

【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25年9月5日(2013.9.5)

【公表番号】特表2012-533564(P2012-533564A)

【公表日】平成24年12月27日(2012.12.27)

【年通号数】公開・登録公報2012-055

【出願番号】特願2012-520808(P2012-520808)

【国際特許分類】

C 07 D 409/06	(2006.01)
A 61 K 31/455	(2006.01)
C 07 D 409/14	(2006.01)
A 61 K 45/00	(2006.01)
A 61 P 43/00	(2006.01)
A 61 K 31/327	(2006.01)
A 61 P 17/00	(2006.01)

【F I】

C 07 D 409/06	C S P
A 61 K 31/455	
C 07 D 409/14	
A 61 K 45/00	
A 61 P 43/00	1 2 1
A 61 K 31/327	
A 61 P 17/00	

【誤訳訂正書】

【提出日】平成25年7月16日(2013.7.16)

【誤訳訂正1】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0036

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0036】

別の実施形態では、nは0であり、R<sup>1</sup>は水素であり、R<sup>2</sup>はC<sub>1~6</sub>アルキルである。さらなる実施形態によれば、C<sub>1~6</sub>アルキルはエチルである。この化合物は6-[(2-ヒドロキシ-4,4-ジメチルチオクロマン-6-イル)エチニル]ピリジン-3-カルボン酸エチルであり、そして本明細書中ではヒドロキシタザロテンとも記載される。

【誤訳訂正2】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0039

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0039】

本発明の一実施形態によれば、式(I)の化合物は：

(i) 6-[(4,4-ジメチル-2-(ピリジン-3-カルボニルオキシ)チオクロマン-6-イル)エチニル]ニコチン酸エチルエステル、  
 (ii) (S)-6-[(4,4-ジメチル-2-(ピリジン-3-カルボニルオキシ)チオクロマン-6-イル)エチニル]ニコチン酸エチルエステル、  
 (iii) (R)-6-[(4,4-ジメチル-2-(ピリジン-3-カルボニルオキシ)チオクロマン-6-イル)エチニル]ニコチン酸エチルエステル、

( i v ) 6 - [ 2 - ( 2 - パルミトイ<sup>ル</sup>オキシ - 4 , 4 - ジメチ<sup>ル</sup>チオクロマン - 6 - イル ) エチニル ] ピリジン - 3 - カルボン酸エチル、  
 ( v ) 6 - [ 2 - ( 2 - ( 2 - ヒドロキシアセチル ) オキシ ) - 4 , 4 - ジメチル - チオクロマン - 6 - イル ) エチニル ] ニコチン酸エチルエステル、  
 ( vi ) 6 - [ ( 2 - ( 2 - ( 2 - メトキシアセチル ) オキシ ) - 4 , 4 - ジメチルチオクロマン - 6 - イル ) エチニル ] ピリジン - 3 - カルボン酸エチル、  
 ( vii ) 6 - [ 2 - ( ( 2 - アセチルオキシ ) - 4 , 4 - ジメチルチオクロマン - 6 - イル ) エチニル ] ピリジン - 3 - カルボン酸エチル、  
 ( viii ) 6 - [ 2 - ( 2 - ( n - ブチリルオキシル ) - 4 , 4 - ジメチルチオクロマン - 6 - イル ) エチニル ] ピリジン - 3 - カルボン酸エチル、  
 ( ix ) 6 - [ 2 - ( 2 - ( ドデカノイルオキシ ) - 4 , 4 - ジメチルチオクロマン - 6 - イル ) エチニル ] ピリジン - 3 - カルボン酸エチル、  
 ( x ) 6 - [ 2 - ( 2 - ( イソブチリルオキシ ) - 4 , 4 - ジメチルチオクロマン - 6 - イル ) エチニル ] ピリジン - 3 - カルボン酸エチル、  
 ( xi ) 6 - [ 2 - ( 2 - ( リノレオイルオキシ ) - 4 , 4 - ジメチルチオクロマン - 6 - イル ) エチニル ] ピリジン - 3 - カルボン酸エチル、  
 ( xii ) 6 - [ 2 - ( 2 - ( リノレノイルオキシ ) - 4 , 4 - ジメチルチオクロマン - 6 - イル ) エチニル ] ピリジン - 3 - カルボン酸エチル、  
 ( xiii ) 6 - [ 2 - ( 2 - ( ( 1 - メチルピペリジン - 4 - イル ) カルボニルオキシ ) - 4 , 4 - ジメチルチオクロマン - 6 - イル ) エチニル ] ピリジン - 3 - カルボン酸エチル、  
 ( xiv ) 6 - [ 2 - ( 2 - プロパノイルオキシ ) - 4 , 4 - ジメチルチオクロマン - 6 - イル ) エチニル ] ピリジン - 3 - カルボン酸エチル、  
 ( xv ) 6 - [ 2 - ( 2 - ( ( 2 - ヒドロキシベンゾイル ) オキシ ) - 4 , 4 - ジメチルチオクロマン - 6 - イル ) エチニル ] ピリジン - 3 - カルボン酸エチル、  
 ( xvi ) 6 - [ 2 - ( 2 - ( テトラヒドロピラン - 4 - イルカルボニルオキシ ) - 4 , 4 - ジメチルチオクロマン - 6 - イル ) エチニル ] ピリジン - 3 - カルボン酸エチル、  
 ( xvii ) 6 - { 2 - [ 5 - ( エトキシカルボニル ) ピリジン - 2 - イル ] エチニル } - 4 , 4 - ジメチルチオクロマン - 2 - イル - 6 - アジピン酸メチル、  
 ( xviii ) 6 - { 2 - [ 5 - ( エトキシカルボニル ) ピリジン - 2 - イル ] エチニル } - 4 , 4 - ジメチルチオクロマン - 2 - イル - 9 - ノナン二酸メチル、及び  
 ( xix ) 6 - [ 2 - ( 2 - ( ( S ) - 2 - アミノ - 3 - メチル - n - ブチリルオキシ ) - 4 , 4 - ジメチル - チオクロマン - 6 - イル ) エチニル ] ピリジン - 3 - カルボン酸エチルである化合物；又はそれらの医薬的に許容される塩から選択される。

## 【誤訳訂正3】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0040

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0040】

好適には、式(I)の化合物は、6 - [ ( 4 , 4 - ジメチル - 2 - ( ピリジン - 3 - カルボニルオキシ ) チオクロマン - 6 - イル ) エチニル ] ニコチン酸エチルエステル、又はその医薬的に許容される塩である。

## 【誤訳訂正4】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0041

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0041】

好適には、式(I)の化合物は、(S) - 6 - [ ( 4 , 4 - ジメチル - 2 - ( ピリジン

- 3 - カルボニルオキシ)チオクロマン - 6 - イル)エチニル]ニコチン酸エチルエステル、又はその医薬的に許容される塩である。

【誤訳訂正 5】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0042

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0042】

好適には、式(I)の化合物は、(R)-6-[(4,4-ジメチル-2-(ピリジン-3-カルボニルオキシ)チオクロマン-6-イル)エチニル]ニコチン酸エチルエステル、又はその医薬的に許容される塩である。

【誤訳訂正 6】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0043

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0043】

好適には、式(I)の化合物は、6-[2-(2-パルミトイロオキシ-4,4-ジメチルチオクロマン-6-イル)エチニル]ピリジン-3-カルボン酸エチル、又はその医薬的に許容される塩である。

【誤訳訂正 7】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0044

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0044】

好適には、式(I)の化合物は、6-[2-(2-((2-ヒドロキシアセチル)オキシ-4,4-ジメチルチオクロマン-6-イル)エチニル]ニコチン酸エチルエステル、又はその医薬的に許容される塩である。

【誤訳訂正 8】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0045

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0045】

好適には、式(I)の化合物は、6-[((2-(2-((2-メトキシアセチル)オキシ)-4,4-ジメチルチオクロマン-6-イル)エチニル]ピリジン-3-カルボン酸エチル、又はその医薬的に許容される塩である。

【誤訳訂正 9】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0046

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0046】

好適には、式(I)の化合物は、6-[2-(2-アセチルオキシ-4,4-ジメチルチオクロマン-6-イル)エチニル]ピリジン-3-カルボン酸エチル、又はその医薬的に許容される塩である。

【誤訳訂正 10】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0047

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0047】

好適には、式(Ⅰ)の化合物は、6-[2-(2-(n-ブチリルオキシル)-4,4-ジメチルチオクロマン-6-イル)エチニル]ピリジン-3-カルボン酸エチル、又はその医薬的に許容される塩である。

【誤訳訂正11】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0048

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0048】

好適には、式(Ⅰ)の化合物は、6-[2-(2-(ドデカノイルオキシ)-4,4-ジメチルチオクロマン-6-イル)エチニル]ピリジン-3-カルボン酸エチル、又はその医薬的に許容される塩である。

好適には、式(Ⅰ)の化合物は、6-[2-(2-(イソブチリルオキシ)-4,4-ジメチルチオクロマン-6-イル)エチニル]ピリジン-3-カルボン酸エチル、又はその医薬的に許容される塩である。

【誤訳訂正12】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0049

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0049】

好適には、式(Ⅰ)の化合物は、6-[2-(2-(リノレオイルオキシ)-4,4-ジメチルチオクロマン-6-イル)エチニル]ピリジン-3-カルボン酸エチル、又はその医薬的に許容される塩である。

【誤訳訂正13】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0050

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0050】

好適には、式(Ⅰ)の化合物は、6-[2-(2-(リノレノイルオキシ)-4,4-ジメチルチオクロマン-6-イル)エチニル]ピリジン-3-カルボン酸エチル、又はその医薬的に許容される塩である。

【誤訳訂正14】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0051

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0051】

好適には、式(Ⅰ)の化合物は、6-[2-(2-((1-メチルピペリジン-4-イル)カルボニルオキシ)-4,4-ジメチルチオクロマン-6-イル)エチニル]ピリジン-3-カルボン酸エチル、又はその医薬的に許容される塩である。

【誤訳訂正15】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0052

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

**【0052】**

好適には、式(Ⅰ)の化合物は、6-[2-(2-プロパノイルオキシ)-4,4-ジメチルチオクロマン-6-イル)エチニル]ピリジン-3-カルボン酸エチル、又はその医薬的に許容される塩である。

**【誤訳訂正16】**

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0053

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

**【0053】**

好適には、式(Ⅰ)の化合物は、6-[2-(2-(2-ヒドロキシベンゾイル)オキシ)-4,4-ジメチルチオクロマン-6-イル)エチニル]ピリジン-3-カルボン酸エチル、又はその医薬的に許容される塩である。

**【誤訳訂正17】**

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0054

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

**【0054】**

好適には、式(Ⅰ)の化合物は、6-[2-(2-(テトラヒドロピラン-4-イルカルボニルオキシ)-4,4-ジメチルチオクロマン-6-イル)エチニル]ピリジン-3-カルボン酸エチル、又はその医薬的に許容される塩である。

**【誤訳訂正18】**

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0055

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

**【0055】**

好適には、式(Ⅰ)の化合物は、6-{2-[5-(エトキシカルボニル)ピリジン-2-イル]エチニル}-4,4-ジメチルチオクロマン-2-イル-6-アジピン酸メチル、又はその医薬的に許容される塩である。

**【誤訳訂正19】**

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0056

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

**【0056】**

好適には、式(Ⅰ)の化合物は、6-{2-[5-(エトキシカルボニル)ピリジン-2-イル]エチニル}-4,4-ジメチルチオクロマン-2-イル-9-ノナン二酸メチル、又はその医薬的に許容される塩である。

**【誤訳訂正20】**

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0057

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

**【0057】**

好適には、式(Ⅰ)の化合物は、6-[2-(2-(S)-2-アミノ-3-メチル-n-ブチリルオキシ)-4,4-ジメチルチオクロマン-6-イル]エチニル]ピリジン-3-カルボン酸エチル、又はその医薬的に許容される塩である。

**【誤訳訂正21】**

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0058

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0058】

別の実施形態によれば、式(I)の化合物は：

6-[2-(2-(プロパノイルオキシ)-4,4-ジメチルチオクロマン-6-イル)エチニル]ピリジン-3-カルボン酸エチル；  
 6-[2-(2-(1-メチルピペリジン-4-イル)カルボニルオキシ)-4,4-ジメチルチオクロマン-6-イル)エチニル]ピリジン-3-カルボン酸エチル；  
 6-(4,4-ジメチル-2-オキソチオクロマン-6-イル)エチニル)ニコチン酸；  
 6-[2-(2-((S)-2-アミノ-3-メチル-n-ブチリルオキシ)-4,4-ジメチルチオクロマン-6-イル)エチニル]ニコチン酸エチルエステル；  
 6-[2-(2-(2-ヒドロキシ-アセチル)オキシ)-4,4-ジメチルチオクロマン-6-イル)エチニル]ニコチン酸エチルエステル；及び  
 6-{2-[5-(エトキシカルボニル)ピリジン-2-イル]エチニル}-4,4-ジメチルチオクロマン-2-イル-6-アジピン酸メチル；又はその医薬的に許容される塩からなる群から選択される。

【誤訳訂正22】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0196

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0196】

化合物7 6-[4,4-ジメチル-2-(ピリジン-3-カルボニルオキシ)チオクロマン-6-イル]エチニル]ニコチン酸エチルエステル(ニコチン酸タザロテン)  
 化合物14(1.00g、2.72ミリモル)のDCM(100mL)中溶液を氷水浴中で0まで冷却し、次いでTEA(1.38g、1.90mL、13.6ミリモル)を添加し、次いで塩化ニコチノイル塩酸塩(605mg、3.40ミリモル)を添加した。反応を次いで室温まで温め、18時間攪拌した。反応をDCM(200mL)で希釈し、水で洗浄した(2×200mLアリコート)。水性洗浄液をプールし、DCMで逆抽出した(2×100mL)。有機フラクションを次いでプールし、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。ヘプタン：EtOAc溶媒系を用いて粗生成物をシリカカラム上クロマトグラフにかけた。収量：968mg(75%)。

<sup>1</sup>H NMR(400MHz, クロロホルム-d) ppm 1.43(t, J=7.1Hz, 3H), 1.49(s, 3H), 1.56(s, 3H), 2.33(d, J=5.6Hz, 2H), 4.44(q, J=7.1Hz, 2H), 6.51(t, J=5.6Hz, 1H), 7.13(d, J=8.2Hz, 1H), 7.37(dd, J=8.1, 1.8Hz, 1H), 7.41(dd, J=8.0, 4.9, 0.8Hz, 1H), 7.59(dd, J=8.2, 0.8Hz, 1H), 7.69(d, J=1.7Hz, 1H), 8.22-8.36(m, 2H) 8.81(dd, J=4.9, 1.7Hz, 1H), 9.22ddd, J=9.3, 2.1, 0.8Hz, 2H)。

【誤訳訂正23】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0197

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

## 【0197】

化合物8及び9 6-[(4,4-ジメチル-2-(ピリジン-3-カルボニルオキシ)チオクロマン-6-イル)エチニル]ニコチン酸エチルエステル(ニコチン酸タザロテン-S及びRエナンチオマー)

化合物7のS及びRエナンチオマーを、15%のエタノールを修飾剤として用いてOJカラム( $10 \times 250\text{ mm}$ 、 $10\text{ ml}/\text{分}$ )を用いた超臨界流体クロマトグラフィーにより分離した。UV吸光度を $254\text{ nm}$ でモニタリングした。各エナンチオマーを約96%の純度で得た。

## 【誤訛訂正24】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0207

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

## 【0207】

化合物13 6-[2-(2-パルミトイylオキシ-4,4-ジメチルチオクロマン-6-イル)エチニル]ピリジン-3-カルボン酸エチル

6-[(2-ヒドロキシ-4,4-ジメチルチオクロマン-6-イル)エチニル]ピリジン-3-カルボン酸エチル(ヒドロキシタザロテン)をDCM及びTEA中塩化パルミトイylと室温で反応させた。粗生成物をカラムクロマトグラフィーにより精製して、所望の化合物を得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 0.85 (d, J = 13.57 Hz, 2H), 0.85 (s, 2H), 1.22 (s, 26H), 1.29 (br. s, 6H), 1.35 - 1.50 (m, 11H), 1.56 (s, 2H), 1.63 (br. s, 1H), 1.60 (d, J = 7.42 Hz, 2H), 2.03 - 2.20 (m, 2H), 2.31 (s, 1H), 4.31 (d, J = 15.03 Hz, 1H), 2.31 (s, 1H), 4.40 (q, J = 7.13 Hz, 2H), 6.19 (dd, J = 6.49, 5.32 Hz, 1H) 7.07 (d, J = 8.10 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 8.15, 1.61 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.10 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 1.56 Hz, 1H), 8.25 (dd, J = 8.15, 2.10 Hz, 1H), 9.17 (d, J = 1.56 Hz, 1H)。

## 【誤訛訂正25】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0208

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

## 【0208】

化合物14 6-[(2-ヒドロキシ-4,4-ジメチルチオクロマン-6-イル)エチニル]ピリジン-3-カルボン酸エチル(ヒドロキシタザロテン)

還流THF中での化合物17のナトリウムエトキシドでの加水分解により、標記化合物と、化合物10との混合物を得た。カラムクロマトグラフィー精製して、非極性不純物及び化合物10(ヒドロキシ酸)を除去することにより標記化合物を得た(51%)。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 1.25 (s, 3H), 1.38 (t, J = 7.13 Hz, 3H), 1.42 (s, 3H), 1.98 (dd, J = 13.42, 9.32 Hz, 1H), 2.21 (dd, J = 13.47, 4.49 Hz, 1H), 3.21 (d, J = 8.10 Hz, 1H), 4.39 (q, J = 7.13 Hz, 2H), 5.48 (dt, J = 13.03, 4.47 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 8.10, 1.56 Hz, 1H), 7.26 (dd, J = 8.10, 1.56 Hz, 1H)

1 H ) , 7 . 5 3 ( d , J = 8 . 2 0 Hz , 1 H ) , 7 . 5 7 ( d , J = 1 . 4 6 Hz , 1 H ) , 8 . 2 4 ( dd , J = 8 . 1 5 , 2 . 1 0 Hz , 1 H ) , 9 . 1 5 ( d , J = 1 . 5 6 Hz , 1 H )。

## 【誤訳訂正 2 6】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0 2 0 9

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

## 【0 2 0 9】

化合物 1 5 6 - [ 2 - ( 2 - ( ( 2 - ヒドロキシアセチル ) オキシ ) - 4 , 4 - ジメチルチオクロマン - 6 - イル ) エチニル ] ニコチン酸エチルエステル  
グリコール酸 ( 4 . 2 g 、 0 . 0 5 モル ) 及び t e r t - ブチルジメチルクロロシラン ( 1 7 . 7 g 、 0 . 0 1 2 モル ) を 4 0 mL の乾燥 D M F 中で攪拌した。イミダゾール ( 1 5 . 6 2 g 、 0 . 2 3 モル ) を混合物に添加し、窒素下で 1 8 時間攪拌した。混合物を脱イオン水 ( 約 2 5 0 mL ) 中に注ぎ、ジエチルエーテル ( 3 × 1 0 0 mL アリコート ) で抽出した。有機フラクションを合し、飽和 N a H C O 3 で洗浄し、 M g S O 4 上で乾燥し、真空中で濃縮して、油状物を得た。真空下でさらに乾燥して、 1 0 . 7 g ( 9 1 % ) のビスシリル化グリコール酸を白色固体として得た。

## 【誤訳訂正 2 7】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0 2 1 1

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

## 【0 2 1 1】

6 - [ ( 2 - ヒドロキシ - 4 , 4 - ジメチルチオクロマン - 6 - イル ) エチニル ] ピリジン - 3 - カルボン酸エチル ( ヒドロキシタザロテン ) ( 4 0 0 m g 、 1 ミリモル ) の D C M / T E A 中溶液を室温で調製した。混合物を窒素雰囲気下におき、前記酸塩化物 ( 3 4 0 m g 、 1 . 5 ミリモル、 1 . 5 当量 ) を室温でゆっくりと添加した。混合物を周囲温度で 1 7 時間攪拌し、その後、 L C M S 分析により完全に変換されたことが示された。混合物を D C M ( 5 0 mL ) で希釈し、 H 2 O ( 1 5 mL ) で洗浄し、続いて飽和 N a H C O 3 ( 1 5 mL ) 及び食塩水溶液で洗浄した。有機層を N a 2 S O 4 上で乾燥し、ろ過し、濃縮して、油状物 - シリル化中間体を得た。シリカゲル上クロマトグラフィーで、酢酸エチル - ヘプタン勾配で溶出して、 3 0 0 m g の精製された生成物を得た。

## 【誤訳訂正 2 8】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0 2 1 3

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

## 【0 2 1 3】

化合物 1 6 6 - [ 2 - ( 2 - ( ( 2 - メトキシアセチル ) オキシ ) - 4 , 4 - ジメチルチオクロマン - 6 - イル ) エチニル ] ピリジン - 3 - カルボン酸エチル

6 - [ ( 2 - ヒドロキシ - 4 , 4 - ジメチルチオクロマン - 6 - イル ) エチニル ] ピリジン - 3 - カルボン酸エチル ( ヒドロキシタザロテン ) を D C M / T E A 中塩化メトキシアセチルと室温で反応させた。粗生成物をカラムクロマトグラフィーにより精製して、所望の化合物を得た。

<sup>1</sup> H N M R ( 4 0 0 M H z , クロロホルム - d ) 1 . 4 3 ( d , J = 1 4 . 4 5 Hz , 7 H ) , 1 . 4 3 ( s , 2 H ) , 2 . 0 9 - 2 . 3 4 ( m , 2 H ) , 3 . 4 6 ( s , 3 H ) , 4 . 0 7 ( s , 2 H ) , 4 . 4 3 ( q , J = 7 . 1 9 Hz , 2 H ) , 6 . 3 3 ( dd , J = 6 . 6 4 , 5 . 2 7 Hz , 1 H ) , 7 . 1 1 ( d , J = 8 . 2 0 Hz , 1 H ) , 7 . 3

5 ( d d , J = 8 . 1 5 , 1 . 6 1 H z , 1 H ) , 7 . 5 8 ( d , J = 8 . 1 0 H z , 1 H ) , 7 . 6 4 ( d , J = 1 . 4 6 H z , 1 H ) , 8 . 2 8 ( d d , J = 8 . 1 5 , 2 . 1 0 H z , 1 H ) , 9 . 2 0 ( d , J = 1 . 4 6 H z , 1 H )

## 【誤訛訂正 29】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0214

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

## 【0214】

化合物 17 6 - [ 2 - ( ( 2 - アセチルオキシ ) - 4 , 4 - ジメチルチオクロマン - 6 - イル ) エチニル ] ピリジン - 3 - カルボン酸エチル

タザロテンをメタノール / 水中過ヨウ素酸ナトリウムで酸化して、対応するスルホキシドを得た。カラム精製後、47 g ( 90 % ) のスルホキシドを得、これを溶媒及びアシリ化剤としての無水酢酸でのブメラー転位に付して、所望の生成物 ( 42 g ) を得た。

<sup>1</sup> H NMR ( 400 MHz , クロロホルム - d ) 1 . 3 9 ( s , 4 H ) , 1 . 4 1 ( s , 2 H ) 1 . 4 3 - 1 . 4 9 ( m , 4 H ) , 2 . 1 0 ( s , 3 H ) , 2 . 1 1 - 2 . 1 8 ( m , 2 H ) , 4 . 4 2 ( q , J = 7 . 1 3 H z , 2 H ) , 6 . 2 0 ( d d , J = 6 . 6 9 , 5 . 4 2 H z , 1 H ) , 7 . 0 9 ( d , J = 8 . 1 0 H z , 1 H ) , 7 . 3 3 ( d d , J = 8 . 1 0 , 1 . 3 7 H z , 1 H ) , 7 . 5 7 ( d , J = 8 . 1 0 H z , 1 H ) , 7 . 6 3 ( d , J = 1 . 2 7 H z , 1 H ) , 8 . 2 7 ( d d , J = 8 . 1 5 , 2 . 0 0 H z , 1 H ) , 9 . 1 9 ( d , J = 1 . 3 7 H z , 1 H )

## 【誤訛訂正 30】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0215

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

## 【0215】

化合物 18 6 - [ 2 - ( 2 - ( n - ブチリルオキシ ) - 4 , 4 - ジメチルチオクロマン - 6 - イル ) エチニル ] ピリジン - 3 - カルボン酸エチル

6 - [ ( 2 - ヒドロキシ - 4 , 4 - ジメチルチオクロマン - 6 - イル ) エチニル ] ピリジン - 3 - カルボン酸エチル ( ヒドロキシタザロテン ) を、 DCM / TEA 中塩化ブチリルと室温で反応させた。粗生成物をカラムクロマトグラフィーにより精製して、所望の化合物を得た。

<sup>1</sup> H NMR ( 400 MHz , クロロホルム - d ) 0 . 9 7 ( t , J = 7 . 4 2 H z , 4 H ) , 1 . 3 8 - 1 . 5 0 ( m , 1 1 H ) , 1 . 6 3 - 1 . 7 4 ( m , 3 H ) , 2 . 1 5 ( d , J = 6 . 8 3 H z , 1 H ) , 2 . 1 7 ( d , J = 5 . 2 7 H z , 1 H ) , 2 . 3 3 ( d , J = 1 5 . 1 3 H z , 2 H ) , 6 . 2 3 ( d d , J = 6 . 4 9 , 5 . 4 2 H z , 1 H ) , 7 . 1 1 ( d , J = 8 . 1 0 H z , 1 H ) , 7 . 3 4 ( d d , J = 8 . 1 0 , 1 . 5 6 H z , 1 H ) , 7 . 5 8 ( d , J = 8 . 1 0 H z , 1 H ) , 7 . 6 4 ( d , J = 1 . 3 7 H z , 1 H ) , 8 . 2 9 ( d d , J = 8 . 1 5 , 2 . 1 0 H z , 1 H ) , 9 . 2 1 ( d , J = 1 . 5 6 H z , 1 H )

## 【誤訛訂正 31】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0216

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0216】

化合物19 6 - [ 2 - ( 2 - ( ドデカノイルオキシ ) - 4 , 4 - ジメチルチオクロマ  
ン - 6 - イル ) エチニル ] ピリジン - 3 - カルボン酸エチル

6 - [ ( 2 - ヒドロキシ - 4 , 4 - ジメチルチオクロマン - 6 - イル ) エチニル ] ピリ  
ジン - 3 - カルボン酸エチル(ヒドロキシタザロテン)を、DCM/TFA中塩化ラウロ  
イルと室温で反応させた。粗生成物をカラムクロマトグラフィーにより精製して、所望の  
化合物を得た。

<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, クロロホルム - d ) 0 . 88 ( d , J = 13 . 71 Hz , 2 H ) , 0 . 88 ( s , 2 H ) , 1 . 20 - 1 . 38 ( m , 4 H ) , 1 . 26 ( s , 18 H ) , 1 . 41 ( s , 4 H ) , 1 . 43 ( s , 2 H ) , 1 . 44 - 1 . 49 ( m , 4 H ) , 1 . 57 - 1 . 73 ( m , 4 H ) , 2 . 14 ( d , J = 6 . 74 Hz , 1 H ) , 2 . 17 ( d , J = 5 . 22 Hz , 1 H ) , 2 . 31 - 2 . 39 ( m , 2 H ) , 4 . 43 ( q , J = 7 . 11 Hz , 2 H ) , 6 . 22 ( dd , J = 6 . 64 , 5 . 22 Hz , 1 H ) , 7 . 10 ( d , J = 8 . 15 Hz , 1 H ) , 7 . 34 ( dd , J = 8 . 13 , 1 . 73 Hz , 1 H ) , 7 . 58 ( dd , J = 8 . 15 , 0 . 83 Hz , 1 H ) , 7 . 64 ( d , J = 1 . 71 Hz , 1 H ) , 8 . 28 ( dd , J = 8 . 15 , 2 . 15 Hz , 1 H ) , 9 . 20 ( dd , J = 2 . 15 , 0 . 78 Hz , 1 H )

【誤訛訂正32】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0217

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0217】

化合物20 6 - [ 2 - ( 2 - ( イソブチリルオキシ ) - 4 , 4 - ジメチルチオクロマ  
ン - 6 - イル ) エチニル ] ピリジン - 3 - カルボン酸エチル

6 - [ ( 2 - ヒドロキシ - 4 , 4 - ジメチルチオクロマン - 6 - イル ) エチニル ] ピリ  
ジン - 3 - カルボン酸エチル(ヒドロキシタザロテン)を、DCM/TFA中塩化イソブ  
チリルと室温で反応させた。粗生成物をカラムクロマトグラフィーにより精製して、所望の  
化合物を得た。

<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, クロロホルム - d ) 0 . 74 - 0 . 98 ( m , 4 H ) , 1 . 20 ( d , J = 7 . 03 Hz , 7 H ) , 1 . 44 ( d , J = 14 . 15 Hz , 6 H ) , 1 . 43 ( t , J = 7 . 13 Hz , 5 H ) , 2 . 17 ( d , J = 4 . 39 Hz , 2 H ) , 2 . 15 ( s , 1 H ) 2 . 49 - 2 . 66 ( m , 1 H ) , 4 . 44 ( q , J = 7 . 13 Hz , 2 H ) 6 . 16 - 6 . 26 ( m , 1 H ) , 7 . 11 ( d , J = 8 . 10 Hz , 1 H ) , 7 . 34 ( dd , J = 8 . 10 , 1 . 46 Hz , 1 H ) , 7 . 59 ( d , J = 8 . 20 Hz , 1 H ) , 7 . 65 ( d , J = 1 . 37 Hz , 1 H ) , 8 . 29 ( dd , J = 8 . 10 , 2 . 05 Hz , 1 H ) , 9 . 21 ( d , J = 1 . 46 Hz , 1 H )

【誤訛訂正33】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0218

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0218】

化合物21 6 - [ ( 2 - ( 2 - ( リノレオイルオキシ ) - 4 , 4 - ジメチルチオクロ

マン - 6 - イル)エチニル]ピリジン - 3 - カルボン酸エチル

6 - [(2 - ヒドロキシ - 4 , 4 - ジメチルチオクロマン - 6 - イル)エチニル]ピリジン - 3 - カルボン酸エチル(ヒドロキシタザロテン)を、DCM / TEA 中塩化リノレオイル(linoleoyl)と室温で反応させた。粗生成物をカラムクロマトグラフィーにより精製して、所望の化合物を得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 0.76 - 0.97 (m, 9H), 1.19 - 1.39 (m, 26H), 1.40 - 1.50 (m, 15H), 1.67 (br. s, 1H), 1.64 (d, J = 7.32 Hz, 2H), 2.03 (br. s, 1H), 2.05 (d, J = 6.74 Hz, 5H), 2.15 (d, J = 6.83 Hz, 2H), 2.17 (d, J = 5.27 Hz, 1H), 2.35 (d, J = 14.9 Hz, 2H), 2.35 (s, 1H), 2.78 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 2.78 (s, 1H), 4.44 (q, J = 7.13 Hz, 3H), 5.27 - 5.45 (m, 6H), 6.23 (dd, J = 6.54, 5.37 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 8.10 Hz, 1H) 7.34 (dd, J = 8.10, 1.56 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.20 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 1.46 Hz, 1H), 8.29 (dd, J = 8.15, 2.10 Hz, 1H)

【誤訳訂正34】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0219

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0219】

化合物22 6 - [2 - (2 - (リノレノイルオキシ) - 4 , 4 - ジメチルチオクロマン - 6 - イル)エチニル]ピリジン - 3 - カルボン酸エチル

6 - [(2 - ヒドロキシ - 4 , 4 - ジメチルチオクロマン - 6 - イル)エチニル]ピリジン - 3 - カルボン酸エチル(ヒドロキシタザロテン)を、DCM / TEA 中塩化リノレオイルと室温で反応させた。粗生成物をカラムクロマトグラフィーにより精製して、所望の化合物を得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 0.98 (t, J = 7.52 Hz, 4H), 1.22 - 1.38 (m, 14H), 1.38 - 1.50 (m, 13H), 1.66 (br. s, 1H), 1.64 (d, J = 7.22 Hz, 2H), 2.01 - 2.22 (m, 9H), 2.35 (t, J = 7.52 Hz, 3H), 2.69 - 2.93 (m, 6H), 4.44 (q, J = 7.13 Hz, 3H), 5.28 - 5.45 (m, 9H), 6.23 (dd, J = 6.54, 5.37 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 8.10 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 8.10, 1.56 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.20 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 1.56 Hz, 1H), 8.29 (dd, J = 8.15, 2.10 Hz, 1H)

【誤訳訂正35】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0220

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0220】

化合物23 6 - [2 - (2 - ((1 - メチルピペリジニル - 4 - イル)カルボニルオキシ) - 4 , 4 - ジメチルチオクロマン - 6 - イル)エチニル]ピリジン - 3 - カルボン酸エチル

6 - [ ( 2 - ヒドロキシ - 4 , 4 - ジメチルチオクロマン - 6 - イル ) エチニル ] ピリジン - 3 - カルボン酸エチル ( ヒドロキシタザロテン ) を、 D C M / T E A 中 1 - メチルピペリジンカルボニルクロリドと室温で反応させた。粗生成物をカラムクロマトグラフィーにより精製して、所望の化合物を得た。

<sup>1</sup> H N M R ( 4 0 0 M H z , クロロホルム - d ) 1 . 3 5 - 1 . 5 0 ( m , 1 1 H ) , 1 . 7 0 - 1 . 8 5 ( m , 1 H ) , 1 . 7 8 ( d d , J = 1 1 . 2 3 , 1 . 4 6 H z , 2 H ) , 1 . 8 5 - 2 . 0 6 ( m , 5 H ) , 2 . 1 4 ( d , J = 1 1 . 8 1 H z , 1 H ) , 2 . 1 4 ( s , 1 H ) , 2 . 2 1 - 2 . 3 6 ( m , 1 H ) , 2 . 2 5 ( s , 4 H ) , 2 . 7 9 ( d , J = 1 1 . 2 3 H z , 2 H ) , 4 . 4 2 ( q , J = 7 . 1 3 H z , 2 H ) , 6 . 1 5 - 6 . 2 6 ( m , 1 H ) , 7 . 0 9 ( d , J = 8 . 1 0 H z , 1 H ) , 7 . 3 3 ( d d , J = 8 . 1 0 , 1 . 5 6 H z , 1 H ) , 7 . 5 7 ( d , J = 8 . 2 0 H z , 1 H ) , 7 . 6 3 ( d , J = 1 . 3 7 H z , 1 H ) , 8 . 2 7 ( d d , J = 8 . 1 5 , 2 . 1 0 H z , 1 H ) , 9 . 1 9 ( d , J = 1 . 4 6 H z , 1 H )

#### 【誤訛訂正 3 6】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0 2 2 1

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

#### 【0 2 2 1】

化合物 2 4 6 - [ 2 - ( 2 - ( プロパノイルオキシ ) - 4 , 4 - ジメチルチオクロマン - 6 - イル ) エチニル ] ピリジン - 3 - カルボン酸エチル

6 - [ ( 2 - ヒドロキシ - 4 , 4 - ジメチルチオクロマン - 6 - イル ) エチニル ] ピリジン - 3 - カルボン酸エチル ( ヒドロキシタザロテン ) を、塩基として T E A を含む D C M 中、塩化プロピオニルと室温で反応させた。粗生成物をカラムクロマトグラフィーにより精製して、所望の化合物を得た。

<sup>1</sup> H N M R ( 4 0 0 M H z , クロロホルム - d ) 1 . 1 7 ( t , J = 7 . 5 6 H z , 4 H ) , 1 . 3 4 - 1 . 5 1 ( m , 1 1 H ) , 2 . 1 5 ( d , J = 6 . 7 4 H z , 1 H ) , 2 . 1 7 ( d , J = 5 . 2 7 H z , 1 H ) , 2 . 3 8 ( q , J = 7 . 5 8 H z , 2 H ) , 4 . 4 3 ( q , J = 7 . 1 3 H z , 2 H ) , 6 . 2 3 ( d d , J = 6 . 5 9 , 5 . 3 2 H z , 1 H ) , 7 . 1 1 ( d , J = 8 . 1 0 H z , 1 H ) , 7 . 3 4 ( d d , J = 8 . 1 0 , 1 . 5 6 H z , 1 H ) , 7 . 5 9 ( d , J = 8 . 1 0 H z , 1 H ) , 7 . 6 4 ( d , J = 1 . 4 6 H z , 1 H ) , 8 . 2 9 ( d d , J = 8 . 2 0 , 2 . 1 5 H z , 1 H ) , 9 . 2 1 ( d , J = 1 . 5 6 H z , 1 H )

#### 【誤訛訂正 3 7】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0 2 2 2

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

#### 【0 2 2 2】

化合物 2 5 6 - [ 2 - ( 2 - ( ( 2 - ヒドロキシベンゾイル ) オキシ ) - 4 , 4 - ジメチルチオクロマン - 6 - イル ) エチニル ] ピリジン - 3 - カルボン酸エチル

6 - [ ( 2 - ヒドロキシ - 4 , 4 - ジメチルチオクロマン - 6 - イル ) エチニル ] ピリジン - 3 - カルボン酸エチル ( ヒドロキシタザロテンを、 E D C 及び H O B t を用いてサリチル酸と反応させた。反応により、所望の化合物を、それ自体と結合した不純物とともに得た。カラムクロマトグラフィーにより所望の生成物を得た。

<sup>1</sup> H N M R ( 4 0 0 M H z , クロロホルム - d ) 1 . 4 0 ( t , J = 7 .

1 3   H z ,   7 H ) ,      1 . 4 7 ( s ,   7 H ) ,      1 . 5 2 ( s ,   8 H ) ,  
 2 . 2 9 ( d ,   J = 1 . 5 6   H z ,   2 H ) ,      2 . 3 1 ( d ,   J = 2 . 4 4  
 H z ,   2 H ) ,      4 . 4 1 ( q ,   J = 7 . 0 6   H z ,   4 H ) ,      6 . 4 7  
 ( t ,   J = 5 . 5 1   H z ,   2 H ) ,      6 . 7 9 - 6 . 9 2 ( m ,   2 H ) ,  
 6 . 9 8 ( d ,   J = 8 . 3 0   H z ,   2 H ) ,      7 . 1 0 ( d ,   J = 8 . 1 0  
 H z ,   2 H ) ,      7 . 3 4 ( d d ,   J = 8 . 1 0 ,   1 . 3 7   H z ,   2 H ) ,  
 ,      7 . 4 6 ( s ,   2 H ) ,      7 . 5 7 ( d ,   J = 8 . 1 0   H z ,   2 H ) ,  
 7 . 6 6 ( d ,   J = 1 . 1 7   H z ,   2 H ) ,      7 . 7 6 ( d d ,   J = 7 .  
 9 6 ,   1 . 3 2   H z ,   2 H ) ,      8 . 2 6 ( d d ,   J = 8 . 1 0 ,   2 . 0 5  
 H z ,   2 H ) ,      9 . 1 8 ( d ,   J = 1 . 3 7   H z ,   2 H ) ,      1 0 . 5 5  
 3 ( s ,   1 H )

【誤訳訂正 38】

### 【訂正対象書類名】明細書

### 【訂正対象項目名】 0 2 2 3

## 【訂正方法】変更

## 【訂正の内容】

【 0 2 2 3 】

化合物 26 6 - [ 2 - ( 2 - ( テトラヒドロピラン - 4 - イルカルボニルオキシ ) - 4 , 4 - ジメチルチオクロマン - 6 - イル ) エチニル ] ピリジン - 3 - カルボン酸エチル  
6 - [ ( 2 - ヒドロキシ - 4 , 4 - ジメチルチオクロマン - 6 - イル ) エチニル ] ピリジン - 3 - カルボン酸エチル ( ヒドロキシタザロテン ) をテトラヒドロピラン - 4 - カルボニルクロリドと DCM / TEA 中室温で反応させた。粗生成物をカラムクロマトグラフィーにより精製して、所望の化合物を得た。

<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 1.31 - 1.50 (m, 11H), 1.69 - 1.92 (m, 5H), 2.04 - 2.26 (m, 2H), 2.55 (t, J = 10.54 Hz, 1H), 3.32 - 3.48 (m, 2H), 3.94 (dd, J = 11.47, 2.88 Hz, 2H), 4.41 (q, J = 7.13 Hz, 2H), 6.14 - 6.28 (m, 1H), 7.08 (d, J = 8.10 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.10 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 1.27 Hz, 1H), 8.26 (dd, J = 8.20, 2.05 Hz, 1H), 9.18 (d, J = 1.37 Hz, 1H)

【誤訳訂正 39】

### 【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】 0 2 2 4

## 【訂正方法】変更

## 【訂正の内容】

【 0 2 2 4 】

化合物 27 6 - { 2 - [ 5 - ( エトキシカルボニル ) ピリジン - 2 - イル ] エチニル } - 4 , 4 - ジメチルチオクロマン - 2 - イル - 6 - アジピン酸メチル

6-[ (2-ヒドロキシ-4,4-ジメチルチオクロマン-6-イル)エチニル]ピリジン-3-カルボン酸エチル(ヒドロキシタザロテン)をモノメチルアジポイルクロリドとDCM/TEA中室温で反応させた。粗生成物をカラムクロマトグラフィーにより精製して、所望の化合物を得た。

<sup>1</sup> H N M R ( 4 0 0 M H z , クロロホルム - d ) 1 . 4 0 ( d , J = 1 6  
 . 4 0 H z , 8 H ) , 1 . 4 0 ( s , 3 H ) , 1 . 6 6 ( d , J = 1 4  
 . 0 6 H z , 1 H ) , 1 . 6 6 ( t , J = 3 . 4 2 H z , 3 H ) , 2  
 . 0 5 - 2 . 2 1 ( m , 2 H ) , 2 . 2 5 - 2 . 4 2 ( m , 4 H ) , 3  
 . 6 4 ( s , 3 H ) , 4 . 4 0 ( q , J = 7 . 1 3 H z , 2 H ) , 6 .

1.9 (d d, J = 6.59, 5.32 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 8.10 Hz, 1H), 7.31 (d d, J = 8.10, 1.56 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.20 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 1.46 Hz, 1H), 8.26 (d d, J = 8.10, 2.15 Hz, 1H), 9.17 (d, J = 1.46 Hz, 1H)

## 【誤訳訂正40】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0225

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

## 【0225】

化合物28 6-[2-[5-(エトキシカルボニル)ピリジン-2-イル]エチニル}-4,4-ジメチルチオクロマン-2-イル-9-ノナン二酸メチル  
6-[ (2-ヒドロキシ-4,4-ジメチルチオクロマン-6-イル)エチニル]ピリジン-3-カルボン酸エチル(ヒドロキシタザロテン)をモノメチルアゼレートクロリドとDCM/TEA中室温で反応させた。粗生成物をカラムクロマトグラフィーにより精製して、所望の化合物を得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 1.32 (br. s., 11H), 1.39 - 1.50 (m, 11H), 1.53 - 1.73 (m, 7H), 2.15 (d, J = 6.74 Hz, 2H), 2.17 (d, J = 5.17 Hz, 1H), 2.26 - 2.46 (m, 7H), 3.58 - 3.77 (m, 5H), 4.44 (q, J = 7.13 Hz, 2H), 6.22 (dd, J = 6.54, 5.37 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 8.10, 1.56 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.20 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 1.46 Hz, 1H), 8.29 (dd, J = 8.15, 2.10 Hz, 1H), 9.21 (d, J = 1.46 Hz, 1H)

## 【誤訳訂正41】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0226

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

## 【0226】

化合物29 6-[2-[2-((S)-2-アミノ-3-メチル-n-ブチリルオキシ)-4,4-ジメチルチオクロマン-6-イル]エチニル]ピリジン-3カルボン酸エチル

6-[ (2-ヒドロキシ-4,4-ジメチルチオクロマン-6-イル)エチニル]ピリジン-3-カルボン酸エチル(ヒドロキシタザロテン)をFmoc保護されたアミノ酸塩化物(バリンから)と反応させて、Fmoc保護されたアミノエステルを得た。THF中希ビペリジンを用いて室温で以下のようにしてFmoc脱保護を促進した：

## 【誤訳訂正42】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0228

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

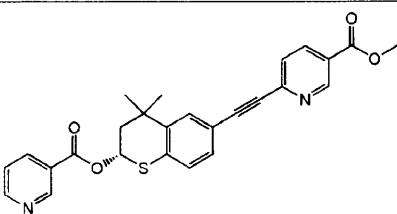
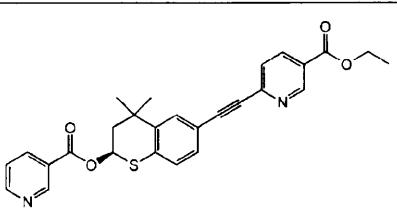
## 【0228】

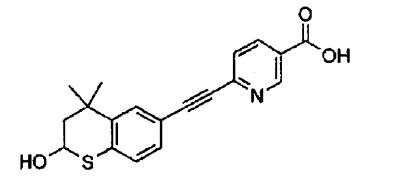
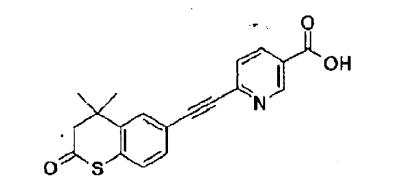
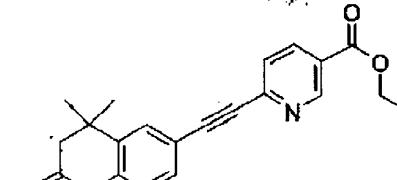
表11

【表12】

	種類	構造	注釈
1	未処理（負）対照	N/A	なし
2	OD（ビヒクル）対照	N/A	なし
3	タザロテン (OD中0.1%)		MW 351.46 純度 99.5%

	種類	構造	注釈
5	安息香酸タザロテン (S異性体) (S)-6-(2-(2-ベンゾイルオキシ-4,4-ジメチルチオクロマン-6-イル)エチニル)ニコチン酸エチルエステル		MW 471.58 純度 > 97.0%
6	安息香酸タザロテン (R異性体) (R)-6-(2-(2-ベンゾイルオキシ-4,4-ジメチルチオクロマン-6-イル)エチニル)ニコチン酸エチルエステル		MW 471.58 純度 > 97.0%
7	ニコチン酸タザロテン 6-[4,4-ジメチル-2-(ピリジン-3-カルボニルオキシ)チオクロマン-6-イル]エチニルニコチン酸エチルエステル		MW 472.57 純度 94.0%

8	ニコチン酸タザロテン (S異性体) S-6-[ [(4, 4-ジメチル- 2-(ピリジン-3- カルボニルオキシ)チ オクロマン-6-イル] エチニル]ニコチン酸 エチルエステル		MW 472.56 純度 95.0%
9	ニコチン酸タザロテン (R異性体) R-6-[ [(4, 4-ジ メチル-2-(ピリジ ン-3-カルボニルオ キシ)チオクロマン- 6-イル]エチニル]ニ コチン酸エチルエス テル		MW 472.56 純度 95.0%

	種類	構造	注釈
10	ヒドロキシタザロテン 酸 6-((2-ヒドロキシ- 4, 4-ジメチルチ オクロマン-6-イル) エチニル)ニコチ ン酸		MW 339.42 純度 99.3%
11	ケトタザロテン酸 6-((4, 4-ジメチ ル-2-オキソチオク ロマン-6-イル)エ チニル)ニコチ ン酸		MW 337.40 純度 87.0%
12	ケトタザロテン 6-((4, 4-ジメチ ル-2-オキソチオク ロマン-6-イル)エ チニル)ニコチ ン酸エ チル		MW 406.00 純度 99.0%

1 3	6-[2-(2-パルミトイ ルオキシ -4, 4-ジメチル チオクロマン-6- イル)エチニル]ピ リジン-3-カルボン 酸エチル		MW 605.89 純度 94.8%
1 4	ヒドロキシタザロテン 6-[(2-ヒドロキシ -4, 4-ジメチル チオクロマン-6- イル)エチニル]ピリ ジン-3-カルボン酸 エチル		MW 367.47 純度 98.4%
1 5	6-[2-(2-((2-ヒド ロキシアセチル)オキシ) -4, 4-ジメチル チオクロマン-6-イ ル)エチニル]ニコチ ン酸エチルエステル		MW 425.50 純度 > 99.5%
1 6	6-[2-(2-((2-メト キシアセチル)オキシ-4, 4-ジメチル チオクロマン -6-イル) エチニル]ピリジン- 3-カルボン酸エチル		MW 439.53 純度 96.3%

	種類	構造	注釈
1 7	6-[2-((2-アセチルオキシ) -4, 4-ジメチル チオクロマン-6-イ ル)エチニル]ピリジ ン-3-カルボン酸エ チル		MW 409.51 純度 95.4%

18	6-[2-(2-(n-ブチリルオキシル)-4,4-ジメチルチオクロマン-6-イル)エチニル]ピリジン-3-カルボン酸エチル		MW 437.56 純度 98.4%
19	6-[2-(2-(ドデカノイルオキシ)-4,4-ジメチルチオクロマン-6-イル)エチニル]ピリジン-3-カルボン酸エチル		MW 549.78 純度 98.5%
20	6-[2-(2-(イソブチリルオキシ)-4,4-ジメチルチオクロマン-6-イル)エチニル]ピリジン-3-カルボン酸エチル		MW 437.56 純度 98.4%
21	6-[2-(2-(リノレオイルオキシ)-4,4-ジメチルチオクロマン-6-イル)エチニル]ピリジン-3-カルボン酸エチル		MW 629.91 純度 98.3%
22	6-[2-(2-(リノレノイルオキシ)-4,4-ジメチルチオクロマン-6-イル)エチニル]ピリジン-3-カルボン酸エチル		MW 627.89 純度 96.1%

23	6-[2-(2-[(1-メチルビペリジン-4-イル)カルボニルオキシ]-4,4-ジメチル-チオクロマン-6-イル)エチニル]ピリジン-3-カルボン酸エチル		MW 492.64 純度 94.9%
24	6-[2-(2-(プロパノイルオキシ)-4,4-ジメチル-チオクロマン-6-イル)エチニル]ピリジン-3-カルボン酸エチル		MW 423.54 純度 98.7%

	種類	構造	注釈
25	6-[2-(2-((2-ヒドロキシベンゾイル)オキシ)-4,4-ジメチル-チオクロマン-6-イル)エチニル]ピリジン-3-カルボン酸エチル		MW 487.58 純度 98.7%
26	6-[2-(2-(テトラヒドロピラン-4-イルカルボニルオキシ)-4,4-ジメチル-チオクロマン-6-イル)エチニル]ピリジン-3-カルボン酸エチル		MW 479.60 純度 98.3%
27	6-{2-[5-(エトキシカルボニル)ピリジン-2-イル]エチニル}-4,4-ジメチルチオクロマン-2-イル-6-アジビン酸メチル		MW 509.63 純度 99.5%

28	<u>6-[2-[5-(エトキシカルボニル)ピリジン-2-イル]エチニル]-4,4-ジメチルチオクロマン-2-イル-9-ノナン二酸メチル</u>		MW 551.71 純度 95.3%
29	<u>6-[2-((S)-2-アミノ-3-メチル-n-ブチリルオキシ)-4,4-ジメチルチオクロマン-6-イル]エチニル]ピリジン-3-カルボン酸エチル</u>		MW 466.60 純度 97.8%

## 【誤訳訂正 43】

【訂正対象書類名】特許請求の範囲

【訂正対象項目名】全文

【訂正方法】変更

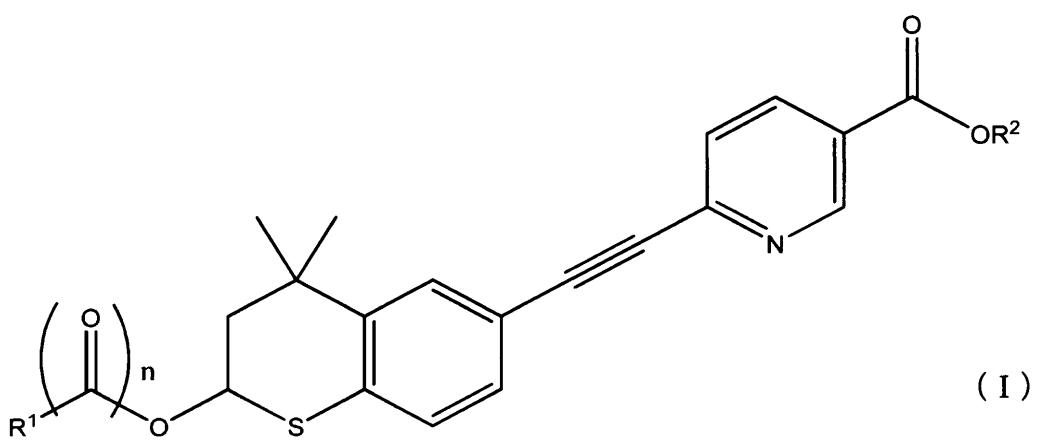
【訂正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

一般式 (I) の化合物又はその医薬的に許容される塩：

【化 1】



(式中、n は 0 又は 1 であり；

R<sup>1</sup> は、水素、置換されていてもよいC<sub>1</sub>~<sub>18</sub>アルキル、置換されていてもよいC<sub>2</sub>~<sub>18</sub>アルケニル、置換されていてもよいC<sub>2</sub>~<sub>18</sub>アルキニル、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよい複素環基、置換されていてもよいシクロアルキル基、又は置換されていてもよいヘテロアリール基であり；かつ

R<sup>2</sup> は、水素、置換されていてもよいC<sub>1</sub>~<sub>18</sub>アルキル、置換されていてもよいC<sub>2</sub>~<sub>18</sub>アルケニル、置換されていてもよいC<sub>2</sub>~<sub>18</sub>アルキニル、置換されていてもよい

アリール基、置換されていてもよい複素環基、置換されていてもよいシクロアルキル基、又は置換されていてもよいヘテロアリール基である)。

【請求項 2】

$n$  が 1 である、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 3】

$R^1$  が置換されていてもよい  $C_{1 \sim 18}$  アルキルである、請求項 1 又は 2 記載の化合物。

【請求項 4】

$R^1$  が置換されていてもよいアリール、ヘテロアリール又は複素環基である、請求項 1 又は 2 記載の化合物。

【請求項 5】

$R^1$  が置換されていてもよい  $C_{2 \sim 18}$  アルケニルである、請求項 1 又は 2 記載の化合物。

【請求項 6】

$R^1$  が置換されていてもよい  $C_{1 \sim 18}$  アルキル、 $C_{2 \sim 18}$  アルケニル、 $C_{2 \sim 18}$  アルキニル、アリール、複素環、 $C_{3 \sim 7}$  シクロアルキル又はヘテロアリール基である場合に、前記基は、ハロゲン；ヒドロキシ； $NR_4R_5$ ；ヒドロキシ置換  $C_{1 \sim 6}$  アルキル； $C_{1 \sim 6}$  アルコキシ；ハロ置換  $C_{1 \sim 6}$  アルコキシ；ハロ置換  $C_{1 \sim 6}$  アルキル； $C_{1 \sim 6}$  アルキル；-  $C(O)OR_6$ 、又は -  $OOC(O)R_6$  により独立して 1 個以上置換されていてもよく；

$R_4$  及び  $R_5$  が水素又は  $C_{1 \sim 6}$  アルキルから独立して選択され；かつ

$R_6$  が水素又は  $C_{1 \sim 6}$  アルキルから独立して選択される、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 7】

$R^1$  が、 $C_{1 \sim 18}$  アルキル又は、ヒドロキシ、 $NR_4R_5$ 、 $C_{1 \sim 6}$  アルコキシ若しくは -  $C(O)OR_6$  により 1 個以上置換された  $C_{1 \sim 18}$  アルキルである、請求項 6 記載の化合物。

【請求項 8】

$R^1$  が、置換されていてもよいフェニル、置換されていてもよいピリジニル、置換されていてもよいテトラヒドロピラニル、又は置換されていてもよいピペリジニルである、請求項 4 記載の化合物。

【請求項 9】

$R^2$  が水素又は  $C_{1 \sim 6}$  アルキルである、請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 10】

$R^1$  がフェニルである、請求項 8 記載の化合物。

【請求項 11】

$R^2$  が  $C_{1 \sim 6}$  アルキルである、請求項 1、3、4、5 又は 10 記載の化合物。

【請求項 12】

$R^2$  がエチルである、請求項 11 記載の化合物。

【請求項 13】

$n$  が 0 である、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 14】

$R^1$  が H であり、 $R^2$  が H である、請求項 13 記載の化合物。

【請求項 15】

6 - [ (4, 4 - ジメチル - 2 - ( ピリジン - 3 - カルボニルオキシ ) チオクロマン - 6 - イル ) エチニル ] ニコチン酸エチルエステル ;  
 ( S ) - 6 - [ (4, 4 - ジメチル - 2 - ( ピリジン - 3 - カルボニルオキシ ) チオクロマン - 6 - イル ) エチニル ] ニコチン酸エチルエステル ;  
 ( R ) - 6 - [ (4, 4 - ジメチル - 2 - ( ピリジン - 3 - カルボニルオキシ ) チオクロ

マン - 6 - イル)エチニル]ニコチン酸エチルエステル；  
 6 - [2 - (2 - パルミトイ<sup>ル</sup>オキシ - 4 , 4 - ジメチルチオクロマン - 6 - イル)エチニル]ピリジン - 3 - カルボン酸エチル；  
 6 - [2 - (2 - ((2 - ヒドロキシアセチル)オキシ) - 4 , 4 - ジメチル - チオクロマン - 6 - イル)エチニル]ニコチン酸エチルエステル；  
 6 - [(2 - (2 - ((2 - メトキシアセチル)オキシ) - 4 , 4 - ジメチルチオクロマン - 6 - イル)エチニル]ピリジン - 3 - カルボン酸エチル；  
 6 - [2 - ((2 - アセチルオキシ) - 4 , 4 - ジメチルチオクロマン - 6 - イル)エチニル]ピリジン - 3 - カルボン酸エチル；  
 6 - [2 - ((n - プチリルオキシル) - 4 , 4 - ジメチルチオクロマン - 6 - イル)エチニル]ピリジン - 3 - カルボン酸エチル；  
 6 - [2 - ((ドデカノイルオキシ) - 4 , 4 - ジメチルチオクロマン - 6 - イル)エチニル]ピリジン - 3 - カルボン酸エチル；  
 6 - [2 - ((イソブチリルオキシ) - 4 , 4 - ジメチルチオクロマン - 6 - イル)エチニル]ピリジン - 3 - カルボン酸エチル；  
 6 - [2 - ((リノレオイルオキシ) - 4 , 4 - ジメチルチオクロマン - 6 - イル)エチニル]ピリジン - 3 - カルボン酸エチル；  
 6 - [2 - ((リノレノイルオキシ) - 4 , 4 - ジメチルチオクロマン - 6 - イル)エチニル]ピリジン - 3 - カルボン酸エチル；  
 6 - [2 - ((1 - メチルピペリジン - 4 - イル)カルボニルオキシ) - 4 , 4 - ジメチルチオクロマン - 6 - イル)エチニル]ピリジン - 3 - カルボン酸エチル；  
 6 - [2 - ((プロパノイルオキシ) - 4 , 4 - ジメチルチオクロマン - 6 - イル)エチニル]ピリジン - 3 - カルボン酸エチル；  
 6 - [2 - ((2 - ヒドロキシベンゾイル)オキシ) - 4 , 4 - ジメチルチオクロマン - 6 - イル)エチニル]ピリジン - 3 - カルボン酸エチル；  
 6 - [2 - ((テトラヒドロピラン - 4 - イルカルボニルオキシ) - 4 , 4 - ジメチルチオクロマン - 6 - イル)エチニル]ピリジン - 3 - カルボン酸エチル；  
 6 - {2 - [5 - (エトキシカルボニル)ピリジン - 2 - イル]エチニル} - 4 , 4 - ジメチルチオクロマン - 2 - イル - 6 - アジピン酸メチル；  
 6 - {2 - [5 - (エトキシカルボニル)ピリジン - 2 - イル]エチニル} - 4 , 4 - ジメチルチオクロマン - 2 - イル - 9 - ノナン二酸メチル；若しくは  
 6 - [2 - ((S) - 2 - アミノ - 3 - メチル - n - プチリルオキシ) - 4 , 4 - ジメチル - チオクロマン - 6 - イル - エチニル] - ピリジン - 3 - カルボン酸エチルである、請求項1記載の化合物又はその医薬的に許容される塩。

**【請求項16】**

6 - ((2 - (2 - ベンゾイルオキシ) - 4 , 4 - ジメチルチオクロマン - 6 - イル)エチニル)ニコチン酸エチルエステルである、請求項1記載の化合物。

**【請求項17】**

請求項1～16のいずれか1項に記載の化合物と、1以上の医薬的に許容される担体又は賦形剤とを含んでなる医薬組成物。

**【請求項18】**

第2の医学的に活性な薬剤を含んでなる、請求項17記載の医薬組成物。

**【請求項19】**

前記第2の医学的に活性な薬剤が過酸化ベンゾイルである、請求項18記載の医薬組成物。

**【請求項20】**

皮膚疾患の治療のための請求項1～16のいずれか1項に記載の化合物の使用。