

【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21年11月19日 (2009.11.19)

【公表番号】特表2002-529501 (P2002-529501A)

【公表日】平成14年9月10日 (2002.9.10)

【出願番号】特願2000-582031 (P2000-582031)

【国際特許分類】

C 07 C 237/26 (2006.01)

A 61 K 31/65 (2006.01)

A 61 P 1/02 (2006.01)

A 61 P 1/18 (2006.01)

A 61 P 3/10 (2006.01)

A 61 P 7/00 (2006.01)

A 61 P 7/04 (2006.01)

A 61 P 9/14 (2006.01)

A 61 P 11/00 (2006.01)

A 61 P 13/12 (2006.01)

A 61 P 17/00 (2006.01)

A 61 P 19/02 (2006.01)

A 61 P 19/10 (2006.01)

A 61 P 27/02 (2006.01)

A 61 P 29/00 (2006.01)

A 61 P 31/04 (2006.01)

A 61 P 35/00 (2006.01)

A 61 P 37/02 (2006.01)

A 61 P 37/06 (2006.01)

A 61 P 39/02 (2006.01)

A 61 P 43/00 (2006.01)

C 07 C 245/20 (2006.01)

C 07 D 241/04 (2006.01)

【 F I 】

C 07 C 237/26

A 61 K 31/65

A 61 P 1/02

A 61 P 1/18

A 61 P 3/10

A 61 P 7/00

A 61 P 7/04

A 61 P 9/14

A 61 P 11/00

A 61 P 13/12

A 61 P 17/00

A 61 P 19/02

A 61 P 19/10

A 61 P 27/02

A 61 P 29/00

A 61 P 29/00

1 0 1

A 61 P 31/04

A 61 P 35/00

A 6 1 P 37/02
 A 6 1 P 37/06
 A 6 1 P 39/02
 A 6 1 P 43/00 1 0 5
 C 0 7 C 245/20
 C 0 7 D 241/04

【誤訳訂正書】

【提出日】平成21年9月30日(2009.9.30)

【誤訳訂正 1】

【訂正対象書類名】明細書

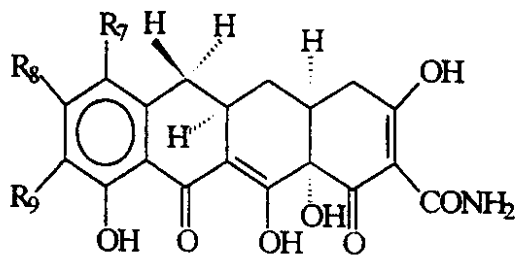
【訂正対象項目名】特許請求の範囲

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 以下の化合物からなる群より選ばれる、構造 K を有する 4 - デジメチルアミノテトラサイクリン化合物。



構造 K

(式中、それぞれの場合において、 R_7 、 R_8 及び R_9 は一緒になって下記の意味を有する。

R_7	R_8	R_9
水素	水素	アミノ
水素	水素	パルミタミド
水素	水素	ジメチルアミノ)

【請求項 2】 R_7 が水素であり、 R_8 が水素であり、かつ、 R_9 がアミノである、請求項 1 に記載の 4 - デジメチルアミノテトラサイクリン化合物。

【請求項 3】 R_7 が水素であり、 R_8 が水素であり、かつ、 R_9 がパルミタミドである、請求項 1 に記載の 4 - デジメチルアミノテトラサイクリン化合物。

【請求項 4】 R_7 が水素であり、 R_8 が水素であり、かつ、 R_9 がジメチルアミノである、請求項 1 に記載の 4 - デジメチルアミノテトラサイクリン化合物。

【誤訳訂正 2】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0 0 0 5

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0 0 0 5】

但し、 R_7 及び R_9 のいずれかが水素であるとき、 R_8 はハロゲンであり、

R_{6-a} 、 R_6 、 R_5 及び R_9 が共に水素であり、かつ R_7 が水素、アミノ、ニトロ、ハロゲン、ジメチルアミノ又はジエチルアミノであるとき、 R_8 はハロゲンであり、

R_{6-a} がメチルであり、 R_6 及び R_9 が共に水素であり、 R_5 がヒドロキシルであり、かつ R_7 が水素、アミノ、ニトロ、ハロゲン又はジエチルアミノであるとき、 R_8 はハロゲンで

あり、

R_{6-a} がメチルであり、 R_6 がヒドロキシルであり、 R_5 、 R_7 及び R_9 が共に水素であるとき、 R_8 はハロゲンであり、

R_{6-a} 、 R_6 及び R_5 が共に水素であり、 R_9 がメチルアミノであり、かつ R_7 がジメチルアミノであるとき、 R_8 はハロゲンであり、

R_{6-a} がメチルであり、 R_6 が水素であり、 R_5 がヒドロキシルであり、 R_9 がメチルアミノであり、かつ R_7 がジメチルアミノであるとき、 R_8 はハロゲンであり、

R_{6-a} がメチルであり、 R_6 、 R_5 、 R_9 が共に水素であり、 R_7 がシアノであるとき、 R_8 はハロゲンである。))

【誤訳訂正3】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0034

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0034】

実施例

以下の実施例は本発明の更なる認識を提供するのに役立つが、どんな場合であっても本発明の有効な範囲を制限することを意味しない。

参考例 1

4 - デジメチルアミノ - 7 - ジメチルアミノ - 6 - デメチル - 6 - デオキシ - 9 - ニトロテトラサイクリンサルフェート

1 mmol の 4 - デジメチルアミノ - 7 - ジメチルアミノ - 6 - デメチル - 6 - デオキシテトラサイクリンの 25 ml 濃硫酸溶液に、0 下、1.05 mmol の硝酸カリウムを添加した。得られた溶液を氷浴温度下で 15 分間攪拌し、1 リットルの攪拌した冷エーテル中へ注いだ。沈殿した固体を落ち着かせ (settle)、大部分の溶媒をデカントした。残った物質を、焼結ガラス漏斗を通して濾過し、集めた固体を冷エーテルで十分に洗浄した。生成物を真空乾燥機中で一晩乾燥した。

参考例 2

9 - アミノ - 4 - デジメチルアミノ - 7 - ジメチルアミノ - 6 - デメチル - 6 - デオキシテトラサイクリンサルフェート

参考例 1 より得た 9 - ニトロ化合物の 300 mg のエタノール溶液 30 ml に、50 mg の PtO_2 を添加した。水素の理論量が吸収されるまで、混合物を大気圧下で水素化した。この系に窒素を流した。触媒 PtO_2 を濾過し、濾液を 300 ml のエーテルへ滴下した。分離した生成物を濾過し、真空乾燥機中で乾燥した。

【誤訳訂正4】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0035

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0035】

参考例 3

9 - アセトアミド - 4 - デジメチルアミノ - 7 - ジメチルアミノ - 6 - デメチル - 6 - デオキシテトラサイクリンサルフェート

参考例 2 より得た 500 mg の 9 - アミノ - 4 - デジメチルアミノ - 7 - ジメチルアミノ - 6 - デメチル - 6 - デオキシテトラサイクリンサルフェートの 1.3 - ジメチル - 2 - イミダゾリジノンの十分に攪拌した冷溶液 2.0 ml に、500 mg 炭酸水素ナトリウムを添加し、次いで 0.21 ml の塩化アセチルを添加した。混合物を室温下で 30 分間攪拌し、濾過し、濾液を 500 ml のエーテルへ滴下した。分離した生成物を濾過し、真

空乾燥機中で乾燥した。

参考例 4

4 - デジメチルアミノ - 7 - ジメチルアミノ - 6 - デメチル - 6 - デオキシ - 9 - ジアゾニウムテトラサイクリンサルフェート

参考例 2 より得た 0.5 g の 9 - アミノ - 4 - デジメチルアミノ - 7 - ジメチルアミノ - 6 - デメチル - 6 - デオキシテトラサイクリンサルフェートの氷浴中で冷却した 0.1 N 塩酸のメタノール溶液 10 ml に、0.5 ml の n - ブチルニトレートを追加した。溶液を氷浴温度下で 30 分間攪拌し、次いで 250 ml のエーテルに注いだ。分離した生成物を濾過し、エーテルで洗浄し、真空乾燥機中で乾燥した。

参考例 5

9 - アジド - 4 - デジメチルアミノ - 7 - ジメチルアミノ - 6 - デメチル - 6 - デオキシテトラサイクリンサルフェート

参考例 4 より得た 0.3 mmol の 4 - デジメチルアミノ - 7 - ジメチルアミノ - 6 - デメチル - 6 - デオキシ - 9 - ジアゾニウムテトラサイクリンサルフェートの 0.1 N メタノール性塩酸溶液 10 ml に、0.33 mmol のアジ化ナトリウムを追加した。混合物を室温下で 1.5 時間攪拌した。次いで反応混合物を 200 ml のエーテル中へ注いだ。分離した生成物を濾過し、真空乾燥機中で乾燥した。

【誤訳訂正 5】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0036

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0036】

参考例 6

9 - アミノ - 8 - クロロ - 4 - デジメチルアミノ - 7 - ジメチルアミノ - 6 - デメチル - 6 - デオキシ - テトラサイクリンサルフェート

参考例 4 より得た 1 g の 9 - アジド - 4 - デジメチルアミノ - 7 - ジメチルアミノ - 6 - デメチル - 6 - デオキシテトラサイクリンハイドロクロライドを HCl で飽和した濃硫酸 10 ml 中に 0℃ 下で溶解した。混合物を氷冷温度下で 1.5 時間攪拌し、次いで 500 ml の冷エーテルへゆっくりと滴下した。分離した生成物を濾過し、エーテルで洗浄し、真空乾燥機中で乾燥した。

参考例 7

4 - デジメチルアミノ - 7 - ジメチルアミノ - 6 - デメチル - 6 - デオキシ - 9 - エトキシチオカルボニルチオ - テトラサイクリンサルフェート

参考例 4 より得た 1.0 mmol の 4 - デジメチルアミノ - 7 - ジメチルアミノ - 6 - デメチル - 6 - デオキシ - 9 - ジアゾニウムテトラサイクリンサルフェートの水溶液 15 ml を、1.15 mmol のキサントゲン酸エチルカリウム水溶液 15 ml へ添加した。混合物を室温下で 1 時間攪拌した。生成物を分離し、濾過し、真空乾燥機中で乾燥した。

参考例 8 A

ニトロ化の一般的手順

1 mmol の 4 - デジメチルアミノ - 6 - デオキシテトラサイクリンの濃硫酸溶液 25 ml に、0℃ 下、1 mmol の硝酸カリウムを攪拌しながら添加した。反応溶液を 15 分間攪拌し、次いで 100 ml の砕いた氷中へ注いだ。水性溶液を各 20 ml のブタノールで 5 回抽出した。ブタノール抽出物を各 10 ml の水で 3 回洗浄し、真空中で 25 ml まで濃縮した。沈殿した明るい黄色の結晶性固体を濾過し、2 ml のブタノールで洗浄し、真空下、60℃ で 2 時間乾燥した。

この固体は2つのモノクロ異性体の混合物であった。

【誤訳訂正6】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0037

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0037】

参考例8B

4 - デジメチルアミノ - 6 - デオキシ - 9 - ニトロテトラサイクリン

4 - デジメチルアミノ - 6 - デオキシテトラサイクリンからのニトロ化生成物（2つの異性体の混合物）980mgのメタノール溶液25mlに、十分な量のトリエチルアミンを添加して固体を溶解した。濾過した溶液（pH9.0）を濃硫酸でpH5.2に調節した。結晶性の黄色の固体（236mg）を得た（収率29%）。この時点で物質は極めて純粋であり、少量の7 - 異性体のみが含まれている。最終の精製を、珪藻土充填カラム及び溶媒系：クロロホルム：ブタノール：0.5Mリン酸緩衝液（pH2）（16：1：10）を用いた液相分配クロマトグラフィーにより達成した。

参考例9

4 - デジメチルアミノ - 6 - デオキシ - 7 - ニトロテトラサイクリン

参考例8より得たメタノール濾液を濃硫酸により直ぐにpH1.0に調節した。明るい黄色の結晶性の固体をサルフェート塩として得た。精製した遊離塩基は、サルフェート塩の水性溶液（25mg/ml）を2N炭酸ナトリウムでpH5.2に調節することにより得た。

参考例10

9 - アミノ - 4 - デジメチルアミノ - 6 - デオキシテトラサイクリン

参考例8で調製した9 - ニトロ化合物300mlのエタノール溶液30mlに、50mgのPtO₂を添加した。混合物を、理論量の水素が吸収されるまで大気圧下で水素化した。系に窒素を流した。触媒であるPtO₂を濾過し、濾液を300mlのエタノール溶液へ滴下した。分離した固体を濾過し、真空乾燥機中で乾燥した。

【誤訳訂正7】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0038

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0038】

参考例11

9 - アセトアミド - 4 - デジメチルアミノ - 6 - デオキシテトラサイクリンサルフェート

参考例10より得た500mgの9 - アミノ - 4 - デジメチルアミノ - 6 - デオキシテトラサイクリンサルフェートの1,3 - ジメチル - 2 - イミダゾリジノンの十分に攪拌した冷溶液2.0mlに、500mlの炭酸水素ナトリウムを添加し、続いて0.21mlの塩化アセチルを添加した。混合物を室温下で30分間攪拌し、濾過し、濾液を500mlのエーテルへ滴下した。分離した固体を濾過し、真空乾燥機中で乾燥した。

参考例12

4 - デジメチルアミノ - 6 - デオキシ - 9 - ジアゾニウムテトラサイクリンサルフェート

参考例10で得た0.5gの9 - アミノ - 4 - デジメチルアミノ - 6 - デオキシテトラサイクリンサルフェートの、氷浴中で冷却したメタノールの0.1N塩酸溶液10mlに、0.5mlのn - ブチルニト্রেートを添加した。溶液を氷浴温度で30分間攪拌し、250mlのエーテルへ注いだ。分離した固体を濾過し、エーテルで洗浄し、真空乾燥機中

で乾燥した。

参考例 1 3

9 - アジド - 4 - デジメチルアミノ - 6 - デオキシテトラサイクリンサルフェート

参考例 1 2 の 4 - デジメチルアミノ - 6 - デオキシ - 9 - ジアゾニウムテトラサイクリンサルフェート 0.3 mmol の、0.1 N メタノール性塩酸溶液 10 ml に、0.33 mmol のアジ化ナトリウムを添加した。混合物を室温下で 1.5 時間間攪拌した。反応混合物を 200 ml のエーテルに注いだ。分離した固体を濾過し、真空乾燥機中で乾燥した。

【誤訳訂正 8】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0039

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0039】

参考例 1 4

9 - アミノ - 8 - クロロ - 4 - デジメチルアミノ - 6 - デオキシテトラサイクリンサルフェート

参考例 1 3 より得た 1 g の 9 - アジド - 4 - デジメチルアミノ - 7 - ジメチルアミノ - 6 - デオキシテトラサイクリンハイドロクロライドを、HCl で飽和した濃硫酸 10 ml 中に、0 下で溶解した。混合物を氷浴温度下で 1.5 時間攪拌し、次いで 500 ml の冷エーテルへゆっくりと滴下した。分離した固体を濾過し、洗浄し、真空乾燥機中で乾燥した。

参考例 1 5

4 - デジメチルアミノ - 6 - デオキシ - 9 - エトキシチオカルボニルチオテトラサイクリンサルフェート

参考例 1 2 より得た 1.0 mmol の 4 - デジメチルアミノ - 6 - デオキシ - 9 - ジアゾニウムテトラサイクリンサルフェートの水溶液 15 ml に、1.15 mmol のキサントゲン酸エチルカリウムの水溶液 15 ml を添加した。混合物を室温下で 1 時間攪拌した。分離した固体を濾過し、真空乾燥機中で乾燥した。

参考例 1 6

9 - ジメチルアミノ - 4 - デジメチルアミノ - 6 - デオキシテトラサイクリンサルフェート

参考例 1 0 より得た 9 - アミノ化合物 100 mg のエチレングリコールモノメチルエーテル溶液 10 ml に、0.05 ml の濃硫酸、0.4 ml の 40 % 水性ホルムアルデヒド溶液及び 100 mg の 10 % 炭素担持パラジウム触媒を添加した。混合物を大気圧、室温下で 20 分間水素化した。触媒を濾過し、濾液を真空下で乾燥するまで蒸発させた。残渣を 5 ml メタノールに溶解し、この溶液を 100 ml のエーテルへ添加した。分離した生成物を濾過し、乾燥した。収量 98 mg。

【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】

参考例 1 7

7 - アミノ - 4 - デジメチルアミノ - 6 - デオキシテトラサイクリン

この化合物は手順 A 又は B を用いて作成することができる。

手順 A : 参考例 1 より得た 300 mg の 7 - ニトロ化合物のエタノール溶液 30 ml に

、50 mgのPtO₂を添加した。混合物を、理論量の水素が吸収されるまで大気圧下で水素化した。この系に窒素を流した。触媒であるPtO₂を濾過し、濾液を300 mlのエーテルに添加した。分離した固体を濾過し、真空乾燥機中で乾燥した。

手順B：1 gの6 - デオキシ - 4 - デジメチルアミノ - テトラサイクリンを、7.6 mlのTHF及び10.4 mlのメタンスルホン酸中に、-10 °Cで溶解した。混合物を0 °Cまで暖めた後、0.86 gのジベンジルアゾカルボキシレートを添加し、混合物を0 °Cで2時間攪拌して、7 - [1, 2 - ビス(カルボベンジルオキシ)ヒドラジノ] - 4 - デジメチルアミノ - 6 - デオキシテトラサイクリンを得た。1 mmolのこの物質の2 - メトキシエタノール溶液70 ml及び300 mgの10% Pd - Cを室温下で水素化して、7 - アミノ - 6 - デオキシ - 4 - デジメチルアミノ - テトラサイクリンを得た。

参考例 18

7 - アミノ - 6 - デオキシ - 5 - ヒドロキシ - 4 - デジメチルアミノテトラサイクリン
1 gの6 - デオキシ - 5 - ヒドロキシ - 4 - デジメチルアミノテトラサイクリン3を、7.6 mlのTHF及び10.4 mlのメタンスルホン酸中、-10 °Cで溶解した。混合物を0 °Cまで暖めた後、0.86 gのジベンジルアゾカルボキシレートのTHF溶液0.5 mlを添加し、混合物を0 °Cで2時間攪拌して7 - [1, 2 - ビス(カルボベンジルオキシ)ヒドラジノ] - 4 - デジメチルアミノ - 6 - デオキシ - 5 - ヒドロキシテトラサイクリンを得た。1 mmolのこの物質の2 - メトキシエタノール溶液70 ml及び300 mgの10% Pd - Cを室温下で水素化して、7 - アミノ - 6 - デオキシ - 5 - ヒドロキシテトラサイクリンを得た。

【誤訳訂正10】

【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】

参考例 19

7 - アセトアミド - 4 - デジメチルアミノ - 6 - デオキシ - 5 - ヒドロキシテトラサイクリンサルフェート

参考例18より得た500 mgの7 - アミノ - 4 - デジメチルアミノ - 6 - デオキシ - 5 - ヒドロキシテトラサイクリンサルフェートの1, 3 - ジメチル - 2 - イミダゾリジノンの十分に攪拌した冷溶液2 mlに、500 mlの炭酸水素ナトリウムを添加し、続いて0.21 mlの塩化アセチルを添加した。混合物を室温下で30分間攪拌し、濾過し、濾液を500 mlのエーテルへ滴下した。分離した固体を濾過し、真空乾燥機中で乾燥した。

参考例 20

4 - デジメチルアミノ - 6 - デオキシ - 5 - ヒドロキシ - 7 - ジアゾニウムテトラサイクリンハイドロクロライド

参考例20で得た0.5 gの7 - アミノ - 4 - デジメチルアミノ - 6 - デオキシ - 5 - ヒドロキシテトラサイクリンサルフェートの0.1 N塩酸の氷浴中で冷却したメタノール溶液10 mlに、0.5 mlのn - ブチルニトレートを添加した。溶液を氷浴温度で30分間攪拌し、250 mlのエーテルへ注いだ。分離した固体を濾過し、エーテルで洗浄し、真空乾燥機中で乾燥した。

参考例 21

7 - アジド - 4 - デジメチルアミノ - 6 - デオキシ - 5 - ヒドロキシテトラサイクリン

参考例20より得た0.3 mmolの4 - デジメチルアミノ - 6 - デオキシ - 5 - ヒドロキシ - 7 - ジアゾニウムテトラサイクリンハイドロクロライドの、0.1 Nメタノール

性塩酸溶液 10 ml に、0.33 mmol のアジ化ナトリウムを添加した。混合物を室温下で 1.5 時間間攪拌した。反応混合物を 200 ml のエーテルに注いだ。分離した固体を濾過し、真空乾燥機中で乾燥した。

【誤訳訂正 11】

【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】

参考例 2.2

7 - アミノ - 8 - クロロ - 4 - デジメチルアミノ - 6 - デオキシ - 5 - ヒドロキシテトラサイクリンサルフェート

参考例 2.1 より得た 1 g の 7 - アジド - 4 - デジメチルアミノ - 7 - ジメチルアミノ - 6 - デオキシ - 5 - ヒドロキシテトラサイクリンサルフェートを、(既に塩化水素で飽和した)濃硫酸 10 ml 中に、0 下で溶解した。混合物を氷浴温度下で 1.5 時間攪拌し、次いで 500 ml の冷エーテルへゆっくりと滴下した。分離した固体を濾過し、エーテルで洗浄し、真空乾燥機中で乾燥した。

参考例 2.3

4 - デジメチルアミノ - 6 - デオキシ - 5 - ヒドロキシ - 7 - エトキシチオカルボニルチオテトラサイクリン

参考例 2.0 より得た 1.0 mmol の 4 - デジメチルアミノ - 6 - デオキシ - 5 - ヒドロキシ - 7 - ジアゾニウムテトラサイクリンハイドロクロライドの水溶液 15 ml に、1.15 mmol のキサントゲン酸エチルカリウムの水溶液 15 ml を添加した。混合物を室温下で 1 時間攪拌した。分離した固体を濾過し、真空乾燥機中で乾燥した。

参考例 2.4

7 - ジメチルアミノ - 4 - デジメチルアミノ - 6 - デオキシ - 5 - ヒドロキシテトラサイクリンサルフェート

7 - アミノ化合物 100 mg のエチレングリコールモノメチルエーテル溶液 10 ml に、0.05 ml の濃硫酸、0.4 ml の 40 % 水性ホルムアルデヒド溶液及び 100 mg の 10 % 炭素担持パラジウム触媒を添加した。混合物を大気圧、室温下で 20 分間、水素で還元した。触媒を濾過し、濾液を真空下で乾燥するまで蒸発させた。残渣を 5 ml のメタノールに溶解し、この溶液を 100 ml のエーテルへ添加した。分離した生成物を濾過し、乾燥した。収量 78 mg。

【誤訳訂正 12】

【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】

参考例 2.5

7 - ジエチルアミノ - 4 - デジメチルアミノ - 5 - ヒドロキシテトラサイクリンサルフェート

7 - アミノ化合物 100 mg のエチレングリコールモノメチルエーテル溶液 10 ml に、0.05 ml の濃硫酸、0.4 ml のアセトアルデヒド及び 100 mg の 10 % 炭素担持パラジウム触媒を添加した。混合物を大気圧、室温下で 20 分間水素化した。触媒を濾過し、濾液を真空下で乾燥するまで蒸発させた。残渣を 5 ml のメタノールに溶解し、この溶液を 100 ml のエーテルへ添加した。

分離した生成物を濾過し、乾燥した。

参考例 2 6

4 - デジメチルアミノ - 6 - デオキシ - 7 - ジアゾニウムテトラサイクリンハイドロクロライド

参考例 1 7 で得た 0 . 5 g の 7 - アミノ - 4 - デジメチルアミノ - 6 - デオキシテトラサイクリンサルフェートの 0 . 1 N 塩酸の氷浴中で冷却したメタノール溶液 1 0 m l に、0 . 5 m l の n - ブチルニトレートを追加した。溶液を氷浴温度で 3 0 分間攪拌し、2 5 0 m l のエーテルへ注いだ。分離した固体を濾過し、エーテルで洗浄し、真空乾燥機中で乾燥した。

参考例 2 7

7 - アジド - 4 - デジメチルアミノ - 6 - デオキシテトラサイクリン

参考例 2 6 より得た 0 . 3 m m o l の 4 - デジメチルアミノ - 6 - デオキシ - 7 - ジアゾニウムテトラサイクリンの 0 . 1 N メタノール性塩酸溶液 1 0 m l に、0 . 3 3 m m o l のアジ化ナトリウムを追加した。混合物を室温下で 1 . 5 時間間攪拌した。反応混合物を 2 0 0 m l のエーテルに注いだ。分離した固体を濾過し、真空乾燥機中で乾燥した。

【誤訳訂正 1 3】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0 0 4 4

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0 0 4 4】

参考例 2 8

7 - アミノ - 8 - クロロ - 4 - デジメチルアミノ - 6 - デオキシテトラサイクリンサルフェート

1 g の 7 - アジド - 4 - デジメチルアミノ - 7 - ジメチルアミノ - 6 - デオキシテトラサイクリンサルフェートを、(既に塩化水素で飽和した)濃硫酸 1 0 m l 中に、0 下で溶解した。混合物を氷浴温度下で 1 . 5 時間攪拌し、次いで 5 0 0 m l の冷エーテルへゆっくりと滴下した。分離した固体を濾過し、洗浄し、真空乾燥機中で乾燥した。

参考例 2 9

4 - デジメチルアミノ - 6 - デオキシ - 7 - エトキシチオカルボニルチオテトラサイクリン

参考例 2 6 より得た 1 . 0 m m o l の 4 - デジメチルアミノ - 6 - デオキシ - 7 - ジアゾニウムテトラサイクリンハイドロクロライドの水溶液 1 5 m l に、1 . 1 5 m m o l のキサントゲン酸エチルカリウムの水溶液 1 5 m l を追加した。混合物を室温下で 1 時間攪拌した。分離した固体を濾過し、真空乾燥機中で乾燥した。

参考例 3 0

7 - ジメチルアミノ - 4 - デジメチルアミノ - 6 - デオキシテトラサイクリンサルフェート

参考例 2 6 より得た 7 - アミノ化合物 1 0 0 m g のエチレングリコールモノメチルエーテル溶液 1 0 m l に、0 . 0 5 m l の濃硫酸、0 . 4 m l の 4 0 % 水性ホルムアルデヒド溶液及び 1 0 0 m g の 1 0 % 炭素担持パラジウム触媒を追加した。混合物を大気圧、室温下で 2 0 分間、水素を用いて還元した。触媒を濾過し、濾液を真空下で乾燥するまで蒸発させた。残渣を 5 m l のメタノールに溶解し、この溶液を 1 0 0 m l のエーテルへ添加した。分離した生成物を濾過し、乾燥した。

【誤訳訂正 1 4】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0 0 4 5

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0045】

参考例 3 1

9 - アセトアミド - 8 - クロロ - 4 - デジメチルアミノ - 7 - ジメチルアミノ - 6 - デオキシ - 6 - デメチルテトラサイクリン

参考例 6 より得た 500 mg の 9 - アミノ - 8 - クロロ - 4 - デジメチルアミノ - 6 - デオキシ - 6 - デメチル - 7 - ジメチルアミノテトラサイクリンサルフェートの 1, 3 - ジメチル - 2 - イミダゾリジノンの十分に攪拌した冷溶液 2 ml に、500 ml の炭酸水素ナトリウムを添加し、続いて 0.21 ml の塩化アセチルを添加した。混合物を室温下で 30 分間攪拌し、濾過し、濾液を 500 ml のエーテルへ滴下した。分離した固体を濾過し、真空乾燥機中で乾燥した。

参考例 3 2

8 - クロロ - 4 - デジメチルアミノ - 7 - ジメチルアミノ - 6 - デオキシ - 6 - デメチル - 9 - エトキシチオカルボニルチオテトラサイクリン

1.0 mmol の 8 - クロロ - 4 - デジメチルアミノ - 6 - デオキシ - 6 - デメチル - 7 - ジメチルアミノ - 9 - ジアゾニウムテトラサイクリンハイドロクロライドの水溶液 15 ml に、1.15 mmol のキサントゲン酸エチルカリウムの水溶液 15 ml を添加した。混合物を室温下で 1 時間攪拌した。分離した固体を濾過し、真空乾燥機中で乾燥した。

参考例 3 3

8 - クロロ - 9 - ジメチルアミノ - 4 - デジメチルアミノ - 7 - ジメチルアミノ - 6 - デオキシ - 6 - デメチルテトラサイクリンサルフェート

参考例 6 より得た 9 - アミノ化合物 10 mg のエチレングリコールモノメチルエーテル溶液 10 ml に、0.05 ml の濃硫酸、0.4 ml のアセトアルデヒド及び 100 mg の 10% 炭素担持パラジウム触媒を添加した。混合物を大気圧、室温下で 20 分間、水素で還元した。触媒を濾過し、濾液を真空下で乾燥するまで蒸発させた。残渣を 5 ml のメタノールに溶解し、溶液を 100 ml のエーテルへ添加した。分離した生成物を濾過し、乾燥した。

【誤訳訂正 15】

【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】

参考例 3 4

N - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル)メチル - 4 - デジメチルアミノ - 6 - デメチル - 6 - デオキシテトラサイクリン

58 mg (37%) ホルムアルデヒド (0.72 mmol) の水溶液を、203 mg (0.49 mmol) の 4 - デジメチルアミノ - 6 - デメチル - 6 - デオキシテトラサイクリンのエチレングリコールジメチルエーテル溶液 5.0 ml へ添加した。混合物を室温下で 0.5 時間攪拌した。56 mg (0.56 mmol) の 1 - メチルピペラジンを添加し、得られた混合物を一晩攪拌し、20 分間還流した。次いで混合物を冷却し、固体生成物を濾過により集めた。次いで固体生成物を溶媒で洗浄し、真空濾過により乾燥した。

参考例 3 5

N - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル)メチル - 4 - デジメチルアミノ - 6 - デメチル - 6 - デオキシ - 9 - ヘキサノイルアミノテトラサイクリン

49 mg の 37% ホルムアルデヒド (0.60 mmol) の水溶液を、146 mg (0

・ 30 mmol) の 4 - デジメチルアミノ - 6 - デメチル - 6 - デオキシ - 9 - ヘキサノイルアミノテトラサイクリンのエチレングリコールジメチルエーテル溶液 5.0 ml に添加した。混合物を室温下で 0.5 時間攪拌した。次いで 60 mg (0.60 mmol) の 1 - メチルピペラジンを添加し、得られた混合物を一晩攪拌し、20 分間還流した。次いで混合物を冷却し、固体生成物を濾過により集めた。次いで固体生成物を溶媒で洗浄し、真空濾過により乾燥した。

参考例 36

4 - デジメチルアミノ - 6 - デメチル - 6 - デオキシ - 9 - ヘキサノイルアミノテトラサイクリン

1.54 g (7.2 mmol) の無水ヘキサン酸及び 150 mg の 10% Pd/C 触媒を、6 ml の 1, 4 - ジオキサン及び 6.0 ml のメタノール中の 300 mg (0.72 mmol) の 4 - デジメチルアミノ - 6 - デメチル - 6 - デオキシテトラサイクリンへ添加した。混合物を室温下で一晩水素化した。触媒を濾過により除去し、濾液を真空下で濃縮した。残渣を 7 ml の酢酸エチル中に溶解し、50 ml のヘキサンで摩砕して固体生成物を生成した。固体生成物を濾過し、真空濾過により乾燥した。