

【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 07 C 271/18 (2006.01)

C 07 C 269/06 (2006.01)

C 07 C 271/16 (2006.01)

C 07 B 61/00 (2006.01)

C 07 B 53/00 (2006.01)

【F I】

C 07 C 271/18 C S P

C 07 C 269/06

C 07 C 271/16

C 07 B 61/00 3 0 0

C 07 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】

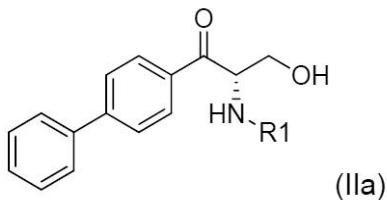


(式中、R1が、C₁～C₇-アルコキシカルボニルである)の化合物、またはその塩。

【請求項2】

前記化合物が、式(I I - a)

【化2】



(式中、R1が、C₁～C₇-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。

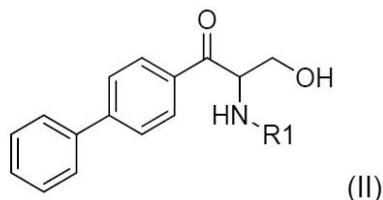
【請求項3】

R1が、tert-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(I I)

【化3】



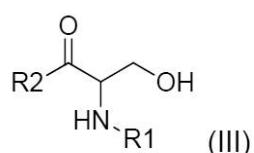
(式中、R1が、C₁～C₆-アルキル(非置換であるか、またはトリ-C₁～C₆-アルキルシリル-C₁～C₇-アルコキシ、C₆～C₁₀-アリール、または複素環式基(5～14個の環原子、およびN、O、S、S(O)またはS(O)₂から独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有する、単環式、二環式または三環式環系である)で一置換、二置換または三置換され、ここで、前記アリール環または前記複素環式基は、非置換であるか、またはC₁～C₇-アルキル、ヒドロキシリル、C₁～C₇-アルコキシ、C₂～C₈-アルカノイル-オキシ、ハロゲン、ニトロ、シアノ、およびCF₃からなる群から選択される1つ、2つまたは3つの残基で置換される)；

C₆～C₁₀-アリール-C₁～C₂-アルコキシカルボニル；C₁～C₁₀-アルケニルオキシカルボニル；C₁～C₆-アルキルカルボニル；C₆～C₁₀-アリールカルボニル；C₁～C₆-アルコキシカルボニル；C₆～C₁₀-アリール-C₁～C₆-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、SiR₁R₂R₃R₄基であり、ここで、R₁～R₄が、互いに独立して、C₁～C₇-アルキル、C₆～C₁₀-アリールまたはフェニル-C₁～C₄-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つて、

式(I I I)

【化4】



(式中、R1が、C₁～C₆-アルキル(非置換であるか、またはトリ-C₁～C₆-ア

ルキルシリル C₁ ~ C₇ - アルコキシ、C₆ ~ C₁₀ - 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 C₁ ~ C₇ - アルキル、ヒドロキシル、C₁ ~ C₇ - アルコキシ、C₁ ~ C₈ - アルカノイル - オキシ、ハロゲン、ニトロ、シアノ、および CF₃ 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)；

C₆ ~ C₁₀ - アリール - C₁ ~ C₂ - アルコキシカルボニル；C₁ ~ C₁₀ - アルケニルオキシカルボニル；C₁ ~ C₆ - アルキルカルボニル；C₆ ~ C₁₀ - アリールカルボニル；C₁ ~ C₆ - アルコキシカルボニル；C₆ ~ C₁₀ - アリール - C₁ ~ C₆ - 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、S i R 1 1 R 1 2 R 1 3 基であり、ここで、R 1 1、R 1 2 および R 1 3 が、互いに独立して、C₁ ~ C₇ - アルキル、C₆ ~ C₁₀ - アリールまたはフェニル - C₁ ~ C₄ - アルキルである）

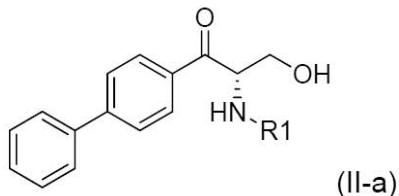
から選択される窒素保護基であり、R 2 が、CO 活性化基である）の化合物、またはその塩を、

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)

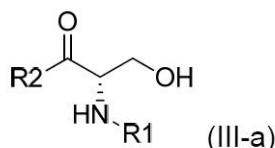
【化 5】



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、ブロモ、ビラ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。

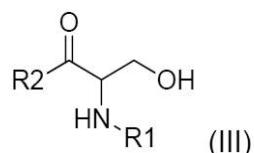
【請求項 7】

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】

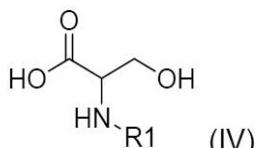


(式中、R1が、C₁～C₆-アルキル(非置換であるか、またはトリ-C₁～C₆-アルキルシリルC₁～C₇-アルコキシ、C₆～C₁₀-アリール、または複素環式基(5～14個の環原子、およびN、O、S、S(O)またはS(O)₂から独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有する、単環式、二環式または三環式環系である)で一置換、二置換または三置換され、ここで、前記アリール環または前記複素環式基は、非置換であるか、またはC₁～C₇-アルキル、ヒドロキシリル、C₁～C₇-アルコキシ、C₂～C₈-アルカノイル-オキシ、ハロゲン、ニトロ、シアノ、およびCF₃からなる群から選択される1つ、2つまたは3つの残基で置換される)；

C₆～C₁₀-アリール-C₁～C₂-アルコキシカルボニル；C₁～C₁₀-アルケニルオキシカルボニル；C₁～C₆-アルキルカルボニル；C₆～C₁₀-アリールカルボニル；C₁～C₆-アルコキシカルボニル；C₆～C₁₀-アリール-C₁～C₆-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、SiR₁₁R₁₂R₁₃基であり、ここで、R₁₁、R₁₂およびR₁₃が、互いに独立して、C₁～C₇-アルキル、C₆～C₁₀-アリールまたはフェニル-C₁～C₄-アルキルである)

から選択される窒素保護基であり、R2が、N、O-ジメチルヒドロキシリルアミノ(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)



(式中、R1が、C₁～C₆-アルキル(非置換であるか、またはトリ-C₁～C₆-アルキルシリルC₁～C₇-アルコキシ、C₆～C₁₀-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C₁～C₇-アルキル、ヒドロキシリル、C₁～C₇-アルコキシ、C₂～C₈-アルカノイル-オキシ、ハロゲン、ニトロ、シアノ、およびCF₃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)；

C₆～C₁₀-アリール-C₁～C₂-アルコキシカルボニル；C₁～C₁₀-アルケニルオキシカルボニル；C₁～C₆-アルキルカルボニル；C₆～C₁₀-アリールカルボニル；C₁～C₆-アルコキシカルボニル；C₆～C₁₀-アリール-C₁～C₆-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、SiR₁₁R₁₂R₁₃基であり、ここで、R₁₁、R₁₂およびR₁₃が、互いに独立して、C₁～C₇-アルキル、C₆～C₁₀-アリールまたはフェニル-C₁～C₄-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、

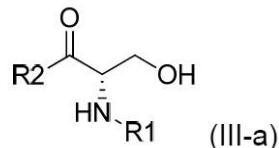
N、O-ジメチルヒドロキシリルアミンもしくはその塩、またはモルホリン、もしくはその塩のいずれかと反応させて、

式(III)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(III)の化合物またはその塩が、式(III-a)

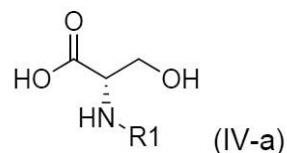
【化9】



の化合物またはその塩であり、かつ、

前記式(IV)の化合物またはその塩が、式(IV-a)

【化10】

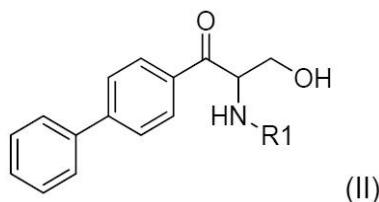


の化合物またはその塩ある、請求項8に記載の方法。

【請求項10】

式(II)

【化11】

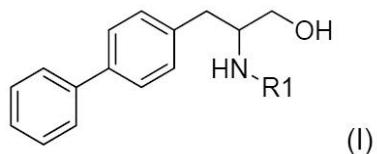


(式中、R1が、C₁～C₆-アルキル(非置換であるか、またはトリ-C₁～C₆-アルキルシリルC₁～C₇-アルコキシ、C₆～C₁₀-アリール、または複素環式基(5～14個の環原子、およびN、O、S、S(O)またはS(O)₂から独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有する、単環式、二環式または三環式環系である)で一置換、二置換または三置換され、ここで、前記アリール環または前記複素環式基は、非置換であるか、またはC₁～C₇-アルキル、ヒドロキシリル、C₁～C₇-アルコキシ、C₂～C₈-アルカノイル-オキシ、ハロゲン、ニトロ、シアノ、およびCF₃からなる群から選択される1つ、2つまたは3つの残基で置換される)；

C₆～C₁₀-アリール-C₁～C₂-アルコキシカルボニル；C₁～C₁₀-アルケニルオキシカルボニル；C₁～C₆-アルキルカルボニル；C₆～C₁₀-アリールカルボニル；C₁～C₆-アルコキシカルボニル；C₆～C₁₀-アリール-C₁～C₆-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、SiR₁R₂R₃R₄基であり、ここで、R₁～R₄およびR₁～R₃が、互いに独立して、C₁～C₇-アルキル、C₆～C₁₀-アリールまたはフェニル-C₁～C₄-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12】



(式中、R1が、C₁～C₆-アルキル(非置換であるか、またはトリ-C₁～C₆-アルキルシリルC₁～C₇-アルコキシ、C₆～C₁₀-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C₁～C₇-アルキル、ヒドロキシリル、C₁～C₇-アルコキシ、C₂～C₈-アルカノイル-オキシ、ハロゲン、ニトロ、シアノ、およびCF₃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)；

C₆～C₁₀-アリール-C₁～C₂-アルコキシカルボニル；C₁～C₁₀-アルケニルオキシカルボニル；C₁～C₆-アルキルカルボニル；C₆～C₁₀-アリールカルボニル；C₁～C₆-アルコキシカルボニル；C₆～C₁₀-アリール-C₁～C₆-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、SiR₁₁R₁₂R₁₃基であり、ここで、R₁₁、R₁₂およびR₁₃が、互いに独立して、C₁～C₇-アルキル、C₆～C₁₀-アリールまたはフェニル-C₁～C₄-アルキルである)

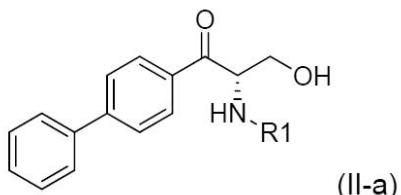
から選択される窒素保護基である)の化合物、またはその塩に変換するための方法であつて、

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11】

前記式(I-I)の化合物またはその塩が、式(I-I-a)

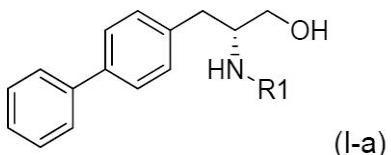
【化13】



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14】

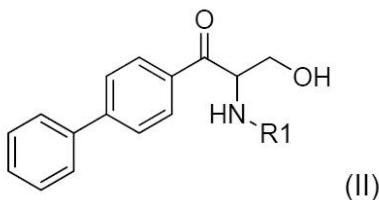


の化合物またはその塩ある、請求項10に記載の方法。

【請求項12】

式(I-I)

【化15】



(式中、R1が、C₁～C₆-アルキル（非置換であるか、またはトリ-C₁～C₆-アルキルシリルC₁～C₇-アルコキシ、C₆～C₁₀-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C₁～C₇-アルキル、ヒドロキシル、C₁～C₇-アルコキシ、C₂～C₈-アルカノイル-オキシ、ハロゲン、ニトロ、シアノ、およびCF₃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）；

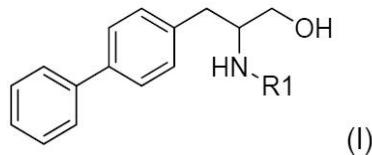
C₆～C₁₀-アリール-C₁～C₂-アルコキシカルボニル；C₁～C₁₀-アルケニルオキシカルボニル；C₁～C₆-アルキルカルボニル；C₆～C₁₀-アリールカルボニル；C₁～C₆-アルコキシカルボニル；C₆～C₁₀-アリール-C₁～C₆-アルコキシカルボニル；アリル；シンナミル；スルホニル；スルフェニル；スクシンイミジル、およびシリル（ここで、各シリル基が、SiR₁₁R₁₂R₁₃基であり、ここで、R₁₁、R₁₂およびR₁₃が、互いに独立して、C₁～C₇-アルキル、C₆～C₁₀-アリールまたはフェニル-C₁～C₄-アルキルである）

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16】



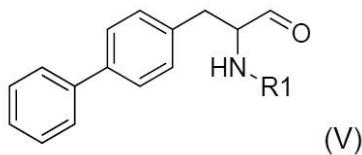
(式中、R1が、C₁～C₆-アルキル（非置換であるか、またはトリ-C₁～C₆-アルキルシリルC₁～C₇-アルコキシ、C₆～C₁₀-アリール、または複素環式基（5～14個の環原子、およびN、O、S、S(O)またはS(O)₂から独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有する、単環式、二環式または三環式環系である）で一置換、二置換または三置換され、ここで、前記アリール環または前記複素環式基は、非置換であるか、またはC₁～C₇-アルキル、ヒドロキシル、C₁～C₇-アルコキシ、C₂～C₈-アルカノイル-オキシ、ハロゲン、ニトロ、シアノ、およびCF₃からなる群から選択される1つ、2つまたは3つの残基で置換される）；

C₆～C₁₀-アリール-C₁～C₂-アルコキシカルボニル；C₁～C₁₀-アルケニルオキシカルボニル；C₁～C₆-アルキルカルボニル；C₆～C₁₀-アリールカルボニル；C₁～C₆-アルコキシカルボニル；C₆～C₁₀-アリール-C₁～C₆-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、SiR₁₁R₁₂R₁₃基であり、ここで、R₁₁、R₁₂およびR₁₃が、互いに独立して、C₁～C₇-アルキル、C₆～C₁₀-アリールまたはフェニル-C₁～C₄-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、C₁～C₆-アルキル（非置換であるか、またはトリ-C₁～C₆-アルキルシリルC₁～C₇-アルコキシ、C₆～C₁₀-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C₁～C₇-アルキル、ヒドロキシリル、C₁～C₇-アルコキシ、C₂～C₈-アルカノイル-オキシ、ハロゲン、ニトロ、シアノ、およびCF₃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）；

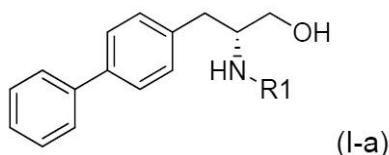
C₆～C₁₀-アリール-C₁～C₂-アルコキシカルボニル；C₁～C₁₀-アルケニルオキシカルボニル；C₁～C₆-アルキルカルボニル；C₆～C₁₀-アリールカルボニル；C₁～C₆-アルコキシカルボニル；C₆～C₁₀-アリール-C₁～C₆-アルコキシカルボニル；アリル；シンナミル；スルホニル；スルフェニル；スクシンイミジル、およびシリル（ここで、各シリル基が、SiR₁R₂R₃R₄基であり、ここで、R₁～R₄およびR₁～R₃が、互いに独立して、C₁～C₇-アルキル、C₆～C₁₀-アリールまたはフェニル-C₁～C₄-アルキルである）

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)

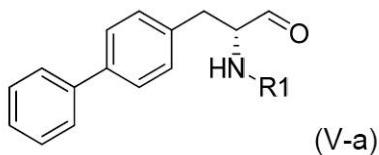
【化 18】



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-カルボキシリル-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(I-I)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 - オキソプロピル) - (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 - オキソプロピル) - (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】0 0 3 4

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 3 4】

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】0 0 9 9

【補正方法】変更

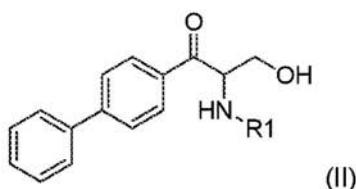
【補正の内容】

【0 0 9 9】

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

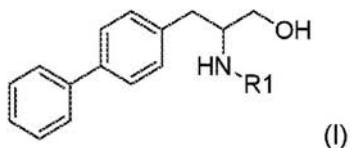
一態様は、式 (II)

【化 3 8】



(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39】



(式中、R1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】0122

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0122】

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(3mL)中の10%のPd/C(タイプ10R39、Johnson Matthey; 40%の乾燥重量充填、30mg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。

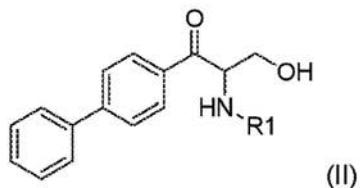
¹H-NMR(400MHz、DMSO-d₆)：2.30(d, 4H)、3.14(m, 2H)、3.73(s, 3H)、4.39(t, 1H)、7.32(m, 2H)、7.38(m, 1H)、7.44-7.52(m, 2H)、7.63-7.71(m, 4H)、8.41(br.s, 3H); MS(ES-API)：ポジティブモード256.2[M+H]⁺。

本発明は、以下の態様を包含し得る。

[1]

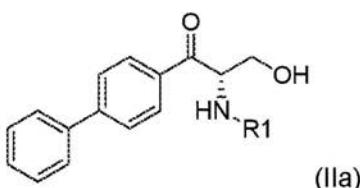
式(I I)

【化64】



の化合物、またはその塩、好ましくは、式(I I-a)

【化65】



(式中、R1が、水素または窒素保護基である)の化合物、またはその塩。

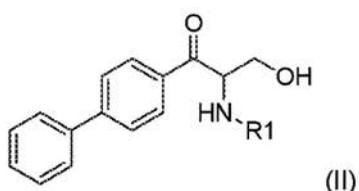
[2]

R1が、C₁~C₇-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]

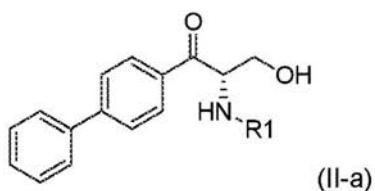
式(II)

【化66】



の化合物、またはその塩、好ましくは、式(II-a)

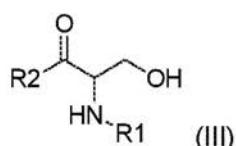
【化67】



(式中、R1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つて、

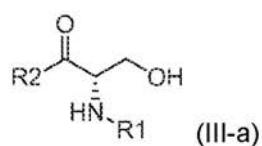
式(III)

【化68】



の化合物、またはその塩、好ましくは、式(III-a)

【化69】



(式中、R1が、水素または窒素保護基であり、R2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]

R2が、N,O-ジメチルヒドロキシルアミノ(N(Me)O Me)、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、ピラ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)O Me)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。

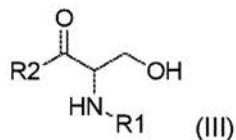
[6]

R₂ が、N, O - ジメチルヒドロキシリルアミノ (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、上記 [4] または [5] に記載の方法。

[7]

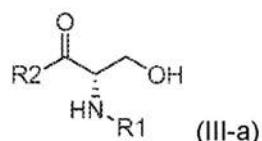
式 (III)

【化70】



の化合物、またはその塩、好ましくは、式 (III-a)

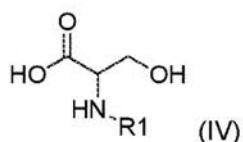
【化71】



(式中、R₁ が、水素または窒素保護基であり、R₂ が、N, O - ジメチルヒドロキシリルアミノ (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、

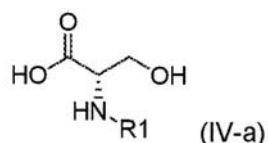
式 (IV)

【化72】



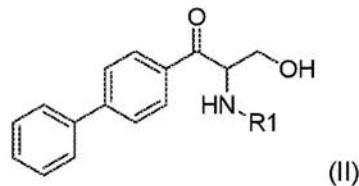
の化合物、またはその塩、好ましくは、式 (IV-a)

【化73】

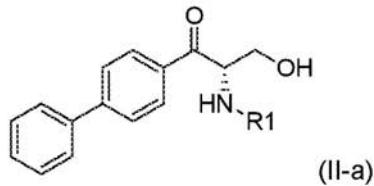


(式中、R₁ が、水素または窒素保護基である) の化合物、またはその塩を、N, O - ジメチルヒドロキシリルアミンもしくはその塩、またはモルホリン、もしくはその塩のいずれかと反応させて、式 (III) の所望のカルボン酸アミドを形成することを含むプロセスによって得られる、上記 [3] ~ [6] のいずれか一項に記載の方法。

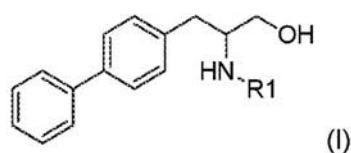
[8]
式 (I I)
【化 7 4】



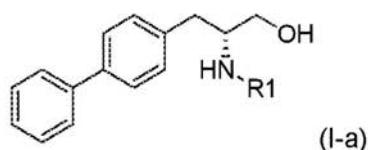
の化合物、またはその塩、好ましくは、式 (I I - a)
【化 7 5】



(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78】

の前記化合物、またはその塩、好ましくは、式(I I - a)

【化79】

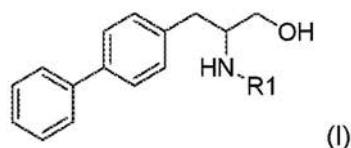


(式中、R1が、水素または窒素保護基である)の前記化合物、またはその塩が、上記[3]～[7]のいずれか一項にしたがって得られる、上記[9]または[10]に記載の方法。

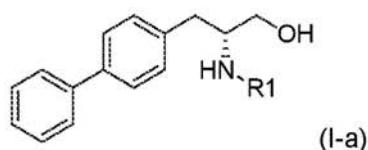
[11]

式(I)

【化80】

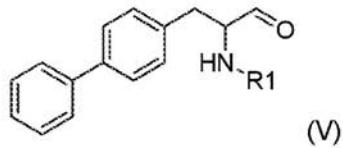
の前記得られた化合物、またはその塩、好ましくは、式(I-a)

【化81】

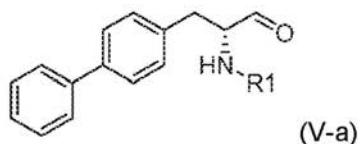


(式中、R1が、水素または窒素保護基である)の化合物、またはその塩が、T E M P O媒介酸化反応またはデス・マーチン・ペルヨージナンによる酸化を含むプロセスによって反応されて、式(V)

【化82】

の化合物、またはその塩、好ましくは、式(V-a)

【化 8 3】



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

[1 2]

各式中のR 1 は、それが存在する場合、水素、またはC₁～C₆-アルキル(非置換であるか、またはトリ-C₁～C₆-アルキルシリルC₁～C₇-アルコキシ、C₆～C₁₀-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C₁～C₇-アルキル、ヒドロキシリル、C₁～C₇-アルコキシ、C₂～C₈-アルカノイル-オキシ、ハロゲン、ニトロ、シアノ、およびCF₃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)；

C₆～C₁₀-アリール-C₁～C₂-アルコキシカルボニル；C₁～C₁₀-アルケニルオキシカルボニル；C₁～C₆-アルキルカルボニル；C₆～C₁₀-アリールカルボニル；C₁～C₆-アルコキシカルボニル；C₆～C₁₀-アリール-C₁～C₆-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、S i R 1 1 R 1 2 R 1 3 基であり、ここで、R 1 1、R 1 2 およびR 1 3 が、互いに独立して、C₁～C₇-アルキル、C₆～C₁₀-アリールまたはフェニル-C₁～C₄-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。

[1 3]

各式中のR 1 は、それが存在する場合、窒素保護基C₁～C₇-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。

[1 4]

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。

[1 5]

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。