(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2024-520359
(P2024-520359A)
(43)公表日　令和6年5月24日(2024.5.24)

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
C07D 403/12	*(2006.01)*	C07D	403/12		CSP　4C086
C07D 487/04	*(2006.01)*	C07D	487/04	143	
C07D 495/04	*(2006.01)*	C07D	495/04	105Z	
C07D 491/048	*(2006.01)*	C07D	491/048		
C07D 513/04	*(2006.01)*	C07D	487/04	140	

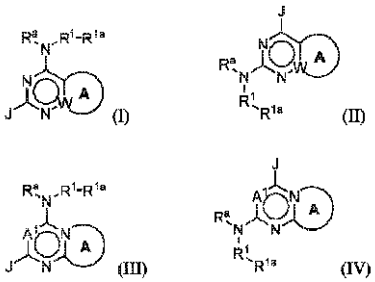
審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全243頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2023-571902(P2023-571902)
(86)(22)出願日　令和4年5月24日(2022.5.24)
(85)翻訳文提出日　令和5年12月18日(2023.12.18)
(86)国際出願番号　PCT/US2022/030690
(87)国際公開番号　WO2022/251188
(87)国際公開日　令和4年12月1日(2022.12.1)
(31)優先権主張番号　63/192,822
(32)優先日　令和3年5月25日(2021.5.25)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域　AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,
最終頁に続く

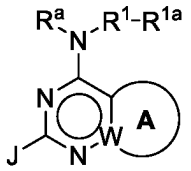
(71)出願人　511230406
バイオクリスト ファーマスーティカルズ，インコーポレイテッド
ＢＩＯＣＲＹＳＴ ＰＨＡＲＭＡＣＥＵＴＩＣＡＬＳ，ＩＮＣ．
アメリカ合衆国 ノースカロライナ州 ２７７０３ ダーラム エンペラー ブールヴァード ４５０５
(74)代理人　100139723
弁理士　樋口 洋
(72)発明者　コティアン，プラヴィン エル
アメリカ合衆国 アラバマ州 ３５２２６ フーヴァー マグノリア ラン １１３９
(72)発明者　バブ，ヤーラガダ エス
アメリカ合衆国 アラバマ州 ３５２４４
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　ＡＬＫ２キナーゼのイミダゾール含有阻害剤

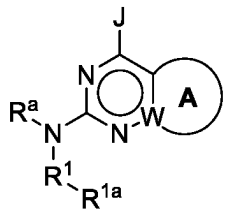
(57)【要約】
式Ｉ、ＩＩ、ＩＩＩ、及びＩＶの化合物、並びにそれらの薬学的に許容される塩が開示される。本化合物は、ＡＬＫ２キナーゼの阻害剤である。式Ｉ、ＩＩ、ＩＩＩ、若しくはＩＶの化合物、又はそれらの薬学的に許容される塩を含む医薬組成物、並びに進行性骨化性線維異形成症などの様々な疾患及び状態の治療及び予防における化合物又はそれらの薬学的に許容される塩及び組成物の使用を伴う方法も提供される。
【化１】



【特許請求の範囲】
【請求項１】
式（Ｉ）若しくは式（ＩＩ）によって表される化合物、
【化１】



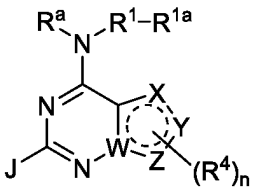
（Ｉ）



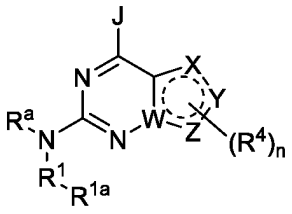
（ＩＩ）

又はその薬学的に許容される塩であって、
式中、
Ａが、縮合された任意選択的に置換された芳香環、芳香族複素環、シクロアルキル環、シクロアルケニル環、ヘテロシクロアルキル環、又はヘテロシクロアルケニル環であり、
Ｗが、Ｃ又はＮであり、
Ｒａが、Ｈ、又はアルキルを表し、
Ｒ１が、ヘテロアリーレンを表し、
Ｒ１ａが、Ｈ、又は任意選択的に置換された－Ｃ（Ｏ）アルキル、－Ｃ（Ｏ）アリール、－Ｃ（Ｏ）ヘテロアリール、－Ｃ（Ｏ）Ｏ（アルキル）、－Ｃ（Ｏ）（ヘテロシクリル）、－Ｃ（Ｏ）ＮＲｘＲｙ、アルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロアルキル、アリール、若しくはヘテロアリールを表し、
Ｊが、任意選択的に置換されたアルキル、アルケニル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アミノアルキル、シクロアルキル、（シクロアルキル）アルキル、ヘテロシクロアルキル、（ヘテロシクロアルキル）アルキル、又はヘテロシクロアルケニルを表し、
更に、Ｊが、ヘテロシクロアルキル又はヘテロシクロアルケニルである場合、前記化合物の残部へのＪにおける結合点が、炭素原子であり、
Ｒｘ及びＲｙが、各々独立して、Ｈ、アルキル、アラルキル、ヘテロアラルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、（シクロアルキル）アルキル、（ヘテロシクロアルキル）アルキル、又はヒドロキシアルキルを表す、化合物又はその薬学的に許容される塩。
【請求項２】
前記化合物が、式（Ｉａ）又は式（ＩＩａ）によって表され、

【化２】



（Ｉａ）



（ＩＩａ）

式中、

Ｗが、Ｃ又はＮであり、

価数によって許容される場合、Ｘ、Ｙ、及びＺの各々が、独立して、ＣＨ、CH_2、ＣＯ、Ｎ、ＮＨ、Ｏ、Ｓ、又はSO_2を表し、ＣＨ、CH_2、又はＮＨ基の任意の水素が、任意選択的に、R^4の出現によって置き換えられ、

R^4が、各出現について独立して、ハロ、シアノ、－CH_2Ｃ（Ｏ）NH_2、－Ｃ（Ｏ）R^5、－Ｃ（Ｏ）ＯR^5、－Ｓ（Ｏ）$_2R^5$、又は任意選択的に置換されたアルキル、アルケニル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、アルコキシ、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルケニル、（ヘテロシクロアルキル）アルキル、シクロアルキル、（シクロアルキル）アルキル、ハロシクロアルキル、ヒドロキシシクロアルキル、アミノシクロアルキル、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、アリールアルキルオキシ、若しくはヘテロアリールアルキルオキシを表し、

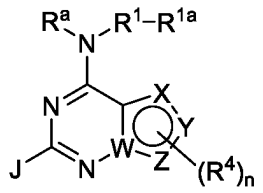
R^5が、各出現について独立して、Ｈ、又は任意選択的に置換されたアルキル、アラルキル、アリール、ヘテロアラルキル、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、（シクロアルキル）アルキル、若しくは（ヘテロシクロアルキル）アルキルを表し、

ｎが、価数によって許容される場合、０～４の整数である、請求項１に記載の化合物。

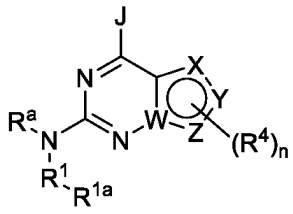
【請求項３】

前記化合物が、式（Ｉｂ）又は（ＩＩｂ）によって表され、

【化３】



（Ｉｂ）



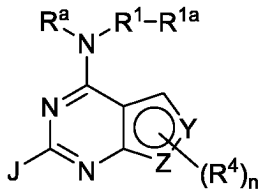
（ＩＩｂ）

式中、Ｘ、Ｙ、及びＺの各々が、独立して、ＣＨ、Ｎ、ＮＨ、Ｏ、Ｓ、又はSO_2を表す、請求項２に記載の化合物。

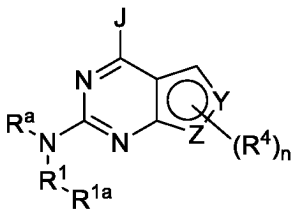
【請求項４】

前記化合物が、式（Ｉｃ）又は（ＩＩｃ）によって表され、

【化４】



（Ｉｃ）



（ＩＩｃ）

式中、Ｙ及びＺの各々が、Ｏ、Ｎ、ＮＨ、及びＳからなる群から独立して選択される、請求項３に記載の化合物。

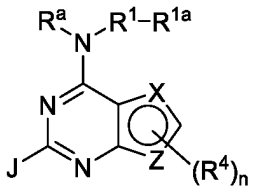
【請求項５】

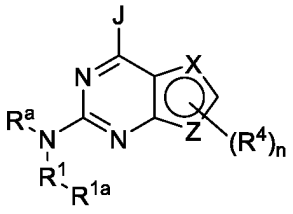
Ｙが、Ｎであり、Ｚが、ＮＨである、請求項４に記載の化合物。

【請求項６】

前記化合物が、式（Ｉｄ）又は（ＩＩｄ）によって表され、

【化５】


（Ｉｄ）


（ＩＩｄ）

式中、Ｘ及びＺのうちの少なくとも１つが、Ｏ、Ｎ、ＮＨ、及びＳからなる群から選択される、請求項３に記載の化合物。

【請求項７】

Ｘ及びＺの一方が、Ｏ、ＮＨ、及びＳからなる群から選択され、Ｘ及びＺの他方が、ＣＨである、請求項６に記載の化合物。

【請求項８】

Ｘが、Ｏ、ＮＨ、及びＳからなる群から選択される、請求項６又は７に記載の化合物。

【請求項９】

Ｚが、Ｏ、ＮＨ、及びＳからなる群から選択される、請求項６又は７に記載の化合物。

【請求項１０】

Ｘ及びＺの一方が、ＮＨであり、Ｘ及びＺの他方が、ＣＨである、請求項６に記載の化合物。

【請求項１１】

Ｘ及びＺの一方が、Ｏであり、Ｘ及びＺの他方が、ＣＨである、請求項６に記載の化合物。

【請求項１２】

Ｘ及びＺの一方が、Ｓであり、Ｘ及びＺの他方が、ＣＨである、請求項６に記載の化合物。

【請求項１３】

Ｘ及びＺの各々が、Ｏ、Ｎ、ＮＨ、及びＳからなる群から選択される、請求項６に記載の化合物。

【請求項１４】

Ｘ及びＺの一方が、Ｎであり、Ｘ及びＺの他方が、ＮＨである、請求項１３に記載の化合物。

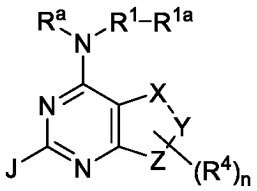
【請求項１５】

Ｘ及びＺの一方が、Ｓであり、Ｘ及びＺの他方が、Ｎである、請求項１３に記載の化合物。

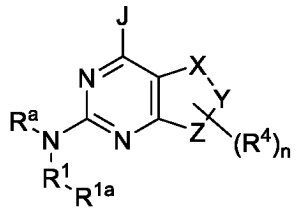
【請求項１６】

前記化合物が、式（Ｉｅ）又は（ＩＩｅ）によって表され、

【化６】



（Ｉｅ）



（ＩＩｅ）

式中、Ｘ、Ｙ、及びＺが、独立して、ＣＨ$_2$、ＣＯ、ＮＨ、Ｏ、Ｓ、又はＳＯ$_2$を表す、請求項２に記載の化合物。

【請求項１７】

Ｘ、Ｙ、及びＺの各々が、ＣＨ$_2$である、請求項１６に記載の化合物。

【請求項１８】

Ｘ、Ｙ、及びＺのうちの１つが、Ｏである、請求項１６に記載の化合物。

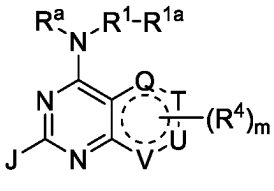
【請求項１９】

ｎが、０又は１である、請求項２～１８のいずれか一項に記載の化合物。

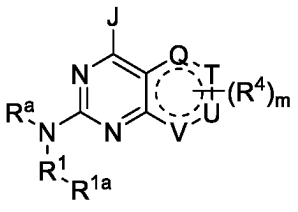
【請求項２０】

前記化合物が、式（Ｉｆ）又は式（ＩＩｆ）によって表され、

【化７】



（Ｉｆ）



（ＩＩｆ）

式中、

価数によって許容される場合、Ｑ、Ｔ、Ｕ、及びＶの各々が、独立して、ＣＨ、ＣＨ$_2$、Ｎ、ＮＨ、Ｏ、又はＳＯ$_2$を表し、ＣＨ、ＣＨ$_2$、又はＮＨ基の任意の水素が、任意選択的に、Ｒ^{4}の出現によって置き換えられ、

Ｒ^{4}が、各出現について独立して、ハロ、シアノ、－ＣＨ$_2$Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_2$、－Ｃ（Ｏ）Ｒ^5、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^5、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ^5、又は任意選択的に置換されたアルキル、アルケニル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、アルコキシ、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルケニル、（ヘテロシクロアルキル）アルキル、シクロアルキル、（シクロアルキ

ル）アルキル、ハロシクロアルキル、ヒドロキシシクロアルキル、アミノシクロアルキル、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、アリールアルキルオキシ、若しくはヘテロアリールアルキルオキシを表し、

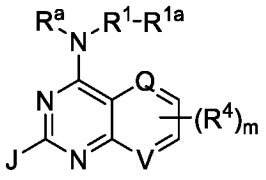
R^5が、各出現について独立して、H、又は任意選択的に置換されたアルキル、アラルキル、アリール、ヘテロアラルキル、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、（シクロアルキル）アルキル、若しくは（ヘテロシクロアルキル）アルキルを表し、

mが、価数によって許容される場合、０～４の整数である、請求項１に記載の化合物。

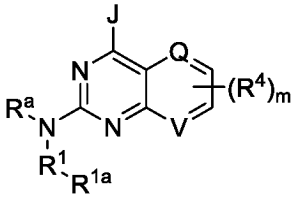
【請求項２１】

前記化合物が、式（Ｉｇ）又は（ＩＩｇ）によって表され、

【化８】



（Ｉｇ）



（ＩＩｇ）

式中、Ｑが、ＣＨ又はＮを表し、Ｖが、ＣＨ又はＮを表す、請求項２０に記載の化合物。

【請求項２２】

Ｑが、Ｎであり、Ｖが、ＣＨである、請求項２１に記載の化合物。

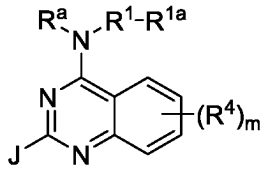
【請求項２３】

Ｑが、ＣＨであり、Ｖが、Ｎである、請求項２１に記載の化合物。

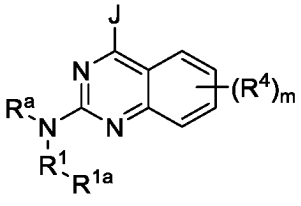
【請求項２４】

前記化合物が、式（Ｉｈ）又は（ＩＩｈ）によって表される、請求項２１に記載の化合物。

【化９】



（Ｉｈ）

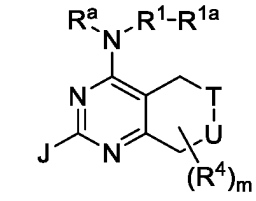


（ＩＩｈ）

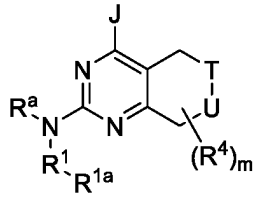
【請求項２５】

前記化合物が、式（Ｉｊ）又は（ＩＩｊ）によって表され、

【化１０】



（Ｉｊ）



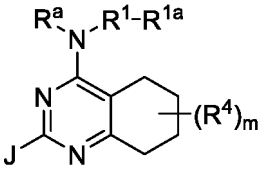
（ＩＩｊ）

式中、Ｔが、ＣＨ$_2$、ＮＨ、Ｏ、又はＳＯ$_2$を表し、Ｕが、ＣＨ$_2$、ＮＨ、Ｏ、又はＳＯ$_2$を表す、請求項２０に記載の化合物。

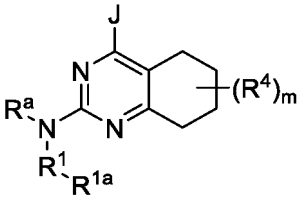
【請求項２６】

前記化合物が、式（Ｉｋ）又は（ＩＩｋ）によって表される、請求項２５に記載の化合物。

【化１１】



（Ｉｋ）



（ＩＩｋ）

【請求項２７】

Ｔが、ＮＨであり、Ｕが、ＣＨ$_2$である、請求項２５に記載の化合物。

【請求項２８】

Ｔが、ＣＨ$_2$であり、Ｕが、ＮＨである、請求項２５に記載の化合物。

【請求項２９】

ｍが、０又は１である、請求項２０～２８のいずれか一項に記載の化合物。

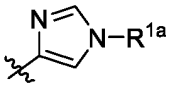
【請求項３０】

Ｒ^{4}が、存在する場合、ハロ、－Ｃ（Ｏ）Ｏ（アルキル）であるか、又は任意選択的に置換されたアルキル、アルコキシ、アリール、ヘテロシクロアルキル、シクロアルキル、及び（シクロアルキル）アルキルからなる群から選択される、請求項１～２９のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項３１】

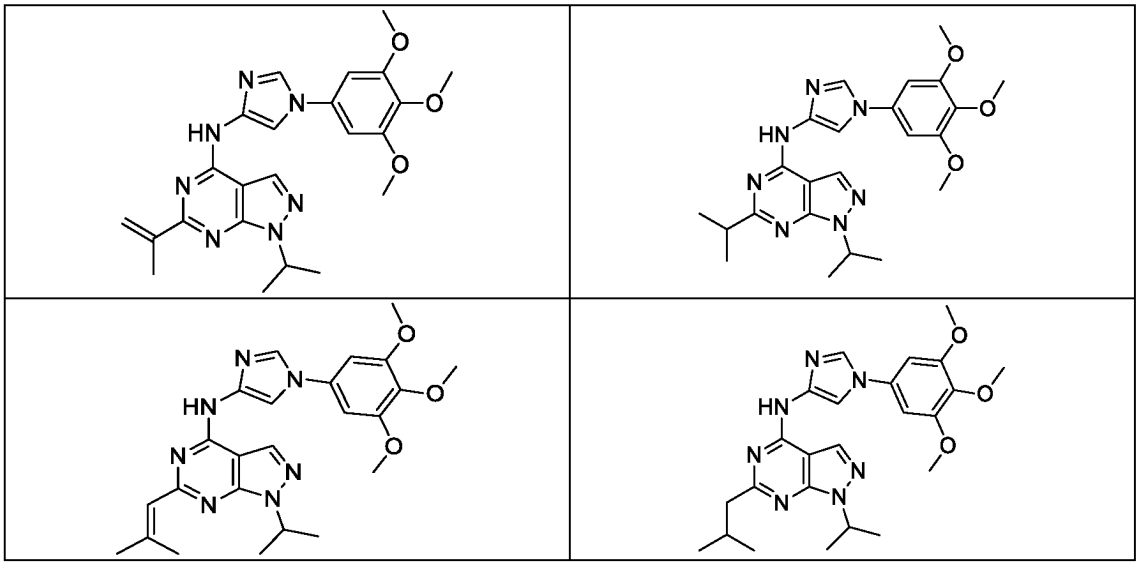
Ｒ^{4}が、存在する場合、任意選択的に置換されたアルキル、シクロアルキル、又はアル

コキシである、請求項１～３０のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項３２】
Ｒ^{a}が、Ｈである、請求項１～３１のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項３３】
Ｒ^{1}が、窒素含有ヘテロアリーレンである、請求項１～３２のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項３４】
Ｒ^{1}が、５員窒素含有ヘテロアリーレンである、請求項１～３３のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項３５】
Ｒ^{1}が、イミダゾレンである、請求項１～３４のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項３６】
－Ｒ^{1}－Ｒ^{1a}が、
【化１２】

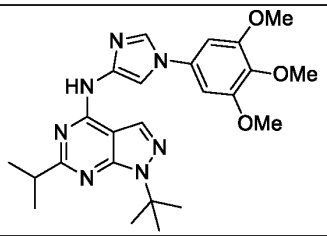
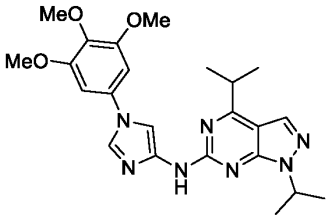
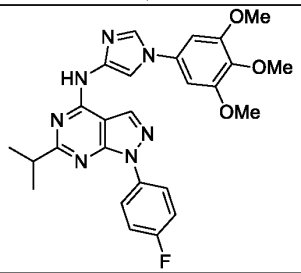
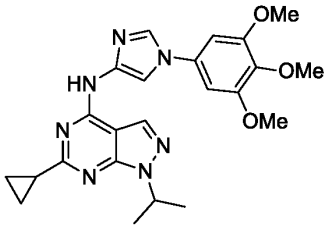
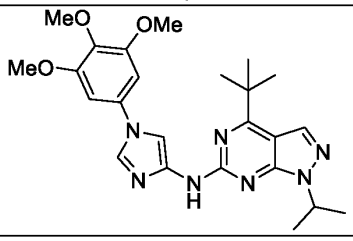
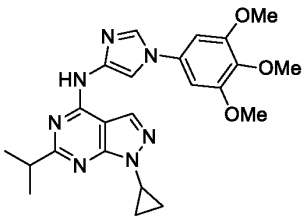
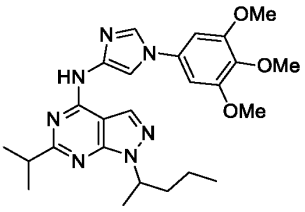
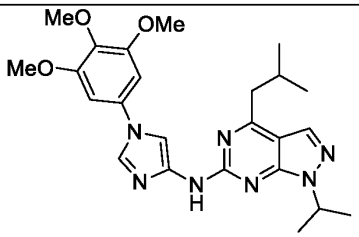
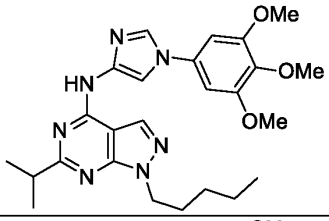
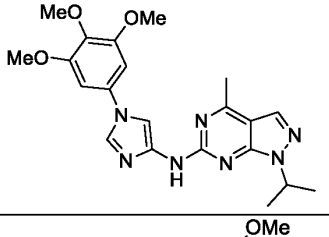
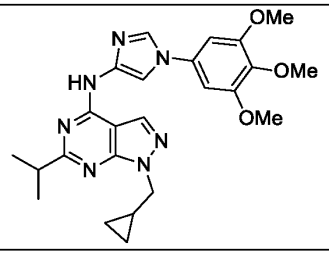
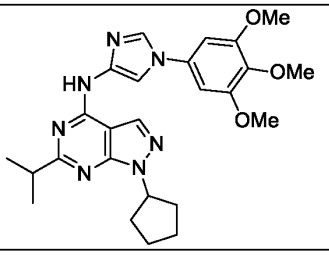


を表す、請求項１～３５のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項３７】
Ｒ^{1a}が、任意選択的に置換されたフェニルである、請求項１～３６のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項３８】
Ｒ^{1a}が、アルコキシの１つ以上の出現によって置換されたフェニルである、請求項１～３６のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項３９】
Ｒ^{1a}が、３，４，５－トリメトキシフェニルである、請求項３８に記載の化合物。
【請求項４０】
Ｊが、任意選択的に置換されたアルキル、アルケニル、シクロアルキル、又は（シクロアルキル）アルキルを表す、請求項１～３９のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項４１】
Ｊが、任意選択的に置換された分枝アルキル又はアルケニルを表す、請求項１～４０のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項４２】
Ｊが、イソプロピル又はイソプロペニルを表す、請求項１～４１のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項４３】
Ｊが、任意選択的に置換されたシクロアルキル又は（シクロアルキル）アルキルを表す、請求項１～４０のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項４４】
Ｊが、任意選択的に置換されたシクロアルキルを表す、請求項１～４０のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項４５】
Ｊが、任意選択的に置換されたヘテロシクロアルキルを表す、請求項１～３９のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項４６】
Ｒ^{1a}が、アルコキシの２つ以上の出現によって置換されたフェニルであり、
Ｊが、任意選択的に置換されたアルキル、アルケニル、シクロアルキル、又は（シクロ

ルキル）アルキルであり、
　Ｒ４が、存在する場合、ハロ、－Ｃ（Ｏ）Ｏ（アルキル）であるか、又は任意選択的に置換されたアルキル、アルコキシ、アリール、ヘテロシクロアルキル、シクロアルキル、及び（シクロアルキル）アルキルからなる群から選択される、請求項１～２９のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項４７】
　Ｒ１ａが、アルコキシの２つ以上の出現によって置換されたフェニル（３，４，５－トリメトキシフェニルを含む）であり、
　Ｊが、任意選択的に置換されたアルキル、アルケニル、シクロアルキル、又は（シクロアルキル）アルキルであり、
　Ｒ４が、存在する場合、任意選択的に置換されたアルキル、シクロアルキル、又はアルコキシからなる群から選択される、請求項１～２９のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項４８】
　Ｒ１ａが、３，４，５－トリメトキシフェニルであり、
　Ｊが、任意選択的に置換されたアルキル、アルケニル、シクロアルキル、又は（シクロアルキル）アルキルであり、
　Ｒ４が、存在する場合、ハロ、－Ｃ（Ｏ）Ｏ（アルキル）であるか、又は任意選択的に置換されたアルキル、アルコキシ、アリール、ヘテロシクロアルキル、シクロアルキル、及び（シクロアルキル）アルキルからなる群から選択される、請求項１～２９のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項４９】
　Ｒ１ａが、３，４，５－トリメトキシフェニルであり、
　Ｊが、任意選択的に置換されたアルキル、アルケニル、シクロアルキル、又は（シクロアルキル）アルキルであり、
　Ｒ４が、存在する場合、任意選択的に置換されたアルキル、シクロアルキル、又はアルコキシからなる群から選択される、請求項１～２９のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項５０】
　以下の表から選択される、請求項１に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。
【表１－１】



【表１－２】

10

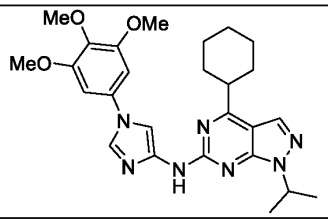
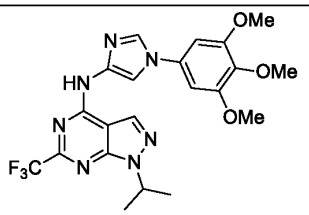
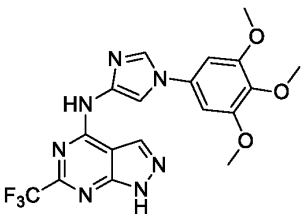
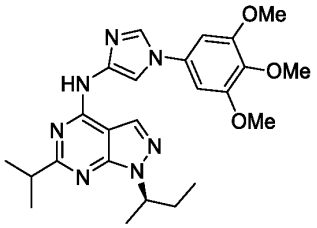
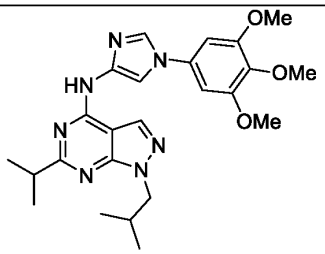
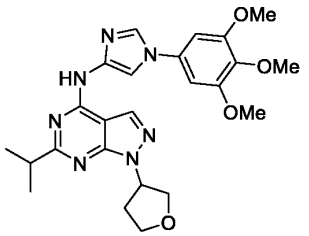
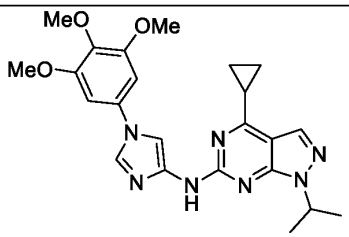
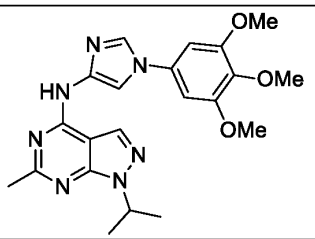
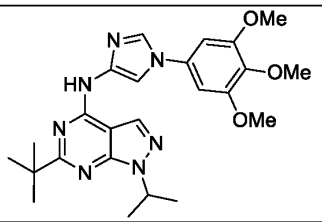
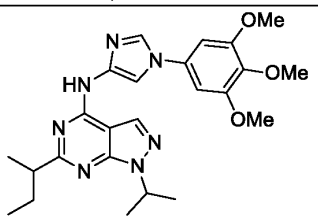
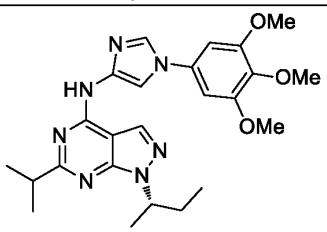
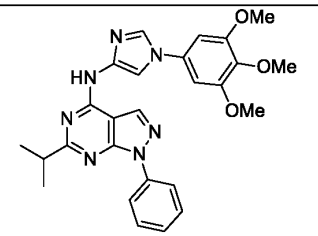
20

30

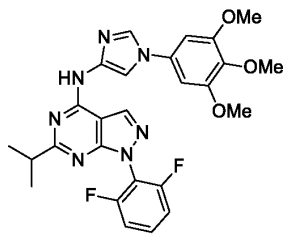
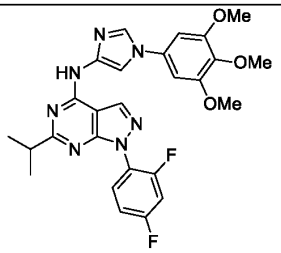
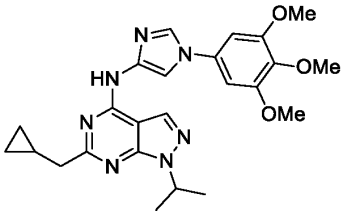
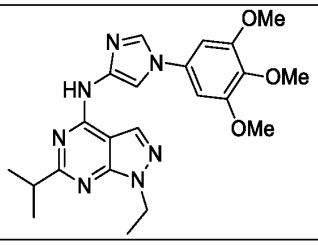
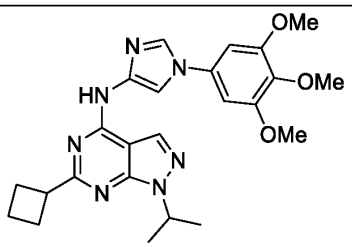
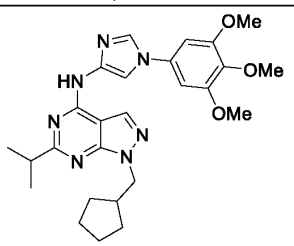
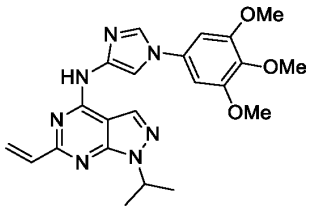
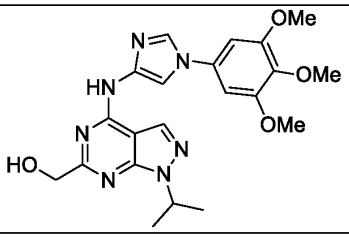
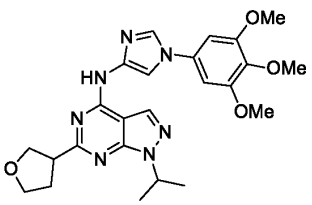
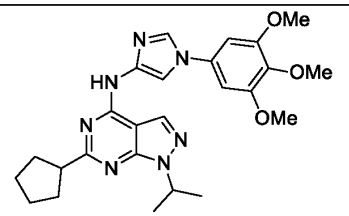
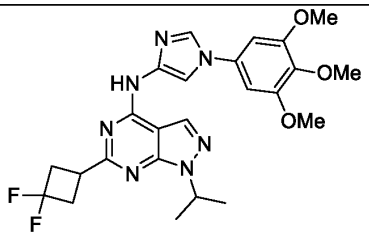
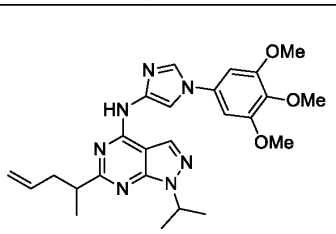
40

50

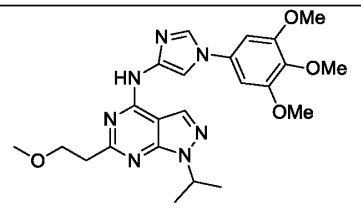
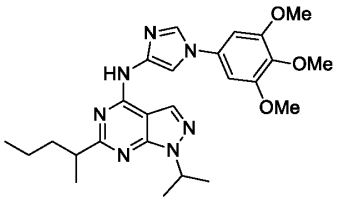
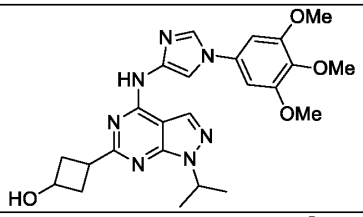
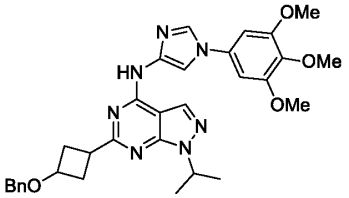
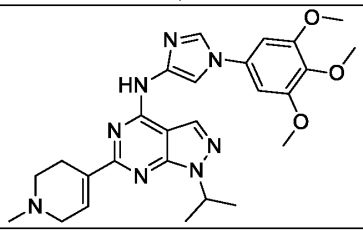
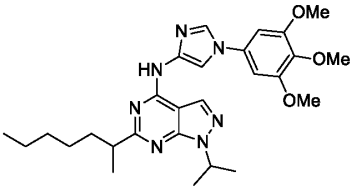
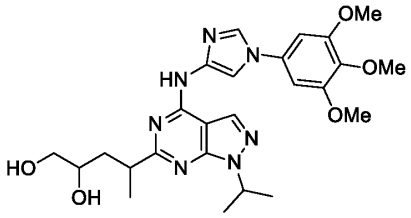
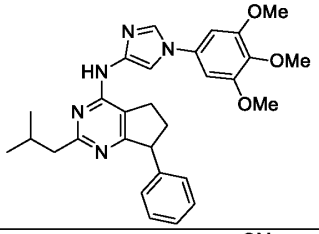
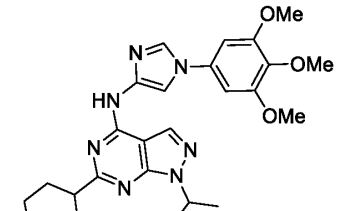
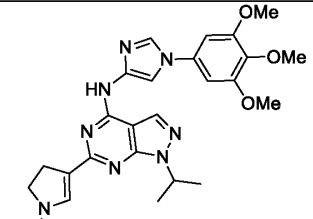
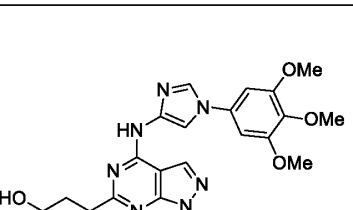
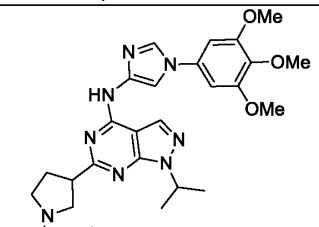
【表１－３】

【表１－４】

【表１－５】

10

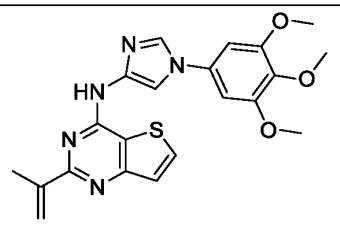
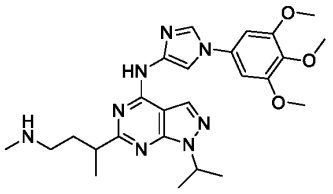
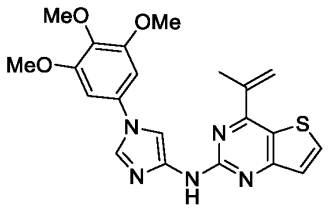
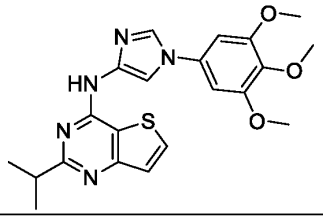
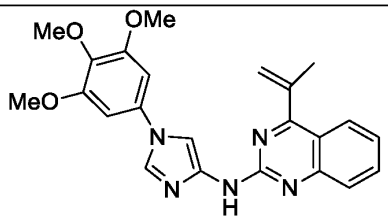
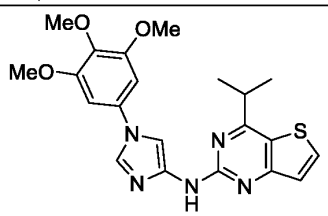
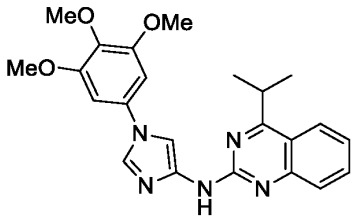
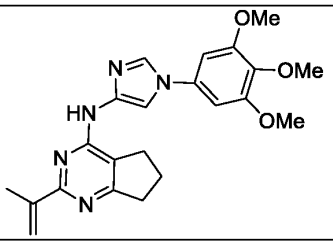
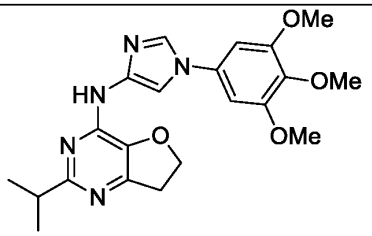
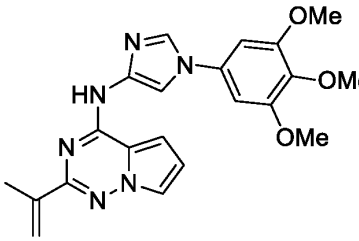
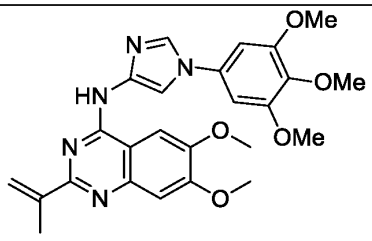
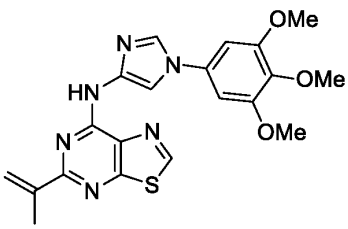
20

30

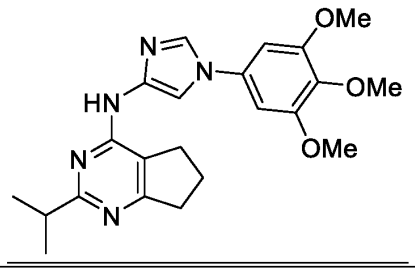
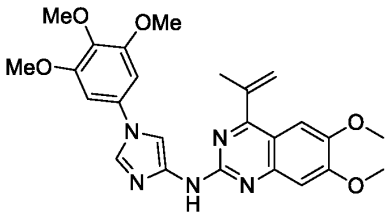
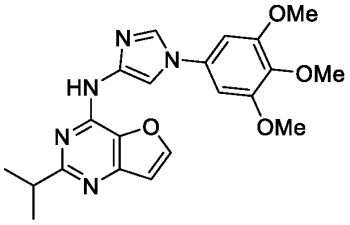
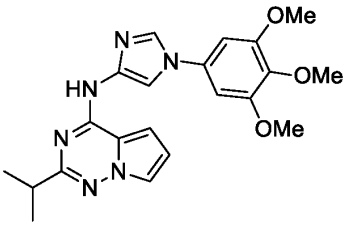
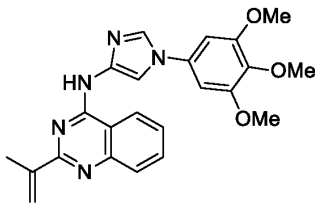
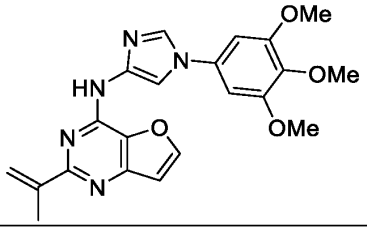
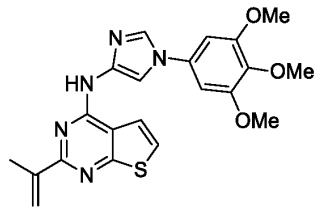
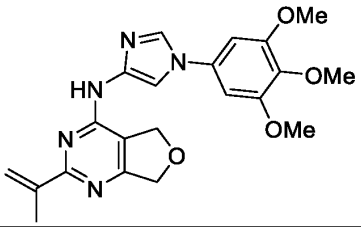
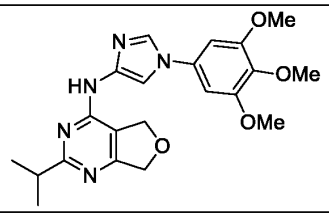
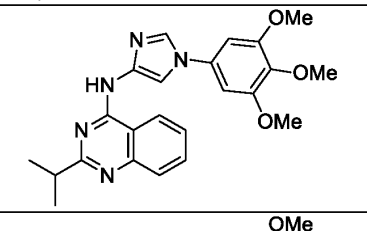
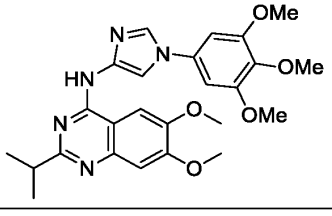
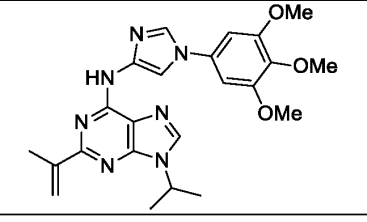
40

50

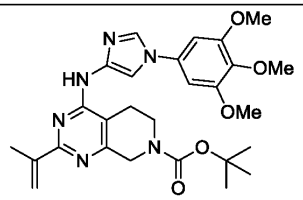
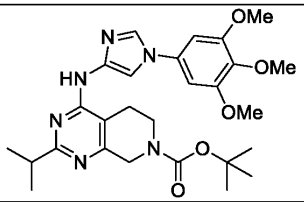
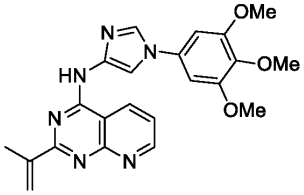
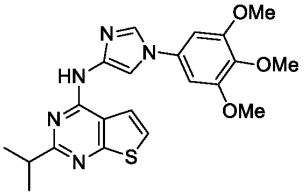
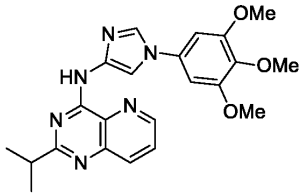
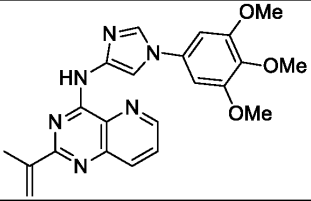
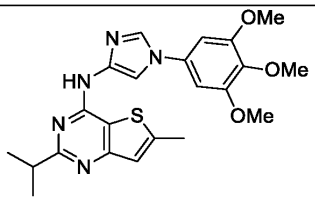
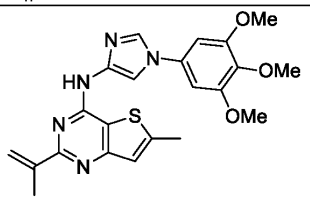
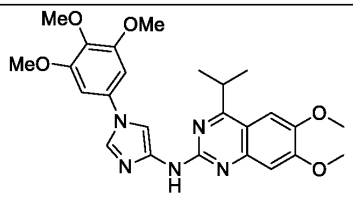
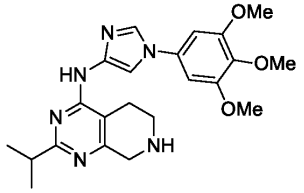
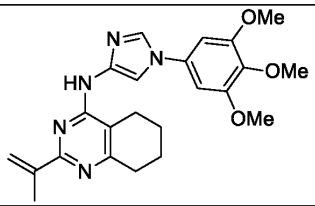
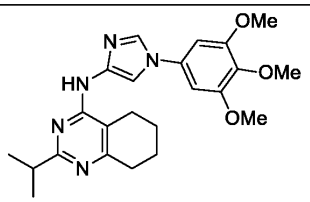
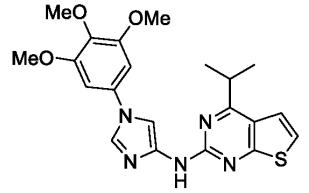
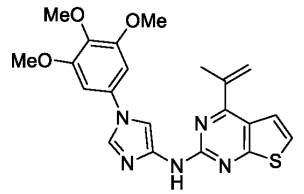
【表１－６】

【表１－７】

【表１－８】

10

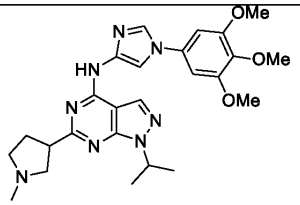
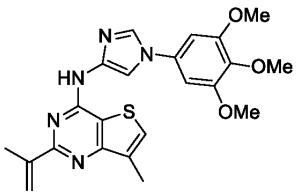
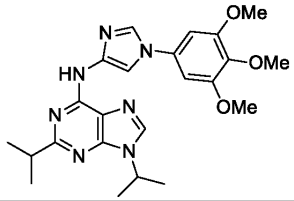
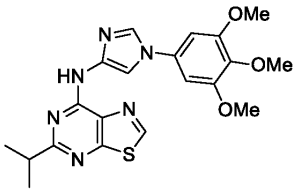
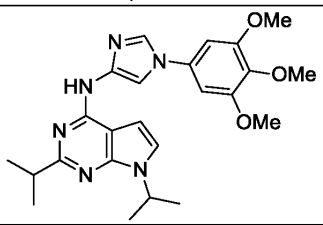
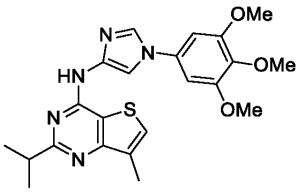
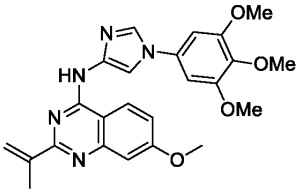
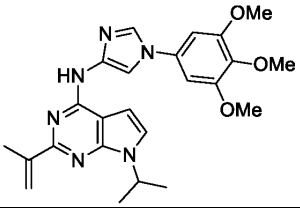
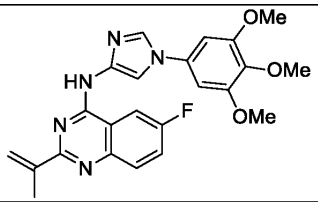
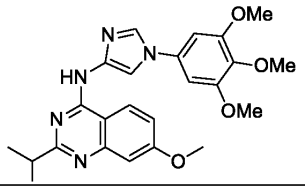
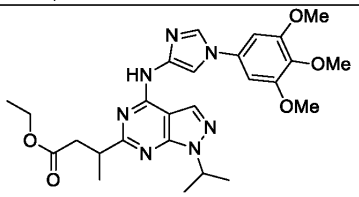
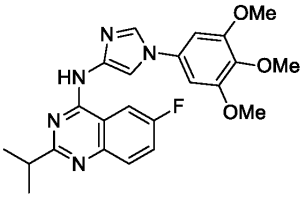
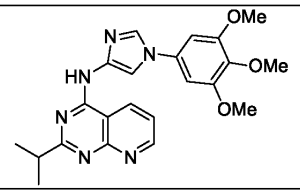
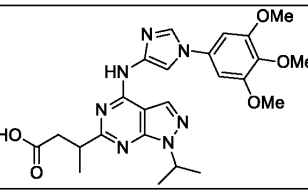
20

30

40

50

【表１－９】

10

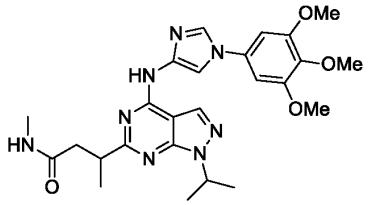
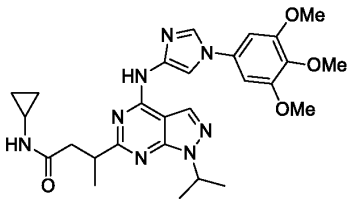
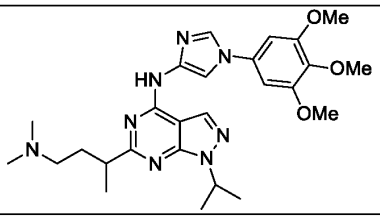
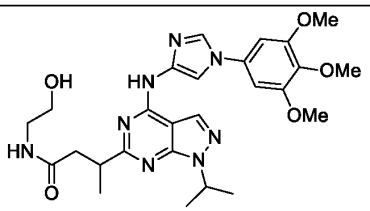
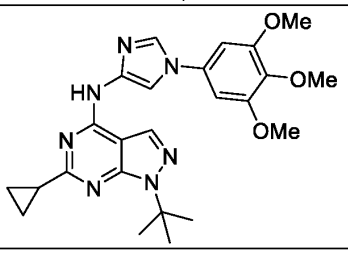
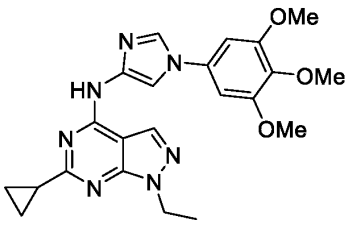
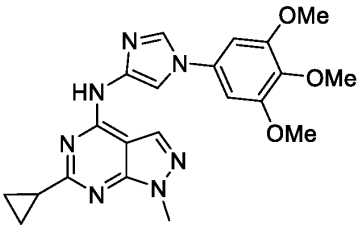
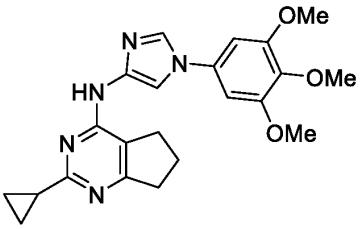
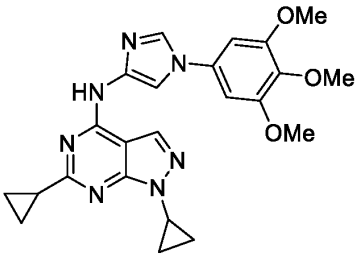
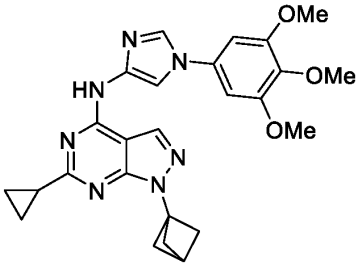
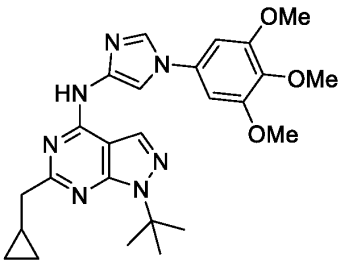
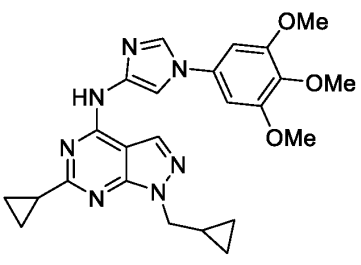
20

30

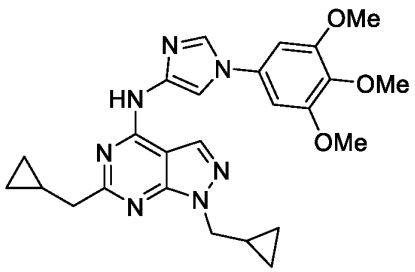
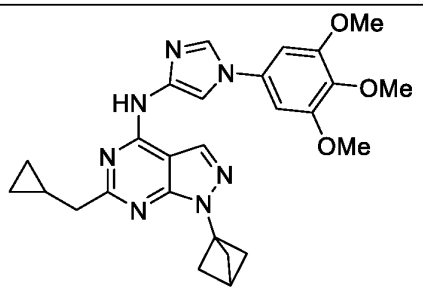
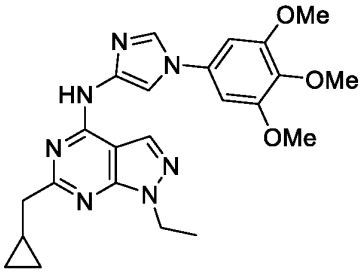
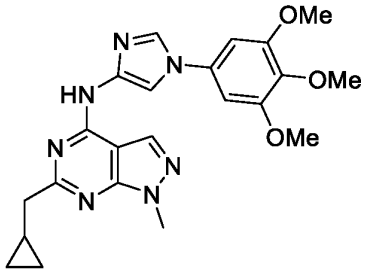
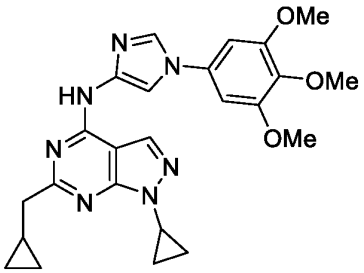
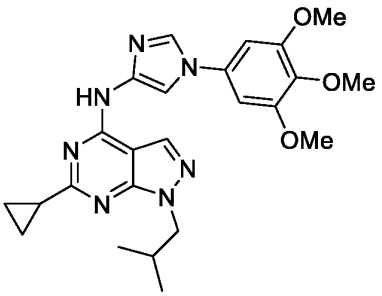
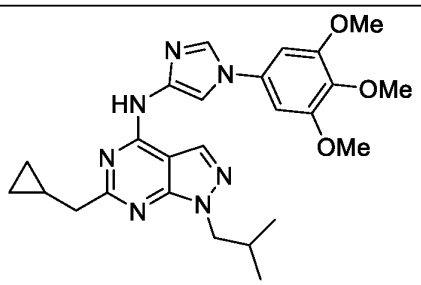
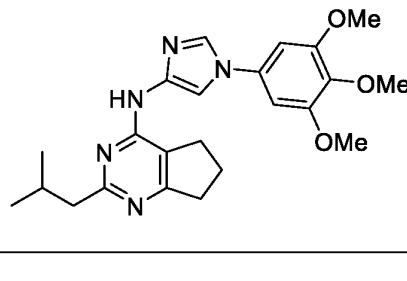
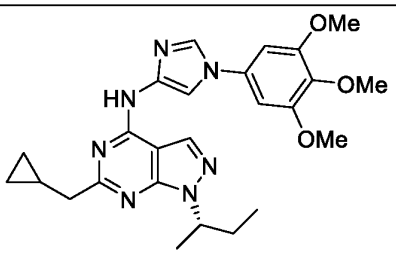
40

50

【表１－１０】

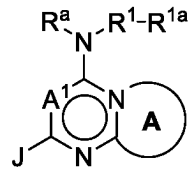
	
	
	
	
	
	

【表１－１１】

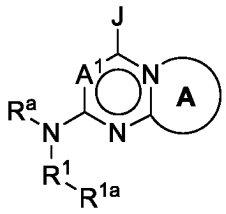
	
	
	
	
	

【請求項５１】
式（ＩＩＩ）若しくは式（ＩＶ）によって表される化合物、

【化１３】

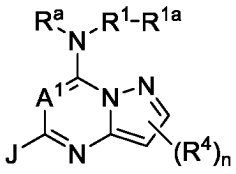


（ＩＩＩ）

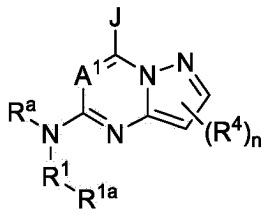


（ＩＶ）

又はその薬学的に許容される塩であって、
式中、
Ａが、縮合された任意選択的に置換された芳香環、芳香族複素環、シクロアルキル環、シクロアルケニル環、ヘテロシクロアルキル環、又はヘテロシクロアルケニル環であり、
Ａ^{1}が、ＣＨ又はＮであり、
Ｒ^{a}が、Ｈ又はアルキルを表し、
Ｒ^{1}が、ヘテロアリーレンを表し、
Ｒ^{1a}が、Ｈ、又は任意選択的に置換された－Ｃ（Ｏ）アルキル、－Ｃ（Ｏ）アリール、－Ｃ（Ｏ）ヘテロアリール、－Ｃ（Ｏ）Ｏ（アルキル）、－Ｃ（Ｏ）（ヘテロシクリル）、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{x}Ｒ^{y}、アルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロアルキル、アリール、若しくはヘテロアリールを表し、
Ｊが、任意選択的に置換されたアルキル、アルケニル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルキル、（シクロアルキル）アルキル、ヘテロシクロアルキル、（ヘテロシクロアルキル）アルキル、又はヘテロシクロアルケニルを表し、
Ｒ^{x}及びＲ^{y}が、各々独立して、Ｈ、アルキル、アラルキル、ヘテロアラルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、（シクロアルキル）アルキル、（ヘテロシクロアルキル）アルキル、又はヒドロキシアルキルを表す、化合物又はその薬学的に許容される塩。
【請求項５２】
式（ＩＩＩａ）又は（ＩＶａ）の構造を有し、
【化１４】

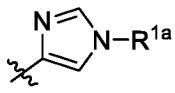


（ＩＩＩａ）



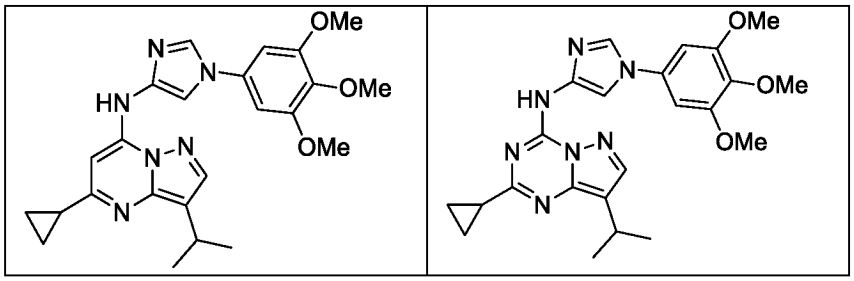
（ＩＶａ）

式中、
R^4が、各出現について独立して、ハロ、シアノ、$-CH_2C(O)NH_2$、$-C(O)R^5$、$-C(O)OR^5$、$-S(O)_2R^5$、又は任意選択的に置換されたアルキル、アルケニル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、アルコキシ、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルケニル、（ヘテロシクロアルキル）アルキル、シクロアルキル、（シクロアルキル）アルキル、ハロシクロアルキル、ヒドロキシシクロアルキル、アミノシクロアルキル、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、アリールアルキルオキシ、若しくはヘテロアリールアルキルオキシを表し、
R^5が、各出現について独立して、任意選択的に置換されたアルキル、アラルキル、アリール、ヘテロアラルキル、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、（シクロアルキル）アルキル、又は（ヘテロシクロアルキル）アルキルを表し、
nが、０～２の整数である、請求項５１に記載の化合物。
【請求項５３】
A^1が、ＣＨである、請求項５１又は５２に記載の化合物。
【請求項５４】
A^1が、Ｎである、請求項５１又は５２に記載の化合物。
【請求項５５】
nが、０又は１である、請求項５２～５４のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項５６】
R^4が、存在する場合、アルキルである、請求項５２～５５のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項５７】
R^aが、Ｈである、請求項５２～５６のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項５８】
R^1が、窒素含有ヘテロアリーレンである、請求項５２～５７のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項５９】
R^1が、５員窒素含有ヘテロアリーレンである、請求項５２～５８のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項６０】
R^1が、イミダゾレンである、請求項５２～５９のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項６１】
$-R^1-R^{1a}$が、
【化１５】



を表す、請求項５２～６０のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項６２】
R^{1a}が、任意選択的に置換されたフェニルである、請求項５２～６１のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項６３】
R^{1a}が、アルコキシの１つ以上の出現によって置換されたフェニルである、請求項５２～６２のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項６４】
R^{1a}が、３，４，５－トリメトキシフェニルである、請求項６３に記載の化合物。

【請求項６５】
Ｊが、任意選択的に置換されたシクロアルキルを表す、請求項５２～６４のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項６６】
以下の表から選択される、請求項５１に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。
【表２】



【請求項６７】
請求項１～６６のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩と、薬学的に許容される担体と、を含む、医薬組成物。
【請求項６８】
ＡＬＫ２キナーゼを阻害する方法であって、その阻害を必要とする対象に、有効量の請求項１～６６のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法。
【請求項６９】
進行性骨化性線維異形成症を治療する方法であって、その治療を必要とする対象に、治療有効量の請求項１～６６のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法。
【請求項７０】
がんを治療する方法であって、その治療を必要とする対象に、治療有効量の請求項１～６６のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法。
【請求項７１】
前記がんが、神経膠腫である、請求項７０に記載の方法。
【請求項７２】
前記神経膠腫が、びまん性内在橋膠腫である、請求項７１に記載の方法。
【請求項７３】
高ヘプシジンに関連する貧血、鉄剤不応性鉄欠乏性貧血（ＩＲＩＤＡ）、慢性疾患に伴う貧血、がん関連貧血、化学療法関連貧血、炎症に伴う貧血、又はヘプシジン産生性腺腫を治療する方法であって、それらの治療を必要とする対象に、治療有効量の請求項１～６６のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法。
【請求項７４】
脊椎関節炎（ＳｐＡ）を治療する方法であって、その治療を必要とする対象に、治療有効量の請求項１～６６のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法。
【発明の詳細な説明】
【関連出願の相互参照】
【０００１】
本出願は、２０２１年５月２５日に出願された米国仮特許出願第６３／１９２，８２２

号の優先権の利益を主張する。

【背景技術】

【０００２】

４つのヒト骨形成タンパク質（ＢＭＰ）受容体のうちの１つ（ＡＣＶＲ１／ＡＬＫ２）のキナーゼドメイン内の単一の変異（Ｒ２０６Ｈ）は、二次（異所性）骨形成の破滅的障害に関連付けられている。変異の結果として、古典的な進行性骨化性線維異形成症（ＦＯＰ）の特徴を示す全ての子供は、最終的に第２の異所性骨格に包み込まれ、それによって動きが遮断される。この障害は、長い間、軟部組織（骨格筋、腱、靭帯、筋膜）におけるＢＭＰシグナル伝達の調節不全と関連しており、これらは、軟骨内プロセスを介して異所骨のリボン、シート及びプレートに変わった。ＦＯＰの古典的な形態に関連している一般的なＲ２０６Ｈ変異に加えて、他の調節不全変異が、ＦＯＰの非定型及び異型につながるＡＣＶＲ１／ＡＬＫ２において同定されている。更に、ＡＬＫ２を阻害するそれらの能力に基づいてＢＭＰシグナル伝達を調節するのに有効な化合物はまた、複数のシグナル伝達経路からのキナーゼを阻害することが示されている。

【０００３】

したがって、様々な重要な治療用途に好適であるであろう、ＡＬＫ２キナーゼを阻害する更なる化合物に対する必要性が依然として存在する。

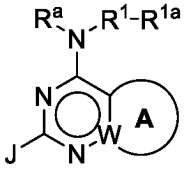
【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

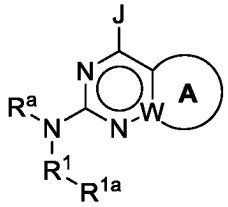
【０００４】

ある特定の態様において、本発明は、式（Ｉ）若しくは式（ＩＩ）の化合物、

【化１】



（Ｉ）



（ＩＩ）

又はその薬学的に許容される塩を提供し、

式中、

Ａが、縮合された任意選択的に置換された芳香環、芳香族複素環、シクロアルキル環、シクロアルケニル環、ヘテロシクロアルキル環、又はヘテロシクロアルケニル環であり、

Ｗが、Ｃ又はＮであり、

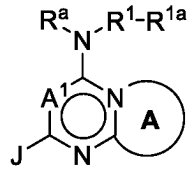
R^aが、Ｈ又はアルキルを表し、

R^1が、ヘテロアリーレンを表し、

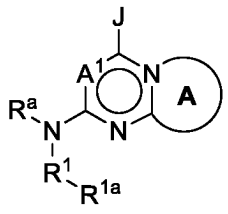
R^{1a}が、Ｈ、又は任意選択的に置換された－Ｃ（Ｏ）アルキル、－Ｃ（Ｏ）アリール、－Ｃ（Ｏ）ヘテロアリール、－Ｃ（Ｏ）Ｏ（アルキル）、－Ｃ（Ｏ）（ヘテロシクリル）、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{x}Ｒ^y、アルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロアルキル、アリール、若しくはヘテロアリールを表し、

Ｊが、任意選択的に置換されたアルキル、アルケニル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アミノアルキル、シクロアルキル、（シクロアルキル）アルキル、ヘテロシクロアルキル、（ヘテロシクロアルキル）アルキル、又はヘテロシクロアル

ケニルを表し、
更に、Ｊが、ヘテロシクロアルキル又はヘテロシクロアルケニルである場合、化合物の残部へのＪにおける結合点が、炭素原子であり、
Ｒ^{x}及びＲ^{y}が、各々独立して、Ｈ、アルキル、アラルキル、ヘテロアラルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、（シクロアルキル）アルキル、（ヘテロシクロアルキル）アルキル、又はヒドロキシアルキルを表す。
【０００５】
更なる実施形態において、本発明は、式（ＩＩＩ）若しくは式（ＩＶ）で表される化合物、
【化２】



（ＩＩＩ）



（ＩＶ）

又はその薬学的に許容される塩を提供し、
式中、
Ａが、縮合された任意選択的に置換された芳香環、芳香族複素環、シクロアルキル環、シクロアルケニル環、ヘテロシクロアルキル環、又はヘテロシクロアルケニル環であり、
Ａ^{1}が、ＣＨ又はＮであり、
Ｒ^{a}が、Ｈ又はアルキルを表し、
Ｒ^{1}が、ヘテロアリーレンを表し、
Ｒ^{1a}が、Ｈ、又は任意選択的に置換された－Ｃ（Ｏ）アルキル、－Ｃ（Ｏ）アリール、－Ｃ（Ｏ）ヘテロアリール、－Ｃ（Ｏ）Ｏ（アルキル）、－Ｃ（Ｏ）（ヘテロシクリル）、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{x}Ｒ^{y}、アルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロアルキル、アリール、若しくはヘテロアリールを表し、
Ｊが、任意選択的に置換されたアルキル、アルケニル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルキル、（シクロアルキル）アルキル、ヘテロシクロアルキル、（ヘテロシクロアルキル）アルキル、又はヘテロシクロアルケニルを表し、
Ｒ^{x}及びＲ^{y}が、各々独立して、Ｈ、アルキル、アラルキル、ヘテロアラルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、（シクロアルキル）アルキル、（ヘテロシクロアルキル）アルキル、又はヒドロキシアルキルを表す。
【０００６】
ある特定の態様において、本発明は、本発明の化合物又はその薬学的に許容される塩及び薬学的に許容される担体を含む、医薬組成物を提供する。
【０００７】
ある特定の態様において、本発明は、ＡＬＫ２キナーゼを阻害する方法であって、その阻害を必要とする対象に、有効量の本発明の化合物、又はその薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法を提供する。
【０００８】
本発明はまた、進行性骨化性線維異形成症を治療する方法であって、その治療を必要と

する対象に、治療有効量の本発明の化合物、又はその薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法を提供する。

【０００９】

更なる態様において、本発明は、がんを治療する方法であって、その治療を必要とする対象に、治療有効量の本発明の化合物、又はその薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法を提供する。ある特定の実施形態において、がんは、びまん性内在橋膠腫などの神経膠腫である。

【００１０】

更なる態様において、本発明は、高ヘプシジンに関連する貧血、鉄剤不応性鉄欠乏性貧血（ＩＲＩＤＡ）、慢性疾患に伴う貧血、がん関連貧血、化学療法関連貧血、炎症に伴う貧血、又はヘプシジン産生性腺腫を治療する方法であって、それらの治療を必要とする対象に、治療有効量の本発明の化合物、又はその薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法を提供する。

【００１１】

更なる態様において、本発明は、脊椎関節炎（ＳｐＡ）を治療する方法であって、その治療を必要とする対象に、治療有効量の本発明の化合物、又はその薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法を提供する。

【発明を実施するための形態】

【００１２】

ＡＬＫ２キナーゼの阻害に有用であり、ＡＬＫ２キナーゼの阻害から利益を得るであろう疾患又は状態の治療又は予防に有用な式（Ｉ）、（ＩＩ）、（ＩＩＩ）、及び（ＩＶ）の化合物、並びにそれらの薬学的に許容される塩が、本明細書で提供される。例えば、開示されるＡＬＫ２キナーゼの阻害剤は、がん又は進行性骨化性線維異形成症の治療における使用に好適な治療方法及び組成物に有用である。

【００１３】

定義

「ａ」及び「ａｎ」という冠詞は、冠詞の文法的目的語の１つ又は２つ以上（すなわち、少なくとも１つ）を指すために本明細書で使用される。一例として、「要素」は、１つの要素又は２つ以上の要素を意味する。

【００１４】

用語「ヘテロ原子」は、当該分野において認知されており、炭素又は水素以外の任意の元素の原子を指す。例示的なヘテロ原子としては、ホウ素、窒素、酸素、リン、硫黄、及びセレンが挙げられ、代替的には酸素、窒素、又は硫黄が挙げられる。

【００１５】

本明細書で使用する場合、用語「アルキル」は専門用語であり、直鎖アルキル基、分枝鎖アルキル基、シクロアルキル基、アルキル置換シクロアルキル基、及び（シクロアルキル）アルキル基を含む、飽和脂肪族基を指す。ある特定の実施形態において、直鎖又は分枝鎖アルキルは、その骨格中に約３０個以下（例えば、直鎖についてＣ$_1$～Ｃ$_{30}$、分枝鎖についてＣ$_3$～Ｃ$_{30}$）、あるいは、約２０個以下、又は１０個以下の炭素原子を有する。ある特定の実施形態において、用語「アルキル」は、Ｃ$_1$～Ｃ$_{10}$アルキル基を指す。ある特定の実施形態において、用語「アルキル」は、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル基、例えば、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$直鎖アルキル基を意味する。ある特定の実施形態において、用語「アルキル」は、Ｃ$_3$～Ｃ$_{12}$分枝鎖アルキル基を指す。ある特定の実施形態において、用語「アルキル」は、Ｃ$_3$～Ｃ$_8$分枝鎖アルキル基を指す。アルキルの代表例としては、メチル、エチル、ｎ－プロピル、イソプロピル、ｎ－ブチル、ｓｅｃ－ブチル、イソブチル、ｔｅｒｔ－ブチル、ｎ－ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、及びｎ－ヘキシルが挙げられるが、これらに限定されない。

【００１６】

用語「シクロアルキル」は、それぞれが３～１２個の炭素原子を有する、単環式又は二環式飽和炭素環を意味する。ある特定のシクロアルキルは、５～１２個の炭素原子をそれ

らの環構造中に有し、６～１０個の炭素を環構造中に有する。好ましくは、シクロアルキルは、（C_3～C_7）シクロアルキルであり、これは３～７個の炭素原子を有する単環式飽和炭素環を表す。単環式シクロアルキルの例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロペンテニル、シクロヘキシル、シクロヘキセニル、シクロヘプチル、及びシクロオクチルが挙げられる。二環式シクロアルキル環系としては、架橋された単環式環及び縮合二環式環が挙げられる。架橋単環式環は、単環式環の２個の隣接していない炭素原子が１～３個の追加の炭素原子のアルキレン架橋（すなわち、式－（CH_2）$_w$－、式中、ｗは１、２、又は３である）によって連結されている単環式シクロアルキル環を含む。二環式環系の代表例としては、ビシクロ［３．１．１］ヘプタン、ビシクロ［２．２．１］ヘプタン、ビシクロ［２．２．２］オクタン、ビシクロ［３．２．２］ノナン、ビシクロ［３．３．１］ノナン、及びビシクロ［４．２．１］ノナンが挙げられるが、これらに限定されない。縮合二環式シクロアルキル環系は、フェニル、単環式シクロアルキル、単環式シクロアルケニル、単環式ヘテロシクロアルキル、単環式ヘテロシクロアルケニル、又は単環式ヘテロアリールのいずれかに縮合される単環式シクロアルキル環を含む。架橋又は縮合された二環式シクロアルキルは、単環式シクロアルキル環中に含まれる任意の炭素原子を通じて親分子部分に結合する。ある特定の実施形態において、縮合二環式シクロアルキルは、フェニル環、５若しくは６員単環式シクロアルキル、５若しくは６員単環式シクロアルケニル、５若しくは６員単環式ヘテロシクロアルキル、５若しくは６員単環式ヘテロシクロアルケニル、又は５若しくは６員単環式ヘテロアリールのいずれかに縮合された５又は６員単環式シクロアルキル環であり、この縮合二環式シクロアルキルは任意選択で置換される。

【００１７】

本明細書で使用される「シクロアルキレン」という用語は、二価シクロアルキル基を指す。いくつかの実施形態において、シクロアルキレンは、アリーレン又はヘテロアリーレン基に縮合することができ、すなわち、シクロアルキレンは、アリーレン又はヘテロアリーレン基に２つの隣接する位置で結合することができる。そのような実施形態において、シクロアルキレンは、アリーレン基に縮合される原子を除く全ての原子で飽和される。

【００１８】

本明細書で使用する用語「（シクロアルキル）アルキル」は、１つ以上のシクロアルキル基で置換されたアルキル基を指す。（シクロアルキル）アルキルの例は、シクロヘキシルメチル基である。

【００１９】

本明細書で使用する場合、用語「シクロアルケニル」は、少なくとも１つの炭素－炭素二重結合を更に含有する、上記で定義したシクロアルキル基を指す。ある特定の実施形態において、シクロアルケニルは、少なくとも１つの炭素－炭素二重結合を有し、３～１２個の炭素原子を含有する、単環式又は二環式炭素環である。疑義を回避するために、シクロアルケニル基は、芳香族ではない。シクロアルケニルの代表例としては、シクロヘキセニル及びシクロペンテニルが挙げられるが、これらに限定されない。

【００２０】

本明細書で使用する場合、用語「シクロアルキニル」は、少なくとも１つの炭素－炭素三重結合を更に含有する、上記で定義したシクロアルキル基を指す。ある特定の実施形態において、シクロアルキニルは、少なくとも１つの炭素－炭素三重結合を有し、３～１２個の炭素原子を含有する、単環式又は二環式炭素環である。疑義を回避するために、シクロアルキニル基は、芳香族ではない。

【００２１】

本明細書で使用される「シクロアルケニレン」という用語は、二価シクロアルケニル基を指す。いくつかの実施形態において、シクロアルケニレンは、アリーレン又はヘテロアリーレン基に縮合することができ、すなわち、シクロアルケニレンは、アリーレン又はヘテロアリーレン基に２つの隣接する位置で結合することができる。そのような実施形態において、シクロアルケニレンは、アリーレン基に縮合される原子に加えて、少なくとも１

つの飽和炭素原子及び少なくとも１つの炭素－炭素二重結合を含有する。
【００２２】
本明細書で使用する用語「ヘテロシクロアルキル」は、完全に飽和することができ、又は１つ以上の不飽和単位を含有することができ、疑義を避けるために不飽和度は芳香環系をもたらさず、窒素、酸素又は硫黄などの少なくとも１個のヘテロ原子を含む３～１２個の原子を有する、単環式、二環式、及び三環式環を含むがこれらに限定されない、非芳香族環系のラジカルを指す。例示目的のためであって、本発明の範囲の限定として解釈されるべきではないが、以下が複素環式環の例である：アジリジニル、アジリニル、オキシラニル、チイラニル、チイレニル、ジオキシラニル、ジアジリニル、ジアゼパニル、１，３－ジオキサニル、１，３－ジオキソラニル、１，３－ジチオラニル、１，３－ジチアニル、イミダゾリジニル、イソチアゾリニル、イソチアゾリジニル、イソオキサゾリニル、イソオキサゾリジニル、アゼチル、オキセタニル、オキセチル、チエタニル、チエチル、ジアゼチジニル、ジオキセタニル、ジオキセテニル、ジチエタニル、ジチエニル、ジオキサラニル、オキサゾリル、チアゾリル、トリアジニル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、アゼピン、アゼチジニル、モルホリニル、オキサジアゾリニル、オキサジアゾリジニル、オキサゾリニル、オキサゾリジニル、オキソピペリジニル、オキソピロリジニル、ピペラジニル、ピペリジニル、ピラニル、ピラゾリニル、ピラゾリジニル、ピロリニル、ピロリジニル、キヌクリジニル、チオモルホリニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、チアジアゾリニル、チアジアゾリジニル、チアゾリニル、チアゾリジニル、チオモルホリニル、１，１－ジオキシドチオモルホリニル（チオモルホリンスルホン）、チオピラニル、トリチアニル、及び２－アゾビシクロ［３．１．０］ヘキサン。ヘテロシクロアルキル基は、以下に記載するように１つ以上の置換基によって任意選択で置換され得る。ある特定の実施形態において、例えば、置換基Ｊにおいて、ヘテロシクロアルキルは、ヘテロシクロアルキル基中の炭素原子を介して、すなわち、ヘテロシクロアルキル基中の窒素原子などのヘテロ原子を介してではなく、分子の残部に結合される。
【００２３】
本明細書で使用される「ヘテロシクロアルキレン」という用語は、二価ヘテロシクロアルキル基を指す。いくつかの実施形態において、ヘテロシクロアルキレンは、アリーレン又はヘテロアリーレン基に縮合することができ、すなわち、ヘテロシクロアルキレンは、アリーレン又はヘテロアリーレン基に２つの隣接する位置で結合することができる。そのような実施形態において、ヘテロシクロアルキレンは、アリーレン基に縮合される原子を除く全ての原子で飽和される。
【００２４】
本明細書で使用する場合、用語「ヘテロシクロアルケニル」は、少なくとも１つの炭素－炭素二重結合を更に含有する、上記に定義されるヘテロシクロアルキル基を指す。疑義を回避するために、ヘテロシクロアルケニル基は、芳香族ではない。
【００２５】
本明細書で使用する「（ヘテロシクロアルキル）アルキル」という用語は、１つ以上のヘテロシクロアルキル（すなわち、ヘテロシクリル）基で置換されたアルキル基を指す。
【００２６】
本明細書で使用する場合、用語「ヘテロシクロアルキニル」は、少なくとも１つの炭素－炭素三重結合を更に含有する、上記に定義されるヘテロシクロアルキル基を指す。疑義を回避するために、ヘテロシクロアルキニル基は、芳香族ではない。
【００２７】
本明細書で使用される「ヘテロシクロアルケニレン」という用語は、二価ヘテロシクロアルケニル基を指す。いくつかの実施形態において、ヘテロシクロアルケニレンは、アリーレン又はヘテロアリーレン基に縮合することができ、すなわち、ヘテロシクロアルケニレンは、アリーレン又はヘテロアリーレン基に２つの隣接する位置で結合することができる。そのような実施形態において、ヘテロシクロアルケニレンは、アリーレン基に縮合さ

れる原子に加えて、少なくとも１つの炭素－炭素二重結合を含有する。

【００２８】

本明細書で使用する場合、用語「アルケニル」は、２～１０個の炭素を含有し、かつ２個の水素の除去により形成された少なくとも１つの炭素－炭素二重結合を含有する、直鎖又は分枝鎖炭化水素ラジカルを意味する。アルケニルの代表例としては、エテニル、２－プロペニル、２－メチル－２－プロペニル、３－ブテニル、４－ペンテニル、５－ヘキセニル、２－ヘプテニル、２－メチル－１－ヘプテニル、及び３－デセニルが挙げられるが、これらに限定されない。アルケニル基の不飽和結合は、本部分の中のどこに位置してもよく、二重結合について（Ｚ）構造又は（Ｅ）構造のいずれかを有し得る。

【００２９】

本明細書で使用する場合、用語「アルキニル」は、２～１０個の炭素原子を含有し、かつ少なくとも１つの炭素－炭素三重結合を含有する、直鎖又は分枝鎖炭化水素ラジカルを意味する。アルキニルの代表的な例には、アセチレニル、１－プロピニル、２－プロピニル、３－ブチニル、２－ペンチニル、及び１－ブチニルが含まれるが、これらに限定されない。

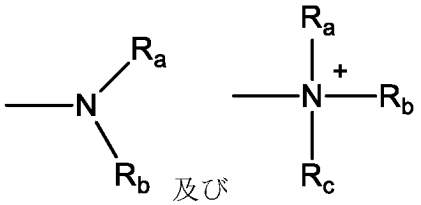
【００３０】

用語「アルキレン」は、当該分野において認知されており、本明細書で使用する場合、上に定義されるアルキル基の２個の水素原子を除去することによって得られるジラジカルに関する。一実施形態において、アルキレンは、二置換アルカン、すなわち、以下に記載されるような置換基で２つの位置で置換されたアルカンを指す。つまり、一実施形態では、「置換アルキル」は「アルキレン」である。

【００３１】

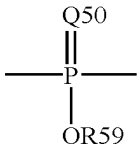
用語「アミノ」は専門用語であり、本明細書で使用する場合、非置換アミン及び置換アミンの両方、例えば、一般式：

【化３】

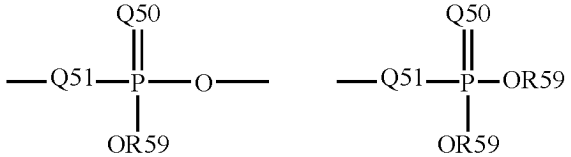


（式中、R_a、R_b、及びR_cは、各々独立して、水素、－（CH_2）$_x$－R_d、－Ｃ（Ｏ）－アルキル、－Ｃ（Ｏ）－アルケニルを表し、アルキル若しくはアルケニルは、任意選択的に置換されてもよく、若しくは任意選択的に置換されたアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルケニル、（シクロアルキル）アルキル、（ヘテロシクロアルキル）アルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルコキシアルキル、若しくはハロアルキルであってもよく、又はR_a及びR_bは、それらが結合するＮ原子と一緒になって、任意選択的に置換されてもよい、環構造に４～８個の原子を有する複素環を形成し、R_dは、任意選択的に置換されたアリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクリル又はポリシクリルを表し、ｘは、ゼロ又は１～８の範囲の整数である）によって表すことができる部分を指す。ある特定の実施形態において、R_a又はR_bのうちの一方のみが、Ｎ原子に隣接するカルボニルを含有し、例えば、R_a、R_b、及び窒素は、一緒になってイミドを形成しない。他の実施形態において、R_a及びR_b（及び任意選択的にR_c）は、各々独立して、水素、任意選択的に置換されたアルキル、任意選択的に置換されたアルケニル、又は－（CH_2）$_x$－R_dを表す。ある特定の実施形態において、用語「アミノ」は、－NH_2を指す。

【００３２】
ある特定の実施形態において、用語「アルキルアミノ」は－ＮＨ（アルキル）を指す。
【００３３】
ある特定の実施形態において、用語「ジアルキルアミノ」は－Ｎ（アルキル）$_2$を指す。
【００３４】
本明細書で使用する用語「アミド」は、－ＮＨＣ（＝Ｏ）－を意味し、該アミド基は窒素を通して親分子部分に結合される。アミドの例としては、ＣＨ$_3$Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｈ）－及びＣＨ$_3$ＣＨ$_2$Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｈ）－などのアルキルアミドが挙げられる。
【００３５】
用語「アシル」は専門用語であり、本明細書で使用する場合、ＲＣ（Ｏ）－の形態の任意の基又はラジカルを指し、ここでＲは、任意の有機基、例えばアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、及びヘテロアラルキルである。代表的なアシル基には、アセチル、ベンゾイル、及びマロニルが含まれる。
【００３６】
本明細書で使用する場合、用語「アミノアルキル」は、１つ以上のアミノ基で置換されたアルキル基を指す。一実施形態では、「アミノアルキル」という用語は、アミノメチル基、すなわち、－ＣＨ$_2$ＮＨ$_2$を指す。
【００３７】
用語「アミノアシル」は専門用語であり、本明細書で使用する場合、１つ以上のアミノ基で置換されたアシル基を指す。
【００３８】
用語「アミノチオニル」は専門用語であり、本明細書で使用する場合、ＲＣ（Ｓ）－の形態の任意の基又はラジカルを指し、ここでＲは、任意の有機基、例えばアルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、及びヘテロアリールアルキルである。
【００３９】
用語「ホスホリル」は専門用語であり、本明細書で使用する場合、一般に、式：
【化４】



（式中、Ｑ５０は、Ｓ又はＯを表し、Ｒ５９は、水素、任意選択的に置換された（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル又は任意選択的に置換されたアリール、例えば、－Ｐ（Ｏ）（ＯＭｅ）－又は－Ｐ（Ｏ）（ＯＨ）$_2$を表す）によって表すことができる。例えばアルキルを置換するために使用される場合、ホスホリルアルキルのホスホリル基は、以下の一般式：
【化５】



（式中、Ｑ５０及びＲ５９は、各々独立して、上記で定義した通りであり、Ｑ５１はＯ、Ｓ、又はＮを表し、例えば、－Ｏ－Ｐ（Ｏ）（ＯＨ）ＯＭｅ又は－ＮＨ－Ｐ（Ｏ）（ＯＨ

）$_2$である）によって表すことができる。Ｑ５０がＳである場合、ホスホリル部分は「ホスホロチオエート」である。

【００４０】

本明細書で使用する用語「アミノホスホリル」は、本明細書で定義される少なくとも１個のアミノ基で置換されたホスホリル基、例えば、－Ｐ（Ｏ）（ＯＨ）ＮＭｅ$_2$を指す。

【００４１】

本明細書で使用する「アジド」又は「アジド」という用語は、－Ｎ$_3$基を意味する。

【００４２】

本明細書で使用する場合、用語「カルボニル」は－Ｃ（＝Ｏ）－を指す。

【００４３】

本明細書で使用する場合、用語「チオカルボニル」は－Ｃ（＝Ｓ）－を指す。

【００４４】

本明細書で使用する場合、用語「アルキルホスホリル」は、本明細書に定義される少なくとも１つのアルキル基で置換されたホスホリル基を指し、例えば－Ｐ（Ｏ）（ＯＨ）Ｍｅである。

【００４５】

本明細書で使用する場合、用語「アルキルチオ」はアルキル－Ｓ－を指す。用語「（アルキルチオ）アルキル」は、アルキルチオ基によって置換されたアルキル基を指す。

【００４６】

本明細書で使用する用語「カルボキシ」は、－ＣＯ$_2$Ｈ基を意味する。

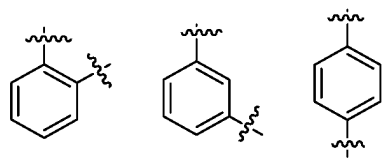
【００４７】

用語「アリール」は専門用語であり、本明細書で使用する場合、単環式、二環式、及び多環式芳香族炭化水素基、例えばベンゼン、ナフタレン、アントラセン、及びピレンを含む。典型的には、アリール基は６～１０個の炭素環原子を含有する（すなわち、（Ｃ$_6$～Ｃ$_{10}$）アリール）。芳香族環は、以下に記載されるように、１つ以上の置換基で１つ以上の環位置で任意選択的に置換されてもよい。「アリール」という用語はまた、２つ以上の炭素が２つの隣接する環に共通である２つ以上の環式環（環が「縮合環」である）を有する多環式環系を含み、ここで、環のうちの少なくとも１つは芳香族炭化水素であり、例えば、他の環式環は、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、ヘテロシクロアルケニル、及び／又はヘテロシクロアルキニルであってもよい。ある特定の実施形態において、用語「アリール」はフェニル基を指す。

【００４８】

「アリーレン」という用語は、上記に定義されるアリール基の２個の水素原子を除去することによって得られるジラジカルを意味する。アリーレンには、以下に示されるように、１，２－フェニレン、１，３－フェニレン、及び１，４－フェニレンが含まれるが、これらに限定されない。

【化６】



アリーレン基は、価数によって許容される場合、以下に記載される例示的な置換基などの１つ以上の置換基で１つ以上の環位置において任意選択的に置換されてもよい。

【００４９】

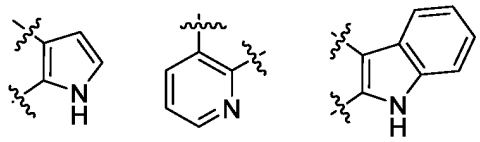
用語「ヘテロアリール」は専門用語であり、本明細書で使用する場合、環構造中の窒素、酸素、又は硫黄等の１つ以上のヘテロ原子を含む合計３～１２個の原子を有する、単環

式、二環式、及び多環式の芳香族基を指す。例示的ヘテロアリール基としては、アザインドリル、ベンゾ（ｂ）チエニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾオキサジアゾリル、フラニル、１，３－ジヒドロ－２Ｈ－イミダゾール－２－オン、イミダゾリル、イミダゾピリジニル、インドリル、インドリニル、インダゾリル、イソインドリニル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、イソキノリニル、オキサジアゾリル、オキサゾリル、プリニル、ピラニル、ピラジニル、ピラゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピロリル、ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジニル、ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジニル、キノリニル、キナゾリニル、トリアゾリル、チアゾリル、チオフェニル、テトラヒドロインドリル、テトラゾリル、チアジアゾリル、チエニル、チオモルホリニル、トリアゾリル、又はトロパニルなどが挙げられる。「ヘテロアリール」は、以下に記載されるように、１つ以上の置換基で１つ以上の環位置において任意選択的に置換されてもよい。「ヘテロアリール」という用語はまた、２つ以上の炭素が２つの隣接する環に共通である２つ以上の環式環（環が「縮合環」である）を有する多環式環系を含み、ここで、環のうちの少なくとも１つは、１つ以上のヘテロ原子を環構造に有する芳香族基であり、例えば、他の環式環は、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、ヘテロシクロアルケニル、及び／又はヘテロシクロアルキニルであってもよい。

【００５０】

本明細書で使用する場合、用語「ヘテロアリーレン」は、上記に定義されるように、ヘテロアリール基の２つの水素原子を除去することによって得られるジラジカルに関する。ヘテロアリーレンとしては、以下に示す二価のヘテロアリーレン基が挙げられるが、これらに限定されない。

【化７】



ヘテロリレン（ｈｅｔｅｒｏｒｙｌｅｎｅ）基は、価数によって許容される場合、以下に記載される例示的な置換基などの１つ以上の置換基で１つ以上の環位置において任意選択的に置換されてもよい。

【００５１】

用語「アラルキル」又は「アリールアルキル」は専門用語であり、本明細書で使用する場合、本部分がアルキル基を通じて親分子に付加された、アリール基で置換されたアルキル基を指す。

【００５２】

用語「ヘテロアラルキル」又は「ヘテロアリールアルキル」は専門用語であり、本明細書で使用する場合、アルキル基を通じて親分子部分に付加された、本明細書で定義される、ヘテロアリール基で置換された、本明細書で定義されるアルキル基を指す。

【００５３】

本明細書で使用する場合、用語「アルコキシ」は、酸素原子を通じて親分子部分に付加された、本明細書で定義される、アルキル基を指す。アルコキシの代表的な例には、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、２－プロポキシ、ブトキシ、ｔｅｒｔ－ブトキシ、ペンチルオキシ、及びヘキシルオキシが挙げられるが、これらに限定されない。

【００５４】

本明細書で使用する場合、用語「ハロアルコキシ」は、アルキル基の水素の一部又は全てが、本明細書で定義されるハロゲン原子で置き換えられた、本明細書で定義されるアル

コキシ基を指す。ハロアルコキシの代表例としては、－ＯＣＦ$_3$が挙げられるが、これらに限定されない。

【００５５】

本明細書で使用する場合、用語「アルコキシアルキル」は、本明細書で定義されるアルコキシ基によって置換された、本明細書で定義されるアルキル基を指す。

【００５６】

本明細書で使用する場合、用語「アルコキシカルボニル」は、本明細書で定義される－Ｃ（＝Ｏ）－によって表される、カルボニル基を通じて親分子部分に付加された、本明細書で定義されるアルコキシ基を意味する。アルコキシカルボニルの代表例としては、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルが挙げられるが、これらに限定されない。

【００５７】

本明細書で使用する場合、用語「アルキルカルボニル」は、本明細書で定義される－Ｃ（＝Ｏ）－によって表されるカルボニル基を通じて親分子部分に付加された、本明細書で定義されるアルキル基を意味する。アルキルカルボニルの代表例としては、アセチル、１－オキソプロピル、２，２－ジメチル－１－オキソプロピル、１－オキソブチル、及び１－オキソペンチルが挙げられるが、これらに限定されない。

【００５８】

本明細書で使用する場合、用語「アリールカルボニル」は、本明細書で定義される－Ｃ（＝Ｏ）－によって表されるカルボニル基を通じて親分子部分に付加された、本明細書で定義されるアリール基を意味する。アリールカルボニルの代表例としては、ベンゾイル及び（２－ピリジニル）カルボニルが挙げられるが、これらに限定されない。

【００５９】

本明細書で使用する場合、用語「アルキルカルボニルオキシ」及び「アリールカルボニルオキシ」は、酸素原子を通じて親分子部分に付加された、本明細書に定義されるアルキルカルボニル又はアリールカルボニル基を意味する。アルキルカルボニルオキシの代表例としては、アセチルオキシ、エチルカルボニルオキシ、及びｔｅｒｔ－ブチルカルボニルオキシが挙げられるが、これらに限定されない。アリールカルボニルオキシの代表例としては、フェニルカルボニルオキシが挙げられるが、これらに限定されない。

【００６０】

用語「アルケノキシ」又は「アルケノキシル」は、酸素原子を通じて親分子部分に付加された、本明細書に定義されるアルケニル基を意味する。アルケノキシルの代表例としては、２－プロペン－１－オキシル（すなわち、ＣＨ$_2$＝ＣＨ－ＣＨ$_2$－Ｏ－）及びビニルオキシ（すなわち、ＣＨ$_2$＝ＣＨ－Ｏ－）が挙げられるが、これらに限定されない。

【００６１】

本明細書で使用する場合、用語「アリールオキシ」は、酸素原子を通じて親分子部分に付加された、本明細書に定義されるアリール基を意味する。

【００６２】

本明細書で使用する場合、用語「ヘテロアリールオキシ」は、酸素原子を通じて親分子部分に付加された、本明細書に定義されるヘテロアリール基を意味する。

【００６３】

本明細書で使用する場合、用語「カルボシクリル」は、３～１２個の炭素原子を含有する単環式又は多環式（例えば、二環式、三環式等）炭化水素ラジカルを意味し、これは、完全に飽和であるか、あるいは１つ以上の不飽和結合を有する（疑義の回避のために、不飽和度は芳香族環系（例えばフェニル）をもたらすわけではない）。カルボシクリル基の例としては、１－シクロプロピル、１－シクロブチル、２－シクロペンチル、１－シクロペンテニル、３－シクロヘキシル、１－シクロヘキセニル、及び２－シクロペンテニルメチルが挙げられる。

【００６４】

用語「シアノ」は専門用語であり、本明細書で使用する場合、－ＣＮを指す。

【００６５】
用語「ハロ」は専門用語であり、本明細書で使用する場合、－Ｆ、－Ｃｌ、－Ｂｒ、又は－Ｉを指す。
【００６６】
本明細書で使用する場合、用語「ハロアルキル」は、水素の一部又は全てが、本明細書で定義されるハロゲン原子で置き換えられた、本明細書で定義されるアルキル基を指す。ハロアルキルの代表例としては、トリフルオロメチル及びフルオロエチルが挙げられるが、これらに限定されない。
【００６７】
用語「ヒドロキシ」は専門用語であり、本明細書で使用する場合、－ＯＨを指す。
【００６８】
本明細書で使用する場合、用語「ヒドロキシアルキル」は、本明細書に定義されるアルキル基を通じて親分子部分に付加される、本明細書に定義される少なくとも１つのヒドロキシ基を意味する。ヒドロキシアルキルの代表例としては、ヒドロキシメチル、２－ヒドロキシエチル、３－ヒドロキシプロピル、２，３－ジヒドロキシペンチル、及び２－エチル－４－ヒドロキシヘプチルが挙げられるが、これらに限定されない。
【００６９】
本明細書で使用する用語「シリル」は、シリル（H_3Si-）基のヒドロカルビル誘導体（すなわち、（ヒドロカルビル）$_3Si-$）を含み、ここでヒドロカルビル基は、炭化水素、例えば、エチル、フェニルから水素原子を除去することによって形成される一価基である。ヒドロカルビル基は、いくつかのシリル基、例えば、トリメチルシリル（ＴＭＳ）、ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル（ＴＢＤＰＳ）、ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル（ＴＢＳ／ＴＢＤＭＳ）、トリイソプロピルシリル（ＴＩＰＳ）、及び［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル（ＳＥＭ）を提供するように変化させることができる、異なる基の組み合わせであり得る。
【００７０】
本明細書で使用する場合、用語「シリルオキシ」は、酸素原子を通じて親分子に付加される、本明細書に定義されるシリル基を意味する。
【００７１】
本発明の組成物に含まれる特定の化合物は、特定の幾何学型又は立体異性型で存在し得る。加えて、本発明の化合物は光学活性でもあり得る。本発明は、シス－及びトランス－異性体、（Ｒ）－及び（Ｓ）－鏡像体、ジアステレオ異性体、（ｄ）－異性体、（ｌ）－異性体、それらのラセミ混合物、並びにそれらの他の混合物を含む全てのそのような化合物が本発明の範囲内に入るものとして企図される。追加の非対称の炭素原子は、アルキル基などの置換基に存在し得る。全てのそのような異性体、並びにそれらの混合物は、本発明に含まれることが意図される。
【００７２】
例えば、本発明の化合物の特定のエナンチオマーが所望される場合、このエナンチオマーは不斉合成によって、あるいはキラル補助剤での誘導によって調製することができ、ここでは、結果として得られたジアステレオ異性の混合物が分離され、補助基が切断されて、純粋な所望のエナンチオマーが提供される。代替的には、分子がアミノ等の塩基性官能基又はカルボキシル等の酸性官能基を含有する場合、適当な光学活性酸又は塩基とともにジアステレオ異性の塩を形成し、その後、当該技術分野において周知の分別結晶又はクロマトグラフ的手段によって形成されたそのジアステレオ異性体の解像を行い、続いて純粋なエナンチオマーを回収する。
【００７３】
「置換」又は「で置換された」は、そのような置換が、置換される原子及び置換基の許容される原子価に従い、かつその置換が、安定した化合物、例えば再配列、断片化、分解、環化、脱離、又は他の反応等による転換を自然発生的には受けない化合物をもたらすという暗黙の条件を含むことが理解されるであろう。

【００７４】
用語「置換された」はまた、有機化合物の全ての許容される置換基を含むことも企図される。広範な態様では、許容可能な置換基には、有機化合物の非環式及び環式、分岐及び非分岐、炭素環式及び複素環式、芳香族及び非芳香族の置換基が含まれる。例示的な置換基としては、例えば、本明細書に記載されるものが挙げられる。許容される置換基は、適切な有機化合物について、１つであってもそれ以上であってもよく、同じであっても異なっていてもよい。本発明の目的のために、窒素等のヘテロ原子は、水素置換基、及び／又はヘテロ原子の原子価を満たす本明細書に記載される有機化合物の任意の許容される置換基を有し得る。本発明は、いかなる様式においても、有機化合物の許容される置換基によって限定されることを意図するものではない。

【００７５】
ある特定の実施形態において、本発明で企図される任意選択の置換基としては、例えば、ハロゲン、アジド、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、（シクロアルキル）アルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルケニル、ヘテロシクロアルキニル、（ヘテロシクロアルキル）アルキル、ヒドロキシル、アルコキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、アミノ、アミノアルキル、ニトロ、スルフヒドリル、イミノ、アミド（例えば、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ（任意に置換されたアルキル）、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ（任意に置換されたシクロアルキル）、及び－ＮＨＣ（Ｏ）（任意選択的に置換されたアルキル））、ホスホネート、ホスフィネート、カルボニル、カルボキシル、カルボキシルアルキル（例えば、－アルキレン－（ＣＯＯＨ））、シリル、シリルオキシ、エーテル（例えば、－アルキレン－Ｏ（アルキル））、アルキルチオ、スルホニル（例えば、－Ｓ（Ｏ）$_2$アルキル）、スルホンアミド、Ｂｏｃ（－Ｃ（Ｏ）－Ｏ－Ｃ（ＣＨ$_3$）$_3$）、ケトン（例えば、－ＣＯ（アルキル））、アルデヒド（－Ｃ（Ｏ）Ｈ）、エステル（例えば、－アルキレン－ＣＯＯ（アルキル）又は－ＣＯＯ（アルキル））、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、ハロアルコキシ、ハロアルコキシアルキル、及びシアノが挙げられる。

【００７６】
本明細書で使用する場合、用語「保護基」は、反応性である可能性のある官能基を望ましくない化学的変質から保護する一時的な置換基を意味する。そのような保護基の例には、カルボン酸のエステル、アルコールのシリルエステル、並びにそれぞれアルデヒド及びケトンのアセタール及びケタールが挙げられる。保護基化学の分野がレビューされている（Ｇｒｅｅｎｅ，Ｔ．Ｗ．；Ｗｕｔｓ，Ｐ．Ｇ．Ｍ．Ｐｒｏｔｅｃｔｉｖｅ Ｇｒｏｕｐｓ ｉｎ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ，２^{ｎｄ}ｅｄ．；Ｗｉｌｅｙ：Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，１９９１）。発明化合物の保護された形態は本発明の範囲内に含まれる。

【００７７】
本発明の目的のために、化学元素は、Ｐｅｒｉｏｄｉｃ Ｔａｂｌｅ ｏｆ ｔｈｅ Ｅｌｅｍｅｎｔｓ，ＣＡＳ ｖｅｒｓｉｏｎ，Ｈａｎｄｂｏｏｋ ｏｆ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ ａｎｄ Ｐｈｙｓｉｃｓ，６７ｔｈ Ｅｄ．，１９８６－８７の表紙裏に従って特定される。

【００７８】
本明細書の他の化学用語は、参照により本明細書に組み込まれる、Ｔｈｅ ＭｃＧｒａｗ－Ｈｉｌｌ Ｄｉｃｔｉｏｎａｒｙ ｏｆ Ｃｈｅｍｉｃａｌ Ｔｅｒｍｓ（Ｐａｒｋｅｒ，Ｓ．編、１９８５），ＭｃＧｒａｗ－Ｈｉｌｌ，Ｓａｎ Ｆｒａｎｃｉｓｃｏにより例示されるように、当技術分野における従来の使用法に従って使用される。別途定義されない限り、本明細書で使用される全ての技術用語及び科学用語は、本発明が関連する当業者によって通常理解されているものと同じ意味を有する。

【００７９】
本明細書で使用する場合、用語「薬学的に許容される塩」としては、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、過塩素酸、リン酸、ギ酸、酢酸、乳酸、マレイン酸、フマル酸、

コハク酸、酒石酸、グリコール酸、サリチル酸、クエン酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、マロン酸、トリフルオロ酢酸、トリクロロ酢酸、ナフタレン－２－スルホン酸、及び他の酸を含む、無機酸又は有機酸に由来する塩が挙げられる。薬学的に許容される塩の形態は、塩を構成する分子の比が１：１ではない形態を含み得る。例えば、塩は、式Ｉ、ＩＩ、ＩＩＩ、又はＩＶの化合物の１分子当たり２つの塩酸分子など、塩基の１分子当たり２つ以上の無機酸分子又は有機酸分子を含み得る。別の例として、塩は、酒石酸の１分子当たり式Ｉ、ＩＩ、ＩＩＩ、又はＩＶの化合物の２つの分子など、塩基の１分子当たり１つ未満の無機酸分子又は有機酸分子を含み得る。

【００８０】

本明細書で使用する場合、用語「担体」及び「薬学的に許容される担体」は、化合物がともに投与されるか、あるいは投与のためにともに製剤化される、希釈剤、アジュバント、賦形剤、又はビヒクルを指す。そのような薬学的に許容される担体の非限定的例としては、水、生理食塩水、及び油などの液体、ゴムアカシア、ゼラチン、デンプンのり、タルク、ケラチン、コロイド状シリカ、ウレアなどの固体が挙げられる。加えて、補助剤、安定化剤、増粘剤、潤滑剤、香味剤、及び着色剤を使用することができる。好適な薬学的担体の他の例は、Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ’ｓ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ　Ｓｃｉｅｎｃｅｓ　ｂｙ　Ｅ．Ｗ．Ｍａｒｔｉｎに記載され、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【００８１】

本明細書で使用する場合、用語「治療する」は、対象における疾患又は病態の進行を予防、停止、又は遅延させるか、あるいはそれを排除することを意味する。一実施形態において、「治療する」は、対象における疾患又は病態の進行を停止又は遅延させるか、あるいはそれを排除することを意味する。一実施形態において、「治療する」は、対象における疾患又は病態の少なくとも１つの客観的徴候を低減することを意味する。

【００８２】

本明細書で使用する場合、用語「有効量」は、所望の生物学的効果をもたらすのに十分な量を指す。

【００８３】

本明細書で使用する場合、用語「治療有効量」は、所望の治療効果をもたらすのに十分な量を指す。

【００８４】

本明細書で使用する場合、用語「阻害する」は、客観的に測定可能な量又は程度減少させることを意味する。様々な実施形態において、「阻害する」は、関連する対照と比較して、少なくとも５、１０、２０、３０、４０、５０、６０、７０、８０、９０、又は９５パーセント減少させることを意味する。一実施形態において、「阻害する」は、１００パーセント減少させること、すなわち停止又は排除することを意味する。

【００８５】

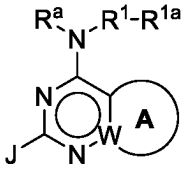
本明細書で使用する場合、用語「対象」は哺乳動物を指す。様々な実施形態において、対象は、マウス、ラット、ウサギ、ネコ、イヌ、ブタ、ヒツジ、ウマ、ウシ、又は非ヒト霊長類である。一実施形態において、対象はヒトである。

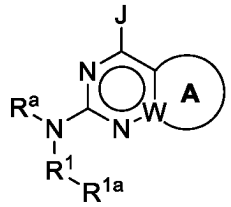
【００８６】

化合物

本発明は、式（Ｉ）若しくは（ＩＩ）の化合物

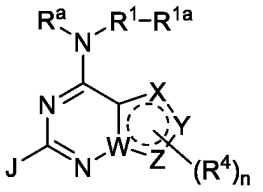
【化８】

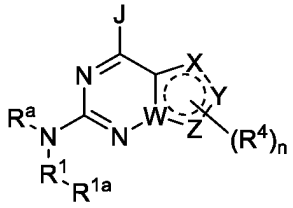

（Ｉ）


（ＩＩ）

又はその薬学的に許容される塩を提供し、
式中、
Ａが、縮合された任意選択的に置換された芳香環、芳香族複素環、シクロアルキル環、シクロアルケニル環、ヘテロシクロアルキル環、又はヘテロシクロアルケニル環であり、
Ｗが、Ｃ又はＮであり、
Ｒ^{a}が、Ｈ又はアルキルを表し、
Ｒ^{1}が、ヘテロアリーレンを表し、
Ｒ^{1a}が、Ｈ、又は任意選択的に置換された－Ｃ（Ｏ）アルキル、－Ｃ（Ｏ）アリール、－Ｃ（Ｏ）ヘテロアリール、－Ｃ（Ｏ）Ｏ（アルキル）、－Ｃ（Ｏ）（ヘテロシクリル）、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{x}Ｒ^{y}、アルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロアルキル、アリール、若しくはヘテロアリールを表し、
Ｊが、任意選択的に置換されたアルキル、アルケニル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アミノアルキル、シクロアルキル、（シクロアルキル）アルキル、ヘテロシクロアルキル、（ヘテロシクロアルキル）アルキル、又はヘテロシクロアルケニルを表し、
更に、Ｊが、ヘテロシクロアルキル又はヘテロシクロアルケニルである場合、化合物の残部へのＪにおける結合点が、炭素原子であり、
Ｒ^{x}及びＲ^{y}が、各々独立して、Ｈ、アルキル、アラルキル、ヘテロアラルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、（シクロアルキル）アルキル、（ヘテロシクロアルキル）アルキル、又はヒドロキシアルキルを表す。
【００８７】
ある特定の実施形態において、本発明の化合物は、式（Ｉａ）又は式（ＩＩａ）によって表され、

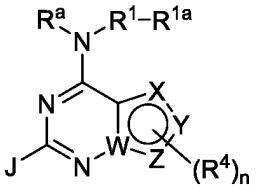
【化９】


（Ｉａ）

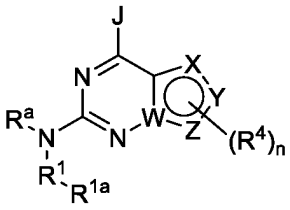

（ＩＩａ）

式中、
Ｗが、Ｃ又はＮであり、
価数によって許容される場合、Ｘ、Ｙ、及びＺの各々が、独立して、ＣＨ、ＣＨ$_2$、ＣＯ、Ｎ、ＮＨ、Ｏ、Ｓ、又はＳＯ$_2$を表し、ＣＨ、ＣＨ$_2$、又はＮＨ基の任意の水素が、任意選択的に、Ｒ^{4}の出現によって置き換えられ、
Ｒ^{4}が、各出現について独立して、ハロ、シアノ、－ＣＨ$_2$Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_2$、－Ｃ（Ｏ）Ｒ^5、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^5、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ^5、又は任意選択的に置換されたアルキル、アルケニル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、アルコキシ、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルケニル、（ヘテロシクロアルキル）アルキル、シクロアルキル、（シクロアルキル）アルキル、ハロシクロアルキル、ヒドロキシシクロアルキル、アミノシクロアルキル、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、アリールアルキルオキシ、若しくはヘテロアリールアルキルオキシを表し、
Ｒ^{5}が、各出現について独立して、Ｈ、又は任意選択的に置換されたアルキル、アラルキル、アリール、ヘテロアラルキル、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、（シクロアルキル）アルキル、若しくは（ヘテロシクロアルキル）アルキルを表し、
ｎが、価数によって許容される場合、０～４の整数である。
【００８８】
ある特定の実施形態において、本発明の化合物は、式（Ｉｂ）又は式（ＩＩｂ）によって表され、

【化１０】



（Ｉｂ）



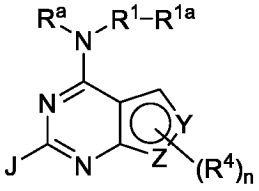
（ＩＩｂ）

式中、Ｘ、Ｙ、及びＺの各々が、独立して、ＣＨ、Ｎ、ＮＨ、Ｏ、Ｓ、又はSO_2を表す。

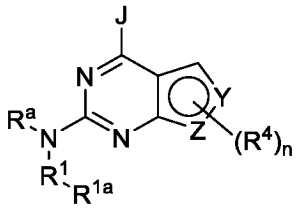
【００８９】

ある特定の実施形態において、本発明の化合物は、式（Ｉｃ）又は（ＩＩｃ）によって表され、

【化１１】



（Ｉｃ）



（ＩＩｃ）

式中、Ｙ及びＺの各々が、Ｏ、Ｎ、ＮＨ、及びＳからなる群から独立して選択される。

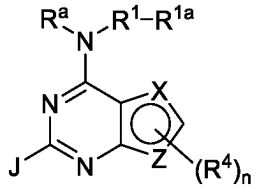
【００９０】

ある特定のそのような実施形態において、Ｙは、Ｎであり、Ｚは、ＮＨである。

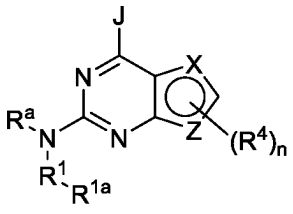
【００９１】

あるいは、ある特定の実施形態において、本発明の化合物は、式（Ｉｄ）又は（ＩＩｄ）によって表され、

【化１２】



（Ｉｄ）



（ＩＩｄ）

式中、Ｘ及びＺのうちの少なくとも１つが、Ｏ、Ｎ、ＮＨ、及びＳからなる群から選択される。

【００９２】

式（Ｉｄ）及び（ＩＩｄ）の化合物のある特定の実施形態において、Ｘ及びＺの一方は、Ｏ、ＮＨ、及びＳからなる群から選択され、Ｘ及びＺの他方は、ＣＨである。例えば、Ｘは、Ｏ、ＮＨ、及びＳからなる群から選択され得る。あるいは、Ｚは、Ｏ、ＮＨ、及びＳからなる群から選択され得る。更なる実施形態において、Ｘ及びＺの一方は、ＮＨであり、Ｘ及びＺの他方は、ＣＨである。代替的な実施形態において、Ｘ及びＺの一方は、Ｏであり、Ｘ及びＺの他方は、ＣＨである。更なる代替の実施形態において、Ｘ及びＺの一方は、Ｓであり、Ｘ及びＺの他方は、ＣＨである。

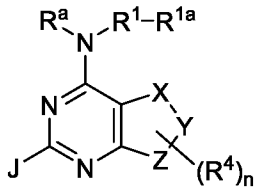
【００９３】

式（Ｉｄ）及び（ＩＩｄ）の化合物の他の実施形態において、Ｘ及びＺの各々は、Ｏ、Ｎ、ＮＨ、及びＳからなる群から選択される。例えば、Ｘ及びＺの一方は、Ｎであり得、Ｘ及びＺの他方は、ＮＨであり得る。あるいは、Ｘ及びＺの一方は、Ｓであり得、Ｘ及びＺの他方は、Ｎであり得る。

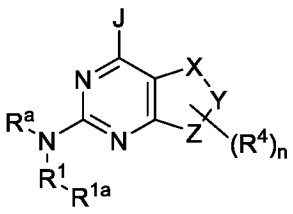
【００９４】

ある特定の実施形態において、本発明の化合物は、式（Ｉｅ）又は（ＩＩｅ）によって表され、

【化１３】



（Ｉｅ）



（ＩＩｅ）

式中、Ｘ、Ｙ、及びＺが、独立して、ＣＨ$_2$、ＣＯ、ＮＨ、Ｏ、Ｓ、又はＳＯ$_2$を表す。

【００９５】

式（Ｉｅ）又は（ＩＩｅ）の化合物のある特定の実施形態において、Ｘ、Ｙ、及びＺの各々は、ＣＨ$_2$である。代替の実施形態において、Ｘ、Ｙ、及びＺのうちの１つは、Ｏである。

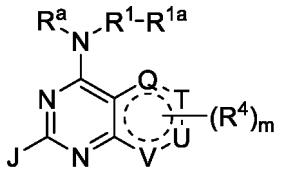
【００９６】

式（Ｉａ）、（ＩＩａ）、（Ｉｂ）、（ＩＩｂ）、（Ｉｃ）、（ＩＩｃ）、（Ｉｄ）、（ＩＩｄ）、（Ｉｅ）、及び（ＩＩｅ）のうちのいずれか１つにおいて、ある特定の実施形態では、ｎは、０又は１である。

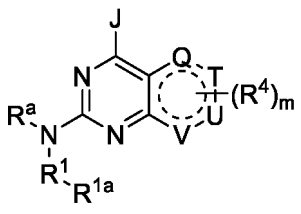
【００９７】

ある特定の実施形態において、本発明の化合物は、式（Ｉｆ）又は式（ＩＩｆ）によって表され、

【化１４】



（Ｉｆ）



（ＩＩｆ）

式中、

価数によって許容される場合、Ｑ、Ｔ、Ｕ、及びＶの各々が、独立して、ＣＨ、ＣＨ$_2$、Ｎ、ＮＨ、Ｏ、又はＳＯ$_2$を表し、ＣＨ、ＣＨ$_2$、又はＮＨ基の任意の水素が、任意選択的に、Ｒ^{4}の出現によって置き換えられ、

Ｒ^{4}が、各出現について独立して、ハロ、シアノ、－ＣＨ$_2$Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_2$、－Ｃ（Ｏ）Ｒ^5、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^5、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ^5、又は任意選択的に置換されたアルキル、アルケニル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、アルコキシ、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルケニル、（ヘテロシクロアルキル）アルキル、シクロアルキル、（シクロアルキル）アルキル、ハロシクロアルキル、ヒドロキシシクロアルキル、アミノシクロアルキル、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、アリールアルキルオキシ、若しくはヘテロアリールアルキルオキシを表し、

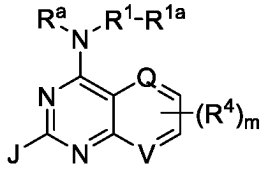
Ｒ^{5}が、各出現について独立して、Ｈ、又は任意選択的に置換されたアルキル、アラルキル、アリール、ヘテロアラルキル、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、（シクロアルキル）アルキル、若しくは（ヘテロシクロアルキル）アルキルを表し、

ｍが、価数によって許容される場合、０～４の整数である。

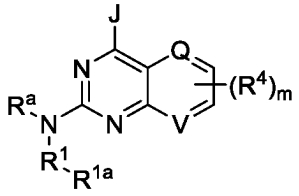
【００９８】

更なる実施形態において、本発明の化合物は、式（Ｉｇ）又は（ＩＩｇ）によって表され、

【化１５】



（Ｉｇ）



（ＩＩｇ）

式中、Ｑが、ＣＨ又はＮを表し、Ｖが、ＣＨ又はＮを表す。

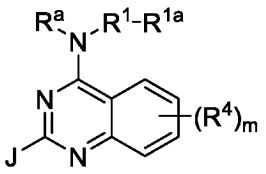
【００９９】

ある特定のそのような実施形態において、Ｑは、Ｎであり、Ｖは、ＣＨである。他のそのような実施形態において、Ｑは、ＣＨであり、Ｖは、Ｎである。

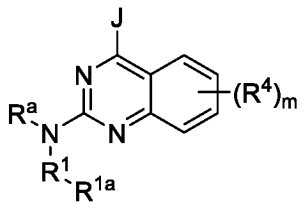
【０１００】

他の実施形態において、本発明の化合物は、式（Ｉｈ）又は（ＩＩｈ）によって表される。

【化１６】



（Ｉｈ）

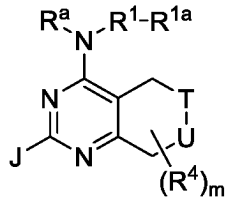


（ＩＩｈ）

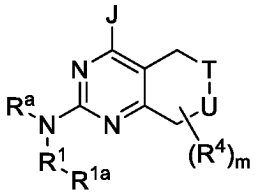
【０１０１】

あるいは、本発明の化合物は、式（Ｉｊ）又は（ＩＩｊ）によって表され得、

【化１７】



（Ｉｊ）



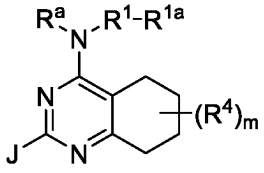
（ＩＩｊ）

式中、Ｔが、ＣＨ$_2$、ＮＨ、Ｏ、又はＳＯ$_2$を表し、Ｕが、ＣＨ$_2$、ＮＨ、Ｏ、又はＳＯ$_2$を表す。

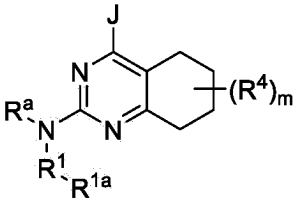
【０１０２】

ある特定のそのような実施形態において、化合物は、式（Ｉｋ）又は（ＩＩｋ）によって表される。

【化１８】



（Ｉｋ）



（ＩＩｋ）

【０１０３】

式（Ｉｊ）又は（ＩＩｊ）の化合物の他の実施形態において、Ｔは、ＮＨであり、Ｕは、ＣＨ$_2$である。あるいは、Ｔは、ＣＨ$_2$であり得、Ｕは、ＮＨであり得る。

【０１０４】

式（Ｉｆ）、（ＩＩｆ）、（Ｉｇ）、（ＩＩｇ）、（Ｉｈ）、（ＩＩｈ）、（Ｉｊ）、（ＩＩｊ）、（Ｉｋ）、及び（ＩＩｋ）のうちのいずれか１つにおいて、ある特定の実施形態では、ｍは、０又は１である。

【０１０５】

前述の実施形態のいずれかにおいて、Ｒ^{4}は、存在する場合、ハロ、－Ｃ（Ｏ）Ｏ（アルキル）であるか、又は任意選択的に置換されたアルキル、アルコキシ、アリール、ヘテロシクロアルキル、シクロアルキル、及び（シクロアルキル）アルキルからなる群から選択される。

【０１０６】

前述の実施形態のいずれかにおいて、Ｒ^{4}は、存在する場合、任意選択的に置換された

アルキル、シクロアルキル、又はアルコキシである。ある特定のこのような実施形態において、R^4は、存在する場合、任意選択的に置換されたアルキル又はアルコキシである。

【０１０７】

前述の実施形態のいずれかにおいて、R^aは、Ｈであり得る。

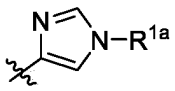
【０１０８】

前述の実施形態のいずれかにおいて、R^1は、窒素含有ヘテロアリーレン、例えば、５員窒素含有ヘテロアリーレンである。前述の実施形態のいずれかにおいて、R^1は、イミダゾレンである。

【０１０９】

前述の実施形態のいずれかにおいて、$-R^1-R^{1a}$は、

【化１９】



を表す。

【０１１０】

前述の実施形態のいずれかにおいて、R^{1a}は、Ｈ、又は任意選択的に置換された－Ｃ（Ｏ）アルキル、－Ｃ（Ｏ）アリール、－Ｃ（Ｏ）ヘテロアリール、－Ｃ（Ｏ）Ｏ（アルキル）、－Ｃ（Ｏ）（ヘテロシクリル）、－Ｃ（Ｏ）NR^xR^y、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、若しくはヘテロアリールを表す。

【０１１１】

前述の実施形態のいずれかにおいて、R^{1a}は、任意選択的に置換されたフェニルである。前述の実施形態のいずれかにおいて、R^{1a}は、アルコキシの１つ以上の出現によって置換されたフェニルであり得る。好ましくは、R^{1a}は、３，４，５－トリメトキシフェニルである。

【０１１２】

前述の実施形態のいずれかにおいて、Ｊは、任意選択的に置換されたアルキル、アルケニル、シクロアルキル、又は（シクロアルキル）アルキルである。前述の実施形態のいずれかにおいて、Ｊは、任意選択的に置換されたアルキル又はアルケニルである。更なる実施形態において、Ｊは、任意選択的に置換された分枝アルキル又はアルケニルを表す。例えば、Ｊは、イソプロピル又はイソプロペニルであり得る。

【０１１３】

代替の実施形態において、Ｊは、任意選択的に置換されたシクロアルキル又は（シクロアルキル）アルキルを表す。更なる代替の実施形態において、Ｊは、任意選択的に置換されたシクロアルキルを表す。

【０１１４】

更なる代替の実施形態において、Ｊは、任意選択的に置換されたヘテロシクロアルキルを表す。

【０１１５】

前述の実施形態のいずれかにおいて、R^{1a}は、アルコキシの２つ以上の出現によって置換されたフェニルであり、Ｊは、任意選択的に置換されたアルキル、アルケニル、シクロアルキル、又は（シクロルキル）アルキルであり、R^4は、存在する場合、ハロ、－Ｃ（Ｏ）Ｏ（アルキル）であるか、又は任意選択的に置換されたアルキル、アルコキシ、アリール、ヘテロシクロアルキル、シクロアルキル、及び（シクロアルキル）アルキルからなる群から選択される。

【０１１６】

前述の実施形態のいずれかにおいて、R^{1a}は、アルコキシの２つ以上の出現によって

置換されたフェニル（３，４，５－トリメトキシフェニルを含む）であり、Ｊは、任意選択的に置換されたアルキル、アルケニル、シクロアルキル、又は（シクロルキル）アルキルであり、R^4は、存在する場合、任意選択的に置換されたアルキル、シクロアルキル、又はアルコキシからなる群から選択される。

【０１１７】

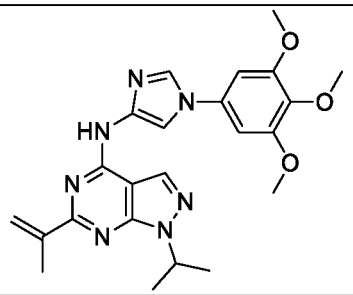
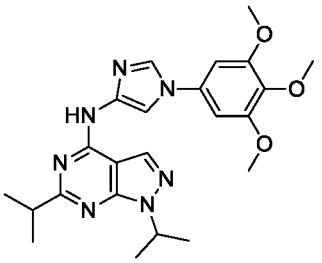
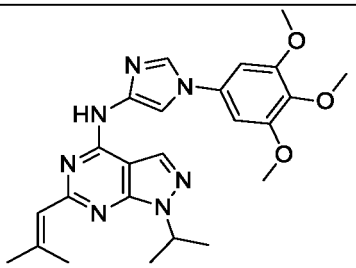
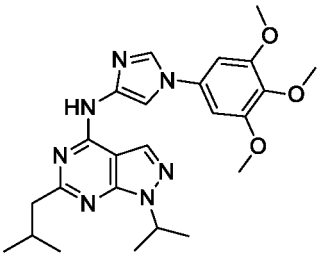
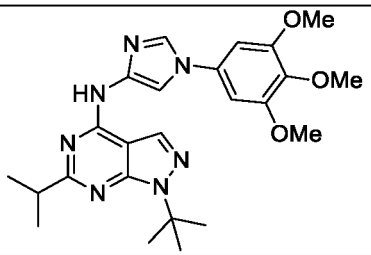
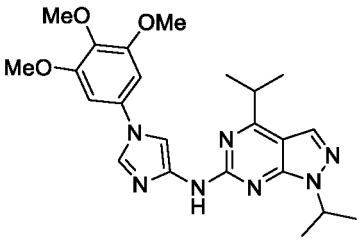
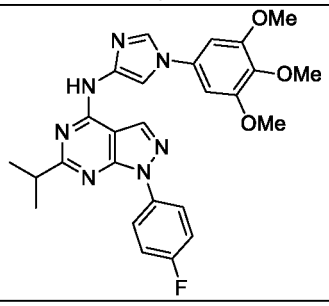
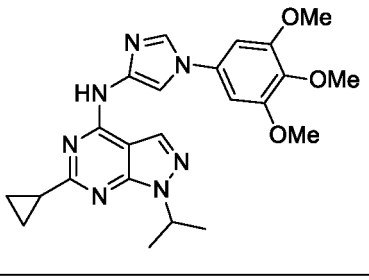
前述の実施形態のいずれかにおいて、R^{1a}は、３，４，５－トリメトキシフェニルであり、Ｊは、任意選択的に置換されたアルキル、アルケニル、シクロアルキル、又は（シクロルキル）アルキルであり、R^4は、存在する場合、ハロ、－Ｃ（Ｏ）Ｏ（アルキル）であるか、又は任意選択的に置換されたアルキル、アルコキシ、アリール、ヘテロシクロアルキル、シクロアルキル、及び（シクロアルキル）アルキルからなる群から選択される。

【０１１８】

前述の実施形態のいずれかにおいて、R^{1a}は、３，４，５－トリメトキシフェニルであり、Ｊは、任意選択的に置換されたアルキル、アルケニル、シクロアルキル、又は（シクロルキル）アルキルであり、R^4は、存在する場合、任意選択的に置換されたアルキル、シクロアルキル、又はアルコキシからなる群から選択される。

【０１１９】

ある特定の実施形態において、本発明の化合物は、以下の表に示される化合物、又はそれらの薬学的に許容される塩からなる群から選択される。

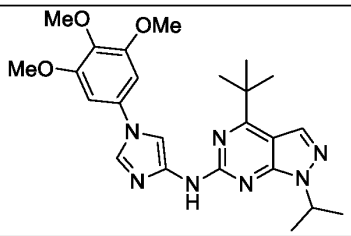
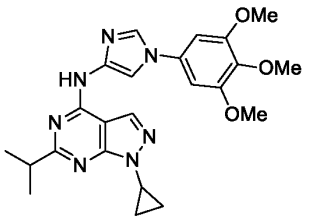
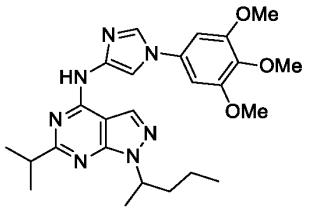
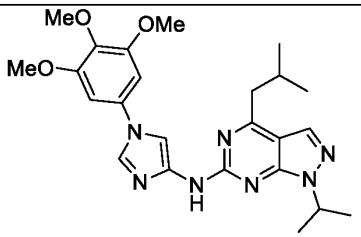
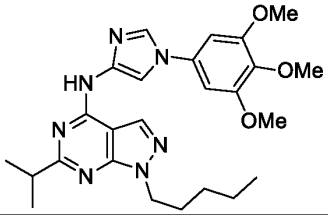
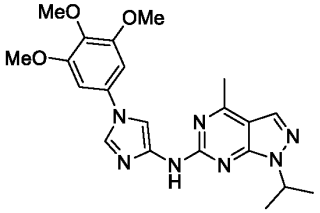
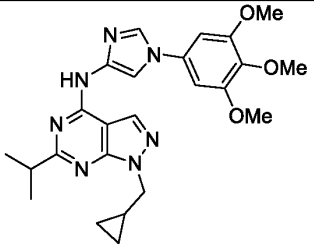
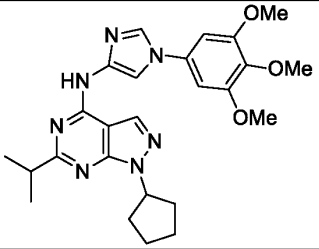
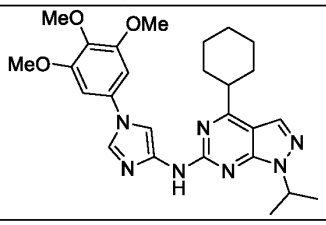
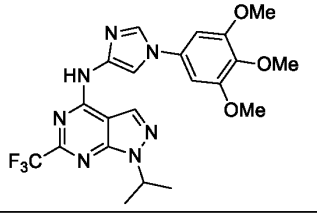
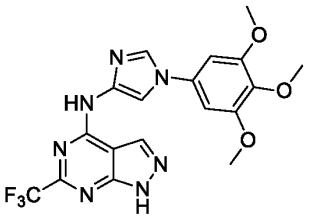
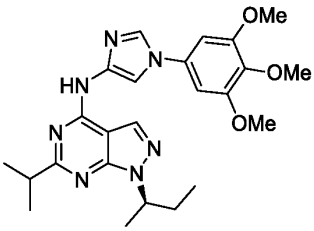
10

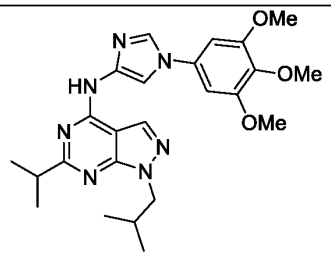
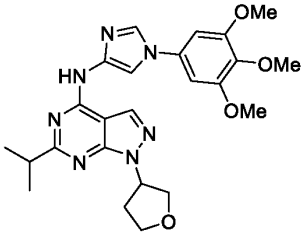
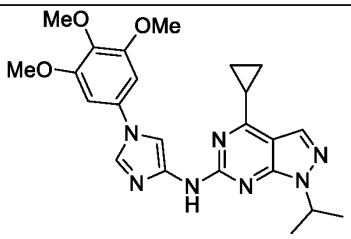
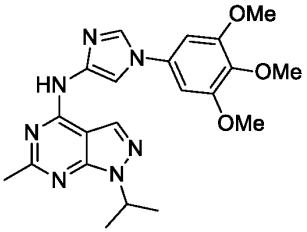
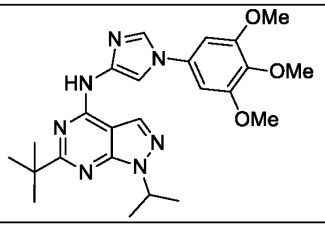
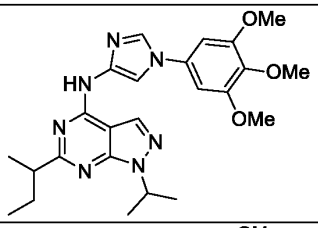
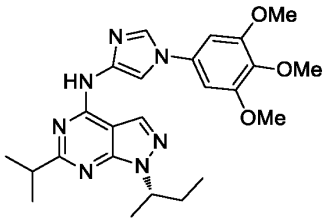
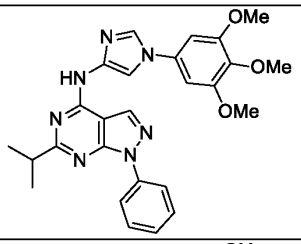
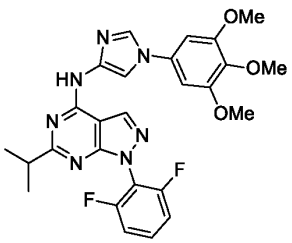
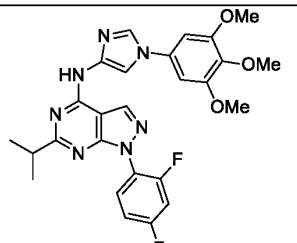
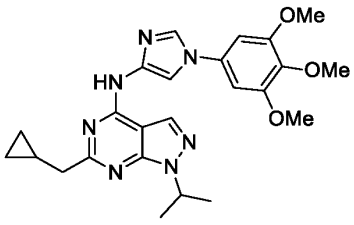
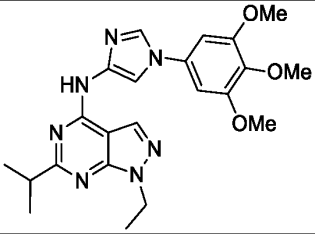
20

30

40

50

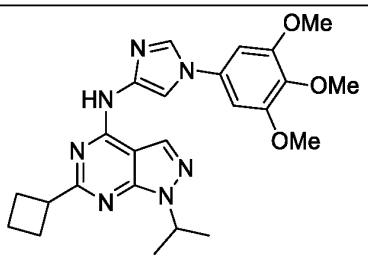
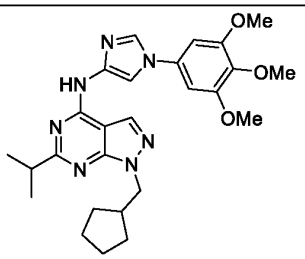
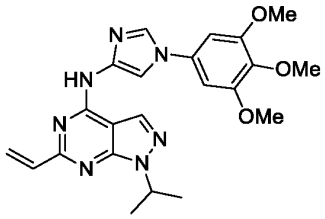
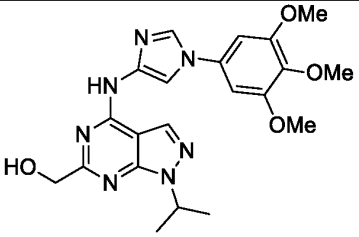
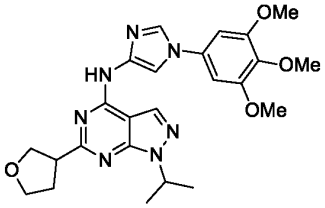
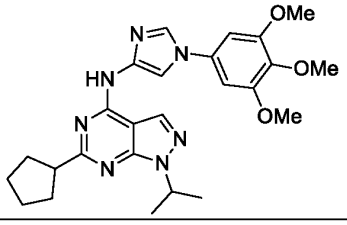
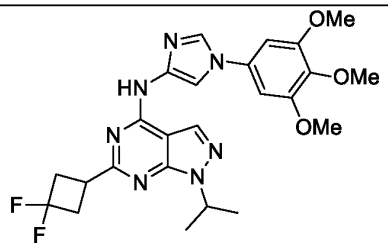
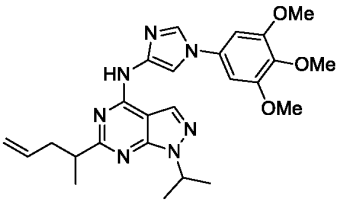
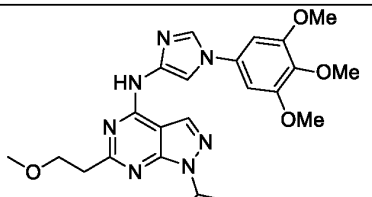
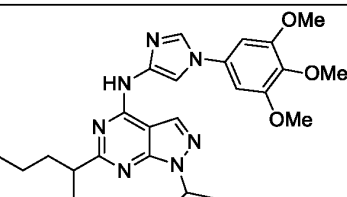
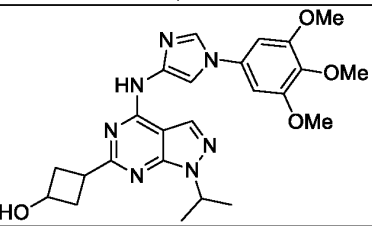
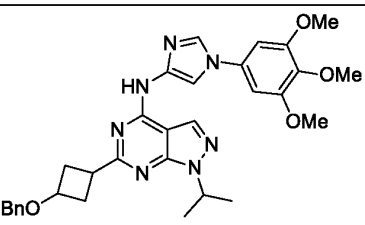
10

20

30

40

50

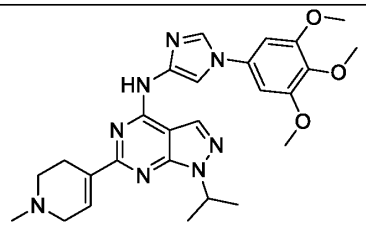
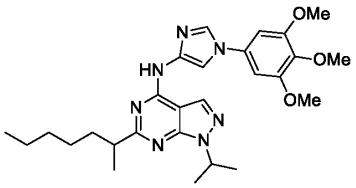
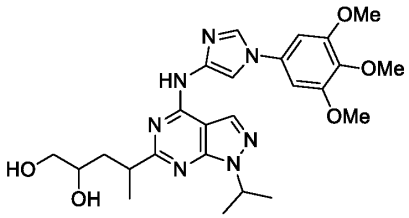
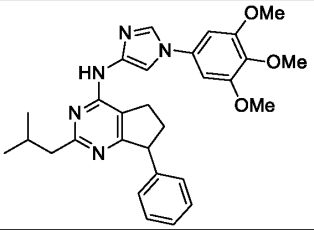
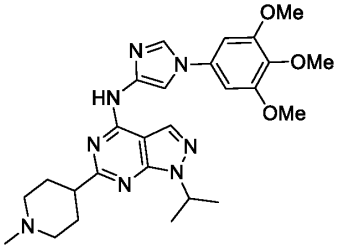
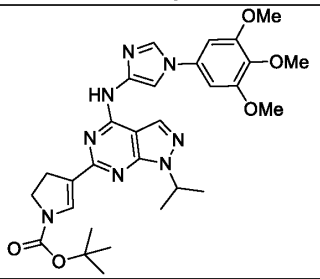
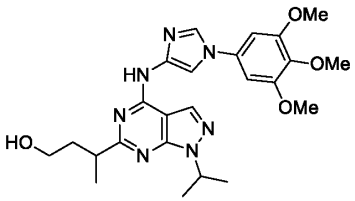
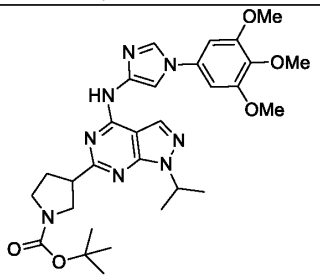
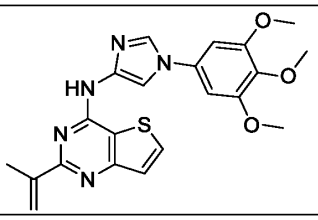
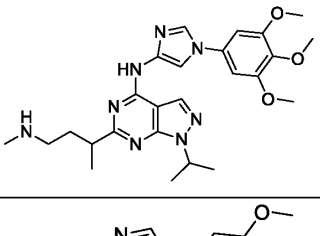
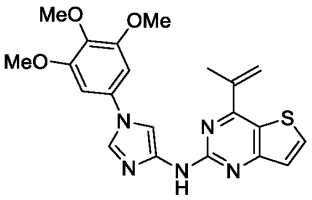
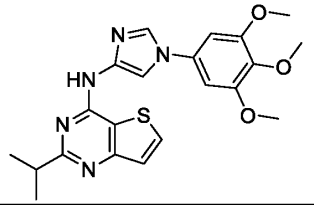
10

20

30

40

50

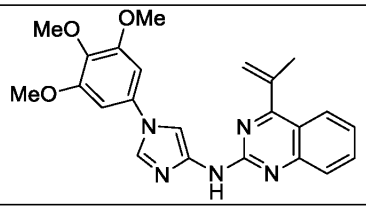
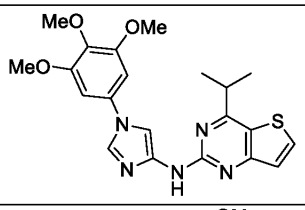
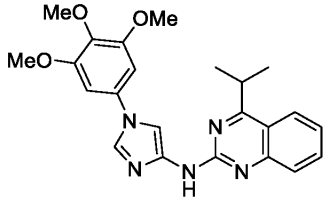
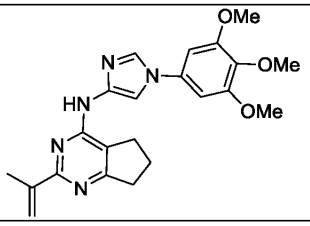
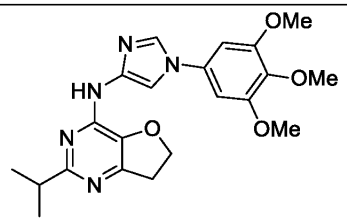
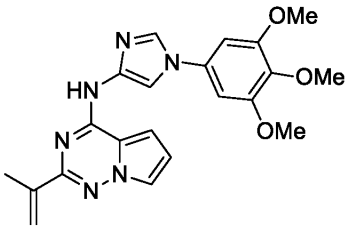
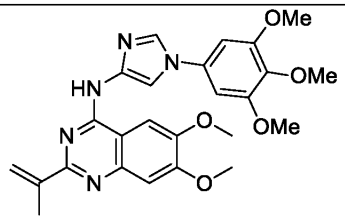
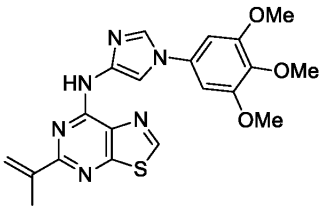
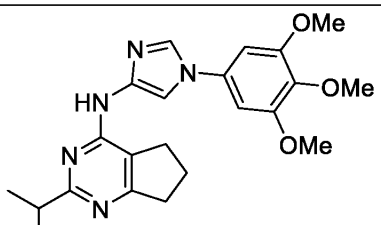
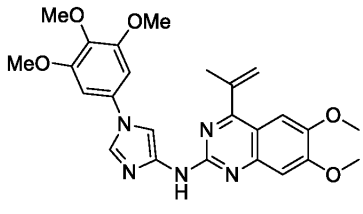
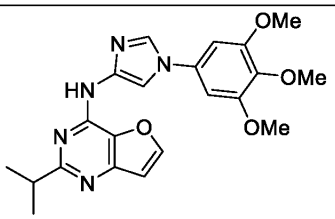
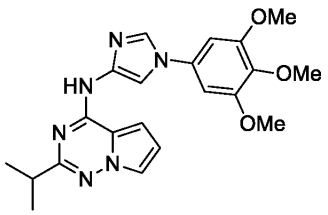
10

20

30

40

50

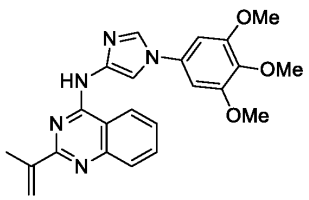
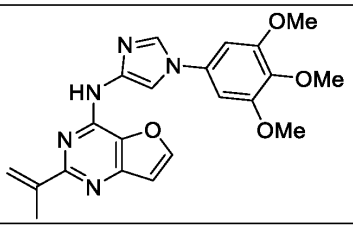
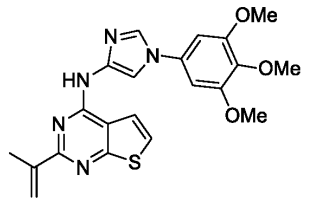
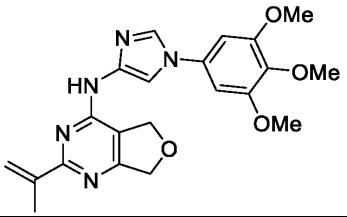
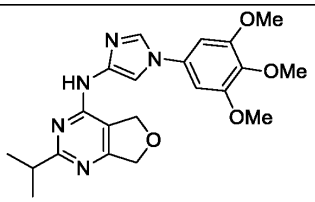
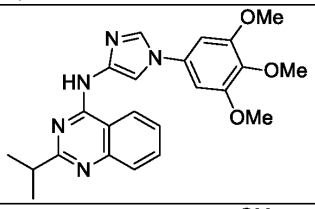
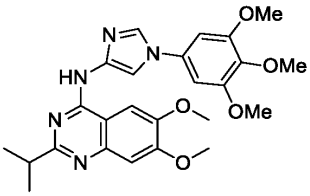
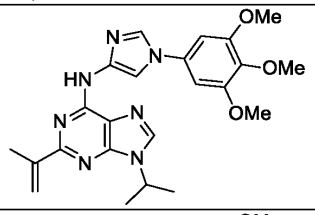
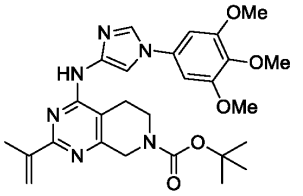
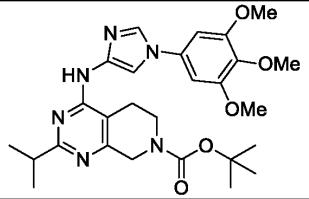
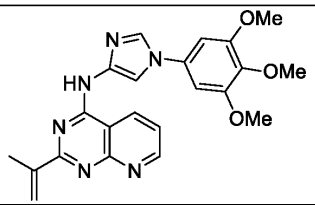
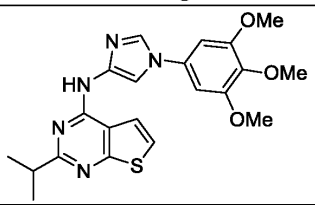
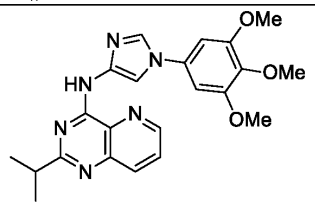
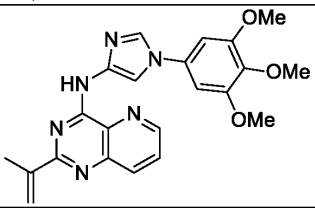
10

20

30

40

50

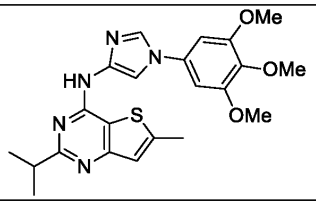
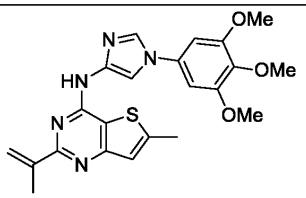
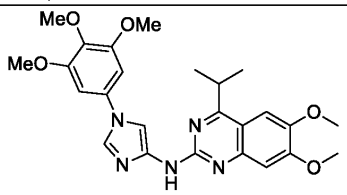
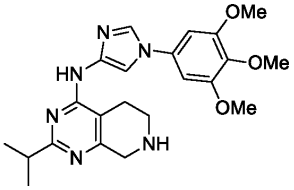
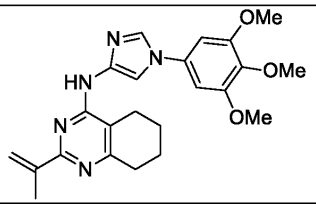
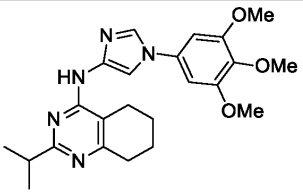
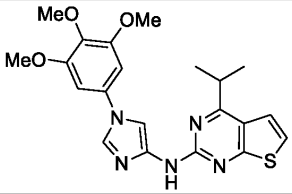
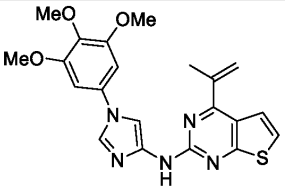
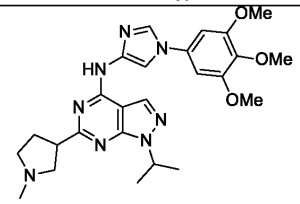
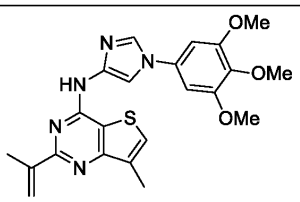
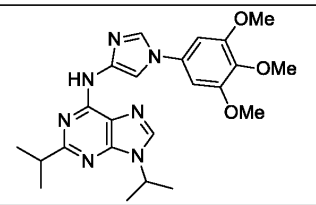
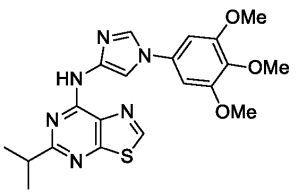
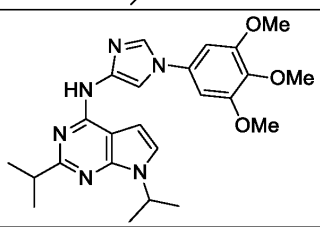
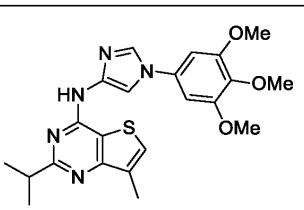
10

20

30

40

50

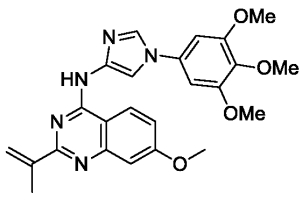
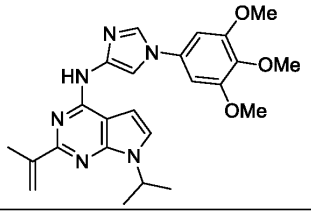
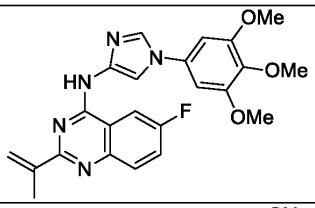
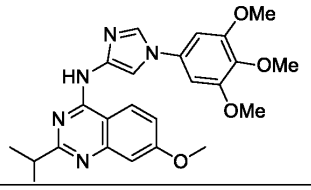
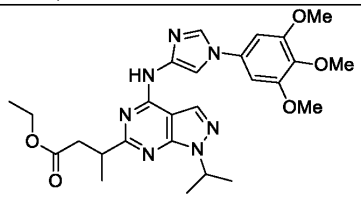
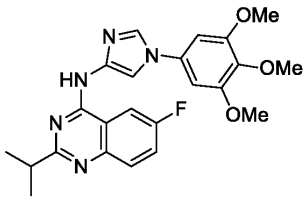
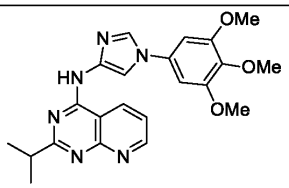
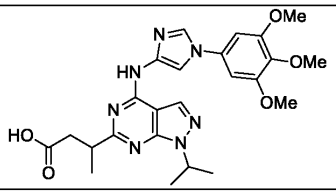
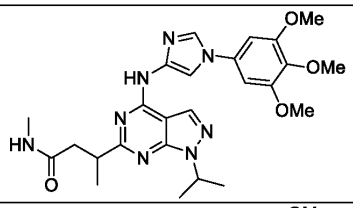
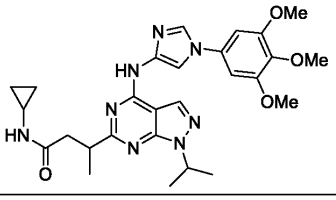
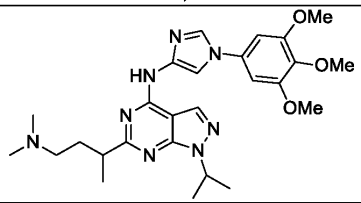
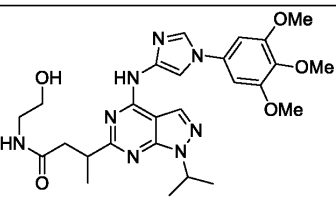
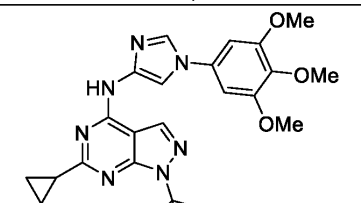
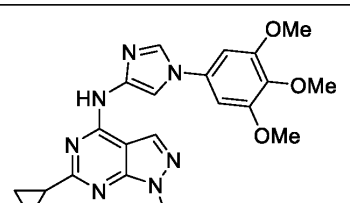
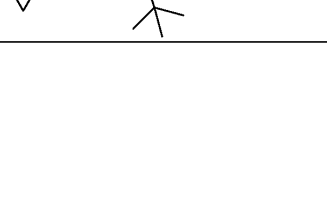
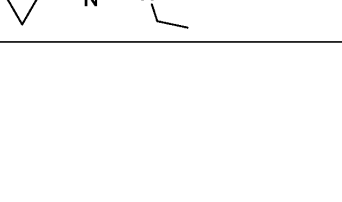
10

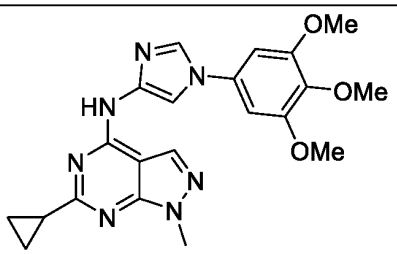
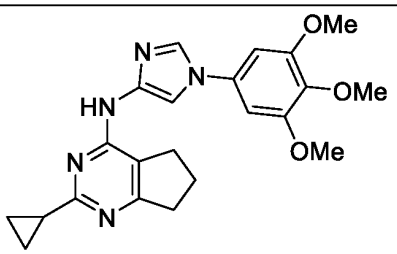
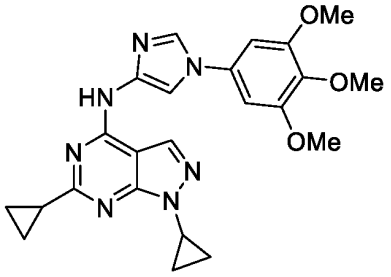
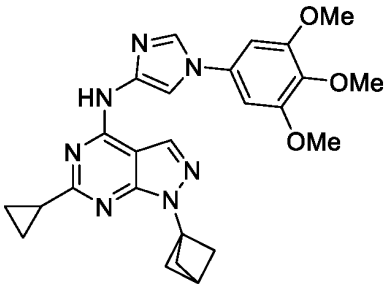
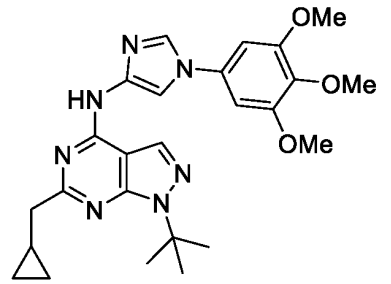
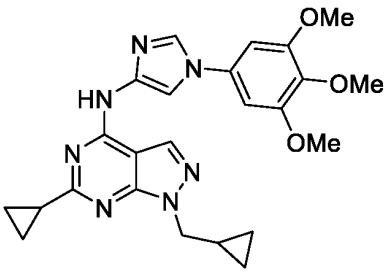
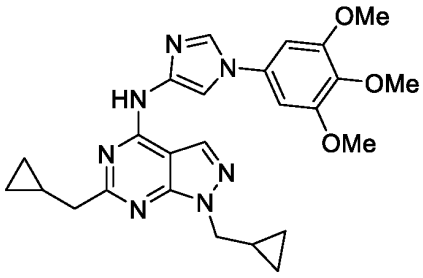
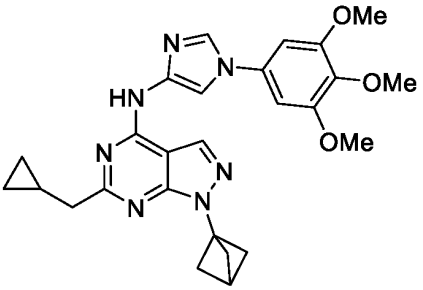
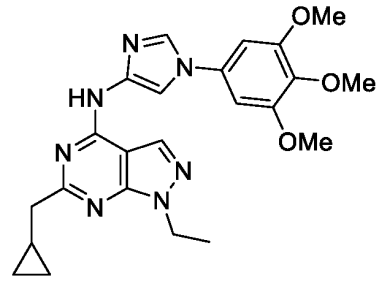
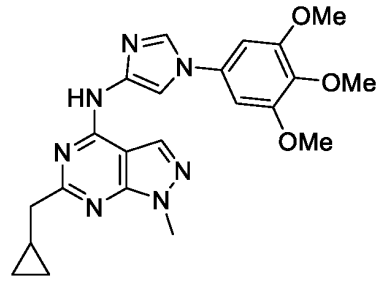
20

30

40

50

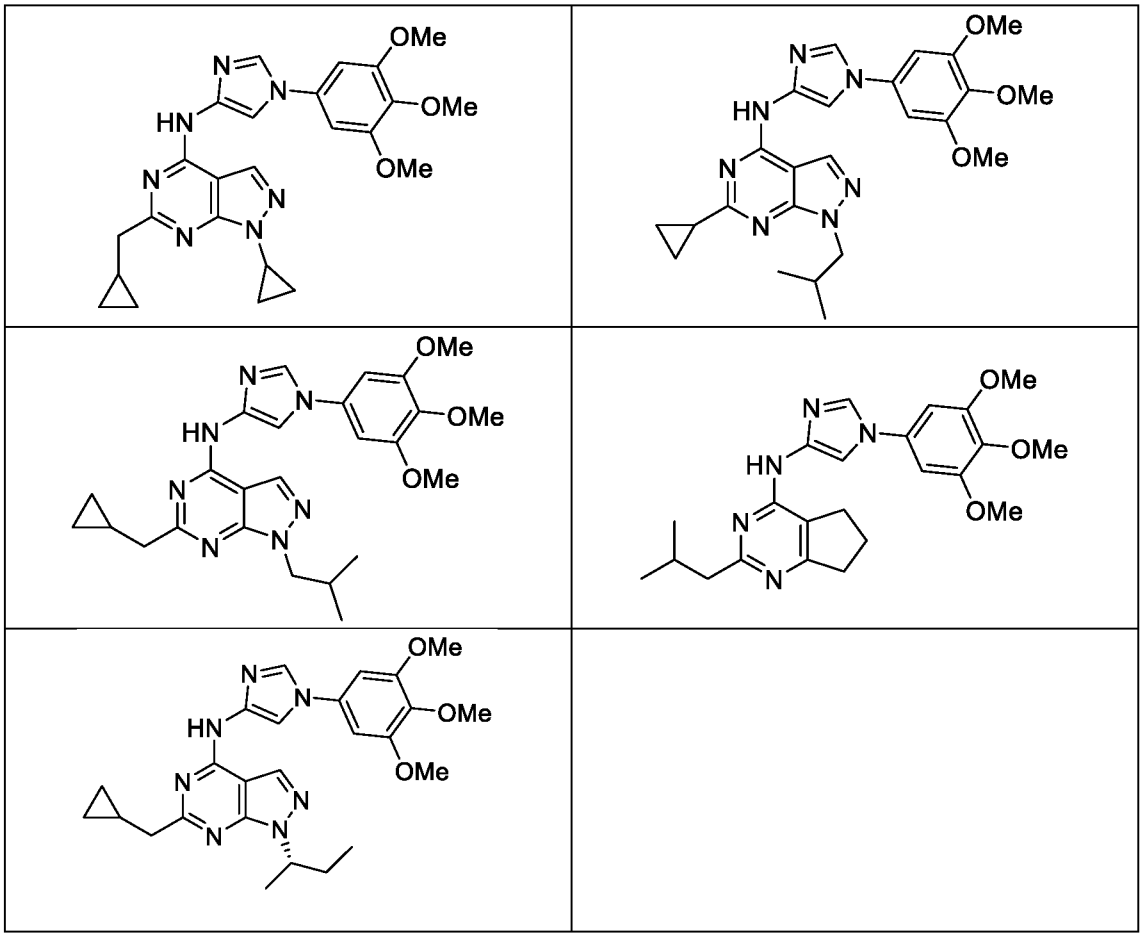
10

20

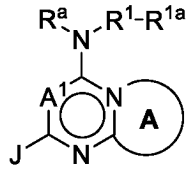
30

40

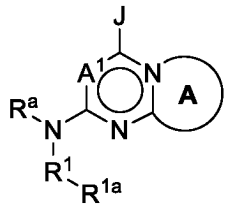
50



【０１２０】
更なる態様において、本発明は、式（ＩＩＩ）若しくは式（ＩＶ）によって表される化合物、
【化２０】



（ＩＩＩ）



（ＩＶ）

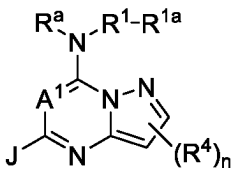
又はその薬学的に許容される塩を提供し、
式中、
Ａが、縮合された任意選択的に置換された芳香環、芳香族複素環、シクロアルキル環、シクロアルケニル環、ヘテロシクロアルキル環、又はヘテロシクロアルケニル環であり、

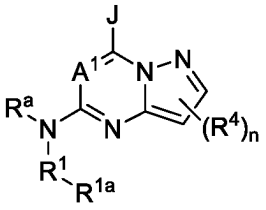
A^1が、ＣＨ又はＮであり、
R^aが、Ｈ又はアルキルを表し、
R^1が、ヘテロアリーレンを表し、
R^{1a}が、Ｈ、又は任意選択的に置換された－Ｃ（Ｏ）アルキル、－Ｃ（Ｏ）アリール、－Ｃ（Ｏ）ヘテロアリール、－Ｃ（Ｏ）Ｏ（アルキル）、－Ｃ（Ｏ）（ヘテロシクリル）、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{x}Ｒ^y、アルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロアルキル、アリール、若しくはヘテロアリールを表し、
Ｊが、任意選択的に置換されたアルキル、アルケニル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルキル、（シクロアルキル）アルキル、ヘテロシクロアルキル、（ヘテロシクロアルキル）アルキル、又はヘテロシクロアルケニルを表し、
R^x及びR^yが、各々独立して、Ｈ、アルキル、アラルキル、ヘテロアラルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、（シクロアルキル）アルキル、（ヘテロシクロアルキル）アルキル、又はヒドロキシアルキルを表す。

【０１２１】

ある特定の実施形態において、化合物は、式（ＩＩＩａ）又は式（ＩＶａ）によって表され、

【化２１】


（ＩＩＩａ）


（ＩＶａ）

式中、
R^4が、各出現について独立して、ハロ、シアノ、－ＣＨ$_2$Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_2$、－Ｃ（Ｏ）Ｒ^5、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^5、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ^5、又は任意選択的に置換されたアルキル、アルケニル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、アルコキシ、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルケニル、（ヘテロシクロアルキル）アルキル、シクロアルキル、（シクロアルキル）アルキル、ハロシクロアルキル、ヒドロキシシクロアルキル、アミノシクロアルキル、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、アリールアルキルオキシ、若しくはヘテロアリールアルキルオキシを表し、
R^5が、各出現について独立して、任意選択的に置換されたアルキル、アラルキル、アリール、ヘテロアラルキル、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、（シクロアルキル）アルキル、又は（ヘテロシクロアルキル）アルキルを表し、
ｎが、０～２の整数である。

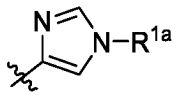
【０１２２】

ある特定の実施形態において、A^1は、ＣＨである。あるいは、A^1は、Ｎであり得る。

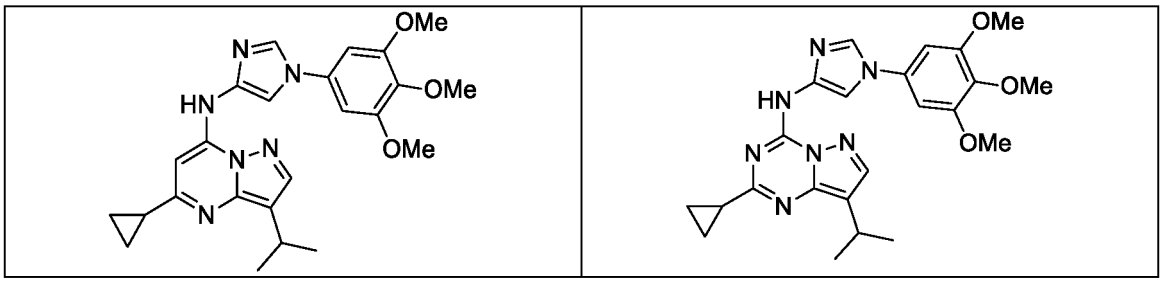
【０１２３】

式（ＩＩＩａ）及び（ＩＶａ）のいずれか１つにおいて、ある特定の実施形態では、ｎは、０又は１である。

【０１２４】
前述の実施形態のいずれかにおいて、R^4は、存在する場合、アルキルである。
【０１２５】
前述の実施形態のいずれかにおいて、R^aは、Ｈであり得る。
【０１２６】
前述の実施形態のいずれかにおいて、R^1は、窒素含有ヘテロアリーレン、例えば、５員窒素含有ヘテロアリーレンである。前述の実施形態のいずれかにおいて、R^1は、イミダゾレンである。
【０１２７】
前述の実施形態のいずれかにおいて、$-R^1-R^{1a}$は、
【化２２】



を表す。
【０１２８】
前述の実施形態のいずれかにおいて、R^{1a}は、任意選択的に置換されたフェニルであり得る。前述の実施形態のいずれかにおいて、R^{1a}は、アルコキシの１つ以上の出現によって置換されたフェニルであり得る。前述の実施形態のいずれかにおいて、R^{1a}は、３，４，５－トリメトキシフェニルである。
【０１２９】
前述の実施形態のいずれかにおいて、Ｊは、任意選択的に置換されたシクロアルキルである。
【０１３０】
ある特定の実施形態において、本発明の化合物は、以下の表に示される化合物からなる群から選択される。



【０１３１】
医薬組成物
本発明は、各々が、１つ以上の本発明の化合物、又はその薬学的に許容される塩と、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。ある特定の実施形態において、医薬組成物は、本発明の化合物及び薬学的に許容される担体を含む。ある特定の実施形態において、医薬組成物は、複数の本発明の化合物、又はその薬学的に許容される塩、及び薬学的に許容される担体を含む。
【０１３２】
ある特定の実施形態において、本発明の薬学的組成物は、本発明の化合物以外に、少なくとも１つの追加の薬学的活性剤を更に含む。少なくとも１つの追加の薬学的活性剤は、

ＡＬＫ２キナーゼの阻害によって利益がもたらされる疾患又は状態の治療に有用な薬剤であり得る。

【０１３３】

本発明の医薬組成物は、１つ以上の本発明の化合物、又はその薬学的に許容される塩を、薬学的に許容される担体及び任意選択で１つ以上の追加の医薬活性剤と組み合わせることによって調製することができる。

【０１３４】

使用方法

本発明は、治療が、ＡＬＫ２キナーゼ阻害から恩恵を受ける疾患又は状態を治療又は予防するのに有用な化合物、及びその薬学的に許容される塩を提供する。

【０１３５】

ある特定の態様において、本発明は、ＡＬＫ２キナーゼを阻害する方法であって、その阻害を必要とする対象に、有効量の本発明の化合物（例えば、式（Ｉ）、（ＩＩ）、（ＩＩＩ）、又は（ＩＶ）の化合物）、又はその薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法を提供する。ある特定の態様において、本発明は、ＡＬＫ２キナーゼを阻害する方法であって、その阻害を必要とする対象に、ある量の本発明の化合物（例えば、式（Ｉ）、（ＩＩ）、（ＩＩＩ）、又は（ＩＶ）の化合物）、又はその薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法を提供する。

【０１３６】

ある特定の態様において、本発明は、薬物として使用するための、本発明の化合物又はその薬学的に許容される塩を提供する。

【０１３７】

ある特定の態様において、本発明は、進行性骨化性線維異形成症を治療する方法であって、その治療を必要とする対象に、治療有効量の本発明の化合物、又はその薬学的に許容される塩を投与するステップ含む、方法を提供する。ある特定の態様において、本発明は、進行性骨化性線維異形成症を治療する方法であって、その治療を必要とする対象に、ある量の本発明の化合物、又はその薬学的に許容される塩を投与するステップを含む、方法を提供する。ある特定の実施形態において、量は、有効量である。

【０１３８】

本発明はまた、がんを治療する方法であって、その治療を必要とする対象に、治療有効量の本発明の化合物、又はその薬学的に許容される塩を投与するステップを含む、方法を提供する。ある特定の態様において、本発明は、がんを治療する方法であって、その治療を必要とする対象に、ある量の本発明の化合物、又はその薬学的に許容される塩を投与するステップを含む、方法を提供する。ある特定の実施形態において、量は、有効量である。

【０１３９】

ある特定の実施形態において、がんは、中枢神経系の腫瘍、乳がん、前立腺がん、皮膚がん（基底細胞がん細胞がん、扁平上皮細胞がん及び黒色腫を含む）、子宮頸がん、子宮がん、肺がん、卵巣がん、精巣がん、甲状腺がん、星状細胞腫、神経膠腫、膵臓がん、胃がん、肝臓がん、結腸がん、腎臓がん、膀胱がん、食道がん、喉頭がん、耳下腺がん、胆道がん、直腸がん、子宮内膜がん、腺がん、小細胞がん、神経芽細胞腫、中皮腫、副腎皮質がん、上皮がん、類腱腫、線維形成性小円形細胞腫瘍、内分泌腫瘍、ユーイング肉腫ファミリー腫瘍、生殖細胞腫瘍、肝芽腫、肝細胞がん、非横紋筋肉腫、軟部組織肉腫、骨肉腫、末梢原始神経外胚葉腫瘍、網膜芽腫、横紋筋肉腫、及びウィルムス腫瘍を含む。

【０１４０】

ある特定の実施形態において、がんは、びまん性内在橋膠腫などの神経膠腫である。

【０１４１】

本発明はまた、高ヘプシジンに関連する貧血、鉄剤不応性鉄欠乏性貧血（ＩＲＩＤＡ）、慢性疾患に伴う貧血、がん関連貧血、化学療法関連貧血、炎症に伴う貧血、又はヘプシジン産生性腺腫を治療する方法であって、それらの治療を必要とする対象に、治療有効量

の本発明の化合物、又はその薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法を提供する。

【０１４２】

本発明はまた、高ヘプシジンに関連する貧血、鉄剤不応性鉄欠乏性貧血（ＩＲＩＤＡ）、慢性疾患に伴う貧血、がん関連貧血、化学療法関連貧血、炎症に伴う貧血、又はヘプシジン産生性腺腫を治療する方法であって、それらの治療を必要とする対象に、ある量の本発明の化合物、又はその薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法を提供する。ある特定の実施形態において、量は、有効量である。

【０１４３】

ある特定の実施形態において、本開示は、ＩＲＩＤＡを治療する方法を提供する。

【０１４４】

本発明はまた、脊椎関節炎（ＳｐＡ）を治療する方法であって、その治療を必要とする対象に、治療有効量の本発明の化合物、又はその薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法を提供する。

【０１４５】

本発明は、脊椎関節炎（ＳｐＡ）を治療する方法であって、その治療を必要とする対象に、ある量の本発明の化合物、又はその薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法を提供する。ある特定の実施形態において、量は、有効量である。

【０１４６】

本発明の化合物は、治療が、ＡＬＫ２キナーゼ阻害から恩恵を受けるであろう任意の疾患又は状態の治療に有用であり、このような疾患又は状態では、ＡＬＫ２キナーゼ活性を低減させることが望ましいことを意味する。例えば、ＡＬＫ２キナーゼの不適切な活性化又は過剰活性化の状況においてＡＬＫ２キナーゼ活性を低減させることが所望され得る。

【０１４７】

前述のいずれかにおいて、本発明の化合物以外の追加的な医薬活性剤も、対象に投与されてもよい。

【０１４８】

製剤化、投与経路、及び投薬

単独で、又は医薬組成物の成分としてのいずれかで、本発明の化合物、及びその薬学的に許容される塩は、ヒト患者などの哺乳動物宿主に、選択された投与経路、例えば、経口的若しくは非経口的、静脈内、腹腔内、筋肉内、局所、又は皮下経路に適合した様々な形態で投与することができる。更なる投与経路がまた、本発明によって企図される。

【０１４９】

したがって、本化合物、又はその薬学的に許容される塩は、不活性希釈剤などの薬学的に許容されるビヒクル又は吸収可能な可食担体とともに、例えば、経口的に全身投与することができる。これらは、ハード又はソフトシェルゼラチンカプセルに封入されてもよく、錠剤に圧縮されてもよく、又は患者の食事の食品に直接組み込まれてもよい。経口治療投与のため、活性化合物、又はその薬学的に許容される塩は、１つ以上の薬学的に許容される担体と組み合わされ、摂取可能な錠剤、口内錠、トローチ、カプセル、エリキシル、懸濁液、シロップ、ウエハなどの形態で使用され得る。いくつかの実施形態において、そのような組成物及び調製物は、少なくとも０．１重量％の活性化合物、又はその薬学的に許容される塩を含有する。そのような組成物及び調製物中の活性化合物、又はその薬学的に許容される塩の割合は、もちろん異なってもよく、便宜的に、所与の単位剤形の重量の約２％～約６０％の間であり得る。いくつかの実施形態において、そのような組成物中の活性化合物、又はその薬学的に許容される塩の量は、治療有効量である。

【０１５０】

錠剤、トローチ、丸剤、カプセルなどはまた、以下の希釈剤及び担体も含有し得る：トラガカントゴム、アカシア、コーンスターチ、若しくはゼラチンなどの結合剤；リン酸二カルシウムなどの賦形剤；コーンスターチ、ジャガイモデンプン、アルギン酸などの崩壊剤；ステアリン酸マグネシウムなどの潤滑剤；及びスクロース、フルクトース、ラクトー

ス、若しくはアスパルテームなどの甘味料、又はペパーミント、冬緑油、若しくはチェリー香料などの香味剤を添加してもよい。単位剤形がカプセルである場合、それは、上記の種類の材料に加えて、植物油又はポリエチレングリコールなどの液体担体を含有してもよい。種々の他の材料は、コーティングとして存在してもよく、さもなければ固体単位剤形の物理形態を修飾してもよい。例えば、錠剤、ピル、又はカプセルは、ゼラチン、ワックス、シェラック、又は糖などでコーティングされ得る。シロップ又はエリキシルは、活性化合物、又はその薬学的に許容される塩、甘味剤としてのスクロース又はフルクトース、防腐剤としてのメチル及びプロピルパラベン、染料、並びにチェリー又はオレンジの風味などの風味剤を含有し得る。もちろん、任意の単位剤形の調製に使用される任意の材料は、薬学的に許容され、使用される量で実質的に非毒性であるべきである。加えて、活性化合物、又はその薬学的に許容される塩は、持続放出調製物及びデバイスに組み込むことができる。

【０１５１】

活性化合物、又はその薬学的に許容される塩は、注入又は注射によって静脈内又は腹腔内に投与されてもよい。活性化合物、又はその薬学的に許容される塩の溶液は、無毒性界面活性剤と任意選択で混合された、水又は生理的に許容される水溶液中で調製することができる。分散体はまた、グリセロール、液体ポリエチレングリコール、トリアセチン、及びこれらの混合物中及び油中で調製することができる。通常の保存及び使用条件下では、これらの調製物は、微生物の増殖を防ぐための防腐剤を含有する。

【０１５２】

注射又は注入に好適な薬学的剤形としては、滅菌した注射可能若しくは注入可能な溶液又は分散体の即時調製用に適合され、任意選択でリポソーム中にカプセル化される、活性化合物、又はその薬学的に許容される塩を含む滅菌水溶液若しくは分散体又は滅菌粉末が挙げられ得る。いずれの場合においても、最終剤形は、製造及び保存条件下で無菌、流動性及び安定でなければならない。液体担体又はビヒクルは、例えば水、エタノール、ポリオール（例えばグリセロール、プロピレングリコール、液体ポリエチレングリコールなど）、植物油、無毒性グリセリルエステル、及びそれらの好適な混合物を含む、溶媒又は液体分散媒体であり得る。適切な流動性は、例えば、リポソームの形成によって、分散液の場合には必要な粒径を維持することによって、又は界面活性剤の使用によって維持することができる。微生物作用の予防は、例えば、パラベン、クロロブタノール、フェノール、ソルビン酸、チメロサールなどの種々の抗菌剤及び抗真菌剤によってもたらすことができる。多くの場合、等張剤、例えば、糖、緩衝液又は塩化ナトリウムを含むことが好ましいであろう。注射可能組成物の吸収の延長は、吸収を遅延させる薬剤、例えばモノステアリン酸アルミニウム及びゼラチンの、組成物中における使用によってもたらされ得る。

【０１５３】

滅菌注射溶液は、必要に応じて、上に列挙される様々な他の成分を含む適切な溶媒に、必要とされる量の活性化合物、又はその薬学的に許容される塩を組み込み、その後、濾過滅菌することによって調製される。滅菌注射用溶液剤の調製用の滅菌粉末の場合は、調製方法としては真空乾燥技術及び凍結乾燥技術を挙げることができ、これらの方法では、前もって滅菌濾過した溶液中に存在する、任意の所望の追加成分を伴う活性化合物、又はその薬学的に許容される塩の粉末がもたらされる。

【０１５４】

局所投与のために、活性化合物、又はその薬学的に許容される塩は、純粋な形態、すなわち、それらが液体であるときに適用され得る。しかしながら、それらを、固体であっても液体であってもよい、皮膚での使用に好適な薬学的に許容される担体と組み合わせて、組成物又は製剤として皮膚に投与することが一般的に望ましいであろう。

【０１５５】

有用な固体担体としては、タルク、粘土、微結晶セルロース、シリカ、アルミナなどの超微粒子状固体が挙げられる。有用な液体担体としては、水、アルコール若しくはグリコール、又は水－アルコール／グリコールブレンドが挙げられ、活性化合物、又はその薬学

的に許容される塩は、任意選択で非毒性界面活性剤を補助して、有効レベルで溶解又は分散することができる。香料及び追加の抗菌剤などのアジュバントを添加して、所与の使用のための特性を最適化することができる。得られた液体組成物は、吸収パッドから適用することができ、包帯及び他の包帯剤を含浸させるために使用するか、又はポンプタイプ若しくはエアロゾル噴霧器を使用して患部にスプレーすることができる。

【０１５６】

合成ポリマー、脂肪酸、脂肪酸塩及びエステル、脂肪アルコール、変性セルロース又は変性鉱物材料などの増粘剤も、液体担体とともに使用して、使用者の皮膚に直接適用するための拡散可能なペースト、ゲル、軟膏、石鹸などを形成することができる。

【０１５７】

本発明の化合物、又はその薬学的に許容される塩を皮膚に送達するために使用することができる有用な皮膚用組成物の例は当該技術分野において既知であり、例えば、Ｊａｃｑｕｅｔら（米国特許第４，６０８，３９２号；参照により本明細書に組み込まれる）、Ｇｅｒｉａ（米国特許第４，９９２，４７８号；参照により本明細書に組み込まれる）、Ｓｍｉｔｈら（米国特許第４，５５９，１５７号；参照により本明細書に組み込まれる）、及びＷｏｒｔｚｍａｎ（米国特許第４，８２０，５０８号；参照により本明細書に組み込まれる）を参照のこと。

【０１５８】

活性化合物、又はその薬学的に許容される塩の有用な投与量は、少なくとも最初は、それらのインビトロ活性、及び動物モデルにおけるインビボ活性を比較することによって決定できる。マウス及び他の動物における有効投与量をヒトに外挿する方法は当該技術分野において既知であり、例えば、米国特許第４，９３８，９４９号（参照により本明細書に組み込まれる）を参照のこと。

【０１５９】

治療での使用のために必要な活性化合物、又はその薬学的に許容される塩の量は、選択される特定の化合物又は塩によって異なるだけでなく、投与経路、治療される状態の性質、並びに患者の年齢及び状態によっても異なり、最終的には担当医師又は臨床医の裁量による。

【０１６０】

しかしながら、概して、好適な用量は１日で受容者の体重１ｋｇ当たり約０．５～約１００ｍｇの範囲であり、例えば１日で体重１ｋｇ当たり約３～約９０ｍｇ、１日で体重１ｋｇ当たり約６～約７５ｍｇ、１日で体重１ｋｇ当たり約１０～約６０ｍｇ、又は１日で体重１ｋｇ当たり約１５～約５０ｍｇである。

【０１６１】

活性化合物、又はその薬学的に許容される塩は、単位剤形で便宜的に製剤化することができ、例えば、単位剤形当たり５～１０００ｍｇ、１０～７５０ｍｇ、又は５０～５００ｍｇの活性化合物、又はその薬学的に許容される塩を含有する。一実施形態において、本発明は、そのような単位剤形で製剤化された活性化合物、又はその薬学的に許容される塩を含む組成物を提供する。所望の用量は、便宜的に単回用量で提示されてもよく、あるいは、適切な間隔で投与される分割用量として、例えば１日当たり２、３、４回以上のサブ用量として提示されてもよい。分割用量自体はまた、例えば、多くの別個かつ大まかに間隔の空いた投与に更に分割することができる。

【０１６２】

活性化合物、又はその薬学的に許容される塩はまた、他の治療剤、例えば、治療が、ＡＬＫ２キナーゼ阻害から恩恵を受けるであろう疾患又は状態の治療又は予防に有用である他の薬剤と組み合わせて投与することができる。

【０１６３】

他の送達系としては、当該技術分野において周知であるものなどの、時限放出、遅延放出、又は持続放出送達系が挙げられ得る。そのような系は、活性化合物、又はその薬学的に許容される塩の反復投与を回避することができ、対象及び医師にとっての利便性を向上

させる。多くの種類の放出送達系が当業者にとって利用可能であり、既知である。長期持続放出インプラントの使用が望ましい場合がある。本明細書で使用する場合、長期放出は、送達系又はインプラントが、少なくとも３０日間、好ましくは６０日間にわたって治療レベルの活性化合物、又はその薬学的に許容される塩を送達するように構成及び配置されることを意味する。

【０１６４】

ある特定の実施形態において、活性化合物、又はその薬学的に許容される塩は、眼内投与用に、例えば、眼内医療機器内での、又はそれに伴う直接注射又は挿入用に製剤化される。

【０１６５】

活性化合物、又はその薬学的に許容される塩は、医療機器内に付着させるために製剤化することができ、この医療機器は、様々な従来型のグラフト、ステントグラフトなどのステント、カテーテル、バルーン、バスケット、又は体管腔内に配置又は永続的に移植できる他の機器のうちの任意のものを含み得る。ある特定の例としては、インターベンション技術で治療されている身体領域に本発明の化合物、又はその薬学的に許容される塩を送達できる、機器及び方法を有することが望ましくあり得る。

【０１６６】

例示的実施形態において、活性化合物、又はその薬学的に許容される塩は、ステントなどの医療機器内に付着させ、身体の一部の治療のために治療部位へと送達できる。

【０１６７】

ステントは、治療剤（すなわち、薬物）の送達ビヒクルとして使用されている。血管内ステントは概して、冠状血管又は末梢血管内に永続的に移植される。ステント設計としては、米国特許第４，７３３，６５５号（Ｐａｌｍａｚ）、米国特許第４，８００，８８２号（Ｇｉａｎｔｕｒｃｏ）、又は米国特許第４，８８６，０６２号（Ｗｉｋｔｏｒ）のステント設計が挙げられる。そのような設計としては、金属製及びポリマー製のステントの両方、並びに自己拡張型及びバルーン拡張型ステントが挙げられる。ステントはまた、例えば、米国特許第５，１０２，４１７号（Ｐａｌｍａｚ）、米国特許第５，４１９，７６０号（Ｎａｒｃｉｓｏ，Ｊｒ．）、米国特許第５，４２９，６３４号（Ｎａｒｃｉｓｏ，Ｊｒ．）、並びに国際特許出願第ＷＯ９１／１２７７９号（Ｍｅｄｔｒｏｎｉｃ，Ｉｎｃ．）、及びＷＯ９０／１３３３２（Ｃｅｄａｒｓ－Ｓａｎａｉ Ｍｅｄｉｃａｌ Ｃｅｎｔｅｒ）に記載のように、血管系との接触部位において薬物を送達するのに使用し得る。

【０１６８】

用語「付着した」は、活性化合物、又はその薬学的に許容される塩が、当該技術分野において既知の方法によって、機器内にコーティング、吸着、配置、又は別様に組み込まれることを意味する。例えば、活性化合物、又はその薬学的に許容される塩は、医療機器をコーティングするかそれに広がるポリマー材料中に埋め込まれ、そこから放出されるか（「マトリックス型」）、あるいはポリマー材料に包囲され、そこを通じて放出され得る（「リザーバ型」）。後者の例においては、活性化合物、又はその薬学的に許容される塩は、当該技術分野において既知のそのようなポリマー材料を生成させるための１つ以上の技術を使用して、ポリマー材料内に封入、又はポリマー材料と連結することができる。他の製剤においては、活性化合物、又はその薬学的に許容される塩は、コーティングの必要を伴わずに、例えば脱離可能な結合によって医療機器の表面に結合され、時間とともに放出されてもよく、あるいは能動的な機械的プロセス又は化学的プロセスによって除去され得る。他の製剤においては、活性化合物、又はその薬学的に許容される塩は、移植部位において本化合物を提供する永続的に固定化された形態であってもよい。

【０１６９】

ある特定の実施形態において、活性化合物、又はその薬学的に許容される塩は、ステントなどの医療機器用の生体適合性コーティングの形成中に、ポリマー組成物とともに組み込まれてもよい。これらの構成成分から生成されるコーティングは典型的には均質であり、移植用に設計される多くの機器をコーティングするのに有用である。

【０１７０】
ポリマーは、所望の放出速度又は所望のポリマー安定性の度合いに応じて、生体安定性ポリマー又は生体吸収性ポリマーのいずれかであり得るが、生体吸収性ポリマーは、生体安定性ポリマーとは異なり、典型的には、移植後に長く存在して任意の有害で慢性的な局所反応を引き起こすことがないため、この実施形態に関しては生体吸収性ポリマーが多くの場合好適である。使用できる生体吸収性ポリマーとしては、限定されるものではないが、ポリ（Ｌ－乳酸）、ポリカプロラクトン、ポリグリコリド（ＰＧＡ）、ポリ（ラクチド－ｃｏ－グリコリド）（ＰＬＬＡ／ＰＧＡ）、ポリ（ヒドロキシブチレート）、ポリ（ヒドロキシブチレート－ｃｏ－バレレート）、ポリジオキサノン、ポリオルトエステル、ポリ無水物、ポリ（グリコール酸）、ポリ（ｄ－乳酸）、ポリ（ｌ－乳酸）、ポリ（ｄ，ｌ－乳酸）、ポリ（ｄ，ｌ－ラクチド）（ＰＬＡ）、ポリ（ｌ－ラクチド）（ＰＬＬＡ）、ポリ（グリコール酸－ｃｏ－トリメチレンカーボネート）（ＰＧＡ／ＰＴＭＣ）、ポリエチレンオキシド（ＰＥＯ）、ポリジオキサノン（ＰＤＳ）、ポリホスホエステル、ポリホスホエステルウレタン、ポリ（アミノ酸）、シアノアクリレート、ポリ（トリメチレンカーボネート）、ポリ（イミノカーボネート）、コポリ（エーテル－エステル）（例えば、ＰＥＯ／ＰＬＡ）、ポリアルキレンオキサレート、ポリホスファゼン、並びにフィブリン、フィブリノーゲン、セルロース、デンプン、コラーゲン、及びヒアルロン酸などの生体分子、ポリε－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、ヒドロゲルの架橋性又は両親媒性のブロックコポリマー、並びに当該技術分野で既知の他の好適な生体吸収性ポプリマー（ｐｏｐｌｙｍｅｒ）が挙げられる。また、ポリウレタン、シリコーン、及びポリエステルなどの比較的低い慢性的組織反応性をもつ生体安定性ポリマーを用いることもでき、溶解して医療機器上で硬化又は重合できるならば、ポリオレフィン、ポリイソブチレン、及びエチレン－αオレフィンコポリマー；アクリルポリマー及びコポリマー、ポリ塩化ビニルなどのハロゲン化ビニルポリマー及びコポリマー；ポリビニルピロリドン；ポリビニルメチルエーテルなどのポリビニルエーテル；ポリフッ化ビニリデン及びポリ塩化ビニリデンなどのポリハロゲン化ビニリデン；ポリアクリロニトリル、ポリビニルケトン；ポリスチレンなどのポリビニル芳香族、ポリ酢酸ビニルなどのポリビニルエステル；エチレン－メタクリレート酸メチルコポリマー、アクリロニトリル－スチレンコポリマー、ＡＢＳ樹脂、及びエチレン－酢酸ビニルコポリマーなどのビニルモノマー同士及びそれとオレフィンとのコポリマー；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；パルミトイル残基で置換されたポリエチレンオキシド－ポリリジン；ナイロン６６及びポリカプロラクタムなどのポリアミド；アルキド樹脂、ポリカーボネート；ポリオキシメチレン；ポリイミド；ポリエーテル；エポキシ樹脂、ポリウレタン；レーヨン；レーヨン－トリアセテート；セルロース、酢酸セルロース、酪酸セルロース；酢酸酪酸セルロース；セロファン；硝酸セルロース；プロピオン酸セルロース；セルロースエーテル；並びにカルボキシメチルセルロースなどの他のポリマーを用いることもできる。

【０１７１】
ポリマー及び半透性ポリマーマトリックスを、弁、ステント、管材、補綴などの成形物品へと形成してもよい。

【０１７２】
本発明のある特定の実施形態において、本発明の化合物、又はその薬学的に許容される塩は、ステント又はステント－グラフトデバイスとして形成されたポリマー又は半透性ポリマーマトリックスと連結される。

【０１７３】
典型的には、ポリマーは、埋め込み型デバイスの表面に対してスピンコーティング、浸漬、又は噴霧によって塗布される。当該技術分野で既知の追加の方法もまた、この目的のために活用できる。噴霧方法としては、従来型の方法、並びにインクジェット型のディスペンサでのマイクロデポジション技術が挙げられる。加えて、ポリマーは、デバイスの特

定の部分のみにポリマーを配置する光パターニングを使用して、埋め込み型デバイス上に付着させることもできる。デバイスのこのコーティングは、デバイスの周りに均一な層を提供し、これは、デバイスのコーティングを通じた様々な分析物の改善された拡散を可能にする。

【０１７４】

本発明のある特定の実施形態において、本発明の化合物、又はその薬学的に許容される塩は、医療機器が配置される環境中へのポリマーコーティングからの放出のために製剤化される。好ましくは、活性化合物、又はその薬学的に許容される塩は、溶出を制御するためのポリマー担体又は層に関与するいくつかの周知の技術のうちの少なくとも１つを使用して、長期的な時間枠（例えば、数カ月）にわたって、制御された様式で放出される。これらの技術のいくつかは米国特許出願第２００４／０２４３２２５Ａ１号に記載されており、その開示全体はその全体が本明細書に組み込まれる。

【０１７５】

更に、例えば、その全体が本明細書に組み込まれる米国特許第６，７７０，７２９号に記載されるように、ポリマーコーティングからの活性化合物、又はその薬学的に許容される塩の放出を制御することができるように、ポリマー組成物の試薬及び反応条件を操作することができる。例えば、ポリマーコーティングからの活性化合物、又はその薬学的に許容される塩の放出を制御するために、１つ以上のポリマーコーティングの拡散係数を調節することができる。この主題のある変形物においては、医療機器が配置される環境に存在する分析物（例えば、ポリマーのある部分の崩壊又は加水分解を促進する分析物）が、ポリマー組成物内の１つ以上の構成成分にアクセスする能力（例えば、それによってポリマーコーティングからの活性化合物、又はその薬学的に許容される塩の放出を調節する能力）を調節するために、１つ以上のポリマーコーティングの拡散係数を制御することができる。本発明の更に別の実施形態は、それぞれが複数の拡散係数を有する複数のポリマーコーティングを有するデバイスを含む。本発明のそのような実施形態において、ポリマーコーティングからの活性化合物、又はその薬学的に許容される塩の放出は、複数のポリマーコーティングによって調節することができる。

【０１７６】

本発明の更に別の実施形態において、ポリマーコーティングからの活性化合物、又はその薬学的に許容される塩の放出は、１つ以上の内因性若しくは外因性化合物の存在、又は代替的に、ポリマー組成物のｐＨなどの、ポリマー組成物の特性のうちの１つ以上を調節することによって制御される。例えば、ある特定のポリマー組成物は、ポリマー組成物のｐＨの低下に応じて活性化合物、又はその薬学的に許容される塩を放出するように設計することができる。

【０１７７】

キット

本発明の化合物を含むキットも提供される。一実施形態において、本発明の化合物、又はその薬学的に許容される塩と、包装材料、並びに本発明の化合物又はその薬学的に許容される塩及び他の治療剤を哺乳動物に投与して、ＡＬＫ２阻害から恩恵を受けるであろう疾患又は状態を治療又は予防するための説明書のうちの少なくとも１つと、を含む、キットが提供される。一実施形態において、哺乳動物は、ヒトである。特定の実施形態において、哺乳動物は、ヒトである。

【０１７８】

別の実施形態において、本発明の化合物、又はその薬学的に許容される塩と、少なくとも１つの他の治療剤、包装材料、並びに本発明の化合物又はその薬学的に許容される塩及び他の治療剤を哺乳動物に投与して、ＡＬＫ２阻害から恩恵を受けるであろう疾患又は状態を治療又は予防するための説明書のうちの少なくとも１つと、を含む、キットが提供される。特定の実施形態において、哺乳動物は、ヒトである。

【０１７９】

本明細書に記載の組成物及び方法に対する他の好適な改変及び適合は、当業者に既知の

情報に鑑みて本明細書に含まれる本発明の説明から容易に明らかであり、かつ本発明の範囲又はその任意の実施形態から逸脱することなく実施することができることは関連する当業者に理解されるであろう。

【実施例】

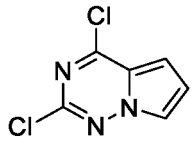
【０１８０】

本発明を詳細に説明してきたが、例示目的のためにのみに含まれ、かつ本発明を限定することを意図していない以下の実施例を参照することにより、本発明がより明確に理解されるであろう。

【０１８１】

本発明の目的のために、本明細書に開示される化合物に提供される化学名の文脈における数値記述子「ピロロ［２，１－ｆ］［１，２，４］トリアジン」及び「ピロロ［１，２－ｆ］［１，２，４］トリアジン」などは、同義であると理解され、したがって、交換可能に使用されてもよく、時には交換可能に使用される。非限定的な例として、化学名「２，４－ジクロロピロロ［２，１－ｆ］［１，２，４］トリアジン」及び「２，４－ジクロロピロロ［１，２－ｆ］［１，２，４］トリアジン」は、ともに、以下の構造を有する化合物を指すと理解される。

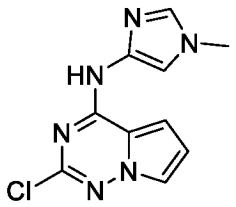
【化２３】



【０１８２】

別の非限定的な例として、化学名「２－クロロ－Ｎ－（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）ピロロ［２，１－ｆ］［１，２，４］トリアジン－４－アミン」及び「２－クロロ－Ｎ－（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）ピロロ［１，２－ｆ］［１，２，４］トリアジン－４－アミン」は、ともに、以下の構造を有する化合物を指すと理解される。

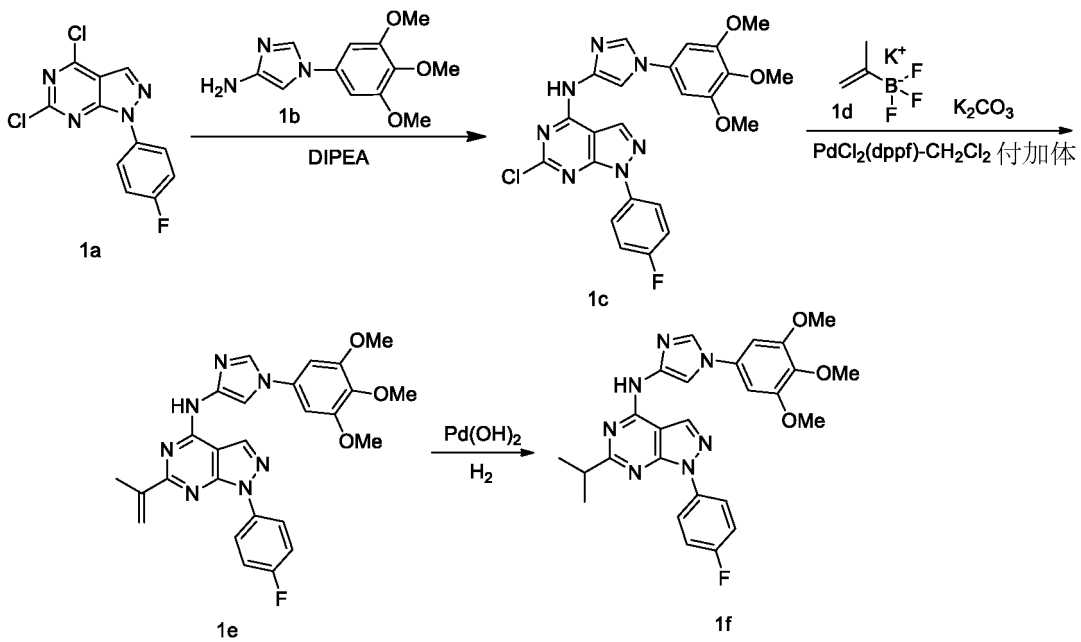
【化２４】



【０１８３】

【化２５】

スキーム１



１－（４－フルオロフェニル）－６－イソプロピル－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（１ｆ）の調製

【０１８４】

ステップ１：６－クロロ－１－（４－フルオロフェニル）－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（１ｃ）の調製

２－プロパノール（２０ｍＬ）中の４，６－ジクロロ－１－（４－フルオロフェニル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン（１ａ）（３ｇ、１０．６０ｍｍｏｌ、ＣＡＳ＃１２５１４６５－４０－３）の溶液に、ＤＩＰＥＡ（５．５５ｍＬ、３１．８ｍｍｏｌ）、１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－アミン（１ｂ）（２．７７ｇ、１１．１３ｍｍｏｌ、参照により組み込まれる、Ｋｏｔｉａｎ，Ｐ．Ｌ．ｅｔ ａｌ．ＰＣＴ Ｉｎｔ．Ａｐｐｌ．（２０１８）、ＷＯ２０１８／２３２０９４ Ａ１、２０１８１２２０で報告されている手順に従って調製した）を添加し、２時間、還流で加熱した。反応混合物を、氷水を添加することによりゆっくりと冷却し、得られた固体を濾過により収集して、６－クロロ－１－（４－フルオロフェニル）－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（１ｃ）（３．６ｇ、収率６９％）を黄色固体として得た。

^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １１．５６（ｓ，１Ｈ，Ｄ$_{2}$Ｏ交換可能），８．７１（ｓ，１Ｈ），８．２１（ｓ，１Ｈ），８．０９（ｄｄ，Ｊ＝８．６，５．０Ｈｚ，２Ｈ），７．９０（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），７．５０－７．３８（ｍ，２Ｈ），６．９４（ｓ，２Ｈ），３．８８（ｓ，６Ｈ），３．７０（ｓ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ＋）：４９６．１０（Ｍ＋１）；（ＥＳ－）：４９４．１０（Ｍ－１）。

【０１８５】

ステップ２：１－（４－フルオロフェニル）－６－（プロパ－１－エン－２－イル）－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（１ｅ）の調製

ＤＭＦ／H_2O（５ｍＬ、比：４：１）中の６－クロロ－１－（４－フルオロフェニル）－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（１ｃ）（３６４ｍｇ、２．６３ｍｍｏｌ）の脱気溶液に、カリウムイソプロペニルトリフルオロボレート（１ｄ）（２７３ｍｇ、１．８４２ｍｍｏｌ、ＣＡＳ＃３９５０８３－１４－４）、炭酸カリウム（３６４ｍｇ、２．６３ｍｍｏｌ）、$PdCl_2$（ｄｐｐｆ）－CH_2Cl_2付加体（１７２ｍｇ、０．２１１ｍｍｏｌ）を添加し、得られた混合物をマイクロ波中で１５０℃で１時間加熱した。反応物を、ＥｔＯＡｃで希釈し、水、ブラインで洗浄し、乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。得られた残渣を、フラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、０～８０％ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出］を用いて精製して、１－（４－フルオロフェニル）－６－（プロパ－１－エン－２－イル）－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（１ｅ）（２４３ｍｇ、収率４６％）を得た。

^1H ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ １１．１２（ｓ，１Ｈ），８．７０（ｓ，１Ｈ），８．３６－８．２８（ｍ，２Ｈ），８．２６（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），８．１２（ｓ，１Ｈ），７．４９－７．３８（ｍ，２Ｈ），６．９６（ｓ，２Ｈ），６．５９－６．４８（ｍ，１Ｈ），５．６６－５．５７（ｍ，１Ｈ），３．８８（ｓ，６Ｈ），３．７０（ｓ，３Ｈ），２．３３（ｓ，３Ｈ）．

【０１８６】

ステップ３：１－（４－フルオロフェニル）－６－イソプロピル－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（１ｆ）の調製

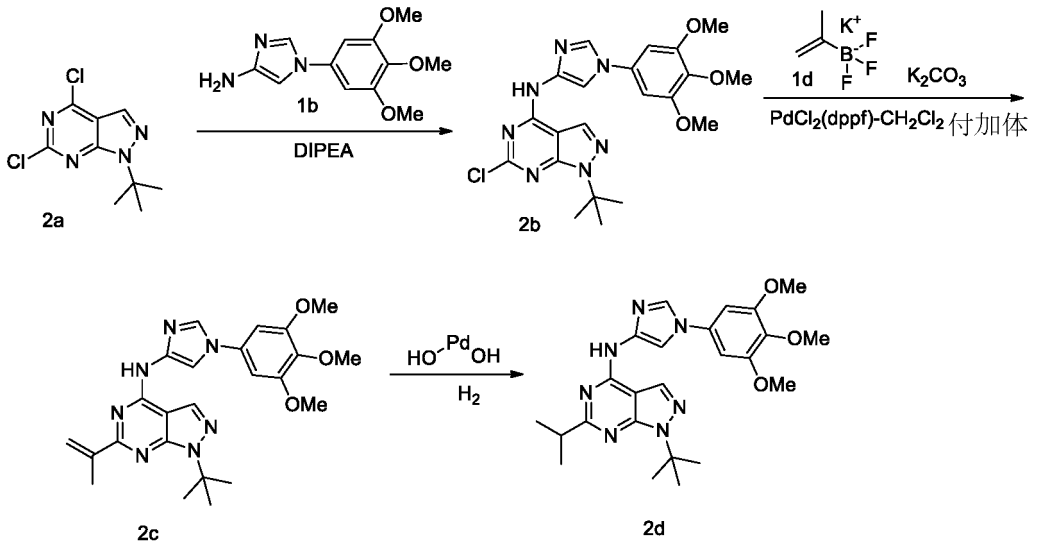
ＭｅＯＨ（５０ｍＬ）中の１－（４－フルオロフェニル）－６－（プロパ－１－エン－２－イル）－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（１ｅ）（２４０ｍｇ、０．４８ｍｍｏｌ）の脱気溶液に、水酸化パラジウム炭素（１３．４４ｍｇ、０．０９６ｍｍｏｌ）を添加した。得られた混合物を、H_2バルーン（４８．２ｍｇ、２３．９３ｍｍｏｌ）を用いて、H_2雰囲気下で室温で１２時間撹拌した。次いで、反応物をＡｒで埋め戻し、短いＣｅｌｉｔｅパッドを通して濾過した。溶媒を除去し、得られた残渣を、逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム、０～１００％の水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出］によって精製して、１－（４－フルオロフェニル）－６－イソプロピル－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（１ｆ）（４５ｍｇ、収率１９％）ＨＣｌ塩を白色固体として得た。

^1H ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ １１．６０（ｓ，１Ｈ，D_2O交換可能），８．６５（ｓ，２Ｈ），８．３０－８．２１（ｍ，２Ｈ），８．１７（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），７．４２（ｔ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），７．０２（ｓ，２Ｈ），３．８８（ｓ，６Ｈ），３．７１（ｓ，３Ｈ），３．２３－３．０９（ｍ，１Ｈ），１．３９（ｄ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，６Ｈ）；^{19}F ＮＭＲ（２８２ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ－１１５．９８；ＭＳ（ＥＳ＋）：５０４．２（Ｍ＋１）；（ＥＳ－）：５０２．２（Ｍ－１）；$C_{26}H_{26}FN_7O_3$．ＨＣｌ．H_2Oに対する分析計算値：Ｃ，５５．９６；Ｈ，５．２４；Ｃｌ，６．３５；Ｎ，１７．５７；実測値：Ｃ，５６．０４；Ｈ，５．４４；Ｃｌ，６．５５；Ｎ，１７．５２。

【０１８７】

【化２６】

スキーム２



１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－６－イソプロピル－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（２ｄ）の調製

【０１８８】

ステップ１：１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－６－クロロ－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（２ｂ）の調製

スキーム１のステップ１で報告した手順に従って、ＤＩＰＥＡ（１６．６７ｍＬ、９５ｍｍｏｌ）、１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－アミン（１ｂ）（７．９３ｇ、３１．８ｍｍｏｌ）を使用して、２－プロパノール（４０ｍＬ）中の１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－４，６－ジクロロ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン（２ａ）（７．８ｇ、３１．８ｍｍｏｌ、ＣＡＳ＃８６４２９２－４９－９）から、化合物２ｂを調製し、３時間還流した。これを後処理して、１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－６－クロロ－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（２ｂ）（８．９ｇ、６１％）を黄色固体として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　１１．３１（ｓ，１Ｈ，Ｄ$_{2}$Ｏ交換可能），８．４４（ｓ，１Ｈ），８．１９（ｓ，１Ｈ），７．８８（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），６．９３（ｓ，２Ｈ），３．８８（ｓ，６Ｈ），３．７０（ｓ，３Ｈ），１．７０（ｓ，９Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ＋）：４５８．１０（Ｍ＋１）；（ＥＳ－）：４５６．１０（Ｍ＋１）。

【０１８９】

ステップ２：１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－６－（プロパ－１－エン－２－イル）－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（２ｃ）の調製

スキーム１のステップ２で報告した手順に従って、カリウムイソプロペニルトリフルオロボレート（１ｄ）（４８５ｍｇ、３．２８ｍｍｏｌ）、炭酸カリウム（６０４ｍｇ、４．３７ｍｍｏｌ）、ＰｄＣｌ$_{2}$（ｄｐｐｆ）－ＣＨ$_{2}$Ｃｌ$_{2}$付加体（２６８ｍｇ、０．３２８ｍｍｏｌ）を使用してジオキサン／Ｈ$_{2}$Ｏ（２７ｍＬ、比：８：１）中の１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－６－クロロ－Ｎ－（１－（３，４，５－（トリメトキシフェニル）－１

Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（２ｂ）（１ｇ、２．１８４ｍｍｏｌ）から化合物２ｃを調製し、１００℃で１０時間加熱した。これを後処理し、フラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、０～８０％のＤＣＭ中のＤＭＡ８０で溶出］を使用して精製して、１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－６－（プロパ－１－エン－２－イル）－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（２ｃ）（６２０ｍｇ、６１％）を固体として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　１０．８４（ｓ，１Ｈ），８．４０（ｓ，１Ｈ），８．２４（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），８．１０（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），６．９４（ｓ，２Ｈ），６．５４－６．３８（ｍ，１Ｈ），５．５６（ｄｄ，Ｊ＝２．８，１．６Ｈｚ，１Ｈ），３．８８（ｓ，６Ｈ），３．７０（ｓ，３Ｈ），２．２９（ｓ，３Ｈ），１．７５（ｓ，９Ｈ）．

【０１９０】

ステップ３：１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－６－イソプロピル－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（２ｄ）の調製

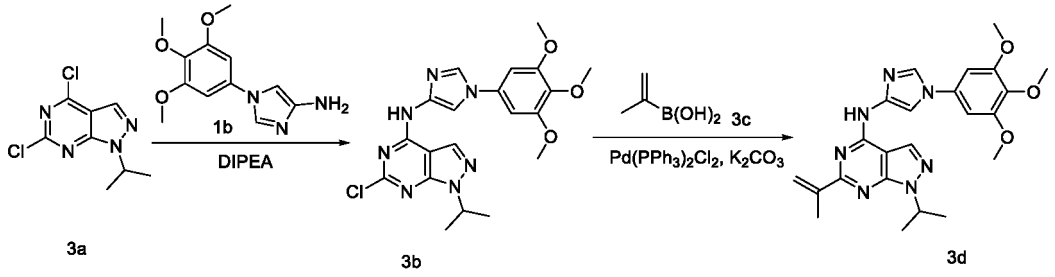
スキーム１のステップ３で報告した手順に従って、水酸化パラジウム炭素、２０重量％の負荷（乾燥ベース）、マトリックス炭素、湿潤支持体（６３．２ｍｇ、０．０９ｍｍｏｌ）を使用してＭｅＯＨ／ＤＣＭ（１１０ｍＬ、比：１０：１）中の１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－６－（プロパ－１－エン－２－イル）－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（２ｃ）（２７８ｍｇ、０．６０ｍｍｏｌ）から化合物２ｄを調製し、Ｈ$_2$雰囲気下で室温で１２時間撹拌した。これを後処理し、フラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、０～８０％のＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出］を使用して精製し、続いて逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム、０～１００％の水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出］を使用して精製した後、１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－６－イソプロピル－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（２ｄ）（１１１ｍｇ、収率４０％）ＨＣｌ塩を白色固体として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　１１．８３（ｓ，１Ｈ，Ｄ$_2$Ｏ交換可能），８．６１（ｓ，１Ｈ），８．４２（ｓ，１Ｈ），８．０７（ｄ，Ｊ＝１．７Ｈｚ，１Ｈ），７．０２（ｓ，２Ｈ），３．８９（ｓ，６Ｈ），３．７１（ｓ，３Ｈ），３．２２－３．１１（ｍ，１Ｈ），１．７５（ｓ，９Ｈ），１．３８（ｄ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，６Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ＋），４６６．２（Ｍ＋１）；（ＥＳ－），４６４．２（Ｍ－１）；Ｃ$_{24}$Ｈ$_{31}$Ｎ$_7$Ｏ$_3$．（ＨＣｌ）．１．５（Ｈ$_2$Ｏ）に対する計算値：Ｃ，５４．４９；Ｈ，６．６７；Ｃｌ，６．７０；Ｎ，１８．５３；実測値：Ｃ，５４．６４；Ｈ，６．４９；Ｃｌ，６．５８；Ｎ，１８．５２。

【０１９１】

【化２７】

スキーム３



１－イソプロピル－６－（プロパ－１－エン－２－イル）－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（３ｄ）の調製

【０１９２】

ステップ１：６－クロロ－１－イソプロピル－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（３ｂ）の調製

スキーム１のステップ１で報告した手順に従って、ＤＩＰＥＡ（２ｍＬ、１１．４５ｍｍｏｌ）及び１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－アミン（１ｂ）（８１５ｍｇ、３．２７ｍｍｏｌ）を使用して、２－プロパノール（２５ｍＬ）中の４，６－ジクロロ－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン（３ａ）（７５８ｍｇ、３．２８ｍｍｏｌ、ＣＡＳ＃２１２５４－２２－８）から化合物３ｂを調製し、９０℃で２．５時間加熱した。これを後処理して、６－クロロ－１－イソプロピル－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（３ｂ）（１．００８ｇ、収率７０％）を得て、次のステップにそのまま使用した。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　１１．３７（ｓ，１Ｈ），８．４６（ｓ，１Ｈ），８．１８（ｓ，１Ｈ），７．８７（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），６．９３（ｓ，２Ｈ），５．０４－４．８９（ｍ，１Ｈ），３．８７（ｓ，６Ｈ），３．７０（ｓ，３Ｈ），１．４５（ｄ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，６Ｈ）．

【０１９３】

ステップ２：１－イソプロピル－６－（プロパ－１－エン－２－イル）－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（３ｄ）の調製

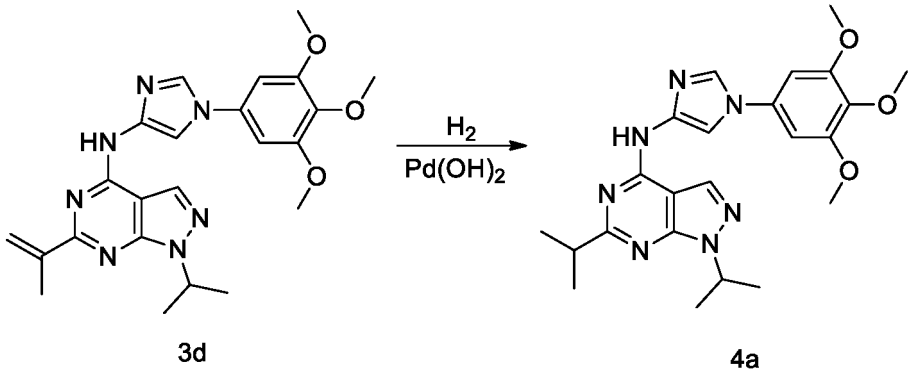
ジオキサン（５ｍＬ）中の６－クロロ－１－イソプロピル－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（３ｂ）（３０３ｍｇ、０．６８３ｍｍｏｌ）及びプロパ－１－エン－２－イルボロン酸（３ｃ）（８８ｍｇ、１．０２４ｍｍｏｌ）の溶液に、水（０．５ｍＬ）中の炭酸カリウム（２８３ｍｇ、２．０４８ｍｍｏｌ）、ビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）クロリド（９６ｍｇ、０．１３７ｍｍｏｌ）の溶液を添加し、アルゴン下で１００℃で５時間加熱した。溶媒を真空中で除去し、得られた残渣を、フラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（１２ｇ）、０～７０％のＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出］によって精製して、１－イソプロピル－６－（プロパ－１－エン－２－イル）－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（３ｄ）（２６４ｍｇ、収率８６％）を黄色固体として得、この固体の８４ｍｇを、逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（５０ｇ）、０～１００％の水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出］を使用して再精製して、１－イソプロピル－６－（プロパ－１－エン－２－イル）－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（３ｄ）（４９ｍｇ）のＨＣｌ塩を白色固体として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　１１．３７（ｓ，１Ｈ），８．６４（ｓ，１Ｈ），８．３９（ｓ，１Ｈ），８．０８（ｓ，１Ｈ），６．９７（ｓ，２Ｈ），６．５１－６．１４（ｍ，１Ｈ），５．７１－５．３８（ｍ，１Ｈ），５．０９－４．９６（ｍ，１Ｈ），３．８２（ｓ，６Ｈ），３．６４（ｓ，３Ｈ），２．２２（ｓ，３Ｈ），１．５８－１．２２（ｍ，６Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ＋）：４５０．２（Ｍ＋１）；（ＥＳ－）：４４８．２（Ｍ－１）；Ｃ$_{23}$Ｈ$_{27}$Ｎ$_{7}$Ｏ$_{3}$．０．８５ＨＣｌ．１．５Ｈ$_{2}$Ｏに対する分析計算値：Ｃ，５４．４３；Ｈ，６．１３；Ｃｌ，５．９４；Ｎ，１９．３２；実測値：Ｃ，５４．２３；Ｈ，６．０６；Ｃｌ，５．９９，Ｎ，１９．２４。

【０１９４】

【化２８】

スキーム４



3d　　4a

１，６－ジイソプロピル－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（４ａ）の調製

【０１９５】

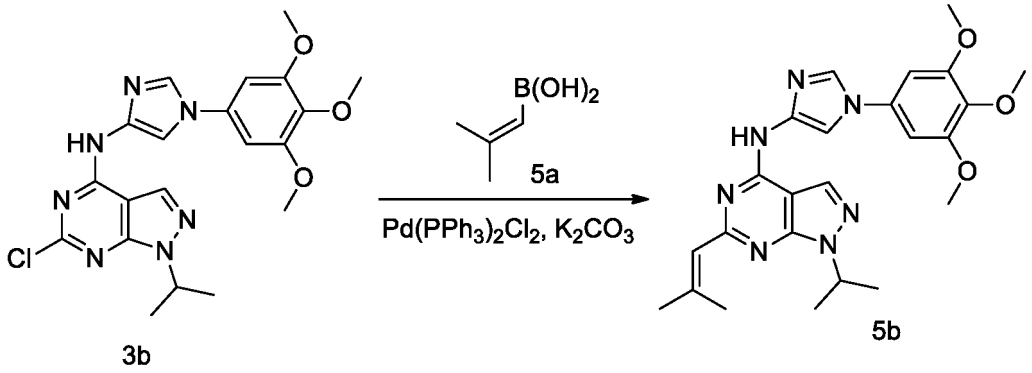
スキーム１のステップ３で報告した手順に従って、水酸化パラジウム炭素、２０重量％の負荷（乾燥ベース）、マトリックス炭素、湿潤支持体（５０ｍｇ、０．０７１ｍｍｏｌ）を使用して、ＭｅＯＨ（２０ｍＬ）中の１－イソプロピル－６－（プロパ－１－エン－２－イル）－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（３ｄ）（１８０ｍｇ、０．４００ｍｍｏｌ）から化合物４ａを調製し、H_2雰囲気下で室温で一晩撹拌した。これを後処理し、逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（５０ｇ）、０～１００％の水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出］を使用して精製して、１，６－ジイソプロピル－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（４ａ）（１９ｍｇ、収率６６％）ＨＣｌ塩を白色固体として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　１２．１２（ｓ，１Ｈ），８．６０（ｓ，１Ｈ），８．５２（ｓ，１Ｈ），８．０７（ｄ，Ｊ＝１．７Ｈｚ，１Ｈ），７．０１（ｓ，２Ｈ），５．２１－５．０２（ｍ，１Ｈ），３．８８（ｓ，６Ｈ），３．７０（ｓ，３Ｈ），３．３０－３．０８（ｍ，１Ｈ），１．４７（ｄ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，６Ｈ），１．３９（ｄ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，６Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ＋）：４５２．２（Ｍ＋１）；（ＥＳ－）：４５０．２（Ｍ－１）；$C_{23}H_{29}N_7O_3$．０．８５ＨＣｌ．１．７５H_2Oに対する分析計算値：Ｃ，５３．７４；Ｈ，６．５４；Ｃｌ，５．８６；Ｎ，１９．０７；実測値：Ｃ，５３．７９；Ｈ，６．６１；Ｃｌ，６．００，Ｎ，１８．９２。

【０１９６】

【化２９】

スキーム５



１－イソプロピル－６－（２－メチルプロパ－１－エン－１－イル）－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（５ｂ）の調製

【０１９７】

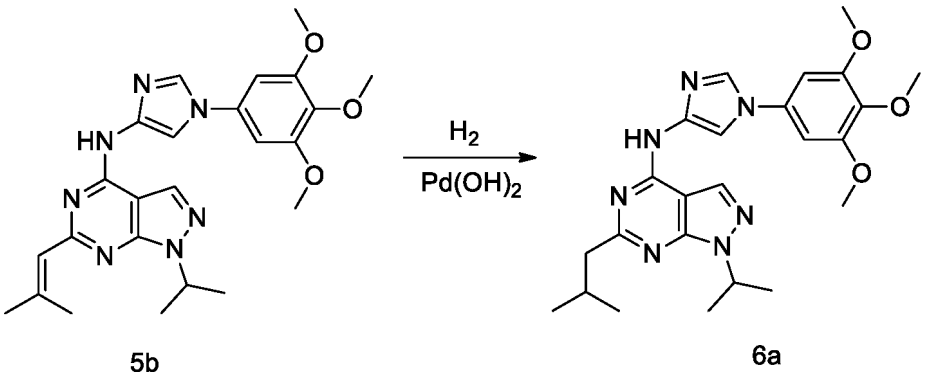
スキーム３のステップ２で報告した手順に従って、（２－メチルプロパ－１－エン－１－イル）ボロン酸（５ａ）（１０３ｍｇ、１．０３４ｍｍｏｌ）、水（０．５ｍＬ）中の炭酸カリウム（２８６ｍｇ、２．０６８ｍｍｏｌ）、ビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）クロリド（９６ｍｇ、０．１３８ｍｍｏｌ）の溶液を使用して、ジオキサン（５ｍＬ）中の６－クロロ－１－イソプロピル－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（３ｂ）（３０６ｍｇ、０．６８９ｍｍｏｌ）から化合物５ｂを調製し、アルゴン下で１００℃で５時間加熱した。これを後処理し、フラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、０～９０％のＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出］を使用して精製して、１－イソプロピル－６－（２－メチルプロパ－１－エン－１－イル）－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（５ｂ）（３２０ｍｇ、収率１００％）を黄色固体として得、この固体の８４ｍｇを、逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８（５０ｇ）、０～１００％の水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出］を使用して更に精製して、１－イソプロピル－６－（２－メチルプロパ－１－エン－１－イル）－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（５ｂ）ＨＣｌ塩（４４ｍｇ）を白色固体として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　１１．６５（ｓ，１Ｈ），８．６０（ｓ，１Ｈ），８．４５（ｓ，１Ｈ），８．０２（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），７．０１（ｓ，２Ｈ），６．４０（ｓ，１Ｈ），５．１５－４．９４（ｍ，１Ｈ），３．８９（ｓ，６Ｈ），３．７０（ｓ，３Ｈ），２．４０－２．２４（ｍ，３Ｈ），２．０６－１．８９（ｍ，３Ｈ），１．４８（ｄ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，６Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ＋）：４６４．３（Ｍ＋１）；ＭＳ（ＥＳ－）：４６２．２（Ｍ－１）；Ｃ$_{24}$Ｈ$_{29}$Ｎ$_{7}$Ｏ$_{3}$．０．８５ＨＣｌ．１．７５Ｈ$_{2}$Ｏに対する分析計算値：Ｃ，５４．８０；Ｈ，６．３９；Ｃｌ，５．７３；Ｎ，１８．６４；実測値：Ｃ，５４．８６；Ｈ，６．２８；Ｃｌ，５．４９；Ｎ，１８．５４。

【０１９８】

【化３０】

スキーム６



5b　　6a

６－イソブチル－１－イソプロピル－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（６ａ）の調製

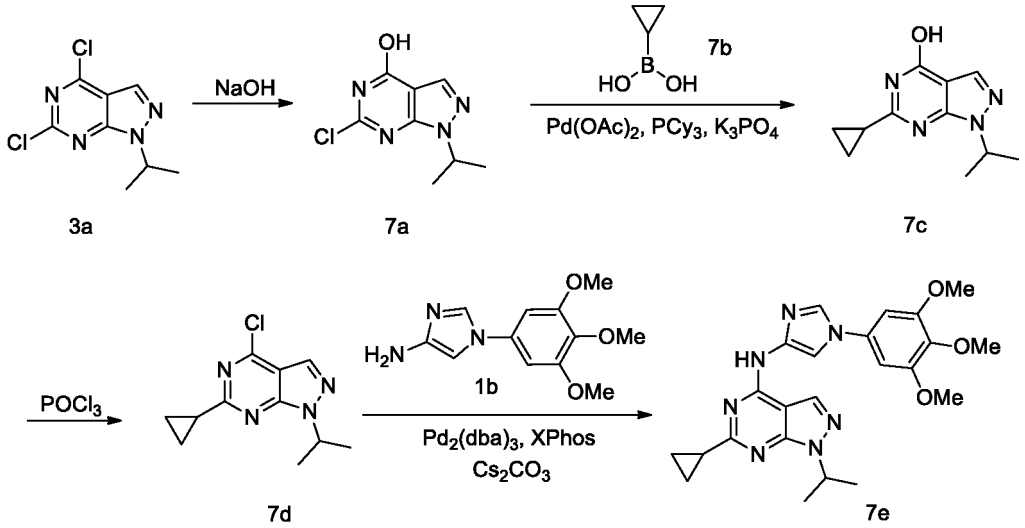
【０１９９】

スキーム１のステップ３で報告した手順に従って、水酸化パラジウム炭素、２０重量％の負荷（乾燥ベース）、マトリックス炭素、湿潤支持体（９０ｍｇ、０．１２８ｍｍｏｌ）を使用して、ＭｅＯＨ（２０ｍＬ）中の１－イソプロピル－６－（２－メチルプロパ－１－エン－１－イル）－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（５ｂ）（２４０ｍｇ、０．５１８ｍｍｏｌ）から化合物６ａを調製し、H_2雰囲気下で室温で３日間撹拌した。これを後処理し、逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（５０ｇ）、０～１００％の水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出］を使用して精製して、６－イソブチル－１－イソプロピル－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（６ａ）（９２ｍｇ、収率３８％）ＨＣｌ塩を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　１０．８１（ｓ，１Ｈ），８．３８（ｓ，１Ｈ），８．２２（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），８．０８（ｓ，１Ｈ），６．９１（ｓ，２Ｈ），５．２０－４．８１（ｍ，１Ｈ），３．８８（ｓ，６Ｈ），３．６９（ｓ，３Ｈ），２．７２（ｄ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，２Ｈ），２．４５－２．２９（ｍ，１Ｈ），１．４４（ｄ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，６Ｈ），０．９７（ｄ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，６Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ＋）：４６６．３（Ｍ＋１）；ＭＳ（ＥＳ－）：４６４．３（Ｍ－１）；$C_{24}H_{31}N_7O_3$に対する分析計算値：Ｃ，６１．９２；Ｈ，６．７１；Ｎ，２１．０６実測値：Ｃ，６１．８２；Ｈ，６．６２；Ｎ，２０．９１。

【０２００】

【化３１】

スキーム７



６－シクロプロピル－１－イソプロピル－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（７ｅ）の調製

【０２０１】

ステップ１：６－クロロ－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－オール（７ａ）の調製

ＮａＯＨ（３Ｎ、６９．２ｍＬ、２０８ｍｍｏｌ）中の４，６－ジクロロ－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン（３ａ）（４．８ｇ、２０．７７ｍｍｏｌ）の溶液を、６０℃に１．５時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、濾過した。濾液をＨＣｌ（２Ｎ）でＰＨ約４に酸性化し、得られた白色固体を濾過により収集して、６－クロロ－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－オール（７ａ）（３．１５ｇ、収率７１％）を白色固体として得て、これを次のステップにそのまま使用した。ＭＳ（ＥＳ＋）：２１３．０５（Ｍ＋１）；（ＥＳ－）：２１１．０５（Ｍ－１）。

【０２０２】

ステップ２：６－シクロプロピル－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－オール（７ｃ）の調製

スキーム１のステップ１で報告した手順に従って、シクロプロピルボロン酸（７ｂ）（１９６ｍｇ、２．２８６ｍｍｏｌ）、酢酸パラジウム（ＩＩ）（２５．７ｍｇ、０．１１４ｍｍｏｌ）、トリシクロヘキシルホスフィン（６４．１ｍｇ、０．２２９ｍｍｏｌ）、K_3PO_4（６０６ｍｇ、２．８６ｍｍｏｌ）を使用してトルエン（６ｍＬ）及び水（０．６ｍＬ）中の６－クロロ－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－オール（７ａ）（２４３ｍｇ、１．１４３ｍｍｏｌ）から化合物７ｃを調製し、アルゴン下で７時間１００℃で加熱した。これを後処理し、フラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、１０～１００％のヘキサン中のＥｔＯＡｃ中のＭｅＯＨ　１：９で溶出］を使用して精製した後、６－シクロプロピル－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－オール（７ｃ）（２４９ｍｇ、収率１００％）を黄色固体として得た。ＭＳ（ＥＳ＋）：２１９．１０（Ｍ＋１）。

【０２０３】

ステップ３：４－クロロ－６－シクロプロピル－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン（７ｄ）の調製

ＰＯＣｌ$_3$（５ｍＬ、５３．６ｍｍｏｌ）中の６－シクロプロピル－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－オール（７ｃ）（２４９ｍｇ、１．１４１ｍｍｏｌ）の混合物を１００℃で１時間加熱し、室温に冷却し、真空中で乾燥するまで濃縮した。得られた残渣を、フラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（１２ｇ）、０～４０％のヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出］により精製して、４－クロロ－６－シクロプロピル－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン（７ｄ）（１９６ｍｇ、収率７３％）を得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　８．３１（ｓ，１Ｈ），５．１４－４．９７（ｍ，１Ｈ），２．３３－２．２０（ｍ，１Ｈ），１．５０（ｄ，Ｊ＝３．１Ｈｚ，３Ｈ），１．４８（ｄ，Ｊ＝３．１Ｈｚ，３Ｈ），１．１７－１．０５（ｍ，４Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ＋）：２３７．１０（Ｍ＋１）。

【０２０４】

ステップ４：６－シクロプロピル－１－イソプロピル－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（７ｅ）の調製

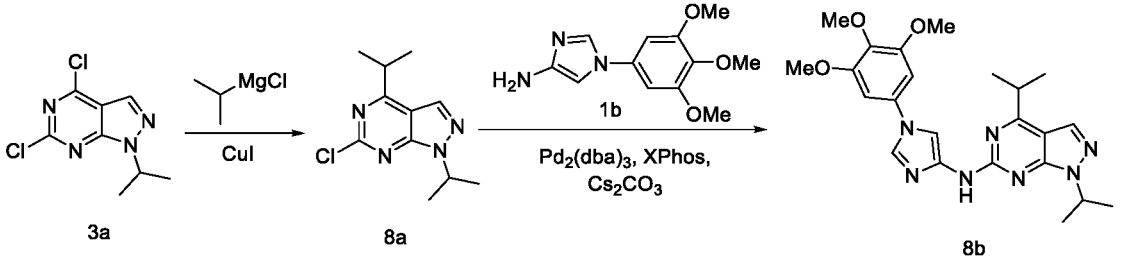
トルエン／ｔ－ブタノール（１０ｍＬ、比：４：１）中のＸＰｈｏｓ（１５５ｍｇ、０．３２４ｍｍｏｌ）の脱気溶液に、炭酸セシウム（６６１ｍｇ、２．０２８ｍｍｏｌ）、Ｐｄ$_2$（ｄｂａ）$_3$（１４９ｍｇ、０．１６２ｍｍｏｌ）、４－クロロ－６－シクロプロピル－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン（７ｄ）（１９２ｍｇ、０．８１１ｍｍｏｌ）、１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－アミン（１ｂ）（４０４ｍｇ、１．６２２ｍｍｏｌ）を添加し、アルゴン下で１１０℃で４時間加熱した。溶媒を蒸発させ、得られた残渣を、フラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（１２ｇ）、０～１５％のＤＣＭ中のＭｅＯＨで溶出］を使用して精製し、続いて逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（５０ｇ）、０～１００％の水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出］を使用して精製して、６－シクロプロピル－１－イソプロピル－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（７ｅ）（１０６ｍｇ、収率２９％）ＨＣｌ塩を白色固体として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　１１．６９（ｓ，１Ｈ），８．６５（ｓ，１Ｈ），８．４２（ｓ，１Ｈ），７．９９（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），７．０３（ｓ，２Ｈ），５．１７－５．０８（ｍ，１Ｈ），３．９０（ｓ，６Ｈ），３．７１（ｓ，３Ｈ），２．４２－２．１７（ｍ，１Ｈ），１．４６（ｄ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，６Ｈ），１．３４－１．１９（ｍ，２Ｈ），１．１９－１．００（ｍ，２Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ＋）：４５０．２（Ｍ＋１）；（ＥＳ－）：４４８．２（Ｍ－１）；Ｃ$_{23}$Ｈ$_{27}$Ｎ$_7$Ｏ$_3$．０．９５ＨＣｌ．１．９Ｈ$_2$Ｏに対する分析計算値：Ｃ，５３．２９；Ｈ，６．１７；Ｃｌ，６．５０；Ｎ，１８．９１；実測値：Ｃ，５３．４６；Ｈ，６．０５；Ｃｌ，６．５４，Ｎ，１８．６４。

【０２０５】

【化３２】

スキーム８



１，４－ジイソプロピル－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－６－アミン（８ｂ）の調製

【０２０６】

ステップ１：６－クロロ－１，４－ジイソプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン（８ａ）の調製

窒素を、－２０℃のＴＨＦ（５ｍＬ）中の４，６－ジクロロ－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン（３ａ）（５００ｍｇ、２．１６４ｍｍｏｌ）及びヨウ化銅（Ｉ）（２０．６０ｍｇ、０．１０８ｍｍｏｌ）の溶液に１０分間泡立て、イソプロピルマグネシウムクロリド（２．３８０ｍＬ、４．７６ｍｍｏｌ）を滴加し、反応が完了するまで室温で撹拌した。反応物を飽和塩化アンモニウムで慎重に希釈し、水層を酢酸エチル（３×２０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機物を乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮し、得られた残渣を、フラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（１２ｇ）、０～１００％のヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出］を使用して精製して、６－クロロ－１，４－ジイソプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン（８ａ）（２３２ｍｇ、収率４５％）を得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８．５８（ｓ，１Ｈ），５．１４－４．９３（ｍ，１Ｈ），３．５８－３．３６（ｍ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，１Ｈ），１．５２－１．４２（ｍ，６Ｈ），１．４６－１．２８（ｍ，６Ｈ）．

【０２０７】

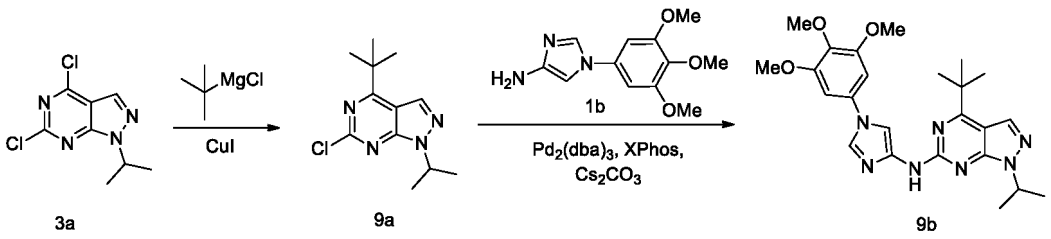
ステップ２：１，４－ジイソプロピル－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－６－アミン（８ｂ）の調製

スキーム７のステップ４で報告した手順に従って、ＸＰｈｏｓ（１８５ｍｇ、０．３８９ｍｍｏｌ）、炭酸セシウム（１１０８ｍｇ、３．４０ｍｍｏｌ）、Ｐｄ$_{2}$（ｄｂａ）$_{3}$（１７８ｍｇ、０．１９４ｍｍｏｌ）、１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－アミン（１ｂ）（２９１ｍｇ、１．１６６ｍｍｏｌ）を使用して、トルエン／ｔ－ブタノール（２５ｍＬ、比：４：１）中の６－クロロ－１，４－ジイソプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン（８ａ）（５６３ｍｇ、０．９７１８ｍｍｏｌ）から化合物８ｂを調製し、１１０℃で１２時間加熱した。これを後処理し、フラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、０～５０％のＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出］を使用して精製し、続いて逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８スチールカラム、０～１００％の水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出］を使用して精製した後、１，４－ジイソプロピル－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－６－アミン（８ｂ）（１２ｍｇ、収率２％）ＨＣｌ塩を赤みがかった固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　１０．４６（ｓ，１Ｈ），９．２０－９．１０（ｍ，１Ｈ），８．３０（ｓ，１Ｈ），８．１２－７．９７（ｍ，１Ｈ），７．１２（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，２Ｈ），５．１４－４．９８（ｍ，１Ｈ），３．９０（ｓ，６Ｈ），３．７２（ｓ，３Ｈ），３．４９－３．３３（ｍ，１Ｈ），１．５２－１．３８（ｍ，６Ｈ），１．３８（ｄ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，６Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ＋）：４５２．２（Ｍ＋１）。

【０２０８】

【化３３】

スキーム９



４－（ｔｅｒｔ－ブチル）－１－イソプロピル－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－６－アミン（９ｂ）の調製

【０２０９】

ステップ１：４－（ｔｅｒｔ－ブチル）－６－クロロ－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン（９ａ）の調製

スキーム８のステップ１で報告した手順に従って、ｔｅｒｔ－ブチルマグネシウムクロリド（４．７６ｍＬ、９．５２ｍｍｏｌ）及びヨウ化銅（Ｉ）（４１ｍｇ、０．２１６ｍｍｏｌ）を使用して、ＴＨＦ（１０ｍＬ）中の４，６－ジクロロ－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン（３ａ）（１ｇ、４．３３ｍｍｏｌ）から化合物９ａを調製した。これを、後処理し、フラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（１２ｇ）、０～１００％のヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出］を使用して精製した後、４－（ｔｅｒｔ－ブチル）－６－クロロ－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン（９ａ）（７６７ｍｇ、収率７０％）を得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８．６４（ｄ，Ｊ＝０．６Ｈｚ，１Ｈ），５．１６－４．９７（ｍ，１Ｈ），１．４７（ｓ，１５Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ＋）：２５３．１０（Ｍ＋１）。

【０２１０】

ステップ２：４－（ｔｅｒｔ－ブチル）－１－イソプロピル－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－６－アミン（９ｂ）の調製

スキーム１００のステップ３で報告した手順に従って、１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－アミン（１ｂ）（９０８ｍｇ、３．６４ｍｍｏｌ）、ＸＰｈｏｓ（５７９ｍｇ、１．２１４ｍｍｏｌ）、炭酸セシウム（３４６０ｍｇ、１０．６２ｍｍｏｌ）、Ｐｄ$_{2}$（ｄｂａ）$_{3}$（５５６ｍｇ、０．６０７ｍｍｏｌ）を使用して、トルエン（２０ｍＬ）及びｔ－ブタノール（５ｍＬ）中の４－（ｔｅｒｔ－ブチル）－６－クロロ－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン（９ａ）（１７５７ｍｇ、３．０３４ｍｍｏｌ）から化合物９ｂを調製し、１１０℃で１２時間加熱した。これを、後処理し、フラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、０～５０％のＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出］を使用して精製し、続いて逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム、０～１００％の水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出］を使用して精製した後、４－（ｔｅｒｔ－ブチル）－１－イソプロピル－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－６－アミン（９ｂ）（４８ｍｇ、収率２％）ＨＣｌ塩を淡黄色として得た。

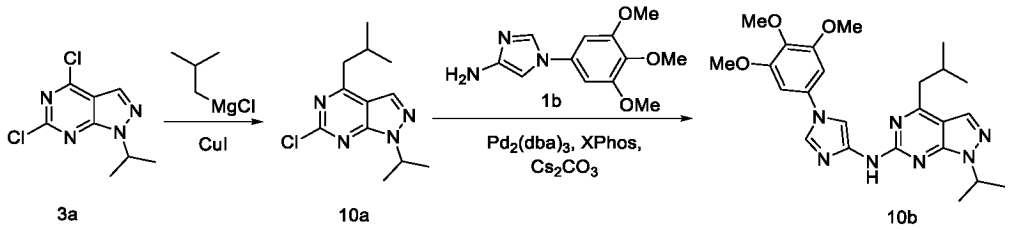
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　１０．０７（ｓ，１Ｈ），８．５９（ｓ，１Ｈ），８．２９（ｓ，１Ｈ），８．０１（ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ，１Ｈ），７．００（ｓ，２Ｈ），５．１２－４．９８（ｍ，１Ｈ），３．８９（ｓ，６Ｈ），３．７１（

ｓ，３Ｈ），１．５３－１．４５（ｍ，１５Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ＋）：４６６．２（Ｍ＋１）。

【０２１１】

【化３４】

スキーム１０



４－イソブチル－１－イソプロピル－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－６－アミン（１０ｂ）の調製

【０２１２】

ステップ１：６－クロロ－４－イソブチル－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン（１０ａ）の調製

スキーム８のステップ１で報告した手順に従って、イソブチルマグネシウムクロリド（４．７６ｍＬ、９．５２ｍｍｏｌ）及びヨウ化銅（Ｉ）（４１ｍｇ、０．２１６ｍｍｏｌ）を使用して、ＴＨＦ（１０ｍＬ）中の４，６－ジクロロ－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン（３ａ）（１ｇ、４．３３ｍｍｏｌ）から化合物１０ａを調製し、反応が完了するまで室温で撹拌した。これを、後処理し、フラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（１２ｇ）、０～１００％のヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出］を使用して精製した後、６－クロロ－４－イソブチル－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン（１０ａ）（３１８ｍｇ、収率２９％）を得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８．５５（ｓ，１Ｈ），５．１４－４．９３（ｍ，２Ｈ），２．３５－２．１３（ｍ，１Ｈ），１．５２－１．４２（ｍ，７Ｈ），０．９３（ｄ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，６Ｈ）．

【０２１３】

ステップ２：４－イソブチル－１－イソプロピル－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－６－アミン（１０ｂ）の調製

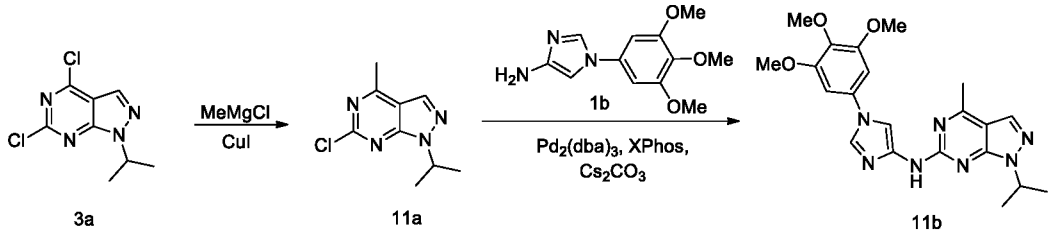
スキーム７のステップ４で報告した手順に従って、１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－アミン（１ｂ）（３７７ｍｇ、１．５１１ｍｍｏｌ）、炭酸セシウム（１４３６ｍｇ、４．４１ｍｍｏｌ）、Ｐｄ$_{2}$（ｄｂａ）$_{3}$（２３１ｍｇ、０．２５２ｍｍｏｌ）、ＸＰｈｏｓ（２４０ｍｇ、０．５０４ｍｍｏｌ）を使用して、トルエン（２０ｍＬ）及びｔ－ブタノール（５ｍＬ）中の６－クロロ－４－イソブチル－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン（１０ａ）（７２９ｍｇ、１．２５９ｍｍｏｌ）から化合物１０ｂを調製し、アルゴン下で１１０℃で１２時間加熱した。これを後処理し、フラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、０～５０％のＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出］を使用して精製し、続いて逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（５０ｇ）、０～１００％の水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出］を使用して精製した後、４－イソブチル－１－イソプロピル－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－６－アミン（１０ｂ）（４５ｍｇ、収率４．５％）ＨＣｌ塩を淡褐色固体として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　１０．１８（ｓ，１Ｈ，Ｄ$_2$Ｏ交換可能），８．５６（ｓ，１Ｈ），８．１９（ｓ，１Ｈ），８．００（ｄ，Ｊ＝１．７Ｈｚ，１Ｈ），７．００（ｓ，２Ｈ），５．１１－４．９６（ｍ，１Ｈ），３．８９（ｓ，６Ｈ），３．７１（ｓ，３Ｈ），２．８３（ｄ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，２Ｈ），２．３５－２．２０（ｍ，１Ｈ），１．５０（ｄ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，６Ｈ），０．９６（ｄ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，６Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ＋）：４６６．２（Ｍ＋１）。

【０２１４】

【化３５】

スキーム１１



１－イソプロピル－４－メチル－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－６－アミン（１１ｂ）の調製

【０２１５】

ステップ１：６－クロロ－１－イソプロピル－４－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン（１１ａ）の調製

スキーム８のステップ１で報告した手順に従って、メチルマグネシウムクロリド（１．４４２ｍＬ、４．３３ｍｍｏｌ）及びヨウ化銅（Ｉ）（４１ｍｇ、０．２１６ｍｍｏｌ）を使用して、ＴＨＦ（２０ｍＬ）中の４，６－ジクロロ－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン（３ａ）（１ｇ、４．３３ｍｍｏｌ）から化合物１１ａを調製した。これを、後処理し、フラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（１２ｇ）、０～１００％のヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出］を使用して精製した後、６－クロロ－１－イソプロピル－４－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン（１１ａ）（８６ｍｇ、収率９％）を得た。ＭＳ（ＥＳ＋）：２１１．１０（Ｍ＋１）。

【０２１６】

ステップ２：１－イソプロピル－４－メチル－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－６－アミン（１１ｂ）の調製

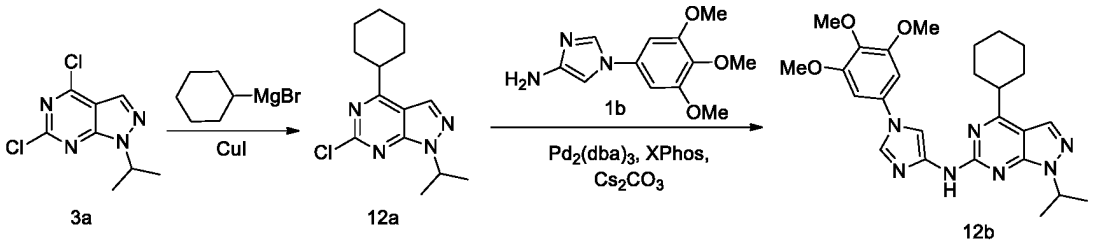
スキーム７のステップ４で報告した手順に従って、１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－アミン（１ｂ）（０．１２２ｇ、０．４９ｍｍｏｌ）炭酸セシウム（０．４６５ｇ、１．４２８ｍｍｏｌ）、Ｐｄ$_2$（ｄｂａ）$_3$（０．０７５ｇ、０．０８２ｍｍｏｌ）、ＸＰｈｏｓ（０．０７８ｇ、０．１６３ｍｍｏｌ）を使用して、トルエン（２０ｍＬ）及びｔ－ブタノール（５ｍＬ）中の６－クロロ－１－イソプロピル－４－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン（１１ａ）（０．２３６ｇ、０．４０８ｍｍｏｌ）から化合物１１ｂを調製し、アルゴン下で１１０℃で１２時間撹拌した。これを後処理し、フラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、０～５０％のＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出］を使用して精製し、続いて逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（５０ｇ）、０～１００％の水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出］を使用して精製した後、１－イソプロピル－４－メチル－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－６－アミン（１１ｂ）（０．０３ｇ、収率９％）ＨＣｌ塩を白色固体として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　１０．５７（ｍ，１Ｈ，Ｄ$_2$Ｏ交換可能），９．２７（ｓ，１Ｈ），８．２７（ｓ，１Ｈ），８．１５－８．０６（ｍ，１Ｈ），７．１５（ｓ，２Ｈ），５．０７（ｍ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，１Ｈ），３．９０（ｓ，６Ｈ），３．７２（ｓ，３Ｈ），２．６９（ｓ，３Ｈ），１．４９（ｄ，Ｊ＝６．５，４．５Ｈｚ，６Ｈ）．ＭＳ（ＥＳ＋）：４２４．２（Ｍ＋１）；Ｃ$_{21}$Ｈ$_{25}$Ｎ$_7$Ｏ$_3$．１．５ＨＣｌ．２．２５Ｈ$_2$Ｏに対する分析計算値：Ｃ，４８．８０；Ｈ，６．０４；Ｃｌ，９．９５；Ｎ，１８．９７；実測値：Ｃ，４８．７６；Ｈ，５．８３；Ｃｌ，９．８０；Ｎ，１８．９８。

【０２１７】

【化３６】

スキーム１２



４－シクロヘキシル－１－イソプロピル－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－６－アミン（１２ｂ）の調製

【０２１８】

ステップ１：６－クロロ－４－シクロヘキシル－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン（１２ａ）の調製

スキーム８のステップ１で報告した手順に従って、シクロヘキシルマグネシウムブロミド（４．３３ｍＬ、４．３３ｍｍｏｌ）及びヨウ化銅（Ｉ）（４１ｍｇ、０．２１６ｍｍｏｌ）を使用して、ＴＨＦ（２０ｍＬ）中の４，６－ジクロロ－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン（３ａ）（１ｇ、４．３３ｍｍｏｌ）から化合物１２ａを調製した。これを、後処理し、フラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（１２ｇ）、０～１００％のヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出］を使用して精製した後、６－クロロ－４－シクロヘキシル－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン（１２ａ）（７２６ｍｇ、収率６０％）を得た。ＭＳ（ＥＳ＋）：２７９．１０（Ｍ＋１）。

【０２１９】

ステップ２：４－シクロヘキシル－１－イソプロピル－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－６－アミン（１２ｂ）の調製

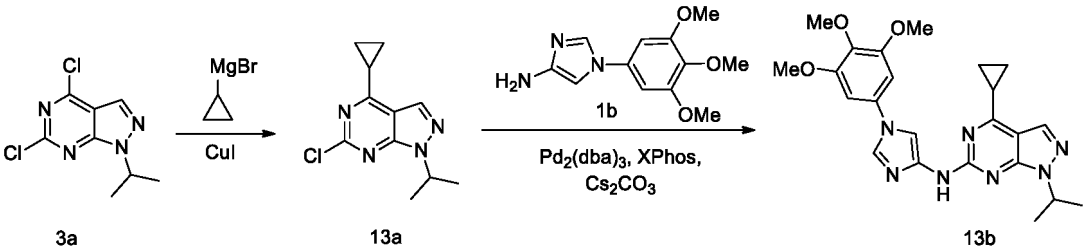
スキーム７のステップ４で報告した手順に従って、１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－アミン（１ｂ）（７７９ｍｇ、３．１２ｍｍｏｌ）炭酸セシウム（２９７０ｍｇ、９．１１ｍｍｏｌ）、Ｐｄ$_2$（ｄｂａ）$_3$（４７７ｍｇ、０．５２１ｍｍｏｌ）、ＸＰｈｏｓ（４９７ｍｇ、１．０４２ｍｍｏｌ）使用して、トルエン（２０ｍＬ）及びｔ－ブタノール（５ｍＬ）中の６－クロロ－４－シクロヘキシル－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン（１２ａ）（１５０８ｍｇ、２．６０４ｍｍｏｌ）から化合物１２ｂを調製し、アルゴン下で１１０℃で１２時間加熱した。これを後処理し、フラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、０～５０％のＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出］を使用して精製し、続いて逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（５０ｇ）、０～１００％の水中のＡＣＮ（０．１％Ｈ

Ｃｌを含有する）で溶出］を使用して精製した後、４－シクロヘキシル－１－イソプロピル－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－６－アミン（１２ｂ）（９２ｍｇ、収率４％）ＨＣｌ塩を白色固体として得た。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　１０．２７（ｓ，１Ｈ，Ｄ$_2$Ｏ交換可能），８．８２（ｓ，１Ｈ），８．２６（ｓ，１Ｈ），８．０２（ｓ，１Ｈ，Ｄ$_2$Ｏ交換可能），７．０６（ｓ，２Ｈ），５．１４－４．９８（ｍ，１Ｈ），３．８９（ｓ，６Ｈ），３．７１（ｓ，３Ｈ），３．６３－３．４５（ｍ，２Ｈ），３．１４－２．９９（ｍ，１Ｈ），２．０２－１．６２（ｍ，８Ｈ），１．４８（ｄ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，６Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ＋）：４９２．３（Ｍ＋１）。

【０２２０】

【化３７】

スキーム１３



４－シクロプロピル－１－イソプロピル－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－６－アミン（１３ｂ）の調製

【０２２１】

ステップ１：６－クロロ－４－シクロプロピル－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン（１３ａ）の調製

スキーム８のステップ１で報告した手順に従って、シクロプロピルマグネシウムブロミド（４．３３ｍＬ、４．３３ｍｍｏｌ）及びヨウ化銅（Ｉ）（４１ｍｇ、０．２１６ｍｍｏｌ）を使用して、ＴＨＦ（２０ｍＬ）中の４，６－ジクロロ－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン（３ａ）（１ｇ、４．３３ｍｍｏｌ）から化合物１３ａを調製した。これを、後処理し、フラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（１２ｇ）、０～１００％のヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出］を使用して精製した後、６－クロロ－４－シクロプロピル－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン（１３ａ）（１２２ｍｇ、収率１２％）を得た。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　８．６０（ｓ，１Ｈ），５．０２（ｈｅｐｔ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，１Ｈ），２．７１－２．６０（ｍ，１Ｈ），１．４７（ｄ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，６Ｈ），１．３２－１．２３（ｍ，４Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ＋）：２３７．１０（Ｍ＋１）。

【０２２２】

ステップ２：４－シクロプロピル－１－イソプロピル－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－６－アミン（１３ｂ）の調製

スキーム７のステップ４で報告した手順に従って、１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－アミン（１ｂ）（１５４ｍｇ、０．６１８ｍｍｏｌ）炭酸セシウム（５８８ｍｇ、１．８０４ｍｍｏｌ）、Ｐｄ$_2$（ｄｂａ）$_3$（９４ｍｇ、０．１０３ｍｍｏｌ）、ＸＰｈｏｓ（９８ｍｇ、０．２０６ｍｍｏｌ）を使用して、トルエン（２０ｍＬ）及びｔ－ブタノール（５ｍＬ）中の６－クロロ－４－シクロプロピル－

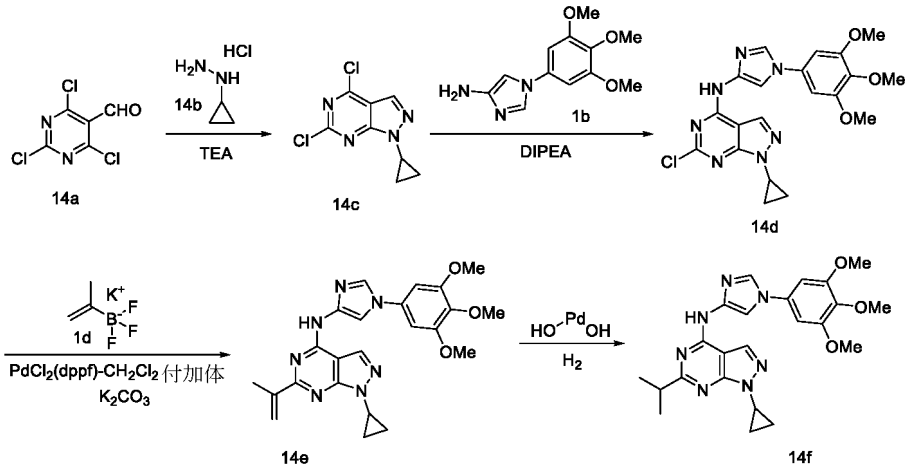
１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン（１３ａ）（２９９ｍｇ、０．５１５４ｍｍｏｌ）から化合物１３ｂを調製し、アルゴン下で１１０℃で１２時間加熱した。これを、後処理し、フラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、０～５０％のＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出］を使用して精製し、続いて逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（５０ｇ）、０～１００％の水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出］を使用して精製した後、４－シクロプロピル－１－イソプロピル－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－６－アミン（１３ｂ）（５７ｍｇ、収率１４％）ＨＣｌ塩を淡黄色固体として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　１０．０７（ｓ，１Ｈ，Ｄ２Ｏ交換可能），８．７３（ｓ，１Ｈ），８．３６－８．２５（ｍ，１Ｈ），７．９５（ｓ，１Ｈ），７．０４（ｄ，Ｊ＝３．８Ｈｚ，２Ｈ），５．０８－４．９４（ｍ，１Ｈ），３．８９（ｓ，６Ｈ），３．７１（ｓ，３Ｈ），２．１０－１．９５（ｍ，１Ｈ），１．４８（ｄ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，６Ｈ），１．３３－１．２６（ｍ，２Ｈ），１．２６－１．１５（ｍ，２Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ＋）：４５０．２（Ｍ＋１）。

【０２２３】

【化３８】

スキーム１４



１－シクロプロピル－６－イソプロピル－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（１４ｆ）の調製

【０２２４】

ステップ１：４，６－ジクロロ－１－シクロプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン（１４ｃ）の調製

－７８℃で冷却したＥｔＯＨ（１０ｍＬ）中の２，４，６－トリクロロピリミジン－５－カルバルデヒド（１４ａ）（１ｇ、４．７３ｍｍｏｌ、ＣＡＳ＃５０２７０－２７－４）の溶液に、ＥｔＯＨ（１０．００ｍＬ）中のシクロプロピルヒドラジン塩酸塩（１４ｂ）（０．５１３ｇ、４．７３ｍｍｏｌ、ＣＡＳ＃２１３７６４－２５－１）の溶液、続いてトリエチルアミン（ＴＥＡ）（１．９７８ｍＬ、１４．１９ｍｍｏｌ）を滴加し、－７８℃で３０分間撹拌した。反応混合物を３０分間にわたって０℃に加温し、室温に加温し、室温で２時間撹拌し、水（５０ｍＬ）でクエンチした。得られた固体を濾過により収集し、フラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、０～１００％のヘキサン中のＥｔＯＡｃ：ＭｅＯＨ（９：１）で溶出］を使用して精製して、４，６－ジクロロ－１－シクロプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン（１４ｃ）（０．６

８ｇ、収率６３％）を白色固体として得た。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　８．４７（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），３．９７－３．８２（ｍ，１Ｈ），１．２３－１．１３（ｍ，４Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ＋）：２２９．００＆２３１．００（Ｍ＋１）。
【０２２５】
ステップ２：６－クロロ－１－シクロプロピル－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（１４ｄ）の調製
スキーム１のステップ１で報告した手順に従って、ＤＩＰＥＡ（１．３７ｍＬ、７．８６ｍｍｏｌ）、１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－アミン（１ｂ）（０．６５３ｇ、２．６２ｍｍｏｌ）を使用して、２－プロパノール（１５ｍＬ）中の４，６－ジクロロ－１－シクロプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン（１４ｃ）（０．６ｇ、２．６２ｍｍｏｌ）から化合物１４ｄを調製し、９０℃で４時間加熱した。これを、後処理した後、６－クロロ－１－シクロプロピル－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（１４ｄ）（０．７ｇ、収率６１％）を白色固体として得た。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　１１．３４（ｓ，１Ｈ），８．３８（ｓ，１Ｈ），８．１７（ｓ，１Ｈ），７．８７（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），６．９２（ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ，２Ｈ），３．８７（ｓ，６Ｈ），３．８５－３．７５（ｍ，１Ｈ），３．７０（ｓ，３Ｈ），１．２２－１．０３（ｍ，４Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ＋）：４４２．１０＆４４４．１０（Ｍ＋１）；（ＥＳ－）：４４０．１０＆４４２．１０（Ｍ－１）。
【０２２６】
ステップ３：１－シクロプロピル－６－（プロパ－１－エン－２－イル）－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（１４ｅ）の調製
スキーム１のステップ２で報告した手順に従って、カリウムイソプロペニルトリフルオロボレート（１ｄ）（２４６ｍｇ、１．６６３ｍｍｏｌ）、炭酸カリウム（３２８ｍｇ、２．３７６ｍｍｏｌ）、ＰｄＣｌ$_2$（ｄｐｐｆ）－ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$付加体（１５５ｍｇ、０．１９０ｍｍｏｌ）を使用して、ジオキサン／Ｈ$_2$Ｏ（５ｍＬ、比：４：１）中の６－クロロ－１－シクロプロピル－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（１４ｄ）（４２０ｍｇ、０．９５１ｍｍｏｌ）から化合物１４ｅを調製し、マイクロ波中で１５０℃で１時間加熱する。これを、後処理し、フラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、０～８０％のＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出］によって精製した後、１－シクロプロピル－６－（プロパ－１－エン－２－イル）－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（１４ｅ）（０．２ｇ、収率４７％）を得た。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　１０．８８（ｓ，１Ｈ），８．３６（ｓ，１Ｈ），８．２３（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），８．１０（ｓ，１Ｈ），６．９４（ｓ，２Ｈ），６．４８（ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ，１Ｈ），５．５６（ｄｄ，Ｊ＝２．８，１．６Ｈｚ，１Ｈ），３．９７－３．８９（ｍ，１Ｈ），３．８７（ｓ，６Ｈ），３．６９（ｓ，３Ｈ），２．３１（ｓ，３Ｈ），１．２６－１．１５（ｍ，２Ｈ），１．１４－１．０３（ｍ，２Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ＋）：４４８．２０（Ｍ＋１）；（ＥＳ－）：４４６．１５（Ｍ－１）。
【０２２７】
ステップ４：１－シクロプロピル－６－イソプロピル－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（１４ｆ）の調製

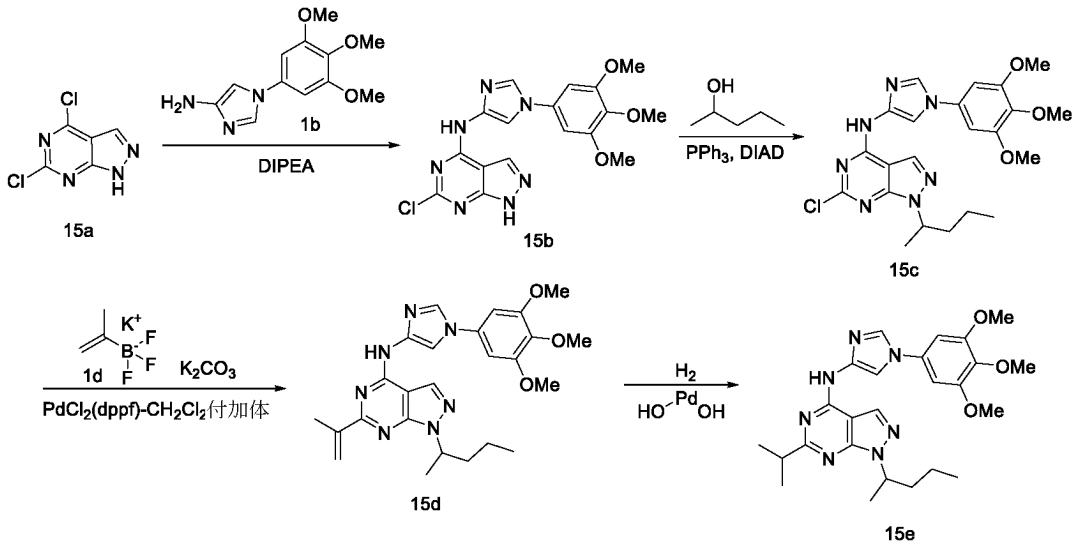
スキーム１のステップ３で報告した手順に従って、水酸化パラジウム炭素、２０重量％の負荷（乾燥ベース）、マトリックス炭素、湿潤支持体（６２．８ｍｇ、０．０８９ｍｍｏｌ）を使用して、ＭｅＯＨ（１０ｍＬ）中の１－シクロプロピル－６－（プロパ－１－エン－２－イル）－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（１４ｅ）（２００ｍｇ、０．４４７ｍｍｏｌ）から化合物１４ｆを調製し、H_2雰囲気下で室温で一晩撹拌した。これを、後処理し、逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（５０ｇ）、０～１００％の水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出］を使用して精製した後、１－シクロプロピル－６－イソプロピル－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（１４ｆ）（１１２ｍｇ、収率５６％）ＨＣｌ塩を白色固体として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　１１．７９（ｓ，１Ｈ），８．５５（ｓ，１Ｈ），８．４０（ｓ，１Ｈ），８．０９（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），７．００（ｓ，２Ｈ），３．９６－３．９５（ｍ，１Ｈ），３．８８（ｓ，６Ｈ），３．７０（ｓ，３Ｈ），３．１９（ｈｅｐｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），１．３９（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，６Ｈ），１．２４－１．０４（ｍ，４Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ＋）：４５０．２（Ｍ＋１）；ＭＳ（ＥＳ－）：４４８．２（Ｍ－１）；$C_{23}H_{27}N_7O_3$１ＨＣｌ．１．２５H_2Oに対する分析計算値．Ｃ，５４．３３；Ｈ，６．０５；Ｃｌ，６．９７；Ｎ，１９．２８；実測値：Ｃ，５４．５３；Ｈ，６．００；Ｃｌ，６．６５；Ｎ，１８．８９。

【０２２８】

【化３９】

スキーム１５



６－イソプロピル－１－（ペンタン－２－イル）－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（１５ｅ）の調製

【０２２９】

ステップ１：６－クロロ－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（１５ｂ）の調製

スキーム１のステップ１で報告した手順に従って、ＤＩＰＥＡ（１３．８６ｍＬ、７９ｍｍｏｌ）、１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－ア

ミン（１ｂ）（６．９２ｇ、２７．８ｍｍｏｌ）を使用して、２－プロパノール（１５０ｍＬ）中の４，６－ジクロロ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン（１５ａ）（５ｇ、２６．５ｍｍｏｌ）から化合物１５ｂを調製し、９０℃で一晩加熱した。これを、後処理した後、６－クロロ－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（１５ｂ）（９．２ｇ、収率８７％）をオレンジ色固体として得た。ＭＳ（ＥＳ＋）：４０２．１０＆４０４．０５（Ｍ＋１）；（ＥＳ－）：４００．１０＆４０２．１０（Ｍ－１）。

【０２３０】

ステップ２：６－クロロ－１－（ペンタン－２－イル）－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（１５ｃ）の調製

０℃のＴＨＦ（１０ｍＬ）中のトリフェニルホスフィン（５８７ｍｇ、２．２４０ｍｍｏｌ）、ペンタン－２－オール（１９７ｍｇ、２．２４０ｍｍｏｌ）及び６－クロロ－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（１５ｂ）（５００ｍｇ、１．２４４ｍｍｏｌ）の混合物に、ＤＩＡＤ（０．４３６ｍＬ、２．２４０ｍｍｏｌ）を滴加し、０℃で１０分間撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、得られた残渣を、フラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、０～６０％のＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出］によって精製して、６－クロロ－１－（ペンタン－２－イル）－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（１５ｃ）（５６０ｍｇ、９５％収率）を黄色固体として得た。ＭＳ（ＥＳ＋）：４７２．１０＆４７４．１０（Ｍ＋１）；（ＥＳ－）：４７０．１０＆４７２．２０（Ｍ－１）。

【０２３１】

ステップ３：１－（ペンタン－２－イル）－６－（プロパ－１－エン－２－イル）－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（１５ｄ）の調製

スキーム１のステップ１で報告した手順に従って、カリウムイソプロペニルトリフルオロボレート（１ｄ）（１６５ｍｇ、１．１１２ｍｍｏｌ）、炭酸カリウム（２２０ｍｇ、１．５８９ｍｍｏｌ）、$PdCl_2$（ｄｐｐｆ）－CH_2Cl_2付加体（１０４ｍｇ、０．１２７ｍｍｏｌ）を使用して、ジオキサン／H_2O（５ｍＬ、比：４；１）中の６－クロロ－１－（ペンタン－２－イル）－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（１５ｃ）（３００ｍｇ、０．６３６ｍｍｏｌ）から化合物１５ｄを調製し、マイクロ波中で１５０℃で１時間加熱した。これを、後処理し、フラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、０～８０％のＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出］によって精製した後、１－（ペンタン－２－イル）－６－（プロパ－１－エン－２－イル）－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（１５ｄ）（８０ｍｇ、収率２６％）を得た。ＭＳ（ＥＳ＋）：４７８．２５（Ｍ＋１）；（ＥＳ－）：４７６．２０（Ｍ－１）。

【０２３２】

ステップ４：６－イソプロピル－１－（ペンタン－２－イル）－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（１５ｅ）の調製

スキーム１のステップ３で報告した手順に従って、水酸化パラジウム炭素、２０重量％の負荷（乾燥ベース）、マトリックス炭素、湿潤支持体（２３．５３ｍｇ、０．０３４ｍｍｏｌ）を使用して、ＭｅＯＨ（１０ｍＬ）中の１－（ペンタン－２－イル）－６－（プロパ－１－エン－２－イル）－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（

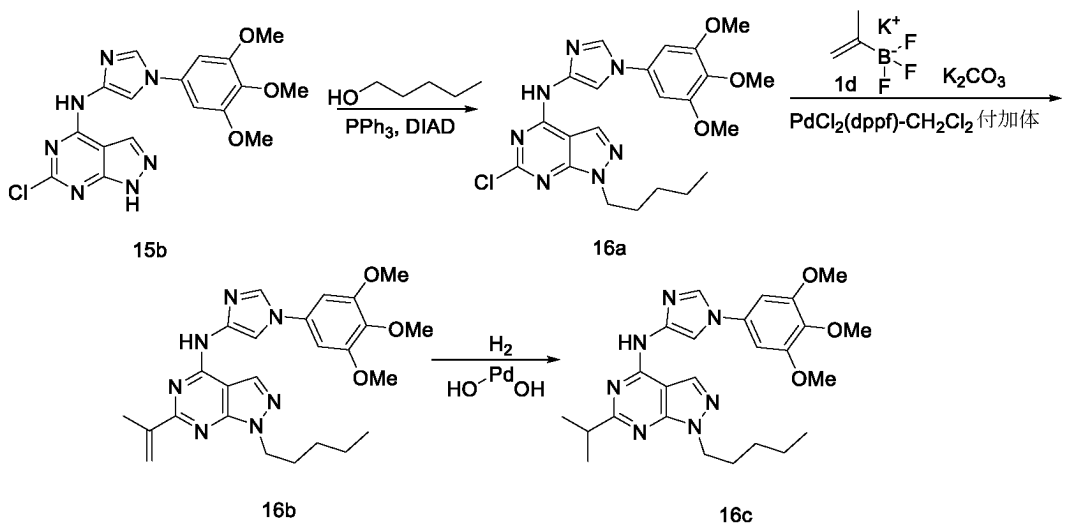
１５ｄ）（８０ｍｇ、０．１６８ｍｍｏｌ）から化合物１５ｅを調製し、H_2雰囲気下で室温で一晩撹拌した。これを、後処理し、逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（５０ｇ）、０～１００％の水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出］を使用して精製した後、６－イソプロピル－１－（ペンタン－２－イル）－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（１５ｅ）（４５ｍｇ、収率５６％）ＨＣｌ塩を白色固体として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　１１．２８（ｓ，１Ｈ，D_2O交換可能），８．３９（ｓ，１Ｈ），８．１０（ｄ，Ｊ＝１．７Ｈｚ，１Ｈ），７．８７－７．７８（ｍ，１Ｈ），６．９７（ｓ，２Ｈ），５．０５－４．７５（ｍ，１Ｈ），３．８７（ｓ，６Ｈ），３．７０（ｓ，３Ｈ），３．１９－３．０６（ｍ，１Ｈ），２．０３－１．８３（ｍ，１Ｈ），１．８４－１．５７（ｍ，１Ｈ），１．４５（ｄ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，３Ｈ），１．３７（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，６Ｈ），１．１０－０．９２（ｍ，２Ｈ），０．８１（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ＋）：４８０．２（Ｍ＋１）；（ＥＳ－）：４７８．３（Ｍ－１）。

【０２３３】

【化４０】

スキーム１６



６－イソプロピル－１－ペンチル－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（１６ｃ）の調製

【０２３４】

ステップ１：６－クロロ－１－ペンチル－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（１６ａ）の調製

スキーム１５のステップ２で報告した手順に従って、トリフェニルホスフィン（５８７ｍｇ、２．２４０ｍｍｏｌ）、ペンタン－１－オール（１９７ｍｇ、２．２４０ｍｍｏｌ）、ＤＩＡＤ（０．４３６ｍＬ、２．２４０ｍｍｏｌ）を使用して、ＴＨＦ（１０ｍＬ）中の６－クロロ－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（１５ｂ）（５００ｍｇ、１．２４４ｍｍｏｌ）から化合物１６ａを調製し、０℃で１０分間撹拌した。これを、後処理し、フラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、０～６０％のＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出］を使用して精製した後、６－クロロ－１－ペン

チル－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（１６ａ）（５８０ｍｇ、収率９９％）を黄色固体として得た。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　１１．３６（ｓ，１Ｈ），８．４４（ｓ，１Ｈ），８．１８（ｓ，１Ｈ），７．８７（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），６．９２（ｓ，２Ｈ），４．２６（ｔ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，２Ｈ），３．８７（ｓ，６Ｈ），３．７０（ｓ，３Ｈ），１．８６－１．７７（ｍ，２Ｈ），１．３０（ｄ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，２Ｈ），１．２４－１．１９（ｍ，２Ｈ），０．８５－０．８０（ｍ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ＋）：４７２．２０（Ｍ＋１）；（ＥＳ－）：４７０．１０（Ｍ－１）。

【０２３５】

ステップ２：１－ペンチル－６－（プロパ－１－エン－２－イル）－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（１６ｂ）の調製

スキーム１のステップ２で報告した手順に従って、カリウムイソプロペニルトリフルオロボレート（１ｄ）（１６５ｍｇ、１．１１２ｍｍｏｌ）、炭酸カリウム（２２０ｍｇ、１．５８９ｍｍｏｌ）、ＰｄＣｌ$_2$（ｄｐｐｆ）－ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$付加体（１０４ｍｇ、０．１２７ｍｍｏｌ）を使用して、ジオキサン／Ｈ$_2$Ｏ（５ｍＬ、比：４：１）中の６－クロロ－１－ペンチル－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（１６ａ）（３００ｍｇ、０．６３６ｍｍｏｌ）から化合物１６ｂを調製し、マイクロ波中で１５０℃で１時間加熱した。これを、後処理し、フラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、０～８０％のＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出］を使用して精製した後、１－ペンチル－６－（プロパ－１－エン－２－イル）－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（１６ｂ）（８０ｍｇ、収率２６％）を得た。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　１０．８９（ｓ，１Ｈ），８．４２（ｓ，１Ｈ），８．２３（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），８．１０（ｓ，１Ｈ），６．９４（ｓ，２Ｈ），６．５０－６．４３（ｍ，１Ｈ），５．５５（ｄｄ，Ｊ＝２．８，１．６Ｈｚ，１Ｈ），４．３４（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，２Ｈ），３．８７（ｓ，６Ｈ），３．６９（ｓ，３Ｈ），２．３０（ｓ，３Ｈ），１．８５（ｐ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，２Ｈ），１．３８－１．２５（ｍ，２Ｈ），１．２５－１．１３（ｍ，２Ｈ），０．８２（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ＋）：４７８．２０（Ｍ＋１）。

【０２３６】

ステップ３：６－イソプロピル－１－ペンチル－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（１６ｃ）の調製

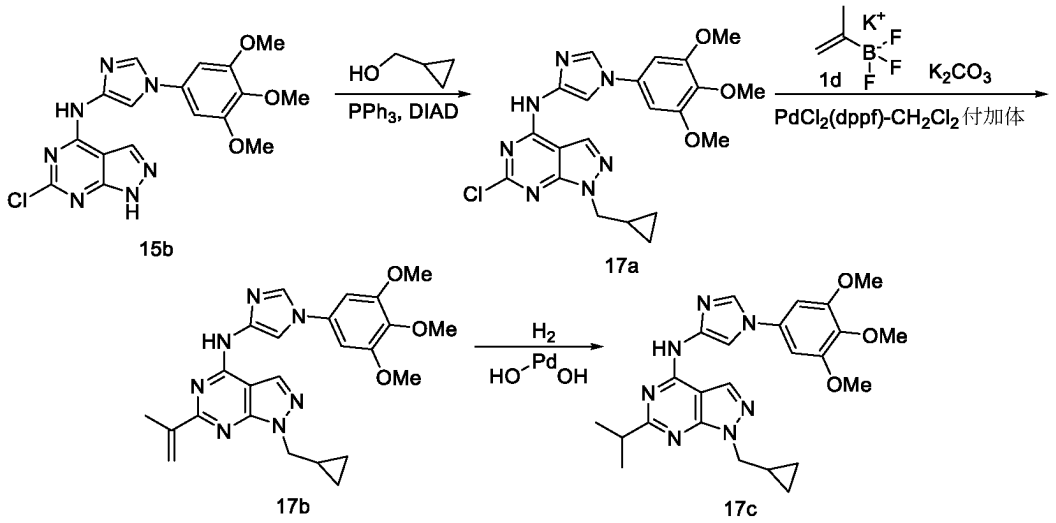
スキーム１のステップ３で報告した手順に従って、水酸化パラジウム炭素、２０重量％の負荷（乾燥ベース）、マトリックス炭素、湿潤支持体（２３．５３ｍｇ、０．０３４ｍｍｏｌ）を使用して、ＭｅＯＨ（１０ｍＬ）中の１－ペンチル－６－（プロパ－１－エン－２－イル）－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（１６ｂ）（８０ｍｇ、０．１６８ｍｍｏｌ）から化合物１６ｃを調製し、Ｈ$_2$雰囲気下で室温で一晩撹拌した。これを、後処理し、逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（５０ｇ）、０～１００％の水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出］を使用して精製した後、６－イソプロピル－１－ペンチル－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（１６ｃ）（４５ｍｇ、収率５６％）ＨＣｌ塩を白色固体として得た。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　１１．５３（ｓ，１Ｈ），８．４７（ｍ，２Ｈ），８．１０（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），６．９８（ｓ，２Ｈ），４．３４（ｔ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，２Ｈ），３．８８（ｓ，６Ｈ），３．７０（ｓ，３Ｈ），３．

１６（ｐ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），１．８３（ｐ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，２Ｈ），１．３７（ｄ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，６Ｈ），１．３４－１．２６（ｍ，２Ｈ），１．２４－１．１４（ｍ，２Ｈ），０．８３（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ＋）：４８０．３（Ｍ＋１）；ＭＳ（ＥＳ－）：４７８．２（Ｍ－１）。

【０２３７】

【化４１】

スキーム１７



１－（シクロプロピルメチル）－６－イソプロピル－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（１７ｃ）の調製

【０２３８】

ステップ１：６－クロロ－１－（シクロプロピルメチル）－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（１７ａ）の調製

スキーム１５のステップ２で報告した手順に従って、トリフェニルホスフィン（４．７０ｇ、１７．９２ｍｍｏｌ）、シクロプロピルメタノール（１．２９２ｇ、１７．９２ｍｍｏｌ）、ＤＩＡＤ（３．６２ｇ、１７．９２ｍｍｏｌ）を使用して、ＴＨＦ（１００ｍＬ）中の６－クロロ－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（１５ｂ）（４ｇ、９．９６ｍｍｏｌ）から化合物１７ａを調製し、０℃で５分間撹拌した。これを、後処理し、フラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（８０ｇ）、０～６０％のＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出］を使用して精製した後、６－クロロ－１－（シクロプロピルメチル）－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（１７ａ）（２．５ｇ、収率５５％）を黄色固体として得た。ＭＳ（ＥＳ＋）：４５６．１５＆４５８．１０（Ｍ＋１）；（ＥＳ－）：４５４．１０＆４５６．１０（Ｍ－１）。

【０２３９】

ステップ２：１－（シクロプロピルメチル）－６－（プロパ－１－エン－２－イル）－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（１７ｂ）の調製

スキーム１のステップ２で報告した手順に従って、カリウムイソプロペニルトリフルオロボレート（１ｄ）（３１２ｍｇ、２．１１１ｍｍｏｌ）、炭酸カリウム（４１７ｍｇ、３．０２ｍｍｏｌ）、$PdCl_2$（ｄｐｐｆ）－CH_2Cl_2付加体（１９７ｍｇ、０．

２４１ｍｍｏｌ）を使用して、ジオキサン／H_2O（１０ｍＬ、比：４：１）中の６－クロロ－１－（シクロプロピルメチル）－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（１７ａ）（５５０ｍｇ、１．２０６ｍｍｏｌ）から化合物１７ｂを調製し、マイクロ波上で１５０℃で１時間撹拌した。これを、後処理し、フラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、０～８０％のＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出］を使用して精製した後、１－（シクロプロピルメチル）－６－（プロパ－１－エン－２－イル）－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（１７ｂ）（８０ｍｇ、収率２６％）を得た。ＭＳ（ＥＳ＋）：４６２．２０（Ｍ＋１）；（ＥＳ－）：４６０．１５（Ｍ－１）。

【０２４０】

ステップ３：１－（シクロプロピルメチル）－６－イソプロピル－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（１７ｃ）の調製

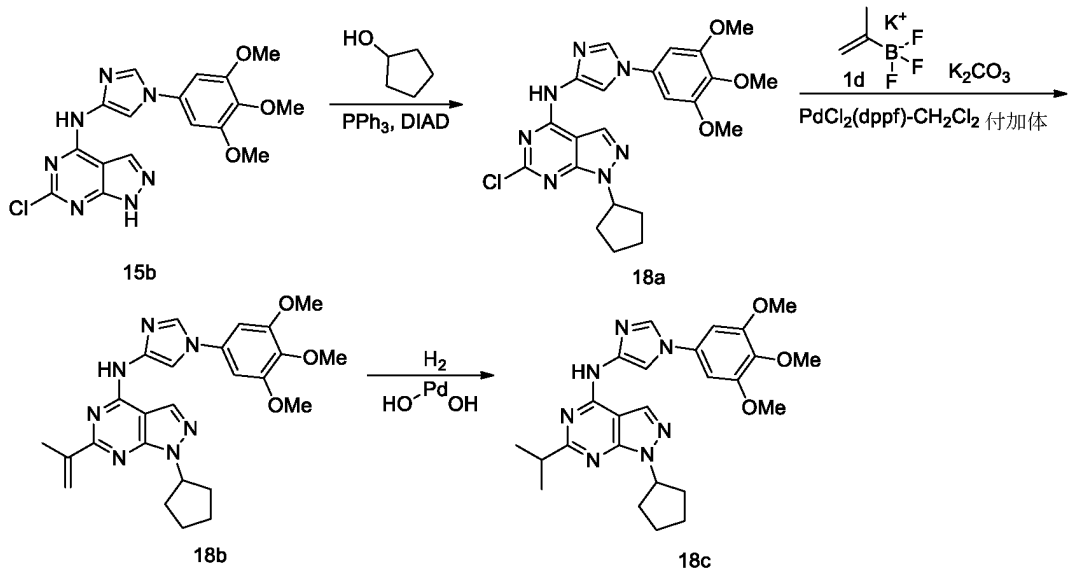
スキーム１のステップ３で報告した手順に従って、水酸化パラジウム炭素、２０重量％の負荷（乾燥ベース）、マトリックス炭素、湿潤支持体（４８．７ｍｇ、０．０６９ｍｍｏｌ）を使用して、ＭｅＯＨ（１０ｍＬ）中の１－（シクロプロピルメチル）－６－（プロパ－１－エン－２－イル）－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（１７ｂ）（１６０ｍｇ、０．３４７ｍｍｏｌ）から化合物１７ｃを調製し、H_2雰囲気下で室温で一晩撹拌した。これを、後処理し、逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（５０ｇ）、０～１００％の水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出］を使用して精製した後、１－（シクロプロピルメチル）－６－イソプロピル－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（１７ｃ）（９５ｍｇ、収率５９％）ＨＣｌ塩を白色固体として得た。

^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ １２．０９（ｓ，１Ｈ，D_2O交換可能），８．６１（ｓ，１Ｈ），８．５２（ｓ，１Ｈ），８．０８（ｄ，Ｊ＝１．５Ｈｚ，１Ｈ），７．０２（ｓ，２Ｈ），４．２５（ｄ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，２Ｈ），３．８８（ｓ，６Ｈ），３．７０（ｓ，３Ｈ），３．２０（ｈｅｐｔ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，１Ｈ），１．３８（ｄｄ，Ｊ＝６．８，１．１Ｈｚ，６Ｈ），１．３４－１．１８（ｍ，１Ｈ），０．５７－０．３７（ｍ，４Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ＋）：４６４．２０（Ｍ＋１）；$C_{24}H_{29}N_7O_3$．ＨＣｌ．$2H_2O$に対する分析計算値：Ｃ，５３．７８；Ｈ，６．３９；Ｃｌ，６．６１；Ｎ，１８．２９；実測値：Ｃ，５３．７６；Ｈ，６．３３；Ｃｌ，６．３８；Ｎ，１８．１１。

【０２４１】

【化４２】

スキーム１８



１－シクロペンチル－６－イソプロピル－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（１８ｃ）の調製

【０２４２】

ステップ１：６－クロロ－１－シクロペンチル－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（１８ａ）の調製

スキーム１５のステップ２で報告した手順に従って、トリフェニルホスフィン（５８７ｍｇ、２．２４０ｍｍｏｌ）、シクロペンタノール（１９３ｍｇ、２．２４０ｍｍｏｌ）、ＤＩＡＤ（０．４３６ｍＬ、２．２４０ｍｍｏｌ）を使用して、ＴＨＦ（２０ｍＬ）中の６－クロロ－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（１５ｂ）（５００ｍｇ、１．２４４ｍｍｏｌ）から化合物１８ａを調製し、０℃で５分間撹拌した。これを、後処理し、フラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、０～６０％のＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出］を使用して精製した後、６－クロロ－１－シクロペンチル－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（１８ａ）（２１０ｍｇ、収率３６％）を茶色固体として得た。ＭＳ（ＥＳ＋）：４７０．１０＆４７２．１０（Ｍ＋１）；（ＥＳ－）：４６８．１５＆４７０．２０（Ｍ－１）。

【０２４３】

ステップ２：１－シクロペンチル－６－（プロパ－１－エン－２－イル）－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（１８ｂ）の調製

スキーム１のステップ２で報告した手順に従って、カリウムイソプロペニルトリフルオロボレート（１ｄ）（１１６ｍｇ、０．７８２ｍｍｏｌ）、炭酸カリウム（１５４ｍｇ、１．１１７ｍｍｏｌ）、$PdCl_2$（ｄｐｐｆ）－CH_2Cl_2付加体（７３．０ｍｇ、０．０８９ｍｍｏｌ）を使用して、ジオキサン／H_2O（８ｍＬ、比：４：１）中の６－クロロ－１－シクロペンチル－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（１８ａ）（２１０ｍｇ、０．４４７ｍｍｏｌ）から化合物１８ｂを調製し、マイクロ波中

で１５０℃で１時間加熱した。これを、後処理し、フラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、０～８０％のＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出］を使用して精製した後、１－シクロペンチル－６－（プロパ－１－エン－２－イル）－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（１８ｂ）（１２５ｍｇ、収率５９％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　１０．８８（ｓ，１Ｈ），８．４２（ｓ，１Ｈ），８．２３（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），８．１０（ｓ，１Ｈ），６．９４（ｓ，２Ｈ），６．５２－６．４２（ｍ，１Ｈ），５．５５（ｄｄ，Ｊ＝２．８，１．６Ｈｚ，１Ｈ），５．２５（ｐ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），３．８８（ｓ，６Ｈ），３．７０（ｓ，３Ｈ），２．３０（ｓ，３Ｈ），２．１７－１．６２（ｍ，８Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ＋）：４７６．２０（Ｍ＋１）。

【０２４４】

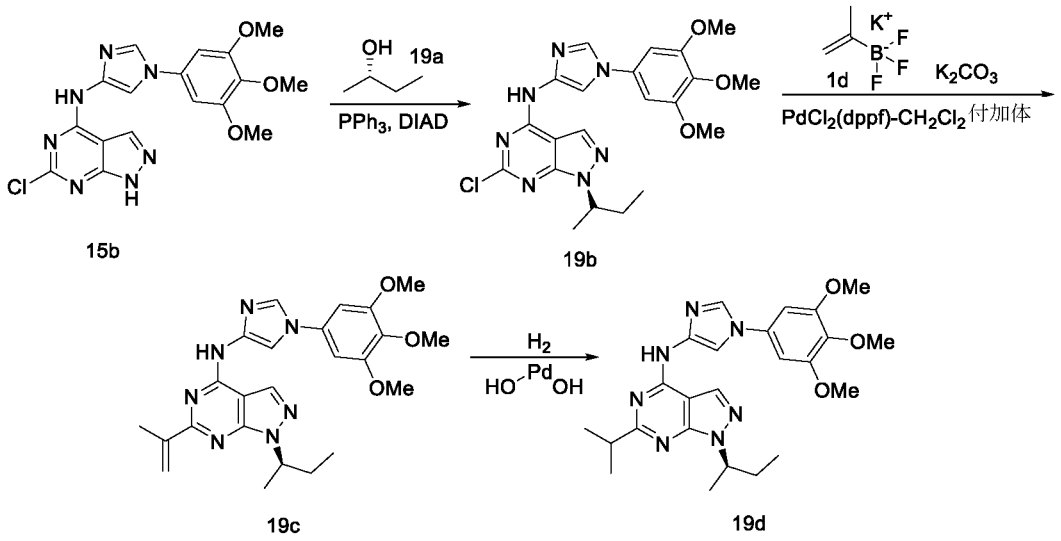
ステップ３：１－シクロペンチル－６－イソプロピル－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（１８ｃ）の調製

スキーム１のステップ３で報告した手順に従って、水酸化パラジウム炭素、２０重量％の負荷（乾燥ベース）、マトリックス炭素、湿潤支持体（３５．４ｍｇ、０．０５０ｍｍｏｌ）を使用して、ＭｅＯＨ（１０ｍＬ）中の１－シクロペンチル－６－（プロパ－１－エン－２－イル）－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（１８ｂ）（１２０ｍｇ、０．２５２ｍｍｏｌ）から化合物１８ｃを調製し、Ｈ$_{2}$雰囲気下で室温で一晩撹拌した。これを、後処理し、逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（５０ｇ）、０～１００％の水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出］を使用して精製した後、１－シクロペンチル－６－イソプロピル－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（１８ｃ）（５６ｍｇ、収率４７％）ＨＣｌ塩を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　１２．０２（ｓ，１Ｈ，Ｄ$_{2}$Ｏ交換可能），８．５８（ｓ，１Ｈ），８．５１（ｓ，１Ｈ），８．０７（ｄ，Ｊ＝１．５Ｈｚ，１Ｈ，Ｄ$_{2}$Ｏ交換可能），７．０１（ｓ，２Ｈ），５．２７（ｐ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，１Ｈ），３．８８（ｓ，６Ｈ），３．７０（ｓ，３Ｈ），３．１９（ｈｅｐｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），２．１８－１．６５（ｍ，８Ｈ），１．３８（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，６Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ＋）：４７８．２０（Ｍ＋１）；Ｃ$_{25}$Ｈ$_{31}$Ｎ$_{7}$Ｏ$_{3}$．ＨＣｌ．Ｈ$_{2}$Ｏに対する分析計算値：Ｃ，５６．４４；Ｈ，６．４４；Ｃｌ，６．６６；Ｎ，１８．４３；実測値：Ｃ，５６．２６；Ｈ，６．２０；Ｃｌ，６．２８；Ｎ，１８．０６。

【０２４５】

【化４３】

スキーム１９



（Ｒ）－１－（ｓｅｃ－ブチル）－６－イソプロピル－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（１９ｄ）の調製

【０２４６】

ステップ１：（Ｒ）－１－（ｓｅｃ－ブチル）－６－クロロ－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（１９ｂ）の調製

スキーム１５のステップ２で報告した手順に従って、トリフェニルホスフィン（０．７０５ｇ、２．６９ｍｍｏｌ）、（ｓ）－ブタン－２－オール（１９ａ）（０．１９９ｇ、２．６９ｍｍｏｌ、ＣＡＳ＃４２２１－９９－２）、ＤＩＡＤ（０．５２３ｍＬ、２．６９ｍｍｏｌ）を使用して、ＴＨＦ（２０ｍＬ）中の６－クロロ－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（１５ｂ）（０．６ｇ、１．４９３ｍｍｏｌ）から化合物１９ｂを調製し、０℃で１０分間撹拌した。これを、後処理し、フラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、０～６０％のＤＣＭ中のＤＭＡ８０で溶出］を使用して精製した後、（Ｒ）－１－（ｓｅｃ－ブチル）－６－クロロ－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（１９ｂ）（０．２４ｇ、収率３５％）を黄色固体として得た。ＭＳ（ＥＳ＋）：４５８．１０＆４６０．１０（Ｍ＋１）；（ＥＳ－）：４５６．１０＆４５８．１０（Ｍ－１）。

【０２４７】

ステップ２：（Ｒ）－１－（ｓｅｃ－ブチル）－６－（プロパ－１－エン－２－イル）－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（１９ｃ）の調製

スキーム１のステップ２で報告した手順に従って、カリウムイソプロペニルトリフルオロボレート（１ｄ）（１３６ｍｇ、０．９１７ｍｍｏｌ）、炭酸カリウム（１８１ｍｇ、１．３１０ｍｍｏｌ）、$PdCl_2$（ｄｐｐｆ）－CH_2Cl_2付加体（８６ｍｇ、０．１０５ｍｍｏｌ）を使用して、ジオキサン／H_2O（８ｍＬ、比：４：１）中の（Ｒ）－１－（ｓｅｃ－ブチル）－６－クロロ－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－

アミン（１９ｂ）（２４０ｍｇ、０．５２４ｍｍｏｌ）から化合物１９ｃを調製し、マイクロ波中で１５０℃で１時間加熱した。これを、後処理し、フラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、０～８０％のＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出］を使用して精製した後、（Ｒ）－１－（ｓｅｃ－ブチル）－６－（プロパ－１－エン－２－イル）－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（１９ｃ）（１００ｍｇ、収率４１％）を白色固体として得た。ＭＳ（ＥＳ＋）：４６４．２０（Ｍ＋１）。

【０２４８】

ステップ３：（Ｒ）－１－（ｓｅｃ－ブチル）－６－イソプロピル－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（１９ｄ）の調製

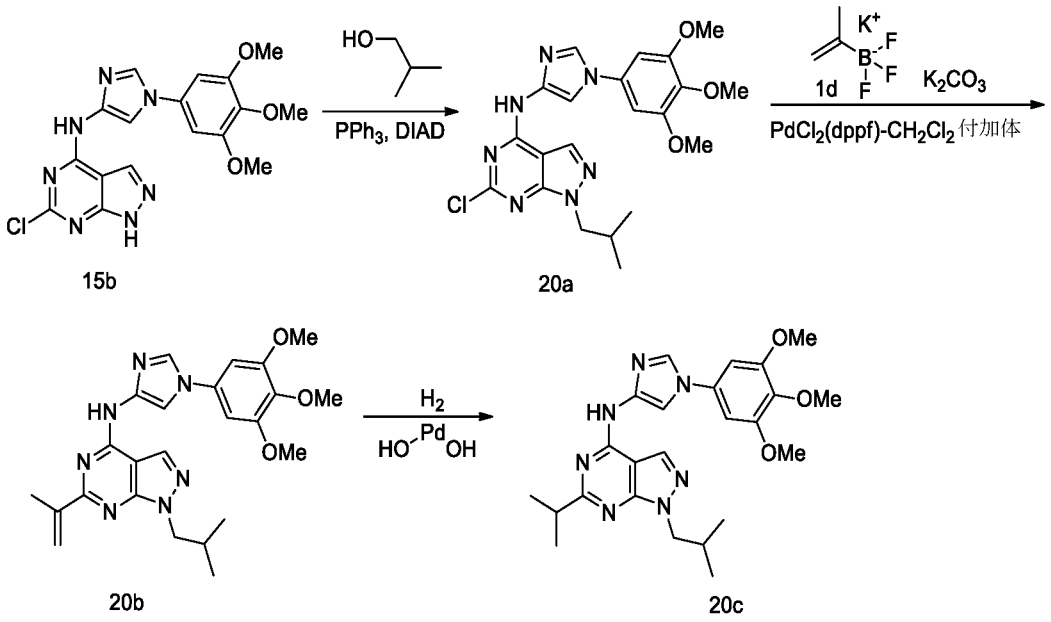
スキーム１のステップ３で報告した手順に従って、水酸化パラジウム炭素、２０重量％の負荷（乾燥ベース）、マトリックス炭素、湿潤支持体（３０．３ｍｇ、０．０４３ｍｍｏｌ）を使用して、ＭｅＯＨ（１０ｍＬ）中の（Ｒ）－１－（ｓｅｃ－ブチル）－６－（プロパ－１－エン－２－イル）－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（１９ｃ）（１００ｍｇ、０．２１６ｍｍｏｌ）から化合物１９ｄを調製し、H_2雰囲気下で室温で２日間撹拌した。これを、後処理し、逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（５０ｇ）、０～１００％の水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出］を使用して精製した後、（Ｒ）－１－（ｓｅｃ－ブチル）－６－イソプロピル－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（１９ｄ）（３８ｍｇ、収率３８％）ＨＣｌ塩を白色固体として得た。

^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ １１．５３（ｓ，１Ｈ），８．５４－８．３７（ｍ，２Ｈ），８．１０（ｓ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），６．９８（ｓ，２Ｈ），４．９２－４．７６（ｍ，１Ｈ），３．８８（ｓ，６Ｈ），３．７０（ｓ，３Ｈ），３．２４－３．０８（ｍ，１Ｈ），２．００－１．７５（ｍ，２Ｈ），１．４６（ｄ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，３Ｈ），１．３７（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，６Ｈ），０．６７（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ＋）：４６６．２０（Ｍ＋１）；キラルＨＰＬＣ：ＡＤ－Ｈカラム７０／３０［（エタノール中の０．１％ＤＥＡ中のヘキサン中の０．１％ＤＥＡ）］１．０ｍＬ／分のＵＶ検出２５６ｎｍ、３０分の実行時間（温度４０℃）、化合物１９ｄ［R_t＝１３．７５（ピーク－１）、９３．５０％］、化合物２２ｄ［R_t＝２２．５９（ピーク－２）、６．５０％］、８６．９９％ｅｅ、旋光度：［α］Ｄ＝（－）１１．４２９［CH_3OH，０．１４］。

【０２４９】

【化４４】

スキーム２０



１－イソブチル－６－イソプロピル－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（２０ｃ）の調製

【０２５０】

ステップ１：６－クロロ－１－イソブチル－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（２０ａ）の調製

スキーム１５のステップ２で報告した手順に従って、トリフェニルホスフィン（５．８７ｇ、２２．４０ｍｍｏｌ）、２－メチルプロパン－１－オール（１．６６０ｇ、２２．４０ｍｍｏｌ）、ＤＩＡＤ（４．３６ｍＬ、２２．４０ｍｍｏｌ）を使用して、ＴＨＦ（１００ｍＬ）中の６－クロロ－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（１５ｂ）（５ｇ、１２．４４ｍｍｏｌ）から化合物２０ａを調製し、０℃で１０分間撹拌した。これを、後処理し、フラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、０～６０％のヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出］を使用して精製した後、６－クロロ－１－イソブチル－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（２０ａ）（２．５ｇ、収率４４％）を透明な油として得た。ＭＳ（ＥＳ＋）：４５８．１０＆４６０．１５（Ｍ＋１）；（ＥＳ－）：４５６．１５＆４５８．１５（Ｍ－１）。

【０２５１】

ステップ２：１－イソブチル－６－（プロパ－１－エン－２－イル）－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（２０ｂ）の調製

スキーム１のステップ２で報告した手順に従って、カリウムイソプロペニルトリフルオロボレート（１ｄ）（８５ｍｇ、０．５７３ｍｍｏｌ）、炭酸カリウム（１１３ｍｇ、０．８１９ｍｍｏｌ）、$PdCl_2$（ｄｐｐｆ）－CH_2Cl_2付加体（５３．５ｍｇ、０．０６６ｍｍｏｌ）を使用して、ジオキサン／H_2O（８ｍＬ、比：４：１）中の６－クロロ－１－イソブチル－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（２０ａ

）（１５０ｍｇ、０．３２８ｍｍｏｌ）から化合物２０ｂを調製し、マイクロ波中で１５０℃で１時間加熱した。これを、後処理し、フラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、０～８０％のＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出］を使用して精製した後、１－イソブチル－６－（プロパ－１－エン－２－イル）－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（２０ｂ）（１００ｍｇ、収率６６％）を白色固体として得た。ＭＳ（ＥＳ＋）：４６４．２０（Ｍ＋１）。

【０２５２】

ステップ３：１－イソブチル－６－イソプロピル－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（２０ｃ）の調製

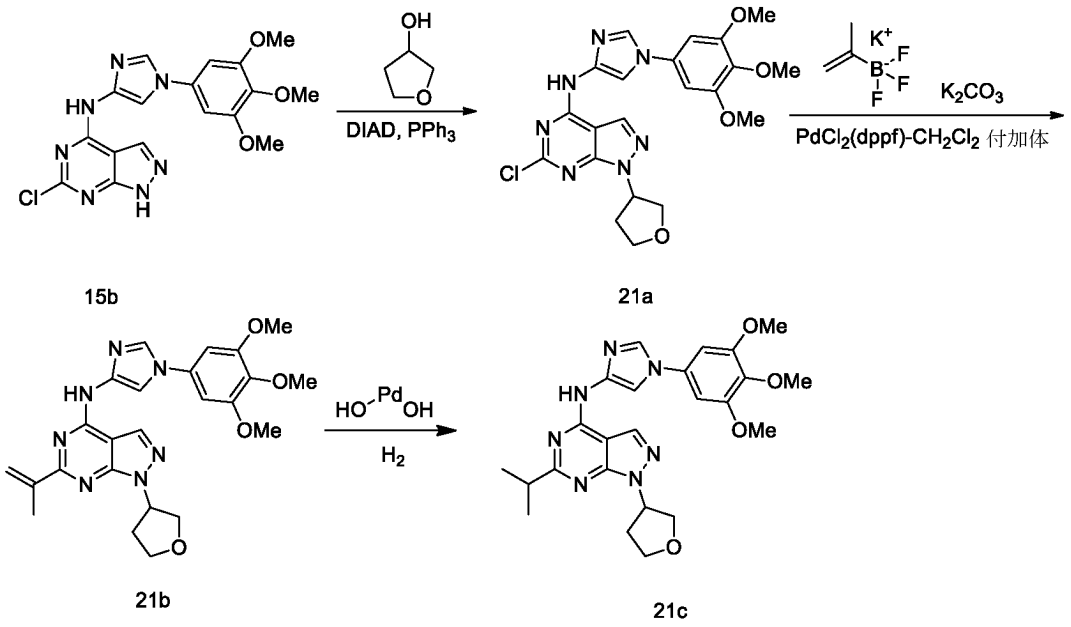
スキーム１のステップ３で報告した手順に従って、水酸化パラジウム炭素、２０重量％の負荷（乾燥ベース）、マトリックス炭素、湿潤支持体（３０．３ｍｇ、０．０４３ｍｍｏｌ）を使用して、ＭｅＯＨ（１０ｍＬ）中の１－イソブチル－６－（プロパ－１－エン－２－イル）－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（２０ｂ）（１００ｍｇ、０．２１６ｍｍｏｌ）から化合物２０ｃを調製し、H_2雰囲気下で室温で２日間撹拌した。これを、後処理し、逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（５０ｇ）、０～１００％の水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出］を使用して精製した後、１－イソブチル－６－イソプロピル－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（２０ｃ）（２４ｍｇ、収率２４％）ＨＣｌ塩を白色固体として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　１１．１６（ｓ，１Ｈ），８．４７－８．２５（ｍ，２Ｈ），８．１２（ｓ，１Ｈ），６．９６（ｓ，２Ｈ），４．１４（ｄ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，２Ｈ），３．８７（ｓ，６Ｈ），３．７０（ｓ，３Ｈ），３．１２（ｐ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），２．３１－２．１５（ｍ，１Ｈ），１．３７（ｄ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，６Ｈ），０．８５（ｄ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，６Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ＋）：４６６．２０（Ｍ＋１）。

【０２５３】

【化４５】

スキーム２１



６－イソプロピル－１－（テトラヒドロフラン－３－イル）－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（２１ｃ）の調製

【０２５４】

ステップ１：６－クロロ－１－（テトラヒドロフラン－３－イル）－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（２１ａ）の調製

スキーム１５のステップ２で報告した手順に従って、トリフェニルホスフィン（１．１７５ｇ、４．４８ｍｍｏｌ）、テトラヒドロフラン－３－オール（０．３９５ｇ、４．４８ｍｍｏｌ、ＣＡＳ＃４５３－２０－３）、ＤＩＡＤ（０．８７１ｍＬ、４．４８ｍｍｏｌ）を使用して、ＴＨＦ（２０ｍＬ）中の６－クロロ－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（１５ｂ）（１ｇ、２．４８９ｍｍｏｌ）から化合物２１ａを調製し、０℃で１０分間撹拌した。これを、後処理し、フラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、０～６０％のＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出］を使用して精製した後、６－クロロ－１－（テトラヒドロフラン－３－イル）－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（２１ａ）（０．２６ｇ、収率２２％）を黄色固体として得た。ＭＳ（ＥＳ＋）：４７２．１５（Ｍ＋１）；（ＥＳ－）：４７０．１５（Ｍ－１）。

【０２５５】

ステップ２：６－（プロパ－１－エン－２－イル）－１－（テトラヒドロフラン－３－イル）－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（２１ｂ）の調製

スキーム１のステップ２で報告した手順に従って、カリウムイソプロペニルトリフルオロボレート（１ｄ）（１４３ｍｇ、０．９６４ｍｍｏｌ）、炭酸カリウム（１９０ｍｇ、１．３７７ｍｍｏｌ）、$PdCl_2$（ｄｐｐｆ）－CH_2Cl_2付加体（９０ｍｇ、０．１１０ｍｍｏｌ）を使用して、ジオキサン／H_2O（８ｍＬ、比：４：１）中の６－クロロ－１－（テトラヒドロフラン－３－イル）－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（２１ａ）（０．２６ｇ、０．５５１ｍｍｏｌ）から化合物２１ｂを調製し、マイクロ波中で１５０℃で１時間加熱した。これを、後処理し、フラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、０～８０％のＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出］を使用して精製した後、６－（プロパ－１－エン－２－イル）－１－（テトラヒドロフラン－３－イル）－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（２１ｂ）（０．１２ｇ、収率４６％）を白色固体として得た。ＭＳ（ＥＳ＋）：４７８．２０（Ｍ＋１）；（ＥＳ－）：４７６．２０（Ｍ－１）。

【０２５６】

ステップ３：６－イソプロピル－１－（テトラヒドロフラン－３－イル）－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（２１ｃ）の調製

スキーム１のステップ３で報告した手順に従って、水酸化パラジウム炭素、２０重量％の負荷（乾燥ベース）、マトリックス炭素、湿潤支持体（３５．３ｍｇ、０．０５０ｍｍｏｌ）を使用して、ＭｅＯＨ（１０ｍＬ）中の６－（プロパ－１－エン－２－イル）－１－（テトラヒドロフラン－３－イル）－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（２１ｂ）（１２０ｍｇ、０．２５１ｍｍｏｌ）から化合物２１ｃを調製し、H_2雰囲気下で室温で２日間撹拌した。これを、後処理し、フラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（１２ｇ）、０～５０％のＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出］を使用して

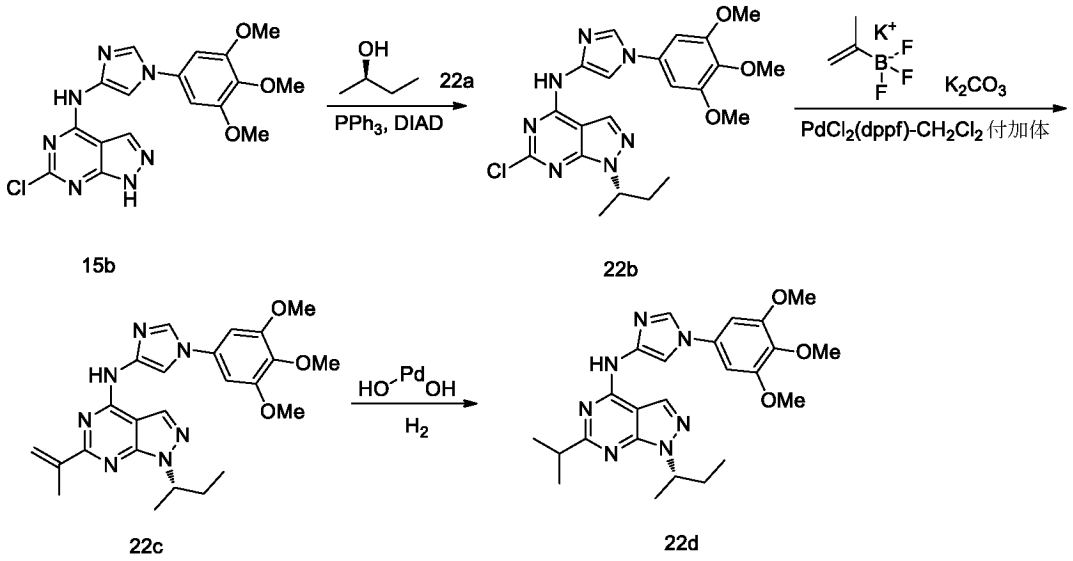
精製し、続いて逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（５０ｇ）、０～１００％の水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出］を使用して精製した後、６－イソプロピル－１－（テトラヒドロフラン－３－イル）－Ｎ－（１－（（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（２１ｃ）（３８ｍｇ、収率３２％）ＨＣｌ塩を白色固体として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　１１．１６（ｓ，１Ｈ），８．５８－８．２６（ｍ，２Ｈ），８．１２（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），６．９６（ｓ，２Ｈ），５．５６－５．４０（ｍ，１Ｈ），４．２０－４．００（ｍ，２Ｈ），３．９９－３．８５（ｍ，８Ｈ），３．７０（ｓ，３Ｈ），３．２２－３．０３（ｍ，１Ｈ），２．４６－２．２１（ｍ，２Ｈ），１．３７（ｄ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，６Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ＋）：４８０．２０（Ｍ＋１）。

【０２５７】

【化４６】

スキーム２２



（Ｓ）－１－（ｓｅｃ－ブチル）－６－イソプロピル－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（２２ｄ）の調製

【０２５８】

ステップ１：（Ｓ）－１－（ｓｅｃ－ブチル）－６－クロロ－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（２２ｂ）の調製

スキーム１５のステップ２で報告した手順に従って、トリフェニルホスフィン、（Ｒ）－ブタン－２－オール（２２ａ）、ＤＩＡＤを使用して、ＴＨＦ（４０ｍＬ）中の６－クロロ－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（１５ｂ）（２．５ｇ、６．２２ｍｍｏｌ）から化合物２２ｂを調製し、０℃で１０分間撹拌した。これを、後処理し、フラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（８０ｇ）、０～６０％のＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出］を使用して精製した後、（Ｓ）－１－（ｓｅｃ－ブチル）－６－クロロ－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（２２ｂ）（０．６ｇ、収率２１％）を黄色固体として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　１１．３６（ｓ，１Ｈ），８．４７（ｓ，１Ｈ），８．１８（ｓ，１Ｈ），７．８７（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），６．９２（ｓ，２Ｈ），４．７０（ｑ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），３．８７（ｓ，６Ｈ），３．６９（ｓ，３Ｈ），１．９７－１．７４（ｍ，２Ｈ），１．４４（ｄ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，３Ｈ），０．６７（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ＋）：４５８．１０（Ｍ＋１）；（ＥＳ－）：４５６．１０（Ｍ－１）。

【０２５９】

ステップ２：（Ｓ）－１－（ｓｅｃ－ブチル）－６－（プロパ－１－エン－２－イル）－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（２２ｃ）の調製

スキーム１のステップ２で報告した手順に従って、カリウムイソプロペニルトリフルオロボレート（１ｄ）（３３９ｍｇ、２．２９３ｍｍｏｌ）、炭酸カリウム（４５３ｍｇ、３．２８ｍｍｏｌ）、ＰｄＣｌ$_2$（ｄｐｐｆ）－ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$付加体（２１４ｍｇ、０．２６２ｍｍｏｌ）を使用して、ジオキサン／Ｈ$_2$Ｏ（１０ｍＬ、比：４：１）中の（Ｓ）－１－（ｓｅｃ－ブチル）－６－クロロ－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（２２ｂ）（０．６ｇ、１．３１０ｍｍｏｌ）から化合物２２ｃを調製し、マイクロ波中で１５０℃で１時間加熱した。これを、後処理し、フラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、０～８０％のＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出］を使用して精製した後、（Ｓ）－１－（ｓｅｃ－ブチル）－６－（プロパ－１－エン－２－イル）－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（２２ｃ）（３６０ｍｇ、収率５９％）を白色固体として得た。ＭＳ（ＥＳ＋）：４６４．２０（Ｍ＋１）；（ＥＳ－）：４６２．２０（Ｍ－１）。

【０２６０】

ステップ３：（Ｓ）－１－（ｓｅｃ－ブチル）－６－イソプロピル－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（２２ｄ）の調製

スキーム１のステップ３で報告した手順に従って、水酸化パラジウム炭素、２０重量％の負荷（乾燥ベース）、マトリックス炭素、湿潤支持体（０．１０６ｇ、０．１５１ｍｍｏｌ）を使用して、ＭｅＯＨ（２０ｍＬ）中の（Ｓ）－１－（ｓｅｃ－ブチル）－６－（プロパ－１－エン－２－イル）－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（２２ｃ）（０．３５ｇ、０．７５５ｍｍｏｌ）から化合物２２ｄを調製し、Ｈ$_2$雰囲気下で室温で２日間撹拌した。これを、後処理し、フラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（１２ｇ）、０～５０％のＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出］を使用して精製し、続いて逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（５０ｇ）、０～１００％の水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出］を使用して精製した後、（Ｓ）－１－（ｓｅｃ－ブチル）－６－イソプロピル－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（２２ｄ）（１３０ｍｇ、収率３７％）ＨＣｌ塩を白色固体として得た。

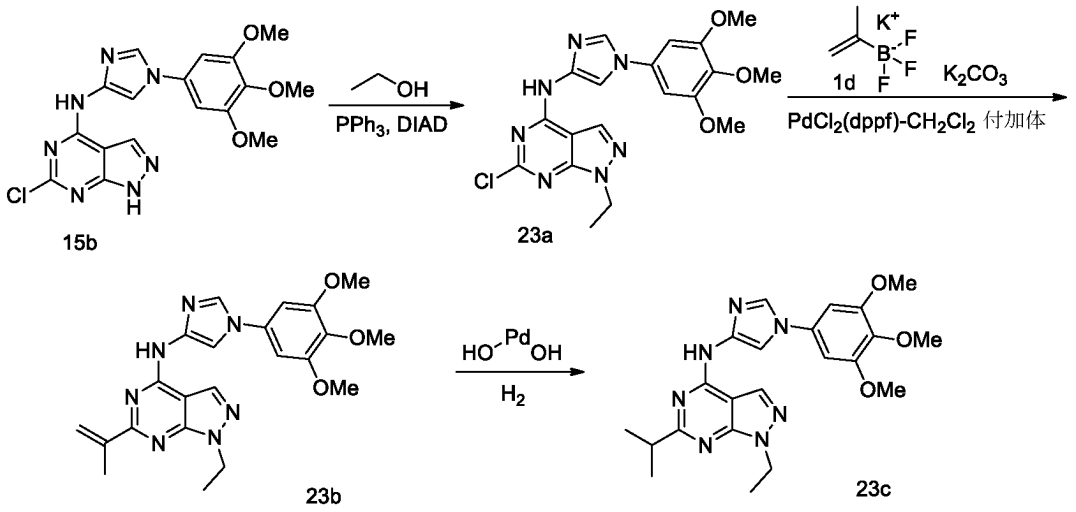
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　１１．７９（ｓ，１Ｈ），８．５９－８．４３（ｍ，２Ｈ），８．０９（ｄ，Ｊ＝１．７Ｈｚ，１Ｈ），７．００（ｓ，２Ｈ），４．８５（ｑ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），３．８８（ｓ，６Ｈ），３．７０（ｓ，３Ｈ），３．１７（ｐ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，１Ｈ），２．００－１．７７（ｍ，２Ｈ），１．４６（ｄ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，３Ｈ），１．３８（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，６Ｈ），０．６８（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ＋）：４６６．２０（Ｍ＋１）；ＭＳ（ＥＳ－）：４６４．２０（Ｍ－１）；キラルＨＰＬＣ：ＡＤ－Ｈカラム７０／３０［（エタノール中の０．１％ＤＥＡ中のヘキサン中の０．１％ＤＥＡ）］１．０ｍＬ／分のＵＶ検出２５６ｎｍ、３０分の実行時間（温度４０℃）、化合物１９ｄ［Ｒ$_t$＝１３．８０（ピー

ク－１）、０．０９％］、化合物２２ｄ［Ｒｔ＝２２．２７（ピーク－２）；９９．９１％］、９９．８２％ｅｅ、旋光度：［α］Ｄ＝（＋）２１．８８［ＣＨ３ＯＨ，０．１６５］；Ｃ２４Ｈ３１Ｎ７Ｏ３に対する分析計算値．１ＨＣｌ．２Ｈ２Ｏに対する分析計算値．Ｃ，５３．５８；Ｈ，６．７４；Ｃｌ，６．５９；Ｎ，１８．２２；実測値：Ｃ，５３．７９；Ｈ，６．４８；Ｃｌ，６．５４；Ｎ，１８．１５。

【０２６１】

【化４７】

スキーム２３



１－エチル－６－イソプロピル－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（２３ｃ）の調製

【０２６２】

ステップ１：６－クロロ－１－エチル－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（２３ａ）の調製

スキーム１５のステップ２で報告した手順に従って、トリフェニルホスフィン、エタノール、ＤＩＡＤを使用して、ＴＨＦ（２０ｍＬ）中の６－クロロ－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（１５ｂ）（１ｇ、２．４８９ｍｍｏｌ）から化合物２３ａを調製した。これを、後処理し、フラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（８０ｇ）、０～６０％ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出］を使用して精製した後、６－クロロ－１－エチル－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（２３ａ）（０．５ｇ、収率４７％）を黄色固体として得た；

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ　１１．３８（ｓ，１Ｈ），８．４４（ｓ，１Ｈ），８．１８（ｓ，１Ｈ），７．８７（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），６．９２（ｓ，２Ｈ），４．３１（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），３．８７（ｓ，６Ｈ），３．６９（ｓ，３Ｈ），１．３８（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ＋）：４３０．１０（Ｍ＋１）；ＭＳ（ＥＳ－）：４２９．１０（Ｍ－１）。

【０２６３】

ステップ２：１－エチル－６－（プロパ－１－エン－２－イル）－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（２３ｂ）の調製

スキーム１のステップ１で報告した手順に従って、カリウムイソプロペニルトリフルオロボレート（１ｄ）（３０１ｍｇ、２．０３６ｍｍｏｌ）、炭酸カリウム（４０２ｍｇ、２．９１ｍｍｏｌ）、$PdCl_2$（ｄｐｐｆ）－CH_2Cl_2付加体（１９０ｍｇ、０．２３３ｍｍｏｌ）を使用して、ジオキサン／H_2O（１０ｍＬ、比：４：１）中の６－クロロ－１－エチル－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（２３ａ）（０．５ｇ、１．１６３ｍｍｏｌ）から化合物２３ｂを調製し、マイクロ波中で１５０℃で１時間加熱した。これを、後処理し、フラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、０～８０％のＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出］によって精製した後、１－エチル－６－（プロパ－１－エン－２－イル）－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（２３ｂ）（２２０ｍｇ、収率４３％）を得た。ＭＳ（ＥＳ＋）：４３６．１５（Ｍ＋１）。

【０２６４】

ステップ３：１－エチル－６－イソプロピル－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（２３ｃ）の調製

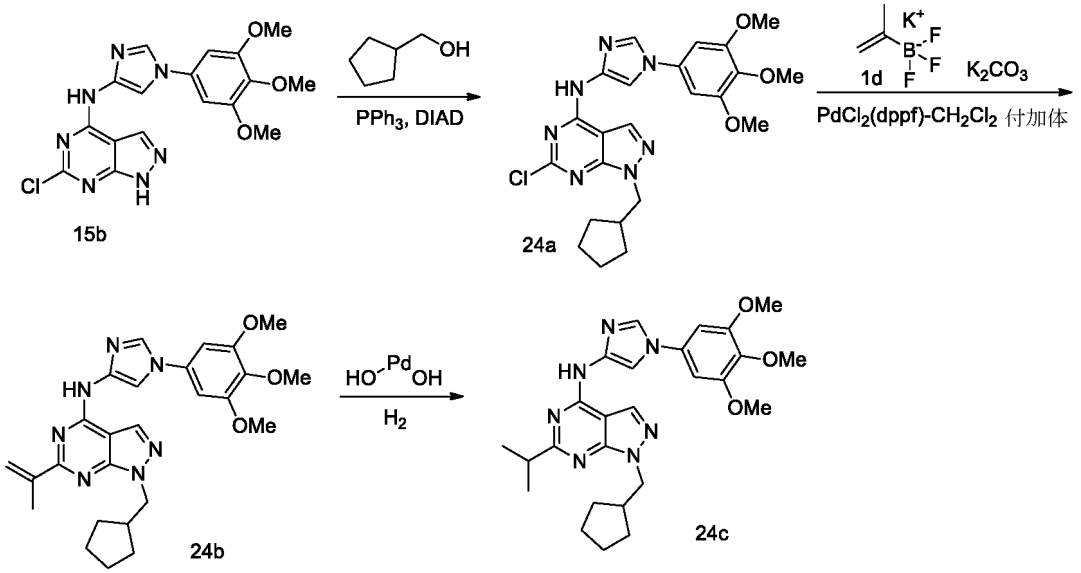
スキーム１のステップ３で報告した手順に従って、水酸化パラジウム炭素、２０重量％の負荷（乾燥ベース）、マトリックス炭素、湿潤支持体（０．０７１ｇ、０．１０１ｍｍｏｌ）を使用して、ＭｅＯＨ（１０ｍＬ）中の１－エチル－６－（プロパ－１－エン－２－イル）－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（２３ｂ）（０．２２ｇ、０．５０５ｍｍｏｌ）から化合物２３ｃを調製し、H_2雰囲気下で室温で２日間撹拌した。これを、後処理し、フラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（１２ｇ）、０～５０％のＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出］を使用して精製し、続いて逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（５０ｇ）、０～１００％の水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出］を使用して精製した後、（１－エチル－６－イソプロピル－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（２３ｃ）（１００ｍｇ、収率４５％）ＨＣｌ塩を白色固体として得た。

^1H ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ １２．０６（ｓ，１Ｈ，D_2O交換可能），８．６０（ｓ，１Ｈ），８．５１（ｓ，１Ｈ），８．０９（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），７．０１（ｓ，２Ｈ），４．４０（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），３．８８（ｓ，６Ｈ），３．７０（ｓ，３Ｈ），３．１９（ｈ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，１Ｈ），１．４４－１．３６（ｍ，９Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ＋）：４３８．２０（Ｍ＋１）；$C_{22}H_{27}N_7O_3$に対する分析計算値．１．１ＨＣｌ．１．２５Ｈ２Ｏ．Ｃ，５２．８４；Ｈ，６．１７；Ｃｌ，７．８０；Ｎ，１９．６０；実測値：Ｃ，５２．８８；Ｈ，６．１７；Ｃｌ，７．９２；Ｎ，１９．４９。

【０２６５】

【化４８】

スキーム２４



１－（シクロペンチルメチル）－６－イソプロピル－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（２４ｃ）の調製

【０２６６】

ステップ１：６－クロロ－１－（シクロペンチルメチル）－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（２４ａ）の調製

スキーム１５のステップ２で報告した手順に従って、トリフェニルホスフィン、シクロペンチルメタノール、ＤＩＡＤを使用して、ＴＨＦ（２０ｍＬ）中の６－クロロ－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（１５ｂ）（１ｇ、２．４８９ｍｍｏｌ）から化合物２４ａを調製した。これを、後処理し、フラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（８０ｇ）、０～６０％ＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出］を使用して精製した後、６－クロロ－１－（シクロペンチルメチル）－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（２４ａ）（０．５２ｇ、収率４３％）を黄色固体として得た。ＭＳ（ＥＳ＋）：４８４．２０（Ｍ＋１）。

【０２６７】

ステップ２：１－（シクロペンチルメチル）－６－（プロパ－１－エン－２－イル）－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（２４ｂ）の調製

スキーム１のステップ１で報告した手順に従って、カリウムイソプロペニルトリフルオロボレート（１ｄ）（２７８ｍｇ、１．８８０ｍｍｏｌ）、炭酸カリウム（３７１ｍｇ、２．６９ｍｍｏｌ）、$PdCl_2$（ｄｐｐｆ）－CH_2Cl_2付加体（１７５ｍｇ、０．２１５ｍｍｏｌ）を使用して、ジオキサン／H_2O（１０ｍＬ、比：４：１）中の６－クロロ－１－（シクロペンチルメチル）－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（２４ａ）（０．５２ｇ、１．０７４ｍｍｏｌ）から化合物２４ｂを調製し、マイクロ波中で１５０℃で１時間加熱した。これを、後処理し、フラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、０～８０％のＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出］を使用

して精製した後、１－（シクロペンチルメチル）－６－（プロパ－１－エン－２－イル）－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（２４ｂ）（２２０ｍｇ、収率４２％）を白色固体として得た。ＭＳ（ＥＳ＋）：４９０．２０（Ｍ＋１）。

【０２６８】

ステップ３：１－（シクロペンチルメチル）－６－イソプロピル－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（２４ｃ）の調製

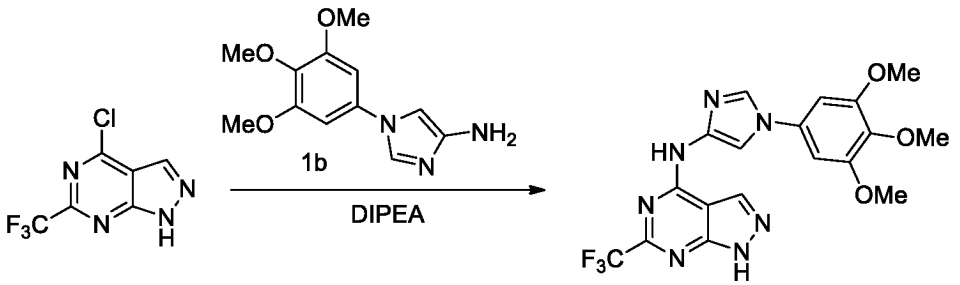
スキーム１のステップ３で報告した手順に従って、水酸化パラジウム炭素、２０重量％の負荷（乾燥ベース）、マトリックス炭素、湿潤支持体（０．０６３ｇ、０．０９０ｍｍｏｌ）を使用して、ＭｅＯＨ（１０ｍＬ）中の１－（シクロペンチルメチル）－６－（プロパ－１－エン－２－イル）－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（２４ｂ）（０．２２ｇ、０．４４９ｍｍｏｌ）から化合物２４ｃを調製し、H_2雰囲気下で室温で２日間撹拌した。これを、後処理し、フラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（１２ｇ）、０～５０％のＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出］を使用して精製し、続いて逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（５０ｇ）、０～１００％の水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出］を使用して精製した後、１－（シクロペンチルメチル）－６－イソプロピル－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（２４ｃ）（１２０ｍｇ、収率５４％）ＨＣｌ塩を白色固体として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　１２．１１（ｓ，１Ｈ），８．６２（ｓ，１Ｈ），８．５３（ｓ，１Ｈ），８．０８（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），７．０２（ｓ，２Ｈ），４．２９（ｄ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，２Ｈ），３．８８（ｓ，６Ｈ），３．７０（ｓ，３Ｈ），３．２１（ｈ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，１Ｈ），２．４７－２．３９（ｍ，１Ｈ），１．６７－１．４４（ｍ，６Ｈ），１．３７（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，６Ｈ），１．３４－１．１９（ｍ，２Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ＋）：４９２．２５（Ｍ＋１）；$C_{26}H_{33}N_7O_3$．１ＨＣｌ．１．５H_2Oに対する分析計算値．Ｃ，５６．２６；Ｈ，６．７２；Ｃｌ，６．３９；Ｎ，１７．６６；実測値：Ｃ，５６．０９；Ｈ，６．７０；Ｃｌ，６．２１；Ｎ，１７．５６。

【０２６９】

【化４９】

スキーム２５



25a　　25b

６－（トリフルオロメチル）－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（２５ｂ）の調製

【０２７０】

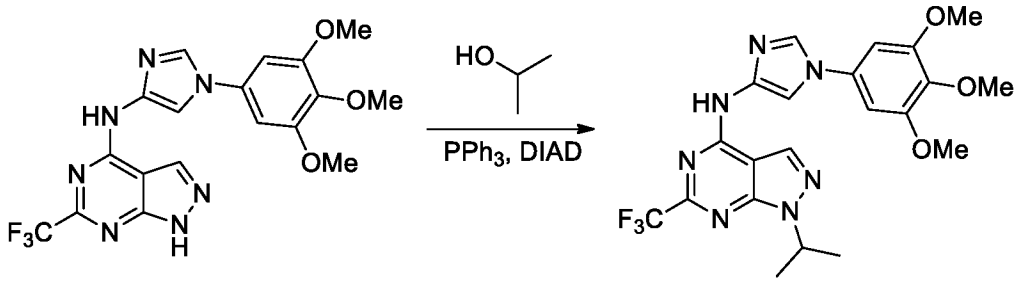
スキーム１のステップ１で報告した手順に従って、ＤＩＰＥＡ（０．５６０ｍＬ、３．２１ｍｍｏｌ）、１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－アミン（１ｂ）（２９３ｍｇ、１．１７６ｍｍｏｌ）を使用して、２－プロパノール（８ｍＬ）中の４－クロロ－６－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン（２５ａ）（２３８ｍｇ、１．０６９ｍｍｏｌ、ＣＡＳ＃１７８０－８０－９）から化合物２５ｂを調製し、９５℃で３時間加熱した。これを、後処理し、逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（５０ｇ）、０～１００％の水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出］を使用して精製した後、６－（トリフルオロメチル）－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（２５ｂ）（３１１ｍｇ、収率６７％）ＨＣｌ塩を白色固体として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　１１．６２（ｓ，１Ｈ），８．６１（ｓ，１Ｈ），８．４５（ｓ，１Ｈ），８．０５（ｓ，１Ｈ），６．９６（ｓ，２Ｈ），３．８８（ｓ，６Ｈ），３．７１（ｓ，３Ｈ）；^{19}Ｆ　ＮＭＲ（２８２ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ　－６９．０７．ＭＳ（ＥＳ＋）：４３６．１（Ｍ＋１）；ＭＳ（ＥＳ－）：４３４．１（Ｍ－１）；Ｃ$_{18}$Ｈ$_{16}$Ｆ$_{3}$Ｎ$_{7}$Ｏ$_{3}$．ＨＣｌに対する分析計算値：Ｃ，４５．８２；Ｈ，３．６３；Ｃｌ，７．５１；Ｎ，２０．７８；実測値：Ｃ，４５．６３；Ｈ，３．８０；Ｃｌ，７．２１；Ｎ，２０．４６。

【０２７１】

【化５０】

スキーム２６



25b　　26a

１－イソプロピル－６－（トリフルオロメチル）－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミンの調製

【０２７２】

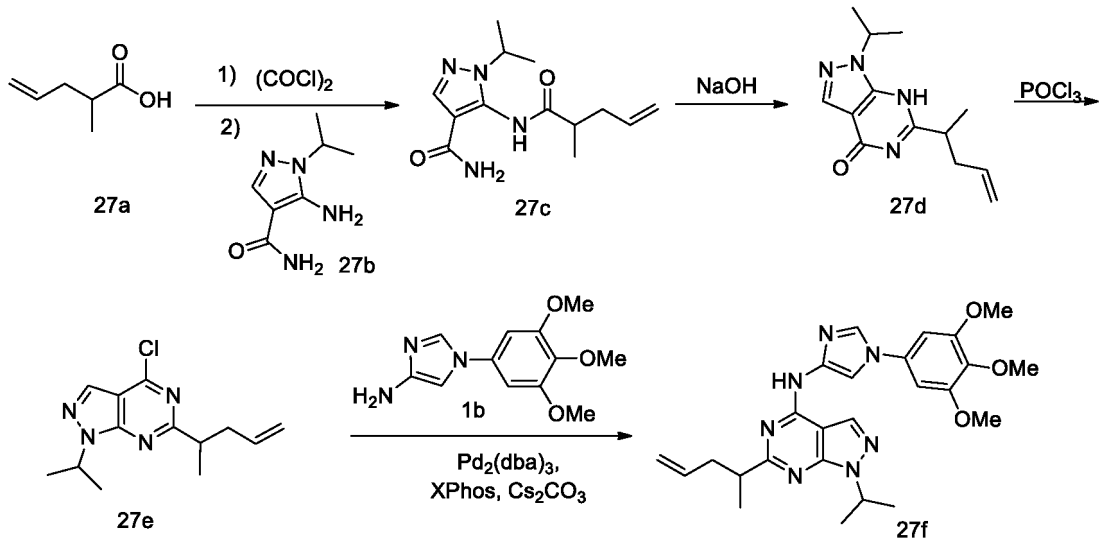
スキーム１５のステップ２で報告した手順に従って、トリフェニルホスフィン（２２４ｍｇ、０．８５４ｍｍｏｌ）、プロパン－２－オール（５１．３ｍｇ、０．８５４ｍｍｏｌ）、ＤＩＡＤ（０．１６６ｍＬ、０．８５４ｍｍｏｌ）を使用して、ＴＨＦ（１０ｍＬ）中の６－（トリフルオロメチル）－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（２５ｂ）（３１０ｍｇ、０．７１２ｍｍｏｌ）から化合物２６ａを調製した。これを、後処理し、フラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（１２ｇ）、０～１５％のＤＣＭ中のＭｅＯＨで溶出］を使用して精製し、続いて逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（５０ｇ）、０～１００％の水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出］を使用して精製した後、１－イソプロピル－６－（トリフルオロメチル）－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（２６ａ）（１３７ｍｇ、収率４０％）ＨＣｌ塩を白色固体として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　１１．７４（ｓ，１Ｈ，Ｄ$_2$Ｏ交換可能），８．７８－８．４２（ｍ，２Ｈ），８．０７（ｓ，１Ｈ），６．９９（ｓ，２Ｈ），５．１０（ｍ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，１Ｈ），３．８９（ｓ，６Ｈ），３．７２（ｓ，３Ｈ），１．５０（ｄ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，６Ｈ）；^{19}Ｆ　ＮＭＲ（２８２ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ－６８．９１．ＭＳ（ＥＳ＋）：４７８．２（Ｍ＋１）；ＭＳ（ＥＳ－）：４７６．２（Ｍ－１）；Ｃ$_{21}$Ｈ$_{22}$Ｆ$_3$Ｎ$_7$Ｏ$_3$．０．７５ＨＣｌに対する分析計算値：Ｃ，４９．９７；Ｈ，４．５４；Ｃｌ，５．２７；Ｎ，１９．４２；実測値：Ｃ，４９．６８；Ｈ，４．８０；Ｃｌ，５．２６；Ｎ，１９．２４。

【０２７３】

【化５１】

スキーム２７



１－イソプロピル－６－（ペント－４－エン－２－イル）－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（２７ｆ）の調製

【０２７４】

ステップ１：１－イソプロピル－５－（２－メチルペント－４－エナミド）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（２７ｃ）の調製

０℃のＤＣＭ（１００ｍＬ）中の２－メチルペント－４－エン酸（２７ａ）（５．０ｇ、４３．８０ｍｍｏｌ、ＣＡＳ＃１５７５－７４－２）の撹拌溶液に、塩化オキサリル（１６．６８ｇ、１３１．４１ｍｍｏｌ）、ＤＭＦ（０．５ｍＬ）を滴加し、室温で１．５時間撹拌した。反応混合物を窒素下で室温で濃縮し、１，４－ジオキサン（５０ｍＬ）で希釈した。この混合物を、室温で１，４ジオキサン（５０ｍＬ）中の５－アミノ－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（２７ｂ）（５．８９ｇ、３５．０４ｍｍｏｌ、ＣＡＳ＃２１２５４－２４－０）の撹拌溶液に滴加し、室温で１２時間撹拌した。反応混合物を水（２５０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２５０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層を、１ＮのＨＣｌ溶液（２５０ｍＬ）、ブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮し、得られた残渣をｎ－ヘプタンで粉砕した。得られた固体を濾過により回収し、乾燥させて、１－イソプロピル－５－（２－メチルペント－４－エナミド）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（２７ｃ）（２．１１ｇ，１８．２２％）をオフホワイト固体として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　９．７５（ｓ，１Ｈ），７．８７（ｓ，１Ｈ），７．２３（ｓ，１Ｈ），６．９８（ｓ，１Ｈ），５．９２－５．７２（ｍ，

１Ｈ），５．０２（ｄ，Ｊ＝１１．６Ｈｚ，２Ｈ），４．２９（ｐ，Ｊ＝６．５Ｈｚ，１Ｈ），２．７３－２．６０（ｍ，１Ｈ），２．４７－２．３１（ｍ，１Ｈ），２．２１－２．０６（ｍ，１Ｈ），１．３０（ｄｄ，Ｊ＝６．５，１．４Ｈｚ，６Ｈ），１．１１（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ）．

【０２７５】

ステップ２：１－イソプロピル－６－（ペント－４－エン－２－イル）－１，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－オン（２７ｄ）の調製

ＮａＯＨ（２Ｎ）（０．８ｇ、２０．０ｍｍｏｌ）中の１－イソプロピル－５－（２－メチルペント－４－エナミド）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（２７ｃ）（０．５３ｇ、２．０ｍｍｏｌ）の混合物を、１００℃で１時間加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、混合物のｐＨが酸性になるまで１ＮのＨＣｌを添加した。水層を酢酸エチル（５０ｍＬ×２）で抽出し、ブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、乾燥させ、濾過し、濃縮して、１－イソプロピル－６－（ペント－４－エン－２－イル）－１，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－オン（２７ｄ）（０．５ｇ、収率９９％）を淡褐色固体として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　１１．９８（ｓ，１Ｈ），７．９８（ｓ，１Ｈ），５．８５－５．６５（ｍ，１Ｈ），５．０８－４．８６（ｍ，３Ｈ），２．９６－２．８１（ｍ，１Ｈ），２．３８－２．２２（ｍ，１Ｈ），１．４４（ｄｄ，Ｊ＝６．７，４．４Ｈｚ，６Ｈ），１．２４（ｄ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，４Ｈ），０．８６（ｔ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，０Ｈ）．

【０２７６】

ステップ３：４－クロロ－１－イソプロピル－６－（ペント－４－エン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン（２７ｅ）の調製

１－イソプロピル－６－（ペント－４－エン－２－イル）－１，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－オン（２７ｄ）（１．８８ｇ、７．６３ｍｍｏｌ）及びＰＯＣｌ$_{3}$（４５ｍＬ、４８２．７５ｍｍｏｌ）の混合物を１００℃で１時間加熱した。反応混合物を氷水に注いだ室温に冷却し、ＮａＨＣＯ$_{3}$の溶液を使用してｐＨを塩基性に調整した。反応混合物を酢酸エチル（５００ｍＬ×２）で抽出し、ブライン（５００ｍＬ）で洗浄し、乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。得られた残渣を、フラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル、０～５％のヘプタン中のＥｔＯＡｃで溶出］を使用して精製して、４－クロロ－１－イソプロピル－６－（ペント－４－エン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン（２７ｅ）（１．４４ｇ、収率７１％）を油性塊として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８．３７（ｓ，１Ｈ），５．８６－５．６６（ｍ，１Ｈ），５．２２－５．０５（ｍ，１Ｈ），５．０９－４．９４（ｍ，１Ｈ），４．９９－４．８９（ｍ，１Ｈ），３．２３－３．１０（ｍ，１Ｈ），２．６８－２．５３（ｍ，１Ｈ），２．４５－２．３０（ｍ，１Ｈ），１．５０（ｄｄ，Ｊ＝６．７，１．８Ｈｚ，６Ｈ），１．３０（ｄ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，３Ｈ）．

【０２７７】

ステップ４：１－イソプロピル－６－（ペント－４－エン－２－イル）－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（２７ｆ）の調製

１，４－ジオキサン（４４．０ｍＬ）中の４－クロロ－１－イソプロピル－６－（ペント－４－エン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン（２７ｅ）（１．４４ｇ、５．４３ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－アミン（１ｂ）（１．７６ｇ、７．０７ｍｍｏｌ）、Ｐｄ$_{2}$（ｄｂａ）$_{3}$（０．９９４ｇ、１．０８６ｍｍｏｌ）、Ｘ－ｐｈｏｓ（１．０３５ｇ、２．１７ｍｍｏｌ）、Ｃｓ$_{2}$ＣＯ$_{3}$（５．３０ｇ、１６．２９ｍｍｏｌ）を添加し、１２０℃で４時間、窒素下で加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、セライトの小さいパッドを通して濾過し、濾液を真空中で濃縮した。得られた残渣を、フラッシュカラムクロマト

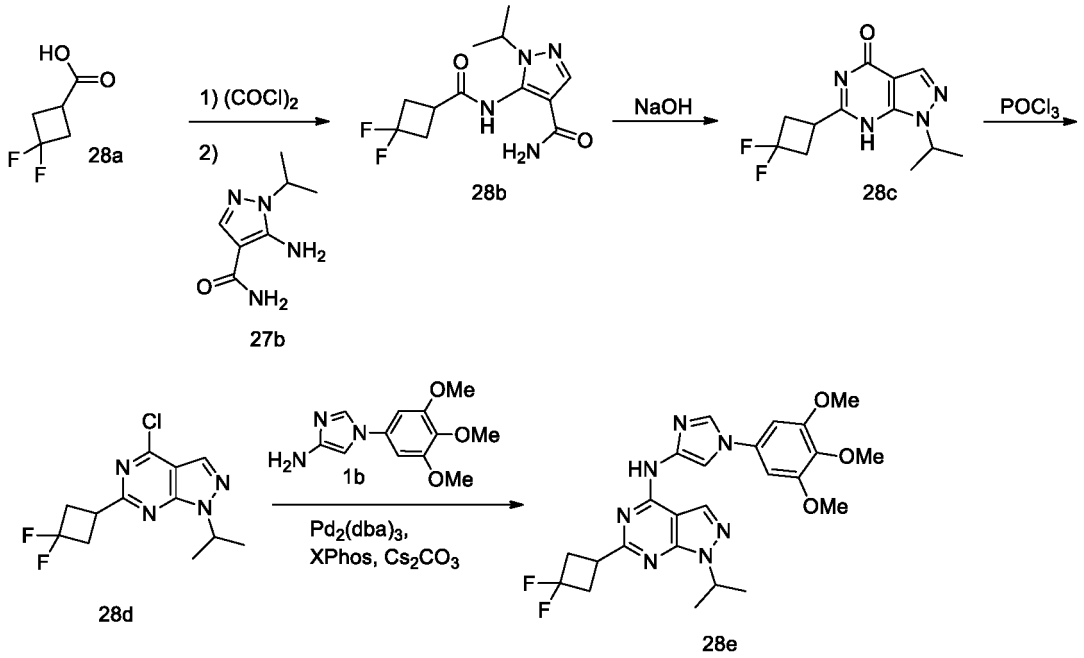
グラフィー［シリカゲル、ＤＣＭ中の１０％ＭｅＯＨで溶出］を使用して精製し、ＩＰＡを使用して結晶化し、逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（１３０ｇ）、０～１００％の水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出］を使用して更に精製して、１－イソプロピル－６－（ペント－４－エン－２－イル）－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（２７ｆ）（０．１７０ｇ、収率６８％）ＨＣｌ塩を白色固体として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　１１．０８（ｓ，１Ｈ，Ｄ$_2$Ｏ交換可能），８．４７－８．２５（ｍ，２Ｈ），８．１０（ｄ，Ｊ＝１．５Ｈｚ，１Ｈ），６．９５（ｓ，２Ｈ），５．９５－５．６９（ｍ，１Ｈ），５．１６－４．８３（ｍ，３Ｈ），３．８７（ｓ，６Ｈ），３．６９（ｓ，３Ｈ），３．０６（ｑ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，１Ｈ），２．７６－２．６１（ｍ，１Ｈ），２．４０（ｍ，１Ｈ），１．４６（ｄ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，６Ｈ），１．３４（ｄ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ＋）：４７８．１５（Ｍ＋１）；ＭＳ（ＥＳ－）：４７６．２０（Ｍ－１）；Ｃ$_{25}$Ｈ$_{31}$Ｎ$_7$Ｏ$_3$．ＨＣｌ．１．７５Ｈ$_2$Ｏに対する分析計算値．Ｃ，５５．０４；Ｈ，６．５６；Ｃｌ，６．５０；Ｎ，１７．９７；実測値：Ｃ，５５．０３；Ｈ，６．３５；Ｃｌ，６．２８；Ｎ，１７．６３。

【０２７８】

【化５２】

スキーム２８



６－（３，３－ジフルオロシクロブチル）－１－イソプロピル－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（２８ｅ）の調製

【０２７９】

ステップ１：５－（３，３－ジフルオロシクロブタンカルボキサミド）－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（２８ｂ）の調製

スキーム２７のステップ１で報告した手順に従って、１，４－ジオキサン（３０ｍＬ）中の塩化オキサリル（２．７９ｇ、２２．０４ｍｍｏｌ）、５－アミノ－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（２７ｂ）（０．８８ｇ、５．２４ｍｍｏｌ

）を使用して、ＤＣＭ（２０．０ｍＬ）中の３，３－ジフルオロシクロブタンカルボン酸（２８ａ）（１．０ｇ、７．３４ｍｍｏｌ）から化合物２８ｂを調製し、室温で１２時間撹拌した。これを、後処理し、カラムクロマトグラフィー［シリカゲル、ＤＣＭ中の５％ＭｅＯＨで溶出］を使用して精製した後、５－（３，３－ジフルオロシクロブタンカルボキサミド）－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（２８ｂ）（５００ｍｇ、収率３３％）をオフホワイト固体として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　９．８９（ｓ，１Ｈ），７．９０（ｓ，１Ｈ），７．３５（ｓ，１Ｈ），６．９７（ｓ，１Ｈ），４．３２（ｐ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，１Ｈ），３．０１－２．６８（ｍ，５Ｈ），１．３１（ｄ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，６Ｈ）．

【０２８０】

ステップ２：６－（３，３－ジフルオロシクロブチル）－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４（７Ｈ）－オン（２８ｃ）の調製

スキーム２７のステップ２で報告した手順に従って、ＮａＯＨ（２Ｎ）（０．６９ｇ、１７．４６ｍｍｏｌ）の水溶液を使用して、５－（３，３－ジフルオロシクロブタンカルボキサミド）－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（２８ｂ）（５００ｍｇ、１．７４ｍｍｏｌ）から化合物２８ｃを調製し、７０℃で０．５時間加熱した。これを、後処理した後、６－（３，３－ジフルオロシクロブチル）－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４（７Ｈ）－オン（２８ｃ）（３００ｍｇ、収率６５％）をオフホワイト固体として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　１２．１４（ｓ，１Ｈ），８．０１（ｓ，１Ｈ），５．１０－４．８６（ｍ，１Ｈ），３．５４－３．３７（ｍ，１Ｈ），３．１８－２．７９（ｍ，４Ｈ），１．４５（ｄ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，６Ｈ）．

【０２８１】

ステップ３：４－クロロ－６－（３，３－ジフルオロシクロブチル）－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン（２８ｄ）の調製

スキーム２７のステップ３で報告した手順に従って、ＰＯＣｌ$_3$（１６．２８ｇ、１０６．２３ｍｍｏｌ）を使用して、６－（３，３－ジフルオロシクロブチル）－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４（７Ｈ）－オン（２８ｃ）（０．５ｇ、１．８６ｍｍｏｌ）から化合物２８ｄを調製し、１００℃で１時間加熱した。これを、後処理し、カラムクロマトグラフィー［シリカゲル、ＤＣＭ中の１０％ＭｅＯＨで溶出］を使用して精製した後、４－クロロ－６－（３，３－ジフルオロシクロブチル）－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン（２８ｄ）（３００ｍｇ、収率５７％）を油として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　８．３６（ｓ，１Ｈ），５．０８（ｈｅｐｔ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，１Ｈ），３．６３（ｑｄ，Ｊ＝８．６，３．４Ｈｚ，１Ｈ），３．０８－２．８３（ｍ，４Ｈ），１．４４（ｄ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，６Ｈ）．

【０２８２】

ステップ４：６－（３，３－ジフルオロシクロブチル）－１－イソプロピル－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（２８ｅ）の調製

スキーム２７のステップ４で報告した手順に従って、１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－アミン（１ｂ）（０．３４ｇ、１．３６ｍｍｏｌ）、Ｐｄ$_2$（ｄｂａ）$_3$（０．１９１ｇ、０．２０ｍｍｏｌ）、Ｘ－ｐｈｏｓ（０．１９７ｇ、０．４１８ｍｍｏｌ）、Ｃｓ$_2$ＣＯ$_3$（１．０２ｇ、３．１３ｍｍｏｌ）を使用して、１，４－ジオキサン（９．０ｍＬ）中の４－クロロ－６－（３，３－ジフルオロシクロブチル）－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン（２８ｄ）（０．３ｇ、１．０４ｍｍｏｌ）から化合物２８ｅを調製し、１２０℃で４時間、窒素下で加熱した。これを、後処理し、カラムクロマトグラフィー［シリカゲル、ＤＣＭ中の１０％ＭｅＯＨで溶出］を使用して精製し、ＩＰＡを使用して結晶化し、逆相カラムクロマト

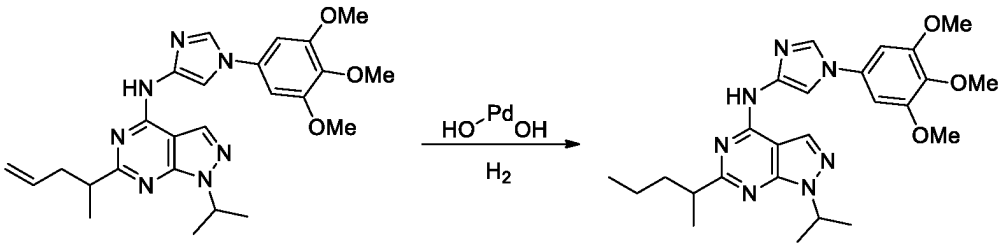
グラフィー［Ｃ１８カラム（１３０ｇ）、０～１００％の水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出］を使用した最後の精製の後、６－（３，３－ジフルオロシクロブチル）－１－イソプロピル－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（２８ｅ）（０．１８４ｇ、収率９４％）ＨＣｌ塩を白色固体として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　１１．０１（ｓ，１Ｈ，Ｄ$_{2}$Ｏ交換可能），８．４３（ｓ，１Ｈ），８．２８（ｓ，１Ｈ），８．０６（ｓ，１Ｈ），６．９４（ｓ，２Ｈ），５．１４－４．９５（ｍ，１Ｈ），３．８７（ｓ，６Ｈ），３．６９（ｓ，３Ｈ），３．６１－３．４５（ｍ，１Ｈ），３．２０－２．９６（ｍ，４Ｈ），１．４５（ｄ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，６Ｈ）；^{19}Ｆ　ＮＭＲ（２８２ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　－７８．６４，－９３．３８；ＭＳ（ＥＳ＋）：５００．１０（Ｍ＋１）；ＭＳ（ＥＳ－）：４９８．１０（Ｍ－１）；Ｃ$_{24}$Ｈ$_{27}$Ｆ$_{2}$Ｎ$_{7}$Ｏ$_{3}$．０．９５ＨＣｌ．１．２５Ｈ$_{2}$Ｏに対する分析計算値：Ｃ，５１．７８；Ｈ，５．５１；Ｃｌ，６．０５；Ｎ，１７．６１；実測値：Ｃ，５１．６０；Ｈ，５．３４；Ｃｌ，５．８６；Ｎ，１７．５１。

【０２８３】

【化５３】

スキーム２９



27f　　29a

１－イソプロピル－６－（ペンタン－２－イル）－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（２９ａ）の調製

【０２８４】

スキーム１のステップ３で報告した手順に従って、Ｐｄ（ＯＨ）$_{2}$（Ｈ$_{2}$Ｏ中に２０％）（０．２９４ｇ、０．２０９ｍｍｏｌ）を使用して、ＭｅＯＨ（１５ｍＬ）中の１－イソプロピル－６－（ペント－４－エン－２－イル）－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（２７ｆ）（０．５ｇ、１．０４６ｍｍｏｌ）から化合物２９ａを調製し、Ｈ$_{2}$雰囲気下で室温で３日間撹拌した。これを、後処理し、フラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（１２ｇ）、５０～１００％のｎ－ヘプタン中のＥｔＯＡｃで溶出］を使用して精製し、ＩＰＡを使用して結晶化し、逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（１３０ｇ）、０～１００％の水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出］を使用した最後の精製の後、１－イソプロピル－６－（ペンタン－２－イル）－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（２９ａ）（０．２２５ｇ、収率７４％）ＨＣｌ塩を白色固体として得た。

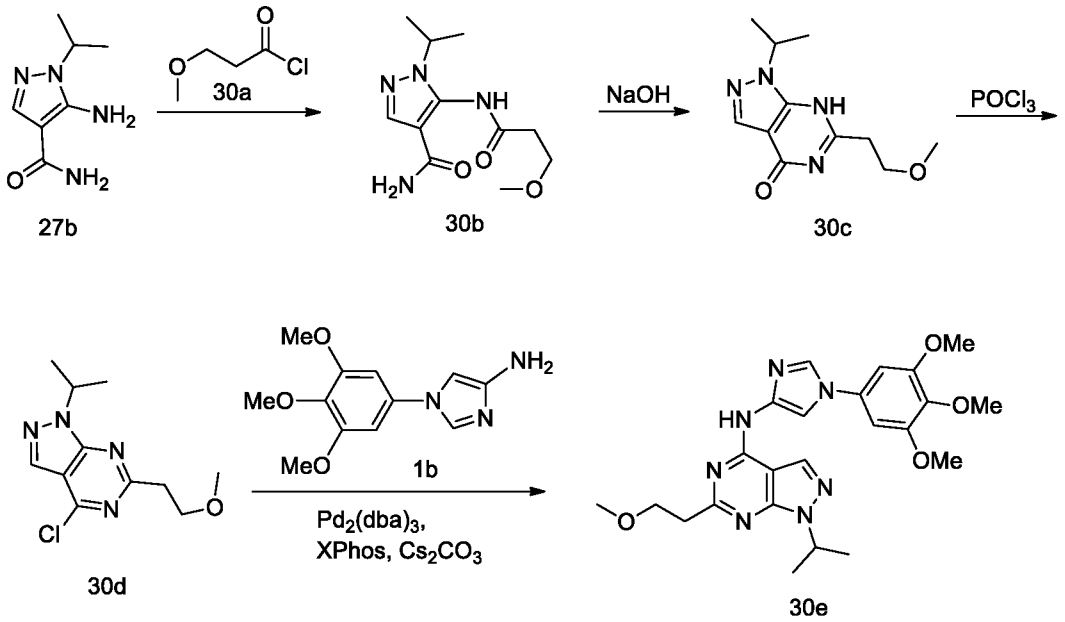
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　１１．１４（ｓ，１Ｈ，Ｄ$_{2}$Ｏ交換可能），８．４４－８．２６（ｍ，２Ｈ），８．０９（ｓ，１Ｈ），６．９４（ｓ，２Ｈ），５．０９－４．９８（ｍ，１Ｈ），３．８７（ｓ，６Ｈ），３．７０（ｓ，３Ｈ），３．０５－２．８８（ｍ，１Ｈ），１．９５－１．７７（ｍ，１Ｈ），１．７２－１．５

３（ｍ，１Ｈ），１．４６（ｄ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，６Ｈ），１．３３（ｄ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，３Ｈ），１．３１－１．１９（ｍ，２Ｈ），０．８６（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ＋）：４８０．２０（Ｍ＋１）；ＭＳ（ＥＳ－）：４７８．１５（Ｍ－１）；$C_{25}H_{33}N_7O_3$．ＨＣｌ．１．２５H_2Oに対する分析計算値．Ｃ，５５．７５；Ｈ，６．８３；Ｃｌ，６．５８；Ｎ，１８．２１；実測値：Ｃ，５５．９７；Ｈ，６．６２；Ｃｌ，６．３８；Ｎ，１８．１０。

【０２８５】

【化５４】

スキーム３０



１－イソプロピル－６－（２－メトキシエチル）－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（３０ｅ）の調製

【０２８６】

ステップ１：１－イソプロピル－５－（３－メトキシプロパンアミド）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（３０ｂ）の調製

１，４ジオキサン（３０ｍＬ）中の５－アミノ－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（２７ｂ）（１．０ｇ、５．９４ｍｍｏｌ）の溶液に、１，４ジオキサン中の３－メトキシプロパノイルクロリド（３０ａ）（１．０２ｇ、８．３２ｍｍｏｌ、ＣＡＳ＃４２４４－５９－１）の溶液を滴加し、１２時間室温で撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、得られた残渣を、カラムクロマトグラフィー［シリカゲル、ＤＣＭ中の１０％ＭｅＯＨで溶出］を使用して精製して、１－イソプロピル－５－（３－メトキシプロパンアミド）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（３０ｂ）（７００ｍｇ、収率４６％）をオフホワイト固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　９．８６（ｓ，１Ｈ），７．８５（ｓ，１Ｈ），７．０９（ｄ，Ｊ＝１３．８Ｈｚ，２Ｈ），４．６２－４．２２（ｍ，１Ｈ），３．６２（ｔ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，２Ｈ），３．２６（ｓ，３Ｈ），２．５９（ｔ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，２Ｈ），１．３１（ｄ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，６Ｈ）．

【０２８７】

ステップ２：１－イソプロピル－６－（２－メトキシエチル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４（７Ｈ）－オン（３０ｃ）の調製

スキーム２７のステップ２で報告した手順に従って、ＮａＯＨ（２Ｎ）（１．１０ｇ、

２７．５２ｍｍｏｌ）の水溶液を使用して、１－イソプロピル－５－（３－メトキシプロパンアミド）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（３０ｂ）（７００ｍｇ、２．７５ｍｍｏｌ）から化合物３０ｃを調製し、７０℃で０．５時間加熱した。これを、後処理した後、１－イソプロピル－６－（２－メトキシエチル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４（７Ｈ）－オン（３０ｃ）（５５０ｍｇ、収率８５．４０％）をオフホワイト固体として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　１２．１５（ｓ，１Ｈ），８．０２（ｓ，１Ｈ），５．０８－４．７８（ｍ，１Ｈ），４．０４（ｔ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，２Ｈ），３．３５（ｓ，３Ｈ），３．１４（ｔ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，２Ｈ），１．４４（ｄ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，６Ｈ）．

【０２８８】

ステップ３：４－クロロ－１－イソプロピル－６－（２－メトキシエチル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン（３０ｄ）の調製

スキーム２７のステップ３で報告した手順に従って、ＰＯＣｌ$_3$（３６．９８ｇ、２４１．２３ｍｍｏｌ）を使用して、１－イソプロピル－６－（２－メトキシエチル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４（７Ｈ）－オン（３０ｃ）（１．０ｇ、４．３２ｍｍｏｌ）から化合物３０ｄを調製し、９０℃で１時間加熱した。これを、後処理し、カラムクロマトグラフィー［シリカゲル、ＤＣＭ中の１０％ＭｅＯＨで溶出］を使用して精製した後、４－クロロ－１－イソプロピル－６－（２－メトキシエチル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン（３０ｄ）（３５０ｍｇ、４１％）を油として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　８．４３（ｓ，１Ｈ），５．３５－４．８８（ｍ，１Ｈ），４．１５（ｔ，Ｊ＝６．５Ｈｚ，２Ｈ），３．４５（ｔ，Ｊ＝６．５Ｈｚ，２Ｈ），３．３３（ｓ，３Ｈ），１．５１（ｄ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，６Ｈ）．

【０２８９】

ステップ４：１－イソプロピル－６－（２－メトキシエチル）－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（３０ｅ）の調製

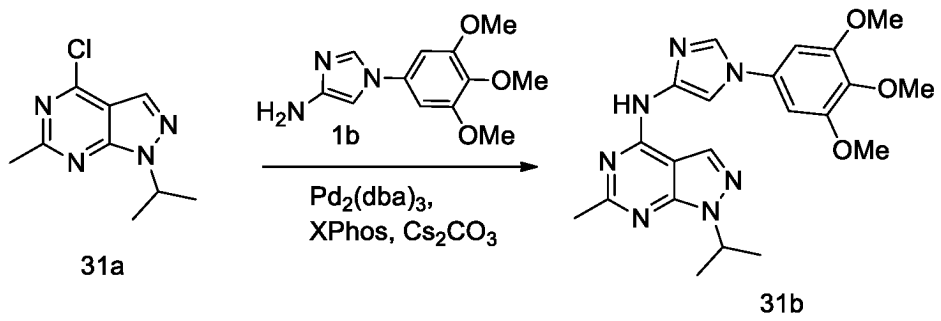
スキーム２７のステップ４で報告した手順に従って、１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－アミン（１ｂ）（０．４５ｇ、１．７８ｍｍｏｌ）、Ｐｄ$_2$（ｄｂａ）$_3$（０．２５ｇ、０．２７ｍｍｏｌ）、Ｘ－ｐｈｏｓ（０．２６ｇ、０．５４ｍｍｏｌ）、Ｃｓ$_2$ＣＯ$_3$（１．３４ｇ、４．１２ｍｍｏｌ）を使用して、１，４－ジオキサン（１０．５ｍＬ）中の４－クロロ－１－イソプロピル－６－（２－メトキシエチル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン（３０ｄ）（０．３５ｇ、１．３７ｍｍｏｌ）から化合物３０ｅを調製し、９０℃で４時間加熱した。これを、後処理し、カラムクロマトグラフィー［シリカゲル、ＤＣＭ中の１０％ＭｅＯＨで溶出］を使用して精製し、ＩＰＡを使用して結晶化し、逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（３０ｇ）、０～１００％の水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出］を使用した最後の精製後、１－イソプロピル－６－（２－メトキシエチル）－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（３０ｅ）（０．１２１ｇ、収率７８．１％）ＨＣｌ塩を白色固体として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　１１．１８（ｓ，１Ｈ，Ｄ$_2$Ｏ交換可能），８．４８－８．２９（ｍ，２Ｈ），８．０６（ｓ，１Ｈ），６．９８（ｓ，２Ｈ），５．１０－４．９７（ｍ，１Ｈ），３．９３－３．８９（ｍ，２Ｈ），３．８８（ｓ，６Ｈ），３．７０（ｓ，３Ｈ），３．２６（ｓ，３Ｈ），３．１０（ｔ，Ｊ＝６．５Ｈｚ，２Ｈ），１．４５（ｄ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，６Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ＋）：４６８．１０（Ｍ＋１）；ＭＳ（ＥＳ－）：４６６．１０（Ｍ－１）；Ｃ$_{23}$Ｈ$_{29}$Ｎ$_7$Ｏ$_4$．ＨＣｌ．２Ｈ$_2$Ｏに対する分析計算値：Ｃ，５１．１６；Ｈ，６．３５；Ｃｌ，６．５６；Ｎ，１８．１６；実測値：Ｃ，５１．０６；Ｈ，６．２３；Ｃｌ，６．３５；Ｎ，１７．９７。

【０２９０】

【化５５】

スキーム３１



１－イソプロピル－６－メチル－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（３１ｂ）の調製

【０２９１】

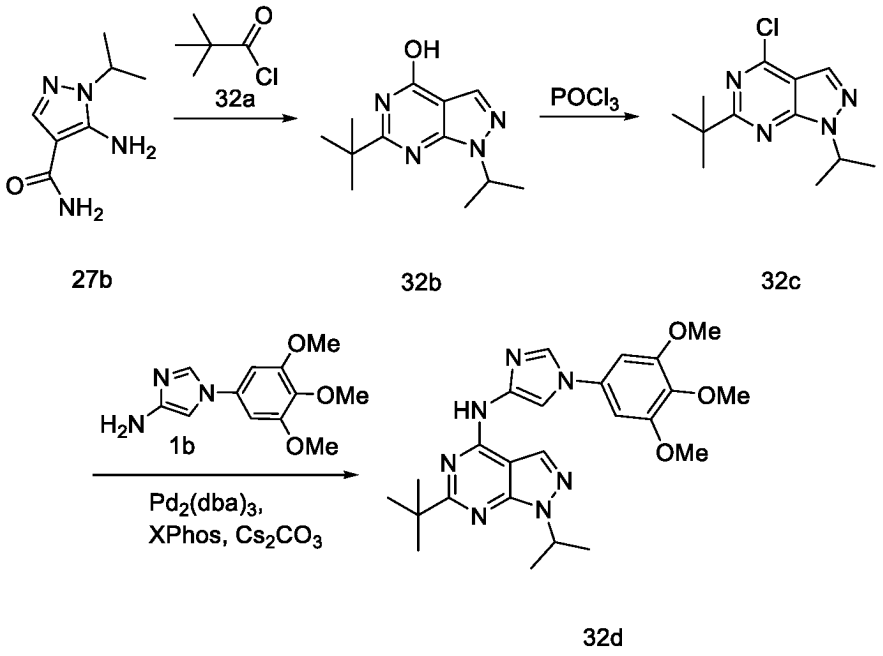
スキーム２７のステップ４で報告した手順に従って、１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－アミン（１ｂ）（３７９ｍｇ、１．５１９ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（１３９ｍｇ、０．１５２ｍｍｏｌ）、Ｘ－ｐｈｏｓ（１４５ｍｇ、０．３０４ｍｍｏｌ）、Cs_2CO_3（６１９ｍｇ、１．８９９ｍｍｏｌ）を使用して、トルエン（８ｍＬ）及びｔ－ブタノール（２ｍＬ）中の４－クロロ－１－イソプロピル－６－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン（３１ａ）（１６０ｍｇ、０．７６０ｍｍｏｌ、ＣＡＳ＃１２５１２１２－４２－６）から化合物３１ｂを調製し、９０℃で４時間加熱した。これを、後処理し、フラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（１２ｇ）、０～１５％のＤＣＭ中のＭｅＯＨで溶出］を使用して精製し、続いて逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（５０ｇ）、０～１００％の水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出］を使用して精製した後、１－イソプロピル－６－メチル－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（３１ｂ）（０．２４０ｇ、収率７５％）ＨＣｌ塩を白黄色固体として得た。

^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ １２．５０（ｓ，１Ｈ，Ｄ２Ｏ交換可能），９．００－８．４４（ｍ，２Ｈ），８．０５（ｄ，Ｊ＝１．７Ｈｚ，１Ｈ），７．０６（ｓ，２Ｈ），５．１９－５．０６（ｍ，１Ｈ），３．９０（ｓ，６Ｈ），３．７１（ｓ，３Ｈ），２．６８（ｓ，３Ｈ），１．４７（ｄ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，６Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ＋）：４２４．２（Ｍ＋１）；ＭＳ（ＥＳ－）：４２２．２（Ｍ－１）。$C_{21}H_{25}N_7O_3 . HCl . 1.6H_2O$に対する分析計算値：Ｃ，５１．６１；Ｈ，６．０２；Ｃｌ，７．２５；Ｎ，２０．０６；実測値：Ｃ，５１．５８；Ｈ，５．９４；Ｃｌ，７．１５，Ｎ，１９．８４。

【０２９２】

【化５６】

スキーム３２



６－（ｔｅｒｔ－ブチル）－１－イソプロピル－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（３２ｄ）の調製

【０２９３】

ステップ１：６－（ｔｅｒｔ－ブチル）－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－オール（３２ｂ）の調製

スキーム３０のステップ１で報告した手順に従って、塩化ピバロイル（３２ａ）（４１１ｍｇ、３．４１ｍｍｏｌ）を使用して、１，４ジオキサン（１０ｍＬ）中の５－アミノ－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（２７ｂ）（３７６ｍｇ、２．２３５ｍｍｏｌ）から化合物３２ｂを調製し、室温で２時間撹拌し、続いて密封チューブ中で１２０℃に２４時間加熱した。これを、後処理し、フラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（１２ｇ）、２０～１００％のヘキサン中のＥｔＯＡｃ／ＭｅＯＨ（９：１）で溶出］を使用して精製した後、６－（ｔｅｒｔ－ブチル）－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－オール（３２ｂ）（１６２ｍｇ、収率２０％）を黄色固体として得た。ＭＳ（ＥＳ＋）：２３５．１０（Ｍ＋１）；ＭＳ（ＥＳ－）：２３３．１０（Ｍ－１）。

【０２９４】

ステップ２：６－（ｔｅｒｔ－ブチル）－４－クロロ－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン（３２ｃ）の調製

スキーム２７のステップ３で報告した手順に従って、$POCl_3$（５ｍＬ、５３．６ｍｍｏｌ）を使用して、６－（ｔｅｒｔ－ブチル）－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－オール（３２ｂ）（１６２ｍｇ、０．６９１ｍｍｏｌ）から化合物３２ｃを調製し、１００℃で１時間加熱した。これを、後処理し、フラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（１２ｇ）、０～４０％のヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出］を使用して精製した後、６－（ｔｅｒｔ－ブチル）－４－クロロ－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン（３２ｃ）（７４ｍｇ、収率４２％）を無色の油として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　８．３６（ｓ，１Ｈ），５．１９－

４．９９（ｍ，１Ｈ），１．５２（ｄ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，６Ｈ），１．４１（ｓ，９Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ＋）：２５３．１０（Ｍ＋１）。

【０２９５】

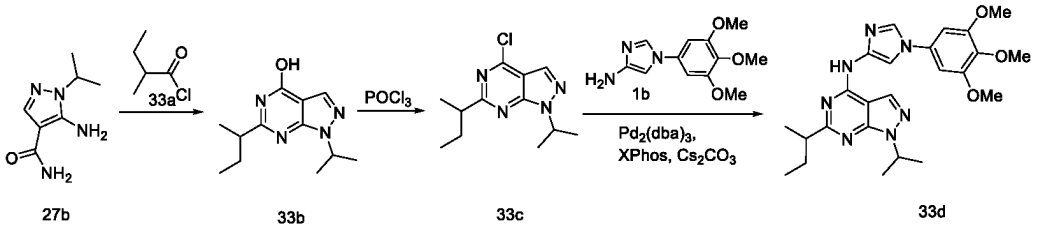
ステップ３：６－（ｔｅｒｔ－ブチル）－１－イソプロピル－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（３２ｄ）の調製

スキーム２７のステップ４で報告した手順に従って、１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－アミン（１ｂ）（１３８ｍｇ、０．５５４ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（５０．７ｍｇ、０．０５５ｍｍｏｌ）、Ｘ－ｐｈｏｓ（５２．８ｍｇ、０．１１１ｍｍｏｌ）、Cs_2CO_3（２２６ｍｇ、０．６９２ｍｍｏｌ）を使用して、トルエン（８ｍＬ）及びｔ－ブタノール（２ｍＬ）中の６－（ｔｅｒｔ－ブチル）－４－クロロ－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン（３２ｃ）（７０ｍｇ、０．２７７ｍｍｏｌ）から化合物３２ｄを調製し、１１０℃で４時間加熱した。これを、後処理し、フラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（１２ｇ）、０～１００％のヘキサン中のＥｔＯＡｃ／ＭｅＯＨ（９：１）で溶出］を使用して精製し、続いて逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（５０ｇ）、０～１００％の水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出］を使用して精製した後、６－（ｔｅｒｔ－ブチル）－１－イソプロピル－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（３２ｄ）（５８ｍｇ、収率４５％）ＨＣｌ塩を白黄色固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ １１．８９（ｓ，１Ｈ，D_2O交換可能），８．７０－８．３７（ｍ，２Ｈ），８．０８（ｓ，１Ｈ），７．００（ｓ，２Ｈ），５．１９－４．９７（ｍ，１Ｈ），３．８８（ｓ，６Ｈ），３．７１（ｓ，３Ｈ），１．５６－１．２６（ｍ，１５Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ＋）：４６６．２（Ｍ＋１）。

【０２９６】

【化５７】

スキーム３３



６－（ｓｅｃ－ブチル）－１－イソプロピル－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（３３ｄ）の調製

【０２９７】

ステップ１：６－（ｓｅｃ－ブチル）－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－オール（３３ｂ）の調製

スキーム３０のステップ１で報告した手順に従って、２－メチルブタノイルクロリド（３３ａ）（４１１ｍｇ、３．４１ｍｍｏｌ、ＣＡＳ＃５７５２６－２８－０）を使用して、１，４ジオキサン（８ｍＬ）中の５－アミノ－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（２７ｂ）（３１６ｍｇ、１．８７９ｍｍｏｌ）から化合物３３ｂを調製し、室温で２時間撹拌し、密封チューブ中で１２０℃に２４時間加熱した。これを、後処理し、フラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（１２ｇ）、０～１００％のヘキサン中のＥｔＯＡｃ／ＭｅＯＨ（９：１）で溶出］を使用して精製した後、６－（ｓｅｃ－ブチル）－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－

オール（３３ｂ）（２７４ｍｇ、収率６２％）を黄色固体として得た。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　１１．９４（ｓ，１Ｈ），７．９８（ｓ，１Ｈ），５．０４－４．７７（ｍ，１Ｈ），２．８１－２．６４（ｍ，１Ｈ），１．８３－１．６９（ｍ，１Ｈ），１．６５－１．５０（ｍ，１Ｈ），１．４４（ｄｄ，Ｊ＝６．７，１．７Ｈｚ，６Ｈ），１．２３（ｄ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，３Ｈ），０．８４（ｔ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ＋）：２３５．１０（Ｍ＋１）；ＭＳ（ＥＳ－）：２３３．１０（Ｍ－１）。

【０２９８】

ステップ２：６－（ｓｅｃ－ブチル）－４－クロロ－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン（３３ｃ）の調製

スキーム２７のステップ３で報告した手順に従って、ＰＯＣｌ$_3$（６ｍＬ、６４．４ｍｍｏｌ）を使用して、６－（ｓｅｃ－ブチル）－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－オール（３３ｂ）（２７４ｍｇ、１．１６９ｍｍｏｌ）から化合物３３ｃを調製し、１００℃で１時間加熱した。これを、後処理し、フラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（１２ｇ）、０～４０％のヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出］を使用して精製した後、６－（ｓｅｃ－ブチル）－４－クロロ－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン（３３ｃ）（２２６ｍｇ、収率７６％）を無色の油として得た。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　８．３７（ｓ，１Ｈ），５．２８－４．８４（ｍ，１Ｈ），３．０８－２．８９（ｍ，１Ｈ），１．９４－１．７５（ｍ，１Ｈ），１．７５－１．５６（ｍ，１Ｈ），１．５１（ｄ，６Ｈ），１．３０（ｄ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，３Ｈ），０．８３（ｔ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ＋）：２５３．１０（Ｍ＋１）。

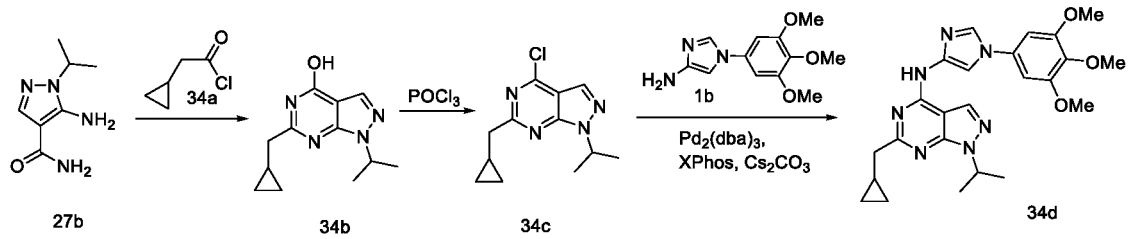
【０２９９】

ステップ３：６－（ｓｅｃ－ブチル）－１－イソプロピル－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（３３ｄ）の調製

スキーム２７のステップ４で報告した手順に従って、１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－アミン（１ｂ）（４３４ｍｇ、１．７４１ｍｍｏｌ）、Ｐｄ$_2$（ｄｂａ）$_3$（１５９ｍｇ、０．１７４ｍｍｏｌ）、ＸＰｈｏｓ（１６６ｍｇ、０．３４８ｍｍｏｌ）、Ｃｓ$_2$ＣＯ$_3$（７０９ｍｇ、２．１７６ｍｍｏｌ）を使用して、トルエン（８ｍＬ）及びｔ－ブタノール（２ｍＬ）中の６－（ｓｅｃ－ブチル）－４－クロロ－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン（３３ｃ）（２２０ｍｇ、０．８７０ｍｍｏｌ）から化合物３３ｄを調製し、１１０℃で４時間加熱した。これを、後処理し、フラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（１２ｇ）、２０～１００％のヘキサン中のＥｔＯＡｃ／ＭｅＯＨ（９：１）で溶出］を使用して精製し、続いて逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（５０ｇ）、０～１００％の水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出］を使用して精製した後、６－（ｓｅｃ－ブチル）－１－イソプロピル－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（３３ｄ）（１９５ｍｇ、収率４８％）ＨＣｌ塩を白色固体として得た。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　１２．１１（ｓ，１Ｈ，Ｄ$_2$Ｏ交換可能），８．８１－８．４１（ｍ，２Ｈ），８．０６（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），７．０２（ｓ，２Ｈ），５．１８－５．０７（ｍ，１Ｈ），３．８９（ｓ，６Ｈ），３．７１（ｓ，３Ｈ），３．０８－２．９１（ｍ，１Ｈ），２．０１－１．８１（ｍ，１Ｈ），１．８１－１．６０（ｍ，１Ｈ），１．４８（ｄ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，６Ｈ），１．３７（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ），０．９１（ｔ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ＋）：４６６．２（Ｍ＋１）；Ｃ$_{24}$Ｈ$_{31}$Ｎ$_7$Ｏ$_3$．ＨＣｌ．Ｈ$_2$Ｏに対する分析計算値：Ｃ，５５．４３；Ｈ，６．５９；Ｎ，１８．８５；Ｃｌ，６．８２；実測値：Ｃ，５５．３９；Ｈ，６．６１；Ｎ，１８．７１；Ｃｌ，６．６９。

【０３００】
【化５８】

スキーム３４



６－（シクロプロピルメチル）－１－イソプロピル－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（３４ｄ）の調製

【０３０１】

ステップ１：６－（シクロプロピルメチル）－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－オール（３４ｂ）の調製

スキーム３０のステップ１で報告した手順に従って、２－シクロプロピルアセチルクロリド（３４ａ）（２９８ｍｇ、２．５１ｍｍｏｌ、ＣＡＳ＃５４３２２－６５－５）を使用して、１，４ジオキサン（８ｍＬ）中の５－アミノ－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（２７ｂ）（３０５ｍｇ、１．８１３ｍｍｏｌ）から化合物３４ｂを調製し、室温で２時間撹拌し、密封チューブ中で１２０℃に２４時間加熱した。これを、後処理し、フラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（１２ｇ）、０～１００％のヘキサン中のＥｔＯＡｃ／ＭｅＯＨ（９：１）で溶出］を使用して精製した後、６－（シクロプロピルメチル）－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－オール（３４ｂ）（２７７ｍｇ、収率６６％）を黄色固体として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　１１．９９（ｓ，１Ｈ），８．００（ｓ，１Ｈ），４．９４（ｐ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，１Ｈ），２．５４－２．５１（ｍ，２Ｈ），１．４４（ｄ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，６Ｈ），１．２２－１．１０（ｍ，１Ｈ），０．５６－０．４１（ｍ，２Ｈ），０．３５－０．２２（ｍ，２Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ＋）：２３３．１０（Ｍ＋１）；ＭＳ（ＥＳ－）：２３１．１０（Ｍ－１）。

【０３０２】

ステップ２：４－クロロ－６－（シクロプロピルメチル）－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン（３４ｃ）の調製

スキーム２７のステップ３で報告した手順に従って、ＰＯＣｌ$_{3}$（６ｍＬ、６４．４ｍｍｏｌ）を使用して、６－（シクロプロピルメチル）－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－オール（３４ｂ）（２６０ｍｇ、１．１１９ｍｍｏｌ）から化合物３４ｃを調製し、１００℃で１時間加熱した。これを、後処理し、フラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（１２ｇ）、０～３０％のヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出］を使用して精製した後、４－クロロ－６－（シクロプロピルメチル）－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン（３４ｃ）（１９９ｍｇ、収率７１％）を無色の油として得た。

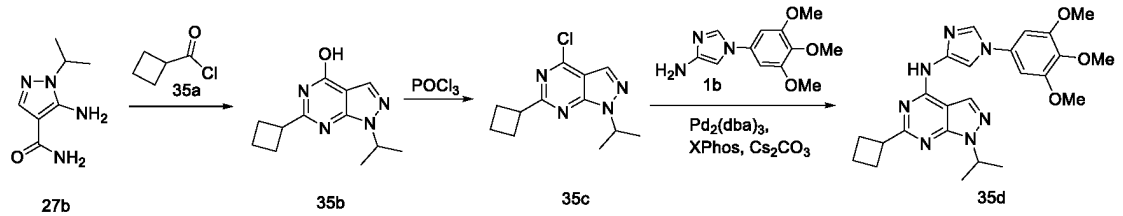
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８．３９（ｓ，１Ｈ），５．１３（ｐ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，１Ｈ），２．８５（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，２Ｈ），１．５１（ｄ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，６Ｈ），１．３５－１．１３（ｍ，１Ｈ），０．５９－０．４０（ｍ，２Ｈ），０．３９－０．１５（ｍ，２Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ＋）：２５１．１０（Ｍ＋１）。

【０３０３】

ステップ３：６－（シクロプロピルメチル）－１－イソプロピル－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，

４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（３４ｄ）の調製
スキーム２７のステップ４で報告した手順に従って、１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－アミン（１ｂ）（３７８ｍｇ、１．５１６ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（１３９ｍｇ、０．１５２ｍｍｏｌ）、ＸＰｈｏｓ（１４５ｍｇ、０．３０３ｍｍｏｌ）、Cs_2CO_3（６１７ｍｇ、１．８９４ｍｍｏｌ）を使用して、トルエン（８ｍＬ）及びｔ－ブタノール（２ｍＬ）中の４－クロロ－６－（シクロプロピルメチル）－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン（３４ｃ）（１９０ｍｇ、０．７５８ｍｍｏｌ）から化合物３４ｄを調製し、１１０℃で４時間加熱した。これを、後処理し、フラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（１２ｇ）、０～１００％のヘキサン中のＥｔＯＡｃ／ＭｅＯＨ（９：１）で溶出］を使用して精製し、続いて逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（５０ｇ）、０～１００％の水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出］を使用して精製した後、６－（シクロプロピルメチル）－１－イソプロピル－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（３４ｄ）（１４９ｍｇ、収率４２％）ＨＣｌ塩を白色固体として得た。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　１２．４６（ｓ，１Ｈ，D_2O交換可能），８．５９（ｓ，２Ｈ），８．０５（ｓ，１Ｈ），７．０２（ｓ，２Ｈ），５．２０－５．０１（ｍ，１Ｈ），３．８９（ｓ，６Ｈ），３．７０（ｓ，３Ｈ），２．８８（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，２Ｈ），１．４８（ｄ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，６Ｈ），１．３６－１．１７（ｍ，１Ｈ），０．７１－０．５３（ｍ，２Ｈ），０．５３－０．３１（ｍ，２Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ＋）：４６４．２（Ｍ＋１）。
【０３０４】
【化５９】

スキーム３５



６－シクロブチル－１－イソプロピル－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（３５ｄ）の調製
【０３０５】
ステップ１：６－シクロブチル－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－オール（３５ｂ）の調製
スキーム３０のステップ１で報告した手順に従って、シクロブタンカルボニルクロリド（３５ａ）（４２３ｍｇ、３．５７ｍｍｏｌ、ＣＡＳ＃５００６－２２－４）を使用して、１，４ジオキサン（８ｍＬ）中の５－アミノ－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（２７ｂ）（３００ｍｇ、１．７８４ｍｍｏｌ）から化合物３５ｂを調製し、室温で２時間撹拌し、密封チューブ中で１２０℃に２４時間加熱した。これを、後処理し、フラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（１２ｇ）、０～１００％のヘキサン中のＥｔＯＡｃ／ＭｅＯＨ（９：１）で溶出］を使用して精製した後、６－シクロブチル－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－オール（３５ｂ）（３４３ｍｇ、収率８３％）を灰色の固体として得た。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　１１．８９（ｓ，１Ｈ），７．９８（ｓ，１Ｈ），５．０７－４．８８（ｍ，１Ｈ），３．６０－３．４４（ｍ，１Ｈ），２

．４７－２．３１（ｍ，２Ｈ），２．３１－２．１７（ｍ，２Ｈ），２．０６－１．９２（ｍ，１Ｈ），１．９２－１．７４（ｍ，１Ｈ），１．４６（ｄ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，６Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ＋）：２３３．１０（Ｍ＋１）；ＭＳ（ＥＳ－）：２３１．１０（Ｍ－１）。

【０３０６】

ステップ２：４－クロロ－６－シクロブチル－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン（３５ｃ）の調製

スキーム２７のステップ３で報告した手順に従って、$POCl_3$（６ｍＬ、６４．４ｍｍｏｌ）を使用して、６－シクロブチル－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－オール（３５ｂ）（３４０ｍｇ、１．４６４ｍｍｏｌ）から化合物３５ｃを調製し、１００℃で１時間加熱した。これを、後処理し、フラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（１２ｇ）、０～３０％のヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出］を使用して精製した後、４－クロロ－６－シクロブチル－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン（３５ｃ）（２８６ｍｇ、収率７８％）を無色の油として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　８．３８（ｓ，１Ｈ），５．２６－４．９７（ｍ，１Ｈ），３．９７－３．６９（ｍ，１Ｈ），２．４８－２．２８（ｍ，４Ｈ），２．１４－１．９９（ｍ，１Ｈ），１．９９－１．８１（ｍ，１Ｈ），１．５１（ｄ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，６Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ＋）：２５１．０５（Ｍ＋１）。

【０３０７】

ステップ３：６－シクロブチル－１－イソプロピル－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（３５ｄ）の調製

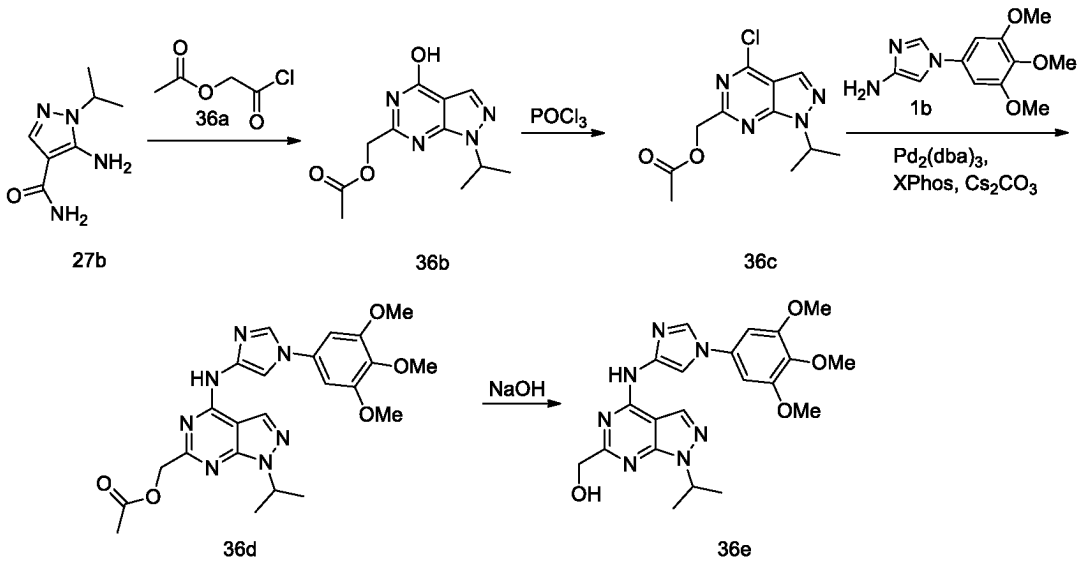
スキーム２７のステップ４で報告した手順に従って、１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－アミン（１ｂ）（４１８ｍｇ、１．６７５ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（２０５ｍｇ、０．２２３ｍｍｏｌ）、ＸＰｈｏｓ（２１３ｍｇ、０．４４７ｍｍｏｌ）、Cs_2CO_3（９１０ｍｇ、２．７９ｍｍｏｌ）を使用して、トルエン（８ｍＬ）及びｔ－ブタノール（２ｍＬ）中の４－クロロ－６－シクロブチル－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン（３５ｃ）（２８０ｍｇ、１．１１７ｍｍｏｌ）から化合物３５ｄを調製し、１１０℃で４時間加熱した。これを、後処理し、フラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（１２ｇ）、０～１００％のヘキサン中のＥｔＯＡｃ／ＭｅＯＨ（９：１）で溶出］を使用して精製し、続いて逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（５０ｇ）、０～１００％の水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出］を使用して精製した後、６－シクロブチル－１－イソプロピル－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（３５ｄ）（２０８ｍｇ、収率４０％）ＨＣｌ塩を白色固体として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　１２．５８（ｓ，１Ｈ，D_2O交換可能），８．８３－８．４２（ｍ，２Ｈ），８．０８（ｓ，１Ｈ），７．０４（ｓ，２Ｈ），５．１７－５．０９（ｍ，１Ｈ），３．８８（ｓ，７Ｈ），３．７０（ｓ，３Ｈ），２．５５－２．３５（ｍ，４Ｈ），２．２０－２．０１（ｍ，１Ｈ），２．０１－１．８２（ｍ，１Ｈ），１．４７（ｄ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，６Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ＋）：４６４．２（Ｍ＋１）；$C_{24}H_{29}N_7O_3$．１．０５ＨＣｌ．１．４H_2Oに対する分析計算値：Ｃ，５４．６９；Ｈ，６．２８；Ｎ，１８．６０；Ｃｌ，７．０６；実測値：Ｃ，５４．６９；Ｈ，６．３１；Ｎ，１８．７６；Ｃｌ，６．９６。

【０３０８】

【化６０】

スキーム３６



（１－イソプロピル－４－（（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）アミノ）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－６－イル）メタノール（３６ｅ）の調製

【０３０９】

ステップ１：（４－ヒドロキシ－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－６－イル）メチルアセテート（３６ｂ）の調製

スキーム３０のステップ１で報告した手順に従って、２－クロロ－２－オキソエチルアセテート（３６ａ）（１０２９ｍｇ、７．５４ｍｍｏｌ、ＣＡＳ＃１３８３１－３１－７）を使用して、１，４ジオキサン（８ｍＬ）中の５－アミノ－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（２７ｂ）（３１６ｍｇ、１．８７９ｍｍｏｌ）から化合物３６ｂを調製し、室温で２０分間撹拌し、密封チューブ中で１２０℃に２４時間加熱した。これを、後処理し、フラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（１２ｇ）、０～１００％のヘキサン中のＥｔＯＡｃ／ＭｅＯＨ（９：１）で溶出］を使用して精製した後、（４－ヒドロキシ－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－６－イル）メチルアセテート（３６ｂ）（５２８ｍｇ、収率５６％）を無色油として得た。ＭＳ（ＥＳ＋）：２５１．０５（Ｍ＋１）；ＭＳ（ＥＳ－）：２４８．５０（Ｍ－１）。

【０３１０】

ステップ２：（４－クロロ－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－６－イル）メチルアセテート（３６ｃ）の調製

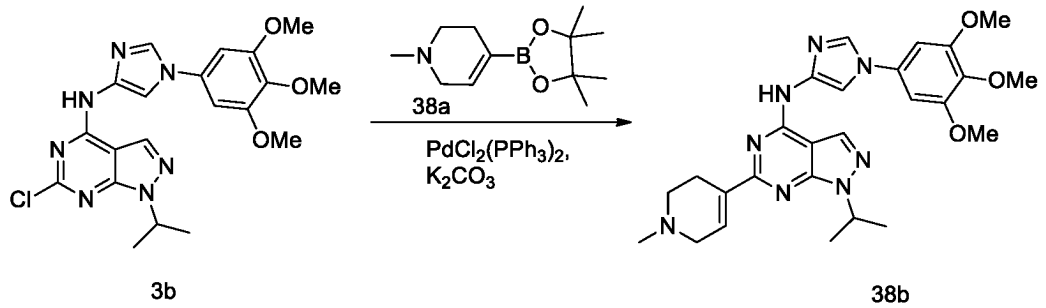
スキーム２７のステップ３で報告した手順に従って、$POCl_3$（６ｍＬ、６４．４ｍｍｏｌ）を使用して、（４－ヒドロキシ－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－６－イル）メチルアセテート（３６ｂ）（５２８ｍｇ、２．１１０ｍｍｏｌ）から化合物３６ｃを調製し、１００℃で１時間加熱した。これを、後処理し、フラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（１２ｇ）、０～４０％のヘキサン中のＥｔＯＡｃで溶出］を使用して精製した後、（４－クロロ－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－６－イル）メチルアセテート（３６ｃ）（２５７ｍｇ、収率４５％）を無色の油として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　８．４７（ｓ，１Ｈ），５．３２（ｓ，２Ｈ），５．１９－５．０４（ｍ，１Ｈ），２．１９（ｓ，３Ｈ），１．５１（ｄ，

Ｊ＝６．７Ｈｚ，６Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ＋）：２６９．１０（Ｍ＋１）。
【０３１１】
ステップ３：（１－イソプロピル－４－（（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）アミノ）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－６－イル）メチルアセテート（３６ｄ）の調製
スキーム２７のステップ４で報告した手順に従って、１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－アミン（１ｂ）（３５３ｍｇ、１．４１８ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（１７３ｍｇ、０．１８９ｍｍｏｌ）、Ｘ－ｐｈｏｓ（１８０ｍｇ、０．３７８ｍｍｏｌ）Cs_2CO_3（７７０ｍｇ、２．３６３ｍｍｏｌ）を使用して、トルエン（８ｍＬ）及びｔ－ブタノール（２ｍＬ）中の（４－クロロ－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－６－イル）メチルアセテート（３６ｃ）（２５４ｍｇ、０．９４５ｍｍｏｌ）から化合物３６ｄを調製し、１１０℃で４時間加熱した。これを、後処理し、フラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（１２ｇ）、０～１００％のヘキサン中のＥｔＯＡｃ／ＭｅＯＨ（９：１）で溶出］を使用して精製した後、（１－イソプロピル－４－（（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）アミノ）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－６－イル）メチルアセテート（３６ｄ）（４５５ｍｇ、収率１００％）を黄色の油として得た。ＭＳ（ＥＳ＋）：４８２．１５（Ｍ＋１）。
【０３１２】
ステップ４：（１－イソプロピル－４－（（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）アミノ）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－６－イル）メタノール（３６ｅ）の調製
スキーム２７のステップ２で報告した手順に従って、ＮａＯＨ（１５１ｍｇ、３．７８ｍｍｏｌ）の水溶液（２ｍＬ）を使用して、ＭｅＯＨ／ＴＨＦ（６ｍＬ、１：１）中の（１－イソプロピル－４－（（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）アミノ）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－６－イル）メチルアセテート（３６ｄ）（４５５ｍｇ、０．９４５ｍｍｏｌ）から化合物３６ｅを調製し、室温で３時間撹拌した。これを、後処理し、フラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（１２ｇ）、０～１０％のＤＣＭ中のＭｅＯＨで溶出］を使用して精製し、続いて逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（５０ｇ）、０～１００％の水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出］の後、（１－イソプロピル－４－（（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）アミノ）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－６－イル）メタノール（３６ｅ）（４０ｍｇ、収率１０％）ＨＣｌ塩を白黄色固体として得た。
^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ １３．４４（ｓ，１Ｈ，D_2O交換可能），８．７７（ｓ，１Ｈ），８．６２（ｓ，１Ｈ），７．９５（ｓ，１Ｈ），７．０４（ｓ，２Ｈ），５．０７（ｔ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，１Ｈ），４．７４（ｓ，２Ｈ），３．８９（ｓ，６Ｈ），３．７０（ｓ，３Ｈ），１．４８（ｄ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，６Ｈ）；
^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6／D_2O）δ ８．７３（ｓ，１Ｈ），８．６０（ｓ，１Ｈ），７．９７（ｓ，１Ｈ），７．０４（ｓ，２Ｈ），５．０６（ｄｄ，Ｊ＝１３．３，６．８Ｈｚ，１Ｈ），４．７３（ｓ，２Ｈ），３．８９（ｓ，６Ｈ），３．７０（ｓ，３Ｈ），１．４８（ｄ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，６Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ＋）：４４０．２（Ｍ＋１）；$C_{21}H_{25}N_7O_4$に対する分析計算値．ＨＣｌ．１．２５Ｈ２Ｏ：Ｃ，５０．６０；Ｈ，５．７６；Ｎ，１９．６７；Ｃｌ，７．１１；実測値：Ｃ，５０．７５；Ｈ，５．６２；Ｎ，１９．３４；Ｃｌ，６．９９。
【０３１３】
スキーム３７
意図的に空白にしておく。
【０３１４】

【化６１】

スキーム３８



3b　　38b

１－イソプロピル－６－（１－メチル－１，２，３，６－テトラヒドロピリジン－４－イル）－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（３８ｂ）の調製

【０３１５】

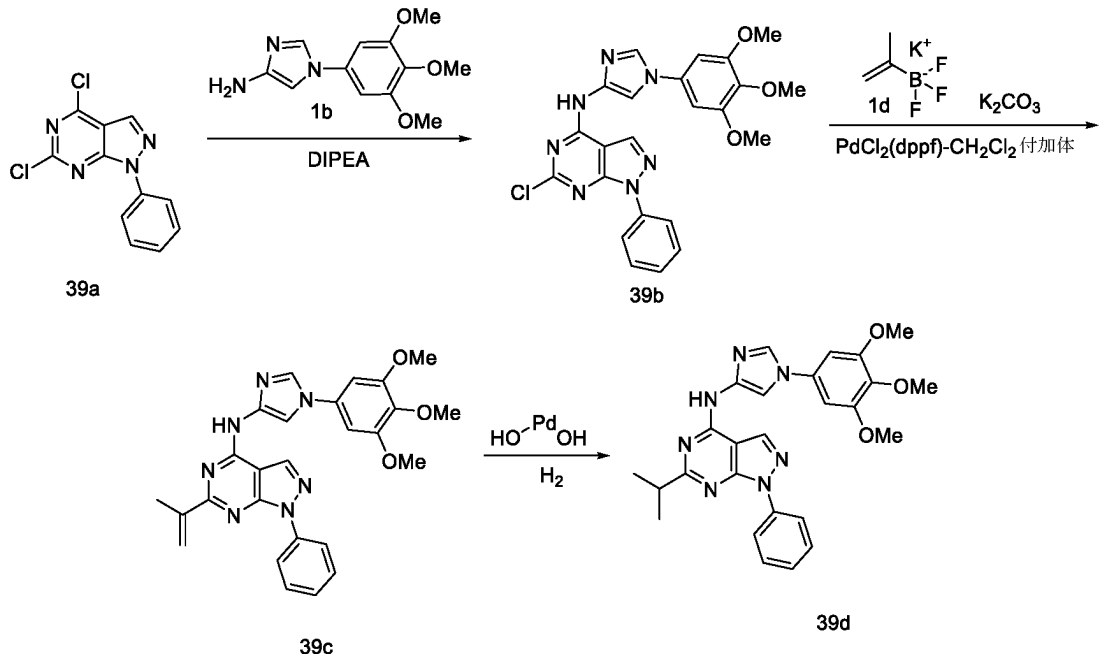
スキーム３のステップ２で報告した手順に従って、１－メチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１，２，３，６－テトラヒドロピリジン（３８ａ）（１２５ｍｇ、０．５６ｍｍｏｌ）、炭酸カリウム（１８６ｍｇ、１．３５ｍｍｏｌ）の水溶液（２ｍＬ）、ビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）クロリド（６３ｍｇ、０．９０ｍｍｏｌ）を使用して、１，４－ジオキサン（１０ｍＬ）中の６－クロロ－１－イソプロピル－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（３ｂ）（０．２ｇ、０．４５ｍｍｏｌ）から化合物３８ｂを調製し、アルゴン下で１００℃で６時間加熱した。これを、後処理し、カラムクロマトグラフィー［シリカゲル、ＤＣＭ中の１０％ＭｅＯＨで溶出］を使用して精製し、続いて逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８（１３０ｇ）、０～１００％の水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出］を使用して精製した後、１－イソプロピル－６－（１－メチル－１，２，３，６－テトラヒドロピリジン－４－イル）－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（３８ｂ）（３８ｍｇ、収率５４％）ＨＣｌ塩を白色固体として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　１０．９９（ｓ，１Ｈ，Ｄ$_2$Ｏ交換可能），１０．１４（ｓ，１Ｈ，Ｄ$_2$Ｏ交換可能），８．４７（ｓ，１Ｈ），８．２８（ｄ，Ｊ＝１．４Ｈｚ，１Ｈ），８．００（ｓ，１Ｈ），７．２１（ｓ，１Ｈ），６．９９（ｓ，２Ｈ），５．１６－４．９７（ｍ，１Ｈ），４．１９－４．０３（ｍ，２Ｈ），３．９０（ｓ，６Ｈ），３．７０（ｓ，３Ｈ），３．３２－３．２４（ｍ，２Ｈ），３．２４－２．９５（ｍ，２Ｈ），２．９１（ｄ，Ｊ＝４．７Ｈｚ，３Ｈ），１．４９（ｄ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，６Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ＋）：５０５．２０（Ｍ＋１）；（ＥＳ－）５０３．１０（Ｍ－１）；Ｃ$_{26}$Ｈ$_{32}$Ｎ$_8$Ｏ$_3$．２．２５ＨＣｌ．３Ｈ$_2$Ｏに対する分析計算値：Ｃ，４８．７４；Ｈ，６．３３；Ｎ，１７．４９；実測値：Ｃ，４８．５１；Ｈ，５．９３；Ｎ，１７．３７。

【０３１６】

【化６２】

スキーム３９



６－イソプロピル－１－フェニル－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（３９ｄ）の調製

【０３１７】

ステップ１：６－クロロ－１－フェニル－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（３９ｂ）の調製

スキーム１のステップ１で報告した手順に従って、ＤＩＰＥＡ（１．６８０ｍＬ、９．６２ｍｍｏｌ）、１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－アミン（１ｂ）（８３９ｍｇ、３．３７ｍｍｏｌ）を使用して、２－プロパノール（２０ｍＬ）中の４，６－ジクロロ－１－フェニル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン（３９ａ）（８５０ｍｇ、３．２１ｍｍｏｌ、ＣＡＳ＃９９９７１－８４－３）から化合物３９ｂを調製し、１２時間還流した。これを、後処理した後、６－クロロ－１－フェニル－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（３９ｂ）（１．１ｇ、収率７２％）を黄色固体として得た。ＭＳ（ＥＳ＋）：４７８．１０（Ｍ＋１）；ＭＳ（ＥＳ－）：４７６．１０（Ｍ－１）。

【０３１８】

ステップ２：１－フェニル－６－（プロパ－１－エン－２－イル）－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（３９ｃ）の調製

スキーム１のステップ２で報告した手順に従って、カリウムイソプロペニルトリフルオロボレート（１ｄ）（０．５４２ｇ、３．６６ｍｍｏｌ）、炭酸カリウム（０．７２３ｇ、５．２３ｍｍｏｌ）、$PdCl_2$（ｄｐｐｆ）－CH_2Cl_2付加体（０．３４２ｇ、０．４１８ｍｍｏｌ）を使用して、ジオキサン／H_2O（１０ｍＬ、比：８：１）中の６－クロロ－１－フェニル－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（３９

ｂ）（１ｇ、２．０９２ｍｍｏｌ）から化合物３９ｃを調製し、マイクロ波中で１５０℃で１．５時間加熱した。これを、後処理し、フラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、０～８０％のＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出］を使用して精製した後、１－フェニル－６－（プロパ－１－エン－２－イル）－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（３９ｃ）（１８０ｍｇ、収率１８％）を得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　１０．８４（ｓ，１Ｈ），８．４０（ｓ，１Ｈ），８．２４（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），８．１０（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），６．９４（ｓ，２Ｈ），６．５４－６．３８（ｍ，１Ｈ），５．５６（ｄｄ，Ｊ＝２．８，１．６Ｈｚ，１Ｈ），３．８８（ｓ，６Ｈ），３．７０（ｓ，３Ｈ），２．２９（ｓ，３Ｈ），１．７５（ｓ，９Ｈ）．

【０３１９】

ステップ３：６－イソプロピル－１－フェニル－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（３９ｄ）の調製

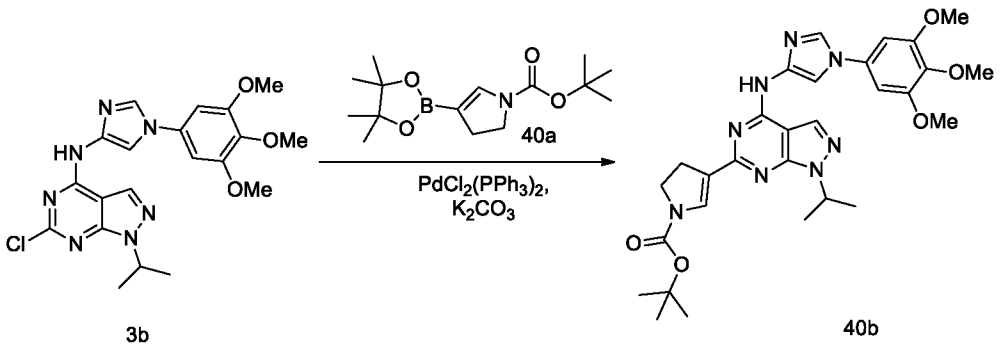
スキーム１のステップ３で報告した手順に従って、水酸化パラジウム炭素、２０重量％の負荷（乾燥ベース）、マトリックス炭素、湿潤支持体（５４．３ｍｇ、０．０７７ｍｍｏｌ）を使用して、ＭｅＯＨ（１１ｍＬ）中の１－フェニル－６－（プロパ－１－エン－２－イル）－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（３９ｃ）（１７０ｍｇ、０．３５２ｍｍｏｌ）から化合物３９ｄを調製し、H_2雰囲気下で室温で一晩撹拌した。これを、後処理し、フラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（４０ｇ）、０～１５％のＤＣＭ中のＭｅＯＨで溶出］を使用して精製し、続いて逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム、０～１００％の水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出］を使用して精製した後、６－イソプロピル－１－フェニル－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（３９ｄ）（１２５ｍｇ、収率７３％）ＨＣｌ塩を白色固体として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　１１．１７（ｓ，１Ｈ，D_2O交換可能），８．６７（ｓ，１Ｈ），８．３６（ｓ，１Ｈ），８．３１－８．２２（ｍ，２Ｈ），８．１８（ｄ，Ｊ＝１．７Ｈｚ，１Ｈ），７．６４－７．４７（ｍ，２Ｈ），７．４０－７．２４（ｍ，１Ｈ），６．９７（ｓ，２Ｈ），３．８８（ｓ，６Ｈ），３．７０（ｓ，３Ｈ），３．２５－３．０９（ｍ，１Ｈ），１．４１（ｄ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，６Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ＋）：４８６．２（Ｍ＋２３）；（ＥＳ－）：４８４．６（Ｍ－１）；$C_{26}H_{27}N_7O_3$．０．８５ＨＣｌ．２H_2Oに対する分析計算値：Ｃ，５６．５１；Ｈ，５．８１；Ｃｌ，５．４５；Ｎ，１７．７４；実測値：Ｃ，５６．８４；Ｈ，５．７４；Ｃｌ，５．６８；Ｎ，１７．６５。

【０３２０】

【化６３】

スキーム４０



ｔｅｒｔ－ブチル４－（１－イソプロピル－４－（（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）アミノ）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－６－イル）－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボキシレート（４０ｂ）の調製

【０３２１】

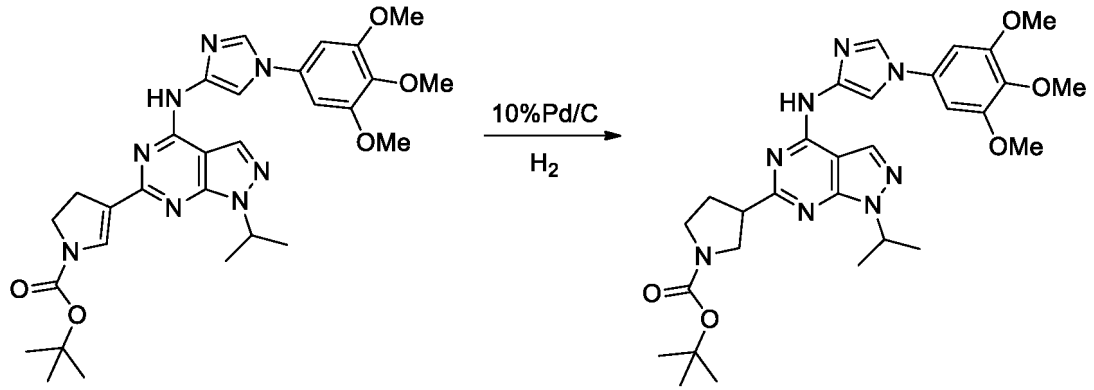
スキーム３のステップ２で報告した手順に従って、ｔｅｒｔ－ブチル４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボキシレート（４０ａ）（０．６２３ｇ、２．１１ｍｍｏｌ）、炭酸カリウム（０．７ｇ、５．０６ｍｍｏｌ）の水溶液（７．５ｍＬ）、ビス（トリフェニルホスファジン）パラジウム（ＩＩ）クロリド（０．２３７ｇ、０．３３７ｍｍｏｌ）を使用して、１，４－ジオキサン（３７．５ｍＬ）中の６－クロロ－１－イソプロピル－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（３ｂ）（０．７５ｇ、１．６８ｍｍｏｌ）から化合物４０ｂを調製し、アルゴン下で１００℃で６時間加熱した。これを後処理し、フラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ＤＣＭ中の１０％ＭｅＯＨで溶出］を使用して精製し、続いて逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８（４３０ｇ）、０～１００％の水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出］を使用して精製した後、ｔｅｒｔ－ブチル４－（１－イソプロピル－４－（（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）アミノ）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－６－イル）－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボキシレート（４０ｂ）ＨＣｌ塩を白色固体として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　１０．９０（ｓ，１Ｈ），８．４９－８．３０（ｍ，２Ｈ），８．０１（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），６．９６（ｓ，２Ｈ），５．０２（ｐ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，１Ｈ），３．９５－３．８１（ｍ，８Ｈ），３．７０（ｓ，３Ｈ），３．１４（ｓ，２Ｈ），１．５３－１．２７（ｍ，１５Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ＋）：５７７．２０（Ｍ＋１）；（ＥＳ－）：５７５．１０（Ｍ－１）。

【０３２２】

【化６４】

スキーム４１



ｔｅｒｔ－ブチル３－（１－イソプロピル－４－（（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）アミノ）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－６－イル）ピロリジン－１－カルボキシレート（４１ａ）の調製

【０３２３】

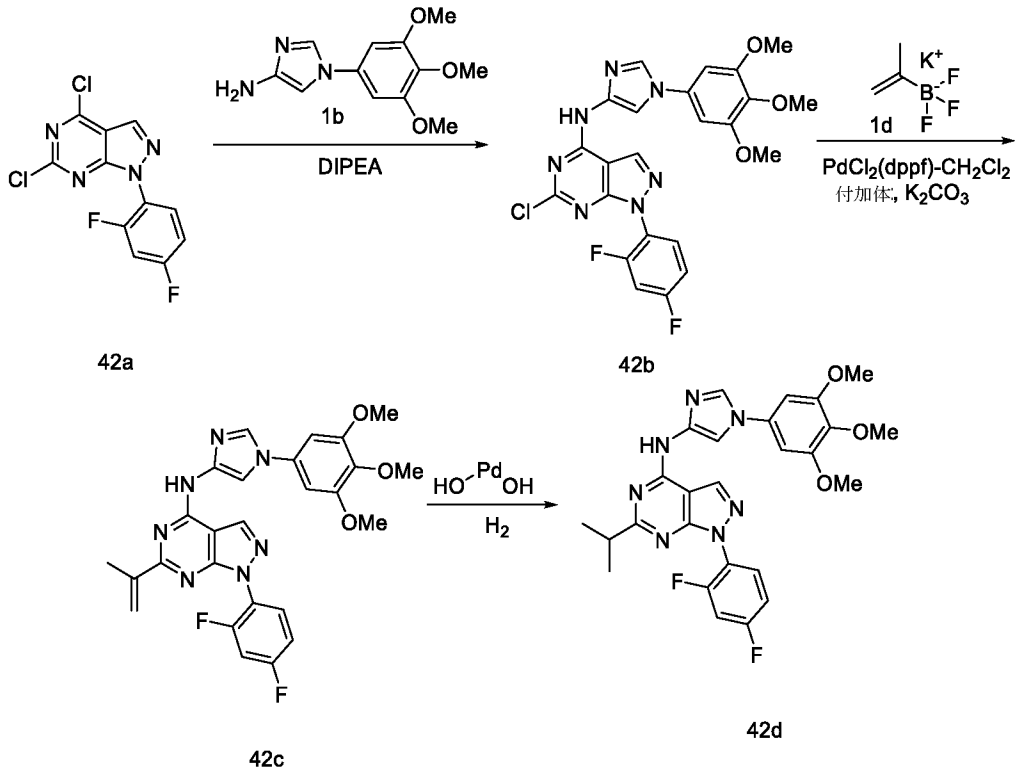
ＭｅＯＨ（１５ｍＬ）及びＥｔＯＨ（１５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－（１－イソプロピル－４－（（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）アミノ）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－６－イル）－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－カルボキシレート（４０ｂ）（０．３０ｇ、０．５２ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、１０％Ｐｄ／Ｃ（０．０２２ｇ、０．２０ｍｍｏｌ）を添加し、H_2雰囲気下で４８時間室温で撹拌した。反応混合物を、セライトのパッドを通して濾過し、ＭｅＯＨ（３０ｍＬ）で洗浄し、真空中で濃縮した。得られた残渣を、カラムクロマトグラフィー［シリカゲル、ＤＣＭ中の３％ＭｅＯＨで溶出］を使用して精製し、続いて逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ－１８カラム（１００ｇ）、０～１００％の水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出］を使用して精製して、ｔｅｒｔ－ブチル３－（１－イソプロピル－４－（（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）アミノ）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－６－イル）ピロリリジン－１－カルボキシレート（４１ａ）（１０ｍｇ、収率２５％）ＨＣｌ塩を白色固体として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　１１．０３（ｓ，１Ｈ），８．４０（ｓ，１Ｈ），８．３４（ｓ，１Ｈ），８．０２（ｓ，１Ｈ），６．９５（ｓ，２Ｈ），５．０２（ｐ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，１Ｈ），３．８８（ｓ，６Ｈ），３．８４－３．７１（ｍ，１Ｈ），３．６９（ｓ，３Ｈ），３．６４（ｍ，３Ｈ），３．３５（ｓ，１Ｈ），２．３１（ｍ，２Ｈ），１．４６（ｄ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，６Ｈ），１．３４（２ｄ，９Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ＋）：５７９．２０（Ｍ＋１）。

【０３２４】

【化６５】

スキーム４２



１－（２，４－ジフルオロフェニル）－６－イソプロピル－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（４２ｄ）の調製

【０３２５】

ステップ１：６－クロロ－１－（２，４－ジフルオロフェニル）－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（４２ｂ）の調製

スキーム１のステップ１で報告した手順に従って、ＤＩＰＥＡ（０．９９２ｍＬ、５．６８ｍｍｏｌ）、１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－アミン（１ｂ）（４９６ｍｇ、１．９８８ｍｍｏｌ）を使用して、２－プロパノール（２０ｍＬ）中の４，６－ジクロロ－１－（２，４－ジフルオロフェニル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン（４２ａ）（５３６ｍｇ、１．８９３ｍｍｏｌ、ＣＡＳ＃１２６０７６４－８１－５）から化合物４２ｂを調製し、２時間還流した。これを、後処理した後、６－クロロ－１－（２，４－ジフルオロフェニル）－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（４２ｂ）（８５６ｍｇ、収率９１％）を褐色固体として得た。ＭＳ（ＥＳ＋）：５１４．１０（Ｍ＋１）。

【０３２６】

ステップ２：１－（２，４－ジフルオロフェニル）－６－（プロパ－１－エン－２－イル）－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（４２ｃ）の調製

スキーム１のステップ１で報告した手順に従って、カリウムイソプロペニルトリフルオロボレート（１ｄ）（２５２ｍｇ、１．７０３ｍｍｏｌ）、炭酸カリウム（３３６ｍｇ、２．４３２ｍｍｏｌ）、$PdCl_2$（ｄｐｐｆ）－CH_2Cl_2付加体（１５９ｍｇ、０．１９５ｍｍｏｌ）を使用して、ジオキサン／H_2O（５ｍＬ、比：４：１）中の６－ク

ロロ－１－（２，４－ジフルオロフェニル）－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（４２ｂ）（５００ｍｇ、０．９７３ｍｍｏｌ）から化合物４２ｃを調製し、マイクロ波中で１５０℃で１時間加熱した。これを、後処理した後、１－（２，４－ジフルオロフェニル）－６－（プロパ－１－エン－２－イル）－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（４２ｃ）（７４ｍｇ、収率１５％）を得た。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　１１．１３（ｓ，１Ｈ），８．７２（ｓ，１Ｈ），８．２７（ｄ，Ｊ＝１．５Ｈｚ，１Ｈ），８．１３（ｓ，１Ｈ），７．７９（ｔｄ，Ｊ＝８．７，６．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６９－７．５３（ｍ，１Ｈ），７．４２－７．２７（ｍ，１Ｈ），６．９６（ｓ，２Ｈ），６．４６－６．３２（ｍ，１Ｈ），５．５５（ｓ，１Ｈ），３．８８（ｓ，６Ｈ），３．７０（ｓ，３Ｈ），２．２５（ｓ，３Ｈ）；^{19}Ｆ　ＮＭＲ（２８２ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　－１０８．６２，－１１６．０５；ＭＳ（ＥＳ＋）：５２０．１０（Ｍ＋１）。

【０３２７】

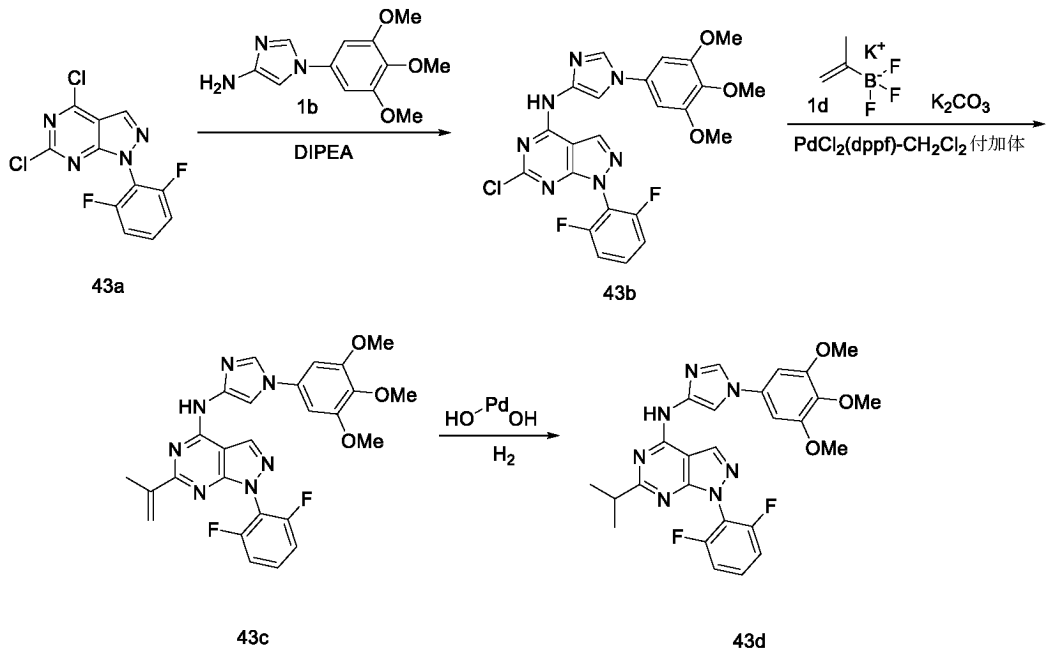
ステップ３：１－（２，４－ジフルオロフェニル）－６－イソプロピル－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（４２ｄ）の調製

スキーム１のステップ３で報告した手順に従って、水酸化パラジウム炭素、２０重量％の負荷（乾燥ベース）、マトリックス炭素、湿潤支持体（２２．０ｍｇ、０．０３１ｍｍｏｌ）を使用して、ＭｅＯＨ（１１ｍＬ）中の１－（２，４－ジフルオロフェニル）－６－（プロパ－１－エン－２－イル）－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（４２ｃ）（７４ｍｇ、０．１４２ｍｍｏｌ）から化合物４２ｄを調製し、Ｈ$_{2}$雰囲気下で室温で一晩撹拌した。これを、後処理し、フラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（１２ｇ）、０～４０％のＤＣＭ中のＭｅＯＨで溶出］を使用して精製し、続いて逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム、０～１００％の水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出］を使用して精製した後、１－（２，４－ジフルオロフェニル）－６－イソプロピル－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（４２ｄ）（３ｍｇ、収率４％）ＨＣｌ塩を白色固体として得た。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　１１．１１（ｓ，１Ｈ，Ｄ$_{2}$Ｏ交換可能），８．６７（ｓ，１Ｈ），８．２７（ｓ，１Ｈ），８．１７（ｓ，１Ｈ），７．８２－７．７０（ｍ，１Ｈ），７．６８－７．５３（ｍ，１Ｈ），７．４４－７．２２（ｍ，１Ｈ），６．９４（ｓ，２Ｈ），３．８７（ｓ，６Ｈ），３．７０（ｓ，３Ｈ），３．１０－２．９４（ｍ，１Ｈ），１．３３（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，６Ｈ）；^{19}Ｆ　ＮＭＲ（２８２ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　－１０８．４０，－１１６．１０；ＭＳ（ＥＳ＋）：５２２．２（Ｍ＋１）。

【０３２８】

【化６６】

スキーム４３



１－（２，６－ジフルオロフェニル）－６－イソプロピル－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（４３ｄ）の調製

【０３２９】

ステップ１：６－クロロ－１－（２，６－ジフルオロフェニル）－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（４３ｂ）の調製

スキーム１のステップ１で報告した手順に従って、ＤＩＰＥＡ（０．８１４ｍＬ、４．６６ｍｍｏｌ）、１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－アミン（１ｂ）（４０７ｍｇ、１．６３２ｍｍｏｌ）を使用して、２－プロパノール（２０ｍＬ）中の４，６－ジクロロ－１－（２，６－ジフルオロフェニル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン（４３ａ）（４４０ｍｇ、１．５５４ｍｍｏｌ、ＣＡＳ＃２０６０５９５－１８－６）から化合物４３ｂを調製し、２時間還流した。これを、後処理した後、６－クロロ－１－（２，６－ジフルオロフェニル）－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（４３ｂ）（３７８ｍｇ、収率４９％）を黄色固体として得た。ＭＳ（ＥＳ＋）：５１４．１０（Ｍ＋１）。

【０３３０】

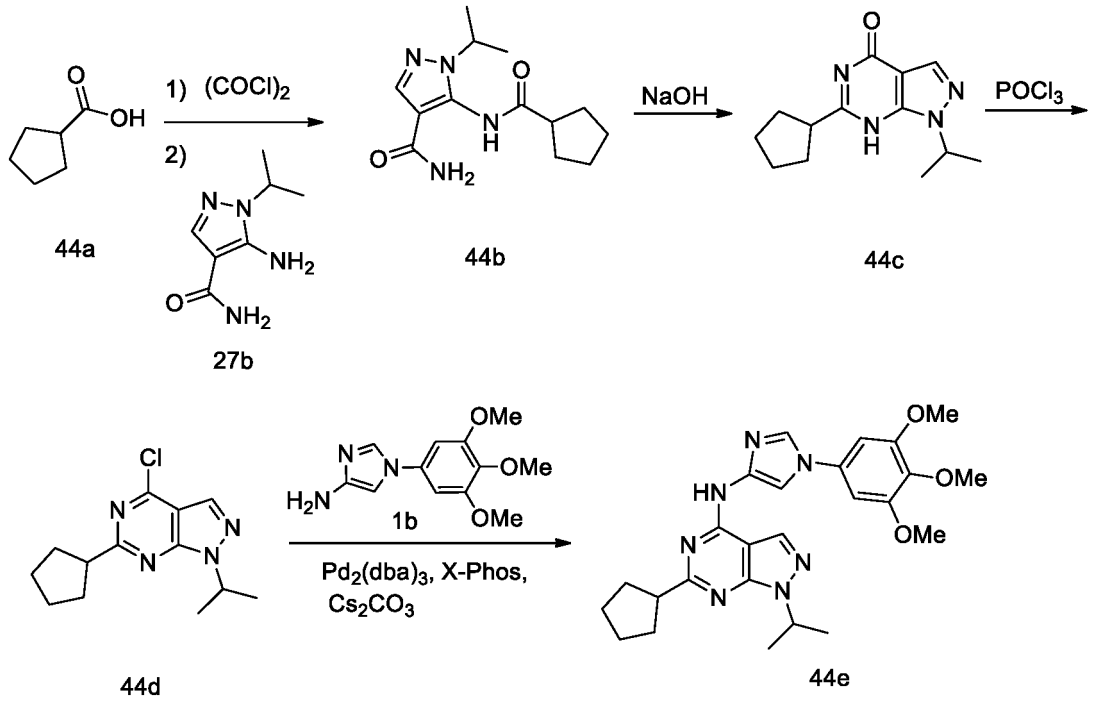
ステップ２：１－（２，６－ジフルオロフェニル）－６－（プロパ－１－エン－２－イル）－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（４３ｃ）の調製

スキーム１のステップ１で報告した手順に従って、カリウムイソプロペニルトリフルオロボレート（１ｄ）（２５２ｍｇ、１．７０３ｍｍｏｌ）、炭酸カリウム（３３６ｍｇ、２．４３２ｍｍｏｌ）を使用して、ジオキサン／H_2O（５ｍＬ、比：４：１）中の６－クロロ－１－（２，６－ジフルオロフェニル）－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（４３ｂ）（５００ｍｇ、０．９７３ｍｍｏｌ）から化合物４３ｃを調製した。$PdCl_2$（ｄｐｐｆ）－CH_2Cl_2付加体（１５９ｍｇ、０．１９５ｍｍｏｌ

）、及びマイクロ波中で１５０℃で１時間加熱した。これを、後処理し、フラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、０～８０％のＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出］により精製した後、１－（２，６－ジフルオロフェニル）－６－（プロパ－１－エン－２－イル）－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（４３ｃ）（２７５ｍｇ、収率５４％）を得た。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　１１．１８（ｓ，１Ｈ），８．７７（ｓ，１Ｈ），８．２８（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），８．１３（ｓ，１Ｈ），７．７７－７．６８（ｍ，１Ｈ），７．４５（ｔ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），６．９７（ｓ，２Ｈ），６．３６（ｓ，１Ｈ），５．５４（ｓ，１Ｈ），３．８８（ｓ，６Ｈ），３．７０（ｓ，３Ｈ），２．２３（ｓ，３Ｈ）；^{19}Ｆ　ＮＭＲ（２８２ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　－１１８．７６；ＭＳ（ＥＳ＋）：５２０．２０（Ｍ＋１）。
ステップ３：１－（２，６－ジフルオロフェニル）－６－イソプロピル－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（４３ｄ）の調製
【０３３１】
スキーム１のステップ３で報告した手順に従って、水酸化パラジウム炭素、２０重量％の負荷（乾燥ベース）、マトリックス炭素、湿潤支持体（８０ｍｇ、０．１１４ｍｍｏｌ）を使用して、ＭｅＯＨ（１１ｍＬ）中の１－（２，６－ジフルオロフェニル）－６－（プロパ－１－エン－２－イル）－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（４３ｃ）（２７０ｍｇ、０．５２ｍｍｏｌ）から化合物４３ｄを調製し、Ｈ$_{2}$雰囲気下で室温で一晩撹拌した。これを、後処理し、フラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（４０ｇ）、０～１５％のＤＣＭ中のＭｅＯＨで溶出］を使用して精製し、続いて逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム、０～１００％の水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出］を使用して精製した後、１－（２，６－ジフルオロフェニル）－６－イソプロピル－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（４３ｄ）（３５ｍｇ、収率１３％）ＨＣｌ塩を白色固体として得た。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　１１．２３（ｓ，１Ｈ，Ｄ$_{2}$Ｏ交換可能），８．７２（ｓ，１Ｈ），８．３７（ｓ，１Ｈ），８．１７（ｓ，１Ｈ），７．８１－７．６３（ｍ，１Ｈ），７．５１－７．３５（ｍ，２Ｈ），６．９７（ｓ，２Ｈ），３．８７（ｓ，６Ｈ），３．７０（ｓ，３Ｈ），３．１０－２．９５（ｍ，１Ｈ），１．３１（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，６Ｈ）；^{19}Ｆ　ＮＭＲ（２８２ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　－１１８．８０；ＭＳ（ＥＳ＋）：５２２．２０（Ｍ＋１）。
【０３３２】

【化６７】

スキーム４４



６－シクロペンチル－１－イソプロピル－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（４４ｅ）の調製

【０３３３】

ステップ１：５－（シクロペンタンカルボキサミド）－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（４４ｂ）の調製

スキーム２７のステップ１で報告した手順に従って、１，４－ジオキサン（３０ｍＬ）中の塩化オキサリル（３．３３ｇ、２６．２８ｍｍｏｌ）及び５－アミノ－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（２７ｂ）（１．０５ｇ、６．２４ｍｍｏｌ）を使用して、ＤＣＭ（２０．０ｍＬ）中のシクロペンタンカルボン酸（４４ａ）（１．０ｇ、８．７６ｍｍｏｌ、ＣＡＳ＃３４００－４５－１）から化合物４４ｂを調製し、室温で１２時間撹拌した。これを、後処理し、カラムクロマトグラフィー［シリカゲル、０～５％のＤＣＭ中のＭｅＯＨで溶出］を使用して精製した後、５－（シクロペンタンカルボキサミド）－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（４４ｂ）（４００ｍｇ、収率２４％）をオフホワイト固体として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　１１．９７（ｓ，１Ｈ），７．９７（ｓ，１Ｈ），５．０８－４．７０（ｍ，１Ｈ），３．１４－３．００（ｍ，１Ｈ），２．０５－１．５０（ｍ，６Ｈ），１．４３（ｄ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，６Ｈ），１．３５－１．０７（ｍ，２Ｈ）．

【０３３４】

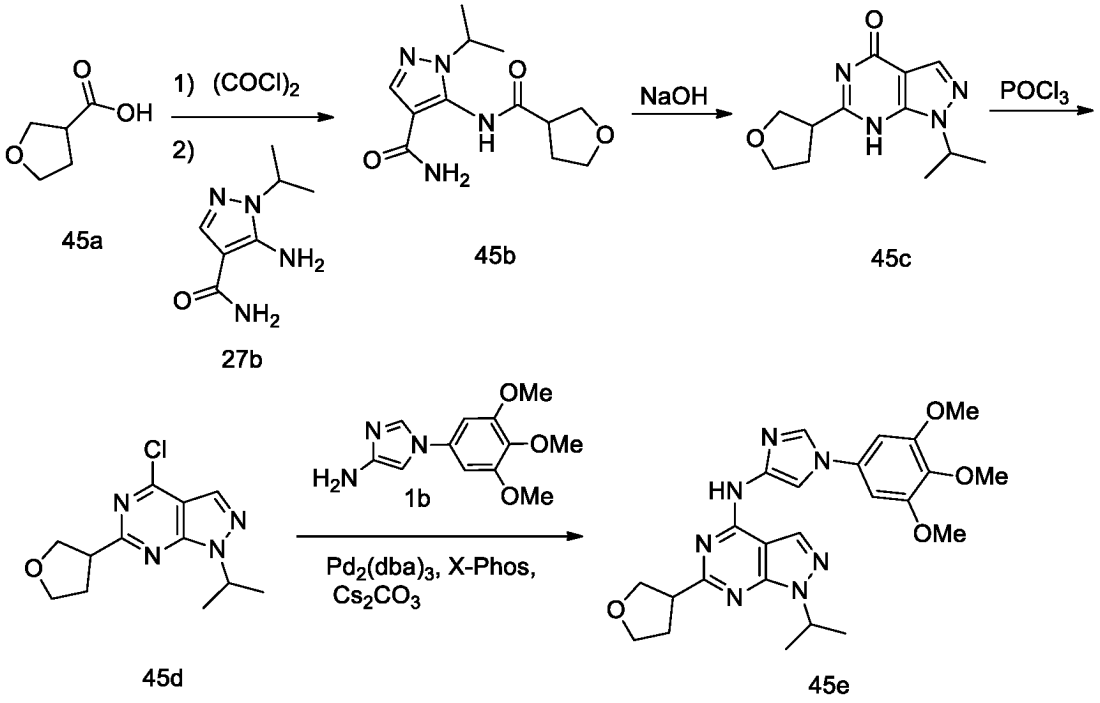
ステップ２：６－シクロペンチル－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４（７Ｈ）－オン（４４ｃ）の調製

スキーム２７のステップ２で報告した手順に従って、ＮａＯＨ（２Ｎ）（０．６ｇ、１５．１３ｍｍｏｌ）の溶液を使用して、５－（シクロペンタンカルボキサミド）－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（４４ｂ）（４００ｍｇ、１．５１ｍｍｏｌ）から化合物４４ｃを調製し、７０℃で０．５時間加熱した。これを、後処理し

た後、６－シクロペンチル－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４（７Ｈ）－オン（４４ｃ）（３５０ｍｇ、収率９４％）をオフホワイト固体として得た。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　１１．９７（ｓ，１Ｈ），７．９７（ｓ，１Ｈ），５．０６－４．７３（ｍ，１Ｈ），３．１７－２．９９（ｍ，１Ｈ），２．０９－１．５１（ｍ，６Ｈ），１．４３（ｄ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，６Ｈ），１．２３（ｍ，２Ｈ）．
【０３３５】
ステップ３：４－クロロ－６－シクロペンチル－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン（４４ｄ）の調製
スキーム２７のステップ３で報告した手順に従って、ＰＯＣｌ$_3$（２８．３８ｇ、１８５．１３ｍｍｏｌ）を使用して、６－シクロペンチル－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４（７Ｈ）－オン（４４ｃ）（０．８ｇ、３．２５ｍｍｏｌ）から化合物４４ｄを調製し、１００℃で１時間加熱した。これを、後処理し、カラムクロマトグラフィー［シリカゲル、ＤＣＭ中の１０％ＭｅＯＨで溶出］を使用して精製した後、４－クロロ－６－シクロペンチル－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン（４４ｄ）（６００ｍｇ、収率７０％）を油として得た。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　８．３６（ｓ，１Ｈ），５．２１－４．９６（ｍ，１Ｈ），３．４５－３．３７（ｍ，１Ｈ），２．１５－１．５９（ｍ，６Ｈ），１．５０（ｄ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，６Ｈ），１．３５－１．１１（ｍ，２Ｈ）．
【０３３６】
ステップ４：６－シクロペンチル－１－イソプロピル－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（４４ｅ）の調製
スキーム２７のステップ４で報告した手順に従って、１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－アミン（１ｂ）（０．７３４ｇ、２．９４ｍｍｏｌ）、Ｐｄ$_2$（ｄｂａ）$_3$（０．４１ｇ、０．４５３ｍｍｏｌ）、Ｘ－ｐｈｏｓ（０．４２ｇ、０．９０ｍｍｏｌ）、Ｃｓ$_2$ＣＯ$_3$（２．２１ｇ、６．７９ｍｍｏｌ）を使用して、１，４－ジオキサン（１８ｍＬ）中の４－クロロ－６－シクロペンチル－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン（４４ｄ）（０．６ｇ、２．２７ｍｍｏｌ）から化合物４４ｅを調製し、１２０℃で４時間加熱した。これを、後処理し、カラムクロマトグラフィー［シリカゲル、ＤＣＭ中の１０％ＭｅＯＨで溶出］を使用して精製した後、６－シクロペンチル－１－イソプロピル－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（４４ｅ）（０．３２ｇ、収率３０％）をオフホワイト固体として得た。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　１０．８１（ｓ，１Ｈ，Ｄ$_2$Ｏ交換可能），８．３８（ｓ，１Ｈ），８．２１（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），８．０６（ｓ，１Ｈ），６．９１（ｓ，２Ｈ），５．１３－４．８８（ｍ，１Ｈ），３．８８（ｓ，６Ｈ），３．６９（ｓ，３Ｈ），３．３３－３．１８（ｍ，１Ｈ），２．２４－１．９１（ｍ，４Ｈ），１．９０－１．５６（ｍ，４Ｈ），１．４５（ｄ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，６Ｈ）；Ｃ$_{25}$Ｈ$_{31}$Ｎ$_7$Ｏ$_3$に対する分析計算値：Ｃ，６２．８８；Ｈ，６．５４；Ｎ，２０．５３；実測値：Ｃ，６２．９５；Ｈ，６．５８；Ｎ，２０．１８。
【０３３７】

【化６８】

スキーム４５



１－イソプロピル－６－（テトラヒドロフラン－３－イル）－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（４５ｅ）の調製

【０３３８】

ステップ１：１－イソプロピル－５－（テトラヒドロフラン－３－カルボキサミド）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（４５ｂ）の調製

スキーム２７のステップ１で報告した手順に従って、１，４－ジオキサン（３０ｍＬ）中の塩化オキサリル（３．２７ｇ、２５．８４ｍｍｏｌ）、５－アミノ－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（２７ｂ）（１．０２ｇ、６．０６ｍｍｏｌ）を使用して、ＤＣＭ（２０．０ｍＬ）中のテトラヒドロフラン－３－カルボン酸（４５ａ）（１．０ｇ、８．６１ｍｍｏｌ、ＣＡＳ＃８９３６４－３１－８）から化合物４５ｂを調製し、室温で１２時間撹拌した。これを、後処理し、カラムクロマトグラフィー［シリカゲル、０～５％のＤＣＭ中のＭｅＯＨで溶出］を使用して精製した後、１－イソプロピル－５－（テトラヒドロフラン－３－カルボキサミド）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（４５ｂ）（８５０ｍｇ、収率５３％）をオフホワイト固体として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　９．８３（ｓ，１Ｈ），７．８９（ｓ，１Ｈ），７．３３（ｓ，１Ｈ），６．９７（ｓ，１Ｈ），４．４２－４．１６（ｍ，１Ｈ），４．０９－３．７９（ｍ，２Ｈ），３．７９－３．６１（ｍ，２Ｈ），３．３０－３．１７（ｍ，１Ｈ），２．２１－２．０３（ｍ，２Ｈ），１．３１（ｄ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，６Ｈ）．

【０３３９】

ステップ２：１－イソプロピル－６－（テトラヒドロフラン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４（７Ｈ）－オン（４５ｃ）の調製

スキーム２７のステップ２で報告した手順に従って、ＮａＯＨ（２Ｎ）（１．３２ｇ、１５．１３ｍｍｏｌ）の溶液を使用して、１－イソプロピル－５－（テトラヒドロフラン－３－カルボキサミド）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（４５ｂ）（８００ｍ

ｇ、３ｍｍｏｌ）から化合物４５ｃを調製し、７０℃で０．５時間加熱した。これを、後処理した後、１－イソプロピル－６－（テトラヒドロフラン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４（７Ｈ）－オン（４５ｃ）（６５０ｍｇ、収率８７％）をオフホワイト固体として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　１２．１０（ｓ，１Ｈ），８．００（ｓ，１Ｈ），５．１２－４．７５（ｍ，１Ｈ），４．１１－４．００（ｍ，１Ｈ），３．９５－３．８３（ｍ，２Ｈ），３．８２－３．７１（ｍ，１Ｈ），３．６１－３．３９（ｍ，１Ｈ），２．３６－２．０７（ｍ，２Ｈ），１．４４（ｄ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，６Ｈ）．

【０３４０】

ステップ３：４－クロロ－１－イソプロピル－６－（テトラヒドロフラン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン（４５ｄ）の調製

スキーム２７のステップ３で報告した手順に従って、ＰＯＣｌ$_3$（２１．１２ｇ、１３７．７４ｍｍｏｌ）を使用して、１－イソプロピル－６－（テトラヒドロフラン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４（７Ｈ）－オン（４５ｃ）（０．６ｇ、２．４２ｍｍｏｌ）から化合物４５ｄを調製し、１００℃で１時間加熱した。これを、後処理し、カラムクロマトグラフィー［シリカゲル、０～１０％のＤＣＭ中のＭｅＯＨで溶出］を使用して精製した後、４－クロロ－１－イソプロピル－６－（テトラヒドロフラン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン（４５ｄ）（２５０ｍｇ、収率３９％）を油として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　８．４０（ｓ，１Ｈ），５．３２－４．９５（ｍ，１Ｈ），４．１３（ｔ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），３．９８－３．８８（ｍ，２Ｈ），３．８８－３．７１（ｍ，２Ｈ），２．３９－２．２３（ｍ，２Ｈ），１．５０（ｄ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，６Ｈ）．

【０３４１】

ステップ４：１－イソプロピル－６－（テトラヒドロフラン－３－イル）－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（４５ｅ）の調製

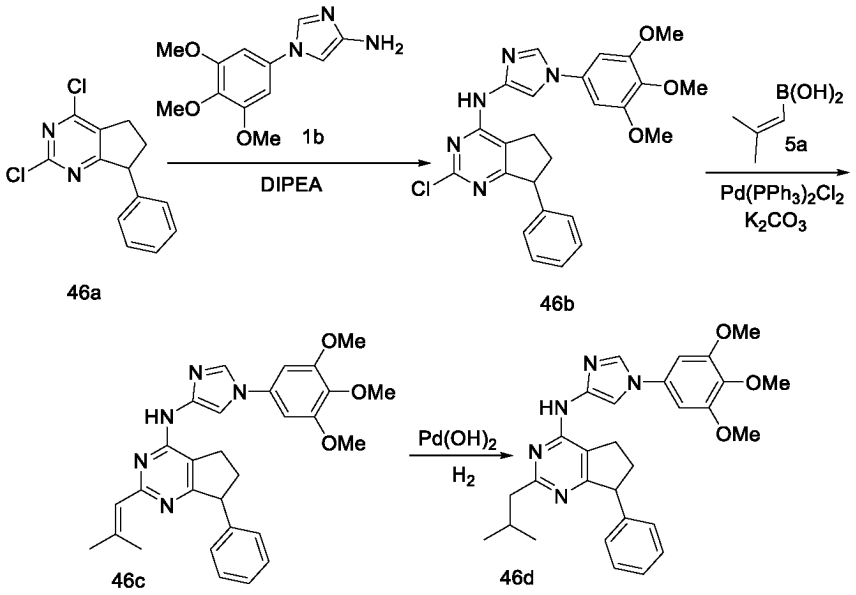
スキーム２７のステップ４で報告した手順に従って、１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－アミン（１ｂ）（０．３０ｇ、１．２０ｍｍｏｌ）、Ｐｄ$_2$（ｄｂａ）$_3$（０．１７ｇ、０．１８ｍｍｏｌ）、Ｘ－ｐｈｏｓ（０．１７ｇ、０．３５ｍｍｏｌ）、Ｃｓ$_2$ＣＯ$_3$（０．９１ｇ、２．８１ｍｍｏｌ）を使用して、１，４－ジオキサン（７．５ｍＬ）中の４－クロロ－１－イソプロピル－６－（テトラヒドロフラン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン（４５ｄ）（０．２５ｇ、０．９４ｍｍｏｌ）から化合物４５ｅを調製し、１２０℃で４時間加熱した。これを、後処理し、カラムクロマトグラフィー［シリカゲル、０～１０％のＤＣＭ中のＭｅＯＨで溶出］を使用して精製した後、１－イソプロピル－６－（テトラヒドロフラン－３－イル）－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（４５ｅ）（０．１１５ｇ、収率２６％）をオフホワイト固体として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　１０．９２（ｓ，１Ｈ，Ｄ$_2$Ｏ交換可能），８．４０（ｓ，１Ｈ），８．３２－８．１３（ｍ，２Ｈ），６．９７（ｓ，２Ｈ），５．１４－４．９３（ｍ，１Ｈ），４．３１－４．１６（ｍ，１Ｈ），４．１５－３．９６（ｍ，２Ｈ），３．９０（ｓ，６Ｈ），３．８９－３．７６（ｍ，１Ｈ），３．７０（ｓ，３Ｈ），３．６９－３．５６（ｍ，１Ｈ），２．４７－２．３１（ｍ，１Ｈ），２．３１－２．１０（ｍ，１Ｈ），１．４６（ｄｄ，Ｊ＝６．６，３．０Ｈｚ，６Ｈ）；Ｃ$_{24}$Ｈ$_{29}$Ｎ$_7$Ｏ$_4$に対する分析計算値：Ｃ，６０．１１；Ｈ，６．１０；Ｎ，２０．４５；実測値：Ｃ，６０．０３；Ｈ，６．１０；Ｎ，２０．１４。

【０３４２】

【化６９】

スキーム４６



２－イソブチル－７－フェニル－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－シクロペンタ［ｄ］ピリミジン－４－アミン（４６ｄ）の調製

【０３４３】

ステップ１：２－クロロ－７－フェニル－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－シクロペンタ［ｄ］ピリミジン－４－アミン（４６ｂ）の調製

スキーム１のステップ１で報告した手順に従って、ＤＩＰＥＡ（２．１ｍＬ、１２．４４４ｍｍｏｌ）、１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－アミン（１ｂ）（１．３４ｇ、５．３９ｍｍｏｌ）を使用して、２－プロパノール（１６．５ｍＬ）中の２，４－ジクロロ－７－フェニル－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－シクロペンタ［ｄ］ピリミジン（４６ａ）（１．１ｇ、４．１４８ｍｍｏｌ、ＣＡＳ＃１２６３８６８－２４－１）から化合物４６ｂを調製し、８２℃で１５時間加熱した。これを、後処理した後、２－クロロ－７－フェニル－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－シクロペンタ〔ｄ〕ピリミジン－４－アミン（４６ｂ）（１．３ｇ、収率６３％）をオフホワイト固体として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　１０．０６（ｓ，１Ｈ），８．１６（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），７．７９（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），７．３７－７．１８（ｍ，３Ｈ），７．２１－７．１２（ｍ，２Ｈ），６．９０（ｓ，２Ｈ），４．２７（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），３．８７（ｓ，６Ｈ），３．６９（ｓ，３Ｈ），３．０３－２．９３（ｍ，１Ｈ），２．８８－２．７７（ｍ，１Ｈ），２．６７－２．５４（ｍ，１Ｈ），２．１１－１．９５（ｍ，１Ｈ）．

【０３４４】

ステップ２：２－（２－メチルプロパ－１－エン－１－イル）－７－フェニル－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－シクロペンタ［ｄ］ピリミジン－４－アミン（４６ｃ）の調製

スキーム３のステップ２で報告した手順に従って、（２－メチルプロパ－１－エン－１－イル）ボロン酸（５ａ）（０．２２ｇ、２．１９６ｍｍｏｌ）、炭酸カリウム（０．６

０５ｇ、４．３８ｍｍｏｌ）の水溶液（１．４ｍＬ）、ビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）クロリド（０．２０ｇ、０．２９２ｍｍｏｌ）を使用して、１，４－ジオキサン（１２ｍＬ）中の２－クロロ－７－フェニル－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－シクロペンタ［ｄ］ピリミジン－４－アミン（４６ｂ）（０．７ｇ、１．４６ｍｍｏｌ）から化合物４６ｃを調製し、アルゴン下で１２０℃で４時間加熱した。これを、後処理し、フラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル、０～２％の酢酸エチル中のメタノールで溶出］を使用して精製した後、２－（２－メチルプロパ－１－エン－１－イル）－７－フェニル－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－シクロペンタ［ｄ］ピリミジン－４－アミン（４６ｃ）（０．３８５ｇ、収率５３％）を白色固体として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　９．３６（ｓ，１Ｈ），８．１５（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），７．９０（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），７．３６－７．２４（ｍ，２Ｈ），７．２４－７．１０（ｍ，３Ｈ），６．８９（ｓ，２Ｈ），６．２０（ｓ，１Ｈ），４．２４（ｔ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），３．８８（ｓ，６Ｈ），３．６９（ｓ，３Ｈ），３．１１－２．９３（ｍ，１Ｈ），２．９４－２．７５（ｍ，１Ｈ），２．６３－２．５３（ｍ，１Ｈ），２．１７（ｓ，３Ｈ），２．０６－１．９４（ｍ，１Ｈ），１．８５（ｓ，３Ｈ）．

【０３４５】

ステップ３：２－イソブチル－７－フェニル－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－シクロペンタ［ｄ］ピリミジン－４－アミン（４６ｄ）の調製

スキーム１のステップ３で報告した手順に従って、Ｐｄ（ＯＨ）$_2$（Ｈ$_2$Ｏ中に２０％）（０．２４７ｇ、０．１７６ｍｍｏｌ）を使用して、ＭｅＯＨ（１５ｍＬ）中の２－（２－メチルプロパ－１－エン－１－イル）－７－フェニル－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－シクロペンタ［ｄ］ピリミジン－４－アミン（４６ｃ）（０．４４ｇ、０．８８４ｍｍｏｌ）から化合物４６ｄを調製し、Ｈ$_2$雰囲気下で室温で３日間撹拌した。これを、後処理及び結晶化（ＩＰＡを使用）した後、褐色固体を得、これを、逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（１００ｇ）、０～１００％の水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出］を使用して更に精製して、

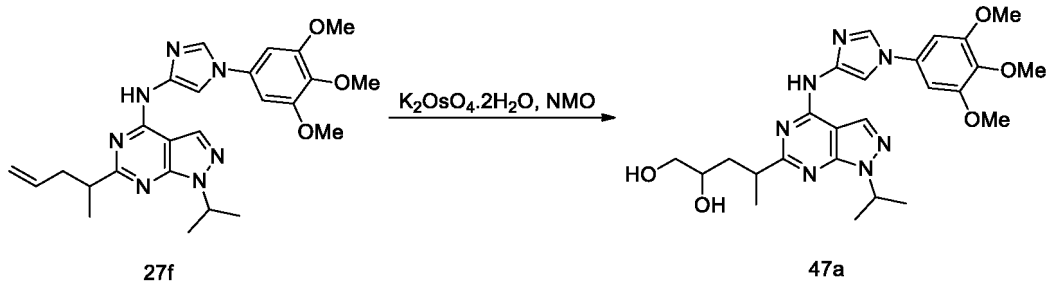
２－イソブチル－７－フェニル－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－シクロペンタ［ｄ］ピリミジン－４－アミン（４６ｄ）（０．０２５ｇ、５０％）ＨＣｌ塩を白色固体として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　１４．３１（ｓ，１Ｈ），１１．５０（ｓ，１Ｈ），８．３６（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），８．１０（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），７．４５－７．２８（ｍ，３Ｈ），７．２８－７．１６（ｍ，２Ｈ），６．９５（ｓ，２Ｈ），４．７２－４．５２（ｍ，１Ｈ），３．８９（ｓ，６Ｈ），３．７０（ｓ，３Ｈ），３．２３－３．０７（ｍ，１Ｈ），３．０６－２．８８（ｍ，１Ｈ），２．８４－２．６８（ｍ，３Ｈ），２．３７－２．１６（ｍ，１Ｈ），２．０９－１．９１（ｍ，１Ｈ），０．９６（ｄｄ，Ｊ＝６．６，１．９Ｈｚ，６Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ＋）：５００．２０（Ｍ＋１）；ＭＳ（ＥＳ－）：４９８．２０（Ｍ－１）。

【０３４６】

【化７０】

スキーム４７



27f　　47a

４－（１－イソプロピル－４－（（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）アミノ）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－６－イル）ペンタン－１，２－ジオール（４７ａ）の調製

【０３４７】

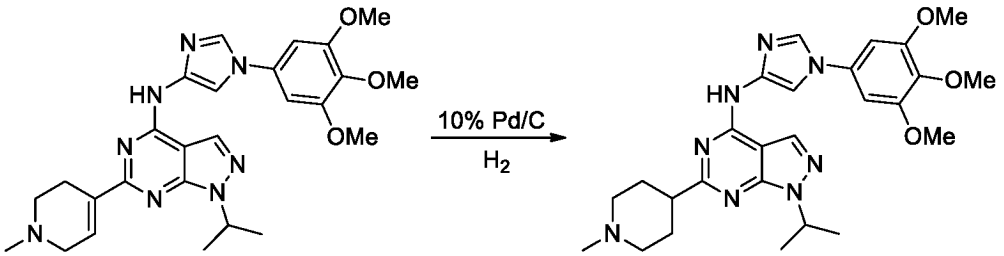
アセトン（２４０ｍＬ）及び水（４０ｍＬ）中の１－イソプロピル－６－（ペント－４－エン－２－イル）－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン）（２７ｆ）（４．０ｇ、８．３８ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、４－メチルモルホリンＮ－オキシド（ＮＭＯ）（１０．０ｇ、４２．６８ｍｍｏｌ）、$K_2OsO_4.2H_2O$（２．０ｇ、５．４３ｍｍｏｌ）を添加し、室温で１５時間撹拌した。反応物を亜硫酸ナトリウム（４７．２ｇ）でクエンチし、４５分間撹拌し、セライトのパッドを通して濾過し、アセトン（２００ｍＬ）で洗浄した。濾液を濃縮し、水（２００ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（４×２００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機物を、ブライン（２００ｍＬ）で洗浄し、乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。得られた残渣を、カラムクロマトグラフィー［シリカゲル、０％～１０％のＤＣＭ中のＭｅＯＨで溶出］を使用して精製して、４－（１－イソプロピル－４－（（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）アミノ）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－６－イル）ペンタン－１，２－ジオール（４７ａ）（１．０５ｇ、２５％）を白色固体として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　１０．８８－１０．６９（ｍ，１Ｈ），８．３７（ｓ，１Ｈ），８．２１（ｓ，１Ｈ），８．１４（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ），６．９４（ｄ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，２Ｈ），５．１１－４．９２（ｍ，１Ｈ），４．５１（ｄ，Ｊ＝５．１Ｈｚ，１Ｈ），４．４８－４．３４（ｍ，２Ｈ），３．８８（ｓ，６Ｈ），３．６９（ｓ，３Ｈ），３．３１－３．０５（ｍ，３Ｈ），１．４５（ｄｄ，Ｊ＝６．７，２．３Ｈｚ，６Ｈ），１．３２（ｄｄ，Ｊ＝６．９，４．１Ｈｚ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ＋）：５１２．２０（Ｍ＋１）；ＭＳ（ＥＳ－）：５１０．２０（Ｍ－１）。

【０３４８】

【化７１】

スキーム４８



38b 48a

１－イソプロピル－６－（１－メチルピペリジン－４－イル）－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（４８ａ）の調製

【０３４９】

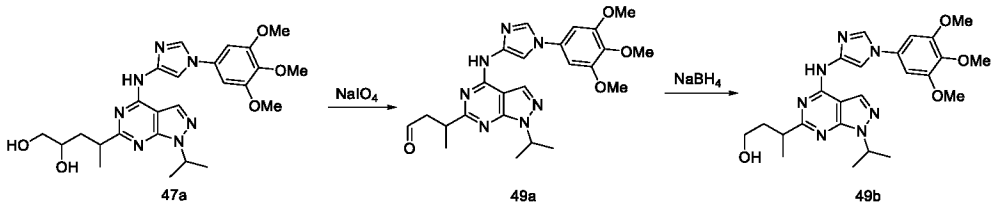
スキーム１のステップ１で報告した手順に従って、１０％Ｐｄ／Ｃ（０．０１２ｇ、０．１１ｍｍｏｌ）を使用して、ＭｅＯＨ（１８ｍＬ）及びＥｔＯＨ（１８ｍＬ）中の１－イソプロピル－６－（１－メチル－１，２，３，６－テトラヒドロピリジン－４－イル）－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（３８ｂ）（３００ｍｇ、０．５９ｍｍｏｌ）から化合物４８ａを調製し、H_2雰囲気下で室温で２４時間撹拌した。これを、後処理し、カラムクロマトグラフィー［シリカゲル、ＤＣＭ中の１０％ＭｅＯＨで溶出］を使用して精製し、続いて逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ－１８カラム（１３０ｇ）、０～１００％の水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出］を使用して精製した後、１－イソプロピル－６－（１－メチルピペリジン－４－イル）－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（４８ａ）（０．０７４ｇ、収率６２％）ＨＣｌ塩を白色固体として得た。

^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ １０．９５（ｓ，１Ｈ），９．８４（ｓ，１Ｈ），８．４２（ｓ，１Ｈ），８．２８（ｓ，１Ｈ），７．９９（ｄ，Ｊ＝１１．６Ｈｚ，１Ｈ），６．９６（ｓ，２Ｈ），５．１１－４．８８（ｍ，１Ｈ），３．８９（ｓ，６Ｈ），３．７０（ｓ，３Ｈ），３．５６－３．４２（ｍ，２Ｈ），３．１９－２．９７（ｍ，３Ｈ），２．７９（ｄ，Ｊ＝４．７Ｈｚ，３Ｈ），２．７４－２．６４（ｍ，１Ｈ），２．４３－２．２９（ｍ，１Ｈ），２．１９－１．９９（ｍ，２Ｈ），１．５５－１．３５（ｍ，６Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ＋）：５０７．２０（Ｍ＋１）；ＭＳ（ＥＳ－）：５０５．２０（Ｍ－１）；$C_{26}H_{34}N_8O_3 \cdot 2HCl \cdot 5.75H_2O$に対する分析計算値：Ｃ，４５．７１；Ｈ，７．０１；Ｃｌ，１０．３８；Ｎ，１６．４０；実測値：Ｃ，４５．８８；Ｈ，６．７８；Ｃｌ，１０．０５；Ｎ，１６．２９。

【０３５０】

【化７２】

スキーム４９



３－（１－イソプロピル－４－（（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）アミノ）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－６－イル）ブタン－１－オール（４９ｂ）の調製

【０３５１】

ステップ１：３－（１－イソプロピル－４－（（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）アミノ）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－６－イル）ブタナール（４９ａ）の調製

１，４－ジオキサン（１２．５ｍＬ）中の４－（１－イソプロピル－４－（（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）アミノ）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－６－イル）ペンタン－１，２－ジオール（４７ａ）（０．２５ｇ、０．４９ｍｍｏｌ）の撹拌氷冷溶液に、飽和重炭酸ナトリウム水溶液（２．５ｍＬ）及び過ヨウ素酸ナトリウム（０．６３ｇ、２．９５ｍｍｏｌ）の溶液を添加した。反応混合物を６時間撹拌し、酢酸エチル（１００ｍＬ）で希釈し、セライトのパッドを通して濾過し、酢酸エチル（５０ｍＬ）で洗浄し、濾液を濃縮して、３－（１－イソプロピル－４－（（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）アミノ）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－６－イル）ブタナール（４９ａ）（０．２３ｇ）を得、これを次のステップにそのまま使用した。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　１０．８６（ｓ，１Ｈ），９．７８（ｓ，１Ｈ），８．３９（ｓ，１Ｈ），８．２２（ｓ，１Ｈ），８．０３（ｓ，１Ｈ），６．９７（ｓ，２Ｈ），５．０７－４．９０（ｍ，２Ｈ），３．８８（ｓ，６Ｈ），３．７０（ｓ，３Ｈ），３．０８－２．６４（ｍ，２Ｈ），１．５０－１．４２（ｍ，９Ｈ）．

【０３５２】

ステップ２：３－（１－イソプロピル－４－（（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）アミノ）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－６－イル）ブタン－１－オール（４９ｂ）の調製

ＭｅＯＨ（５．０ｍＬ）中の３－（１－イソプロピル－４－（（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）アミノ）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－６－イル）ブタナール（４９ａ）（０．１ｇ、０．２１ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、０℃の水素化ホウ素ナトリウム（３５ｍｇ、０．９８２ｍｍｏｌ）を添加し、室温で２時間撹拌した。反応物を、飽和ＮＨ$_{4}$Ｃｌ水溶液（５０ｍＬ）で０℃でクエンチし、酢酸エチル（２×１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機物を、ブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。得られた残渣を、カラムクロマトグラフィー［シリカゲル、０％～３％のＤＣＭ中のＭｅＯＨで溶出］を使用して精製して、３－（１－イソプロピル－４－（（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）アミノ）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－６－イル）ブタン－１－オール（４９ｂ）（３６ｍｇ、収率３６％）を褐色固体として得た。

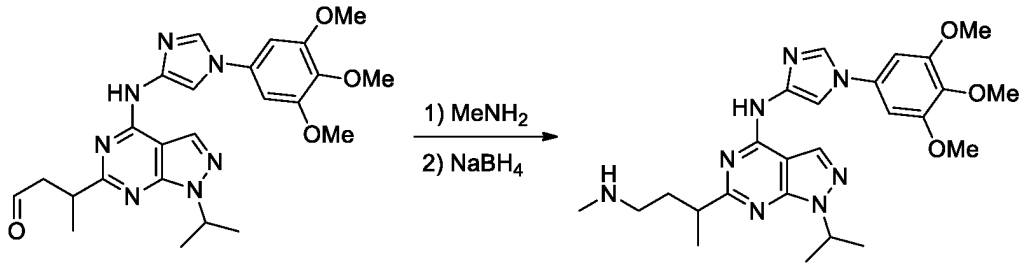
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　１０．８４（ｓ，１Ｈ），８．３８

（ｓ，１Ｈ），８．２３（ｓ，１Ｈ），８．１４（ｓ，１Ｈ），６．９３（ｓ，２Ｈ），５．１３－４．９４（ｍ，１Ｈ），４．４４（ｔ，Ｊ＝５．１Ｈｚ，１Ｈ），３．８８（ｓ，６Ｈ），３．７０（ｓ，３Ｈ），３．５３－３．３８（ｍ，２Ｈ），３．１６－２．９９（ｍ，１Ｈ），２．１８－２．００（ｍ，１Ｈ），１．８７－１．６８（ｍ，１Ｈ），１．４６（ｄ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，６Ｈ），１．３４（ｄ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ＋）：４８２．２０（Ｍ＋１）；（ＥＳ－）：４８０．１０（Ｍ－１）。

【０３５３】

【化７３】

スキーム５０



１－イソプロピル－６－（４－（メチルアミノ）ブタン－２－イル）－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（５０ａ）の調製

【０３５４】

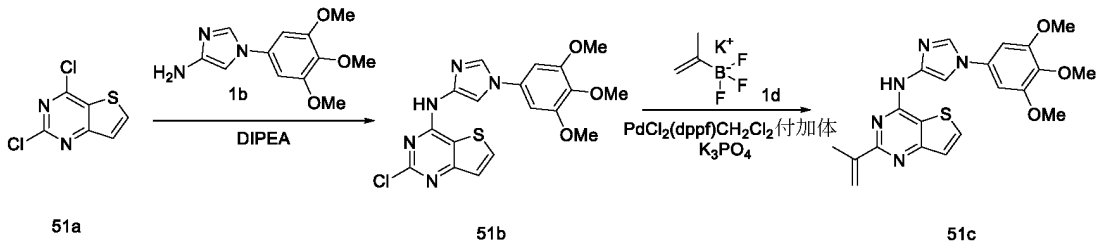
ＭｅＯＨ（１０．０ｍＬ）中の３－（１－イソプロピル－４－（（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）アミノ）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－６－イル）ブタナール（４９ａ）（０．２３ｇ、０．４７９ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＴＨＦ（０．４２ｍＬ、０．９５８ｍｍｏｌ）中の７％メチルアミンを添加し、室温で２時間撹拌した。０℃に冷却したこの混合物に、水素化ホウ素ナトリウム（３６ｍｇ、０．９５８ｍｍｏｌ）を添加し、室温で２時間撹拌した。反応物を、２ＮのＮａＯＨ（５０．０ｍＬ）でクエンチし、酢酸エチル（２×１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機物をブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮し、得られた残渣を、カラムクロマトグラフィー［シリカゲル、ＤＣＭ中の２０％ＭｅＯＨで溶出］を使用して精製し、続いて逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（５０ｇ）、０～１００％の水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出］を使用して精製して、１－イソプロピル－６－（４－（メチルアミノ）ブタン－２－イル）－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（５０ａ）（０．０１３ｇ、収率４５％）ＨＣｌ塩を白色固体として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　１１．１８（ｓ，１Ｈ），８．６９（ｓ，３Ｈ），８．４３（ｓ，１Ｈ），８．１０（ｓ，１Ｈ），６．９８（ｓ，２Ｈ），５．１５－４．９５（ｍ，１Ｈ），３．８９（ｓ，６Ｈ），３．７０（ｓ，３Ｈ），３．１９－３．００（ｍ，１Ｈ），２．９８－２．６９（ｍ，２Ｈ），２．５０（ｓ，３Ｈ），２．３３－２．１０（ｍ，１Ｈ），２．０４－１．８６（ｍ，１Ｈ），１．４６（ｄｄ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，６Ｈ），１．３７（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ＋）：４９５．３０（Ｍ＋１）；ＭＳ（ＥＳ－）：４９３．２０（Ｍ－１）。

【０３５５】

【化７４】

スキーム５１



51a　　51b　　51c

２－（プロパ－１－エン－２－イル）－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４－アミン（５１ｃ）の調製

【０３５６】

ステップ１：２－クロロ－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４－アミン（５１ｂ）の調製

スキーム１のステップ１で報告した手順に従って、ＤＩＰＥＡ（２．５ｍＬ、１４．６４ｍｍｏｌ）、１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－アミン（１ｂ）（１．２２ｇ、４．８９ｍｍｏｌ）を使用して、２－プロパノール（２０ｍＬ）中の２，４－ジクロロチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン（５１ａ）（１．０ｇ、４．８８ｍｍｏｌ、ＣＡＳ＃１６２３４－１４－３）から化合物５１ｂを調製し、８０℃で２時間加熱した。これを、後処理して、２－クロロ－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４－アミン（５１ｂ）を得た（０．８６ｇ、収率４１％）。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　１０．８２（ｓ，１Ｈ），８．２４（ｄ，Ｊ＝６．１Ｈｚ，２Ｈ），７．９５（ｓ，１Ｈ），７．３９（ｄ，Ｊ＝５．４Ｈｚ，１Ｈ），６．９６（ｓ，２Ｈ），３．８８（ｓ，６Ｈ），３．７０（ｓ，３Ｈ）．

【０３５７】

ステップ２：２－（プロパ－１－エン－２－イル）－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４－アミン（５１ｃ）の調製

スキーム１のステップ１で報告した手順に従って、カリウムイソプロペニルトリフルオロボレート（１ｄ）（０．９２ｇ、６．２２ｍｍｏｌ）、及びリン酸カリウム（１．５３ｇ、７．２ｍｍｏｌ）の水溶液（５．０ｍＬ）、ＰｄＣｌ$_2$（ｄｐｐｆ）－ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$付加体（３９２ｍｇ、０．４８ｍｍｏｌ）を使用して、トルエン（１００ｍＬ）中の２－クロロ－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４－アミン（５１ｂ）（２．０ｇ、４．７９ｍｍｏｌ）から化合物５１ｃを調製し、８０℃で６時間加熱した。これを、後処理し、カラムクロマトグラフィー［シリカゲル、５～１０％のＤＣＭ中のＤＭＡ－８０で溶出］によって精製し、続いてＩＰＡ（３０ｍＬ）で粉砕し、濾過し、乾燥させた後、２－（プロパ－１－エン－２－イル）－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４－アミン（５１ｃ）（１．２３ｇ、収率６０％）をオフホワイト固体として得た。

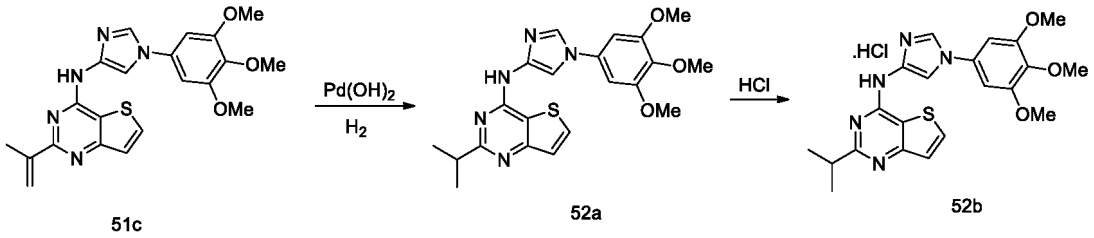
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　１０．５３（ｓ，１Ｈ，Ｄ$_2$Ｏ交換可能），８．２６（ｄ，Ｊ＝１．５Ｈｚ，１Ｈ），８．１８（ｄ，Ｊ＝５．４Ｈｚ，１Ｈ），８．１３（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），７．４６（ｄ，Ｊ＝５．４Ｈｚ，１Ｈ），６．９６（ｓ，２Ｈ），６．４３（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，１Ｈ），５．５２（ｄ，Ｊ＝２．５Ｈｚ，１Ｈ），３．８８（ｓ，６Ｈ），３．７０（ｓ，３Ｈ），２．３１（ｓ，３Ｈ

）；ＭＳ（ＥＳ＋）：４２４．１０（Ｍ＋１）；（ＥＳ－）：４２２．１０（Ｍ－１）；$C_{21}H_{21}N_5O_3S \cdot 0.25H_2O$に対する分析計算値：Ｃ，５８．９３；Ｈ，５．０６；Ｎ，１６．３６；実測値：Ｃ，５９．１３；Ｈ，４．９９；Ｎ，１６．３４。

【０３５８】

【化７５】

スキーム５２



51c　52a　52b

２－イソプロピル－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４－アミン塩酸塩（５２ｂ）の調製

【０３５９】

ステップ１：２－イソプロピル－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４－アミン（５２ａ）の調製

スキーム１のステップ３で報告した手順に従って、５０％の湿潤２０％水酸化パラジウム炭素（１６４ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ）を使用して、ＭｅＯＨ：ＤＣＭ（１１０ｍＬ）中の２－（プロパ－１－エン－２－イル）－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４－アミン（５１ｃ）（５００ｍｇ、１．１８ｍｍｏｌ）から化合物５２ａを調製し、H_2雰囲気下で室温で１５時間撹拌した。これを、後処理し、カラムクロマトグラフィー［シリカゲル、ＤＣＭ中の１０％ＤＭＡ－８０で溶出］を使用して精製した後、２－イソプロピル－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４－アミン（５２ａ）（４００ｍｇ、収率８０％）をオフホワイト固体として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　１０．３９（ｓ，１Ｈ），８．２２（ｓ，１Ｈ），８．１８－８．０８（ｍ，２Ｈ），７．３８（ｄ，Ｊ＝５．４Ｈｚ，１Ｈ），６．９４（ｓ，２Ｈ），３．８８（ｓ，６Ｈ），３．７０（ｓ，３Ｈ），３．２０－３．００（ｍ，１Ｈ），１．３７（ｄ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，６Ｈ）．

【０３６０】

ステップ２：２－イソプロピル－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４－アミン塩酸塩（５２ｂ）の調製

エタノール（５ｍＬ）中の２－イソプロピル－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４－アミン（５２ａ）（３５０ｍｇ、０．８２ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＥｔＯＨ（２ｍＬ）中の１９％ＨＣｌを添加し、室温で１時間撹拌した。得られた沈殿物を濾過し、ＭＴＢＥ（５ｍＬ）で洗浄し、５０℃のオーブンで乾燥させて、２－イソプロピル－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４－アミン塩酸塩（５２ｂ）（３００ｍｇ、収率７９％）ＨＣｌ塩を白色固体として得た。

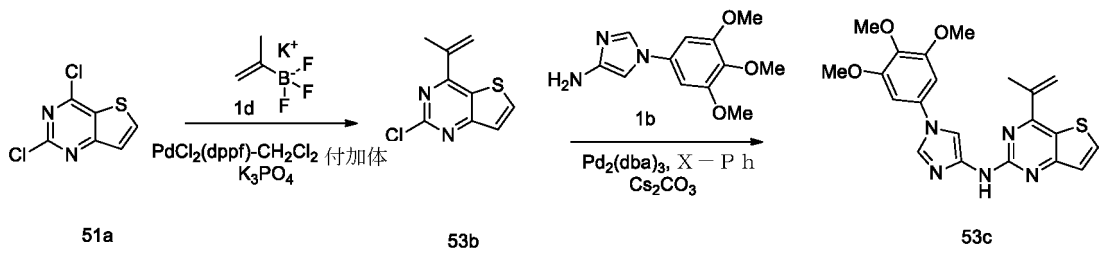
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　８．４６（ｄ，Ｊ＝３０．７Ｈｚ，２Ｈ），８．１８（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），７．５７（ｄ，Ｊ＝５．４Ｈｚ，１Ｈ），６．９９（ｓ，２Ｈ），３．８８（ｓ，６Ｈ），３．７１（ｓ，３Ｈ），３．４８－

３．１８（ｍ，１Ｈ），１．４５（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，６Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ＋）：４２６．２０（Ｍ＋１）；（ＥＳ－）：４２４．２０（Ｍ－１）；$C_{21}H_{23}N_5O_3S$．１．５ＨＣｌ．２．２５H_2Oに対する分析計算値：Ｃ，４８．４４；Ｈ，５．６１；Ｎ，１３．４５；実測値：Ｃ，４８．２８；Ｈ，５．４１；Ｎ，１３．３０。

【０３６１】

【化７６】

スキーム５３



51a　　53b　　53c

４－（プロパ－１－エン－２－イル）－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－アミン（５３ｃ）の調製

【０３６２】

ステップ１：２－クロロ－４－（プロパ－１－エン－２－イル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン（５３ｂ）の調製

スキーム１のステップ１で報告した手順に従って、カリウムイソプロペニルトリフルオロボレート（１ｄ）リン酸カリウム（４．６６ｇ、２１．９４ｍｍｏｌ）の水溶液（３．０ｍＬ）、$PdCl_2$（ｄｐｐｆ）－CH_2Cl_2付加体（１．１９ｇ、１．４６ｍｍｏｌ）を使用して、トルエン（６０ｍＬ）中の２，４－ジクロロチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン（５１ａ）（３．０ｇ、１４．６３ｍｍｏｌ、ＣＡＳ＃１６２３４－１４－３）から化合物５３ｂを調製し、６０℃で加熱した。これを、後処理し、カラムクロマトグラフィー［シリカゲル、０％～１０％のｎ－ヘプタン中のＥｔＯＡｃで溶出］により精製した後、２－クロロ－４－（プロパ－１－エン－２－イル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン（５３ｂ）（２．１ｇ、収率６８％）をオフホワイト固体として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　８．６３（ｄ，Ｊ＝５．５Ｈｚ，１Ｈ），７．６７（ｄ，Ｊ＝５．５Ｈｚ，１Ｈ），６．２６－６．０８（ｍ，１Ｈ），６．０３－５．８８（ｍ，１Ｈ），２．２６（ｔ，Ｊ＝１．１Ｈｚ，３Ｈ）．

【０３６３】

ステップ２：４－（プロパ－１－エン－２－イル）－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－アミン（５３ｃ）の調製

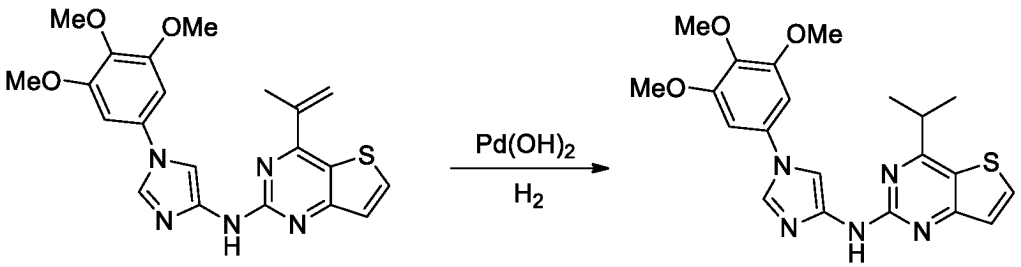
スキーム７のステップ４で報告した手順に従って、１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－アミン（１ｂ）（３．１ｇ、１２．３４ｍｍｏｌ）炭酸セシウム（９．２７ｇ、２８．５ｍｍｏｌ）、Pd_2（ｄｂａ）$_3$（８７０ｍｇ、０．９５ｍｍｏｌ）、ＸＰｈｏｓ（１．８ｇ、３．８ｍｍｏｌ）を使用して、１，４－ジオキサン（６０ｍＬ）中の２－クロロ－４－（プロパ－１－エン－２－イル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン（５３ｂ）（２．０ｇ、９．４９ｍｍｏｌ）から化合物５３ｃを調製し、アルゴン下で１００℃で６時間加熱した。これを、後処理し、フラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、ＤＣＭ中の１０％ＤＭＡ－８０で溶出］を使用して精製した後、４－（プロパ－１－エン－２－イル）－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－アミン（５３ｃ）（１．７０ｇ、収率４２％）を蛍光黄色固体として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　９．７６（ｓ，１Ｈ　Ｄ$_2$Ｏ交換可能），８．３２（ｄ，Ｊ＝５．５Ｈｚ，１Ｈ），８．１２（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），７．９０（ｓ，１Ｈ），７．４５（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ），６．９３（ｓ，２Ｈ），６．０７（ｓ，１Ｈ），５．８７（ｓ，１Ｈ），３．８９（ｓ，６Ｈ），３．６９（ｓ，３Ｈ），２．３４（ｓ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ＋）：４２４．１０（Ｍ＋１）；Ｃ$_{21}$Ｈ$_{21}$Ｎ$_5$Ｏ$_3$Ｓに対する分析計算値：Ｃ，５９．５６；Ｈ，５．００；Ｎ，１６．５４；実測値：Ｃ，５９．２８；Ｈ，４．９２；Ｎ，１６．５２。

【０３６４】

【化７７】

スキーム５４



53c　　54a

４－イソプロピル－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－アミン（５４ａ）の調製

【０３６５】

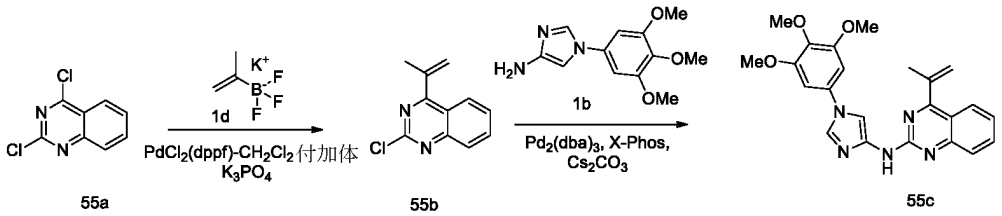
スキーム１のステップ３で報告した手順に従って、５０％の湿潤２０％水酸化パラジウム炭素（１６８ｍｇ、０．２４ｍｍｏｌ）を使用して、ＭｅＯＨ：ＤＣＭ（比：１０：１、１１０ｍＬ）中の４－（プロパ－１－エン－２－イル）－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－アミン（５３ｃ）（５００ｍｇ、１．１８ｍｍｏｌ）から化合物５４ａを調製し、Ｈ$_2$雰囲気下で室温で１５時間撹拌した。これを、後処理し、カラムクロマトグラフィー［シリカゲル、ＤＣＭ中の１０％ＤＭＡ－８０で溶出］を使用して精製した後、４－イソプロピル－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－アミン（５４ａ）（３５０ｍｇ、収率７０％）を白色固体として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　９．６５（ｓ，１Ｈ，Ｄ$_2$Ｏ交換可能），８．２６（ｄ，Ｊ＝５．４Ｈｚ，１Ｈ），８．１０（ｄ，Ｊ＝１．７Ｈｚ，１Ｈ），７．９２（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），７．４１（ｄ，Ｊ＝５．４Ｈｚ，１Ｈ），６．９２（ｓ，２Ｈ），３．８９（ｓ，６Ｈ），３．６９（ｓ，３Ｈ），３．３０－３．１６（ｍ，１Ｈ），１．４１（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，６Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ＋）：４２６．１５（Ｍ＋１）；Ｃ$_{21}$Ｈ$_{23}$Ｎ$_5$Ｏ$_3$Ｓに対する分析計算値：Ｃ，５９．２８；Ｈ，５．４５；Ｎ，１６．４６；実測値：Ｃ，５９．２４；Ｈ，５．４８；Ｎ，１６．４４。

【０３６６】

【化７８】

スキーム５５



４－（プロパ－１－エン－２－イル）－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）キナゾリン－２－アミン（５５ｃ）の調製

【０３６７】

ステップ１：２－クロロ－４－（プロパ－１－エン－２－イル）キナゾリン（５５ｂ）の調製

スキーム１のステップ１で報告した手順に従って、カリウムイソプロペニルトリフルオロボレート（１ｄ）（２．２３ｇ、１５．０７３ｍｍｏｌ）、リン酸カリウム（４．７９９ｇ、２２．６０９ｍｍｏｌ）、$PdCl_2$（ｄｐｐｆ）－CH_2Cl_2付加体（１．８４６ｇ、２．２６１ｍｍｏｌ）を使用して、トルエン（４９．８ｍＬ）中の２，４－ジクロロキナゾリン（５５ａ）（３．０ｇ、１５．０７３ｍｍｏｌ、ＣＡＳ＃６０７－６８－１）から化合物５５ｂを調製し、還流で１時間加熱した。これを、後処理し、カラムクロマトグラフィー［シリカゲル、０～８％のｎ－ヘプタン中のＥｔＯＡｃで溶出）］を使用して精製した後、２－クロロ－４－（プロパ－１－エン－２－イル）キナゾリン（５５ｂ）（２ｇ、収率６５％）を淡黄色固体として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　８．２７（ｄｔ，Ｊ＝８．６，１．８Ｈｚ，１Ｈ），８．１３－８．０４（ｍ，１Ｈ），８．０１－７．９４（ｍ，１Ｈ），７．８６－７．６４（ｍ，１Ｈ），５．８７（ｓ，１Ｈ），５．４６（ｓ，１Ｈ），２．２４（ｓ，３Ｈ）．

【０３６８】

ステップ２：４－（プロパ－１－エン－２－イル）－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）キナゾリン－２－アミン（５５ｃ）の調製

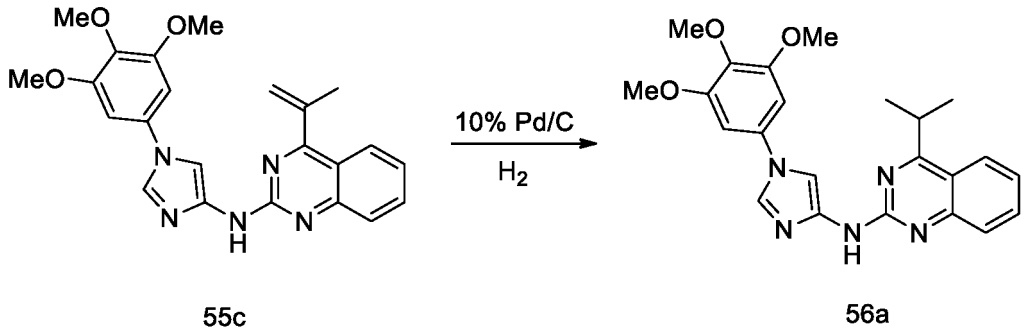
スキーム７のステップ４で報告した手順に従って、１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－アミン（１ｂ）（１．２２ｇ、４．８９ｍｍｏｌ）、炭酸セシウム（４．７７ｇ、１４．６６ｍｍｏｌ）、Pd_2（ｄｂａ）$_3$（０．６７１ｇ、０．７３ｍｍｏｌ）、ＸＰｈｏｓ（０．９３１ｇ、１．９５ｍｍｏｌ）を使用して、１，４－ジオキサン（３０ｍＬ）中の２－クロロ－４－（プロパ－１－エン－２－イル）キナゾリン（５５ｂ）（１ｇ、４．８９ｍｍｏｌ）から化合物５５ｃを調製し、アルゴン下で１００℃で１２時間加熱した。これを、後処理し、フラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、０～８５％のｎ－ヘプタン中のＥｔＯＡｃで溶出］を使用して精製した後、４－（プロパ－１－エン－２－イル）－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）キナゾリン－２－アミン（５５ｃ）（０．２８０ｇ、収率１４％）を黄色固体として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　９．９６（ｓ，１Ｈ，D_2O交換可能），８．１１（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），８．０９－７．９８（ｍ，２Ｈ），７．８０（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，２Ｈ），７．４１－７．２４（ｍ，１Ｈ），６．９５（ｓ，２Ｈ），５．７５（ｓ，１Ｈ），５．３６（ｓ，１Ｈ），３．９１（ｓ，６Ｈ），３．７０（ｓ，３Ｈ），２．２６（ｓ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ＋）：４１８．２０（Ｍ＋１）．

【０３６９】

【化７９】

スキーム５６



55c　　56a

４－イソプロピル－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）キナゾリン－２－アミン（５６ａ）の調製

【０３７０】

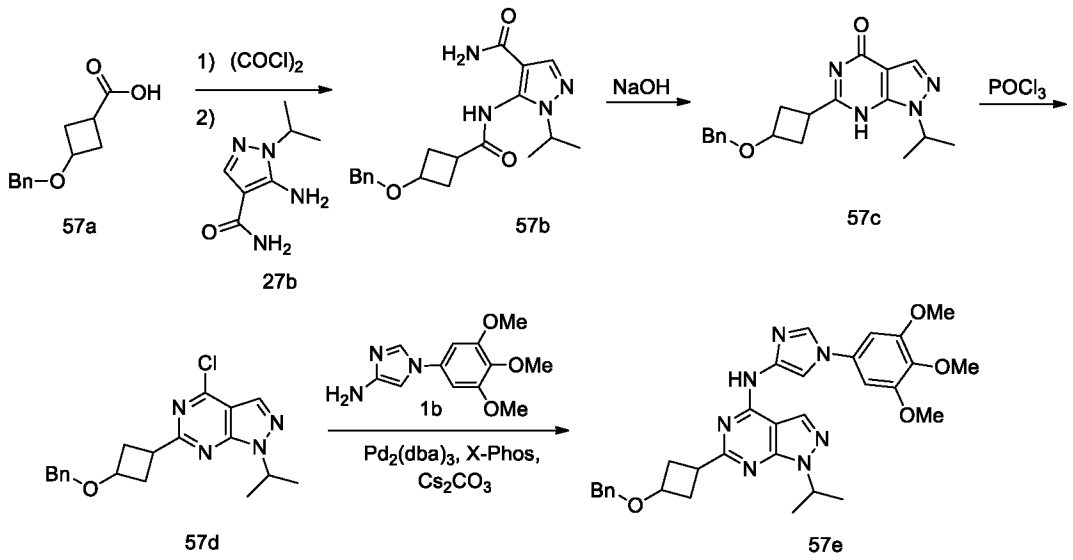
スキーム４１で報告した手順に従って、５０％の湿潤、１０％Ｐｄ／Ｃ（０．１８３ｇ、０．０８６ｍｍｏｌ）を使用して、エタノール（７．２ｍＬ）及び酢酸（７．２ｍＬ）中の４－（プロパ－１－エン－２－イル）－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）キナゾリン－２－アミン（５５ｃ）（０．１８ｇ、０．４３ｍｍｏｌ）から化合物５６ａを調製し、H_2雰囲気下で室温で１２時間撹拌した。これを、後処理し、カラムクロマトグラフィー［シリカゲル、０～４％のＤＣＭ中のＭｅＯＨで溶出］を使用して精製した後、４－イソプロピル－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）キナゾリン－２－アミン（５６ａ）（０．０４５ｇ、収率２５％）を褐色固体として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　９．７５（ｓ，１Ｈ，D_2O交換可能），８．１３（ｄ，Ｊ＝９．７Ｈｚ，２Ｈ），８．０６（ｓ，１Ｈ），７．７６（ｓ，２Ｈ），７．３５（ｄ，Ｊ＝８．９Ｈｚ，１Ｈ），６．９４（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，２Ｈ），４．０８－３．８１（ｍ，７Ｈ），３．７０（ｓ，３Ｈ），１．３８（ｄ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，６Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ＋）：４２０．２（Ｍ＋１）。

【０３７１】

【化８０】

スキーム５７



６－（３－（ベンジルオキシ）シクロブチル）－１－イソプロピル－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（５７ｅ）の調製

【０３７２】

ステップ１：５－（３－（ベンジルオキシ）シクロブタンカルボキサミド）－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（５７ｂ）の調製

スキーム２７のステップ１で報告した手順に従って、１，４－ジオキサン（２３ｍＬ）中の塩化オキサリル（７．３８ｇ、５８．１４ｍｍｏｌ）、５－アミノ－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（２７ｂ）（２．３ｇ、１３．６７ｍｍｏｌ）を使用して、ＤＣＭ（４０．０ｍＬ）中の３－（ベンジルオキシ）シクロブタンカルボン酸（５７ａ）（４．０ｇ、１９．３９ｍｍｏｌ、ＣＡＳ＃４９５８－０２－５）から化合物５７ｂを調製し、室温で１２時間撹拌した。これを、後処理し、カラムクロマトグラフィー［シリカゲル、ＤＣＭ中の５％ＭｅＯＨで溶出］を使用して精製した後、５－（３－（ベンジルオキシ）シクロブタンカルボキサミド）－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（５７ｂ）（２．５ｇ、収率５２％）をオフホワイト固体として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　９．６８（ｄ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，１Ｈ），７．８７（ｓ，１Ｈ），７．４３－７．２０（ｍ，５Ｈ），６．９６（ｓ，１Ｈ），４．３８（ｓ，２Ｈ），４．３４－４．１４（ｍ，１Ｈ），４．０５－３．９２（ｍ，１Ｈ），２．９５－２．６９（ｍ，１Ｈ），２．５０－２．３８（ｍ，２Ｈ），２．３６－１．９５（ｍ，２Ｈ），１．３１（ｄ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，６Ｈ）．

【０３７３】

ステップ２：６－（３－（ベンジルオキシ）シクロブチル）－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４（７Ｈ）－オン（５７ｃ）の調製

スキーム２７のステップ２で報告した手順に従って、ＮａＯＨ（２Ｎ）（２．８０ｇ、７０．００ｍｍｏｌ）の溶液を使用して、５－（３－（ベンジルオキシ）シクロブタンカルボキサミド）－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（５７ｂ）（２．５ｇ、７．０１ｍｍｏｌ）から化合物５７ｃを調製し、７０℃で０．５時間加熱した。これを、後処理した後、６－（３－（ベンジルオキシ）シクロブチル）－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４（７Ｈ）－オン（５７ｃ）（２．

０ｇ、収率８４％）をオフホワイト固体として得た。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　１１．９７（ｓ，１Ｈ），８．０１－７．９５（ｍ，１Ｈ），７．４２－７．２６（ｍ，５Ｈ），５．０６－４．８９（ｍ，１Ｈ），４．４５－４．３８（ｍ，２Ｈ），４．１１－３．９５（ｍ，１Ｈ），３．１２－２．９５（ｍ，１Ｈ），２．６６－２．５２（ｍ，２Ｈ），２．４０－２．１８（ｍ，２Ｈ），１．４５（ｄ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，６Ｈ）．

【０３７４】

ステップ３：６－（３－（ベンジルオキシ）シクロブチル）－４－クロロ－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン（５７ｄ）の調製

スキーム２７のステップ３で報告した手順に従って、ＰＯＣｌ$_3$（６４．５６ｇ、４２１．０８ｍｍｏｌ）を使用して、６－（３－（ベンジルオキシ）シクロブチル）－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４（７Ｈ）－オン（５７ｃ）（２．５ｇ、７．３８ｍｍｏｌ）から化合物５７ｄを調製し、１００℃で１時間加熱した。これを、後処理し、カラムクロマトグラフィー［シリカゲル、ＤＣＭ中の１０％ＭｅＯＨで溶出］を使用して精製した後、６－（３－（ベンジルオキシ）シクロブチル）－４－クロロ－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン（５７ｄ）（１．９ｇ、収率７２％）を油として得た。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　８．３８（ｓ，１Ｈ），７．４０－７．２６（ｍ，５Ｈ），５．２２－５．０６（ｍ，１Ｈ），４．４３（ｄ，Ｊ＝３．８Ｈｚ，２Ｈ），４．１７－４．０１（ｍ，１Ｈ），３．４２－３．２４（ｍ，１Ｈ），２．７６－２．５６（ｍ，２Ｈ），２．４２－２．２１（ｍ，２Ｈ），１．５０（ｄ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，６Ｈ）．

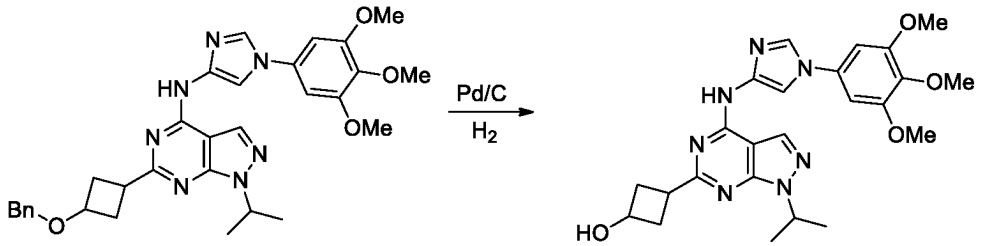
【０３７５】

ステップ４：６－（３－（ベンジルオキシ）シクロブチル）－１－イソプロピル－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（５７ｅ）の調製

スキーム２７のステップ４で報告した手順に従って、１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－アミン（１ｂ）（０．９ｇ、３．６４ｍｍｏｌ）、Ｐｄ$_2$（ｄｂａ）$_3$（０．５１ｇ、０．５６ｍｍｏｌ）、Ｘ－ｐｈｏｓ（０．５２９ｇ、１．１２ｍｍｏｌ）、Ｃｓ$_2$ＣＯ$_3$（２．７３ｇ、８．４ｍｍｏｌ）を使用して、１，４－ジオキサン（１８ｍＬ）中の６－（３－（ベンジルオキシ）シクロブチル）－４－クロロ－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン（５７ｄ）（１．０ｇ、２．８ｍｍｏｌ）から化合物５７ｅを調製し、１２０℃で４時間加熱した。これを、後処理し、カラムクロマトグラフィー［シリカゲル、ＤＣＭ中の１０％ＭｅＯＨで溶出］を使用して精製し、続いて逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（１３０ｇ）、０～１００％の水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出］を使用して精製した後、６－（３－（ベンジルオキシ）シクロブチル）－１－イソプロピル－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（５７ｅ）（１４５ｍｇ、４１％）ＨＣｌ塩を白色固体として得た。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　１１．２４（ｓ，１Ｈ，Ｄ$_2$Ｏ交換可能），８．４１（ｄ，Ｊ＝１３．９Ｈｚ，２Ｈ），８．２２－８．０５（ｍ，１Ｈ），７．３７－７．１１（ｍ，５Ｈ），６．９８（ｄ，Ｊ＝３．３Ｈｚ，２Ｈ），５．２１－４．９１（ｍ，１Ｈ），４．３４（ｄ，Ｊ＝１２．４Ｈｚ，２Ｈ），４．１１－４．０１（ｍ，１Ｈ），３．８６（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，６Ｈ），３．６５（ｓ，３Ｈ），３．３４－３．１３（ｍ，１Ｈ），２．７９－２．５８（ｍ，２Ｈ），２．４６－２．２５（ｍ，２Ｈ），１．５９－１．３５（ｍ，６Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ＋）：５７０．２（Ｍ＋１）；Ｃ$_{31}$Ｈ$_{35}$Ｎ$_7$Ｏ$_4$．１ＨＣｌ．１．７５Ｈ$_2$Ｏ：Ｃ，５８．３９；Ｈ，６．２４；Ｃｌ，５．５６；Ｎ，１５．３８；実測値：Ｃ，５８．２６；Ｈ，６．３０；Ｃｌ，５．３８；Ｎ，１５．２９。

【０３７６】
【化８１】

スキーム５８

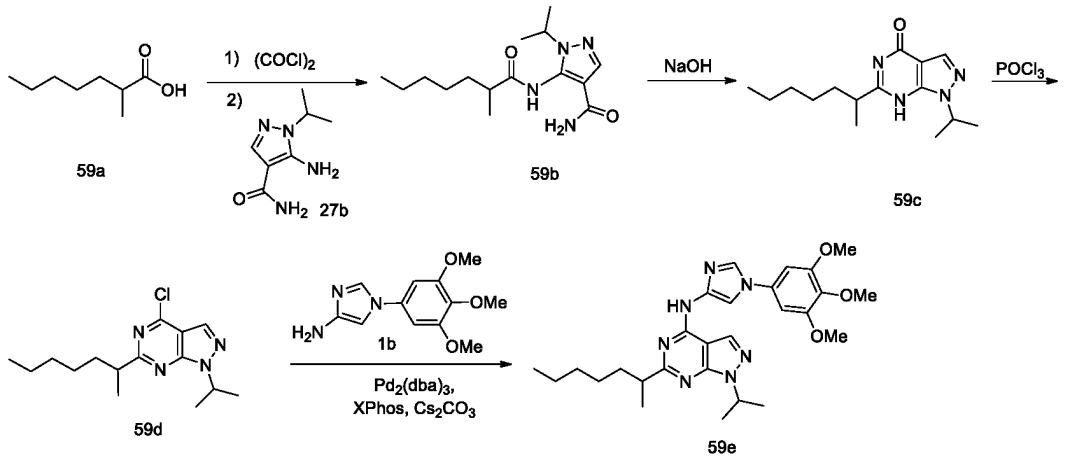


57e　　58a

３－（１－イソプロピル－４－（（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）アミノ）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－６－イル）シクロブタノール（５８ａ）の調製
【０３７７】
スキーム４１で報告した手順に従って、ギ酸アンモニウム（０．１３２ｍｇ、２．０９３ｍｍｏｌ）、１０％Ｐｄ／Ｃ（０．０２２ｇ、０．２０６ｍｍｏｌ）を使用して、エタノール（１０．０ｍＬ）中の６－（３－（ベンジルオキシ）シクロブチル）－１－イソプロピル－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（５７ｅ）（０．３ｇ、０．５２６ｍｍｏｌ）から化合物５８ａを調製し、H_2雰囲気下で８０℃で１時間加熱した。これを、後処理し、カラムクロマトグラフィー［シリカゲル、ＤＣＭ中の１０％ＭｅＯＨで溶出］により精製し、続いて逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（１３０ｇ）、０～１００％の水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出］を使用して精製した後、３－（１－イソプロピル－４－（（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）アミノ）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－６－イル）シクロブタノール（５８ａ）（０．０４９ｇ、収率４９％）ＨＣｌ塩を白色固体として得た。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　１１．５２（ｓ，１Ｈ，D_2O交換可能），８．６３－８．２８（ｍ，２Ｈ），８．１２（ｄｄ，Ｊ＝２５．５，１．６Ｈｚ，１Ｈ），６．９８（ｄ，Ｊ＝４．３Ｈｚ，２Ｈ），５．１５－４．９８（ｍ，１Ｈ），４．２０－４．０７（ｍ，１Ｈ），３．８８（ｓ，６Ｈ），３．６９（ｓ，３Ｈ），３．２７－３．０４（ｍ，１Ｈ），２．７６－２．５５（ｍ，２Ｈ），２．４３－２．２２（ｍ，２Ｈ），１．４５（ｄｄ，Ｊ＝６．７，２．５Ｈｚ，６Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ＋）：４８０．１（Ｍ＋１）；$C_{24}H_{29}N_7O_4$．１ＨＣｌ．１．７５H_2Oに対する分析計算値：Ｃ，５２．６５；Ｈ，６．１７；Ｃｌ，６．４８；Ｎ，１７．９１；実測値：Ｃ，５２．８７；Ｈ，６．１９；Ｃｌ，６．３３；Ｎ，１７．８９。
【０３７８】

【化８２】

スキーム５９



６－（ヘプタン－２－イル）－１－イソプロピル－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（５９ｅ）の調製

【０３７９】

ステップ１：１－イソプロピル－５－（２－メチルヘプタンアミド）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（５９ｂ）の調製

スキーム２７のステップ１で報告した手順に従って、１，４－ジオキサン（７ｍＬ）中の塩化オキサリル（２．６４ｇ、２０．７９ｍｍｏｌ）、２滴のＤＭＦ、５－アミノ－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（２７ｂ）（０．７７６ｇ、４．６１ｍｍｏｌ）を使用して、ＤＣＭ（１０ｍＬ）中の２－メチルヘプタン酸（５９ａ）（１．０ｇ、６．９３ｍｍｏｌ、ＣＡＳ＃１１８８－０２－９）から化合物５９ｂを調製し、室温で１２時間撹拌した。これを、後処理し、カラムクロマトグラフィー［シリカゲル、ＤＣＭ中の５％ＭｅＯＨで溶出］を使用して精製した後、１－イソプロピル－５－（２－メチルヘプタンアミド）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（５９ｂ）（４６０ｍｇ、収率３４％）をオフホワイト固体として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　９．７０（ｓ，１Ｈ），７．８７（ｓ，１Ｈ），７．２３（ｓ，１Ｈ），６．９８（ｓ，１Ｈ），４．３７－４．１６（ｍ，１Ｈ），１．７２－１．５０（ｍ，１Ｈ），１．３９－１．１６（ｍ，１４Ｈ），１．１０（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ），０．９１－０．７８（ｍ，３Ｈ）．

【０３８０】

ステップ２：６－（ヘプタン－２－イル）－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４（７Ｈ）－オン（５９ｃ）の調製

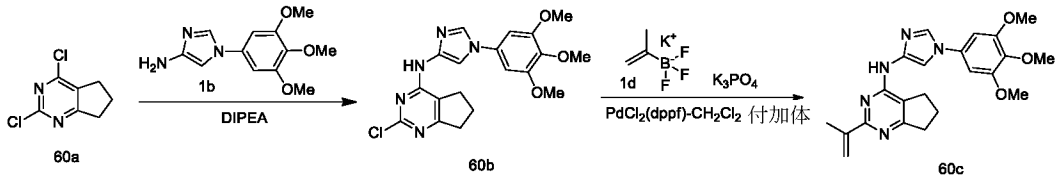
スキーム２７のステップ２で報告した手順に従って、ＮａＯＨ（２Ｎ）（１．３５ｇ、３３．７５ｍｍｏｌ）の溶液を使用して、１－イソプロピル－５－（２－メチルヘプタンアミド）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（５９ｂ）（１．０ｇ、３．３９６ｍｍｏｌ）から化合物５９ｃを調製し、７０℃で０．５時間加熱した。これを、後処理した後、６－（ヘプタン－２－イル）－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４（７Ｈ）－オン（５９ｃ）（７００ｍｇ、収率７５％）をオフホワイト固体として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　１１．９５（ｓ，１Ｈ），７．９８（ｓ，１Ｈ），５．０４－４．７８（ｍ，１Ｈ），２．８８－２．７１（ｍ，１Ｈ），１．８７－１．６５（ｍ，１Ｈ），１．５９－１．３８（ｍ，７Ｈ），１．３５－１．１２（ｍ，９Ｈ），０．９６－０．６９（ｍ，３Ｈ）．

【０３８１】
ステップ３：４－クロロ－６－（ヘプタン－２－イル）－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン（５９ｄ）の調製
スキーム２７のステップ３で報告した手順に従って、ＰＯＣｌ$_3$（２２．５２ｇ、１４６．８９９ｍｍｏｌ）を使用して、６－（ヘプタン－２－イル）－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４（７Ｈ）－オン（５９ｃ）（０．７ｇ、２．５３ｍｍｏｌ）から化合物５９ｄを調製し、１００℃で１時間加熱した。これを、後処理し、カラムクロマトグラフィー［シリカゲル、ｎ－ヘプタン中の３０％ＥｔＯＡｃで溶出］を使用して精製した後、４－クロロ－６－（ヘプタン－２－イル）－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン（５９ｄ）（０．５ｇ、収率６７％）を油状の塊として得た。
^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ １１．９６（ｓ，１Ｈ），７．９８（ｓ，１Ｈ），５．００－４．８３（ｍ，１Ｈ），２．８９－２．７１（ｍ，１Ｈ），１．８２－１．６９（ｍ，１Ｈ），１．５４－１．４８（ｍ，１Ｈ），１．４４（ｄｄ，Ｊ＝６．７，３．３Ｈｚ，６Ｈ），１．３３－１．１６（ｍ，９Ｈ），０．９１－０．７７（ｍ，３Ｈ）．
【０３８２】
ステップ４：６－（ヘプタン－２－イル）－１－イソプロピル－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（５９ｅ）の調製
スキーム２７のステップ４で報告した手順に従って、１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－アミン（１ｂ）（０．５４９ｇ、２．２０２ｍｍｏｌ）、Ｐｄ$_2$（ｄｂａ）$_3$（０．３１０ｇ、０．３３８ｍｍｏｌ）、Ｘ－ｐｈｏｓ（０．３２３ｇ、０．６６７ｍｍｏｌ）、Ｃｓ$_2$ＣＯ$_3$（１．６５ｇ、５．１２ｍｍｏｌ）を使用して、１，４－ジオキサン（１５．０ｍＬ）中の４－クロロ－６－（ヘプタン－２－イル）－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン（５９ｄ）（５００ｍｇ、１．６９５ｍｍｏｌ）から化合物５９ｅを調製し、１２０℃で１２時間加熱した。これを、後処理し、カラムクロマトグラフィー［シリカゲル、ＤＣＭ中の１０％ＭｅＯＨで溶出］を使用して精製し、続いて逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（１３０ｇ）、０～１００％の水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出］を使用して精製した後、６－（ヘプタン－２－イル）－１－イソプロピル－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（５９ｅ）（０．０４８ｇ、収率４８％）ＨＣｌ塩を白色固体として得た。
^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ １１．４０（ｓ，１Ｈ，Ｄ$_2$Ｏ交換可能），８．４１（ｓ，２Ｈ），８．０８（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），６．９６（ｓ，２Ｈ），５．２１－４．９４（ｍ，１Ｈ），３．８８（ｓ，６Ｈ），３．７０（ｓ，３Ｈ），３．１２－２．８３（ｍ，１Ｈ），２．０１－１．７７（ｍ，１Ｈ），１．７２－１．５５（ｍ，１Ｈ），１．４６（ｄ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，６Ｈ），１．３４（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ），１．３０－１．１４（ｍ，６Ｈ），０．８５－０．６０（ｍ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ＋）：５０８．２（Ｍ＋１）；Ｃ$_{27}$Ｈ$_{37}$Ｎ$_7$Ｏ$_3$．ＨＣｌ．２Ｈ$_2$Ｏに対する分析計算値：Ｃ，５５．９０；Ｈ，７．３０；Ｃｌ，６．１１；Ｎ，１６．９０；実測値：Ｃ，５６．５９；Ｈ，７．３２；Ｃｌ，５．７４；Ｎ，１６．６６。
【０３８３】

【化８３】

スキーム６０



２－（プロパ－１－エン－２－イル）－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－シクロペンタ［ｄ］ピリミジン－４－アミン（６０ｃ）の調製

【０３８４】

ステップ１：２－クロロ－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－シクロペンタ［ｄ］ピリミジン－４－アミン（６０ｂ）の調製

スキーム１のステップ１で報告した手順に従って、ＤＩＰＥＡ（１．０ｇ、７．９７ｍｍｏｌ）、１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－アミン（１ｂ）（０．７９ｇ、３．１７ｍｍｏｌ）を使用して、ＥｔＯＨ（１０．０ｍＬ）及びＤＣＭ（２．０ｍＬ）中の２，４－ジクロロ－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－シクロペンタ〔ｄ〕ピリミジン（６０ａ）（０．５ｇ、２．６４ｍｍｏｌ、ＣＡＳ＃５４６６－４３－３）から化合物６０ｂを調製し、１２時間還流加熱した。これを、後処理した後、２－クロロ－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－シクロペンタ［ｄ］ピリミジン－４－アミン（６０ｂ）（０．２８ｇ、収率２６％）を褐色固体として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　９．８９（ｓ，１Ｈ），８．１４（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），７．７６（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），６．９０（ｓ，２Ｈ），３．８７（ｓ，６Ｈ），３．６９（ｓ，３Ｈ），２．８５－２．７４（ｍ，４Ｈ），２．１２－１．９６（ｍ，２Ｈ）．

【０３８５】

ステップ２：２－（プロパ－１－エン－２－イル）－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－シクロペンタ［ｄ］ピリミジン－４－アミン（６０ｃ）の調製

スキーム１のステップ１で報告した手順に従って、カリウムイソプロペニルトリフルオロボレート（１ｄ）（０．１５ｇ、１．３９ｍｍｏｌ）、リン酸カリウム（０．４４ｇ、２．０８ｍｍｏｌ）の水溶液（０．８４ｍＬ）、ＰｄＣｌ$_2$（ｄｐｐｆ）－ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$付加体（０．１１ｇ、０．１３９ｍｍｏｌ）を使用して、１，４－ジオキサン（８．４ｍＬ）中の２－クロロ－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－シクロペンタ［ｄ］ピリミジン－４－アミン（６０ｂ）（０．２８ｇ、０．７０ｍｍｏｌ）から化合物６０ｃを調製し、１００℃で１２時間加熱した。これを、後処理し、カラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、０％～５％のＤＣＭ中のＭｅＯＨで溶出］を使用して精製した後、２－（プロパ－１－エン－２－イル）－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－シクロペンタ［ｄ］ピリミジン－４－アミン（６０ｃ）（０．２５ｇ、収率８８％）をオフホワイト固体として得た。

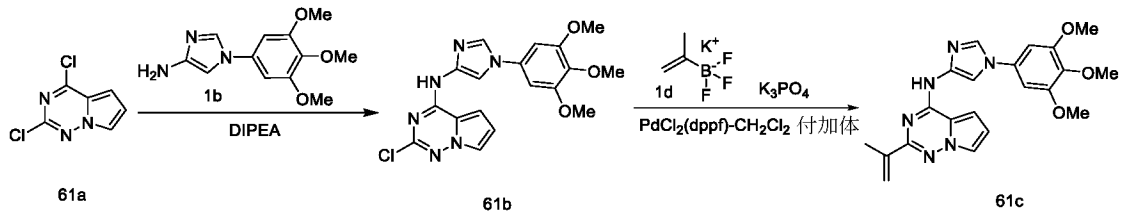
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　９．４９（ｓ，１Ｈ，Ｄ$_2$Ｏ交換可能），８．２０（ｄ，Ｊ＝１．５Ｈｚ，１Ｈ），８．０３（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），６．９２（ｓ，２Ｈ），６．３３（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，１Ｈ），５．４３（ｓ，１Ｈ），３．８７（ｓ，６Ｈ），３．６９（ｓ，３Ｈ），２．９６－２．７６（ｍ，４Ｈ），

２．２５（ｓ，３Ｈ），２．１３－１．９３（ｍ，２Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ＋）：４０８．３０（Ｍ＋１）。

【０３８６】

【化８４】

スキーム６１



２－（プロパ－１－エン－２－イル）－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）ピロロ［２，１－ｆ］［１，２，４］トリアジン－４－アミン（６１ｃ）の調製

【０３８７】

ステップ１：２－クロロ－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）ピロロ［２，１－ｆ］［１，２，４］トリアジン－４－アミン（６１ｂ）の調製

スキーム１のステップ１で報告した手順に従って、ＤＩＰＥＡ（１．０ｇ、７．９７ｍｍｏｌ）、１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－アミン（１ｂ）（０．７９５ｇ、３．１９ｍｍｏｌ）を使用して、ＥｔＯＨ（１０．０ｍＬ）及びＤＣＭ（２．０ｍＬ）中の２，４－ジクロロピロロ［２，１－ｆ］［１，２，４］トリアジン（６１ａ）（０．５ｇ、２．６６ｍｍｏｌ、ＣＡＳ＃９１８５３８－０５－３）から化合物６１ｂを調製し、室温で１２時間撹拌した。これを、後処理した後、２－クロロ－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）ピロロ［２，１－ｆ］［１，２，４］トリアジン－４－アミン（６１ｂ）（０．６５ｇ、収率６０％）を褐色固体として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　１１．３１（ｓ，１Ｈ），８．２１（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），７．８９（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），７．７７（ｄｄ，Ｊ＝２．６，１．５Ｈｚ，１Ｈ），７．３９（ｄ，Ｊ＝４．５Ｈｚ，１Ｈ），６．９４（ｓ，２Ｈ），６．７２（ｄｄ，Ｊ＝４．５，２．６Ｈｚ，１Ｈ），３．８８（ｓ，６Ｈ），３．７０（ｓ，３Ｈ）．

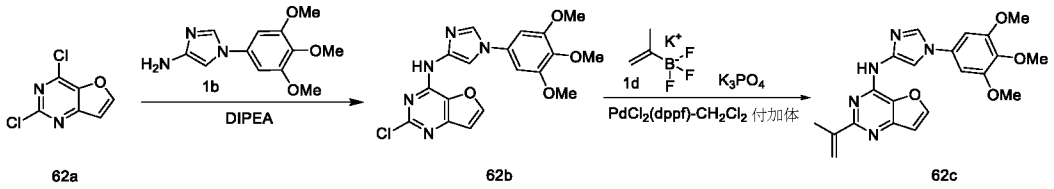
【０３８８】

ステップ２：２－（プロパ－１－エン－２－イル）－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）ピロロ［２，１－ｆ］［１，２，４］トリアジン－４－アミン（６１ｃ）の調製

スキーム１のステップ１で報告した手順に従って、カリウムイソプロペニルトリフルオロボレート（１ｄ）（０．３６９ｇ、２．４９ｍｍｏｌ）、炭酸カリウム（０．５１７ｇ、３．７４ｍｍｏｌ）の水溶液（３ｍＬ）、ＰｄＣｌ$_{2}$（ｄｐｐｆ）－ＣＨ$_{2}$Ｃｌ$_{2}$付加体（０．２０３ｇ、０．２４９ｍｍｏｌ）を使用して、１，４－ジオキサン（１５ｍＬ）中の２－クロロ－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）ピロロ［２，１－ｆ］［１，２，４］トリアジン－４－アミン（６１ｂ）（０．５ｇ、１．２５ｍｍｏｌ）から化合物６１ｃを調製し、１００℃で１２時間加熱した。これを、後処理し、カラムクロマトグラフィー［シリカゲル、０％～５％のＤＣＭ中のＭｅＯＨで溶出］を使用して精製した後、２－（プロパ－１－エン－２－イル）－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）ピロロ［２，１－ｆ］［１，２，４］トリアジン－４－アミン（６１ｃ）（０．３ｇ、収率５９

％）をオフホワイト固体として得た。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　１０．８０（ｓ，１Ｈ，Ｄ$_2$Ｏ交換可能），８．２５（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），８．０７（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），７．７５（ｄｄ，Ｊ＝２．６，１．５Ｈｚ，１Ｈ），７．３２（ｄ，Ｊ＝４．４Ｈｚ，１Ｈ），６．９５（ｓ，２Ｈ），６．７０（ｄｄ，Ｊ＝４．３，２．６Ｈｚ，１Ｈ），６．３４（ｄ，１Ｈ），５．５２（ｓ，１Ｈ），３．８８（ｓ，６Ｈ），３．７０（ｓ，３Ｈ），２．１８（ｓ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ＋）：４０７．２０（Ｍ＋１）；（ＥＳ－）：４０５．２０（Ｍ－１）。
【０３８９】
【化８５】

スキーム６２



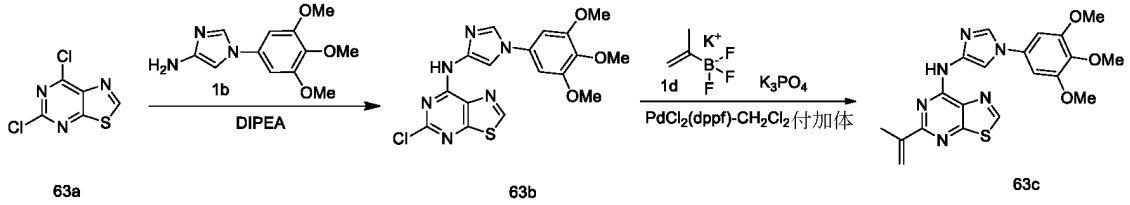
２－（プロパ－１－エン－２－イル）－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）フロ［３，２－ｄ］ピリミジン－４－アミン（６２ｃ）の調製
【０３９０】
ステップ１：２－クロロ－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）フロ［３，２－ｄ］ピリミジン－４－アミン（６２ｂ）の調製
　スキーム１のステップ１で報告した手順に従って、ＤＩＰＥＡ（２．０５ｇ、１５．８６ｍｍｏｌ）及び１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－アミン（１ｂ）（１．４５ｇ、５．８２ｍｍｏｌ）を使用して、ＥｔＯＨ（２０ｍＬ）中の２，４－ジクロロフロ［３，２－ｄ］ピリミジン（６２ａ）（１．０ｇ、５．２９ｍｍｏｌ、ＣＡＳ＃９５６０３４－０７－４）から化合物６２ｂを調製し、室温で１２時間撹拌した。これを、後処理した後、２－クロロ－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）フロ［３，２－ｄ］ピリミジン－４－アミン（６２ｂ）（１．０ｇ、収率４７％）を褐色固体として得た。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　１０．８８（ｓ，１Ｈ），８．３６（ｄ，Ｊ＝２．２Ｈｚ，１Ｈ），８．１７（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），７．８５（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），７．０４（ｄ，Ｊ＝２．２Ｈｚ，１Ｈ），６．９３（ｓ，２Ｈ），３．８７（ｓ，６Ｈ），３．６９（ｓ，３Ｈ）．
【０３９１】
ステップ２：２－（プロパ－１－エン－２－イル）－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）フロ［３，２－ｄ］ピリミジン－４－アミン（６２ｃ）の調製
　スキーム１のステップ１で報告した手順に従って、カリウムイソプロペニルトリフルオロボレート（１ｄ）（０．８２８ｇ、５．５９ｍｍｏｌ）、リン酸カリウム（１．１８ｇ、５．５９ｍｍｏｌ）の水溶液（２．０ｍＬ）、ＰｄＣｌ$_2$（ｄｐｐｆ）－ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$付加体（０．４５７ｇ、０．５５９ｍｍｏｌ）を使用して、１，４－ジオキサン（３０ｍＬ）中の２－クロロ－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）フロ［３，２－ｄ］ピリミジン－４－アミン（６２ｂ）（１．５ｇ、３．７３ｍｍｏｌ）から化合物６２ｃを調製し、１００℃で１２時間加熱した。これを、後処理し、ＭｅＯＨ（２０ｍＬ）を使用して結晶化した後、２－（プロパ－１－エン－２

－イル）－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）フロ［３，２－ｄ］ピリミジン－４－アミン（６２ｃ）（０．６ｇ、１．４７ｍｍｏｌ）をオフホワイト固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　１０．５３（ｓ，１Ｈ），８．３０（ｄ，Ｊ＝２．２Ｈｚ，１Ｈ），８．２１（ｓ，１Ｈ），８．０９（ｄ，Ｊ＝１．３Ｈｚ，１Ｈ），７．０７（ｄ，Ｊ＝２．２Ｈｚ，１Ｈ），６．９４（ｓ，２Ｈ），６．３４（ｓ，１Ｈ），５．４６（ｓ，１Ｈ），３．８７（ｓ，６Ｈ），３．６９（ｓ，３Ｈ），２．２８（ｓ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ＋）：４０８．４（Ｍ＋１），（ＥＳ－）：４０６．４（Ｍ－１）；Ｃ$_{21}$Ｈ$_{21}$Ｎ$_{5}$Ｏ$_{4}$．０．２５Ｈ$_{2}$Ｏに対する分析計算値：Ｃ，６１．２３；Ｈ，５．２６；Ｎ，１７．００；実測値：Ｃ，６１．２１；Ｈ，５．１９；Ｎ，１７．０４。

【０３９２】

【化８６】

スキーム６３



５－（プロパ－１－エン－２－イル）－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）チアゾロ［５，４－ｄ］ピリミジン－７－アミン（６３ｃ）の調製

【０３９３】

ステップ１：５－クロロ－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）チアゾロ［５，４－ｄ］ピリミジン－７－アミン（６３ｂ）の調製

スキーム１のステップ１で報告した手順に従って、ＤＩＰＥＡ（２．３ｍＬ、１３．１１ｍｍｏｌ）、１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－アミン（１ｂ）（１．３１ｇ、５．２６ｍｍｏｌ）を使用して、ＥｔＯＨ（２．０ｍＬ）中の５，７－ジクロロチアゾロ［５，４－ｄ］ピリミジン（６３ａ）（９００ｍｇ、４．３７ｍｍｏｌ、ＣＡＳ＃１３４７９－８８－４）から化合物６３ｂを調製し、８０℃で２時間加熱した。これを、後処理した後、５－クロロ－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）チアゾロ［５，４－ｄ］ピリミジン－７－アミン（６３ｂ）（１．２ｇ、収率６６％）をクリーム色固体として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　１０．８０（ｓ，１Ｈ），９．３７（ｓ，１Ｈ），８．１９（ｄ，Ｊ＝１．５Ｈｚ，１Ｈ），７．８９（ｓ，１Ｈ），６．９４（ｓ，２Ｈ），３．８８（ｓ，６Ｈ），３．７０（ｓ，３Ｈ）．

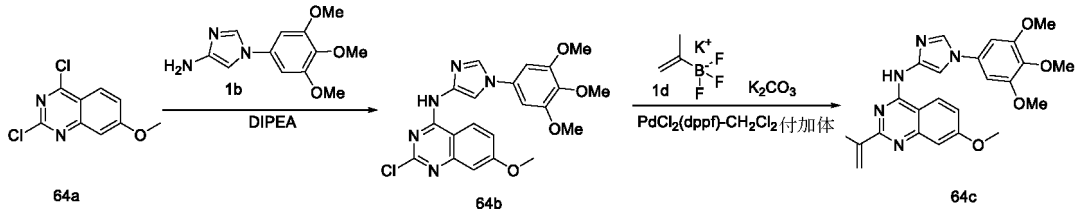
【０３９４】

ステップ２：５－（プロパ－１－エン－２－イル）－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）チアゾロ［５，４－ｄ］ピリミジン－７－アミン（６３ｃ）の調製

スキーム１のステップ１で報告した手順に従って、カリウムイソプロペニルトリフルオロボレート（１ｄ）（０．９２ｇ、６．２ｍｍｏｌ）、リン酸カリウム（１．０ｇ、４．６６ｍｍｏｌ）の水溶液（５ｍＬ）、ＰｄＣｌ$_{2}$（ｄｐｐｆ）－ＣＨ$_{2}$Ｃｌ$_{2}$付加体（３８０ｍｇ、０．４６５ｍｍｏｌ）を使用して、トルエン（１００ｍＬ）中の５－クロロ－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）チアゾロ［５，４－ｄ］ピリミジン－７－アミン（６３ｂ）（１．３ｇ、３．１ｍｍｏｌ）

から化合物６３ｃを調製し、１００℃で６時間加熱した。これを、後処理した後、５－（プロパ－１－エン－２－イル）－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）チアゾロ［５，４－ｄ］ピリミジン－７－アミン（６３ｃ）（７００ｍｇ、収率５３％）をクリーム色固体として得た。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　１０．２４（ｓ，１Ｈ，Ｄ$_{2}$Ｏ交換可能），９．３４（ｓ，１Ｈ），８．２２（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），８．１１（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），６．９５（ｓ，２Ｈ），６．４９－６．３８（ｍ，１Ｈ），５．５９（ｓ，１Ｈ），３．８８（ｓ，６Ｈ），３．６９（ｓ，３Ｈ），２．３０（ｓ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ＋）：４２５．１０（Ｍ＋１）；Ｃ$_{20}$Ｈ$_{20}$Ｎ$_{6}$Ｏ$_{3}$Ｓ．０．５Ｈ$_{2}$Ｏに対する分析計算値：Ｃ，５６．００；Ｈ，４．８２；Ｎ，１９．５９；実測値：Ｃ，５５．８９；Ｈ，４．７３；Ｎ，１９．３２。
【０３９５】
【化８７】

スキーム６４



７－メトキシ－２－（プロパ－１－エン－２－イル）－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）キナゾリン－４－アミン（６４ｃ）の調製
【０３９６】
ステップ１：２－クロロ－７－メトキシ－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）キナゾリン－４－アミン（６４ｂ）の調製
　スキーム１のステップ１で報告した手順に従って、ＤＩＰＥＡ（０．５８ｇ、４．３２ｍｍｏｌ）、１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－アミン（１ｂ）（０．４３０ｇ、１．７３ｍｍｏｌ）を使用して、ＥｔＯＨ（６．６ｍＬ）及びＤＣＭ（１．０ｍＬ）中の２，４－ジクロロ－７－メトキシキナゾリン（６４ａ）（０．３３ｇ、１．４４ｍｍｏｌ、ＣＡＳ＃６２４８４－３１－５）から化合物６４ｂを調製し、６０℃で１２時間加熱した。これを、後処理した後、２－クロロ－７－メトキシ－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）キナゾリン－４－アミン（６４ｂ）（０．２８ｇ、収率４４％）を褐色固体として得た。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　１０．９０（ｓ，１Ｈ），８．６５（ｄ，Ｊ＝９．１Ｈｚ，１Ｈ），８．２１（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），７．９６（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），７．２７－７．１０（ｍ，２Ｈ），６．９４（ｓ，２Ｈ），３．９２（ｓ，３Ｈ），３．８９（ｓ，６Ｈ），３．７１（ｓ，３Ｈ）．
【０３９７】
ステップ２：７－メトキシ－２－（プロパ－１－エン－２－イル）－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）キナゾリン－４－アミン（６４ｃ）の調製
　スキーム１のステップ１で報告した手順に従って、カリウムイソプロペニルトリフルオロボレート（１ｄ）（０．２８１ｇ、１．９０ｍｍｏｌ）、炭酸カリウム（０．２６２ｇ、１．９０ｍｍｏｌ）の水溶液（２．０ｍＬ）、ＰｄＣｌ$_{2}$（ｄｐｐｆ）－ＣＨ$_{2}$Ｃｌ$_{2}$付加体（０．１０３ｇ、０．１２６ｍｍｏｌ）を使用して、１，４－ジオキサン（１１．２ｍＬ）中の２－クロロ－７－メトキシ－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニ

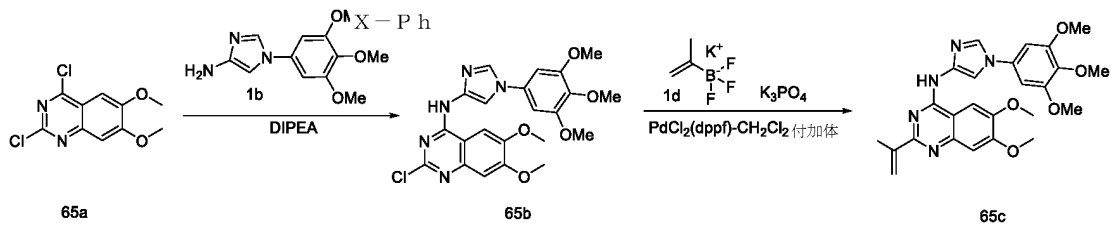
ル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）キナゾリン－４－アミン（６４ｂ）（０．２８ｇ、０．６３ｍｍｏｌ）から化合物６４ｃを調製し、１００℃で１２時間加熱した。これを、後処理し、カラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、０～５％のＤＣＭ中のＭｅＯＨで溶出］を使用して精製した後、７－メトキシ－２－（プロパ－１－エン－２－イル）－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）キナゾリン－４－アミン（６４ｃ）（０．１ｇ、収率３５％）をオフホワイト固体として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　１０．４８（ｓ，１Ｈ），８．６２（ｄ，Ｊ＝９．１Ｈｚ，１Ｈ），８．２６（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），８．１９（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），７．２２－７．０８（ｍ，２Ｈ），６．９５（ｓ，２Ｈ），６．４８（ｄ，Ｊ＝２．９Ｈｚ，１Ｈ），５．５６（ｓ，１Ｈ），３．９２（ｓ，３Ｈ），３．８８（ｓ，６Ｈ），３．６９（ｓ，３Ｈ），２．３０（ｓ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ＋）：４４８．２０（Ｍ＋１）；（ＥＳ－）：４４６．１０（Ｍ－１）；Ｃ$_{24}$Ｈ$_{25}$Ｎ$_5$Ｏ$_4$に対する分析計算値：Ｃ，６４．４２；Ｈ，５．６３；Ｎ，１５．６５；実測値：Ｃ，６４．３４；Ｈ，５．６６；Ｎ，１５．６２。

【０３９８】

【化８８】

スキーム６５



６，７－ジメトキシ－２－（プロパ－１－エン－２－イル）－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）キナゾリン－４－アミン（６５ｃ）の調製

【０３９９】

ステップ１：２－クロロ－６，７－ジメトキシ－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）キナゾリン－４－アミン（６５ｂ）の調製

スキーム１のステップ１で報告した手順に従って、ＤＩＰＥＡ（１．４ｇ、１１．５７ｍｍｏｌ）、１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－アミン（１ｂ）（０．９６ｇ、３．８５ｍｍｏｌ）を使用して、ＥｔＯＨ（２０ｍＬ）及びＤＣＭ（２ｍＬ）中の２，４－ジクロロ－６，７－ジメトキシキナゾリン（６５ａ）（１．０ｇ、３．８６ｍｍｏｌ、ＣＡＳ＃２７６３１－２９－４）から化合物６５ｂを調製し、室温で１２時間撹拌した。これを、後処理した後、２－クロロ－６，７－ジメトキシ－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）キナゾリン－４－アミン（６５ｂ）（０．８７ｇ、収率４８％）を褐色固体として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　１０．８５（ｓ，１Ｈ），８．２１（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），８．１３（ｓ，１Ｈ），７．９６（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），７．１７（ｓ，１Ｈ），６．９４（ｓ，２Ｈ），３．９８－３．８５（ｍ，１２Ｈ），３．７０（ｓ，３Ｈ）．

【０４００】

ステップ２：６，７－ジメトキシ－２－（プロパ－１－エン－２－イル）－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）キナゾリン－４－アミン（６５ｃ）の調製

スキーム１のステップ１で報告した手順に従って、カリウムイソプロペニルトリフルオ

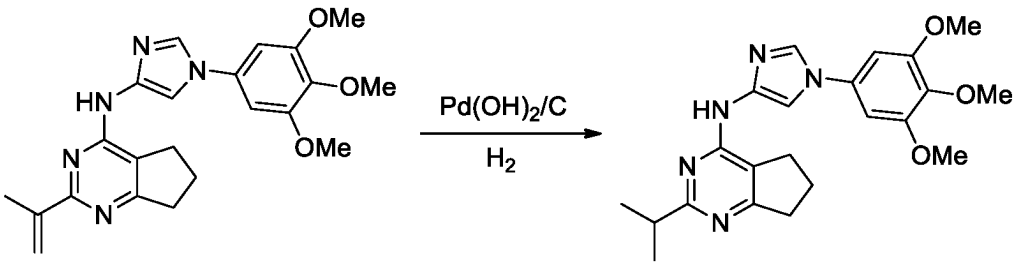
ロボレート（１ｄ）（０．３２ｇ、２．９６ｍｍｏｌ）、リン酸カリウム（０．９４ｇ、４．４５ｍｍｏｌ）の水溶液（２．１ｍＬ）、$PdCl_2$（ｄｐｐｆ）－CH_2Cl_2付加体（０．２４ｇ、０．２９ｍｍｏｌ）を使用して、１，４－ジオキサン（２１ｍＬ）中の２－クロロ－６，７－ジメトキシ－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）キナゾリン－４－アミン（６５ｂ）（０．７ｇ、１．４８ｍｍｏｌ）から化合物６５ｃを調製し、１００℃で１２時間加熱した。これを、後処理し、カラムクロマトグラフィー［シリカゲル、０～５％のＤＣＭ中のＭｅＯＨで溶出］を使用して精製した後、６，７－ジメトキシ－２－（プロパ－１－エン－２－イル）－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）キナゾリン－４－アミン（６５ｃ）（０．１２０ｇ、収率１７％）をオフホワイト固体として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　１０．４４（ｓ，１Ｈ，D_2O交換可能），８．２８（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），８．２０（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），８．１２（ｓ，１Ｈ），７．１９（ｓ，１Ｈ），６．９６（ｓ，２Ｈ），６．４４（ｄ，Ｊ＝２．９Ｈｚ，１Ｈ），５．５１（ｓ，１Ｈ），４．０３－３．８４（ｍ，１２Ｈ），３．７０（ｓ，３Ｈ），２．３１（ｓ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ＋）：４７８．２０（Ｍ＋１）；（ＥＳ－）：４７６．１５（Ｍ－１）。

【０４０１】

【化８９】

スキーム６６



60c　　66a

２－イソプロピル－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－シクロペンタ［ｄ］ピリミジン－４－アミン（６６ａ）の調製

【０４０２】

ＭｅＯＨ（３０ｍＬ）及びＤＣＭ（３ｍＬ）中の２－（プロパ－１－エン－２－イル）－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－シクロペンタ［ｄ］ピリミジン－４－アミン（６０ｃ）（０．２５ｇ、０．６１ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、５０％の湿潤、２０％$Pd(OH)_2$炭素（０．０６５ｇ、０．０４６ｍｍｏｌ）を添加し、大気圧にて水素下で、室温で１６時間撹拌した。反応混合物を、セライトのパッドを通して濾過し、ＤＣＭ（５０ｍＬ）中の１０％ＭｅＯＨで洗浄し、濾液を真空中で濃縮した。得られた残渣を、ジエチルエーテル（５ｍＬ）を使用して結晶化して、２－イソプロピル－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－シクロペンタ［ｄ］ピリミジン－４－アミン（６６ａ）（４０ｍｇ、収率１６％）をオフホワイト固体として得た。

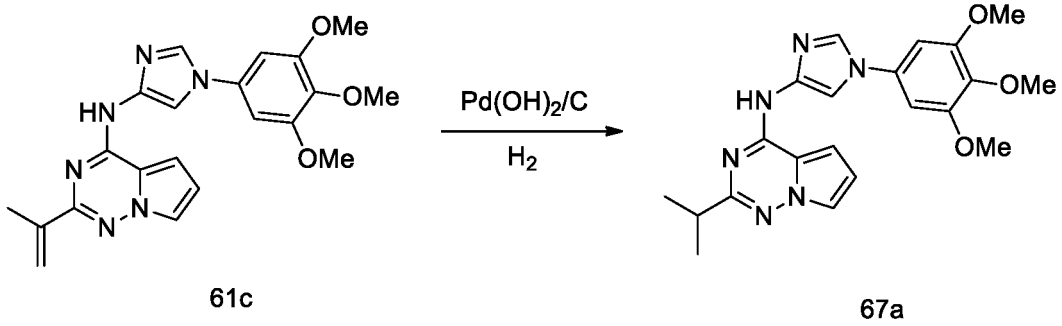
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　９．４０（ｓ，１Ｈ，D_2O交換可能），８．１６（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），８．０４（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），６．８９（ｓ，２Ｈ），３．８６（ｓ，６Ｈ），３．６８（ｓ，３Ｈ），３．０６－２

．９３（ｍ，１Ｈ），２．８９－２．６８（ｍ，４Ｈ），２．０７－１．９１（ｍ，２Ｈ），１．３０（ｄ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，６Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ＋）：４１０．３０（Ｍ＋１）。

【０４０３】

【化９０】

スキーム６７



61c　　67a

２－イソプロピル－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）ピロロ［２，１－ｆ］［１，２，４］トリアジン－４－アミン（６７ａ）の調製

【０４０４】

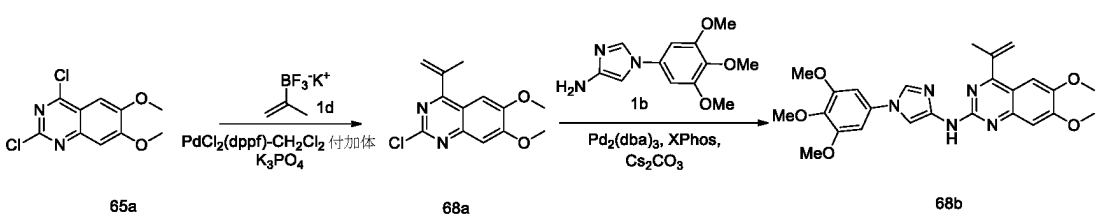
スキーム６６で報告した手順に従って、５０％の湿潤、２０％Ｐｄ（ＯＨ）$_2$炭素（０．０４５ｇ、０．０３２ｍｍｏｌ）を使用して、ＭｅＯＨ（１０．５ｍＬ）及びＤＣＭ（３．５ｍＬ）中の２－（プロパ－１－エン－２－イル）－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）ピロロ［２，１－ｆ］［１，２，４］トリアジン－４－アミン（６１ｃ）（０．１７５ｇ、０．４３ｍｍｏｌ）から化合物６７ａを調製し、水素雰囲気下で室温で１６時間撹拌した。これを、後処理し、ジエチルエーテル（５．０ｍＬ）を使用して再結晶した後、２－イソプロピル－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）ピロロ［２，１－ｆ］［１，２，４］トリアジン－４－アミン（６７ａ）（９０ｍｇ、収率５１％）をオフホワイト固体として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　１０．７６（ｓ，１Ｈ），８．２２（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），８．１２（ｓ，１Ｈ），７．６５（ｄ，Ｊ＝２．６Ｈｚ，１Ｈ），７．２４（ｓ，１Ｈ），６．９３（ｓ，２Ｈ），６．６３（ｄｄ，Ｊ＝４．３，２．５Ｈｚ，１Ｈ），３．８７（ｓ，６Ｈ），３．７０（ｓ，３Ｈ），２．９５（ｐ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，１Ｈ），１．３３（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，６Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ＋）：４０９．２０（Ｍ＋１）；（ＥＳ－）：４０７．２０（Ｍ－１）。

【０４０５】

【化９１】

スキーム６８



65a　　68a　　68b

６，７－ジメトキシ－４－（プロパ－１－エン－２－イル）－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）キナゾリン－２－アミン（６８ｂ）の調製

【０４０６】

ステップ１：２－クロロ－６，７－ジメトキシ－４－（プロプ－１－エン－２－イル）キナゾリン（６８ａ）の調製

スキーム１のステップ１で報告した手順に従って、カリウムイソプロペニルトリフルオロボレート（１ｄ）（０．５４ｇ、５．０１ｍｍｏｌ）、リン酸カリウム（２．４５ｇ、１１．５７ｍｍｏｌ）の水溶液（３．０ｍＬ）、$PdCl_2$（ｄｐｐｆ）－CH_2Cl_2付加体（０．６３ｇ、０．７７ｍｍｏｌ）を使用して、トルエン（１５．０ｍＬ）中の２，４－ジクロロ－６，７－ジメトキシキナゾリン（６５ａ）（１．０ｇ、３．８６ｍｍｏｌ）から化合物６８ａを調製し、１００℃で１２時間加熱した。これを、後処理し、カラムクロマトグラフィー［シリカゲル、０～５％のＤＣＭ中のＭｅＯＨで溶出］を使用して精製した後、２－クロロ－６，７－ジメトキシ－４－（プロパ－１－エン－２－イル）キナゾリン（６８ａ）（０．１２ｇ、収率１２％）をオフホワイト固体として得た。

^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ ７．４５（ｓ，１Ｈ），７．３９（ｓ，１Ｈ），５．８４－５．７７（ｍ，１Ｈ），５．５２（ｓ，１Ｈ），４．００（ｓ，３Ｈ），３．９２（ｓ，３Ｈ），２．２２（ｓ，３Ｈ）．

【０４０７】

ステップ２：６，７－ジメトキシ－４－（プロパ－１－エン－２－イル）－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）キナゾリン－２－アミン（６８ｂ）の調製

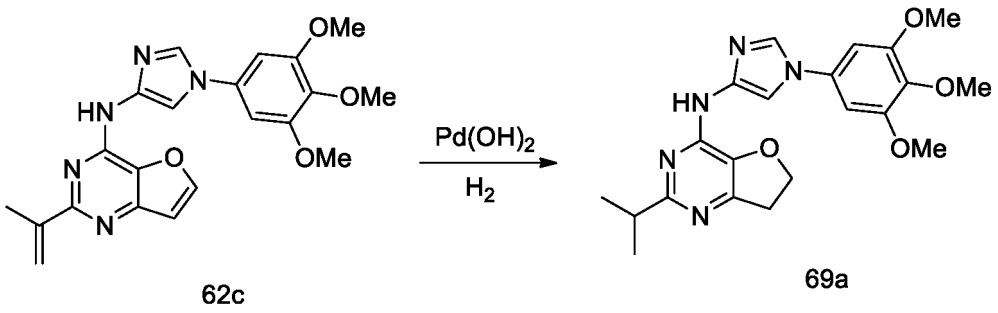
スキーム２７のステップ４で報告した手順に従って、１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－アミン（１ｂ）（０．２４ｇ、０．９６ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（０．１５ｇ、０．１６６ｍｍｏｌ）、Ｘ－Ｐｈｏｓ（０．１５ｇ、０．３３ｍｍｏｌ）、Cs_2CO_3（０．８１ｇ、２．４８ｍｍｏｌ）を使用して、１，４－ジオキサン（４．４ｍＬ）中の２－クロロ－６，７－ジメトキシ－４－（プロパ－１－エン－２－イル）キナゾリン（６８ａ）（０．２２０ｇ、０．８３ｍｍｏｌ）から化合物６８ｂを調製し、１００℃で１２時間加熱した。これを、後処理し、カラムクロマトグラフィー［シリカゲル、０～５％のＤＣＭ中のＭｅＯＨで溶出］を使用して精製した後、６，７－ジメトキシ－４－（プロパ－１－エン－２－イル）－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）キナゾリン－２－アミン（６８ｂ）（０．０７ｇ、収率１７．６７％）をオフホワイト固体として得た。

^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ ９．５７（ｓ，１Ｈ，D_2O交換可能），８．０６（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），８．０４－７．９７（ｍ，１Ｈ），７．２９（ｓ，１Ｈ），７．２４（ｓ，１Ｈ），６．９３（ｓ，２Ｈ），５．７０（ｓ，１Ｈ），５．４０（ｓ，１Ｈ），３．９５（ｓ，３Ｈ），３．９０（ｓ，６Ｈ），３．８３（ｓ，３Ｈ），３．６９（ｓ，３Ｈ），２．２４（ｓ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ＋）：４７８．２０（Ｍ＋１）。

【０４０８】

【化９２】

スキーム６９



62c　　69a

２－イソプロピル－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－６，７－ジヒドロフロ［３，２－ｄ］ピリミジン－４－アミン（６９ａ）の調製

【０４０９】

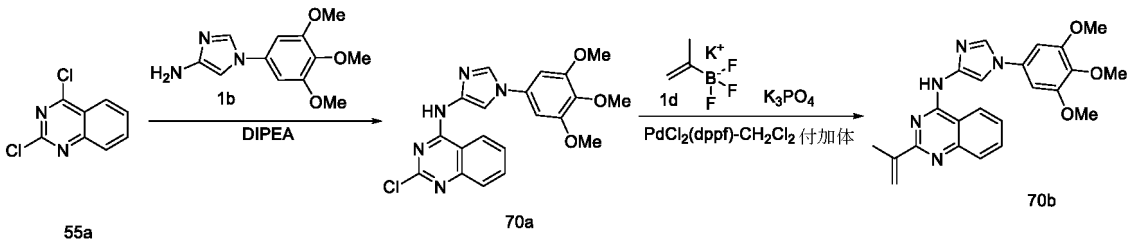
スキーム１のステップ３で報告した手順に従って、５０％の湿潤、２０％Ｐｄ（ＯＨ）$_2$炭素（４２ｍｇ、０．０３ｍｍｏｌ）を使用して、ＭｅＯＨ：ＤＣＭ（比１０：２、２０ｍＬ）中の２－（プロパ－１－エン－２－イル）－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）フロ［３，２－ｄ］ピリミジン－４－アミン（６２ｃ）（０．２５ｇ、０．６１４ｍｍｏｌ）から化合物６９ａを調製し、H_2雰囲気下で室温で１２時間撹拌した。反応混合物を、セライトのパッドを通して濾過し、ＤＣＭ（１０ｍＬ）中の１０％ＭｅＯＨで洗浄し、濾液を真空中で濃縮した。得られた残渣を、ＭｅＯＨ（１０ｍＬ）を使用して結晶化して、２－イソプロピル－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－６，７－ジヒドロフロ［３，２－ｄ］ピリミジン－４－アミン（６９ａ）（０．０３ｇ、収率１２％）をオフホワイト固体として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　９．３３（ｓ，１Ｈ，Ｄ$_2$Ｏ交換可能），８．１１（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），７．９９（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），６．８８（ｓ，２Ｈ），４．６０（ｔ，Ｊ＝９．０Ｈｚ，２Ｈ），３．８６（ｓ，６Ｈ），３．６８（ｓ，３Ｈ），３．１９（ｔ，Ｊ＝９．０Ｈｚ，２Ｈ），３．０９－２．９２（ｍ，１Ｈ），１．２９（ｄ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，６Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ＋）：４１２．２０（Ｍ＋１）。

【０４１０】

【化９３】

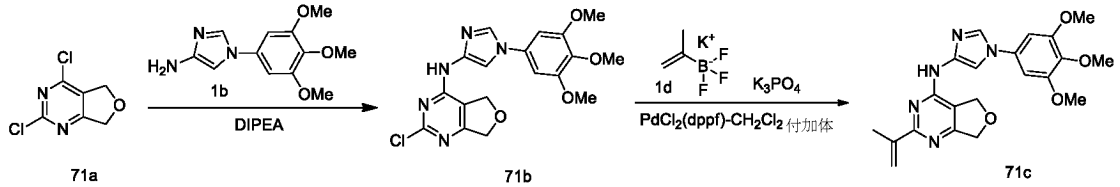
スキーム７０



２－（プロパ－１－エン－２－イル）－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）キナゾリン－４－アミン（７０ｂ）の調製

【０４１１】
ステップ１：２－クロロ－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）キナゾリン－４－アミン（７０ａ）の調製
スキーム１のステップ１で報告した手順に従って、ＤＩＰＥＡ（１．０７３ｇ、８．３０４ｍｍｏｌ）、１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－アミン（１ｂ）（０．８２８ｇ、３．３２２ｍｍｏｌ）を使用して、ＥｔＯＨ（１５ｍＬ）及びＤＣＭ（１ｍＬ）中の２，４－ジクロロキナゾリン（５５ａ）（０．５ｇ、２．５１ｍｍｏｌ）から化合物７０ａを調製し、室温で１２時間撹拌した。これを、後処理した後、２－クロロ－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）キナゾリン－４－アミン（７０ａ）（０．５９ｇ、収率５７％）を白色固体として得た。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　１１．１２（ｓ，１Ｈ），８．７６（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ），８．２４（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），８．０１（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），７．９２－７．８２（ｍ，１Ｈ），７．７２（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ），７．６６－７．５５（ｍ，１Ｈ），６．９５（ｓ，２Ｈ），３．８９（ｓ，６Ｈ），３．７１（ｓ，３Ｈ）．
【０４１２】
ステップ２：２－（プロパ－１－エン－２－イル）－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）キナゾリン－４－アミン（７０ｂ）の調製
スキーム１のステップ１で報告した手順に従って、カリウムイソプロペニルトリフルオロボレート（１ｄ）（０．４１８ｇ、２．８２６ｍｍｏｌ）、リン酸カリウム（０．５８６ｇ、４．２３９ｍｍｏｌ）の水溶液（３ｍＬ）、ＰｄＣｌ$_2$（ｄｐｐｆ）－ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$付加体（０．２３０ｇ、０．２８３ｍｍｏｌ）を使用して、１，４－ジオキサン（１７．７ｍＬ）中の２－クロロ－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）キナゾリン－４－アミン（７０ａ）（０．５９０ｇ、１．４３ｍｍｏｌ）から化合物７０ｂを調製し、１００℃で１２時間加熱した。これを、後処理し、カラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、０～３％のＤＣＭ中のＭｅＯＨで溶出］を使用して精製した後、２－（プロパ－１－エン－２－イル）－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）キナゾリン－４－アミン（７０ｂ）（０．２ｇ、３４％）を淡黄色固体として得た。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　１０．６４（ｓ，１Ｈ），８．７２（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），８．２８（ｄ，Ｊ＝１．５Ｈｚ，１Ｈ），８．２３（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），７．８９－７．７０（ｍ，２Ｈ），７．６０－７．４４（ｍ，１Ｈ），６．９７（ｓ，２Ｈ），６．５０（ｄ，Ｊ＝２．７Ｈｚ，１Ｈ），５．５９（ｓ，１Ｈ），３．８８（ｓ，６Ｈ），３．７０（ｓ，３Ｈ），２．３１（ｓ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ＋）：４１８．２０（Ｍ＋１）；（ＥＳ－）：４１６．２０（Ｍ－１）。
【０４１３】
【化９４】

スキーム７１

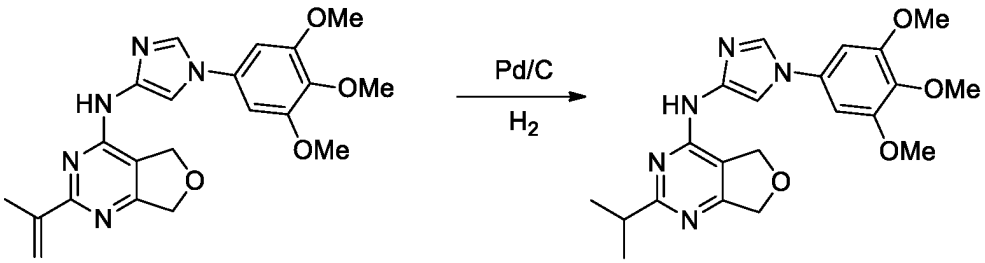


２－（プロパ－１－エン－２－イル）－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－５，７－ジヒドロフロ［３，４－ｄ］ピリミジン

－４－アミン（７１ｃ）の調製
【０４１４】
ステップ１：２－クロロ－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－５，７－ジヒドロフロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（７１ｂ）の調製
スキーム１のステップ１で報告した手順に従って、ＤＩＰＥＡ（１．６２３ｇ、１２．５６４ｍｍｏｌ）、１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－アミン（１ｂ）（１．２５ｇ、５．０３ｍｍｏｌ）を使用して、ＥｔＯＨ（２４ｍＬ）中の２，４－ジクロロ－５，７－ジヒドロフロ［３，４－ｄ］ピリミジン（７１ａ）（０．８ｇ、４．１９ｍｍｏｌ、ＣＡＳ＃８４８３９８－４１－４）から化合物７１ｂを調製し、室温で１２時間撹拌した。これを、後処理した後、２－クロロ－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－５，７－ジヒドロフロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（７１ｂ）（０．４５０ｇ、２７％）を褐色固体として得た。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　１０．４１（ｓ，１Ｈ），８．１６（ｓ，１Ｈ），７．７８（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），６．９１（ｓ，２Ｈ），４．９６（ｓ，２Ｈ），４．８３（ｓ，２Ｈ），３．８７（ｓ，６Ｈ），３．６９（ｓ，３Ｈ）．
【０４１５】
ステップ２：２－（プロパ－１－エン－２－イル）－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－５，７－ジヒドロフロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（７１ｃ）の調製
スキーム１のステップ１で報告した手順に従って、カリウムイソプロペニルトリフルオロボレート（１ｄ）（０．４１２ｇ、２．７８５ｍｍｏｌ）、リン酸カリウム（０．７０９ｇ、３．３４２ｍｍｏｌ）、ＰｄＣｌ$_{2}$（ｄｐｐｆ）－ＣＨ$_{2}$Ｃｌ$_{2}$付加体（０．１８２ｇ、０．２２３ｍｍｏｌ）を使用して、１，４－ジオキサン（１３．５ｍＬ）中の２－クロロ－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－５，７－ジヒドロフロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（７１ｂ）（０．４５ｇ、１．１１ｍｍｏｌ）から化合物７１ｃを調製し、１００℃で１２時間加熱した。これを、後処理し、カラムクロマトグラフィー［シリカゲル（２４ｇ）、０～２％のＤＣＭ中のＭｅＯＨで溶出］を使用して精製した後、２－（プロパ－１－エン－２－イル）－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－５，７－ジヒドロフロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（７１ｃ）（０．１９０ｇ、４２％）をオフホワイト固体として得た。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　１０．０１（ｓ，１Ｈ，Ｄ$_{2}$Ｏ交換可能），８．２１（ｄ，Ｊ＝１．５Ｈｚ，１Ｈ），８．０２（ｄ，１Ｈ），６．９２（ｓ，２Ｈ），６．４３－６．３１（ｍ，１Ｈ），５．５０（ｓ，１Ｈ），５．０３（ｓ，２Ｈ），４．８６（ｓ，２Ｈ），３．８６（ｓ，６Ｈ），３．６８（ｓ，３Ｈ），２．２６（ｓ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ＋）：４１０．２０（Ｍ＋１）；（ＥＳ－）：４０８．２０（Ｍ－１）。
【０４１６】

【化９５】

スキーム７２



71c　　72a

２－イソプロピル－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－５，７－ジヒドロフロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（７２ａ）の調製

【０４１７】

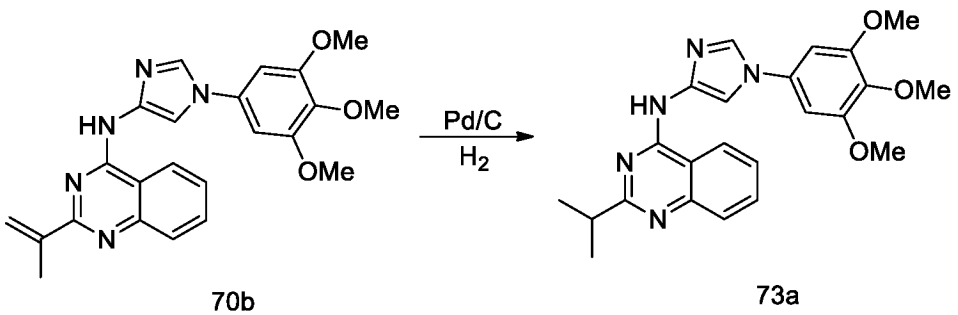
スキーム４１で報告した手順に従って、５０％の湿潤、１０％Ｐｄ／Ｃ（０．１４５ｇ、０．０６８ｍｍｏｌ）を使用して、エタノール（８．４ｍＬ）及びＤＣＭ（４．２ｍＬ）中の２－（プロパ－１－エン－２－イル）－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－５，７－ジヒドロフロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（７１ｃ）（０．１４ｇ、０．３４２ｍｍｏｌ）から化合物７２ａを調製し、H_2雰囲気下で室温で４時間撹拌した。これを、後処理し、カラムクロマトグラフィー［シリカゲル、０～３％のＤＣＭ中のＭｅＯＨで溶出］により精製した後、２－イソプロピル－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－５，７－ジヒドロフロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（７２ａ）（０．０８２ｇ、収率５８％）をオフホワイト固体として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　９．９１（ｓ，１Ｈ，D_2O交換可能），８．１８（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），８．０３（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），６．９０（ｓ，２Ｈ），４．９８（ｓ，２Ｈ），４．８２（ｓ，２Ｈ），３．８６（ｓ，６Ｈ），３．６８（ｓ，３Ｈ），３．１４－２．９８（ｍ，１Ｈ），１．３２（ｄ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，６Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ＋）：４１２．２０（Ｍ＋１）。

【０４１８】

【化９６】

スキーム７３

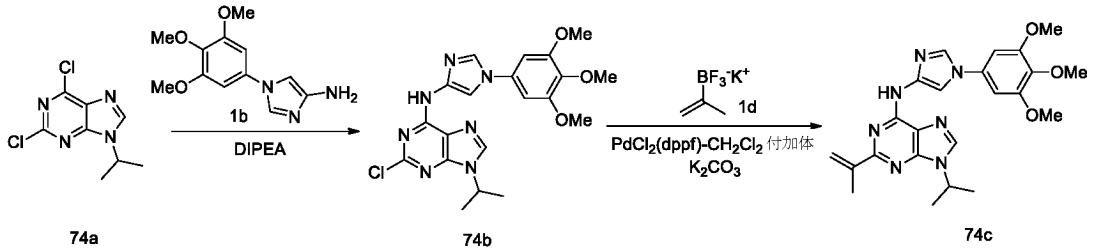


70b　　73a

２－イソプロピル－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）キナゾリン－４－アミン（７３ａ）の調製

【０４１９】
スキーム４１で報告した手順に従って、５０％の湿潤、１０％Ｐｄ／Ｃ（０．１４３ｇ、０．０６７ｍｍｏｌ）を使用して、エタノール（８．４ｍＬ）及びＤＣＭ（４．２ｍＬ）中の２－（プロパ－１－エン－２－イル）－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）キナゾリン－４－アミン（７０ｂ）（０．１４ｇ、０．３３５ｍｍｏｌ）から化合物７３ａを調製し、H_2雰囲気下で室温で４時間撹拌した。これを、後処理し、カラムクロマトグラフィー［シリカゲル、０～３％のＤＣＭ中のＭｅＯＨで溶出］により精製した後、２－イソプロピル－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）キナゾリン－４－アミン（７３ａ）（０．０３５ｇ、収率２５％）をオフホワイト固体として得た。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　１０．６２（ｓ，１Ｈ，D_2O交換可能），８．７０（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），８．３３－８．２２（ｍ，２Ｈ），７．８７－７．６７（ｍ，２Ｈ），７．５６－７．４２（ｍ，１Ｈ），６．９６（ｓ，２Ｈ），３．８９（ｓ，６Ｈ），３．７１（ｓ，３Ｈ），３．２２－３．０６（ｍ，１Ｈ），１．４０（ｄ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，６Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ＋）：４２０．２０（Ｍ＋１）。
【０４２０】
【化９７】

スキーム７４



９－イソプロピル－２－（プロパ－１－エン－２－イル）－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－９Ｈ－プリン－６－アミン（７４ｃ）の調製
【０４２１】
ステップ１：２－クロロ－９－イソプロピル－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－９Ｈ－プリン－６－アミン（７４ｂ）の調製
スキーム１のステップ１で報告した手順に従って、ＤＩＰＥＡ（１．６７ｇ、１２．９８ｍｍｏｌ）、１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－アミン（１ｂ）（１．２９ｇ、５．１８ｍｍｏｌ）を使用して、ＥｔＯＨ（２０ｍＬ）及びＤＣＭ（２ｍＬ）中の２，６－ジクロロ－９－イソプロピル－９Ｈ－プリン（７４ａ）（１．０ｇ、４．３３ｍｍｏｌ、ＣＡＳ＃２０３４３６－４５－７）から化合物７４ｂを調製し、還流で１２時間加熱した。これを、後処理した後、２－クロロ－９－イソプロピル－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－９Ｈ－プリン－６－アミン（７４ｂ）（０．８ｇ、収率４２％）を褐色固体として得た。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　１０．４３（ｓ，１Ｈ），８．４１（ｓ，１Ｈ），８．１４（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），７．８４（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），６．９２（ｓ，２Ｈ），４．９１－４．５９（ｍ，１Ｈ），３．８８（ｓ，６Ｈ），３．７０（ｓ，３Ｈ），１．５３（ｄ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，６Ｈ）．
【０４２２】
ステップ２：９－イソプロピル－２－（プロパ－１－エン－２－イル）－Ｎ－（１－（３

，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－９Ｈ－プリン－６－アミン（７４ｃ）の調製

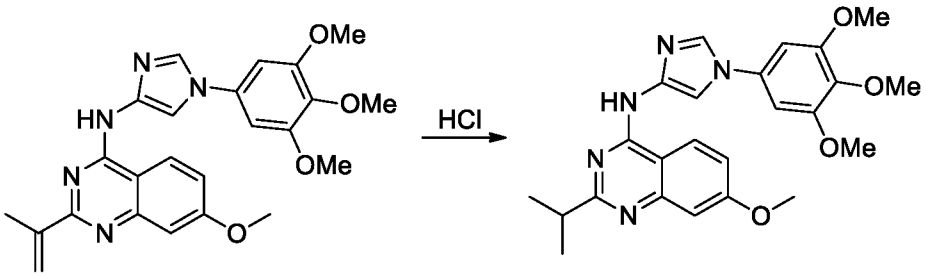
スキーム１のステップ１で報告した手順に従って、カリウムイソプロペニルトリフルオロボレート（１ｄ）（０．３９ｇ、３．６２ｍｍｏｌ）、炭酸カリウム（０．７５ｇ、５．４４ｍｍｏｌ）の水溶液（２．４ｍＬ）、$PdCl_2$（ｄｐｐｆ）－CH_2Cl_2付加体（０．２９ｇ、０．３６ｍｍｏｌ）を使用して、１，４－ジオキサン／H_2O（２４ｍＬ）中の２－クロロ－９－イソプロピル－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－９Ｈ－プリン－６－アミン（７４ｂ）（０．８ｇ、１．８ｍｍｏｌ）から化合物７４ｃを調製し、１００℃で１２時間加熱した。これを、後処理し、カラムクロマトグラフィー［シリカゲル、０～５％のＤＣＭ中のＭｅＯＨで溶出］を使用して精製した後、９－イソプロピル－２－（プロパ－１－エン－２－イル）－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－９Ｈ－プリン－６－アミン（７４ｃ）（０．３５ｇ、収率４３％）をオフホワイト固体として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　９．８９（ｓ，１Ｈ，D_2O交換可能），８．３８（ｓ，１Ｈ），８．１９（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），８．０９（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），６．９３（ｓ，２Ｈ），６．３８（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，１Ｈ），５．４７（ｓ，１Ｈ），４．９１－４．７３（ｍ，１Ｈ），３．８８（ｓ，６Ｈ），３．６９（ｓ，３Ｈ），２．３０（ｓ，３Ｈ），１．５８（ｄ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，６Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ＋）：４５０．２５（Ｍ＋１）；$C_{23}H_{27}N_7O_3$．０．５（H_2O）に対する計算値：Ｃ，６０．２５；Ｈ，６．１６；Ｎ，２１．３８；実測値：Ｃ，６０．４０；Ｈ，６．０８；Ｎ，２１．０５。

【０４２３】

【化９８】

スキーム７５



64c　　75a

２－イソプロピル－７－メトキシ－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）キナゾリン－４－アミン（７５ａ）の調製

【０４２４】

スキーム４１で報告した手順に従って、５０％の湿潤、１０％Ｐｄ／Ｃ（０．０３１ｇ、０．０２２ｍｍｏｌ）を使用して、メタノール（１０ｍＬ）及びＤＣＭ（１ｍＬ）中の７－メトキシ－２－（プロパ－１－エン－２－イル）－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）キナゾリン－４－アミン（６４ｃ）（０．０５ｇ、０．１１ｍｍｏｌ）から化合物７５ａを調製し、H_2雰囲気下で室温で１６時間撹拌した。これを、後処理し、ジエチルエーテル（５．０ｍＬ）を使用して再結晶した後、２－イソプロピル－７－メトキシ－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）キナゾリン－４－アミン（７５ａ）（４５ｍｇ、収率９１．８％）を黄色固体として得た。

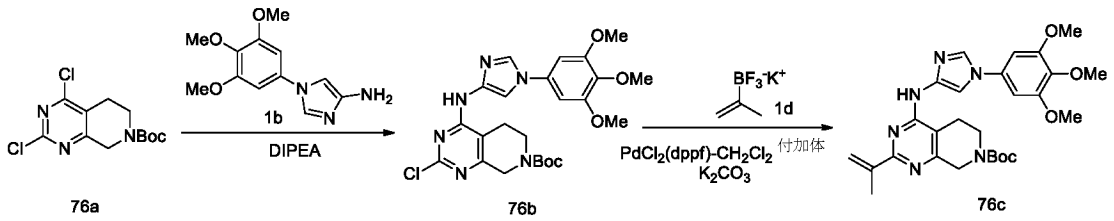
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　８．７１（ｓ，１　Ｈ），８．３２

（ｓ，１Ｈ），８．２３（ｓ，１Ｈ），７．２２（ｓ，２Ｈ），６．９６（ｓ，２Ｈ），３．９４（ｓ，３Ｈ），３．８８（ｓ，６Ｈ），３．７０（ｓ，３Ｈ），３．２６－３．０９（ｍ，１Ｈ），１．４２（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，６Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ＋）：４５０．４（Ｍ＋１）；（ＥＳ－）：４４８．３

【０４２５】

【化９９】

スキーム７６



ｔｅｒｔ－ブチル２－（プロパ－１－エン－２－イル）－４－（（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）アミノ）－５，６－ジヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７（８Ｈ）－カルボキシレート（７６ｃ）の調製

【０４２６】

ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル２－クロロ－４－（（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）アミノ）－５，６－ジヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７（８Ｈ）－カルボキシレート（７６ｂ）の調製

スキーム１のステップ１で報告した手順に従って、ＤＩＰＥＡ（１．２７ｇ、９．８６ｍｍｏｌ）、１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－アミン（１ｂ）（０．９８３ｇ、３．９４ｍｍｏｌ）を使用して、ＥｔＯＨ（２０ｍＬ）及びＤＣＭ（２ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル２，４－ジクロロ－５，６－ジヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７（８Ｈ）－カルボキシレート（７６ａ）（１．０ｇ、３．２９ｍｍｏｌ、ＣＡＳ＃９１６４２０－２７－４）から化合物７６ｂを調製し、室温で１２時間撹拌した。これを、後処理し、カラムクロマトグラフィー［シリカゲル、０～５％のＤＣＭ中のＭｅＯＨで溶出］を使用して精製した後、ｔｅｒｔ－ブチル２－クロロ－４－（（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）アミノ）－５，６－ジヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７（８Ｈ）－カルボキシレート（７６ｂ）（０．５ｇ、収率２９％）を褐色固体として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＦ－ｄ$_{7}$）δ　９．６８（ｓ，１Ｈ），８．１６（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），７．７９（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），６．９０（ｓ，２Ｈ），４．３５（ｓ，２Ｈ），３．８７（ｓ，６Ｈ），３．６９（ｓ，３Ｈ），３．６７－３．５３（ｍ，２Ｈ），２．７３－２．６１（ｍ，２Ｈ），１．４３（ｓ，９Ｈ）．

【０４２７】

ステップ２：ｔｅｒｔ－ブチル２－（プロパ－１－エン－２－イル）－４－（（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）アミノ）－５，６－ジヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７（８Ｈ）－カルボキシレート（７６ｃ）の調製

スキーム１のステップ１で報告した手順に従って、カリウムイソプロペニルトリフルオロボレート（１ｄ）（０．１１４ｇ、０．７７ｍｍｏｌ）、炭酸カリウム（０．１６ｇ、１．６０ｍｍｏｌ）の水溶液（２．０ｍＬ）、ＰｄＣｌ$_{2}$（ｄｐｐｆ）－ＣＨ$_{2}$Ｃｌ$_{2}$付加体（０．０６４ｇ、０．０７７ｍｍｏｌ）を使用して、１，４－ジオキサン（１０．０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル２－クロロ－４－（（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）アミノ）－５，６－ジヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７（８Ｈ）－カルボキシレート（７６ｂ）（０．２ｇ、０．３９ｍｍｏ

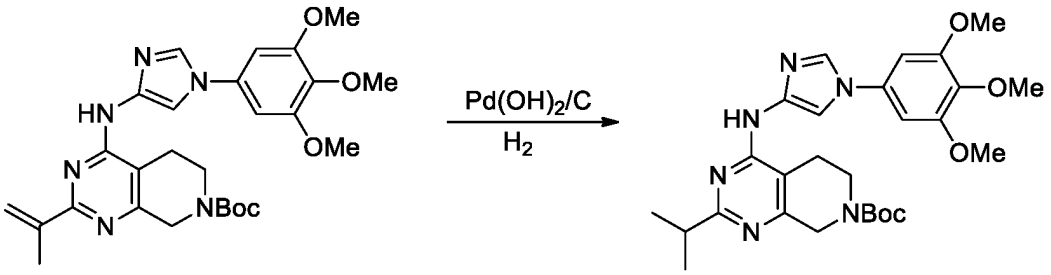
ｌ）から化合物７６ｃを調製し、１００℃で１２時間加熱した。これを、後処理し、カラムクロマトグラフィー［シリカゲル、０～５％のＤＣＭ中のＭｅＯＨで溶出］を使用して精製した後、ｔｅｒｔ－ブチル２－（プロパ－１－エン－２－イル）－４－（（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）アミノ）－５，６－ジヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７（８Ｈ）－カルボキシレート（７６ｃ）（９０ｍｇ、収率４４．２％）をオフホワイト固体として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　９．２８（ｓ，１Ｈ，Ｄ$_2$Ｏ交換可能），８．２２（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），８．０４（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），６．９１（ｓ，２Ｈ），６．３１（ｄ，Ｊ＝２．７Ｈｚ，１Ｈ），５．４７（ｓ，１Ｈ），４．３９（ｓ，２Ｈ），３．８６（ｓ，６Ｈ），３．６８（ｓ，３Ｈ），３．６７－３．５３（ｍ，２Ｈ），２．７８－２．６０（ｍ，２Ｈ），２．２３（ｓ，３Ｈ），１．４４（ｓ，９Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ＋）：５２３．３０（Ｍ＋１）。

【０４２８】

【化１００】

スキーム７７



76c　　77a

ｔｅｒｔ－ブチル２－イソプロピル－４－（（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）アミノ）－５，６－ジヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７（８Ｈ）－カルボキシレート（７７ａ）の調製

【０４２９】

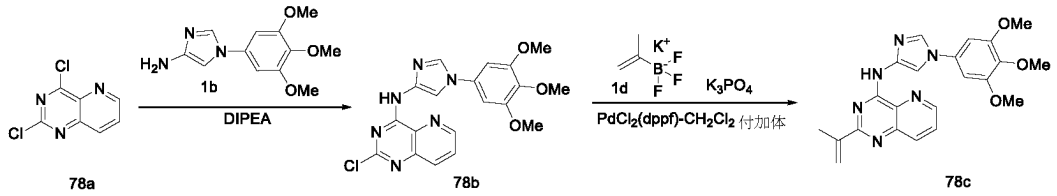
スキーム６６で報告した手順に従って、２０％Ｐｄ（ＯＨ）$_2$炭素（０．０４ｇ、０．０２８ｍｍｏｌ）を使用して、ＭｅＯＨ（９ｍＬ）及びＤＣＭ（０．９ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル２－（プロパ－１－エン－２－イル）－４－（（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）アミノ）－５，６－ジヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７（８Ｈ）－カルボキシレート（７６ｃ）（０．１５ｇ、０．２９ｍｍｏｌ）から化合物７７ａを調製し、Ｈ$_2$雰囲気下で室温で１６時間撹拌した。これを、後処理し、ジエチルエーテル（５ｍＬ）を使用して再結晶した後、ｔｅｒｔ－ブチル２－イソプロピル－４－（（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）アミノ）－５，６－ジヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７（８Ｈ）－カルボキシレート（７７ａ）（７０ｍｇ、収率４６％）を褐色固体として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　９．１９（ｓ，１Ｈ，Ｄ$_2$Ｏ交換可能），８．１９（ｓ，１Ｈ），８．０７（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），６．９０（ｓ，２Ｈ），４．３５（ｓ，２Ｈ），３．８７（ｓ，６Ｈ），３．６９（ｓ，３Ｈ），３．６６－３．５２（ｍ，２Ｈ），３．１０－２．８８（ｍ，１Ｈ），２．７２－２．６０（ｍ，２Ｈ），１．４４（ｓ，９Ｈ），１．３１（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，６Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ＋）：５２５．３０（Ｍ＋１）。

【０４３０】

【化１０１】

スキーム７８



２－（プロパ－１－エン－２－イル）－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）ピリド［３，２－ｄ］ピリミジン－４－アミン（７８ｃ）の調製

【０４３１】

ステップ１：２－クロロ－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）ピリド［３，２－ｄ］ピリミジン－４－アミン（７８ｂ）の調製

スキーム１のステップ１で報告した手順に従って、ＤＩＰＥＡ（０．４８４ｇ、３．７５ｍｍｏｌ）及び１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－アミン（１ｂ）（０．３７４ｇ、１．５ｍｍｏｌ）を使用して、ＥｔＯＨ（１５ｍＬ）中の２，４－ジクロロピリド［３，２－ｄ］ピリミジン（７８ａ）（０．２５ｇ、１．２５ｍｍｏｌ、ＣＡＳ＃３９５５１－５４－７）から化合物７８ｂを調製し、室温で１２時間撹拌した。これを、後処理した後、２－クロロ－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）ピリド［３，２－ｄ］ピリミジン－４－アミン（７８ｂ）（０．３６ｇ、収率７３％）を黄色固体として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　９．６１（ｓ，１Ｈ），８．７９（ｄｄ，Ｊ＝４．３，１．６Ｈｚ，１Ｈ），８．０９（ｄｄ，Ｊ＝８．５，１．５Ｈｚ，１Ｈ），８．００（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），７．７２（ｄｄ，Ｊ＝８．５，４．３Ｈｚ，１Ｈ），７．６６（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），６．６８（ｓ，２Ｈ），３．９５（ｓ，６Ｈ），３．８９（ｓ，３Ｈ）．

【０４３２】

ステップ２：２－（プロパ－１－エン－２－イル）－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）ピリド［３，２－ｄ］ピリミジン－４－アミン（７８ｃ）の調製

スキーム１のステップ１で報告した手順に従って、カリウムイソプロペニルトリフルオロボレート（１ｄ）（０．３８７ｇ、２．６１６ｍｍｏｌ）、リン酸カリウム（０．３７０ｇ、１．７４４ｍｍｏｌ）、$PdCl_2$（ｄｐｐｆ）－CH_2Cl_2付加体（０．１０７ｇ、０．１３１ｍｍｏｌ）を使用して、１，４－ジオキサン（１０．８ｍＬ）中の２－クロロ－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）ピリド［３，２－ｄ］ピリミジン－４－アミン（７８ｂ）（０．３６ｇ、０．８７２ｍｍｏｌ）から化合物７８ｃを調製し、窒素雰囲気下で１１０℃で１２時間加熱した。これを、後処理し、カラムクロマトグラフィー［シリカゲル、０～２％のＤＣＭ中のＭｅＯＨで溶出］を使用して精製した後、２－（プロパ－１－エン－２－イル）－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）ピリド［３，２－ｄ］ピリミジン－４－アミン（７８ｃ）（０．２２０ｇ、６０％）を明るい黄色として得た。

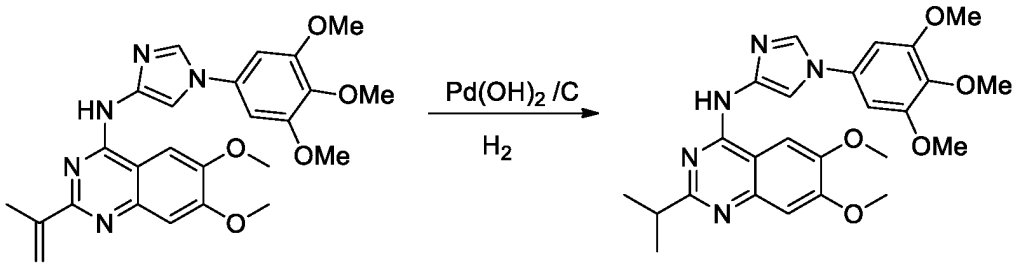
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　９．７４（ｓ，１Ｈ，D_2O交換可能），８．８９（ｄｄ，Ｊ＝４．３，１．５Ｈｚ，１Ｈ），８．２５（ｄ，Ｊ＝１．５Ｈｚ，１Ｈ），８．２２（ｄ，Ｊ＝１．５Ｈｚ，１Ｈ），８．１４（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），７．９０（ｄｄ，Ｊ＝８．５，４．３Ｈｚ，１Ｈ），６．９７（ｓ，２Ｈ），６

．５５（ｓ，１Ｈ），５．６５（ｓ，１Ｈ），３．８８（ｓ，６Ｈ），３．７０（ｓ，３Ｈ），２．３１（ｓ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ＋）：４１９．２０（Ｍ＋１）。

【０４３３】

【化１０２】

スキーム７９



65c　　79a

２－イソプロピル－６，７－ジメトキシ－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）キナゾリン－４－アミン（７９ａ）の調製

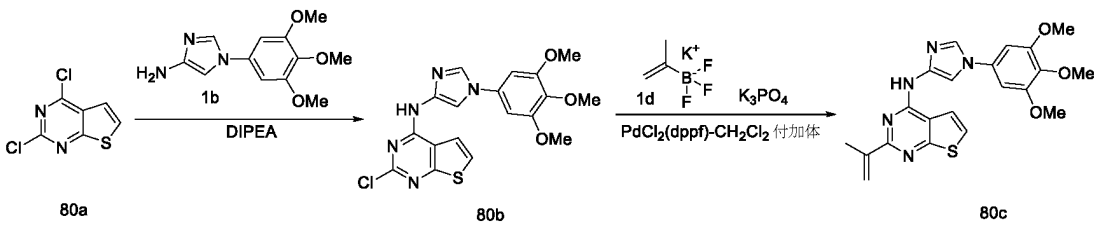
【０４３４】

スキーム１のステップ３で報告した手順に従って、５０％の湿潤、２０％Ｐｄ（ＯＨ）$_2$炭素（０．０３１ｇ、０．０２２ｍｍｏｌ）を使用して、ＭｅＯＨ（１４．４ｍＬ）及びＤＣＭ（１．４４ｍＬ）中の６，７－ジメトキシ－２－（プロパ－１－エン－２－イル）－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）キナゾリン－４－アミン（６５ｃ）（０．１２ｇ、０．２５ｍｍｏｌ）から化合物７９ａを調製し、Ｈ$_2$雰囲気下で室温で１６時間撹拌した。これを、後処理し、ジエチルエーテル（５ｍＬ）を使用して再結晶した後、２－イソプロピル－６，７－ジメトキシ－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）キナゾリン－４－アミン（７９ａ）（３７ｍｇ、収率３１％）をオフホワイト固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　１０．４１（ｓ，１Ｈ），８．２５（ｓ，２Ｈ），８．０８（ｓ，１Ｈ），７．１４（ｓ，１Ｈ），６．９５（ｓ，２Ｈ），４．０２－３．８２（ｍ，１２Ｈ），３．７０（ｓ，３Ｈ），３．１７－２．９９（ｍ，１Ｈ），１．３８（ｄ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，６Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ＋）：４８０．２０（Ｍ＋１）；Ｃ$_{25}$Ｈ$_{29}$Ｎ$_5$Ｏ$_5$．１．２５Ｈ$_2$Ｏに対する分析計算値：Ｃ，５９．８１；Ｈ，６．３２；Ｎ，１３．９５；実測値：Ｃ，６０．０８；Ｈ，６．１３；Ｎ，１３．５９。

【０４３５】

【化１０３】

スキーム８０



80a　　80b　　80c

２－（プロパ－１－エン－２－イル）－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル

）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－アミン（８０ｃ）の調製

【０４３６】

ステップ１：２－クロロ－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－アミン（８０ｂ）の調製

スキーム１のステップ１で報告した手順に従って、ＤＩＰＥＡ（１．４７ｇ、１４．６１ｍｍｏｌ）、１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－アミン（１ｂ）（１．４５ｇ、５．８２ｍｍｏｌ）を使用して、ＩＰＡ（１００ｍＬ）中の２，４－ジクロロチエノ［２，３－ｄ］ピリミジン（８０ａ）（１．０ｇ、４．８８ｍｍｏｌ、ＣＡＳ＃１８７４０－３９－１）から化合物８０ｂを調製し、８５℃で１２時間加熱した。これを、後処理した後、２－クロロ－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－アミン（８０ｂ）（１．０８ｇ、収率５３％）をクリーム色の固体として得た。

^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １０．９９（ｓ，１Ｈ），８．２０（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），８．０２（ｓ，１Ｈ），７．９１（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），７．７１（ｄ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，１Ｈ），６．９４（ｓ，２Ｈ），３．８８（ｓ，６Ｈ），３．７０（ｓ，３Ｈ）．

【０４３７】

ステップ２：２－（プロパ－１－エン－２－イル）－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－アミン（８０ｃ）の調製

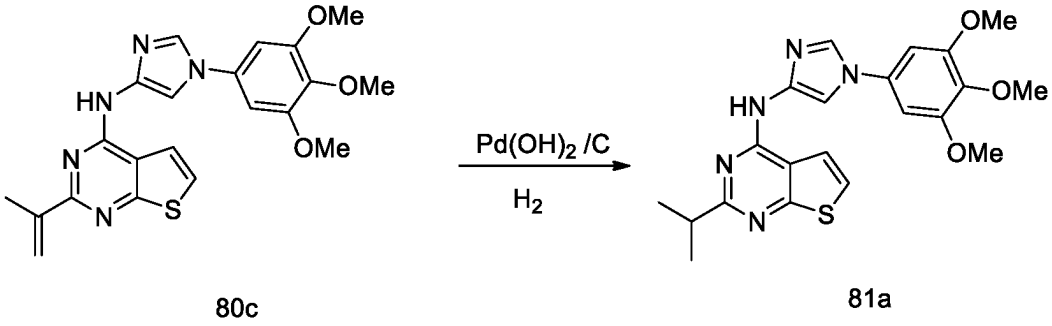
スキーム１のステップ１で報告した手順に従って、カリウムイソプロペニルトリフルオロボレート（１ｄ）（０．７１ｇ、４．８０ｍｍｏｌ）、リン酸カリウム（０．７６ｇ、３．５８ｍｍｏｌ）、ＰｄＣｌ$_{2}$（ｄｐｐｆ）－ＣＨ$_{2}$Ｃｌ$_{2}$付加体（１９６ｍｇ、０．２４ｍｍｏｌ）を使用して、トルエン（５０ｍＬ）中の２－クロロ－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－アミン（８０ｂ）（１．０ｇ、２．３９ｍｍｏｌ）から化合物８０ｃを調製し、窒素雰囲気下で１００℃で１５時間加熱した。これを、後処理し、カラムクロマトグラフィー［シリカゲル、２～５％のＤＣＭ中のメタノールアンモニアで溶出］を使用して精製した後、２－（プロパ－１－エン－２－イル）－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－アミン（８０ｃ）（０．７２ｇ、収率７１％）を白色固体として得た。

^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １０．５９（ｓ，１Ｈ），８．２７（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），８．１５（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），８．０４（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６６（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），６．９６（ｓ，２Ｈ），６．４４（ｄ，Ｊ＝２．７Ｈｚ，１Ｈ），５．５５（ｓ，１Ｈ），３．８８（ｓ，６Ｈ），３．７０（ｓ，３Ｈ），２．３１（ｓ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ＋）：４２４．１０（Ｍ＋１）；Ｃ$_{21}$Ｈ$_{21}$Ｎ$_{5}$Ｏ$_{3}$Ｓに対する分析計算値：Ｃ，５９．５６；Ｈ，５．００；Ｎ，１６．５４；実測値：Ｃ，５９．９０；Ｈ，４．９３；Ｎ，１６．３６。

【０４３８】

【化１０４】

スキーム８１



80c　　81a

２－イソプロピル－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－アミン（８１ａ）の調製

【０４３９】

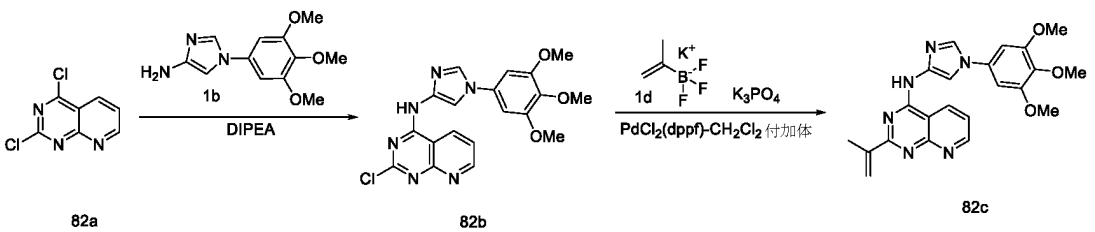
スキーム１のステップ３で報告した手順に従って、５０％の湿潤、２０％Ｐｄ（ＯＨ）$_2$炭素（１６８ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ）を使用して、ＭｅＯＨ：ＤＣＭ（６０ｍＬ、比：１０：１）中の２－（プロパ－１－エン－２－イル）－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－アミン（８０ｃ）（５００ｍｇ、１．１８ｍｍｏｌ）から化合物８１ａを調製し、Ｈ$_2$雰囲気下で室温で１５時間撹拌した。これを、後処理し、カラムクロマトグラフィー［シリカゲル、２～５％のＤＣＭ中のメタノールアンモニアで溶出］を使用して精製した後、２－イソプロピル－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－アミン（８１ａ）（１１０ｍｇ、収率２２％）を淡褐色固体として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　１０．５２（ｓ，１Ｈ，Ｄ$_2$Ｏ交換可能），８．２３（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），８．１７（ｄ，１Ｈ），７．９８（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），７．５６（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），６．９３（ｓ，２Ｈ），３．８７（ｓ，６Ｈ），３．６９（ｓ，３Ｈ），３．２０－３．０４（ｍ，１Ｈ），１．３７（ｄ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，６Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ＋）：４２６．２０（Ｍ＋１）；Ｃ$_{21}$Ｈ$_{23}$Ｎ$_5$Ｏ$_3$Ｓ．０．２５　Ｈ$_2$Ｏに対する分析計算値：Ｃ，５８．６６；Ｈ，５．５１；Ｎ，１６．２９；実測値：Ｃ，５８．７１；Ｈ，５．４０；Ｎ，１６．２０。

【０４４０】

【化１０５】

スキーム８２



82a　　82b　　82c

２－（プロパ－１－エン－２－イル）－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）ピリド［２，３－ｄ］ピリミジン－４－アミン（８２ｃ）の調製

【０４４１】

ステップ１：２－クロロ－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）ピリド［２，３－ｄ］ピリミジン－４－アミン（８２ｂ）の調製
スキーム１のステップ１で報告した手順に従って、ＤＩＰＥＡ（０．９６８ｇ、７．４９７ｍｍｏｌ）、１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－アミン（１ｂ）（０．７４８ｇ、３．０ｍｍｏｌ）を使用して、エタノール（１５ｍＬ）中の２，４－ジクロロピリド［２，３－ｄ］ピリミジン（８２ａ）（０．５ｇ、２．４９ｍｍｏｌ、ＣＡＳ＃１２６７２８－２０－９）から化合物８２ｂを調製し、室温で１２時間撹拌した。これを、後処理した後、２－クロロ－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）ピリド［３，２－ｄ］ピリミジン－４－アミン（８２ｂ）（０．６６ｇ、収率６４．２％）を黄色固体として得た。
^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １１．４４（ｓ，１Ｈ），９．１９（ｄｄ，Ｊ＝８．３，１．８Ｈｚ，１Ｈ），９．０４（ｄｄ，Ｊ＝４．４，１．７Ｈｚ，１Ｈ），８．２４（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），８．０１（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），７．６４（ｄｄ，Ｊ＝８．３，４．４Ｈｚ，１Ｈ），６．９５（ｓ，２Ｈ），３．８８（ｓ，６Ｈ），３．７０（ｓ，３Ｈ）．

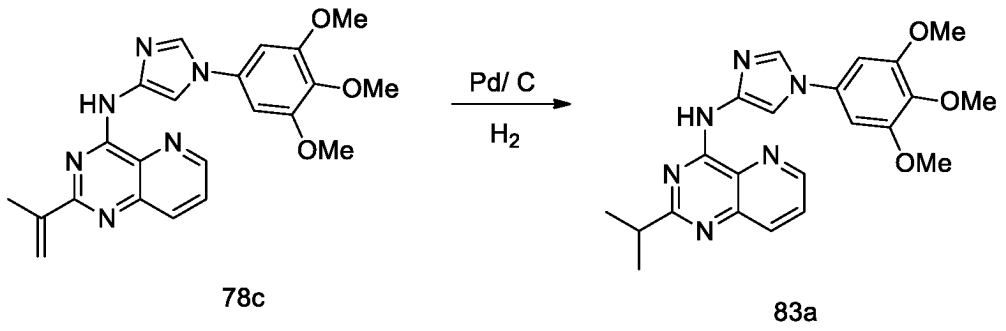
【０４４２】

ステップ２：２－（プロパ－１－エン－２－イル）－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）ピリド［２，３－ｄ］ピリミジン－４－アミン（８２ｃ）の調製
スキーム１のステップ１で報告した手順に従って、カリウムイソプロペニルトリフルオロボレート（１ｄ）（０．４７３ｇ、３．１９７ｍｍｏｌ）、リン酸カリウム（０．５０８ｇ、２．３９７ｍｍｏｌ）、ＰｄＣｌ$_{2}$（ｄｐｐｆ）－ＣＨ$_{2}$Ｃｌ$_{2}$付加体（０．１９６ｇ、０．２３９ｍｍｏｌ）を使用して、１，４－ジオキサン（１９．８ｍＬ）中の２－クロロ－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）ピリド［２，３－ｄ］ピリミジン－４－アミン（８２ｂ）（０．６６ｇ、１．５９９ｍｍｏｌ）から化合物８２ｃを調製し、窒素雰囲気下で１１０℃で１２時間加熱した。これを、後処理し、カラムクロマトグラフィー［シリカゲル、０～２％のＤＣＭ中のＭｅＯＨで溶出］を使用して精製した後、２－（プロパ－１－エン－２－イル）－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）ピリド［２，３－ｄ］ピリミジン－４－アミン（８２ｃ）（０．０５ｇ、収率７．５％）を赤褐色固体として得た。
^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １０．９７（ｓ，１Ｈ），９．１６（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ），９．０６－８．９７（ｍ，１Ｈ），８．３０（ｄ，Ｊ＝１．５Ｈｚ，１Ｈ），８．２２（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），７．５６（ｄｄ，Ｊ＝８．２，４．４Ｈｚ，１Ｈ），６．９７（ｓ，２Ｈ），６．６１－６．４９（ｍ，１Ｈ），５．６６（ｓ，１Ｈ），３．８８（ｓ，６Ｈ），３．７０（ｓ，３Ｈ），２．３２（ｓ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ＋）：４１９．２０（Ｍ＋１）。

【０４４３】

【化１０６】

スキーム８３



２－イソプロピル－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）ピリド［３，２－ｄ］ピリミジン－４－アミン（８３ａ）の調製

【０４４４】

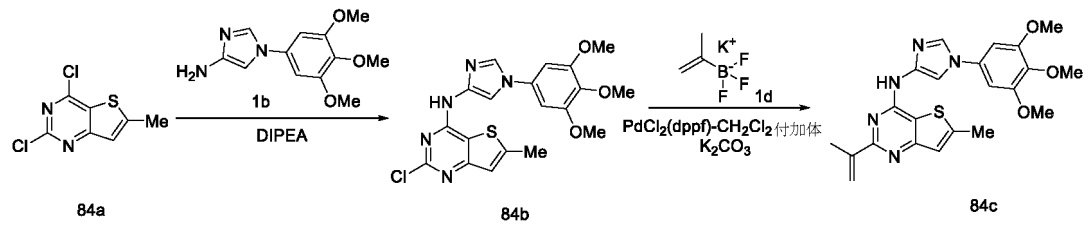
スキーム４１で報告した手順に従って、５０％の湿潤、１０％Ｐｄ／Ｃ（０．１４２ｇ、０．０６７ｍｍｏｌ）を使用して、エタノール（８．４ｍＬ）及びＤＣＭ（１．４ｍＬ）中の２－（プロパ－１－エン－２－イル）－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）ピリド［３，２－ｄ］ピリミジン－４－アミン（７８ｃ）（０．１４ｇ、０．３３ｍｍｏｌ）から化合物８３を調製し、H_2雰囲気下で室温で２時間撹拌した。これを、後処理し、カラムクロマトグラフィー［シリカゲル、０～３％のＤＣＭ中のＭｅＯＨで溶出］により精製した後、２－イソプロピル－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）ピリド［３，２－ｄ］ピリミジン－４－アミン（８３ａ）（０．０４８ｇ、収率３５％）を黄色固体として得た。

^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ ９．７０（ｓ，１Ｈ，D_2O交換可能），８．８６（ｄｄ，Ｊ＝４．３，１．５Ｈｚ，１Ｈ），８．２７－８．０９（ｍ，３Ｈ），７．８８（ｄｄ，Ｊ＝８．５，４．２Ｈｚ，１Ｈ），６．９６（ｓ，２Ｈ），３．８８（ｓ，６Ｈ），３．７０（ｓ，３Ｈ），３．２４－３．１１（ｍ，１Ｈ），１．３９（ｄ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，６Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ＋）：４２１．２０（Ｍ＋１）。

【０４４５】

【化１０７】

スキーム８４



６－メチル－２－（プロパ－１－エン－２－イル）－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４－アミン（８４ｃ）の調製

【０４４６】

ステップ１：２－クロロ－６－メチル－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル

）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４－アミン（８４ｂ）の調製

スキーム１のステップ１で報告した手順に従って、ＤＩＰＥＡ（８８４ｍｇ、６．８５ｍｍｏｌ）、１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－アミン（１ｂ）（０．５６８ｇ、２．２８ｍｍｏｌ）を使用して、ＥｔＯＨ（２０ｍＬ）中の２，４－ジクロロ－６－メチルチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン（８４ａ）（１．０ｇ、４．８８ｍｍｏｌ、ＣＡＳ＃３５２６５－８２－８）から化合物８４ｂを調製し、還流で１２時間加熱した。これを、後処理した後、２－クロロ－６－メチル－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４－アミン（８４ｂ）（４５０ｍｇ、収率４６％）を褐色固体として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　８．２４（ｓ，２Ｈ），７．９２（ｓ，１Ｈ），７．１２（ｓ，１Ｈ），６．９５（ｓ，２Ｈ），３．８７（ｓ，６Ｈ），３．６９（ｓ，３Ｈ），２．５９（ｓ，３Ｈ）．

【０４４７】

ステップ２：６－メチル－２－（プロパ－１－エン－２－イル）－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４－アミン（８４ｃ）の調製

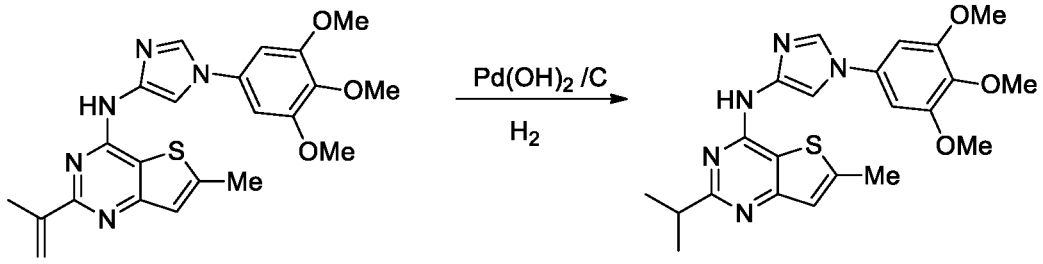
スキーム１のステップ１で報告した手順に従って、カリウムイソプロペニルトリフルオロボレート（１ｄ）（０．２２６ｇ、１．５２７ｍｍｏｌ）、炭酸カリウム（０．２８７ｇ、２．０７ｍｍｏｌ）の水溶液（２．０ｍＬ）、ＰｄＣｌ$_2$（ｄｐｐｆ）－ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$付加体（０．１１３ｇ、０．１３８ｍｍｏｌ）を使用して、１，４－ジオキサン（１５ｍＬ）中の２－クロロ－６－メチル－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４－アミン（８４ｂ）（３００ｍｇ、０．６９５ｍｍｏｌ）から化合物８４ｃを調製し、１００℃で１２時間加熱した。これを、後処理し、ＭｅＯＨ（２０ｍＬ）を使用して再結晶した後、６－メチル－２－（プロパ－１－エン－２－イル）－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４－アミン（８４ｃ）（０．２ｇ、収率６６％）を黄褐色固体として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　１０．３３（ｓ，１Ｈ，Ｄ$_2$Ｏ交換可能），８．２４（ｄ，Ｊ＝１．５Ｈｚ，１Ｈ），８．０９（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），７．１７（ｄ，Ｊ＝１．３Ｈｚ，１Ｈ），６．９４（ｓ，２Ｈ），６．４５－６．３２（ｍ，１Ｈ），５．４８（ｓ，１Ｈ），３．８７（ｓ，６Ｈ），３．６９（ｓ，３Ｈ），２．６６－２．５８（ｍ，３Ｈ），２．２８（ｓ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ＋）：４３８．１５（Ｍ＋１）。

【０４４８】

【化１０８】

スキーム８５



84c　　85a

２－イソプロピル－６－メチル－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４－アミン（８５ａ）の調製

【０４４９】

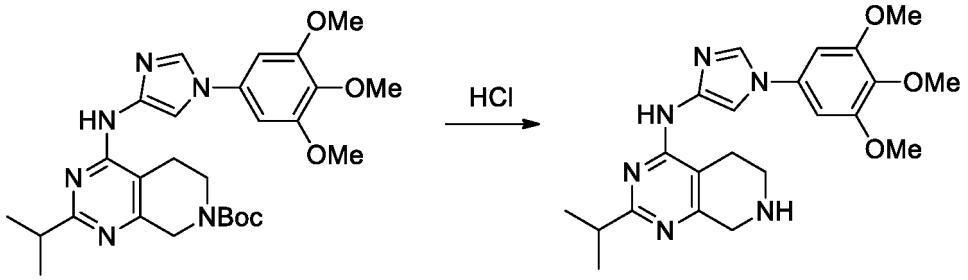
スキーム１のステップ３で報告した手順に従って、５０％の湿潤、２０％Ｐｄ（ＯＨ）$_2$炭素（７ｍｇ、０．００５ｍｍｏｌ）を使用して、ＭｅＯＨ：ＤＣＭ（比１０：２、２０ｍＬ）中の６－メチル－２－（プロパ－１－エン－２－イル）－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４－アミン（８４ｃ）（０．１５ｇ、０．３４３ｍｍｏｌ）から化合物８５ａを調製し、Ｈ$_2$雰囲気下で室温で１２時間撹拌した。これを、後処理し、ＭｅＯＨ（１０ｍＬ）を使用して再結晶した後、２－イソプロピル－６－メチル－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４－アミン（８５ａ）（０．０５５ｇ、収率３６％）を灰色がかった褐色固体として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　１０．２２（ｓ，１Ｈ，Ｄ$_2$Ｏ交換可能），８．２１（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），８．１１（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），７．０９（ｄ，Ｊ＝１．３Ｈｚ，１Ｈ），６．９３（ｓ，２Ｈ），３．８７（ｓ，６Ｈ），３．６９（ｓ，３Ｈ），３．１４－２．９８（ｍ，１Ｈ），２．５８（ｓ，３Ｈ），１．３５（ｄ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，６Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ＋）：４４０．２０（Ｍ＋１）。

【０４５０】

【化１０９】

スキーム８６



77a　　86a

２－イソプロピル－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－５，６，７，８－テトラヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（８６ａ）の調製

【０４５１】

ＥｔＯＨ（３ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル２－イソプロピル－４－（（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）アミノ）－５，６－ジヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－７（８Ｈ）－カルボキシレート（７７ａ）（０．１７ｇ、０．３２ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＥｔＯＨ（１ｍＬ）中の２３％ＨＣｌを添加し、７０℃で２時間加熱した。反応混合物を濃縮し、得られた残渣をＤＣＭで粉砕した。酢酸エチル（比１：１、５．０ｍＬ）及び濾過して、２－イソプロピル－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－５，６，７，８－テトラヒドロピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（８６ａ）（０．１４５ｇ、収率９８％）ＨＣｌ塩を淡褐色固体として得た。

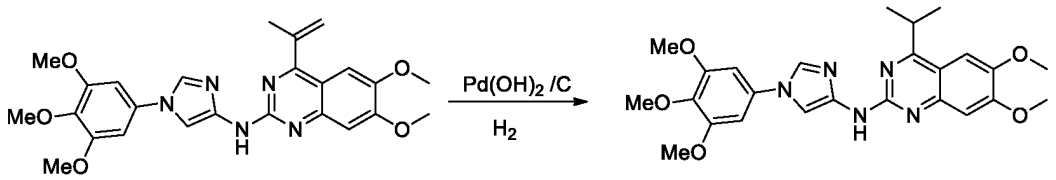
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　９．８６（ｓ，３Ｈ，Ｄ$_2$Ｏ交換可能），８．４８（ｓ，１Ｈ），８．１１（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），６．９７（ｓ，２Ｈ），４．３３（ｓ，２Ｈ），３．８７（ｓ，６Ｈ），３．６９（ｓ，３Ｈ），３．５

４－３．３７（ｍ，２Ｈ），３．３０－３．０９（ｍ，１Ｈ），２．９４（ｓ，２Ｈ），１．３６（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，６Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ＋）：４２５．２０（Ｍ＋１）。

【０４５２】

【化１１０】

スキーム８７



68b　　87a

４－イソプロピル－６，７－ジメトキシ－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）キナゾリン－２－アミン（８７ａ）の調製

【０４５３】

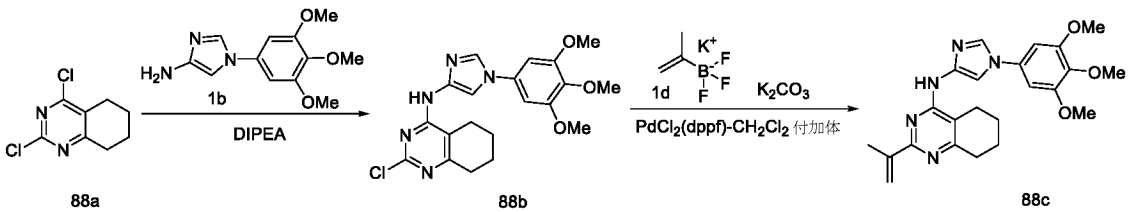
スキーム１のステップ３で報告した手順に従って、５０％の湿潤、２０％Ｐｄ（ＯＨ）$_2$炭素（０．０４４ｇ、０．０３１３ｍｍｏｌ）を使用して、ＭｅＯＨ（２４ｍＬ）及びＤＣＭ（２．４ｍＬ）中の６，７－ジメトキシ－４－（プロパ－１－エン－２－イル）－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）キナゾリン－２－アミン（６８ｂ）（０．２０ｇ、０．４１９ｍｍｏｌ）から化合物８７ａを調製し、Ｈ$_2$雰囲気下で室温で１６時間撹拌した。これを、後処理し、ジエチルエーテル（５．０ｍＬ）を使用して再結晶した後、４－イソプロピル－６，７－ジメトキシ－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）キナゾリン－２－アミン（８７ａ）（７０ｍｇ、収率３５％）を灰色がかった褐色固体として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　９．３６（ｓ，１Ｈ，Ｄ$_2$Ｏ交換可能），８．０７（ｓ，１Ｈ），８．０１（ｓ，１Ｈ），７．３４（ｓ，１Ｈ），７．１４（ｓ，１Ｈ），６．９２（ｓ，２Ｈ），３．９２（ｓ，３Ｈ），３．９１－３．８０（ｍ，１０Ｈ），３．６９（ｓ，３Ｈ），１．３６（ｄ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，６Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ＋）：４８０．２０（Ｍ＋１）。

【０４５４】

【化１１１】

スキーム８８



88a　　88b　　88c

２－（プロパ－１－エン－２－イル）－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－５，６，７，８－テトラヒドロキナゾリン－４－アミン（８８ｃ）の調製

【０４５５】

ステップ１：２－クロロ－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イ

ミダゾール－４－イル）－５，６，７，８－テトラヒドロキナゾリン－４－アミン（８８ｂ）の調製

スキーム１のステップ１で報告した手順に従って、ＤＩＰＥＡ（１．５２ｇ、１１．８１ｍｍｏｌ）、１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－アミン（１ｂ）（１．１７ｇ、４．６９ｍｍｏｌ）を使用して、ＥｔＯＨ（１６ｍＬ）中の２，４－ジクロロ－５，６，７，８－テトラヒドロキナゾリン（８８ａ）（０．８ｇ、３．９４ｍｍｏｌ、ＣＡＳ＃１１２７－８５－１）から化合物８８ｂを調製し、７８℃で１６時間加熱した。これを、後処理した後、２－クロロ－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－５，６，７，８－テトラヒドロキナゾリン－４－アミン（８８ｂ）（０．４０ｇ、収率２５％）を褐色固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ ９．２９（ｓ，１Ｈ），８．１５（ｄ，Ｊ＝１．７Ｈｚ，１Ｈ），７．７７（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），６．９０（ｓ，２Ｈ），３．８７（ｓ，６Ｈ），３．６９（ｓ，３Ｈ），２．６７－２．５３（ｍ，４Ｈ），１．７６（ｍ，４Ｈ）．

【０４５６】

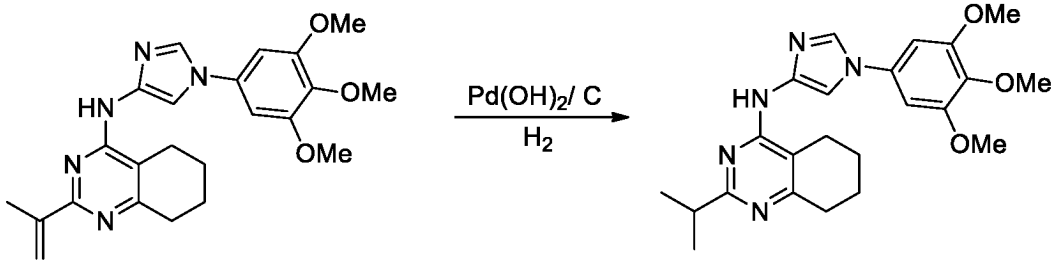
ステップ２：２－（プロパ－１－エン－２－イル）－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－５，６，７，８－テトラヒドロキナゾリン－４－アミン（８８ｃ）の調製

スキーム１のステップ１で報告した手順に従って、カリウムイソプロペニルトリフルオロボレート（１ｄ）（０．４２７ｇ、２．８８ｍｍｏｌ）、Ｈ$_{2}$Ｏ（１．２ｍＬ）中のＫ$_{2}$ＣＯ$_{3}$（０．３９８ｇ、２．８８ｍｍｏｌ）の溶液、ＰｄＣｌ$_{2}$（ｄｐｐｆ）－ＣＨ$_{2}$Ｃｌ$_{2}$付加体（０．１５７ｇ、０．１９２ｍｍｏｌ）を使用して、１，４－ジオキサン（１２ｍＬ）中の２－クロロ－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－５，６，７，８－テトラヒドロキナゾリン－４－アミン（８８ｂ）（０．４ｇ、０．９６２ｍｍｏｌ）から化合物８８ｃを調製し、窒素雰囲気下で１１０℃で１６時間加熱した。これを、後処理し、カラムクロマトグラフィー［シリカゲル、０～５％のＤＣＭ中のＭｅＯＨで溶出］を使用して精製した後、２－（プロパ－１－エン－２－イル）－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－５，６，７，８－テトラヒドロキナゾリン－４－アミン（８８ｃ）（０．２７ｇ、収率６６％）を、緑色がかった黄色固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ ８．８９（ｓ，１Ｈ），８．２０（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），８．０３（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），６．９１（ｓ，２Ｈ），６．２９（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，１Ｈ），５．４２（ｓ，１Ｈ），３．８７（ｓ，６Ｈ），３．６９（ｓ，３Ｈ），２．７４－２．５６（ｍ，４Ｈ），２．２３（ｓ，３Ｈ），１．８８－１．６７（ｍ，４Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ＋）：４２２．２０（Ｍ＋１）。

【０４５７】

【化１１２】

スキーム８９



88c 89a

２－イソプロピル－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－５，６，７，８－テトラヒドロキナゾリン－４－アミン（８９ａ）の調製

【０４５８】

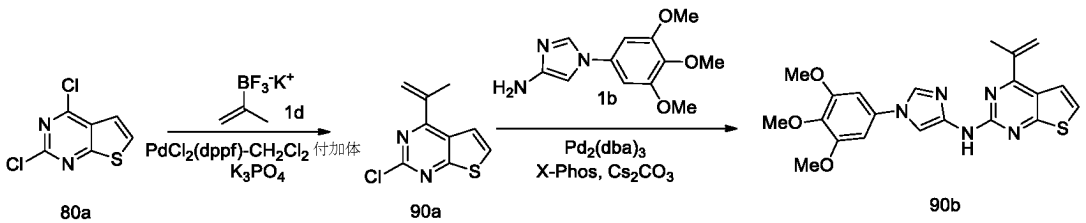
スキーム１のステップ３で報告した手順に従って、５０％の湿潤、２０％Ｐｄ（ＯＨ）$_2$炭素（０．０３７ｇ　０．０２６３ｍｍｏｌ）を使用して、ＭｅＯＨ（３０ｍＬ）及びＤＣＭ（３ｍＬ）中の２－（プロパ－１－エン－２－イル）－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－５，６，７，８－テトラヒドロキナゾリン－４－アミン（８８ｃ）（０．１５ｇ、０．３５６ｍｍｏｌ）から化合物８９ａを調製し、Ｈ$_2$雰囲気下で室温で１６時間撹拌した。これを、後処理し、ジエチルエーテル（５ｍＬ）を使用して再結晶した後、２－イソプロピル－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－５，６，７，８－テトラヒドロキナゾリン－４－アミン（８９ａ）（０．１４ｇ、収率９３％）を灰色固体として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　８．２２（ｓ，１Ｈ），８．０６（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），６．９０（ｓ，２Ｈ），３．８６（ｓ，６Ｈ），３．６９（ｓ，３Ｈ），３．１３－２．９３（ｍ，１Ｈ），２．７６－２．５４（ｍ，４Ｈ），１．９０－１．６４（ｍ，４Ｈ），１．３２（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，６Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ＋）：４２４．３０（Ｍ＋１）。

【０４５９】

【化１１３】

スキーム９０



４－（プロパ－１－エン－２－イル）－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－アミン（９０ｂ）の調製

【０４６０】

ステップ１：２－クロロ－４－（プロパ－１－エン－２－イル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン（９０ａ）の調製

スキーム１のステップ１で報告した手順に従って、カリウムイソプロペニルトリフルオロボレート（１ｄ）（１．４４ｇ、９．７３ｍｍｏｌ）、リン酸カリウム（３．１ｇ、１４．６２ｍｍｏｌ）の水溶液（２ｍＬ）、ＰｄＣｌ$_2$（ｄｐｐｆ）－ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$付加体（０．８ｇ、０．９７５ｍｍｏｌ）を使用して、トルエン（１００ｍＬ）中の２，４－ジクロロチエノ［２，３－ｄ］ピリミジン（８０ａ）（２ｇ、９．７５ｍｍｏｌ）から化合物９０ａを調製し、５０℃で３時間加熱した。これを、後処理し、カラムクロマトグラフィー［シリカゲル、０～１０％のｎ－ヘプタン中のＥｔＯＡｃで溶出）］を使用して精製した後、２－クロロ－４－（プロパ－１－エン－２－イル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン（９０ａ）（１．５ｇ、７．１２ｍｍｏｌ）を白色固体として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　８．０２（ｄ，Ｊ＝６．１Ｈｚ，１Ｈ），７．７１（ｄ，Ｊ＝６．１Ｈｚ，１Ｈ），５．８６（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，２Ｈ），２．２４（ｓ，３Ｈ）．

【０４６１】

ステップ２：４－（プロパ－１－エン－２－イル）－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－アミン（９０ｂ）の調製

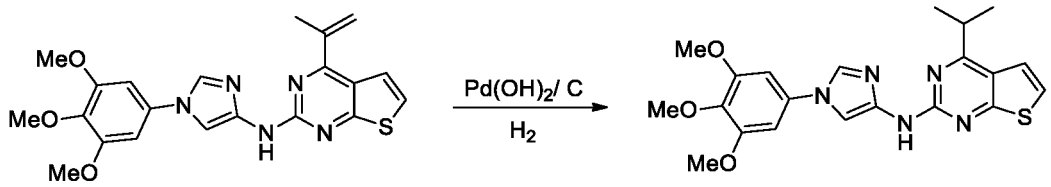
スキーム２７のステップ４で報告した手順に従って、１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－アミン（１ｂ）（７２０ｍｇ、３．０８ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（２１７ｍｇ、０．２３７ｍｍｏｌ）、Ｘ－ｐｈｏｓ（０．４５２ｇ、０．９５ｍｍｏｌ）、Cs_2CO_3（３．１０ｇ、９．４８ｍｍｏｌ）を使用して、１，４－ジオキサン（５０ｍＬ）中の２－クロロ－４－（プロパ－１－エン－２－イル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン（９０ａ）（５００ｍｇ、２．３７ｍｍｏｌ）から化合物９０ｂを調製し、１００℃で１５時間加熱した。これを、後処理し、カラムクロマトグラフィー［シリカゲル、ＤＣＭ中の５％メタノールアンモニアで溶出］を使用して精製した後、４－（プロパ－１－エン－２－イル）－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－アミン（９０ｂ）（２６０ｍｇ、収率２６％）を蛍光緑色固体として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　９．９３（ｓ，１Ｈ，D_2O交換可能），８．１１（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），７．８３（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），７．４５（ｓ，２Ｈ），６．９１（ｓ，２Ｈ），５．７７（ｄ，Ｊ＝１６．３Ｈｚ，２Ｈ），３．８７（ｓ，６Ｈ），３．６９（ｓ，３Ｈ），２．３０（ｓ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ＋）：４２４．２０（Ｍ＋１）；$C_{21}H_{21}N_5O_3S$に対する分析計算値：Ｃ，５９．５６；Ｈ，５．００；Ｎ，１６．５４；実測値：Ｃ，５９．３９；Ｈ，４．９６；Ｎ，１６．３２。

【０４６２】

【化１１４】

スキーム９１



90b　　91a

４－イソプロピル－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－アミン（９１ａ）の調製

【０４６３】

スキーム１のステップ３で報告した手順に従って、５０％の湿潤、２０％Ｐｄ（ＯＨ）$_2$炭素（１００ｍｇ、０．０７ｍｍｏｌ）を使用して、ＭｅＯＨ：ＤＣＭ：CH_3COOH（５０ｍＬ、比：５０：１：０．２）中の４－（プロパ－１－エン－２－イル）－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－アミン（９０ｂ）（１５０ｍｇ、０．３５４ｍｍｏｌ）から化合物９１ａを調製し、H_2雰囲気下で室温で１５時間撹拌した。これを、後処理し、カラムクロマトグラフィー［シリカゲル、２～５％のＤＣＭ中のメタノールアンモニアで溶出］を使用して精製した後、４－イソプロピル－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－アミン（９１ａ）（９０ｍｇ、収率６０％）をオフホワイト固体として得た。

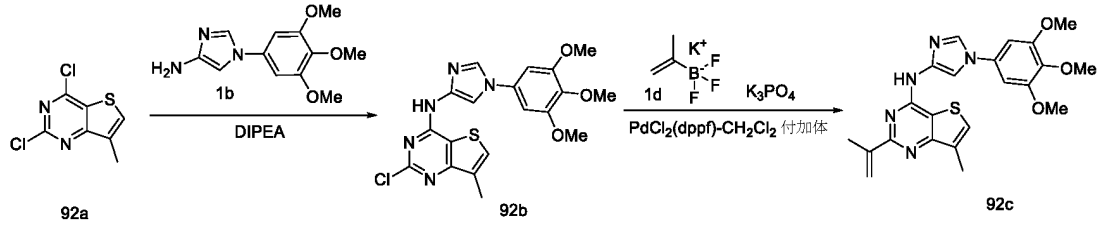
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　９．８６（ｓ，１Ｈ，D_2O交換可能），８．１２（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），７．９０（ｓ，１Ｈ），７．４９（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），７．４１（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），６．９２（ｓ，２Ｈ

），３．８８（ｓ，６Ｈ），３．６９（ｓ，３Ｈ），３．６４－３．４９（ｍ，１Ｈ），１．３７（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，６Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ＋）：４２６．２０（Ｍ＋１）；Ｃ$_{21}$Ｈ$_{23}$Ｎ$_{5}$Ｏ$_{3}$Ｓ．０．２５　Ｈ$_{2}$Ｏに対する分析計算値：Ｃ，５８．６６；Ｈ，５．５１；Ｎ，１６．２９；実測値：Ｃ，５８．７８；Ｈ，５．５６；Ｎ，１６．４２。

【０４６４】

【化１１５】

スキーム９２



７－メチル－２－（プロパ－１－エン－２－イル）－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４－アミン（９２ｃ）の調製

【０４６５】

ステップ１：２－クロロ－７－メチル－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４－アミン（９２ｂ）の調製

スキーム１のステップ１で報告した手順に従って、ＤＩＰＥＡ（１．２３８ｇ、９．５８５ｍｍｏｌ）、１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－アミン（１ｂ）（０．９５５ｇ、３．８３４ｍｍｏｌ）を使用して、ＩＰＡ（２１ｍＬ）中の２，４－ジクロロ－７－メチルチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン（９２ａ）（０．７ｇ、３．１９５ｍｍｏｌ、ＣＡＳ＃３５２６５－８３－９）から化合物９２ｂを調製し、還流で１２時間加熱した。これを、後処理した後、２－クロロ－７－メチル－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４－アミン（９２ｂ）（０．５ｇ、収率３６％）をオフホワイト固体として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　７．９６（ｓ，１Ｈ），７．８４（ｓ，１Ｈ），７．５９（ｓ，１Ｈ），７．３７（ｄ，Ｊ＝１．３Ｈｚ，１Ｈ），６．６１（ｓ，２Ｈ），３．８８（ｓ，６Ｈ），３．８３（ｓ，３Ｈ），２．４０（ｄ，Ｊ＝１．２Ｈｚ，３Ｈ）．

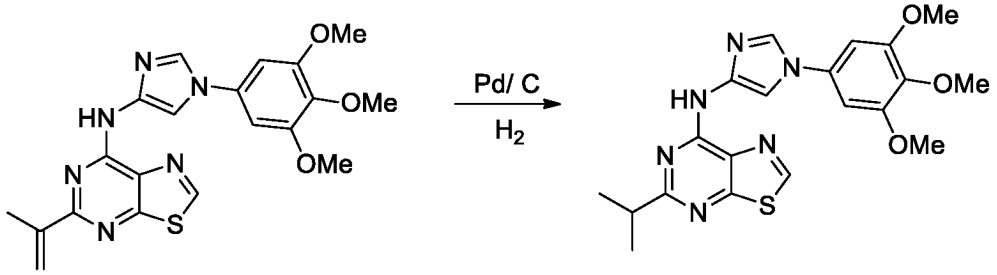
【０４６６】

ステップ２：７－メチル－２－（プロパ－１－エン－２－イル）－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４－アミン（９２ｃ）の調製

スキーム１のステップ１で報告した手順に従って、カリウムイソプロペニルトリフルオロボレート（１ｄ）（０．３５８ｇ、２．４２ｍｍｏｌ）、リン酸カリウム（０．４１１ｇ、１．９３６ｍｍｏｌ）の水溶液（１ｍＬ）、ＰｄＣｌ$_{2}$（ｄｐｐｆ）－ＣＨ$_{2}$Ｃｌ$_{2}$付加体（０．１１８ｇ、０．１４５ｍｍｏｌ）を使用して、１，４－ジオキサン（１２ｍＬ）中の２－クロロ－７－メチル－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４－アミン（９２ｂ）（０．４ｇ、０．９２６ｍｍｏｌ）から化合物９２ｃを調製し、窒素雰囲気下で還流で１２時間加熱した。これを、後処理し、カラムクロマトグラフィー［シリカゲル、０～３％のＤＣＭ中のＭｅＯＨで溶出）］を使用して精製した後、７－メチル－２－（プロパ－１－エン－２－イル）－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミ

ダゾール－４－イル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４－アミン（９２ｃ）（０．２ｇ、収率５０％）を白色固体として得た。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　１０．４５（ｓ，１Ｈ，Ｄ$_2$Ｏ交換可能），８．２５（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），８．１４（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），７．８１（ｄ，Ｊ＝１．４Ｈｚ，１Ｈ），６．９６（ｓ，２Ｈ），６．４７（ｄ，１Ｈ），５．５２（ｓ，１Ｈ），３．８８（ｓ，６Ｈ），３．７０（ｓ，３Ｈ），２．３９（ｄ，Ｊ＝１．２Ｈｚ，３Ｈ），２．３３（ｓ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ＋）：４３８．１０（Ｍ＋１）；（ＥＳ－）：４３６．１０（Ｍ－１）。
【０４６７】
【化１１６】

スキーム９３

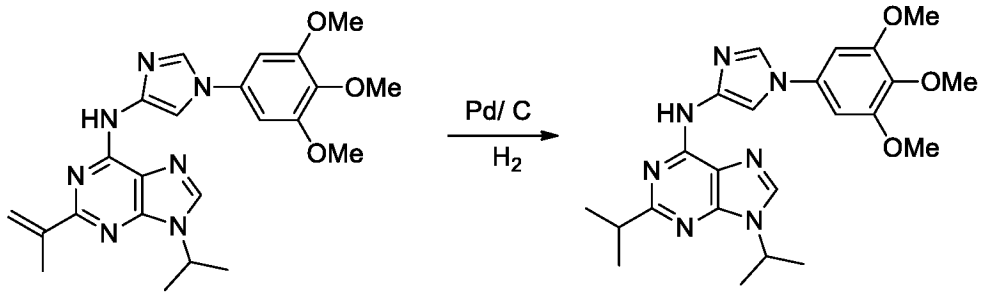


63c　　93a

５－イソプロピル－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）チアゾロ［５，４－ｄ］ピリミジン－７－アミン（９３ａ）の調製
【０４６８】
スキーム４１で報告した手順に従って、Ｐｄ／Ｃ（３７．６ｍｇ、０．０３５ｍｍｏｌ）を使用して、メタノール（２０ｍＬ）中の５－（プロパ－１－エン－２－イル）－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）チアゾロ［５，４－ｄ］ピリミジン－７－アミン（６３ｃ）（５０ｍｇ、０．１１８ｍｍｏｌ）から化合物９３ａを調製し、Ｈ$_2$雰囲気下で室温で５時間撹拌した。これを、後処理し、逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（３０ｇ）、０～１００％の水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出］を使用して精製した後、５－イソプロピル－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）チアゾロ［５，４－ｄ］ピリミジン－７－アミン（９３ａ）（１１ｍｇ、収率２２％）ＨＣｌ塩をオフホワイト固体として得た。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　１０．６３（ｓ，１Ｈ，Ｄ$_2$Ｏ交換可能），９．３５（ｓ，１Ｈ），８．６９（ｓ，１Ｈ，Ｄ$_2$Ｏ交換可能），８．２０（ｓ，１Ｈ，Ｄ$_2$Ｏ交換可能），７．０３（ｓ，２Ｈ），３．８８（ｓ，６Ｈ），３．７１（ｓ，３Ｈ），３．２６－３．０８（ｍ，１Ｈ），１．３５（ｄ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，６Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ＋）：４２７．１（Ｍ＋１）。
【０４６９】

【化１１７】

スキーム９４



２，９－ジイソプロピル－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－９Ｈ－プリン－６－アミン（９４ａ）の調製

【０４７０】

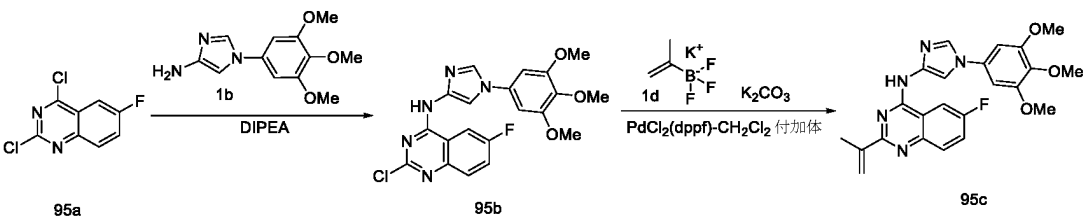
スキーム４１で報告した手順に従って、Ｐｄ／Ｃ（４２．６ｍｇ、０．０４０ｍｍｏｌ）を使用して、メタノール（２０ｍＬ）中の９－イソプロピル－２－（プロパ－１－エン－２－イル）－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－９Ｈ－プリン－６－アミン（７４ｃ）（６０ｍｇ、０．１３３ｍｍｏｌ）から化合物９４ａを調製し、H_2雰囲気下で室温で５時間撹拌した。これを、後処理し、逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８カラム（３０ｇ）、０～１００％の水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出］を使用して精製した後、２，９－ジイソプロピル－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－９Ｈ－プリン－６－アミン（９４ａ）（２０ｍｇ、収率３３％）ＨＣｌ塩をオフホワイト固体として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　１１．２１（ｓ，１Ｈ，D_2O交換可能），８．７７（ｓ，１Ｈ），８．７０（ｓ，１Ｈ），８．０３（ｄ，Ｊ＝１．７Ｈｚ，１Ｈ），７．０４（ｓ，２Ｈ），４．９３－４．８０（ｍ，１Ｈ），３．８８（ｓ，６Ｈ），３．７１（ｓ，３Ｈ），３．２６－３．１２（ｍ，１Ｈ），１．５８（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，６Ｈ），１．３８（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，６Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ＋）：４５２．３（Ｍ＋１）。

【０４７１】

【化１１８】

スキーム９５



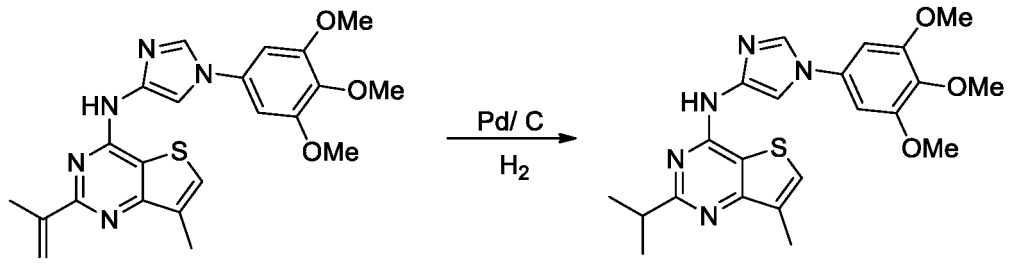
６－フルオロ－２－（プロパ－１－エン－２－イル）－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）キナゾリン－４－アミン（９５ｃ）の調製

【０４７２】

ステップ１：２－クロロ－６－フルオロ－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）キナゾリン－４－アミン（９５ｂ）の調製
スキーム１のステップ１で報告した手順に従って、ＤＩＰＥＡ（２．０８４ｍｇ、１６．１２３ｍｍｏｌ）、１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－アミン（１ｂ）（１．５７ｇ、５．４９ｍｍｏｌ）を使用して、ＥｔＯＨ（２０ｍＬ）中の２，４－ジクロロ－６－フルオロキナゾリン（９５ａ）（１．０ｇ、４．６１ｍｍｏｌ、ＣＡＳ＃１３４５１７－５７－０）から化合物９５ｂを調製し、室温で１２時間撹拌した。これを、後処理した後、２－クロロ－６－フルオロ－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）キナゾリン－４－アミン（９５ｂ）（１．０ｇ、収率５１％）を褐色固体として得た。
^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １１．１４（ｓ，１Ｈ），８．６５（ｄ，Ｊ＝１０．１Ｈｚ，１Ｈ），８．２３（ｄ，Ｊ＝１．５Ｈｚ，１Ｈ），８．００（ｄ，Ｊ＝１．５Ｈｚ，１Ｈ），７．８０（ｄ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，２Ｈ），６．９４（ｓ，２Ｈ），３．８８（ｓ，６Ｈ），３．７０（ｓ，３Ｈ）．
ステップ２：６－フルオロ－２－（プロパ－１－エン－２－イル）－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）キナゾリン－４－アミン（９５ｃ）の調製
【０４７３】
スキーム１のステップ１で報告した手順に従って、カリウムイソプロペニルトリフルオロボレート（１ｄ）（１．０３ｇ、６．９６０ｍｍｏｌ）、炭酸カリウム（０．９６４ｇ、６．９７５ｍｍｏｌ）の水溶液（２ｍＬ）、ＰｄＣｌ$_{2}$（ｄｐｐｆ）－ＣＨ$_{2}$Ｃｌ$_{2}$付加体（０．５６９ｇ、０．６９６ｍｍｏｌ）を使用して、１，４－ジオキサン（２０ｍＬ）中の２－クロロ－６－フルオロ－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）キナゾリン－４－アミン（９５ｂ）（１．０ｇ、２．３２６ｍｍｏｌ）から化合物９５ｃを調製し、１４０℃で１２時間加熱した。これを、後処理し、ＭｅＯＨ（２０ｍＬ）を使用して再結晶した後、６－フルオロ－２－（プロパ－１－エン－２－イル）－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）キナゾリン－４－アミン（９５ｃ）（０．２８０ｇ、収率２８％）をオフホワイト固体として得た。
^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １０．６８（ｓ，１Ｈ），８．６３（ｄ，Ｊ＝１０．１Ｈｚ，１Ｈ），８．３０（ｓ，１Ｈ），８．２２（ｓ，１Ｈ），７．９５－７．８１（ｍ，１Ｈ），７．８１－７．６２（ｍ，１Ｈ），６．９７（ｓ，２Ｈ），６．５０（ｓ，１Ｈ），５．６０（ｓ，１Ｈ），３．８９（ｓ，６Ｈ），３．７０（ｓ，３Ｈ），２．３１（ｓ，３Ｈ）；^{19}Ｆ ＮＭＲ（２８２ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ －１１２．９１；ＭＳ（ＥＳ＋）：４３６．２０（Ｍ＋１）；（ＥＳ－）：４３４．１０（Ｍ－１）。
【０４７４】

【化１１９】

スキーム９６



92c　　96a

２－イソプロピル－７－メチル－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４－アミン（９６ａ）の調製

【０４７５】

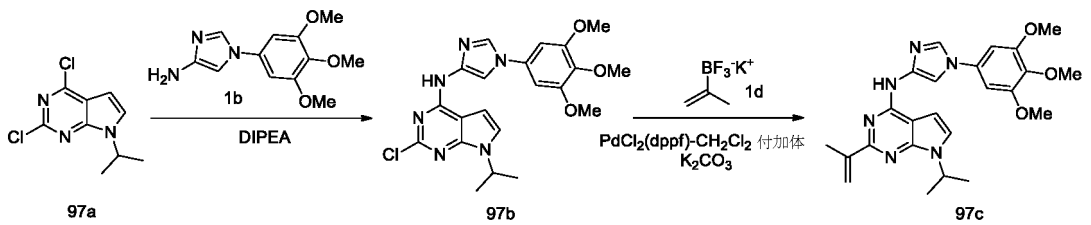
スキーム４１で報告した手順に従って、５０％の湿潤、１０％Ｐｄ／Ｃ（０．１３６ｇ、０．０６４ｍｍｏｌ）を使用して、エタノール（４．２ｍＬ）及びＤＣＭ（２．１ｍＬ）中の７－メチル－２－（プロパ－１－エン－２－イル）－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４－アミン（９２ｃ）（０．１４ｇ、０．３２ｍｍｏｌ）から化合物９６ａを調製し、H_2雰囲気下で室温で１２時間撹拌した。これを、後処理し、カラムクロマトグラフィー［シリカゲル、０～３％のＤＣＭ中のＭｅＯＨで溶出］を使用して精製した後、２－イソプロピル－７－メチル－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４－アミン（９６ａ）（０．０２４ｇ、収率１７％）を白色固体として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　１０．３５（ｓ，１Ｈ），８．２２（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），８．１５（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），７．７５（ｄ，Ｊ＝１．４Ｈｚ，１Ｈ），６．９４（ｄ，Ｊ＝４．７Ｈｚ，２Ｈ），３．８７（ｓ，６Ｈ），３．６９（ｓ，３Ｈ），３．２１－３．０５（ｍ，１Ｈ），２．３４（ｓ，３Ｈ），１．３８（ｄ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，６Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ＋）：４４０．１０（Ｍ＋１）；$C_{22}H_{25}N_5O_3S$．０．５H_2Oに対する分析計算値：Ｃ，５８．９１；Ｈ，５．８４；Ｎ，１５．６１；実測値：Ｃ，５９．０８；Ｈ，５．５０；Ｎ，１５．７９。

【０４７６】

【化１２０】

スキーム９７



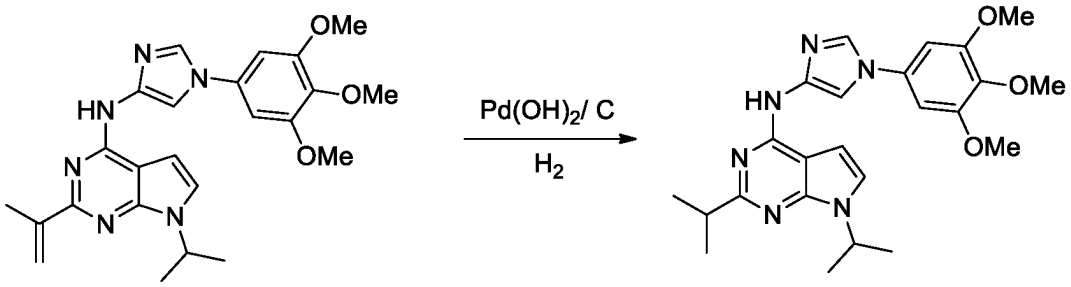
97a　　97b　　97c

７－イソプロピル－２－（プロパ－１－エン－２－イル）－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］

ピリミジン－４－アミン（９７ｃ）の調製
【０４７７】
ステップ１：２－クロロ－７－イソプロピル－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－アミン（９７ｂ）の調製
スキーム１のステップ１で報告した手順に従って、ＤＩＰＥＡ（２．９４ｇ、２２．８１ｍｍｏｌ）、１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－アミン（１ｂ）（０１．９５ｇ、７．８２ｍｍｏｌ）を使用して、ＩＰＡ（３０ｍＬ）中の２，４－ジクロロ－７－イソプロピル－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン（９７ａ）（１．５ｇ、６．５２ｍｍｏｌ、ＣＡＳ＃１２２７６３５－１２－２）から化合物９７ｂを調製し、還流で２４時間加熱した。これを、後処理した後、２－クロロ－７－イソプロピル－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－アミン（９７ｂ）（０．４００ｇ、１４％）を褐色固体として得た。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　１０．４７（ｓ，１Ｈ），８．１５（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），７．８５（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），７．３８（ｄ，Ｊ＝３．６Ｈｚ，１Ｈ），６．９１（ｓ，３Ｈ），４．９９－４．７５（ｍ，１Ｈ），３．８８（ｓ，６Ｈ），３．７０（ｓ，３Ｈ），１．４３（ｄ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，６Ｈ）．
【０４７８】
ステップ２：７－イソプロピル－２－（プロパ－１－エン－２－イル）－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－アミン（９７ｃ）の調製
スキーム１のステップ１で報告した手順に従って、カリウムイソプロペニルトリフルオロボレート（１ｄ）（０．３３４ｇ、２．２５ｍｍｏｌ）、炭酸カリウム（０．３７ｇ、２．７ｍｍｏｌ）の水溶液（４ｍＬ）、ＰｄＣｌ$_{2}$（ｄｐｐｆ）－ＣＨ$_{2}$Ｃｌ$_{2}$付加体（０．１６４ｇ、０．１８ｍｍｏｌ）を使用して、１，４－ジオキサン（２０ｍＬ）中の２－クロロ－７－イソプロピル－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－アミン（９７ｂ）（０．４ｇ、０．９ｍｍｏｌ）から化合物９７ｃを調製し、１１０℃で１６時間加熱した。これを、後処理し、カラムクロマトグラフィー［シリカゲル、０～５％のＤＣＭ中のＭｅＯＨで溶出］を使用して精製した後、７－イソプロピル－２－（プロパ－１－エン－２－イル）－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－アミン（９７ｃ）（０．２５ｇ、収率６１％）を淡褐色固体として得た。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　１０．１５（ｓ，１Ｈ），８．２１（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），８．１１（ｄ，Ｊ＝１．７Ｈｚ，１Ｈ），７．３７（ｄ，Ｊ＝３．６Ｈｚ，１Ｈ），７．０３－６．８７（ｍ，３Ｈ），６．３６（ｄ，Ｊ＝２．９Ｈｚ，１Ｈ），５．４２（ｓ，１Ｈ），５．０６－４．８７（ｍ，１Ｈ），３．８７（ｓ，６Ｈ），３．６９（ｓ，３Ｈ），２．３０（ｓ，３Ｈ），１．４６（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，６Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ＋）：４４９．２０（Ｍ＋１）；Ｃ$_{24}$Ｈ$_{28}$Ｎ$_{6}$Ｏ$_{3}$．０．２５Ｈ$_{2}$Ｏに対する分析計算値；Ｃ，６３．６３；Ｈ，６．３４；Ｎ，１８．５５；実測値：Ｃ，６３．５４；Ｈ，６．４１；Ｎ，１８．１９。
【０４７９】

【化１２１】

スキーム９８



97c　　98a

２，７－ジイソプロピル－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－アミン（９８ａ）の調製

【０４８０】

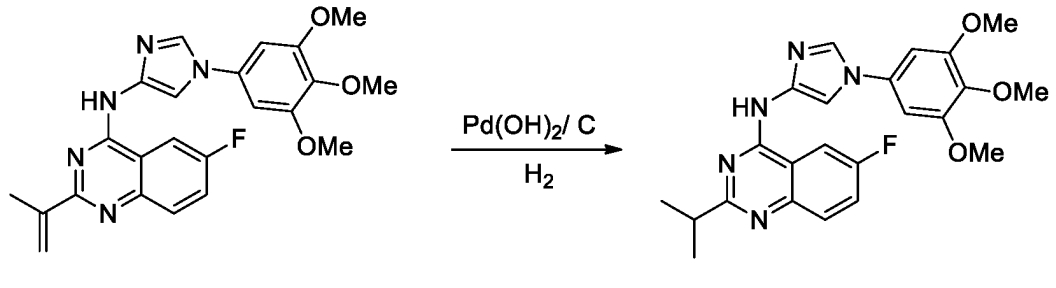
スキーム６６で報告した手順に従って、５０％の湿潤、２０％Ｐｄ（ＯＨ）$_2$炭素（０．０９３ｇ、０．０６６ｍｍｏｌ）を使用して、ＭｅＯＨ（９．０ｍＬ）及びＤＣＭ（０．９ｍＬ）中の７－イソプロピル－２－（プロパ－１－エン－２－イル）－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－アミン（９７ｃ）（０．１５ｇ、０．３３ｍｍｏｌ）から化合物９８ａを調製し、水素雰囲気下で室温で１６時間撹拌した。これを、後処理し、カラムクロマトグラフィー［シリカゲル、０～５％のＤＣＭ中のＭｅＯＨで溶出］を使用して精製した後、２，７－ジイソプロピル－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－アミン（９８ａ）（７５ｍｇ、収率５１％）を褐色固体として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　１０．０３（ｓ，１Ｈ），８．２７－８．０９（ｍ，２Ｈ），７．２７（ｄ，Ｊ＝３．６Ｈｚ，１Ｈ），６．９７－６．８３（ｍ，３Ｈ），５．０２－４．８２（ｍ，１Ｈ），３．８７（ｓ，６Ｈ），３．６９（ｓ，３Ｈ），３．１４－２．９９（ｍ，１Ｈ），１．４３（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，６Ｈ），１．３７（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，６Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ＋）：４５１．２０（Ｍ＋１）。

【０４８１】

【化１２２】

スキーム９９

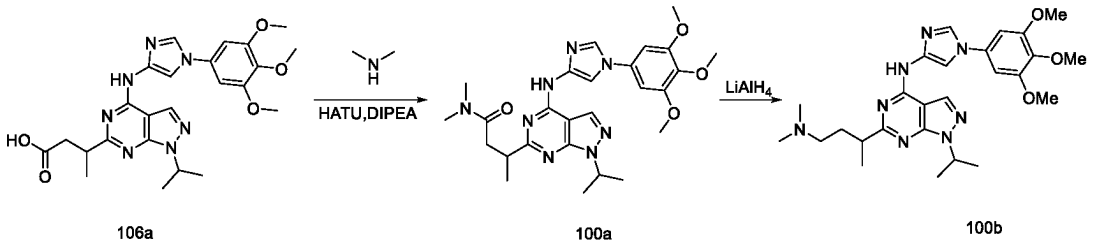


95c　　99a

６－フルオロ－２－イソプロピル－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－

１Ｈ－イミダゾール－４－イル）キナゾリン－４－アミン（９９ａ）の調製
【０４８２】
スキーム１のステップ３で報告した手順に従って、５０％の湿潤、２０％Ｐｄ（ＯＨ）$_2$炭素（０．０１６１ｍｇ、０．０１１３ｍｍｏｌ）を使用して、ＭｅＯＨ：ＤＣＭ（２０ｍＬ、比：１０：２）中の６－フルオロ－２－（プロパ－１－エン－２－イル）－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）キナゾリン－４－アミン（９５ｃ）（０．２５ｇ、０．５７４ｍｍｏｌ）から化合物９９ａを調製し、Ｈ$_2$雰囲気下で室温で１２時間撹拌した。これを、後処理し、ＭｅＯＨ（１０ｍＬ）を使用して再結晶した後、６－フルオロ－２－イソプロピル－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）キナゾリン－４－アミン（９９ａ）（１００ｍｇ、収率４０％）を黄色固体として得た。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$＋Ｄ$_2$Ｏ）δ　８．６９（ｄ，Ｊ＝９．９Ｈｚ，１Ｈ），８．３５（ｓ，１Ｈ），８．２７（ｓ，１Ｈ），７．９３－７．８４（ｍ，２Ｈ），６．９６（ｓ，２Ｈ），３．８８（ｓ，６Ｈ），３．７１（ｓ，３Ｈ），３．２４（ｐ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，１Ｈ），１．４３（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，６Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ＋）：４３８．３（Ｍ＋１），（ＥＳ－）：４３６．３（Ｍ－１）。
【０４８３】
【化１２３】

スキーム１００



106a　100a　100b

６－（４－（ジメチルアミノ）ブタン－２－イル）－１－イソプロピル－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（１００ｂ）の調製
【０４８４】
ステップ１：３－（１－イソプロピル－４－（（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）アミノ）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－６－イル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルブタンアミド（１００ａ）の調製
スキーム１０７で報告した手順に従って、ＨＡＴＵ（０．２３ｇ、０．６１ｍｍｏｌ）、ＤＩＰＥＡ（０．２１ｍＬ、１．２１ｍｍｏｌ）、ＴＨＦ中のジメチルアミン（０．０４３ｇ、０．６１ｍｍｏｌ、２Ｍ）を使用して、ＤＭＦ（４．０ｍＬ）中の３－（１－イソプロピル－４－（（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）アミノ）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－６－イル）ブタン酸（１０６ａ）（０．２ｇ、０．４０ｍｍｏｌ）から化合物１００ａを調製し、室温で１５時間撹拌した。これを、後処理し、カラムクロマトグラフィー［シリカゲル、０～５％のＤＣＭ中のＭｅＯＨで溶出］を使用して精製した後、３－（１－イソプロピル－４－（（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）アミノ）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－６－イル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルブタンアミド（１００ａ）（１６０ｍｇ、収率７７％）を淡褐色固体として得た。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　９．９９（ｓ，１Ｈ），７．５０（ｓ，１Ｈ），７．３５（ｓ，１Ｈ），７．２０（ｓ，１Ｈ），６．１０（ｓ，２Ｈ），４．２０－４．０５（ｍ，１Ｈ），３．００（ｓ，６Ｈ），２．８１（ｓ，３Ｈ），２．１

０（ｄｄ，Ｊ＝１５．３，７．２Ｈｚ，１Ｈ），１．９９（ｓ，３Ｈ），１．８５（ｓ，３Ｈ），１．７２－１．６４（ｍ，２Ｈ），０．５７（ｔ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，６Ｈ），０．４９（ｄ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，３Ｈ）．

【０４８５】

ステップ２：６－（４－（ジメチルアミノ）ブタン－２－イル）－１－イソプロピル－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（１００ｂ）の調製

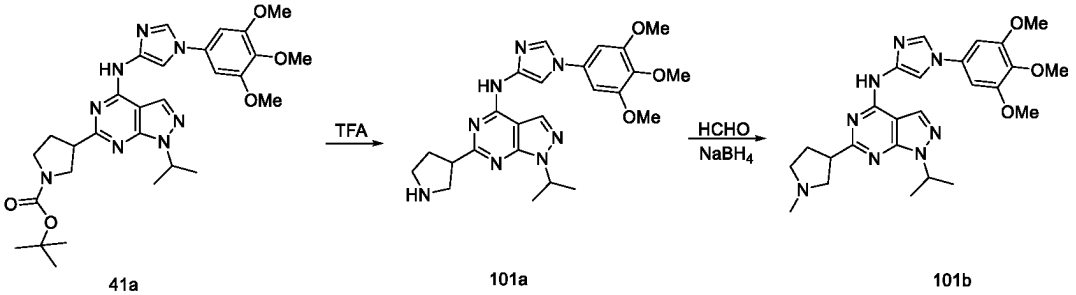
０℃のＴＨＦ（１０ｍＬ）中の３－（１－イソプロピル－４－（（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）アミノ）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－６－イル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルブタンアミド（１００ａ）（０．２ｇ、０．３８ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＬｉＡｌＨ$_4$（ＴＨＦ中に２．５Ｍ、０．３ｍＬ、０．７７ｍｍｏｌ）を添加し、還流で１６時間加熱した。反応混合物を０℃に冷却し、追加のＬｉＡｌＨ$_4$（ＴＨＦ中に２．５Ｍ、０．１５ｍＬ、０．３８ｍｍｏｌ）を添加し、還流で９．０時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、酢酸エチル（５０ｍＬ）で希釈し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$（２．０ｇ）を添加し、３０分間撹拌した。スラリーを、セライトのパッドを通して濾過し、酢酸エチル（２０ｍＬ）で洗浄した。濾液を濃縮し、逆相カラムクロマトグラフィー［水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出］を使用して精製して、６－（４－（ジメチルアミノ）ブタン－２－イル）－１－イソプロピル－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（１００ｂ）（６６ｍｇ、３２％）ＨＣｌ塩を淡黄色固体として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　１１．１６（ｓ，１Ｈ），１０．１７（ｓ，１Ｈ），８．４２（ｓ，２Ｈ），８．０９（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），６．９９（ｓ，２Ｈ），５．１５－４．９４（ｍ，１Ｈ），３．８９（ｓ，６Ｈ），３．７０（ｓ，３Ｈ），３．２１－２．８６（ｍ，３Ｈ），２．７９－２．６３（ｍ，６Ｈ），２．３３－２．１３（ｍ，１Ｈ），２．０９－１．８６（ｍ，１Ｈ），１．４７（ｄｄ，Ｊ＝６．７，２．３Ｈｚ，６Ｈ），１．３８（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ＋）：５０９．３（Ｍ＋１）；（ＥＳ－）：５０７．２（Ｍ－１）；Ｃ$_{26}$Ｈ$_{36}$Ｎ$_8$Ｏ$_3$．２．４５ＨＣｌ．３．５Ｈ$_2$Ｏに対する分析計算値：Ｃ，４７．２４；Ｈ，６．９３；Ｃｌ，１３．１４；Ｎ，１６．９５；実測値：Ｃ，４７．３０；Ｈ，６．６７；Ｃｌ，１２．９２；Ｎ，１６．６３。

【０４８６】

【化１２４】

スキーム１０１



１－イソプロピル－６－（１－メチルピロリジン－３－イル）－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（１０１ｂ）の調製

【０４８７】

ステップ１：１－イソプロピル－６－（ピロリジン－３－イル）－Ｎ－（１－（３，４，

５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（１０１ａ）の調製
ＤＣＭ（５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル３－（１－イソプロピル－４－（（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）アミノ）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－６－イル）ピロリジン－１－カルボキシレート（４１ａ）（０．１ｇ、０．１７３ｍｍｏｌ）の溶液に、ＴＦＡ（４６６μＬ）を添加し、反応混合物を室温で１４時間撹拌した。得られた残渣を、フラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル（１２ｇ）、０～１００％のＤＣＭ中のＣＭＡ－８０で溶出］を使用して精製して、１－イソプロピル－６－（ピロリジン－３－イル）－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（１０１ａ）（８２．７ｍｇ、収率１００％）を黄色ワックスとして得た。ＭＳ（ＥＳ＋）：４７９．５（Ｍ＋１）。

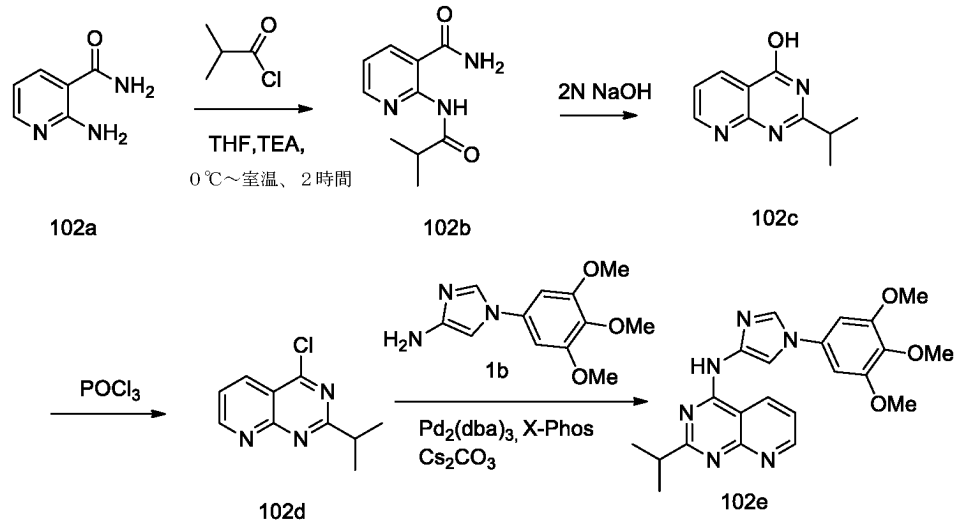
【０４８８】

ステップ２：１－イソプロピル－６－（１－メチルピロリジン－３－イル）－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（１０１ｂ）の調製
０℃のＭｅＯＨ（３ｍＬ）中の１－イソプロピル－６－（ピロリジン－３－イル）－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（１０１ａ）（８２．０ｍｇ、０．１７１ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ホルムアルデヒド（５．６６ｍｇ、０．１８８ｍｍｏｌ）を添加し、３０分間撹拌した。この混合物に、水素化ホウ素ナトリウム（１３．０ｍｇ、０．３４３ｍｍｏｌ）を添加し、０～５℃で１時間撹拌した。不完全な変換のために、追加の量のホルムアルデヒド（５．６６ｍｇ、０．１８８ｍｍｏｌ）及び水素化ホウ素ナトリウム（１３．０ｍｇ、０．３４３ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物を一晩ゆっくりと室温に温めた。過剰な溶媒を蒸発させ、得られた残渣を、逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ－１８カラム（３５ｇ）、水中の０．１％ＨＣｌ水溶液及び０～１００％のアセトニトリルで溶出］を使用して精製して、１－イソプロピル－６－（１－メチルピロリジン－３－イル）－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（１０１ｂ）（０．０２１ｇ、２５％）ＨＣｌ塩をオフホワイト固体として得た。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　１１．０５（ｓ，１Ｈ），１０．９１－１０．３４（ｍ，１Ｈ），８．５４－８．２５（ｍ，２Ｈ），８．０６－７．８９（ｍ，１Ｈ），７．００（ｓ，２Ｈ），５．１５－４．９８（ｍ，１Ｈ），４．１６－３．９３（ｍ，１Ｈ），３．９２－３．８７（ｍ，６Ｈ），３．７０（ｓ，４Ｈ），３．５８－３．４０（ｍ，２Ｈ），３．２７－３．１０（ｍ，１Ｈ），２．９５－２．８２（ｍ，３Ｈ），２．７０－２．５２（ｍ，２Ｈ），１．４７（ｄ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，６Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ＋）：４９３．４（Ｍ＋１）。

【０４８９】

【化１２５】

スキーム１０２



２－イソプロピル－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）ピリド［２，３－ｄ］ピリミジン－４－アミン（１０２ｅ）の調製

【０４９０】

ステップ１：２－イソブチラミドニコチンアミド（１０２ｂ）の調製

ＴＨＦ（４１．６ｍＬ）中の２－アミノニコチンアミド（１０２ａ）（１．３ｇ、９．４８ｍｍｏｌ、ＣＡＳ＃１３４３８－６５－８）の撹拌溶液に、トリエチルアミン（１．４３８ｇ、１４．２２ｍｍｏｌ）を添加し、０℃に冷却し、塩化イソブチリル（１．１２ｇ、１０．５２ｍｍｏｌ）を添加し、０℃で２時間撹拌した。反応混合物を水（１００ｍＬ）でクエンチし、ＤＣＭ（２×１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、乾燥させ、濾過し、濃縮して、２－イソブチラミドニコチンアミド（１０２ｂ）（０．７ｇ、収率２７％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　１０．７３（ｓ，１Ｈ），８．６８（ｄｄ，Ｊ＝４．９，１．９Ｈｚ，１Ｈ），８．３１（ｄｄ，Ｊ＝７．８，１．９Ｈｚ，１Ｈ），７．４２（ｄｄ，Ｊ＝７．８，４．９Ｈｚ，１Ｈ），２．７１（ｐ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，１Ｈ），１．１３（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，６Ｈ）．

【０４９１】

ステップ２：２－イソプロピルピリド［２，３－ｄ］ピリミジン－４－オール（１０２ｃ）の調製

スキーム２７のステップ２で報告した手順に従って、ＮａＯＨ（２Ｎ、２４ｍＬ、１２ｍｍｏｌ）の溶液を使用して、２－イソブチラミドニコチンアミド（１０２ｂ）（０．６ｇ、２．１６ｍｍｏｌ）から化合物１０２ｃを調製し、８０℃で１時間加熱した。これを、後処理した後、２－イソプロピルピリド［２，３－ｄ］ピリミジン－４－オール（１０２ｃ）（０．４０ｇ、収率９８％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　１２．４３（ｓ，１Ｈ），８．９１（ｄｄ，Ｊ＝４．６，２．１Ｈｚ，１Ｈ），８．４６（ｄｄ，Ｊ＝７．８，２．１Ｈｚ，１Ｈ），７．４９（ｄｄｄ，Ｊ＝６．６，４．６，１．８Ｈｚ，１Ｈ），３．０３－２．８４（ｍ，１Ｈ），１．２７（ｄｄ，Ｊ＝６．８，２．０Ｈｚ，６Ｈ）．

【０４９２】

ステップ３：４－クロロ－２－イソプロピルピリド［２，３－ｄ］ピリミジン（１０２ｄ）の調製

スキーム２７のステップ３で報告した手順に従って、ＰＯＣｌ$_3$（８．５１ｇ、５５．

４９ｍｍｏｌ）を使用して、２－イソプロピルピリド［２，３－ｄ］ピリミジン－４－オール（１０２ｃ）（０．３５ｇ、１．８５ｍｍｏｌ）から化合物１０２ｄを調製し、１１０℃で１時間加熱した。これを、後処理した後、４－クロロ－２－イソプロピルピリド［２，３－ｄ］ピリミジン（１０２ｄ）（０．４ｇ、収率１００％）を赤みがかった液体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　９．１１－８．９２（ｍ，１Ｈ），８．７７－８．６４（ｍ，１Ｈ），７．６９（ｄｄ，Ｊ＝７．８，４．８Ｈｚ，１Ｈ），３．０５（ｐ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，１Ｈ），１．４９－１．２２（ｍ，６Ｈ）．

【０４９３】

ステップ４：２－イソプロピル－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）ピリド［２，３－ｄ］ピリミジン－４－アミン（１０２ｅ）の調製

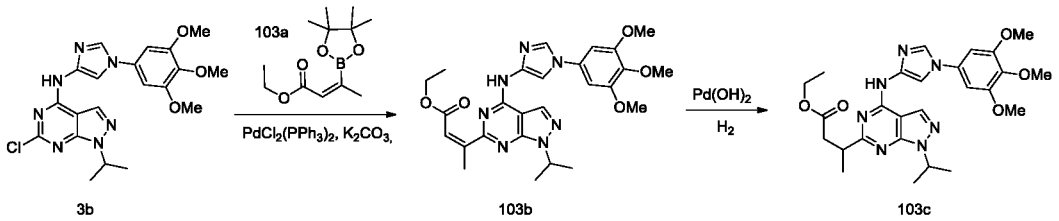
スキーム２７のステップ４で報告した手順に従って、１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－アミン（１ｂ）（０．５７６ｇ、２．３１ｍｍｏｌ）、Ｐｄ$_{2}$（ｄｂａ）$_{3}$（０．１５８ｇ、０．１７ｍｍｏｌ）、Ｘ－ｐｈｏｓ（０．２２ｇ、０．４６ｍｍｏｌ）、Ｃｓ$_{2}$ＣＯ$_{3}$（１．１２９ｇ、３．４７ｍｍｏｌ）を使用して、１，４－ジオキサン（７．２ｍＬ）中の４－クロロ－２－イソプロピルピリド［２，３－ｄ］ピリミジン（１０２ｄ）（０．２４ｇ、１．１６ｍｍｏｌ）から化合物１０２ｅを調製し、１１０℃で１６時間加熱した。これを、後処理し、カラムクロマトグラフィー［シリカゲル、０～２％のＤＣＭ中のＭｅＯＨで溶出］を使用して精製した後、２－イソプロピル－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）ピリド［２，３－ｄ］ピリミジン－４－アミン（１０２ｅ）（０．１４０ｇ、収率２９％）をオフホワイト固体として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　１０．９４（ｓ，１Ｈ），９．１４（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ），８．９９（ｄｄ，Ｊ＝４．４，１．７Ｈｚ，１Ｈ），８．２７（ｓ，２Ｈ），７．５３（ｄｄ，Ｊ＝８．２，４．４Ｈｚ，１Ｈ），６．９５（ｓ，２Ｈ），３．８９（ｓ，６Ｈ），３．７１（ｓ，３Ｈ），３．１７（ｐ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，１Ｈ），１．４１（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，６Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ＋）：４２１．３０（Ｍ＋１）；（ＥＳ－）：４１９．１０（Ｍ－１）。

【０４９４】

【化１２６】

スキーム１０３



エチル３－（１－イソプロピル－４－（（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）アミノ）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－６－イル）ブタノエート（１０３ｃ）の調製

【０４９５】

ステップ１：（Ｚ）－エチル３－（１－イソプロピル－４－（（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）アミノ）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－６－イル）ブタ－２－エノエート（１０３ｂ）の調製

スキーム３のステップ２で報告した手順に従って、（Ｅ）－エチル３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ブタ－２－エノエート（１０３ａ）（３．８９ｇ、１６．２ｍｍｏｌ）、炭酸カリウム（３．７３ｇ、２７．０３

ｍｍｏｌ）の水溶液（８．０ｍＬ）、ビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）クロリド（１．２６ｇ、１．８０ｍｍｏｌ）を使用して、１，４－ジオキサン（８０ｍＬ）中の６－クロロ－１－イソプロピル－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（３ｂ）（４．０ｇ、９．０１ｍｍｏｌ）から化合物１０３ｂを調製し、アルゴン下で１００℃で１２時間撹拌した。これを、後処理し、フラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル、０～７％のＤＣＭ中のメタノールで溶出］を使用して精製した後、（Ｚ）－エチル３－（１－イソプロピル－４－（（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）アミノ）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－６－イル）ブタ－２－エノエート（１０３ｂ）（２．９ｇ、収率６２％）をオフホワイト固体として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　１１．０３（ｓ，１Ｈ），８．４８（ｓ，１Ｈ），８．２４（ｄ，Ｊ＝１．５Ｈｚ，１Ｈ），８．０５（ｓ，１Ｈ），７．２７（ｑ，Ｊ＝１．３Ｈｚ，１Ｈ），６．９５（ｓ，２Ｈ），５．２６－４．９８（ｍ，１Ｈ），４．１７（ｑ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，２Ｈ），３．８８（ｓ，６Ｈ），３．７０（ｓ，３Ｈ），２．６８（ｄ，Ｊ＝１．４Ｈｚ，３Ｈ），１．５０（ｄ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，６Ｈ），１．２２（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，３Ｈ）．

【０４９６】

ステップ２：エチル３－（１－イソプロピル－４－（（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）アミノ）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－６－イル）ブタノエート（１０３ｃ）の調製

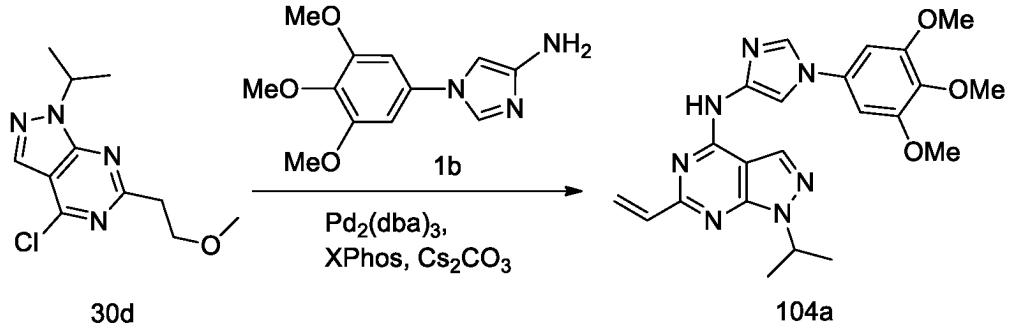
スキーム１のステップ３で報告した手順に従って、５０％の湿潤、２０％Ｐｄ（ＯＨ）$_{2}$炭素（２．８ｇ、１．９９ｍｍｏｌ）を使用して、ＭｅＯＨ（２６０ｍＬ）、ＤＣＭ（２６ｍＬ）、及び酢酸（２ｍＬ）中の（Ｚ）－エチル３－（１－イソプロピル－４－（（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）アミノ）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－６－イル）ブタ－２－エノエート（１０３ｂ）（２．６ｇ、４．９８ｍｍｏｌ）から化合物１０３ｃを調製し、Ｈ$_{2}$雰囲気下で室温で９６時間撹拌した。これを、後処理し、カラムクロマトグラフィー［シリカゲル、（０～４％）ＤＣＭ中のＭｅＯＨで溶出］を使用して精製した後、エチル３－（１－イソプロピル－４－（（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）アミノ）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－６－イル）ブタノエート（１０３ｃ）（２．４ｇ、収率９２％）をオフホワイト固体として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　１０．８４（ｓ，１Ｈ，Ｄ$_{2}$Ｏ交換可能），８．３９（ｓ，１Ｈ），８．２３（ｓ，１Ｈ），８．０７（ｓ，１Ｈ），６．９９（ｓ，２Ｈ），５．１１－４．８９（ｍ，１Ｈ），４．００－３．９１（ｍ，２Ｈ），３．８９（ｓ，６Ｈ），３．６９（ｓ，３Ｈ），３．４７－３．３６（ｍ，１Ｈ），２．９９（ｄｄ，Ｊ＝１５．７，８．８Ｈｚ，１Ｈ），２．６９（ｄｄ，Ｊ＝１５．８，６．１Ｈｚ，１Ｈ），１．４５（ｄｄ，Ｊ＝６．７，２．０Ｈｚ，６Ｈ），１．３６（ｄ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，３Ｈ），０．９５（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ＋）：５２３．８０（Ｍ＋１）；（ＥＳ－）：５２１．８０（Ｍ－１）。

【０４９７】

【化１２７】

スキーム１０４



30d　　104a

１－イソプロピル－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－６－ビニル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（１０４ａ）の調製

【０４９８】

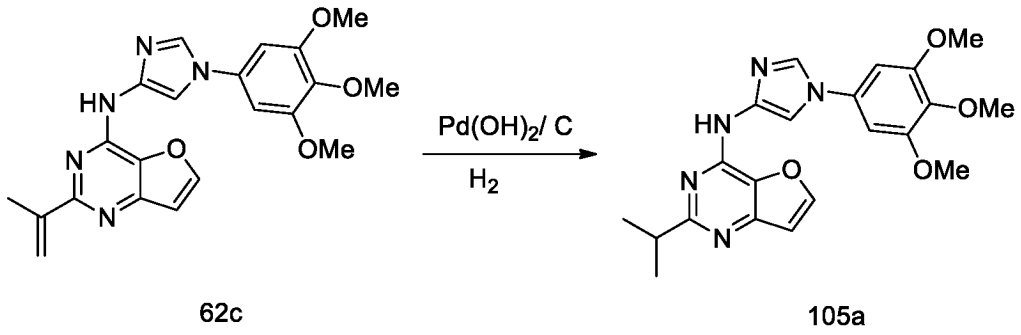
スキーム２７のステップ４で報告した手順に従って、１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－アミン（１ｂ）（０．４５ｇ、１．８１ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（０．２５ｇ、０．２７ｍｍｏｌ）、Ｘ－ｐｈｏｓ（０．２６ｇ、０．５４ｍｍｏｌ）、Cs_2CO_3（１．３４ｇ、ｇ、４．１２ｍｍｏｌ）を使用して、１，４－ジオキサン（１０．５ｍＬ）中の４－クロロ－１－イソプロピル－６－（２－メトキシエチル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン（３０ｄ）（０．３５ｇ、１．３７ｍｍｏｌ）から化合物１０４ａを調製し、１１０℃で４時間加熱した。これを、後処理し、カラムクロマトグラフィー［シリカゲル、０～１０％のＤＣＭ中のＭｅＯＨで溶出］を使用して精製した後、１－イソプロピル－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－６－ビニル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（１０４ａ）（０．３ｇ、収率５０％）をオフホワイト固体として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　１０．８９（ｓ，１Ｈ，D_2O交換可能），８．４４（ｓ，１Ｈ），８．２１（ｓ，１Ｈ），８．０９（ｓ，１Ｈ），６．９６（ｓ，２Ｈ），６．８２（ｄｄ，Ｊ＝１７．２，１０．３Ｈｚ，１Ｈ），６．６７－６．５１（ｍ，１Ｈ），５．８４－５．６８（ｍ，１Ｈ），５．１３－４．９６（ｍ，１Ｈ），３．８８（ｓ，６Ｈ），３．６９（ｓ，３Ｈ），１．４６（ｄ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，６Ｈ）．

【０４９９】

【化１２８】

スキーム１０５



62c 105a

２－イソプロピル－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－４ａ，７ａ－ジヒドロフロ［３，２－ｄ］ピリミジン－４－アミン（１０５ａ）の調製

【０５００】

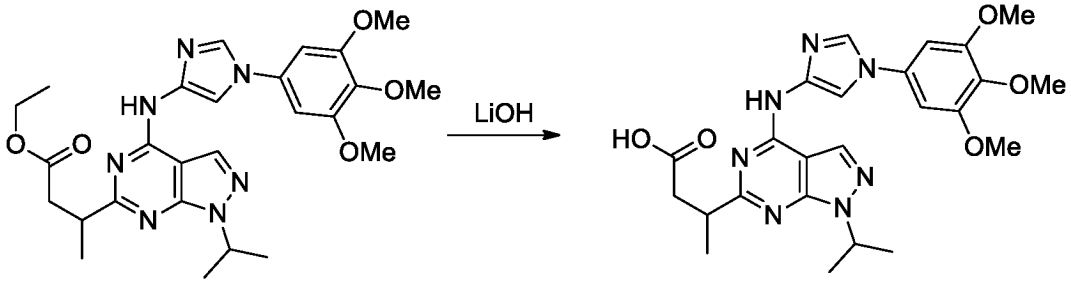
スキーム１のステップ３で報告した手順に従って、５０％の湿潤、２０％Ｐｄ（ＯＨ）$_2$炭素（１０ｍｇ、０．００７１ｍｍｏｌ）を使用して、ＭｅＯＨ及びＤＣＭ（２０ｍＬ、比１０：２）中の２－（プロパ－１－エン－２－イル）－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）フロ［３，２－ｄ］ピリミジン－４－アミン（６２ｃ）（０．２ｇ、０．４９ｍｍｏｌ）から化合物１０５ａを調製し、Ｈ$_2$雰囲気下で室温で１２時間撹拌した。反応混合物を、セライトのパッドを通して濾過し、濾液を真空中で濃縮した。得られた残渣を、ＭｅＯＨ（１０ｍＬ）を使用して結晶化して、２－イソプロピル－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－４ａ，７ａ－ジヒドロフロ［３，２－ｄ］ピリミジン－４－アミン（１０５ａ）（０．０８ｇ、収率４０％）を白色固体として得た。

^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ １０．５６（ｓ，１Ｈ，Ｄ$_2$Ｏ交換可能），８．２８（ｄ，Ｊ＝２．２Ｈｚ，１Ｈ），８．２０（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），８．１１（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），７．００（ｄ，Ｊ＝２．２Ｈｚ，１Ｈ），６．９３（ｓ，２Ｈ），３．８７（ｓ，６Ｈ），３．６９（ｓ，３Ｈ），３．２０－３．０２（ｍ，１Ｈ），１．３５（ｄ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，６Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ＋）：４１０．２０（Ｍ＋１）；Ｃ$_{21}$Ｈ$_{25}$Ｎ$_5$Ｏ$_4$に対する分析計算値：Ｃ，６１．３０；Ｈ，６．１２；Ｎ，１７．０２；実測値：Ｃ，６１．３２；Ｈ，５．７２；Ｎ，１７．０３。

【０５０１】

【化１２９】

スキーム１０６



103c　　106a

３－（１－イソプロピル－４－（（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）アミノ）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－６－イル）ブタン酸（１０６ａ）の調製

【０５０２】

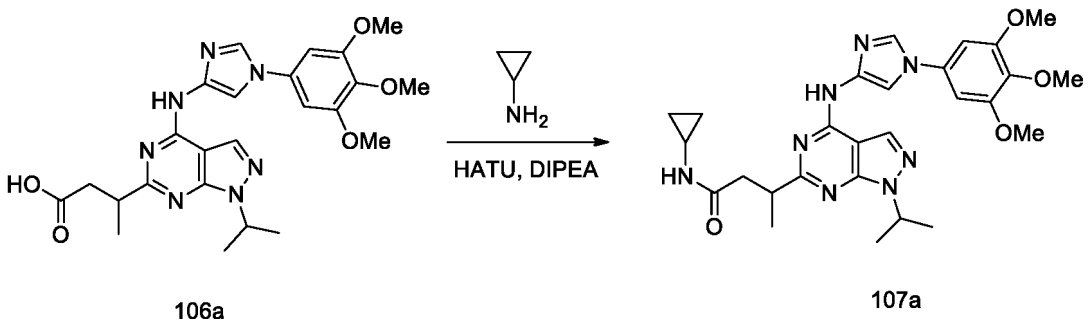
ＴＨＦ（２．２５ｍＬ）及びＭｅＯＨ（２．２５ｍＬ）中のエチル３－（１－イソプロピル－４－（（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）アミノ）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－６－イル）ブタノエート（１０３ｃ）（０．１５ｇ、０．２８６ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、水（０．７５ｍＬ）中のＬｉＯＨ．$Ｈ_2Ｏ$（０．０３６ｇ、０．８５ｍｍｏｌ）を添加し、室温で１６時間撹拌した。反応混合物を水（３００ｍＬ）で希釈し、１ＮのＨＣｌを使用してｐＨを６．０に調整し、酢酸エチル（２×１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機物をブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、乾燥させ、濾過し、濃縮して、オフホワイト固体残渣（２．３ｇ）を得た。アセトン１０．０ｍＬを、得られた残渣に添加し、室温で３０分間撹拌し、得られた固体を濾過して、３－（１－イソプロピル－４－（（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）アミノ）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－６－イル）ブタン酸（１０６ａ）（７５ｍｇ、収率５３％）塩酸塩を黄褐色固体として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$ｄ_6$）δ　１２．０８（ｓ，１Ｈ），１０．８３（ｓ，１Ｈ），８．３９（ｓ，１Ｈ），８．２３（ｓ，１Ｈ），８．１０（ｓ，１Ｈ），６．９９（ｓ，２Ｈ），５．１０－４．９３（ｍ，１Ｈ），３．８８（ｓ，６Ｈ），３．６９（ｓ，３Ｈ），３．４７－３．３６（ｍ，１Ｈ），２．９６（ｄｄ，Ｊ＝１５．９，８．５Ｈｚ，１Ｈ），２．６１（ｄｄ，Ｊ＝１５．９，６．３Ｈｚ，１Ｈ），１．４５（ｄｄ，Ｊ＝６．７，３．１Ｈｚ，６Ｈ），１．３３（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ＋）：４９５．８（Ｍ＋１）；（ＥＳ－）：４９３．８（Ｍ－１）；$Ｃ_{24}Ｈ_{29}Ｎ_7Ｏ_5$．０．５ＨＣｌ．０．７５$Ｈ_2Ｏ$に対する分析計算値：Ｃ，５４．６７；Ｈ，５．９３；Ｎ，１８．６０；実測値：Ｃ，５４．８６；Ｈ，５．８３；Ｎ，１８．２７。

【０５０３】

【化１３０】

スキーム１０７



106a　　107a

Ｎ－シクロプロピル－３－（１－イソプロピル－４－（（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）アミノ）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－６－イル）ブタンアミド（１０７ａ）の調製

【０５０４】

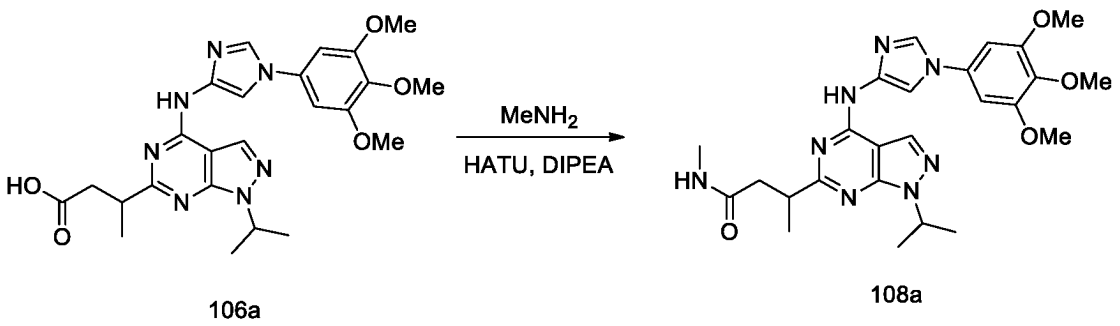
０℃のＤＭＦ（５ｍＬ）中の３－（１－イソプロピル－４－（（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）アミノ）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－６－イル）ブタン酸（１０６ａ）（０．２５ｇ、０．５０ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＨＡＴＵ（０．２８７ｇ、０．７５６ｍｍｏｌ）、ＤＩＰＥＡ（０．１９５ｇ、１．５１２ｍｍｏｌ）を添加し、０℃で３０分間撹拌した後、シクロプロピルアミン（０．０４３ｇ、０．７５６ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を、１５時間にわたって室温に温め、水（１８．０ｍＬ）で希釈した。得られた固体を濾過により回収し、乾燥させて、Ｎ－シクロプロピル－３－（１－イソプロピル－４－（（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）アミノ）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－６－イル）ブタンアミド（１０７ａ）（２３０ｍｇ、収率８５％）をオフホワイト固体として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　１０．８１（ｓ，１Ｈ，Ｄ$_{2}$Ｏ交換可能），８．３８（ｓ，１Ｈ），８．２３（ｄ，Ｊ＝１．５Ｈｚ，１Ｈ），８．１６（ｓ，１Ｈ），７．９０（ｄ，Ｊ＝４．１Ｈｚ，１Ｈ），７．０３（ｓ，２Ｈ），５．１２－４．９４（ｍ，１Ｈ），３．８９（ｓ，６Ｈ），３．６９（ｓ，３Ｈ），３．５１－３．３７（ｍ，１Ｈ），２．６５－２．５５（ｍ，２Ｈ），２．４１－２．１８（ｍ，１Ｈ），１．４５（ｄ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，６Ｈ），１．３３（ｄ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，３Ｈ），０．６０－０．４０（ｍ，２Ｈ），０．３６－０．１５（ｍ，２Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ＋）：５３５．３０（Ｍ＋１）。

【０５０５】

【化１３１】

スキーム１０８



106a　　108a

３－（１－イソプロピル－４－（（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）アミノ）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－６－イル）－Ｎ－メチルブタンアミド（１０８ａ）の調製

【０５０６】

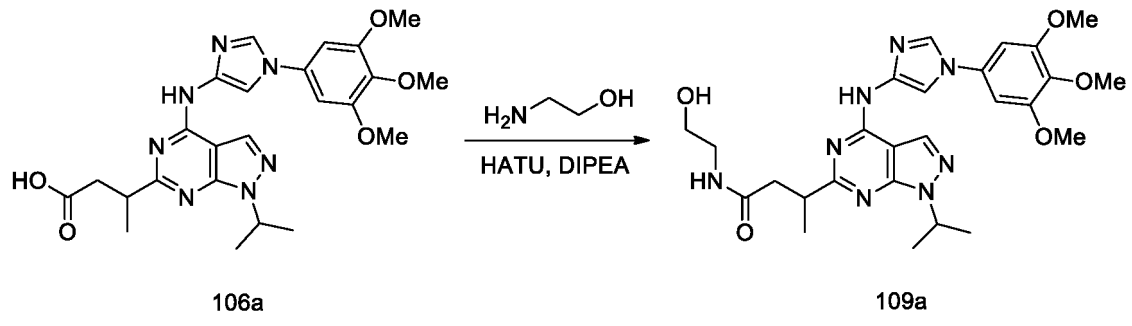
スキーム１０７で報告した手順に従って、ＨＡＴＵ（０．２８７ｇ、０．７５６ｍｍｏｌ）、ＤＩＰＥＡ（０．１９５ｇ、１．５１ｍｍｏｌ）、ＴＨＦ中の７％メチルアミン（０．２ｍＬ、０．７５６ｍｍｏｌ）を使用して、ＤＭＦ（５．０ｍＬ）中の３－（１－イソプロピル－４－（（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）アミノ）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－６－イル）ブタン酸（１０６ａ）（０．２５ｇ、０．５０ｍｍｏｌ）から化合物１０８ａを調製し、１５時間室温で撹拌した。これを、後処理し、エーテルで粉砕した後、３－（１－イソプロピル－４－（（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）アミノ）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－６－イル）－Ｎ－メチルブタンアミド（１０８ａ）（２００ｍｇ、収率７９％）を褐色固体として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　１０．８１（ｓ，１Ｈ，Ｄ$_{2}$Ｏ交換可能），８．３８（ｓ，１Ｈ），８．２４（ｄ，Ｊ＝１．５Ｈｚ，１Ｈ），８．１５（ｓ，１Ｈ），７．８２－７．７３（ｍ，１Ｈ），７．０２（ｓ，２Ｈ），５．０８－４．９６（ｍ，１Ｈ），３．８９（ｓ，６Ｈ），３．６９（ｓ，３Ｈ），３．４６－３．３６（ｍ，１Ｈ），２．７０－２．５７（ｍ，２Ｈ，１Ｈ　Ｄ$_{2}$Ｏ交換可能），２．５１（ｓ，３Ｈ），２．４３－２．３１（ｍ，１Ｈ），１．４５（ｄ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，６Ｈ），１．３４（ｄ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ＋）：５０９．３０（Ｍ＋１）。

【０５０７】

【化１３２】

スキーム１０９



106a　　109a

Ｎ－（２－ヒドロキシエチル）－３－（１－イソプロピル－４－（（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）アミノ）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－６－イル）ブタンアミド（１０９ａ）の調製

【０５０８】

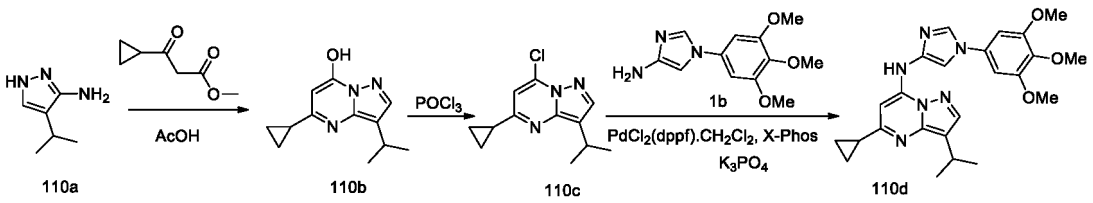
スキーム１０７で報告した手順に従って、ＨＡＴＵ（０．２８７ｇ、０．７５６ｍｍｏｌ）、ＤＩＰＥＡ（０．１９５ｇ、１．５１ｍｍｏｌ）、エタノールアミン（０．０４６ｇ、０．７５６ｍｍｏｌ）を使用して、ＤＭＦ（５．０ｍＬ）中の３－（１－イソプロピル－４－（（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）アミノ）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－６－イル）ブタン酸（１０６ａ）（０．２５ｇ、０．５ｍｍｏｌ）から化合物１０９ａを調製し、室温で１５時間撹拌した。これを、後処理し、カラムクロマトグラフィー［シリカゲル、０～５％のＤＣＭ中のＭｅＯＨで溶出］により精製した後、Ｎ－（２－ヒドロキシエチル）－３－（１－イソプロピル－４－（（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）アミノ）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－６－イル）ブタンアミド（１０９ａ）（１８０ｍｇ、収率６７％）をオフホワイト固体として得た。

^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ １０．８２（ｓ，１Ｈ），８．３９（ｓ，１Ｈ），８．２４（ｓ，１Ｈ），８．１６（ｓ，１Ｈ），７．８７（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ），７．００（ｓ，２Ｈ），５．１４－４．９７（ｍ，１Ｈ），４．６０（ｔ，Ｊ＝５．４Ｈｚ，１Ｈ），３．８９（ｓ，６Ｈ），３．７０（ｓ，３Ｈ），３．５０－３．３７（ｍ，１Ｈ），３．３４－３．２４（ｍ，２Ｈ），３．１６－２．９７（ｍ，２Ｈ），２．６７（ｄｄ，Ｊ＝１３．９，６．２Ｈｚ，１Ｈ），２．４４（ｄｄ，１Ｈ），１．４６（ｄ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，６Ｈ），１．３５（ｄ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ＋）：５３９．３０（Ｍ＋１）；（ＥＳ－）：５３７．３０（Ｍ－１）。

【０５０９】

【化１３３】

スキーム１１０



５－シクロプロピル－３－イソプロピル－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－７－アミン（１１０ｄ）の調製

【０５１０】

ステップ１：５－シクロプロピル－３－イソプロピルピラゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－７－オール（１１０ｂ）の調製

酢酸（７．５ｍＬ）中の４－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾール－３－アミン（１１０ａ）（１．５ｇ、１１．９８ｍｍｏｌ、ＣＡＳ＃１５１５２１－４９－２）の撹拌溶液に、メチル３－シクロプロピル－３－オキソプロパノエート（１．７０ｇ、１１．９６ｍｍｏｌ、ＣＡＳ＃３２２４９－３５－７）を添加し、１２０℃で１６時間加熱した。反応物を濃縮し、トルエンと共沸させて、５－シクロプロピル－３－イソプロピルピラゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－７－オール（１１０ｂ）（２ｇ、７７％）を黄色固体として得た。

^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ １１．９３（ｓ，１Ｈ），７．７７（ｓ，１Ｈ），５．２１（ｓ，１Ｈ），３．１４（ｈ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），２．０３－１．９０（ｍ，１Ｈ），１．２３（ｄ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，６Ｈ），１．１３－１．０

４（ｍ，２Ｈ），０．９９－０．８５（ｍ，２Ｈ）．

【０５１１】

ステップ２：７－クロロ－５－シクロプロピル－３－イソプロピルピラゾロ［１，５－ａ］ピリミジン（１１０ｃ）の調製

スキーム２７のステップ３で報告した手順に従って、ＰＯＣｌ$_3$（４２．３４ｇ、２７６．１５ｍｍｏｌ）、Ｎ，Ｎ－ジメチルアニリン（３．３５ｇ、２７．６２ｍｍｏｌ）を使用して、５－シクロプロピル－３－イソプロピルピラゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－７－オール（１１０ｂ）（２ｇ、９．２１ｍｍｏｌ）から化合物１１０ｃを調製し、１１０℃で１時間加熱した。これを、後処理し、カラムクロマトグラフィー［（０％～５％）ｎ－ヘプタン中のＥｔＯＡｃで溶出するシリカゲル（メッシュサイズ：３２０～４００）］により精製した後、７－クロロ－５－シクロプロピル－３－イソプロピルピラゾロ［１，５－ａ］ピリミジン（１１０ｃ）（０．７ｇ、収率３２％）を黄色固体として得た。

^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ ８．１１（ｓ，１Ｈ），７．２９（ｓ，１Ｈ），３．２４－３．０７（ｍ，１Ｈ），２．２０（ｍ，１Ｈ），１．３１（ｄ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，６Ｈ），１．１５－１．０５（ｍ，４Ｈ）．

【０５１２】

ステップ３：５－シクロプロピル－３－イソプロピル－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－７－アミン（１１０ｄ）の調製

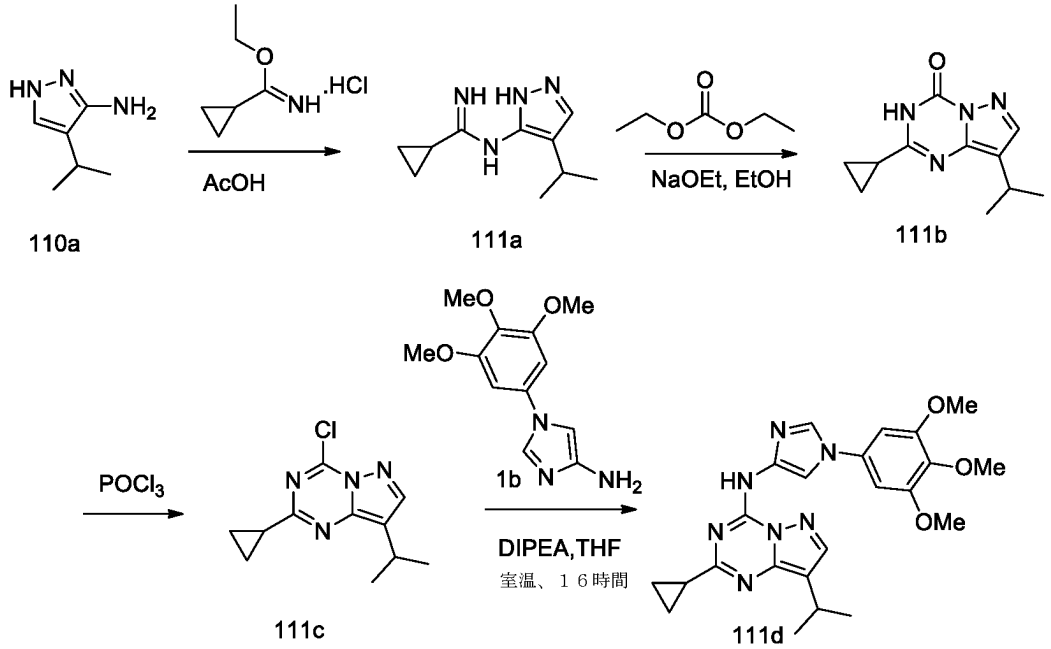
スキーム７のステップ４で報告した手順に従って、１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－アミン（１ｂ）（０．４７ｇ、１．８９ｍｍｏｌ）、ＸＰｈｏｓ（０．３２３ｇ、０．６８ｍｍｏｌ）、Ｋ$_3$ＰＯ$_4$（０．５３９ｇ、２．５４ｍｍｏｌ）、ＰｄＣｌ$_2$（ｄｐｐｆ）－ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$付加体（０．２１ｇ、０．２５ｍｍｏｌ）を使用して、１，４－ジオキサン（１２ｍＬ）中の７－クロロ－５－シクロプロピル－３－イソプロピルピラゾロ［１，５－ａ］ピリミジン（１１０ｃ）（０．４ｇ、１．７ｍｍｏｌ）から化合物１１０ｄを調製し、１１０℃で１６時間加熱した。これを、後処理し、フラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル、０～７０％のｎ－ヘプタン中のＥｔＯＡｃで溶出］を使用して精製した後、５－シクロプロピル－３－イソプロピル－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－７－アミン（１１０ｄ）（６０ｍｇ、収率８％）を褐色固体として得た。

^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ ９．６３（ｓ，１Ｈ，Ｄ$_2$Ｏ交換可能），８．２５（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），７．９４（ｓ，１Ｈ），７．６９（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），６．９７（ｓ，２Ｈ），６．７６（ｓ，１Ｈ），３．８８（ｓ，６Ｈ），３．６９（ｓ，３Ｈ），３．１８－３．０３（ｍ，１Ｈ），２．１１－１．９４（ｍ，１Ｈ），１．３０（ｄ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，６Ｈ），１．０２－０．８８（ｍ，４Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ＋）：４４９．２０（Ｍ＋１）；Ｃ$_{24}$Ｈ$_{28}$Ｎ$_6$Ｏ$_3$に対する分析計算値：Ｃ，６４．６３；Ｈ，６．９４；Ｎ，１８．０９；実測値：Ｃ，６４．６２；Ｈ，６．５８；Ｎ，１７．７３。

【０５１３】

【化１３４】

スキーム１１１



２－シクロプロピル－８－イソプロピル－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］［１，３，５］トリアジン－４－アミン（１１１ｄ）の調製

【０５１４】

ステップ１：Ｎ－（４－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）シクロプロパンカルボキシミドアミド（１１１ａ）の調製

ＤＣＭ（１５ｍＬ）中の４－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾール－３－アミン（１１０ａ）（０．５ｇ、３．９９ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、エチルシクロプロパンカルバイミデート塩酸塩（１．３５ｇ、９．０２ｍｍｏｌ、ＣＡＳ＃６３１９０－４４－３）、酢酸（０．２４ｇ、３．９９ｍｍｏｌ）を添加し、室温で１６時間撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮して、Ｎ－（４－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）シクロプロパンカルボキシミドアミド（１１１ａ）（０．７６ｇ、収率９９％）を粘着性の液体として得て、これを精製することなく次のステップで使用した。 ^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １０．０１（ｓ，１Ｈ），８．００（ｓ，１Ｈ），７．０２（ｓ，１Ｈ），２．５４（ｍ，１Ｈ），１．３７－１．２４（ｍ，１Ｈ），０．８７（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，６Ｈ），０．７０－０．５８（ｍ，２Ｈ），０．５４－０．４３（ｍ，２Ｈ）．

【０５１５】

ステップ２：２－シクロプロピル－８－イソプロピルピラゾロ［１，５－ａ］［１，３，５］トリアジン－４（３Ｈ）－オン（１１１ｂ）の調製

エタノール（２５ｍＬ）中のＮ－（４－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）シクロプロパンカルボキシミドアミド（１１１ａ）（０．７ｇ、３．６４ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ジエチルカーボネート（３．４４ｇ、２９．１５ｍｍｏｌ）、ナトリウムエトキシド（２．４８ｇ、３６．４１ｍｍｏｌ）を添加し、８０℃で１６時間加熱した。反応混合物を真空中で濃縮し、残渣に水を添加し、１ＮのＨＣｌを使用してｐＨを６に調整した。得られた固体を濾過により回収し、乾燥させて、２－シクロプロピル－８－イソプロピルピラゾロ［１，５－ａ］［１，３，５］トリアジン－４（３Ｈ）－オン（１１１ｂ）（０．３５ｇ、収率４４％）をクリーム色固体として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　１２．５３（ｓ，１Ｈ），７．９０（ｓ，１Ｈ），２．９５（ｈｅｐｔ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，１Ｈ），１．９２（ｐ，Ｊ＝６．５Ｈｚ，１Ｈ），１．２１（ｄ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，６Ｈ），１．０８－１．０６（ｍ，２Ｈ），１．０６－１．０３（ｍ，２Ｈ）．

【０５１６】

ステップ３：４－クロロ－２－シクロプロピル－８－イソプロピルピラゾロ［１，５－ａ］［１，３，５］トリアジン（１１１ｃ）の調製

スキーム２７のステップ３で報告した手順に従って、ＰＯＣｌ$_3$（０．９８ｇ、６．４１ｍｍｏｌ）を使用して、トルエン（６．７ｍＬ）中の２－シクロプロピル－８－イソプロピルピラゾロ［１，５－ａ］［１，３，５］トリアジン－４（３Ｈ）－オン（１１１ｂ）（０．３５ｇ、１．６０ｍｍｏｌ）から化合物１１１ｃを調製し、１００℃で４時間加熱した。これを、後処理した後、４－クロロ－２－シクロプロピル－８－イソプロピルピラゾロ［１，５－ａ］［１，３，５］トリアジン（１１１ｃ）（０．３８ｇ）を、赤みがかった液体として得て、これを精製することなく次のステップで使用した。

ステップ４：２－シクロプロピル－８－イソプロピル－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］［１，３，５］トリアジン－４－アミン（１１１ｄ）の調製

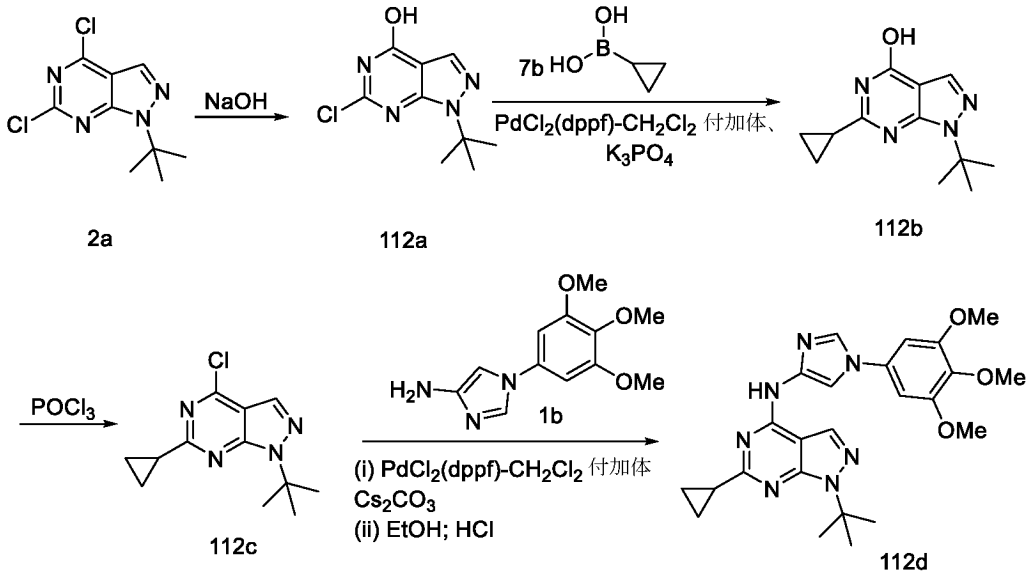
【０５１７】

スキーム１のステップ１で報告した手順に従って、１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－アミン（１ｂ）（０．８ｇ、３．２１ｍｍｏｌ）、ＤＩＰＥＡ（０．５５ｇ、４．２９ｍｍｏｌ）を使用して、ＴＨＦ（９．５ｍＬ）中の４－クロロ－２－シクロプロピル－８－イソプロピルピラゾロ［１，５－ａ］［１，３，５］トリアジン（１１１ｃ）（０．３８ｇ、１．６１ｍｍｏｌ）から化合物１１１ｄを調製し、室温で１６時間撹拌した。これを、後処理した後、２－シクロプロピル－８－イソプロピル－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］［１，３，５］トリアジン－４－アミン（１１１ｄ）（０．７１ｇ、収率９８％）をオフホワイト固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　１０．４１（ｓ，１Ｈ），８．２１（ｓ，１Ｈ），８．０７（ｓ，１Ｈ），７．８８（ｓ，１Ｈ），６．９６（ｓ，２Ｈ），３．８９（ｓ，６Ｈ），３．７０（ｓ，３Ｈ），３．１２（ｐ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，１Ｈ），２．１４－２．０１（ｍ，１Ｈ），１．３１（ｄ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，６Ｈ），１．２０－１．１１（ｍ，２Ｈ），１．０５－０．９６（ｍ，２Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ＋）：４５０．３（Ｍ＋１），（ＥＳ－）：４４８．４（Ｍ－１）；Ｃ$_{23}$Ｈ$_{27}$Ｎ$_7$Ｏ$_3$に対する分析計算値：Ｃ，６１．４６；Ｈ，６．０５；Ｎ，２１．８１；実測値：Ｃ，６１．３３；Ｈ，５．９９；Ｎ，２１．８４。

【０５１８】

【化１３５】

スキーム１１２



１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－６－シクロプロピル－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（１１２ｄ）の調製

【０５１９】

ステップ１：１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－６－クロロ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－オール（１１２ａ）の調製

スキーム７のステップ１で報告した手順に従って、ＮａＯＨ（２Ｎ）（２２．８４ｇ、５７１．０ｍｍｏｌ）中の１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－４，６－ジクロロ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン（２ａ）（２８．０ｇ、１１４．２３ｍｍｏｌ）の溶液から化合物１１２ａを調製し、９０℃で２時間加熱して、後処理した後、１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－６－クロロ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－オール（１１２ａ）（２２．０ｇ、収率８５％）を白色固体として得て、これを次のステップにそのまま使用した。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　８．０２（ｄ，Ｊ＝０．７Ｈｚ，１Ｈ），１．６７（ｓ，９Ｈ）．

【０５２０】

ステップ２：１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－６－シクロプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－オール（１１２ｂ）の調製

スキーム１のステップ１で報告した手順に従って、シクロプロピルボロン酸（７ｂ）（１２．１２ｇ、１４１．１８ｍｍｏｌ）、ＰｄＣｌ$_2$（ｄｐｐｆ）－ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$付加体（５．２３ｇ、７．０５ｍｍｏｌ）、Ｋ$_3$ＰＯ$_4$（１７．１５ｇ、８０．７３ｍｍｏｌ）の水溶液（１．２８ｍＬ）を使用して、トルエン（１６０ｍＬ）中の１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－６－クロロ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－オール（１１２ａ）（８．０ｇ、３５．３０ｍｍｏｌ）から化合物１１２ｂを調製し、１００℃で１２時間加熱して、後処理し、フラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル、０～１０％のＤＣＭ中のＭｅＯＨで溶出］を使用して精製した後、１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－６－シクロプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－オール（１１２ｂ）（６．０ｇ、収率７３％）をオフホワイト固体として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　１２．３０（ｓ，１Ｈ），７．８９（ｄ，Ｊ＝２．２Ｈｚ，１Ｈ），２．１６－１．９１（ｍ，１Ｈ），１．６４（ｓ，９Ｈ

），１．２０－０．９７（ｍ，４Ｈ）．

【０５２１】

ステップ３：１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－４－クロロ－６－シクロプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン（１１２ｃ）の調製

スキーム７のステップ３で報告した手順に従って、ＰＯＣｌ$_3$（１９１．４６ｇ、１２４８．４３ｍｍｏｌ）を使用して、１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－６－シクロプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－オール（１１２ｂ）（５．０ｇ、２１．５２ｍｍｏｌ）から化合物１１２ｃを調製し、１００℃で１時間加熱して、後処理し、フラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル、０～５０％のｎ－ヘプタン中のＥｔＯＡｃで溶出］を使用して精製した後、１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－４－クロロ－６－シクロプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン（１１２ｃ）（４．０ｇ、収率７４％）を油状の塊として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　８．２５（ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ，１Ｈ），２．３５－２．２０（ｍ，１Ｈ），１．７５（ｓ，９Ｈ），１．２３－１．１０（ｍ，４Ｈ）．

ステップ４：１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－６－シクロプロピル－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（１１２ｄ）の調製

【０５２２】

１，４－ジオキサン（１００．０ｍＬ）中の１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－４－クロロ－６－シクロプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン（１１２ｃ）（４．０ｇ、１５．９５ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－アミン（１ｂ）（４．３７ｇ、１７．５４ｍｍｏｌ）、ＰｄＣｌ$_2$（ｄｐｐｆ）－ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$付加体（０．６５ｇ、０．７９ｍｍｏｌ）及びＣｓ$_2$ＣＯ$_3$（１５．５９ｇ、４７．８６ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を窒素ガスで１５分間パージし、１００℃で１２時間加熱した。混合物を室温に冷却し、セライトのパッドを通して濾過し、真空中で濃縮した。得られた残渣を、フラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル、０～１０％のＤＣＭ中のＭｅＯＨで溶出］を使用して精製して、１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－６－シクロプロピル－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（１１２ｄ）（２．０ｇ、収率２７％）の遊離塩基を灰色固体として得た。

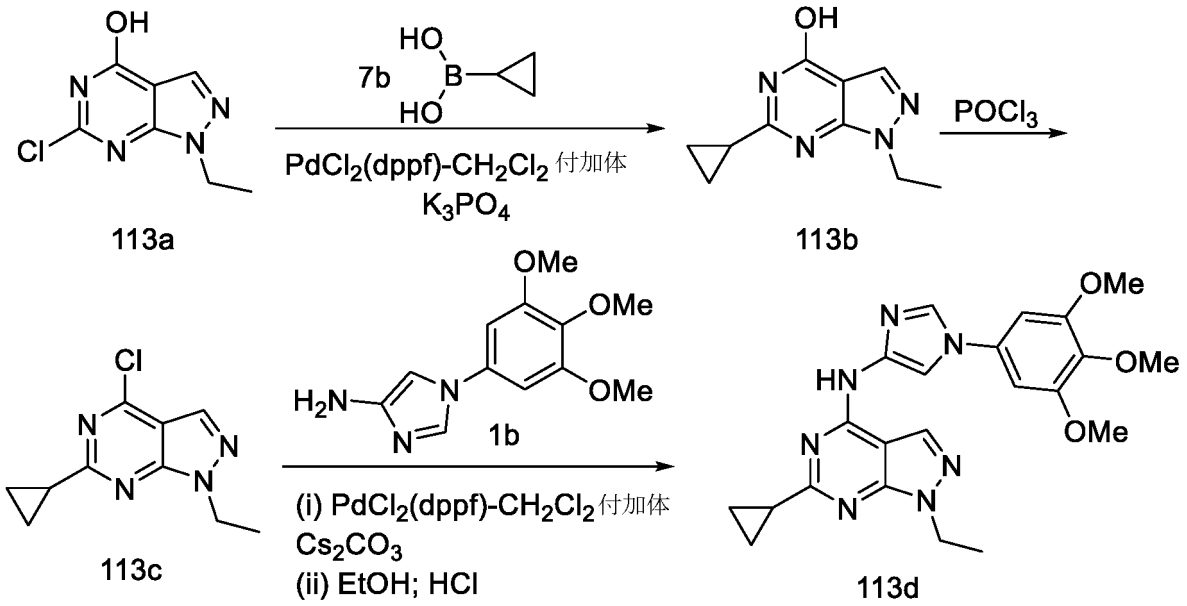
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　１０．７１（ｓ，１Ｈ），８．３８－８．１１（ｍ，２Ｈ），７．９７（ｓ，１Ｈ），６．９４（ｓ，２Ｈ），３．９０（ｓ，６Ｈ），３．７１（ｄ，Ｊ＝１．９Ｈｚ，３Ｈ），２．１６（ｓ，１Ｈ），１．７２（ｓ，９Ｈ），１．２４－１．１４（ｍ，２Ｈ），１．０６－０．９６（ｍ，２Ｈ）．化合物１１２ｄの遊離塩基を、ＥｔＯＨ（４ｍＬ）中に（１．０ｇ、２．１６ｍｍｏｌ）を溶解させ、ＥｔＯＨ（２ｍＬ）中の１４％ＨＣｌを添加し、室温で１時間撹拌することによって、そのＨＣｌ塩に変換した。得られた固体を濾過により回収し、乾燥させて、１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－６－シクロプロピル－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（１１２ｄ）（１．０５ｇ、収率９７％）ＨＣｌ塩を白色固体として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　１１．０３（ｓ，１Ｈ，Ｄ$_2$Ｏ交換可能），８．４９（ｓ，１Ｈ），８．２７（ｓ，１Ｈ），８．００（ｄ，Ｊ＝１．７Ｈｚ，１Ｈ，Ｄ$_2$Ｏ交換可能），７．００（ｓ，２Ｈ），３．８９（ｓ，６Ｈ），３．７０（ｓ，３Ｈ），２．２５－２．１２（ｍ，１Ｈ），１．７２（ｓ，９Ｈ），１．２３－１．１２（ｍ，２Ｈ），１．０９－０．９７（ｍ，２Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ＋）：４６４．２（Ｍ＋１）；（ＥＳ－）：４６２．１（Ｍ－１）。

【０５２３】

【化１３６】

スキーム１１３



６－シクロプロピル－１－エチル－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（１１３ｄ）の調製

【０５２４】

ステップ１：６－シクロプロピル－１－エチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－オール（１１３ｂ）の調製

スキーム１のステップ１で報告した手順に従って、シクロプロピルボロン酸（７ｂ）（１２．１１ｇ、１４０．９７ｍｍｏｌ）、$PdCl_2$（ｄｐｐｆ）－CH_2Cl_2付加体（１．２８ｇ、１．７６ｍｍｏｌ）、K_3PO_4（２９．９２ｇ、１４０．９７ｍｍｏｌ）の水溶液（１．１２ｍＬ）を使用して、トルエン（１４０ｍＬ）中の６－クロロ－１－エチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－オール（１１３ａ）（７．０ｇ、３５．２４ｍｍｏｌ、ＣＡＳ＃１７７９１３１－１９－９）から化合物１１３ｂを調製し、１００℃で１２時間加熱して、後処理し、フラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル、０～１０％のＤＣＭ中のＭｅＯＨで溶出］を使用して精製した後、６－シクロプロピル－１－エチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－オール（１１３ｂ）（３．０ｇ、収率４２％）を褐色固体として得た。

^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ １２．２６（ｓ，１Ｈ），７．９５（ｓ，１Ｈ），４．１９（ｑ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，２Ｈ），２．１２－１．９３（ｍ，１Ｈ），１．３９－１．２９（ｍ，３Ｈ），１．１５－０．９６（ｍ，４Ｈ）．

【０５２５】

ステップ２：４－クロロ－６－シクロプロピル－１－エチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン（１１３ｃ）の調製

スキーム７のステップ３で報告した手順に従って、$POCl_3$（５２．２５ｇ、３４１ｍｍｏｌ）を使用して、６－シクロプロピル－１－エチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－オール（１１３ｂ）（１．２ｇ、５．８８ｍｍｏｌ）から化合物１１３ｃを調製し、１００℃で１時間加熱して、後処理し、フラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル、０～５０％のｎ－ヘプタン中のＥｔＯＡｃで溶出］を使用して精製した後、４－クロロ－６－シクロプロピル－１－エチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン（１１３ｃ）（０．９ｇ、収率６９％）を油状の塊として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　８．２９（ｄ，Ｊ＝０．９Ｈｚ，１Ｈ），４．４７－４．３２（ｍ，２Ｈ），２．３３－２．１９（ｍ，１Ｈ），１．４０（ｔｄ，Ｊ＝７．２，０．９Ｈｚ，３Ｈ），１．１６－１．０４（ｍ，４Ｈ）．

【０５２６】

ステップ３：６－シクロプロピル－１－エチル－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（１１３ｄ）の調製

スキーム１１２のステップ４で報告した手順に従って、１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－アミン（１ｂ）（４．３０ｇ、１７．２５ｍｍｏｌ）、炭酸セシウム（１５．３６ｇ、４７．１４ｍｍｏｌ）、ＰｄＣｌ$_2$（ｄｐｐｆ）－ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$付加体（０．６４ｇ、０．７８ｍｍｏｌ）を使用して、１，４－ジオキサン（８７．５ｍＬ）中の４－クロロ－６－シクロプロピル－１－エチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン（１１３ｃ）（３．５ｇ、１５．７２ｍｍｏｌ）から化合物１１３ｄを調製し、１００℃で１２時間加熱して、後処理し、フラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル、０～１０％のＤＣＭ中のＭｅＯＨで溶出］を使用して精製した後、６－シクロプロピル－１－エチル－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（１１３ｄ）（３．３ｇ、収率４８％）の遊離塩基を灰色固体として得た。

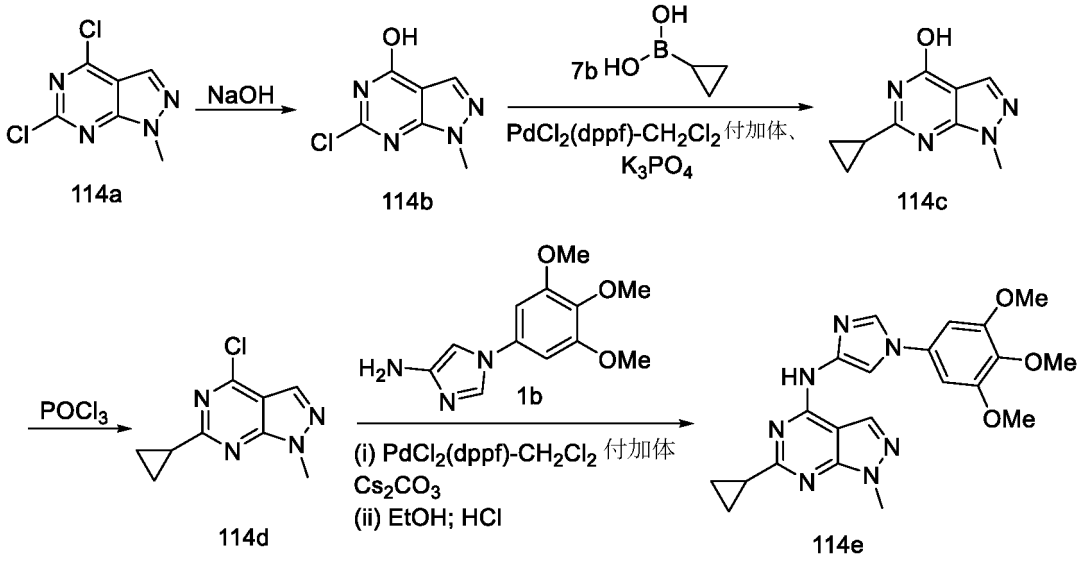
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　１０．８０（ｓ，１Ｈ），８．３３（ｓ，１Ｈ），８．２１（ｓ，１Ｈ），７．９５（ｓ，１Ｈ），６．９５（ｓ，２Ｈ），４．３２（ｑ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，２Ｈ），３．９０（ｄ，Ｊ＝２．２Ｈｚ，６Ｈ），３．７１（ｄ，Ｊ＝２．２Ｈｚ，３Ｈ），２．１８－２．１０（ｍ，１Ｈ），１．３８（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，３Ｈ），１．２６－１．１９（ｍ，２Ｈ），１．０７－０．９８（ｍ，２Ｈ）．化合物１１３ｄの遊離塩基を、ＥｔＯＨ（１５ｍＬ）中に（１．５ｇ、３．４４ｍｍｏｌ）を溶解させ、ＥｔＯＨ（３ｍＬ）中の１４％ＨＣｌを添加し、室温で１時間撹拌することによってそのＨＣｌ塩に変換して、後処理した後、６－シクロプロピル－１－エチル－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（１１３ｄ）（１．４５ｇ、収率８９％）ＨＣｌ塩を白色固体として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　１１．３５（ｓ，１Ｈ，Ｄ$_2$Ｏ交換可能），８．５１（ｓ，１Ｈ），８．３５（ｓ，１Ｈ），７．９７（ｄ，Ｊ＝１．７Ｈｚ，１Ｈ，Ｄ$_2$Ｏ交換可能），７．００（ｓ，２Ｈ），４．３６（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），３．８９（ｓ，６Ｈ），３．７１（ｓ，３Ｈ），２．３２－２．１７（ｍ，１Ｈ），１．３９（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ），１．３０－１．１８（ｍ，２Ｈ），１．１４－０．９９（ｍ，２Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ＋）：４３６．２（Ｍ＋１）；（ＥＳ－）：４３４．２（Ｍ－１）。

【０５２７】

【化１３７】

スキーム１１４



６－シクロプロピル－１－メチル－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（１１４ｅ）の調製

【０５２８】

ステップ１：６－クロロ－１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－オール（１１４ｂ）の調製

スキーム７のステップ１で報告した手順に従って、ＮａＯＨ（２Ｎ、１３５．４ｍＬ）中の４，６－ジクロロ－１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン（１１４ａ）（２２．０ｇ、１０８．３６ｍｍｏｌ、ＣＡＳ＃９８１４１－４２－５）の溶液から化合物１１４ｂを調製し、９０℃で２時間加熱して、後処理した後、６－クロロ－１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－オール（１１４ｂ）（２０ｇ、収率１００％）を油状の塊として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　１３．１７（ｓ，１Ｈ），８．０５（ｓ，１Ｈ），３．８６（ｓ，３Ｈ）．

【０５２９】

ステップ２：６－シクロプロピル－１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－オール（１１４ｃ）の調製

スキーム１のステップ１で報告した手順に従って、シクロプロピルボロン酸（７ｂ）（１３．０３ｇ、１５１．６９ｍｍｏｌ）、ＰｄＣｌ$_2$（ｄｐｐｆ）－ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$付加体（３．０９ｇ、３．７９ｍｍｏｌ）、Ｋ$_3$ＰＯ$_4$（３２．０ｇ、１５１．６９ｍｍｏｌ）の水溶液（７ｍＬ）を使用して、トルエン（１４０ｍＬ）中の６－クロロ－１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－オール（１１４ｂ）（７．０ｇ、３７．９２ｍｍｏｌ）から化合物１１４ｃを調製し、１００℃で１２時間加熱して、後処理し、フラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル、０～１０％のＤＣＭ中のＭｅＯＨで溶出］を使用して精製した後、６－シクロプロピル－１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－オール（１１４ｃ）（０．６ｇ、収率８％）を褐色固体として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　１２．２６（ｓ，１Ｈ），７．９４（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），３．７９（ｓ，３Ｈ），２．０６－２．００（ｍ，１Ｈ），１．１９－０．９９（ｍ，４Ｈ）．

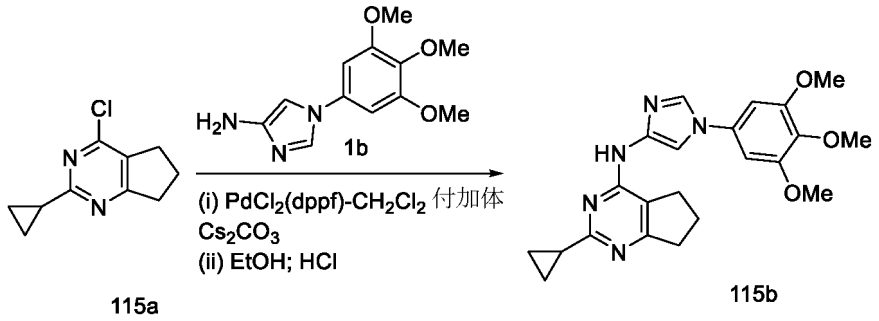
【０５３０】
ステップ３：４－クロロ－６－シクロプロピル－１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン（１１４ｄ）の調製
スキーム７のステップ３で報告した手順に従って、ＰＯＣｌ$_3$（９３．５０ｇ、６０９．８０ｍｍｏｌ）を使用して、６－シクロプロピル－１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－オール（１１４ｃ）（２．０ｇ、１０．５１ｍｍｏｌ）から化合物１１４ｄを調製し、１００℃で１時間加熱して、後処理し、フラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル、ｎ－ヘプタン中の５０％ＥｔＯＡｃで溶出］を使用して精製した後、４－クロロ－６－シクロプロピル－１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン（１１４ｄ）（１．５ｇ、収率６８％）を油状の塊として得た。
^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ ８．３１（ｄ，Ｊ＝２．５Ｈｚ，１Ｈ），４．００（ｔ，Ｊ＝１．７Ｈｚ，３Ｈ），２．２９（ｓ，１Ｈ），１．１８－１．０８（ｍ，４Ｈ）．

【０５３１】
ステップ４：６－シクロプロピル－１－メチル－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（１１４ｅ）の調製
スキーム１１２のステップ４で報告した手順に従って、１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－アミン（１ｂ）（２．００ｇ、８．０５ｍｍｏｌ）、炭酸セシウム（６．５５ｇ、２０．１２ｍｍｏｌ）、ＰｄＣｌ$_2$（ｄｐｐｆ）－ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$付加体（０．５４ｇ、０．６７ｍｍｏｌ）を使用して、１，４－ジオキサン（２８ｍＬ）中の４－クロロ－６－シクロプロピル－１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン（１１４ｄ）（１．４ｇ、６．７０ｍｍｏｌ）から化合物１１４ｅを調製し、１００℃で１２時間加熱して、後処理し、フラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル、ＤＣＭ中の１０％ＭｅＯＨで溶出］を使用して精製した後、６－シクロプロピル－１－メチル－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（１１４ｅ）（１．５ｇ、収率５３％）の遊離塩基を灰色固体として得た。
^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ １０．８０（ｓ，１Ｈ），８．３１（ｓ，１Ｈ），８．２１（ｓ，１Ｈ），７．９５（ｓ，１Ｈ），６．９５（ｓ，２Ｈ），３．８９（ｓ，９Ｈ），３．７０（ｔ，Ｊ＝１．７Ｈｚ，３Ｈ），２．１６（ｓ，１Ｈ），１．２４－１．１８（ｍ，２Ｈ），１．０４－０．９８（ｍ，２Ｈ）．化合物１１４ｅの遊離塩基を、ＥｔＯＨ（１６ｍＬ）中に（１．１ｇ、２．６０ｍｍｏｌ）を溶解させ、ＥｔＯＨ（２．１ｍＬ）中の１４％ＨＣｌを添加し、室温で１時間撹拌することによってそのＨＣｌ塩に変換して、後処理した後、６－シクロプロピル－１－メチル－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（１１４ｅ）（１．１ｇ、収率９２％）ＨＣｌ塩を白色固体として得た。
^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ １１．３３（ｓ，１Ｈ，Ｄ$_2$Ｏ交換可能），８．５０（ｓ，１Ｈ），８．３３（ｓ，１Ｈ），７．９８（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ，Ｄ$_2$Ｏ交換可能），７．００（ｓ，２Ｈ），３．９４（ｓ，３Ｈ），３．８９（ｓ，６Ｈ），２．２４（ｔｄ，Ｊ＝８．０，４．１Ｈｚ，１Ｈ），１．２３（ｑ，Ｊ＝３．４Ｈｚ，２Ｈ），１．０９（ｄｄ，Ｊ＝７．９，３．３Ｈｚ，２Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ＋）：４２２．２（Ｍ＋１）；（ＥＳ－）：４２０．１（Ｍ－１）；Ｃ$_{21}$Ｈ$_{23}$Ｎ$_7$Ｏ$_3$．０．９ Ｈ$_2$Ｏ．１．３ ＨＣｌに対する分析計算値：Ｃ，５２．００；Ｈ，５．４２；Ｃｌ，９．５０；Ｎ，２０．２１；実測値：Ｃ，５２．０２；Ｈ，５．４８；Ｃｌ，９．６５；Ｎ，２０．２４。

【０５３２】

【化１３８】

スキーム１１５



115a　　115b

２－シクロプロピル－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－シクロペンタ［ｄ］ピリミジン－４－アミン（１１５ｂ）の調製

【０５３３】

スキーム１１２のステップ４で報告した手順に従って、１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－アミン（１ｂ）（１．６１ｇ、６．４７ｍｍｏｌ）、炭酸セシウム（４．０１ｇ、１２．３２ｍｍｏｌ）、$PdCl_2$（ｄｐｐｆ）－CH_2Cl_2付加体（０．２５１ｇ、０．３０８ｍｍｏｌ）を使用して、１，４－ジオキサン（２４ｍＬ）中の４－クロロ－２－シクロプロピル－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－シクロペンタ［ｄ］ピリミジン（１１５ａ）（１．２ｇ、６．１６ｍｍｏｌ、ＣＡＳ＃１２４７６１８－１１－６）から化合物１１５ｂを調製し、９０～１００℃で１２時間加熱して、後処理し、フラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル、ＤＣＭ中の２～１０％ＭｅＯＨで溶出］を使用して精製した後、２－シクロプロピル－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－シクロペンタ［ｄ］ピリミジン－４－アミン（１１５ｂ）（１．１ｇ、収率４４％）の遊離塩基をオフホワイト固体として得た。

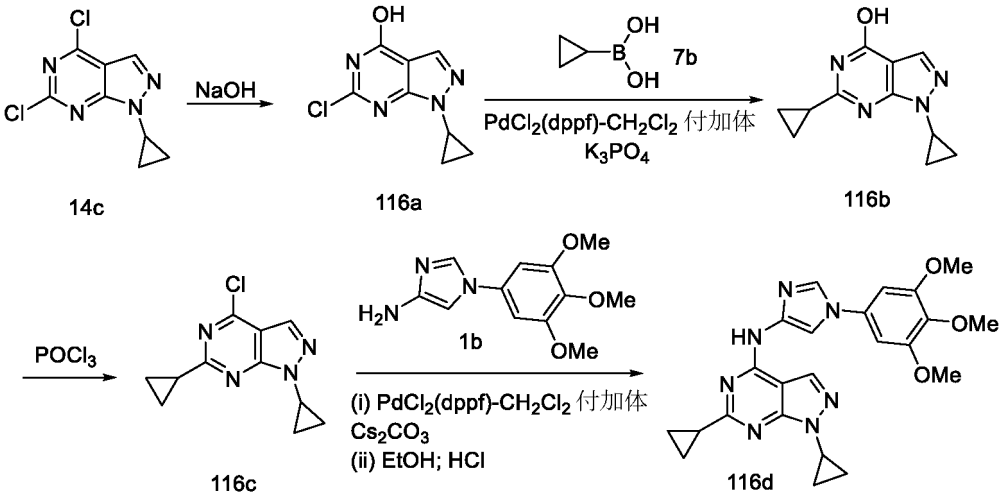
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　９．２８（ｓ，１Ｈ），８．０９（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），７．８１（ｄ，Ｊ＝１．７Ｈｚ，１Ｈ），６．８５（ｓ，２Ｈ），３．８２（ｓ，６Ｈ），３．６３（ｓ，３Ｈ），２．７７－２．６４（ｍ，４Ｈ），２．０７－１．９８（ｍ，１Ｈ），１．９６－１．８７（ｍ，２Ｈ），１．０５－０．９７（ｍ，２Ｈ），０．９２－０．８３（ｍ，２Ｈ）．化合物１１５ｂの遊離塩基を、ＥｔＯＨ（２０ｍＬ）中に（１．０ｇ、２．４５ｍｍｏｌ）を溶解させ、ＥｔＯＨ（２ｍＬ）中の１４％ＨＣｌを添加し、室温で１時間撹拌することによってそのＨＣｌ塩に変換して、後処理した後、２－シクロプロピル－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－シクロペンタ［ｄ］ピリミジン－４－アミン（１１５ｂ）（１．００ｇ、収率９２％）ＨＣｌ塩を白色固体として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　１１．１８（ｓ，１Ｈ，D_2O交換可能），８．３３（ｄ，Ｊ＝１．５Ｈｚ，１Ｈ），７．８３（ｄ，Ｊ＝１．５Ｈｚ，１Ｈ），６．９６（ｓ，２Ｈ），３．８９（ｓ，６Ｈ），３．７１（ｓ，３Ｈ），３．０４（ｔ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，２Ｈ），２．９１（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ），２．４１－２．１２（ｍ，３Ｈ），１．４８－１．２３（ｍ，４Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ＋）：４０８．３（Ｍ＋１）；$C_{22}H_{25}N_5O_3$．２．６５　H_2O．１．８５　ＨＣｌに対する分析計算値：Ｃ，５０．５６；Ｈ，６．２０；Ｃｌ，１２．５５；Ｎ，１３．４０；実測値：Ｃ，５０．６５；Ｈ，６．０８；Ｃｌ，１２．６３；Ｎ，１３．３７。

【０５３４】

【化１３９】

スキーム１１６



１，６－ジシクロプロピル－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（１１６ｄ）の調製

【０５３５】

ステップ１：６－クロロ－１－シクロプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－オール（１１６ａ）の調製

スキーム７のステップ１で報告した手順に従って、ＮａＯＨ水溶液（２Ｎ、６２．５ｍＬ）中の４，６－ジクロロ－１－シクロプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン（１４ｃ）（１１．５ｇ、５０．２１ｍｍｏｌ）から化合物１１６ａを調製し、９０℃で１時間加熱して、後処理した後、６－クロロ－１－シクロプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－オール（１１６ａ）（９．０ｇ、収率８５％）を黄色固体として得て、これを次のステップにそのまま使用した。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　１３．１９（ｓ，１Ｈ），８．００（ｓ，１Ｈ），３．８１－３．７２（ｍ，１Ｈ），１．１７－１．０６（ｍ，４Ｈ）．

【０５３６】

ステップ２：１，６－ジシクロプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－オール（１１６ｂ）の調製

スキーム１のステップ１で報告した手順に従って、シクロプロピルボロン酸（７ｂ）（５．６０ｇ、６５．２８ｍｍｏｌ）、ＰｄＣｌ$_2$（ｄｐｐｆ）－ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$付加体（２．１３ｇ、２．６１ｍｍｏｌ）、Ｋ$_3$ＰＯ$_4$（２２．１７ｇ、１０４．４５ｍｍｏｌ）の水溶液（４．４ｍＬ）を使用して、１，４－ジオキサン／トルエン（１１０ｍＬ、比率１：１）中の６－クロロ－１－シクロプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－オール（１１６ａ）（５．５ｇ、２６．１１ｍｍｏｌ）から化合物１１６ｂを調製し、１１０℃で１２時間加熱して、後処理し、フラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル、０～３．５％のＤＣＭ中のＭｅＯＨで溶出］を使用して精製した後、１，６－ジシクロプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－オール（１１６ｂ）（１．９５ｇ、収率３５％）をオフホワイト固体として得た。

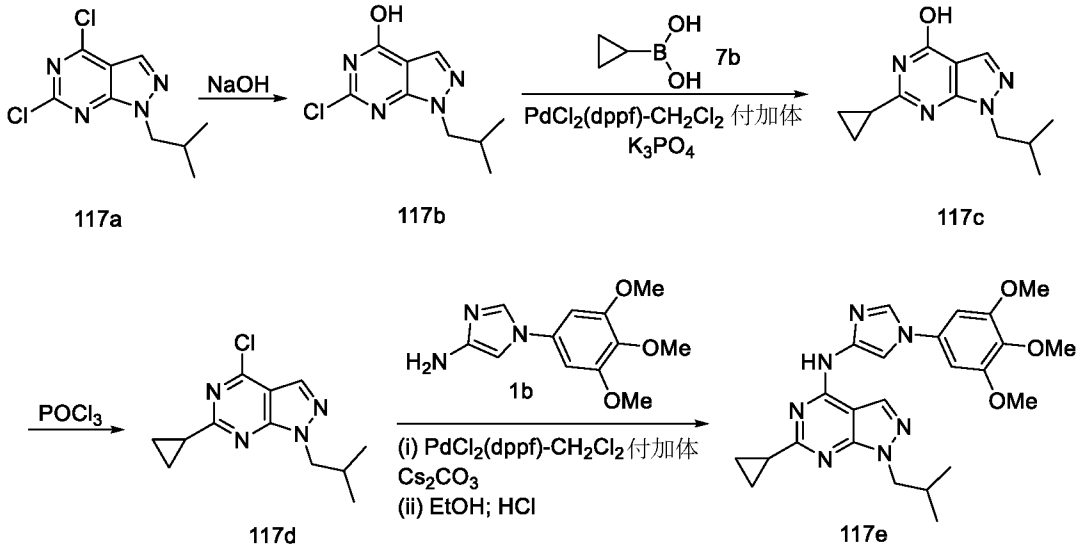
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　１２．２８（ｓ，１Ｈ），７．８９（ｓ，１Ｈ），３．８２－３．７１（ｍ，１Ｈ），２．１１－１．９６（ｍ，１Ｈ），１．１５－０．９７（ｍ，８Ｈ）．

【０５３７】

ステップ３：４－クロロ－１，６－ジシクロプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン（１１６ｃ）の調製
スキーム７のステップ３で報告した手順に従って、$POCl_3$（８０．８３ｇ、５２７．１９ｍｍｏｌ）を使用して、１，６－ジシクロプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－オール（１１６ｂ）（２．０ｇ、９．２５ｍｍｏｌ）から化合物１１６ｃを調製し、１００℃で１時間加熱して、後処理し、フラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル、０～２０％のｎ－ヘプタン中のＥｔＯＡｃで溶出］を使用して精製した後、４－クロロ－１，６－ジシクロプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン（１１６ｃ）（１．５ｇ、収率６９％）を油状の塊として得た。
^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ ８．２６（ｓ，１Ｈ），３．９５－３．８３（ｍ，１Ｈ），２．３７－２．２３（ｍ，１Ｈ），１．２７－１．０８（ｍ，８Ｈ）．
【０５３８】
ステップ４：１，６－ジシクロプロピル－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（１１６ｄ）の調製
スキーム１１２のステップ４で報告した手順に従って、１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－アミン（１ｂ）（１．６７ｇ、６．７１ｍｍｏｌ）、炭酸セシウム（４．１６ｇ、１２．７８ｍｍｏｌ）、$PdCl_2$（ｄｐｐｆ）－CH_2Cl_2付加体（０．２０８ｇ、０．２５ｍｍｏｌ）を使用して、１，４－ジオキサン（３０ｍＬ）中の４－クロロ－１，６－ジシクロプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン（１１６ｃ）（１．５ｇ、６．３９ｍｍｏｌ）から化合物１１６ｄを調製し、１００℃で１２時間加熱して、後処理し、フラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル、０～３％のＤＣＭ中のＭｅＯＨで溶出］を使用して精製した後、１，６－ジシクロプロピル－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（１１６ｄ）（１．２ｇ、収率４２％）の遊離塩基をオフホワイト固体として得た。
^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ １０．７８（ｓ，１Ｈ），８．３７－８．１２（ｍ，２Ｈ），７．９４（ｓ，１Ｈ），６．９４（ｓ，２Ｈ），３．８９（ｓ，６Ｈ），３．８６－３．７７（ｍ，１Ｈ），３．７０（ｓ，３Ｈ），２．２２－２．１１（ｍ，１Ｈ），１．２４－１．１２（ｍ，４Ｈ），１．１２－０．９６（ｍ，４Ｈ）．
化合物１１６ｄの遊離塩基を、ＥｔＯＨ（２２ｍＬ）中に（１．１ｇ、２．４６ｍｍｏｌ）を溶解させ、ＥｔＯＨ（２．２ｍＬ）中の１４％ＨＣｌを添加し、室温で１時間撹拌することによってそのＨＣｌ塩に変換して、後処理した後、１，６－ジシクロプロピル－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（１１６ｄ）（１．０５ｇ、収率８８％）ＨＣｌ塩を白色固体として得た。
^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ １０．９０（ｓ，１Ｈ，D_2O交換可能），８．３８－８．１５（ｍ，２Ｈ），７．９５（ｄ，Ｊ＝１．７Ｈｚ，１Ｈ），６．９６（ｓ，２Ｈ），３．８９（ｓ，６Ｈ），３．８９－３．７９（ｍ，１Ｈ），３．７０（ｓ，３Ｈ），２．２３－２．１３（ｍ，１Ｈ），１．２８－１．１２（ｍ，４Ｈ），１．１２－０．９９（ｍ，４Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ＋）：４４８．３（Ｍ＋１）；（ＥＳ－）：４４６．２（Ｍ－１）；$C_{23}H_{25}N_7O_3$．１．２５ H_2O．ＨＣｌに対する分析計算値：Ｃ，５４．５４；Ｈ，５．６７；Ｃｌ，７．００；Ｎ，１９．３６；実測値：Ｃ，５４．３６；Ｈ，５．３３；Ｃｌ，６．９１；Ｎ，１９．２２。
【０５３９】

【化１４０】

スキーム１１７



６－シクロプロピル－１－イソブチル－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（１１７ｅ）の調製

【０５４０】

ステップ１：６－クロロ－１－イソブチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－オール（１１７ｂ）の調製

スキーム７のステップ１で報告した手順に従って、ＮａＯＨ水溶液（２Ｎ、５．５ｍＬ）中の４，６－ジクロロ－１－イソブチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン（１１７ａ）（１．３５ｇ、５．５ｍｍｏｌ、ＣＡＳ＃１４１５０９３－４０－１）から化合物１１７ｂを調製し、９０℃で１時間加熱して、後処理した後、６－クロロ－１－イソブチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－オール（１１７ｂ）（１．１ｇ、収率８８％）をオフホワイト固体として得て、これを次のステップにそのまま使用した。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　１３．１９（ｓ，１Ｈ），８．０９（ｓ，１Ｈ），４．０４（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），２．２６－２．１１（ｍ，１Ｈ），０．８５（ｄ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，６Ｈ）．

【０５４１】

ステップ２：６－シクロプロピル－１－イソブチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－オール（１１７ｃ）の調製

スキーム１のステップ１で報告した手順に従って、シクロプロピルボロン酸（７ｂ）（４．７３ｇ、５５．１４ｍｍｏｌ）、ＰｄＣｌ$_2$（ｄｐｐｆ）－ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$付加体（１．８ｇ、２．２０ｍｍｏｌ）、Ｋ$_3$ＰＯ$_4$（１８．７３ｇ、８８．２３ｍｍｏｌ）の水溶液（３．０ｍＬ）を使用して、１，４－ジオキサン／トルエン（１００ｍＬ、比率１：１）中の６－クロロ－１－イソブチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－オール（１１７ｂ）（５．０ｇ、２２．０６ｍｍｏｌ）から化合物１１７ｃを調製し、１１０℃で１２時間加熱して、後処理し、フラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル、０～３．５％のＤＣＭ中のＭｅＯＨで溶出］を使用して精製した後、６－シクロプロピル－１－イソブチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－オール（１１７ｃ）（３．０ｇ、収率５９％）をオフホワイト固体として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　１２．２７（ｓ，１Ｈ），７．９６

（ｓ，１Ｈ），３．９８（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，２Ｈ），２．２３－２．０７（ｍ，１Ｈ），２．０７－１．９７（ｍ，１Ｈ），１．０７（ｄ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，４Ｈ），０．８１（ｄ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，６Ｈ）．

【０５４２】

ステップ３：４－クロロ－６－シクロプロピル－１－イソブチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン（１１７ｄ）の調製

スキーム７のステップ３で報告した手順に従って、ＰＯＣｌ$_3$（７５．２４ｇ、４９０．７６ｍｍｏｌ）を使用して、６－シクロプロピル－１－イソブチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－オール（１１７ｃ）（２．０ｇ、８．６１ｍｍｏｌ）から化合物１１７ｄを調製し、１００℃で１時間加熱して、後処理し、フラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル、０～２０％のｎ－ヘプタン中のＥｔＯＡｃで溶出］を使用して精製した後、４－クロロ－６－シクロプロピル－１－イソブチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン（１１７ｄ）（２．０ｇ、収率９３％）を油状の塊として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　８．３３（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），４．２１（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），２．３６－２．１６（ｍ，２Ｈ），１．２１－１．０７（ｍ，４Ｈ），０．８５（ｄ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，６Ｈ）．

【０５４３】

ステップ４：６－シクロプロピル－１－イソブチル－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（１１７ｅ）の調製

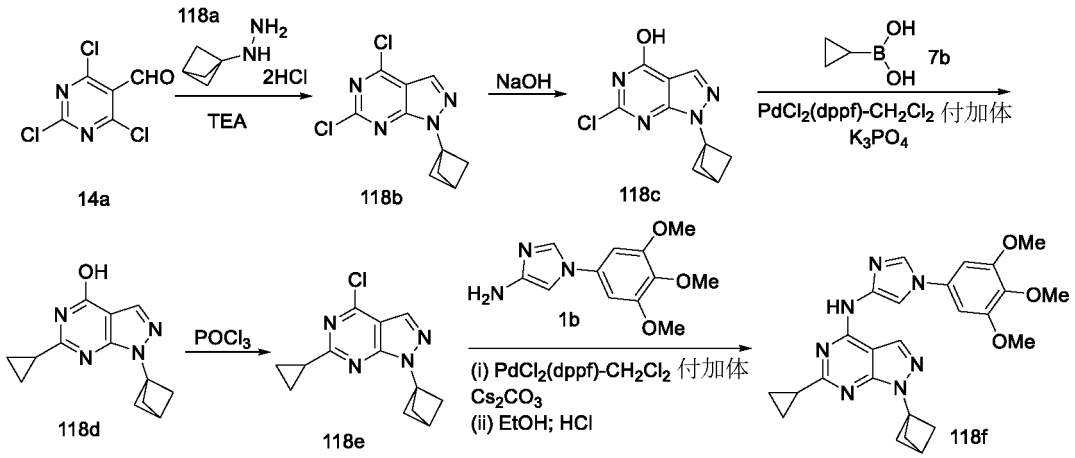
スキーム１１２のステップ４で報告した手順に従って、１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－アミン（１ｂ）（１．９８ｇ、７．９５ｍｍｏｌ）、炭酸セシウム（４．９３ｇ、１５．１５ｍｍｏｌ）、ＰｄＣｌ$_2$（ｄｐｐｆ）－ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$付加体（０．３０９ｇ、０．３７８ｍｍｏｌ）を使用して、１，４－ジオキサン（３８ｍＬ）中の４－クロロ－６－シクロプロピル－１－イソブチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン（１１７ｄ）（１．９ｇ、７．５８ｍｍｏｌ）から化合物１１７ｅを調製し、９０～１００℃で１２時間加熱して、後処理し、フラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル、０～３％のＤＣＭ中のＭｅＯＨで溶出］を使用して精製した後、６－シクロプロピル－１－イソブチル－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（１１７ｅ）（１．６ｇ、収率４６％）の遊離塩基をオフホワイト固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　１０．８１（ｓ，１Ｈ），８．３３（ｓ，１Ｈ），８．２１（ｄ，Ｊ＝１．７Ｈｚ，１Ｈ），７．９４（ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ，１Ｈ），６．９４（ｓ，２Ｈ），４．１０（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），３．８８（ｓ，６Ｈ），３．６９（ｓ，３Ｈ），２．３１－２．１７（ｍ，１Ｈ），２．１７－２．０８（ｍ，１Ｈ），１．２５－１．１７（ｍ，２Ｈ），１．０６－０．９７（ｍ，２Ｈ），０．８４（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，６Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ＋）：４６４．４（Ｍ＋１）；（ＥＳ－）：４６２．２（Ｍ－１）。化合物１１７ｅの遊離塩基を、ＥｔＯＨ（２４ｍＬ）中に（１．２ｇ、２．５９ｍｍｏｌ）を溶解させ、ＥｔＯＨ（２ｍＬ）中の１４％ＨＣｌを添加し、室温で１時間撹拌することによってそのＨＣｌ塩に変換して、後処理した後、６－シクロプロピル－１－イソブチル－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（１１７ｅ）（１．１ｇ、収率８５％）ＨＣｌ塩を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　１１．１１（ｓ，１Ｈ，Ｄ$_2$Ｏ交換可能），８．５０－８．２２（ｍ，２Ｈ），７．９７（ｄ，Ｊ＝１．７Ｈｚ，１Ｈ，Ｄ$_2$Ｏ交換可能），６．９８（ｓ，２Ｈ），４．１４（ｓ，２Ｈ），３．８９（ｓ，６Ｈ），３．７０（ｓ，３Ｈ），２．３４－２．０９（ｍ，２Ｈ），１．２９－１．１４（ｍ，２Ｈ），１．１３－０．９８（ｍ，２Ｈ），０．８５（ｄ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，６Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ＋）：４６４．３（Ｍ＋１）；（ＥＳ－）：４６２．１（Ｍ－１）；Ｃ$_{24}$Ｈ$_{29}$

Ｎ$_7$Ｏ$_3$．Ｈ$_2$Ｏ．１．２５ＨＣｌに対する分析計算値：Ｃ，５４．６８；Ｈ，６．１７；Ｃｌ，８．４１；Ｎ，１８．６０；実測値：Ｃ，５４．７５；Ｈ，６．３２；Ｃｌ，８．０１；Ｎ，１８．６６。

【０５４４】

【化１４１】

スキーム１１８



１－（ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イル）－６－シクロプロピル－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（１１８ｆ）の調製

【０５４５】

ステップ１：１－（ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イル）－４，６－ジクロロ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン（１１８ｂ）の調製

スキーム１４のステップ１で報告した手順に従って、ＥｔＯＨ（４０ｍＬ）中のビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イルヒドラジン二塩酸塩（１１８ａ）（３．９９ｇ、２３．３２ｍｍｏｌ、ＣＡＳ＃１４０３７４６－３８－２）、トリエチルアミン（９．４６ｇ、９３．５２ｍｍｏｌ）を使用して、ＥｔＯＨ（１００ｍＬ）中の２，４，６－トリクロロピリミジン－５－カルバルデヒド（１４ａ）（４．９４ｇ、２３．３６ｍｍｏｌ）から化合物１１８ｂを調製し、－７８℃で２時間撹拌し、続いて氷水浴中で１時間撹拌して（反応混合物を氷水に注いだ）、後処理した後、１－（ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イル）－４，６－ジクロロ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン（１１８ｂ）（４．５ｇ、収率７６％）をオフホワイト固体として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　８．５４（ｓ，１Ｈ），２．７５（ｓ，１Ｈ），２．４５（ｓ，６Ｈ）．

【０５４６】

ステップ２：１－（ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イル）－６－クロロ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－オール（１１８ｃ）の調製

スキーム７のステップ１で報告した手順に従って、ＮａＯＨ水溶液（２Ｎ、２２ｍＬ）中の１－（ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イル）－４，６－ジクロロ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン（１１８ｂ）（４．５ｇ、１７．６４ｍｍｏｌ）から化合物１１８ｃを調製し、９０℃で１時間加熱して、後処理した後、１－（ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イル）－６－クロロ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－オール（１１８ｃ）（３．９ｇ、収率９４％）を黄色固体として得て、これを次のステップにそのまま使用した。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　１３．２４（ｓ，１Ｈ），８．０７

（ｓ，１Ｈ），２．６７（ｓ，１Ｈ），２．３７（ｓ，６Ｈ）．

【０５４７】

ステップ３：１－（ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イル）－６－シクロプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－オール（１１８ｄ）の調製

スキーム１のステップ１で報告した手順に従って、シクロプロピルボロン酸（７ｂ）（１．６３ｇ、１８．９７ｍｍｏｌ）、$PdCl_2$（ｄｐｐｆ）－CH_2Cl_2付加体（０．６２ｇ、０．７６ｍｍｏｌ）、K_3PO_4（６．４５ｇ、３０．４２ｍｍｏｌ）の水溶液（１．６ｍＬ）を使用して、１，４－ジオキサン／トルエン（３６ｍＬ、比率１：１）中の１－（ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イル）－６－クロロ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－オール（１１８ｃ）（１．８ｇ、７．６ｍｍｏｌ）から化合物１１８ｄを調製し、１１０℃で１２時間加熱して、後処理し、フラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル、０～３．５％のＤＣＭ中のＭｅＯＨで溶出］を使用して精製した後、１－（ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イル）－６－シクロプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－オール（１１８ｄ）（１．４ｇ、収率７６％）をオフホワイト固体として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　１２．３２（ｓ，１Ｈ），７．９２（ｓ，１Ｈ），２．６３（ｓ，１Ｈ），２．３３（ｓ，６Ｈ），２．０８－１．９６（ｍ，１Ｈ），１．０７（ｄ，Ｊ＝６．１Ｈｚ，４Ｈ）．

【０５４８】

ステップ４：１－（ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イル）－４－クロロ－６－シクロプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン（１１８ｅ）の調製

スキーム７のステップ３で報告した手順に従って、$POCl_3$（７９．３６ｇ、５１７．５８ｍｍｏｌ）を使用して、１－（ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イル）－６－シクロプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－オール（１１８ｄ）（２．２ｇ、９．０８ｍｍｏｌ）から化合物１１８ｅを調製し、１００℃で１時間加熱して、後処理し、フラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル、０～２０％のｎ－ヘプタン中のＥｔＯＡｃで溶出］を使用して精製した後、１－（ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イル）－４－クロロ－６－シクロプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン（１１８ｅ）（１．７ｇ、収率７２％）を油状の塊として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　８．３２（ｄ，Ｊ＝２．２Ｈｚ，１Ｈ），２．７３（ｓ，１Ｈ），２．４４（ｄ，Ｊ＝１．７Ｈｚ，６Ｈ），２．２７（ｓ，１Ｈ），１．２０－１．０５（ｍ，４Ｈ）．

【０５４９】

ステップ５：１－（ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イル）－６－シクロプロピル－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（１１８ｆ）の調製

スキーム１１２のステップ４で報告した手順に従って、１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－アミン（１ｂ）（１．７ｇ、６．８４ｍｍｏｌ）、炭酸セシウム（４．２４ｇ、１３．０４ｍｍｏｌ）、$PdCl_2$（ｄｐｐｆ）－CH_2Cl_2付加体（０．２６ｇ、０．３２ｍｍｏｌ）を使用して、１，４－ジオキサン（３７ｍＬ）中の１－（ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イル）－４－クロロ－６－シクロプロピル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン（１１８ｅ）（１．７ｇ、６．５２ｍｍｏｌ）から化合物１１８ｆを調製し、９０℃で１２時間加熱して、後処理し、フラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル、０～３％のＤＣＭ中のＭｅＯＨで溶出］を使用して精製した後、１－（ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イル）－６－シクロプロピル－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（１１８ｆ）（１．１ｇ、収率３６％）の遊離塩基をオフホワイト固体として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　１０．７９（ｓ，１Ｈ），８．３２（ｓ，１Ｈ），８．２０（ｓ，１Ｈ），７．９５（ｓ，１Ｈ），６．９４（ｓ，２Ｈ），

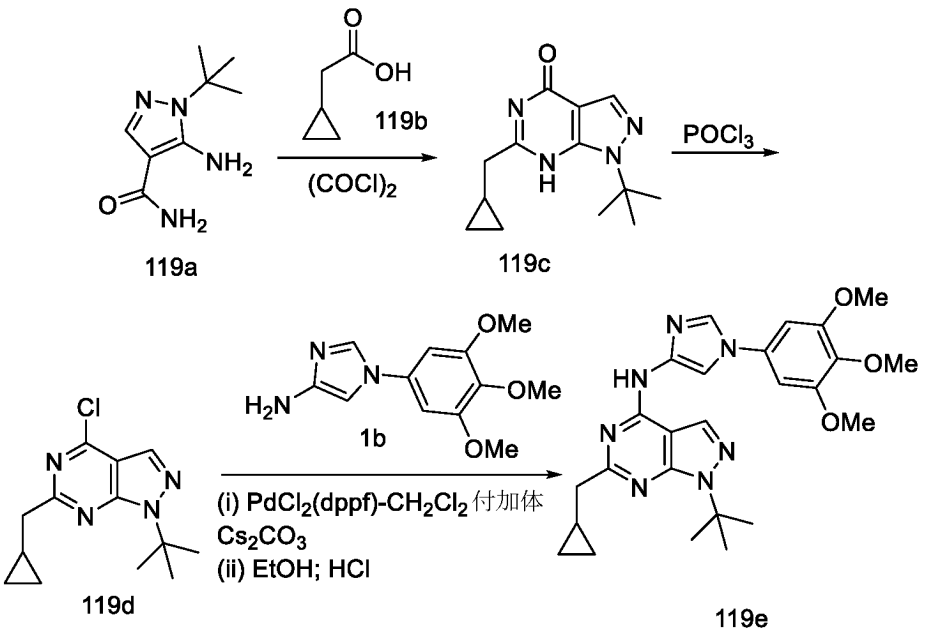
３．８９（ｓ，６Ｈ），３．７０（ｓ，３Ｈ），２．６７（ｓ，１Ｈ），２．４１（ｓ，６Ｈ），２．１７－２．１１（ｍ，１Ｈ），１．２３－１．１７（ｍ，２Ｈ），１．０７－１．００（ｍ，２Ｈ）．化合物１１８ｆの遊離塩基を、ＥｔＯＨ（２０ｍＬ）中に（１．０５ｇ、２．２１ｍｍｏｌ）を溶解させ、ＥｔＯＨ（１７％）（２ｍＬ）中の１４％ＨＣｌを添加し、室温で１時間撹拌することによってそのＨＣｌ塩に変換して、後処理した後、１－（ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イル）－６－シクロプロピル－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（１１８ｆ）（１．０５ｇ、収率９３％）ＨＣｌ塩を白色固体として得た。

^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １０．９８（ｓ，１Ｈ，Ｄ$_{2}$Ｏ交換可能），８．４１（ｓ，１Ｈ），８．２９（ｓ，１Ｈ），７．９８（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），６．９８（ｓ，２Ｈ），３．８９（ｓ，６Ｈ），３．７０（ｓ，３Ｈ），２．６７（ｓ，１Ｈ），２．４０（ｓ，６Ｈ），２．２３－２．１０（ｍ，１Ｈ），１．２３－１．１２（ｍ，２Ｈ），１．１０－０．９６（ｍ，２Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ＋）：４７４．３（Ｍ＋１）；（ＥＳ－）：４７２．２（Ｍ－１）；Ｃ$_{25}$Ｈ$_{27}$Ｎ$_{7}$Ｏ$_{3}$．１．２５Ｈ$_{2}$Ｏ．１．５ＨＣｌに対する分析計算値：Ｃ，５４．５２；Ｈ，５．６７；Ｃｌ，９．６６；Ｎ，１７．８０；実測値：Ｃ，５４．７５；Ｈ，５．５８；Ｃｌ，９．６２；Ｎ，１７．８６。

【０５５０】

【化１４２】

スキーム１１９



１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－６－（シクロプロピルメチル）－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（１１９ｅ）の調製

【０５５１】

ステップ１：１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－６－（シクロプロピルメチル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４（７Ｈ）－オン（１１９ｃ）の調製

スキーム２７のステップ１で報告した手順に従って、ＤＣＭ（１００ｍＬ）中の２－シクロプロピル酢酸（１１９ｂ）（５．０ｇ、４９．９４ｍｍｏｌ）及び塩化オキサリル（１９．０ｇ、１４９．８２ｍｍｏｌ）、ＤＭＦ（５滴）を使用して化合物１１９ｃを調製

し、室温で１．５時間撹拌して、後処理した後、２－シクロプロピルアセチルクロリド（６ｇ）を得た。１，４－ジオキサン（１００ｍＬ）中の５－アミノ－１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（１１９ａ）（５．０ｇ、２７．４４ｍｍｏｌ）の溶液に、１，４－ジオキサン（６０ｍＬ）中の２－シクロプロピルアセチルクロリド（６ｇ）を室温で添加し、室温で１２時間撹拌して、後処理し、カラムクロマトグラフィー［シリカゲル、０～５％のＤＣＭ中のＭｅＯＨで溶出］を使用して精製した後、１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－６－（シクロプロピルメチル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４（７Ｈ）－オン（１１９ｃ）（２ｇ、収率３０％）を油状の塊として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　１２．００（ｓ，１Ｈ），７．９２（ｄ，Ｊ＝２．２Ｈｚ，１Ｈ），２．２４－２．０８（ｍ，２Ｈ），１．６９（ｓ，９Ｈ），０．９９－０．８２（ｍ，１Ｈ），０．２６（ｄ，Ｊ＝５．０Ｈｚ，２Ｈ），０．１０（ｄ，Ｊ＝４．９Ｈｚ，２Ｈ）．

【０５５２】

ステップ２：１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－４－クロロ－６－（シクロプロピルメチル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン（１１９ｄ）の調製

スキーム７のステップ３で報告した手順に従って、ＰＯＣｌ$_3$（９０．２６ｇ、５８８．６８ｍｍｏｌ）を使用して、１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－６－（シクロプロピルメチル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４（７Ｈ）－オン（１１９ｃ）（２．５ｇ、１０．１５ｍｍｏｌ）から化合物１１９ｄを調製し、１１０℃で１時間加熱して、後処理し、フラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル、０～１０％のＤＣＭ中のＭｅＯＨで溶出］を使用して精製した後、１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－４－クロロ－６－（シクロプロピルメチル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン（１１９ｄ）（１．５ｇ、収率５６％）を油状の塊として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　８．０２（ｓ，１Ｈ），２．５８（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，２Ｈ），１．４９（ｓ，９Ｈ），０．６１－０．５１（ｍ，１Ｈ），０．３０－０．１７（ｍ，２Ｈ），０．０２－－０．１０（ｍ，２Ｈ）．

【０５５３】

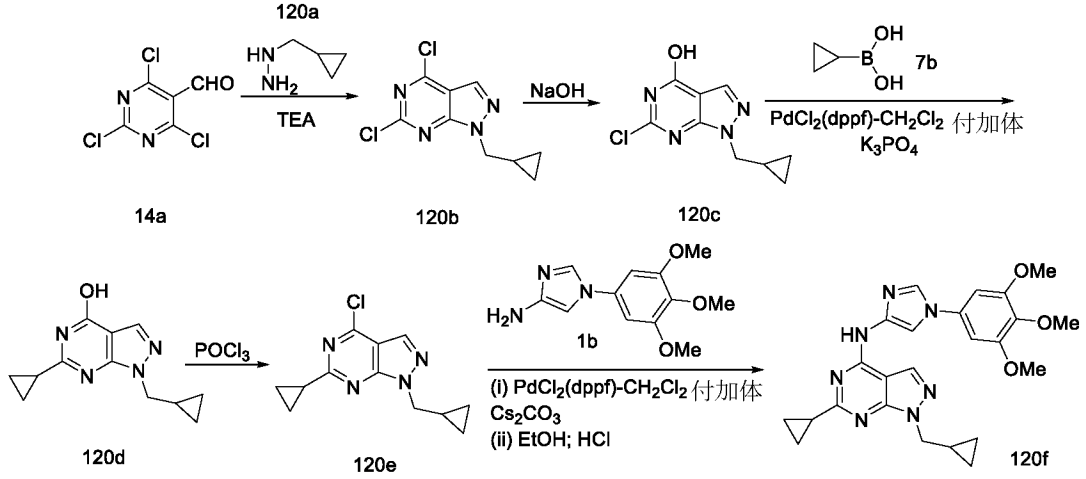
ステップ３：１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－６－（シクロプロピルメチル）－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（１１９ｅ）の調製

スキーム７のステップ４で報告した手順に従って、１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－アミン（１ｂ）（１．６９ｇ、６．７８ｍｍｏｌ）、炭酸セシウム（３．６９ｇ、１１．３３ｍｍｏｌ）、ＰｄＣｌ$_2$（ｄｐｐｆ）－ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$付加体（０．４６ｇ、０．５６ｍｍｏｌ）を使用して、１，４－ジオキサン（３０ｍＬ）中の１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－４－クロロ－６－（シクロプロピルメチル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン（１１９ｄ）（１．５ｇ、５．６７ｍｍｏｌ）から化合物１１９ｅを調製し、１００℃で１４時間加熱して、後処理し、フラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル、０～１０％のＤＣＭ中のＭｅＯＨで溶出］を使用して精製した後、１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－６－（シクロプロピルメチル）－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（１１９ｅ）（９００ｍｇ、収率３３％）の遊離塩基を白色固体として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　１０．７３（ｓ，１Ｈ），８．３５（ｓ，１Ｈ），８．１５（ｄ，Ｊ＝１６．８Ｈｚ，２Ｈ），６．９２（ｓ，２Ｈ），３．８７（ｓ，６Ｈ），３．７０（ｓ，３Ｈ），２．７５（ｄ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，２Ｈ），１．７３（ｓ，９Ｈ），１．２３（ｓ，１Ｈ），０．５６－０．４６（ｍ，２Ｈ），０．３５－０．２７（ｍ，２Ｈ）．化合物１１９ｅの遊離塩基を、ＥｔＯＨ（１８ｍＬ）中に（６００ｍｇ、１．２６ｍｍｏｌ）を溶解させ、ＥｔＯＨ（１．８ｍＬ）中の１４％ＨＣｌを添加し、室温で１時間撹拌することによってそのＨＣｌ塩に変換して、後処理した後、

１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－６－（シクロプロピルメチル）－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（１１９ｅ）（５５０ｍｇ、収率８５％）ＨＣｌ塩を白色固体として得た。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　１１．３０（ｓ，１Ｈ，Ｄ$_2$Ｏ交換可能），８．３９（ｓ，２Ｈ），８．０６（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），６．９７（ｓ，２Ｈ），３．８８（ｓ，６Ｈ），３．７０（ｓ，３Ｈ），２．８０（ｄ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，２Ｈ），１．７４（ｓ，９Ｈ），１．２６（ｄｑ，Ｊ＝８．０，５．２Ｈｚ，１Ｈ），０．６４－０．４９（ｍ，２Ｈ），０．４１－０．２４（ｍ，２Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ＋）：４７８．２（Ｍ＋１）；（ＥＳ－）：４７６．２（Ｍ－１）；Ｃ$_{25}$Ｈ$_{31}$Ｎ$_7$Ｏ$_3$．２Ｈ$_2$Ｏ．ＨＣｌに対する分析計算値：Ｃ，５４．５９；Ｈ，６．６０；Ｃｌ，６．４５；Ｎ，１７．８３；実測値：Ｃ，５４．４４；Ｈ，６．５２；Ｃｌ，６．２５；Ｎ，１７．７８。
【０５５４】
【化１４３】

スキーム１２０



６－シクロプロピル－１－（シクロプロピルメチル）－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（１２０ｆ）の調製
【０５５５】
ステップ１：４，６－ジクロロ－１－（シクロプロピルメチル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン（１２０ｂ）の調製
　スキーム１４のステップ１で報告した手順に従って、ＥｔＯＨ（３８０ｍＬ）中の（シクロプロピルメチル）ヒドラジン（１２０ａ）（３１．０ｇ、３５９．４５ｍｍｏｌ、ＣＡＳ＃４０４８７－９３－２）、トリエチルアミン（１００．２ｍＬ、７１８．９ｍｍｏｌ）を使用して、ＥｔＯＨ（１１４６ｍＬ）中の２，４，６－トリクロロピリミジン－５－カルバルデヒド（１４ａ）（７６．０ｇ、３５９．４６ｍｍｏｌ）から化合物１２０ｂを調製し、－７８℃～室温で２時間撹拌して、後処理し、フラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル、１０～１００％のｎ－ヘプタン中のＥｔＯＡｃで溶出］を使用して精製した後、４，６－ジクロロ－１－（シクロプロピルメチル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン（１２０ｂ）（４６．２ｇ、収率５３％）を緑色の液体として得た。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　８．６４－８．４９（ｍ，１Ｈ），４．３０（ｄ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，２Ｈ），１．２２－１．１１（ｍ，１Ｈ），０．６０－０．５０（ｍ，２Ｈ），０．４６－０．４０（ｍ，２Ｈ）．

【０５５６】
ステップ２：６－クロロ－１－（シクロプロピルメチル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－オール（１２０ｃ）の調製
スキーム７のステップ１で報告した手順に従って、ＮａＯＨ水溶液（２Ｎ、３００ｍＬ）中の４，６－ジクロロ－１－（シクロプロピルメチル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン（１２０ｂ）（３０．０ｇ、１２３．４１ｍｍｏｌ）から化合物１２０ｃを調製し、９０℃で２時間加熱して、後処理した後、６－クロロ－１－（シクロプロピルメチル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－オール（１２０ｃ）（２１．９ｇ、収率７９％）を白色固体として得た。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　１３．１９（ｓ，１Ｈ），８．０９（ｄ，Ｊ＝２．１Ｈｚ，１Ｈ），４．１０（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，２Ｈ），１．３６－１．１９（ｍ，１Ｈ），０．５６－０．４７（ｍ，２Ｈ），０．４０－０．３３（ｍ，２Ｈ）．

【０５５７】
ステップ３：６－シクロプロピル－１－（シクロプロピルメチル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－オール（１２０ｄ）の調製
スキーム１のステップ１で報告した手順に従って、シクロプロピルボロン酸（７ｂ）（７．６４ｇ、８９．０３ｍｍｏｌ）、ＰｄＣｌ$_2$（ｄｐｐｆ）－ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$付加体（３．６３ｇ、４．４５ｍｍｏｌ）、Ｋ$_3$ＰＯ$_4$（３７．７９ｇ、１７８．０４ｍｍｏｌ）の水溶液（２２ｍＬ）を使用して、トルエン（３３２ｍＬ）中の６－クロロ－１－（シクロプロピルメチル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－オール（１２０ｃ）（１０．０ｇ、４４．５１ｍｍｏｌ）から化合物１２０ｄを調製し、１１０℃で１４時間加熱して、後処理し、メタノールで粉砕した後、６－シクロプロピル－１－（シクロプロピルメチル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－オール（１２０ｄ）（３．９ｇ、収率３８％）を黄色固体として得た。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　１２．２７（ｓ，１Ｈ），７．９５（ｓ，１Ｈ），４．０３（ｄ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，２Ｈ），２．１０－１．９６（ｍ，１Ｈ），１．２８－１．１５（ｍ，１Ｈ），１．０７（ｄ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，４Ｈ），０．５４－０．４３（ｍ，２Ｈ），０．４１－０．３２（ｍ，２Ｈ）．

【０５５８】
ステップ４：４－クロロ－６－シクロプロピル－１－（シクロプロピルメチル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン（１２０ｅ）の調製
スキーム７のステップ３で報告した手順に従って、ＰＯＣｌ$_3$（６４ｍＬ）を使用して、６－シクロプロピル－１－（シクロプロピルメチル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－オール（１２０ｄ）（３．２ｇ、１３．９０ｍｍｏｌ）から化合物１２０ｅを調製し、１００℃で２時間加熱して、後処理し、フラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル、０～１０％のｎ－ヘプタン中のＥｔＯＡｃで溶出］を使用して精製した後、４－クロロ－６－シクロプロピル－１－（シクロプロピルメチル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン（１２０ｅ）（３．２ｇ、収率９２％）をオフホワイト固体として得た。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　８．４７－８．１１（ｍ，１Ｈ），４．２５（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，２Ｈ），２．３６－２．１８（ｍ，１Ｈ），１．１９－１．０６（ｍ，４Ｈ），０．９５－０．７８（ｍ，１Ｈ），０．６２－０．４６（ｍ，２Ｈ），０．４６－０．３６（ｍ，２Ｈ）．

【０５５９】
ステップ５：６－シクロプロピル－１－（シクロプロピルメチル）－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（１２０ｆ）の調製
スキーム１１２のステップ４で報告した手順に従って、１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－アミン（１ｂ）（３．９４ｇ、１５．８３ｍｍ

ｏｌ）、炭酸セシウム（８．５９ｇ、２６．３８ｍｍｏｌ）、ＰｄＣｌ$_2$（ｄｐｐｆ）－ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$付加体（０．５３８ｇ、０．６６ｍｍｏｌ）を使用して、１，４－ジオキサン（６５．６ｍＬ）中の４－クロロ－６－シクロプロピル－１－（シクロプロピルメチル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン（１２０ｅ）（３．２８ｇ、１３．１９ｍｍｏｌ）から化合物１２０ｆを調製し、１００℃で１４時間加熱して、後処理し、メタノールで粉砕した後、６－シクロプロピル－１－（シクロプロピルメチル）－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（１２０ｆ）（２．６ｇ、収率４３％）の遊離塩基をオフホワイト固体として得た。

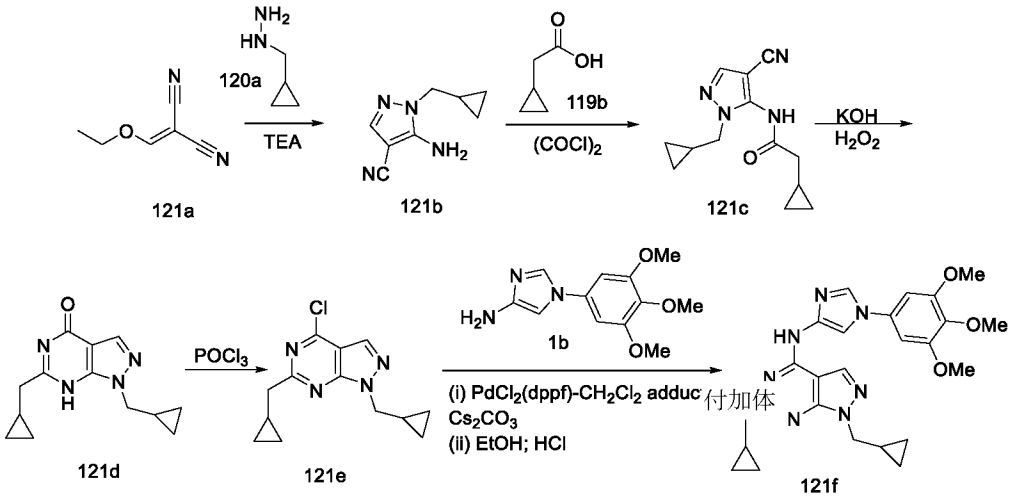
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　１０．８０（ｓ，１Ｈ），８．３３（ｓ，１Ｈ），８．２１（ｓ，１Ｈ），７．９５（ｓ，１Ｈ），６．９５（ｓ，２Ｈ），４．１６（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，２Ｈ），３．８９（ｓ，６Ｈ），３．７０（ｓ，３Ｈ），２．１５（ｓ，１Ｈ），１．２８（ｓ，１Ｈ），１．２１（ｓ，２Ｈ），１．０６－０．９７（ｍ，２Ｈ），０．５２－０．３６（ｍ，４Ｈ）．化合物１２０ｆの遊離塩基を、ＥｔＯＨ（７．５ｍＬ）中に（１．５ｇ、３．２５ｍｍｏｌ）を溶解させ、ＥｔＯＨ（３ｍＬ）中の１４％ＨＣｌを添加し、室温で１時間撹拌することによってそのＨＣｌ塩に変換して、後処理した後、６－シクロプロピル－１－（シクロプロピルメチル）－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（１２０ｆ）（１．４ｇ、収率８６％）ＨＣｌ塩をオフホワイト固体として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　１１．２０（ｓ，１Ｈ），８．４６（ｓ，１Ｈ），８．３４（ｓ，１Ｈ），７．９８（ｄ，Ｊ＝１．７Ｈｚ，１Ｈ），６．９９（ｓ，２Ｈ），４．２０（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，２Ｈ），３．８９（ｓ，６Ｈ），３．７１（ｓ，３Ｈ），２．３２－２．１３（ｍ，１Ｈ），１．３７－１．１６（ｍ，３Ｈ），１．１２－１．０１（ｍ，２Ｈ），０．５４－０．４５（ｍ，２Ｈ），０．４５－０．３６（ｍ，２Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ＋）：４６２．３（Ｍ＋１）；（ＥＳ－）：４６０．２（Ｍ－１）；Ｃ$_{24}$Ｈ$_{27}$Ｎ$_7$Ｏ$_3$．１．７５Ｈ$_2$Ｏ．ＨＣｌに対する分析計算値：Ｃ，５４．４４；Ｈ，６．００；Ｃｌ，６．６９；Ｎ，１８．５２；実測値：Ｃ，５４．４４；Ｈ，５．８５；Ｃｌ，６．７４；Ｎ，１８．４５。

【０５６０】

【化１４４】

スキーム１２１



１，６－ビス（シクロプロピルメチル）－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４

－アミン（１２１ｆ）の調製
【０５６１】
ステップ１：５－アミノ－１－（シクロプロピルメチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボニトリル（１２１ｂ）の調製
　ＥｔＯＨ（７６０．０ｍＬ）中の２－（エトキシメチレン）マロノニトリル（１２１ａ）（３８．０ｇ、３１１．１４ｍｍｏｌ、ＣＡＳ＃１２３－０６－８）の撹拌溶液に、トリエチルアミン（３１．４８ｇ、３１１．１４ｍｍｏｌ）、（シクロプロピルメチル）ヒドラジン（１２０ａ）（２６．８０ｇ、３１１．１４ｍｍｏｌ）を室温で滴加し、６０℃で１時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、得られた残渣を、カラムクロマトグラフィー［シリカゲル、ＥｔＯＡｃで溶出］を使用して精製して、５－アミノ－１－（シクロプロピルメチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボニトリル（１２１ｂ）（１４．０ｇ、収率２８％）をオフホワイト固体として得た。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　７．５２（ｓ，１Ｈ），６．５４（ｓ，２Ｈ），３．７７（ｄ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，２Ｈ），１．２３－１．０４（ｍ，１Ｈ），０．５１－０．３６（ｍ，２Ｈ），０．３２（ｄｔ，Ｊ＝５．１，２．８Ｈｚ，２Ｈ）．
【０５６２】
ステップ２：Ｎ－（４－シアノ－１－（シクロプロピルメチル）－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）－２－シクロプロピルアセトアミド（１２１ｃ）の調製
　スキーム２７のステップ１で報告した手順に従って、ＤＣＭ（９０ｍＬ）中の２－シクロプロピル酢酸（１１９ｂ）（４．５ｇ、４４．９５ｍｍｏｌ）、塩化オキサリル（１７．１１ｇ、１３４．８３ｍｍｏｌ）、ＤＭＦ（５滴）を使用して、化合物１２１ｃを調製し、室温で４．５時間撹拌して、後処理した後、２－シクロプロピルアセチルクロリド（５．５ｇ）を得た。１，４－ジオキサン（３００ｍＬ）中の５－アミノ－１－（シクロプロピルメチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボニトリル（１２１ｂ）（３．０ｇ、１８．５０ｍｍｏｌ）の溶液に、１，４－ジオキサン（５５ｍＬ）中の２－シクロプロピルアセチルクロリド（５．５ｇ）を室温で添加し、６０℃で１２時間撹拌した。これを、後処理した後、Ｎ－（４－シアノ－１－（シクロプロピルメチル）－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）－２－シクロプロピルアセトアミド（１２１ｃ）（４ｇ、収率８８％）を得て、これを次のステップにそのまま使用した。
【０５６３】
ステップ３：１，６－ビス（シクロプロピルメチル）－１，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－オン（１２１ｄ）の調製
　ＫＯＨ水溶液（５Ｎ、３４．４ｍＬ）中のＮ－（４－シアノ－１－（シクロプロピルメチル）－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）－２－シクロプロピルアセトアミド（１２１ｃ）（３．５ｇ、１４．３３ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、Ｈ$_{2}$Ｏ$_{2}$（水中に５０％、７０．０ｍＬ）を室温で滴加し、８５℃で２時間撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、１ＮのＨＣｌを使用してｐＨを酸性に調節し、酢酸エチル（２×５００ｍＬ）で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、乾燥させ、濾過し、濃縮して、１，６－ビス（シクロプロピルメチル）－１，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－オン（１２１ｄ）（２．５ｇ、収率７１％）をオフホワイト固体として得た。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　１２．０３（ｓ，１Ｈ），８．００（ｓ，１Ｈ），４．１２（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，２Ｈ），２．５２（ｓ，２Ｈ），１．３４－１．０６（ｍ，２Ｈ），０．５５－０．３２（ｍ，６Ｈ），０．３２－０．２２（ｍ，２Ｈ）．
【０５６４】
ステップ４：４－クロロ－１，６－ビス（シクロプロピルメチル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン（１２１ｅ）の調製
　スキーム７のステップ３で報告した手順に従って、ＰＯＣｌ$_{3}$（７１．５４ｇ、４６６．６３ｍｍｏｌ）を使用して、１，６－ビス（シクロプロピルメチル）－１，７－ジヒド

ロ－４Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－オン（１２１ｄ）（２．０ｇ、８．１９ｍｍｏｌ）から化合物１２１ｅを調製し、１００℃で１時間加熱して、後処理し、フラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル、０～１０％のＤＣＭ中のＭｅＯＨで溶出］を使用して精製した後、４－クロロ－１，６－ビス（シクロプロピルメチル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン（１２１ｅ）（１．６５ｇ、収率７７％）を油状の塊として得た。

^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ ８．１４（ｓ，１Ｈ），４．０５（ｄ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，２Ｈ），２．５９（ｄ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，２Ｈ），１．１４－０．８８（ｍ，２Ｈ），０．３５－０．１３（ｍ，６Ｈ），０．０７－－０．２１（ｍ，２Ｈ）．

【０５６５】

ステップ５：１，６－ビス（シクロプロピルメチル）－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（１２１ｆ）の調製

スキーム１１２のステップ４で報告した手順に従って、１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－アミン（１ｂ）（１．６４ｇ、６．５９ｍｍｏｌ）、炭酸セシウム（４．０６９ｇ、１２．５５ｍｍｏｌ）、ＰｄＣｌ$_2$（ｄｐｐｆ）－ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$付加体（０．２５６ｇ、０．３１３ｍｍｏｌ）を使用して、１，４－ジオキサン（３３ｍＬ）中の４－クロロ－１，６－ビス（シクロプロピルメチル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン（１２１ｅ）（１．６５ｇ、６．２８ｍｍｏｌ）から化合物１２１ｆを調製し、１００℃で４時間加熱して、後処理し、フラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル、０～１０％のＤＣＭ中のＭｅＯＨで溶出］を使用して精製した後、１，６－ビス（シクロプロピルメチル）－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（１２１ｆ）（１．１ｇ、収率３７％）の遊離塩基をオフホワイト固体として得た。

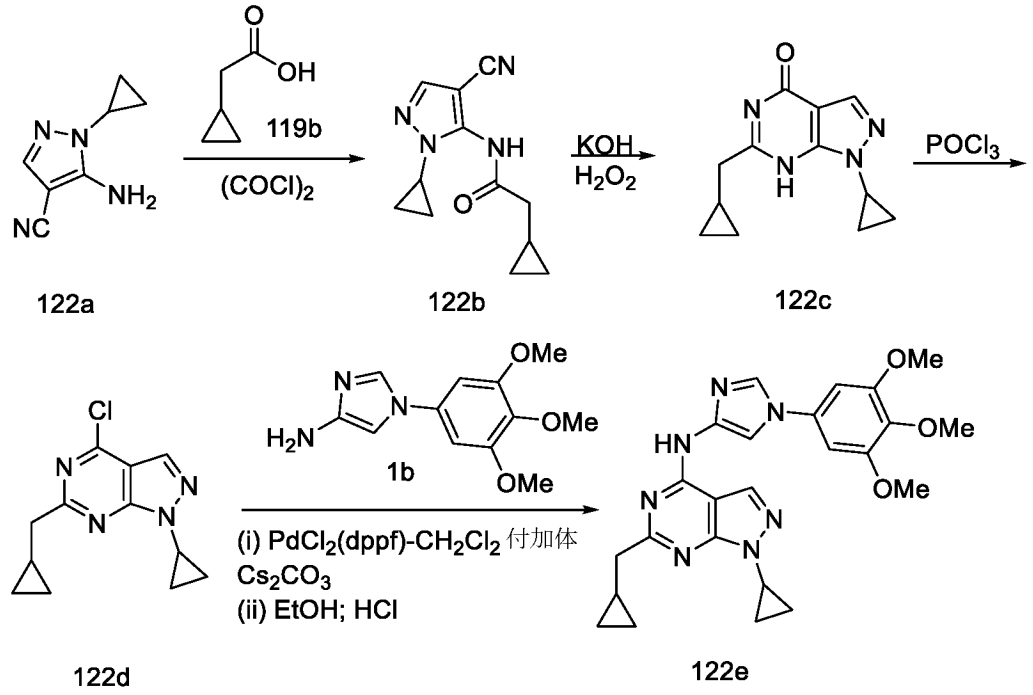
^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ １０．８５（ｓ，１Ｈ），８．３９（ｓ，１Ｈ），８．１７（ｄ，Ｊ＝１２．７Ｈｚ，２Ｈ），６．９２（ｓ，２Ｈ），４．１７（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，２Ｈ），３．８７（ｓ，６Ｈ），３．６９（ｓ，３Ｈ），２．７５（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，２Ｈ），１．４４－１．１２（ｍ，２Ｈ），０．５６－０．４４（ｍ，４Ｈ），０．４３－０．３７（ｍ，２Ｈ），０．３４－０．２８（ｍ，２Ｈ）．化合物１２１ｆの遊離塩基を、ＥｔＯＨ（２０ｍＬ）中に（１．０ｇ、２．１０ｍｍｏｌ）を溶解させ、ＥｔＯＨ（３ｍＬ）中の１４％ＨＣｌを添加し、室温で１時間撹拌することによってそのＨＣｌ塩に変換して、後処理した後、１，６－ビス（シクロプロピルメチル）－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（１２１ｆ）（０．７ｇ、収率６５％）ＨＣｌ塩を白色固体として得た。

^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ １１．７９（ｓ，１Ｈ，Ｄ$_2$Ｏ交換可能），８．４７（ｓ，２Ｈ），８．０９（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），６．９９（ｓ，２Ｈ），４．２３（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，２Ｈ），３．８９（ｓ，６Ｈ），３．７１（ｓ，３Ｈ），２．８３（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，２Ｈ），１．３８－１．１８（ｍ，２Ｈ），０．６５－０．５５（ｍ，２Ｈ），０．５５－０．４７（ｍ，２Ｈ），０．４７－０．４１（ｍ，２Ｈ），０．４１－０．３２（ｍ，２Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ＋）：４７６．３（Ｍ＋１）；（ＥＳ－）：４７４．２（Ｍ－１）；Ｃ$_{25}$Ｈ$_{29}$Ｎ$_7$Ｏ$_3$．１．１Ｈ$_2$Ｏ．１．１ＨＣｌに対する分析計算値：Ｃ，５６．０８；Ｈ，６．０８；Ｃｌ，７．２８；Ｎ，１８．３１；実測値：Ｃ，５６．０４；Ｈ，５．９８；Ｃｌ，７．４８；Ｎ，１８．１８。

【０５６６】

【化１４５】

スキーム１２２



１－シクロプロピル－６－（シクロプロピルメチル）－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（１２２ｅ）の調製

【０５６７】

ステップ１：Ｎ－（４－シアノ－１－シクロプロピル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）－２－シクロプロピルアセトアミド（１２２ｂ）の調製

スキーム２７のステップ１で報告した手順に従って、ＤＣＭ（８２ｍＬ）中の２－シクロプロピル酢酸（１１９ｂ）（４．１ｇ、４０．９５ｍｍｏｌ）、塩化オキサリル（１０．５３ｇ、８３．０１ｍｍｏｌ）、ＤＭＦ（５滴）を使用して、化合物１２２ｂを調製し、室温で１．５時間撹拌して、後処理した後、２－シクロプロピルアセチルクロリド（４．８ｇ）を得た。１，４－ジオキサン（６０ｍＬ）中の５－アミノ－１－シクロプロピル－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボニトリル（１２２ａ）（３．０ｇ、２０．２５ｍｍｏｌ）の溶液に、１，４－ジオキサン（１５ｍＬ）中の２－シクロプロピルアセチルクロリド（４．８ｇ）を室温で添加し、６０℃で１２時間撹拌して、後処理した後、Ｎ－（４－シアノ－１－シクロプロピル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）－２－シクロプロピルアセトアミド（１２２ｂ）（４．６６ｇ、収率１００％）をオフホワイト固体として得て、これを次のステップにそのまま使用した。

【０５６８】

ステップ２：１－シクロプロピル－６－（シクロプロピルメチル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４（７Ｈ）－オン（１２２ｃ）の調製

スキーム１２１のステップ３で報告した手順に従って、H_2O_2（水中に３０％、９３．２ｍＬ）を使用して、ＫＯＨ（５Ｎ、４８．５ｍＬ）水溶液中のＮ－（４－シアノ－１－シクロプロピル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）－２－シクロプロピルアセトアミド（１２２ｂ）（４．６６ｇ、２０．２４ｍｍｏｌ）から化合物１２２ｃを調製し、８５℃で２時間撹拌して、後処理し、精製した後、１－シクロプロピル－６－（シクロプロピルメチル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４（７Ｈ）－オン（１２２ｃ）（２

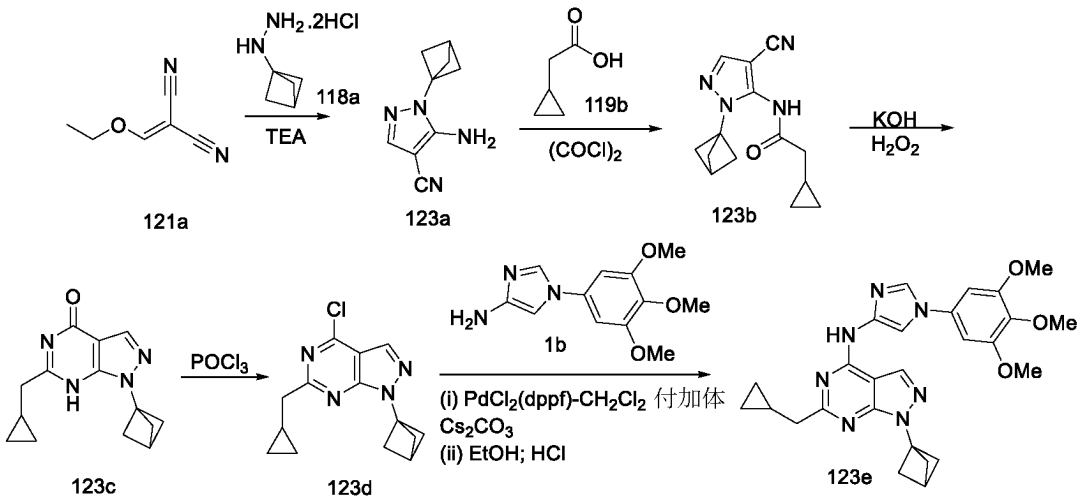
．５ｇ、収率５４％）を白色固体として得た。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　１２．０４（ｓ，１Ｈ），７．９４（ｓ，１Ｈ），３．９２－３．７９（ｍ，１Ｈ），２．５２（ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，２Ｈ），１．２７－１．０４（ｍ，５Ｈ），０．５５－０．４３（ｍ，２Ｈ），０．３４－０．２３（ｍ，２Ｈ）．
【０５６９】
ステップ３：４－クロロ－１－シクロプロピル－６－（シクロプロピルメチル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン（１２２ｄ）の調製
　スキーム７のステップ３で報告した手順に従って、ＰＯＣｌ$_3$（７１．５１ｇ、４６６．４０ｍｍｏｌ）を使用して、１－シクロプロピル－６－（シクロプロピルメチル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４（７Ｈ）－オン（１２２ｃ）（２．０ｇ、８．６９ｍｍｏｌ）から化合物１２２ｄを調製し、１００℃で１時間加熱して、後処理し、フラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル、０～２０％のｎ－ヘプタン中のＥｔＯＡｃで溶出］を使用して精製した後、４－クロロ－１－シクロプロピル－６－（シクロプロピルメチル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン（１２２ｄ）（１．７ｇ、収率７９％）を油状の塊として得た。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　８．３０（ｓ，１Ｈ），４．００－３．８７（ｍ，１Ｈ），２．８４（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，２Ｈ），１．２５－１．０８（ｍ，５Ｈ），０．５５－０．４１（ｍ，２Ｈ），０．３２－０．２１（ｍ，２Ｈ）．
【０５７０】
ステップ４：１－シクロプロピル－６－（シクロプロピルメチル）－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（１２２ｅ）の調製
　スキーム１１２のステップ４で報告した手順に従って、１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－アミン（１ｂ）（１．７８ｇ、７．１７ｍｍｏｌ）、炭酸セシウム（４．４５ｇ、１３．６７ｍｍｏｌ）、ＰｄＣｌ$_2$（ｄｐｐｆ）－ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$付加体（０．２７ｇ、０．３４ｍｍｏｌ）を使用して、１，４－ジオキサン（３４ｍＬ）中の４－クロロ－１－シクロプロピル－６－（シクロプロピルメチル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン（１２２ｄ）（１．７ｇ、６．８４ｍｍｏｌ）から化合物１２２ｅを調製し、１００℃で１２時間加熱して、後処理し、フラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル、０～１０％のＤＣＭ中のＭｅＯＨで溶出］を使用して精製した後、１－シクロプロピル－６－（シクロプロピルメチル）－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（１２２ｅ）（１．０ｇ、収率３２％）の遊離塩基をオフホワイト固体として得た。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　１０．８３（ｓ，１Ｈ），８．３３（ｓ，１Ｈ），８．１７（ｄ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ，２Ｈ），６．９２（ｓ，２Ｈ），３．８７（ｓ，６Ｈ），３．８６－３．７９（ｍ，１Ｈ），３．７０（ｓ，３Ｈ），２．７７（ｄ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，２Ｈ），１．２９（ｓ，１Ｈ），１．２２－１．０１（ｍ，４Ｈ），０．５８－０．４６（ｍ，２Ｈ），０．４３－０．２５（ｍ，２Ｈ）．化合物１２２ｅの遊離塩基を、ＥｔＯＨ（２０ｍＬ）中に（１．０ｇ、２．１７ｍｍｏｌ）を溶解させ、ＥｔＯＨ（３ｍＬ）中の１４％ＨＣｌを添加し、室温で１時間撹拌することによってそのＨＣｌ塩に変換して、後処理した後、１－シクロプロピル－６－（シクロプロピルメチル）－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（１２２ｅ）（０．９５ｇ、収率８８％）ＨＣｌ塩を白色固体として得た。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　１２．０５（ｓ，１Ｈ，Ｄ$_2$Ｏ交換可能），８．８７－８．１９（ｍ，２Ｈ），８．０６（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），７．００（ｓ，２Ｈ），３．９８－３．８９（ｍ，１Ｈ），３．８８（ｓ，６Ｈ），３．７０（ｓ，３Ｈ），２．８６（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，２Ｈ），１．３５－１．０１（ｍ，５

Ｈ），０．６９－０．５１（ｍ，２Ｈ），０．４６－０．２７（ｍ，２Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ＋）：４６２．３（Ｍ＋１）；（ＥＳ－）：４６０．２（Ｍ－１）；$C_{24}H_{27}N_7O_3$．１．２５H_2O．１．２５　ＨＣｌに対する分析計算値：Ｃ，５４．４３；Ｈ，５．８５；Ｃｌ，８．３７；Ｎ，１８．５１；実測値：Ｃ，５４．３０；Ｈ，５．８５；Ｃｌ，８．３９；Ｎ，１８．３９。

【０５７１】

【化１４６】

スキーム１２３



１－（ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イル）－６－（シクロプロピルメチル）－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（１２３ｅ）の調製

【０５７２】

ステップ１：５－アミノ－１－（ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボニトリル（１２３ａ）の調製

スキーム１２１のステップ１で報告した手順に従って、トリエチルアミン（１１．８３ｇ、１１６．９１ｍｍｏｌ）及びビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イルヒドラジン二塩酸塩（１１８ａ）（１０．０ｇ、５８．４５ｍｍｏｌ、ＣＡＳ＃１４０３７４６－３８－２）を使用して、ＥｔＯＨ（２００ｍＬ）中の２－（エトキシメチレン）マロノニトリル（１２１ａ）（７．１３ｇ、５８．３８ｍｍｏｌ）から化合物１２３ａを調製して、後処理し、カラムクロマトグラフィー［シリカゲル、０～４５％のＥｔＯＡｃで溶出］を使用して精製した後、５－アミノ－１－（ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボニトリル（１２３ａ）（６．０ｇ、収率５９％）をオフホワイト固体として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　７．５０（ｓ，１Ｈ），６．４０（ｓ，２Ｈ），２．５５（ｓ，１Ｈ），２．２９（ｓ，６Ｈ）．

【０５７３】

ステップ２：Ｎ－（１－（ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イル）－４－シアノ－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）－２－シクロプロピルアセトアミド（１２３ｂ）の調製

スキーム２７のステップ１で報告した手順に従って、ＤＣＭ（７０ｍＬ）中の２－シクロプロピル酢酸（１１９ｂ）（３．５ｇ、３４．９６ｍｍｏｌ）及び塩化オキサリル（１３．３１ｇ、１０４．８７ｍｍｏｌ）、ＤＭＦ（５滴）を使用して、化合物１２３ｂを調製し、室温で４．５時間撹拌して、後処理した後、２－シクロプロピルアセチルクロリド（４．１３ｇ）を得た。１，４－ジオキサン（９０ｍＬ）中の５－アミノ－１－（ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボニトリル（１２

３ａ）（３．０ｇ、１７．２２ｍｍｏｌ）の溶液に、室温で１，４－ジオキサン（５０ｍＬ）中の２－シクロプロピルアセチルクロリド（４．１３ｇ）を添加し、６０℃で１２時間加熱して、後処理した後、Ｎ－（１－（ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イル）－４－シアノ－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）－２－シクロプロピルアセトアミド（１２３ｂ）（４．２ｇ）を得て、これを次のステップにそのまま使用した。ＭＳ（ＥＳ＋）：２５７．３（Ｍ＋１）；（ＥＳ－）：２５５．２（Ｍ－１）。

【０５７４】

ステップ３：１－（ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イル）－６－（シクロプロピルメチル）－１，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－オン（１２３ｃ）の調製

スキーム１２１のステップ３で報告した手順に従って、H_2O_2（水中に５０％）（６０ｍＬ）を使用して、ＫＯＨ（５Ｎ）（２８．１ｍＬ）中のＮ－（１－（ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イル）－４－シアノ－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）－２－シクロプロピルアセトアミド（１２３ｂ）（３．０ｇ、１１．７０ｍｍｏｌ）から化合物１２３ｃを調製し、８５℃で２時間撹拌して、後処理し、精製した後、１－（ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イル）－６－（シクロプロピルメチル）－１，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－オン（１２３ｃ）（２．４ｇ、収率８０％）をオフホワイト固体として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　１２．０５（ｓ，１Ｈ），７．９７（ｓ，１Ｈ），２．６６（ｓ，１Ｈ），２．５２（ｓ，２Ｈ），２．３８（ｓ，６Ｈ），１．１４（ｄｐ，Ｊ＝１０．９，３．９，２．９Ｈｚ，１Ｈ），０．５６－０．４４（ｍ，２Ｈ），０．３２－０．２１（ｍ，２Ｈ）．

【０５７５】

ステップ４：１－（ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イル）－４－クロロ－６－（シクロプロピルメチル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン（１２３ｄ）の調製

スキーム７のステップ３で報告した手順に従って、$POCl_3$（６８．１９ｇ、４４４．７７ｍｍｏｌ）を使用して、１－（ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イル）－６－（シクロプロピルメチル）－１，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－オン（１２３ｃ）（２．０ｇ、７．８０ｍｍｏｌ）から化合物１２３ｄを調製し、１００℃で１時間加熱して、後処理し、フラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル、０～３０％のｎ－ヘプタン中のＥｔＯＡｃで溶出］を使用して精製した後、１－（ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イル）－４－クロロ－６－（シクロプロピルメチル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン（１２３ｄ）（１．５ｇ、収率７０％）を油状の塊として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　８．３７（ｓ，１Ｈ），２．８４（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，２Ｈ），２．７２（ｓ，１Ｈ），２．４５（ｓ，６Ｈ），１．３２－１．１３（ｍ，１Ｈ），０．５７－０．４２（ｍ，２Ｈ），０．３７－０．１８（ｍ，２Ｈ）．

【０５７６】

ステップ５：１－（ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イル）－６－（シクロプロピルメチル）－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（１２３ｅ）の調製

スキーム１１２のステップ４で報告した手順に従って、１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－アミン（１ｂ）（１．６４ｇ、６．５８ｍｍｏｌ）、炭酸セシウム（３．３２ｇ、１０．１９ｍｍｏｌ）、$PdCl_2$（ｄｐｐｆ）－CH_2Cl_2付加体（０．２０８ｇ、０．２５４ｍｍｏｌ）を使用して、１，４－ジオキサン（２８ｍＬ）中の１－（ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イル）－４－クロロ－６－（シクロプロピルメチル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン（１２３ｄ）（１．４ｇ、５．１０ｍｍｏｌ）から化合物１２３ｅを調製し、１００℃で４時間加熱して、後処理し、フラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル、０～１０％のＤＣＭ

中のＭｅＯＨで溶出］を使用して精製した後、１－（ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イル）－６－（シクロプロピルメチル）－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（１２３ｅ）（１．１ｇ、収率４４％）の遊離塩基をオフホワイト固体として得た。

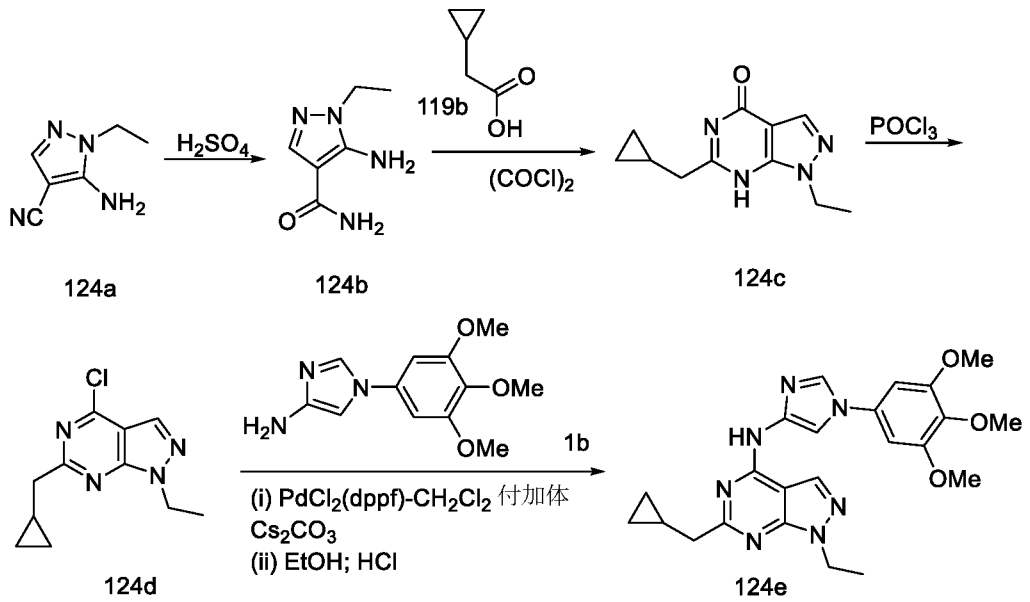
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　１０．８２（ｓ，１Ｈ），８．３８（ｓ，１Ｈ），８．１６（ｄ，Ｊ＝１４．６Ｈｚ，２Ｈ），６．９２（ｓ，２Ｈ），３．８７（ｓ，６Ｈ），３．７０（ｓ，３Ｈ），２．７５（ｄ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，２Ｈ），２．６７（ｓ，１Ｈ），２．４１（ｓ，６Ｈ），１．５２－１．１２（ｍ，１Ｈ），０．６４－０．４６（ｍ，２Ｈ），０．４６－０．２５（ｍ，２Ｈ）．化合物１２３ｅの遊離塩基を、ＥｔＯＨ（２０ｍＬ）中に（１．０ｇ、２．０５ｍｍｏｌ）を溶解させ、ＥｔＯＨ（３ｍＬ）中の１４％ＨＣｌを添加し、室温で１時間撹拌することによってそのＨＣｌ塩に変換して、後処理した後、１－（ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イル）－６－（シクロプロピルメチル）－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（１２３ｅ）（０．７ｇ、収率６５％）ＨＣｌ塩を白色固体として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　１１．６４（ｓ，１Ｈ，Ｄ$_2$Ｏ交換可能），８．７２－８．２４（ｍ，２Ｈ），８．０８（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），６．９９（ｓ，２Ｈ），３．８９（ｓ，６Ｈ），３．７１（ｓ，３Ｈ），２．８１（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，２Ｈ），２．７０（ｓ，１Ｈ），２．４３（ｓ，６Ｈ），１．３６－１．１７（ｍ，１Ｈ），０．６５－０．５３（ｍ，２Ｈ），０．４０－０．３２（ｍ，２Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ＋）：４８８．３（Ｍ＋１）；（ＥＳ－）：４８６．２（Ｍ－１）；Ｃ$_{26}$Ｈ$_{29}$Ｎ$_7$Ｏ$_3$．１．２５　Ｈ$_2$Ｏ．ＨＣｌに対する分析計算値：Ｃ，５７．１４；Ｈ，５．９９；Ｃｌ，６．４９；Ｎ，１７．９４；実測値：Ｃ，５６．８８；Ｈ，５．９７；Ｃｌ，６．７５；Ｎ，１７．８２。

【０５７７】

【化１４７】

スキーム１２４



６－（シクロプロピルメチル）－１－エチル－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（１２４ｅ）の調製

【０５７８】
ステップ１：５－アミノ－１－エチル－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（１２４ｂ）の調製
濃H_2SO_4溶液（２５．０ｍＬ）に、５－アミノ－１－エチル－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボニトリル（１２４ａ）（１０．０ｇ、７３．４４ｍｍｏｌ、ＣＡＳ＃４７８８－１５－２）を２５℃～５０℃で少しずつ添加し、混合物を室温で１時間撹拌した。反応混合物を冷却し、ｐＨを３ＮのＮａＯＨ溶液（１００ｍＬ）で中性に調整し、得られた固体を濾過し、６０℃のオーブン中で乾燥させて、５－アミノ－１－エチル－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（１２４ｂ）（６．０ｇ、収率５３％）をオフホワイト固体として得た。
^1H ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ ７．６２（ｓ，１Ｈ），７．１６（ｓ，１Ｈ），６．６５（ｓ，１Ｈ），６．１６（ｓ，２Ｈ），３．８７（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），１．２０（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，３Ｈ）．

【０５７９】
ステップ２：６－（シクロプロピルメチル）－１－エチル－１，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－オン（１２４ｃ）の調製
スキーム２７のステップ１で報告した手順に従って、ＤＣＭ（８０ｍＬ）中の２－シクロプロピル酢酸（１１９ｂ）（４ｇ、３９．９５ｍｍｏｌ）、塩化オキサリル（１５．２１ｇ、１１９．８５ｍｍｏｌ）、ＤＭＦ（０．５ｍＬ）を使用して、化合物１２４ｃを調製し、室温で１．５時間撹拌して、後処理した後、２－シクロプロピルアセチルクロリド（４．６ｇ）を得た。１，４－ジオキサン（１５ｍＬ）中の５－アミノ－１－エチル－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（１２４ｂ）（３．０ｇ、１９．４６ｍｍｏｌ）の溶液に、１，４－ジオキサン（１５ｍＬ）中の２－シクロプロピルアセチルクロリド（４．６ｇ）を室温で添加し、６０℃で１６時間撹拌して、後処理後に、６－（シクロプロピルメチル）－１－エチル－１，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－オン（１２４ｃ）（１．８ｇ粗生成物、収率４２％）をオフホワイト固体として得て、これを次のステップにそのまま使用した。

【０５８０】
ステップ３：４－クロロ－６－（シクロプロピルメチル）－１－エチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン（１２４ｄ）の調製
スキーム７のステップ３で報告した手順に従って、$POCl_3$（８１．４９ｇ、５３１．４７ｍｍｏｌ）を使用して、６－（シクロプロピルメチル）－１－エチル－１，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－オン（１２４ｃ）（２．０ｇ、９．１６ｍｍｏｌ）から化合物１２４ｄを調製し、１００℃で１時間加熱して、後処理し、フラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル、０～３０％のｎ－ヘプタン中のＥｔＯＡｃで溶出］を使用して精製した後、４－クロロ－６－（シクロプロピルメチル）－１－エチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン（１２４ｄ）（１．７ｇ、収率７８％）を油状の塊として得た。
^1H ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ ８．１１（ｓ，１Ｈ），４．２０（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），２．５８（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，２Ｈ），１．１８（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ），０．５８（ｔ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，１Ｈ），０．３０－０．１５（ｍ，２Ｈ），０．０７－－０．０５（ｍ，２Ｈ）．

【０５８１】
ステップ４：６－（シクロプロピルメチル）－１－エチル－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（１２４ｅ）の調製
スキーム１１２のステップ４で報告した手順に従って、１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－アミン（１ｂ）（２．２１ｇ、８．８７ｍｍｏｌ）、炭酸セシウム（５．５０ｇ、１６．８９ｍｍｏｌ）、$PdCl_2$（ｄｐｐｆ）－CH_2Cl_2付加体（０．３４ｇ、０．４２ｍｍｏｌ）を使用して、１，４－ジオキサン（

４０ｍＬ）中の４－クロロ－６－（シクロプロピルメチル）－１－エチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン（１２４ｄ）（２．０ｇ、８．４５ｍｍｏｌ）から化合物１２４ｅを調製し、１００℃で１６時間加熱して、後処理し、精製し［シリカゲル、０～１０％のＤＣＭ中のＭｅＯＨで溶出］、続いてＭｅＯＨで粉砕し、濾過し、乾燥させた後、６－（シクロプロピルメチル）－１－エチル－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（１２４ｅ）（１．７ｇ、収率４５％）の遊離塩基をオフホワイト固体として得た。

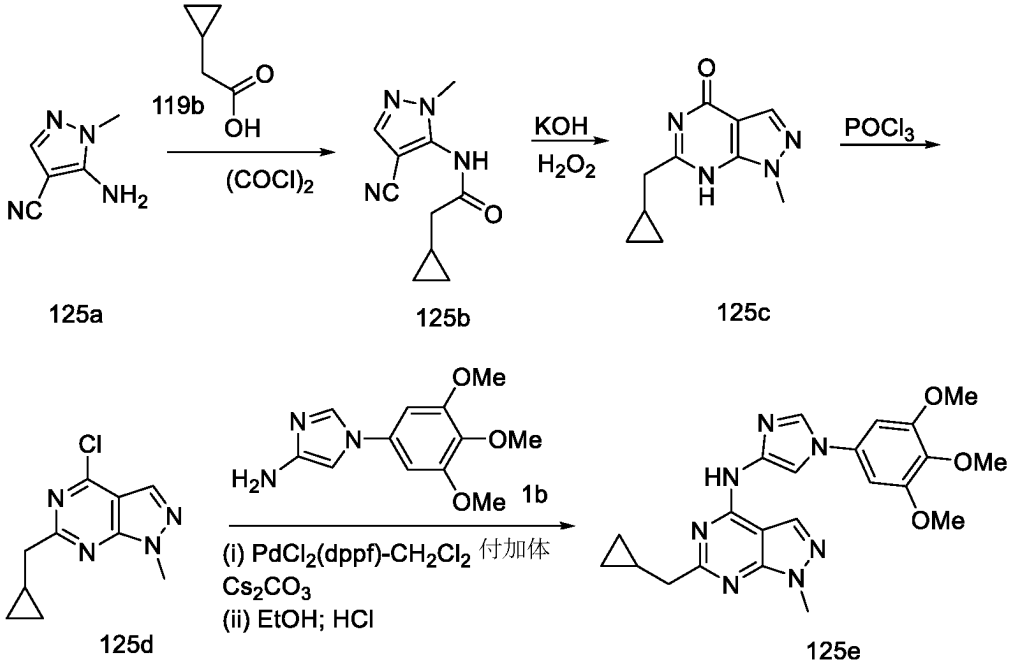
^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １０．８４（ｓ，１Ｈ），８．３９（ｓ，１Ｈ），８．１７（ｄ，Ｊ＝１１．９Ｈｚ，２Ｈ），６．９２（ｓ，２Ｈ），４．３２（ｄ，Ｊ＝８．９Ｈｚ，２Ｈ），３．８７（ｓ，６Ｈ），３．７０（ｓ，３Ｈ），２．７５（ｄ，Ｊ＝６．５Ｈｚ，２Ｈ），１．５６－１．１０（ｍ，４Ｈ），０．５２（ｓ，２Ｈ），０．３２（ｓ，２Ｈ）．化合物１２４ｅの遊離塩基を、逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８（５０ｇ）、０～５５％の水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出］を使用して再精製して、６－（シクロプロピルメチル）－１－エチル－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（１２４ｅ）（９２５ｍｇ、収率５０％）ＨＣｌ塩を白色固体として得た。

^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １１．６８（ｓ，１Ｈ，Ｄ$_{2}$Ｏ交換可能），８．６２－８．３０（ｍ，２Ｈ），８．０８（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），６．９８（ｓ，２Ｈ），４．３７（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），３．８８（ｓ，６Ｈ），３．７０（ｓ，３Ｈ），２．８２（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，２Ｈ），１．４０（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ），１．３６－１．１８（ｍ，１Ｈ），０．６４－０．４９（ｍ，２Ｈ），０．４２－０．２７（ｍ，２Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ＋）：４５０．３（Ｍ＋１）；（ＥＳ－）：４４８．２（Ｍ－１）；Ｃ$_{23}$Ｈ$_{27}$Ｎ$_{7}$Ｏ$_{3}$．１．２５Ｈ$_{2}$Ｏ．ＨＣｌに対する分析計算値：Ｃ，５４．３３；Ｈ，６．０５；Ｃｌ，６．９７；Ｎ，１９．２８；実測値：Ｃ，５４．４２；Ｈ，６．１２；Ｃｌ，６．８９；Ｎ，１９．２０。

【０５８２】

【化１４８】

スキーム１２５



６－（シクロプロピルメチル）－１－メチル－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（１２５ｅ）の調製

【０５８３】

ステップ１：Ｎ－（４－シアノ－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）－２－シクロプロピルアセトアミド（１２５ｂ）の調製

スキーム２７のステップ１で報告した手順に従って、ＤＣＭ（１２０ｍＬ）中の２－シクロプロピル酢酸（１１９ｂ）（６．０ｇ、５９．９３ｍｍｏｌ）、塩化オキサリル（２２．８１ｇ、１７９．７８ｍｍｏｌ）、ＤＭＦ（０．５ｍＬ）を使用して、化合物１２５ｂを調製し、０℃～室温で１．５時間撹拌して、後処理した後、２－シクロプロピルアセチルクロリド（７．１ｇ）を得た。１，４－ジオキサン（１２０ｍＬ）中の５－アミノ－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボニトリル（１２５ａ）（３．６４ｇ、２９．８０ｍｍｏｌ、ＣＡＳ＃５３３４－４１－８）の溶液に、室温で１，４－ジオキサン（３０ｍＬ）中の２－シクロプロピルアセチルクロリド（６ｇ）を添加し、６０℃で１２時間撹拌して、後処理した後、Ｎ－（４－シアノ－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）－２－シクロプロピルアセトアミド（１２５ｂ）（６．０ｇ、収率９９％）をオフホワイト固体として得て、これを次のステップにそのまま使用した。

【０５８４】

ステップ２：６－（シクロプロピルメチル）－１－メチル－１，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－オン（１２５ｃ）の調製

スキーム１２１のステップ３で報告した手順に従って、H_2O_2（水中に３０％、６４．０ｍＬ）を使用して、ＫＯＨ水溶液（５Ｎ、３７．６ｍＬ）中のＮ－（４－シアノ－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）－２－シクロプロピルアセトアミド（１２５ｂ）（３．２ｇ、１５．６７ｍｍｏｌ）から化合物１２５ｃを調製し、８５℃で２時間撹拌した。反応混合物を、ＤＣＭ（２×２５０ｍＬ）中の２０％ＭｅＯＨで抽出し、ブラインで洗浄し、乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗生成物を得て、これをｎ－ヘプタン（５０ｍＬ）で粉砕し、濾過して、６－（シクロプロピルメチル）－１－メチル－１，７－ジヒド

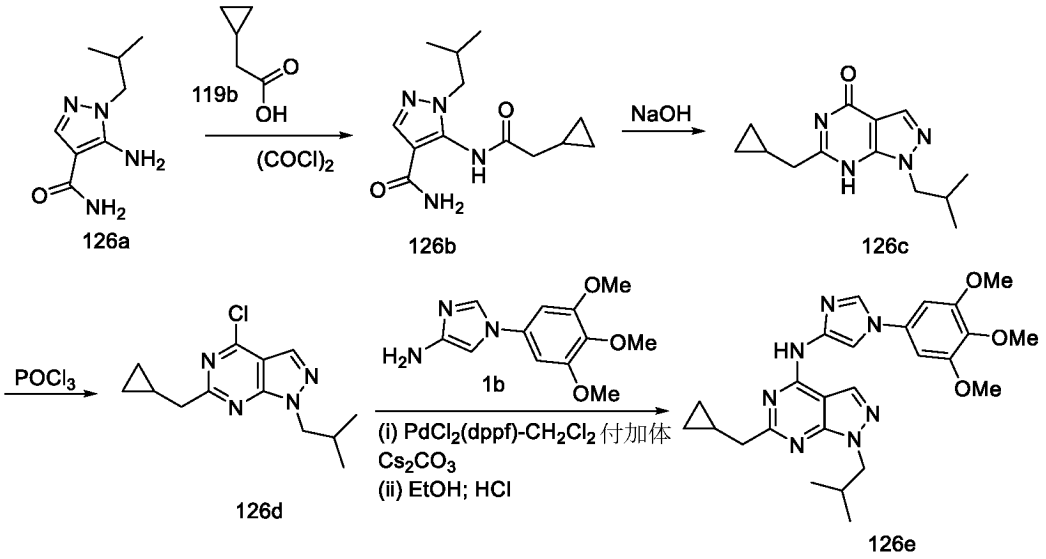
ロ－４Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－オン（１２５ｃ）（１．２ｇ、収率３８％）を白色固体として得た。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　１２．０３（ｓ，１Ｈ），７．９９（ｓ，１Ｈ），３．８８（ｓ，３Ｈ），２．５３（ｓ，２Ｈ），１．２２－１．０９（ｍ，１Ｈ），０．５５－０．４３（ｍ，２Ｈ），０．３８－０．２２（ｍ，２Ｈ）．
【０５８５】
ステップ３：４－クロロ－６－（シクロプロピルメチル）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン（１２５ｄ）の調製
　スキーム７のステップ３で報告した手順に従って、ＰＯＣｌ$_3$（５２．２５ｇ、３４０．７９ｍｍｏｌ）を使用して、６－（シクロプロピルメチル）－１－メチル－１，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－オン（１２５ｃ）（１．２ｇ、５．８８ｍｍｏｌ）から化合物１２５ｄを調製し、１００℃で１時間加熱して、後処理し、フラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル、０～２０％のｎ－ヘプタン中のＥｔＯＡｃで溶出］を使用して精製した後、４－クロロ－６－（シクロプロピルメチル）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン（１２５ｄ）（１．１ｇ、収率８４％）を白色固体として得た。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　８．３７（ｓ，１Ｈ），４．０４（ｓ，３Ｈ），２．８４（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，２Ｈ），１．３３－１．１４（ｍ，１Ｈ），０．５８－０．４２（ｍ，２Ｈ），０．３２－０．２０（ｍ，２Ｈ）．
【０５８６】
ステップ４：６－（シクロプロピルメチル）－１－メチル－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（１２５ｅ）の調製
　スキーム７のステップ４で報告した手順に従って、１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－アミン（１ｂ）（１．２９ｇ、５．１７ｍｍｏｌ）、炭酸セシウム（３．２１ｇ、９．８７ｍｍｏｌ）、ＰｄＣｌ$_2$（ｄｐｐｆ）－ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$付加体（０．２０ｇ、０．２４ｍｍｏｌ）を使用して、１，４－ジオキサン（２２ｍＬ）中の４－クロロ－６－（シクロプロピルメチル）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン（１２５ｄ）（１．１ｇ、４．９４ｍｍｏｌ）から化合物１２５ｅを調製し、１００℃で１６時間加熱して、後処理し、フラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル、０～１０％のＤＣＭ中のＭｅＯＨで溶出］を使用して精製した後、６－（シクロプロピルメチル）－１－メチル－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（１２５ｅ）（１．０ｇ、収率４７％）の遊離塩基をオフホワイト固体として得た。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　１０．８５（ｓ，１Ｈ），８．３７（ｓ，１Ｈ），８．１７（ｄ，Ｊ＝１１．１Ｈｚ，２Ｈ），６．９２（ｓ，２Ｈ），３．９１（ｓ，３Ｈ），３．８７（ｓ，６Ｈ），３．６９（ｓ，３Ｈ），２．７６（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，２Ｈ），１．６９－０．８９（ｍ，１Ｈ），０．５７－０．４８（ｍ，２Ｈ），０．３６－０．２８（ｍ，２Ｈ）．化合物１２５ｅの遊離塩基を、ＥｔＯＨ（２０ｍＬ）中に（１．０ｇ、２．３０ｍｍｏｌ）を溶解させ、ＥｔＯＨ（３ｍＬ）中の１４％ＨＣｌを添加し、室温で１時間撹拌することによってそのＨＣｌ塩に変換して、後処理した後、６－（シクロプロピルメチル）－１－メチル－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（１２５ｅ）（１．０５ｇ、収率９７％）ＨＣｌ塩を白色固体として得た。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　１２．０８（ｓ，１Ｈ，Ｄ$_2$Ｏ交換可能），８．５３（ｓ，２Ｈ），８．０７（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），７．００（ｓ，２Ｈ），３．９７（ｓ，３Ｈ），３．８８（ｓ，６Ｈ），３．７０（ｓ，３Ｈ），２．８５（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，２Ｈ），１．３６－１．１７（ｍ，１Ｈ），０．６７－０．

５５（ｍ，２Ｈ），０．４４－０．３３（ｍ，２Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ＋）：４３６．３（Ｍ＋１）；$C_{22}H_{25}N_7O_3$．２．２５　H_2O．１．３５　ＨＣｌに対する分析計算値：Ｃ，５０．３１；Ｈ，５．９２；Ｃｌ，９．１１；Ｎ，１８．６７；実測値：Ｃ，５０．５１；Ｈ，５．８７；Ｃｌ，８．９７；Ｎ，１８．６２。

【０５８７】

【化１４９】

スキーム１２６



６－（シクロプロピルメチル）－１－イソブチル－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（１２６ｅ）の調製

【０５８８】

ステップ１：５－（２－シクロプロピルアセトアミド）－１－イソブチル－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（１２６ｂ）の調製

スキーム２７のステップ１で報告した手順に従って、ＤＣＭ（６０ｍＬ）中の２－シクロプロピル酢酸（１１９ｂ）（３．０８ｇ、３０．７６ｍｍｏｌ）、塩化オキサリル（１１．７１ｇ、９２．２８ｍｍｏｌ）、ＤＭＦ（２滴）を使用して化合物１２６ｂを調製し、室温で１．５時間撹拌して、後処理した後、２－シクロプロピルアセチルクロリド（３．６３ｇ）を得た。１，４－ジオキサン（６０ｍＬ）中の５－アミノ－１－イソブチル－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（１２６ａ）（２．８ｇ、１５．３７ｍｍｏｌ、ＣＡＳ＃９５９４３２－４２－９）の溶液に、１，４－ジオキサン（３６ｍＬ）中の２－シクロプロピルアセチルクロリド（３．６３ｇ）を室温で添加し、室温で１２時間撹拌して、後処理し、フラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル、０～５％のＤＣＭ中のＭｅＯＨで溶出］を使用して精製した後、５－（２－シクロプロピルアセトアミド）－１－イソブチル－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（１２６ｂ）（０．３ｇ、収率７％）をオフホワイト固体として得て、これを次のステップにそのまま使用した。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　９．７８（ｓ，１Ｈ），７．８５（ｓ，１Ｈ），７．２４（ｓ，１Ｈ），７．０３（ｓ，１Ｈ），３．７０（ｄ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，２Ｈ），２．２３（ｄ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，２Ｈ），２．１７－２．０２（ｍ，１Ｈ），１．０４（ｄ，Ｊ＝１１．８Ｈｚ，１Ｈ），０．８０（ｄ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，６Ｈ），０．５３－０．４５（ｍ，２Ｈ），０．２７－０．１９（ｍ，２Ｈ）．

【０５８９】

ステップ２：６－（シクロプロピルメチル）－１－イソブチル－１，７－ジヒドロ－４Ｈ

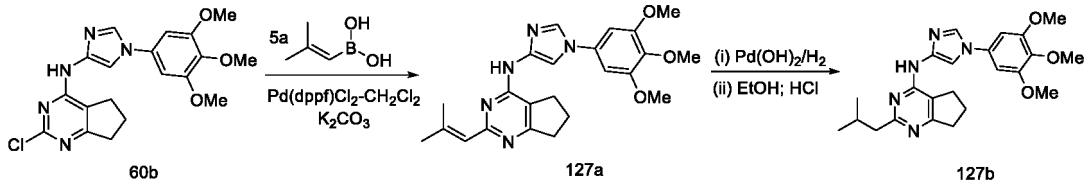
－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－オン（１２６ｃ）の調製
スキーム７のステップ１で報告した手順に従って、ＮａＯＨ水溶液（２Ｎ、１２．２５ｍＬ）中の５－（２－シクロプロピルアセトアミド）－１－イソブチル－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（１２６ｂ）（１．３ｇ、４．９２ｍｍｏｌ）から化合物１２６ｃを調製し、７０℃で０．５時間加熱して、後処理した後、６－（シクロプロピルメチル）－１－イソブチル－１，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－オン（１２６ｃ）（１．１５ｇ、収率９５％）をオフホワイト固体として得た。
^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １２．０６－１２．００（ｍ，１Ｈ），８．０１（ｓ，１Ｈ），４．０７（ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，２Ｈ），２．５６－２．４４（ｍ，２Ｈ），２．２５－２．１７（ｍ，１Ｈ），１．１６（ｓ，１Ｈ），０．８４（ｄ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，６Ｈ），０．５２－０．４３（ｍ，２Ｈ），０．３１－０．２３（ｍ，２Ｈ）．
【０５９０】
ステップ３：４－クロロ－６－（シクロプロピルメチル）－１－イソブチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン（１２６ｄ）の調製
スキーム７のステップ３で報告した手順に従って、ＰＯＣｌ$_{3}$（４０．８１ｇ、２６６．１２ｍｍｏｌ）を使用して、６－（シクロプロピルメチル）－１－イソブチル－１，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－オン（１２６ｃ）（１．１５ｇ、４．６７ｍｍｏｌ）から化合物１２６ｄを調製し、１００℃で１時間加熱して、後処理した後、４－クロロ－６－（シクロプロピルメチル）－１－イソブチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン（１２６ｄ）（１．１５ｇ、収率９３％）を油状の塊として得、これを次のステップにそのまま使用した。
【０５９１】
ステップ４：６－（シクロプロピルメチル）－１－イソブチル－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（１２６ｅ）の調製
スキーム１１２のステップ４で報告した手順に従って、１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－アミン（１ｂ）、１．１９ｇ、４．７７ｍｍｏｌ）、炭酸セシウム（２．８３ｇ、８．６８ｍｍｏｌ）、ＰｄＣｌ$_{2}$（ｄｐｐｆ）－ＣＨ$_{2}$Ｃｌ$_{2}$付加体（０．１７７ｇ、０．２１ｍｍｏｌ）を使用して、１，４－ジオキサン（２３ｍＬ）中の４－クロロ－６－（シクロプロピルメチル）－１－イソブチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン（１２６ｄ）（１．１５ｇ粗生成物、４．３４ｍｍｏｌ）から化合物１２６ｅを調製し、１００℃で４時間加熱して、後処理し、フラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル、０～１０％のＤＣＭ中のＭｅＯＨで溶出］を使用して精製した後、６－（シクロプロピルメチル）－１－イソブチル－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（１２６ｅ）（０．４５０ｇ、収率２２％）の遊離塩基をオフホワイト固体として得た。
^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １０．８４（ｓ，１Ｈ），８．４０（ｓ，１Ｈ），８．１７（ｄ，Ｊ＝１２．４Ｈｚ，２Ｈ），６．９２（ｓ，２Ｈ），４．１１（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，２Ｈ），３．８７（ｓ，６Ｈ），３．６９（ｓ，３Ｈ），２．７５（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，２Ｈ），２．２９－２．１９（ｍ，１Ｈ），１．３０－１．２４（ｍ，１Ｈ），０．８４（ｄ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，６Ｈ），０．５５－０．４６（ｍ，２Ｈ），０．３５－０．２７（ｍ，２Ｈ）．化合物１２６ｅの遊離塩基を、ＥｔＯＨ（９ｍＬ）中に（０．４５０ｇ、０．９４ｍｍｏｌ）を溶解させ、ＥｔＯＨ（０．９ｍＬ）中の１４％ＨＣｌを添加し、室温で１時間撹拌することによってそのＨＣｌ塩に変換して、後処理し、逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８（５０ｇ）、０～５５％の水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出］を使用して精製した後、６－（シクロプロピルメチル）－１－イソブチル－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（

１２６ｅ）（２００ｍｇ、収率４２％）ＨＣｌ塩をオフホワイト固体として得た。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　１１．０７（ｓ，１Ｈ，Ｄ$_2$Ｏ交換可能），８．４１（ｓ，１Ｈ），８．２７（ｓ，１Ｈ），８．１２（ｓ，１Ｈ），６．９４（ｓ，２Ｈ），４．１３（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），３．８７（ｓ，６Ｈ），３．７０（ｓ，３Ｈ），２．７７（ｄ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，２Ｈ），２．３２－２．１５（ｍ，１Ｈ），１．３６－１．１６（ｍ，１Ｈ），０．８５（ｄ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，６Ｈ），０．６０－０．４４（ｍ，２Ｈ），０．３９－０．２５（ｍ，２Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ＋）：４７８．３（Ｍ＋１）；（ＥＳ－）：４７６．２（Ｍ－１）。

【０５９２】

【化１５０】

スキーム１２７



２－イソブチル－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－シクロペンタ［ｄ］ピリミジン－４－アミン（１２７ｂ）の調製

【０５９３】

ステップ１：２－（２－メチルプロパ－１－エン－１－イル）－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－シクロペンタ［ｄ］ピリミジン－４－アミン（１２７ａ）の調製

スキーム３のステップ２で報告した手順に従って、（２－メチルプロパ－１－エン－１－イル）ボロン酸（５ａ）（０．８７ｇ、８．７ｍｍｏｌ）、炭酸カリウム（２．８８ｇ、２０．９０ｍｍｏｌ）の水溶液（２．８ｍＬ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_2$－ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$付加体（１．１３ｇ、１．３９ｍｍｏｌ）を使用して、１，４－ジオキサン（５６ｍＬ）中の２－クロロ－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－シクロペンタ［ｄ］ピリミジン－４－アミン（６０ｂ）（２．８ｇ、６．９７ｍｍｏｌ）から化合物１２７ａを調製し、窒素下で１００℃で１２時間撹拌した。これを、後処理し、フラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル、０～５％のＤＣＭ中のメタノールで溶出］を使用して精製し、続いてＭｅＯＨ（５０ｍＬ）を使用して結晶化した後、２－（２－メチルプロパ－１－エン－１－イル）－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－シクロペンタ［ｄ］ピリミジン－４－アミン（１２７ａ）（１．５ｇ、収率５１％）をオフホワイト固体として得た。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　９．２０（ｓ，１Ｈ），８．１３（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），７．８８（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），６．８８（ｓ，２Ｈ），６．２９－６．２３（ｍ，１Ｈ），３．８８（ｓ，６Ｈ），３．６８（ｓ，３Ｈ），２．９０－２．６７（ｍ，４Ｈ），２．２７（ｄ，Ｊ＝１．３Ｈｚ，３Ｈ），２．０６－１．９４（ｍ，２Ｈ），１．９０（ｄ，Ｊ＝１．５Ｈｚ，３Ｈ）．

【０５９４】

ステップ２：２－イソブチル－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－シクロペンタ［ｄ］ピリミジン－４－アミン（１２７ｂ）の調製

スキーム１のステップ３で報告した手順に従って、２０％Ｐｄ（ＯＨ）$_2$炭素（５０％湿潤）（１．０１ｇ、０．７１ｍｍｏｌ）、酢酸（０．５ｍＬ）を使用して、ＭｅＯＨ：

ＤＣＭ（９：１）中の２－（２－メチルプロパ－１－エン－１－イル）－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－シクロペンタ［ｄ］ピリミジン－４－アミン（１２７ａ）（１．５ｇ、３．５６ｍｍｏｌ）から化合物１２７ｂを調製し、水素ガス（６０ｐｓｉ）下で室温で１２時間撹拌した。これを、後処理し、ＭｅＯＨ（２０ｍＬ）で粉砕した後、２－イソブチル－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－シクロペンタ［ｄ］ピリミジン－４－アミン（１２７ｂ）（０．８ｇ、収率５３％）の遊離塩基を灰色固体として得た。

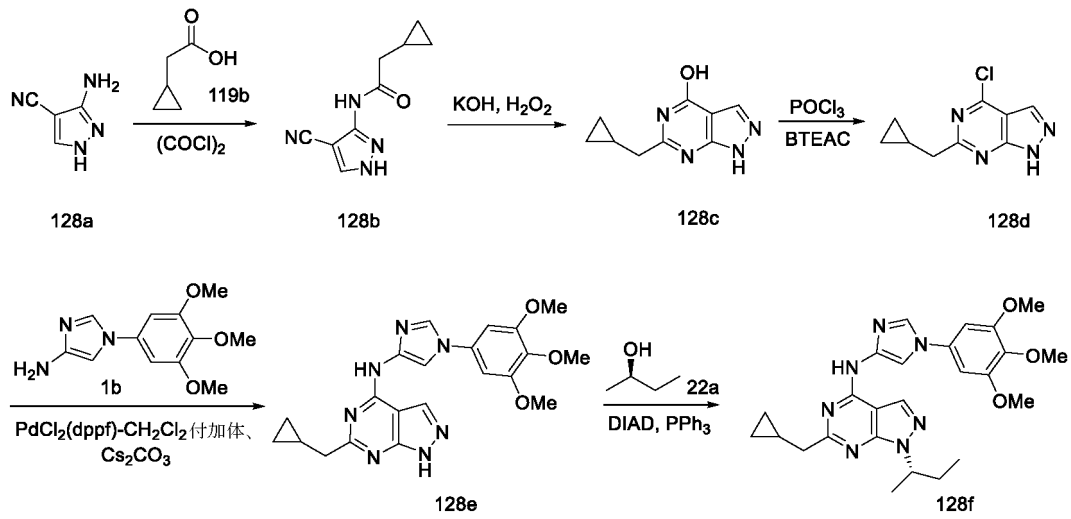
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　１０．３３（ｓ，１Ｈ），８．２５（ｓ，１Ｈ），８．０１（ｓ，１Ｈ），６．９１（ｓ，２Ｈ），３．８８（ｓ，６Ｈ），３．６９（ｓ，３Ｈ），２．９６－２．８２（ｍ，４Ｈ），２．７４（ｄ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，２Ｈ），２．３８－２．２３（ｍ，１Ｈ），２．１４－２．０３（ｍ，２Ｈ），０．９７（ｄ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，６Ｈ）．化合物１２７ｂの遊離塩基を、ＥｔＯＨ（１０ｍＬ）中に（１．０ｇ、２．３６ｍｍｏｌ）を溶解させ、ＥｔＯＨ（２ｍＬ）中の１４％ＨＣｌを添加し、室温で１時間撹拌することによってそのＨＣｌ塩に変換して、後処理した後、２－イソブチル－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－シクロペンタ［ｄ］ピリミジン－４－アミン（１２７ｂ）（０．８２０ｇ、収率７５％）ＨＣｌ塩を灰色固体として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　１４．９７（ｓ，１Ｈ，Ｄ$_2$Ｏ交換可能），１１．２６（ｓ，１Ｈ，Ｄ$_2$Ｏ交換可能），８．３４（ｄ，Ｊ＝１．５Ｈｚ，１Ｈ），８．０４（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），６．９３（ｓ，２Ｈ），３．８８（ｓ，６Ｈ），３．７０（ｓ，３Ｈ），３．０６（ｔ，２Ｈ），２．９４（ｔ，２Ｈ），２．８６（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，２Ｈ），２．３９－２．２４（ｍ，１Ｈ），２．２４－２．０６（ｍ，２Ｈ），０．９９（ｄ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，６Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ＋）：４２４．３（Ｍ＋１）；（ＥＳ－）：４２２．１（Ｍ－１）；Ｃ$_{23}$Ｈ$_{29}$Ｎ$_5$Ｏ$_3$．２ＨＣｌ．Ｈ$_2$Ｏに対する分析計算値：Ｃ，５３．７０；Ｈ，６．４７；Ｃｌ，１３．７８；Ｎ，１３．６１；実測値：Ｃ，５３．６８；Ｈ，６．４５；Ｃｌ，１３．５１；Ｎ，１３．４９。

【０５９５】

【化１５１】

スキーム１２８



（Ｓ）－１－（ｓｅｃ－ブチル）－６－（シクロプロピルメチル）－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（１２８ｆ）の調製

【０５９６】
ステップ１：Ｎ－（４－シアノ－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）－２－シクロプロピルアセトアミド（１２８ｂ）の調製
スキーム２７のステップ１で報告した手順に従って、ＤＣＭ（５６ｍＬ）中の２－シクロプロピル酢酸（１１９ｂ）（２．８ｇ、２７．９７ｍｍｏｌ）、塩化オキサリル（１０．６５ｇ、８３．９１ｍｍｏｌ）、ＤＭＦ（４～５滴）を使用して、化合物１２８ｂを調製し、室温で４．５時間撹拌して、後処理した後、２－シクロプロピルアセチルクロリド（３．３５ｇ）を得た。１，４－ジオキサン（１００ｍＬ）中の３－アミノ－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボニトリル（１２８ａ）（２．０ｇ、１８．５０ｍｍｏｌ）の溶液に、１，４－ジオキサン（３３ｍＬ）中の２－シクロプロピルアセチルクロリド（３．３ｇ、２７．８３ｍｍｏｌ）を室温で添加し、６０℃で１４時間撹拌して、後処理した後、Ｎ－（４－シアノ－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）－２－シクロプロピルアセトアミド（１２８ｂ）（３．０ｇ、収率８５％）を得て、これを次のステップにそのまま使用した。ＭＳ（ＥＳ＋）：１９１．３（Ｍ＋１）；（ＥＳ－）：１８９．１（Ｍ－１）
【０５９７】
ステップ２：６－（シクロプロピルメチル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－オール（１２８ｃ）の調製
スキーム１２１のステップ３で報告した手順に従って、H_2O_2（水中に３０％、６０ｍＬ）を使用して、ＫＯＨ水溶液（５Ｎ、３７．８７ｍＬ、１８９．３７ｍｍｏｌ）中のＮ－（４－シアノ－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）－２－シクロプロピルアセトアミド（１２８ｂ）（３．０ｇ、１５．７７ｍｍｏｌ）から化合物１２８ｃを調製し、７５℃で２時間撹拌して、後処理し、精製した後、６－（シクロプロピルメチル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－オール（１２８ｃ）（１．４ｇ、収率４７％）をオフホワイト固体として得た。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　１３．６１（ｓ，１Ｈ），１１．９４（ｓ，１Ｈ），７．９９（ｓ，１Ｈ），２．４８（ｓ，２Ｈ），１．２７－１．０７（ｍ，１Ｈ），０．５４－０．４０（ｍ，２Ｈ），０．３１－０．２０（ｍ，２Ｈ）．
【０５９８】
ステップ３：４－クロロ－６－（シクロプロピルメチル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン（１２８ｄ）の調製
アセトニトリル（８．０ｍＬ）中の６－（シクロプロピルメチル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－オール（１２８ｃ）（０．５ｇ、２．６３ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ベンジルトリエチルアンモニウムクロリド（１．１９ｇ、５．２５ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を５０℃に加熱し、Ｎ，Ｎ－ジメチルアニリン（０．４７ｇ、３．９４ｍｍｏｌ）を添加し、続いて$POCl_3$（４．０３ｇ、２６．２８ｍｍｏｌ）を５０℃～６５℃で少しずつ添加し、７５℃で０．５時間撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、氷水に注ぎ、飽和$NaHCO_3$水溶液を使用してｐＨを中性に調整し、ＤＣＭ（２×１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機物をブラインで洗浄し、乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。得られた残渣を、フラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル、０～２．５％のＤＣＭ中のＭｅＯＨで溶出］を使用して精製して、４－クロロ－６－（シクロプロピルメチル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン（１２８ｄ）（０．３８ｇ、収率６９％）を油状の塊として得た。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　１４．３１（ｓ，１Ｈ），８．３６（ｄ，Ｊ＝１．３Ｈｚ，１Ｈ），２．８４（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，２Ｈ），１．２６－１．２０（ｍ，１Ｈ），０．５７－０．４５（ｍ，２Ｈ），０．２９－０．１４（ｍ，２Ｈ）．
【０５９９】
ステップ４：６－（シクロプロピルメチル）－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（１２８ｅ）の調製

スキーム７のステップ４で報告した手順に従って、１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－アミン（１ｂ）（２．９８ｇ、１１．９８ｍｍｏｌ）、炭酸セシウム（７．８ｇ、２３．９６ｍｍｏｌ）、$PdCl_2$（ｄｐｐｆ）－CH_2Cl_2付加体（０．４８ｇ、０．５９ｍｍｏｌ）を使用して、１，４－ジオキサン（５０ｍＬ）中の４－クロロ－６－（シクロプロピルメチル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン（１２８ｄ）（２．６５ｇ、１２．７０ｍｍｏｌ）から化合物１２８ｅを調製し、９５℃で１２時間加熱して、後処理し、フラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル、０～５％のＤＣＭ中のＭｅＯＨで溶出］を使用して精製した後、６－（シクロプロピルメチル）－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（１２８ｅ）（１．０ｇ、収率１９％）を黄色固体として得た。

^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ １３．３６（ｓ，１Ｈ），１０．７７（ｓ，１Ｈ），８．３９（ｓ，１Ｈ），８．１６（ｄ，Ｊ＝１３．０Ｈｚ，２Ｈ），６．９２（ｓ，２Ｈ），３．８７（ｓ，６Ｈ），３．７０（ｓ，３Ｈ），２．７３（ｄ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，２Ｈ），１．２０－０．７６（ｍ，１Ｈ），０．５８－０．４６（ｍ，２Ｈ），０．３４－０．２５（ｍ，２Ｈ）．

【０６００】

ステップ５：（Ｓ）－１－（ｓｅｃ－ブチル）－６－（シクロプロピルメチル）－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（１２８ｆ）

スキーム１５のステップ２で報告した手順に従って、トリフェニルホスフィン（３．１１ｇ、１１．８６ｍｍｏｌ）、（Ｒ）－ブタン－２－オール（２２ａ）（０．５２ｇ、７．１１ｍｍｏｌ）、ＤＩＡＤ（１．４３ｇ、７．１１ｍｍｏｌ）を使用して、ＴＨＦ（５０ｍＬ）中の６－（シクロプロピルメチル）－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（１２８ｅ）（１．０ｇ、２．３７ｍｍｏｌ）から化合物１２８ｆを調製し、室温で０．５時間撹拌した。これを、後処理し、フラッシュカラムクロマトグラフィー［シリカゲル、０～４％のＤＣＭ中のＭｅＯＨで溶出］を使用して精製し、続いて逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８（５０ｇ）、０～５５％の水中のＡＣＮ（０．１％ＨＣｌを含有する）で溶出］の後、（Ｓ）－１－（ｓｅｃ－ブチル）－６－（シクロプロピルメチル）－Ｎ－（１－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（１２８ｆ）（０．６ｇ、収率２１％）ＨＣｌ塩を白色固体として得た。

^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ １１．１２（ｓ，１Ｈ，Ｄ２Ｏ交換可能），８．４４（ｓ，１Ｈ），８．２９（ｓ，１Ｈ），８．１３（ｓ，１Ｈ），６．９５（ｓ，２Ｈ），４．９５－４．６９（ｍ，１Ｈ），３．８８（ｓ，６Ｈ），３．７０（ｓ，３Ｈ），２．７８（ｄ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，２Ｈ），１．９９－１．７４（ｍ，２Ｈ），１．４５（ｄ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，３Ｈ），１．３４－１．２１（ｍ，１Ｈ），０．６７（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，３Ｈ），０．６１－０．５０（ｍ，２Ｈ），０．４０－０．２９（ｍ，２Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ＋）：４７８．２（Ｍ＋１）。

【０６０１】

実施例１２９

化合物の阻害効果を測定するための生化学的アッセイを、ＴｈｅｒｍｏＦｉｓｈｅｒ Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ（Ｌｉｆｅ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ）によって実施した。ＡＬＫ２阻害は、ＬａｎｔｈａＳｃｒｅｅｎ（商標）Ｅｕキナーゼ結合アッセイスクリーニングプロトコルを使用して試験した。酵素アッセイから生成された値を以下の表に示す。

【表１－１】

表1．1マイクロモル濃度での阻害値の%を測定した。1（＋）は、50%未満の阻害値を有する化合物を示すために使用される。3（＋＋＋）は、50%阻害を超えるIC$_{50}$値を有する化合物を示す。

化合物	1uMでの ALK2 阻害%	化合物	1uMでの ALK2 阻害%	化合物	1uMでの ALK2 阻害%
3d	＋＋＋	19d	＋＋＋	44e	＋＋＋
4a	＋＋＋	20c	＋＋＋	45e	＋＋＋
5b	＋＋＋	21c	＋＋＋	27f	＋＋＋
6a	＋＋＋	13b	＋＋＋	28e	＋＋＋
2d	＋＋＋	31b	＋＋＋	29a	＋＋＋
8b	＋＋＋	32d	＋＋＋	30e	＋＋＋
1f	＋＋＋	33d	＋＋＋	57e	＋＋＋
7e	＋＋＋	22d	＋＋＋	58a	＋＋＋
9b	＋＋＋	39d	＋＋＋	59e	＋＋＋
14f	＋＋＋	43d	＋＋＋	38b	＋＋＋
15e	＋＋＋	42d	＋＋＋	46d	＋＋＋
16c	＋＋＋	34d	＋＋＋	47a	＋＋＋
11b	＋＋＋	23c	＋＋＋	40b	＋＋＋
17c	＋＋＋	35d	＋＋＋	48a	＋＋＋
18c	＋＋＋	24c	＋＋＋	41a	＋＋＋
12b	＋＋＋	36e	＋＋＋	49b	＋＋＋
26a	＋＋＋	104a	＋＋＋	50a	＋＋＋
25b	＋＋＋			51c	＋＋＋

【表１－２】

化合物	1uMでのALK2 阻害%
52b	+++
53c	+++
54a	+++
55c	+++
60c	+++
56a	+++
61c	+++
69a	+++
63c	+++
65c	+
68b	+++
67a	+++
105a	+++
70b	+++
71c	+++
80c	+++
73a	+++
72a	+++
112d	+++
113d	+++
114e	+++
115b	+++
116d	+++

化合物	1uMでのALK2 阻害%
74c	+++
79a	+
77a	+++
76c	+
81a	+++
82c	+++
78c	+++
83a	+++
84c	+++
85a	+++
86a	+++
87a	+++
89a	+++
88c	+++
90b	+++
91a	+++
92c	+++
101b	+++
118f	+++
119e	+++
120f	+++
121f	+++
123e	+++

化合物	1uMでのALK2 阻害%
93a	+++
94a	+++
96a	+++
98a	+++
97c	+++
64c	+++
75a	+++
95c	+++
99a	+++
100b	+++
103c	+++
106a	+++
102e	+++
107a	+++
108a	+++
109a	+
110d	+
111d	+++
124e	+++
125e	+++
122e	+++
117e	+++
126e	+++
127b	+++

【０６０２】

参照による組み込み

本明細書で引用される米国特許、並びに米国及びＰＣＴ公開特許出願の全ては、あらゆる請求項、定義、主題免責、又は否認を除き、また組み込まれた資料が本明細書の明示的な開示と矛盾する場合を除いて（その場合は本開示の文言が支配する）、参照により本明細書に組み込まれる。

【０６０３】

均等物

前述の書面の明細書は、当業者による本発明の実践を可能にするのに十分であると考え

られる。実施例は、本発明の一態様の単なる例示であることを意図するものであるため、本発明は、提供された実施例によって範囲を限定されることはなく、他の機能的に等価な実施形態が、本発明の範囲内にある。本明細書に示され、記載されたものに加えて、本発明の様々な修正形態が、前述の説明から当業者にとっては明らかとなり、添付の特許請求の範囲内に包含される。本発明の利点及び目的は、必ずしも本発明の各実施形態によって包含されるものではない。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 22/30690

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC - A61K 31/417; A61K 31/4184; A61K 31/517 (2022.01)
CPC - A61K 31/517; A61K 31/519; A61K 31/53; A61K 31/5377

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
See Search History document

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
See Search History document

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
See Search History document

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2007/0244114 A1 (Cai et al.), 18 October 2007 (18.10.2007), entire document, especially para[0033], [0034], [0049], [1457]	1, 20, 21, 24, 29
A	"Pubchem CID 57938810", Create date: 19 August 2012 (19.08.2012), entire document, especially page 2, compound listed	1, 20, 21, 24, 29
A	WO 2018/232094 A1 (Biocryst Pharmaceuticals, Inc.), 20 December 2018 (20.12.2018), entire document, especially page 1, para 2; page 2, para 1-9; page 4, para 7; page 5, para 1	1, 20, 21, 24, 29
A	US 2011/0201628 A1 (Chuaqui et al.), 18 August 2011 (18.08.2011), entire document, especially para[0006], [0011], [0225]	1, 20, 21, 24, 29
A	Sanvitale et al., "A New Class of Small Molecule Inhibitor of BMP Signaling", PLOS One, 30 April 2013 (30.04.2013), Volume 8, Issue 4, e62721, pages 1-11, entire document, especially page 1, abstract, col 1, para 2, col 2, para 1, 3; page 2, para 1-2, col 2, para 2; Figure 2	1, 20, 21, 24, 29
A	Sanchez-Duffhues et al., "Bone morphogenetic protein receptors: Structure, function and targeting by selective small molecule kinase inhibitors", Bone, (2020), Volume 138, 114572, pages 1-13, entire document, especially page 1, abstract; page 5, col 1, para 3-4; ; Tables 1-2	1, 20, 21, 24, 29

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"D" document cited by the applicant in the international application
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
09 July 2022	OCT 20 2022
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300	Authorized officer Karl Rodriquez Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2019)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 22/30690

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☒ Claims Nos.: 19, 30-49, 55-65, 67-74
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:
---see supplemental box---

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
1, 20, 21, 24, 29

Remark on Protest

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 22/30690

Box III: lack of unity

This application contains the following inventions or groups of inventions which are not so linked as to form a single general inventive concept under PCT Rule 13.1. In order for all inventions to be searched, the appropriate additional search fees must be paid.

Group I+: Claims 1-18, 20-29, 50-54, and 66 are directed to a compound represented by formula (I) or formula (II). The compound of claim 1 will be searched to the extent that it encompasses the first species of claim 1, represented by a compound wherein A is a fused aromatic ring; W is C; Ra represents H; R1 represents heteroarylene; R1a represents H; J represents alkyl. It is believed that claims 1, 20, 21, 24, and 29 read on this first named invention, and thus these claims will be searched without fee. This first named invention has been selected based on the guidance set forth in section 10.54 of the PCT International Search and Preliminary Examination Guidelines. Applicant is invited to elect additional compounds of claim 1, wherein each additional compound elected will require one additional invention fee. Applicants must specify the claims that encompass any additionally elected compound. Applicants must further indicate, if applicable, the claims which encompass the first named invention, if different than what was indicated above for this group. Failure to clearly identify how any paid additional invention fees are to be applied to the '+' group(s) will result in only the first claimed invention to be searched. Additionally, an exemplary election wherein different actual variables are selected is suggested. An exemplary election would be a compound of formula (I) wherein A is a fused aromatic ring; W is N; Ra represents H; R1 represents heteroarylene; R1a represents H; J represents alkyl (i.e., claim 1).

The group of inventions listed above do not relate to a single general inventive concept under PCT Rule 13.1 because, under PCT Rule 13.2, they lack the same or corresponding special technical features for the following reasons:

Special Technical Features:

Each invention in Group I+ includes the technical feature of a unique compound of formula (I) or formula (II), which is not required by any other invention of Group I+.

Common Technical Features:

The inventions of Groups I+ share the technical feature of a compound of formula (I) or formula (II).

These shared technical features, however, do not provide a contribution over the prior art, as being anticipated by a document entitled "Pubchem CID 57938810" (hereinafter 'Pubchem-810'). Pubchem-810 discloses a compound of formula (I) wherein A is a fused aromatic ring; W is C; Ra represents H; R1 represents heteroarylene; R1a represents H; J represents alkyl (see page 2, compound listed).

As said compound was known in the art at the time of the invention, these cannot be considered special technical features that would otherwise unify the inventions of Groups I+. The inventions of Group I+ thus lack unity under PCT Rule 13.

Continuation of Item No. 4:
Claims 19, 30-49, 55-65, 67-74 are unsearchable because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

フロントページの続き

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
C07D 471/04	*(2006.01)*	C07D	513/04	301	
A61K 31/519	*(2006.01)*	C07D	471/04	116	
A61K 31/52	*(2006.01)*	C07D	487/04	144	
A61P 35/00	*(2006.01)*	A61K	31/519		
A61P 7/06	*(2006.01)*	A61K	31/52		
A61P 19/02	*(2006.01)*	A61P	35/00		
A61P 19/00	*(2006.01)*	A61P	7/06		
A61P 43/00	*(2006.01)*	A61P	19/02		
A61K 31/506	*(2006.01)*	A61P	19/00		
		A61P	43/00	111	
		A61K	31/506		

MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

バーミンガム サウスレイク パークウェイ ４８３６

(72)発明者 ヂャン，ウェイハァ

アメリカ合衆国 アラバマ州 ３５２２６ ヴェスタヴィア ヒルズ マンチェスター コート ２６４５

(72)発明者 エルヴィー，ウェイ

アメリカ合衆国 アラバマ州 ３５２４４ フーヴァー パーク サイド サークル ５５７３

(72)発明者 ルゥ，ポン－チォン

アメリカ合衆国 アラバマ州 ３５２４３ ヴェスタヴィア ヒルズ アルタデナ リッジ プレイス １８１６

(72)発明者 スポルディング，アンドリュー イー

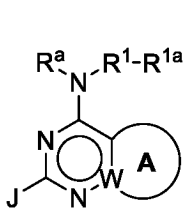
アメリカ合衆国 アラバマ州 ３５２２６ フーヴァー ハリケーン ロード ３４９３

(72)発明者 ラマン，クリシュナン

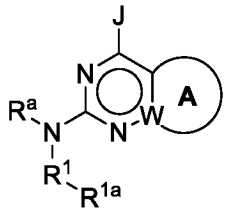
アメリカ合衆国 アラバマ州 ３５２１６ バーミンガム スペアーマン ドライヴ ３７３９

Fターム（参考） 4C086 AA01 AA02 AA03 BC46 CB05 CB06 CB07 CB09 CB22 CB27 GA07 MA01 MA04 NA14 ZA55 ZA96 ZB26 ZC20

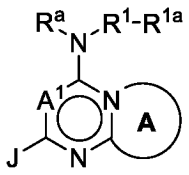
【要約の続き】



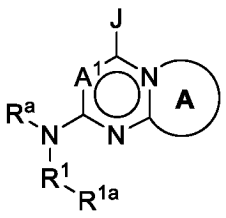
（Ｉ）



（ＩＩ）



（ＩＩＩ）



（ＩＶ）