

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2024 年 12 月 19 日 (19.12.2024)



(10) 国际公布号
WO 2024/254840 A1

(51) 国际专利分类号:

A61K 31/395 (2006.01) **A61K 9/08** (2006.01)
A61K 31/4375 (2006.01) **A61P 31/04** (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2023/100594

(22) 国际申请日: 2023 年 6 月 16 日 (16.06.2023)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(71) 申请人: 丹诺医药 (苏州) 有限公司 (**TENNOR THERAPEUTICS (SUZHOU) LIMITED**) [CN/CN]; 中国江苏省苏州市苏州工业园区星湖街218号B2楼711室, Jiangsu 215123 (CN)。

(72) 发明人: 马振坤 (**MA, Zhenkun**); 中国江苏省苏州市苏州工业园区星湖街218号B7楼701室, Jiangsu 215123 (CN)。 陈静 (**CHEN, Jing**); 中国江苏省苏州市苏州工业园区星湖街218号B7楼701室, Jiangsu 215123 (CN)。 耿国柱 (**GENG, Guozhu**); 中国江苏省苏州市苏州工业园区星湖街218号B7楼701室, Jiangsu 215123 (CN)。

(74) 代理人: 上海巔石知识产权代理事务所 (普通合伙) (**SHANGHAI DIANSHI PARTNERS, P.C.**);

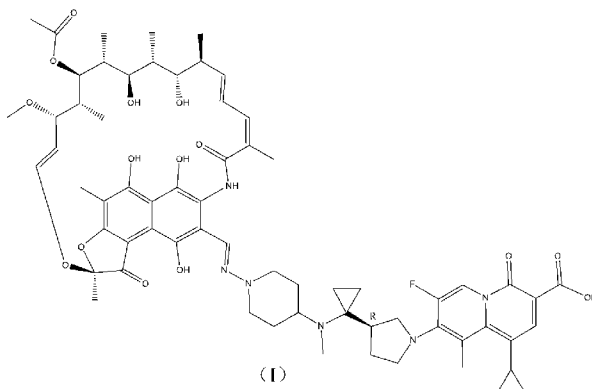
中国上海市浦东新区盛夏路608号2号楼103室, Shanghai 201210 (CN)。

(81) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): 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, 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(除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, CV, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SC, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, ME, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF,

(54) **Title:** METHOD AND USE OF COMPOUND FOR TREATING DISEASES

(54) 发明名称: 化合物治疗疾病的方法及其用途



(57) **Abstract:** Provided in the present application is a method for preventing or treating acute bacterial skin and skin structure infections (ABSSSI), or alleviating ABSSSI-related conditions. The method comprises administering a therapeutic agent by intravenous infusion to a patient in need thereof for up to 7 consecutive days, wherein the therapeutic agent for each intravenous infusion comprises about 10 mg to about 500 mg of a compound as shown in formula (I) and/or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate, solvate, prodrug, metabolite or deuterated substance thereof.

(57) 摘要: 本申请提供了一种预防或治疗急性细菌性皮肤和皮肤结构感染 (ABSSSI)、或者减轻所述 ABSSSI 相关病症的方法, 所述方法包括持续 7 天以内向有需要的患者静脉输注治疗剂, 每次所述静脉输注的治疗剂包含约 10mg 至约 500mg 式 (I) 所示的化合物和/或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、代谢产物或氘代物,

[见续页]

CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN,
TD, TG)。

本国际公布:

— 包括国际检索报告(条约第21条(3))。

化合物治疗疾病的方法及其用途

技术领域

本申请涉及生物医药领域，具体的涉及一种化合物预防或治疗疾病的方法及其用途。

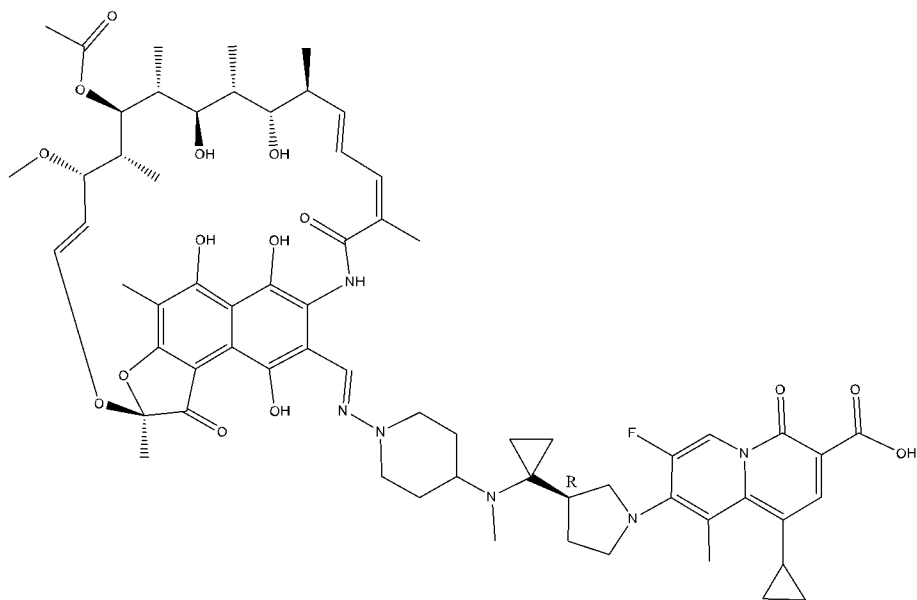
背景技术

急性细菌性皮肤和皮肤结构感染 (ABSSSI) 是全球范围内最常被诊断的皮肤感染类疾病，其包括蜂窝组织炎、伤口感染以及包括福尼尔 (Fournier's) 坏疽在内的严重皮肤脓肿。目前 ABSSSI 的流行率和对治疗选择的需求处在上升阶段。一方面，致病细菌对抗生素的耐药逐渐增多，使得抗生素经验性治疗愈发困难，并且疾病临床的多样性也使得医生和治疗机构难以选择最合适的治疗方法。另一方面，在实践过程中的大量临床数据表明，有相当一部分患者在接受了不恰当的抗生素治疗后，将极大可能延长住院时间，增加发病和死亡的风险。另外，ABSSSI 常常伴随着的高频率的并发症（如，糖尿病或肥胖症）等危险因素都使得适当的抗生素选择具有高度挑战性。

发明内容

本发明申请的目的是提供了一种更切实有效的治疗方法，使患者在短期的抗菌治疗下即可治愈或减轻 ABSSSI 相关疾病病症。

一方面，本申请提供预防或治疗急性细菌性皮肤和皮肤结构感染 (ABSSSI)、或者减轻所述 ABSSSI 相关病症的方法，所述方法包括持续 7 天以内向有需要的患者静脉输注治疗剂，每次所述静脉输注的治疗剂包含约 10mg 至约 500mg 式 (I) 所示的化合物和/或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、代谢产物或氘代物，



在一些实施方案中,所述方法包括每间隔约 8 小时至每间隔约 24 小时向所述有需要的患者静脉输注所述治疗剂。

在一些实施方案中,所述方法包括每间隔约 12 小时向所述有需要的患者静脉输注所述治疗剂。

在一些实施方案中,所述静脉输注的单次输注时间为约 20 分钟至约 3 小时。

在一些实施方案中,所述静脉输注的单次输注时间为约 60 分钟。

在一些实施方案中,每次所述静脉输注的治疗剂包含约 100mg 至约 400mg 式 (I) 所示的化合物和/或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、代谢产物或氘代物。

在一些实施方案中,每次所述静脉输注的治疗剂包含约 200mg 至约 300mg 式 (I) 所示的化合物和/或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、代谢产物或氘代物。

在一些实施方案中,每次所述静脉输注的治疗剂包含约 300mg 式 (I) 所示的化合物和/或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、代谢产物或氘代物。

在一些实施方案中,所述治疗剂还包含选自其他药物、药学上可接受的载体、溶剂和缓冲液的其他组分。

在一些实施方案中,所述其他组分与所述式 (I) 化合物和/或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、代谢产物或氘代物彼此不混合。

在一些实施方案中,所述其他组分的一种或一种以上与所述式 (I) 化合物和/或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、代谢产物或氘代物相互混合。

在一些实施方案中,所述急性细菌性皮肤和皮肤结构感染由革兰氏阳性菌感染引起。

在一些实施方案中,所述急性细菌性皮肤和皮肤结构感染由金黄色葡萄球菌感染和/或凝

固酶阴性葡萄球菌感染引起。

在一些实施方案中，所述革兰氏阳性菌包含其耐药菌株。

在一些实施方案中，所述金黄色葡萄球菌包含其耐药菌株，且所述凝固酶阴性葡萄球菌包含其耐药菌株。

在一些实施方案中，所述方法还包括向所述有需要的患者施用有效量的其他治疗剂。

另一方面，本申请提供式 (I) 所示的化合物和/或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、代谢产物或氘代物在制备静脉输注治疗剂中的用途，所述治疗剂用于预防或治疗急性细菌性皮肤和皮肤结构感染 (ABSSSI) 或者减轻所述 ABSSSI 相关病症，且所述治疗剂单次输注的剂量包含约 10mg 至约 500mg 的式 (I) 所示的化合物和/或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、代谢产物或氘代物，以及所述治疗剂被配制成为适于持续 7 天以内向有需要的患者进行静脉输注。

在一些实施方案中，所述治疗剂被配制成为适于每间隔约 8 小时至每间隔约 24 小时向所述有需要的患者进行静脉输注。

在一些实施方案中，所述治疗剂被配制成为适于每间隔约 12 小时向所述有需要的患者进行静脉输注。

在一些实施方案中，所述治疗剂被配制成为适于每次以约 20 分钟至约 3 小时的静脉输注时间施用于所述有需要的患者。

在一些实施方案中，所述治疗剂被配制成为适于每次以约 60 分钟的静脉输注时间施用于所述有需要的患者。

在一些实施方案中，所述治疗剂在单次所述静脉输注中包含约 100mg 至约 400mg 式 (I) 所示的化合物和/或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、代谢产物或氘代物。

在一些实施方案中，所述治疗剂在单次所述静脉输注中包含约 200mg 至约 300mg 式 (I) 所示的化合物和/或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、代谢产物或氘代物。

在一些实施方案中，所述治疗剂在单次所述静脉输注中包含约 300mg 式 (I) 所示的化合物和/或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、代谢产物或氘代物。

在一些实施方案中，所述治疗剂还包含选自其他药物、药学上可接受的载体、溶剂和缓冲液的其他组分。

在一些实施方案中，所述其他组分与所述式 (I) 化合物和/或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、代谢产物或氘代物彼此不混合。

在一些实施方案中，所述其他组分的一种或一种以上与所述式 (I) 化合物和/或其药学上

可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、代谢产物或氘代物相互混合。

在一些实施方案中，所述急性细菌性皮肤和皮肤结构感染由革兰氏阳性菌感染引起。

在一些实施方案中，所述革兰氏阳性菌包含其耐药菌株。

在一些实施方案中，所述急性细菌性皮肤和皮肤结构感染由金黄色葡萄球菌感染和/或凝固酶阴性葡萄球菌感染引起。

在一些实施方案中，所述金黄色葡萄球菌包含其耐药菌株，且所述凝固酶阴性葡萄球菌包含其耐药菌株。

在一些实施方案中，所述治疗剂被配制或适于与有效量的其他治疗剂共同施用于所述有需要的患者。

具体实施方式

以下由特定的具体实施例说明本申请发明的实施方式，熟悉此技术的人士可由本说明书所公开的内容容易地了解本申请发明的其他优点及效果。

术语定义

在本申请中，术语“有需要的患者”通常可包括接受预防性或治疗性治疗的人类患者和其它哺乳动物对象包括但不限于非人类灵长类动物、实验动物如兔子、犬类、大鼠和小鼠、以及其它动物。这些“有需要的患者”示例性地可以是患有确诊的特定疾病的对象、正在接受特定疾病相关治疗的对象、有发展成特定疾病的趋势或风险的对象等。

在本申请中，术语“治疗剂”通常是指当适当施用患者时能够诱导所需治疗效果、预防产生某种病症、或使相关病症减轻的化合物、化合物的混合物、组合物、生物大分子或由生物材料制成的提取物。

在本申请中，术语“药学上可接受的盐”通常是指保留母体化合物（例如，式（I）所示的化合物）的生物学效能和性质的常规酸-或碱-加成盐。仅作为示例，酸-加成盐可以由适合的非毒性的有机或无机酸形成，样品酸-加成盐包括从无机酸诸如盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硫酸、氨基磺酸、磷酸和硝酸等衍生的那些，和从有机酸诸如对-甲苯磺酸、萘磺酸、萘二磺酸、甲磺酸、乙磺酸、三氟乙酸等衍生的那些；碱-加成盐包括从无机碱衍生出的诸如钠盐、钾盐、锂盐、铵盐、钙盐和镁盐，和从有机碱衍生的诸如伯胺、仲胺和叔胺的盐。将（药物）化合物化学修饰成盐对于药物化学家是众所周知的技术，以获得化合物的改进的物理和化学稳定性、

吸湿性、流动性和溶解度。参见，例如，Ansel, H., 等, *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*, 6th ed., 1995。

在本申请中，术语“溶剂化物”和“溶剂合物”可互换使用，其通常是指一个或多个溶剂分子与本申请的盐型化合物的缔合物或复合物。形成溶剂合物的溶剂的例子包括但不限于水、异丙醇、乙醇、甲醇、DMSO、乙酸乙酯、乙酸和乙醇胺。术语“水合物”通常是指其中的溶剂分子是水的复合物。

在本申请中，术语“前药”通常是指该前药物物质在对患者施用并且之后可以代谢形成具有本申请化合物结构的物质；术语“代谢产物”通常是指本申请的化合物在对患者施用并且之后代谢得到的物质，这类衍生物所包含的前药和代谢产物包括在本申请发明的范围内。

在本申请中，术语“氘代物”和“氘代化合物”可互换使用，其通常是指有机化合物中的一个或多个氢原子被氘原子取代后获得的新化合物。

在本申请中，术语“药物”通常是指具有所需生物学效力的分子。药物可以是预防性或治疗性的。药物可以包括不限于：蛋白分子，包括但不限于肽，多肽，蛋白质，包括翻译后修饰的蛋白质、融合蛋白、抗体等；小分子，包括无机或有机化合物；核酸分子，包括但不限于双链或单链 DNA、或双链或单链 RNA(如反义(分子)、RNAi 等)、内含子序列、三螺旋核酸分子和适体；或疫苗(如，利斯特和非利斯特疫苗)。药物可获自任何已知的生物(包括但不限于：动物、植物、细菌、真菌和原生动物或病毒)或合成分子库。

在本申请中，术语“药学上可接受的载体”通常是指不干扰活性成分的生物活性的有效性的一种或多种非毒性材料。这类制剂常规地可以含有盐、缓冲剂、防腐剂、相容的载体、以及任选地其他治疗剂。这类药学上可接受的制剂还可以包含适于给予人的相容的固体或液体填料、稀释剂或包封物质。可以用于在此所述的配制品中的其他设想的载体、赋形剂、和/或添加剂，可包括，例如调味剂、抗微生物剂、增甜剂、抗氧化剂、抗静电剂、脂质、蛋白质赋形剂(如血清白蛋白、明胶、酪蛋白)、成盐平衡离子(如钠)等等。适合用于在此所述的配制品中的这些和另外已知的药物载体、赋形剂和/或添加剂是本领域中已知的，例如，“雷明顿药物科学与实践(*Remington: The Science & Practice of Pharmacy*)”，第 21 版，利平科特威廉斯与威尔金斯出版公司(Lippincott Williams & Wilkins)(2005)以及“医师案头参考(*Physician's Desk Reference*)”，第 60 版，医药经济出版社(Medical Economics)，蒙特维尔(Montvale)，新泽西(2005)中所列出的。可以常规地选择对于所希望或所要求的给予方式、溶解度和/或稳定性来决定合适的药学上可接受的载体。

在本申请中，术语“混合”通常是指将在相同的区域中一种或多种化合物、细胞、分子等组合在一起的过程。这可以例如在试管、培养皿或允许混合一种或多种化合物、细胞或分子的任意容器中进行。

在本申请中，术语“施用”通常是指通过任意引入或递送途径将所述药物或包含所述药物的组合物（例如，本申请提供的治疗剂）引入患者的身体中。可以采用本领域技术人员已知的用于使细胞、器官或组织与所述药物或其组合物接触的任何方法。

在本申请中，术语“包含”通常是指包括明确指定的特征，但不排除其他要素。术语“以上”、“以下”或“以内”通常是指不包含本数的情况。

在本申请中，术语“选自”通常是指包括选择的对象以及其所有组合。例如“选自(：)A、B 和 C”意指包括 A、B 和 C 的所有组合，例如，A、B、C、A+B、A+C、B+C 或 A+B+C。

在本申请中，术语“有效量”或“有效剂量”可互换地使用，通常是指足够获得或至少部分获得预期疗效的量，当用于有需要的患者时，其通常是指足够使一个已经患病的病人治愈或至少部分阻止该病及其并发症的量。对于这种用途有效的量将依赖于所述病人感染的严重程度和病人自身免疫系统的整体状态。

在本申请中，术语“共同施用”通常是指本申请所述的治疗剂与其他治疗剂或药物作为一个单一制剂或作为多个独立制剂的施用。共同施用可以是同时进行的或以任何顺序相继进行的，例如，可优选在两种(或所有)药物活性成分同时发挥其生物活性时持续一定的时间段。所述本申请的治疗剂和其他治疗剂不一定由相同的施用途施用。

在本申请中，术语“约”或“大约”通常由本领域普通技术人员确定的针对特定值的可接受误差范围内，其部分取决于怎样测量或确定该值，即，测量系统的限制。例如，“约”或“大约”可意指按照本领域的实践在 1 或超过 1 个标准偏差内。或者，“约”或“大约”可意指至多 10%或 20%的范围（即， $\pm 10\%$ 或 $\pm 20\%$ ）。例如，约 3mg 可包括 2.7 mg 和 3.3 mg 之间(对于 10%)或 2.4 mg 和 3.6 mg 之间(对于 20%)的任何数量。此外，特别是关于生物学系统或过程，该术语可意指至多一个数量级的值或至多 5 倍的值。当具体的值或组合物在本说明书和所附权利要求书中提供时，除了另外说明，“约”或“大约”的含义应假定在对于该具体的值或组合物可接受的误差范围内。

发明详述

一方面，本申请提供预防或治疗急性细菌性皮肤和皮肤结构感染（ABSSSI）、或者减轻

所述 ABSSSI 相关病症的方法,所述方法包括持续 7 天以内向有需要的患者静脉输注治疗剂,每次所述静脉输注的治疗剂包含约 10mg 至约 500mg 式 (I) 所示的化合物和/或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、代谢产物或氘代物。例如,所述方法可包括持续 1 天、持续 2 天、持续 3 天、持续 4 天、持续 5 天或持续 6 天向所述有需要的患者静脉输注所述治疗剂。例如,所述治疗剂所包含的式 (I) 化合物和/或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、代谢产物或氘代物可约为: 10mg、20mg、30mg、40mg、50mg、60mg、70mg、80mg、90mg、100mg、110mg、120mg、130mg、140mg、150mg、160mg、170mg、180mg、190mg、200mg、210mg、220mg、230mg、240mg、250mg、260mg、270mg、280mg、290mg、300mg、310mg、320mg、330mg、340mg、350mg、360mg、370mg、380mg、390mg、400mg、410mg、420mg、430mg、440mg、450mg、460mg、470mg、480mg、490mg 或 500mg。更进一步地,在一些实施方案中,所述治疗剂可包含约 100mg 至约 400mg 式 (I) 所示的化合物和/或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、代谢产物或氘代物。例如,所述治疗剂所包含的式 (I) 化合物和/或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、代谢产物或氘代物可约为: 100mg、110mg、120mg、130mg、140mg、150mg、160mg、170mg、180mg、190mg、200mg、210mg、220mg、230mg、240mg、250mg、260mg、270mg、280mg、290mg、300mg、310mg、320mg、330mg、340mg、350mg、360mg、370mg、380mg、390mg 或 400mg。在一些实施方案中,所述治疗剂可包含约 200mg 至约 300mg 式 (I) 所示的化合物和/或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、代谢产物或氘代物。例如,所述治疗剂所包含的式 (I) 化合物和/或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、代谢产物或氘代物可约为: 200mg、210mg、220mg、230mg、240mg、250mg、260mg、270mg、280mg、290mg 或 300mg。示例性地,所述治疗剂可包含约 300mg 式 (I) 所示的化合物和/或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、代谢产物或氘代物。

在一些实施方案中,所述方法包括每间隔约 8 小时至每间隔约 24 小时向所述有需要的患者静脉输注所述治疗剂。例如,所述方法包括以任选自下列所述的时间间隔向所述有需要的患者静脉输注所述治疗剂: 约每 8 小时、约每 9 小时、约每 10 小时、约每 11 小时、约每 12 小时、约每 13 小时、约每 14 小时、约每 15 小时、约每 16 小时、约每 17 小时、约每 18 小时、约每 19 小时、约每 20 小时、约每 21 小时、约每 22 小时、约每 23 小时和约每 24 小时。在本申请所述的持续 7 天以内向所述有需要的患者静脉输注所述治疗剂的期间,可保持以相同的时间间隔进行所述输注,也可根据所述患者的实际需求或遵照医嘱改变输注的时间间隔。例如,所述方法包括每间隔约 12 小时向所述有需要的患者静脉输注所述治疗剂。

在一些实施方案中，所述静脉输注的单次输注时间为约 20 分钟至约 3 小时。例如，所述静脉输注可持续的单次输注时间可约为：20 分钟、30 分钟、40 分钟、50 分钟、60 分钟（1 小时）、70 分钟、80 分钟、90 分钟、100 分钟、110 分钟、120 分钟（2 小时）、130 分钟、140 分钟、150 分钟、160 分钟、170 分钟或 180 分钟（3 小时）。更进一步地，在一些实施方案中，所述单次静脉输注可持续 60 ± 10 分钟。例如，所述静脉输注可持续的单次输注时间可约为：50 分钟、51 分钟、52 分钟、53 分钟、54 分钟、55 分钟、56 分钟、57 分钟、58 分钟、59 分钟、60 分钟、61 分钟、62 分钟、63 分钟、64 分钟、65 分钟、66 分钟、67 分钟、68 分钟、69 分钟或 70 分钟。例如，所述静脉输注的单次输注时间为约 60 分钟。

在一些实施方案中，所述治疗剂还包含选自其他药物、药学上可接受的载体、溶剂和缓冲液的其他组分。例如，所述其他组分与所述式 (I) 化合物和/或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、代谢产物或氘代物彼此不混合。例如，所述彼此不混合可指其他组分与所述式 (I) 化合物和/或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、代谢产物或氘代物均分别放置在不同的容器和/或装置中。例如，所述彼此不混合可指所述治疗剂中放置所述式 (I) 化合物和/或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、代谢产物或氘代物的容器或装置，和放置其他组分的容器或装置均分别置于不同的储存空间和/或不同的储存条件下。例如，所述彼此不混合可指其他组分与所述式 (I) 化合物和/或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、代谢产物或氘代物分别在各自放置的容器和/或装置中以特定计量单位分装保存。例如，所述彼此不混合可指其他组分与所述式 (I) 化合物和/或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、代谢产物或氘代物仅在使用所述治疗剂前进行混合，该混合过程可包括使用包含或不包含在所述治疗剂中的混合装置、将其他组分与所述式 (I) 化合物和/或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、代谢产物或氘代物转移到放置另一组分的容器或装置中进行混合，和/或将其他组分与所述式 (I) 化合物和/或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、代谢产物或氘代物均转移到另外的容器或装置中进行混合。

在一些实施方案中，所述治疗剂包含选自其他药物、药学上可接受的载体、溶剂和缓冲液的其他组分，且所述其他组分的一种或一种以上与所述式 (I) 化合物和/或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、代谢产物或氘代物相互混合。例如，所述相互混合可指所述其他组分的一种或一种以上与所述式 (I) 化合物和/或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、代谢产物或氘代物被混合放置在同一容器或装置中。例如，所述相互混合可指所述其他组分的一种或一种以上与所述式 (I) 化合物和/或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、代谢产物或氘代物混合后以特定计量单位分装保存在同一个或不同容器或装

置中。例如，所述相互混合可指所述其他组分的一种或一种以上与所述式 (I) 化合物和/或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、代谢产物或氘代物混合后，在所述治疗剂被使用前仍需要进一步充分混合（例如需要用力摇匀使其充分混合）。

在一些实施方案中，所述急性细菌性皮肤和皮肤结构感染由革兰氏阳性菌感染引起。例如，所述革兰氏阳性菌还可包含其耐药菌株。在一些实施方案中，所述急性细菌性皮肤和皮肤结构感染由金黄色葡萄球菌感染和/或凝固酶阴性葡萄球菌感染引起。例如，所述金黄色葡萄球菌还可包含其耐药菌株，且所述凝固酶阴性葡萄球菌还可包含其耐药菌株。具体地，所述凝固酶阴性葡萄球菌可选自表皮葡萄球菌、腐生葡萄球菌、木葡萄球菌、溶血葡萄球菌、头状葡萄球菌、华纳葡萄球菌、模仿葡萄球菌、木糖葡萄球菌和猿类葡萄球菌。在本申请中，所述耐药菌株可以是抗利福霉素（例如，利福平）单耐药的、抗喹诺酮或喹噁酮单耐药的、或者抗利福霉素和喹噁酮双耐药的。例如，所述耐药菌株还可以是对其他抗生素耐药的，其中包括对大环内酯类药物如克拉霉素、阿奇霉素、罗红霉素等耐药；对硝基咪唑类药物如甲硝唑、奥硝唑、普瑞玛尼、德拉马尼等耐药；对氨基糖苷类药物如链霉素、阿米卡星等耐药；对 β -内酰胺类药物如甲氧西林、氨苄西林、阿莫西林等耐药；对四环素类药物如四环素、替加环素、米诺环素等耐药；对恶唑烷酮类药物如利奈唑胺、特地唑胺等耐药；对硝基咪唑类药物如咪唑啉酮等耐药；对多肽类药物如万古霉素、多粘菌素等耐药；对二芳基喹啉类药物如贝达喹啉耐药以及氯法齐明耐药等。

在一些实施方案中，所述方法还包括向所述有需要的患者施用有效量的其他治疗剂。例如，所述方法还包括通过注射给药（例如，静脉注射、肌肉注射和/或皮下注射）、口服给药、腔内给药、肠内给药和/或透皮吸收向所述患者施用有效量的其他治疗剂。例如，所述其他治疗剂可选自抗菌剂、麻醉剂、镇痛药、镇静药、激素药、抗炎药、抗凝剂、血小板聚集抑制剂、退热剂、细胞膜渗透剂和肌松药等。

另一方面，本申请提供式 (I) 所示的化合物和/或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、代谢产物或氘代物在制备静脉输注治疗剂中的用途，所述治疗剂用于预防或治疗急性细菌性皮肤和皮肤结构感染 (ABSSSI) 或者减轻所述 ABSSSI 相关病症，且所述治疗剂单次输注的剂量包含约 10mg 至约 500mg 的式 (I) 所示的化合物和/或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、代谢产物或氘代物，以及所述治疗剂被配制成为适于持续 7 天以内向有需要的患者进行静脉输注。例如，所述治疗剂被配制成为适于持续 1 天、持续 2 天、持续 3 天、持续 4 天、持续 5 天或持续 6 天向所述有需要的患者静脉输注所述治疗剂。例如，所述治疗剂所包含的式 (I) 化合物和/或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、代谢

产物或氘代物可约为：10mg、20mg、30mg、40mg、50mg、60mg、70mg、80mg、90mg、100mg、110mg、120mg、130mg、140mg、150mg、160mg、170mg、180mg、190mg、200mg、210mg、220mg、230mg、240mg、250mg、260mg、270mg、280mg、290mg、300mg、310mg、320mg、330mg、340mg、350mg、360mg、370mg、380mg、390mg、400mg、410mg、420mg、430mg、440mg、450mg、460mg、470mg、480mg、490mg 或 500mg。更进一步地，在一些实施方案中，所述治疗剂可包含约 100mg 至约 400mg 式 (I) 所示的化合物和/或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、代谢产物或氘代物。例如，所述治疗剂所包含的式 (I) 化合物和/或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、代谢产物或氘代物可约为：100mg、110mg、120mg、130mg、140mg、150mg、160mg、170mg、180mg、190mg、200mg、210mg、220mg、230mg、240mg、250mg、260mg、270mg、280mg、290mg、300mg、310mg、320mg、330mg、340mg、350mg、360mg、370mg、380mg、390mg 或 400mg。在一些实施方案中，所述治疗剂可包含约 200mg 至约 300mg 式 (I) 所示的化合物和/或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、代谢产物或氘代物。例如，所述治疗剂所包含的式 (I) 化合物和/或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、代谢产物或氘代物可约为：200mg、210mg、220mg、230mg、240mg、250mg、260mg、270mg、280mg、290mg 或 300mg。示例性地，所述治疗剂可包含约 300mg 式 (I) 所示的化合物和/或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、代谢产物或氘代物。

在一些实施方案中，所述治疗剂被配制成为适于每间隔约 8 小时至每间隔约 24 小时向所述有需要的患者进行静脉输注。例如，所述治疗剂被配制成为适于以任选自下列所述的时间间隔向所述有需要的患者进行静脉输注：约每 8 小时、约每 9 小时、约每 10 小时、约每 11 小时、约每 12 小时、约每 13 小时、约每 14 小时、约每 15 小时、约每 16 小时、约每 17 小时、约每 18 小时、约每 19 小时、约每 20 小时、约每 21 小时、约每 22 小时、约每 23 小时和约每 24 小时。在本申请所述的治疗剂被持续 7 天以内向所述有需要的患者进行静脉输注的期间，所述治疗剂可被配制成为适于以相同的所述时间间隔进行静脉输注，也可根据所述患者的实际需求或遵照医嘱配制成为适于不同输注时间间隔的治疗剂。例如，所述治疗剂被配制成为适于以每间隔约 12 小时向所述有需要的患者进行静脉输注。

在一些实施方案中，所述治疗剂被配制成为适于每次以约 20 分钟至约 3 小时的静脉输注时间施用于所述有需要的患者。例如，所述治疗剂被配制成为适于以任选自下列所述的单次输注时间施用于所述有需要的患者：约 20 分钟、约 30 分钟、约 40 分钟、约 50 分钟、约 60 分钟（1 小时）、约 70 分钟、约 80 分钟、约 90 分钟、约 100 分钟、约 110 分钟、约 120 分钟（2

小时)、约 130 分钟、约 140 分钟、约 150 分钟、约 160 分钟、约 170 分钟和约 180 分钟 (3 小时)。更进一步地, 在一些实施方案中, 所述治疗剂被配制或配制成适于以 60±10 分钟的单次输注时间施用于所述有需要的患者。例如, 所述治疗剂被配制或配制成适于以任选自下列所述的单次输注时间施用于所述有需要的患者: 50 分钟、51 分钟、52 分钟、53 分钟、54 分钟、55 分钟、56 分钟、57 分钟、58 分钟、59 分钟、60 分钟、61 分钟、62 分钟、63 分钟、64 分钟、65 分钟、66 分钟、67 分钟、68 分钟、69 分钟或 70 分钟。例如, 所述治疗剂被配制或配制成适于每次以约 60 分钟的静脉输注时间施用于所述有需要的患者。

在一些实施方案中, 所述治疗剂还包含选自其他药物、药学上可接受的载体、溶剂和缓冲液的其他组分。例如, 所述其他组分与所述式 (I) 化合物和/或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、代谢产物或氘代物彼此不混合。例如, 所述彼此不混合可指其他组分与所述式 (I) 化合物和/或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、代谢产物或氘代物均分别放置在不同的容器和/或装置中。例如, 所述彼此不混合可指所述治疗剂中放置所述式 (I) 化合物和/或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、代谢产物或氘代物的容器或装置, 和放置其他组分的容器或装置均分别置于不同的储存空间和/或不同的储存条件下。例如, 所述彼此不混合可指其他组分与所述式 (I) 化合物和/或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、代谢产物或氘代物分别在各自放置的容器和/或装置中以特定计量单位分装保存。例如, 所述彼此不混合可指其他组分与所述式 (I) 化合物和/或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、代谢产物或氘代物仅在使用所述治疗剂前进行混合, 该混合过程可包括使用包含或不包含在所述治疗剂中的混合装置、将其他组分与所述式 (I) 化合物和/或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、代谢产物或氘代物转移到放置另一组分的容器或装置中进行混合, 和/或将其他组分与所述式 (I) 化合物和/或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、代谢产物或氘代物均转移到另外的容器或装置中进行混合。

在一些实施方案中, 所述治疗剂包含选自其他药物、药学上可接受的载体、溶剂和缓冲液的其他组分, 且所述其他组分的一种或一种以上与所述式 (I) 化合物和/或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、代谢产物或氘代物相互混合。例如, 所述相互混合可指所述其他组分的一种或一种以上与所述式 (I) 化合物和/或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、代谢产物或氘代物被混合放置在同一容器或装置中。例如, 所述相互混合可指所述其他组分的一种或一种以上与所述式 (I) 化合物和/或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、代谢产物或氘代物混合后以特定计量单位分装保存在同一个或不同容器或装置中。例如, 所述相互混合可指所述其他组分的一种或一种以上与所述式 (I) 化合物和/或其

药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、代谢产物或氘代物混合后，在所述治疗剂被使用前仍需要进一步充分混合（例如需要用力摇匀使其充分混合）。

在一些实施方案中，所述急性细菌性皮肤和皮肤结构感染由革兰氏阳性菌感染引起。例如，所述革兰氏阳性菌还可包含其耐药菌株。在一些实施方案中，所述急性细菌性皮肤和皮肤结构感染由金黄色葡萄球菌感染和/或凝固酶阴性葡萄球菌感染引起。例如，所述金黄色葡萄球菌还可包含其耐药菌株，且所述凝固酶阴性葡萄球菌还可包含其耐药菌株。具体地，所述凝固酶阴性葡萄球菌可选自表皮葡萄球菌、腐生葡萄球菌、木葡萄球菌、溶血葡萄球菌、头状葡萄球菌、华纳葡萄球菌、模仿葡萄球菌、木糖葡萄球菌和猿类葡萄球菌。在本申请中，所述耐药菌株可以是抗利福霉素（例如，利福平）单耐药的、抗喹诺酮或喹噁酮单耐药的、或者抗利福霉素和喹噁酮双耐药的。例如，所述耐药菌株还可以是对其他抗生素耐药的，其中包括对大环内酯类药物如克拉霉素、阿奇霉素、罗红霉素等耐药；对硝基咪唑类药物如甲硝唑、奥硝唑、普瑞玛尼、德拉马尼等耐药；对氨基糖苷类药物如链霉素、阿米卡星等耐药；对 β -内酰胺类药物如甲氧西林、氨苄西林、阿莫西林等耐药；对四环素类药物如四环素、替加环素、米诺环素等耐药；对恶唑烷酮类药物如利奈唑胺、特地唑胺等耐药；对硝基呋喃类药物如呋喃唑酮等耐药；对多肽类药物如万古霉素、多粘菌素等耐药；对二芳基喹啉类药物如贝达喹啉耐药以及氯法齐明耐药等。

在一些实施方案中，所述治疗剂被配制或适于与有效量的其他治疗剂共同施用于所述有需要的患者。例如，所述治疗剂可被配制或适于与有效量的其他治疗剂共同施用于所述有需要的患者，其中，所述其他治疗剂可通过注射给药（例如，静脉注射、肌肉注射和/或皮下注射）、口服给药、腔内给药、肠内给药和/或透皮吸收施用于所述患者。例如，所述其他治疗剂可选自抗菌剂、麻醉剂、镇痛药、镇静药、激素药、抗炎药、抗凝剂、血小板聚集抑制剂、退热剂、细胞膜渗透剂和肌松药等。

不欲被任何理论所限，下文中的实施例仅仅是为了阐释本申请的方法和用途等，而不用来限制本申请发明的范围。

实施例

实施例 1

本申请治疗方法的有效性分析

1. 实验方法

本实施例将符合条件的患者随机分配到以下 2 个治疗组中的一个：（1）A 组：接受至少

3 天、每间隔 12 小时（q12h）、每次约 60 分钟的静脉输注，每次输注的治疗剂包含 300mg 式（I）化合物，并在首次给药后 48 小时至 72 小时的早期评估（EA）时间窗后，根据临床判断受试患者将停止治疗、继续接受该静脉输注治疗（静脉治疗最长不超过 14 天）或转为接受对革兰氏阳性微生物有活性的系统性抗菌药的口服治疗（需判断是否满足转换标准）；（2）B 组：接受至少 3 天、每间隔 12 小时（q12h）、每次约 60 分钟的静脉输注，每次输注的治疗剂配制剂量为 15mg/kg 的万古霉素，并在首次给药后 48 小时至 72 小时的早期评估（EA）时间窗后，根据临床判断受试患者将停止治疗、继续接受该静脉输注治疗（静脉治疗最长不超过 14 天）或转为接受对革兰氏阳性微生物有活性的系统性抗菌药的口服治疗（需判断是否满足转换标准）。然后在按照如下表定义所划分的 ITT、mITT 和 micro-ITT 人群中，比较接受式（I）化合物静脉输注治疗的受试者和接受万古霉素静脉输注治疗的受试者分别的 EA 访视时的早期临床应答（百分比）。

意向治疗（ITT）人群	纳入了所有随机化受试者，无论是否给予研究治疗。
改良 ITT（mITT）人群	ITT 人群中的所有随机化受试者，不包括仅有革兰氏阴性病原体的受试者。
微生物学 ITT（micro-ITT）人群	mITT 人群中有基线革兰氏阳性 ABSSSI 病原体培养证据的所有随机化受试者（排除仅有革兰氏阴性和培养阴性的受试者）。

2. 实验结果及分析

表 1 早期评估访视时的早期临床应答（ITT/mITT/micro-ITT 人群）

应答分类	治疗组				差值
	式（I）化合物		万古霉素		95% CI ^b
	n/N (%)	95% CI ^a	n/N (%)	95% CI ^a	
ITT 人群应答者	61/80(76.3)	65.4, 85.1	27/40 (67.5)	50.9, 81.4	8.7 (-7.7, 26.5)
mITT 人群应答者	60/78 (76.9)	66.0, 85.7	27/40 (67.5)	50.9, 81.4	9.4 (-7.0, 27.2)
Micro-ITT 人群应答者	41/51 (80.4)	66.9, 90.2	19/29 (65.5)	45.7, 82.1	14.9 (-4.9, 35.7)

注：

CI = 置信区间；n = 各人群中的应答者数量；N = 各人群中的总受试者数量，百分比计算公式为 100 × (n/N)。

a：使用精确（Clopper-Pearson）置信限计算应答率的 95%CI。

b: 式 (I) 化合物应答率减去万古霉素应答率的差值, 该差值的 CI 基于 Miettinen-Nurminen 方法。

表 1 的结果显示, 在式 (I) 化合物治疗组和万古霉素治疗组中, ITT 人群应答率分别为 76.3%和 67.5%, mITT 人群应答率分别为 76.9%和 67.5%, micro-ITT 人群应答率分别为 80.4%和 65.5%, 可见式 (I) 化合物的治疗效果优于万古霉素。

表 2 按基线病原体分类的早期评估访视时的早期临床应答 (micro-ITT 人群)

病原体及其耐药菌	治疗组			
	式 (I) 化合物 (N = 51)		万古霉素 (N = 29)	
	N1	应答者 n (%)	N1	应答者 n (%)
金黄色葡萄球菌	41	33 (80.5)	23	13 (56.5)
耐甲氧西林 (MRSA)	32	25 (78.1)	19	11 (57.9)
甲氧西林敏感 (MSSA)	9	8 (88.9)	4	2 (50.0)
环丙沙星耐药 (CRSA)	29	22 (75.9)	18	10 (55.6)
环丙沙星敏感 (CSSA)	12	10 (83.3)	5	3 (60.0)
利福平敏感 (RSSA)	40	32 (80.0)	23	13 (56.5)

注:

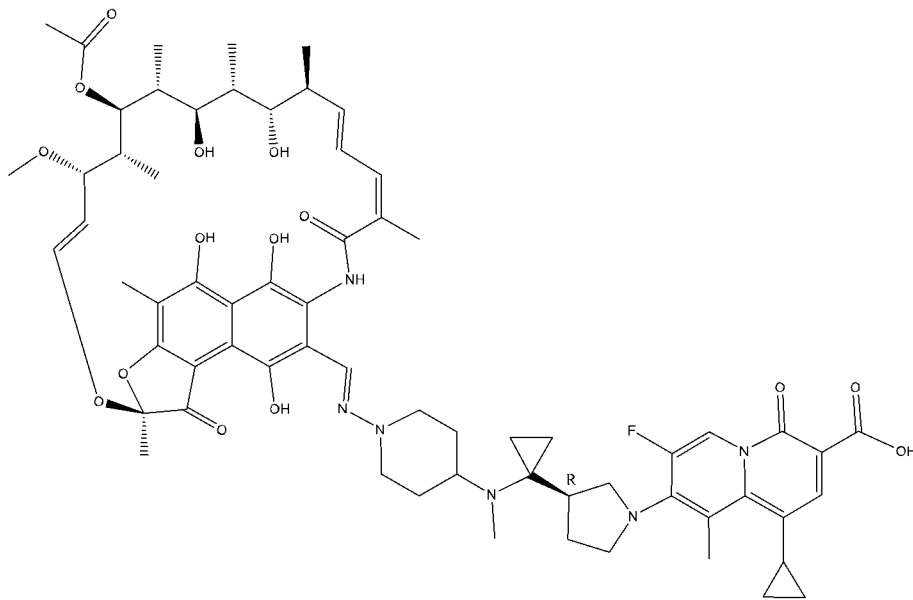
N = micro-ITT 人群中的受试者数量, N1 = micro-ITT 人群中具有特定基线病原体的受试者数量, n = 特定类别中的应答者数量, 百分比计算公式为 $100 \times (n/N1)$ 。

计数方法: 在超过一份标本中具有相同病原体的受试者在该病原体中计数一次。从血液和原发 ABSSSI 培养物中鉴定出相同病原体的受试者仅计数一次。同时存在 MRSA 和 MSSA、CRSA 或 CSSA、RRSA 和 RSSA 的受试者在整个金黄色葡萄球菌行中计数一次。应答均基于 EA 访视时的早期临床应答。

表 2 的结果表明, 式 (I) 化合物的治疗组受试者针对常见耐药菌种的应答率均高于万古霉素治疗组。

权 利 要 求 书

1. 预防或治疗急性细菌性皮肤和皮肤结构感染 (ABSSSI)、或者减轻所述 ABSSSI 相关病症的方法, 所述方法包括持续 7 天以内向有需要的患者静脉输注治疗剂, 每次所述静脉输注的治疗剂包含约 10mg 至约 500mg 式 (I) 所示的化合物和/或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、代谢产物或氘代物,



式 (I)。

2. 根据权利要求 1 所述的方法, 所述方法包括每间隔约 8 小时至每间隔约 24 小时向所述有需要的患者静脉输注所述治疗剂。
3. 根据权利要求 1-2 中任一项所述的方法, 所述方法包括每间隔约 12 小时向所述有需要的患者静脉输注所述治疗剂。
4. 根据权利要求 1-3 中任一项所述的方法, 所述静脉输注的单次输注时间为约 20 分钟至约 3 小时。
5. 根据权利要求 1-4 中任一项所述的方法, 所述静脉输注的单次输注时间为约 60 分钟。
6. 根据权利要求 1-5 中任一项所述的方法, 每次所述静脉输注的治疗剂包含约 100mg 至约 400mg 式 (I) 所示的化合物和/或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、代谢产物或氘代物。
7. 根据权利要求 1-6 中任一项所述的方法, 每次所述静脉输注的治疗剂包含约 200mg 至约 300mg 式 (I) 所示的化合物和/或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、代谢产物或氘代物。
8. 根据权利要求 1-7 中任一项所述的方法, 每次所述静脉输注的治疗剂包含约 300mg 式 (I) 所示的化合物和/或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、代谢产物或氘代物。

9. 根据权利要求 1-8 中任一项所述的方法，所述治疗剂还包含选自其他药物、药学上可接受的载体、溶剂和缓冲液的其他组分。
10. 根据权利要求 9 所述的方法，所述其他组分与所述式 (I) 化合物和/或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、代谢产物或氘代物彼此不混合。
11. 根据权利要求 9 所述的方法，所述其他组分的一种或一种以上与所述式 (I) 化合物和/或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、代谢产物或氘代物相互混合。
12. 根据权利要求 1-11 中任一项所述的方法，所述急性细菌性皮肤和皮肤结构感染由革兰氏阳性菌感染引起。
13. 根据权利要求 1-12 中任一项所述的方法，所述急性细菌性皮肤和皮肤结构感染由金黄色葡萄球菌感染和/或凝固酶阴性葡萄球菌感染引起。
14. 根据权利要求 12 所述的方法，所述革兰氏阳性菌包含其耐药菌株。
15. 根据权利要求 13 所述的方法，所述金黄色葡萄球菌包含其耐药菌株，且所述凝固酶阴性葡萄球菌包含其耐药菌株。
16. 根据权利要求 1-15 中任一项所述的方法，所述方法还包括向所述有需要的患者施用有效量的其他治疗剂。
17. 式 (I) 所示的化合物和/或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、代谢产物或氘代物在制备静脉输注治疗剂中的用途，所述治疗剂用于预防或治疗急性细菌性皮肤和皮肤结构感染 (ABSSSI) 或者减轻所述 ABSSSI 相关病症，且所述治疗剂单次输注的剂量包含约 10mg 至约 500mg 的式 (I) 所示的化合物和/或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、代谢产物或氘代物，以及所述治疗剂被配制成为适于持续 7 天以内向有需要的患者进行静脉输注。
18. 根据权利要求 17 所述的用途，所述治疗剂被配制成为适于每间隔约 8 小时至每间隔约 24 小时向所述有需要的患者进行静脉输注。
19. 根据权利要求 17-18 中任一项所述的用途，所述治疗剂被配制成为适于每间隔约 12 小时向所述有需要的患者进行静脉输注。
20. 根据权利要求 17-19 中任一项所述的用途，所述治疗剂被配制成为适于每次以约 20 分钟至约 3 小时的静脉输注时间施用于所述有需要的患者。
21. 根据权利要求 17-20 中任一项所述的用途，所述治疗剂被配制成为适于每次以约 60 分钟的静脉输注时间施用于所述有需要的患者。

22. 根据权利要求 17-21 中任一项所述的用途，所述治疗剂在单次所述静脉输注中包含约 100mg 至约 400mg 式 (I) 所示的化合物和/或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、代谢产物或氘代物。
23. 根据权利要求 17-22 中任一项所述的用途，所述治疗剂在单次所述静脉输注中包含约 200mg 至约 300mg 式 (I) 所示的化合物和/或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、代谢产物或氘代物。
24. 根据权利要求 17-23 中任一项所述的用途，所述治疗剂在单次所述静脉输注中包含约 300mg 式 (I) 所示的化合物和/或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、代谢产物或氘代物。
25. 根据权利要求 17-24 中任一项所述的用途，所述治疗剂还包含选自其他药物、药学上可接受的载体、溶剂和缓冲液的其他组分。
26. 根据权利要求 25 所述的用途，所述其他组分与所述式 (I) 化合物和/或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、代谢产物或氘代物彼此不混合。
27. 根据权利要求 25 所述的用途，所述其他组分的一种或一种以上与所述式 (I) 化合物和/或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、代谢产物或氘代物相互混合。
28. 根据权利要求 17-27 中任一项所述的用途，所述急性细菌性皮肤和皮肤结构感染由革兰氏阳性菌感染引起。
29. 根据权利要求 28 所述的用途，所述革兰氏阳性菌包含其耐药菌株。
30. 根据权利要求 17-29 中任一项所述的用途，所述急性细菌性皮肤和皮肤结构感染由金黄色葡萄球菌感染和/或凝固酶阴性葡萄球菌感染引起。
31. 根据权利要求 30 所述的用途，所述金黄色葡萄球菌包含其耐药菌株，且所述凝固酶阴性葡萄球菌包含其耐药菌株。
32. 根据权利要求 17-31 中任一项所述的用途，所述治疗剂被配制成适于与有效量的其他治疗剂共同施用于所述有需要的患者。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2023/100594

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K31/395(2006.01)i; A61K31/4375(2006.01)i; A61K9/08(2006.01)i; A61P31/04(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)

CNXTX, WPABS, WPABSC, ENTXTC, OETXT, VEN, 中国药物专利数据库, CHINESE PHARMACEUTICAL PATENT DATABASE, CNKI, 百度学术, Baidu Scholar, 超星读秀学术(CN), CHAOXING DUXIU SCHOLAR, 万方(CN), WANFANG, Medline, ISI-WEB OF SCIENCE, REGISTRY, CAPLUS: 结构式检索, structural formula search, 利福霉素, 利福平, 氟喹诺酮, 喹诺酮, 喹噁酮, 皮肤, 金黄色葡萄球菌, 凝固酶阴性葡萄球菌, rifamycin?, quinolizinone, TNP-2092, SKIN, BACTERIAL, BACTERIA?, STAPHYLOCOCCUS AUREUS, COAGULASE NEGATIVE STAPHYLOCOCCUS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CN 109529045 A (TENNOR THERAPEUTICS LIMITED) 29 March 2019 (2019-03-29) see claims 1-4, and description, embodiments	1-32
Y	CN 101031572 A (CUMBRE PHARMACEUTICALS INC.) 05 September 2007 (2007-09-05) see claims 1-15, and description, paragraphs 0034-0046	1-32
Y	CN 109464673 A (TENNOR THERAPEUTICS LIMITED) 15 March 2019 (2019-03-15) see claims 1-10, and description, paragraphs 0005-0021, and embodiments 3-11	1-32
Y	王敏等 (WANG, Min et al.). "成人细菌性皮肤病的病原菌分布与耐药性研究 (Study on the Distribution and Resistance of Bacterial Strains Isolated from Adult with Bacterial Dermatic Infection)" <i>中国病原生物学杂志 (Journal of Pathogen Biology)</i> , Vol. 15, No. (7), 31 July 2020 (2020-07-31), pp. 846-849 see abstract	1-32



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

04 March 2024

Date of mailing of the international search report

15 March 2024

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.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2023/100594

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	张文涛等 (ZHANG, Wentao et al.). "皮肤科感染患者病原菌分布情况及其耐药性分析 (Analysis of Pathogenic Bacteria Distribution and Drug Resistance in Patients with Dermatological Infection)" <i>重庆医学 (Chongqing Medicine)</i> , Vol. 50, No. (10), 31 December 2021 (2021-12-31), pages 1663-1666 and 1671 see abstract	1-32
Y	MA, Zhenkun et al. "Development of a Dual-Acting Antibacterial Agent (TNP-2092) for the Treatment of Persistent Bacterial Infections" <i>Journal of Medicinal Chemistry</i> , Vol. 59, No. (14), 23 June 2016 (2016-06-23), pp. 6645-6657 see abstract	1-32

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2023/100594

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: **1-16**
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

These claims relate to a method for preventing or treating a disease, which belongs to subject matter for which a search is not required (PCT Rule 39.1(iv)). However, a search is still performed on a corresponding pharmaceutical use.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2023/100594

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
CN	109529045	A	29 March 2019	US	2022087990	A1	24 March 2022
				EP	3903827	A1	03 November 2021
				EP	3903827	A4	27 April 2022
				WO	2020143534	A1	16 July 2020
				JP	2022515920	A	22 February 2022
				CN	109529045	B	18 May 2021
				HK	40053249	A0	04 February 2022
CN	101031572	A	05 September 2007	CA	2574307	A1	02 February 2006
				HK	1102808	A1	07 December 2007
				EP	1768987	A1	04 April 2007
				EP	1768987	B1	01 April 2009
				WO	2006012443	A1	02 February 2006
				CA	2574301	A1	02 February 2006
				CA	2574301	C	10 September 2013
				ATE	427311	T1	15 April 2009
				AU	2005267054	A1	02 February 2006
				AU	2005267054	B2	23 June 2011
				US	2006019985	A1	26 January 2006
				US	7229996	B2	12 June 2007
				NZ	565002	A	28 August 2009
				JP	2008507549	A	13 March 2008
				JP	5236944	B2	17 July 2013
				DE	602005013671	D1	14 May 2009
				JP	2008507548	A	13 March 2008
				JP	5153329	B2	27 February 2013
				US	2006019986	A1	26 January 2006
				US	7226931	B2	05 June 2007
				EP	1781670	A1	09 May 2007
				WO	2006012470	A1	02 February 2006
				CN	101031572	B	08 December 2010
CN	109464673	A	15 March 2019	WO	2020143535	A1	16 July 2020

A. 主题的分类 A61K31/395(2006.01)i; A61K31/4375(2006.01)i; A61K9/08(2006.01)i; A61P31/04(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)) CNTEXT,WPABS,WPABSC,ENTXTC,OETXT,VEN,中国药物专利数据库,CNKI,百度学术, 超星读秀学术(CN), 万方(CN), Medline, ISI-WEB OF SCIENCE, REGISTRY, CAPLUS: 结构式检索, 利福霉素, 利福平, 氟喹诺酮, 喹诺酮, 喹嗪酮, 皮肤, 金黄色葡萄球菌, 凝固酶阴性葡萄球菌, rifamycin?, quinolizone, TNP-2092, SKIN, BACTERIAL, BACTERIA?, STAPHYLOCOCCUS AUREUS, COAGULASE NEGATIVE STAPHYLOCOCCUS																				
C. 相关文件 <table border="1"> <thead> <tr> <th>类型*</th> <th>引用文件, 必要时, 指明相关段落</th> <th>相关的权利要求</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X</td> <td>CN 109529045 A (丹诺医药(苏州)有限公司) 2019年3月29日 (2019 - 03 - 29) 参见权利要求1-4, 说明书实施例</td> <td>1-32</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>CN 101031572 A (坎布里制药公司) 2007年9月5日 (2007 - 09 - 05) 参见权利要求1-15, 说明书第0034-0046段</td> <td>1-32</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>CN 109464673 A (丹诺医药(苏州)有限公司) 2019年3月15日 (2019 - 03 - 15) 参见权利要求1-10, 说明书第0005-0021段, 实施例3-11</td> <td>1-32</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>王敏等. "成人细菌性皮肤病的病原菌分布与耐药性研究" 中国病原生物学杂志, 第15卷, 第7期, 2020年7月31日 (2020 - 07 - 31), 第846-849页 参见摘要</td> <td>1-32</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>张文涛等. "皮肤科感染患者病原菌分布情况及其耐药性分析" 重庆医学, 第50卷, 第10期, 2021年12月31日 (2021 - 12 - 31), 第1663-1666、1671页 参见摘要</td> <td>1-32</td> </tr> </tbody> </table>			类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求	X	CN 109529045 A (丹诺医药(苏州)有限公司) 2019年3月29日 (2019 - 03 - 29) 参见权利要求1-4, 说明书实施例	1-32	Y	CN 101031572 A (坎布里制药公司) 2007年9月5日 (2007 - 09 - 05) 参见权利要求1-15, 说明书第0034-0046段	1-32	Y	CN 109464673 A (丹诺医药(苏州)有限公司) 2019年3月15日 (2019 - 03 - 15) 参见权利要求1-10, 说明书第0005-0021段, 实施例3-11	1-32	Y	王敏等. "成人细菌性皮肤病的病原菌分布与耐药性研究" 中国病原生物学杂志, 第15卷, 第7期, 2020年7月31日 (2020 - 07 - 31), 第846-849页 参见摘要	1-32	Y	张文涛等. "皮肤科感染患者病原菌分布情况及其耐药性分析" 重庆医学, 第50卷, 第10期, 2021年12月31日 (2021 - 12 - 31), 第1663-1666、1671页 参见摘要	1-32
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求																		
X	CN 109529045 A (丹诺医药(苏州)有限公司) 2019年3月29日 (2019 - 03 - 29) 参见权利要求1-4, 说明书实施例	1-32																		
Y	CN 101031572 A (坎布里制药公司) 2007年9月5日 (2007 - 09 - 05) 参见权利要求1-15, 说明书第0034-0046段	1-32																		
Y	CN 109464673 A (丹诺医药(苏州)有限公司) 2019年3月15日 (2019 - 03 - 15) 参见权利要求1-10, 说明书第0005-0021段, 实施例3-11	1-32																		
Y	王敏等. "成人细菌性皮肤病的病原菌分布与耐药性研究" 中国病原生物学杂志, 第15卷, 第7期, 2020年7月31日 (2020 - 07 - 31), 第846-849页 参见摘要	1-32																		
Y	张文涛等. "皮肤科感染患者病原菌分布情况及其耐药性分析" 重庆医学, 第50卷, 第10期, 2021年12月31日 (2021 - 12 - 31), 第1663-1666、1671页 参见摘要	1-32																		
☒ 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 2024年3月4日		国际检索报告邮寄日期 2024年3月15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		授权官员 修文 电话号码 (+86) 010-62411076																		

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
Y	Ma, Zhenkun等. "Development of a Dual-Acting Antibacterial Agent (TNP-2092) for the Treatment of Persistent Bacterial Infections" Journal of Medicinal Chemistry, 第59卷，第14期，2016年6月23日 (2016 - 06 - 23)，第6645-6657页 参见摘要	1-32

第II栏 某些权利要求被认为是不能检索的意见(续第1页第2项)

根据条约第17条(2)(a)，对某些权利要求未做国际检索报告的理由如下：

1. ☒ 权利要求： 1-16
因为它们涉及不要求本单位进行检索的主题，即：
这些权利要求涉及预防或治疗疾病的方法，属于不要求检索的主题(PCT细则39.1(iv))，但还是针对相应的制药应用进行了检索。
2. ☐ 权利要求：
因为它们涉及国际申请中不符合规定的要求的部分，以致不能进行任何有意义的国际检索，具体地说：
3. ☐ 权利要求：
因为它们是从属权利要求，并且没有按照细则6.4(a)第2句和第3句的要求撰写。

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2023/100594

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)
CN	109529045	A	2019年3月29日	US	2022087990	A1	2022年3月24日
				EP	3903827	A1	2021年11月3日
				EP	3903827	A4	2022年4月27日
				WO	2020143534	A1	2020年7月16日
				JP	2022515920	A	2022年2月22日
				CN	109529045	B	2021年5月18日
				HK	40053249	A0	2022年2月4日
CN	101031572	A	2007年9月5日	CA	2574307	A1	2006年2月2日
				HK	1102808	A1	2007年12月7日
				EP	1768987	A1	2007年4月4日
				EP	1768987	B1	2009年4月1日
				WO	2006012443	A1	2006年2月2日
				CA	2574301	A1	2006年2月2日
				CA	2574301	C	2013年9月10日
				ATE	427311	T1	2009年4月15日
				AU	2005267054	A1	2006年2月2日
				AU	2005267054	B2	2011年6月23日
				US	2006019985	A1	2006年1月26日
				US	7229996	B2	2007年6月12日
				NZ	565002	A	2009年8月28日
				JP	2008507549	A	2008年3月13日
				JP	5236944	B2	2013年7月17日
				DE	602005013671	D1	2009年5月14日
				JP	2008507548	A	2008年3月13日
				JP	5153329	B2	2013年2月27日
				US	2006019986	A1	2006年1月26日
				US	7226931	B2	2007年6月5日
				EP	1781670	A1	2007年5月9日
				WO	2006012470	A1	2006年2月2日
				CN	101031572	B	2010年12月8日
CN	109464673	A	2019年3月15日	WO	2020143535	A1	2020年7月16日