.34 (s), 14.35 (s), 14.36 (s), 14.37 (s), 14.38 (s), 14.39 (s), 14.40 (s), 14.41 (s), 14.42 (s), 14.43 (s), 14.44 (s), 14.45 (s), 14.46 (s), 14.47 (s), 14.48 (s), 14.49 (s), 14.50 (s), 14.51 (s), 14.52 (s), 14.53 (s), 14.54 (s), 14.55 (s), 14.56 (s), 14.57 (s), 14.58 (s), 14.59 (s), 14.60 (s), 14.61 (s), 14.62 (s), 14.63 (s), 14.64 (s), 14.65 (s), 14.66 (s), 14.67 (s), 14.68 (s), 14.69 (s), 14.70 (s), 14.71 (s), 14.72 (s), 14.73 (s), 14.74 (s), 14.75 (s), 14.76 (s), 14.77 (s), 14.78 (s), 14.79 (s), 14.80 (s), 14.81 (s), 14.82 (s), 14.83 (s), 14.84 (s), 14.85 (s), 14.86 (s), 14.87 (s), 14.88 (s), 14.89 (s), 14.90 (s), 14.91 (s), 14.92 (s), 14.93 (s), 14.94 (s), 14.95 (s), 14.96 (s), 14.97 (s), 14.98 (s), 14.99 (s), 15.00 (s), 15.01 (s), 15.02 (s), 15.03 (s), 15.04 (s), 15.05 (s), 15.06 (s), 15.07 (s), 15.08 (s), 15.09 (s), 15.10 (s), 15.11 (s), 15.12 (s), 15.13 (s), 15.14 (s), 15.15 (s), 15.16 (s), 15.17 (s), 15.18 (s), 15.19 (s), 15.20 (s), 15.21 (s), 15.22 (s), 15.23 (s), 15.24 (s), 15.25 (s), 15.26 (s), 15.27 (s), 15.28 (s), 15.29 (s), 15.30 (s), 15.31 (s), 15.32 (s), 15.33 (s), 15.34 (s), 15.35 (s), 15.36 (s), 15.37 (s), 15.38 (s), 15.39 (s), 15.40 (s), 15.41 (s), 15.42 (s), 15.43 (s), 15.44 (s), 15.45 (s), 15.46 (s), 15.47 (s), 15.48 (s), 15.49 (s), 15.50 (s), 15.51 (s), 15.52 (s), 15.53 (s), 15.54 (s), 15.55 (s), 15.56 (s), 15.57 (s), 15.58 (s), 15.59 (s), 15.60 (s), 15.61 (s), 15.62 (s), 15.63 (s), 15.64 (s), 15.65 (s), 15.66 (s), 15.67 (s), 15.68 (s), 15.69 (s), 15.70 (s), 15.71 (s), 15.72 (s), 15.73 (s), 15.74 (s), 15.75 (s), 15.76 (s), 15.77 (s), 15.78 (s), 15.79 (s), 15.80 (s), 15.81 (s), 15.82 (s), 15.83 (s), 15.84 (s), 15.85 (s), 15.86 (s), 15.87 (s), 15.88 (s), 15.89 (s), 15.90 (s), 15.91 (s), 15.92 (s), 15.93 (s), 15.94 (s), 15.95 (s), 15.96 (s), 15.97 (s), 15.98 (s), 15.99 (s), 16.00 (s), 16.01 (s), 16.02 (s), 16.03 (s), 16.04 (s), 16.05 (s), 16.06 (s), 16.07 (s), 16.08 (s), 16.09 (s), 16.10 (s), 16.11 (s), 16.12 (s), 16.13 (s), 16.14 (s), 16.15 (s), 16.16 (s), 16.17 (s), 16.18 (s), 16.19 (s), 16.20 (s), 16.21 (s), 16.22 (s), 16.23 (s), 16.24 (s), 16.25 (s), 16.26 (s), 16.27 (s), 16.28 (s), 16.29 (s), 16.30 (s), 16.31 (s), 16.32 (s), 16.33 (s), 16.34 (s), 16.35 (s), 16.36 (s), 16.37 (s), 16.38 (s), 16.39 (s), 16.40 (s), 16.41 (s), 16.42 (s), 16.43 (s), 16.44 (s), 16.45 (s), 16.46 (s), 16.47 (s), 16.48 (s), 16.49 (s), 16.50 (s), 16.51 (s), 16.52 (s), 16.53 (s), 16.54 (s), 16.55 (s), 16.56 (s), 16.57 (s), 16.58 (s), 16.59 (s), 16.60 (s), 16.61 (s), 16.62 (s), 16.63 (s), 16.64 (s), 16.65 (s), 16.66 (s), 16.67 (s), 16.68 (s), 16.69 (s), 16.70 (s), 16.71 (s), 16.72 (s), 16.73 (s), 16.74 (s), 16.75 (s), 16.76 (s), 16.77 (s), 16.78 (s), 16.79 (s), 16.80 (s), 16.81 (s), 16.82 (s), 16.83 (s), 16.84 (s), 16.85 (s), 16.86 (s), 16.87 (s), 16.88 (s), 16.89 (s), 16.90 (s), 16.91 (s), 16.92 (s), 16.93 (s), 16.94 (s), 16.95 (s), 16.96 (s), 16.97 (s), 16.98 (s), 16.99 (s), 17.00 (s), 17.01 (s), 17.02 (s), 17.03 (s), 17.04 (s), 17.05 (s), 17.06 (s), 17.07 (s), 17.08 (s), 17.09 (s), 17.10 (s), 17.11 (s), 17.12 (s), 17.13 (s), 17.14 (s), 17.15 (s), 17.16 (s), 17.17 (s), 17.18 (s), 17.19 (s), 17.20 (s), 17.21 (s), 17.22 (s), 17.23 (s), 17.24 (s), 17.25 (s), 17.26 (s), 17.27 (s), 17.28 (s), 17.29 (s), 17.30 (s), 17.31 (s), 17.32 (s), 17.33 (s), 17.34 (s), 17.35 (s), 17.36 (s), 17.37 (s), 17.38 (s), 17.39 (s), 17.40 (s), 17.41 (s), 17.42 (s), 17.43 (s), 17.44 (s), 17.45 (s), 17.46 (s), 17.47 (s), 17.48 (s), 17.49 (s), 17.50 (s), 17.51 (s), 17.52 (s), 17.53 (s), 17.54 (s), 17.55 (s), 17.56 (s), 17.57 (s), 17.58 (s), 17.59 (s), 17.60 (s), 17.61 (s), 17.62 (s), 17.63 (s), 17.64 (s), 17.65 (s), 17.66 (s), 17.67 (s), 17.68 (s), 17.69 (s), 17.70 (s), 17.71 (s), 17.72 (s), 17.73 (s), 17.74 (s), 17.75 (s), 17.76 (s), 17.77 (s), 17.78 (s), 17.79 (s), 17.80 (s), 17.81 (s), 17.82 (s), 17.83 (s), 17.84 (s), 17.85 (s), 17.86 (s), 17.87 (s), 17.88 (s), 17.89 (s), 17.90 (s), 17.91 (s), 17.92 (s), 17.93 (s), 17.94 (s), 17.95 (s), 17.96 (s), 17.97 (s), 17.98 (s), 17.99 (s), 18.00 (s), 18.01 (s), 18.02 (s), 18.03 (s), 18.04 (s), 18.05 (s), 18.06 (s), 18.07 (s), 18.08 (s), 18.09 (s), 18.10 (s), 18.11 (s), 18.12 (s), 18.13 (s), 18.14 (s), 18.15 (s), 18.16 (s), 18.17 (s), 18.18 (s), 18.19 (s), 18.20 (s), 18.21 (s), 18.22 (s), 18.23 (s), 18.24 (s), 18.25 (s), 18.26 (s), 18.27 (s), 18.28 (s), 18.29 (s), 18.30 (s), 18.31 (s), 18.32 (s), 18.33 (s), 18.34 (s), 18.35 (s), 18.36 (s), 18.37 (s), 18.38 (s), 18.39 (s), 18.40 (s), 18.41 (s), 18.42 (s), 18.43 (s), 18.44 (s), 18.45 (s), 18.46 (s), 18.47 (s), 18.48 (s), 18.49 (s), 18.50 (s), 18.51 (s), 18.52 (s), 18.53 (s), 18.54 (s), 18.55 (s), 18.56 (s), 18.57 (s), 18.58 (s), 18.59 (s), 18.60 (s), 18.61 (s), 18.62 (s), 18.63 (s), 18.64 (s), 18.65 (s), 18.66 (s), 18.67 (s), 18.68 (s), 18.69 (s), 18.70 (s), 18.71 (s), 18.72 (s), 18.73 (s), 18.74 (s), 18.75 (s), 18.76 (s), 18.77 (s), 18.78 (s), 18.79 (s), 18.80 (s), 18.81 (s), 18.82 (s), 18.83 (s), 18.84 (s), 18.85 (s), 18.86 (s), 18.87 (s), 18.88 (s), 18.89 (s), 18.90 (s), 18.91 (s), 18.92 (s), 18.93 (s), 18.94 (s), 18.95 (s), 18.96 (s), 18.97 (s), 18.98 (s), 18.99 (s), 19.00 (s), 19.01 (s), 19.02 (s), 19.03 (s), 19.04 (s), 19.05 (s), 19.06 (s), 19.07 (s), 19.08 (s), 19.09 (s), 19.10 (s), 19.11 (s), 19.12 (s), 19.13 (s), 19.14 (s), 19.15 (s), 19.16 (s), 19.17 (s), 19.18 (s), 19.19 (s), 19.20 (s), 19.21 (s), 19.22 (s), 19.23 (s), 19.24 (s), 19.25 (s), 19.26 (s), 19.27 (s), 19.28 (s), 19.29 (s), 19.30 (s), 19.31 (s), 19.32 (s), 19.33 (s), 19.34 (s), 19.35 (s), 19.36 (s), 19.37 (s), 19.38 (s), 19.39 (s), 19.40 (s), 19.41 (s), 19.42 (s), 19.43 (s), 19.44 (s), 19.45 (s), 19.46 (s), 19.47 (s), 19.48 (s), 19.49 (s), 19.50 (s), 19.51 (s), 19.52 (s), 19.53 (s), 19.54 (s), 19.55 (s), 19.56 (s), 19.57 (s), 19.58 (s), 19.59 (s), 19.60 (s), 19.61 (s), 19.62 (s), 19.63 (s), 19.64 (s), 19.65 (s), 19.66 (s), 19.67 (s), 19.68 (s), 19.69 (s), 19.70 (s), 19.71 (s), 19.72 (s), 19.73 (s), 19.74 (s), 19.75 (s), 19.76 (s), 19.77 (s), 19.78 (s), 19.79 (s), 19.80 (s), 19.81 (s), 19.82 (s), 19.83 (s), 19.84 (s), 19.85 (s), 19.86 (s), 19.87 (s), 19.88 (s), 19.89 (s), 19.90 (s), 19.91 (s), 19.92 (s), 19.93 (s), 19.94 (s), 19.95 (s), 19.96 (s), 19.97 (s), 19.98 (s), 19.99 (s), 20.00 (s), 20.01 (s), 20.02 (s), 20.03 (s), 20.04 (s), 20.05 (s), 20.06 (s), 20.07 (s), 20.08 (s), 20.09 (s), 20.10 (s), 20.11 (s), 20.12 (s), 20.13 (s), 20.14 (s), 20.15 (s), 20.16 (s), 20.17 (s), 20.18 (s), 20.19 (s), 20.20 (s), 20.21 (s), 20.22 (s), 20.23 (s), 20.24 (s), 20.25 (s), 20.26 (s), 20.27 (s), 20.28 (s), 20.29 (s), 20.30 (s), 20.31 (s), 20.32 (s), 20.33 (s), 20.34 (s), 20.35 (s), 20.36 (s), 20.37 (s), 20.38 (s), 20.39 (s), 20.40 (s), 20.41 (s), 20.42 (s), 20.43 (s), 20.44 (s), 20.45 (s), 20.46 (s), 20.47 (s), 20.48 (s), 20.49 (s), 20.50 (s), 20.51 (s), 20.52 (s), 20.53 (s), 20.54 (s), 20.55 (s), 20.56 (s), 20.57 (s), 20.58 (s), 20.59 (s), 20.60 (s), 20.61 (s), 20.62 (s), 20.63 (s), 20.64 (s), 20.65 (s), 20.66 (s), 20.67 (s), 20.68 (s), 20.69 (s), 20.70 (s), 20.71 (s), 20.72 (s), 20.73 (s), 20.74 (s), 20.75 (s), 20.76 (s), 20.77 (s), 20.78 (s), 20.79 (s), 20.80 (s), 20.81 (s), 20.82 (s), 20.83 (s), 20.84 (s), 20.85 (s), 20.86 (s), 20.87 (s), 20.88 (s), 20.89 (s), 20.90 (s), 20.91 (s), 20.92 (s), 20.93 (s), 20.94 (s), 20.95 (s), 20.96 (s), 20.97 (s), 20.98 (s), 20.99 (s), 21.00 (s), 21.01 (s), 21.02 (s), 21.03 (s), 21.04 (s), 21.05 (s), 21.06 (s), 21.07 (s), 21.08 (s), 21.09 (s), 21.10 (s), 21.11 (s), 21.12 (s), 21.13 (s), 21.14 (s), 21.15 (s), 21.16 (s), 21.17 (s), 21.18 (s), 21.19 (s), 21.20 (s), 21.21 (s), 21.22 (s), 21.23 (s), 21.24 (s), 21.25 (s), 21.26 (s), 21.27 (s), 21.28 (s), 21.29 (s), 21.30 (s), 21.31 (s), 21.32 (s), 21.33 (s), 21.34 (s), 21.35 (s), 21.36 (s), 21.37 (s), 21.38 (s), 21.39 (s), 21.40 (s), 21.41 (s), 21.42 (s), 21.43 (s), 21.44 (s), 21.45 (s), 21.46 (s), 21.47 (s), 21.48 (s), 21.49 (s), 21.50 (s), 21.51 (s), 21.52 (s), 21.53 (s), 21.54 (s), 21.55 (s), 21.56 (s), 21.57 (s), 21.58 (s), 21.59 (s), 21.60 (s), 21.61 (s), 21.62 (s), 21.63 (s), 21.64 (s), 21.65 (s), 21.66 (s), 21.67 (s), 21.68 (s), 21.69 (s), 21.70 (s), 21.71 (s), 21.72 (s), 21.73 (s), 21.74 (s), 21.75 (s), 21.76 (s), 21.77 (s), 21.78 (s), 21.79 (s), 21.80 (s), 21.81 (s), 21.82 (s), 21.83 (s), 21.84 (s), 21.85 (s), 21.86 (s), 21.87 (s), 21.88 (s), 21.89 (s), 21.90 (s), 21.91 (s), 21.92 (s), 21.93 (s), 21.94 (s), 21.95 (s), 21.96 (s), 21.97 (s), 21.98 (s), 21.99 (s), 22.00 (s), 22.01 (s), 22.02 (s), 22.03 (s), 22.04 (s), 22.05 (s), 22.06 (s), 22.07 (s), 22.08 (s), 22.09 (s), 22.10 (s), 22.11 (s), 22.12 (s), 22.13 (s), 22.14 (s), 22.15 (s), 22.16 (s), 22.17 (s), 22.18 (s), 22.19 (s), 22.20 (s), 22.21 (s), 22.22 (s), 22.23 (s), 22.24 (s), 22.25 (s), 22.26 (s), 22.27 (s), 22.28 (s), 22.29 (s), 22.30 (s), 22.31 (s), 22.32 (s), 22.33 (s), 22.34 (s), 22.35 (s), 22.36 (s), 22.37 (s), 22.38 (s), 22.39 (s), 22.40 (s), 22.41 (s), 22.42 (s), 22.43 (s), 22.44 (s), 22.45 (s), 22.46 (s), 22.47 (s), 22.48 (s), 22.49 (s), 22.50 (s), 22.51 (s), 22.52 (s), 22.53 (s), 22.54 (s), 22.55 (s), 22.56 (s), 22.57 (s), 22.58 (s), 22.59 (s), 22.60 (s), 22.61 (s), 22.62 (s), 22.63 (s), 22.64 (s), 22.65 (s), 22.66 (s), 22.67 (s), 22.68 (s), 22.69 (s), 22.70 (s), 22.71 (s), 22.72 (s), 22.73 (s), 22.74 (s), 22.75 (s), 22.76 (s), 22.77 (s), 22.78 (s), 22.79 (s), 22.80 (s), 22.81 (s), 22.82 (s), 22.83 (s), 22.84 (s), 22.85 (s), 22.86 (s), 22.87 (s), 22.88 (s), 22.89 (s), 22.90 (s), 22.91 (s), 22.92 (s), 22.93 (s), 22.94 (s), 22.95 (s), 22.96 (s), 22.97 (s), 22.98 (s), 22.99 (s), 23.00 (s), 23.01 (s), 23.02 (s), 23.03 (s), 23.04 (s), 23.05 (s), 23.06 (s), 23.07 (s), 23.08 (s), 23.09 (s), 23.10 (s), 23.11 (s), 23.12 (s), 23.13 (s), 23.14 (s), 23.15 (s), 23.16 (s), 23.17 (s), 23.18 (s), 23.19 (s), 23.20 (s), 23.21 (s), 23.22 (s), 23.23 (s), 23.24 (s), 23.25 (s), 23.26 (s), 23.27 (s), 23.28 (s), 23.29 (s), 23.30 (s), 23.31 (s), 23.32 (s), 23.33 (s), 23.34 (s), 23.35 (s), 23.36 (s), 23.37 (s), 23.38 (s), 23.39 (s), 23.40 (s), 23.41 (s), 23.42 (s), 23.43 (s), 23.44 (s), 23.45 (s), 23.46 (s), 23.47 (s), 23.48 (s), 23.49 (s), 23.50 (s), 23.51 (s), 23.52 (s), 23.53 (s), 23.54 (s), 23.55 (s), 23.56 (s), 23.57 (s), 23.58 (s), 23.59 (s), 23.60 (s), 23.61 (s), 23.62 (s), 23.63 (s), 23.64 (s), 23.65 (s), 23.66 (s), 23.67 (s), 23.68 (s), 23.69 (s), 23.70 (s), 23.71 (s), 23.72 (s), 23.73 (s), 23.74 (s), 23.75 (s), 23.76 (s), 23.77 (s), 23.78 (s), 23.79 (s), 23.80 (s), 23.81 (s), 23.82 (s), 23.83 (s), 23.84 (s), 23.85 (s), 23.86 (s), 23.87 (s), 23.88 (s), 23.89 (s), 23.90 (s), 23.91 (s), 23.92 (s), 23.93 (s), 23.94 (s), 23.95 (s), 23.96 (s), 23.97 (s), 23.98 (s), 23.99 (s), 24.00 (s), 24.01 (s), 24.02 (s), 24.03 (s), 2	

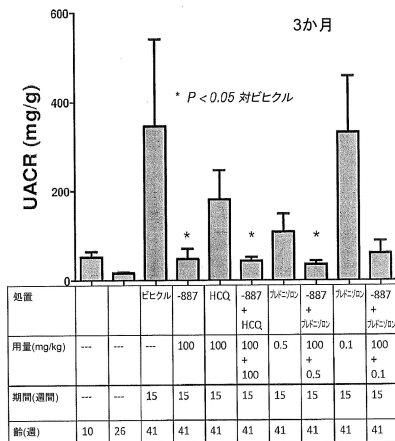
【 図 1 2 A 】



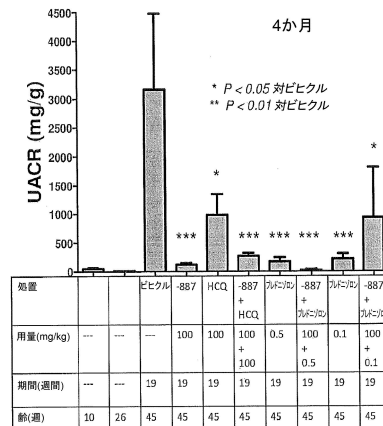
【 叉 1 1 N N 】

[illegible]

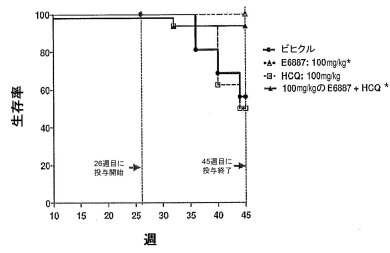
【 図 1 2 B 】



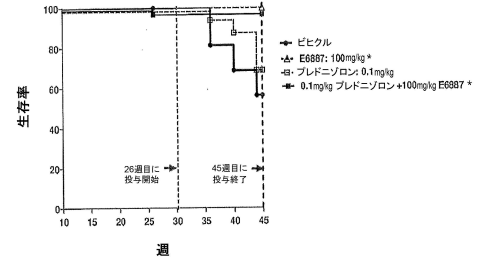
【 図 1 2 C 】



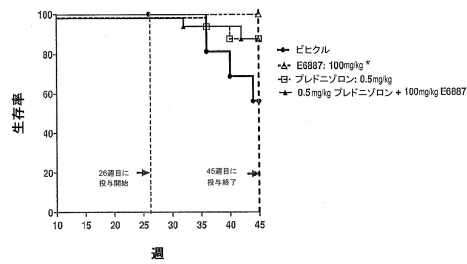
【図 1 2 D】



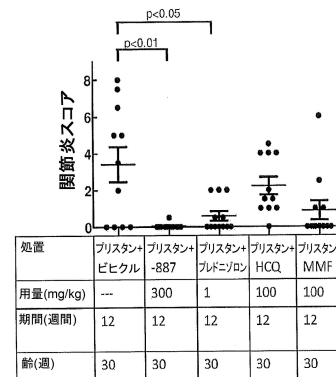
【図 1 2 F】



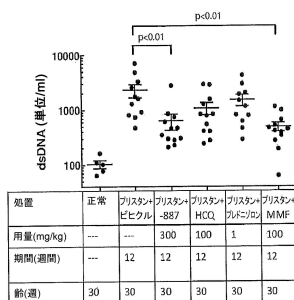
【図 1 2 E】



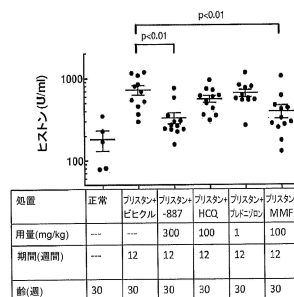
【図 1 3 A】



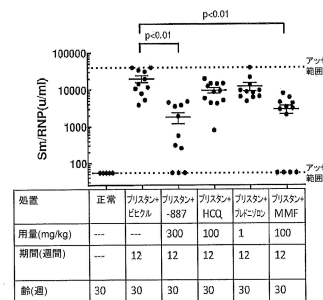
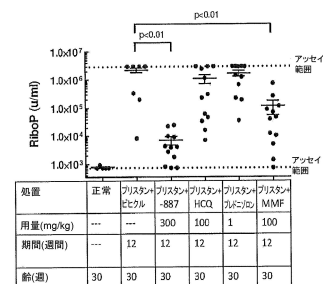
【図 1 3 B】



【図 1 3 B - 2】



(続き)



【図 1 3 C】

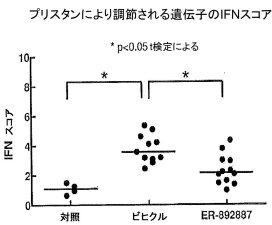
遺伝子#:	遺伝子名
1	Ccl2
2	Ifit1*
3	Ifi3
4	Ifi44*
5	Oasl2*
6	Isg15
7	Mmp8
8	Fcgr1*
9	Ifi2712a*
10	Oas3*
11	Usp18*
12	C1qa*
13	Ifi7
14	Ddx60*
15	Cmpk2*
16	Kaf1
17	Fpr1
18	Ifi204*
19	Cxcl10
20	Slglect1*
21	Mx1*
22	Herc6*
23	Mslad6c
24	Ifi202b
25	Ifi6
26	Cd40
27	Prf1
28	Cd38
29	Ifi5
30	Lta
31	IfiEa
32	Trex1

【図 1 3 C - 2】

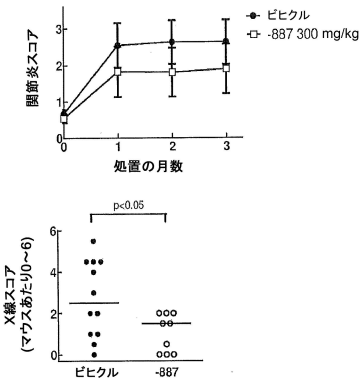
(続き)

33	Ccl5
33種の遺伝子は、対非誘導性PBS対照でプリスタンとビヒクルとの間で顕著に上方調節された(P<0.05、少なくとも1.5倍率変化)	
*対ビヒクル処置プリスタン誘導性マウスでER-892887により顕著に縮小した(14種の遺伝子)(P<0.05、少なくとも1.5倍率変化)	

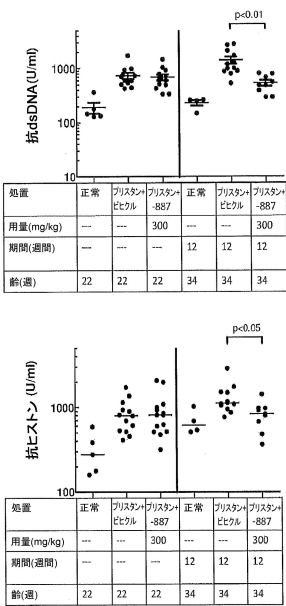
【図 1 3 D】



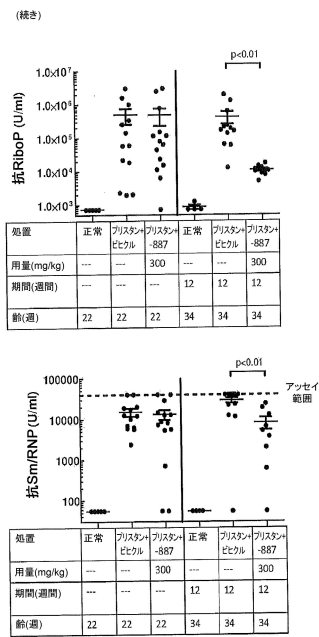
【図 1 4 A】



【図 1 4 B】



【図 1 4 B - 2】



【配列表】

0006619829000001.app

フロントページの続き

- (51)Int.Cl. F I
A 6 1 K 31/55 (2006.01) A 6 1 K 31/55 Z N A
- (72)発明者 ホーキンス, リン ディー .
アメリカ合衆国, マサチューセッツ州 0 1 7 4 2 , コンコード, ローウェル ロード 9 6 3
- (72)発明者 ボイバン, ロボ
アメリカ合衆国, マサチューセッツ州 0 1 8 6 3 , ノース チェルムズフォード, ストロベリー
ヒル ロード 1 8
- (72)発明者 カールソン, エリック
アメリカ合衆国, ニューハンプシャー州 0 3 0 5 4 , メリマック, プレア ロード 1 4
- (72)発明者 エンドウ, アツシ
アメリカ合衆国, マサチューセッツ州 0 1 8 1 0 , アンドーバー, ローウェル ストリート 3
1 1 , アpartment 1 1 2 3
- (72)発明者 ハンセン, ハンス
アメリカ合衆国, マサチューセッツ州 0 2 1 4 3 , サマービル, サンボーン アベニュー 1 8
, アpartment 3
- (72)発明者 イシザカ, サリー
アメリカ合衆国, マサチューセッツ州 0 2 4 9 3 , ウェストン, モントベール ロード 1 1 0
- (72)発明者 マッキー, マシュー
アメリカ合衆国, マサチューセッツ州 0 2 1 7 6 , メルローズ, ヘンリー アベニュー 5 2
- (72)発明者 ナラヤン, シュリダール
アメリカ合衆国, マサチューセッツ州 0 2 4 7 8 , ベルモント, トーマス ストリート 2 2
- (72)発明者 サトウ, タカシ
アメリカ合衆国, マサチューセッツ州 0 1 8 1 0 , アンドーバー, ポーローネット サークル
2 1
- (72)発明者 シラー, ショーン
アメリカ合衆国, マサチューセッツ州 0 1 8 3 2 , ヘーバリル, ヒルデール アベニュー 6 1
4

審査官 谷尾 忍

- (56)参考文献 特表2006-522744(JP, A)
国際公開第2010/096115(WO, A1)
特開2013-159564(JP, A)
国際公開第2011/062253(WO, A1)
特許第6285918(JP, B2)
DALINGER, I.L. et al, Liquid-phase synthesis of combinatorial libraries based on 7-trifluoromethyl-substituted pyrazolo[1,5-a]pyrimidine scaffold, Journal of Combinatorial Chemistry, 2005年, Vol.7, No.2, p.236-245
REGISTRY(STN), 2001年10月9日, RN:361151-35-1

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
C 0 7 D 4 8 7 / 0 4
C 0 7 D 5 1 9 / 0 0
A 6 1 K 3 1 / 5 1 9
A 6 1 K 3 1 / 5 5
CAplus/REGISTRY(STN)