(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号

特許第4104660号
(P4104660)

(45)発行日　平成20年6月18日(2008.6.18)　(24)登録日　平成20年4月4日(2008.4.4)

(51)Int.Cl.			F I		
C07H	17/08	(2006.01)	C07H	17/08	B
C07H	1/06	(2006.01)	C07H	1/06	
A61K	31/7048	(2006.01)	A61K	31/7048	
A61P	31/04	(2006.01)	A61P	31/04	

請求項の数 16　(全 17 頁)

(21)出願番号	特願平10-509038
(86)(22)出願日	平成9年7月28日(1997.7.28)
(65)公表番号	特表2002-514171(P2002-514171A)
(43)公表日	平成14年5月14日(2002.5.14)
(86)国際出願番号	PCT/US1997/013166
(87)国際公開番号	WO1998/004574
(87)国際公開日	平成10年2月5日(1998.2.5)
審査請求日	平成16年4月7日(2004.4.7)
審判番号	不服2005-21821(P2005-21821/J1)
審判請求日	平成17年11月11日(2005.11.11)
(31)優先権主張番号	08/681,695
(32)優先日	平成8年7月29日(1996.7.29)
(33)優先権主張国	米国(US)
(31)優先権主張番号	08/900,271
(32)優先日	平成9年7月25日(1997.7.25)
(33)優先権主張国	米国(US)

(73)特許権者　391008788
アボット・ラボラトリーズ
ＡＢＢＯＴＴ　ＬＡＢＯＲＡＴＯＲＩＥＳ
アメリカ合衆国、イリノイ州　６００６４、アボツト・パーク、アボツト・パーク・ロード　１００、エーピー６エー－１　Ｏ３７７
(74)代理人　100062007
弁理士　川口　義雄
(72)発明者　リウ，ジイ―ホワ
アメリカ合衆国、イリノイ・６００４８、グリーン・オークス、レイン・コート・３１６４５

最終頁に続く

(54)【発明の名称】クラリスロマイシンの結晶形態ＩＩの製造

(57)【特許請求の範囲】

【請求項１】

以下の：

８．３９±０．２０、９．３３±０．２０、１０．７２±０．２０、１１．３３±０．２０、１１．７４±０．２０、１２．２４±０．２０、１３．６２±０．２０、１３．９７±０．２０、１５．０３±０．２０、１６．３７±０．２０、１６．８０±０．２０、１７．１６±０．２０、１７．３８±０．２０、１７．９７±０．２０、１８．２０±０．２０、１８．９１±０．２０、１９．７５±０．２０、２０．３４±０．２０、２２．０８±０．２０、および２４．７９±０．２０

で示されるＸ線２－Θ角度位置を有することを特徴とする溶媒を含まない６－Ｏ－メチルエリスロマイシンＡ形態ＩＩ結晶の製造方法であって、該製造方法が、

工程（ａ）　６－Ｏ－メチルエリスロマイシンＡを以下の（ｉ）～（ｘｉｉ）から成る群から選択される溶媒で処理し：

（ｉ）炭素原子１～５個のアルカノール、但し、該アルカノールがエタノールまたはイソプロパノールではないことを条件とする；

（ｉｉ）炭素原子５～１２個の炭化水素；

（ｉｉｉ）炭素原子３～１２個のケトン；

（ｉｖ）炭素原子３～１２個のカルボキシルエステル、但し、該カルボキシルエステルが酢酸イソプロピルではないことを条件とする；

（ｖ）炭素原子４～１０個のエーテル；

（ｖｉ）ベンゼン；
（ｖｉｉ）炭素原子１～４個のアルキル、炭素原子１～４個のアルコキシ、ニトロおよびハロゲンから成る群から選択される１つまたはそれ以上の置換基で置換されたベンゼン；
（ｖｉｉｉ）極性非プロトン性溶媒；
（ｉｘ）式ＨＮＲ^{1}Ｒ^{2}［式中、Ｒ^{1}およびＲ^{2}はそれぞれ、水素または炭素原子１～４個のアルキルから選択され、但し、Ｒ^{1}およびＲ^{2}の両方が水素でないことを条件とする。］で示される化合物；
（ｘ）水混和性有機溶媒および水混和性アルカノールから成る群から選択される水混和性溶媒と水、
（ｘｉ）メタノールと以下の溶媒から成る群から選択される第二溶媒：
・炭素原子５～１２個の炭化水素；
・炭素原子２～５個のアルカノール；
・炭素原子３～１２個のケトン；
・炭素原子３～１２個のカルボキシルエステル；
・炭素原子４～１０個のエーテル；
・ベンゼン；および
・炭素原子１～４個のアルキル、炭素原子１～４個のアルコキシ、ニトロおよびハロゲンから成る群から選択される１つまたはそれ以上の置換基で置換されたベンゼン；および
（ｘｉｉ）炭素原子５～１２個の炭化水素と以下の溶媒から成る群から選択される第二溶媒：
・炭素原子３～１２個のケトン；
・炭素原子３～１２個のカルボキシルエステル；
・炭素原子４～１０個のエーテル；
・ベンゼン；
・炭素原子１～４個のアルキル、炭素原子１～４個のアルコキシ、ニトロおよびハロゲンから成る群から選択される１つまたはそれ以上の置換基で置換されたベンゼン；および
・極性非プロトン溶媒、
および
工程（ｂ）　工程（ａ）で得られた固形物をろ過し、周囲温度～５０℃の温度および水銀２インチ～９インチの圧力下の真空で乾燥して残留溶媒を除去して、６－Ｏ－メチルエリスロマイシンＡ形態ＩＩ結晶を単離する：
ことを含んで成る方法。
【請求項２】
前記工程（ａ）で用いる６－Ｏ－メチルエリスロマイシンＡがエリスロマイシンＡを６－Ｏ－メチルエリスロマイシンＡに変換して得られることを特徴とする請求項１に記載の方法。
【請求項３】
前記変換が、
（ｉ）　エリスロマイシンＡをエリスロマイシンＡ９－オキシム誘導体に変換し；
（ｉｉ）　工程（ｉ）で製造されるエリスロマイシンＡ９－オキシム誘導体の２’および４”ヒドロキシ基を保護し；
（ｉｉｉ）　工程（ii）の生成物をメチル化剤と反応させ；
（ｉｖ）　工程（iii）の生成物を脱保護および脱オキシムして、６－Ｏ－メチルエリスロマイシンＡを生成する；
ことを含む請求項２に記載の方法。
【請求項４】
溶媒が、水と水混和性有機溶媒または水混和性アルカノールから成る請求項１に記載の方法。
【請求項５】
溶媒が、水と水混和性有機溶媒または水混和性アルカノールを、１：１容量部の比率で含

む請求項４に記載の方法。
【請求項６】
溶媒が、水と水混和性有機溶媒から成る請求項４に記載の方法。
【請求項７】
水混和性有機溶媒がテトラヒドロフランである請求項６に記載の６－Ｏ－メチルエリスロマイシンＡ形態ＩＩ結晶の製造方法。
【請求項８】
溶媒が、水と水混和性アルカノールから成る請求項４に記載の方法。
【請求項９】
水混和性アルカノールが、メタノール、エタノールおよびイソプロパノールから成る群から選択される請求項８に記載の方法。
【請求項１０】
溶媒が、メタノールと以下の溶媒から成る群から選択される第二溶媒：
・炭素原子５～１２個の炭化水素；
・炭素原子２～５個のアルカノール；
・炭素原子３～１２個のケトン；
・炭素原子３～１２個のカルボキシルエステル；
・炭素原子４～１０個のエーテル；
・ベンゼン；および
・炭素原子１～４個のアルキル、炭素原子１～４個のアルコキシ、ニトロおよびハロゲンから成る群から選択される１つまたはそれ以上の置換基で置換されたベンゼン；
から成る請求項１に記載の方法。
【請求項１１】
溶媒が、メタノールと炭素原子２～５個のアルカノールまたは炭素原子３～１２個のカルボキシルエステルから成る請求項１０に記載の方法。
【請求項１２】
溶媒が、メタノールと炭素原子２～５個のアルカノールまたは炭素原子３～１２個のカルボキシルエステルを、１：１容量部の比率で含む請求項１１に記載の方法。
【請求項１３】
溶媒が、メタノールとエタノールまたは酢酸イソプロピルから選択される第二溶媒から成る請求項１１に記載の方法。
【請求項１４】
溶媒が、式HNR^1R^2［式中、R^1およびR^2はそれぞれ、水素または炭素原子１～４個のアルキルから選択され、但し、R^1およびR^2の両方が水素でないことを条件とする。］で示される化合物から成る請求項１に記載の方法。
【請求項１５】
溶媒がイソプロピルアミンである請求項１４に記載の方法。
【請求項１６】
溶媒が、
アセトン、
ヘプタン、
トルエン、
メチルｔｅｒｔ－ブチルエーテル、
Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、
酢酸エチル、
キシレン、
イソプロパノール－水、
テトラヒドロフラン－水、
エタノール－水、
エチルエーテル、

酢酸アミル、
酢酸イソプロピル－メタノール、
ジイソプロピルエーテル、
酪酸イソプロピル、
イソプロピルアミン、および
メタノール－エタノール、
から成る群から選択される請求項１に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

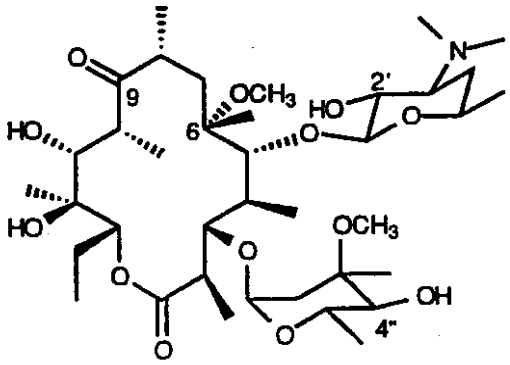
本出願は、１９９６年７月２９日出願の係属中の米国出願第０８／６８１６９５号の一部継続出願である。

技術分野

本発明は、治療的有効性を有する化合物およびその製造方法に関する。本発明は特に、６－Ｏ－メチルエリスロマイシンＡ結晶形態ＩＩの直接単離の方法に関する。

発明の背景

６－Ｏ－メチルエリスロマイシンＡ（クラリスロマイシン、ＢＩＡＸＩＮ）は、グラム陽性細菌、いくつかのグラム陰性細菌、嫌気性細菌、Ｍｙｃｏｐｌａｓｍａ、およびＣｈｌａｍｉｄｉａに対して優れた抗細菌活性を示す、式：



６－Ｏ－メチルエリスロマイシンＡ

で示される半合成マクロライド抗生物質である。それは酸性条件下において安定であり、経口投与した場合に有効である。クラリスロマイシンは、子供および成人における上部気管の治療に有効である。

【図面の簡単な説明】

図１ａ、１ｂおよび１ｃは独立に、６－Ｏ－メチルエリスロマイシンＡ形態Ｉの粉末Ｘ線回折スペクトル、赤外スペクトル、および示差走査熱量計（ＤＳＣ）のサーモグラムを示す。

図２ａ、２ｂおよび２ｃはそれぞれ、６－Ｏ－メチルエリスロマイシンＡ形態ＩＩの粉末Ｘ線回折スペクトル、赤外スペクトル、および示差走査熱量計（ＤＳＣ）のサーモグラムを示す。

発明の要旨

６－Ｏ－メチルエリスロマイシンＡが、識別のために「形態Ｉ」および「形態ＩＩ」と称される少なくとも２種の結晶形態で存在しうることを我々は見い出した。これらの結晶形は、それらの赤外スペクトル、示差走査熱量計サーモグラム、および粉末Ｘ線回折パターンによって識別される。我々の研究室での調査において、６－Ｏ－メチルエリスロマイシンＡが、エタノール、テトラヒドロフラン、酢酸イソプロピル、およびイソプロパノール、またはエタノール、テトラヒドロフラン、酢酸イソプロピル、またはイソプロパノールと他の一般的有機溶媒との混合物から再結晶された場合に、これまでに同定されていない形態Ｉ結晶が限定的に形成されることが明らかになった。６－Ｏ－メチルエリスロマイシンＡ形態Ｉは、同日の１９９６年７月２９日に出願の同時係属中の米国出願第０８／６８１７２３号に開示されている。

現在市販されている薬剤は、熱力学的により安定な形態ＩＩから製剤化されている。従って、現在市販されている薬剤の製造は、形態Ｉ結晶から形態ＩＩへの変換を必要とする。これは一般に、形態Ｉ結晶を８０℃より高い温度において真空下で加熱することによって行われる。従って、高温処理を必要としない６－Ｏ－メチルエリスロマイシンＡ形態ＩＩの製造方法は、実質的に処理コストを節減させることになる。

エタノール、テトラヒドロフラン、イソプロパノール、または酢酸イソプロピルからの再結晶は、形態Ｉ結晶を限定的に形成させるが、６－Ｏ－メチルエリスロマイシンＡ形態ＩＩを、多くの他の一般的有機溶媒、または一般的有機溶媒の混合物を使用することによって直接的に単離することができ、それによって追加的な変換段階を省くことができる。

従って、本発明は、

（ａ）　エリスロマイシンＡを６－Ｏ－メチルエリスロマイシンＡに変換し；

（ｂ）　段階（ａ）において製造された６－Ｏ－メチルエリスロマイシンＡを、（ｉ）炭素原子１～５個のアルカノール、但し、該アルカノールがエタノールまたはイソプロパノールではないことを条件とする、（ｉｉ）炭素原子５～１２個の炭化水素、（ｉｉｉ）炭素原子３～１２個のケトン、（ｉｖ）炭素原子３～１２個のカルボキシルエステル、但し、該カルボキシルエステルが酢酸イソプロピルではないことを条件とする、（ｖ）炭素原子４～１０個のエーテル、（ｖｉ）ベンゼン、（ｖｉｉ）炭素原子１～４個のアルキル、炭素原子１～４個のアルコキシ、ニトロ、およびハロゲンから成る群から選択される１つまたはそれ以上の置換基で置換されたベンゼン、（ｖｉｉｉ）極性非プロトン溶媒、（ｉｘ）式ＨＮＲ^{1}Ｒ^{2}［式中、Ｒ^{1}およびＲ^{2}はそれぞれ、水素および炭素原子１～４個のアルキルから選択され、但し、Ｒ^{1}およびＲ^{2}の両方が水素でないことを条件とする。］で示される化合物、（ｘ）水、ならびに水混和性有機溶媒および水混和性アルカノールから成る群から選択される第二溶媒、（ｘｉ）メタノール、ならびに炭素原子５～１２個の炭化水素、炭素原子２～５個のアルカノール、炭素原子３～１２個のケトン、炭素原子３～１２個のカルボキシルエステル、炭素原子４～１０個のエーテル、ベンゼン、および炭素原子１～４個のアルキル、炭素原子１～４個のアルコキシ、ニトロ、およびハロゲンから成る群から選択される１つまたはそれ以上の置換基で置換されたベンゼンから成る群から選択される第二溶媒、および（ｘｉｉ）炭素原子５～１２個の炭化水素、ならびに炭素原子３～１２個のケトン、炭素原子３～１２個のカルボキシルエステル、炭素原子４～１０個のエーテル、ベンゼン、炭素原子１～４個のアルキル、炭素原子１～４個のアルコキシ、ニトロ、およびハロゲンから成る群から選択される１つまたはそれ以上の置換基で置換されたベンゼン、および極性非プロトン溶媒から成る群から選択される第二溶媒、から成る群から選択される溶媒で処理し；および

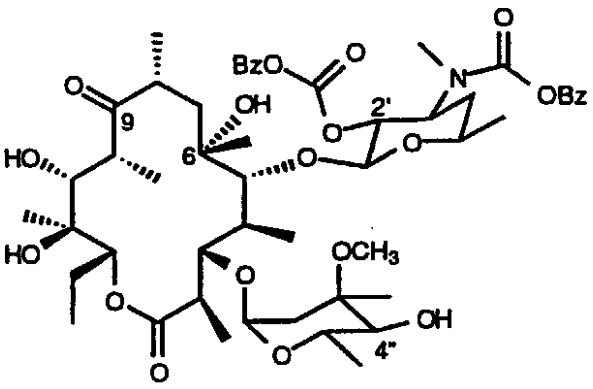
（ｃ）　６－Ｏ－メチルエリスロマイシンＡ形態ＩＩ結晶を単離する；

ことを含んで成る６－Ｏ－メチルエリスロマイシンＡ形態ＩＩの製造方法を提供する。

詳細な説明

６－Ｏ－メチルエリスロマイシンＡが、エリスロマイシンＡの６－ヒドロキシ基のメチル化によって製造される。しかし、６位の他に、エリスロマイシンＡは、１１、１２、２’および４”位にヒドロキシ基、および３’位に窒素を有し、それらが全てアルキル化剤と潜在的に反応性である。従って、６－ヒドロキシ基のアルキル化の前に、種々の反応性官能基を保護する必要がある。代表的な６－Ｏ－メチルエリスロマイシンＡの製造が、米国特許第４３３１８０３号、第４６７０５４９号、第４６７２１０９号および第４９９０６０２号、ならびに欧州特許明細書第２６０９３８Ｂ１号に開示されており、これらは参照により本発明に取り込まれる。保護基の最終除去に続き、６－Ｏ－メチルエリスロマイシンＡが、固形物、半固形物、または脱保護反応からの残留溶媒、無機塩および他の不純物を含有するシロップとして存在する。６－Ｏ－メチルエリスロマイシンＡ形態ＩＩを、前記の溶媒系を使用して、シロップまたは半固形物から直接的に結晶化することができる。あるいは、粗反応生成物が凝固する場合、該固形物を、前記の溶媒系のいずれかから再結晶することができる。純粋６－Ｏ－メチルエリスロマイシンＡ形態ＩＩも、形態Ｉ、または形態Ｉと形態ＩＩとの混合物を、前記の溶媒系のいずれかから再結晶することによって

得ることができる。本明細書において使用される「６－Ｏ－メチルエリスロマイシンＡ」という用語は、純粋または混合物形態の６－Ｏ－メチルエリスロマイシンＡ形態ＩまたはＩＩを意味する。
「処理」という用語は、前記に規定された６－Ｏ－メチルエリスロマイシンＡを、前記溶媒系のいずれかから結晶化または再結晶することを意味する。
本明細書において使用される「炭化水素」という用語は、式C_nH_{2n+2}で示される直鎖または分岐アルカンを意味する。６－Ｏ－メチルエリスロマイシンＡ形態ＩＩ結晶の単離において使用するのに好適な炭化水素は、ヘキサン、ヘプタン、オクタン等を包含する。
「アルキル」という用語は、１つの水素原子の除去によって直鎖または分岐鎖飽和炭化水素から誘導される一価の基を意味する。アルキル基は、メチル、エチル、ｎ－およびイソ－プロピル、ｎ－、ｓｅｃ－、イソ－およびｔｅｒｔ－ブチル等によって例示される。
「ケトン」という用語は、ＲＣ（Ｏ）Ｒ’［式中、ＲおよびＲ’は直鎖または分岐アルキルである。］で示される溶媒を意味する。６－Ｏ－メチルエリスロマイシンＡ形態ＩＩ結晶の単離において使用するのに好適なケトンは、アセトン、メチルエチルケトン、２－および３－ペンタノン等を包含する。
「カルボキシルエステル」という用語は、式RCO_2R'［式中、ＲおよびＲ’は直鎖または分岐アルキルである。］で示される溶媒を意味する。６－Ｏ－メチルエリスロマイシンＡ形態ＩＩ結晶の単離において使用するのに好適なカルボキシルエステルは、酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸イソブチル等を包含する。
「エーテル」という用語は、式ＲＯＲ’［式中、ＲおよびＲ’は直鎖または分岐アルキルである。］で示される溶媒を意味する。６－Ｏ－メチルエリスロマイシンＡ形態ＩＩ結晶の単離において使用するのに好適なエーテルは、エチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、メチルｔｅｒｔ－ブチルエーテル等を包含する。
「極性非プロトン溶媒」という用語は、ヒドロキシ基を有さないが、比較的高い双極子モーメントを有する溶媒を意味する。６－Ｏ－メチルエリスロマイシンＡ形態ＩＩ結晶の単離において使用するのに好適な極性非プロトン溶媒は、アセトニトリル、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（ＤＭＦ）、ジメチルスルホキシド（ＤＭＳＯ）、１，１－ジメトキシエタン（ＤＭＥ）、ヘキサメチルホスホリックトリアミド（ＨＭＰＡ）等を包含する。
「水混和性有機溶媒」という用語は、実質的に水と混和性の有機溶媒を意味する。６－Ｏ－メチルエリスロマイシンＡ形態ＩＩ結晶の水混和性有機溶媒－水混合物からの単離において使用するのに好適な水混和性有機溶媒の例は、アセトン、アセトニトリル、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（ＤＭＦ）、ジメチルスルホキシド（ＤＭＳＯ）、テトラヒドロフラン、ジオキサン、エチレングリコールジエチルエーテル、エチレングリコールジメチルエーテル（グリム）（ｇｌｙｍｅ）、およびジエチキレングリコールジメチルエーテル（ジグリム）（ｄｉｇｌｙｍｅ）を包含する。
「アルカノール」という用語は、１つまたはそれ以上のヒドロキシ基で置換された前記に規定された炭化水素を意味する。代表的なアルカノールは、メタノール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノール、イソブタノール、エチレングリコール等を包含する。
「水混和性アルカノール」という用語は、実質的に水と混和性である前記に規定されたアルカノールを意味する。６－Ｏ－メチルエリスロマイシンＡ形態ＩＩ結晶の水混和性アルカノール－水混合物からの単離において使用するのに好適な水混和性アルカノールの例は、メタノール、エタノール、ブロパノール、イソプロパノール、ブタノール、イソブタノールおよびｔｅｒｔ－ブタノールを包含する。
６－Ｏ－メチルエリスロマイシンＡは、種々の合成経路によって、エリスロマイシンＡから製造される。１つの方法においては、エリスロマイシンＡが、２’－Ｏ－３’－Ｎ－ビス（ベンジルオキシカルボニル）－Ｎ－ジメチルエリスロマイシンＡ（Ｉ）：

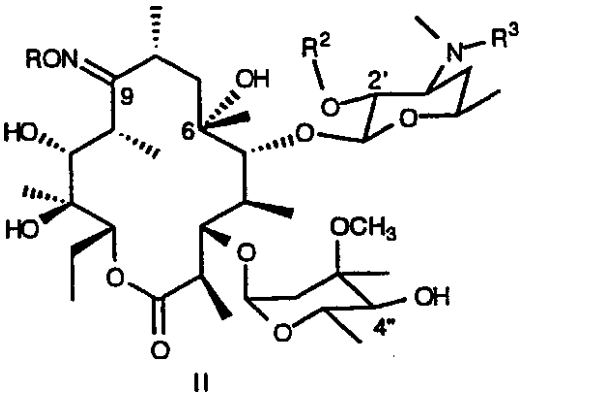


I

に変換される。次に、６－ヒドロキシ基を、ブロモメタンまたはヨードメタンのようなアルキル化剤および塩基との反応によってメチル化する。触媒水素添加によるベンゾイル基の除去、および３’Ｎ－の還元メチル化によって、６－Ｏ－メチルエリスロマイシンＡを生成する。米国特許第４３３１８０３号を参照。

他の合成経路は、６－Ｏ－メチルエリスロマイシンＡ－９－オキシムのメチル化に関わる。６－Ｏ－メチルエリスロマイシンＡ－９－オキシムが、塩基の存在下におけるエリスロマイシンＡとヒドロキシルアミン塩酸塩との反応のような当分野で既知の方法によって、または米国特許第５２７４０８５号に記載のような、酸の存在下におけるヒドロキシルアミンとの反応によって製造される。該オキシムとＲＸ［式中、Ｒはアリルまたはベンジルであり、Ｘはハロゲンである。］との反応によって、２’－Ｏ，３’－Ｎ－ジアリルまたはジベンジルエリスロマイシンＡ－９－Ｏ－アリルまたはベンジルオキシムハライドが生成される。前記のようなこの第四級塩のメチル化、それに続くＲ基の除去および脱オキシムによって、６－Ｏ－メチルエリスロマイシンＡが生成される。米国特許第４６７０５４９号を参照。

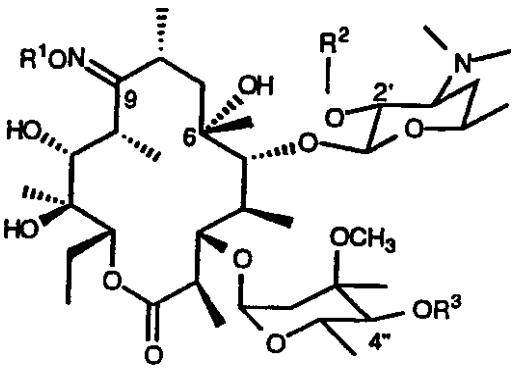
式ＩＩ：



II

［式中、Ｒはアルキル、アルケニル、置換または非置換ベンジル、オキシアルキル、または置換フェニルチオアルキルであり、R^2はベンゾイルであり、R^3はメチルまたはベンゾイルである。］で示される６－Ｏ－メチルエリスロマイシンＡ－オキシム誘導体のメチル化、それに続く脱保護、脱オキシム、およびR^3がベンゾイルである場合の還元的メチル化によって、６－Ｏ－メチルエリスロマイシンＡが生成される。米国特許第４６７２１０９号を参照。

６－Ｏ－メチルエリスロマイシンＡの特に有効な製造法は、式ＩＩＩ：

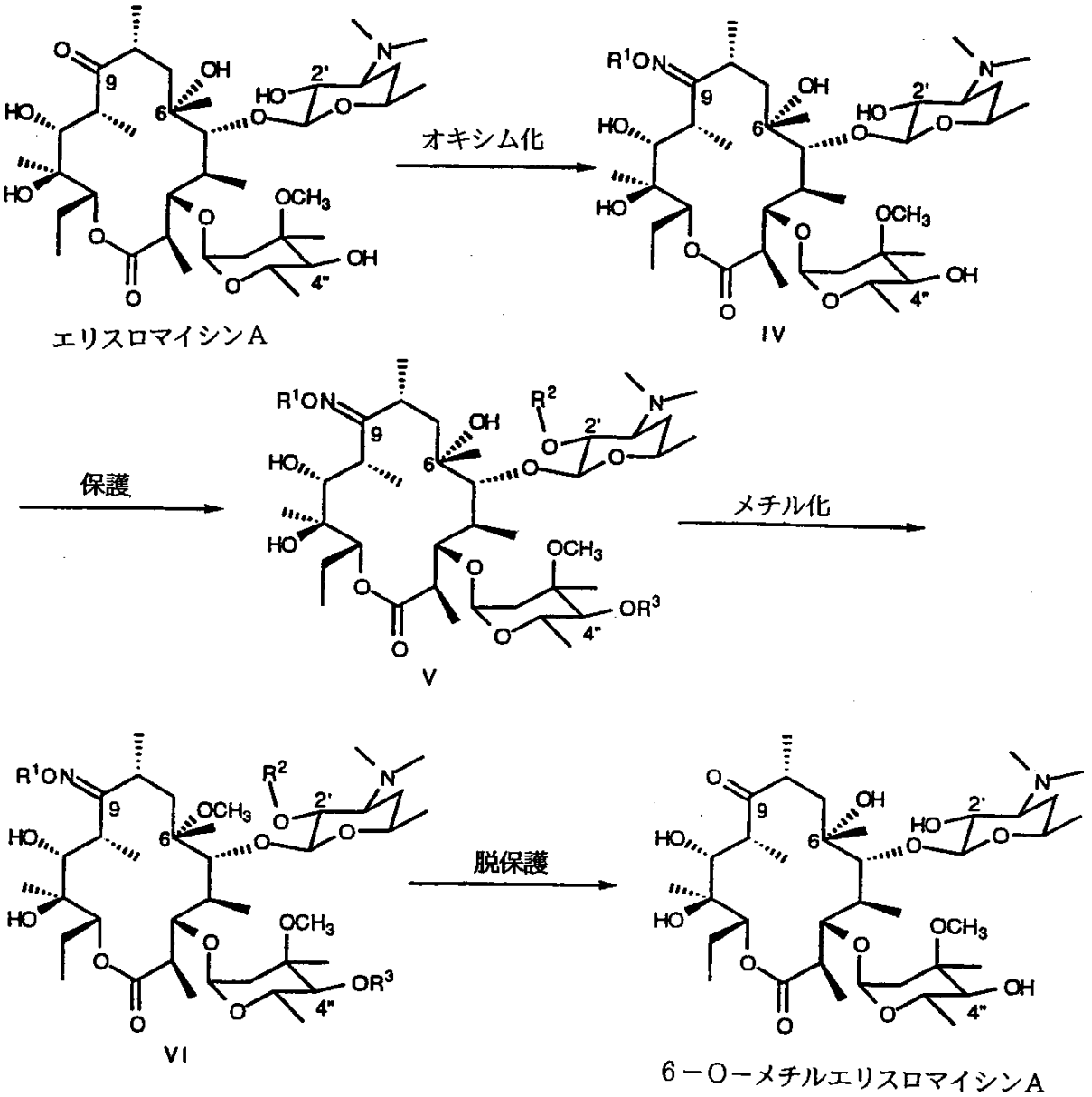


III

［式中、R^1は、アルケニル、置換または非置換ベンジル、またはアルコキシアルキルであり、R^2は、置換シリルであり、R^3は、R^2またはＨである。］で示されるオキシム誘導体のメチル化に関わる。次に、保護基の除去および脱オキシムを、酸での処理によって単一段階で行って、６－Ｏ－メチルエリスロマイシンＡを生成する。欧州特許明細書２６０９３８Ｂ１号および米国特許第４９９０６０２号を参照。

６－Ｏ－メチルエリスロマイシンＡの好ましい経路が、反応式１に略図で示されている。Ｓｔｒｅｐｔｏｍｙｃｅｓ　ｅｒｙｔｈｒｅｕｓの発酵によって製造されるエリスロマイシンＡをオキシム化して、R^1がアルコキシアルキルのオキシム４を得る。基R^1は、エリスロマイシンＡと置換ヒドロキシルアミンR^1ONH_2との反応、または塩基の存在下におけるヒドロキシルアミン塩酸塩または酸の存在下におけるヒドロキシルアミンと、エリスロマイシンＡとの反応、それに続くR^1Xとの反応によって導入することができる。次に、R^2またはR^3が同じである場合は、２つのヒドロキシ基を同時に保護し、R^2およびR^3が異なる場合は逐次的に保護する。特に有用な保護基は、トリメチルシリル、ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル、ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル等のような置換シリル基である。次に、保護基を除去し、化合物を脱オキシムして、６－Ｏ－メチルエリスロマイシンＡを生成する。脱保護／脱オキシムの順序は重要ではない。保護基が置換シリルである場合は、脱保護および脱オキシムを、酸での処理によって、例えば蟻酸または亜硫酸水素ナトリウムを用いて、単一段階で行うことができる。米国特許第４９９０６０２号を参照。

反応式１



前記のように製造される６－Ｏ－メチルエリスロマイシンＡを、所望の溶媒に懸濁し、溶媒の還流温度付近に加熱する。次に、加熱を継続し、固形物のほとんどが溶解するのに充分な時間、一般に約１０分～２時間、懸濁液を攪拌する。次に、懸濁液を熱間濾過する。必要であれば、濾液を溶媒の還流温度かまたは還流温度付近に加熱して、明澄な溶液を形成する。次に、濾液を周囲温度にゆっくり冷まし、任意に氷水浴でさらに冷却してもよい。本明細書の目的のために、周囲温度とは約２０℃～約２５℃である。６－Ｏ－メチルエリスロマイシンＡ結晶形態ＩＩを、濾過によって単離し、周囲温度～約５０℃の温度および水銀約２インチ～気圧の圧力下において真空炉中で乾燥して、残留溶媒を除去する。

６－Ｏ－メチルエリスロマイシンＡを、水混和性有機溶媒および水、または水混和性アルカノールおよび水で処理する場合は、有機溶媒またはアルカノール中の６－Ｏ－メチルエリスロマイシンＡの懸濁液を加熱還流し、熱間濾過する。必要であれば、明澄な溶液が得られるまで、溶媒の還流温度付近において濾液を加熱する。次に、明澄な溶液を水と混合し、周囲温度に冷まし、任意に氷浴でさらに冷却してもよい。水量の上限は、混合物が２

つの液相に分離する点である。好ましい比率は、水の容量部で約１：１である。冷却後、６－Ｏ－メチルエリスロマイシンＡ結晶形態ＩＩを濾過によって単離し、前記のように乾燥する。好ましい水混和性有機溶媒はテトラヒドロフランである。好ましい水混和性アルカノールは、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノールを包含する。

本発明の他の側面においては、６－Ｏ－メチルエリスロマイシンＡを、メタノールおよび第二溶媒の混合物で処理する。この場合、第二溶媒は、エタノール、イソプロパノール、テトラヒドロフラン、および酢酸イソプロピルのような溶媒を包含し、その結果、通常、形態Ｉ結晶が形成される。この薬剤は、メタノールおよび第二溶媒中において同等の溶解性を有するので、メタノールの量を、最大回収を確実なものとするように慎重に制御しなければならない。メタノールの好ましい量は、約１：３～約１：１容量部である。特に好ましい比率は、メタノールの容量部約１：１である。本発明の側面によれば、第二溶媒中の６－Ｏ－メチルエリスロマイシンＡの懸濁液を、加熱還流し、熱間濾過する。必要であれば、明澄な溶液が得られるまで、第二溶媒の還流温度付近において濾液を加熱する。次に、熱溶液をメタノールと混合し、周囲温度に冷まし、任意に氷浴でさらに冷却してもよい。あるいは、６－Ｏ－メチルエリスロマイシンＡが、第二溶媒およびメタノールの両方において同等の溶解性を有する場合は、第二溶媒およびメタノールを約１：１容量部の比率で予備混合し、該物質を溶媒混合物に懸濁し、次に、前記のように、加熱し、濾過し、冷却する。冷却後、６－Ｏ－メチルエリスロマイシンＡ結晶形態ＩＩを濾過によって単離し、前記のように乾燥する。

６－Ｏ－メチルエリスロマイシンＡを炭化水素－第二溶媒混合物で処理する本発明の側面によれば、６－Ｏ－メチルエリスロマイシンＡを、好ましい第二溶媒に懸濁し、第二溶媒の還流温度付近に加熱する。次に、懸濁液を加熱し、固形物のほとんどを溶解するのに充分な時間、一般に約１０分～２時間攪拌する。次に、懸濁液を熱間濾過する。必要であれば、濾液を加熱還流して、明澄な溶液を形成することもできる。次に、炭化水素溶媒を熱濾液に加え、混合物を周囲温度にゆっくり冷まし、任意に氷浴でさらに冷却してもよい。冷却後、６－Ｏ－メチルエリスロマイシンＡ結晶形態ＩＩを濾過によって単離し、前記のように乾燥する。添加される炭化水素溶媒の量は、第二溶媒および炭化水素溶媒中における物質の溶解度に依存し、当業者によって容易に決めることができる。典型的な比率は、炭化水素溶媒の容量部約１：１０～約１：１の範囲である。

好ましい実施態様においては、６－Ｏ－メチルエリスロマイシンＡを、アセトン、ヘプタン、トルエン、メチルｔｅｒｔ－ブチルエーテル、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、酢酸エチル、キシレン、エチルエーテル、酢酸アミル、ジイソプロピルエーテル、および酪酸イソプロピルから成る群から選択される溶媒で処理することによって、６－Ｏ－メチルエリスロマイシンＡ結晶形態ＩＩを単離する。

より好ましい実施態様においては、６－Ｏ－メチルエリスロマイシンＡを、水、ならびに水混和性有機溶媒および水混和性アルカノールから成る郡から選択される溶媒で処理することによって、６－Ｏ－メチルエリスロマイシンＡ結晶形態ＩＩを単離する。特に好ましい水混和性有機溶媒は、テトラヒドロフランである。特に好ましい水混和性アルカノールは、メタノール、エタノール、プロパノール、およびイソプロパノールである。

溶媒混合物中において、水をメタノールで置き換える場合に、乾燥時間が短縮されるかまたは乾燥をより低い温度で行うことができる。従って、さらに好ましい実施態様においては、メタノール、ならびに炭素原子５～１２個の炭化水素、炭素原子２～５個のアルカノール、炭素３～１２個のケトン、炭素原子３～１２個のカルボキシルエステル、炭素原子４～１０個のエーテル、ベンゼン、および炭素原子１～４個のアルキル、炭素原子１～４個のアルコキシ、ニトロおよびハロゲンから成る群から選択される１つまたはそれ以上の置換基で置換されたベンゼンから成る群から選択される第二溶媒を含んで成る溶媒で、６－Ｏ－メチルエリスロマイシンＡを処理することによって、６－Ｏ－メチルエリスロマイシンＡ結晶形態ＩＩを単離することができる。本発明の実施態様の好ましい溶媒はメタノールと炭素２～５個のアルカノール、及びメタノールと炭素３～１２個のカルボキシルエステルである。特に好ましい溶媒は、メタノール－エタノールおよびメタノール－酢酸イ

ソプロピルである。
本発明の最も好ましい実施態様においては、式ＨＮＲ^{1}Ｒ^2［式中、Ｒ^{1}およびＲ^{2}は独立に、水素および炭素原子１～４個のアルキルから選択され、但し、Ｒ^{1}およびＲ^{2}の両方が水素でないことを条件とする。］で示される溶媒で、６－Ｏ－メチルエリスロマイシンＡを処理することによって、６－Ｏ－メチルエリスロマイシンＡ結晶形態ＩＩを単離する。アルキルおよびジアルキルアミンが好ましく、その理由は、６－Ｏ－メチルエリスロマイシンＡがそれらの溶媒中で実質的に可溶性であり、該溶媒が容易に蒸発し、その結果、溶媒およびエネルギーが低コストになるからである。最も好ましい溶媒は、イソプロピルアミンである。
例示のために示され、本発明の範囲を限定することを意図するものではない下記の実施例を参照することによって、前記の記載がよりよく理解されるであろう。
参考例
Ｃ－９カルボニルのオキシム化、Ｃ－２’およびＣ－４”ヒドロキシ基の保護、Ｃ－６ヒドロキシ基のメチル化、脱オキシムおよび保護基の除去によって、エリスロマイシンＡから６－Ｏ－メチルエリスロマイシンＡを製造し、米国特許第４９９０６０２号の方法によってエタノールから再結晶して、６－Ｏ－メチルエリスロマイシンＡ形態Ｉを得た。形態Ｉ結晶（０．４０ｇ）をガラス瓶に入れ、真空炉（４～９ｉｎ　Ｈｇ、１００～１１０℃）で１８時間加熱して、６－Ｏ－メチルエリスロマイシンＡ形態ＩＩ結晶を得た。
６－Ｏ－メチルエリスロマイシンＡ形態ＩＩを、赤外スペクトル、示差走査熱量（ＤＳＣ）サーモグラムおよび粉末Ｘ線回折図形によって特性決定する。
示差走査熱量サーモグラムを、当分野で既知の方法によって得、図２ｃに示す。６－Ｏ－メチルエリスロマイシンＡ形態ＩＩが、２２３．４℃で溶融することが、図２ｃから分かる。図２ｃにおいて、分解による場合もある２８３．３℃における吸熱ピークも見られる。ＤＳＣ走査後、試料の色は黒であった。
６－Ｏ－メチルエリスロマイシンＡ形態ＩＩの粉末Ｘ線回折パターンが、図２ａに示されている。粉末Ｘ線回折パターンは、Ｎｉｃｏｌｅｔ　Ｘ線回折計を用いて、当分野で既知の方法によって得られる。粉末Ｘ線回折パターンから生じるピーク（最大ピークの１５％より上の強度を有する）を、計算粉末回折パターンから得られる対応するピークと比較する。計算粉末回折パターンは、Ｒｉｇａｋｕ　ＡＦＣ５Ｒ回折計を用いて当分野で既知の方法によって得られる単結晶Ｘ線構造から導かれる。計算粉末パターンは、実験的に観察されるＸ線パターンにおけるピークが、クラリスロマイシン形態ＩＩによるものであることを確認するために使用される。
下記表Ｉは、選択ピーク（最大ピークの１５％より上の強度を有する）の２－Θ位置を示している。表Ｉにおける標準位置は、少数第二位までで示した実験粉末パターンからのピーク位置を表す。実験粉末パターンにおける１つのピーク（１５．２８０２－Θ）は、計算粉末パターンに対応するピークを有さず、従って、それの位置は標準位置のリストに含まれていない。

表　1

X線[1]	実験	差	標準位置 +/- 0.20
8.596	8.393	0.203	8.39
9.528	9.331	0.197	9.33
10.905	10.716	0.189	10.72
11.515	11.334	0.181	11.33
11.926	11.739	0.187	11.74
12.425	12.237	0.188	12.24
13.813	13.624	0.189	13.62
14.161	13.968	0.193	13.97
15.231	15.030	0.201	15.03
	15.280		
16.566	16.372	0.194	16.37
16.978	16.797	0.181	16.80
17.353	17.162	0.191	17.16
17.605	17.383	0.222	17.38
18.160	17.969	0.191	17.97
18.418	18.201	0.217	18.20
19.123	18.906	0.217	18.91
19.965	19.749	0.216	19.75
20.532	20.337	0.195	20.34
22.277	22.075	0.202	22.08
24.974	24.788	0.186	24.79

Ｘ線[1]：　計算粉末Ｘ線回折パターン

前記表Ｉからの標準２－Θ角度位置は、８．３９、９．３３、＿１０．７２、１１．３３、１１．７４、１２．２４、１３．６２、１３．９７、１５．０３、１６．３７、１６．８０、１７．１６、１７．３８、１７．９７、１８．２０、１８．９１、１９．７５、２０．３４、２２．０８、および２４．７９である。

比較において、図１ａに示される６－Ｏ－メチルエリスロマイシンＡ形態Ｉの粉末Ｘ線回折パターンにおける２－Θ角度位置は、８．５２°±０．２、９．４８°±０．２、１０．８４°±０．２、１１．４８°±０．２、１１．８８°±０．２、１２．３６°±０．２、１３．７２°±０．２、１４．１２°±０．２、１５．１６°±０．２、１６．４８°±０．２、１６．９２°±０．２、１７．３２°±０．２、１８．０８°±０．２、１８．４０°±０．２、１９．０４°±０．２、１９．８８°±０．２、および２０．４８°±０．２である。

実施例１

アセトンからの再結晶

アセトン（２００ｍＬ）中の６－Ｏ－メチルエリスロマイシンＡ（３０ｇ）の懸濁液を、還流下に１５分間加熱した。熱溶液を濾過し、固形物５．５３ｇを除去した。フィルターフラスコをアセトン（５ｍＬ）で濯いだ。合わせた濾液および濯ぎ液を加熱還流し、アセトン（４５ｍＬ）を加えて全ての残留固形物を溶解した。溶液を周囲温度に冷まし、次に、氷水浴で冷却した。得られる固形物を濾過し、真空炉（４～９ｉｎ　Ｈｇ、４０～４５℃）で一晩乾燥して、６－Ｏ－メチルエリスロマイシンＡ形態ＩＩ（１７．８ｇ）を得た。

実施例２
ヘプタンからの再結晶
ヘプタン（１０００ｍＬ）中の６－Ｏ－メチルエリスロマイシンＡ（１０ｇ）の懸濁液を、還流（９８℃）下に１．５時間加熱した。熱溶液を濾過し、固形物１．９１ｇを除去した。濾液を加熱還流し、３５分間加熱した。明澄な溶液を周囲温度に冷まし、次に、氷水浴で冷却した。得られる固形物を濾過し、真空炉（４～９ｉｎ　Ｈｇ、４０～４５℃）で一晩乾燥して、６－Ｏ－メチルエリスロマイシンＡ形態ＩＩ（５．７ｇ）を得た。
実施例３
トルエンからの再結晶
トルエン（１００ｍＬ）中の６－Ｏ－メチルエリスロマイシンＡ（３０ｇ）の懸濁液を、還流（１１０～１１２℃）下に１．５時間加熱した。熱溶液を濾過し、フィルターフラスコをトルエン（１０ｍＬ）で濯いだ。合わせた濾液および濯ぎ液を加熱還流し（１１０℃）、３５分間加熱した。溶液を周囲温度に冷まし、次に、氷水浴で冷却した。得られる固形物を濾過し、真空炉（４～９ｉｎ　Ｈｇ、４０～４５℃）で一晩乾燥して、６－Ｏ－メチルエリスロマイシンＡ形態ＩＩ（５．７ｇ）を得た。
実施例４
メチルｔｅｒｔ－ブチルエーテルからの再結晶
メチルｔｅｒｔ－ブチルエーテル（２００ｍＬ）中の６－Ｏ－メチルエリスロマイシンＡ（１０ｇ）の懸濁液を、還流（５５℃）下に１５分間加熱した。熱溶液を濾過し、固形物２．６ｇを除去した。濾液を加熱還流し、メチルｔｅｒｔ－ブチルエーテル（７０ｍＬ）を加えて残留固形物を溶解した。溶液を周囲温度に冷まし、次に、氷水浴で冷却した。得られる固形物を濾過し、真空炉（４～９ｉｎ　Ｈｇ、４０～４５℃）で一晩乾燥して、６－Ｏ－メチルエリスロマイシンＡ形態ＩＩ（４．６ｇ）を得た。
実施例５
Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミドからの再結晶
Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（２００ｍＬ）中の６－Ｏ－メチルエリスロマイシンＡ（２０ｇ）の懸濁液を、還流（１５３℃）下に１５分間加熱した。熱溶液を濾過し、濾液を加熱還流した。明澄な溶液を周囲温度にゆっくり冷まし、次に、４日間攪拌した。得られる固形物を濾過し、真空炉（４～９ｉｎ　Ｈｇ、４０～４５℃）で一晩乾燥して、６－Ｏ－メチルエリスロマイシンＡ形態ＩＩ（７．４ｇ）を得た。
実施例６
酢酸エチルからの再結晶
酢酸エチル（１００ｍＬ）中の６－Ｏ－メチルエリスロマイシンＡ（１５ｇ）の懸濁液を、還流（７７℃）下に３０分間加熱した。熱溶液を濾過し、濾液を加熱還流した。酢酸エチル（１５ｍＬ）を濁った溶液に加えた。得られる明澄な溶液を、一晩で周囲温度に冷ました。得られる固形物を濾過し、真空炉（４～９ｉｎ　Ｈｇ、４０～４５℃）で９１時間乾燥して、６－Ｏ－メチルエリスロマイシンＡ形態ＩＩ（８．７ｇ）を得た。
実施例７
キシレンからの再結晶
キシレン（１０５ｍＬ）中の６－Ｏ－メチルエリスロマイシンＡ（３５ｇ）の懸濁液を、１４０℃に加熱し、明澄な溶液を得た。追加の６－Ｏ－メチルエリスロマイシンＡ（５．０ｇ）を加え、熱溶液を濾過して、極微量の不溶物を除去した。フィルターフラスコをキシレン（５ｍＬ）で濯ぎ、合わせた濾液および濯ぎ液を還流下に１５分間加熱した。溶液を周囲温度に冷まし、次に氷水浴で冷却した。得られる固形物を濾過し、真空炉（４～９ｉｎ　Ｈｇ、４０～４５℃）で一晩乾燥して、６－Ｏ－メチルエリスロマイシンＡ形態ＩＩ（２９ｇ）を得た。
実施例８
イソプロパノール－水からの再結晶
６－Ｏ－メチルエリスロマイシンＡ（２０ｇ）およびイソプロパノール（１００ｍＬ）の懸濁液を、加熱還流した（８２℃）。熱溶液を濾過し、固形物１．１６ｇを除去した。濾

液をイソプロパノール（２０ｍＬ）で希釈し、再び加熱還流した。熱懸濁液を濾過し、３．５ｇの６－Ｏ－メチルエリスロマイシンＡを採集した。イソプロパノール（５０ｍＬ）を濾液に加え、明澄な溶液が得られるまで混合物を還流下に加熱した。明澄な溶液に水（１００ｍＬ）を加え、溶液を氷浴で冷却した。得られる固形物を濾過し、真空炉（４～９ｉｎ　Ｈｇ、４０～４５℃）で一晩乾燥して、６－Ｏ－メチルエリスロマイシンＡ形態ＩＩ（９．５ｇ）を得た。

実施例９

テトラヒドロフラン－水からの再結晶

ＴＨＦ（１００ｍＬ）中の６－Ｏ－メチルエリスロマイシンＡ（３０ｇ）の懸濁液を、還流（６６．５℃）下に２０分間加熱した。熱溶液を濾過して極微量の不溶物を除去した。濾液を加熱し（６６．５℃）、固形物が形成される点で水（１００ｍＬ）を加えた。懸濁液を周囲温度に冷まし、濾過した。固形物を真空炉（４～９ｉｎ　Ｈｇ、４０～４５℃）で４日間乾燥して、６－Ｏ－メチルエリスロマイシンＡ形態ＩＩ（２４ｇ）を得た。

実施例１０

エタノール－水からの再結晶

エタノール（２００ｍＬ）中の６－Ｏ－メチルエリスロマイシンＡ（２０ｇ）の懸濁液を、７８℃に加熱した。熱溶液を濾過し、固形物１２．６ｇを除去した。濾液を加熱還流し、水（２００ｍＬ）を加えた。混合物を周囲温度に冷まし、濾過した。固形物を真空炉（４～９ｉｎ　Ｈｇ、４０～４５℃）で乾燥して、６－Ｏ－メチルエリスロマイシンＡ形態ＩＩ（８．８ｇ）を得た。

実施例１１

エチルエーテルからの再結晶

エチルエーテル（１５０ｍＬ）中の６－Ｏ－メチルエリスロマイシンＡ（５．０ｇ）の懸濁液を、加熱還流した。不溶性固形物を濾過によって除去し、濾液を周囲温度に冷ました。沈殿物がゆっくり現れ、濾過によって単離して、６－Ｏ－メチルエリスロマイシンＡ形態ＩＩ（０．８ｇ）を得た。濾液を周囲温度で一晩攪拌して、追加の０．６５ｇの６－Ｏ－メチルエリスロマイシンＡ形態ＩＩを得た。

実施例１２

酢酸アミルからの再結晶

酢酸アミル（１００ｍＬ）中の６－Ｏ－メチルエリスロマイシンＡの懸濁液を、９３℃に加熱し、このときに溶液がほぼ明澄になった。極微量の不溶性固形物を、熱溶液の濾過によって除去し、濾液を周囲温度に冷ました。沈殿物がゆっくり現れ、濾過によって単離し、周囲温度で一晩乾燥した後（４～９ｉｎ　Ｈｇ）、６－Ｏ－メチルエリスロマイシンＡ形態ＩＩ（６．９ｇ）を得た。

実施例１３

酢酸イソプロピル－メタノールからの再結晶

酢酸イソプロピル（１００ｍＬ）中の６－Ｏ－メチルエリスロマイシンＡ（１２ｇ）の懸濁液を、加熱還流した。熱溶液を濾過し、濾液を他の容器に移した。フィルターフラスコを酢酸イソプロピル（１０ｍＬ）で濯ぎ、合わせた濾液および濯ぎ液を加熱還流した。メタノール（１００ｍＬ）を加え、明澄な溶液を周囲温度にゆっくり冷まし、その間に沈殿物が形成された。周囲温度で３時間後、沈殿物を濾過によって採集した。固形物を真空炉（４～９ｉｎ　Ｈｇ、４０～４５℃）で乾燥して、６－Ｏ－メチルエリスロマイシンＡ形態ＩＩ（６．８ｇ）を得た。

実施例１４

ジイソプロピルエーテルからの再結晶

６－Ｏ－メチルエリスロマイシンＡ（３．０ｇ）およびジイソプロピルエーテル（１５０ｍＬ）の懸濁液を、加熱還流した。熱溶液を急速に濾過し、濾液を２時間で周囲温度に冷ました。得られる固形物を濾過によって採集し、真空炉（７～９ｉｎ　Ｈｇ、４５～５０℃）で乾燥して、６－Ｏ－メチルエリスロマイシンＡ形態ＩＩ（０．２７ｇ）を得た。

実施例１５

酪酸イソプロピルからの再結晶
酪酸イソプロピル（１００ｍＬ）中の６－Ｏ－メチルエリスロマイシンＡ（５．０ｇ）の懸濁液を、９０℃に加熱した。得られる明澄な溶液を３時間で周囲温度に冷まし、次に、氷水浴で３０分間冷却した。得られる固形物を濾過によって採集し、真空炉（２～４ｉｎ　Ｈｇ、４５～５０℃）で乾燥して、６－Ｏ－メチルエリスロマイシンＡ形態ＩＩ（２．８ｇ）を得た。
実施例１６
イソプロピルアミンからの再結晶
６－Ｏ－メチルエリスロマイシンＡ（８．０ｇ）をイソプロピルアミン（５０ｍＬ）に添加することによって得られる明澄な溶液を、周囲温度で一晩攪拌した。沈殿物が形成されない場合は、追加の１０．４ｇの６－Ｏ－メチルエリスロマイシンＡを添加した。明澄な溶液を周囲温度で一晩攪拌し、その間に沈殿物が形成された。固形物を濾過によって採集し、真空炉（２～４ｉｎ　Ｈｇ、４５～５０℃）で乾燥して、６－Ｏ－メチルエリスロマイシンＡ形態ＩＩ（１６．２ｇ）を得た。
実施例１７
メタノール－エタノールからの再結晶
６－Ｏ－メチルエリスロマイシンＡ（１５ｇ）、エタノール（１００ｍＬ）、およびメタノール（１００ｍＬ）の混合物を、６９℃に加熱し、３０分間攪拌した。熱溶液を濾過し、濾液を他の容器に移した。明澄な溶液を２時間で周囲温度に冷まし、次に、氷水浴で３０分間攪拌した。得られる固形物を濾過によって採集し、真空炉（２～４ｉｎ　Ｈｇ、４５～５０℃）で乾燥して、６－Ｏ－メチルエリスロマイシンＡ形態ＩＩ（７．１ｇ）を得た。
前記実施例は、例示のために示されており、本発明の範囲を限定することを意図しない。当業者に明らかな変形および変更も、請求の範囲に規定されている本発明の範囲および本質に含まれるものとする。

【図１ａ】

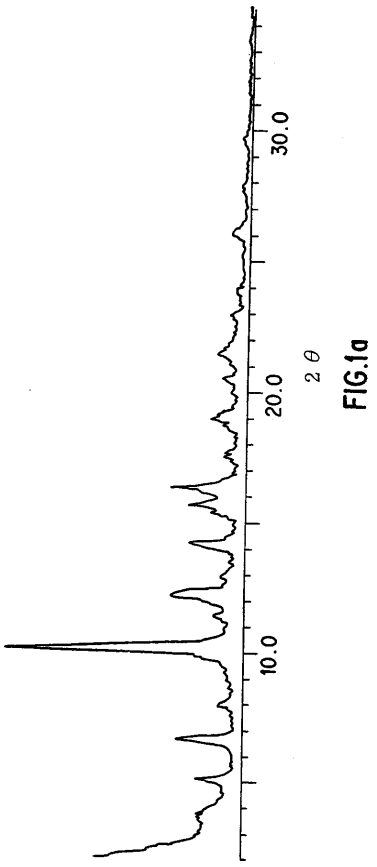


FIG.1a

【図１ｂ】

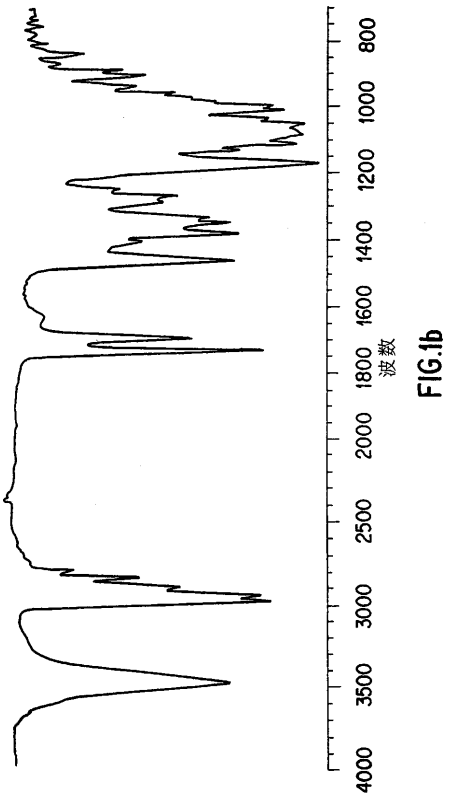


FIG.1b

【図１ｃ】

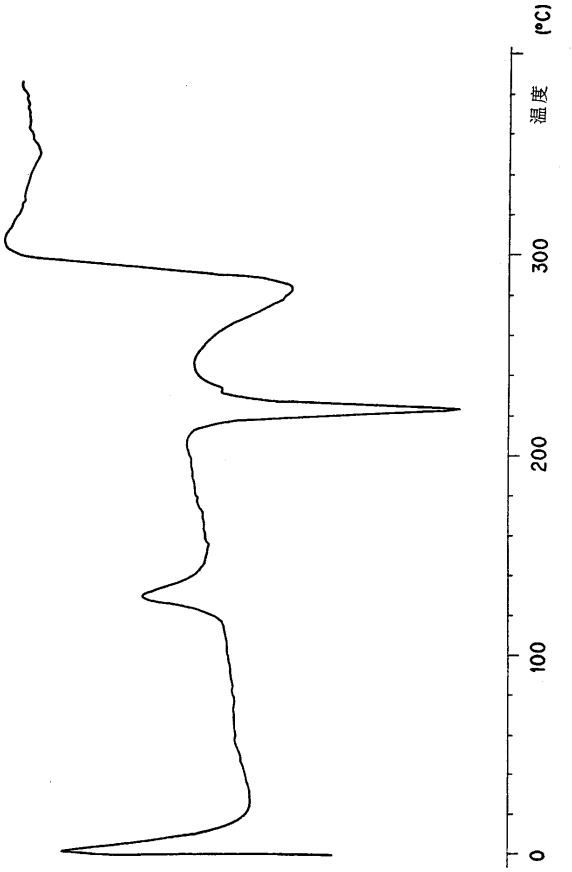


FIG.1c

【図２ａ】

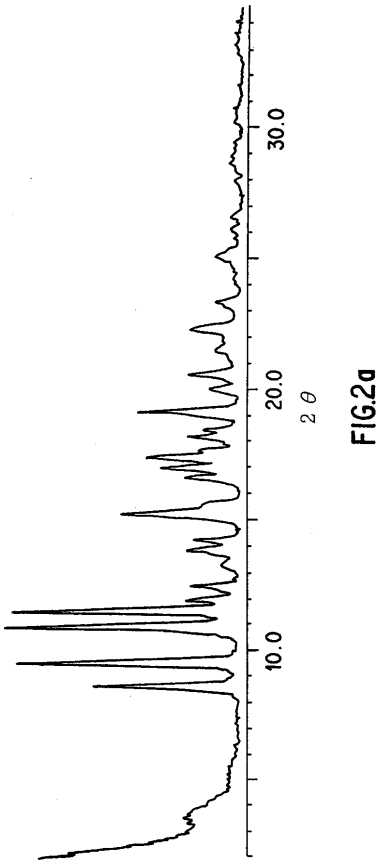


FIG.2a

【図２ｂ】

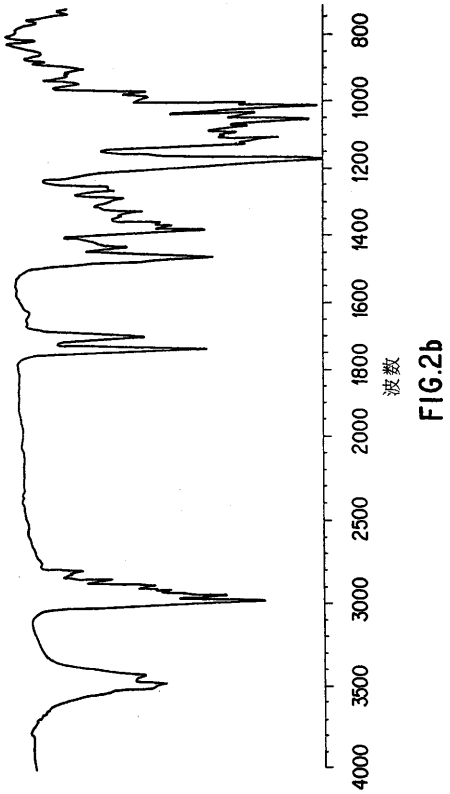


FIG.2b

【図２ｃ】

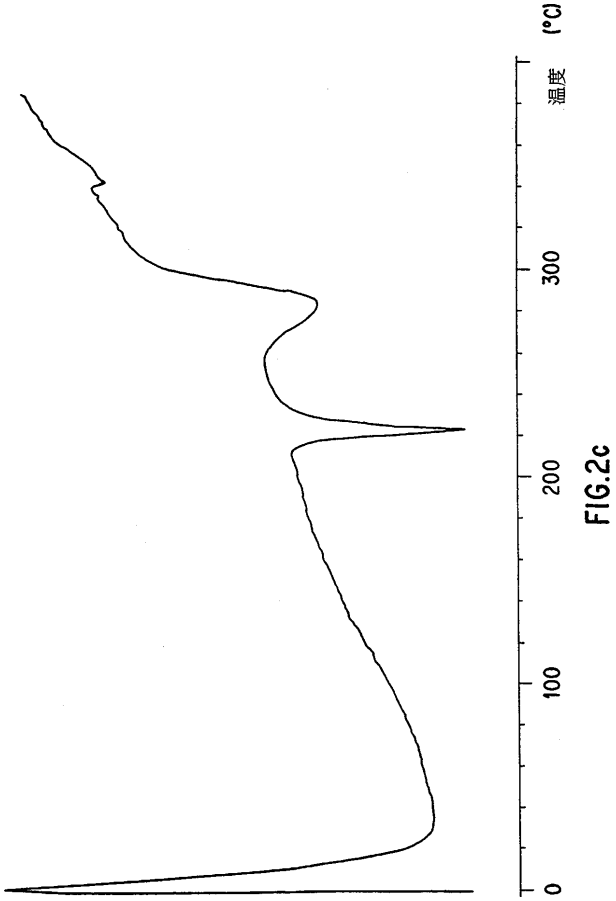


FIG.2c

フロントページの続き

早期審査対象出願

(72)発明者　リレイ，デイビツド・エイ
アメリカ合衆国、ウイスコンシン・５３１４２、ケノーシヤ、エイテイース・プレイス・５９０４

合議体
審判長　森田　ひとみ
審判官　瀬下　浩一
審判官　星野　紹英

(56)参考文献　特公昭６１－５２８３９（ＪＰ，Ｂ２）
特開昭６３－２６４４９５（ＪＰ，Ａ）
特開昭６３－９１３９６（ＪＰ，Ａ）
Ａｃｔａ　Ｃｒｙｓｔ．，１９９３，Ｖｏｌ．Ｃ４９，ｐ．１２２７－１２３０

(58)調査した分野(Int.Cl.，ＤＢ名)
C07H 17/08
C07H 1/06
A61K 31/7048
A61P 31/04