(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2025-519257
(P2025-519257A)
(43)公表日　令和7年6月24日(2025.6.24)

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ　31/47　(2006.01)		Ａ６１Ｋ	31/47		４Ｃ０８４
Ａ６１Ｐ　43/00　(2006.01)		Ａ６１Ｐ	43/00	１２１	４Ｃ０８６
Ａ６１Ｐ　31/04　(2006.01)		Ａ６１Ｐ	31/04		
Ａ６１Ｋ　45/00　(2006.01)		Ａ６１Ｋ	45/00		
Ａ６１Ｋ　31/407　(2006.01)		Ａ６１Ｋ	31/407		

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全39頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2024-572200(P2024-572200)
(86)(22)出願日　令和5年6月5日(2023.6.5)
(85)翻訳文提出日　令和6年12月23日(2024.12.23)
(86)国際出願番号　PCT/CN2023/098251
(87)国際公開番号　WO2023/236893
(87)国際公開日　令和5年12月14日(2023.12.14)
(31)優先権主張番号　202210639706.7
(32)優先日　令和4年6月7日(2022.6.7)
(33)優先権主張国・地域又は機関
中国(CN)
(81)指定国・地域　AP(BW,CV,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV
最終頁に続く

(71)出願人　521129576
江▲蘇▼▲亞▼虹医▲薬▼科技股▲フン▼有限公司
ＪＩＡＮＧＳＵ ＹＡＨＯＮＧ ＭＥＤＩ ＴＥＣＨ ＣＯ．，ＬＴＤ．
中華人民共和国２２５３１６江▲蘇▼省泰州市▲薬▼城大道一号新▲薬▼▲創▼制基地二期Ｄ幢１００９室
Ｄ－１００９，Ｎｅｗ Ｄｒｕｇ Ｉｎｎｏｖａｔｉｏｎ Ｂａｓｅ，Ｎｏ．１，Ｙａｏｃｈｅｎｇ Ａｖｅｎｕｅ，ＣＭＣ，Ｔａｉｚｈｏｕ，Ｊｉａｎｇｓｕ ２２５３１６，ＣＨＩＮＡ
(71)出願人　522049004
上▲海▼▲亜▼虹医▲薬▼科技有限公司
最終頁に続く

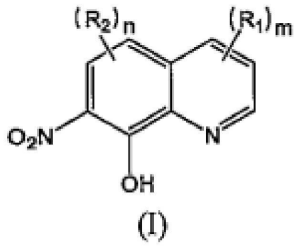
(54)【発明の名称】　ニトロキソリン化合物の、抗細菌剤の効果を高める際における使用

(57)【要約】
本発明は、抗細菌剤の効果を高める際におけるニトロキソリン化合物の使用に関する。特に、本発明は、抗細菌剤の抗細菌効果を高める際における式(I)によって表される化合物又はその薬学的に許容される塩の使用に関する。本発明の式(I)によって表される化合物を抗細菌剤と組み合わせて使用すると、抗細菌剤に対して相乗又は相加効果を生じることができ、それによって抗細菌効果、特に多剤薬剤耐性株の抗細菌効果が高まる。

10

20

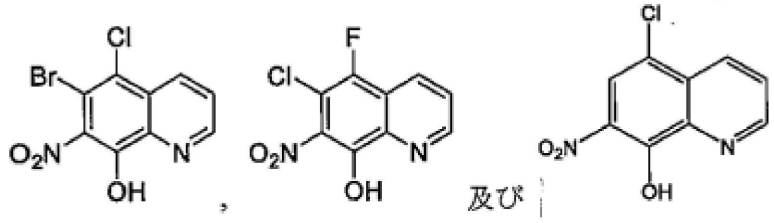
【特許請求の範囲】
【請求項１】
式(I)の化合物又はその薬学的に許容される塩及び少なくとも1種の抗細菌剤を有効成分として、薬学的に許容される担体又は賦形剤と共に含む医薬組成物。
【化１】



(I)

[式中、
R_1はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、アミノ、ヒドロキシ、チオール、シアノ、ニトロ、オキソ、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール及びヘテロアリールからなる群から選択され、好ましくは、水素、ハロゲン、$C_{1～10}$アルキル、$C_{1～10}$アルコキシ、$C_{1～10}$ハロアルキル、$C_{1～10}$ヒドロキシアルキル、$C_{1～10}$アミノアルキル、$C_{3～10}$シクロアルキル、3～10員のヘテロシクリル、$C_{6～14}$アリール及び5～14員のヘテロアリールからなる群から選択され、より好ましくは、水素、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、$C_{1～6}$ヒドロキシアルキル、$C_{1～6}$アミノアルキル、$C_{3～6}$シクロアルキル、3～6員のヘテロシクリル、$C_{6～10}$アリール及び5～10員のヘテロアリールからなる群から選択され、更に好ましくは、水素、ハロゲン、$C_{1～6}$アルキル、$C_{1～6}$アルコキシ及び$C_{1～6}$ハロアルキルからなる群から選択され、最も好ましくは、水素であり、
R_2はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、アミノ、ヒドロキシ、チオール、シアノ、ニトロ、オキソ、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール及びヘテロアリールからなる群から選択され、好ましくは、水素、ハロゲン、$C_{1～10}$アルキル、$C_{1～10}$アルコキシ、$C_{1～10}$ハロアルキル、$C_{1～10}$ヒドロキシアルキル、$C_{1～10}$アミノアルキル、$C_{3～10}$シクロアルキル、3～10員のヘテロシクリル、$C_{6～14}$アリール及び5～14員のヘテロアリールからなる群から選択され、より好ましくは、水素、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、$C_{1～6}$ヒドロキシアルキル、$C_{1～6}$アミノアルキル、$C_{3～6}$シクロアルキル、3～6員のヘテロシクリル、$C_{6～10}$アリール及び5～10員のヘテロアリールからなる群から選択され、更に好ましくは、水素、ハロゲン、$C_{1～6}$アルキル、$C_{1～6}$アルコキシ及び$C_{1～6}$ハロアルキルからなる群から選択され、最も好ましくは、ハロゲンであり、
nは、0、1又は2、好ましくは1又は2であり、
mは、0、1、2又は3、好ましくは0又は1である]
【請求項２】
式(I)の化合物中、R_1がそれぞれ独立して水素であり、R_2がそれぞれ独立してハロゲンであり、nが1又は2であり、mが1である、請求項1に記載の医薬組成物。
【請求項３】
式(I)の化合物が、

【化２】



からなる群から選択される、請求項1又は2に記載の医薬組成物。

【請求項４】

抗細菌剤が、カルバペネム抗生物質、ポリペプチド抗生物質、フルオロキノロン抗生物質、非フルオロキノロン抗生物質、アミノグリコシド抗生物質及びグリコペプチド抗生物質からなる群から選択される1種又は複数であり、カルバペネム抗生物質が例えばメロペネムであり、ポリペプチド抗生物質が例えばポリミキシンであり、フルオロキノロン抗生物質が例えばレボフロキサシンであり、非フルオロキノロン抗生物質が例えばナリジクス酸又はネモノキサシンであり、アミノグリコシド抗生物質が例えばゲンタマイシンであり、グリコペプチド抗生物質が例えばバンコマイシンであり、抗細菌剤が、好ましくはカルバペネム抗生物質及びポリペプチド抗生物質からなる群から選択され、より好ましくはポリミキシン及びメロペネムからなる群から選択される、請求項1から3のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項５】

医薬組成物が、抗細菌性医薬組成物であり、細菌が、好ましくはエシェリキア属の株から選択され、エシェリキア属の株が、好ましくは大腸菌であり、大腸菌が、非耐性大腸菌及び/又は耐性大腸菌、好ましくは耐性大腸菌、より好ましくはカルバペネム耐性大腸菌、キノロン耐性大腸菌、アミノグリコシド耐性大腸菌及びグリコペプチド耐性大腸菌の1種又は複数である、請求項1から4のいずれか一項に記載の医薬組成物。

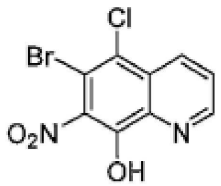
【請求項６】

医薬組成物が、抗細菌性医薬組成物であり、細菌が、好ましくはアシネトバクター属の株から選択され、アシネトバクター属の株が、好ましくはアシネトバクター・バウマニであり、アシネトバクター・バウマニが、非耐性アシネトバクター・バウマニ及び/又は耐性アシネトバクター・バウマニ、好ましくは耐性アシネトバクター・バウマニ、より好ましくはカルバペネム耐性アシネトバクター・バウマニである、請求項1から4のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項７】

式(I)の化合物が、

【化３】

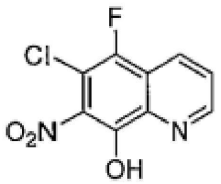


であり、抗細菌剤が、メロペネム及びポリミキシンからなる群から選択される、請求項1から6のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項８】

式(I)の化合物が、

【化４】

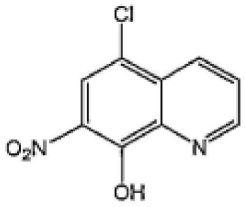


であり、抗細菌剤が、ポリミキシン及びメロペネムからなる群、特にポリミキシンから選択される、請求項1から6のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項９】

式(I)の化合物が、

【化５】



であり、抗細菌剤が、ポリミキシン及びメロペネムからなる群、特にメロペネムから選択される、請求項1から6のいずれか一項に記載の医薬組成物。

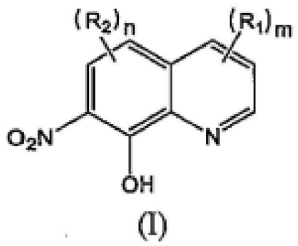
【請求項１０】

細菌感染症、特に多剤耐性細菌感染症の処置用医薬の調製における、請求項1から9のいずれか一項に記載の医薬組成物の使用。

【請求項１１】

抗細菌剤の抗細菌効果を高めるための医薬の調製における式(I)の化合物若しくはその薬学的に許容される塩又はそれを含む医薬組成物の使用。

【化６】



(I)

[式中、

R_1はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、アミノ、ヒドロキシ、チオール、シアノ、ニトロ、オキソ、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール及びヘテロアリールからなる群から選択され、好ましくは、水素、ハロゲン、$C_{1\sim10}$アルキル、$C_{1\sim10}$アルコキシ、$C_{1\sim10}$ハロアルキル、$C_{1\sim10}$ヒドロキシアルキル、$C_{1\sim10}$アミノアルキル、$C_{3\sim10}$シクロアルキル、3～10員のヘテロシクリル、$C_{6\sim14}$アリール及び5～14員のヘテロアリールからなる群から選択され、より好ましくは、水素、ハロゲン、$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{1\sim6}$アルコキシ、$C_{1\sim6}$ハロアルキル、$C_{1\sim6}$ヒドロキシアルキル、$C_{1\sim6}$アミノアルキル、$C_{3\sim6}$シクロアルキル、3～6員のヘテロシクリル、$C_{6\sim10}$アリール及び5～10員のヘテロアリールからなる群から選択され、更に好ましくは、水素、ハロゲン、$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{1\sim6}$アルコキシ及び$C_{1\sim6}$ハロアルキルからなる群から選択され、最も好ましくは、水素であり、

R_2はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、アミノ、ヒドロキシ、チオール、シアノ、ニ

トロ、オキソ、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール及びヘテロアリールからなる群から選択され、好ましくは、水素、ハロゲン、$C_{1～10}$アルキル、$C_{1～10}$アルコキシ、$C_{1～10}$ハロアルキル、$C_{1～10}$ヒドロキシアルキル、$C_{1～10}$アミノアルキル、$C_{3～10}$シクロアルキル、3～10員のヘテロシクリル、$C_{6～14}$アリール及び5～14員のヘテロアリールからなる群から選択され、より好ましくは、水素、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、$C_{1～6}$ヒドロキシアルキル、$C_{1～6}$アミノアルキル、$C_{3～6}$シクロアルキル、3～6員のヘテロシクリル、$C_{6～10}$アリール及び5～10員のヘテロアリールからなる群から選択され、更に好ましくは、水素、ハロゲン、$C_{1～6}$アルキル、$C_{1～6}$アルコキシ及び$C_{1～6}$ハロアルキルからなる群から選択され、最も好ましくは、ハロゲンであり、

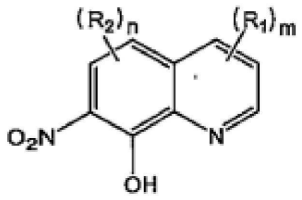
nは、0、1又は2、好ましくは1又は2であり、

mは、0、1、2又は3、好ましくは0又は1である]

【請求項１２】

式(I)の化合物若しくはその薬学的に許容される塩又はそれを含む医薬組成物を少なくとも1種の抗細菌剤と組み合わせた、抗細菌剤の抗細菌効果を高めるための医薬の調製における使用。

【化７】



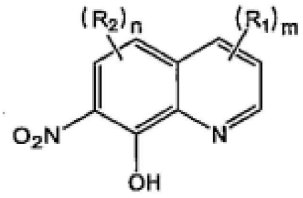
(I)

[式中、

R_1はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、アミノ、ヒドロキシ、チオール、シアノ、ニトロ、オキソ、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール及びヘテロアリールからなる群から選択され、好ましくは、水素、ハロゲン、$C_{1～10}$アルキル、$C_{1～10}$アルコキシ、$C_{1～10}$ハロアルキル、$C_{1～10}$ヒドロキシアルキル、$C_{1～10}$アミノアルキル、$C_{3～10}$シクロアルキル、3～10員のヘテロシクリル、$C_{6～14}$アリール及び5～14員のヘテロアリールからなる群から選択され、より好ましくは、水素、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、$C_{1～6}$ヒドロキシアルキル、$C_{1～6}$アミノアルキル、$C_{3～6}$シクロアルキル、3～6員のヘテロシクリル、$C_{6～10}$アリール及び5～10員のヘテロアリールからなる群から選択され、更に好ましくは、水素、ハロゲン、$C_{1～6}$アルキル、$C_{1～6}$アルコキシ及び$C_{1～6}$ハロアルキルからなる群から選択され、最も好ましくは、水素であり、

R_2はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、アミノ、ヒドロキシ、チオール、シアノ、ニトロ、オキソ、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール及びヘテロアリールからなる群から選択され、好ましくは、水素、ハロゲン、$C_{1～10}$アルキル、$C_{1～10}$アルコキシ、$C_{1～10}$ハロアルキル、$C_{1～10}$ヒドロキシアルキル、$C_{1～10}$アミノアルキル、$C_{3～10}$シクロアルキル、3～10員のヘテロシクリル、$C_{6～14}$アリール及び5～14員のヘテロアリールからなる群から選択され、より好ましくは、水素、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、$C_{1～6}$ヒドロキシアルキル、$C_{1～6}$アミノアルキル、$C_{3～6}$シクロアルキル、3～6員のヘテロシクリル、$C_{6～10}$アリール及び5～10員のヘテロアリールからなる群から選択され、更に好ましくは、水素、ハロゲン、$C_{1～6}$アルキル、$C_{1～6}$アルコキシ及び$C_{1～6}$ハロアルキルからなる群から選択され、最も

好ましくは、ハロゲンであり、
nは、0、1又は2、好ましくは1又は2であり、
mは、0、1、2又は3、好ましくは0又は1である]
【請求項１３】
式(I)の化合物若しくはその薬学的に許容される塩又はそれを含む医薬組成物を少なくとも1種の抗細菌剤と組み合わせた、細菌感染症、特に多剤耐性細菌感染症の処置用医薬の調製における使用。
【化８】



(I)

[式中、
R_1はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、アミノ、ヒドロキシ、チオール、シアノ、ニトロ、オキソ、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール及びヘテロアリールからなる群から選択され、好ましくは、水素、ハロゲン、$C_{1\sim10}$アルキル、$C_{1\sim10}$アルコキシ、$C_{1\sim10}$ハロアルキル、$C_{1\sim10}$ヒドロキシアルキル、$C_{1\sim10}$アミノアルキル、$C_{3\sim10}$シクロアルキル、3～10員のヘテロシクリル、$C_{6\sim14}$アリール及び5～14員のヘテロアリールからなる群から選択され、より好ましくは、水素、ハロゲン、$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{1\sim6}$アルコキシ、$C_{1\sim6}$ハロアルキル、$C_{1\sim6}$ヒドロキシアルキル、$C_{1\sim6}$アミノアルキル、$C_{3\sim6}$シクロアルキル、3～6員のヘテロシクリル、$C_{6\sim10}$アリール及び5～10員のヘテロアリールからなる群から選択され、更に好ましくは、水素、ハロゲン、$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{1\sim6}$アルコキシ及び$C_{1\sim6}$ハロアルキルからなる群から選択され、最も好ましくは、水素であり、
R_2はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、アミノ、ヒドロキシ、チオール、シアノ、ニトロ、オキソ、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール及びヘテロアリールからなる群から選択され、好ましくは、水素、ハロゲン、$C_{1\sim10}$アルキル、$C_{1\sim10}$アルコキシ、$C_{1\sim10}$ハロアルキル、$C_{1\sim10}$ヒドロキシアルキル、$C_{1\sim10}$アミノアルキル、$C_{3\sim10}$シクロアルキル、3～10員のヘテロシクリル、$C_{6\sim14}$アリール及び5～14員のヘテロアリールからなる群から選択され、より好ましくは、水素、ハロゲン、$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{1\sim6}$アルコキシ、$C_{1\sim6}$ハロアルキル、$C_{1\sim6}$ヒドロキシアルキル、$C_{1\sim6}$アミノアルキル、$C_{3\sim6}$シクロアルキル、3～6員のヘテロシクリル、$C_{6\sim10}$アリール及び5～10員のヘテロアリールからなる群から選択され、更に好ましくは、水素、ハロゲン、$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{1\sim6}$アルコキシ及び$C_{1\sim6}$ハロアルキルからなる群から選択され、最も好ましくは、ハロゲンであり、
nは、0、1又は2、好ましくは1又は2であり、
mは、0、1、2又は3、好ましくは0又は1である]
【請求項１４】
式(I)の化合物中、R_1がそれぞれ独立して水素であり、R_2がそれぞれ独立してハロゲンであり、nが1又は2であり、mが1である、請求項12又は13に記載の使用。
【請求項１５】
式(I)の化合物が、

【化９】



からなる群から選択される、請求項12から14のいずれか一項に記載の使用。

【請求項１６】

抗細菌剤が、カルバペネム抗生物質、ポリペプチド抗生物質、フルオロキノロン抗生物質、非フルオロキノロン抗生物質、アミノグリコシド抗生物質及びグリコペプチド抗生物質からなる群から選択される1種又は複数であり、カルバペネム抗生物質が例えばメロペネムであり、ポリペプチド抗生物質が例えばポリミキシンであり、フルオロキノロン抗生物質が例えばレボフロキサシンであり、非フルオロキノロン抗生物質が例えばナリジクス酸又はネモノキサシンであり、アミノグリコシド抗生物質が例えばゲンタマイシンであり、グリコペプチド抗生物質が例えばバンコマイシンであり;抗細菌剤が、好ましくはカルバペネム抗生物質及びポリペプチド抗生物質からなる群から選択され、より好ましくはポリミキシン及びメロペネムからなる群から選択される、請求項12から15のいずれか一項に記載の使用。

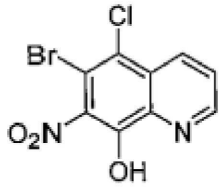
【請求項１７】

細菌が、大腸菌、緑膿菌及びアシネトバクター・バウマニ等グラム陰性細菌;好ましくは、多剤耐性グラム陰性細菌;より好ましくは、多剤耐性大腸菌、緑膿菌及びアシネトバクター・バウマニ等カルバペネム抗生物質に耐性をもつ多剤耐性細菌である、請求項14から16のいずれか一項に記載の使用。

【請求項１８】

式(I)の化合物が、

【化１０】

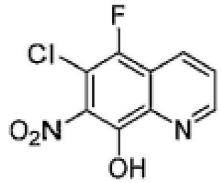


であり、抗細菌剤が、メロペネム及びポリミキシンからなる群から選択される、請求項12から17のいずれか一項に記載の使用。

【請求項１９】

式(I)の化合物が、

【化１１】

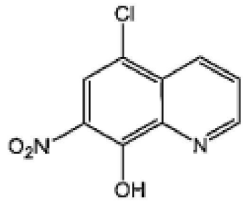


であり、抗細菌剤が、ポリミキシン及びメロペネムからなる群、特にポリミキシンから選択される、請求項12から17のいずれか一項に記載の使用。

【請求項２０】

式(I)の化合物が、

【化１２】



であり、抗細菌剤がメロペネムである、請求項12から17のいずれか一項に記載の使用。

【請求項２１】

式(I)の化合物若しくはその薬学的に許容される塩又はそれを含む医薬組成物が、抗細菌剤と同時、連続又は個別投与される、請求項12から20のいずれか一項に記載の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

本発明は、式(I)のニトロキソリン化合物又はその薬学的に許容される塩の、抗細菌剤の抗細菌効果を高めるための使用、及び式(I)のニトロキソリン化合物又はその薬学的に許容される塩の抗細菌剤と組み合わせた、細菌感染症を処置するための使用に関する。

【背景技術】

【０００２】

感染症は、人間の生命及び健康を脅かすよく見られる発生頻度の高い疾患であり、多臓器疾患の重大な合併症及び死亡原因の一つでもある。抗感染薬の使用によって、感染症による死亡が大幅に減少した。よく使用される抗感染薬としては、β-ラクタム抗生物質、キノロン抗生物質、アミノグリコシド抗生物質等が挙げられ、それらの作用機序には、細菌細胞壁合成の阻害、細胞膜のある種の機能の阻害、タンパク質合成の阻害、核酸合成の阻害、及び葉酸合成の阻害が含まれる。

【０００３】

現時点では、細菌耐性は世界中で重大であり、多剤耐性グラム陰性細菌感染の問題は深刻である。例えば、カルバペネム抗生物質に耐性をもつ大腸菌(Escherichia coli)、緑膿菌(Pseudomonas aeruginosa)、及びアシネトバクター・バウマニ(Acinetobacter baumannii)は臨床実務において広い範囲で蔓延しており、処置するのが難しく、又は処置不可能でさえある。

【０００４】

現在、薬剤耐性と戦う戦略は2つあり、一方は新しい抗微生物薬分子の発見であり、他方は組合せ療法である。

【０００５】

しかし、約20年間、市場に参入する新しい抗微生物薬分子の数の低下が観察された。この低下は、主に高い開発費及び承認に関する規制基準の増加が原因である。

【０００６】

別のアジュバントを既存の抗生物質と組み合わせて使用する場合、既存の抗生物質単独では薬剤耐性細菌感染症を処置することが困難であるという課題を解決することができ、細菌耐性を大いに軽減し、全人類に利益を与えると考えられる。

【先行技術文献】

【特許文献】

【０００７】

【特許文献１】米国特許出願公開第20080312278号

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

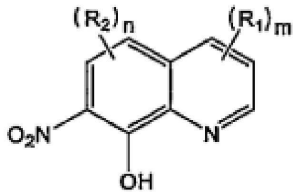
【０００８】

したがって、一態様において、本発明は、式(I)の化合物又はその薬学的に許容される

塩及び少なくとも1種の抗細菌剤を有効成分として、薬学的に許容される担体又は賦形剤と共に含む医薬組成物に関する。

【０００９】

【化１】



(I)

【００１０】

[式中、

R_1はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、アミノ、ヒドロキシ、チオール、シアノ、ニトロ、オキソ、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール及びヘテロアリールからなる群から選択され、

R_2はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、アミノ、ヒドロキシ、チオール、シアノ、ニトロ、オキソ、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール及びヘテロアリールからなる群から選択され、

nは、0、1又は2であり、

mは、0、1、2又は3である]

【００１１】

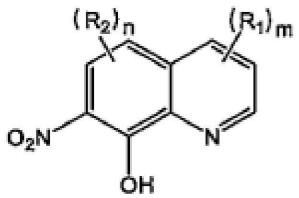
本発明は、医薬組成物の、細菌感染症、特に多剤耐性細菌感染症の処置用医薬の調製における使用にも関する。

【００１２】

別の態様において、本発明は、式(I)の化合物若しくはその薬学的に許容される塩又はそれを含む医薬組成物の、抗細菌剤の抗細菌効果を高めるための医薬の調製における使用に関する。

【００１３】

【化２】



(I)

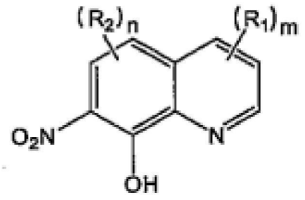
【００１４】

[式中、

R_1はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、アミノ、ヒドロキシ、チオール、シアノ、ニトロ、オキソ、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール及びヘテロアリールからなる群から選択され、

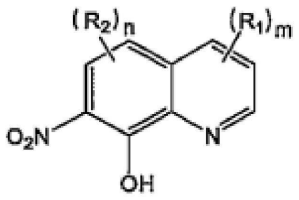
R_2はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、アミノ、ヒドロキシ、チオール、シアノ、ニトロ、オキソ、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール及びヘテロアリール

からなる群から選択され、
nは、0、1又は2であり、
mは、0、1、2又は3である]
【００１５】
別の態様において、本発明は、式(I)の化合物若しくはその薬学的に許容される塩又はそれを含む医薬組成物を少なくとも1種の抗細菌剤と組み合わせた、抗細菌剤の抗細菌効果を高めるための医薬の調製における使用に関する。
【００１６】
【化３】



(I)

【００１７】
[式中、
R_1はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、アミノ、ヒドロキシ、チオール、シアノ、ニトロ、オキソ、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール及びヘテロアリールからなる群から選択され、
R_2はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、アミノ、ヒドロキシ、チオール、シアノ、ニトロ、オキソ、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール及びヘテロアリールからなる群から選択され、
nは、0、1又は2であり、
mは、0、1、2又は3である]
【００１８】
本発明は、式(I)の化合物若しくはその薬学的に許容される塩又はそれを含む医薬組成物を少なくとも1種の抗細菌剤と組み合わせた、細菌感染症、特に多剤耐性細菌感染症の処置用医薬の調製における使用にも関する。
【００１９】
【化４】



(I)

【００２０】
[式中、
R_1はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、アミノ、ヒドロキシ、チオール、シアノ、ニトロ、オキソ、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール及びヘテロアリールからなる群から選択され、
R_2はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、アミノ、ヒドロキシ、チオール、シアノ、ニ

トロ、オキソ、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール及びヘテロアリールからなる群から選択され、
nは、0、1又は2であり、
mは、0、1、2又は3である]

【００２１】

好ましい実施形態において、本発明の式(I)の化合物中、R_1は、水素、ハロゲン、$C_{1\sim10}$アルキル、$C_{1\sim10}$アルコキシ、$C_{1\sim10}$ハロアルキル、$C_{1\sim10}$ヒドロキシアルキル、$C_{1\sim10}$アミノアルキル、$C_{3\sim10}$シクロアルキル、3～10員のヘテロシクリル、$C_{6\sim14}$アリール及び5～14員のヘテロアリールからなる群から選択される。

【００２２】

別の好ましい実施形態において、本発明の式(I)の化合物中、R_1は、水素、ハロゲン、$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{1\sim6}$アルコキシ、$C_{1\sim6}$ハロアルキル、$C_{1\sim6}$ヒドロキシアルキル、$C_{1\sim6}$アミノアルキル、$C_{3\sim6}$シクロアルキル、3～6員のヘテロシクリル、$C_{6\sim10}$アリール及び5～10員のヘテロアリールからなる群から選択される。

【００２３】

別の好ましい実施形態において、本発明の式(I)の化合物中、R_1は、水素、ハロゲン、$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{1\sim6}$アルコキシ及び$C_{1\sim6}$ハロアルキルからなる群から選択される。

【００２４】

特に好ましい実施形態において、本発明の式(I)の化合物中、R_1は、水素から選択される。

【００２５】

別の好ましい実施形態において、本発明の式(I)の化合物中、R_2は、水素、ハロゲン、$C_{1\sim10}$アルキル、$C_{1\sim10}$アルコキシ、$C_{1\sim10}$ハロアルキル、$C_{1\sim10}$ヒドロキシアルキル、$C_{1\sim10}$アミノアルキル、$C_{3\sim10}$シクロアルキル、3～10員のヘテロシクリル、$C_{6\sim14}$アリール及び5～14員のヘテロアリールからなる群から選択される。

【００２６】

別の好ましい実施形態において、本発明の式(I)の化合物中、R_2は、水素、ハロゲン、$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{1\sim6}$アルコキシ、$C_{1\sim6}$ハロアルキル、$C_{1\sim6}$ヒドロキシアルキル、$C_{1\sim6}$アミノアルキル、$C_{3\sim6}$シクロアルキル、3～6員のヘテロシクリル、$C_{6\sim10}$アリール及び5～10員のヘテロアリールからなる群から選択される。

【００２７】

別の好ましい実施形態において、本発明の式(I)の化合物中、R_2は、水素、ハロゲン、$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{1\sim6}$アルコキシ及び$C_{1\sim6}$ハロアルキルからなる群から選択される。

【００２８】

特に好ましい実施形態において、本発明の式(I)の化合物中、R_2はハロゲンである。

【００２９】

具体的な実施形態において、本発明の式(I)の化合物中、nは、1又は2である。

【００３０】

別の具体的な実施形態において、本発明の式(I)の化合物中、mは、0又は1である。

【００３１】

特に好ましい実施形態において、本発明の式(I)の化合物中、R_1はそれぞれ独立して水素であり、R_2はそれぞれ独立してハロゲンであり、nは1又は2であり、mは1である。

【００３２】

別の好ましい実施形態において、本発明の式(I)の化合物は、

【００３３】

【化５】



【００３４】
からなる群から選択される。
【００３５】
別の好ましい実施形態において、本発明の抗細菌剤は、カルバペネム抗生物質、ポリペプチド抗生物質、フルオロキノロン抗生物質、非フルオロキノロン抗生物質、アミノグリコシド抗生物質及びグリコペプチド抗生物質からなる群から選択される1種又は複数である。
【００３６】
具体的な実施形態において、カルバペネム抗生物質はメロペネムである。
【００３７】
別の具体的な実施形態において、ポリペプチド抗生物質はポリミキシンである。
【００３８】
別の具体的な実施形態において、フルオロキノロン抗生物質はレボフロキサシンである。
【００３９】
別の具体的な実施形態において、非フルオロキノロン抗生物質は、ナリジクス酸又はネモノキサシンである。
【００４０】
別の具体的な実施形態において、アミノグリコシド抗生物質はゲンタマイシンである。
【００４１】
別の具体的な実施形態において、グリコペプチド抗生物質はバンコマイシンである。
【００４２】
好ましい実施形態において、本発明の抗細菌剤は、カルバペネム抗生物質及びポリペプチド抗生物質からなる群から選択される。
【００４３】
別の具体的な実施形態において、本発明の抗細菌剤は、ポリミキシン及びメロペネムからなる群から選択される。
【００４４】
好ましい実施形態において、本発明による医薬組成物は抗細菌性医薬組成物である。
【００４５】
別の好ましい実施形態において、本発明の細菌は、大腸菌、緑膿菌及びアシネトバクター・バウマニ等グラム陰性細菌;好ましくは、多剤耐性グラム陰性細菌;より好ましくは、多剤耐性大腸菌、緑膿菌及びアシネトバクター・バウマニ等カルバペネム抗生物質に耐性をもつ多剤耐性細菌である。
【００４６】
具体的な実施形態において、本発明の細菌は、エシェリキア属(Escherichia)の株から選択され、エシェリキア属の株は、好ましくは大腸菌であり、大腸菌は、非耐性大腸菌及び/又は耐性大腸菌、好ましくは耐性大腸菌、より好ましくはカルバペネム耐性大腸菌、キノロン耐性大腸菌、アミノグリコシド耐性大腸菌及びグリコペプチド耐性大腸菌の1種又は複数である。
【００４７】
別の具体的な実施形態において、本発明の細菌は、好ましくはアシネトバクター属の株から選択され、アシネトバクター属の株は、好ましくはアシネトバクター・バウマニであ

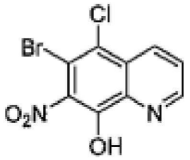
り、アシネトバクター・バウマニは、非耐性アシネトバクター・バウマニ及び/又は耐性アシネトバクター・バウマニ、好ましくは耐性アシネトバクター・バウマニ、より好ましくはカルバペネム耐性アシネトバクター・バウマニである。

【００４８】

具体的な実施形態において、本発明による医薬組成物又は使用で、式(I)の化合物は、

【００４９】

【化６】



【００５０】

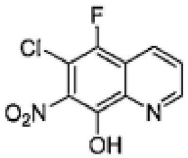
であり、抗細菌剤は、メロペネム及びポリミキシンからなる群から選択される。

【００５１】

別の具体的な実施形態において、本発明による医薬組成物又は使用で、式(I)の化合物は、

【００５２】

【化７】



【００５３】

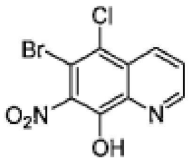
であり、抗細菌剤は、ポリミキシン及びメロペネムからなる群、特にポリミキシンから選択される。

【００５４】

別の具体的な実施形態において、本発明による医薬組成物又は使用で、式(I)の化合物は、

【００５５】

【化８】



【００５６】

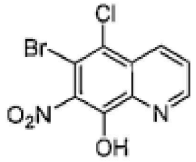
であり、抗細菌剤はポリミキシンである。

【００５７】

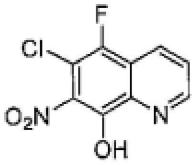
別の具体的な実施形態において、本発明による医薬組成物又は使用で、式(I)の化合物は、

【００５８】

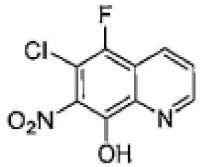
【化９】



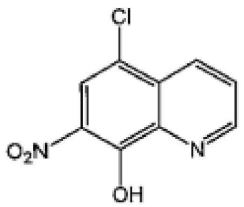
【００５９】
であり、抗細菌剤はメロペネムである。
【００６０】
別の具体的な実施形態において、本発明による医薬組成物又は使用で、式(I)の化合物は、
【００６１】
【化１０】



【００６２】
であり、抗細菌剤はポリミキシンである。
【００６３】
別の具体的な実施形態において、本発明による使用で、式(I)の化合物は、
【００６４】
【化１１】

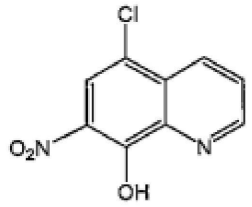


【００６５】
であり、抗細菌剤はメロペネムである。
【００６６】
別の具体的な実施形態において、本発明による医薬組成物又は使用で、式(I)の化合物は、
【００６７】
【化１２】

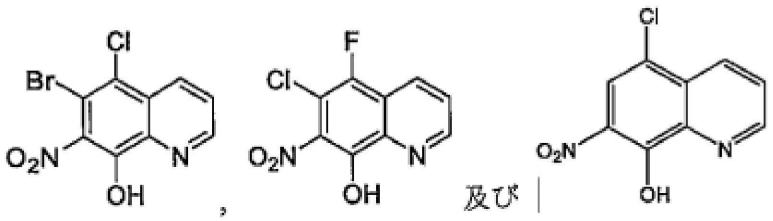


【００６８】
であり、抗細菌剤はポリミキシンである。
【００６９】
別の具体的な実施形態において、本発明による使用で、式(I)の化合物は、

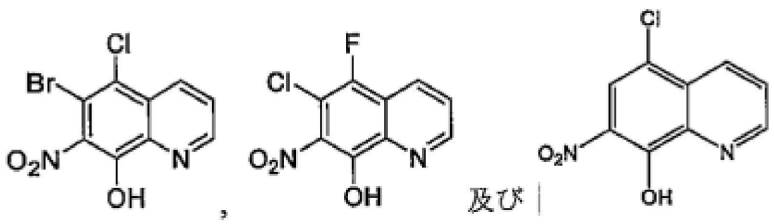
【００７０】
【化１３】



【００７１】
であり、抗細菌剤はメロペネムである。
【００７２】
具体的な実施形態において、本発明による使用で、式(I)の化合物若しくはその薬学的に許容される塩又はそれを含む医薬組成物は、抗細菌剤と同時、連続又は個別投与される。
【００７３】
本発明は更に、化合物若しくはその薬学的に許容される塩又はそれを含む医薬組成物の、抗細菌剤の抗細菌効果を高めるための医薬の調製における使用であって、化合物が、
【００７４】
【化１４】

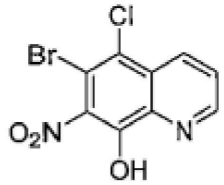


【００７５】
からなる群から選択され、抗細菌剤が、ポリミキシン及びメロペネムからなる群から選択される、使用にも関する。
【００７６】
本発明は、化合物の抗細菌剤と組み合わせた、細菌感染症の処置用医薬の調製における使用であって、化合物が、
【００７７】
【化１５】

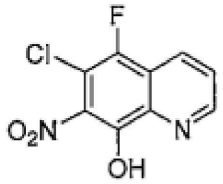


【００７８】
からなる群から選択され、抗細菌剤が、ポリミキシン及びメロペネムからなる群から選択され、細菌感染症が、好ましくは多剤耐性細菌感染症である、使用にも関する。
【００７９】
本発明は更に、化合物
【００８０】

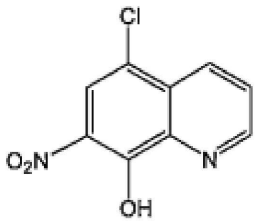
【化１６】



【００８１】
及びポリミキシン又はメロペネムの組合せの、細菌感染症の処置用医薬の調製における使用であって、細菌感染症が、好ましくは多剤耐性細菌感染症であり、細菌が、好ましくはアシネトバクター・バウマニ、より好ましくは耐性アシネトバクター・バウマニ、特に好ましくはカルバペネム耐性アシネトバクター・バウマニである、使用にも関する。
【００８２】
本発明は更に、化合物
【００８３】
【化１７】



【００８４】
及びポリミキシン又はメロペネムの組合せの、細菌感染症の処置用医薬の調製における使用であって、細菌感染症が、好ましくは多剤耐性細菌感染症であり、細菌が、好ましくはアシネトバクター・バウマニ、より好ましくは耐性アシネトバクター・バウマニ、特に好ましくはカルバペネム耐性アシネトバクター・バウマニである、使用にも関する。
【００８５】
本発明は更に、化合物
【００８６】
【化１８】



【００８７】
及びメロペネムの組合せの、細菌感染症の処置用医薬の調製における使用であって、細菌感染症が、好ましくは多剤耐性細菌感染症であり、細菌が、好ましくはアシネトバクター・バウマニ及び大腸菌、より好ましくは耐性アシネトバクター・バウマニ及び大腸菌、特に好ましくはカルバペネム耐性アシネトバクター・バウマニ、カルバペネム耐性大腸菌、キノロン耐性大腸菌、アミノグリコシド耐性大腸菌及びグリコペプチド耐性大腸菌である、使用にも関する。
【００８８】
「β-ラクタム抗生物質」という用語は、臨床実務において最もよく使用されるペニシリン及びセファロスポリン、並びにセファロマイシン、チオマイシン、モノバクタム等の

新規開発非定型β-ラクタム抗生物質を含めて、それらの化学構造中にβ-ラクタム環を有する抗生物質の大クラスを指す。

【００８９】

「キノロン抗生物質」という用語は、フロキサシン、オフロキサシン、シプロフロキサシン、フレロキサシン等4-キノロンの基本構造を含む合成抗細菌薬を指す。

【００９０】

「アミノグリコシド抗生物質」という用語は、アミノシクリトール及び1種又は複数のアミノ糖分子がグリコシド結合によって連結されて、グリコシドが形成されている分子構造を有する、ストレプトマイシン、ゲンタマイシン、トブラマイシン、カナマイシン、アミカシン等の抗生物質のクラスを指す。

【００９１】

「カルバペネム抗生物質」という用語は、イミペネム、メロペネム、パニペネム、エルタペネム、ビアペネム、ドリペネム等、チアゾール環の硫黄原子が炭素によって置き換えられており、C_2とC_3の間に不飽和二重結合が存在すること、更に、その6-ヒドロキシエチル側鎖がトランス立体配座であることを除いて、ペニシリンのペニシリン環と同様の構造を有する。

【００９２】

「グラム陰性細菌」という用語は、大腸菌、緑膿菌、プロテウスバチルス・ブルガリス(Proteusbacillus vulgaris)、志賀赤痢菌(Shigella dysenteriae)、クレブシエラ肺炎(Klebsiella pneumoniae)、バクテリウム・ブルゲリ(Bacterium burgeri)、インフルエンザ菌(Haemophilus influenzae)、パラインフルエンザ菌(Haemophilus parainfluenzae)、カタル球菌(Moraxella catarrhalis)、アシネトバクター属(Acinetobacter)、エルシニア属(Yersinia)、レジオネラ・ニューモフィラ(Legionella pneumophila)、百日咳菌(Bordetella pertussis)、パラ百日咳菌(Bordetella parapertussis)、シゲラ属(Shigella)、パスツレラ属(Pasteurella)、コレラ菌(Vibrio cholerae)、腸炎ビブリオ(Vibrio parahaemolyticus)、プレジオモナス・シゲロイデス(Plesiomonas shigelloides)等、グラム染色反応で赤色を示す細菌を指す。

【００９３】

「多剤耐性」という用語は、1種の薬剤に対する耐性並びに異なる構造及び機能を有する多剤に対する交差耐性を指す。「多剤耐性細菌」は、同じクラスの3種にではなく、異なる機序をもつ抗微生物薬(アミノグリコシド、マクロライド、及びβ-ラクタム等)の3クラス以上に耐性をもつ微生物を指す。

【００９４】

「細菌感染症」という用語は、細菌の人体侵入によって引き起こされる感染症を指す。細菌感染症は広範囲の領域を網羅し、局所感染症又は全身感染症とすることができる。局所感染症としては、一部分に限定された細菌感染症、例えばフルンケル、カルブンケル、褥瘡、及び一器官に限定された細菌感染症、例えば肺炎、胃炎、腸炎、皮膚炎が挙げられる。全身感染症としては、菌血症、敗血症、膿敗血症等が挙げられる。「多剤耐性細菌感染症」は、多剤耐性細菌の人体侵入によって引き起こされる感染症を指す。

【００９５】

本明細書ではポリミキシンは、$C_{52}H_{98}N_{16}O_{13}$の分子式を有するポリミキシンEであり、緑膿菌、大腸菌、クレブシエラ肺炎、ヘモフィルス属(Haemophilus)、エンテロバクター属(Enterobacter)、サルモネラ属(Salmonella)、シゲラ属、百日咳菌、パスツレラ属及びビブリオ属(Vibrio)等のグラム陰性細菌に抗細菌効果を及ぼす。ポリミキシンEは、バチルス・ポリミキサ・コリスチン変種によって産生される塩基性ポリペプチド抗生物質であり、グラム陰性細菌に強殺菌効果を及ぼし、さまざまな病原体によって引き起こされる動物摂食疾患を処置することができ、良好な抗細菌スペクトル、高効率及び低毒性を特徴とする。

【００９６】

$C_{17}H_{25}N_3O_5S$の分子式を有する、本明細書に記載されるメロペネムは、髄膜炎及び

肺炎を含めてさまざまな感染症を処置するために使用される、非常に広範囲に及ぶ抗細菌スペクトルをもつ注射用抗生物質である。それは、カルバペネムクラスに属するβ-ラクタム抗生物質である。

【００９７】

「アルキル」は、指定された数の炭素原子を有する直鎖及び分枝鎖基を含めて、飽和脂肪族炭化水素基を指す。アルキルは、一般に1～20個の炭素原子(C_1～C_{20}アルキル)、好ましくは1～12個の炭素原子(C_1～C_{12}アルキル)、より好ましくは1～8個の炭素原子(C_1～C_8アルキル)又は1～6個の炭素原子(C_1～C_6アルキル)又は1～4個の炭素原子(C_1～C_4アルキル)を含む。アルキルの非限定的な例としては、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、tert-ブチル、sec-ブチル、n-ペンチル、1,1-ジメチルプロピル、1,2-ジメチルプロピル、2,2-ジメチルプロピル、1-エチルプロピル、2-メチルブチル、3-メチルブチル、n-ヘキシル、1-エチル-2-メチルプロピル、1,1,2-トリメチルプロピル、1,1-ジメチルブチル、1,2-ジメチルブチル、2,2-ジメチルブチル、1,3-ジメチルブチル、2-エチルブチル、2-メチルペンチル、3-メチルペンチル、4-メチルペンチル、2,3-ジメチルブチル、n-ヘプチル、2-メチルヘキシル、3-メチルヘキシル、4-メチルヘキシル、5-メチルヘキシル、2,3-ジメチルペンチル、2,4-ジメチルペンチル、2,2-ジメチルペンチル、3,3-ジメチルペンチル、2-エチルペンチル、3-エチルペンチル、n-オクチル、2,3-ジメチルヘキシル、2,4-ジメチルヘキシル、2,5-ジメチルヘキシル、2,2-ジメチルヘキシル、3,3-ジメチルヘキシル、4,4-ジメチルヘキシル、2-エチルヘキシル、3-エチルヘキシル、4-エチルヘキシル、2-メチル-2-エチルペンチル、2-メチル-3-エチルペンチル、n-ノニル、2-メチル-2-エチルヘキシル、2-メチル-3-エチルヘキシル、2,2-ジエチルペンチル、n-デシル、3,3-ジエチルヘキシル、2,2-ジエチルヘキシル、及びそれらのさまざまな分枝状異性体が挙げられる。アルキルは、置換アルキルでも非置換アルキルでもよい。置換されているとき、置換基は、いずれの利用可能な接続点において置換されていてよい。アルキルの好適な任意選択の置換基としては、ハロゲン、アミノ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、チオール、カルボキシ、アルコキシカルボニル、オキソ、チオ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ヒドロキシアルキル、アルキルアミノ、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリールが挙げられるが、これらに限定されない。

【００９８】

「アルコキシ」は、-O-(アルキル)基を指し、ここで、アルキルは以上に定義された通りである。アルコキシの非限定的な例としては、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシが挙げられる。アルコキシは、置換アルコキシでも非置換アルコキシでもよい。置換されているとき、置換基は好ましくは、独立して、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アルキルチオ、アルキルアミノ、ハロゲン、チオール、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルオキシ、ヘテロシクリルオキシ、シクロアルキルチオ、ヘテロシクリルチオ、カルボキシ及びアルコキシカルボニルからなる群から選択される1種又は複数の基である。

【００９９】

「ハロアルキル」という用語は、1個又は複数のハロゲンによって置換されているアルキルを指し、ここで、アルキルは以上に定義された通りである。

【０１００】

「ハロアルコキシ」という用語は、1個又は複数のハロゲンによって置換されているアルコキシを指し、ここで、アルコキシは以上に定義された通りである。

【０１０１】

「ヒドロキシ」という用語は、-OH基を指す。

【０１０２】

「ハロゲン」という用語は、フッ素、塩素、臭素又はヨウ素を指す。

【０１０３】
「アミノ」という用語は、-NH_2基を指す。
【０１０４】
「チオール」という用語は、-SH基を指す。
【０１０５】
「医薬組成物」は、本発明による化合物又は他の化学成分を含むその生理学的に/薬学的に許容される塩の1種又は複数、及び生理学的に/薬学的に許容される担体及び賦形剤等の他の成分の混合物を指す。
【０１０６】
「薬学的に許容される塩」という用語は、哺乳類において安全で効果的であり、所望の生物学的活性を有する本発明の化合物の塩を指す。
【０１０７】
本発明の分野における従来の方法に従って、本発明の化合物はアルカリ又は酸と共に、薬学的に許容される塩基付加塩又は酸付加塩を形成することができる。アルカリとしては、無機アルカリ及び有機アルカリが挙げられる。許容される有機アルカリとしては、ジエタノールアミン、エタノールアミン、N-メチルグルカミン、トリエタノールアミン、トロメタミン等が挙げられる。許容される無機アルカリとしては、水酸化アルミニウム、水酸化カルシウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム等が挙げられる。酸としては、無機酸及び有機酸が挙げられる。許容される無機酸としては、塩酸、硫酸、硝酸、リン酸、臭化水素酸等が挙げられる。許容される有機酸としては、酢酸、トリフルオロ酢酸、ギ酸、アスコルビン酸等が挙げられる。
【０１０８】
有効成分を含む医薬組成物は、経口投与に適した形、例えば錠剤、トローチ剤、ロゼンジ剤、水性若しくは油性懸濁液、分散性粉末若しくは顆粒、乳濁液、硬若しくは軟カプセル、シロップ剤又はエリキシル剤をとることができる。経口組成物は、医薬組成物の調製技術におけるいずれかの公知の方法に従って調製されうる。そのような組成物は、心地良く美味な医薬品製剤を提供するために、甘味料、矯味剤、着色料及び保存料からなる群から選択される1種又は複数の成分を含むことができる。錠剤は、有効成分を錠剤の調製に適した非毒性の薬学的に許容される賦形剤と混和して含む。これらの賦形剤は、不活性賦形剤、例えば炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、ラクトース、リン酸カルシウム又はリン酸ナトリウム等;微結晶セルロース、架橋カルボキシメチルセルロースナトリウム、トウモロコシデンプン又はアルギン酸等顆粒化剤及び崩壊剤;デンプン、ゼラチン、ポリビニルピロリドン又はアカシア等結合剤;並びにステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸又はタルク等滑沢剤とすることができる。錠剤は、素錠、又は薬剤風味をマスクすること若しくは胃腸管における有効成分の崩壊及び吸収を遅らせることができ、それによって長期間にわたる持続放出が実現される公知の技法による被覆錠剤とすることができる。例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース若しくはヒドロキシプロピルセルロース等水溶性の風味マスキング材料を使用することができ、又はエチルセルロース、セルロースアセテートブチレート等徐放性材料を使用することができる。
【０１０９】
経口製剤は、有効成分が炭酸カルシウム、リン酸カルシウム若しくはカオリン等不活性固体希釈液と混合される硬ゼラチンカプセルとしても、或いは有効成分がポリエチレングリコール等の水溶性担体又は落花生油、流動パラフィン若しくはオリーブ油等の油媒体と混合される軟ゼラチンカプセルとしても提供されうる。
【０１１０】
水性懸濁液は、有効成分を水性懸濁液の調製に適した賦形剤と混和して含む。そのような賦形剤は、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルピロリドン及びアカシア等懸濁化剤;レシチン等の天然ホスファチド、又はアルキレンオキシドと脂肪酸との縮合生成物、例えばポリオキシエチレンステアレート、又はエチレンオキシドと長鎖脂肪族アル

コールとの縮合生成物、例えばヘプタデカエチレンオキシセタノール、又はエチレンオキシドと脂肪酸及びヘキシトールに由来する部分エステルとの縮合生成物、例えばポリオキシエチレンソルビトールモノオレエート、又はエチレンオキシドと脂肪酸及びヘキシトール無水物に由来する部分エステルとの縮合生成物、例えばポリオキシエチレンソルビタンモノオレエートとすることができる分散剤又は保水剤である。水性懸濁液は、エチルパラベン又はn-プロピルパラベン等1種又は複数の保存料、1種又は複数の着色料、1種又は複数の矯味剤、及びスクロース、サッカリン又はアスパルテーム等の1種又は複数の甘味料も含むことができる。

【０１１１】

油懸濁液は、有効成分を落花生油、オリーブ油、ゴマ油若しくはヤシ油等の植物油、又は流動パラフィン等の鉱油に懸濁することによって製剤化されうる。油懸濁液は、ビーズワックス、固形パラフィン又はセチルアルコール等の増粘剤を含むことができる。上記の甘味料及び矯味剤を添加して、美味な製剤をもたらすことができる。これらの組成物は、ブチル化ヒドロキシアニソール又はα-トコフェロール等抗酸化物質の添加により保存されうる。

【０１１２】

有効成分を分散剤又は湿潤剤、懸濁化剤又は1種若しくは複数の保存料と混和したものは、水の添加による水性懸濁液の調製に適した分散性粉末又は顆粒として調製されうる。好適な分散剤又は湿潤剤及び懸濁化剤は上記の通りである。甘味剤、矯味剤及び着色剤等追加の賦形剤も添加されうる。これらの組成物は、アスコルビン酸等の抗酸化物質の添加により保存される。

【０１１３】

医薬組成物は、水中油型乳濁液の形もとることができる。油相は、オリーブ油若しくは落花生油等の植物油、又は流動パラフィン若しくはその混合物等の鉱油とすることができる。好適な乳化剤は、ダイズレシチン等天然ホスファチド、並びに脂肪酸とヘキシトール無水物とのエステル又は部分エステル、例えばソルビタンモノオレエート、及び前記部分エステルとエチレンオキシドとの縮合生成物、例えばポリオキシエチレンソルビトールモノオレエートとすることができる。乳濁液は、甘味料、矯味剤、保存料及び抗酸化物質も含むことができる。シロップ及びエリキシル剤は、グリセロール、プロピレングリコール、ソルビトール又はスクロース等甘味料を用いて製剤化されうる。そのような製剤は、調整物質、保存料、着色料及び抗酸化物質も含むことができる。

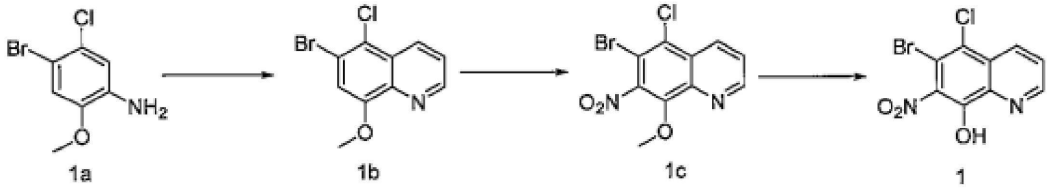
【０１１４】

医薬組成物は、無菌注射用水性溶液の形もとることができる。利用することができる許容されるビヒクル及び溶媒としては、水、リンゲル液及び等張食塩水が挙げられる。無菌注射用製剤は、有効成分が油相に溶解している無菌注射用水中油型マイクロエマルションとすることができる。例えば、有効成分を、まずダイズ油及びレシチンの混合物に溶解することができ、次いで油溶液を水及びグリセロールの混合物に導入し、加工して、マイクロエマルションを形成する。注射用溶液又はマイクロエマルションは、局所ボーラス注射により患者の血流に導入されうる。或いは、溶液又はマイクロエマルションを、本発明の化合物の一定循環濃度を維持するように投与することが有利でありうる。そのような一定濃度を維持するために、連続静脈内送達デバイスが利用されうる。

【０１１５】

医薬組成物は、筋肉内及び皮下投与のために無菌注射用水性又は油性懸濁液の形をとることができる。そのような懸濁液は、公知技法に従って上記の好適な分散剤又は湿潤剤及び懸濁化剤を用いて製剤化されうる。無菌注射用製剤は、1,3-ブタンジオール中で調製された溶液等非毒性の非経口的に許容される希釈液又は溶媒中で調製された無菌注射用溶液又は懸濁液とすることもできる。更に、無菌不揮発油は、溶媒又は懸濁化媒体として容易に使用されうる。このために、合成モノグリセリド又はジグリセリドを含むあらゆる配合用不揮発性油が利用されうる。更に、オレイン酸等の脂肪酸も、注射液の調製において利用されうる。

【０１１６】
薬剤の投与量が、以下の特定の化合物の活性、患者の年齢、患者の体重、患者の全身的健康状態、患者の挙動、患者の食事、投与時間、投与経路、排出速度、薬剤組合せ等の因子を含むがこれらに限定されないさまざまな因子に依存することは当業者に周知である。更に、処置様式等最適な処置、活性化合物の1日用量又は薬学的に許容される塩のタイプは、伝統的な治療レジメンに従って検証されうる。
【０１１７】
先行技術と比較すると、本発明の技術的解決策には以下の利点がある。式(I)の化合物又はその薬学的に許容される塩は、抗細菌剤と組み合わされ、抗細菌剤と組み合わせると細菌、特に多剤耐性細菌、例えばアシネトバクター・バウマニに対して相乗又は相加効果を示し、それによって細菌感染症の処置が容易になり、したがって臨床応用の見込みが幅広い。
【発明を実施するための形態】
【０１１８】
明確な定義がない場合、本発明における技術用語は、当業者によって通常理解されている意味を有する。
【０１１９】
以下で、本発明を実施例によって更に説明するが、本発明は実施例の範囲に限定されない。
【０１２０】
特定の条件を指定しない以下の実施例における実験方法は、従来の方法及び条件に従って又は製品仕様に従って実施される。実施例における公知の試薬、溶媒、及び材料は、当技術分野において公知の方法によって合成することができ、又は市販品である。
【０１２１】
調製例1:6-ブロモ-5-クロロ-7-ニトロキノリン-8-オール(1)の調製
【０１２２】
【化１９】



【０１２３】
工程1:6-ブロモ-5-クロロ-8-メトキシキノリン(1b)の調製
4-ブロモ-5-クロロ-2-メトキシアニリン(1a)(3.80g、16.1mmol)、3-ニトロベンゼンスルホン酸ナトリウム(4.34g、19.3mmol)及びグリセロール(2.96mL、40.2mmol)を、室温で硫酸(70質量%)(40.4mL)に連続添加した。得られた混合物を140℃で4時間撹拌し、室温に冷却した。水性相のpHを、水酸化ナトリウム水性溶液(1.0M)で約8～9に調整した。得られた混合物をジクロロメタン(50.0mL×3)で抽出した。有機相を合わせ、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下で濃縮乾固して、粗製6-ブロモ-5-クロロ-8-メトキシキノリン(1b)(3.80g、粗収率87%)を得た。
【０１２４】
工程2:6-ブロモ-5-クロロ-8-メトキシ-7-ニトロキノリン(1c)の調製
硝酸(65質量%)(8.4mL、198.0mmol)を、0℃で粗製6-ブロモ-5-クロロ-8-メトキシキノリン(1b)(1.80g、6.6mmol)の無水酢酸(30.0mL)溶液にゆっくり滴下して加え、30分間撹拌した。硫酸(98質量%)(1.20mL、22.6mmol)をゆっくり滴下して加えた。反応混合物を0℃で30分間撹拌し、次いで室温に至るまで温め、48時間撹拌し、次いで0℃に冷却した。水性相のpHを、水酸化ナトリウム水性溶液(1.0M)で約8～9に調整

した。得られた混合物を酢酸エチル(50.0mL×3)で抽出した。有機相を合わせ、飽和ブライン(50.0mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(グラジエント溶離、溶離液:石油エーテル/酢酸エチル=9/1→2/1)によって精製して、6-ブロモ-5-クロロ-8-メトキシ-7-ニトロキノリン(1c)(0.551g、収率24%)を得た。

【0125】

工程3:6-ブロモ-5-クロロ-7-ニトロキノリン-8-オール(1)の調製

6-ブロモ-5-クロロ-7-ニトロ-8-メトキシキノリン(1c)(1.65g、5.21mmol)及び塩化リチウム(2.2g、52.4mmol)を、室温でN,N-ジメチルホルムアミド(15.0mL)に添加した。反応混合物を120℃で1時間撹拌し、室温に冷却し、減圧下で濃縮して、有機溶媒を除去した。得られた残渣に水(25.0mL)を添加し、5分間撹拌し、減圧下で濾過した。濾過ケークを水(5.0mL×2)で洗浄し、真空乾燥して、6-ブロモ-5-クロロ-7-ニトロキノリン-8-オール(化合物1)(1.41g、収率89%)を得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.70 (dd, J= 4.4, 1.6 Hz, 1 H), 8.41 (dd, J = 8.6, 1.4 Hz, 1 H), 7.68 (dd, J= 8.4, 4.0 Hz, 1 H).

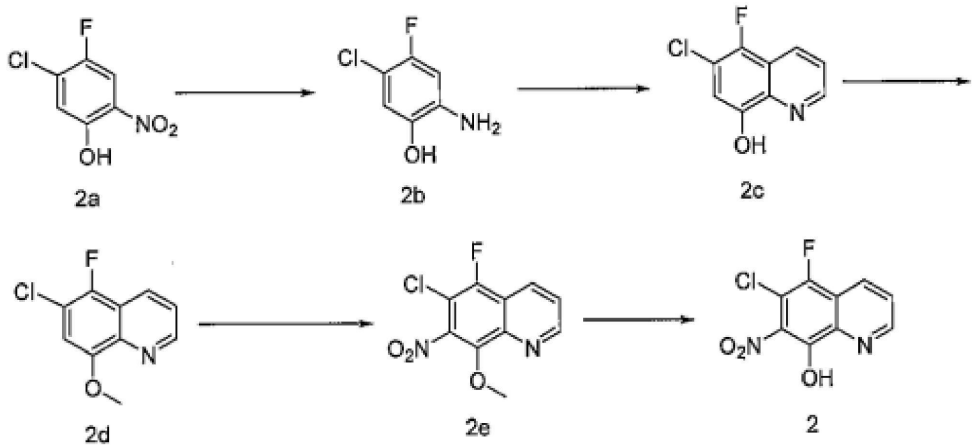
MS計算値: 301.91, 303.91; MS実測値: 303.0, 305.0 $[M+H]^+$.

【0126】

調製例2:6-クロロ-5-フルオロ-7-ニトロキノリン-8-オール(2)の調製

【0127】

【化20】



【0128】

工程1:2-アミノ-4-フルオロ-5-クロロフェノール(2b)の調製

2-ニトロ-4-フルオロ-5-クロロフェノール(2a)(1.92g、10.0mmol)を、室温でテトラヒドロフラン(60.0mL)及び水(60.0mL)の混合物に添加した。亜ジチオン酸ナトリウム(85質量%)(12.3g、60.0mmol)を分割添加した。反応混合物を室温で1時間撹拌し、酢酸エチル(30.0mL×3)で抽出した。有機相を合わせ、飽和ブライン(20.0mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(グラジエント溶離、溶離液:石油エーテル/酢酸エチル=100%/0→3/1)によって精製して、2-アミノ-4-フルオロ-5-クロロフェノール(2b)(0.892g、収率55%)を得た。

【0129】

工程2:5-フルオロ-6-クロロキノリン-8-オール(2c)の調製

2-アミノ-4-フルオロ-5-クロロフェノール(2b)(0.892g、5.5mmol)、3-ニトロベンゼンスルホン酸ナトリウム(1.48g、6.57mmol)及びグリセロール(1.27g、13.8mmol)を、室温で硫酸(70質量%)(8.0mL)に連続添加した。得られた混合物を140℃で4時間撹拌し、室温に冷却した。水性相のpHを、水酸化ナトリウム水性溶液(6.0M)で約8～9に調整した。得られた混合物をジクロロメタン(20.0mL×3)で抽出した。有機相を

合わせ、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(グラジエント溶離、溶離液:石油エーテル/酢酸エチル=100%/0→7/1)によって精製して、5-フルオロ-6-クロロキノリン-8-オール(2c)(0.411g、収率38%)を得た。

【0130】

工程3:5-フルオロ-6-クロロ-8-メトキシキノリン(2d)の調製

ヨウ化メチル(0.17mL、2.73mmol)を、室温で5-フルオロ-6-クロロキノリン-8-オール(2c)(0.411g、2.1mmol)及び炭酸カリウム(0.58g、4.2mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(6.0mL)懸濁液にゆっくり滴下して加えた。得られた混合物を16時間撹拌し、減圧下で濃縮して、有機溶媒を除去した。水(30.0mL)を得られた残渣に添加し、ジクロロメタン(10.0mL×3)で抽出した。有機相を合わせ、飽和ブライン(10.0mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(グラジエント溶離、溶離液:石油エーテル/酢酸エチル=100%/0→3/1)によって精製して、5-フルオロ-6-クロロ-8-メトキシキノリン(2d)(0.412g、収率94%)を得た。

【0131】

工程4:5-フルオロ-6-クロロ-7-ニトロ-8-メトキシキノリン(2e)の調製

硝酸(65質量%)(0.8mL、11.7mmol)を、0℃で5-フルオロ-6-クロロ-8-メトキシキノリン(2d)(0.412g、1.95mmol)の無水酢酸(10.0mL)溶液にゆっくり滴下して加え、10分間撹拌した。硫酸(98質量%)(0.12mL、2.25mmol)をゆっくり滴下して加えた。反応混合物を室温に至るまで温め、16時間撹拌し、0℃に冷却した。水性相のpHを、水酸化ナトリウム水性溶液(6.0M)で約8～9に調整した。得られた混合物をジクロロメタン(20.0mL×3)で抽出した。有機相を合わせ、飽和ブライン(20.0mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(グラジエント溶離、溶離液:石油エーテル/酢酸エチル=100%/0→5/1)によって精製して、5-フルオロ-6-クロロ-7-ニトロ-8-メトキシキノリン(2e)(84.0mg、収率17%)を得た。

【0132】

工程5:5-フルオロ-6-クロロ-7-ニトロキノリン-8-オール(2)の調製

5-フルオロ-6-クロロ-7-ニトロ-8-メトキシキノリン(2e)(84.0mg、0.39mmol)及び塩化リチウム(162.0mg、3.9mmol)を、室温でN,N-ジメチルホルムアミド(2.0mL)に添加した。反応混合物を130℃で1時間撹拌し、室温に冷却し、減圧下で濃縮して、有機溶媒を除去した。得られた残渣に水(2.0mL)を添加し、3分間撹拌し、減圧下で濾過した。得られた濾過ケークを水(0.5mL×2)で洗浄し、真空乾燥して、5-フルオロ-6-クロロ-7-ニトロキノリン-8-オール(化合物2)(77.0mg、収率82%)を得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.69 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.63 (dt, J = 12.8, 6.4 Hz, 1H).

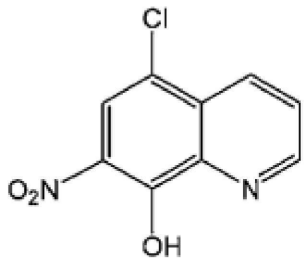
MS計算値: 241.99; MS実測値: 243.1 $[M+H]^+$.

【0133】

調製例3:5-クロロ-7-ニトロ-8-ヒドロキシキノリン(化合物A)の調製

【0134】

【化21】



【０１３５】
化合物Aは公知化合物であり、米国特許出願公開第20080312278号における実施例1の方法に従って調製した。
【０１３６】
試験実施例1　薬剤耐性アシネトバクター・バウマニに対する化合物1のメロペネムと組み合わせた効果
この実験は、アシネトバクター・バウマニ(カルバペネム抗生物質に耐性をもつ株)に対する化合物1のメロペネムと組み合わせた最小発育阻止濃度(MIC)を決定し、併用発育阻止濃度(FIC)指数を計算するように設計される。
【０１３７】
関係した材料及び方法は以下の通りである。
【０１３８】
1.試験化合物
【０１３９】
【表１】

番号	化合物名	バッチ番号	含有量%	供給源
1	化合物1	DD20210033-08-P	98.2	Asieris Pharmaceuticals (Shanghai) Co., Ltd.
2	メロペネム	130506-202004	86.8	China National Institutes for Food and Drug Control

【０１４０】
2.株
試験細菌:アシネトバクター・バウマニの合計9株は、すべてカルバペネム抗生物質(例えば、メロペネム)に耐性をもち、臨床分離株であり、Shanghai Junji Medical Laboratory Co., Ltd.社によって提供される。
【０１４１】
3.薬剤感受性試験方法
臨床検査標準協会(CLSI)の推奨によれば、チェス盤方法によって設計された微量液体希釈法を使用して、上記の株に対する化合物1のメロペネムと組み合わせた最小発育阻止濃度(MIC)を決定し、併用発育阻止濃度(FIC)指数を計算した。
【０１４２】
(1)抗微生物薬の製剤及び薬剤感受性プレートの調製
化合物1をジメチルスルホキシドに溶解して、濃度1280mg/Lの標準原液Iを得た。標準原液Iを滅菌水で512mg/Lに希釈して、勾配希釈第1チューブ溶液Iを得た。勾配希釈第1チューブ溶液Iを滅菌水による1:1勾配希釈にかけて、512～0.25mg/Lの勾配範囲の標準溶液Iを得た。
【０１４３】
メロペネムを滅菌水に溶解して、濃度5120mg/Lの標準原液IIを得た。標準原液IIを滅菌水で1024mg/Lに希釈して、勾配希釈第1チューブ溶液IIを得た。勾配希釈第1チューブ溶液IIを滅菌水による1:1勾配希釈にかけて、1024～0.5mg/Lの勾配範囲の標準溶液IIを得た。
【０１４４】
標準溶液Iの各チューブから、溶液50μLを採取し、薬剤感受性プレートに1行ごとに各行の第2のウェルから始めて添加した(各行において、化合物1の濃度は第2のウェルから最後のウェルへと増加した)。標準溶液IIの各チューブから、溶液50μLを採取し、薬剤感受性プレートに1列ごとに各列の第2のウェルから始めて添加した(各列において、メ

ロペネムの濃度は第2のウェルから最後のウェルへと増加した)。その結果、2種の薬剤の濃度が異なるチェス盤十字形を形成した(ただし、第1の行及び第1の列の交差ウェルには化合物1もメロペネムも存在せず、交差ウェルを除いた第1の行のウェルのみが化合物1を含み、交差ウェルを除いた第1の列のウェルのみがメロペネムを含み、上記のウェルを除いて、残りのウェルは化合物11及びメロペネムを含んだ)。2種の薬剤を等容積で混合した後、勾配範囲をそれぞれ256～0.125mg/L(化合物1)、512～0.25mg/L(メロペネム)に低減した。

【０１４５】

上記のプロセスによれば、薬剤感受性プレートの1種の薬剤のみを含む各ウェル中の薬剤溶液の容積は50μLであり、したがって滅菌水50μLを各ウェルに添加した。滅菌水100μLを第1の行及び第1の列の交差ウェルに添加した。その後、細菌溶液(工程(3)に従って製剤化)100μLを、薬剤感受性プレートのウェルすべてに添加し、混合した。したがって、勾配範囲を128～0.06mg/L(化合物1)及び256～0.125mg/L(メロペネム)に低減した。

【０１４６】

(2)細菌溶液の培養培地:カチオン調整Mueller-Hintonブロス(CAMHB)、BBL社(USA)の製品、バッチ番号9015952

【０１４７】

(3)細菌溶液の製剤方法:直接コロニー懸濁方法に従って、生理食塩水を使用して、終夜培養された試験細菌を0.5McFarland濁度チューブに調製した。次いで、得られた溶液を上記の培養培地で100倍希釈した。得られた細菌溶液100μLを、薬剤感受性プレートの各ウェル中で溶液(100μL)と十分に混合し、最終接種量は10^5CFU/mLであった。

【０１４８】

(4)培養条件:空気中、35±2℃で20時間培養

【０１４９】

4.結果及び評価

(1)実験結果は、CLSI 2019 M100　第29版の標準法に従って決定した。

【０１５０】

(2)併用発育阻止濃度指数の計算式:

FIC=組合せ中の薬剤AのMIC/薬剤A単独のMIC+組合せ中の薬剤BのMIC/薬剤B単独のMIC;

式中、FIC≦0.5は、相乗効果を示す。0.5〈FIC≦1.0は、相加効果を示す。1〈FIC≦2.0は、無関係の効果を示す。FIC〉2は、拮抗効果を示す。

【０１５１】

具体的な実験結果を以下のTable 1(表2)に示す。ここで、アシネトバクター・バウマニは具体的に「カルバペネム耐性アシネトバクター・バウマニ」を指す。

【０１５２】

【表２】

Table 1 化合物１のメロペネムと組み合わせたFIC指数

番号	細菌名	株番号	化合物１(mg/L)		メロペネム (mg/L)		FIC指数	結果
			MIC単独	MIC組合せ	MIC単独	MIC組合せ		
1	アシネトバクター・バウマニ	18-J11-034	4	2	64	16	0.750	相加効果
2	アシネトバクター・バウマニ	18-J15-030	16	8	64	8	0.625	相加効果
3	アシネトバクター・バウマニ	18-J21-095	8	4	64	16	0.750	相加効果
4	アシネトバクター・バウマニ	18-J24-015	8	2	64	32	0.750	相加効果
5	アシネトバクター・バウマニ	18-J40-021	8	4	64	16	0.750	相加効果
6	アシネトバクター・バウマニ	18-J51-052	4	2	32	4	0.625	相加効果
7	アシネトバクター・バウマニ	18-J11-001	8	4	32	8	0.750	相加効果
8	アシネトバクター・バウマニ	18-J11-097	8	4	64	16	0.750	相加効果
9	アシネトバクター・バウマニ	18-J11-002	4	2	64	16	0.750	相加効果

【０１５３】

Table 1(表2)からわかるように、化合物1とメロペネムの組合せは、メロペネムのMICを大幅に低減することができ、アシネトバクター・バウマニ(カルバペネム抗生物質に耐性をもつ株)に対して相加効果を有する。したがって、化合物1とメロペネムの組合せは、細菌感染症の処置をより容易にし、広範囲の臨床応用の見込みがあることがわかる。

【０１５４】

試験実施例2　薬剤耐性アシネトバクター・バウマニに対する化合物1のポリミキシンと組み合わせた効果

この実験は、カルバペネム耐性アシネトバクター・バウマニに対する化合物1のポリミキシンと組み合わせた最小発育阻止濃度(MIC)を決定し、併用発育阻止濃度(FIC)指数を計算するように設計される。

【０１５５】

関係した材料及び方法は以下の通りである。

【０１５６】

1.試験化合物

【０１５７】

【表３】

番号	化合物名	バッチ番号	含有質量%	供給源
1	化合物１	DD20210033-08-P	98.2	Asieris Pharmaceuticals (Shanghai) Co., Ltd.
2	ポリミキシン	130327-200906	75.8	China National Institutes for Food and Drug Control

【０１５８】
2.株
試験細菌:カルバペネム耐性アシネトバクター・バウマニの10株は、臨床分離株であり、Shanghai Junji Medical Laboratory Co., Ltd.社によって提供される。
【０１５９】
3.薬剤感受性試験方法
臨床検査標準協会(CLSI)の推奨によれば、チェス盤方法によって設計された微量液体希釈法を使用して、上記の株に対する化合物1のポリミキシンと組み合わせた最小発育阻止濃度(MIC)を決定し、併用発育阻止濃度(FIC)指数を計算した。
【０１６０】
(1)抗微生物薬の製剤及び薬剤感受性プレートの調製
化合物1をジメチルスルホキシドに溶解して、濃度51200mg/Lの標準原液Iを得た。標準原液Iをジメチルスルホキシドによる1:1勾配希釈にかけて、51200～25mg/Lの濃度範囲の希釈溶液を得た。対応する濃度を滅菌水に添加し、100倍希釈して、512～0.25mg/Lの濃度範囲の標準溶液Iを得た。
【０１６１】
ポリミキシンを滅菌水に溶解して、濃度5120mg/Lの標準原液を得た。ポリミキシン標準原液を滅菌水による1:1勾配希釈にかけて、512～0.25mg/Lの濃度範囲の標準溶液IIを得た。
【０１６２】
実施例1における方法に従って、薬剤感受性プレートを標準溶液I及び標準溶液IIで調製し、特定プロセスをこの場合には反復しない。
【０１６３】
(2)細菌溶液の培養培地:カチオン調整Mueller-Hintonブロス(CAMHB)、BBL社(USA)の製品、バッチ番号9015952
【０１６４】
(3)細菌溶液の製剤方法:直接コロニー懸濁方法に従って、生理食塩水を使用して、終夜培養された試験細菌を0.5McFarland濁度チューブに調製した。次いで、得られた溶液を上記の培養培地で100倍希釈した。得られた細菌溶液100μLを、薬剤感受性プレートの各ウェル中で溶液(100μL)と十分に混合し、最終接種量は10^5CFU/mLであった。
【０１６５】
(4)培養条件:空気中、35±2℃で20時間培養
【０１６６】
4.結果及び評価
(1)実験結果は、CLSI 2020 M100　第30版の標準法に従って決定した。
【０１６７】
(2)併用発育阻止濃度指数の計算式:
FIC=組合せ中の薬剤AのMIC/薬剤A単独のMIC+組合せ中の薬剤BのMIC/薬剤B単独のMIC;
式中、FIC≦0.5は、相乗効果を示す。0.5〈FIC≦1.0は、相加効果を示す。1〈FIC≦2.0は、無関係の効果を示す。FIC〉2は、拮抗効果を示す。
【０１６８】
具体的な実験結果を以下のTable 2(表4)に示す。ここで、アシネトバクター・バウマニは具体的に「カルバペネム耐性アシネトバクター・バウマニ」を指す。
【０１６９】

【表４】

Table 2 化合物１のポリミキシンと組み合わせたFIC指数

番号	細菌名	株番号	化合物１(mg/L)		ポリミキシン(mg/L)		FIC指数	結果
			MIC単独	MIC組合せ	MIC単独	MIC組合せ		
1	*アシネトバクター・バウマニ*	18-J11-034	4	1	0.5	0.125	0.500	相乗効果
2	*アシネトバクター・バウマニ*	18-J15-030	16	1	0.5	0.125	0.313	相乗効果
3	*アシネトバクター・バウマニ*	18-J21-095	8	4	0.25	0.06	0.740	相加効果
4	*アシネトバクター・バウマニ*	18-J24-015	8	1	0.5	0.125	0.375	相乗効果
5	*アシネトバクター・バウマニ*	18-J24-033	4	1	0.5	0.125	0.500	相乗効果
6	*アシネトバクター・バウマニ*	18-J40-021	8	1	1	0.125	0.250	相乗効果
7	*アシネトバクター・バウマニ*	18-J51-052	4	2	0.5	0.125	0.750	相加効果
8	*アシネトバクター・バウマニ*	18-J11-001	8	0.5	0.25	0.06	0.303	相乗効果
9	*アシネトバクター・バウマニ*	18-J11-097	4	0.5	0.25	0.06	0.365	相乗効果
10	*アシネトバクター・バウマニ*	18-J11-002	4	2	0.25	0.06	0.740	相加効果

【０１７０】

Table 2(表4)からわかるように、化合物1とポリミキシンの組合せは、ポリミキシンのMICを大幅に低減することができ、カルバペネム耐性アシネトバクター・バウマニに対して相乗効果を示す。したがって、化合物1とメロペネムの組合せは、細菌感染症の処置をより容易にし、広範囲の臨床応用の見込みがあることがわかる。

【０１７１】

試験実施例3　薬剤耐性アシネトバクター・バウマニに対する化合物2のポリミキシンと組み合わせた効果

この実験は、カルバペネム耐性アシネトバクター・バウマニに対する化合物2のポリミキシンと組み合わせた最小発育阻止濃度(MIC)を決定し、併用発育阻止濃度(FIC)指数を計算するように設計される。

【０１７２】

関係した材料及び方法は以下の通りである。

【０１７３】

1.試験化合物

【０１７４】

【表５】

番号	化合物名	バッチ番号	含有質量%	供給源
1	化合物２	DD033-21-1781	98.44	Asieris Pharmaceuticals (Shanghai) Co., Ltd.
2	ポリミキシン	130327-200906	75.8	China National Institutes for Food and Drug Control

【０１７５】

2.株

試験細菌:カルバペネム耐性アシネトバクター・バウマニの10株は、臨床分離株であり、Shanghai Junji Medical Laboratory Co., Ltd.社によって提供される。

【０１７６】

3.薬剤感受性試験方法

臨床検査標準協会(CLSI)の推奨によれば、チェス盤方法によって設計された微量液体希釈法を使用して、上記の株に対する化合物2のポリミキシンと組み合わせた最小発育阻止濃度(MIC)を決定し、併用発育阻止濃度(FIC)指数を計算した。

【０１７７】

(1)抗微生物薬の製剤及び薬剤感受性プレートの調製

化合物2をジメチルスルホキシドに溶解して、濃度51200mg/Lの標準原液Iを得た。標準原液Iをジメチルスルホキシドによる1:1勾配希釈にかけて、51200～25mg/Lの濃度範囲の希釈溶液を得た。対応する濃度を滅菌水に添加し、100倍希釈して、512～0.25mg/Lの濃度範囲の標準溶液Iを得た。

【０１７８】

ポリミキシンを滅菌水に溶解して、濃度5120mg/Lの標準原液を得た。メロペネム標準原液を滅菌水による1:1勾配希釈にかけて、512～0.25mg/Lの濃度範囲の標準溶液IIを得た。

【０１７９】

実施例1における方法に従って、薬剤感受性プレートを標準溶液I及び標準溶液IIで調製し、特定プロセスをこの場合には反復しない。

【０１８０】

(2)細菌溶液の培養培地:カチオン調整Mueller-Hintonブロス(CAMHB)、BBL社(USA)の製品、バッチ番号9015952

【０１８１】

(3)細菌溶液の製剤方法:直接コロニー懸濁方法に従って、生理食塩水を使用して、終夜培養された試験細菌を0.5McFarland濁度チューブに調製した。次いで、得られた溶液を上記の培養培地で100倍希釈した。得られた細菌溶液100μLを、薬剤感受性プレートの各ウェル中で溶液(100μL)と十分に混合し、最終接種量は10^5CFU/mLであった。

【０１８２】

(4)培養条件:空気中、35±2℃で20時間培養

【０１８３】

4.結果及び評価

(1)実験結果は、CLSI 2020 M100　第30版の標準法に従って決定した。

【０１８４】

(2)併用発育阻止濃度指数の計算式:

FIC=組合せ中の薬剤AのMIC/薬剤A単独のMIC+組合せ中の薬剤BのMIC/薬剤B単独のMIC;

式中、FIC≦0.5は、相乗効果を示す。0.5〈FIC≦1.0は、相加効果を示す。1〈FIC≦

2.0は、無関係の効果を示す。FIC〉2は、拮抗効果を示す。

【０１８５】

具体的な実験結果を以下のTable 3(表6)に示す。ここで、アシネトバクター・バウマニは具体的に「カルバペネム耐性アシネトバクター・バウマニ」を指す。

【０１８６】

【表６】

Table 3 化合物２のポリミキシンと組み合わせたFIC指数

番号	細菌名	株番号	化合物２(mg/L)		ポリミキシン (mg/L)		FIC指数	結果
			MIC単独	MIC組合せ	MIC単独	MIC組合せ		
1	アシネトバクター・バウマニ	18-J11-034	4	1	0.5	0.25	0.750	相加効果
2	アシネトバクター・バウマニ	18-J15-030	4	1	0.5	0.25	0.750	相加効果
3	アシネトバクター・バウマニ	18-J21-095	4	2	0.5	0.25	1.000	相加効果
4	アシネトバクター・バウマニ	18-J24-015	4	1	1	0.25	0.500	相乗効果
5	アシネトバクター・バウマニ	18-J24-033	4	2	1	0.125	0.625	相加効果
6	アシネトバクター・バウマニ	18-J40-021	4	1	1	0.25	0.500	相乗効果
7	アシネトバクター・バウマニ	18-J51-052	4	1	1	0.25	0.500	相乗効果
8	アシネトバクター・バウマニ	18-J11-001	8	1	0.5	0.125	0.375	相乗効果
9	アシネトバクター・バウマニ	18-J11-097	4	0.5	0.5	0.125	0.375	相乗効果
10	アシネトバクター・バウマニ	18-J11-002	4	1	1	0.25	0.500	相乗効果

【０１８７】

Table 3(表6)からわかるように、化合物2とポリミキシンの組合せは、ポリミキシンのMICを大幅に低減することができ、カルバペネム耐性アシネトバクター・バウマニに対して相乗効果又は相加効果を示す。したがって、化合物2とポリミキシンの組合せは、細菌感染症の処置をより容易にし、広範囲の臨床応用の見込みがあることがわかる。

【０１８８】

試験実施例4　薬剤耐性大腸菌に対する化合物Aのメロペネムと組み合わせた効果

この実験は、薬剤耐性大腸菌I(カルバペネム抗生物質に耐性をもつ株)及び薬剤耐性大腸菌II(フルオロキノロン抗生物質、非フルオロキノロン抗生物質、アミノグリコシド抗生物質、グリコペプチド抗生物質及びカルバペネム抗生物質に耐性をもつ株)に対する化合物Aのメロペネムと組み合わせた最小発育阻止濃度(MIC)を決定し、併用発育阻止濃度(FIC)指数を計算するように設計される。

【０１８９】

関係した材料及び方法は以下の通りである。

【０１９０】

1.試験化合物

【０１９１】

【表７】

番号	化合物名	バッチ番号	含有量%	供給源
1	化合物A	PC007-009-PlA	99	Asieris Pharmaceuticals (Shanghai) Co., Ltd.
2	メロペネム	130506-201403	87	China National Institutes for Food and Drug Control

【０１９２】

2.株

試験細菌:薬剤耐性大腸菌I、すなわち薬剤耐性大腸菌18-W09-093、薬剤耐性大腸菌18-W37-025、及び薬剤耐性大腸菌18-W37-032の3株は、Shanghai Junji Medical Laboratory Co., Ltd.社によって提供される。これらの3株はすべてカルバペネム抗生物質 (例えば、メロペネム)に耐性をもつ。

【０１９３】

薬剤耐性大腸菌II、すなわち薬剤耐性大腸菌1864の1株は、School of Pharmacy of Fudan Universityによって提供される。この株は、フルオロキノロン抗生物質(レボフロキサシン等)、非フルオロキノロン抗生物質(ナリジクス酸、ネモノキサシン(nemofloxacin)等)、アミノグリコシド抗生物質(ゲンタマイシン等)、グリコペプチド抗生物質(バンコマイシン等)及びカルバペネム抗生物質(メロペネム等)に耐性をもつ。

【０１９４】

【表８】

番号	薬剤タイプ	薬剤	MIC/(μg/mL)
1	フルオロキノロン抗生物質	レボフロキサシン	32
2	非フルオロキノロン抗生物質	ナリジクス酸	>64
3	非フルオロキノロン抗生物質	ネモノキサシン	>64
4	アミノグリコシド抗生物質	ゲンタマイシン	64
5	グリコペプチド抗生物質	バンコマイシン	>64
6	カルバペネム抗生物質	メロペネム	>64

【０１９５】

3.薬剤感受性試験方法

臨床検査標準協会(CLSI)の推奨によれば、チェス盤方法によって設計された微量液体希釈法を使用して、上記の株に対する化合物Aのメロペネムと組み合わせた最小発育阻止濃度(MIC)を決定し、併用発育阻止濃度(FIC)指数を計算した。

【０１９６】

(1)抗微生物薬の製剤及び薬剤感受性プレートの調製

化合物Aをジメチルスルホキシドに溶解して、濃度1280mg/Lの標準原液Iを得た。標準原液Iを滅菌水で512mg/Lに希釈して、勾配希釈第1チューブ溶液Iを得た。勾配希釈第1チューブ溶液Iを滅菌水による1:1勾配希釈にかけて、512～0.25mg/Lの勾配範囲の標準溶液Iを得た。

【０１９７】

メロペネムを滅菌水に溶解して、濃度5120mg/Lの標準原液IIを得た。標準原液IIを滅菌水で1024mg/Lに希釈して、勾配希釈第1チューブ溶液IIを得た。勾配希釈第1チューブ溶液IIを滅菌水による1:1勾配希釈にかけて、1024～0.5mg/Lの勾配範囲の標準溶

液IIを得た。

【０１９８】

実施例1における方法に従って、薬剤感受性プレートを標準溶液I及び標準溶液IIで調製し、特定プロセスをこの場合には反復しない。

【０１９９】

(2)細菌溶液の培養培地:カチオン調整Mueller-Hintonブロス(CAMHB)、BBL社(USA)の製品、バッチ番号9015952

【０２００】

(3)細菌溶液の製剤方法:直接コロニー懸濁方法に従って、生理食塩水を使用して、終夜培養された試験細菌を0.5McFarland濁度チューブに調製した。次いで、得られた溶液を上記の培養培地で100倍希釈した。得られた細菌溶液100μLを、薬剤感受性プレートの各ウェル中で溶液(100μL)と十分に混合し、最終接種量は10^5CFU/mLであった。

【０２０１】

(4)培養条件:空気中、35±2℃で20時間培養

【０２０２】

4.結果及び評価

(1)実験結果は、CLSI 2019 M100　第29版の標準法に従って決定した。

【０２０３】

(2)併用発育阻止濃度指数の計算式:

FIC=組合せ中の薬剤AのMIC/薬剤A単独のMIC+組合せ中の薬剤BのMIC/薬剤B単独のMIC;

式中、FIC≦0.5は、相乗効果を示す。0.5〈FIC≦1.0は、相加効果を示す。1〈FIC≦2.0は、無関係の効果を示す。FIC〉2は、拮抗効果を示す。

【０２０４】

具体的な実験結果を以下のTable 4(表9)に示す。

【０２０５】

【表９】

Table 4 化合物Aのメロペネムと組み合わせたFIC指数

番号	細菌名	株番号	化合物A(mg/L)		メロペネム(mg/L)		FIC指数	結果
			MIC単独	MIC組合せ	MIC単独	MIC組合せ		
1	薬剤耐性大腸菌I	18-W09-093	32	8	256	2	0.258	相乗効果
2	薬剤耐性大腸菌I	18-W37-025	32	8	128	1	0.258	相乗効果
3	薬剤耐性大腸菌I	18-W37-032	32	8	128	4	0.281	相乗効果
4	薬剤耐性大腸菌II	1864	4	0.5	128	2	0.14	相乗効果

【０２０６】

Table 4(表9)からわかるように、化合物Aとメロペネムの組合せは、メロペネムのMICを大幅に低減することができ、薬剤耐性大腸菌I(カルバペネム抗生物質に耐性をもつ株)及び薬剤耐性大腸菌II(フルオロキノロン抗生物質、非フルオロキノロン抗生物質、アミノグリコシド抗生物質、グリコペプチド抗生物質及びカルバペネム抗生物質に耐性をもつ株)に対して相乗効果を示す。したがって、化合物Aとメロペネムの組合せは、細菌感染症の処置をより容易にし、広範囲の臨床応用の見込みがあることがわかる。

【０２０７】

試験実施例5　薬剤耐性アシネトバクター・バウマニに対する化合物Aのメロペネムと組み合わせた効果

この実験は、カルバペネム耐性アシネトバクター・バウマニに対する化合物Aのメロペネムと組み合わせた最小発育阻止濃度(MIC)を決定し、併用発育阻止濃度(FIC)指数を計算するように設計される。

【０２０８】
関係した材料及び方法は以下の通りである。
【０２０９】
1.試験化合物
【０２１０】
【表１０】

番号	化合物名	バッチ番号	含有質量%	供給源
1	化合物A	PC007-009-PlA	99	Asieris Pharmaceuticals (Shanghai) Co., Ltd.
2	メロペネム	130506-202004	86.8	China National Institutes for Food and Drug Control

【０２１１】
2.株
試験細菌:カルバペネム耐性アシネトバクター・バウマニの10株は、臨床分離株であり、Shanghai Junji Medical Laboratory Co., Ltd.社によって提供される。
【０２１２】
3.薬剤感受性試験方法
臨床検査標準協会(CLSI)の推奨によれば、チェス盤方法によって設計された微量液体希釈法を使用して、上記の株に対する化合物Aのメロペネムと組み合わせた最小発育阻止濃度(MIC)を決定し、併用発育阻止濃度(FIC)指数を計算した。
【０２１３】
(1)抗微生物薬の製剤及び薬剤感受性プレートの調製
化合物Aをジメチルスルホキシドに溶解して、濃度51200mg/Lの標準原液Iを得た。標準原液Iをジメチルスルホキシドによる1:1勾配希釈にかけて、51200～25mg/Lの濃度範囲の希釈溶液を得た。対応する濃度を滅菌水に添加し、100倍希釈して、512～0.25mg/Lの濃度範囲の標準溶液Iを得た。
【０２１４】
メロペネムを滅菌水に溶解して、濃度5120mg/Lの標準原液を得た。メロペネム標準原液を滅菌水による1:1勾配希釈にかけて、512～0.25mg/Lの濃度範囲の標準溶液IIを得た。
【０２１５】
実施例1における方法に従って、薬剤感受性プレートを標準溶液I及び標準溶液IIで調製し、特定プロセスをこの場合には反復しない。
【０２１６】
(2)細菌溶液の培養培地:カチオン調整Mueller-Hintonブロス(CAMHB)、BBL社(USA)の製品、バッチ番号9015952
【０２１７】
(3)細菌溶液の製剤方法:直接コロニー懸濁方法に従って、生理食塩水を使用して、終夜培養された試験細菌を0.5McFarland濁度チューブに調製した。次いで、得られた溶液を上記の培養培地で100倍希釈した。得られた細菌溶液100μLを、薬剤感受性プレートの各ウェル中で溶液(100μL)と十分に混合し、最終接種量は10^5CFU/mLであった。
【０２１８】
(4)培養条件:空気中、35±2℃で20時間培養
【０２１９】
4.結果及び評価
(1)実験結果は、CLSI 2020 M100　第30版の標準法に従って決定した。

【０２２０】
(2)併用発育阻止濃度指数の計算式:
FIC=組合せ中の薬剤AのMIC/薬剤A単独のMIC+組合せ中の薬剤BのMIC/薬剤B単独のMIC;
式中、FIC≦0.5は、相乗効果を示す。0.5〈FIC≦1.0は、相加効果を示す。1〈FIC≦2.0は、無関係の効果を示す。FIC〉2は、拮抗効果を示す。
【０２２１】
具体的な実験結果を以下のTable 5(表11)に示す。ここで、アシネトバクター・バウマニは具体的に「カルバペネム耐性アシネトバクター・バウマニ」を指す。
【０２２２】
【表１１】

Table 5 化合物Aのメロペネムと組み合わせたFIC指数

番号	細菌名	化合物A (mg/L)		メロペネム (mg/L)		FIC指数	結果
		MIC単独	MIC組合せ	MIC単独	MIC組合せ		
1	アシネトバクター・バウマニ	32	0.06	128	16	0.127	相乗効果
2		16	0.06	128	16	0.129	相乗効果
3		16	0.06	128	16	0.129	相乗効果
4		16	0.06	128	16	0.129	相乗効果
5		16	0.06	128	16	0.129	相乗効果
6		16	0.06	128	16	0.129	相乗効果
7		16	0.06	64	16	0.254	相乗効果
8		8	0.06	64	8	0.133	相乗効果
9		8	0.06	64	8	0.133	相乗効果
10		16	0.06	128	16	0.129	相乗効果

【０２２３】
Table 5(表11)からわかるように、化合物Aとメロペネムの組合せは、メロペネムのMICを大幅に低減することができ、カルバペネム耐性アシネトバクター・バウマニに対して相乗効果を示す。したがって、化合物Aとメロペネムの組合せは、細菌感染症の処置をより容易にし、広範囲の臨床応用の見込みがあることがわかる。
【０２２４】
本発明の具体的な実施形態が以上に記載されているが、当業者であれば、これは例示に過ぎず、本発明の保護範囲は添付の特許請求の範囲で定められることを理解するはずである。当業者は、これらの実施形態に、本発明の原理及び本質を逸脱することなくさまざまな変更又は修正を行うことができ、これらの変更及び修正はすべて本発明の保護範囲内に入る。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2023/098251

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K 31/47(2006.01)i; A61K31/55(2006.01)i; A61K31/4709(2006.01)i; A61P31/04(2006.01)i; A61P31/00(2006.01)i

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)

IPC:A61K A61P

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

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

CNTXT; DWPI; ENTXTC; PUBMED; ELSEVIER; Patentics; NCBI; VCN; Web of Science; STN: 结构检索, 抗菌, 细菌, 抗生素, 大肠杆菌, 铜绿假单胞菌, 鲍曼不动杆菌, 美罗培南, 美洛培南, 美罗配能, 多粘菌素, anti-microbial, antibacterial, bacteria, antibiotic, Escherichia coli, E.coli, Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter baumannii, Meropenem, Polymyxin

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	Breanna L. Luna et al. "Identification and characterization of novel isothiazolones with potent bactericidal activity against multi-drug resistant Acinetobacter baumannii clinical isolates" *International Journal of Antimicrobial Agents*, Vol. 53, 31 December 2019 (2019-12-31), pages 474-482 page 476, section 3.2, and page 478, figure 2	1-19, 21
A	WO 2022028321 A1 (JIANGSU YAHONG MEDITECH CO., LTD. et al.) 10 February 2022 (2022-02-10) claims 1-14	1-21

☐ 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
"D" document cited by the applicant in the international application
"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	Date of mailing of the international search report
12 September 2023	**27 September 2023**
Name and mailing address of the ISA/CN **China National Intellectual Property Administration (ISA/CN)** **China No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao, Haidian District, Beijing 100088**	Authorized officer Telephone No.

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2022)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2023/098251

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
WO 2022028321 A1	10 February 2022	TW 202214570 A	16 April 2022
		EP 4194441 A1	14 June 2023
		CN 111960998 A	20 November 2020
		CN 115867540 A	28 March 2023

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 2022)

国际检索报告

国际申请号
PCT/CN2023/098251

A. 主题的分类

A61K 31/47(2006.01)i; A61K31/55(2006.01)i; A61K31/4709(2006.01)i; A61P31/04(2006.01)i; A61P31/00(2006.01)i

按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

IPC:A61K A61P

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称，和使用的检索词（如使用）)

CNTXT;DWPI;ENTXTC;PUBMED;ELSEVIER;Patentics;NCBI; VCN;Web of Science;STN:结构检索，抗菌，细菌，抗生素，大肠杆菌，铜绿假单胞菌，鲍曼不动杆菌，美罗培南，美洛培南，美罗配能，多粘菌素，anti-microbial, antibacterial, bacteria, antibiotic, Escherichia coli, E.coli, Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter baumannii, Meropenem, Polymyxin

C. 相关文件

类 型*	引用文件，必要时，指明相关段落	相关的权利要求
X	Breanna L. Luna et al. "Identification and characterization of novel iso-thiazolones with potent bactericidal activity against multi-drug resistant Acinetobacter baumannii clinical isolates" International Journal of Antimicrobial Agents, 第53卷，2019年12月31日 (2019-12-31)，第474-482页 第476页3.2节、第478页图2	1-19,21
A	WO 2022028321 A1 (JIANGSU YAHONG MEDITECH CO LTD等) 2022年2月10日 (2022-02-10) 权利要求1-14	1-21

☐ 其余文件在C栏的续页中列出。

☑ 见同族专利附件。

* 引用文件的具体类型：
"A" 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件
"D" 申请人在国际申请中引证的文件
"E" 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利
"L" 可能对优先权要求构成怀疑的文件，或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件（如具体说明的）
"O" 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件
"P" 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件
"T" 在申请日或优先权日之后公布，与申请不相抵触，但为了理解发明之理论或原理的在后文件
"X" 特别相关的文件，单独考虑该文件，认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性
"Y" 特别相关的文件，当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时，要求保护的发明不具有创造性
"&" 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期	国际检索报告邮寄日期
2023年9月12日	2023年9月27日
ISA/CN的名称和邮寄地址 中国国家知识产权局 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088	受权官员 陈典 电话号码 (+86) 0512-88996499

PCT/ISA/210 表(第2页) (2022年7月)

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2023/098251

检索报告引用的专利文件	公布日（年/月/日）	同族专利	公布日（年/月/日）
WO 2022028321 A1	2022年2月10日	TW 202214570 A	2022年4月16日
		EP 4194441 A1	2023年6月14日
		CN 111960998 A	2020年11月20日
		CN 115867540 A	2023年3月28日

PCT/ISA/210 表(同族专利附件) (2022年7月)

フロントページの続き

(51)国際特許分類	FI	テーマコード（参考）
A61K 38/12 (2006.01)	A61K 38/12	

,MC,ME,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,MG,MK,MN,MU,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,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

ＡＳＩＥＲＩＳ ＰＨＡＲＭＡＣＥＵＴＩＣＡＬＳ（ＳＨＡＮＧＨＡＩ）ＣＯ．，ＬＴＤ．
中華人民共和国２０１２０３上▲海▼市浦▲東▼新区金▲海▼路１０００号金▲領▼之都５６幢１２▲層▼
１２Ｆ，Ｂｕｉｌｄｉｎｇ ５６，Ｎｏ．１０００ Ｊｉｎｈａｉ Ｒｏａｄ，Ｃｉｔｙ Ｏｆ Ｅｌｉｔｅ，Ｐｕｄｏｎｇ，Ｓｈａｎｇｈａｉ ２０１２０３，ＣＨＩＮＡ
(74)代理人 100108453
弁理士 村山 靖彦
(74)代理人 100188558
弁理士 飯田 雅人
(74)代理人 100110364
弁理士 実広 信哉
(72)発明者 ▲デン▼ 一▲軍▼
中華人民共和国２０１２０３上▲海▼市浦▲東▼新区金▲海▼路１０００号金▲領▼之都５６幢１２▲層▼
(72)発明者 林 ▲鋒▼
中華人民共和国２０１２０３上▲海▼市浦▲東▼新区金▲海▼路１０００号金▲領▼之都５６幢１２▲層▼
(72)発明者 ▲呉▼ ▲亮▼
中華人民共和国２０１２０３上▲海▼市浦▲東▼新区金▲海▼路１０００号金▲領▼之都５６幢１２▲層▼

Ｆターム（参考） 4C084 AA19 DA43 MA02 NA05 ZB352 ZC751
4C086 AA01 AA02 BC28 CC08 MA03 MA05 NA05 ZC75