

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第3963976号
(P3963976)

(45) 発行日 平成19年8月22日(2007.8.22)

(24) 登録日 平成19年6月1日(2007.6.1)

(51) Int.Cl.

F I

A 6 1 K 31/5383 (2006.01)

A 6 1 K 31/5383

A 6 1 K 31/541 (2006.01)

A 6 1 K 31/541

A 6 1 P 31/04 (2006.01)

A 6 1 P 31/04

C O 7 D 498/18 (2006.01)

C O 7 D 498/18 3 O 1

請求項の数 1 (全 12 頁)

(21) 出願番号 特願平8-2634
 (22) 出願日 平成8年1月10日(1996.1.10)
 (65) 公開番号 特開平9-216824
 (43) 公開日 平成9年8月19日(1997.8.19)
 審査請求日 平成13年10月29日(2001.10.29)
 (31) 優先権主張番号 特願平7-320882
 (32) 優先日 平成7年12月8日(1995.12.8)
 (33) 優先権主張国 日本国(JP)

前置審査

(73) 特許権者 000000941
 株式会社カネカ
 大阪府大阪市北区中之島3丁目2番4号
 (74) 代理人 100065226
 弁理士 朝日奈 宗太
 (74) 代理人 100117112
 弁理士 秋山 文男
 (72) 発明者 山下 勝治
 兵庫県神戸市須磨区高倉台8丁目14-1
 O
 (72) 発明者 細江 和典
 兵庫県高砂市西畑3丁目8-17
 (72) 発明者 日▲高▼ 隆義
 兵庫県神戸市垂水区本多聞2丁目21-8

最終頁に続く

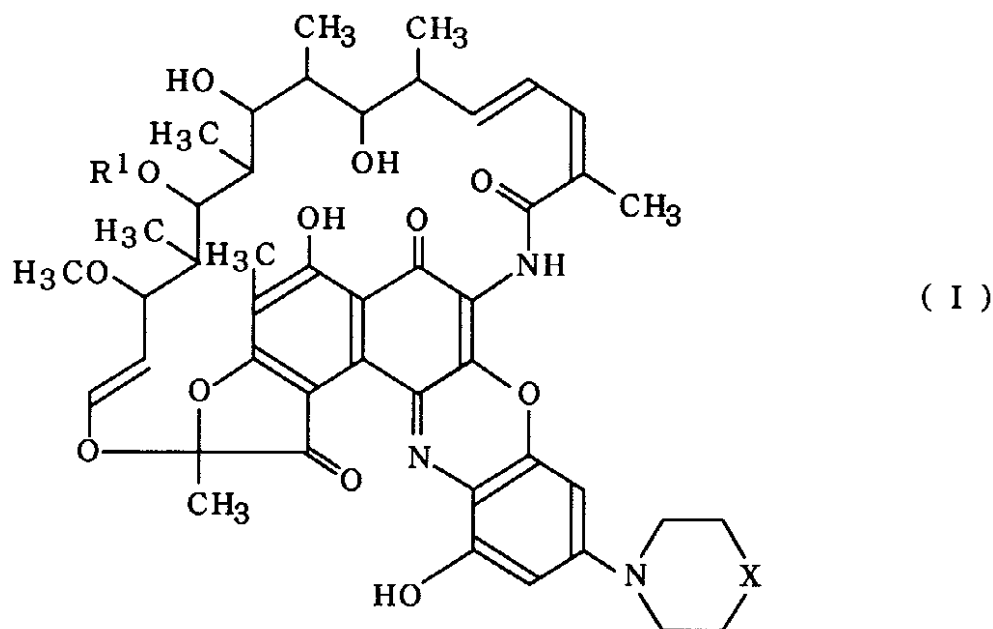
(54) 【発明の名称】 クラミジア感染症治療剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I):

【化 1】



10

(式中、Xは酸素原子、硫黄原子またはNR (Rは水素原子、炭素数1～7のアルキル基または式(II)) :

20

【化 2】



(式中、nは1～3の整数を表わす)で示される基を表わす)を表わし、R¹は水素原子またはアセチル基を表わす)で示されるリファマイシン誘導体またはその生理的に許容される塩を有効成分として含有するクラミジア感染症治療剤。

30

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、クラミジア(*Chlamydia*)の感染に起因する疾患を治療するために用いる医薬製剤に関する。さらに詳しくは、リファマイシン誘導体またはその生理的に許容される塩を有効成分として含有する、クラミジアの感染によって引き起こされるトラコーマ、封入体結膜炎、鼠径リンパ肉芽腫、非淋菌性尿道炎、オウム病、異形肺炎、冠動脈疾患などの治療剤に関する。

【0002】

【従来の技術および発明が解決しようとする課題】

40

クラミジアにはトラコーマ・クラミジア(クラミジア・トラコマティス(*Chlamydia trachomatis*))とオウム病クラミジア(クラミジア・シッタシ(*Chlamydia psittaci*))が知られており、トラコーマ、封入体結膜炎、鼠径リンパ肉芽腫、非淋菌性尿道炎、オウム病などの病原菌として知られていた。最近新たに、異形肺炎の起炎菌としてクラミジア・ニューモニア(*Chlamydia pneumoniae*)が見出され、この菌はさらに冠動脈疾患の原因菌であることが明らかにされつつある。既存のクラミジアに起因する疾患の治療薬としては、ミノサイクリンなどのテトラサイクリン系抗生物質、クラリスロマイシンなどのマクロライド系抗生物質が有効であることが知られている。しかし、テトラサイクリン系の抗生物質には、薬剤自体に金属をキレートする性質があるので、人体のカルシウム代謝を乱し、小児に使用すると歯へ

50

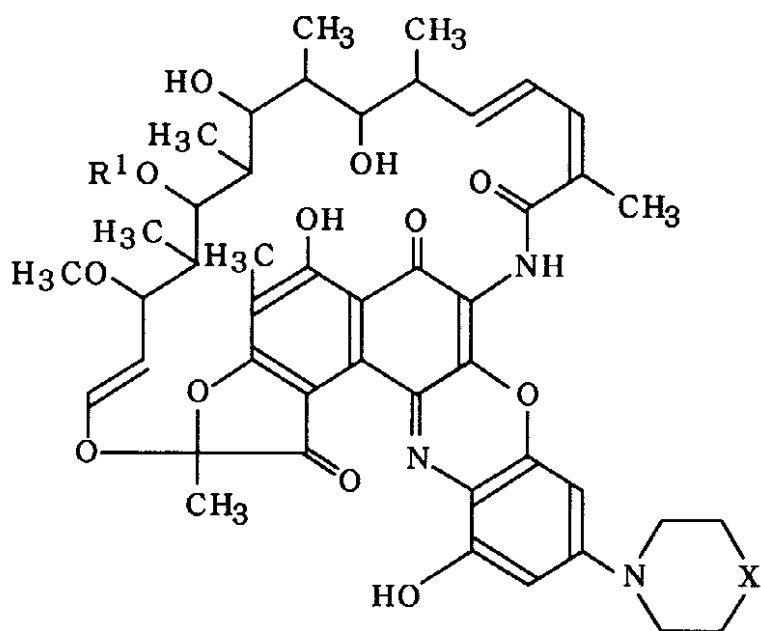
の沈着、骨成長点障害および甲状腺腫の誘発などの副作用を引き起こすばあいがあることが知られており、またマクロライド系の抗生物質には、壮年以上の高齢者に使用すると肝障害、不整脈などの副作用を引き起こすばあいがあることが知られている。これらの問題を克服し、患者にとってより効果的な治療法を開発するためには、新しく有効な治療薬を導入することが必要である。

【 0 0 0 3 】

本発明者らは鋭意検討した結果、下記式 (I) :

【 0 0 0 4 】

【 化 3 】



(I)

【 0 0 0 5 】

(式中、X は酸素原子、硫黄原子または NR (R は水素原子、炭素数 1 ~ 7 のアルキル基または式 (II)) :

【 0 0 0 6 】

【 化 4 】



【 0 0 0 7 】

(式中、n は 1 ~ 3 の整数を表わす) で示される基を表わす) を表わし、R¹ は水素原子またはアセチル基を表わす) で示されるリファマイシン誘導体がクラミジアに対してきわめて強い抗菌活性を有することを見出し本発明を完成した。

【 0 0 0 8 】

【 課題を解決するための手段 】

すなわち、本発明は式 (I) :

【 0 0 0 9 】

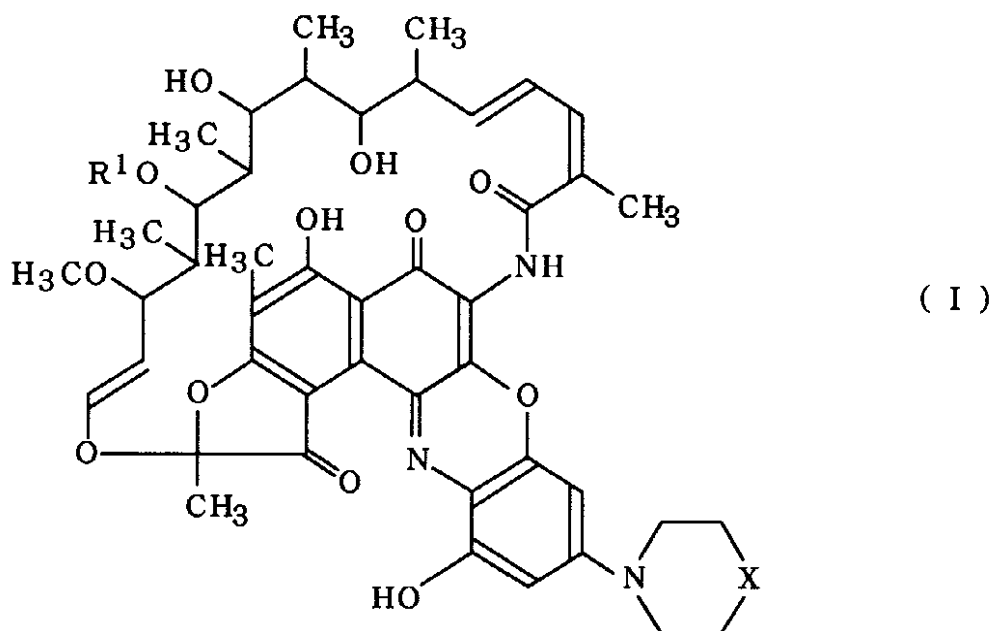
【 化 5 】

10

20

30

40



10

【 0 0 1 0 】

(式中、X は酸素原子、硫黄原子または N R (R は水素原子、炭素数 1 ~ 7 のアルキル基
または式 (II)) : 20

【 0 0 1 1 】

【 化 6 】



【 0 0 1 2 】

(式中、n は 1 ~ 3 の整数を表わす) で示される基を表わす) を表わし、R¹ は水素原子
またはアセチル基を表わす) で示されるリファマイシン誘導体またはその生理的に許容さ
れる塩を有効成分として含有するクラミジア感染症治療剤に関する。 30

【 0 0 1 3 】

【 発 明 の 実 施 の 形 態 】

本発明に用いるリファマイシン誘導体 (I) において、X は酸素原子、硫黄原子または N
R (R は水素原子、炭素数 1 ~ 7 のアルキル基または式 (II)) : 30

【 0 0 1 4 】

【 化 7 】



40

【 0 0 1 5 】

(式中、n は 1 ~ 3 の整数を表わす) で示される基を表わす) を表わし、R¹ は水素原子
またはアセチル基を表わす。 50

【 0 0 1 6 】

R で表わされる炭素数 1 ~ 7 のアルキル基としては、メチル基、エチル基、プロピル基、
イソプロピル基、シクロプロピル基、ブチル基、イソブチル基、s e c - ブチル基、t e
r t - ブチル基、シクロブチル基、シクロプロピルメチル基、ペンチル基、イソペンチル 50

基、sec-ペンチル基、tert-ペンチル基、1,2-ジメチルプロピル基、1-エチルプロピル基、シクロペンチル基、シクロブチルメチル基、ヘキシル基、4-メチルペンチル基、シクロヘキシル基、3-メチルシクロペンチル基、ヘプチル基、イソヘプチル基などの直鎖状、分枝鎖状または環状のアルキル基があげられ、好ましくはメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、イソブチル基である。

【0017】

前記式(II)で示される基としては式(II'):

【0018】

【化8】



10

【0019】

で示される基が好ましい。

【0020】

前記XとR¹の好ましい組み合わせとしては表1に示すものがあげられる。

【0021】

【表1】

20

表 1

X	R ¹
O	COCH ₃
NR (R = C ₁ ~C ₇ のアルキル基)	H
NR (R = C ₁ ~C ₇ のアルキル基)	COCH ₃
NR (R = $-(\text{CH}_2)_n \text{CH} \begin{array}{c} \diagup \text{O} \\ \diagdown \text{O} \end{array}$ (nは1~3の整数))	COCH ₃

30

【0022】

本発明により、クラミジアの感染に起因する疾患の治療剤として提供される式(I)で示されるリファマイシン誘導体は、特公平5-57275号公報、特開平3-007291号公報、特開平3-101681号公報、特開平4-103589号公報、ケミカル・アンド・ファーマシューティカル・ブリティン(Chem. Pharm. Bull.)、第41巻、148頁(1993年)などに開示された方法により行うことができる。

【0023】

式(I)で示されるリファマイシン誘導体は、酸または塩基のいずれとも塩を形成することが可能であり、塩を形成するために用いることができる酸または塩基としては、式(I)で示されるリファマイシン誘導体と造塩可能な任意のものを選ぶことができる。具体的

40

50

な塩基との塩の例としては、(1) 金属塩、とくにアルカリ金属、アルカリ土類金属との塩、(2) アンモニウム塩、(3) アミン塩、とくにメチルアミン、エチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、ピロリジン、モルホリン、ヘキサメチレンジイミンなどの塩があげられる。また、酸との塩の例としては、(1) 硫酸、塩酸などの鉱酸との塩、(2) p - トルエンスルホン酸、トリフルオロ酢酸、酢酸などの有機酸との塩があげられる。

【0024】

本発明によるクラミジアの感染に起因する疾患に治療薬として用いることができるリファマイシン誘導体の生理的に許容される塩をうるには、前述の塩の中から生理的に許容されるものを選択すればよい。

10

【0025】

式(I)で示されるリファマイシン誘導体のクラミジアに対する強い抗菌活性は試験管内試験1~3、およびマウスを用いる感染治療試験により明らかにした。

【0026】

(1) 試験管内試験1

式(I)で示されるリファマイシン誘導体のクラミジアに対する強い抗菌活性を、培養細胞を用いるクラミジアの封入体形成に対するリファマイシン誘導体の効果により明らかにした。

【0027】

式(I)で示されるリファマイシン誘導体のうち、 $X = NR = NCH_2CH(CH_3)_2$ であり、 $R^1 = COCH_3$ 、すなわち、アセチル基である化合物(表2の化合物4)の試験管内での抗菌活性を次のようにして測定した。

20

【0028】

すなわち、日本化学療法学会標準法(ケモセラピー(Chemotherapy)、第40巻、303頁(1992年))にしたがい、被験クラミジアを接種したHeLa 229細胞を被験薬剤の存在下、37℃、3日間、8%熱非働化牛胎児血清を含むイーグル最小必須培地で培養し、封入体形成を阻止する最小薬剤濃度(MIC)を求めた。

【0029】

被験クラミジアとしてクラミジア・トラコマティス(Chlamydia trachomatis) F/UW-6/CxおよびD/UW-3/Cx株を用い、両菌株とも 10^4 個の封入体を形成するクラミジアを接種し、試験を実施したところ、化合物4のMIC値は両菌株とも $0.000125 \mu g/ml$ であり、きわめて低濃度でクラミジアの発育を阻止することが認められた。対照薬とした既存薬リファンピシンのまったく同様の条件で試験した両菌株に対するMIC値は同一の値、すなわち、 $0.004 \mu g/ml$ であり、化合物4に比べておよそ30倍の高い濃度であった。このことは、本発明の化合物4が既存薬に比べきわめて低濃度で有効であることを示すものである。

30

【0030】

(2) 試験管内試験2

化合物4の試験管内での抗菌活性をクラミジアの菌株を変えて、次のようにして測定した。

40

【0031】

すなわち、クオ(C. Kuo)らの方法(アンチミクロビアル・エージェント・アンド・ケモセラピー(Antimicrobial Agents and Chemotherapy)、第32巻、257頁(1988年))にしたがい、被験クラミジアを接種したHeLa 229細胞を薬剤存在下35℃、3日間、10%牛胎児血清を含むイーグル最小必須培地で培養し、封入体形成を阻止する最小薬剤濃度(MIC)を求めた。

【0032】

被験クラミジアとしてクラミジア・ニューモニア(Chlamydia pneumoniae) TW-183株およびクラミジア・トラコマティス(Chlamydia trachomatis) B/TW-5/OT株を用い、両菌株とも $0.6 \times 10^4 \sim 1.2$

50

× 10⁴個の封入体を形成するクラミジアを接種し、3回の試験を実施したところ、化合物4の両菌株に対するMIC値はともに0.000125～0.00025 μg/mlであり、きわめて低濃度でクラミジアの発育を阻止することが認められた。

【0033】

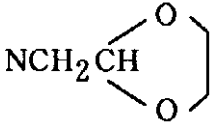
(3) 試験管内試験3

被験クラミジアとしてクラミジア・ニューモニア (*Chlamydia pneumoniae*) TW-183株およびクラミジア・ニューモニア (*Chlamydia pneumoniae*) AR-39株を用い、TW-183株は3.0×10⁴～4.0×10⁴個の封入体を形成するクラミジアを、AR-39株は2.3×10⁴～5.3×10⁴個の封入体を形成するクラミジア、すなわち、前記試験管内試験2でのおよそ5倍量のクラミジアを接種し、前記試験管内試験2と同様の方法により、2回ないし3回の試験を実施した。前記2回ないし3回の試験でえられたMICのうちで、最も高い濃度をその化合物のMICとした。ただし、対照薬のアジスロマイシンのMICは1回の試験による結果である。結果を表2に示す。

【0034】

【表2】

表 2

化合物	X	R ¹	最小薬剤濃度(μg/ml)	
			TW-183	AR-39
1	O	COCH ₃	0.00063	0.00125
2	NCH ₃	COCH ₃	0.00063	0.00016
3	NCH ₂ CH ₂ CH ₃	COCH ₃	0.005	0.00125
4	NCH ₂ CH(CH ₃) ₂	COCH ₃	0.00125	0.00125
5	NCH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	0.00125	0.0025
6		COCH ₃	0.0025	0.00063
アジスロマイシン (対照薬)	—	—	0.25	0.5

*本文中の化合物番号は表2の化合物番号と対応するものである。

【0035】

前述の試験管内試験2の方法とほぼ同じ試験法である日本化学療法学会標準法(ケモセラピー(Chemotherapy)、第40巻、303頁(1992年))で試験したクラミジア・ニューモニア (*Chlamydia pneumoniae*) TW-183株に対するMIC値は、既存薬の中で最も有効とされるミノサイクリンで0.016～0.031 μg/ml、クラリスロマイシンで0.008～0.031 μg/mlであるとされている。さらに、クラミジア・トラコマティス (*Chlamydia trachomatis*) D/UW-3/Cx株およびクラミジア・シッタシ (*Chlamydia psittaci*) ブドゲリガー (*Budgerigar*) No.1株について、試験した結果、MICは両菌においてはほぼ同一の値、すなわち、ミノサイクリンで0.016

～ 0.063 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、クラリスロマイシンで 0.008 ～ 0.031 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であることが判明している。

【0036】

表 2 に示したように、試験管内試験 2 のおよそ 5 倍量のクラミジアを接種した試験管内試験 3 においても、本発明によるリファマイシン誘導体はきわめて強い抗菌力を示すことは、対照薬として試験したアジスロマイシンに比較しても明らかである。

【0037】

クラミジアにおいては菌種および菌株による抗菌性物質に対する感受性の差が少ないことが知られており、本発明によるリファマイシン誘導体の抗菌活性、すなわち、MIC 値が既存薬と比べきわめて小さいことは、本発明による化合物がクラミジア感染症に対する優れた治療薬となることを示すものである。

10

【0038】

(4) 感染治療試験

マウスを用いる感染治療試験は、4 週令のスイス - ウェブスター (Swiss - Webster) マウスを用い、マウス 1 匹あたりクラミジア・ニューモニア (Chlamydia pneumoniae) AR - 39 株が 10^8 個の封入体を形成するクラミジアを点鼻接種した肺炎モデルを作製し、これを用いて実施した。

【0039】

治療群のマウスには、感染 2 日後から腹腔内に表 2 の化合物 4 を 1 $\text{mg}/\text{kg}/\text{日}$ の割合で 3 日間連続して投与し、対照群のマウスには同様の操作で生理食塩水を投与し、両群を比較することにより被験薬剤の効果を調べた。薬剤の効果は肺組織からクラミジアを再分離することにより評価した。

20

【0040】

治療群には 23 匹の、対照群には 24 匹のマウスを用い、3 ないし 6 匹のマウスを用いてその肺からクラミジアの再分離を試みた。

【0041】

結果を表 3 に示す。対照群のマウスは感染開始後、2 日目、7 日目および 9 日目に、それぞれ 1 匹、2 匹および 2 匹の死亡が見られたが、治療群のマウスには死亡例は観察されなかった。対照群のマウスは感染 14 日目、すなわち、治療終了 10 日目相当日まで菌の再分離が観察されるのに対し、治療群のマウスは治療終了 3 日目に 1 群 5 匹のマウスの内 1 匹のみに菌の再分離が観察されたのみで、治療終了 5 日目以降は菌の再分離は観察されなかった。

30

【0042】

この結果からクラミジア感染によるマウスの死亡と菌の排出が、薬剤の投与、すなわち、本発明による化合物 4 の投与により強く阻止されることがわかる。

【0043】

【表 3】

表 3

感染後日数 (治療終了後日数)	クラミジアが肺から再分離された マウス(匹) / 被験マウス(匹)	
	治療群	対照群(死亡数)
2 (-)	3 / 3	3 / 3 (1)
7 (3)	1 / 5	5 / 5 (2)
9 (5)	0 / 5	5 / 5 (2)
14 (10)	0 / 5	2 / 4 #
19 (15)	0 / 5	0 / 6

1群5匹中の1匹はクラミジアを検出する際に細菌の汚染が観察されたので除外した。

【0044】

表2に示したリファマイシン誘導体を1000mg/kgの割合でマウスに経口投与したが、何らの毒性を示さず、式(I)で示されるリファマイシン誘導体は低毒性であることが確認された。

【0045】

本発明による式(I)で示されるリファマイシン誘導体またはその生理的に許容される塩を有効成分とするクラミジアの感染に起因する疾患の治療剤としては、水性懸濁注射剤、油性懸濁注射剤、乳濁性注射剤などの注射剤をあげることができる。本発明による注射剤の溶媒としては水、水溶性溶媒、油性溶媒があげられる。前記水溶性溶媒としては、水と自由に混合するエタノール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、グリセリンなどを用いることができる。前記油性溶媒としては、植物油、脂肪酸エステルなどで常温で液体のものをを用いることができ、植物油としては精製したオリーブ油、落花生油、ゴマ油、椿油などをあげることができる。製剤中の本発明のクラミジア感染症治療剤(有効成分)の割合は0.2~50重量%の間で変化させることができる。注射剤の投与方法としては、皮内注射、皮下注射、筋肉注射、腹腔内注射などを選ぶことができる。

【0046】

本発明による式(I)で示されるリファマイシン誘導体またはその生理的に許容される塩を有効成分とするクラミジアの感染に起因する疾患の治療剤としては、さらに、散剤、錠剤、カプセル剤、糖衣錠剤、顆粒剤およびシロップ剤などの経口用医薬製剤をあげることができる。本発明によるクラミジア感染症治療剤の製剤の担体としては、経口投与に適した有機または無機の固体または液体の、通常は不活性な薬学的担体材料が用いられる。具体的には、たとえば結晶性セルロース、ゼラチン、乳糖、澱粉、ステアリン酸マグネシウム、タルク、植物性および動物性脂肪および油、ガム、ポリアルキレングリコールなどがあげられる。製剤中の担体に対する本発明のクラミジア感染症治療剤(有効成分)の割合は0.2~100重量%の間で変化させることができる。また、本発明によるクラミジア感染症治療剤は、これと両立性のほかのクラミジア感染症治療剤および/またはそのほかの医薬を含むことができる。いうまでもなく、このばあい、本発明によるクラミジア感染症治療剤が、その製剤中に主成分でなくてもよい。

【 0 0 4 7 】

本発明によるクラミジア感染症治療剤は、一般に所望の作用が副作用を伴うことなく達成される投与量で投与される。その具体的な量は医師の判断で決定されるべきであるが、一般に成人 1 人につき 1 日あたり 1 0 m g ~ 1 0 g、好ましくは 2 0 m g ~ 5 g 程度で投与されるのが普通であろう。なお、本発明のクラミジア感染症治療剤は有効成分として 1 m g ~ 5 g、好ましくは 3 m g ~ 1 g 単位の薬学的製剤として投与することができる。

【 0 0 4 8 】

【実施例】

以下の実施例にもとづき本発明をさらに具体的に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

10

【 0 0 4 9 】

実施例 1

無菌的に製造し、粉碎微粉末とした表 2 の化合物 2 ($X = NR = NCH_3$ および $R^1 = COCH_3$ の式 (I) で示される本発明の化合物) 2 0 0 g を精製したゴマ油 8 0 0 g に懸濁した。これを褐色アンプルに 2 g ずつ充填、ついでアンプルを溶封し、1 g 当たり 2 0 0 m g の化合物 2 を含む油性懸濁注射剤をえた。

【 0 0 5 0 】

実施例 2

無菌的に製造し、粉碎微粉末とした表 2 の化合物 4 ($X = NR = NCH_2CH(CH_3)_2$ および $R^1 = COCH_3$ の式 (I) で示される本発明の化合物) 2 0 0 g を精製したゴマ油 8 0 0 g に懸濁した。これを褐色アンプルに 2 g ずつ充填、ついでアンプルを溶封し、1 g あたり 2 0 0 m g の化合物 4 を含む油性懸濁注射剤をえた。

20

【 0 0 5 1 】

実施例 3

化合物 2 の 1 0 0 g、乳糖 5 5 g、および乾燥馬鈴薯澱粉 4 1 g の混合物を水 2 0 m l と練合したのち、1 6 メッシュのスクリーンを通して押し出し、4 0 で乾燥して顆粒化した。ついで、えられた顆粒をステアリン酸マグネシウム 4 g と均一に混合し、常法により打錠して 1 錠 2 0 0 m g 中に 1 0 0 m g の化合物 2 を含む錠剤をえた。

【 0 0 5 2 】

実施例 4

化合物 4 の 1 0 0 g、乳糖 5 5 g および乾燥馬鈴薯澱粉 4 1 g の混合物を水 2 0 m l と練合したのち、1 6 メッシュのスクリーンを通して押し出し、4 0 で乾燥して顆粒化した。ついで、えられた顆粒をステアリン酸マグネシウム 4 g と均一に混合し、常法により打錠して 1 錠 2 0 0 m g 中に 1 0 0 m g の化合物 4 を含む錠剤をえた。

30

【 0 0 5 3 】

実施例 5

表 2 の化合物 5 ($X = NR = NCH_2CH(CH_3)_2$ および $R^1 = H$ の式 (I) で示される本発明の化合物) の 1 0 0 g、乳糖 5 5 g、および乾燥馬鈴薯澱粉 4 1 g の混合物を水 2 0 m l と練合したのち、1 6 メッシュのスクリーンを通して押し出し、4 0 で乾燥して顆粒化した。ついで、えられた顆粒をステアリン酸マグネシウム 4 g と均一に混合し、常法により打錠して 1 錠 2 0 0 m g 中に 1 0 0 m g の化合物 5 を含む錠剤をえた。

40

【 0 0 5 4 】

実施例 6

実施例 3 と同様にしてえた顆粒 1 9 6 g をステアリン酸マグネシウム 4 g と混合したのち、これを 2 0 0 m g ずつ、2 号カプセルに充填し、1 カプセルに化合物 2 を 1 0 0 m g 含む硬カプセル剤をえた。

【 0 0 5 5 】

実施例 7

実施例 4 と同様にしてえた顆粒 1 9 6 g をステアリン酸マグネシウム 4 g と混合したのち、これを 2 0 0 m g ずつ、2 号カプセルに充填し、1 カプセルに化合物 4 を 1 0 0 m g 含

50

む硬カプセル剤をえた。

【 0 0 5 6 】

実施例 8

化合物 2 の 1 0 . 0 g、乳糖 8 4 . 0 g、結晶性セルロース 4 . 5 g、ステアリン酸マグネシウム 1 . 5 g をよく混合して、1 g 中に化合物 2 を 1 0 0 m g 含む散剤をえた。

【 0 0 5 7 】

実施例 9

化合物 4 の 1 0 . 0 g、乳糖 8 4 . 0 g、結晶性セルロース 4 . 5 g、ステアリン酸マグネシウム 1 . 5 g をよく混合して、1 g 中に化合物 4 を 1 0 0 m g 含む散剤をえた。

【 0 0 5 8 】

実施例 1 0

化合物 5 の 1 0 . 0 g、乳糖 8 4 . 0 g、結晶性セルロース 4 . 5 g、ステアリン酸マグネシウム 1 . 5 g をよく混合して、1 g 中に化合物 5 を 1 0 0 m g 含む散剤をえた。

【 0 0 5 9 】

【 発 明 の 効 果 】

本発明により、リファマイシン誘導体またはその生理的に許容される塩を有効成分とする、クラミジアの感染により引き起こされる疾患に対する新しく有効な治療剤が提供される。

フロントページの続き

(72)発明者 ジョージ トゥダロ

アメリカ合衆国、98112 ワシントン州、シアトル、フィフティーンス アベニュー イースト 1940

(72)発明者 リプヒ エム ショウアー

アメリカ合衆国、98006 ワシントン州、ベルビュー、シックスティシックス ストリート 14732 サウスイースト

審査官 谷尾 忍

(56)参考文献 特開平03-007291(JP,A)

特公平05-057275(JP,B2)

特表平07-509003(JP,A)

Takehiko YAMANE et al., "Synthesis and Biological Activity of 3'-Hydroxy-5'-aminobenzo xazinorifamycin Derivatives", CHEMICAL AND PHARMACEUTICAL BULLETIN, 1993年 1月15日, vol. 41, no. 1, p.148-155

PRASAD, Errol S. et al., "In vitro activity of rifaximin, a topical rifamycin derivative, against Chlamydia trachomatis", Diagnostic Microbiology and Infectious Disease, 1993年, vol.16, no.2, p.135-6

TREHARNE, John D. et al., "In vitro studies of Chlamydia trachomatis susceptibility and resistance to rifampin and rifabutin", Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 1989年, vol.33, no.8, p.1393-4

KAUPPINEN M. et al., "Pneumonia due to Chlamydia pneumoniae: Prevalence, clinical features, diagnosis, and treatment.", Clinical Infectious Diseases, 1995年12月, Vol. 21, SUPPL.3, p.S244-S252

DORE P. et al., "[Chlamydia psittaci pneumonia with severe hypoxemia [4]]. PNEUMOPATHIES GRAVES HYPOXEMIANES A CHLAMYDIA PSITTACI [4].", Medecine et Maladies Infectieuses, 1993年, Vol.23, No.1, p.49-51

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61K 31/5383

A61K 31/541

C07D 498/18

BIOSIS(STN)

CA(STN)

CAOLD(STN)

EMBASE(STN)

MEDLINE(STN)

REGISTRY(STN)