

【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 0 7 D 401/14 (2006.01)

A 6 1 K 31/4439 (2006.01)

C 0 7 D 401/04 (2006.01)

C 0 7 D 405/04 (2006.01)

C 0 7 D 231/20 (2006.01)

C 0 7 D 213/82 (2006.01)

A 6 1 P 11/00 (2006.01)

C 0 7 C 309/66 (2006.01)

【 F I 】

C 0 7 D 401/14 C S P

A 6 1 K 31/4439

C 0 7 D 401/04

C 0 7 D 405/04

C 0 7 D 231/20 Z

C 0 7 D 213/82

A 6 1 P 11/00

C 0 7 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

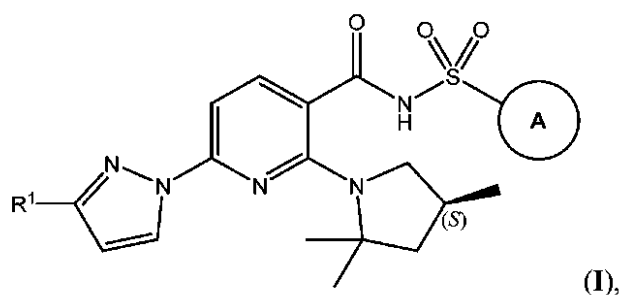
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) の化合物

【化 3 3 8】

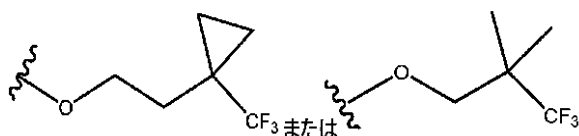


薬学的に許容されるその塩、または先のいずれかの重水素化誘導体

[ 式中、

- R<sup>1</sup> は、

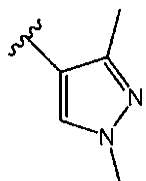
## 【化 3 3 9】



であり、

- 環 A は、フェニルまたは

## 【化 3 4 0】

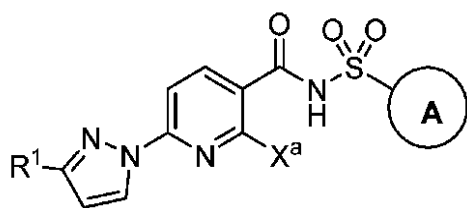


である]

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ト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】

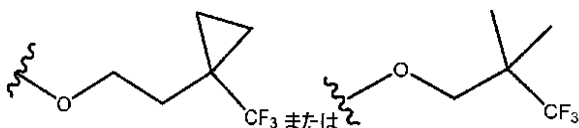


(F)

[ 式中、

- R<sup>1</sup> は、

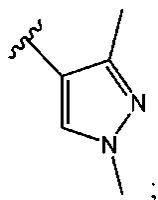
## 【化 3 4 2】



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。

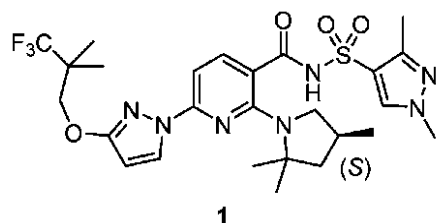
## 【請求項 2】

(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産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】

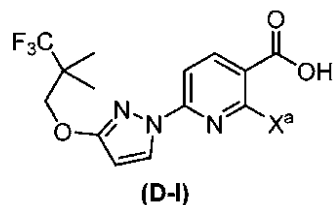


である、請求項 1 または 2 に記載の方法。

## 【請求項 4】

(g) 式 (D - I) の化合物

## 【化 3 6 4】

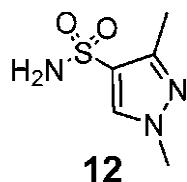


またはその塩

[ 式中、各  $X^a$  は、- F または - Cl である ]

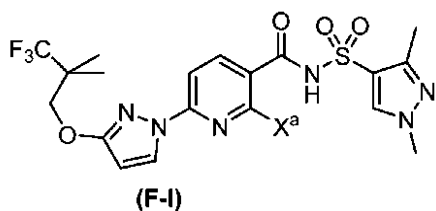
を、化合物 1 2 またはその塩

## 【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】

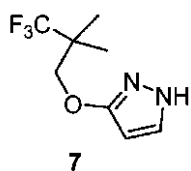


を生成するステップをさらに含む、請求項 3 に記載の方法。

## 【請求項 5】

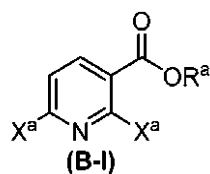
化合物 7 またはその塩

## 【化 3 6 7】



を、式 (B-I) の化合物またはその塩

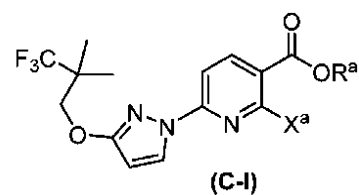
## 【化 3 6 8】



[ 式中、各  $R^a$  は、独立に、 $C_1 \sim C_4$  アルキルから選択され、各  $-X^a$  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】

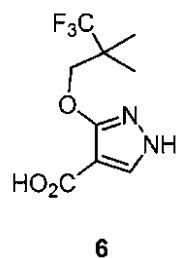


を生成し、式 (C-I) の化合物またはその塩の  $-C(O)OR^a$  基を加水分解して、式 (D-I) の化合物またはその塩を生成するステップをさらに含む、請求項 3 または 4 に記載の方法。

## 【請求項 6】

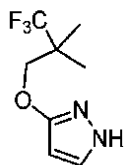
化合物 6

## 【化 3 7 0】



を脱炭酸して、化合物 7 またはその塩

## 【化 3 7 1】



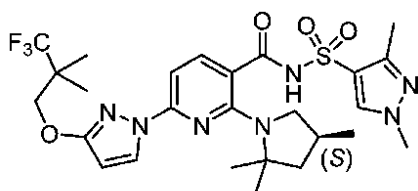
7

を形成するステップをさらに含む、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 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 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、

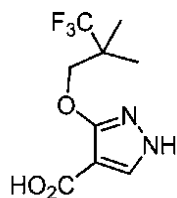
(c) 5, 5 - ジメチル - 3 - メチレンピロリジン - 2 - オンまたはその塩のエナンチオ選択的水素化を実施して、(S) - 3, 5, 5 - トリメチル - ピロリジン - 2 - オンまたはその塩を生成するステップと、

(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

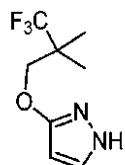
## 【化 3 7 3】



6

を脱炭酸して、化合物 7 またはその塩

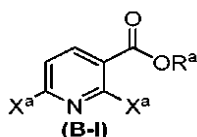
## 【化 3 7 4】



7

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 *tert* - ブトキシドから選択される塩基、または H C l 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 3 7 5】

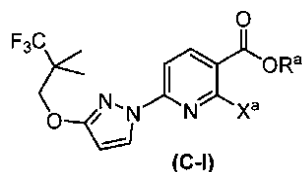


[ 式 中、

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

と反応させて、式 ( C - I ) の化合物またはその塩

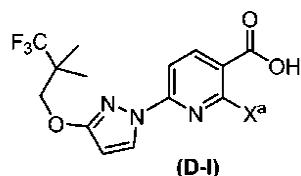
## 【化 3 7 6】



を、1, 4 - ジアザビシクロ [ 2 . 2 . 2 ] オクタン ( D A B C 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、D B U、および 1, 1, 3, 3 - テトラメチルグアニジン ( T M G ) から選択される少なくとも 1 つの塩基の存在下で産生するステップと、

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

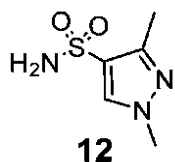
## 【化 3 7 7】



を、N a O H および K O H から選択される少なくとも 1 つの塩基の存在下で産生するステップと、

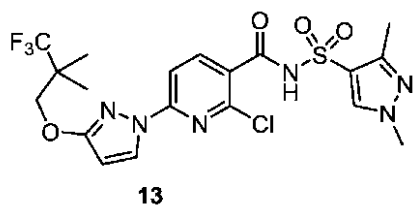
( i ) 式 ( D - I ) の化合物またはその塩を、1, 1' - カルボニルジイミダゾール ( C D I ) と反応させ、その後、式 ( D - I ) の化合物またはその塩と 1, 1' - カルボニルジイミダゾール ( C D I ) の反応の生成物を、化合物 1 2 またはその塩

【化 3 7 8】



と、1, 8 - ジアザピシクロ [ 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 1 3 またはその塩

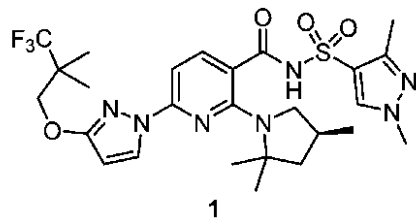
【化 3 7 9】



を得るステップと、

( j ) 化合物 1 3 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、 $K_2CO_3$  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

【化 3 8 0】



を産生するステップと

を含む、方法。

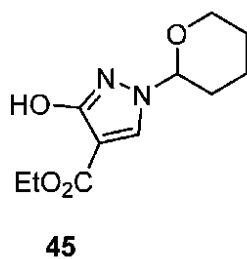
【請求項 8】

( 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 l と反応させる、請求項 7 に記載の方法。

【請求項 9】

化合物 4 5 またはその塩。

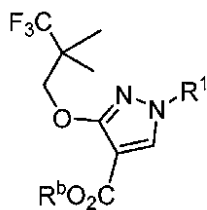
【化 3 9 6】



【請求項 1 0】

式 v i i i の化合物、

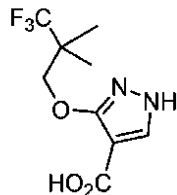
【化 3 9 9】



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*-トルエンスルホン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。

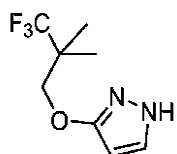
【請求項 1 4】

$R^b$  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】



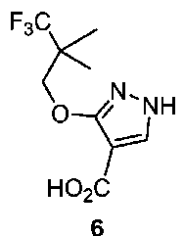
7

を調製する方法であって、

化合物 6 またはその塩



【化 4 0 2】

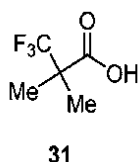


を脱炭酸するステップを含む、方法。

【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

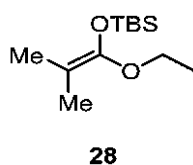
【化 4 1 4】



またはその塩を調製する方法であって、

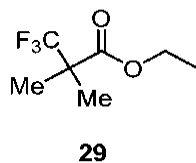
(a) tert - ブチル ( ( 1 - エトキシ - 2 - メチルプロパ - 1 - エン - 1 - イル ) オキシ ) ジメチルシラン

【化 4 1 5】



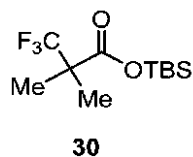
を、エチル 3, 3, 3 - トリフルオロ - 2, 2 - ジメチルプロパノエート、

【化 4 1 6】



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、

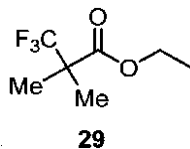
【化 4 1 7】



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、

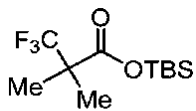
【化 4 1 8】



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、

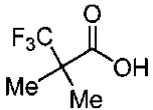
【化 4 1 9】



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 4 2 0】



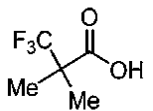
31

またはその塩に変換するステップと  
を含む、方法。

【請求項 1 7】

3, 3, 3 - トリフルオロ - 2, 2 - ジメチルプロピオン酸

【化 4 2 1】

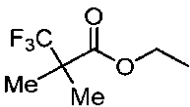


31

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、

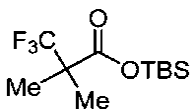
【化 4 2 2】



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、

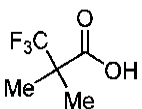
【化 4 2 3】



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 4 2 4】



31

またはその塩に変換するステップを含む、方法。

【請求項 1 8】

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。

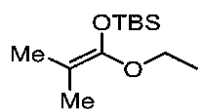
【請求項 19】

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

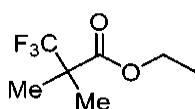
【化 425】



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、

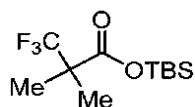
【化 426】



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、 $\text{CF}_3\text{I}$  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、 $(\text{bpy})_3\text{Cl}_2\text{C}_6\text{H}_2\text{O}$  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。

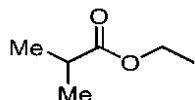
【請求項 25】

前記光化学的条件が、440 ~ 445 nm 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)

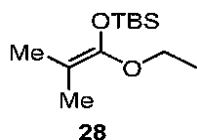
【化 428】



27

を、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、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、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、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。

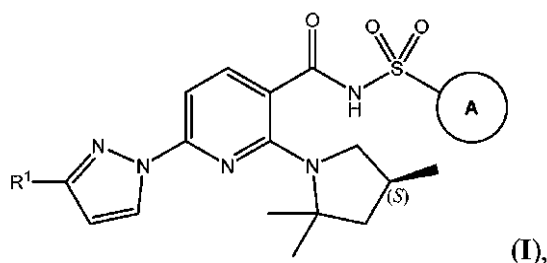
【請求項30】

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】

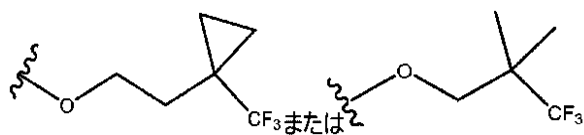


薬学的に許容されるその塩、またはそれらのいずれかの重水素化誘導体

[式中、

- R<sup>1</sup>は、

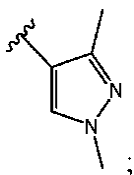
【化431】



であり、

- 環Aは、フェニルまたは

【化432】

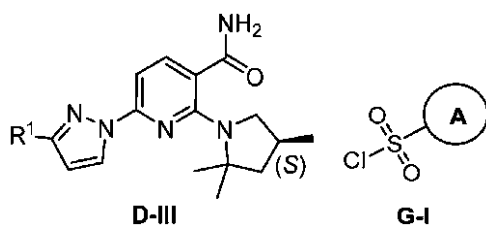


である]

を調製する方法であって、

式(D-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 4 3 3】

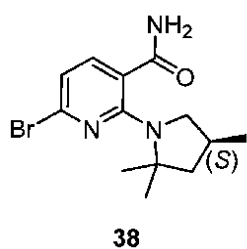


と反応させて、式 ( I ) の化合物、薬学的に許容されるその塩、またはそれらのいずれかの重水素化誘導体を生成するステップを含む、方法。

## 【請求項 3 2】

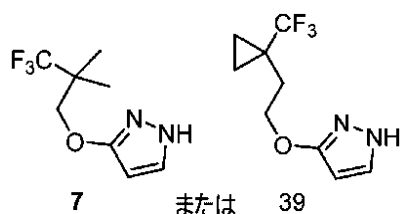
式 ( D - I I I ) の前記化合物またはその塩が、  
( S ) - 6 - ブロモ - 2 - ( 2 , 2 , 4 - トリメチルピロリジン - 1 - イル ) ニコチンアミド ( 化合物 3 8 )

## 【化 4 3 4】



またはその塩を、化合物 7、化合物 3 9、またはその塩

## 【化 4 3 5】

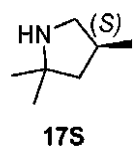


と反応させることによって生成される、請求項 3 1 に記載の方法。

## 【請求項 3 3】

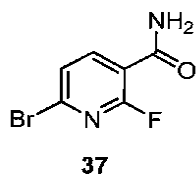
化合物 3 8 またはその塩が、( S ) - 2 , 2 , 4 - トリメチルピロリジン ( 化合物 1 7 S )

## 【化 4 3 6】



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 3 7 ) またはその塩

## 【化 4 3 7】



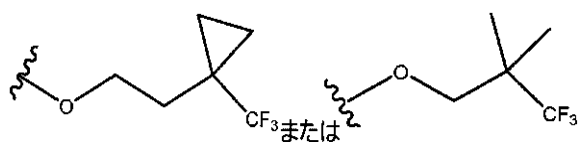
と反応させることによって生成される、請求項 3 2 に記載の方法。

## 【請求項 3 4】

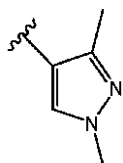
式 ( I ) の化合物

(I).

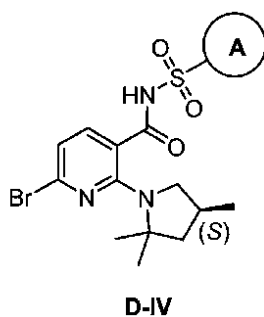
【化 4 3 9】



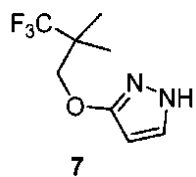
【化 4 4 0】



【化 4 4 1】

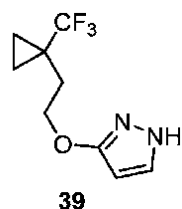


【化 4 4 2】



または化合物 39

## 【化 4 4 3】

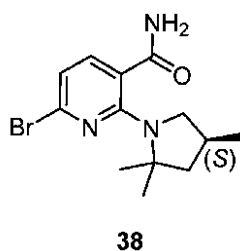


またはその塩と反応させて、式 (I) の化合物、薬学的に許容されるその塩、またはそれらのいずれかの重水素化誘導体を生成するステップを含む、方法。

## 【請求項 3 5】

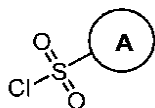
式 (D - IV) の前記化合物またはその塩が、  
(S) - 6 - ブロモ - 2 - (2, 2, 4 - トリメチルピロリジン - 1 - イル) ニコチンアミド (化合物 3 8)

## 【化 4 4 4】



またはその塩を、式 (G - I) の化合物

## 【化 4 4 5】

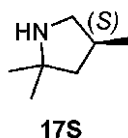
**G-I**

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 3 4 に記載の方法。

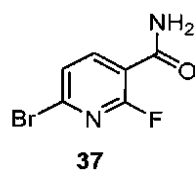
## 【請求項 3 6】

化合物 3 8 が、  
(S) - 2, 2, 4 - トリメチルピロリジン (化合物 1 7 S)

## 【化 4 4 6】



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 3 7) またはその塩  
【化 4 4 7】

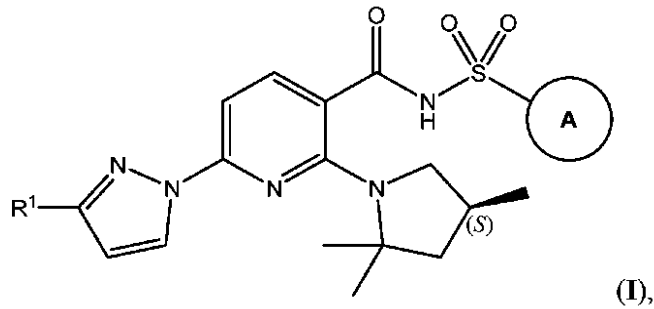


と反応させることによって生成される、請求項 3 5 に記載の方法。

## 【請求項 3 7】

式 (I) の化合物

【化 4 4 8】

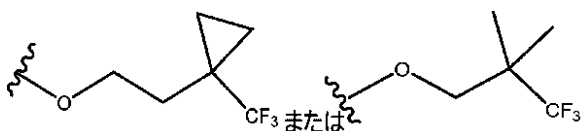


薬学的に許容されるその塩、またはそれらのいずれかの重水素化誘導体

[ 式中、

- R<sup>1</sup> は、

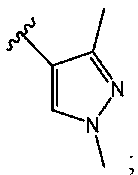
【化 4 4 9】



であり、

- 環 A は、フェニルまたは

【化 4 5 0】



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 - フルオロニコチン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 - フルオロニコチンアミドまたはその塩

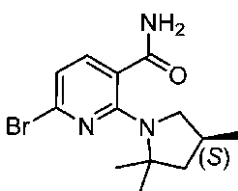
【化 4 5 1】



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 ) ニコチンアミドまたはその塩

【化 4 5 2】



38

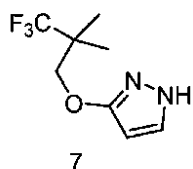
を生成するステップと、

( 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



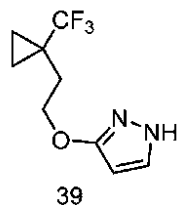
チンアミドまたはその塩を、化合物 7

【化 4 5 3】



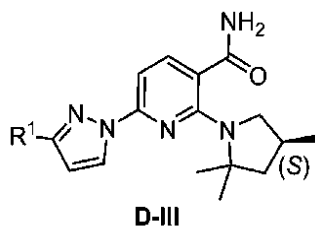
または化合物 39

【化 4 5 4】



またはその塩と反応させて、式 (D - I I I) の化合物またはその塩

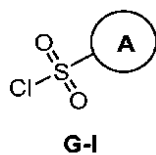
【化 4 5 5】



を生成するステップと、

(4) 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 4 5 6】

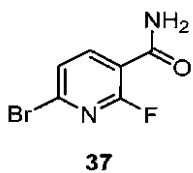


と反応させて、式 (I) の化合物、薬学的に許容されるその塩、またはそれらのいずれかの重水素化誘導体を生成するステップを含むか、あるいは

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

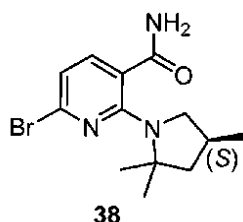
(2) (S) - 2, 2, 4 - トリメチルピロリジンまたはその塩を、6 - プロモ - 2 - フルオロニコチンアミドまたはその塩

【化 4 5 7】



と反応させて、(S) - 6 - プロモ - 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

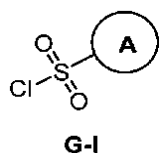
【化 4 5 8】



を生成するステップと、

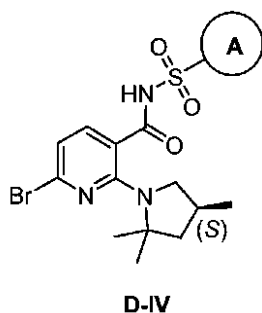
(3) (S) - 6 - ブロモ - 2 - (2, 2, 4 - トリメチルピロリジン - 1 - イル) ニコチンアミドまたはその塩を、式 (G - I) の化合物

【化 4 5 9】



またはその塩と反応させて、式 (D - I V) の化合物またはその塩

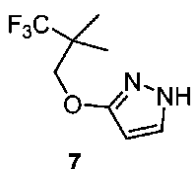
【化 4 6 0】



を生成するステップと、

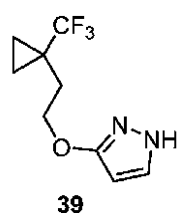
(4) 式 (D - I V) の化合物またはその塩を、化合物 7

【化 4 6 1】



または化合物 3 9

【化 4 6 2】



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 3 8】

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 3 2 または 3 7 に

記載の方法。

【請求項 39】

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、請求項38に記載の方法。

【請求項 40】

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ノンを含む、請求項38に記載の方法。

【請求項 41】

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40に記載の方法。

【請求項 42】

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34または37に記載の方法。

【請求項 43】

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)、 $\text{Pd}_2\text{dba}_3 / 1, 1'$ -ビス(ジイソプロピルホスフィノ)フェロセン、 $\text{Pd}_2\text{dba}_3 / \text{N}$ -フェニル-2-(ジ-tert-ブチルホスフィノ)ピロール、 $\text{Pd}_2\text{dba}_3 / 2$ -ジ-tert-ブチルホスフィノ-2'-メチルビフェニル、 $\text{Pd}_2\text{dba}_3 / 5$ -(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、 $\text{Pd}_2\text{dba}_3 / 2$ -(ジ-tert-ブチルホスフィノ)-1-(2-メトキシフェニル)-1'H-ピロール、 $\text{Pd}_2\text{dba}_3 / 2$ -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、 $\text{Pd}_2\text{dba}_3 / 2$ -(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、 $\text{Pd}_2\text{dba}_3 / 2$ -(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、 $\text{Pd}_2\text{dba}_3 /$ 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、 $\text{Pd}_2\text{dba}_3 / 1$ -(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42に記載の方法。

【請求項44】

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42に記載の方法。

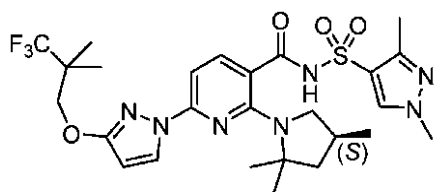
【請求項45】

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44に記載の方法。

【請求項46】

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】

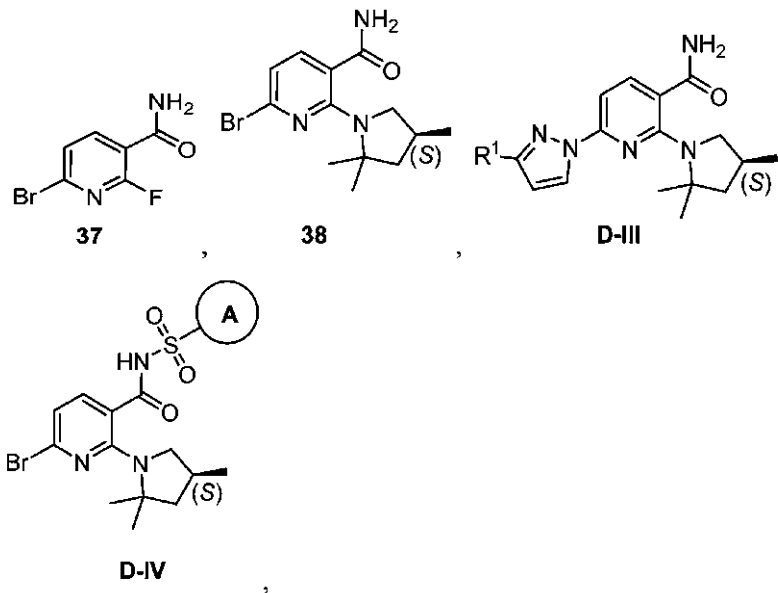


1

である、請求項31~45のいずれか一項に記載の方法。

【請求項47】

## 【化 4 6 5】

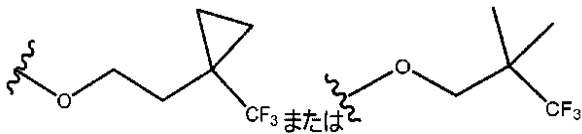


から選択される化合物

[ 式中、

- R<sup>1</sup> は、

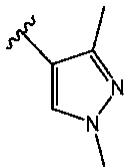
## 【化 4 6 6】



であり、

- 環 A は、フェニルまたは

## 【化 4 6 7】



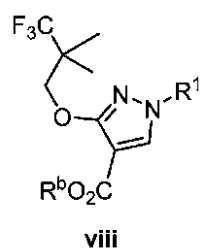
である ]

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 4 8】

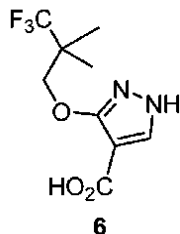
式 viii の化合物

## 【化 4 6 8】



もしくは化合物 6

## 【化 4 6 9】



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、

$R^1$  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 4 9】

$R^1$  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*-トルエンスルホンアミドから選択される、請求項 4 8 に記載の化合物、塩、または重水素化誘導体。

## 【請求項 5 0】

$R^1$  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 4 8 に記載の化合物、塩、または重水素化誘導体。

## 【請求項 5 1】

$R^1$  が、*t*-ブチルカルバメート (Boc) である、請求項 4 8 に記載の化合物、塩、または重水素化誘導体。

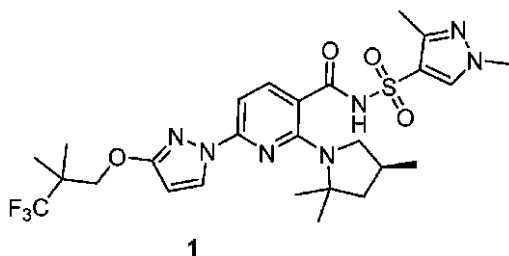
## 【請求項 5 2】

$R^b$  が、エチルである、請求項 4 8 ~ 5 1 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 5 3】

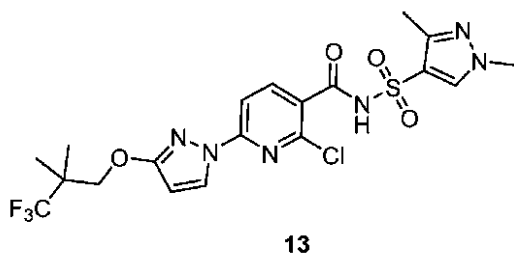
化合物 1

## 【化 4 7 2】



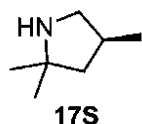
または薬学的に許容されるその塩を生成する方法であって、化合物 1 3

## 【化 4 7 3】



またはその塩を、化合物 1 7 S

【化 4 7 4】

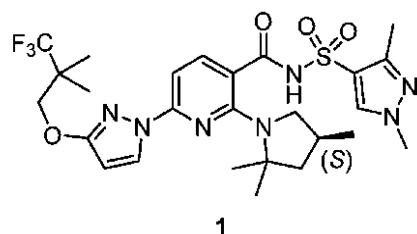


またはその塩と、 $K_2CO_3$ 、第 1 の溶媒、および第 2 の溶媒の存在下で反応させるステップを含む、方法。

【請求項 5 4】

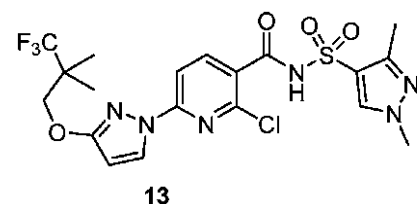
化合物 1 または薬学的に許容されるその塩、またはそれらのいずれかの重水素化誘導体

【化 4 8 6】



を調製するプロセスであって、  
化合物 13 またはその塩

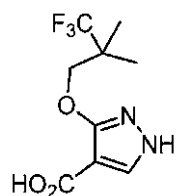
【化 4 8 7】



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産生するステップを含み、  
化合物 13 またはその塩が、

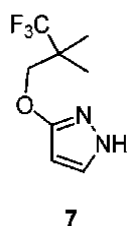
(i) 化合物 6

【化 4 8 8】



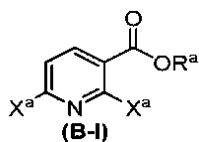
を脱炭酸して、化合物 7 またはその塩

【化 4 8 9】

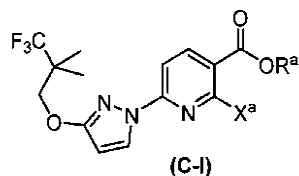


を、1, 8 - ジアザピシクロ[5.4.0]ウンデカ - 7 - エン (DBU)、水酸化ナトリウム水溶液、およびカリウム tert - ブトキシドから選択される塩基、または HCl

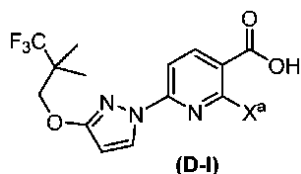
水溶液および酢酸から選択される少なくとも１つの酸の存在下で形成するステップと、  
 ( i i ) 化合物 7 またはその塩を、式 ( B - I ) の化合物またはその塩  
 【化 4 9 0】



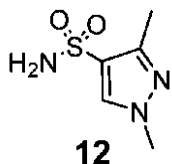
[ 式中、 $R^a$  は、メチルであり、各 -  $X^a$  は、- Cl である ]  
 と反応させて、式 ( C - I ) の化合物またはその塩  
 【化 4 9 1】



を、1, 4 - ジアザピシクロ [ 2 . 2 . 2 ] オクタン ( D A B C 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  
 t e r t - ブトキシド、リン酸カリウム、D B U、および 1, 1, 3, 3 - テトラメチル  
 グアニジン ( T M G ) から選択される少なくとも１つの塩基の存在下で産生するステップ  
 と、  
 ( i i i ) 式 ( C - I ) の化合物またはその塩の - C ( O ) O  $R^a$  基を、N a O H および  
 K O H 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 4 9 2】



を産生するステップと、  
 ( 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 ( C D I ) 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 ( C D I ) の反応の生成物を、化合物 1 2 またはその塩  
 【化 4 9 3】



を、1, 8 - ジアザピシクロ [ 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 1 3 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 5 5】

化合物 1 7 S 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

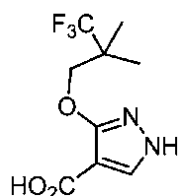


ピロリジン - 2 - オンまたはその塩を生成するステップと、  
 ( i i i ) 5 , 5 - ジメチル - 3 - メチレンピロリジン - 2 - オンまたはその塩のエナンチオ選択的水素化を実施して、( S ) - 3 , 5 , 5 - トリメチル - ピロリジン - 2 - オンまたはその塩を生成するステップと、  
 ( i v ) ( S ) - 3 , 5 , 5 - トリメチル - ピロリジン - 2 - オンまたはその塩を還元して、化合物 1 7 S を生成するステップと、  
 ( v ) 必要に応じて、( S ) - 2 , 2 , 4 - トリメチルピロリジンを H C l で処理して、化合物 1 7 S の H C l 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 5 4 に記載のプロセス。

【請求項 5 6】

化合物 6

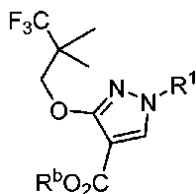
【化 4 9 4】



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

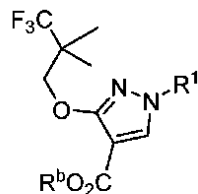
[ 式中、R <sup>1</sup> は、保護基であり、R <sup>b</sup> は、C <sub>1</sub> ~ C <sub>4</sub> アルキル基から選択される ]

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 5 4 または 5 5 に記載の方法。

【請求項 5 7】

式 v i i i の前記化合物

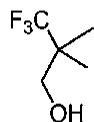
【化 4 9 6】



viii

またはその塩が、化合物 5 またはその塩

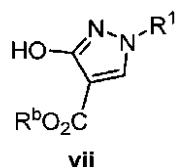
【化 4 9 7】



5

および式 **vii** の化合物またはその塩

【化 4 9 8】

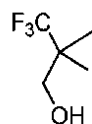


[ 式中、 $R^1$  は、保護基であり、 $R^b$  は、 $C_1 \sim C_4$  アルキル基から選択される ]  
を反応させるステップによって調製されている、請求項 5 6 に記載の方法。

【請求項 5 8】

化合物 5

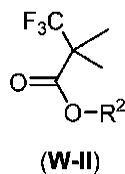
【化 4 9 9】



**5**

またはその塩が、式 (W - I I) の化合物

【化 5 0 0】



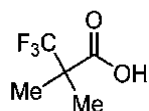
またはその塩

[ 式中、 $R^2$  は、H および  $C_1 \sim C_4$  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 - I I) 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 3 1)

【化 5 0 1】



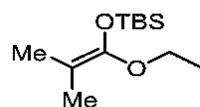
**31**

またはその塩であり、

化合物 3 1 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 2 8 )

【化 5 0 2】

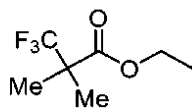


**28**

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 2 9 )

、

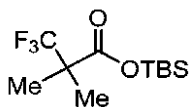
## 【化 5 0 3】



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 3 0 ) 、

## 【化 5 0 4】



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 ) 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】0206

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0206】

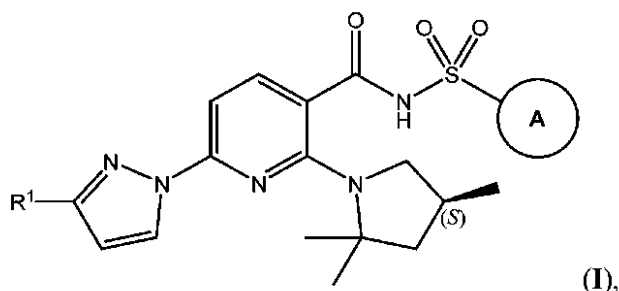
本開示において言及した全ての刊行物および特許は、各個々の刊行物または特許出願が参照により組み込まれることが具体的にかつ個別に示されている場合と同じ程度に、参照により本明細書に組み込まれる。参照により組み込まれた特許または刊行物のいずれかにおける用語の意味が、本開示において使用される用語の意味と矛盾する場合、本開示における用語の意味が支配的であることが意図される。さらに、上記の議論は、本開示の例示的な実施形態を単に開示および記載しているに過ぎない。当業者は、そのような議論ならびに添付の図面および特許請求の範囲から、以下の特許請求の範囲に定義されるような本開示の主旨および範囲から逸脱することなく、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



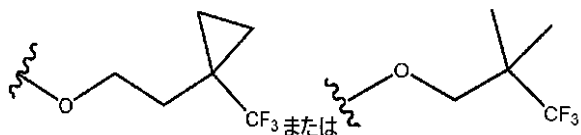
(I),

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、

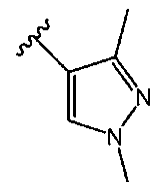
【化 3 3 9】



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、

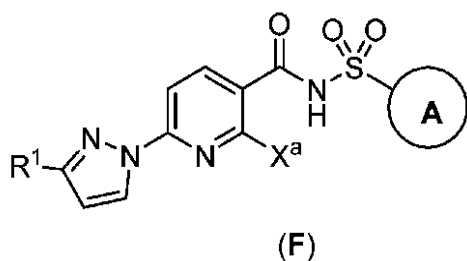
( c ) 5 , 5 - ジメチル - 3 - メチレンピロリジン - 2 - オンまたはその塩のエナンチオ選択的水素化を実施して、( S ) - 3 , 5 , 5 - トリメチル - ピロリジン - 2 - オンまたはその塩を生成するステップと、

( 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

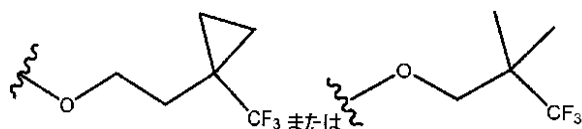
【化 3 4 1】



[ 式中、

-  $R^1$  は、

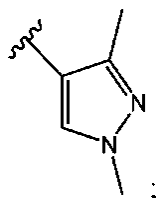
## 【化 3 4 2】



であり、

- 環 A は、フェニルまたは

## 【化 3 4 3】



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生成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 20 wt % ~ 80 wt % 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、トリブチルメチルアンモニウム塩化物、トリブ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 (T B A B)、テトラブチルアンモニウム塩化物 (T B A C)、テトラブチルアンモニウムヨウ化物 (T B A I)、テトラブチルアンモニウム水酸化物 (T B A H)、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 (T O A B)、テトラオクチルアンモニウム塩化物 (T O A C)、テトラオクチルアンモニウムヨウ化物 (T O A I)、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HCl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0.5~10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)

$X^a$  が、-Fまたは-Cl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。

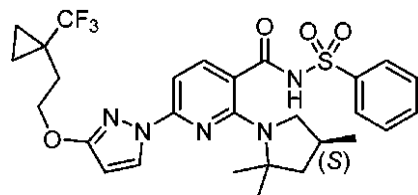
(項目28)

(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】



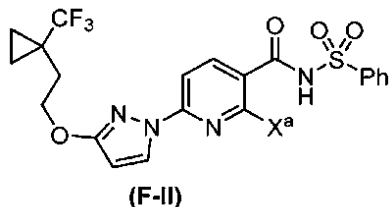
化合物 2.

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】



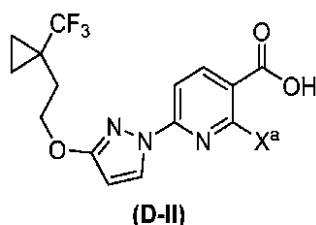
[式中、 $X^a$ は、ハロゲンから選択される]

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

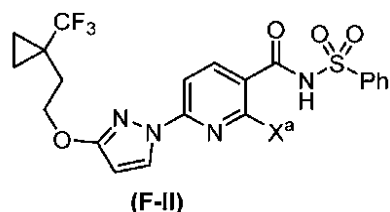
## 【化 3 4 6】



[ 式中、 $X^a$  は、C 1 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 - I I ) の化合物

## 【化 3 4 7】



[ 式中、 $X^a$  は、C 1 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 3 0 に記載の方法。

( 項目 3 2 )

式 ( D - I 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、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 3 0 に記載の方法。

( 項目 3 3 )

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 ( C D I ) 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 ( D B U ) または 1, 1, 3, 3 - テトラメチルグアニジン ( T M G ) である、項目 3 2 に記載の方法。

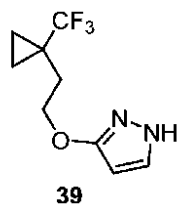
( 項目 3 4 )

前記反応が、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 3 2 に記載の方法。

( 項目 3 5 )

c ) 化合物 3 9 またはその塩

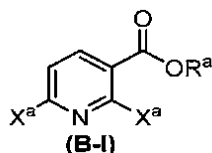
## 【化 3 4 8】



を、式 ( B - I ) の化合物またはその塩



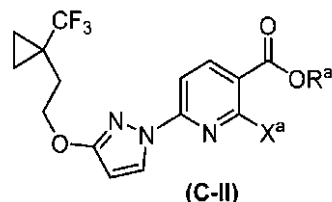
## 【化 3 4 9】



[ 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 - I I) の化合物またはその塩

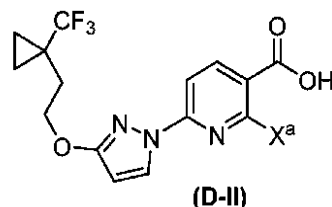
## 【化 3 5 0】



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

## 【化 3 5 1】



[ 式中、

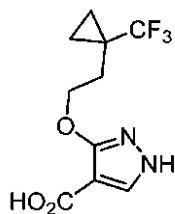
R<sup>a</sup> は、C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキル基から選択され、X<sup>a</sup> は、- F または - Cl である ]を生成するステップとをさらに含む、項目 2 9 ~ 3 4 のいずれか一項に記載の方法。( 項目 3 6 )R<sup>a</sup> が、エチルであり、前記 - C ( O ) O R<sup>a</sup> 基の加水分解が、少なくとも 1 つの塩基の存在下で実施される、項目 3 5 に記載の方法。( 項目 3 7 )R<sup>a</sup> が、t - ブチルであり、前記 - C ( O ) O R<sup>a</sup> 基の加水分解が、酸の存在下で実施される、項目 3 5 に記載の方法。( 項目 3 8 )化合物 3 9 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 - ジアザピシクロ [ 2 . 2 . 2 ] オクタン ( D A B C O ) 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 3 5 ~ 3 7 のいずれか一項に記載の方法。( 項目 3 9 )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

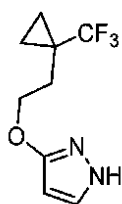
【化 352】



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。

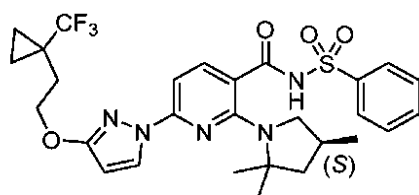
(項目 42)

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* - 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、

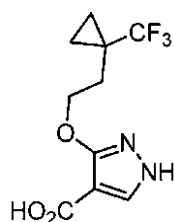
( c ) 5 , 5 - ジメチル - 3 - メチレンピロリジン - 2 - オンまたはその塩のエナンチオ選択的水素化を実施して、( S ) - 3 , 5 , 5 - トリメチル - ピロリジン - 2 - オンまたはその塩を生成するステップと、

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

( f ) 化合物 4 9

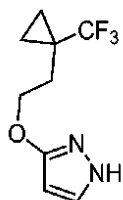
【化 3 5 5】



49

を脱炭酸して、化合物 3 9 またはその塩

【化 3 5 6】

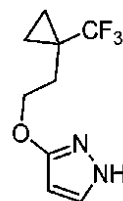


39

を、1 , 8 - ジアザビスクロ [ 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* - 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 H C l 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 3 9 またはその塩

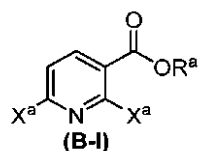
【化 3 5 7】



39

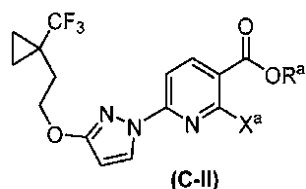
を、式 ( B - I ) の化合物またはその塩

## 【化 3 5 8】



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

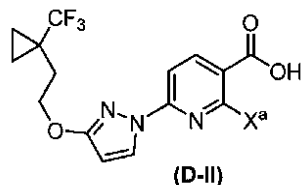
## 【化 3 5 9】



を、1, 4 - ジアザビシクロ [ 2 . 2 . 2 ] オクタン ( D A B C 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、D B U、および 1, 1, 3, 3 - テトラメチルグアニジン ( T M G ) 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 - I I ) の化合物またはその塩の - C ( O ) O R <sup>a</sup> 基を加水分解して、式 ( D - I I ) の化合物またはその塩

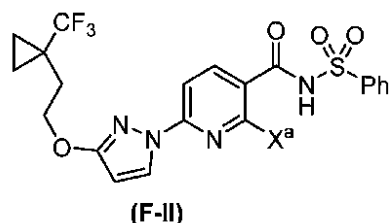
## 【化 3 6 0】



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産生するステップと、

( i ) 式 ( D - I I ) 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 ( C D I ) と反応させ、その後、式 ( D - I 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 ( C D I ) の反応の生成物を、ベンゼンスルホン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 ( D B U )、1, 4 - ジアザビシクロ [ 2 . 2 . 2 ] オクタン ( D A B C O )、1, 5, 7 - トリアザビシクロ [ 4 . 4 . 0 ] デカ - 5 - エン ( T B D )、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 ( T M G ) 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 - I I ) の化合物

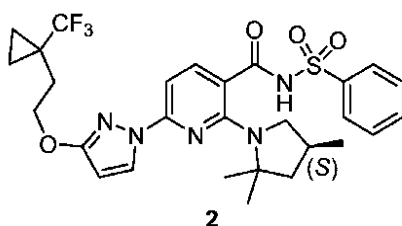
## 【化 3 6 1】



またはその塩を産生するステップと、

(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、 $K_2CO_3$  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 3 6 2】



を産生するステップと

を含む、方法。

(項目 4 4)

(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 4 3 に記載の方法。

(項目 4 5)

(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 4 3 に記載の方法。

(項目 4 6)

(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 4 3 に記載の方法。

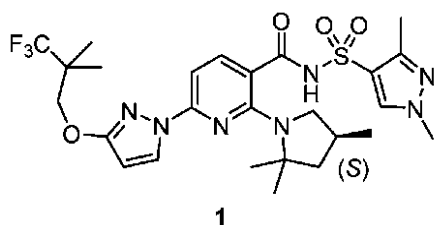
(項目 4 7)

(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 - Me THF) 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 4 3 に記載の方法。

(項目 4 8)

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】

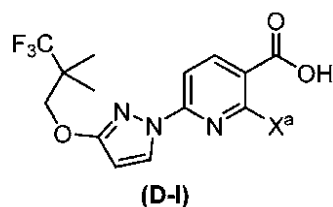


である、項目 1 ~ 2 8 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 4 9 )

(g) 式 (D - I) の化合物

## 【化 3 6 4】

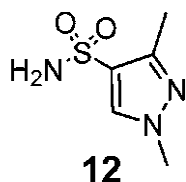


またはその塩

[ 式中、各  $X^a$  は、- F または - Cl である ]

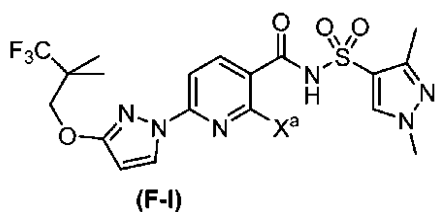
を、化合物 1 2 またはその塩

## 【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、項目 4 8 に記載の方法。

(項目 5 0 )

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 1 2 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 4 9 に記載の方法。

(項目 5 1 )

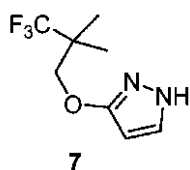
前記カップリング試薬が、1, 1' - カルボニルジイミダゾール (CDI) であり、前記塩基が、1, 8 - ジアザビシクロ [ 5 . 4 . 0 ] ウンデカ - 7 - エン (DBU) である、項目 5 0 に記載の方法。

( 項目 5 2 )

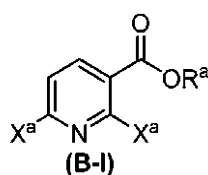
前記反応が、テトラヒドロフラン ( T H F ) および 2 - メチルテトラヒドロフラン ( 2 - M e T H F ) から選択される少なくとも 1 つの溶媒中で実施される、項目 5 0 に記載の方法。

( 項目 5 3 )

化合物 7 またはその塩

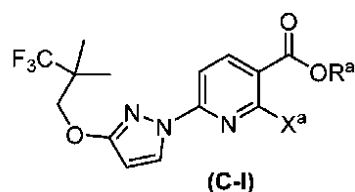
【化 3 6 7】

を、式 ( B - I ) の化合物またはその塩

【化 3 6 8】

[ 式中、各  $R^a$  は、独立に、 $C_1 \sim C_4$  アルキルから選択され、各  $-X^a$  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  $-C(=O)OR^a$  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 4 7 ~ 5 2 のいずれか一項に記載の方法。

( 項目 5 4 )

$R^a$  が、エチルであり、前記  $-C(=O)OR^a$  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 5 3 に記載の方法。

( 項目 5 5 )

$R^a$  が、メチルであり、前記  $-C(=O)OR^a$  基の加水分解が、酸の存在下で実施される、項目 5 3 に記載の方法。

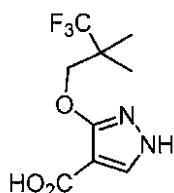
( 項目 5 6 )

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 ( D A B C O ) 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 5 2 ~ 5 5 のいずれか一項に記載の方法。

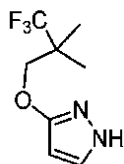
( 項目 5 7 )

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、D B U、および 1, 1, 3, 3 - テトラメチルグアニジン ( T M G ) から選択される、項目 5 6 に記載の方法。

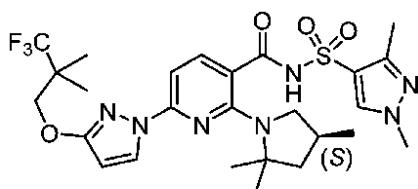
( 項目 5 8 )

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 - ジアザビスクロ [ 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、

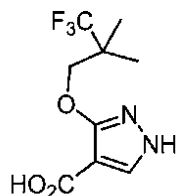


(d) (S) - 3, 5, 5 - トリメチル - ピロリジン - 2 - オンまたはその塩を還元して、  
(S) - 2, 2, 4 - トリメチルピロリジンを生成するステップと、

(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

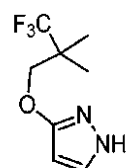
【化 3 7 3】



6

を脱炭酸して、化合物 7 またはその塩

【化 3 7 4】

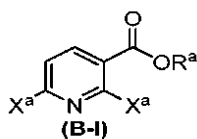


7

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 3 7 5】



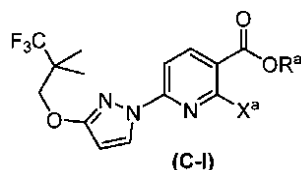
[ 式中、

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 3 7 6】

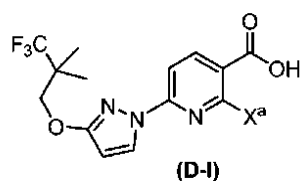


を、1, 4 - ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン (DABCO) から選択される触媒、ならびにトリエチルアミン、炭酸セシウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、カリウム tert - ブトキシド、リン酸カリウム、DBU、および 1, 1, 3, 3 - テトラメチルグアニジン (TMG) から選択される少なくとも 1 つの塩基の存在下で産生するステップ

と、

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

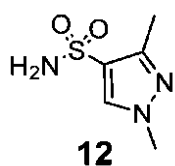
【化 3 7 7】



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、

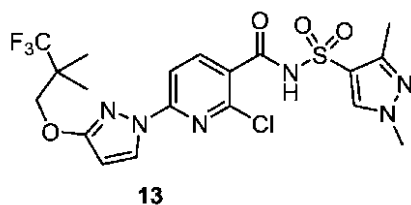
(i) 式 (D - I) の化合物またはその塩を、1, 1' - カルボニルジイミダゾール (C D I) と反応させ、その後、式 (D - I) の化合物またはその塩と1, 1' - カルボニルジイミダゾール (C D I) の反応の生成物を、化合物 1 2 またはその塩

【化 3 7 8】



と、1, 8 - ジアザビシクロ [ 5 . 4 . 0 ] ウンデカ - 7 - エン ( 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 1 3 またはその塩

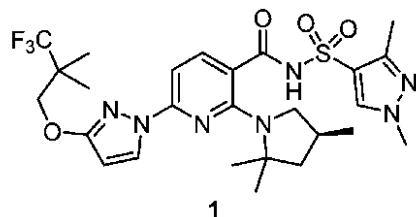
【化 3 7 9】



を得るステップと、

(j) 化合物 1 3 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】



を產生するステップと

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61に記載の方法。

(項目63)

(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61に記載の方法。

(項目64)

(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62に記載の方法。

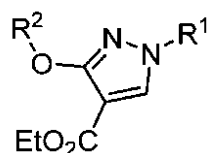
(項目65)

(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63に記載の方法。

(項目66)

式(Z-IIa)の化合物またはその塩

【化381】

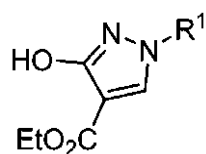


(Z-IIa)

を調製する方法であって、

式(Z-IIb)の化合物またはその塩

【化382】



(Z-IIb)

[式中、R¹は、保護基である]

を、式(B-iv)の化合物またはその塩

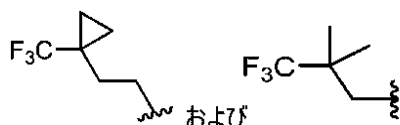
【化383】



(B-iv)

[式中、R²は、

## 【化 3 8 4】



から選択される]

と反応させるステップを含む、方法。

(項目 6 7)

前記反応が、少なくとも 1 つの塩基を含む、項目 6 6 に記載の方法。

(項目 6 8)

前記塩基が、テトラメチルグアニジンである、項目 6 7 に記載の方法。

(項目 6 9)

$R^1$  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*-トルエンスルホンアミドから選択される、項目 6 6 ~ 6 8 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 7 0)

$R^1$  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、項目 6 9 に記載の方法。

(項目 7 1)

$R^1$  が、テトラヒドロピラニル (THP) である、項目 7 0 に記載の方法。

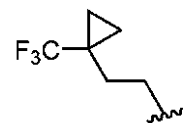
(項目 7 2)

$R^1$  が、*t*-ブチルカルバメート (Boc) である、項目 7 0 に記載の方法。

(項目 7 3)

$R^2$  が、

## 【化 3 8 5】

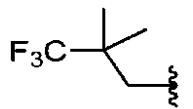


である、項目 6 6 ~ 7 2 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 7 4)

$R^2$  が、

## 【化 3 8 6】

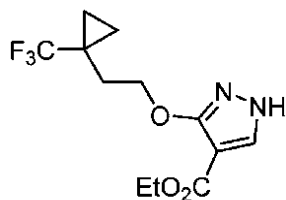


である、項目 6 6 ~ 7 2 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 7 5)

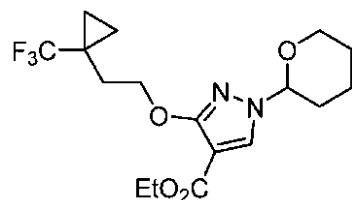
化合物 4 9 またはその塩

【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 7 5 に記載の方法。

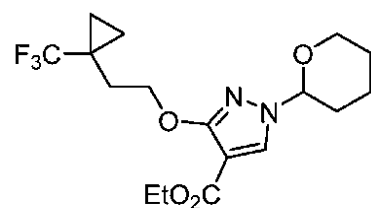
( 項目 7 7 )

前記酸が、メタンスルホン酸である、項目 7 6 に記載の方法。

( 項目 7 8 )

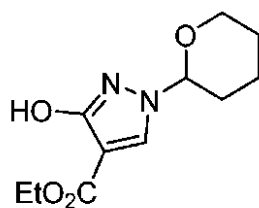
化合物 4 8 またはその塩

【化 3 8 9】

**48**

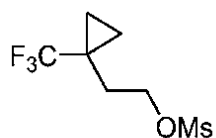
が、化合物 4 5 またはその塩

【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。

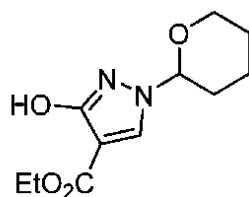
(項目 8 0)

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

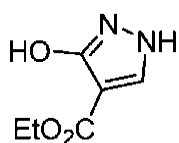
【化 3 9 2】



**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。

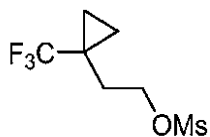
(項目 8 3)

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。

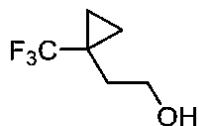
(項目 8 4)

化合物 4 7 またはその塩

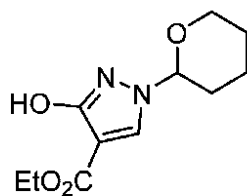
【化 3 9 4】

**47**が、化合物 4 6 またはその塩

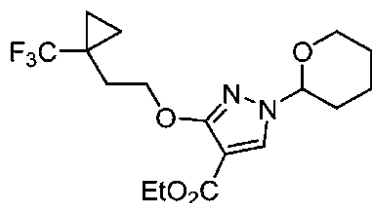
【化 3 9 5】

**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 8 5 )化合物 4 5 またはその塩。

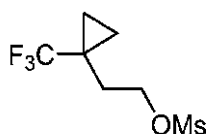
【化 3 9 6】

**45**( 項目 8 6 )化合物 4 8 またはその塩。

【化 3 9 7】

**48**( 項目 8 7 )化合物 4 7 またはその塩。

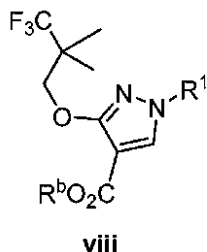
【化 3 9 8】

**47**

( 項 目 8 8 )

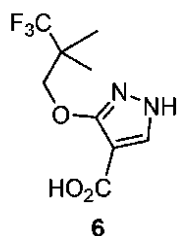
式  $v i i i$  の化合物、

【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 ]。

( 項 目 8 9 )

$R^1$  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  $p$ -トルエンスルホンアミドから選択される、項目 8 8 に記載の化合物、塩、または重水素化誘導体。

( 項 目 9 0 )

$R^1$  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、項目 8 8 に記載の化合物、塩、または重水素化誘導体。

( 項 目 9 1 )

$R^1$  が、 $t$ -ブチルカルバメート (  $Boc$  ) である、項目 8 8 に記載の化合物、塩、または重水素化誘導体。

( 項 目 9 2 )

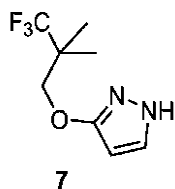
$R^b$  が、エチルである、項目 8 8 ~ 9 1 のいずれか一項に記載の化合物、塩、または重水素化誘導体。

( 項 目 9 3 )

化合物 7 またはその塩

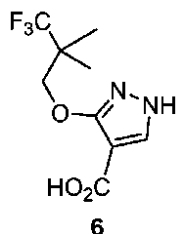


【化 4 0 1】



を調製する方法であって、  
化合物 6 またはその塩

【化 4 0 2】



を脱炭酸するステップを含む、方法。

( 項目 9 4 )

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 9 3 に記載の方法。

( 項目 9 5 )

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 9 4 に記載の方法。

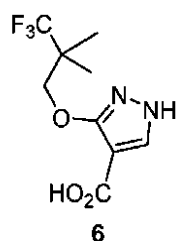
( 項目 9 6 )

前記脱炭酸するステップが、熱的に行われる、項目 9 3 に記載の方法。

( 項目 9 7 )

化合物 6 またはその塩

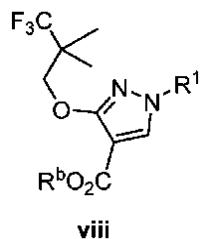
【化 4 0 3】



を調製する方法であって、

式 v i i i の化合物またはその塩の - C O<sub>2</sub> R<sup>b</sup> 基

【化 4 0 4】



[ 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を含む、方法。

( 項目 9 8 )

$R^1$  が、 $t$ -ブチルカルバメート ( B o c )、ベンジル ( B n )、テトラヒドロピラニル ( T H P )、9-フルオレニルメチルカルバメート ( F m o c )、ベンジルカルバメート ( C b z )、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 9 7 に記載の方法。

( 項目 9 9 )

$R^1$  が、 $t$ -ブチルカルバメート ( B o c )、ベンジル ( B n )、およびテトラヒドロピラニル ( T H P ) から選択される、項目 9 7 に記載の方法。

( 項目 1 0 0 )

$R^1$  が、ベンジル ( B n ) である、項目 9 7 に記載の方法。

( 項目 1 0 1 )

化合物  $v i i i$  またはその塩の  $R^b$  が、エチルである、項目 9 7 ~ 1 0 1 のいずれか一項に記載の方法。

( 項目 1 0 2 )

式  $v i i i$  の化合物またはその塩の前記 -  $C O_2 R^b$  基を前記加水分解するステップが、式  $v i i i$  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 9 7 ~ 1 0 1 のいずれか一項に記載の方法。

( 項目 1 0 3 )

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 1 0 2 に記載の方法。

( 項目 1 0 4 )

前記塩基が、 $K O^t B u$ 、 $N a O H$ 、または  $K O H$  である、項目 1 0 3 に記載の方法。

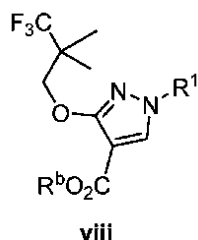
( 項目 1 0 5 )

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 9 7 ~ 1 0 4 のいずれか一項に記載の方法。

( 項目 1 0 6 )

式  $v i i i$  の化合物またはその塩

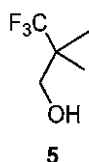
【化 4 0 5】



を調製する方法であって、

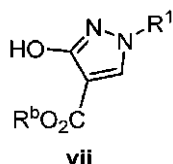
化合物 5 またはその塩

【化 4 0 6】



および式  $v i i$  の化合物またはその塩

## 【化 4 0 7】



[ 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 ]  
 を反応させるステップを含む、方法。

( 項目 1 0 7 )

$R^1$  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*-トルエンスルホンアミドから選択される、項目 1 0 6 に記載の方法。

( 項目 1 0 8 )

$R^1$  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、項目 1 0 7 に記載の方法。

( 項目 1 0 9 )

$R^1$  が、*t*-ブチルカルバメート (Boc) である、項目 1 0 7 に記載の方法。

( 項目 1 1 0 )

化合物 5 またはその塩および式 vii 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 1 0 6 ~ 1 0 9 のいずれか一項に記載の方法。

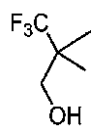
( 項目 1 1 1 )

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 1 1 0 に記載の方法。

( 項目 1 1 2 )

化合物 5 またはその塩

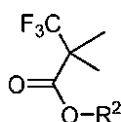
## 【化 4 0 8】



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-I) の化合物またはその塩

## 【化 4 0 9】



(W-II)

[ 式中、 $R^2$  は、H および  $C_1 \sim C_4$  アルキル基から選択される ]  
 を還元することを含む、項目 1 0 6 ~ 1 1 1 のいずれか一項に記載の方法。

( 項目 1 1 3 )

前記還元が、式 (W-I) 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 1 1 2 に記載の方法。

(項目 1 1 4)

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(Vitride(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 1 1 3 に記載の方法。

(項目 1 1 5)

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 1 1 2 に記載の方法。

(項目 1 1 6)

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-ピリジニルメチル)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 1 1 5 に記載の方法。

(項目 1 1 7)

少なくとも1つの塩基をさらに含む、項目 1 1 5 に記載の方法。

(項目 1 1 8)

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 1 1 7 に記載の方法。

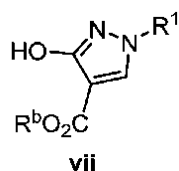
(項目 1 1 9)

R<sup>2</sup> が、エチルである、項目 9 7 ~ 9 9 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 2 0)

式viiの化合物またはその塩

【化 4 1 0】

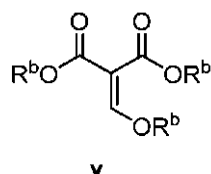


[式中、R<sup>1</sup> は、保護基であり、R<sup>b</sup> は、独立に、C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキル基から選択される]

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、

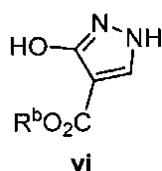
(c) 式vの化合物またはその塩

【化 4 1 1】



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 4 1 2】



を形成すること、および

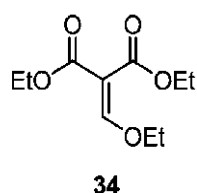
(d) 式  $v\ i$  の化合物またはその塩および試薬を反応させて、式  $v\ i\ i$  の化合物またはその塩を形成すること

を含む、項目 1 0 6 に記載の方法。

(項目 1 2 1)

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 (3 4) またはその塩

【化 4 1 3】



である、項目 1 2 0 に記載の方法。

(項目 1 2 2)

$R^1$  が、*t*-ブチルカルバメート (B o c)、ベンジル (B n)、テトラヒドロピラニル (T H P)、9 - フルオレニルメチルカルバメート (F m o c)、ベンジルカルバメート (C b z)、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* - トルエンスルホンアミドから選択される、項目 1 2 0 に記載の方法。

(項目 1 2 3)

$R^1$  が、*t*-ブチルカルバメート (B o c)、ベンジル (B n)、およびテトラヒドロピラニル (T H P) から選択される、項目 1 2 2 に記載の方法。

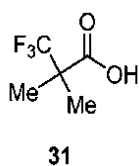
(項目 1 2 4)

$R^1$  が、*t*-ブチルカルバメート (B o c) である、項目 1 2 2 に記載の方法。

(項目 1 2 5)

3, 3, 3 - トリフルオロ - 2, 2 - ジメチルプロピオン酸

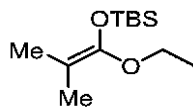
【化 4 1 4】



またはその塩を調製する方法であって、

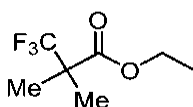
(a) *tert*-ブチル ((1 - エトキシ - 2 - メチルプロパ - 1 - エン - 1 - イル) オキシ) ジメチルシラン

【化 4 1 5】

**28**

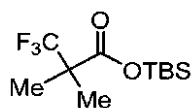
を、エチル 3, 3, 3 - トリフルオロ - 2, 2 - ジメチルプロパノエート、

【化 4 1 6】

**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、

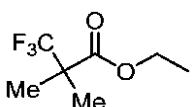
【化 4 1 7】

**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、

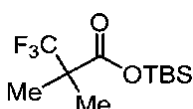
(b) エチル 3, 3, 3 - トリフルオロ - 2, 2 - ジメチルプロパノエート、

【化 4 1 8】

**29**

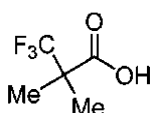
tert - ブチルジメチルシリル 3, 3, 3 - トリフルオロ - 2, 2 - ジメチルプロパノエート、

【化 4 1 9】

**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 4 2 0】

**31**

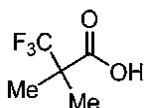
またはその塩に変換するステップと

を含む、方法。

(項目 1 2 6)

3, 3, 3 - トリフルオロ - 2, 2 - ジメチルプロピオン酸

【化 4 2 1】

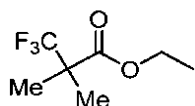


31

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、

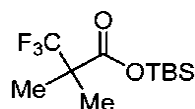
【化 4 2 2】



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、

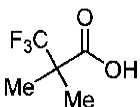
【化 4 2 3】



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 4 2 4】



31

またはその塩に変換するステップを含む、方法。

(項目 1 2 7)

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 1 2 5 または 1 2 6 に記載の方法。

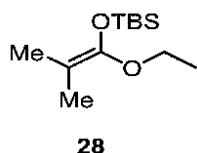
(項目 1 2 8)

前記塩基が、水酸化ナトリウムである、項目 1 2 7 に記載の方法。

(項目 1 2 9)

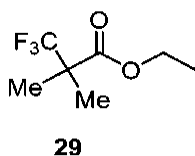
ステップ (b) : tert - ブチル ( ( 1 - エトキシ - 2 - メチルプロパ - 1 - エン - 1 - イル ) オキシ ) ジメチルシラン

【化 4 2 5】



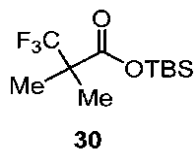
を、エチル 3, 3, 3 - トリフルオロ - 2, 2 - ジメチルプロパノエート、

【化 4 2 6】



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 4 2 7】



またはそれらの混合物に変換するステップを含む、項目 1 2 6 ~ 1 2 8 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 3 0)

ステップ (b) が、 $CF_3I$  の存在下で実施される、項目 1 2 9 に記載の方法。

(項目 1 3 1)

ステップ (b) が、Ru 触媒の存在下で実施される、項目 1 2 9 または 1 3 0 に記載の方法。

(項目 1 3 2)

前記 Ru 触媒が、 $(bpy)_3Cl_2 \cdot 6H_2O$  である、項目 1 3 1 に記載の方法。

(項目 1 3 3)

ステップ (b) が、光化学的条件下で実施される、項目 1 2 9 ~ 1 3 2 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 3 4)

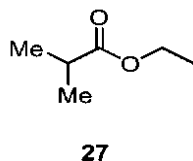
前記光化学的条件が、440 ~ 445 nm の波長の光を含む、項目 1 3 3 に記載の方法

。

(項目 1 3 5)

ステップ (c) : エチルイソブチレート (27)

【化 4 2 8】

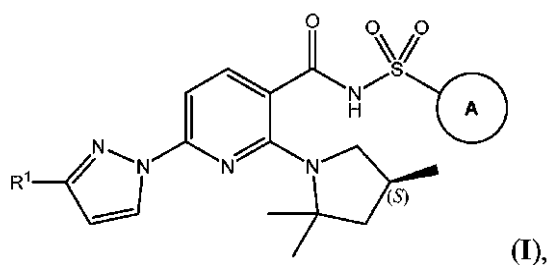


を、tert - ブチル ((1 - エトキシ - 2 - メチルプロパ - 1 - エン - 1 - イル) オキシ) ジメチルシラン (28)

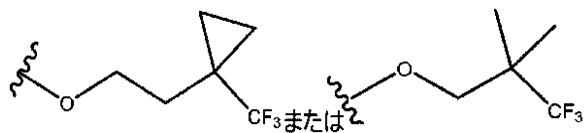


CC(C)=C(OC)OSi(C)(C)C  
**28**

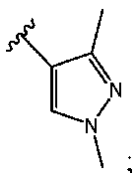
【化 4 3 0】



【化 4 3 1】



【化 4 3 2】

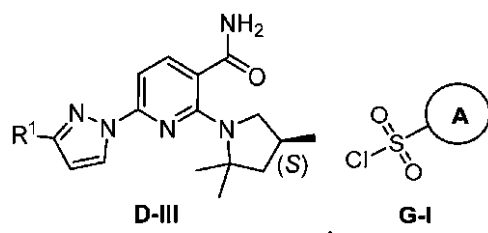


である]

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 4 3 3】



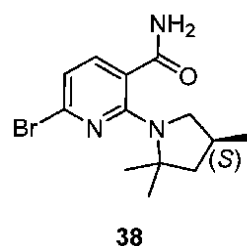
と反応させて、式 ( I ) の化合物、薬学的に許容されるその塩、またはそれらのいずれかの重水素化誘導体を生成するステップを含む、方法。

( 項目 1 4 1 )

式 ( D - I I I ) の前記化合物またはその塩が、

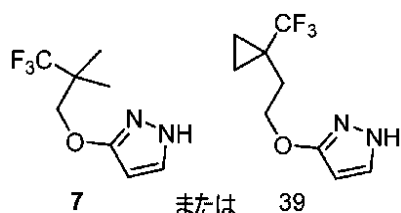
( S ) - 6 - プロモ - 2 - ( 2 , 2 , 4 - トリメチルピロリジン - 1 - イル ) ニコチンアミド ( 化合物 3 8 )

【化 4 3 4】



またはその塩を、化合物 7、化合物 3 9、またはその塩

【化 4 3 5】

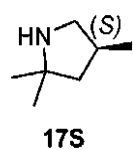


と反応させることによって生成される、項目 1 4 0 に記載の方法。

( 項目 1 4 2 )

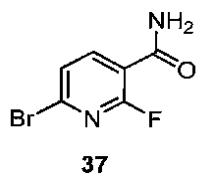
化合物 3 8 またはその塩が、( S ) - 2 , 2 , 4 - トリメチルピロリジン ( 化合物 1 7 S )

【化 4 3 6】



またはその塩を、6 - プロモ - 2 - フルオロニコチンアミド ( 化合物 3 7 ) またはその塩

【化 4 3 7】

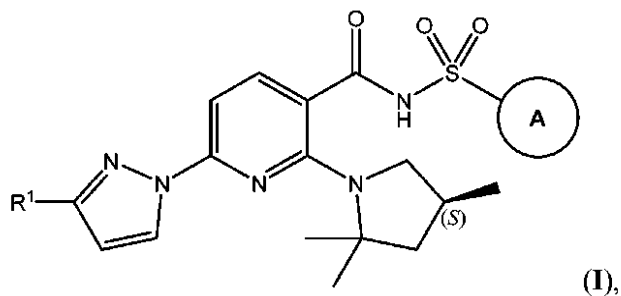


と反応させることによって生成される、項目 1 4 1 に記載の方法。

( 項目 1 4 3 )

式 ( I ) の化合物

【化 4 3 8】

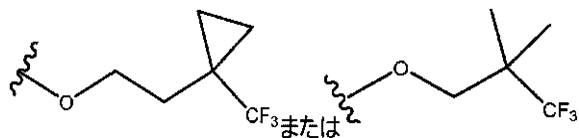


薬学的に許容されるその塩、またはそれらのいずれかの重水素化誘導体

[ 式中、

- R<sup>1</sup> は、

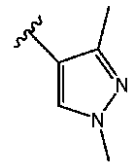
【化 4 3 9】



であり、

- 環 A は、フェニルまたは

【化 4 4 0】

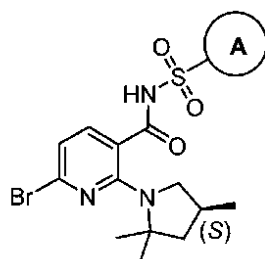


である ]

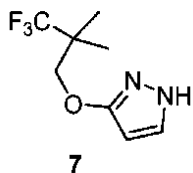
を調製する方法であって、

式 ( D - I V ) の化合物

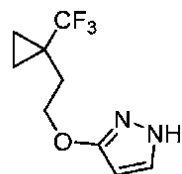
【化 4 4 1】

**D-IV**またはその塩を、化合物 7

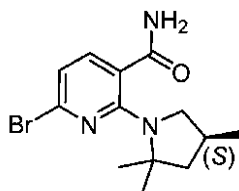
【化 4 4 2】

**7**または化合物 39

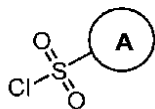
【化 4 4 3】

**39**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 1 4 4)式 (D - I V) の前記化合物またはその塩が、(S) - 6 - プロモ - 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 4 4 4】

**38**またはその塩を、式 (G - I) の化合物

【化 4 4 5】

**G-I**

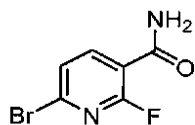
( 項目 1 4 5 )

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

CN1CCC[C@H]1C

17S

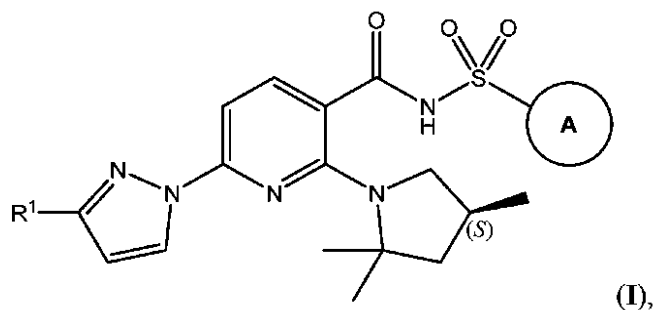
【化 4 4 7】



37

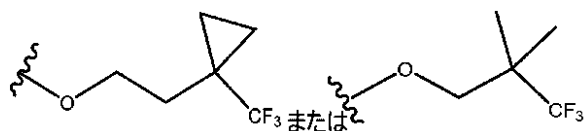
式 ( I ) の化合物

【化 4 4 8】



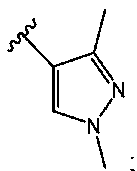
-  $R^1$  は、

【化 4 4 9】



- 環 A は、フェニルまたは

【化 4 5 0】



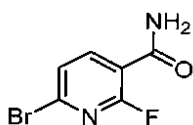
である ]

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 - フルオロニコチン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 - フルオロニコチンアミドまたはその塩

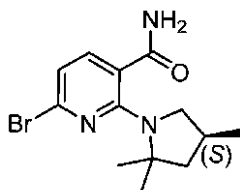
【化 4 5 1】



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 ) ニコチンアミドまたはその塩

【化 4 5 2】

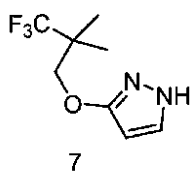


38

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 ) ニコチンアミドまたはその塩を、化合物 7

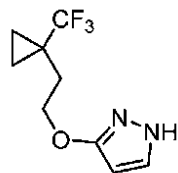
【化 4 5 3】



7

または化合物 3 9

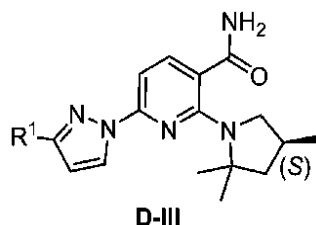
【化 4 5 4】



39

またはその塩と反応させて、式 ( D - I I I ) の化合物またはその塩

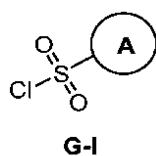
【化 4 5 5】



を生成するステップと、

( 4 ) 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 4 5 6】

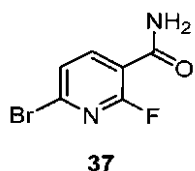


と反応させて、式 ( I ) の化合物、薬学的に許容されるその塩、またはそれらのいずれかの重水素化誘導体を生成するステップを含むか、あるいは

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

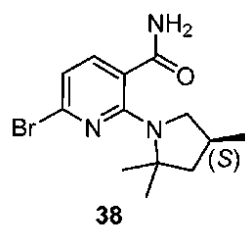
( 2 ) ( S ) - 2 , 2 , 4 - トリメチルピロリジンまたはその塩を、6 - プロモ - 2 - フルオロニコチンアミドまたはその塩

【化 4 5 7】



と反応させて、( S ) - 6 - プロモ - 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

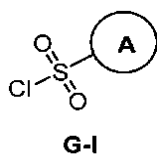
【化 4 5 8】



を生成するステップと、

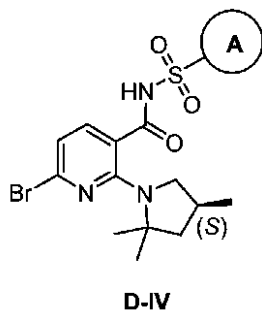
( 3 ) ( S ) - 6 - プロモ - 2 - ( 2 , 2 , 4 - トリメチルピロリジン - 1 - イル ) ニコチンアミドまたはその塩を、式 ( G - I ) の化合物

【化 4 5 9】



またはその塩と反応させて、式 ( D - I V ) の化合物またはその塩

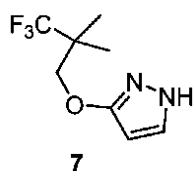
【化 4 6 0】



を生成するステップと、

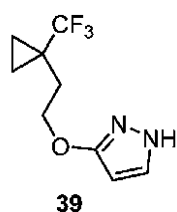
( 4 ) 式 ( D - I V ) の化合物またはその塩を、化合物 7

【化 4 6 1】



または化合物 3 9

【化 4 6 2】



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 1 4 7 )

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 1 4 6 に記載の方法。

( 項目 1 4 8 )

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 ( T 3 P )、H A T U、E D C I、C D I、D C C、および二炭酸ジ t e r t ブチル ( B o c <sub>2</sub> O ) から選択される、項目 1 4 7 に記載の方法。

( 項目 1 4 9 )

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 1 4 7 に記載の方法。

(項目 1 5 0)

ステップ (A) (1) またはステップ (B) (1) が、 $\text{NH}_3$  の存在下で、 $\text{MeOH}$  または  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  中で実施される、項目 1 4 7 に記載の方法。

(項目 1 5 1)

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 1 4 2 または 1 4 6 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 5 2)

前記塩基が、金属炭酸塩、1, 8 - ジアザビスクロ [ 5 . 4 . 0 ] ウンデカ - 7 - エン (DBU)、1, 5 - ジアザビスクロ [ 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 1 5 1 に記載の方法。

(項目 1 5 3)

前記塩基が、炭酸カリウムである、項目 1 5 1 に記載の方法。

(項目 1 5 4)

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 1 5 1 に記載の方法。

(項目 1 5 5)

前記有機溶媒が、アセトニトリルである、項目 1 5 4 に記載の方法。

(項目 1 5 6)

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 1 4 5 または 1 4 6 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 5 7)

前記塩基が、金属炭酸塩、1, 8 - ジアザビスクロ [ 5 . 4 . 0 ] ウンデカ - 7 - エン (DBU)、1, 5 - ジアザビスクロ [ 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 1 5 6 に記載の方法。

(項目 1 5 8)

前記塩基が、炭酸カリウムである、項目 1 5 6 に記載の方法。

(項目 1 5 9)

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 1 5 6 に記載の方法。

(項目 1 6 0)

前記有機溶媒が、アセトニトリルである、項目 1 5 9 に記載の方法。

(項目 1 6 1)

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 1 4 1 または 1 4 6 に記載の方法。

(項目 1 6 2)

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) ( $\text{Pd}_2\text{dba}_3$ ) / 2 - ジ - tert - ブチルホスフィノ - 2', 4', 6' - トリイソプロピル - 1, 1' - ビフェニル)、 $\text{Pd}_2\text{dba}_3$  / 1, 1' - ビス (ジイソプロピルホスフィノ) フェロセン、 $\text{Pd}_2\text{dba}_3$  / N - フェニル - 2 - (ジ - tert - ブ

チルホスフィノ) ピロール、 $Pd_2dba_3/2$  - ジ - tert - ブチルホスフィノ - 2' - メチルピフェニル、 $Pd_2dba_3/5$  - (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、 $Pd_2dba_3/2$  - (ジ - tert - ブチルホスフィノ) - 1 - (2 - メトキシフェニル) - 1 H - ピロール、 $Pd_2dba_3/2$  - ジシクロヘキシルホスフィノ - 2', 6' - ジメトキシピフェニル、 $Pd_2dba_3/2$  - (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' - ピフェニル、 $Pd_2dba_3/2$  - (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' - ピフェニル、 $Pd_2dba_3/2$  - 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、 $Pd_2dba_3/1$  - (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 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' - ピフェニル) - 2 - (2' - アミノ - 1, 1' - ピフェニル)] 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' - ピフェニル) - 2 - (2' - アミノ - 1, 1' - ピフェニル)] 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) ( $Pd_2dba_3$ ) / 2 - ジ - tert - ブチルホスフィノ - 2', 4', 6' - トリイソプロピルピフェニル)、 $Pd_2dba_3/1$ , 1' - ビス (ジイソプロピルホスフィノ) フェロセン、 $Pd_2dba_3/N$  - フェニル - 2 - (ジ - tert - ブチルホスフィノ) ピロール、 $Pd$

$\text{Pd}_2\text{dba}_3 / 2$  - ジ - tert - ブチルホスフィノ - 2' - メチルビフェニル、 $\text{Pd}_2\text{dba}_3 / 5$  - (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、 $\text{Pd}_2\text{dba}_3 / 2$  - (ジ - tert - ブチルホスフィノ) - 1 - (2 - メトキシフェニル) - 1 H - ピロール、 $\text{Pd}_2\text{dba}_3 / 2$  - 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、 $\text{Pd}_2\text{dba}_3 / 2$  - (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、 $\text{Pd}_2\text{dba}_3 / 2$  - (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、 $\text{Pd}_2\text{dba}_3 /$  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、 $\text{Pd}_2\text{dba}_3 / 1$  - (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 - クロロビリジル) パラジウム (II) 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 t

ert - ブ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。

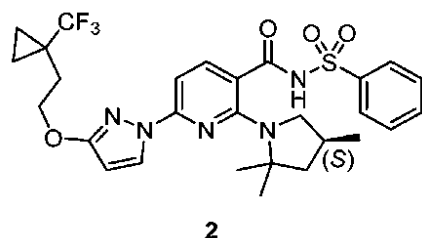
(項目 184)

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】

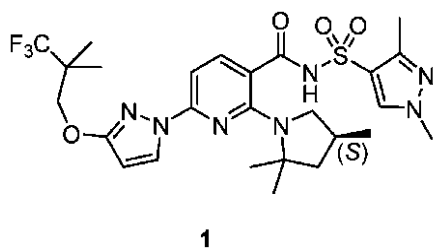


である、項目 140 ~ 184 のいずれか一項に記載の方法。

(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

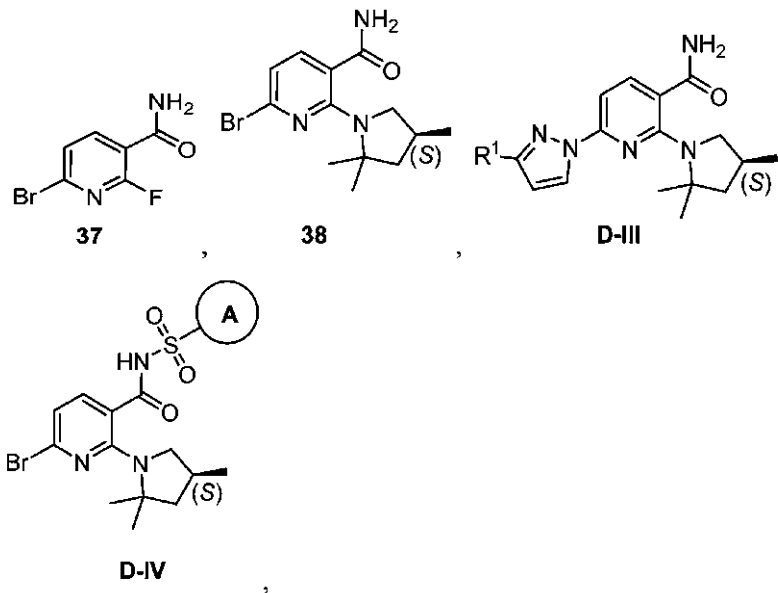
【化 464】



である、項目 140 ~ 184 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 187)

【化 4 6 5】

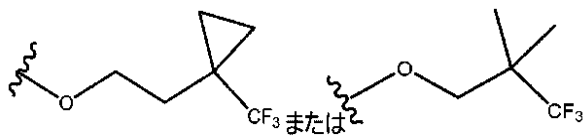


から選択される化合物

[ 式中、

- R<sup>1</sup> は、

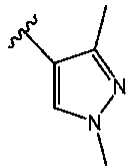
【化 4 6 6】



であり、

- 環 A は、フェニルまたは

【化 4 6 7】



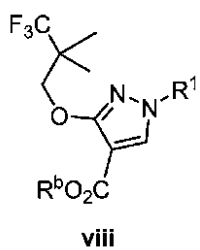
である ]

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 1 8 8 )

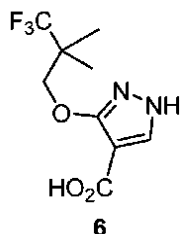
式 v i i i の化合物

【化 4 6 8】



もしくは化合物 6

【化 4 6 9】



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、

$R^1$  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 ]。

( 項目 1 8 9 )

$R^1$  が、 $t$ -ブチルカルバメート ( B o c )、ベンジル ( B n )、テトラヒドロピラニル ( T H P )、9-フルオレニルメチルカルバメート ( F m o c )、ベンジルカルバメート ( C b z )、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 1 8 8 に記載の化合物、塩、または重水素化誘導体。

( 項目 1 9 0 )

$R^1$  が、 $t$ -ブチルカルバメート ( B o c )、ベンジル ( B n )、およびテトラヒドロピラニル ( T H P ) から選択される、項目 1 8 8 に記載の化合物、塩、または重水素化誘導体。

( 項目 1 9 1 )

$R^1$  が、 $t$ -ブチルカルバメート ( B o c ) である、項目 1 8 8 に記載の化合物、塩、または重水素化誘導体。

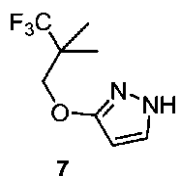
( 項目 1 9 2 )

$R^b$  が、エチルである、項目 1 8 8 ~ 1 9 1 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 1 9 3 )

化合物 7 またはその塩

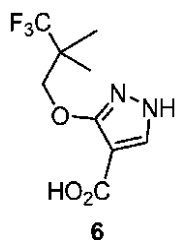
【化 4 7 0】



を調製する方法であって、

化合物 6 またはその塩

## 【化 4 7 1】



を脱炭酸するステップを含む、方法。

( 項目 1 9 4 )

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 1 9 3 に記載の方法。

( 項目 1 9 5 )

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 1 9 4 に記載の方法。

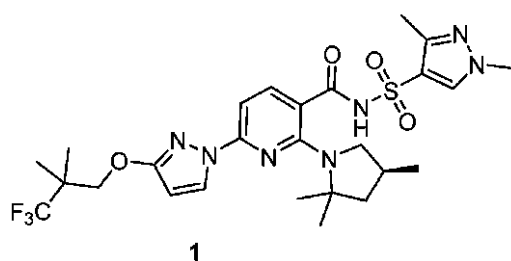
( 項目 1 9 6 )

前記脱炭酸するステップが、熱的に行われる、項目 1 9 5 に記載の方法。

( 項目 1 9 7 )

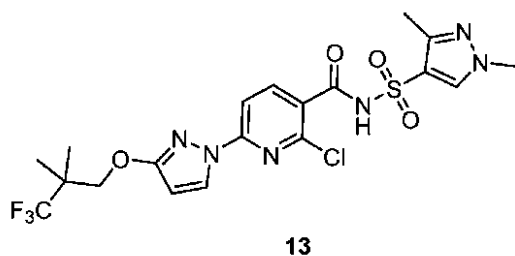
化合物 1

## 【化 4 7 2】



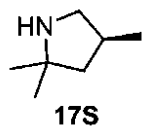
または薬学的に許容されるその塩を生成する方法であって、化合物 1 3

## 【化 4 7 3】



またはその塩を、化合物 1 7 S

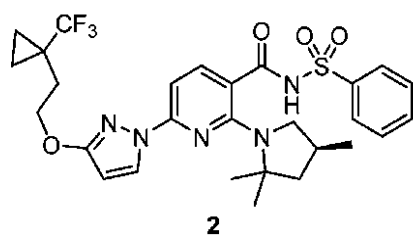
## 【化 4 7 4】



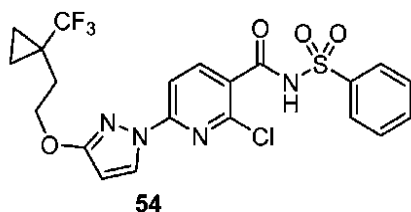
またはその塩と、 $K_2CO_3$ 、第 1 の溶媒、および第 2 の溶媒の存在下で反応させるステップを含む、方法。

( 項目 1 9 8 )

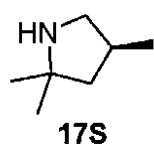
【化 4 7 5】



【化 4 7 6】



【化 4 7 7】



( 項目 1 9 9 )

( 項目 1 9 9 )

( 項目 2 0 0 )

( 項目 2 0 0 )

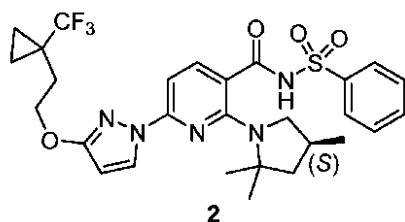
( 項目 2 0 1 )

( 項目 2 0 1 )

( 項目 2 0 2 )

( 項目 2 0 2 )

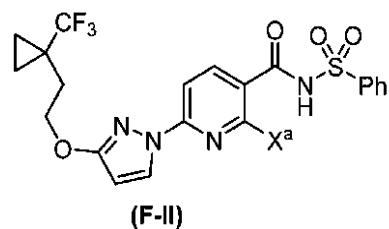
【化 4 7 8】



を調製するプロセスであって、式 ( F - I I ) の化合物またはその塩



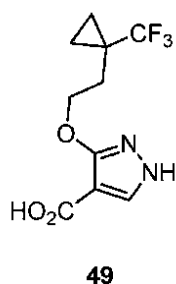
## 【化 4 7 9】



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産生するステップを含み、  
式(F-I I)の前記化合物またはその塩が、

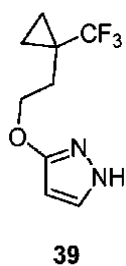
(i) 化合物49

## 【化 4 8 0】



を脱炭酸して、化合物39またはその塩

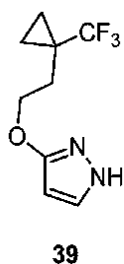
## 【化 4 8 1】



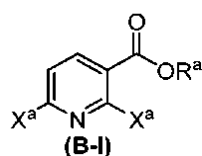
を、1,8-ジアザビスクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン(DBU)、水酸化ナトリウム水溶液、およびカリウムtert-ブトキシドから選択される少なくとも1つの塩基、またはHCl水溶液および酢酸から選択される少なくとも1つの酸の存在下で形成するステップと、

(ii) 化合物39またはその塩

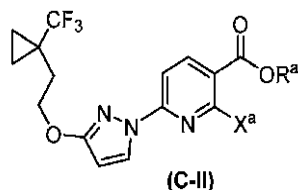
## 【化 4 8 2】



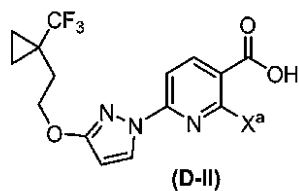
【化 4 8 3】



【化 4 8 4】



【化 4 8 5】



( i i ) ( a ) の反応の生成物を  $\text{HCl}$  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、

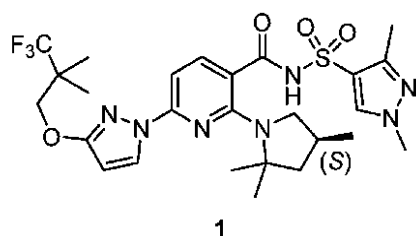
( i i i ) 5 , 5 - ジメチル - 3 - メチレンピロリジン - 2 - オンまたはその塩のエナンチオ選択的水素化を実施して、( S ) - 3 , 5 , 5 - トリメチル - ピロリジン - 2 - オンまたはその塩を生成し、

( 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 1 7 S 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 H C l で処理して、化合物 1 7 S の H C l 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。

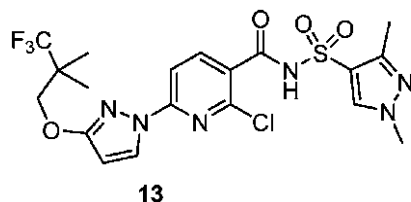
( 項目 2 0 3 )

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 4 8 6】



を調製するプロセスであって、  
化合物 1 3 またはその塩

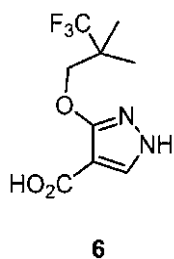
【化 4 8 7】



を、( S ) - 2 , 2 , 4 - トリメチルピロリジン ( 化合物 1 7 S ) 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産生するステップを含み、  
化合物 1 3 またはその塩が、

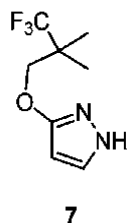
( i ) 化合物 6

【化 4 8 8】



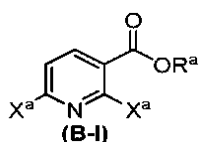
を脱炭酸して、化合物 7 またはその塩

## 【化 4 8 9】



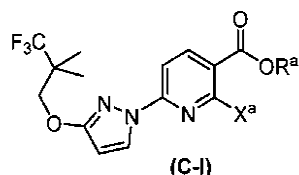
を、1, 8 - ジアザビシクロ [ 5 . 4 . 0 ] ウンデカ - 7 - エン ( D B U )、水酸化ナトリウム水溶液、およびカリウム *tert* - ブトキシドから選択される塩基、または H C l 水溶液および酢酸から選択される少なくとも 1 つの酸の存在下で形成するステップと、  
( i i ) 化合物 7 またはその塩を、式 ( B - I ) の化合物またはその塩

## 【化 4 9 0】



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

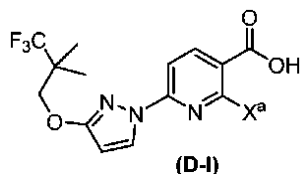
## 【化 4 9 1】



を、1, 4 - ジアザビシクロ [ 2 . 2 . 2 ] オクタン ( D A B C 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、D B U、および 1, 1, 3, 3 - テトラメチルグアニジン ( T M G ) から選択される少なくとも 1 つの塩基の存在下で産生するステップと、

( i i i ) 式 ( C - I ) の化合物またはその塩の - C ( O ) O  $R^a$  基を、N a O H および K O H 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

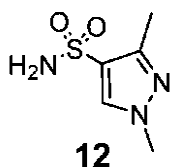
## 【化 4 9 2】



を産生するステップと、

( 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 ( C D I ) 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 ( C D I ) の反応の生成物を、化合物 1 2 またはその塩

## 【化 4 9 3】



を、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 1 3 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 1 7 S 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ト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 1 7 S を生成するステップと、

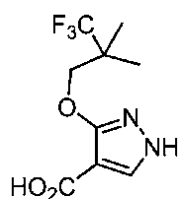
( v ) 必要に応じて、( S ) - 2 , 2 , 4 - トリメチルピロリジンを H C l で処理して、化合物 1 7 S の H C l 塩を生成するステップと

によって調製されている、項目 2 0 3 に記載のプロセス。

( 項目 2 0 5 )

化合物 6

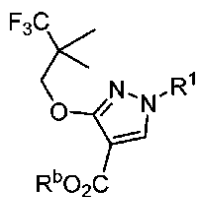
## 【化 4 9 4】



**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

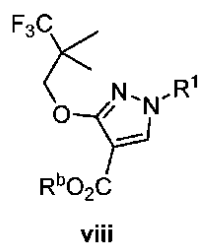
[ 式中、R <sup>1</sup> は、保護基であり、R <sup>b</sup> は、C <sub>1</sub> ~ C <sub>4</sub> アルキル基から選択される ]

を加水分解するステップによって調製されている、項目 2 0 3 または 2 0 4 に記載の方法

°  
( 項目 2 0 6 )

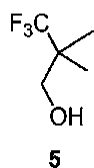
式 v i i i の前記化合物

【化 4 9 6】



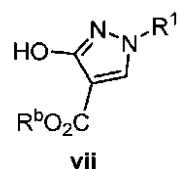
またはその塩が、化合物 5 またはその塩

【化 4 9 7】



および式 v i i の化合物またはその塩

【化 4 9 8】

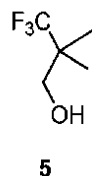


[ 式中、R<sup>1</sup> は、保護基であり、R<sup>b</sup> は、C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキル基から選択される ]  
を反応させるステップによって調製されている、項目 2 0 5 に記載の方法。

( 項目 2 0 7 )

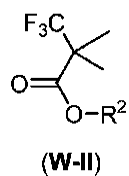
化合物 5

【化 4 9 9】



またはその塩が、式 ( W - I I ) の化合物

【化 5 0 0】



またはその塩

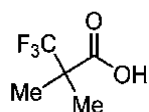
[ 式中、 $R^2$  は、H および  $C_1 \sim C_4$  アルキル基から選択される ]

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 - I I ) 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】



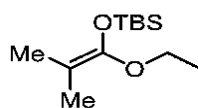
31

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 )

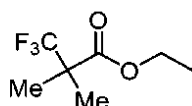
【化 502】



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 )

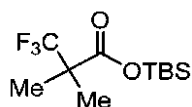
【化 503】



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 ~ 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 ) 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。