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

特許第5185808号
(P5185808)

(45)発行日　平成25年4月17日(2013.4.17)　(24)登録日　平成25年1月25日(2013.1.25)

(51)Int.Cl.　F I
C07D 209/14 (2006.01)　C07D 209/14　CSP
A61K 31/405 (2006.01)　A61K 31/405
A61P 31/04 (2006.01)　A61P 31/04
A61P 31/10 (2006.01)　A61P 31/10

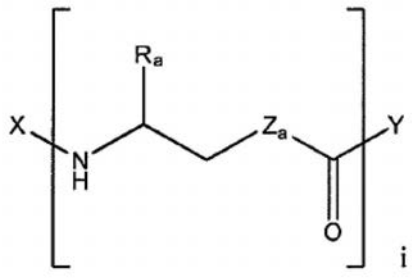
請求項の数 28　(全 30 頁)

(21)出願番号　特願2008-501450 (P2008-501450)
(86)(22)出願日　平成18年3月17日 (2006.3.17)
(65)公表番号　特表2008-533126 (P2008-533126A)
(43)公表日　平成20年8月21日 (2008.8.21)
(86)国際出願番号　PCT/IB2006/001779
(87)国際公開番号　WO2006/131833
(87)国際公開日　平成18年12月14日 (2006.12.14)
審査請求日　平成21年3月5日 (2009.3.5)
(31)優先権主張番号　60/662,785
(32)優先日　平成17年3月18日 (2005.3.18)
(33)優先権主張国　米国 (US)
(31)優先権主張番号　11/378,050
(32)優先日　平成18年3月17日 (2006.3.17)
(33)優先権主張国　米国 (US)

(73)特許権者　595040744
サントル・ナショナル・ドゥ・ラ・ルシェルシュ・シャンティフィク
CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE
フランス国、７５７９４　パリ・セデックス　１６、リュ・ミシェル・アンジュ　３
(73)特許権者　507311991
イミュファルマ・フランス・エスアー
ImmuPharma France SA
フランス国、エフ－６８０６０　ミュールーズ・セデックス、ベペ・２１１８、リュ・マルク・スガン　４０、テクノポール
最終頁に続く

(54)【発明の名称】新たなハイブリッドオリゴマー、それらの製造方法およびそれらを含有する医薬組成物

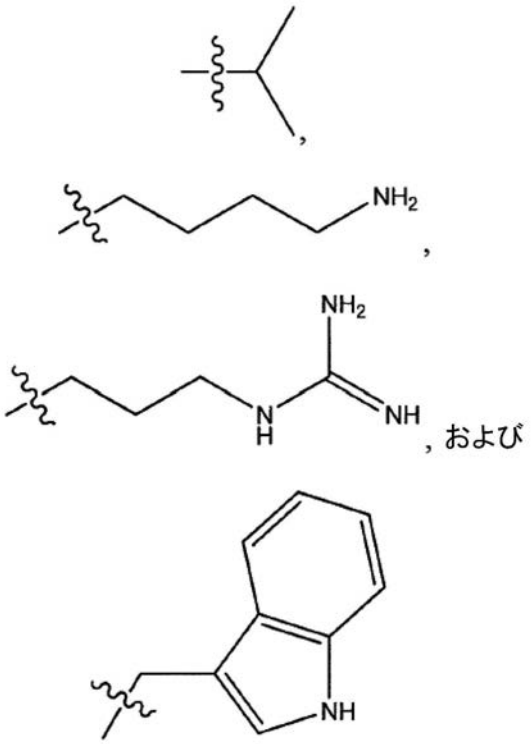
(57)【特許請求の範囲】
【請求項１】
式Ｉ：
【化１】



{式中、ｉは７～９の整数であり；
Ｒａは、

10

【化５】

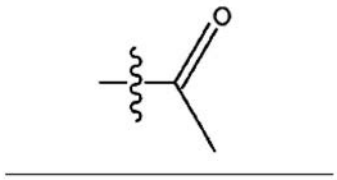


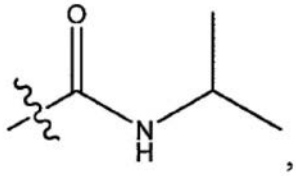
からなる群から選択される１つのメンバーであり；

Z_aは、CH_2またはＮＨであり、

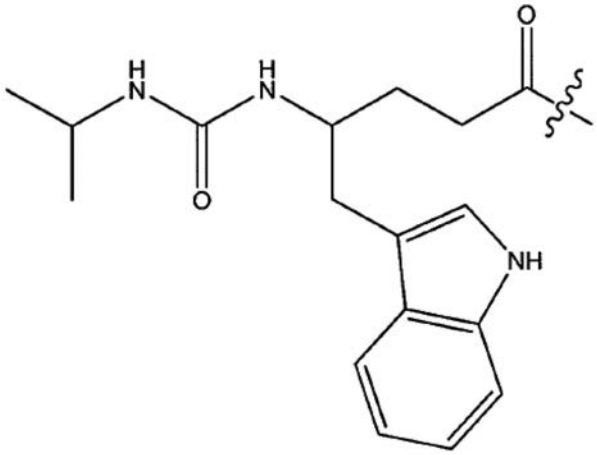
Ｘは、

【化２】





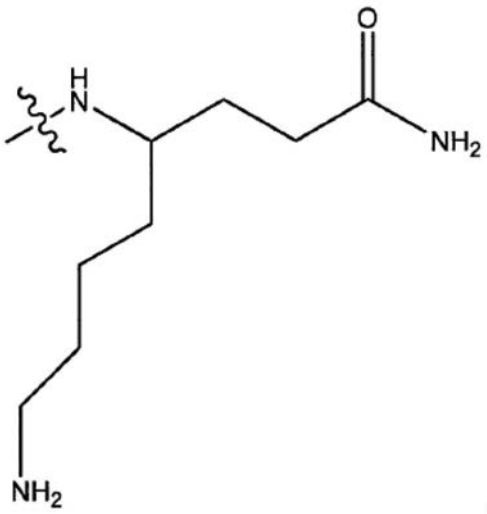
，および



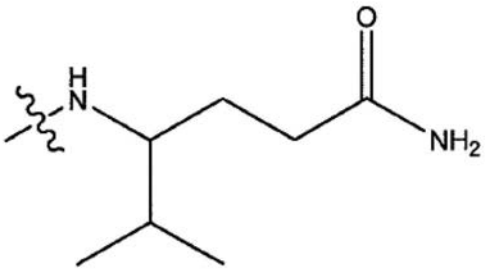
より成る群から選ばれ；

Ｙは、ＮＨ$_2$であるか、または

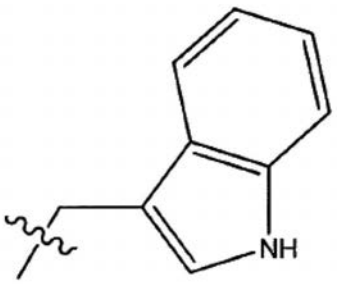
【化３】



，および

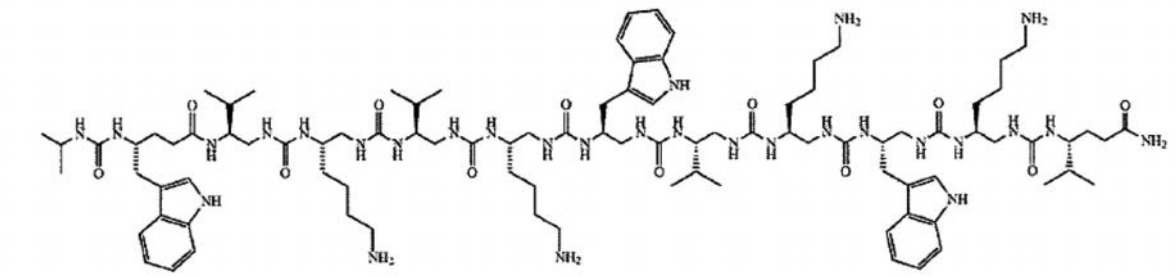


から選ばれる基を表す}
で示されるオリゴマー化合物。
【請求項２】
基R_aの少なくとも３０％～５０％が
【化４】

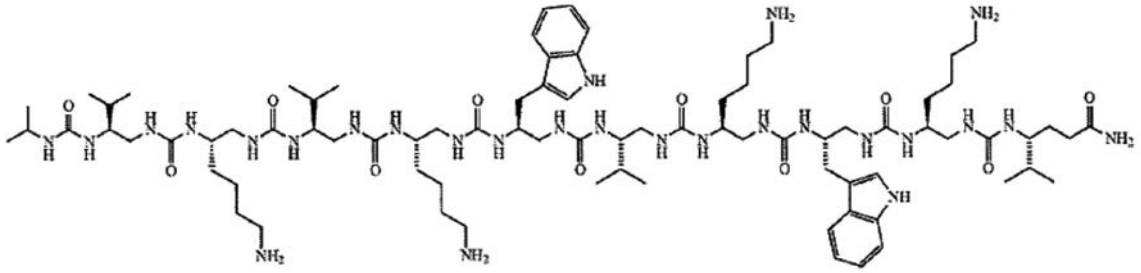


を含む、請求項１に記載のオリゴマー化合物。
【請求項３】
ｉ＝７である、請求項１に記載のオリゴマー化合物。
【請求項４】
ｉ＝８である、請求項１に記載のオリゴマー化合物。
【請求項５】
ｉ＝９である、請求項１に記載のオリゴマー化合物。
【請求項６】
ｉ＝７およびZ_aがＮＨである、請求項１に記載のオリゴマー化合物。
【請求項７】
ｉ＝８およびZ_aがCH_2である、請求項１に記載のオリゴマー化合物。
【請求項８】
ｉ＝９およびZ_aがＮＨである、請求項１に記載のオリゴマー化合物。

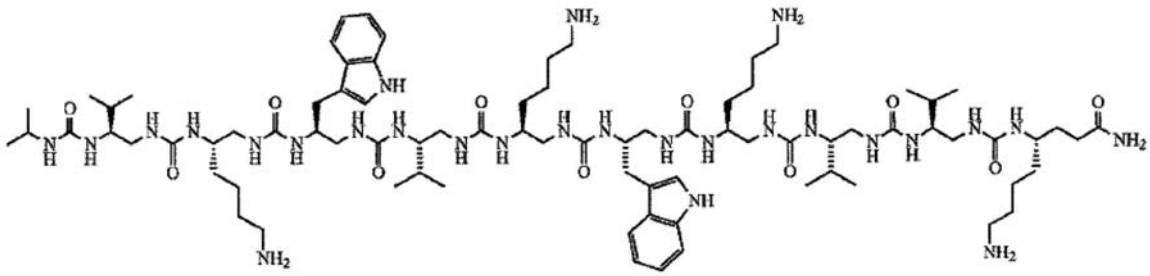
【請求項９】
式Ｍｏｌ－１：
【化６】



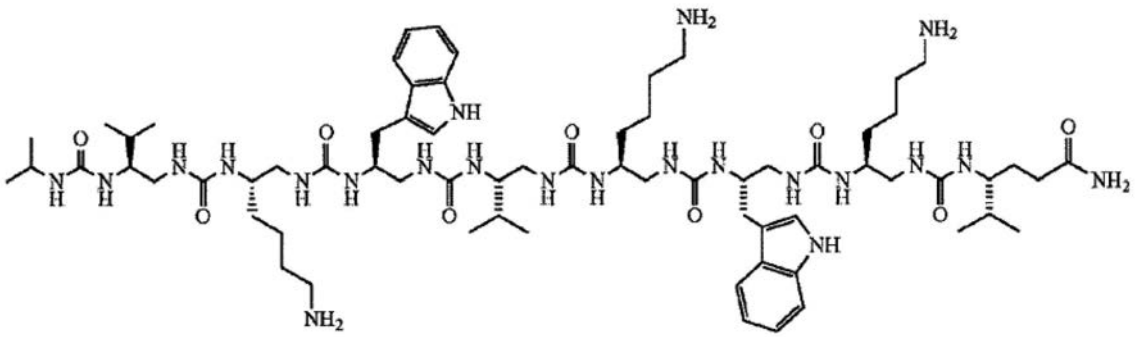
を有する請求項１に記載のオリゴマー化合物。
【請求項１０】
式Ｍｏｌ－２：
【化７】



を有する請求項１に記載のオリゴマー化合物。
【請求項１１】
式Ｍｏｌ－３：
【化８】

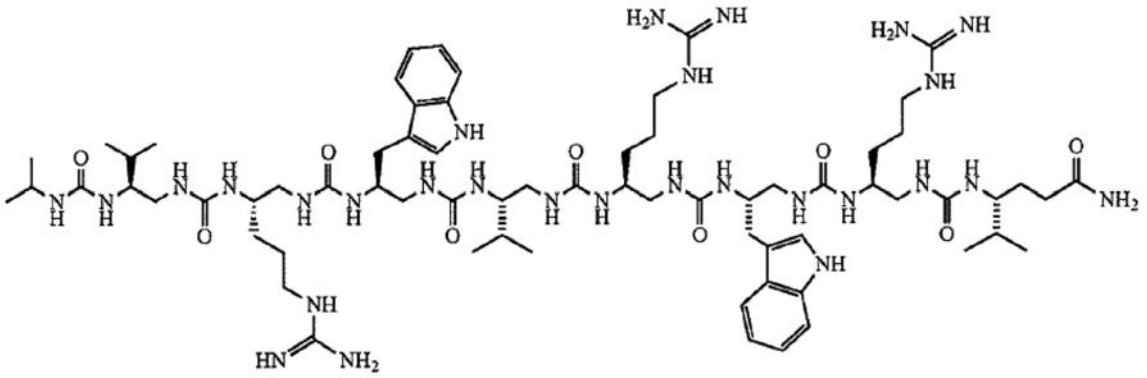


を有する請求項１に記載のオリゴマー化合物。
【請求項１２】
式Ｍｏｌ－４：
【化９】

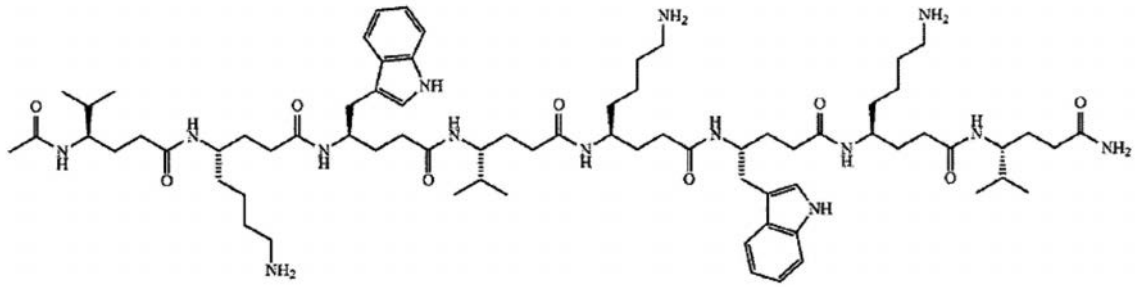


を有する請求項１に記載のオリゴマー化合物。

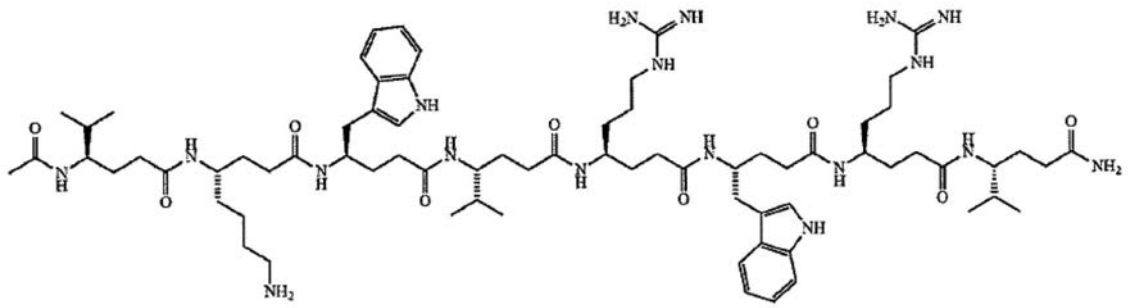
【請求項１３】
式Ｍｏｌ－５：
【化１０】



を有する請求項１に記載のオリゴマー化合物。
【請求項１４】
式Ｍｏｌ－６：
【化１１】

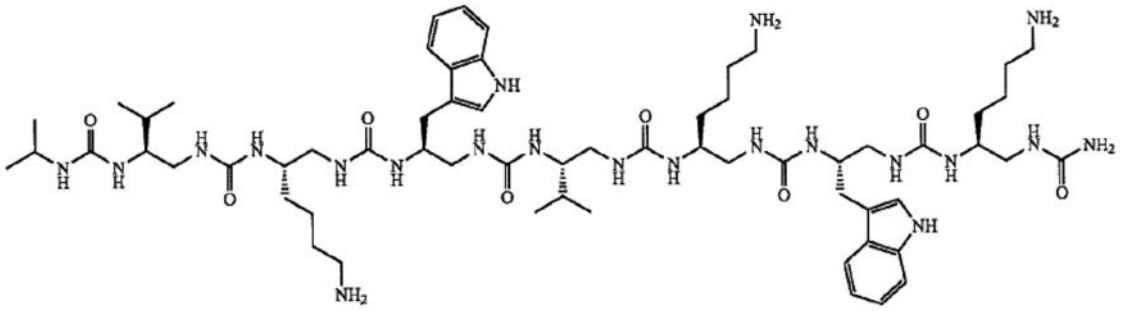


を有する請求項１に記載のオリゴマー化合物。
【請求項１５】
式Ｍｏｌ－７：
【化１２】



を有する請求項１に記載のオリゴマー化合物。
【請求項１６】
式Ｍｏｌ－８：

【化１３】



を有する請求項１に記載のオリゴマー化合物。

【請求項１７】

化合物が薬学的に許容される賦形剤と組み合わされて存在する、請求項１に記載のオリゴマー化合物。

【請求項１８】

その組み合わせが、単位用量あたり約１０～約２０００mgの請求項３に記載の化合物を含む、請求項１７に記載のオリゴマー化合物。

【請求項１９】

薬理活性分子にコンジュゲートさせた請求項１に記載のオリゴマー化合物を含む、薬学的化合物。

【請求項２０】

薬理活性分子がオリゴマー化合物の末端にコンジュゲートしている、請求項１９に記載の薬学的化合物。

【請求項２１】

請求項１に記載のオリゴマー化合物と薬学的に許容される担体または賦形剤とを含む医薬組成物であって、該オリゴマー化合物の有効量を真菌感染症、細菌感染症またはそれらの組み合わせに罹患している個体に投与して当該疾患を治療または予防するための医薬組成物。

【請求項２２】

真菌感染症がアスペルギルス症およびカンジダ症を含む、請求項２１に記載の医薬組成物。

【請求項２３】

前記組成物が経口投与される、請求項２１に記載の医薬組成物。

【請求項２４】

前記組成物が錠剤またはカプセルの形態である、請求項２１に記載の医薬組成物。

【請求項２５】

前記組成物が非経口的に投与される、請求項２１に記載の医薬組成物。

【請求項２６】

前記組成物が溶液の形態である、請求項２１に記載の医薬組成物。

【請求項２７】

前記組成物が経静脈的に投与される、請求項２１に記載の医薬組成物。

【請求項２８】

前記オリゴマー化合物またはその薬学的に許容される塩の含有量が、組成物の重量当たり１％～９５％である請求項２１に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

関連出願の引用

３５Ｕ．Ｓ．Ｃ．§１１９（ｅ）に基づき、本出願は、２００５年3月１８日出願の米国仮出願第６０／６６２７８５号の利益を主張するものであり、引用によりその全体を本

明細書の一部とする。

【０００２】

技術分野

本発明は、哺乳動物における疾患の治療および予防のための組成物および方法に関するものである。特に本発明は、様々な新規オリゴマー化合物およびその薬学的に許容される塩を含む医薬に関するものである。本発明化合物は、場合により少なくとも１種類の薬学的に許容される賦形剤、薬理活性物質、またはそれらの組み合わせと共に投与することができる。

【０００３】

背景技術

１９５０－１９７０年代には多くのクラスの抗生物質の発見がなされ、それらを医薬品へと開発することにより、単純な細菌感染が、生命を脅かすものから取るに足りないものへと変わった。この抗生物質の黄金期は、細菌感染が死因から速やかに排除されるであろうと一般的に考えられるという楽観的考えを産んだ。不運なことに、まもなく全てのクラスの抗生物質に対して細菌の耐性が出現した。この時代の終焉から３０年になる現在、薬物耐性細菌は病院内に遍在し、米国だけでも毎年９００００人がこのような感染症で死亡している。最もしばしば院内感染を引き起こす細菌の四分の一は推奨される抗生物質治療に耐性であり、驚くべきことに院内感染の７０％が少なくとも一つの抗生物質に対して耐性である。

【０００４】

メチシリン耐性Staphylococcus aureus（ＭＲＳＡ）は院内で最も一般的な薬物耐性細菌であり、全ての院内感染の３０％以上を占める。ＭＲＳＡはまた市中感染も起こり得、重篤な疾病や死亡までも惹起することがある。さらに、Klebsiella臨床分離株の産生する広域スペクトルラクタマーゼ（ＥＳＢＬ）の出現が過去数年間に着実に増加しており、これはラクタム抗生物質の有効性を大幅に抑制している。最も憂慮すべき事態は恐らく、集中治療室における腸球菌の三分の一が、しばしば抗生物質の最後の砦とみなされているバンコマイシン耐性であるという最近の推定である。

【０００５】

薬剤耐性病原体のリストは広範囲に及び、且つ拡大しつつある。これらの細菌感染は、高齢の、衰弱したまたは免疫抑制状態にある患者において特に懸念される。薬剤耐性細菌感染症に接触した結核、ＡＩＤＳ、サルモネラ症、淋病、またはマラリアをもつ個体は、抗菌薬感受性感染症の個体より入院期間が長く、その２倍以上の死亡率を有する。したがって、耐性菌は医療を複雑化するのみならず、毎年数十億ドルの医療費を上乗せする。

【０００６】

抗生物質に対する細菌の耐性の問題は、抗菌性物質の発見と開発の減少傾向によって悪化する。ＦＤＡにより承認された年間の抗生物質数は、ここ２０年間で５６％減少している。事実、大製薬企業により生産された僅か６種類の抗生物質が現在治験後期にあるに過ぎず、しかもこれらは全て既知抗生物質の誘導体である。主要製薬企業で多くの抗菌剤プログラムが休止している理由は無数にあるが、殆どの細菌感染が急性である（慢性でない）こと、そして副作用が無いことに対する社会の期待が、他の疾患領域に比べて抗菌剤の研究をより低収益性且つ困難にしている。

【０００７】

この領域における研究活動は主に、抗菌活性を持つ両親媒性らせんβペプチドの設計およびインビトロ研究に集中している。高い傾向のらせんコンホメーション、および蛋白分解に対するそれらの抵抗性を鑑みると、βペプチドは有望な抗菌性候補物質である。

【０００８】

細胞膜に結合する時にカチオン性両親媒性αヘリックス構造をとる抗菌性αペプチド（例えば、ミツバチ毒素由来のメリチン、カエル皮膚由来のマガイニン、ブタ小腸由来のセクロピン）は自然界に遍在しており（Antimicrobial Sequences Database, http://www.bbcm.units.it/~tossi/pag1.htm）、これらは先天性免疫の重要なエフェクター分子である

。これらのペプチドは一般に、膜の脂質成分との相互作用（細菌において膜の外葉は、本質上、負に荷電した燐脂質頭基を有する脂質で構成されているが、植物および動物においてこれは殆ど中性である）、およびこれに続く膜透過性上昇という二工程のメカニズムによって細胞死を惹起する。膜透過性上昇には、一過性の小孔形成（「ビア樽板モデル」）または膜の洗浄剤様破壊（「カーペットモデル」）といった幾つかのメカニズムが想定されている。両親媒性抗菌性ペプチドの溶菌活性は、ヘリックスの安定性、両親媒性（疎水性モーメント）、疎水性、ヘリックスの親水性と疎水性面との相対幅、および正味の電荷といった性質に強い影響を受ける。数多くの構造活性研究にも拘わらず、αペプチドの配列修飾は一般に同時に幾つかのパラメータに影響を及ぼすため、先導的な最適化は依然として困難である。さらに、ヒト細胞膜に対して活性が低いことは、細胞溶解性ペプチドを治療的価値のあるものとする必須条件であり、また、高い膜選択性を持つ膜溶解性らせんペプチドのデノボ設計には、これら５つの異なるパラメータ間のさらに綿密な調整が必要となる。

【０００９】

抗菌性β－ペプチドの設計に好適な3_{14}および2.5_{12}らせんバックボーンが発見された。このヘリックスの一つの面に極性残基をクラスター化させるため、疎水性－カチオン性－疎水性または疎水性－疎水性－カチオン性残基の三つ組みから両親媒性3_{14}－ヘリカルβ－ペプチドが組み立てられた。

【００１０】

Ｃ末端アミドを有する幾つかのβ３－ノナペプチドが、グラム陽性（S．AureusおよびE.Faecium株は、各々ペニシリンおよびバンコマイシンに耐性の臨床分離株であった）およびグラム陰性菌に対して活性であり、抗菌性αペプチドメリチンおよび［Ａｌａ８，１３，１８］－マガイニンIIアミド（天然マガイニンIIの極めて強力な合成類似体）に匹敵するＭＩＣ値（１．６－１２．５mg/mL）を有することが判明した。これらの化合物の幾つかは水中ではらせんの形成を示さないが、一般に、４０％水性ＴＦＥ（両親媒性αペプチドのらせん性を促進することでも知られる溶媒系）中で最大のらせん性を示す。

【００１１】

発明の要約

本発明は、哺乳動物、例えばヒトの疾患の治療および／または予防に有効な化合物およびそれを合成する方法に関するものである。別の局面では、本発明は微生物または細菌感染および関連疾患の治療および／または予防に有用な化合物に関するものである。

【００１２】

一つの局面では、本発明は本発明方法を用いて合成する新規なオリゴマー化合物に関するものである。本発明はさらに、該化合物の有効量を含む医薬組成物に関するものである。別の局面では、本発明は、それを必要とする哺乳動物に本発明化合物の有効量を投与することを含む、治療方法に関するものである。

【００１３】

一つの局面では、本発明は、オリゴマー化合物、および式Ｉ：

【００１４】

【化１９】

$$X-[D^{t}]_{n}-Y \qquad (I)$$

【００１５】

{式中、ｎは１～１０の整数であり；

【００１６】

ｔは１～ｎの整数であり；

【００１７】

Ｄは、式II：

【００１８】

【化２０】

$$(A^{p})_{i}-(B^{q})_{j}-(C^{r})_{k} \qquad (II)$$

【００１９】

［式中、ｉ、ｊ、およびｋは、独立して選ばれる０～１０の整数であり；そしてｉ＋ｊ＋ｋの和は少なくとも２の整数に等しく、ｉ＋ｋの和は少なくとも１の整数に等しく；

【００２０】

ｐは、１～ｉの整数であり；

【００２１】

ｑは、１～ｊの整数であり；

【００２２】

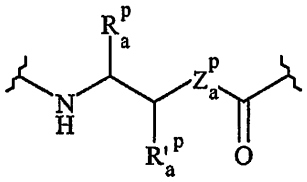
ｒは、１～ｋの整数であり；

【００２３】

Ａは、式III：

【００２４】

【化２１】



(III)

【００２５】

（式中、R_aおよびR'_aは、水素原子、アミノ酸側鎖、（Ｃ１－Ｃ１０）アルキル、（Ｃ１－Ｃ１０）アルケニル、（Ｃ１－Ｃ１０）アルキニル、（Ｃ５－Ｃ１２）単環式もしくは二環式アリール、（Ｃ５－Ｃ１４）単環式もしくは二環式アラルキル、（Ｃ５－Ｃ１４）単環式もしくは二環式ヘテロアルキル、および（Ｃ１－Ｃ１０）単環式もしくは二環式ヘテロアリール基（Ｎ、Ｏ、およびＳから選ばれる最大５個のヘテロ原子を含む）より成る群から独立して選ばれるが、これらの基は、非置換かまたはハロゲン原子、NO_2、ＯＨ、アミジン、ベンズアミジン、イミダゾール、アルコキシ、（Ｃ１－Ｃ４）アルキル、NH_2、ＣＮ、トリハロメチル、（Ｃ１－Ｃ４）アシルオキシ、（Ｃ１－Ｃ４）モノアルキルアミノ、（Ｃ１－Ｃ４）ジアルキルアミノ、グアニジノ基、ビスアルキル化もしくはビスアシル化グアニド基より成る群からさらに選ばれる１～６個の置換基で置換されることもでき；

【００２６】

Z_aは、ＮＨ、CH_2、またはＯである）

で示される部分より成る群の成員から独立して選ばれ；

【００２７】

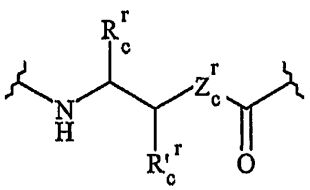
Ｂは、α、β、またはγアミノ酸残基より成る群から選ばれる成員であり；

【００２８】

Ｃは、式IV：

【００２９】

【化２２】



(IV)

【００３０】

（式中、R_cおよびR'_cは、R_aおよびR'_aと同じ群から独立して選ばれ；

【００３１】
Z_cは、ＮＨ、CH_2、またはＯである）
で示される部分より成る群の成員から独立して選ばれる］
で示される部分より成る群の成員から独立して選ばれ；
【００３２】
Ｘは、水素原子、ビオチニル基、システイン残基、$R_\alpha CO$、$R_\alpha OCO$、$R_\alpha NHCO$、$R_\alpha SO_2$、または$R_\alpha NHCS$
【００３３】
（式中、R_αは、フルオレセインまたは（Ｃ１－Ｃ６）ピリジルジチオアルキル、（Ｃ１－Ｃ６）ニトロピリジルジチオアルキル、（Ｃ１－Ｃ１０）アルキル、（Ｃ１－Ｃ１０）アルケニル、（Ｃ１－Ｃ１０）アルキニル、（Ｃ５－Ｃ１２）アリール、（Ｃ５－Ｃ１４）アラルキル、（Ｃ１－Ｃ５）ヘテロアリール基より成る群から選ばれるが、これらの基は、非置換かまたはハロゲン原子、NO_2、ＯＨ、（Ｃ１－Ｃ４）アルキル、NH_2、ＣＮ、トリハロメチル、（Ｃ１－Ｃ４）アシルオキシ、（Ｃ１－Ｃ４）ジアルキルアミノ、グアニジノ基、ＳＨ基、マレイミド基から選ばれる１～６個の置換基で置換されることもできる）
より成る群から選ばれ；
【００３４】
Ｙは、NH_2、またはNHR_β、OR_β、および$NR_\beta R_\gamma$基（R_βおよびR_γは前記R_αと同意義である）から選ばれる基を表し；そして、
【００３５】
ｊ＝０である時、基Ａのうち少なくとも一つは式（III）（式中、$Z_a = CH_2$である）で示される基であるか、または基Ｃのうち少なくとも一つは式（IV）（式中、$Z_c = CH_2$である）で示される基である}
で示される新規オリゴマー化合物を合成する方法に関するものである。
【００３６】
一つの態様では、上記の式（Ｖ）においてｉ＋ｋ＝１である時、ｊは１より大であるか、または１に等しい。
【００３７】
任意の好ましい態様において、本発明は、上の式で示されるオリゴマー化合物の遊離塩基または酸の形態、ならびにその塩を包含する。本発明はさらに、上の式で示される化合物の光学異性体、類似体、および誘導体を包含する。本発明のさらなる態様では、単一の製造工程、組み合わせ、または相互変換で生成するエナンチオマーおよび／またはジアステレオマーの混合物が包含される。本発明のさらに別の態様では、式Ｉで示される化合物が薬学的に許容される形態に含まれ、そして場合により少なくとも一つの他の成分、例えば適当な担体、賦形剤、別の薬学的に活性な成分またはその組み合わせを含む。
【００３８】
本発明はさらに、上記オリゴマー化合物のプロドラッグ形態を提供し、このプロドラッグは、インビボで代謝されて上に開示した類似体または誘導体を生成する。事実、記載した化合物の幾つかは別の類似体または誘導体のプロドラッグとなり得る。「プロドラッグ」という語は当技術分野で良く理解されており、哺乳動物系において本発明に係る薬学的に活性な化合物に変換される化合物を包含する。例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences, 1980, vol.16, Mack Publishing Company,Easton, Pa., 61 and 424を参照されたい。
【００３９】
本発明の別の局面では、上に記載の化合物を含有する組成物が提供される。好ましくはこの組成物は、適当な担体または賦形剤を含有させることにより、薬学または農業使用に好適となるよう調合される。
【００４０】
本発明のさらに別の局面では、疾患の治療および／または予防のために、本明細書に記

載の化合物を、それを必要とする哺乳動物、例えばヒトに薬学的に許容される形態で適当量投与するための方法が提供される。一つの態様では、本発明は、微生物または細菌感染および関連疾患の治療および／または予防のために、本明細書に記載の化合物を、それを必要とする哺乳動物に薬学的に許容される形態で適当量投与するための方法を含む。

【００４１】

本発明の系、方法およびプロセスに関連するさらなる好都合な特徴および機能は、以下に述べる詳細な説明から明白である。

【００４２】

発明の詳細な説明

本発明の化合物、組成物および方法を説明する際、別途指摘のない限り、以下の用語は以下の意義を有する。

【００４３】

「薬学的に許容される塩」とは、親化合物の生物学的有効性および性質を保持し、且つ投与される用法で生物学的にもその他の点でも有害でない塩を意味する。本発明化合物は、それぞれアミノおよびカルボキシ基が存在するため、酸性および塩基性塩の両方を形成できる。薬学的に許容される塩基付加塩は、無機および有機塩基から製造できる。無機塩基から誘導される塩は、ナトリウム、カリウム、リチウム、アンモニウム、カルシウム、およびマグネシウム塩を包含するがこれらに限定されない。有機塩基から誘導される塩は、第一、第二および第三アミン、置換アミン（天然の置換アミンを包含する）、および環状アミン、例えば、イソプロピルアミン、トリメチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、エタノールアミン、２－ジメチルアミノエタノール、トロメタミン、リジン、アルギニン、ヒスチジン、カフェイン、プロカイン、ヒドラバミン、コリン、ベタイン、エチレンジアミン、グルコサミン、Ｎ－アルキルグルカミン、テオブロミン、プリン、ピペラジン、ピペリジン、およびＮ－エチルピペリジンなどの塩を包含するがこれらに限定されない。その他のカルボン酸誘導体、例えばカルボキサミド、低級アルキルカルボキサミド、ジ（低級アルキル）カルボキサミドなどのようなカルボン酸アミドもまた本発明の実施に有用であることを理解すべきである。

【００４４】

薬学的に許容される酸付加塩は、無機および有機酸から製造できる。無機酸から誘導される塩は、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などを包含する。有機酸から誘導される塩は、酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、ピルビン酸、蓚酸、リンゴ酸、マロン酸、コハク酸、マレイン酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、桂皮酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ｐ－トルエンスルホン酸、サリチル酸などを包含する。

【００４５】

本明細書で使用する「治療」という語は、動物、特に哺乳動物、より詳細にはヒトの状態または疾患の任意の処置を包含し、（ｉ）疾患の素因があるかも知れないがまだ罹患していると診断されていない対象において該疾患または状態の発現を防止すること；（ii）疾患または状態の阻止、即ち、その進行を停止させる；疾患または状態の軽減、即ち、その状態の後退を惹起する；または、その疾患により引き起こされる状態、即ち、その疾患の症状の軽減、を包含する。

【００４６】

「治療有効量」という語は、当該治療を必要とする哺乳動物に投与した場合に本明細書の定義による治療を奏功させるに充分な量を指す。治療有効量は、治療される対象および疾患状態、罹患の重篤度および投与方法によって変化し、当業者によって日常的に決定され得る。

【００４７】

「ヘテロ環」とは、４～９個の炭素原子およびＮ、ＯまたはＳより成る群から選ばれる少なくとも１個のヘテロ原子を有するヘテロ環式基を指す。

【００４８】

「アルキル」とは、１～６個の炭素原子を有する分岐または非分岐アルキル基、１～６個の炭素原子を有する分岐または非分岐アルケニル基、１～６個の炭素原子を有する分岐または非分岐アルキニル基を指す。

【００４９】

「ヒドロキシ」とは、有機化合物中の置換基である時、官能基－ＯＨを指す。

【００５０】

「ヘテロ環式基」は、場合により、アルコキシ、置換アルコキシ、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノアシル、アミノアシルオキシ、オキシアミノアシル、アジド、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシ、ケト、チオケト、カルボキシ、カルボキシアルキル、チオアリールオキシ、チオヘテロアリールオキシ、チオヘテロシクロオキシ、チオール、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリール、アリールオキシ、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヘテロ環、ヘテロシクロオキシ、ヒドロキシアミノ、アルコキシアミノ、ニトロ、－ＳＯ－アルキル、－ＳＯ－置換アルキル、－ＳＯ－アリール、－ＳＯ－ヘテロアリール、－SO_2－アルキル、－SO_2－置換アルキル、－SO_2－アリール、オキソ（＝Ｏ）、および－SO_2－ヘテロアリールより成る群から選ばれる、１～５個、好ましくは１～３個の置換基で置換されていてもよい。このようなヘテロ環式基は、単一の環または複数の縮合した環を持つことができる。好ましいヘテロ環はモルホリノ、ピペリジニルなどを包含する。

【００５１】

窒素ヘテロ環およびヘテロアリールの例は、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、インドリジン、イソインドール、インドール、インダゾール、プリン、キノリジン、イソキノリン、キノリン、フタラジン、ナフチルピリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、プテリジン、カルバゾール、カルボリン、フェナントリジン、アクリジン、フェナントロリン、イソチアゾール、フェナジン、イソオキサゾール、フェノキサジン、フェノチアジン、イミダゾリジン、イミダゾリン、ピペリジン、ピペラジン、インドリン、モルホリノ、ピペリジニル、テトラヒドロフラニルなど、およびＮ－アルコキシ－窒素含有ヘテロ環を包含するがこれらに限定されない。

【００５２】

「チオール」という語は、基－ＳＨを指す。

【００５３】

「チオアルコキシ」という語は、基－Ｓ－アルキルを指す。

【００５４】

「アミノ酸」は、アミノおよびカルボン酸官能基の両者を含む任意の分子を指し、Ｄ、Ｌ、またはＤＬ型の任意の天然アミノ酸（例えば、Ａｌａ、Ａｒｇ、Ａｓｎ、Ａｓｐ、Ｃｙｓ、Ｇｌｕ、Ｇｌｎ、Ｇｌｙ、Ｈｉｓ、Ｈｙｌ、Ｈｙｐ、Ｉｌｅ、Ｌｅｕ、Ｌｙｓ、Ｍｅｔ、Ｐｈｅ、Ｐｒｏ、Ｓｅｒ、Ｔｈｒ、Ｔｒｐ、Ｔｙｒ、およびＶａｌ）を包含する。天然アミノ酸の側鎖は当分野で周知であり、例えば水素（例えばグリシンの場合）、アルキル（例えば、アラニン、バリン、ロイシン、イソロイシン、プロリンの場合）、置換アルキル（例えば、スレオニン、セリン、メチオニン、システイン、アスパラギン酸、アスパラギン、グルタミン酸、グルタミン、アルギニン、およびリジンの場合）、アルカリル（例えば、フェニルアラニンおよびトリプトファンの場合）、置換アリールアルキル（例えばチロシンの場合）、およびヘテロアリールアルキル（例えばヒスチジンの場合）を包含する。

【００５５】

「アミジン」とは、１個の炭素－窒素二重結合を有する同じ炭素原子に結合した２個のアミノ基を有する官能基：ＨＮ＝ＣＲ’－NH''_2を指す。

【００５６】

「アルコキシ」とは、酸素に結合したアルキル基、即ちＲ－Ｏ－［式中、Ｒはアルキル

である］を指す。
【００５７】
「置換アルキル」とは、１～１０個の炭素原子を有し、ヒドロキシ、メルカプト、カルビルメルカプト、ハロゲン、カルビルオキシ、アミノ、アミド、カルボキシ、シクロアルキル、スルホまたはアシルより成る群から選ばれる１以上の置換基で置換されている、分岐または非分岐アルキル、アルケニルまたはアルキニル基を指す。これら置換基の一般的基は、本明細書に定義した対応する基の定義と同じ意義を有する。
【００５８】
「ハロゲン」は、フッ素、臭素、塩素、およびヨウ素原子を指す。
【００５９】
「アシル」とは、基－Ｃ（Ｏ）Ｒ$_e$［式中、Ｒ$_e$は、水素、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、アリールアルキル、置換アリールアルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキルであり、これらの一般的基は、この説明において定義した対応する基の定義と同じ意義を有する］を指す。
【００６０】
「アシルオキシ」とは、基－ＯＡｃ［式中、Ａｃは、アシル、置換アシル、ヘテロアシルまたは置換ヘテロアシルであり、これらの一般的基は、この説明において定義した対応する基の定義と同じ意義を有する］を指す。
【００６１】
「アルキルアミノ」とは、基－ＮＲ$_f$Ｒ$_g$［式中、互いに独立しているＲ$_f$およびＲ$_g$は、水素、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリールまたは置換ヘテロアリールを表し、これらの一般的置換基は、本明細書で定義した対応する基の定義と同じ意義を有する］を指す。
【００６２】
「アリール」とは、１～１８個の炭素原子を持つ、少なくとも１個の芳香環または多縮合環（その少なくとも１個は芳香環である）より成る芳香族炭素環式基を指す。
【００６３】
「置換アリール」とは、１～１８個の炭素原子を持つ、少なくとも１個の芳香環または多縮合環（その少なくとも１個は芳香環である）より成る芳香族炭素環式基を指す。この環は、場合により、ハロゲン、アルキル、ヒドロキシ、カルビルメルカプト、アルキルアミノ、カルビルオキシ、アミノ、アミド、カルボキシ、ニトロ、メルカプトまたはスルホより成る群から選ばれる１以上の置換基で置換され、これらの一般的置換基は、この説明において定義した対応する基の定義と同じ意義を有する。
【００６４】
「ヘテロアリール」とは、４～９個の炭素原子およびＮ、ＯまたはＳより成る群から選ばれる少なくとも１個のヘテロ原子を有し、この基の少なくとも１個の環が芳香環である、ヘテロ環式基を指す。
【００６５】
「置換ヘテロアリール」とは、４～９個の炭素原子およびＮ、ＯまたはＳより成る群から選ばれる少なくとも１個のヘテロ原子を有し、この基の少なくとも１個の環が芳香環であって、この基が、ハロゲン、アルキル、カルビルオキシ、カルビルメルカプト、アルキルアミノ、アミド、カルボキシ、ヒドロキシ、ニトロ、メルカプトまたはスルホより成る群から選ばれる１以上の置換基で置換されている、ヘテロ環式基を指す。これらの一般的置換基は、この説明において定義した対応する基の定義と同じ意義を有する。
【００６６】
「カルボキシ」とは、基－Ｃ（Ｏ）ＯＲ［式中、Ｒは、水素、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリールまたは置換ヘテロアリールであり、これらの一般的置換基は、本明細書において定義した対応する基の定義と同じ意義を有する］を指す。
【００６７】

「シクロアルキル」とは、３～１５個の炭素原子を含む単環式または多環式アルキル基を指す。

【００６８】

「置換シクロアルキル」とは、３～１５個の炭素原子を含み、ハロゲン、アルキル、置換アルキル、カルビルオキシ、カルビルメルカプト、アリール、ニトロ、メルカプトまたはスルホより成る群から選ばれる１以上の置換基で置換されている、単環式または多環式アルキル基を指す。これらの一般的置換基は、この説明において定義した対応する基の定義と同じ意義を有する。

【００６９】

「ヘテロシクロアルキル」とは、その環構造の少なくとも１個の環炭素原子がＮ、Ｏ、ＳまたはＰより成る群から選ばれるヘテロ原子に置き換えられている、３～１５個の炭素原子を含む単環式または多環式アルキル基を指す。

【００７０】

「置換ヘテロシクロアルキル」とは、その環構造の少なくとも１個の環炭素原子がＮ、Ｏ、ＳまたはＰより成る群から選ばれるヘテロ原子に置き換えられている、３～１５個の炭素原子を含む単環式または多環式アルキル基を指し、この基は、ハロゲン、アルキル、置換アルキル、カルビルオキシ、カルビルメルカプト、アリール、ニトロ、メルカプトまたはスルホより成る群から選ばれる１以上の置換基を含んでいる。これらの一般的置換基は、この説明において定義した対応する基の定義と同じ意義を有する。

【００７１】

「アリール」という語は、１個の環（例えばフェニル）または複数の縮合した（融合した）環を有する６～２０個の炭素原子の不飽和芳香族炭素環式基を指し、ここで、少なくとも１個の環は芳香族（例えば、ナフチル、ジヒドロフェナントレニル、フルオレニル、またはアントリル）である。好ましいアリールは、フェニル、ナフチルなどを包含する。

【００７２】

「アルケニル」という語は、好ましくは２～４０個の炭素原子、より好ましくは２～１０個の炭素原子、さらに好ましくは２から６個の炭素原子を有する分岐または非分岐不飽和炭化水素基のモノラジカルを指す。好ましいアルケニル基には、エテニル（－ＣＨ＝ＣＨ$_2$）、ｎ－プロペニル（－ＣＨ$_2$ＣＨ＝ＣＨ$_2$）、イソ－プロペニル（－Ｃ（ＣＨ$_3$）＝ＣＨ$_2$）などがある。

【００７３】

「イミダゾール」とは、一般式：Ｃ$_3$Ｈ$_4$Ｎ$_2$のヘテロ環式塩基を指す。

【００７４】

「アラルキル基」とは、例えば６～１０個の炭素原子を有する１または２個の芳香族炭化水素環に結合したＣ１－Ｃ６アルキル基であって合計７～１４個の炭素原子を有する基、例えばベンジル、α－ナフチルメチル、インデニルメチル、ジフェニルメチル、２－フェネチル、２－α－ナフチルエチル、３－フェニルプロピル、３－α－ナフチルプロピル、フェニルブチル、４－α－ナフチルブチルまたは５－フェニルペンチル基を指す。

【００７５】

「グアニジン」とは一般に炭酸アミドのアミジンを指し、一般式：Ｃ（ＮＨ$_2$）$_3$を有する。

【００７６】

「アラルキル」および「ヘテロアリールアルキル」という語は、それぞれ、上記定義による、アリールまたはヘテロアリールならびにアルキルおよび／またはヘテロアルキルおよび／または炭素環式および／またはヘテロシクロアルキル環系の両者を含む基を指す。

【００７７】

記載した工程中の中間体および所望化合物は、有機合成化学で常用される精製法、例えば中和、濾過、抽出、洗浄、乾燥、濃縮、再結晶、および種々のクロマトグラフィーによって単離精製することができる。中間体は精製せずに次の反応に供することもできる。

【００７８】

一つの態様では、本発明は、オリゴマー化合物、および、式Ｉ：

【００７９】

【化２３】

$$X-[D^t]_n-Y \qquad (I)$$

【００８０】

{式中、ｎは１～１０の整数であり；

【００８１】

ｔは１～ｎの整数であり；

【００８２】

Ｄは、式II：

【００８３】

【化２４】

$$(A^p)_i-(B^q)_j-(C^r)_k \qquad (II)$$

【００８４】

[式中、ｉ、ｊ、およびｋは、独立して選ばれる０～１０の整数であり；そしてｉ＋ｊ＋ｋの和は少なくとも２の整数に等しく、ｉ＋ｋの和は少なくとも１の整数に等しく；

【００８５】

ｐは、１～ｉの整数であり；

【００８６】

ｑは、１～ｊの整数であり；

【００８７】

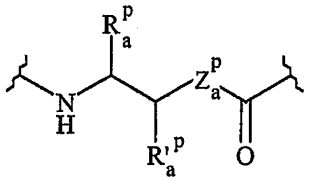
ｒは、１～ｋの整数であり；

【００８８】

Ａは、式III：

【００８９】

【化２５】



(III)

【００９０】

（式中、R_aおよびR'_aは、水素原子、アミノ酸側鎖、（Ｃ１－Ｃ１０）アルキル、（Ｃ１－Ｃ１０）アルケニル、（Ｃ１－Ｃ１０）アルキニル、（Ｃ５－Ｃ１２）単環式もしくは二環式アリール、（Ｃ５－Ｃ１４）単環式もしくは二環式アラルキル、（Ｃ５－Ｃ１４）単環式もしくは二環式ヘテロアルキル、および（Ｃ１－Ｃ１０）単環式もしくは二環式ヘテロアリール基（Ｎ、Ｏ、およびＳから選ばれる最大５個のヘテロ原子を含む）より成る群から独立して選ばれるが、これらの基は、非置換かまたはハロゲン原子、NO_2、ＯＨ、アミジン、ベンズアミジン、イミダゾール、アルコキシ、（Ｃ１－Ｃ４）アルキル、NH_2、ＣＮ、トリハロメチル、（Ｃ１－Ｃ４）アシルオキシ、（Ｃ１－Ｃ４）モノアルキルアミノ、（Ｃ１－Ｃ４）ジアルキルアミノ、グアニジノ基、ビスアルキル化もしくはビスアシル化グアニド基より成る群からさらに選ばれる１～６個の置換基で置換されることもでき；

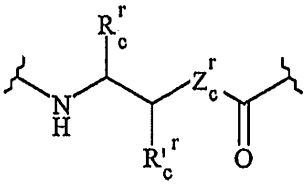
【００９１】

Z_aは、ＮＨ、CH_2、またはＯである）

で示される部分より成る群の成員から独立して選ばれ；

【００９２】

Ｂは、α、β、またはγアミノ酸残基より成る群から選ばれる成員であり；
【００９３】
Ｃは、式IV：
【００９４】
【化２６】



(IV)

【００９５】
（式中、Ｒ$_{c}$およびＲ’$_{c}$は、Ｒ$_{a}$およびＲ’$_{a}$と同じ群から独立して選ばれ；
【００９６】
Ｚ$_{c}$は、ＮＨ、ＣＨ$_{2}$、またはＯである）
で示される部分より成る群の成員から独立して選ばれる］
で示される部分より成る群の成員から独立して選ばれ；
【００９７】
Ｘは、水素原子、ビオチニル基、システイン残基、Ｒ$_{α}$ＣＯ、Ｒ$_{α}$ＯＣＯ、Ｒ$_{α}$ＮＨＣＯ、Ｒ$_{α}$ＳＯ$_{2}$、またはＲ$_{α}$ＮＨＣＳ
【００９８】
（式中、Ｒ$_{α}$は、フルオレセインまたは（Ｃ１－Ｃ６）ピリジルジチオアルキル、（Ｃ１－Ｃ６）ニトロピリジルジチオアルキル、（Ｃ１－Ｃ１０）アルキル、（Ｃ１－Ｃ１０）アルケニル、（Ｃ１－Ｃ１０）アルキニル、（Ｃ５－Ｃ１２）アリール、（Ｃ５－Ｃ１４）アラルキル、（Ｃ１－Ｃ５）ヘテロアリール基より成る群から選ばれるが、これらの基は、非置換かまたはハロゲン原子、ＮＯ$_{2}$、ＯＨ、（Ｃ１－Ｃ４）アルキル、ＮＨ$_{2}$、ＣＮ、トリハロメチル、（Ｃ１－Ｃ４）アシルオキシ、（Ｃ１－Ｃ４）ジアルキルアミノ、グアニジノ基、ＳＨ基、マレイミド基から選ばれる１～６個の置換基で置換されることもできる）
より成る群から選ばれ；
【００９９】
Ｙは、ＮＨ$_{2}$、またはＮＨＲ$_{β}$、ＯＲ$_{β}$、およびＮＲ$_{β}$Ｒ$_{γ}$基（Ｒ$_{β}$およびＲ$_{γ}$は前記Ｒ$_{α}$と同意義である）から選ばれる基を表し；そして、
【０１００】
ｊ＝０である時、基Ａのうち少なくとも一つは式（III）（式中、Ｚ$_{a}$＝ＣＨ$_{2}$である）で示される基であるか、または基Ｃのうち少なくとも一つは式（IV）（式中、Ｚ$_{c}$＝ＣＨ$_{2}$である）で示される基である}
で示される新規オリゴマー化合物を合成する方法に関するものである。
【０１０１】
本発明は、互変異性体およびその混合物を含む全ての可能な異性体を包含する。キラル炭素が二つの異なるエナンチオマーに寄与する場合、両方のエナンチオマーが意図され、この二つのエナンチオマーを分離する方法もまた意図される。
【０１０２】
ある化合物の塩が所望され、その化合物を所望の塩の形態で製造する場合、これをそのまま精製に付すことができる。ある化合物が遊離状態で製造され、その塩が所望される場合、その化合物を適当な有機溶媒に溶解または懸濁し、その後、酸または塩基を添加して塩を形成させる。
【０１０３】
本発明はさらに、式Ｉの化合物の薬学的に許容される塩、ラセミ化合物、および光学異性体に関するものである。本発明化合物は典型的には１以上のキラル中心を含む。したが

って本発明は、ラセミ混合物、ジアステレオマー、エナンチオマーおよび１以上の立体異性体に富む混合物の包含を意図する。記載した、そして特許請求した本発明の範囲は、当該化合物のラセミ型ならびにその個別エナンチオマーおよび非ラセミ混合物を包含する。

【０１０４】

本発明のさらなる側面において、上記の類似体および誘導体ならびに組成物の使用方法を提供する。これらの方法は、ヒトおよび農業的疾患および状態を治療するための本発明化合物の使用を包含する。ヒトの疾患および状態の例には、炎症、組織移植、癌性疾患、マラリア、アフリカ睡眠病、シャーガス病、トキソプラスマ症、乾癬、再狭窄、消化性潰瘍の治療、緑内障、ＩＢＤ、クローン病およびその他の炎症性腸疾患、真菌性、細菌性、微生物性、ウイルス性、および寄生虫性疾患があるが、これらに限定される訳ではない。

【０１０５】

本明細書で使用する「細菌性疾患」とは、細菌によって引き起こされる感染症を指し、例えば以下のものを包含する：Legionella、レジオネラ症に関連する細菌；Escherichia coli 0157：Ｈ７：１９８２年に発見され、通常は汚染食物によって伝播するこの細菌は、溶血性尿毒症症候群の発病原因である；Borrelia burgdorferi：１９８２年に米国で発見され、ライム病の原因であると確認されている；Vibrio cholerae 0139：真性コレラに関連する新しい菌株；Helicobacter pyroli：消化管潰瘍に関連する細菌。いっそう広範囲の抗生物質に耐性となりつつある細菌に関連する感染症もまた指摘されている。したがって、多くの地域において、最初に意図した安価な抗生物質は、以下の細菌に関連する感染症に対して有効性を失ってしまっている：Bacillus anthracis、Escherichia coli、Streptococcus pneumoniae、Enterococcus faecalis、Mycobacterium tuberculosis、Pseudomonas aeruginosa、Neisseria gonorrhoca、Pneumococcus、Shigella、Staphylococcus aureus（ブドウ球菌性トキシックショックに関連）およびMoraxella catarrhalis。

【０１０６】

本発明の任意の態様によれば、本発明化合物によって治療される細菌感染症は、例えばSalmonella typhi、Shigella dysenteria、Pseudomonas cepacia、Bacillus cereus、Salmonella、Clostridium perfringens、Campylobacter、Listeria monocytogenes、Vibrio parahaemolyticus、Clostridium botulinum、Variola major、Francisella tularensis、Yersinia pestis、Staphylococcus aureusの多剤耐性株またはEnterococcus faecalisのバンコマイシン耐性株を包含する。

【０１０７】

「真菌疾患」とは、例えばカンジダ症に関連するCandida albicans、Aspergillus nidulans、アスペルギルス症に関連するAspergillus parasiticus、およびNeurospora crassaを包含する病原性真菌によって引き起こされる感染症を表す。真菌疾患は、病原性真菌、特に不完全菌類、とりわけmoniliales の科、またはｈyprocrealesもしくはsphaerialesの科の真菌によって引き起こされる疾患を包含する。

【０１０８】

「癌性疾患」とは、特に癌腫、とりわけ消化器系（肝、腸、食道、膵臓など）、泌尿生殖器系（子宮、前立腺、腎、膀胱など）、内分泌腺、眼、皮膚、乳房、骨、神経系、胸郭（肺など）の腫瘍を表す。

【０１０９】

治療的投与

【０１１０】

本発明のもう一つの好ましい態様は、本発明化合物を薬学的に許容される形態で含む治療用組成物を包含する。さらに別の好ましい態様では、本発明は、有効量の本発明化合物を薬学的に許容される形態で投与することを含む、哺乳動物、例えばヒトにおいて疾患の治療および／または予防をするための方法を包含する。本発明化合物は場合により、少なくとも一つの担体、賦形剤、別の生物活性物質またはそれらの任意の組み合わせと共に投与できる。

【０１１１】

好適な投与経路は、経口（oral）、経口（peroral）、直腸、vassal、局所（眼内、バッカルおよび舌下を包含する）、膣および非経口（皮下、筋肉内、硝子体内、静脈内、皮内、髄腔内および硬膜外を包含する）を包含する。好ましい投与経路は、臨床医の知悉する事柄の中でも、患者の状態、化合物の毒性および感染部位に依拠する。

【０１１２】

本発明の治療用組成物は、約１％～約９５％の活性成分を含み、単一用量剤型では好ましくは約２０％～約９０％の活性成分、そして単一用量でない剤型では好ましくは約５％～約２０％の活性成分を含む。単位用量形態は、例えば被覆錠剤、錠剤、アンプル、バイアル、坐剤またはカプセル剤である。他の剤型は、例えば軟膏、クリーム、ペースト、泡剤、チンキ剤、リップスティック、点滴剤、スプレー、分散剤などである。例として、活性成分約０．０５g～約１．０gを含有するカプセル剤がある。

【０１１３】

本発明の医薬組成物は、それ自体既知の方法、例えば常套的混合、造粒、被覆、溶解または凍結乾燥工程により製造する。

【０１１４】

好ましくは、活性成分の溶液、さらに懸濁液または分散液、特に等張水溶液、分散液または懸濁液を使用し、例えば活性物質を単独で、または担体、例えばマンニトールと共に含む凍結乾燥組成物の場合、これらを使用前に調製することが可能である。この医薬組成物は滅菌することができ、そして／または賦形剤、例えば保存剤、安定剤、湿潤剤および／または乳化剤、可溶化剤、浸透圧調節用塩類および／または緩衝剤を含むことができ、これらは、それ自体既知の方法、例えば常套的溶解または凍結乾燥工程によって製造する。前記の溶液または懸濁液は、増粘物質、例えばカルボキシメチルセルロースナトリウム、カルボキシメチルセルロース、デキストラン、ポリビニルピロリドンまたはゼラチンを含むことができる。

【０１１５】

薬学的に許容される形態は、例えばゲル、ローション、スプレー、散剤、丸剤、錠剤、制御放出錠剤、持続放出錠剤、放出速度制御錠剤、腸溶錠、エマルジョン、液体、塩、ペースト、ゼリー、エアロゾル、軟膏、カプセル剤、ゲルカプセル剤、または当業者にとって明らかなその他任意の適当な形態を包含する。

【０１１６】

油中懸濁液は、油性成分として、注射目的に常用される植物油、合成油または半合成油を含む。言及できる油は特に、酸成分として８－２２、特に１２－２２個の炭素原子を有する長鎖脂肪酸、例えばラウリン酸、トリデシル酸、ミリスチン酸、ペンタデシル酸、パルミチン酸、マルガリン酸、ステアリン酸、アラキジン酸、ベヘン酸、または対応する不飽和酸、例えばオレイン酸、エライジン酸、尿酸、ブラシジン酸またはリノール酸を含む液体脂肪酸エステルであり、抗酸化剤、例えばビタミンＥ、β－カロテンまたは３，５－ジ－ｔｅｒｔ－ブチル－４－ヒドロキシトルエンを適宜添加する。これらの脂肪酸エステルのアルコール成分は、６個以上の炭素原子を含まず、一価または多価、例えば一価、二価または三価アルコール、例えばメタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール、もしくはペンタノール、またはそれらの異性体であるが、特にグリコールおよびグリセロールである。したがって脂肪酸エステルは、例えば、オレイン酸エチル、ミリスチン酸イソプロピル、パルミチン酸イソプロピル、「Labrafil M 2375」（Gattefosee（パリ）製ポリオキシエチレングリセロールトリオレアート）、「Labrafil M 1944」（アプリコット核油のアルコーリシスにより製造された、そしてグリセリドおよびポリエチレングリコールエステルで構成された不飽和ポリグリコール化グリセリド；Gattefosee（パリ）製）、「Labrasol」（ＴＣＭのアルコーリシスにより製造された、そしてグリセリドおよびポリエチレングリコールエステルで構成された飽和ポリグリコール化グリセリド；Gattefosee（パリ）製）、および／または「Miglyol 812」（Huls AG（ドイツ）製の鎖長C.sub.8～C.sub.12の飽和脂肪酸のトリグリセリド）、ならびに特に植物油、例えば綿実油、アーモンド油、オリーブ油、ヒマシ油、ゴマ油、大豆油、そして特に落花生油である。

【０１１７】
注射用組成物の製造は無菌条件下で常法により実施し、例えばアンプルまたはバイアル中へ充填し、容器を密封するなどのように実施する。
【０１１８】
例えば、経口使用のための医薬組成物は、活性成分を１以上の固体担体と混合し、得られた混合物を適宜造粒し、そして所望によりこの混合物または顆粒を、適宜さらなる賦形剤を添加して錠剤または被覆錠剤核に加工することによって得ることができる。
【０１１９】
好適な担体は特に、増量剤、例えば糖、例えば乳糖、蔗糖、マンニトールまたはソルビトールセルロース製品および／または燐酸カルシウム、例えばリン酸三カルシウム、もしくはリン酸水素カルシウム、ならびにさらなる結合剤、例えば澱粉、例えばトウモロコシ、小麦、米または馬鈴薯澱粉、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウムおよび／またはポリビニルピロリドン、ならびに／または所望により崩壊剤、例えば上記の澱粉、およびさらなるカルボキシメチル澱粉、架橋ポリビニルピロリドン、アルギン酸またはその塩、例えばアルギン酸ナトリウムである。さらなる賦形剤は特に、流動調節剤および潤滑剤、例えばサリチル酸、タルク、ステアリン酸またはその塩、例えばステアリン酸マグネシウムもしくはステアリン酸カルシウム、および／またはポリエチレングリコール、またはその誘導体である。
【０１２０】
被覆錠剤核には、適切ならば胃液に抵抗性のある適当な被覆を施すことができ、使用される被覆はとりわけ、適切ならばアラビアゴム、タルク、ポリビニルピロリドン、ポリエチレングリコールおよび／または二酸化チタンを含む濃縮糖溶液、適当な有機溶媒もしくは溶媒混合物中の被覆剤溶液、または、胃液抵抗性の被覆を製造するためには、適当なセルロース製品、例えばフタル酸アセチルセルロースもしくはフタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロースの溶液である。
【０１２１】
本発明の目的のために、「制御放出」という語は、治療活性化合物が、その製剤から、制御された速度で、または特定部位、例えば腸で、またはその両方で放出され、その結果、治療上有益な血中レベル（但し毒性レベル未満）が長時間維持されることを意味する（例えば１２時間または２４時間剤型）。
【０１２２】
本明細書で使用する「速度制御ポリマー」という語は、当該化合物のインビボ放出を遅延させることのできる、親水性ポリマー、疎水性ポリマーまたは親水性および／または疎水性ポリマーの混合物を包含する。さらに、薬物、薬物懸濁液、または薬物マトリックスの腸溶被覆を作るため、このような多くのポリマーが利用できる。過度の実験をせずに被覆材の厚さ、透過性、および溶解性を改変して所望の制御放出プロファイル（例えば、薬物放出速度および位置）を得ることは、当業者の技術の範囲内にある。
【０１２３】
本発明に使用される好適な制御放出ポリマーの例は、ヒドロキシアルキルセルロース、例えばヒドロキシプロピルセルロースおよびヒドロキシプロピルメチルセルロース；ポリ（エチレン）オキシド；エチルセルロースおよびメチルセルロースといったアルキルセルロース；カルボキシメチルセルロース；親水性セルロース誘導体；ポリエチレングリコール；ポリビニルピロリドン；酢酸セルロース；酢酸酪酸セルロース；酢酸フタル酸セルロース；酢酸トリメリット酸セルロース；酢酸フタル酸ポリビニル；フタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース；酢酸コハク酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース；ポリ（アルキルメタクリラート）；およびポリ（ビニルアセタート）を包含する。その他の好適な疎水性ポリマーには、アクリル酸またはメタクリル酸エステルから誘導されるポリマーまたはコポリマー、アクリル酸およびメタクリル酸エステルのコポリマー、ゼイン、ロウ、シェラックおよび硬化植物油がある。
【０１２４】

正しい放出速度を確実とするため、本発明に係る制御放出製剤は、約５および７５重量％、好ましくは約２０および５０重量％、より好ましくは約３０～４５重量％の制御放出ポリマー、および、約１～４０重量％、好ましくは約３～２５重量％の活性化合物を含有する。本発明の制御放出製剤は、好ましくは助剤、例えば希釈剤、滑沢剤および／または融解結合剤を含む。好ましくは、賦形剤はその製剤の水分が最小となるように選択する。好ましくは、製剤は抗酸化剤を含む。好適な希釈剤は、薬学的に許容される不活性増量剤、例えば微結晶セルロース、乳糖、二塩基性燐酸カルシウム、単糖類、および／または前記の任意のものの混合物を包含する。希釈剤は水溶性希釈剤が適当である。希釈剤の例には、微結晶セルロース、例えばAvicel ph112、Avicel pH101およびAvicel pH102；乳糖、例えば乳糖一水和物、無水乳糖、およびPharmatose DCL21；二塩基性燐酸カルシウム、例えばEmcompress；マンニトール；澱粉；ソルビトール；蔗糖；およびグルコースがある。希釈剤は、圧縮性に留意しながら個々の製剤に適合するよう注意深く選択する。圧縮しようとする粉末の流動性に作用する物質を包含する、好適な滑沢剤は、例えばコロイド状二酸化珪素、例えばAerosil 200；タルク；ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、およびステアリン酸カルシウムである。好適な低融点結合剤には、ポリエチレングリコール、例えばPEG 6000；セトステアリルアルコール；セチルアルコール；ポリオキシエチレンアルキルエーテル；ポリオキシエチレンヒマシ油誘導体；ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル；ステアリン酸ポリオキシエチレン；ポロキサマー；およびロウがある。

【０１２５】

制御放出製剤中での安定性を改善するため、抗酸化化合物を配合できる。好適な抗酸化剤には、メタ重亜硫酸ナトリウム；トコフェロール、例えばα、β、またはδ－トコフェロールトコフェロールエステルおよびα－トコフェロールアセタート；アスコルビン酸またはその薬学的に許容される塩；パルミチン酸アスコルビル；没食子酸アルキル、例えば没食子酸プロピル、Tenox PG、Tenox s-1；亜硫酸塩または薬学的に許容されるその塩；ＢＨＡ；ＢＨＴ；およびモノチオグリセロールがある。

【０１２６】

本発明に係る制御放出製剤は、好ましくは、当該化合物を、制御放出ポリマーおよび補助的賦形剤と混和し、その後直接圧縮することによって製造できる。この製剤を製造する別の方法には、溶融造粒がある。好ましい溶融造粒技術は、速度制御ポリマーおよび希釈剤と共に溶融造粒し、その後この顆粒を圧縮すること、そして、速度制御ポリマーおよび希釈剤と引き続き混合しながら溶融造粒し、その後この混合物を圧縮することを包含する。所望により圧縮前に、混合物および／または顆粒を篩過し、そして／または助剤と混合し、容易に流動する均質な混合物を取得する。

【０１２７】

本発明に係る経口投与形態の制御放出製剤は、錠剤、被覆錠剤、腸溶被覆錠剤の形態とすることができ、または、ペレットもしくはミニ錠剤形態のような多粒子とすることができる。所望により、硬または軟ゼラチンカプセル剤のようなカプセル剤にこの多粒子を入れることもできる。所望によりこの多粒子経口投与形態は、異なったインビトロおよび／またはインビボ制御放出プロファイルを有する少なくとも二集団のペレットまたはミニ錠剤の混合物を含むことができる。所望により、このペレットまたはミニ錠剤の集団のうち一方が、即時放出多粒子、例えば従来手段で製造された多粒子を含むことができる。

【０１２８】

所望により、本発明に係る制御放出マトリックス錠剤または多粒子を、制御放出ポリマー層で被覆し、さらなる制御放出性を与えることができる。この制御放出層を形成するために使用できる好適なポリマーは、上に列挙した速度制御ポリマーを包含する。

【０１２９】

所望により本発明の錠剤、ペレットまたはミニ錠剤に、遮光および／または化粧品用薄膜コーティング、例えば薄膜形成剤、顔料、抗付着剤および可塑剤を提供することができる。このような薄膜形成剤は、速溶性成分、例えば低粘度ヒドロキシプロピルメチルセルロース、例えばMethocel E5もしくはD14またはPharmacoat 606（Shin-Etsu）から成って

いてよい。薄膜コーティングはさらに、薄膜コーティング方法に常用される賦形剤、例えば遮光性顔料、例えば酸化鉄、または二酸化チタン、抗付着剤、例えばタルク、ならびに適当な可塑剤、例えばPEG 400、PEG 6000、およびフタル酸ジエチルまたはクエン酸トリエチルを含有させることもできる。

【０１３０】

本発明の制御放出ポリマーはヒドロゲルマトリックスで構成されていてよい。例えば、この化合物を、速度制御ポリマー、例えばＨＰＭＣ、または湿潤時に膨潤してヒドロゲルを形成するポリマーの混合物を含有する剤型に圧縮することができる。この剤型からの放出速度は、膨潤した錠剤塊からの拡散と、錠剤表面の経時的な浸食の両者によって制御される。放出速度は、錠剤あたりのポリマー量および使用ポリマーの固有粘度の両者によって制御され得る。

【０１３１】

例えば異なる用量の活性成分を識別または特徴付けるため、色素または顔料を錠剤または被覆錠剤の被覆に混合できる。

【０１３２】

経口使用できる医薬組成物はさらに、硬ゼラチンカプセル剤ならびにゼラチンおよび可塑剤、例えばグリセロールまたはソルビトールを含む密封した軟ゼラチンカプセル剤である。硬カプセル剤は、例えば増量剤、例えばトウモロコシ澱粉、結合剤および／または潤滑剤、例えばタルクまたはステアリン酸マグネシウム、ならびに適当ならば安定剤と混合した、顆粒形態の活性成分を含有できる。軟カプセル剤では、活性成分を好ましくは適当な液体賦形剤、例えば脂肪性油、パラフィン油または液体ポリエチレングリコールまたはエチレングリコールもしくはプロピレングリコールの脂肪酸エステルに溶解または懸濁し、例えばポリエチレンソルビタン脂肪酸エステル型の安定剤および洗浄剤を添加することもまた同様に可能である。

【０１３３】

その他の経口投与剤型は、例えば常法で製造したシロップ剤であり、これは例えば活性成分を懸濁形態で約５％～２０％、好ましくは約１０％、または、例えば５または１０ｍｌを量り取った時に適当な個別用量となるような類似濃度で含む。例えば牛乳中のシェークを調製するための粉末または液体濃縮剤の剤型もある。このような濃縮剤は単位用量に包装することもできる。

【０１３４】

直腸に使用できる医薬組成物は、例えば活性成分を坐剤用基剤と組み合わせて含む坐剤である。好適な坐剤用基剤は、例えば天然または合成トリグリセリド、パラフィン炭化水素、ポリエチレングリコールまたは高級アルカノールである。

【０１３５】

非経口投与に好適な組成物は、水溶性形態の活性成分、例えば水溶性塩の水溶液、または水性注射用懸濁液であり、これらは増粘性物質、例えばカルボキシメチルセルロースナトリウム、ソルビトールおよび／またはデキストラン、そして適当ならば安定剤を含む。活性成分は、適当ならば賦形剤と共に、凍結乾燥品の形態で提供し、非経口投与前に適当な溶媒を加えて溶解することもできる。例えば非経口投与に使用できる溶液は、注入溶液としても使用できる。好ましい保存剤は、例えば、抗酸化剤、例えばアスコルビン酸、または抗微生物剤、例えばソルビン酸もしくは安息香酸である。

【０１３６】

軟膏は、７０％以下の、但し好ましくは２０～５０％の水または水相を含む、水中油型エマルジョンである。油相は特に、炭化水素、例えばワセリン、パラフィン油または固形パラフィンより成り、好ましくは適当なヒドロキシ化合物、例えば脂肪族アルコールまたはそのエステル、例えばセチルアルコールまたは羊毛脂アルコール、例えば羊毛脂を、水結合能を改善するために含む。乳化剤は、対応する親油性物質、例えばソルビタン脂肪酸エステル（Span）、例えばオレイン酸ソルビタンおよび／またはイソステアリン酸ソルビタンである。水相への添加剤は、例えば保湿剤、例えば多価アルコール、例えばグリセロ

ール、プロピレングリコール、ソルビトールおよび／またはポリエチレングリコール、または保存剤および香気物質である。

【０１３７】

油性軟膏は無水性であって、基剤として特に炭化水素、例えばパラフィン、ワセリンまたはパラフィン油、さらに天然または半合成脂肪、例えば水素化ココナツ脂肪酸トリグリセリド、または好ましくは硬化油、例えば硬化落花生油またはヒマシ油、そしてさらに、グリセロールの脂肪酸部分エステル、例えばグリセロールモノ－および／またはジステアラート、および例えば脂肪族アルコールを含む。これらもまた、乳化剤および／または、水の取り込みを増やす軟膏に関して述べた添加物を含有する。

【０１３８】

クリームは、５０％以上の水を含む水中油型エマルジョンである。使用する油性基剤は特に、脂肪族アルコール、例えばラウリル、セチルもしくはステアリルアルコール、脂肪酸、例えばパルミチン酸もしくはステアリン酸、液体ないし固体ロウ、例えばミリスチン酸イソプロピル、羊毛脂もしくは蜜ロウ、および／または炭化水素、例えばワセリン（流動パラフィン）もしくはパラフィン油である。乳化剤は、主に親水性を持つ界面活性物質であり、例えば、対応する非イオン性乳化剤、例えば多価アルコールの脂肪酸エステルまたはそのエチレンオキシ付加物、例えばポリグリセリン酸脂肪酸エステルまたはポリエチレンソルビタン脂肪酸エステル（Tween）、およびさらに、ポリオキシエチレン脂肪族アルコールエーテルまたはポリオキシエチレン脂肪酸エステル、または対応するイオン性乳化剤、例えば脂肪族アルコール硫酸エステルのアルカリ金属塩、例えばラウリル硫酸ナトリウム、セチル硫酸ナトリウムまたはステアリル硫酸ナトリウム（これらは通常、脂肪族アルコール、例えばセチルステアリルアルコールまたはステアリルアルコールの存在下で使用する）がある。水相への添加物は特に、クリームが乾燥するのを防ぐ物質、例えば多価アルコール、例えばグリセロール、ソルビトール、プロピレングリコールおよび／またはポリエチレングリコール、ならびにさらに保存剤および香気物質である。

【０１３９】

ペーストとは、分泌物吸収粉末成分、例えば金属オキシド、例えば酸化チタンまたは酸化亜鉛、そしてさらにタルクおよび／または珪酸アルミニウム（これらは存在する水分または分泌物を結合させる役割を有する）を含むクリームおよび軟膏である。

【０１４０】

泡剤は加圧容器から投与され、エアロゾル中に存在する水中油型液体エマルジョンである。推進剤ガスとして、ハロゲン化炭化水素、例えばクロロフルオロ低級アルカン、例えばジクロロフルオロメタンおよびジクロロテトラフルオロエタン、または好ましくは非ハロゲン化気体状炭化水素、空気、N.sub.2.0、または二酸化炭素が使用される。使用される油相は特に、軟膏およびクリームに対して上に記載したものであり、そこに記載した添加剤もまた同様に使用される。

【０１４１】

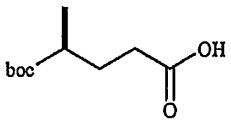
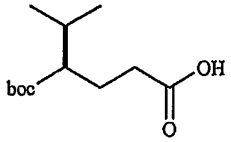
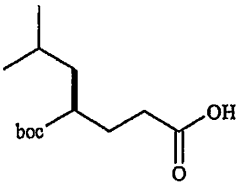
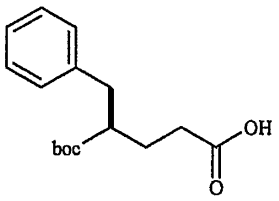
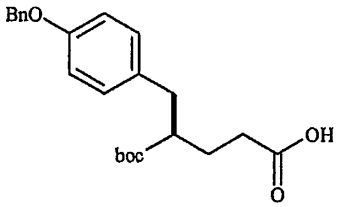
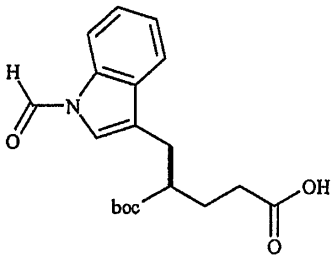
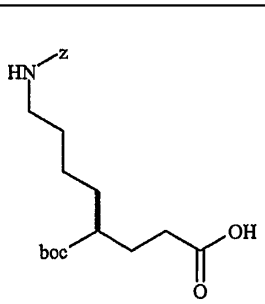
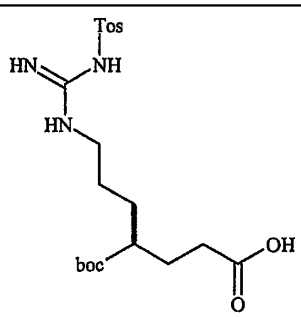
チンキ剤および液剤は通常、水性エタノール性基剤を含み、ここに、蒸発を減じる保湿剤、例えば多価アルコール、例えばグリセロール、グリコールおよび／またはポリエチレングリコール、ならびにリオイリング物質、例えば低級ポリエチレングリコールを伴う脂肪酸エステル、即ち、エタノールと共に皮膚から除去された油性物質を補うための、水性混合物に可溶な親油性物質、そして、必要ならばその他の賦形剤および添加剤を混合する。

【０１４２】

本発明はさらに、上に述べた疾患状態を治療するためのプロセスまたは方法に関するものである。本化合物は、予防的または治療的に、そのままままたは医薬組成物の形態で、好ましくは記載の疾患に有効な量で投与できる。そのような治療を必要とする温血動物、例えばヒトに対しては、本化合物を、特に医薬組成物の形態で使用する。日用量で約０．１～約５g、好ましくは０．５g～約２gの本発明化合物を、約７０kgの体重に対して投与する。

【０１４３】
本明細書に記載の実施例および態様は例示目的であるに過ぎず、それらを考慮した様々な置き換え、修飾または変更が、当業者に示唆され、且つそれらが本出願の精神および範囲内に包含され、付記する請求項の範囲内にあると考えられるという事は明白である。以下の実施例は、好ましい態様の例として記載するものであり、決して本発明を限定するものと解してはならない。例えば、成分の相対量は様々な所望効果を達成するために変更することができ、追加の成分を加えることができ、そして／または記載した１以上の成分の代わりに類似成分を使用できる。本明細書に引用する全ての刊行物、特許、および特許出願は、引用によりその全内容を本明細書の一部とする。
【０１４４】
本発明化合物の合成（表３を参照されたい）
【０１４５】
Ｍｏｌ－６およびＭｏｌ－７（Ｚ＝ＣＨ$_2$）
【０１４６】
本発明化合物の製造方法は、γアミノ酸からのペプチド合成の既知方法の遂行を含み、このアミノ酸はＦｍｏｃまたはＢｏｃによってＮ保護されている。この合成法はαペプチドについて知られている方法と同一である。
【０１４７】
Ｎ保護γアミノ酸の製造は、既に先行文献に記載されている（Hintermann et al., Helv. Chim. Acta 1998, 41, 983-1002）。
【０１４８】
本発明方法の有利な一態様によれば、γアミノ酸を、Smrcina et al., Tetrahedron, 1997, 53, 12867-12874に従って製造する。
【０１４９】
本発明の方法の遂行に使用されるＮ－Ｂｏｃ－保護γアミノ酸は、対応する天然αアミノ酸から製造される。このアミノ酸を、まずカルボジイミド（例えばＥＤＣ）および４－ジメチルアミノピリジンの存在下にメルドラム酸でアシル化することによって変換する。ジクロロメタンおよび酢酸の混合物中、ＮａＢＨ$_4$で還元した後、得られた化合物をトルエン中のピロリドン中で１１０℃で４時間環化する。塩基性媒質（ＭｅＯＨ中のＮａＯＨ）中で開環した後、このγアミノ酸が１５～６０％の収率で得られる。
【０１５０】
好ましいγアミノ酸は以下のとおりである：
【０１５１】

【表１】

		
“γ-Ala”	“γ-Val”	“γ-Leu”
		
“γ-Phe”	“γ-Tyr(Bn)”	“γ-Trp(For)”
		
“γ-Lys(Z)”	“γ-Arg(Tos)”	

【０１５２】
次に、ポリスチレン型のＭＢＨＡ（４－メチルベンズヒドリルアミン）樹脂上で、２５マイクロモルスケールの半自動モードペプチドシンセサイザーを用いてペプチド鎖の組み立てを行う。標準的Ｂｏｃ－アミノ酸の代わりにＮ－Ｂｏｃ－保護γアミノ酸（３当量）を使用し、これらを、ＢＯＰ（ベンゾトリアゾール－１－イルオキシ－トリス（ジメチルアミノ）ホスホニウムの混合物を用いる古典的カップリング法を用いて組み込む。
【０１５３】
in situ中和を実施するため、ジイソプロピルエチルアミン（１２当量）の存在下にヘキサフルオロホスファート）／ＨＯＢｔ（１－ヒドロキシベンゾトリアゾール）（３当量／３当量）。二重カップリングを系統的に実施する。このカップリング反応の終了を、ニンヒドリンを用いるカイザー試験で確認する。合成が終了したならば、樹脂をジクロロメタンおよびエーテルで洗浄し、減圧乾燥する。次いでこのペプチド／樹脂を１時間のＨＦ（フッ化水素酸）処理によって開裂し、ペプチドをエーテルを用いて沈殿させると粗製ペプチドが得られ、その後これをＨＰＬＣ精製し、凍結乾燥する。各ペプチドの同一性を質量分析によって管理する。合成されたペプチドの純度は、Ｃ１８型逆相カラムで水／アセトニトリル混合物を用いるＨＰＬＣ分析ベースで９４％以上である。
【０１５４】
Ｍｏｌ－１、Ｍｏｌ－２、Ｍｏｌ－３、Ｍｏｌ－４、およびＭｏｌ－５（Ｚ＝ＮＨ）
【０１５５】

ポリスチレン型のＭＢＨＡ樹脂上で、２５マイクロモルスケールの半自動モードペプチドシンセサイザーを用いてペプチド鎖の組み立てを行う。in situ中和を実施するため、ジイソプロピルエチルアミン（１２当量）の存在下に混合物ＢＯＰ／ＨＯＢｔ（３当量／３当量）による古典的カップリング法を用いて、Ｎ－Ｂｏｃ－保護γアミノ酸（３当量）を組み込む。二重カップリングを系統的に実施する。このカップリング反応の終了を、ニンヒドリンを用いるカイザー試験で確認する。カップリングの後、ＴＦＡ（トリフルオロ酢酸）処理によってＢｏｃ基を除去する。

【０１５６】

以下のモノマーは、（１）Kim, J. M.; Bi, Y.; Paikoff, S. J.; Schultz, P. G., Tetrahedron Lett., (1996) 37, 5305、（２）Boeijen, A., van Ameijde, J.; Liskamp, R. M. J., J. Org. Chem., (2001), 66, 8454および（３）Guichard, G.; Semetey, V.; Didierjean, C.; Aubry, A.; Briand, J. -P.; Rodriguez, M., J. Org. Chem., (1999) 64, 8702に従って製造された保護ジアミンから誘導される、スクシンイミジルまたはパラニトロフェニルカルバメートである。

【０１５７】

これらのモノマーのカップリングは一般に、ＤＭＦ（ジメチルホルムアミド）（４当量、ＤＩＥＡ（ジイソプロピルエチルアミン）（４当量）中２ｘ２時間）中で実施する。最後のＢｏｃ基を脱保護した後、同条件で樹脂をイソプロピルイソシアナートで処理する。

【０１５８】

合成が終了したならば、樹脂をジクロロメタンおよびエーテルで洗浄し、減圧乾燥する。次にこのペプチド／樹脂を１時間のＨＦ処理によって開裂し、ペプチドをエーテルを用いて沈殿させると粗製オリゴマーＭｏｌ－１～Ｍｏｌ－５が得られ、その後これらをＨＰＬＣ精製し、凍結乾燥する。各ペプチドの同一性を質量分析によって管理する。合成されたペプチドの純度は、Ｃ１８型逆相カラムで水／アセトニトリル混合物を用いるＨＰＬＣ分析ベースで９４％以上である。

【０１５９】

Ｚ＝Ｏである本発明化合物については、Cho, C. Y.; Youngquist, R. S.; Paikoff, S. J.; Beresini, M. H.; Hebert, A. R.; Berleau, L. T.; Liu, C. W.; Wemmer, D. E.; Keough, T.; Schultz, P. G.; J. Am. Chem. Soc. (1998) 120(31); 7706-7718に従ってモノマーＧＰ－Ｄ^{t}－Ｗを製造する。

【０１６０】

好気性細菌のインビトロ感受性

【０１６１】

材料および方法

【０１６２】

４種類の菌株を選択した：Escherichia Coli ATCC25922、Staphylococcus Aureus ATCC 25923、Pseudomonas Aeruginosa ATCC27853および臨床分離されたメチシリン耐性Staphylococcus Aureus株。最小阻止濃度（ＭＩＣ）および最小殺菌濃度（ＭＢＣ）を決定するため、ミューラー・ヒントンブロス中での希釈法によって当該分子の抗菌活性を調べた。少なくとも二つの独立したアッセイを行った。分子の粉末を蒸留水で２．５６mg/mL濃度に溶解して保存溶液を得、連続２倍希釈溶液を調製した。０．５マクファーランド標準に合致する濁度に調節した生理食塩水中の一夜増殖物由来の直接コロニー懸濁液を使用して、細菌接種物を標準化し、10^{5}ＣＦＵ／mLおよび10^{7}ＣＦＵ／mLの間の密度が得られるよう希釈した。分子溶液１００μLと共に接種物９００μLを入れた管を空気中、３７℃で１８～２０時間インキュベートした。純度および接種物密度ならびに透明な管中の生菌パーセンテージを、ヒツジ血液寒天上でのプレート計数によって確認した。生物の生存性についての対照として、分子溶液を含有しないブロスに、選択した各菌株を接種した（増殖対照）。バンコマイシンに対するＳ．Ａｕｒｅｕｓ株の感受性を、内部対照およびメリチンの活性として使用した。

【０１６３】

【表２】

表1. 最小阻止濃度 (μg/ml)

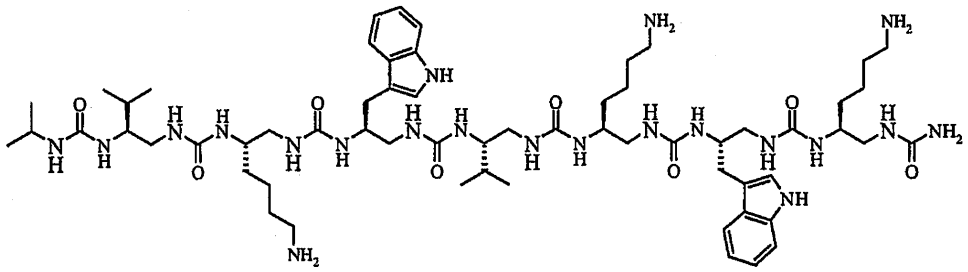
	Escherichia Coli ATCC 25922	*Staphylococcus Aureus* ATCC	*Pseudomonas Aeruginosa* ATCC 27853	臨床分離されたメチシリン耐性 *Staphylococcus Aureus* 株
Mol-4	32	8	128	16
Mol-8	32	32	64	試験せず
バンコマイシン	試験せず	2	試験せず	1
メリチン	>256	32	>256	32

【０１６４】
【表３】

表2. 最小殺菌濃度 (μg/ml)

	Escherichia Coli ATCC 25922	*Staphylococcus Aureus* ATCC	*Pseudomonas Aeruginosa* ATCC 27853	臨床分離されたメチシリン耐性 *Staphylococcus Aureus* 株
Mol-4	64	<16	256	64
Mol-8	256	32	>256	試験せず
バンコマイシン	試験せず	試験せず	試験せず	試験せず
メリチン	>256	128	>256	128

【０１６５】
Ｍｏｌ－８は、式：
【０１６６】
【化２７】



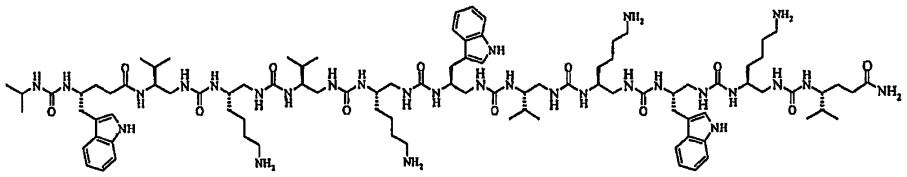
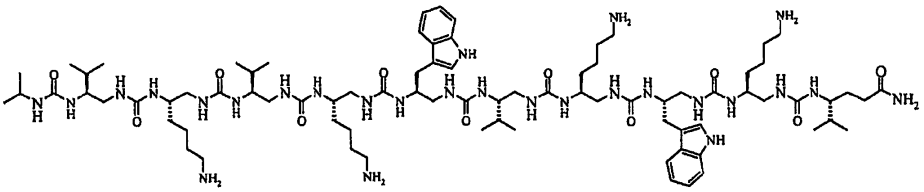
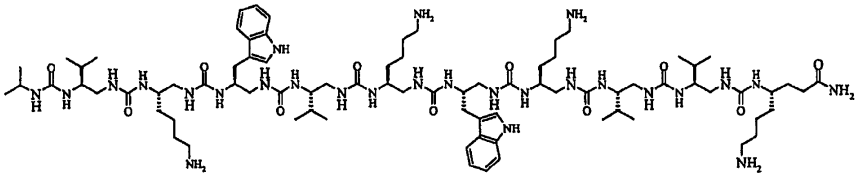
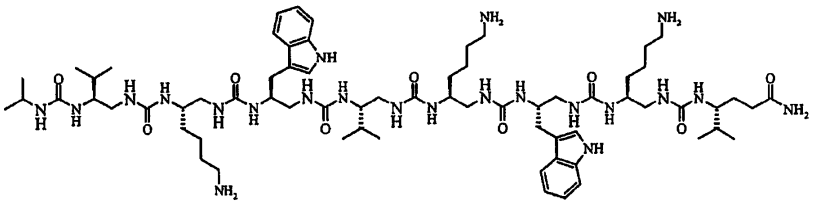
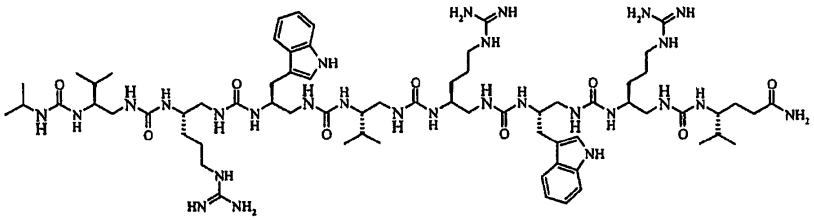
【０１６７】
で示される尿素オリゴマーである。
【０１６８】
これらの結果は、ハイブリッドオリゴマーＭｏｌ－４が、対応する尿素オリゴマーＭｏｌ－８より強力であることを示す。よってこれらの結果は、Ｃ末端へのγアミノ酸残基の挿入が、抗菌化合物の力価の増大に重要であることを示す。本発明の好ましい態様を本明細書に示し説明してきたが、このような態様は当然の事ながら例示のためにのみ提供され

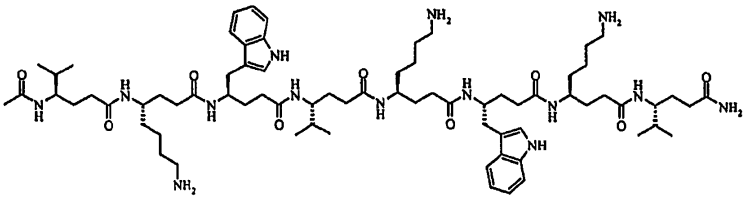
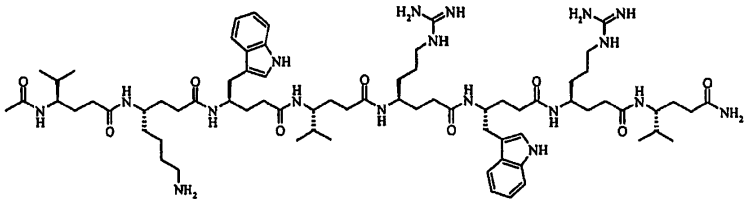
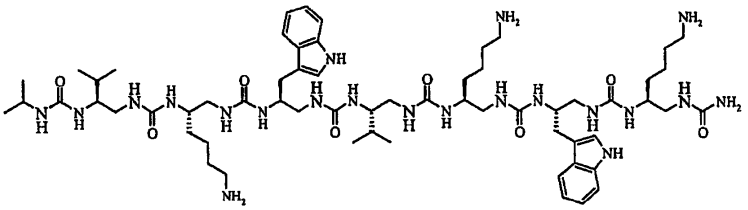
ている。本発明の精神を逸脱することなく、数多くの変法、変更および置換が当業者には想起できるであろう。したがって、付記する請求項はそれらの変法が全て本発明の精神および範囲内に包含されることを意図している。

【０１６９】

【表４】

表３．本発明のオリゴマー化合物例

化合物番号	化学式
Mol-1	
Mol-2	
Mol-3	
Mol-4	
Mol-5	

Mol-6	
Mol-7	
Mol-8	

フロントページの続き

(74)代理人 100078662
弁理士 津国 肇
(74)代理人 100113653
弁理士 束田 幸四郎
(74)代理人 100116919
弁理士 齋藤 房幸
(72)発明者 ヴィオレット，オード
フランス国、エフ－２８２１０ サン・ローラン－ラ－ガティーヌ、プラス・ドゥ・サン・ポール・ボワシー ４
(72)発明者 ブリアン，ジャン－ポール
フランス国、エフ－６７０００ ストラスブール、リュ・ベートーベン １１
(72)発明者 ジメール，ロベール
フランス国、エフ－６８１００ ミュールーズ、リュ・デュ・フォーン ５
(72)発明者 ギシャール，ジル
フランス国、エフ－６７２０２ ヴォルフィスハイム、リュ・デュ・ミリュ、ラ・ルヴィエール ５

審査官 熊谷 祥平

(56)参考文献 特表２００２－５３４５０１（ＪＰ，Ａ）
特表平１１－５１３０１６（ＪＰ，Ａ）
Bioorg. Med. Chem. Lett.，２００１年，vol.11，no.4，p.505-507
Bioorg. Med. Chem. Lett.，２００１年，vol.11，no.12，p.1561-1564
HELVETICA CHIMICA ACTA，１９９８年，vol.81，p.983-1002
J. Am. Chem. Soc.，１９９７年，vol.119，no.7，p.1556-1564
Eur. J. Org. Chem.，１９９９年，p.2127-2135
Chemical Journal of Chinese Universities，１９９７年，vol.18，no.7，p.1086-1092

(58)調査した分野(Int.Cl.，ＤＢ名)
C07D 209/14
A61K 31/405
A61P 31/04
A61P 31/10
CAplus(STN)
REGISTRY(STN)