

【公報種別】特許公報の訂正

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】令和1年5月29日(2019.5.29)

【特許番号】特許第6502387号(P6502387)

【登録日】平成31年3月29日(2019.3.29)

【特許公報発行日】平成31年4月17日(2019.4.17)

【年通号数】特許・実用新案公報2019-015

【出願番号】特願2016-568934(P2016-568934)

【訂正要旨】特許権者の住所の誤載により下記のとおり全文を訂正する。

【国際特許分類】

A 6 1 K 31/5383 (2006.01)

A 6 1 P 31/04 (2006.01)

C 0 7 D 498/22 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 31/5383

A 6 1 P 31/04

C 0 7 D 498/22

【記】別紙のとおり

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6502387号

(P6502387)

(45) 発行日 平成31年4月17日 (2019. 4. 17)

(24) 登録日 平成31年3月29日 (2019. 3. 29)

(51) Int. Cl.

F 1

A 6 1 K 31/5383 (2006. 01)

A 6 1 K 31/5383

A 6 1 P 31/04 (2006. 01)

A 6 1 P 31/04

C O 7 D 498/22 (2006. 01)

C O 7 D 498/22

請求項の数 5 (全 26 頁)

(21) 出願番号 特願2016-568934 (P2016-568934)
 (86) (22) 出願日 平成27年5月27日 (2015. 5. 27)
 (65) 公表番号 特表2017-516777 (P2017-516777A)
 (43) 公表日 平成29年6月22日 (2017. 6. 22)
 (86) 国際出願番号 PCT/IB2015/001585
 (87) 国際公開番号 W02015/181637
 (87) 国際公開日 平成27年12月3日 (2015. 12. 3)
 審査請求日 平成30年4月17日 (2018. 4. 17)
 (31) 優先権主張番号 62/004, 246
 (32) 優先日 平成26年5月29日 (2014. 5. 29)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 515201279
 エンタシス・セラピューティックス・リミ
 テッド
 イギリス国チェシャー ダブリューエイ 1
 4・2ディーティー, オルトリナム, ワン
 ・アシュリー・ロード, サード・フロア
 (74) 代理人 100140109
 弁理士 小野 新次郎
 (74) 代理人 100075270
 弁理士 小林 泰
 (74) 代理人 100101373
 弁理士 竹内 茂雄
 (74) 代理人 100118902
 弁理士 山本 修

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 細菌感染の治療のための融合スピロ環ヘテロ芳香族化合物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

(2 R, 4 S, 4 a S) - 11-フルオロ-2, 4-ジメチル-8-[(4 S)-4-
 メチル-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル]-1, 2, 4, 4a-テトラ
 ヒドロ-2'-H, 6H-スピロ[1, 4-オキサジノ[4, 3-a][1, 2]オキサゾ
 ロ[4, 5-g]キノリン-5, 5'-ピリミジン]-2', 4', 6' (1'H, 3'
 H)-トリオン、またはその薬学的に許容可能な塩を含む、対象において、バシラス・ア
 ンスラシス、ブルセラ属、フランシセラ属、エルシナ (Yersinia) 属、マイコプラ
 ズマ属、ウレアプラズマ属、クラミジア・トラコマチス、またはクラミジア・ニューモニ
 エから選択される1つ以上の細菌によって引き起こされる細菌感染を治療するための、医
 薬組成物。

【請求項 2】

前記対象は、ヒトである、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 3】

前記対象は、2つ以上の細菌感染に罹患している、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 4】

前記対象は、クラミジア・トラコマチス感染及びナイセリア・ゴノロエア感染に罹患し
 ている、請求項 3 に記載の医薬組成物。

【請求項 5】

前記細菌は、(2 R, 4 S, 4 a S) - 11-フルオロ-2, 4-ジメチル-8-[(4 S)-4-

4 S) - 4 - メチル - 2 - オキソ - 1, 3 - オキサゾリジン - 3 - イル] - 1, 2, 4, 4 a - テトラヒドロ - 2' H, 6 H - スピロ [1, 4 - オキサジノ [4, 3 - a] [1, 2] オキサゾロ [4, 5 - g] キノリン - 5, 5' - ピリミジン] - 2', 4', 6' (1' H, 3' H) - トリオン以外の 1 つ以上の抗細菌剤に抵抗性である、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

細菌感染を治療するための新たな療法に関する。

【背景技術】

10

【0002】

抗生物質への耐性及び抵抗性は、多くの一般的な細菌感染の治療の成功に対する深刻な脅威となっている。実際、米国感染症学会 (Infectious Disease Society of America) によると、メチシリン抵抗性スタフィロコッカス・アウレウス (MRSA) により、肺炎腫、HIV/AIDS、パーキンソン病、及び殺人の合計よりも多い米国人が毎年死亡している。増加しているエンテロコッカス・フェシウム、スタフィロコッカス・アウレウス、クレブシエラ・ニューモニエ、アシネトバクター・バウマニ、シュードモナス・エルギノーサ、マイコバクテリウム・ツベルクロシス、及びエンテロバクター属等の一般的な感染性グラム陽性及び陰性病原体における多薬物抵抗性だけでなく、サルモネラ及びクロストリジウム・ディフィシレ、ならびに次第にナイセリア・ゴフロエアにおいても、抵抗性の証拠が見られている (Gerard D. Wright, "Antibiotics: A New Hope," 19 (2012), 3-10)。抵抗性のこの増加により、新たな抗細菌薬剤の開発は、重要な医学的必要性である。

20

【発明の概要】

【0003】

細菌感染を治療するための新たな療法に対する必要性が依然として存在する。細菌感染を治療するための潜在的利用のための、化合物 (2 R, 4 S, 4 a S) - 11 - フルオロ - 2, 4 - ジメチル - 8 - [(4 S) - 4 - メチル - 2 - オキソ - 1, 3 - オキサゾリジン - 3 - イル] - 1, 2, 4, 4 a - テトラヒドロ - 2' H, 6 H - スピロ [1, 4 - オキサジノ [4, 3 - a] [1, 2] オキサゾロ [4, 5 - g] キノリン - 5, 5' - ピリミジン] - 2', 4', 6' (1' H, 3' H) - トリオン、またはその薬学的に許容可能な塩が提供される。

30

【0004】

一態様において、それを必要とする対象において、バシラス・アンスラシス、バシラス・セレウス、パークホルデリア属、ブルセラ属、フランシセラ属、エルシナ (Yersinia) 属、マイコプラズマ属、ウレアプラズマ属、クラミジア・トラコマチス、もしくはクラミジア・ニューモニエによって引き起こされる細菌感染を治療するための方法であって、有効量の (2 R, 4 S, 4 a S) - 11 - フルオロ - 2, 4 - ジメチル - 8 - [(4 S) - 4 - メチル - 2 - オキソ - 1, 3 - オキサゾリジン - 3 - イル] - 1, 2, 4, 4 a - テトラヒドロ - 2' H, 6 H - スピロ [1, 4 - オキサジノ [4, 3 - a] [1, 2] オキサゾロ [4, 5 - g] キノリン - 5, 5' - ピリミジン] - 2', 4', 6' (1' H, 3' H) - トリオン、またはその薬学的に許容可能な塩を、対象に投与することを含む、方法が提供される。

40

【0005】

一態様において、バシラス・アンスラシス、バシラス・セレウス、パークホルデリア属、ブルセラ属、フランシセラ属、エルシナ (Yersinia) 属、マイコプラズマ属、ウレアプラズマ属、クラミジア・トラコマチス、もしくはクラミジア・ニューモニエから選択される 1 つ以上の細菌によって引き起こされる細菌感染を治療するための、(2 R, 4 S, 4 a S) - 11 - フルオロ - 2, 4 - ジメチル - 8 - [(4 S) - 4 - メチル - 2 -

50

オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル]-1, 2, 4, 4a-テトラヒドロ-2'-H, 6H-スピロ[1, 4-オキサジノ[4, 3-a][1, 2]オキサゾロ[4, 5-g]キノリン-5, 5'-ピリミジン]-2', 4', 6'(1'H, 3'H)-トリオン、またはその薬学的に許容可能な塩の使用が提供される。

【0006】

一態様において、バシラス・アンスラシス、バシラス・セレウス、バークホルデリア属、ブルセラ属、フランシセラ属、エルシナ(*Yersinia*)属、マイコプラズマ属、ウレアプラズマ属、クラミジア・トラコマチス、もしくはクラミジア・ニューモニエから選択される1つ以上の細菌によって引き起こされる細菌感染を治療するための薬剤の製造における、(2R, 4S, 4aS)-11-フルオロ-2, 4-ジメチル-8-[(4S)-4-メチル-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル]-1, 2, 4, 4a-テトラヒドロ-2'-H, 6H-スピロ[1, 4-オキサジノ[4, 3-a][1, 2]オキサゾロ[4, 5-g]キノリン-5, 5'-ピリミジン]-2', 4', 6'(1'H, 3'H)-トリオン、またはその薬学的に許容可能な塩の使用が提供される。

10

【0007】

一態様において、バシラス・アンスラシス、バシラス・セレウス、バークホルデリア属、ブルセラ属、フランシセラ属、エルシナ(*Yersinia*)属、マイコプラズマ属、ウレアプラズマ属、クラミジア・トラコマチス、もしくはクラミジア・ニューモニエから選択される1つ以上の細菌によって引き起こされる細菌感染を治療するための、(2R, 4S, 4aS)-11-フルオロ-2, 4-ジメチル-8-[(4S)-4-メチル-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル]-1, 2, 4, 4a-テトラヒドロ-2'-H, 6H-スピロ[1, 4-オキサジノ[4, 3-a][1, 2]オキサゾロ[4, 5-g]キノリン-5, 5'-ピリミジン]-2', 4', 6'(1'H, 3'H)-トリオン、またはその薬学的に許容可能な塩を含む、薬学的組成物が提供される。

20

【発明を実施するための形態】

【0008】

それを必要とする対象において、バシラス・アンスラシス、バシラス・セレウス、バークホルデリア属、ブルセラ属、フランシセラ属、エルシナ(*Yersinia*)属、マイコプラズマ属、ウレアプラズマ属、クラミジア・トラコマチス、もしくはクラミジア・ニューモニエから選択される1つ以上の細菌によって引き起こされる細菌感染を治療するための方法であって、有効量の(2R, 4S, 4aS)-11-フルオロ-2, 4-ジメチル-8-[(4S)-4-メチル-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル]-1, 2, 4, 4a-テトラヒドロ-2'-H, 6H-スピロ[1, 4-オキサジノ[4, 3-a][1, 2]オキサゾロ[4, 5-g]キノリン-5, 5'-ピリミジン]-2', 4', 6'(1'H, 3'H)-トリオン、またはその薬学的に許容可能な塩を投与することを含む、方法が提供される。

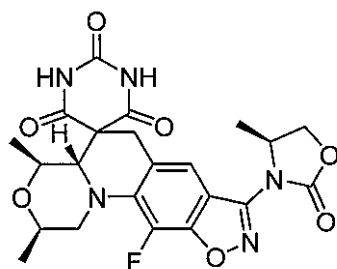
30

【0009】

化合物(2R, 4S, 4aS)-11-フルオロ-2, 4-ジメチル-8-[(4S)-4-メチル-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル]-1, 2, 4, 4a-テトラヒドロ-2'-H, 6H-スピロ[1, 4-オキサジノ[4, 3-a][1, 2]オキサゾロ[4, 5-g]キノリン-5, 5'-ピリミジン]-2', 4', 6'(1'H, 3'H)-トリオンは、以下の構造を有する。

40

【化 1】



上述の化合物、及びその合成方法は、国際出願第 P C T / G B 2 0 1 4 / 0 5 0 1 6 4 号 10
 において開示され、これは、その全体として本明細書に明示的に組み込まれる。

【0010】

「細菌感染」という文言は、グラム陰性、グラム陽性、または非定型細菌のうちの 1 つ
 以上の属によって引き起こされる感染を含む。

【0011】

一部の実施形態において、細菌感染は、バシラス・アンスラシスまたはバシラス・セレ
 ウスによって引き起こされる。

【0012】

一部の実施形態において、細菌感染は、バークホルデリア属、例えば、バークホルデリ
 ア・マレイ、バークホルデリア・シュードマレイ、及びバークホルデリア・セパシアによ
 って引き起こされる。 20

【0013】

一部の実施形態において、細菌感染は、ブルセラ属、例えば、ブルセラ・メリテンシス
 、ブルセラ・アボルタス、ブルセラ・カニス、ブルセラ・スイス、及びブルセラ・オビス
 によって引き起こされる。

【0014】

一部の実施形態において、細菌感染は、フランシセラ属、例えば、フランシセラ・ツラ
 レンシス、フランシセラ・ノビシダ、及びフランシセラ・フィロミラギアによって引き起
 こされる。

【0015】

一部の実施形態において、細菌感染は、エルシナ (Y e r s i n a) 属、例えば、エル
 シニア・ペスティス及びエルシニア・エンテロコリチカによって引き起こされる。 30

【0016】

一部の実施形態において、細菌感染は、マイコプラズマ属、例えば、マイコプラズマ・
 ガリセプチカム、マイコプラズマ・ジェニタリウム、マイコプラズマ・ヘモフェリス、マ
 イコプラズマ・ホミニス、マイコプラズマ・ハイオニューモニエ、マイコプラズマ・オビ
 ニューモニエ、及びマイコプラズマ・ニューモニエによって引き起こされる。

【0017】

一部の実施形態において、細菌感染は、ウレアプラズマ属、例えば、ウレアプラズマ・
 パルバム及びウレアプラズマ・ウレアリチカムによって引き起こされる 40

【0018】

一部の実施形態において、細菌感染は、クラミジア・トラコマチスまたはクラミジア・
 ニューモニエによって引き起こされる。

【0019】

一部の実施形態において、細菌は、(2 R, 4 S, 4 a S) - 11 - フルオロ - 2, 4
 - ジメチル - 8 - [(4 S) - 4 - メチル - 2 - オキソ - 1, 3 - オキサゾリジン - 3 -
 イル] - 1, 2, 4, 4 a - テトラヒドロ - 2 ' H, 6 H - スピロ [1, 4 - オキサジノ
 [4, 3 - a] [1, 2] オキサゾロ [4, 5 - g] キノリン - 5, 5 ' - ピリミジン]
 - 2 ', 4 ', 6 ' (1 ' H, 3 ' H) - トリオン以外の 1 つ以上の抗細菌剤に抵抗性で
 ある。「抵抗性」及び「抗細菌抵抗性」という文言は、1 つ以上の抗細菌薬剤へ曝露され 50

ても生存することができる細菌を指す。一実施形態において、細菌は、アミノグリコシド抗生物質（例えば、アミカシン、ゲンタマイシン、カナマイシン、ネオマイシン、ネチルマイシン、トブラマイシン、パロモマイシン、スペクチノマイシン）、アンサマイシン抗生物質（例えば、リファキシミン、ストレプトマイシン）、カルバペネム抗生物質（例えば、エルタペネム、ドリベネム、イミペネム／シラスタチン、メロペネム）、セファロソプリン（cephalosoprin）抗生物質（例えば、セファドロキシル、セファキソリン、セファトリン（cefatolin）、セファレキシン、セファクロル、セファマンドール、セフォキシチン、セフプロジル、セフロキシム、セフィシム（cefisime）、セフジニル、セフジトレン、セフォペラゾン、セフォタキシム、セフポドキシム、セフトアジジム、セフトチブテン、セフトチゾキシム、セフトリアキソン、セフェピム、セフトタロリンフォサミル、セフトビプロール）、グリコペプチド抗生物質（例えば、テイコプラニン、バンコマイシン、テラバンシン）、リンコサミド抗生物質（例えば、クリンダマイシン、リンコマイシン）、ダプトマイシン、マクロライド抗生物質（例えば、アジスロマイシン、クラリスロマイシン、ジリスロマイシン、エリスロマイシン、ロキシスロマイシン、トロレアンドマイシン、テリスロマイシン、スピラマイシン）、アズトレオナム、フラゾリドン、ニトロフuantoin（nitrofuantoin）、オキサゾリジノン抗生物質（例えば、リネゾリド、ボシゾリド、ラデゾリド、トレゾリド）、ペニシリン抗生物質（例えば、アモキサシリン（amoxicillin）、アンピシリン、アズロシリン、カルベニシリン、クロキサシリン、ジクロキサシリン、フルクロキサシリン、メズロシリン、メチシリン、ナフシリン、オキサシリン、ペニシリン、ピペラシリン、テモシリン、チカルシリン）、アモキシシリン／クラブラント（clavulante）、アンピシリン／スルバクタム、ピペラシリン／タゾバクタム、チカルシリン／クラブラン酸、キノロン抗細菌剤（例えば、シプロフロキサシン、エノキサシン、ガチフロキサシン、ゲミフロキサシン、レボフロキサシン、ロメフロキサシン、モキシフロキサシン、ナリジクス酸、ノルフロキサシン、オフロキサシン、トロバフロキシ（trovafloxin）、グレバフロキサシン、スパルフロキサシン、テマフロキサシン）、スフロナムイド抗生物質（例えば、マフェニド、スルファセタミド、スルファジアジン、スルファジアジン銀、スルファジメトキシム、スルファメチゾール、スルファメトキサゾール、スルファニリミド（sulfanilimide）、スルファサラジン、スルフィソキサゾール、トリメトプリム／スルファメトキサゾール-TMP-SMX）、及びテトラサイクリン抗生物質（例えば、デメクロサイクリン、ドキシサイクリン、ミノサイクリン、オキシテトラサイクリン、テトラサイクリン、チゲクリクリン（tigecycline））のうちの1つ以上に抵抗性である。一部の実施形態において、細菌は、ドキシサイクリンに抵抗性である。一部の実施形態において、細菌は、レボフロキサシン及び／またはシプロフロキサシンに抵抗性である。一部の実施形態において、細菌は、アジスロマイシンに抵抗性である。一部の実施形態において、細菌は、テトラサイクリンに抵抗性である。

【0020】

一部の実施形態において、性的に伝染する細菌感染に罹患する対象を治療する方法であって、対象に有効量の（2R, 4S, 4aS）-11-フルオロ-2, 4-ジメチル-8-[（4S）-4-メチル-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル]-1, 2, 4, 4a-テトラヒドロ-2'H, 6H-スピロ[1, 4-オキサジノ[4, 3-a][1, 2]オキサゾロ[4, 5-g]キノリン-5, 5'-ピリミジン]-2', 4', 6'（1'H, 3'H）-トリオン、またはその薬学的に許容可能な塩を投与することを含む、方法が提供される。

【0021】

一部の実施形態において、バシラス・アンスラシス、バシラス・セレウス、バークホルデリア属、ブルセラ属、フランシセラ属、エルシナ（Yersina）属、マイコプラズマ属、ウレアプラズマ属、クラミジア・トラコマチス、もしくはクラミジア・ニューモニエから選択される1つ以上の細菌によって引き起こされる細菌感染を治療する上での使用のための、（2R, 4S, 4aS）-11-フルオロ-2, 4-ジメチル-8-[（4S

10

20

30

40

50

) - 4 - メチル - 2 - オキソ - 1, 3 - オキサゾリジン - 3 - イル] - 1, 2, 4, 4 a - テトラヒドロ - 2 ' H, 6 H - スピロ [1, 4 - オキサジノ [4, 3 - a] [1, 2] オキサゾロ [4, 5 - g] キノリン - 5, 5 ' - ピリミジン] - 2 ', 4 ', 6 ' (1 ' H, 3 ' H) - トリオン、またはその薬学的に許容可能な塩が提供される。

【0022】

一態様において、それを必要とする対象において、嚢胞性線維症、ブルセラ症、野兔病、腺ペスト、敗血症、エルシニア症、骨盤内炎症性疾患、非定型肺炎、非特異性尿道炎、肺炎、気管支肺異形成症、または髄膜炎に罹患する対象において、炭疽感染、鼻疽、類鼻疽、肺感染を治療するための方法であって、有効量の (2 R, 4 S, 4 a S) - 11 - フルオロ - 2, 4 - ジメチル - 8 - [(4 S) - 4 - メチル - 2 - オキソ - 1, 3 - オキサゾリジン - 3 - イル] - 1, 2, 4, 4 a - テトラヒドロ - 2 ' H, 6 H - スピロ [1, 4 - オキサジノ [4, 3 - a] (1, 2] オキサゾロ [4, 5 - g] キノリン - 5, 5 ' - ピリミジン] - 2 ', 4 ', 6 ' (1 ' H, 3 ' H) - トリオン、またはその薬学的に許容可能な塩を、対象に投与することを含む、方法が提供される。

10

【0023】

「治療する (treat)」、「治療すること (treating)」、及び「治療 (treatment)」という文言は、対象における細菌感染に関する酵素もしくはタンパク質活性の低減もしくは阻害、対象における細菌感染の1つ以上の症状の改善、または対象における細菌感染の進行の減速もしくは遅延を含む。「治療する (treat)」、「治療すること (treating)」、及び「治療 (treatment)」という文言はまた、対象における細菌成長、複製の低減もしくは阻害、または細菌の細菌負荷の低減もしくは阻害を含む。

20

【0024】

「対象」という用語は、例えば、霊長類、ウシ、ウマ、ブタ、ヒツジ、イヌ、ネコ、ウサギ、ラット、トリ (シチメンチョウ、ガチョウ、ニワトリ、アヒルなど等の野禽及び家禽を含む)、ならびにマウスを含む。一部の実施形態において、対象は、霊長類、例えば、ヒトである。一部の実施形態において、対象は、グラム陽性細菌感染に罹患している。一部の実施形態において、対象は、グラム陰性 (negative) 細菌感染に罹患している。一部の実施形態において、対象は、非定型細菌感染に罹患している。一部の実施形態において、対象は、治療を必要としている (例えば、対象は、治療から生物学的または医学的に利益を得るであろう)。一部の実施形態において、対象は、細菌感染、例えば、嚢胞性線維症の治療に対する応答を悪化させる重大な基礎疾患状態に罹患している。一部の実施形態において、対象は、1つ以上の細菌感染に罹患 (例えば、2つ以上の細菌感染によって共感染) している。一部の実施形態において、対象は、ナイセリア・ゴノロエアによって引き起こされる感染に罹患している。一部の実施形態において、対象は、クラミジア・トラコマチス及びナイセリア・ゴノロエアに共感染している。一部の実施形態において、対象は、性的に伝染する細菌感染 (例えば、クラミジア・トラコマチスまたはナイセリア・ゴノロエア感染) にかかる危険性がある。

30

【0025】

「有効量」という文言は、対象の生物学的または医学的応答、例えば、細菌 DNA ジャイレースもしくは細菌感染に関する酵素もしくはタンパク質活性の低減もしくは阻害、細菌感染の症状の改善、または細菌感染の進行の減速もしくは遅延を惹起する、(2 R, 4 S, 4 a S) - 11 - フルオロ - 2, 4 - ジメチル - 8 - [(4 S) - 4 - メチル - 2 - オキソ - 1, 3 - オキサゾリジン - 3 - イル] - 1, 2, 4, 4 a - テトラヒドロ - 2 ' H, 6 H - スピロ [1, 4 - オキサジノ [4, 3 - a] [1, 2] オキサゾロ [4, 5 - g] キノリン - 5, 5 ' - ピリミジン] - 2 ', 4 ', 6 ' (1 ' H, 3 ' H) - トリオン、またはその薬学的に許容可能な塩の量を含む。一部の実施形態において、「有効量」という文言は、対象に投与されるときに、少なくとも部分的に細菌感染を軽減、阻害、及び／もしくは改善する、または細菌 DNA ジャイレースを阻害する、ならびに／または対象における細菌の細菌成長、複製、もしくは細菌負荷を低減もしくは阻害するために有効

40

50

である、(2R, 4S, 4aS) - 11-フルオロ-2, 4-ジメチル-8-[(4S) - 4-メチル-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル] - 1, 2, 4, 4a-テトラヒドロ-2'H, 6H-スピロ[1, 4-オキサジノ[4, 3-a][1, 2]オキサゾロ[4, 5-g]キノリン-5, 5'-ピリミジン] - 2', 4', 6' (1'H, 3'H) - トリオン、またはその薬学的に許容可能な塩の量を含む。

【0026】

例示

実施例1. (2R, 4S, 4aS) - 11-フルオロ-2, 4-ジメチル-8-[(4S) - 4-メチル-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル] - 1, 2, 4, 4a-テトラヒドロ-2'H, 6H-スピロ[1, 4-オキサジノ[4, 3-a][1, 2]オキサゾロ[4, 5-g]キノリン-5, 5'-ピリミジン] - 2', 4', 6' (1'H, 3'H) - トリオン (化合物1) の合成

10

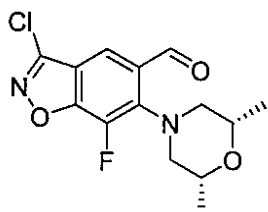
【0027】

化合物1は、以下に説明されるとおりに合成した。

中間体1

3-クロロ-6-4[(2R, 6S) - 2, 6-ジメチルモルホリン-4-イル] - 7-フルオロ-1, 2-ベンゾオキサゾール-5-カルバルデヒド

【化2】



20

無水アセトニトリル (50 ml) 中の3-クロロ-6, 7-ジフルオロ-1, 2-ベンゾオキサゾール-5-カルバルデヒド (国際出願公開第WO 2010/043893号に説明される手順に従って調製、5.0 g、23.0ミリモル) の氷冷溶液に、ジイソプロピルエチルアミン (5.9 g、45.9ミリモル)、続いて、シス-2, 6-ジメチルモルホリン (2.6 g、23.0ミリモル) を添加し、混合物を、封止した管において、85℃で12時間、加熱した。溶液を室温まで冷却し、揮発性物質を真空下で除去した。残渣を酢酸エチル中に溶解し、水、続いて、ブラインで洗浄し、次いで、無水Na₂SO₄上で乾燥させた。真空下での溶媒の除去により、粗生成物を得、これを、石油エーテル中の酢酸エチルの勾配を使用したシリカゲルカラム上で精製して、固体として表題化合物を得た。収量: 6.0 g (84%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.0 (d, 6H), 2.9 (t, 2H), 3.1 (d, 2H), 3.8 (m, 2H), 7.7 (s, 1H), 10.2 (s, 1H)。MS (ES) MH⁺: C₁₄H₁₄ClFN₂O₃ に対して 313。

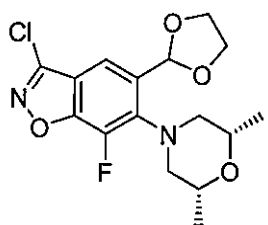
30

【0028】

中間体2

3-クロロ-6-[(2R, 6S) - 2, 6-ジメチルモルホリン-4-イル] - 5-(1, 3-ジオキサラン-2-イル) - 7-フルオロ-1, 2-ベンゾオキサゾール

【化3】



50

トルエン（300 mL）中の中間体1（16.3 g、52.2ミリモル）、エチレングリコール（8.1 g、130.6ミリモル）、及びp-トルエンスルホン酸ピリジニウム（1.31 g、5.2ミリモル）の溶液を、Dean-Stark装置において16時間、還流で加熱した。溶媒を真空下で除去し、残渣をジエチルエーテル（75 mL）中に溶解し、水（3×25 mL）及び水性ブライン（25 mL）で洗浄した。有機層を無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過した。真空下での溶媒の除去により、表題化合物を得、これを、高温ヘキサンでの粉碎によって更に精製した。収量：18.0 g（80%）。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆） δ：1.1（d, 6H）, 2.8（t, 2H）, 3.0（d, 2H）, 3.3（m, 4H）, 3.8（m, 2H）, 5.7（s, 1H）, 7.6（s, 1H）。

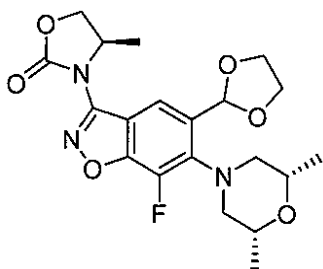
10

【0029】

中間体3

(4R)-3-{6-[(2R, 6S)-2, 6-ジメチルモルホリン-4-イル]-5-(1, 3-ジオキソラン-2-イル)-7-フルオロ-1, 2-ベンゾオキサゾール-3-イル}-4-メチル-1, 3-オキサゾリジン-2-オン

【化4】



20

ジメチルホルムアミド（10 mL）中のNaH（0.24 g、9.9ミリモル）の攪拌した溶液に、ジメチルホルムアミド（10 mL）中の(4R)-4-メチル-1, 3-オキサゾリジン-2-オンの溶液（Nishiyama, T.; Matsui, Shigeki; Yamada, F. J. Het. Chem.（1986）, 23（5）, 1427-9に説明される手順に従って合成）（1.0 g、9.9ミリモル）を、10分の期間にわたって0℃でゆっくりと添加した。混合物を室温で30分間攪拌し、ジメチルホルムアミド（5 mL）中の中間体2（1.1 g、3.1ミリモル）の溶液を同じ温度で添加した。この混合物を80℃で12時間加熱し、氷冷水に注入し、酢酸エチル（2×20 mL）で抽出した。有機層を無水Na₂SO₄上で乾燥させ、溶媒を真空下で除去した。粗生成物を、石油エーテル中の酢酸エチルの勾配を使用したシリカゲルカラムクロマトグラフィによって精製した。収量：0.15 g（12%）。MS（ES）MH⁺：C₂₀H₂₄FN₃O₆に対して422.4。

30

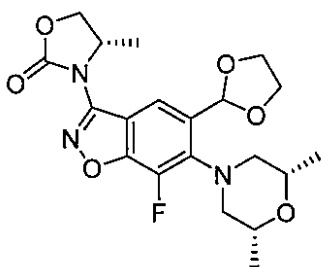
【0030】

中間体4

(4S)-3-{6-[(2R, 6S)-2, 6-ジメチルモルホリン-4-イル]-5-(1, 3-ジオキソラン-2-イル)-7-フルオロ-1, 2-ベンゾオキサゾール-3-イル}-4-メチル-1, 3-オキサゾリジン-2-オン

40

【化5】



50

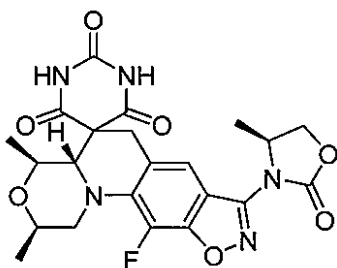
中間体4は、中間体3の合成に関して説明されるものと同様の方法において、(4S)-4-メチル-1,3-オキサゾリジン-2-オン(Nishiyama, T.; Matsui, Shigeki; Yamada, F. J. Het. Chem. (1986), 23(5), 1427-9に説明される手順に従って合成)を使用した中間体2から調製した。MS(ES)MH⁺:C₂₀H₂₄FN₃O₆に対して422.4。

【0031】

化合物1

(2R, 4S, 4aS)-11-フルオロ-2,4-ジメチル-8-[(4S)-4-メチル-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル]-1,2,4,4a-テトラヒドロ-2'H,6H-スピロ[1,4-オキサジノ[4,3-a][1,2]オキサゾロ[4,5-g]キノリン-5,5'-ピリミジン]-2',4',6'-(1'H,3'H)-トリオン

【化6】

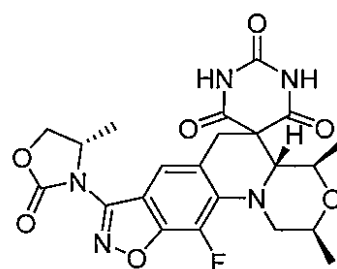


酢酸(1ml)中の中間体4(0.36ミリモル)及びバルビツール酸(0.3ミリモル)の攪拌した混合物を、85℃で16時間加熱した。溶媒を蒸発させ、残渣をメタノール(2ml)中に溶解し、水(5ml)を添加した。沈殿した固体を濾過し、逆相HPLC(水中の10mM酢酸アンモニウム、CH₃CN)によって精製し、2つの成分を溶出した。第2の溶出成分を固体として単離し、表題化合物として識別した。表題化合物を、2つの成分の第1の溶出として、逆相HPLC(水中の10mM酢酸アンモニウム、CH₃CN)によって単離した。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ: 0.9(d, 3H), 1.15(d, 3H), 1.4(d, 3H), 2.9(d, 1H), 3.1(t, 1H), 3.5-3.6(m, 2H), 3.8(m, 1H), 3.9(d, 1H), 4.0(d, 1H), 4.2(q, 1H), 4.6-4.7(m, 2H), 7.6(s, 1H), 11.5(s, 1H), 11.8(s, 1H)。MS(ES)MH⁺:C₂₂H₂₂FN₅O₇; [α]_D²⁰=-92(c=1; MeOH)に対して488.4。

【0032】

(2S, 4R, 4aR)-11-フルオロ-2,4-ジメチル-8-[(4S)-4-メチル-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル]-1,2,4,4a-テトラヒドロ-2'H,6H-スピロ[1,4-オキサジノ[4,3-a][1,2]オキサゾロ[4,5-g]キノリン-5,5'-ピリミジン]-2',4',6'-(1'H,3'H)-トリオンもまた、HPLC精製からの第2の溶出成分として化合物1の合成から単離された。

【化7】



¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ: 0.9(d, 3H), 1.15(

d, 3H), 1.4 (d, 3H), 2.9 (d, 1H), 3.1 (t, 1H), 3.6-3.7 (m, 2H), 3.8-4.0 (m, 1H), 3.9 (d, 1H), 4.1 (d, 1H), 4.2 (q, 1H), 4.6-4.7 (m, 2H), 7.6 (s, 1H), 11.5 (s, 1H), 11.8 (s, 1H)。MS (ES) MH^+ : $C_{22}H_{22}FN_5O_7$; $[\alpha]_D^{20} = +224$ (c=1: MeOH) に対して 488.4。

【0033】

実施例2. ヒトマイコプラズマに対する化合物1のインビトロ抗菌活性

化合物1は、いくつかの異なるタイプの細菌に対する活性を有するDNAジャイレース及びトポイソメラーゼIVの超らせん形成及び脱連環活性の調査用阻害剤である。予備データは、この薬剤が、ナイセリア・ゴノロエア等の性的に伝染する感染の薬剤を含む、フルオロキノロン及びテトラサイクリン等の他の薬剤に抵抗性である生命体に対して、活性を維持することを示唆する。本研究は、重要なヒト病原体であるモリクテスの5つの属を代表する少数の臨床単離物及び参照株を試験することによって、追加のヒト病原体に対する化合物1のインビトロ活性の知識を増加させるために行われた。試験された生命体には、マイコプラズマ・ニューモニエ、マイコプラズマ・ホミニス、マイコプラズマ・ジェニタリウム、ウレアプラズマ・ウレアリチカム、及びウレアプラズマ・パルバムが含まれた。M. ニューモニエは、主に、咽頭炎、気管気管支炎、及び肺炎等の疾患を引き起こす気道の病原体である一方、残りの属は、成人男性及び女性における泌尿生殖器の重要な病原体であり、かつ妊娠中または分娩時に垂直伝染されるとき、新生児における全身性疾患も引き起こし得る。感受性試験は、Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI) のガイドライン (CLSI 2011) に従って実施した。試験された株には、テトラサイクリン抵抗性を媒介するtetM遺伝子、マクロライド抵抗性を付与する23SリボソームRNA中の突然変異を含有した生命体、ならびにフルオロキノロンへの抵抗性を付与するDNAジャイレース及び／またはトポイソメラーゼIV中の突然変異を含有した他のものが含まれた。

【0034】

方法

抗菌剤。調査に含まれる薬物を、表1に要約する。適切な量の各粉末化薬物を計量して、10mLのストック溶液を調製し、各々の純度率(%)にした。抗微生物剤は、各製造元の説明書に従って溶解した。

【0035】

【表1】

表1. 試験化合物及び対照／参照化合物

化合物	純度	供給元
化合物1	98.9%	
アジスロマイシン	95.2%	Fluka/Sigma-Aldrich Switzerland
ドキシサイクリン	100%	Sigma-Aldrich St. Louis, MO
レボフロキサシン	99%	Sigma-Aldrich St. Louis, MO

細菌株。UAB Diagnostic Mycoplasma Laboratory の培養収集所において、マイナス70℃で保管されていた成人及び子供の種々の身体部位から得られた既知の力価の臨床単離物の純粋培養物を、この調査において使用した。単離物の原供給元及び単離年(入手可能な場合)、ならびに具体的な抵抗性プロファイル(関連する場合)を、表2に要約する。

【表 2 - 1】

表 2. 試験された細菌株

マイコプラズマ・ジェニタリウム (n-5)

受託番号または ストック識別子	単離年	身体部位株表示	コメント
M2341	不明	尿道	NGUを有するデンマーク男性
M30	1980	尿道 ATCC 49895	NGUを有するイギリス男性
M2321	不明	尿道	NGUを有するデンマーク男性
M6282	不明	尿道	NGUを有する日本男性
UTMB-10G	1986	滑液 ATCC 49899	肺炎及び関節炎を有する テキサス男性
G37 QC株 ATCC 33530	1980	尿道	NGUを有するイギリス男性

10

マイコプラズマ・ニューモニエ (n-12)

受託番号または ストック識別子	単離年	身体部位株表示	コメント
54484	2009	喉	UAB臨床単離物 マクロライド抵抗性
54506	2009	BAL	UAB臨床単離物 マクロライド抵抗性
55246	2010	喉	UAB臨床単離物
55612	2010	痰	UAB臨床単離物
57807	2012	BAL	UAB臨床単離物
58188	2012	BAL	UAB臨床単離物
58772	2012	BAL	UAB臨床単離物
59598	2013	BAL	UAB臨床単離物
59597	2013	BAL	UAB臨床単離物
53938	2009	BAL	UAB臨床単離物
53706	2009	BAL	UAB臨床単離物
51494	2006	CSF	UAB臨床単離物
M-129 QC株 ATCC 29342 -B7	不明	気道	肺炎を有する患者

20

30

【表 2 - 2】

マイコプラズマ・ホミニス (n = 12)

受託番号または ストック識別子	単離年	身体部位	コメント
10848	1991	子宮内膜	UAB臨床単離物は t e t M を含有
10505	1991	子宮内膜	UAB臨床単離物は t e t M を含有
59793	2013	頸部	UAB臨床単離物
59744	2013	頸部	UAB臨床単離物
58881	2012	不明	UAB臨床単離物
55603	2012	膣	UAB臨床単離物
11124	1991	子宮内膜	UAB臨床単離物
11063	1991	子宮内膜	UAB臨床単離物
11140	1991	子宮内膜	UAB臨床単離物は、t e t M 遺伝子を含有
11121	1991	子宮内膜	UAB臨床単離物
11612	1991	子宮内膜	UAB臨床単離物
12434	1992	子宮内膜	UAB臨床単離物
PG21 QC株 ATCC 23114	不明	直腸綿棒	

【表 2 - 3】

ウレアプラズマ属 (n = 15)

受託番号または ストック識別子	属	単離年	身体部位	コメント
25353	Uu	1997	胸水	UAB臨床単離物は t e t M を含有、フルオロキノロン及びマクロライド抵抗性
48105	Up	2001	膣	フルオロキノロン抵抗性
48736	Up	2002	不明	UAB臨床単離物
51110	Up	2005	不明	UAB臨床単離物 フルオロキノロン抵抗性
49718	Uu	2003	不明	UAB臨床単離物は t e t M を含有
50826	Uu	2005	不明	UAB臨床単離物は t e t M を含有
43306	Uu	1999	組織	UAB臨床単離物
44062	Uu	1999	膣	UAB臨床単離物
45623	Up	2000	ETA	UAB臨床単離物
48750	Up	2002	直腸綿棒	UAB臨床単離物
52863	Up	2008	ETA	UAB臨床単離物
59913	Up/Uu	2013	尿道	UAB臨床単離物
59967	Up	2013	尿道	UAB臨床単離物
60062	UP/Uu	2013	尿道	UAB臨床単離物
60153	UP/Uu	2013	膣	UAB臨床単離物 フルオロキノロン抵抗性
Uu 血清型 9 QC株 ATCC 33175	Uu	不明	尿道	NGU を有するカナダ男性 t e t M を含有

表 2 に関する注記

略称：Uu = ウレアプラズマ・ウレアリチカム、Up = ウレアプラズマ・パルバム、BA

10

20

30

40

50

L = 気管支肺胞洗浄液、CSF = 脳脊髄液、ETA = 気管内吸引物

ウレアプラズマ属は、以前に説明されているように (Xiao et al. Detection and characterization of human Ureaplasma species and serovars by real-time PCR. J. Clin. Microbiol. 2010, 48, 2715-2723)、リアルタイムPCRによって識別した。3つの臨床単離物は、両方の属の混合物であると示され、これは時折生じる (Xiao et al. Extensive horizontal gene transfer in ureaplasmas from humans questions the utility of serotyping for diagnostic purposes. J. Clin. Microbiol. 2011, 49, 2818-2826)。

M. ホミニス及びウレアプラズマ属中のtetMの存在は、UAB Diagnostic Mycoplasma LaboratoryにおけるPCRによって判定した。

【0036】

インビトロ感受性試験方法：

この調査のために採用されたアッセイは、「Methods for Antimicrobial Susceptibility Testing of Human Mycoplasmas. Approved Guideline, CLSI Document M43-A」(CLSI 2011)において公開された培養液微量希釈最小阻害濃度(MIC)アッセイであった。このアッセイは、96ウェル・マイクロタイタプレートを採用し、この中へ、試験されるべき生命体の規定された接種物を、少容量の抗微生物剤の2倍希釈物に添加した。プレートは、成長対照が変色するまで、インキュベートした。次いで、MICエンドポイントを、pH指示薬を含有する培養液中の変色の欠如によって判定した。使用した手順の具体的な態様は、以下である。

【0037】

培地。M. ニューモニエ及びM. ジェニタリウムを試験するために、SP4培養液及びSP4寒天を使用した。M. ホミニスを試験するために、変法Hayflickのマイコプラズマ培養液及び寒天を使用した。ウレアプラズマ属を試験するために、Shepardの10B培養液及びA8寒天を使用した。これらの培地及びそれらの配合は、CLSI文書(CLSI 2011)に説明されている。

【0038】

接種物の調製。生命体を室温まで解凍し、50mLの円錐状の管において、適切な事前加温した培地に希釈して、約 10^4 CFU/mLの最終接種物を得た。少なくとも5mLの接種物を、2反復での8つの希釈物、及び適切な対照の試験に基づいて、各薬物に対して調製した。エンドポイントMICを達成するためにより多くの希釈物が必要とされた場合、追加の容量の接種物を調製した。接種された培養液を、使用の前に、好氣的に37℃で2時間インキュベートして、マイクロタイタプレートに接種する前に、マイコプラズマを代謝的に活性化にした。それらのより急速な成長速度により、ウレアプラズマは、プレートに接種する前に、1時間のみインキュベートした。

【0039】

培養液微量希釈アッセイの実施。4つの薬物に対して、単一のマイクロタイタプレートを使用した。各薬物を2反復で試験した(薬物1-列A、B; 薬物2-列C、D; 薬物3-列E、F。ウェル9、10、11、及び12は、それぞれ溶媒、培地、薬物、及び成長対照のために使用した。0.025mLの適切な培養液培地を、マイクロタイタプレートの列2~8及び10及び12に添加した。0.025mLの最も高い濃度の試験されるべき薬物を、列A、Bのウェル1、2、及び11に添加した。ウェル11は、薬物対照としての役割を果たした。試験されるべき他方の薬物を、それらのそれぞれの列に同様に添加した。最も高い薬物濃度は、ストック溶液における適切な希釈を実施することによって調製した。抗微生物剤を、0.025mLマルチチャンネルピペットを使用して、第2のウェルから開始し、かつウェル8まで継続して連続希釈し、最後の0.025mLを廃棄し

10

20

30

40

50

た。溶媒対照は、水以外のいずれかの物質が溶媒として使用された場合、試験されている抗微生物剤を溶解するために使用される0.025 mLの最も高い濃度（滅菌脱イオン水中1:10の希釈）の溶媒を組み入れることによって、ウェル9において調製した。2時間事前加温した接種された培地の0.175 mLの所望の希釈物を、列1～9及び12において各ウェルに添加した。ウェル12は、成長対照としての役割を果たした。接種物を、ウェル12から開始して逆方向にウェル1まで添加して、薬物のキャリーオーバーを防止した。0.175 mLの適切な未接種培地を、培地及び薬物対照のために、ウェル10及び11（合計0.2 mL）に添加した。各マイクロタイタプレートに接種するために使用される作業用希釈物のCFU/mLの最終的な判定は、接種物の6つの連続希釈物（0.9 mLの適切な培養液中の0.1 mLの接種物）を調製し、20 µlの各希釈物を適切な寒天プレート上にピペティングして、適切な希釈物が作製されたこと、及び接種物が $10^4 \sim 10^5$ CFU/mLを含有したことをチェックすることによって行った。寒天プレートは、コロニーが可視的となり、計数され得ようになるまで、空気+5% CO₂中で37℃でインキュベートした。成長が可視的となるまでに必要とされる時間は、属に従って様々であり、ウレアプラズマ属及びM. ホミニスに対する24～72時間から、M. ニューモニエ及びM. ジェニタリウム最大数日までの範囲である。微量希釈トレイを、好氣的に37℃でインキュベートし、18～24時間後、次いで毎日、成長対照ウェルにおける変色に関して検査した。

【0040】

MICエンドポイントの判定、品質管理、及びアッセイ検証。MICは、生命体対照ウェルが最初に変色を示したときに、培養液培地における変色を阻害する抗微生物剤の最も低い濃度として記録した。10B培養液におけるウレアプラズマ属の成長に対する陽性反応は、生命体対照ウェル（即ち、ウェル12）における黄色からピンクへの変色によって明らかとなった。マイコプラズマ培養液におけるM. ホミニスに対する陽性反応は、生命体成長対照ウェル（即ち、ウェル12）におけるピンクからより深い赤色への変色によって明らかとなった。SP4培養液におけるM. ニューモニエ及びM. ジェニタリウムに対する陽性反応は、成長対照ウェルにおけるピンクから黄色への変色によって明らかとなった。結果は、生命体の濃度に対する対照寒天プレートが、 $10^4 \sim 10^5$ CFU/mLが存在すると示した場合、有効であると見なされた。対照ウェル及び予想された結果は、以下であった：ウェル9（溶媒対照）－変色なし；ウェル10（培地対照）－変色なし；ウェル11（薬物対照）－変色なし；ウェル12（成長対照）－混濁を伴わずに、どの生命体が試験されるかに従って、成長及び変色。試験された各単離物の接種物におけるCFU定量化を実施することによって、生命体の純度を実証した。SP4寒天は、M. ニューモニエ及びM. ジェニタリウムを接種されたとき、汚染物質またはマイコプラズマ属との混合培養物を検出した。M. ホミニスは、SP4またはマイコプラズマ寒天のいずれかにおいて成長する。M. ホミニス及び片利共生的な呼吸器マイコプラズマ属は、フライドエッグコロニーを生成するが、M. ニューモニエ及びM. ジェニタリウムは、小さい球状のコロニーを生成する。A8寒天プレートは、ウレアプラズマ属に対して茶色の粒状コロニーを生成し、マイコプラズマ属または細菌汚染も検出するであろう。成長対照ウェルにおけるいかなる混濁も、細菌汚染を示し、結果を無効にする。

【0041】

培養液微量希釈MIC品質管理限界。品質管理（QC）目的上、試験されている各生命体に対するCLSI（CLSI 2011）によって表示されるAmerican Type Culture Collection（ATCC）株を、毎実施日に各アッセイとともに含めた。いくつかの抗微生物剤に対するMIC参照範囲は、これらの株に対して確立されている（CLSI 2011）。使用されたQC株は、M. ニューモニエATCC 29342、M. ホミニスATCC 23114、及びU. ウレアリチカムATCC 33175であった。CLSIによって推奨されるM. ジェニタリウム型株は、この生命体に対する感受性試験が標準化されていないため、なかった。したがって、我々は、この生命体に対してATCC 33530型株を選択した。この株は、我々の研究室におい

10

20

30

40

50

て、他の調査のために使用されており、いくつかの抗微生物剤に対して予測可能なMICを有する。単一試験（単一薬物／単一生命体の組み合わせ）に対する許容可能なMIC/QC限界を、CLSI文書（CLSI 2011）から得られるとおり、表3に列記する。QC株は、全てのMICアッセイに対して予想されるように性能し、そのデータを提示する。

【表3】

表3. 培養液微量希釈によって試験されたマイコプラズマ・ホミニス、マイコプラズマ・ニューモニエ、及びウレアプラズマ・ウレアリチカムに対する品質管理株に対するMIC限界（ $\mu\text{g}/\text{mL}$ ）

抗微生物剤	マイコプラズマ・ホミニス ATCC 23114	マイコプラズマ・ニューモニエ ATCC 29342	ウレアプラズマ・ウレアリチカム ATCC 33175
アジスロマイシン	—	—	0.5～8
クリンダマイシン	0.0032～0.25	0.25～4	2～32
エリスロマイシン	—	0.004～0.063	1～8
レボフロキサシン	0.032～0.5	0.125～1	0.5～2
モキシフロキサシン	0.016～0.125	0.032～0.25	0.5～2
テリスロマイシン	—	—	0.125～1
テトラサイクリン	—	0.063～1	16～256

表3に関する注記

表3のデータは、M-43-A CLSI文書（CLSI 2011）から得た。

【0042】

結果

M. ジェニタリウム。化合物1は、レボフロキサシン及びドキシサイクリンに匹敵するインビトロ活性を示した。これらの3つの薬物に対する全体的なMIC範囲は、42倍希釈＝0.25～2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 内であった。化合物1のMIC範囲0.5～1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ は、アジスロマイシン（MIC範囲<0.001 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ）よりも強力ではなかった。

【0043】

M. ニューモニエ。化合物1に対するMIC₉₀（1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ）は、レボフロキサシンと同等であり、ドキシサイクリン（0.25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ）よりも4倍高かった。ほとんどのM. ニューモニエ単離物は、アジスロマイシンMIC<0.001 $\mu\text{g}/\text{mL}$ を有したが、2つの株が、16及び32 $\mu\text{g}/\text{mL}$ のアジスロマイシンMICを有し、23SリボソームRNAにおいて突然変異を含有していたことから、それらを試験のために選択した。化合物1は、完全にマクロライド感受性であるそれらの単離物に匹敵する、これらの2つのマクロライド抵抗性単離物に対するインビトロ効力を維持した。

【0044】

M. ホミニス。化合物1は、4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ のMIC₉₀及び8 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の最大MIC値で、M. ホミニスに対する最も低い全体的な活性を有した。tetMを有しないM. ホミニス単離物に対するドキシサイクリンMICは、0.016～0.063 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の範囲であった一方、tetMを有するそれらの3つに対するMICは、4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった。対応するテトラサイクリンMICは、それらの単離物に対して、32 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった。tetMの存在に影響されないドキシサイクリンに対する化合物1のMIC。化合物1に対するMIC₉₀（4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ）は、レボフロキサシン（0.25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ）よりも16倍大きく、通常、この属に対してあまり活性ではない薬物である、アジスロマイシンと同等であった。化合物1に対する達成可能な薬物濃度に関する情報を有しない場合、これらのMICが感受性または抵抗性であると見なされるかどうかを示すことは可能ではない。

【0045】

ウレアプラズマ属。化合物1に対するMIC₉₀は、1 μg/mLであり、効力においてレボフロキサシンに匹敵するものにした。レボフロキサシン抵抗性ウレアプラズマ及びレボフロキサシン感受性単離物に対する化合物1のMICにおける相違はなかった。同様に、tettMを含有する3つのウレアプラズマ単離物の中で、化合物1に対するMICは、ドキシサイクリンに対する4～8 μg/mLと対比して、0.5～2 μg/mLの範囲のそのMICに影響されなかったが、ドキシサイクリン感受性生命体に対するMIC₉₀（0.125 μg/mL）は、化合物1（1 μg/mL）よりも8倍活性であった。U. ウレアリチカム（アジスロマイシンMIC=32 μg/mL）の単一のマクロライド抵抗性単離物に対する化合物1のMICは、2 μg/mLであり、これは、この薬物に対するMIC₉₀よりも高い2倍希釈物であったが、全体として、化合物1は、アジスロマイシンよりも4倍強力であった（1のMIC₉₀に対して4 μg/mL）。

【表4-1】

表4. ヒトマイコプラズマに対して試験された化合物1及び3つの比較物に関するMICデータセット

マイコプラズマ・ジェニタリウム (n=5) MIC (μg/mL)

受託番号または ストック識別子	化合物1	AZI	DOX	LEV
M2341	0.5	<0.001	1	0.5
M30	1	<0.001	0.25	2
M2321	0.5	<0.001	1	0.5
M6282	0.5	<0.001	1	0.5
UTMB-10G	0.5	<0.001	0.5	2
G37 QC株 ATCC 33530	0.5	<0.001	0.25	2

マイコプラズマ・ニューモニエ (n=12) MIC (μg/mL)

受託番号または ストック識別子	化合物1	AZI	DOX	LEV
54484	0.5	32	0.25	0.5
54506	0.5	16	0.25	0.5
55246	1.0	<0.001	0.25	1
55612	1.0	<0.001	0.25	0.5
57807	0.5	<0.001	0.25	0.5
58188	0.5	<0.001	0.125	0.5
58772	0.5	<0.001	0.5	1
59598	0.5	<0.001	0.25	1
59597	0.5	<0.001	0.25	0.5
53938	0.5	<0.001	0.25	1
53706	0.5	<0.001	0.25	0.5
51494	0.5	<0.001	0.25	1
M-129 QC株 ATCC 29342-B7	0.5	<0.001	0.5	1

【表 4-2】

マイコプラズマ・ホミニス (n=12) MIC ($\mu\text{g/L}$)

受託番号または ストック識別子	化合物1	AZ I	DOX	LEV
10848	8	8	4	0.25
10505	2	4	4	0.063
59793	2	4	0.032	0.25
59744	2	2	0.016	0.125
58881	4	4	0.032	0.25
58603	1	1	0.032	0.125
11124	2	1	0.032	0.25
11063	4	4	0.063	0.125
11140	4	1	4	0.125
11121	1	4	0.032	0.125
11612	4	4	0.016	0.25
12434	4	2	0.032	0.125
PG21 QC株 ATCC 23114	2	1	0.032	0.5

10

ウレアプラズマ属 (n=15) MIC ($\mu\text{g/mL}$)

受託番号または ストック識別子	属	化合物1	AZ I	DOX	LEV
25353	Uu	2	32	8	8
48105	Up	0.5	2	0.125	32
48736	Up	0.5	1	0.063	1
51110	Up	0.5	1	0.016	8
49718	Uu	1	2	8	1
50826	Uu	0.5	2	4	0.5
43306	Uu	1	4	0.125	1
44062	Uu	1	4	0.25	1
45623	Up	0.25	1	0.016	0.25
48750	Up	0.125	1	2	0.25
52863	Up	0.5	2	0.125	1
59913	Up/Uu	0.5	2	0.125	1
59967	Up	0.5	4	0.063	1
60052	Up/Uu	0.5	2	0.125	1
60153	Up/Uu	0.5	2	0.063	4
Uu血清型9 QC株 ATCC 33 175	Uu	0.5	2	8	1

20

30

40

【表 5】

表 5. ヒトマイコプラズマに対して試験された化合物 1 及び 3 つの比較物に関するデータ要約

M. ジェニタリウム MIC ($\mu\text{g/mL}$) n=5	化合物 1	アジスロマイ シン	ドキシサイ クリン	レボフロキサ シン
範囲	0.5~1	<0.001	0.25~ 1	0.5~2
M2341	0.5	<0.001	1	0.5
M30	1	<0.001	0.25	2
M2321	0.5	<0.001	1	0.5
M6282	0.5	<0.001	1	0.5
UTMB	0.5	<0.001	0.5	2
G37 QC株 ATCC 33530	0.5	<0.001	0.25	2
M. ニューモニエ MIC ($\mu\text{g/mL}$) n=12	化合物 1	アジスロマイ シン	ドキシサイ クリン	レボフロキサ シン
範囲	0.5~1	<0.001 ~32	0.125 ~0.5	0.5~1
MIC ₅₀	0.5	<0.001	0.25	0.5
MIC ₉₀	1	16	0.25	1
M-129-B7 QC株 ATCC 29342	0.5	<0.001	0.5	1
M. ホミニス MIC ($\mu\text{g/mL}$) n=12	化合物 1	アジスロマイ シン	ドキシサイ クリン	レボフロキサ シン
範囲	1~8	1~8	0.016 ~4	0.063~ 0.25
MIC ₅₀	2	4	0.032	0.125
MIC ₉₀	4	4	4	0.25
PG21 QC株 ATCC 23114	2	1	0.032	0.5
ウレアプラズマ属 ($\mu\text{g/mL}$) n=15	化合物 1	アジスロマイ シン	ドキシサイ クリン	レボフロキサ シン
範囲	0.125 ~2	1~32	0.016 ~8	0.25~3 2
MIC ₅₀	0.5	2	0.125	1
MIC ₉₀	1	4	8	8
Uu 血清型 9 QC株 ATCC 33175	0.5	2	8	1

表 4 及び 5 に関する注記

略称：AZI=アジスロマイシン、DOX=ドキシサイクリン、LEV=レボフロキサシン、Uu=ウレアプラズマ・ウレアリチカム、Up=ウレアプラズマ・パルバム。

tetM遺伝子を含有する 3 つの M. ホミニス単離物はまた、ドキシサイクリンと同時に、テトラサイクリンに対して試験された。全ての 3 つの単離物は、テトラサイクリンに対して 32 $\mu\text{g/mL}$ の MIC を有した。

【0046】

考察

ヒトに感染するマイコプラズマ及びウレアプラズマ属は、気道ならびに尿生殖路において重大な疾患を引き起こし得る。N. ゴノロエア及びクラミジア・トラコマチスに加えて、M. ジェニタリウム及びウレアプラズマ・ウレアリチカムの両方は、男性尿道炎を引き起こし得、M. ジェニタリウムもまた、女性子宮頸管炎及び骨盤内炎症性疾患を引き起こし得る (Waites KB, Taylor-Robinson D. *Mycoplasma and Ureaplasma. Manual of Clinical Microbiology*, 10th Ed. Washington, D. C., ASM Pr

10

20

30

40

50

ess: 970-985, 2011)。血流、CSF、及び肺の侵襲性感染は、時折、新生児において、M. ホミニス及びウレアプラズマ属に起因して生じる (Waites and Taylor-Robinson 2011)。侵襲性疾患はまた、免疫不全の状況では、成人においても生じ得る (Waites and Taylor-Robinson 2011)。

【0047】

マイコプラズマ及びウレアプラズマ感染に対する治療オプションは、マクロライド抵抗性が、アジアでは、M. ニューモニエにおいて非常に一般的になっており、かつ欧州及び北米にも徐々に広がっており；テトラサイクリン (tetracycline) 抵抗性率が、一部の地域において、M. ホミニス及びウレアプラズマ属で50%に近づく可能性があり；マクロライド及びフルオロキノロンへの抵抗性が、性器マイコプラズマの間で十分に文書化されていることから、もはや明確ではない (Waites KB, Lysynyan sky I, Bebear CM. (2014). Emerging antimicrobial resistance in mycoplasmas of humans and animals. Mollicutes Molecular Biology and Pathogenesis. G. Browning and C. Citti. Norfolk, UK, Caister Academic Press: 289-322)。免疫抑制されている患者、及び長い期間、多数の抗生物質投与を受けた者は、薬物抵抗性生命体の感染を有する危険性がより大きい (Waites 2014)。これらの理由により、マクロライド、テトラサイクリン、及びフルオロキノロン等の他の薬物クラスへの交差抵抗性によって影響されない新たな薬剤が、必要とされる。

【0048】

この小規模予備研究は、化合物1が、DNA複製を標的とする別の薬剤であるレボフロキサシンに匹敵する、M. ジェニタリウム、M. ニューモニエ、U. ウレアリチカム、及びU. パルバムに対するインビトロ活性を有し、その効力が、フルオロキノロン抵抗性を付与する突然変異の存在によって影響されなかったことを実証した。更に、マイコプラズマ及びウレアプラズマ属におけるマクロライド及びテトラサイクリンへの抵抗性は、化合物1のMICにおけるいずれの重大な測定可能な効果を有しないと見られるが、より多くの単離物を試験して、この観察を確認するべきである。アジスロマイシンは、リボソームへのマクロライド結合に影響する突然変異の不在下で、M. ジェニタリウム及びM. ニューモニエに対して試験された最も強力な薬剤であった。化合物1に対するMIC₉₀は、ウレアプラズマ属に対して、アジスロマイシンよりも4倍小さく、試験された4つの薬剤の中で最も活性な薬物にした。

【0049】

結論

●M. ニューモニエ、M. ジェニタリウム、及びウレアプラズマ属に対するインビトロでの化合物1の活性は、全てのMIC < 2 µg/mLで、全体としてレボフロキサシンと同様であった一方、M. ホミニスに対するその効力は、MIC₉₀ (4 µg/mL) の観点から、いくらか小さかった。

●化合物1のMIC₉₀ (1 µg/mL) は、ウレアプラズマ属に対して、アジスロマイシンよりも4倍低く、3つの生命体に対して試験された4つの薬剤のうちで最も強力にした。

●M. ニューモニエ、M. ホミニス、及びウレアプラズマ属に対するインビトロでの化合物1の活性は、マクロライドもしくはフルオロキノロン抵抗性を付与する突然変異によって、または試験された少数の単離物におけるtetMの存在によって、影響されなかった。

●化合物1は、尿生殖路または気道において、ヒトマイコプラズマ及びウレアプラズマによって引き起こされる感染に対する可能な治療としての更なる開発のための潜在的に有用な薬剤であり得る。

【0050】

実施例 3. 生物テロの潜在的な薬剤に対する化合物 1 のインビトロ抗細菌活性

生物テロ薬剤としての使用のためのカテゴリ A 及び B 選択薬剤の潜在性は、十分に文書化されている。この目的に向けて、我々は、バシラス・アントラシス (B. アントラシス)、パークホルデリア・マレイ (B. マレイ)、パークホルデリア・シュードマレイ (B. シュードマレイ)、ブルセラ・アボルタス (B. アボルタス)、ブルセラ・メリテンシス (B. メリテンシス)、ブルセラ・スイス (B. スイス)、フランシセラ・ツラレンシス (F. ツラレンシス)、及びエルシナ (Yersinia)・ペスティス (Y. ペスティス) の複数の単離物各々に対する、複数の薬物クラスからの化合物及び化合物 1 に関する抗微生物感受性プロファイルを確立した。試験は、Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) ガイドラインに従って、培養液微量希釈アッセイフォーマットで行った。結果は、視覚的に微量希釈ウェルにおける生命体の成長を完全に阻害した、抗微生物剤の最も低い濃度 ($\mu\text{g}/\text{mL}$) として報告した。

10

【0051】

材料及び方法

抗細菌剤

3つの(3)比較化合物(ドキシサイクリン、レボフロキサシン、及びクロラムフェニコール)、ならびに化合物 1 を、バシラス・アントラシス (B. アントラシス)、パークホルデリア・マレイ (B. マレイ)、パークホルデリア・シュードマレイ (B. シュードマレイ)、ブルセラ・アボルタス (B. アボルタス)、ブルセラ・メリテンシス (B. メリテンシス)、ブルセラ・スイス (B. スイス)、フランシセラ・ツラレンシス (F. ツラレンシス)、及びエルシナ (Yersinia)・ペスティス (Y. ペスティス) の複数の単離物各々に対する、抗細菌活性に関してスクリーニングした。化合物は、出資者によって提供される説明、及び CLSI ガイドラインに従って、調製した。全ての試験及び比較化合物に対する各々合計 12 の濃度を、3 反復で試験した。濃度範囲は、 $64 \mu\text{g}/\text{mL}$ の開始濃度及び $0.031 \mu\text{g}/\text{mL}$ の終了濃度での 2 倍希釈スキームであった。

20

【0052】

細菌株

B. アントラシス、Y. ペスティス、B. マレイ、B. シュードマレイ、B. スイス、B. メリテンシス、B. アボルタスの 10 の単離物各々、及び F. ツラレンシスの 3 つの単離物を、薬物スクリーニングのために利用した (表 6)。加えて、以下の品質管理株を含めた: E. コリ 25922、S. アウレウス 29213、P. エルギノーサ 27853、S. ニューモニエ 49619、及び E. コリ 35218。

30

【表 6 - 1】

表 6. スクリーニングした細菌単離物

バシラス・アンスラシス	A m e s	¹ Health Protection Agency Culture Collections;Porton Down,UK ² BEI Resources;Manassas,VA
	3 6	
	3 8	
	4 1	
	4 6	
	4 1 1	
	4 1 2	
	4 1 3	
	4 1 5	
パークホルデリア・マレイ	1 2 0	¹ Health Protection Agency Culture Collections;Porton Down,UK ² BEI Resources;Manassas,VA
	3 7 0 8	
	3 7 0 9	
	1 0 2 2 9	
	1 0 2 3 0	
	1 0 2 4 5	
	1 0 2 4 7	
	1 0 2 4 8	
	1 0 2 6 0	
	1 2 9 3 8	
パークホルデリア・シュー ドマレイ	1 6 8 8	¹ Health Protection Agency Culture Collections;Porton Down,UK ² BEI Resources;Manassas,VA
	4 8 4 5	
	4 8 4 6	
	6 7 0 0	
	7 3 8 3	
	7 4 3 1	
	8 0 1 6	
	8 7 0 7	
	8 7 0 8	
	1 0 2 7 4	
ブルセラ・アボルタス	6 2 4	¹ Health Protection Agency Culture Collections;Porton Down,UK ² BEI Resources;Manassas,VA
	1 4 0 8	
	3 6 0 5	
	4 4 8 7	
	5 0 5 9	
	7 4 7 0	
	7 4 7 1	
	7 4 7 2	
	8 0 3 8	
	8 2 0 0	
	3 5 1 1	
	3 6 0 5	
	8 2 0 0	

10

20

30

40

【表 6－2】

ブルセラ・メリテンシス	8 2 2 3	¹ Health Protection Agency Culture Collections;Porton Down,UK ² BEI Resources;Manassas,VA
	8 3 3 4	
	8 6 3 1	
	8 6 3 2	
	1 0 2 0 0	
	1 0 5 0 2	
	1 1 3 6 1	
ブルセラ・スイス	3 1 4 2	¹ Health Protection Agency Culture Collections;Porton Down,UK ² BEI Resources;Manassas,VA
	3 1 4 3	
	4 4 9 0	
	5 0 6 1	
	1 0 0 9 5	
	1 0 0 9 8	
	1 0 3 8 5	
	1 0 5 1 0	
	1 0 5 1 1	
	1 0 3 6 4	
フランシセラ・ツラレンシ ス	6 4 3	¹ Health Protection Agency Culture Collections;Porton Down,UK ² BEI Resources;Manassas,VA
	6 4 4	
	6 4 5	
エルシニア・ペステイス	C O 9 2	¹ Health Protection Agency Culture Collections;Porton Down,UK ² BEI Resources;Manassas,VA ³ Lovelace Respiratory Research Institute:Albuquerque,NM
	1 6	
	1 7	
	2 0	
	6 3 7	
	6 3 9	
	6 4 0	
	8 7 7 5	
	1 0 0 2 9	
	1 0 0 3 0	

10

20

30

【0053】

インビトロ感受性試験方法（適切な場合）

試験は、CLSIガイドラインによって概説される培養液微量希釈方法論を利用して行った。簡潔に述べると、試験は、0.2 mL／ウェルのアッセイ容量を有する96ウェル、U底マイクロプレートを使用して行った。適切な培養液及び試験化合物の2倍希釈物を含有するプレートに、細菌薬剤の 5.0×10^5 CFU／mL（ 5.0×10^4 CFU／ウェル）の標的濃度で接種し、その後、薬剤に応じて、24～72時間インキュベートした。インキュベート後、プレートを視覚的に読み取り、個々のウェルを、混濁、部分的な清澄、または完全な清澄に関して採点した。MICは、生命体の成長を視覚的に阻害した薬物の最も低い濃度（ μ g／mL）として報告した。成長培地、接種物調製、及びインキュベート条件を、以下の表7に提供する。

40

【表 7】

表 7. 成長培地、接種物調製、及びインキュベート条件

生命体	培地	接種物	インキュベート
バシラス・アンスラシス	CAMHB	直接コロニー懸濁	37℃、約18時間
ブルセラ・アボルタス	ブルセラ培養液 pH7.1±0.1	成長方法	37℃、48時間
ブルセラ・メリテンシス	ブルセラ培養液 pH7.1±0.1	成長方法	37℃、48時間
ブルセラ・スイス	ブルセラ培養液 pH7.1±0.1	成長方法	37℃、48時間
パークホルデリア・マレイ	CAMHB	成長方法	37℃、約18時間
パークホルデリア・シュ ードマレイ	CAMHB	成長方法	37℃、約18時間
フランシセラ・ツラレン シス	CAMHB+2% IsoVitale X (商標)	直接コロニー懸濁	37℃、 48～72時間
エルシニア・ペスティス	CAMHB	成長方法	28℃、 24～48時間

10

【0054】

上で説明されるスクリーンの結果を、表 8 及び 9 に示す。

20

【表 8 - 1】

表 8. 選択細菌に対する化合物 1 及び 3 つの比較物の抗微生物感受性

生命体	化合物 1 の MIC ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	ドキシサイクリンの MIC ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	クロラムフェニコールの MIC ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	レボフロキサシンの MIC ($\mu\text{g}/\text{mL}$)
バークホルデリア・シュードマレイ	32	0.5	16	4
	32	0.5	8	2
	32	0.5	8	2
	64	0.5	16	4
	32	0.063	4	4
	32	0.5	16	4
	32	8	>256	16
	32	0.25	8	8
	64	0.25	8	4
	32	8	64	8
バークホルデリア・マレイ	4	≤ 0.031	4	0.5
	0.25	≤ 0.031	1	≤ 0.125
	4	≤ 0.031	4	0.25
	64	≤ 0.031	1	0.5
	32	0.063	8	0.5
	2	≤ 0.031	8	≤ 0.125
	8	≤ 0.031	4	≤ 0.125
	0.5	≤ 0.031	1	≤ 0.125
	2	≤ 0.031	4	0.5
	2	0.063	4	0.25
ブルセラ・アボルトス	8	0.25	1	0.5
	4	0.25	1	0.25
	8	0.125	1	0.25
	4	0.125	2	0.25
	4	0.25	2	0.25
	0.063	0.063	0.5	0.25
	1	0.25	2	0.25
	0.5	0.063	1	0.25
	1	0.063	2	0.25
	16	0.5	4	0.5
エルシニア・ペステリス	2	0.5	4	≤ 0.25
	2	0.5	8	≤ 0.25
	2	0.5	8	≤ 0.25
	>64	1	8	0.25
	2	1	4	≤ 0.25
	2	1	2	≤ 0.25
	2	0.5	8	≤ 0.25
	1	0.5	8	0.25
	2	0.5	8	≤ 0.25
	2	1	8	≤ 0.25

10

20

30

40

【表 8 - 2】

フランシセラ・ツラレンシス	1 6	4	2	≤ 0.125
	8	1	2	≤ 0.125
	1 6	2	1	≤ 0.125
バシラス・アン スラシス	0.5	≤ 0.031	8	≤ 0.25
	0.125	≤ 0.031	8	≤ 0.25
	0.125	≤ 0.031	4	≤ 0.25
	0.25	≤ 0.031	8	≤ 0.25
	0.5	≤ 0.031	4	≤ 0.25
	0.125	≤ 0.031	8	≤ 0.25
	1	≤ 0.031	8	≤ 0.25
	0.5	≤ 0.031	8	≤ 0.25
	0.05	≤ 0.031	8	≤ 0.25
	0.125	≤ 0.031	8	≤ 0.25
ブルセラ・メリ テンシス	8	0.25	4	0.5
	8	0.125	2	0.5
	1 6	0.25	8	1
	8	0.25	4	0.25
	8	0.125	4	0.5
	8	0.125	4	0.5
	8	0.125	4	0.5
	8	0.125	2	0.25
	8	0.125	4	0.5
	1 6	0.125	4	0.5
ブルセラ・スイ ス	2	0.063	2	0.5
	1	0.063	1	0.25
	1	0.063	1	0.5
	1	0.125	2	0.5
	1	0.063	2	0.5
	2	0.125	2	0.25
	1	0.063	4	0.5
	1	0.063	2	0.5
	1	0.063	1	0.25
	1	0.063	2	0.5

【表 9】

表 9. 化合物 1 のインビトロ活性 ($\mu\text{g}/\text{ml}$)

生命体	N	範囲	MIC ₅₀	MIC ₉₀
バシラス・アンスラシス	10	0.12~1	0.25	0.5
B. アントラシス	30	0.12~4	0.25	1
ブルセラ・スイス	10	1~2	1	2
バークホルデリア・マレイ	10	0.25~64	2	32
B. マレイ	30	2~32	16	32
バークホルデリア・シュード マレイ	10	32~64	32	64
B. シュードマレイ	28	32~>32	32	>64
フランシセラ・ツラレンシス	27	8~16	16	16
エルシニア・ペスティス	10	1~>64	2	2
Y. ペスティス	30	2~8	4	8

フロントページの続き

(74)代理人 100133765

弁理士 中田 尚志

(72)発明者 フバンド, マイケル

アメリカ合衆国マサチューセッツ州02451, ウォルサム, ゲートハウス・ドライブ 35, ア
ストラゼネカ・アール・アンド・ディー・ボストン

審査官 今村 明子

(56)参考文献 国際公開第2014/114929 (WO, A1)

特表2012-505261 (JP, A)

Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2014年10月 6日, Vol.58, No.12, pp.7595-
7596

Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2014年 6月30日, Vol.58, No.9, pp.5585-5
588

Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2015年 3月30日, Vol.59, No.6, pp.3627-3
629

Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2014年11月10日, Vol.59, No.1(2015), pp.
467-474

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61K 9/00- 9/72

A61K 31/00-31/80

A61K 33/00-33/44

A61K 47/00-47/69

A61P 1/00-43/00

C07D 498/22

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