

【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 0 7 D 409/06 (2006.01)

A 6 1 K 31/455 (2006.01)

C 0 7 D 409/14 (2006.01)

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 K 31/327 (2006.01)

A 6 1 P 17/00 (2006.01)

【 F I 】

C 0 7 D 409/06 C S P

A 6 1 K 31/455

C 0 7 D 409/14

A 6 1 K 45/00

A 6 1 P 43/00 1 2 1

A 6 1 K 31/327

A 6 1 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】0 0 3 6

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【 0 0 3 6 】

別の実施形態では、n は 0 であり、R¹ は水素であり、R² は C₁ ~ C₆ アルキルである。さらなる実施形態によれば、C₁ ~ C₆ 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】0 0 3 9

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【 0 0 3 9 】

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、

(i i) (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、

(i i i) (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、
 (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、
 (v i) 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、
 (v i i) 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、
 (v i i i) 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、
 (i x) 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、
 (x i) 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、
 (x i i) 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、
 (x i i i) 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、
 (x i v) 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、
 (x v) 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、
 (x v i) 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、
 (x v i i) 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、
 (x v i i i) 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
 (x i x) 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 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]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]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]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]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]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]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】

【 0 0 5 2 】

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 1 6 】

【 訂正対象書類名 】 明細書

【 訂正対象項目名 】 0 0 5 3

【 訂正方法 】 変更

【 訂正の内容 】

【 0 0 5 3 】

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 1 7 】

【 訂正対象書類名 】 明細書

【 訂正対象項目名 】 0 0 5 4

【 訂正方法 】 変更

【 訂正の内容 】

【 0 0 5 4 】

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 1 8 】

【 訂正対象書類名 】 明細書

【 訂正対象項目名 】 0 0 5 5

【 訂正方法 】 変更

【 訂正の内容 】

【 0 0 5 5 】

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 1 9 】

【 訂正対象書類名 】 明細書

【 訂正対象項目名 】 0 0 5 6

【 訂正方法 】 変更

【 訂正の内容 】

【 0 0 5 6 】

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 2 0 】

【 訂正対象書類名 】 明細書

【 訂正対象項目名 】 0 0 5 7

【 訂正方法 】 変更

【 訂正の内容 】

【 0 0 5 7 】

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 2 1 】

【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 . 00 g、2 . 72ミリモル) のDCM (100 mL) 中溶液を氷水浴
中で0℃まで冷却し、次いでTEA (1 . 38 g、1 . 90 mL、13 . 6ミリモル) を
添加し、次いで塩化ニコチノイル塩酸塩 (605 mg、3 . 40ミリモル) を添加した。
反応を次いで室温まで温め、18時間撹拌した。反応をDCM (200 mL) で希釈し、
水で洗浄した (2 × 200 mL アリコート)。水性洗浄液をプールし、DCMで逆抽出し
た (2 × 100 mL)。有機フラクションを次いでプールし、Na₂SO₄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：968 mg (75%)。

¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) ppm 1 . 43 (t ,
J = 7 . 1 Hz , 3 H) , 1 . 49 (s , 3 H) , 1 . 56 (s , 3
H) , 2 . 33 (d , J = 5 . 6 Hz , 2 H) , 4 . 44 (q , J = 7 .
1 Hz , 2 H) , 6 . 51 (t , J = 5 . 6 Hz , 1 H) , 7 . 13
(d , J = 8 . 2 Hz , 1 H) , 7 . 37 (dd , J = 8 . 1 , 1 . 8
Hz , 1 H) , 7 . 41 (ddd , J = 8 . 0 , 4 . 9 , 0 . 8 Hz ,
1 H) , 7 . 59 (dd , J = 8 . 2 , 0 . 8 Hz , 1 H) , 7 . 69
(d , J = 1 . 7 Hz , 1 H) , 8 . 22 - 8 . 36 (m , 2 H) 8 .
81 (dd , J = 4 . 9 , 1 . 7 Hz , 1 H) , 9 . 22 (ddd , J =
9 . 3 , 2 . 1 , 0 . 8 Hz , 2 H)。

【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】

【 0 1 9 7 】

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、 1 5 % のエタノールを修飾剤として用いて O J H カラム (1 0 × 2 5 0 mm、 1 0 m l / 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 2 5 4 nm でモニタリングした。各エナンチオマーを約 9 6 % の純度で得た。

【 誤 訳 訂 正 2 4 】

【 訂 正 対 象 書 類 名 】 明 細 書

【 訂 正 対 象 項 目 名 】 0 2 0 7

【 訂 正 方 法 】 変 更

【 訂 正 の 内 容 】

【 0 2 0 7 】

化合物 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

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 及び T E A 中塩化パルミト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。

^1H NMR (4 0 0 M H z , クロロホルム - d) 0 . 8 5 (d , J = 1 3 . 5 7 H z , 2 H) , 0 . 8 5 (s , 2 H) , 1 . 2 2 (s , 2 6 H) , 1 . 2 9 (b r . s , 6 H) , 1 . 3 5 - 1 . 5 0 (m , 1 1 H) , 1 . 5 6 (s , 2 H) , 1 . 6 3 (b r . s , 1 H) , 1 . 6 0 (d , J = 7 . 4 2 H z , 2 H) , 2 . 0 3 - 2 . 2 0 (m , 2 H) , 2 . 3 1 (d , J = 1 5 . 0 3 H z , 1 H) , 2 . 3 1 (s , 1 H) , 4 . 4 0 (q , J = 7 . 1 3 H z , 2 H) , 6 . 1 9 (d d , J = 6 . 4 9 , 5 . 3 2 H z , 1 H) 7 . 0 7 (d , J = 8 . 1 0 H z , 1 H) , 7 . 3 1 (d d , J = 8 . 1 5 , 1 . 6 1 H z , 1 H) , 7 . 5 5 (d , J = 8 . 1 0 H z , 1 H) , 7 . 6 1 (d , J = 1 . 5 6 H z , 1 H) , 8 . 2 5 (d d , J = 8 . 1 5 , 2 . 1 0 H z , 1 H) , 9 . 1 7 (d , J = 1 . 5 6 H z , 1 H) 。

【 誤 訳 訂 正 2 5 】

【 訂 正 対 象 書 類 名 】 明 細 書

【 訂 正 対 象 項 目 名 】 0 2 0 8

【 訂 正 方 法 】 変 更

【 訂 正 の 内 容 】

【 0 2 0 8 】

化合物 1 4 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 T H F 中での化合物 1 7 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 1 0 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 1 0 (ヒドロキシ酸) を除去することにより標記化合物を得た (5 1 %) 。

^1H NMR (4 0 0 M H z , クロロホルム - d) 1 . 2 5 (s , 3 H) , 1 . 3 8 (t , J = 7 . 1 3 H z , 3 H) , 1 . 4 2 (s , 3 H) , 1 . 9 8 (d d , J = 1 3 . 4 2 , 9 . 3 2 H z , 1 H) , 2 . 2 1 (d d , J = 1 3 . 4 7 , 4 . 4 9 H z , 1 H) , 3 . 2 1 (d , J = 8 . 1 0 H z , 1 H) , 4 . 3 9 (q , J = 7 . 1 3 H z , 2 H) , 5 . 4 8 (d t , J = 1 3 . 0 3 , 4 . 4 7 H z , 1 H) , 7 . 0 2 (d , J = 8 . 1 0 H z , 1 H) , 7 . 2 6 (d d , J = 8 . 1 0 , 1 . 5 6 H z ,

1 H), 7.53 (d, J = 8.20 Hz, 1 H), 7.57 (d, J = 1.46 Hz, 1 H), 8.24 (dd, J = 8.15, 2.10 Hz, 1 H), 9.15 (d, J = 1.56 Hz, 1 H)。

【誤訳訂正 26】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0209

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0209】

化合物 15 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、0.05 モル) 及び tert - ブチルジメチルクロロシラン (17.7 g、0.012 モル) を 40 mL の乾燥 DMF 中で撹拌した。イミダゾール (15.62 g、0.23 モル) を混合物に添加し、窒素下で 18 時間撹拌した。混合物を脱イオン水 (約 250 mL) 中に注ぎ、ジエチルエーテル (3 × 100 mL アリコート) で抽出した。有機フラクションを合し、飽和 NaHCO₃ で洗浄し、MgSO₄ 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、10.7 g (91%) 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 27】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0211

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0211】

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) (400 mg、1 ミリモル) の DCM / TEA 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 (340 mg、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 17 時間撹拌し、その後、LCMS 分析により完全に変換されたことが示された。混合物を DCM (50 mL) で希釈し、H₂O (15 mL) で洗浄し、続いて飽和 NaHCO₃ (15 mL) 及び食塩水溶液で洗浄した。有機層を Na₂SO₄ 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、300 mg の精製された生成物を得た。

【誤訳訂正 28】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0213

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0213】

化合物 16 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 DCM / TEA 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。

¹H NMR (400 MHz, クロロホルム - d) 1.43 (d, J = 14.45 Hz, 7H), 1.43 (s, 2H), 2.09 - 2.34 (m, 2H), 3.46 (s, 3H), 4.07 (s, 2H), 4.43 (q, J = 7.19 Hz, 2H), 6.33 (dd, J = 6.64, 5.27 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 8.20 Hz, 1H), 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)

【誤訳訂正 2 9】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0 2 1 4

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0 2 1 4】

化合物 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

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、4 7 g (9 0 %) のスルホキシドを得、これを溶媒及びアシル化剤としての無水酢酸でのプメラータン転位に付して、所望の生成物 (4 2 g) を得た。

^1H NMR (4 0 0 M H z , 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)

【誤訳訂正 3 0】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0 2 1 5

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0 2 1 5】

化合物 1 8 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、D C M / T E A 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。

^1H NMR (4 0 0 M H z , 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 , 1 H) , 2 . 3 4 (s , 1 H) , 4 . 4 3 (q , J = 7 . 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)

【誤訳訂正 3 1】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0 2 1 6

【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 / TEA 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。

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

【誤訳訂正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 / TEA 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。

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

【誤訳訂正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。

¹H NMR (400 MHz , クロロホルム - d) 0 . 76 - 0 . 97 (m , 9 H) , 1 . 19 - 1 . 39 (m , 26 H) , 1 . 40 - 1 . 50 (m , 15 H) , 1 . 67 (br . s , 1 H) , 1 . 64 (d , J = 7 . 32 Hz , 2 H) , 2 . 03 (br . s , 1 H) , 2 . 05 (d , J = 6 . 74 Hz , 5 H) , 2 . 15 (d , J = 6 . 83 Hz , 2 H) , 2 . 17 (d , J = 5 . 27 Hz , 1 H) , 2 . 35 (d , J = 14 . 93 Hz , 2 H) , 2 . 35 (s , 1 H) , 2 . 78 (d , J = 12 . 49 Hz , 1 H) , 2 . 78 (s , 1 H) , 4 . 44 (q , J = 7 . 13 Hz , 3 H) , 5 . 27 - 5 . 45 (m , 6 H) , 6 . 23 (dd , J = 6 . 54 , 5 . 37 Hz , 1 H) , 7 . 11 (d , J = 8 . 10 Hz , 1 H) 7 . 34 (dd , J = 8 . 10 , 1 . 56 Hz , 1 H) , 7 . 59 (d , J = 8 . 20 Hz , 1 H) , 7 . 64 (d , J = 1 . 46 Hz , 1 H) , 8 . 29 (dd , J = 8 . 15 , 2 . 10 Hz , 1 H)

【誤訳訂正 3 4】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0 2 1 9

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0 2 1 9】

化合物 2 2 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 中塩化リノレノ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。

¹H NMR (400 MHz , クロロホルム - d) 0 . 98 (t , J = 7 . 52 Hz , 4 H) , 1 . 22 - 1 . 38 (m , 14 H) , 1 . 38 - 1 . 50 (m , 13 H) , 1 . 66 (br . s , 1 H) , 1 . 64 (d , J = 7 . 22 Hz , 2 H) , 2 . 01 - 2 . 22 (m , 9 H) , 2 . 35 (t , J = 7 . 52 Hz , 3 H) , 2 . 69 - 2 . 93 (m , 6 H) , 4 . 44 (q , J = 7 . 13 Hz , 3 H) , 5 . 28 - 5 . 45 (m , 9 H) , 6 . 23 (dd , J = 6 . 54 , 5 . 37 Hz , 1 H) , 7 . 11 (d , J = 8 . 10 Hz , 1 H) , 7 . 34 (dd , J = 8 . 10 , 1 . 56 Hz , 1 H) , 7 . 59 (d , J = 8 . 20 Hz , 1 H) , 7 . 64 (d , J = 1 . 56 Hz , 1 H) , 8 . 29 (dd , J = 8 . 15 , 2 . 10 Hz , 1 H)

【誤訳訂正 3 5】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0 2 2 0

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0 2 2 0】

化合物 2 3 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。

^1H NMR (400 MHz , クロロホルム - d) 1 . 35 - 1 . 50 (m , 11 H) , 1 . 70 - 1 . 85 (m , 1 H) , 1 . 78 (dd , J = 11 . 23 , 1 . 46 Hz , 2 H) , 1 . 85 - 2 . 06 (m , 5 H) , 2 . 14 (d , J = 11 . 81 Hz , 1 H) , 2 . 14 (s , 1 H) , 2 . 21 - 2 . 36 (m , 1 H) , 2 . 25 (s , 4 H) , 2 . 79 (d , J = 11 . 23 Hz , 2 H) , 4 . 42 (q , J = 7 . 13 Hz , 2 H) , 6 . 15 - 6 . 26 (m , 1 H) , 7 . 09 (d , J = 8 . 10 Hz , 1 H) , 7 . 33 (dd , J = 8 . 10 , 1 . 56 Hz , 1 H) , 7 . 57 (d , J = 8 . 20 Hz , 1 H) , 7 . 63 (d , J = 1 . 37 Hz , 1 H) , 8 . 27 (dd , J = 8 . 15 , 2 . 10 Hz , 1 H) , 9 . 19 (d , J = 1 . 46 Hz , 1 H)

【誤訳訂正 36】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0221

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0221】

化合物 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

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。

^1H NMR (400 MHz , クロロホルム - d) 1 . 17 (t , J = 7 . 56 Hz , 4 H) , 1 . 34 - 1 . 51 (m , 11 H) , 2 . 15 (d , J = 6 . 74 Hz , 1 H) , 2 . 17 (d , J = 5 . 27 Hz , 1 H) , 2 . 38 (q , J = 7 . 58 Hz , 2 H) , 4 . 43 (q , J = 7 . 13 Hz , 2 H) , 6 . 23 (dd , J = 6 . 59 , 5 . 32 Hz , 1 H) , 7 . 11 (d , J = 8 . 10 Hz , 1 H) , 7 . 34 (dd , J = 8 . 10 , 1 . 56 Hz , 1 H) , 7 . 59 (d , J = 8 . 10 Hz , 1 H) , 7 . 64 (d , J = 1 . 46 Hz , 1 H) , 8 . 29 (dd , J = 8 . 20 , 2 . 15 Hz , 1 H) , 9 . 21 (d , J = 1 . 56 Hz , 1 H)

【誤訳訂正 37】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0222

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0222】

化合物 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

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。

^1H NMR (400 MHz , クロロホルム - d) 1 . 40 (t , J = 7 .

1.3 Hz, 7H), 1.47 (s, 7H), 1.52 (s, 8H), 2.29 (d, J = 1.56 Hz, 2H), 2.31 (d, J = 2.44 Hz, 2H), 4.41 (q, J = 7.06 Hz, 4H), 6.47 (t, J = 5.51 Hz, 2H), 6.79 - 6.92 (m, 2H), 6.98 (d, J = 8.30 Hz, 2H), 7.10 (d, J = 8.10 Hz, 2H), 7.34 (dd, J = 8.10, 1.37 Hz, 2H), 7.46 (s, 2H), 7.57 (d, J = 8.10 Hz, 2H), 7.66 (d, J = 1.17 Hz, 2H), 7.76 (dd, J = 7.96, 1.32 Hz, 2H), 8.26 (dd, J = 8.10, 2.05 Hz, 2H), 9.18 (d, J = 1.37 Hz, 2H), 10.53 (s, 1H)

【誤訳訂正 38】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0223

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0223】

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。

¹H 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), 7.32 (dd, J = 8.10, 1.46 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】0224

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0224】

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) をモノメチルアジボイルクロリドと 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。

¹H NMR (400 MHz, クロロホルム - d) 1.40 (d, J = 16.40 Hz, 8H), 1.40 (s, 3H), 1.66 (d, J = 14.06 Hz, 1H), 1.66 (t, J = 3.42 Hz, 3H), 2.05 - 2.21 (m, 2H), 2.25 - 2.42 (m, 4H), 3.64 (s, 3H), 4.40 (q, J = 7.13 Hz, 2H), 6.

1.9 (dd, J = 6.59, 5.32 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 8.10 Hz, 1H), 7.31 (dd, 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 (dd, 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。

¹H 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), 7.11 (d, J = 8.20 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中希ピ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

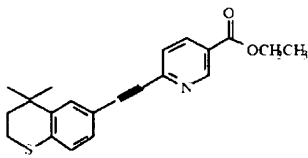
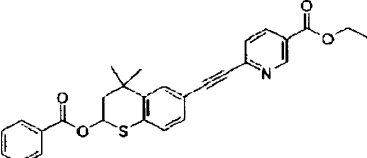
【訂正方法】変更

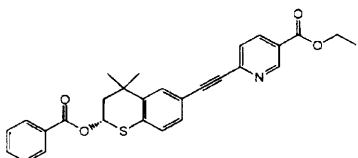
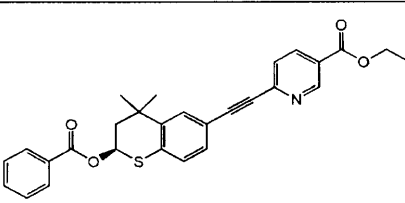
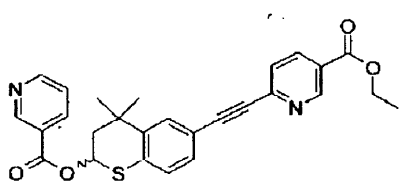
【訂正の内容】

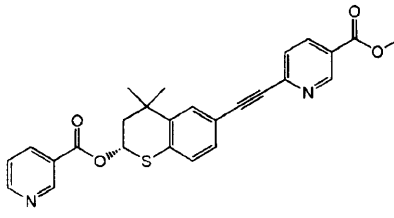
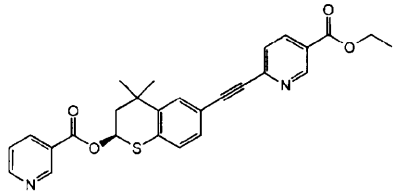
【0228】

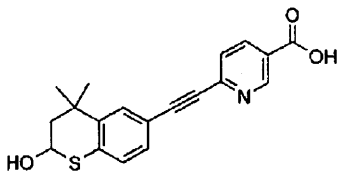
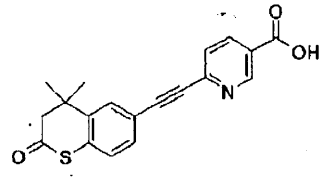
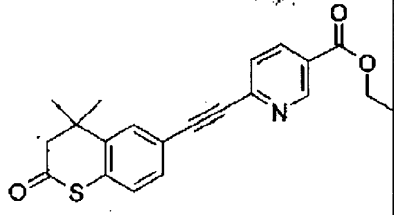
表 11

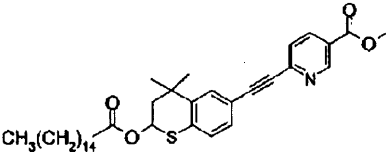
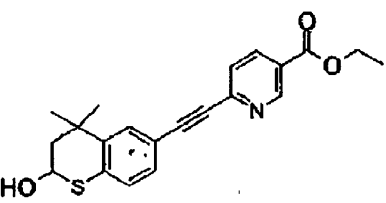
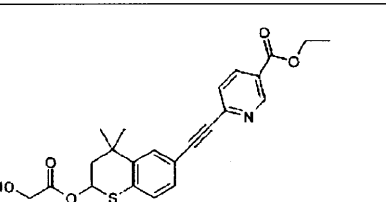
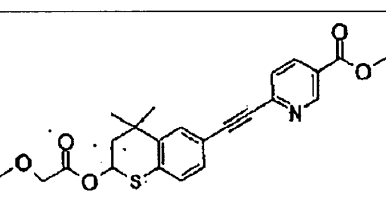
【表 1 2】

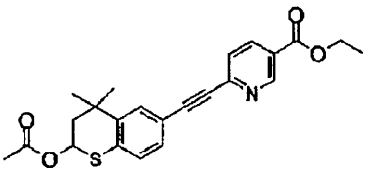
	種類	構造	注釈
1	未処理（負）対照	N A	なし
2	OD（ビヒクル）対照	N A	なし
3	タザロテン （OD中0.1%）		MW 351.46 純度 99.5%
4	安息香酸タザロテン 6-（2-（2-ベン ゾイルオキシ-4,4- ジメチルチオクロマ ン-6-イル）エチニ ル）ニコチン酸エチル エステル		MW 471.58 純度 98.0%

	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%

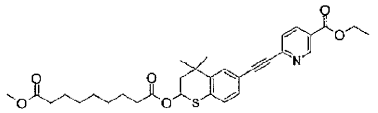
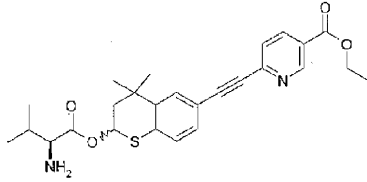
1 3	6-[<u>2-(2-パルミトイルオキシ</u> -4, 4-ジメチル チオクロマン-6- イル) エチニル] ピリ ジン-3-カルボン 酸エチル		MW 605.89 純度 94.8%
1 4	ヒドロキシタザロテン 6-[(2-ヒドロキシ -4, 4-ジメチル チオクロマン-6- イル) エチニル] ピリ ジン-3-カルボン酸 エチル		MW 367.47 純度 98.4%
1 5	6-[2-(2-((2-ヒド ロキシアセチル)オキシ) -4, 4-ジメチル チオクロマン-6-イ ル)エチニル]ニコチ ン酸エチルエステル		MW 425.50 純度 > 99.5%
1 6	6-[2-(2-((2-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-(<u>n</u> -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-(<u>ドデカノイル</u> 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-(<u>イソブチリ</u> 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-(<u>リノレオイル</u> 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-(<u>リノレノイル</u> 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		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-アジピン酸メチル		MW 509.63 純度 99.5%

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		MW 551.71 純度 95.3%
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		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

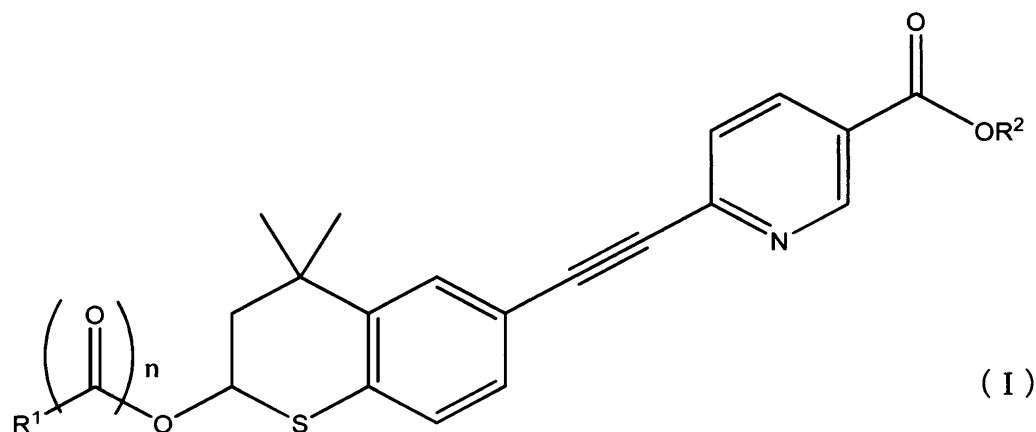
【訂正の内容】

【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；

R¹ は、水素、置換されていてもよい C₁ ~ 18 アルキル、置換されていてもよい C₂ ~ 18 アルケニル、置換されていてもよい C₂ ~ 18 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

R² は、水素、置換されていてもよい C₁ ~ 18 アルキル、置換されていてもよい C₂ ~ 18 アルケニル、置換されていてもよい C₂ ~ 18 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 $-OC(O)R_6$ 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 - ((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 - (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 ;
 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 - (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 - (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 - (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 - (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 - (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 - ((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 - (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 - (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、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。