

【公報種別】特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載

【部門区分】第 3 部門第 2 区分

【発行日】令和 2 年 8 月 13 日 (2020.8.13)

【公表番号】特表 2019-520369 (P2019-520369A)

【公表日】令和 1 年 7 月 18 日 (2019.7.18)

【年通号数】公開・登録公報 2019-028

【出願番号】特願 2018-568727 (P2018-568727)

【国際特許分類】

C 0 7 C 271/18 (2006.01)

C 0 7 C 269/06 (2006.01)

C 0 7 C 271/16 (2006.01)

C 0 7 B 61/00 (2006.01)

C 0 7 B 53/00 (2006.01)

【 F I 】

C 0 7 C 271/18 C S P

C 0 7 C 269/06

C 0 7 C 271/16

C 0 7 B 61/00 3 0 0

C 0 7 B 53/00 G

【手続補正書】

【提出日】令和 2 年 7 月 1 日 (2020.7.1)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

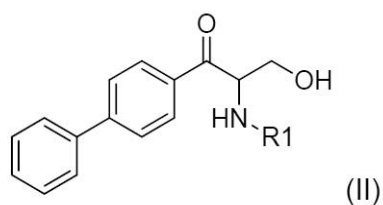
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 ( I I )

【化 1】

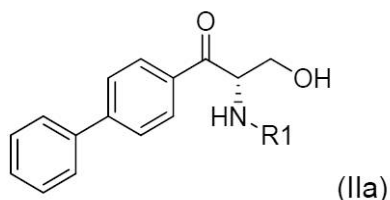


( 式中、 R 1 が、 C<sub>1</sub> ~ C<sub>7</sub> - アルコキシカルボニルである ) の化合物、またはその塩。

【請求項 2】

前記化合物が、式 ( I I - a )

## 【化 2】



(式中、R<sub>1</sub>が、C<sub>1</sub>～C<sub>7</sub>-アルコキシカルボニルである)の化合物またはその塩である、請求項1に記載の化合物またはその塩。

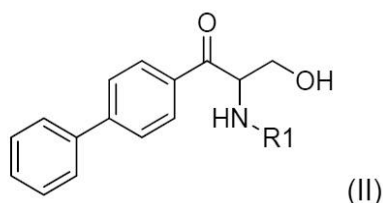
## 【請求項3】

R<sub>1</sub>が、t e r t-ブトキシカルボニルである、請求項1または2に記載の化合物またはその塩。

## 【請求項4】

式(II)

## 【化 3】



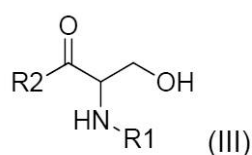
(式中、R<sub>1</sub>が、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>-アルキル(非置換であるか、またはトリ-C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>-アルキルシリルC<sub>1</sub>～C<sub>7</sub>-アルコキシ、C<sub>6</sub>～C<sub>10</sub>-アリール、または複素環式基(5～14個の環原子、およびN、O、S、S(O)またはS(O)<sub>2</sub>から独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有する、単環式、二環式または三環式環系である)で一置換、二置換または三置換され、ここで、前記アリール環または前記複素環式基は、非置換であるか、またはC<sub>1</sub>～C<sub>7</sub>-アルキル、ヒドロキシル、C<sub>1</sub>～C<sub>7</sub>-アルコキシ、C<sub>2</sub>～C<sub>8</sub>-アルカノイル-オキシ、ハロゲン、ニトロ、シアノ、およびCF<sub>3</sub>からなる群から選択される1つ、2つまたは3つの残基で置換される)；

C<sub>6</sub>～C<sub>10</sub>-アリール-C<sub>1</sub>～C<sub>2</sub>-アルコキシカルボニル；C<sub>1</sub>～C<sub>10</sub>-アルケニルオキシカルボニル；C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>-アルキルカルボニル；C<sub>6</sub>～C<sub>10</sub>-アリールカルボニル；C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>-アルコキシカルボニル；C<sub>6</sub>～C<sub>10</sub>-アリール-C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>-アルコキシカルボニル；アリル；シンナミル；スルホニル；スルフェニル；スクシンイミジル、およびシリル(ここで、各シリル基が、SiR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>R<sub>13</sub>基であり、ここで、R<sub>11</sub>、R<sub>12</sub>およびR<sub>13</sub>が、互いに独立して、C<sub>1</sub>～C<sub>7</sub>-アルキル、C<sub>6</sub>～C<sub>10</sub>-アリールまたはフェニル-C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>-アルキルである)

から選択される窒素保護基である)の化合物、またはその塩を調製するための方法であって、

式(III)

## 【化 4】



(式中、R<sub>1</sub>が、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>-アルキル(非置換であるか、またはトリ-C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>-ア

ルキルシリル  $C_1 \sim C_7$  - アルコキシ、 $C_6 \sim C_{10}$  - アリール、または複素環式基（5 ~ 14 個の環原子、および N、O、S、S(O) または  $S(O)_2$  から独立して選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を有する、単環式、二環式または三環式環系である）で一置換、二置換または三置換され、ここで、前記アリール環または前記複素環式基は、非置換であるか、または  $C_1 \sim C_7$  - アルキル、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_7$  - アルコキシ、 $C_2 \sim C_8$  - アルカノイル - オキシ、ハロゲン、ニトロ、シアノ、および  $CF_3$  からなる群から選択される 1 つ、2 つまたは 3 つの残基で置換される）；

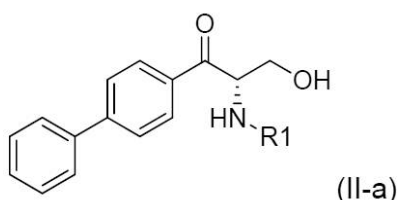
$C_6 \sim C_{10}$  - アリール -  $C_1 \sim C_2$  - アルコシカルボニル； $C_1 \sim C_{10}$  - アルケニルオシカルボニル； $C_1 \sim C_6$  - アルキルカルボニル； $C_6 \sim C_{10}$  - アリールカルボニル； $C_1 \sim C_6$  - アルコシカルボニル； $C_6 \sim C_{10}$  - アリール -  $C_1 \sim C_6$  - アルコシカルボニル；アリル；シンナミル；スルホニル；スルフェニル；スクシンイミジル、およびシリル（ここで、各シリル基が、 $SiR_1R_2R_3$  基であり、ここで、 $R_1$ 、 $R_2$  および  $R_3$  が、互いに独立して、 $C_1 \sim C_7$  - アルキル、 $C_6 \sim C_{10}$  - アリールまたはフェニル -  $C_1 \sim C_4$  - アルキルである）から選択される窒素保護基であり、 $R_2$  が、CO 活性化基である）の化合物、またはその塩を、

ビフェニル化合物と反応させることを含むプロセスによる方法。

【請求項 5】

前記式 (II) の化合物またはその塩が、式 (II-a)

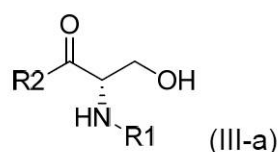
【化 5】



の化合物またはその塩であり、かつ、

前記式 (III) の化合物またはその塩が、式 (III-a)

【化 6】



の化合物またはその塩ある、請求項 4 に記載の方法。

【請求項 6】

$R_2$  が、N, O - ジメチルヒドロキシルアミノ ( $N(Me)OMe$ )、ジメチルアミノ、モルホリニル、イミダゾリル、-O-メチル、-O-エチル、クロロ、プロモ、ピバロイルおよびアセチル、好ましくは、N, O - ジメチルヒドロキシルアミノ ( $N(Me)OMe$ ) またはモルホリニルから選択される CO 活性化基であり、前記ビフェニル化合物が、ビフェニル金属試薬である、請求項 4 または 5 に記載の方法。

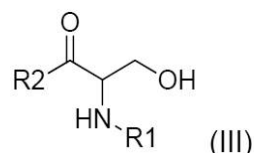
【請求項 7】

$R_2$  が、N, O - ジメチルヒドロキシルアミノ ( $N(Me)OMe$ ) またはモルホリニルであり、前記ビフェニル化合物が、ビフェニルマグネシウムハロゲン化物である、請求項 6 に記載の方法。

【請求項 8】

前記式 (III)

## 【化 7】



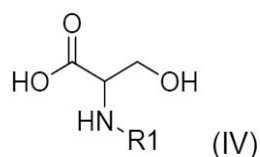
(式中、R 1 が、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ -アルキル(非置換であるか、またはトリ- $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ -アルキルシリル $\text{C}_1 \sim \text{C}_7$ -アルコキシ、 $\text{C}_6 \sim \text{C}_{10}$ -アリール、または複素環式基(5~14個の環原子、およびN、O、S、S(O)またはS(O)<sub>2</sub>から独立して選択される1~4個のヘテロ原子を有する、単環式、二環式または三環式環系である)で一置換、二置換または三置換され、ここで、前記アリール環または前記複素環式基は、非置換であるか、または $\text{C}_1 \sim \text{C}_7$ -アルキル、ヒドロキシル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_7$ -アルコキシ、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_8$ -アルカノイル-オキシ、ハロゲン、ニトロ、シアノ、および $\text{CF}_3$ からなる群から選択される1つ、2つまたは3つの残基で置換される)；

$\text{C}_6 \sim \text{C}_{10}$ -アリール- $\text{C}_1 \sim \text{C}_2$ -アルコシカルボニル； $\text{C}_1 \sim \text{C}_{10}$ -アルケニルオシカルボニル； $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ -アルキルカルボニル； $\text{C}_6 \sim \text{C}_{10}$ -アリールカルボニル； $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ -アルコシカルボニル； $\text{C}_6 \sim \text{C}_{10}$ -アリール- $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ -アルコシカルボニル；アリル；シンナミル；スルホニル；スルフェニル；スクシンイミジル、およびシリル(ここで、各シリル基が、SiR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>R<sub>13</sub>基であり、ここで、R<sub>11</sub>、R<sub>12</sub>およびR<sub>13</sub>が、互いに独立して、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_7$ -アルキル、 $\text{C}_6 \sim \text{C}_{10}$ -アリールまたはフェニル- $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ -アルキルである)；

から選択される窒素保護基であり、R 2 が、N，O-ジメチルヒドロキシルアミノ(N(Me)OMe)およびモルホリニルから選択されるCO活性化基である)の化合物、またはその塩が、

式(IV)

## 【化 8】



(式中、R 1 が、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ -アルキル(非置換であるか、またはトリ- $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ -アルキルシリル $\text{C}_1 \sim \text{C}_7$ -アルコキシ、 $\text{C}_6 \sim \text{C}_{10}$ -アリール、または複素環式基(5~14個の環原子、およびN、O、S、S(O)またはS(O)<sub>2</sub>から独立して選択される1~4個のヘテロ原子を有する、単環式、二環式または三環式環系である)で一置換、二置換または三置換され、ここで、前記アリール環または前記複素環式基は、非置換であるか、または $\text{C}_1 \sim \text{C}_7$ -アルキル、ヒドロキシル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_7$ -アルコキシ、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_8$ -アルカノイル-オキシ、ハロゲン、ニトロ、シアノ、および $\text{CF}_3$ からなる群から選択される1つ、2つまたは3つの残基で置換される)；

$\text{C}_6 \sim \text{C}_{10}$ -アリール- $\text{C}_1 \sim \text{C}_2$ -アルコシカルボニル； $\text{C}_1 \sim \text{C}_{10}$ -アルケニルオシカルボニル； $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ -アルキルカルボニル； $\text{C}_6 \sim \text{C}_{10}$ -アリールカルボニル； $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ -アルコシカルボニル； $\text{C}_6 \sim \text{C}_{10}$ -アリール- $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ -アルコシカルボニル；アリル；シンナミル；スルホニル；スルフェニル；スクシンイミジル、およびシリル(ここで、各シリル基が、SiR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>R<sub>13</sub>基であり、ここで、R<sub>11</sub>、R<sub>12</sub>およびR<sub>13</sub>が、互いに独立して、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_7$ -アルキル、 $\text{C}_6 \sim \text{C}_{10}$ -アリールまたはフェニル- $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ -アルキルである)；

から選択される窒素保護基である)の化合物、またはその塩を、

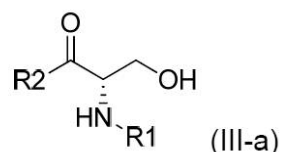
N，O-ジメチルヒドロキシルアミンもしくはその塩、またはモルホリン、もしくはその塩のいずれかと反応させて、

式 ( I I I ) の所望のカルボン酸アミドを形成することを含むプロセスによって得られる、請求項 4 ~ 7 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 9】

前記式 ( I I I ) の化合物またはその塩が、式 ( I I I - a )

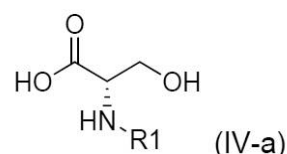
【化 9】



の化合物またはその塩であり、かつ、

前記式 ( I V ) の化合物またはその塩が、式 ( I V - a )

【化 10】

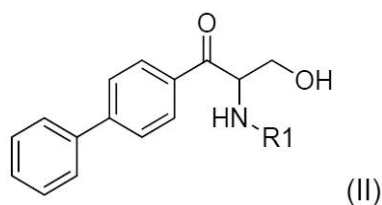


の化合物またはその塩ある、請求項 8 に記載の方法。

【請求項 10】

式 ( I I )

【化 11】



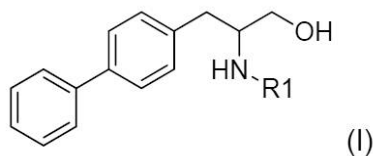
( 式中、R 1 が、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> - アルキル ( 非置換であるか、またはトリ - C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> - アルキルシリル C<sub>1</sub> ~ C<sub>7</sub> - アルコキシ、C<sub>6</sub> ~ C<sub>10</sub> - アリール、または複素環式基 ( 5 ~ 14 個の環原子、および N、O、S、S ( O ) または S ( O )<sub>2</sub> から独立して選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を有する、単環式、二環式または三環式環系である ) で一置換、二置換または三置換され、ここで、前記アリール環または前記複素環式基は、非置換であるか、または C<sub>1</sub> ~ C<sub>7</sub> - アルキル、ヒドロキシル、C<sub>1</sub> ~ C<sub>7</sub> - アルコキシ、C<sub>2</sub> ~ C<sub>8</sub> - アルカノイル - オキシ、ハロゲン、ニトロ、シアノ、および CF<sub>3</sub> からなる群から選択される 1 つ、2 つまたは 3 つの残基で置換される ) ;

C<sub>6</sub> ~ C<sub>10</sub> - アリール - C<sub>1</sub> ~ C<sub>2</sub> - アルコシカルボニル ; C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub> - アルケニルオシカルボニル ; C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> - アルキルカルボニル ; C<sub>6</sub> ~ C<sub>10</sub> - アリールカルボニル ; C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> - アルコシカルボニル ; C<sub>6</sub> ~ C<sub>10</sub> - アリール - C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> - アルコシカルボニル ; アリル ; シンナミル ; スルホニル ; スルフェニル ; スクシンイミジル、およびシリル ( ここで、各シリル基が、SiR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>R<sub>13</sub>基であり、ここで、R<sub>11</sub>、R<sub>12</sub>およびR<sub>13</sub>が、互いに独立して、C<sub>1</sub> ~ C<sub>7</sub> - アルキル、C<sub>6</sub> ~ C<sub>10</sub> - アリールまたはフェニル - C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> - アルキルである )

から選択される窒素保護基である ) の化合物、またはその塩を、

式 ( I )

## 【化 1 2】



(式中、R<sub>1</sub>が、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>-アルキル(非置換であるか、またはトリ-C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>-アルキルシリルC<sub>1</sub>～C<sub>7</sub>-アルコキシ、C<sub>6</sub>～C<sub>10</sub>-アリール、または複素環式基(5～14個の環原子、およびN、O、S、S(O)またはS(O)<sub>2</sub>から独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有する、単環式、二環式または三環式環系である)で一置換、二置換または三置換され、ここで、前記アリール環または前記複素環式基は、非置換であるか、またはC<sub>1</sub>～C<sub>7</sub>-アルキル、ヒドロキシル、C<sub>1</sub>～C<sub>7</sub>-アルコキシ、C<sub>2</sub>～C<sub>8</sub>-アルカノイル-オキシ、ハロゲン、ニトロ、シアノ、およびCF<sub>3</sub>からなる群から選択される1つ、2つまたは3つの残基で置換される)；

C<sub>6</sub>～C<sub>10</sub>-アリール-C<sub>1</sub>～C<sub>2</sub>-アルコシカルボニル；C<sub>1</sub>～C<sub>10</sub>-アルケニルオシカルボニル；C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>-アルキルカルボニル；C<sub>6</sub>～C<sub>10</sub>-アリールカルボニル；C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>-アルコシカルボニル；C<sub>6</sub>～C<sub>10</sub>-アリール-C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>-アルコシカルボニル；アリル；シンナミル；スルホニル；スルフェニル；スクシンイミジル、およびシリル(ここで、各シリル基が、SiR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>R<sub>13</sub>基であり、ここで、R<sub>11</sub>、R<sub>12</sub>およびR<sub>13</sub>が、互いに独立して、C<sub>1</sub>～C<sub>7</sub>-アルキル、C<sub>6</sub>～C<sub>10</sub>-アリールまたはフェニル-C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>-アルキルである)

から選択される窒素保護基である)の化合物、またはその塩に変換するための方法であって、

式(I I)の前記化合物またはその塩の前記ベンジルケト基の還元を含む方法。

## 【請求項 1 1】

前記式(I I)の化合物またはその塩が、式(I I - a)

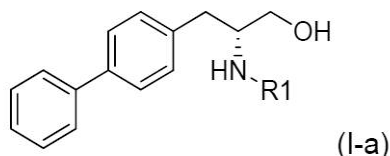
## 【化 1 3】



の化合物またはその塩であり、かつ、

前記式(I)の化合物またはその塩が、式(I - a)

## 【化 1 4】

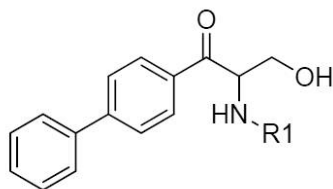


の化合物またはその塩ある、請求項 1 0 に記載の方法。

## 【請求項 1 2】

式(I I)

## 【化 1 5】



(II)

(式中、R<sub>1</sub>が、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>-アルキル(非置換であるか、またはトリ-C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>-アルキルシリルC<sub>1</sub>～C<sub>7</sub>-アルコキシ、C<sub>6</sub>～C<sub>10</sub>-アリール、または複素環式基(5～14個の環原子、およびN、O、S、S(O)またはS(O)<sub>2</sub>から独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有する、単環式、二環式または三環式環系である)で一置換、二置換または三置換され、ここで、前記アリール環または前記複素環式基は、非置換であるか、またはC<sub>1</sub>～C<sub>7</sub>-アルキル、ヒドロキシル、C<sub>1</sub>～C<sub>7</sub>-アルコキシ、C<sub>2</sub>～C<sub>8</sub>-アルカノイル-オキシ、ハロゲン、ニトロ、シアノ、およびCF<sub>3</sub>からなる群から選択される1つ、2つまたは3つの残基で置換される)；

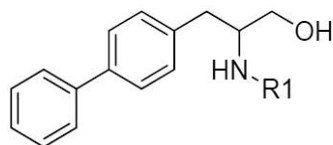
C<sub>6</sub>～C<sub>10</sub>-アリール-C<sub>1</sub>～C<sub>2</sub>-アルコキシカルボニル；C<sub>1</sub>～C<sub>10</sub>-アルケニルオキシカルボニル；C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>-アルキルカルボニル；C<sub>6</sub>～C<sub>10</sub>-アリールカルボニル；C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>-アルコキシカルボニル；C<sub>6</sub>～C<sub>10</sub>-アリール-C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>-アルコキシカルボニル；アリル；シンナミル；スルホニル；スルフェニル；スクシンイミジル、およびシリル(ここで、各シリル基が、SiR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>R<sub>13</sub>基であり、ここで、R<sub>11</sub>、R<sub>12</sub>およびR<sub>13</sub>が、互いに独立して、C<sub>1</sub>～C<sub>7</sub>-アルキル、C<sub>6</sub>～C<sub>10</sub>-アリールまたはフェニル-C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>-アルキルである)

から選択される窒素保護基である)の前記化合物、またはその塩が、請求項4～9のいずれか一項にしたがって得られる、請求項10または11に記載の方法。

## 【請求項13】

式(I)

## 【化 1 6】



(I)

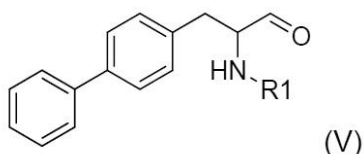
(式中、R<sub>1</sub>が、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>-アルキル(非置換であるか、またはトリ-C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>-アルキルシリルC<sub>1</sub>～C<sub>7</sub>-アルコキシ、C<sub>6</sub>～C<sub>10</sub>-アリール、または複素環式基(5～14個の環原子、およびN、O、S、S(O)またはS(O)<sub>2</sub>から独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有する、単環式、二環式または三環式環系である)で一置換、二置換または三置換され、ここで、前記アリール環または前記複素環式基は、非置換であるか、またはC<sub>1</sub>～C<sub>7</sub>-アルキル、ヒドロキシル、C<sub>1</sub>～C<sub>7</sub>-アルコキシ、C<sub>2</sub>～C<sub>8</sub>-アルカノイル-オキシ、ハロゲン、ニトロ、シアノ、およびCF<sub>3</sub>からなる群から選択される1つ、2つまたは3つの残基で置換される)；

C<sub>6</sub>～C<sub>10</sub>-アリール-C<sub>1</sub>～C<sub>2</sub>-アルコキシカルボニル；C<sub>1</sub>～C<sub>10</sub>-アルケニルオキシカルボニル；C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>-アルキルカルボニル；C<sub>6</sub>～C<sub>10</sub>-アリールカルボニル；C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>-アルコキシカルボニル；C<sub>6</sub>～C<sub>10</sub>-アリール-C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>-アルコキシカルボニル；アリル；シンナミル；スルホニル；スルフェニル；スクシンイミジル、およびシリル(ここで、各シリル基が、SiR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>R<sub>13</sub>基であり、ここで、R<sub>11</sub>、R<sub>12</sub>およびR<sub>13</sub>が、互いに独立して、C<sub>1</sub>～C<sub>7</sub>-アルキル、C<sub>6</sub>～C<sub>10</sub>-アリールまたはフェニル-C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>-アルキルである)

から選択される窒素保護基である)の前記得られた化合物、またはその塩が、

TEMPO 媒介酸化反応またはデス・マーチン・ペルヨージナンによる酸化を含むプロセスによって反応されて、式 (V)

【化 17】



(式中、R1 が、 $C_1 \sim C_6$ -アルキル (非置換であるか、またはトリ- $C_1 \sim C_6$ -アルキルシリル  $C_1 \sim C_7$ -アルコキシ、 $C_6 \sim C_{10}$ -アリール、または複素環式基 (5 ~ 14 個の環原子、および N、O、S、S(O) または S(O)<sub>2</sub> から独立して選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を有する、単環式、二環式または三環式環系である) で一置換、二置換または三置換され、ここで、前記アリール環または前記複素環式基は、非置換であるか、または  $C_1 \sim C_7$ -アルキル、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_7$ -アルコキシ、 $C_2 \sim C_8$ -アルカノイル-オキシ、ハロゲン、ニトロ、シアノ、および CF<sub>3</sub> からなる群から選択される 1 つ、2 つまたは 3 つの残基で置換される) ;

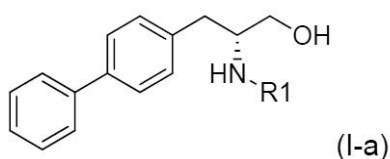
$C_6 \sim C_{10}$ -アリール- $C_1 \sim C_2$ -アルコキシカルボニル ;  $C_1 \sim C_{10}$ -アルケニルオキシカルボニル ;  $C_1 \sim C_6$ -アルキルカルボニル ;  $C_6 \sim C_{10}$ -アリールカルボニル ;  $C_1 \sim C_6$ -アルコキシカルボニル ;  $C_6 \sim C_{10}$ -アリール- $C_1 \sim C_6$ -アルコキシカルボニル ; アリル ; シンナミル ; スルホニル ; スルフェニル ; スクシンイミジル、およびシリル (ここで、各シリル基が、SiR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>R<sub>13</sub> 基であり、ここで、R<sub>11</sub>、R<sub>12</sub> および R<sub>13</sub> が、互いに独立して、 $C_1 \sim C_7$ -アルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ -アリールまたはフェニル- $C_1 \sim C_4$ -アルキルである) )

から選択される窒素保護基である) の化合物、またはその塩が得られる、請求項 10 ~ 12 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 14】

前記式 (I) の化合物またはその塩が、式 (I-a)

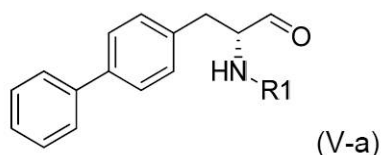
【化 18】



の化合物またはその塩であり、かつ、

前記式 (V) の化合物またはその塩が、式 (V-a)

【化 19】



の化合物またはその塩ある、請求項 13 に記載の方法。

【請求項 15】

N-(3-カルボキシル-1-オキソプロピル)-(4S)-(p-フェニルフェニルメチル)-4-アミノ-(2R)-メチルブタン酸エチルエステル、またはその塩を調製するための方法であって、請求項 4 ~ 14 のいずれか一項に記載の方法による、式 (I) の化合物もしくはその塩、式 (II) の化合物もしくはその塩、または式 (V) の化合物もしくはその塩の製造を含む方法。

【請求項 16】



N E P - 阻害剤 N - ( 3 - カルボキシ - 1 - オキシプロピル ) - ( 4 S ) - ( p - フェニルフェニルメチル ) - 4 - アミノ - ( 2 R ) - メチルブタン酸もしくはその塩または N E P - 阻害剤プロドラッグ N - ( 3 - カルボキシ - 1 - オキシプロピル ) - ( 4 S ) - ( p - フェニルフェニルメチル ) - 4 - アミノ - ( 2 R ) - メチルブタン酸エチルエステルもしくはその塩の合成における、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の化合物またはその塩の使用。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0034

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0034】

プロドラッグは、酸化または還元反応によって活性な薬剤に変換可能な化合物も含む。  
例として、以下が挙げられる：

酸化的活性化

- ・ N - および O - 脱アルキル化
- ・ 酸化的脱アミノ化
- ・ N - 酸化
- ・ エポキシ化

還元的活性化

- ・ アゾ還元
- ・ スルホキシド還元
- ・ ジスルフィド還元
- ・ 生体内還元性アルキル化
- ・ ニトロ還元

【手続補正 3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0099

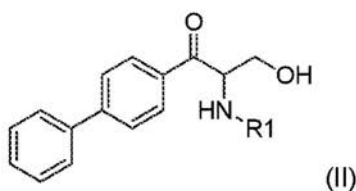
【補正方法】変更

【補正の内容】

【0099】

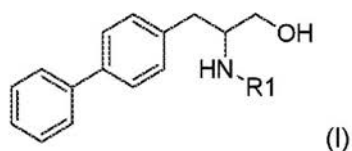
第 3 の態様において、本発明は、式 ( I I ) の新規な化合物を使用する方法に関する。  
一態様は、式 ( I I )

【化 38】



( 式中、R 1 が、水素または窒素保護基である ) の化合物、またはその塩を、  
式 ( I )

【化 3 9】



(式中、R<sub>1</sub>が、水素または窒素保護基である)で表される化合物、またはその塩に変換するための方法であって、  
式(I I)の化合物のベンジルケト基の還元を含む方法に関する。

【手続補正 4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 1 2 2

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 1 2 2】

実施例 3 : (R) - tert - ブチル (1 - ([1, 1' - ビフェニル] - 4 - イル) - 3 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) カルバメート 6 の製造

酢酸エチル (3 mL) 中の 10 % の Pd / C (タイプ 10 R 3 9、Johnson Matthey ; 40 % の乾燥重量充填、30 mg の乾燥重量、約 50 % の湿度に補正された) および (S) - tert - ブチル (1 - ([1, 1' - ビフェニル] - 4 - イル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) カルバメート 9 の懸濁液を、18 時間にわたって水素 (3 バールの圧力) 下で、25 で水素化した。生成物 6 を、ろ過によって単離し、必要に応じて、クロマトグラフィーによって精製した。

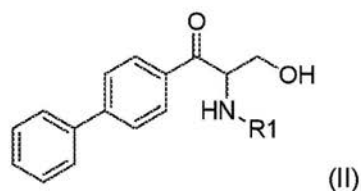
<sup>1</sup>H - NMR (400 MHz、DMSO - d<sub>6</sub>) : 2.30 (d, 4H)、3.14 (m, 2H)、3.73 (s, 3H)、4.39 (t, 1H)、7.32 (m, 2H)、7.38 (m, 1H)、7.44 - 7.52 (m, 2H)、7.63 - 7.71 (m, 4H)、8.41 (br. s, 3H) ; MS (ESI) : ポジティブモード 256.2 [M + H]<sup>+</sup>。

本発明は、以下の態様を包含し得る。

[ 1 ]

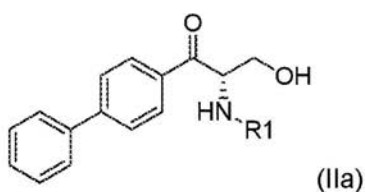
式 (I I)

【化 6 4】



の化合物、またはその塩、好ましくは、式 (I I - a)

【化 6 5】



(式中、R<sub>1</sub>が、水素または窒素保護基である)の化合物、またはその塩。

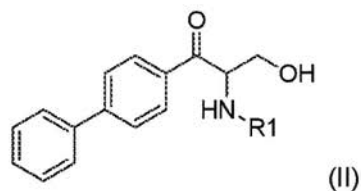
[ 2 ]

R<sub>1</sub>が、C<sub>1</sub>～C<sub>7</sub>-アルコキシカルボニル、特に、tert-ブトキシカルボニルである、上記[ 1 ]に記載の化合物。

[ 3 ]

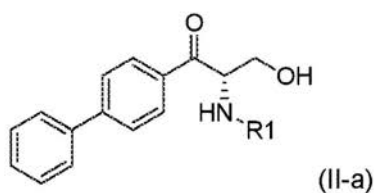
式(II)

【化66】



の化合物、またはその塩、好ましくは、式(II-a)

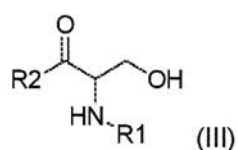
【化67】



(式中、R<sub>1</sub>が、水素または窒素保護基である)の化合物、またはその塩を調製するための方法であって、

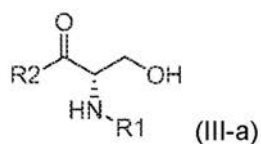
式(III)

【化68】



の化合物、またはその塩、好ましくは、式(III-a)

【化69】



(式中、R<sub>1</sub>が、水素または窒素保護基であり、R<sub>2</sub>が、CO活性化基である)の化合物、またはその塩を、

ビフェニル化合物と反応させることを含むプロセスによる方法。

[ 4 ]

R<sub>2</sub>が、N,O-ジメチルヒドロキシルアミノ(N(Me)OMe)、ジメチルアミノ、モルホリニル、イミダゾリル、-O-メチル、-O-エチル、クロロ、プロモ、ピバロイルおよびアセチル、好ましくは、N,O-ジメチルヒドロキシルアミノ(N(Me)OMe)またはモルホリニルから選択されるCO活性化基である、上記[ 3 ]に記載の方法

°

[ 5 ]

前記ビフェニル化合物が、ビフェニル金属試薬、好ましくは、ビフェニルマグネシウムハロゲン化物、特に、ビフェニルマグネシウムプロミドである、上記 [ 3 ] または [ 4 ] に記載の方法。

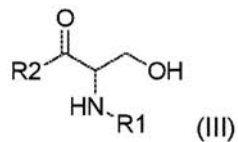
[ 6 ]

R 2 が、N , O - ジメチルヒドロキシルアミノ ( N ( M e ) O M e ) またはモルホリニルであり、前記ビフェニル化合物が、ビフェニルマグネシウムハロゲン化物である、上記 [ 4 ] または [ 5 ] に記載の方法。

[ 7 ]

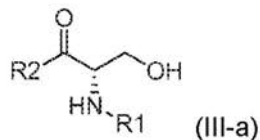
式 ( I I I )

【化 7 0】



の化合物、またはその塩、好ましくは、式 ( I I I - a )

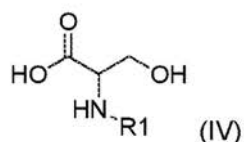
【化 7 1】



( 式中、R 1 が、水素または窒素保護基であり、R 2 が、N , O - ジメチルヒドロキシルアミノ ( N ( M e ) O M e ) およびモルホリニルから選択される C O 活性化基である ) の化合物、またはその塩が、

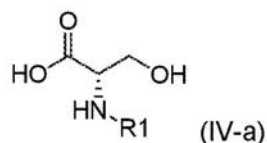
式 ( I V )

【化 7 2】



の化合物、またはその塩、好ましくは、式 ( I V - a )

【化 7 3】



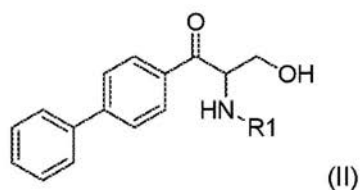
( 式中、R 1 が、水素または窒素保護基である ) の化合物、またはその塩を、N , O - ジメチルヒドロキシルアミンもしくはその塩、またはモルホリン、もしくはその塩のいずれかと反応させて、

式 ( I I I ) の所望のカルボン酸アミドを形成することを含むプロセスによって得られる、上記 [ 3 ] ~ [ 6 ] のいずれか一項に記載の方法。

[ 8 ]

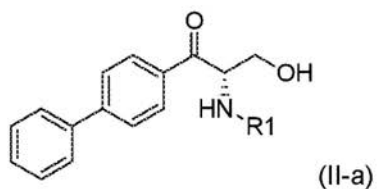
式 ( I I )

【化 7 4】



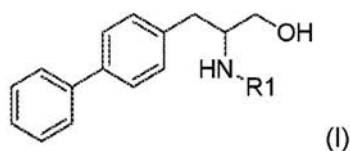
の化合物、またはその塩、好ましくは、式 ( I I - a )

【化 7 5】



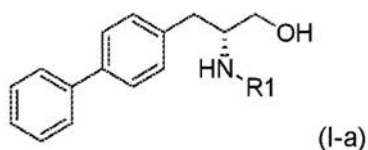
( 式中、R 1 が、水素または窒素保護基である ) の化合物、またはその塩を、  
式 ( I )

【化 7 6】



で表される化合物、またはその塩、好ましくは、式 ( I - a )

【化 7 7】



( 式中、R 1 が、水素または窒素保護基である ) の化合物、またはその塩に変換するための  
方法であって、

式 ( I I ) の前記化合物の前記ベンジルケト基の還元を含む方法。

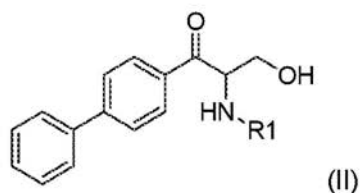
[ 9 ]

前記還元が、水素化条件下で、好ましくは、水素およびパラジウム、特に、水素および  
パラジウム / 炭を用いることによって行われる、上記 [ 8 ] に記載の方法。

[ 1 0 ]

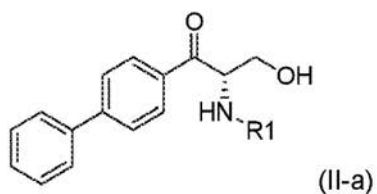
式 ( I I )

【化 7 8】



の前記化合物、またはその塩、好ましくは、式 (II - a)

【化 7 9】

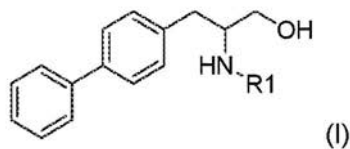


(式中、R 1 が、水素または窒素保護基である) の前記化合物、またはその塩が、  
上記 [ 3 ] ~ [ 7 ] のいずれか一項にしたがって得られる、上記 [ 9 ] または [ 1 0 ] に  
記載の方法。

[ 1 1 ]

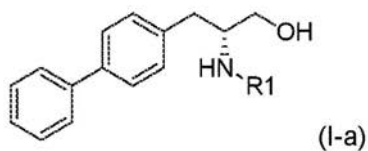
式 (I)

【化 8 0】



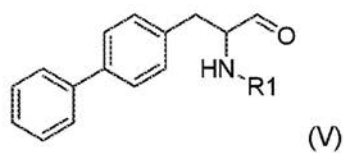
の前記得られた化合物、またはその塩、好ましくは、式 (I - a)

【化 8 1】



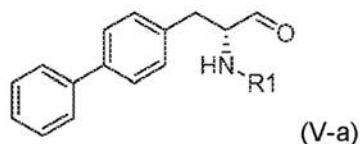
(式中、R 1 が、水素または窒素保護基である) の化合物、またはその塩が、  
TEMPO 媒介酸化反応またはデス・マーチン・ペルヨージナンによる酸化を含むプロセ  
スによって反応されて、式 (V)

【化 8 2】



の化合物、またはその塩、好ましくは、式 (V - a)

## 【化 8 3】



(式中、R<sub>1</sub>が、水素または窒素保護基である)の化合物、またはその塩が得られる、上記[ 8 ] ~ [ 10 ]のいずれか一項に記載の方法。

## [ 12 ]

各式中のR<sub>1</sub>は、それが存在する場合、水素、またはC<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>-アルキル(非置換であるか、またはトリ-C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>-アルキルシリルC<sub>1</sub> ~ C<sub>7</sub>-アルコキシ、C<sub>6</sub> ~ C<sub>10</sub>-アリール、または複素環式基(5 ~ 14個の環原子、およびN、O、S、S(O)またはS(O)<sub>2</sub>から独立して選択される1 ~ 4個のヘテロ原子を有する、単環式、二環式または三環式環系である)で一置換、二置換または三置換され、ここで、前記アリール環または前記複素環式基は、非置換であるか、またはC<sub>1</sub> ~ C<sub>7</sub>-アルキル、ヒドロキシ、C<sub>1</sub> ~ C<sub>7</sub>-アルコキシ、C<sub>2</sub> ~ C<sub>8</sub>-アルカノイル-オキシ、ハロゲン、ニトロ、シアノ、およびCF<sub>3</sub>からなる群から選択される1つ、2つまたは3つの残基で置換される)；

C<sub>6</sub> ~ C<sub>10</sub>-アリール-C<sub>1</sub> ~ C<sub>2</sub>-アルコキシカルボニル；C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>-アルケニルオキシカルボニル；C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>-アルキルカルボニル；C<sub>6</sub> ~ C<sub>10</sub>-アリールカルボニル；C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>-アルコキシカルボニル；C<sub>6</sub> ~ C<sub>10</sub>-アリール-C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>-アルコキシカルボニル；アリル；シンナミル；スルホニル；スルフェニル；スクシンイミジル、およびシリル(ここで、各シリル基が、SiR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>R<sub>13</sub>基であり、ここで、R<sub>11</sub>、R<sub>12</sub>およびR<sub>13</sub>が、互いに独立して、C<sub>1</sub> ~ C<sub>7</sub>-アルキル、C<sub>6</sub> ~ C<sub>10</sub>-アリールまたはフェニル-C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub>-アルキルである)；

から選択される窒素保護基のいずれかである、上記[ 3 ] ~ [ 11 ]のいずれか一項に記載の方法。

## [ 13 ]

各式中のR<sub>1</sub>は、それが存在する場合、窒素保護基C<sub>1</sub> ~ C<sub>7</sub>-アルコキシカルボニル、好ましくは、tert-ブトキシカルボニルである、上記[ 12 ]に記載の方法。

## [ 14 ]

N-(3-カルボキシル-1-オキソプロピル)-(4S)-(p-フェニルフェニルメチル)-4-アミノ-(2R)-メチルブタン酸エチルエステル、またはその塩を調製するための方法であって、上記[ 2 ] ~ [ 13 ]のいずれか一項に記載の方法による、式(I)の化合物もしくはその塩、式(II)の化合物もしくはその塩、または式(V)の化合物もしくはその塩の製造を含む方法。

## [ 15 ]

NEP-阻害剤N-(3-カルボキシ-1-オキソプロピル)-(4S)-(p-フェニルフェニルメチル)-4-アミノ-(2R)-メチルブタン酸もしくはその塩またはNEP-阻害剤プロドラッグN-(3-カルボキシ-1-オキソプロピル)-(4S)-(p-フェニルフェニルメチル)-4-アミノ-(2R)-メチルブタン酸エチルエステルもしくはその塩の合成における、上記[ 1 ]または[ 2 ]に記載の化合物の使用。