

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2021年3月18日(18.03.2021)



(10) 国際公開番号

WO 2021/049600 A1

(51) 国際特許分類:

A61P 31/04 (2006.01) A61K 31/546 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01) A61K 31/69 (2006.01)
C07F 5/02 (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2020/034396

(22) 国際出願日: 2020年9月11日(11.09.2020)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:

特願 2019-167338 2019年9月13日(13.09.2019) JP
特願 2020-057251 2020年3月27日(27.03.2020) JP

(71) 出願人: 塩野義製薬株式会社(SHIONOGI & CO., LTD.) [JP/JP]; 〒5410045 大阪府大阪市中央区道修町3丁目1番8号 Osaka (JP).

(72) 発明者: 増田 真奈美 (MASUDA Manami); 〒5610825 大阪府豊中市二葉町3丁目1番1号 塩野義製薬株式会社内 Osaka (JP).

(74) 代理人: 杉田 健一, 外 (SUGITA Ken-ichi et al.); 〒5410045 大阪府大阪市中央区道修

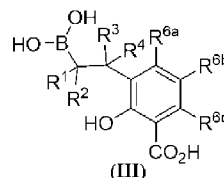
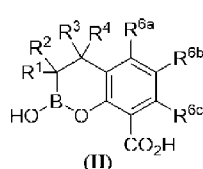
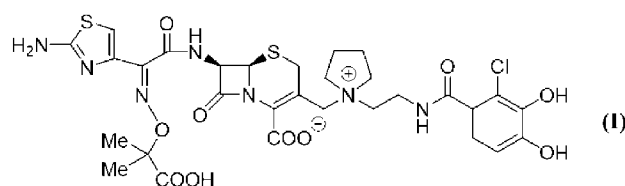
町3丁目1番8号 塩野義製薬株式会社 知的財産部 Osaka (JP).

(81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, IT, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS,

(54) Title: PHARMACEUTICAL COMPOSITION HAVING ANTIBACTERIAL ACTIVITY

(54) 発明の名称: 抗菌作用を有する医薬組成物



(57) Abstract: Provided is a pharmaceutical composition that is effective against various β -lactamase-producing bacteria. The present invention provides a pharmaceutical composition characterized by combining: a compound indicated by formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof; and a compound indicated by formula (II) or (III) or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

(57) 要約: 種々の β -ラクタマーゼ産生菌に対して有効な医薬組成物を提供する。本発明は、式(I)で示される化合物またはその製薬上許容される塩、および式(II)もしくは(III)で示される化合物またはそれらの製薬上許容される塩を組み合わせることを特徴とする医薬組成物を提供する。

SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM,
GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類：

一 国際調査報告（条約第21条(3)）

明 細 書

発明の名称： 抗菌作用を有する医薬組成物

技術分野

[0001] 本発明は、細菌感染症治療または予防用の医薬に関する。さらに詳しくは、セフィデロコルおよびボロン酸構造を有する β -ラクタマーゼ阻害剤を組み合わせることを特徴とする抗菌作用を有する医薬に関する。

背景技術

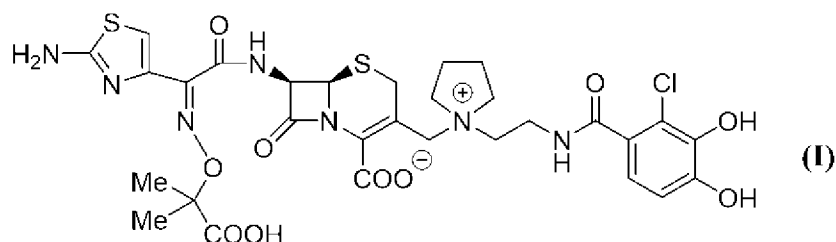
[0002] これまで、さまざまな β -ラクタム薬の開発がなされており、 β -ラクタム薬は臨床上非常に重要な抗菌薬となっている。しかし、 β -ラクタム薬を分解する β -ラクタマーゼを産生することにより β -ラクタム薬に対して耐性を獲得した菌種が増加している。

アムブラー（Ambler）の分子分類法によると、 β -ラクタマーゼは大きく4つのクラスに分類される。すなわち、クラスA（TEM型、SHV型、CTX-M型、KPC型など）、クラスB（NDM型、IMP型、VIM型、L-1型など）、クラスC（AmpC型、ADC型など）、クラスD（OXA型など）である。これらのうち、クラスA、C、D型はセリン- β -ラクタマーゼ、一方、クラスB型はメタロ- β -ラクタマーゼに大別され、それぞれ異なるメカニズムによって β -ラクタム薬を加水分解することが知られている。

近年、基質域を拡張したクラスA型（ESBL）に加え、カルバペネム薬を分解するクラスA（KPC型など）やクラスD（OXA-48など）セリン- β -ラクタマーゼおよびクラスBメタロ- β -ラクタマーゼをカルバペネマーゼと呼び、これらの産生によりグラム陰性菌感染症治療に対し重要な位置付けであるカルバペネム系抗菌薬を含むほぼ全ての β -ラクタム薬に高度耐性化したグラム陰性菌の存在が臨床上問題となっている。

[0003] セフィデロコル（Cefiderocol）はセファロスポリン系抗菌剤であり、式（I）：

[化1]



で示される化合物であり、S-649266、(6R,7R)-7-[(2Z)-2-(2-アミノ-1,3-チアゾール-4-イル)-2-[[2-(2-カルボキシプロパン-2-イル)オキシ]イミノ]アセトアミド]-3-({1-[2-(2-クロロ-3,4-ジヒドロキシベンズアミド)エチル]ピロリジン-1-イウム-1-イル}メチル)-8-オキソ-5-チア-1-アザビシクロ[4.2.0]オクタ-2-エン-2-カルボン酸とも称される。本出願人による特許文献1には、セフィデロコルがベタインの形態で開示されており、広範な抗菌スペクトルを有し、特にβ-ラクタマーゼ産生菌に対し強い抗菌活性を示すため、感染症の治療または予防剤として有用であることが記載されている。

セフィデロコルは、ESBLやカルバペネマーゼを産生するグラム陰性菌に対して単剤で抗菌活性を示すセファロスポリン系β-ラクタム抗菌薬であり、KPCやNDMを含む各種(クラスA, B, C, D)β-ラクタマーゼを産生する腸内細菌科細菌、緑膿菌やアシネトバクターを含む多くのグラム陰性菌に対して強い抗菌活性を有することが非特許文献1に報告されている。しかし、グローバルサーベイランスにおいて、それら菌株の中にセフィデロコル低感受性株も少なからず存在することが非特許文献2に報告されており、それら多剤耐性菌株による感染症を治療するためには、セフィデロコルの抗菌活性を改善する手段などの新たな治療薬が必要となる。

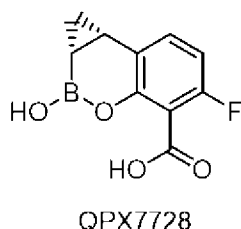
[0004] β-ラクタム抗菌薬(1つまたは複数のβ-ラクタム骨格を有する抗菌薬、例えば、ペニシリン系、カルバペネム系、セファロスポリン系等)を含む医薬組成物は、抗菌活性の改善を目的に、β-ラクタマーゼ阻害剤と共に投与することが可能であることが知られている。

セフィデロコルにおいても、特許文献2に活性増強を目的にβ-ラクタマーゼ阻害剤と併用することが可能であることが記載されている。また、特許

文献3には、セフィデロコルとクラブラン酸、タゾバクタム、アビバクタム、またはジアザビシクロオクタン骨格を有する化合物の β -ラクタマーゼ阻害剤との併用が記載されているが、これらの併用によって、セフィデロコル低感受性株に対して有効な抗菌活性を示したことについては記載されていない。

β -ラクタマーゼ阻害剤においても、これまでに数多くの研究がなされており、非特許文献3には、特徴の異なる数多くの β -ラクタマーゼ阻害剤が報告されている。また、2019年6月20日～24日開催のASM Microbe 2019の学会で以下のQPX7728を含む種々の β -ラクタマーゼ阻害剤が報告されている（非特許文献4）。

[化2]



特許文献3～31には、ボロン酸構造を有する β -ラクタマーゼ阻害剤が開示されており、当該 β -ラクタマーゼ阻害剤が種々の β -ラクタマーゼに対して阻害活性を有することが記載されている。しかし、これらの文献には本発明は記載されていない。

先行技術文献

非特許文献

[0005] 非特許文献1: Antimicrobial Agents Chemotherapy. January 2018, volume 62, issue 1. “In Vitro Antibacterial Properties of Cefiderocol, a Novel Siderophore Cephalosporin, against Gram-Negative Bacteria.”, DOI: 10.1128/AAC.01454-17.

非特許文献2: Antimicrobial Agents Chemotherapy. February 2018, volume 62, issue 2. “In Vitro Activity of the Siderophore Cephalosporin, Cefiderocol, against Carbapenem-Nonsusceptible and Multidrug-Resistant

Isolates of Gram-Negative Bacilli Collected Worldwide in 2014 to 2016.”, DOI: 10.1128/AAC.01968-17.

非特許文献3: Drug Resistance Updates, vol.36, p13-29, 2018.

非特許文献4: QPEX BIOPHARMAホームページ、“2019 ASM Microbe Meeting, June 20-24, 2019, San Francisco, CA”、[online]、[2019年9月4日検索]、インターネット<URL: <https://www.qpexbio.com/copy-of-our-mission>>

特許文献

- [0006] 特許文献1: 国際公開第2010/050468号
特許文献2: 国際公開第2016/035845号
特許文献3: 国際公開第2009/064413号
特許文献4: 国際公開第2009/064414号
特許文献5: 国際公開第2010/056827号
特許文献6: 国際公開第2010/130708号
特許文献7: 国際公開第2012/021455号
特許文献8: 国際公開第2012/109164号
特許文献9: 国際公開第2013/033461号
特許文献10: 米国出願公開第2013/0316978号
特許文献11: 国際公開第2014/089365号
特許文献12: 国際公開第2014/107535号
特許文献13: 国際公開第2014/107536号
特許文献14: 国際公開第2014/110442号
特許文献15: 国際公開第2014/151958号
特許文献16: 国際公開第2015/171430号
特許文献17: 国際公開第2015/179308号
特許文献18: 国際公開第2015/191907号
特許文献19: 米国出願公開第2015/0361106号
特許文献20: 国際公開第2016/003929号

特許文献21：国際公開第2016/081297号

特許文献22：国際公開第2016/149393号

特許文献23：国際公開第2017/044828号

特許文献24：国際公開第2017/100537号

特許文献25：国際公開第2018/005662号

特許文献26：国際公開第2016/003929号

特許文献27：国際公開第2013/122888号

特許文献28：国際公開第2013/184845号

特許文献29：国際公開第2015/171398号

特許文献30：国際公開第2016/100043号

特許文献31：国際公開第2016/172208号

発明の概要

発明が解決しようとする課題

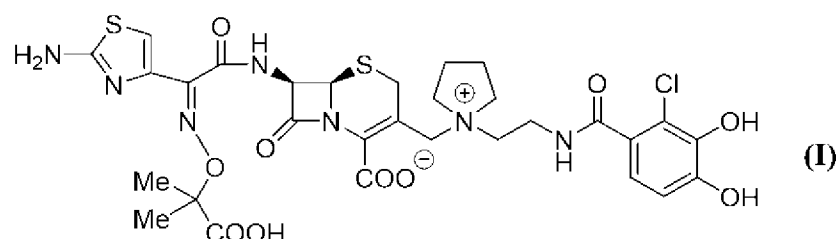
[0007] 本発明の目的は、種々のβ-ラクタマーゼを産生する多剤耐性菌株に対して有効な抗菌薬を提供することにある。好ましくは、多剤耐性菌を含む薬剤耐性菌によって引き起こされる細菌感染症の治療及び／又は予防に有用な医薬組成物を提供することにある。また、別の好ましい態様としては、クラスBのβ-ラクタマーゼに加えて、クラスA，C，および／またはDのβ-ラクタマーゼを複数産生した多剤耐性グラム陰性菌によって引き起こされる細菌感染症の治療及び／又は予防に有用な医薬組成物を提供する。

課題を解決するための手段

[0008] 本発明は、以下に示される発明を提供する。

(項目1) (a) 式(I)：

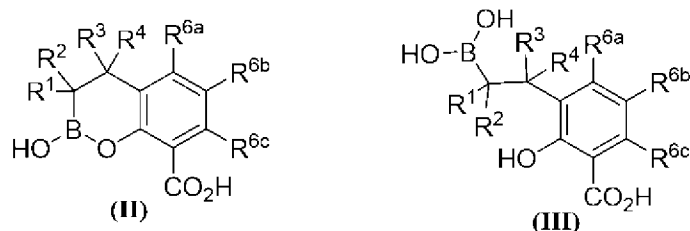
[化3]



で示される化合物またはその製薬上許容される塩、および (b) 式 (I I)

または (I I I) :

[化4]



(式中、

R^1 、 R^3 、および R^4 はそれぞれ独立して水素原子、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、置換もしくは非置換の C_{1-6} アルキル、置換もしくは非置換の C_{1-6} アルキルオキシ、置換もしくは非置換の C_{1-6} ハロアルキルオキシ、置換もしくは非置換の(C_{1-6} アルキルオキシ) C_{1-6} アルキル、置換もしくは非置換の C_{2-10} アルケニル、置換もしくは非置換の C_{2-10} アルキニル、置換もしくは非置換の C_{3-7} 非芳香族炭素環式基、置換もしくは非置換の3～10員の非芳香族複素環式基、置換もしくは非置換の C_{6-10} 芳香族炭素環式基、置換もしくは非置換の5～10員の芳香族複素環式基、置換もしくは非置換の(C_{3-7} 炭素環) C_{1-6} アルキル、置換もしくは非置換の(3～10員の複素環) C_{1-6} アルキル、置換もしくは非置換の(C_{6-10} 芳香族炭素環) C_{1-6} アルキル、置換もしくは非置換の(C_{6-10} 芳香族炭素環) C_{1-6} アルキルオキシ、置換もしくは非置換の(5～10員の複素環) C_{1-6} アルキル、アシル、カルボキシ、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-N(R^a)C(O)R^b$ 、 $-S(O)_2NR^aR^b$ 、 $-N(R^a)S(O)_2R^b$ 、 $-SR^c$ 、 $-C(O)(CH_2)_{0-3}SR^c$ 、 $-C(O)(CH_2)_{1-3}R^d$ 、 $-NR^fC(O)NR^fR^g$ 、 $-NR^fS(O)_2NR^fR^g$ 、 $-C(=NR^e)R^c$ 、 $-C(=NR^e)NR^fR^g$ 、 $-NR^fCR^c(NR^e)$ 、 $-NR^fC(=NR^e)NR^fR^g$ 、 $-S(O)(CH_2)_{1-3}R^c$ 、または $-NR^fS(O)_2NR^fOR^d$ であり；

R^a および R^b はそれぞれ独立して、水素原子、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} 非芳香族炭素環式基、 C_{6-10} 芳香族炭素環式基、5～10員の芳香族複素環式基、または5～10員の非芳香族複素環式基であり；

R^c 、 R^d 、 R^e 、 R^f 、および R^g はそれぞれ独立して、水素原子、ハロゲン、置換もしくは非置換の C_{1-4} アルキル、置換もしくは非置換の C_{3-7} 非芳香族炭素環式基、置換もしくは非置換の3～10員の非芳香族複素環式基、置換もしくは非置換の C_{6-10} 芳香族炭素環式基、または置換もしくは非置換の5～10員の芳香族複素環式基であり；

R^2 は、水素原子、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、カルボキシ、アシル、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-N(R^a)C(O)R^b$ 、 $-S(O)_2NR^aR^b$ 、 $-N(R^a)S(O)_2R^b$ 、または $-Y^1-(CR^8R^9)_n-G$ であり；

R^8 および R^9 はそれぞれ独立して、水素原子、ヒドロキシ、置換もしくは非置換の C_{1-10} アルキルオキシ、置換もしくは非置換の C_{1-10} アルキル、置換もしくは非置換の C_{2-10} アルケニル、置換もしくは非置換の C_{2-10} アルキニル、置換もしくは非置換の C_{3-7} 非芳香族炭素環式基、置換もしくは非置換の3～8員の非芳香族複素環式基、置換もしくは非置換の C_{6-10} 芳香族炭素環式基、または置換もしくは非置換の5～10員の芳香族複素環式基であり；

Y^1 は単結合、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-CR^fR^g-$ 、または $-NR^g-$ であり；

n は0～3の整数であり；

G は $-NR^{11}R^{12}$ 、 $-N_3$ 、 $-C(O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-S(O)_2NR^{11}R^{12}$ 、 $-SR^{13}$ 、 $-OR^{13}$ 、 $-CH_2NR^{11}C(O)R^{15}$ 、 $-C(=NOR^{13})-X$ 、 $C(=NOR^{13})-Z$ 、 $-C(O)OR^{13}$ 、 $-S(O)_2R^{13}$ 、 $-C(O)NR^{11}C(O)R^{15}$ 、 $-NR^{11}(OR^{13})$ 、 $-NR^{11}C(O)R^{15}$ 、 $-NR^{11}C(O)NR^{12}R^{11a}$ 、 $-NR^{11}C(O)OR^{13}$ 、 $-NR^{11}S(O)_2R^{13}$ 、 $-NR^{11}S(O)_2NR^{12}R^{11a}$ 、 $-C(O)NR^{11}NR^{12}R^{11a}$ 、 $-S(O)_2NR^{11}NR^{12}R^{11a}$ 、 $-C(=NR^{11})R^{15}$ 、 $-C(=NR^{11})NR^{12}R^{11a}$ 、 $-NR^{11}CR^{15}(=NR^{12})$ 、 $-NR^{11}C(=NR^{12})NR^{11a}R^{12a}$ 、置換もしくは非置換の C_{1-10} アルキル、置換もしくは非置換の C_{2-10} アルケニル、置換もしくは非置換の C_{2-10} アルキニル、置換もしくは非置換の C_{3-7} 非芳香族炭素環式基、置換もしくは非置換の5～10員の非芳香族複素環式基、置換もしくは非置換の C_{6-10} 芳香族炭素環式基、または置換も

しくは非置換の5～10員の芳香族複素環式基であり；

R^{11} , R^{12} , R^{11a} , および R^{12a} はそれぞれ独立して、水素原子、置換もしくは非置換の C_{1-10} アルキル、置換もしくは非置換の C_{2-10} アルケニル、置換もしくは非置換の C_{2-10} アルキニル、置換もしくは非置換の C_{3-7} 非芳香族炭素環式基、置換もしくは非置換の3～8員の非芳香族複素環式基、置換もしくは非置換の C_{6-10} 芳香族炭素環式基、または置換もしくは非置換の5～10員の芳香族複素環式基であり；

R^{13} は水素原子、置換もしくは非置換の C_{1-10} アルキル、置換もしくは非置換の C_{1-10} アルキルカルボキシ、置換もしくは非置換の C_{2-10} アルケニル、置換もしくは非置換の C_{2-10} アルキニル、置換もしくは非置換の C_{3-7} 非芳香族炭素環式基、置換もしくは非置換の3～8員の非芳香族複素環式基、置換もしくは非置換の C_{6-10} 芳香族炭素環式基、または置換もしくは非置換の5～10員の芳香族炭素環式基であり；

R^{15} は水素原子、ヒドロキシ、置換もしくは非置換の C_{1-6} アルキルオキシ、置換もしくは非置換の C_{1-10} アルキル、置換もしくは非置換の C_{2-10} アルケニル、置換もしくは非置換の C_{2-10} アルキニル、置換もしくは非置換の C_{3-7} 非芳香族炭素環式基、置換もしくは非置換の3～8員の非芳香族複素環式基、置換もしくは非置換の C_{6-10} 芳香族炭素環式基、または置換もしくは非置換の5～10員の芳香族複素環式基であり；

Xは水素または置換もしくは非置換の C_{1-6} アルキルであり；

Zは、置換もしくは非置換の C_{3-8} 非芳香族炭素環式基、置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基、置換もしくは非置換の芳香族炭素環式基、または置換もしくは非置換の芳香族複素環式基であり；

R^2 および R^3 はそれぞれ結合している炭素原子と一緒にあって、 C_{3-7} 非芳香族炭素環、3～10員の非芳香族複素環、 C_{6-10} 芳香族炭素環、および5～10員の芳香族複素環から選択される単環もしくは2環以上の環を形成していてもよく、ここで、該環は R^5 から選択される1以上の基で置換されていてもよく； R^5 はハロゲン、アミノ、シアノ、ヒドロキシ、置換もしくは非置換の C_{1-6}

アルキル、アシル、カルボキシ、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-N(R^a)C(O)R^b$ 、 $-S(O)_2NR^aR^b$ 、 $-N(R^a)S(O)_2R^b$ 、 $-SR^c$ 、 $-C(O)(CH_2)_{0-3}SR^c$ 、 $-NR^fC(=NR^e)NR^fR^g$ 、 $-S(O)(CH_2)_{1-3}R^c$ 、および $-NR^fS(O)_2NR^fOR^d$ から選択される基であり；

R^2 および R^3 は一緒になって単結合を形成してもよく；

R^{6a} 、 R^{6b} 、および R^{6c} はそれぞれ独立して、水素原子、アミノ、ヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、置換もしくは非置換の C_{1-6} アルキル、置換もしくは非置換の C_{1-6} ハロアルキル、置換もしくは非置換の C_{1-6} アルキルオキシ、置換もしくは非置換の C_{1-6} ハロアルキルオキシ、置換もしくは非置換の(C_{1-6} アルキルオキシ) C_{1-6} アルキル、置換もしくは非置換の C_{2-10} アルケニル、置換もしくは非置換の C_{2-10} アルキニル、置換もしくは非置換の C_{3-7} 非芳香族炭素環式基、置換もしくは非置換の3～10員の非芳香族複素環式基、置換もしくは非置換の C_{6-10} 芳香族炭素環式基、置換もしくは非置換の5～10員の芳香族複素環式基、置換もしくは非置換の(C_{3-7} 非芳香族炭素環) C_{1-6} アルキル、置換もしくは非置換の(3～10員の非芳香族複素環) C_{1-6} アルキル、置換もしくは非置換の(3～10員の非芳香族複素環) C_{1-6} アルキル、置換もしくは非置換の(C_{6-10} 芳香族炭素環) C_{1-6} アルキル、(C_{6-10} 芳香族炭素環) C_{1-6} アルキルオキシ、置換もしくは非置換の(5～10員の非芳香族複素環) C_{1-6} アルキル、アシル、カルボキシ、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-N(R^a)C(O)R^b$ 、 $-S(O)_2NR^aR^b$ 、 $-N(R^a)S(O)_2R^b$ 、 $-SH$ 、 $-C(O)(CH_2)_{0-3}SR^c$ 、 $-C(O)(CH_2)_{1-3}R^d$ 、 $-NR^fC(O)NR^fR^g$ 、 $-NR^fS(O)_2NR^fR^g$ 、 $-C(=NR^e)R^c$ 、 $-C(=NR^e)NR^fR^g$ 、 $-NR^fCR^c(=NR^e)$ 、 $-NR^fC(=NR^e)NR^fR^g$ 、 $-S(O)(CH_2)_{1-3}R^c$ 、 $-NR^fS(O)_2NR^fOR^d$ 、または $-(CH_2)_p-Y^1-(CH_2)_q-K$ であり；

K は $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-N(R^a)C(O)R^b$ 、 $-S(O)_2NR^aR^b$ 、 $-N(R^a)S(O)_2R^b$ 、 $-NR^fC(O)NR^fR^g$ 、置換基群(C_{1-4} アルキルオキシ、アミノ、ハロゲン、および $-C(O)NR^fR^g$)から選択される1または2の基で置換されていてもよい C_{1-4} アルキル、置換基群(C_{1-4} アルキル、 C

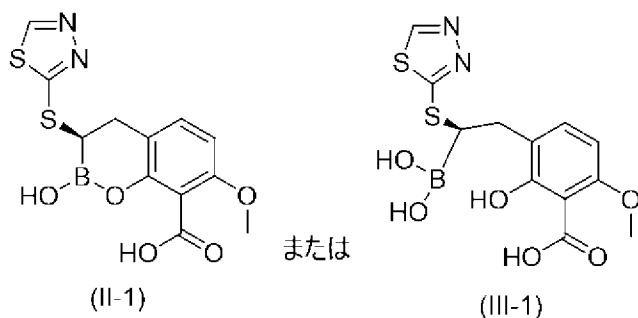
$_{1-4}$ アルキルオキシ、アミノ、ハロゲン、および $-C(O)NR^fR^g$ から選択される1または2の基で置換されていてもよい C_{6-10} 芳香族炭素環式基、置換基群(C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキルオキシ、アミノ、ハロゲン、 $-C(O)NR^aR^b$ 、および $-N(R^a)C(O)R^b$)から選択される1または2の基で置換されていてもよい C_{3-7} 非芳香族炭素環式基、置換基群(C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキルオキシ、アミノ、ハロゲン、 $-C(O)NR^aR^b$ 、および $-N(R^a)C(O)R^b$)から選択される1または2の基で置換されていてもよい5~10員の芳香族複素環式基、または置換基群(C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキルオキシ、アミノ、ハロゲン、 $-C(O)NR^aR^b$ 、および $-N(R^a)C(O)R^b$)から選択される1または2の基で置換されていてもよい3~10員の非芳香族複素環式基であり；

pおよびqはそれぞれ独立して0または1の整数である)

で示される化合物またはその製薬上許容される塩を含有する医薬組成物。

(項目2)(b)が式：

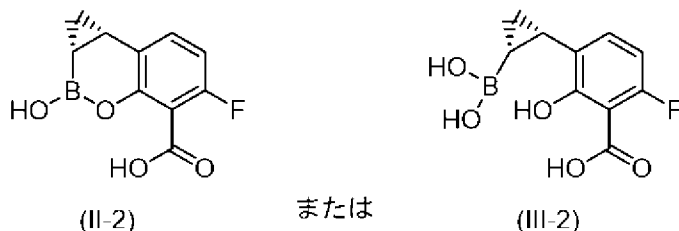
[化5]



で示される化合物、その立体異性体、またはその製薬上許容される塩である、項目1記載の医薬組成物。

(項目3)(b)が式：

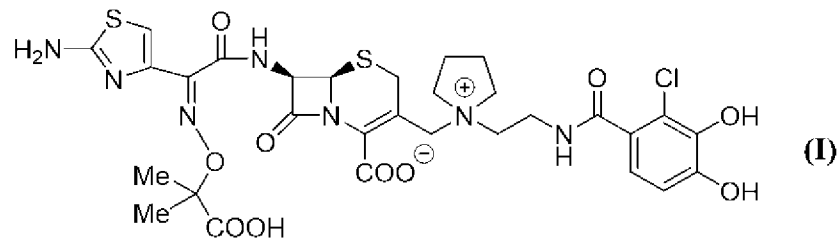
[化6]



で示される化合物、その立体異性体、またはその製薬上許容される塩である、項目 1 記載の医薬組成物。

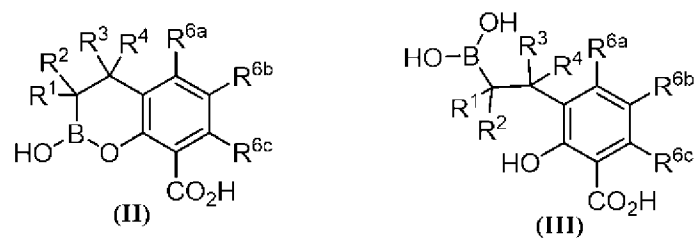
[0009] (項目 4) (a) 式 (I) :

[化7]



で示される化合物またはその製薬上許容される塩と併用して投与するための、(b) 式 (II) または (III) :

[化8]

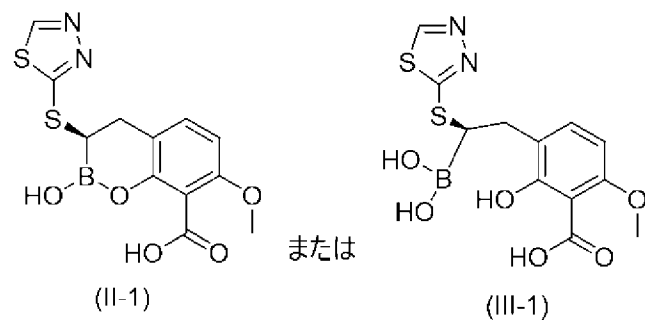


(式中、各記号は項目 1 と同意義である)

で示される化合物またはその製薬上許容される塩を含有する医薬組成物。

(項目 5) (b) が式 :

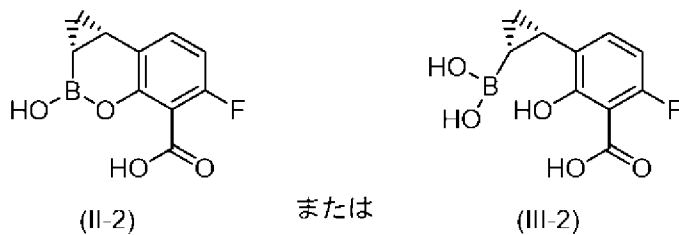
[化9]



で示される化合物、その立体異性体、またはその製薬上許容される塩である、項目 4 記載の医薬組成物。

(項目 6) (b) が式 :

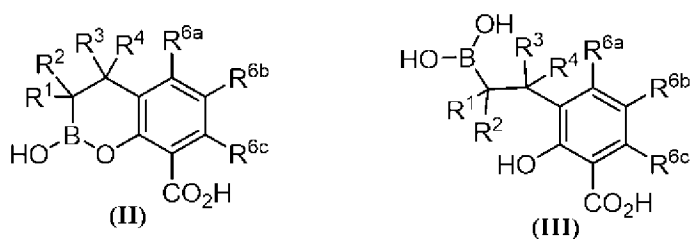
[化10]



で示される化合物、その立体異性体、またはその製薬上許容される塩である、項目4記載の医薬組成物。

[0010] (項目7) (b) 式 (I) または (I') :

[化11]

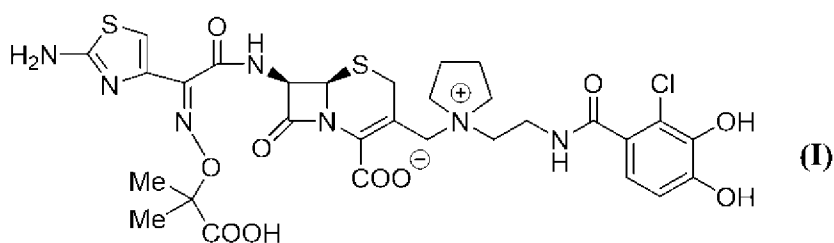


(式中、各記号は項目1と同意義である)

で示される化合物またはその製薬上許容される塩と併用して投与するための

(a) 式 (I) :

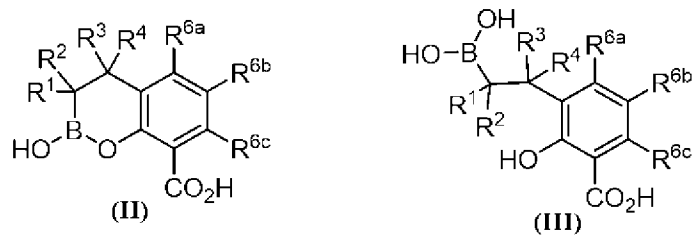
[化12]



で示される化合物またはその製薬上許容される塩を含有する医薬組成物。

(項目8) (b) が式 :

[化16]

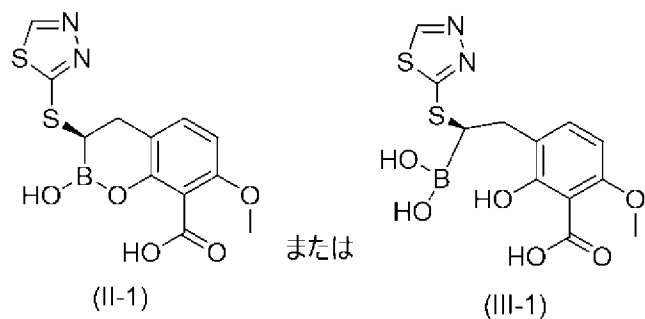


(式中、各記号は項目 1 と同意義である)

で示される化合物またはその製薬上許容される塩とを組み合わせる投与する細菌感染症の治療および／または予防方法。

(項目 1 1) (b) が式：

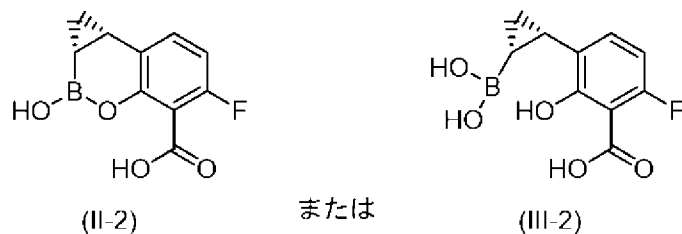
[化17]



で示される化合物、その立体異性体、またはその製薬上許容される塩である、項目 1 0 記載の細菌感染症の治療および／または予防方法。

(項目 1 2) (b) が式：

[化18]



で示される化合物、その立体異性体、またはその製薬上許容される塩である、項目 1 0 記載の細菌感染症の治療および／または予防方法。

発明の効果

[0012] 本発明の医薬組成物は、 β -ラクタム薬である式 (I) で示される化合物

またはその製薬上許容される塩および β -ラクタマーゼ阻害剤である式(11)または(111)で示される化合物またはその製薬上許容される塩を併用または組み合わせて使用することで、式(1)で示される化合物またはその製薬上許容される塩を単独で使用する場合に比べて格別優れた抗菌作用を示すこと、さらにその効果は式(11)または(111)で示される化合物とは異なる β -ラクタマーゼ阻害剤と併用または組み合わせて使用した場合に比べても格別優れた抗菌作用を発揮するという優れた効果を奏するものである。

また、本発明に係る医薬組成物は、少なくとも以下のいずれか一つの特徴を有する点で医薬品として有用である。

- A) グラム陰性菌の種々の細菌に対して、良好な抗菌スペクトルを示す。
- B) 種々の β -ラクタマーゼを産生する菌（特に、メタロ型 β -ラクタマーゼおよびセリン型 β -ラクタマーゼ（例：クラスA, C, D）の複数の β -ラクタマーゼを産生する菌）に対して有効な抗菌作用を有する。
- C) 多剤耐性菌に対し強い抗菌活性を示す。
- D) 基質特異性拡張型 β -ラクタマーゼ（ESBL）産生菌に対し強い抗菌活性を示す。
- E) カルバペネム耐性菌に対し強い抗菌活性を示す。
- F) 市販薬に耐性のある腸内細菌科細菌に対し強い抗菌活性を示す。
- G) *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase (KPC) や New Delhi metallo- β -lactamase (NDM) などのカルバペネマーゼを産生するカルバペネム耐性腸内細菌科細菌（CRE）に対し強い抗菌活性を示す。
- H) 既存の β -ラクタム抗菌薬、特にセフェム系抗菌薬および／またはカルバペネム系抗菌薬と交叉耐性を示さない。
- I) 生体内への投与後に、発熱などの副作用を示さない。
- J) 化合物の安定性（例えば、各種液性における溶液安定性、光安定性等）および／または水に対する溶解性が高い。

K) CYP酵素（例えば、CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP3A4等）に対する阻害作用が弱い。

L) 代謝安定性が高い。

M) 消化管障害（例えば、下痢、出血性腸炎、消化管潰瘍、消化管出血等）を起こさない。

N) 腎毒性、肝毒性、心毒性（例えば、QTc延長等）、痙攣等を起こさない。

発明を実施するための形態

[0013] 以下、本発明に関して、発明の実施の形態を説明する。本明細書の全体にわたり、単数形の表現（例えば、英語の場合は「a」、「an」、「the」など、他の言語における対応する冠詞、形容詞など）は特に言及しない限り、その複数形の概念をも含むことが理解されるべきである。また、明細書において使用される用語は、特に言及しない限り、当該分野で通常用いられる意味で用いられることが理解されるべきである。したがって、他に定義されない限りは、本明細書中で使用されるすべての専門用語および化学技術用語は、本発明の属する分野の当業者によって一般的に理解されるのと同じ意味を有するものとし、矛盾する場合は、本明細書（定義を含めて）が優先する。以下に、本明細書において具体的に使用される用語について具体的な定義を記載する。

「からなる」という用語は、構成要件のみを有することを意味する。

「含む」という用語は、構成要件に限定されず、記載されていない要素を排除しないことを意味する。

[0014] 本明細書で使用される場合、「a」及び「b」が整数である「C_aからC_b」又はC_{a-b}は、特定された基における炭素原子の数を指す。すなわち、その基は、「a」から「b」まで（「a」と「b」を含む）の炭素原子を有し得る。したがって、例えば、「C₁からC₄アルキル」または「C₁₋₄アルキル」基は、1から4個の炭素原子を有するアルキル基の全てを指す。

[0015] 本明細書における各用語は、特に断りのない限り、単独または他の用語と

組み合わせられて以下の通り定義される。「置換もしくは非置換の」の置換基については、以下に例示される1以上の基で置換されていてもよい。また、複数の置換基で置換される場合は、置換基は同一でも異なってもよい。

[0016] 「ハロゲン」又は「ハロ」とは、フッ素、塩素、臭素、またはヨウ素を意味し、フッ素及び塩素が好ましい。

[0017] 「アルキル」は、完全に飽和されている(すなわち、二重又は三重結合をまったく有しない)直鎖又は分岐状の炭化水素鎖を意味する。アルキル基は、1から20個の炭素原子を有してもよい(それが本明細書で現れる場合、「1から20」等の数値範囲は、所与の範囲における各整数を指し；例えば、「1から20個の炭素原子」は、アルキル基が、1個の炭素原子、2個の炭素原子、3個の炭素原子等、20個を含んで20個までの炭素原子からなってもよいことを意味するが、本定義は、数値範囲が指定されていない「アルキル」という用語にも及ぶ)。アルキル基はまた、1から9個の炭素原子を有する中間の大きさのアルキルであってもよい。アルキル基はまた、1から4個の炭素原子を有する低級アルキルであってもよい。また、アルキルの炭素原子数としては、例えば、「C1~4アルキル」の様に指定されていてもよく、当該アルキルは、炭素原子数が1~4個である直鎖又は分岐状の炭化水素鎖を意味し、すなわち、「C1~4アルキル」は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、及びt-ブチルからなる群から選択される基である。好ましいアルキル基としては、決して限定されないが、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第三級ブチル、ペンチル、ヘキシル等が挙げられる。

[0018] 「ヘテロアルキル」とは、鎖の骨格に1個または複数のヘテロ原子、すなわち限定されないが、N、O、およびSを含む、炭素原子以外の元素を有する直鎖又は分岐状の炭化水素鎖を指す。ヘテロアルキル基は、1から20個の炭素原子を有しても良いが、本定義は数値範囲が指定されていない「ヘテロアルキル」にも及ぶ。ヘテロアルキル基はまた、1から9個の炭素原子を有する中間の大きさのヘテロアルキルであってもよい。ヘテロアルキル基はまた

、1から4個の炭素原子を有する低級ヘテロアルキルであることもできる。化合物のヘテロアルキル基の炭素原子数は、例えば「C₁₋₄ヘテロアルキル」のように指定されていても良く、当該基はヘテロアルキル鎖中に1から4個の炭素原子および鎖の骨格中に追加的に1個または複数のヘテロ原子が含まれることを意味する。

[0019] 「アルケニル」は、任意の位置に1又は2以上の二重結合を有する直鎖又は分岐状の炭化水素鎖を指す。アルケニル基は、2から20個の炭素原子を有してもよいが、本定義は、数値範囲が指定されていない「アルケニル」という用語にも及ぶ。アルケニル基はまた、2から9個の炭素原子を有する中間の大きさのアルケニルであってもよい。アルケニル基はまた、2から4個の炭素原子を有する低級アルケニルであることもできる。アルケニルの炭素原子数としては、例えば「C₂₋₄アルケニル」の様に指定されていてもよく、当該アルケニルは、炭素原子数が2～4個である、任意の位置に1または2以上の二重結合を有する直鎖又は分岐状の炭化水素鎖を意味する。すなわち、「C₂₋₄アルケニル」は、エテニル、プロペン-1-イル、プロペン-2-イル、プロペン-3-イル、ブテン-1-イル、ブテン-2-イル、ブテン-3-イル、ブテン-4-イル、1-メチル-プロペン-1-イル、2-メチル-プロペン-1-イル、1-エチル-エテン-1-イル、2-メチル-プロペン-3-イル、ブタ-1,3-ジエニル、ブタ-1,2-ジエニル、及びブタ-1,2-ジエン-4-イルからなる群から選択される基である。好ましいアルケニル基としては、決して限定されないが、エテニル、プロペニル、ブテニル、ペンテニル、及びヘキセニル等が挙げられる。

[0020] 「アルキニル」は、任意の位置に1又は2以上の三重結合を有する直鎖又は分岐状の炭化水素鎖を指す。アルキニル基は、2から20個の炭素原子を有してもよいが、本定義は、数値範囲が指定されていない「アルキニル」という用語にも及ぶ。アルキニル基はまた、2から9個の炭素原子を有する中間の大きさのアルキニルであってもよい。アルキニル基は、2から4個の炭素原子を有する低級アルキニルであることもできる。また、アルキニルの炭素原子数としては、例えば「C₂₋₄アルキニル」の様に指定されてもよく、当該アルキニ

ルは炭素原子数が2～4個である、任意の位置に1または2以上の三重結合を有する直鎖または分枝状の炭化水素鎖を意味する。すなわち、「C2-4アルキニル」は、エチニル、プロピン-1-イル、プロピン-2-イル、ブチン-1-イル、ブチン-3-イル、ブチン-4-イル、及び2-ブチニルからなる群から選択される基である。好ましいアルキニル基としては、決して限定されないが、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、及びヘキシニル等が挙げられる。

[0021] 「芳香族」とは、共役 π 電子系を有する環または環系を示す。この用語は、単環式または縮合環多環式（すなわち、離接する原子対を共有する環）基を包含するが、全体の環系は芳香族であることを条件とする。

[0022] 「芳香族炭素環式基」とは、単環または2環以上の環状芳香族炭化水素基を意味する。芳香族炭素環式基は、6～18個の炭素原子を有してもよいが、本定義は、数値範囲が指定されていない「芳香族炭素環式基」にも及ぶ。また、芳香族炭素環式基の炭素原子数としては、例えば「C₆₋₁₀芳香族炭素環式基」の様に指定してもよく、当該基は炭素原子数が6～10個である単環または2環以上の環状芳香族炭素水素基を意味する。芳香族炭素環式基の例としては、特に限定されないが、フェニル、ナフチル、アントリル、フェナントリル等が挙げられる。

[0023] 「芳香族炭素環」とは、上記「芳香族炭素環式基」から導かれる環を意味する。

[0024] 「芳香族複素環式基」とは、O、SおよびNを含む、炭素以外の元素から任意に選択される同一または異なるヘテロ原子を環内に1または2以上有する、単環または2環以上の、芳香族環式基を意味する。2環以上の場合、系中のあらゆる環は全て芳香族である。2環以上の芳香族複素環式基は、単環または2環以上の芳香族複素環式基に、上記「芳香族炭素環式基」における環が縮合したものも包含する。芳香族複素環式基は5～18員（すなわち、炭素原子およびヘテロ原子を含めて、環骨格を構成する原子の数）を有していてもよいが、本定義は、数値範囲が指定されていない「芳香族複素環式基」にも及ぶ。好ましい実施態様としては、5～10員または5～7員である。芳香

族複素環式基の例としては、特に限定されないが、フリル、チエニル、フタラジニル、ピロリル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、トリアゾリル、チアジアゾリル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニル、キノリニル、イソキノリニル、ベンズイミダゾリル、ベンズオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、インドリル、イソインドリル、及びベンゾチエニルが挙げられる。

[0025] 「芳香族複素環」とは、上記「芳香族複素環式基」から導かれる環を意味する。

[0026] 「非芳香族炭素環式基」とは、単環または2環以上の、環状飽和炭化水素基または環状非芳香族不飽和炭化水素基を意味する。2環以上の「非芳香族炭素環式基」は、単環または2環以上の非芳香族炭素環式基に、上記「芳香族炭素環式基」における環が縮合したものも包含する。なお、結合手はいずれの環から出てもよい。2環以上の環式基としては、縮合環、架橋又はスピロ結合様式で一緒に連結されている環式基も包含する。非芳香族炭素環式基は、環系中の少なくとも1つの環が芳香族でないことを条件として、任意の飽和度を有してもよい。したがって、炭素環式基は、シクロアルキル、シクロアルケニル、及びシクロアルキニルを包含する。非芳香族炭素環式基は、3から20個の炭素原子を有してもよいが、本定義は、数値範囲が指定されていない「非芳香族炭素環式基」にも及ぶ。非芳香族炭素環式基はまた、3から10個の炭素原子を有する中間の大きさの非芳香族炭素環式基であってもよい。非芳香族炭素環式基はまた、3から6個の炭素原子を有する非芳香族炭素環式基であることもできる。例えば、非芳香族炭素環式基の炭素原子数は、「C3～6カルボシクリル」の様に指定されてもよく、当該基は炭素数3～6個の単環または2環以上の、環状飽和炭化水素基または環状非芳香族不飽和炭化水素基を意味する。非芳香族炭素環式基の例としては、特に限定されないが、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘキセニル、2,3-ジヒドロ-インデン、ビスクル[2.2.2]オクタニル、アダマ

ンチル、及びスピロ[4.4]ノナニルが挙げられる。

[0027] 「非芳香族炭素環」とは、上記「非芳香族炭素環式基」から導かれる環を意味する。

[0028] 「非芳香族複素環式基」とは、O、SおよびNを含む、炭素以外のヘテロ原子から任意に選択される同一または異なるヘテロ原子を環内に1または2以上有する、単環または2環以上の、環状非芳香族環式基を意味する。2環以上の非芳香族複素環式基は、単環または2環以上の非芳香族複素環式基に、上記「芳香族炭素環式基」、「非芳香族炭素環式基」、および／または「芳香族複素環式基」におけるそれぞれの環が縮合したものも包含する。さらに、2環以上の非芳香族複素環式基は、上記「非芳香族炭素環式基」に、上記「芳香族複素環式基」における環が縮合したものも包含する。なお、結合手はいずれの環から出ても良い。非芳香族複素環式基は、環系中の少なくとも1つの環が芳香族でないことを条件として、任意の飽和度を有してもよい。ヘテロ原子は、関係において、非芳香族又は芳香族のいずれかの環で存在していてもよい。非芳香族複素環式基は、3から20個の環員(すなわち、炭素原子及びヘテロ原子を含めて、環骨格を構成する原子の数)を有してもよいが、本定義は、数値範囲が指定されていない「非芳香族複素環式基」にも及ぶ。非芳香族複素環式基はまた、3から10員の中間の大きさの非芳香族複素環式基であってもよい。非芳香族複素環式基はまた、3から6員の非芳香族複素環式基であることもできる。好ましい6員単環式非芳香族複素環式基において、ヘテロ原子は、1個から3個までのO、N又はSから選択され、好ましい5員単環式非芳香族複素環式基において、ヘテロ原子は、O、N又はSから選択された1個又は2個のヘテロ原子から選択される。非芳香族複素環式基の例としては、限定されないが、アゼピニル、アクリジニル、カルバゾリル、シンノリニル、ジオキサニル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、モルホリニル、オキシラニル、オキセパニル、チエパニル、ペペリジニル、ペペラジニル、ジオキソペペラジニル、ピロリジニル、ピロリドニル、ピロリジオニル、4-ペペリドニル、ピラゾリニル、ピラゾリジニル、1,3-ジオキシニル、1,3-ジオ

キサニル、1,4-ジオキシニル、1,4-ジオキサニル、1,3-オキサチアニル、1,4-オキサチニル、1,4-オキサチアニル、2H-1,2-オキサジニル、トリオキサニル、ヘキサヒドロ-1,3,5-トリアジニル、1,3-ジオキソリル、1,3-ジオキソラニル、1,3-ジチオリル、1,3-ジチオラニル、イソオキサゾリニル、イソオキサゾリジニル、オキサゾリニル、オキサゾリジニル、オキサゾリジノニル、チアゾリニル、チアゾリジニル、1,3-オキサチオラニル、インドリニル、イソインドリニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオフェニル、テトラヒドロチオピラニル、テトラヒドロ-1,4-チアジニル、チアモルホリニル、ジヒドロベンゾフラニル、ベンズイミダゾリジニル、及びテトラヒドロキノリンが挙げられる。

[0029] 「非芳香族複素環」とは、上記「非芳香族複素環式基」から導かれる環を意味する。

[0030] 「アシル」とは、 $-C(=O)R$ （ここで、Rは本明細書で定義されたとおりの、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} 非芳香族炭素環式基、芳香族炭素環式基、5~10員非芳香族複素環式基、及び5~10員芳香族複素環式基である）を指す。非限定的な例としては、ホルミル、アセチル、プロパノイル、ベンゾイル、及びアクリルが挙げられる。

[0031] 本明細書で使用される場合、置換された基は、1個又は複数の水素原子の別の原子又は基との交換があった非置換親基に由来する。特に断りのない限り、基が「置換されて」いるとみなされる場合、それは、その基が、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルケニル、 C_{1-6} アルキニル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、 C_{3-7} 炭素環式基(非置換またはハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルキル、及び C_{1-6} ハロアルキルオキシから選択される基で置換された)、 C_{3-7} 炭素環 C_{1-6} アルキル(非置換または、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルオキシ、 C_{1-6} ハロアルキル、及び C_{1-6} ハロアルキルオキシから選択される基で置換された)、5~10員複素環式基(非置換または、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルオキシ、 C_{1-6} ハロアルキル、及び C_{1-6} ハロアルコキシから選択される基で置換された)、5~10員複素環 C_{1-6} アルキル(非置換または、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキル

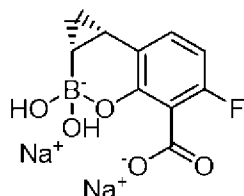
オキシ、 C_{1-6} ハロアルキル、及び C_{1-6} ハロアルキルオキシから選択される基で置換された)、芳香族炭素環式基(非置換または、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルオキシ、 C_{1-6} ハロアルキル、及び C_{1-6} ハロアルキルオキシから選択される基で置換された)、芳香族炭素環(C_{1-6})アルキル(非置換または、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルオキシ、 C_{1-6} ハロアルキル、及び C_{1-6} ハロアルキルオキシから選択される基で置換された)、5~10員の芳香族複素環式基(非置換または、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルオキシ、 C_{1-6} ハロアルキル、及び C_{1-6} ハロアルキルオキシから選択される基で置換された)、5~10員の芳香族複素環(C_{1-6})アルキル(非置換または、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルオキシ、 C_{1-6} ハロアルキル、及び C_{1-6} ハロアルキルオキシから選択される基で置換された)、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキルオキシ、 C_{1-6} アルキルオキシ(C_{1-6})アルキル、芳香族炭素環オキシ、スルフヒドリル(メルカプト)、ハロ(C_{1-6})アルキル(例えば、 $-CF_3$)、ハロ(C_{1-6})アルキルオキシ(例えば、 $-OCF_3$)、 C_{1-6} アルキルチオ、芳香族炭素環チオ、アミノ、アミノ(C_{1-6})アルキル、ニトロ、 $-OC(=O)NR_AR_B$ 、 $-N(R_A)OC(=O)R_B$ 、 $-OC(=S)NR_AR_B$ 、 $-N(R_A)OC(=S)R_B$ 、 $-C(=O)NR_AR_B$ 、 $-N(R_A)C(=O)R_B$ 、 $-SO_2NR_AR_B$ 、 $-N(R_A)SO_2R_B$ 、 $-OC(=O)R$ 、 $-C(=O)OR$ 、アシル、シアナト、イソシアナト、チオシアナト、イソチオシアナト、スルフィニル、スルホニル、及びオキソから独立に選択される1個又は複数の置換基で置換されていることが意味される。ここで、 R_A 、 R_B 、および R はそれぞれ独立して、水素原子、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} 非芳香族炭素環式基、 C_{6-10} 芳香族炭素環式基、5~10員の非芳香族複素環式基、および5~10員の芳香族複素環式基から選択される基である。置換基が「場合により置換された」と記載される場合はどこであっても、その基は、上記置換基で置換され得る。

[0032] 「製薬上許容される塩」とは、例えば、アルカリ金属(例えば、リチウム、ナトリウム、カリウム等)、アルカリ土類金属(例えば、カルシウム、バリウム等)、マグネシウム、遷移金属(例えば、亜鉛、鉄等)、アンモニア、

有機塩基（例えば、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、メグルミン、エチレンジアミン、ピリジン、ピコリン、キノリン等）およびアミノ酸との塩、または無機酸（例えば、塩酸、硫酸、硝酸、炭酸、臭化水素酸、リン酸、ヨウ化水素酸等）、および有機酸（例えば、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、トリフルオロ酢酸、クエン酸、乳酸、酒石酸、シュウ酸、マレイン酸、フマル酸、マンデル酸、グルタル酸、リンゴ酸、安息香酸、フタル酸、アスコルビン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸等）との塩が挙げられる。これらの塩は、通常行われる方法によって形成させることができる。

式（11-2）で示される化合物、またはその立体異性体の好ましい塩としては、例えば、以下に示すようなナトリウム塩が挙げられる。

[化19]



[0033] 本明細書で開示される化合物は、特定の異性体に限定するものではなく、全ての可能な異性体（例えば、ケト-エノール異性体、イミン-エナミン異性体、ジアステレオ異性体、光学異性体、回転異性体等）、ラセミ体またはそれらの混合物を含む。

例えば、本明細書で開示される化合物が少なくとも1つのキラル中心を有する場合、それらは、個別のエナンチオマーおよびジアステレオマー、またはラセミ化合物を含めた、異性体の混合物として存在してもよい。個別の異性体の分離または個別の異性体の選択的合成は、当技術分野の専門家に周知である様々な方法を適用することによって行われる。特に断りのない限り、このような異性体及びそれらの混合物の全ては、本明細書で開示される化合物の範囲に含まれる。さらに、本明細書で開示される化合物は、1種または複数

の結晶質または非晶質形態で存在してもよい。特に断りのない限り、このような形態のすべては、任意の多形形態を含めて、本明細書で開示される化合物の範囲に含まれる。さらに、本明細書で開示される化合物の一部は、水和物又は一般的な有機溶媒との溶媒和物を形成してもよい。特に断りのない限り、このような溶媒和物は本明細書で開示される化合物の範囲に含まれる。

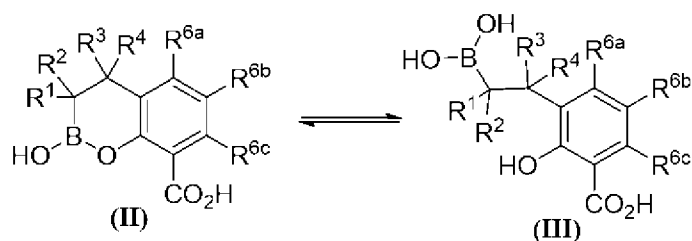
[0034] 本明細書で開示される化合物またはその製薬上許容される塩は、プロドラッグを形成する場合があります、本発明はそのような各種のプロドラッグも包含する。プロドラッグは、化学的又は代謝的に分解できる基を有する本発明化合物の誘導体であり、加溶媒分解により又は生理学的条件下でインビボにおいて薬学的に活性な本発明化合物となる化合物である。プロドラッグは、生体内における生理条件下で酵素的に酸化、還元、加水分解等を受けて本明細書で開示される化合物に変換される化合物、胃酸等により加水分解されて本明細書で開示される化合物に変換される化合物等を包含する。適当なプロドラッグ誘導体を選択する方法および製造する方法は、例えば “Design of Prodrugs, Elsevier, Amsterdam, 1985” に記載されている。プロドラッグは、それ自身が活性を有する場合がある。

[0035] 本明細書で開示される化合物またはその製薬上許容される塩がヒドロキシル基を有する場合は、例えば、ヒドロキシル基を有する化合物と適当なアシルハライド、適当な酸無水物、適当なスルホニルクロライド、適当なスルホニルアンハイドライド及びミックストアンハイドライドとを反応させることにより或いは縮合剤を用いて反応させることにより製造されるアシルオキシ誘導体やスルホニルオキシ誘導体のようなプロドラッグが例示される。例えば、 $\text{CH}_3\text{COO}-$ 、 $\text{C}_2\text{H}_5\text{COO}-$ 、 $\text{tert-BuCOO}-$ 、 $\text{C}_{15}\text{H}_{31}\text{COO}-$ 、 $\text{PhCOO}-$ 、 $(\text{m-NaOOCPh})\text{COO}-$ 、 $\text{NaOOCCH}_2\text{CH}_2\text{COO}-$ 、 $\text{CH}_3\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COO}-$ 、 $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2\text{COO}-$ 、 CH_3SO_3- 、 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{SO}_3-$ 、 CF_3SO_3- 、 $\text{CH}_2\text{F}\text{SO}_3-$ 、 $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{SO}_3-$ 、 $\text{p-CH}_3\text{O-PhSO}_3-$ 、 PhSO_3- 、 p-CH

${}_{3}\text{P h S O}_{3}-$ が挙げられる。

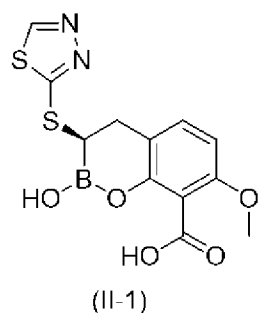
[0036] 一部の実施形態において、ボロンエステルの容易な交換のために、本明細書で記載されるボロン化合物は、下式のとおり交互形態に変換するか、又はそれと平衡状態で存在してもよい。したがって、本明細書で記載されるボロン化合物は、いずれか一方の形態で示されている場合でもそれぞれの形態および各形態が組み合わせて存在する場合も包含する。例えば、以下に示されるように、本明細書で開示されるボロン化合物は、式(II)のような環状ボロネートモノエステルとして環状形態若しくは式(III)のようなボロン酸として非環状形態で存在してもよい(Biochemistry、2000年、39、5312～21頁)、又は媒体に応じてこれら2つの形態の混合物として存在してもよい。

[化20]



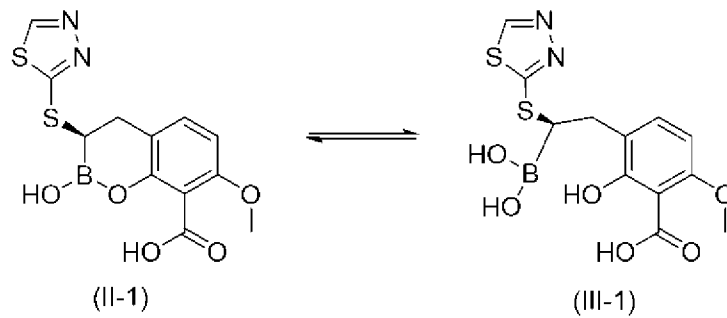
例えば、式(II-1)で示される化合物：

[化21]



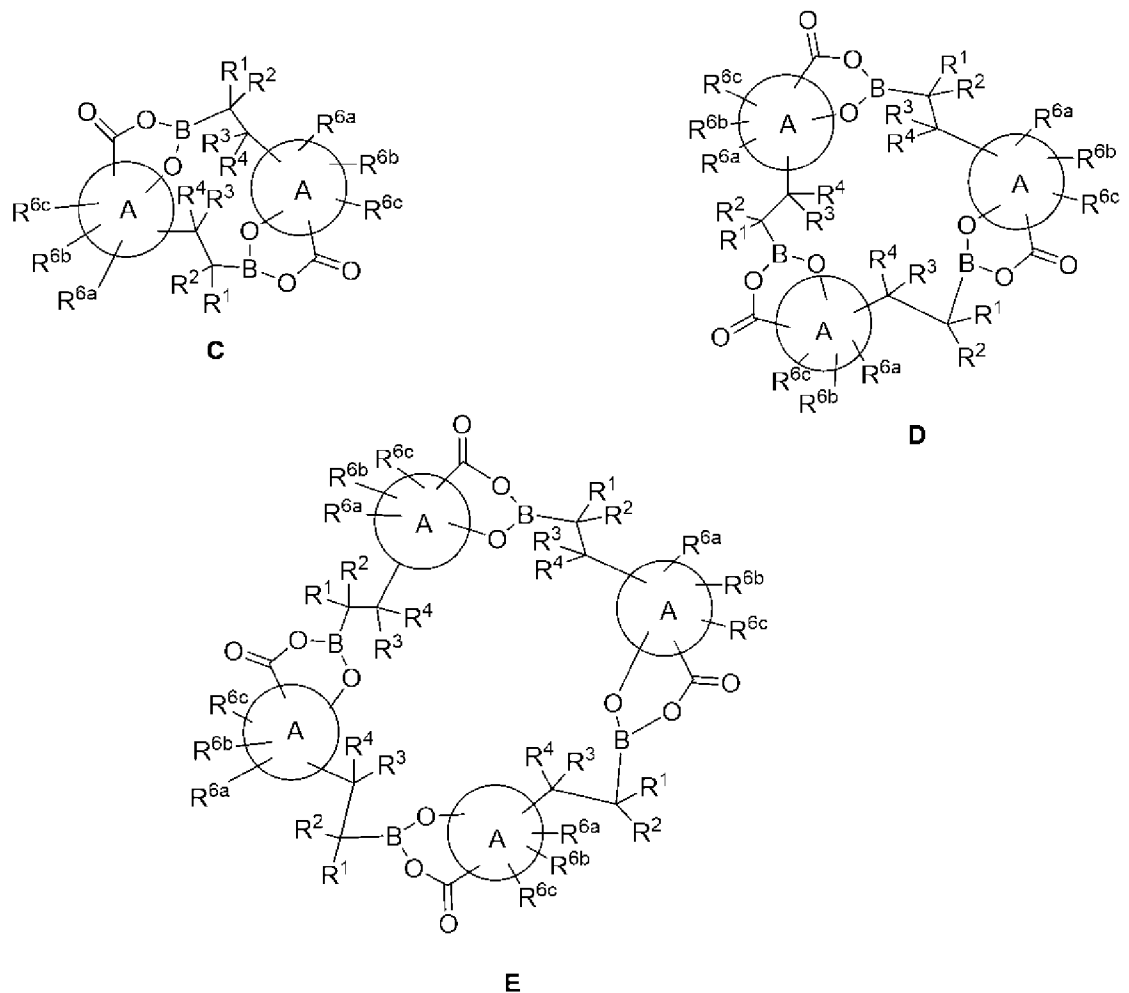
は、下式のとおり式(III-1)で示される化合物と交互形態に変換するか、又はそれと平衡状態で存在してもよい。したがって、式(II-1)で示される化合物は、式(III-1)で示される化合物およびこれらの組み合わせた混合物を包含する。

[化22]



[0037] 一部の実施形態において、本明細書において式(11)または(111)で示されるボロン化合物は、以下に示されるように、式Cのような環状の二量体形態又は式Dのような三量体形態、式Eのような四量体形態、又は非環状の二量体、三量体若しくは四量体形態等で存在してもよい。式C、式D及び式Eにおいて環Aはベンゼン環を意味する。

[化23]



[0038] 本明細書で開示される化合物の一つ以上の水素、炭素および／または他の原子は、それぞれ水素、炭素および／または他の原子の同位体で置換され得る。そのような同位体の例としては、それぞれ ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、 ^{123}I および ^{36}Cl のように、水素、炭素、窒素、酸素、リン、硫黄、フッ素、ヨウ素および塩素が包含される。式(1)、(11)、または(111)で示される化合物は、そのような同位体で置換された化合物も包含する。該同位体で置換された化合物は、医薬品としても有用であり、式(1)、(11)、または(111)で示される化合物の全ての放射性標識体を包含する。

[0039] 式(1)、(11)、または(111)で示される化合物の放射性標識体は、当該技術分野で周知の方法で調製できる。例えば、式(1)、(11)、または(111)で示されるトリチウム標識化合物は、トリチウムを用いた触媒的脱ハロゲン化反応によって、式(1)、(11)、または(111)で示される特定の化合物にトリチウムを導入することで調製できる。この方法は、適切な触媒、例えばPd/Cの存在下、塩基の存在下または非存在下で式(1)、(11)、または(111)で示される化合物が適切にハロゲン置換された前駆体とトリチウムガスとを反応させることを包含する。トリチウム標識化合物を調製するための他の適切な方法は、“Isotopes in the Physical and Biomedical Sciences, Vol. 1, Labeled Compounds (Part A), Chapter 6 (1987年)”を参照することができる。 ^{14}C 標識化合物は、 ^{14}C 炭素を有する原料を用いることによって調製できる。

[0040] 本明細書で使用される場合の「対象」は、哺乳類、すなわちヒト又は非ヒト哺乳動物、例えば、イヌ、ネコ、マウス、ラット、ウシ、ヒツジ、ブタ、ヤギ、非ヒト霊長類又は鳥、例えば、ニワトリのみならず、任意の他の脊椎動物又は非脊椎動物も意味する。

[0041] 本明細書で使用される場合の「有効量」又は「治療有効量」は、疾患又は

状態の症状の1つ又は複数の発症の可能性を、ある程度軽減する、又は低減する(疾患又は状態を治癒することを含む)のに有効である治療剤の量を指す。

「治癒すること」は、疾患又は状態の症状が除去されることを意味するが、しかしながら、ある長期の又は永続的な作用が、治癒が得られた後でも存在することがある(広範囲にわたる組織の損傷など)。

[0042] 本明細書で使用される場合の「処置する」、「処置」、又は「処置すること」は、予防及び/又は治療の目的のために医薬組成物を投与することを指す。「治療」とは、既に疾患又は状態に罹患している患者に処置を施すことを指す。「予防」とは、疾患又は状態の症状をまだ示していないが、特定の疾患又は状態に罹りやすい、又はそうでなければ、その危険性がある対象を処置することを指し、それにより、その処置は患者が疾患又は状態を発症させる可能性を低減する。

[0043] 本明細書で使用される場合の「細菌感染症」とは、その生物が脊椎動物、無脊椎動物、魚、植物、鳥、又は哺乳動物であるかどうかに関わらず、病原性細菌が宿主生物へ侵入し、増殖することによって引き起こす様々な疾患を指す。特に限定されないが、例えば、気道感染症、尿路感染症、呼吸器感染症、腹腔内感染、敗血症、腎炎、胆嚢炎、口腔内感染症、心内膜炎、肺炎、骨髓膜炎、中耳炎、腸炎、蓄膿、創傷感染、日和見感染等が挙げられる。別の態様として、本明細書において提供される任意の医薬組成物は、複雑性尿路感染症(cUTI)または院内感染肺炎／人工呼吸器関連肺炎(HABP／VABP)の治療および／または予防のために使用することができる。当該病原性細菌は、特に限定されないが、好ましくはグラム陰性菌、より好ましくは腸内細菌科のグラム陰性菌(大腸菌、クレブシエラ、セラチア、エンテロバクター、シトロバクター、モルガネラ、プロビデンシア、プロテウス等)、呼吸器に定着するグラム陰性菌(ヘモフィルス、モラキセラ等)およびブドウ糖非発酵のグラム陰性菌(緑膿菌以外のシュードモナス、ステノトロフォモナス、バークホルデリア、アシネトバクター等)等が挙げられる。別の好ましい態様としては、好気性グラム陰性菌が挙げられる。別の好まし

い態様としては、大腸菌 (*Escherichia coli*)、エンテロバクター・クロアカ (*Enterobacter cloacae*)、および肺炎桿菌 (*Klebsiella pneumoniae*) からなる群から選択される細菌によって引き起こされる細菌感染症が挙げられる。また別の態様として、クラスBの β -ラクタマーゼに加えて、クラスA, C, および／またはDの β -ラクタマーゼを複数産生した多剤耐性グラム陰性菌によって引き起こされる細菌感染症が挙げられる。また別の好ましい態様としては、VIMもしくはNDMのクラスBの β -ラクタマーゼ、ならびにCTX-M、TEM、SHV、VEB、ACC、MIR、DHA、CMY、およびOXAから選択される1または2つ以上のクラスA, C, Dの β -ラクタマーゼを産生した多剤耐性グラム陰性菌によって引き起こされる細菌感染症が挙げられる。

[0044] 本明細書における「併用」または「組み合わせて投与」とは、投与時期、投与形態には限定されず、2つ以上の薬剤を合わせて投与することを意味する。すなわち、2つ以上の薬剤は、投与対象に対し、同時に投与してもよいし、時間差をおいて別々に投与してもよい。また、2つ以上の薬剤を含む単一の製剤として投与されてもよいし、それぞれの活性成分を含む2種類以上の製剤として投与されてもよい。

さらに、本発明は、上記(a)成分である式(1)で示される化合物またはその製薬上許容される塩と(b)成分である式(11)または(111)で示される化合物またはそれらの製薬上許容される塩を組み合わせたものであれば特に限定はなく、本発明の効果を損なわない範囲で、抗菌作用の増強もしくは補強、または投与量の低減等を目的として、その他の薬剤（例えば、抗菌薬、 β -ラクタマーゼ阻害剤等）と併用、すなわち組み合わせて用いることができる。これらの含有量は特に限定されない。

[0045] また、その他の製剤原料として、賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、甘味剤、矯味剤、防腐剤、キレート剤、抗酸化剤、清涼化剤、コーティング剤、安定化剤、流動化剤、粘稠剤、溶解補助剤、増粘剤、緩衝剤、香料、着色剤

、吸着剤、湿潤剤、防湿剤、帯電防止剤、可塑剤、消泡剤、界面活性剤、乳化剤等の添加剤を含有してもよい。具体的には、結合剤（例えば、トウモロコシでん粉等）、充填剤（例えば、ラクトース、微結晶性セルロース等）、崩壊剤（例えば、でん粉グリコール酸ナトリウム等）、滑沢剤（例えば、ステアリン酸マグネシウム等）等が挙げられる。これらの含有量は特に限定されない。

[0046] 本明細書に開示される実施形態は、治療有効量の本明細書で開示される化合物および薬学的に許容される添加剤を含む、医薬組成物を包含する。

[0047] 本発明の医薬組成物は、経口的、非経口的のいずれの方法でも投与することができる。非経口投与の方法としては、経皮、皮下、静脈内、動脈内、筋肉内、腹腔内、経粘膜、吸入、経鼻、点眼、点耳、腔内投与等が挙げられる。

経口投与による場合、本発明化合物は通常の製剤、例えば、錠剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤等の固形剤、水剤、油性懸濁剤、又はシロップ剤もしくはエリキシル剤等の液剤のいずれかの剤形としても用いることができる。非経口投与による場合、本発明化合物は、水性又は油性懸濁注射剤、点鼻液として用いることができる。その調製に際しては、慣用の賦形剤、結合剤、滑沢剤、水性溶剤、油性溶剤、乳化剤、懸濁化剤、保存剤、安定剤等を任意に用いることができる。本発明の製剤は、治療有効量の本発明化合物を製薬上許容される担体又は希釈剤とともに組み合わせる（例えば混合する）ことによって製造される。

[0048] 本発明化合物は、注射剤、カプセル剤、錠剤、顆粒剤として非経口または経口的に投与できるが、好ましくは注射剤として投与される。投与量は、通常、患者または動物の体重1 kg当たり、約0.1～100 mg/日、好ましくは約0.5～50 mg/日を、所望により1日2～4回に分割して投与すればよい。注射剤として用いられる場合の担体は、たとえば蒸留水、生理食塩水などであり、またpH調節のための塩基等を使用してもよい。カプセル剤、顆粒剤、錠剤として用いられる場合の担体は、公知の賦形剤（例：デン

ブン、乳糖、白糖、炭酸カルシウム、リン酸カルシウムなど)、結合剤(例: デンプン、アラビアゴム、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、結晶セルロースなど)、滑沢剤(例: ステアリン酸マグネシウム、タルクなど)等である。

[0049] 本発明化合物の有効量にその剤型に適した賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤等の各種医薬用添加剤を必要に応じて混合し、医薬組成物とすることができる。さらに、該医薬組成物は、本発明化合物の有効量、剤型および／または各種医薬用添加剤を適宜変更することにより、小児用、高齢者用、重症患者用または手術用の医薬組成物とすることもできる。小児用医薬組成物は、12歳または15歳未満の患者に投与するのが好ましい。また、小児用医薬組成物は、出生後27日未満、出生後28日～23か月、2歳～11歳または12歳～17歳若しくは18歳の患者に投与されうる。高齢者用医薬組成物は、65歳以上の患者に投与するのが好ましい。

[0050] 本発明化合物の投与量は、患者の年齢、体重、疾病の種類や程度、投与経路等を考慮した上で設定することが望ましいが、経口投与する場合、通常0.5～300mg/kg/日であり、好ましくは1～50mg/kg/日の範囲内である。非経口投与の場合には投与経路により大きく異なるが、それぞれの化合物に関して通常0.5～300mg/kg/日であり、好ましくは1～50mg/kg/日の範囲内である。なお、かかる投与量は、一度に投与しても分割して投与してもよい。

[0051] 本発明における式(11)および(111)で示される化合物の、 R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , Y^1 , R^8 , R^9 , G , n , R^{6a} , R^{6b} , および R^{6c} の好ましい態様を以下に示すが、本発明の範囲は下記に記載されるものに限定されない。式(11)および(111)で示される化合物としては、以下に示される具体例の全ての組み合わせの態様が例示される。

[0052] R^1 は好ましくは水素原子である。

[0053] R^3 は好ましくは水素原子である。

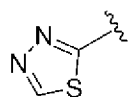
[0054] R^4 は好ましくは水素原子である。

[0055] R^2 は好ましくは、 $-Y^1-(CR^8R^9)_n-G$ である。

Y^1 は好ましくは $-S-$ である。 R^8 および R^9 は好ましくは水素原子である。 n は好ましくは0である。

[0056] G は好ましくは置換もしくは非置換の5～10員の芳香族複素環式基である。より好ましくは、置換もしくは非置換の5員の含窒素芳香族複素環式基である。さらに好ましくは置換もしくは非置換のチアジアゾリルである。特に好ましくは下式：

[化24]

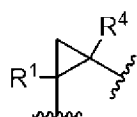


である。

[0057] R^2 および R^3 の別の好ましい態様としては、 R^2 および R^3 がそれぞれ結合している炭素原子と一緒にあって、 C_{3-7} 非芳香族炭素環を形成する場合は挙げられる。

好ましくは下式：

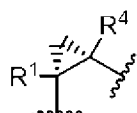
[化25]



である。

さらに好ましくは下式：

[化26]



である。

[0058] R^{6a} は好ましくは水素原子である。

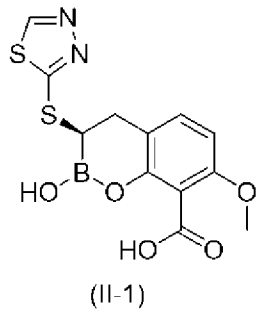
[0059] R^{6b} は好ましくは水素原子である。

[0060] R^{6c} は好ましくは水素原子、ハロゲン、または置換もしくは非置換の C_{1-6} ア

ルキルオキシである。より好ましくは、フッ素原子、またはメチルオキシである。さらに好ましくは、フッ素原子である。

[0061] 本発明における式 (I I) で示される化合物の好ましい具体的な実施形態として、下式 (I I-1) :

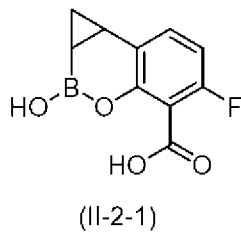
[化27]



が挙げられる。

本発明における式 (I I) で示される化合物の別の好ましい具体的な実施形態として、下式 (I I-2-1) :

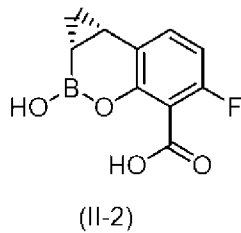
[化28]



が挙げられる。

より好ましくは、下式 (I I-2) :

[化29]

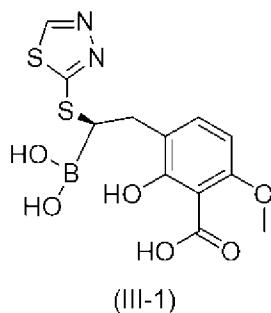


である。

[0062] 本発明の式 (I I I) で示される化合物の好ましい具体的な実施形態とし

て、下式（Ⅲ-1）：

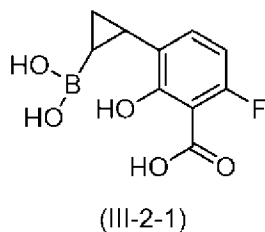
[化30]



が挙げられる。

本発明の式（Ⅲ）で示される化合物の別の好ましい具体的な実施形態として、下式（Ⅲ-2-1）：

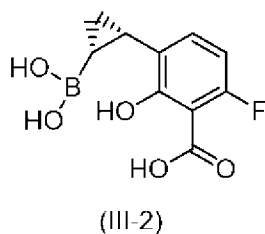
[化31]



が挙げられる。

より好ましくは、下式（Ⅲ-2）：

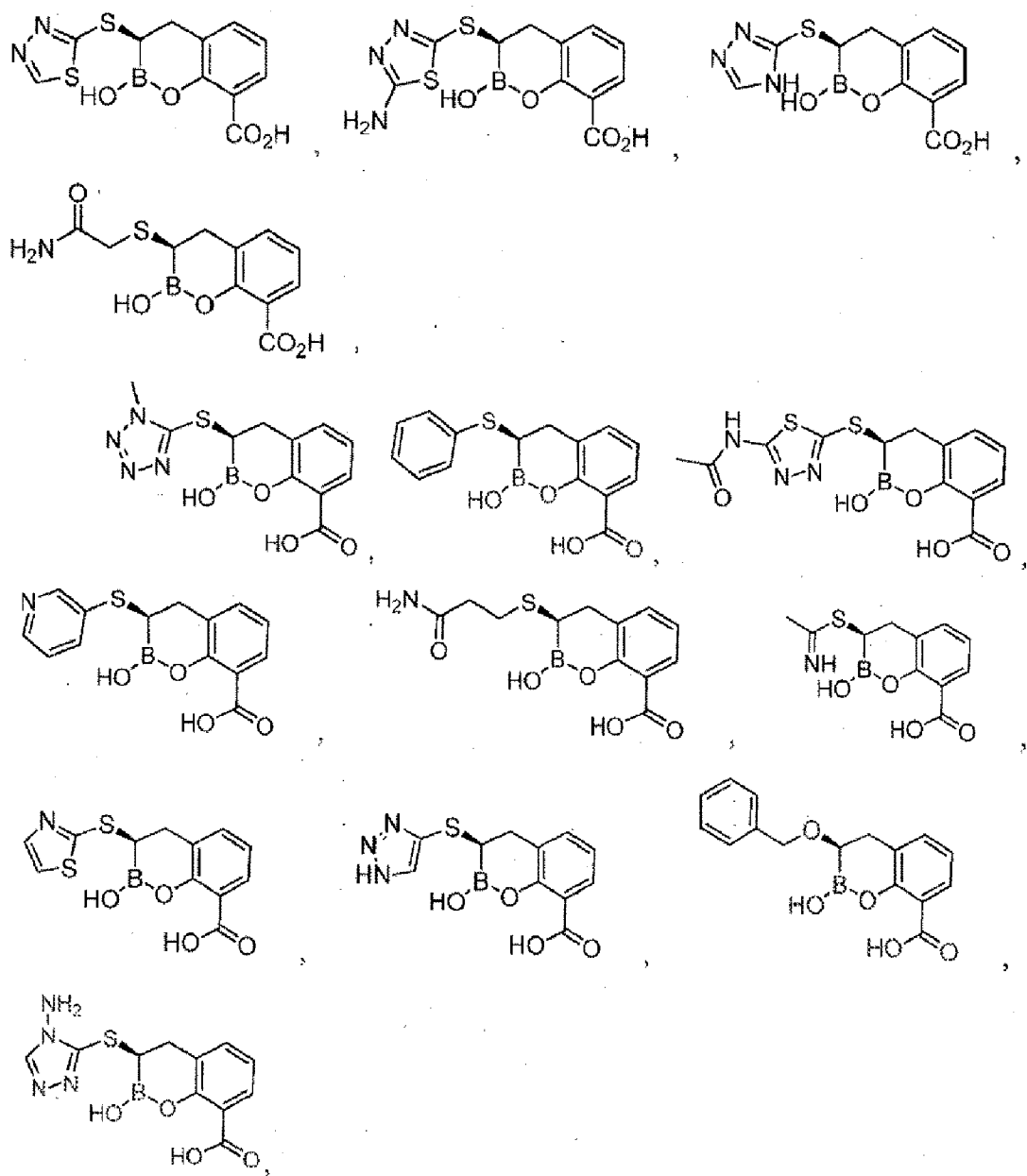
[化32]



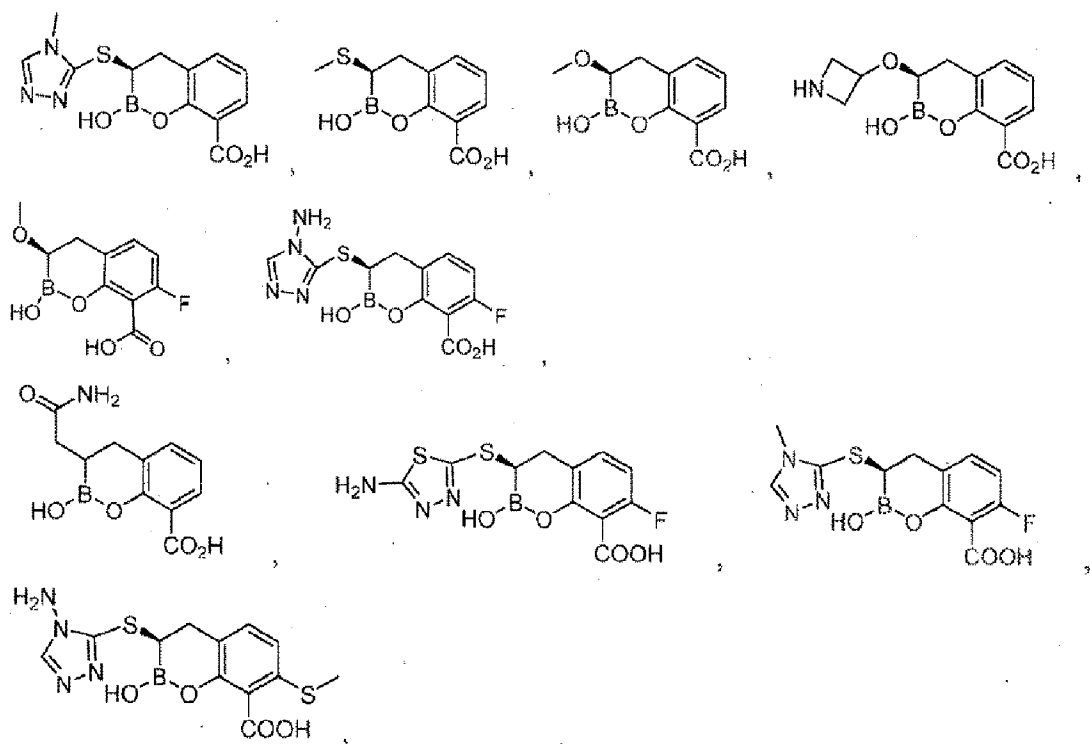
である。

[0063] 本発明の式（Ⅲ）で示される化合物の別の好ましい具体的な実施形態は、下式から選択される化合物が挙げられる。

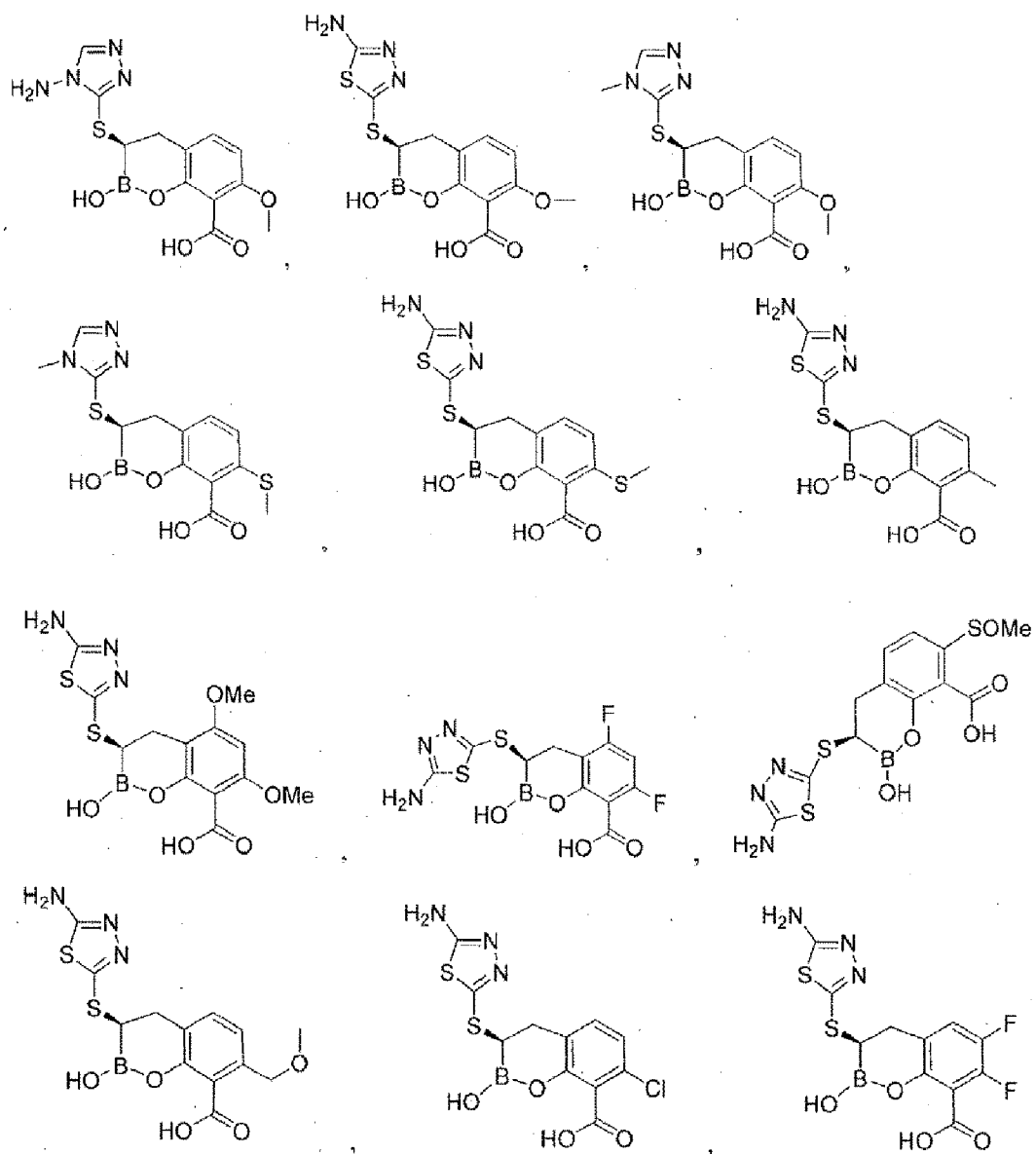
[化33]



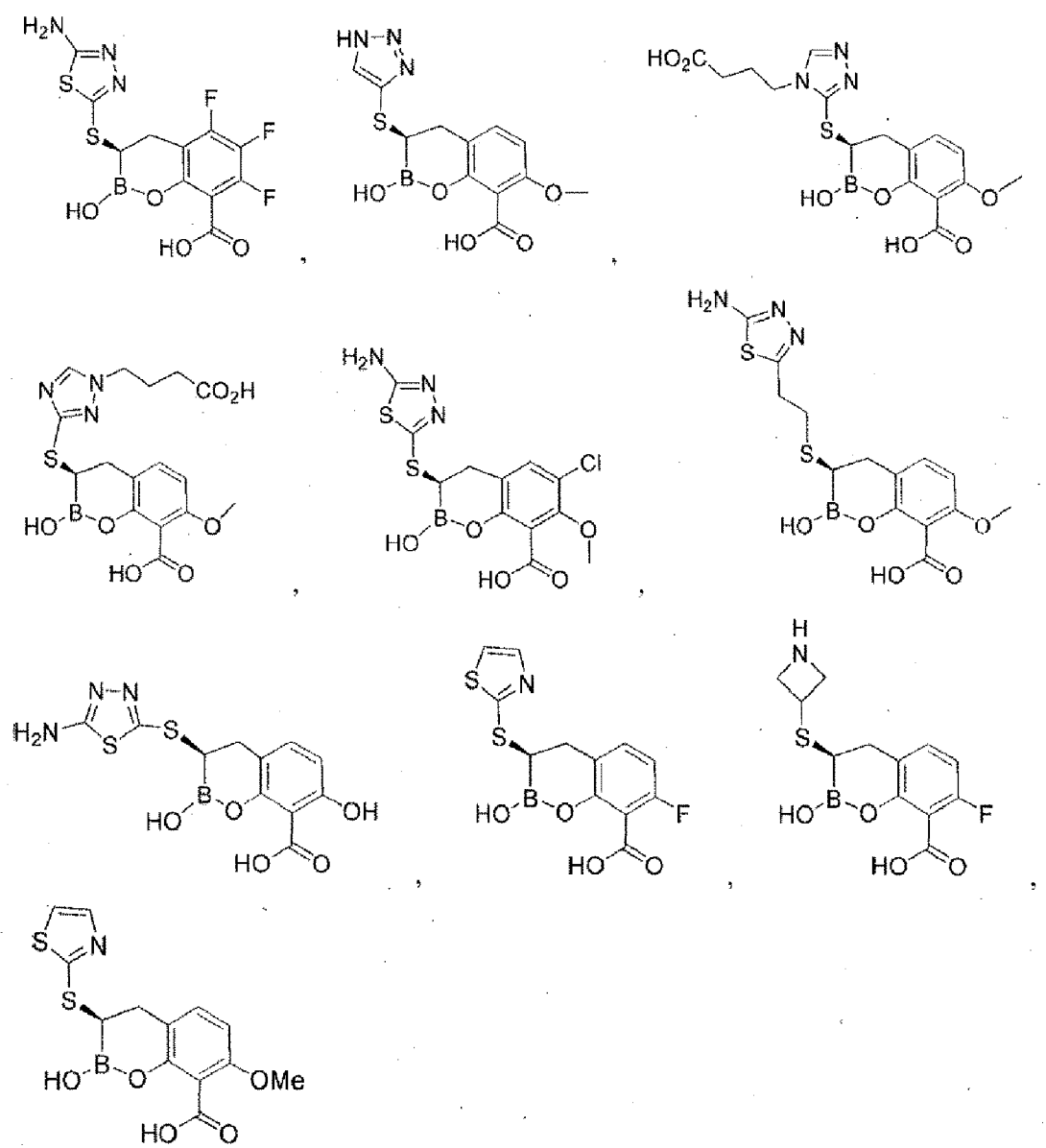
[化34]



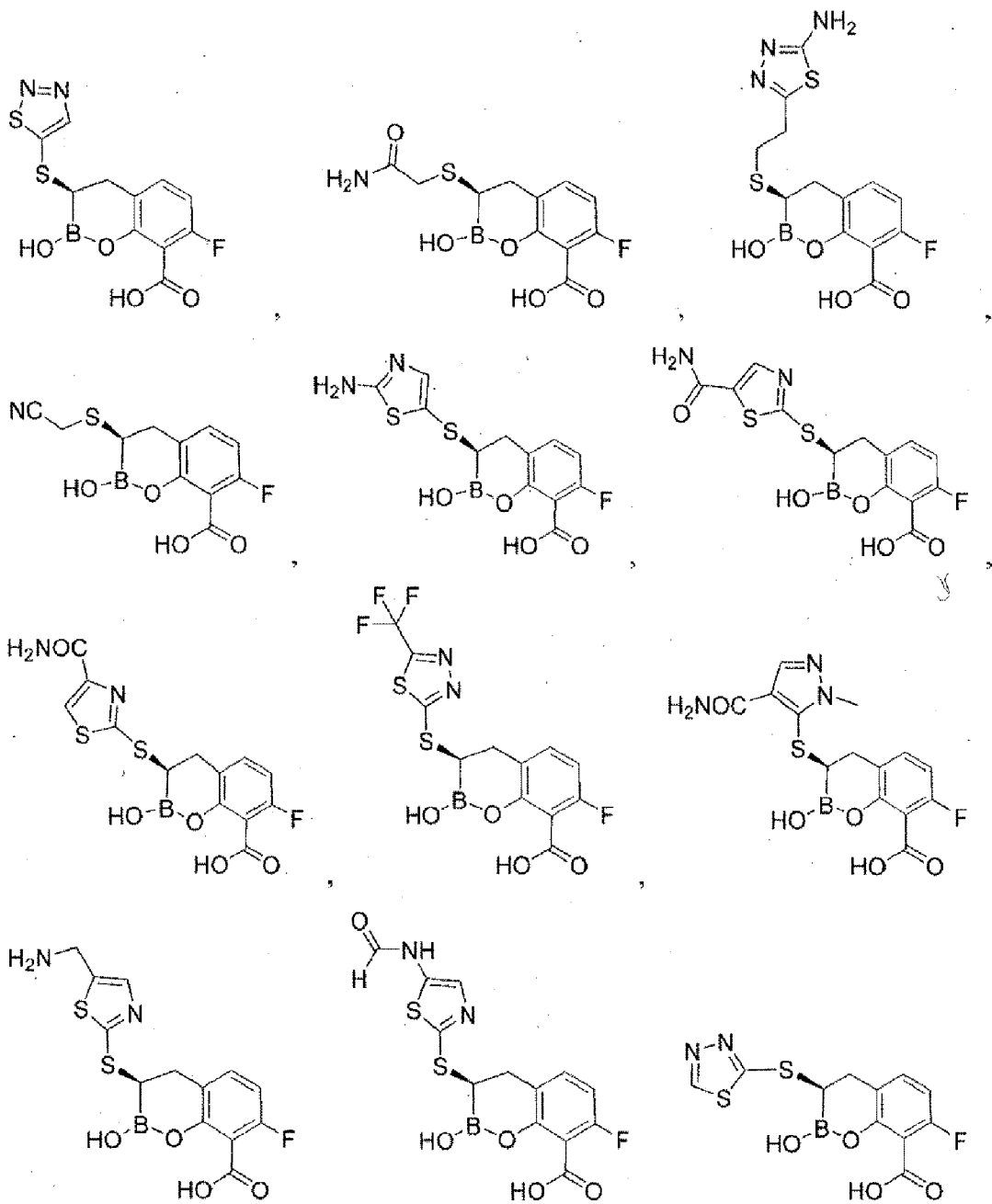
[化35]



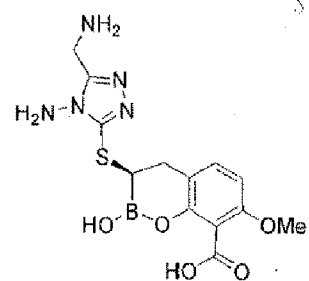
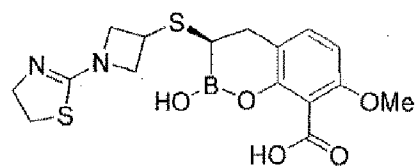
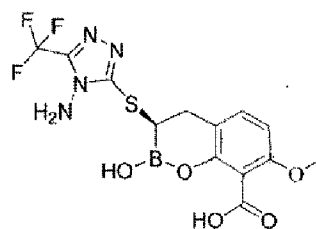
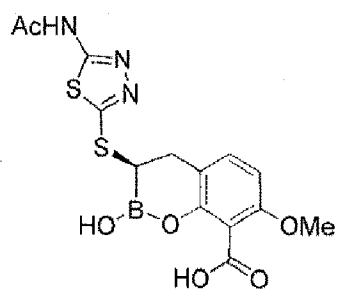
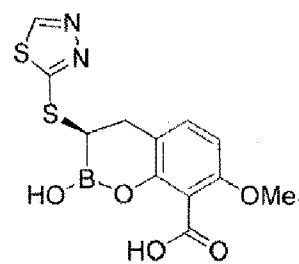
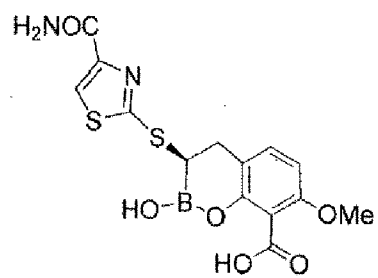
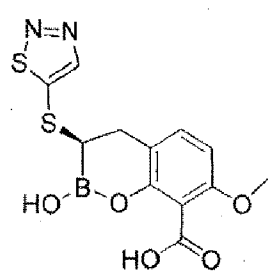
[化36]



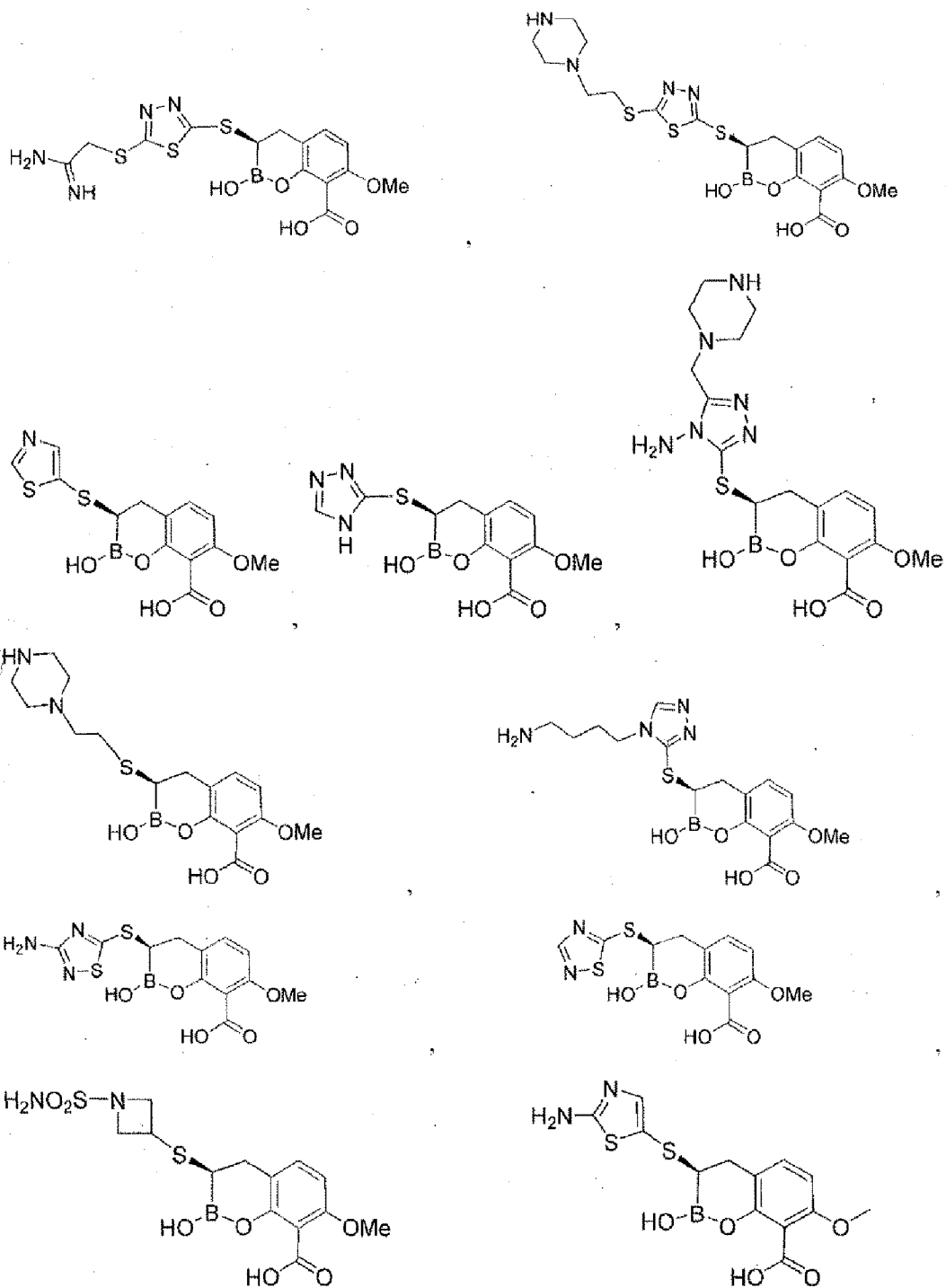
[化37]



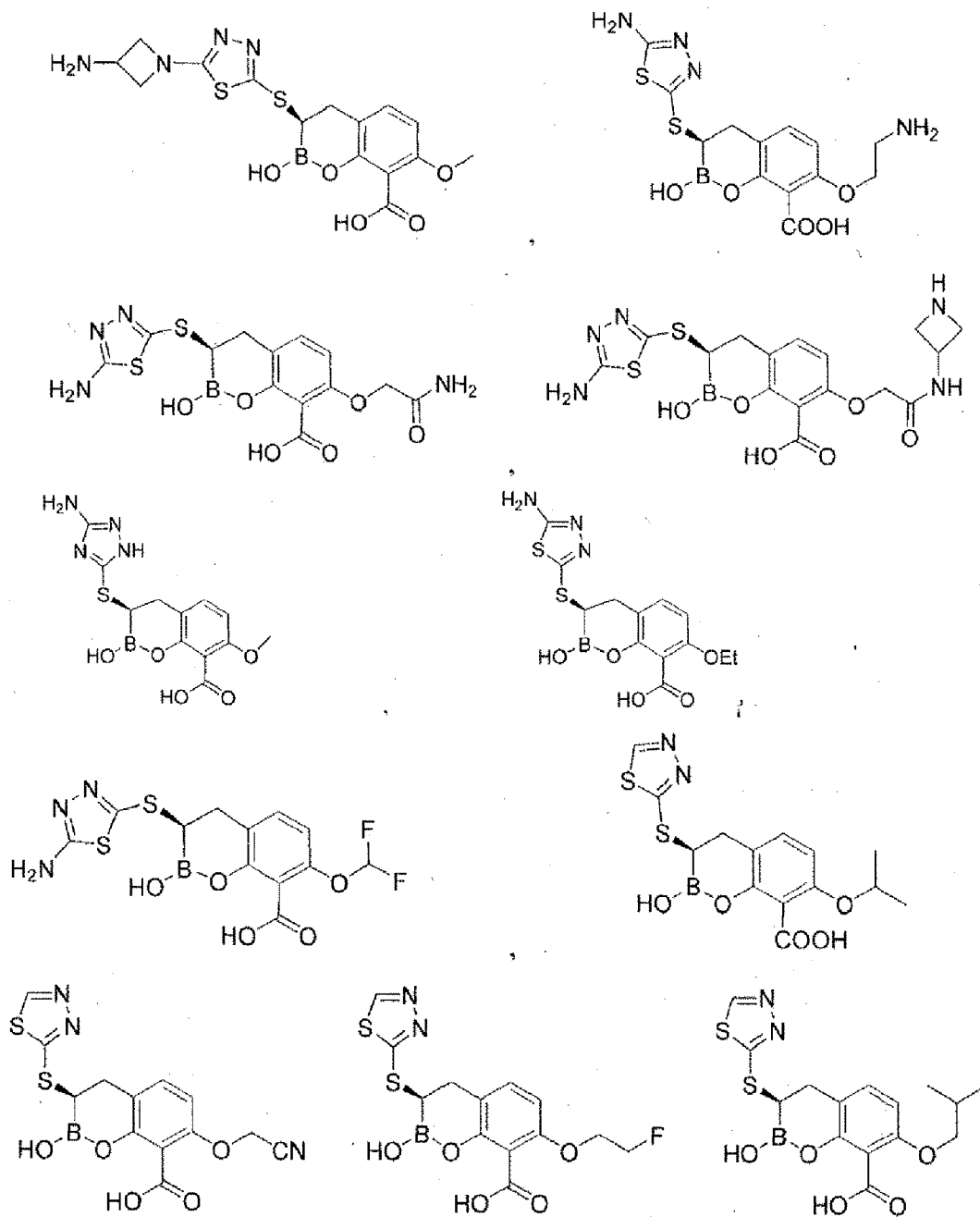
[化38]



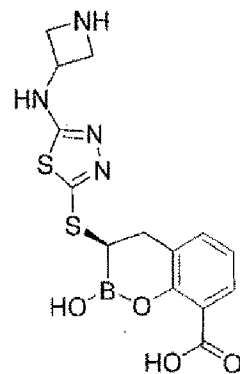
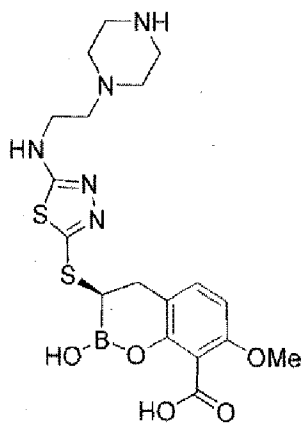
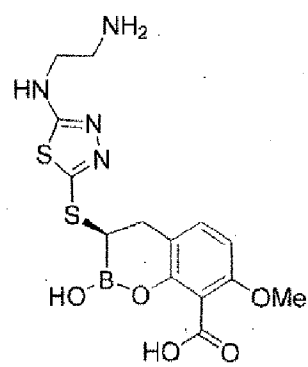
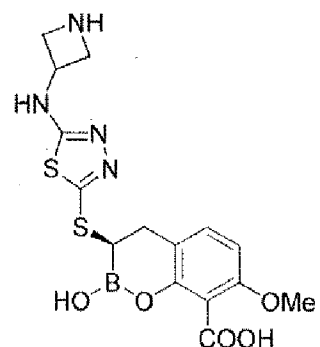
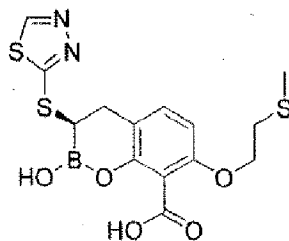
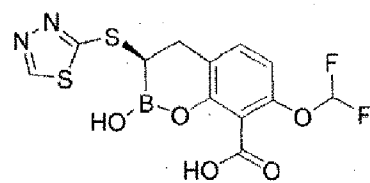
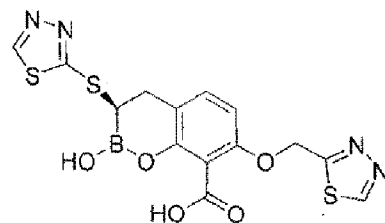
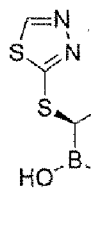
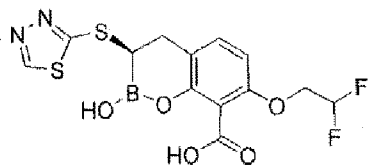
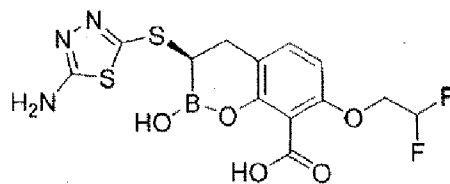
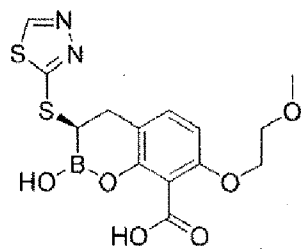
[化39]



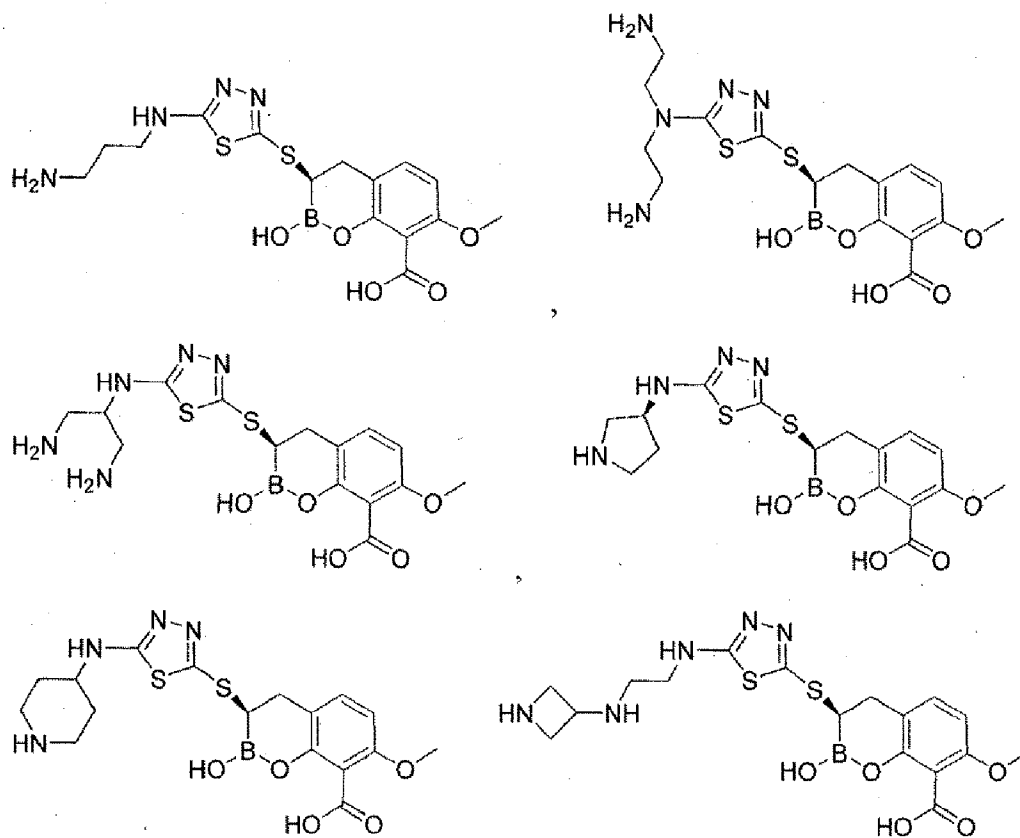
[化40]



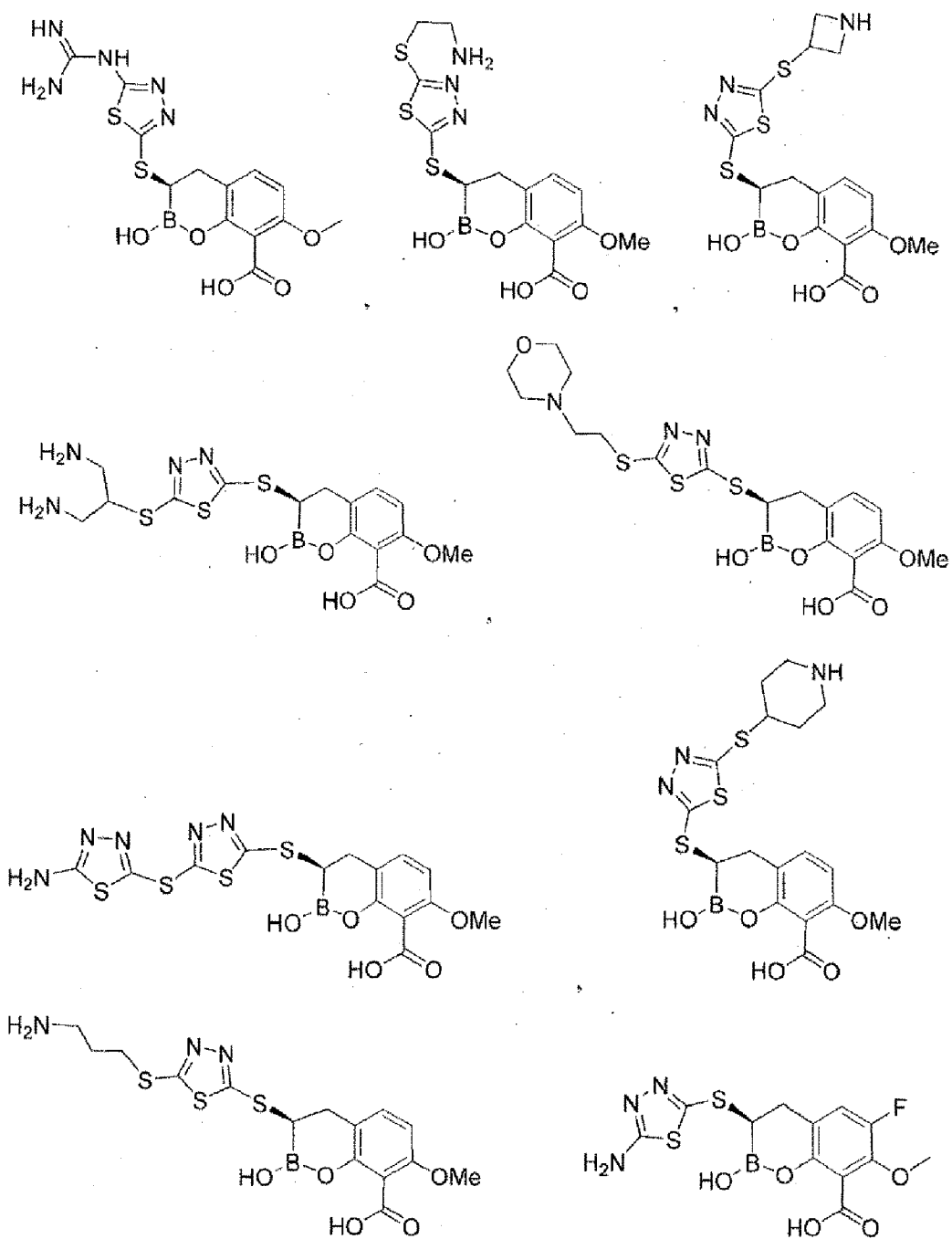
[化41]



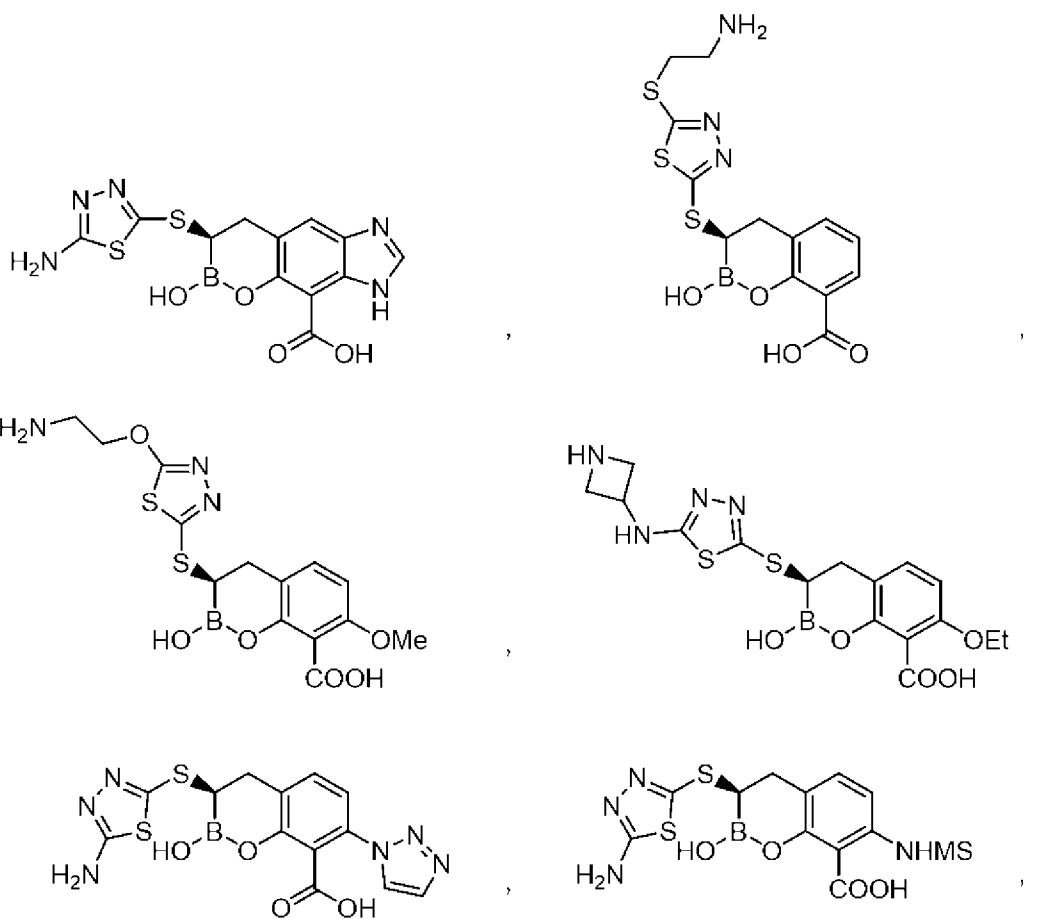
[化42]



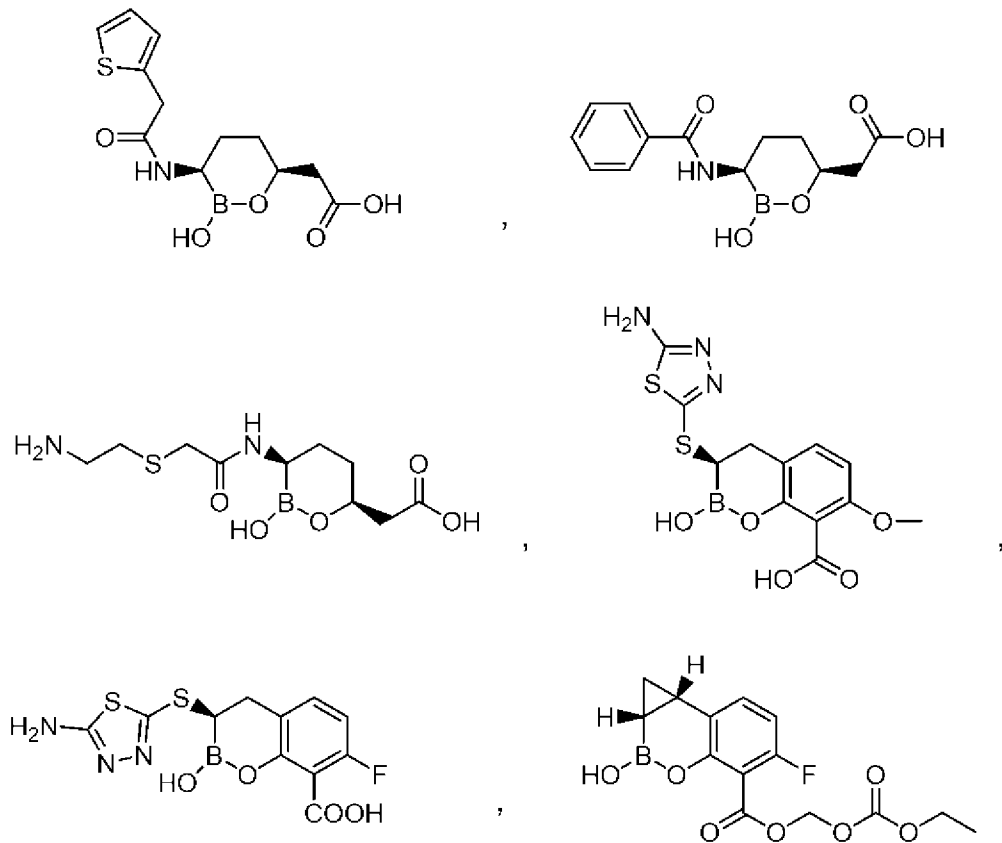
[化43]



[化44]



[化45]



[0064] 以下に試験例を挙げて本発明をさらに詳しく説明するが、本発明はこれらにより限定されるものではない。

[0065] 試験例 1：併用効果（MIC）

細菌に対する式（I）で示される化合物および式（II）で示される化合物との併用効果を評価した。式（II）で示される化合物を併用した場合の式（I）で示される化合物の最小阻害濃度（MIC： $\mu\text{g}/\text{mL}$ ）を測定した。MICの測定は、CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) 法に従って行い、接種菌量は $5 \times 10^5 \text{ cfu}/\text{mL}$ とし、試験培地として陽イオンをキレート樹脂により除去後に Ca イオン, Mg イオンおよび Zn イオンを添加した ID-CAMHB (Iron-depleted Cation-adjusted Mueller Hinton broth) を使用した微量液体希釈法で試験を行った。式（II）で示される化合物は $4 \mu\text{g}/\text{mL}$ となるように培地中に添加した。比較対象として式（I）で示

される化合物のみを用いた場合、および式（ⅠⅠ）で示される化合物のみを用いた場合のMICを測定した。測定方法は上記と同様の方法で実施した。使用した菌株は以下の表のとおりである。

[表1]

No.	菌株名	株名	産生酵素	性質
1	<i>Enterobacter cloacae</i>	JMI: 6592	VIM-1, ACC-1, MIR-6 like	セフェム耐性、カルバペネム耐性
2	<i>Escherichia coli</i>	DU48916	NDM-1, CTX-M-15, CMY-2-like, OXA-1	セフェム耐性、カルバペネム耐性、キノロン耐性、アミノグリコシド耐性
3	<i>Escherichia coli</i>	AB	NDM-4, CMY-6, DHA-1, CTX-M-15	セフェム耐性、カルバペネム耐性
4	<i>Escherichia coli</i>	DS205	NDM-1, CTX-M-15, CMY-6, TEM-1, OXA-1	セフェム耐性、カルバペネム耐性、キノロン耐性、アミノグリコシド耐性
5	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	DIN	NDM-1, CTX-M-15, CMY-6, SHV-11, DHA-1	セフェム耐性、カルバペネム耐性
6	<i>Escherichia coli</i>	RIC	NDM-1, OXA-1, OXA-10, CMY-16, TEM-1	セフェム耐性、カルバペネム耐性
7	<i>Escherichia coli</i>	ALL	NDM-1, CTX-M-15, TEM-1, OXA-2	セフェム耐性、カルバペネム耐性、キノロン耐性、アミノグリコシド耐性
8	<i>Escherichia coli</i>	IR5	NDM-1, CTX-M-15, OXA-9	セフェム耐性、カルバペネム耐性
9	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	NCTC13440	VIM-1	カルバペネム耐性
10	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	JMI: 16	VIM-11, VEB-9, OXA-2, OXA-10, OXA-50	セフェム耐性、カルバペネム耐性、キノロン耐性、アミカシン中程度耐性

[0066] 試験結果を以下に示す。表中、「化合物（Ⅰ）のみ」、「化合物（ⅠⅠ－１）のみ」、「化合物（ⅠⅠ－２－１）のみ」および「化合物（ⅠⅠ－２）のみ」とは、それぞれの化合物単独使用の場合を意味し、それぞれの化合物のMICを意味する。また、表中のMICの数値の単位は $\mu\text{g}/\text{mL}$ である。

[表2]

化合物	菌株No.				
	1	2	3	4	5
化合物(Ⅰ) + 化合物(Ⅱ－１) ($4 \mu\text{g}/\text{mL}$)	0.25	1	0.063	≤ 0.031	≤ 0.031
化合物(Ⅰ)のみ	8	8	2	4	1
化合物(Ⅱ－１)のみ	>32	>32	>32	>32	>32

[表3]

化合物	菌株No.								
	1	3	4	5	6	7	8	9	10
化合物(Ⅰ) + 化合物(Ⅱ－２－１) ($4 \mu\text{g}/\text{mL}$)	0.25	0.25	0.125	0.125	0.125	0.063	0.25	≤ 0.031	8
化合物(Ⅰ)のみ	4	4	4	2	1	2	4	1	>32
化合物(Ⅱ－２－１)のみ	32	≥ 32	32	≥ 32	≥ 32	>32	>32	32	>32

[表4]

化合物	菌株No.								
	1	2	3	4	5	7	8	9	10
化合物(I) + 化合物(II-2) (4 μ g/mL)	0.25	0.5	≤ 0.031	≤ 0.031	≤ 0.031	≤ 0.031	≤ 0.031	≤ 0.031	2
化合物(I)のみ	4	4	8	4	1	1	4	1	>32
化合物(II-2)のみ	16	8	16	16	16	16	32	32	>32

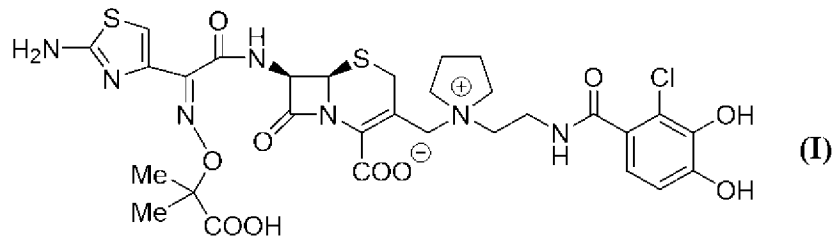
産業上の利用可能性

[0067] 本発明は、種々の β -ラクタマーゼを産生する多剤耐性菌に対して有効な阻害活性を有しており、細菌感染症、特に、多剤耐性菌を含む薬剤耐性菌によって引き起こされる細菌感染症の治療及び／又は予防に有用な医薬となり得る。

請求の範囲

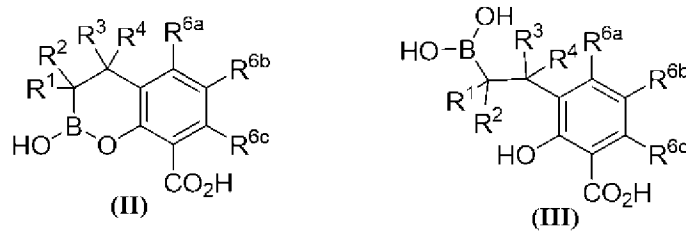
[請求項1] (a) 式 (I) :

[化1]



で示される化合物またはその製薬上許容される塩、および (b) 式 (II) または (III) :

[化2]



(式中、

R¹、R³、およびR⁴はそれぞれ独立して水素原子、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、置換もしくは非置換のC₁₋₆アルキル、置換もしくは非置換のC₁₋₆アルキルオキシ、置換もしくは非置換のC₁₋₆ハロアルキルオキシ、置換もしくは非置換の(C₁₋₆アルキルオキシ)C₁₋₆アルキル、置換もしくは非置換のC₂₋₁₀アルケニル、置換もしくは非置換のC₂₋₁₀アルキニル、置換もしくは非置換のC₃₋₇非芳香族炭素環式基、置換もしくは非置換の3～10員の非芳香族複素環式基、置換もしくは非置換のC₆₋₁₀芳香族炭素環式基、置換もしくは非置換の5～10員の芳香族複素環式基、置換もしくは非置換の(C₃₋₇炭素環)C₁₋₆アルキル、置換もしくは非置換の(3～10員の複素環)C₁₋₆アルキル、置換もしくは非置換の(C₆₋₁₀芳香族炭素環)C₁₋₆アルキル、置換もしくは非置換の(C₆₋₁₀芳香族炭素環)C₁₋₆アルキルオキシ、置換もしくは

非置換の（５～１０員の複素環） C_{1-6} アルキル、アシル、カルボキシ、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-N(R^a)C(O)R^b$ 、 $-S(O)_2NR^aR^b$ 、 $-N(R^a)S(O)_2R^b$ 、 $-SR^c$ 、 $-C(O)(CH_2)_{0-3}SR^c$ 、 $-C(O)(CH_2)_{1-3}R^d$ 、 $-NR^fC(O)NR^fR^g$ 、 $-NR^fS(O)_2NR^fR^g$ 、 $-C(=NR^e)R^c$ 、 $-C(=NR^e)NR^fR^g$ 、 $-NR^fCR^c(NR^e)$ 、 $-NR^fC(=NR^e)NR^fR^g$ 、 $-S(O)(CH_2)_{1-3}R^c$ 、または $-NR^fS(O)_2NR^fOR^d$ であり；

R^a および R^b はそれぞれ独立して、水素原子、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} 非芳香族炭素環式基、 C_{6-10} 芳香族炭素環式基、５～１０員の芳香族複素環式基、または５～１０員の非芳香族複素環式基であり；

R^c 、 R^d 、 R^e 、 R^f 、および R^g はそれぞれ独立して、水素原子、ハロゲン、置換もしくは非置換の C_{1-4} アルキル、置換もしくは非置換の C_{3-7} 非芳香族炭素環式基、置換もしくは非置換の３～１０員の非芳香族複素環式基、置換もしくは非置換の C_{6-10} 芳香族炭素環式基、または置換もしくは非置換の５～１０員の芳香族複素環式基であり；

R^2 は、水素原子、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、カルボキシ、アシル、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-N(R^a)C(O)R^b$ 、 $-S(O)_2NR^aR^b$ 、 $-N(R^a)S(O)_2R^b$ 、または $-Y^1-(CR^8R^9)_n-G$ であり；

R^8 および R^9 はそれぞれ独立して、水素原子、ヒドロキシ、置換もしくは非置換の C_{1-10} アルキルオキシ、置換もしくは非置換の C_{1-10} アルキル、置換もしくは非置換の C_{2-10} アルケニル、置換もしくは非置換の C_{2-10} アルキニル、置換もしくは非置換の C_{3-7} 非芳香族炭素環式基、置換もしくは非置換の３～８員の非芳香族複素環式基、置換もしくは非置換の C_{6-10} 芳香族炭素環式基、または置換もしくは非置換の５～１０員の芳香族複素環式基であり；

Y^1 は単結合、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-CR^fR^g-$

、または $-NR^9-$ であり；

n は 0 ～ 3 の整数であり；

G は $-NR^{11}R^{12}$ 、 $-N_3$ 、 $-C(O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-S(O)_2NR^{11}R^{12}$ 、 $-SR^{13}$ 、 $-OR^{13}$ 、 $-CH_2NR^{11}C(O)R^{15}$ 、 $-C(=NOR^{13})-X$ 、 $C(=NOR^{13})-Z$ 、 $-C(O)OR^{13}$ 、 $-S(O)_2R^{13}$ 、 $-C(O)NR^{11}C(O)R^{15}$ 、 $-NR^{11}(OR^{13})$ 、 $-NR^{11}C(O)R^{15}$ 、 $-NR^{11}C(O)NR^{12}R^{11a}$ 、 $-NR^{11}C(O)OR^{13}$ 、 $-NR^{11}S(O)_2R^{13}$ 、 $-NR^{11}S(O)_2NR^{12}R^{11a}$ 、 $-C(O)NR^{11}NR^{12}R^{11a}$ 、 $-S(O)_2NR^{11}NR^{12}R^{11a}$ 、 $-C(=NR^{11})R^{15}$ 、 $-C(=NR^{11})NR^{12}R^{11a}$ 、 $-NR^{11}CR^{15}(=NR^{12})$ 、 $-NR^{11}C(=NR^{12})NR^{11a}R^{12a}$ 、置換もしくは非置換の C_{1-10} アルキル、置換もしくは非置換の C_{2-10} アルケニル、置換もしくは非置換の C_{2-10} アルキニル、置換もしくは非置換の C_{3-7} 非芳香族炭素環式基、置換もしくは非置換の 5 ～ 10 員の非芳香族複素環式基、置換もしくは非置換の C_{6-10} 芳香族炭素環式基、または置換もしくは非置換の 5 ～ 10 員の芳香族複素環式基であり；

R^{11} 、 R^{12} 、 R^{11a} 、および R^{12a} はそれぞれ独立して、水素原子、置換もしくは非置換の C_{1-10} アルキル、置換もしくは非置換の C_{2-10} アルケニル、置換もしくは非置換の C_{2-10} アルキニル、置換もしくは非置換の C_{3-7} 非芳香族炭素環式基、置換もしくは非置換の 3 ～ 8 員の非芳香族複素環式基、置換もしくは非置換の C_{6-10} 芳香族炭素環式基、または置換もしくは非置換の 5 ～ 10 員の芳香族複素環式基であり；

R^{13} は水素原子、置換もしくは非置換の C_{1-10} アルキル、置換もしくは非置換の C_{1-10} アルキルカルボキシ、置換もしくは非置換の C_{2-10} アルケニル、置換もしくは非置換の C_{2-10} アルキニル、置換もしくは非置換の C_{3-7} 非芳香族炭素環式基、置換もしくは非置換の 3 ～ 8 員の非芳香族複素環式基、置換もしくは非置換の C_{6-10} 芳香族炭素環式基、または置換もしくは非置換の 5 ～ 10 員の芳香族炭素環式基であり；

R^{15} は水素原子、ヒドロキシ、置換もしくは非置換の C_{1-6} アルキルオキシ、置換もしくは非置換の C_{1-10} アルキル、置換もしくは非置換の C_{2-10} アルケニル、置換もしくは非置換の C_{2-10} アルキニル、置換もしくは非置換の C_{3-7} 非芳香族炭素環式基、置換もしくは非置換の3～8員の非芳香族複素環式基、置換もしくは非置換の C_{6-10} 芳香族炭素環式基、または置換もしくは非置換の5～10員の芳香族複素環式基であり；

Xは水素または置換もしくは非置換の C_{1-6} アルキルであり；

Zは、置換もしくは非置換の C_{3-8} 非芳香族炭素環式基、置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基、置換もしくは非置換の芳香族炭素環式基、または置換もしくは非置換の芳香族複素環式基であり；

R^2 および R^3 はそれぞれ結合している炭素原子と一緒にあって、 C_{3-7} 非芳香族炭素環、3～10員の非芳香族複素環、 C_{6-10} 芳香族炭素環、および5～10員の芳香族複素環から選択される単環もしくは2環以上の環を形成していてもよく、ここで、該環は R^5 から選択される1以上の基で置換されていてもよく； R^5 はハロゲン、アミノ、シアノ、ヒドロキシ、置換もしくは非置換の C_{1-6} アルキル、アシル、カルボキシ、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-N(R^a)C(O)R^b$ 、 $-S(O)_2NR^aR^b$ 、 $-N(R^a)S(O)_2R^b$ 、 $-SR^c$ 、 $-C(O)(CH_2)_{0-3}SR^c$ 、 $-NR^fC(=NR^c)NR^fR^g$ 、 $-S(O)(CH_2)_{1-3}R^c$ 、および $-NR^fS(O)_2NR^fOR^d$ から選択される基であり；

R^2 および R^3 は一緒にあって単結合を形成していてもよく；

R^{6a} 、 R^{6b} 、および R^{6c} はそれぞれ独立して、水素原子、アミノ、ヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、置換もしくは非置換の C_{1-6} アルキル、置換もしくは非置換の C_{1-6} ハロアルキル、置換もしくは非置換の C_{1-6} アルキルオキシ、置換もしくは非置換の C_{1-6} ハロアルキルオキシ、置換もしくは非置換の $(C_{1-6}$ アルキルオキシ) C_{1-6} アルキル、置換もしくは非置換の C_{2-10} アルケニル、置換もしくは非置換の C_{2-10} アルキニル

、置換もしくは非置換の C_{3-7} 非芳香族炭素環式基、置換もしくは非置換の3～10員の非芳香族複素環式基、置換もしくは非置換の C_{6-10} 芳香族炭素環式基、置換もしくは非置換の5～10員の芳香族複素環式基、置換もしくは非置換の(C_{3-7} 非芳香族炭素環) C_{1-6} アルキル、置換もしくは非置換の(3～10員の非芳香族複素環) C_{1-6} アルキル、置換もしくは非置換の(3～10員の非芳香族複素環) C_{1-6} アルキル、置換もしくは非置換の(C_{6-10} 芳香族炭素環) C_{1-6} アルキル、(C_{6-10} 芳香族炭素環) C_{1-6} アルキルオキシ、置換もしくは非置換の(5～10員の非芳香族複素環) C_{1-6} アルキル、アシル、カルボキシ、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-N(R^a)C(O)R^b$ 、 $-S(O)_2NR^aR^b$ 、 $-N(R^a)S(O)_2R^b$ 、 $-SH$ 、 $-C(O)(CH_2)_{0-3}SR^c$ 、 $-C(O)(CH_2)_{1-3}R^d$ 、 $-NR^fC(O)NR^fR^g$ 、 $-NR^fS(O)_2NR^fR^g$ 、 $-C(=NR^e)R^c$ 、 $-C(=NR^e)NR^fR^g$ 、 $-NR^fCR^c(=NR^e)$ 、 $-NR^fC(=NR^e)NR^fR^g$ 、 $-S(O)(CH_2)_{1-3}R^c$ 、 $-NR^fS(O)_2NR^fOR^d$ 、または $-(CH_2)_p-Y^1-(CH_2)_qK$ であり；

Kは $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-N(R^a)C(O)R^b$ 、 $-S(O)_2NR^aR^b$ 、 $-N(R^a)S(O)_2R^b$ 、 $-NR^fC(O)NR^fR^g$ 、置換基群(C_{1-4} アルキルオキシ、アミノ、ハロゲン、および $-C(O)NR^fR^g$)から選択される1または2の基で置換されていてもよい C_{1-4} アルキル、置換基群(C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキルオキシ、アミノ、ハロゲン、および $-C(O)NR^fR^g$)から選択される1または2の基で置換されていてもよい C_{6-10} 芳香族炭素環式基、置換基群(C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキルオキシ、アミノ、ハロゲン、 $-C(O)NR^aR^b$ 、および $-N(R^a)C(O)R^b$)から選択される1または2の基で置換されていてもよい C_{3-7} 非芳香族炭素環式基、置換基群(C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキルオキシ、アミノ、ハロゲン、 $-C(O)NR^aR^b$ 、および $-N(R^a)C(O)R^b$)から選択される1または2の基で置換

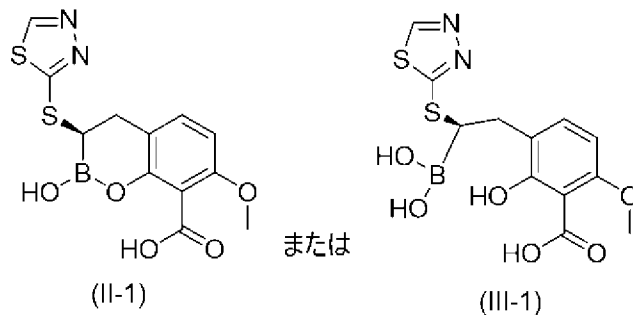
されていてもよい5～10員の芳香族複素環式基、または置換基群（ C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキルオキシ、アミノ、ハロゲン、 $-C(O)NR^aR^b$ 、および $-N(R^a)C(O)R^b$ ）から選択される1または2の基で置換されていてもよい3～10員の非芳香族複素環式基であり；

pおよびqはそれぞれ独立して0または1の整数である）

で示される化合物またはその製薬上許容される塩を含有する医薬組成物。

[請求項2] (b) が式：

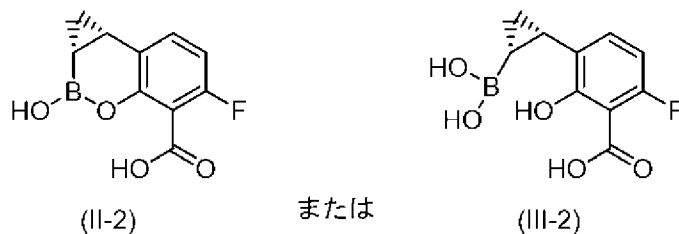
[化3]



で示される化合物、その立体異性体、またはその製薬上許容される塩である、請求項1記載の医薬組成物。

[請求項3] (b) が式：

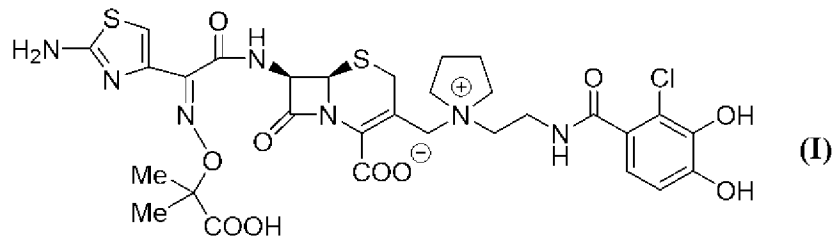
[化4]



で示される化合物、その立体異性体、またはその製薬上許容される塩である、請求項1記載の医薬組成物。

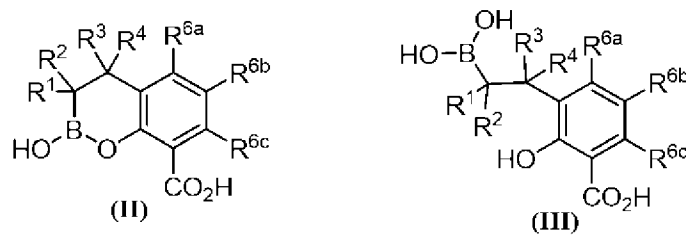
[請求項4] (a) 式 (I)：

[化5]



で示される化合物またはその製薬上許容される塩と併用して投与するための、(b) 式 (I I) または (I I I) :

[化6]

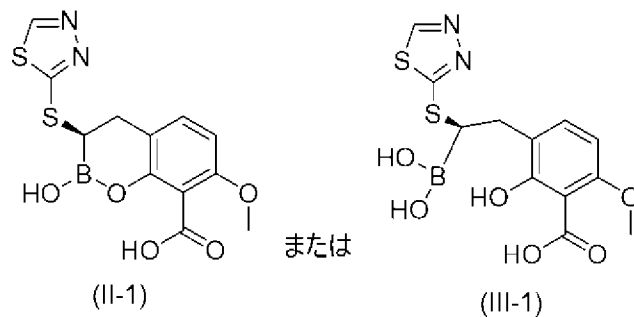


(式中、各記号は請求項 1 と同意義である)

で示される化合物またはその製薬上許容される塩を含有する医薬組成物。

[請求項5] (b) が式 :

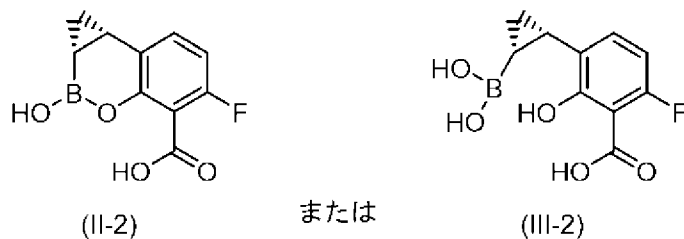
[化7]



で示される化合物、その立体異性体、またはその製薬上許容される塩である、請求項 4 記載の医薬組成物。

[請求項6] (b) が式 :

[化8]

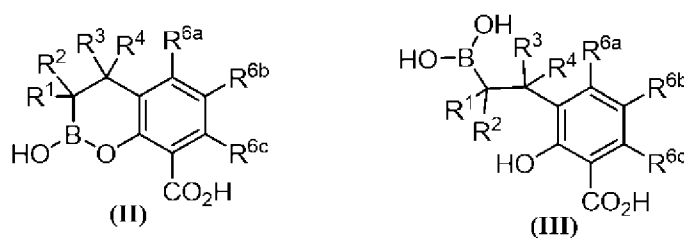


で示される化合物、その立体異性体、またはその製薬上許容される塩である、請求項4記載の医薬組成物。

[請求項7]

(b) 式 (I I) または (I I I) :

[化9]

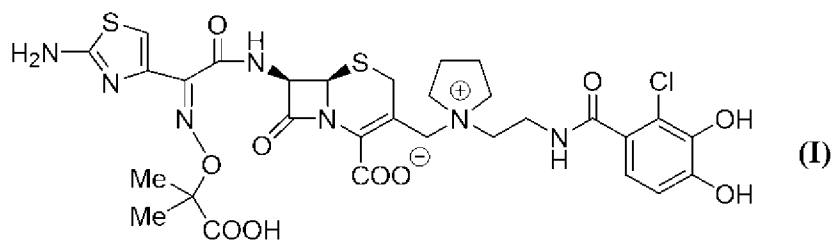


(式中、各記号は請求項1と同意義である)

で示される化合物またはその製薬上許容される塩と併用して投与するための

(a) 式 (I) :

[化10]

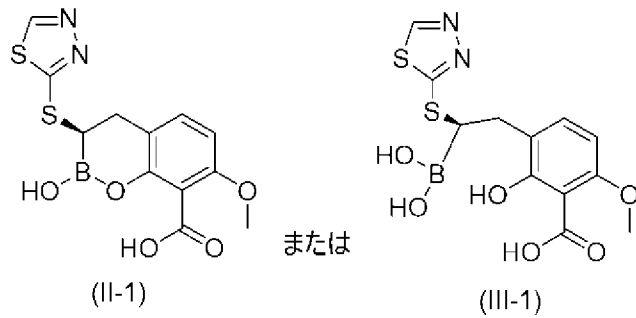


で示される化合物またはその製薬上許容される塩を含有する医薬組成物。

[請求項8]

(b) が式 :

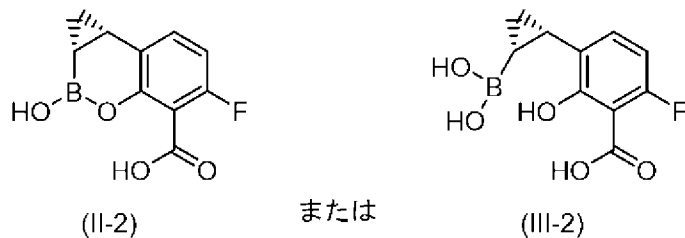
[化11]



で示される化合物、その立体異性体、またはその製薬上許容される塩である、請求項7記載の医薬組成物。

[請求項9] (b) が式：

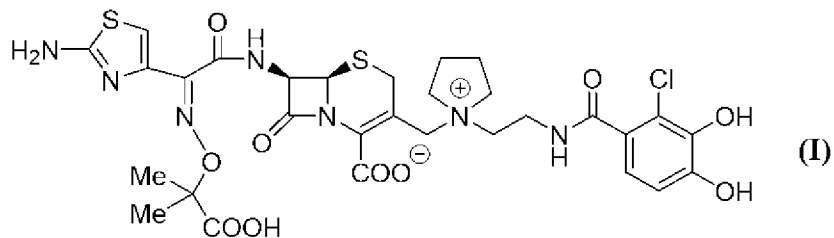
[化12]



で示される化合物、その立体異性体、またはその製薬上許容される塩である、請求項7記載の医薬組成物。

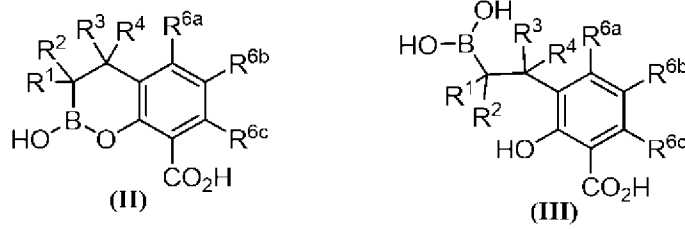
[請求項10] (a) 式 (I)：

[化13]



で示される化合物またはその製薬上許容される塩および、(b) 式 (I I) または (I I I)：

[化14]



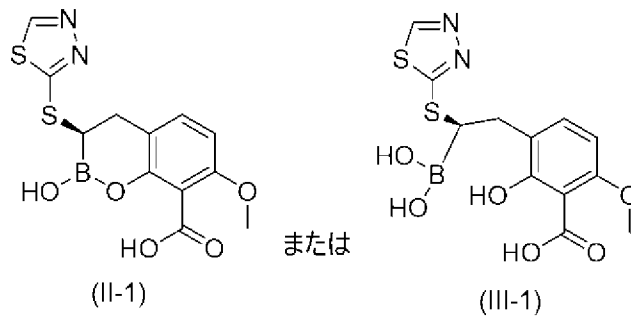
(式中、各記号は請求項1と同意義である)

で示される化合物またはその製薬上許容される塩とを組み合わせ投与する細菌感染症の治療および／または予防方法。

[請求項11]

(b) が式：

[化15]

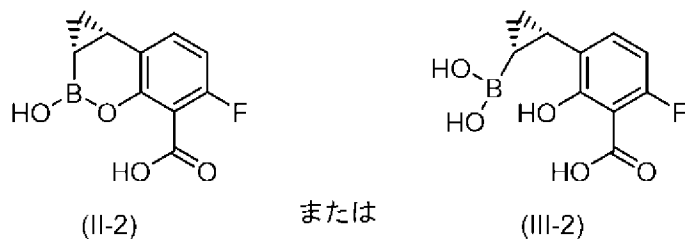


で示される化合物、その立体異性体、またはその製薬上許容される塩である、請求項10記載の細菌感染症の治療および／または予防方法。

[請求項12]

(b) が式：

[化16]



で示される化合物、その立体異性体、またはその製薬上許容される塩である、請求項10記載の細菌感染症の治療および／または予防方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2020/034396

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61P 31/04(2006.01)i; A61P 43/00(2006.01)i; C07F 5/02(2006.01)i; A61K 31/546(2006.01)i; A61K 31/69(2006.01)i

FI: A61K31/546; A61K31/69; A61P31/04; A61P43/00 121; C07F5/02 C

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)

A61P31/04; A61P43/00; C07F5/02; A61K31/546; A61K31/69

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Published examined utility model applications of Japan 1922-1996

Published unexamined utility model applications of Japan 1971-2020

Registered utility model specifications of Japan 1996-2020

Published registered utility model applications of Japan 1994-2020

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2017/216765 A1 (WOCKHARDT LIMITED) 21 December 2017 (2017-12-21) in particular, claims 1-21, examples 2-4	1-12
Y	JP 2017-526636 A (REMPEX PHARMACEUTICALS, INC.) 14 September 2017 (2017-09-14) in particular, claims 1-167, examples; in particular, examples 62, 128-138, paragraph [0080]	1, 2, 4, 5, 7, 8, 10, 11
Y	WO 2018/005662 A1 (REMPEX PHARMACEUTICALS, INC.) 04 January 2018 (2018-01-04) in particular, claims 1-94, table 1, examples; in particular, examples 12, 13, 26-32, paragraph [0069]	1, 3, 4, 6, 7, 9, 10, 12
A	WO 2019/093450 A1 (SHIONOGI & CO., LTD.) 16 May 2019 (2019-05-16) in particular, table 56	1-12
P, X P, A	WO 2020/056048 A1 (VENATORX PHARMACEUTICALS, INC.) 19 March 2020 (2020-03-19) in particular, paragraphs [0119]-[0122], examples 3, 10, 11	1, 4, 7, 10 2, 3, 5, 6, 8, 9, 11, 12



Further documents are listed in the continuation of Box C.



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

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"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)

"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

"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

"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

"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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
02 November 2020 (02.11.2020)Date of mailing of the international search report
17 November 2020 (17.11.2020)Name and mailing address of the ISA/
Japan Patent Office
3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku,
Tokyo 100-8915, Japan

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2020/034396

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
E, A	JP 2020-172441 A (SHIONOGI & CO., LTD.) 22 October 2020 (2020-10-22) in particular, claims 1-12, examples	1-12

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.

PCT/JP2020/034396

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
WO 2017/216765 A1	21 Dec. 2017	EP 3471724 A1 CN 109310682 A MX 2018014813 A BR 112018074985 A2	
JP 2017-526636 A	14 Sep. 2017	US 2017/0136047 A1 in particular, claims 1-160, examples; esp. examples 62, 128-138, paragraph [0129] WO 2016/003929 A1 EP 3164406 A1 CA 2952968 A1 AU 2015284307 A1 CN 106536529 A KR 10-2017-0024087 A EA 201692301 A1 MX 2016016666 A ZA 201608682 B	
WO 2018/005662 A1	04 Jan. 2018	JP 2019-527196 A US 2018/0002351 A1 EP 3478693 A1 CA 3026582 A1 AU 2017290060 A1 CN 109415386 A KR 10-2019-0025953 A BR 112018077015 A2 MX 2018015892 A CL 2018003681 A1	
WO 2019/093450 A1	16 May 2019	TW 201925201 A	
WO 2020/056048 A1	19 Mar. 2020	(Family: none)	
JP 2020-172441 A	22 Oct. 2020	(Family: none)	

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC）） A61P 31/04(2006.01)i; A61P 43/00(2006.01)i; C07F 5/02(2006.01)i; A61K 31/546(2006.01)i; A61K 31/69(2006.01)i FI: A61K31/546; A61K31/69; A61P31/04; A61P43/00 121; C07F5/02 C		
B. 調査を行った分野		
調査を行った最小限資料（国際特許分類（IPC）） A61P31/04; A61P43/00; C07F5/02; A61K31/546; A61K31/69		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの 日本国実用新案公報 1922-1996年 日本国公開実用新案公報 1971-2020年 日本国実用新案登録公報 1996-2020年 日本国登録実用新案公報 1994-2020年		
国際調査で利用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語） CAplus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN)		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
Y	WO 2017/216765 A1 (WOCKHARDT LIMITED) 21.12.2017 (2017-12-21) 特に、請求項1-21, 実施例2-4	1-12
Y	JP 2017-526636 A (レンベックス・ファーマシューティカルズ・インコーポレイテッド) 14.09.2017 (2017-09-14) 特に、請求項1-167, 実施例;特に実施例62, 128-138, 段落0080	1, 2, 4, 5, 7, 8, 10, 11
Y	WO 2018/005662 A1 (REMPEX PHARMACEUTICALS, INC.) 04.01.2018 (2018-01-04) 特に、請求項1-94, 表1, 実施例;特に実施例12, 13, 26-32, 段落0069	1, 3, 4, 6, 7, 9, 10, 12
A	WO 2019/093450 A1 (塩野義製薬株式会社) 16.05.2019 (2019-05-16) 特に、表56	1-12
P, X	WO 2020/056048 A1 (VENATORX PHARMACEUTICALS, INC.) 19.03.2020 (2020-03-19) 特に、[00119]-[00122], Example3, 10, 11	1, 4, 7, 10
P, A		2, 3, 5, 6, 8, 9, 11, 12
E, A	JP 2020-172441 A (塩野義製薬株式会社) 22.10.2020 (2020-10-22) 特に、請求項1-12, 実施例	1-12
☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。 ☒ パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー “A” 特に関連のある文献ではなく、一般的な技術水準を示すもの “E” 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの “L” 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す） “O” 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 “P” 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献 “T” 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と抵触するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの “X” 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの “Y” 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの “&” 同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日 02.11.2020		国際調査報告の発送日 17.11.2020
名称及びあて先 日本国特許庁(ISA/JP) 〒100-8915 日本国 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号		権限のある職員（特許庁審査官） 鳥居 福代 4C 3436 電話番号 03-3581-1101 内線 3439

国際調査報告
 パテントファミリーに関する情報

国際出願番号

PCT/JP2020/034396

引用文献			公表日	パテントファミリー文献			公表日
WO	2017/216765	A1	21.12.2017	EP	3471724	A1	
				CN	109310682	A	
				MX	2018014813	A	
				BR	112018074985	A2	
JP	2017-526636	A	14.09.2017	US	2017/0136047	A1	
				特に、Claims1-160, Examples; esp. Examples62, 128-138, [0129]			
				WO	2016/003929	A1	
				EP	3164406	A1	
				CA	2952968	A1	
				AU	2015284307	A1	
				CN	106536529	A	
				KR	10-2017-0024087	A	
				EA	201692301	A1	
				MX	2016016666	A	
				ZA	201608682	B	
WO	2018/005662	A1	04.01.2018	JP	2019-527196	A	
				US	2018/0002351	A1	
				EP	3478693	A1	
				CA	3026582	A1	
				AU	2017290060	A1	
				CN	109415386	A	
				KR	10-2019-0025953	A	
				BR	112018077015	A2	
				MX	2018015892	A	
				CL	2018003681	A1	
WO	2019/093450	A1	16.05.2019	TW	201925201	A	
WO	2020/056048	A1	19.03.2020	(ファミリーなし)			
JP	2020-172441	A	22.10.2020	(ファミリーなし)			