

【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】平成24年1月26日(2012.1.26)

【公表番号】特表2003-522750(P2003-522750A)

【公表日】平成15年7月29日(2003.7.29)

【出願番号】特願2001-558404(P2001-558404)

【国際特許分類】

C 07 C 233/51 (2006.01)  
A 61 K 31/12 (2006.01)  
A 61 K 31/16 (2006.01)  
A 61 K 31/165 (2006.01)  
A 61 K 31/197 (2006.01)  
A 61 K 31/221 (2006.01)  
A 61 K 31/223 (2006.01)  
A 61 K 31/4035 (2006.01)  
A 61 K 31/4402 (2006.01)  
A 61 K 31/4406 (2006.01)  
A 61 K 31/4409 (2006.01)  
A 61 K 31/495 (2006.01)  
A 61 K 31/4965 (2006.01)  
A 61 K 31/505 (2006.01)  
A 61 P 1/04 (2006.01)  
A 61 P 9/10 (2006.01)  
A 61 P 11/00 (2006.01)  
A 61 P 13/12 (2006.01)  
A 61 P 17/06 (2006.01)  
A 61 P 19/02 (2006.01)  
A 61 P 21/02 (2006.01)  
A 61 P 29/00 (2006.01)  
C 07 C 51/353 (2006.01)  
C 07 C 57/42 (2006.01)  
C 07 C 59/52 (2006.01)  
C 07 C 69/157 (2006.01)  
C 07 C 233/22 (2006.01)  
C 07 C 235/34 (2006.01)  
C 07 C 235/78 (2006.01)  
C 07 C 237/20 (2006.01)  
C 07 C 259/06 (2006.01)  
C 07 D 209/46 (2006.01)  
C 07 D 213/75 (2006.01)  
C 07 D 239/42 (2006.01)  
C 07 D 241/28 (2006.01)  
C 07 D 409/12 (2006.01)

【F I】

C 07 C 233/51  
A 61 K 31/12  
A 61 K 31/16  
A 61 K 31/165  
A 61 K 31/197

A 6 1 K 31/221  
A 6 1 K 31/223  
A 6 1 K 31/4035  
A 6 1 K 31/4402  
A 6 1 K 31/4406  
A 6 1 K 31/4409  
A 6 1 K 31/495  
A 6 1 K 31/4965  
A 6 1 K 31/505  
A 6 1 P 1/04  
A 6 1 P 9/10  
A 6 1 P 11/00  
A 6 1 P 13/12  
A 6 1 P 17/06  
A 6 1 P 19/02  
A 6 1 P 21/02  
A 6 1 P 29/00 1 0 1  
C 0 7 C 51/353  
C 0 7 C 57/42  
C 0 7 C 59/52  
C 0 7 C 69/157  
C 0 7 C 233/22  
C 0 7 C 235/34  
C 0 7 C 235/78  
C 0 7 C 237/20  
C 0 7 C 259/06  
C 0 7 D 209/46  
C 0 7 D 213/75  
C 0 7 D 239/42 Z  
C 0 7 D 241/28  
C 0 7 D 409/12

**【誤訳訂正書】**

【提出日】平成23年12月2日(2011.12.2)

**【誤訳訂正1】**

【訂正対象書類名】明細書

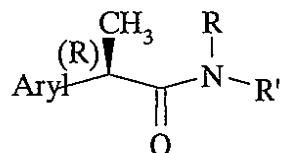
【訂正対象項目名】特許請求の範囲

【訂正方法】変更

**【訂正の内容】****【特許請求の範囲】**

【請求項1】 インターロイキン-8によって誘発される好中球の走化性に関する疾患の処置のための医薬組成物であって、式(I)：

**【化1】**



(I)

の 2 - アリール - プロピオニアミドの (R) - エナンチオマー又はその医薬的に許容可能な塩を含む医薬組成物、

式中、Aryl は、4 - イソブチルフェニル、3 - ベンゾイルフェニル、3 - イソプロピルフェニル、3 - アセチルフェニル、3 - ( - ヒドロキシベンジル) フェニル、3 - ( - メチルベンジル) フェニル、3 - ( - ヒドロキシ - - メチルベンジル) フェニルを表し；

R は H を表し；

R' は、メチル、カルボキシメチル、(2 - メチル) カルボキシメチル、(2 - ヒドロキシメチル) カルボキシメチル、ヒドロキシエトキシエチル、2 - ピリジル、4 - ピリジルまたは 4 - ピリミジルを表す。

【請求項 2】 R' が、(L) - アミノ酸から由来する、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 3】 式 (I) のアミドが、下記：

(R) ( - ) - 2 - [ (4' - イソブチル) フェニル] - N - メチルプロピオニアミド；  
 (R) ( - ) - 2 - [ (4' - イソブチル) フェニル] - N - カルボキシメチルプロピオニアミド；  
 (R) ( - ) - 2 - [ (4' - イソブチル) フェニル] - N - (2' - メチル) カルボキシメチルプロピオニアミド；  
 (R) ( - ) - 2 - [ (4' - イソブチル) フェニル] - N - (2' - ヒドロキシメチル) カルボキシメチルプロピオニアミド；  
 (R) ( - ) - 2 - [ (4' - イソブチル) フェニル] - N - (2' - ヒドロキシエトキシエチル) プロピオニアミド；  
 (R) ( - ) - 2 - (4' - イソブチル - フェニル) - N - (2' - ピリジル) プロピオニアミド；  
 (R) ( - ) - 2 - (4' - イソブチル - フェニル) - N - (4' - ピリジル) プロピオニアミド；  
 (R) ( - ) - 2 - [ (3' - ベンゾイル) フェニル] - N - カルボキシメチルプロピオニアミド；  
 (R) ( - ) - 2 - [ 3' - ( - ヒドロキシベンジル) フェニル] - N - カルボキシメチルプロピオニアミド；  
 (R) (R', S') - 2 - [ (3' - メチルベンジル) フェニル] - N - カルボキシメチルプロピオニアミド；  
 (R) (R', S') - 2 - [ 3' - ( - ヒドロキシ - - メチルベンジル) フェニル] - N - (カルボキシメチル) プロピオニアミド；  
 (R) (R', S') - 2 - [ (3' - イソプロピル) フェニル] - N - カルボキシメチルプロピオニアミド；  
 (R) ( - ) - 2 - [ (3' - アセチル) フェニル] - N - (4' - ピリミジル) プロピオニアミド

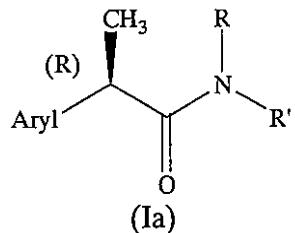
からなる群から選択される、請求項 1 または 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 4】 乾癬、潰瘍性大腸炎、糸球体腎炎、急性呼吸器不全、特発性線維症、及び慢性関節リウマチの処置に使用される請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 5】 虚血及び再灌流により生じた損傷を予防及び処置するのに用いられる請求項 1～3 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 6】 式 (Ia) :

【化 2】



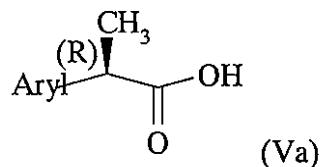
の化合物又はその医薬的に許容可能な塩、

式中、Aryl は、3 - イソプロピルフェニル、3 - アセチルフェニル、3 - (- ヒドロキシベンジル) フェニル、3 - (- メチルベンジル) フェニル、3 - (- ヒドロキシ - - メチルベンジル) フェニルを表し、

R 及び R' は請求項 1 で定義したとおりである。

【請求項 7】 式 (Va) :

【化 3】

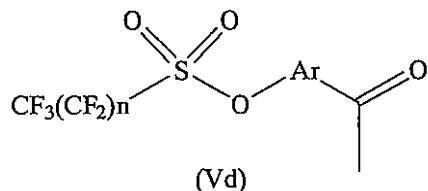


の 2 - アリール - プロピオン酸の (R) エナンチオマー又はその医薬的に許容可能な塩、

式中、Aryl は、3 - イソプロピルフェニルまたは 3 - (- ヒドロキシ - - メチルベンジル) フェニルを表す。

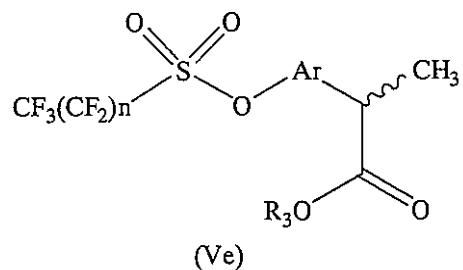
【請求項 8】 請求項 6 に記載の式 (Ia) の化合物の製造方法であって、化合物 (Vd) :

【化 4】



の ウィルゲロット転位を含み、エステル化及び メチル化後に、アリールプロピオン酸誘導体 (Ve) :

【化 5】

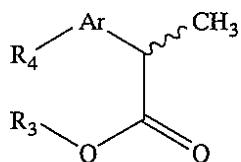


式中、 $n$  は 1 ~ 9 の整数であり、 $R_3$  は  $C_1 \sim C_4$  アルキルまたは  $C_2 \sim C_4$  アルケニルである。

を与えること、

式 (Ve) の化合物とトリブチルスズ  $R_4$  化合物 (式中、 $R_4$  は、非置換であるかまたはアリール基で置換された直鎖または分岐の  $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_2 \sim C_6$  アルケニルまたはアルキニルである)との反応により、式 (Vf) :

【化 6】

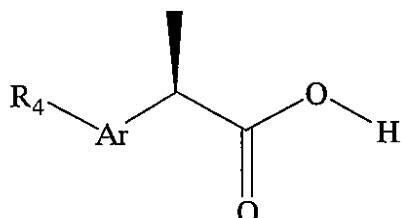


(Vf)

の対応する ( $R, S$ ) - 2 - アリールプロピオネートを与えること、

式 (Vf) に対応する酸塩化物をケテンに転化し、 $R(-)$  パントラクトンとの反応及び  
続く加水分解によって、式 (V) の酸

【化 7】

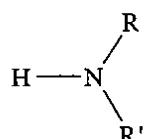


(V)

を生成すること、

式 (V) の酸の活性形を式 (VI) のアミン

【化 8】



(VI)

と反応させることによって式 (Ia) の化合物を得ることを含む、

(ここで、式 (V) の酸の活性形は、対応する塩化物、イミダゾリド、 $p$  - ニトロフェノールのようなフェノールとのエステル、または 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール若しく

はカルボジイミドの存在下の反応により得られる活性形である)

前記方法。

**【誤訳訂正2】**

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0067

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

**【0067】**

の生成物（式中、 $\text{Ar}_y\text{l}$ 、R及び $\text{R}'\text{a}$ は、式（I）の任意の化合物と同様に上記定義通りの意味をもつ）は、所望により、式（Ia）の化合物中に存在する任意の保護基を除去することによって及び／またはエステル基の選択的加水分解によって、式（I）の他の生成物に転化することができる。通常のメチル基及びエチル基と並んで特に好ましいエステル基はアリル基であり、これはたとえばこのアリル基をモルホリンへ転位させることによって、非常に選択的な非ラセミ化条件で除去し得る。モルホリンはJ. Org. Chem.、54巻、751頁、1989年に記載の方法に従って、触媒としてPd(0)の存在下で、水素を転位させるもの（transferor）として且つ求核受容体として作用する。所望により、式（Ia）の化合物（式中、 $\text{R}'\text{a}$ は、遊離若しくはエーテル化されたチオール基によって、または遊離のヒドロキシ若しくは脂肪族酸でエステル化されたヒドロキシによって置換された - アミノ酸の残基あるいはスルホン酸（メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸）を有する - アミノ酸の残基である）は、過剰量のBBr<sub>3</sub>で処理することによって前記置換基の - 除去にかけて、式（I）の化合物（式中、R'は2,3-デヒドロ-アミノ酸を表す）を得ることができる。

**【誤訳訂正3】**

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0077

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

**【0077】**

前記酸のR-エナンチオマーの効率的な製造方法は、ジメチルエチルアミンなどの三級アミンとの処理によって（R,S）-2-(5-ベンゾイル-2-アセトキシ)プロピオン酸の塩化物を2-(5-ベンゾイル-2-アセトキシ)プロブ-1-ケテンに転化し、次いでこれをR(-)-パントラクトンと反応させる場合、唯一のジアステレオ異性体としてR(-)ジヒドロ-3-ヒドロキシ-4,4-ジメチル-2(3H)-フラノン-2-アセトキシ-5-ベンゾイルフェニルプロピオン酸塩を得ることからなる（Myersら、J. Am. Chem. Soc. 119巻、6496頁、1997年及びLarsen R. D.ら、J. Am. Chem. Soc. 111巻、7650頁、1989年）。続くLiOHとの鹹化によって、効率的な方法でR-2-(5-ベンゾイル-2-ヒドロキシフェニル)-プロピオン酸が得られ、たとえば右-及び／または左-ドロプロピジン（dropropizine）の塩の分別結晶により光学分割の冗長な方法を避けることができる。

**【誤訳訂正4】**

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0114

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

**【0114】**

実施例

実施例1

(R,S')-2-[ (4'-イソブチル)フェニル] - N - (2-カルボキシエチル)プロピオンアミド

温度T=0に冷却したDMF(20mL)中のR(-)-イブプロフェン(5g; 2

4 . 2 4 m m o l ) の溶液に、H O B T 3 g ( 2 2 . 2 m m o l ) を搅拌下で添加した。15分後、D M F ( 5 m L ) 中のL - アラニンメチルエステル塩酸塩 ( 3 . 2 g ; 2 2 . 2 m m o l ) 及びトリエチルアミン ( 3 m L ) の混合物を添加し；最終的に、D C C を全部で 5 g ( 2 4 . 2 4 m m o l ) 続けて添加した。この混合物を搅拌下、温度 T = 0 で 2 時間、次いで室温で一晩保持した。ジシクロヘキシリウレア沈殿物を濾別除去した後、濾液を酢酸エチル ( 5 0 m L ) で希釈した。この有機相を 1 0 % クエン酸溶液 ( 2 × 2 0 m L ) 、N a H C O 3 飽和溶液 ( 2 × 2 0 m L ) 、最終的に N a C l の飽和溶液 ( 2 0 m L ) で洗浄した。N a 2 S O 4 で乾燥し、低圧で溶媒を除去した後、残渣 ( 3 . 8 6 g ) が得られた。これをヘキサン ( 6 0 m L ) に懸濁し、一晩、搅拌下で保持すると、( R , S ' ) - 2 - [ ( 4 ' - イソブチル ) フェニル ] - N - ( 2 - メトキシカルボニルエチル ) プロピオニアミド ( 4 . 9 g 、 1 6 . 8 4 m m o l ) の白色結晶質沈澱が分離できた。

## 【誤訳訂正 5】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0 1 1 5

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

## 【0 1 1 5】

ジオキサン ( 9 m L ) 中の後者化合物 2 g ( 6 . 8 7 m m o l ) の溶液に、等容積の 1 N N a O H ( 9 m L ) を添加し、混合物を搅拌下、室温で一晩保持した。水及び氷 ( 1 3 0 m L ) で希釈した後、濃 H 2 S O 4 で酸性 p H に酸性化した。水性相を C H 2 C l 2 ( 4 × 2 0 m L ) で徹底的に抽出した後、有機抽出液を混合し、N a C l 飽和溶液 ( 2 0 m L ) で洗浄し、N a 2 S O 4 で乾燥し、低圧で蒸発させると残渣が得られた。これをエチルエーテル ( 3 0 m L ) で結晶化させると、( R , S ' ) - 2 - [ ( 4 ' - イソブチル ) フェニル ] - N - ( 2 - カルボキシエチル ) プロピオニアミド ( 1 . 8 1 g 、 6 . 5 2 m m o l ) が得られた。融点 1 2 5 ~ 1 2 8 、 [ ] D = - 4 6 ( c = 1 % ; C H 3 O H ) ; <sup>1</sup>H-NMR ( C D C l 3 ) : 7.25-7.1 (m, 4H) ; 5.85 (bs, CONH) ; 4.52 (m, 1H) ; 3.62 (q, 1H, J<sub>1</sub>=14Hz, J<sub>2</sub>=7Hz) ; 2.47 (d, 2H, J=7Hz) ; 1.85 (m, 1H) ; 1.53 (d, 3H, J=7Hz) ; 1.35 (d, 3H, J=7Hz) ; 0.93 (d, 6H, J=7Hz) 。

## 【誤訳訂正 6】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0 1 1 9

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

## 【0 1 1 9】

## 実施例3

( R ) - N - [ 2 ' - ( 4 " - イソブチルフェニル ) プロパノイル ] - 2 - アミノアクリル酸

実施例 1 の方法で、L - システインエチルエステルを使用すると、( R , R ' ) - 2 - [ ( 4 ' - イソブチル ) フェニル ] - N - 2 " - ( 3 " - メルカプト - カルボキシエチル ) プロピオニアミドが得られた。不活性ガス雰囲気中で、温度 T = - 1 0 に冷却した無水 C H 2 C l 2 ( 2 4 m L ) 中のこの化合物 0 . 3 g ( 0 . 8 9 m m o l ) の溶液に、C H 2 C l 2 ( 6 m L ) 中のB B r 3 の 1 M 溶液を、搅拌下で滴下添加した。反応混合物を搅拌下、温度 T = - 1 0 で 1 時間、次いで室温で 6 時間保持した。次いで混合物を水 ( 2 0 m L ) で希釈し、二相を分離し、水性相を C H 2 C l 2 で再抽出した。混合した有機抽出物を N a H C O 3 飽和溶液 ( 3 × 2 0 m L ) で洗浄した。次いで塩基性水性相を 2 N H C l で p H = 2 に酸性化し、C H 2 C l 2 ( 3 × 1 0 m L ) で抽出した。混合した有機抽出物を N a 2 S O 4 で乾燥し、蒸発させると、乳白色油状の ( R ) N - [ 2 ' - ( 4 " - イソブチルフェニル ) プロパノイル ] - 2 - アミノアクリル酸 ( 0 . 0 8 0 g 、 0 . 2 9 m m o l ) が得られた；

<sup>1</sup>H-NMR ( C D C l 3 ) : 7.4-7.2 (m, 4H) ; 6.81 (s, 1H) ; 6.1 (s, 1H) ; 3.80 (m, 1H) ; 3.11

(s, 3H) ; 3.03 (s, 3H) ; 2.60 (m, 2H) ; 2.01 (m, 1H) ; 1.70 (d, 3H, J=7Hz) ; 1.07 (d, 6H, J=7Hz)。

#### 【誤訛訂正7】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0121

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

#### 【0121】

エチルエーテル中1.11当量のAcOHで希釈し、水中のNaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>の飽和溶液で再分配し、有機相を分離し乾燥し、蒸発させた後に、薄黄色油状のメチル(R)-N-[2'-(4"-イソブチルフェニル)プロパノイル]-2-アミノアクリレートが得られた。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 7.25-7.15 (m, 4H) ; 6.57 (s, 1H) ; 5.83 (s, 1H) ; 3.77 (s, 3H) ; 3.63 (m, 1H) ; 2.47 (d, 2H, J=7Hz) ; 1.87 (m, 1H) ; 1.53 (d, 3H, J=7Hz) ; 0.93 (d, 6H, J=7Hz)。

#### 【誤訛訂正8】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0122

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

#### 【0122】

0で当量の水の存在下で、同じ反応を実施すると、先の実施例の遊離酸が得られた。

#### 実施例5

R(-)-2-[ (4'-イソブチル)フェニル-N-(2"-ヒドロキシエトキシエチル)プロピオニアミド

塩化チオニル(4mL)中のR(-)-イブロフェン(2g, 9.69mmol)の溶液を還流温度で3時間加熱し；室温に冷却した後、溶媒を低圧で蒸発させ、ジオキサンで2回続けて残渣を抽出し、高真空中で溶媒を蒸発させて、残存する痕跡量の塩化チオニルを除去した。こうして得られたR(-)-イブロフェニルクロリドの黄色油状残渣(2.16g; 9.6mmol)を無水CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(15mL)に溶解した。この溶液を、無水CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(15mL)中の2-(2-アミノエトキシ)エタノール(0.97mL; 9.7mmol)とトリエチルアミン(1.35mL; 9.7mmol)の溶液に室温で滴下添加した。反応混合物の攪拌を室温で一晩継続し；次いで混合物をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(30mL)で希釈し、有機相を1N HCl(2×10mL)及びNaCl飽和溶液で洗浄した。Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、低圧で溶媒を蒸発させた後、残渣が得られ、これをフラッシュクロマトグラフィー(溶離液CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH 98:2)で精製すると、透明油状のR(-)-2-[ (4'-イソブチル)フェニル]-N-(2"-ヒドロキシエトキシエチル)-プロピオニアミド1.87gが得られた；[ ]<sub>D</sub>= -3.2(c=3%; EtOH)；

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 7.23 (d, 2H, J=7Hz) ; 7.13 (d, 2H, J=7Hz) ; 5.77 (bs, CONH) ; 3.75-3.33 (m, 9H) ; 2.47 (d, 2H, J=7Hz) ; 1.85 (m, 1H) ; 1.63 (bs, OH) ; 1.53 (d, 3H, J=7Hz) ; 0.93 (d, 6H, J=7Hz)。

#### 【誤訛訂正9】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0124

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

#### 【0124】

先の実施例の方法で、(R)-1-メチル-2-(2'-ヒドロキシエトキシ)エチルアミンを使用すると、(R,R')-2-[ (4"-イソブチル)フェニル]-N-[1-

' - メチル - 2 ' - ( 2 " ' - ヒドロキシエトキシ ) エチル ] プロピオニアミドが得られた。

【誤訛訂正 1 0】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0 1 2 5

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0 1 2 5】

実施例 7

実施例 1 の方法で、2 - アミノ - ピリジン、3 - アミノ - ピリジン及び4 - アミノ - ピリジンからなる群から選択される複素環アミンを使用すると、以下のものがそれぞれ得られた：

R ( - ) - 2 - ( 4 ' - イソブチル ) フェニル - N - ( 2 ' - ピリジル ) プロピオニアミド、透明油状；[ ]<sub>D</sub> = - 5 6 ( c = 1 % ; C H<sub>3</sub> C H<sub>2</sub> O H ) ；  
<sup>1</sup>H-NMR ( CDCl<sub>3</sub> ) : 8.25 ( m, 2H ) ; 7.71 ( m, 2H ) ; 7.22 ( d, 2H, J=7Hz ) ; 7.13 ( d, 2H, J=7Hz ) ; 7.05 ( bs, CONH ) ; 3.70 ( m, 1H ) ; 2.45 ( d, 2H, J=7Hz ) ; 1.85 ( m, 1H ) ; 1.53 ( d, 3H, J=7Hz ) ; 0.93 ( d, 6H, J=7Hz ) 。

【誤訛訂正 1 1】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0 1 2 6

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0 1 2 6】

R ( - ) - 2 - [ ( 4 ' - イソブチル ) フェニル ] - N - ( 3 " - ピリジル ) プロピオニアミド、蝶状固体、[ ]<sub>D</sub> = - 9 6 ( c = 1 % ; C H<sub>3</sub> C H<sub>2</sub> O H ) ；  
<sup>1</sup>H-NMR ( DMSO-d<sub>6</sub> ) : 8.7 ( s, 1H ) ; 8.22 ( d, 1H, J=5Hz ) ; 8.03 ( m, 1H ) ; 7.13 ( m, 3H ) ; 7.13 ( d, 2H, J=7Hz ) ; 3.80 ( m, 1H ) ; 2.45 ( d, 2H, J=7Hz ) ; 1.80 ( m, 1H ) ; 1.43 ( d, 3H, J=7Hz ) ; 0.85 ( d, 6H, J=7Hz ) 。

【誤訛訂正 1 2】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0 1 3 1

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0 1 3 1】

実施例 1 0

実施例 1 の方法で、シス及びトランス - 4 - アミノシクロヘキサンカルボン酸のメチルエステルを使用すると、以下のものがそれぞれ得られた：

シス - R ( - ) - 2 - [ ( 4 ' - イソブチル ) フェニル ] - N - ( 4 ' - カルボキシ - シクロヘキシリ ) プロピオニアミド；および

トランス - ( - R ) - 2 - [ ( 4 ' - イソブチル ) フェニル ] - N - ( 4 ' - カルボキシ - シクロヘキシリ ) プロピオニアミド。

【誤訛訂正 1 3】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0 1 3 3

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0 1 3 3】

不活性ガス雰囲気下で攪拌下に保持した、T H F ( 1 0 m L ) 中の上記エステル 0 . 2 4 g ( 0 . 0 5 m M ) の溶液に、テトラ(トリフェニルホスフィン)パラジウム ( 0 ) 6 0 m g とモルホリン 0 . 5 m L を順に添加した。約 1 時間後、溶媒を真空条件下で蒸発さ

せた。残渣を酢酸エチルに溶解し；溶液を繰り返し2N H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>及び水で中性になるまで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させて蒸発乾涸させ、残渣をケイ酸カラム上で濾過した後に、(R)-2-(2-アセトキシ-5-ベンゾイル)フェニル-プロパノイル-L-アラニノイル-グリシン0.12gが得られた。

## 【誤訳訂正14】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0135

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

## 【0135】

同じ方法に従って、(R)-2-(2-フルオロ-4-ビフェニル)-プロピオン酸、(R)-2-[ (4'-メトキシ)フェニル]-プロピオン酸、(R)-2-(2-ヒドロキシ-5-ベンゾイル)-フェニル-プロピオン酸、(R)-2-(3-フェノキシフェニル)-プロピオン酸；フェニルグリシン、グリシン及びL-アラニン、L-フェニルアラニン、L-アラニノイル-グリシン、グリシノイル-L-アラニンのアリルエステルを使用すると、以下のもの：

R-2-(2-フルオロ-4-ビフェニル)-プロパノイル-グリシン；  
 (R)-2-(2-ヒドロキシ-5-ベンゾイル)フェニル-プロパノイル-グリシン；  
 (R)-2-[ (4'-メトキシ)フェニル]-プロパノイル-L-アラニン；  
 (R)-2-(2-ヒドロキシ-5-ベンゾイル)フェニル-プロパノイル-L-アラニン；  
 (R)-2-(2-ヒドロキシ-5-ベンゾイル)フェニル-プロパノイル-L-アラニノイル-グリシン；  
 (R)-2-(2-ヒドロキシ-5-ベンゾイル)フェニル-プロパノイル-L-フェニルアラニン；  
 (R)-2-(3-フェノキシフェニル)-プロパノイル-フェニルグリシン；  
 (R)-2-(3-フェノキシフェニル)-プロパノイル-グリシンが得られた。

## 【誤訳訂正15】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0137

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

## 【0137】

実施例13

実施例11の方法に従って、R-イブプロフェンのイミダゾリドと、N-メチルグリシン、3-アミノ-1,5-ペンタンジオン酸、N-(カルボキシメチル)グリシン及びN-カルボキシエチル-グリシンのアリルエステルとの反応により、それぞれ以下のもの：

N-[R-2-(4-イソブチルフェニル)プロパノイル]-N-メチルグリシン；  
 N-[R-2-(4-イソブチルフェニル)プロパノイル]-イミノジ酢酸；  
 R-3-アザ-3-[2-(4-イソブチルフェニル)プロパノイル]-1,6-ヘキサンジオン酸；

N-3-[2-(4-イソブチルフェニル)プロパノイル]-1,5-ペンタンジオン酸；及び

これらのアリルエステルが得られた。

## 【誤訳訂正16】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0138

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

## 【0138】

実施例1の方法に従って、サルコシン、N-アリル-グリシン及びN-プロパルギルグリシンのメチルエステルとR-イブプロフェンとの反応により、以下のもの：

N-[R-2-(4-イソブチルフェニル)プロパノイル]-N-メチルグリシン；

N-[R-2-(4-イソブチルフェニル)プロパノイル]-N-アリルグリシン；

N-[R-2-(4-イソブチルフェニル)プロパノイル]-N-プロパルギルグリシン；及び

それらのメチルエステルが得られた。

## 【誤訳訂正17】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0142

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

## 【0142】

温度T=0に冷却した無水DMF(7mL)中のこの化合物0.225g(1.3mmol, 60%懸濁液)、次いで20分後に、2-(2-ブロモエトキシ)テトラヒドロ-2H-ピラン(0.24mL, 1.59mmol)及びヨウ化tetra-N-ブチルアンモニウム(48mg, 0.13mmol)。反応混合物を放置して自然に室温まであげて、一晩攪拌を継続した。次いで0に冷却してから、CH<sub>3</sub>OHを滴下添加して過剰の試薬を分解させた。次いでこれを水で希釈し、水性相をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(2×10mL)で抽出し、有機抽出物を混合し、NaClの飽和溶液(2×10mL)で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、低圧で蒸発させた。粗な残渣をカラムクロマトグラフィー(溶離液; CHCl<sub>3</sub>/CH<sub>3</sub>OH/ピリジン 98:2:1)で精製すると、透明油状のS-(--)-N-tetra-ブトキシカルボニル-3-(2'-テトラヒドロピラニルオキシエトキシ)-2-プロピルアミン0.184gが得られた; [ ]<sub>D</sub>= -11.7(c=1%; CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>OH)。

## 【誤訳訂正18】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0143

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

## 【0143】

室温に一晩保持した、無水CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(10mL)中のこの化合物の溶液にトリフルオロ酢酸(0.06mL)を添加することにより、水(5mL)を添加して希釈し、相を分離し、pH=10で水性相を1N NaOHでアルカリ化し、ジクロロメタンで再抽出し、次いで溶媒を蒸発させた後に、S-1-メチル-2-(2'-ヒドロキシエトキシ)-エチルアミンの残渣が得られた。

## 【誤訳訂正19】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0145

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

## 【0145】

実施例16 表に列記した化合物の製造

A) 表4に列記した化合物の製造

実施例1の方法に従って、4-メチル-2-アミノ-ピリジンとの反応により個々のエナンチオマーS-イブプロフェン、R-イブプロフェン、S-ケトプロフェン及びR-ケトプロフェンを使用して、以下のものを得た：

R(-)-2-[ (4'-イソブチル)フェニル]-N-(4"-メチル-2"-ピリ

ジル) プロピオンアミド、透明油状;  $[\alpha]_D = -93$  ( $c = 1\%$ ;  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$ ) ;  
 $^1\text{H-NMR} (\text{CDCl}_3)$ : 8.13 (s, 1H); 8.07 (m, 1H); 7.95 (bs, CONH); 7.25 (d, 2H,  $J=7\text{Hz}$ ); 7.13 (d, 2H,  $J=7\text{Hz}$ ); 6.83 (d, 1H,  $J=7\text{Hz}$ ); 3.71 (m, 1H); 2.45 (d, 3H,  $J=7\text{Hz}$ ); 2.35 (s, 3H); 1.87 (m, 1H); 1.60 (d, 3H,  $J=7\text{Hz}$ ); 0.93 (d, 6H,  $J=7\text{Hz}$ );

S (+)-2-[ (4'-イソブチル)フェニル]-N-(4"-メチル-2"-ピリジル)プロピオンアミド、透明油状;  $[\alpha]_D = +98$  ( $c = 1.2\%$ ;  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$ );

$^1\text{H-NMR} (\text{CDCl}_3)$ : 8.13 (s, 1H); 8.07 (m, 1H); 7.93 (bs, CONH); 7.25 (d, 2H,  $J=7\text{Hz}$ ); 7.13 (d, 2H,  $J=7\text{Hz}$ ); 6.83 (d, 1H,  $J=7\text{Hz}$ ); 3.75 (m, 1H); 2.45 (d, 3H,  $J=7\text{Hz}$ ); 2.35 (s, 3H); 1.87 (m, 1H); 1.60 (d, 3H,  $J=7\text{Hz}$ ); 0.93 (d, 6H,  $J=7\text{Hz}$ );

R (-)-2-[ (5'-ベンゾイル)フェニル]-N-(4"-メチル-2"-ピリジル)プロピオンアミド、泡状白色固体;  $[\alpha]_D = -83.4$  ( $c = 1\%$ ;  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$ );

$^1\text{H-NMR} (\text{CDCl}_3)$ : 8.55 (bs, CONH); 8.15 (s, 1H); 8.05 (m, 1H); 7.87-7.43 (m, 9H); 6.93 (d, 1H,  $J=7\text{Hz}$ ); 3.85 (m, 1H); 2.40 (s, 3H); 1.65 (d, 3H,  $J=7\text{Hz}$ );

S (+)-2-[ (5'-ベンゾイル)フェニル]-N-(4"-メチル-2"-ピリジル)プロピオンアミド、明黄色固体;  $[\alpha]_D = +87$  ( $c = 1\%$ ;  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$ );

$^1\text{H-NMR} (\text{CDCl}_3)$ : 8.88 (bs, CONH); 8.2 (s, 1H); 8.05 (m, 1H); 7.85-7.43 (m, 9H); 6.93 (d, 1H,  $J=7\text{Hz}$ ); 3.90 (m, 1H); 2.40 (s, 3H); 1.60 (d, 3H,  $J=7\text{Hz}$ )。

#### 【誤訳訂正 20】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0147

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

#### 【0147】

イブプロフェノイルクロリドの個々の異性体とアニリンとの反応により、以下のものが得られた:

S (+)-2-[ (4'-イソブチル)フェニル]-N-フェニルプロピオンアミド、融点117-120;  $[\alpha]_D = +93$  ( $c = 1\%$ ;  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$ );

$^1\text{H-NMR} (\text{CDCl}_3)$ : 7.45-6.97 (m, 10H); 3.70 (q, 1H,  $J1=15\text{Hz}$ ,  $J2=7\text{Hz}$ ); 2.45 (d, 3H,  $J=7\text{Hz}$ ); 1.87 (m, 1H); 1.60 (d, 3H,  $J=7\text{Hz}$ ); 0.93 (d, 6H,  $J=7\text{Hz}$ );

R (-)-2-(4'-イソブチル)フェニル-N-フェニルプロピオンアミド、融点118-120;  $[\alpha]_D = -86$  ( $c = 1\%$ ;  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$ );

$^1\text{H-NMR} (\text{CDCl}_3)$ : 7.43 (m, 2H); 7.30 (m, 3H); 7.17 (m, 2H); 7.05 (m, 3H); 3.70 (m, 1H); 2.45 (d, 2H,  $J=7\text{Hz}$ ); 1.87 (m, 1H); 1.53 (d, 3H,  $J=7\text{Hz}$ ); 0.93 (d, 6H,  $J=7\text{Hz}$ )。

#### 【誤訳訂正 21】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0148

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

#### 【0148】

C) R(-)-2-[ (4'-イソブチル)フェニル-N-(2'-ヒドロキシエチル)プロピオンアミド(表2)]

無水酢酸エチル中のR-イブプロフェン(0.25g, 1.21mmol)の溶液に0.11当量のN,N'-カルボニル-ジイミダゾールを室温で、攪拌下で添加した。室温で3時間後、中間体R-イブプロフェノイルイミダゾリドを単離することなく、無水AcOEt中の2-アミノ-エタノール0.11当量の溶液を添加した。室温で攪拌を6時間継続し、有機相を2N H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>の水溶液で再分配して分割した。有機相をNaClの飽和溶液で中性になるまで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で脱水した。溶媒を蒸発させた後、R(-)

- 2 - ( 4 ' - イソブチル ) フェニル - N - ( 2 ' - ヒドロキシエチル ) プロピオンアミドが薄黄色油状で得られた。

【誤訳訂正 2 2】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0 1 5 6

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0 1 5 6】

無水トルエン ( 1 0 m L ) 中の前記酸 1 . 5 g ( 4 . 8 m m o l ) の溶液に、塩化オキサリル 2 . 1 m L ( 2 4 m m o l ) を添加したものを、最初の酸が消えるまで温度 T = 6 0 に加熱した ( 1 . 5 時間 ) 。室温に冷却した後、溶媒を窒素フロー下で、次いで高真空条件下で蒸発させると、黄色油状残渣の前記酸のクロリド ( 1 . 5 5 g ) が得られ、これをそのまま使用した。温度 T = 0 に冷却した無水トルエン ( 1 5 m L ) 中のこの化合物の溶液に、数 m L のトルエン中のジメチルエチルアミン ( 1 . 5 6 m L ; 1 4 . 4 m m o l ) の溶液を、攪拌下で 3 時間で滴下添加した。次いでこの反応混合物を温度 T = - 7 0 に冷却し、無水トルエン ( 2 m L ) 中の R ( - ) - パントラクトン ( 0 . 6 5 6 g ; 5 . 0 4 m m o l ) の溶液を最終的に前記混合物に滴下添加した。次いで温度を - 2 0 に上昇させ、反応混合物を攪拌下で、この温度に全部で 1 8 時間保持した。低圧で溶媒を蒸発させた後に得られた残渣をカラムクロマトグラフィーにより精製すると、透明油状で单一ジアステレオ異性体のジヒドロ - 3 - ヒドロキシ - 4 , 4 - ジメチル 2 ( 3 H ) - フラノン R ( - ) - 2 - アセトキシ - 5 - ベンゾイルフェニルプロピオネート 1 . 4 2 g ( 3 . 3 6 m m o l ) が得られた。

【誤訳訂正 2 3】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0 1 6 1

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0 1 6 1】

モルホリンチオアミド ( 5 8 m m o l ) と氷酢酸 ( 2 5 m L ) の溶液に、3 7 % H C l ( 4 0 m L ) を注意深く添加し、攪拌下で、この溶液を 1 6 時間還流した。室温に冷却した後、形成した固体を濾別し、この濾液を蒸発させた後で、水 ( 5 0 m l ) で希釈した。水性相を E t O A c ( 2 × 5 0 m L ) で抽出し、集めた有機抽出液を N a C l 飽和溶液 ( 2 0 m L ) で洗浄し、N a 2 S O 4 で乾燥し、真空下で蒸発させると粗な残渣が得られ、これを n - ヘキサンから結晶化させると、固体状の ( o , m , p ) - パーフルオロブタンスルホネート - 2 - フェニル酢酸 ( 収率 9 0 - 9 3 % ) が得られた。続いて温度 T = 5 0 で、無水 E t O H 中、濃 H 2 S O 4 で処理すると、定量的な収率で対応するエチルエステルが得られた。

【誤訳訂正 2 4】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0 1 6 2

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0 1 6 2】

鉱油中 6 0 % N a H ( 1 . 6 g ; 6 6 . 7 m m o l ) の懸濁液を、T H F ( 5 0 m L ) 中のエチル ( o , m , p ) - パーフルオロブタンスルホニルオキシ - 2 - フェニルアセテート ( 2 5 m m o l ) の氷冷及び攪拌溶液に、少しづつ添加した。1 5 分後、ヨウ化メチル ( 1 . 8 8 m m o l ; 3 0 . 2 m m o l ) をこの溶液に滴下し、得られた暗色溶液を室温で 3 . 5 時間攪拌した。N H 4 C l ( 4 5 m L ) の飽和溶液を添加した後、有機溶媒を真空下で蒸発させ、水性相を C H 2 C l 2 ( 3 × 5 0 m L ) で抽出し、集めた有機抽出液を N a C l の飽和溶液 ( 2 0 m L ) で逆洗浄 ( wash back ) し、N a 2 S O 4 で乾燥し、真空下

で蒸発させると粗な残渣が得られた。これはクロマトグラフィーの後で、薄黄色油状の対応する 3 - パーフルオロブタンスルホニルオキシ - 2 - フェニルプロピオン酸（収率 70 %）となった。

【誤訳訂正 25】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0164

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0164】

上記方法に従って、以下の化合物が得られた。

17b1.2-[3'-イソプロペニルフェニル]プロピオン酸  
エチル3'-パーフルオロブタンスルホニルオキシ-2-フェニルプロピオネート（7.63 mmol）を N - メチルピロリジン（30 mL）に溶解し、乾燥 LiCl（0.94 g；22.9 mmol）、トリフェニルアルシン（90 mg；0.3 mmol）及びジパラジウムトリベンジリデンアセトン（0.193 g；0.15 mmol Pd）で処理した。室温で 5 分後、トリブチルイソプロペニルスズ（2.83 g；8.55 mmol）を添加し、この溶液を T = 90 で 5 時間攪拌した。冷却した後、飽和 KF 水溶液及び n - ヘキサンで希釈し、有機相を濾過及び分離した後、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、真空下で蒸発させた。粗な残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製すると、エチル 2 - [3' - イソプロペニルフェニル] プロピオネート（1.24 g；5.3 mmol）が得られた。収率 70 %。

【誤訳訂正 26】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0169

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0169】

17b3.2-[3'- (イソプロピル)フェニル]プロピオン酸

上記方法に従って製造した、エチル 2 - [3' - (イソプロペニル) フェニル] プロピオネート（1 g；4.6 mmol）、95% EtOH 及び 10% Pd / C（100 mg）の混合物を室温及び周囲気圧で、出発物質が消えるまで（2 時間）水素化した。触媒をセライトパネルで濾別し、真空下で蒸発させた後、得られた透明油状物（0.99 g；4.5 mmol）を温度 T = 80 で EtOH（10 mL）中 1 N KOH で 2 時間加水分解した。室温に冷却した後、溶媒を真空下で蒸発させ、粗な残渣を EtOAc（20 mL）で希釈し、有機相を水（3 × 10 mL）で抽出し、集めた水性相を 2 N HCl で pH = 2 に酸性化し、EtOAc（2 × 10 mL）で逆抽出し、集めた有機抽出物を飽和 NaCl 水溶液で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、真空下で蒸発させると、所望の酸（0.75 g；3.6 mmol）が得られた。

【誤訳訂正 27】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0179

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0179】

17b9.(R),(R',S')-2-[3'-(-ヒドロキシ- -メチルベンジル)フェニル]プロピオン酸

ジエチルエーテル（10 mL）3.0 M 中の R (-) - ケトプロフェンメチルエステル（0.269 g；1 mmol）の溶液に、ジエチルエーテル中メチルマグネシウムプロミド（2 mmol）を添加し、得られた溶液を 2 時間還流した。室温に冷却した後、有機相を 5% NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 溶液（2 × 10 mL）で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、真空下で蒸発

させると、粗な残渣が得られ、これを1N NaOH / MeOHの1:1溶液(5mL)に溶解させた。一晩攪拌した後、この溶媒を真空下で蒸発させ、水性相をpH=2に酸性化した。形成した沈殿物をろ過し、水で洗浄すると、(R), (R', S')<sub>2</sub>-[3'-(-ヒドロキシ-2-メチルベンジル)フェニル]プロピオン酸が白色粉末状で得られた。

$$[\alpha]_D = -45.3 \text{ (c = 1; CHCl<sub>3</sub>)}$$

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 7.41-7.3 (m, 3H); 7.31-7.14 (m, 6H); 4.02 (bs, 1H, OH); 3.68 (q, J=7Hz); 2.12 (s, 3H); 1.4 (d, 3H, J=7Hz)。

#### 【誤訳訂正28】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0182

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

#### 【0182】

IR (フィルム) cm<sup>-1</sup>: 1800 (C=O)

#### 実施例19

19a. (R)-2-[3'-イソプロピル)フェニル]-N-(カルボキシメチル)プロピオンアミド

D MF (20mL)中の(R)-2-[3'-イソプロピル)フェニル]プロピオン酸(4.75g; 24.24mmol)の冷却(T=0-5)溶液に、ヒドロキシベンゾトリニアゾール(HOB T)(22.2mmol)を攪拌下で添加した。15分後、グリシンメチルエステル塩酸塩(2.89g; 22.2mmol)とトリエチルアミン(3mL)のD MF(5mL)中の混合物を添加した。最後にN,N-ジシクロヘキシリカルボジイミド(DCC)(24.24mmol)を少しづつ添加した。得られた混合物をT=0で2時間、次いで室温で一晩攪拌した。形成した沈殿物を濾別した後、濾液をEtOAc(50mL)で希釈した。有機相を10%クエン酸(2×20mL)、NaHCO<sub>3</sub>の飽和溶液(2×20mL)、次いでNaClの飽和溶液(20mL)で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、真空下で蒸発させると、粗な残渣が得られた。n-ヘキサンで洗浄後、白色固体の純粋なエステルが得られた(5.2g; 19.4mmol)。

#### 【誤訳訂正29】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0192

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

#### 【0192】

#### 実施例22

R(-)-2-[2',6'-ジクロロフェニル]アミノ]-フェニル-N-(2"-ヒドロキシ-2"-エトキシエチル)プロピオンアミド

D MF(20mL)中の(R)-2-[2',- (2',6'-ジシクロフェニルアミノ)フェニル]プロピオン酸(7.51g; 24.24mmol)の冷却(T=0-5)溶液に、ヒドロキシベンゾトリニアゾール(HOB T)(22.2mmol)を攪拌下で添加した。15分後、D MF(5mL)中の2-アミノエトキシエタノール(2.33g; 22.2mmol)を添加した。最後にN,N-ジシクロヘキシリカルボジイミド(DCC)(24.24mmol)を少しづつ添加した。得られた混合物をT=0で2時間、次いで室温で一晩攪拌した。形成した沈殿物を濾別した後、濾液を真空下で蒸発させた。粗な残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製すると、白色固体状のR(-)-[2',6'-ジクロロフェニル]アミノ]-フェニル-N-(2"-ヒドロキシ-2"-エトキシエチル)プロピオンアミドが得られた(6.44g; 16.7mmol)。