

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2005-527575

(P2005-527575A)

(43) 公表日 平成17年9月15日(2005.9.15)

(51) Int. Cl. <sup>7</sup>	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/5377	A 6 1 K 31/5377	4 C 0 5 6
A 6 1 K 9/08	A 6 1 K 9/08	4 C 0 6 3
A 6 1 K 9/10	A 6 1 K 9/10	4 C 0 7 6
A 6 1 K 9/14	A 6 1 K 9/14	4 C 0 8 6
A 6 1 K 9/20	A 6 1 K 9/20	
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 37 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2003-581774 (P2003-581774)	(71) 出願人	504396379
(86) (22) 出願日	平成15年3月21日 (2003.3.21)		ファルマシア・アンド・アップジョン・カンパニー・エルエルシー
(85) 翻訳文提出日	平成16年11月16日 (2004.11.16)		アメリカ合衆国ミシガン州49007, カラマズー, ヘンリエッタ・ストリート 301
(86) 国際出願番号	PCT/US2003/008882		
(87) 国際公開番号	W02003/084534	(74) 代理人	100081422
(87) 国際公開日	平成15年10月16日 (2003.10.16)		弁理士 田中 光雄
(31) 優先権主張番号	60/369, 104	(74) 代理人	100106231
(32) 優先日	平成14年3月29日 (2002.3.29)		弁理士 矢野 正樹
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(72) 発明者	カール・ノーデン
			アメリカ合衆国19096ペンシルベニア州ウィンウッド、レッドリーフ・ロード505番
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 糖尿病性足病変感染を治療するためのオキサゾリジノンの非経口、静脈内および経口投与

## (57) 【要約】

哺乳動物における糖尿病性足病変感染を治療する方法には、オキサゾリジノンの経口、非経口または静脈内の有効量を含む医薬製剤の、各々、経口、非経口または静脈内投与が含まれる。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

医薬上有効量のオキサゾリジノン抗生物質を哺乳動物に経口投与することを特徴とする、哺乳動物における糖尿病性足病変感染を治療する方法。

## 【請求項 2】

該抗生物質が医薬製剤の形態であることを特徴とする、請求項 1 記載の糖尿病性足病変感染を治療する方法。

## 【請求項 3】

該哺乳動物がヒト、家畜動物および伴侶動物よりなる群から選択されることを特徴とする、請求項 1 記載の糖尿病性足病変感染を治療する方法。

10

## 【請求項 4】

該哺乳動物がヒトであることを特徴とする、請求項 3 記載の糖尿病性足病変感染を治療する方法。

## 【請求項 5】

該医薬製剤が、素錠もしくはコーティング錠、カプセル剤、ロゼンジ、散剤、液剤、懸濁剤、乳剤、シロップ剤またはその組合せを含むことを特徴とする、請求項 2 記載の糖尿病性足病変感染を治療する方法。

## 【請求項 6】

該医薬製剤が、約 200 mg ないし約 900 mg の医薬上有効量のオキサゾリジノンを有することを特徴とする、請求項 2 記載の糖尿病性足病変感染を治療する方法。

20

## 【請求項 7】

該医薬製剤が、約 500 mg ないし約 700 mg の医薬上有効量のオキサゾリジノンを有することを特徴とする、請求項 6 記載の糖尿病性足病変感染を治療する方法。

## 【請求項 8】

該医薬製剤が、約 600 mg の医薬上有効量のオキサゾリジノンを有することを特徴とする、請求項 7 記載の糖尿病性足病変感染を治療する方法。

## 【請求項 9】

さらに、第 2 の抗生物質を該哺乳動物に投与することを特徴とする、請求項 1 記載の糖尿病性足病変感染を治療する方法。

## 【請求項 10】

30

さらに、非抗生物質を該哺乳動物に投与することを特徴とする、請求項 1 記載の糖尿病性足病変感染を治療する方法。

## 【請求項 11】

該第 2 の抗生物質が、アミノグリコシド、セファロスポリン、マクロライド、ペネム、キノロン、サルファ、テトラサイクリンおよびその組合せよりなる群から選択されることを特徴とする、請求項 9 記載の糖尿病性足病変感染を治療する方法。

## 【請求項 12】

該第 2 の抗生物質が、成体につき 1 日当たり 1 ~ 10 mg / kg で経口、非経口、静脈内または局所投与されることを特徴とする、請求項 9 記載の糖尿病性足病変感染を治療する方法。

40

## 【請求項 13】

1 ないし 60 日間行われることを特徴とする請求項 1 記載の糖尿病性足病変感染を治療する方法。

## 【請求項 14】

該医薬製剤が、毎日 2 ないし 4 回投与されることを特徴とする、請求項 1 記載の糖尿病性足病変感染を治療する方法。

## 【請求項 15】

該糖尿病性足病変感染が、破壊または破壊されていない皮膚下および発熱と関連し得る足の化膿性もしくは非化膿性の排膿または分泌、紅斑、波動、熱もしくは局在性の熱、触診に対する痛みもしくは圧痛、炎症性、赤みがあった、腫れた、硬化したまたは触ると痛

50

い領域により明らかにされることを特徴とする、請求項 1 記載の糖尿病性足病変感染を治療する方法。

【請求項 16】

該感染が、ブドウ球菌、連鎖球菌、腸球菌またはその組合せにより惹起されることを特徴とする、請求項 1 記載の糖尿病性足病変感染を治療する方法。

【請求項 17】

該感染が、ブドウ球菌により惹起されることを特徴とする、請求項 1 記載の糖尿病性足病変感染を治療する方法。

【請求項 18】

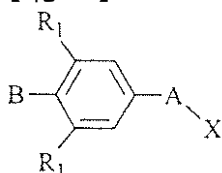
該感染が、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (M R S A)、バイコマイシン耐性腸球菌 (V R E)、グリコペプチド低感受性黄色ブドウ球菌 (G I S A) およびバイコマイシン耐性黄色ブドウ球菌 (V I S A) ならびにその組合せよりなる群から選択される細菌の耐性株により惹起されることを特徴とする、請求項 1 記載の糖尿病性足病変感染を治療する方法。

10

【請求項 19】

化合物が、式：

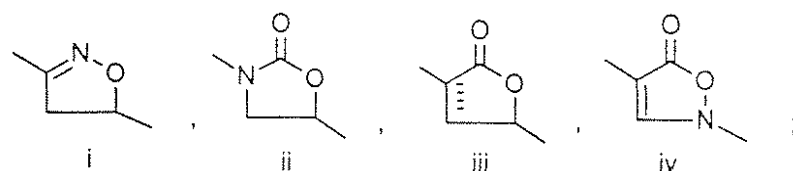
【化 1】



20

[ 式中、A は、構造 i、ii、iii または iv

【化 2】



B は、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、置換アリール、h e t および置換 h e t から選択されるか、あるいは

30

B および一つの R<sub>1</sub> は、B およびその一つの R<sub>1</sub> が結合するフェニル炭素原子と一緒にあって、h e t を形成し、該 h e t は所望により置換 h e t であってもよく；

X は、- C H<sub>2</sub> - N H - C ( O ) - R<sub>2</sub>、- C H<sub>2</sub> - R<sub>2</sub> および - C H<sub>2</sub> - Y - R<sub>2</sub> から選択された基；

Y は O、S または - N H - ；

R<sub>1</sub> は独立して、H、アルキル、アルコキシ、アミノ、N O<sub>2</sub>、C N、ハロ、置換アルキル、置換アルコキシおよび置換アミノから選択され；および

R<sub>2</sub> は独立して、H、- O H、アミノ、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、アルケニル、置換アルケニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、h e t、置換 h e t、アリールおよび置換アリールから選択される ]

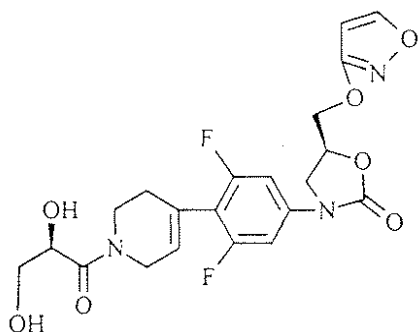
40

またはその医薬上許容される塩である請求項 1 記載の糖尿病性足病変感染を治療する方法。

【請求項 20】

オキサゾリジノンが式：

## 【化 3】



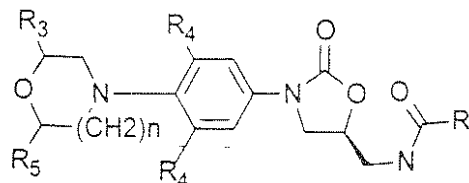
10

またはその医薬上許容される塩である請求項 19 記載の糖尿病性足病変感染を治療する方法。

## 【請求項 21】

オキサゾリジノンが式：

## 【化 4】



20

[ 式中、n は 0、1 または 2 ；

R は、

水素；

F、C1、ヒドロキシ、C1 - C8 アルコキシ、C1 - C8 アシロキシまたは - CH

2 -

フェニルよりなる群から選択される 1 以上の置換基で所望により置換されていてもよい C1 - C8 アルキル；

C3 - C6 シクロアルキル；

アミノ；

C1 - C8 アルキルアミノ；

C1 - C8 ジアルキルアミノ；および

C1 - C8 アルコキシよりなる群から選択され；

R<sup>3</sup> は各出現にて、独立して、H、CH<sub>3</sub>、CN、CO<sub>2</sub>H、CO<sub>2</sub>R および (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub> R<sup>6</sup> よりなる群から選択され、ここに、m は 1 または 2 ；

R<sup>4</sup> は各出現にて、独立して、H、F および C1 よりなる群から選択され；

R<sup>5</sup> は H または CH<sub>3</sub> ；

R<sup>6</sup> は、H、OH、OR、OCOR、NH<sub>2</sub>、NHCOR および N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub> よりなる群から選択され；および

R<sup>7</sup> は各出現にて、独立して、H、p - トルエンシルホニル、ならびに C1、F、OH、C1 - C8 アルコキシ、アミノ、C1 - C8 アルキルアミノおよび C1 - C8 ジアルキルアミノよりなる群から選択された 1 以上の置換基で所望により置換されていてもよい C1 - C4 アルキルよりなる群から選択される ]

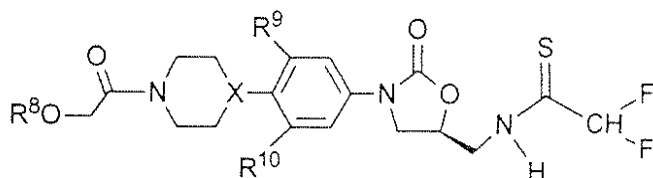
またはその医薬上許容される塩である請求項 19 記載の糖尿病性足病変感染を治療する方法。

## 【請求項 22】

オキサゾリジノンが、式：

40

## 【化 5】



[ 式中、X はNまたはCH；

R<sup>9</sup> および R<sup>10</sup> は独立して、HまたはFであって；

R<sup>8</sup> は、H、ベンジルまたは -C(=O)C<sub>1-4</sub> アルキルである ]

10

であるか、またはその医薬上許容される塩である請求項1記載の糖尿病性足病変感染を治療する方法。

## 【請求項23】

該オキサゾリジノン化合物が、2,2-ジフルオロ-N-({(5S)-3-[3-フルオロ-4-(4-グリコイルピペラジン-1-イル)フェニル]-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-5-イル}メチル)エタンチオアミドである請求項22記載の糖尿病性足病変感染を治療する方法。

## 【請求項24】

該オキサゾリジノン化合物が、(S)-N-[[3-[3-フルオロ-4-(4-モルホリニル)フェニル]-2-オキソ-5-オキサゾリジニル]メチル]アセトアミドである請求項21記載の糖尿病性足病変感染を治療する方法。

20

## 【請求項25】

医薬上有効量のオキサゾリジノン抗生物質を哺乳動物に非経口投与することを特徴とする、哺乳動物における糖尿病性足病変感染を治療する方法。

## 【請求項26】

該非経口投与が静脈内投与であることを特徴とする請求項25記載の糖尿病性足病変感染を治療する方法。

## 【請求項27】

該オキサゾリジノン抗生物質が、医薬製剤の形態であることを特徴とする、請求項25記載の糖尿病性足病変感染を治療する方法。

30

## 【請求項28】

該哺乳動物が、ヒト、家畜動物および伴侶動物よりなる群から選択されることを特徴とする、請求項25記載の糖尿病性足病変感染を治療する方法。

## 【請求項29】

該哺乳動物がヒトであることを特徴とする、請求項28記載の糖尿病性足病変感染を治療する方法。

## 【請求項30】

該医薬製剤が、液剤、懸濁剤、乳剤、シロップ剤またはその組合せを含むことを特徴とする、請求項27記載の糖尿病性足病変感染を治療する方法。

## 【請求項31】

該医薬製剤が、約200mgないし約900mgの医薬上有効量のオキサゾリジノンを有することを特徴とする、請求項25記載の糖尿病性足病変感染を治療する方法。

40

## 【請求項32】

該医薬製剤が、約500mgないし約700mgの医薬上有効量のオキサゾリジノンを有することを特徴とする、請求項31記載の糖尿病性足病変感染を治療する方法。

## 【請求項33】

該医薬製剤が、約600mgの医薬上有効量のオキサゾリジノンを有することを特徴とする、請求項32記載の糖尿病性足病変感染を治療する方法。

## 【請求項34】

さらに、第2の抗生物質を該哺乳動物に投与することを特徴とする、請求項25記載の

50

糖尿病性足病変感染を治療する方法。

【請求項 35】

さらに、非抗生物質を該哺乳動物に投与することを特徴とする、請求項 25 記載の糖尿病性足病変感染を治療する方法。

【請求項 36】

該第 2 の抗生物質が、アミノグリコシド、セファロスポリン、マクロライド、ペネム、キノロン、サルファ、テトラサイクリンおよびその組合せよりなる群から選択されることを特徴とする、請求項 34 記載の糖尿病性足病変感染を治療する方法。

【請求項 37】

該第 2 の抗生物質が、成体につき 1 日当たり 1 ~ 10 mg / kg で経口、非経口、静脈内または局所投与されることを特徴とする、請求項 34 記載の糖尿病性足病変感染を治療する方法。

10

【請求項 38】

1 ないし 60 日間行われることを特徴とする請求項 25 記載の糖尿病性足病変感染を治療する方法。

【請求項 39】

該医薬製剤が、毎日 2 ないし 4 回投与されることを特徴とする、請求項 25 記載の糖尿病性足病変感染を治療する方法。

【請求項 40】

該糖尿病性足病変感染が、破壊または破壊されていない皮膚下および発熱と関連し得る足の化膿性もしくは非化膿性の排膿または分泌、紅斑、波動、熱もしくは局在性の熱、触診に対する痛みもしくは圧痛、炎症性、赤みがあった、腫れた、硬化したまたは触ると痛い領域により明らかにされることを特徴とする、請求項 25 記載の糖尿病性足病変感染を治療する方法。

20

【請求項 41】

該感染が、ブドウ球菌、連鎖球菌、腸球菌またはその組合せにより惹起されることを特徴とする、請求項 25 記載の糖尿病性足病変感染を治療する方法。

【請求項 42】

該感染が、ブドウ球菌により惹起されることを特徴とする、請求項 41 記載の糖尿病性足病変感染を治療する方法。

30

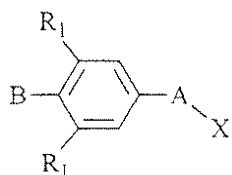
【請求項 43】

該感染が、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA)、バイコマイシン耐性腸球菌 (VRE)、グリコペプチド低感受性黄色ブドウ球菌 (GISA) およびバイコマイシン耐性黄色ブドウ球菌 (VISA) ならびにその組合せよりなる群から選択される細菌の耐性株により惹起されることを特徴とする、請求項 25 記載の糖尿病性足病変感染を治療する方法。

【請求項 44】

該オキサゾリジノンが、式：

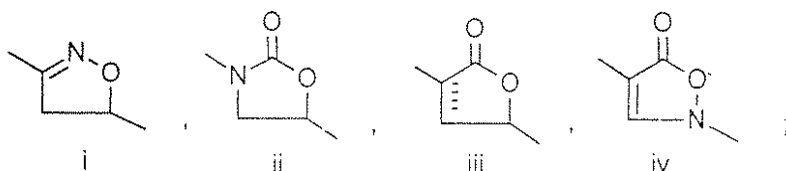
【化 6】



40

[ 式中、A は、構造 i、ii、iii または iv

## 【化 7】



B は、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、置換アリール、h e t および置換 h e t から選択されるか、あるいは

B および一つの  $R_1$  は、B およびその一つの  $R_1$  が結合するフェニル炭素原子と一緒に  
10 になって、h e t を形成し、該 h e t は所望により置換 h e t であってもよく；

X は、 $-CH_2-NH-C(O)-R_2$ 、 $-CH_2-R_2$  および  $-CH_2-Y-R_2$  から  
15 選択された基；

Y は O、S または  $-NH-$ ；

$R_1$  は独立して、H、アルキル、アルコキシ、アミノ、 $NO_2$ 、CN、ハロ、置換アル  
20 キル、置換アルコキシおよび置換アミノから選択され；および

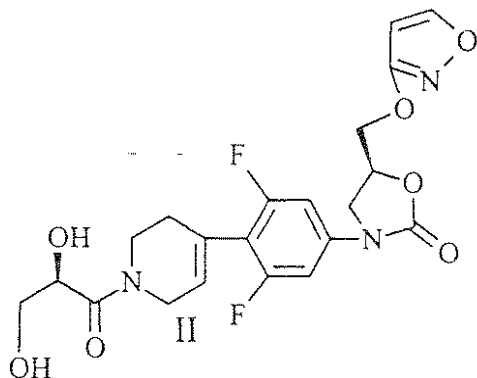
$R_2$  は独立して、H、 $-OH$ 、アミノ、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、置換アル  
25 コキシ、アルケニル、置換アルケニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロ  
アルケニル、置換シクロアルケニル、h e t、置換 h e t、アリールおよび置換アリール  
から選択される；

またはその医薬上許容される塩である請求項 25 記載の糖尿病性足病変感染を治療する  
30 方法。

## 【請求項 45】

オキサゾリジノンが式 I I：

## 【化 8】

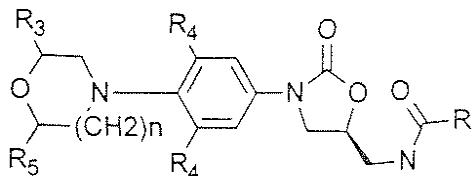


である請求項 44 記載の糖尿病性足病変感染を治療する方法。

## 【請求項 46】

オキサゾリジノンが式：

## 【化 9】



[ 式中、n は 0、1 または 2；

R は、

水素；

F、C1、ヒドロキシ、 $C_1-C_8$  アルコキシ、 $C_1-C_8$  アシロキシまたは  $-CH$

フェニルよりなる群から選択された 1 以上の置換基で所望により置換されていてもよい  $C_1 - C_8$  アルキル；

$C_3 - C_6$  シクロアルキル；

アミノ；

$C_1 - C_8$  アルキルアミノ；

$C_1 - C_8$  ジアルキルアミノ；および

$C_1 - C_8$  アルコキシよりなる群から選択され；

$R^3$  は各出現にて、独立して、 $H$ 、 $CH_3$ 、 $CN$ 、 $CO_2H$ 、 $CO_2R$  および  $(CH_2)_m R^6$  よりなる群から選択され、ここに、 $m$  は 1 または 2；

$R^4$  は各出現にて、独立して、 $H$ 、 $F$  および  $Cl$  よりなる群から選択され；

10

$R^5$  は  $H$ ；

$R^6$  は、 $H$ 、 $OH$ 、 $OR$ 、 $OCOR$ 、 $NH_2$ 、 $NHCOR$  および  $N(R^7)_2$  よりなる群から選択され；および

$R^7$  は各出現にて、独立して、 $H$ 、 $p$ -トルエンスルホニル、ならびに  $Cl$ 、 $F$ 、 $OH$ 、 $C_1 - C_8$  アルコキシ、アミノ、 $C_1 - C_8$  アルキルアミノおよび  $C_1 - C_8$  ジアルキルアミノよりなる群から選択される 1 以上の置換基で所望により置換されていてもよい  $C_1 - C_4$  アルキルよりなる群から選択される]

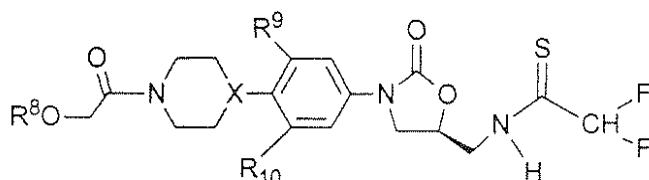
であるか、またはその医薬上許容される塩である請求項 25 記載の糖尿病性足病変感染を治療する方法。

【請求項 47】

20

オキサゾリジノンが、式：

【化 10】



[ 式中、 $X$  は  $N$  または  $CH$ ；

$R^9$  および  $R^{10}$  は独立して、 $H$  または  $F$  であって；

30

$R^8$  は、 $H$ 、ベンジルまたは  $-C(=O)C_1 - C_4$  アルキルである]

であるか、またはその医薬上許容される塩であることを特徴とする請求項 25 記載の糖尿病性足病変感染を治療する方法。

【請求項 48】

該オキサゾリジノン化合物が、2,2-ジフルオロ-N-({(5S)-3-[3-フルオロ-4-(4-グリコイルピペラジン-1-イル)フェニル]-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-5-イル}メチル)エタンチオアミドである請求項 47 記載の糖尿病性足病変感染を治療する方法。

【請求項 49】

該オキサゾリジノン化合物が、(S)-N-[[3-[3-フルオロ-4-(4-モルホリニル)フェニル]-2-オキソ-5-オキサゾリジニル]メチル]アセトアミドである請求項 46 記載の糖尿病性足病変感染を治療する方法。

40

【請求項 50】

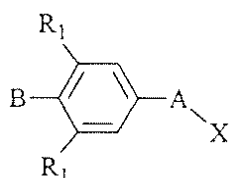
糖尿病性足病変感染の予防または治療用の医薬を製造するための医薬上有効量のオキサゾリジノン化合物を含む組成物の使用。

【請求項 51】

該オキサゾリジノン化合物が、式：

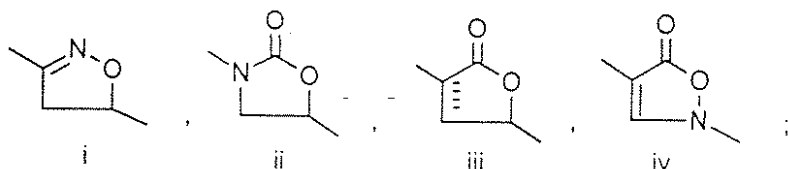


## 【化 1 1】



[ 式中、A は、構造 i、ii、iii または iv

## 【化 1 2】



10

B は、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、置換アリール、het および置換 het から選択されるか、あるいは

B および一つの R<sub>1</sub> は、B およびその一つの R<sub>1</sub> が結合するフェニル炭素原子と一緒に、het を形成し、該 het は所望により置換 het であってもよく；

X は、-CH<sub>2</sub>-NH-C(O)-R<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>-R<sub>2</sub> および -CH<sub>2</sub>-Y-R<sub>2</sub> から選択された基；

20

Y は O、S または -NH-；

R<sub>1</sub> は独立して、H、アルキル、アルコキシ、アミノ、NO<sub>2</sub>、CN、ハロ、置換アルキル、置換アルコキシおよび置換アミノから選択され；および

R<sub>2</sub> は独立して、H、-OH、アミノ、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、アルケニル、置換アルケニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、het、置換 het、アリールおよび置換アリールから選択される]

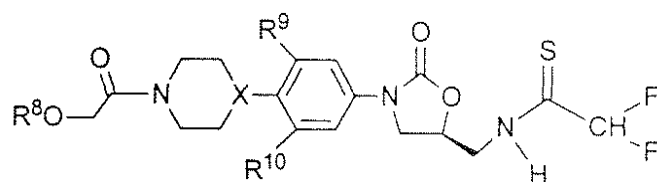
であるか、またはその医薬上許容される塩である請求項 50 記載の組成物の使用。

## 【請求項 5 2】

該オキサゾリジノン化合物が、式：

30

## 【化 1 3】



[ 式中、X は N または CH；

R<sup>9</sup> および R<sup>10</sup> は独立して、H または F であって；

R<sup>8</sup> は、H、ベンジルまたは -C(=O)C<sub>1-4</sub> アルキルである ]

40

であるか、またはその医薬上許容される塩である請求項 50 記載の組成物の使用。

## 【発明の詳細な説明】

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

発明の分野

本発明は、細菌感染を治療する方法に関する。より詳細には、本発明は、公知の医薬上有用なオキサゾリジノン抗菌剤の非経口、静脈内および経口投与による糖尿病性足病変感染の治療に関する。

## 【0002】

発明の背景

50

足病変感染およびそれらの続発症は、真性糖尿病の最も一般的でかつ重篤な合併症である ( Benjamin A. Lipsky 「Osteomyelitis of the Foot in Diabetic Patients」 Clinica l Infectious Diseases 25 : 1318 - 1326 ( 1997 ) )。足の感染は、最も頻繁に入院に導く糖尿病の合併症である ( Carl Nordenら Infections in Bones and Joints : Part Three、p. 181 ( 1994 ) )。それは、糖尿病に対する主要要因であり、米国における下肢切断の主要原因である。下肢切断の危険率は、糖尿病患者において5ないし15倍高く、米国内で毎年非外傷性の切断の半分以上が糖尿病を持つ患者におけるものである。糖尿病患者における足骨髄炎は、主に表面下の軟組織からの近接感染の結果である。大部分の報告において、足病変感染を持つ糖尿病患者の約3分の1は、骨髄炎の証拠を有することが判明している。糖尿病性足病変感染 ( D F I ) は、糖尿病患者の足における感染であり、その足が末梢性神経障害および / または血管疾患の存在下の軽微な外傷を受け、潰瘍の形成を生じる ( Avery's Drug Treatment、第4版 ( 1997 )、p. 742 )。糖尿病性足病変感染は、好気性および嫌気性の双方のグラム陽性およびグラム陰性微生物を含めた多微生物性であり得る。好気性グラム陽性細菌または球菌 ( G P C ) は、限定されるものではないが、B群の連鎖球菌、または腸球菌を含めて、明らかにこれらの感染の最も一般的な原因である ( Lipskyら、 「Outpatient management of uncomplicated lower - extremity infections in diabetic patients、」 Arch. Intern Med 150 : 790 - 797 ( 1990 ) )。これらはしばしば単独の病原体である。ブドウ球菌属の重要な種は、Staphylococcus aureus、Staphylococcus epidermidisおよびStaphylococcus hemolyticusである。

10

20

#### 【0003】

また、通性グラム陰性桿菌は、その糖尿病性足病変感染における主要な病原体であり、しばしば、単独の病原体である。好気性のグラム陰性細菌および嫌気性細菌は、通常、特に、近年抗生物質治療を受けた患者において、混合感染の一部として回収される。糖尿病性足病変感染に用いる抗生物質は、好気性グラム陽性細菌に対して有用であることは重要である。また、処置が、好気性グラム陰性の桿菌、腸球菌および嫌気性細菌をカバーすることは有利であるが、これらの微生物により単独で惹起された感染はまれである。

#### 【0004】

さらに、菌血症がこれらの感染を伴う場合、それはブドウ球菌または時々バクテロイデス属の種により惹起される。近年、種々の投与計画が、併発感染の初期の経験的治療について推奨され、単一の薬剤または組合せは優位性を立証されていない。かかる感染は、それらの位置のため、および治療の失敗がしばしばさらなる過程の治療の必要性を生じるために公知の抗生物質で治療することは非常に困難である。特殊な問題は、抗菌剤の使用の増加およびこれらの微生物の引き続いての耐性、例えば、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 ( Staphylococcus aureus ) ( M R S A )、バイコマイシン耐性腸球菌 ( V R E )、グリコペプチド低感受性 ( glycopeptide - intermediate ) 黄色ブドウ球菌 ( G I S A ) およびバイコマイシン耐性黄色ブドウ球菌 ( V I S A ) である。 ( Tenbourisら、 「Methicillin - resistant staphylococcus aureus: an increasing problem in a diabetic foot clinic、」 Diabetic Med. 16 : 767 - 771 ( 1999 ) )。

30

#### 【0005】

糖尿病性足病変を治療するのに提案された薬物には、フルクロキサシン、セファレキシン、メトロニダゾール、アモキシシリンおよびクラブラン酸、クリンダマイシン、シプロフロキサシン、フシジン酸およびリファンピシンが含まれる ( Avery's Drug Treatment、第4版 ( 1997 )、p. 742 )。糖尿病性足病変を治療するのに提案されたこれらの抗生物質の大部分は、経口 ( P O ) または静脈内 ( I V ) で摂取されるべきであり ( Merck Manual p. 1103 1120 ; Avery's Drug Treatment、第4版 ( 1997 )、p. 1461 - 1469 )、抗菌剤は、一般的にその抗生物質の低透過性のために経口または非経口投与される。しかしながら、前記の問題に加えて、吐き気を含めた副作用が、時々、経口投与された抗生物質から生じる。加えて、所定の受容者による代謝のために、経口および静脈投与は、治療すべき哺乳動物の循環系における全身レベルを獲得するための

40

50

治療上有効量より高くなければならない。同様に、糖尿病性足病変感染のごとき非全身性感染に対して有効であるために、経口または非経口投与された抗生物質は、感染部位に運ばなければならぬ。糖尿病性足病変感染において、循環は貧弱であるので、感染を全身治療できず、細菌感染の結果、足を切断することを必要とする。このために、抗菌剤が時々、皮膚表面の付近または開放創に近接した非全身性感染のために局所適用されるが、糖尿病性足病変感染は、「局所感染」ではない。「局所感染」は、単純な切断のごとき表在性の感染として当該技術分野において知られている。

#### 【 0 0 0 6 】

以下の刊行物（ここに出典明示してその全てを本明細書の一部とみなす）は、グラム陽性微生物に対して良好な活性を有することが当業者によく知られている種々のオキサゾリジノン抗生物質およびオキサゾリジノン抗生物質の製法を開示する：米国特許第 6,313,307 号；同第 6,239,152 号；同第 6,166,056 号；同第 6,069,160 号；同第 6,051,716 号；同第 6,043,266 号；同第 5,968,962 号；同第 5,952,324 号；同第 5,827,857 号；同第 5,792,765 号；同第 5,698,574 号；同第 5,688,792 号；同第 5,684,023 号；同第 5,652,238 号；同第 5,627,181 号；同第 5,565,571 号；同第 5,547,950 号；同第 5,529,998 号；同第 5,523,403 号；同第 5,254,577 号；同第 5,247,090 号；同第 5,231,188 号；同第 5,225,565 号 同第 5,182,403 号および同第 5,164,510 号；同第 5,043,443 号；および同第 4,705,799 号ならびに PCT 出願および公開 PCT / US 93 / 04850、WO 94 / 01110；PCT / US 94 / 08904、WO 95 / 07271；PCT / US 95 / 02972、WO 95 / 25106；PCT / US 95 / 10992、WO 96 / 13502；PCT / US 96 / 05202、WO 96 / 35691；PCT / US 96 / 12766；PCT / US 96 / 13726；PCT / US 96 / 14135；PCT / US 96 / 17120；PCT / US 96 / 19149；PCT / US 97 / 01970；PCT / US 95 / 12751、WO 96 / 15130、PCT / US 96 / 00718、WO 96 / 23788、WO 98 / 54161、WO 99 / 29688、WO 97 / 30995、WO 97 / 09328、WO 95 / 07271、WO 00 / 21960、WO 01 / 40236、WO 99 / 64417 および WO 01 / 81350。これらの刊行物は、哺乳動物において全身性細菌疾患の治療のために経口、非経口または局所投与できる多数のヒトおよび獣医学的な病原体に有効な種々のオキサゾリジノン抗生物質を開示する。リネゾリド（linezolid）（S）-N-[ [3-[3-フルオロ-4-(4-モルホリニル)フェニル]-2-オキソ-5-オキサゾリジニル]メチル]アセトアミド（ZYVOX<sup>®</sup>、Pharmacia-Upjohn）は、連鎖球菌、MRSA および VRE を含めたほとんど全ての好気性グラム陽性細菌、ならびにある種のグラム陰性細菌、例えば、*Pasteurella multocida* および嫌気性細菌に対して活性である合成オキサゾリジノン抗生物質の例である。リネゾリドは米国における市販が承認され、注射製剤として供給され、経口摂取される場合高い生物学的利用性がある（Stevens ら、「Randomized Comparison of Linezolid (PNU-100766) Versus Oxacillin-dicloxacillin for Treatment of Complicated Skin and Soft tissue Infections」, *Antimicrob. Agents Chemother.* 44: 3408-3414 (2000)；Stevens ら、「Linezolid Versus Vancomycin for the Treatment of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) Infections」, *Clin. Infect. Dis.* 34: 1481-1490 (2000)；および Zurenko ら、「In Vitro Activities of U-100592 and U-100766, Novel Oxazolidinone Antibacterial Agents」, *Antimicrob. Agents Chemother.* 40: 839-845 (1996)）。

#### 【 0 0 0 7 】

糖尿病性足病変感染の部位で治療上の有効レベルにて抗菌剤を供する糖尿病性足病変感染を治療する全身性医薬組成物および方法についての必要性が存在する。また、糖尿病性足病変感染における好気性グラム陽性球菌の重要性、ならびに近年用いられている抗菌剤に対するこれらの微生物の耐性の発生率の増加を考慮して、感染性病原体の耐性株により

惹起された糖尿病性足病変感染を治療するための医薬組成物および方法についての必要性が存在する。

【0008】

発明の概要

本発明の一つの態様は、感染を治療する医薬上有効量のオキサゾリジノンを含む医薬製剤の経口、静脈内または経口投与を含む、かかる治療を必要とする哺乳動物における糖尿病性足病変感染を治療する方法に関する。該方法は、他の抗菌剤と組み合わせて抗菌有効量のオキサゾリジノンの投与を含み得る。

【0009】

本発明のもう一つの態様は、糖尿病性足病変感染の予防または治療用の医薬を製造するための医薬上有効量のオキサゾリジノンを含む組成物の使用に関する。

10

【0010】

本発明のこれらおよび他の態様、有利さならびに特徴は、以下の詳細な記載から明らかになるであろう。

【0011】

発明の詳細な記載

本発明は、糖尿病性足病変感染を治療するのに有用な医薬上有効量のオキサゾリジノンの経口、非経口または静脈内投与に関する。オキサゾリジノン、例えば、リネゾリドの経口、非経口または静脈内の活性は、糖尿病性足病変感染のごとき非全身性感染の治療において驚くべきことに有効な活性を供する。

20

【0012】

以下の定義は説明についてのみ与えられ、本発明の範囲を限定することを意図するものではない。Dorland's Illustrated Medical Dictionary (第29版、2000、p. 1273) は、経口を、経口医薬として口腔を通して摂取されるか、または口腔内で適用される口腔に関するもの」と定義する。従って、経口投与は、口腔内または口腔を介する投与である。Dorland's Illustrated Medical Dictionary (第29版、2000、p. 1324) は、非経口を「消化管を介してではなく、むしろ皮下、筋肉内、眼窩内、関節内、脊髄内、胸内 (intrasternal) または静脈内のごときいくらかの他の経路を介する注射によるもの」と定義している。従って、非経口投与は、全身性の効果を生成する注射または罹患領域に直接的な注射を含むことができ、その例は皮下、静脈内、筋肉内、皮内、くも膜下腔内、眼内、脳室内、眼窩内、関節内、脊髄内、胸内および一般的な注射技術である。

30

【0013】

加えて、Dorland's Illustrated Medical Dictionary (第29版、2000、p. 913) は、静脈内を「静脈または複数の静脈内」と定義する。従って、静脈内投与は、静脈への投与である。軟組織は、体重の50パーセントを超える割合を占める骨外性結合組織を表し、筋肉、腱、脂肪、筋膜および滑膜を含む (Oxford Textbook of Surgery, Morris, Peter J. and Malt, Ronald A., eds, (1994), p. 1495。筋膜は、皮膚深くに位置するか、あるいは身体の筋肉および種々の器官についての外皮を形成する線維性組織のシートまたは帯と定義される (Dorland's Illustrated Medical Dictionary 第29版、2000、p. 652 - 654)。多数のタイプの筋膜が存在する。蜂窩織炎 (cellulitis) は、あるタイプの筋膜炎の感染である。蜂窩織炎は感染のために軟組織または結合組織の散在性炎症であり、ここに、薄い水溶性滲出液は、間質性および組織間隙の切断場所を介して拡散し；それは潰瘍形成および膿瘍に導く (Dorland's Illustrated Medical Dictionary 第29版、2000、p. 317)。皮下は、皮膚の下を意味する (Dorland's Illustrated Medical Dictionary 第29版、2000、p. 1718)。滑液は、アルカリ性で粘性の透明な液であり、卵の卵白に似ており、滑膜により分泌され、関節腔、滑液包および腱鞘に含まれる (Dorland's Illustrated Medical Dictionary 第29版、2000、p. 1773)。滑液包は、粘性の液で満たされ、さもなければ摩擦が生じる組織内の場所に位置したサックまたはサック様の腔である (Dorland's Illustrated Medical Dictionary 29th edition、2000、p. 254)。膿瘍は、組織の崩壊により形成さ

40

50

れた腔内の膿の局在性の収集物である (Dorland's Illustrated Medical Dictionary第29版、2000、p. 5 - 6)。比較的短い経過を行う膿瘍における急性の膿瘍は、いくつかの発熱および有痛性の局所炎症を誘導する (Dorland's Illustrated Medical Dictionary第29版、2000、p. 6)。膿瘍は皮膚表面下に存在する。

#### 【0014】

かかる治療を必要とする哺乳動物における糖尿病性足病変感染を治療するための方法は、オキサゾリジノンの非経口、静脈内または経口の有効量の、各々、非経口、静脈内または経口投与を含む。本明細書に用いた「非経口有効量」、「静脈内有効量」および「経口有効量」なる用語は、細菌により惹起された糖尿病性足病変感染の発生を予防するか、またはそのいずれかの存在する症状を緩和するための有効な量をいう。

10

#### 【0015】

本発明の範囲内にある有用な哺乳動物には、ヒト、伴侶動物、例えば、イヌおよびネコ、または商業上重要な家畜動物、例えば、ウマ、ウシおよびブタが含まれる。その哺乳動物は、ヒト、イヌまたはネコ；より好ましくは、ヒトであることが好ましい。

#### 【0016】

本発明に適当なオキサゾリジノンは、典型的には、グラム陽性抗菌剤である。「グラム陽性抗生物質」および「グラム陽性抗菌剤」とは、グラム陽性細菌に対して活性な抗菌剤をいう。「グラム陰性抗生物質」および「グラム陰性抗菌剤」とは、グラム陰性細菌に対して活性な抗菌剤をいう。本発明に有用なある種のオキサゾリジノン化合物およびオキサゾリジノン化合物の製法は、米国特許第6,313,307号；同第6,239,152号；同第6,166,056号；同第6,069,160号；同第6,051,716号；同第6,043,266号；同第5,968,962号；同第5,952,324号；同第5,827,857号；同第5,792,765号；同第5,698,574号；同第5,688,792号；同第5,684,023号；同第5,652,238号；同第5,627,181号；同第5,565,571号；同第5,547,950号；同第5,529,998号；同第5,523,403号；同第5,254,577号；同第5,247,090号；同第5,231,188号；同第5,225,565号；同第5,182,403号および同第5,164,510号；同第5,043,443号；および同第4,705,799号ならびにPCT出願および公開PCT/US93/04850、WO94/01110；PCT/US94/08904、WO95/07271；PCT/US95/02972、WO95/25106；PCT/US95/10992、WO96/13502；PCT/US96/05202、WO96/35691；PCT/US96/12766；PCT/US96/13726；PCT/US96/14135；PCT/US96/17120；PCT/US96/19149；PCT/US97/01970；PCT/US95/12751、WO96/15130、PCT/US96/00718、WO96/23788、WO98/54161、WO99/29688、WO97/30995、WO97/09328、WO95/07271、WO00/21960、WO01/40236、WO99/64417およびWO01/81350に記載され、それらの全ての開示をここに出典明示してその全てを本明細書の一部とみなす。適当な化合物は、式I：

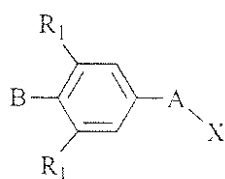
20

30

#### 【0017】

40

#### 【化1】



I

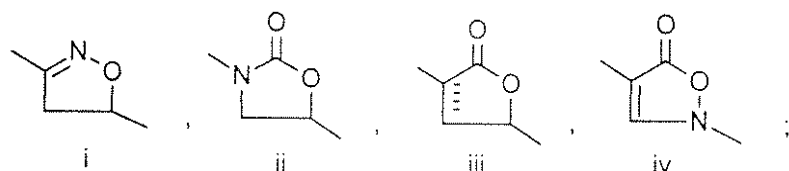
#### 【0018】

[式中、Aは、構造i、ii、iiiまたはiv

50

【 0 0 1 9 】

【 化 2 】



【 0 0 2 0 】

B は、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、置換アリール、h e t および置換 h e t から選択されるか、あるいは

10

B および一つの  $R_1$  は、B およびその一つの  $R_1$  が結合するフェニル炭素原子と一緒にあって、h e t を形成し、該 h e t は所望により置換 h e t であってもよく；

X は、 $-CH_2-NH-C(O)-R_2$ 、 $-CH_2-R_2$  および  $-CH_2-Y-R_2$  から選択された基；

Y は O、S または  $-NH-$ ；

$R_1$  は独立して、H、アルキル、アルコキシ、アミノ、 $NO_2$ 、CN、ハロ、置換アルキル、置換アルコキシおよび置換アミノから選択され；および

$R_2$  は独立して、H、 $-OH$ 、アミノ、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、アルケニル、置換アルケニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、h e t、置換 h e t、アリールおよび置換アリールから選択される]

20

またはその医薬上許容される塩を有する。

【 0 0 2 1 】

特記しない限りは、下記の定義を用いる。

【 0 0 2 2 】

種々の炭化水素含有部位の炭素含有量は、部位中の最小および最大炭素原子数を示す接頭語によって示し、すなわち、接頭語  $C_i - C_j$  は、包括的に整数「i」個から整数「j」個で存在する炭素原子数を定義する。従って、 $C_1 - C_4$  アルキルは、包括的に 1 ~ 4 個の炭素原子を含むアルキル基、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチルおよび t e r t - ブチルをいい。 $C_1 - C_8$  アルキルは、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチルおよびその異性体形態である。

30

【 0 0 2 3 】

「ハロ」なる用語は、Cl、Br、I および F から選択されたハロゲン原子をいう。

【 0 0 2 4 】

「アルキル」なる用語は、直鎖および分岐鎖の基の双方をいう。具体的に言及されない限りは、アルキル基には 1 ないし 6 個の間の炭素原子が含まれる。

【 0 0 2 5 】

「アルケニル」なる用語は、少なくとも一つの  $-C=C-$  を含む直鎖および分岐鎖の基の双方をいう。具体的に言及されない限りは、アルケニル基には 1 ないし 6 個の間の炭素原子が含まれる。

40

【 0 0 2 6 】

「アルキニル」なる用語は、少なくとも一つの  $-C \equiv C-$  を含む直鎖および分岐鎖の基の双方をいう。具体的に言及されない限りは、アルキニル基には 1 ないし 6 個の間の炭素原子が含まれる。

【 0 0 2 7 】

「アルコキシ」なる用語とは、 $-O-$  アルキル基をいう。

【 0 0 2 8 】

「シクロアルキル」なる用語とは、環状のアルキル基をいう。具体的に言及されない限りは、シクロアルキル基には 3 ないし 9 個の間の炭素原子が含まれる。

【 0 0 2 9 】

50

「シクロアルケニル」なる用語とは、環状のアルケニル基をいう。具体的に言及されない限りは、シクロアルキル基には3ないし9個の間の炭素原子および該環内に少なくとも1つの  $-C=C-$  基が含まれる。

【0030】

「アミノ」なる用語とは、 $-NH_2$  をいう。

「アリール」なる用語とは、フェニル、フェニルおよびナフチルをいう。

【0031】

「het」なる用語は、O、SおよびNから選択された少なくとも一つのヘテロ原子を含む単環または二環系をいう。各単環は、芳香族性、飽和または部分的に不飽和であり得る。二環系は、シクロアルキルまたはアリール基と縮合した少なくとも一つのヘテロ原子を含む単環を含み得る。また、二環系は、もう一つのhet、単環系と縮合した少なくとも一つのヘテロ原子を含み得る。

10

【0032】

「het」の例には、限定されるものではないが、ピリジン、チオフェン、フラン、ピラゾリン、ピリミジン、2 - ピリジル、3 - ピリジル、4 - ピリジル、2 - ピリミジニル、4 - ピリミジニル、5 - ピリミジニル、3 - ピリダジニル、4 - ピリダジニル、3 - ピラジニル、4 - オキソ - 2 - イミダゾリル、2 - イミダゾリル、4 - イミダゾリル、3 - イソオキサゾリル、4 - イソオキサゾリル、5 - イソオキサゾリル、3 - ピラゾリル、4 - ピラゾリル、5 - ピラゾリル、2 - オキサゾリル、4 - オキサゾリル、4 - オキソ - 2 - オキサゾリル、5 - オキサゾリル、1, 2, 3 - オキサチアゾール、1, 2, 3 - オキサジ 20  
アゾール、1, 2, 4 - オキサジアゾール、1, 2, 5 - オキサジアゾール、1, 3, 4 - オキサジアゾール、2 - チアゾリル、4 - チアゾリル、5 - チアゾリル、3 - イソチアゾール、4 - イソチアゾール、5 - イソチアゾール、2 - フラニル、3 - フラニル、2 - チエニル、3 - チエニル、2 - ピロリル、3 - ピロリル、3 - イソピロリル、4 - イソピロリル、5 - イソピロリル、1, 2, 3, - オキサチアゾール - 1 - オキシド、1, 2, 4 - オキサ 30  
ジアゾール - 3 - イル、1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル、5 - オキソ - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル、1, 2, 4 - チアジアゾール - 3 - イル、1, 2, 4 - チア 40  
ジアゾール - 5 - イル、3 - オキソ - 1, 2, 4 - チアジアゾール - 5 - イル、1, 3, 4 - チアジアゾール - 5 - イル、2 - オキソ - 1, 3, 4 - チアジアゾール - 5 - イル、1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル、1, 2, 4 - トリアゾール - 5 - イル、1, 2, 3, 4 - テト 30  
ラゾール - 5 - イル、5 - オキサゾール、3 - イソチアゾリル、4 - イソチアゾリル、5 - イソチアゾリル、1, 3, 4 - オキサジアゾール、4 - オキソ - 2 - チアゾリニル、5 - メチル - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル、チアゾールジオン、1, 2, 3, 4 - チア 40  
アトリアゾール、1, 2, 4 - ジチアゾロン、フタルイミド、キノリニル、モルホリニル、ベンゾキサゾリル、ジアジニル、トリアジニル、キノリニル、キノキサリニル、ナフチリジニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ヒダントイニル、オキソチオラニル、ジオキサニル、イミダゾリジニル、ピペラジニル、チオピラニル、オキサゾリジニル、チオフェニル、チオモルホリノおよびアザビシクロ [ 2.2.1 ] ヘプチルが含まれる。

20

30

【0033】

「置換アルキル」なる用語とは、ハロ、het、シクロアルキル、シクロアルケニル、 40  
アリール、 $-OQ_{10}$ 、 $-SQ_{10}$ 、 $-S(O)_2Q_{10}$ 、 $-S(O)Q_{10}$ 、 $-OS(O)_2Q_{10}$ 、 $-C(=NQ_{10})Q_{10}$ 、 $-SC(O)Q_{10}$ 、 $-NQ_{10}Q_{10}$ 、 $-C(O)Q_{10}$ 、 $-C(S)Q_{10}$ 、 $-C(O)OQ_{10}$ 、 $-OC(O)Q_{10}$ 、 $-C(O)NQ_{10}Q_{10}$ 、 $-C(O)C(Q_{16})_2OC(O)Q_{10}$ 、 $-CN$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $-NQ_{10}C(O)Q_{10}$ 、 $-NQ_{10}C(O)NQ_{10}Q_{10}$ 、 $-S(O)_2NQ_{10}Q_{10}$ 、 $-NQ_{10}S(O)_2Q_{10}$ 、 $-NQ_{10}S(O)Q_{10}$ 、 $-NQ_{10}SQ_{10}$ 、 $-NO_2$  および  $-SNQ_{10}Q_{10}$  から選択された1～4個の置換基を含むアルキル基をいう。各het、シクロアルキル、シクロアルケニルおよびアリールは、所望により、ハロおよび $Q_{15}$ から独立して選択された1～4個の置換基で置換されていてもよい。

40

【0034】

50

「置換アリール」なる用語とは、 $-OQ_{10}$ 、 $-SQ_{10}$ 、 $-S(O)_2Q_{10}$ 、 $-S(O)Q_{10}$ 、 $-OS(O)_2Q_{10}$ 、 $-C(=NQ_{10})Q_{10}$ 、 $-SC(O)Q_{10}$ 、 $-NQ_{10}Q_{10}$ 、 $-C(O)Q_{10}$ 、 $-C(S)Q_{10}$ 、 $-C(O)OQ_{10}$ 、 $-OC(O)Q_{10}$ 、 $-C(O)NQ_{10}Q_{10}$ 、 $-C(O)C(Q_{16})_2OC(O)Q_{10}$ 、 $-CN$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $-NQ_{10}C(O)Q_{10}$ 、 $-NQ_{10}C(O)NQ_{10}Q_{10}$ 、 $-S(O)_2NQ_{10}Q_{10}$ 、 $-NQ_{10}S(O)_2Q_{10}$ 、 $-NQ_{10}S(O)Q_{10}$ 、 $-NQ_{10}SQ_{10}$ 、 $-NO_2$ 、 $-SNQ_{10}Q_{10}$ 、アルキル、置換アルキル、*h e t*、ハロ、シクロアルキル、シクロアルケニルおよびアリールから選択された1～3個の置換基を含むアリール基をいう。該 *h e t*、シクロアルキル、シクロアルケニルおよびアリールは、所望により、ハロおよび  $Q_{15}$  から選択された1～3個の置換基で置換されていてもよい。

10

## 【0035】

「置換 *h e t*」なる用語とは、 $-OQ_{10}$ 、 $-SQ_{10}$ 、 $-S(O)_2Q_{10}$ 、 $-S(O)Q_{10}$ 、 $-OS(O)_2Q_{10}$ 、 $-C(=NQ_{10})Q_{10}$ 、 $-SC(O)Q_{10}$ 、 $-NQ_{10}Q_{10}$ 、 $-C(O)Q_{10}$ 、 $-C(S)Q_{10}$ 、 $-C(O)OQ_{10}$ 、 $-OC(O)Q_{10}$ 、 $-C(O)NQ_{10}Q_{10}$ 、 $-C(O)C(Q_{16})_2OC(O)Q_{10}$ 、 $-CN$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $-NQ_{10}C(O)Q_{10}$ 、 $-NQ_{10}C(O)NQ_{10}Q_{10}$ 、 $-S(O)_2NQ_{10}Q_{10}$ 、 $-NQ_{10}S(O)_2Q_{10}$ 、 $-NQ_{10}S(O)Q_{10}$ 、 $-NQ_{10}SQ_{10}$ 、 $-NO_2$ 、 $-SNQ_{10}Q_{10}$ 、アルキル、置換アルキル、*h e t*、ハロ、シクロアルキル、シクロアルケニルおよびアリールから選択された1～4個の置換基を含む *h e t* 基をいう。該 *h e t*、シクロアルキル、シクロアルケニルおよびアリールは、所望により、ハロおよび  $Q_{15}$  から選択された1～3個の置換基で置換されていてもよい。

20

## 【0036】

「置換アルケニル」なる用語とは、1～3個の置換基、 $-OQ_{10}$ 、 $-SQ_{10}$ 、 $-S(O)_2Q_{10}$ 、 $-S(O)Q_{10}$ 、 $-OS(O)_2Q_{10}$ 、 $-C(=NQ_{10})Q_{10}$ 、 $-SC(O)Q_{10}$ 、 $-NQ_{10}Q_{10}$ 、 $-C(O)Q_{10}$ 、 $-C(S)Q_{10}$ 、 $-C(O)OQ_{10}$ 、 $-OC(O)Q_{10}$ 、 $-C(O)NQ_{10}Q_{10}$ 、 $-C(O)C(Q_{16})_2OC(O)Q_{10}$ 、 $-CN$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $-NQ_{10}C(O)Q_{10}$ 、 $-NQ_{10}C(O)NQ_{10}Q_{10}$ 、 $-S(O)_2NQ_{10}Q_{10}$ 、 $-NQ_{10}S(O)_2Q_{10}$ 、 $-NQ_{10}S(O)Q_{10}$ 、 $-NQ_{10}SQ_{10}$ 、 $-NO_2$ 、 $-SNQ_{10}Q_{10}$ 、アルキル、置換アルキル、*h e t*、ハロ、シクロアルキル、シクロアルケニルおよびアリールを含むアルケニル基をいう。該 *h e t*、シクロアルキル、シクロアルケニルおよびアリールは、所望により、ハロおよび  $Q_{15}$  から選択された1～3個の置換基で置換されていてもよい。

30

## 【0037】

「置換アルコキシ」なる用語とは、1～3個の置換基、 $-OQ_{10}$ 、 $-SQ_{10}$ 、 $-S(O)_2Q_{10}$ 、 $-S(O)Q_{10}$ 、 $-OS(O)_2Q_{10}$ 、 $-C(=NQ_{10})Q_{10}$ 、 $-SC(O)Q_{10}$ 、 $-NQ_{10}Q_{10}$ 、 $-C(O)Q_{10}$ 、 $-C(S)Q_{10}$ 、 $-C(O)OQ_{10}$ 、 $-OC(O)Q_{10}$ 、 $-C(O)NQ_{10}Q_{10}$ 、 $-C(O)C(Q_{16})_2OC(O)Q_{10}$ 、 $-CN$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $-NQ_{10}C(O)Q_{10}$ 、 $-NQ_{10}C(O)NQ_{10}Q_{10}$ 、 $-S(O)_2NQ_{10}Q_{10}$ 、 $-NQ_{10}S(O)_2Q_{10}$ 、 $-NQ_{10}S(O)Q_{10}$ 、 $-NQ_{10}SQ_{10}$ 、 $-NO_2$ 、 $-SNQ_{10}Q_{10}$ 、アルキル、置換アルキル、*h e t*、ハロ、シクロアルキル、シクロアルケニルおよびアリールを含むアルコキシ基をいう。該 *h e t*、シクロアルキル、シクロアルケニルおよびアリールは、所望により、ハロおよび  $Q_{15}$  から選択された1～3個の置換基で置換されていてもよい。

40

## 【0038】

「置換シクロアルケニル」なる用語とは、1～3個の置換基、 $-OQ_{10}$ 、 $-SQ_{10}$ 、 $-S(O)_2Q_{10}$ 、 $-S(O)Q_{10}$ 、 $-OS(O)_2Q_{10}$ 、 $-C(=NQ_{10})Q_{10}$

50



$Q_{10}$ 、 $-SC(O)Q_{10}$ 、 $-NQ_{10}Q_{10}$ 、 $-C(O)Q_{10}$ 、 $-C(S)Q_{10}$ 、 $-C(O)OQ_{10}$ 、 $-OC(O)Q_{10}$ 、 $-C(O)NQ_{10}Q_{10}$ 、 $-C(O)C(Q_{16})_2OC(O)Q_{10}$ 、 $-CN$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $-NQ_{10}C(O)Q_{10}$ 、 $-NQ_{10}C(O)NQ_{10}Q_{10}$ 、 $-S(O)_2NQ_{10}Q_{10}$ 、 $-NQ_{10}S(O)_2Q_{10}$ 、 $-NQ_{10}S(O)Q_{10}$ 、 $-NQ_{10}SQ_{10}$ 、 $-NO_2$ 、 $-SNQ_{10}Q_{10}$ 、アルキル、置換アルキル、het、ハロ、シクロアルキル、シクロアルケニルおよびアリールを含むシクロアルケニル基をいう。該 het、シクロアルキル、シクロアルケニルおよびアリールは、所望により、ハロおよび  $Q_{15}$  から選択された 1 ~ 3 個の置換基で置換されていてもよい。

## 【0039】

10

「置換アミノ」なる用語とは、アミノ水素の一方または双方が、 $-OQ_{10}$ 、 $-SQ_{10}$ 、 $-S(O)_2Q_{10}$ 、 $-S(O)Q_{10}$ 、 $-OS(O)_2Q_{10}$ 、 $-C(=NQ_{10})Q_{10}$ 、 $-SC(O)Q_{10}$ 、 $-NQ_{10}Q_{10}$ 、 $-C(O)Q_{10}$ 、 $-C(S)Q_{10}$ 、 $-C(O)OQ_{10}$ 、 $-OC(O)Q_{10}$ 、 $-C(O)NQ_{10}Q_{10}$ 、 $-C(O)C(Q_{16})_2OC(O)Q_{10}$ 、 $-CN$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $-NQ_{10}C(O)Q_{10}$ 、 $-NQ_{10}C(O)NQ_{10}Q_{10}$ 、 $-S(O)_2NQ_{10}Q_{10}$ 、 $-NQ_{10}S(O)_2Q_{10}$ 、 $-NQ_{10}S(O)Q_{10}$ 、 $-NQ_{10}SQ_{10}$ 、 $-NO_2$ 、 $-SNQ_{10}Q_{10}$ 、アルキル、置換アルキル、het、ハロ、シクロアルキル、シクロアルケニルおよびアリールから選択された基で置き換えられたアミノ基をいう。該 het、シクロアルキル、シクロアルケニルおよびアリールは、所望により、ハロおよび  $Q_{15}$  から選択された 1 ~ 3 個の置換基で置換されていてもよい。

20

## 【0040】

各  $Q_{10}$  は、独立して、 $-H$ 、アルキル、シクロアルキル、het、シクロアルケニルおよびアリールから選択される。該 het、シクロアルキル、シクロアルケニルおよびアリールは、所望により、ハロおよび  $Q_{13}$  から選択された 1 ~ 3 個の置換基で置換されていてもよい。

## 【0041】

各  $Q_{11}$  は、独立して、 $-H$ 、ハロ、アルキル、アリール、シクロアルキルおよび het から選択される。該アルキル、アリール、シクロアルキルおよび het は、所望により、ハロ、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $=S$ 、 $=O$  および  $Q_{14}$  から独立して選択された 1 ~ 3 個の置換基で置換されていてもよい。

30

## 【0042】

各  $Q_{13}$  は、独立して、 $Q_{11}$ 、 $-OQ_{11}$ 、 $-SQ_{11}$ 、 $-S(O)_2Q_{11}$ 、 $-S(O)Q_{11}$ 、 $-OS(O)_2Q_{11}$ 、 $-C(=NQ_{11})Q_{11}$ 、 $-SC(O)Q_{11}$ 、 $-NQ_{11}Q_{11}$ 、 $-C(O)Q_{11}$ 、 $-C(S)Q_{11}$ 、 $-C(O)OQ_{11}$ 、 $-OC(O)Q_{11}$ 、 $-C(O)NQ_{11}Q_{11}$ 、 $-C(O)C(Q_{16})_2OC(O)Q_{10}$ 、 $-CN$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $-NQ_{11}C(O)Q_{11}$ 、 $-NQ_{11}C(O)NQ_{11}Q_{11}$ 、 $-S(O)_2NQ_{11}Q_{11}$ 、 $-NQ_{11}S(O)_2Q_{11}$ 、 $-NQ_{11}S(O)Q_{11}$ 、 $-NQ_{11}SQ_{11}$ 、 $-NO_2$  および  $-SNQ_{11}Q_{11}$  から選択される。

## 【0043】

40

各  $Q_{14}$  は、 $-H$ 、あるいはアルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、フェニルまたはナフチルから選択された置換基であり、各々は、所望により、独立して  $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OQ_{16}$ 、 $-SQ_{16}$ 、 $-S(O)_2Q_{16}$ 、 $-S(O)Q_{16}$ 、 $-OS(O)_2Q_{16}$ 、 $-NQ_{16}Q_{16}$ 、 $-C(O)Q_{16}$ 、 $-C(S)Q_{16}$ 、 $-C(O)OQ_{16}$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)NQ_{16}Q_{16}$ 、 $-CN$ 、 $-NQ_{16}C(O)Q_{16}$ 、 $-NQ_{16}C(O)NQ_{16}Q_{16}$ 、 $-S(O)_2NQ_{16}Q_{16}$  および  $-NQ_{16}S(O)_2Q_{16}$  から選択された 1 ~ 4 個の置換基で置換されていてもよい。該アルキル、シクロアルキルおよびシクロアルケニルは、所望により、さらに  $=O$  または  $=S$  で置換されていてもよい。

## 【0044】

50

10

各  $Q_{1-6}$  は独立して、-H、アルキルおよびシクロアルキルから選択される。該アルキルおよびシクロアルキルは、所望により、1～3個のハロゲンを含んでもよい。

ある種の具体例において、該オキサゾリジノン、式 I I または I I I :

【化 3】



30

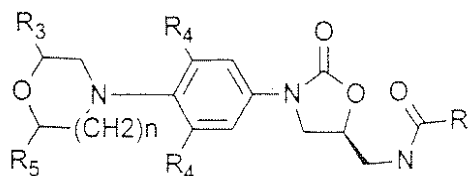


40

典型的には、本発明に適当なオキサゾリジノンは、グラム陽性抗菌剤である。本発明に有用なある種のオキサゾリジノン化合物は、米国特許第 5,688,792 号（ここに出典明示してその全開示を本明細書の一部とみなす）に記載されている。他の適当なオキサゾリジノン化合物は、式 I V：

【 0 0 5 0 】

## 【化 4】



IV

## 【 0 0 5 1】

[ 式中、n は 0、1 または 2；

R は、

水素；

F、C<sub>1</sub>、ヒドロキシ、C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> アルコキシ、C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> アシロキシまたは - C H

2 -

フェニルよりなる群から選択された 1 以上の置換基で所望により置換されていてもよい C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> アルキル；

C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> シクロアルキル；

アミノ；

C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> アルキルアミノ；

C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> ジアルキルアミノ；および

C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> アルコキシよりなる群から選択され；

R<sup>3</sup> は各出現にて、独立して、H、CH<sub>3</sub>、CN、CO<sub>2</sub>H、CO<sub>2</sub>R および (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub> R<sup>6</sup> よりなる群から選択され、ここに、m は 1 または 2；

R<sup>4</sup> は各出現にて、独立して、H、F および C<sub>1</sub> よりなる群から選択され；

R<sup>5</sup> は H または CH<sub>3</sub>；

R<sup>6</sup> は、H、OH、OR、OCOR、NH<sub>2</sub>、NHCOR および N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub> よりなる群から選択され；および

R<sup>7</sup> は各出現にて、独立して、H、p - トルエンスルホニル、ならびに C<sub>1</sub>、F、OH、C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> アルコキシ、アミノ、C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> アルキルアミノおよび C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> ジアルキルアミノよりなる群から選択される 1 以上の置換基で所望により置換されていてもよい C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキルよりなる群から選択される]

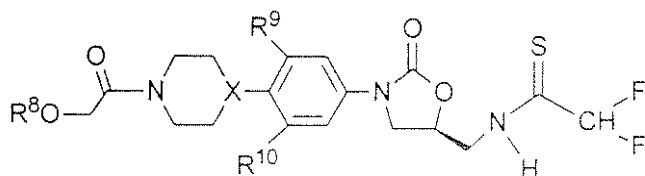
を有するか、またはその医薬上許容される塩である。

## 【 0 0 5 2】

さらに適当なオキサゾリジノン化合物は、以下の式 V：

## 【 0 0 5 3】

## 【化 5】



V

## 【 0 0 5 4】

[ 式中、X は N または C H；

R<sup>9</sup> および R<sup>10</sup> は独立して、H または F であって；

R<sup>8</sup> は、H、ベンジルまたは - C(=O)C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキルである]

、またはその医薬上許容される塩を有する。

## 【 0 0 5 5】

式 V の化合物は、反応図式 I および II に示されるように調製でき、ここに、X、R<sup>8</sup>

10

20

30

40

50

、 $R^9$  および  $R^{10}$  は、従前または特許請求の範囲に記載されたものである。反応図式 I において、 $R^{11}$  は水素、 $-C(=O)CH_2OR^8$  または *tert*-ブトキシカルボニル (*Boc*) およびベンジルオキシカルボニル (*Cbz*) のとき適当なアミン保護基を表す。該出発物質のアミン (*VI*) は、米国特許第 6,342,523 号に記載された手順に従い調製できる。アミン *VI* 中の  $R^{11}$  が  $-C(=O)CH_2OR^8$  または適当なアミン保護基である場合、それらは、ジフルオロエタンチオの *O*-酸 *VII* [式中、 $R^{12}$  は、所望により 1 以上のフェニル基により置換されていてもよい  $C_{1-4}$  アルキルである] のエステルと反応させる。本反応のための適当な溶媒には、約 10 ないし約 30 の温度のメタノール、クロロホルム、塩化メチレンまたはその混合物が含まれる。トリエチルアミンのとき第 3 級アミン塩基を用いて、特に、アミン *VI* の塩が使用されるならば本反応を促すことができる。*Boc* 保護基は、約 0 ないし約 25 の温度での塩化メチレン中のトリフルオロ酢酸またはジオキサン中の 4 *N* 塩化水素のとき酸触媒で除去できる。*Cbz* 基の除去は、約 0 ないし約 30 の温度での酢酸中の約 20 % の臭化水素で行うことができる。得られた化合物 (式中、 $R^{11}$  は水素である) から化合物 *V* への残りの工程を反応図式 II に示す。

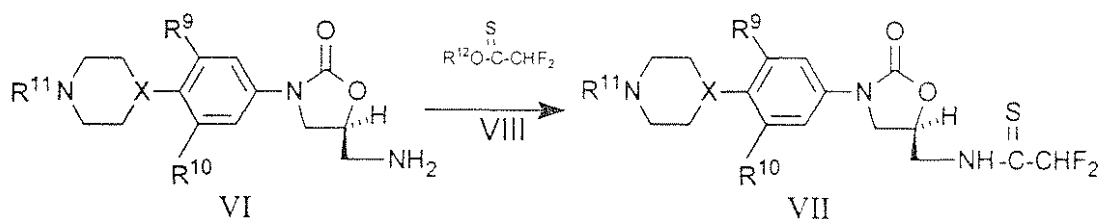
#### 【0056】

式 *V* の化合物の別法の製法を式 II に示す。構造 IX の化合物 [式中、 $R^{13}$  は *Boc* または *Cbz* のとき保護基である] のジフルオロ酢酸との縮合は、ジフルオロアセトアミド *X* を供する。この縮合のための試薬および条件には、約 0 ないし約 25 の温度でのピリジン中での 1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 (*EDC*) と 4-(ジメチルアミノ)ピリジン (*DMAPI*) との、あるいは約 0 ないし約 25 の温度での *DMF* 中での *EDC* と 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (*HOBt*) との使用を含む。次いで、該保護基  $R^{13}$  を除去して化合物 *XI* を得ることができ、それを *Lawesson* 試薬でチオアミド *XII* に変換できる。*XI* と *Lawesson* 試薬との反応は、1,3-ジメチル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2(1*H*)-ピリミドン (*DMPU*) の使用により促され、約 20 ないし約 100 の温度での *THF* またはジオキサンのとき溶媒中で行うことができる。次いで、アミノ *XII* の活性化カルボン酸誘導体での縮合は、式 *V* の化合物を与える。例えば、約 0 ないし約 25 の温度での塩化エチレン中の *XII* と塩化アセトキシアセチルおよびトリエチルアミンとの反応を用いて、化合物 *V* [式中、 $R^8$  はアセチルである] を調製できる。また、前記のとき適当な酸を含む *EDC* のとき縮合剤をこの反応に用いることができる。 $R^8$  が水素である化合物は、メタノール中の炭酸カリウム水溶液で  $R^8$  が水素である対応する化合物に加水分解できる。

#### 【0057】

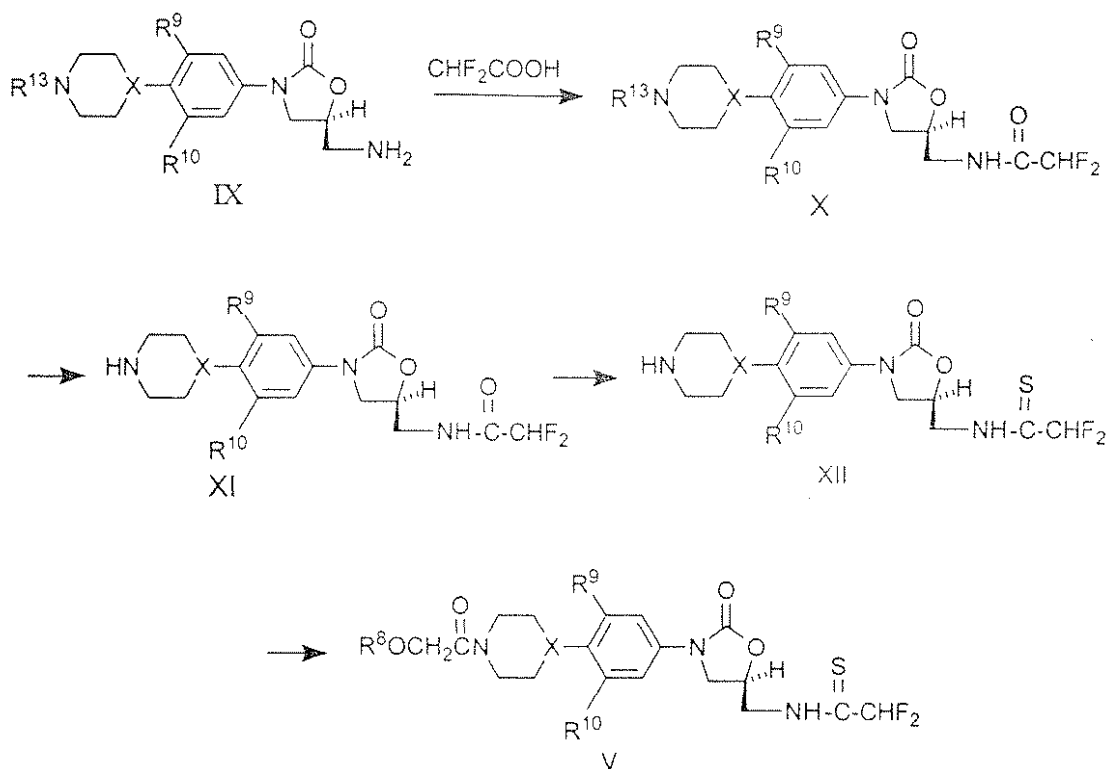
## 【化 6】

## 反応図式 I



10

## 反応図式 II



20

30

## 【0058】

本明細書に用いた「医薬上許容される塩」なる用語は、親化合物の有機および無機酸の付加塩をいう。医薬上許容される塩の例は、生理学的に許容されるアニオンを形成する酸と形成した有機酸付加塩、例えば、トシラート、メタンスルホン酸塩、酢酸塩、クエン酸塩、マロン酸塩、酒石酸塩、琥珀酸塩、安息香酸塩、アスコルビン酸塩、エトグルタル酸塩およびグリセロリン酸塩である。また、適当な無機塩は、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩、酢酸塩、プロピオン酸塩、乳酸塩、メシラート、マレイン酸塩、琥珀酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、2-ヒドロキシエチルスルファート、フマル酸塩、硝酸塩、炭酸水素塩、炭酸塩等を含めて形成できる。

40

## 【0059】

医薬上許容される塩は、当該技術分野においてよく知られた標準的な手法を用いて得ることができ、例えば、アミンのごとき十分に塩基性の化合物と、適当な酸とを反応させて、生理学的に許容されるアニオンを得ることができる。また、カルボン酸のアルカリ金属（例えば、ナトリウム、カリウムもしくはリチウム）またはアルカリ土類金属（例えば、カルシウム）塩も調製できる。

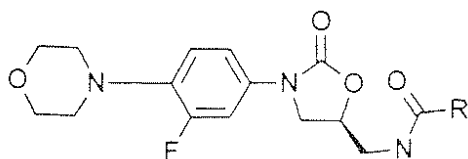
50

【 0 0 6 0 】

構造：

【 0 0 6 1 】

【 化 7 】



【 0 0 6 2 】

を有する一つの適当なオキサゾリジノン化合物は、IUPAC名称 (S) - N - [ [ 3 - [ 3 - フルオロ - 4 - ( 4 - モルホリニル ) フェニル ] - 2 - オキソ - 5 - オキサゾリジニル ] メチル ] アセトアミドを有する。本化合物は、リネゾリドとして一般的に知られ、特に有効な抗菌活性を示す。

10

【 0 0 6 3 】

リネゾリド化合物は、例えば、米国特許第 5,688,792 号 (ここに出典明示してその全開示を本明細書の一部とみなす) に記載された一般的な方法を含めたいずれかの適当な方法に従い調製できる。要約すると、そのヘテロアリール置換基、例えば、オキサジンまたはチアジン基を、適当な塩基の存在下、好ましくは、アセトニトリル、テトラヒドロフランまたは酢酸エチルのごとき有機溶媒中で、機能化されたニトロベンゼンと反応させる。そのニトロ基は、水素添加、または適当な還元剤、例えば、ヒドロ亜硫酸ナトリウム水溶液を用いてのいずれかにより還元して、アニロ化合物を得る。そのアニロ化合物は、そのベンジルまたはメチルウレタン誘導体に変換し、リチウム試薬で脱プロトン化して、適当なりチウム化中間体を得、( - ) - ( R ) - グリシジルブチラートで処理して、粗製のオキサゾリジノン化合物を得る。リネゾリド化合物の適当な製法は、米国特許第 5,688,792 号の実施例 5 により具体的に記載されている。リネゾリドは、米国シリアル番号 09 / 886,641 に開示された少なくとも 2 つの結晶形で存在できる。

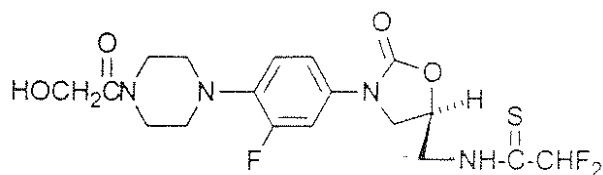
20

【 0 0 6 4 】

構造、

【 0 0 6 5 】

【 化 8 】



30

【 0 0 6 6 】

を有するもう一つの適当な化合物は、IUPAC名称 2,2 - ジフルオロ - N - ( { ( 5 S ) - 3 - [ 3 - フルオロ - 4 - ( 4 - グリコロイルピペラジン - 1 - イル ) フェニル ] - 2 - オキソ - 1,3 - オキサゾリジン - 5 - イル } メチル ) エタンチオアミドを有する。

40

【 0 0 6 7 】

本発明により、前記のいずれかのオキサゾリジノン化合物と類似する構造または生理学的特性を有するオキサゾリジノン化合物は、糖尿病性足病変感染を治療することが期待される。かかるオキサゾリジノン化合物を同定するために、テストすべき化合物は、リネゾリド、または本発明の方法においておおよびいずれかの適当な方法により糖尿病性足病変感染を治療するための活性につき分析した一般的なオキサゾリジノン構造のいずれかの化合物を置き換えることができる。

【 0 0 6 8 】

50

本発明の方法は、例えば、黄色ブドウ球菌の耐性株を含めた細菌感染の耐性株に対して特に有効である。より詳細には、本発明の方法および組成物は、MRSA、VRE、GISAまたはVISAにより惹起された疾患を治療するのに有用であり得る。また、本発明のオキサゾリジノンは、*Bacteroides fragilis*のごとき嫌気性細菌により惹起されたグラム陰性感染を治療する。該オキサゾリジノンは、他の抗生物質と組み合わせて、広いスペクトルのグラム陰性および/またはグラム陽性微生物により惹起された感染を治療できる。これらの感染には、グラム陽性細菌が表皮、真皮、脂肪層および/または表皮下にある筋肉層中に存在する皮膚関連の軟組織感染（皮下組織感染、膿瘍またはミオスティス（myostis）を含む）を含む。同様に、伝播性蜂窩織炎（cellulites）またはより深部の感染を持つ患者において、抗生物質治療が必要となる。その足は、軟組織中の足の皮膚表面下で生じる細菌感染に関連しないその上の腫れ物（sores）を有し得る。

10

#### 【0069】

対象が破壊または破壊されていない皮膚下の足の化膿性もしくは非化膿性の排膿または分泌、紅斑、波動（fluctuance）、熱もしくは局在性の熱、触診に対する痛みもしくは圧痛、炎症性、赤みがあった、腫れた、硬化したまたは触ると痛い（tender）領域を含みかねず、発熱と関連し得る兆候および症状を有する場合に、対象は糖尿病性足病変感染についての治療を必要とすることは当業者には明らかである。軟組織感染は、適当な医薬投与形態の使用による所望のオキサゾリジノンを経口、非経口または静脈内投与により治療される。

#### 【0070】

20

本発明の医薬組成物および製剤は医薬上許容される担体を含み、活性薬剤の投与を促すことができる。本明細書に用いた「医薬上許容される」とは、組成、処方、安定性、患者認容性およびバイオアベイラビリティに関して、薬理学的/毒性学的な観点から患者に、および物理学的/化学的な観点から製薬化学者に許容されるこれらの特性および/または物質をいう。

#### 【0071】

個別にまたは他の抗生物質と組み合わせてのいずれかにて、本発明のオキサゾリジノン抗生物質を含む医薬組成物は、例えば、通常の混合、溶解、顆粒化、糖衣、研磨、乳化、カプセル化、封入、凍結乾燥プロセスまたはスプレー乾燥により当該技術分野においてよく知られた方法により調製できる。

30

#### 【0072】

通常のいずれの医薬製剤も用いることができる。本発明に従い用いる医薬組成物は、一般的に有効用量の活性物質および、医薬上用いることができる製剤への活性化化合物の加工を促す賦形剤および補助剤を含む1以上の生理学的に許容される担体を含むであろう。適当な製剤は、選定された投与経路に依存する。

#### 【0073】

経口投与では、化合物は、該活性化化合物を当該技術分野においてよく知られた医薬上許容される担体と組み合わせることにより処方できる。かかる担体は、本発明の化合物を、患者による経口摂取のための錠剤、丸薬、ロゼンジ、散剤、糖衣錠、カプセル剤、溶液、液剤、乳液、ゲル、シロップ剤、スラリー、懸濁剤、活性薬剤を送達するのに有用な他の媒体等として処方できる。担体は、希釈剤、矯味剤、安定剤、滑沢剤、懸濁化剤、結合剤、錠剤崩壊剤およびカプセル化剤として機能できる少なくとも1つの物質であり得る。かかる担体または賦形剤の例には、限定されるものではないが、炭酸マグネシウム、ステアリン酸マグネシウム、タルク、糖、ラクトース、スクロース、ペクチン、デキストリン、マンニトール、ソルビトール、デンプン、ゼラチン、セルロース物質、低融点ワックス、カカオ脂または粉末、ポリエチレングリコールのごときポリマー、コロイド状シリカ、ポビドンおよび他の医薬上許容される物質が含まれる。

40

#### 【0074】

糖衣錠のコアは、適当なコーティングで供される。この目的では、所望によりアラビアガム、タルク、ポリビニルピロリドン、カルボポールゲル、ポリエチレングリコール、お

50

よび／または二酸化チタン、ラッカー溶液および適当な有機溶媒または溶媒混合物を含んでいてもよい濃縮された糖溶液を用いることができる。活性化合物用量の異なる組合せを識別または特徴付けするために、色素または顔料を錠剤または糖衣錠のコーティングに添加できる。

【 0 0 7 5 】

経口的に用いることができる医薬組成物は、ゼラチンで作製されたプッシュ - フィットカプセルならびにゼラチンおよび可塑剤、例えば、グリセロールまたはソルビタールで作製された密閉された軟カプセル剤を含む。該プッシュ - フィットカプセルは、ラクトースのごとき充填剤、デンプンのごとき結合剤、および／またはタルクまたはステアリン酸マグネシウムのごとき滑沢剤、ならびに所望により安定剤と混合した有効成分を含むことができる。軟カプセル剤において、活性化合物は、脂肪油、液体パラフィン、液体ポリエチレングリコール、クレモホル (cremophor)、カプムル (capmul)、溶媒または長鎖のモノ - 、ジ - またはトリグリセリドのごとき適当な液体に溶解または懸濁できる。

10

【 0 0 7 6 】

液体形態組成物は、液剤、懸濁剤および乳剤を含む。例えば、水ならびに水 - プロピレングリコールおよび水 - ポリエチレングリコール系に溶解した本発明の化合物の溶液を提供でき、それは所望により適当な通常の着色剤、矯味剤、安定剤および増粘剤を含有してもよい。

【 0 0 7 7 】

また、化合物は、例えば、注射、ボラス注射または連続注入による非経口投与のために処方できる。非経口投与用の製剤は、保存剤を添加した単位投与形態、例えば、アンブル剤中にまたは複数投与コンテナ中に存在できる。その組成物は、油状または水性ビヒクル中の懸濁剤、液剤または乳剤としてかかる形態を取ることができ、懸濁剤、安定化剤および分散剤のごとき処方化物質を含むことができる。

20

【 0 0 7 8 】

注射では、本発明の化合物は、水溶液、好ましくは、生理学的に適合性の緩衝液または生理食塩水緩衝液中で処方できる。適当な緩衝化剤には、オルトリン酸三ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、クエン酸ナトリウム、N - メチルグルカミン、L ( + ) - リジンおよび L ( + ) - アルギニンが含まれる。

【 0 0 7 9 】

また、該化合物または組成物は、注入または注射により静脈内または腹腔内投与できる。活性化合物またはその塩の溶液を、所望により非毒性の界面活性剤と混合した水において調製できる。また、分散剤は、グリセロール、液体ポリエチレングリコール、トリアセチン、およびその混合物ならびに油中で調製できる。貯蔵および使用の通常の条件下では、これらの調製物は、微生物の増殖を防止するための保存剤を含有する。

30

【 0 0 8 0 】

注射または注入に適当な医薬投与形態には、所望によりリポソームに包まれていてもよい、滅菌された注射可能または注入可能な溶液または分散剤の即時調製に適当した有効成分を含む無菌の水溶液もしくは分散水溶液または無菌の粉末を含むことができる。全ての場合において、最終投与形態は、製造および貯蔵の条件下で、無菌、流体および安定であるべきである。その液体担体またはビヒクルは、例えば、水、エタノール、ポリオール (例えば、グリセロール、プロピレングリコール、液体ポリエチレングリコール等)、植物油、非毒性のグリセリルエステルおよびその適当な混合物を含む溶媒または液体分散媒体であり得る。その適当な流動性は、例えば、リポソームの形成により、分散剤の場合に必要とされる粒子サイズの維持により、または界面活性剤の使用により維持できる。微生物の活動の防止は、種々の抗菌剤および抗真菌剤、例えば、パラベン、クロロブタノール、フェノール、ソルビン酸、チメロサル等により引き起こすことができる。多くの場合に、等張化剤、例えば、糖、緩衝剤または塩化ナトリウムを含むことが好ましいであろう。注射可能な組成物の持続性吸収は、吸収を遅延させる剤、例えば、モノステアリン酸アルミニウムおよびゼラチンの組成物中の使用により引き起こすことができる。

40

50



## 【 0 0 8 1 】

無菌注射溶液は、適当な溶媒中の必要な量の活性化合物を前記の列記した種々の他の成分と組合せ、必要ならば濾過滅菌することにより調製できる。無菌注射溶液の調製のための滅菌粉末の場合には、好ましい調製方法は、真空乾燥および凍結乾燥技術であり、従前に滅菌濾過溶液中に存在する有効成分 + いずれかのさらなる所望の成分の粉末を得る。

## 【 0 0 8 2 】

また、他の非経口投与は、限定なくして、活性化合物の塩のごとき、水溶性形態の水溶液を含む。加えて、活性化合物の懸濁剤は、親油性ビヒクル中で調製できる。適当な親油性ビヒクルは、ゴマ油、オレイン酸エチルおよびトリグリセリドのごとき合成脂肪酸エステル、またはリポソームのごとき物質が含まれる。水性注射懸濁剤は、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ソルビトールまたはデキストランのごとき懸濁剤の粘度を増加させる物質を含むことができる。また、所望により、該懸濁剤は、適当な安定剤および/または化合物の溶解性を増加させる剤を含有して、高度に濃縮した溶液の調製を可能とできる。

10

## 【 0 0 8 3 】

別法として、有効成分は、適当なビヒクル、例えば、使用前に、滅菌のパイロジェンフリーの水での構築のために粉末形態であり得る。

## 【 0 0 8 4 】

加えて、化合物は、持続性放出システムを用いて送達できる。種々の持続性放出物質が確立され、当業者によりよく知られている。持続性放出カプセルは、それらの化学的性質に依存して、24時間から数日まで該化合物を放出できる。治療剤の化学的性質および生物学的安定性に依存して、タンパク質安定化のためのさらなる貯蔵を使用できる。

20

## 【 0 0 8 5 】

非経口または静脈内（「IV」）投与用の水溶液を、バッグ、ボトル、バイアル、大容量の非経口のもの、小用量の非経口のもの、シリンジ、事前充填した（prefilled）シリンジまたはカセットに入れることができる。本明細書に用いた「ボトル」なる用語は、典型的には、少なくとも20mlの充填用量を有する大きなボトルをいい、その液体用量は使用されていない製品に含まれる。本明細書に用いた「バイアル」なる用語は、典型的には、20ml未満、例えば、1ml、2ml、5ml等の単位の充填容量を有するより小さなボトル型コンテナをいう。そのコンテナは、バッグ、ボトル、バイアルまたは事前充填シリンジであることが好ましい。非経口投与では、より好ましいコンテナは、非経口またはシリンジである。IV投与では、より好ましいコンテナはバッグまたはボトルであり、最も好ましいコンテナはバッグである。そのように用いる場合、バッグは25mlないし2,000mlのIV溶液を保持するのに十分な容量を有することが好ましい。バッグでは、溶液の100ml、200mlまたは300ml部分の量が各バッグについて好ましい。しかしながら、より大容量および/またはより小容量も許容できる。

30

## 【 0 0 8 6 】

静脈内投与溶液は、無菌液体として患者に導入される。IV溶液を滅菌する多数の方法が存在するが、IV溶液は最終的には湿式加熱またはスチーム滅菌により滅菌されることが好ましい。最終的な「湿式加熱滅菌」なる用語を用いる場合、それはスチーム滅菌をい

40

## 【 0 0 8 7 】

最終的な湿式加熱滅菌を用いて溶液を滅菌するために、その溶液は溶液を輸送するために適当でかつ溶液の投与の間に溶液を保持するための容器としてコンテナに入れる。結果的に、そのコンテナは、滅菌、輸送または投与の間、医薬有効成分、例えば、オキサゾリジノン化合物との反応を回避するように選択される。

## 【 0 0 8 8 】

少なくとも50%のポリオレフィンを含むコンテナは、特に、リネゾリド溶液の貯蔵においてかなりの有利さを供する。ポリオレフィンタイプのコンテナの一つの望ましい利益は、最終湿式加熱滅菌の間およびそれに続いてのリネゾリドの損失を最小化すること

50

である。特に、最初のコンテナ - 溶液接触表面材料がポリオレフィンである場合に特に有益である。コンテナの残りは、ポリオレフィンまたは他の材料から作製できる。該コンテナ - 溶液接触表面物質が約 50 % ないし約 100 % のポリオレフィンからできていることが好ましい。より好ましいコンテナ - 溶液接触表面が約 70 % ないし約 90 % のポリオレフィンを有する。さらにより好ましいコンテナ - 溶液接触表面は約 75 % ないし約 85 % のポリオレフィンを含む。

【0089】

ポリオレフィンには、例えば、ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリブテン、ポリイソブレンおよびポリペンテンならびにその共重合体および混合物が含まれる。該ポリオレフィンは、ポリエチレンまたはポリプロピレンであるのが好ましい。好ましいポリオレフィンは、ポリプロピレン、またはポリプロピレンおよびポリエチレンの混合物である。

10

【0090】

典型的には、抗菌性オキサゾリジノンは、感染箇所、疾患の重篤度、患者のサイズおよび年齢に依存して、毎日 1 ないし 4 回投与できる。小児患者において、成人用量は、その小児のサイズに基づいて該小児につき適切に減量される。オキサゾリジノンは、幼児において体内から非常に急速に消失し、特に、それらの小児は、5 歳未満または約 5 歳である。結果的に、約 5 歳以下の患者は、適当に調整された用量を毎日 3 回の投与を必要とし得る。また、毎日 1 回の投与に良好には応答しない患者は、1 日 4 回の投与を必要とし得る。一般的に、体温が正常に戻る、および / または紅斑、腫れおよび / または炎症がなくなった後 24 時間まで、毎日投与が好ましい。

20

【0091】

投与されるべき活性薬剤の量は、治療上の処置を提供するのに当業者に利用できるいずれかの方法により容易に決定できる。本発明の実施において読者をガイドするために、一般的に、約 200 mg ないし約 900 mg の量のオキサゾリジノンを患者に、典型的には 1 日 2 回ないし 1 日 4 回のいずれかにて投与する。好ましくは、オキサゾリジノン量は、12 時間毎に約 500 mg ないし約 700 mg である。成人患者についての治療経過は約 7 日ないし約 60 日持続する。他の衛生予防措置は、当業者に知られたように利用すべきである。

【0092】

治療に対する患者の応答は、標準的な臨床上、放射線学、微生物学および他の検査室の調査により追跡できる。特に、血清殺傷 (serum cidal) アッセイは、患者に対する特定の用量の決定に役立つ阻害または殺傷力価を生成するために行うことができる。典型的には、その処置は、約 7 日ないし約 28 日持続されるであろう。幼児、特に、5 歳以下のものでは、好ましい用量は、毎日 2 回の約 10 mg / kg である。

30

【0093】

かかる治療を必要とする哺乳動物において「糖尿病性足病変感染を治療する」とは、該哺乳動物が発熱、痛み、膿瘍または組織もしくは創傷の炎症を含めた問題を生じている糖尿病性足病変感染を有することを意味する。感染を治療するとは、哺乳動物が、存在している微生物を死滅させる、増殖を停止させる、および / または身体の自然の防御機構が、臨床上の問題を惹起しないレベルまで望ましくない微生物を低減または絶つことができる点までそれらの増殖速度を低下させるのに十分な罹患領域内のオキサゾリジノン濃度を得るような哺乳動物へのオキサゾリジノンの投与を意味する。また、「治療する」とは、感染の予防、または軽微な感染が大きな感染へ成長するのを予防することを含む。患者がかかかる症状を観察できなくとも、その微生物剤は依然として存在するが、ほとんど代謝活性がないか、低減ステージにあり得る。将来の発生を防止するための糖尿病性足病変感染を有する哺乳動物の治療は、本発明に用いた「治療する」の範囲内に含まれる。

40

【0094】

本発明の方法に従い、オキサゾリジノンは、個々に、または相互に組み合わせのいずれかで用いることができる。さらに、それは、他の抗菌剤、または経口、静脈内もしくは局所投与により投与されるべき他の抗菌剤または抗生物質化合物と組み合わせることができ

50

る。「他の抗生物質」または「第2の抗生物質」なる用語は、本発明の化合物以外の抗菌剤をいう。これには、限定されるものではないが、アミノグリコシド、セファロスポリン、マクロライド、ペネム、キノロン、サルファ、テトラサイクリンおよび他の抗生物質、例えば、アミカシン、ゲンタマイシン、スペクチノマイシン、トブラマイシン、イミペネム、メロペネム、セファドロキシル、セファゾリン、セファレキシン、セファクロル、セホテタン、セフォキシチン、セフプロジル、セフロキシム、ロラカルベフ (loracarbef)、セフジニル、セフィキシム、セフォベラゾン、セフォタキシム、セフボドキシム (cefpodoxime)、セフタジジム、セフチブテン、セフトゾキシム、セフトリアキソン (Ceftriaxone)、セフェピム (cefepime)、アジスロマイシン (Azithromycin)、クラリスロキシム、ジリスロマイシン (Dirithromycin)、ペニシリン G、クロキサシリン、ジクロキサシリン、ナフシリン (Nafcillin)、オキサシリン、アモキシシリン、アモキシシリン、アンピシリン、メズロシリン、ピペラシリン、ナリジクス酸、シプロフロキサシナ、エノキサシン、ロメフロキサシン、ノルフロキサシン、オフロキサシン、レボフロキサシン、スパルフロキサシン、アラトロフロキサシン (Alatrofloxacin)、ガチフロキサシン (Gatifloxacin)、モキシフロキサシン (Moxifloxacin)、トリメトプリム、スルfoisキサゾール、スルファメトキサゾール、ドキシサイクリン、ミノサイクリン、テトラサイクリン、アズトレオナム (Aztreonam)、クロラムフェニコール、クリンダマイシン、キヌプリスチン (Quinupristin)、ホスホマイシン、メトロニダゾール、ニトロフラントイン、リファンピン、トリメトプリムおよびバンコマイシンが含まれる。それらの全てが公知である。それらは、商業的に得ることができるか、あるいはHYSICIANS'DESK REFERENCE、第53版 (1999) およびU.S.F.D.A.'s Orange bookに引用された引用文献により調製できる。

10

20

30

#### 【0095】

これらの他の抗生物質を投与して、成人に1~10mg/kg/日を送達することが望ましい。加えて、該オキサゾリジノンは、糖尿病性足病変感染を治療するのに非抗生物質 (non-antibiotic agent) と共に用いることができる。本発明のこの態様の一つの可能な有利さは、比較的少量の活性薬剤を用いて、高レベルの抗菌活性を得ることが可能であるということである。本発明は、高レベルの抗菌効果が、本発明に用いた個々の抗菌成分と比較した場合よりも比較的少量の活性薬剤を用いて達成されるのを可能とする。この有利さは、白血病またはリンパ腫に苦しむ患者のごとき好中球減少症も有する患者において特に有益であり得る。

#### 【0096】

加えて、オキサゾリジノン化合物、特に、リネゾリドとセファロスポリン、アミノグリコシドまたはペネムのごとき他の抗菌剤との組合せ使用は、新しい広域スペクトルの抗菌活性を供する。その方法は、グラム陰性の好気性および嫌気性のものを含めた広域スペクトルのグラム陽性およびグラム陰性の感染病原体に対して抗菌活性を示す。さらに、本発明は、グラム陽性感染を治療するための困難性、特に、局所条件が単一の抗菌剤により微生物を消失するのに好ましくない身体領域を通過するための困難性のより迅速でかつ完全な消失を可能とする。これらの組合せは、本発明の方法に従い投与できる。その方法は、単一または一緒に、オキサゾリジノン、セファロスポリン、アミノグリコシドまたはペネムの活性薬剤を投与することにより糖尿病性足病変感染を治療するために提供される。活性薬剤は、治療活性を有する混合物を提供するために混合できるが、混合する必要はない。別法として、該活性薬剤は別々に投与できるか、あるいはその3種の活性剤のうち2つを合わせて、その第3の活性薬剤と別々に投与できる。

40

#### 【0097】

正確な用量および投与頻度は、用いた特定のオキサゾリジノン、治療されるべき疾患の重篤度、特定の患者の年齢、体重および一般的な身体条件、ならびに特定の患者が当業者によく知られるように摂取し得る他の薬物療法に依存し、それは、患者の血液中のオキサゾリジノンの血中レベルまたは濃度および/または投与された特定の処置に対する患者の応答を測定することによってより正確に決定できる。また、その処置が他の医薬の経口、

50

非経口または静脈内投与と組み合わせたならば、患者の血中の他の医薬の血中レベルまたは濃度は測定できる。

#### 【0098】

さらに技巧を凝らすことなく、当業者は前記の記載を用いて、その最も十分な範囲まで本発明を実施すると考える。以下の詳細な例は、本発明の種々の化合物の調製方法、および／または具体例の種々のプロセスを行う方法が記載され、それは単に例示として構築され、何ら前記の開示の限定ではない。当業者は、双方の手順からの適当な変形を認識できる。当業者は、反応物に関して、ならびに反応の条件および技術に関しての双方の手順からの適当な変形を認識できる。

#### 【0099】

##### 実施例

実施例1：(S)-N-[ [3-[3-フルオロ-4-(4-モルホリニル)フェニル]-2-オキソ-5-オキサゾリジニル]メチル]アセトアミド。

(S)-N-[ [3-[3-フルオロ-4-(4-モルホリニル)フェニル]-2-オキソ-5-オキサゾリジニル]メチル]アセトアミド(リネゾリド)は公知である。米国特許第5,688,792号、(実施例5)参照。

#### 【0100】

実施例2：オキサゾリジノンの経口および／または静脈内投与による糖尿病性足病変感染を持つヒトの治療

真性糖尿病および糖尿病性足病変感染の病歴を持つ少なくとも18歳の男女の患者を非盲検の比較試験(comparator controlled study)においてリネゾリドの経口(PO)および／または静脈内(IV)製剤で処置した。合計371名の患者をリネゾリド(248名の患者)およびアミノペニシリン(123名の患者)間の2:1の比で無作為化した。その臨床評価可能な集団は317名の患者よりなり、それらの大部分は白人男性で、平均年齢は63歳であった。重篤な手足の虚血を持つ患者は除外したが、骨髄炎の患者は含めた。その入院患者および通院患者は：1)毎日2回の600mgのリネゾリド製剤(IVまたはPO)投与；2)毎日4回の1.53gのペニシリン-スルバクタム製剤(IV)投与；3)毎日3ないし4回の500~875mgのペニシリン-クラブラン酸塩製剤(PO)投与のいずれかを受けた。治療は7~28日間であり、平均処置期間を後記の表1に示した。治験担当医師の裁量にて患者をPO治療に切り替えることができた。

#### 【0101】

##### 【表1】

表1. 平均(±標準偏差)の治療期間(日)

治療 タイプ	抗生物質	
	リネゾリド	アミノ/B-LI
IV	7.8±5.5	10.4±5.7
PO	15.9±7.4	15.0±7.8
合計	17.2±7.9	16.5±7.9

#### 【0102】

最も一般的な基礎の病原体はS. aureus(158単離体、そのうち31の単離体がメチシリン耐性S. aureus(MRSA)、コアグラセ陰性ブドウ球菌(65)、腸球菌(60)およびStreptococcus agalactiae(52)であった。アミノペニシリン投薬計画におけるメチシリン耐性S. aureusをカバーするために、IVバンコマイシン(12時間毎または投与ガイドライン当たり1g)を、試験創傷から単離されたMRSAを持つアミノ-LI処置した患者に追加した。いずれの投薬計画においても可能な耐性グラム陰性ロッドをカバーするために、IVアズトレオナム(1~2g、IV、8~12時間毎)を疑われる／証明されたグラム陰性病原体について双方の処置アーム(arm)において許可し

10

20

30

40

50

た。これは後記の表 2 に示す。

【 0 1 0 3 】

【 表 2 】

表 2. 追加された I V 抗生物質

	リネゾリド	アミノ/β-LI
バンコマイシン	1名の患者(0.4%の患者)	5名の患者(9.6%の患者)
アズトレオナム	12名の患者(5.0%の患者)	3名の患者(2.5%の患者)

10

【 0 1 0 4 】

2 4 1 名の患者がリネゾリドを受け、1 2 0 名の患者がアミノ / - L I を受け ; 1 0 名の患者が処置を受けず、評価可能ではなかった。

【 0 1 0 5 】

リネゾリドでの 7 ~ 2 8 日間の処置の効力および安全性を、糖尿病性足病変感染 ( D F I ) に一般的に用いるアミノペニシリン剤、アンピシリン / スルバクタム ( I V ) および / またはアモキシシリン / クラブラン酸塩 ( P O ) での処置と比較した。感染は、臨床的兆候および症状により規定し、蜂窩織炎、深部軟組織感染、感染性潰瘍、感染性関節炎、爪周囲炎、膿瘍または骨髓炎と分類した。その 2 つのアームにおける患者は、それらの人口統計特性、臨床的発見および検査室の試験結果において基本的に比較可能であった。最も一般的なタイプ ( 時々組み合わせられた ) の感染は : 潰瘍 ( 7 8 % ) ; 蜂窩織炎 ( 4 5 % ) ; 深部軟組織 ( 1 5 % ) ; 爪周囲炎 ( 6 % ) であった。両アームにおいて大部分の患者は、経口処置のみ ( 7 3 % ) および単一薬剤 ( 8 7 % ) で通院患者として処置した。基礎の感染部位の臨床的特性は、その処置群において類似し ; 最も共通したのは、圧痛 ( 9 7 % ) 、硬結 ( 9 5 % ) 、局在性の熱 ( 9 2 % ) 、非化膿性排膿 ( 8 2 % ) および紅斑 ( 4 7 % ) であった。

20

【 0 1 0 6 】

治療の終了および追跡調査 ( 1 5 ~ 2 1 日後 ) での 2 つのアームの全体的な評価を後記の複数の表に示す。創面切除および他の外科的な手順 ( 完全な切除 / 切断を除く ) を可能とし、必要ならば創傷をオフ - ロード ( off-load ) した ( 創傷面積の機械的ストレスは避けた ) 。その 2 つの処置アームにおいて有害事象にかなりの差はなかった。

30

【 0 1 0 7 】

治療の意図 ( intent - to - treat ) ( I T T ) および臨床的に評価可能な ( C E ) 集団におけるリネゾリドおよびアミノ / - L I で処置した患者についての臨床的な治癒率は比較可能であった ( 図 1 参照 ) 。

【 0 1 0 8 】

感染性潰瘍では、リネゾリドで処置した患者でアミノ / - L I で処置した患者より臨床的にかなり治療された ( 8 1 . 4 % - 対 - 6 7 . 9 % ; 9 5 % 信頼区間 ( C I ) : 4 . 5 、 2 5 . 7 ) ( 図 2 参照 ) 。

【 0 1 0 9 】

骨髓炎のない患者では、リネゾリドで処置した患者は、アミノ / - L I で処置した患者よりかなり高い臨床的治癒率を有した ( 8 6 % - 対 - 7 1 % ; 9 5 % 信頼区間 ( C I ) : 4 . 5 、 2 5 . 7 ) 。骨髓炎のある患者 ( n = 6 0 ) において、臨床治癒率は比較可能であった ( 各々、 6 1 . 0 % - 対 - 6 9 . 0 % 、図 2 参照 ) 。 S. agalactiae についてリネゾリドで観察されたかなり高い臨床的治癒率を除いて、基本病原体により臨床結果における処置群間で有意差は観察されなかった ( 図 3 参照 ) 。

40

【 0 1 1 0 】

## 【表 3】

表 3. ベースライン病原体 (MITT 集団) による臨床結果

病原体	リネゾリド n/N(%)	アミノ/β-LI n/N (%)	95% CI
<i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA)	50/67 (75)	28/39 (72)	-14.7, 20.4
<i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA)	13/18 (72)	4/7 (57)	-27.0, 57.2
<i>Staphylococcus agalactiae</i>	26/31 (84)	9/18 (60)	7.4, 60.4
コアグラールゼ陰性 <i>staphylococci</i>	31/35 (89)	17/19 (90)	-18.3, 16.5
<i>Enterococcus</i> spp.	23/34 (68)	13/17 (76)	34.4, 16.8

10

MITT = 修飾した治療の意図 (同定されたベースライン病原体を持つ治療の意図 (intent-to-treat) 患者) ; アミノ/β-LI = アミノペニシリン/β-ラクタマーゼ阻害剤 ; n/N = 処置に応答した患者数 / 処置された患者数 ; CI = 信頼区間 ; MSSA = メチシリン - 感受性黄色ブドウ球菌 ; MRSA = メチシリン - 耐性黄色ブドウ球菌。

## 【0111】

後記の表 4 にまとめられるように、これらの 2 つのタイプの処置間の微生物学的成功率 (微生物学的に評価可能な (ME) 患者は、試験治療に感受性の確認されたベースラインのグラム陽性病原体を持つそれらの CE 患者を含む) は比較可能であった : リネゾリド処置患者における 72.2% - 対 - アミノ/β-LI 処置患者における 63.0% (95% CI : -5.5, 23.8)。ベースラインにてリネゾリドに耐性であるか、または試験中に耐性を発生した単離病原体はなかった。アンピシリン/スルバクタムに対する耐性は 1 つの *S. aureus* 単離体において証明された。アモキシシリン/クラブラン酸塩に対する耐性は 7 つの *S. aureus* 単離体および 4 つの *S. epidermidis* 単離体において記録された。

20

## 【0112】

## 【表 4】

表 4. 全体的な臨床的及び微生物学的効力

パラメーター	評価可能な 患者の 総数	リネゾリド (評価可能な 集団の % 効力)	アミノ/β-LI コンパレーター (評価可能な 集団の % 効力)	95% C.I.
臨床的効力 (臨床的評価集団)	317	83%	73%	0.006, 0.197
微生物学的効力 (微生物学的評価集団)	212	72%	63%	-0.055, 0.238

30

40

## 【0113】

DFI を治療するためのこの大規模の無作為化試験から、リネゾリド (大部分は、通院患者に PO / 経口にて単独で与えた) は、DFI の治療における臨床的および微生物学的な結果に関してアミノ/β-LI と少なくとも全体的に同様に有効であり、感染性潰瘍および非骨髄炎のケースを治療するのに臨床的に優れていた。従って、リネゾリドは、潜在的に耐性のグラム陽性微生物に対してさらなる IV または PO 剤を提供し、DFI の治療においてアミノ/β-LI 治療に代わるものとしての役割を有する。

## 【0114】

実施例 3 : 糖尿病性足病変感染を有するヒトをオキサゾリジノンの非経口投与により治

50

療する

糖尿病および糖尿病性足病変としても知られる感染性足潰瘍の病歴を持つ64歳の70kgの女性を600mgの(S)-N-[3-[3-フルオロ-4-[4-(モルホリニル)フェニル]-2-オキソ-5-オキサゾリジニル]メチル]アセトアミドの非経口製剤で処置した。該製剤を2~28日間にわたり毎日2回投与する。患者を「骨精査(probe-to bone)」テストおよび患者が開創傷を有するならば骨生検を用いることを含めた骨髓炎についての臨床的観察により、およびX線を用いて評価する。オキサゾリジノン処置のコースに従い、その潰瘍面積中の組織破壊は明白に止まり、細胞修復は開始され、重篤な液体「水疱」の欠如および腫れの減少により証明された。

【0115】

結果的に、リネゾリドの経口、非経口または静脈内投与は、糖尿病性足病変感染の治療における有望な活性を提供する。該方法は、他の抗生物質に感受性が低下した耐性株により惹起された感染を含めて糖尿病性足病変感染の治療に有用であり得る。

【0116】

前記の詳細な記載は理解を明瞭にすることだけに与えられ、それらからの不必要な限定と理解されるべきではなく、当業者には本発明の範囲内の修飾は明確なものである。

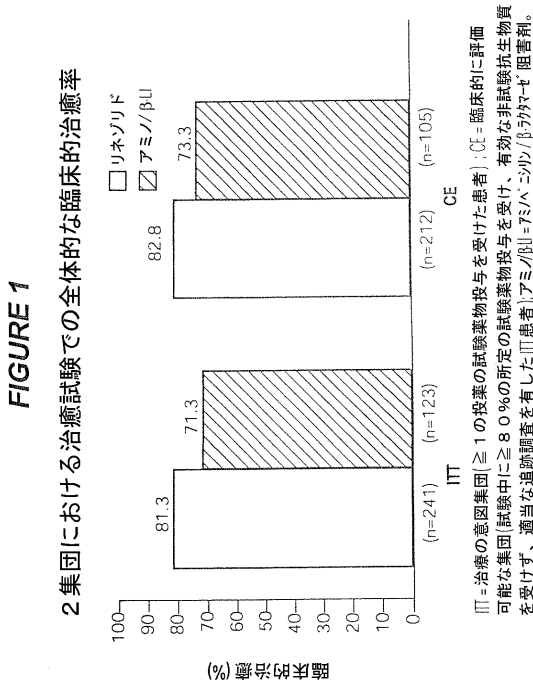
【図面の簡単な説明】

【0117】

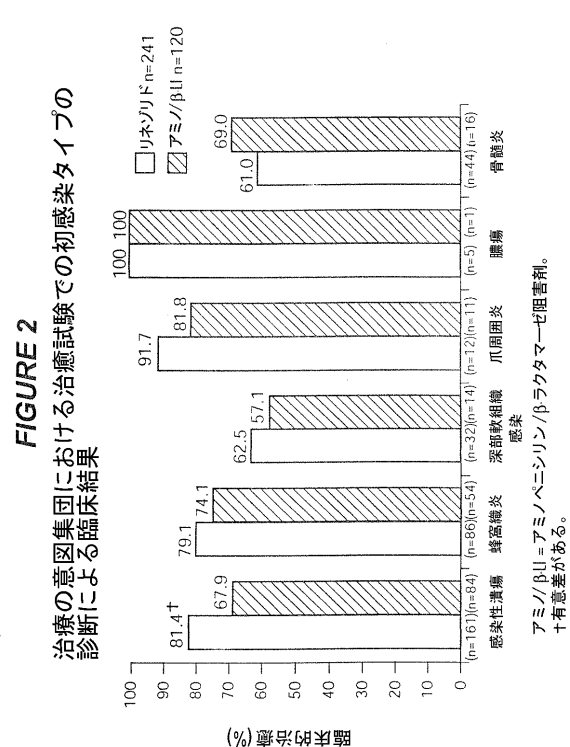
【図1】図1は、リネゾリド、アンピシリン/スルバクタム、もしくはアモキシシリン/クラバン酸塩の経口および/または静脈内投与により処置された糖尿病性足病変感染を持つ2つの集団の患者における全体的な臨床的治癒率を示すグラフである。

【図2】図2は、リネゾリド、アンピシリン/スルバクタム、もしくはアモキシシリン/クラバン酸塩の経口および/または静脈内投与により処置された糖尿病性足病変感染を持つ患者の初感染型診断による臨床結果を示すグラフである。

【図1】



【図2】



## 【 国際調査報告 】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.  
PCT/US 03/08882

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC 7 A61K31/42 C07D263/20		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 A61K C07D		
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 practical, search terms used) EPO-Internal, BIOSIS, MEDLINE, WPI Data, PAJ, EMBASE		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 02 02095 A (PHARMACIA & UPJOHN) 10 January 2002 (2002-01-10) claims 1,4,7 page 14, line 25 - line 26	1-52
Y	WAGNER A ET AL: "Erfahrungen im Umgang mit hochresistenten Keimen bei Patienten mit diabetischem Fuss-Syndrom unter besonderer Beruecksichtigung von MRSA-Infektionen." DMW DEUTSCHE MEDIZINISCHE WOCHENSCHRIFT, vol. 126, no. 48, 2001, pages 1353-1356, XP008019216 ISSN: 0012-0472 table 4	1-8, 13-33, 38-52
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents : *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document 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 *Z* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
21 July 2003		04/08/2003
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5018 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl. Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer  Beranová, P



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.  
PCT/US 03/08882

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	<p>JUDE E B ET AL: "Methicillin resistant Staphylococcus aureus: An increasing problem in a diabetic foot clinic." DIABETOLOGIA, vol. 42, no. SUPPL. 1, August 1999 (1999-08), page A310 XP008019217 35th Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes; Brussels, Belgium; September 28-October 2, 1999 ISSN: 0012-186X * abstract *</p> <p>---</p>	1-8, 13-33, 38-52
Y	<p>TENTOLOURIS N ET AL: "Methicillin-resistant Staphylococcus aureus: an increasing problem in a diabetic foot clinic." DIABETIC MEDICINE: A JOURNAL OF THE BRITISH DIABETIC ASSOCIATION. ENGLAND SEP 1999, vol. 16, no. 9, September 1999 (1999-09), pages 767-771, XP001148254 ISSN: 0742-3071 * page 769, left-hand column, last paragraph * * page 770, left-hand column, last paragraph *</p> <p>---</p>	1-8, 13-33, 38-52
Y	<p>CANAWATI H N ET AL: "Susceptibility test of vancomycin-resistant Enterococcus (VRE) in a national rehabilitation medical center: Comparative in vitro study of linezolid (L) and quinupristin/dalfopristin (Q)." ABSTRACTS OF THE GENERAL MEETING OF THE AMERICAN SOCIETY FOR, vol. 101, 2001, XP002246356 101st General Meeting of the American Society for Microbiology; Orlando, FL, USA; May 20-24, 2001, <a href="http://www.asmusa.org/mtgsrc/generalmeeting.htm">http://www.asmusa.org/mtgsrc/generalmeeting.htm</a> 2001 ISSN: 1060-2011 * abstract *</p> <p>---</p> <p style="text-align: center;">-/--</p>	1-8, 13-33, 38-52

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.  
PCT/US 03/08882

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	<p>LEACH T S ET AL: "CLINICAL EFFICACY OF LINEZOLID (LZD) FOR COMPLICATED SKIN AND SOFT TISSUE INFECTIONS (CSST) CAUSED BY MRSA" CLINICAL INFECTIOUS DISEASES, THE UNIVERSITY OF CHICAGO PRESS, CHICAGO, IL, US, vol. 31, no. 1, July 2000 (2000-07), page 223 XP008012320 ISSN: 1058-4838 * abstract *</p> <p>-----</p>	<p>1-8, 13-33, 38-52</p>

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/US 03/08882

**Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 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.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
Although claims 1 - 49 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
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).

**Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest**

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

PCT/US 03/08882

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date	
WO 0202095	A	10-01-2002	AU 7296101 A	14-01-2002
			EP 1301207 A2	16-04-2003
			WO 0202095 A2	10-01-2002
			US 2002022610 A1	21-02-2002
<hr/>				

## フロントページの続き

(51)Int.Cl. <sup>7</sup>	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 9/28	A 6 1 K 9/28	
A 6 1 K 9/48	A 6 1 K 9/48	
A 6 1 K 31/4439	A 6 1 K 31/4439	
A 6 1 K 31/496	A 6 1 K 31/496	
A 6 1 P 3/10	A 6 1 P 3/10	
A 6 1 P 31/04	A 6 1 P 31/04	
C 0 7 D 263/20	C 0 7 D 263/20	
C 0 7 D 413/14	C 0 7 D 413/14	

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HU,IE,IT,LU,MC,NL,PT,RO,SE,SI,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NI,NO,NZ,OM,PH,PL,PT,RO,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZM,ZW

Fターム(参考) 4C056 AA01 AB01 AC02 AD01 AE02 BA11 BB04 BC06  
 4C063 AA03 BB06 CC52 DD11 EE01  
 4C076 AA11 AA16 AA22 AA30 AA37 AA44 AA53 BB01 BB13 CC21  
 CC32 FF68  
 4C086 AA01 AA02 BC28 BC69 BC73 CA03 CC01 CC09 DA19 DA29  
 EA12 GA07 GA09 GA12 MA01 MA02 MA04 MA17 MA22 MA23  
 MA35 MA37 MA43 MA52 MA55 MA66 NA14 ZB35 ZC35