

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7245834号
(P7245834)

(45)発行日 令和5年3月24日(2023.3.24)

(24)登録日 令和5年3月15日(2023.3.15)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 D 401/14 (2006.01)

C 0 7 D 401/14

C S P

C 0 7 D 401/04 (2006.01)

C 0 7 D 401/04

請求項の数 31 (全220頁)

(21)出願番号	特願2020-530591(P2020-530591)	(73)特許権者	598032106
(86)(22)出願日	平成30年12月7日(2018.12.7)		バーテックス ファーマシューティカルズ
(65)公表番号	特表2021-505579(P2021-505579 A)		インコーポレイテッド
(43)公表日	令和3年2月18日(2021.2.18)		VERTEX PHARMACEUTI
(86)国際出願番号	PCT/US2018/064522		CALS INCORPORATED
(87)国際公開番号	WO2019/113476		アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2
(87)国際公開日	令和1年6月13日(2019.6.13)		2 1 0 , ポストン , ノーザン アベニ
審査請求日	令和3年11月30日(2021.11.30)	(74)代理人	ユー 5 0
(31)優先権主張番号	62/596,452		100078282
(32)優先日	平成29年12月8日(2017.12.8)		弁理士 山本 秀策
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)	(74)代理人	100113413
(31)優先権主張番号	62/623,725		弁理士 森下 夏樹
(32)優先日	平成30年1月30日(2018.1.30)	(72)発明者	アンジェル , ボール ティー .
	最終頁に続く		アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2
			2 1 0 , ポストン , ノーザン アベニ
			最終頁に続く

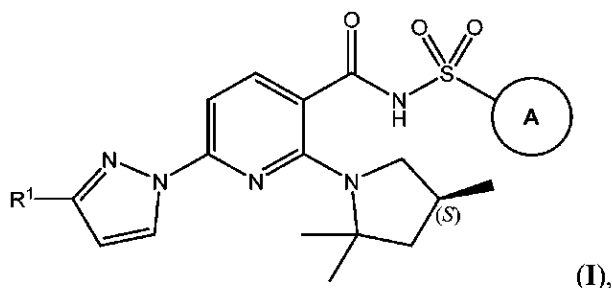
(54)【発明の名称】 嚢胞性線維症膜コンダクタンス制御因子のモジュレーターを作成するためのプロセス

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I)の化合物

【化338】



10

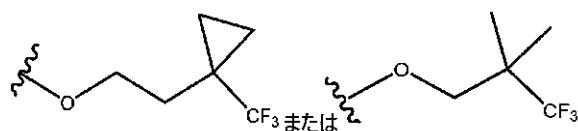
薬学的に許容されるその塩、または先のいずれかの重水素化誘導体

[式中、

- R¹は、

20

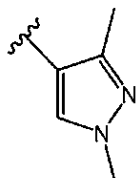
【化 3 3 9】



であり、

- 環 A は、フェニルまたは

【化 3 4 0】



10

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、

20

(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、

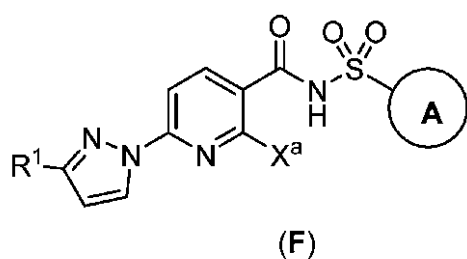
(d) (S) - 3, 5, 5 - トリメチル - ピロリジン - 2 - オンまたはその塩を還元して、(S) - 2, 2, 4 - トリメチルピロリジンを生成するステップと、

(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

30

【化 3 4 1】



40

[式中、

- R¹ は、

【化 3 4 2】

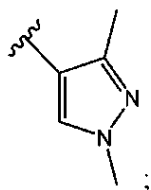


であり、

- 環 A は、フェニルまたは

50

【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。

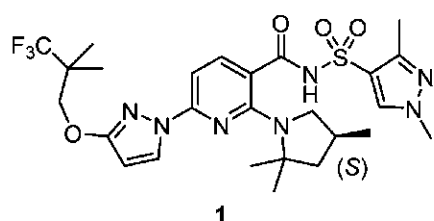
【請求項 2】

(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】

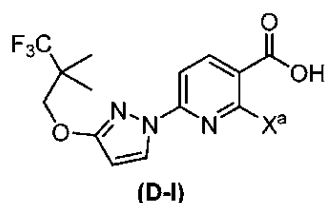


である、請求項 1 または 2 に記載の方法。

【請求項 4】

(g) 式 (D-I) の化合物

【化 3 6 4】

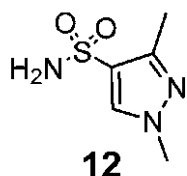


またはその塩

[式中、各 X^a は、- F または - Cl である]

を、化合物 12 またはその塩

【化 3 6 5】



10

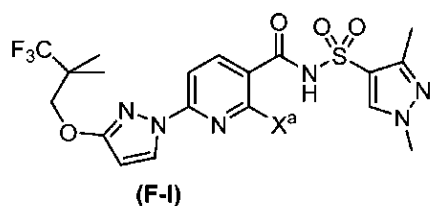
20

30

40

50

と反応させて、式 (F - I) の化合物またはその塩
【化 3 6 6】



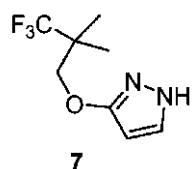
を生成するステップをさらに含む、請求項 3 に記載の方法。

10

【請求項 5】

化合物 7 またはその塩

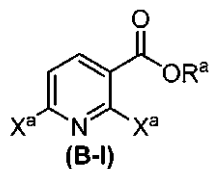
【化 3 6 7】



を、式 (B - I) の化合物またはその塩

20

【化 3 6 8】

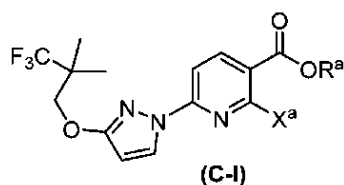


[式中、各 R^a は、独立に、 $C_1 \sim C_4$ アルキルから選択され、各 - X^a は、独立に、- F または - Cl である]

と反応させて、式 (C - I) の化合物またはその塩

30

【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。

40

【請求項 6】

化合物 6

【化 3 7 0】

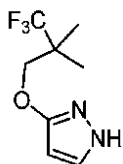


6

を脱炭酸して、化合物 7 またはその塩

10

【化 3 7 1】



7

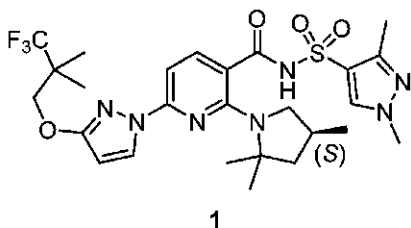
を形成するステップをさらに含む、請求項 5 に記載の方法。

20

【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

30

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、

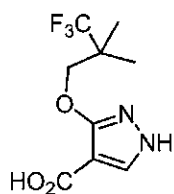
40

(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】

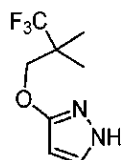


6

を脱炭酸して、化合物 7 またはその塩

10

【化 3 7 4】

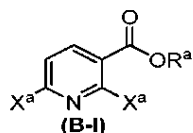


7

を、1, 8 - ジアザピシクロ [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

20

【化 3 7 5】



[式中、

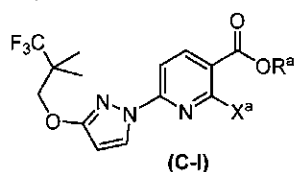
R^a は、メチルであり、

30

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 3 7 6】



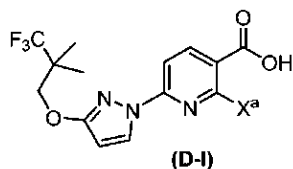
を、1, 4 - ジアザピシクロ [2 . 2 . 2] オクタン (D A B C O) から選択される触媒、ならびにトリエチルアミン、炭酸セシウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、カリウム *tert* - ブトキシド、リン酸カリウム、D B U、および 1, 1, 3, 3 - テトラメチルグアニジン (T M G) から選択される少なくとも 1 つの塩基の存在下で産生するステップと、

40

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

50

【化 3 7 7】

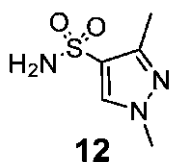


を、NaOHおよびKOHから選択される少なくとも1つの塩基の存在下で産生するステップと、

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

10

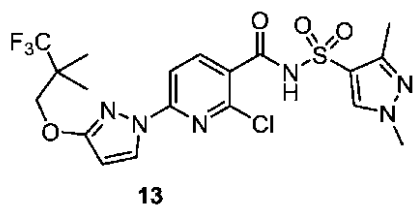
【化 3 7 8】



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

20

【化 3 7 9】

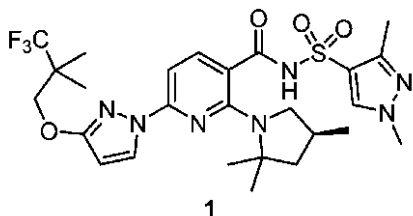


を得るステップと、

30

(j) 化合物13またはその塩を、(S)-2,2,4-トリメチルピロリジンまたはその塩と、K₂CO₃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】



40

を産生するステップとを含む、方法。

【請求項 8】

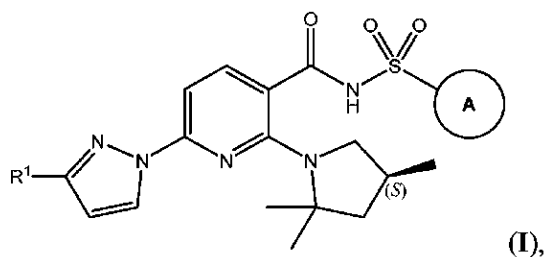
(b) の反応において、(a) の反応の生成物を、2,2,6,6-テトラメチル-ピペリジン-4-オンまたはその塩に対して1~4モル当量の範囲の量のHClと反応させる、請求項7に記載の方法。

【請求項 9】

式(I)の化合物

50

【化 4 3 0】



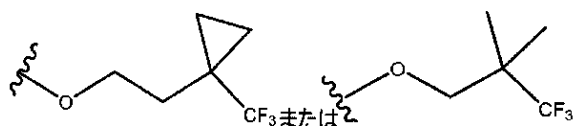
薬学的に許容されるその塩、またはそれらのいずれかの重水素化誘導体

10

[式中、

- R¹ は、

【化 4 3 1】

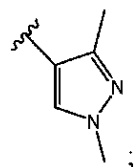


であり、

- 環 A は、フェニルまたは

20

【化 4 3 2】



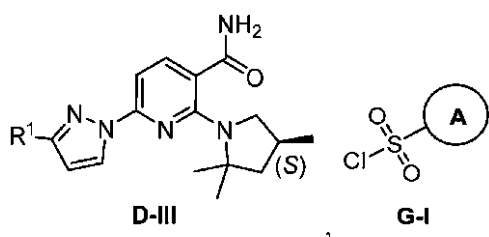
である]

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

30

【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。

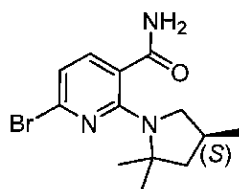
40

【請求項 1 0】

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)

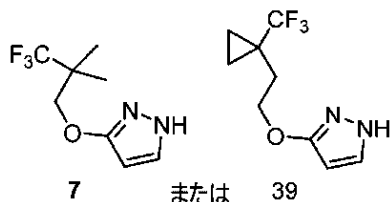
【化 4 3 4】

**38**

またはその塩を、化合物 7、化合物 39、またはその塩

10

【化 4 3 5】

**7**

または

39

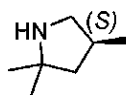
と反応させることによって生成される、請求項 9 に記載の方法。

20

【請求項 1 1】

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

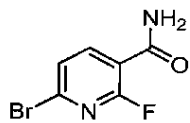
【化 4 3 6】

**17S**

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

30

【化 4 3 7】

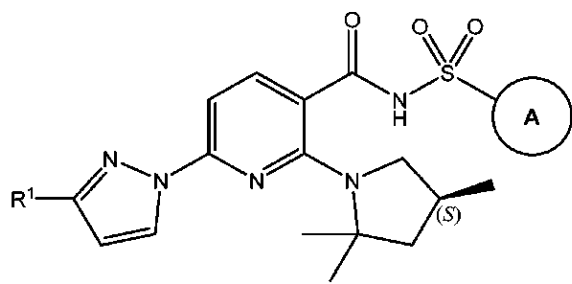
**37**

と反応させることによって生成される、請求項 10 に記載の方法。

【請求項 1 2】

式 (I) の化合物

【化 4 3 8】

**(I),**

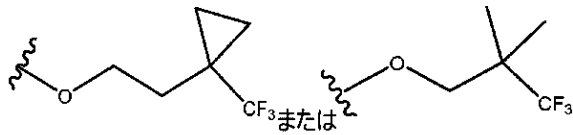
40

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、

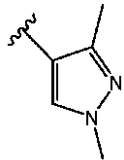
50

- R¹ は、
【化 4 3 9】



であり、

- 環 A は、フェニルまたは
【化 4 4 0】

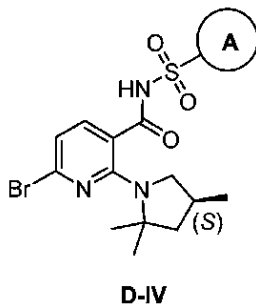


である]

を調製する方法であって、

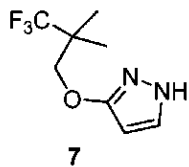
式 (D - I V) の化合物

【化 4 4 1】



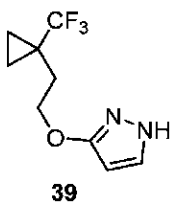
またはその塩を、化合物 7

【化 4 4 2】



または化合物 3 9

【化 4 4 3】



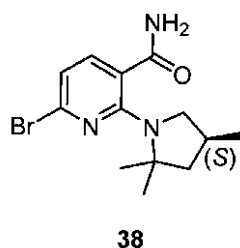
またはその塩と反応させて、式 (I) の化合物、薬学的に許容されるその塩、またはそれらのいずれかの重水素化誘導体を生成するステップを含む、方法。

【請求項 1 3】

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 3 8)

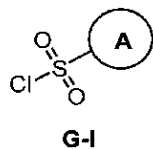
【化 4 4 4】



またはその塩を、式 (G - I) の化合物

10

【化 4 4 5】



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 1 2 に記載の方法。

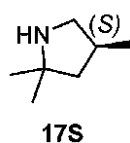
【請求項 1 4】

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)

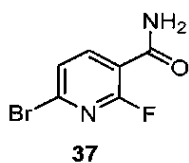
20

【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】



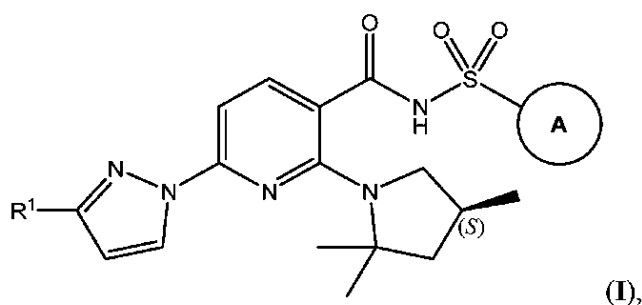
30

と反応させることによって生成される、請求項 1 3 に記載の方法。

【請求項 1 5】

式 (I) の化合物

【化 4 4 8】



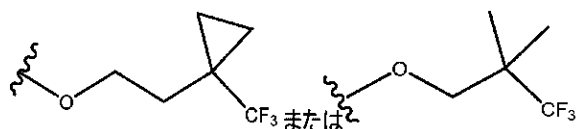
40

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、

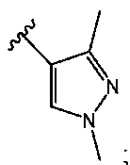
50

- R¹ は、
【化 4 4 9】



であり、

- 環 A は、フェニルまたは
【化 4 5 0】



10

である]

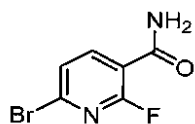
を調製する方法であって、

(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

20

【化 4 5 1】

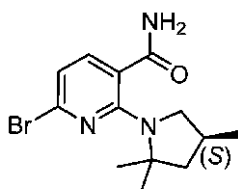


37

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

30

【化 4 5 2】



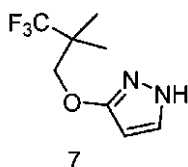
38

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

40

【化 4 5 3】

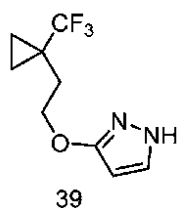


7

50

または化合物 3 9

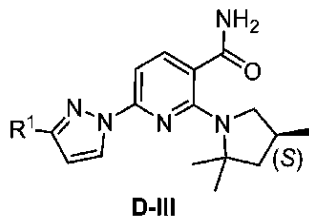
【化 4 5 4】



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

10

【化 4 5 5】

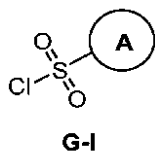


を生成するステップと、

20

(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】



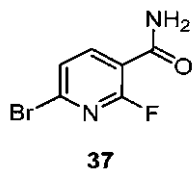
と反応させて、式 (I) の化合物、薬学的に許容されるその塩、またはそれらのいずれかの重水素化誘導体を生成するステップを含むか、あるいは

30

(B) (1) 6 - ブロモ - 2 - フルオロニコチン酸またはその塩を、6 - ブロモ - 2 - フルオロニコチ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

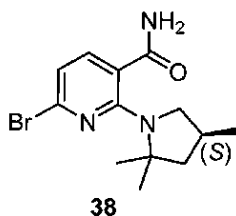
【化 4 5 7】



40

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 8】

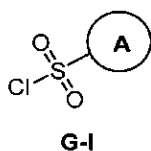


を生成するステップと、

(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

10

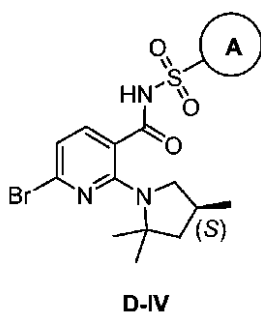
【化 4 5 9】



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】

20

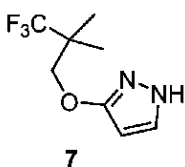


を生成するステップと、

(4) 式 (D - I V) の化合物またはその塩を、化合物 7

30

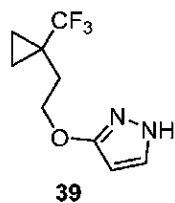
【化 4 6 1】



または化合物 3 9

【化 4 6 2】

40



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 1 6】

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

50

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10または15に記載の方法。

【請求項17】

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)(Pd₂dba₃)/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)、Pd₂dba₃/1, 1'-ビス(ジイソプロピルホスフィノ)フェロセン、Pd₂dba₃/N-フェニル-2-(ジ-tert-ブチルホスフィノ)ピロール、Pd₂dba₃/2-ジ-tert-ブチルホスフィノ-2'-メチルビフェニル、Pd₂dba₃/5-(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、Pd₂dba₃/2-(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、Pd₂dba₃/2-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、Pd₂dba₃/2-(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、Pd₂dba₃/2-(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、Pd₂dba₃/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、Pd₂dba₃/1-(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-ベンチルフェニル)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16に記載の方法。

【請求項18】

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16に記載の方法。

【請求項19】

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18に記載の方法。

【請求項20】

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12または15に記載の方法。

【請求項21】

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)(Pd₂dba₃)/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)、Pd₂dba₃

／ 1 , 1 ' - ビス (ジイソプロピルホスフィノ) フェロセン、 $Pd dba_3$ / N - フェニル - 2 - (ジ - tert - ブチルホスフィノ) ピロール、 $Pd_2 dba_3$ / 2 - ジ - tert - ブチルホスフィノ - 2 ' - メチルピフェニル、 $Pd dba_3$ / 5 - (ジ - tert - ブチルホスフィノ) - 1 ' , 3 ' , 5 ' - トリフェニル - 1 ' H - [1 , 4 '] ピピラゾール、 $Pd_2 dba_3$ / 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、 $Pd_2 dba_3$ / 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、 $Pd_2 dba_3$ / 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、 $Pd dba_3$ / 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、 $Pd dba_3$ / 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、 $Pd_2 dba_3$ / 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 20 に記載の方法。

10

【請求項 22】

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 20 に記載の方法。

20

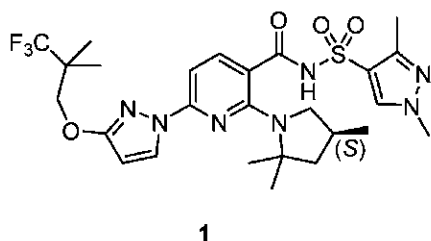
【請求項 23】

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 22 に記載の方法。

【請求項 24】

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】



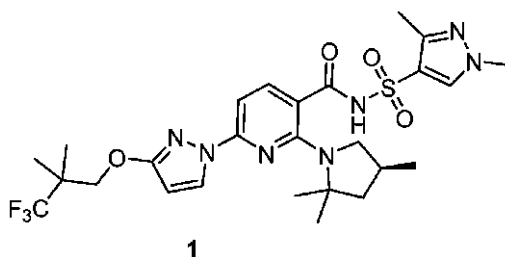
30

である、請求項 9 ~ 23 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 25】

化合物 1

【化 472】

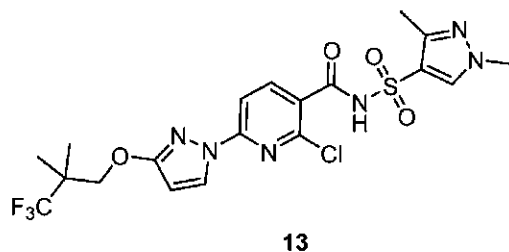


40

または薬学的に許容されるその塩を生成する方法であって、化合物 13

50

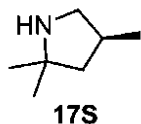
【化 4 7 3】



またはその塩を、化合物 1 7 S

10

【化 4 7 4】



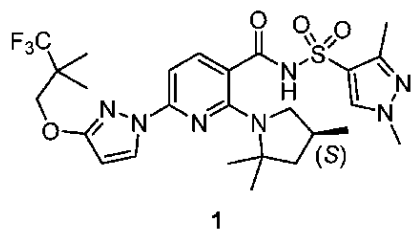
またはその塩と、 K_2CO_3 、第 1 の溶媒、および第 2 の溶媒の存在下で反応させるステップを含む、方法。

【請求項 2 6】

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

20

【化 4 8 6】

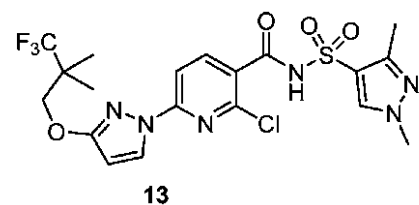


を調製するプロセスであって、

化合物 1 3 またはその塩

30

【化 4 8 7】



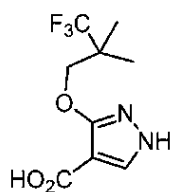
を、(S)-2,2,4-トリメチルピロリジン（化合物 1 7 S）またはその塩と、 K_2CO_3 の存在下で反応させて、化合物 1 または薬学的に許容されるその塩、またはそれらのいずれかの重水素化誘導体を産生するステップを含み、

40

化合物 1 3 またはその塩が、

(i) 化合物 6

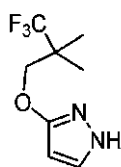
【化 4 8 8】



50

を脱炭酸して、化合物 7 またはその塩

【化 4 8 9】

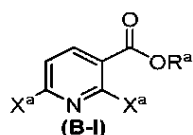


7

10

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 *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】

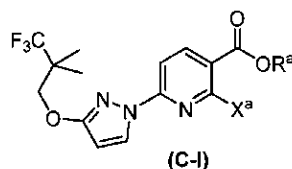


(B-I)

20

[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】



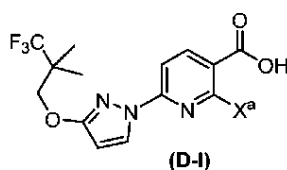
(C-I)

を、1, 4 - ジアザビスクロ [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、

30

(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】



(D-I)

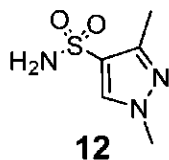
40

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

50

【化 4 9 3】



を、1,8-ジアザビスクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン(DBU)から選択される少なくとも1つの塩基の存在下で反応させて、化合物13またはその塩を得るステップとによって調製されている、プロセス。

10

【請求項 27】

化合物17Sまたはその塩が、

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

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

(iii) 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、

20

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

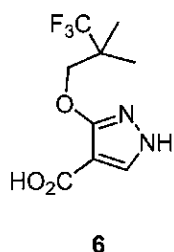
(v) 必要に応じて、(S)-2,2,4-トリメチルピロリジンをHClで処理して、化合物17SのHCl塩を生成するステップと

によって調製されている、請求項26に記載のプロセス。

【請求項 28】

化合物 6

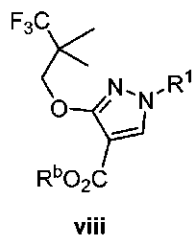
【化 4 9 4】



30

またはその塩が、式viiiの化合物

【化 4 9 5】



40

またはその塩の -CO₂R^b 基

[式中、R¹ は、保護基であり、R^b は、C₁ ~ C₄ アルキル基から選択される]

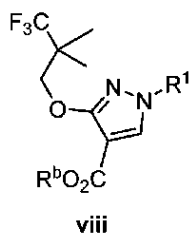
を加水分解するステップによって調製されている、請求項26または27に記載の方法。

50

【請求項 29】

式 $viii$ の前記化合物

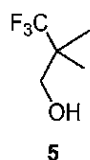
【化 496】



10

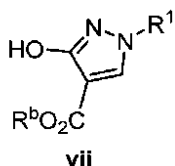
またはその塩が、化合物 5 またはその塩

【化 497】

および式 vii の化合物またはその塩

20

【化 498】



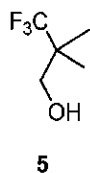
[式中、 R^1 は、保護基であり、 R^b は、 $C_1 \sim C_4$ アルキル基から選択される]
 を反応させるステップによって調製されている、請求項 28 に記載の方法。

【請求項 30】

30

化合物 5

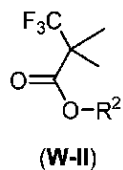
【化 499】



またはその塩が、式 (W-II) の化合物

【化 500】

40



またはその塩

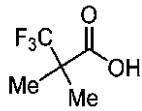
[式中、 R^2 は、H および $C_1 \sim C_4$ アルキル基から選択される]
 を還元するステップによって調製されている、請求項 29 に記載の方法。

【請求項 31】

50

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

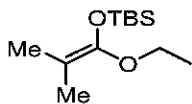
またはその塩であり、

10

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】

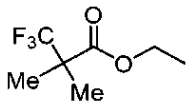


28

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)、

20

【化 5 0 3】

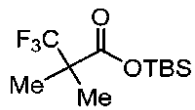


29

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



30

またはそれらの混合物に、 4 3 5 ~ 4 5 0 n m 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

40

によって調製されている、請求項 3 0 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【 0 0 0 1】

本願は、 2 0 1 7 年 1 2 月 8 日出願の米国仮出願第 6 2 / 5 9 6 , 4 5 2 号、 2 0 1 8 年 1 月 3 0 日出願の米国仮出願第 6 2 / 6 2 3 , 7 2 5 号、および 2 0 1 8 年 3 月 2 9 日出願の米国仮出願第 6 2 / 6 4 9 , 9 7 0 号の利益を主張するものであり、それら全体が参照によりすべて本明細書に組み込まれる。

【 0 0 0 2】

本発明は、嚢胞性線維症膜コンダクタンス制御因子 (「 C F T R 」) によって媒介され

50

る、嚢胞性線維症などの疾患を処置するのに有用な化合物を調製するための方法、それらの方法において有用な中間体、およびそれらの中間体を作成するための方法を提供する。

【背景技術】

【0003】

嚢胞性線維症（CF）は、世界的におよそ70,000人の子どもおよび成人に影響を及ぼしている劣性遺伝性疾患である。CFの処置は進歩しているにもかかわらず、治療法は存在していない。

【0004】

CFを有する患者では、呼吸上皮に内因的に発現したCFTRの突然変異によって、頂端側のアニオン分泌が低減して、イオンおよび流体の輸送の不均衡が引き起こされる。生じたアニオン輸送の低下は、肺における粘液蓄積の増強、およびそれに付随する微生物感染に寄与し、その微生物感染が、最終的にCF患者の死亡を引き起こす。CF患者は、呼吸器疾患に加えて、典型的に胃腸管の問題および膵機能の不全に罹患しており、これらが処置されないでいると死に至る。さらに、嚢胞性線維症を有する男性の大部分は不妊となり、嚢胞性線維症を有する女性では、受精能が低下する。

【0005】

CFTR遺伝子の配列分析により、疾患を引き起こす様々な突然変異が明らかになってきた（Cutting, G. R. et al. (1990) Nature 346: 366-369; Dean, M. et al. (1990) Cell 61: 863-870; および Kerem, B-S. et al. (1989) Science 245: 1073-1080; Kerem, B-S et al. (1990) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 87: 8447-8451）。現在まで、CF遺伝子に2000を上回る突然変異が特定されており、現在、CFTR2データベースは、特定されたこれらの突然変異のうちわずか322に関する情報を含有しており、それには、疾患を引き起こすものとして281の突然変異を定義するのに十分な証拠が含まれている。疾患を引き起こす最も優位な突然変異は、CFTRアミノ酸配列の508位におけるフェニルアラニンの欠失であり、一般にF508del突然変異と呼ばれる。この突然変異は、嚢胞性線維症の症例のおよそ70%に生じ、重症疾患と関連する。

【0006】

CFTRの残基508が欠失すると、新生タンパク質が正確にフォールディングされなくなる。これにより、突然変異タンパク質は、小胞体（ER）から出て原形質膜に移動することができなくなる。その結果、膜に存在するアニオン輸送のためのCFTRチャネルの数は、野生型CFTR、すなわち突然変異を有していないCFTRを発現する細胞において観察されるよりもはるかに少ない。突然変異は、輸送障害に加えて、チャネルのゲート開閉を欠損させる。全体として、膜のチャネル数の低下およびゲート開閉の欠損により、上皮を介するアニオンおよび流体の輸送が低減する（Quinton, P. M. (1990), FASEB J. 4: 2709-2727）。F508del突然変異により欠損したチャネルは、野生型CFTRチャネルよりも機能が低いにもかかわらず、まだ機能的である（Dalemans et al. (1991), Nature Lond. 354: 526-528; Pasyk and Foskett (1995), J. Cell. Biochem. 270: 12347-50）。F508delに加えて、輸送、合成、および/またはチャネルゲート開閉の欠損をもたらす、疾患を引き起こすCFTRの他の突然変異を上方制御または下方制御すると、アニオン分泌を変え、疾患進行および/または重症度を改変することができた。

【0007】

CFTRは、cAMP/ATP媒介性アニオンチャネルであり、これは、吸収および分泌上皮細胞を含めた様々な細胞型に発現され、ここでCFTRは、膜を介するアニオンフラックス、ならびに他のイオンチャネルおよびタンパク質の活性を制御する。上皮細胞では、CFTRの正常な機能は、呼吸器および消化組織を含めた身体の至る所で電解質輸送を維持するために非常に重要である。CFTRは、およそ1480個のアミノ酸から構成

10

20

30

40

50

されており、これらは、6回膜貫通ヘリックスおよびヌクレオチド結合ドメインをそれぞれ含有する膜貫通ドメインのタンデム反復から構成されるタンパク質をコードする。2つの膜貫通ドメインは、チャネル活性および細胞輸送を制御する複数のリン酸化部位を有する、大きな極性制御(R)ドメインによって連結されている。

塩素イオンの輸送は、頂端膜上に存在するENaCおよびCFTR、ならびに細胞の側底面上に発現される $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPase}$ ポンプおよび Cl^- チャネルの活性の協調によって生じる。管腔側からの塩素イオンの二次的能動輸送により、細胞内塩素イオンが蓄積し、次に塩素イオンは、 Cl^- チャネルを介して細胞から受動的に離れて、一定方向に輸送され得る。側底面上の $\text{Na}^+ / 2 \text{Cl}^- / \text{K}^+$ 共輸送体、 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPase}$ ポンプおよび側底膜 K^+ チャネルの配置、ならびに管腔側上のCFTRは、管腔側上のCFTRを介して塩素イオンの分泌を調整する。水は、おそらくそれ自体では決して能動的に輸送されないで、上皮を介する水の流れは、ナトリウムおよび塩素イオンの全体的な流れによって生じるわずかな経上皮浸透圧勾配に依存する。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0008】

【文献】Cutting, G. R. et al. (1990) Nature 346:366-369

Dean, M. et al. (1990) Cell 61:863:870

Kerem, B-S. et al. (1989) Science 245:1073-1080

Kerem, B-S et al. (1990) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 87:8447-8451

Quinton, P. M. (1990), FASEB J. 4: 2709-2727

Dalemans et al. (1991), Nature Lond. 354: 526-528

Pasyk and Foskett (1995), J. Cell. Biochem. 270: 12347-50

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

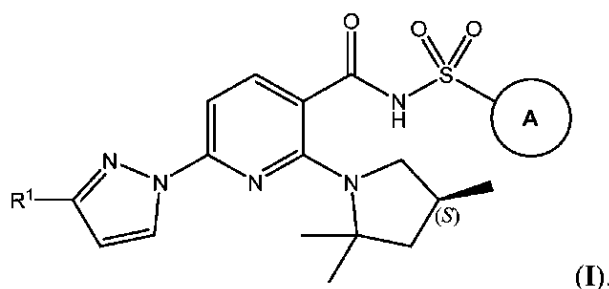
【0009】

したがって、CFTRによって媒介される疾患を処置するための治療、およびそれらの化合物を作成する改善された方法が必要である。

【0010】

また、これらの化合物を、例えば公知の方法と比較して高い収量、高い選択性、または高い純度で送達する、CFTRモジュレーターとして有用な化合物を合成するための効率的な方法が必要である。したがって、本開示は、式(I)の化合物を合成するための方法を提供する。

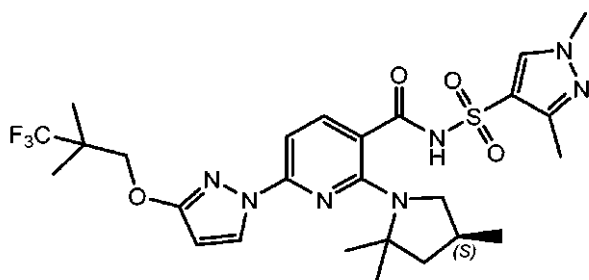
【化1】



【0011】

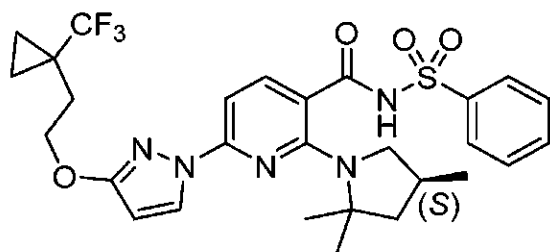
一部の実施形態では、式Iの化合物は、以下の構造を有するN-(1,3-ジメチルピ

【化 2】



(化合物 1).

【化 3】



(化合物 2).

【 0 0 1 4 】

【 0 0 1 5 】

【 0 0 1 6 】

別段指定されない限り、必要に応じて置換されている基は、その基のそれぞれ置換可能な位置に置換基を有することができ、任意の所与の構造における2つ以上の位置が、特定の基から選択される2つ以上の置換基で置換され得る場合、その置換基は、位置ごとに同じであっても異なってもよい。本開示によって想定される置換基の組合せは、好ましくは、安定なまたは化学的に可能な化合物を形成するものである。

【0017】

用語「安定な」は、本明細書で使用される場合、本明細書に開示される目的の1つまたは複数のために、化合物の生成、検出、好ましくはそれらの回収、精製および使用を可能にする条件に曝されても実質的に変わらない化合物を指す。

【0018】

用語「安定な化合物」は、本明細書で使用される場合、化合物の製造を可能にするのに十分な安定性を保持し、本明細書に詳説される目的（例えば、治療剤に応答性の疾患または状態を処置する、治療製品、治療化合物の生成に使用するための中間体、単離可能または保存可能な中間体化合物への製剤化）に有用となるのに十分な期間、化合物の完全性を維持する化合物を指す。

【0019】

用語「脂肪族」または「脂肪族基」は、本明細書で使用される場合、完全に飽和しているか、または1つもしくは複数の不飽和単位を含有する、直鎖（すなわち、非分岐）もしくは分岐、置換もしくは非置換炭化水素鎖、あるいは完全に飽和しているか、または1つもしくは複数の不飽和単位を含有するが、芳香族ではなく（本明細書では「炭素環」、「脂環式」、または「シクロアルキル」とも呼ばれる）、分子の残りと単一の結合点を有する、単環式炭化水素または二環式炭化水素を意味する。別段特定されない限り、脂肪族基は、1～20個の脂肪族炭素原子を含有する。一部の実施形態では、脂肪族基は、1～10個の脂肪族炭素原子を含有する。他の実施形態では、脂肪族基は、1～8個の脂肪族炭素原子を含有する。さらに他の実施形態では、脂肪族基は、1～6個の脂肪族炭素原子を含有し、さらなる他の実施形態では、脂肪族基は、1～4個の脂肪族炭素原子を含有する。一部の実施形態では、「脂環式」（または「炭素環」または「シクロアルキル」）は、完全に飽和しているか、または1つもしくは複数の不飽和単位を含有するが、芳香族ではなく、分子の残りと単一の結合点を有する、単環式 $C_3 \sim 8$ 炭化水素または二環式もしくは三環式 $C_{8 \sim 14}$ 炭化水素を指し、ここで、前記二環式環系における任意の個々の環は、3～7員を有する。適切な脂肪族基には、それに限定されるものではないが、直鎖または分岐の置換または非置換アルキル、アルケニル、アルキニル基およびそれらの混成物、例えば（シクロアルキル）アルキル、（シクロアルケニル）アルキルまたは（シクロアルキル）アルケニルが含まれる。適切な脂環式基には、シクロアルキル、二環式シクロアルキル（例えば、デカリン）、架橋ビスシクロアルキル、例えばノルボルニルまたは[2.2.2]ビスシクロ-オクチル、または架橋三環式、例えばアダマンチルが含まれる。

【0020】

用語「ヘテロ脂肪族」は、本明細書で使用される場合、1つまたは2つの炭素原子が、独立に、酸素、硫黄、窒素、リン、またはケイ素の1つまたは複数によって置き換えられている脂肪族基を意味する。ヘテロ脂肪族基は、置換または非置換、分岐または非分岐、環式または非環式であってよく、ヘテロ脂肪族基には、「複素環」、「ヘテロシクリル」、「ヘテロシクロ脂肪族」、または「複素環式」基が含まれる。

【0021】

用語「複素環」、「ヘテロシクリル」、「ヘテロシクロ脂肪族」、または「複素環式」は、本明細書で使用される場合、1つまたは複数の環員が、独立に選択されたヘテロ原子である、非芳香族、単環式、二環式、または三環式環系を意味する。一部の実施形態では、「複素環」、「ヘテロシクリル」、「ヘテロシクロ脂肪族」、または「複素環式」基は、3～14個の環員を有し、その1つまたは複数の環員は、酸素、硫黄、窒素、またはリンから独立に選択されるヘテロ原子であり、系中の各環は、3～7個の環員を含有する。

【0022】

10

20

30

40

50

用語「ヘテロ原子」は、酸素、硫黄、窒素、リン、またはケイ素の1つまたは複数を意味する（窒素、硫黄、リンもしくはケイ素の任意の酸化形態、任意の塩基性窒素の四級化形態、または複素環式環の置換可能な窒素、例えばN(3, 4-ジヒドロ-2H-ピロリルにおけるような)、NH(ピロリジニルにおけるような)またはNR⁺(N置換ピロリジニルにおけるような)を含む)。

【0023】

用語「不飽和」は、本明細書で使用される場合、ある部分が、1つまたは複数の不飽和単位を有することを意味する。

【0024】

用語「アルコキシ」または「チオアルキル」は、本明細書で使用される場合、酸素(「アルコキシ」)または硫黄(「チオアルキル」)原子を介して主な炭素鎖に結合している、既に定義される通りのアルキル基を指す。

10

【0025】

用語「ハロ脂肪族」および「ハロアルコキシ」は、場合によって1つまたは複数のハロ原子で置換されている脂肪族またはアルコキシを意味する。用語「ハロゲン」は、F、Cl、Br、またはIを意味する。ハロ脂肪族の例として、-CHF₂、-CH₂F、-CF₃、-CF₂-、またはペルハロアルキル、例えば-CF₂CF₃が挙げられる。

【0026】

単独で、または「アラルキル」、「アラルコキシ」もしくは「アリーロキシアルキル」におけるように、より大きい部分の一部として使用される用語「アリール」は、系における少なくとも1つの環が、芳香族であり、系における各環が、3~7個の環員を含有する、合計5~14個の環員を有する単環式、二環式、および三環式環系を指す。用語「アリール」はまた、本明細書で以下に定義される通りのヘテロアリール環系を指す。

20

【0027】

単独で、または「ヘテロアラルキル」もしくは「ヘテロアリールアルコキシ」におけるように、より大きい部分の一部として使用される用語「ヘテロアリール」は、系における少なくとも1つの環が、芳香族であり、系における少なくとも1つの環が、1つまたは複数のヘテロ原子を含有し、系における各環が、3~7個の環員を含有する、合計5~14個の環員を有する単環式、二環式、および三環式環系を指す。

【0028】

アリール(アラルキル、アラルコキシ、アリーロキシアルキルなどを含む)またはヘテロアリール(ヘテロアラルキルおよびヘテロアリールアルコキシなどを含む)基は、1つまたは複数の置換基を含有することができる。

30

【0029】

脂肪族もしくはヘテロ脂肪族基、または非芳香族複素環式環は、1つまたは複数の置換基を含有することができる。

【0030】

窒素のために有用な保護基の例として、例えば、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が挙げられる。

40

【0031】

このようなアミン保護基を付加する方法(一般に「保護」と呼ばれる方法)および除去する方法(一般に「脱保護」と呼ばれる方法)は、当技術分野で周知であり、例えば、その全体が参照により本明細書に組み込まれる、P. J. Kocienski, Protecting Groups, Thieme, 1994およびGreene and Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Edition (John Wiley & Sons, New York, 1999)で利用可能である。

50

【 0 0 3 2 】

本開示において使用することができる適切な溶媒の例として、それに限定されるものではないが、水、メタノール (MeOH)、塩化メチレン (CH_2Cl_2)、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド (DMSO)、ジメチルホルムアミド (DMF)、酢酸メチル (MeOAc)、酢酸エチル (EtOAc)、酢酸イソプロピル (IPAc)、tert - 酢酸ブチル (t - BuOAc)、イソプロピルアルコール (IPA)、テトラヒドロフラン (THF)、2 - メチルテトラヒドロフラン (2 - MeTHF)、メチルエチルケトン (MEK)、tert - ブタノール、ジエチルエーテル (Et_2O)、メチル - tert - ブチルエーテル (MTBE)、1, 4 - ジオキサン、および N - メチルピロリドン (NMP) が挙げられる。

10

【 0 0 3 3 】

本開示において使用することができる適切な塩基の例として、それに限定されるものではないが、1, 8 - ジアザビスクロ [5 . 4 . 0] ウンデカ - 7 - エン (DBU)、カリウム tert - ブトキシド (KOtBu)、炭酸カリウム (K_2CO_3)、N - メチルモルホリン (NMM)、トリエチルアミン (Et_3N , TEA)、ジイソプロピル - エチルアミン (i - Pr₂EtN, DIPEA)、ピリジン、水酸化カリウム (KOH)、水酸化ナトリウム (NaOH)、およびナトリウムメトキシド (NaOMe, NaOCH₃) が挙げられる。一部の実施形態では、塩基は、非求核性塩基である。

【 0 0 3 4 】

別段記載されない限り、本明細書に図示される構造は、その構造のすべての異性体形態、例えば幾何 (または立体構造)、例えば (Z) および (E) 二重結合異性体、ならびに (Z) および (E) 立体構造異性体を含むことも意味する。したがって、本化合物の幾何および立体構造混合物は、本開示の範囲内にある。別段記載されない限り、本開示の化合物のすべての互変異性体形態は、本開示の範囲内にある。

20

【 0 0 3 5 】

「立体異性体」は、エナンチオマーおよびジアステレオマーの両方を指す。

【 0 0 3 6 】

「tert」および「t - 」は、それぞれ第三級を指す。

【 0 0 3 7 】

本開示はまた、本開示の化合物の塩を調製するための方法を提供する。

30

【 0 0 3 8 】

本開示の化合物の塩は、酸と化合物の塩基性基、例えばアミノ官能基とで形成されるか、または塩基と化合物の酸性基、例えばカルボキシル官能基とで形成される。別の実施形態によれば、化合物は、薬学的に許容される塩である。

【 0 0 3 9 】

用語「薬学的に許容される」は、本明細書で使用される場合、適切な医学的判断の範囲内で、過度の毒性、刺激、アレルギー応答などなしにヒトおよび他の哺乳動物の組織と接触させて使用するのに適しており、妥当な損益比に見合う成分を指す。「薬学的に許容される塩」は、レシピエントに投与されると、本開示の化合物を直接的または間接的に提供することができる任意の非毒性の塩を意味する。「薬学的に許容される対イオン」は、レシピエントに投与されて塩から放出される場合、毒性がない塩のイオン部分である。

40

【 0 0 4 0 】

薬学的に許容される塩を形成するために一般に用いられる酸として、無機酸、例えば二硫化水素、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸およびリン酸、ならびに有機酸、例えばパラ - トルエンスルホン酸、サリチル酸、酒石酸、重酒石酸、アスコルビン酸、マレイン酸、ベシル酸、フマル酸、グルコン酸、グルクロン酸、ギ酸、グルタミン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、乳酸、シュウ酸、パラ - プロモフェニルスルホン酸、炭酸、コハク酸、クエン酸、安息香酸および酢酸、ならびに関連する無機酸および有機酸が挙げられる。したがって、このような薬学的に許容される塩には、硫酸塩、ピロ硫酸塩、重硫酸塩、亜硫酸塩、亜硫酸水素塩、リン酸塩、リン酸一水素塩、リ

50

ン酸二水素塩、メタリン酸塩、ピロリン酸塩、塩化物、臭化物、ヨウ化物、酢酸塩、プロピオン酸塩、デカン酸塩、カプリル酸塩、アクリル酸塩、ギ酸塩、イソ酪酸塩、カプリン酸塩、ヘプタン酸塩、プロピオール酸、シュウ酸塩、マロン酸塩、コハク酸塩、スベリン酸塩、セバシン酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、ブチン - 1, 4 - 二酸塩、ヘキシン - 1, 6 - 二酸塩、安息香酸塩、クロロ安息香酸塩、メチル安息香酸塩、ジニトロ安息香酸塩、ヒドロキシ安息香酸塩、メトキシ安息香酸塩、フタル酸塩、テレフタル酸塩、スルホン酸塩、キシレンスルホン酸塩、フェニル酢酸塩、フェニルプロピオン酸塩、フェニル酪酸塩、クエン酸塩、乳酸塩、 α - ヒドロキシ酪酸、グリコール酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、メタンスルホン酸塩、プロパンスルホン酸塩、ナフタレン - 1 - スルホン酸塩、ナフタレン - 2 - スルホン酸塩、マンデル酸塩および他の塩が含まれる。一実施形態では、薬学的に許容される酸付加塩には、鉍酸、例えば塩酸および臭化水素酸を用いて形成されたもの、好ましくは有機酸、例えばマレイン酸を用いて形成されたものが含まれる。

10

【0041】

用語「誘導体」は、本明細書で使用される場合、分子の1つまたは複数の原子が別の原子で置換されていてよいことを除いて、本開示の化合物と同じ化学構造を有する分子のひとまとまりを指す。

【0042】

一部の実施形態では、誘導体は、開示される化合物の重水素化誘導体である。重水素化誘導体は、開示される分子における1つまたは複数の水素原子を、等しい数の重水素原子で置換することによって得られる。指定された重水素原子を含有する特定の化学構造によって表される化合物は、その構造における指定の重水素位置の1つまたは複数に水素原子を有する、より少ない量の同位体分子種 (isotopologue) を含有すること、当業者には明らかとなろう。本開示の化合物におけるこのような同位体分子種の相対量は、化合物を作成するために使用される重水素化された試薬の同位体純度、および化合物を調製するために使用される様々な合成ステップへの重水素の組み込み効率を含めたいくつかの因子に応じて決まる。しかし、前述の通り、このような同位体分子種の相対量は、全体として化合物の49.9%未満になる。他の実施形態では、このような同位体分子種の相対量は、全体として化合物の47.5%未満、40%未満、32.5%未満、25%未満、17.5%未満、10%未満、5%未満、3%未満、1%未満、または0.5%未満になる。

20

30

【0043】

用語「同位体分子種」は、その化学構造が、本開示の特定の化合物と、その同位体組成だけが異なっている種を指す。さらに別段記載されない限り、本明細書に図示される構造は、1つまたは複数の同位体的に濃縮された原子が存在することだけが異なる化合物を含むことも意味する。例えば、重水素もしくはトリチウムによる水素の置換え、または ^{13}C もしくは ^{14}C による炭素の置換えを除いて、本発明の構造を有する化合物は、本開示の範囲内にある。

【0044】

一部の実施形態では、誘導体は、開示される化合物の少なくとも1つの炭素原子が、ケイ素によって置き換えられている、ケイ素誘導体である。一部の実施形態では、誘導体は、開示される化合物の少なくとも1つの炭素原子が、ホウ素によって置き換えられている、ホウ素誘導体である。他の実施形態では、誘導体は、開示される化合物の少なくとも1つの炭素原子が、リンによって置き換えられている、リン酸誘導体である。ケイ素、ホウ素、およびリンの全般的な特性は、炭素の特性に類似しているため、炭素をケイ素、ホウ素、またはリンによって置き換えても、炭素を含有する本来の化合物と類似の生物活性を有する化合物を得ることができる。

40

【0045】

一部の実施形態では、誘導体は、ケイ素によって置き換えられた1つの炭素原子が非芳香族炭素であってよい、ケイ素誘導体である。一部の実施形態では、芳香族炭素は、ケイ素によって置き換えることができる。ある特定の実施形態では、本発明のケイ素誘導体は

50

、重水素によって置き換えられた１つまたは複数の水素原子を有することもできる。

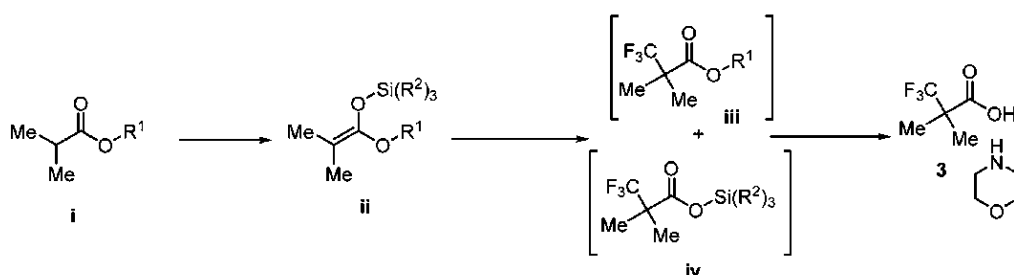
【 0 0 4 6 】

本発明の一態様は、N - (1 , 3 - ジメチルピラゾール - 4 - イル) スルホニル - 6 - [3 - (3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 , 2 - ジメチル - プロボキシ) ピラゾール - 1 - イル] - 2 - [(4 S) - 2 , 2 , 4 - トリメチルピロリジン - 1 - イル] ピリジン - 3 - カルボキサミド (化合物 1)、化合物 1 の薬学的に許容される塩、またはその誘導体を合成するための方法を提供する。本発明の別の態様は、N - (ベンゼンスルホニル) - 6 - [3 - [2 - [1 - (トリフルオロメチル) シクロプロピル] - エトキシ] ピラゾール - 1 - イル] - 2 - [(4 (S)) - 2 , 2 , 4 - トリメチルピロリジン - 1 - イル] ピリジン - 3 - カルボキサミド (化合物 2) または化合物 2 の薬学的に許容される塩、またはその誘導体を合成するための方法を提供する。

10

出発材料の合成

【 化 4 】



20

【 0 0 4 7 】

本発明の一態様は、3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 , 2 - ジメチルプロピオン酸またはその塩を作成する方法を提供する。3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 , 2 - ジメチルプロピオン酸の塩は、当技術分野における従来の方法を使用して、この塩を適切な塩基、例えばアミン塩基と反応させることによって作成することができる。3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 , 2 - ジメチルプロピオン酸は、3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 , 2 - ジメチルプロピオン酸を遊離形態として調製するために、当技術分野における従来の方法を使用して脱塩することができる。イソ酪酸エステル i i は、塩基およびシリル化試薬を使用して、シリルケテンアセタール i i に変換される [式中、 R^1 は、アルキルであり、各 R^2 は、独立に、メチル、エチル、イソプロピル、tert - ブチル、およびフェニルから選択される]。一部の実施形態では、 R^1 は、メチル、エチル、プロピル、ブチル、およびイソアミルから選択される。一部の実施形態では、 R^1 は、エチルである。一部の実施形態では、 R^1 は、トリメチルシリルである。一部の実施形態では、 $Si(R^2)_3$ は、トリメチルシリル、トリエチルシリル、トリエチルシリル、tert - ブチルジメチルシリル、および tert - ブチルジフェニルシリルから選択される。一部の実施形態では、 $Si(R^2)_3$ は、tert - ブチルジメチルシリルである。一部の実施形態では、塩基は、リチウムジイソプロピルアミドである。一部の実施形態では、この反応は、溶媒としての 1 , 3 - ジメチル - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 2 - ピリミジノン (DMPU) 中で実施される。一部の実施形態では、シリル化試薬は、トリメチルシリルクロリド、トリエチルシリルクロリド、トリエチルシリルクロリド、tert - ブチルジメチルシリルクロリド、および tert - ブチルジフェニルシリルクロリドから選択される。一部の実施形態では、シリル化試薬は、tert - ブチルジメチルシリルクロリドである。次に、シリルケテンアセタール i i は、エステル i i i、シリルエステル i v、またはそれらの混合物に変換される。一部の実施形態では、この反応は、式 $CF_3 - X$ [式中、X は、脱離基である] の試薬の存在下で実施される。一部の実施形態では、試薬は、 CF_3I またはトリフルオロ酢酸無水物である。一部の実施形態では、試薬は、 CF_3I である。一部の実施形態では、反応は、ルテニウム触媒の存在下で実施される。一部の実施形態では、ルテニウム触媒には、 $[Ru(bpy)_3]^{2+}$ [式中、bpy は、2 , 2' - ビピリジン

30

40

50

である]が含まれる。一部の実施形態では、ルテニウム触媒は、 $[Ru(bpy)_3]X_2$ [式中、Xは、アニオン、例えば Cl^- または PF_6^- である]である。一部の実施形態では、ルテニウム触媒は、 $Ru(bpy)_3Cl_2$ 六水和物 ($Ru(bpy)_3Cl_2 \cdot 6H_2O$) である。一部の実施形態では、反応は、イリジウム触媒の存在下で実施される。一部の実施形態では、イリジウム触媒は、 $[Ir(dtbbpy)(ppy)_2]PF_6$ である。一部の実施形態では、触媒は、テトラフェニルピリリウムテトラフルオロボレート ($TPP-BF_4$) である。一部の実施形態では、この反応は、光化学的条件下で実施される。一部の実施形態では、反応は、435 ~ 450 nmの波長の光の存在下で実施される。一部の実施形態では、反応は、440 ~ 445 nmの波長の光の存在下で実施される。次に、エステル *iii*、シリルエステル *iv*、またはそれらの混合物は、3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピオン酸 (3) に変換される。これは、適切な加水分解もしくは鹸化条件下で、またはアルキルエステルもしくはシリルエステルをカルボン酸に変換するための他の従来の方法により実施することができる。一部の実施形態では、加水分解は、水酸化ナトリウムの存在下で実施される。一部の実施形態では、加水分解は、水、エタノール、THF、および2-メチルテトラヒドロフランから選択される少なくとも1つの溶媒中で実施される。

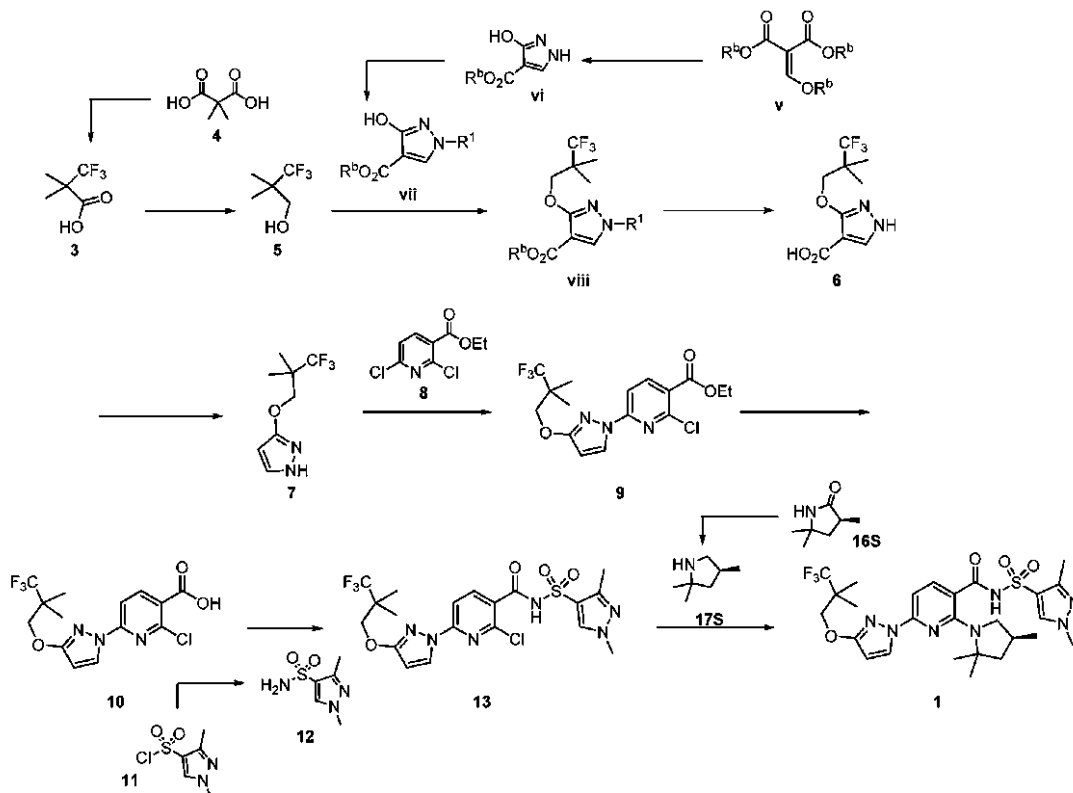
化合物 1 の合成

【0048】

本発明の一態様は、化合物 1 を調製するための方法において、先に開示される中間体を使用する方法を提供する。一部の実施形態では、化合物 1 は、スキーム 1 に従って合成することができる。

スキーム 1：化合物 1 の合成

【化 5】



【0049】

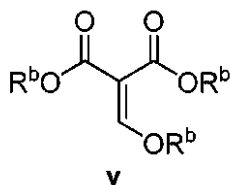
一部の実施形態では、 R^1 は、保護基である。一部の実施形態では、 R^1 は、*t*-ブチルカルバメート (Boc)、ベンジル (Bn)、テトラヒドロピラニル (THP)、9-フルオレニルメチルカルバメート (Fmoc)、ベンジルカルバメート (Cbz)、アセトアミド、トリフルオロアセトアミド、トリフェニルメチルアミン、ベンジリデンアミン

、および *p*-トルエンスルホンアミドから選択される。ある特定の実施形態では、 R^1 は、*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。ある特定の実施形態では、 R^1 は、*t*-ブチルカルバメート (Boc) である。一部の実施形態では、 R^b は、独立に、 $C_1 \sim C_4$ アルキル基から選択される。ある特定の実施形態では、 R^b は、エチルである。

【0050】

一部の実施形態では、化合物 *v*

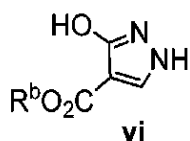
【化6】



10

は、化合物 *vi*

【化7】



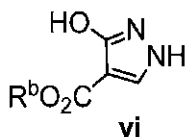
20

に、ヒドラジンの存在下で変換される。一部の実施形態では、反応は、溶媒中で実施される。一部の実施形態では、溶媒は、エタノールである。一部の実施形態では、 R^b は、独立に、 $C_1 \sim C_4$ アルキル基から選択される。ある特定の実施形態では、 R^b は、エチルである。

【0051】

一部の実施形態では、化合物 *vi*

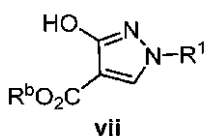
【化8】



30

は、化合物 *vii*

【化9】



40

に、ジ-*tert*-ブチルジカーボネートの存在下で変換される。一部の実施形態では、反応は、塩基の存在下で実施される。一部の実施形態では、塩基は、トリエチルアミンである。一部の実施形態では、反応は、溶媒中で実施される。一部の実施形態では、溶媒は、エタノールである。一部の実施形態では、化合物 *vii* 中の Boc は、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基によって置き換えることができる。一部の実施形態では、 R^1 は、保護基である。一部の実施形態では、 R^1 は、*t*-ブチルカルバメート (Boc)、ベンジル (Bn)

50

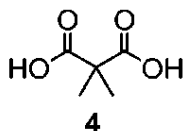
)、テトラヒドロピラニル (T H P)、9 - フルオレニルメチルカルバメート (F m o c)、ベンジルカルバメート (C b z)、アセトアミド、トリフルオロアセトアミド、トリフェニルメチルアミン、ベンジリデンアミン、および p - トルエンスルホンアミドから選択される。ある特定の実施形態では、R¹は、t - ブチルカルバメート (B o c)、ベンジル (B n)、およびテトラヒドロピラニル (T H P) から選択される。ある特定の実施形態では、R¹は、t - ブチルカルバメート (B o c) である。一部の実施形態では、R^bは、C₁ ~ C₄ アルキル基である。ある特定の実施形態では、R^bは、エチルである。

【 0 0 5 2 】

一部の実施形態では、化合物 4

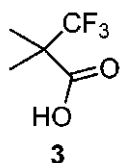
【 化 1 0 】

10



は、化合物 3

【 化 1 1 】



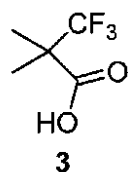
20

に、S F₄ の存在下で変換される。一部の実施形態では、反応は、溶媒中で実施される。一部の実施形態では、溶媒は、水である。

【 0 0 5 3 】

一部の実施形態では、化合物 3

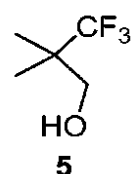
【 化 1 2 】



30

は、化合物 5

【 化 1 3 】



40

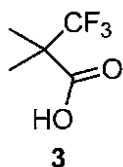
に、試薬の存在下で変換される。一部の実施形態では、試薬は、還元剤である。一部の実施形態では、還元剤は、ボラン、水素化ホウ素、およびアルミニウム水素化物から選択される。一部の実施形態では、還元剤は、水素化ビス (2 - メトキシエトキシ) アルミニウムナトリウム (V i t r i d e (登録商標))、水素化ジイソブチルアルミニウム (D I B A L)、および水素化リチウムアルミニウム (L i A l H₄) から選択される。

【 0 0 5 4 】

他の実施形態では、化合物 3

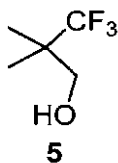
50

【化 1 4】



は、化合物 5

【化 1 5】



10

に、触媒水素化条件下で変換される。一部の実施形態では、条件は、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)₃、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)₃、1, 1, 1 - トリス(ジフェニルホスフィノメチル) エタン(triphos)、Zn〕から選択される溶媒を含む。一部の実施形態では、条件は、塩基をさらに含む。一部の実施形態では、塩基は、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。

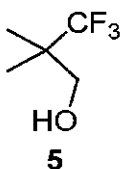
20

【0 0 5 5】

30

一部の実施形態では、化合物 5

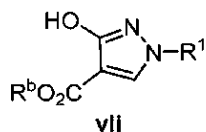
【化 1 6】



および化合物 vii

【化 1 7】

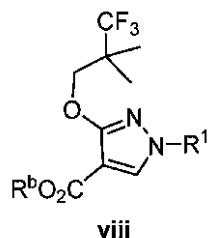
40



が反応して、化合物 viii

50

【化 18】

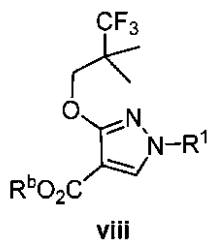


が形成される。一部の実施形態では、反応は、トリフェニルホスフィンおよびアゾジカルボキシレートの存在下で実施される。一部の実施形態では、アゾジカルボキシレートは、ジエチルアゾジカルボキシレート (DEAD) またはジイソプロピルアゾジカルボキシレート (DIAD) である。一部の実施形態では、反応は、アゾジカルボキシレートおよびトリアルキルホスフィンまたはトリアリールホスフィンの存在下で実施される。一部の実施形態では、 R^1 は、保護基である。一部の実施形態では、 R^1 は、*t*-ブチルカルバメート (Boc)、ベンジル (Bn)、テトラヒドロピラニル (THP)、9-フルオレニルメチルカルバメート (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。ある特定の実施形態では、 R^1 は、*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。ある特定の実施形態では、 R^1 は、*t*-ブチルカルバメート (Boc) である。一部の実施形態では、 R^b は、 $C_1 \sim C_4$ アルキル基である。ある特定の実施形態では、 R^b は、エチルである。

【0056】

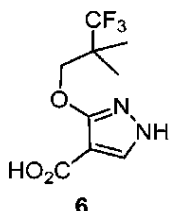
一部の実施形態では、化合物 viii

【化 19】



は、化合物 6

【化 20】



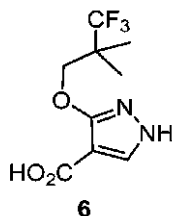
に、酸または塩基の存在下で変換される。一部の実施形態では、塩基は、 $KOtBu$ 、 KOH 、および $NaOH$ から選択される。一部の実施形態では、酸は、 HCl である。一部の実施形態では、反応は、溶媒中で実施される。一部の実施形態では、溶媒は、水および/またはメタノールおよび/またはエタノールである。一部の実施形態では、 R^1 は、保護基である。一部の実施形態では、 R^1 は、*t*-ブチルカルバメート (Boc)、ベンジル (Bn)、テトラヒドロピラニル (THP)、9-フルオレニルメチルカルバメート (Fmoc)、ベンジルカルバメート (Cbz)、アセトアミド、トリフルオロアセトアミド、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。ある特定の実施形態では、 R^1 は、*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。ある特定の実施形態では、 R^1 は、*t*-ブチルカルバメート (Boc) である。一部の実施形態では、 R^b は、 $C_1 \sim C_4$ アルキル基である。ある特定の実施形態では、 R^b は、エチルである。

【0057】

一部の実施形態では、化合物 6

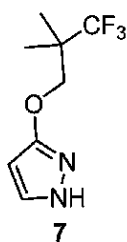
【化21】



10

は、化合物 7

【化22】



20

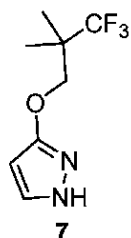
に、必要に応じて試薬の存在下で変換される。一部の実施形態では、試薬は、塩基である。一部の実施形態では、試薬は、酸である。一部の実施形態では、塩基は、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン (DBU)、水酸化ナトリウム水溶液、およびカリウム *tert*-ブトキシドから選択される。一部の実施形態では、酸は、HCl 水溶液および酢酸から選択される。一部の実施形態では、反応は、熱的に生じ、試薬の存在下では生じない。一部の実施形態では、反応は、溶媒中で実施される。一部の実施形態では、溶媒は、DMF、水、2-メチルテトラヒドロフラン、DMSO、およびトルエンから選択される。

30

【0058】

一部の実施形態では、化合物 7

【化23】

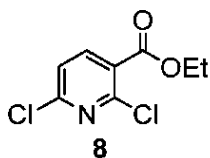


40

および化合物 8

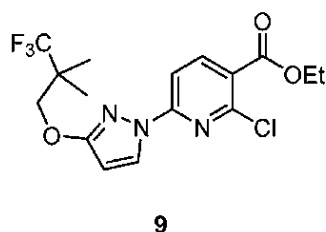
50

【化 2 4】



が反応して、化合物 9

【化 2 5】

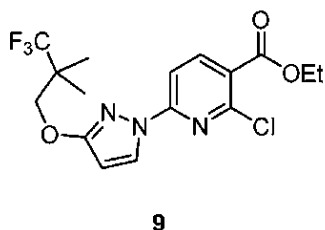


が形成される。一部の実施形態では、反応は、1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン(DABCO)の存在下で実施される。一部の実施形態では、反応は、塩基の存在下で実施される。一部の実施形態では、塩基は、トリエチルアミン、金属炭酸塩(例えば、炭酸セシウム、炭酸カリウム、または炭酸ナトリウム)、カリウムtert-ブトキシド、リン酸カリウム、DBU、および1,1,3,3-テトラメチルグアニジン(TMG)から選択される。一部の実施形態では、塩基は、1,1,3,3-テトラメチルグアニジン(TMG)または炭酸カリウムである。一部の実施形態では、塩基は、DBUである。一部の実施形態では、反応は、溶媒中で実施される。一部の実施形態では、溶媒は、DMF、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、およびDMSOから選択される。

【0059】

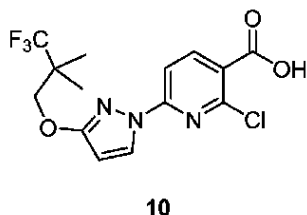
一部の実施形態では、化合物 9

【化 2 6】



は、化合物 10

【化 2 7】

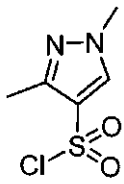


に、塩基の存在下で変換される。一部の実施形態では、塩基は、NaOHである。一部の実施形態では、反応は、溶媒中で実施される。一部の実施形態では、溶媒は、水および/またはエタノールである。一部の実施形態では、溶媒は、2-MeTHFおよび/またはエタノールである。

【0060】

一部の実施形態では、化合物 1 1

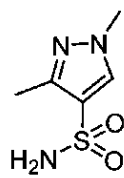
【化 2 8】



11

は、化合物 1 2

【化 2 9】



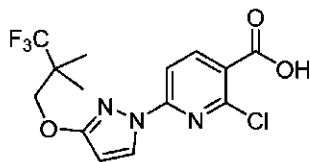
12

に、アンモニアの存在下で変換される。一部の実施形態では、アンモニアは、メタノールに入れられる。

【0 0 6 1】

一部の実施形態では、化合物 1 0

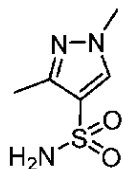
【化 3 0】



10

および化合物 1 2

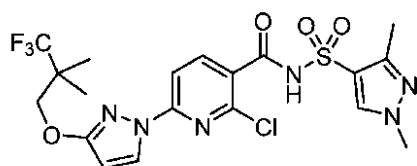
【化 3 1】



12

が反応して、化合物 1 3

【化 3 2】



13

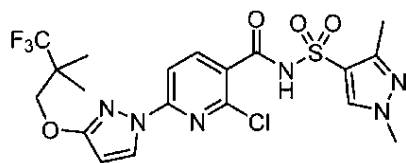
が、塩基の存在下で形成される。一部の実施形態では、塩基は、DBUである。一部の実施形態では、反応は、溶媒中で実施される。一部の実施形態では、溶媒は、THFである

。一部の実施形態では、最初に化合物 10 をカップリング剤と反応させる。一部の実施形態では、カップリング剤は、カルボニルジイミダゾール (C D I) である。

【 0 0 6 2 】

一部の実施形態では、化合物 13

【化 3 3】

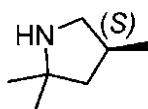


13

10

および化合物 17 S

【化 3 4】

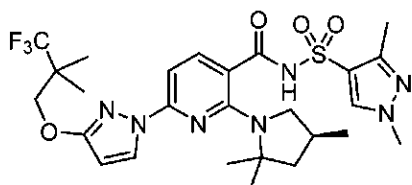


17S

20

またはその塩が反応して、化合物 1

【化 3 5】



1

が、塩基の存在下で形成される。一部の実施形態では、塩基は、 K_2CO_3 である。一部の実施形態では、化合物 17 S の塩が使用される。一部の実施形態では、化合物 17 S の塩は、塩酸塩である。一部の実施形態では、反応は、単一の溶媒または溶媒の混合物中で実施される。一部の実施形態では、単一の溶媒は、NMP、DMF、および DMSO から選択される。一部の実施形態では、溶媒の混合物は、第 1 および第 2 の溶媒を含む。第 1 の溶媒は、NMP、DMF および DMSO から選択することができ、第 2 の溶媒は、DEE、i-BuOAc、n-BuOAc および n-BuOH から選択することができる。一部の実施形態では、NMP および n-BuOAc の混合物が使用される。一部の実施形態では、溶媒は、NMP および i-BuOAc の混合物である。一部の実施形態では、第 1 の溶媒および第 2 の溶媒は、10 : 1 の比で存在する。一部の実施形態では、第 1 の溶媒および第 2 の溶媒は、約 5 : 1 の比である。一部の実施形態では、第 1 の溶媒および第 2 の溶媒は、約 4 : 1 の比である。一部の実施形態では、第 1 の溶媒および第 2 の溶媒は、約 2 : 1 の比である。一部の実施形態では、第 1 の溶媒および第 2 の溶媒は、約 1 : 1 の比である。一部の実施形態では、第 1 の溶媒および第 2 の溶媒は、約 1 : 2 の比である。一部の実施形態では、第 1 の溶媒および第 2 の溶媒は、約 1 : 4 の比である。一部の実施形態では、第 1 の溶媒および第 2 の溶媒は、約 1 : 5 の比である。一部の実施形態では、第 1 の溶媒および第 2 の溶媒は、約 1 : 10 の比である。

30

40

ピロリジン中間体の合成

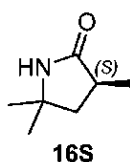
【 0 0 6 3 】

参照により本明細書に組み込まれる PCT / US 2018 / 044963 は、本明細書に開示される方法において利用することができる、以下の中間体およびそれらの中間体を

50

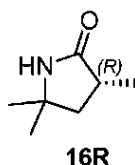
生成する方法を開示する。

【化 3 6】



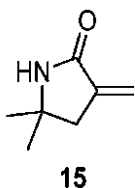
((S) - 3 , 5 , 5 - トリメチルピロリジン - 2 - オン)

【化 3 7】



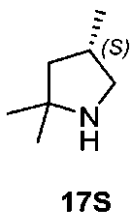
((R) - 3 , 5 , 5 - トリメチルピロリジン - 2 - オン)

【化 3 8】



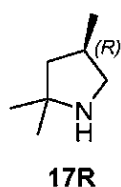
(5 , 5 - ジメチル - 3 - メチレンピロリジン - 2 - オン)

【化 3 9】



((S) - 2 , 2 , 4 - トリメチルピロリジン)

【化 4 0】



((R) - 2 , 2 , 4 - トリメチルピロリジン)

ならびに薬学的に許容されるその塩および / または誘導体。

【0064】

((S) - 2 , 2 , 4 - トリメチルピロリジンは、

(a) 2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチル - ピペリジン - 4 - オンを、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 - オンを生成するステップと、

10

20

30

40

50

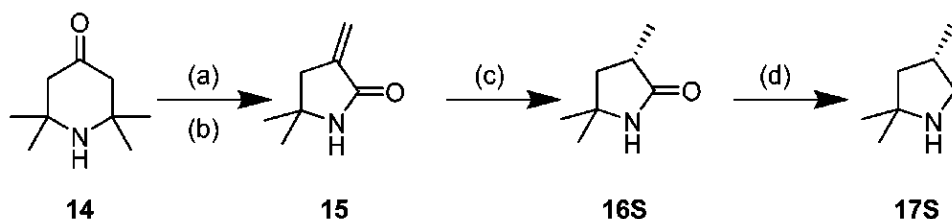
(c) 5,5-ジメチル-3-メチレンピロリジン-2-オンのエナント選択的水素化を実施して、(S)-3,5,5-トリメチル-ピロリジン-2-オンを生成するステップと、

(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

を含む、スキーム2の方法によって調製することができる。(S)-3,5,5-トリメチル-ピロリジン-2-オンは、再結晶化させて、そのキラル純度を増大することができる。

スキーム2：(S)-2,2,4-トリメチルピロリジンの合成

【化41】



【0065】

(S)-2,2,4-トリメチルピロリジンの塩は、

(a) 2,2,6,6-テトラメチル-ピペリジン-4-オンを、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

によって調製することができる。

【0066】

(R)-2,2,4-トリメチルピロリジンは、

(a) 2,2,6,6-テトラメチル-ピペリジン-4-オンを、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-オンのエナント選択的水素化を実施して、(R)-3,5,5-トリメチル-ピロリジン-2-オンを生成するステップと、

(d) (R)-3,5,5-トリメチル-ピロリジン-2-オンを還元して、(R)-2,2,4-トリメチルピロリジンを生成するステップと

を含む、スキーム3の方法によって調製することができる。

スキーム3：(R)-2,2,4-トリメチルピロリジンの合成

10

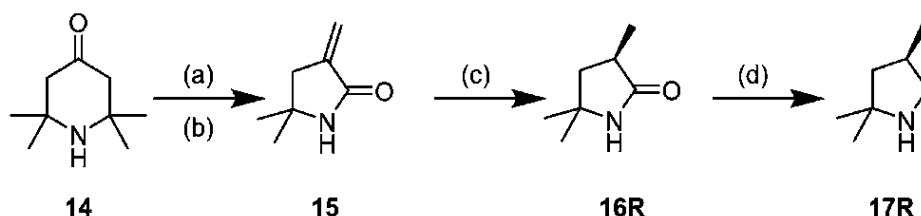
20

30

40

50

【化 4 2】



【 0 0 6 7 】

(R) - 2 , 2 , 4 - トリメチルピロリジンの塩は、
 (a) 2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチル - ピペリジン - 4 - オンを、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 - オンのエナンチオ選択的水素化を実施して、(R) - 3 , 5 , 5 - トリメチル - ピロリジン - 2 - オンを生成するステップと、
 (d) (R) - 3 , 5 , 5 - トリメチル - ピロリジン - 2 - オンを還元して、(R) - 2 , 2 , 4 - トリメチルピロリジンを生成するステップと、
 (e) (R) - 2 , 2 , 4 - トリメチルピロリジンを酸で処理して、(R) - 2 , 2 , 4 - トリメチルピロリジンの塩を生成するステップ
 を含む方法によって調製することができる。

【 0 0 6 8 】

スキーム 2 およびスキーム 3 では、化合物 1 4 のピペリドン環を縮小し、酸を添加して、主に化合物 1 5 の形成を促進する。スキーム 2 では、化合物 1 5 のオレフィン基を、キラル配位子の存在下で水素化して、(S) 立体配置の化合物 1 6 S を生成する。化合物 1 6 S のカルボニル基を還元して、化合物 1 7 S を形成する。化合物 1 6 S の (S) 立体配置は、化合物 1 7 S に保持される。スキーム 3 では、化合物 1 5 のオレフィン基を、キラル配位子の存在下で水素化して、(R) 立体配置の化合物 1 6 R を生成する。化合物 1 6 R のカルボニル基を還元して、化合物 1 7 R を形成する。化合物 1 6 R の (R) 立体配置は、化合物 1 7 R に保持される。

【 0 0 6 9 】

一部の実施形態では、化合物 1 4 は、商業的に利用可能である。一部の実施形態では、化合物 1 5 のピロリジンを得るための、化合物 1 4 のピペリドン環の縮小は、NaOH およびトリ - ブチルメチルアンモニウム塩化物の存在下で行われる。一部の実施形態では、反応物を塩酸でさらに処理して、主に化合物 1 5 を促進する。

【 0 0 7 0 】

一部の実施形態では、化合物 1 5 は、キラルルテニウム触媒の存在下でホスフィン配位子を用いてエナンチオ選択的水素化を受ける。

【 0 0 7 1 】

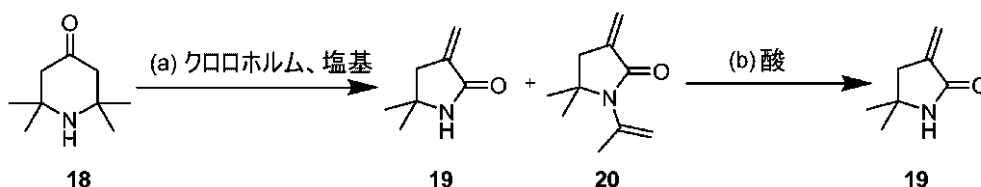
一部の実施形態では、化合物 1 6 S または 1 6 R は、水素化リチウムアルミニウムで還元される。一部の実施形態では、化合物 1 6 S または 1 6 R は、重水素化リチウムアルミニウムで還元される。

【 0 0 7 2 】

5 , 5 - ジメチル - 3 - メチレンピロリジン - 2 -オンは、
 (a) 2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチル - ピペリジン - 4 - オンを、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 - オンを生成するステップと
 を含む、スキーム 4 の方法によって調製することができる。

スキーム 4 . 5 , 5 - ジメチル - 3 - メチレンピロリジン - 2 - オンの合成

【化 4 3】



【 0 0 7 3】

特定の理論に拘泥するものではないが、本明細書に記載される方法では、ステップ (a) の反応における、2, 2, 6, 6 - テトラメチル - ピペリジン - 4 - オン (スキーム 4 の化合物 1 8) とクロロホルムおよび少なくとも 1 つの塩基の反応により、スキーム 4 に示される通り、5, 5 - ジメチル - 3 - メチレンピロリジン - 2 - オン (化合物 1 9) および 5, 5 - ジメチル - 3 - メチレン - 1 - (プロパ - 1 - エン - 2 - イル) ピロリジン - 2 - オン (化合物 2 0) が產生され、ステップ (b) の反応における酸処理により、化合物 2 0 (ステップ (a) の反応から化合物 1 9 と共に得られる共生成物) が化合物 1 9 に変換され、それにより、化合物 1 9 の収率を改善することができる。必要に応じて、ステップ (b) の反応は、ステップ (a) の反応の生成物を単離することなく実施される。

10

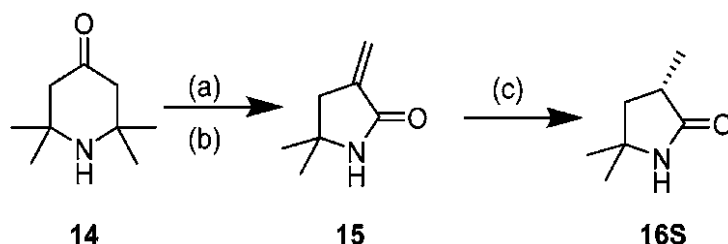
【 0 0 7 4】

(S) - 3, 5, 5 - トリメチルピロリジン - 2 - オンは、
 (a) 2, 2, 6, 6 - テトラメチル - ピペリジン - 4 - オンを、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 - オンを生成するステップと
 を含む、スキーム 5 の方法によって調製することができる。

20

スキーム 5 : (S) - 3, 5, 5 - トリメチルピロリジン - 2 - オンの合成

【化 4 4】



30

【 0 0 7 5】

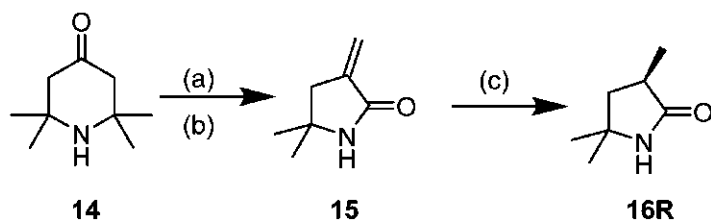
(R) - 3, 5, 5 - トリメチルピロリジン - 2 - オンは、
 (a) 2, 2, 6, 6 - テトラメチル - ピペリジン - 4 - オンを、クロロホルムおよび少なくとも 1 つの塩基と反応させるステップと、
 (b) (a) の反応の生成物を酸と反応させて、5, 5 - ジメチル - 3 - メチレンピロリジン - 2 - オンを生成するステップと、
 (c) 5, 5 - ジメチル - 3 - メチレンピロリジン - 2 - オンのエナンチオ選択的水素化を実施して、(R) - 3, 5, 5 - トリメチル - ピロリジン - 2 - オンを生成するステップと
 を含む、スキーム 6 の方法によって調製することができる。

40

スキーム 6 : (R) - 3, 5, 5 - トリメチルピロリジン - 2 - オンの合成

50

【化 4 5】



ステップ (a) 2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチル - ピペリジン - 4 - オンとクロロホルム
および少なくとも 1 つの塩基の反応

【 0 0 7 6 】

前述の通り、2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチル - ピペリジン - 4 - オンは、クロロホルム
および少なくとも 1 つの塩基と反応することができる。一部の実施形態では、少なくとも
1 つの塩基は、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。一部の実施形態では、少なくとも 1 つの塩基は、水酸化ナトリウムである。

【 0 0 7 7 】

一部の実施形態では、2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - オンのモルに対
して、3 ~ 15 モル当量の少なくとも 1 つの塩基が、ステップ (a) の反応のために添加
される。一部の実施形態では、5 ~ 12 モル当量の少なくとも 1 つの塩基が添加される。
一部の実施形態では、7 . 5 モル当量の少なくとも 1 つの塩基が添加される。一部の実施
形態では、10 モル当量の前記少なくとも 1 つの塩基が添加される。一部の実施形態では
、8 モル当量の水酸化ナトリウムが添加される。

【 0 0 7 8 】

一部の実施形態では、反応ステップ (a) の少なくとも 1 つの塩基は、少なくとも 1 つ
の無水溶媒中、固体形態である。一部の実施形態では、少なくとも 1 つの無水溶媒は、ジ
メチルスルホキシドおよびイソプロピルアルコールから選択される。

【 0 0 7 9 】

一部の実施形態では、反応ステップ (a) の少なくとも 1 つの塩基は、溶液の総重量に
対して 20 w t % ~ 80 w t % の範囲の濃度を有する水溶液の形態である。一部の実施形
態では、少なくとも 1 つの塩基は、20 w t % N a O H 水溶液である。一部の実施形態で
は、少なくとも 1 つの塩基は、30 w t % N a O H 水溶液である。一部の実施形態では、
少なくとも 1 つの塩基は、40 w t % N a O H 水溶液である。一部の実施形態では、少な
くとも 1 つの塩基は、50 w t % N a O H 水溶液である。

【 0 0 8 0 】

一部の実施形態では、反応ステップ (a) のクロロホルムは、2 , 2 , 6 , 6 - テトラ
メチルピペリジン - 4 - オンのモルに対して 1 ~ 4 モル当量の範囲の量で存在する。一部
の実施形態では、クロロホルムは、2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - オン
のモルに対して 1 . 5 ~ 3 . 5 モル当量の範囲の量で存在する。一部の実施形態では、ク
ロロホルムは、2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - オンのモルに対して 1 .
75 モル当量の量で存在する。

【 0 0 8 1 】

一部の実施形態では、2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチル - ピペリジン - 4 - オンを、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 つの溶媒と反応させる。一部の実
施形態では、少なくとも 1 つの溶媒は、有機溶媒から選択される。一部の実施形態では、
少なくとも 1 つの溶媒は、水と不混和性である。一部の実施形態では、少なくとも 1 つの
溶媒の体積は、2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - オンの体積に対して 0 .
1 ~ 10 体積当量の範囲である。一部の実施形態では、少なくとも 1 つの溶媒の体積は、
2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - オンの体積に対して 1 ~ 4 体積当量の範
囲である。一部の実施形態では、少なくとも 1 つの溶媒の体積は、2 , 2 , 6 , 6 - テト
ラメチルピペリジン - 4 - オンの体積に対して 1 ~ 3 体積当量の範囲である。一部の実施

10

20

30

40

50

形態では、少なくとも1つの溶媒の体積は、2, 2, 6, 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - オンの体積に対して1.5 ~ 2.5体積当量の範囲である。一部の実施形態では、少なくとも1つの溶媒の体積は、2, 2, 6, 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - オンの体積に対して2体積当量の少なくとも1つの溶媒である。一部の実施形態では、少なくとも1つの溶媒は、ジクロロメタン、ヘプタン、クロロホルム、トリフルオロトルエン、テトラヒドロフラン (THF)、およびn - メチルピロリドン (NMP) から選択される。一部の実施形態では、少なくとも1つの溶媒は、ジクロロメタンおよびヘプタンから選択される。一部の実施形態では、少なくとも1つの溶媒は、ジクロロメタンである。

【0082】

一部の実施形態では、ステップ (a) の反応は、少なくとも1つの溶媒を用いずに実施される。

10

【0083】

一部の実施形態では、ステップ (a) の反応は、相間移動触媒を使用することなく実施される。

【0084】

一部の実施形態では、ステップ (a) の反応において、クロロホルムおよび少なくとも1つの塩基に加えて、2, 2, 6, 6 - テトラメチル - ピペリジン - 4 - オンを、少なくとも1つの相間移動触媒と反応させる。一部の実施形態では、少なくとも1つの相間移動触媒は、テトラアルキルアンモニウム塩、ならびにクラウンエーテル、例えば18 - クラウン - 6および15 - クラウン - 5相間移動触媒から選択される。一部の実施形態では、少なくとも1つの相間移動触媒は、クラウンエーテル、例えば18 - クラウン - 6および15 - クラウン - 5相間移動触媒から選択される。一部の実施形態では、少なくとも1つの相間移動触媒は、テトラアルキルアンモニウム塩から選択される。一部の実施形態では、少なくとも1つの相間移動触媒は、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。一部の実施形態では、少なくとも1つの相間移動触媒は、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 (TBAB)、テトラブチルアンモニウム塩化物 (TBAC)、テトラブチルアンモニウムヨウ化物 (TBAI)、テトラブチルアンモニウム水酸化物 (TBAH)、ベンジルトリメチルアンモニウム塩化物、テトラオクチルアンモニウム臭化物 (TOAB)、テトラオクチルアンモニウム塩化物 (TOAC)、テトラオクチルアンモニウムヨウ化物 (TOAI)、トリオクチルメチルアンモニウム塩化物、およびトリオクチルメチルアンモニウム臭化物から選択される。

20

30

【0085】

一部の実施形態では、2, 2, 6, 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - オンのモルに対して0.01モル当量 ~ 0.2モル当量の少なくとも1つの相間移動触媒が、(a) の反応に添加される。一部の実施形態では、2, 2, 6, 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - オンのモルに対して0.02モル当量 ~ 0.1モル当量の前記少なくとも1つの相間移動触媒が添加される。一部の実施形態では、2, 2, 6, 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - オンのモルに対して0.03モル当量 ~ 0.06モル当量の前記少なくとも1つの相間移動触媒が添加される。一部の実施形態では、2, 2, 6, 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - オンのモルに対して0.01モル当量 ~ 1モル当量、例えば0.01モル当量 ~ 0.2モル当量、0.01モル当量 ~ 0.4モル当量、0.01モル当量 ~ 0.6モル当量、または0.01モル当量 ~ 0.8モル当量の前記少なくとも1つの相間移動触媒が添加される。

40

ステップ (b) ステップ (a) の反応の生成物と酸を反応させて、5, 5 - ジメチル - 3 - メチレンピロリジン - 2 - オンを生成する

【0086】

一部の実施形態では、ステップ (b) の反応の酸は、プロトン酸の水溶液から選択される。一部の実施形態では、プロトン酸は、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。一部の実施形態では、プロトン酸の前記水溶液の濃度は、1 M ~ 1

50

8 Mの範囲である。一部の実施形態では、プロトン酸の前記水溶液の濃度は、2 M ~ 10 Mの範囲である。一部の実施形態では、ステップ (b) の反応の酸は、2 M ~ 3 Mの範囲の濃度を有するHClから選択される。一部の実施形態では、ステップ (b) の反応の酸は、2 MのHClから選択される。一部の実施形態では、ステップ (b) の反応の酸は、2 . 5 MのHClから選択される。一部の実施形態では、ステップ (b) の反応の酸は、3 MのHClから選択される。一部の実施形態では、2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - オンのモルに対して0 . 5 ~ 10モル当量の前記酸が、ステップ (b) の反応に添加される。一部の実施形態では、2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - オンのモルに対して1 ~ 4モル当量の前記酸が、ステップ (b) の反応に添加される。一部の実施形態では、2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - オンのモルに対して1 . 5モル当量の前記酸が、ステップ (b) の反応に添加される。

10

【0087】

一部の実施形態では、ステップ (a) およびステップ (b) の反応から生成された5 , 5 - ジメチル - 3 - メチレンピロリジン - 2 - オンの収率は、2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - オンのモルに対して40 % ~ 70 %の範囲である。一部の実施形態では、ステップ (a) およびステップ (b) の反応から生成された5 , 5 - ジメチル - 3 - メチレンピロリジン - 2 - オンの収率は、2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - オンのモルに対して30 % ~ 80 %の範囲である。一部の実施形態では、ステップ (a) およびステップ (b) の反応から生成された5 , 5 - ジメチル - 3 - メチレンピロリジン - 2 - オンの収率は、2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - オンのモルに対して50 % ~ 70 %の範囲である。一部の実施形態では、ステップ (a) およびステップ (b) の反応から生成された5 , 5 - ジメチル - 3 - メチレンピロリジン - 2 - オンの収率は、2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - オンのモルに対して60 % ~ 80 %の範囲である。

20

ステップ (c) 5 , 5 - ジメチル - 3 - メチレンピロリジン - 2 - オンをエナンチオ選択的水素化して、(S) - または(R) - 3 , 5 , 5 - トリメチル - ピロリジン - 2 - オンを生成する

【0088】

5 , 5 - ジメチル - 3 - メチレンピロリジン - 2 - オンを水素化して、(S) - または(R) - 3 , 5 , 5 - トリメチル - ピロリジン - 2 - オンを生成することができる。

30

【0089】

一部の実施形態では、水素化は、5 , 5 - ジメチル - 3 - メチレンピロリジン - 2 - オンを、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 - オンを生成することを含む。一部の実施形態では、少なくとも1つの触媒は、白金族由来の金属から選択される。本明細書で使用される場合、用語「白金族」は、ルテニウム、ロジウム、パラジウム、オスミウム、イリジウム、および白金を意味する。一部の実施形態では、少なくとも1つの触媒は、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。

【0090】

一部の実施形態では、水素化は、5 , 5 - ジメチル - 3 - メチレンピロリジン - 2 - オンを、少なくとも1つの触媒および水素ガスと反応させて、(R) - 3 , 5 , 5 - トリメチル - ピロリジン - 2 - オンを生成することを含む。一部の実施形態では、少なくとも1つの触媒は、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。

40

【0091】

少なくとも1つの触媒は、不均一系であっても均一系であってもよい。一部の実施形態では、少なくとも1つの触媒は、不均一系である。一部の実施形態では、少なくとも1つの触媒は、均一系である。一部の実施形態では、少なくとも1つの触媒は、白金を含む。一部の実施形態では、少なくとも1つの触媒は、ロジウム、ルテニウム、またはイリジウムを含む。一部の実施形態では、少なくとも1つの触媒は、少なくとも1つの配位子を用

50

いる。一部の実施形態では、少なくとも1つの配位子は、キラルである。一部の実施形態では、少なくとも1つの触媒は、少なくとも1つのリン含有配位子を用いる。

【0092】

一部の実施形態では、水素化は、エナンチオ選択的である。エナンチオ選択的水素化は、キラル配位子を使用して行うことができる。一部の実施形態では、少なくとも1つの触媒は、少なくとも1つのキラルリン含有配位子を用いる。一部の実施形態では、少なくとも1つのキラルリン含有配位子は、キラル第三級ジホスフィンである。一部の実施形態では、少なくとも1つの触媒は、少なくとも1つのアトロプ異性体配位子、例えば、BINAP、Tol-BINAP、T-BINAP、H8-BINAP、Xyl-BINAP、DM-BINAP、またはMeOBiphepを用いる。一部の実施形態では、少なくとも1つの触媒は、少なくとも1つのsegphosベースの配位子、例えば、segphos、dm-segphos、またはdtbm-segphosを用いる。一部の実施形態では、少なくとも1つの触媒は、少なくとも1つのフェロセニルベースのキラル配位子、例えばJosiphos、Walphos、Mandyphep、またはTaniaphosを用いる。BINAPの非限定的な例として、(R)-(+)-(1,1'-ビナフタレン-2,2'-ジイル)ビス(ジフェニルホスフィン)、(R)-(+)-(2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフタレン((R)-(+)BINAP))、(S)-(-)-(1,1'-ビナフタレン-2,2'-ジイル)ビス(ジフェニルホスフィン)、および(S)-(-)-(2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフタレン((S)-(-)BINAP))が挙げられる。Tol-BINAPの非限定的な例は、(R)-(+)-(2,2'-ビス(ジ-p-トリルホスフィノ)-1,1'-ビナフチルである。T-BINAPの非限定的な例として、(S)-(-)-(2,2'-p-トリル-ホスフィノ)-1,1'-ビナフチル、(S)-Tol-BINAPが挙げられる。H8-BINAPの例として、(R)-(+)-(2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)(diphenylphosphino))-5,5',6,6',7,7',8,8'-オクタヒドロ-1,1'-ビナフチル、[(1R)-5,5',6,6',7,7',8,8'-オクタヒドロ-[1,1'-ビナフタレン]-2,2'-ジイル]ビス[ジフェニルホスフィン]、および(S)-(-)-(2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ))-5,5',6,6',7,7',8,8'-オクタヒドロ-1,1'-ビナフチル、[(1S)-5,5',6,6',7,7',8,8'-オクタヒドロ-[1,1'-ビナフタレン]-2,2'-ジイル]ビス[ジフェニルホスフィン]が挙げられる。DM-BINAPの非限定的な例として、(R)-(+)-(1,1'-ビナフタレン-2,2'-ジイル)ビス[ビス(3,5-ジメチルフェニル)ホスフィン]および(R)-(+)-(2,2'-ビス[ジ(3,5-キシリル)ホスフィノ]-1,1'-ビナフチルが挙げられる。Xyl-BINAPの非限定的な例は、高砂香料工業株式会社から利用可能な(R)-(+)XylBINAPおよび(S)-(+)-XylBINAPである。MeOBiphepの非限定的な例として、(R)-(6,6'-ジメトキシビフェニル-2,2'-ジイル)ビス[ビス(3,5-ジ-tert-ブチル-4-メトキシフェニル)ホスフィン]、(S)-(6,6'-ジメトキシビフェニル-2,2'-ジイル)ビス[ビス(3,5-ジ-tert-ブチル-4-メトキシフェニル)ホスフィン]、(R)-(6,6'-ジメトキシビフェニル-2,2'-ジイル)ビス[ビス(3,5-ジ-tert-ブチルフェニル)ホスフィン]、(S)-(6,6'-ジメトキシビフェニル-2,2'-ジイル)ビス[ビス(3,5-ジ-tert-ブチルフェニル)ホスフィン]、(R)-(6,6'-ジメトキシビフェニル-2,2'-ジイル)ビス{ビス[3,5-ジイソプロピル-4-(ジメチルアミノ)フェニル]ホスフィン}、(S)-(6,6'-ジメトキシビフェニル-2,2'-ジイル)ビス{ビス[3,5-ジイソプロピル-4-(ジメチルアミノ)フェニル]ホスフィン}、(R)-(6,6'-ジメトキシビフェニル-2,2'-ジイル)ビス[ビス(3,5-ジメチルフェニル)ホスフィン]、(S)-(6,6'-ジメトキシビフェニル-2,2'-ジイル)ビス[ビス(3,5-ジメチルフェニル)ホスフィン]、(R)-(6,6'-ジメトキシビフェニル-2,2'-ジイル)ビス[ビス(4-メチルフェニル)ホスフィン]、(S)

- (6 , 6 ' - ジメトキシビフェニル - 2 , 2 ' - ジイル) ビス [ビス (4 - メチルフェニル) ホスフィン]、(R) - (6 , 6 ' - ジメトキシビフェニル - 2 , 2 ' - ジイル) ビス [ビス (3 , 4 , 5 - トリメトキシフェニル) ホスフィン]、(S) - (6 , 6 ' - ジメトキシビフェニル - 2 , 2 ' - ジイル) ビス [ビス (3 , 4 , 5 - トリメトキシフェニル) ホスフィン]、(R) - (6 , 6 ' - ジメトキシビフェニル - 2 , 2 ' - ジイル) ビス (ジ - 2 - フリルホスフィン)、(S) - (6 , 6 ' - ジメトキシビフェニル - 2 , 2 ' - ジイル) ビス (ジ - 2 - フリルホスフィン)、(R) - (6 , 6 ' - ジメトキシビフェニル - 2 , 2 ' - ジイル) ビス (ジイソプロピルホスフィン)、(S) - (6 , 6 ' - ジメトキシビフェニル - 2 , 2 ' - ジイル) ビス (ジイソプロピルホスフィン)、(R) - (+) - (6 , 6 ' - ジメトキシビフェニル - 2 , 2 ' - ジイル) ビス (ジフェニルホスフィン)、および (S) - (-) - (6 , 6 ' - ジメトキシビフェニル - 2 , 2 ' - ジイル) ビス (ジフェニルホスフィン) が挙げられる。segphos の非限定的な例として、(R) - (+) - 5 , 5 ' - ビス (ジフェニルホスフィン) - 4 , 4 ' - ピ - 1 , 3 - ベンゾジオキソール (または [4 (R) - (4 , 4 ' - ピ - 1 , 3 - ベンゾジオキソール) - 5 , 5 ' - ジイル] ビス [ジフェニルホスフィン]) および (S) - (-) - 5 , 5 ' - ビス (ジフェニルホスフィン) - 4 , 4 ' - ピ - 1 , 3 - ベンゾジオキソールが挙げられる。dtbm-segphos の非限定的な例として、(R) - (-) - 5 , 5 ' - ビス [ジ (3 , 5 - ジ - tert - ブチル - 4 - メトキシフェニル) ホスフィン] - 4 , 4 ' - ピ - 1 , 3 - ベンゾジオキソール (または [(4 R) - (4 , 4 ' - ピ - 1 , 3 - ベンゾジオキソール) - 5 , 5 ' - ジイル] ビス [ビス (3 , 5 - ジ - tert - ブチル - 4 - メトキシフェニル) ホスフィン]) および (S) - (+) - 5 , 5 ' - ビス [ジ (3 , 5 - ジ - tert - ブチル - 4 - メトキシフェニル) ホスフィン] - 4 , 4 ' - ピ - 1 , 3 - ベンゾジオキソールが挙げられる。dm-segphos の例として、(S) - (+) - 5 , 5 ' - ビス [ジ (3 , 5 - ジ - tert - ブチル - 4 - メトキシフェニル) ホスフィン] - 4 , 4 ' - ピ - 1 , 3 - ベンゾジオキソールおよび (R) - (+) - 5 , 5 ' - ビス [ジ (3 , 5 - キシリル) ホスフィン] - 4 , 4 ' - ピ - 1 , 3 - ベンゾジオキソール (または [(4 R) - (4 , 4 ' - ピ - 1 , 3 - ベンゾジオキソール) - 5 , 5 ' - ジイル] ビス [ビス (3 , 5 - ジメチルフェニル) ホスフィン]) が挙げられる。フェロセニルベースのキラル配位子の非限定的な例は、米国特許出願第 2 0 1 5 / 0 0 4 5 5 5 6 号に見出すことができる (そのキラル配位子の説明は、参照により本明細書に組み込まれる)。フェロセニルベースのキラル配位子の非限定的な例として、

10

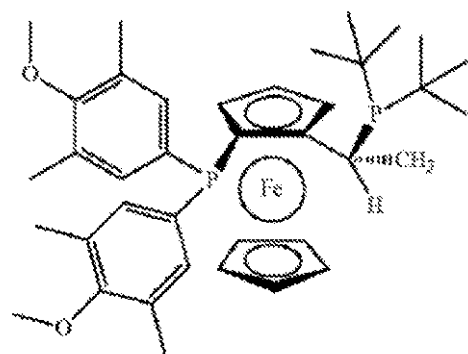
20

30

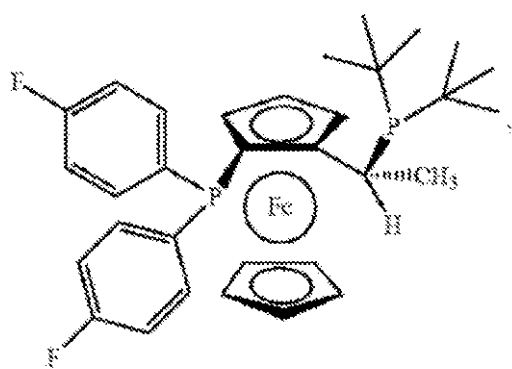
40

50

【化 4 6】

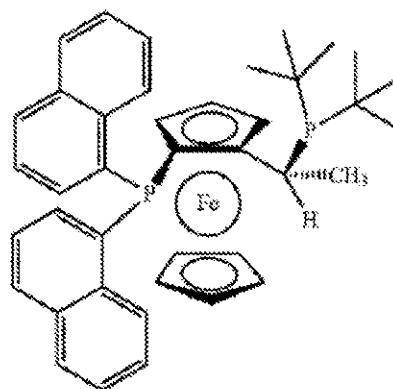
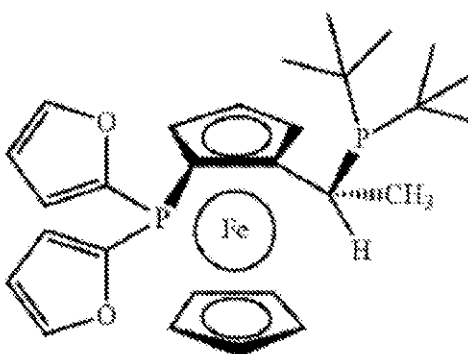


10

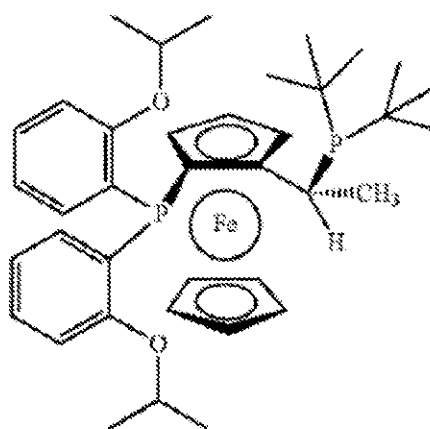
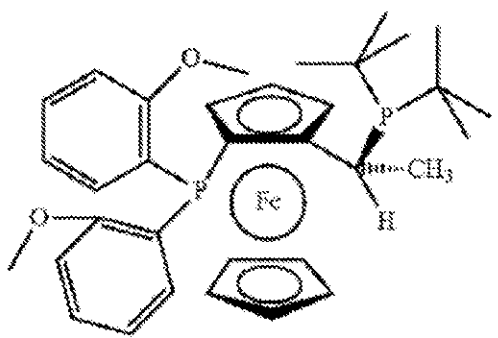


20

【化 4 7】



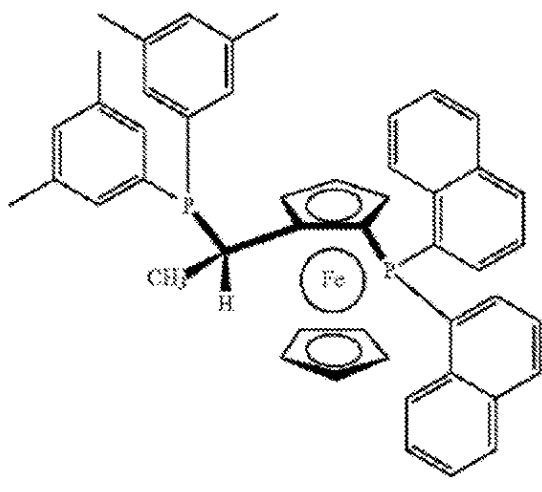
30



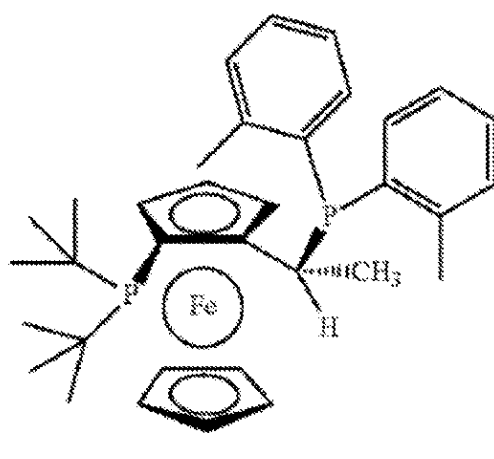
40

50

【化 4 8】



10



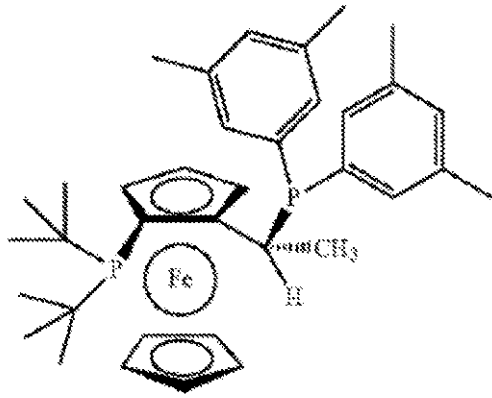
20

30

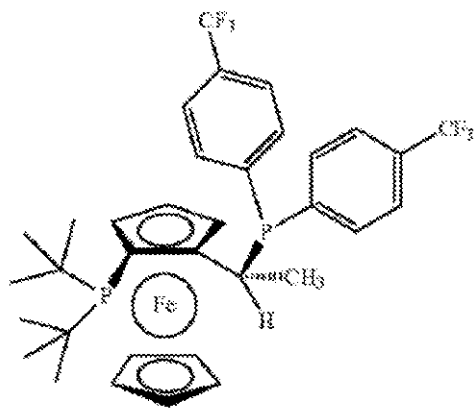
40

50

【化 4 9】

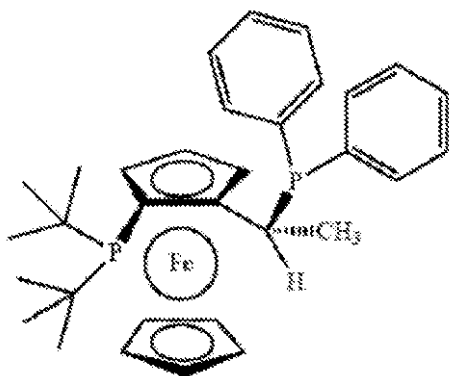


10

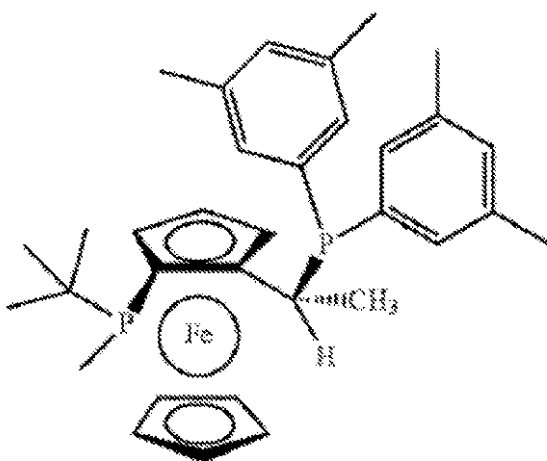


20

【化 5 0】



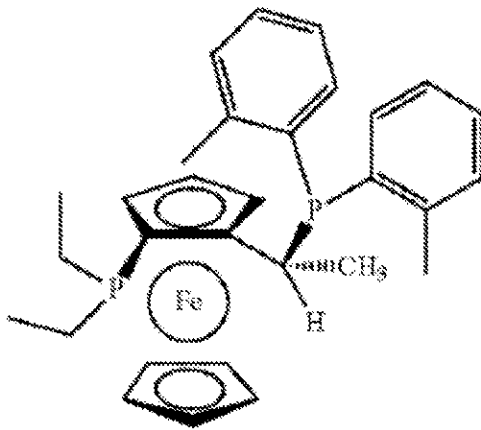
30



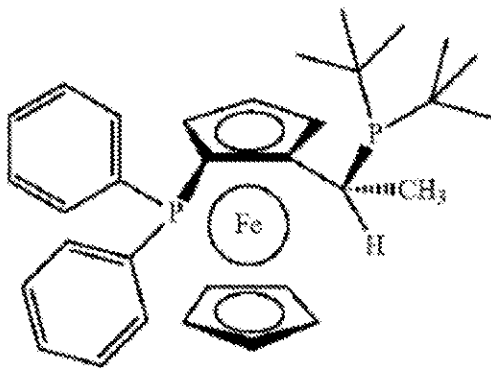
40

50

【化 5 1】

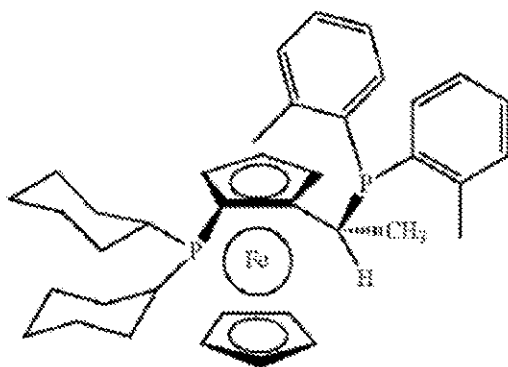


10

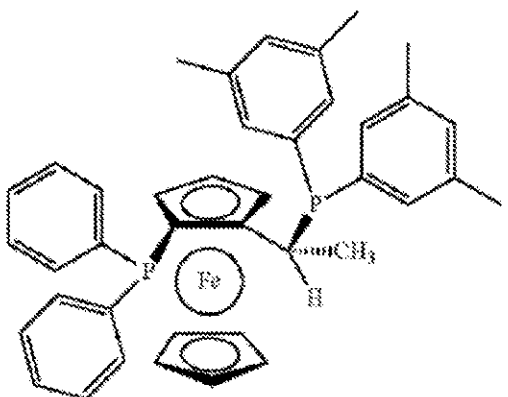


20

【化 5 2】



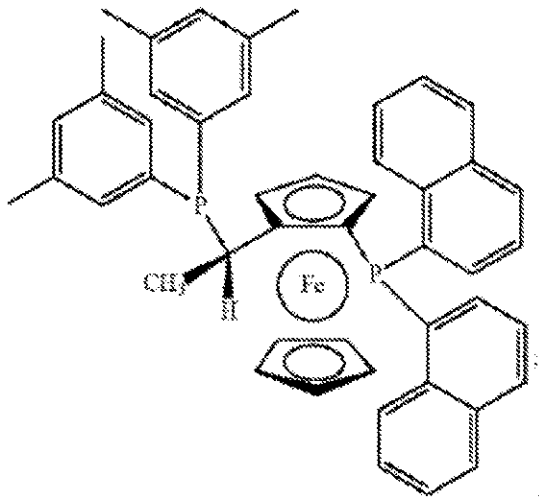
30



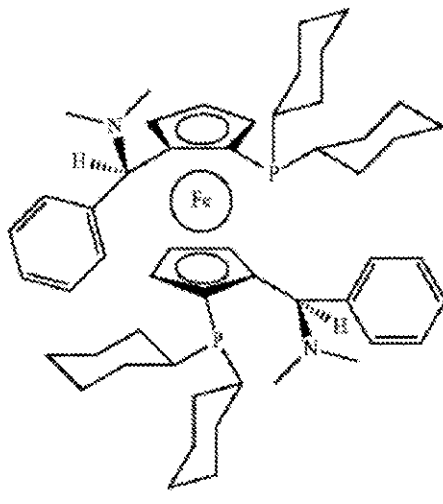
40

50

【化 5 3】



10



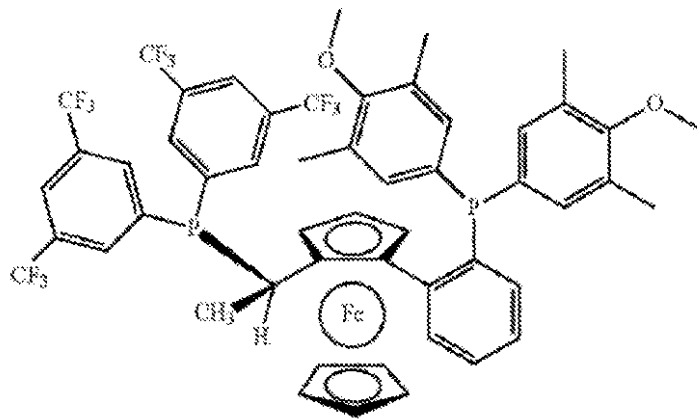
20

30

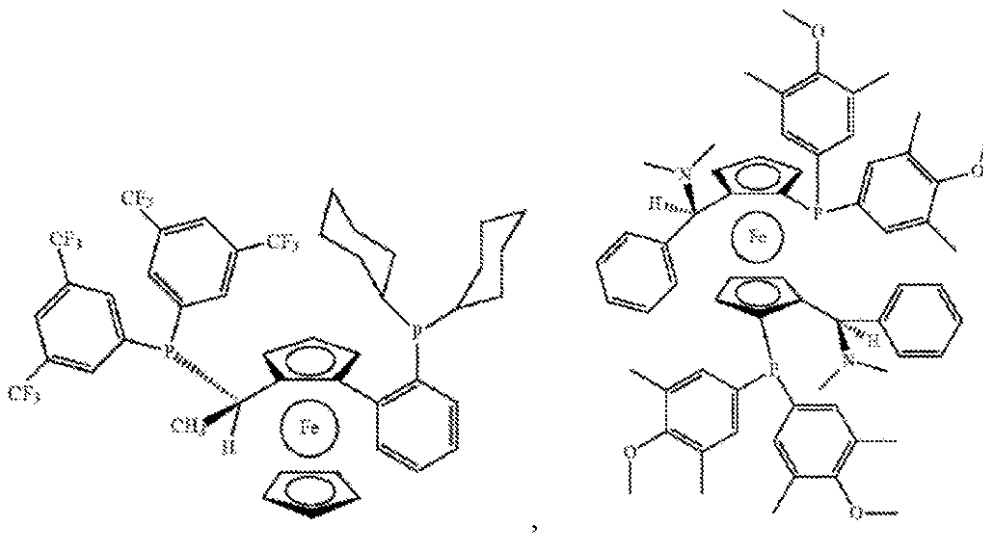
40

50

【化 5 4】



10



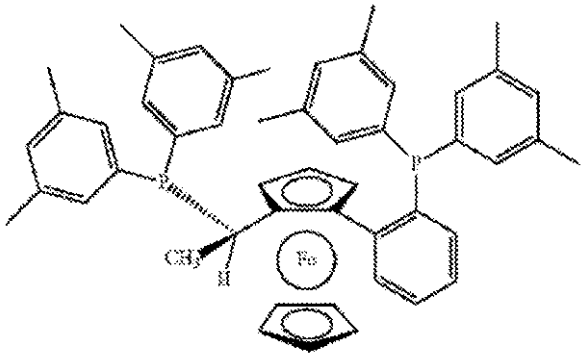
20

30

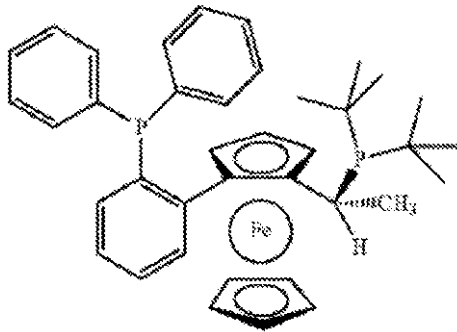
40

50

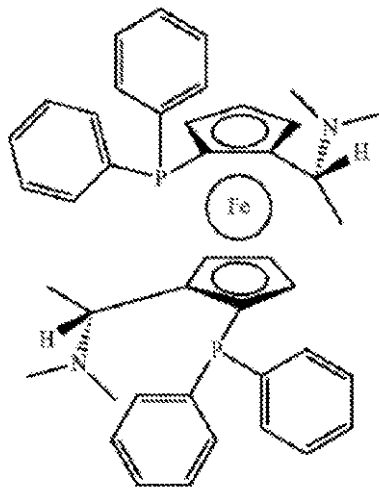
【化 5 5】



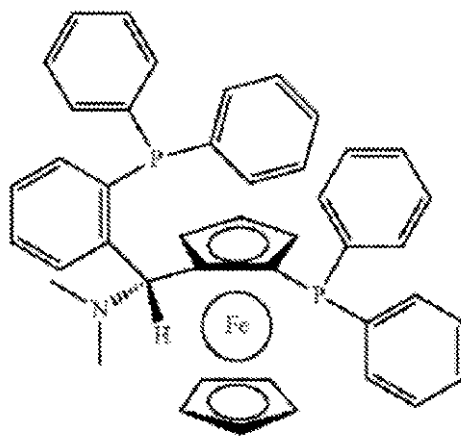
10



20



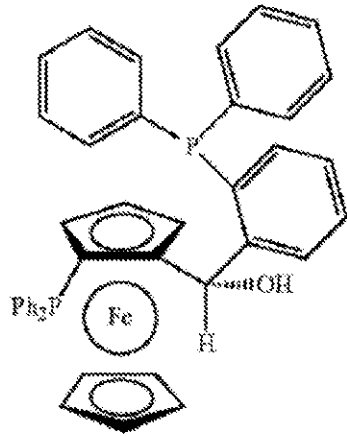
30



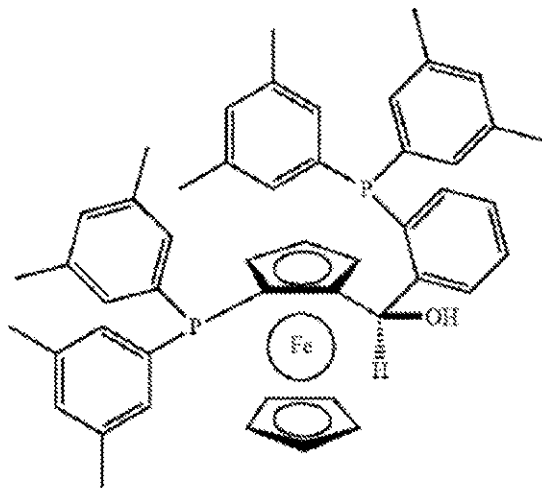
40

50

【化 5 6】



, および



が挙げられる。

【 0 0 9 3】

一部の実施形態では、水素化は、少なくとも1つのキラル配位子の存在下で行われる。一部の実施形態では、少なくとも1つのキラル配位子は、ホスフィン配位子、BINOL、TADDOL、BOX、DuPhos、DiPAMP、BINAP、Tol-BINAP、T-BINAP、H8-BINAP、DM-BINAP、Xyl-BINAP、MeOBiphep、DIOP、PHOX、PyBox、SALEN、SEGPHOS、DM-SEGPHOS、DTBM-SEGPHOS、JOSIPHOS、MANDYPHOS、WALPHOS、TANIAPHOS、sPHOS、xPHOS、SPANphos、Triphos、Xantphos、およびChiraphos配位子から選択される。一部の実施形態では、少なくとも1つのキラル配位子は、SEGPHOS配位子である。一部の実施形態では、少なくとも1つのキラル配位子は、MANDYPHOS配位子である。一部の実施形態では、少なくとも1つのキラル配位子は、例えばSolviasから利用可能なMANDYPHOS SL-M004-1である。一部の実施形態では、少なくとも1つのキラル配位子は、以下から選択される。

10

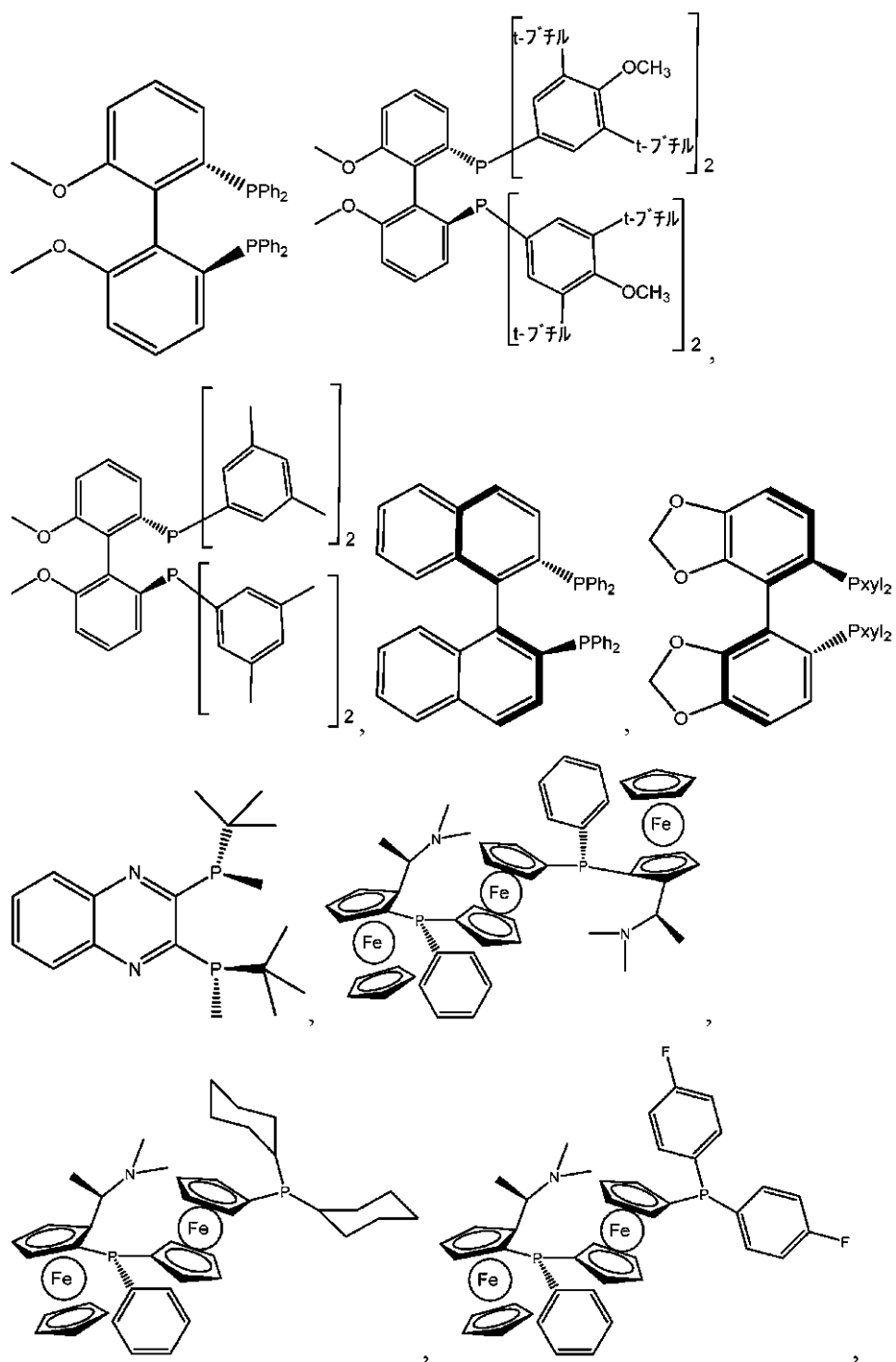
20

30

40

50

【化 5 7】



10

20

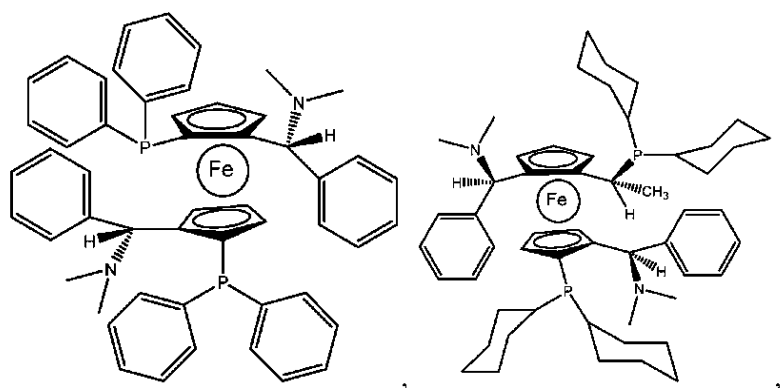
30

40

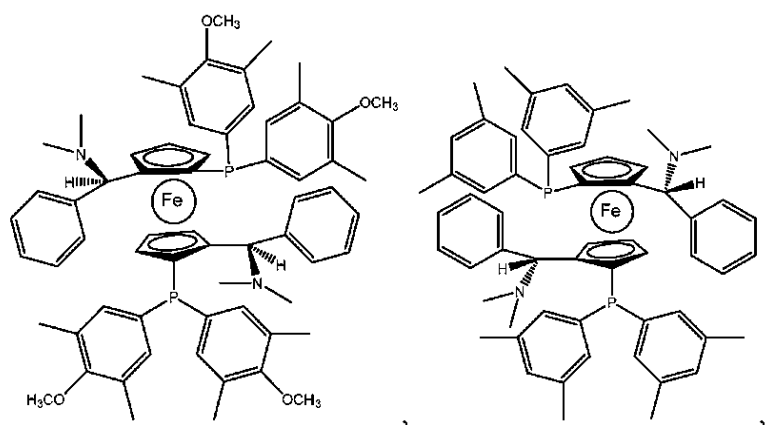
50

50

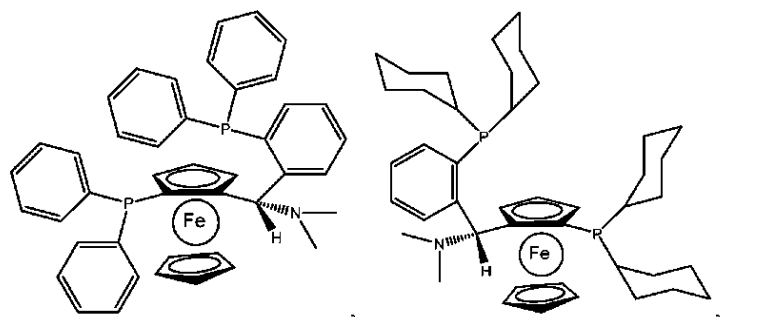
【化 5 9】



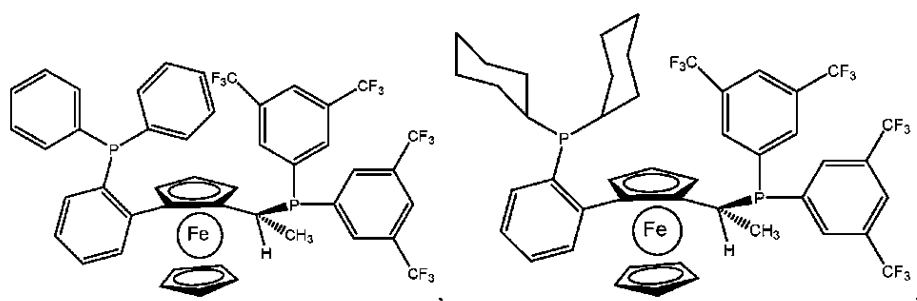
10



20



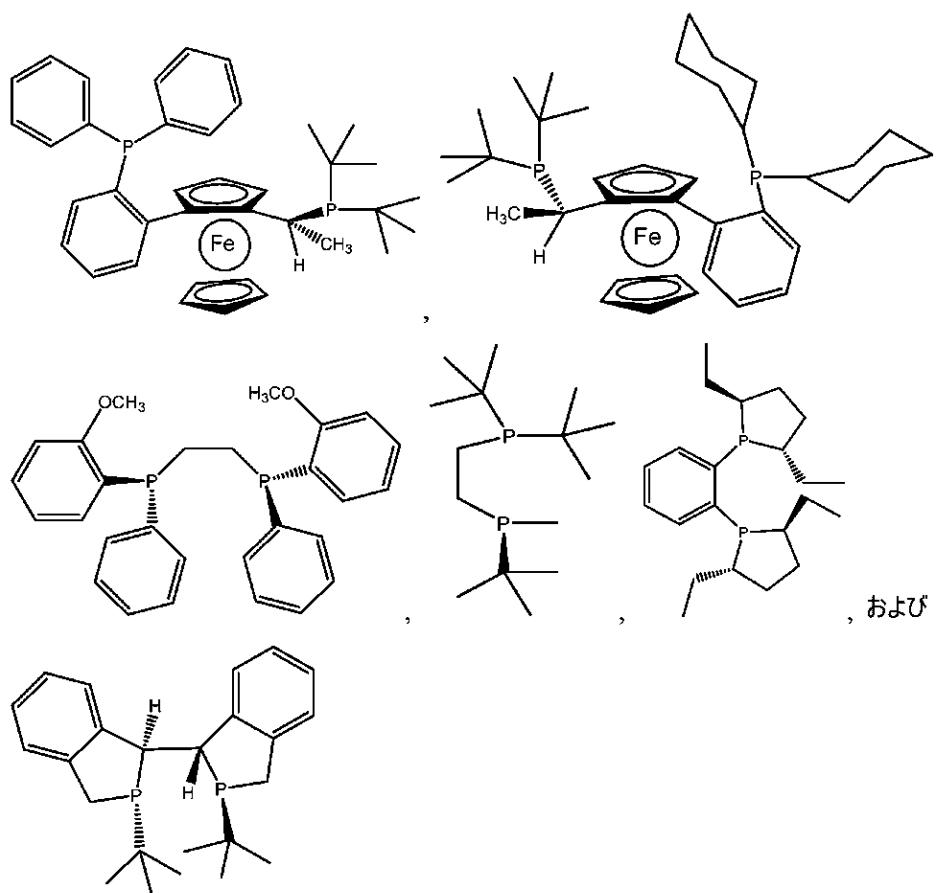
30



40

50

【化 6 0】



10

20

【0094】

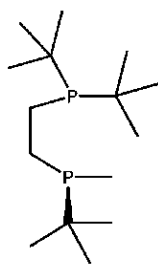
一部の実施形態では、水素化は、少なくとも1つの遷移金属の存在下で行われる。一部の実施形態では、少なくとも1つの遷移金属は、白金族金属から選択される。一部の実施形態では、少なくとも1つの遷移金属は、ロジウム、ルテニウム、レニウム、およびパラジウムから選択される。一部の実施形態では、少なくとも1つの遷移金属は、ルテニウムである。一部の実施形態では、少なくとも1つの遷移金属は、ロジウムである。

30

【0095】

一部の実施形態では、水素化は、 $[Rh(nbd)Cl]_2$ 、 $[Rh(COD)_2OC(O)CF_3]$ 、 $[Rh(COD)(\text{配位子A})BF_4]$ 、 $[Rh(COD)(\text{配位子B})BF_4]$ 、 $[Rh(COD)(\text{配位子C})BF_4]$ 、および $[Rh(COD)(\text{配位子D})BF_4]$ から選択される少なくとも1つの触媒の存在下で行われ、ここで、CODは、1,5-シクロオクタジエンであり、配位子Aは、

【化 6 1】

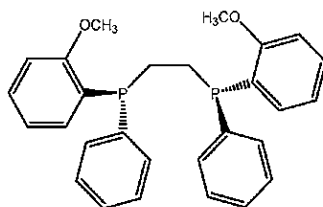


40

であり、配位子Bは、

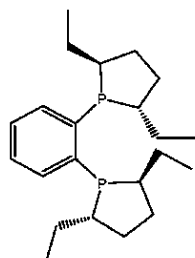
50

【化 6 2】



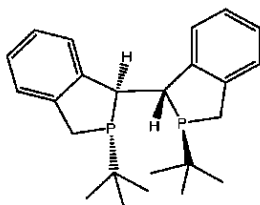
であり、配位子 C は、

【化 6 3】



であり、配位子 D は、

【化 6 4】



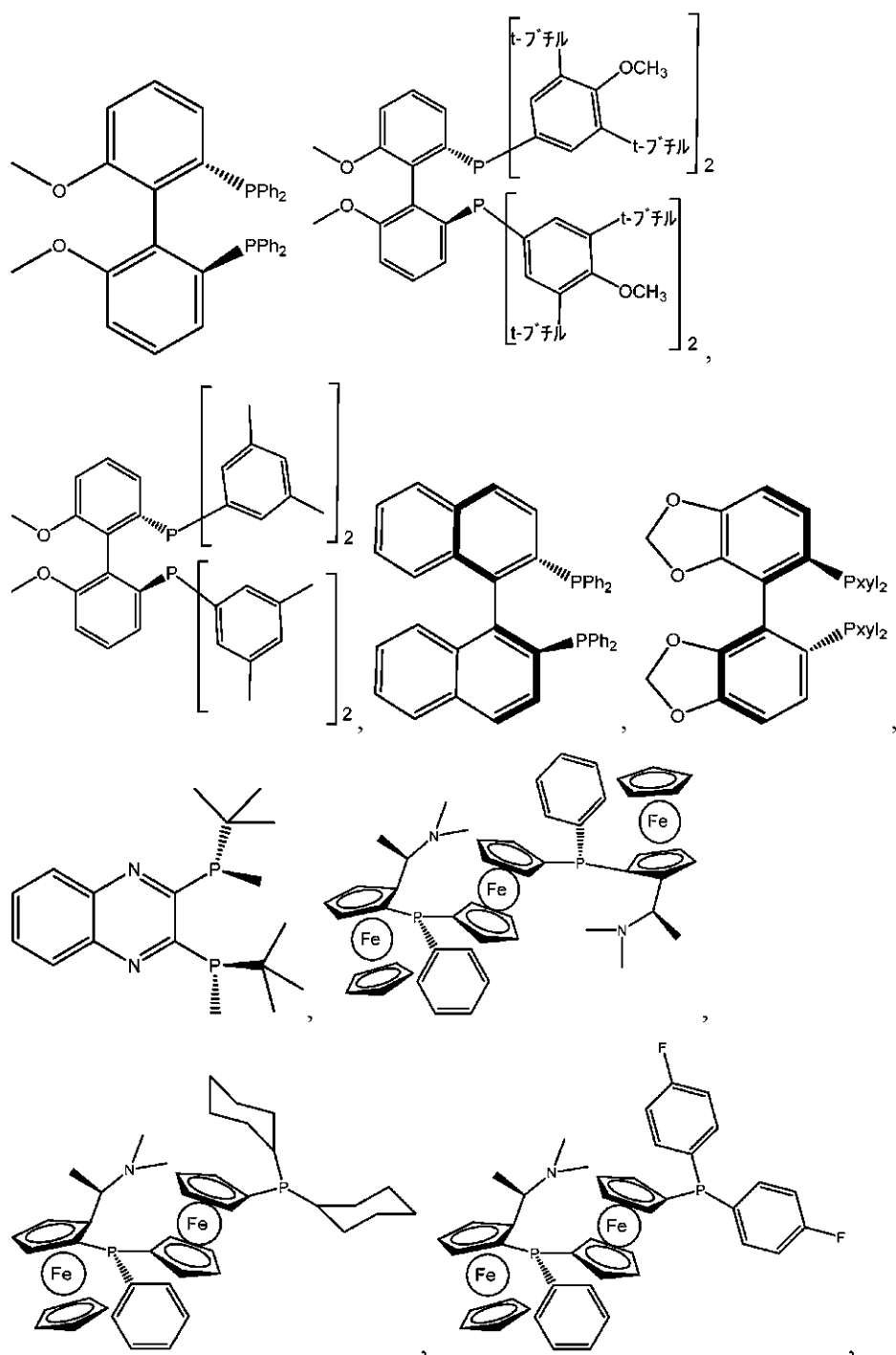
である。一部の実施形態では、水素化は、 $[Ru(COD)_2Me-アリル)_2]BF_4$ 、 $[RuCl(p-シメン)\{(R)-segphos\}]Cl$ 、 $[RuCl(p-シメン)\{(R)-binap\}]Cl$ 、 $Ru(OAc)_2[(R)-binap]$ 、 $[NH_2Me_2][\{RuCl[(R)-binap]\}_2(\mu-Cl)_3]$ 、 $[RuCl(p-シメン)\{(R)-Xyl-binap\}]Cl$ 、 $[NH_2Me_2][\{RuCl[(R)-Xyl-binap]\}_2(\mu-Cl)_3]$ 、 $[RuCl(p-シメン)\{(R)-H8-binap\}]Cl$ 、 $[NH_2Me_2][\{RuCl[(R)-H8-binap]\}_2(\mu-Cl)_3]$ 、 $[NH_2Me_2][\{RuCl[(R)-segphos]\}_2(\mu-Cl)_3]$ 、 $[NH_2Me_2][\{RuCl[(R)-dm-segphos]\}_2(\mu-Cl)_3]$ 、 $[RuCl(p-シメン)\{(R)-dtbm-segphos\}]Cl$ から選択される少なくとも1つの触媒の存在下で行われ、ここで、p-シメンは、1-メチル-4-(プロパン-2-イル)ベンゼンであり、Me-アリルは、2-メチルアリルであり、OAcは、アセテートである。一部の実施形態では、水素化は、 $[RuCl(p-シメン)\{(R)-segphos\}]Cl$ の存在下で行われる。一部の実施形態では、水素化は、 $[Ru(COD)_2Me-アリル)_2]BF_4$ の存在下で行われる。一部の実施形態では、水素化は、 $[RuCl(p-シメン)\{(R)-segphos\}]Cl$ 、 $[RuCl(p-シメン)\{(R)-binap\}]Cl$ 、および/または $[NH_2Me_2][\{RuCl[(R)-segphos]\}_2(\mu-Cl)_3]$ の存在下で行われる。

【0096】

一部の実施形態では、水素化は、金属前駆体および配位子を用いてその場で調製された少なくとも1つの触媒の存在下で行われる。一部の実施形態では、少なくとも1つの配位子は、前述のキラル配位子から選択される。一部の実施形態では、少なくとも1つの配位

子は、

【化 6 5】



10

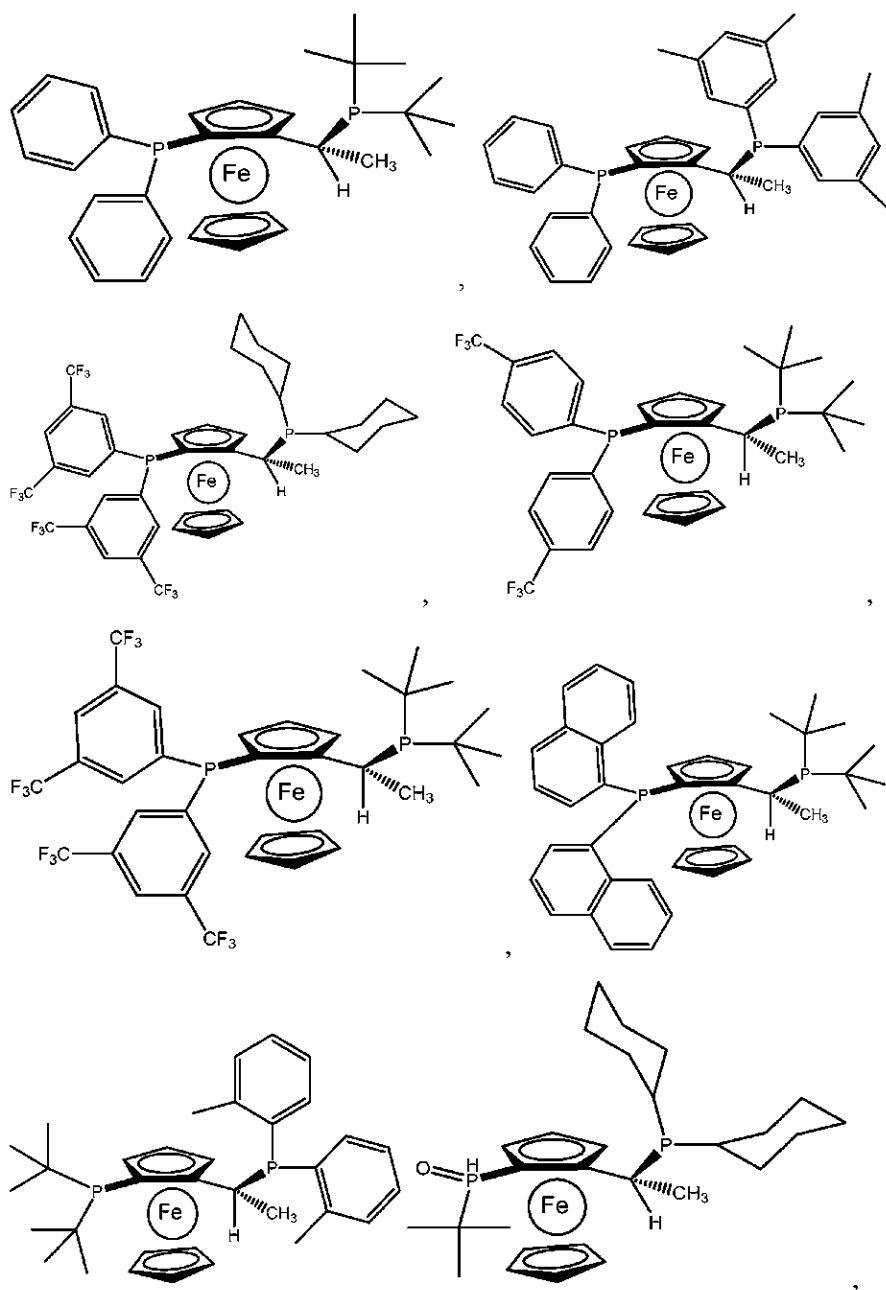
20

30

40

50

【化 6 6】



10

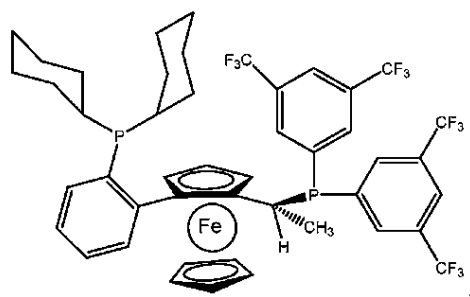
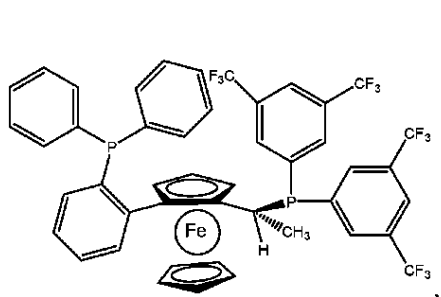
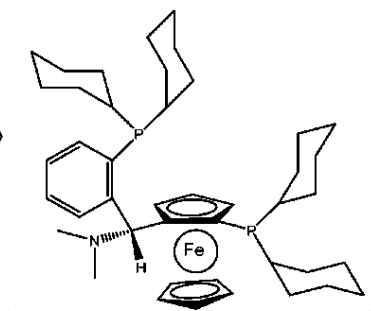
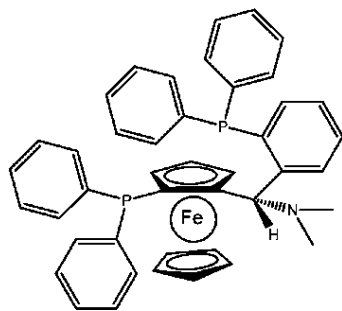
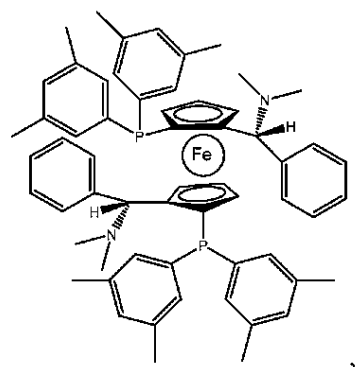
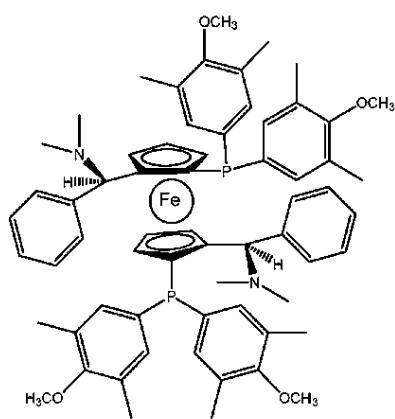
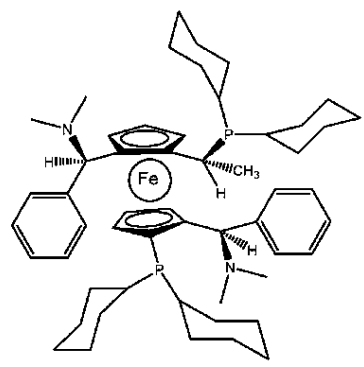
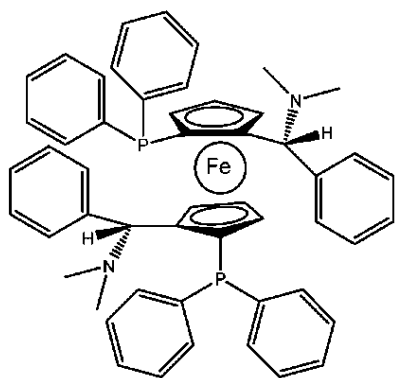
20

30

40

50

【化 6 7】



10

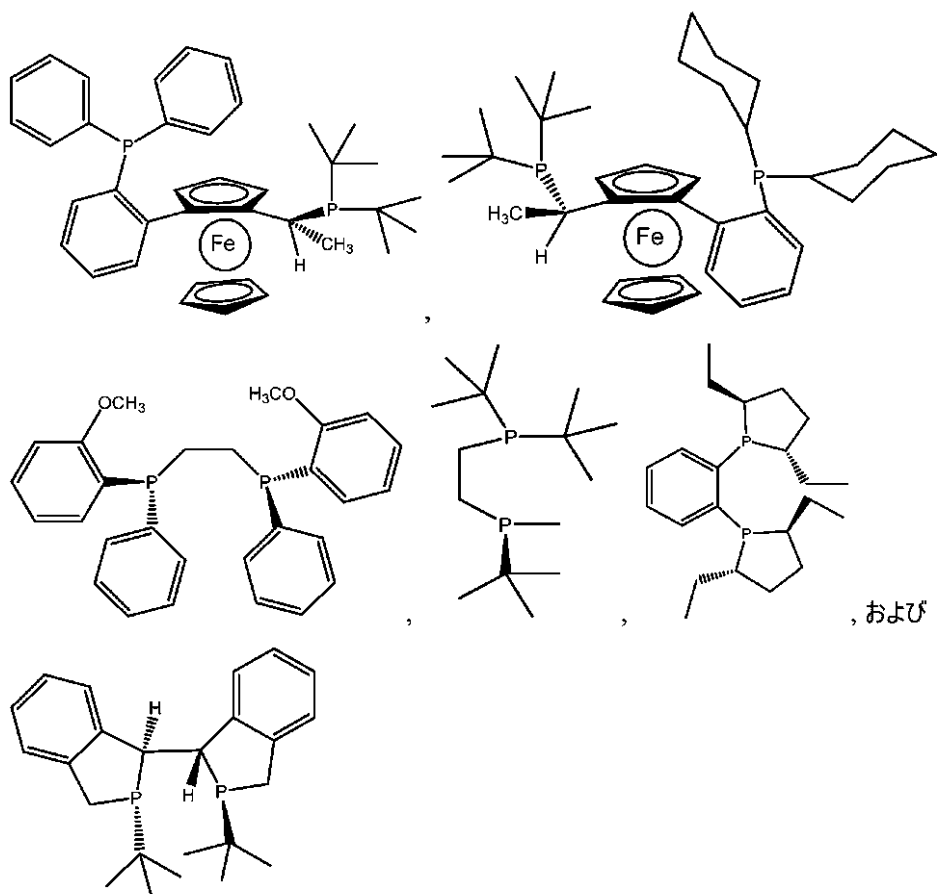
20

30

40

50

【化 6 8】



10

20

から選択される。一部の実施形態では、少なくとも1つの金属前駆体は、 $[\text{Rh}(\text{nbd})\text{Cl}]_2$ 、 $[\text{Rh}(\text{COD})_2\text{OC}(\text{O})\text{CF}_3]$ 、 $[\text{Rh}(\text{COD})(\text{配位子A})\text{BF}_4]$ 、 $[\text{Rh}(\text{COD})(\text{配位子B})\text{BF}_4]$ 、 $[\text{Rh}(\text{COD})(\text{配位子C})\text{BF}_4]$ 、 $[\text{Rh}(\text{COD})(\text{配位子D})\text{BF}_4]$ 、 $[\text{Ru}(\text{COD})(\text{OC}(\text{O})\text{CF}_3)_2]$ 、 $[\text{Ru}(\text{COD})\text{Me-アリル}]_2$ 、 $[\text{Rh}(\text{COD})(\text{配位子A})\text{BF}_4]$ 、 $[\text{Rh}(\text{COD})(\text{配位子B})\text{BF}_4]$ 、 $[\text{Rh}(\text{COD})(\text{配位子C})\text{BF}_4]$ 、および $[\text{Rh}(\text{COD})(\text{配位子D})\text{BF}_4]$ から選択される。

30

【0097】

一部の実施形態では、水素化は、10 ~ 70 の温度で行われる。一部の実施形態では、水素化は、30 ~ 50 の温度で行われる。一部の実施形態では、水素化は、45で行われる。一部の実施形態では、水素化は、30で行われる。ステップ(d) (S) - または (R) - 3, 5, 5 - トリメチル - ピロリジン - 2 - オンを還元して、それぞれ (S) - または (R) - 2, 2, 4 - トリメチルピロリジンの遊離塩基または塩を生成する

40

【0098】

一部の実施形態では、中間体を生成する方法は、(S) - または (R) - 3, 5, 5 - トリメチル - ピロリジン - 2 - オンを還元して、それぞれ (S) - または (R) - 2, 2, 4 - トリメチルピロリジンを生成するステップを含む。一部の実施形態では、還元は、少なくとも1つの還元剤の存在下で実施される。一部の実施形態では、少なくとも1つの還元剤は、水素化物である。一部の実施形態では、水素化物は、水素化リチウムアルミニウム、重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。一部の実施形態では、1 ~ 2 当量の水素化物が添加される。一部の実施形態では、還元剤は、水素化リチウムアルミニウムである。

【0099】

50

一部の実施形態では、還元は、40 ~ 100 で行われる。一部の実施形態では、還元は、40 ~ 80 で行われる。一部の実施形態では、還元は、50 ~ 70 で行われる。一部の実施形態では、還元は、68 で行われる。

【0100】

一部の実施形態では、還元剤は、水素ガスである。一部の実施形態では、還元は、1つまたは複数の触媒および水素ガスの存在下で行われる。一部の実施形態では、還元は、1つまたは複数の金属触媒および水素ガスの存在下で行われる。一部の実施形態では、還元は、触媒水素化条件下で、1つまたは複数の触媒および水素ガスの存在下で行われる。一部の実施形態では、触媒は、Pt、Co、Sn、Rh、Re、およびPdから選択される。一部の実施形態では、還元は、水素ガス、ならびにPt、Co、Sn、Rh、ReおよびPdから選択される1つまたは複数の触媒の存在下で行われる。一部の実施形態では、還元は、水素ガス、ならびにPt、Pd、Pt-Re、Pt-Co、Pt-Sn、Pd-ReおよびRh-Reから選択される1つまたは複数の一金属または二金属触媒の存在下で行われる。任意の適切な量のこのような触媒を、還元のために使用することができる。一部の実施形態では、0.1wt% ~ 5wt%のこのような触媒を使用することができる。一部の実施形態では、このような触媒は、TiO₂、SiO₂、Al₂O₃（例えば、シータ-Al₂O₃またはガンマ-Al₂O₃）、およびゼオライトから選択される1つまたは複数の担持材料において使用される。一部の実施形態では、還元は、水素ガス、ならびにTiO₂中Pt-Sn（またはPt-Sn/TiO₂）、TiO₂中Pt-Re（またはPt-Re/TiO₂）、TiO₂中Pt（またはPt/TiO₂）、TiO₂中Rh（またはRh/TiO₂）、TiO₂中Rh-Re（またはRh-Re/TiO₂）、シータ-Al₂O₃中Pt-Sn（またはPt-Sn/シータ-Al₂O₃）、SiO₂中Pt-Sn（またはPt-Sn/SiO₂）およびTiO₂中Pt-Sn（またはPt-Sn/TiO₂）から選択される1つまたは複数の一金属または二金属触媒の存在下で行われる。一部の実施形態では、還元は、水素ガス、ならびにTiO₂中4wt%Pt-2wt%Sn（または4wt%Pt-2wt%Sn/TiO₂）、TiO₂中4wt%Pt-2wt%Re（または4wt%Pt-2wt%Re/TiO₂）、TiO₂中4wt%Pt（または4wt%Pt/TiO₂）、TiO₂中4wt%Rh（または4wt%Rh/TiO₂）、TiO₂中4wt%Rh-2%Re（または4wt%Rh-2wt%Re/TiO₂）、シータ-Al₂O₃中4wt%Pt-2wt%Sn（または4wt%Pt-2wt%Sn/シータ-Al₂O₃）、SiO₂中4wt%Pt-2wt%Sn（または4wt%Pt-2wt%Sn/SiO₂）、SiO₂中2wt%Pt-0.5wt%Sn（または2wt%Pt-0.5wt%Sn/SiO₂）、TiO₂中2wt%Pt-0.5wt%Sn（または2wt%Pt-0.5wt%Sn/TiO₂）およびTiO₂中2wt%Pt-8wt%Sn（または2wt%Pt-8wt%Sn/TiO₂）から選択される1つまたは複数の一金属または二金属触媒の存在下で行われる。

【0101】

一部の実施形態では、還元剤は、反応後にクエンチされる。一部の実施形態では、還元剤は、硫酸ナトリウムによってクエンチされる。一部の実施形態では、還元剤は、水によって、次に水中15wt%KOHによってクエンチされる。

【0102】

一部の実施形態では、水素化物を用いる還元ステップから得られた生成物を、酸でさらに処理して、塩を生成する。

【0103】

一部の実施形態では、酸は、塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸、シュウ酸、クエン酸、酒石酸（例えば、L-もしくはD-酒石酸、またはジベンゾイル酒石酸）、リンゴ酸（例えば、L-またはD-リンゴ酸）、マレイン酸（例えば、L-もしくはD-マレイン酸、4-プロモ-マンデル酸、または4-プロモ-マンデル酸）、タルトロン酸（例えば、L-またはD-タルトロン酸、(2,3)-2'-メトキシ-タルトロン酸）、マンデル酸（例えば、L-もしくはD-マンデル酸、4-メチル-マンデル酸、O-アセチルマンデル

酸、または2-クロロマンデル酸)、酒石酸(例えば、L-またはD-マンデル酸、ジ-p-トルオイル酒石酸、ジ-p-アニソイル酒石酸)、酢酸、アルファ-メトキシ-フェニル酢酸、乳酸(例えば、L-またはD-乳酸、3-フェニル酪酸)、フェニルアラニン(例えば、N-アセチル-フェニルアラニン、Boc-ホモフェニルアラニン、またはBoc-フェニルアラニン)、グルタミン酸(例えば、L-もしくはD-グルタミン酸、またはピログルタミン酸)、フェンサイホス水和物、クロシホス、カンファースルホン酸、ショウノウ酸、アニシフォス(anisophos)、2-フェニルプロピオン酸、N-アセチル-ロイシン、BINAPリン酸、N-アセチル-プロリン、-ヒドロキシイソ吉草酸、フェニルコハク酸、および/またはナプロキセンから選択される。

【0104】

一部の実施形態では、還元および酸処理反応は、還元生成物を単離することなく実施される。一部の実施形態では、(R)-3,5,5-トリメチル-ピロリジン-2-オンを水素化物と反応させ、次に酸と反応させて、(R)-2,2,4-トリメチルピロリジン塩を生成する。一部の実施形態では、(S)-3,5,5-トリメチル-ピロリジン-2-オンを、水素化物と反応させ、次に酸と反応させて、(S)-2,2,4-トリメチルピロリジン塩を生成する。

【0105】

一部の実施形態では、還元ステップの生成物(例えば(S)-または(R)-2,2,4-トリメチルピロリジン)は、酸処理ステップの前に単離される。一部の実施形態では、(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。一部の実施形態では、(R)-2,2,4-トリメチルピロリジンを酸で処理して、(R)-2,2,4-トリメチルピロリジンの塩を生成する。

【0106】

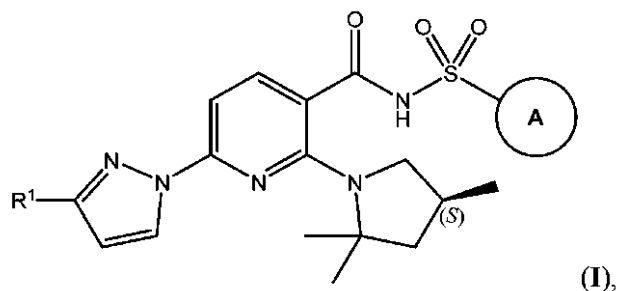
別段指定されない限り、本明細書に図示される構造は、1つまたは複数の同位体的に濃縮された原子が存在することだけが異なる化合物を含むことも意味する。例えば、1つもしくは複数の水素原子が重水素もしくはトリチウムで置き換えられているか、または1つもしくは複数の炭素原子が ^{13}C -もしくは ^{14}C -濃縮炭素によって置き換えられている化合物17S、17R、15、16S、および16Rは、本発明の範囲内にある。一部の実施形態では、1つまたは複数の水素原子が重水素で置き換えられている化合物17S、17R、15、16S、および16Rは、本明細書に記載される方法によって調製される。このような化合物は、例えば、分析ツール、生物学的アッセイにおけるプローブ、または改善された治療プロファイルを有する化合物として有用である。

【0107】

本発明の別の態様により、以下の例示的な実施形態を提供する。

1. 式(I)の化合物

【化69】



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、

- R¹は、

10

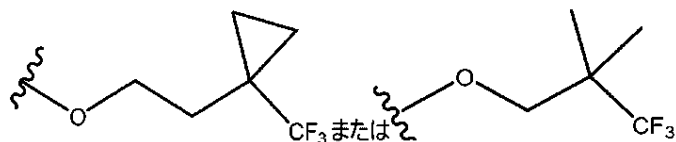
20

30

40

50

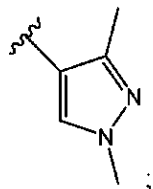
【化 7 0】



であり、

- 環 A は、フェニルまたは

【化 7 1】



10

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、

20

(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、

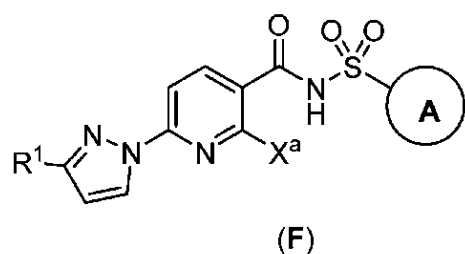
(d) (S) - 3, 5, 5 - トリメチル - ピロリジン - 2 - オンまたはその塩を還元して、(S) - 2, 2, 4 - トリメチルピロリジンを生成するステップと、

(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) (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と反応させるステップと

30

【化 7 2】

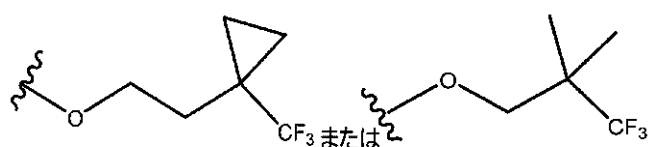


40

[式中、

- R¹ は、

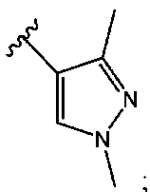
【化 7 3】



であり、

50

- 環 A は、フェニルまたは
- 【化 7 4】



であり、

- X^a は、ハロゲンから選択される]

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。

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、実施形態 1 に記載の方法。

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、実施形態 1 に記載の方法。

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、実施形態 3 に記載の方法。

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、実施形態 4 に記載の方法。

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、実施形態 1 に記載の方法。

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、実施形態 6 に記載の方法。

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、実施形態 7 に記載の方法。

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、実施形態 8 に記載の方法。

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 (TBAB)、テトラブチルアンモニウム塩化物 (TBAC)、テトラブチルアンモニウムヨウ化物 (TBAI)、テトラブチルアンモニウム水酸化物 (TBAH)、ベンジルトリメチルアンモニウム塩化物、テトラオクチルアンモニウム臭化物 (TOAB)、テトラオクチルアンモニウム塩化物 (TOAC)、テトラオクチルアンモニウムヨウ化物 (TOAI)、トリオクチルメチルアンモニウム塩化物、およびトリオクチルメチルアンモニウム臭化物から選択される、実施形態 9 に記載の方法。

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、実施形態 10 に記載の方法。

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、実施形態 1 ~ 11 のいずれか 1 つに記載の方法。

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、実施形態 12 に記載の方法。

14. プロトン酸の前記水溶液の濃度が、1 M ~ 18 M の範囲である、実施形態 12 に

10

20

30

40

50

記載の方法。

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

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

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、実施形態 12 に記載の方法。

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、実施形態 17 に記載の方法。

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、実施形態 1 に記載の方法。

10

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、実施形態 19 に記載の方法。

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、実施形態 1 に記載の方法。

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還元剤を反応させることを含む、実施形態 21 に記載の方法。

20

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、実施形態 22 に記載の方法。

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、実施形態 22 に記載の方法。

25. X^a が、-F または -Cl である、実施形態 1 に記載の方法。

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、実施形態 1 ~ 25 のいずれか 1 つに記載の方法。

27. 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、実施形態 26 に記載の方法。

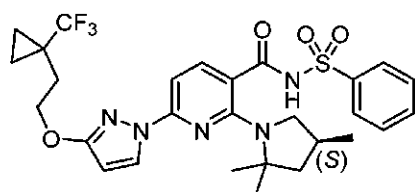
30

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、実施形態 27 に記載の方法。

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 75】

40



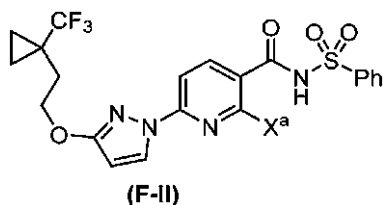
化合物 2.

である、実施形態 1 ~ 28 のいずれか 1 つに記載の方法。

30. 式 F の化合物またはその塩が、式(F - II)の化合物またはその塩である、実施形態 29 に記載の方法

50

【化 7 6】

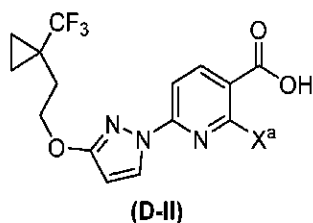


[式中、 X^a は、ハロゲンから選択される]。

10

31. 式 (D-II) の化合物またはその塩

【化 7 7】

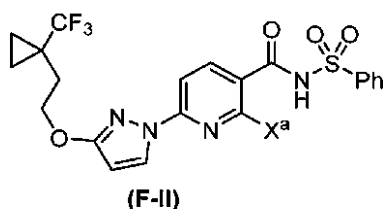


[式中、 X^a は、Cl である]

20

を、ベンゼンスルホンアミドまたはその塩と反応させて、式 (F-II) の化合物またはその塩を生成するステップをさらに含む、実施形態 30 に記載の方法

【化 7 8】



30

[式中、 X^a は、Cl である]。

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

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

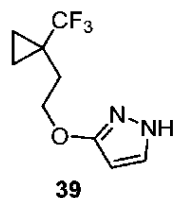
34. 反応が、テトラヒドロフラン (THF) および 2-メチルテトラヒドロフラン (2-MeTHF) から選択される少なくとも 1 つの溶媒中で実施される、実施形態 32 に記載の方法。

40

35. a) 化合物 39 またはその塩

50

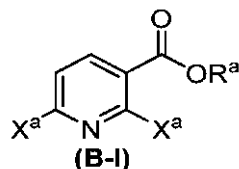
【化 7 9】



を、式 (B - I) の化合物またはその塩

【化 8 0】

10



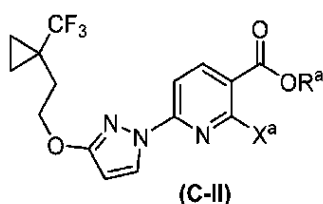
[式中、

 R^a は、 $C_1 \sim C_4$ アルキル基から選択され、 X^a 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

20

【化 8 1】



[式中、

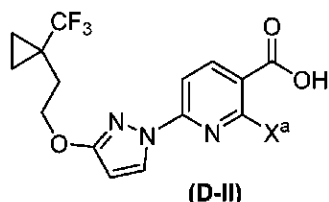
 R^a は、 $C_1 \sim C_4$ アルキル基から選択され、 X^a は、 $-F$ または $-Cl$ である]

30

を生成するステップと、

b) 式 (C - I I) の前記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 I) の化合物またはその塩

【化 8 2】



40

[式中、

 R^a は、 $C_1 \sim C_4$ アルキル基から選択され、 X^a 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、実施形態 29 ~ 34 のいずれか 1 つに記載の方法。

36. R^a が、エチルであり、 $-C(O)OR^a$ 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、実施形態 35 に記載の方法。

50

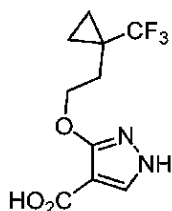
37. R^a が、*t*-ブチルであり、 $-C(O)OR^a$ 基の加水分解が、酸の存在下で実施される、実施形態 35 に記載の方法。

38. 化合物39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-ジアザピシクロ[2.2.2]オクタン(DABCO)および少なくとも1つの塩基の存在下で実施される、実施形態35~37のいずれか1つに記載の方法。

39. 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、実施形態 38 に記載の方法。

4 0 . 化合物 4 9

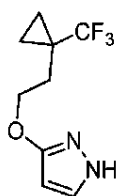
【化 8 3】



49

を脱炭酸して、化合物 39 またはその塩

【化 8 4】



39

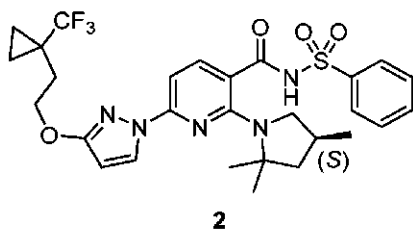
を生成するステップをさらに含む、実施形態 34 ~ 39 のいずれか 1 つに記載の方法。

4 1 . 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、実施形態40に記載の方法。

4.2. 脱炭酸するステップにおける塩基が、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、または酸が、HCl 水溶液および酢酸から選択される、実施形態 4.1 に記載の方法。

4 3 . 化合物 2

【化 8 5】



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 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、

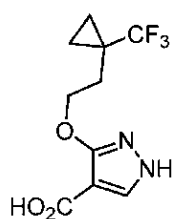
(c) 5, 5 - ジメチル - 3 - メチレンピロリジン - 2 - オンまたはその塩のエナント選択的水素化を実施して、(S) - 3, 5, 5 - トリメチル - ピロリジン - 2 - オンまたはその塩を生成するステップと、

(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) (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 49

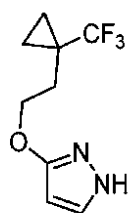
【化 8 6】



49

を脱炭酸して、化合物 39 またはその塩

【化 8 7】

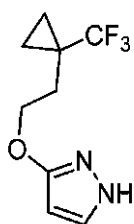


39

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、

(g) 化合物 39 またはその塩

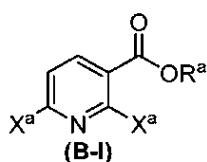
【化 8 8】



39

を、式 (B - I) の化合物またはその塩

【化 8 9】



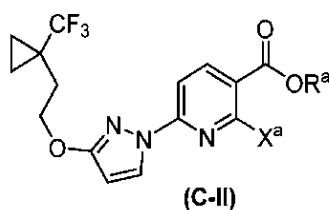
[式中、

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

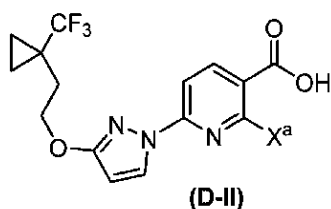
【化 9 0】



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、DBU、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^a 基を加水分解して、式 (D - I I) の化合物またはその塩

【化 9 1】



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

10

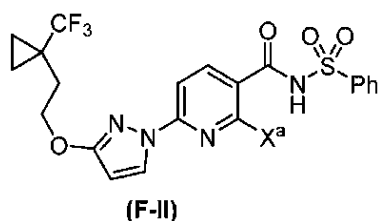
20

30

40

50

【化 9 2】

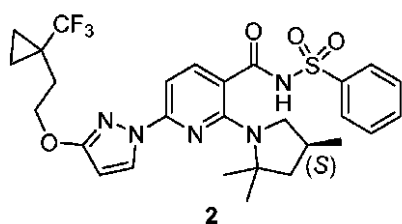


またはその塩を産生するステップと、

10

(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 9 3】



20

を産生するステップと

を含む、方法。

44. (a) の反応において、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、実施形態 43 に記載の方法。

30

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

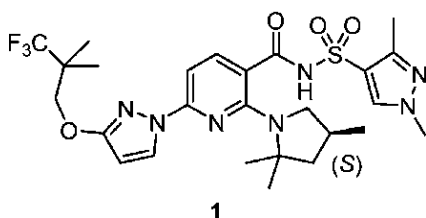
46. (j) の反応が、炭酸カリウムまたはリン酸カリウムの存在下で、N - メチルピロリジン (NMP)、DMF、DMSO、ジエトキシエタン、および n - ブチルアセテートから選択される少なくとも 1 つの溶媒中で実施される、実施形態 43 に記載の方法。

47. (i) の反応が、テトラヒドロフラン (THF) および 2 - メチルテトラヒドロフラン (2 - 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、実施形態 43 に記載の方法。

48. 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、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

40

【化 9 4】

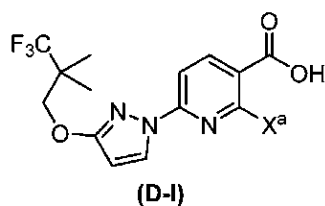


50

である、実施形態 1 ~ 28 のいずれか 1 つに記載の方法。

49. (g) 式 (D-I) の化合物

【化 95】



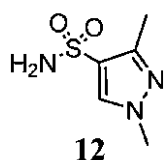
10

またはその塩

[式中、各 X^a は、- F または - Cl である]

を、化合物 12 またはその塩

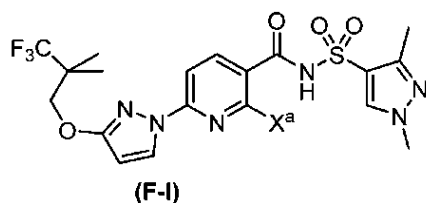
【化 96】



20

と反応させて、式 (F-I) の化合物またはその塩

【化 97】



を生成するステップをさらに含む、実施形態 48 に記載の方法。

30

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

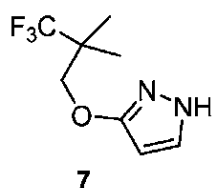
51. 前記カップリング試薬が、1, 1'-カルボニルジイミダゾール (CDI) であり、前記塩基が、1, 8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン (DBU) である、実施形態 50 に記載の方法。

52. 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、実施形態 50 に記載の方法。

53. 化合物 7 またはその塩

40

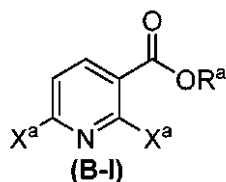
【化 98】



を、式 (B-I) の化合物またはその塩

50

【化 9 9】

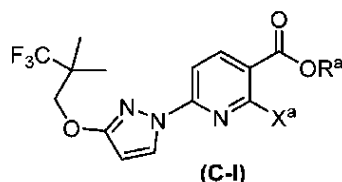


[式中、各 R^a は、独立に、 $C_1 \sim C_4$ アルキルから選択され、各 $-X^a$ は、独立に、 $-F$ または $-Cl$ である]

と反応させて、式 (C - I) の化合物またはその塩

10

【化 1 0 0】



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、実施形態 47 ~ 52 のいずれか 1 つに記載の方法。

20

54. R^a が、エチルであり、 $-C(O)OR^a$ 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、実施形態 53 に記載の方法。

55. R^a が、メチルであり、 $-C(O)OR^a$ 基の加水分解が、酸の存在下で実施される、実施形態 53 に記載の方法。

56. 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 (DABCO) および少なくとも 1 つの塩基の存在下で実施される、実施形態 52 ~ 55 のいずれか 1 つに記載の方法。

57. 塩基が、トリエチルアミン、炭酸セシウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、カリウム *tert*-ブトキシド、リン酸カリウム、DBU、および 1,1,3,3-テトラメチルグアニジン (TMG) から選択される、実施形態 56 に記載の方法。

30

58. 化合物 6

【化 1 0 1】



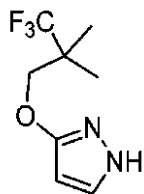
6

40

を脱炭酸して、化合物 7 またはその塩

50

【化 1 0 2】



7

を形成するステップをさらに含む、実施形態 5 2 ~ 5 7 のいずれか 1 つに記載の方法。

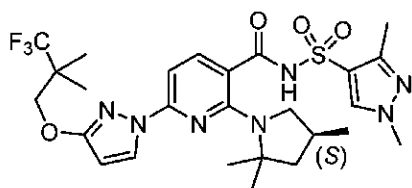
10

5 9 . 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、実施形態 5 8 に記載の方法。

6 0 . 塩基が、1, 8 - ジアザビシクロ [5 . 4 . 0] ウンデカ - 7 - エン (D B U)、水酸化ナトリウム水溶液、およびカリウム *tert* - ブトキシドから選択され、または酸が、H C l 水溶液および酢酸から選択される、実施形態 5 9 に記載の方法。

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 1 0 3】



1

20

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、

30

(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、

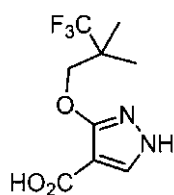
(d) (S) - 3, 5, 5 - トリメチル - ピロリジン - 2 - オンまたはその塩を還元して、(S) - 2, 2, 4 - トリメチルピロリジンを生成するステップと、

(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 6 またはその塩

40

【化 1 0 4】

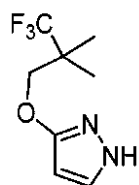


6

を脱炭酸して、化合物 7 またはその塩

50

【化 1 0 5】

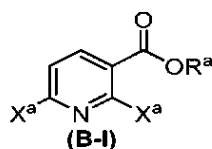


7

10

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 1 0 6】



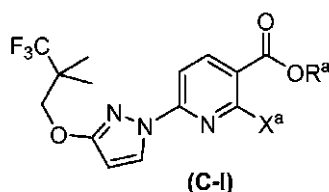
20

[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 1 0 7】



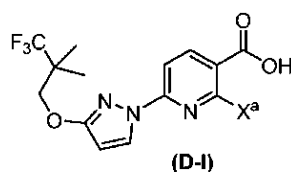
30

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^a 基を加水分解して、式 (D - I) の化合物またはその塩

40

【化 1 0 8】



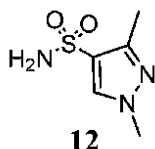
を、N a O H および K O H から選択される少なくとも 1 つの塩基の存在下で産生するステップと、

(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

50

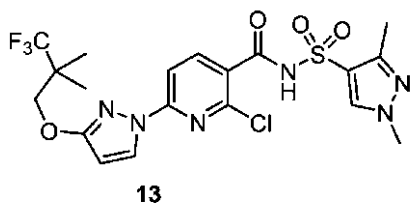
I) と反応させ、その後、式 (D - I) の化合物またはその塩と 1, 1' - カルボニルジイミダゾール (CDI) の反応の生成物を、化合物 12 またはその塩

【化 109】



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

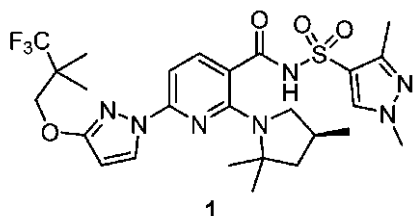
【化 110】



を得るステップと、

(j) 化合物 13 またはその塩を、(S) - 2, 2, 4 - トリメチルピロリジンまたはその塩と、 K_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 111】



を産生するステップと

を含む、方法。

62. (a) の反応において、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、実施形態 61 に記載の方法。

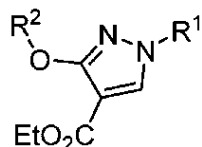
63. (b) の反応において、(a) の反応の生成物を、2, 2, 6, 6 - テトラメチル - ピペリジン - 4 - オンまたはその塩に対して 1 ~ 4 モル当量の範囲の量の HCl と反応させる、実施形態 61 に記載の方法。

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、実施形態 62 に記載の方法。

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 - 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、実施形態 63 に記載の方法。

66. 式 (Z - I Ia) の化合物またはその塩

【化 1 1 2】

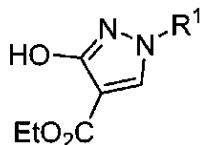


(Z-IIa)

を調製する方法であって、
式 (Z - I I b) の化合物またはその塩

10

【化 1 1 3】



(Z-IIb)

[式中、R¹ は、保護基である]
を、式 (B - i v) の化合物またはその塩

20

【化 1 1 4】

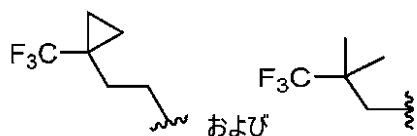


(B-iv)

[式中、R² は、

【化 1 1 5】

30



から選択される]

と反応させるステップを含む、方法。

67. 前記反応が、少なくとも1つの塩基を含む、実施形態66に記載の方法。

68. 塩基が、テトラメチルグアニジンである、実施形態67に記載の方法。

69. R¹ 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、実施形態66~68のいずれか1つに記載の方法。

40

70. R¹ 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、実施形態69に記載の方法。

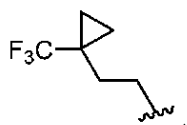
71. R¹ が、テトラヒドロピラニル (THP) である、実施形態70に記載の方法。

72. R¹ が、t-ブチルカルバメート (Boc) である、実施形態70に記載の方法。

73. R² が、

50

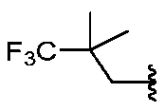
【化 1 1 6】



である、実施形態 66 ~ 72 のいずれか 1 つに記載の方法。

74. R^2 が、

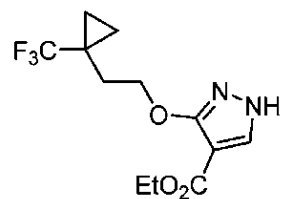
【化 1 1 7】



である、実施形態 66 ~ 72 のいずれか 1 つに記載の方法。

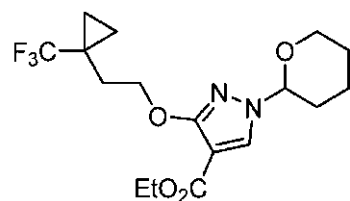
75. 化合物 49 またはその塩

【化 1 1 8】

**49**

を調製する方法であって、
化合物 48 またはその塩

【化 1 1 9】

**48**

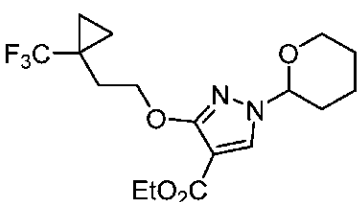
を脱保護するステップを含む、方法。

76. 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、実施形態 75 に記載の方法。

77. 酸が、メタンスルホン酸である、実施形態 76 に記載の方法。

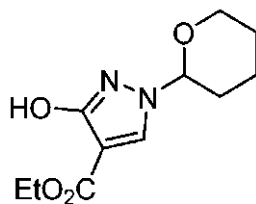
78. 化合物 48 またはその塩

【化 1 2 0】

**48**

が、化合物 45 またはその塩

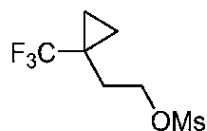
【化 1 2 1】

**45**

10

を、化合物 4 7 またはその塩

【化 1 2 2】

**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、実施形態 7 7 に記載の方法。

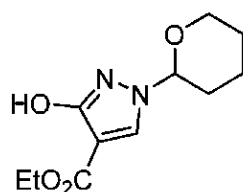
20

7 9 . 前記反応が、少なくとも 1 つの塩基を含む、実施形態 7 8 に記載の方法。

8 0 . 塩基が、テトラメチルグアニジンである、実施形態 7 9 に記載の方法。

8 1 . 化合物 4 5 またはその塩

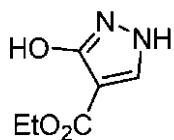
【化 1 2 3】

**45**

30

が、化合物 3 5 またはその塩

【化 1 2 4】

**35**

40

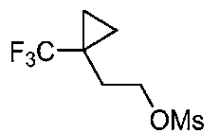
を、ジヒドロピランと反応させるステップを含む方法によって調製される、実施形態 7 8 に記載の方法。

8 2 . 前記反応が、酸の存在下で実施される、実施形態 8 1 に記載の方法。

8 3 . 酸が、p - トルエンスルホン酸である、実施形態 8 2 に記載の方法。

8 4 . 化合物 4 7 またはその塩

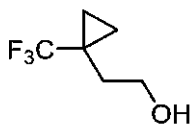
【化 1 2 5】

**47**

が、化合物 4 6 またはその塩

【化 1 2 6】

10

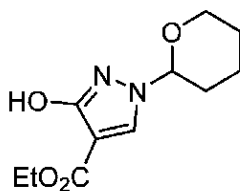
**46**

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、実施形態 7 8 に記載の方法。

8 5 . 化合物 4 5 またはその塩。

20

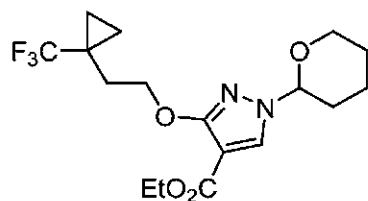
【化 1 2 7】

**45**

8 6 . 化合物 4 8 またはその塩。

30

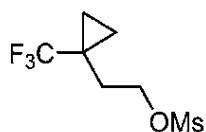
【化 1 2 8】

**48**

40

8 7 . 化合物 4 7 またはその塩。

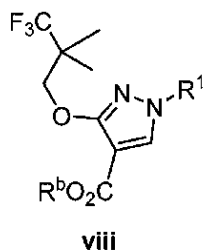
【化 1 2 9】

**47**

8 8 . 式 v i i i の化合物、

50

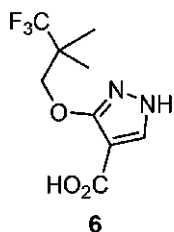
【化 1 3 0】



10

化合物 6、

【化 1 3 1】



20

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]。

89. 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、実施形態 88 に記載の化合物、塩、または重水素化誘導体。

90. 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、実施形態 88 に記載の化合物、塩、または重水素化誘導体。

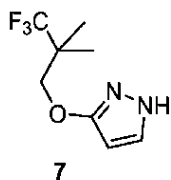
30

91. R^1 が、*t*-ブチルカルバメート (Boc) である、実施形態 88 に記載の化合物、塩、または重水素化誘導体。

92. R^b が、エチルである、実施形態 88 ~ 91 のいずれか 1 つに記載の化合物、塩、または重水素化誘導体。

93. 化合物 7 またはその塩

【化 1 3 2】

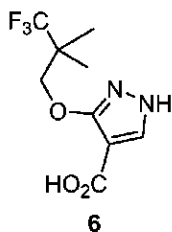


40

を調製する方法であって、
化合物 6 またはその塩

50

【化 1 3 3】



を脱炭酸するステップを含む、方法。

10

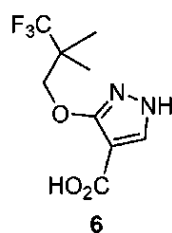
94. 前記脱炭酸するステップが、化合物7またはその塩を、少なくとも1つの塩基と反応させることを含む、実施形態93に記載の方法。

95. 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、実施形態94に記載の方法。

96. 前記脱炭酸するステップが、熱的に行われる、実施形態93に記載の方法。

97. 化合物6またはその塩

【化 1 3 4】

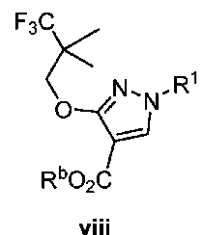


20

を調製する方法であって、

式viiiの化合物またはその塩の-CO₂R^b基

【化 1 3 5】



30

[式中、

R¹は、保護基であり、

R^bは、C₁~C₄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。

40

98. R¹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、実施形態97に記載の方法。

99. R¹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、実施形態97に記載の方法。

100. R¹が、ベンジル(Bn)である、実施形態97に記載の方法。

101. 化合物viiiまたはその塩のR^bが、エチルである、実施形態97~101のいずれか1つに記載の方法。

50

102. 式 *viii* の化合物またはその塩の $-CO_2R^b$ 基を前記加水分解するステップが、式 *viii* の化合物またはその塩を少なくとも1つの塩基と反応させることを含む、実施形態97~101のいずれか1つに記載の方法。

103. 塩基が、金属水酸化物または金属アルコキシドである、実施形態102に記載の方法。

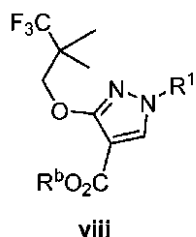
104. 塩基が、 KO^tBu 、 $NaOH$ 、または KOH である、実施形態103に記載の方法。

105. 化合物6またはその塩を水性抽出するステップをさらに含む、実施形態97~104のいずれか1つに記載の方法。

106. 式 *viii* の化合物またはその塩

10

【化136】

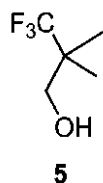


を調製する方法であって、

20

化合物5またはその塩

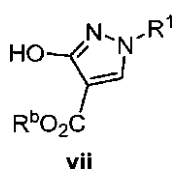
【化137】



および式 *vii* の化合物またはその塩

30

【化138】



[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。

107. 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、実施形態106に記載の方法。

40

108. 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、実施形態107に記載の方法。

109. R^1 が、*t*-ブチルカルバメート (*Boc*) である、実施形態107に記載の方法。

110. 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が存在下で実施される、実施形態106

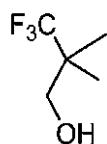
50

～ 109 のいずれか 1 つに記載の方法。

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

112. 化合物 5 またはその塩

【化 139】

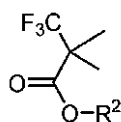


5

10

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

【化 140】



(W-II)

20

[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、実施形態 106 ～ 111 のいずれか 1 つに記載の方法。

113. 前記還元が、式 (W-II) の化合物またはその塩、ならびにボラン、水素化ホウ素、およびアルミニウム水素化物から選択される試薬を反応させることを含む、実施形態 112 に記載の方法。

114. 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 (Vitrident (登録商標))、水素化ジイソブチルアルミニウム (DIBAL)、または $LiAlH_4$ である、実施形態 113 に記載の方法。

30

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

116. 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)₃、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)₃、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、実施形態 115 に記載の方法。

40

117. 少なくとも 1 つの塩基をさらに含む、実施形態 115 に記載の方法。

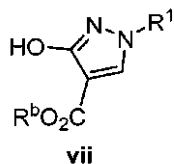
118. 塩基が、カリウム tert ブトキシドおよびナトリウムメトキシドから選択される、実施形態 117 に記載の方法。

119. R^2 が、エチルである、実施形態 97 ～ 99 のいずれか 1 つに記載の方法。

120. 式 vii の化合物またはその塩

50

【化 1 4 1】

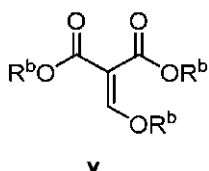


[式中、 R^1 は、保護基であり、 R^b は、独立に、 $C_1 \sim C_4$ アルキル基から選択される]
を調製するステップをさらに含み、式 **vii** の化合物またはその塩を前記調製するステップが、

10

(a) 式 **v** の化合物またはその塩

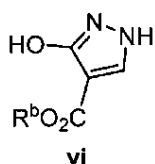
【化 1 4 2】



およびヒドラジンを反応させて、式 **vi** の化合物またはその塩

20

【化 1 4 3】



を形成すること、および

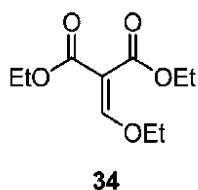
(b) 式 **vi** の化合物またはその塩および試薬を反応させて、式 **vii** の化合物またはその塩を形成すること

30

を含む、実施形態 106 に記載の方法。

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

【化 1 4 4】



40

である、実施形態 120 に記載の方法。

122. 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、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、実施形態 120 に記載の方法。

123. 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、実施形態 122 に記載の方法。

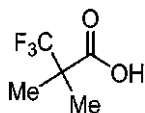
124. R^1 が、*t*-ブチルカルバメート (Boc) である、実施形態 122 に記載の

50

方法。

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 1 4 5】



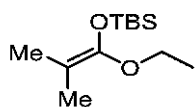
31

またはその塩を調製する方法であって、

10

(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 1 4 6】

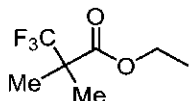


28

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、

20

【化 1 4 7】

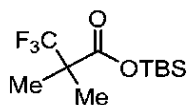


29

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 1 4 8】

30



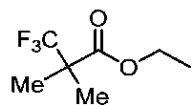
30

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 1 4 9】

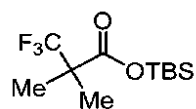
40



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、

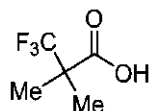
【化 1 5 0】



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 1 5 1】



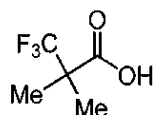
31

10

またはその塩に変換するステップと
を含む、方法。

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 1 5 2】



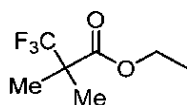
31

20

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 1 5 3】

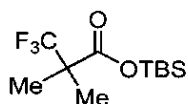


29

30

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 1 5 4】

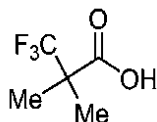


30

40

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 1 5 5】

**31**

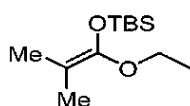
またはその塩に変換するステップを含む、方法。

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、実施形態 1 2 5 または 1 2 6 に記載の方法。

1 2 8 . 塩基が、水酸化ナトリウムである、実施形態 1 2 7 に記載の方法。

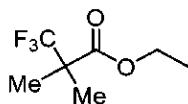
1 2 9 . ステップ (b) : *tert*-ブチル ((1 - エトキシ - 2 - メチルプロパ - 1 - エン - 1 - イル) オキシ) ジメチルシラン

【化 1 5 6】

**28**

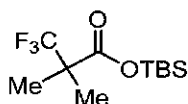
を、エチル 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 , 2 - ジメチルプロパノエート、

【化 1 5 7】

**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 1 5 8】

**30**

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

1 3 0 . ステップ (b) が、 CF_3I の存在下で実施される、実施形態 1 2 9 に記載の方法。

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

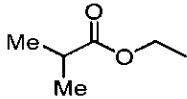
1 3 2 . Ru 触媒が、 $(\text{bpy})_3\text{Cl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ である、実施形態 1 3 1 に記載の方法。

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

1 3 4 . 光化学的条件が、440 ~ 445 nm の波長の光を含む、実施形態 1 3 3 に記載の方法。

1 3 5 . ステップ (c) : エチルイソブチレート (2 7)

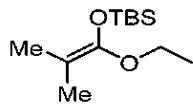
【化 1 5 9】



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 1 6 0】



28

10

に変換するステップを含む、実施形態 1 2 9 ~ 1 3 4 のいずれか 1 つに記載の方法。

1 3 6 . 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、実施形態 1 3 5 に記載の方法。

1 3 7 . ステップ(c)が、第 2 の塩基の存在下で実施される、実施形態 1 3 5 または 1 3 6 に記載の方法。

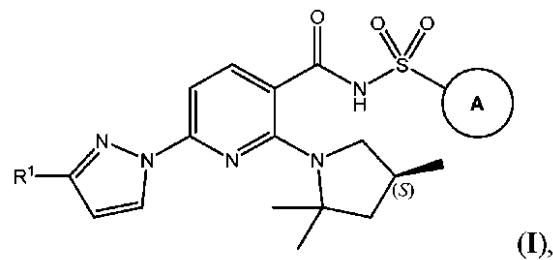
1 3 8 . 第 2 の塩基が、リチウムジイソプロピルアミドである、実施形態 1 3 7 に記載の方法。

20

1 3 9 . 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、実施形態 1 3 8 に記載の方法。

1 4 0 . 式(I)の化合物

【化 1 6 1】



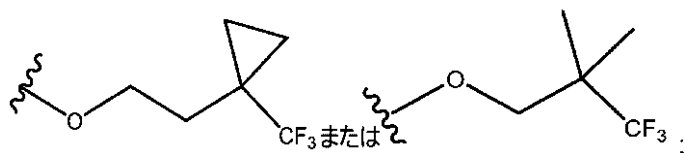
(I),

30

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〔式中、

- R¹は、

【化 1 6 2】



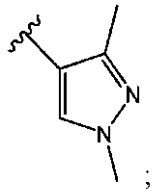
40

であり、

- 環 A は、フェニルまたは

50

【化 1 6 3】

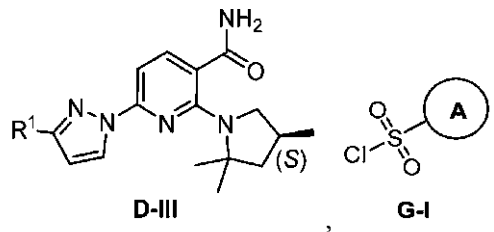


である]、

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 1 6 4】

10



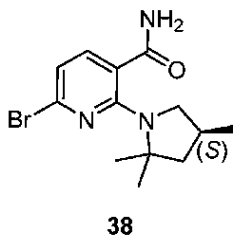
と反応させて、式 (I) の化合物、薬学的に許容されるその塩、またはそれらのいずれかの重水素化誘導体を生成するステップを含む、方法。

20

1 4 1 . 式 (D - I I I) の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 1 6 5】

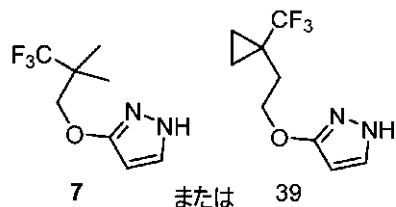


38

30

またはその塩を、化合物 7、化合物 3 9、またはその塩

【化 1 6 6】



7

または

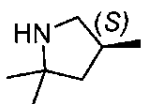
39

40

と反応させることによって生成される、実施形態 1 4 0 に記載の方法。

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)

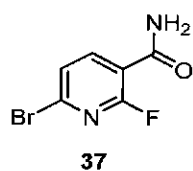
【化 1 6 7】



17S

50

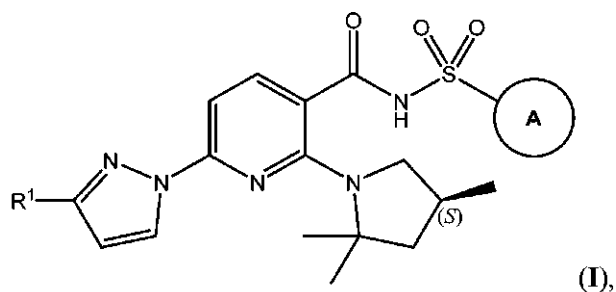
またはその塩を、6 - ブロモ - 2 - フルオロニコチンアミド（化合物 37）またはその塩
【化 168】



と反応させることによって生成される、実施形態 141 に記載の方法。

143. 式 (I) の化合物

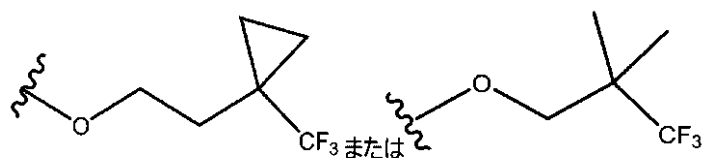
【化 169】



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 [式中、

- R¹ は、

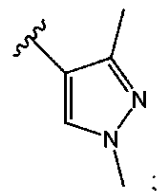
【化 170】



であり、

- 環 A は、フェニルまたは

【化 171】



である]、

式 (D - IV) の化合物

10

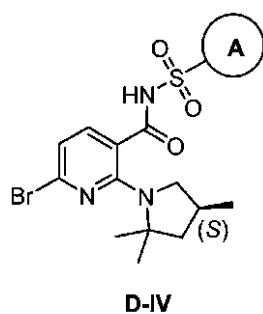
20

30

40

50

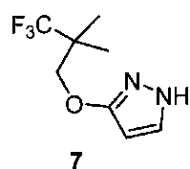
【化 1 7 2】



10

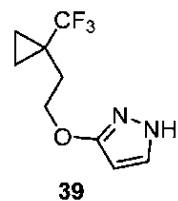
またはその塩を、化合物 7

【化 1 7 3】



または化合物 3 9

【化 1 7 4】



20

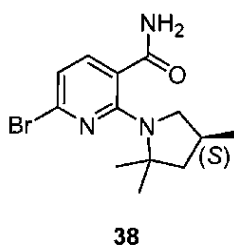
またはその塩と反応させて、式 (I) の化合物、薬学的に許容されるその塩、またはそれらのいずれかの重水素化誘導体を生成するステップを含む、方法。

30

1 4 4 . 式 (D - I V) の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)

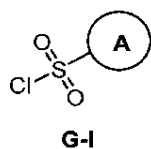
【化 1 7 5】



40

またはその塩を、式 (G - I) の化合物

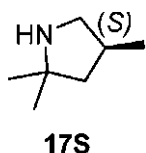
【化 1 7 6】



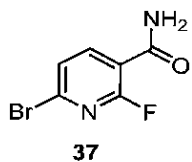
またはその塩と反応させることによって生成される、実施形態 1 4 3 に記載の方法。

50

145. 化合物38が、
(S)-2,2,4-トリメチルピロリジン(化合物175)
【化177】

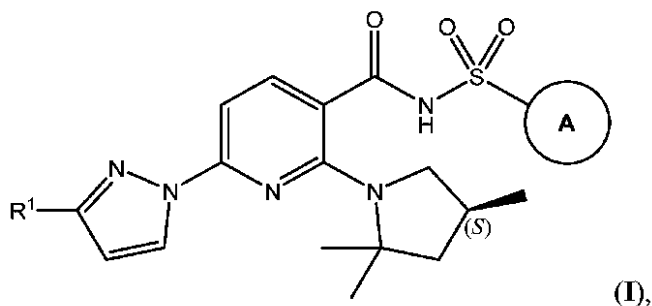


またはその塩を、6 - ブロモ - 2 - フルオロニコチンアミド（化合物 37）またはその塩
【化 178】



と反応させることによって生成される、実施形態 144 に記載の方法。

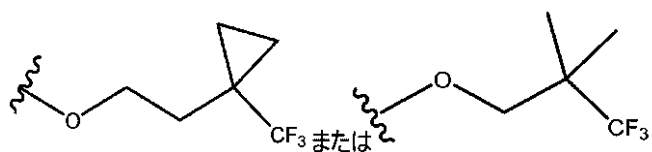
146. 式(Ⅰ)の化合物
【化179】



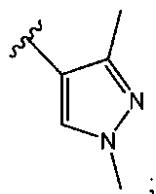
薬学的に許容されるその塩、またはそれらのいずれかの重水素化誘導体を調製する方法であって〔式中、

- R¹は、

【化180】



であり、
 - 環 A は、フェニルまたは
【化 1 8 1】



である]、

(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182】

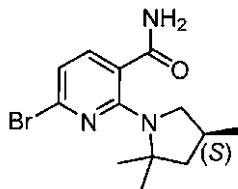


37

10

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183】



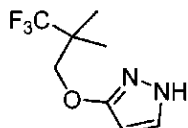
38

20

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184】

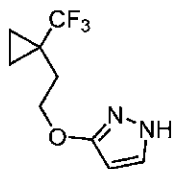


7

30

または化合物39

【化185】

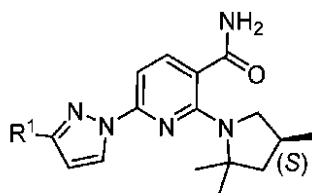


39

40

またはその塩と反応させて、式(D-III)の化合物またはその塩

【化186】

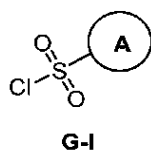


D-III

50

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 1 8 7】



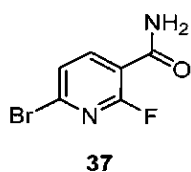
10

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

(B) (1) 6 - ブロモ - 2 - フルオロニコチン酸またはその塩を、6 - ブロモ - 2 - フルオロニコチ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

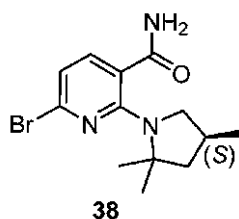
【化 1 8 8】



20

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 1 8 9】

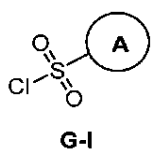


30

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 1 9 0】

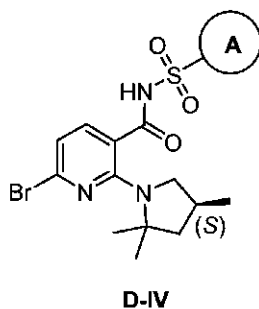


40

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

50

【化 1 9 1】

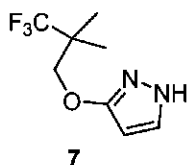


10

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

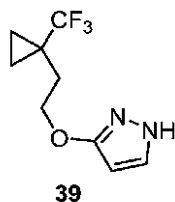
【化 1 9 2】



20

または化合物 3 9

【化 1 9 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。

30

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、実施形態 1 4 6 に記載の方法。

1 4 8 . 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 (a n y h y d r i d e) (T 3 P)、H A T U、E D C I、C D I、D C C、および二炭酸 (d e c a r b o n a t e) ジ t e r t ブチル (B o c₂O) から選択される、実施形態 1 4 7 に記載の方法。

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、実施形態 1 4 7 に記載の方法。

40

1 5 0 . ステップ (A) (1) またはステップ (B) (1) が、NH₃ の存在下で、M e O H または NH₄ H C O₃ 中で実施される、実施形態 1 4 7 に記載の方法。

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、実施形態 1 4 2 または 1 4 6 のいずれか 1 つに記載の方法。

1 5 2 . 塩基が、金属炭酸塩、1, 8 - ジアザビシクロ [5 . 4 . 0] ウンデカ - 7 - エン (D B U)、1, 5 - ジアザビシクロ [4 . 3 . 0] ノナ - 5 - エン (D B N)、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、実施形態 1 5 1 に記載の方法。

1 5 3 . 塩基が、炭酸カリウムである、実施形態 1 5 1 に記載の方法。

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、

50

実施形態 1 5 1 に記載の方法。

1 5 5 . 有機溶媒が、アセトニトリルである、実施形態 1 5 4 に記載の方法。

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、実施形態 1 4 5 または 1 4 6 のいずれか 1 つに記載の方法。

1 5 7 . 塩基が、金属炭酸塩、1, 8 - ジアザビシクロ [5 . 4 . 0] ウンデカ - 7 - エン (D B U)、1, 5 - ジアザビシクロ [4 . 3 . 0] ノナ - 5 - エン (D B N)、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、実施形態 1 5 6 に記載の方法。

1 5 8 . 塩基が、炭酸カリウムである、実施形態 1 5 6 に記載の方法。

1 5 9 . 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、実施形態 1 5 6 に記載の方法。

10

1 6 0 . 有機溶媒が、アセトニトリルである、実施形態 1 5 9 に記載の方法。

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、実施形態 1 4 1 または 1 4 6 に記載の方法。

1 6 2 . 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 (I I)、[(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 (I I) 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 (I I) 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) (P d₂ d b a₃) / 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、P d₂ d b a₃ / 1, 1' - ビス (ジイソプロピルホスフィノ) フェロセン、P d₂ d b a₃ / N - フェニル - 2 - (ジ - tert - ブチルホスフィノ) ピロール、P d₂ d b a₃ / 2 - ジ - tert - ブチルホスフィノ - 2' - メチルビフェニル、P d₂ d b a₃ / 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、P₂ d d b a₃ / 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、P d₂ d b a₃ / 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、P₂ d d b a₃ / 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、P d₂ d b a₃ / 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、P d₂ d b a₃ / 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、P d₂ d b a₃ / 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 - ベンチルフェニル) イミダゾール - 2 - イリデン] (3 - クロロピリジル) パラジウム (I I) から選択される、実施形態 1 6 1 に記載の方法。

30

1 6 3 . 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、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 (h y d r o x y q u i o l i n e)、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、実施形態 1 6 1 に記載の方法。

40

1 6 4 . 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、実施形態 1 6 3 に記載の方法。

1 6 5 . 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、実施形態 1 4 1 または 1 4 6 に記載の方法。

1 6 6 . 塩基が、炭酸カリウムである、実施形態 1 6 5 に記載の方法。

1 6 7 . 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、

50

実施形態 1 4 1 または 1 4 6 に記載の方法。

1 6 8 . 有機溶媒が、N, N - ジメチルホルムアミド (DMF) である、実施形態 1 6 7 に記載の方法。

1 6 9 . 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、実施形態 1 4 3 または 1 4 6 に記載の方法。

1 7 0 . 銅触媒が、銅供給源、例えばヨウ化銅 (I) を含み、またはパラジウム触媒が、[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) (Pd₂dba₃) / 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)、Pd₂dba₃ / 1, 1' - ビス (ジイソプロピルホスフィノ) フェロセン、Pd₂dba₃ / N - フェニル - 2 - (ジ - tert - ブチルホスフィノ) ピロール、Pd₂dba₃ / 2 - ジ - tert - ブチルホスフィノ - 2' - メチルビフェニル、Pd₂dba₃ / 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、Pd₂dba₃ / 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、Pd₂dba₃ / 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、Pd₂dba₃ / 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、Pd₂dba₃ / 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、Pd₂dba₃ / 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、Pd₂dba₃ / 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、実施形態 1 6 9 に記載の方法。

1 7 1 . 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、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 - イソブチルシクロヘキサノンを含む、実施形態 1 6 9 に記載の方法。

1 7 2 . 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、実施形態 1 7 1 に記載の方法。

1 7 3 . 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、実施形態 1 4 3 または 1 4 6 に記載の方法。

1 7 4 . 塩基が、炭酸カリウムである、実施形態 1 7 3 に記載の方法。

1 7 5 . 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、実施形態 1 4 3 または 1 4 6 に記載の方法。

1 7 6 . 有機溶媒が、N, N - ジメチルホルムアミド (DMF) である、実施形態 1 7 5 に記載の方法。

1 7 7 . 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、実施形態 1 4 0 または 1 4 6 に記載の方法。

1 7 8 . ステップ (A) (4) の塩基が、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、実施形態 1 7 7 に記載の方法。

1 7 9 . 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、実施形態 1 4 0 または 1 4 6 に記載の方法。

30

40

50

180. ステップ(A)(4)の有機溶媒が、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、実施形態179に記載の方法。

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、実施形態144または146に記載の方法。

182. ステップ(B)(3)の塩基が、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、実施形態181に記載の方法。

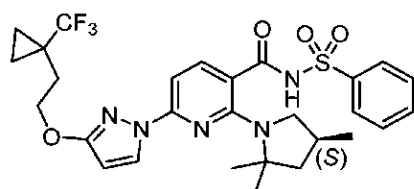
183. ステップ(B)(3)が、少なくとも1つの有機溶媒の存在下で実施される、実施形態144または146に記載の方法。

184. ステップ(B)(3)の有機溶媒が、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、実施形態183に記載の方法。

10

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194】



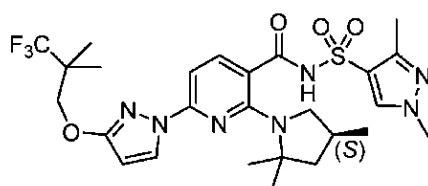
2

20

である、実施形態140~184のいずれか1つに記載の方法。

186. 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、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195】



1

30

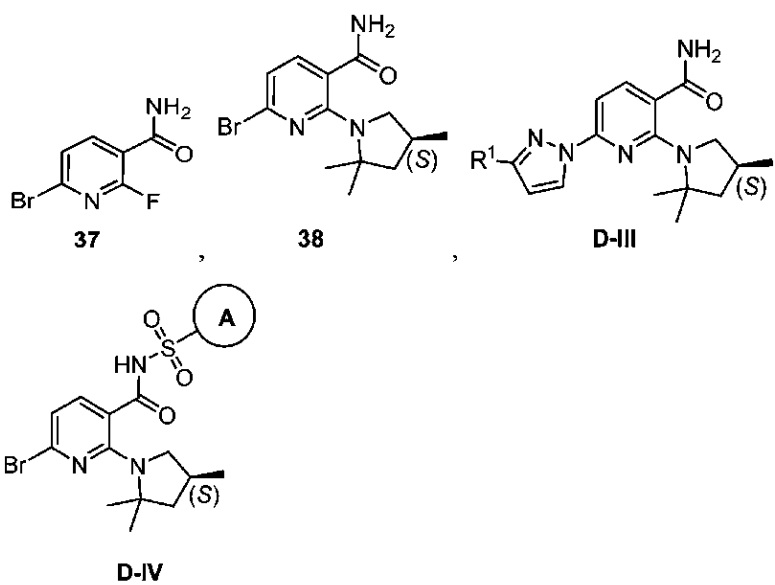
である、実施形態140~184のいずれか1つに記載の方法。

187.

40

50

【化 1 9 6】



10

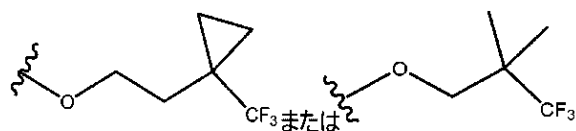
から選択される化合物

[式中、

- R¹ は、

20

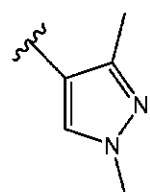
【化 1 9 7】



であり、

- 環 A は、フェニルまたは

【化 1 9 8】



30

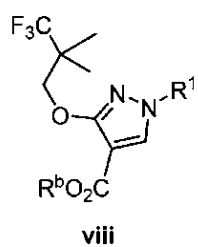
である]

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。

188. 式viiiの化合物

【化 1 9 9】

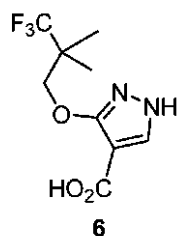
40



もしくは化合物 6

50

【化 2 0 0】



または式 $viii$ 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]。

189. 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、実施形態 188 に記載の化合物、塩、または重水素化誘導体。

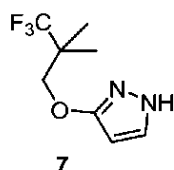
190. R^1 が、*t*-ブチルカルバメート (Boc)、ベンジル (Bn)、およびテトラヒドロピラニル (THP) から選択される、実施形態 188 に記載の化合物、塩、または重水素化誘導体。

191. R^1 が、*t*-ブチルカルバメート (Boc) である、実施形態 188 に記載の化合物、塩、または重水素化誘導体。

192. R^b が、エチルである、実施形態 188 ~ 191 のいずれか 1 つに記載の化合物、塩、または重水素化誘導体。

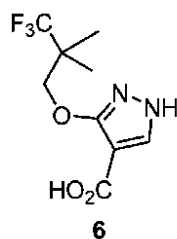
193. 化合物 7 またはその塩

【化 2 0 1】



を調製する方法であって、
化合物 6 またはその塩

【化 2 0 2】



を脱炭酸するステップを含む、方法。

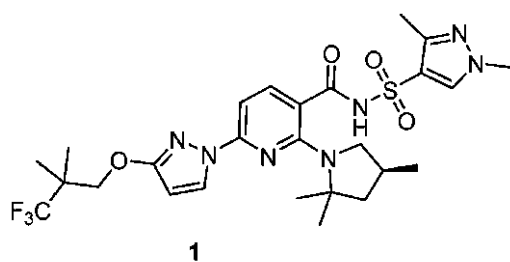
194. 前記脱炭酸するステップが、化合物 7 またはその塩を塩基と反応させることを含む、実施形態 193 に記載の方法。

195. 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、実施形態 194 に記載の方法。

196. 前記脱炭酸するステップが、熱的に行われる、実施形態 195 に記載の方法。

197. 化合物 1

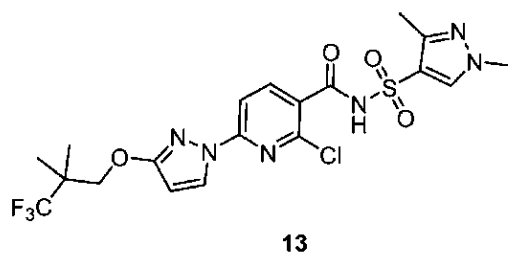
【化 203】



10

または薬学的に許容されるその塩を生成する方法であって、化合物 13

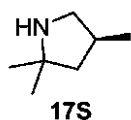
【化 204】



20

またはその塩を、化合物 17S

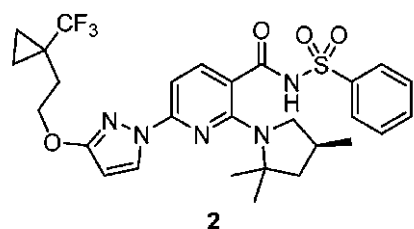
【化 205】



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。

198. 化合物 2

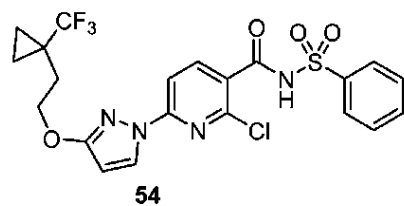
【化 206】



30

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 54

【化 207】

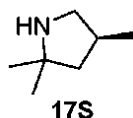


40

またはその塩を、化合物 17S

50

【化 2 0 8】



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。

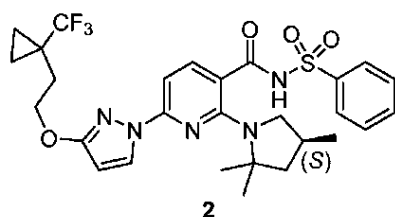
199. 第 1 の溶媒が、N-メチルピロリジン (NMP)、DMF、および DMSO から選択される、実施形態 197 または 198 に記載の方法。

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

201. 第 1 の溶媒が、NMP であり、第 2 の溶媒が、n-BuOAc である、実施形態 197 または 198 に記載の方法。

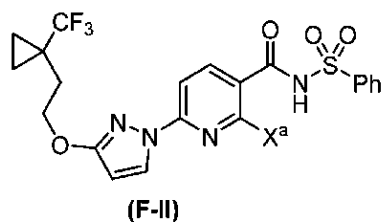
202. 化合物 2 または薬学的に許容されるその塩、またはそれらのいずれかの重水素化誘導体

【化 2 0 9】



を調製する方法であって、式 (F-II) の化合物またはその塩

【化 2 1 0】

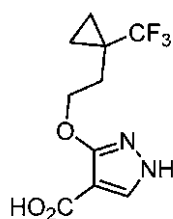


を、(S)-2,2,4-トリメチルピロリジン (化合物 17S) またはその塩と、 K_2CO_3 の存在下で反応させて、化合物 2 または薬学的に許容されるその塩、またはそれらのいずれかの重水素化誘導体を産生するステップを含み、

式 (F-II) の化合物またはその塩が、

(i) 化合物 49

【化 2 1 1】



10

20

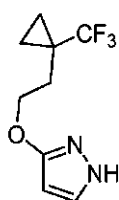
30

40

50

を脱炭酸して、化合物 39 またはその塩

【化 2 1 2】



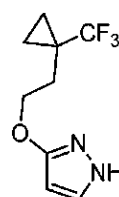
39

10

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、

(i i) 化合物 39 またはその塩

【化 2 1 3】

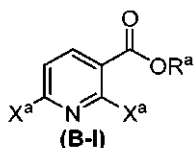


39

20

を、式 (B - I) の化合物またはその塩

【化 2 1 4】



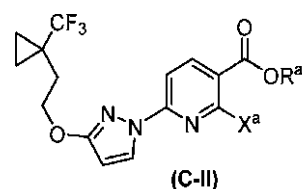
(B-I)

30

[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 2 1 5】



(C-II)

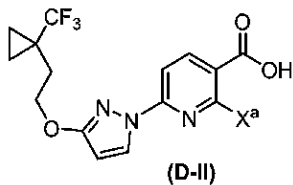
40

を、1, 4 - ジアザビスクロ [2 . 2 . 2] オクタン (DABCO) から選択される触媒、ならびにトリエチルアミン、炭酸セシウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、カリウム *tert* - ブトキシド、リン酸カリウム、DBU、および 1, 1, 3, 3 - テトラメチルグアニジン (TMG) から選択される少なくとも 1 つの塩基の存在下で生成するステップと、

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

50

【化 2 1 6】



を産生するステップと、

(iv) 式 (D - I 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 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 - ジアザピシクロ [5 . 4 . 0] ウンデカ - 7 - エン (D B U)、1, 4 - ジアザピシクロ [2 . 2 . 2] オクタン (D A B C O)、1, 5, 7 - トリアザピシクロ [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) の化合物またはその塩を産生するステップと

によって調製されており、

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、

(ii) (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、

(iii) 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、

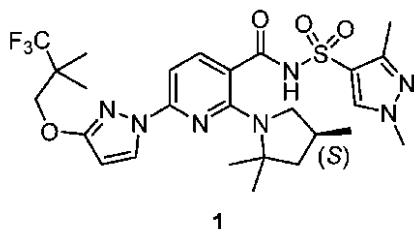
(iv) (S) - 3, 5, 5 - トリメチル - ピロリジン - 2 - オンまたはその塩を還元して、化合物 1 7 S を生成するステップと、

(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、方法。

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 2 1 7】



を調製する方法であって、

化合物 1 3 またはその塩

10

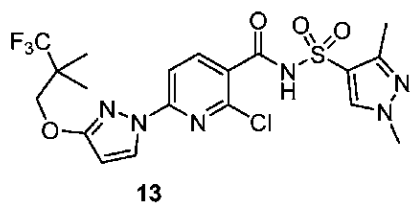
20

30

40

50

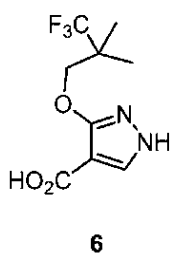
【化 2 1 8】



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、

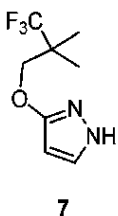
(i) 化合物6

【化 2 1 9】



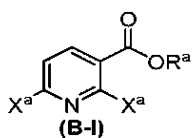
を脱炭酸して、化合物7またはその塩

【化 2 2 0】

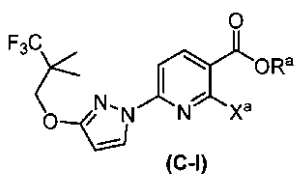


を、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン(DBU)、水酸化ナトリウム水溶液、およびカリウムtert-ブトキッドから選択される塩基、またはHCl水溶液および酢酸から選択される少なくとも1つの酸の存在下で形成するステップと、
(ii) 化合物7またはその塩を、式(B-I)の化合物またはその塩

【化 2 2 1】



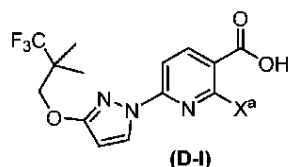
[式中、 R^a は、メチルであり、各- X^a は、-Clである]
と反応させて、式(C-I)の化合物またはその塩
【化 2 2 2】



を、1, 4 - ジアザピシクロ[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、

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

【化223】

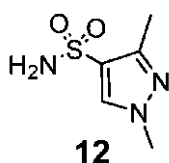


10

を産生するステップと、

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

【化224】



20

を、1, 8 - ジアザピシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン(DBU)から選択される少なくとも1つの塩基の存在下で反応させて、化合物13またはその塩を得るステップとによって調製されている、方法。

204. 化合物17Sまたはその塩が、

30

(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、

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

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

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

40

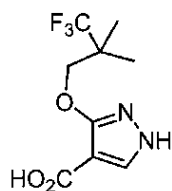
(v) 必要に応じて、(S) - 2, 2, 4 - トリメチルピロリジンをHClで処理して、化合物17SのHCl塩を生成するステップと

によって調製されている、実施形態203に記載の方法。

205. 化合物6

50

【化 2 2 5】

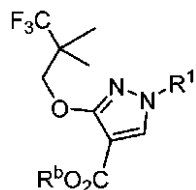


6

またはその塩が、式 v i i i の化合物

10

【化 2 2 6】



viii

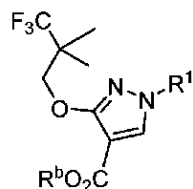
またはその塩の - C O₂ R^b 基

20

[式中、R¹ は、保護基であり、R^b は、C₁ ~ C₄ 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、実施形態 2 0 3 または 2 0 4 に記載の方法。

2 0 6 . 式 v i i i の化合物

【化 2 2 7】

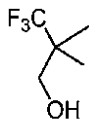


viii

30

またはその塩が、化合物 5 またはその塩

【化 2 2 8】

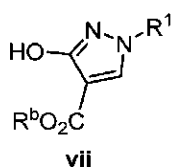


5

40

および式 v i i の化合物またはその塩

【化 2 2 9】



vii

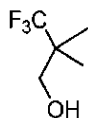
[式中、R¹ は、保護基であり、R^b は、C₁ ~ C₄ アルキル基から選択される]

50

を反応させるステップによって調製されている、実施形態 205 に記載の方法。

207. 化合物 5

【化 230】

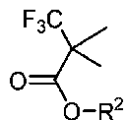


5

またはその塩が、式 (W-II) の化合物

10

【化 231】



(W-II)

またはその塩

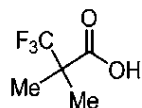
[式中、 R^2 は、H および $C_1 \sim C_4$ アルキル基から選択される]

を還元するステップによって調製されている、実施形態 206 に記載の方法。

20

208. 式 (W-II) の化合物が、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 232】



31

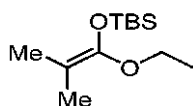
またはその塩であり、

30

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 233】

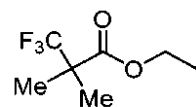


28

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)、

40

【化 234】

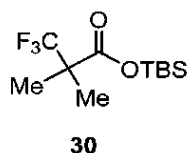


29

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)、

50

【化 2 3 5】



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

10

によって調製されている、実施形態207に記載の方法。

209. 第1の溶媒の第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、実施形態197～201のいずれかに記載の方法。

【実施例】

【0108】

一般的実験手順

以下の実施例のためのある特定の略語の定義を以下に要約する：

Boc無水物[(Boc)₂O：ジ-tert-ブチルジカーボネート]

20

CDI：カルボニルジイミダゾール

DABCO：1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン

DBU：1,8-ジアザビシクロ(5.4.0)ウンデカ-7-エン

DCC：N,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド

DCM：ジクロロメタン

DEE：1,2-ジエトキシエタン

DIAD：ジイソプロピルアゾジカルボキシレート

DEA(DIPEA；N,N-ジイソプロピルエチルアミン)

DMA：N,N-ジメチルアセトアミド

DMF：N,N-ジメチルホルムアミド

30

DMSO：ジメチルスルホキシド

EDCI：N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩

Et₂O：ジエチルエーテル

EtOH：エタノール

HATU：1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム3-オキシドヘキサフルオロホスフェート

IPA：イソプロパノール(isopropanol)

MeOH：メタノール

NMP：N-メチル-2-ピロリドン

MTBE：メチルtert-ブチルエーテル

40

TBS-Cl：tert-ブチルジメチルシリルクロリド

TFA：トリフルオロ酢酸

THF：テトラヒドロフラン

p-TsOH：p-トルエンスルホン酸

TPPO-DIAD錯体：トリフェニルホスフィンオキシドとジイソプロピルアゾジカルボキシレートとの錯体

【0109】

試薬および出発材料は、特に明記しない限り、商業的供給源によって得られ、精製せずに使用した。プロトン、炭素およびフッ素NMRスペクトルは、400 MHzの¹H共振周波数、100 MHzの¹³C共振周波数もしくは376 MHzの¹⁹F共振周波数で動作

50

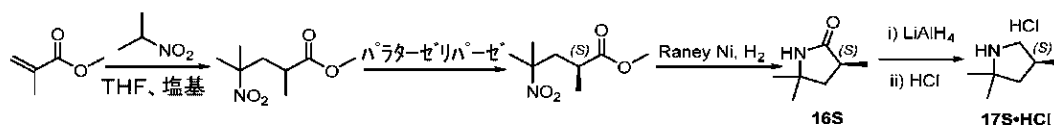
するBruker Biospin DRX 400 MHz FTNMRスペクトロメーター、または300 MHz NMRスペクトロメーターのいずれかで獲得した。一次元プロトン、炭素およびフッ素スペクトルは、それぞれ、0.1834および0.9083 Hz / Ptデジタル分解能で20 Hz 試料回転による広帯域観測 (BBFO) プローブを使用して獲得した。全てのプロトン、炭素およびフッ素スペクトルは、標準の以前に公開されたパルスシーケンスおよびルーチン処理パラメーターを使用して、30 で温度制御して獲得した。低分解能質量スペクトルは、検出範囲にわたって0.1 Daの質量精度および最小分解能1000 (分解能の単位なし) を達成することが可能なエレクトロスプレーイオン化 (ESI) 供給源を備えた単一の四重極型質量分析計を使用して得られた $[M+H]^+$ 種として報告された。メチル (2S) - 2, 4 - ジメチル - 4 - ニトロ - ペンタノエートの光学純度は、2.0 mL / 分流量 (H_2 キャリアガス)、220 の注入温度および120 の乾燥器温度で15分間、Restek Rt - DEXCst (30 m x 0.25 mm x 0.25 μ m df) カラムを使用して、Agilent 7890A / MSD 5975C 機器上のキラルガスクロマトグラフィー (GC) 分析を使用して決定した。

10

(実施例1)

(4S) - 2, 2, 4 - トリメチルピロリジン塩酸塩の合成

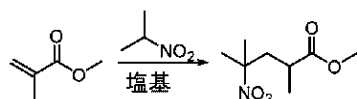
【化236】



20

ステップ1：メチル2, 4 - ジメチル - 4 - ニトロ - ペンタノエート

【化237】



【0110】

30

テトラヒドロフラン (THF、4.5 L) を20 Lのガラス製反応器に加え、 N_2 下室温で撹拌した。次いで2 - ニトロプロパン (1.5 kg、16.83 mol) および1, 8 - ジアザビシクロ [5.4.0] ウンデカ - 7 - エン (DBU) (1.282 kg、8.42 mol) を反応器に入れ、ジャケット温度を50 に上げた。反応器内容物が50 に近づいた時点で、メタクリル酸メチル (1.854 kg、18.52 mol) を100分かけてゆっくり加えた。反応温度を50 でまたは近傍で21時間維持した。反応混合物を真空中で濃縮し、次いで反応器に再度移し、メチル tert - ブチルエーテル (MTBE) (14 L) で希釈した。2 M HCl (7.5 L) を加え、この混合物を5分間撹拌し、次いで静置した。透明な2層は見た目、下方の黄色水性相および上方の緑色有機相であった。水性層を除去し、有機層を2 M HCl (3 L) と共に再度撹拌した。分離した後、HCl 洗液を再度合わせ、MTBE (3 L) と共に5分間撹拌した。水性層を除去し、全ての有機層を反応器中で合わせ、水 (3 L) と共に5分間撹拌した。分離した後、有機層を真空中で濃縮して、濁った緑色油状物を得た。粗生成物を $MgSO_4$ で処理し、濾過して、メチル2, 4 - ジメチル - 4 - ニトロ - ペンタノエートを透明緑色油状物 (3.16 kg、収率99%) として得た。

40

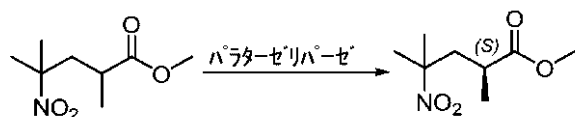
【0111】

【化238】

1H NMR (400 MHz, クロロホルム - d) δ 3.68 (s, 3H), 2.56 – 2.35 (m, 2H), 2.11 – 2.00 (m, 1H), 1.57 (s, 3H), 1.55 (s, 3H), 1.19 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

50

ステップ 2：メチル(2S)-2,4-ジメチル-4-ニトロ-ペンタノエートの合成
【化239】



【0112】

反応器に精製水(2090 L; 10 vol)を、次いでリン酸カリウム-塩基酸(27 kg、198.4 mol; 水充填にて13 g/L)を入れた。反応器内容物のpHを、20% (w/v)炭酸カリウム溶液でpH 6.5 (±0.2)に調節した。反応器に、ラセミ体のメチル2,4-ジメチル-4-ニトロ-ペンタノエート(209 kg; 1104.6 mol)およびパラターゼ20000 Lリパーゼ(13 L、15.8 kg; 0.06 vol)を入れた。

10

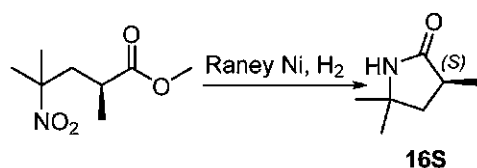
【0113】

反応混合物を3.2 ± 2 に調節し、15 ~ 21時間攪拌し、20%炭酸カリウム溶液の自動添加によるpHスタットを使用して、pH 6.5を維持した。ラセミ体の出発材料がキラルGCにより決定される>98% eeのS鏡像異性体に変換した時点で、外部加熱を停止した。次いで反応器にMTBE(35 L; 5 vol)を入れ、水性層をMTBE(3回、400 ~ 1000 L)で抽出した。合わせた有機抽出物をNa₂CO₃水溶液(4回、522 L、18% w/w、2.5 vol)、水(523 L; 2.5 vol)および10% NaCl水溶液(314 L、1.5 vol)で洗浄した。有機層を真空で濃縮して、メチル(2S)-2,4-ジメチル-4-ニトロ-ペンタノエートを流動性の黄色油状物(>98% ee、94.4 kg; 収率45%)として得た。

20

ステップ 3：(3S)-3,5,5-トリメチルピロリジン-2-オンの合成

【化240】



30

【0114】

20 Lの反応器をN₂でパージした。容器にDI水で濯いだ含水Raney(登録商標)Ni(2800グレード、250 g)、メチル(2S)-2,4-ジメチル-4-ニトロ-ペンタノエート(1741 g、9.2 mol)およびエタノール(13.9 L、8 vol)を順次入れた。反応物を900 rpmで攪拌し、反応器をH₂でフラッシングし、約2.5 barで維持した。次いで反応混合物を60 に5時間加温した。反応混合物を冷却し、濾過してRaneyニッケルを除去し、固体のケーキをエタノール(3.5 L、2 vol)で濯いだ。生成物のエタノール性溶液を2番目の等サイズのバッチと合わせ、真空で濃縮して、最小体積のエタノール(約1.5体積)に減少させた。ヘプタン(2.5 L)を加え、懸濁液を約1.5体積に再度濃縮した。これを3回繰り返し、得られた懸濁液を0 ~ 5 に冷却し、吸引濾過し、ヘプタン(2.5 L)で洗浄した。生成物を20分間真空乾固し、次いで乾燥トレイに移し、真空乾燥器中40 で終夜乾燥して、(3S)-3,5,5-トリメチルピロリジン-2-オンを白色固体(2.042 kg、16.1 mol、87%)として得た。

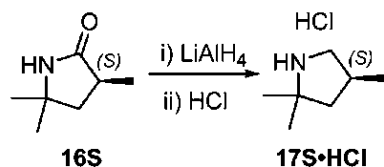
40

【化 2 4 1】

^1H NMR (400 MHz, クロロホルム $-d$) δ 6.39 (s, 1H), 2.62 (ddq, $J = 9.9$, 8.6, 7.1 Hz, 1H), 2.17 (dd, $J = 12.4$, 8.6 Hz, 1H), 1.56 (dd, $J = 12.5$, 9.9 Hz, 1H), 1.31 (s, 3H), 1.25 (s, 3H), 1.20 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H).

ステップ 4 : (4 S) - 2 , 2 , 4 - トリメチルピロリジン塩酸塩の合成

【化 2 4 2】



10

【 0 1 1 5】

ガラスライニングされた 120 L の反応器に、水素化アルミニウムリチウムペレット (2.5 kg、66 mol) および乾燥 THF (60 L) を入れ、30 に加温した。反応温度を 30 から 40 で維持しながら、得られた懸濁液に、2 時間かけて THF (25 L) 中の (S) - 3 , 5 , 5 - トリメチルピロリジン - 2 - オン (7.0 kg、54 mol) を入れた。添加が完了した後、反応温度を 60 ~ 63 に上げ、終夜維持した。反応混合物を 22 に冷却し、次いで酢酸エチル (EtOAc) (1.0 L、10 モル)、続いて THF (3.4 L) と水 (2.5 kg、2.0 当量) との混合物、次いで 50 % 水酸化ナトリウム水溶液 (750 g、アルミニウムに相対して 1.4 当量の水酸化ナトリウムを含む 2 当量の水) を含む水 (1.75 kg) の混合物、続いて水 7.5 L を加えて注意深くクエンチした。添加が完了した後、反応混合物を室温に冷却し、固体を濾過により除去し、THF (3 × 25 L) で洗浄した。濾液および洗液を合わせ、温度を 30 未満に維持しながら、37 % HCl 水溶液 (1.05 当量) 5.0 L (58 モル) で処理した。得られた溶液を真空蒸発により濃縮してスラリー液を得た。イソプロパノール (8 L) を加え、溶液を真空蒸発によりほぼ濃縮乾固した。イソプロパノール (4 L) を加え、生成物を約 50 に加温することによりスラリー化した。MTBE (6 L) を加え、スラリー液を 2 ~ 5 に冷却した。生成物を濾取し、MTBE 12 L で濯ぎ、真空乾燥器 (55 / 300 torr / N_2 ブリード) 中で乾燥して、(4S) - 2 , 2 , 4 - トリメチルピロリジン・HCl を白色固体 (6.21 kg、収率 75 %) として得た。

20

30

【化 2 4 3】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.34 (br d, 2H), 3.33 (dd, $J = 11.4$, 8.4 Hz, 1H), 2.75 (dd, $J = 11.4$, 8.6 Hz,

【化 2 4 4】

1H), 2.50 – 2.39 (m, 1H), 1.97 (dd, $J = 12.7$, 7.7 Hz, 1H), 1.42 (s, 3H), 1.38 (dd, $J = 12.8$, 10.1 Hz, 1H), 1.31 (s, 3H), 1.05 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H).

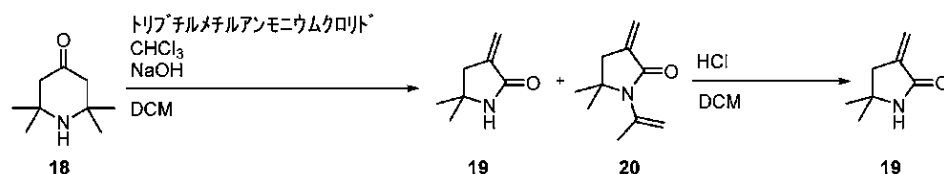
40

(実施例 2)

5 , 5 - ジメチル - 3 - メチレンピロリジン - 2 - オンの合成

50

【化 2 4 5】



(実施例 2 A)

【0116】

2, 2, 6, 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - オン (50.00 g、305.983 mmol、1.000 当量)、トリブチルメチルアンモニウムクロリド (2.89 g、3.0 mL、9.179 mmol、0.030 当量)、クロロホルム (63.92 g、43.2 mL、535.470 mmol、1.750 当量) および DCM (ジクロロメタン) (100.0 mL、2.00 vol) を、オーバーヘッド攪拌機を装備した 1000 mL の三口丸底フラスコに入れた。反応混合物を 300 rpm で攪拌し、温度を氷 / アセトン浴を間欠的に用いて 25 °C 未満に維持しながら、50 wt % NaOH (195.81 g、133.2 mL、2,447.863 mmol、8.000 当量) を 1.5 時間かけて (添加漏斗により) 滴下添加した。反応混合物を 500 rpm で 18 時間攪拌し、GC によりモニターした (18 時間後 3 % 未反応のピペリジノン)。懸濁液を DCM (100.0 mL、2.00 vol) および H₂O (300.0 mL、6.00 vol) で希釈し、相を分離した。水性相を DCM (100.0 mL、2.00 vol) で抽出した。有機相を合わせ、3 M 塩酸 (16.73 g、153.0 mL、458.974 mmol、1.500 当量) を加えた。混合物を 500 rpm で 2 時間攪拌した。およそ 1 時間後に変換が完了した。水性相を NaCl で飽和し、H₂O (100.0 mL、2.00 vol) を加えて乳濁を減少させ、相を分離した。水性相を DCM (100.0 mL、2.00 vol) で 2 回抽出した。H₂O (100.0 mL、2.00 vol) を加えてエマルションを分離させた。有機相を合わせ、乾燥 (MgSO₄) し、濃縮して、粗製の 5, 5 - ジメチル - 3 - メチレンピロリジン - 2 - オン (19) 32.6 g (85 %) を淡オレンジ色塊状固体として得た。粗製物を加熱 (90 °C) に iPrOAc (71.7 mL、粗製物 2.2 vol) から再度結晶化し、80 °C に冷却し、結晶性の 5, 5 - ジメチル - 3 - メチレンピロリジン - 2 - オン (19) 約 50 mg を播種のために加えた。結晶化は 77 °C で開始し、混合物を周囲温度にゆっくり冷却し、2 時間熟成した。固体を濾取し、50 / 50 の iPrOAc / ヘプタン (20.0 mL、0.40 vol) で 2 回洗浄し、真空乾燥器中 40 °C で終夜乾燥して、所望の生成物 (23.70 g、189.345 mmol、収率 62 %) を白砂色結晶性固体として得た。

【化 2 4 6】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 7.26 ppm) δ 7.33 (bs, 1H), 5.96–5.95 (m, 1H), 5.31–5.30 (m, 1H), 2.6 (t, *J* = 2.5 Hz, 2H), 1.29 (s, 6H).

(実施例 2 B)

【0117】

ステップ 1: 窒素雰囲気下、2, 2, 6, 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - オン (257.4 kg、1658.0 mol、1.00 当量)、トリ - ブチルメチルアンモニウムクロリド (14.86 kg、63.0 mol、0.038 当量)、クロロホルム (346.5 kg、2901.5 mol、1.75 当量) および DCM (683.3 kg) を 500 L のエナメル反応器に加えた。反応物を 85 rpm で攪拌し、15 ~ 17 °C に冷却した。温度を 15 ~ 25 °C の間に維持しながら、50 wt % 水酸化ナトリウムの溶液 (1061.4 kg、13264.0 mol、8.00 当量) を 40 時間かけて滴下添加した。反応混合物を攪拌し、GC によりモニターした。

【 0 1 1 8 】

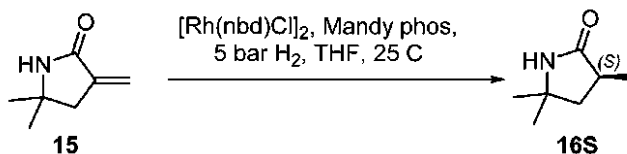
ステップ 2 : 懸濁液を D C M (6 8 3 . 3 k g) および水 (1 5 4 4 . 4 k g) で希釈した。有機相を分離した。水性相を D C M (6 8 3 . 3 k g) で抽出した。有機相を合わせ、10 に冷却し、次いで 3 M 塩酸 (8 6 7 . 8 k g 、 2 5 5 9 . 0 m o l 、 1 . 5 当量) を加えた。混合物を 10 ~ 15 で 2 時間撹拌した。有機相を分離した。水性相を D C M (6 8 3 . 3 k g × 2) で抽出した。有機相を合わせ、Na₂SO₄ (1 4 5 . 0 k g) で 6 時間脱水した。固体を濾別し、D C M (1 2 0 . 0 k g) で洗浄した。濾液を活性炭 (5 5 k g) と共に 6 時間撹拌した。得られた混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した (30 ~ 40 、 - 0 . 1 M P a) 。次いでイソプロピルアセート (3 3 8 k g) を加え、混合物を 8 7 ~ 9 1 に加熱し、1 時間撹拌した。次いで溶液を 15 に 1 8 時

10

(実施例 3)

5 , 5 - ジメチル - 3 - メチレンピロリジン - 2 - オンからの (S) - 3 , 5 , 5 - トリメチル - ピロリジン - 2 - オンの合成

【 化 2 4 7 】



20

(実施例 3 A)

R h 触媒の使用

ステップ 1 - R h 触媒生成の調製 :

【 0 1 1 9 】

3 L のシュレンクフラスコ中、テトラヒドロフラン (t e t r a h y d r o f u r a n) (T H F) 1 . 0 l をアルゴンストリームで脱気した。M a n d y p h o s 配位子 S L - M 0 0 4 - 1 (1 . 8 9 g) および [R h (n b d) C l]₂ (9 8 % 、 0 . 3 5 g) (クロロノルボルナジエンロジウム (I) 二量体) を加えた。得られたオレンジ色触媒溶液を室温で 30 分間撹拌して、触媒溶液を生成した。

30

ステップ 2 :

【 0 1 2 0 】

50 L のステンレス鋼製オートクレーブに、5 , 5 - ジメチル - 3 - メチレンピロリジン - 2 - オン (6 . 0 k g) および T H F (2 9 L) を入れた。オートクレーブを密封し、得られた懸濁液を窒素 (10 b a r で 3 サイクル) でフラッシングし、次いで放圧した。次に、ステップ 1 からの触媒溶液を加えた。オートクレーブを撹拌せずに窒素 (5 b a r で 3 サイクル) でおよび水素 (5 b a r で 3 サイクル) でフラッシングした。圧を 5 b a r に設定し、50 L のリザーバを接続した。1000 r p m で撹拌しながら 1 . 5 時間後および水素取り込みをせずに、反応器を撹拌しながら窒素 (10 b a r で 3 サイクル) で再度フラッシングし、追加の触媒溶液を加えた。オートクレーブを上記した手順で水素に再度フラッシングし (3 × 5 b a r の N₂ 、 3 × 5 b a r の H₂) 、 5 b a r に調節した。2 時間後、放圧し、オートクレーブを窒素 (5 b a r で 3 サイクル) でフラッシングし、生成物溶液を 60 L のインラインバレル中に排出した。オートクレーブに T H F (5 L) を再度入れ、1200 r p m で 5 分間撹拌した。洗浄溶液を反応混合物に加えた。

40

ステップ 3 :

【 0 1 2 1 】

合わせた溶液を 60 L の反応器中に移した。インラインバレルを T H F (1 L) で洗浄し、これも反応器中に加えた。T H F 20 L を 170 m b a r および 40 で蒸発させ

50

ることにより除去した。ヘプタン 15 L を加えた。残渣中の THF 含有率が 1 % w / w (NMR により決定) になるまで、蒸留を続け、除去した溶媒をヘプタンにより連続的に置き換えた。反応混合物を 89 (混濁溶液) に加熱し、再度ゆっくり冷却した (勾配 : 14 / 時) 。約 55 から 65 の加熱および冷却を数サイクル行った。灰白色懸濁液を攪拌しながら加圧濾過器に移し、濾過した (ECTFE - パッド、 $d = 414\text{ mm}$ 、 60 mm 、濾過時間 = 5 分) 。反応器壁から結晶を洗浄するために、母液 10 L を反応器中に再度移し、得られたスラリー液も濾過器に加えた。集めた固体をヘプタン $2 \times 2.5\text{ L}$ で洗浄し、排出し、回転蒸発器上 40 および 4 mbar で乾燥して、生成物、(S) - 3, 5, 5 - トリメチル - ピロリジン - 2 - オンを得た ; 5.48 Kg (91 %)、 $98.0\% \text{ ee}$ 。

10

(実施例 3 B)

Ru 触媒の使用

【 0122 】

Rh 触媒の代わりに Ru 触媒を使用した以外は、実施例 3 A に上記した方法と同様の方法で反応を行った。

【 0123 】

化合物 (15) (300 g) を容器中 THF (2640 g 、 10 Vol) に溶解した。別個の容器中、 $[\text{RuCl}(\text{p-シメン})\{(\text{R})\text{-segphos}\}]\text{Cl}$ (0.439 g 、 0.0002 当量) の THF (660 g 、 2.5 Vol) 中溶液を調製した。溶液を *in situ* で予め混合し、プラグフロー型反応器 (PFR) に通した。化合物 (15) 溶液の流速は 1.555 mL / 分 であり、Ru 触媒溶液は 0.287 mL / 分 であった。PFR 中の滞留時間は 4.5 MPa の水素圧にて 30 で 4 時間であった。反応が完結した後、THF 溶媒を蒸留除去して、粗製の残渣を得た。ヘプタン (1026 g 、 5 vol) を加え、得られた混合物を 90 に加熱した。混合物を 0.001 当量の化合物 16 S の種で播種した。混合物を 20 / 時で -15 に冷却した。冷却した後、ヘプタン (410 g 、 2 vol) を加え、固体生成物を濾過により回収した。得られた生成物を真空乾燥器中 35 で乾燥して、(S) - 3, 5, 5 - トリメチル - ピロリジン - 2 - オン (281.77 g 、 $98.2\% \text{ ee}$ 、収率 92%) を得た。

20

(実施例 3 C)

分析的測定

30

【 0124 】

実施例 3 A および 3 B からの生成物の変換率、化学選択性および鏡像異性体過剰率を決定するための分析的キラル HPLC 方法は、以下の条件下で行った。

機器 : Agilent Chemstation 1100

カラム : Phenomenex Lux 5u セルロース - 2、 $4.6\text{ mm} \times 250\text{ mm} \times 5\text{ um}$ 、LHS 6247

溶媒 : ヘプタン / iPrOH (90 : 10)

流速 : 1.0 mL / 分

検出 : UV (210 nm)

温度 : 25

40

試料濃度 : 反応溶液 $30\text{ }\mu\text{L}$ を蒸発させ、ヘプタン / iPrOH (80 / 20) 1 mL に溶解した

注入体積 : $10.0\text{ }\mu\text{L}$ 、実行時間 20 分

保持時間 :

5, 5 - ジメチル - 3 - メチレンピロリジン - 2 - オン : 13.8 分

(S) - 3, 5, 5 - トリメチル - ピロリジン - 2 - オン : 10.6 分

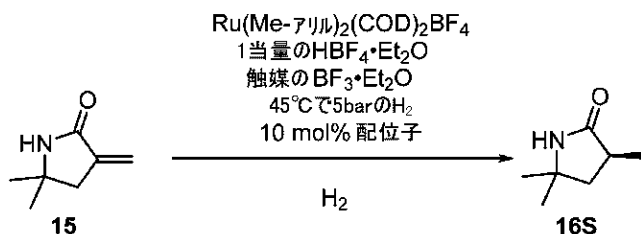
(R) - 3, 5, 5 - トリメチル - ピロリジン - 2 - オン : 12.4 分

(実施例 4)

5, 5 - ジメチル - 3 - メチレンピロリジン - 2 - オンからの (S) - 3, 5, 5 - トリメチル - ピロリジン - 2 - オンの合成

50

【化 2 4 8】



【0 1 2 5】

10

Mandyphos (0.00479 mmol、0.12 当量) をGCバイアル中に秤量した。別個のバイアル中、 $\text{Ru}(\text{Me-アリル})_2(\text{COD})$ (16.87 mg、0.0528 mmol) を秤量し、DCM (1328 μL) に溶解した。他のバイアル中、 $\text{HBF}_4 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (6.6 μL) および $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (2.0 μL) をDCM (240 μL) に溶解した。配位子を含有するGCバイアルに、アルゴン流下、 $\text{Ru}(\text{Me-アリル})_2(\text{COD})$ 溶液 (100 μL ; 0.00399 mmol、0.1 当量) および $\text{HBF}_4 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ / $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ 溶液 (20 μL ; 1当量の $\text{HBF}_4 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ および触媒の $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$) を加えた。得られた混合物をアルゴン流下30分間撹拌した。

【0 1 2 6】

20

EtOH (1 mL) 中の5, 5 - ジメチル - 3 - メチレンピロリジン - 2 - オン (5 mg、0.0399 mmol) を加えた。バイアルを水素化装置中に置いた。装置を H_2 (3 x) でフラッシングし、5 bar の H_2 を入れた。45分間静置した後、装置を油浴中45の温度で置いた。反応混合物を H_2 下終夜撹拌した。反応混合物200 μL を MeOH (800 μL) で希釈し、変換率およびeeを分析した。

【化 2 4 9】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, クロロホルム -d) δ 6.39 (s, 1H), 2.62 (ddq, $J = 9.9, 8.6, 7.1$ Hz, 1H), 2.17 (ddd, $J = 12.4, 8.6, 0.8$ Hz, 1H), 1.56 (dd, $J = 12.5, 9.9$ Hz, 1H), 1.31 (s, 3H), 1.25 (s, 3H), 1.20 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H).

30

【化 2 5 0】

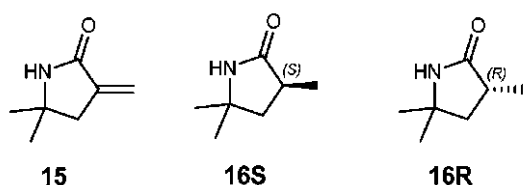


表 1 : 不斉水素化のためのIPC方法

40

50

【表 1】

カラム	Lux セルローズ -2, 4.6 x250 mm
定組成	90% ヘプタン / 10% IPA
流速	1.0mL/分
カラム温度	30°C
UV 検出器波長	210nm, bw=4; Ref= オフ
注入体積	10μL
実行時間	15 分
名目濃度	0.4mg/mL
希釈剤	ヘプタン /IPA (8/2)
保持時間	化合物 16S = 10.6 分 化合物 16R = 11.8 分 化合物 15 = 12.6 分
化合物 16S/化合物 16R 分解能	2.8
化合物 16R/化合物 15 分解能	2.0

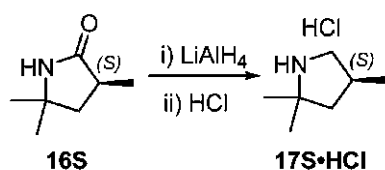
10

20

(実施例 5)

(S) - 3 , 5 , 5 - トリメチル - ピロリジン - 2 - オンからの (S) - 2 , 2 , 4 - トリメチルピロリジン塩酸塩の合成

【化 2 5 1】



30

(実施例 5 A)

【 0 1 2 7】

無水 THF (1 0 0 m l) を乾燥した 7 5 0 m l の反応器に入れ、ジャケット温度を 5 0 に設定した。容器内容物が 5 0 になった時点で、LiAlH₄ ペレット (1 0 g、2 6 3 m m o l、1 . 3 4 当量) を加えた。混合物を 1 0 分間攪拌し、次いで温度を 5 0 ~ 6 0 の間に維持しながら、(S) - 3 , 5 , 5 - トリメチル - ピロリジン - 2 - オン (1 6 S) (2 5 g、1 9 7 m m o l) の無水 THF (1 0 0 m l) 中溶液を 4 5 分かけて滴下添加した。添加が完了した時点で、ジャケット温度を 6 8 に上げ、反応物を 1 8 . 5 時間攪拌した。反応混合物を 3 0 に冷却し、次いで温度を 4 0 未満に維持しながら、飽和硫酸ナトリウム溶液 (2 0 . 9 m l) を 3 0 分かけて滴下添加した。水素の激しい発生が観察され、反応混合物は濃厚になったが、混合可能で残った。添加の最後に向かって混合物は希薄になった。混合物を 2 0 に冷却し、i Pr O A c (1 0 0 m l) で希釈し、さらに 1 0 分間攪拌した。次いで懸濁液を取り出し、下部出口弁に通して集め、追加の i Pr O A c (5 0 m l) で洗浄した。集めた懸濁液を吸引下焼結ガラス製漏斗上でセライトパッドに通して濾過し、i Pr O A c (2 x 5 0 m l) で洗浄した。

40

【 0 1 2 8】

濾液を清潔にした反応器に再度移し、窒素下 0 に冷却した。次いで温度を 2 0 未満に維持しながら、ジオキサン中 4 M H C l (4 9 . 1 m l、1 9 7 m m o l、1 当量)

50

を15分かけて滴下添加した。白色沈殿物が生成した。次いで反応器を蒸留用に再構成し、ジャケット温度を100に上げ、溶媒の蒸留を行った。>100mLの蒸留物が集められた後、追加のi-PrOAc(100mL)を濃縮中に加えた。合計約250mLの蒸留物が集められるまで蒸留を続け、次いでディーン-スタークトラップを取り付け、1時間還流を続けた。水の収集は観察されなかった。反応混合物を20に冷却し、窒素下吸引濾過した。濾過した固体をi-PrOAc(100mL)で洗浄し、窒素中吸引乾燥し、次いでガラス製皿に移し、真空乾燥器中窒素ブリードしながら40で乾燥した。(S)-2,2,4-トリメチルピロリジン塩酸塩(17S·HCl)を白色固体(24.2g、82%)として得た。

GC分析(純度): >99.5%

GCキラル純度: 99.5%

水含有率(KFにより): 0.074%

残留溶媒(¹H-NMRにより): 0.41%

(実施例5B)

【0129】

ガラスライニングされた120Lの反応器に、LiAlH₄ペレット(2.5kg、66mol、1.2当量)および乾燥THF(60L)を入れ、30に加温した。反応温度を30から40で維持しながら、得られた懸濁液に2時間かけてTHF(25L)中の(S)-3,5,5-トリメチルピロリジン-2-オン(7.0kg、54mol)を入れた。添加が完了した後、反応温度を60~63に上げ、終夜維持した。反応混合物を22に冷却し、完結をチェックするために試料採取し、次いでEtOAc(1.0L、10mol、0.16当量)、続いてTHF(3.4L)と水(2.5kg、2.0当量)との混合物、次いで続いて50%水酸化ナトリウム水溶液(750g、アルミニウムに相対して1.4当量の水酸化ナトリウムを含む2当量の水)を含む水(1.75kg)の混合物、続いて水7.5L(6当量の「Fieser」でクエンチ)を加えて注意深くクエンチした。添加が完了した後、反応混合物を室温に冷却し、固体を濾過により除去し、THF(3×25L)で洗浄した。濾液および洗液を合わせ、温度を30未満に維持しながら、37%HCl水溶液(1.05当量)5.0L(58mol)で処理した。

【0130】

得られた溶液を真空蒸発により濃縮して、20LのBuchi蒸発器上で2つの等部分ロットにスラリー化した。イソプロパノール(8L)を入れ、溶液を真空蒸発により再度ほぼ濃縮乾固した。イソプロパノール(4L)を加え、約50に加温することにより生成物をスラリー化した。KFによる水含有率が0.1%になるまで、イソプロパノールからの蒸留を続けた。メチルtertブチルエーテル(6L)を加え、スラリー液を2~5に冷却した。生成物を濾取し、メチルtert-ブチルエーテル12Lで濯ぎ、窒素の高流量で吸引乾燥し、真空乾燥器中さらに乾燥(55/300torr/N₂ブリード)して、(S)-2,2,4-トリメチルピロリジン·HClを白色結晶性固体(6.21kg、収率75%)として得た。

【化252】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ

9.34 (s, 2H), 3.33 (dd, *J* = 11.4, 8.4 Hz, 1H), 2.75 (dd, *J* = 11.4, 8.6 Hz, 1H), 2.50 – 2.39

(m, 1H), 1.97 (dd, *J* = 12.7, 7.7 Hz, 1H), 1.42 (s, 3H), 1.38 (dd, *J* = 12.8, 10.1 Hz, 1H),

1.31 (s, 3H), 1.05 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H).

(実施例5C)

【0131】

効率的に機械撹拌しながら、LiAlH₄ペレット(100g、2.65mol; 1.35当量)のTHF(1L; 4vol.当量)中懸濁液を20~36の温度(混合熱)で加温した。(S)-3,5,5-トリメチルピロリジン-2-オン(250g; 1.

10

20

30

40

50

97 mol) の THF (1 L; 4 vol. 当量) 中溶液を、反応温度を約 60 に上げながら、30 分かけて懸濁液に加えた。反応温度をほぼ還流状態 (約 68) に上げ、約 16 時間維持した。反応混合物を 40 未満に冷却し、Na₂SO₄ の飽和水溶液 (209 mL) を 2 時間かけて滴下添加して注意深くクエンチした。添加が完了した後、反応混合物を周囲温度に冷却し、i-PrOAc (1 L) で希釈し、徹底的に混合した。固体を濾過により除去 (セライトパッド) し、i-PrOAc (2 × 500 mL) で洗浄した。外部冷却および N₂ ブランケットにより、濾液および洗液を合わせ、温度を 20 未満に維持しながら、ジオキサン中の無水 4 M HCl (492 mL; 2.95 mol; 1 当量) の滴下添加で処理した。添加が完了した (20 分) 後、得られた懸濁液を還流状態 (74 ~ 85) で加熱し、蒸留物を除去することにより濃縮した。懸濁液を濃縮中に i-PrOAc (1 L) で逆充填した。蒸留物約 2.5 L を集めた後、ディーン-スタークトラップを取り付け、多少の残留水を共沸的に除去した。懸濁液を 30 未満に冷却し、固体を N₂ ブランケット下で濾取した。固体を N₂ 吸引下乾燥し、真空乾燥器中さらに乾燥 (55 / 300 torr / N₂ プリード) して、(S) - 2, 2, 4 - トリメチルピロリジン・HCl 261 g (収率 89%) を白色結晶性固体として得る。

10

【化 253】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.34 (s, 2H), 3.33 (dd, *J* = 11.4, 8.4 Hz, 1H), 2.75 (dd, *J* = 11.4, 8.6 Hz, 1H), 2.50 – 2.39 (m, 1H), 1.97 (dd, *J* = 12.7, 7.7 Hz, 1H), 1.42 (s, 3H), 1.38 (dd, *J* = 12.8, 10.1 Hz, 1H), 1.31 (s, 3H), 1.05 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.55 (d, *J* = 44.9 Hz, 2H), 3.52 (ddt, *J* = 12.1, 8.7, 4.3 Hz, 1H), 2.94 (dq, *J* = 11.9, 5.9 Hz, 1H), 2.70 – 2.51 (m, 1H), 2.02 (dd, *J* = 13.0, 7.5 Hz, 1H), 1.62 (s, 3H), 1.58 – 1.47 (m, 4H), 1.15 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H).

20

(実施例 5D)

【0132】

1 L の四ツ口丸底フラスコを 3 回脱気した。LiAlH₄ の THF 中 2 M 溶液 (100 mL) をカヌーレ移液により入れた。THF (150 mL) 中の (S) - 3, 5, 5 - トリメチルピロリジン - 2 - オン (19.0 g) を、添加漏斗により 50 ~ 60 で 1.5 時間かけて滴下添加し、THF (19 mL) で洗浄した。添加が完了した時点で、反応物を 60 で 8 時間攪拌し、室温に終夜冷却した。GC 分析は出発材料が < 1% 残留していることを示した。

30

【0133】

脱イオン化水 (7.6 mL) を、続いて 15% 水酸化カリウム (7.6 mL) を反応フラスコに 10 ~ 15 でゆっくり加えた。イソプロピルアセテート (76 mL) を加え、混合物を 15 分間攪拌し、濾過し、イソプロピルアセテート (76 mL) で十分に洗浄した。

【0134】

濾液を乾燥した清潔な 500 mL の四ツ口丸底フラスコに入れ、0 ~ 5 に冷却した。温度を 20 未満に維持しながら、36% 塩酸 (15.1 g、1.0 当量) を加えた。溶媒を蒸留し、イソプロピルアセテート (190 mL) で逆充填を行って、約 85 mL の残留体積が残った。カールフィッシャー分析 = 0.11% w/w H₂O。MTBE (メチル tert ブチルエーテル) (19 mL) を 20 ~ 30 で加え、固体を窒素下 15 ~ 20 で濾別し、イソプロピルアセテート (25 mL) で洗浄し、真空下 40 ~ 45 で乾燥して、粗製の (S) - 2, 2, 4 - トリメチルピロリジン塩酸塩を白色結晶性固体 (17.4 g、収率 78%) として得た。GC 純度 = 99.5%。水含有率 = 0.20% w/w。キラル GC により ee 99.0% (S) を得た。ルテニウム含有率 = 0.004 ppm。リチウム含有率 = 0.07 ppm。

40

【0135】

50

乾燥した粗製の (S) - 2, 2, 4 - トリメチルピロリジン塩酸塩の一部 (14.3 g) を、イソプロパノール (14.3 mL) と共に乾燥した清潔な 250 mL の四ツ口丸底フラスコに入れ、混合物を 80 ~ 85 (還流) で 1 時間保持して、透明溶液を得た。溶液を 50 に冷却し (冷却して固体が沈殿した)、次いで MTBE (43 mL) を加え、懸濁液を 50 ~ 55 (還流) で 3 時間保持した。固体を 10 で濾別し、MTBE (14 mL) で洗浄し、真空下 40 で乾燥して、再結晶化した (S) - 2, 2, 4 - トリメチルピロリジン塩酸塩 (17 S · HCl) を白色結晶化固体 (13.5 g、再結晶化で収率 94%、収率 73%) として得た。GC 純度 = 99.9%。水含有率 = 0.11% w/w。キラル GC により ee 99.6 (S) を得た。ルテニウム含有率 = 0.001 ppm。リチウム含有率 = 0.02 ppm。

10

(実施例 5 E)

【0136】

反応器に、水素化アルミニウムリチウム (LAH) (1.20 当量) および 2-MeTHF (2-メチルテトラヒドロフラン) (4.0 vol) を入れ、攪拌しながら内温 60 に加熱して、LAH を分散した。(S) - 3, 5, 5 - トリメチルピロリジン - 2 - オン (1.0 当量) の 2-MeTHF (6.0 vol) 中溶液を調製し、25 で攪拌して、(S) - 3, 5, 5 - トリメチルピロリジン - 2 - オンを完全に溶解した。オフガス発生を制御しながら、(S) - 3, 5, 5 - トリメチルピロリジン - 2 - オン溶液を反応器にゆっくり加え、続いて添加漏斗を 2-MeTHF (1.0 vol) で濯ぎ、これを反応器に加えた。反応物を内温 60 ± 5 で長くと 6 時間攪拌した。内温を 5 ± 5 に設定し、かき混ぜ速度を上げた。水 (1.35 当量) の 2-MeTHF (4.0 vol) 中溶液を調製し、内温を 25 でまたはそれ未満に維持しながら、反応器にゆっくり加えた。内温を 25 でまたはそれ未満に維持しながら、追加の水 (1.35 当量) を反応器にゆっくり入れた。温度を 25 でまたはそれ未満に維持しながら、水 (0.40 vol) 中の水酸化カリウム (0.16 当量) を 20 分以上かけて反応器に加えた。得られた固体を濾過により除去し、反応器およびケーキを 2-MeTHF (2 × 2.5 vol) で洗浄した。濾液をジャケット付容器に再度移し、かき混ぜ、温度を 15 ± 5 に調節した。温度を 25 でまたはそれ未満に維持しながら、濃 HCl 水溶液 (35 ~ 37%、1.05 当量) を濾液にゆっくり加え、30 分以上攪拌した。真空を適用し、内温を 55 でまたはそれ未満に維持しながら、溶液を合計 4.0 体積にまで蒸留し、次いで 2-MeTHF (6.00 vol) を容器に加えた。カールフィッシャー分析 (KF) が < 0.20% w/w H₂O になるまで、蒸留を繰り返した。イソプロパノール (3.00 vol) を加え、温度を 70 (65 ~ 75) に調節して均一溶液にし、70 で 30 分間以上攪拌した。溶液を 1 時間かけて 50 (47 ~ 53) に冷却し、温度を 50 (47 ~ 53) で維持しながら、1 時間以上攪拌した。得られたスラリー液を 12 時間以上かけて直線的に -10 (-15 から -5) に冷却した。スラリー液を -10 で 2 時間以上攪拌した。固体を濾過または遠心分離により単離し、2-MeTHF (2.25 vol) および IPA (イソプロパノール) (0.75 vol) の溶液で洗浄した。固体を真空下 45 ± 5 で 6 時間以上乾燥して、(S) - 2, 2, 4 - トリメチルピロリジン塩酸塩 (17 S · HCl) を得た。

20

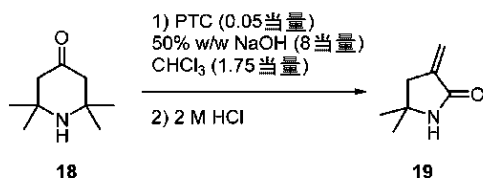
30

40

(実施例 6)

5, 5 - ジメチル - 3 - メチレンピロリジン - 2 - オンの合成のための相間移動触媒 (PTC) スクリーニング

【化 254】



50

【 0 1 3 7 】

2, 2, 6, 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - オン (5 0 0 . 0 m g 、 3 . 0 6 m m o l 、 1 . 0 当量) 、 P T C (0 . 0 5 当量) およびクロロホルム (0 . 6 4 g 、 0 . 4 m L 、 5 . 3 6 m m o l 、 1 . 7 5 当量) を、磁気攪拌子を装備したバイアル中に入れた。バイアルを氷浴中で冷却し、50 wt % 水酸化ナトリウムの溶液 (0 . 9 8 g 、 2 4 . 4 8 m m o l 、 8 . 0 当量) を2分かけて滴下添加した。反応混合物を、GC分析により評価して完結するまで攪拌した。反応混合物をDCM (2 . 0 m L 、 4 . 0 v) およびH₂O (3 . 0 m L 、 6 . 0 v) で希釈した。相を分離し、水性相をDCM (1 . 0 m L 、 2 . 0 v) で抽出した。有機相を合わせ、2 M 塩酸 (0 . 1 7 g 、 2 . 3 m L 、 4 . 5 9 m m o l 、 1 . 5 当量) を加えた。反応混合物を完結するまで攪拌し、HPLCにより評価した。水性相をNaClで飽和し、相を分離した。水性相をDCM (1 . 0 m L 、 2 . 0 v) で2回抽出し、有機相を合わせ、MeCN 2 mL 中ピフェニル 5 0 m g を内部HPLC標準として加えた。溶液収率をHPLCにより評価した。反応結果を表2に要約する。

表 2

【表 2】

反応	条件	結果
6A	18-クラウン-6 (0.05 当量)	2 時間で完結、75%溶液収率
6B	TBAB (0.05 当量)	2 時間で完結、83%溶液収率
6C	TBAC (0.05 当量)	4 時間で完結、67%溶液収率
6D	テトラブチルアンモニウムヒドロキシド(0.05 当量)	4 時間で完結、74%溶液収率
6E	15-クラウン-5 (0.05 当量)	4 時間で完結、78%溶液収率
6F	PTCなし	4 日後完結せず
6G	ベンジルトリメチルアンモニウムクロリド(0.05 当量)	7 時間で完結、72%溶液収率
6H	トリトン B (0.05 当量)	7 時間でほぼ完結(1%出発材料が残余)、69%溶液収率
6I	トリブチルメチルアンモニウムクロリド(0.05 当量)	4 時間で完結、75%溶液収率
6J	Aliquat 336 (0.05 当量)	6 時間で完結、76%溶液収率

(実施例 7)

5, 5 - ジメチル - 3 - メチレンピロリジン - 2 - オンの合成のための溶媒スクリーニング

10

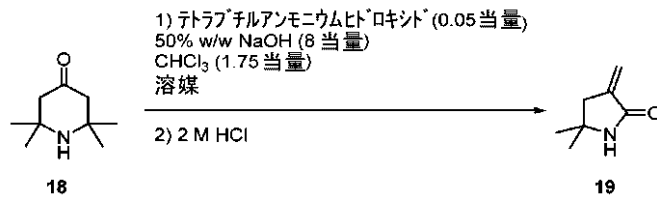
20

30

40

50

【化 2 5 5】



【 0 1 3 8】

2, 2, 6, 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - オン (5 0 0 . 0 m g、 3 . 0 6 m m o l、 1 . 0 当量)、テトラブチルアンモニウムヒドロキシド (0 . 1 2 g、 0 . 1 5 3 m m o l、 0 . 0 5 0 当量)、クロロホルム (0 . 6 4 g、 0 . 4 m L、 5 . 3 6 m m o l、 1 . 7 5 当量) および溶媒 (2 v o l . または 4 v o l .、以下の表 3 に示す通り) を、磁気攪拌子を装備したバイアル中に入れた。バイアルを氷浴中で冷却し、5 0 w t % 水酸化ナトリウムの溶液 (0 . 9 8 g、 2 4 . 4 8 m m o l、 8 . 0 当量) を 2 分かけて滴下添加した。反応混合物を完結するまで攪拌し、G C 分析により評価した。反応混合物を D C M (2 . 0 m L、 4 . 0 v) および H₂O (3 . 0 m L、 6 . 0 v) で希釈した。相を分離し、水性相を D C M (1 . 0 m L、 2 . 0 v) で抽出した。有機相を合わせ、2 M 塩酸 (0 . 1 7 g、 2 . 3 m L、 4 . 5 9 m m o l、 1 . 5 当量) を加えた。反応混合物を完結するまで攪拌し、H P L C により評価した。水性相を N a C l で飽和し、相を分離した。水性相を D C M (1 . 0 m L、 2 . 0 v) で 2 回抽出し、有機相を合わせ、M e C N 2 m L 中ピフェニル 5 0 m g を内部 H P L C 標準として加えた。溶液収率を H P L C により評価した。反応結果を表 3 に要約する。

表 3

【表 3 - 1】

反応	溶媒	結果
7A	CHCl ₃ (4 vol.)	終夜で完結、59%溶液収率
7B	DCM (4 vol.)	終夜で完結せず
7C	CHCl ₃ (2 vol.)	6.5 時間で完結、67%溶液収率
7D	THF (4 vol.)	終夜で完結せず
7E	トリフルオロトルエン (4 vol.)	終夜で完結せず
7F	NMP (N-メチルピロリドン) (4 vol.)	終夜で完結せず

10

20

30

40

50

【表 3 - 2】

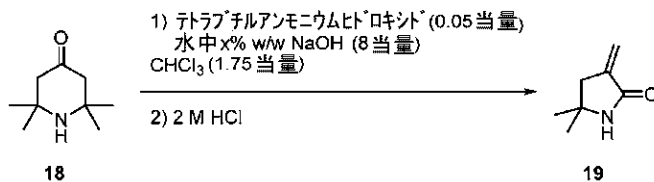
反応	溶媒	結果
7G	DCM (2 vol.)	終夜で完結、79%溶液収率
7H	THF (2 vol.)	終夜でほぼ完結(3%出発材料)、66%溶液収率
7I	トリフルオロトルエン (2 vol.)	終夜でほぼ完結(1%出発材料)、77%溶液収率
7J	ヘプタン (2 vol.)	6 時間でほぼ完結(5%出発材料)、週末にかけて完結、72%溶液収率

10

(実施例 8)

5 , 5 - ジメチル - 3 - メチレンピロリジン - 2 - オンの合成のための塩基スクリーニング
【化 2 5 6】

20



【 0 1 3 9 】

2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - オン (5 0 0 . 0 m g 、 3 . 0 6 m m o l 、 1 . 0 当量) 、 テトラブチルアンモニウムヒドロキシド (0 . 1 2 g 、 0 . 1 5 3 m m o l 、 0 . 0 5 0 当量) およびクロロホルム (0 . 6 4 g 、 0 . 4 m L 、 5 . 3 6 m m o l 、 1 . 7 5 当量) を、磁気攪拌子を装備したバイアル中に入れた。バイアルを氷浴中で冷却し、以下の表 4 に示すある量の w t % 水酸化ナトリウムの水中溶液 (0 . 9 8 g 、 2 4 . 4 8 m m o l 、 8 . 0 当量) を、2 分かけて滴下添加した。反応混合物を完結するまで攪拌し、G C 分析により評価した。反応混合物を D C M (2 . 0 m L 、 4 . 0 v) および H ₂ O (3 . 0 m L 、 6 . 0 v) で希釈した。相を分離し、水性相を D C M (1 . 0 m L 、 2 . 0 v) で抽出する。有機相を合わせ、2 M 塩酸 (0 . 1 7 g 、 2 . 3 m L 、 4 . 5 9 m m o l 、 1 . 5 当量) を加えた。反応混合物を完結するまで攪拌し、H P L C により評価した。水性相を N a C l で飽和し、相を分離した。水性相を D C M (1 . 0 m L 、 2 . 0 v) で 2 回抽出し、有機相を合わせ、M e C N 2 m L 中ビフェニル 5 0 m g を内部 H P L C 標準として加えた。溶液収率を H P L C により評価した。反応結果を表 4 に要約する。

30

40

表 4

【表 4】

反応	条件	結果
8A	50 wt% NaOH (8 当量)	終夜でほぼ完結(3%出発材料)、81%溶液収率
8B	40 wt% NaOH (8 当量)	終夜で完結せず(9%出発材料)、73%溶液収率
8C	30 wt% NaOH (8 当量)	終夜で完結せず
8D	固体の NaOH (8 当量)水 10 μ L	2 時間で完結、38%溶液収

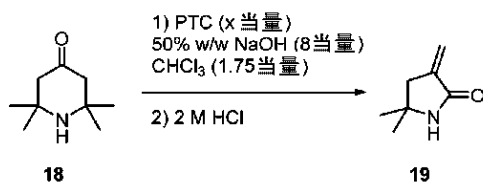
10

(実施例 9)

5, 5 - ジメチル - 3 - メチレンピロリジン - 2 - オンの合成のための種々の量の相間移動触媒 (PTC)

【化 2 5 7】

20



【0 1 4 0】

この実験において、種々の量の PTC を以下に記載した通りに試験した：テトラブチルアンモニウムヒドロキシド (0.01 当量)、TBAB (0.01 当量)、トリブチルメチルアンモニウムクロリド (0.01 当量)、テトラブチルアンモニウムヒドロキシド (0.02 当量)、TBAB (0.02 当量)、トリブチルメチルアンモニウムクロリド (0.02 当量)、テトラブチルアンモニウムヒドロキシド (0.03 当量)、TBAB (0.03 当量)、トリブチルメチルアンモニウムクロリド (0.03 当量)。

30

【0 1 4 1】

2, 2, 6, 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - オン (500.0 mg、3.06 mmol、1.0 当量)、PTC (0.12 g、0.153 mmol、0.050 当量) およびクロロホルム (1.75 当量) を、磁気攪拌子を装備したバイアル中に入れた。バイアルを氷浴中で冷却し、50 wt% 水酸化ナトリウムの溶液 (0.98 g、24.48 mmol、8.0 当量) を 2 分かけて滴下添加した。反応混合物を完結するまで攪拌し、GC 分析により評価した。反応混合物を DCM (2.0 mL、4.0 v) および H₂O (3.0 mL、6.0 v) で希釈した。相を分離し、水性相を DCM (1.0 mL、2.0 v) で抽出した。有機相を合わせ、2 M 塩酸 (0.17 g、2.3 mL、4.59 mmol、1.5 当量) を加えた。反応混合物を完結するまで攪拌し、HPLC により評価した。水性相を NaCl で飽和し、相を分離した。水性相を DCM (1.0 mL、2.0 v) で 2 回抽出し、有機相を合わせ、MeCN 2 mL 中のピフェニル 50 mg を内部 HPLC 標準として加えた。溶液収率を HPLC により評価した。反応結果を表 5 に要約する。

40

表 5

50

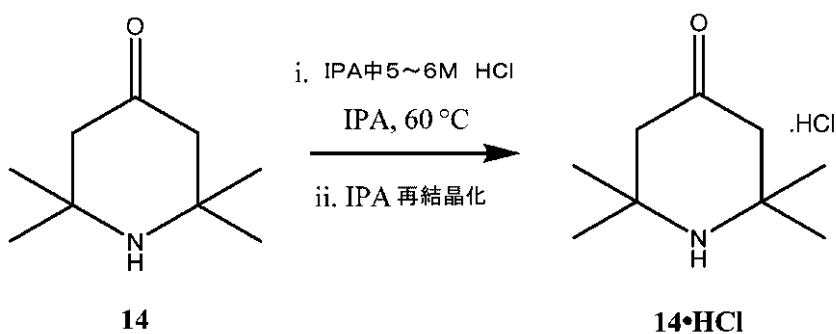
【表 5】

反応	条件	結果
9A	テトラブチルアンモニウムヒドロキシド(0.01 当量)	ゆっくり、週末にかけて完結せず
9B	TBAB(0.01 当量)	ゆっくり、週末にかけて完結せず
9C	トリブチルメチルアンモニウムクロリド(0.01 当量)	2 日かけて完結せず
9D	テトラブチルアンモニウムヒドロキシド(0.02 当量)	終夜でほぼ完結(2%出発材料)、82%溶液収率
9E	TBAB (0.02 当量)	終夜でほぼ完結(2%出発材料)、71% s 溶液収率
9F	トリブチルメチルアンモニウムクロリド(0.02 当量)	終夜で完結せず(4%出発材料)、72%溶液収率
9G	テトラブチルアンモニウムヒドロキシド(0.03 当量)	終夜でほぼ完結(3%出発材料)、76%溶液収率
9H	TBAB (0.03 当量)	終夜でほぼ完結(3%出発材料)、76%溶液収率
9I	トリブチルメチルアンモニウムクロリド(0.03 当量)	終夜でほぼ完結(2%出発材料)、78%溶液収率

(実施例 10)

2, 2, 6, 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - オン塩酸塩 (14・HCl) の調製

【化 258】



【0142】

2, 2, 6, 6 - テトラメチル - 4 - ピペリジノン (14) (30 g、193.2 mmol、1.0 当量) を、窒素をパージし、冷却器を装備した 500 mL の三口丸底フラスコに入れた。IPA (300 mL、10 vol) をフラスコに加え、混合物を溶解するまで 60 に加熱した。

【0143】

溶液に 60 で IPA 中 5 ~ 6 M HCl (40 mL、214.7 mmol、1.1 当量) を 10 分かけて加え、得られた懸濁液を 60 で 30 分間攪拌し、次いで周囲温度に冷却した。懸濁液を周囲温度で終夜攪拌し、次いで真空下で濾過し、IPA (3 × 60 m

L、3 × 2 v o l) で洗浄した。クリーム色固体を真空下濾過器上で10分間乾燥した。

【0144】

湿潤ケーキを、窒素をパージし、冷却器を装備した1Lの三ツ口丸底フラスコに入れた。IPA(450mL、15vol)をフラスコに加え、懸濁液を溶解するまで80に加熱した。混合物を周囲温度に3時間かけてゆっくり冷却し、得られた懸濁液を周囲温度で終夜撹拌した。

【0145】

懸濁液を真空下で濾過し、IPA(60mL、2vol)で洗浄し、真空下濾過器上で30分間乾燥した。得られた生成物を真空乾燥器中40で週末にかけて乾燥して、2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-4-オン塩酸塩(14・HCl)を白色結晶性固体、21.4g、収率64%として得た。

(実施例11)

(S)-3, 5, 5-トリメチル-ピロリジン-2-オン(16S)からの(S)-2, 2, 4-トリメチルピロリジン塩酸塩(17S・HCl)の合成

【化259】



【0146】

各反応器に、THF中の(S)-3, 5, 5-トリメチル-ピロリジン-2-オン(16S)、H₂および以下の表に示す触媒を入れた。反応器を200に加熱し、60barに加圧し、12時間反応させた。GC分析は、(S)-2, 2, 4-トリメチルピロリジンが「+」により示されたカラムにて生産されていることを示した。

【表A】

触媒	得られた生成物(+)
4% Pt - 2% Re/TiO ₂	+
4% Rh - 2% Re/TiO ₂	+
4% Rh/TiO ₂	+
4% Pd/TiO ₂	+
4% Pt/TiO ₂	+
4% Pt - 2% Sn/TiO ₂	+
4% Pt - 2% Co/TiO ₂	+

【0147】

(S)-3, 5, 5-トリメチル-ピロリジン-2-オン(16S)のTHF中2.5%溶液を、シリカゲル上に固定化した2%Pt-0.5%Sn/SiO₂触媒を予め充填しておいた充填層反応器中に0.05mL/分で流した。H₂ガスも充填層反応器中に20mL/分で流した。反応をWHSV(単位時間当たりの重量空間速度)0.01~0.02h⁻¹で80bar圧下130にて行った。生成物フィードをバッチタンク中に集め、バッチモードで(S)-2, 2, 4-トリメチルピロリジンHClに変換した：温度を20未満に維持しながら、36%塩酸(1.1当量)を加えた。溶媒を蒸留し、イソ

プロピルアセテート (4 v) で逆充填を行って、5 v の残留体積が残った。カールフィッシャー分析 $< 0.2\% \text{ w/w } \text{H}_2\text{O}$ 。MTBE (メチル tert ブチルエーテル) (1 v) を 20 ~ 30 で加え、固体を窒素下 15 ~ 20 で濾別し、イソプロピルアセテート (1.5 v) で洗浄し、真空下 40 ~ 45 で乾燥して、(S) - 2, 2, 4 - トリメチルピロリジン塩酸塩 (17 S · HCl) を白色結晶性固体 (収率 74.8%、96.1% ee) として得た。

代替合成

【0148】

(S) - 3, 5, 5 - トリメチル - ピロリジン - 2 - オン (16 S) の THF 中 2.5% 溶液を、シリカゲル上に固定化した 4% Pt - 2% Sn / TiO_2 触媒を予め充填しておいた充填層反応器中に 0.05 mL / 分で流した。H₂ ガスも充填層反応器中に 20 mL / 分で流した。反応を WHSV (単位時間当たりの重量空間速度) 0.01 ~ 0.02 h⁻¹ で 50 bar 圧下 200 にて行った。生成物フィードをバッチタンク中に集め、バッチモードで (S) - 2, 2, 4 - トリメチルピロリジン HCl に変換した：温度を 20 未満に維持しながら、36% 塩酸 (1.1 当量) を加えた。溶媒を蒸留し、イソプロピルアセテート (4 v) で逆充填を行って、5 v の残留体積が残った。カールフィッシャー分析 $< 0.2\% \text{ w/w } \text{H}_2\text{O}$ 。MTBE (メチル tert ブチルエーテル) (1 v) を 20 ~ 30 で加え、固体を窒素下 15 ~ 20 で濾別し、イソプロピルアセテート (1.5 v) で洗浄し、真空下 40 ~ 45 で乾燥して、(S) - 2, 2, 4 - トリメチルピロリジン塩酸塩 (17 S · HCl) を白色結晶性固体 (収率 88.5%、29.6% ee) として得た。

代替合成

【0149】

(S) - 3, 5, 5 - トリメチル - ピロリジン - 2 - オン (16 S) の THF 中 2.5% 溶液を、シリカゲル上に固定化した 2% Pt - 0.5% Sn / TiO_2 触媒を予め充填しておいた充填層反応器中に 0.05 mL / 分で流した。H₂ ガスも充填層反応器中に 20 mL / 分で流した。反応を WHSV (単位時間当たりの重量空間速度) 0.01 ~ 0.02 h⁻¹ で 50 bar 圧下 150 にて行った。生成物フィードをバッチタンク中に集め、バッチモードで (S) - 2, 2, 4 - トリメチルピロリジン HCl に変換した：温度を 20 未満に維持しながら、36% 塩酸 (1.1 当量) を加えた。溶媒を蒸留し、イソプロピルアセテート (4 v) で逆充填を行って、5 v の残留体積が残った。カールフィッシャー分析 $< 0.2\% \text{ w/w } \text{H}_2\text{O}$ 。MTBE (メチル tert ブチルエーテル) (1 v) を 20 ~ 30 で加え、固体を窒素下 15 ~ 20 で濾別し、イソプロピルアセテート (1.5 v) で洗浄し、真空下 40 ~ 45 で乾燥して、(S) - 2, 2, 4 - トリメチルピロリジン塩酸塩 (17 S · HCl) を白色結晶性固体 (収率 90.9%、98.0% ee) として得た。

代替合成

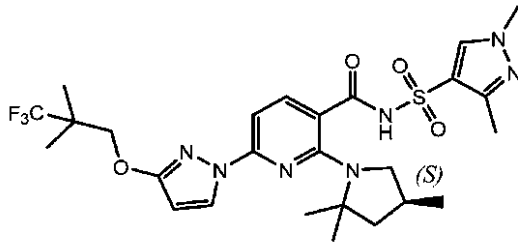
【0150】

(S) - 3, 5, 5 - トリメチル - ピロリジン - 2 - オン (16 S) の THF 中 2.5% 溶液を、シリカゲル上に固定化した 2% Pt - 8% Sn / TiO_2 触媒を予め充填しておいた充填層反応器中に 0.03 mL / 分で流した。H₂ ガスも充填層反応器中に 40 mL / 分で流した。反応を滞留時間 6 分で 55 bar 圧下 180 にて行った。生成物フィードをバッチタンク中に集め、バッチモードで (S) - 2, 2, 4 - トリメチルピロリジン HCl に変換した：温度を 20 未満に維持しながら、36% 塩酸 (1.1 当量) を加えた。溶媒を蒸留し、イソプロピルアセテート (4 v) で逆充填を行って、5 v の残留体積が残った。カールフィッシャー分析 $< 0.2\% \text{ w/w } \text{H}_2\text{O}$ 。MTBE (メチル tert ブチルエーテル) (1 v) を 20 ~ 30 で加え、固体を窒素下 15 ~ 20 で濾別し、イソプロピルアセテート (1.5 v) で洗浄し、真空下 40 ~ 45 で乾燥して、(S) - 2, 2, 4 - トリメチルピロリジン塩酸塩 (17 S · HCl) を白色結晶性固体 (収率 90.4%、96.8% ee) として得た。

(実施例 12)

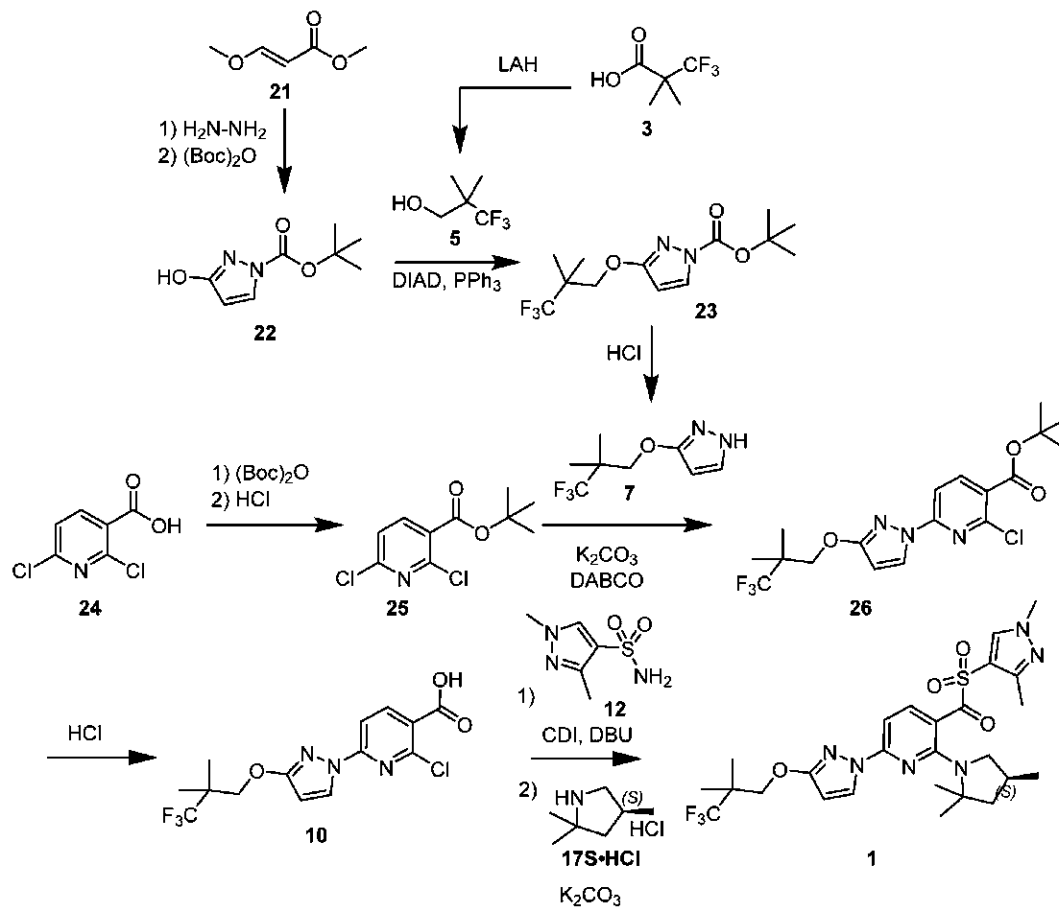
N - (1 , 3 - ジメチルピラゾール - 4 - イル) スルホニル - 6 - [3 - (3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 , 2 - ジメチル - プロポキシ) ピラゾール - 1 - イル] - 2 - [(4 S) - 2 , 2 , 4 - トリメチルピロリジン - 1 - イル] ピリジン - 3 - カルボキサミド (化合物 1) の調製

【化 2 6 0】



化合物 1

【化 2 6 1】



I. 出発材料の調製:

A. 3, 3, 3 - トリフルオロ - 2, 2 - ジメチルプロピオン酸 (3 1)、モルホリン塩の合成:

10

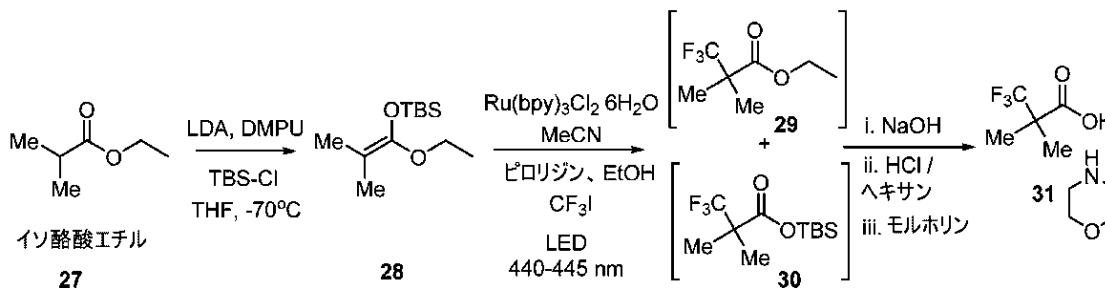
20

30

40

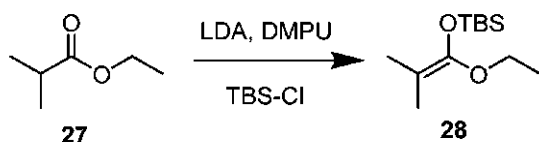
50

【化 2 6 2】



ステップ 1 : *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 (2 8)

【化 2 6 3】

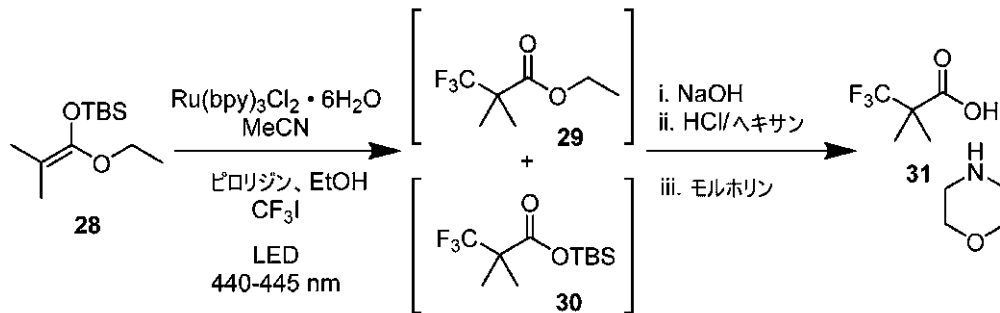


【 0 1 5 1】

J - K e m 熱電対およびオーバーヘッド攪拌機を装備した 2 L の三ツ口丸底フラスコを、窒素で > 2 0 分間パージした。ヘキシルリチウム溶液 (ヘキサン中 2 . 3 M ; 1 . 0 5 当量 ; 0 . 2 6 0 L ; 5 9 7 m m o l) をカヌーレによりフラスコ中に移した。次いでフラスコをドライアイス / イソプロピルアルコール浴中で - 6 5 に冷却し、ジイソプロピルアミン (1 . 0 5 当量 ; 0 . 8 4 2 L ; 5 9 7 m m o l) を添加漏斗により加え、内温を - 4 0 ± 5 で維持した。ジイソプロピルアミン添加が完了した時点で、テトラヒドロフラン (T H F) (0 . 4 2 3 L ; 6 . 4 v o l) を反応器に加え、反応物を室温に加熱し、1 5 分間攪拌した。次いで溶液を - 6 0 に冷却し、温度を - 4 5 未満に維持しながら、イソ酪酸エチル (1 . 0 当量 ; 0 . 7 5 4 L ; 5 6 8 m m o l) を滴下添加した。次いで 1 , 3 - ジメチル - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 2 (1 H) - ピリミジノン (D M P U) (0 . 9 当量 ; 0 . 6 1 6 L ; 5 1 1 m m o l) を反応フラスコに滴下添加し、温度を - 4 5 未満に維持した。別個のフラスコ中、*tert*-ブチルジメチルシリルクロリド (T B S C l) (1 . 0 5 当量 ; 8 9 . 9 g ; 5 9 7 m m o l) を T H F (T B S C l に関して 2 . 2 v o l) に溶解し、次いで 2 L の反応器に加えた。T B S C l 溶液を加える間、内温を - 3 0 で維持した。得られた反応混合物を室温に加熱し、不活性雰囲気下終夜攪拌した。反応溶液を 2 L の一ツ口丸底フラスコに移した。追加の T H F (5 0 m L × 2) を使用して濯ぎ、移した。溶液を真空で濃縮して、ほとんどの T H F を除去した。ヘキサンを濃縮した *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 (5 0 0 m L) に加えた。有機相を水 (5 0 0 m L × 3) で 3 回洗浄して、塩を除去した。有機層を N a ₂ S O ₄ (1 0 0 g) で脱水した。溶液を濾過し、廃棄するケーキを追加のヘキサン (1 0 0 m L) で洗浄した。得られた *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) ジメチルシランのヘキサン溶液を真空で濃縮した。定量的 1 H - N M R アッセイを内部標準として安息香酸ベンジルを用いて行った。定量的 N M R アッセイは、*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 1 0 8 . 6 グラム (収率 8 3 %) が存在し、*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) ジメチルシランに相対する 1 . 2 m o l % のイソ酪酸エチルも存在していることを示した。得られた *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) ジメチルシラン溶液を、ステップ 2 の光化学反応のため、さらには精製せずに使用した。

ステップ 2 : 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 , 2 - ジメチルプロピオン酸 (3 1) 、 モルホリン塩

【化 2 6 4 】



10

【 0 1 5 2 】

保存液 A : 濃縮した *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 (1 9 8 g ; 0 . 8 6 m o l) をアセトニトリル (8 9 5 g ; 1 . 1 4 L ; 5 . 8 v o l) に溶解して、濁った黄色溶液を得、次いでこれを濾過した。透明な濾過溶液の密度は 0 . 8 1 g / m L と測定され、モル濃度は 0 . 6 M と算出された。これは保存液 A (基質) と呼ばれる。

【 0 1 5 3 】

保存液 B : $Ru(bpy)_3Cl_2 \cdot 6H_2O$ をアセトニトリルに溶解し、続いてエタノールおよびピロリジンを加えることにより、触媒および試薬の溶液を調製して、赤色溶液を得た (測定した密度 : 0 . 8 1 0 g / m L) 。触媒のモル濃度を 0 . 0 0 1 7 2 M と算出した。E t O H / ピロリジンに対する溶液のモル濃度を約 2 . 3 M と算出した。表 6 を参照のこと。

表 6

【表 6 】

保存液	成分	mmol	質量	w/w%	密度	モル濃度 (M)
A	<i>tert</i> -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	860	264	17.1	0.81	約0.6
	アセトニトリル	--	895	82.9		
B-	$Ru(bpy)_3Cl_2$	1.35	1.01	0.16	0.81	約2.3
	エタノール	1790	82.5	13.1		
	ピロリジン	1790	127	20.1		
	アセトニトリル		421	66.7		

30

40

(i) 光化学トリフルオロメチル化

【 0 1 5 4 】

CF_3I ガスを、調節器およびマスフローコントローラーを使用してレクチャーボトルから直接反応器に送達した。保存液 A および B を各々 6 . 7 g / 分および 2 . 0 7 g / 分でポンプ移液して、静的ミキサー中で混合した。次いで得られた溶液を静的ミキサー中 CF_3I と合わせた。 CF_3I をマスフローコントローラーにより 2 . 0 0 g / 分 (2 当量) で反応器中に計量した。液体クロマトグラフィー (L C) アッセイは、1 . 0 % の *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) ジメチルシランが未反応で残っていることを示した。反応パラメーターの詳細を以下の表に示

50

す。800W 440～445LED光源で照射しながら、52mLの光反応器に反応ストリームを通した。最初の5分の溶出液を廃棄した。その後、溶出液を合計3.05時間集めた。合計約2.3Lの溶液を反応の間に集めた(約1.06mol)。表7を参照のこと。

表7

【表7】

保存液	濃度	当量
A (基質)	17.1 % w/w	1.0 当量
B (試薬、 触媒)	[EtOH] = 13.1 w/w% [Pyrrolidine] = 20.1 w/w% [Ru(bpy)₃Cl₂] = 0.16 w/w%	EtOH: 1.2 当量; ピロリジン (Pyrrolidine): 1.2 当量 Ru(bpy) ₃ Cl ₂ : 0.09 mol%
CF ₃ I	ガス	2.0 当量

10

20

(ii) 鹼化および塩生成

【0155】

粗製の溶液(4.1L、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1.60molから)の鹼化を、5Lの四ツ口丸底フラスコ中で15wt%NaOH(水溶液)(NaOH合計約320g)を使用するほぼ等サイズの2バッチで50にて2～4時間行った。ガスクロマトグラフィー(GC)分析により反応の完結が決定された時点で、再度合わせたバッチを室温に冷却し、ヘキサン(500mL)およびトルエン(500mL)を加えると、明確に相分離した。上部の有機層を半ブライン(1L)で洗浄し、生成物を含有する水溶液の最初の部分(4.5L)と合わせた。合わせた水性ストリームをヘキサン(500mL)で洗浄し、2～3Lに濃縮して、大多数の揮発性アセトニトリルを除去した。水性相に濃HCl(1L、12N)を加え、得られた混合物をヘキサン(4×1L)で抽出した。合わせたヘキサン抽出物を半ブライン(2×500mL)で洗浄し、濃縮して油状物(216g)を得た。油状物をTHF(580mL)に溶解し、モルホリン(120mL、1.0当量)を添加漏斗によりゆっくり加えた。添加が完了した時点で、バッチをモルホリン塩(0.5～1g)で播種し、種を保持し、そのまま30分増粘させた。ヘキサン(1660mL)を約2時間かけて加え、混合物をさらに3時間熟成した。バッチを濾過し、ヘキサン(約500mL)で少しずつ洗浄し、真空/乾燥空気フラッシング下で乾燥して、3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピオン酸、モルホリン塩を白色固体(283g、73%)として得た。

30

40

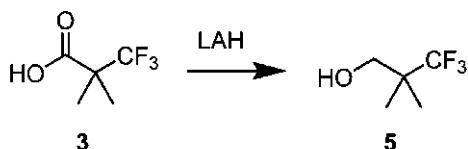
50

【化 2 6 5】

 ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 3.84-3.86 (m, 4H), 3.15-3.18 (m, 4H), 1.33 (s, 6H); ^{19}F NMR (376MHz, CD_3OD): δ -75.90 (s, 3F).

B . 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 , 2 - ジメチル - プロパン - 1 - オール (5) の合成

【化 2 6 6】



10

【 0 1 5 6】

1 L の三口丸底フラスコに、機械式攪拌機、冷却浴、添加漏斗および J - K e m 温度プローブを装着した。容器に窒素雰囲気下水素化アルミニウムリチウム (L A H) ペレット (6 . 3 g , 0 . 1 6 6 5 m o l) を入れた。次いで容器に窒素雰囲気下テトラヒドロフラン (2 0 0 m L) を入れた。混合物を室温で 0 . 5 時間攪拌して、ペレットを溶解した。次いで冷却浴に水中砕氷を入れ、反応温度を 0 に下げた。添加漏斗に、3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 , 2 - ジメチル - プロパン酸 (2 0 g , 0 . 1 2 8 1 m o l) のテトラヒドロフラン (6 0 m L) 中溶液を入れ、透明淡黄色溶液を 1 時間かけて滴下添加した。添加が完了した後、混合物を室温にゆっくり加温し、攪拌を 2 4 時間続けた。冷却浴中砕氷水で懸濁液を 0 に冷却し、次いで水 (6 . 3 m L) 、続いて水酸化ナトリウム溶液 (1 5 重量% ; 6 . 3 m L) 、次いで最後に水 (1 8 . 9 m L) を極めてゆっくり滴下添加することによりクエンチした。得られた白色懸濁液の反応温度は 5 と記録された。懸濁液を約 5 で 3 0 分間攪拌し、次いで 2 0 m m のセライト層に通して濾過した。濾過ケーキをテトラヒドロフラン (2 x 1 0 0 m L) で洗浄した。濾液を硫酸ナトリウム (1 5 0 g) で脱水し、次いで濾過した。濾液を減圧下で濃縮して、生成物 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 , 2 - ジメチル - プロパン - 1 - オールの T H F 中混合物 (1 H - N M R により決定される 7 3 重量% の生成物約 1 0 . 9 5 g および 2 7 w t . % T H F) を含有する無色透明油状物 (1 5 g) を得た。回転蒸発からの蒸留物を、3 0 c m の V i g r e u x カラムを使用して大気圧にて蒸留して、6 0 重量% の T H F および 4 0 重量% の生成物 (約 3 . 5 g) を含有する残渣 8 . 7 5 g を得、これは 1 4 . 4 5 g (収率 7 9 %) に対応する。

20

30

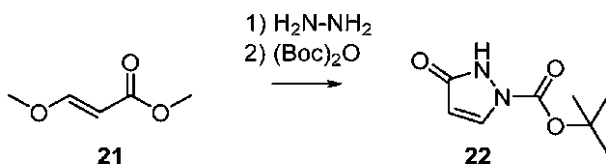
【化 2 6 7】

 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 4.99 (t, $J = 5.7$ Hz, 1H), 3.38(dd, $J = 5.8, 0.9$ Hz, 2H), 1.04 (d, $J = 0.9$ Hz, 6H).

C . t e r t - プチル 3 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - カルボキシレート (2 2) の合成

40

【化 2 6 8】



【 0 1 5 7】

5 0 L の S y r r i s 制御反応器を開始し、ジャケットを 2 0 、 1 5 0 r p m での攪

50

拌、還流冷却器（１０）および窒素パージに設定した。MeOH（２．８６０Ｌ）およびメチル（E）-3-メトキシプロパ-2-エノエート（２．６４３kg、２２．７６mol）を加え、反応器を密栓した。反応物を４０の内温に加熱し、ジャケット温度を４０で保持するようにシステムを設定した。ヒドラジン水和物（１３００gの５５％w/w、２２．３１mol）を添加漏斗により３０分かけて少しずつ加えた。反応物を６０に１時間加熱した。反応混合物を２０に冷却し、反応温度を＜３０に維持しながら、トリエチルアミン（２．４８３kg、３．４２０L、２４．５４mol）を少しずつ加えた。Boc無水物（ジ-tert-ブチルジカーボネート）（４．９６７kg、５．２２８L、２２．７６mol）のMeOH（２．８６０Ｌ）中溶液を、温度を＜４５に維持しながら少しずつ加えた。反応混合物を２０で１６時間撹拌した。反応溶液を部分的に濃縮してMeOHを除去し、透明薄琥珀色油状物を得た。得られた油状物を５０Ｌの反応器に移し、撹拌し、水（７．１５０Ｌ）およびヘプタン（７．１５０Ｌ）を加えた。添加により少量の生成物の沈殿を引き起こした。水性層を清潔な容器中に取り出し、界面およびヘプタン層を濾過して、固体（生成物）を分離した。水性層を反応器に再度移し、集めた固体を反応器中に再度置き、水性層と混合した。滴下漏斗を反応器に加え、酢酸（１．４７４kg、１．３９６L、２４．５４mol）を装填し、次いで酸を滴下添加し始めた。ジャケットを０に設定し、クエンチ発熱を吸収した。添加した後（pH＝５）、反応混合物を１時間撹拌した。固体を濾取し、水（７．１５０Ｌ）で洗浄し、水（３．５７５Ｌ）で２回目の洗浄を行い、吸引乾燥した。結晶性固体を２０Ｌの回転蒸発バルブ中に濾過器から掬い取り、ヘプタン（７．１５０Ｌ）を加えた。混合物を４５で３０分間スラリー化し、次いで１～２体積の溶媒を蒸留除去した。回転蒸発器のフラスコ中のスラリー液を濾過し、固体をヘプタン（３．５７５Ｌ）で洗浄し、吸引乾燥した。固体を真空でさらに乾燥（５０、１５mbar）して、tert-ブチル5-オキソ-1H-ピラゾール-2-カルボキシレート（２９２１g、７１％）を粗い固体として得た。

【化２６９】

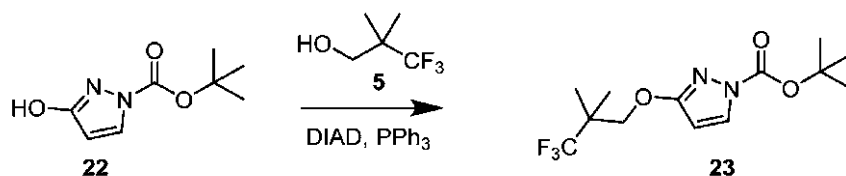
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.95 (s,

1H), 7.98 (d, J =2.9 Hz, 1H), 5.90 (d, J =2.9 Hz, 1H), 1.54 (s, 9H).

II. 化合物Iの調製

ステップA: tert-ブチル3-(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチル-プロポキシ)ピラゾール-1-カルボキシレート（２３）

【化２７０】



【０１５８】

3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチル-プロパン-1-オール（１０g、７０．３６mmol）およびtert-ブチル3-ヒドロキシピラゾール-1-カルボキシレート（１２．９６g、７０．３６mmol）のトルエン（１３０mL）中混合物を、トリフェニルホスフィン（２０．３０g、７７．４０mmol）で、続いてイソプロピルN-イソプロポキシカルボニルイミノカルバメート（１４．９９mL、７７．４０mmol）で処理し、混合物を１１０で１６時間撹拌した。黄色溶液を減圧下で濃縮し、ヘプタン（１００mL）で希釈し、沈殿したトリフェニルホスフィンオキシドを濾過により除去し、４：１のヘプタン／トルエン（１００mL）で洗浄した。黄色濾液を蒸発させ、残渣をヘキサン中酢酸エチル（０～４０％）の直線濃度勾配を用いるシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、tert-ブチル3-(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメ

チル - プロポキシ) ピラゾール - 1 - カルボキシレート (1 2 . 3 g、 5 7 %) を灰白色固体として得た。ESI - MS m/z 計算値 3 0 8 . 1 3 4 7 7、実測値 3 0 9 . 0 ($M + 1$)⁺ ; 保持時間 : 1 . 8 4 分。

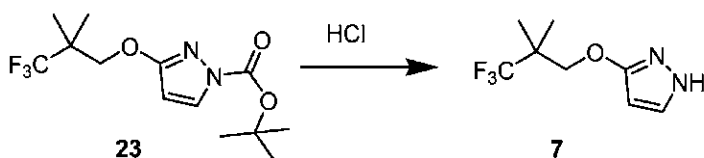
【化 2 7 1】

¹H NMR (400

MHz, DMSO-d₆) δ 8.10 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 6.15 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 4.18 (s, 2H), 1.55 (s, 9H), 1.21 (s, 6H).

ステップ B : 3 - (3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 , 2 - ジメチル - プロポキシ) - 1 H - ピラゾール (7)

【化 2 7 2】



【 0 1 5 9】

tert - ブチル 3 - (3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 , 2 - ジメチル - プロポキシ) ピラゾール - 1 - カルボキシレート (1 3 . 5 g、 4 3 . 7 9 mmol) を、ジオキサン中 4 M 塩化水素 (5 4 . 7 5 mL、 2 1 9 . 0 mmol) で処理し、混合物を 4 5 で 1 時間撹拌した。反応混合物を蒸発乾固し、残渣を 1 M NaOH 水溶液 (1 0 0 mL) およびメチル tert - ブチルエーテル (1 0 0 mL) で抽出し、ブライン (5 0 mL) で洗浄し、メチル tert - ブチルエーテル (5 0 mL) で抽出した。合わせた有機相を乾燥し、濾過し、蒸発させて、3 - (3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 , 2 - ジメチル - プロポキシ) - 1 H - ピラゾール (9 . 0 g、 9 6 %) を灰白色固体として得た。ESI - MS m/z 計算値 2 0 8 . 0 8 2 3 5、実測値 2 0 9 . 0 ($M + 1$)⁺ ; 保持時間 : 1 . 2 2 分。

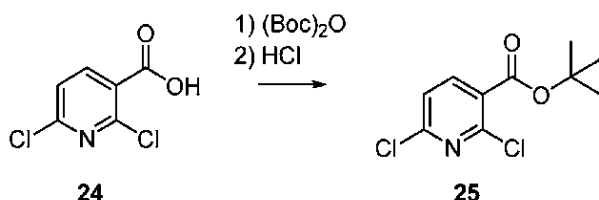
【化 2 7 3】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.91 (s, 1H), 7.52 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H),

5.69 (t, $J = 2.3$ Hz, 1H), 4.06 (s, 2H), 1.19 (s, 6H).

ステップ C : tert - ブチル 2 , 6 - ジクロロピリジン - 3 - カルボキシレート (2 5)

【化 2 7 4】



【 0 1 6 0】

2 , 6 - ジクロロピリジン - 3 - カルボン酸 (1 0 g、 5 2 . 0 8 mmol) の THF (2 1 0 mL) 中溶液を、ジ - tert - ブチルジカーボネート (1 7 g、 7 7 . 8 9 mmol) および 4 - (ジメチルアミノ) ピリジン (3 . 2 g、 2 6 . 1 9 mmol) で順次処理し、室温で終夜そのまま撹拌した。この時点で、1 N HCl (4 0 0 mL) を加え、混合物を約 1 0 分間激しく撹拌した。生成物を酢酸エチル (2 × 3 0 0 mL) で抽出し、合わせた有機層を水 (3 0 0 mL) およびブライン (1 5 0 mL) で洗浄し、硫酸ナ

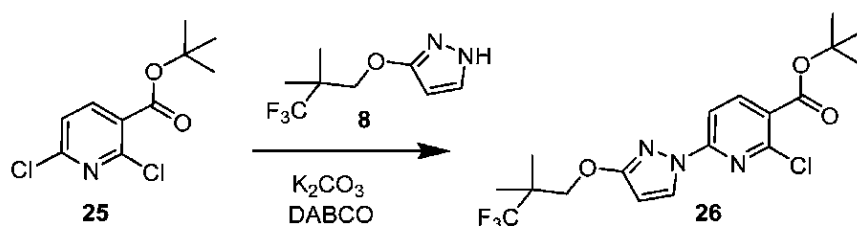
トリウムで脱水し、減圧下で濃縮して、tert-ブチル 2,6-ジクロロピリジン-3-カルボキシレート 12.94 g (収率 96%) を無色油状物として得た。ESI-MS m/z 計算値 247.01668、実測値 248.1 ($M+1$)⁺; 保持時間: 2.27 分。

【化 275】

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) ppm 1.60 (s, 9H), 7.30 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 8.05 (d, $J=8.2$ Hz, 1H).

ステップ D: tert-ブチル 2-クロロ-6-[3-(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチル-プロポキシ)ピラゾール-1-イル]ピリジン-3-カルボキシレート (26)

【化 276】



【0161】

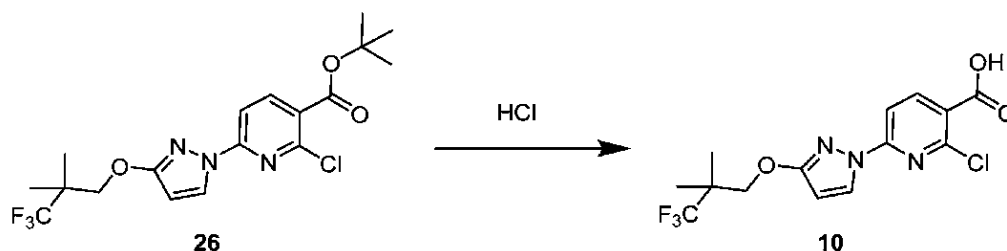
tert-ブチル 2,6-ジクロロピリジン-3-カルボキシレート (10.4 g、41.9 mmol) および 3-(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチル-プロポキシ)-1H-ピラゾール (9.0 g、41.93 mmol) の DMF (110 mL) 中溶液に、炭酸カリウム (7.53 g、54.5 mmol) および 1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン (706 mg、6.29 mmol) を加え、混合物を室温で 16 時間攪拌した。クリーム色懸濁液を冷水浴中で冷却し、冷水 (130 mL) をゆっくり加えた。濃厚懸濁液を室温で 1 時間攪拌し、濾過し、多量の水で洗浄して、tert-ブチル 2-クロロ-6-[3-(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチル-プロポキシ)ピラゾール-1-イル]ピリジン-3-カルボキシレート (17.6 g、99%) を灰白色固体として得た。ESI-MS m/z 計算値 419.12234、実測値 420.0 ($M+1$)⁺; 保持時間: 2.36 分。

【化 277】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.44 (d, $J=2.9$ Hz, 1H), 8.31 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.76 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 6.26 (d, $J=2.9$ Hz, 1H), 4.27 (s, 2H), 1.57 (s, 9H), 1.24 (s, 6H).

ステップ E: 2-クロロ-6-[3-(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチル-プロポキシ)ピラゾール-1-イル]ピリジン-3-カルボン酸 (10)

【化 278】



10

20

30

40

50

【 0 1 6 2 】

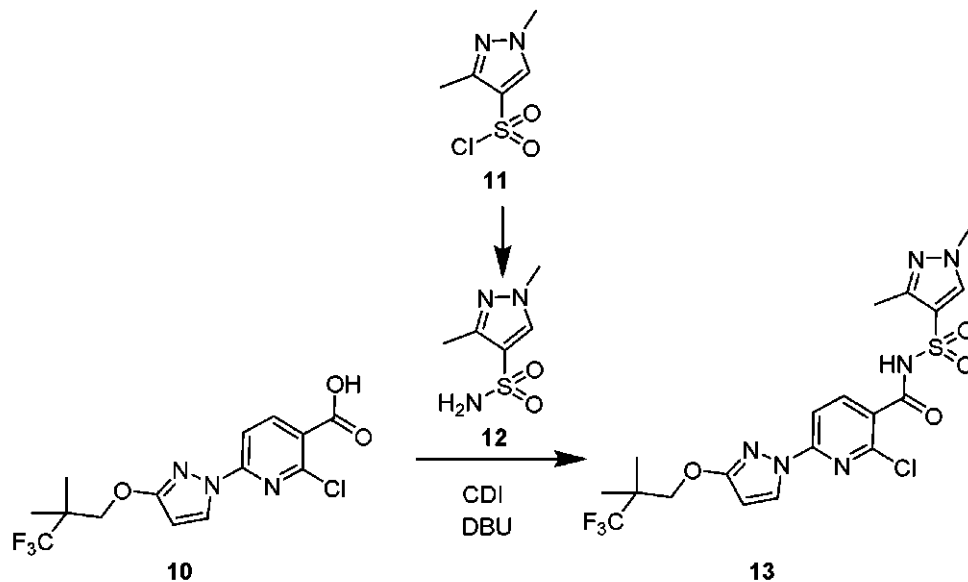
tert - ブチル 2 - クロロ - 6 - [3 - (3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 , 2 - ジメチル - プロポキシ) ピラゾール - 1 - イル] ピリジン - 3 - カルボキシレート (17 . 6 g、40 . 25 mmol) を、イソプロパノール (85 mL) 中で懸濁し、塩酸 (6 M の 34 mL、201 mmol) で処理し、3 時間加熱還流した (還流状態でほぼ完全に溶液になり、再度沈殿し始めた)。懸濁液を還流状態で水 (51 mL) にて希釈し、攪拌下室温に 2 . 5 時間そのまま冷却した。固体を濾取し、1 : 1 のイソプロパノール / 水 (50 mL)、多量の水で洗浄し、窒素ブリードしながら乾燥キャビネット中真空下 45 ~ 50 で終夜乾燥して、2 - クロロ - 6 - [3 - (3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 , 2 - ジメチル - プロポキシ) ピラゾール - 1 - イル] ピリジン - 3 - カルボン酸 (13 . 7 g、91 %) を灰白色固体として得た。ESI - MS m / z 計算値 363 . 05975、実測値 364 . 0 (M + 1)⁺ ; 保持時間 : 1 . 79 分。

【 化 2 7 9 】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.61 (s, 1H), 8.44 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 8.39 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.25 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 4.28 (s, 2H), 1.24 (s, 6H).

ステップ F : 2 - クロロ - N - (1 , 3 - ジメチルピラゾール - 4 - イル) スルホニル - 6 - [3 - (3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 , 2 - ジメチル - プロポキシ) ピラゾール - 1 - イル] ピリジン - 3 - カルボキサミド (13)

【 化 2 8 0 】



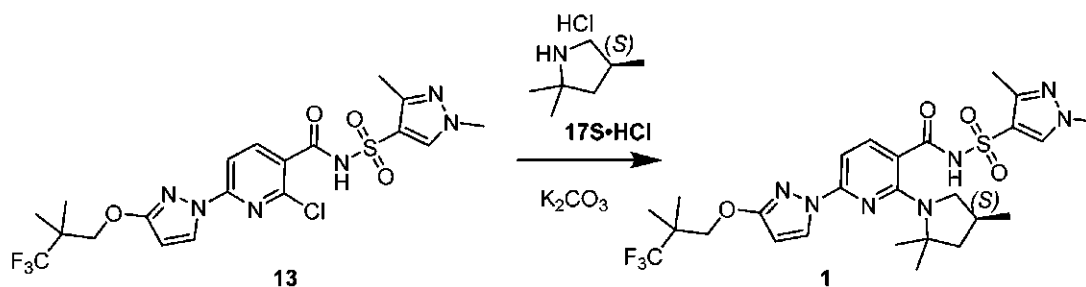
【 0 1 6 3 】

2 - クロロ - 6 - [3 - (3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 , 2 - ジメチル - プロポキシ) ピラゾール - 1 - イル] ピリジン - 3 - カルボン酸 (100 mg、0 . 2667 mmol) および CDI (512 mg、3 . 158 mmol) を THF (582 . 0 μL) 中で合わせ、混合物を室温で攪拌した。一方、1 , 3 - ジメチルピラゾール - 4 - スルホニルクロリド (62 mg、0 . 3185 mmol) を、別個のバイアル中でアンモニア (メタノール中) と合わせると、直ぐに白色固体が生成した。さらに 20 分間攪拌した後、揮発物を蒸発除去し、ジクロロメタン 1 mL を固体の残渣に加え、蒸発もさせた。次いで DBU (100 μL、0 . 6687 mmol) を加え、混合物を 60 で 5 分間攪拌し、続いて THF (1 mL) を加え、これを引き続き蒸発させた。次いで THF 中の CDI 活性化カルボン酸を含有するバイアルの内容物を、新たに生成したスルホンアミドおよび DBU

を含有するバイアルに加え、反応混合物を室温で4時間撹拌した。反応混合物を酢酸エチル10 mLで希釈し、クエン酸の溶液(1 M)10 mLで洗浄した。水性層を酢酸エチル(2 × 10 mL)で抽出し、合わせた有機物をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮して、2-クロロ-N-(1,3-ジメチルピラゾール-4-イル)スルホニル-6-[3-(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチル-プロポキシ)ピラゾール-1-イル]ピリジン-3-カルボキサミドを白色固体(137 mg、99%)として得、これをさらには精製せずに次のステップに使用した。ESI-MS m/z 計算値520.09076、実測値521.1(M+1)⁺; 保持時間: 0.68分。

ステップG: N-(1,3-ジメチルピラゾール-4-イル)スルホニル-6-[3-(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチル-プロポキシ)ピラゾール-1-イル]-2-[(4S)-2,2,4-トリメチルピロリジン-1-イル]ピリジン-3-カルボキサミド(化合物1)

【化281】



【0164】

2-クロロ-N-(1,3-ジメチルピラゾール-4-イル)スルホニル-6-[3-(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチル-プロポキシ)ピラゾール-1-イル]ピリジン-3-カルボキサミド(137 mg、0.2630 mmol)、(4S)-2,2,4-トリメチルピロリジン(塩酸塩)(118 mg、0.7884 mmol)および炭酸カリウム(219 mg、1.585 mmol)をDMSO(685.0 μL)中で合わせ、混合物を130 °Cで16時間加熱した。反応物を室温に冷却し、水1 mLを加えた。15分間撹拌した後、バイアルの内容物を静置し、液体部分をピペットにより除去し、残った固体を酢酸エチル20 mLで溶解し、1 Mクエン酸(15 mL)で洗浄した。層を分離し、水性層を酢酸エチル15 mLでさらに2回抽出した。有機物を合わせ、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮した。得られた固体をジクロロメタン中メタノール(0~10%)の濃度勾配で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーによりさらに精製して、N-(1,3-ジメチルピラゾール-4-イル)スルホニル-6-[3-(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチル-プロポキシ)ピラゾール-1-イル]-2-[(4S)-2,2,4-トリメチルピロリジン-1-イル]ピリジン-3-カルボキサミド(72 mg、41%)を白色固体として得た。ESI-MS m/z 計算値597.2345、実測値598.3(M+1)⁺; 保持時間: 2.1分。

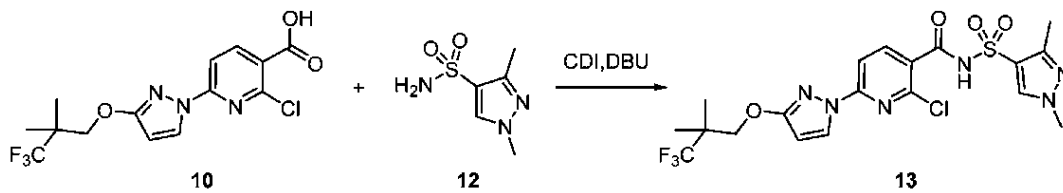
【化282】

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.36 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.22 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.17 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.23 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.56 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 2.41 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.18 (dd, J = 12.4, 6.1 Hz, 1H), 1.87 (dd, J = 11.7, 5.5 Hz, 1H), 1.55 (d, J = 11.2 Hz, 6H), 1.42 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 1.23 (s, 6H), 0.81 (d, J = 6.2 Hz, 3H).

代替のステップF: 2-クロロ-N-(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)

ル)スルホニル)-6-(3-(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロポキシ)-1H-ピラゾール-1-イル)ニコチンアミド(13)

【化283】



10

【0165】

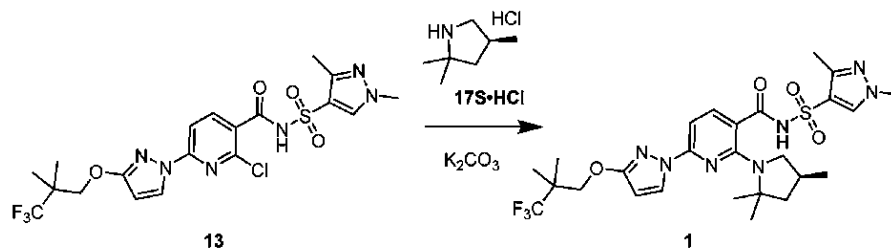
2-クロロ-6-[3-(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチル-プロポキシ)ピラゾール-1-イル]ピリジン-3-カルボン酸(20.0g、53.89mmol)のTHF(78.40mL)中懸濁液に、固体のカルボニルジイミダゾール(およそ10.49g、64.67mmol)を少しずつ加え、得られた溶液を室温で撹拌した(18~21のわずかな発熱が観察された)。1時間後、固体の1,3-ジメチルピラゾール-4-スルホンアミド(およそ11.33g、64.67mmol)を加え、続いてDBU(およそ9.845g、9.671mL、64.67mmol)を2つの等量で1分かけて加えた(19から35の発熱)。反応混合物を室温で16時間撹拌した。反応混合物を酢酸エチル(118mL)で、次いでHCl(2Mのおよそ107.8mL、215.6mmol)で希釈した。相を分離し、水性相を酢酸エチル(ethyl acetate)(78mL)で抽出した。合わせた有機物を水(39.2mL)で、次いでブライン(40mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮した。得られた泡状物を1:1のイソプロパノール:ヘプタン混合物(80mL)から結晶化して、2-クロロ-N-(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)スルホニル)-6-(3-(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロポキシ)-1H-ピラゾール-1-イル)ニコチンアミド(26.1g、93%)を白色固体として得た。ESI-MS m/z 計算値520.0、実測値520.9(M+1)⁺; 保持時間: 1.83分。

20

最初の代替のステップG: N-(1,3-ジメチルピラゾール-4-イル)スルホニル)-6-[3-(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチル-プロポキシ)ピラゾール-1-イル]-2-[(4S)-2,2,4-トリメチルピロリジン-1-イル]ピリジン-3-カルボキサミド(化合物1)

30

【化284】



40

【0166】

2-クロロ-N-(1,3-ジメチルピラゾール-4-イル)スルホニル)-6-[3-(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチル-プロポキシ)ピラゾール-1-イル]ピリジン-3-カルボキサミド(20.0g、38.39mmol)、(4S)-2,2,4-トリメチルピロリジン(塩酸塩)(およそ14.36g、95.98mmol)およびK₂CO₃(およそ26.54g、192.0mmol)を、還流冷却器を有する500mLのフラスコ中、DMSO(80.00mL)および1,2-ジエトキシエタン(20.00mL)中で合わせた。反応混合物を120で16時間加熱し、次いで室温に

50

冷却した。反応物をDCM(200.0mL)およびHCl(2Mのおよそ172.8mL、345.5mmol)；水溶液pH約1で希釈した。相を分離し、水性相をDCM(100.0mL)で抽出した。有機相を合わせ、水(100.0mL)で洗浄し(3×)、乾燥(Na2SO4)して、琥珀色溶液を得た。溶液をDCM充填シリカゲルベッド(80g；4g/g)に通して濾過し、20%EtOAc/DCM(5×200mL)で洗浄した。合わせた濾液/洗液を濃縮して、灰白色粉末22.2gを得た。粉末をMTBE(140mL)で30分間スラリー化した。固体を濾取(紙/焼結ガラス)し、空気乾燥した後、24gを得た。固体を乾燥皿に移し、終夜真空乾燥させて(40/200torr/N2ブリード)、白色粉末20.70g(90%)を得た。ESI-MS m/z 計算値597.2345、実測値598.0(M+1)+；保持時間：2.18分。

10

【化285】

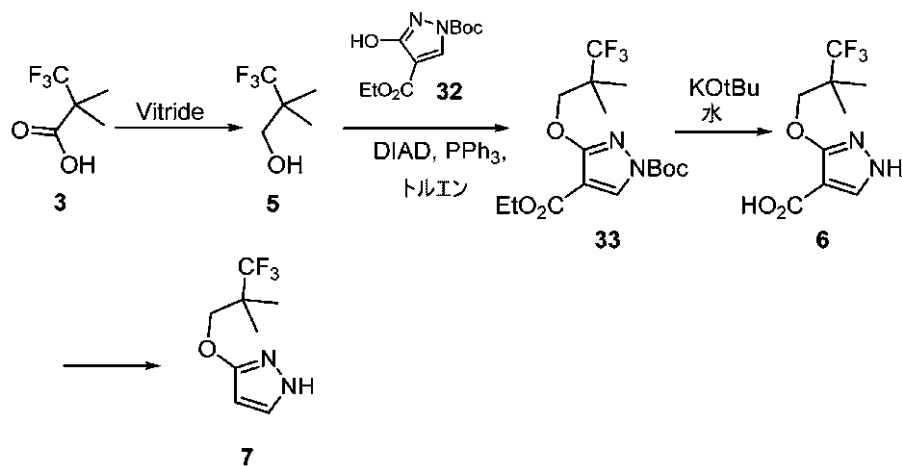
¹H NMR (400 MHz, クロロホルム -d) δ

13.85 (s, 1H), 8.30 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.55 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.98 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.24 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.44 (dd, J = 10.3, 8.4 Hz, 1H), 3.09 (dd, J = 10.3, 7.8 Hz, 1H), 2.67 – 2.52 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.12 (dd, J = 12.3, 7.8 Hz, 1H), 1.70 (dd, J = 12.4, 9.6 Hz, 1H), 1.37 (s, 3H), 1.33 (s, 3H), 1.27 (s, 6H), 1.20 (d, 3H).

20

III. 3 - (3, 3, 3 - トリフルオロ - 2, 2 - ジメチル - プロポキシ) - 1H - ピラゾール(7)の代替合成

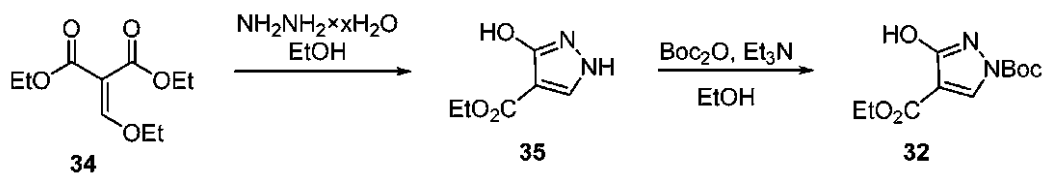
【化286】



30

A. 1 - (tert - ブチル) 4 - エチル 3 - ヒドロキシ - 1H - ピラゾール - 1, 4 - ジカルボキシレート(32)の調製

【化287】



40

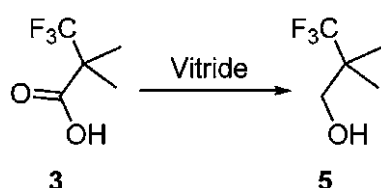
【0167】

反応器にジエチル 2 - (エトキシメチレン) マロネート(4.32g、20mmol、1当量)を入れ、ヒドラジン(1.18mL、55%w/w、1.04当量)を加えると、温度は16 から 23 に上昇した。混合物を2時間加熱還流し、アリコート除去し

50

、1 : 1のMeCN / 水で希釈し、評価した。追加のアリコートをと = 6時間および t = 6 . 5時間で除去した。およそ8 . 5時間後、加熱時間を12時間に設定した。加熱が完了した後、追加のアリコートをHPLCを使用して評価した。冷却すると反応混合物は結晶化したので、反応の進行をモニターするために追加のアリコートを除去しながら、混合物を6時間再度加熱還流し、次いで周囲温度に冷却した。冷却すると反応混合物は結晶化し、混合物を40℃に加熱した。Et₃N (139 μL)を加え、続いて添加漏斗により EtOH (4 . 4 mL)中のBoc₂O (4 . 37 g)を加えた。混合物は均一になった。15分後 (添加の途中)、結晶化が開始した。30分の合計添加後、添加は完了した。50分後、HPLCアリコートを試料採取した。さらに15分後、反応混合物を周囲温度に冷却した。2時間40分後、水 (20 mL)を加えた。さらに1時間後、固体を濾取し、2 : 1のEtOH / 水 (2 × 9 mL)で洗浄した。固体を真空乾燥器中N₂ブリードしながら50℃で乾燥した。乾燥した後、1 - (tert - ブチル) 4 - エチル 3 - ヒドロキシ - 1 H - ピラゾール - 1 , 4 - ジカルボキシレートを得た (3 . 04 g)。
B . 3 - (3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 , 2 - ジメチル - プロポキシ) - 1 H - ピラゾール (7) の調製

ステップ1 : 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 , 2 - ジメチルプロパン - 1 - オール (5)
【化288】



【0168】

反応器にトルエン (300 mL) および 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 , 2 - ジメチルプロパン酸 (30 g、192 . 2 mmol)を入れ、密栓し、窒素下パージした。内部温度を40℃に制御するように反応を設定した。Vitride (登録商標)の溶液 (トルエン中の65%、およそ119 . 6 gの65% w/w、115 . 4 mLの65% w/w、384 . 4 mmol)を、シリンジによる添加に設定し、標的添加温度を40℃と50℃の間にして、添加を40℃で開始した。反応物を40℃で90分間撹拌した。反応物を10℃に冷却し、残ったVitride (登録商標)を水 (6 mL)をゆっくり加えてクエンチした。15% NaOH水溶液 (30 mL)の溶液を少しずつ加え、固体は塩基添加の途中で沈殿した。水 (60 . 00 mL)を加えた。混合物を30℃に加熱し、少なくとも15分間保持した。次いで混合物を20℃に冷却した。水性層を除去した。有機層を水 (60 mL × 3)で洗浄し、次いでブライン (60 mL)で洗浄した。洗浄した有機層をNa₂SO₄下で、続いてMgSO₄で乾燥した。ミックスをセライトに通して濾過し、ケーキをトルエン (60 . 00 mL)で洗浄し、吸引乾燥した。生成物 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 , 2 - ジメチル - プロパン - 1 - オール (22 . 5 g、82%)を無色透明溶液として得た。

ステップ2 : 1 - (tert - ブチル) 4 - エチル 3 - (3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 , 2 - ジメチルプロポキシ) - 1 H - ピラゾール - 1 , 4 - ジカルボキシレート (33)

10

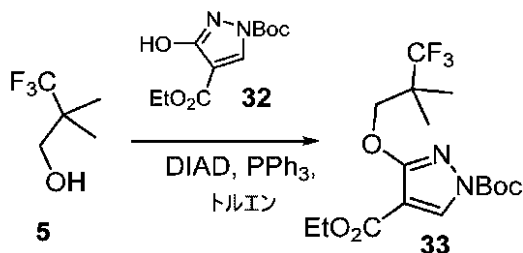
20

30

40

50

【化 2 8 9】



10

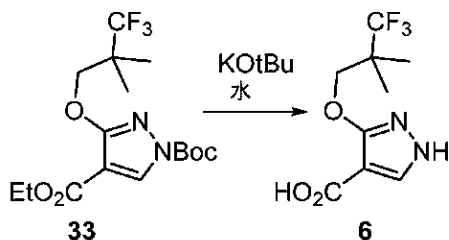
【 0 1 6 9】

反応器に 1 - (tert - ブチル) 4 - エチル 3 - ヒドロキシ - 1 H - ピラゾール - 1 , 4 - ジカルボキシレート (5 . 1 3 g、2 0 . 0 2 m m o l)、3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 , 2 - ジメチルプロパン - 1 - オール (2 . 8 5 g、2 0 . 1 m m o l)、トリフェニルホスフィン (5 . 2 5 g、2 0 . 0 m m o l) およびトルエン (3 0 m L) を入れた。これを周囲温度で攪拌し、D I A D (4 m L、2 0 m m o l) をピペットにより加えた。スラリー液は均一になり、反応物の温度は 1 6 から 3 6 に上昇した。反応物を 1 0 5 に 8 5 分間加熱し、次いで周囲温度に冷却した。冷却すると材料は結晶化し、トリフェニルホスフィンオキシド (triphenyl phosphine oxide) で播種した。周囲温度で攪拌しながら、ヘプタン (2 0 m L) を加えた。混合物を濾過し、固体をトルエン / ヘプタン (3 : 2 比、1 0 m L) で 2 回洗浄した。濾液を濃縮し、真空乾燥器中 N₂ ブリードしながら 5 0 でさらに乾燥して、1 - (tert - ブチル) 4 - エチル 3 - (3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 , 2 - ジメチルプロポキシ) - 1 H - ピラゾール - 1 , 4 - ジカルボキシレートをゴム状固体として得、これをさらには精製せずに使用した。

20

ステップ 3 : 3 - (3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 , 2 - ジメチルプロポキシ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 (6)

【化 2 9 0】



30

【 0 1 7 0】

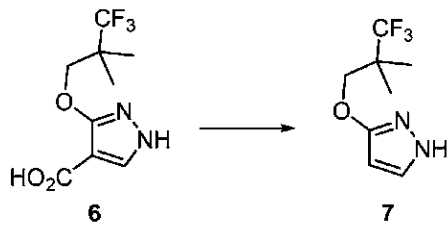
前ステップからの 1 - (tert - ブチル) 4 - エチル 3 - (3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 , 2 - ジメチルプロポキシ) - 1 H - ピラゾール - 1 , 4 - ジカルボキシレートおよび 2 - メチルテトラヒドロフラン (2 - Me - T H F、6 2 m L) の溶液を調製し、K O t - B u (1 2 . 3 5 g、1 1 0 . 1 m m o l) を一度に加えた。反応物の温度は 4 0 に上昇し、混合物は濃厚なスラリー液になった。反応物の温度を 4 0 で維持し、水 (5 0 0 μ L、2 7 . 7 5 m m o l) を加え、次いで反応物の温度は 4 7 に上昇した。3 . 5 時間後、反応物を周囲温度に冷却し、水 (4 0 m L) を加え、水性相を 2 - Me - T H F (1 × 2 0 m L) で抽出した。水性相を濃 H C l (8 . 4 m L、1 2 M、1 0 0 . 8 m m o l) で pH = 2 ~ 3 に酸性化すると、結晶化が起こった。イソプロパノール (5 m L、水中 1 0 % v / v) を加えた。固体を濾取し、イソプロパノール (3 × 1 5 m L、水中 1 0 % v / v) で洗浄した。固体を真空乾燥器中 N₂ ブリードしながら 5 0 で乾燥して、3 - (3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 , 2 - ジメチルプロポキシ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 (4 . 0 g、7 9 %) を固体として得た。

40

50

ステップ 4 : 3 - (3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 , 2 - ジメチル - プロポキシ) - 1 H - ピラゾール (7)

【化 2 9 1】



10

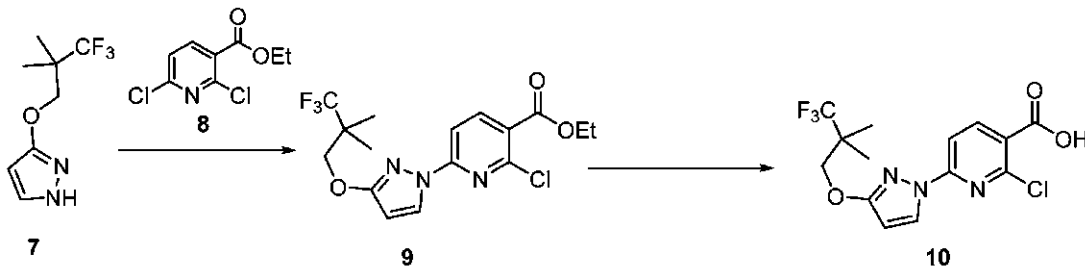
【 0 1 7 1】

3 - (3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 , 2 - ジメチルプロポキシ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 (5 0 m g 、 1 . 0 当量) 、 D B U (6 μ L 、 0 . 2 当量) およびジメチルアセトアミド (0 . 1 5 m L) を混合し、80 に3時間、次いで100 に2時間加熱した。この時点で、HPLCによりモニターした反応は、3 - (3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 , 2 - ジメチル - プロポキシ) - 1 H - ピラゾールにほぼ完全に変換していることを示した。

IV . 2 - クロロ - 6 - [3 - (3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 , 2 - ジメチル - プロポキシ) ピラゾール - 1 - イル] ピリジン - 3 - カルボン酸 (1 0) の調製のための代替手順

20

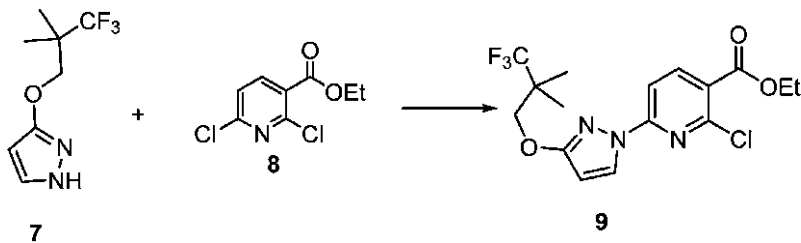
【化 2 9 2】



ステップ A : エチル 2 - クロロ - 6 - (3 - (3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 , 2 - ジメチルプロポキシ) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ニコチネート (9)

30

【化 2 9 3】



40

【 0 1 7 2】

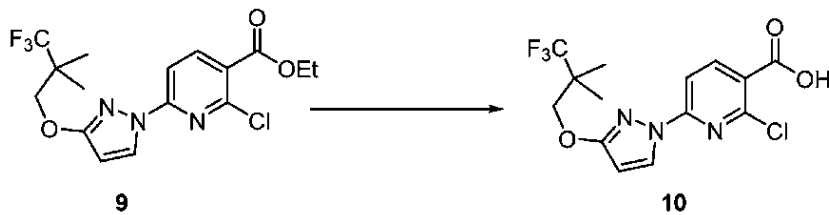
エチル 2 , 6 - ジクロロニコチネート (2 5 6 g 、 1 . 1 6 m o l) および 3 - (3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 , 2 - ジメチル - プロポキシ) - 1 H - ピラゾール (2 4 2 g 、 1 . 1 6 m o l) の D M F (1 . 5 3 L) 中溶液を、炭酸カリウム (2 0 9 g 、 1 . 5 1 m o l) および 1 , 4 - ジアザビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン (D A B C O) (1 9 . 6 g 、 1 7 4 m m o l) で処理した。得られた懸濁液を攪拌し、14 から 25 に発熱させ、次いで3日間外部冷却しながら20 ~ 25 で維持した。温度を25未満に維持しながら、水 (2 . 0 L) を細いストリームで加えて、懸濁液を10未満に冷却した。添加が完了した後、懸濁液をさらに1時間攪拌した。固体を濾取 (焼結ガラス / ポリパッド) し、濾過ケーキを水 (2 x 5 0 0 m L) で洗浄し、吸引で2時間乾燥して、含水のエ

50

チル 2 - クロロ - 6 - (3 - (3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 , 2 - ジメチルプロポキシ) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ニコチネート (5 1 2 g ; 収率 1 1 3 %) を白色粉末として得、これをさらにはステップを行わずに引き続く反応に使用した。

ステップ B : 2 - クロロ - 6 - (3 - (3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 , 2 - ジメチルプロポキシ) - 1 h - ピラゾール - 1 - イル) ニコチン酸

【化 2 9 4】



10

【 0 1 7 3】

E t O H (1 . 1 4 L) および T H F (4 5 5 m L) 中の含水のエチル 2 - クロロ - 6 - (3 - (3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 , 2 - ジメチルプロポキシ) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ニコチネート (4 5 5 g 、 1 . 1 6 m o l ; 前ステップから収率 1 0 0 % と仮定) に、1 M N a O H (1 . 1 6 L 、 1 . 1 6 m o l) を加えたときに、周囲温度 (1 7) で撹拌した。反応混合物は 3 0 に発熱し、4 0 で 2 時間さらに加温した。溶液を 1 M H C l (1 . 3 9 L 、 1 . 3 9 m o l) でクエンチすると、直ちに沈殿をもたらし、酸を加えるとより濃厚になった。クリーム状の懸濁液を室温に冷却し、終夜撹拌した。固体を濾取した (焼結ガラス / ポリパッド) 。濾過ケーキを水 (2 × 5 0 0 m L) で洗浄した。濾過ケーキを 1 時間吸引乾燥したが、湿潤なままであった。含水固体を 1 0 L の B u c h i フラスコに移し、さらに乾燥させたが (5 0 / 2 0 t o r r) 、有効ではなかった。i - P r O H と共に追い出すことにより乾燥させるさらなる努力も無効であった。含水固体を i - P r O A c (3 L) で逆充填し、懸濁液を 6 0 (均質化) で加熱し、再濃縮して乾燥 (5 0 / 2 0 t o r r) した後、良好な乾燥を達成して、乾燥 2 - クロロ - 6 - (3 - (3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 , 2 - ジメチルプロポキシ) - 1 h - ピラゾール - 1 - イル) ニコチン酸 (4 0 8 g ; 2 ステップで収率 9 7 %) を微細白色粉末として得た。生成物を真空乾燥器中 2 時間さらに乾燥 (5 0 / 1 0 t o r r / N 2 ブリード) したが、ほんのわずかな減量が観察された。

20

30

【化 2 9 5】

¹H NMR

(4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) δ 13.64 (s , 1 H) , 8.49 – 8.36 (m , 2 H) , 7.77 (d , J = 8.4 H z , 1 H) , 6.26 (d , J = 2.8 H z , 1 H) , 4.28 (s , 2 H) , 1.24 (s , 6 H) . ¹⁹F NMR (3 7 6 M H z , D M S O - d ₆) δ - 75.2.

K F 分析 : 水 0 . 0 4 % .

40

(実施例 1 3)

N - (ベンゼンスルホニル) - 6 - [3 - [2 - [1 - (トリフルオロメチル) シクロプロピル] エトキシ] ピラゾール - 1 - イル] - 2 - [(4 S) - 2 , 2 , 4 - トリメチルピロリジン - 1 - イル] ピリジン - 3 - カルボキサミド (化合物 2) の調製

50

10



30

ステップ2：エチル3-(2-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)エトキシ)-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート(49)

Chemical reaction scheme showing the conversion of compound **55** to compound **49** using KOH.

Compound **55** (starting material) is a pyridine derivative with a tert-butyl (Boc) group at the 4-position, an ethyl ester group at the 3-position, and a 2-(2-(trifluoromethyl)cyclopropyl)ethoxy group at the 2-position.

Reaction conditions: KOH.

Compound **49** (product) is the corresponding pyridine derivative where the Boc group has been removed, replaced by a hydrogen atom.

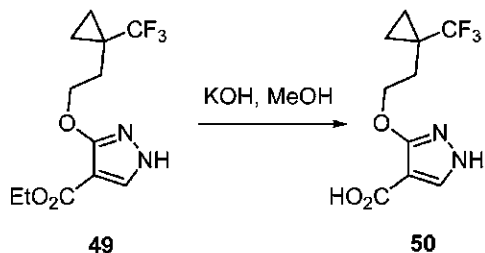
40

50

引乾燥し、次いで真空乾固した（55、真空）。エチル 3 - (2 - (1 - (トリフルオロメチル)シクロプロピル)エトキシ) - 1H - ピラゾール - 4 - カルボキシレート 52 . 3 g を粗製の無色固体として得、これをさらには精製せずに使用した。

ステップ 3 : 3 - (2 - (1 - (トリフルオロメチル)シクロプロピル)エトキシ) - 1H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 (50)

【化 301】



10

【0176】

ジャケットを 40 に設定し、450 rpm で攪拌し、室温での還流冷却器および窒素パージを用いて、500 mL の反応器を開始した。容器にメタノール (150.0 mL、3.0 vol)、エチル 3 - (2 - (1 - (トリフルオロメチル)シクロプロピル)エトキシ) - 1H - ピラゾール - 4 - カルボキシレートの溶液 (50.0 g、171.1 mmol、1.0 当量) を入れ、反応物を攪拌して固体を懸濁した。内温を 40 で維持するように反応器を設定した。内温を < 50 に維持しながら、混合物に KOH (45% KOH 水溶液 96 g、1.71 mol、10.0 当量) を少しずつ加えた。添加が完了した時点で、温度を 50 で維持するように反応を設定し、反応を 23 時間進め、HPLC によりモニターした。完結した時点で、反応物を 10 に冷却し、次いで回転蒸発器上で部分的に濃縮して、ほとんどの MeOH を除去した。得られた溶液を水 (250 mL、5.0 vol) および 2 - Me - THF (150 mL、3.0 vol) で希釈し、反応器に移し、室温で攪拌し、次いで停止し、層を分離した。層を試験して、有機層中に TPPO - DIAD 錯体が残し、水性層中に生成物があった。水性層を 2 - Me - THF (100 mL、2.0 vol) で再度洗浄し、層を分離し、水性層を反応容器に戻した。攪拌機を開始して 450 rpm に設定し、反応器のジャケットを 0 に設定した。内温を 10 と 30

20

30

の間で維持しながら、6 M HCl 水溶液 (427 mL、15 当量) を少しずつ加えることにより、pH を酸性 pH に調節した。pH が中性に近づくとき生成物が結晶化し始め、激しいオフガス発生を伴うので、酸をゆっくり加え、次いで pH が 1 に達するようにさらに加え、この時点でオフガス発生は止んでいた。得られた懸濁液に 2 - Me - THF (400 mL、8.0 vol) を加え、生成物を有機層中に溶解させた。攪拌を停止し、層を分離し、水性層を反応器に戻し、攪拌し、2 - Me - THF (100 mL、2.0 vol) で再度抽出した。有機層を反応器中で合わせ、室温で攪拌し、ブライン (100 mL、2 vol) で洗浄し、Na₂SO₄ で脱水し、セライトに通して濾過し、固体を 2 - Me - THF (50 mL、1.0 vol) で洗浄した。濾液を清潔な回転蒸発フラスコに移し、攪拌し、50 に加温し、ヘプタン (200 mL、4.0 vol) を加え、次いでヘプタン (300 mL、6.0 vol) を加えて部分的に濃縮し、次いで 3 - (2 - (1 - (トリフルオロメチル)シクロプロピル)エトキシ) - 1H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 50 mg で播種し、溶媒を除去する間で生成物が結晶化した。大部分の 2 - Me - THF を蒸留除去した時点で蒸留を停止した。浴加熱器を停止し、真空除去し、混合物を攪拌し、室温に冷却した。混合物を濾過 (低速) し、固体をヘプタン (100 mL、2.0 vol) で洗浄し、固体を集め、真空乾固した (50、回転蒸発)。3 - (2 - (1 - (トリフルオロメチル)シクロプロピル)エトキシ) - 1H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 22.47 g を灰白色固体として得た。

40

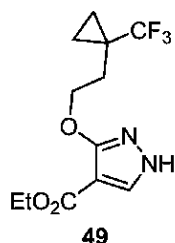
50

【化 3 0 2】

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.45 (s, 2H), 8.01 (s, 1H), 4.26 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.05 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 0.92 (m, 4H).

B . エチル 3 - (2 - (1 - (トリフルオロメチル) シクロプロピル) エトキシ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキシレート (4 9) の代替合成

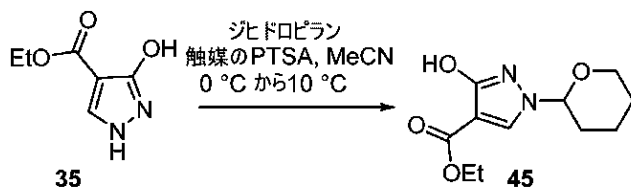
【化 3 0 3】



10

ステップ 1 : エチル 3 - ヒドロキシ - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキシレート (4 5)

【化 3 0 4】



20

【 0 1 7 7】

エチル 3 - ヒドロキシ - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキシレート (4 5 g、2 8 8 . 2 mmol、1 当量) を MeCN (2 7 0 . 0 mL、6 vol) に加え、混合物を 0 (反応混合物温度) に冷却した。2 , 3 - ジヒドロピラン (2 7 mL、2 9 5 . 9 mmol、1 . 0 3 当量) を加えた。温度を 5 分間再度平衡化した後、 p - TsOH 水和物 (1 . 9 g、9 . 9 8 9 mmol、0 . 0 3 5 当量) を固体として一度に加えた。温度を - 2 . 5 から 3 に約 2 0 分かけて上げた後、再度下げた。2 時間後、混合物を 1 0 に加温した。2 時間後、 HPLC は変換が完結していることを示した。固体を濾取し、 MeCN ($2 \times 5 0$ mL) で洗浄した。エチル 3 - ヒドロキシ - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキシレート (4 5) を真空乾燥器中 N_2 ブリッドしながら 5 0 で乾燥して、エチル 3 - ヒドロキシ - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキシレート (4 5) 6 0 . 2 8 g (8 7 %) を灰白色固体として得た。

30

ステップ 2 : 2 - (1 - (トリフルオロメチル) シクロプロピル) エチルメタンサルホネート (4 7)

40

【化 3 0 5】



【 0 1 7 8】

2 - MeTHF (1 6 0 mL、4 vol) 中の 2 - (1 - (トリフルオロメチル) シク

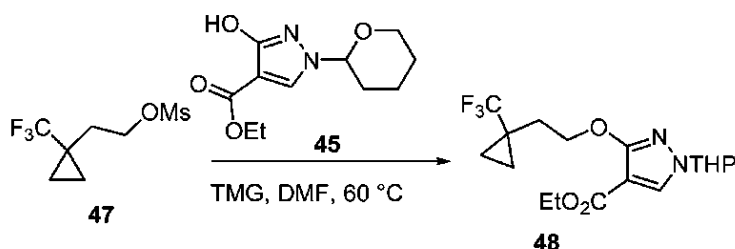
50

ロブプロピル)エタン - 1 - オール (46) (40 g、259.5 mmol、1当量)。TEA (40 mL、287.0 mmol、1.1当量)を加え、混合物を0 (反応混合物温度)に冷却した。2-MeTHF (90 mL、2.25 vol)中の塩化メシル (MsCl) (21 mL、271.3 mmol、1.05当量)を添加漏斗により滴下添加した (-4)。温度を3で維持した。添加が完了した後(添加の間温度は1に達した)、温度を0で1時間維持した。冷却装置を停止し、混合物を周囲温度に加温した。さらに2時間後、水90 mLを加えた。有機層を20% w/v KHCO₃水溶液90 mLで洗浄した。有機層を乾燥(Na₂SO₄)し、濾過し、濃縮した。粗生成物を真空乾燥器中N₂ブリードしながら50でさらに乾燥して、2-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)エチルメタンスルホネート(47) 58.2 gを灰白色/黄色油状物として得た。

10

ステップ3:エチル1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-3-(2-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)エトキシ)-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート(48)

【化306】



20

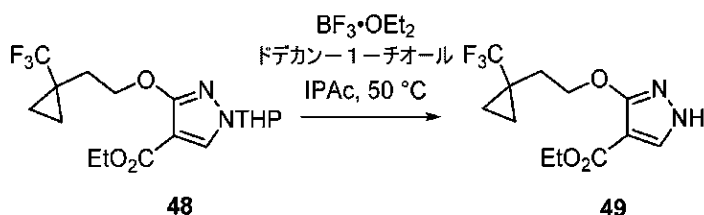
【0179】

DMF (250.0 mL、5 vol)中の2-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)エチルメタンスルホネート(47) (50 g、215.3 mmol、1.04当量)およびエチル3-ヒドロキシ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート(45) (50 g、208.1 mmol、1当量)を容器に加えた。1,1,3,3-テトラメチルグアニジン(29 mL、231.1 mmol、1.1当量)を加え、混合物を60 (反応混合物温度)に加熱した。12時間加熱した後、HPLCは反応が完結していることを示した。水500 mLを、続いてイソプロピルアセテート(IPAc) 375 mLを加えた。有機層を水125 mLで洗浄した。有機層を濾過し、濃縮し、真空乾燥器中N₂ブリードしながら50でさらに乾燥して、エチル1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-3-(2-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)エトキシ)-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート(48) 82.8 g (残留溶媒含有)を黄色油状物として得た。

30

ステップ4:エチル3-(2-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)エトキシ)-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート(49)

【化307】



40

【0180】

エチル1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-3-(2-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)エトキシ)-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート(

50

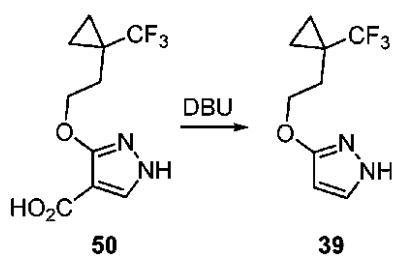
48) (60 g、159.4 mmol、1当量)を、IPAc 600 mL (10 vol)と混合した。ドデカン-1-チオール(96 mL、401 mmol、2.5当量)を加え、混合物を50 に加熱した。BF₃・OEt₂(50 mL、405 mmol、2.5当量)を添加漏斗により40分かけて滴下添加した。1.5時間後、HPLCは反応が完結していることを示した。混合物を周囲温度に冷却した後、10% w/v NaOH水溶液180 mLを添加漏斗により加えた。添加の間、温度は24 から30 に上昇した。水性層は若干塩基性であった(pH紙にてpH 7~8)。有機層を乾燥(Na₂SO₄)し、濾過し、濃縮した。ヘプタン600 mLを加え、混合物を濃縮した。ヘプタンと濃縮する間に結晶化が起こった。ヘプタン300 mLを加え、スラリー液を周囲温度で数時間撹拌した。固体を濾取し、ヘプタン(2×60 mL)で洗浄した。エチル3-(2-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)エトキシ)-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート(49)を真空乾燥器中N₂ブリードしながら50 で乾燥した。

10

II. N-(ベンゼンスルホニル)-6-[3-[2-[1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル]エトキシ]ピラゾール-1-イル]-2-[(4S)-2,2,4-トリメチルピロリジン-1-イル]ピリジン-3-カルボキサミド(化合物2)の合成

ステップ1: 3-(2-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)エトキシ)-1H-ピラゾール(39)

【化308】



20

【0181】

トルエン(490.0 mL)、3-(2-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)エトキシ)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(70.0 g、264.9 mmol)およびDMSO(70.00 mL)の混合物を反応器中に置き、撹拌しながら100 に加熱した。DBU(およそ20.16 g、19.80 mL、132.4 mmol)を15分かけて反応器に加えた。混合物を20時間撹拌して反応を完結させ、次いで20 に冷却した。混合物を水(350.0 mL)、次いで0.5N HCl水溶液(280.0 mL)、次いで水(2×140.0 mL)で、最後にブライン(210.0 mL)で洗浄した。有機層をNa₂SO₄で乾燥し、次いで活性炭(5 g、Darco 100メッシュ)を撹拌したスラリー液に加えた。乾燥した混合物をセライトに通して濾過し、固体をトルエン(140.0 mL)で洗浄し、次いで吸引乾燥した。濾液を回転蒸発器(50、真空)で濃縮して、3-[2-[1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル]エトキシ]-1H-ピラゾール(30.89 g、53%)を琥珀色油状物として得た。

30

40

【化309】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.87 (s, 1H), 7.50 (d, *J* = 2.4

Hz, 1H), 5.63 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 4.23–4.06 (m, 2H), 2.01 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.00–

0.77 (m, 4H).

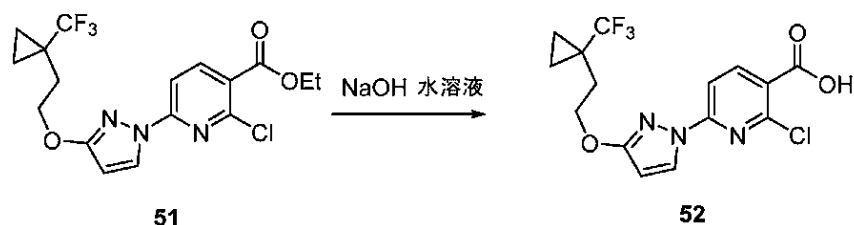
ステップ2: エチル2-クロロ-6-[3-[2-[1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル]エトキシ]ピラゾール-1-イル]ピリジン-3-カルボキシレート(51)

50

DMF (180.0 mL)、エチル 2, 6 - ジクロロピリジン - 3 - カルボキシレート (およそ 29.97 g、136.2 mmol)、3 - [2 - [1 - (トリフルオロメチル)シクロプロピル]エトキシ] - 1H - ピラゾール (30.0 g、136.2 mmol) および K_2CO_3 (325 メッシュ、およそ 24.48 g、177.1 mmol) の混合物を、20 で攪拌した反応器に加えた。次いで DABCO (およそ 2.292 g、20.43 mmol) を反応器に加え、混合物を 20 で 1 時間攪拌し、次いで温度を 30 に上げ、混合物を 24 時間攪拌して反応を完結させた。混合物を 20 に冷却し、次いで水 (360 mL) をゆっくり加えた。次いで混合物を反応器から取り出し、固体を濾過により単離した。次いで固体を水 (2×150 mL) で洗浄し、次いで固体を 55 で真空乾固して、エチル 2 - クロロ - 6 - [3 - [2 - [1 - (トリフルオロメチル)シクロプロピル]エトキシ]ピラゾール - 1 - イル]ピリジン - 3 - カルボキシレート (51.37 g、93%) を微細ベージュ色固体として得た。

2.09 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.34 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.00–0.84 (m, 4H).

【化 3 1 2】



エチル 2 - クロロ - 6 - [3 - [2 - [1 - (トリフルオロメチル)シクロプロピル]エトキシ]ピラゾール - 1 - イル]ピリジン - 3 - カルボキシレート (5 0 . 0 g、1 2 3 . 8 m m o l) の T H F (3 0 0 . 0 m L) 中溶液を、反応器中 2 0 で調製した。E t O H (1 5 0 . 0 m L) を、続いて N a O H 水溶液 (およそ 5 9 . 4 4 g の 1 0 % w / w、1 4 8 . 6 m m o l) を加えた。混合物を 1 時間攪拌して反応を完結させ、次いで 1 N H C l 水溶液 (7 5 0 . 0 m L) をゆっくり加えた。得られた懸濁液を 1 0 で 3 0 分間攪拌し、次いで固体を濾過により単離した。固体を水 (1 5 0 m L 次いで 2 × 1 0 0 m L) で洗浄し、次いで真空により吸引乾燥した。次いで固体を加熱しながら真空下さらに乾燥して、2 - クロロ - 6 - [3 - [2 - [1 - (トリフルオロメチル)シクロプロピル]

ル]エトキシ]ピラゾール-1-イル]ピリジン-3-カルボン酸(42.29g、91%)を得た。

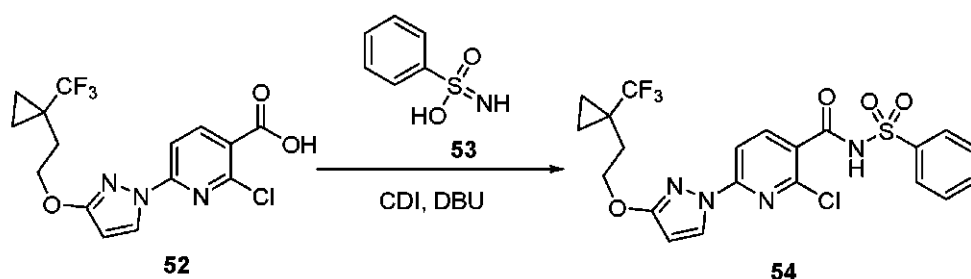
【化313】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13.63

(s, 1H), 8.48–8.35 (m, 2H), 7.73 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.20 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 4.35 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.09 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 1.01–0.82 (m, 4H).

ステップ4：N-(ベンゼンスルホニル)-2-クロロ-6-[3-[2-[1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル]エトキシ]ピラゾール-1-イル]ピリジン-3-カルボキサミド(54)

【化314】

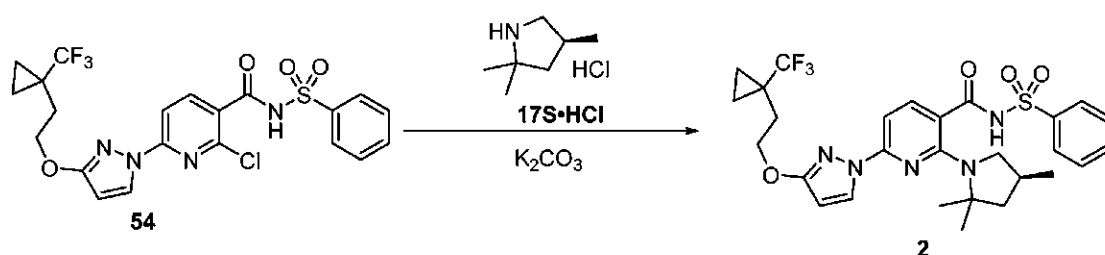


【0184】

2-クロロ-6-[3-[2-[1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル]エトキシ]ピラゾール-1-イル]ピリジン-3-カルボン酸(0.15g、0.3992mmol)およびカルボニルジイミダゾール(77mg、0.4790mmol)のTHF(2.0mL)中溶液を1時間攪拌し、ベンゼンスルホンアミド(81mg、0.5190mmol)およびDBU(72μL、0.4790mmol)を加えた。反応物を16時間攪拌し、1Mクエン酸水溶液で酸性化し、酢酸エチルで抽出した。合わせた抽出物を硫酸ナトリウムで脱水し、蒸発させた。残渣をジクロロメタン中メタノール(0~5%)の濃度勾配で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、N-(ベンゼンスルホニル)-2-クロロ-6-[3-[2-[1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル]エトキシ]ピラゾール-1-イル]ピリジン-3-カルボキサミド(160mg、78%)を得た。ESI-MS m/z 計算値514.07、実測値515.1($M+1$)⁺；保持時間：0.74分。

ステップ5：N-(ベンゼンスルホニル)-6-[3-[2-[1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル]エトキシ]ピラゾール-1-イル]-2-[(4S)-2,2,4-トリメチルピロリジン-1-イル]ピリジン-3-カルボキサミド(化合物2)

【化315】



【0185】

N-(ベンゼンスルホニル)-2-クロロ-6-[3-[2-[1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル]エトキシ]ピラゾール-1-イル]ピリジン-3-カルボキサミド(160mg、0.3107mmol)、(4S)-2,2,4-トリメチルピロリジン塩酸塩(139mg、0.9321mmol)および炭酸カリウム(258mg、1.

864 mmol) の DMSO (1.5 mL) 中混合物を、130 で17時間撹拌した。反応混合物を1 M クエン酸水溶液で酸性化し、酢酸エチルで抽出した。合わせた抽出物を硫酸ナトリウムで脱水し、蒸発させて粗生成物を得、これを5 mM HCl 水溶液中10 ~ 99 % アセトニトリルの濃度勾配を利用する逆相 HPLC により精製して、N - (ベンゼンスルホニル) - 6 - [3 - [2 - [1 - (トリフルオロメチル) シクロプロピル] エトキシ] ピラゾール - 1 - イル] - 2 - [(4S) - 2, 2, 4 - トリメチルピロリジン - 1 - イル] ピリジン - 3 - カルボキサミド (87 mg, 47 %) を得た。ESI - MS m/z 計算値 591.21、実測値 592.3 (M + 1)⁺ ; 保持時間: 2.21 分。

【化 3 1 6】

¹H NMR (400 MHz,

10

DMSO-d₆) δ 12.48 (s, 1H), 8.19 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.04 – 7.96 (m, 2H), 7.81 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.77 – 7.70 (m, 1H), 7.70 – 7.62 (m, 2H), 6.92 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.10 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.31 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.42 (t, J = 10.5 Hz, 1H), 2.28 (dd, J = 10.2, 7.0 Hz, 1H), 2.17 – 2.01 (m, 3H), 1.82 (dd, J = 11.9, 5.5 Hz, 1H), 1.52 (d, J = 9.4 Hz, 6H), 1.36

【化 3 1 7】

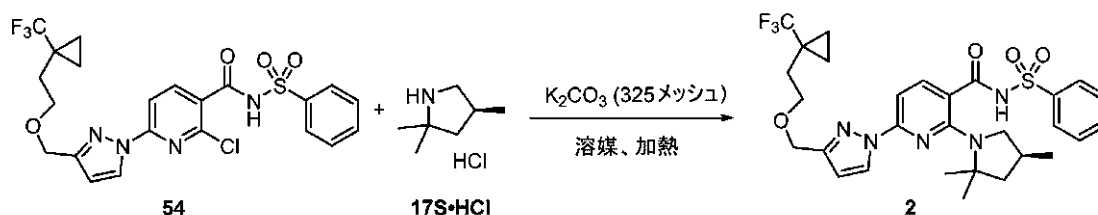
(t, J = 12.1 Hz, 1H), 1.01 – 0.92 (m, 2H), 0.92 – 0.85 (m, 2H), 0.65 (d, J = 6.3 Hz, 3H).

20

pK_a: 4.95 ± 0.06.

代替のステップ 5: N - (ベンゼンスルホニル) - 6 - [3 - [2 - [1 - (トリフルオロメチル) シクロプロピル] エトキシ] ピラゾール - 1 - イル] - 2 - [(4S) - 2, 2, 4 - トリメチルピロリジン - 1 - イル] ピリジン - 3 - カルボキサミド (化合物 2)

【化 3 1 8】



30

【0 1 8 6】

化合物 54 (1 当量)、化合物 17S · HCl (2.2 当量) および K₂CO₃ (325 メッシュ、3.2 当量) の NMP および 共溶媒 (使用した合計溶媒: 5.5 mL/g; 溶媒混合物は全て 4.5 : 1 の NMP : 共溶媒からなる) 中混合物を、撹拌しながら 120 に加熱した。残った出発材料 (化合物 54) を HPLC により測定した (以下の表に示す)。

【表 B】

スケール(g 化合物 54)	溶媒	反応時間	残った出発材料 (化合物 54)(面積%)
15 g	NMP-DEE	24 時間	3.10
5 g	NMP	70 時間	4.34
10 g	NMP- <i>n</i> -BuOAc	24 時間	3.12

40

【0 1 8 7】

NMP - DEE および NMP - *n* - BuOAc での反応では、HPLC により決定される検出可能な副生成物を含まずに、化合物 2 を得た。NMP 単独で行った反応では、わずかな量の副生成物を有し、著しく長い反応時間を要した。

50

ステップ 5 : N - (ベンゼンスルホニル) - 6 - [3 - [2 - [1 - (トリフルオロメチル) シクロプロピル] エトキシ] ピラゾール - 1 - イル] - 2 - [(4 S) - 2 , 2 , 4 - トリメチルピロリジン - 1 - イル] ピリジン - 3 - カルボキサミド (化合物 2) 、 カリウム塩

【 0 1 8 8 】

N - (ベンゼンスルホニル) - 6 - [3 - [2 - [1 - (トリフルオロメチル) シクロプロピル] エトキシ] ピラゾール - 1 - イル] - 2 - [(4 S) - 2 , 2 , 4 - トリメチルピロリジン - 1 - イル] ピリジン - 3 - カルボキサミド 1 0 0 m g を、アセトニトリル 1 m L に溶解した。水中 0 . 1 N K O H 溶液 1 0 . 0 m L を室温で撹拌し、これに化合物 2 のアセトニトリル溶液をゆっくり加えた。アセトニトリル溶液を加える間沈殿物が観察され、固体が撹拌子上に生成した。混合物を数時間撹拌し、この間塊を小粒に粉碎した。終夜 (およそ 1 8 時間) 撹拌した後、固体を濾過により単離し、X R P D により分析し、結晶形 B の N - (ベンゼンスルホニル) - 6 - [3 - [2 - [1 - (トリフルオロメチル) シクロプロピル] エトキシ] ピラゾール - 1 - イル] - 2 - [(4 S) - 2 , 2 , 4 - トリメチルピロリジン - 1 - イル] ピリジン - 3 - カルボキサミドのカリウム塩であると決定した。

10

(実施例 1 4)

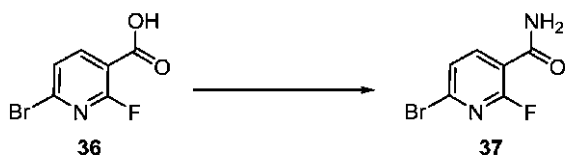
化合物 1 および化合物 2 の代替合成

【 0 1 8 9 】

6 - プロモ - 2 - フルオロニコチンアミド (化合物 3 7) を使用して以下に記載した通りに、化合物 1 および化合物 2 も調製できる。

20

【 化 3 1 9 】



【 0 1 9 0 】

6 - プロモ - 2 - フルオロ - ピリジン - 3 - カルボン酸 (4 0 . 5 5 g 、 1 8 4 . 3 m m o l) および 2 - メチルテトラヒドロフラン (2 - M e T H F) (3 2 6 . 6 m L) の混合物に、ジ - t e r t ブチルジカーボネート (B o c ₂ O) (およそ 5 2 . 2 9 g 、 5 5 . 0 4 m L 、 2 3 9 . 6 m m o l) および N - メチルモルホリン (およそ 1 8 . 6 6 g 、 2 0 . 2 8 m L 、 1 8 4 . 5 m m o l) を加えた (結果としてガスが発生した) 。混合物を周囲温度 (2 0 ~ 2 5) でおよそ 2 4 時間撹拌し、次いで水 (1 6 2 m L) を加えた。有機層を単離し、次いで 5 % w / v K H C O ₃ 水溶液 (6 5 m L) で洗浄し、次いで乾燥 (N a ₂ S O ₄) し、濾過し、濃縮した。イソプロパノールを加え、次いで真空下 3 回除去 (3 2 0 m L 次いで 2 × 1 6 0 m L) して固体を得、これをイソプロパノール (6 0 m L) で摩砕し、濾過により単離し、イソプロパノール (2 × 2 0 m L) で洗浄し、次いで乾燥して、6 - プロモ - 2 - フルオロニコチンアミド (3 6 . 1 1 g 、 収率 8 9 %) を得た。

30

40

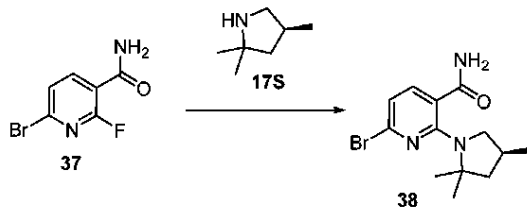
【 化 3 2 0 】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.12 (dd,

J = 9.4, 7.8 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.74 (dd, *J* = 7.8, 1.3 Hz, 1H); ¹⁹F NMR

(376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -65.33 (d, *J* = 9.4 Hz).

【化 3 2 1】



【 0 1 9 1】

6 - ブロモ - 2 - フルオロニコチンアミド (3 7)、(S) - 2 , 2 , 4 - トリメチルピロリジン (1 7 S) またはその塩、炭酸カリウムおよびアセトニトリルの混合物を、反応が完結するまで加熱する。後処理を行って、(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 (3 8) を得る。

10

代替の A : N - (1 , 3 - ジメチルピラゾール - 4 - イル) スルホニル - 6 - [3 - (3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 , 2 - ジメチル - プロポキシ) ピラゾール - 1 - イル] - 2 - [(4 S) - 2 , 2 , 4 - トリメチルピロリジン - 1 - イル] ピリジン - 3 - カルボキサミド (化合物 1) の合成

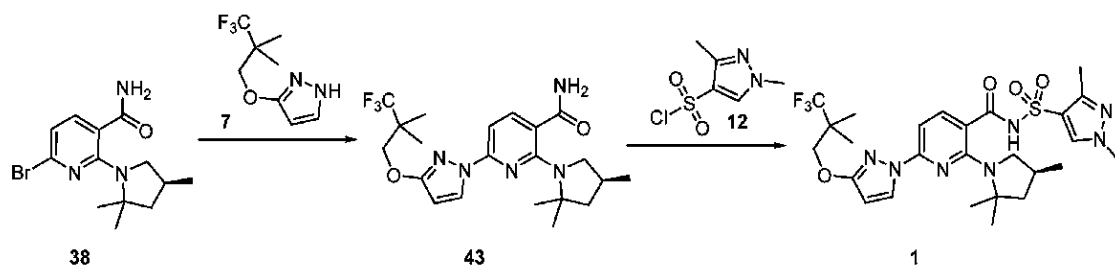
【 0 1 9 2】

(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 (3 8) を使用し、スキーム 7 またはスキーム 8 に示す通りに、N - (1 , 3 - ジメチルピラゾール - 4 - イル) スルホニル - 6 - [3 - (3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 , 2 - ジメチル - プロポキシ) ピラゾール - 1 - イル] - 2 - [(4 S) - 2 , 2 , 4 - トリメチルピロリジン - 1 - イル] ピリジン - 3 - カルボキサミド (化合物 1) も調製できる。

20

スキーム 7 :

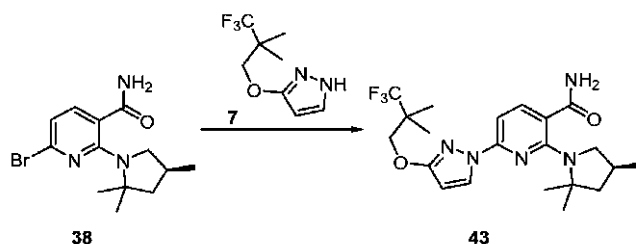
【化 3 2 2】



30

ステップ A : (S) - 6 - (3 - (3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 , 2 - ジメチルプロポキシ) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 2 - (2 , 2 , 4 - トリメチルピロリジン - 1 - イル) ニコチンアミド (4 3)

【化 3 2 3】



40

【 0 1 9 3】

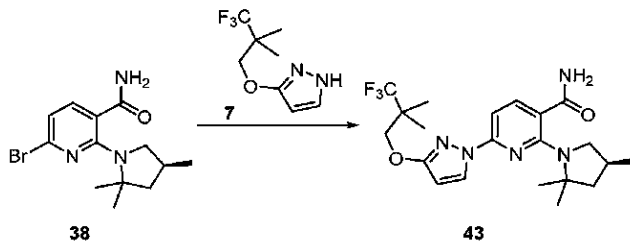
(S) - 6 - ブロモ - 2 - (2 , 2 , 4 - トリメチルピロリジン - 1 - イル) ニコチンアミド (3 8)、3 - (3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 , 2 - ジメチルプロポキシ) - 1

50

H - ピラゾール (7)、ヨウ化銅 (I)、N, N' - ジメチルシクロヘキサン - 1, 2 - ジアミンおよび炭酸カリウムの混合物を、反応が完結するまで DMF 中で加熱する。後処理を行って、(S) - 6 - (3 - (3, 3, 3 - トリフルオロ - 2, 2 - ジメチルプロポキシ) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 2 - (2, 2, 4 - トリメチルピロリジン - 1 - イル) ニコチンアミド (43) を得る。

代替のステップ A: (S) - 6 - (3 - (3, 3, 3 - トリフルオロ - 2, 2 - ジメチルプロポキシ) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 2 - (2, 2, 4 - トリメチルピロリジン - 1 - イル) ニコチンアミド (43)

【化 3 2 4】

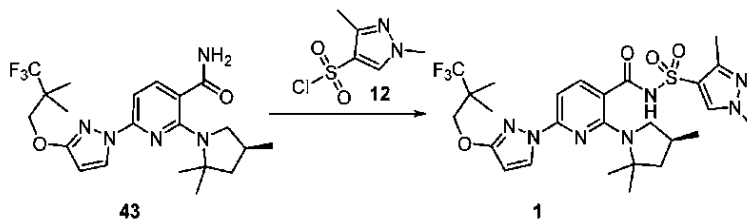


【0194】

(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 (38)、3 - (3, 3, 3 - トリフルオロ - 2, 2 - ジメチルプロポキシ) - 1 H - ピラゾール (7) および [(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) - 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の混合物を、メチルエチルケトン中周囲温度で撹拌する。1 - メチル - 2, 3, 4, 6, 7, 8 - ヘキサヒドロピリミド [1, 2 - a] ピリジンを加え、反応が完結するまで混合物を 80 に加熱する。後処理を行って、(S) - 6 - (3 - (3, 3, 3 - トリフルオロ - 2, 2 - ジメチルプロポキシ) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 2 - (2, 2, 4 - トリメチルピロリジン - 1 - イル) ニコチンアミド (43) を得る。

ステップ B: N - (1, 3 - ジメチルピラゾール - 4 - イル) スルホニル - 6 - [3 - (3, 3, 3 - トリフルオロ - 2, 2 - ジメチル - プロポキシ) ピラゾール - 1 - イル] - 2 - [(4S) - 2, 2, 4 - トリメチルピロリジン - 1 - イル] ピリジン - 3 - カルボキサミド (化合物 1)

【化 3 2 5】

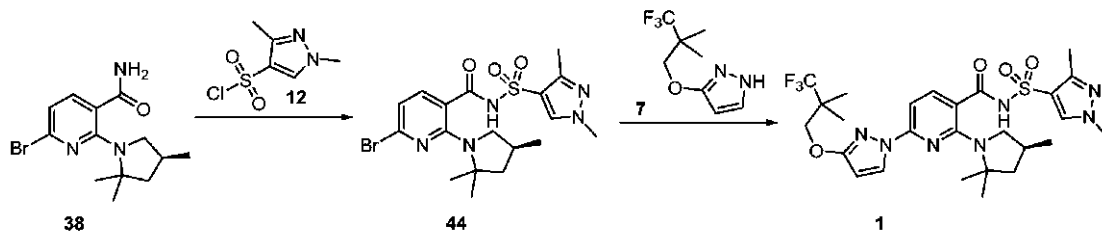


【0195】

(S) - 6 - (3 - (3, 3, 3 - トリフルオロ - 2, 2 - ジメチルプロポキシ) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 2 - (2, 2, 4 - トリメチルピロリジン - 1 - イル) ニコチンアミド (43)、リチウム tert - アモキシドおよび 2 - メチルテトラヒドロフランの混合物を、1, 3 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - スルホニルクロリド (12) で処理する。反応が完結するまで混合物を撹拌し、次いで後処理を行って、N - (1, 3 - ジメチルピラゾール - 4 - イル) スルホニル - 6 - [3 - (3, 3, 3 - トリフルオロ - 2, 2 - ジメチル - プロポキシ) ピラゾール - 1 - イル] - 2 - [(4S) - 2, 2, 4 - トリメチルピロリジン - 1 - イル] ピリジン - 3 - カルボキサミド (化合物 1) を得る。

スキーム 8 :

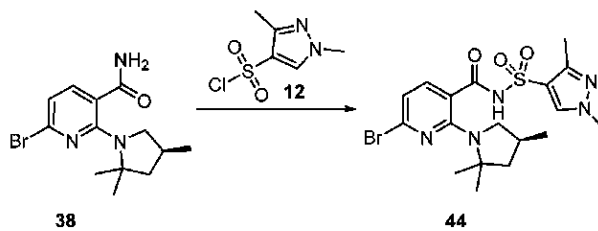
【化 3 2 6】



10

ステップ A : (S) - 6 - ブロモ - N - ((1 , 3 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) スルホニル) - 2 - (2 , 2 , 4 - トリメチルピロリジン - 1 - イル) ニコチンアミド (4 4)

【化 3 2 7】



20

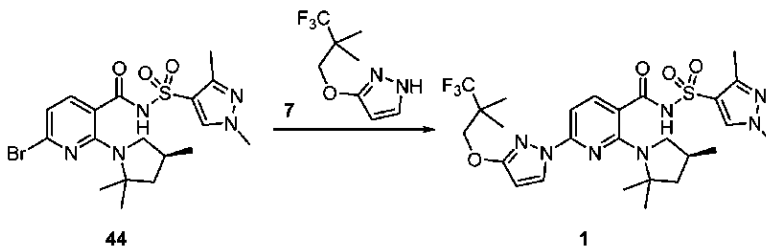
【 0 1 9 6 】

(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 (3 8)、リチウム *tert* - アモキシドおよび 2 - メチルテトラヒドロフランの混合物を、1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-スルホニルクロリドで処理する。反応が完結するまで混合物を撹拌し、次いで後処理を行って、(S) - 6 - ブロモ - N - ((1 , 3 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) スルホニル) - 2 - (2 , 2 , 4 - トリメチルピロリジン - 1 - イル) ニコチンアミド (4 4) を得る。

ステップ B : N - ((1 , 3 - ジメチルピラゾール - 4 - イル) スルホニル - 6 - [3 - (3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 , 2 - ジメチル - プロポキシ) ピラゾール - 1 - イル] - 2 - [(4 S) - 2 , 2 , 4 - トリメチルピロリジン - 1 - イル] ピリジン - 3 - カルボキサミド (化合物 1)

30

【化 3 2 8】



40

【 0 1 9 7 】

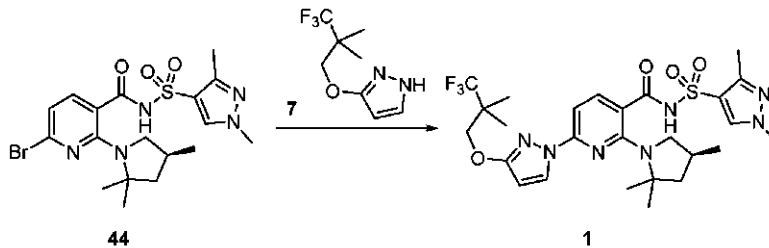
(S) - 6 - ブロモ - N - ((1 , 3 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) スルホニル) - 2 - (2 , 2 , 4 - トリメチルピロリジン - 1 - イル) ニコチンアミド、3 - (3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 , 2 - ジメチルプロポキシ) - 1 H - ピラゾール (4 4)、ヨウ化銅 (I)、N , N ' - ジメチルシクロヘキサン - 1 , 2 - ジアミンおよび炭酸カリウムの混合物を、反応が完結するまで DMF 中で加熱する。後処理を行って、N - ((1 , 3 - ジメチルピラゾール - 4 - イル) スルホニル - 6 - [3 - (3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 , 2 - ジメチル - プロポキシ) ピラゾール - 1 - イル] - 2 - [(4 S) - 2 ,

50

2, 4 - トリメチルピロリジン - 1 - イル]ピリジン - 3 - カルボキサミド (化合物 1) を得る。

代替のステップ B: N - (1, 3 - ジメチルピラゾール - 4 - イル)スルホニル - 6 - [3 - (3, 3, 3 - トリフルオロ - 2, 2 - ジメチル - プロポキシ)ピラゾール - 1 - イル] - 2 - [(4S) - 2, 2, 4 - トリメチルピロリジン - 1 - イル]ピリジン - 3 - カルボキサミド (化合物 1)

【化 3 2 9】



10

【0 1 9 8】

(S) - 6 - ブロモ - N - ((1, 3 - ジメチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル)スルホニル) - 2 - (2, 2, 4 - トリメチルピロリジン - 1 - イル)ニコチンアミド (44)、3 - (3, 3, 3 - トリフルオロ - 2, 2 - ジメチルプロポキシ) - 1H - ピラゾール (7) および [(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) - 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の混合物を、メチルエチルケトン中周囲温度で撹拌する。1 - メチル - 2, 3, 4, 6, 7, 8 - ヘキサヒドロピリミド [1, 2 - a] ピリミジンを加え、反応が完結するまで混合物を 80 に加熱する。後処理を行って、N - (1, 3 - ジメチルピラゾール - 4 - イル)スルホニル - 6 - [3 - (3, 3, 3 - トリフルオロ - 2, 2 - ジメチル - プロポキシ)ピラゾール - 1 - イル] - 2 - [(4S) - 2, 2, 4 - トリメチルピロリジン - 1 - イル]ピリジン - 3 - カルボキサミド (化合物 1) を得る。

20

代替の B: N - (ベンゼンスルホニル) - 6 - [3 - [2 - [1 - (トリフルオロメチル)シクロプロピル]エトキシ]ピラゾール - 1 - イル] - 2 - [(4S) - 2, 2, 4 - トリメチルピロリジン - 1 - イル]ピリジン - 3 - カルボキサミド (化合物 2) の合成

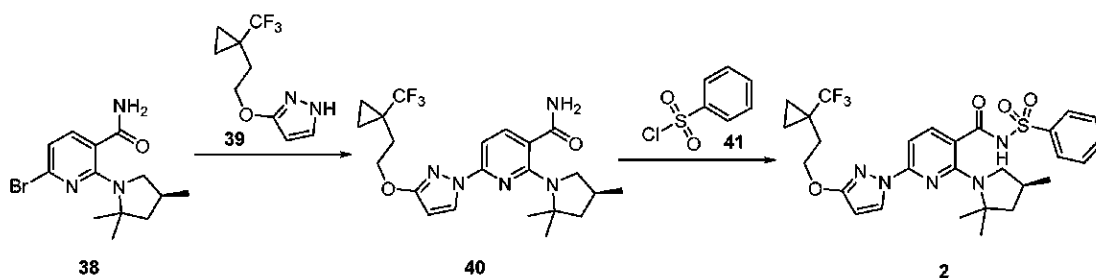
30

【0 1 9 9】

(S) - 6 - ブロモ - 2 - (2, 2, 4 - トリメチルピロリジン - 1 - イル)ニコチンアミドを使用し、スキーム 9 またはスキーム 10 に示す通りに、(S) - N - (フェニルスルホニル) - 6 - (3 - (2 - (1 - (トリフルオロメチル)シクロプロピル)エトキシ) - 1H - ピラゾール - 1 - イル) - 2 - (2, 2, 4 - トリメチルピロリジン - 1 - イル)ニコチンアミドも調製できる。

スキーム 9:

【化 3 3 0】

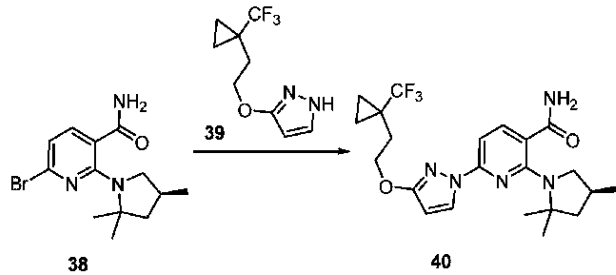


40

ステップ A: (S) - 6 - (3 - (2 - (1 - (トリフルオロメチル)シクロプロピル)エトキシ) - 1H - ピラゾール - 1 - イル) - 2 - (2, 2, 4 - トリメチルピロリジン - 1 - イル)ニコチンアミド

50

【化 3 3 1】



10

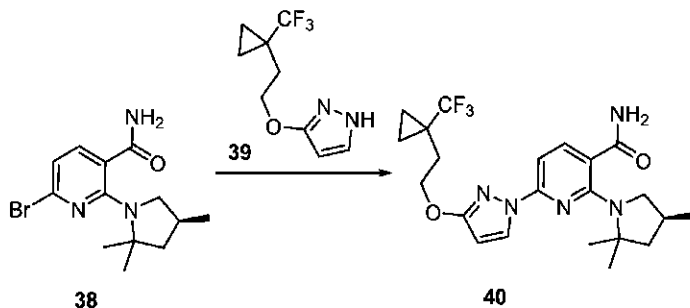
【 0 2 0 0】

(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、3 - (2 - (1 - (トリフルオロメチル) シクロプロピル) エトキシ) - 1 H - ピラゾール、ヨウ化銅 (I)、N, N' - ジメチルシクロヘキサン - 1, 2 - ジアミンおよび炭酸カリウムの混合物を、反応が完結するまで DMF 中で加熱する。後処理を行って、(S) - 6 - (3 - (2 - (1 - (トリフルオロメチル) シクロプロピル) エトキシ) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 2 - (2, 2, 4 - トリメチルピロリジン - 1 - イル) ニコチンアミドを得る。

代替のステップ A : (S) - 6 - (3 - (2 - (1 - (トリフルオロメチル) シクロプロピル) エトキシ) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 2 - (2, 2, 4 - トリメチルピロリジン - 1 - イル) ニコチンアミド

20

【化 3 3 2】



30

【 0 2 0 1】

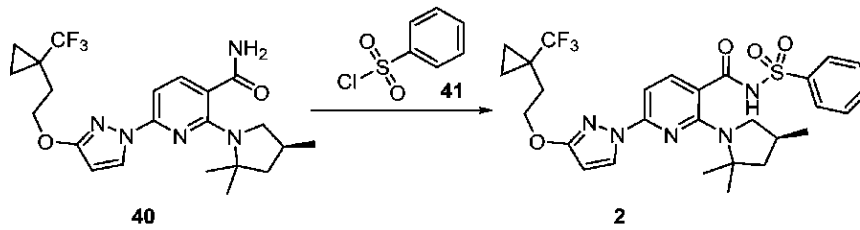
(S) - 6 - ブロモ - 2 - (2, 2, 4 - トリメチルピロリジン - 1 - イル) ニコチンアミド、3 - (2 - (1 - (トリフルオロメチル) シクロプロピル) エトキシ) - 1 H - ピラゾールおよび [(2 - ジ - tert - ブチルホスフィノ - 2', 4', 6' - トリイソプロピル - 1, 1' - ビフェニル) - 2 - (2' - アミノ - 1, 1' - ビフェニル)] パラジウム (II) メタンスルホネートの混合物を、メチルエチルケトン中周囲温度で撹拌する。1 - メチル - 2, 3, 4, 6, 7, 8 - ヘキサヒドロピリミド [1, 2 - a] ピリミジンを加え、反応が完結するまで混合物を 80 に加熱する。後処理を行って、(S) - 6 - (3 - (2 - (1 - (トリフルオロメチル) シクロプロピル) エトキシ) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 2 - (2, 2, 4 - トリメチルピロリジン - 1 - イル) ニコチンアミドを得る。

40

ステップ B : N - (ベンゼンスルホニル) - 6 - [3 - [2 - [1 - (トリフルオロメチル) シクロプロピル] エトキシ] ピラゾール - 1 - イル] - 2 - [(4S) - 2, 2, 4 - トリメチルピロリジン - 1 - イル] ピリジン - 3 - カルボキサミド (化合物 2)

50

【化 3 3 3】

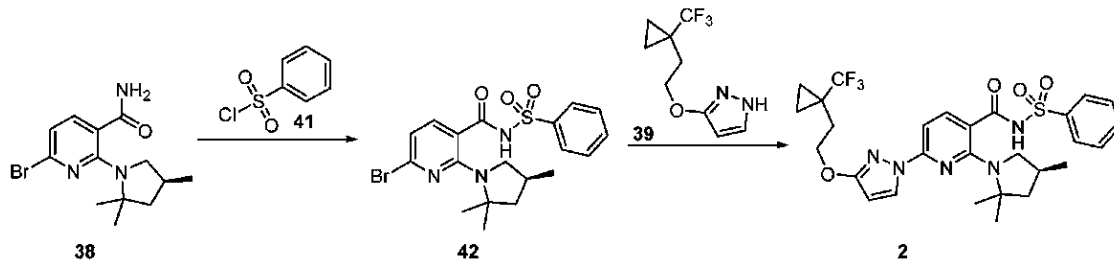


【 0 2 0 2】

(S)-6-(3-(2-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)エトキシ)-1H-ピラゾール-1-イル)-2-(2,2,4-トリメチルピロリジン-1-イル)ニコチンアミド、リチウムtert-アモキシドおよび2-メチルテトラヒドロフランの混合物を、ベンゼンスルホニルクロリドで処理する。反応が完結するまで混合物を撹拌し、次いで後処理を行って、N-(ベンゼンスルホニル)-6-[3-[2-[1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル]エトキシ]ピラゾール-1-イル]-2-[(4S)-2,2,4-トリメチルピロリジン-1-イル]ピリジン-3-カルボキサミド(化合物2)を得る。

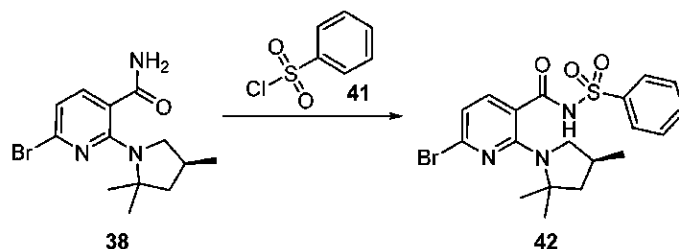
スキーム10:

【化 3 3 4】



ステップA: (S)-6-ブロモ-N-(フェニルスルホニル)-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 3 3 5】

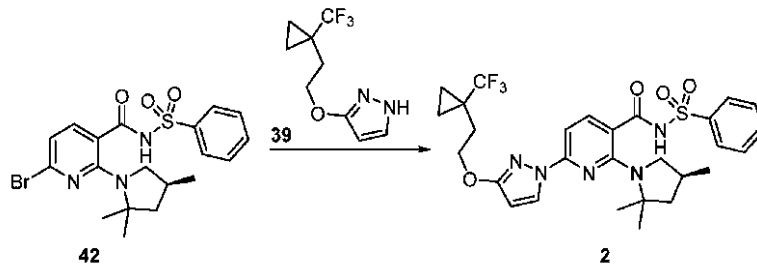


【 0 2 0 3】

(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、リチウムtert-アモキシドおよび2-メチルテトラヒドロフランの混合物を、ベンゼンスルホニルクロリドで処理する。反応が完結するまで混合物を撹拌し、次いで後処理を行って、(S)-6-ブロモ-N-(フェニルスルホニル)-2-(2,2,4-トリメチルピロリジン-1-イル)ニコチンアミドを得る。

ステップB: N-(ベンゼンスルホニル)-6-[3-[2-[1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル]エトキシ]ピラゾール-1-イル]-2-[(4S)-2,2,4-トリメチルピロリジン-1-イル]ピリジン-3-カルボキサミド(化合物2)

【化 3 3 6】



10

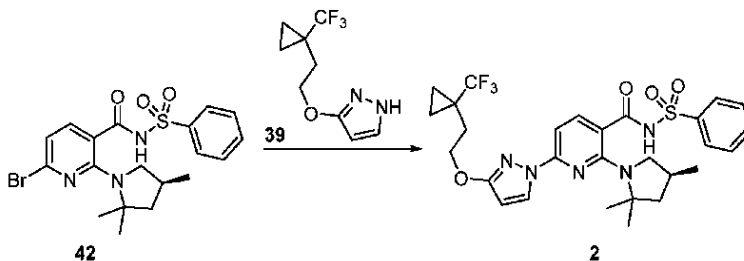
【 0 2 0 4】

(S)-6-ブロモ-N-(フェニルスルホニル)-2-(2,2,4-トリメチルピロリジン-1-イル)ニコチンアミド、3-(2-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)エトキシ)-1H-ピラゾール、ヨウ化銅(I)、N,N'-ジメチルシクロヘキサン-1,2-ジアミンおよび炭酸カリウムの混合物を、反応が完結するまでDMF中で加熱する。後処理を行って、N-(ベンゼンスルホニル)-6-[3-[2-[1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル]エトキシ]ピラゾール-1-イル]-2-[(4S)-2,2,4-トリメチルピロリジン-1-イル]ピリジン-3-カルボキサミド(化合物2)を得る。

代替のステップB：N-(ベンゼンスルホニル)-6-[3-[2-[1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル]エトキシ]ピラゾール-1-イル]-2-[(4S)-2,2,4-トリメチルピロリジン-1-イル]ピリジン-3-カルボキサミド(化合物2)

20

【化 3 3 7】



30

【 0 2 0 5】

(S)-6-ブロモ-N-(フェニルスルホニル)-2-(2,2,4-トリメチルピロリジン-1-イル)ニコチンアミド、3-(2-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)エトキシ)-1H-ピラゾールおよび[(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)-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の混合物を、メチルエチルケトン中周囲温度で撹拌する。1-メチル-2,3,4,6,7,8-ヘキサヒドロピリミド[1,2-a]ピリミジンを加え、反応が完結するまで混合物を80℃に加熱する。後処理を行って、N-(ベンゼンスルホニル)-6-[3-[2-[1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル]エトキシ]ピラゾール-1-イル]-2-[(4S)-2,2,4-トリメチルピロリジン-1-イル]ピリジン-3-カルボキサミド(化合物2)を得る。

40

【 0 2 0 6】

本開示において言及した全ての刊行物および特許は、各個々の刊行物または特許出願が参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

50

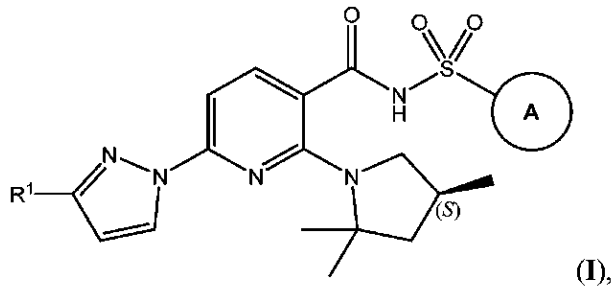
びに添付の図面および特許請求の範囲から、以下の特許請求の範囲に定義されるような本開示の主旨および範囲から逸脱することなく、種々の変更、修正およびバリエーションが行われ得ることを容易に認識するであろう。

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338】



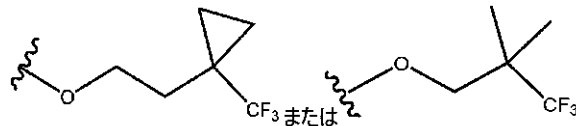
10

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、

- R¹は、

【化339】

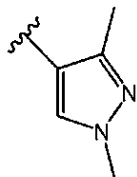


20

であり、

- 環Aは、フェニルまたは

【化340】



30

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、

40

(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

50

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、1 M ~ 1.8 M 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、2 M ~ 10 M 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、2 M ~ 3 M 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 ~ 1.0 モル当量の前記酸が、(b) の反応に添加される、項目 12 に記載の方法。

(項目 18)

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

(項目 19)

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

(項目 20)

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

(項目 21)

10

20

30

40

50

(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 2 2)

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 2 1 に記載の方法。

(項目 2 3)

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 2 2 に記載の方法。

10

(項目 2 4)

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 2 2 に記載の方法。

(項目 2 5)

X^a が、- F または - Cl である、項目 1 に記載の方法。

(項目 2 6)

(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 ~ 2 5 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 2 7)

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 2 6 に記載の方法。

20

(項目 2 8)

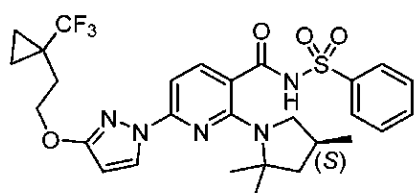
(f) の反応が、金属炭酸塩の存在下で、N - メチルピロリジン(NMP)、DMF、および DMSO から選択される少なくとも 1 つの第 1 の溶媒中、必要に応じてジエトキシエタン(DEE)、n - ブチルアセテート(n - BuOAc)、i - BuOAc、および n - BuOH から選択される第 2 の溶媒の存在下で実施される、項目 2 7 に記載の方法。

(項目 2 9)

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

30

【化 3 4 4】



化合物 2.

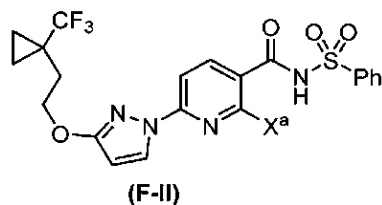
である、項目 1 ~ 2 8 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 3 0)

40

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 3 4 5】



(F-II)

[式中、X^a は、ハロゲンから選択される]

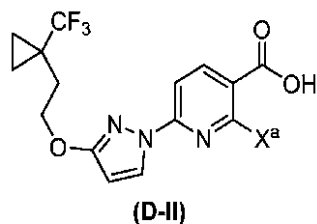
50

である、項目 29 に記載の方法。

(項目 31)

式 (D - I I) の化合物またはその塩

【化 3 4 6】

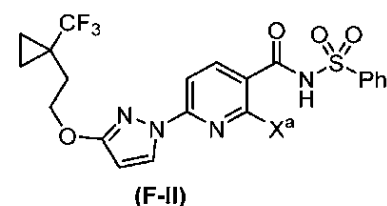


10

[式中、 X^a は、C1 である]

を、ベンゼンスルホンアミドまたはその塩と反応させて、式 (F - I I) の化合物

【化 3 4 7】



20

[式中、 X^a は、C1 である]

またはその塩を生成するステップをさらに含む、項目 30 に記載の方法。

(項目 32)

式 (D - 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 30 に記載の方法。

(項目 33)

前記カップリング試薬が、1, 1' - カルボニルジイミダゾール (C D I) であり、前記塩基が、1, 8 - ジアザピシクロ [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 32 に記載の方法。

30

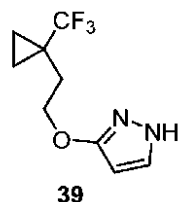
(項目 34)

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 32 に記載の方法。

(項目 35)

c) 化合物 39 またはその塩

【化 3 4 8】

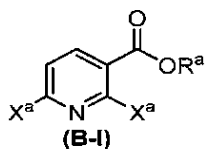


40

を、式 (B - I) の化合物またはその塩

50

【化 3 4 9】



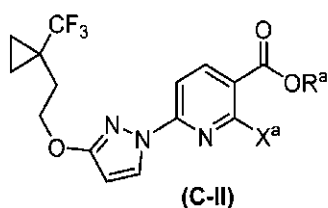
「式中、

R^aは、C₁ ~ C₄ アルキル基から選択され、

X^a は、 $-F$ または $-C1$ である。

と反応させて、式 (C - II) の化合物またはその塩

【化 3 5 0】



「式中、

R^aは、C₁ ~ C₄ アルキル基から選択され、

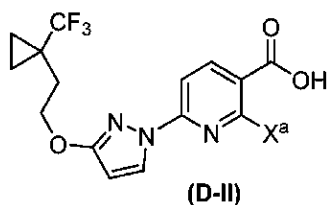
X^a は、 $-F$ または $-C1$ である

を生成するステップと、

d) 式 (C - II) の前記化合物またはその塩の $-C(O)OR^a$ 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^aは、C₁ ~ C₄ アルキル基から選択され、

X^aは、 - Fまたは - C 1である

を生成するステップと

をさらに含む、項目 29 ~ 34 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 3 6)

R^aが、エチルであり、前記 - C (O) O R^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35に記載の方法。

(項目 3 7)

R^aが、t - ブチルであり、前記 - C (O) O R^a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 39 またはその塩と式 (B - I) の前記化合物またはその塩の反応が、1, 4 - ジアザピシクロ [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 35 ~ 37 のいずれが一項に記載の方法。

(項目 3 9)

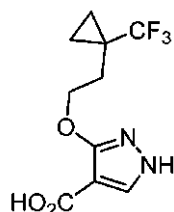
前記塩基が、トリエチルアミン、金属炭酸塩（例えば、炭酸セシウム、炭酸カリウム、

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 3 5 2】

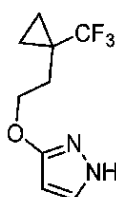


49

10

を脱炭酸して、化合物 39 またはその塩

【化 3 5 3】



39

20

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。

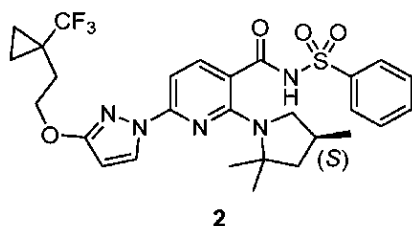
(項目 42)

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 3 5 4】



2

40

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

50

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、

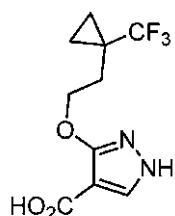
(c) 5,5-ジメチル-3-メチレンピロリジン-2-オンまたはその塩のエナンチオ選択的水素化を実施して、(S)-3,5,5-トリメチル-ピロリジン-2-オンまたはその塩を生成するステップと、

(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49

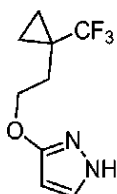
【化355】



49

を脱炭酸して、化合物39またはその塩

【化356】

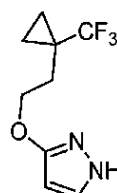


39

を、1,8-ジアザビスクロ[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、

(g) 化合物39またはその塩

【化357】



39

を、式(B-I)の化合物またはその塩

10

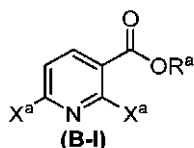
20

30

40

50

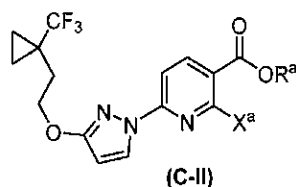
【化 3 5 8】



[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

10

【化 3 5 9】

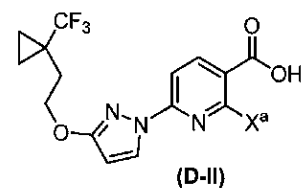


を、1, 4 - ジアザビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン (D A B C O) から選択される触媒、
 ならびにトリエチルアミン、炭酸セシウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、カリウム
tert - ブトキシド、リン酸カリウム、DBU、および 1, 1, 3, 3 - テトラメチル
 グアニジン (T M G) から選択される少なくとも 1 つの塩基の存在下で生成するステップ
 と、

20

(h) 式 (C - I I) の化合物またはその塩の - C (O) O R^a 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】



30

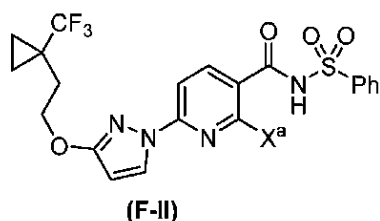
を、NaOH および KOH から選択される少なくとも 1 つの塩基の存在下で産生するステップと、

(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

40

50

【化 3 6 1】

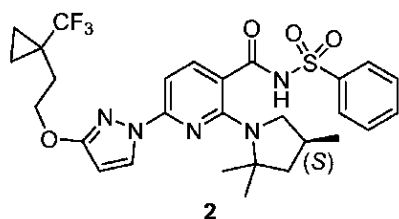


またはその塩を産生するステップと、

(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

10

【化 3 6 2】



20

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)

30

(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)

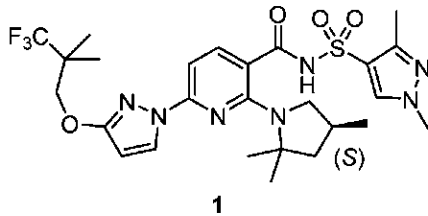
(i) の反応が、テトラヒドロフラン (THF) および 2 - メチルテトラヒドロフラン (2 - Me THF) から選択される少なくとも 1 つの溶媒中で実施される、項目 4 3 に記載の方法。

40

(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】



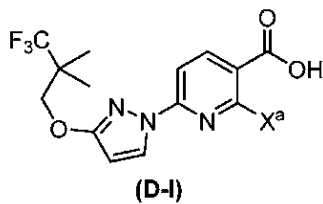
である、項目 1 ~ 2 8 のいずれか一項に記載の方法。

10

(項目 4 9)

(g) 式 (D - I) の化合物

【化 3 6 4】



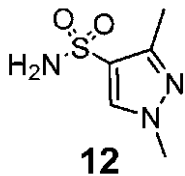
20

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

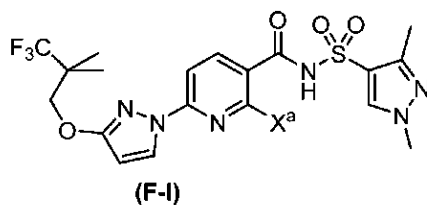
【化 3 6 5】



30

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。

40

(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 (C D I) であり、前記塩基が、1, 8 - ジアザピシクロ [5 . 4 . 0] ウンデカ - 7 - エン (D B U) 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

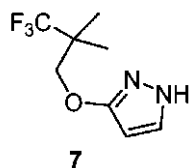
50

- 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

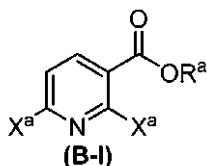
【化 3 6 7】



10

を、式 (B - I) の化合物またはその塩

【化 3 6 8】

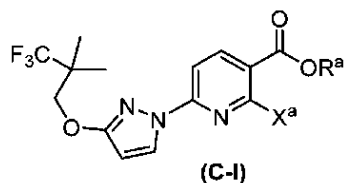


[式中、各 R^a は、独立に、 $C_1 \sim C_4$ アルキルから選択され、各 $-X^a$ は、独立に、 $-F$ または $-Cl$ である]

20

と反応させて、式 (C - I) の化合物またはその塩

【化 3 6 9】



30

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)

40

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 - ジアザビスクロ [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)

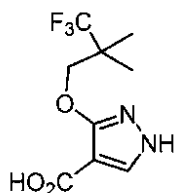
前記塩基が、トリエチルアミン、炭酸セシウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、カリウム *tert* - ブトキシド、リン酸カリウム、DBU、および 1, 1, 3, 3 - テトラメチルグアニジン (T M G) から選択される、項目 5 6 に記載の方法。

(項目 5 8)

化合物 6

50

【化 3 7 0】

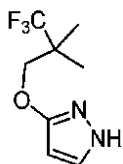


6

を脱炭酸して、化合物 7 またはその塩

10

【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。

20

(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)

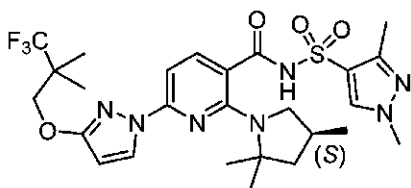
前記塩基が、1, 8 - ジアザビスクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン (DBU)、水酸化ナトリウム水溶液、およびカリウム tert - ブトキシドから選択され、または前記酸が、HCl 水溶液および酢酸から選択される、項目 5 9 に記載の方法。

(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】

30



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、

40

(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、

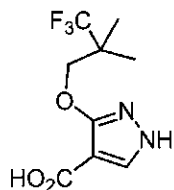
(c) 5, 5 - ジメチル - 3 - メチレンピロリジン - 2 - オンまたはその塩のエナンチオ選択的水素化を実施して、(S) - 3, 5, 5 - トリメチル - ピロリジン - 2 - オンまたはその塩を生成するステップと、

(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、

50

(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 6 またはその塩

【化 3 7 3】

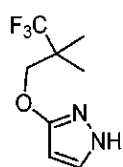


6

10

を脱炭酸して、化合物 7 またはその塩

【化 3 7 4】

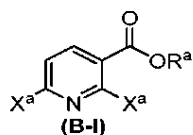


7

20

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 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】



(B-I)

30

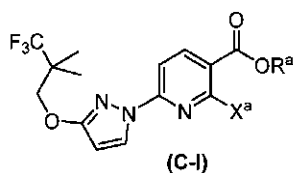
[式中、

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 3 7 6】



(C-I)

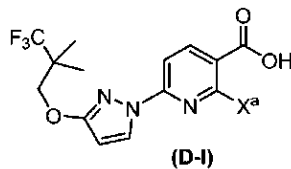
40

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^a 基を加水分解して、式 (D - I) の化合物またはその塩

50

【化 3 7 7】

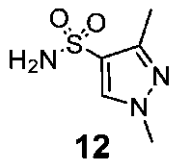


を、NaOHおよびKOHから選択される少なくとも1つの塩基の存在下で産生するステップと、

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

10

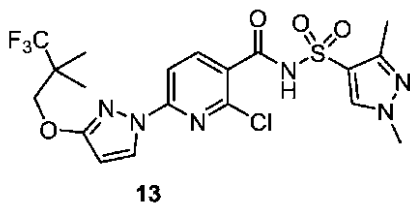
【化 3 7 8】



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

20

【化 3 7 9】

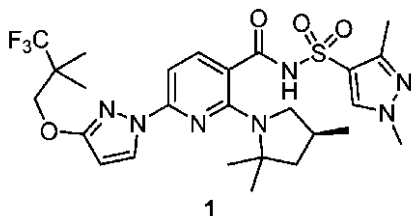


を得るステップと、

30

(j) 化合物13またはその塩を、(S)-2,2,4-トリメチルピロリジンまたはその塩と、K₂CO₃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】



40

を産生するステップと

を含む、方法。

(項目 6 2)

(a) の反応において、前記クロロホルムが、2,2,6,6-テトラメチル-ピペリジン-4-オンまたはその塩に対して1.5~3.5モル当量の範囲の量で存在し、前記少なくとも1つの塩基が、2,2,6,6-テトラメチル-ピペリジン-4-オンまたはその塩に対して5~12モル当量の範囲の量で存在し、前記テトラブチルメチルアンモニウム塩化物が、2,2,6,6-テトラメチル-ピペリジン-4-オンまたはその塩に対して0.02モル当量~0.1モル当量の範囲の量で存在する、項目6.1に記載の方法。

50

(項目 6 3)

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

(項目 6 4)

(j) の反応が、炭酸カリウムまたはリン酸カリウムの存在下で、N - メチルピロリジン (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 6 2 に記載の方法。

(項目 6 5)

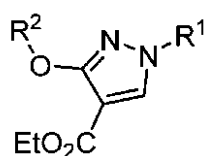
(i) の反応が、テトラヒドロフラン (THF) および 2 - メチルテトラヒドロフラン (2 - Me THF) から選択される少なくとも 1 つの溶媒中で実施される、項目 6 3 に記載の方法。

10

(項目 6 6)

式 (Z - I I a) の化合物またはその塩

【化 3 8 1】



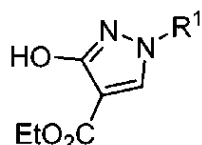
(Z-IIa)

20

を調製する方法であって、

式 (Z - I I b) の化合物またはその塩

【化 3 8 2】



(Z-IIb)

30

[式中、R¹ は、保護基である]

を、式 (B - i v) の化合物またはその塩

【化 3 8 3】

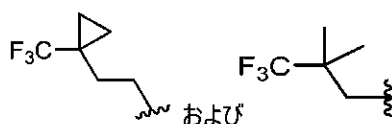


(B-iv)

40

[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。

50

(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。

10

(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。

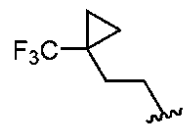
(項目 7 2)

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】



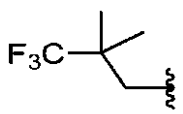
20

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】



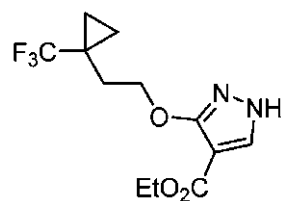
30

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】



40

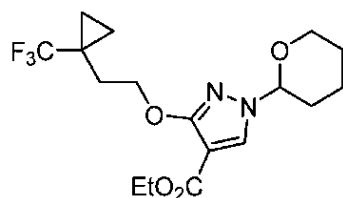
49

を調製する方法であって、

化合物 4 8 またはその塩

50

【化 3 8 8】



48

を脱保護するステップを含む、方法。

10

(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。

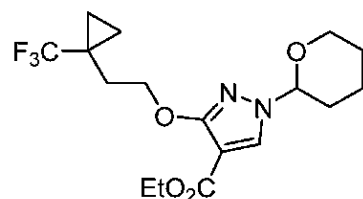
(項目 7 7)

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】

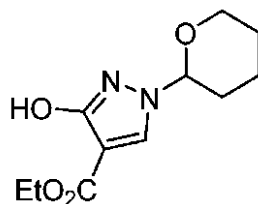


48

20

が、化合物 4 5 またはその塩

【化 3 9 0】

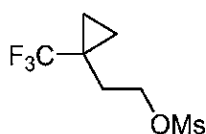


45

30

を、化合物 4 7 またはその塩

【化 3 9 1】



47

40

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)

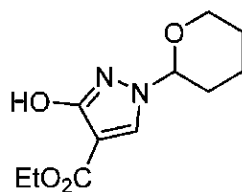
50

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】

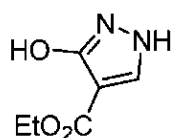


45

10

が、化合物 3 5 またはその塩

【化 3 9 3】



35

20

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。

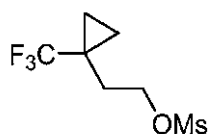
(項目 8 3)

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】

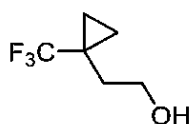


47

30

が、化合物 4 6 またはその塩

【化 3 9 5】



46

40

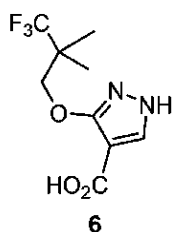
を、塩化メタンサルホニルと反応させるステップを含む方法によって調製される、項目 7 8 に記載の方法。

(項目 8 5)

化合物 4 5 またはその塩。

50

【化 4 0 0】



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。

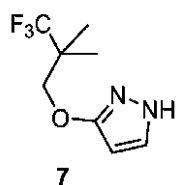
(項目 9 2)

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

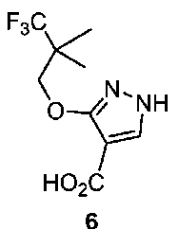
【化 4 0 1】



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

10

20

30

40

50

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 - ジアザピシクロ [5 . 4 . 0] ウンデカ - 7 - エンである、項目 9 4 に記載の方法。

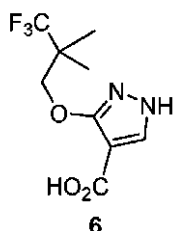
(項目 9 6)

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】

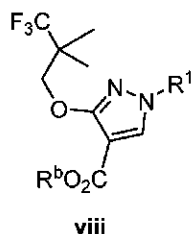


10

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 O₂ R^b 基

【化 4 0 4】



20

[式中、

R¹ は、保護基であり、

R^b は、C₁ ~ C₄ 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。

30

(項目 9 8)

R¹ 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 - トルエンシ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)

R¹ 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)

R¹ が、ベンジル (B n) である、項目 9 7 に記載の方法。

40

(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 O₂ 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。

50

(項 目 1 0 4)

前記塩基が、 KO^tBu 、 NaOH 、または KOH である、項目 1 0 3 に記載の方法。

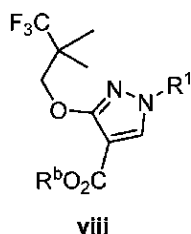
(項 目 1 0 5)

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 viii の化合物またはその塩

【化 4 0 5】

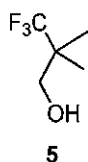


10

を調製する方法であって、

化合物 5 またはその塩

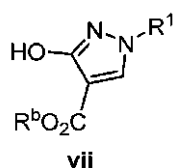
【化 4 0 6】



20

および式 vii の化合物またはその塩

【化 4 0 7】



30

[式中、 R^1 は、保護基であり、 R^b は、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ 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。

40

(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。

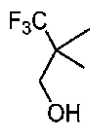
(項 目 1 1 1)

50

前記アゾジカルボキシレートが、ジエチルアゾジカルボキシレート（DEAD）またはジイソプロピルアゾジカルボキシレート（DIAD）である、項目110に記載の方法。
（項目112）

化合物5またはその塩

【化408】

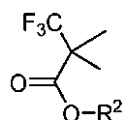


5

10

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

【化409】



(W-II)

[式中、

R^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106～111のいずれか一項に記載の方法。

（項目113）

前記還元が、式（W-II）の化合物またはその塩、ならびにボラン、水素化ホウ素、およびアルミニウム水素化物から選択される試薬を反応させることを含む、項目112に記載の方法。

（項目114）

前記試薬が、水素化ビス（2-メトキシエトキシ）アルミニウムナトリウム（Vitrified（登録商標））、水素化ジイソブチルアルミニウム（DIBAL）、または $LiAlH_4$ である、項目113に記載の方法。

（項目115）

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

（項目116）

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

（項目117）

少なくとも1つの塩基をさらに含む、項目115に記載の方法。

（項目118）

前記塩基が、カリウムtertブトキシドおよびナトリウムメトキシドから選択される

50

、項目 1 1 7 に記載の方法。

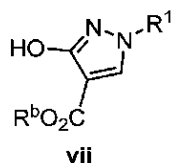
(項目 1 1 9)

R^2 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 v i i の化合物またはその塩

【化 4 1 0】

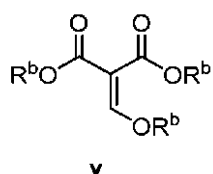


10

[式中、 R^1 は、保護基であり、 R^b は、独立に、 $C_1 \sim C_4$ 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 v i i 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

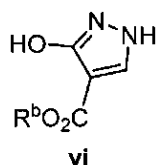
【化 4 1 1】



20

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】



30

を形成すること、および

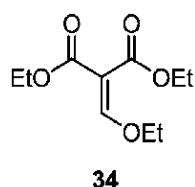
(d) 式 v i の化合物またはその塩および試薬を反応させて、式 v i i の化合物またはその塩を形成すること

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】



40

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

50

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 120 に記載の方法。

(項目 123)

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 122 に記載の方法。

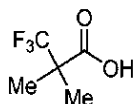
(項目 124)

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

(項目 125)

3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピオン酸

【化 414】



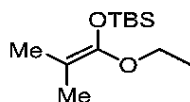
31

10

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 415】

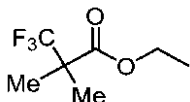


28

20

を、エチル 3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロパノエート、

【化 416】

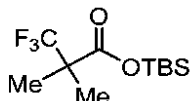


29

30

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 417】



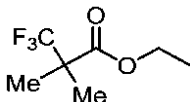
30

40

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

(b) エチル 3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロパノエート、

【化 418】

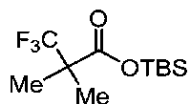


29

50

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、

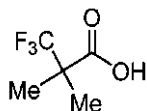
【化 4 1 9】



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】



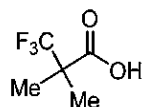
31

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】

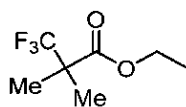


31

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、

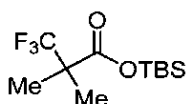
【化 4 2 2】



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、

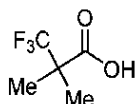
【化 4 2 3】



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

10

20

30

40

50

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。

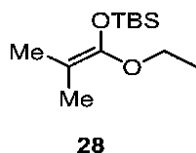
(項目 1 2 8)

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

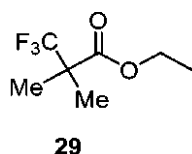
【化 4 2 5】



10

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、

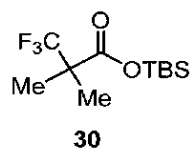
【化 4 2 6】



20

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】



30

またはそれらの混合物に変換するステップを含む、項目 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、 $(\text{bpy})_3\text{Cl}_2\cdot 6\text{H}_2\text{O}$ 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。

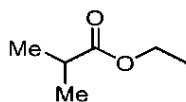
(項目 1 3 5)

ステップ (c) : エチルイソブチレート (2 7)

40

50

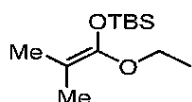
【化 4 2 8】



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 4 2 9】



28

10

に変換するステップを含む、項目 1 2 9 ~ 1 3 4 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 3 6)

ステップ(c)が、tert-ブチルジメチルシリルクロリドの存在下で実施される、項目 1 3 5 に記載の方法。

(項目 1 3 7)

ステップ(c)が、第 2 の塩基の存在下で実施される、項目 1 3 5 または 1 3 6 に記載の方法。

20

(項目 1 3 8)

前記第 2 の塩基が、リチウムジイソプロピルアミドである、項目 1 3 7 に記載の方法。

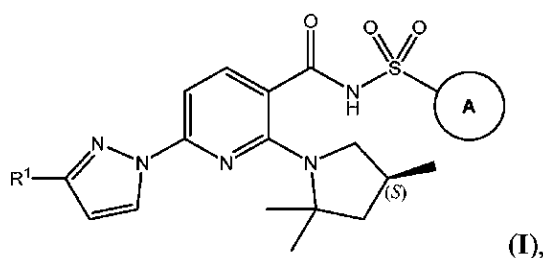
(項目 1 3 9)

ステップ(c)が、1,3-ジメチル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2-ピリミジノンの存在下で実施される、項目 1 3 8 に記載の方法。

(項目 1 4 0)

式(I)の化合物

【化 4 3 0】



30

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、

- R¹は、

40

【化 4 3 1】

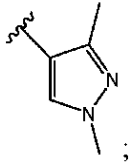


であり、

- 環 A は、フェニルまたは

50

【化 4 3 2】



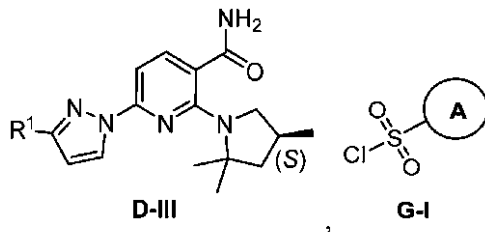
である]

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

10

【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。

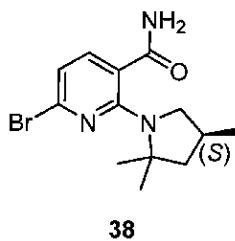
20

(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 - 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)

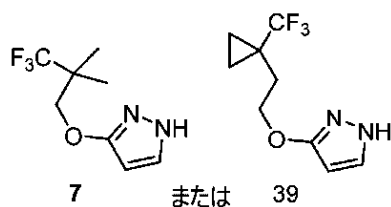
【化 4 3 4】



30

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】



40

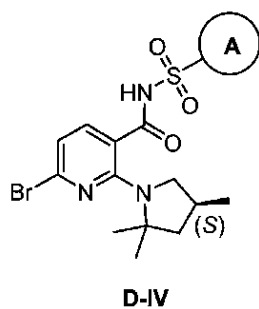
と反応させることによって生成される、項目 1 4 0 に記載の方法。

(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)

50

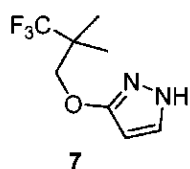
【化 4 4 1】



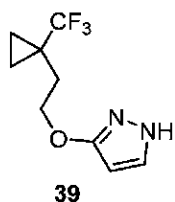
10

またはその塩を、化合物 7

【化 4 4 2】

または化合物 3 9

【化 4 4 3】



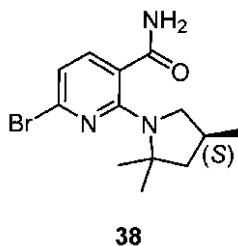
20

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、

30

(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)

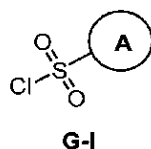
【化 4 4 4】



40

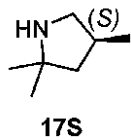
またはその塩を、式 (G - I) の化合物

【化 4 4 5】

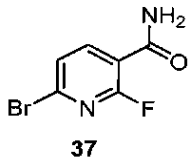
またはその塩と反応させることによって生成される、項目 1 4 3 に記載の方法。(項目 1 4 5)

50

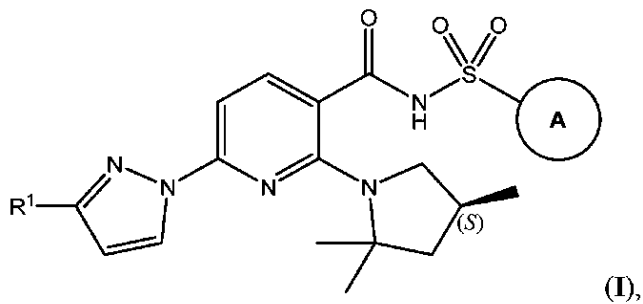
化合物 38 が、
 (S) - 2, 2, 4 - トリメチルピロリジン (化合物 17S)
 【化 446】



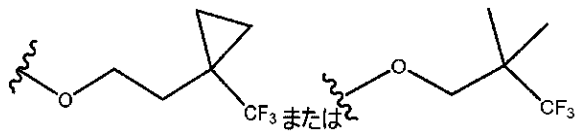
またはその塩を、6 - ブロモ - 2 - フルオロニコチンアミド (化合物 37) またはその塩
 【化 447】



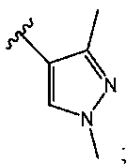
と反応させることによって生成される、項目 144 に記載の方法。
 (項目 146)
 式 (I) の化合物
 【化 448】



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、
 - R¹ は、
 【化 449】



であり、
 - 環 A は、フェニルまたは
 【化 450】



である]
 を調製する方法であって、
 (A) (1) 6 - ブロモ - 2 - フルオロニコチン酸またはその塩を、6 - ブロモ - 2 - フ

10

20

30

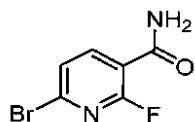
40

50

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 1】

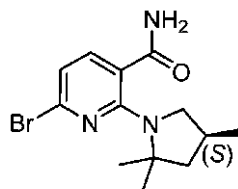


37

10

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 2】



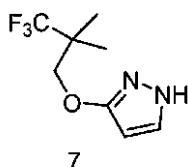
38

20

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、化合物 7

【化 4 5 3】

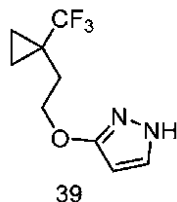


7

30

または化合物 3 9

【化 4 5 4】

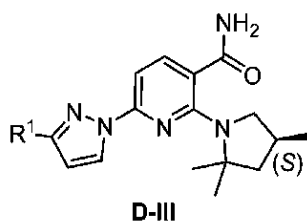


39

40

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】



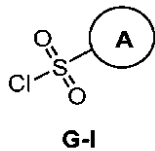
D-III

50

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】

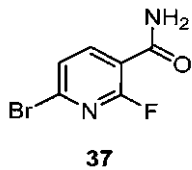


と反応させて、式 (I) の化合物、薬学的に許容されるその塩、またはそれらのいずれかの重水素化誘導体を生成するステップを含むか、あるいは

(B) (1) 6 - 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、

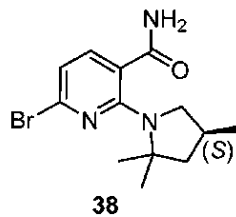
(2) (S) - 2 , 2 , 4 - トリメチルピロリジンまたはその塩を、6 - ブロモ - 2 - フルオロニコチンアミドまたはその塩

【化 4 5 7】



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

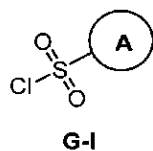
【化 4 5 8】



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

10

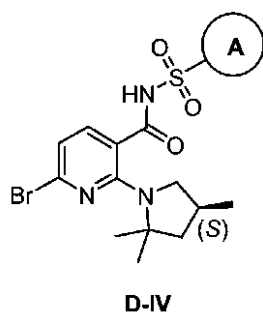
20

30

40

50

【化 4 6 0】

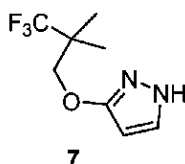


10

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

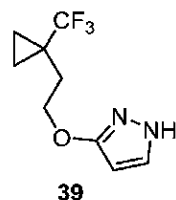
【化 4 6 1】



または化合物 3 9

20

【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。

30

(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 ₂ 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。

40

(項目 1 5 0)

ステップ (A) (1) またはステップ (B) (1) が、N H ₃ の存在下で、M e O H または N H ₄ H C O 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 - ジアザビシクロ [5 . 4 . 0] ウンデカ - 7 - エン (D B U)、1, 5 - ジアザビシクロ [4 . 3 . 0] ノナ - 5 - エン (D B N)、および

50

1, 1, 3, 3 - テトラメチルグアニジン (TMG) から選択される、項目 151 に記載の方法。

(項目 153)

前記塩基が、炭酸カリウムである、項目 151 に記載の方法。

(項目 154)

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

(項目 155)

前記有機溶媒が、アセトニトリルである、項目 154 に記載の方法。

(項目 156)

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

(項目 157)

前記塩基が、金属炭酸塩、1, 8 - ジアザビシクロ [5, 4, 0] ウンデカ - 7 - エン (DBU)、1, 5 - ジアザビシクロ [4, 3, 0] ノナ - 5 - エン (DBN)、および 1, 1, 3, 3 - テトラメチルグアニジン (TMG) から選択される、項目 156 に記載の方法。

(項目 158)

前記塩基が、炭酸カリウムである、項目 156 に記載の方法。

(項目 159)

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

(項目 160)

前記有機溶媒が、アセトニトリルである、項目 159 に記載の方法。

(項目 161)

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

(項目 162)

前記銅触媒が、銅供給源、例えばハロゲン化銅 (I) (例えば、ヨウ化銅 (I)) を含み、または前記パラジウム触媒が、[1, 1' - ビス (ジ - tert - ブチルホスフィノ) フェロセン] ジクロロパラジウム (II)、[(2 - ジ - tert - ブチルホスフィノ - 3, 6 - ジメトキシ - 2', 4', 6' - トリイソプロピル - 1, 1' - ビフェニル) - 2 - (2' - アミノ - 1, 1' - ビフェニル)] パラジウム (II) メタンスルホネート、[(2 - ジ - シクロヘキシルホスフィノ - 3, 6 - ジメトキシ - 2', 4', 6' - トリイソプロピル - 1, 1' - ビフェニル) - 2 - (2' - アミノ - 1, 1' - ビフェニル)] パラジウム (II) メタンスルホネート、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) (Pd₂dba₃) / 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)、Pd₂dba₃ / 1, 1' - ビス (ジイソプロピルホスフィノ) フェロセン、Pd₂dba₃ / N - フェニル - 2 - (ジ - tert - ブチルホスフィノ) ピロール、Pd₂dba₃ / 2 - ジ - tert - ブチルホスフィノ - 2' - メチルビフェニル、Pd₂dba₃ / 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、Pd₂dba₃ / 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、Pd₂dba₃ / 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、Pd₂dba₃ / 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、Pd₂dba₃ / 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、Pd₂dba₃ / 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、Pd₂dba₃ / 1 - (ジシクロヘキシルホスフィノ) - 2, 2 - ジフェニル - 1 - メ

10

20

30

40

50

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'-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)(Pd₂dba₃)/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、Pd₂dba₃/1,1'-ビス(ジイソプロピルホスフィノ)フェロセン、Pd₂dba₃/N-フェニル-2-(ジ-tert-ブチルホスフィノ)ピロール、Pd₂dba₃/2-ジ-tert-ブチルホスフィノ-2'-メチルビフェニル、Pd₂dba₃/5-(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、Pd₂dba₃/2-(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、Pd₂dba₃/2-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、Pd₂dba₃/2-(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、Pd₂dba₃/2-(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、Pd₂dba₃/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、Pd₂dba₃/1-(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

10

20

30

40

50

1 (3 - クロロピリジル) パラジウム (I I) から選択される、項目 1 6 9 に記載の方法。
(項目 1 7 1)
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 , 1 0 - フェナントロリン、8 - ヒドロキシキノリン、L - プロリン、または 2 - イソブチリルシクロヘキサノンを含む、項目 1 6 9 に記載の方法。
(項目 1 7 2)
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 1 7 1 に記載の方法。
(項目 1 7 3)
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 1 4 3 または 1 4 6 に記載の方法。
(項目 1 7 4)
前記塩基が、炭酸カリウムである、項目 1 7 3 に記載の方法。
(項目 1 7 5)
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 1 4 3 または 1 4 6 に記載の方法。
(項目 1 7 6)
前記有機溶媒が、N , N - ジメチルホルムアミド (D M F) である、項目 1 7 5 に記載の方法。
(項目 1 7 7)
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 1 4 0 または 1 4 6 に記載の方法。
(項目 1 7 8)
ステップ (A) (4) の前記塩基が、リチウム t e r t - アモキシドおよびカリウム t e r t - ブトキシドから選択される、項目 1 7 7 に記載の方法。
(項目 1 7 9)
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 1 4 0 または 1 4 6 に記載の方法。
(項目 1 8 0)
ステップ (A) (4) の前記有機溶媒が、テトラヒドロフラン (T H F) または 2 - メチルテトラヒドロフランである、項目 1 7 9 に記載の方法。
(項目 1 8 1)
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 1 4 4 または 1 4 6 に記載の方法。
(項目 1 8 2)
ステップ (B) (3) の前記塩基が、リチウム t e r t - アモキシドおよびカリウム t e r t - ブトキシドから選択される、項目 1 8 1 に記載の方法。
(項目 1 8 3)
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 1 4 4 または 1 4 6 に記載の方法。
(項目 1 8 4)
ステップ (B) (3) の前記有機溶媒が、テトラヒドロフラン (T H F) または 2 - メチルテトラヒドロフランである、項目 1 8 3 に記載の方法。
(項目 1 8 5)
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

10

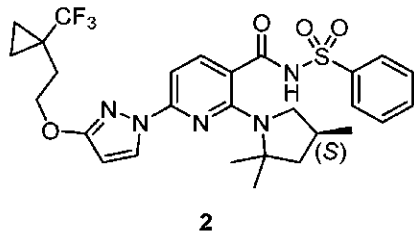
20

30

40

50

【化 4 6 3】



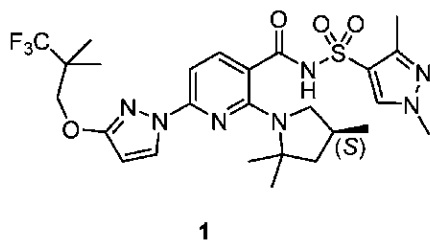
である、項目 1 4 0 ~ 1 8 4 のいずれか一項に記載の方法。

10

(項目 1 8 6)

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

【化 4 6 4】

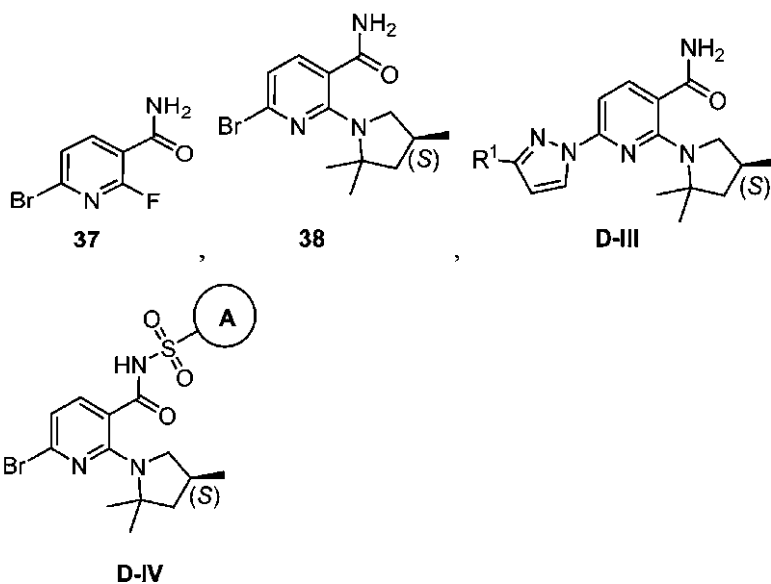


20

である、項目 1 4 0 ~ 1 8 4 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 8 7)

【化 4 6 5】



30

40

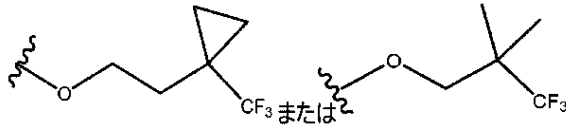
から選択される化合物

[式中、

- R¹ は、

50

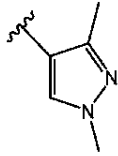
【化 4 6 6】



であり、

- 環 A は、フェニルまたは

【化 4 6 7】



10

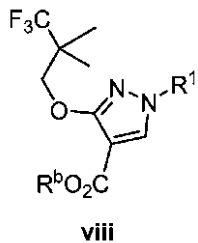
である]

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

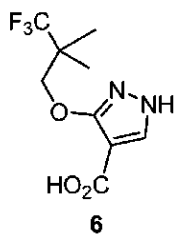
【化 4 6 8】



20

もしくは化合物 6

【化 4 6 9】



30

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、

40

 R^1 は、保護基であり、 R^b は、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ 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

50

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)

R¹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。

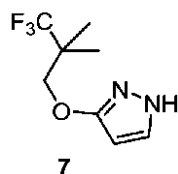
(項目 1 9 2)

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】

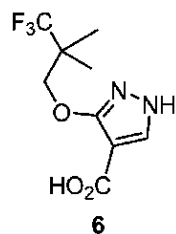


10

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】



20

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。

30

(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。

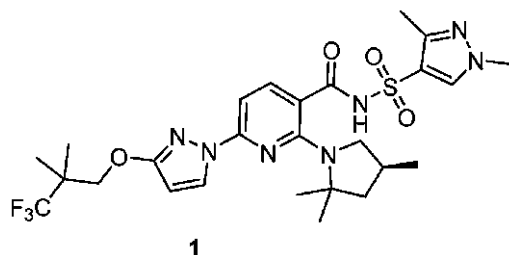
(項目 1 9 6)

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】

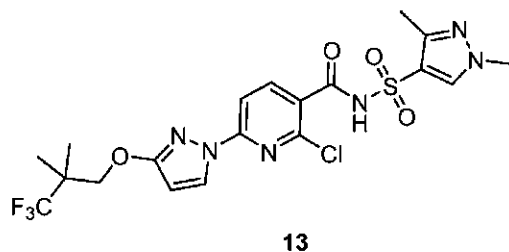


40

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

50

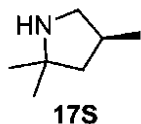
【化 4 7 3】



またはその塩を、化合物 1 7 S

10

【化 4 7 4】

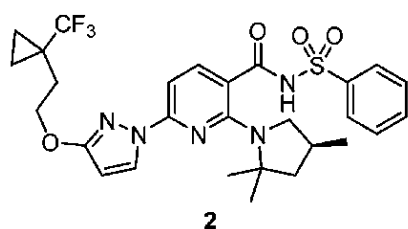
またはその塩と、 K_2CO_3 、第 1 の溶媒、および第 2 の溶媒の存在下で反応させるステップを含む、方法。

(項目 1 9 8)

化合物 2

20

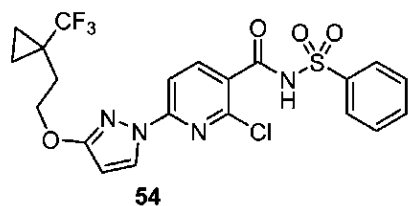
【化 4 7 5】



または薬学的に許容されるその塩を生成する方法であって、化合物 5 4

【化 4 7 6】

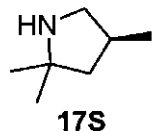
30



またはその塩を、化合物 1 7 S

【化 4 7 7】

40

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 9)

前記第 1 の溶媒が、N - メチルピロリジン (N M P)、DMF、および DMSO から選択される、項目 1 9 7 または 1 9 8 に記載の方法。

(項目 2 0 0)

50

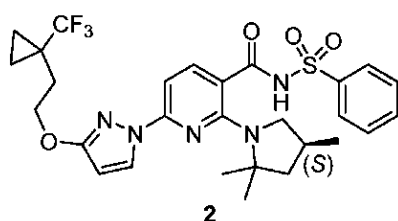
前記第2の溶媒が、ジエトキシエタン（DEE）、*n*-ブチルアセテート（*n*-BuOAc）、*i*-BuOAc、および*n*-BuOHから選択される、項目197または198に記載の方法。

（項目201）

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

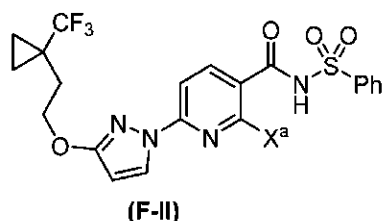
（項目202）

化合物2または薬学的に許容されるその塩、またはそれらのいずれかの重水素化誘導体
【化478】



10

を調製するプロセスであって、式（F-II）の化合物またはその塩
【化479】



20

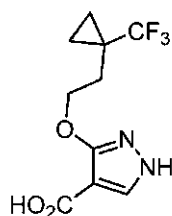
を、（S）-2,2,4-トリメチルピロリジン（化合物17S）またはその塩と、 K_2CO_3 の存在下で反応させて、化合物2または薬学的に許容されるその塩、またはそれらのいずれかの重水素化誘導体を生成するステップを含み、

式（F-II）の前記化合物またはその塩が、

30

（i）化合物49

【化480】



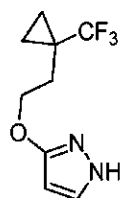
49

40

を脱炭酸して、化合物39またはその塩

50

【化 4 8 1】

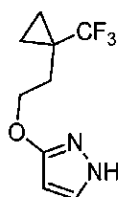


39

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

(i i) 化合物 3 9 またはその塩

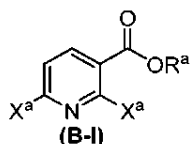
【化 4 8 2】



39

を、式 (B - I) の化合物またはその塩

【化 4 8 3】

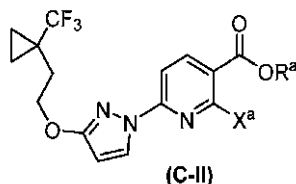


(B-I)

[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 4 8 4】



(C-II)

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

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

10

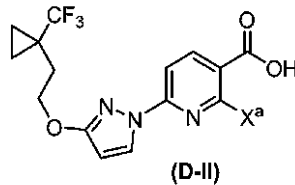
20

30

40

50

【化 4 8 5】



を産生するステップと、

(i v) 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 - ジアザピシクロ [5 . 4 . 0] ウンデカ - 7 - エン (D B U) 、 1 , 4 - ジアザピシクロ [2 . 2 . 2] オクタン (D A B C O) 、 1 , 5 , 7 - トリアザピシクロ [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) の化合物またはその塩を産生するステップと

によって調製されており、

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、

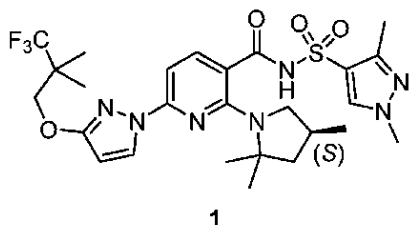
(v) 必要に応じて、(S) - 2 , 2 , 4 - トリメチルピロリジンを H C l で処理して、化合物 1 7 S の H C l 塩を生成するステップと

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

10

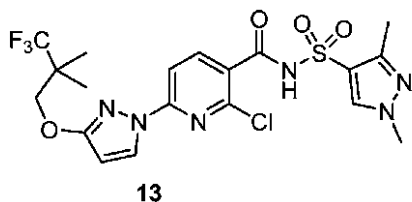
20

30

40

50

【化 4 8 7】



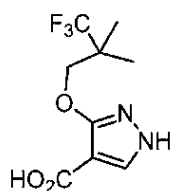
を、(S)-2,2,4-トリメチルピロリジン(化合物17S)またはその塩と、 K_2CO_3 の存在下で反応させて、化合物1または薬学的に許容されるその塩、またはそれらのいずれかの重水素化誘導体を産生するステップを含み、

10

化合物13またはその塩が、

(i) 化合物6

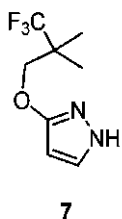
【化 4 8 8】



20

を脱炭酸して、化合物7またはその塩

【化 4 8 9】

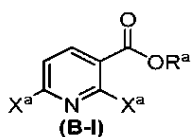


30

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、

(ii) 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】

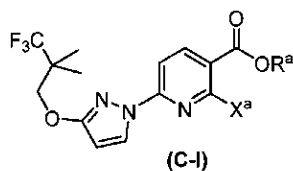


40

[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】

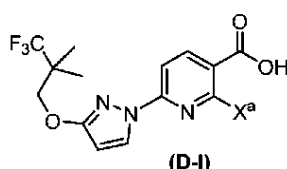


50

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、

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

【化492】

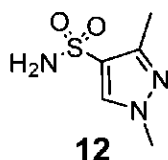


10

を産生するステップと、

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

【化493】



20

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

(項目204)

30

化合物17Sまたはその塩が、

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

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

(iii)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、

40

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

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

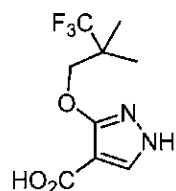
によって調製されている、項目203に記載のプロセス。

(項目205)

化合物6

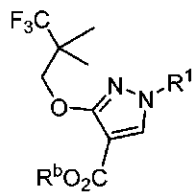
50

【化 4 9 4】

**6**またはその塩が、式 **viii** の化合物

10

【化 4 9 5】

**viii**またはその塩の -CO₂R^b 基

20

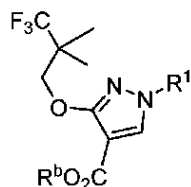
[式中、R¹ は、保護基であり、R^b は、C₁ ~ C₄ アルキル基から選択される]

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

(項目 206)

式 **viii** の前記化合物

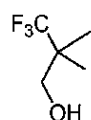
【化 4 9 6】

**viii**

30

またはその塩が、化合物 5 またはその塩

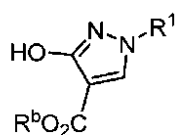
【化 4 9 7】

**5**

40

および式 **vii** の化合物またはその塩

【化 4 9 8】

**vii**[式中、R¹ は、保護基であり、R^b は、C₁ ~ C₄ アルキル基から選択される]

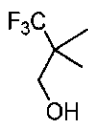
50

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】

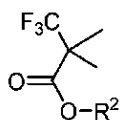


5

10

またはその塩が、式 (W - I I) の化合物

【化 5 0 0】



(W-II)

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]

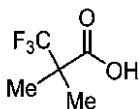
20

を還元するステップによって調製されている、項目 2 0 6 に記載の方法。

(項目 2 0 8)

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

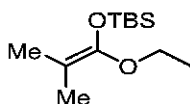
30

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】

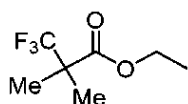


28

40

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】



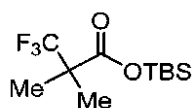
29

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

50

エート（化合物 30）、

【化 5 0 4】



30

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

10

（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。

20

30

40

50

【図面】

【図 1 - 1】

突然変異cDNA名	突然変異タンパク質名	突然変異レガシー名
c.1A>G		M1V
c.54-5940_273+10250del121kb	p.Ser18ArgfsX16	CFTRdele2,3
c.91C>T	p.Arg31Cys	R31C
c.115C>T	p.Gln39X	Q39X
c.137C>A	p.Ala46Asp	A460
c.165-1G>A	タンパク質名なし	297-1G->A
c.166G>A	p.Glu56Lys	E56K
c.174_175insA	p.Arg59LysfsX10	306insA
c.178G>T	p.Glu60X	E60X
c.200C>T	p.Pro67Leu	P67L
c.220C>T	p.Arg74Trp	R74W
c.223C>T	p.Arg75X	R75X
c.224G>A	p.Arg75Gln	R75Q
c.254G>A	p.Gly85Glu	G85E
c.262_263delTT	p.Leu88IlefsX22	394delTT
c.273+1G>A	タンパク質名なし	405+1G->A
c.274-1G>A	タンパク質名なし	406-1G->A
c.274G>A	p.Glu92Lys	E92K
c.274G>T	p.Glu92X	E92X
c.292C>T	p.Gln98X	Q98X
c.313delA	p.Ile105SerfsX2	444delA
c.325_327delTATinsG	p.Tyr109GlyfsX4	457TAT->G
c.328G>C	p.Asp110His	D110H
c.349C>T	p.Arg117Cys	R117C
c.350G>A	p.Arg117His	R117H
c.366T>A	p.Tyr122X	Y122X
c.442delA	p.Ile148LeufsX5	574delA
c.443T>C	p.Ile148Thr	I148T
c.489+1G>T	タンパク質名なし	621+1G->T
c.531delT	p.Ile177MetfsX12	663delT
c.532G>A	p.Gly178Glu	G178R

【図 1 - 2】

突然変異cDNA名	突然変異タンパク質名	突然変異レガシー名
c.543_546delTAGT	p.Leu183PhefsX5	675del4
c.579+1G>T	タンパク質名なし	711+1G->T
c.579+3A>G	タンパク質名なし	711+3A->G
c.579+5G>A	タンパク質名なし	711+5G->A
c.580-1G>T	タンパク質名なし	712-1G->T
C.59SOT	p.His199Tyr	H199Y
C.613CM	p.Pro205Ser	P205S
c.617T>G	p.Leu20GTrp	L206W
C.6580T	p.Gln220X	Q220X
c.580T>G	p.Leu227Arg	L227R
c.720_741delAGGGAGAATGATGATGAA GTAC	p.Gly241Glu fsX13	852del22
c.828C>A	p.Cys276X	C276X
c.948delT	p.Phe316LeufsX12	1078delT
c.988G>T	p.Gly330X	G330X
c.1000C>T	p.Arg334Trp	R334W
c.1007T>A	p.Ile336Lys	I336K
c.1013C>T	p.Thr338Ile	T338I
c.1021T>C	p.Ser341Pro	S341P
c.1022_1023insTC	p.Phe342HisfsX28	1154insTC
c.1040G>A	p.Arg347His	R347H
c.1040G>C	p.Arg347Pro	R347P
c.1055G>A	p.Arg352Gln	R352Q
c.[1075C>A; 10799C>A]	p.[Gln359Lys; Thr360Lys]	Q359K/T360K
c.1081delT	p.Trp361GlyfsX8	1213delT
c.1116+1G>A	タンパク質名なし	1248+1G->A
c.1127_1128insA	p.Gln378AlafsX4	1259insA
c.1153_1154insAT	p.Asn380IlefsX3	1288insTA
c.1202G>A c.1203G>A または	p.Trp401X	W401X
c.1209+1G>A	タンパク質名なし	1341+1G->A
c.1210-12[5]	タンパク質名なし	5T

10

20

【図 1 - 3】

突然変異cDNA名	突然変異タンパク質名	突然変異レガシー名
c.1210-12[7]	タンパク質名なし	7T
c.1240C>T	p.Gln414X	Q414X
c.1329_1330insAGAT	p.Ile444ArgfsX3	1461ins4
c.1340delA	p.Lys447ArgfsX2	1471delA
c.1364C>A	p.Ala455Glu	A455E
c.1393-1G>A	タンパク質名なし	1525-1G->A
c.1397C>A c.1397C>G または	p.Ser466X	S466X
c.1400T>C	p.Leu467Pro	L467P
c.1408A>G	p.Met470Val	M470V
c.1418delG	p.Gly473Glu fsX54	1548delG
c.1466C>A	p.Ser489X	S489X
c.1475C>T	p.Ser492Phe	S492F
c.1477C>T	p.Gln493X	Q493X
c.1519_1521delATC	'p.Ile507del	I507del
c.1521_1523delCTT	p.Phe508del	F508del
c.1545_1546delTA	p.Tyr515X	1677delTA
c.1558G>T	p.Val520Phe	V520F
c.1573C>T	p.Gln525X	Q525X
c.1585-8G>A	タンパク質名なし	1717-8G->A
c.1585-1G>A	タンパク質名なし	1717-1G->A
c.1624G>T	p.Gly542X	G542X
c.1645A>C c.1G47T>G または	p.Ser549Arg	S549R
c.1646G>A	p.Ser549Asn	S549N
c.1650delA	p.Gly551Val fsX8	1782delA
c.1651G>A	p.Gly551Ser	G551S
c.1652G>A	p.Gly551Asp	G551D
c.1654C>T	p.Gln552X	Q552X
c.1657C>T	p.Arg553X	R553X
c.1673T>C	p.Leu558Ser	L558S
c.1675G>A	p.Ala559Thr	A559T

【図 1 - 4】

突然変異cDNA名	突然変異タンパク質名	突然変異レガシー名
c.1679G>A	p.Arg560Lys	R560K
c.1679G>C	p.Arg560Thr	R560T
c.1679+1G>C	タンパク質名なし	1811+1G->C
c.1679+1.6kbA>G	タンパク質名なし	1811+1.6kbA->G
c.1680-1G>A	タンパク質名なし	1812-1G->A
c.1682C>A	p.Ala561Glu	A561E
c.1692delA	p.Asp565MetfsX7	1824delA
c.1705T>G	p.Tyr569Asp	Y569D
c.1727G>C	p.Gly576Ala	G576A
c.1736A>G	p.Asp579Gly	D579G
c.1753G>T	p.Glu585X	E585X
c.1766+1G>A	タンパク質名なし	1898+1G->A
c.1766+1G>C	タンパク質名なし	1898+1G->C
c.1766+3A>G	タンパク質名なし	1898+3A->G
c.1841A>G	p.Asp614Gly	D614G
c.1923_1931del9ins	p.Ser641ArgfsX5	2055del9->A
c.1973_1985del13insAGAAA	p.Arg658LysfsX4	2105-2117del13insAGAAA
c.1986_1989delAAC T	p.Thr663ArgfsX8	2118del4
c.2002C>T	p.Arg668Cys	R668C
c.2012delT	p.Leu671X	2143delT
c.2051_2052delAAinsG	p.Lys684SerfsX38	2183AA->G+
c.2051_2052delAAinsG	p.Lys684SerfsX38	2183delAA->G#
c.2052_2053insA	p.Gln685Thr fsX4	2184insA
c.2052delA	p.Lys684AsnfsX38	2184delA
c.21250T	p.Arg709X	R709X
c.2128A>T	p.Lys710X	K710X
c.2175_2176insA	p.Glu726ArgfsX4	2307insA
c.2195T>G	p.Leu732X	L732X
c.2215delG	p.Val739TyrfsX16	2347delG
c.2260G>A	p.Val754Met	V754M

30

40

50

【図 1 - 5】

突然変異cDNA名	突然変異タンパク質名	突然変異レガシー名
c.2290C>T	p.Arg764X	R764X
c.2353C>T	p.Arg785X	R785X
c.2374C>T	p.Arg792X	R792X
c.2424_2425insAT	p.Ser809IlefsX13	2556insAT
c.2453delT	p.Leu818TrpfsX3	2585delT
c.2462_2463delGT	p.Ser821ArgfsX4	レガシー名なし
c.2464G>T	p.Glu822X	E822X
c.2490+1G>A	タンパク質名なし	2622+HG->A
c.2491G>T	p.Glu831X	E831X
c.2537G>A c.2538G>A	または p.Trp846X	W846X
c.25470A	p.Tyr849X	Y849X
c.2551C>T	p.ArgSSIX	R851X
c.2583delT	p.Phe861LeufsX3	2711delT
c.2657+2_2657+3insA	タンパク質名なし	2789+2insA
c.2657+5G>A	タンパク質名なし	2789+5G->A
c.2658+1G>C	タンパク質名なし	2790+1G->C
c.2668C>T	p.Gln890X	Q890X
c.2735C>A	p.Ser912X	S912X
c.2737_2738insG		2869insG
c.2739T>A	p.Tyr913X	Y913X
c.2764_2765insAG	p.Val922GluufsX2	2896insAG
c.2780T>C	p.Leu927Pro	L927P
c.2834C>T	p.Ser945Leu	S945L
c.2875delG	p.Ala959HisfsX9	3007delG
c.2908G>C	p.Gly970Arg	G970R
c.2930C>T	p.Ser977Phe	S977F
c.2988G>A	タンパク質名なし	3120G->A
c.2988+1G>A	タンパク質名なし	3120+1G->A
c.2989-977_3367+248del	タンパク質名なし	3121-977_3499+248del2515
c.2989+1G>A	タンパク質名なし	3121+1G->A
c.2991G>C	p.Leu997Phe	L997F

【図 1 - 6】

突然変異cDNA名	突然変異タンパク質名	突然変異レガシー名
c.3002_3003delTG	p.Val1001AspfsX45	3132delTG
c.3080T>C	p.Ile1027Thr	I1027T
c.3140-26A>G	タンパク質名なし	3272-26A->G
c.3154T>G	p.Phe1052Val	F1052V
c.3160C>G	p.His1054Asp	H1054D
c.3181G>C	p.Gly1061Arg	G1061R
c.3194T>C	p.Leu1065Pro	L1065P
c.3196C>T	p.Arg1066Cys	R1066C
c.3197G>A	p.Arg1066His	R1066H
c.3205G>A	p.Gly1069Arg	G1069R
c.3208C>T	p.Arg1070Trp	R1070W
c.3209G>A	p.Arg1070Gln	R1070Q
c.3222T>A	p.Phe1074Leu	F1074L
c.3230T>C	p.Leu1077Pro	L1077P
c.3266G>A	p.Trp1089X	W1089X
c.3276C>A c.3276C>G	または p.Tyr1092X	Y1092X
c.3302T>A	p.Met1101Lys	M1101K
c.3310G>T	p.Glu1104X	E1104X
c.3454G>C	p.Asp1152His	D1152H
c.3472C>T	p.Arg1158X	R1158X
c.3484C>T	p.Arg1162X	R1162X
c.3485G>T	p.Arg1162Leu	R1162L
c.3528delC	p.Lys1177SerfsX15	3659delC
c.3535_3536insTCA	p.Thr1179IlefsX17	3667ins4
c.3587C>G	p.Ser1196X	S1196X
c.3605delA	p.Asp1202AlafsX9	3737delA
c.3611G>A c.3612G>A	または p.Trp1204X	W1204X
c.3659delC	p.Thr1220LysfsX8	3791delC
c.3691delT	p.Ser1231ProfsX4	3821delT

10

20

【図 1 - 7】

突然変異cDNA名	突然変異タンパク質名	突然変異レガシー名
c.3700A>G	p.Ile1234Val	I1234V
c.3705T>G	p.Ser1235Arg	S1235R
c.3717+12191C>T	タンパク質名なし	3849+10kbC->T
c.371S-1G>A	タンパク質名なし	3850+1G->A
c.3731G>A	p.Gly1244Glu	G1244E
c.3744delA	p.Lys1250ArgfsX9	3876delA
c.3752G>A	p.Ser1251Asn	S1251N
c.3763T>C	p.Ser1255Pro	S1255P
c.37640A	p.Ser1255X	S1255X
c.3773_3774insT	p.Leu1258PhefsX7	3905insT
c.3808G>A	p.Asp1270Asn	D1270N
c.3346G>A	p.Trp1282X	W1282X
c.3873+1G>A	タンパク質名なし	4005+1G->A
c.3883delA	p.Ile1295PhefsX33	4015delA
c.3884_3885insT	p.Ser1297PhefsX5	4016insT
c.3909C>G	p.Asn1303Lys	N1303K
c.3937C>T	p.Gln1313X	Q1313X
c.3964-78_4242+577del	NULL	CFTRdele22,23
c.4046G>A	p.Gly1349Asp	G1349D
c.4077_4080delTGT TinsAA	タンパク質名なし	4209TGTT->AA
c.4111G>T	p.Glu1371X	E1371X
c.4196_4197delTC	p.Cys1400X	4326delTC
c.4234C>T	p.Gln1412X	Q1412X
c.4242+1G>T	タンパク質名なし	4374+1G->T
c.4251delA	p.Glu1418ArgfsX14	4382delA
c.4296_4297insGA	p.Ser1435GlyfsX14	4428insGA

30

40

50

【配列表】

0007245834000001.app

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(31)優先権主張番号 62/649,970

(32)優先日 平成30年3月29日(2018.3.29)

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

ユー 50

(72)発明者 ハリソン, クリスチャン

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02210, ボストン, ノーザン アベニュー 50

(72)発明者 ヒューズ, ロバート エム.

アメリカ合衆国 カリフォルニア 92129, サンディエゴ, ソートゥース ウェイ 9435

(72)発明者 レヴァンドフスキ, ベレニス

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02210, ボストン, ノーザン アベニュー 50

(72)発明者 リトラー, ベンジャミン ジェイ.

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02210, ボストン, ノーザン アベニュー 50

(72)発明者 メリロ, ヴィート

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02210, ボストン, ノーザン アベニュー 50

(72)発明者 ヌジェント, ウィリアム エー.

アメリカ合衆国 インディアナ 46062, ノーブルズビル, モントビュー ウェイ 5065

(72)発明者 シーセル, デイビッド アンドリユー

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02210, ボストン, ノーザン アベニュー 50

(72)発明者 スミス, デイビッド

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02210, ボストン, ノーザン アベニュー 50

(72)発明者 スタッドリー, ジョン

イギリス国 オーエックス29 7ピービー オックスフォードシャー, ウィットニー, カーブリ
ッジ, ウェル レーン 71

審査官 前田 憲彦

(56)参考文献 特表2017-530167(JP, A)

特表2012-502080(JP, A)

国際公開第2017/177124(WO, A1)

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

C07D 401/

Caplus/REGISTRY(STN)