

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】令和4年1月11日(2022.1.11)

【公表番号】特表2021-505579(P2021-505579A)

【公表日】令和3年2月18日(2021.2.18)

【年通号数】公開・登録公報2021-008

【出願番号】特願2020-530591(P2020-530591)

【国際特許分類】

C 07 D 401/14 (2006.01)

A 61 K 31/4439 (2006.01)

C 07 D 401/04 (2006.01)

C 07 D 405/04 (2006.01)

C 07 D 231/20 (2006.01)

C 07 D 213/82 (2006.01)

A 61 P 11/00 (2006.01)

C 07 C 309/66 (2006.01)

【F I】

C 07 D 401/14 C S P

A 61 K 31/4439

C 07 D 401/04

C 07 D 405/04

C 07 D 231/20 Z

C 07 D 213/82

A 61 P 11/00

C 07 C 309/66

【手続補正書】

【提出日】令和3年11月30日(2021.11.30)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

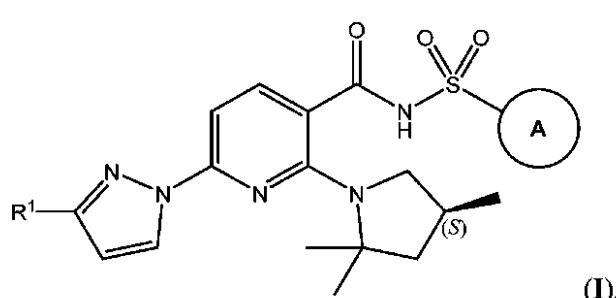
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I)の化合物

【化338】

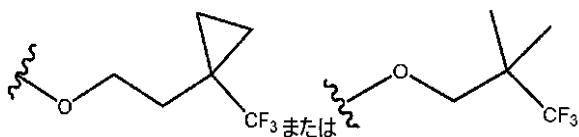


薬学的に許容されるその塩、または先のいずれかの重水素化誘導体

[式中、

- R<sup>1</sup> は、

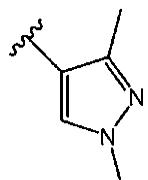
## 【化339】



であり、

- 環 A は、フェニルまたは

## 【化340】

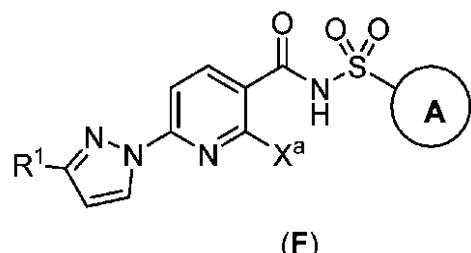


である】

を調製する方法であって、

- (a) 2, 2, 6, 6 - テトラメチル - ピペリジン - 4 - オンまたはその塩を、クロロホルムおよび少なくとも 1 つの塩基と反応させるステップと、
- (b) (a) の反応の生成物を酸と反応させて、5, 5 - ジメチル - 3 - メチレンピロリジン - 2 - オンまたはその塩を生成するステップと、
- (c) 5, 5 - ジメチル - 3 - メチレンピロリジン - 2 - オンまたはその塩のエナンチオ選択的水素化を実施して、(S) - 3, 5, 5 - トリメチル - ピロリジン - 2 - オンまたはその塩を生成するステップと、
- (d) (S) - 3, 5, 5 - トリメチル - ピロリジン - 2 - オンまたはその塩を還元して、(S) - 2, 2, 4 - トリメチルピロリジンを生成するステップと、
- (e) 必要に応じて、(S) - 2, 2, 4 - トリメチルピロリジンを酸で処理して、(S) - 2, 2, 4 - トリメチルピロリジンの塩を生成するステップと、
- (f) 前記 (S) - 2, 2, 4 - トリメチルピロリジンまたはその塩を、式 (F) の化合物またはその塩

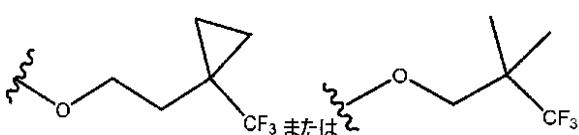
## 【化341】



[式中、

- R<sup>1</sup> は、

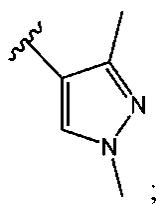
## 【化342】



であり、

- 環 A は、フェニルまたは

## 【化 3 4 3】



であり、

-  $X^a$  は、ハロゲンから選択される ]

と反応させるステップと

を含み、

式 (I) の化合物、薬学的に許容されるその塩、またはそれらのいずれかの重水素化誘導体が生成される、方法。

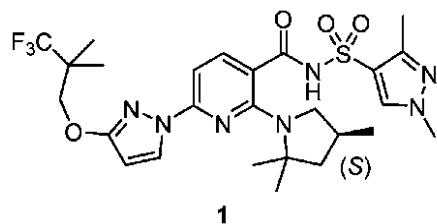
## 【請求項 2】

(S)-2,2,4-トリメチルピロリジンを HCl で処理して、(S)-2,2,4-トリメチルピロリジン塩酸塩を产生するステップをさらに含む、請求項 1 に記載の方法。

## 【請求項 3】

式 (I) の前記化合物、薬学的に許容されるその塩、またはそれらのいずれかの重水素化誘導体が、化合物 1、薬学的に許容されるその塩、またはそれらのいずれかの重水素化誘導体

## 【化 3 6 3】

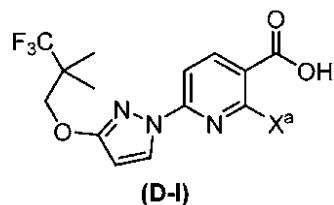


である、請求項 1 または 2 に記載の方法。

## 【請求項 4】

(g) 式 (D-I) の化合物

## 【化 3 6 4】

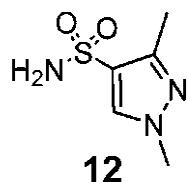


またはその塩

[ 式中、各  $X^a$  は、 - F または - Cl である ]

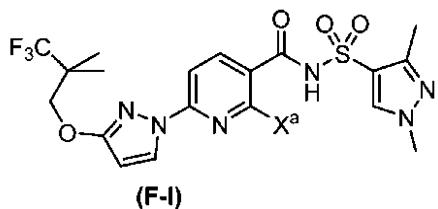
を、化合物 1 またはその塩

## 【化 3 6 5】



と反応させて、式 (F-I) の化合物またはその塩

## 【化 3 6 6】

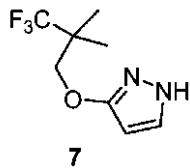


を生成するステップをさらに含む、請求項3に記載の方法。

## 【請求項 5】

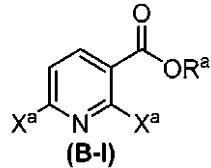
化合物 7 またはその塩

## 【化 3 6 7】



を、式 (B - I) の化合物またはその塩

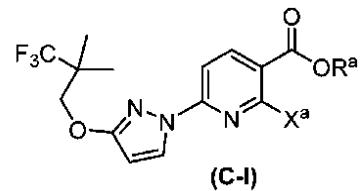
## 【化 3 6 8】



[式中、各 R<sup>a</sup> は、独立に、C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキルから選択され、各 - X<sup>a</sup> は、独立に、- F または - Cl である]

と反応させて、式 (C - I) の化合物またはその塩

## 【化 3 6 9】

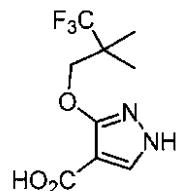


を生成し、式 (C - I) の化合物またはその塩の - C (O) OR<sup>a</sup> 基を加水分解して、式 (D - I) の化合物またはその塩を生成するステップをさらに含む、請求項3または4に記載の方法。

## 【請求項 6】

化合物 6

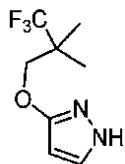
## 【化 3 7 0】



6

を脱炭酸して、化合物 7 またはその塩

## 【化371】

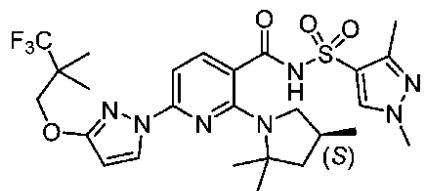


7

を形成するステップをさらに含む、請求項5に記載の方法。

## 【請求項7】

化合物1、薬学的に許容されるその塩、またはそれらのいずれかの重水素化誘導体  
【化372】



1

を調製する方法であって、

(a) 2, 2, 6, 6 - テトラメチル - ピペリジン - 4 - オンまたはその塩を、クロロホルム、カリウムt - ブトキシド、水酸化カリウム、および水酸化ナトリウムから選択される少なくとも1つの塩基、ならびにテトラブチルメチルアンモニウム塩化物から選択される少なくとも1つの相間移動触媒と反応させるステップと、

(b) (a)の反応の生成物をHC1と反応させて、5, 5 - ジメチル - 3 - メチレンピロリジン - 2 - オンまたはその塩を生成するステップと、

(c) 5, 5 - ジメチル - 3 - メチレンピロリジン - 2 - オンまたはその塩のエナンチオ選択的水素化を実施して、(S) - 3, 5, 5 - トリメチル - ピロリジン - 2 - オンまたはその塩を生成するステップと、

(d) (S) - 3, 5, 5 - トリメチル - ピロリジン - 2 - オンまたはその塩を還元して、(S) - 2, 2, 4 - トリメチルピロリジンを生成するステップと、

(e) (S) - 2, 2, 4 - トリメチルピロリジンをHC1で処理して、(S) - 2, 2, 4 - トリメチルピロリジンのHC1塩を生成するステップと、

(f) 化合物6またはその塩

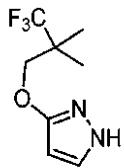
## 【化373】



6

を脱炭酸して、化合物7またはその塩

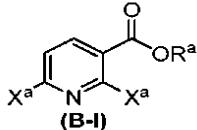
## 【化374】



7

を、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン(DBU)、水酸化ナトリウム水溶液、およびカリウムtert-ブトキシドから選択される塩基、またはHCl水溶液および酢酸から選択される少なくとも1つの酸の存在下で形成するステップと、(g)化合物7またはその塩を、式(B-I)の化合物またはその塩

## 【化375】

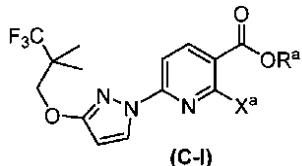


[式中、

R<sup>a</sup>は、メチルであり、各-X<sup>a</sup>は、-Clである]

と反応させて、式(C-I)の化合物またはその塩

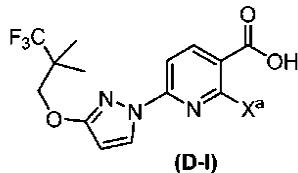
## 【化376】



を、1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン(DABCO)から選択される触媒、ならびにトリエチルアミン、炭酸セシウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、カリウムtert-ブトキシド、リン酸カリウム、DBU、および1,1,3,3-テトラメチルグアニジン(TMG)から選択される少なくとも1つの塩基の存在下で產生するステップと、

(h)式(C-I)の化合物またはその塩の-C(O)OR<sup>a</sup>基を加水分解して、式(D-I)の化合物またはその塩

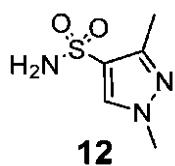
## 【化377】



を、NaOHおよびKOHから選択される少なくとも1つの塩基の存在下で產生するステップと、

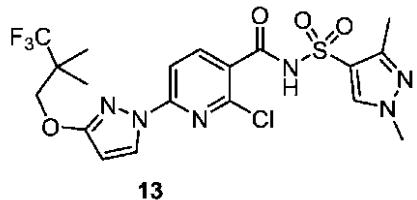
(i)式(D-I)の化合物またはその塩を、1,1'-カルボニルジイミダゾール(CDI)と反応させ、その後、式(D-I)の化合物またはその塩と1,1'-カルボニルジイミダゾール(CDI)の反応の生成物を、化合物12またはその塩

## 【化378】



と、1, 8 - ジアザビシクロ [ 5 . 4 . 0 ] ウンデカ - 7 - エン ( D B U ) から選択される少なくとも 1 つの塩基の存在下で反応させて、化合物 13 またはその塩

## 【化379】

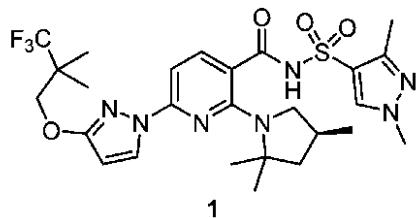


13

を得るステップと、

( j ) 化合物 13 またはその塩を、( S ) - 2 , 2 , 4 - トリメチルピロリジンまたはその塩と、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> の存在下で反応させて、化合物 1 または薬学的に許容されるその塩、またはそれらのいずれかの重水素化誘導体

## 【化380】



1

を产生するステップと

を含む、方法。

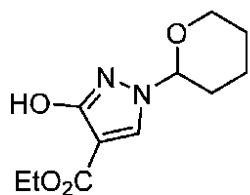
## 【請求項8】

( b ) の反応において、( a ) の反応の生成物を、2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチル - ピペリジン - 4 - オンまたはその塩に対して 1 ~ 4 モル当量の範囲の量の H C 1 と反応させる、請求項 7 に記載の方法。

## 【請求項9】

化合物 45 またはその塩。

## 【化396】

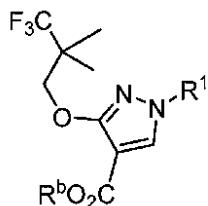


45

## 【請求項10】

式 v i i i の化合物、

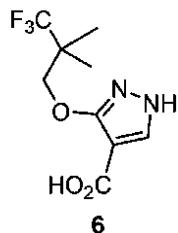
## 【化 3 9 9】



viii

化合物 6、

## 【化 4 0 0】



6

それらのいずれかの塩、またはそれらのいずれかの重水素化誘導体 [ 式中、

 $R^1$  は、保護基であり、 $R^b$  は、 $C_1 \sim C_4$  アルキル基から選択される ]。

## 【請求項 1 1】

$R^1$  が、t - ブチルカルバメート (Boc)、ベンジル (Bn)、テトラヒドロピラニル (THP)、9 - フルオレニルメチルカルバメート (Fmoc)、ベンジルカルバメート (Cbz)、アセトアミド、トリフルオロアセトアミド、トリフェニルメチルアミン、ベンジリデンアミン、および p - トルエンスルホニアミドから選択される、請求項 1 0 に記載の化合物、塩、または重水素化誘導体。

## 【請求項 1 2】

$R^1$  が、t - ブチルカルバメート (Boc)、ベンジル (Bn)、およびテトラヒドロピラニル (THP) から選択される、請求項 1 0 に記載の化合物、塩、または重水素化誘導体。

## 【請求項 1 3】

$R^1$  が、t - ブチルカルバメート (Boc) である、請求項 1 0 に記載の化合物、塩、または重水素化誘導体。

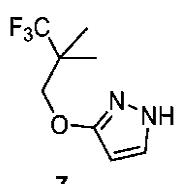
## 【請求項 1 4】

$R^b$  が、エチルである、請求項 1 0 ~ 1 3 のいずれか一項に記載の化合物、塩、または重水素化誘導体。

## 【請求項 1 5】

化合物 7 またはその塩

## 【化 4 0 1】

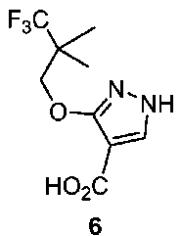


7

を調製する方法であって、

化合物 6 またはその塩

## 【化402】

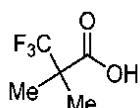


を脱炭酸するステップを含む、方法。

## 【請求項16】

3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピオン酸

## 【化414】

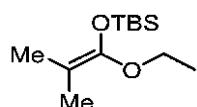


31

またはその塩を調製する方法であって、

(a) *t* *e* *r* *t* - ブチル ((1-エトキシ-2-メチルプロパ-1-エン-1-イル) オキシ) ジメチルシラン

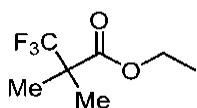
## 【化415】



28

を、エチル3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロパノエート、

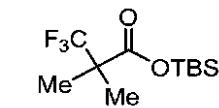
## 【化416】



29

*t* *e* *r* *t* - ブチルジメチルシリル3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロパノエート、

## 【化417】

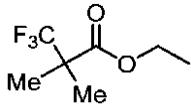


30

またはそれらの混合物に、435~450 nmの波長の光を用いる光化学的条件下で変換するステップと、

(b) エチル3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロパノエート、

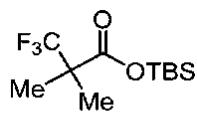
## 【化418】



29

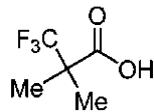
*t* *e* *r* *t* - ブチルジメチルシリル3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロパノ

エート、  
【化419】



30

またはそれらの混合物を、3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピオン酸  
【化420】



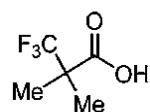
31

またはその塩に変換するステップと  
を含む、方法。

【請求項17】

3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピオン酸

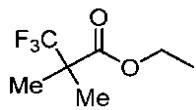
【化421】



31

またはその塩を調製する方法であって、

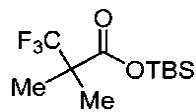
ステップ(a)：エチル3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロパノエート、  
【化422】



29

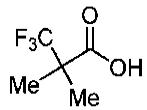
t e r t - ブチルジメチルシリル3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロパノ  
エート、

【化423】



30

またはそれらの混合物を、3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピオン酸  
【化424】



31

またはその塩に変換するステップを含む、方法。

【請求項18】

ステップ(a)が、少なくとも1つの塩基の存在下で実施される、請求項1\_6または1

7に記載の方法。

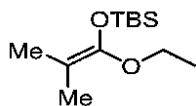
【請求項 19】

前記塩基が、水酸化ナトリウムである、請求項18に記載の方法。

【請求項 20】

ステップ(b) : tert-ブチル((1-エトキシ-2-メチルプロパ-1-エン-1-イル)オキシ)ジメチルシラン

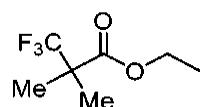
【化425】



28

を、エチル3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロパノエート、

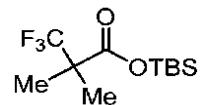
【化426】



29

tert-ブチルジメチルシリル3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロパノエート、

【化427】



30

またはそれらの混合物に変換するステップを含む、請求項17~19のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 21】

ステップ(b)が、CF<sub>3</sub>Iの存在下で実施される、請求項20に記載の方法。

【請求項 22】

ステップ(b)が、Ru触媒の存在下で実施される、請求項20または21に記載の方法。

【請求項 23】

前記Ru触媒が、(bpy)<sub>3</sub>Cl<sub>2</sub>6H<sub>2</sub>Oである、請求項22に記載の方法。

【請求項 24】

ステップ(b)が、光化学的条件下で実施される、請求項20~23のいずれか一項に記載の方法。

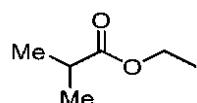
【請求項 25】

前記光化学的条件が、440~445nmの波長の光を含む、請求項24に記載の方法。

【請求項 26】

ステップ(c) : エチルイソブチレート(27)

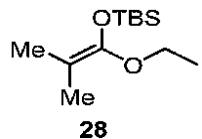
【化428】



27

を、*t* *e* *r* *t* - プチル ((1 - エトキシ - 2 - メチルプロパ - 1 - エン - 1 - イル) オキシ) ジメチルシラン (28)

【化429】



に変換するステップを含む、請求項20 ~ 25 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項27】

ステップ(c)が、*t* *e* *r* *t* - プチルジメチルシリルクロリドの存在下で実施される、請求項26 に記載の方法。

【請求項28】

ステップ(c)が、第2の塩基の存在下で実施される、請求項26 または27 に記載の方法。

【請求項29】

前記第2の塩基が、リチウムジイソプロピルアミドである、請求項28 に記載の方法。

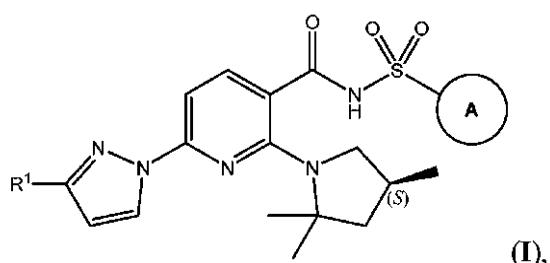
【請求項30】

ステップ(c)が、1,3-ジメチル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2-ピリミジノンの存在下で実施される、請求項29 に記載の方法。

【請求項31】

式(I)の化合物

【化430】



薬学的に許容されるその塩、またはそれらのいずれかの重水素化誘導体

[式中、

- R<sup>1</sup> は、

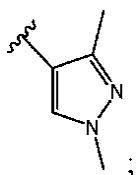
【化431】



であり、

- 環Aは、フェニルまたは

【化432】

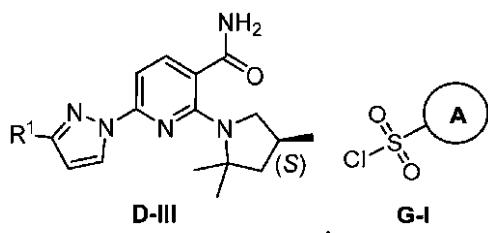


である]

を調製する方法であって、

式(D-IIII)の化合物またはその塩を、式(G-I)の化合物またはその塩

## 【化433】

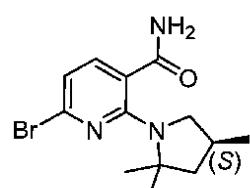


と反応させて、式(I)の化合物、薬学的に許容されるその塩、またはそれらのいずれかの重水素化誘導体を生成するステップを含む、方法。

## 【請求項32】

式(D-IIII)の前記化合物またはその塩が、  
(S)-6-ブロモ-2-(2,2,4-トリメチルピロリジン-1-イル)ニコチンアミド(化合物38)

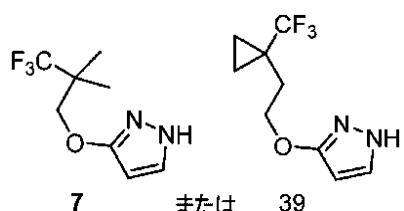
## 【化434】



38

またはその塩を、化合物7、化合物39、またはその塩

## 【化435】

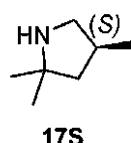


と反応させることによって生成される、請求項31に記載の方法。

## 【請求項33】

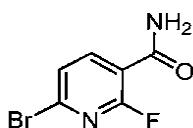
化合物38またはその塩が、(S)-2,2,4-トリメチルピロリジン(化合物17S)

## 【化436】



またはその塩を、6-ブロモ-2-フルオロニコチンアミド(化合物37)またはその塩

## 【化437】



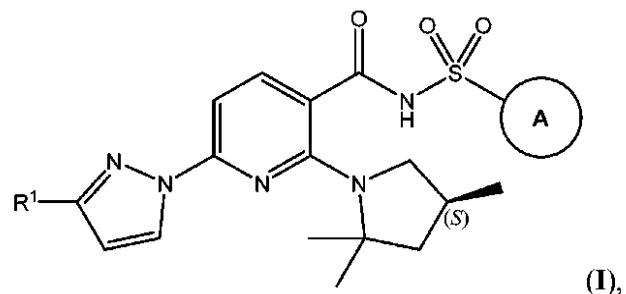
37

と反応させることによって生成される、請求項32に記載の方法。

## 【請求項34】

式(I)の化合物

【化438】

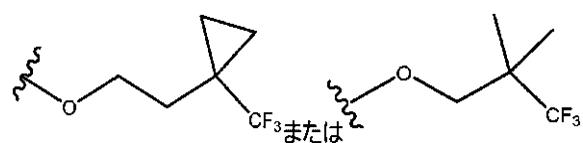


薬学的に許容されるその塩、またはそれらのいずれかの重水素化誘導体

[式中、

- R<sup>1</sup> は、

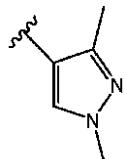
【化439】



であり、

- 環 A は、フェニルまたは

【化440】

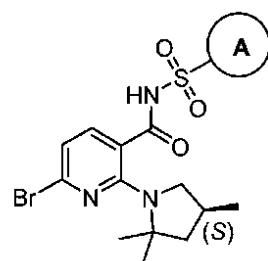


である】

を調製する方法であって、

式(D-IV)の化合物

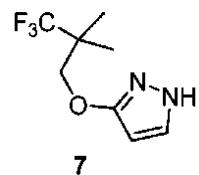
【化441】



D-IV

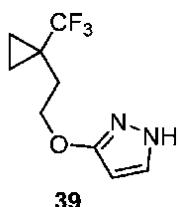
またはその塩を、化合物7

【化442】



または化合物39

## 【化443】

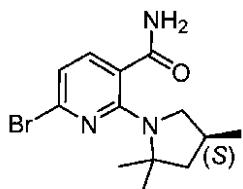


またはその塩と反応させて、式(I)の化合物、薬学的に許容されるその塩、またはそれらのいずれかの重水素化誘導体を生成するステップを含む、方法。

## 【請求項35】

式(D-IV)の前記化合物またはその塩が、  
(S)-6-ブロモ-2-(2,2,4-トリメチルピロリジン-1-イル)ニコチンアミド(化合物38)

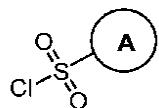
## 【化444】



38

またはその塩を、式(G-I)の化合物

## 【化445】



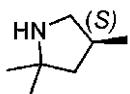
G-I

またはその塩と反応させることによって生成される、請求項34に記載の方法。

## 【請求項36】

化合物38が、  
(S)-2,2,4-トリメチルピロリジン(化合物17S)

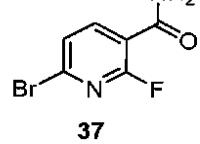
## 【化446】



17S

またはその塩を、6-ブロモ-2-フルオロニコチンアミド(化合物37)またはその塩

## 【化447】



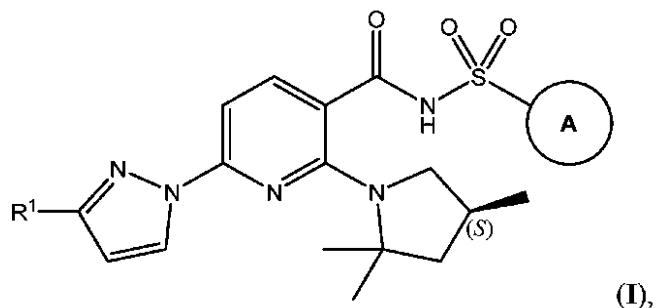
37

と反応させることによって生成される、請求項35に記載の方法。

## 【請求項37】

式(I)の化合物

【化448】

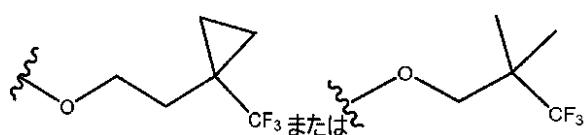


薬学的に許容されるその塩、またはそれらのいずれかの重水素化誘導体

[式中、

- R<sup>1</sup> は、

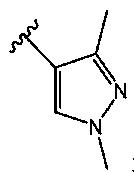
【化449】



であり、

- 環 A は、フェニルまたは

【化450】



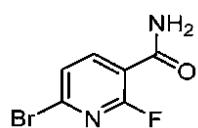
である]

を調製する方法であって、

(A) (1) 6 - ブロモ - 2 - フルオロニコチン酸またはその塩を、6 - ブロモ - 2 - フルオロニコチニアミドまたはその塩に変換するステップと、

(2) (S) - 2 , 2 , 4 - トリメチルピロリジンまたはその塩を、6 - ブロモ - 2 - フルオロニコチニアミドまたはその塩

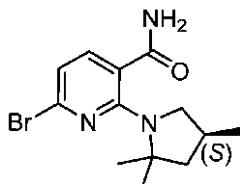
【化451】



37

と反応させて、(S) - 6 - ブロモ - 2 - (2 , 2 , 4 - トリメチルピロリジン - 1 - イル)ニコチニアミドまたはその塩

【化452】



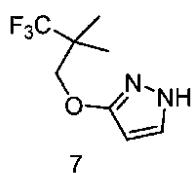
38

を生成するステップと、

(3) (S) - 6 - ブロモ - 2 - (2 , 2 , 4 - トリメチルピロリジン - 1 - イル)ニコ

チニアミドまたはその塩を、化合物7

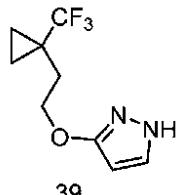
【化453】



7

または化合物39

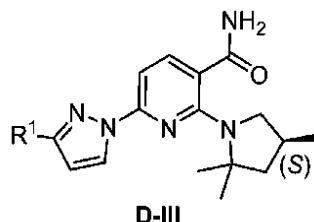
【化454】



39

またはその塩と反応させて、式(D-III)の化合物またはその塩

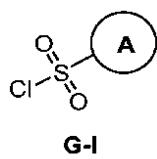
【化455】



を生成するステップと、

(4) 式(D-III)の化合物またはその塩を、式(G-I)の化合物またはその塩

【化456】



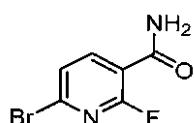
G-I

と反応させて、式(I)の化合物、薬学的に許容されるその塩、またはそれらのいずれかの重水素化誘導体を生成するステップを含むか、あるいは

(B)(1) 6-ブロモ-2-フルオロニコチン酸またはその塩を、6-ブロモ-2-フルオロニコチニアミドまたはその塩に変換するステップと、

(2)(S)-2,2,4-トリメチルピロリジンまたはその塩を、6-ブロモ-2-フルオロニコチニアミドまたはその塩

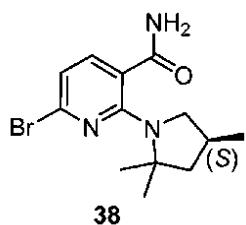
【化457】



37

と反応させて、(S)-6-ブロモ-2-(2,2,4-トリメチルピロリジン-1-イル)ニコチニアミドまたはその塩

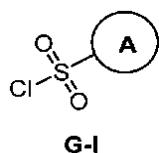
## 【化458】



を生成するステップと、

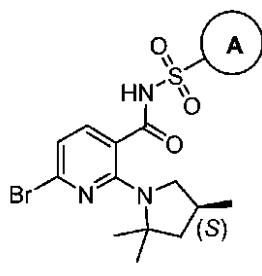
(3) (S)-6-ブロモ-2-(2,2,4-トリメチルピロリジン-1-イル)ニコチンアミドまたはその塩を、式(G-I)の化合物

## 【化459】



またはその塩と反応させて、式(D-IV)の化合物またはその塩

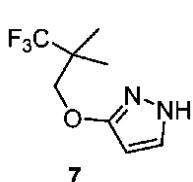
## 【化460】



を生成するステップと、

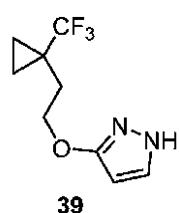
(4) 式(D-IV)の化合物またはその塩を、化合物7

## 【化461】



または化合物39

## 【化462】



またはその塩と反応させて、式(I)の化合物、薬学的に許容されるその塩、またはそれらのいずれかの重水素化誘導体を生成するステップを含む、方法。

## 【請求項38】

ステップ(A)(3)が、炭素-窒素カップリング触媒(例えば、銅触媒またはパラジウム触媒)である少なくとも1つの触媒の存在下で実施される、請求項32または37に

記載の方法。

**【請求項 3 9】**

前記銅触媒が、銅供給源、例えばハロゲン化銅(I)(例えば、ヨウ化銅(I))を含み、または前記パラジウム触媒が、[1,1'-ビス(ジ-tert-ブチルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)、[(2-ジ-tert-ブチルホスフィノ-3,6-ジメトキシ-2',4',6'-トリイソプロピル-1,1'-ビフェニル)-2-(2'-アミノ-1,1'-ビフェニル)]パラジウム(II)メタンスルホネット、[(2-ジ-シクロヘキシルホスフィノ-3,6-ジメトキシ-2',4',6'-トリイソプロピル-1,1'-ビフェニル)-2-(2'-アミノ-1,1'-ビフェニル)]パラジウム(II)メタンスルホネット、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub>)/2-ジ-tert-ブチルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピルビフェニル)、Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub>/1,1'-ビス(ジイソプロピルホスフィノ)フェロセン、Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub>/N-フェニル-2-(ジ-tert-ブチルホスフィノ)ピロール、Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub>/2-ジ-tert-ブチルホスフィノ-2'-メチルビフェニル、Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub>/5-(ジ-tert-ブチルホスフィノ)-1',3',5'-トリフェニル-1'H-[1,4']ビピラゾール、Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub>/2-(ジ-tert-ブチルホスフィノ)-1-(2-メトキシフェニル)-1H-ピロール、Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub>/2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジメトキシビフェニル、Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub>/2-(ジ-tert-ブチルホスフィノ)-2',4',6'-トリイソプロピル-3,6-ジメトキシ-1,1'-ビフェニル、Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub>/2-(ジシクロヘキシルホスフィノ)3,6-ジメトキシ-2',4',6'-トリイソプロピル-1,1'-ビフェニル、Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub>/ジ-tert-ブチル(2,2-ジフェニル-1-メチル-1-シクロプロピル)ホスфин、Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub>/1-(ジシクロヘキシルホスフィノ)-2,2-ジフェニル-1-メチルシクロプロパン、およびジクロロ[1,3-ビス(2,6-ジ-3-ペンチルフェニル)イミダゾール-2-イリデン](3-クロロピリジル)パラジウム(II)から選択される、請求項3 8に記載の方法。

**【請求項 4 0】**

前記ステップ(A)(3)が、少なくとも1つの前記銅触媒の存在下で実施され、前記銅触媒が、銅供給源およびアミン配位子などの配位子(例えば、N,N'-ジメチルエレンジアミン、N,N'-ジメチルシクロヘキサン-1,2-ジアミン)、1,10-フェナントロリン、8-ヒドロキシキノリン、L-プロリン、または2-イソブチリルシクロヘキサノンを含む、請求項3 8に記載の方法。

**【請求項 4 1】**

前記アミン配位子が、N,N'-ジメチルシクロヘキサン-1,2-ジアミンである、請求項4 0に記載の方法。

**【請求項 4 2】**

ステップ(B)(4)が、炭素-窒素カップリング触媒(例えば、銅触媒またはパラジウム触媒)である少なくとも1つの触媒の存在下で実施される、請求項3 4または3 7に記載の方法。

**【請求項 4 3】**

前記銅触媒が、銅供給源、例えばヨウ化銅(I)を含み、または前記パラジウム触媒が、[1,1'-ビス(ジ-tert-ブチルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)、[(2-ジ-tert-ブチルホスフィノ-3,6-ジメトキシ-2',4',6'-トリイソプロピル-1,1'-ビフェニル)-2-(2'-アミノ-1,1'-ビフェニル)]パラジウム(II)メタンスルホネット、[(2-ジ-シクロヘキシルホスフィノ-3,6-ジメトキシ-2',4',6'-トリイソプロピル-1,1'-ビフェニル)-2-(2'-アミノ-1,1'-ビフェニル)]パラジウム(II)メタンスルホネット、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub>)/2-ジ-tert-ブチルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピルビフェ

ニル)、Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub>/1,1'-ビス(ジイソプロピルホスフィノ)フェロセン、Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub>/N-フェニル-2-(ジ-tert-ブチルホスフィノ)ピロール、Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub>/2-ジ-tert-ブチルホスフィノ-2'-メチルビフェニル、Pd<sub>2</sub>d<sub>1</sub>ba<sub>3</sub>/5-(ジ-tert-ブチルホスフィノ)-1',3',5'-トリフェニル-1'H-[1,4']ビピラゾール、Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub>/2-(ジ-tert-ブチルホスフィノ)-1-(2-メトキシフェニル)-1H-ピロール、Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub>/2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジメトキシビフェニル、Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub>/2-(ジ-tert-ブチルホスフィノ)-2',4',6'-トリイソプロピル-3,6-ジメトキシ-1,1'-ビフェニル、Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub>/2-(ジシクロヘキシルホスフィノ)-3,6-ジメトキシ-2',4',6'-トリイソプロピル-1,1'-ビフェニル、Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub>/ジ-tert-ブチル(2,2-ジフェニル-1-メチル-1-シクロプロピル)ホスフィン、Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub>/1-(ジシクロヘキシルホスフィノ)-2,2-ジフェニル-1-メチルシクロプロパン、およびジクロロ[1,3-ビス(2,6-ジ-3-ペンチルフェニル)イミダゾール-2-イリデン](3-クロロピリジル)パラジウム(I I)から選択される、請求項4\_2に記載の方法。

#### 【請求項4\_4】

ステップ(B)(4)が、少なくとも1つの前記銅触媒の存在下で実施され、前記銅触媒が、銅供給源およびアミン配位子などの配位子(例えば、N,N'-ジメチルエチレンジアミン、N,N'-ジメチルシクロヘキサン-1,2-ジアミン)、1,10-フェナントロリン、8-ヒドロキシキノリン、L-プロリン、または2-イソブチリルシクロヘキサノンを含む、請求項4\_2に記載の方法。

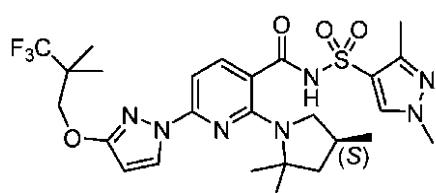
#### 【請求項4\_5】

前記アミン配位子が、N,N'-ジメチルシクロヘキサン-1,2-ジアミンである、請求項4\_4に記載の方法。

#### 【請求項4\_6】

式(I)の前記化合物、薬学的に許容されるその塩、またはそれらのいずれかの重水素化誘導体が、化合物1、薬学的に許容されるその塩、またはそれらのいずれかの重水素化誘導体

#### 【化4\_6\_4】

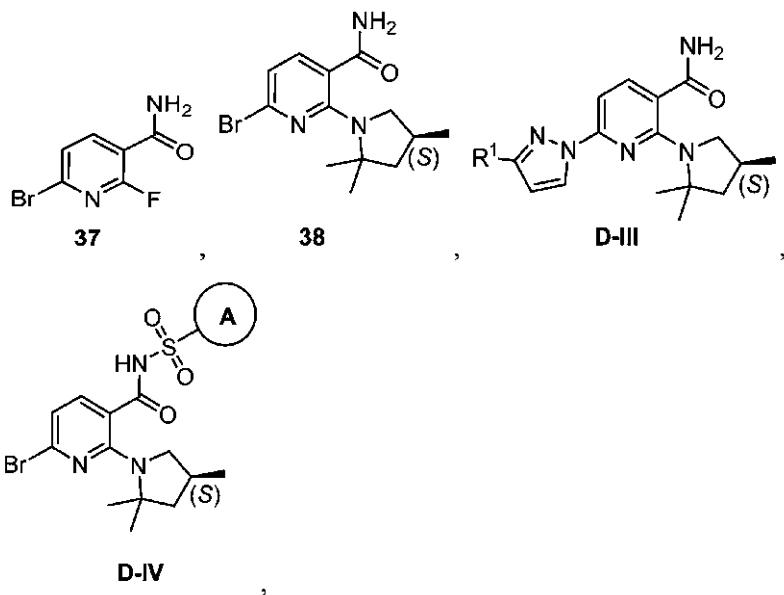


1

である、請求項3\_1~4\_5のいずれか一項に記載の方法。

#### 【請求項4\_7】

## 【化465】



から選択される化合物

[式中、

-  $R^1$  は、

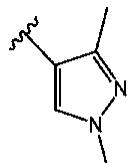
## 【化466】



であり、

- 環 A は、フェニルまたは

## 【化467】



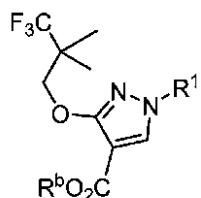
である]

またはその塩、またはそれらのいずれかの重水素化誘導体。

## 【請求項48】

式viiiの化合物

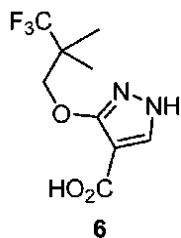
## 【化468】



viii

もしくは化合物6

## 【化469】



または式  $\text{v i i i}$  の化合物もしくは化合物 6 の塩、またはそれらのいずれかの重水素化誘導体

[式中、

$R^1$  は、保護基であり、

$R^b$  は、 $C_1 \sim C_4$  アルキル基から選択される]。

## 【請求項49】

$R^1$  が、 $t$ -ブチルカルバメート ( $Boc$ )、ベンジル ( $Bn$ )、テトラヒドロピラニル ( $THP$ )、9-フルオレニルメチルカルバメート ( $Fmoc$ )、ベンジルカルバメート ( $Cbz$ )、アセトアミド、トリフルオロアセトアミド、トリフェニルメチルアミン、ベンジリデンアミン、および  $p$ -トルエンスルホニアミドから選択される、請求項 48 に記載の化合物、塩、または重水素化誘導体。

## 【請求項50】

$R^1$  が、 $t$ -ブチルカルバメート ( $Boc$ )、ベンジル ( $Bn$ )、およびテトラヒドロピラニル ( $THP$ ) から選択される、請求項 48 に記載の化合物、塩、または重水素化誘導体。

## 【請求項51】

$R^1$  が、 $t$ -ブチルカルバメート ( $Boc$ ) である、請求項 48 に記載の化合物、塩、または重水素化誘導体。

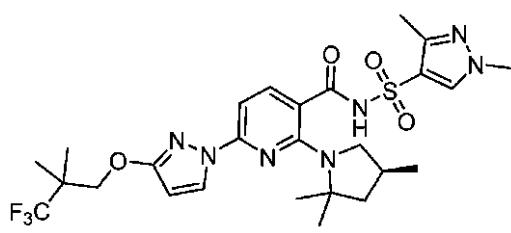
## 【請求項52】

$R^b$  が、エチルである、請求項 48 ~ 51 のいずれか一項に記載の化合物、塩、または重水素化誘導体。

## 【請求項53】

化合物 1

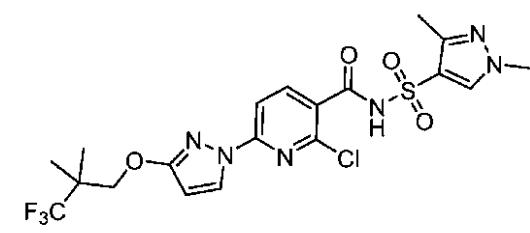
## 【化472】



1

または薬学的に許容されるその塩を生成する方法であって、化合物 13

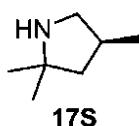
## 【化473】



13

またはその塩を、化合物 17S

## 【化474】

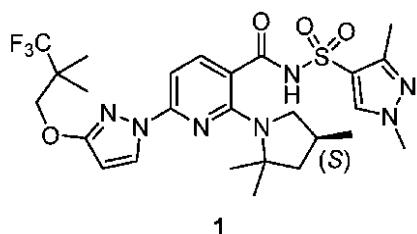


またはその塩と、 $K_2CO_3$ 、第1の溶媒、および第2の溶媒の存在下で反応させるステップを含む、方法。

## 【請求項54】

化合物1または薬学的に許容されるその塩、またはそれらのいずれかの重水素化誘導体

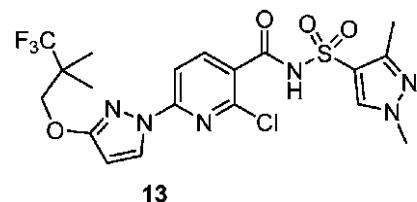
## 【化486】



を調製するプロセスであって、

化合物13またはその塩

## 【化487】

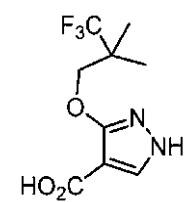


を、(S)-2,2,4-トリメチルピロリジン(化合物17S)またはその塩と、 $K_2CO_3$ の存在下で反応させて、化合物1または薬学的に許容されるその塩、またはそれらのいずれかの重水素化誘導体を產生するステップを含み、

化合物13またはその塩が、

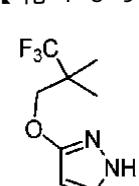
(i) 化合物6

## 【化488】



を脱炭酸して、化合物7またはその塩

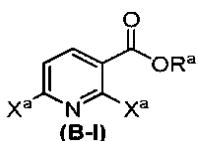
## 【化489】



を、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン(DBU)、水酸化ナトリウム水溶液、およびカリウムtert-ブトキシドから選択される塩基、またはHCl

水溶液および酢酸から選択される少なくとも1つの酸の存在下で形成するステップと、  
(i i) 化合物7またはその塩を、式(B-I)の化合物またはその塩

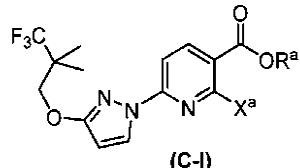
## 【化490】



[式中、R<sup>a</sup>は、メチルであり、各-X<sup>a</sup>は、-Clである]

と反応させて、式(C-I)の化合物またはその塩

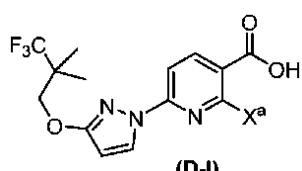
## 【化491】



を、1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン(DABCO)から選択される触媒、ならびにトリエチルアミン、炭酸セシウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、カリウムtert-ブトキシド、リン酸カリウム、DBU、および1,1,3,3-テトラメチルグアニジン(TMG)から選択される少なくとも1つの塩基の存在下で產生するステップと、

(i i i) 式(C-I)の化合物またはその塩の-C(=O)OR<sup>a</sup>基を、NaOHおよびKOHから選択される少なくとも1つの塩基の存在下で加水分解して、式(D-I)の化合物またはその塩

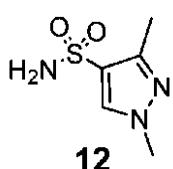
## 【化492】



を产生するステップと、

(i v) 式(D-I)の化合物またはその塩を、1,1'-カルボニルジイミダゾール(CDI)と反応させ、その後、式(D-I)の化合物またはその塩と1,1'-カルボニルジイミダゾール(CDI)の反応の生成物を、化合物12またはその塩

## 【化493】



を、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン(DBU)から選択される少なくとも1つの塩基の存在下で反応させて、化合物13またはその塩を得るステップと

によって調製されている、プロセス。

## 【請求項55】

化合物17Sまたはその塩が、

(i) 2,2,6,6-テトラメチル-ピペリジン-4-オンまたはその塩を、クロロホルム、カリウムtert-ブトキシド、水酸化カリウム、および水酸化ナトリウムから選択される少なくとも1つの塩基、ならびにテトラブチルメチルアンモニウム塩化物から選択される少なくとも1つの相間移動触媒と反応させるステップと、

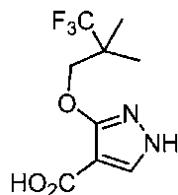
(i i) (a)の反応の生成物をHClと反応させて、5,5-ジメチル-3-メチレン

ピロリジン - 2 - オンまたはその塩を生成するステップと、  
 ( i i i ) 5 , 5 - ジメチル - 3 - メチレンピロリジン - 2 - オンまたはその塩のエナン  
 チオ選択的水素化を実施して、( S ) - 3 , 5 , 5 - トリメチル - ピロリジン - 2 - オン  
 またはその塩を生成するステップと、  
 ( i v ) ( S ) - 3 , 5 , 5 - トリメチル - ピロリジン - 2 - オンまたはその塩を還元し  
 て、化合物 17S を生成するステップと、  
 ( v ) 必要に応じて、( S ) - 2 , 2 , 4 - トリメチルピロリジンを HCl で処理して、  
 化合物 17S の HCl 塩を生成するステップと  
 によって調製されている、請求項 54 に記載のプロセス。

## 【請求項 56】

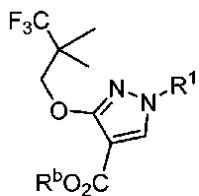
化合物 6

## 【化 4 9 4】

**6**

またはその塩が、式 v i i i の化合物

## 【化 4 9 5】

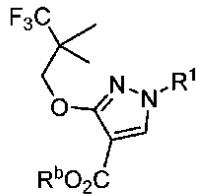
**viii**またはその塩の - CO<sub>2</sub>R<sup>b</sup> 基

[ 式中、R<sup>1</sup> は、保護基であり、R<sup>b</sup> は、C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキル基から選択される ]  
 を加水分解するステップによって調製されている、請求項 54 または 55 に記載の方法。

## 【請求項 57】

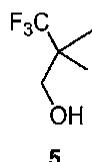
式 v i i i の前記化合物

## 【化 4 9 6】

**viii**

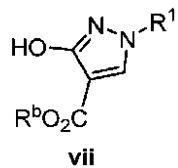
またはその塩が、化合物 5 またはその塩

## 【化 4 9 7】

**5**

および式 v i i の化合物またはその塩

【化 4 9 8】

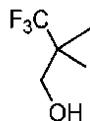


[式中、R<sup>1</sup>は、保護基であり、R<sup>b</sup>は、C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキル基から選択される]を反応させるステップによって調製されている、請求項5 6に記載の方法。

【請求項 5 8】

化合物 5

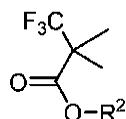
【化 4 9 9】



5

またはその塩が、式(W-II)の化合物

【化 5 0 0】



(W-II)

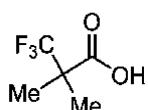
またはその塩

[式中、R<sup>2</sup>は、HおよびC<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキル基から選択される]を還元するステップによって調製されている、請求項5 7に記載の方法。

【請求項 5 9】

式(W-II)の前記化合物が、3，3，3-トリフルオロ-2，2-ジメチルプロピオン酸(化合物31)

【化 5 0 1】



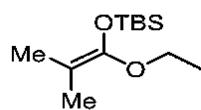
31

またはその塩であり、

化合物31が、

(a) tert-ブチル((1-エトキシ-2-メチルプロパ-1-エン-1-イル)オキシ)ジメチルシラン(化合物28)

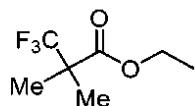
【化 5 0 2】



28

を、エチル3，3，3-トリフルオロ-2，2-ジメチルプロパノエート(化合物29)

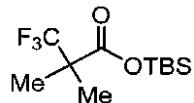
## 【化 5 0 3】



29

t e r t - ブチルジメチルシリル 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 , 2 - ジメチルプロパン  
エート ( 化合物 3 0 ) 、

## 【化 5 0 4】



30

またはそれらの混合物に、 4 3 5 ~ 4 5 0 nm の波長の光を用いる光化学的条件下で変換するステップと、

( b ) 化合物 2 9 、 化合物 3 0 、 またはそれらの混合物を、 化合物 3 1 またはその塩に変換するステップと

によって調製されている、 請求項 5 8 に記載の方法。

## 【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 2 0 6

【補正方法】変更

【補正の内容】

## 【0 2 0 6】

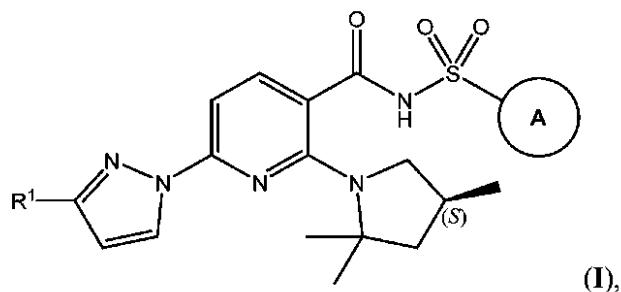
本開示において言及した全ての刊行物および特許は、各個々の刊行物または特許出願が参考により組み込まれることが具体的にかつ個別に示されている場合と同じ程度に、参考により本明細書に組み込まれる。参考により組み込まれた特許または刊行物のいずれかにおける用語の意味が、本開示において使用される用語の意味と矛盾する場合、本開示における用語の意味が支配的であることが意図される。さらに、上記の議論は、本開示の例示的な実施形態を単に開示および記載しているに過ぎない。当業者は、そのような議論ならびに添付の図面および特許請求の範囲から、以下の特許請求の範囲に定義されるような本開示の主旨および範囲から逸脱することなく、種々の変更、修正およびバリエーションが行われ得ることを容易に認識するであろう。

本発明は、 例えば、 以下の項目を提供する。

## (項目 1)

## 式 ( I ) の化合物

## 【化 3 3 8】

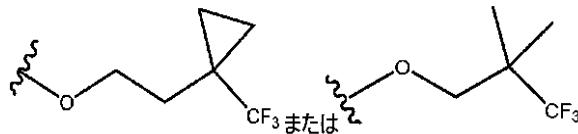


薬学的に許容されるその塩、または先のいずれかの重水素化誘導体

[式中、

-  $R^1$  は、

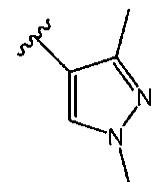
【化 3 3 9】



であり、

- 環 A は、フェニルまたは

【化 3 4 0】



である】

を調製する方法であって、

(a) 2, 2, 6, 6 - テトラメチル - ピペリジン - 4 - オンまたはその塩を、クロロホルムおよび少なくとも 1 つの塩基と反応させるステップと、

(b) (a) の反応の生成物を酸と反応させて、5, 5 - ジメチル - 3 - メチレンピロリジン - 2 - オンまたはその塩を生成するステップと、

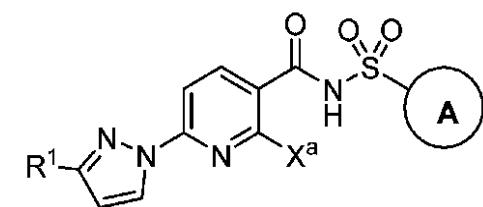
(c) 5, 5 - ジメチル - 3 - メチレンピロリジン - 2 - オンまたはその塩のエナンチオ選択的水素化を実施して、(S) - 3, 5, 5 - トリメチル - ピロリジン - 2 - オンまたはその塩を生成するステップと、

(d) (S) - 3, 5, 5 - トリメチル - ピロリジン - 2 - オンまたはその塩を還元して、(S) - 2, 2, 4 - トリメチルピロリジンを生成するステップと、

(e) 必要に応じて、(S) - 2, 2, 4 - トリメチルピロリジンを酸で処理して、(S) - 2, 2, 4 - トリメチルピロリジンの塩を生成するステップと、

(f) 前記 (S) - 2, 2, 4 - トリメチルピロリジンまたはその塩を、式 (F) の化合物またはその塩

【化 3 4 1】



(F)

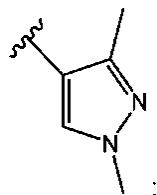
[式中、

-  $R^1$  は、

【化342】

であり、- 環Aは、フェニルまたは

【化343】

であり、- X<sup>a</sup>は、ハロゲンから選択される】と反応させるステップとを含み、式(I)の化合物、薬学的に許容されるその塩、またはそれらのいずれかの重水素化誘導体が生成される、方法。(項目2)(S)-2,2,4-トリメチルピロリジンをHClで処理して、(S)-2,2,4-トリメチルピロリジン塩酸塩を产生するステップをさらに含む、項目1に記載の方法。(項目3)(a)の反応のために添加される前記少なくとも1つの塩基が、カリウムt-ブトキシド、水酸化カリウム、および水酸化ナトリウムから選択される、項目1に記載の方法。(項目4)2,2,6,6-テトラメチルピペリジン-4-オンまたはその塩に対して3~15モル当量の前記少なくとも1つの塩基が、(a)の反応のために添加される、項目3に記載の方法。(項目5)前記少なくとも1つの塩基が、水溶液の総重量に対して20wt%~80wt%の範囲の濃度を有する水溶液の形態である、項目4に記載の方法。(項目6)前記クロロホルムが、2,2,6,6-テトラメチルピペリジン-4-オンまたはその塩に対して1~4モル当量の範囲の量で存在する、項目1に記載の方法。(項目7)前記2,2,6,6-テトラメチル-ピペリジン-4-オンまたはその塩を、クロロホルム、少なくとも1つの塩基、および少なくとも1つの相間移動触媒と反応させる、項目6に記載の方法。(項目8)前記少なくとも1つの相間移動触媒が、テトラアルキルアンモニウム塩およびクラウンエーテルから選択される、項目7に記載の方法。(項目9)前記少なくとも1つの相間移動触媒が、テトラアルキルアンモニウムハロゲン化物から選択される、項目8に記載の方法。(項目10)

前記少なくとも1つの相間移動触媒が、トリプチルメチルアンモニウム塩化物、トリプチルメチルアンモニウム臭化物、テトラブチルアンモニウム臭化物(TBAB)、テトラブチルアンモニウム塩化物(TBAC)、テトラブチルアンモニウムヨウ化物(TBAI)、テトラブチルアンモニウム水酸化物(TBAH)、ベンジルトリメチルアンモニウム塩化物、テトラオクチルアンモニウム臭化物(TOAB)、テトラオクチルアンモニウム塩化物(TOAC)、テトラオクチルアンモニウムヨウ化物(TOAI)、トリオクチルメチルアンモニウム塩化物、およびトリオクチルメチルアンモニウム臭化物から選択される、項目9に記載の方法。

(項目11)

2,2,6,6-テトラメチルピペリジン-4-オンまたはその塩に対して0.01モル当量~0.2モル当量の前記少なくとも1つの相間移動触媒が、(a)の反応に添加される、項目10に記載の方法。

(項目12)

(b)の反応の前記酸が、プロトン酸の水溶液から選択される、項目1~11のいずれか一項に記載の方法。

(項目13)

前記プロトン酸が、塩酸、メタンスルホン酸、トリフル酸、および硫酸から選択される、項目12に記載の方法。

(項目14)

プロトン酸の前記水溶液の濃度が、1M~18Mの範囲である、項目12に記載の方法。

(項目15)

プロトン酸の前記水溶液の濃度が、2M~10Mの範囲である、項目12に記載の方法。

(項目16)

(b)の反応の前記酸が、2M~3Mの範囲の濃度を有するHC1から選択される、項目12に記載の方法。

(項目17)

2,2,6,6-テトラメチルピペリジン-4-オンまたはその塩に対して0.5~1.0モル当量の前記酸が、(b)の反応に添加される、項目12に記載の方法。

(項目18)

2,2,6,6-テトラメチルピペリジン-4-オンまたはその塩に対して1~4モル当量の前記酸が、(b)の反応に添加される、項目17に記載の方法。

(項目19)

(c)の前記エナンチオ選択的水素化が、5,5-ジメチル-3-メチレンピロリジン-2-オンまたはその塩を少なくとも1つの触媒および水素ガスと反応させて、(S)-3,5,5-トリメチル-ピロリジン-2-オンまたはその塩を生成することを含む、項目1に記載の方法。

(項目20)

前記触媒が、ルテニウム水素化触媒、ロジウム水素化触媒、およびイリジウム水素化触媒から選択される、項目19に記載の方法。

(項目21)

(d)の還元反応が、(S)-3,5,5-トリメチル-ピロリジン-2-オンまたはその塩を、水素化物などの還元剤と反応させて、(S)-2,2,4-トリメチルピロリジンを生成することを含む、項目1に記載の方法。

(項目22)

前記還元反応が、(S)-3,5,5-トリメチル-ピロリジン-2-オンまたはその塩に対して1~2モル当量の水素化物などの前記還元剤を反応させることを含む、項目21に記載の方法。

(項目23)

前記水素化物が、水素化リチウムアルミニウム、水素化ビス(2-メトキシエトキシ)アルミニウムナトリウム、およびボランから選択される、項目22に記載の方法。

(項目24)

前記還元反応が、金属触媒および水素または水素ガスの供給源を反応させることを含む、項目22に記載の方法。

(項目25)

X<sup>a</sup>が、-Fまたは-C1である、項目1に記載の方法。

(項目26)

(f)の反応が、少なくとも1つの塩基の存在下で実施される、項目1~25のいずれか一項に記載の方法。

(項目27)

前記塩基が、炭酸カリウムおよびリン酸カリウムから選択される、項目26に記載の方法。

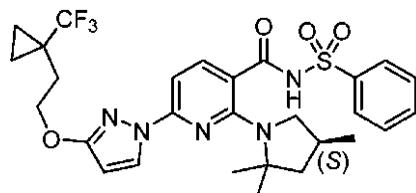
(項目28)

(f)の反応が、金属炭酸塩の存在下で、N-メチルピロリジン(NMP)、DMF、およびDMSOから選択される少なくとも1つの第1の溶媒中、必要に応じてジエトキシエタン(DEE)、n-ブチルアセテート(n-BuOAc)、i-BuOAc、およびn-BuOHから選択される第2の溶媒の存在下で実施される、項目27に記載の方法。

(項目29)

式(I)の前記化合物、薬学的に許容されるその塩、またはそれらのいずれかの重水素化誘導体が、化合物2、薬学的に許容されるその塩、またはそれらのいずれかの重水素化誘導体

【化344】



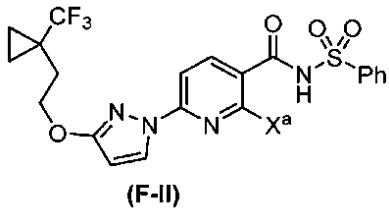
化合物 2.

である、項目1~28のいずれか一項に記載の方法。

(項目30)

式Fの前記化合物またはその塩が、式(F-II)の化合物またはその塩

【化345】



(F-II)

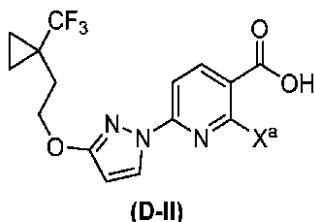
[式中、X<sup>a</sup>は、ハロゲンから選択される]

である、項目29に記載の方法。

(項目31)

式(D-II)の化合物またはその塩

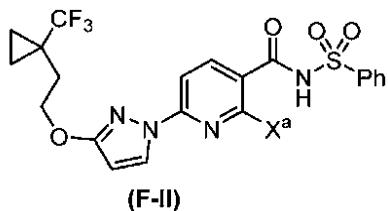
## 【化346】



[式中、X<sup>a</sup>は、C1である]

を、ベンゼンスルホンアミドまたはその塩と反応させて、式(F-II)の化合物

## 【化347】



[式中、X<sup>a</sup>は、C1である]

またはその塩を生成するステップをさらに含む、項目30に記載の方法。

## (項目32)

式(D-II)の前記化合物またはその塩を、カップリング試薬と反応させ、次に、得られた化合物または塩を、少なくとも1つの塩基の存在下でベンゼンスルホンアミドまたはその塩と反応させる、項目30に記載の方法。

## (項目33)

前記カップリング試薬が、1,1'-カルボニルジイミダゾール(CDI)であり、前記塩基が、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン(DBU)または1,1,3,3-テトラメチルグアニジン(TMG)である、項目32に記載の方法。

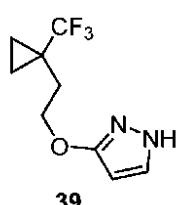
## (項目34)

前記反応が、テトラヒドロフラン(THF)および2-メチルテトラヒドロフラン(2-MeTHF)から選択される少なくとも1つの溶媒中で実施される、項目32に記載の方法。

## (項目35)

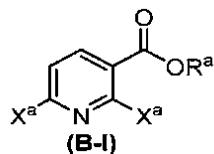
c) 化合物39またはその塩

## 【化348】



を、式(B-I)の化合物またはその塩

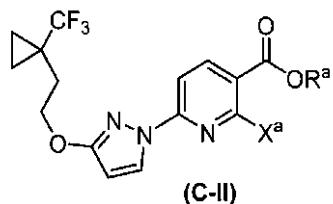
## 【化349】



[式中、

R<sup>a</sup>は、C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキル基から選択され、X<sup>a</sup>は、-Fまたは-Clである】と反応させて、式(C-II)の化合物またはその塩

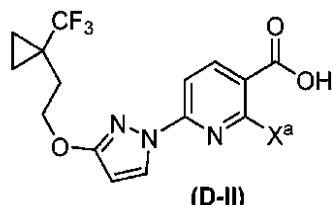
## 【化350】



[式中、

R<sup>a</sup>は、C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキル基から選択され、X<sup>a</sup>は、-Fまたは-Clである】を生成するステップと、d) 式(C-II)の前記化合物またはその塩の-C(O)OR<sup>a</sup>基を加水分解して、式(D-II)の化合物またはその塩

## 【化351】



[式中、

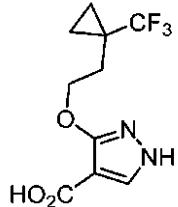
R<sup>a</sup>は、C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキル基から選択され、X<sup>a</sup>は、-Fまたは-Clである】を生成するステップとをさらに含む、項目29～34のいずれか一項に記載の方法。(項目36)R<sup>a</sup>が、エチルであり、前記-C(O)OR<sup>a</sup>基の加水分解が、少なくとも1つの塩基の存在下で実施される、項目35に記載の方法。(項目37)R<sup>a</sup>が、t-ブチルであり、前記-C(O)OR<sup>a</sup>基の加水分解が、酸の存在下で実施される、項目35に記載の方法。(項目38)化合物39またはその塩と式(B-I)の前記化合物またはその塩の反応が、1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン(DABCO)および少なくとも1つの塩基の存在下で実施される、項目35～37のいずれか一項に記載の方法。(項目39)前記塩基が、トリエチルアミン、金属炭酸塩(例えば、炭酸セシウム、炭酸カリウム、

または炭酸ナトリウム)、カリウムtert-ブトキシド、リン酸カリウム、DBU、および1,1,3,3-テトラメチルグアニジン(TMG)から選択される、項目38に記載の方法。

(項目40)

化合物49

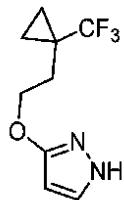
【化352】



49

を脱炭酸して、化合物39またはその塩

【化353】



39

を生成するステップをさらに含む、項目34～39のいずれか一項に記載の方法。

(項目41)

前記脱炭酸するステップが、少なくとも1つの塩基または少なくとも1つの酸のいずれかの存在下で実施される、項目40に記載の方法。

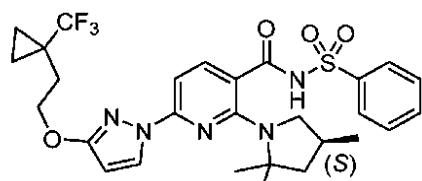
(項目42)

前記脱炭酸するステップにおける前記塩基が、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン(DBU)、水酸化ナトリウム水溶液、およびカリウムtert-ブトキシドから選択され、または前記酸が、HCl水溶液および酢酸から選択される、項目41に記載の方法。

(項目43)

化合物2

【化354】



2

薬学的に許容されるその塩、またはそれらのいずれかの重水素化誘導体を調製する方法であって、

(a) 2,2,6,6-テトラメチル-ピペリジン-4-オンまたはその塩を、クロロホ

ルム、カリウム t - プトキシド、水酸化カリウム、および水酸化ナトリウムから選択される少なくとも 1 つの塩基、ならびにテトラブチルメチルアンモニウム塩化物から選択される少なくとも 1 つの相間移動触媒と反応させるステップと、

( b ) ( a ) の反応の生成物を H C 1 と反応させて、5 , 5 - ジメチル - 3 - メチレンピロリジン - 2 - オンまたはその塩を生成するステップと、

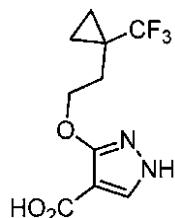
( c ) 5 , 5 - ジメチル - 3 - メチレンピロリジン - 2 - オンまたはその塩のエナンチオ選択的水素化を実施して、( S ) - 3 , 5 , 5 - トリメチル - ピロリジン - 2 - オンまたはその塩を生成するステップと、

( d ) ( S ) - 3 , 5 , 5 - トリメチル - ピロリジン - 2 - オンまたはその塩を還元して、( S ) - 2 , 2 , 4 - トリメチルピロリジンを生成するステップと、

( e ) ( S ) - 2 , 2 , 4 - トリメチルピロリジンを H C 1 で処理して、( S ) - 2 , 2 , 4 - トリメチルピロリジンの H C 1 塩を生成するステップと、

( f ) 化合物 49

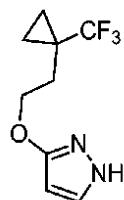
【化 355】



49

を脱炭酸して、化合物 39 またはその塩

【化 356】

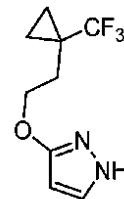


39

を、1 , 8 - ジアザビシクロ [ 5 . 4 . 0 ] ウンデカ - 7 - エン ( D B U ) 、水酸化ナトリウム水溶液、およびカリウム t e r t - プトキシドから選択される少なくとも 1 つの塩基、または H C 1 水溶液および酢酸から選択される少なくとも 1 つの酸の存在下で形成するステップと、

( g ) 化合物 39 またはその塩

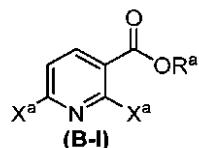
【化 357】



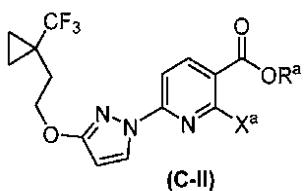
39

を、式 ( B - I ) の化合物またはその塩

## 【化358】

[式中、R<sup>a</sup>は、エチルであり、各-X<sup>a</sup>は、-Clである]と反応させて、式(C-II)の化合物またはその塩

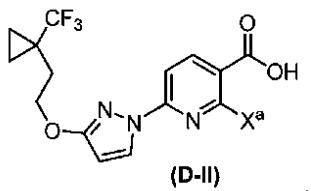
## 【化359】



を、1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン(DABCO)から選択される触媒、ならびにトリエチルアミン、炭酸セシウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、カリウムtert-ブトキシド、リン酸カリウム、DBU、および1,1,3,3-テトラメチルグアニジン(TMG)から選択される少なくとも1つの塩基の存在下で生成するステップと、

(h) 式(C-II)の化合物またはその塩の-C(O)OR<sup>a</sup>基を加水分解して、式(D-II)の化合物またはその塩

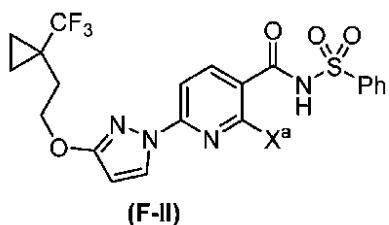
## 【化360】



を、NaOHおよびKOHから選択される少なくとも1つの塩基の存在下で產生するステップと、

(i) 式(D-II)の前記化合物またはその塩を、1,1'-カルボニルジイミダゾール(CDI)と反応させ、その後、式(D-II)の化合物またはその塩と1,1'-カルボニルジイミダゾール(CDI)の反応の生成物を、ベンゼンスルホニアミドまたはその塩と、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン(DBU)、1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン(DABCO)、1,5,7-トリアザビシクロ[4.4.0]デカ-5-エン(TBD)、トリエチルアミン、および1,1,3,3-テトラメチルグアニジン(TMG)から選択される少なくとも1つの塩基の存在下で反応させて、式(F-II)の化合物

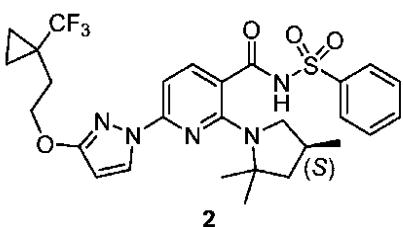
## 【化361】



またはその塩を产生するステップと、

(j) 式(F-I I)の化合物またはその塩を、(S)-2,2,4-トリメチルピロリジンまたはその塩と、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>の存在下で反応させて、化合物2または薬学的に許容されるその塩、またはそれらのいずれかの重水素化誘導体

## 【化362】



を产生するステップと

を含む、方法。

## (項目44)

(a)の反応において、前記クロロホルムが、2,2,6,6-テトラメチル-ピペリジン-4-オンまたはその塩に対して1.5~3.5モル当量の範囲の量で存在し、前記少なくとも1つの塩基が、2,2,6,6-テトラメチル-ピペリジン-4-オンまたはその塩に対して5~12モル当量の範囲の量で存在し、前記テトラブチルメチルアンモニウム塩化物が、2,2,6,6-テトラメチル-ピペリジン-4-オンまたはその塩に対して0.02モル当量~0.1モル当量の範囲の量で存在する、項目43に記載の方法。

## (項目45)

(b)の反応において、(a)の反応の生成物を、2,2,6,6-テトラメチル-ピペリジン-4-オンまたはその塩に対して1~4モル当量の範囲の量のHClと反応させる、項目43に記載の方法。

## (項目46)

(j)の反応が、炭酸カリウムまたはリン酸カリウムの存在下で、N-メチルピロリジン(NMP)、DMF、DMSO、ジエトキシエタン、およびn-ブチルアセテートから選択される少なくとも1つの溶媒中で実施される、項目43に記載の方法。

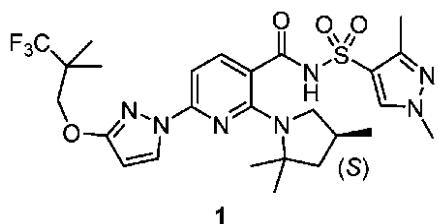
## (項目47)

(i)の反応が、テトラヒドロフラン(THF)および2-メチルテトラヒドロフラン(2-MeTHF)から選択される少なくとも1つの溶媒中で実施される、項目43に記載の方法。

## (項目48)

式(I)の前記化合物、薬学的に許容されるその塩、またはそれらのいずれかの重水素化誘導体が、化合物1、薬学的に許容されるその塩、またはそれらのいずれかの重水素化誘導体

## 【化363】

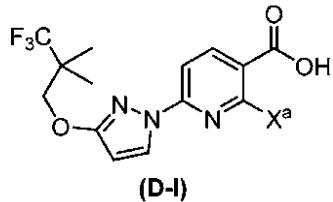


である、項目1～28のいずれか一項に記載の方法。

(項目49)

(g)式(D-I)の化合物

## 【化364】

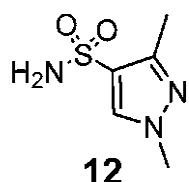


またはその塩

[式中、各X<sup>a</sup>は、-Fまたは-C1である]

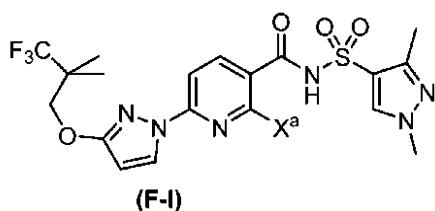
を、化合物12またはその塩

## 【化365】



と反応させて、式(F-I)の化合物またはその塩

## 【化366】



を生成するステップをさらに含む、項目48に記載の方法。

(項目50)

式(D-I)の前記化合物またはその塩を、カップリング試薬と反応させ、次に、得られた化合物または塩を、化合物12またはその塩と、少なくとも1つの塩基の存在下で反応させる、項目49に記載の方法。

(項目51)

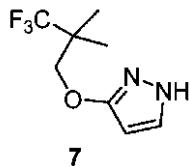
前記カップリング試薬が、1,1'-カルボニルジイミダゾール(CDI)であり、前記塩基が、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン(DBU)である、項目50に記載の方法。

(項目 5 2 )

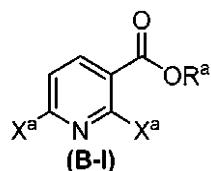
前記反応が、テトラヒドロフラン(THF)および2-メチルテトラヒドロフラン(2-MeTHF)から選択される少なくとも1つの溶媒中で実施される、項目50に記載の方法。

(項目 5 3 )

化合物7またはその塩

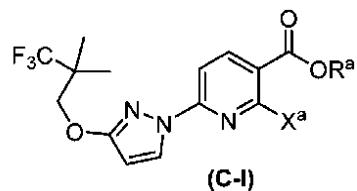
【化367】

を、式(B-I)の化合物またはその塩

【化368】

[式中、各R<sup>a</sup>は、独立に、C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルキルから選択され、各-X<sup>a</sup>は、独立に、-Fまたは-CIである]

と反応させて、式(C-I)の化合物またはその塩

【化369】

を生成し、式(C-I)の化合物またはその塩の-C(O)OR<sup>a</sup>基を加水分解して、式(D-I)の化合物またはその塩を生成するステップをさらに含む、項目47~52のいずれか一項に記載の方法。

(項目 5 4 )

R<sup>a</sup>が、エチルであり、前記-C(O)OR<sup>a</sup>基の加水分解が、少なくとも1つの塩基の存在下で実施される、項目53に記載の方法。

(項目 5 5 )

R<sup>a</sup>が、メチルであり、前記-C(O)OR<sup>a</sup>基の加水分解が、酸の存在下で実施される、項目53に記載の方法。

(項目 5 6 )

化合物7またはその塩と式(B-I)の化合物またはその塩の反応が、1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン(DABC<sub>O</sub>)および少なくとも1つの塩基の存在下で実施される、項目52~55のいずれか一項に記載の方法。

(項目 5 7 )

前記塩基が、トリエチルアミン、炭酸セシウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、カリウムtert-ブトキシド、リン酸カリウム、DBU、および1,1,3,3-テトラメチルグアニジン(TM<sub>G</sub>)から選択される、項目56に記載の方法。

(項目 5 8 )

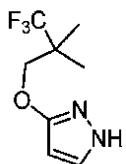
化合物 6  
【化 3 7 0】



6

を脱炭酸して、化合物 7 またはその塩

## 【化 3 7 1】



7

を形成するステップをさらに含む、項目 5 2 ~ 5 7 のいずれか一項に記載の方法。

## (項目 5 9)

前記脱炭酸するステップが、少なくとも 1 つの塩基または少なくとも 1 つの酸のいずれかの存在下で実施される、項目 5 8 に記載の方法。

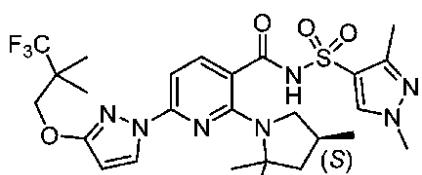
## (項目 6 0)

前記塩基が、1 , 8 - ジアザビシクロ [ 5 . 4 . 0 ] ウンデカ - 7 - エン ( D B U ) 、水酸化ナトリウム水溶液、およびカリウム t e r t - ブトキシドから選択され、または前記酸が、H C l 水溶液および酢酸から選択される、項目 5 9 に記載の方法。

## (項目 6 1)

化合物 1 、薬学的に許容されるその塩、またはそれらのいずれかの重水素化誘導体

## 【化 3 7 2】



1

を調製する方法であって、

( a ) 2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチル - ピペリジン - 4 - オンまたはその塩を、クロロホルム、カリウム t - ブトキシド、水酸化カリウム、および水酸化ナトリウムから選択される少なくとも 1 つの塩基、ならびにテトラブチルメチルアンモニウム塩化物から選択される少なくとも 1 つの相間移動触媒と反応させるステップと、

( b ) ( a ) の反応の生成物を H C l と反応させて、5 , 5 - ジメチル - 3 - メチレンピロリジン - 2 - オンまたはその塩を生成するステップと、

( c ) 5 , 5 - ジメチル - 3 - メチレンピロリジン - 2 - オンまたはその塩のエナンチオ選択的水素化を実施して、( S ) - 3 , 5 , 5 - トリメチル - ピロリジン - 2 - オンまたはその塩を生成するステップと、

(d) (S)-3,5,5-トリメチル-ピロリジン-2-オンまたはその塩を還元して、(S)-2,2,4-トリメチルピロリジンを生成するステップと、

(e) (S)-2,2,4-トリメチルピロリジンをHClで処理して、(S)-2,2,4-トリメチルピロリジンのHCl塩を生成するステップと、

(f) 化合物6またはその塩

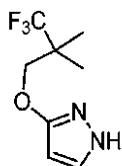
【化373】



6

を脱炭酸して、化合物7またはその塩

【化374】

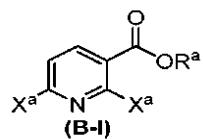


7

を、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン(DBU)、水酸化ナトリウム水溶液、およびカリウムtert-ブトキシドから選択される塩基、またはHCl水溶液および酢酸から選択される少なくとも1つの酸の存在下で形成するステップと、

(g) 化合物7またはその塩を、式(B-I)の化合物またはその塩

【化375】



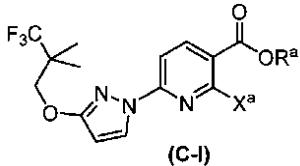
[式中、

R^aは、メチルであり、

各-X^aは、-Clである]

と反応させて、式(C-I)の化合物またはその塩

【化376】

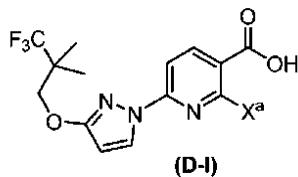


を、1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン(DBACO)から選択される触媒、ならびにトリエチルアミン、炭酸セシウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、カリウムtert-ブトキシド、リン酸カリウム、DBU、および1,1,3,3-テトラメチルグアニジン(TMG)から選択される少なくとも1つの塩基の存在下で產生するステップ

と、

( h ) 式 ( C - I ) の化合物またはその塩の - C ( O ) OR<sup>a</sup> 基を加水分解して、式 ( D - I ) の化合物またはその塩

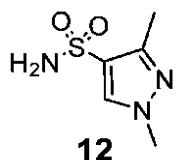
**【化 3 7 7】**



を、NaOH および KOH から選択される少なくとも 1 つの塩基の存在下で產生するステップと、

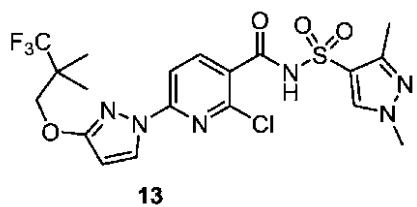
( i ) 式 ( D - I ) の化合物またはその塩を、1,1'-カルボニルジイミダゾール ( CDI ) と反応させ、その後、式 ( D - I ) の化合物またはその塩と 1,1'-カルボニルジイミダゾール ( CDI ) の反応の生成物を、化合物 12 またはその塩

**【化 3 7 8】**



と、1,8-ジアザビシクロ [ 5.4.0 ] ウンデカ - 7 - エン ( DBU ) から選択される少なくとも 1 つの塩基の存在下で反応させて、化合物 13 またはその塩

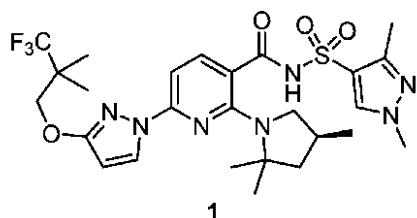
**【化 3 7 9】**



を得るステップと、

( j ) 化合物 13 またはその塩を、( S ) - 2,2,4 - トリメチルピロリジンまたはその塩と、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> の存在下で反応させて、化合物 1 または薬学的に許容されるその塩、またはそれらのいずれかの重水素化誘導体

**【化 3 8 0】**



を产生するステップと

を含む、方法。

( 項目 6 2 )

( a ) の反応において、前記クロロホルムが、2,2,6,6 - テトラメチル - ピペリジン - 4 - オンまたはその塩に対して 1.5 ~ 3.5 モル当量の範囲の量で存在し、前記

少なくとも 1 つの塩基が、 2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチル - ピペリジン - 4 - オンまたはその塩に対して 5 ~ 12 モル当量の範囲の量で存在し、前記テトラブチルメチルアンモニウム塩化物が、 2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチル - ピペリジン - 4 - オンまたはその塩に対して 0 . 02 モル当量 ~ 0 . 1 モル当量の範囲の量で存在する、項目 6 1 に記載の方法。

( 項目 6 3 )

( b ) の反応において、( a ) の反応の生成物を、 2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチル - ピペリジン - 4 - オンまたはその塩に対して 1 ~ 4 モル当量の範囲の量の H C l と反応させる、項目 6 1 に記載の方法。

( 項目 6 4 )

( j ) の反応が、炭酸カリウムまたはリン酸カリウムの存在下で、 N - メチルピロリジン ( N M P ) 、 D M F 、 D M S O 、ジエトキシエタン、および n - ブチルアセテートから選択される少なくとも 1 つの溶媒中で実施される、項目 6 2 に記載の方法。

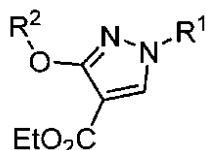
( 項目 6 5 )

( i ) の反応が、テトラヒドロフラン ( T H F ) および 2 - メチルテトラヒドロフラン ( 2 - M e T H F ) から選択される少なくとも 1 つの溶媒中で実施される、項目 6 3 に記載の方法。

( 項目 6 6 )

式 ( Z - I I a ) の化合物またはその塩

【 化 3 8 1 】

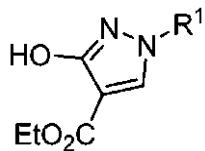


( Z - IIa )

を調製する方法であって、

式 ( Z - I I b ) の化合物またはその塩

【 化 3 8 2 】



( Z - IIb )

[ 式中、 R<sup>1</sup> は、保護基である ]

を、式 ( B - i v ) の化合物またはその塩

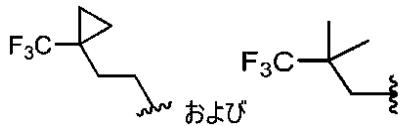
【 化 3 8 3 】



( B - iv )

[ 式中、 R<sup>2</sup> は、

## 【化384】



から選択される】

と反応させるステップを含む、方法。

(項目67)

前記反応が、少なくとも1つの塩基を含む、項目66に記載の方法。

(項目68)

前記塩基が、テトラメチルグアニジンである、項目67に記載の方法。

(項目69)

R<sup>1</sup>が、t-ブチルカルバメート(Boc)、ベンジル(Bn)、テトラヒドロピラニル(THP)、9-フルオレニルメチルカルバメート(Fmoc)、ベンジルカルバメト(Cbz)、アセトアミド、トリフルオロアセトアミド、トリフェニルメチルアミン、ベンジリデンアミン、およびp-トルエンスルホニアミドから選択される、項目66~68のいずれか一項に記載の方法。

(項目70)

R<sup>1</sup>が、t-ブチルカルバメート(Boc)、ベンジル(Bn)、およびテトラヒドロピラニル(THP)から選択される、項目69に記載の方法。

(項目71)

R<sup>1</sup>が、テトラヒドロピラニル(THP)である、項目70に記載の方法。

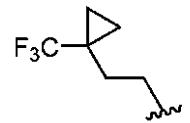
(項目72)

R<sup>1</sup>が、t-ブチルカルバメート(Boc)である、項目70に記載の方法。

(項目73)

R<sup>2</sup>が、

## 【化385】

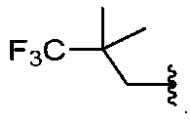


である、項目66~72のいずれか一項に記載の方法。

(項目74)

R<sup>2</sup>が、

## 【化386】

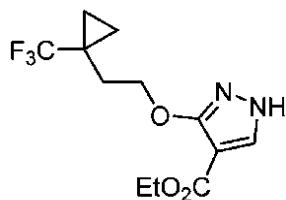


である、項目66~72のいずれか一項に記載の方法。

(項目75)

化合物49またはその塩

【化 3 8 7】

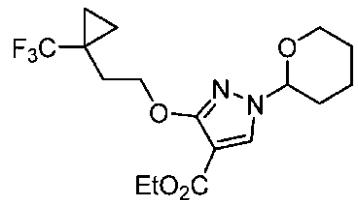


49

を調製する方法であって、

## 化合物 4-8 またはその塩

【化 3 8 8】



48

を脱保護するステップを含む、方法。

( 項目 7 6 )

前記脱保護するステップが、式（B-I）の化合物またはその塩を酸と反応させることを含む、項目75に記載の方法。

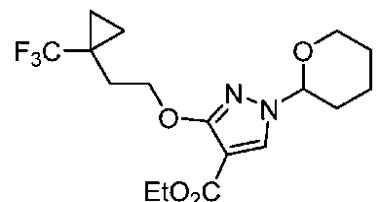
(項目77)

前記酸が、メタンスルホン酸である、項目 76 に記載の方法。

( 項目 7 8 )

化合物 4-8 またはその塩

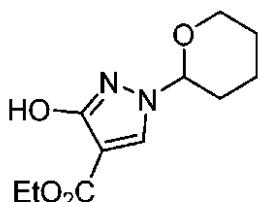
【化 3 8 9】



48

が、化合物 4 5 またはその塩

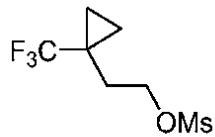
【化 3 9 0】



45

を、化合物 4 7 またはその塩

【化 3 9 1】



47

と反応させるステップを含む方法によって調製される、項目 7 7 に記載の方法。

(項目 7 9 )

前記反応が、少なくとも 1 つの塩基を含む、項目 7 8 に記載の方法。

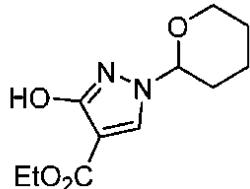
(項目 8 0 )

前記塩基が、テトラメチルグアニジンである、項目 7 9 に記載の方法。

(項目 8 1 )

化合物 4 5 またはその塩

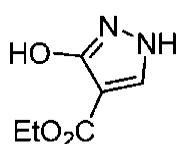
【化 3 9 2】



45

が、化合物 3 5 またはその塩

【化 3 9 3】



35

を、ジヒドロピランと反応させるステップを含む方法によって調製される、項目 7 8 に記載の方法。

(項目 8 2 )

前記反応が、酸の存在下で実施される、項目 8 1 に記載の方法。

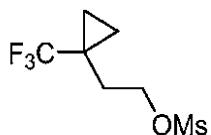
(項目 8 3 )

前記酸が、p - トルエンスルホン酸である、項目 8 2 に記載の方法。

(項目 8 4 )

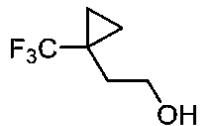
化合物 4 7 またはその塩

【化394】

**47**

が、化合物46またはその塩。

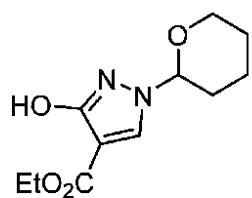
【化395】

**46**を、塩化メタンスルホニルと反応させるステップを含む方法によって調製される、項目7  
8に記載の方法。

(項目85)

化合物45またはその塩。

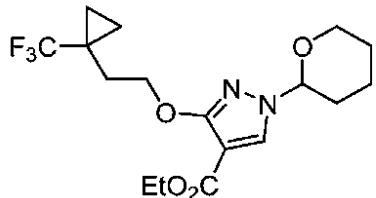
【化396】

**45**

(項目86)

化合物48またはその塩。

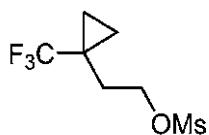
【化397】

**48**

(項目87)

化合物47またはその塩。

【化398】

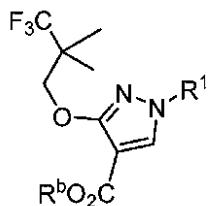


47

(項目88)

式viiiの化合物、

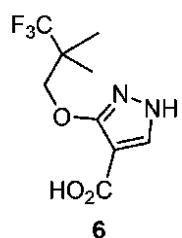
【化399】



viii

化合物6、

【化400】



6

それらのいずれかの塩、またはそれらのいずれかの重水素化誘導体 [式中、

 $\text{R}^1$ は、保護基であり、 $\text{R}^b$ は、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキル基から選択される]。

(項目89)

$\text{R}^1$ が、 $t$ -ブチルカルバメート( $\text{Boc}$ )、ベンジル( $\text{Bn}$ )、テトラヒドロピラニル( $\text{THP}$ )、9-フルオレニルメチルカルバメート( $\text{Fmoc}$ )、ベンジルカルバメート( $\text{Cbz}$ )、アセトアミド、トリフルオロアセトアミド、トリフェニルメチルアミン、ベンジリデンアミン、および $p$ -トルエンスルホンアミドから選択される、項目88に記載の化合物、塩、または重水素化誘導体。

(項目90)

$\text{R}^1$ が、 $t$ -ブチルカルバメート( $\text{Boc}$ )、ベンジル( $\text{Bn}$ )、およびテトラヒドロピラニル( $\text{THP}$ )から選択される、項目88に記載の化合物、塩、または重水素化誘導体。

(項目91)

$\text{R}^1$ が、 $t$ -ブチルカルバメート( $\text{Boc}$ )である、項目88に記載の化合物、塩、または重水素化誘導体。

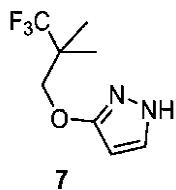
(項目92)

$\text{R}^b$ が、エチルである、項目88～91のいずれか一項に記載の化合物、塩、または重水素化誘導体。

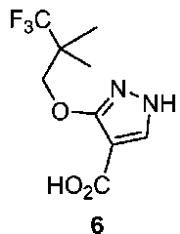
(項目93)

化合物7またはその塩

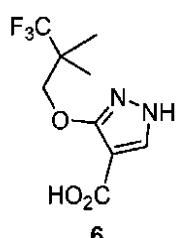
## 【化401】

を調製する方法であって、化合物6またはその塩

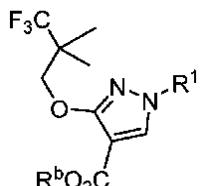
## 【化402】

を脱炭酸するステップを含む、方法。(項目94)前記脱炭酸するステップが、化合物7またはその塩を、少なくとも1つの塩基と反応させることを含む、項目93に記載の方法。(項目95)前記塩基が、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エンである、項目94に記載の方法。(項目96)前記脱炭酸するステップが、熱的に行われる、項目93に記載の方法。(項目97)化合物6またはその塩

## 【化403】

を調製する方法であって、式viiiの化合物またはその塩の-CO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>基

## 【化404】



[式中、

R<sup>1</sup>は、保護基であり、

R<sup>b</sup>は、C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキル基から選択される】

を加水分解するステップを含む、方法。

(項目98)

R<sup>1</sup>が、t-ブチルカルバメート(Boc)、ベンジル(Bn)、テトラヒドロピラニル(THP)、9-フルオレニルメチルカルバメート(Fmoc)、ベンジルカルバメト(Cbz)、アセトアミド、トリフルオロアセトアミド、トリフェニルメチルアミン、ベンジリデンアミン、およびp-トルエンスルホニアミドから選択される、項目97に記載の方法。

(項目99)

R<sup>1</sup>が、t-ブチルカルバメート(Boc)、ベンジル(Bn)、およびテトラヒドロピラニル(THP)から選択される、項目97に記載の方法。

(項目100)

R<sup>1</sup>が、ベンジル(Bn)である、項目97に記載の方法。

(項目101)

化合物viiiまたはその塩のR<sup>b</sup>が、エチルである、項目97～101のいずれか一項に記載の方法。

(項目102)

式viiiの化合物またはその塩の前記-CO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>基を前記加水分解するステップが、式viiiの化合物またはその塩を少なくとも1つの塩基と反応させることを含む、項目97～101のいずれか一項に記載の方法。

(項目103)

前記塩基が、金属水酸化物または金属アルコキシドである、項目102に記載の方法。

(項目104)

前記塩基が、KO<sup>t</sup>Bu、NaOH、またはKOHである、項目103に記載の方法。

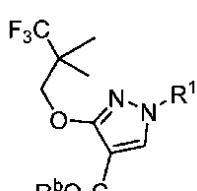
(項目105)

化合物6またはその塩を水性抽出するステップをさらに含む、項目97～104のいずれか一項に記載の方法。

(項目106)

式viiiの化合物またはその塩

【化405】

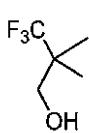


viii

を調製する方法であって、

化合物5またはその塩

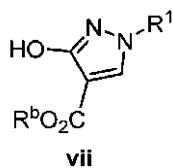
【化406】



5

および式viiiの化合物またはその塩

## 【化407】



[式中、R<sup>1</sup>は、保護基であり、R<sup>b</sup>は、C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキル基から選択される]  
を反応させるステップを含む、方法。

## (項目107)

R<sup>1</sup>が、t-ブチルカルバメート(Boc)、ベンジル(Bn)、テトラヒドロピラニル(THP)、9-フルオレニルメチルカルバメート(Fmoc)、ベンジルカルバメト(Cbz)、アセトアミド、トリフルオロアセトアミド、トリフェニルメチルアミン、ベンジリデンアミン、およびp-トルエンスルホニアミドから選択される、項目106に記載の方法。

## (項目108)

R<sup>1</sup>が、t-ブチルカルバメート(Boc)、ベンジル(Bn)、およびテトラヒドロピラニル(THP)から選択される、項目107に記載の方法。

## (項目109)

R<sup>1</sup>が、t-ブチルカルバメート(Boc)である、項目107に記載の方法。

## (項目110)

化合物5またはその塩および式viiiの化合物またはその塩の反応が、トリフェニルホスフィンおよびアゾジカルボキシレートの存在下で実施される、項目106～109のいずれか一項に記載の方法。

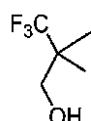
## (項目111)

前記アゾジカルボキシレートが、ジエチルアゾジカルボキシレート(DEAD)またはジイソプロピルアゾジカルボキシレート(DIAD)である、項目110に記載の方法。

## (項目112)

化合物5またはその塩

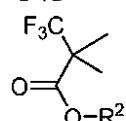
## 【化408】



5

を調製するステップをさらに含み、化合物5またはその塩を前記調製するステップが、式(W-II)の化合物またはその塩

## 【化409】



(W-II)

[式中、

R<sup>2</sup>は、HおよびC<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキル基から選択される]

を還元することを含む、項目106～111のいずれか一項に記載の方法。

## (項目113)

前記還元が、式(W-II)の化合物またはその塩、ならびにボラン、水素化ホウ素、

およびアルミニウム水素化物から選択される試薬を反応させることを含む、項目 112 に記載の方法。

(項目 114)

前記試薬が、水素化ビス(2-メトキシエトキシ)アルミニウムナトリウム(Vitrile (登録商標))、水素化ジイソブチルアルミニウム(DIBAL)、またはLiAlH<sub>4</sub>である、項目 113 に記載の方法。

(項目 115)

式(W-II)の化合物またはその塩から化合物 5 またはその塩への還元が、触媒水素化条件下で行われる、項目 112 に記載の方法。

(項目 116)

前記触媒水素化条件が、水素、ならびにカルボニルクロロヒドリド {ビス[2-(ジフェニルホスフィノメチル)エチル]アミノ}エチル]アミノ}ルテニウム(II)(Ru-MACHO)、[2-(ジ-tert-ブチルホスフィノメチル)-6-(ジエチルアミノメチル)ピリジン]カルボニルクロロヒドリドルテニウム(II)(Milstein 触媒)、ジクロロトリフェニルホスフィン[2-(ジフェニルホスフィノ)-N-(2-ピリジルメチル)エタンアミン]ルテニウム(II)(Gusev Ru-PNN)、ジクロロトリフェニルホスフィン[ビス(2-(エチルチオ)エチル)アミン]ルテニウム(II)(Gusev Ru-SNS)、ジクロロビス(2-(ジフェニルホスフィノ)エチルアミン)ルテニウム(II)、[Ru(アセチルアセトン)<sub>3</sub>、1,1,1-トリス(ジフェニルホスフィノメチル)エタン(triphos)]および[Ru(アセチルアセトン)<sub>3</sub>、1,1,1-トリス(ジフェニルホスフィノメチル)エタン(triphos)、Zn]から選択される触媒を含む、項目 115 に記載の方法。

(項目 117)

少なくとも 1 つの塩基をさらに含む、項目 115 に記載の方法。

(項目 118)

前記塩基が、カリウムtertブトキシドおよびナトリウムメトキシドから選択される、項目 117 に記載の方法。

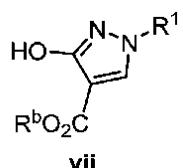
(項目 119)

R<sup>2</sup> が、エチルである、項目 97 ~ 99 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 120)

式 vii の化合物またはその塩

【化 410】

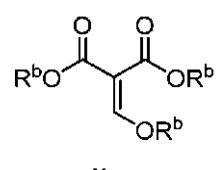


[式中、R<sup>1</sup> は、保護基であり、R<sup>b</sup> は、独立に、C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキル基から選択される]

を調製するステップをさらに含み、式 vii の化合物またはその塩を前記調製するステップが、

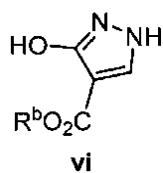
(c) 式 v の化合物またはその塩

【化 411】



およびヒドラジンを反応させて、式 v i の化合物またはその塩

【化412】



を形成すること、および

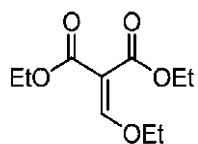
(d) 式 v i の化合物またはその塩および試薬を反応させて、式 v i i の化合物またはその塩を形成すること

を含む、項目106に記載の方法。

(項目121)

式 v の前記化合物またはその塩が、ジエチル2-(エトキシメチレン)マロネート(34)またはその塩

【化413】



34

である、項目120に記載の方法。

(項目122)

R<sup>1</sup>が、t-ブチルカルバメート(Boc)、ベンジル(Bn)、テトラヒドロピラニル(THP)、9-フルオレニルメチルカルバメート(Fmoc)、ベンジルカルバメト(Cbz)、アセトアミド、トリフルオロアセトアミド、フタルイミド、トリフェニルメチルアミン、ベンジリデンアミン、およびp-トルエンスルホニアミドから選択される、項目120に記載の方法。

(項目123)

R<sup>1</sup>が、t-ブチルカルバメート(Boc)、ベンジル(Bn)、およびテトラヒドロピラニル(THP)から選択される、項目122に記載の方法。

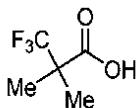
(項目124)

R<sup>1</sup>が、t-ブチルカルバメート(Boc)である、項目122に記載の方法。

(項目125)

3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピオン酸

【化414】

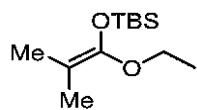


31

またはその塩を調製する方法であって、

(a) t e r t - ブチル((1-エトキシ-2-メチルプロパ-1-エン-1-イル)オキシ)ジメチルシラン

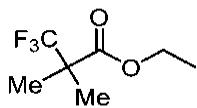
【化415】



28

を、エチル3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロパノエート、

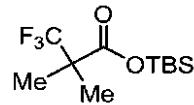
【化416】



29

t e r t - ブチルジメチルシリル3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロパノエート、

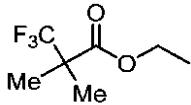
【化417】



30

またはそれらの混合物に、435~450 nmの波長の光を用いる光化学的条件下で変換するステップと、(b) エチル3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロパノエート、

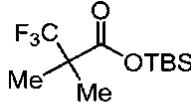
【化418】



29

t e r t - ブチルジメチルシリル3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロパノエート、

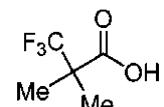
【化419】



30

またはそれらの混合物を、3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピオン酸

【化420】



31

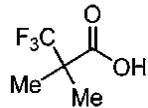
またはその塩に変換するステップと

を含む、方法。

(項目 126)

3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピオン酸

【化421】

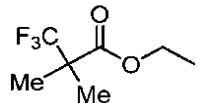


31

またはその塩を調製する方法であって、

ステップ(a)：エチル3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロパノエート、

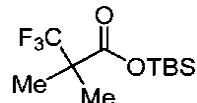
【化422】



29

t e r t - ブチルジメチルシリル3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロパノエート、

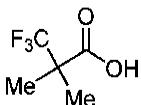
【化423】



30

またはそれらの混合物を、3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピオン酸

【化424】



31

またはその塩に変換するステップを含む、方法。

(項目 127)

ステップ(a)が、少なくとも1つの塩基の存在下で実施される、項目125または126に記載の方法。

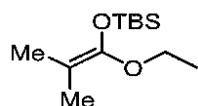
(項目 128)

前記塩基が、水酸化ナトリウムである、項目127に記載の方法。

(項目 129)

ステップ(b)：t e r t - ブチル((1-エトキシ-2-メチルプロパ-1-エン-1-イル)オキシ)ジメチルシラン

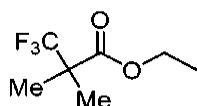
## 【化425】



28

を、エチル3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロパノエート、

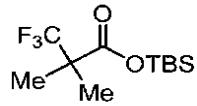
## 【化426】



29

t e r t - ブチルジメチルシリル3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロパノエート、

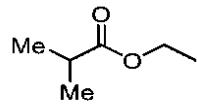
## 【化427】



30

またはそれらの混合物に変換するステップを含む、項目126～128のいずれか一項に記載の方法。(項目130)ステップ(b)が、CF<sub>3</sub>Iの存在下で実施される、項目129に記載の方法。(項目131)ステップ(b)が、Ru触媒の存在下で実施される、項目129または130に記載の方法。(項目132)前記Ru触媒が、(bpy)<sub>3</sub>Cl<sub>2</sub>6H<sub>2</sub>Oである、項目131に記載の方法。(項目133)ステップ(b)が、光化学的条件下で実施される、項目129～132のいずれか一項に記載の方法。(項目134)前記光化学的条件が、440～445nmの波長の光を含む、項目133に記載の方法。(項目135)ステップ(c)：エチルイソブチレート(27)

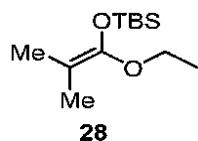
## 【化428】



27

を、tert-ブチル((1-エトキシ-2-メチルプロパ-1-エン-1-イル)オキシ)ジメチルシラン(28)

## 【化429】



に変換するステップを含む、項目129～134のいずれか一項に記載の方法。

(項目136)

ステップ(c)が、tert-ブチルジメチルシリルクロリドの存在下で実施される、項目135に記載の方法。

(項目137)

ステップ(c)が、第2の塩基の存在下で実施される、項目135または136に記載の方法。

(項目138)

前記第2の塩基が、リチウムジイソプロピルアミドである、項目137に記載の方法。

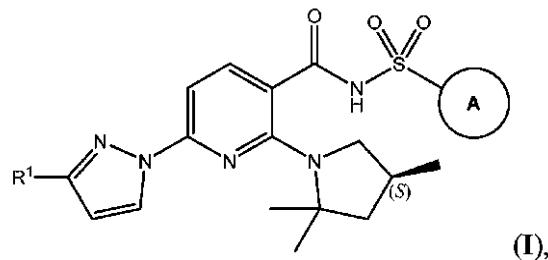
(項目139)

ステップ(c)が、1,3-ジメチル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2-ピリミジノンの存在下で実施される、項目138に記載の方法。

(項目140)

式(I)の化合物

## 【化430】

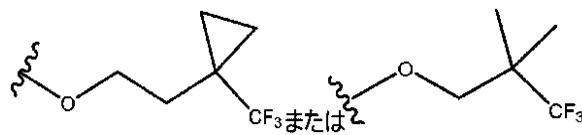


薬学的に許容されるその塩、またはそれらのいずれかの重水素化誘導体

[式中、

- R<sup>1</sup>は、

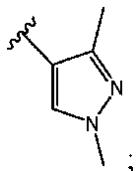
【化431】



であり、

- 環Aは、フェニルまたは

【化432】

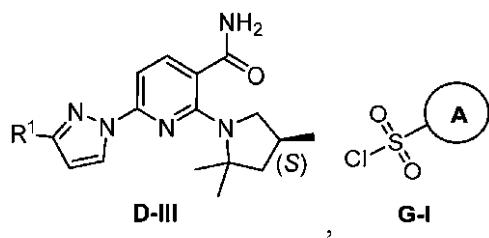


である】

を調製する方法であって、

式 (D-I I I) の化合物またはその塩を、式 (G-I) の化合物またはその塩

【化433】



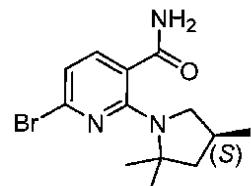
と反応させて、式 (I) の化合物、薬学的に許容されるその塩、またはそれらのいずれかの重水素化誘導体を生成するステップを含む、方法。

(項目141)

式 (D-I I I) の前記化合物またはその塩が、

(S)-6-ブロモ-2-(2,2,4-トリメチルピロリジン-1-イル)ニコチンアミド (化合物38)

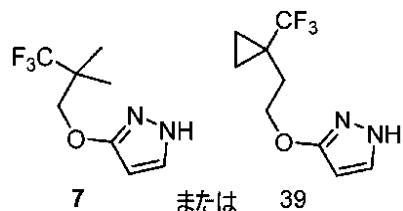
【化434】



38

またはその塩を、化合物7、化合物39、またはその塩

【化435】

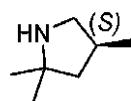


と反応させることによって生成される、項目140に記載の方法。

(項目142)

化合物38またはその塩が、(S)-2,2,4-トリメチルピロリジン (化合物17S)

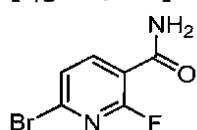
【化436】



17S

またはその塩を、6-ブロモ-2-フルオロニコチンアミド (化合物37) またはその塩

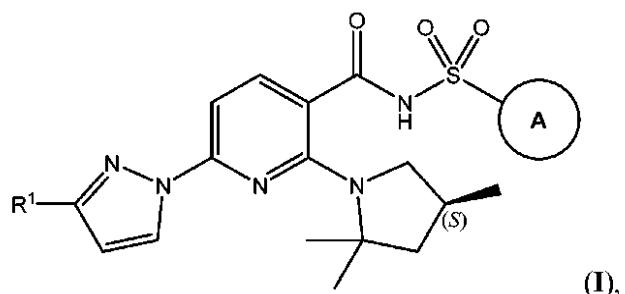
## 【化437】



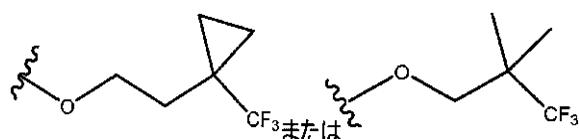
37

と反応させることによって生成される、項目141に記載の方法。(項目143)式(I)の化合物

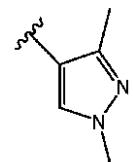
## 【化438】

薬学的に許容されるその塩、またはそれらのいずれかの重水素化誘導体[式中、- R<sup>1</sup> は、

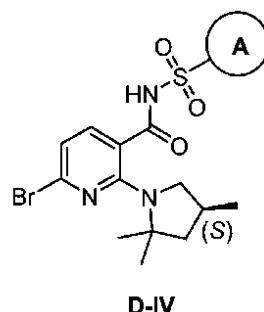
## 【化439】

であり、- 環Aは、フェニルまたは

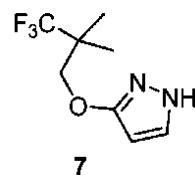
## 【化440】

である】を調製する方法であって、式(D-IV)の化合物

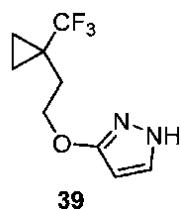
## 【化441】

またはその塩を、化合物7

## 【化442】

または化合物39

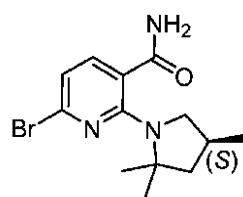
## 【化443】

またはその塩と反応させて、式(I)の化合物、薬学的に許容されるその塩、またはそれらのいずれかの重水素化誘導体を生成するステップを含む、方法。

## (項目144)

式(D-IV)の前記化合物またはその塩が、(S)-6-ブロモ-2-(2,2,4-トリメチルピロリジン-1-イル)ニコチンアミド(化合物38)

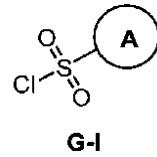
## 【化444】



38

またはその塩を、式(G-I)の化合物

## 【化445】



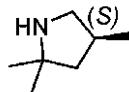
またはその塩と反応させることによって生成される、項目 143 に記載の方法。

(項目 145)

化合物 38 が、

(S)-2,2,4-トリメチルピロリジン (化合物 17S)

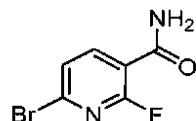
【化446】



17S

またはその塩を、6-ブロモ-2-フルオロニコチニアミド (化合物 37) またはその塩

【化447】



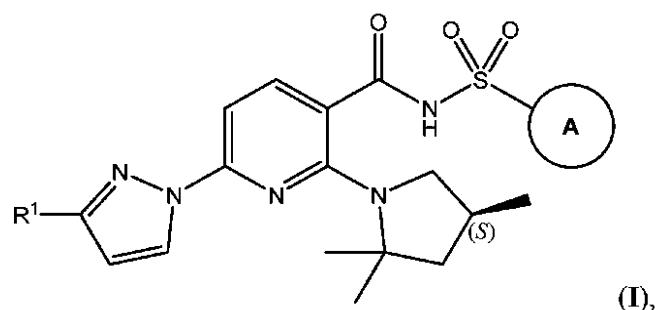
37

と反応させることによって生成される、項目 144 に記載の方法。

(項目 146)

式(I)の化合物

【化448】



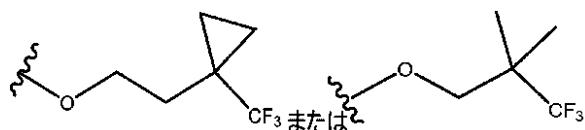
(I),

薬学的に許容されるその塩、またはそれらのいずれかの重水素化誘導体

[式中、

- R<sup>1</sup> は、

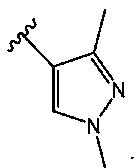
【化449】



であり、

- 環 A は、フェニルまたは

【化450】



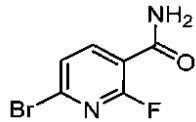
である】

を調製する方法であって、

(A) (1) 6 - ブロモ - 2 - フルオロニコチン酸またはその塩を、6 - ブロモ - 2 - フルオロニコチニアミドまたはその塩に変換するステップと、

(2) (S) - 2 , 2 , 4 - トリメチルピロリジンまたはその塩を、6 - ブロモ - 2 - フルオロニコチニアミドまたはその塩

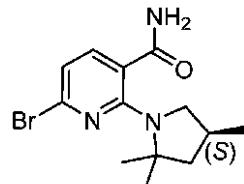
【化451】



37

と反応させて、(S) - 6 - ブロモ - 2 - (2 , 2 , 4 - トリメチルピロリジン - 1 - イル) ニコチニアミドまたはその塩

【化452】

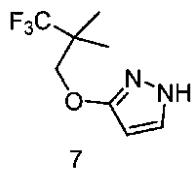


38

を生成するステップと、

(3) (S) - 6 - ブロモ - 2 - (2 , 2 , 4 - トリメチルピロリジン - 1 - イル) ニコチニアミドまたはその塩を、化合物7

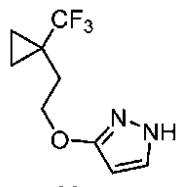
【化453】



7

または化合物39

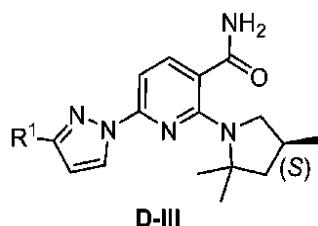
【化454】



39

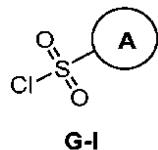
またはその塩と反応させて、式(D-III)の化合物またはその塩

## 【化455】



を生成するステップと、

(4)式(D-I III)の化合物またはその塩を、式(G-I)の化合物またはその塩  
【化456】

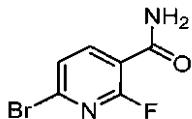


と反応させて、式(I)の化合物、薬学的に許容されるその塩、またはそれらのいずれかの重水素化誘導体を生成するステップを含むか、あるいは

(B)(1)6-ブロモ-2-フルオロニコチン酸またはその塩を、6-ブロモ-2-フルオロニコチニアミドまたはその塩に変換するステップと、

(2)(S)-2,2,4-トリメチルピロリジンまたはその塩を、6-ブロモ-2-フルオロニコチニアミドまたはその塩

## 【化457】



37

と反応させて、(S)-6-ブロモ-2-(2,2,4-トリメチルピロリジン-1-イル)ニコチニアミドまたはその塩

## 【化458】

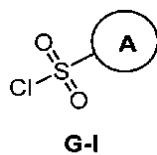


38

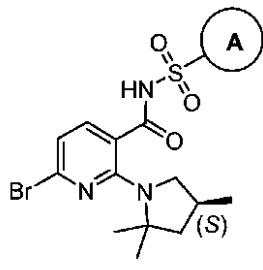
を生成するステップと、

(3)(S)-6-ブロモ-2-(2,2,4-トリメチルピロリジン-1-イル)ニコチニアミドまたはその塩を、式(G-I)の化合物

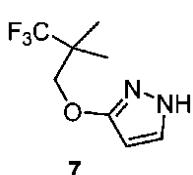
【化459】

またはその塩と反応させて、式(D-IV)の化合物またはその塩

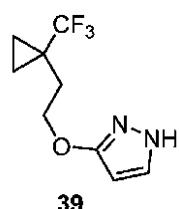
【化460】

を生成するステップと、(4) 式(D-IV)の化合物またはその塩を、化合物7

【化461】

または化合物39

【化462】

またはその塩と反応させて、式(I)の化合物、薬学的に許容されるその塩、またはそれらのいずれかの重水素化誘導体を生成するステップを含む、方法。(項目147)ステップ(A)(1)またはステップ(B)(1)が、少なくとも1つのカップリング剤の存在下で実施される、項目146に記載の方法。(項目148)前記カップリング剤が、トリホスゲン、プロパンホスホン酸無水物(T3P)、HATU、EDCI、CDI、DCC、および二炭酸ジtertブチル(Boc<sub>2</sub>O)から選択される、項目147に記載の方法。(項目149)ステップ(A)(1)またはステップ(B)(1)が、アンモニア水、無水アンモニアの1つまたは複数の存在下で、有機溶媒、アンモニウム塩、およびアンモニアガス中で実

施される、項目 147 に記載の方法。

(項目 150)

ステップ(A)(1)またはステップ(B)(1)が、NH<sub>3</sub>の存在下で、MeOHまたはNH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>中で実施される、項目147に記載の方法。

(項目 151)

ステップ(A)(2)が、少なくとも1つの塩基の存在下で実施される、項目142または146のいずれか一項に記載の方法。

(項目 152)

前記塩基が、金属炭酸塩、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン(DBU)、1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノナ-5-エン(DBN)、および1,1,3,3-テトラメチルグアニジン(TMG)から選択される、項目151に記載の方法。

(項目 153)

前記塩基が、炭酸カリウムである、項目151に記載の方法。

(項目 154)

ステップ(A)(2)が、少なくとも1つの有機溶媒の存在下で実施される、項目151に記載の方法。

(項目 155)

前記有機溶媒が、アセトニトリルである、項目154に記載の方法。

(項目 156)

ステップ(B)(2)が、少なくとも1つの塩基の存在下で実施される、項目145または146のいずれか一項に記載の方法。

(項目 157)

前記塩基が、金属炭酸塩、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン(DBU)、1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノナ-5-エン(DBN)、および1,1,3,3-テトラメチルグアニジン(TMG)から選択される、項目156に記載の方法。

(項目 158)

前記塩基が、炭酸カリウムである、項目156に記載の方法。

(項目 159)

前記反応が、少なくとも1つの有機溶媒の存在下で実施される、項目156に記載の方法。

(項目 160)

前記有機溶媒が、アセトニトリルである、項目159に記載の方法。

(項目 161)

ステップ(A)(3)が、炭素-窒素カップリング触媒(例えば、銅触媒またはパラジウム触媒)である少なくとも1つの触媒の存在下で実施される、項目141または146に記載の方法。

(項目 162)

前記銅触媒が、銅供給源、例えばハロゲン化銅(I)(例えば、ヨウ化銅(I))を含み、または前記パラジウム触媒が、[1,1'-ビス(ジ-tert-ブチルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)、[(2-ジ-tert-ブチルホスフィノ-3,6-ジメトキシ-2',4',6'-トリイソプロピル-1,1'-ビフェニル)-2-(2'-アミノ-1,1'-ビフェニル)]パラジウム(II)メタンスルホネート、[(2-ジ-シクロヘキシルホスフィノ-3,6-ジメトキシ-2',4',6'-トリイソプロピル-1,1'-ビフェニル)-2-(2'-アミノ-1,1'-ビフェニル)]パラジウム(II)メタンスルホネート、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub>) / 2-ジ-tert-ブチルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピルビフェニル)、Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub> / 1,1'-ビス(ジイソプロピルホスフィノ)フェロセン、Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub> / N-フェニル-2-(ジ-tert-ブ

チルホスフィノ) ピロール、Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub>/2 - ジ - tert - ブチルホスフィノ - 2' - メチルビフェニル、Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub>/5 - (ジ - tert - ブチルホスフィノ) - 1', 3', 5' - トリフェニル - 1'H - [1, 4'] ビピラゾール、Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub>/2 - (ジ - tert - ブチルホスフィノ) - 1 - (2 - メトキシフェニル) - 1H - ピロール、Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub>/2 - ジシクロヘキシルホスフィノ - 2', 6' - ジメトキシビフェニル、Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub>/2 - (ジ - tert - ブチルホスフィノ) - 2', 4', 6' - トリイソプロピル - 3, 6 - ジメトキシ - 1, 1' - ビフェニル、Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub>/2 - (ジシクロヘキシルホスフィノ) 3, 6 - ジメトキシ - 2', 4', 6' - トリイソプロピル - 1, 1' - ビフェニル、Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub>/ジ - tert - ブチル(2, 2 - ジフェニル - 1 - メチル - 1 - シクロプロピル) ホスフィン、Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub>/1 - (ジシクロヘキシルホスフィノ) - 2, 2 - ジフェニル - 1 - メチルシクロプロパン、およびジクロロ [1, 3 - ビス(2, 6 - ジ - 3 - ペンチルフェニル) イミダゾール - 2 - イリデン] (3 - クロロピリジル) パラジウム(II) から選択される、項目 161 に記載の方法。

(項目 163)

前記ステップ(A)(3)が、少なくとも 1 つの前記銅触媒の存在下で実施され、前記銅触媒が、銅供給源およびアミン配位子などの配位子(例えば、N, N' - ジメチルエチレンジアミン、N, N' - ジメチルシクロヘキサン - 1, 2 - ジアミン)、1, 10 - フェナントロリン、8 - ヒドロキシキノリン、L - プロリン、または 2 - イソブチリルシクロヘキサンを含む、項目 161 に記載の方法。

(項目 164)

前記アミン配位子が、N, N' - ジメチルシクロヘキサン - 1, 2 - ジアミンである、項目 163 に記載の方法。

(項目 165)

ステップ(A)(3)が、少なくとも 1 つの塩基の存在下で実施される、項目 141 または 146 に記載の方法。

(項目 166)

前記塩基が、炭酸カリウムである、項目 165 に記載の方法。

(項目 167)

ステップ(A)(3)が、少なくとも 1 つの有機溶媒の存在下で実施される、項目 141 または 146 に記載の方法。

(項目 168)

前記有機溶媒が、N, N - ジメチルホルムアミド(DMF)である、項目 167 に記載の方法。

(項目 169)

ステップ(B)(4)が、炭素 - 窒素カップリング触媒(例えば、銅触媒またはパラジウム触媒)である少なくとも 1 つの触媒の存在下で実施される、項目 143 または 146 に記載の方法。

(項目 170)

前記銅触媒が、銅供給源、例えばヨウ化銅(I)を含み、または前記パラジウム触媒が、[1, 1' - ビス(ジ - tert - ブチルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)、[(2 - ジ - tert - ブチルホスフィノ - 3, 6 - ジメトキシ - 2', 4', 6' - トリイソプロピル - 1, 1' - ビフェニル) - 2 - (2' - アミノ - 1, 1' - ビフェニル)]パラジウム(II)メタンスルホネート、[(2 - ジ - シクロヘキシルホスフィノ - 3, 6 - ジメトキシ - 2', 4', 6' - トリイソプロピル - 1, 1' - ビフェニル) - 2 - (2' - アミノ - 1, 1' - ビフェニル)]パラジウム(II)メタンスルホネート、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub>) / 2 - ジ - tert - ブチルホスフィノ - 2', 4', 6' - トリイソプロピルビフェニル)、Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub>/1, 1' - ビス(ジイソプロピルホスフィノ)フェロセン、Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub>/N - フェニル - 2 - (ジ - tert - ブチルホスフィノ)ピロール、Pd

$\text{Pd}_2\text{dba}_3 / 2 - \text{ジ-tert-ブチルホスフィノ-2' - メチルビフェニル}$ 、 $\text{Pd}_2\text{dba}_3 / 5 - (\text{ジ-tert-ブチルホスフィノ})-1', 3', 5' - \text{トリフェニル-1'H - [1, 4']}$ ビピラゾール、 $\text{Pd}_2\text{dba}_3 / 2 - (\text{ジ-tert-ブチルホスフィノ})-1 - (2-\text{メトキシフェニル})-1\text{H - ピロール}$ 、 $\text{Pd}_2\text{dba}_3 / 2 - (\text{ジ-tert-ブチルホスフィノ})-2', 4', 6' - \text{ジメトキシビフェニル}$ 、 $\text{Pd}_2\text{dba}_3 / 2 - (\text{ジ-tert-ブチルホスフィノ})-2', 4', 6' - \text{トリイソプロピル-3, 6 - ジメトキシ-1, 1' - ビフェニル}$ 、 $\text{Pd}_2\text{dba}_3 / 2 - (\text{ジシクロヘキシルホスフィノ})-3, 6 - \text{ジメトキシ-2', 4', 6' - トリイソプロピル-1, 1' - ビフェニル}$ 、 $\text{Pd}_2\text{dba}_3 / \text{ジ-tert-ブチル(2, 2 - デフェニル-1 - メチル-1 - シクロプロピル)ホスフィン}$ 、 $\text{Pd}_2\text{dba}_3 / 1 - (\text{ジシクロヘキシルホスフィノ})-2, 2 - \text{ジフェニル-1 - メチルシクロプロパン}$ 、および $\text{ジクロロ[1, 3 - ビス(2, 6 - ジ-3 - ペンチルフェニル)イミダゾール-2 - イリデン] (3 - クロロピリジル)パラジウム(I I)}$ から選択される、項目169に記載の方法。

(項目171)

ステップ(B)(4)が、少なくとも1つの前記銅触媒の存在下で実施され、前記銅触媒が、銅供給源およびアミン配位子などの配位子(例えば、N,N'-ジメチルエチレンジアミン、N,N'-ジメチルシクロヘキサン-1,2-ジアミン)、1,10-フェナントロリン、8-ヒドロキシキノリン、L-プロリン、または2-イソブチリルシクロヘキサノンを含む、項目169に記載の方法。

(項目172)

前記アミン配位子が、N,N'-ジメチルシクロヘキサン-1,2-ジアミンである、項目171に記載の方法。

(項目173)

ステップ(B)(4)が、少なくとも1つの塩基の存在下で実施される、項目143または146に記載の方法。

(項目174)

前記塩基が、炭酸カリウムである、項目173に記載の方法。

(項目175)

ステップ(A)(4)が、少なくとも1つの有機溶媒の存在下で実施される、項目143または146に記載の方法。

(項目176)

前記有機溶媒が、N,N-ジメチルホルムアミド(DMF)である、項目175に記載の方法。

(項目177)

ステップ(A)(4)が、少なくとも1つの塩基の存在下で実施される、項目140または146に記載の方法。

(項目178)

ステップ(A)(4)の前記塩基が、リチウムtert-アモキシドおよびカリウムtert-ブトキシドから選択される、項目177に記載の方法。

(項目179)

ステップ(A)(4)が、少なくとも1つの有機溶媒の存在下で実施される、項目140または146に記載の方法。

(項目180)

ステップ(A)(4)の前記有機溶媒が、テトラヒドロフラン(THF)または2-メチルテトラヒドロフランである、項目179に記載の方法。

(項目181)

ステップ(B)(3)が、少なくとも1つの塩基の存在下で実施される、項目144または146に記載の方法。

(項目182)

ステップ(B)(3)の前記塩基が、リチウムtert-アモキシドおよびカリウムtert-

e r t - プトキシドから選択される、項目 181 に記載の方法。

(項目 183)

ステップ (B) (3) が、少なくとも 1 つの有機溶媒の存在下で実施される、項目 144 または 146 に記載の方法。

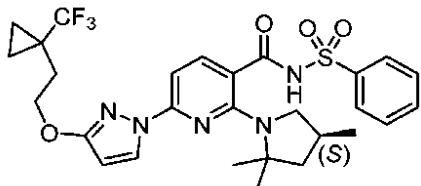
(項目 184)

ステップ (B) (3) の前記有機溶媒が、テトラヒドロフラン (THF) または 2-メチルテトラヒドロフランである、項目 183 に記載の方法。

(項目 185)

式 (I) の前記化合物、薬学的に許容されるその塩、またはそれらのいずれかの重水素化誘導体が、化合物 2、薬学的に許容されるその塩、またはそれらのいずれかの重水素化誘導体

【化 463】



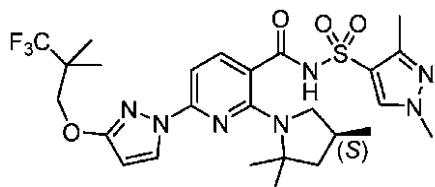
2

である、項目 140 ~ 184 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 186)

式 (I) の前記化合物、薬学的に許容されるその塩、またはそれらのいずれかの重水素化誘導体が、化合物 1、薬学的に許容されるその塩、またはそれらのいずれかの重水素化誘導体

【化 464】

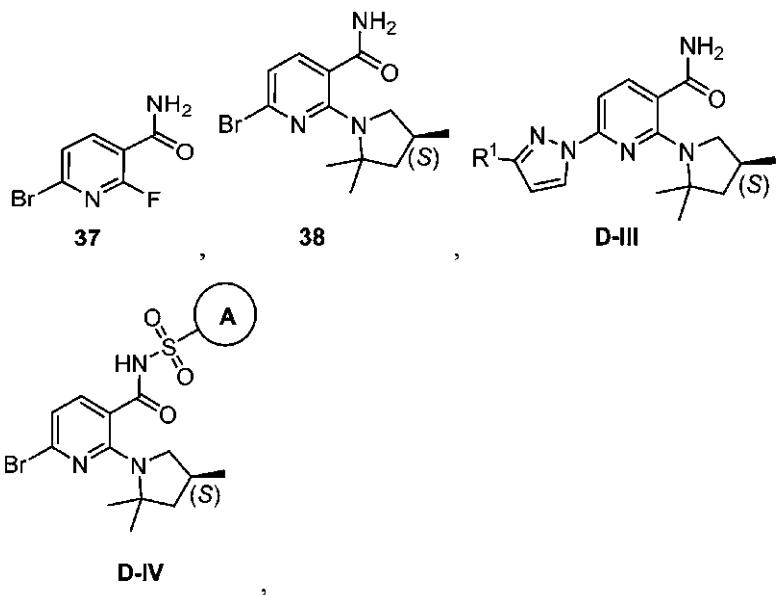


1

である、項目 140 ~ 184 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 187)

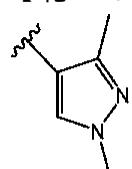
【化465】

から選択される化合物

[式中、  
- R<sup>1</sup> は、  
【化466】]

であり、

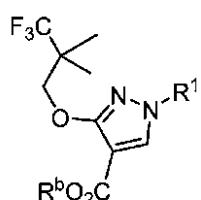
- 環 A は、フェニルまたは  
【化467】

である】

またはその塩、またはそれらのいずれかの重水素化誘導体。

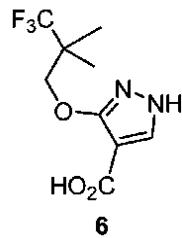
(項目188)

式 viii の化合物  
【化468】



もしくは化合物 6

【化469】



または式 v i i i の化合物もしくは化合物 6 の塩、またはそれらのいずれかの重水素化誘導体

〔式中、

R<sup>1</sup> は、保護基であり、

R<sup>b</sup> は、C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキル基から選択される〕。

(項目189)

R<sup>1</sup> が、t - プチルカルバメート (Boc)、ベンジル (Bn)、テトラヒドロピラニル (THP)、9 - フルオレニルメチルカルバメート (Fmoc)、ベンジルカルバメート (Cbz)、アセトアミド、トリフルオロアセトアミド、トリフェニルメチルアミン、ベンジリデンアミン、および p - トルエンスルホンアミドから選択される、項目188に記載の化合物、塩、または重水素化誘導体。

(項目190)

R<sup>1</sup> が、t - プチルカルバメート (Boc)、ベンジル (Bn)、およびテトラヒドロピラニル (THP) から選択される、項目188に記載の化合物、塩、または重水素化誘導体。

(項目191)

R<sup>1</sup> が、t - プチルカルバメート (Boc) である、項目188に記載の化合物、塩、または重水素化誘導体。

(項目192)

R<sup>b</sup> が、エチルである、項目188 ~ 191 のいずれか一項に記載の化合物、塩、または重水素化誘導体。

(項目193)

化合物 7 またはその塩

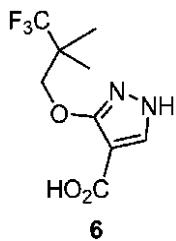
【化470】



を調製する方法であって、

化合物 6 またはその塩

## 【化471】



を脱炭酸するステップを含む、方法。

(項目194)

前記脱炭酸するステップが、化合物7またはその塩を塩基と反応させることを含む、項目193に記載の方法。

(項目195)

前記塩基が、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エンである、項目194に記載の方法。

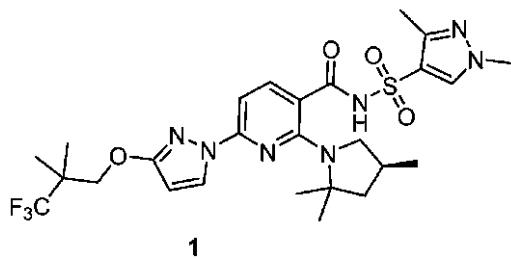
(項目196)

前記脱炭酸するステップが、熱的に行われる、項目195に記載の方法。

(項目197)

化合物1

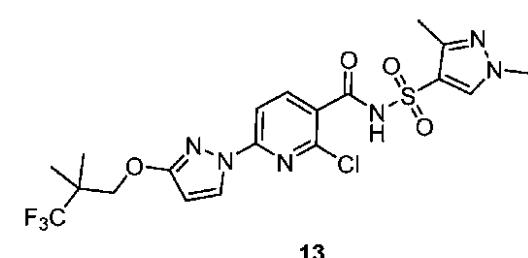
## 【化472】



1

または薬学的に許容されるその塩を生成する方法であって、化合物13

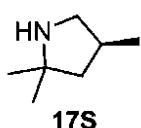
## 【化473】



13

またはその塩を、化合物17S

## 【化474】

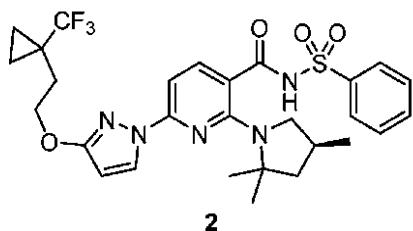


17S

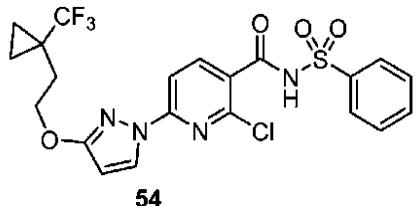
またはその塩と、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>、第1の溶媒、および第2の溶媒の存在下で反応させるステップを含む、方法。

(項目198)

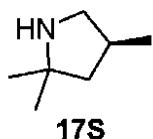
化合物 2  
【化 4 7 5】



または薬学的に許容されるその塩を生成する方法であって、化合物 5 4  
【化 4 7 6】



またはその塩を、化合物 1 7 S  
【化 4 7 7】



またはその塩と、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>、第1の溶媒、および第2の溶媒の存在下で反応させるステップを含む、方法。

(項目 199)

前記第1の溶媒が、N-メチルピロリジン(NMP)、DMF、およびDMSOから選択される、項目197または198に記載の方法。

(項目 200)

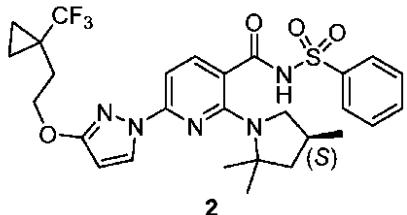
前記第2の溶媒が、ジエトキシエタン(DEE)、n-ブチルアセテート(n-BuOAc)、i-BuOAc、およびn-BuOHから選択される、項目197または198に記載の方法。

(項目 201)

前記第1の溶媒が、NMPであり、前記第2の溶媒が、n-BuOAcである、項目197または198に記載の方法。

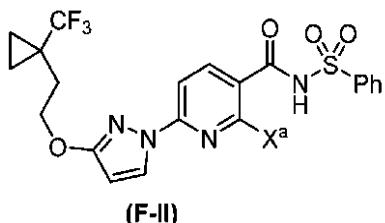
(項目 202)

化合物2または薬学的に許容されるその塩、またはそれらのいずれかの重水素化誘導体  
【化 4 7 8】



を調製するプロセスであって、式(F-I)の化合物またはその塩

## 【化479】

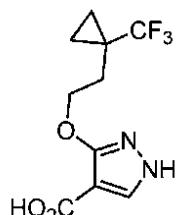


を、(S)-2,2,4-トリメチルピロリジン(化合物17S)またはその塩と、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>の存在下で反応させて、化合物2または薬学的に許容されるその塩、またはそれらのいずれかの重水素化誘導体を产生するステップを含み、

式(F-II)の前記化合物またはその塩が、

(i) 化合物49

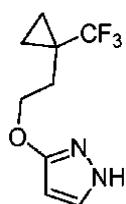
## 【化480】



49

を脱炭酸して、化合物39またはその塩

## 【化481】

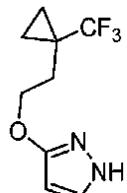


39

を、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン(DBU)、水酸化ナトリウム水溶液、およびカリウムtert-ブトキシドから選択される少なくとも1つの塩基、またはHCl水溶液および酢酸から選択される少なくとも1つの酸の存在下で形成するステップと、

(ii) 化合物39またはその塩

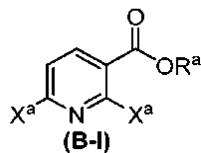
## 【化482】



39

を、式 (B-I) の化合物またはその塩

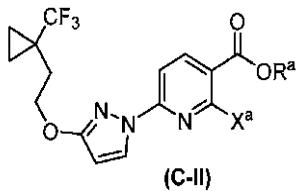
【化483】



[式中、R<sup>a</sup>は、エチルであり、各-X<sup>a</sup>は、-C1である]

と反応させて、式(C-II)の化合物またはその塩

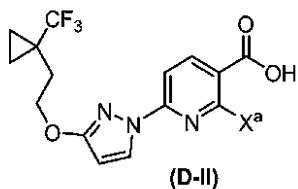
【化484】



を、1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン(DABCO)から選択される触媒、ならびにトリエチルアミン、炭酸セシウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、カリウムtert-ブトキシド、リン酸カリウム、DBU、および1,1,3,3-テトラメチルグアニジン(TMG)から選択される少なくとも1つの塩基の存在下で生成するステップと、

(iii) 式(C-II)の化合物またはその塩の-C(O)OR<sup>a</sup>基を、NaOHおよびKOHから選択される少なくとも1つの塩基の存在下で加水分解して、式(D-II)の化合物またはその塩

【化485】



を产生するステップと、

(iv) 式(D-II)の前記化合物またはその塩を、1,1'-カルボニルジイミダゾール(CDI)と反応させ、その後、式(D-II)の化合物またはその塩と1,1'-カルボニルジイミダゾール(CDI)の反応の生成物を、ベンゼンスルホニアミドまたはその塩と、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン(DBU)、1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン(DABCO)、1,5,7-トリアザビシクロ[4.4.0]デカ-5-エン(TBD)、トリエチルアミン、および1,1,3,3-テトラメチルグアニジン(TMG)から選択される少なくとも1つの塩基の存在下で反応させて、式(F-II)の化合物またはその塩を产生するステップと

によって調製されており、

化合物17Sまたはその塩が、

(i) 2,2,6,6-テトラメチル-ピペリジン-4-オンまたはその塩を、クロロホルム、カリウムtert-ブトキシド、水酸化カリウム、および水酸化ナトリウムから選択される少なくとも1つの塩基、ならびにテトラブチルメチルアンモニウム塩化物から選択される少なくとも1つの相間移動触媒と反応させるステップと、

(ii) (a)の反応の生成物をHClと反応させて、5,5-ジメチル-3-メチレン

ピロリジン - 2 - オンまたはその塩を生成するステップと、

( i i i ) 5 , 5 - ジメチル - 3 - メチレンピロリジン - 2 - オンまたはその塩のエナンチオ選択的水素化を実施して、( S ) - 3 , 5 , 5 - トリメチル - ピロリジン - 2 - オンまたはその塩を生成し、

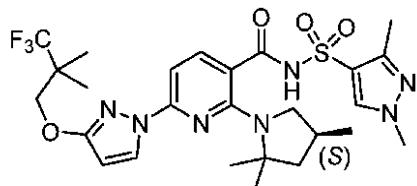
( i v ) ( S ) - 3 , 5 , 5 - トリメチル - ピロリジン - 2 - オンまたはその塩を還元して、化合物 17S を生成するステップと、

( v ) 必要に応じて、( S ) - 2 , 2 , 4 - トリメチルピロリジンを HCl で処理して、化合物 17S の HCl 塩を生成するステップと

によって調製されている、プロセス。

( 項目 203 )

化合物 1 または薬学的に許容されるその塩、またはそれらのいずれかの重水素化誘導体  
【化 486】

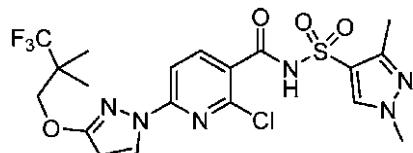


1

を調製するプロセスであって、

化合物 13 またはその塩

【化 487】



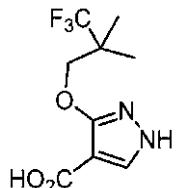
13

を、( S ) - 2 , 2 , 4 - トリメチルピロリジン ( 化合物 17S ) またはその塩と、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> の存在下で反応させて、化合物 1 または薬学的に許容されるその塩、またはそれらのいずれかの重水素化誘導体を產生するステップを含み、

化合物 13 またはその塩が、

( i ) 化合物 6

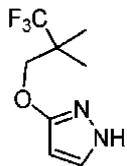
【化 488】



6

を脱炭酸して、化合物 7 またはその塩

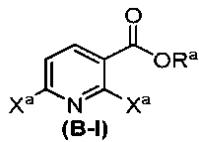
## 【化489】



7

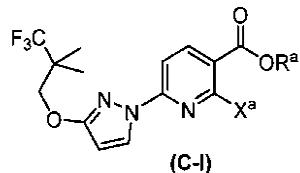
を、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン(DBU)、水酸化ナトリウム水溶液、およびカリウムtert-ブトキシドから選択される塩基、またはHCl水溶液および酢酸から選択される少なくとも1つの酸の存在下で形成するステップと、  
(i i) 化合物7またはその塩を、式(B-I)の化合物またはその塩

## 【化490】



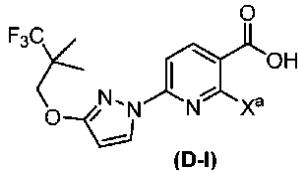
[式中、R^aは、メチルであり、各-X^aは、-Clである]  
と反応させて、式(C-I)の化合物またはその塩

## 【化491】



を、1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン(DABC-O)から選択される触媒  
、ならびにトリエチルアミン、炭酸セシウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、カリウム  
tert-ブトキシド、リン酸カリウム、DBU、および1,1,3,3-テトラメチル  
グアニジン(TMG)から選択される少なくとも1つの塩基の存在下で產生するステップ  
と、  
(i i i) 式(C-I)の化合物またはその塩の-C(O)OR^a基を、NaOHおよび  
KOHから選択される少なくとも1つの塩基の存在下で加水分解して、式(D-I)の化  
合物またはその塩

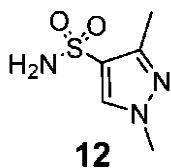
## 【化492】



を產生するステップと、

(i v) 式(D-I)の化合物またはその塩を、1,1'-カルボニルジイミダゾール(CDI)と反応させ、その後、式(D-I)の化合物またはその塩と1,1'-カルボニルジイミダゾール(CDI)の反応の生成物を、化合物12またはその塩

【化 4 9 3】



を、 1 , 8 - ディアザビシクロ [ 5 . 4 . 0 ] ウンデカ - 7 - エン ( D B U ) から選択される少なくとも 1 つの塩基の存在下で反応させて、化合物 13 またはその塩を得るステップと

によって調製されている、プロセス。

( 項目 2 0 4 )

化合物 17S またはその塩が、

(i) 2,2,6,6-テトラメチル-ピペリジン-4-オンまたはその塩を、クロロホルム、カリウムt-ブトキシド、水酸化カリウム、および水酸化ナトリウムから選択される少なくとも1つの塩基、ならびにテトラブチルメチルアンモニウム塩化物から選択される少なくとも1つの相間移動触媒と反応させるステップと、

( i i ) ( a ) の反応の生成物を H C l と反応させて、 5 , 5 - ジメチル - 3 - メチレンピロリジン - 2 - オンまたはその塩を生成するステップと、

( i i i ) 5 , 5 - ジメチル - 3 - メチレンピロリジン - 2 - オンまたはその塩のエナンチオ選択的水素化を実施して、( S ) - 3 , 5 , 5 - トリメチル - ピロリジン - 2 - オンまたはその塩を生成するステップと、

( iv ) ( S ) - 3 , 5 , 5 - トリメチル - ピロリジン - 2 - オンまたはその塩を還元して、化合物 17S を生成するステップと、

(v) 必要に応じて、(S)-2,2,4-トリメチルピロリジンをHClで処理して、化合物17SのHCl塩を生成するステップと

によって調製されている、項目203に記載のプロセス。

( 項目 2 0 5 )

化合物 6

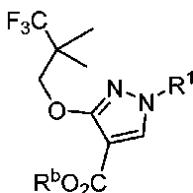
【化 4 9 4】



6

またはその塩が、式  $v_i i_i$  の化合物

【化 4 9 5】



viii

またはその塩の - C O<sub>2</sub> R<sup>b</sup> 基

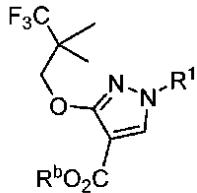
[式中、 $R^1$  は、保護基であり、 $R^b$  は、 $C_1 \sim C_4$  アルキル基から選択される]

を加水分解するステップによって調製されている、項目 203 または 204 に記載の方法。

(項目 206)

式 v i i i の前記化合物

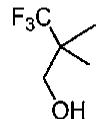
【化 496】



viii

またはその塩が、化合物 5 またはその塩

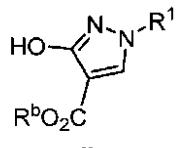
【化 497】



5

および式 v i i の化合物またはその塩

【化 498】



vii

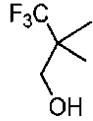
[式中、R<sup>1</sup>は、保護基であり、R<sup>b</sup>は、C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキル基から選択される]

を反応させるステップによって調製されている、項目 205 に記載の方法。

(項目 207)

化合物 5

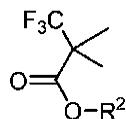
【化 499】



5

またはその塩が、式 (W-II) の化合物

【化 500】



(W-II)

またはその塩

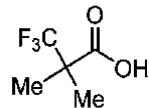
[式中、R<sup>2</sup>は、HおよびC<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキル基から選択される]

を還元するステップによって調製されている、項目206に記載の方法。

(項目208)

式(W-II)の前記化合物が、3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピオン酸(化合物31)

【化501】



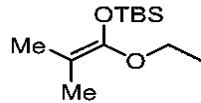
31

またはその塩であり、

化合物31が、

(a) tert-ブチル((1-エトキシ-2-メチルプロパ-1-エン-1-イル)オキシ)ジメチルシラン(化合物28)

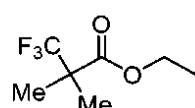
【化502】



28

を、エチル3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロパノエート(化合物29)

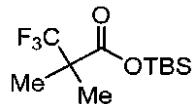
【化503】



29

tert-ブチルジメチルシリル3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロパノエート(化合物30)、

【化504】



30

またはそれらの混合物に、435～450nmの波長の光を用いる光化学的条件下で変換するステップと、

(b) 化合物29、化合物30、またはそれらの混合物を、化合物31またはその塩に変換するステップと

によって調製されている、項目207に記載の方法。

(項目209)

前記第1の溶媒の前記第2の溶媒に対する比が、10:1、5:1、4:1、2:1、

1 : 1、1 : 2、1 : 4、1 : 5、および1 : 10から選択される、項目197～201のいずれか一項に記載の方法。