

【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 0 7 C	233/51	(2006.01)
A 6 1 K	31/12	(2006.01)
A 6 1 K	31/16	(2006.01)
A 6 1 K	31/165	(2006.01)
A 6 1 K	31/197	(2006.01)
A 6 1 K	31/221	(2006.01)
A 6 1 K	31/223	(2006.01)
A 6 1 K	31/4035	(2006.01)
A 6 1 K	31/4402	(2006.01)
A 6 1 K	31/4406	(2006.01)
A 6 1 K	31/4409	(2006.01)
A 6 1 K	31/495	(2006.01)
A 6 1 K	31/4965	(2006.01)
A 6 1 K	31/505	(2006.01)
A 6 1 P	1/04	(2006.01)
A 6 1 P	9/10	(2006.01)
A 6 1 P	11/00	(2006.01)
A 6 1 P	13/12	(2006.01)
A 6 1 P	17/06	(2006.01)
A 6 1 P	19/02	(2006.01)
A 6 1 P	21/02	(2006.01)
A 6 1 P	29/00	(2006.01)
C 0 7 C	51/353	(2006.01)
C 0 7 C	57/42	(2006.01)
C 0 7 C	59/52	(2006.01)
C 0 7 C	69/157	(2006.01)
C 0 7 C	233/22	(2006.01)
C 0 7 C	235/34	(2006.01)
C 0 7 C	235/78	(2006.01)
C 0 7 C	237/20	(2006.01)
C 0 7 C	259/06	(2006.01)
C 0 7 D	209/46	(2006.01)
C 0 7 D	213/75	(2006.01)
C 0 7 D	239/42	(2006.01)
C 0 7 D	241/28	(2006.01)
C 0 7 D	409/12	(2006.01)

【 F I 】

C 0 7 C	233/51
A 6 1 K	31/12
A 6 1 K	31/16
A 6 1 K	31/165
A 6 1 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

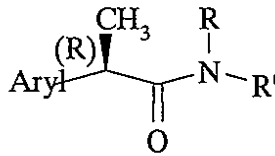
【訂正方法】変更

【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 - プロピオンアミドの (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、A r y l 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 - メチルプロピオンアミド；
- (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ンアミド；
- (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ンアミド；
- (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ンアミド；
- (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) プロピオンアミド；
- (R) (-) - 2 - (4 ' - イソブチル - フェニル) - N - (2 ' ' - ピリジル) プロピオンアミド；
- (R) (-) - 2 - (4 ' - イソブチル - フェニル) - N - (4 ' ' - ピリジル) プロピオンアミド；
- (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ンアミド；
- (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ンアミド；
- (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ンアミド；
- (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) プロピオンアミド；
- (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ンアミド；
- (R) (-) - 2 - [(3 ' - アセチル) フェニル] - N - (4 ' ' - ピリミジル) プロピオンアミド

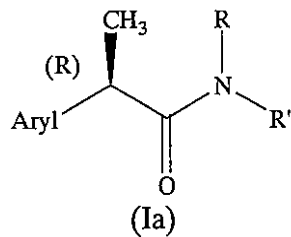
からなる群から選択される、請求項 1 または 2 に記載の医薬組成物。

【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 (I a) :

【化 2】



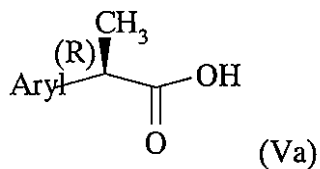
の化合物又はその医薬的に許容可能な塩、

式中、A r y l 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 (V a) :

【化 3】

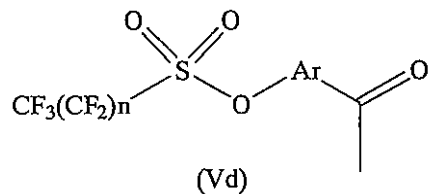


の 2 - アリール - プロピオン酸の (R) エナンチオマー又はその医薬的に許容可能な塩、

式中、A r y l 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。

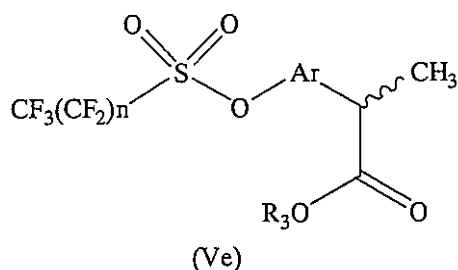
【請求項 8】 請求項 6 に記載の式 (I a) の化合物の製造方法であって、化合物 (V d) :

【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 (V e) :

【化 5】

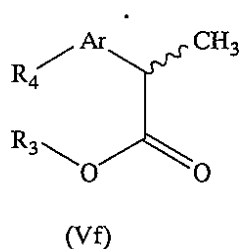


式中、 n は 1 ~ 9 の整数であり、 R_3 は $C_1 \sim C_4$ アルキルまたは $C_2 \sim C_4$ アルケニルである、

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) :

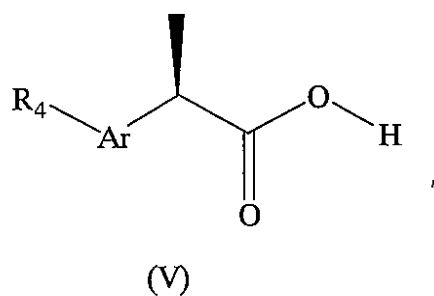
【化 6】



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

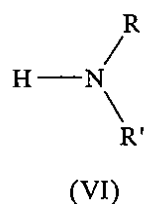
【化 7】



を生成すること、

式 (V) の酸の活性形を式 (VI) のアミン

【化 8】



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、Ar y l、R 及び R ' 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 (I a) 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 (I a) の化合物 (式中、R ' 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 B B r₃ 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 (3 H) - 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 L i O H との鹼化によって、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 D M F (20 m L) 中の R (-) - イブプロフェン (5 g ; 2

4.24 mmol) の溶液に、HOBt 3 g (22.2 mmol) を攪拌下で添加した。15 分後、DMF (5 mL) 中の L-アラニンメチルエステル塩酸塩 (3.2 g; 22.2 mmol) 及びトリエチルアミン (3 mL) の混合物を添加し; 最終的に、DCC を全部で 5 g (24.24 mmol) 続けて添加した。この混合物を攪拌下、温度 $T = 0$ で 2 時間、次いで室温で一晩保持した。ジシクロヘキシルウレア沈殿物を濾別除去した後、濾液を酢酸エチル (50 mL) で希釈した。この有機相を 10% クエン酸溶液 (2×20 mL)、 NaHCO_3 飽和溶液 (2×20 mL)、最終的に NaCl の飽和溶液 (20 mL) で洗浄した。 Na_2SO_4 で乾燥し、低圧で溶媒を除去した後、残渣 (3.86 g) が得られた。これをヘキサン (60 mL) に懸濁し、一晩、攪拌下で保持すると、(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) プロピオンアミド (4.9 g、16.84 mmol) の白色結晶質沈殿が分離できた。

【誤訳訂正 5】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0115

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0115】

ジオキサン (9 mL) 中の後者化合物 2 g (6.87 mmol) の溶液に、等容積の 1 N NaOH (9 mL) を添加し、混合物を攪拌下、室温で一晩保持した。水及び氷 (130 mL) で希釈した後、濃 H_2SO_4 で酸性 pH に酸性化した。水性相を CH_2Cl_2 (4×20 mL) で徹底的に抽出した後、有機抽出液を混合し、 NaCl 飽和溶液 (20 mL) で洗浄し、 Na_2SO_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 (30 mL) 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) プロピオンアミド (1.81 g、6.52 mmol) が得られた。融点 $125 \sim 128$ 、 $[\alpha]_D = -46$ ($c = 1\%$; CH_3OH); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 7.25-7.1 (m, 4H); 5.85 (bs, CONH); 4.52 (m, 1H); 3.62 (q, 1H, $J_1=14\text{Hz}$, $J_2=7\text{Hz}$); 2.47 (d, 2H, $J=7\text{Hz}$); 1.85 (m, 1H); 1.53 (d, 3H, $J=7\text{Hz}$); 1.35 (d, 3H, $J=7\text{Hz}$); 0.93 (d, 6H, $J=7\text{Hz}$)。

【誤訳訂正 6】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0119

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0119】

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) プロピオンアミドが得られた。不活性ガス雰囲気中で、温度 $T = -10$ に冷却した無水 CH_2Cl_2 (24 mL) 中のこの化合物 0.3 g (0.89 mmol) の溶液に、 CH_2Cl_2 (6 mL) 中の BBR_3 の 1 M 溶液を、攪拌下で滴下添加した。反応混合物を攪拌下、温度 $T = -10$ 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 (20 mL) で希釈し、二相を分離し、水性相を CH_2Cl_2 で再抽出した。混合した有機抽出物を NaHCO_3 飽和溶液 (3×20 mL) で洗浄した。次いで塩基性水性相を 2 N HCl で $\text{pH} = 2$ に酸性化し、 CH_2Cl_2 (3×10 mL) で抽出した。混合した有機抽出物を Na_2SO_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 (0.080 g、0.29 mmol) が得られた;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_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)。

【誤訳訂正 7】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0 1 2 1

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0 1 2 1】

エチルエーテル中 1 . 1 1 当量の AcOH で希釈し、水中の NaH_2PO_4 の飽和溶液で再配分し、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。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 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)。

【誤訳訂正 8】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0 1 2 2

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0 1 2 2】

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) プロピオンアミド

塩化チオニル (4 mL) 中の R (-) - イブプロフェン (2 g , 9 . 6 9 mmol) 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 (-) - イブプロフェニルクロリドの黄色油状残渣 (2 . 1 6 g ; 9 . 6 mmol) を無水 CH_2Cl_2 (1 5 mL) に溶解した。この溶液を、無水 CH_2Cl_2 (1 5 mL) 中の 2 - (2 - アミノエトキシ) エタノール (0 . 9 7 mL ; 9 . 7 mmol) とトリエチルアミン (1 . 3 5 mL ; 9 . 7 mmol) 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_2Cl_2 (3 0 mL) で希釈し、有機相を 1 N HCl (2 x 1 0 mL) 及び NaCl 飽和溶液で洗浄した。 Na_2SO_4 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_2Cl_2 / CH_3OH 9 8 : 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) - プロピオンアミド 1 . 8 7 g が得られた ; [α]_D = - 3 . 2 (c = 3 % ; EtOH) ;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 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)。

【誤訳訂正 9】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0 1 2 4

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0 1 2 4】

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] プロピオンアミドが得られた。

【誤訳訂正 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) プロピオンアミド、透明油状；[]_D = - 5 6 (c = 1 % ; C H ₃ C H ₂ O H) ；

¹H-NMR (CDCl₃)： 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)。

【誤訳訂正 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) プロピオンアミド、蠟状固体、[]_D = - 9 6 (c = 1 % ; C H ₃ C H ₂ O H) ；

¹H-NMR (DMSO-d₆)： 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)。

【誤訳訂正 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 - シクロヘキシル) プロピオンアミド；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 - シクロヘキシル) プロピオンアミド。

【誤訳訂正 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、THF (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 2 N H_2SO_4 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 0.12 g が得られた。

【誤訳訂正 1 4】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0 1 3 5

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0 1 3 5】

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 1 5】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0 1 3 7

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0 1 3 7】

実施例 1 3

実施例 1 1 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

それらのアリルエステルが得られた。

【誤訳訂正 1 6】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0 1 3 8

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【 0 1 3 8 】

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 1 7 】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0 1 4 2

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【 0 1 4 2 】

温度 $T = 0$ に冷却した無水 DMF (7 mL) 中のこの化合物 0 . 2 2 5 g (1 . 3 mmol) の溶液に、以下のものをこの順で添加した：NaH (9 4 mg ; 2 . 3 4 mmol , 6 0 % 懸濁液)、次いで 2 0 分後に、2 - (2 - ブロモエトキシ) テトラヒドロ - 2 H - ピラン (0 . 2 4 mL , 1 . 5 9 mmol) 及びヨウ化 t e t r a - N - ブチルアンモニウム (4 8 mg , 0 . 1 3 mmol)。反応混合物を放置して自然に室温まであげて、一晚攪拌を継続した。次いで 0 に冷却してから、 CH_3OH 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_2Cl_2 (2×10 mL) で抽出し、有機抽出物を混合し、NaCl の飽和溶液 (2×10 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 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_3 / CH_3OH / ピリジン 9 8 : 2 : 1) で精製すると、透明油状の S - (-) - N - t e r t - 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 . 1 8 4 g が得られた； $[\alpha]_D = - 1 1 . 7$ ($c = 1 \%$; $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$)。

【 誤訳訂正 1 8 】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0 1 4 3

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【 0 1 4 3 】

室温に一晚保持した、無水 CH_2Cl_2 (1 0 mL) 中のこの化合物の溶液にトリフルオロ酢酸 (0 . 0 6 mL) を添加することにより、水 (5 mL) を添加して希釈し、相を分離し、 $\text{pH} = 10$ で水性相を 1 N 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 1 9 】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0 1 4 5

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【 0 1 4 5 】

実施例 1 6 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； $[\alpha]_D = -9.3$ ($c = 1\%$; $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$)；
 $^1\text{H-NMR}$ (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； $[\alpha]_D = +9.8$ ($c = 1.2\%$; $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$)；

$^1\text{H-NMR}$ (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； $[\alpha]_D = -83.4$ ($c = 1\%$; $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$)；

$^1\text{H-NMR}$ (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； $[\alpha]_D = +8.7$ ($c = 1$; $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$)；

$^1\text{H-NMR}$ (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； $[\alpha]_D = +9.3$ ($c = 1\%$; $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$)；

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)：7.45-6.97 (m, 10H)；3.70 (q, 1H, $J_1=15\text{Hz}$, $J_2=7\text{Hz}$)；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； $[\alpha]_D = -8.6$ ($c = 1\%$; $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$)；

$^1\text{H-NMR}$ (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 (0.25 g, 1.21 mmol) 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 2 N H_2SO_4 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_2SO_4 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 $T = 60$ 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 $T = - 70$ 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 $- 20$ 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、透明油状で単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 (2×50 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、 Na_2SO_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 $T = 50$ で、無水 E t O H 中、濃 H_2SO_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、少しずつ添加した。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。 NH_4Cl (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 CH_2Cl_2 (3×50 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、 Na_2SO_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時間撹拌した。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、Na₂SO₄で乾燥し、真空中で蒸発させた。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、真空中で蒸発させた後、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、溶媒を真空中で蒸発させ、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、Na₂SO₄で乾燥し、真空中で蒸発させると、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ブロミド (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 % NaH₂PO₄ 溶液 (2 × 10 mL) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、真空中で蒸発

させると、粗な残渣が得られ、これを 1 N NaOH / MeOH の 1 : 1 溶液 (5 mL) に溶解させた。一晚攪拌した後、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 ') 2 - [3 ' - (- ヒドロキシ - - 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。

[]_D = - 45 . 3 (c = 1 ; CHCl₃) ;

¹H-NMR (CDCl₃) : 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⁻¹ : 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

DMF (20 mL) 中の (R) - 2 - [(3 ' - イソプロピル) フェニル] プロピオン酸 (4 . 75 g ; 24 . 24 mmol) の冷却 (T = 0 - 5) 溶液に、ヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBt) (22 . 2 mmol) 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 . 89 g ; 22 . 2 mmol) とトリエチルアミン (3 mL) の DMF (5 mL) 中の混合物を添加した。最後に N , N - ジシクロヘキシルカルボジイミド (DCC) (24 . 24 mmol) を少しずつ添加した。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 (50 mL) で希釈した。有機相を 10 % クエン酸 (2 x 20 mL) 、 NaHCO₃ の飽和溶液 (2 x 20 mL) 、次いで NaCl の飽和溶液 (20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ 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 . 2 g ; 19 . 4 mmol) 。

【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

DMF (20 mL) 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 . 51 g ; 24 . 24 mmol) の冷却 (T = 0 - 5) 溶液に、ヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBt) (22 . 2 mmol) を攪拌下で添加した。15分後、DMF (5 mL) 中の 2 - アミノエトキシエタノール (2 . 33 g ; 22 . 2 mmol) を添加した。最後に N , N - ジシクロヘキシルカルボジイミド (DCC) (24 . 24 mmol) を少しずつ添加した。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 . 44 g ; 16 . 7 mmol) 。