

【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20年3月27日(2008.3.27)

【公表番号】特表2003-522766(P2003-522766A)

【公表日】平成15年7月29日(2003.7.29)

【出願番号】特願2001-558440(P2001-558440)

【国際特許分類】

C 0 7 D 333/38 (2006.01)

A 6 1 K 31/381 (2006.01)

A 6 1 K 31/4025 (2006.01)

A 6 1 K 31/421 (2006.01)

A 6 1 K 31/422 (2006.01)

A 6 1 K 31/427 (2006.01)

A 6 1 K 31/4436 (2006.01)

A 6 1 K 31/4535 (2006.01)

A 6 1 K 31/497 (2006.01)

A 6 1 K 31/506 (2006.01)

A 6 1 K 31/5377 (2006.01)

A 6 1 P 11/00 (2006.01)

A 6 1 P 11/06 (2006.01)

A 6 1 P 19/02 (2006.01)

A 6 1 P 25/28 (2006.01)

A 6 1 P 29/00 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

C 0 7 D 263/48 (2006.01)

C 0 7 D 409/04 (2006.01)

C 0 7 D 413/04 (2006.01)

C 0 7 D 417/04 (2006.01)

【 F I 】

C 0 7 D 333/38

A 6 1 K 31/381

A 6 1 K 31/4025

A 6 1 K 31/421

A 6 1 K 31/422

A 6 1 K 31/427

A 6 1 K 31/4436

A 6 1 K 31/4535

A 6 1 K 31/497

A 6 1 K 31/506

A 6 1 K 31/5377

A 6 1 P 11/00

A 6 1 P 11/06

A 6 1 P 19/02

A 6 1 P 25/28

A 6 1 P 29/00

A 6 1 P 29/00 1 0 1

A 6 1 P 43/00 1 1 1

C 0 7 D 263/48

C 0 7 D 409/04

C 0 7 D 413/04

C 0 7 D 417/04

【誤訳訂正書】

【提出日】平成20年2月1日(2008.2.1)

【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

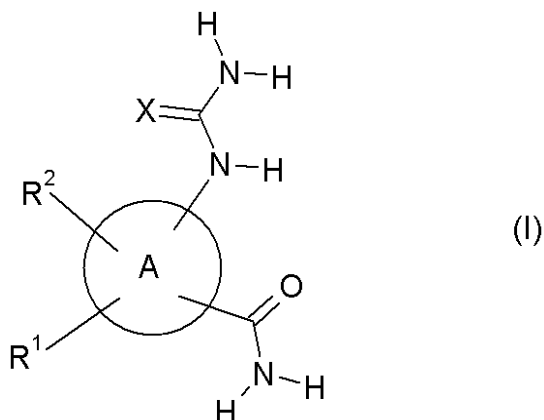
【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 式 (I) の化合物

【化 1】



[式中 :

A は、酸素、窒素又は硫黄から独立的选择される 1 又は 2 ヘテロ原子を含む 5 - 員ヘテロ芳香族環を表し ;

R^1 はフェニル基又は酸素、窒素又は硫黄から独立的选择される 1 ないし 3 ヘテロ原子を含む 5 - ないし 7 - 員ヘテロ芳香族環を表し ; 当該フェニル又はヘテロ芳香族環は、ハロゲン、シアノ、ニトロ、 $-NR^3R^4$ 、 $-CONR^5R^6$ 、 $-COOR^7$ 、 $-NR^8COR^9$ 、 $-SR^{10}$ 、 $-S(O)_mR^{10}$ 、 $-SO_2NR^5R^6$ 、 $-NR^8SO_2R^{10}$ 、 $C_1 - C_6$ アルキル、トリフルオロメチル、 $-(CH_2)_nR^{11}$ 、 $-O(CH_2)_nR^{11}$ 又は $-OR^{12}$ から独立的选择される 1 又は 2 以上の置換基によって所望により置換され ;

R^2 は水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、 $-NR^{13}R^{14}$ 、 $-CONR^{15}R^{16}$ 、 $-COOR^{17}$ 、 $-NR^{18}COR^{19}$ 、 $-S(O)_mR^{20}$ 、 $-SO_2NR^{15}R^{16}$ 、 $-NR^{18}SO_2R^{20}$ 、 $C_1 - C_2$ アルキル、トリフルオロメチル、 $C_2 - C_3$ アルケニル、 $C_2 - C_3$ アルキニル、トリフルオロメトキシ、 $C_1 - C_2$ アルコキシ又は $C_1 - C_2$ アルカノイルを表し ;

X は酸素又は硫黄を表し ;

それぞれの R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 及び R^{12} は独立に水素原子又は $C_1 - C_6$ アルキルを表し ;

R^{11} は $NR^{21}R^{22}$ を表し、ここで、 R^{21} 及び R^{22} は独立に水素又は $C_1 - C_4$ アルコキシによって所望により置換される $C_1 - C_6$ アルキルであり ; 又は R^{21} 及び R^{22} はそれらが結合している窒素原子と一体となって 5 - 又は 6 - 員飽和環であって所望によりさらに O、S 又は NR^{23} 基を含むものを形成し、ここで、 R^{23} は水素又は $C_1 - C_6$ アルキルであり ; 又は R^{11} は OR^{24} を表し、ここで、 R^{24} は $C_1 - C_6$ アルキルを表し ;

それぞれの R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} 及び R^{20} は独立

的に水素原子又は $C_1 - C_2$ アルキルを表し；

m は整数 0、1 又は 2 を表し；

n は整数 2、3 又は 4 を表す]

及びそれらの光学異性体、ラセミ化合物及び互変異性体及びそれらの薬学的に許容される塩又は溶媒和物；

ただし、

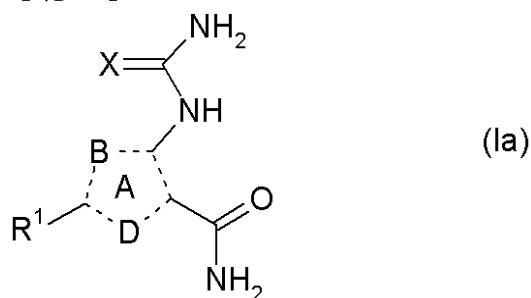
A がチオフェン、フラン又はピロールを表すとき、 R^1 は、4 - ピリジニル又は 3 - ピラゾリルではなく；そして

A がオキサゾール、チアゾール又はイミダゾールを表すとき、 R^1 は、3 - ピリジニル又は 5 - ピリミジルではない。

【請求項 2】 請求項 1 に記載の、式 (I) の化合物であって、ここで、X が酸素である、化合物。

【請求項 3】 請求項 1 又は 2 に記載の、式 (I) の化合物であって、基 A が以下の式 (Ia))

【化 2】



に示されるように置換され、ここで B 及び D は CR^2 、S、O 及び $NR^{2,5}$ から選択され、ここで R^2 は請求項 1 に定義の通りであり、そして $R^{2,5}$ は水素又は $C_1 - C_6$ アルキルである、化合物。

【請求項 4】 請求項 1 ないし 3 のいずれかの化合物であって、環 A がチオフェンである、化合物。

【請求項 5】 請求項 1 ないし 4 のいずれかに記載の化合物であって、 R^1 が所望により置換されるフェニルである、化合物。

【請求項 6】 請求項 1 ないし 5 のいずれかに記載の化合物であって、 R^2 が H 又はメチルである、化合物。

【請求項 7】 請求項 6 に記載の化合物であって、 R^2 が H である、化合物。

【請求項 8】 請求項 1 に記載の、式 (I) の化合物であって：

3 - [(アミノカルボニル)アミノ] - 5 - フェニル - 2 - チオフェンカルボキサミド；

3 - [(アミノカルボニル)アミノ] - 5 - (3 - クロロフェニル) - 2 - チオフェンカルボキサミド；

3 - [(アミノカルボニル)アミノ] - 5 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - チオフェンカルボキサミド；

3 - [(アミノカルボニル)アミノ] - 5 - (4 - クロロフェニル) - 2 - チオフェンカルボキサミド；

3 - [(アミノカルボニル)アミノ] - 5 - (4 - イソブチルフェニル) - 2 - チオフェンカルボキサミド；

3 - [(アミノカルボニル)アミノ] - 5 - (2 - チエニル) - 2 - チオフェンカルボキサミド；

3 - [(アミノカルボニル)アミノ] - 5 - (4 - メトキシフェニル) - 2 - チオフェンカルボキサミド；

3 - [(アミノカルボニル)アミノ] - 5 - (3 - チエニル) - 2 - チオフェンカルボキサミド；

3 - [(アミノカルボニル)アミノ] - 5 - (3 - ヒドロキシフェニル) - 2 - チオフェ

2 - [(アミノカルボニル) アミノ] - 4 - メチル - 5 - (3 - フルオロフェニル) - 3 - チオフェンカルボキサミド ;

- 2 - [(アミノカルボニル) アミノ] - 4 - メチル - 5 - (3 - メトキシフェニル) - 3 - チオフェンカルボキサミド ;
- 2 - [(アミノカルボニル) アミノ] - 4 - メチル - 5 - (3 - クロロ - 4 - メトキシフェニル) - 3 - チオフェンカルボキサミド ;
- 2 - [(アミノカルボニル) アミノ] - 4 - メチル - 5 - (2 - クロロフェニル) - 3 - チオフェンカルボキサミド ;
- 2 - [(アミノカルボニル) アミノ] - 4 - メチル - 5 - (3 - トリフルオロメチルフェニル) - 3 - チオフェンカルボキサミド ;
- 2 - [(アミノカルボニル) アミノ] - 4 - メチル - 5 - (3 - メチル - 4 - メトキシフェニル) - 3 - チオフェンカルボキサミド ;
- 2 - [(アミノカルボニル) アミノ] - 4 - メチル - 5 - (3 , 5 - ジメトキシフェニル) - 3 - チオフェンカルボキサミド ;
- 2 - [(アミノカルボニル) アミノ] - 4 - メチル - 5 - (2 , 3 - ジメトキシフェニル) - 3 - チオフェンカルボキサミド ;
- 2 - [(アミノカルボニル) アミノ] - 4 - メチル - 5 - (4 - イソプロピルフェニル) - 3 - チオフェンカルボキサミド ;
- 2 - [(アミノカルボニル) アミノ] - 4 - メチル - 5 - (3 , 4 , 5 - トリメトキシフェニル) - 3 - チオフェンカルボキサミド ;
- 2 - [(アミノカルボニル) アミノ] - 4 - メチル - 5 - (2 - ピリジル) - 3 - チオフェンカルボキサミド ;
- 2 - [(アミノカルボニル) アミノ] - 5 - [2 - (5 - メトキシピリジル)] - 4 - メチル - 3 - チオフェンカルボキサミド ;
- 2 - [(アミノカルボニル) アミノ] - 4 - メチル - 5 - (4 - ピリミジル) - 3 - チオフェンカルボキサミド ;
- 2 - [(アミノカルボニル) アミノ] - 4 - メチル - 5 - (2 - ピラジニル) - 3 - チオフェンカルボキサミド ;
- 2 - [(アミノカルボニル) アミノ] - 4 - メチル - 5 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 3 - チオフェンカルボキサミド ;
- 2 - [(アミノカルボニル) アミノ] - 4 - メチル - 5 - (4 - シアノフェニル) - 3 - チオフェンカルボキサミド ;
- 2 - [(アミノカルボニル) アミノ] - 4 - メチル - 5 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 3 - チオフェンカルボキサミド ;
- 2 - [(アミノカルボニル) アミノ] - 4 - メチル - 5 - (4 - [2 - (1 - ピペリジニル) エトキシ] フェニル) - 3 - チオフェンカルボキサミド ;
- 2 - [(アミノカルボニル) アミノ] - 4 - メチル - 5 - (4 - [2 - (ジエチルアミノ) エトキシ] フェニル) - 3 - チオフェンカルボキサミド ;
- 2 - [アミノカルボニル) アミノ] - 4 - メチル - 5 - (2 - フリル) - 3 - チオフェンカルボキサミド ;
- 2 - [(アミノカルボニル) アミノ] - 4 - トリフルオロメチル - 5 - フェニル - 3 - チオフェンカルボキサミド ;
- 2 - [(アミノカルボニル) アミノ] - 4 - メチル - 5 - (2 - (4 - メチルチアゾリル)) - 3 - チオフェンカルボキサミド ;
- 2 - [(アミノカルボニル) アミノ] - 4 - メチル - 5 - フェニル - 3 - チオフェンカルボキサミド ;
- 2 - [(アミノカルボニル) アミノ] - 4 - メチル - 5 - (3 - メチル - イソキサゾール - 5 - イル) - 3 - チオフェンカルボキサミド ;
- 2 - [(アミノカルボニル) アミノ] - 5 - (4 - シアノフェニル) - 3 - チオフェンカルボキサミド ;
- 2 - [(アミノカルボニル) アミノ] - 5 - (4 - トリフルオロメチルフェニル) - 3 - チオフェンカルボキサミド ;

- 2 - [(アミノカルボニル) アミノ] - 5 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) - 3 - チオフェンカルボキサミド ;
- 2 - [(アミノカルボニル) アミノ] - 5 - (2 - ピリジル) - 3 - チオフェンカルボキサミド ;
- 2 - [(アミノカルボニル) アミノ] - 5 - (3 - ピリジル) - 3 - チオフェンカルボキサミド ;
- 2 - [(アミノカルボニル) アミノ] - 5 - [5 - (2 - メトキシピリジル)] - 3 - チオフェンカルボキサミド ;
- 2 - [(アミノカルボニル) アミノ] - 5 - [5 - (2 , 4 - ジメトキシピリミジル)] - 3 - チオフェンカルボキサミド ;
- 2 - [(アミノカルボニル) アミノ] - 5 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 3 - チオフェンカルボキサミド ;
- 2 - [(アミノカルボニル) アミノ] - 5 - (4 - クロロフェニル) - 3 - チオフェンカルボキサミド ;
- 2 - [(アミノカルボニル) アミノ] - 5 - (4 - メタンスルフォニルフェニル) - 3 - チオフェンカルボキサミド ;
- 2 - [(アミノカルボニル) アミノ] - 5 - (2 - (N - t - ブトキシカルボニル) ピロリル) - 3 - チオフェンカルボキサミド ;
- 2 - [(アミノカルボニル) アミノ] - 5 - (2 - (5 - シアノチエニル)) - 3 - チオフェンカルボキサミド ;
- 2 - [(アミノカルボニル) アミノ] - 5 - (3 , 5 - ジメチル - イソキサゾール - 4 - イル) - 3 - チオフェンカルボキサミド ;
- 2 - [(アミノカルボニル) アミノ] - 5 - (3 - フリル) - 3 - チオフェンカルボキサミド ;
- 2 - [(アミノカルボニル) アミノ] - 5 - (2 - ピロリル) - 3 - チオフェンカルボキサミド ;
- 2 - [(アミノカルボニル) アミノ] - 5 - (5 - ピリミジニル) - 3 - チオフェンカルボキサミド ;
- 2 - [(アミノカルボニル) アミノ] - 5 - (2 - (5 - クロロチエニル)) - 3 - チオフェンカルボキサミド ;
- 2 - [(アミノカルボニル) アミノ] - 5 - [2 - (5 - トリフルオロメチルピリジル)] - 3 - チオフェンカルボキサミド ;
- 2 - [(アミノカルボニル) アミノ] - 5 - [2 - (5 - ブロモピリジル)] - 3 - チオフェンカルボキサミド ;
- 2 - [(アミノカルボニル) アミノ] - 5 - (2 - (5 - シアノフリル)) - 3 - チオフェンカルボキサミド ;
- 2 - [(アミノカルボニル) アミノ] - 5 - (4 - [2 - (1 - ピペリジニル) エトキシ] フェニル) - 3 - チオフェンカルボキサミド ;
- 2 - [(アミノカルボニル) アミノ] - 5 - (4 - [2 - (1 - (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチル) ピペリジニル) エトキシ] フェニル) - 3 - チオフェンカルボキサミド ;
- 2 - [(アミノカルボニル) アミノ] - 5 - (4 - (チアゾール - 4 - イル - メトキシ) フェニル) - 3 - チオフェンカルボキサミド ;
- 2 - [(アミノカルボニル) アミノ] - 5 - (4 - [2 - (ジメチルアミノ) エトキシ] フェニル) - 3 - チオフェンカルボキサミド ;
- 2 - [(アミノカルボニル) アミノ] - 5 - (4 - [2 - (ジエチルアミノ) エトキシ] フェニル) - 3 - チオフェンカルボキサミド ;
- 2 - [(アミノカルボニル) アミノ] - 5 - (4 - [2 - (1 - モルフォリニル) エトキシ] フェニル) - 3 - チオフェンカルボキサミド ;
- 2 - [(アミノカルボニル) アミノ] - 5 - (2 - フリル) - 3 - チオフェンカルボキサミド ;

2 - [(アミノカルボニル) アミノ] - 5 - (2 - (5 - メチルフリル)) - 3 - チオフェンカルボキサミド ;

5 - [(アミノカルボニル) アミノ] - 2 - (3 , 5 - ジクロロフェニル) - 1 , 3 - オキサゾール - 4 - カルボキサミド ;

5 - [(アミノカルボニル) アミノ] - 2 - (4 - トリフルオロメチルフェニル) - 1 , 3 - オキサゾール - 4 - カルボキサミド ;

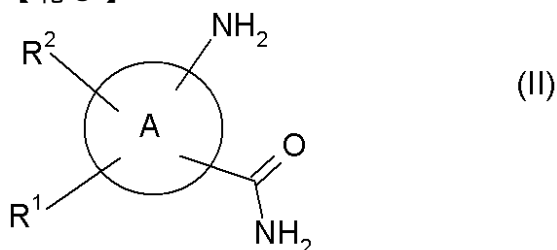
2 - [(アミノチオカルボニル) アミノ - 5 - フェニル - 3 - チオフェンカルボキサミド ;

から選択される化合物 ;

及びそれらの薬学的に許容される塩及び溶媒和物。

【請求項 9】 (a) 式 (I I) の化合物

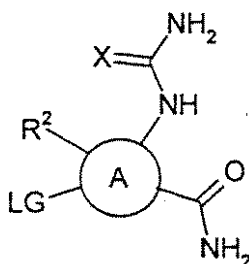
【化 3】



〔ここで、A、R¹ 及び R² は請求項 1 で定義した通りである〕の、イソシアネート (X = O) 又はイソチオシアネート (X = S) との反応 ; 又は
(b) 式 (I I I) の化合物の、式 (I V) の化合物

【化 4】

R¹- 金属



(III)

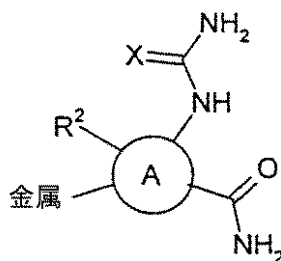
(IV)

との反応〔ここで、A、X、R¹ 及び R² は請求項 1 で定義した通りであり、そして L G は脱離基を示す〕 ; 又は

(c) 式 (V) の化合物の、式 (V I) の化合物

【化 5】

R¹-LG



(V)

(VI)

との反応〔ここで、A、X、R¹ 及び R² は請求項 1 で定義した通りであり、そして L G

は脱離基を示す] ;

そして必要な場合には、得られた式 (I) の化合物、又はその他の塩を、その薬学的に許容される塩に変換し ; 又は得られた式 (I) の化合物を他の式 (I) の化合物に変換し ; そして望まれる場合には、得られた式 (I) の化合物をその光学異性体に変換することを含む、請求項 1 ないし 8 のいずれかに記載の、式 (I) の化合物の製造方法。

【請求項 10】 薬学的に許容されるアジュバント、希釈剤又は担体と組み合わせて、請求項 1 ないし 8 のいずれかに記載の、式 (I) の化合物、又はその薬学的に許容される塩又は溶媒和物を含む医薬組成物。

【請求項 11】 請求項 10 に記載の医薬組成物の製造方法であって、請求項 1 ないし 8 のいずれかに記載の、式 (I) の化合物、又はその薬学的に許容される塩又は溶媒和物を、薬学的に許容されるアジュバント、希釈剤又は担体と混合することを含む、方法。

【請求項 12】 治療での使用のための請求項 1 ないし 8 のいずれかに記載のような、式 (I) の化合物、又はその薬学的に許容される塩又は溶媒和物。

【請求項 13】 治療での使用のための医薬の製造における請求項 1 ないし 8 のいずれかに記載の、式 (I) の化合物、又はその薬学的に許容される塩又は溶媒和物の使用。

【請求項 14】 I K K 2 活性の阻害が有益である、疾患または状態の処置又は予防における使用のための医薬の製造における、請求項 1 ないし 8 のいずれかに記載の、式 (I) の化合物、又はその薬学的に許容される塩又は溶媒和物の使用。

【請求項 15】 炎症性疾患の処置又は予防における使用のための医薬の製造における請求項 1 ないし 8 のいずれかに記載の、式 (I) の化合物、又はその薬学的に許容される塩又は溶媒和物の使用。

【請求項 16】 該疾患が喘息である、請求項 15 に記載の使用。

【請求項 17】 該疾患がリウマチ様関節炎である、請求項 15 に記載の使用。

【請求項 18】 該疾患が多発性硬化症である、請求項 15 に記載の使用。

【請求項 19】 該疾患が慢性閉塞性肺疾患である、請求項 15 に記載の使用。

【請求項 20】 I K K 2 介在性疾患を処置する方法であって、治療有効量の、請求項 1 ないし 8 のいずれかに記載の、式 (I) の化合物、又はその薬学的に許容される塩又は溶媒和物を患者に投与することを含む、方法。

【請求項 21】 炎症性疾患に罹患し、又はその危険の有る患者を処置する方法であって、該患者に治療有効量の、請求項 1 ないし 8 のいずれかに記載の、式 (I) の化合物、又はその薬学的に許容される塩又は溶媒和物を投与することを含む方法。

【請求項 22】 該疾患が喘息である、請求項 21 に記載の方法。

【請求項 23】 該疾患がリウマチ様関節炎である、請求項 21 に記載の方法。

【請求項 24】 該疾患が多発性硬化症である、請求項 21 に記載の方法。

【請求項 25】 該疾患が慢性閉塞性肺疾患である、請求項 21 に記載の方法。

【誤訳訂正 2】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0012

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0012】

[式中 :

A は、酸素、窒素又は硫黄から独立的に選択される 1 又は 2 ヘテロ原子を含む 5 - 員ヘテロ芳香族環を表し ;

R¹ は、フェニル基又は酸素、窒素又は硫黄から独立的に選択される 1 ないし 3 ヘテロ原子を含む 5 - 員ヘテロ芳香族環を表し ; 当該フェニル又はヘテロ芳香族環は、ハロゲン、シアノ、ニトロ、- NR³R⁴、- CONR⁵R⁶、- COOR⁷、- NR⁸COR⁹、- SR¹⁰、- S(O)_mR¹⁰、- SO₂NR⁵R⁶、- NR⁸SO₂R¹⁰、C₁-C₆アルキル、トリフルオロメチル、- (CH₂)_nR¹¹、- O(CH₂)_nR¹¹ 又は - OR¹² から独立的に選択される 1 又は 2 以上の置換基によって所望によ

り置換され；

R^2 は、水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、 $-NR^{13}R^{14}$ 、 $-CONR^{15}R^{16}$ 、 $-COOR^{17}$ 、 $-NR^{18}COR^{19}$ 、 $-S(O)_mR^{20}$ 、 $-SO_2NR^{15}R^{16}$ 、 $-NR^{18}SO_2R^{20}$ 、 C_1-C_2 アルキル、トリフルオロメチル、 C_2-C_3 アルケニル、 C_2-C_3 アルキニル、トリフルオロメトキシ、 C_1-C_2 アルコキシ又は C_1-C_2 アルカノイルを表し；

【誤訳訂正 3】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0013

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0013】

X は酸素又は硫黄を表し；

それぞれの R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 及び R^{12} は水素原子又は C_1-C_6 アルキルを独立的に表し；

R^{11} は、 $NR^{21}R^{22}$ を表し、ここで R^{21} 及び R^{22} は、独立的に、水素又は C_1-C_4 アルコキシによって所望により置換された C_1-C_6 アルキルであり；又は R^{21} 及び R^{22} はそれらが結合している窒素原子と一体となって 5 - 又は 6 - 員飽和環であって所望によりさらなる O、S 又は NR^{23} 基を含むものを形成し、ここで R^{23} は水素又は C_1-C_6 アルキルであり；又は R^{11} は OR^{24} を表し、ここで R^{24} は C_1-C_6 アルキルを表し；

【誤訳訂正 4】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0015

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0015】

ただし；

A がチオフェン、フラン又はピロールを表すとき、 R^1 は、4 - ピリジニル又は 3 - ピラゾリルではなく；そして

A がオキサゾール、チアゾール又はイミダゾールであるとき、 R^1 は、3 - ピリジニル又は 5 - ピリミジルではない。

【誤訳訂正 5】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0016

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0016】

ある種の式 (I) の化合物は、立体異性体形態で存在することができる。本発明はすべての式 (I) の化合物の幾何及び光学異性体及びラセミ化合物を含むそれらの混合物を含むことが理解される。互変異性体及びそれらの混合物はまた本発明の 1 側面を形成する。

好ましくは X は酸素を表す。

【誤訳訂正 6】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0017

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0017】

式 (I) の化合物及びそれらの薬学的に許容される塩、鏡像異性体及びラセミ化合物はそれらが酵素 IKK2 のインヒビターであるという利点を有する。

本発明はさらに、式 (I) の化合物又はその薬学的に許容される塩、鏡像異性体又はラセミ化合物の製造方法を提供する。

【誤訳訂正 7】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0024

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0024】

好適には、基 R^1 は、フェニル基、又は酸素、窒素又は硫黄から独立的に選択される 1 ないし 3 ヘテロ原子を含む 5 - ないし 7 - 員ヘテロ芳香族環であり；当該フェニル又はヘテロ芳香族環は、ハロゲン、シアノ、ニトロ、 $-NR^3R^4$ 、 $-CONR^5R^6$ 、 $-COR^7$ 、 $-NR^8COR^9$ 、 $-SR^{10}$ 、 $-S(O)_mR^{10}$ 、 $-SO_2NR^5R^6$ 、 $-NR^8SO_2R^{10}$ 、 C_1-C_6 アルキル、トリフルオロメチル、 $-(CH_2)_nR^{11}$ 、 $-O(CH_2)_nR^{11}$ 又は $-OR^{12}$ から選択される 1 又は 2 以上の置換基によって所望により置換される。好ましい置換基は、ハロゲン、シアノ、 $-NR^3R^4$ 、 $-SO_2R^{10}$ 、トリフルオロメチル、 $-O(CH_2)_nR^{11}$ 又は $-OR^{12}$ である。好ましい実施態様では、 R^1 は所望により置換されるフェニルを表す。さらなる好ましい実施態様では、 R^1 は所望により置換される 5 - 又は 6 - 員ヘテロ芳香族環であって酸素、窒素又は硫黄から独立的に選択される 1 又は 2 ヘテロ原子を含むものを表す。

【誤訳訂正 8】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0025

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0025】

R^{11} は、 $NR^{21}R^{22}$ であり、そして R^{21} 及び R^{22} はそれらが結合している窒素原子と一体となって 5 - 又は 6 - 員飽和環を形成し、そのような環の好ましい例は、モルフォリン、ピロリジン及びピペラジン環を含む。 R^{11} が $NR^{21}R^{22}$ であり、そして R^{21} 及び R^{22} がアルキルであるとき、これらのアルキル基は好ましくはメチルである。

【誤訳訂正 9】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0040

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0040】

特記しない限り、用語 ' C_2-C_3 アルケニル' は、少なくとも 1 の炭素 - 炭素の二重結合を含んでいる 2 又は 3 炭素原子を有する直鎖又は分枝鎖アルキルを意味するためにここでは言及する。そのような基の例は、エテニル及びプロペニルを含む。

【誤訳訂正 10】

【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】

酸素、窒素又は硫黄から独立的に選択される 1 ないし 3 ヘテロ原子を含む 5 - なし 7 - 員ヘテロ芳香族環の例は、フラン、チオフェン、ピロール、オキサゾール、イソキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、イミダゾール、ピラゾール、トリアゾール、ピリジン、ピリダジン、ピリミジン及びピラジンを含む。

【誤訳訂正 11】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0046

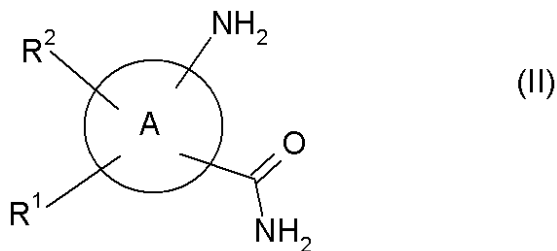
【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0046】

(a) 式(II)の化合物：

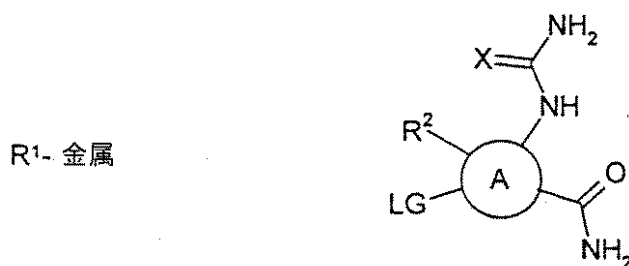
【化8】



[ここで、A、R¹及びR²は式(I)で定義したとおりである]のイソシアネート(X = O)又はイソチオシアネート(X = S)との反応；又は

(b) 式(III)の化合物の式(IV)の化合物

【化9】



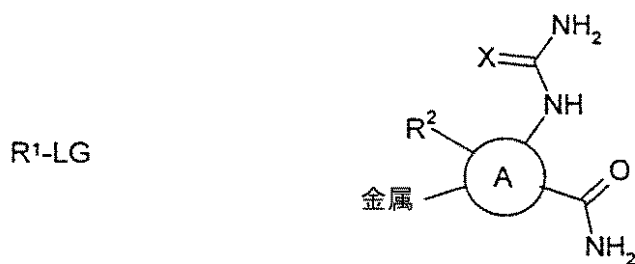
(III)

(IV)

との反応[ここで、A、X、R¹及びR²は式(I)で定義した通りであり、そしてLGは脱離基を表す]；又は

(c) 式(V)の化合物の式(VI)の化合物

【化10】



(V)

(VI)

との反応[ここで、A、X、R¹及びR²は式(I)で定義した通りであり、そしてLGは脱離基を表す]；

【誤訳訂正12】

【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】

そして必要な場合、得られた式 (I) の化合物、又はその他の塩を、その薬学的に許容される塩に変換すること；又は式 (I) の得られた化合物を、他の式 (I) の化合物に変換すること；そして望ましい場合、式 (I) の得られた化合物をその光学異性体に変換することを含む。

【誤訳訂正 13】

【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】

プロセス (a) において、好適なイソシアネート試薬は、トリメチルシリルイソシアネート、トリメチルシリルイソチオシアネート、クロロスルフォニルイソシアネート、トリクロロアセチルイソシアネート及びナトリウムイソシアネートを含む。トリメチルシリルイソシアネート又はトリメチルシリルイソチオシアネートとの反応は、溶媒、例えば、ジクロロメタン/ジメチルホルムアミド中で好適な高温、例えば反応混合物の還流温度で実施することができる。クロロスルフォニルイソシアネートとの反応を、溶媒、例えばトルエン中で、環境温度で実施することができる。ナトリウムイソシアネートとの反応を、好適な溶媒系、例えば酢酸水溶液中で、環境温度で実施することができる。トリクロロアセチルイソシアネート反応を、好適な溶媒系、例えばアセトニトリル中で、環境温度で実施し、そしてその後該混合物をアンモニアで処理し、一般式 (I) の化合物を得ることができる。

【誤訳訂正 14】

【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】

本発明の方法では、出発試薬または中間体化合物中のある種の官能基、例えばヒドロキシ又はアミノ基を、保護基によって保護することが必要であり得ることを、当業者は認識する。こうして、式 (I) の化合物の製造は、適当なステージで、1又は2以上の保護基の付加又は除去を含み得る。

【誤訳訂正 15】

【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】

官能基の保護及び脱保護は、'Protective Groups inorganic Chemistry', edited by J. W. F. McOmie, Plenum Press (1973), and 'Protective Groups inorganic Synthesis', 2nd edition, T. W. Greene & P. G. M. Wuts, Wiley-Interscience (1991)に十分に記載される。

【誤訳訂正 16】

【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】

本発明は、塩、特に酸付加塩の形態の式(Ⅰ)の化合物を含む。好適な塩は、有機及び無機酸の両方と形成されるものを含む。そのような酸付加塩は、通常は薬学的に許容され得るが、しかし、薬学的に許容されない酸の塩を所望の化合物の製造及び精製において利用し得る。こうして好ましい塩は、塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、クエン酸、酒石酸、乳酸、ピルビン酸、酢酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、メタンスルホン酸およびベンゼンスルホン酸から形成される塩を含む。

【誤訳訂正 17】

【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】

式(Ⅰ)の化合物の塩は、遊離塩基、又はその塩、鏡像異性体又はラセミ化合物の、適当な酸の1当量以上と反応させることによって形成し得る。該反応を、その塩が不溶性である溶媒又は媒体中で、又はその塩が可溶性である溶媒中で実施し得、それらは例えば水、ジオキサン、エタノール、テトラヒドロフラン又はジエチルエーテル又は溶媒の混合物であって、減圧又は凍結乾燥によって除去され得るものである。反応はまた、複分解プロセスであり得、又はイオン交換樹脂上で実施され得る。

【誤訳訂正 18】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0055

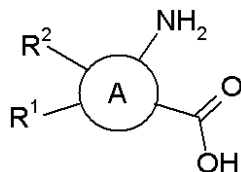
【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0055】

式(VII)の化合物であって、ここでLはハロゲンである化合物を、式(VIII)の対応する化合物

【化12】



(VIII)

[ここで、A、R¹及びR²は式(Ⅰ)で定義した通りである]から、ハロゲン化剤、たとえば塩化チオニルで処理することによって、製造することができる。

【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】

式(III)、(IV)、(V)、(VI)及び(VII)の化合物は、商業的に入手可能であり、又はここに例示の標準的化学を使用して製造することができる。

ある種の新規中間体化合物は本発明のさらなる側面を形成する。

【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】

【 0 0 5 7 】

式 (I) の化合物は、医薬、特に I K K 2 酵素インヒビターとしての活性を有し、そして I K K 2 の阻害が有益であるヒト及び非ヒト動物の状態 / 疾患の処置 (治療的又は予防的) において使用され得る。そのような状態 / 疾患の例は、炎症性疾患又は炎症要素を有する疾患を含む。特定の疾患は、炎症性関節炎であってリウマチ様関節炎、変形性関節炎、脊椎炎、ライター症候群、乾癬性関節炎、狼瘡及び骨吸収性疾患を含むもの；多発性硬化症、炎症性腸疾患であってクローン病を含むもの；喘息、慢性閉塞性肺疾患、気腫、鼻炎、重症筋無力症、グレーブズ病、同種移植の拒絶反応、乾癬、皮膚炎、アレルギー性障害、免疫複合疾患、カヘキシー、A R D S、毒素性ショック、心血管障害、心不全、心筋梗塞、アテローム性動脈硬化症、再灌流傷害、A I D S 及び癌を含む。

【誤訳訂正 2 1】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0 0 5 9

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【 0 0 5 9 】

さらなる側面では、本発明は、治療における使用のための医薬の製造における前に定義したような、式 (I) の化合物、又はその薬学的に許容される塩又は溶媒和物の使用を提供する。

【誤訳訂正 2 2】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0 0 6 2

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【 0 0 6 2 】

予防は、所望の疾患又は状態の既往がある、又はその他そのような危険が増大していると考えられる、ヒトの処置を特に表すことが期待される。特定の疾患又は状態を発症する危険の有るヒトは、該疾患又は状態の家族歴を有するもの、又は該疾患又は状態を発生しやすいと、遺伝的試験又はスクリーニングによって同定されたものを一般に含む。

【誤訳訂正 2 3】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0 0 6 5

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【 0 0 6 5 】

前記の治療的使用のために、投与される用量は、もちろん、使用される化合物、投与の様式、望まれる処置及び適応される障害で変化する。

【誤訳訂正 2 4】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0 0 6 6

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【 0 0 6 6 】

式 (I) の化合物及びその薬学的に許容される塩及び溶媒和物を、それ自体で使用し得るが、一般に式 (I) の化合物 / 塩 / 溶媒和物 (活性成分) を薬学的に許容されるアジュバント、希釈剤又は担体と組み合わせてなる医薬組成物の形態で投与する。投与の様式に依存して、医薬組成物は好ましくは、0 . 0 5 ないし 9 9 % w (重量パーセント)、より好ましくは 0 . 0 5 ないし 8 0 % w、なおより好ましくは 0 . 1 0 ないし 7 0 % w、そしてさらにより好ましくは 0 . 1 0 ないし 5 0 % w、の活性成分を含み、すべての重量パー

センテージは総組成物に基づく。

【誤訳訂正 25】

【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】

本発明はまた、薬学的に許容されるアジュバント、希釈剤又は担体と組み合わせた、前に定義したような、式(I)の化合物、又はその薬学的に許容される塩又は溶媒和物を含む医薬組成物を提供する。

【誤訳訂正 26】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0069

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0069】

該医薬組成物は、溶液剤、懸濁剤、ヘプタフルオロアルカンエアロゾル剤及び乾燥粉末製剤の形態で、局所的に（例えば、肺及び/又は気道又は皮膚に）；全身的に、例えば、錠剤、カプセル剤、シロップ、粉末又は顆粒剤の形態で経口投与によって、又は溶液剤又は懸濁剤の形態で非経腸投与によって、又は皮下投与によって、又は坐薬の形態で直腸投与によって、又は経皮的に投与され得る。好適な医薬製剤の選択及び製造の慣行的な手法は、例えば、"Pharmaceuticals - The Science of Dosage Form Designs", M. E. Aulton, Churchill Livingstone, 1988に記載される。

本発明は、以下の実施例によって例示するが限定しない：

【誤訳訂正 27】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0070

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0070】

実施例 1

3 - [(アミノカルボニル) アミノ] - 5 - フェニル - 2 - チオフェンカルボキサミド

3 - アミノ - 5 - フェニル - 2 - チオフェンカルボキサミド (0.5 g)、トリメチルシリルイソシアネート (3 mL)、ジクロロメタン (15 mL) 及びジメチルホルムアミド (3 mL) を、3日間、加熱還流した。反応混合物を冷却し、得られた固体を濾別し、メタノールでそれからエーテルで洗浄し、表題の尿素を得た (0.39 g)。

m.p. >300 .

¹H NMR (DMSO-D₆) 10.06 (1H, s), 8.25 (1H, s), 7.62 (2H, d), 7.50-7.37 (5H, m), 6.63 (2H, s).

【誤訳訂正 28】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0071

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0071】

実施例 2

3 - [(アミノカルボニル) アミノ] - 5 - (3 - クロロフェニル) - 2 - チオフェンカルボキサミド

a) メチル 3 - アミノ - 5 - (3 - クロロフェニル) - 2 - チオフェンカルボキシレー
ト

オキシ塩化リン (6 . 7 m L) をジメチルホルムアミド (1 1 m L) に、内部温度 2 5 以下を保持するために氷冷却しながら添加した。2 0 分後、(3 - クロロフェニル) エタノン (5 g) を、内部温度 3 0 以下を保持しつつ、少しずつ添加した。反応混合物を 5 0 に加熱し、それからヒドロキシルアミン塩酸塩 (1 0 g) で注意深く処理した。反応混合物を、2 0 分間室温で攪拌し、そして水 (5 0 m L) を添加した。さらに 3 0 分後、反応混合物を、酢酸エチルで 3 回抽出した。合わせた抽出物を、塩水で洗浄し、乾燥し ($MgSO_4$)、そして蒸発させ、オイルを得た。このオイルをメタノール (5 0 m L) に溶解し、そしてメチルメルカプトアセテート (2 . 7 m L) 及びナトリウムメトキシド (メタノール中の 2 5 % 溶液の 7 . 3 m L) で処理した。1 時間の還流後、冷却された反応混合物は 3 分の 1 の体積に減少し、そして水を添加した。反応混合物を、3 回酢酸エチルで抽出した。あわせた抽出物を乾燥し ($MgSO_4$)、溶媒を蒸発させ、そして残渣をジクロロメタン / イソヘキサン混合物で溶出させるシリカのクロマトグラフにかけ、副題のエステルを得た (2 . 0 g)。

m.p. 105-6 .

MS (EI) 267 (M)⁺.

¹H NMR (DMSO-D6) 7.68 (1H, s); 7.60 (1H, m); 7.48 (2H, m); 7.02 (1H, s); 6.60 (2H, s); 3.74 (3H, s).

【誤訳訂正 2 9】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0 0 7 2

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0 0 7 2】

b) 3 - アミノ - 5 - (3 - クロロフェニル) - 2 - チオフェンカルボン酸

メチル 3 - アミノ - 5 - (3 - クロロフェニル) - 2 - チオフェンカルボキシレート (1 . 0 g)、2 M 水酸化ナトリウム (2 m L) 及びメタノール (1 0 m L) を 2 日間 7 0 で加熱した。メタノールを蒸発させ、そして残渣を 2 M 塩酸で酸性化した。酢酸エチルへの抽出、次いで乾燥 ($MgSO_4$) 及び溶媒の蒸発により、副題の酸を得た (0 . 8 g)。

MS (APCI) 252 (M+H)⁺.

¹H NMR (DMSO-D6) 7.62 (1H, d); 7.60 (1H, m); 7.43 (2H, m); 7.02 (1H, s).

【誤訳訂正 3 0】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0 0 7 3

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0 0 7 3】

c) 3 - アミノ - 5 - (3 - クロロフェニル) - 2 - チオフェンカルボキサミド

3 - アミノ - 5 - (3 - クロロフェニル) - 2 - チオフェンカルボン酸 (0 . 8 g) 及び塩化チオニル (2 0 m L) を、1 時間加熱還流した。冷却後、過剰の塩化チオニルを蒸発させ、そして最終的なトレースをトルエンと共沸させることによって除去した。残渣をアセトニトリル (5 0 m L) に溶解し、そしてアンモニア (d 0 . 8 8 , 1 0 m L) を添加した。1 時間攪拌後、溶媒を蒸発させ、そして残渣を酢酸エチル / ジクロロメタン混合物で溶出させるシリカのクロマトグラフにかけた。エーテルで磨砕して副題のアミドを得た (0 . 4 8 g)。

m.p. 164-5

MS (APCI) 253 (M+H)⁺.

¹H NMR (DMSO-D6) 7.62 (1H, d); 7.55 (1H, dd); 7.45 (2H, m); 7.02 (1H, s); 6.98 (2H, s); 6.50 (2H, s).

【誤訳訂正 3 1】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0 1 1 2

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0 1 1 2】

b) 2 - [(アミノカルボニル) アミノ] - 4 - メチル - 5 - (4 - クロロフェニル) - 3 - チオフェンカルボキサミド

2 - アミノ - 4 - メチル - 5 - (4 - クロロフェニル) - 3 - チオフェンカルボキサミド (0 . 4 4 g) を、アセトニトリル (2 5 m L) 中に懸濁し、そしてトリクロロアセチルイソシアネート (0 . 2 m L) を 1 0 分にわたり攪拌しながら滴下した。さらに 3 時間室温で攪拌を継続し、それからメタノール (1 0 m L) 中のアンモニアの 2 M 溶液を添加し、そしてさらに 2 時間攪拌を継続した。溶媒を蒸発させ、そして残渣を水で処理した。得られた固体を濾別し、そしてより多い水で洗浄した。粗生成物をジクロロメタン / メタノール混合物で溶出させるシリカゲルのクロマトグラフにかけた。エーテルで磨砕し表題の尿素を得た (0 . 1 g)。

MS (ES) 310 (M+H)⁺.

¹H NMR (DMSO-D₆) 10.05 (1H, s), 7.4 (2H, d), 7.35 (2H, d), 7.25 (2H, m), 6.8 (2H, s), 2.25 (3H, s).

【誤訳訂正 3 2】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0 1 2 9

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0 1 2 9】

a) (2 - ピリジル) アセトン

2 - ピコリン (2 g) を、テトラヒドロフラン (3 0 m l) 中に溶解し、そして溶液を - 7 5 に冷却した。ブチルリチウム (ヘキサン中の 1 . 6 M 溶液の 1 4 . 7 3 m l) を、滴下し、そして混合物を 2 時間攪拌した。ジメチルアセトアミド (1 . 8 7 m l) をついで滴下し、そして反応物を室温まで暖めるに任せ、そしてさらに 2 時間攪拌を継続した。水 (8 . 6 m l) 及び 3 6 % 塩酸 (1 . 3 m l) を添加し、さらに 3 0 分間攪拌後、酢酸エチルを添加した。分離した溶媒相を、塩水で洗浄し、それから乾燥した (M g S O₄)。蒸発させるとオイルが得られ、そしてさらなる精製なくして使用した。

MS (ES) 134 (M-H)⁻.

¹H NMR (CDCl₃) 8.6 (1H, m), 7.6 (1H, m), 7.2 (2H, m), 3.9 (2H, s), 2.2 (3H, s).

【誤訳訂正 3 3】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0 1 3 4

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0 1 3 4】

a) (4 - ピリミジル) アセトン

4 - メチルピリミジン (2 g) を、アルゴン下、乾燥テトラヒドロフラン (6 5 m l) 中で攪拌しそして溶液を - 7 8 に冷却した。リチウムジイソプロピルアミド (1 3 . 8 m l , 2 M 溶液) を 2 0 分にわたり滴下し、そして - 7 8 で 1 . 5 時間攪拌を継続した後、N - メトキシ - N - メチルアセトアミド (2 . 4 9 m l) を滴下した。反応混合物を、- 7 8 でさらに 4 0 分間攪拌した後、1 . 2 5 時間にわたり室温に温まるに任せ、次いで飽和水性炭酸ナトリウム及び酢酸エチルの間で分配させた。層を分離し、そして水性層をさらに酢酸エチルで抽出した。合わせた抽出物を塩水で洗浄し、乾燥し (M g S O₄)、濾過し、そして蒸発させた。残渣を、ヘキサン中の 4 0 - 5 0 % 酢酸エチルで溶出させるシリカゲルのカラムクロマトグラフィーによって精製し、オイルを得て、静置し

て結晶化させた (0 . 7 0 g , 2 4 %) 。

MS (ES) 135 (M-H)⁻。

¹H NMR (CDCl₃) 14.40 (1H, s), 8.75 (1H, s), 8.35 (1H, d), 6.74 (1H, dd), 5.29 (1H, s), 2.06 (3H, s)。

【誤訳訂正 3 4】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0 1 4 1

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0 1 4 1】

(4 - [2 - (1 - ピペリジニル) エトキシ] フェニル) アセトン を 以下 の よう に 製 造 し た : -

(4 - ヒドロキシフェニル) アセトン (1 . 5 g) 、 N - クロロエチルピペリジンヒドロクロリド (2 . 2 g) 及び炭酸カリウム (3 . 0 g) を、ジメチルホルムアミド (1 5 m L) 中 で 攪 拌 し、そし て 8 0 で 8 時 間 加 熱 し た。反 応 混 合 物 を、冷 却 し そ し て 酢 酸 エチル 及 び 水 の 間 で 分 配 し た。分 離 し た 溶 媒 相 を 飽 和 塩 水 で 2 回 洗 浄 し、そ れ か ら 乾 燥 (M g S O₄) し た。得 ら れ た オイル を さ ら な る 精 製 な く し て 使 用 し た。

MS (ES) 262 (M+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 1 4 3

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0 1 4 3】

(4 - [2 - (ジエチルアミノ) エトキシ] フェニル) アセトン を、実 施 例 4 9 (a) と 類 似 の 方 法 で 製 造 し た。

MS (ES) 249 (M+H)⁺。

【誤訳訂正 3 6】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0 1 4 4

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0 1 4 4】

実施例 5 1

2 - [アミノカルボニル) アミノ] - 4 - メチル - 5 - (2 - フリル) - 3 - チオフェンカルボキサミド

実施例 2 6 の方法によって、1 - (2 - フリル) - プロパン - 2 - オンを使用して製造した。

1 - (2 - フリル) - プロパン - 2 - オンを以下のように製造した : -

a) 1 - (2 - フリル) - プロパン - 2 - オール

5 に冷却された、フラン (7 . 9 3 g) のテトラヒドロフラン (1 0 0 m l) 中の溶液へ、n - ブチルリチウム (8 0 . 2 m l , ヘキサン中の 1 . 6 M) を滴下した。混合物を 2 時間攪拌した。プロピレンオキシド (1 2 . 2 m l) の溶液を滴下し、そして得られた混合物を 0 で 1 時間攪拌した。反応混合物を、飽和塩化アンモニウムでクエンチし、そしてジエチルエーテルで抽出した。有機物を乾燥し (M g S O₄) 及び濃縮した。粗オイルを蒸留しそして 1 - (2 - フリル) - プロパン - 2 - オール (3 . 8 5 g , b . p . 6 8 - 7 0 、 6 . 0 m m において) を得た。

¹H NMR (CDCl₃) 7.35 (1H, d), 6.3 (1H, m), 6.1 (1H, d), 4.1 (1H, m), 2.7-2.9 (2H, m), 1.8 (1H, s), 1.2 (3H, d)。

【誤訳訂正 3 7】

【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】

b) 1 - (2 - フリル) - プロパン - 2 - オン

1 - (2 - フリル) - プロパン - 2 - オール (3.25 g) のジクロロメタン (200 ml) 中の溶液に、ピリジニウムクロクロメート (13.0 g) を一遍に添加した。得られる混合物を室温で5時間攪拌し、それからシリカのスモールベッド (small bed of silica) を経由して濾過した。有機物を蒸発させ、粗生成物を得て、これをさらなる精製なくして使用した (3.53 g)。

^1H NMR (CDCl_3) 7.4 (1H, d), 6.35 (1H, m), 6.2 (1H, d), 3.7 (2H, s), 2.2 (3H, s).

【誤訳訂正38】

【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) 2 - [(アミノカルボニル) アミノ] - 4 - トリフルオロメチル - 5 - フェニル - 3 - チオフェンカルボキサミド

2 - アミノ - 4 - トリフルオロメチル - 5 - フェニル - 3 - チオフェンカルボキサミド (0.35 g) を、テトラヒドロフラン (10 ml) 中に懸濁し、そしてトリクロロアセチルイソシアネート (0.19 g) を5分にわたり攪拌しながら滴下した。攪拌を1時間室温で継続し、それからメタノール (10 ml) 中のアンモニアの2M 溶液を添加し、攪拌をさらに12時間継続した。沈殿が形成し、ろ別し、そして酢酸エチル (5 ml) で洗浄し、表題の尿素を得た (0.12 g)。

MS (ES) 328 (M-H) $^-$.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) 9.2 (1H, s), 7.6 (2H, s), 7.35-7.45 (5H, m), 6.6 (2H, s).

【誤訳訂正39】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0151

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0151】

c) 1 - (4 - メチルチアゾール - 2 - イル) - プロパン - 2 - オン

2, 4 - ジメチルチアゾール (2 g) の乾燥テトラヒドロフラン (20 ml) 中の溶液へ、 -70°C でアルゴン下で、ヘキサン (12 ml) 中の1.6M n - ブチルリチウム (12 ml) を、温度を -70°C 以下に保持しつつ、滴下した。 -60°C で30分間の攪拌後、N - メトキシ - N - メチルアセトアミド (1.9 ml) を添加した。混合物を环境温度に暖めるに任せ、それから水及び酢酸エチルの間に分配した。有機相を (MgSO_4) で乾燥し、そして溶媒を減圧で除去し黄色オイルを得た。これを溶離剤としてイソヘキサン/酢酸エチル/イソヘキサン勾配を使用するカラムクロマトグラフィーによって精製し、黄色オイルとして生成物を得た (630 mg, 23%)。

NMR (CDCl_3) 6.84 (1H, s), 4.1 (2H, s), 2.44 (3H, s), 2.27 (3H, s).

MS (M+H) $^+$ 156.

【誤訳訂正40】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0153

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【 0 1 5 3 】

b) 2 - アミノ - 4 - メチル - 5 - フェニル - 3 - チオフェンカルボキサミド

2 - シアノ - 3 - ベンジル - 2 - ブテン酸アミド (E / Z 混合物) (1 . 0 g)、モルフオリン (0 . 5 m L) 及び硫黄 (0 . 1 8 g) のエタノール (1 0 m L) 中の混合物を、40 で3時間加熱撹拌した。冷却後、混合物を微量の不溶物から濾過し、そして濾液を水に添加した。得られた沈殿を濾別し、そしてさらなる水で洗浄し、次いで2 - プロパノールから結晶化させた (0 . 3 5 g)。

MS (ES) 233 (M+H)⁺.

¹H NMR (DMSO-D₆) 7.4 (2H, m), 7.25 (3H, m), 6.9 (2H, s), 6.8 (2H, s), 2.2 (3H, s).

【 誤 訳 訂 正 4 1 】

【 訂 正 対 象 書 類 名 】 明 細 書

【 訂 正 対 象 項 目 名 】 0 1 5 4

【 訂 正 方 法 】 変 更

【 訂 正 の 内 容 】

【 0 1 5 4 】

c) 2 - [(アミノカルボニル) アミノ] - 4 - メチル - 5 - フェニル - 3 - チオフェンカルボキサミド

2 - アミノ - 4 - メチル - 5 - フェニル - 3 - チオフェンカルボキサミド (0 . 1 8 g) の氷酢酸 (5 m L) 及び水 (0 . 5 m L) 中の混合物に、ナトリウムイソシアネート (1 0 1 m g) を添加した。得られた溶液を、室温で4時間撹拌し、それから水に注いだ。沈殿をろ別し、そしてさらなる水で洗浄した。生成物をジクロロメタン / メタノール混合物で溶出させるシリカゲルのクロマトグラフにかけ、表題の生成物を固体として得た (3 0 m g)。

MS (ES) 276 (M+H)⁺.

¹H NMR (DMSO-D₆) 10.05 (1H, s), 7.4 (5H, m), 7.35 (1H, m), 6.6 (2H, s), 6.4 (2H, m), 2.4 (3H, s).

【 誤 訳 訂 正 4 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 】

出発の 1 - (3 - メチル - イソキサゾール - 5 - イル) - プロパン - 2 - オンは、以下のように製造した：

- 7 5 に冷却された、3, 5 - ジメチルイソキサゾール (5 . 2 8 g) のテトラヒドロフラン (8 0 m L) 中の溶液に、n - ブチリチウム (3 7 . 4 m L , ヘキサン中の 1 . 6 M 溶液) を滴下した。添加の完了後、混合物を - 7 5 で2時間撹拌した。N - メトキシ - N - メチルアセトアミドのテトラヒドロフラン (1 0 m L) 中の溶液を、15分にわたり、滴下した。混合物を室温に暖めて、それからさらに2時間撹拌した。混合物を飽和酢酸アンモニウムでクエンチし、そしてジエチルエーテルで抽出した。有機物を合わせ、乾燥し (M g S O ₄)、そして濃縮した。粗生成物を、ジエチルエーテル / ヘキサンの 1 : 1 混合物で溶出させるシリカゲルのクロマトグラフにかけ、表題の化合物をオイルとして得た (1 . 5 7 g)。

MS (ES) 140 (M+H)⁺.

¹H NMR (CDCl₃) 6.1 (1H, s), 3.8 (2H, s), 2.3 (3H, s), 2.2 (3H, s).

【 誤 訳 訂 正 4 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】

【0161】

e) 2 - アミノ - 5 - (4 - シアノフェニル) - 3 - チオフェンカルボキサミド

2 - アセチルアミノ - 3 - シアノ - 5 - (4 - シアノフェニル) チオフェン (470 mg) を、エタノール (15 ml) 及び濃硫酸 (1.5 ml) 中で 2.5 時間加熱還流した。反応混合物を冷却し、そして減圧で濃縮した。残渣を冷却しながら 2 N 水酸化ナトリウムで塩基性化し、そして生成物を濾別しそして乾燥した (360 mg)。

MS (ES) 242 (M-H)⁻.

¹H NMR (DMSO-D6) 7.8 (1H, s), 7.7 (4H, m), 7.5 (2H, d), 7.3 (1H, bs), 7.0 (1H, bs).

【誤訳訂正 4 4】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0166

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0166】

a) 2 - (2 - メトキシビニル) ピリジン

攪拌されている、メトキシメチルトリフェニルフォスフォニウムクロリド (12.48 g) のテトラヒドロフラン (60 ml) 中の懸濁物を、アルゴン下で氷浴中で冷却した。カリウム *tert* - ブトキシド (36.41 ml, テトラヒドロフラン中の 1 M 溶液) を次いで、30 分間に渡り滴下し、深オレンジ - 赤色を得た。攪拌を 0 ~ 5 で 50 分間継続し、次いで混合物を - 78 に冷却した。2 - ピリジンカルボキシアルデヒドを滴下し、そして - 78 でさらに 2 時間攪拌を継続し、室温に暖め、そして 2 時間攪拌した。ヘキサン (100 ml) を添加し、混合物を濾過しそして濾液を減圧で蒸発させた。残渣をヘキサン中の 10 % 酢酸エチルで溶出させるシリカゲルのカラムクロマトグラフィーによって精製し、純粋なシス - 2 - (2 - メトキシビニル) ピリジンを得た (0.91 g, 24 %) :

¹H NMR (CDCl₃) 8.51 (1H, d), 7.88 (1H, d), 7.63 - 7.55 (1H, m), 7.02 (1H, dd), 6.35 (1H, d, J = 7 Hz), 5.50 (1H, d, J = 7 Hz), 3.84 (3H, s);

及びシス : トランス生成物の混合物 (1 : 1, 2.54 g, 67%) :

¹H NMR (CDCl₃) 8.52 - 8.49 (0.5H, m), 8.46 - 8.41 (0.5H, m), 7.86 (0.5H, d), 7.63 - 7.48 (1.5H, m), 7.07 - 6.95 (1.5H, m), 6.35 (0.5H, d, J = 7 Hz), 5.87 (0.5H, d, J = 13 Hz), 5.50 (0.5H, d, J = 7 Hz), 3.84 (1.5H, s), 3.73 (1.5H, s).

【誤訳訂正 4 5】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0174

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0174】

5 - (2 - メトキシピリジン) カルボキシアルデヒドを以下のように製造した :

a) 臭素 (0.99 ml) を、攪拌されている、酢酸ナトリウム (1.59 g) 及び 2 - メトキシピリジン (1.93 ml) の酢酸 (10 ml) 中の懸濁物へ、滴下した。反応混合物を、室温で 25 分間攪拌し、次いで 80 で 2.5 時間加熱した。混合物を次いで冷却するに任せ、氷水に注ぎ、2 M 水酸化ナトリウムで中和し、そしてエーテルで抽出した。合わせた抽出物を乾燥し (MgSO₄)、濾過し、そして蒸発させた。粗生成物を、ヘキサン中の 5 % 酢酸エチルで溶出させるシリカゲルのカラムクロマトグラフィーによって精製し、5 - プロモ - 2 - メトキシピリジンを無色オイルとして得た (1.75 g, 51%)。

MS (ES) 190, 188 (M+H)⁺.

¹H NMR (CDCl₃) 8.20 (1H, d), 7.63 (1H, dd), 6.65 (1H, d), 3.90 (3H, s).

【誤訳訂正 46】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0175

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0175】

b) 5 - ブロモ - 2 - メトキシピリジン (1 . 53 g) を乾燥テトラヒドロフラン (35 ml) 中でアルゴン下で - 78 で攪拌した。ブチルリチウム (6 . 6 ml , 1 . 6 M 溶液) を、溶液に滴下し、 - 78 で 1 . 5 時間攪拌を継続した。ジメチルホルムアミド (1 . 3 ml) をついで滴下し、 - 78 でさらに 30 分間攪拌を継続した後、室温に温まるに任せた。反応混合物を、飽和水性炭酸水素ナトリウムに注ぎ、そして水性相をエーテルで抽出した。合わせた抽出物を乾燥し ($MgSO_4$)、濾過し、そして蒸発させた。残渣を、シリカゲルのカラムクロマトグラフィーによって精製し、白色固体として 5 - (2 - メトキシピリジン) カルボキシアルデヒドを得た (0.91 g, 81%)。

1H NMR ($CDCl_3$) 9.95 (1H, s), 8.63 (1H, d), 8.06 (1H, dd), 6.85 (1H, d), 4.04 (3H, s) .

【誤訳訂正 47】

【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】

実施例 64

2 - [(アミノカルボニル) アミノ] - 5 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 3 - チオフェンカルボキサミド

a) 2 - アミノ - 3 - チオフェンカルボキサミド

2 , 5 - ジヒドロキシ - 1 , 4 - ジチアン (25 g) 及びシアノアセトアミド (19 . 3 g) のエタノール (120 mL) 中の懸濁物を攪拌しそして 50 に加熱した。トリエチルアミン (9 . 2 ml) を 15 分にわたり添加し、そして混合物を 50 でさらに 2 時間攪拌した。氷冷後、固体を濾別しそして乾燥した (21 . 4 g) 。

【誤訳訂正 48】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0188

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0188】

実施例 69

2 - [(アミノカルボニル) アミノ] - 5 - (3 , 5 - ジメチル - イソキサゾール - 4 - イル) - 3 - チオフェンカルボキサミド

実施例 64 (d) の方法によって、 3 , 5 - ジメチルイソキサゾリル - 4 - ボロン酸から製造した。

MS (ES) 279 (M-H)⁻ .

1H NMR (DMSO- D_6) 11.0 (1H, s), 7.8 (1H, s), 7.4 (1H, s), 7.3 (1H, s), 6.9 (2H, s), 2.53 (3H, s), 2.3 (3H, s) .

【誤訳訂正 49】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0190

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0190】

実施例 7 12 - [(アミノカルボニル) アミノ] - 5 - (2 - ピロリル) - 3 - チオフェンカルボキ
サミド

2 - [(アミノカルボニル) アミノ] - 5 - (2 - (N - t - ブトキシカルボニル) ピ
ロリル) - 3 - チオフェンカルボキサミド (0 . 1 g)、水 (0 . 1 m l) 及びトリフル
オロ酢酸 (2 m l) を、室温で 8 分間攪拌した後、飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (1 5 m
l) に滴下した。生成物を、酢酸エチルに抽出し、そして有機層を分離した。粗生成物を
メタノール / ジクロロメタン混合物で溶出させるシリカゲルのクロマトグラフにかけた。
溶媒を除去し生成物を収集した (0 . 0 4 g)。

MS (ES) 249 (M-H)⁻.

¹H NMR (DMSO-D6) 11.04 (1H, s), 10.86 (1H, s), 7.5 (1H, s), 7.2-7.15 (2H, m), 6.8
5 (2H, s), 6.7 (1H, m), 6.15 (1H, m), 6.05 (1H, m).

【誤訳訂正 5 0】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0 1 9 1

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0 1 9 1】

実施例 7 22 - [(アミノカルボニル) アミノ] - 5 - (5 - ピリミジニル) - 3 - チオフェンカル
ボキサミド

トリイソプロピルボレート (1 . 4 8 m l) を、攪拌されている、5 - プロモピリミジ
ン (2 0 0 m g) のテトラヒドロフラン (1 0 m l) 中の溶液にアルゴン下で添加した。
溶液を次いで - 7 8 に冷却し、そして n - ブチルリチウム (3 . 3 0 m l , ヘキサン中
の 1 . 6 M 溶液) を滴下した。攪拌を - 7 8 で 5 分間継続した後、反応混合物を室温
に温まるに任せた。溶媒を減圧で除去し、ジメトキシエタン (1 2 m l)、次いで 2 - [(ア
ミノカルボニル) アミノ] - 5 - プロモ - 3 - チオフェンカルボキサミド (2 0 0 m
g) 及び飽和炭酸水素ナトリウム水素水溶液 (3 . 5 m l) を添加した。フラスコをアル
ゴンでパージし、そしてテトラキス (トリフェニルフォスフィン) パラジウム (0) (9
0 m g) を添加した。混合物を 9 0 で 4 時間加熱し、次いで冷却するに任せた。溶媒を
減圧で除去し、そして残渣を 2 M 水酸化ナトリウム及びジクロロメタン中の 1 0 % メ
タノールに溶かした。層を分離させ、そして水性層を濾過し、少量の不溶物を除去した。
濾液を次いで 6 M 塩酸で中和し、そして形成された沈殿を濾過によって収集し、水で洗
浄し、そして乾燥した。生成物を次いでメタノールで磨砕し、ろ過によって収集し、そし
て高真空下で乾燥した (4 7 m g , 2 4 %)。

MS (ES) 264 (M+H)⁺.

¹H NMR (DMSO-D6) 11.02 (1H, bs), 9.01 (1H, s), 8.91 (2H, s), 7.93 (1H, s), 7.66
(1H, bs), 7.39 (1H, bs), 7.04 (2H, bs).

【誤訳訂正 5 1】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0 1 9 7

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0 1 9 7】

4 - [2 - (1 - ピペリジニル) エトキシ] プロモベンゼンを以下のように製造した : -
a) 4 - プロモフェノール (1 g)、N - (2 - クロロエチル) ピペリジンヒドロクロリ
ド (0 . 9 4 g) 及び炭酸カリウム (1 . 7 6 g) をジメチルホルムアミド (1 5 m l)
中で攪拌し、そして 6 0 で 1 5 時間攪拌した。反応混合物を冷却しそして酢酸エチル及
び水の間で分配した。分離溶媒層を 2 N 水酸化ナトリウムで 2 回洗浄し、飽和塩水で 1
回洗浄し、それから乾燥した (M g S O ₄)。得られたオイルをさらなる精製なくして使

用した。

MS (ES) 284 (M+H)⁺.

¹H NMR (DMSO-D₆) 7.2 (2H, d), 6.9 (2H, d), 4.05 (2H, m), 2.62 (2H, t), 2.38 (4H, m), 1.48 (4H, m), 1.36 (2H, m).

【誤訳訂正 5 2】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0 1 9 8

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0 1 9 8】

実施例 7 8

2 - [(アミノカルボニル) アミノ] - 5 - (4 - [2 - (1 - (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチル) ピペリジニル) エトキシ] フェニル) - 3 - チオフェンカルボキサミド

実施例 7 2 におけるように、4 - [2 - (2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチル - 1 - ピペリジニル) エトキシ] プロモベンゼンであって実施例 7 7 (a) と類似の方法で製造されたものを使用して製造した。

MS(ES) 445(M+H)⁺.

¹H NMR (DMSO-D₆) 7.48 (2H, d), 6.96 (2H, d), 4.22 (2H, m), 3.62 (2H, m), 1.8 (4H, m), 1.56 (2H, m), 1.42 (6H, s), 1.36 (6H, s).

【誤訳訂正 5 3】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0 1 9 9

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0 1 9 9】

実施例 7 9

2 - [(アミノカルボニル) アミノ] - 5 - (4 - (チアゾール - 4 - イル - メトキシ) フェニル) - 3 - チオフェンカルボキサミド

実施例 7 2 におけるように、4 - [チアゾール - 4 - イル - メトキシ] プロモベンゼンであって実施例 7 7 (a) と類似の方法で製造されたものを使用して製造した。

MS(ES) 375(M+H)⁺.

¹H NMR (DMSO-D₆) 10.91 (1H, s), 9.1 (1H, s), 7.88 (1H, s), 7.82 (1H, bs), 7.75 (1H, s), 7.42 (2H, d), 7.24 (1H, bs), 7.08 (2H, d), 6.9 (1H, bs), 5.11 (2H, s).

【誤訳訂正 5 4】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0 2 0 0

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0 2 0 0】

実施例 8 0

2 - [(アミノカルボニル) アミノ] - 5 - (4 - [2 - (ジメチルアミノ) エトキシ] フェニル) - 3 - チオフェンカルボキサミド

実施例 7 2 におけるように、4 - [2 - (ジメチルアミノ) エトキシ] プロモベンゼンであって実施例 7 7 (a) と類似の方法で製造されたものを使用して製造した。

MS(ES) 349(M+H)⁺.

¹H NMR (DMSO-D₆) 11 (1H, s), 7.65 (1H, bs), 7.6 (1H, s), 7.5 (2H, d), 7.28 (1H, bs), 7.05 (2H, d), 6.9 (2H, bs), 4.45 (2H, t), 3.5 (2H, t), 2.85 (6H, s).

【誤訳訂正 5 5】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0 2 0 1

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0201】

実施例 8 1

2 - [(アミノカルボニル) アミノ] - 5 - (4 - [2 - (ジエチルアミノ) エトキシ] フェニル) - 3 - チオフェンカルボキサミド

実施例 7 2 におけるように、4 - [2 - (ジメチルアミノ) エトキシ] プロモベンゼンであって実施例 7 7 (a) と類似の方法で製造されたものを使用して製造した。

MS(ES) 377(M+H)⁺.

¹H NMR (DMSO-D₆) 11 (1H, s), 7.65 (1H, bs), 7.6 (1H, s), 7.5 (2H, d), 7.28 (1H, bs), 7.05 (2H, d), 6.9 (2H, bs), 4.35 (2H, t), 3.5 (2H, t), 3.25 (4H, m), 1.2 (6H, t).

【誤訳訂正 5 6】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0202

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0202】

実施例 8 2

2 - [(アミノカルボニル) アミノ] - 5 - (4 - [2 - (1 - モルフォリニル) エトキシ] フェニル) - 3 - チオフェンカルボキサミド

実施例 7 2 におけるように、4 - [2 - (1 - モルフォリニル) エトキシ] プロモベンゼンであって実施例 7 7 (a) と類似の方法で製造されたものを使用して製造した。

MS(ES) 391 (M+H)⁺.

¹H NMR (DMSO-D₆) 10.9 (1H, s), 7.55 (1H, s), 7.5 (2H, d), 7.15 (1H, bs), 7.05 (2H, d), 6.55 (2H, bs), 4.4 (2H, s), 3.8 (4H, s), 3.4-2.8 (6H, bm).

【誤訳訂正 5 7】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0203

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0203】

実施例 8 3

2 - [(アミノカルボニル) アミノ] - 5 - (2 - フリル) - 3 - チオフェンカルボキサミド

- 7 5 に冷却された、フラン (5 9 8 m g) の乾燥テトラヒドロフラン (1 5 m l) 中の溶液に、アルゴン下で、n - ブチルリチウム (7 . 1 6 m l , ヘキサン中の 1 . 6 M 溶液) を滴下した。混合物を - 1 0 に温まるに任せそしてこの温度で 1 時間攪拌した。混合物を - 6 0 に冷却し、そしてトリイソプロピルボレート (3 . 0 4 m l) を添加し、添加後、混合物を室温に温まるに任せ、そしてさらに 0 . 5 時間攪拌した。混合物を濃縮し、そしてジメトキシエタン (1 2 m l) 、 2 - [(アミノカルボニル) アミノ] - 5 - プロモ - 3 - チオカルボキサミド及び飽和重炭酸ナトリウム (5 . 5 m l) を添加した。混合物をアルゴンでパージし、そしてテトラキス (トリフェニルフォスフィン) パラジウム (0) (1 5 0 m g) を添加し、それからアルゴン雰囲気下で 4 時間還流した。混合物を濃縮し、それから酢酸エチル及び 2 N 水酸化ナトリウムの間で分配した。有機層を乾燥し (M g S O ₄) そして蒸発させた。残渣をメタノール / 塩化メチレン混合物で溶出させるシリカゲルのカラムクロマトグラフィーによって精製し、表題の化合物を固体として得た (1 5 2 m g) 。

MS (ES) 235 (M-NH₂)⁺.

¹H NMR (DMSO-D₆) 7.7 (1H, bs), 7.65 (1H, s), 7.5 (1H, s), 7.3 (1H, bs), 7.25 (1H

, bs), 7.0 (2H, bs), 6.5 (2H, dd).

【誤訳訂正 5 8】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0 2 0 4

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0 2 0 4】

実施例 8 4

2 - [(アミノカルボニル) アミノ] - 5 - (2 - (5 - メチルフリル)) - 3 - チオフ
エンカルボキサミド

実施例 8 3 と類似の方法で、2 - メチルフランから製造した。

MS (ES) 266 (M+H)⁺.

¹H NMR (DMSO-D₆) 11.0 (1H, bs), 7.7 (1H, bs), 7.4 (1H, s), 7.2 (1H, bs), 6.95 (2H, bs), 6.35 (1H, d), 6.1 (1H, d), 2.3 (3H, s).

【誤訳訂正 5 9】

【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】

出発材料を実施例 8 5 におけるように作成し、ただし 5 - アミノ - 2 - (4 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 1 , 3 - オキサゾール - 4 - カルボニトリルから出発し、クリーム状物を得た (6 1 %) 。

NMR (DMSO-D₆) 7.93 (2H, d), 7.82 (2H, d), 7.16 (2H, bs) 6.99 (1H, bs).

MS (M-H)⁻ 270.3.

【誤訳訂正 6 0】

【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】

実施例 8 7

2 - [(アミノチオカルボニル) アミノ - 5 - フェニル - 3 - チオフエンカルボキサミド

2 - アミノ - 5 - フェニル - 3 - チオフエンカルボキサミド (1 . 0 9 g , 5 mmol) 及びトリメチルシリルイソチオシアネート (0 . 8 5 ml , 6 mmol) の N , N - ジメチルアセトアミド中の溶液を 7 5 で 7 日間攪拌した。N , N - ジメチルホルムアミドを溶解まで添加した。溶媒を除去しそして得られたスラリーをイソヘキサン、次いで塩化メチレン及びジエチルエーテルで溶出させるシリカゲルのクロマトグラフィーに付し、生成物を黄色固体として得た (0 . 4 9 g , 3 5 %) 。

¹H NMR (DMSO-D₆, 300MHz) δ 12.59 (1H, s), 8.40 (2H, s), 7.85 (1H, s), 7.77 (1H, s), 7.53 (3H, d+s), 7.39 (2H, t), 7.25 (1H, t).

MS (ES) 278 (M+H)⁺.

【誤訳訂正 6 1】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0 2 1 0

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0 2 1 0】

化合物の薬理的評価

I K K 2 フィルターキナーゼアッセイ

化合物を、フィルターキナーゼアッセイを使用して I K K 2 の阻害について試験した。試験化合物をジメチルスルフォキシド (D M S O) 中で 1 0 m M に溶解した。次いで化合物を、キナーゼバッファー (0 . 1 m M E G T A 、 0 . 1 m M ナトリウムオルトバナデート及び 0 . 1 % β -メルカプトエタノールを含む 5 0 m M トリス、p H 7 . 4) 中に 4 0 倍に希釈した。キナーゼバッファー中の 2 . 5 % D M S O で、この溶液から 3 倍に連続希釈をした。2 0 μ l の化合物希釈物を、デュプリケートで 9 6 ウェルプレートのウェルに添加した。化合物の代わりに 2 0 μ l の、キナーゼバッファー中の 2 . 5 % の D M S O を、コントロールウェル (0 % 阻害) に添加した。化合物の代わりに 2 0 μ l の、0 . 5 M の E D T A を、バックグラウンドウェル (1 0 0 % 阻害) へ添加した。

【誤訳訂正 6 2】

【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】

ヘパリンにより抗凝血性である、ヒト血液 (2 5 0 m l) を、健康なボランティアから収集した。血液のアリコート (2 5 m l) を、5 0 m l ポリプロピレン遠心管中の 2 0 m l Lymphoprep (Nycomed) においてレイヤー化した。管を 2 5 0 0 r p m で 3 0 分間遠心分離した (Sorval RT600B) 。 P B M C s を含む 濁った層 を、先の細い Pasteur ピペットで収集し、8 つのクリーンなポリプロピレン遠心管 (管当たりおよそ 1 0 m l) に移し、そしてリン酸バッファー生食水 (P B S) で 5 0 m l に希釈した。これらの管を 2 0 0 0 r p m で 8 分間遠心分離した。P B S (1 0 m l) をそれぞれの細胞ペレットに添加し、そして細胞を穏やかに再懸濁した。細胞を 4 つの遠心管にプールし、P B S をそれぞれの管に添加し、5 0 m l までの体積とし、そして管を 1 4 0 0 r p m で 8 分間遠心分離した。細胞ペレットを再び、1 0 m l P B S 中に再懸濁し、2 つの遠心管にプールし、P B S で体積を 5 0 m l までとし、そして管を 9 0 0 r p m で 1 0 分間遠心分離した。

【誤訳訂正 6 3】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0 2 1 7

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0 2 1 7】

試験化合物を D M S O 中に 溶解して 1 0 m M とし、そして R P M I 培地で 2 5 0 倍に希釈した (4 0 μ M) 。次いで化合物を、R P M I 培地中の 0 . 4 % D M S O で 3 倍に連続的に希釈した。試験化合物希釈物のアリコート (5 0 μ l) を、9 6 ウェルプレートのウェルに移した。コントロールウェルは、化合物の代わりに R P M I 中の 0 . 4 % D M S O を含んだ。

【誤訳訂正 6 4】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0 2 1 8

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0 2 1 8】

細胞懸濁物のアリコート を (1 0 0 μ l) 、それぞれのウェルに添加し、そしてプレートを 3 7 ° で 3 0 分間インキュベートした。5 0 μ l の 4 0 μ g / m l L P S (Sigma , L-4130) を、ウェルに添加し、細胞による T N F α 生産を刺激し、そしてプレートを終夜 3 7 ° でインキュベートした。R P M I 培地 (5 0 μ l) を L P S の代わりにネガティブコントロールウェルに添加した。最終的なインキュベーション体積は、2 0 0 μ l であった。

【誤訳訂正 6 5】

【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】

上清中のTNF α （新しく収集され、又は-20℃で凍結貯蔵された）を、酵素免疫測定法（ELISA）を使用して測定した。ELISAプレート（96ウェルプレート）のウェルを、ヒツジ抗ヒトTNF α モノクローナル抗体（コートバッファー中に希釈された1 μ g/ml抗体の100 μ l；0.5Mカルボネート/ピカルボネートバッファー、pH9.6であって0.2g/lアジ化ナトリウムを含むもの）でコートし、そして4時間で終夜インキュベートすることによって調製した。ブランクウェルはコートしなかった。ウェルを、0.05% Tweenを含むPBS中の0.1% BSA（PBS/Tween）で1回洗浄し、ついでコートバッファー（200 μ l）中の1% BSAと1時間室温でインキュベートした。ウェルを次いでPBS/Tween中の0.1% BSAで3回洗浄した。

【誤訳訂正66】

【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】

PBMCインキュベーションからの上清のサンプルを、PBS/Tween中の1% BSAで3倍に希釈した。これらの希釈物の100 μ l アリコートをELISAプレートに添加した。他のウェルは、100 μ l TNF α 標準（10、3.3、1.1、0.37、0.12、0.04、0.014及び0 ng/ml）を含んだ。ELISAプレートを、室温で2時間インキュベートした後、ウェルをPBS/Tween中の0.1% BSAで3回洗浄した。ウサギ抗ヒトTNF α 抗体（2.5 μ g/ml 溶液の100 μ l）を、それぞれのウェルに添加し、そしてプレートを室温で1.5時間インキュベートした。ウェルを次いでPBS/Tween中の0.1% BSAで3回洗浄した。ヤギ抗ウサギIgG-ホースラディッシュペルオキシダーゼコンジュゲート（ICN，674371；10,000倍希釈物の100 μ l）を、それぞれのウェルに添加し、そしてプレートを室温で1.5時間インキュベートした。ウェルをPBS/Tween中の0.1% BSAで3回洗浄した。

【誤訳訂正67】

【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】

ペルオキシダーゼ基質を、1mg TMBタブレット（Sigma，T-5525）を100 μ l DMSO（100 μ l）中に溶解し、そしてこれ及び36 μ l UHPO（BDH，30559；25ml蒸留水に溶解した1gタブレット）を10ml 0.1M クエン酸/酢酸バッファー、pH6に添加することによって調製した。100 μ l 基質をそれぞれのウェルに添加し、そしてプレートを暗所で室温でおよそ30分間インキュベートした。反応を25 μ lの2M 硫酸をそれぞれのウェルに添加することによって停止させた。450nmの吸光度を96ウェルプレートスเปクトロフォトメーターで測定した。