

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2007-502861

(P2007-502861A)

(43) 公表日 平成19年2月15日(2007.2.15)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>A 6 1 K 45/06 (2006.01)</b>	A 6 1 K 45/06	4 C O 3 1
<b>A 6 1 K 31/351 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/351	4 C O 6 3
<b>A 6 1 K 31/47 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/47	4 C O 6 5
<b>A 6 1 K 31/4709 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/4709	4 C O 8 4
<b>A 6 1 K 31/575 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/575	4 C O 8 6
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 38 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2006-532538 (P2006-532538)	(71) 出願人	502354959
(86) (22) 出願日	平成16年5月3日(2004.5.3)		レプリダイン・インコーポレーテッド
(85) 翻訳文提出日	平成17年12月27日(2005.12.27)		アメリカ合衆国コロラド州80027, ル
(86) 国際出願番号	PCT/US2004/013614		イスヴィル, インフェネット・ドライブ
(87) 国際公開番号	W02005/009336		1 4 5 0
(87) 国際公開日	平成17年2月3日(2005.2.3)	(74) 代理人	100089705
(31) 優先権主張番号	60/467, 377		弁理士 社本 一夫
(32) 優先日	平成15年5月1日(2003.5.1)	(74) 代理人	100076691
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 増井 忠次
(31) 優先権主張番号	60/486, 482	(74) 代理人	100075270
(32) 優先日	平成15年7月10日(2003.7.10)		弁理士 小林 泰
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100080137
			弁理士 千葉 昭男
		(74) 代理人	100096013
			弁理士 富田 博行
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 抗菌方法及び組成物

## (57) 【要約】

開示されたのは、アミノアシル tRNA シンセターゼ阻害剤、及び別のアミノアシル tRNA シンセターゼ阻害剤を組む別の抗生物質を含む薬学組成物である。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

アミノアシル tRNA シンセターゼ阻害剤又は薬学上受容可能なその塩、及び追加の抗菌剤を含む組成物。

## 【請求項 2】

2 つ又はそれより多いアミノアシル tRNA シンセターゼ阻害剤、又は薬学上受容可能なその塩の組み合わせを含む組成物。

## 【請求項 3】

メチオニル tRNA シンセターゼ阻害剤又は薬学上受容可能なその塩及び追加の抗菌剤を含む組成物。

## 【請求項 4】

抗菌剤がアミノアシル tRNA シンセターゼ阻害剤又は薬学上受容可能なその塩である、請求項 3 記載の組成物。

## 【請求項 5】

アミノアシル tRNA シンセターゼ阻害剤がイソロイシル tRNA シンセターゼ阻害剤である、請求項 4 記載の組成物。

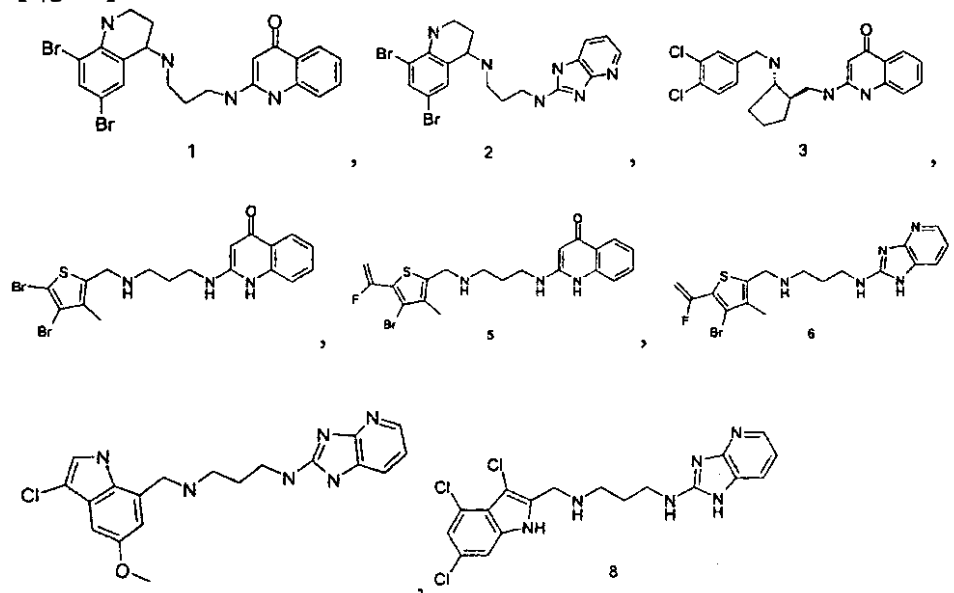
## 【請求項 6】

イソロイシル tRNA シンセターゼ阻害剤がムピロシン又は薬学上受容可能なその塩である、請求項 5 記載の組成物。

## 【請求項 7】

メチオニル tRNA シンセターゼ阻害剤が、

## 【化 1】

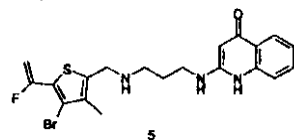


及び前記化合物の何れかの薬学上受容可能な塩からなる群から選択される、請求項 3 記載の組成物。

## 【請求項 8】

メチオニル tRNA シンセターゼ阻害剤が

## 【化 2】



又は薬学上受容可能なその塩であり、そして抗菌剤がムピロシン又は薬学上受容可能なその塩又はエステルである、請求項 7 記載の組成物。

## 【請求項 9】

ムピロシン又は薬学上受容可能なその塩又はエステル、及び少なくとも一つの追加の tRNA シンセターゼ阻害剤又は薬学上受容可能なその塩を含む、ヒト又は家畜動物への局所塗布のための薬学組成物。

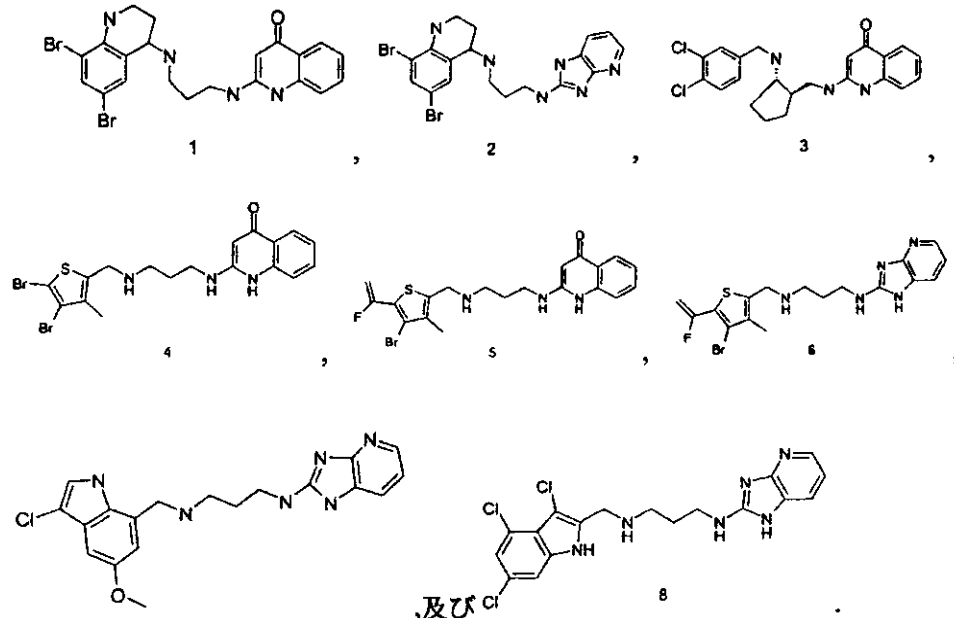
【請求項 10】

メチオニル tRNA シンセターゼ阻害剤の塩を含む組成物であって、当該塩がムピロシネート塩及びフシデート塩からなる群から選択される、組成物。

【請求項 11】

メチオニル tRNA シンセターゼ阻害剤が、

【化 3】



からなる群から選択される、請求項 10 記載の組成物。

【請求項 12】

N - (4, 5 - ジブromo - 3 - メチルチオフエン - 2 - イルメチル) - N' - (1H - キノリン - 4 - オン) プロパン - 1, 3 - ジアミンムピロシネートを含む、請求項 11 記載の組成物。

【請求項 13】

N - (4 - ブromo - 5 - (1 - フルオロビニル) - 3 - メチルチオフエン - 2 - イルメチル) - N' - (1H - キノリン - 4 - オン) プロパン - 1, 3 - ジアミンムピロシネートを含む、請求項 11 記載の組成物。

【請求項 14】

N - (3 - クロロ - 5 - メトキシ - 1H - インドール - 2 - イルメチル) - N' - (1H - イミダゾ[4, 5 - b]ピリジン - 2 - イル) - プロパン - 1, 3 - ジアミンムピロシネートを含む、請求項 11 記載の組成物。

【請求項 15】

N - (1H - イミダゾ[4, 5 - b]ピリジン - 2 - イル) - N' - (3, 4, 6 - トリクロロ - 1H - インドール - 2 - イルメチル) - プロパン - 1, 3 - ジアミンムピロシネートを含む、請求項 11 記載の組成物。

【請求項 16】

N - (1H - イミダゾ[4, 5 - b]ピリジン - 2 - イル) - N' - (3, 4, 6 - トリクロロ - 1H - インドール - 2 - イルメチル) - プロパン - 1, 3 - ジアミンフシデートを含む、請求項 11 記載の組成物。

【請求項 17】

請求項 2 記載の薬学組成物を細菌感染を有する宿主に投与することを含む、細菌感染を治療する方法。

10

20

30

40

50

## 【請求項 18】

細菌感染が腸球菌の感染である、請求項 17 記載の方法。

## 【請求項 19】

腸球菌がエンテロコッカスフェーカリス及びエンテロコッカスフェシウムからなる群から選択される、請求項 18 記載の方法。

## 【請求項 20】

腸球菌がバンコマイシン耐性株である、請求項 17 記載の方法。

## 【請求項 21】

細菌感染が、スタフィロコッカスアウレウス、ストレプトコッカスピオゲネス、スタフィロコッカスエピダミディス及びスタフィロコッカスヘモリチカスからなる群から選択される細菌の感染である、請求項 17 記載の方法。 10

## 【請求項 22】

スタフィロコッカスアウレウスが、バンコマイシン中間体のスタフィロコッカスアウレウス、低レベルムピロシンに耐性のスタフィロコッカスアウレウス及び高レベルのムピロシン耐性のスタフィロコッカスアウレウスからなる群から選択される、請求項 21 記載の方法。

## 【請求項 23】

細菌感染が、スタフィロコッカスアウレウス、ストレプトコッカスピオゲネス、スタフィロコッカスエピダミディス及びスタフィロコッカスヘモリチカスからなる群から選択される細菌の感染である、請求項 17 記載の方法。 20

## 【請求項 24】

スタフィロコッカスアウレウスが、バンコマイシン中間体のスタフィロコッカスアウレウス、低レベルムピロシンに耐性のスタフィロコッカスアウレウス及び高レベルのムピロシン耐性のスタフィロコッカスアウレウスからなる群から選択される、請求項 21 記載の方法。

## 【発明の詳細な説明】

## 【発明の開示】

## 【0001】

発明の背景

抗菌剤は、生存に必須の細胞機能の主要なプロセスを干渉することにより細菌の成長を抑制する (kill) か又は阻害する。 - ラクタム類 (ペニシリン類及びセファロスポリン類) 及びグリコペプチド類 (バンコマイシン及びテイコプラニン) は、細胞壁の合成を阻害する。マクロリド類 (エリスロマイシン、クラリスロマイシン、及びアジスロカイシン)、クリンダマイシン、クロラムフェニコール、アミノグリコシド類 (ストレプトマイシン、ゲンタマイシン、及びアミカシン) 及びテトラサイクリン類は、蛋白質合成を阻害する。認定された新しいクラスの抗菌剤 (リンゾリド) も蛋白質合成を阻害し、合成オキサゾリジノン類である。リファンピンは RNA 合成を阻害し、フルオロキノロン類 (例えば、シプロフロキサシン) は、DNA のトポロジカル状態を維持する酵素を阻害することにより間接に DNA 合成を阻害する。トリメトプリン及びスルフォナミド類はフォレートの生合成を直接阻害し、そして必要なヌクレオチドの一つのプールを枯渇させることにより間接に DNA 合成を阻害する (Chambers, H. F. and Sande, M. A. (1996) Antimicrobial Agents. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, McGraw-Hill, New York)。この文献、及び本明細書に引用された全ての他の特許、特許出願、及び刊行物の開示は、それらの全体を本明細書に引用することにより編入する。 30 40

## 【0002】

抗菌剤に対する耐性は、薬剤の標的が変異することにより、それがいまだ機能し得るが、薬剤によりもはや阻害されないようなときに (例えば、フルオロキノロン類に対する耐性を付与する細菌のジャイラーゼ及びトポイソメラーゼ酵素のキノロン耐性決定領域内の 50

変異)、生じる。耐性は、細胞内部から薬剤を除去する流出 ( e f f l u x ) ポンプの過剰発現又は活性化によっても媒介されるかもしれない(例えば、テトラサイクリン流出)。耐性の別の共通の機構は薬剤を修飾するか又は分解する酵素の生産を含み、その結果不活性になる(例えば、 $\beta$ -ラクタマーゼ、アミノグリコシド修飾酵素等)。成長上の利点のために、これは抗菌剤の存在下で耐性細胞及びそれらの子孫を提供し、耐性生物が細菌の集団を素早く引き継ぐ。一つの細胞において生じた耐性が集団中の他の細菌に移り得るのは、細菌が直接に遺伝物質を交換する機構を有するからである。最近の議会報告において、General Accounting Office (GAO) は、薬剤耐性細菌によりもたらされる現在と未来の公衆衛生の負担を要約した (Antimicrobial Resistance (1999) General Accounting Office (GAO/RCED-99-132))。この報告によれば、薬剤耐性細菌による感染のために設定された病院内で治療された患者の数は、1994年から1996年で二倍になり、そして1996年から1997年でさらにほぼ二倍になった。耐性株は、免疫抑制性患者のかなり大きな集団を有する病院又は三次医療施設のような環境において容易に広がり得る。同じGAOの報告は、以前に感受性であった細菌がますます耐性になり、そして世界中に広がるという明確な証拠を提供する。さらに、細菌集団内の耐性細菌の比率は増大している。特に驚くべき進展は、複数耐性であるか又は全ての承認された抗菌剤に対して全耐性 (panresistant) な細菌株の出現である。薬剤耐性細菌の劇的な増加を認識することにより、食品医薬品局は、最近、医師に対して、抗菌剤の思慮分別ある使用と臨床上必要なときのみを使用を促す忠告を発した (FDA Advisory Committee (2000), Federal Register 65 (182), 56511-56518)。

#### 【0003】

これらの環境は、新生の抗生物質耐性細菌に打ち勝つ新規の抗生物質を開発する努力を促した。アミノアシル tRNA シンセターゼは、全ての生きている生物に見いだされる必須の酵素である。これらの酵素が新規な抗生物質の開発のための魅力ある標的として現れたのは、これらの酵素を阻害する化合物が、存在する耐性機構を回避する能力を有するからである。

#### 【0004】

シュードモニック酸 A はムピロシンとしても知られ、シュードモナスフルオレセンスにより合成される天然生成物であり、そしてスタフィロコッカスアウレウス、スタフィロコッカスエピダミディス及びスタフィロコッカスサプロフィチカスを含むグラム陽性感染性病原体、及びヘモフィルスインフルエンザ、ナイセリアゴノロエ、及びナイセリアメニングティディスを含むグラム陰性生物由来のイソロイシル - tRNA シンセターゼの阻害剤である。細菌のイソロイシル tRNA シンセターゼ酵素は、細菌の皮膚感染の局所治療のための軟膏又はローションとして製剤化された場合に、ムピロシン又は薬学上受容可能な塩により首尾よく標的化されてきた。

#### 【0005】

ムピロシン及び誘導体は、グラム陽性好気生物及びいくつかのグラム陰性好気生物に対して主に活性である。ムピロシン遊離酸は、皮膚、目及び耳の疾患を治療することにおいて有用であることが見いだされる。

#### 【0006】

3つの市販製品が、活性成分として、ムピロシン遊離酸又は結晶ムピロシンカルシウム二水和物を含む。これらの製品は、Bactroban (登録商標) 軟膏、Bactroban (登録商標) 鼻用 (Nasal) 及びBactroban (登録商標) クリームであり、グラクソスミスクラインピーチャムにより製造されている。第1の物はムピロシンを含むが、他の2つは結晶ムピロシンカルシウム二水和物を含む。Bactroban (登録商標) 軟膏は、米国特許第4,524,075号に記載されている。Bactroban (登録商標) 鼻用 (Nasal) は、米国特許第4,790,989号に記載されている。Bactroban (登録商標) クリームは、WO95/10999及び米国特許

第 6 , 0 2 5 , 3 8 9 号に記載されている。

【 0 0 0 7 】

結晶ムピロシンカルシウム、その特性及び製造方法は、米国特許第 4 , 9 1 6 , 1 5 5 号に記載されている。この特許は、カルシウム塩の結晶二水和物形態の改善された熱安定性を強調している。ムピロシンカルシウム非結晶質は、米国特許第 6 , 4 8 9 , 3 5 8 号に記載されている。

【 0 0 0 8 】

ムピロシンは広く受け入れられて成功した製品であるが、2種類の耐性が記載された：1) 染色体によりコードされたイソロイシル t R N A シンセターゼ蛋白質内の変異に大きく帰する、8 - 2 5 6  $\mu$  g / m L の範囲の最小阻害濃度 ( M I C ' s ) の低レベル耐性、及び 2 ) プラスミドによりコードされた I R S 酵素により引き起こされ、M I C s > 5 1 2  $\mu$  g / m L をもたらす高レベル耐性 ( m u p A ) 。

10

【 0 0 0 9 】

さらに、2 0 0 0 年に実施された最近の監査研究は、ラテンアメリカにおいて 4 . 6 % 、北アメリカ及び欧州においてそれぞれ 1 4 . 1 % 及び 1 7 . 8 % の範囲でオキサシリン - 耐性スタフィロコッカスアウレウス内のムピロシン耐性率を同定した。

【 0 0 1 0 】

アミノアシル t R N A シンセターゼに向けられた他の公知の天然生成物阻害剤は、ボレリジン、フラノマイシン、グラナチシン、インドルマイシン、オカートキシン ( o c h a r t o x i n ) A 、及びシスペンタシンを含むが、これまでにどれもが抗生物質までに開発されていない。メチオニル t R N A シンセターゼ阻害剤は、国際特許出願公開 W O 0 0 / 7 1 5 2 4 において記載されたとおり、ピリミドンメチオニル t R N A シンセターゼ阻害剤である；国際特許出願公開 W O 0 0 / 7 1 5 2 2 において記載されたメチオニル t R N A シンセターゼ阻害剤であるベンズイミダゾール誘導体；国際特許出願公開 W O 9 9 / 5 5 6 7 7 及び W O 0 0 / 2 1 9 4 9 において記載されたメチオニル t R N A シンセターゼ阻害剤；米国特許第 6 , 3 2 0 , 0 5 1 号に記載されたメチオニル t R N A シンセターゼの阻害剤である 2 - ( N H - - 又は O - - 置換された ) キノロン類；2 0 0 3 年 1 2 月 5 日に出願された米国特許出願連続番号 1 0 / 7 2 9 , 4 1 6 は「抗菌活性を有する 2 - N H - ヘテロアリールイミダゾール」と題する；2 0 0 4 年 2 月 2 日に出願された国際特許出願連続番号 P C T / U S 2 0 0 4 / 0 3 0 4 0 は、「新規化合物」と題する；J a r v e s t , e t a l . , B i o o r g a n i c & M e d i c a l C h e m i s t r y L e t t e r s ( 2 0 0 3 ) 1 3 : 6 6 5 - 6 6 8 ; J a r v e s t , e t a l . , ( 2 0 0 2 ) J . M e d . C h e m . 4 5 : 1 9 5 9 - 1 9 6 2 ; 及び 2 0 0 4 年 2 月 2 7 日に出願された米国特許出願連続番号 1 0 / 7 8 9 , 8 1 1 は「抗菌活性を有する置換されたチオフェン類」と題する。抗菌剤としての t R N A シンセターゼ阻害剤の製剤化に関する要求が残されている。

20

30

【 0 0 1 1 】

発明の概要

本発明は、アミノアシル t R N A シンセターゼ阻害剤及び他のアミノアシル t R N A シンセターゼ組成物を含む他の抗菌剤を含む薬学組成物を提供する。

40

【 0 0 1 2 】

発明の詳細な説明

本発明の一つの態様は、有効な様式にて宿主に投与された時に、治療用組成物がヒト又は動物を細菌により引き起こされた疾患から防御することができる。本明細書にて使用される防御化合物は、有効な様式にて宿主に投与された時に、細菌により引き起こされた疾患を治療、改善及び / 又は予防することができる化合物を意味する。

【 0 0 1 3 】

本開示は、抗菌剤としての使用のための、少なくとも一つのアミノアシル t R N A シンセターゼ阻害剤、特にメチオニル t R N A シンセターゼ阻害剤を含む治療用組み合わせ組成物を記載する。そのような組み合わせ治療の利益は、局所用途に限定されず、経口及び

50

非経口投与に及ぶ。治療用組成物は、ムピロシン及び他の現在市販されている抗菌剤に耐性の生物により引き起こされた感染の予防及び／又は治療に有用である。

【0014】

一つの態様において、発明は、細菌感染の治療のための活性成分として、少なくとも一つの治療剤、好ましくは抗菌剤又は抗生物質と化合した、少なくとも一つのアミノシル tRNA シンセターゼ阻害剤を含む製剤を意図する。

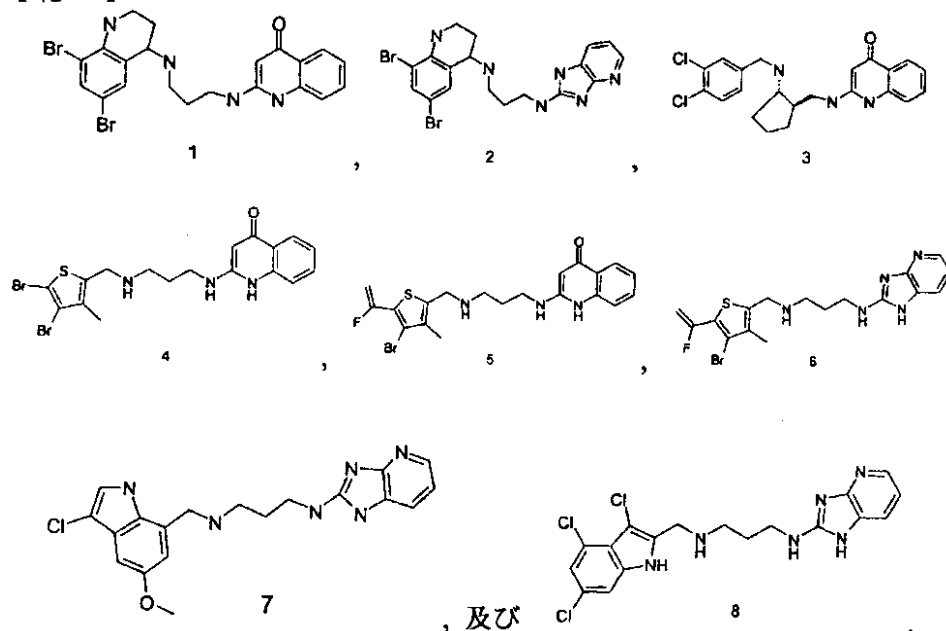
【0015】

一つの態様において、治療用組成物は、メチオニルアミノアシル tRNA シンセターゼ (MRS) 阻害剤を含む。MRS 阻害剤は、国際特許出願公開 WO 00 / 71524、WO 00 / 71522、WO 99 / 55677 及び WO 00 / 21949；米国特許第 6, 320, 051 号；2003 年 12 月 5 日に提出された「抗菌活性を有する 2-NH-ヘテロアリールイミダゾール」と題する米国特許出願連続番号 10 / 729, 416；2004 年 2 月 2 日に提出された「新規化合物」と題する国際特許出願連続番号 PCT / US 2004 / 03040；Jarvest, et al., Bioorganic & Medical Chemistry Letters (2003) 13: 665 - 668；Jarvest, et al., (2002) J. Med. Chem. 45: 1959 - 1962；及び 2004 年 2 月 27 日に提出された「抗菌活性を有する置換されたチオフエン類」と題する米国特許出願連続番号 10 / 789, 811 に記載されており、以下の化合物により、本明細書において例示される：

MRS 阻害剤、

【0016】

【化 1】



【0017】

MRS 阻害剤 1 - 8 は、それぞれ、2 - [ 3 - ( 6, 8 - ジブロモ - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロキノリン - 4 - イルアミノ ) プロパ - 1 - イルアミノ ] - 1H - キノリン - 4 - オン；N - ( 6, 8 - ジブロモ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリン - 4 - イル ) - N' - ( 1H - イミダゾ [ 4, 5 - b ] ピリジン - 2 - イル ) - プロパン - 1, 3 - ジアミンジヒドロクロリド；2 - { [ ( 1R, 2S ) - 2 - ( 3, 4 - ジクロロベンジルアミノ ) シクロペンチルメチル ] アミノ } - 1H - キノリン - 4 - オン；N - ( 4, 5 - ジブロモ - 3 - メチルチオフエン - 2 - イルメチル ) - N' - ( 1H - キノリン - 4 - オン ) プロパン - 1, 3 - ジアミン；N - ( 4 - ブロモ - 5 - ( 1 - フルオロビニル ) - 3 - メチルチオフエン - 2 - イルメチル ) - N' - ( 1H - キノリン - 4 - オン ) プロパン - 1, 3 - ジアミン；N - ( 4 - ブロモ - 5 - ( 1 - フルオロビニル ) - 3 - メチルチオ

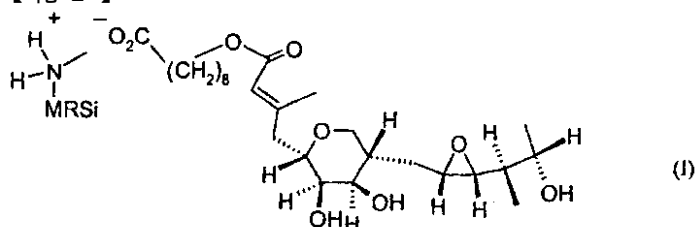
フェン - 2 - イルメチル) - N' - (1H - イミダゾ[4, 5 - b]ピリジン - 2 - イル) - プロパン - 1, 3 - ジアミン; N - (3 - クロロ - 5 - メトキシ - 1H - インドール - 7 - イルメチル) - N' - (1H - イミダゾ[4, 5 - b]ピリジン - 2 - イル) - プロパン - 1, 3 - ジアミン; 及び N - (1H - イミダゾ[4, 5 - b]ピリジン - 2 - イル) - N' - (3, 4, 6 - トリクロロ - 1H - インドール - 2 - イルメチル) - - プロパン - 1, 3 - ジアミンとも呼ばれる。

#### 【0018】

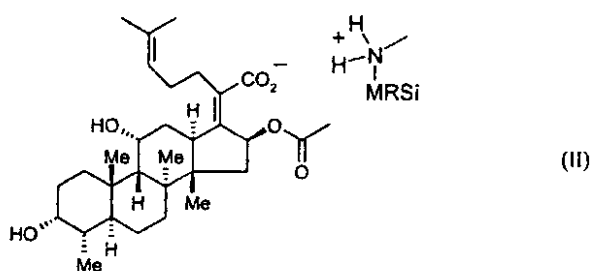
一つの態様において、治療用組成物は、MRS阻害剤とムピロシン又はフシジン酸を含む。ムピロシン又はフシジン酸はそれらの薬学上受容可能な塩又はエステルにて使用してよい。さらに、治療用組成物は、MRS阻害剤ムピロシネート（即ち、MRS阻害剤とムピロシンの間に形成される塩）又はMRS阻害剤フシデート（即ち、MRS阻害剤とフシジン酸の間に形成される塩）の形態であってよい。MRS阻害剤は、交換可能に、短縮してMRSiと呼んでよい。ムピロシン又はフシジン酸の適切な薬学上受容可能な塩は、当業界にてよく知られており、アルカリ金属塩、例えば、ナトリウム及びリチウム及びアルカリ土類金属、例えば、カルシウムを含み、そのうちではカルシウム塩が望ましく、特に結晶無水物形態であり、並びに他の金属塩、例えば、銀及びアルミニウム塩及びアンモニウム置換されたアンモニウム塩を含む。上記の塩は無水物であってよく、あるいは薬学上受容可能な溶媒和物、例えばアルコール、特に水和物の形態であってよい。塩は、カルシウム、銀及びリチウム塩、特にカルシウム塩を含み得る。ムピロシンのカルシウム塩の場合、結晶塩、結晶水和カルシウム塩、又は結晶二水和物を用いる。MRSiムピロシネート塩又はMRSiフシデートは、薬学上受容可能な溶媒和物、例えば、アルコール、特に水和物の形態であってよい。

#### 【0019】

##### 【化2】



MRSi ムピロシン



MRSi フシデート

#### 【0020】

一つの態様において、細菌の感染は局所細菌感染であり、限定ではないが、インペチゴ、感染した皮膚の外傷、感染性皮膚炎（湿疹、乾癬等）、創傷、やけどの感染、手術後の感染、透析部位の感染、及び病原性生物による鼻咽腔のコロニー化に付随した感染、副鼻



腔炎、を含み、再発を含む。

【0021】

治療用組成物の活性成分がアミノアシル tRNA シンセターゼ阻害剤の場合、発明の治療用組成物中で組み合わせられた2つ又はそれより多い阻害剤は相乗性又は相加性を示すべきであるが、なぜなら、各阻害剤は同じ生化学プロセスの成分を標的とするからである（同起源のアミノ酸による tRNA の変化、又はより一般的には蛋白質合成）。さらに、tRNA シンセターゼ阻害剤の組み合わせからなる抗菌薬剤は耐性の発現に関して低い傾向を有するが、なぜなら2つの酵素中の耐性は薬剤に対する細菌の防御を提供することを同時に発現することを必要とするからである。この発明において具体化される組み合わせ生成物は、臨床単離物において発生する低レベル及び高レベルのムピロシン（mupA）耐性機構の両方を回避する能力を有することになる。そのような組み合わせ生成物は、単独の薬剤物質との製剤において耐性細菌の発現の危険性を増加させるかもしれない低レベル用量の薬剤物質に細菌を暴露する不利を被らないはずである。これまでに記載されたアミノアシル tRNA シンセターゼ阻害剤の多くは静菌性（bacteriostatic）であるが、高い用量が局所的に適用できるために、組み合わせられた生成物は感染の部位において局所濃度にて殺菌活性を示すことが予測される。

10

【0022】

当業界において公知のあらゆる tRNA シンセターゼ阻害剤も、この開示に従い組み合わせ使用することができる。上記のものに加えて、本発明において有用な tRNA シンセターゼ阻害剤は、限定ではないが、ボレジジン、フラノマイシン、グラナチシン、インドルマイシン、オクラトキシン、シスペンタシン、5'-O-グリシルスルファモイルアデノシン；米国特許出願公開2003-0013724A1、及び米国特許番号第6,417,217号及び第6,333,344号に記載されたプロリンに基づく tRNA シンセターゼ阻害剤；米国特許番号第5,824,657号に記載されたアミノアシルスルファミドに基づく tRNA シンセターゼ阻害剤；米国特許番号第6,348,482号及び米国特許出願公開2002-0040147A1に記載されたカテコールに基づく tRNA シンセターゼ阻害剤；米国特許番号第6,153,645号に記載されたヘテロシクルに基づく tRNA シンセターゼ阻害剤；米国特許番号第5,726,195号に記載されたアミノアシルアデニレート模倣体イソロイシル-tRNA シンセターゼ阻害剤；米国特許番号第6,414,003号及び第6,169,102号に記載されたオキサゾロン誘導体；及び米国特許第6,448,059号に記載された tRNA のクリーブリーフ構造の領域を標的とするオリゴヌクレオチド類を含む。

20

30

【0023】

本開示の治療用組成物は、ブドウ球菌（Staphylococci）、連鎖球菌（Streptococci）及び腸球菌（Enterococci）、特に、現在市販されている薬剤に耐性の単離物を含む、临床上重要なグラム陽性病原体に対して抗菌活性を有する。

【0024】

本開示の治療用組成物は、ムピロシン及び他の現在市販されている抗微生物剤に耐性の生物により引き起こされる感染の予防及び／又は治療のためにも使用することができる。

40

鼻咽腔を含む鼻及び喉の皮膚又は粘膜への局所塗布のためには、活性成分を、クリーム、ローション軟膏、スプレー又は吸入薬、トローチ剤、喉のペイント剤、歯磨き剤、粉末に調合し、ミセル又はリポソームへ封入し、そして徐放のためにデザインされた生物適合性被覆内に取り込まれた活性化化合物を含む薬剤放出カプセル、及びマウスウォッシュ及び他のウォッシュに調合してよい。活性成分のために使用してよい製剤は、当業界においてよく知られた慣用の製剤であり、例えば、米国薬局方（USP）、英国薬局方、欧州薬局方、日本薬局方、及び国際薬局方のような薬学のテキストブックに記載されたとおりである。

【0025】

本開示の組成物は、抗生物質の局所投与に適したあらゆる慣用の担体、例えば、パラフ

50

イン及びアルコール内に調合してよい。それらは、例えば、軟膏、クリーム又はローション、目の軟膏及び耳の軟膏、ゲル、皮膚パッチ、浸潤包帯及びエアロゾルとして提示してよい。組成物は、適切な慣用の付加物、例えば、保存剤、薬剤の浸透を助ける溶剤（例えば、DMSO）、皮膚軟化薬、局所麻酔剤、保存剤及びバッファ剤を含んでもよい。

#### 【0026】

本発明による適切な組成物は、約0.01重量%から99重量%、好ましくは0.1-40重量%の活性成分を含む。組成物が用量ユニットを含むなら、各用量ユニットは、好ましくは0.1-500mgの活性成分を含む。成人のヒトの治療のためには、tRNAシンセターゼ阻害剤の投与の経路及び頻度に依存して、用いられる用量は、好ましくは、1日あたり1mgから5gの範囲になる。

10

#### 【0027】

適切な軟膏の基剤は、65から100%（好ましくは75から96%）の白色ソフトパラフィン、0から15%の液体パラフィン、及び0から7%（好ましくは3から7%）のラノリン又はその合成均等物の誘導体を好都合に含んでよい。別の適切な軟膏基剤は、好都合には、ポリエチレン-液体パラフィンマトリックスを含んでよい。

#### 【0028】

適切なクリーム基剤は、好都合には、乳化システム、例えば、2から10%のポリオキシエチレンアルコール（例えば、トレードマークCetomacrogol 1000にて利用可能な混合物）、10から25%のステアリルアルコール、20から60%の液体パラフィン、及び10から65%の水；一つ又はそれより多い保存剤、例えば、0.1から1%のN,N'-メチレンビス[N'-[3-(ヒドロキシメチル)-2,5-ジオキソ-4-イミダゾリジニル]ウレア]（Imidurea USNFの名前で利用可能）、0.1から1%のアルキル4-ヒドロキシベンゾエート（例えば、トレードマークNIPASTATにてNipa Laboratoriesから利用可能な混合物）、0.01から0.1%のソディウムブチル4-ヒドロキシベンゾエート（例えば、トレードマークNIPABUTYL SODIUMにてNipa Laboratoriesから利用可能な混合物）、及び0.1から2%のフェノキシエタノールを共に含んでよい。

20

#### 【0029】

クリームのための他の適切な基剤は、ソルビタンモノステアリレート、Polysorbate 60、セチルパルミテート、パラフィン、セチルステアリルアルコール、ベンジルアルコール、シリカ、トリアセチン、イソプロピルモノステアリレート、ポリエチレングリコール、グリセロールモノステアリレート、ポリアクリル酸、水酸化ナトリウム、ドクサートナトリウム（docusate sodium）、ジメチコーン、トリグリセリド、オクチルデカノール及びオクチルドデカノールを含む。いくつかの態様において、ペトロラタムとハードファットからなる群から選択される油性基剤；セトステアリルアルコール、セチルアルコール及びステアリルアルコールからなる群から選択される硬化剤；カストルオイル及びオレイルアルコールからなる群から選択される湿潤剤；5に等しいか又はそれ未満のHLBの界面活性剤からなる群から選択される界面活性剤、及び薬学上受容可能な付加物を含むクリーム調製物が提供される。

30

#### 【0030】

適切なゲル基剤は、好都合には、高度な架橋により液体相が3次元ポリマーマトリックス内に束縛された（constrained）半固形システムを含んでよい。液体相は、好都合には、水を、0から20%の水混和性付加物、例えば、グリセロール、ポリエチレングリコール、又はプロピレングリコール、及び0.1から10%、好ましくは0.5から2%の、天然産物、例えば、トラガカントゴム、ペクチン、カラゲーニン、寒天及びアルギン酸、又は合成或いは半合成化合物、例えば、メチルセルロース及びカルボキシポリメチレン（カルボボル）であってよい濃縮剤；並びに一つ又はそれより多い保存剤、例えば、0.1から2%のメチル4-ヒドロキシベンゾエート（メチルパラベン）又はフェノキシエタノールを含んでよい。他の適切な基剤は、70から90%のポリエチレングリコール（例えば、米国国有処方集（USNF）に従い調製された、40%のポリエチレング

40

50

リコール 3350 及び 60% のポリエチレングリコール 400 を含むポリエチレングリコール軟膏、5 から 20% の水、0.02 から 0.25% の抗酸化剤（例えば、ブチル化されたヒドロキシトルエン）、及び 0.005 から 0.1% のキレート剤（例えば、エチレンジアミンテトラ酢酸（EDTA））を含んでよい。

【0031】

上で使用されたような用語ソフトパラフィン、クリーム又は軟膏基剤の白色ソフトパラフィン及び黄色ソフトパラフィンを包含する。用語ラノリンは、天然ウールの脂肪及び精製されたウールの脂肪を包含する。ラノリンの誘導体は、特に、それらの物理特性又は化学特性を変えるために化学修飾されたラノリンを含み、そしてラノリンの合成均等物は、特に、公知であって薬剤及び化粧品においてラノリンの代替物として使用されて、例えば、ラノリン置換体と呼んでよい合成又は半合成化合物又は混合物を含む。

10

【0032】

使用してよいラノリン一つの適切な合成均等物は、S O F T I S A N T トレードマークにて利用可能な物質である。

上記開示の組成物は、慣用の薬学の技術により製造してよい。即ち、上記の組成物は、都合よくは、例えば、上昇させた温度、好ましくは 60 - 70 において、ソフトパラフィン、存在させるなら液体パラフィン、及びラノリン又はその誘導体又は合成均等物を共に混合することにより製造してよい。上記混合物を、次に、室温にまで冷却し、そして活性成分及びあらゆる他の成分の添加後に、十分な拡散を保証するまで攪拌する。必要なら、上記組成物は、上記プロセスの如何なる適切な段階においてすりつぶしてよい。適切な滅菌手法を必要ならば含ませてもよい。或いは、原材料を滅菌条件下で得て、組成物を無菌にて製造する。

20

【0033】

一般に、上記開示において使用される治療剤は、有効な量をヒト又は動物に投与される。一般に、有効な量は、（1）治療されることが望まれる疾患の兆候を軽減するか又は（2）治療されることが望まれる疾患を治療することに関して薬学上の変化を誘導するのに有効な量である。細菌感染に関して、有効な量は、細菌の集団を減少させるか又は排除するか；感染の拡散を遅延させるか；又は病気のヒト又は動物の平均寿命を伸ばすのに有効な量である。

【0034】

上記治療剤の治療上有効な量は、所望の効果をもたらすのに十分な如何なる量又は用量でもあり得て、一部には、感染の条件、種類及び位置、患者の大きさ及び症状、並びに当業者には容易に知られる他の因子に依存する。用量は、一回の用量、又は複数回の用量にて提供することができ、例えば、数週間の期間にわたり分けることができる。

30

【0035】

本開示は、本開示の治療用組成物を利用する処置の方法にも向けられる。当該方法は、そのような投与を必要とする被験者に上記治療剤を投与することを含む。

組成物は、ヒト又は動物の外部皮膚及び他の部分の両方、例えば、目及び鼻内に局所塗布してよい。組成物は、例えば、やけどや創傷において見られるような皮膚が無くなったか又は損傷を受けたエリアに局所塗布してもよい。

40

【0036】

即ち、本開示は、ヒト又は家畜動物において皮膚の障害を治療する方法を提供し、当該方法は、その必要があるヒト又は家畜動物に組成物を局所塗布することを含む。

さらに、本発明は、いくつかの態様において、限定ではないが、再発性感染を含む、外科手術部位の感染、カテーテル関連の感染、やけど及び副鼻腔炎を含む感染の予後治療のための医薬の製造における、他の t R N A シンセターゼ阻害剤、例えば、ムピロシン又はその薬学上受容可能なエステル又は塩を含む他の抗生物質を伴う、t R N A シンセターゼ阻害剤の用途を提供する。

【0037】

そのような治療は、予後治療であってよく；即ち、細菌感染の完全な排除のみならず、

50

その部分排除、即ち、急性のエピソードの数の減少も含む治療である。

細菌感染、例えば、再発性の中耳炎及び再発性の副鼻腔炎の治療の成功は、スタフィロコッカスアウレウス、ヘモフィルスインフルエンザ、ストレプトコッカスニューモニエ及びモレキセラカタールハリスのような病原細菌の鼻の通過 (c a r r i a g e)、特に、そのような生物による鼻咽腔のコロニー化の排除又は減少に関連する。

【 0 0 3 8 】

従って、さらなる側面において、本発明は、再発性中耳炎に付随した病原性生物の鼻の通過を減少させるか又は排除するための医薬の製造における、tRNAシンセターゼ阻害剤と、別のtRNAシンセターゼ阻害剤を含む抗生物質、例えば、ムピロシン又は薬学上受容可能なそのエステル又は塩の用途を提供し、当該医薬は鼻の投与、特に鼻咽腔への集中した送達に適合される。

10

【 0 0 3 9 】

実施例

実施例 1 . ムピロシネート塩の製剤化のための一般法

1 . 0 m e q のメタノリックシュードモニク酸 A 溶液に、1 . 0 m e q の M R S i を加えた。当該混合物を 5 0 に温め、そして穏やかに 1 0 分間攪拌した。混合物が周囲温度に戻った後で、それを 1 μ m のガラス繊維シリンジフィルターに通した。フラスコとフィルターをメタノールで洗浄し、そして混合された濾過物を水で希釈した。当該溶液を、次に、遠心分離濃縮機を用いて濃縮し、次に、周囲温度において真空オープン内で乾燥することにより、オフホワイトの非晶質の固形物を得た。

20

【 0 0 4 0 】

実施例 2 . フシデート製剤化のための一般法

1 . 0 m e q のメタノリックフシジン酸に、1 . 0 m e q の M R S i を加えた。当該混合物を 5 0 に温め、そして穏やかに 1 0 分間攪拌した。混合物が周囲温度に戻った後で、それを 1 μ m のガラス繊維シリンジフィルターに通した。フラスコとフィルターをメタノールで洗浄し、そして混合された濾過物を水で希釈した。当該溶液を、次に、遠心分離濃縮機を用いて濃縮し、次に、周囲温度において真空オープン内で乾燥することにより、オフホワイトの非晶質の固形物を得た。

【 0 0 4 1 】

実施例 3 . 2 - [ 3 - ( 6 , 8 - ジブロモ - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロキノリン - 4 - イルアミノ ) プロブ - 1 - イルアミノ ] - 1 H - キノリン - 4 - オン .

30

メタノール ( 2 m l ) 及び酢酸 ( 0 . 1 m l ) 中の 2 - ( 3 - アミノプロピルアミノ ) - 1 H - キノリン - 4 - オンジヒドロクロリド ( 0 . 0 3 8 g , 0 . 1 3 m m o l ) を、ソディウムメトキシド ( メタノール中 0 . 5 M 、 0 . 5 2 m l , 0 . 2 6 m m o l ) で処理した。この溶液に、次に、メタノール ( 2 m l ) 中の 6 , 8 - ジブロモ - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロキノリン - 4 - オン ( 0 . 0 4 0 g , 0 . 1 3 m m o l ) を加えた。当該混合物を、次に、アルゴン下で温め、そしてソディウムシアノボロヒドリド ( 0 . 0 2 5 g , 0 . 4 m m o l ) を加えた。当該反応物を、次に、4 0 時間還流し、1 6 時間及び 2 4 時間後にもっとホウ化水素を加え、そして蒸発させて乾燥させた。残渣を S C X カートリッジ上、次にフラッシュクロマトグラフィー上で精製し、ジクロロメタン中の 0 - 8 % の「メタノール中の 1 0 % アンモニア」により溶出したところ、表題の化合物をオフホワイトのガムとして得た ( 0 . 0 0 9 % , 1 4 % ) ; H

40

【 0 0 4 2 】

【 化 3 】

(CD<sub>3</sub>OD) 1.65 - 2.0 (4H, m), 2.65 - 2.8 (2H, m), 3.2 - 3.4 (4H, m), 3.65 - 3.75 (1H, m),

5.55 (1H, s), 7.1 - 7.55 (5H, m), and 7.97 (1H, d); MS (ES+) 505, 507, 509 (15, 30, 15 %,

MH+) and 218 (100); MS (ES-) 503, 505, 507 (50, 100, 45 %, [M-H]).

【 0 0 4 3 】

実施例 4 . N - ( 6 , 8 - ジブロモ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 4 - イル

50

) - N' - (1H - イミダゾ[4, 5 - b]ピリジン - 2 - イル) - プロパン - 1, 3 - ジアミンジヒドロクロリド .

N - (6, 8 - ジブロモ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリン - 4 - イル) - N' - (1H - イミダゾ[4, 5 - b]ピリジン - 2 - イル)プロパン - 1, 3 - ジアミン (実施例 8、工程 c) において記載される) (0.055 g, 0.29 mmol) と 6, 8 - ジブロモ - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロキノリン - 4 - オン (0.088 g, 0.29 mmol) のメタノール (2 ml) 中及び酢酸 (0.06 g) に、ソディウムシアノボロヒドリド (0.019 g, 0.3 mmol) を加えた。反応物を、次に、20 時間還流した。反応混合物を、MeOH (15 ml) でフラッシュした 2 g の SCX カートリッジに適用した。当該カートリッジを、次に、15 ml の MeOH 中の 0.2 M NH<sub>3</sub> により溶出し、そしてこの溶出物を蒸発させて乾燥させた。ジクロロメタン中の 0 - 10 % (9 : 1 メタノール / .880 アンモニア水) により溶出するシリカゲル上でのさらなる精製により、表題の化合物、化合物 2 を得て、メタノール (0.4 ml) 中の 1.0 M HCl への溶解によりそのジヒドロクロリドに変換し、そして溶液を蒸発させて白色の固形物を得た (0.060 g, 37 %) ; H

10

【0044】

【化 4】

(CD<sub>3</sub>OD) 8.0 (1H, dd, J=6.3, 1.2Hz), 7.9 (1H, dd, J=6.5, 1.2Hz), 7.55 (1H, d, J=2.2Hz),

7.4 (1H, d, J=2.2Hz), 7.25 (1H, dd, J=6.5, 6.3Hz), 4.5 (1H, bs), 3.7 (2H, t, J=6.6Hz),

20

3.65-3.1 (4H, m), 2.4 (1H, m), 2.2-1.95 (3H, m); m/z (ES+) 479 (6%, MH<sup>+</sup>), 192 (100%).

【0045】

実施例 5 . 2 - { [(1R, 2S) - 2 - (3, 4 - ジクロロベンジルアミノ) シクロペンチルメチル] アミノ } - 1H - キノリン - 4 - オン .

MRSi 化合物 3 を、引用により本明細書に編入する米国特許第 6, 320, 051 号の実施例 71 に記載されたとおりに製造した。

【0046】

実施例 6 . N - (4, 5 - ジブロモ - 3 - メチルチオフエン - 2 - イルメチル) - N' - (1H - キノリン - 4 - オン) プロパン - 1, 3 - ジアミンムピロシネート .

30

還元アミン化のための一般法を用いて、2 - (3 - アミノプロプ - 1 - イルアミノ) - 1H - キノリン - 4 - オンジアミン (J. Med. Chem. 2002, 45, 1959) と 4, 5 - ジブロモ - 3 - メチルチオフエン - 2 - カルバルデヒドの混合物が、N - (4, 5 - ジブロモ - 3 - メチルチオフエン - 2 - イルメチル) - N' - (1H - キノリン - 4 - オン) プロパン - 1, 3 - ジアミン 4 を白色固形物として与えた (0.034 g, 49 %)。m/z (ES+) 484 (100% M<sup>+</sup>)。

【0047】

ムピロシネート形成のための一般法 (実施例 1) を用いて、N - (4, 5 - ジブロモ - 3 - メチルチオフエン - 2 - イルメチル) - N' - (1H - キノリン - 4 - オン) プロパン - 1, 3 - ジアミン 4 とシュードモニック酸 A は、表題の化合物をオフホワイトの固形物として与えた (0.008 g)。mp . 60 - 70 C . ;

40

【0048】

## 【化5】

-  $\delta_H$  (CD<sub>3</sub>OD) 0.95 (3H, d, J = 6.8 Hz, CH<sub>3</sub>), 1.20 (3H, d, J = 6.4 Hz, CH<sub>3</sub>), 1.31 – 1.44 (9H, m), 1.58 – 1.75 (6H, m), 1.94 (2H, quin., J = 6.8 Hz, CH<sub>2</sub>), 1.96 (1H, m), 2.18 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 2.23 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 2.24 (1H, m), 2.26 (2H, t, J = 7.2 Hz, CH<sub>2</sub>), 2.64 (1H, bd, J = 13.6 Hz), 2.71 (1H, dd, J = 2.2, 7.4 Hz, CH), 2.81 (1H, m, CH), 2.91 (2H, t, J = 6.8 Hz, CH<sub>2</sub>), 3.36 (1H, dd, J = 3.2, 8.8 Hz, CH), 3.40 (2H, t, J = 6.6 Hz, CH<sub>2</sub>), 3.56 (1H, bd, J = 11.6 Hz, CH), 3.72 – 3.87 (4H, m), 4.07 (2H, t, J = 6.8 Hz, CH<sub>2</sub>), 4.09 (2H, s, CH<sub>2</sub>), 5.66 (1H, s, ArH), 5.74 (1H, bs, CH), 7.24 (1H, td, J = 0.8, 7.6 Hz, ArH), 7.38 (1H, d, J = 8.1 Hz, ArH), 7.52 (1H, td, J = 1.6, 8.1 Hz, ArH) 8.07 (1H, d, J = 7.6 Hz, ArH)

10

## 【0049】

実施例7. N - (4 - ブロモ - 5 - (1 - フルオロビニル) - 3 - メチルチオフエン - 2 - イルメチル) - N' - (1H - キノリン - 4 - オン) プロパン - 1, 3 - ジアミンムピロシネート.

a) ジフェニル (1 - フルオロビニル) メチルシラン. 無水雰囲気下で火炎により乾燥させた1 Lの3首丸底フラスコ中で、65 mL (309 mmol) のジフェニルメチルクロロシランを、650 mLの無水THF中の4.3 g (618 mmol) のリチウムワイヤーに加えた。当該混合物を、周囲温度において20時間撹拌した。当該混合物を、次に、-78℃に冷却し、そして反応混合物の温度が-55℃未満のままであるように、雰囲気1, 1 - ジフルオロエチレン (過剰) により置換した。反応温度が-70℃になるか又はそれ未満のままになったときに、ジフルオロエチレンの添加を止めた。透明な明るい黄色に変わるまで (約2時間) 反応物を-70℃にて撹拌し、そして周囲温度まで温めた。残ったリチウムワイヤーを除去し、そして添加と同時にガスが発生しなくなるまで、混合物をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> - 10H<sub>2</sub>Oの一部 (portions) で処理した。混合物を、次に、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、シリカパッドを通して濾過し、そしてパッドをエーテルで洗浄した。混合された濾過物を真空下で乾燥させ、結果の残渣をヘキサン中に懸濁 / 溶解し、そして別のシリカパッドを通して濾過した。パッドをヘキサンで洗浄し、濾過物を混合し、そして減圧下で溶剤を除去したところ、明るい黄色みがかかった (yellowish) 液体を得たが、いくらかの白色結晶物質が存在した。当該産物を真空蒸発により精製 (約2 torrにて113 - 117℃) したところ、44 g (59%) の表題の化合物を透明無色な液体として得た。

20

30

## 【0050】

## 【化6】

$\delta_H$  (CDCl<sub>3</sub>): 0.72 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 4.85 (1H, dd, J = 2.6, 61.2 Hz, CH<sub>2</sub>), 5.48 (1H, dd, J = 2.6, 33.3, CH<sub>2</sub>), 7.39 (6H, m, ArH), 7.59 (4H, d, J = 6.8 Hz, ArH);  $\delta_F$  (CDCl<sub>3</sub>): -103.16 (q, dd, J = 33.3, 61.2 Hz).

40

## 【0051】

b) 4 - ブロモ - 5 - (1 - フルオロビニル) - 3 - メチルチオフエン - 2 - カルバルデヒド. 25 mL 丸底フラスコ中の不活性雰囲気下で、166 mg の a) からのジフェニル (1 - フルオロビニル) メチルシラン (0.685 mmol)、130 mg の 4, 5 - ジブロモ - 3 - メチルチオフエン - 2 - カルバルデヒド (0.459 mmol)、209 mg の CsF (1.38 mmol)、88 mg の CuI (0.459 mmol)、10.5 mg の Pd<sub>2</sub> (dba)<sub>3</sub> (0.0115 mmol) 及び 14.1 mg の AsPh<sub>3</sub> (0.0459 mmol) を混合した。上記固形物を含むフラスコを氷のバスの中で約0℃に冷却し、そして2 mL を脱気し、無水ジメチルフォルムアミド (DMF) を加えた。反

50

応混合物を 0 から 5 において 2 時間攪拌し、2 mL の水を加えた。混合物を、次に、5 mL の 1 N の NaOH により希釈し、そして 25 % ジエチルエーテル / ヘキサン (4 × 20 mL) により抽出した。混合された抽出物をブライン (1 × 5 mL) により洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、そして真空下で溶剤を除去した。残りの残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / ヘキサン) により精製したところ、50 % の収量の表題の化合物を白色固形物として得た。

【0052】

【化7】

$\delta_H$  (CDCl<sub>3</sub>) 2.57 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 5.24 (1H, dd, J = 4.0, 18.5 Hz, CH<sub>2</sub>), 5.70 (1H, dd,

10

J = 4.0, 49.6 Hz, CH<sub>2</sub>), 10.06 (1H, s, CHO);  $\delta_F$  (CDCl<sub>3</sub>): -92.20 (q, dd, J = 18.4, 50.4

Hz);  $m/z$  (ESI<sup>+</sup>) (MH<sup>+</sup>, 249).

【0053】

c) N - (4 - ブロモ - 5 - (1 - フルオロビニル) - 3 - メチルチオフエン - 2 - イルメチル) - N' - (1H - キノリン - 4 - オン) プロパン - 1, 3 - ジアミン. 乾燥雰囲気下及び周囲温度において、1.00 g (3.45 mmol) の 2 - (3 - アミノプロ - 1 - イルアミノ) - 1H - キノリン - 4 - オンジヒドロクロリド及び 0.770 g (9.39 mmol) の NaOAc を、40 mL の無水 MeOH 中の溶解し、そして 10 分間室温において攪拌した。0.780 g の b) からの 4 - ブロモ - 5 - (1 - フルオロビニル) - 3 - メチルチオフエン - 2 - カルバルデヒド (3.13 mmol) を次に加え、そして 8 mL のトリメチルオルトフォルメート及び追加の 10 mL の無水 MeOH を加えた。当該混合物を周囲温度において 2 時間攪拌した。溶剤を次に減圧下で除去し、残った残渣を 50 mL の無水 MeOH に溶解し、そして 0.474 g (12.5 mmol) の NaBH<sub>4</sub> を周囲温度において攪拌しながら加えた。30 分間周囲温度において攪拌後に、溶剤を減圧下で除去し、そして結果の粘着性の固形物を、0.1 N の NaOH (1 ×, 生成物が凝固する (solidify) のに要求される一晩の攪拌)、脱イオン水 (2 ×) 及び 1 : 1 の Et<sub>2</sub>O / ヘキサン (2 ×) と共に摩砕した。残った固形物を真空下で乾燥させ、そして生成物をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー (NH<sub>3</sub> 飽和された MeOH / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) により精製したところ、900 mg (64 %) の所望の生成物、化合物 5 を白色の泡として得た。

20

30

【0054】

【化8】

$\delta_H$  (CD<sub>3</sub>OD/CDCl<sub>3</sub>)

1.82 (2H, quin., J = 6.4 Hz, CH<sub>2</sub>), 2.15 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 2.74 (2H, t, J = 6.4 Hz, CH<sub>2</sub>), 3.33

(2H, t, J = 6.8 Hz, CH<sub>2</sub>), 3.92 (2H, s, CH<sub>2</sub>), 4.94 (1H, dd, J = 3.8, 18.6 Hz, CH<sub>2</sub>), 5.33

(1H, dd, J = 3.8, 50.6 Hz, CH<sub>2</sub>), 5.58 (1H, s, CH), 7.18 (1H, d, J = 8.0 Hz, ArH), 7.20

(1H, ddd, J = 1.2, 7.1, 8.0, ArH), 7.45 (1H, ddd, J = 1.4, 7.1, 8.3 Hz, ArH) 8.07 (1H, dd, J

40

= 1.2, 8.3 Hz, ArH);  $m/z$  (ESI<sup>+</sup>) (MH<sup>+</sup>, 450).

【0055】

d) N - (4 - ブロモ - 5 - (1 - フルオロビニル) - 3 - メチルチオフエン - 2 - イルメチル) - N' - (1H - キノリン - 4 - オン) プロパン - 1, 3 - ジアミンムピロシネート. ムピロシネート形成のための一般法 (実施例 1) を用いて、c) からの N - (4 - ジブロモ - 5 - (1 - フルオロビニル) - 3 - メチルチオフエン - 2 - イルメチル) - N' - (1H - キノリン - 4 - オン) プロパン - 1, 3 - ジアミン 5 と、シュードモニツク酸 A は、表題の化合物をオフホワイトの固形物として与えた (2.1 g)。mp. 65 - 200 °C (200 °C より高い分解)

50

【 0 0 5 6 】

【 化 9 】

$\delta_H$  (CD<sub>3</sub>OD/d<sub>6</sub>-DMSO) 0.90 (3H, d, J = 7.2 Hz, CH<sub>3</sub>), 1.15 (3H, d, J = 6.4 Hz, CH<sub>3</sub>), 1.31 – 1.40 (9H, m), 1.54 – 1.70 (6H, m), 1.84 (2H, quin., J = 7.0 Hz, CH<sub>2</sub>), 1.90 (1H, m), 2.16 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 2.18 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 2.22 (1H, m), 2.23 (2H, t, J = 7.2 Hz, CH<sub>2</sub>), 2.60 (1H, m), 2.67 (1H, dd, J = 2.0, 7.6 Hz, CH), 2.77 (2H, t, J = 6.8 Hz, CH<sub>2</sub>), 2.78 (1H, m, CH), 3.29 (1H, dd, J = 2.8, 9.2 Hz, CH), 3.36 (2H, t, J = 6.8 Hz, CH<sub>2</sub>), 3.50 (1H, bd, J = 11.6 Hz, CH), 3.65 – 3.82 (4H, m), 3.98 (2H, s, CH<sub>2</sub>), 4.04 (2H, t, J = 6.8 Hz, CH<sub>2</sub>), 5.03 (1H, dd, J = 4.0, 18.8 Hz, CH<sub>2</sub>), 5.35 (1H, dd, J = 3.8, 50.4 Hz, CH<sub>2</sub>), 5.56 (1H, s, ArH), 5.71 (1H, bs, CH), 7.22 (1H, ddd, J = 1.0, 7.5, 8.2 Hz, ArH), 7.38 (1H, d, J = 7.3 Hz, ArH), 7.52 (1H, ddd, J = 1.2, 7.3, 8.2 Hz, ArH) 8.04 (1H, dd, J = 1.2, 7.5 Hz, ArH);  $\delta_F$  (CD<sub>3</sub>OD/d<sub>6</sub>-DMSO): -92.60 (校正されていない) (dd, J = 18.8, 50.4 Hz);  $m/z$  (ESI<sup>+</sup>) (MH<sup>+</sup>, 450).

10

【 0 0 5 7 】

実施例 8 . N - ( 4 - ブロモ - 5 - ( 1 - フルオロビニル ) - 3 - メチルチオフェン - 2 - イルメチル ) - N ' - ( 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン - 2 - イル ) - プロパン - 1 , 3 - ジアミン .

20

a ) 1 , 3 - ジヒドロイミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン - 2 - チオン . ピリジン ( 4 0 m l ) 中の 2 , 3 - ジアミノピリジン ( 4 . 3 6 g , 4 0 m m o l ) に、二硫化炭素 ( 3 . 6 m l , 6 0 m m o l ) を加えた。当該混合物を 5 0 に 6 時間加熱し、次に、減圧下の蒸発により低容量に濃縮し、そして残渣をテトラヒドロフランにより摩砕した。パールブラウンの固形物を濾過により回収し、そして乾燥させることにより、3 . 6 g の第 1 クロップを得た。第 2 クロップ ( 2 . 4 4 g ) は、再度の蒸発及びテトラヒドロフランによる摩砕により濾過物から得た。  $m / z$  ( E S I + ) 1 5 2 ( M H + , 1 0 0 % ) 。

【 0 0 5 8 】

30

b ) 2 - メタンスルファニル - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン 乾燥テトラヒドロフラン ( 1 0 0 m l ) 中の工程 a ) からの化合物 ( 5 . 5 5 g , 3 6 . 7 5 m m o l ) に、アルゴン下で、トリエチルアミン ( 5 . 6 6 m l , 4 0 m m o l ) 及びヨードメタン ( 2 . 5 m l , 4 0 m m o l ) を加えた。2 0 時間 2 0 において攪拌後に、固形物を濾過により取り出して、T H F により洗浄した。混合された濾過物を蒸発させることにより乾燥させ、そしてジクロロメタンにより摩砕した。固形物を濾過により回収した、( 4 . 5 5 g , 7 5 % ) 。  $m / z$  ( E S I + ) 1 6 6 ( M H + , 1 0 0 % ) 。

【 0 0 5 9 】

c ) N - ( 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン - 2 - イル ) プロパン - 1 , 3 - ジアミン . 工程 b ) からの生成物 ( 4 . 5 5 g ) を 1 , 3 - ジアミノプロパン ( 4 0 m l ) により還流しながらアルゴン下で 5 0 時間処理した。溶剤を蒸発により減圧下で除去し、そして残渣をジエチルエーテルにより摩砕して、褐色の固形物を得た。これをシリカゲル上のクロマトグラフィー、ジクロロメタン中の 5 - 2 5 % ( 9 : 1 メタノール / . 8 8 0 アンモニア水 ) による溶出により精製し、要求された生成物、( 2 . 6 g , 5 0 % ) を得た。

40

【 0 0 6 0 】

d ) 還元アミン化のための一般法 . メタノール ( 2 m l ) 中のアミン ( 0 . 2 m m o l ) ( アミンがジヒドロクロリドとして存在するなら 0 . 5 m m o l の酢酸ナトリウムを含む ) に、メタノール ( 2 m l ) 及び酢酸 ( 0 . 0 3 3 m l ) 中のアルデヒド ( 0 . 2 m m o l ) を加えた。アルゴン下で 1 0 分間攪拌後に、M e O H ( 1 m l ) 中の N a C N B H

50



3 (24 mg, 0.4 mmol) を加え、そして反応物を16時間攪拌した。反応混合物を、MeOH (8 ml) によりフラッシュされた2 gのVarian Bond Elute SCXカートリッジに適用した。当該カートリッジを、次に、MeOH中の8 mlの0.2 M NH<sub>3</sub>により溶出して、溶出物を蒸発により乾燥させた。残渣をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中の2-10% (9:1 MeOH/20 M NH<sub>3</sub>)により溶出するシリカゲル上のクロマトグラフィーにより精製した。生成物を含むフラクションを混合し、そして減圧下で蒸発させて、生成物を白色の固形物として得た。これを対応するジヒドロクロリドに変換するため、当該固形物をメタノール (0.4 ml) 中の1.0 M HClに溶解して、溶液を蒸発させて乾燥させた。

#### 【0061】

e) N-(4-ブromo-5-(1-フルオロビニル)-3-メチルチオフェン-2-イルメチル)-N'-(1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)-プロパン-1,3-ジアミン・還元アミン化のための一般法を用いて、工程c)からのN-(1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)プロパン-1,3-ジアミンと、実施例7b)において製造されたとおりの4-ブromo-5-(1-フルオロビニル)-3-メチルチオフェン-2-カルバルデヒドの混合物が、表題の化合物を白色の固形物として与えた。m/z (ES+) 424 (100%, M<sup>+</sup>)。

#### 【0062】

実施例9. N-(3-クロロ-5-メトキシ-1H-インドール-7-イルメチル)-N'-(1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)-プロパン-1,3-ジアミンムピロシネート。

a) 5-メトキシインドリン-7-カルバルデヒド・1-(tert-ブトキシカルボニル)-5-メトキシインドリン (Heterocycles, 1992, 34, 1031; 1.75 g, 7.0 mmol) を乾燥THFに溶解し、TMEDA (1.4 ml) により処理し、そしてアルゴン雰囲気下で-78℃に冷却した。s-ブチルリチウム (シクロヘキサン中1.3 M, 5.18 ml) の溶液を滴下した。-78℃において1時間攪拌後に、当該溶液を乾燥DMF (1.08 ml, 14 mmol) により処理し、そしてさらに0.5時間攪拌した。冷却バスを次に取り除き、そして溶液を1時間かけて室温に達するようにした。反応混合物を10%水性NH<sub>4</sub>Clによりクエンチし、そして生成物を酢酸エチルにより抽出した。抽出物を混合し、水とブラインにより洗浄し、乾燥し (MgSO<sub>4</sub>)、そして蒸発させた。残渣をKieselgel 60上でクロマトグラフして、ヘキサン中の0-20%酢酸エチルにより溶出した。生成物を含むフラクションを混合し、そして蒸発させることにより、表題の化合物を与えた; 35% (重量) の対応するN-Boc類似体が混在した;

#### 【0063】

#### 【化10】

$\delta_H$  (CDCl<sub>3</sub>, *inter alia*) 3.03

(2H, t, J=8.0 Hz, CH<sub>2</sub>), 3.76 (2H, t, J=8.1 Hz, CH<sub>2</sub>NH), 3.77 (3H, s, OMe), 6.42 (1H, br.s, NH), 6.73 (1H, d, J=0.8 Hz Ar-H), 6.90-6.92 (1H, m, Ar-H), 9.79 (1H, s, CHO).

#### 【0064】

b) 5-メトキシインドール-7-カルバルデヒド・9aからの生成物 (80 mg; 0.3 mmolの5-メトキシインドール-7-カルバルデヒドを含む) をジクロロメタン (310 ml) に溶解し、そしてMnO<sub>2</sub> (344 mg, 4.0 mmol) により処理した。反応混合物を室温において16時間攪拌し、セライトを通して濾過し、そして溶剤を真空中で除去した。残渣をKieselgel 60上でクロマトグラフして、ヘキサン中の0-20%酢酸エチルにより溶出した。生成物を含むフラクションを混合し、そして蒸発させることにより、表題の化合物をパールイエローの固形物として与えた (23 mg, 44%) ,

10

20

30

40

50

【 0 0 6 5 】

【 化 1 1 】

 $\delta_{\text{H}}$  (CDCl<sub>3</sub>) 3.91(3H,

s, OMe), 6.56 (1H, dd, J= 2.2, 3.2 Hz, 3-H), 7.28 (1H, d, J=2.3 Hz, Ar-H), 7.33(1H, t,

J=2.6 Hz, 2-H), 7.46(1H, m, Ar-H), 9.93(1H, br.s., NH), 10.07 (1H, s, CHO).

【 0 0 6 6 】

c) 3 - クロロ - 5 - メトキシ - 1 H - インドール - 7 - カルバルデヒド . b) からの  
5 - メトキシインドール - 7 - カルバルデヒド ( 4 0 m g , 0 . 2 2 m m o l ) をジクロ  
ロメタン ( 5 m l ) に溶解し、N - クロロサクシニミド ( 4 0 m g ) により処理し、そし  
て混合物を室温において 1 6 時間攪拌した。当該溶液を、次に、ジクロロメタンにより希  
釈し、水とブラインで洗浄し、乾燥し ( M g S O <sub>4</sub> ) 、そして蒸発させることにより、パ  
ールブラウンの固形物になった。

10

【 0 0 6 7 】

d) N - ( 3 - クロロ - 5 - メトキシ - 1 H - インドール - 7 - イルメチル ) - N ' -  
( 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン - 2 - イル ) - プロパン - 1 , 3 - ジアミン .  
c) からの生成物を、実施例 8、工程 c) からの N - ( 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピ  
リジン - 2 - イル ) プロパン - 1 , 3 - ジアミンに、0 . 2 m m o l スケールにて、還元  
アミン化のための一般法 ( 実施例 8、工程 d ) を用いてカップリングさせたところ、表題  
の化合物、化合物 7 を白色の固形物として得た ( 7 m g , 9 % ) ; m / z ( C I <sup>+</sup> ) 3 8  
6 ( M H <sup>+</sup> , 7 0 % ) 。

20

【 0 0 6 8 】

e) N - ( 3 - クロロ - 5 - メトキシ - 1 H - インドール - 7 - イルメチル ) - N ' -  
( 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン - 2 - イル ) - プロパン - 1 , 3 - ジアミンム  
ピロシネート . ムピロシネート形成のための一般法 ( 実施例 1 ) を用いて、d) からの N  
- ( 3 - クロロ - 5 - メトキシ - 1 H - インドール - 7 - イルメチル ) - N ' - ( 1 H -  
イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン - 2 - イル ) - プロパン - 1 , 3 - ジアミン、化合物 7  
とシュードモニック酸 A の混合物が、表題の化合物をオフホワイトの固形物として与えた  
( 0 . 0 1 0 g ) ; m p . 8 6 - 8 8 C 。

30

【 0 0 6 9 】

実施例 1 0 . N - ( 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン - 2 - イル ) - N ' - ( 3 ,  
4 , 6 - トリクロロ - 1 H - インドール - 2 - イルメチル ) - - プロパン - 1 , 3 - ジア  
ミンムピロシネート .

a) N - ( 3 , 4 , 6 - トリクロロ - 1 H - インドール - 2 - イルメチル ) - N ' - ( 1  
H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン - 2 - イル ) - プロパン - 1 , 3 - ジアミン . 3  
, 4 , 6 - トリクロロインドール - 2 - カルボキシアリデヒドを、実施例 8、工程 c) か  
らの化合物と、0 . 1 m m o l スケールにて、還元アミン化のための一般法を用いてカッ  
プリングさせたところ、表題の化合物を白色の固形物として得た ( 1 5 m g , 3 5 % ) ;

【 0 0 7 0 】

【 化 1 2 】

40

<sup>1</sup>HNMR  $\delta_{\text{H}}$  (CD<sub>3</sub>OD/CDCl<sub>3</sub>) 1.85 (2H, quin., J = 6.8 Hz, CH<sub>2</sub>), 2.71 (2H, t, J = 6.8 Hz,CH<sub>2</sub>), 3.46 (2H, t, J = 6.8 Hz, CH<sub>2</sub>), 3.92 (2H, s, CH<sub>2</sub>), 6.94 (1H, dd, J = 5.2, 7.6 Hz,

ArH), 6.99 (1H, d, J = 1.8 Hz, ArH), 7.21 (1H, d, J = 1.8, ArH), 7.42 (1H, d, J = 7.6 Hz,

ArH) 7.92 (1H, d, J = 5.2 Hz, ArH); m/z (ESI<sup>+</sup>) 422 (MH<sup>+</sup>).

【 0 0 7 1 】

b) ムピロシネート形成のための一般法 ( 実施例 1 ) を用いて、N - ( 1 H - イミダゾ  
[ 4 , 5 - b ] ピリジン - 2 - イル ) - N ' - ( 3 , 4 , 6 - トリクロロ - 1 H - インド

50

ール - 2 - イルメチル) - - プロパン - 1, 3 - ジアミン 8 (実施例 10 a から) とシュ  
ードモニック酸 A の混合物が、表題の化合物をオフホワイトの固形物として得た (0.0  
11 g); mp. 96 - 98 C。

【0072】

実施例 11. N - (1H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン - 2 - イル) - N' - (3, 4, 6 - トリクロロ - 1H - インドール - 2 - イルメチル) - - プロパン - 1, 3 - ジ  
アミンフシデート。

フシデート形成のための一般法 (実施例 2) を用いて、N - (1H - イミダゾ [4, 5  
- b] ピリジン - 2 - イル) - N' - (3, 4, 6 - トリクロロ - 1H - インドール - 2  
- イルメチル) - - プロパン - 1, 3 - ジアミン 8 (実施例 10 a から) とフシジン酸 A  
の混合物が、表題の化合物をオフホワイトの固形物として得た (0.011 g)。

【0073】

【化 13】

mp. 153-158 C.  $^1\text{H}$  NMR  $\delta_{\text{H}}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 0.88 (3H, d,  $J = 6.8$  Hz,  $\text{CH}_3$ ),

0.93 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 0.98 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 1.12 (2H, m), 1.2 (1H, d,  $J = 14.0$  Hz, CH), 1.37

(3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 1.44 - 2.38 (16H, m), 1.59 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 1.65 (3H, s 3H), 1.94 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ),

1.98 (2H, quin.,  $J = 6.4$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 2.53 (1H, m), 3.03 (2H, t,  $J = 6.4$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 3.53 (2H, t,

$J = 6.0$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 3.64 (1H, bd,  $J = 2.4$  Hz, CH), 4.21 (2H, s,  $\text{CH}_2$ ), 4.29 (1H, s, CH), 5.13

(1H, t,  $J = 7.0$ , CH), 5.80 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz, CH), 7.03 (1H, dd,  $J = 5.1, 7.8$  Hz, ArH),

7.10 (1H, d,  $J = 1.8$  Hz, ArH), 7.42 (1H, d,  $J = 1.8$ , ArH), 7.51 (1H, dd,  $J = 1.1, 7.8$  Hz,

ArH) 8.08 (1H, dd,  $J = 1.1, 5.1$  Hz, ArH).

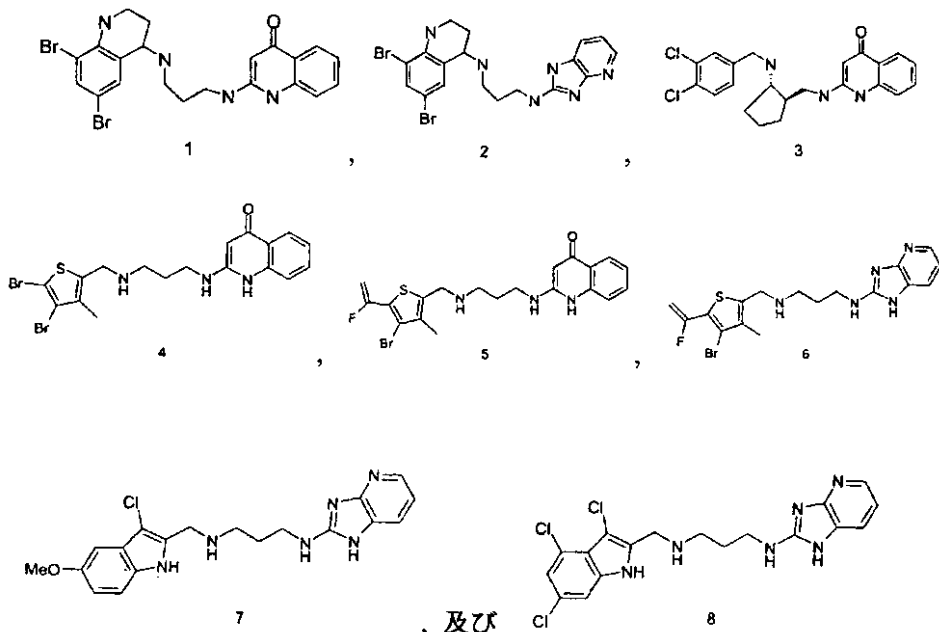
【0074】

実施例 12. MRS 阻害剤単独及びムピロシンとの組み合わせは多剤耐性スタフィロコッ  
カスアウレウスに対して活性である。

MRS 阻害剤、

【0075】

【化 14】



【0076】

を、ムピロシンと他の薬剤、例えばゲンタマイシン及びオキサシリンに対して多剤耐性の  
株を含む、スタフィロコッカスアウレウスの臨床単離物のコレクションに対して試験した

。表1の結果は、3つのMRS阻害剤全ての抗菌活性が、他の薬剤クラスに対する交差耐性(cross-resistance)により影響されなかったことを示す。例えば、MRSi化合物2は、ムピロシンに対して低いレベルの耐性の株及び高いレベルの耐性の株を含む試験された全ての株に対して均等な活性を示した(0.06-0.25 µg/mLの範囲のMICs)。これらのデータは、細菌のメチオニルトRNAシンセターゼを阻害する化合物がムピロシン耐性のブドウ球菌により引き起こされる感染の治療に有力であるかもしれないことを示す。

【0077】

【表1】

表1. MRS阻害剤の活性対ムピロシン感受性及び耐性の  
スタフィロコッカス アウレウス(S. aureus)

10

	MIC (µg/mL)					
	MRSi化合物1	MRSi化合物2	MRSi化合物3	ムピロシン	ゲンタマイシン	オキシサリン
<i>S. aureus</i> Oxford	0.12	0.12	2	0.12	0.5	0.015
<i>S. aureus</i> ATCC 43300 (ORSA)	0.25	0.25	4	0.12	4	4
<i>S. aureus</i> NRS1 (VIS4)	0.12	0.25	4	0.12	>64	>64
<i>S. aureus</i> NRS107 (HL Mup rest.)	0.03	0.06	1	>64	0.25	0.12
<i>S. aureus</i> LZ1 (HL Mup rest.)	0.06	0.12	2	>64	0.5	>64
<i>S. aureus</i> LZ6 (HL Mup rest.)	0.12	0.25	2	>64	0.25	>64
<i>S. aureus</i> LZ8 (LL Mup. Rest.)	0.06	0.25	4	32	64	>64
<i>S. aureus</i> LZ9	0.06	0.25	2	0.25	64	>64
<i>S. aureus</i> LZ10	0.12	0.25	2	0.25	64	>64
<i>S. aureus</i> 101-100 (Mup. Susc.)	0.06	0.12	2	<0.06	0.12	16
<i>S. aureus</i> 10-420 (LL Mup. Rest.)	0.12	0.25	2	>64	64	16
<i>S. aureus</i> 14-354 (LL Mup. Rest.)	0.25	0.25	4	64	>64	>64
<i>S. aureus</i> 25-670 (HL Mup. Rest.)	0.12	0.25	4	>64	>64	>64
<i>S. aureus</i> 31-1334 (LL Mup Rest.)	0.12	0.25	2	32	64	>64
<i>S. aureus</i> 36-1298 (LL Mup. Rest.)	0.015	0.06	1	32	0.5	0.25
<i>S. aureus</i> 87-2797 (Mup. Susc.)	0.12	0.25	2	0.25	0.25	>64
<i>S. aureus</i> 87-2797 (HL Mup. Rest.)	0.12	0.25	4	>64	0.25	>64
<i>S. aureus</i> Miles Hall	0.12	0.12	2	64	0.5	0.25
MIC 範囲	0.015 - 0.12	0.06 - 0.25	1 - 4	<0.06 - >64	0.12 - >64	0.015 - >64
MIC 90	0.25	0.25	4	>64	>64	>64

20

30

40

【0078】

MRS阻害剤4の単独及びムピロシンとの組み合わせ(ムピロシン塩及び1:1の組み合わせ)を、グラム陽性病原体に対して試験した。表2の結果は、MRSi化合物4のムピロシン塩とMRSi化合物4/ムピロシン1:1組み合わせの両方が、試験された全ての生物に対して均等な活性を示したことを示す。組み合わせ生成物は、ムピロシン耐性ス

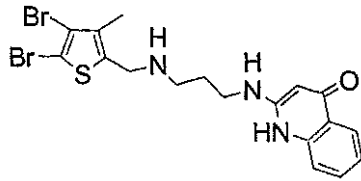
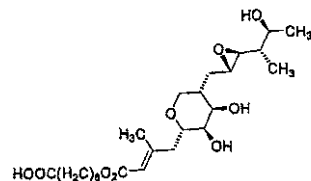
50

タフィロコッカスアウレウス及びスタフィロコッカスエピダミディスに対して有力な活性を示した。

【 0 0 7 9 】

【 表 2 】

表 2. MRS 阻害剤 4 の単独及びムピロシニンと組み合わせた場合の抗菌活性

構造	MIC (μg/mL)			
	MRSi 化合物 4 アセテート	MRSi 化合物 4 ムピロシネート	MRSi 化合物 4/ムピロシニン 1:1 組み合わせ	ムピロシニン
				
<i>S. aureus</i> ATCC 29213	0.25	0.5	0.12/0.12	0.12
<i>S. aureus</i> Oxford	0.03	0.25	0.06/0.06	0.06
<i>S. aureus</i> NRS107 (mupA)	0.03	0.25	0.25/0.25	>8
<i>S. aureus</i> ATCC 43300 (ORSA)	0.25	0.5	0.12/0.12	0.25
<i>E. faecalis</i> 1	0.015	0.12	0.03/0.03	8
<i>E. faecalis</i> 7	≤0.008	0.12	0.06/0.06	8
<i>E. faecalis</i> ATCC 29212	≤0.008	0.06	0.06/0.06	8
<i>S. pyogenes</i> ATCC 19615	0.25	0.25	0.25/0.25	0.12
<i>S. pyogenes</i> MB143 (macrolide rest.)	0.12	0.25	0.12/0.12	0.12
<i>S. epidermidis</i> NRS6	0.5	1	1/1	>8
<i>S. epidermidis</i> NRS7	0.03	0.25	0.12/0.12	8
<i>S. epidermidis</i> NRS8	0.25	1	0.25/0.25	>8
<i>S. hemolyticus</i> NRS50	0.25	0.5	0.12/0.12	0.12
<i>S. hemolyticus</i> NRS116	0.5	0.5	0.25/0.25	0.25

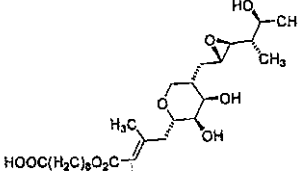
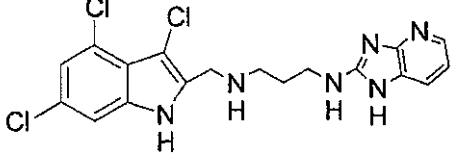
【 0 0 8 0 】

MRS 阻害剤 8 もフシデート及びムピロシネート塩として調製して、グラム陽性細菌に対する抗菌活性を試験した(表 3)。ムピロシネート塩及びフシデート塩は、試験された生物全てに対して均等な抗菌活性を示した。MRSi 化合物 8 単独及びフシデート塩及びムピロシネート塩は、ムピロシニン耐性のスタフィロコッカスアウレウス及びスタフィロコッカスエピダミディス及びムピロシニンに感受性ではないエンテロコッカスフェーカリスのような生物に対して活性であった。

【 0 0 8 1 】

【表 3】

表 3 : グラム陽性細菌に対する MRS 阻害剤 8 のアセテート, フシデート 及び ムピロシネート塩の活性

	MIC (µg/mL)			
	ムピロシン	MRSi 化合物 8 アセテート	MRSi 化合物 8 フシデート	MRSi 化合物 8 ムピロシネート
構造				
<i>S. aureus</i> ATCC 29213	0.12	0.06	0.12	0.12
<i>S. aureus</i> Oxford	0.06	0.03	0.06	0.12
<i>S. aureus</i> NRS107 (mupA)	>8	0.03	0.06	0.12
<i>S. aureus</i> ATCC 43300 (ORSA)	0.25	0.03	0.06	0.12
<i>E. faecalis</i> 1	8	0.03	0.06	0.06
<i>E. faecalis</i> 7	8	0.03	0.12	0.12
<i>E. faecalis</i> ATCC 29212	8	0.03	0.12	0.12
<i>S. pyogenes</i> ATCC 19615	0.12	0.12	0.5	0.25
<i>S. pyogenes</i> MB143 (macrolide rest.)	0.12	0.12	0.5	0.12
<i>S. epidermidis</i> NRS6	>8	0.12	0.25	0.5
<i>S. epidermidis</i> NRS7	8	0.06	0.12	0.12
<i>S. epidermidis</i> NRS8	>8	0.12	0.25	0.25
<i>S. hemolyticus</i> NRS50	0.12	0.06	0.12	0.12
<i>S. hemolyticus</i> NRS116	0.25	0.12	0.25	0.25

## 【 0 0 8 2 】

MRS 阻害剤 5 アセテート及びムピロシン塩を、グラム陽性細菌のコレクションに対して試験した。他の MRS 阻害剤と共通して、MRSi 化合物 5 単独及びムピロシンとの組み合わせは、表 4 に示すとおり、ムピロシン及びオキサシリン（メチシリン）耐性のスタフィロコッカスアウレウスを含む全ての病原体に対して有効な活性を示した。

## 【 0 0 8 3 】

10

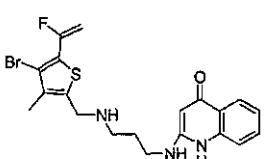
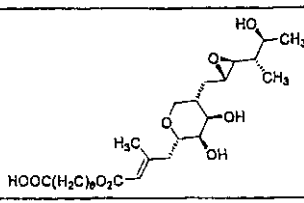
20

30

40

【表 4】

表 4 : グラム陽性細菌に対する MRSi 阻害剤 5 のアセテート及び  
ムピロシネート塩の活性

	MIC (μg/mL)		
	MRSi 化合物 5 アセテート	MRSi 化合物 5 ムピロシネート	ムピロシン
構造			
<i>S. aureus</i> ATCC 29213	0.06	0.06/0.06	0.12
<i>S. aureus</i> Oxford	≤ 0.008	0.015/0.015	0.06
<i>S. aureus</i> NRS107 (mupA)	≤ 0.008	0.008/0.008	>8
<i>S. aureus</i> ATCC 43300 (ORSA)	0.25	0.12/0.12	0.12
<i>E. faecalis</i> 1	0.004	≤ 0.004/≤ 0.004	>8
<i>E. faecalis</i> 7	0.015	≤ 0.004/≤ 0.004	>8
<i>E. faecalis</i> ATCC 29212	0.015	0.008/0.008	>8
<i>S. pyogenes</i> ATCC 19615	0.12	0.12/0.12	0.12
<i>S. pyogenes</i> MB000143	0.12	0.03/0.03	0.12
<i>S. epidermidis</i> NRS6	0.25	NT	>8
<i>S. epidermidis</i> NRS7	0.06	0.015/0.015	8
<i>S. epidermidis</i> NRS8	0.12	NT	>8
<i>S. hemolyticus</i> NRS50	0.12	NT	0.12
<i>S. hemolyticus</i> NRS116	0.25	NT	0.25

## 【 0 0 8 4 】

MRSi 化合物 5 (アセテート及びムピロシン塩) を、さらに、スタフィロコッカス  
ウレウスの 62 の臨床単離物に対して攻撃させ、そして表 5 がオキサシリン感受性及び耐  
性の両方の生物に対しての有力な活性を示す。

## 【 0 0 8 5 】

【表 5】

表 5 : オキサシリン-感受性及び-耐性のスタフィロコッカス  
 アウレウス (*S. aureus*) に対する MRSi 化合物 5 及び  
 MRSi 化合物 5 / ムピロシン (1 : 1 の組み合わせ) の活性

試験物質	株パネル	MIC (µg/mL)			
		範囲	様式	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>
MRSi 化合物 5 (アセテート塩)	全部 (62)	≤0.008 から 1	0.06	0.03	0.12
	Oxa-S (20)	≤0.008 から 0.12	0.06	0.03	0.06
	Oxa-R (42)	≤0.008 から 1	0.03	0.03	0.5
MRSi 化合物 5/ ムピロシン	全部 (62)	≤0.004/≤0.004 から 0.5/0.5	0.06/0.06	0.06/0.06	0.12/0.12
	Oxa-S (20)	≤0.004/<0.004 から 0.12/0.12	0.06/0.06	0.06/0.06	0.12/0.12
	Oxa-R (42)	≤0.004/<0.004 から 0.5/0.5	0.06/0.06	0.06/0.06	0.12/0.12
ムピロシン	全部 (62)	0.08 から >8	0.12	0.12	>8
	Oxa-S (20)	0.06 から >8	0.12	0.12	>8
	Oxa-R (42)	0.03 から >8	0.12	0.12	>8

10

20

## 【 0 0 8 6 】

実施例 13 . ムピロシン耐性スタフィロコッカスアウレウスに対する MRSi 化合物 5 及び MRSi 化合物 5 / ムピロシンの活性

MRS 阻害剤 5 のアセテート及びムピロシン塩を、スタフィロコッカスアウレウスの低レベル及び高レベルの両方のムピロシン耐性臨床単離物のコレクションに対して試験した (表 6) 。結果は、MRSi 化合物 5 単独及びムピロシンとの組み合わせ (ムピロシン塩) が低レベル及び高レベルの両方のムピロシン耐性スタフィロコッカスアウレウスに対して有効な活性を有することを示す。

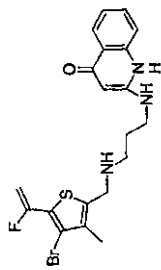
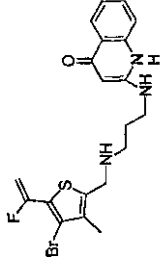
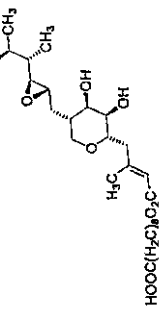
30

## 【 0 0 8 7 】



【表 6 - 1】

表 6 : ムピロシリン-耐性スタフィロコッカス aureus (S. aureus) に対する MRSi 化合物 5 及び  
MRSi 化合物 5 / ムピロシリンの活性

	MIC (µg/mL)			
	MRSi 化合物 5 アセテート	MRSi 化合物 5 ムピロシネート	ムピロシリン	オキシサリリン
生物/表現型				
	LZ9	0.03	0.06/0.06	>64
	LZ10	0.03	0.03/0.03	>64
	010-100	0.03	0.03/0.03	8
	087-2789	0.06	0.06/0.06	>64
低レベル ムピロシリン- 耐性 S. aureus (MICs 8 - 256 µg/mL)	LZ8	0.03	0.06/0.06	>64
	Miles Hall	≤0.008	0.06/0.06	0.12
	014-354	0.015	0.06/0.06	>64
	031-1334	0.015	0.03/0.03	64
	036-1298	≤0.008	0.015/0.015	8
	1081148	0.5	0.5/0.5	8
	NRS127	0.5	0.5/0.5	64

【 0 0 8 8 】

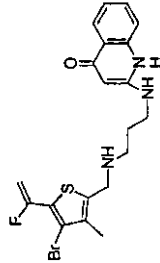
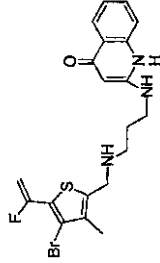
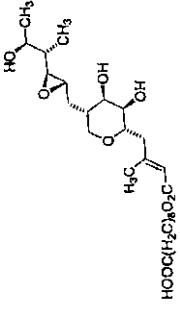
10

20

30

40

【表 6 - 2】

MIC (μg/mL)				
	MRSi 化合物 5	MRSi 化合物 5	ムピロシン	オキサシリン
	アセテート	ムピロシネート		
生物/表現型				
	NRS107	0.008/0.008	>256	0.12
	LZ1	0.015	>256	>64
	LZ6	0.06	>256	>64
	010-420	0.03	>256	8
	87-2797	0.03	>256	>64
	25-670	0.03	>256	>64
	1079101	0.06	>256	0.25
	NRS54	0.06	>256	>64
	MIC 範囲	≤0.008 - 0.5	0.008/0.008 - 0.5/0.5	0.12 - >64
	MIC <sub>50</sub>	0.03	0.12	>64
	MIC <sub>90</sub>	0.5	1	>64

## 【0089】

実施例 14 . パンコマイシン - 中間体スタフィロコッカスアウレウス ( V I S A ) に対する MRS 阻害剤 5 単独及び MRS i 活性を 5 / ムピロシンの活性

MRS i 化合物 5 のアセテート及びムピロシン塩を、パンコマイシン - 中間体 ( パンコマイシン MICs , 8 - 16 μg / mL ) であるスタフィロコッカスアウレウスの 8 単離物に対して試験した。MRS i 化合物 5 単独 ( アセテート ) 及びムピロシン ( ムピロシネート ) との組み合わせは、全ての V I S A 単離物に対して活性を保持し、MICs は 0

10

20

30

40

50

・ 0.008 - 0.25  $\mu\text{g/mL}$  の範囲であった。対照的に、ムピロシネートは3つの単離物に対して乏しい活性しか示さず、MICsは $> 8 \mu\text{g/mL}$ であった。

【0090】

【表7】

表7：バンコマイシン-中間体スタフィロコッカス アウレウス (*S. aureus*) (VISA) に対する MRSi 化合物 5 及び MRSi 化合物/ムピロシン (1:1 の組み合わせ) の活性

生物	MIC ( $\mu\text{g/mL}$ )			
	MRSi 化合物 5 アセテート	MRSi 化合物 5 ムピロシネート	ムピロシン	オキサシリン
<i>S. aureus</i> NRS1 (Mu50)	0.015	0.06/0.06	0.06	$>64$
<i>S. aureus</i> NRS3 (HIP5827)	0.008	0.03/0.03	0.5	$>64$
<i>S. aureus</i> NRS49 (韓国)	0.008	0.004/ $\leq 0.004$	0.03	$>64$
<i>S. aureus</i> NRS54 (ブラジル)	0.06	0.06/0.06	$>8$	$>64$
<i>S. aureus</i> NRS56 (ブラジル)	0.008	0.004/ $\leq 0.004$	0.12	$>64$
<i>S. aureus</i> NRS4 (HIP5836)	0.008	0.015/0.015	0.12	64
<i>S. aureus</i> NRS24 (HIP09143)	0.06	0.12/0.12	8	32
<i>S. aureus</i> NRS18 (HIP06854)	0.03	0.06/0.06	8	2

10

【0091】

実施例15：バンコマイシン耐性株を含む腸球菌に対する MRS 阻害剤単独及びムピロシネートとの組み合わせの活性

さらに、MRS 阻害剤は、バンコマイシン耐性株 (VRE) を含む腸球菌に対して有力な活性を示した。

【0092】

MRSi 化合物 5 単独及びムピロシネートとの組み合わせを、エンテロコッカスフェーカリス ( $n = 28$ ) 及びエンテロコッカスフェシウム ( $n = 23$ ) の最近の臨床単離物に試験した。MRSi のアセテート塩とムピロシネート塩の両方が、バンコマイシン感受性と耐性の両方の腸球菌に対して有力な活性を保持した (表8、9及び10)。

【0093】

【表8】

表8：バンコマイシン耐性株を含む腸球菌に対する MRS 阻害剤の活性

	MIC ( $\mu\text{g/mL}$ )					
	MRSi 化合物 1	MRSi 化合物 2	MRSi 化合物 3	ムピロシン	アンピシリン	バンコマイシン
<i>E. faecalis</i> 1	$\leq 0.004$	0.015	0.12	32	0.5	0.12
<i>E. faecalis</i> 7	0.015	0.06	0.5	64	0.5	0.5
<i>E. faecalis</i> ATCC 51299 (VRE)	0.015	0.03	0.5	32	0.5	4
<i>E. faecium</i> ATCC 33667	$\leq 0.004$	$\leq 0.004$	0.03	1	1	0.5

20

30

40

【0094】

【表 9】

表 9 : エンテロコッカス フェーカリス (*E. faecalis*) の最近の臨床単離物に対する  
MRSi 化合物 5 及び MRSi 化合物 5 / ムピロシン (1 : 1) の活性

MRSi 化合物 5 (アセテート)		範囲	様式	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>
<i>E. faecalis</i>					
	全部 (28)	<0.004 – 0.015	<0.004	<0.004	0.015
	Van-S (16)	<0.004 – 0.015	≤0.004	≤0.004	0.008
	Van-R(11)	<0.004 – 0.015	<0.004	<0.004	0.015
MRSi 化合物 5 (ムピロシネート)		範囲	様式	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>
	全部 (28)	<0.004/<0.004 – 0.06/0.06	0.03	0.008/0.008	0.03
	Van-S (16)	≤0.004/≤0.004 – 0.06/0.06	–	0.008/0.008	0.03
	Van-R(11)	<0.004/<0.004 – 0.06/0.06	0.008/0.008 – 0.0015/0.015	0.015/0.015	0.03
ムピロシン		範囲	様式	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>
<i>E. faecalis</i>					
	全部 (28)	2 - >8	>8	>8	>8
	Van-S (16)	2 - >8	>8	>8	>8
	Van-R(11)	2 - >8	>8	>8	>8

10

20

【 0 0 9 5 】

【表 10】

表10 : エンテロコッカス フェシウム (*E. faecium*) の最近の臨床単離物に対する  
MRSi 化合物 5 及び MRSi 化合物 5 / ムピロシン (1 : 1) の活性

MRSi 化合物 5 (アセテート)		範囲	様式	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>
<i>E. faecalis</i>					
	全部 (23)	<0.004 – 0.03	<0.004	<0.004	<0.004
	Van-S (11)	≤0.004	≤0.004	≤0.004	≤0.004
	Van-R(12)	<0.004 – 0.03	<0.004	<0.004	<0.004
MRSi 化合物 5 (ムピロシネート)		範囲	様式	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>
	全部 (23)	<0.004/<0.004 – 0.06/0.06	<0.004/<0.004	<0.004/<0.004	0.008/0.008
	Van-S (11)	≤0.004/≤0.004 – 0.008/0.008	≤0.004/≤0.004	≤0.004/≤0.004	≤0.004/≤0.004
	Van-R(12)	<0.004/<0.004 – 0.06/0.06	<0.004/<0.004	<0.004/<0.004	0.008/0.008
ムピロシン		範囲	様式	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>
<i>E. faecalis</i>					
	全部 (23)	0.25 - >8	1	1	>8
	Van-S (11)	0.25 – 1	1	1	1
	Van-R(12)	0.5 - >8	1	1	>8

30

40

【 0 0 9 6 】

実施例 16 . ストレプトコッカスピオゲネスに対する MRS 阻害剤 MRSI 化合物 5 単独  
及びムピロシネートとの組み合わせの活性

ストレプトコッカスピオゲネスも重要な皮膚の病原体であり、48 の最近の臨床単離物

50

を、MRSi化合物5単独（アセテート）及びムピロシン（ムピロシネート）との組み合わせ（1：1）に対するそれらの感受性に関して試験した。MRSiに関して5単独と1：1の組み合わせの両方が、ストレプトコッカスピオゲネスに対して有効な活性を示した（表11）。

【0097】

【表11】

表11：ストレプトコッカスピオゲネス(*S. pyogenes*)の臨床単離物に対するMRSi化合物5及びMRSi化合物5/ムピロシン(1：1の組み合わせ)の活性

	MRSi化合物5 (アセテート塩)	MRSi化合物5/ ムピロシン	ムピロシン
MIC 範囲	0.03から0.25	0.03/0.03から0.12/0.12	0.03 - 0.5
様式	0.06	0.06/0.06	0.12
MIC <sub>50</sub>	0.06	0.06/0.06	0.12
MIC <sub>90</sub>	0.12	0.12/0.12	0.25

10

【0098】

実施例17．相乗試験：ムピロシンとの組み合わせにおけるメチオニルトRNAシンセターゼ阻害剤

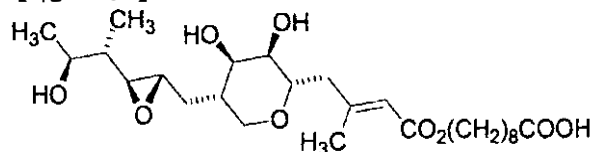
20

本研究の目的は、ムピロシン（細菌のイソロイシルtRNAシンセターゼの阻害剤）が、MRSi化合物2（細菌のメチオニルトRNAシンセターゼの阻害剤）と組み合わせたときに、スタフィロコッカスアウレウスのムピロシン感受性株及び耐性株に対して相乗性を示すか否かを決定した。

ムピロシン（シュードモニック酸）の構造

【0099】

【化15】



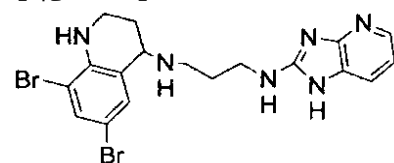
30

【0100】

MRSi化合物2の構造

【0101】

【化16】



40

【0102】

相乗試験

以下の株を相乗試験研究において使用した：

スタフィロコッカスアウレウスATCC29213（ムピロシン感受性）

スタフィロコッカスアウレウスオックスフォード（ムピロシン感受性）

スタフィロコッカスアウレウス31-1334（低レベルムピロシン耐性の臨床単離物

）

スタフィロコッカスアウレウス14-354（低レベルムピロシン耐性の臨床単離物）

50

スタフィロコッカスアウレウス 25 - 670 (高レベルムピロシン耐性の臨床単離物) 細菌の株を、ムピロシン及び MRSi 化合物 2 に対する感受性に関して、NCCLS ガイドラインによるプロスマイクロ希釈法を用いて試験することにより、それらの MICs を測定した。

#### 【0103】

上記化合物を、Eliopoulos, G. M., and R. C. Moellering, Jr. 1996. Antimicrobial combinations, p. 330 - 396. In V. Lorian (ed.), Antibiotics in laboratory medicine. The Williams & Wilkins Co., Baltimore, Md に記載されたチェッカーボード方法を用いて相乗に関して試験した。 10

#### 【0104】

簡単に言えば、MIC とチェッカーボードタイトレーションアッセイを、カチオン付加された Mueller-Hinton プロス (Difco) によりマイクロタイタートレイ中で株を用いて実施した。接種物は、0.5 McFarland スタンドのそれに均等な密度に滅菌塩溶液中の血液寒天プレートからの成長物 (growth) を懸濁することにより調製し、そして 1:10 に希釈することにより、 $5 \times 10^5$  CFU/ml の最終接種物を生産した。上記トレイを好気下で一晩培養した。標準の質の対照株を各実行において含ませた。フラクションの阻害濃度 (FICs) は、組み合わせの薬剤 A 又は B の MIC / 単独の薬剤 A 又は B の MIC として計算し、そして FIC 指数は 2 つの FICs を加算することにより得た。FIC 指数は、値が 0.5 ならば相乗性、値が > 0.5 から 4 ならば付加的か又は並、そして値が > 4.0 ならば拮抗関係として解釈した。 20

#### 【0105】

#### 【表 12】

表12: ムピロシン-感受性及び耐性のスタフィロコッカス アウレウス (*S. aureus*) に対する MRSi 化合物 2 (MRS 阻害剤) とを組み合わせたムピロシンの活性

生物	表現型	MRSi 化合物 2 MIC (8g/mL)	ムピロシン MIC (8g/mL)	<sup>a</sup> FIC	解釈
<i>S. aureus</i> ATCC 29213	ムピロシン-感受性	0.5	0.25	1	付加的
<i>S. aureus</i> Oxford	ムピロシン-感受性	0.25	0.25	1	付加的
<i>S. aureus</i> 31-1334	低レベル ムピロシン-耐性	0.5	32	0.75	付加的
<i>S. aureus</i> 14-354	低レベル ムピロシン-耐性	0.5	64	0.56	付加的
<i>S. aureus</i> 25-670	高レベル ムピロシン-耐性	0.5	>128	2	並

<sup>a</sup>FIC = フラクション阻害濃度

#### 【0106】

ムピロシンとメチオニル tRNA シンセターゼ阻害剤 (MRSi 化合物 2) の組み合わせは、スタフィロコッカスアウレウスのムピロシン感受性株及び低レベル耐性株に対して付加性 (additivity) を示した。当該組み合わせは、試験された高レベルの耐性株に対しては並 (indifferent) であった。拮抗作用はこの研究において試験された 5 株に対して検出されなかった。 40

#### 【0107】

実施例 18. ムピロシンと組み合わせた MRS 阻害剤 (MRSi 化合物 2) がスタフィロコッカスアウレウスの自発的耐性変異体に関して選択する能力を測定する研究

多くの抗微生物薬剤は、自発的耐性変異体に関して選択できることが示された。最近の研究においては、臨床設定において単離された低レベルと高レベルの両方のムピロシン耐 50

性腸球菌の報告が増加している。この研究の目的は、スタフィロコッカスアウレウスの自発的耐性変異体に関して選択することに関するムピロシンとMRS阻害剤単独及び組み合わせの能力を試験することであった。

#### 【0108】

約 $10^9$ の細菌を、10%のウマ血液を付加され且つ様々な濃度の試験化合物単独及び組み合わせを付加されたMueller-Hinton寒天上にプレートした。35において24及び48時間インキュベート後に、細菌のコロニーを計数し、そして変異の頻度を、プレートされた生物の全生存カウントに比較して測定した。耐性コロニーは、1回、選択のために使用された同じ濃度の薬剤を含むプレートに再度プレートした。結果を表13及び図1及び2に要約する。

#### 【0109】

#### 【表13】

表13：スタフィロコッカスアウレウス(*S. aureus*) ATCC 29213 及び31-1334からのtRNAシンセターゼ阻害剤耐性変異体の選択

選択薬剤	濃度 (複数のMIC)	変異頻度(48時間)	
		<i>S. aureus</i> ATCC 29213 (ムピロシン感受性)	<i>S. aureus</i> 31-1334 (低レベルのムピロシン耐性)
ムピロシン	2	$1.25 \times 10^{-7}$	$1.8 \times 10^{-8}$
	4	$1.01 \times 10^{-7}$	$2 \times 10^{-9}$
	8	$2.57 \times 10^{-8}$	$< 1 \times 10^{-9}$
MRSi化合物2	2	$1.01 \times 10^{-7}$	$3.3 \times 10^{-7}$
	4	$3.14 \times 10^{-8}$	$6.8 \times 10^{-8}$
	8	$2.07 \times 10^{-8}$	$1.9 \times 10^{-8}$
ムピロシン+ MRSi化合物2	2	$< 7 \times 10^{-10}$	$< 1 \times 10^{-10}$
	4	$< 7 \times 10^{-10}$	$< 1 \times 10^{-10}$
	8	$< 7 \times 10^{-10}$	$< 1 \times 10^{-10}$

#### 【0110】

自発的耐性変異体を、各化合物の2、4及び8倍のMICにおいてムピロシン又はMRSi化合物2を含む培地上にスタフィロコッカスアウレウス株ATCC 29213及び31-1334をプレートすることにより、選択した。2、4及び8のそれらの各々のMICsにおいて両化合物を含むプレート上では、耐性コロニーが検出されなかった。これらの結果は、MRS阻害剤(MRSi化合物2)とムピロシン(MRS阻害剤)の組み合わせが、スタフィロコッカスアウレウスの耐性変異体の選択の傾向を実質上低下させることを示唆するデータを提供します。

#### 【0111】

MRSi化合物5(アセテート塩、 $1 \mu\text{g}/\text{mL}$ )、ムピロシン( $1 \mu\text{g}/\text{mL}$ 及び1:1のMRSi化合物5/ムピロシンの組み合わせ( $1 \mu\text{g}/\text{mL}$ の各成分)を、7つの異なる腸球菌単離物からの自発的耐性変異体に関して選択するそれらの能力に関して試験した。 $10^9$ のコロニー形成ユニット(CFU)の各生物を単独の薬剤又は組み合わせの一つを含む培地上でインキュベートした。図3の結果は、MRSi化合物5とムピロシンの両方が、インキュベーション48時間後に腸球菌からの自発的耐性変異体の選択に関する低い傾向を有したことを示す(耐性頻度が $3.3 \times 10^{-9}$ から $1.35 \times 10^{-7}$ の範囲)。対照的に、MRSi化合物5/ムピロシン(1:1の組み合わせ)を含む培地上では、48時間のインキュベーション後に、試験された7つの腸球菌単離物の何れに関しても、耐性コロニーは検出できなかった。

#### 【0112】

実施例19. 継代後の耐性の発現

MRSi化合物5(アセテート塩)、ムピロシン及びMRSi化合物5/ムピロシン1:1組み合わせを、スタフィロコッカスアウレウス、コアグラエゼ陰性腸球菌及びストレプトコッカスピオゲネス株を含む19の単離物を用いた継代後の耐性の発現に関して試験

した。MRSi化合物5単独の存在下の継代は、20代後には上昇したMICsを有する単離物をもたらした(表14)。選択できたもっとも耐性の単離物は、16 µg/mLのMICsを有し、そして試験された生物の5つにおいて観察された。1:1のMRSi化合物5/ムピロシンの組み合わせの存在下において継代された生物の場合、上昇したMICsを有する単離物の選択に関して低い傾向があった。もっとも耐性の変異体は、単一の単離物、スタフィロコッカスアウレウス1079101(高いレベルのムピロシン耐性)から得られ、20代後に組み合わせ生成物に対して8/8 µg/mLのMICを有した。

【0113】

【表14】

表14 REP258839単独及びムピロシンとの1:1組み合わせによる  
継代研究から回収された変異体の感受性

10

生物/表現型	MIC (µg/mL)			
	MRSi化合物5 (アセテート塩)		MRSi化合物5/ ムピロシン	
	初期 MIC (µg/mL)	20継代後の 最終MIC (µg/mL)	初期 MIC (µg/mL)	20継代後の 最終MIC (µg/mL)
<i>S. aureus</i> ATCC 29213	0.06	4	0.12/0.12	0.25/0.25
<i>S. aureus</i> ATCC 43300 (ORSA)	0.06	1	0.12/0.12	0.5/0.5
<i>S. aureus</i> LZ10 (ORSA)	0.03	0.5	0.12/0.12	0.5/0.5
<i>S. aureus</i> NRS103 (ORSA)	0.12	1	0.06/0.06	0.5/0.5
<i>S. aureus</i> 1079077 (ORSA)	0.25	16	0.25/0.25	0.5/0.5
<i>S. aureus</i> 31-1334 (LL-MupR)	0.03	8	0.06/0.06	1/1
<i>S. aureus</i> NRS107 (HL-MupR)	0.015	0.5	0.03/0.03	0.5/0.5
<i>S. aureus</i> LZ1 (HL-MupR)	0.06	0.06	0.06/0.06	1/1
<i>S. aureus</i> LZ6 (HL-MupR)	0.06	2	0.06/0.06	1/1
<i>S. aureus</i> 10-420 (HL-MupR)	0.06	8	0.12/0.12	4/4
<i>S. aureus</i> 87-2797 (HL-MupR)	0.03	16	0.06/0.06	0.5/0.5
<i>S. aureus</i> 25-670 (HL-MupR)	0.06	8	0.12/0.12	4/4
<i>S. aureus</i> 1079101 (HL-MupR)	0.06	16	0.12/0.12	8/8
<i>S. epidermidis</i> NRS8 (LL-MupR)	0.06	0.12	0.12/0.12	1/1
<i>S. epidermidis</i> 936528 (HL-MupR)	0.03	0.5	0.06/0.06	1/1
<i>S. epidermidis</i> 936606 (Oxa-R)	0.06	16	0.12/0.12	0.12/0.12
<i>S. hemolyticus</i> NRS116	0.12	16	0.12/0.12	0.25/0.25
<i>S. pyogenes</i> ATCC 19615	0.12	1	0.12/0.12	0.25/0.25
<i>S. pyogenes</i> MB000143 (Ery- R)	0.12	1	0.12/0.12	0.25/0.25

20

30

40

【0114】

実施例20. スタフィロコッカスアウレウスのMRS耐性変異体のムピロシン及び1:1 MRSI化合物5/ムピロシン組み合わせに対する感受性

継代又は自発的耐性発現研究の何れかにおいてインビトロにおいて生じたMRS-耐性

50



変異体を、ムピロシン単独及びMRSi化合物5との1:1組み合わせに対する感受性に関して評価した。全ての変異体がmetSに鍵となる変異を同定すると特徴付けられた(表15)。全てのMRS-耐性変異体が、ムピロシン及び1:1 MRSi化合物5/ムピロシンに関して感受性を保持しており、それぞれ0.12から1 µg/mL及び0.06/0.06から1/1 µg/mLの範囲のMICsであったことから、2つの標的の間には交差耐性(cross resistance)が全く又はほとんどないことが示される。

【0115】

【表15】

表15. ムピロシン単独 及びMRSi化合物5との1:1組み合わせによる  
スタフィロкокカス アウレウス(*S. aureus*)のMRS-耐性変異体の感受性

10

生物/表現型	metS 変異	MIC (µg/ml)		
		MRSi化合物5 (アセテート塩)	ムピロシン	MRSi化合物5/ ムピロシン
<i>S. aureus</i> ATCC 29213	wild-type	0.06	0.12	0.06/0.06
<i>S. aureus</i> ATCC 43300	wild-type	0.06	0.12	0.12/0.12
<i>S. aureus</i> SP-1A2	A247E	4	0.25	0.25/0.25
<i>S. aureus</i> SP-1B5	I57N	8	0.12	0.25/0.25
<i>S. aureus</i> SP-9B5	I57N, V296F	4	0.5	1/1
<i>S. aureus</i> SP-2B5	I57N, R100S	16	0.12	0.25/0.25
<i>S. aureus</i> SP-2C4	L213W	4	0.12	0.25/0.25
<i>S. aureus</i> SP-2D4	I57N	16	0.25	0.25/0.25
<i>S. aureus</i> SP-21A	A77V	4	1	1/1
<i>S. aureus</i> SR1	I57N	4	0.12	0.25/0.25

20

【0116】

実施例21. MRS-耐性変異体の成長曲線分析

30

MRS-耐性変異体、スタフィロкокカスアウレウスSP-1A2及びスタフィロкокカスアウレウスSP-1B5を、親の野生型株(スタフィロкокカスアウレウスATCC 29213)と共に成長曲線研究において評価した。3株全ての成長を、8時間にわたり光学密度(600nm)を監視することにより測定した。図4の結果は、両耐性株が野生型親株に比較してゆっくりとした成長速度を有することを示す。A247EとI57N変異は、MRSi化合物5に対して低レベルの耐性に必須であるらしく、そして細胞に対する適合性負担コストにも関係するらしいと言える。

【0117】

実施例22. その作用様式を確認するために、MRSi化合物5をスタフィロкокカスアウレウスの株に対して試験したが、metRS遺伝子をスタフィロкокカスアウレウス適合可能なプラスミド上でxy1/tetプロモーターの制御下に置いた。当該株は、0.01 µg/mLのアンヒドロテトラサイクリンの添加に際して高いレベルのMRSを発現する。表16の結果は、MRSの過剰発現が、MRSi化合物5に関してはMICにおいて8倍の増加を導くが、ムピロシン又は他の試験された対照の化合物に関しては導かないことを示す。

40

【0118】

【表 16】

表16：スタフィロコッカス アウレウス(*S. aureus*)内の  
MRS 過剰生産の MRS 阻害剤化合物 5 の抗菌活性に対する効果

化合物	<i>S. aureus</i> RN4220 (pYH4-MRS)	
	-aTC*) MIC [ug/ml]	+aTC MIC [ug/ml]
MRSi 化合物 5	0.12	1
ムピロシン	0.06	0.06
ノボビオシン	0.25	0.25
バンコマイシン	0.5	0.5

\*) aTC, 無水テトラサイクリン

10

## 【図面の簡単な説明】

【 0 1 1 9 】

【図 1】図 1 は、MRSi 化合物 2 及びムピロシン単独及び組み合わせへの暴露後の、スタフィロコッカスアウレウス ATCC 29213 からの自発的耐性変異体の選択を示す。

【図 2】図 2 は、MRSi 化合物 2 及びムピロシン単独及び組み合わせへの暴露後のスタフィロコッカスアウレウス 31-1334 (低レベルムピロシン耐性) からの自発的耐性変異体の選択を示す。

【図 3】図 3 は、MRSi 化合物 5 単独、ムピロシン単独 MRSi 化合物 5 / ムピロシン 20  
組み合わせへの暴露後の 7 つの腸球菌からの自発的耐性変異体の選択を示す。

【図 4】図 4 は、スタフィロコッカスアウレウスの低レベル MRS - 耐性株 (SP-1A  
2 及び SP-1B5) 及びそれらの野生型 MRS - 感受性親株に関する成長曲線を示す。

【図 1】

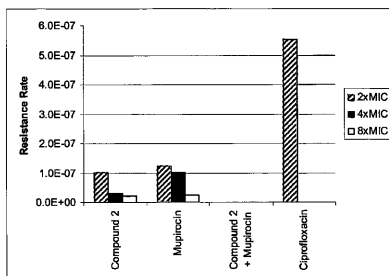


Figure 1

【図 2】

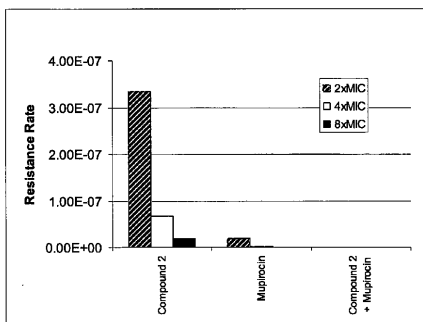


Figure 2

【図 3】

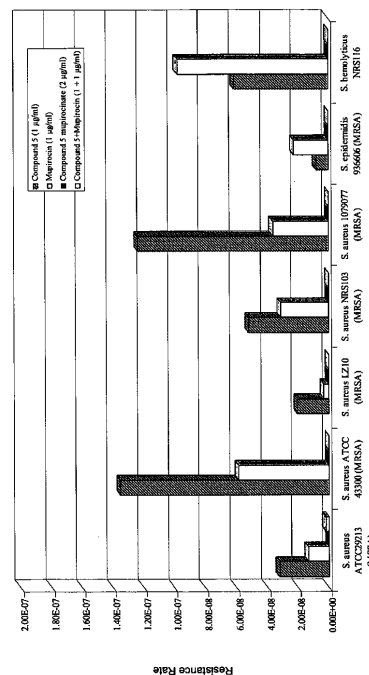


Figure 3

## 【 図 4 】

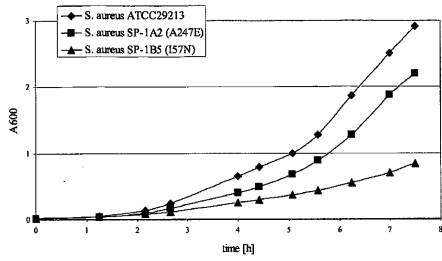


Figure 4

## 【 国際調査報告 】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US04/13614

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b>												
IPC(7) : A01N 43/42; A61K 31/44												
US CL : 514/299,300												
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC												
<b>B. FIELDS SEARCHED</b>												
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) U.S. : 514/299,300												
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched												
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) Please See Continuation Sheet												
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>												
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.										
Y	Fuller et al. 76CA:97902, 1972.	1-7, 10-13, 17-24										
---		8-9, 14-16										
A												
Y	WO 00/21949 (BERGE et al.) 20 April 2000 (20.04.2000), Abstract; p. 6, line 28-p. 7, line 37.	1-7, 10-13, 17-24										
Y	US 6,348,482 (HAMMOND et al.) 19 February 2002 (19.02.2002), col. 1, line 14-col.3, line 64.	1-5, 17-24										
E	WO 04/052288 (BERGE et al.) 24 June 2004 (24.06.2004), p. 1-2; p. 11-15.	8-9, 14-16										
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.												
* Special categories of cited documents: <table border="0"> <tr> <td>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</td> <td>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</td> </tr> <tr> <td>"E" earlier application or patent published on or after the international filing date</td> <td>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</td> </tr> <tr> <td>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</td> <td>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</td> </tr> <tr> <td>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</td> <td>"&amp;" document member of the same patent family</td> </tr> <tr> <td>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</td> <td></td> </tr> </table>			"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention	"E" earlier application or patent published on or after the international filing date	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone	"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art	"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family	"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention											
"E" earlier application or patent published on or after the international filing date	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone											
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art											
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family											
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed												
Date of the actual completion of the international search 20 July 2005 (20.07.2005)		Date of mailing of the international search report 17 AUG 2005										
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US Commissioner for Patents P.O. Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. (703) 305-3230		Authorized officer Gregory W. Mitchell Telephone No. 571-272-0600										

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 2004)

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.  
PCT/US04/13614

Continuation of B. FIELDS SEARCHED Item 3:  
CAPLUS, MEDLINE BIOSIS, EMBASE, USPATFULL, EAST, PALM: structures, tRNA synthetase inhibitors, antibacterial, Inventor.

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
<b>A 6 1 P 17/00 (2006.01)</b>	A 6 1 P 17/00 1 0 1	4 C 0 9 1
<b>A 6 1 P 17/02 (2006.01)</b>	A 6 1 P 17/02	
<b>A 6 1 P 17/06 (2006.01)</b>	A 6 1 P 17/06	
<b>A 6 1 P 27/16 (2006.01)</b>	A 6 1 P 27/16	
<b>A 6 1 P 31/00 (2006.01)</b>	A 6 1 P 31/00	
<b>A 6 1 P 31/04 (2006.01)</b>	A 6 1 P 31/04	
<b>A 6 1 P 43/00 (2006.01)</b>	A 6 1 P 43/00 1 1 1	
C 0 7 D 215/22 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 2 1	
C 0 7 D 215/46 (2006.01)	C 0 7 D 215/22	
C 0 7 D 407/06 (2006.01)	C 0 7 D 215/46	
C 0 7 D 409/12 (2006.01)	C 0 7 D 407/06	
C 0 7 D 471/04 (2006.01)	C 0 7 D 409/12	
C 0 7 J 13/00 (2006.01)	C 0 7 D 471/04 1 0 7 A	
	C 0 7 J 13/00	

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(72)発明者 ジャンジック, ネボジャ

アメリカ合衆国コロラド州 8 0 3 0 1, ボールダー, カーター・トレイル 6 9 7 3

(72)発明者 クリッチリー, イアン・エイ

アメリカ合衆国コロラド州 8 0 0 2 6, ラファイエット, ロッジウッド・レイン 3 7 3

(72)発明者 ギルス, ジョーゼフ

アメリカ合衆国コロラド州 8 0 0 2 7, ラファイエット, スカイウォーカー・プレイス 7 1 4

(72)発明者 タラソー, セオドア・エム

アメリカ合衆国コロラド州 8 0 5 0 1, ロングモント, リザーブ・ドライブ 1 2 4 2

F ターム(参考) 4C031 EA18 LA03

4C063 AA01 BB03 BB09 CC78 CC92 DD14 DD71 EE01

4C065 AA04 BB06 CC01 DD03 EE02 HH01 JJ01 KK01 LL07 PP09

PP18

4C084 AA20 MA02 NA05 NA14 ZA341 ZA891 ZA901 ZB351 ZB352 ZC202

ZC412 ZC751 ZC752

4C086 AA01 AA02 BA07 BC28 CB05 GA02 GA04 GA07 GA16 MA02

MA04 NA05 NA14 ZA34 ZA89 ZA90 ZB35 ZC20 ZC41 ZC75

4C091 AA01 BB01 CC01 DD01 EE04 FF02 FF06 GG01 HH01 JJ03

KK12 LL03 LL06 MM01 NN12 PA02 PA05 PB05 SS01