

(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2005-532358

(P2005-532358A)

(43) 公表日 平成17年10月27日(2005.10.27)

(51) Int. Cl.⁷

C07D 235/08
A61K 31/4184
A61P 31/04

F I

C O 7 D 235/08 C S P
 A 6 1 K 31/4184
 A 6 1 P 31/04

テーマコード (参考)

4 C O 8 6

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 10 頁)

(21) 出願番号 特願2004-511279 (P2004-511279)
 (86) (22) 出願日 平成15年6月6日 (2003.6.6)
 (85) 翻訳文提出日 平成17年1月28日 (2005.1.28)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2003/018075
 (87) 国際公開番号 W02003/104209
 (87) 国際公開日 平成15年12月18日 (2003.12.18)
 (31) 優先権主張番号 60/386, 697
 (32) 優先日 平成14年6月6日 (2002.6.6)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 591002957
 スミスクライン・ビーチャム・コーポレイ
 ション
 SMITHKLINE BEECHAM
 CORPORATION
 アメリカ合衆国ペンシルベニア州1940
 6-0939、キング・オブ・プルシア、
 スウェードランド・ロード709番
 (74) 代理人 100081422
 弁理士 田中 光雄
 (74) 代理人 100106518
 弁理士 松谷 道子
 (74) 代理人 100116311
 弁理士 元山 忠行

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ペプチドデホルミラーゼ阻害剤

(57) 【要約】

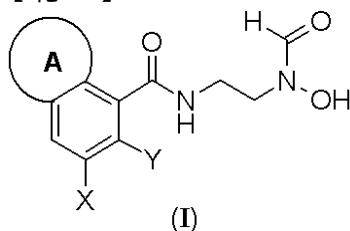
本発明は、新規 P D F 阻害剤およびその新規使用方法に関する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) :

【化 1】



10

[式中 :

A は、5 ~ 7 個の原子からなり、0 ~ 4 個のヘテロ原子を含む、縮合芳香族または脂肪族環系であり、A は、置換されていてもよい 1 ~ 9 個の炭素原子を有するアルキルまたはシクロアルキル、ハロ、1 ~ 9 個の炭素原子を有するアルコキシ、ヒドロキシ、アミノ、1 ~ 9 個の炭素原子を有するヒドロキシアリールおよびアルコキシアリール（ここに、該アルキルおよびアルキレン基は、独立して、1 ~ 9 個の炭素原子を有する）、置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよいヘテロアリール、カルボキシおよびアルコキシカルボニルから選択される 1、2 または 3 個の置換基により置換されていてもよく、X および Y は、独立して、ハロ、ヒドロキシまたは 1 ~ 3 個のヒドロキシアリールである]

20

で示される化合物。

【請求項 2】

5 - クロロ - 4 - [2 - (N - ホルミル - N - ヒドロキシ - アミノ) - エチル] アミド - ベンズイミダゾール。

【請求項 3】

対象に請求項 1 記載の化合物を投与することによる、細菌感染の治療方法。

【発明の詳細な説明】

【発明の詳細な説明】

【0001】

30

(発明の分野)

本発明は、ペプチドデホルミラーゼ阻害剤としての、新規 N - [2 - (N - ホルミル - N - ヒドロキシ - アミノ) - エチル] - アリールアミド化合物およびそれらの化合物を含む医薬組成物の使用に関する。

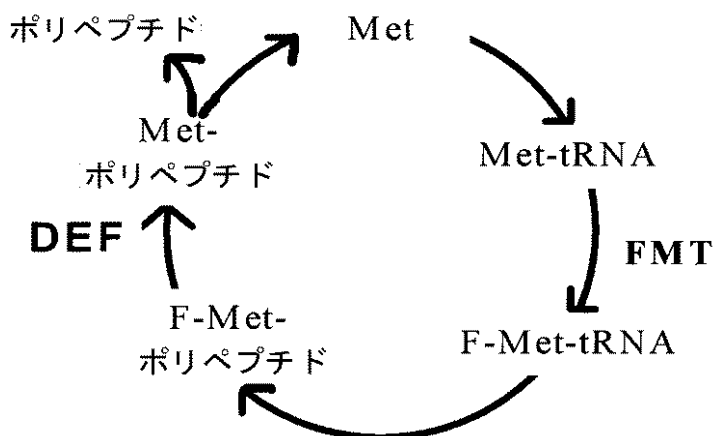
【0002】

(発明の背景)

細菌のイニシエーターであるメチオニル tRNA は、ホルミル - メチオニル tRNA を生じるメチオニル tRNA ホルミルトランスフェラーゼ (FMT) により修飾される。ついで、ホルミルメチオニン (f - Met) は、新たに合成されたポリペプチドの N - 末端に取り込まれる。ついで、ポリペプチドデホルミラーゼ (PDF または Def) は一次翻訳産物を脱ホルミル化して N - メチオニルポリペプチドを生じさせる。大部分の細胞内蛋白質はメチオニンアミノペプチダーゼ (MAP) によりさらにプロセッシングされて、成熟ペプチドおよび遊離メチオニンを生じ、遊離メチオニンは再利用される。PDF および MAP はいずれも細菌増殖に必須であり、PDF は MAP 活性に必要である。この一連の反応はメチオニンサイクルと呼ばれる (図 1) 。

40

【化 1】



10

図 1. メチオニンサイクル

【 0 0 0 3】

現在に至るまで、ポリペプチドデホルミラーゼホモログ遺伝子が細菌、葉緑体含有植物、マウスおよびヒトにおいて見出されている。植物蛋白は核にコードされているが、葉緑体局在化シグナルを担持していると思われる。このことは、葉緑体RNAおよび蛋白の合成がユーバクテリア (eubacteria) のそれと大変類似しているという観察結果と矛盾しない。哺乳類PDF遺伝子ホモログの蛋白発現については情報が無いが、かかる蛋白の機能的役割は今日に至るまで示されていない (Meinzel, T. 2000, Parasitology Today 16(4), 165-168)。

20

【 0 0 0 4】

ポリペプチドデホルミラーゼはすべてのユーバクテリアにおいて見出されており、それに関して広範なゲノム配列情報が利用可能である。PDFホモログ間の配列の多様性は大きく、関連性の低い配列間では20%程度の同一性しかない。しかしながら、活性部位周辺の保存性は非常に高く、数個の完全に保存された残基があり、それらは1個のシステインおよび2個のヒスチジンを含み、それらは活性部位金属との共同作用に必要である (Meinzel, T. et al, 1997, Journal of Molecular Biology, 267, 749-761)。

30

【 0 0 0 5】

PDFは、インビトロでの細菌増殖に必須であることが示されているので (Mazel, D. et al, EMBO J. 13 (4), 914-923, 1994)、魅力的な抗細菌標的であることが認識されているが、真核蛋白合成には関与するとは考えられておらず (Rajagopalan et al, J. Am. Chem. Soc. 119, 12418-12419, 1997)、原核細胞において保存されている (Kozak, M. Microbiol. Rev. 47, 1-45, 1983)。それゆえ、PDF阻害剤は広スペクトル抗細菌剤として役立つ可能性がある。

40

【 0 0 0 6】

(発明の概要)

本発明は、細菌性ポリペプチドデホルミラーゼ阻害活性を有する、下記式 (I) により示される新規 N - [2 - (N - ホルミル - N - ヒドロキシ - アミノ) - エチル] - アリールアミドおよびPDF阻害剤としてのその使用に関する。

さらに、本発明は、ヒトを含む動物におけるPDFの阻害方法であって、治療を必要とする対象に、有効量の下記する式 (I) で示される化合物を投与することを含む方法を提供する。

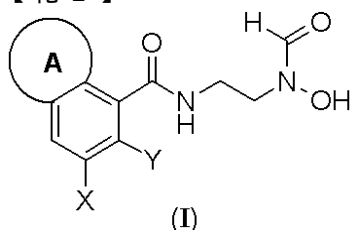
【 0 0 0 7】

(発明の詳細な説明)

50

本発明の方法に有用な化合物は、下記式 (I) :

【化 2】



[式中 :

A は、5 ~ 7 個の原子からなり、1 ~ 4 個のヘテロ原子を含む、縮合芳香族または脂肪族環系であり、ここに、A は、1 ~ 9 個の炭素原子を有する置換されていてもよいアルキルまたはシクロアルキル、八口、1 ~ 9 個の炭素原子を有するアルコキシ、ヒドロキシ、アミノ、1 ~ 9 個の炭素原子を有するヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよいヘテロアリール、カルボキシおよびアルコキシカルボニルから選択される 1、2 または 3 個の置換基により置換されていてもよく、X および Y は、独立して、八口、ヒドロキシまたは 1 ~ 3 個の炭素原子を有するヒドロキシアルキルである]

から選択される。

【0008】

本明細書で用いられる場合、「アルキル」は、炭素 - 炭素結合により共に結合した置換されていてもよい炭化水素基を意味する。アルキル炭化水素基は、直鎖、分枝鎖または環状、飽和または不飽和であってもよい。

【0009】

本明細書で用いられる場合、「アリール」は、共役パイ電子系を有し、2 個までの共役または縮合環系を含有する、置換されていてもよい芳香族基を意味する。「アルキル」は、カルボサイクリックアリール、ヘテロサイクリックアリールおよびビアリール基を含み、これらはすべて置換されていてもよい。

【0010】

本発明の好ましい化合物は :

5 - クロロ - 4 - [2 - (N - ホルミル - N - ヒドロキシ - アミノ) - エチル] アミド - ベンズイミダゾールを含む。

【0011】

また、本発明は、医薬上許容される塩および複合体を含む。塩酸塩、臭化水素塩およびトリフルオロ酢酸塩が好ましい。本発明の化合物は、1 個またはそれ以上の不斉炭素原子を含有していてもよく、ラセミ体および光学活性形態で存在することができる。これらのすべての化合物およびジアステレオマーは、本発明の範囲内に含まれる。

【0012】

特許請求の範囲に記載の本発明の範囲を限定するものではない、単に本発明の化合物の製造方法を説明する下記の合成スキームに関連して、本発明の化合物および方法はより良く理解されるだろう。

【0013】

式 (I) で示される化合物は、スキーム 1 に従って調製することができる。

10

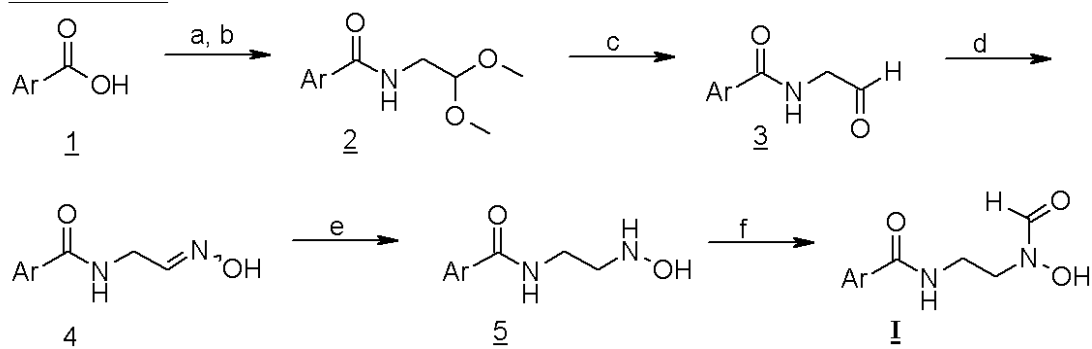
20

30

40

【化3】

スキーム1



10

a) (COCl)₂, DMF, DCM; b) アミノアセトアルデヒドジメチルアセタール、TEA、DCM、0°C; c) THF、6NのHCl; d) NH₂OH·HCl、NaOAc、MeOH; e) NaCNBH₃、HCl、MeOH、0°C; f) HCO₂C(O)CH₃、ピリジン、0°C

【0014】

アリールジカルボン酸(1)は購入することができるか、あるいは標準的な文献記載の方法により調製することができる。(1)を酸塩化物に変換し、アミノアセトアルデヒドをジメチルアセタールでアミノ化することにより、アミド(2)を得た。THF中の6NのHClで脱保護し、得られたアルデヒド(3)をMeOH中のヒドロキシルアミンおよび酢酸ナトリウムで処理することにより、オキシム(4)を得た。オキシムを、酸性条件下、MeOH中のNaCNBH₃で、ヒドロキシルアミン(5)に還元した。最終的に、ピリジン中のヒドロキシルアミンを、ギ酸および無水酢酸から形成される混合酸無水物で処理することにより、N-ホルミル-N-ヒドロキシルアミン(I)を得た。

20

5-クロロ-4-[2-(N-ホルミル-N-ヒドロキシ-アミノ)-エチル]アミド-ベンズイミダゾールを、上記した実施例と同様の方法で5-クロロ-4-カルボキシ-ベンズイミダゾールから調製した。

【0015】

5-クロロ-4-カルボキシ-ベンズイミダゾールの調製

a) 6-アミノ-2-クロロ-5-ニトロ安息香酸

2,6-ジクロロ-3-ニトロ安息香酸(2.93g、12.4mmol)、塩化銅(I)(0.025g、0.25mmol)および水性塩化アンモニウム(12.5mL)の混合物を、125で18時間、密封した容器中で攪拌した。混合物を、6NのHClで酸性化した。黄色固体沈殿物を、6NのHClで洗浄し、標題化合物を、6-アミノ-2-クロロ-3-ニトロ安息香酸との混合物として得た。¹H NMR*(400MHz、CD₃OD): 8.17(d, j=9.2Hz, 1H); 6.78(d, j=9.2Hz, 1H)。*主異性体。

30

【0016】

b) 6-アミノ-2-クロロ-5-ニトロ安息香酸メチル

(トリメチルシリル)ジアゾメタン(ヘキサン中2M、8mL、16mmol)を、ジクロロメタン(52mL)およびメタノール(17mL)中の6-アミノ-2-クロロ-5-ニトロ安息香酸および6-アミノ-2-クロロ-3-ニトロ安息香酸(1.74g、8.03mmol)の混合物に、0で滴下した。混合物を30分間攪拌し、ロータリーエバポレーターにより濃縮した。残渣を、フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、30%の酢酸エチル/ヘキサン)により精製して、黄色固体(0.85g、46%)として標題化合物を得た。¹H NMR(400MHz、CD₃OD): 8.02(d, j=9.2Hz, 1H); 6.61(d, j=9.2Hz, 1H); 3.81(s, 3H)。

40

50

【0017】

c) 2-クロロ-5,6-ジアミノ-安息香酸メチル

6-アミノ-2-クロロ-5-ニトロ安息香酸メチル(0.85g、3.69mmol)および塩化スズ(II)ジアゾメタン(3.5g、18.4mmol)を、メタノール(25mL)中で2時間還流した。混合物を室温に冷却し、ロータリーエバポレーターで濃縮した。残渣を、酢酸エチルと飽和水酸化カリウム水溶液間で分配した。水相を酢酸エチル(3x)で抽出した。合した有機抽出物を乾燥(MgSO₄)し、蒸発させて、褐色油として標題化合物(0.73g、97%)を得た。¹H NMR(400MHz, CD₃OD): 6.54(d, j = 8.3Hz, 1H); 6.42(d, j = 8.3Hz, 1H); 3.74(s, 3H)。

10

【0018】

d) 4-メトキシカルボニル-5-クロロベンズイミダゾール

2-クロロ-5,6-ジアミノ-安息香酸メチル(0.73g、3.61mmol)を、ギ酸(30mL)中で18時間還流した。混合物を室温に冷却し、ロータリーエバポレーターで濃縮した。残渣を、酢酸エチルと飽和重炭酸ナトリウム水溶液間で分配した。水相を酢酸エチル(3x)で抽出した。合した有機抽出物を乾燥(MgSO₄)した。残渣を、ジエチルエーテル/ヘキサンからトリチュレートして、標題化合物を黄褐色固体(0.47g、60%)として得た。ESMS: M+H = 211。

【0019】

e) 5-クロロ-4-カルボキシ-ベンズイミダゾール

4-メトキシカルボニル-5-クロロベンズイミダゾール(0.46g、2.18mmol)および水酸化ナトリウム(0.43g、11mmol)を、テトラヒドロフラン(5mL)、メタノール(5mL)および水(2mL)中で18時間、ギ酸(30mL)中で18時間還流した。混合物を冷却し、1NのHClで酸性化した。混合物を酢酸エチル(2x)で洗浄し、減圧下で蒸発させた。固体残渣を、メタノール(20mL)中で攪拌し、濾過した。濾液を蒸発させて黄褐色固体として標題化合物(100%)を得た。ESMS: M+H = 197。

20

【0020】

以下の化合物は、上記実施例と同様の方法で調製することができる:

6-クロロ-2,3-ジメチル-N-[2-(N-ホルミル-N-ヒドロキシ-アミノ)-エチル]-キノキサリン-5-カルボキサミド

30

5-クロロ-3-フェニル-N-[2-(N-ホルミル-N-ヒドロキシ-アミノ)-エチル]-3H-ベンゾトリアゾール-4-カルボキサミド

6-クロロ-N-[2-(N-ホルミル-N-ヒドロキシ-アミノ)-エチル]-ベンゾ[1,2,3]チアジアゾール-7-カルボキサミド

5,6-ジクロロ-N-[2-(N-ホルミル-N-ヒドロキシ-アミノ)-エチル]-1,3-ジヒドロ-イソベンゾフラン-7-カルボキサミド

6-クロロ-2,3-ジメチル-N-[2-(N-ホルミル-N-ヒドロキシ-アミノ)-エチル]-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-7-カルボキサミド。

【0021】

いずれの化学官能基を適切に処理および保護して、上記した方法および実施例セクションで説明した方法と同様の方法により、残りの式(I)で示される化合物の合成を行なう。

40

【0022】

式(I)で示される化合物またはその医薬上許容される塩をヒトおよび他の哺乳類の治療に使用するために、通常には、それを標準的な製薬慣習に従って医薬組成物として処方する。

【0023】

本発明の化合物は、限定するものではないが、気道感染および/またはグラム陽性菌感染を含む、細菌感染の治療に有用である。

50

【0024】

式(Ⅰ)で示される化合物およびその医薬上許容される塩は、抗生物質に関する標準的な方法で、例えば、経口投与、非経口投与、舌下投与、皮膚から、経皮的に、直腸から、吸入によりあるいは頬側から投与することができる。

【0025】

経口投与された場合に活性である、式(Ⅰ)で示される化合物およびその医薬上許容される塩の組成物は、シロップ、錠剤、カプセル、クリームおよびロゼンジとして処方することができる。一般的には、シロップ処方、フレーバーまたは着色剤を含有する、液体担体、例えば、エタノール、ピーナッツ油、オリーブ油、グリセリンまたは水中の化合物または塩の溶液からなるだろう。組成物が錠剤形態である場合、固体処方の調製に常用されるいずれの医薬担体を用いてもよい。かかる担体の例としては、ステアリン酸マグネシウム、白陶土、タルク、ゼラチン、アカシア、ステアリン酸、デンプン、ラクトースおよびシュークロースが挙げられる。組成物がカプセル形態である場合、いずれの慣用的なカプセル化法も適しており、例えば、上記担体をハードゼラチンカプセル殻中に用いる。組成物がソフトゼラチン殻カプセル形態である場合、分散液または懸濁液を調製するために常用されるいずれの医薬担体、例えば、水性ガム、セルロース、シリケートまたは油が考えられ、ソフトゼラチンカプセル殻中に含まれる。

10

【0026】

典型的な非経口組成物は、非経口的に許容される油、例えば、ポリエチレングリコール、ポリビニルピロリドン、レシチン、落花生油またはゴマ油を含有していてもよい、滅菌水性または非水性担体中の化合物または塩の溶液または懸濁液からなる。

20

【0027】

典型的な吸入用組成物は、慣用的な噴射剤、例えば、ジクロロジフルオロメタンまたはトリクロロフルオロメタンを用いて、乾燥粉末またはエアロゾルの形態として投与することができる溶液、懸濁液またはエマルジョンの形態である。

【0028】

典型的な坐薬処方、結合剤および/または滑沢剤、例えば、高分子グリコール、ゼラチン、カカオ脂または他の低融点植物性ワックスあるいは油脂またはその合成アナログと一緒に、このようにして投与された場合に活性である、式(Ⅰ)で示される化合物またはその医薬上許容される塩を含む。

30

【0029】

典型的な皮膚および経皮処方、慣用的な水性または非水性ビヒクル、例えば、クリーム、軟膏、ローションまたはペーストを含むか、あるいは薬用プラスチック、パッチまたは膜の形態である。

【0030】

好ましくは、組成物は、患者が1回で投与することができるように、単位投与形態、例えば、錠剤、カプセルまたは計量エアロゾルである。

【0031】

経口投与用の各々の単位投与量は、適当には、 $0.1 \text{ mg} \sim 500 \text{ mg} / \text{kg}$ 、好ましくは $1 \text{ mg} \sim 100 \text{ mg} / \text{kg}$ を含有し、非経口投与用の各々の単位投与量は、適当には、 $0.1 \text{ mg} \sim 100 \text{ mg} / \text{kg}$ の式(Ⅰ)で示される化合物または遊離酸として計算したその医薬上許容される塩を含有する。鼻腔内投与用の各々の単位投与量は、適当には、1人あたり $1 \sim 400 \text{ mg}$ 、好ましくは $10 \sim 200 \text{ mg}$ を含有する。局所処方、適当には、 $0.01 \sim 5.0\%$ の式(Ⅰ)で示される化合物を含有する。

40

【0032】

経口投与の1日の投与計画は、適当には、 $0.01 \text{ mg} / \text{kg} \sim 40 \text{ mg} / \text{kg}$ の式(Ⅰ)で示される化合物または遊離酸として計算したその医薬上許容される塩である。非経口投与用の1日の投与計画は、適当には、 $0.001 \text{ mg} / \text{kg} \sim 40 \text{ mg} / \text{kg}$ の式(Ⅰ)で示される化合物または遊離酸として計算したその医薬上許容される塩である。鼻腔内投与および経口吸入用の1日の投与計画は、適当には、 $10 \sim 500 \text{ mg} / \text{人}$

50

である。所望の活性を示すのに十分な活性成分を1日1～6回投与してもよい。

本発明の化合物を本発明に従って投与する場合、毒物学的効果は予想されない。

【0033】

式(I)で示される化合物の生物学的活性は下記試験により示される：

【0034】

生物学的アッセイ：

Lazennec および Meinel, (1997) 「Formate dehydrogenase-coupled spectrophotometric assay of peptide deformylase」 Anal. Biochem. 244, pp.180-182により開発された連続酵素結合アッセイを少々改変して用いて*S. aureus*または*E. coli*のPDF活性を25で測定する。反応混合物は50 μ l中に50mMのリン酸カリウムバッファー(pH 7.6)、15mMのNAD、0.25Uのギ酸デヒドロゲナーゼを含む。K_M濃度の基質ペプチド、f-Met-Ala-Serが含まれる。10nMのDef1酵素を添加して反応の引き金を引き、340nmの吸光度を20分間モニターする。

10

【0035】

抗微生物活性のアッセイ：

National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS)が推奨する方法、Document M7-A4, 「Methods for Dilution Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically」(出典明示により本明細書に組み入れる)を用いるプロスのマイクロダイリューション(microdilution)により全-細胞抗微生物活性を調べた。化合物を0.06から64mcg/mlの範囲で2倍系列希釈して試験した。アッセイにおいて12株のパネルを評価した。このパネルは下記の研究室株からなっていた：*Staphylococcus aureus* Oxford、*Staphylococcus aureus* WCUH29、*Enterococcus faecalis* 1、*Enterococcus faecalis* 7、*Haemophilus influenzae* Q1、*Haemophilus influenzae* NEMC1、*Moraxella catarrhalis* 1502、*Streptococcus pneumoniae* 1629、*Streptococcus pneumoniae* N1387、*Streptococcus pneumoniae* N1387、*E. coli* 7623 (AcrABEFD+)および*E. coli* 120 (AcrAB-)。肉眼で見た場合に増殖を抑制した化合物の最小濃度として最小阻害濃度(MIC)を決定した。ミラーリーダー(mirror reader)を用いてMIC終点の決定をアシストした。

20

【0036】

限定するものではないが、本明細書に引用された特許および特許出願を含むすべての刊行物は、出典明示により本明細書に組み入れる。

30

【0037】

上記記載は、その好ましい具体例を含む本発明を完全に開示する。本明細書に特記される具体例の修飾および改善は、特許請求の範囲内に含まれる。当業者は、さらに検討することなく、上記記載を用いて、本発明をそのすべての範囲に利用することができる。したがって、本明細書の実施例は、単なる説明として解釈されるべきであり、いかなる点においても本発明の範囲を限定するものではない。排他的所有権または特権を特許請求する本発明の具体例は、特許請求の範囲に記載する。

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US03/18075
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
IPC(7) : C07D 249/18, 241/42, 307/78, 235/04; A61K 31/498, 31/433, 31/4192, 31/343 US CL : 544/353; 548/127, 128, 257, 262.4, 304.4; 514/ 249, 394, 361, 469 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) U.S. : 544/353; 548/127, 128, 257, 262.4, 304.4; 514/ 249, 394, 361, 469		
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) CASONLINE, EAST		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2002098901 A2 (SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION) 12 December 2002 (12.12.2002), see entire document especially the definition of Ar on page 3 lines 13-15, and example 25 on page 18.	1-3
<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:		
"A"	document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"T"
"E"	earlier application or patent published on or after the international filing date	"X"
"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"
"O"	document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&"
"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 18 October 2003 (18.10.2003)		Date of mailing of the international search report 14 NOV 2003
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 Venkataraman Balasubramanian Valerie Ball - Harris for Telephone No. (703)308-1235

フロントページの続き

(81) 指定国 AP(GH, GM, KE, LS, MW, MZ, 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, 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, AU, BA, BB, BR, BZ, CA, CN, CO, CR, CU, DM, DZ, EC, GD, GE, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KP, KR, LC, LK, LR, LT, LV, MA, MG, MK, MN, MX, NO, NZ, OM, PH, PL, RO, SC, SG, TN, TT, UA, US, UZ, VN, YU, ZA

(74) 代理人 100122301

弁理士 富田 憲史

(74) 代理人 100127638

弁理士 志賀 美苗

(72) 発明者 ジョゼフ・エム・カーピンスキー

アメリカ合衆国ペンシルベニア州 1 9 4 2 6、カレッジビル、サウス・カレッジビル・ロード 1 2 5 0 番

(72) 発明者 ケリー・エム・オーバート

アメリカ合衆国ペンシルベニア州 1 9 4 2 6、カレッジビル、サウス・カレッジビル・ロード 1 2 5 0 番

(72) 発明者 ジーグフリード・ビー・クリステンセン・ザ・フォース

アメリカ合衆国ペンシルベニア州 1 9 4 2 6、カレッジビル、サウス・カレッジビル・ロード 1 2 5 0 番

F ターム(参考) 4C086 AA01 AA02 AA03 BC39 MA01 MA04 NA14 ZB35