

(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2017-534654

(P2017-534654A)

(43) 公表日 平成29年11月24日(2017.11.24)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/422 (2006.01)	A 6 1 K 31/422	4 C 0 8 6
A 6 1 P 15/02 (2006.01)	A 6 1 P 15/02	
A 6 1 P 17/10 (2006.01)	A 6 1 P 17/10	
A 6 1 P 17/00 (2006.01)	A 6 1 P 17/00	1 0 1
A 6 1 P 27/16 (2006.01)	A 6 1 P 27/16	
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 254 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2017-525909 (P2017-525909)
 (86) (22) 出願日 平成27年11月16日 (2015.11.16)
 (85) 翻訳文提出日 平成29年7月4日 (2017.7.4)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2015/060851
 (87) 国際公開番号 W02016/077818
 (87) 国際公開日 平成28年5月19日 (2016.5.19)
 (31) 優先権主張番号 62/080, 212
 (32) 優先日 平成26年11月14日 (2014.11.14)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 513257247
 メリンタ セラピューティクス インコー
 ポレイテッド
 アメリカ合衆国 コネティカット州 ニュ
 ーヘブン ジョージ ストリート 30
 O スイート 301
 (74) 代理人 100102978
 弁理士 清水 初志
 (74) 代理人 100102118
 弁理士 春名 雅夫
 (74) 代理人 100160923
 弁理士 山口 裕孝
 (74) 代理人 100119507
 弁理士 刑部 俊

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 皮膚感染症を処置する、予防する、またはその危険性を低減するための方法

(57) 【要約】

本発明は、患者において、アクネ菌(*Propionibacterium acnes*)、ガードネラ菌(*Gardnerella vaginalis*)、または黄色ブドウ球菌(*Staphylococcus aureus*)により引き起こされるかまたは媒介されるざ瘡および他の皮膚感染症を、安全かつ有効な量の局所適用オキサゾリジノン抗生物質化合物で処置するための方法に関する。

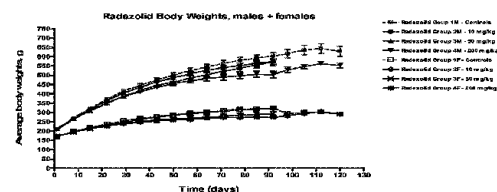
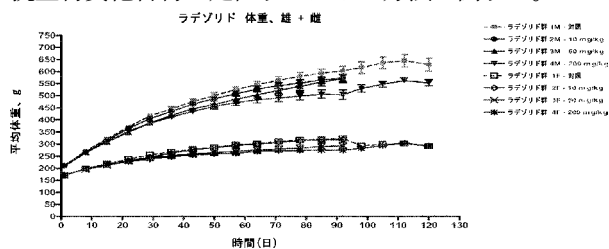
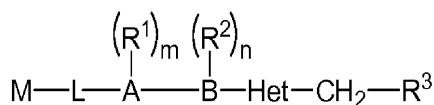


FIG. 1

【特許請求の範囲】

【請求項1】

患者においてアクネ菌(*Propionibacterium acnes*)、ガードネレラ菌(*Gardnerella vaginalis*)、または黄色ブドウ球菌(*Staphylococcus aureus*)により引き起こされるかまたは媒介される皮膚感染症を処置する、予防する、またはその危険性を低減する方法であって、薬学的有効量の下記式を有する化合物、またはその薬学的に許容される互変異性体、塩、エステル、もしくはプロドラッグを投与する段階を含む、方法：



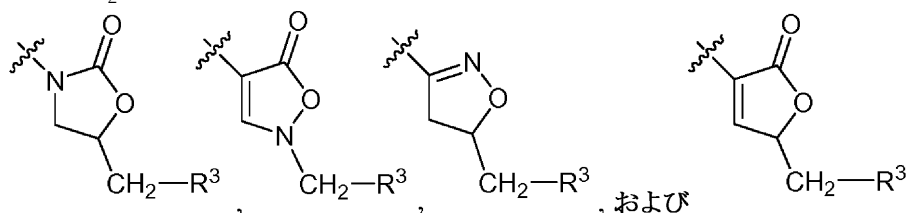
10

式中、

Aはフェニル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、およびピリダジニルからなる群より選択され；

Bはフェニル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、およびピリダジニルからなる群より選択され；

Het-CH₂-R³は



20

からなる群より選択され；

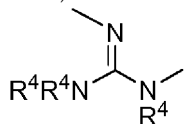
Mは、a) 飽和、不飽和、または芳香族C₃~₁₄炭素環、ならびにb) 窒素、酸素、および硫黄からなる群より選択される1個または複数のヘテロ原子を含有する飽和、不飽和、または芳香族3~14員複素環からなる群より選択され、

ここで、a) またはb) は1個または複数のR⁵基で置換されていてもよく；

M-Lは、a) M-X、b) M-L¹、c) M-L¹-X、d) M-X-L²、e) M-L¹-X-L²、f) M-X-L¹-X-L²、g) M-L¹-X-L²-X、h) M-X-X-、i) M-L¹-X-X-、j) M-X-X-L²、およびk) M-L¹-X-X-L²からなる群より選択され、ここで

30

Xは出現するごとに独立して、a) -O-、b) -NR⁴-、c) -N(O)-、d) -N(OR⁴)-、e) -S(O)_p-、f) -SO₂NR⁴-、g) -NR⁴SO₂-、h) -NR⁴-N=、i) =N-NR⁴-、j) -O-N=、k) =N-O-、l) -N=、m) =N-、n) -NR⁴-NR⁴-、o) -NR⁴C(O)O-、p) -OC(O)NR⁴-、q) -NR⁴C(O)NR⁴-、r) -NR⁴C(NR⁴)NR⁴-、およびs)



からなる群より選択され；

L¹は、a) C₁~₆アルキル、b) C₂~₆アルケニル、およびc) C₂~₆アルキニルからなる群より選択され、

40

ここでa)~c)のいずれかは1個または複数のR⁵基で置換されていてもよく；

L²は、a) C₁~₆アルキル、b) C₂~₆アルケニル、およびc) C₂~₆アルキニルからなる群より選択され、

ここでa)~c)のいずれかは1個または複数のR⁵基で置換されていてもよく；

R¹は出現するごとに独立して、a) F、b) Cl、c) Br、d) I、e) -CF₃、f) -OR⁴、g) -CN、h) -NO₂、i) -NR⁴R⁴、j) -C(O)R⁴、k) -C(O)OR⁴、l) -OC(O)R⁴、m) -C(O)NR⁴R⁴、n) -NR⁴C(O)R⁴、o) -OC(O)NR⁴R⁴、p) -NR⁴C(O)OR⁴、q) -NR⁴C(O)NR⁴R⁴、r) -C(S)R⁴、s) -C(S)OR⁴、t) -OC(S)R⁴、u) -C(S)NR⁴R⁴、v) -NR⁴C(S)R⁴、w) -OC(S)NR⁴R⁴、x) -NR⁴C(S)OR⁴、y) -NR⁴C(S)NR⁴R⁴、z) -NR⁴C(NR⁴)NR⁴R⁴、aa) -S(O)_pR⁴、bb) -SO₂NR⁴R⁴、およびcc) R⁴か

50

らなる群より選択され;

R^2 は出現するごとに独立して、a) F、b) Cl、c) Br、d) I、e) $-CF_3$ 、f) $-OR^4$ 、g) $-CN$ 、h) $-NO_2$ 、i) $-NR^4R^4$ 、j) $-C(O)R^4$ 、k) $-C(O)OR^4$ 、l) $-OC(O)R^4$ 、m) $-C(O)NR^4R^4$ 、n) $-NR^4C(O)R^4$ 、o) $-OC(O)NR^4R^4$ 、p) $-NR^4C(O)OR^4$ 、q) $-NR^4C(O)NR^4R^4$ 、r) $-C(S)R^4$ 、s) $-C(S)OR^4$ 、t) $-OC(S)R^4$ 、u) $-C(S)NR^4R^4$ 、v) $-NR^4C(S)R^4$ 、w) $-OC(S)NR^4R^4$ 、x) $-NR^4C(S)OR^4$ 、y) $-NR^4C(S)NR^4R^4$ 、z) $-NR^4C(NR^4)NR^4R^4$ 、aa) $-S(O)_pR^4$ 、bb) $-SO_2NR^4R^4$ 、およびcc) R^4 からなる群より選択され;

R^3 は、a) $-OR^4$ 、b) $-NR^4R^4$ 、c) $-C(O)R^4$ 、d) $-C(O)OR^4$ 、e) $-OC(O)R^4$ 、f) $-C(O)NR^4R^4$ 、g) $-NR^4C(O)R^4$ 、h) $-OC(O)NR^4R^4$ 、i) $-NR^4C(O)OR^4$ 、j) $-NR^4C(O)NR^4R^4$ 、k) $-C(S)R^4$ 、l) $-C(S)OR^4$ 、m) $-OC(S)R^4$ 、n) $-C(S)NR^4R^4$ 、o) $-NR^4C(S)R^4$ 、p) $-OC(S)NR^4R^4$ 、q) $-NR^4C(S)OR^4$ 、r) $-NR^4C(S)NR^4R^4$ 、s) $-NR^4C(NR^4)NR^4R^4$ 、t) $-S(O)_pR^4$ 、u) $-SO_2NR^4R^4$ 、およびv) R^4 からなる群より選択され;

R^4 は出現するごとに独立して、a) H、b) $C_1 \sim 6$ アルキル、c) $C_2 \sim 6$ アルケニル、d) $C_2 \sim 6$ アルキニル、e) $C_3 \sim 14$ 飽和、不飽和、または芳香族炭素環、f) 窒素、酸素、および硫黄からなる群より選択される1個または複数のヘテロ原子を含む3~14員飽和、不飽和、または芳香族複素環、g) $-C(O)-C_1 \sim 6$ アルキル、h) $-C(O)-C_2 \sim 6$ アルケニル、i) $-C(O)-C_2 \sim 6$ アルキニル、j) $-C(O)-C_3 \sim 14$ 飽和、不飽和、または芳香族炭素環、k) 窒素、酸素、および硫黄からなる群より選択される1個または複数のヘテロ原子を含む $-C(O)-3 \sim 14$ 員飽和、不飽和、または芳香族複素環、l) $-C(O)O-C_1 \sim 6$ アルキル、m) $-C(O)O-C_2 \sim 6$ アルケニル、n) $-C(O)O-C_2 \sim 6$ アルキニル、o) $-C(O)O-C_3 \sim 14$ 飽和、不飽和、または芳香族炭素環、ならびにp) 窒素、酸素、および硫黄からなる群より選択される1個または複数のヘテロ原子を含む $-C(O)O-3 \sim 14$ 員飽和、不飽和、または芳香族複素環からなる群より選択され、

ここでb)~p)のいずれかは1個または複数の R^5 基で置換されていてもよく;

R^5 は出現するごとに独立して、a) F、b) Cl、c) Br、d) I、e) $=O$ 、f) $=S$ 、g) $=NR^6$ 、h) $=NOR^6$ 、i) $=N-NR^6R^6$ 、j) $-CF_3$ 、k) $-OR^6$ 、l) $-CN$ 、m) $-NO_2$ 、n) $-NR^6R^6$ 、o) $-C(O)R^6$ 、p) $-C(O)OR^6$ 、q) $-OC(O)R^6$ 、r) $-C(O)NR^6R^6$ 、s) $-NR^6C(O)R^6$ 、t) $-OC(O)NR^6R^6$ 、u) $-NR^6C(O)OR^6$ 、v) $-NR^6C(O)NR^6R^6$ 、w) $-C(S)R^6$ 、x) $-C(S)OR^6$ 、y) $-OC(S)R^6$ 、z) $-C(S)NR^6R^6$ 、aa) $-NR^6C(S)R^6$ 、bb) $-OC(S)NR^6R^6$ 、cc) $-NR^6C(S)OR^6$ 、dd) $-NR^6C(S)NR^6R^6$ 、ee) $-NR^6C(NR^6)NR^6R^6$ 、ff) $-S(O)_pR^6$ 、gg) $-SO_2NR^6R^6$ 、およびhh) R^6 からなる群より選択され;

R^6 は出現するごとに独立して、a) H、b) $C_1 \sim 6$ アルキル、c) $C_2 \sim 6$ アルケニル、d) $C_2 \sim 6$ アルキニル、e) $C_3 \sim 14$ 飽和、不飽和、または芳香族炭素環、f) 窒素、酸素、および硫黄からなる群より選択される1個または複数のヘテロ原子を含む3~14員飽和、不飽和、または芳香族複素環、g) $-C(O)-C_1 \sim 6$ アルキル、h) $-C(O)-C_2 \sim 6$ アルケニル、i) $-C(O)-C_2 \sim 6$ アルキニル、j) $-C(O)-C_3 \sim 14$ 飽和、不飽和、または芳香族炭素環、k) 窒素、酸素、および硫黄からなる群より選択される1個または複数のヘテロ原子を含む $-C(O)-3 \sim 14$ 員飽和、不飽和、または芳香族複素環、l) $-C(O)O-C_1 \sim 6$ アルキル、m) $-C(O)O-C_2 \sim 6$ アルケニル、n) $-C(O)O-C_2 \sim 6$ アルキニル、o) $-C(O)O-C_3 \sim 14$ 飽和、不飽和、または芳香族炭素環、ならびにp) 窒素、酸素、および硫黄からなる群より選択される1個または複数のヘテロ原子を含む $-C(O)O-3 \sim 14$ 員飽和、不飽和、または芳香族複素環からなる群より選択され、

ここでb)~p)のいずれかは1個または複数の R^7 基で置換されていてもよく;

R^7 は出現するごとに独立して、a) F、b) Cl、c) Br、d) I、e) $=O$ 、f) $=S$ 、g) $=NR^8$ 、h) $=NOR^8$ 、i) $=N-NR^8R^8$ 、j) $-CF_3$ 、k) $-OR^8$ 、l) $-CN$ 、m) $-NO_2$ 、n) $-NR^8R^8$ 、o) $-C(O)R^8$ 、p) $-C(O)OR^8$ 、q) $-OC(O)R^8$ 、r) $-C(O)NR^8R^8$ 、s) $-NR^8C(O)R^8$ 、t) $-OC(O)NR^8R^8$ 、u) $-NR^8C(O)OR^8$ 、v) $-NR^8C(O)NR^8R^8$ 、w) $-C(S)R^8$ 、x) $-C(S)OR^8$ 、y) $-OC(S)R^8$ 、z) $-C(S)NR^8R^8$ 、aa) $-NR^8C(S)R^8$ 、bb) $-OC(S)NR^8R^8$ 、cc) $-NR^8C(S)OR^8$ 、dd) $-NR^8C(S)NR^8R^8$ 、ee) $-NR^8C(NR^8)NR^8R^8$ 、ff) $-S(O)_pR^8$ 、gg) $-SO_2NR^8R^8$ 、hh) $C_1 \sim 6$ アルキル、ii) $C_2 \sim 6$ アルケニル、jj) $C_2 \sim 6$ アルキニル、kk) $C_3 \sim 14$ 飽和、不飽和、または芳香族炭素環、ならびにll) 窒素、酸素、および硫黄からなる群より選択される1個または複数のヘテロ原子を含む3~14員飽和、不飽和、または芳香族複素環からなる群より選択され、

ここでhh)~ll)のいずれかは、 R^8 、F、Cl、Br、I、 $-CF_3$ 、 $-OR^8$ 、 $-SR^8$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR$

10

20

30

40

50

$^8R^8$ 、 $-C(O)R^8$ 、 $-C(O)OR^8$ 、 $-OC(O)R^8$ 、 $-C(O)NR^8R^8$ 、 $-NR^8C(O)R^8$ 、 $-OC(O)NR^8R^8$ 、 $-NR^8C(O)O$
 R^8 、 $-NR^8C(O)NR^8R^8$ 、 $-C(S)R^8$ 、 $-C(S)OR^8$ 、 $-OC(S)R^8$ 、 $-C(S)NR^8R^8$ 、 $-NR^8C(S)R^8$ 、 $-OC(S)NR$
 $^8R^8$ 、 $-NR^8C(S)OR^8$ 、 $-NR^8C(S)NR^8R^8$ 、 $-NR^8C(NR^8)NR^8R^8$ 、 $-SO_2NR^8R^8$ 、および $-S(O)_pR^8$ から
 なる群より選択される1個または複数の部分で置換されていてもよく；

R^8 は出現するごとに独立して、a) H、b) $C_1 \sim 6$ アルキル、c) $C_2 \sim 6$ アルケニル、d) $C_2 \sim 6$
 アルキニル、e) $C_3 \sim 14$ 飽和、不飽和、または芳香族炭素環、f) 窒素、酸素、および硫黄
 からなる群より選択される1個または複数のヘテロ原子を含む3～14員飽和、不飽和、また
 は芳香族複素環、g) $-C(O)-C_1 \sim 6$ アルキル、h) $-C(O)-C_2 \sim 6$ アルケニル、i) $-C(O)-C_2 \sim 6$
 アルキニル、j) $-C(O)-C_3 \sim 14$ 飽和、不飽和、または芳香族炭素環、k) 窒素、酸素、およ
 び硫黄からなる群より選択される1個または複数のヘテロ原子を含む $-C(O)-3 \sim 14$ 員飽和、
 不飽和、または芳香族複素環、l) $-C(O)O-C_1 \sim 6$ アルキル、m) $-C(O)O-C_2 \sim 6$ アルケニル、
 n) $-C(O)O-C_2 \sim 6$ アルキニル、o) $-C(O)O-C_3 \sim 14$ 飽和、不飽和、または芳香族炭素環、な
 らびにp) 窒素、酸素、および硫黄からなる群より選択される1個または複数のヘテロ原子
 を含む $-C(O)O-3 \sim 14$ 員飽和、不飽和、または芳香族複素環からなる群より選択され、

10

ここでb)～p)のいずれかは、F、Cl、Br、I、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-SH$ 、 $-SCH_3$ 、 $-CN$ 、 $-NO$
 $_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-C(O)CH_3$ 、 $-C(O)OCH_3$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-NHC(O)CH_3$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-$
 SO_2NHCH_3 、 $-SO_2N(CH_3)_2$ 、および $-S(O)_pCH_3$ からなる群より選択される1個または複数の部
 分で置換されていてもよく；

mは出現するごとに独立して、0、1、2、3、または4であり；

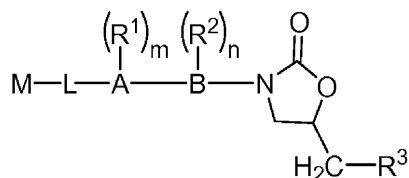
nは出現するごとに独立して、0、1、2、3、または4であり；かつ

20

pは出現するごとに独立して、0、1、または2である。

【請求項2】

前記化合物が、下記式：

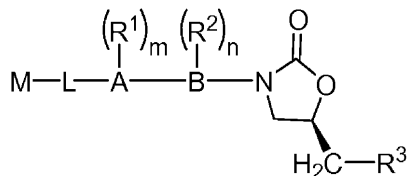


、またはその薬学的に許容される塩、エステル、もしくはプロドラッグを有し、式中、A
 、B、L、M、 R^1 、 R^2 、 R^3 、m、およびnが、請求項1に記載のように定義される、請求項1記
 載の方法。

30

【請求項3】

前記化合物が、下記式：



、またはその薬学的に許容される塩、エステル、もしくはプロドラッグを有し、式中、A
 、B、L、M、 R^1 、 R^2 、 R^3 、m、およびnが、前記請求項のいずれか一項に記載のように定義
 される、請求項1～2のいずれか一項記載の方法。

40

【請求項4】

Aがフェニルおよびピリジルからなる群より選択され；

Bがフェニルおよびピリジルからなる群より選択され；

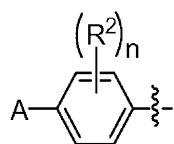
mが0、1、または2であり；かつ

nが0、1、または2である、

請求項1～3のいずれか一項記載の方法。

【請求項5】

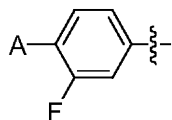
A-Bが



であり、式中、A、 R^2 、およびnが前記請求項のいずれか一項に記載のように定義される、請求項1～4のいずれか一項記載の方法。

【請求項6】

A-Bが

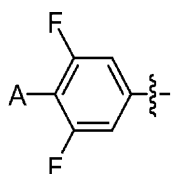


10

であり、式中、Aが前記請求項のいずれか一項に記載のように定義される、請求項1～5のいずれか一項記載の方法。

【請求項7】

A-Bが

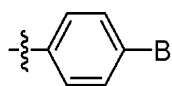


20

であり、式中、Aが前記請求項のいずれか一項に記載のように定義される、請求項1～5のいずれか一項記載の方法。

【請求項8】

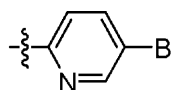
A-Bが



であり、式中、Bが前記請求項のいずれか一項に記載のように定義される、請求項1～7のいずれか一項記載の方法。

【請求項9】

A-Bが



30

であり、式中、Bが前記請求項のいずれか一項に記載のように定義される、請求項1～7のいずれか一項記載の方法。

【請求項10】

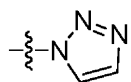
R^3 が $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^4$ である、請求項1～9のいずれか一項記載の方法。

【請求項11】

R^4 が $-\text{CH}_3$ である、請求項1～10のいずれか一項記載の方法。

【請求項12】

R^3 が

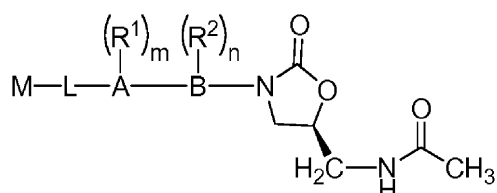


である、請求項1～9のいずれか一項記載の方法。

【請求項13】

前記化合物が、下記式：

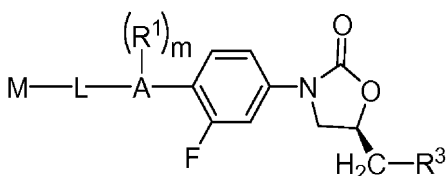
40



、またはその薬学的に許容される塩、エステル、もしくはプロドラッグを有し、式中、A、B、L、M、R¹、R²、m、およびnが、前記請求項のいずれか一項に記載のように定義される、請求項1～11のいずれか一項記載の方法。

【請求項14】

前記化合物が、下記式：



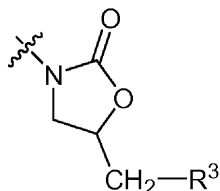
、またはその薬学的に許容される塩、エステル、もしくはプロドラッグを有し、式中、A、L、M、R¹、R³、およびmが、前記請求項のいずれか一項に記載のように定義される、請求項1～6および8～13のいずれか一項記載の方法。

【請求項15】

Aがフェニルであり；

Bがフェニルであり；

Het-CH₂-R³が



であり；

Mが、1個または複数のR⁵基で置換されていてもよい1個または複数の窒素ヘテロ原子を含有する5員不飽和複素環であり、該複素環が窒素原子のみを含有し；

M-LがM-L¹-X-L²であり、ここで

Xが出現するごとに独立してa) -NR⁴-、b) -SO₂NR⁴-からなる群より選択され；

L¹が、a) C₁～₆アルキル、b) C₂～₆アルケニル、およびc) C₂～₆アルキニルからなる群より選択され、

ここでa)～c)のいずれかが、1個または複数のR⁵基で置換されていてもよく；かつ

L²が、a) C₁～₆アルキル、b) C₂～₆アルケニル、およびc) C₂～₆アルキニルからなる群より選択され、

ここでa)～c)のいずれかが、1個または複数のR⁵基で置換されていてもよく；

R¹が出現するごとに独立して、a) F、b) Cl、c) Br、d)からなる群より選択され；

R²が出現するごとに独立して、a) F、b) Cl、c) Br、d)からなる群より選択され；

R³が-NR⁴C(O)R⁴であり；

R⁴が出現するごとに独立して、a) H、b) C₁～₆アルキルからなる群より選択され；

R⁵が出現するごとに独立して、a) F、b) Cl、c) Br、d) I、e) =O、f) =S、g) -CF₃、h) -CN、i) -NO₂、j) -NR⁶R⁶、k) -C(O)R⁶、l) -C(O)NR⁶R⁶、m) -S(O)_pR⁶、およびn) R⁶からなる群より選択され；

R⁶が出現するごとに独立して、a) H、b) C₁～₆アルキル、c) C₂～₆アルケニル、d) C₂～₆アルキニルからなる群より選択され、

ここでb)～d)のいずれかが、1個または複数のR⁷基で置換されていてもよく；

R⁷が出現するごとに独立して、a) F、b) Cl、c) Br、d) I、e) =NR⁸、f) -CF₃、g) -OR⁸、h) -CN、i) -NO₂、j) -NR⁸R⁸、k) -C(O)R⁸、およびl) -C(O)OR⁸からなる群より選択さ

10

20

30

40

50

れ；

R^8 が出現するごとに独立して、a) H、b) $C_1 \sim 6$ アルキル、c) $C_2 \sim 6$ アルケニル、d) $C_2 \sim 6$ アルキニルからなる群より選択され、

ここでb)～d)のいずれかが、F、Cl、Br、I、 $-CF_3$ 、および $-OH$ からなる群より選択される1個または複数の部分で置換されていてもよく；

mが0、1、2、3、または4であり；

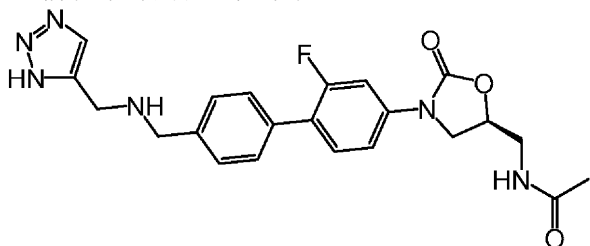
nが0、1、2、3、または4であり；かつ

pが出現するごとに独立して、0、1、または2である、請求項1～8および10～14のいずれか一項記載の方法。

【請求項16】

10

前記化合物が、下記式：

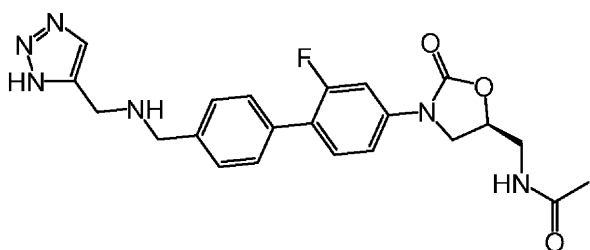


またはその薬学的に許容される互変異性体、塩、エステル、もしくはプロドラッグを有する、請求項1記載の方法。

20

【請求項17】

前記化合物が下記式：

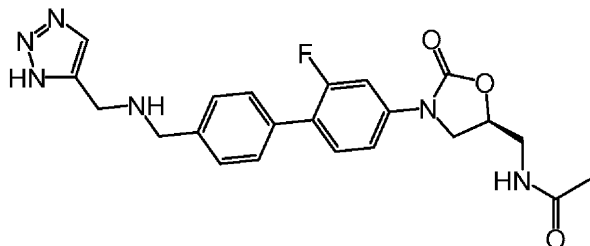


を有し、前記化合物が、酢酸塩、アスコルビン酸塩、安息香酸塩、クエン酸塩、エシル酸塩、エタンジスルホン酸塩、フマル酸塩、塩酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、メシル酸塩、リン酸塩、ピログルタミン酸塩、サリチル酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、およびトシル酸塩からなる群より選択される薬学的に許容される塩である、請求項1記載の方法。

30

【請求項18】

患者においてアクネ菌、ガードネレラ菌、または黄色ブドウ球菌により引き起こされるかまたは媒介される皮膚感染症を処置する、予防する、またはその危険性を低減する方法であって、薬学的有効量の下記式：



40

を有する化合物、またはその薬学的に許容される互変異性体、塩、エステル、もしくはプロドラッグを投与する段階を含む、方法。

【請求項19】

前記化合物が、酢酸塩、アスコルビン酸塩、安息香酸塩、クエン酸塩、エシル酸塩、エタンジスルホン酸塩、フマル酸塩、塩酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、メシル酸塩、リン酸

50

塩、ピログルタミン酸塩、サリチル酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、およびトシル酸塩からなる群より選択される薬学的に許容される塩である、請求項18記載の方法。

【請求項20】

患者において皮膚感染症が処置される、請求項1～19のいずれか一項記載の方法。

【請求項21】

患者において皮膚感染症が予防される、請求項1～19のいずれか一項記載の方法。

【請求項22】

患者において皮膚感染症の危険性が低減される、請求項1～19のいずれか一項記載の方法。

【請求項23】

皮膚感染症がアクネ菌により引き起こされるかまたは媒介される、請求項1～22のいずれか一項記載の方法。

【請求項24】

皮膚感染症が黄色ブドウ球菌により引き起こされるかまたは媒介される、請求項1～22のいずれか一項記載の方法。

【請求項25】

皮膚感染症が gardnerella 菌により引き起こされるかまたは媒介される、請求項1～22のいずれか一項記載の方法。

【請求項26】

皮膚感染症が、尋常性ざ瘡、酒さ、膿疱疹、外耳道炎、細菌性結膜炎、および細菌性膣症より選択される、請求項1～25のいずれか一項記載の方法。

【請求項27】

皮膚感染症が尋常性ざ瘡である、請求項1～26のいずれか一項記載の方法。

【請求項28】

皮膚感染症が細菌性膣症である、請求項1～26のいずれか一項記載の方法。

【請求項29】

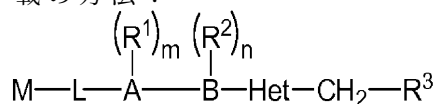
前記化合物が、経口、非経口、または局所投与される、請求項1～28のいずれか一項記載の方法。

【請求項30】

前記化合物が局所投与される、請求項1～29のいずれか一項記載の方法。

【請求項31】

1つもしくは複数の皮膚科学的に許容される担体と、下記式を有する1つもしくは複数の化合物、またはその薬学的に許容される互変異性体、塩、エステル、もしくはプロドラッグとを含む局所製剤において、前記化合物が投与される、請求項1～30のいずれか一項記載の方法：

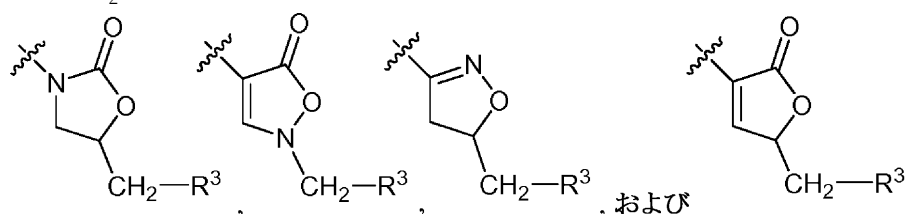


式中、

Aはフェニル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、およびピリダジニルからなる群より選択され；

Bはフェニル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、およびピリダジニルからなる群より選択され；

Het-CH₂-R³は



10

20

30

40

50

からなる群より選択され;

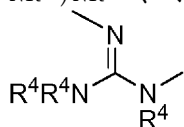
Mは、a) 飽和、不飽和、または芳香族 $C_3 \sim 14$ 炭素環、ならびにb) 窒素、酸素、および硫黄からなる群より選択される1個または複数のヘテロ原子を含有する飽和、不飽和、または芳香族3~14員複素環からなる群より選択され、

ここで、a) またはb) は1個または複数の R^5 基で置換されていてもよく;

M-Lは、a) M-X、b) M- L^1 、c) M- L^1 -X、d) M-X- L^2 、e) M- L^1 -X- L^2 、f) M-X- L^1 -X- L^2 、g) M- L^1 -X- L^2 -X、h) M-X-X-、i) M- L^1 -X-X-、j) M-X-X- L^2 、およびk) M- L^1 -X-X- L^2 からなる群より選択され、ここで

Xは出現するごとに独立して、a) -O-、b) - NR^4 -、c) -N(O)-、d) -N(OR^4)-、e) -S(O)_p-、f) -SO₂ NR^4 -、g) - NR^4 SO₂-、h) - NR^4 -N=、i) =N- NR^4 -、j) -O-N=、k) =N-O-、l) -N=、m) =N-、n) - NR^4 - NR^4 -、o) - NR^4 C(O)O-、p) -OC(O) NR^4 -、q) - NR^4 C(O) NR^4 -、r) - NR^4 C(NR^4) NR^4 -、およびs)

10



からなる群より選択され;

L^1 は、a) $C_1 \sim 6$ アルキル、b) $C_2 \sim 6$ アルケニル、およびc) $C_2 \sim 6$ アルキニルからなる群より選択され、

ここでa)~c)のいずれかは1個または複数の R^5 基で置換されていてもよく;

20

L^2 は、a) $C_1 \sim 6$ アルキル、b) $C_2 \sim 6$ アルケニル、およびc) $C_2 \sim 6$ アルキニルからなる群より選択され、

ここでa)~c)のいずれかは1個または複数の R^5 基で置換されていてもよく;

R^1 は出現するごとに独立して、a) F、b) Cl、c) Br、d) I、e) -CF₃、f) - OR^4 、g) -CN、h) -NO₂、i) - NR^4R^4 、j) -C(O) R^4 、k) -C(O) OR^4 、l) -OC(O) R^4 、m) -C(O) NR^4R^4 、n) - NR^4 C(O) R^4 、o) -OC(O) NR^4R^4 、p) - NR^4 C(O) OR^4 、q) - NR^4 C(O) NR^4R^4 、r) -C(S) R^4 、s) -C(S) OR^4 、t) -OC(S) R^4 、u) -C(S) NR^4R^4 、v) - NR^4 C(S) R^4 、w) -OC(S) NR^4R^4 、x) - NR^4 C(S) OR^4 、y) - NR^4 C(S) NR^4R^4 、z) - NR^4 C(NR^4) NR^4R^4 、aa) -S(O)_p R^4 、bb) -SO₂ NR^4R^4 、およびcc) R^4 からなる群より選択され;

30

R^2 は出現するごとに独立して、a) F、b) Cl、c) Br、d) I、e) -CF₃、f) - OR^4 、g) -CN、h) -NO₂、i) - NR^4R^4 、j) -C(O) R^4 、k) -C(O) OR^4 、l) -OC(O) R^4 、m) -C(O) NR^4R^4 、n) - NR^4 C(O) R^4 、o) -OC(O) NR^4R^4 、p) - NR^4 C(O) OR^4 、q) - NR^4 C(O) NR^4R^4 、r) -C(S) R^4 、s) -C(S) OR^4 、t) -OC(S) R^4 、u) -C(S) NR^4R^4 、v) - NR^4 C(S) R^4 、w) -OC(S) NR^4R^4 、x) - NR^4 C(S) OR^4 、y) - NR^4 C(S) NR^4R^4 、z) - NR^4 C(NR^4) NR^4R^4 、aa) -S(O)_p R^4 、bb) -SO₂ NR^4R^4 、およびcc) R^4 からなる群より選択され;

R^3 は、a) - OR^4 、b) - NR^4R^4 、c) -C(O) R^4 、d) -C(O) OR^4 、e) -OC(O) R^4 、f) -C(O) NR^4R^4 、g) - NR^4 C(O) R^4 、h) -OC(O) NR^4R^4 、i) - NR^4 C(O) OR^4 、j) - NR^4 C(O) NR^4R^4 、k) -C(S) R^4 、l) -C(S) OR^4 、m) -OC(S) R^4 、n) -C(S) NR^4R^4 、o) - NR^4 C(S) R^4 、p) -OC(S) NR^4R^4 、q) - NR^4 C(S) OR^4 、r) - NR^4 C(S) NR^4R^4 、s) - NR^4 C(NR^4) NR^4R^4 、t) -S(O)_p R^4 、u) -SO₂ NR^4R^4 、およびv) R^4 からなる群より選択され;

40

R^4 は出現するごとに独立して、a) H、b) $C_1 \sim 6$ アルキル、c) $C_2 \sim 6$ アルケニル、d) $C_2 \sim 6$ アルキニル、e) $C_3 \sim 14$ 飽和、不飽和、または芳香族炭素環、f) 窒素、酸素、および硫黄からなる群より選択される1個または複数のヘテロ原子を含む3~14員飽和、不飽和、または芳香族複素環、g) -C(O)- $C_1 \sim 6$ アルキル、h) -C(O)- $C_2 \sim 6$ アルケニル、i) -C(O)- $C_2 \sim 6$ アルキニル、j) -C(O)- $C_3 \sim 14$ 飽和、不飽和、または芳香族炭素環、k) 窒素、酸素、および硫黄からなる群より選択される1個または複数のヘテロ原子を含む-C(O)-3~14員飽和、不飽和、または芳香族複素環、l) -C(O)O- $C_1 \sim 6$ アルキル、m) -C(O)O- $C_2 \sim 6$ アルケニル、n) -C(O)O- $C_2 \sim 6$ アルキニル、o) -C(O)O- $C_3 \sim 14$ 飽和、不飽和、または芳香族炭素環、ならびにp) 窒素、酸素、および硫黄からなる群より選択される1個または複数のヘテロ原子を含む-C(O)O-3~14員飽和、不飽和、または芳香族複素環からなる群より選択され、

50

ここでb)～p)のいずれかは1個または複数の R^5 基で置換されていてもよく；
 R^5 は出現するごとに独立して、a) F、b) Cl、c) Br、d) I、e) =O、f) =S、g) =NR⁶、h) =NOR⁶、i) =N-NR⁶R⁶、j) -CF₃、k) -OR⁶、l) -CN、m) -NO₂、n) -NR⁶R⁶、o) -C(O)R⁶、p) -C(O)OR⁶、q) -OC(O)R⁶、r) -C(O)NR⁶R⁶、s) -NR⁶C(O)R⁶、t) -OC(O)NR⁶R⁶、u) -NR⁶C(O)OR⁶、v) -NR⁶C(O)NR⁶R⁶、w) -C(S)R⁶、x) -C(S)OR⁶、y) -OC(S)R⁶、z) -C(S)NR⁶R⁶、aa) -NR⁶C(S)R⁶、bb) -OC(S)NR⁶R⁶、cc) -NR⁶C(S)OR⁶、dd) -NR⁶C(S)NR⁶R⁶、ee) -NR⁶C(NR⁶)NR⁶R⁶、ff) -S(O)_pR⁶、gg) -SO₂NR⁶R⁶、およびhh) R^6 からなる群より選択され；

R^6 は出現するごとに独立して、a) H、b) C₁～₆アルキル、c) C₂～₆アルケニル、d) C₂～₆アルキニル、e) C₃～₁₄飽和、不飽和、または芳香族炭素環、f) 窒素、酸素、および硫黄からなる群より選択される1個または複数のヘテロ原子を含む3～14員飽和、不飽和、または芳香族複素環、g) -C(O)-C₁～₆アルキル、h) -C(O)-C₂～₆アルケニル、i) -C(O)-C₂～₆アルキニル、j) -C(O)-C₃～₁₄飽和、不飽和、または芳香族炭素環、k) 窒素、酸素、および硫黄からなる群より選択される1個または複数のヘテロ原子を含む-C(O)-3～14員飽和、不飽和、または芳香族複素環、l) -C(O)O-C₁～₆アルキル、m) -C(O)O-C₂～₆アルケニル、n) -C(O)O-C₂～₆アルキニル、o) -C(O)O-C₃～₁₄飽和、不飽和、または芳香族炭素環、ならびにp) 窒素、酸素、および硫黄からなる群より選択される1個または複数のヘテロ原子を含む-C(O)O-3～14員飽和、不飽和、または芳香族複素環からなる群より選択され、

ここでb)～p)のいずれかは1個または複数の R^7 基で置換されていてもよく；
 R^7 は出現するごとに独立して、a) F、b) Cl、c) Br、d) I、e) =O、f) =S、g) =NR⁸、h) =NOR⁸、i) =N-NR⁸R⁸、j) -CF₃、k) -OR⁸、l) -CN、m) -NO₂、n) -NR⁸R⁸、o) -C(O)R⁸、p) -C(O)OR⁸、q) -OC(O)R⁸、r) -C(O)NR⁸R⁸、s) -NR⁸C(O)R⁸、t) -OC(O)NR⁸R⁸、u) -NR⁸C(O)OR⁸、v) -NR⁸C(O)NR⁸R⁸、w) -C(S)R⁸、x) -C(S)OR⁸、y) -OC(S)R⁸、z) -C(S)NR⁸R⁸、aa) -NR⁸C(S)R⁸、bb) -OC(S)NR⁸R⁸、cc) -NR⁸C(S)OR⁸、dd) -NR⁸C(S)NR⁸R⁸、ee) -NR⁸C(NR⁸)NR⁸R⁸、ff) -S(O)_pR⁸、gg) -SO₂NR⁸R⁸、hh) C₁～₆アルキル、ii) C₂～₆アルケニル、jj) C₂～₆アルキニル、kk) C₃～₁₄飽和、不飽和、または芳香族炭素環、ならびにll) 窒素、酸素、および硫黄からなる群より選択される1個または複数のヘテロ原子を含む3～14員飽和、不飽和、または芳香族複素環からなる群より選択され、

ここでhh)～ll)のいずれかは、 R^8 、F、Cl、Br、I、-CF₃、-OR⁸、-SR⁸、-CN、-NO₂、-NR⁸R⁸、-C(O)R⁸、-C(O)OR⁸、-OC(O)R⁸、-C(O)NR⁸R⁸、-NR⁸C(O)R⁸、-OC(O)NR⁸R⁸、-NR⁸C(O)OR⁸、-NR⁸C(O)NR⁸R⁸、-C(S)R⁸、-C(S)OR⁸、-OC(S)R⁸、-C(S)NR⁸R⁸、-NR⁸C(S)R⁸、-OC(S)NR⁸R⁸、-NR⁸C(S)OR⁸、-NR⁸C(S)NR⁸R⁸、-NR⁸C(NR⁸)NR⁸R⁸、-SO₂NR⁸R⁸、および-S(O)_pR⁸からなる群より選択される1個または複数の部分で置換されていてもよく；

R^8 は出現するごとに独立して、a) H、b) C₁～₆アルキル、c) C₂～₆アルケニル、d) C₂～₆アルキニル、e) C₃～₁₄飽和、不飽和、または芳香族炭素環、f) 窒素、酸素、および硫黄からなる群より選択される1個または複数のヘテロ原子を含む3～14員飽和、不飽和、または芳香族複素環、g) -C(O)-C₁～₆アルキル、h) -C(O)-C₂～₆アルケニル、i) -C(O)-C₂～₆アルキニル、j) -C(O)-C₃～₁₄飽和、不飽和、または芳香族炭素環、k) 窒素、酸素、および硫黄からなる群より選択される1個または複数のヘテロ原子を含む-C(O)-3～14員飽和、不飽和、または芳香族複素環、l) -C(O)O-C₁～₆アルキル、m) -C(O)O-C₂～₆アルケニル、n) -C(O)O-C₂～₆アルキニル、o) -C(O)O-C₃～₁₄飽和、不飽和、または芳香族炭素環、ならびにp) 窒素、酸素、および硫黄からなる群より選択される1個または複数のヘテロ原子を含む-C(O)O-3～14員飽和、不飽和、または芳香族複素環からなる群より選択され、

ここでb)～p)のいずれかは、F、Cl、Br、I、-CF₃、-OH、-OCH₃、-SH、-SCH₃、-CN、-NO₂、-NH₂、-NHCH₃、-N(CH₃)₂、-C(O)CH₃、-C(O)OCH₃、-C(O)NH₂、-NHC(O)CH₃、-SO₂NH₂、-SO₂NHCH₃、-SO₂N(CH₃)₂、および-S(O)_pCH₃からなる群より選択される1個または複数の部分で置換されていてもよく；

mは出現するごとに独立して、0、1、2、3、または4であり；

nは出現するごとに独立して、0、1、2、3、または4であり；かつ

pは出現するごとに独立して、0、1、または2である。

【請求項 3 2】

10

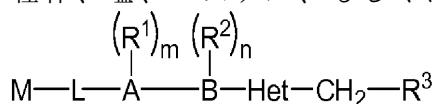
20

30

40

50

患者においてアクネ菌、ガードネレラ菌、または黄色ブドウ球菌により引き起こされるかまたは媒介される皮膚感染症を処置する、予防する、またはその危険性を低減することにおける使用のための局所製剤であって、1つもしくは複数の皮膚科学的に許容される担体と、下記式を有する1つもしくは複数の化合物、またはその薬学的に許容される互変異性体、塩、エステル、もしくはプロドラッグとを含む、局所製剤：

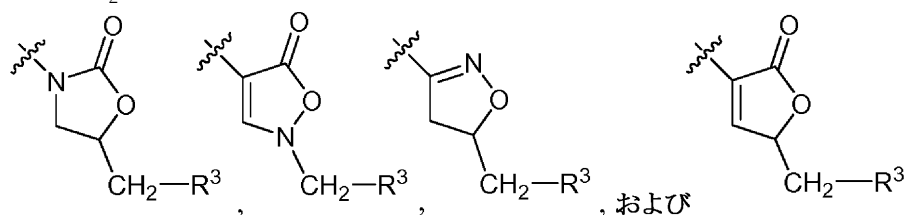


式中、

Aはフェニル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、およびピリダジニルからなる群より選択され；

Bはフェニル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、およびピリダジニルからなる群より選択され；

Het-CH₂-R³は



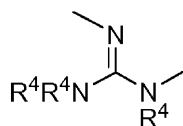
からなる群より選択され；

Mは、a) 飽和、不飽和、または芳香族C₃~₁₄炭素環、ならびにb) 窒素、酸素、および硫黄からなる群より選択される1個または複数のヘテロ原子を含有する飽和、不飽和、または芳香族3~14員複素環からなる群より選択され、

ここで、a) またはb) は1個または複数のR⁵基で置換されていてもよく；

M-Lは、a) M-X、b) M-L¹、c) M-L¹-X、d) M-X-L²、e) M-L¹-X-L²、f) M-X-L¹-X-L²、g) M-L¹-X-L²-X、h) M-X-X-、i) M-L¹-X-X-、j) M-X-X-L²、およびk) M-L¹-X-X-L²からなる群より選択され、ここで

Xは出現するごとに独立して、a) -O-、b) -NR⁴-、c) -N(O)-、d) -N(OR⁴)-、e) -S(O)_p-、f) -SO₂NR⁴-、g) -NR⁴SO₂-、h) -NR⁴-N=、i) =N-NR⁴-、j) -O-N=、k) =N-O-、l) -N=、m) =N-、n) -NR⁴-NR⁴-、o) -NR⁴C(O)O-、p) -OC(O)NR⁴-、q) -NR⁴C(O)NR⁴-、r) -NR⁴C(NR⁴)NR⁴-、およびs)



からなる群より選択され；

L¹は、a) C₁~₆アルキル、b) C₂~₆アルケニル、およびc) C₂~₆アルキニルからなる群より選択され、

ここでa)~c)のいずれかは1個または複数のR⁵基で置換されていてもよく；

L²は、a) C₁~₆アルキル、b) C₂~₆アルケニル、およびc) C₂~₆アルキニルからなる群より選択され、

ここでa)~c)のいずれかは1個または複数のR⁵基で置換されていてもよく；

R¹は出現するごとに独立して、a) F、b) Cl、c) Br、d) I、e) -CF₃、f) -OR⁴、g) -CN、h) -NO₂、i) -NR⁴R⁴、j) -C(O)R⁴、k) -C(O)OR⁴、l) -OC(O)R⁴、m) -C(O)NR⁴R⁴、n) -NR⁴C(O)R⁴、o) -OC(O)NR⁴R⁴、p) -NR⁴C(O)OR⁴、q) -NR⁴C(O)NR⁴R⁴、r) -C(S)R⁴、s) -C(S)OR⁴、t) -OC(S)R⁴、u) -C(S)NR⁴R⁴、v) -NR⁴C(S)R⁴、w) -OC(S)NR⁴R⁴、x) -NR⁴C(S)OR⁴、y) -NR⁴C(S)NR⁴R⁴、z) -NR⁴C(NR⁴)NR⁴R⁴、aa) -S(O)_pR⁴、bb) -SO₂NR⁴R⁴、およびcc) R⁴からなる群より選択され；

R²は出現するごとに独立して、a) F、b) Cl、c) Br、d) I、e) -CF₃、f) -OR⁴、g) -CN、

h) $-\text{NO}_2$ 、i) $-\text{NR}^4\text{R}^4$ 、j) $-\text{C}(\text{O})\text{R}^4$ 、k) $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$ 、l) $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^4$ 、m) $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^4$ 、n) $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{R}^4$ 、o) $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^4$ 、p) $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$ 、q) $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^4$ 、r) $-\text{C}(\text{S})\text{R}^4$ 、s) $-\text{C}(\text{S})\text{OR}^4$ 、t) $-\text{OC}(\text{S})\text{R}^4$ 、u) $-\text{C}(\text{S})\text{NR}^4\text{R}^4$ 、v) $-\text{NR}^4\text{C}(\text{S})\text{R}^4$ 、w) $-\text{OC}(\text{S})\text{NR}^4\text{R}^4$ 、x) $-\text{NR}^4\text{C}(\text{S})\text{OR}^4$ 、y) $-\text{NR}^4\text{C}(\text{S})\text{NR}^4\text{R}^4$ 、z) $-\text{NR}^4\text{C}(\text{NR}^4)\text{NR}^4\text{R}^4$ 、aa) $-\text{S}(\text{O})_{\text{p}}\text{R}^4$ 、bb) $-\text{SO}_2\text{NR}^4\text{R}^4$ 、および cc) R^4 からなる群より選択され;

R^3 は、a) $-\text{OR}^4$ 、b) $-\text{NR}^4\text{R}^4$ 、c) $-\text{C}(\text{O})\text{R}^4$ 、d) $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$ 、e) $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^4$ 、f) $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^4$ 、g) $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{R}^4$ 、h) $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^4$ 、i) $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$ 、j) $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^4$ 、k) $-\text{C}(\text{S})\text{R}^4$ 、l) $-\text{C}(\text{S})\text{OR}^4$ 、m) $-\text{OC}(\text{S})\text{R}^4$ 、n) $-\text{C}(\text{S})\text{NR}^4\text{R}^4$ 、o) $-\text{NR}^4\text{C}(\text{S})\text{R}^4$ 、p) $-\text{OC}(\text{S})\text{NR}^4\text{R}^4$ 、q) $-\text{NR}^4\text{C}(\text{S})\text{OR}^4$ 、r) $-\text{NR}^4\text{C}(\text{S})\text{NR}^4\text{R}^4$ 、s) $-\text{NR}^4\text{C}(\text{NR}^4)\text{NR}^4\text{R}^4$ 、t) $-\text{S}(\text{O})_{\text{p}}\text{R}^4$ 、u) $-\text{SO}_2\text{NR}^4\text{R}^4$ 、および v) R^4 からなる群より選択され;

R^4 は出現するごとに独立して、a) H、b) $\text{C}_1 \sim 6$ アルキル、c) $\text{C}_2 \sim 6$ アルケニル、d) $\text{C}_2 \sim 6$ アルキニル、e) $\text{C}_3 \sim 14$ 飽和、不飽和、または芳香族炭素環、f) 窒素、酸素、および硫黄からなる群より選択される1個または複数のヘテロ原子を含む3～14員飽和、不飽和、または芳香族複素環、g) $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_1 \sim 6$ アルキル、h) $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_2 \sim 6$ アルケニル、i) $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_2 \sim 6$ アルキニル、j) $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_3 \sim 14$ 飽和、不飽和、または芳香族炭素環、k) 窒素、酸素、および硫黄からなる群より選択される1個または複数のヘテロ原子を含む $-\text{C}(\text{O})-3 \sim 14$ 員飽和、不飽和、または芳香族複素環、l) $-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{C}_1 \sim 6$ アルキル、m) $-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{C}_2 \sim 6$ アルケニル、n) $-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{C}_2 \sim 6$ アルキニル、o) $-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{C}_3 \sim 14$ 飽和、不飽和、または芳香族炭素環、ならびに p) 窒素、酸素、および硫黄からなる群より選択される1個または複数のヘテロ原子を含む $-\text{C}(\text{O})\text{O}-3 \sim 14$ 員飽和、不飽和、または芳香族複素環からなる群より選択され、

ここで b)～p) のいずれかは1個または複数の R^5 基で置換されていてもよく;

R^5 は出現するごとに独立して、a) F、b) Cl、c) Br、d) I、e) $=\text{O}$ 、f) $=\text{S}$ 、g) $=\text{NR}^6$ 、h) $=\text{NOR}^6$ 、i) $=\text{N}-\text{NR}^6\text{R}^6$ 、j) $-\text{CF}_3$ 、k) $-\text{OR}^6$ 、l) $-\text{CN}$ 、m) $-\text{NO}_2$ 、n) $-\text{NR}^6\text{R}^6$ 、o) $-\text{C}(\text{O})\text{R}^6$ 、p) $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$ 、q) $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^6$ 、r) $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^6$ 、s) $-\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{R}^6$ 、t) $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^6$ 、u) $-\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$ 、v) $-\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^6$ 、w) $-\text{C}(\text{S})\text{R}^6$ 、x) $-\text{C}(\text{S})\text{OR}^6$ 、y) $-\text{OC}(\text{S})\text{R}^6$ 、z) $-\text{C}(\text{S})\text{NR}^6\text{R}^6$ 、aa) $-\text{NR}^6\text{C}(\text{S})\text{R}^6$ 、bb) $-\text{OC}(\text{S})\text{NR}^6\text{R}^6$ 、cc) $-\text{NR}^6\text{C}(\text{S})\text{OR}^6$ 、dd) $-\text{NR}^6\text{C}(\text{S})\text{NR}^6\text{R}^6$ 、ee) $-\text{NR}^6\text{C}(\text{NR}^6)\text{NR}^6\text{R}^6$ 、ff) $-\text{S}(\text{O})_{\text{p}}\text{R}^6$ 、gg) $-\text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^6$ 、および hh) R^6 からなる群より選択され;

R^6 は出現するごとに独立して、a) H、b) $\text{C}_1 \sim 6$ アルキル、c) $\text{C}_2 \sim 6$ アルケニル、d) $\text{C}_2 \sim 6$ アルキニル、e) $\text{C}_3 \sim 14$ 飽和、不飽和、または芳香族炭素環、f) 窒素、酸素、および硫黄からなる群より選択される1個または複数のヘテロ原子を含む3～14員飽和、不飽和、または芳香族複素環、g) $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_1 \sim 6$ アルキル、h) $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_2 \sim 6$ アルケニル、i) $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_2 \sim 6$ アルキニル、j) $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_3 \sim 14$ 飽和、不飽和、または芳香族炭素環、k) 窒素、酸素、および硫黄からなる群より選択される1個または複数のヘテロ原子を含む $-\text{C}(\text{O})-3 \sim 14$ 員飽和、不飽和、または芳香族複素環、l) $-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{C}_1 \sim 6$ アルキル、m) $-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{C}_2 \sim 6$ アルケニル、n) $-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{C}_2 \sim 6$ アルキニル、o) $-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{C}_3 \sim 14$ 飽和、不飽和、または芳香族炭素環、ならびに p) 窒素、酸素、および硫黄からなる群より選択される1個または複数のヘテロ原子を含む $-\text{C}(\text{O})\text{O}-3 \sim 14$ 員飽和、不飽和、または芳香族複素環からなる群より選択され、

ここで b)～p) のいずれかは1個または複数の R^7 基で置換されていてもよく;

R^7 は出現するごとに独立して、a) F、b) Cl、c) Br、d) I、e) $=\text{O}$ 、f) $=\text{S}$ 、g) $=\text{NR}^8$ 、h) $=\text{NOR}^8$ 、i) $=\text{N}-\text{NR}^8\text{R}^8$ 、j) $-\text{CF}_3$ 、k) $-\text{OR}^8$ 、l) $-\text{CN}$ 、m) $-\text{NO}_2$ 、n) $-\text{NR}^8\text{R}^8$ 、o) $-\text{C}(\text{O})\text{R}^8$ 、p) $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^8$ 、q) $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^8$ 、r) $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^8$ 、s) $-\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{R}^8$ 、t) $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^8$ 、u) $-\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{OR}^8$ 、v) $-\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^8$ 、w) $-\text{C}(\text{S})\text{R}^8$ 、x) $-\text{C}(\text{S})\text{OR}^8$ 、y) $-\text{OC}(\text{S})\text{R}^8$ 、z) $-\text{C}(\text{S})\text{NR}^8\text{R}^8$ 、aa) $-\text{NR}^8\text{C}(\text{S})\text{R}^8$ 、bb) $-\text{OC}(\text{S})\text{NR}^8\text{R}^8$ 、cc) $-\text{NR}^8\text{C}(\text{S})\text{OR}^8$ 、dd) $-\text{NR}^8\text{C}(\text{S})\text{NR}^8\text{R}^8$ 、ee) $-\text{NR}^8\text{C}(\text{NR}^8)\text{NR}^8\text{R}^8$ 、ff) $-\text{S}(\text{O})_{\text{p}}\text{R}^8$ 、gg) $-\text{SO}_2\text{NR}^8\text{R}^8$ 、hh) $\text{C}_1 \sim 6$ アルキル、ii) $\text{C}_2 \sim 6$ アルケニル、jj) $\text{C}_2 \sim 6$ アルキニル、kk) $\text{C}_3 \sim 14$ 飽和、不飽和、または芳香族炭素環、ならびに ll) 窒素、酸素、および硫黄からなる群より選択される1個または複数のヘテロ原子を含む3～14員飽和、不飽和、または芳香族複素環からなる群より選択され、

ここで hh)～ll) のいずれかは、 R^8 、F、Cl、Br、I、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OR}^8$ 、 $-\text{SR}^8$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NR}^8\text{R}^8$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^8$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^8$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^8$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^8$ 、 $-\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{R}^8$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^8$ 、 $-\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{O}$ R^8 、 $-\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^8$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{R}^8$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{OR}^8$ 、 $-\text{OC}(\text{S})\text{R}^8$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{NR}^8\text{R}^8$ 、 $-\text{NR}^8\text{C}(\text{S})\text{R}^8$ 、 $-\text{OC}(\text{S})\text{NR}$

10

20

30

40

50

R^8 、 $-NR^8C(S)OR^8$ 、 $-NR^8C(S)NR^8R^8$ 、 $-NR^8C(NR^8)NR^8R^8$ 、 $-SO_2NR^8R^8$ 、および $-S(O)_pR^8$ からなる群より選択される1個または複数の部分で置換されていてもよく；

R^8 は出現するごとに独立して、a) H、b) $C_1 \sim 6$ アルキル、c) $C_2 \sim 6$ アルケニル、d) $C_2 \sim 6$ アルキニル、e) $C_3 \sim 14$ 飽和、不飽和、または芳香族炭素環、f) 窒素、酸素、および硫黄からなる群より選択される1個または複数のヘテロ原子を含む3～14員飽和、不飽和、または芳香族複素環、g) $-C(O)-C_1 \sim 6$ アルキル、h) $-C(O)-C_2 \sim 6$ アルケニル、i) $-C(O)-C_2 \sim 6$ アルキニル、j) $-C(O)-C_3 \sim 14$ 飽和、不飽和、または芳香族炭素環、k) 窒素、酸素、および硫黄からなる群より選択される1個または複数のヘテロ原子を含む $-C(O)-3 \sim 14$ 員飽和、不飽和、または芳香族複素環、l) $-C(O)O-C_1 \sim 6$ アルキル、m) $-C(O)O-C_2 \sim 6$ アルケニル、n) $-C(O)O-C_2 \sim 6$ アルキニル、o) $-C(O)O-C_3 \sim 14$ 飽和、不飽和、または芳香族炭素環、ならびにp) 窒素、酸素、および硫黄からなる群より選択される1個または複数のヘテロ原子を含む $-C(O)O-3 \sim 14$ 員飽和、不飽和、または芳香族複素環からなる群より選択され、

10

ここでb)～p)のいずれかは、F、Cl、Br、I、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-SH$ 、 $-SCH_3$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-C(O)CH_3$ 、 $-C(O)OCH_3$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-NHC(O)CH_3$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NHCH_3$ 、 $-SO_2N(CH_3)_2$ 、および $-S(O)_pCH_3$ からなる群より選択される1個または複数の部分で置換されていてもよく；

mは出現するごとに独立して、0、1、2、3、または4であり；

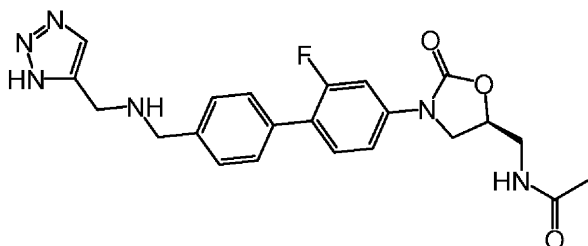
nは出現するごとに独立して、0、1、2、3、または4であり；かつ

pは出現するごとに独立して、0、1、または2である。

20

【請求項 33】

前記化合物が下記式：

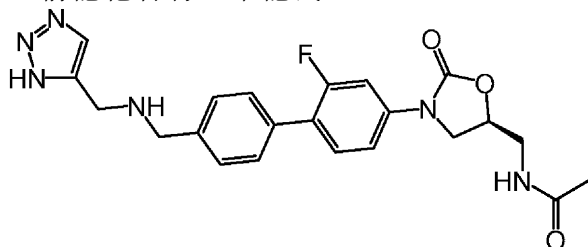


またはその薬学的に許容される互変異性体、塩、エステル、もしくはプロドラッグを有する、請求項32記載の局所製剤。

30

【請求項 34】

前記化合物が下記式：



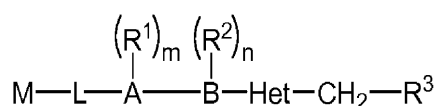
を有し、前記化合物が、酢酸塩、アスコルビン酸塩、安息香酸塩、クエン酸塩、エシル酸塩、エタンジスルホン酸塩、フマル酸塩、塩酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、メシル酸塩、リン酸塩、ピログルタミン酸塩、サリチル酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、およびトシル酸塩からなる群より選択される薬学的に許容される塩である、請求項32記載の局所製剤。

40

【請求項 35】

患者においてアクネ菌、ガードネレラ菌、または黄色ブドウ球菌により引き起こされるかまたは媒介される皮膚感染症を処置する、予防する、またはその危険性を低減することにおける使用のための局所製剤であって、1つもしくは複数の皮膚科学的に許容される担体と、下記式を有する1つもしくは複数の化合物、またはその薬学的に許容される互変異性体、塩、エステル、もしくはプロドラッグとを含む、局所製剤：

50

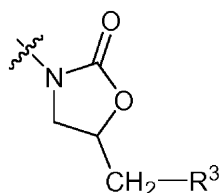


式中、

Aはフェニルであり；

Bはフェニルであり；

Het-CH₂-R³は



であり；

Mは、1個または複数のR⁵基で置換されていてもよい1個または複数の窒素ヘテロ原子を含有する5員不飽和複素環であり、該複素環が窒素原子のみを含有し；

M-LはM-L¹-X-L²であり、ここで

Xは出現するごとに独立して、a) -NR⁴-、b) -SO₂NR⁴-からなる群より選択され；

L¹は、a) C₁~₆アルキル、b) C₂~₆アルケニル、およびc) C₂~₆アルキニルからなる群より選択され、

ここでa)~c)のいずれかは、1個または複数のR⁵基で置換されていてもよく；かつ

L²は、a) C₁~₆アルキル、b) C₂~₆アルケニル、およびc) C₂~₆アルキニルからなる群より選択され、

ここでa)~c)のいずれかは、1個または複数のR⁵基で置換されていてもよく；

R¹は出現するごとに独立して、a) F、b) Cl、c) Br、d)からなる群より選択され；

R²は出現するごとに独立して、a) F、b) Cl、c) Br、d)からなる群より選択され；

R³は-NR⁴C(O)R⁴であり；

R⁴は出現するごとに独立して、a) H、b) C₁~₆アルキルからなる群より選択され；

R⁵は出現するごとに独立して、a) F、b) Cl、c) Br、d) I、e) =O、f) =S、g) -CF₃、h) -CN、i) -NO₂、j) -NR⁶R⁶、k) -C(O)R⁶、l) -C(O)NR⁶R⁶、m) -S(O)_pR⁶、およびn) R⁶からなる群より選択され；

R⁶は出現するごとに独立してa) H、b) C₁~₆アルキル、c) C₂~₆アルケニル、d) C₂~₆アルキニルからなる群より選択され、

ここでb)~d)のいずれかは1個または複数のR⁷基で置換されていてもよく；

R⁷は出現するごとに独立して、a) F、b) Cl、c) Br、d) I、e) =NR⁸、f) -CF₃、g) -OR⁸、h) -CN、i) -NO₂、j) -NR⁸R⁸、k) -C(O)R⁸、およびl) -C(O)OR⁸からなる群より選択され；

R⁸は出現するごとに独立して、a) H、b) C₁~₆アルキル、c) C₂~₆アルケニル、d) C₂~₆アルキニルからなる群より選択され、

ここでb)~d)のいずれかは、F、Cl、Br、I、-CF₃、および-OHからなる群より選択される1個または複数の部分で置換されていてもよく；

mは0、1、2、3、または4であり；

nは0、1、2、3、または4であり；かつ

pは出現するごとに独立して、0、1、または2である。

【請求項 36】

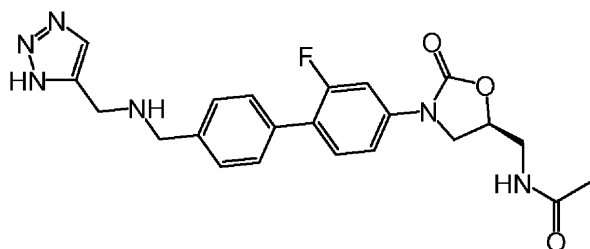
前記化合物が下記式：

10

20

30

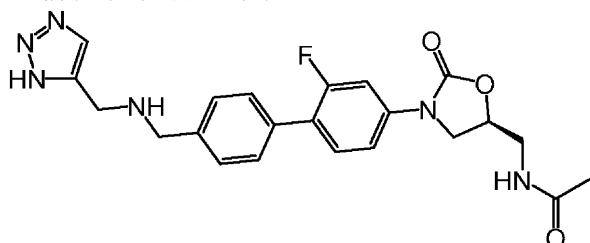
40



またはその薬学的に許容される互変異性体、塩、エステル、もしくはプロドラッグを有する、請求項35記載の局所製剤。

【請求項 3 7】

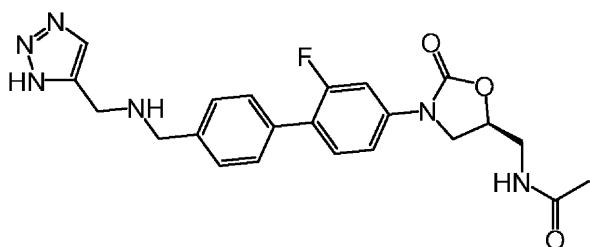
前記化合物が下記式：



を有し、前記化合物が、酢酸塩、アスコルビン酸塩、安息香酸塩、クエン酸塩、エシル酸塩、エタンジスルホン酸塩、フマル酸塩、塩酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、メシル酸塩、リン酸塩、ピログルタミン酸塩、サリチル酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、およびトシル酸塩からなる群より選択される薬学的に許容される塩である、請求項35記載の局所製剤。

【請求項 3 8】

患者においてアクネ菌、ガードネレラ菌、または黄色ブドウ球菌により引き起こされるかまたは媒介される皮膚感染症を処置する、予防する、またはその危険性を低減することにおける使用のための局所製剤であって、1つもしくは複数の皮膚科学的に許容される担体と、下記式：



を有する化合物、またはその薬学的に許容される互変異性体、塩、エステル、もしくはプロドラッグとを含む、局所製剤。

【請求項 3 9】

前記化合物が、酢酸塩、アスコルビン酸塩、安息香酸塩、クエン酸塩、エシル酸塩、エタンジスルホン酸塩、フマル酸塩、塩酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、メシル酸塩、リン酸塩、ピログルタミン酸塩、サリチル酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、およびトシル酸塩からなる群より選択される薬学的に許容される塩である、請求項38記載の局所製剤。

【請求項 4 0】

請求項32～39のいずれか一項記載の局所製剤を薬学的有効量で投与する段階を含む、患者においてアクネ菌、ガードネレラ菌、または黄色ブドウ球菌により引き起こされるかまたは媒介される皮膚感染症を処置する、予防する、またはその危険性を低減する方法。

【請求項 4 1】

患者においてアクネ菌、ガードネレラ菌、または黄色ブドウ球菌により引き起こされるかまたは媒介される皮膚感染症を処置する方法である、請求項40記載の方法。

【請求項 4 2】

10

20

30

40

50

患者においてアクネ菌、ガードネレラ菌、または黄色ブドウ球菌により引き起こされるかまたは媒介される皮膚感染症を予防する方法である、請求項40記載の方法。

【請求項 4 3】

患者においてアクネ菌、ガードネレラ菌、または黄色ブドウ球菌により引き起こされるかまたは媒介される皮膚感染症の危険性を低減する方法である、請求項40記載の方法。

【請求項 4 4】

皮膚感染症がアクネ菌により引き起こされるかまたは媒介される、請求項40～43のいずれか一項記載の方法。

【請求項 4 5】

皮膚感染症が黄色ブドウ球菌により引き起こされるかまたは媒介される、請求項40～43のいずれか一項記載の方法。

【請求項 4 6】

皮膚感染症がガードネレラ菌により引き起こされるかまたは媒介される、請求項40～43のいずれか一項記載の方法。

【請求項 4 7】

皮膚感染症が、尋常性ざ瘡、酒さ、膿痂疹、外耳道炎、細菌性結膜炎、および細菌性膣症より選択される、請求項40～46のいずれか一項記載の方法。

【請求項 4 8】

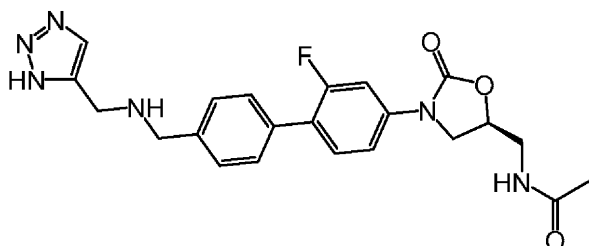
皮膚感染症が尋常性ざ瘡である、請求項40～47のいずれか一項記載の方法。

【請求項 4 9】

皮膚感染症が細菌性膣症である、請求項40～47のいずれか一項記載の方法。

【請求項 5 0】

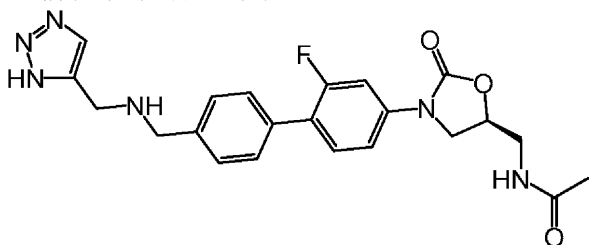
前記化合物が下記式：



またはその薬学的に許容される互変異性体、塩、エステル、もしくはプロドラッグを有する、請求項40～49のいずれか一項記載の方法。

【請求項 5 1】

前記化合物が下記式：

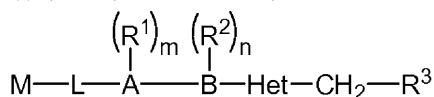


を有し、前記化合物が、酢酸塩、アスコルビン酸塩、安息香酸塩、クエン酸塩、エシル酸塩、エタンジスルホン酸塩、フマル酸塩、塩酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、メシル酸塩、リン酸塩、ピログルタミン酸塩、サリチル酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、およびトシル酸塩からなる群より選択される薬学的に許容される塩である、請求項40～49のいずれか一項記載の方法。

【請求項 5 2】

患者においてアクネ菌、ガードネレラ菌、または黄色ブドウ球菌により引き起こされるかまたは媒介される皮膚感染症を処置する、予防する、またはその危険性を低減するための医薬の製造における、下記式を有する化合物、またはその薬学的に許容される互変異性

体、塩、エステル、もしくはプロドラッグの使用：

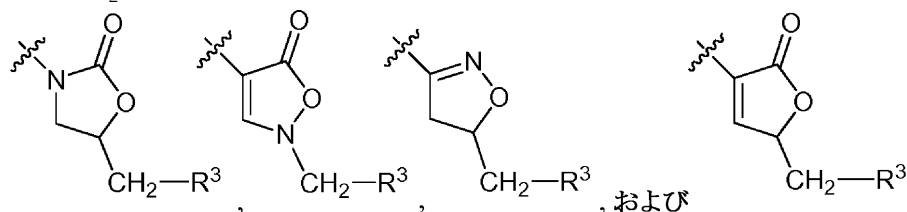


式中、

Aはフェニル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、およびピリダジニルからなる群より選択され；

Bはフェニル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、およびピリダジニルからなる群より選択され；

Het-CH₂-R³は



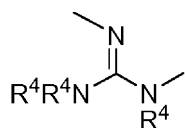
からなる群より選択され；

Mは、a) 飽和、不飽和、または芳香族C₃~₁₄炭素環、ならびにb) 窒素、酸素、および硫黄からなる群より選択される1個または複数のヘテロ原子を含有する飽和、不飽和、または芳香族3~14員複素環からなる群より選択され、

ここで、a)またはb)は1個または複数のR⁵基で置換されていてもよく；

M-Lは、a) M-X、b) M-L¹、c) M-L¹-X、d) M-X-L²、e) M-L¹-X-L²、f) M-X-L¹-X-L²、g) M-L¹-X-L²-X、h) M-X-X-、i) M-L¹-X-X-、j) M-X-X-L²、およびk) M-L¹-X-X-L²からなる群より選択され、ここで

Xは出現するごとに独立して、a) -O-、b) -NR⁴-、c) -N(O)-、d) -N(OR⁴)-、e) -S(O)_p-、f) -SO₂NR⁴-、g) -NR⁴SO₂-、h) -NR⁴-N=、i) =N-NR⁴-、j) -O-N=、k) =N-O-、l) -N=、m) =N-、n) -NR⁴-NR⁴-、o) -NR⁴C(O)O-、p) -OC(O)NR⁴-、q) -NR⁴C(O)NR⁴-、r) -NR⁴C(NR⁴)NR⁴-、およびs)



からなる群より選択され；

L¹は、a) C₁~₆アルキル、b) C₂~₆アルケニル、およびc) C₂~₆アルキニルからなる群より選択され、

ここでa)~c)のいずれかは1個または複数のR⁵基で置換されていてもよく；

L²は、a) C₁~₆アルキル、b) C₂~₆アルケニル、およびc) C₂~₆アルキニルからなる群より選択され、

ここでa)~c)のいずれかは1個または複数のR⁵基で置換されていてもよく；

R¹は出現するごとに独立して、a) F、b) Cl、c) Br、d) I、e) -CF₃、f) -OR⁴、g) -CN、h) -NO₂、i) -NR⁴R⁴、j) -C(O)R⁴、k) -C(O)OR⁴、l) -OC(O)R⁴、m) -C(O)NR⁴R⁴、n) -NR⁴C(O)R⁴、o) -OC(O)NR⁴R⁴、p) -NR⁴C(O)OR⁴、q) -NR⁴C(O)NR⁴R⁴、r) -C(S)R⁴、s) -C(S)OR⁴、t) -OC(S)R⁴、u) -C(S)NR⁴R⁴、v) -NR⁴C(S)R⁴、w) -OC(S)NR⁴R⁴、x) -NR⁴C(S)OR⁴、y) -NR⁴C(S)NR⁴R⁴、z) -NR⁴C(NR⁴)NR⁴R⁴、aa) -S(O)_pR⁴、bb) -SO₂NR⁴R⁴、およびcc) R⁴からなる群より選択され；

R²は出現するごとに独立して、a) F、b) Cl、c) Br、d) I、e) -CF₃、f) -OR⁴、g) -CN、h) -NO₂、i) -NR⁴R⁴、j) -C(O)R⁴、k) -C(O)OR⁴、l) -OC(O)R⁴、m) -C(O)NR⁴R⁴、n) -NR⁴C(O)R⁴、o) -OC(O)NR⁴R⁴、p) -NR⁴C(O)OR⁴、q) -NR⁴C(O)NR⁴R⁴、r) -C(S)R⁴、s) -C(S)OR⁴、t) -OC(S)R⁴、u) -C(S)NR⁴R⁴、v) -NR⁴C(S)R⁴、w) -OC(S)NR⁴R⁴、x) -NR⁴C(S)OR⁴、y) -NR⁴C(S)NR⁴R⁴、z) -NR⁴C(NR⁴)NR⁴R⁴、aa) -S(O)_pR⁴、bb) -SO₂NR⁴R⁴、およびcc) R⁴か

らなる群より選択され;

R^3 は、a) $-OR^4$ 、b) $-NR^4R^4$ 、c) $-C(O)R^4$ 、d) $-C(O)OR^4$ 、e) $-OC(O)R^4$ 、f) $-C(O)NR^4R^4$ 、g) $-NR^4C(O)R^4$ 、h) $-OC(O)NR^4R^4$ 、i) $-NR^4C(O)OR^4$ 、j) $-NR^4C(O)NR^4R^4$ 、k) $-C(S)R^4$ 、l) $-C(S)OR^4$ 、m) $-OC(S)R^4$ 、n) $-C(S)NR^4R^4$ 、o) $-NR^4C(S)R^4$ 、p) $-OC(S)NR^4R^4$ 、q) $-NR^4C(S)OR^4$ 、r) $-NR^4C(S)NR^4R^4$ 、s) $-NR^4C(NR^4)NR^4R^4$ 、t) $-S(O)_pR^4$ 、u) $-SO_2NR^4R^4$ 、およびv) R^4 からなる群より選択され;

R^4 は出現するごとに独立して、a) H、b) $C_1 \sim 6$ アルキル、c) $C_2 \sim 6$ アルケニル、d) $C_2 \sim 6$ アルキニル、e) $C_3 \sim 14$ 飽和、不飽和、または芳香族炭素環、f) 窒素、酸素、および硫黄からなる群より選択される1個または複数のヘテロ原子を含む3~14員飽和、不飽和、または芳香族複素環、g) $-C(O)-C_1 \sim 6$ アルキル、h) $-C(O)-C_2 \sim 6$ アルケニル、i) $-C(O)-C_2 \sim 6$ アルキニル、j) $-C(O)-C_3 \sim 14$ 飽和、不飽和、または芳香族炭素環、k) 窒素、酸素、および硫黄からなる群より選択される1個または複数のヘテロ原子を含む $-C(O)-3 \sim 14$ 員飽和、不飽和、または芳香族複素環、l) $-C(O)O-C_1 \sim 6$ アルキル、m) $-C(O)O-C_2 \sim 6$ アルケニル、n) $-C(O)O-C_2 \sim 6$ アルキニル、o) $-C(O)O-C_3 \sim 14$ 飽和、不飽和、または芳香族炭素環、ならびにp) 窒素、酸素、および硫黄からなる群より選択される1個または複数のヘテロ原子を含む $-C(O)O-3 \sim 14$ 員飽和、不飽和、または芳香族複素環からなる群より選択され、

ここでb)~p)のいずれかは1個または複数の R^5 基で置換されていてもよく;

R^5 は出現するごとに独立して、a) F、b) Cl、c) Br、d) I、e) =O、f) =S、g) = NR^6 、h) = NOR^6 、i) = $N-NR^6R^6$ 、j) $-CF_3$ 、k) $-OR^6$ 、l) $-CN$ 、m) $-NO_2$ 、n) $-NR^6R^6$ 、o) $-C(O)R^6$ 、p) $-C(O)OR^6$ 、q) $-OC(O)R^6$ 、r) $-C(O)NR^6R^6$ 、s) $-NR^6C(O)R^6$ 、t) $-OC(O)NR^6R^6$ 、u) $-NR^6C(O)OR^6$ 、v) $-NR^6C(O)NR^6R^6$ 、w) $-C(S)R^6$ 、x) $-C(S)OR^6$ 、y) $-OC(S)R^6$ 、z) $-C(S)NR^6R^6$ 、aa) $-NR^6C(S)R^6$ 、bb) $-OC(S)NR^6R^6$ 、cc) $-NR^6C(S)OR^6$ 、dd) $-NR^6C(S)NR^6R^6$ 、ee) $-NR^6C(NR^6)NR^6R^6$ 、ff) $-S(O)_pR^6$ 、gg) $-SO_2NR^6R^6$ 、およびhh) R^6 からなる群より選択され;

R^6 は出現するごとに独立して、a) H、b) $C_1 \sim 6$ アルキル、c) $C_2 \sim 6$ アルケニル、d) $C_2 \sim 6$ アルキニル、e) $C_3 \sim 14$ 飽和、不飽和、または芳香族炭素環、f) 窒素、酸素、および硫黄からなる群より選択される1個または複数のヘテロ原子を含む3~14員飽和、不飽和、または芳香族複素環、g) $-C(O)-C_1 \sim 6$ アルキル、h) $-C(O)-C_2 \sim 6$ アルケニル、i) $-C(O)-C_2 \sim 6$ アルキニル、j) $-C(O)-C_3 \sim 14$ 飽和、不飽和、または芳香族炭素環、k) 窒素、酸素、および硫黄からなる群より選択される1個または複数のヘテロ原子を含む $-C(O)-3 \sim 14$ 員飽和、不飽和、または芳香族複素環、l) $-C(O)O-C_1 \sim 6$ アルキル、m) $-C(O)O-C_2 \sim 6$ アルケニル、n) $-C(O)O-C_2 \sim 6$ アルキニル、o) $-C(O)O-C_3 \sim 14$ 飽和、不飽和、または芳香族炭素環、ならびにp) 窒素、酸素、および硫黄からなる群より選択される1個または複数のヘテロ原子を含む $-C(O)O-3 \sim 14$ 員飽和、不飽和、または芳香族複素環からなる群より選択され、

ここでb)~p)のいずれかは1個または複数の R^7 基で置換されていてもよく;

R^7 は出現するごとに独立して、a) F、b) Cl、c) Br、d) I、e) =O、f) =S、g) = NR^8 、h) = NOR^8 、i) = $N-NR^8R^8$ 、j) $-CF_3$ 、k) $-OR^8$ 、l) $-CN$ 、m) $-NO_2$ 、n) $-NR^8R^8$ 、o) $-C(O)R^8$ 、p) $-C(O)OR^8$ 、q) $-OC(O)R^8$ 、r) $-C(O)NR^8R^8$ 、s) $-NR^8C(O)R^8$ 、t) $-OC(O)NR^8R^8$ 、u) $-NR^8C(O)OR^8$ 、v) $-NR^8C(O)NR^8R^8$ 、w) $-C(S)R^8$ 、x) $-C(S)OR^8$ 、y) $-OC(S)R^8$ 、z) $-C(S)NR^8R^8$ 、aa) $-NR^8C(S)R^8$ 、bb) $-OC(S)NR^8R^8$ 、cc) $-NR^8C(S)OR^8$ 、dd) $-NR^8C(S)NR^8R^8$ 、ee) $-NR^8C(NR^8)NR^8R^8$ 、ff) $-S(O)_pR^8$ 、gg) $-SO_2NR^8R^8$ 、hh) $C_1 \sim 6$ アルキル、ii) $C_2 \sim 6$ アルケニル、jj) $C_2 \sim 6$ アルキニル、kk) $C_3 \sim 14$ 飽和、不飽和、または芳香族炭素環、ならびにll) 窒素、酸素、および硫黄からなる群より選択される1個または複数のヘテロ原子を含む3~14員飽和、不飽和、または芳香族複素環からなる群より選択され、

ここでhh)~ll)のいずれかは、 R^8 、F、Cl、Br、I、 $-CF_3$ 、 $-OR^8$ 、 $-SR^8$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^8R^8$ 、 $-C(O)R^8$ 、 $-C(O)OR^8$ 、 $-OC(O)R^8$ 、 $-C(O)NR^8R^8$ 、 $-NR^8C(O)R^8$ 、 $-OC(O)NR^8R^8$ 、 $-NR^8C(O)OR^8$ 、 $-NR^8C(O)NR^8R^8$ 、 $-C(S)R^8$ 、 $-C(S)OR^8$ 、 $-OC(S)R^8$ 、 $-C(S)NR^8R^8$ 、 $-NR^8C(S)R^8$ 、 $-OC(S)NR^8R^8$ 、 $-NR^8C(S)OR^8$ 、 $-NR^8C(S)NR^8R^8$ 、 $-NR^8C(NR^8)NR^8R^8$ 、 $-SO_2NR^8R^8$ 、および $-S(O)_pR^8$ からなる群より選択される1個または複数の部分で置換されていてもよく;

R^8 は出現するごとに独立して、a) H、b) $C_1 \sim 6$ アルキル、c) $C_2 \sim 6$ アルケニル、d) $C_2 \sim 6$ アルキニル、e) $C_3 \sim 14$ 飽和、不飽和、または芳香族炭素環、f) 窒素、酸素、および硫黄

10

20

30

40

50

からなる群より選択される1個または複数のヘテロ原子を含む3～14員飽和、不飽和、または芳香族複素環、g) $-C(O)-C_{1\sim6}$ アルキル、h) $-C(O)-C_{2\sim6}$ アルケニル、i) $-C(O)-C_{2\sim6}$ アルキニル、j) $-C(O)-C_{3\sim14}$ 飽和、不飽和、または芳香族炭素環、k) 窒素、酸素、および硫黄からなる群より選択される1個または複数のヘテロ原子を含む $-C(O)-3\sim14$ 員飽和、不飽和、または芳香族複素環、l) $-C(O)O-C_{1\sim6}$ アルキル、m) $-C(O)O-C_{2\sim6}$ アルケニル、n) $-C(O)O-C_{2\sim6}$ アルキニル、o) $-C(O)O-C_{3\sim14}$ 飽和、不飽和、または芳香族炭素環、ならびにp) 窒素、酸素、および硫黄からなる群より選択される1個または複数のヘテロ原子を含む $-C(O)O-3\sim14$ 員飽和、不飽和、または芳香族複素環からなる群より選択され、

ここでb)～p)のいずれかは、F、Cl、Br、I、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-SH$ 、 $-SCH_3$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-C(O)CH_3$ 、 $-C(O)OCH_3$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-NHC(O)CH_3$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NHCH_3$ 、 $-SO_2N(CH_3)_2$ 、および $-S(O)_pCH_3$ からなる群より選択される1個または複数の部分で置換されていてもよく；

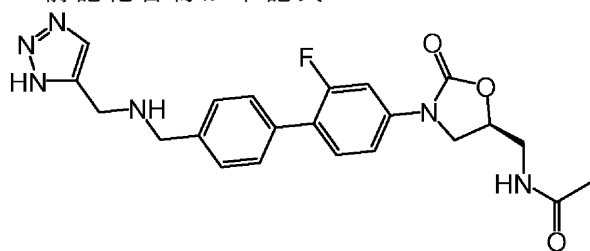
mは出現するごとに独立して、0、1、2、3、または4であり；

nは出現するごとに独立して、0、1、2、3、または4であり；かつ

pは出現するごとに独立して、0、1、または2である。

【請求項53】

前記化合物が下記式：

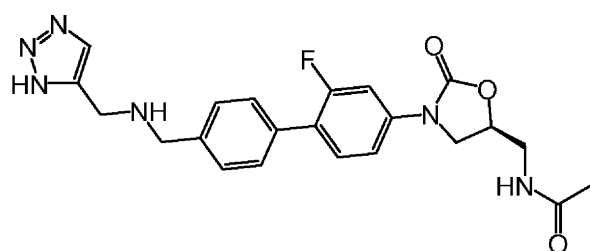


20

またはその薬学的に許容される互変異性体、塩、エステル、もしくはプロドラッグを有する、請求項52記載の使用。

【請求項54】

前記化合物が下記式：



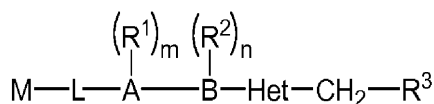
30

を有し、前記化合物が、酢酸塩、アスコルビン酸塩、安息香酸塩、クエン酸塩、エシル酸塩、エタンジスルホン酸塩、フマル酸塩、塩酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、メシル酸塩、リン酸塩、ピログルタミン酸塩、サリチル酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、およびトシル酸塩からなる群より選択される薬学的に許容される塩である、請求項52記載の使用。

40

【請求項55】

患者においてアクネ菌、ガードネレラ菌、または黄色ブドウ球菌により引き起こされるかまたは媒介される皮膚感染症を処置する、予防する、またはその危険性を低減するための医薬の製造における、下記式を有する化合物、またはその薬学的に許容される互変異性体、塩、エステル、もしくはプロドラッグの使用：



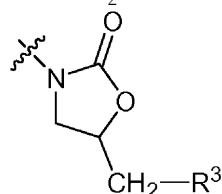
式中、

Aはフェニルであり；

50

Bはフェニルであり；

Het-CH₂-R³は



であり；

Mは、1個または複数のR⁵基で置換されていてもよい1個または複数の窒素ヘテロ原子を含有する5員不飽和複素環であり、該複素環が窒素原子のみを含有し；

M-LはM-L¹-X-L²であり、ここで

Xは出現するごとに独立して、a) -NR⁴-、b) -SO₂NR⁴-からなる群より選択され；

L¹は、a) C₁~₆アルキル、b) C₂~₆アルケニル、およびc) C₂~₆アルキニルからなる群より選択され、

ここでa)~c)のいずれかは、1個または複数のR⁵基で置換されていてもよく；かつ

L²は、a) C₁~₆アルキル、b) C₂~₆アルケニル、およびc) C₂~₆アルキニルからなる群より選択され、

ここでa)~c)のいずれかは、1個または複数のR⁵基で置換されていてもよく；

R¹は出現するごとに独立して、a) F、b) Cl、c) Br、d)からなる群より選択され；

R²は出現するごとに独立して、a) F、b) Cl、c) Br、d)からなる群より選択され；

R³は-NR⁴C(O)R⁴であり；

R⁴は出現するごとに独立して、a) H、b) C₁~₆アルキルからなる群より選択され；

R⁵は出現するごとに独立して、a) F、b) Cl、c) Br、d) I、e) =O、f) =S、g) -CF₃、h) -CN、i) -NO₂、j) -NR⁶R⁶、k) -C(O)R⁶、l) -C(O)NR⁶R⁶、m) -S(O)_pR⁶、およびn) R⁶からなる群より選択され；

R⁶は出現するごとに独立してa) H、b) C₁~₆アルキル、c) C₂~₆アルケニル、d) C₂~₆アルキニルからなる群より選択され、

ここでb)~d)のいずれかは1個または複数のR⁷基で置換されていてもよく；

R⁷は出現するごとに独立して、a) F、b) Cl、c) Br、d) I、e) =NR⁸、f) -CF₃、g) -OR⁸、h) -CN、i) -NO₂、j) -NR⁸R⁸、k) -C(O)R⁸、およびl) -C(O)OR⁸からなる群より選択され；

R⁸は出現するごとに独立して、a) H、b) C₁~₆アルキル、c) C₂~₆アルケニル、d) C₂~₆アルキニルからなる群より選択され、

ここでb)~d)のいずれかは、F、Cl、Br、I、-CF₃、および-OHからなる群より選択される1個または複数の部分で置換されていてもよく；

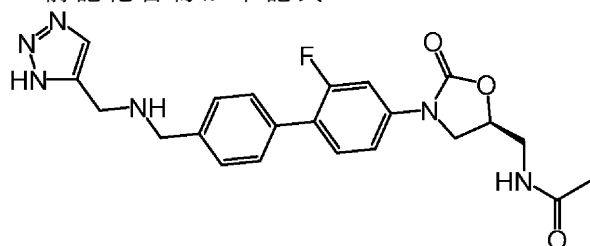
mは0、1、2、3、または4であり；

nは0、1、2、3、または4であり；かつ

pは出現するごとに独立して、0、1、または2である。

【請求項56】

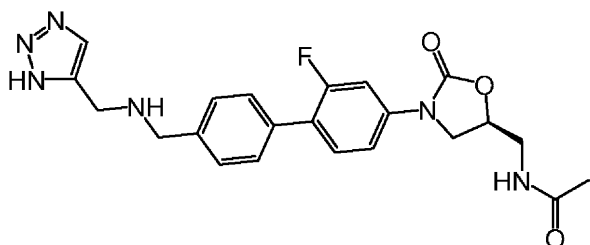
前記化合物が下記式：



またはその薬学的に許容される互変異性体、塩、エステル、もしくはプロドラッグを有する、請求項55記載の使用。

【請求項57】

前記化合物が下記式：

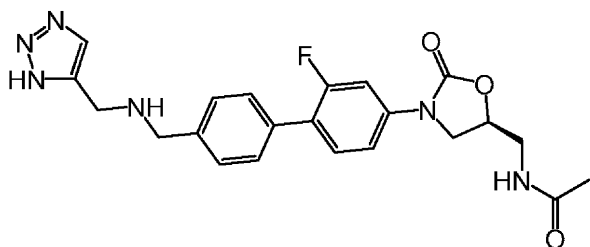


を有し、前記化合物が、酢酸塩、アスコルビン酸塩、安息香酸塩、クエン酸塩、エシル酸塩、エタンジスルホン酸塩、フマル酸塩、塩酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、メシル酸塩、リン酸塩、ピログルタミン酸塩、サリチル酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、およびトシル酸塩からなる群より選択される薬学的に許容される塩である、請求項55記載の使用

10

【請求項58】

患者においてアクネ菌、ガードネレラ菌、または黄色ブドウ球菌により引き起こされるかまたは媒介される皮膚感染症を処置する、予防する、またはその危険性を低減するための医薬の製造における、下記式：



20

を有する化合物、またはその薬学的に許容される互変異性体、塩、エステル、もしくはプロドラッグの使用。

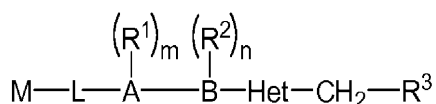
【請求項59】

前記化合物が、酢酸塩、アスコルビン酸塩、安息香酸塩、クエン酸塩、エシル酸塩、エタンジスルホン酸塩、フマル酸塩、塩酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、メシル酸塩、リン酸塩、ピログルタミン酸塩、サリチル酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、およびトシル酸塩からなる群より選択される薬学的に許容される塩である、請求項58記載の化合物の使用。

30

【請求項60】

患者においてアクネ菌、ガードネレラ菌、または黄色ブドウ球菌により引き起こされるかまたは媒介される皮膚感染症を処置する、予防する、またはその危険性を低減するための、下記式を有する化合物、またはその薬学的に許容される互変異性体、塩、エステル、もしくはプロドラッグの使用：



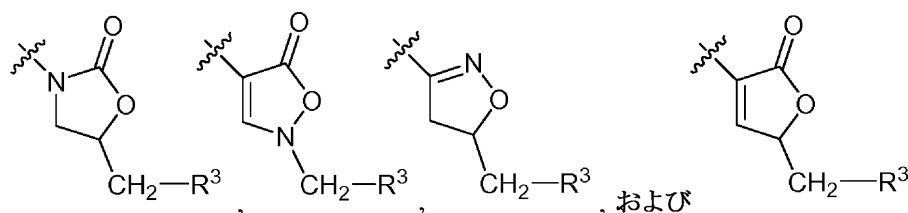
40

式中、

Aはフェニル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、およびピリダジニルからなる群より選択され；

Bはフェニル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、およびピリダジニルからなる群より選択され；

Het-CH₂-R³は



からなる群より選択され;

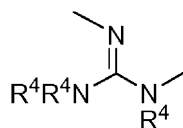
Mは、a) 飽和、不飽和、または芳香族 $C_3 \sim 14$ 炭素環、ならびにb) 窒素、酸素、および硫黄からなる群より選択される1個または複数のヘテロ原子を含有する飽和、不飽和、または芳香族3~14員複素環からなる群より選択され、

10

ここで、a) またはb) は1個または複数の R^5 基で置換されていてもよく;

M-Lは、a) M-X、b) $M-L^1$ 、c) $M-L^1-X$ 、d) $M-X-L^2$ 、e) $M-L^1-X-L^2$ 、f) $M-X-L^1-X-L^2$ 、g) $M-L^1-X-L^2-X$ 、h) $M-X-X$ 、i) $M-L^1-X-X$ 、j) $M-X-X-L^2$ 、およびk) $M-L^1-X-X-L^2$ からなる群より選択され、ここで

Xは出現するごとに独立して、a) $-O-$ 、b) $-NR^4-$ 、c) $-N(O)-$ 、d) $-N(OR^4)-$ 、e) $-S(O)_p-$ 、f) $-SO_2NR^4-$ 、g) $-NR^4SO_2-$ 、h) $-NR^4-N=$ 、i) $=N-NR^4-$ 、j) $-O-N=$ 、k) $=N-O-$ 、l) $-N=$ 、m) $=N-$ 、n) $-NR^4-NR^4-$ 、o) $-NR^4C(O)O-$ 、p) $-OC(O)NR^4-$ 、q) $-NR^4C(O)NR^4-$ 、r) $-NR^4C(NR^4)NR^4-$ 、およびs)



20

からなる群より選択され;

L^1 は、a) $C_1 \sim 6$ アルキル、b) $C_2 \sim 6$ アルケニル、およびc) $C_2 \sim 6$ アルキニルからなる群より選択され、

ここでa)~c)のいずれかは1個または複数の R^5 基で置換されていてもよく;

L^2 は、a) $C_1 \sim 6$ アルキル、b) $C_2 \sim 6$ アルケニル、およびc) $C_2 \sim 6$ アルキニルからなる群より選択され、

ここでa)~c)のいずれかは1個または複数の R^5 基で置換されていてもよく;

R^1 は出現するごとに独立して、a) F、b) Cl、c) Br、d) I、e) $-CF_3$ 、f) $-OR^4$ 、g) $-CN$ 、h) $-NO_2$ 、i) $-NR^4R^4$ 、j) $-C(O)R^4$ 、k) $-C(O)OR^4$ 、l) $-OC(O)R^4$ 、m) $-C(O)NR^4R^4$ 、n) $-NR^4C(O)R^4$ 、o) $-OC(O)NR^4R^4$ 、p) $-NR^4C(O)OR^4$ 、q) $-NR^4C(O)NR^4R^4$ 、r) $-C(S)R^4$ 、s) $-C(S)OR^4$ 、t) $-OC(S)R^4$ 、u) $-C(S)NR^4R^4$ 、v) $-NR^4C(S)R^4$ 、w) $-OC(S)NR^4R^4$ 、x) $-NR^4C(S)OR^4$ 、y) $-NR^4C(S)NR^4R^4$ 、z) $-NR^4C(NR^4)NR^4R^4$ 、aa) $-S(O)_pR^4$ 、bb) $-SO_2NR^4R^4$ 、およびcc) R^4 からなる群より選択され;

30

R^2 は出現するごとに独立して、a) F、b) Cl、c) Br、d) I、e) $-CF_3$ 、f) $-OR^4$ 、g) $-CN$ 、h) $-NO_2$ 、i) $-NR^4R^4$ 、j) $-C(O)R^4$ 、k) $-C(O)OR^4$ 、l) $-OC(O)R^4$ 、m) $-C(O)NR^4R^4$ 、n) $-NR^4C(O)R^4$ 、o) $-OC(O)NR^4R^4$ 、p) $-NR^4C(O)OR^4$ 、q) $-NR^4C(O)NR^4R^4$ 、r) $-C(S)R^4$ 、s) $-C(S)OR^4$ 、t) $-OC(S)R^4$ 、u) $-C(S)NR^4R^4$ 、v) $-NR^4C(S)R^4$ 、w) $-OC(S)NR^4R^4$ 、x) $-NR^4C(S)OR^4$ 、y) $-NR^4C(S)NR^4R^4$ 、z) $-NR^4C(NR^4)NR^4R^4$ 、aa) $-S(O)_pR^4$ 、bb) $-SO_2NR^4R^4$ 、およびcc) R^4 からなる群より選択され;

40

R^3 は、a) $-OR^4$ 、b) $-NR^4R^4$ 、c) $-C(O)R^4$ 、d) $-C(O)OR^4$ 、e) $-OC(O)R^4$ 、f) $-C(O)NR^4R^4$ 、g) $-NR^4C(O)R^4$ 、h) $-OC(O)NR^4R^4$ 、i) $-NR^4C(O)OR^4$ 、j) $-NR^4C(O)NR^4R^4$ 、k) $-C(S)R^4$ 、l) $-C(S)OR^4$ 、m) $-OC(S)R^4$ 、n) $-C(S)NR^4R^4$ 、o) $-NR^4C(S)R^4$ 、p) $-OC(S)NR^4R^4$ 、q) $-NR^4C(S)OR^4$ 、r) $-NR^4C(S)NR^4R^4$ 、s) $-NR^4C(NR^4)NR^4R^4$ 、t) $-S(O)_pR^4$ 、u) $-SO_2NR^4R^4$ 、およびv) R^4 からなる群より選択され;

R^4 は出現するごとに独立して、a) H、b) $C_1 \sim 6$ アルキル、c) $C_2 \sim 6$ アルケニル、d) $C_2 \sim 6$ アルキニル、e) $C_3 \sim 14$ 飽和、不飽和、または芳香族炭素環、f) 窒素、酸素、および硫黄からなる群より選択される1個または複数のヘテロ原子を含む3~14員飽和、不飽和、または芳香族複素環、g) $-C(O)-C_1 \sim 6$ アルキル、h) $-C(O)-C_2 \sim 6$ アルケニル、i) $-C(O)-C_2 \sim 6$

50

アルキニル、j) $-C(O)-C_{3\sim 14}$ 飽和、不飽和、または芳香族炭素環、k) 窒素、酸素、および硫黄からなる群より選択される1個または複数のヘテロ原子を含む $-C(O)-3\sim 14$ 員飽和、不飽和、または芳香族複素環、l) $-C(O)O-C_{1\sim 6}$ アルキル、m) $-C(O)O-C_{2\sim 6}$ アルケニル、n) $-C(O)O-C_{2\sim 6}$ アルキニル、o) $-C(O)O-C_{3\sim 14}$ 飽和、不飽和、または芳香族炭素環、ならびに p) 窒素、酸素、および硫黄からなる群より選択される1個または複数のヘテロ原子を含む $-C(O)O-3\sim 14$ 員飽和、不飽和、または芳香族複素環からなる群より選択され、

ここで b)～p) のいずれかは1個または複数の R^5 基で置換されていてもよく；

R^5 は出現するごとに独立して、a) F、b) Cl、c) Br、d) I、e) =O、f) =S、g) =NR⁶、h) =NOR⁶、i) =N-NR⁶R⁶、j) $-CF_3$ 、k) $-OR^6$ 、l) $-CN$ 、m) $-NO_2$ 、n) $-NR^6R^6$ 、o) $-C(O)R^6$ 、p) $-C(O)OR^6$ 、q) $-OC(O)R^6$ 、r) $-C(O)NR^6R^6$ 、s) $-NR^6C(O)R^6$ 、t) $-OC(O)NR^6R^6$ 、u) $-NR^6C(O)OR^6$ 、v) $-NR^6C(O)NR^6R^6$ 、w) $-C(S)R^6$ 、x) $-C(S)OR^6$ 、y) $-OC(S)R^6$ 、z) $-C(S)NR^6R^6$ 、aa) $-NR^6C(S)R^6$ 、bb) $-OC(S)NR^6R^6$ 、cc) $-NR^6C(S)OR^6$ 、dd) $-NR^6C(S)NR^6R^6$ 、ee) $-NR^6C(NR^6)NR^6R^6$ 、ff) $-S(O)_pR^6$ 、gg) $-SO_2NR^6R^6$ 、および hh) R^6 からなる群より選択され；

R^6 は出現するごとに独立して、a) H、b) $C_{1\sim 6}$ アルキル、c) $C_{2\sim 6}$ アルケニル、d) $C_{2\sim 6}$ アルキニル、e) $C_{3\sim 14}$ 飽和、不飽和、または芳香族炭素環、f) 窒素、酸素、および硫黄からなる群より選択される1個または複数のヘテロ原子を含む3～14員飽和、不飽和、または芳香族複素環、g) $-C(O)-C_{1\sim 6}$ アルキル、h) $-C(O)-C_{2\sim 6}$ アルケニル、i) $-C(O)-C_{2\sim 6}$ アルキニル、j) $-C(O)-C_{3\sim 14}$ 飽和、不飽和、または芳香族炭素環、k) 窒素、酸素、および硫黄からなる群より選択される1個または複数のヘテロ原子を含む $-C(O)-3\sim 14$ 員飽和、不飽和、または芳香族複素環、l) $-C(O)O-C_{1\sim 6}$ アルキル、m) $-C(O)O-C_{2\sim 6}$ アルケニル、n) $-C(O)O-C_{2\sim 6}$ アルキニル、o) $-C(O)O-C_{3\sim 14}$ 飽和、不飽和、または芳香族炭素環、ならびに p) 窒素、酸素、および硫黄からなる群より選択される1個または複数のヘテロ原子を含む $-C(O)O-3\sim 14$ 員飽和、不飽和、または芳香族複素環からなる群より選択され、

ここで b)～p) のいずれかは1個または複数の R^7 基で置換されていてもよく；

R^7 は出現するごとに独立して、a) F、b) Cl、c) Br、d) I、e) =O、f) =S、g) =NR⁸、h) =NOR⁸、i) =N-NR⁸R⁸、j) $-CF_3$ 、k) $-OR^8$ 、l) $-CN$ 、m) $-NO_2$ 、n) $-NR^8R^8$ 、o) $-C(O)R^8$ 、p) $-C(O)OR^8$ 、q) $-OC(O)R^8$ 、r) $-C(O)NR^8R^8$ 、s) $-NR^8C(O)R^8$ 、t) $-OC(O)NR^8R^8$ 、u) $-NR^8C(O)OR^8$ 、v) $-NR^8C(O)NR^8R^8$ 、w) $-C(S)R^8$ 、x) $-C(S)OR^8$ 、y) $-OC(S)R^8$ 、z) $-C(S)NR^8R^8$ 、aa) $-NR^8C(S)R^8$ 、bb) $-OC(S)NR^8R^8$ 、cc) $-NR^8C(S)OR^8$ 、dd) $-NR^8C(S)NR^8R^8$ 、ee) $-NR^8C(NR^8)NR^8R^8$ 、ff) $-S(O)_pR^8$ 、gg) $-SO_2NR^8R^8$ 、hh) $C_{1\sim 6}$ アルキル、ii) $C_{2\sim 6}$ アルケニル、jj) $C_{2\sim 6}$ アルキニル、kk) $C_{3\sim 14}$ 飽和、不飽和、または芳香族炭素環、ならびに ll) 窒素、酸素、および硫黄からなる群より選択される1個または複数のヘテロ原子を含む3～14員飽和、不飽和、または芳香族複素環からなる群より選択され、

ここで hh)～ll) のいずれかは、 R^8 、F、Cl、Br、I、 $-CF_3$ 、 $-OR^8$ 、 $-SR^8$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^8R^8$ 、 $-C(O)R^8$ 、 $-C(O)OR^8$ 、 $-OC(O)R^8$ 、 $-C(O)NR^8R^8$ 、 $-NR^8C(O)R^8$ 、 $-OC(O)NR^8R^8$ 、 $-NR^8C(O)OR^8$ 、 $-NR^8C(O)NR^8R^8$ 、 $-C(S)R^8$ 、 $-C(S)OR^8$ 、 $-OC(S)R^8$ 、 $-C(S)NR^8R^8$ 、 $-NR^8C(S)R^8$ 、 $-OC(S)NR^8R^8$ 、 $-NR^8C(S)OR^8$ 、 $-NR^8C(S)NR^8R^8$ 、 $-NR^8C(NR^8)NR^8R^8$ 、 $-SO_2NR^8R^8$ 、および $-S(O)_pR^8$ からなる群より選択される1個または複数の部分で置換されていてもよく；

R^8 は出現するごとに独立して、a) H、b) $C_{1\sim 6}$ アルキル、c) $C_{2\sim 6}$ アルケニル、d) $C_{2\sim 6}$ アルキニル、e) $C_{3\sim 14}$ 飽和、不飽和、または芳香族炭素環、f) 窒素、酸素、および硫黄からなる群より選択される1個または複数のヘテロ原子を含む3～14員飽和、不飽和、または芳香族複素環、g) $-C(O)-C_{1\sim 6}$ アルキル、h) $-C(O)-C_{2\sim 6}$ アルケニル、i) $-C(O)-C_{2\sim 6}$ アルキニル、j) $-C(O)-C_{3\sim 14}$ 飽和、不飽和、または芳香族炭素環、k) 窒素、酸素、および硫黄からなる群より選択される1個または複数のヘテロ原子を含む $-C(O)-3\sim 14$ 員飽和、不飽和、または芳香族複素環、l) $-C(O)O-C_{1\sim 6}$ アルキル、m) $-C(O)O-C_{2\sim 6}$ アルケニル、n) $-C(O)O-C_{2\sim 6}$ アルキニル、o) $-C(O)O-C_{3\sim 14}$ 飽和、不飽和、または芳香族炭素環、ならびに p) 窒素、酸素、および硫黄からなる群より選択される1個または複数のヘテロ原子を含む $-C(O)O-3\sim 14$ 員飽和、不飽和、または芳香族複素環からなる群より選択され、

ここで b)～p) のいずれかは、F、Cl、Br、I、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-SH$ 、 $-SCH_3$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-C(O)CH_3$ 、 $-C(O)OCH_3$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-NHC(O)CH_3$ 、 $-SO_2NH_2$ 、-

SO_2NHCH_3 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、および $-\text{S}(\text{O})_p\text{CH}_3$ からなる群より選択される1個または複数の部分で置換されていてもよく；

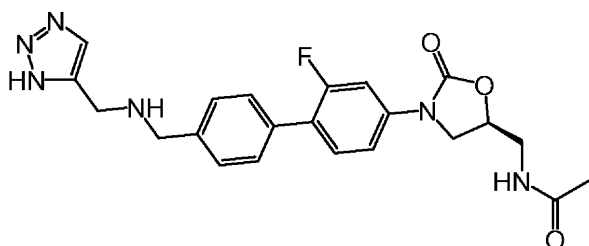
mは出現するごとに独立して、0、1、2、3、または4であり；

nは出現するごとに独立して、0、1、2、3、または4であり；かつ

pは出現するごとに独立して、0、1、または2である。

【請求項61】

前記化合物が下記式：

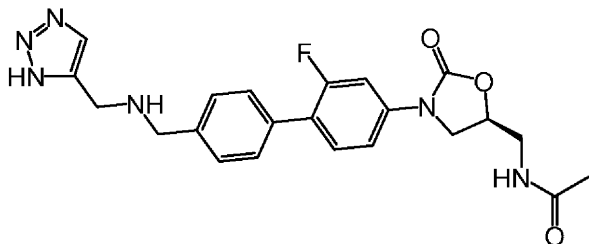


10

またはその薬学的に許容される互変異性体、塩、エステル、もしくはプロドラッグを有する、請求項60記載の使用。

【請求項62】

前記化合物が下記式：



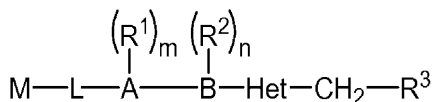
20

を有し、前記化合物が、酢酸塩、アスコルビン酸塩、安息香酸塩、クエン酸塩、エシル酸塩、エタンジスルホン酸塩、フマル酸塩、塩酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、メシル酸塩、リン酸塩、ピログルタミン酸塩、サリチル酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、およびトシル酸塩からなる群より選択される薬学的に許容される塩である、請求項60記載の使用。

30

【請求項63】

患者においてアクネ菌、ガードネレラ菌、または黄色ブドウ球菌により引き起こされるかまたは媒介される皮膚感染症を処置する、予防する、またはその危険性を低減するための、下記式を有する化合物、またはその薬学的に許容される互変異性体、塩、エステル、もしくはプロドラッグの使用：

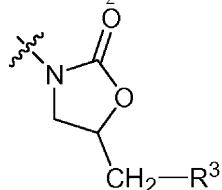


式中、

Aはフェニルであり；

Bはフェニルであり；

Het-CH₂-R³は



であり；

Mは、1個または複数のR⁵基で置換されていてもよい1個または複数の窒素ヘテロ原子を含有する5員不飽和複素環であり、該複素環が窒素原子のみを含有し；

40

50

M-LはM-L¹-X-L²であり、ここで

Xは出現するごとに独立して、a) -NR⁴-, b) -SO₂NR⁴-からなる群より選択され;

L¹は、a) C₁~₆アルキル、b) C₂~₆アルケニル、およびc) C₂~₆アルキニルからなる群より選択され、

ここでa)~c)のいずれかは、1個または複数のR⁵基で置換されていてもよく;かつ

L²は、a) C₁~₆アルキル、b) C₂~₆アルケニル、およびc) C₂~₆アルキニルからなる群より選択され、

ここでa)~c)のいずれかは、1個または複数のR⁵基で置換されていてもよく;

R¹は出現するごとに独立して、a) F、b) Cl、c) Br、d)からなる群より選択され;

R²は出現するごとに独立して、a) F、b) Cl、c) Br、d)からなる群より選択され;

R³は-NR⁴C(O)R⁴であり;

R⁴は出現するごとに独立して、a) H、b) C₁~₆アルキルからなる群より選択され;

R⁵は出現するごとに独立して、a) F、b) Cl、c) Br、d) I、e) =O、f) =S、g) -CF₃、h) -CN、i) -NO₂、j) -NR⁶R⁶、k) -C(O)R⁶、l) -C(O)NR⁶R⁶、m) -S(O)_pR⁶、およびn) R⁶からなる群より選択され;

R⁶は出現するごとに独立してa) H、b) C₁~₆アルキル、c) C₂~₆アルケニル、d) C₂~₆アルキニルからなる群より選択され、

ここでb)~d)のいずれかは1個または複数のR⁷基で置換されていてもよく;

R⁷は出現するごとに独立して、a) F、b) Cl、c) Br、d) I、e) =NR⁸、f) -CF₃、g) -OR⁸、h) -CN、i) -NO₂、j) -NR⁸R⁸、k) -C(O)R⁸、およびl) -C(O)OR⁸からなる群より選択され;

R⁸は出現するごとに独立して、a) H、b) C₁~₆アルキル、c) C₂~₆アルケニル、d) C₂~₆アルキニルからなる群より選択され、

ここでb)~d)のいずれかは、F、Cl、Br、I、-CF₃、および-OHからなる群より選択される1個または複数の部分で置換されていてもよく;

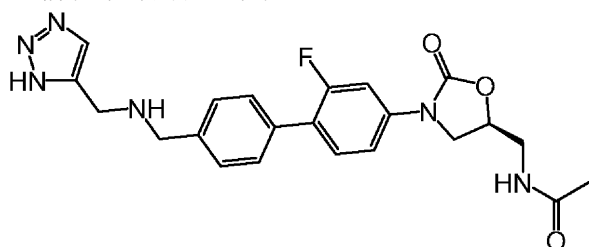
mは0、1、2、3、または4であり;

nは0、1、2、3、または4であり;かつ

pは出現するごとに独立して、0、1、または2である。

【請求項 6 4】

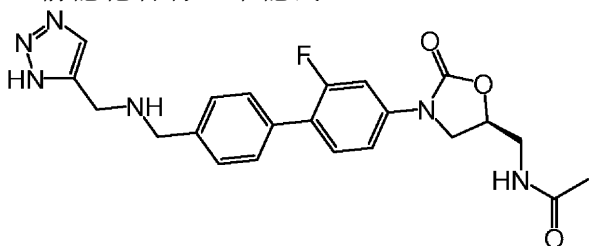
前記化合物が下記式:



またはその薬学的に許容される互変異性体、塩、エステル、もしくはプロドラッグを有する、請求項63記載の使用。

【請求項 6 5】

前記化合物が下記式:

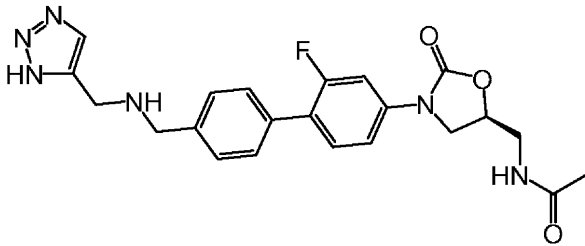


を有し、前記化合物が、酢酸塩、アスコルビン酸塩、安息香酸塩、クエン酸塩、エシル酸塩、エタンジスルホン酸塩、フマル酸塩、塩酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、メシル酸塩、

リン酸塩、ピログルタミン酸塩、サリチル酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、およびトシル酸塩からなる群より選択される薬学的に許容される塩である、請求項63記載の使用。

【請求項66】

患者においてアクネ菌、ガードネレラ菌、または黄色ブドウ球菌により引き起こされるかまたは媒介される皮膚感染症を処置する、予防する、またはその危険性を低減するための、下記式：



10

を有する化合物、またはその薬学的に許容される互変異性体、塩、エステル、もしくはプロドラッグの使用。

【請求項67】

前記化合物が、酢酸塩、アスコルビン酸塩、安息香酸塩、クエン酸塩、エシル酸塩、エタンジスルホン酸塩、フマル酸塩、塩酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、メシル酸塩、リン酸塩、ピログルタミン酸塩、サリチル酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、およびトシル酸塩からなる群より選択される薬学的に許容される塩である、請求項66記載の化合物の使用。

20

【請求項68】

患者においてアクネ菌、ガードネレラ菌、または黄色ブドウ球菌により引き起こされるかまたは媒介される皮膚感染症を処置するための医薬の製造における、請求項52～67のいずれか一項記載の使用。

【請求項69】

患者においてアクネ菌、ガードネレラ菌、または黄色ブドウ球菌により引き起こされるかまたは媒介される皮膚感染症を予防するための医薬の製造における、請求項52～67のいずれか一項記載の使用。

30

【請求項70】

患者においてアクネ菌、ガードネレラ菌、または黄色ブドウ球菌により引き起こされるかまたは媒介される皮膚感染症の危険性を低減するための医薬の製造における、請求項52～67のいずれか一項記載の使用。

【請求項71】

皮膚感染症がアクネ菌により引き起こされるかまたは媒介される、請求項52～70のいずれか一項記載の使用。

【請求項72】

皮膚感染症が黄色ブドウ球菌により引き起こされるかまたは媒介される、請求項52～70のいずれか一項記載の使用。

40

【請求項73】

皮膚感染症がガードネレラ菌により引き起こされるかまたは媒介される、請求項52～70のいずれか一項記載の使用。

【請求項74】

皮膚感染症が、尋常性ざ瘡、酒さ、膿疱疹、外耳道炎、細菌性結膜炎、および細菌性膣症より選択される、請求項52～73のいずれか一項記載の使用。

【請求項75】

皮膚感染症が尋常性ざ瘡である、請求項52～74のいずれか一項記載の使用。

【請求項76】

皮膚感染症が細菌性膣症である、請求項52～75のいずれか一項記載の使用。

50

【請求項 77】

医薬が、経口、非経口、または局所投与される、請求項52～76のいずれか一項記載の使用。

【請求項 78】

医薬が局所投与される、請求項52～77のいずれか一項記載の使用。

【請求項 79】

患者が哺乳動物または飼育動物である、請求項1～78のいずれか一項記載の方法、使用、または使用のための組成物。

【請求項 80】

患者がヒトである、請求項1～79のいずれか一項記載の方法、使用、または使用のための組成物。

10

【請求項 81】

前記化合物が1日1回または1日2回投与される、請求項1～80のいずれか一項記載の方法、使用、または使用のための組成物。

【請求項 82】

前記化合物が1日1回投与される、請求項1～81のいずれか一項記載の方法、使用、または使用のための組成物。

【請求項 83】

前記化合物が1日2回投与される、請求項1～82のいずれか一項記載の方法、使用、または使用のための組成物。

20

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願

本出願は2014年11月14日出願の米国仮出願第62/080,212号の米国特許法第119条(e)項に基づく優先権の恩典を主張するものであり、その内容は全体として本明細書に組み入れられる。

【0002】

発明の分野

本発明は、患者においてざ瘡、およびアクネ菌(*Propionibacterium acnes*)、ガードネラ菌(*Gardnerella vaginalis*)、または黄色ブドウ球菌(*Staphylococcus aureus*)により引き起こされるかまたは媒介される他の皮膚感染症を、安全かつ有効な量の抗生物質化合物を投与することで処置する、予防する、またはその危険性を低減するための方法に関する。

30

【背景技術】

【0003】

背景

ざ瘡は、一般的な炎症性毛包脂腺疾患であり、面皰、丘疹、膿疱、炎症性小結節、表在性膿疱、ならびに極端な場合では、化膿嚢と関連していることがある洞形成および深部炎症を特徴とする。

40

【0004】

ざ瘡の病因は複雑である。ホルモン、角化、皮脂、および細菌の間の相互作用によって、この疾患の過程および重症度が何とか確定される。通常、ざ瘡は思春期に始まり、思春期ではアンドロゲンの増加が毛包脂腺のサイズおよび活性の増加を引き起こす。最初期の微視的な変化は濾胞内過角化であり、これにより毛包脂腺濾胞が抑制され、引き続き皮脂、ケラチン、および微生物、特にアクネ菌で構成される面皰が形成される。アクネ菌からのリパーゼは、皮脂中でトリグリセリドを分解することで遊離脂肪酸(FFA)を形成し、遊離脂肪酸は濾胞壁を刺激する。皮脂腺分泌の保持および濾胞の拡張により嚢胞形成が生じうる。組織中への内容物の放出を伴う濾胞の破裂により炎症反応が誘導され、炎症反応は重症例では瘢痕を伴って治癒される。

50

【0005】

ざ瘡は思春期中に出現する傾向にあり、通常は増殖が停止した際に自発的にもとの状態へと消失する傾向にある。場合によっては高齢者においてもなお見られる。顔面、背中、および肩が主な患部である。特に顔面では、重症例は、罹患者の著しい心理的負担を伴う相当な外観悪化を生じさせる変化を引き起こすことがある。

【0006】

数年にわたって、ざ瘡の処置または予防用に多くの組成物が開発されている。例えば、様々なローション剤、軟膏剤などの局所適用によって、または例えば硫黄、レゾルシノール、サリチル酸、過酸化ベンゾイル、ビタミンA酸、レチノイン酸、エリスロマイシンなどの抗生物質などによる限局処置によって、ざ瘡を処置することができる。また、ざ瘡は抗生物質およびトレチノインで経口処置されている。しかし、現行の処置薬の有効性、信頼性、および利便性は患者の期待に常に適合しているわけではない。

【0007】

サリチル酸は、角質細胞の細胞間付着の減少を引き起こすと考えられる、長きにわたって知られている抗ざ瘡有効成分である(C. Huber et al., Arch. Derm. Res. 257, pp. 293-297, 1977を参照)。また、サリチル酸は、既存のケラチン栓を溶解させること、および新たなケラチン栓の形成を防止することにより作用すると仮定されている。理想的な抗ざ瘡組成物は、皮膚に関するその効果を最もよく発揮するために、皮膚を通じた全身循環への浸透がより少ない最適濃度のサリチル酸を角質層中に送達および保持するはずである。また、反復適用を包含する処置レジメンをユーザーが遵守することが重要である。しかし、サリチル酸はいくらか乾燥性および刺激性である傾向があり、また、しばしば皮膚剥離を引き起こすことがあり、これにより個人は、最適な効果を得るために必要な頻度および量でサリチル酸製剤を使用することを控えることがある。したがって、現行のサリチル酸組成物に関するユーザーの遵守は理想的とはいえない。

【0008】

過酸化ベンゾイルが、ざ瘡などの皮膚病変の局所処置における角質溶解剤および抗細菌剤として使用されている。例えばLevine et al., Ohio State Med. J., 65, 492 (1969); 1970年10月20日に発行されたCoxらの米国特許第3,535,422号; 1970年3月25日に公開されたFisherの英国特許出願第1,185,685号; 1969年9月4日に公開されたStiefel Laboratories, Inc.の英国特許出願第1,163,004号; および1975年10月1日に公開されたStiefel Laboratories, Inc.の英国特許出願第1,407,937号を参照。皮膚病変治療のための過酸化ベンゾイルの局所適用は医学文献において十分に詳述されている。Brogdne et al., Drugs, 4, 417 (1974); Poole et al., Arch Derm., 102, 400 (1972); Eaglstein, Arch Derm., 97, 527 (1968); Pace, Can. Med. Assoc. J., 93,252 (1965); Vasarinsh, Arch. Derm., 98, 183 (1968); Mysliborski et al., AFP, 15, 86 (1977); Nare, Br. J. Clin. Prac., 29, 63 (1975); Fulton et al., Arch. Derm., 1, 10, 83 (1974); およびWilkinson et al., Can. Med. Assoc. J., 95, 28 (1966)を参照。

【0009】

過酸化ベンゾイルは、ざ瘡、脂漏、および他の状態による皮膚病変の有用な局所処置剤でありうるが、接触刺激物質であるという望ましくない副作用を示す。過酸化ベンゾイル治療に関連する刺激も、前段落において引用された医学文献に詳述されている。さらに、過酸化ベンゾイルにより誘導される発赤は、ざ瘡状態の改善を最初に知覚する患者の能力を損なうことがある。したがって、一部の患者は、刺激の問題を理由として、過酸化ベンゾイル治療の効果を否定する。ざ瘡の処置において使用される場合、過酸化ベンゾイルは乾燥、剥脱、発赤増加、および細菌叢減少を生じさせる。

【0010】

レチノイン酸などの他の剤がざ瘡の処置に使用される。しかし、レチノイン酸は、局所適用される場合に極端に乾燥性および刺激性であることがあり、また、皮膚の構造に悪影響を与えることがある。また、レチノイン酸を経口投与することがある。しかし、レチノイン酸は催奇性であることがあり、他の望ましくない副作用を示すことがある。

【0011】

エリスロマイシン、クリンダマイシン、テトラサイクリン、およびβラクタムなどの抗生物質剤も、ざ瘡の処置において経口的にかつ局所的に使用されている。しかし、大部分の抗生物質剤の使用に関する一般的な問題として、細菌が耐性を得ることで基礎状態の処置がさらに困難になることがある。アクネ菌、黄色ブドウ球菌、プロピオニバクテリウム・グラヌローサム(*Propionibacterium granulosum*)、ガードネレラ菌、およびざ瘡に關与する他の細菌の耐性株が出現し始めている。例えばEady E.A., et al. The effects of a cne treatment with a combination of benzoyl peroxide and erythromycin on skin carriage of erythromycin-resistant propionibacteria. *Br. J. Dermatol.* 1996; 134:107-113; McLean, N. W.; McGroarty, J. A. *Appl. Environ. Microbiol.* 1996, 62(3), 1089-1092; Nagaraja, P. *Indian J. Med. Microbiol.* 2008, 26(2), 155-157; Tomusiak, A. et al. *Ginekol. Pol.* 2011, 82(12), 900-904; Eschenbach, D. A. *Clin. Infectious Dis.* 2007, 44(2), 220-221を参照。さらに、細菌の耐性株を含む細菌は、皮膚感染症、眼感染症、骨および関節感染症、中枢神経系感染症、ならびに心内膜炎などのさらなる合併症を引き起こすこともある。したがって、ざ瘡の抗生物質処置では、耐性菌に対しても有用である有効な処置薬を得ることが非常に望ましい。Tan, A.W. and Tan, H.H., "Acne vulgaris, : a review of antibiotic therapy", *Expert Opin. Pharmacother.*, 2005 Mar 6(3), 409-418; Oprica, C. et al., "European surveillance study on the antibiotic susceptibility of *Propionibacterium acnes*", *Clinical Microbiology and Infection*, Volume 11, Number 3, March 2005, pp. 204-312; およびGoldstein, E., et al., "Comparative In Vitro Activities of retapamulin (SB-275833) against 141 Clinical isolates of propionibacterium spp., Including 117 *P. acnes* Isolates", *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, Jan. 2006, p. 379-381, vol. 50, no. 1を参照。

【0012】

以上のことから、また特に細菌の耐性株の発生を考慮すれば、ざ瘡、およびアクネ菌、黄色ブドウ球菌、またはガードネレラ菌により引き起こされるかまたは媒介される皮膚感染症を処置する、予防する、またはその危険性を低減するための、安全で、有効で、かつ便利な手段が求められ続けていることがわかる。

【0013】

細菌性膣症(BV)は、生殖年齢の女性における最も一般的な膣疾患である。正常な膣微生物の不均衡によりBVが引き起こされることから、子宮内避妊器具の使用、圧注器の使用、および新たな性的パートナーを含む、複数の危険因子が存在する。ガードネレラ菌はBVの原因物質である。BVは、排尿時の灼熱感、および魚のような匂いを伴う白色または灰色の排泄物を呈することがある。さらに、BVは、HIV/AIDSを含む性行為感染症に罹患する危険性を増加させることがある。現行の抗生物質によるBVの処置は、高い失敗率および再発率を示す。したがって、BVを処置する、予防する、またはその危険性を低減するための、安全で、有効で、かつ便利な代替物が存在することが重要である。

【0014】

本発明は、患者においてざ瘡、およびアクネ菌、ガードネレラ菌、または黄色ブドウ球菌により引き起こされるかまたは媒介される他の皮膚感染症を、安全かつ有効な量の抗生物質化合物、例えば局所適用オキサゾリジノン化合物を投与することで処置し、予防し、かつその危険性を低減するための方法を提供する。

【発明の概要】

【0015】

本発明は、ざ瘡、およびアクネ菌、ガードネレラ菌、または黄色ブドウ球菌により引き起こされるかまたは媒介される他の皮膚感染症を、安全かつ有効な量の抗生物質化合物、例えばオキサゾリジノン化合物を必要とする患者に投与することで、処置する、予防する、またはその危険性を低減するための方法に関する。

【0016】

本発明は、必要とする患者において、ざ瘡、およびアクネ菌、ガードネレラ菌、または

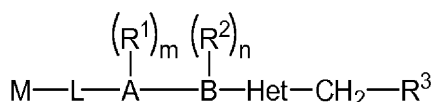
黄色ブドウ球菌により引き起こされるかまたは媒介される他の皮膚感染症を処置する、予防する、またはその危険性を低減するための方法における使用のための化合物に関する。例えば、使用のための本化合物は安全かつ有効な量で投与される。本化合物は例えばオキサゾリジノン化合物でありうる。

【0017】

さらに、本発明は、本発明において有用な製剤を提供し、また、ざ瘡、およびアクネ菌、ガードネレラ菌、または黄色ブドウ球菌により引き起こされるかまたは媒介される他の皮膚感染症を局所的に処置する、予防する、またはその危険性を低減するために有用な医薬の製造における抗生物質化合物の使用を提供する。

【0018】

一つの局面において、本明細書では、患者においてアクネ菌、ガードネレラ菌、または黄色ブドウ球菌により引き起こされるかまたは媒介される皮膚感染症を処置する、予防する、またはその危険性を低減する方法を開示し、本方法は、薬学的有効量の下記式を有する化合物、またはその薬学的に許容される互変異性体、塩、エステル、もしくはプロドラッグを投与する段階を含む：

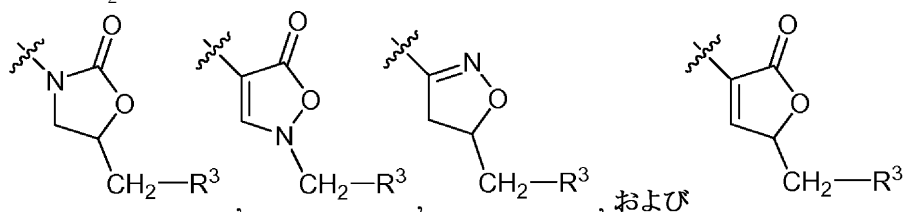


式中、

Aはフェニル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、およびピリダジニルからなる群より選択され；

Bはフェニル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、およびピリダジニルからなる群より選択され；

Het-CH₂-R³は



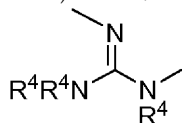
からなる群より選択され；

Mは、a) 飽和、不飽和、または芳香族C₃~₁₄炭素環、ならびにb) 窒素、酸素、および硫黄からなる群より選択される1個または複数のヘテロ原子を含有する飽和、不飽和、または芳香族3~14員複素環からなる群より選択され、

ここで、a)またはb)は1個または複数のR⁵基で置換されていてもよく；

M-Lは、a) M-X、b) M-L¹、c) M-L¹-X、d) M-X-L²、e) M-L¹-X-L²、f) M-X-L¹-X-L²、g) M-L¹-X-L²-X、h) M-X-X-、i) M-L¹-X-X-、j) M-X-X-L²、およびk) M-L¹-X-X-L²からなる群より選択され、ここで

Xは出現するごとに独立して、a) -O-、b) -NR⁴-、c) -N(O)-、d) -N(OR⁴)-、e) -S(O)_p-、f) -SO₂NR⁴-、g) -NR⁴SO₂-、h) -NR⁴-N=、i) =N-NR⁴-、j) -O-N=、k) =N-O-、l) -N=、m) =N-、n) -NR⁴-NR⁴-、o) -NR⁴C(O)O-、p) -OC(O)NR⁴-、q) -NR⁴C(O)NR⁴-、r) -NR⁴C(NR⁴)NR⁴-、およびs)



からなる群より選択され；

L¹は、a) C₁~₆アルキル、b) C₂~₆アルケニル、およびc) C₂~₆アルキニルからなる群より選択され、

ここでa)~c)のいずれかは1個または複数のR⁵基で置換されていてもよく；

10

20

30

40

50

L^2 は、a) $C_1 \sim 6$ アルキル、b) $C_2 \sim 6$ アルケニル、およびc) $C_2 \sim 6$ アルキニルからなる群より選択され、

ここでa)～c)のいずれかは1個または複数の R^5 基で置換されていてもよく；

R^1 は出現するごとに独立して、a) F、b) Cl、c) Br、d) I、e) $-CF_3$ 、f) $-OR^4$ 、g) $-CN$ 、h) $-NO_2$ 、i) $-NR^4R^4$ 、j) $-C(O)R^4$ 、k) $-C(O)OR^4$ 、l) $-OC(O)R^4$ 、m) $-C(O)NR^4R^4$ 、n) $-NR^4C(O)R^4$ 、o) $-OC(O)NR^4R^4$ 、p) $-NR^4C(O)OR^4$ 、q) $-NR^4C(O)NR^4R^4$ 、r) $-C(S)R^4$ 、s) $-C(S)OR^4$ 、t) $-OC(S)R^4$ 、u) $-C(S)NR^4R^4$ 、v) $-NR^4C(S)R^4$ 、w) $-OC(S)NR^4R^4$ 、x) $-NR^4C(S)OR^4$ 、y) $-NR^4C(S)NR^4R^4$ 、z) $-NR^4C(NR^4)NR^4R^4$ 、aa) $-S(O)_pR^4$ 、bb) $-SO_2NR^4R^4$ 、およびcc) R^4 からなる群より選択され；

R^2 は出現するごとに独立して、a) F、b) Cl、c) Br、d) I、e) $-CF_3$ 、f) $-OR^4$ 、g) $-CN$ 、h) $-NO_2$ 、i) $-NR^4R^4$ 、j) $-C(O)R^4$ 、k) $-C(O)OR^4$ 、l) $-OC(O)R^4$ 、m) $-C(O)NR^4R^4$ 、n) $-NR^4C(O)R^4$ 、o) $-OC(O)NR^4R^4$ 、p) $-NR^4C(O)OR^4$ 、q) $-NR^4C(O)NR^4R^4$ 、r) $-C(S)R^4$ 、s) $-C(S)OR^4$ 、t) $-OC(S)R^4$ 、u) $-C(S)NR^4R^4$ 、v) $-NR^4C(S)R^4$ 、w) $-OC(S)NR^4R^4$ 、x) $-NR^4C(S)OR^4$ 、y) $-NR^4C(S)NR^4R^4$ 、z) $-NR^4C(NR^4)NR^4R^4$ 、aa) $-S(O)_pR^4$ 、bb) $-SO_2NR^4R^4$ 、およびcc) R^4 からなる群より選択され；

R^3 は、a) $-OR^4$ 、b) $-NR^4R^4$ 、c) $-C(O)R^4$ 、d) $-C(O)OR^4$ 、e) $-OC(O)R^4$ 、f) $-C(O)NR^4R^4$ 、g) $-NR^4C(O)R^4$ 、h) $-OC(O)NR^4R^4$ 、i) $-NR^4C(O)OR^4$ 、j) $-NR^4C(O)NR^4R^4$ 、k) $-C(S)R^4$ 、l) $-C(S)OR^4$ 、m) $-OC(S)R^4$ 、n) $-C(S)NR^4R^4$ 、o) $-NR^4C(S)R^4$ 、p) $-OC(S)NR^4R^4$ 、q) $-NR^4C(S)OR^4$ 、r) $-NR^4C(S)NR^4R^4$ 、s) $-NR^4C(NR^4)NR^4R^4$ 、t) $-S(O)_pR^4$ 、u) $-SO_2NR^4R^4$ 、およびv) R^4 からなる群より選択され；

R^4 は出現するごとに独立して、a) H、b) $C_1 \sim 6$ アルキル、c) $C_2 \sim 6$ アルケニル、d) $C_2 \sim 6$ アルキニル、e) $C_3 \sim 14$ 飽和、不飽和、または芳香族炭素環、f) 窒素、酸素、および硫黄からなる群より選択される1個または複数のヘテロ原子を含む3～14員飽和、不飽和、または芳香族複素環、g) $-C(O)-C_1 \sim 6$ アルキル、h) $-C(O)-C_2 \sim 6$ アルケニル、i) $-C(O)-C_2 \sim 6$ アルキニル、j) $-C(O)-C_3 \sim 14$ 飽和、不飽和、または芳香族炭素環、k) 窒素、酸素、および硫黄からなる群より選択される1個または複数のヘテロ原子を含む $-C(O)-3 \sim 14$ 員飽和、不飽和、または芳香族複素環、l) $-C(O)O-C_1 \sim 6$ アルキル、m) $-C(O)O-C_2 \sim 6$ アルケニル、n) $-C(O)O-C_2 \sim 6$ アルキニル、o) $-C(O)O-C_3 \sim 14$ 飽和、不飽和、または芳香族炭素環、ならびにp) 窒素、酸素、および硫黄からなる群より選択される1個または複数のヘテロ原子を含む $-C(O)O-3 \sim 14$ 員飽和、不飽和、または芳香族複素環からなる群より選択され、

ここでb)～p)のいずれかは1個または複数の R^5 基で置換されていてもよく；

R^5 は出現するごとに独立して、a) F、b) Cl、c) Br、d) I、e) $=O$ 、f) $=S$ 、g) $=NR^6$ 、h) $=NOR^6$ 、i) $=N-NR^6R^6$ 、j) $-CF_3$ 、k) $-OR^6$ 、l) $-CN$ 、m) $-NO_2$ 、n) $-NR^6R^6$ 、o) $-C(O)R^6$ 、p) $-C(O)OR^6$ 、q) $-OC(O)R^6$ 、r) $-C(O)NR^6R^6$ 、s) $-NR^6C(O)R^6$ 、t) $-OC(O)NR^6R^6$ 、u) $-NR^6C(O)OR^6$ 、v) $-NR^6C(O)NR^6R^6$ 、w) $-C(S)R^6$ 、x) $-C(S)OR^6$ 、y) $-OC(S)R^6$ 、z) $-C(S)NR^6R^6$ 、aa) $-NR^6C(S)R^6$ 、bb) $-OC(S)NR^6R^6$ 、cc) $-NR^6C(S)OR^6$ 、dd) $-NR^6C(S)NR^6R^6$ 、ee) $-NR^6C(NR^6)NR^6R^6$ 、ff) $-S(O)_pR^6$ 、gg) $-SO_2NR^6R^6$ 、およびhh) R^6 からなる群より選択され；

R^6 は出現するごとに独立して、a) H、b) $C_1 \sim 6$ アルキル、c) $C_2 \sim 6$ アルケニル、d) $C_2 \sim 6$ アルキニル、e) $C_3 \sim 14$ 飽和、不飽和、または芳香族炭素環、f) 窒素、酸素、および硫黄からなる群より選択される1個または複数のヘテロ原子を含む3～14員飽和、不飽和、または芳香族複素環、g) $-C(O)-C_1 \sim 6$ アルキル、h) $-C(O)-C_2 \sim 6$ アルケニル、i) $-C(O)-C_2 \sim 6$ アルキニル、j) $-C(O)-C_3 \sim 14$ 飽和、不飽和、または芳香族炭素環、k) 窒素、酸素、および硫黄からなる群より選択される1個または複数のヘテロ原子を含む $-C(O)-3 \sim 14$ 員飽和、不飽和、または芳香族複素環、l) $-C(O)O-C_1 \sim 6$ アルキル、m) $-C(O)O-C_2 \sim 6$ アルケニル、n) $-C(O)O-C_2 \sim 6$ アルキニル、o) $-C(O)O-C_3 \sim 14$ 飽和、不飽和、または芳香族炭素環、ならびにp) 窒素、酸素、および硫黄からなる群より選択される1個または複数のヘテロ原子を含む $-C(O)O-3 \sim 14$ 員飽和、不飽和、または芳香族複素環からなる群より選択され、

ここでb)～p)のいずれかは1個または複数の R^7 基で置換されていてもよく；

R^7 は出現するごとに独立して、a) F、b) Cl、c) Br、d) I、e) $=O$ 、f) $=S$ 、g) $=NR^8$ 、h) $=NOR^8$ 、i) $=N-NR^8R^8$ 、j) $-CF_3$ 、k) $-OR^8$ 、l) $-CN$ 、m) $-NO_2$ 、n) $-NR^8R^8$ 、o) $-C(O)R^8$ 、p) $-C(O)OR^8$ 、q) $-OC(O)R^8$ 、r) $-C(O)NR^8R^8$ 、s) $-NR^8C(O)R^8$ 、t) $-OC(O)NR^8R^8$ 、u) $-NR^8C(O)OR^8$ 、v) $-NR^8C(O)NR^8R^8$ 、w) $-C(S)R^8$ 、x) $-C(S)OR^8$ 、y) $-OC(S)R^8$ 、z) $-C(S)NR^8R^8$ 、aa) $-NR^8C(S)R^8$ 、bb) $-OC(S)NR^8R^8$ 、cc) $-NR^8C(S)OR^8$ 、dd) $-NR^8C(S)NR^8R^8$ 、ee) $-NR^8C(NR^8)NR^8R^8$ 、ff) $-S(O)_pR^8$ 、gg) $-SO_2NR^8R^8$ 、およびhh) R^8 からなる群より選択され；

-C(O)OR⁸、q) -OC(O)R⁸、r) -C(O)NR⁸R⁸、s) -NR⁸C(O)R⁸、t) -OC(O)NR⁸R⁸、u) -NR⁸C(O)OR⁸、v) -NR⁸C(O)NR⁸R⁸、w) -C(S)R⁸、x) -C(S)OR⁸、y) -OC(S)R⁸、z) -C(S)NR⁸R⁸、aa) -NR⁸C(S)R⁸、bb) -OC(S)NR⁸R⁸、cc) -NR⁸C(S)OR⁸、dd) -NR⁸C(S)NR⁸R⁸、ee) -NR⁸C(NR⁸)NR⁸R⁸、ff) -S(O)_pR⁸、gg) -SO₂NR⁸R⁸、hh) C₁~₆アルキル、ii) C₂~₆アルケニル、jj) C₂~₆アルキニル、kk) C₃~₁₄飽和、不飽和、または芳香族炭素環、ならびにll) 窒素、酸素、および硫黄からなる群より選択される1個または複数のヘテロ原子を含む3~14員飽和、不飽和、または芳香族複素環からなる群より選択され、

ここでhh)~ll)のいずれかは、R⁸、F、Cl、Br、I、-CF₃、-OR⁸、-SR⁸、-CN、-NO₂、-NR⁸R⁸、-C(O)R⁸、-C(O)OR⁸、-OC(O)R⁸、-C(O)NR⁸R⁸、-NR⁸C(O)R⁸、-OC(O)NR⁸R⁸、-NR⁸C(O)OR⁸、-NR⁸C(O)NR⁸R⁸、-C(S)R⁸、-C(S)OR⁸、-OC(S)R⁸、-C(S)NR⁸R⁸、-NR⁸C(S)R⁸、-OC(S)NR⁸R⁸、-NR⁸C(S)OR⁸、-NR⁸C(S)NR⁸R⁸、-NR⁸C(NR⁸)NR⁸R⁸、-SO₂NR⁸R⁸、および-S(O)_pR⁸からなる群より選択される1個または複数の部分で置換されていてもよく；

R⁸は出現するごとに独立して、a) H、b) C₁~₆アルキル、c) C₂~₆アルケニル、d) C₂~₆アルキニル、e) C₃~₁₄飽和、不飽和、または芳香族炭素環、f) 窒素、酸素、および硫黄からなる群より選択される1個または複数のヘテロ原子を含む3~14員飽和、不飽和、または芳香族複素環、g) -C(O)-C₁~₆アルキル、h) -C(O)-C₂~₆アルケニル、i) -C(O)-C₂~₆アルキニル、j) -C(O)-C₃~₁₄飽和、不飽和、または芳香族炭素環、k) 窒素、酸素、および硫黄からなる群より選択される1個または複数のヘテロ原子を含む-C(O)-3~14員飽和、不飽和、または芳香族複素環、l) -C(O)O-C₁~₆アルキル、m) -C(O)O-C₂~₆アルケニル、n) -C(O)O-C₂~₆アルキニル、o) -C(O)O-C₃~₁₄飽和、不飽和、または芳香族炭素環、ならびにp) 窒素、酸素、および硫黄からなる群より選択される1個または複数のヘテロ原子を含む-C(O)O-3~14員飽和、不飽和、または芳香族複素環からなる群より選択され、

ここでb)~p)のいずれかは、F、Cl、Br、I、-CF₃、-OH、-OCH₃、-SH、-SCH₃、-CN、-NO₂、-NH₂、-NHCH₃、-N(CH₃)₂、-C(O)CH₃、-C(O)OCH₃、-C(O)NH₂、-NHC(O)CH₃、-SO₂NH₂、-SO₂NHCH₃、-SO₂N(CH₃)₂、および-S(O)_pCH₃からなる群より選択される1個または複数の部分で置換されていてもよく；

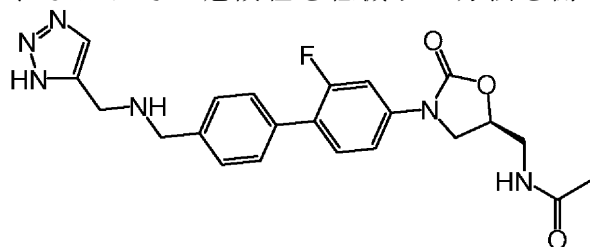
mは出現するごとに独立して、0、1、2、3、または4であり；

nは出現するごとに独立して、0、1、2、3、または4であり；かつ

pは出現するごとに独立して、0、1、または2である。

【0019】

別の局面において、本明細書では、患者においてアクネ菌、ガードネレラ菌、または黄色ブドウ球菌により引き起こされるかまたは媒介される皮膚感染症を処置する、予防する、またはその危険性を低減する方法を開示し、本方法は、薬学的有効量の下記式：



を有する化合物、またはその薬学的に許容される互変異性体、塩、エステル、もしくはプロドラッグを投与する段階を含む。

【0020】

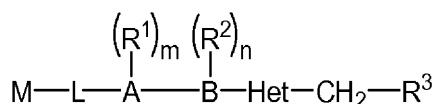
別の局面において、本明細書では、患者においてアクネ菌、ガードネレラ菌、または黄色ブドウ球菌により引き起こされるかまたは媒介される皮膚感染症を処置する、予防する、またはその危険性を低減することにおける使用のための局所製剤を開示し、該製剤は、1つもしくは複数の皮膚科学的に許容される担体と、下記式を有する1つもしくは複数の化合物、またはその薬学的に許容される互変異性体、塩、エステル、もしくはプロドラッグとを含む：

10

20

30

40

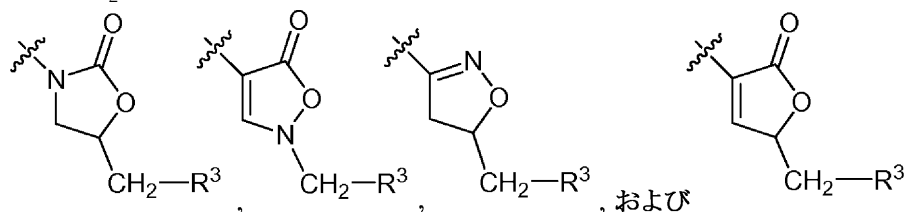


式中、

Aはフェニル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、およびピリダジニルからなる群より選択され；

Bはフェニル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、およびピリダジニルからなる群より選択され；

Het-CH₂-R³は



10

からなる群より選択され；

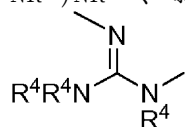
Mは、a) 飽和、不飽和、または芳香族C₃~₁₄炭素環、ならびにb) 窒素、酸素、および硫黄からなる群より選択される1個または複数のヘテロ原子を含有する飽和、不飽和、または芳香族3~14員複素環からなる群より選択され、

ここで、a) またはb) は1個または複数のR⁵基で置換されていてもよく；

20

M-Lは、a) M-X、b) M-L¹、c) M-L¹-X、d) M-X-L²、e) M-L¹-X-L²、f) M-X-L¹-X-L²、g) M-L¹-X-L²-X、h) M-X-X-、i) M-L¹-X-X-、j) M-X-X-L²、およびk) M-L¹-X-X-L²からなる群より選択され、ここで

Xは出現するごとに独立して、a) -O-、b) -NR⁴-、c) -N(O)-、d) -N(OR⁴)-、e) -S(O)_p-、f) -SO₂NR⁴-、g) -NR⁴SO₂-、h) -NR⁴-N=、i) =N-NR⁴-、j) -O-N=、k) =N-O-、l) -N=、m) =N-、n) -NR⁴-NR⁴-、o) -NR⁴C(O)O-、p) -OC(O)NR⁴-、q) -NR⁴C(O)NR⁴-、r) -NR⁴C(NR⁴)NR⁴-、およびs)



30

からなる群より選択され；

L¹は、a) C₁~₆アルキル、b) C₂~₆アルケニル、およびc) C₂~₆アルキニルからなる群より選択され、

ここでa)~c)のいずれかは1個または複数のR⁵基で置換されていてもよく；

L²は、a) C₁~₆アルキル、b) C₂~₆アルケニル、およびc) C₂~₆アルキニルからなる群より選択され、

ここでa)~c)のいずれかは1個または複数のR⁵基で置換されていてもよく；

R¹は出現するごとに独立して、a) F、b) Cl、c) Br、d) I、e) -CF₃、f) -OR⁴、g) -CN、h) -NO₂、i) -NR⁴R⁴、j) -C(O)R⁴、k) -C(O)OR⁴、l) -OC(O)R⁴、m) -C(O)NR⁴R⁴、n) -NR⁴C(O)R⁴、o) -OC(O)NR⁴R⁴、p) -NR⁴C(O)OR⁴、q) -NR⁴C(O)NR⁴R⁴、r) -C(S)R⁴、s) -C(S)OR⁴、t) -OC(S)R⁴、u) -C(S)NR⁴R⁴、v) -NR⁴C(S)R⁴、w) -OC(S)NR⁴R⁴、x) -NR⁴C(S)OR⁴、y) -NR⁴C(S)NR⁴R⁴、z) -NR⁴C(NR⁴)NR⁴R⁴、aa) -S(O)_pR⁴、bb) -SO₂NR⁴R⁴、およびcc) R⁴からなる群より選択され；

40

R²は出現するごとに独立して、a) F、b) Cl、c) Br、d) I、e) -CF₃、f) -OR⁴、g) -CN、h) -NO₂、i) -NR⁴R⁴、j) -C(O)R⁴、k) -C(O)OR⁴、l) -OC(O)R⁴、m) -C(O)NR⁴R⁴、n) -NR⁴C(O)R⁴、o) -OC(O)NR⁴R⁴、p) -NR⁴C(O)OR⁴、q) -NR⁴C(O)NR⁴R⁴、r) -C(S)R⁴、s) -C(S)OR⁴、t) -OC(S)R⁴、u) -C(S)NR⁴R⁴、v) -NR⁴C(S)R⁴、w) -OC(S)NR⁴R⁴、x) -NR⁴C(S)OR⁴、y) -NR⁴C(S)NR⁴R⁴、z) -NR⁴C(NR⁴)NR⁴R⁴、aa) -S(O)_pR⁴、bb) -SO₂NR⁴R⁴、およびcc) R⁴からなる群より選択され；

50

R^3 は、a) $-OR^4$ 、b) $-NR^4R^4$ 、c) $-C(O)R^4$ 、d) $-C(O)OR^4$ 、e) $-OC(O)R^4$ 、f) $-C(O)NR^4R^4$ 、g) $-NR^4C(O)R^4$ 、h) $-OC(O)NR^4R^4$ 、i) $-NR^4C(O)OR^4$ 、j) $-NR^4C(O)NR^4R^4$ 、k) $-C(S)R^4$ 、l) $-C(S)OR^4$ 、m) $-OC(S)R^4$ 、n) $-C(S)NR^4R^4$ 、o) $-NR^4C(S)R^4$ 、p) $-OC(S)NR^4R^4$ 、q) $-NR^4C(S)OR^4$ 、r) $-NR^4C(S)NR^4R^4$ 、s) $-NR^4C(NR^4)NR^4R^4$ 、t) $-S(O)_pR^4$ 、u) $-SO_2NR^4R^4$ 、およびv) R^4 からなる群より選択され;

R^4 は出現するごとに独立して、a) H、b) $C_1 \sim 6$ アルキル、c) $C_2 \sim 6$ アルケニル、d) $C_2 \sim 6$ アルキニル、e) $C_3 \sim 14$ 飽和、不飽和、または芳香族炭素環、f) 窒素、酸素、および硫黄からなる群より選択される1個または複数のヘテロ原子を含む3~14員飽和、不飽和、または芳香族複素環、g) $-C(O)-C_1 \sim 6$ アルキル、h) $-C(O)-C_2 \sim 6$ アルケニル、i) $-C(O)-C_2 \sim 6$ アルキニル、j) $-C(O)-C_3 \sim 14$ 飽和、不飽和、または芳香族炭素環、k) 窒素、酸素、および硫黄からなる群より選択される1個または複数のヘテロ原子を含む $-C(O)-3 \sim 14$ 員飽和、不飽和、または芳香族複素環、l) $-C(O)O-C_1 \sim 6$ アルキル、m) $-C(O)O-C_2 \sim 6$ アルケニル、n) $-C(O)O-C_2 \sim 6$ アルキニル、o) $-C(O)O-C_3 \sim 14$ 飽和、不飽和、または芳香族炭素環、ならびにp) 窒素、酸素、および硫黄からなる群より選択される1個または複数のヘテロ原子を含む $-C(O)O-3 \sim 14$ 員飽和、不飽和、または芳香族複素環からなる群より選択され、

ここでb)~p)のいずれかは1個または複数の R^5 基で置換されていてもよく;

R^5 は出現するごとに独立して、a) F、b) Cl、c) Br、d) I、e) $=O$ 、f) $=S$ 、g) $=NR^6$ 、h) $=NOR^6$ 、i) $=N-NR^6R^6$ 、j) $-CF_3$ 、k) $-OR^6$ 、l) $-CN$ 、m) $-NO_2$ 、n) $-NR^6R^6$ 、o) $-C(O)R^6$ 、p) $-C(O)OR^6$ 、q) $-OC(O)R^6$ 、r) $-C(O)NR^6R^6$ 、s) $-NR^6C(O)R^6$ 、t) $-OC(O)NR^6R^6$ 、u) $-NR^6C(O)OR^6$ 、v) $-NR^6C(O)NR^6R^6$ 、w) $-C(S)R^6$ 、x) $-C(S)OR^6$ 、y) $-OC(S)R^6$ 、z) $-C(S)NR^6R^6$ 、aa) $-NR^6C(S)R^6$ 、bb) $-OC(S)NR^6R^6$ 、cc) $-NR^6C(S)OR^6$ 、dd) $-NR^6C(S)NR^6R^6$ 、ee) $-NR^6C(NR^6)NR^6R^6$ 、ff) $-S(O)_pR^6$ 、gg) $-SO_2NR^6R^6$ 、およびhh) R^6 からなる群より選択され;

R^6 は出現するごとに独立して、a) H、b) $C_1 \sim 6$ アルキル、c) $C_2 \sim 6$ アルケニル、d) $C_2 \sim 6$ アルキニル、e) $C_3 \sim 14$ 飽和、不飽和、または芳香族炭素環、f) 窒素、酸素、および硫黄からなる群より選択される1個または複数のヘテロ原子を含む3~14員飽和、不飽和、または芳香族複素環、g) $-C(O)-C_1 \sim 6$ アルキル、h) $-C(O)-C_2 \sim 6$ アルケニル、i) $-C(O)-C_2 \sim 6$ アルキニル、j) $-C(O)-C_3 \sim 14$ 飽和、不飽和、または芳香族炭素環、k) 窒素、酸素、および硫黄からなる群より選択される1個または複数のヘテロ原子を含む $-C(O)-3 \sim 14$ 員飽和、不飽和、または芳香族複素環、l) $-C(O)O-C_1 \sim 6$ アルキル、m) $-C(O)O-C_2 \sim 6$ アルケニル、n) $-C(O)O-C_2 \sim 6$ アルキニル、o) $-C(O)O-C_3 \sim 14$ 飽和、不飽和、または芳香族炭素環、ならびにp) 窒素、酸素、および硫黄からなる群より選択される1個または複数のヘテロ原子を含む $-C(O)O-3 \sim 14$ 員飽和、不飽和、または芳香族複素環からなる群より選択され、

ここでb)~p)のいずれかは1個または複数の R^7 基で置換されていてもよく;

R^7 は出現するごとに独立して、a) F、b) Cl、c) Br、d) I、e) $=O$ 、f) $=S$ 、g) $=NR^8$ 、h) $=NOR^8$ 、i) $=N-NR^8R^8$ 、j) $-CF_3$ 、k) $-OR^8$ 、l) $-CN$ 、m) $-NO_2$ 、n) $-NR^8R^8$ 、o) $-C(O)R^8$ 、p) $-C(O)OR^8$ 、q) $-OC(O)R^8$ 、r) $-C(O)NR^8R^8$ 、s) $-NR^8C(O)R^8$ 、t) $-OC(O)NR^8R^8$ 、u) $-NR^8C(O)OR^8$ 、v) $-NR^8C(O)NR^8R^8$ 、w) $-C(S)R^8$ 、x) $-C(S)OR^8$ 、y) $-OC(S)R^8$ 、z) $-C(S)NR^8R^8$ 、aa) $-NR^8C(S)R^8$ 、bb) $-OC(S)NR^8R^8$ 、cc) $-NR^8C(S)OR^8$ 、dd) $-NR^8C(S)NR^8R^8$ 、ee) $-NR^8C(NR^8)NR^8R^8$ 、ff) $-S(O)_pR^8$ 、gg) $-SO_2NR^8R^8$ 、hh) $C_1 \sim 6$ アルキル、ii) $C_2 \sim 6$ アルケニル、jj) $C_2 \sim 6$ アルキニル、kk) $C_3 \sim 14$ 飽和、不飽和、または芳香族炭素環、ならびにll) 窒素、酸素、および硫黄からなる群より選択される1個または複数のヘテロ原子を含む3~14員飽和、不飽和、または芳香族複素環からなる群より選択され、

ここでhh)~ll)のいずれかは、 R^8 、F、Cl、Br、I、 $-CF_3$ 、 $-OR^8$ 、 $-SR^8$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^8R^8$ 、 $-C(O)R^8$ 、 $-C(O)OR^8$ 、 $-OC(O)R^8$ 、 $-C(O)NR^8R^8$ 、 $-NR^8C(O)R^8$ 、 $-OC(O)NR^8R^8$ 、 $-NR^8C(O)OR^8$ 、 $-NR^8C(O)NR^8R^8$ 、 $-C(S)R^8$ 、 $-C(S)OR^8$ 、 $-OC(S)R^8$ 、 $-C(S)NR^8R^8$ 、 $-NR^8C(S)R^8$ 、 $-OC(S)NR^8R^8$ 、 $-NR^8C(S)OR^8$ 、 $-NR^8C(S)NR^8R^8$ 、 $-NR^8C(NR^8)NR^8R^8$ 、 $-SO_2NR^8R^8$ 、および $-S(O)_pR^8$ からなる群より選択される1個または複数の部分で置換されていてもよく;

R^8 は出現するごとに独立して、a) H、b) $C_1 \sim 6$ アルキル、c) $C_2 \sim 6$ アルケニル、d) $C_2 \sim 6$ アルキニル、e) $C_3 \sim 14$ 飽和、不飽和、または芳香族炭素環、f) 窒素、酸素、および硫黄からなる群より選択される1個または複数のヘテロ原子を含む3~14員飽和、不飽和、また

10

20

30

40

50

は芳香族複素環、g) $-C(O)-C_{1\sim6}$ アルキル、h) $-C(O)-C_{2\sim6}$ アルケニル、i) $-C(O)-C_{2\sim6}$ アルキニル、j) $-C(O)-C_{3\sim14}$ 飽和、不飽和、または芳香族炭素環、k) 窒素、酸素、および硫黄からなる群より選択される1個または複数のヘテロ原子を含む $-C(O)-3\sim14$ 員飽和、不飽和、または芳香族複素環、l) $-C(O)O-C_{1\sim6}$ アルキル、m) $-C(O)O-C_{2\sim6}$ アルケニル、n) $-C(O)O-C_{2\sim6}$ アルキニル、o) $-C(O)O-C_{3\sim14}$ 飽和、不飽和、または芳香族炭素環、ならびにp) 窒素、酸素、および硫黄からなる群より選択される1個または複数のヘテロ原子を含む $-C(O)O-3\sim14$ 員飽和、不飽和、または芳香族複素環からなる群より選択され、

ここでb)～p)のいずれかは、F、Cl、Br、I、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-SH$ 、 $-SCH_3$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-C(O)CH_3$ 、 $-C(O)OCH_3$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-NHC(O)CH_3$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NHCH_3$ 、 $-SO_2N(CH_3)_2$ 、および $-S(O)_pCH_3$ からなる群より選択される1個または複数の部分で置換されていてもよく；

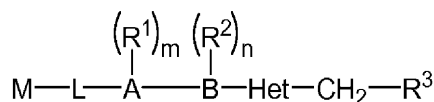
mは出現するごとに独立して、0、1、2、3、または4であり；

nは出現するごとに独立して、0、1、2、3、または4であり；かつ

pは出現するごとに独立して、0、1、または2である。

【0021】

別の局面において、本明細書では、患者においてアクネ菌、ガードネレラ菌、または黄色ブドウ球菌により引き起こされるかまたは媒介される皮膚感染症を処置する、予防する、またはその危険性を低減することにおける使用のための局所製剤を開示し、該製剤は、1つもしくは複数の皮膚科学的に許容される担体と、下記式を有する1つもしくは複数の化合物、またはその薬学的に許容される互変異性体、塩、エステル、もしくはプロドラッグとを含む；

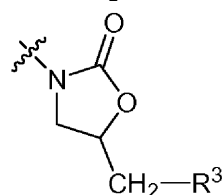


式中、

Aはフェニルであり；

Bはフェニルであり；

Het- CH_2-R^3 は



であり；

Mは、1個または複数の R^5 基で置換されていてもよい1個または複数の窒素ヘテロ原子を含む5員不飽和複素環であり、該複素環が窒素原子のみを含有し；

M-Lは $M-L^1-X-L^2$ であり、ここで

Xは出現するごとに独立して、a) $-NR^4-$ 、b) $-SO_2NR^4-$ からなる群より選択され；

L^1 は、a) $C_{1\sim6}$ アルキル、b) $C_{2\sim6}$ アルケニル、およびc) $C_{2\sim6}$ アルキニルからなる群より選択され、

ここでa)～c)のいずれかは、1個または複数の R^5 基で置換されていてもよく；かつ

L^2 は、a) $C_{1\sim6}$ アルキル、b) $C_{2\sim6}$ アルケニル、およびc) $C_{2\sim6}$ アルキニルからなる群より選択され、

ここでa)～c)のいずれかは、1個または複数の R^5 基で置換されていてもよく；

R^1 は出現するごとに独立して、a) F、b) Cl、c) Br、d)からなる群より選択され；

R^2 は出現するごとに独立して、a) F、b) Cl、c) Br、d)からなる群より選択され；

R^3 は $-NR^4C(O)R^4$ であり；

R^4 は出現するごとに独立して、a) H、b) $C_{1\sim6}$ アルキルからなる群より選択され；

R^5 は出現するごとに独立して、a) F、b) Cl、c) Br、d) I、e) $=O$ 、f) $=S$ 、g) $-CF_3$ 、h) $-CN$ 、i) $-NO_2$ 、j) $-NR^6R^6$ 、k) $-C(O)R^6$ 、l) $-C(O)NR^6R^6$ 、m) $-S(O)_pR^6$ 、およびn) R^6 から

10

20

30

40

50

なる群より選択され;

R^6 は出現するごとに独立してa) H、b) $C_1 \sim 6$ アルキル、c) $C_2 \sim 6$ アルケニル、d) $C_2 \sim 6$ アルキニルからなる群より選択され、

ここでb)~d)のいずれかは1個または複数の R^7 基で置換されていてもよく;

R^7 は出現するごとに独立して、a) F、b) Cl、c) Br、d) I、e) $=NR^8$ 、f) $-CF_3$ 、g) $-OR^8$ 、h) $-CN$ 、i) $-NO_2$ 、j) $-NR^8R^8$ 、k) $-C(O)R^8$ 、およびl) $-C(O)OR^8$ からなる群より選択され;

R^8 は出現するごとに独立して、a) H、b) $C_1 \sim 6$ アルキル、c) $C_2 \sim 6$ アルケニル、d) $C_2 \sim 6$ アルキニルからなる群より選択され、

ここでb)~d)のいずれかは、F、Cl、Br、I、 $-CF_3$ 、および-OHからなる群より選択される1個または複数の部分で置換されていてもよく;

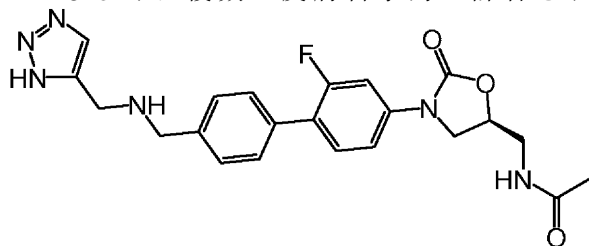
mは0、1、2、3、または4であり;

nは0、1、2、3、または4であり;かつ

pは出現するごとに独立して、0、1、または2である。

【0022】

別の局面において、本明細書では、患者においてアクネ菌、ガードネレラ菌、または黄色ブドウ球菌により引き起こされるかまたは媒介される皮膚感染症を処置する、予防する、またはその危険性を低減することにおける使用のための局所製剤を開示し、該製剤は、1つもしくは複数の皮膚科学的に許容される担体と、下記式:



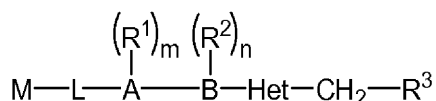
を有する化合物、またはその薬学的に許容される互変異性体、塩、エステル、もしくはプロドラッグとを含む。

【0023】

別の局面において、本明細書では、請求項32~39のいずれか一項に記載の局所製剤を薬学的有効量で投与する段階を含む、患者においてアクネ菌、ガードネレラ菌、または黄色ブドウ球菌により引き起こされるかまたは媒介される皮膚感染症を処置する、予防する、またはその危険性を低減する方法を開示する。

【0024】

別の局面において、本明細書では、患者においてアクネ菌、ガードネレラ菌、または黄色ブドウ球菌により引き起こされるかまたは媒介される皮膚感染症を処置する、予防する、またはその危険性を低減するための医薬の製造における、下記式を有する化合物、またはその薬学的に許容される互変異性体、塩、エステル、もしくはプロドラッグの使用を開示する:



式中、

Aはフェニル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、およびピリダジニルからなる群より選択され;

Bはフェニル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、およびピリダジニルからなる群より選択され;

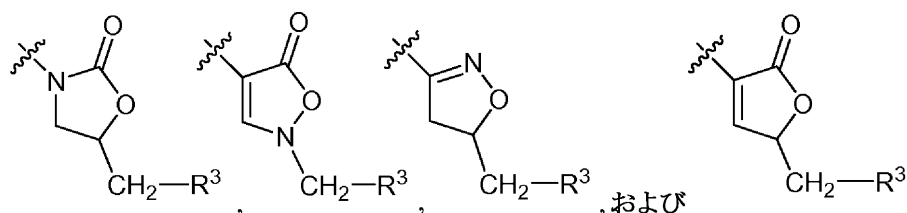
Het- CH_2-R^3 は

10

20

30

40



からなる群より選択され;

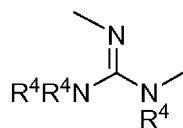
Mは、a) 飽和、不飽和、または芳香族 $C_3 \sim 14$ 炭素環、ならびにb) 窒素、酸素、および硫黄からなる群より選択される1個または複数のヘテロ原子を含有する飽和、不飽和、または芳香族3~14員複素環からなる群より選択され、

10

ここで、a) またはb) は1個または複数の R^5 基で置換されていてもよく;

M-Lは、a) M-X、b) $M-L^1$ 、c) $M-L^1-X$ 、d) $M-X-L^2$ 、e) $M-L^1-X-L^2$ 、f) $M-X-L^1-X-L^2$ 、g) $M-L^1-X-L^2-X$ 、h) $M-X-X$ 、i) $M-L^1-X-X$ 、j) $M-X-X-L^2$ 、およびk) $M-L^1-X-X-L^2$ からなる群より選択され、ここで

Xは出現するごとに独立して、a) $-O-$ 、b) $-NR^4-$ 、c) $-N(O)-$ 、d) $-N(OR^4)-$ 、e) $-S(O)_p-$ 、f) $-SO_2NR^4-$ 、g) $-NR^4SO_2-$ 、h) $-NR^4-N=$ 、i) $=N-NR^4-$ 、j) $-O-N=$ 、k) $=N-O-$ 、l) $-N=$ 、m) $=N-$ 、n) $-NR^4-NR^4-$ 、o) $-NR^4C(O)O-$ 、p) $-OC(O)NR^4-$ 、q) $-NR^4C(O)NR^4-$ 、r) $-NR^4C(NR^4)NR^4-$ 、およびs)



20

からなる群より選択され;

L^1 は、a) $C_1 \sim 6$ アルキル、b) $C_2 \sim 6$ アルケニル、およびc) $C_2 \sim 6$ アルキニルからなる群より選択され、

ここでa)~c)のいずれかは1個または複数の R^5 基で置換されていてもよく;

L^2 は、a) $C_1 \sim 6$ アルキル、b) $C_2 \sim 6$ アルケニル、およびc) $C_2 \sim 6$ アルキニルからなる群より選択され、

ここでa)~c)のいずれかは1個または複数の R^5 基で置換されていてもよく;

R^1 は出現するごとに独立して、a) F、b) Cl、c) Br、d) I、e) $-CF_3$ 、f) $-OR^4$ 、g) $-CN$ 、h) $-NO_2$ 、i) $-NR^4R^4$ 、j) $-C(O)R^4$ 、k) $-C(O)OR^4$ 、l) $-OC(O)R^4$ 、m) $-C(O)NR^4R^4$ 、n) $-NR^4C(O)R^4$ 、o) $-OC(O)NR^4R^4$ 、p) $-NR^4C(O)OR^4$ 、q) $-NR^4C(O)NR^4R^4$ 、r) $-C(S)R^4$ 、s) $-C(S)OR^4$ 、t) $-OC(S)R^4$ 、u) $-C(S)NR^4R^4$ 、v) $-NR^4C(S)R^4$ 、w) $-OC(S)NR^4R^4$ 、x) $-NR^4C(S)OR^4$ 、y) $-NR^4C(S)NR^4R^4$ 、z) $-NR^4C(NR^4)NR^4R^4$ 、aa) $-S(O)_pR^4$ 、bb) $-SO_2NR^4R^4$ 、およびcc) R^4 からなる群より選択され;

30

R^2 は出現するごとに独立して、a) F、b) Cl、c) Br、d) I、e) $-CF_3$ 、f) $-OR^4$ 、g) $-CN$ 、h) $-NO_2$ 、i) $-NR^4R^4$ 、j) $-C(O)R^4$ 、k) $-C(O)OR^4$ 、l) $-OC(O)R^4$ 、m) $-C(O)NR^4R^4$ 、n) $-NR^4C(O)R^4$ 、o) $-OC(O)NR^4R^4$ 、p) $-NR^4C(O)OR^4$ 、q) $-NR^4C(O)NR^4R^4$ 、r) $-C(S)R^4$ 、s) $-C(S)OR^4$ 、t) $-OC(S)R^4$ 、u) $-C(S)NR^4R^4$ 、v) $-NR^4C(S)R^4$ 、w) $-OC(S)NR^4R^4$ 、x) $-NR^4C(S)OR^4$ 、y) $-NR^4C(S)NR^4R^4$ 、z) $-NR^4C(NR^4)NR^4R^4$ 、aa) $-S(O)_pR^4$ 、bb) $-SO_2NR^4R^4$ 、およびcc) R^4 からなる群より選択され;

40

R^3 は、a) $-OR^4$ 、b) $-NR^4R^4$ 、c) $-C(O)R^4$ 、d) $-C(O)OR^4$ 、e) $-OC(O)R^4$ 、f) $-C(O)NR^4R^4$ 、g) $-NR^4C(O)R^4$ 、h) $-OC(O)NR^4R^4$ 、i) $-NR^4C(O)OR^4$ 、j) $-NR^4C(O)NR^4R^4$ 、k) $-C(S)R^4$ 、l) $-C(S)OR^4$ 、m) $-OC(S)R^4$ 、n) $-C(S)NR^4R^4$ 、o) $-NR^4C(S)R^4$ 、p) $-OC(S)NR^4R^4$ 、q) $-NR^4C(S)OR^4$ 、r) $-NR^4C(S)NR^4R^4$ 、s) $-NR^4C(NR^4)NR^4R^4$ 、t) $-S(O)_pR^4$ 、u) $-SO_2NR^4R^4$ 、およびv) R^4 からなる群より選択され;

R^4 は出現するごとに独立して、a) H、b) $C_1 \sim 6$ アルキル、c) $C_2 \sim 6$ アルケニル、d) $C_2 \sim 6$ アルキニル、e) $C_3 \sim 14$ 飽和、不飽和、または芳香族炭素環、f) 窒素、酸素、および硫黄からなる群より選択される1個または複数のヘテロ原子を含む3~14員飽和、不飽和、または芳香族複素環、g) $-C(O)-C_1 \sim 6$ アルキル、h) $-C(O)-C_2 \sim 6$ アルケニル、i) $-C(O)-C_2 \sim 6$

50

アルキニル、j) $-C(O)-C_{3\sim 14}$ 飽和、不飽和、または芳香族炭素環、k) 窒素、酸素、および硫黄からなる群より選択される1個または複数のヘテロ原子を含む $-C(O)-3\sim 14$ 員飽和、不飽和、または芳香族複素環、l) $-C(O)O-C_{1\sim 6}$ アルキル、m) $-C(O)O-C_{2\sim 6}$ アルケニル、n) $-C(O)O-C_{2\sim 6}$ アルキニル、o) $-C(O)O-C_{3\sim 14}$ 飽和、不飽和、または芳香族炭素環、ならびに p) 窒素、酸素、および硫黄からなる群より選択される1個または複数のヘテロ原子を含む $-C(O)O-3\sim 14$ 員飽和、不飽和、または芳香族複素環からなる群より選択され、

ここで b)～p) のいずれかは1個または複数の R^5 基で置換されていてもよく；

R^5 は出現するごとに独立して、a) F、b) Cl、c) Br、d) I、e) =O、f) =S、g) =NR⁶、h) =NOR⁶、i) =N-NR⁶R⁶、j) $-CF_3$ 、k) $-OR^6$ 、l) $-CN$ 、m) $-NO_2$ 、n) $-NR^6R^6$ 、o) $-C(O)R^6$ 、p) $-C(O)OR^6$ 、q) $-OC(O)R^6$ 、r) $-C(O)NR^6R^6$ 、s) $-NR^6C(O)R^6$ 、t) $-OC(O)NR^6R^6$ 、u) $-NR^6C(O)OR^6$ 、v) $-NR^6C(O)NR^6R^6$ 、w) $-C(S)R^6$ 、x) $-C(S)OR^6$ 、y) $-OC(S)R^6$ 、z) $-C(S)NR^6R^6$ 、aa) $-NR^6C(S)R^6$ 、bb) $-OC(S)NR^6R^6$ 、cc) $-NR^6C(S)OR^6$ 、dd) $-NR^6C(S)NR^6R^6$ 、ee) $-NR^6C(NR^6)NR^6R^6$ 、ff) $-S(O)_pR^6$ 、gg) $-SO_2NR^6R^6$ 、および hh) R^6 からなる群より選択され；

R^6 は出現するごとに独立して、a) H、b) $C_{1\sim 6}$ アルキル、c) $C_{2\sim 6}$ アルケニル、d) $C_{2\sim 6}$ アルキニル、e) $C_{3\sim 14}$ 飽和、不飽和、または芳香族炭素環、f) 窒素、酸素、および硫黄からなる群より選択される1個または複数のヘテロ原子を含む3～14員飽和、不飽和、または芳香族複素環、g) $-C(O)-C_{1\sim 6}$ アルキル、h) $-C(O)-C_{2\sim 6}$ アルケニル、i) $-C(O)-C_{2\sim 6}$ アルキニル、j) $-C(O)-C_{3\sim 14}$ 飽和、不飽和、または芳香族炭素環、k) 窒素、酸素、および硫黄からなる群より選択される1個または複数のヘテロ原子を含む $-C(O)-3\sim 14$ 員飽和、不飽和、または芳香族複素環、l) $-C(O)O-C_{1\sim 6}$ アルキル、m) $-C(O)O-C_{2\sim 6}$ アルケニル、n) $-C(O)O-C_{2\sim 6}$ アルキニル、o) $-C(O)O-C_{3\sim 14}$ 飽和、不飽和、または芳香族炭素環、ならびに p) 窒素、酸素、および硫黄からなる群より選択される1個または複数のヘテロ原子を含む $-C(O)O-3\sim 14$ 員飽和、不飽和、または芳香族複素環からなる群より選択され、

ここで b)～p) のいずれかは1個または複数の R^7 基で置換されていてもよく；

R^7 は出現するごとに独立して、a) F、b) Cl、c) Br、d) I、e) =O、f) =S、g) =NR⁸、h) =NOR⁸、i) =N-NR⁸R⁸、j) $-CF_3$ 、k) $-OR^8$ 、l) $-CN$ 、m) $-NO_2$ 、n) $-NR^8R^8$ 、o) $-C(O)R^8$ 、p) $-C(O)OR^8$ 、q) $-OC(O)R^8$ 、r) $-C(O)NR^8R^8$ 、s) $-NR^8C(O)R^8$ 、t) $-OC(O)NR^8R^8$ 、u) $-NR^8C(O)OR^8$ 、v) $-NR^8C(O)NR^8R^8$ 、w) $-C(S)R^8$ 、x) $-C(S)OR^8$ 、y) $-OC(S)R^8$ 、z) $-C(S)NR^8R^8$ 、aa) $-NR^8C(S)R^8$ 、bb) $-OC(S)NR^8R^8$ 、cc) $-NR^8C(S)OR^8$ 、dd) $-NR^8C(S)NR^8R^8$ 、ee) $-NR^8C(NR^8)NR^8R^8$ 、ff) $-S(O)_pR^8$ 、gg) $-SO_2NR^8R^8$ 、hh) $C_{1\sim 6}$ アルキル、ii) $C_{2\sim 6}$ アルケニル、jj) $C_{2\sim 6}$ アルキニル、kk) $C_{3\sim 14}$ 飽和、不飽和、または芳香族炭素環、ならびに ll) 窒素、酸素、および硫黄からなる群より選択される1個または複数のヘテロ原子を含む3～14員飽和、不飽和、または芳香族複素環からなる群より選択され、

ここで hh)～ll) のいずれかは、 R^8 、F、Cl、Br、I、 $-CF_3$ 、 $-OR^8$ 、 $-SR^8$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^8R^8$ 、 $-C(O)R^8$ 、 $-C(O)OR^8$ 、 $-OC(O)R^8$ 、 $-C(O)NR^8R^8$ 、 $-NR^8C(O)R^8$ 、 $-OC(O)NR^8R^8$ 、 $-NR^8C(O)OR^8$ 、 $-NR^8C(O)NR^8R^8$ 、 $-C(S)R^8$ 、 $-C(S)OR^8$ 、 $-OC(S)R^8$ 、 $-C(S)NR^8R^8$ 、 $-NR^8C(S)R^8$ 、 $-OC(S)NR^8R^8$ 、 $-NR^8C(S)OR^8$ 、 $-NR^8C(S)NR^8R^8$ 、 $-NR^8C(NR^8)NR^8R^8$ 、 $-SO_2NR^8R^8$ 、および $-S(O)_pR^8$ からなる群より選択される1個または複数の部分で置換されていてもよく；

R^8 は出現するごとに独立して、a) H、b) $C_{1\sim 6}$ アルキル、c) $C_{2\sim 6}$ アルケニル、d) $C_{2\sim 6}$ アルキニル、e) $C_{3\sim 14}$ 飽和、不飽和、または芳香族炭素環、f) 窒素、酸素、および硫黄からなる群より選択される1個または複数のヘテロ原子を含む3～14員飽和、不飽和、または芳香族複素環、g) $-C(O)-C_{1\sim 6}$ アルキル、h) $-C(O)-C_{2\sim 6}$ アルケニル、i) $-C(O)-C_{2\sim 6}$ アルキニル、j) $-C(O)-C_{3\sim 14}$ 飽和、不飽和、または芳香族炭素環、k) 窒素、酸素、および硫黄からなる群より選択される1個または複数のヘテロ原子を含む $-C(O)-3\sim 14$ 員飽和、不飽和、または芳香族複素環、l) $-C(O)O-C_{1\sim 6}$ アルキル、m) $-C(O)O-C_{2\sim 6}$ アルケニル、n) $-C(O)O-C_{2\sim 6}$ アルキニル、o) $-C(O)O-C_{3\sim 14}$ 飽和、不飽和、または芳香族炭素環、ならびに p) 窒素、酸素、および硫黄からなる群より選択される1個または複数のヘテロ原子を含む $-C(O)O-3\sim 14$ 員飽和、不飽和、または芳香族複素環からなる群より選択され、

ここで b)～p) のいずれかは、F、Cl、Br、I、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-SH$ 、 $-SCH_3$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-C(O)CH_3$ 、 $-C(O)OCH_3$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-NHC(O)CH_3$ 、 $-SO_2NH_2$ 、-

SO_2NHCH_3 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、および $-\text{S}(\text{O})_p\text{CH}_3$ からなる群より選択される1個または複数の部分で置換されていてもよく；

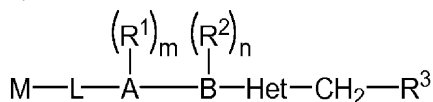
mは出現するごとに独立して、0、1、2、3、または4であり；

nは出現するごとに独立して、0、1、2、3、または4であり；かつ

pは出現するごとに独立して、0、1、または2である。

【0025】

別の局面において、本明細書では、患者においてアクネ菌、ガードネレラ菌、または黄色ブドウ球菌により引き起こされるかまたは媒介される皮膚感染症を処置する、予防する、またはその危険性を低減するための医薬の製造における、下記式を有する化合物、またはその薬学的に許容される互変異性体、塩、エステル、もしくはプロドラッグの使用を開示する：

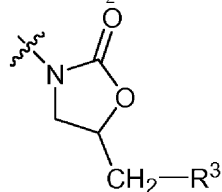


式中、

Aはフェニルであり；

Bはフェニルであり；

Het-CH₂-R³は



であり；

Mは、1個または複数のR⁵基で置換されていてもよい1個または複数の窒素ヘテロ原子を含有する5員不飽和複素環であり、該複素環が窒素原子のみを含有し；

M-LはM-L¹-X-L²であり、ここで

Xは出現するごとに独立して、a) -NR⁴-、b) -SO₂NR⁴-からなる群より選択され；

L¹は、a) C₁~₆アルキル、b) C₂~₆アルケニル、およびc) C₂~₆アルキニルからなる群より選択され、

ここでa)~c)のいずれかは、1個または複数のR⁵基で置換されていてもよく；かつ

L²は、a) C₁~₆アルキル、b) C₂~₆アルケニル、およびc) C₂~₆アルキニルからなる群より選択され、

ここでa)~c)のいずれかは、1個または複数のR⁵基で置換されていてもよく；

R¹は出現するごとに独立して、a) F、b) Cl、c) Br、d) からなる群より選択され；

R²は出現するごとに独立して、a) F、b) Cl、c) Br、d) からなる群より選択され；

R³は-NR⁴C(O)R⁴であり；

R⁴は出現するごとに独立して、a) H、b) C₁~₆アルキルからなる群より選択され；

R⁵は出現するごとに独立して、a) F、b) Cl、c) Br、d) I、e) =O、f) =S、g) -CF₃、h) -CN、i) -NO₂、j) -NR⁶R⁶、k) -C(O)R⁶、l) -C(O)NR⁶R⁶、m) -S(O)_pR⁶、およびn) R⁶からなる群より選択され；

R⁶は出現するごとに独立してa) H、b) C₁~₆アルキル、c) C₂~₆アルケニル、d) C₂~₆アルキニルからなる群より選択され、

ここでb)~d)のいずれかは1個または複数のR⁷基で置換されていてもよく；

R⁷は出現するごとに独立して、a) F、b) Cl、c) Br、d) I、e) =NR⁸、f) -CF₃、g) -OR⁸、h) -CN、i) -NO₂、j) -NR⁸R⁸、k) -C(O)R⁸、およびl) -C(O)OR⁸からなる群より選択され；

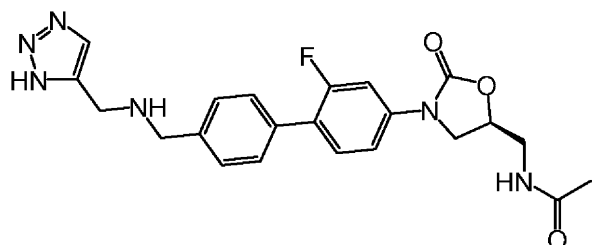
R⁸は出現するごとに独立して、a) H、b) C₁~₆アルキル、c) C₂~₆アルケニル、d) C₂~₆アルキニルからなる群より選択され、

ここでb)~d)のいずれかは、F、Cl、Br、I、-CF₃、および-OHからなる群より選択され

る1個または複数の部分で置換されていてもよく；
 mは0、1、2、3、または4であり；
 nは0、1、2、3、または4であり；かつ
 pは出現するごとに独立して、0、1、または2である。

【0026】

別の局面において、本明細書では、患者においてアクネ菌、ガードネレラ菌、または黄色ブドウ球菌により引き起こされるかまたは媒介される皮膚感染症を処置する、予防する、またはその危険性を低減するための医薬の製造における、下記式：



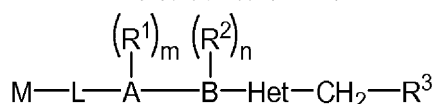
10

を有する化合物、またはその薬学的に許容される互変異性体、塩、エステル、もしくはプロドラッグの使用を開示する。

【0027】

別の局面において、本明細書では、患者においてアクネ菌、ガードネレラ菌、または黄色ブドウ球菌により引き起こされるかまたは媒介される皮膚感染症を処置する、予防する、またはその危険性を低減するための、下記式を有する化合物、またはその薬学的に許容される互変異性体、塩、エステル、もしくはプロドラッグの使用を開示する：

20



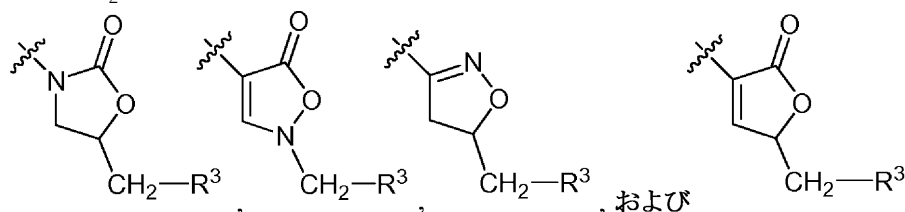
式中、

Aはフェニル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、およびピリダジニルからなる群より選択され；

Bはフェニル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、およびピリダジニルからなる群より選択され；

30

Het-CH₂-R³は



からなる群より選択され；

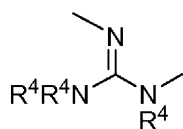
Mは、a) 飽和、不飽和、または芳香族C₃~₁₄炭素環、ならびにb) 窒素、酸素、および硫黄からなる群より選択される1個または複数のヘテロ原子を含有する飽和、不飽和、または芳香族3~14員複素環からなる群より選択され、

40

ここで、a) またはb) は1個または複数のR⁵基で置換されていてもよく；

M-Lは、a) M-X、b) M-L¹、c) M-L¹-X、d) M-X-L²、e) M-L¹-X-L²、f) M-X-L¹-X-L²、g) M-L¹-X-L²-X、h) M-X-X-、i) M-L¹-X-X-、j) M-X-X-L²、およびk) M-L¹-X-X-L²からなる群より選択され、ここで

Xは出現するごとに独立して、a) -O-、b) -NR⁴-、c) -N(O)-、d) -N(OR⁴)-、e) -S(O)_p-、f) -SO₂NR⁴-、g) -NR⁴SO₂-、h) -NR⁴-N=、i) =N-NR⁴-、j) -O-N=、k) =N-O-、l) -N=、m) =N-、n) -NR⁴-NR⁴-、o) -NR⁴C(O)O-、p) -OC(O)NR⁴-、q) -NR⁴C(O)NR⁴-、r) -NR⁴C(NR⁴)NR⁴-、およびs)



からなる群より選択され;

L^1 は、a) $C_1 \sim 6$ アルキル、b) $C_2 \sim 6$ アルケニル、およびc) $C_2 \sim 6$ アルキニルからなる群より選択され、

ここでa)～c)のいずれかは1個または複数の R^5 基で置換されていてもよく;

L^2 は、a) $C_1 \sim 6$ アルキル、b) $C_2 \sim 6$ アルケニル、およびc) $C_2 \sim 6$ アルキニルからなる群より選択され、

ここでa)～c)のいずれかは1個または複数の R^5 基で置換されていてもよく;

R^1 は出現するごとに独立して、a) F、b) Cl、c) Br、d) I、e) $-CF_3$ 、f) $-OR^4$ 、g) $-CN$ 、h) $-NO_2$ 、i) $-NR^4R^4$ 、j) $-C(O)R^4$ 、k) $-C(O)OR^4$ 、l) $-OC(O)R^4$ 、m) $-C(O)NR^4R^4$ 、n) $-NR^4C(O)R^4$ 、o) $-OC(O)NR^4R^4$ 、p) $-NR^4C(O)OR^4$ 、q) $-NR^4C(O)NR^4R^4$ 、r) $-C(S)R^4$ 、s) $-C(S)OR^4$ 、t) $-OC(S)R^4$ 、u) $-C(S)NR^4R^4$ 、v) $-NR^4C(S)R^4$ 、w) $-OC(S)NR^4R^4$ 、x) $-NR^4C(S)OR^4$ 、y) $-NR^4C(S)NR^4R^4$ 、z) $-NR^4C(NR^4)NR^4R^4$ 、aa) $-S(O)_pR^4$ 、bb) $-SO_2NR^4R^4$ 、およびcc) R^4 からなる群より選択され;

R^2 は出現するごとに独立して、a) F、b) Cl、c) Br、d) I、e) $-CF_3$ 、f) $-OR^4$ 、g) $-CN$ 、h) $-NO_2$ 、i) $-NR^4R^4$ 、j) $-C(O)R^4$ 、k) $-C(O)OR^4$ 、l) $-OC(O)R^4$ 、m) $-C(O)NR^4R^4$ 、n) $-NR^4C(O)R^4$ 、o) $-OC(O)NR^4R^4$ 、p) $-NR^4C(O)OR^4$ 、q) $-NR^4C(O)NR^4R^4$ 、r) $-C(S)R^4$ 、s) $-C(S)OR^4$ 、t) $-OC(S)R^4$ 、u) $-C(S)NR^4R^4$ 、v) $-NR^4C(S)R^4$ 、w) $-OC(S)NR^4R^4$ 、x) $-NR^4C(S)OR^4$ 、y) $-NR^4C(S)NR^4R^4$ 、z) $-NR^4C(NR^4)NR^4R^4$ 、aa) $-S(O)_pR^4$ 、bb) $-SO_2NR^4R^4$ 、およびcc) R^4 からなる群より選択され;

R^3 は、a) $-OR^4$ 、b) $-NR^4R^4$ 、c) $-C(O)R^4$ 、d) $-C(O)OR^4$ 、e) $-OC(O)R^4$ 、f) $-C(O)NR^4R^4$ 、g) $-NR^4C(O)R^4$ 、h) $-OC(O)NR^4R^4$ 、i) $-NR^4C(O)OR^4$ 、j) $-NR^4C(O)NR^4R^4$ 、k) $-C(S)R^4$ 、l) $-C(S)OR^4$ 、m) $-OC(S)R^4$ 、n) $-C(S)NR^4R^4$ 、o) $-NR^4C(S)R^4$ 、p) $-OC(S)NR^4R^4$ 、q) $-NR^4C(S)OR^4$ 、r) $-NR^4C(S)NR^4R^4$ 、s) $-NR^4C(NR^4)NR^4R^4$ 、t) $-S(O)_pR^4$ 、u) $-SO_2NR^4R^4$ 、およびv) R^4 からなる群より選択され;

R^4 は出現するごとに独立して、a) H、b) $C_1 \sim 6$ アルキル、c) $C_2 \sim 6$ アルケニル、d) $C_2 \sim 6$ アルキニル、e) $C_3 \sim 14$ 飽和、不飽和、または芳香族炭素環、f) 窒素、酸素、および硫黄からなる群より選択される1個または複数のヘテロ原子を含む3～14員飽和、不飽和、または芳香族複素環、g) $-C(O)-C_1 \sim 6$ アルキル、h) $-C(O)-C_2 \sim 6$ アルケニル、i) $-C(O)-C_2 \sim 6$ アルキニル、j) $-C(O)-C_3 \sim 14$ 飽和、不飽和、または芳香族炭素環、k) 窒素、酸素、および硫黄からなる群より選択される1個または複数のヘテロ原子を含む $-C(O)-3 \sim 14$ 員飽和、不飽和、または芳香族複素環、l) $-C(O)O-C_1 \sim 6$ アルキル、m) $-C(O)O-C_2 \sim 6$ アルケニル、n) $-C(O)O-C_2 \sim 6$ アルキニル、o) $-C(O)O-C_3 \sim 14$ 飽和、不飽和、または芳香族炭素環、ならびにp) 窒素、酸素、および硫黄からなる群より選択される1個または複数のヘテロ原子を含む $-C(O)O-3 \sim 14$ 員飽和、不飽和、または芳香族複素環からなる群より選択され、

ここでb)～p)のいずれかは1個または複数の R^5 基で置換されていてもよく;

R^5 は出現するごとに独立して、a) F、b) Cl、c) Br、d) I、e) $=O$ 、f) $=S$ 、g) $=NR^6$ 、h) $=NOR^6$ 、i) $=N-NR^6R^6$ 、j) $-CF_3$ 、k) $-OR^6$ 、l) $-CN$ 、m) $-NO_2$ 、n) $-NR^6R^6$ 、o) $-C(O)R^6$ 、p) $-C(O)OR^6$ 、q) $-OC(O)R^6$ 、r) $-C(O)NR^6R^6$ 、s) $-NR^6C(O)R^6$ 、t) $-OC(O)NR^6R^6$ 、u) $-NR^6C(O)OR^6$ 、v) $-NR^6C(O)NR^6R^6$ 、w) $-C(S)R^6$ 、x) $-C(S)OR^6$ 、y) $-OC(S)R^6$ 、z) $-C(S)NR^6R^6$ 、aa) $-NR^6C(S)R^6$ 、bb) $-OC(S)NR^6R^6$ 、cc) $-NR^6C(S)OR^6$ 、dd) $-NR^6C(S)NR^6R^6$ 、ee) $-NR^6C(NR^6)NR^6R^6$ 、ff) $-S(O)_pR^6$ 、gg) $-SO_2NR^6R^6$ 、およびhh) R^6 からなる群より選択され;

R^6 は出現するごとに独立して、a) H、b) $C_1 \sim 6$ アルキル、c) $C_2 \sim 6$ アルケニル、d) $C_2 \sim 6$ アルキニル、e) $C_3 \sim 14$ 飽和、不飽和、または芳香族炭素環、f) 窒素、酸素、および硫黄からなる群より選択される1個または複数のヘテロ原子を含む3～14員飽和、不飽和、または芳香族複素環、g) $-C(O)-C_1 \sim 6$ アルキル、h) $-C(O)-C_2 \sim 6$ アルケニル、i) $-C(O)-C_2 \sim 6$ アルキニル、j) $-C(O)-C_3 \sim 14$ 飽和、不飽和、または芳香族炭素環、k) 窒素、酸素、およ

10

20

30

40

50

び硫黄からなる群より選択される1個または複数のヘテロ原子を含む-C(O)-3~14員飽和、不飽和、または芳香族複素環、l) -C(O)O-C₁~₆アルキル、m) -C(O)O-C₂~₆アルケニル、n) -C(O)O-C₂~₆アルキニル、o) -C(O)O-C₃~₁₄飽和、不飽和、または芳香族炭素環、ならびにp) 窒素、酸素、および硫黄からなる群より選択される1個または複数のヘテロ原子を含む-C(O)O-3~14員飽和、不飽和、または芳香族複素環からなる群より選択され、

ここでb)~p)のいずれかは1個または複数のR⁷基で置換されていてもよく；

R⁷は出現するごとに独立して、a) F、b) Cl、c) Br、d) I、e) =O、f) =S、g) =NR⁸、h) =NOR⁸、i) =N-NR⁸R⁸、j) -CF₃、k) -OR⁸、l) -CN、m) -NO₂、n) -NR⁸R⁸、o) -C(O)R⁸、p) -C(O)OR⁸、q) -OC(O)R⁸、r) -C(O)NR⁸R⁸、s) -NR⁸C(O)R⁸、t) -OC(O)NR⁸R⁸、u) -NR⁸C(O)OR⁸、v) -NR⁸C(O)NR⁸R⁸、w) -C(S)R⁸、x) -C(S)OR⁸、y) -OC(S)R⁸、z) -C(S)NR⁸R⁸、aa) -NR⁸C(S)R⁸、bb) -OC(S)NR⁸R⁸、cc) -NR⁸C(S)OR⁸、dd) -NR⁸C(S)NR⁸R⁸、ee) -NR⁸C(NR⁸)NR⁸R⁸、ff) -S(O)_pR⁸、gg) -SO₂NR⁸R⁸、hh) C₁~₆アルキル、ii) C₂~₆アルケニル、jj) C₂~₆アルキニル、kk) C₃~₁₄飽和、不飽和、または芳香族炭素環、ならびにll) 窒素、酸素、および硫黄からなる群より選択される1個または複数のヘテロ原子を含む3~14員飽和、不飽和、または芳香族複素環からなる群より選択され、

10

ここでhh)~ll)のいずれかは、R⁸、F、Cl、Br、I、-CF₃、-OR⁸、-SR⁸、-CN、-NO₂、-NR⁸R⁸、-C(O)R⁸、-C(O)OR⁸、-OC(O)R⁸、-C(O)NR⁸R⁸、-NR⁸C(O)R⁸、-OC(O)NR⁸R⁸、-NR⁸C(O)OR⁸、-NR⁸C(O)NR⁸R⁸、-C(S)R⁸、-C(S)OR⁸、-OC(S)R⁸、-C(S)NR⁸R⁸、-NR⁸C(S)R⁸、-OC(S)NR⁸R⁸、-NR⁸C(S)OR⁸、-NR⁸C(S)NR⁸R⁸、-NR⁸C(NR⁸)NR⁸R⁸、-SO₂NR⁸R⁸、および-S(O)_pR⁸からなる群より選択される1個または複数の部分で置換されていてもよく；

20

R⁸は出現するごとに独立して、a) H、b) C₁~₆アルキル、c) C₂~₆アルケニル、d) C₂~₆アルキニル、e) C₃~₁₄飽和、不飽和、または芳香族炭素環、f) 窒素、酸素、および硫黄からなる群より選択される1個または複数のヘテロ原子を含む3~14員飽和、不飽和、または芳香族複素環、g) -C(O)-C₁~₆アルキル、h) -C(O)-C₂~₆アルケニル、i) -C(O)-C₂~₆アルキニル、j) -C(O)-C₃~₁₄飽和、不飽和、または芳香族炭素環、k) 窒素、酸素、および硫黄からなる群より選択される1個または複数のヘテロ原子を含む-C(O)-3~14員飽和、不飽和、または芳香族複素環、l) -C(O)O-C₁~₆アルキル、m) -C(O)O-C₂~₆アルケニル、n) -C(O)O-C₂~₆アルキニル、o) -C(O)O-C₃~₁₄飽和、不飽和、または芳香族炭素環、ならびにp) 窒素、酸素、および硫黄からなる群より選択される1個または複数のヘテロ原子を含む-C(O)O-3~14員飽和、不飽和、または芳香族複素環からなる群より選択され、

30

ここでb)~p)のいずれかは、F、Cl、Br、I、-CF₃、-OH、-OCH₃、-SH、-SCH₃、-CN、-NO₂、-NH₂、-NHCH₃、-N(CH₃)₂、-C(O)CH₃、-C(O)OCH₃、-C(O)NH₂、-NHC(O)CH₃、-SO₂NH₂、-SO₂NHCH₃、-SO₂N(CH₃)₂、および-S(O)_pCH₃からなる群より選択される1個または複数の部分で置換されていてもよく；

mは出現するごとに独立して、0、1、2、3、または4であり；

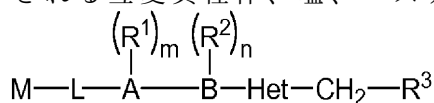
nは出現するごとに独立して、0、1、2、3、または4であり；かつ

pは出現するごとに独立して、0、1、または2である。

【0028】

別の局面において、本明細書では、患者においてアクネ菌、ガードネレラ菌、または黄色ブドウ球菌により引き起こされるかまたは媒介される皮膚感染症を処置する、予防する、またはその危険性を低減するための、下記式を有する化合物、またはその薬学的に許容される互変異性体、塩、エステル、もしくはプロドラッグの使用を開示する；

40

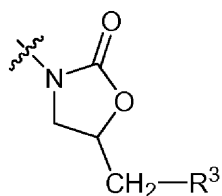


式中、

Aはフェニルであり；

Bはフェニルであり；

Het-CH₂-R³は



であり;

Mは、1個または複数の R^5 基で置換されていてもよい1個または複数の窒素ヘテロ原子を含有する5員不飽和複素環であり、該複素環が窒素原子のみを含有し;

M-LはM-L¹-X-L²であり、ここで

Xは出現するごとに独立して、a) $-NR^4-$ 、b) $-SO_2NR^4-$ からなる群より選択され;

10

L¹は、a) $C_1 \sim 6$ アルキル、b) $C_2 \sim 6$ アルケニル、およびc) $C_2 \sim 6$ アルキニルからなる群より選択され、

ここでa)～c)のいずれかは、1個または複数の R^5 基で置換されていてもよく;かつ

L²は、a) $C_1 \sim 6$ アルキル、b) $C_2 \sim 6$ アルケニル、およびc) $C_2 \sim 6$ アルキニルからなる群より選択され、

ここでa)～c)のいずれかは、1個または複数の R^5 基で置換されていてもよく;

R¹は出現するごとに独立して、a) F、b) Cl、c) Br、d)からなる群より選択され;

R²は出現するごとに独立して、a) F、b) Cl、c) Br、d)からなる群より選択され;

R³は $-NR^4C(O)R^4$ であり;

R⁴は出現するごとに独立して、a) H、b) $C_1 \sim 6$ アルキルからなる群より選択され;

20

R⁵は出現するごとに独立して、a) F、b) Cl、c) Br、d) I、e) $=O$ 、f) $=S$ 、g) $-CF_3$ 、h) $-CN$ 、i) $-NO_2$ 、j) $-NR^6R^6$ 、k) $-C(O)R^6$ 、l) $-C(O)NR^6R^6$ 、m) $-S(O)_pR^6$ 、およびn) R^6 からなる群より選択され;

R⁶は出現するごとに独立してa) H、b) $C_1 \sim 6$ アルキル、c) $C_2 \sim 6$ アルケニル、d) $C_2 \sim 6$ アルキニルからなる群より選択され、

ここでb)～d)のいずれかは1個または複数の R^7 基で置換されていてもよく;

R⁷は出現するごとに独立して、a) F、b) Cl、c) Br、d) I、e) $=NR^8$ 、f) $-CF_3$ 、g) $-OR^8$ 、h) $-CN$ 、i) $-NO_2$ 、j) $-NR^8R^8$ 、k) $-C(O)R^8$ 、およびl) $-C(O)OR^8$ からなる群より選択され;

R⁸は出現するごとに独立して、a) H、b) $C_1 \sim 6$ アルキル、c) $C_2 \sim 6$ アルケニル、d) $C_2 \sim 6$ アルキニルからなる群より選択され、

30

ここでb)～d)のいずれかは、F、Cl、Br、I、 $-CF_3$ 、および $-OH$ からなる群より選択される1個または複数の部分で置換されていてもよく;

mは0、1、2、3、または4であり;

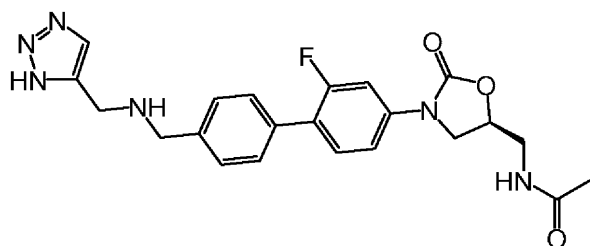
nは0、1、2、3、または4であり;かつ

pは出現するごとに独立して、0、1、または2である。

【0029】

別の局面において、本明細書では、患者においてアクネ菌、ガードネレラ菌、または黄色ブドウ球菌により引き起こされるかまたは媒介される皮膚感染症を処置する、予防する、またはその危険性を低減するための、下記式:

40



を有する化合物、またはその薬学的に許容される互変異性体、塩、エステル、もしくはプロドラッグの使用を開示する。

【0030】

50

本発明の前述のおよび他の局面および態様は、以下の詳細な説明および特許請求の範囲を参照することでより完全に理解することができる。

【図面の簡単な説明】

【0031】

【図1】経時的平均体重により示される長期ラット試験におけるラデゾリド(radezolid)の安全性を示す。

【図2】経時的平均体重により示される長期ラット試験におけるリネゾリドの安全性を示す。

【図3】ラデゾリドで処置される際の経時的な囊中での細菌負荷を示す。

【図4】ラデゾリドで処置される際の経時的な囊中および血漿中のラデゾリドレベルを示す。

10

【図5】方法1に従って行われた2段階溶出試験の結果を示す。ラデゾリド製剤の溶出を、pH 4.0の緩衝液中で0~30分の間、次にpH 5.4の緩衝液に移した後で30~90分の間試験した。

【図6】方法2に従って行われた2段階溶出試験の結果を示す。ラデゾリド製剤の溶出を、pH 4.0の緩衝液中で0~30分の間、次にpH 6.5の緩衝液に移した後で30~90分の間試験した。

【図7】方法3に従って行われた2段階溶出試験の結果を示す。ラデゾリド製剤の溶出を、pH 4.0の緩衝液中で0~30分の間、次にpH 6.5の緩衝液に移した後で30~90分の間試験した。両緩衝液は0.9% NaClを有していた。0.9% NaClありの2段階溶出を使用して共通イオン効果を模擬した。

20

【図8】方法4に従って行われた2段階溶出試験の結果を示す。ラデゾリド製剤の溶出を、NaClを含有するpH 4の緩衝液中で0~30分の間、次に胆汁酸塩、界面活性剤、およびKClを含有するpH 6.5の緩衝液に移して30~90分の間試験した。

【図9】ビーグル犬におけるラデゾリド製剤の薬物動態プロファイルを示す(n=3)。

【発明を実施するための形態】

【0032】

発明の詳細な説明

本発明は、安全かつ有効な量の抗生物質、すなわち、例えば本明細書に記載のオキサゾリジノン化合物などの抗菌化合物で、患者においてざ瘡、およびアクネ菌、ガードネレラ菌、または黄色ブドウ球菌により引き起こされるかまたは媒介される他の皮膚感染症を処置する、予防する、またはその危険性を低減するための方法に関する。

30

【0033】

1. 定義

本明細書において使用される「患者」という用語は、ざ瘡または毛包脂腺障害を処置する、予防する、またはその危険性を低減する方法を必要とすると見なされるヒト対象または動物(動物の場合、より典型的には哺乳動物)対象を意味する。

【0034】

本明細書において使用される「薬学的に許容される」という語句は、正しい医学的判断の範囲内で、過剰な毒性、刺激、アレルギー応答、または他の問題もしくは合併症を伴わずに、ヒトおよび動物の組織と接触させて使用する上で好適であり、妥当なベネフィット/リスク比に相応している、化合物、原料、組成物、担体、および/または剤形を意味する。

40

【0035】

本明細書において使用される「処置すること」という用語は、患者または対象において、既に存在するざ瘡発生、またはアクネ菌、ガードネレラ菌、もしくは黄色ブドウ球菌により引き起こされるかもしくは媒介される他の望ましくない皮膚感染症を治療することを意味する。

【0036】

本明細書において使用される「予防すること」という用語は、患者または対象において

50

ざ瘡発生または他の望ましくない毛包脂腺障害が発生することを、特に患者または対象がそれを発生させやすい場合に、完全にまたはほぼ完全に停止させることを意味する。予防することは、ざ瘡発生または他の望ましくない毛包脂腺障害を阻害すること、すなわちその発生を停止させること、およびざ瘡発生または他の望ましくない毛包脂腺障害を軽減するかまたは寛解させること、すなわちその退行を引き起こすことも含む。

【0037】

本明細書において使用される「危険性を低減すること」という用語は、ざ瘡発生または他の望ましくない毛包脂腺障害が発生する可能性または蓋然性を、特に患者または対象がそれを発生させやすい場合に低下させることを意味する。

【0038】

本明細書において使用される「薬学的有効量」という用語は、単独で、またはざ瘡もしくは毛包脂腺障害を処置する、予防する、もしくはその危険性を低減するために有用な他の有効成分との組み合わせで投与される際に有効な本発明の化合物、または化合物の組み合わせの量を意味する。例えば、薬学的有効量とは、生物活性、例えばざ瘡または他の望ましくない毛包脂腺障害に対する活性を誘発するために十分な、レシピエントの患者または対象に与えられる製剤中にまたは医療機器上に存在する本化合物の量を意味する。化合物の組み合わせは相乗的組み合わせであってもよい。Chou and Talalay, Adv. Enzyme Regul. vol. 22, pp. 27-55 (1984)に例えば記載の相乗作用は、組み合わせで投与される場合の化合物の効果が、単剤として単独で投与される場合の化合物の相加効果を上回る際に生じる。一般に、相乗効果は、化合物の最適以下の濃度において最も明らかに示される。相乗作用は、個々の成分と比べた、組み合わせの細胞毒性の低下、抗増殖および/もしくは抗感染症効果の増大、または何らかの他の有益な効果に関するものでありうる。

【0039】

「予防有効量」という用語は、ざ瘡発生または他の望ましくない毛包脂腺障害を予防するかまたはその危険性を低減するために投与される本発明の1つまたは複数の化合物の有効量を意味する。言い換えれば、予防効果(preventative or prophylactic effect)を与えるために投与可能な量である。

【0040】

本明細書において使用される「局所適用すること」および「局所投与」とは、患者の皮膚に対する本発明の化合物の適用が、例えば手、またはワイプ、ローラー、もしくはスプレーなどの他の塗布器の使用によって1つもしくは複数の該化合物を患者の外皮、頭皮、毛髪、毛皮、羽毛、鱗屑、殻、眼、または耳に直接塗るかまたは広げることで行われることを意味する。

【0041】

本明細書において使用される「皮膚科学的に許容される」とは、この用語が記載する成分が、過度の毒性、不適合性、不安定性、刺激、アレルギー応答などがなく、組織(例えば皮膚または毛髪)と接触させて使用するのに好適であることを意味する。

【0042】

本発明において有用な抗生物質化合物に関して、以下の用語が適用可能でありうるが、本明細書において参照されかつ本明細書に参照により組み入れられる参考文献中でも、より具体的な定義が示されることに留意すべきである。

【0043】

本明細書に記載の化合物は不斉中心を有しうる。不斉置換原子を含有する本発明の化合物は光学活性体またはラセミ体として単離することができる。光学活性体を例えばラセミ体の分割または光学活性出発原料からの合成によってどのように調製するかは当技術分野において周知である。オレフィン、C=N二重結合などの多くの幾何異性体も本明細書に記載の化合物に存在することがあり、すべてのそのような安定な異性体が発明において想定される。本発明の化合物のシスおよびトランス幾何異性体は記載の通りであり、異性体混合物または別々の異性体として単離することができる。特定の立体化学配置または異性体が特に示されない限り、ある構造のすべてのキラル体、ジアステレオ異性体、ラセミ体

、および幾何異性体が意図される。本発明の化合物を調製するために使用されるすべての方法、および該方法において作製される中間体は、適宜、本発明の一部であると見なされる。図示または記載される化合物のすべての互変異性体も、適宜、本発明の一部であるとみなされる。

【0044】

置換基への結合が環中の2個の原子を接続する結合を横切ると示される場合、そのような置換基は環中のどの原子に結合していてもよい。ある置換基がそれを経由して所与の式の化合物の残りに結合する原子を示すことなく、そのような置換基が列挙される場合、そのような置換基はそのような置換基中のどの原子を経由して結合していてもよい。置換基および/または変動要素の組み合わせが許容されるが、但しそのような組み合わせによって安定な化合物が得られる場合のみである。

10

【0045】

本明細書において使用される「薬学的に許容される塩」とは、親化合物が、その酸性塩または塩基性塩を作製することで修飾された、本開示の化合物の誘導体を意味する。薬学的に許容される塩の例としては、アミンなどの塩基性残基の鉱酸塩または有機酸塩、カルボン酸などの酸性残基のアルカリ塩または有機塩、などが挙げられるがそれに限定されない。薬学的に許容される塩としては、無毒の無機酸または有機酸から例えば形成される親化合物の通常は無毒の塩または四級アンモニウム塩が挙げられる。例えば、そのような通常は無毒の塩としては、2-アセトキシ安息香酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸、酢酸、アスコルビン酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、重炭酸、炭酸、クエン酸、エデト酸、エタンジスルホン酸、エタンスルホン酸、フマル酸、グルコヘプトン酸、グルコン酸、グルタミン酸、グリコール酸、グリコリルアルサニル酸、ヘキシルレゾルシン酸、ヒドラバミン酸(hydrabamic)、臭化水素酸、塩酸、ヨウ化水素酸、ヒドロキシマレイン酸、ヒドロキシナフトエ酸、イセチオン酸、乳酸、ラクトビオン酸、ラウリルスルホン酸、マレイン酸、リンゴ酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、ナプシル酸(napsylic)、硝酸、シュウ酸、パモ酸、パントテン酸、フェニル酢酸、リン酸、ポリガラクトロン酸、プロピオン酸、サリチル酸、ステアリン酸、塩基性酢酸(subacetic)、コハク酸、スルファミン酸、スルファニル酸、硫酸、タンニン酸、酒石酸、トルエンスルホン酸、および一般に生じるアミン酸、例えばグリシン、アラニン、フェニルアラニン、アルギニンなどより選択される無機酸および有機酸に由来する塩が挙げられるがそれに限定されない。

20

30

【0046】

本発明の薬学的に許容される塩は、塩基性部分または酸性部分を含有する親化合物から従来の化学的方法により合成することができる。一般に、そのような塩は、これらの化合物の遊離酸または遊離塩基形態と化学量論的量の適切な塩基または酸とを水もしくは有機溶媒または両者の混合物中で反応させることで調製することができ、一般に、エーテル、酢酸エチル、エタノール、イソプロパノール、またはアセトニトリルのような非水性媒体が好ましい。好適な塩のリストはRemington's Pharmaceutical Sciences, 18th ed. (Mac k Publishing Company, 1990)に見られる。例えば、塩としては本発明の脂肪族アミン含有化合物、ヒドロキシルアミン含有化合物、およびイミン含有化合物の塩酸塩および酢酸塩を挙げることができるがそれに限定されない。

40

【0047】

さらに、本発明の化合物、例えば本化合物の塩は、水和形態もしくは非水和(無水)形態で、または他の溶媒分子との溶媒和物として存在しうる。水和物の非限定的な例としては一水和物、二水和物などが挙げられる。溶媒和物の非限定的な例としてはエタノール溶媒和物、アセトン溶媒和物などが挙げられる。

【0048】

また、本発明の化合物をエステル、例えば薬学的に許容されるエステルとして調製することができる。例えば、化合物中のカルボン酸官能基をその対応するエステル、例えばメチルエステル、エチルエステル、または他のエステルに変換することができる。また、化合物中のアルコール基をその対応するエステル、例えば酢酸エステル、プロピオン酸エス

50

テル、または他のエステルに変換することができる。

【0049】

また、本発明の化合物をプロドラッグ、例えば薬学的に許容されるプロドラッグとして調製することができる。プロドラッグが薬剤の数多くの望ましい性質(例えば溶解度、バイオアベイラビリティ、製造性など)を強化することが知られていることから、本発明の化合物をプロドラッグ形態で送達することができる。したがって、本発明は、本明細書で特許請求される化合物のプロドラッグ、それを送達する方法、およびそれを含有する組成物を網羅するように意図されている。「プロドラッグ」は、そのようなプロドラッグを哺乳動物対象に投与する際に本発明の有効親薬物をインビボで放出する任意の共有結合担体を含むように意図されている。本発明のプロドラッグは、修飾が日常的操作でまたはインビボで開裂して親化合物になるように、化合物に存在する官能基を修飾することによって調製される。プロドラッグとしては、本発明のプロドラッグを哺乳動物対象に投与する際に開裂して遊離ヒドロキシ基、遊離アミノ基、または遊離スルフヒドリル基をそれぞれ形成する任意の基にヒドロキシ基、アミノ基、またはスルフヒドリル基が結合した、本発明の化合物が挙げられる。プロドラッグの例としては、本発明の化合物中のアルコール官能基およびアミン官能基の酢酸誘導体、ギ酸誘導体、および安息香酸誘導体が挙げられるがそれに限定されない。

10

【0050】

「安定な化合物」および「安定な構造」は、反応混合物からの単離および適切であれば精製、ならびに有効な治療剤への製剤化に耐えるほど十分に強固である化合物を示すように意図されている。

20

【0051】

本明細書において使用される「皮膚感染症」としては、尋常性ざ瘡、酒さ、膿疱疹、外耳道炎、細菌性結膜炎、および細菌性膿症が挙げられるがそれに限定されない。

【0052】

本明細書において使用される「ざ瘡を処置すること」とは、典型的に皮膚上で膜孔の閉塞および炎症性または非炎症性病変の形成を生じさせる、皮脂腺および毛包上でのホルモンおよび他の物質の作用により生じる障害の存在または徴候を、緩和する、減少させる、予防する、改善する、または排除することを意味する。具体的には、斑点、病変、または面皰、出現前面皰、黒色面皰、および/もしくは白色面皰の処置または予防に関する。

30

【0053】

本明細書において使用される「細菌性膿症を処置すること」とは、膿内のガードネレラ菌の作用により生じる障害の存在または徴候を緩和する、減少させる、予防する、改善する、または排除することを意味する。

【0054】

本明細書においては、文脈上別途明らかな指示がない限り、単数形は複数も含む。別途定義がない限り、本明細書において使用されるすべての技術用語および科学用語は、本発明が属する技術分野の当業者が通常理解するものと同じ意味を有する。矛盾がある場合は本明細書が優先する。

【0055】

本明細書において使用されるすべてのパーセントおよび比率は、別途指示がない限り重量比である。

40

【0056】

本明細書を通じて、組成物が特定の成分を有する、包含するまたは含むものとして記載される場合、組成物は列挙される成分から本質的になるかまたはそれからなることもあると想定される。同様に、方法またはプロセスが特定のプロセス工程を有する、包含する、または含むものとして記載される場合、プロセスは列挙される処理工程から本質的になるかまたはそれからなることもある。さらに、本発明が実行可能であり続ける限り、工程の順序または特定の行為を行うための順序は重要でないと理解すべきである。さらに、2つ以上の工程または行為を同時に行ってもよい。

50

【0057】

2. 本発明の方法

本発明は、必要とする患者においてざ瘡、およびアクネ菌、ガードネレラ菌、または黄色ブドウ球菌により引き起こされるかまたは媒介される他の皮膚感染症を、安全かつ有効な量の抗生物質で処置するための方法に関する。

【0058】

本発明は、必要とする患者においてざ瘡、およびアクネ菌、ガードネレラ菌、または黄色ブドウ球菌により引き起こされるかまたは媒介される他の皮膚感染症を、安全かつ有効な量の抗生物質化合物で予防するための方法に関する。

【0059】

本発明は、患者においてざ瘡、およびアクネ菌、ガードネレラ菌、または黄色ブドウ球菌により引き起こされるかまたは媒介される他の皮膚感染症の危険性を、安全かつ予防的に有効な量の抗生物質化合物で低減するための方法に関する。

【0060】

上記で説明したように、ざ瘡および他の皮膚感染症は、アクネ菌、ガードネレラ菌、または黄色ブドウ球菌により引き起こされうるかまたは媒介されうる。本発明の抗生物質化合物は、アクネ菌、ガードネレラ菌、または黄色ブドウ球菌により引き起こされるかまたは媒介されるこれらの微生物感染症および関連するざ瘡または他の皮膚感染症を処置する、予防する、またはその危険性を低減するために有用であることがわかった。本発明の方法を、ヒトであれ動物であれ、患者に有用に適用することができる。

【0061】

上記で説明したように、細菌性膿症はガードネレラ菌により引き起こされうるかまたは媒介されうる。本発明の抗生物質化合物は、ガードネレラ菌により引き起こされるかまたは媒介される細菌性膿症を処置する、予防する、またはその危険性を低減するために有用であることがわかった。本発明の方法を、ヒトであれ動物であれ、患者に有用に適用することができる。

【0062】

本発明の方法を実施する際には、効果を実現するために使用される、本化合物の患者または対象中での組織レベルまたは時として血液レベルが、十分な時間間隔において適切なレベルであることが望ましい。また、そのような血液レベルまたは組織レベルを実現するには一定の時間をしばしば要することから、本化合物を何らかの適切な時点で投与することが重要である。本化合物の適切な投与時間は、本化合物およびその製剤の薬物動態プロファイル、投与経路、投与を完了するために必要な時間、患者の特徴、所望の臨床成績などに依存する。

【0063】

本発明の方法において使用される化合物は概して、皮膚、毛髪、毛皮、羽毛、耳、または眼への投与を含むがそれに限定されない局所投与によって患者または対象に与えられる。

【0064】

3. 本発明において有用な抗生物質化合物

本発明において有用な抗生物質化合物、すなわち抗菌化合物、または抗生物質剤は、ざ瘡、およびアクネ菌、ガードネレラ菌、または黄色ブドウ球菌により引き起こされるかまたは媒介される他の望ましくない皮膚感染症を引き起こすもしくは媒介するまたはそれらに参与する細菌に対して、特に有効であり、かつ、そのような細菌の耐性株に対して特に有効であるものである。

【0065】

広範な抗生物質化合物を、本発明の方法、組成物、および使用において使用することができる。これらの抗生物質化合物は、種々の生化学機構または生物物理機構により治療効果を示すことができる。本発明において有用な抗生物質化合物としては、リボソームRNA、例えば細菌リボソームRNAに結合するかまたはそれを調節する化合物を挙げることがで

きる。本発明において有用な抗生物質化合物としては、リボソーム大サブユニット、例えば細菌性生物のリボソーム大サブユニットに結合するかまたはそれを調節する化合物を挙げることができる。本発明において有用な抗生物質化合物の非限定的なクラスとしては、オキサゾリジノン抗生物質および抗生物質が挙げられる。オキサゾリジノン抗生物質は、オキサゾリジノン環を有することを特徴とする。抗生物質は、大環状環、典型的には13～16員大環状環、より典型的には14～15員大環状環を有することを特徴とする。

【0066】

本発明において有用な抗生物質化合物は、その薬学的に許容される塩、エステル、またはプロドラッグを含みうる。本発明はさらに、本発明のいずれか1つの抗生物質化合物を合成するための方法を提供する。本発明はまた、有効量の本発明の1つまたは複数の抗生物質化合物と薬学的に許容される担体とを含む、薬学的組成物を提供する。本発明はさらに、これらの薬学的組成物を作製するための方法を提供する。

10

【0067】

本発明において有用な抗生物質化合物、およびその薬学的に許容される塩、エステル、互変異性体、およびプロドラッグの非限定的な例は、以下の表1に開示され、参照により本明細書に組み入れられる。

【0068】

(表1) 本発明の抗生物質化合物を開示する参考文献

PCT公開番号、 米国特許 もしくは 特許公開番号、 または 米国出願番号	出願人 または 譲受人	標題	公開日 または 発行日	国際 または 米国出願日
WO 2004/029066	Rib-X Pharmaceuticals, Inc.	Bifunctional Heterocyclic Compounds and Methods of Making and Using Same	2004年 4月8日	2003年 9月25日
WO 2004/078770	Rib-X Pharmaceuticals, Inc.	Bifunctional Heterocyclic Compounds and Methods of Making and Using the Same	2004年 9月16日	2004年 3月5日
WO 2007/025284	Rib-X Pharmaceuticals, Inc.	Triazole Compounds and Methods of Making and Using the Same	2007年 3月1日	2006年 8月24日
WO 2007/025098	Rib-X Pharmaceuticals, Inc.	Triazole Compounds and Methods of Making and Using the Same	2007年 3月1日	2006年 8月24日
WO 2007/025089	Rib-X Pharmaceuticals, Inc.	Triazole Compounds and Methods of Making and Using the Same	2007年 3月1日	2006年 8月24日
WO 2006/133397	Rib-X Pharmaceuticals, Inc.	Process for the Synthesis of Triazoles	2006年 12月14日	2006年 6月8日
7,148,219 B2	Rib-X Pharmaceuticals, Inc.	Biaryl Heterocyclic Compounds and Methods of Making and Using The Same	2006年 12月12日	2005年 4月29日
7,129,259, B2 および 2007年3月6日 付のその 補正証明書	Rib-X Pharmaceuticals, Inc.	Halogenated Biaryl Heterocyclic Compounds and Methods of Making and Using the Same	2006年 10月31日	2004年 12月1日

10

20

30

40

7,091,196 B2	Rib-X Pharmaceuticals, Inc.	Bifunctional Heterocyclic Compounds and Methods of Making and Using Same	2006年 8月15日	2003年 9月25日	10
6,969,726 B2 および 2007年2月27日 付のその 補正証明書	Melinta Therapeutics, Inc.	Biaryl Heterocyclic Compounds and Methods of Making and Using The Same	2005年 11月29日	2004年 6月2日	
US 2005/0043317 A1	Rib-X Pharmaceuticals, Inc.	Biaryl Heterocyclic Compounds and Methods of Making and Using The Same	2005年 2月24日	2004年 6月2日	20
US 2005/0203147 A1	Rib-X Pharmaceuticals, Inc.	Biaryl Heterocyclic Compounds and Methods of Making and Using The Same	2005年 9月15日	2004年 6月2日	
US 2005/0153971 A1	Rib-X Pharmaceuticals, Inc.	Halogenated Biaryl Heterocyclic Compounds and Methods of Making and Using The Same	2005年 7月14日	2004年 12月1日	
WO 2005/019211	Rib-X Pharmaceuticals, Inc.	Biaryl Heterocyclic Compounds and Methods of Making and Using The Same	2005年 3月3日	2004年 6月2日	30
WO 2006/022794	Rib-X Pharmaceuticals, Inc.	Biaryl Heterocyclic Compounds and Methods of Making and Using The Same	2006年 3月2日	2004年 12月1日	
WO 2005/061468	Rib-X Pharmaceuticals, Inc.	Halogenated Biaryl Heterocyclic Compounds and Methods of Making and Using The Same	2005年 7月7日	2004年 12月1日	40

WO 2005/070904	Rib-X Pharmaceuticals, Inc.	Sulfonamide Compounds and Methods of Making and Using The Same	2005年 8月4日	2004年 6月2日	10
WO 2005/012270	Rib-X Pharmaceuticals, Inc.	Biaryl Heterocyclic Amides, Amides, and Sulfur- Containing Compounds and Methods of Making and Using the Same	2005年 2月10日	2004年 7月28日	
WO 2005/012271	Rib-X Pharmaceuticals, Inc.	Process for the Synthesis of Biaryl Oxazolidinones	2005年 2月10日	2004年 7月28日	
US 6,559,303 B1	Pharmacia & Upjohn Company	Linezolid -Crystal Form II	2003年 5月6日	2002年 5月23日	20
US 5,688,792	Pharmacia & Upjohn Company	Substituted Oxazine and Thiazine Oxazolidinone Antimicrobials	1997年 11月18日	米国国内 移行日 1996年3月5日	
US 5,654,435	Pharmacia & Upjohn Company	Substituted Arylphenyloxazolidinones	1997年 8月5日	1995年 6月6日	
WO 2001/094342	Dong A Pharm. Co., Ltd.	Novel Oxazolidinone Derivatives and a Process for the Preparation Thereof	2001年 12月13日	2001年 5月18日	30
WO 01/081350	AstraZeneca AB and AstraZeneca UK Limited	Oxazolidinone Derivatives with Antibiotic Activity	2001年 11月1日	2001年 4月23日	
US 6,133,284	Wakunaga Pharmaceutical Co., Ltd.	Pyridone Carboxylic Acid Derivatives or their Salts, and Antibacterial Agents Containing the Same as Their Effective Components	2000年 10月17日	1999年 6月10日	
US 5,998,436 および 2002年12月17日 付のその 補正証明書 2002	Wakunaga Pharmaceutical Co., Ltd.	Pyridone Carboxylic Acid Derivatives or their Salts and Antibacterial Agent Comprising the Same as the Active Ingredient	1999年 12月7日	PCT出願日 1996年 9月20日	40

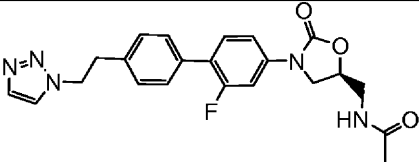
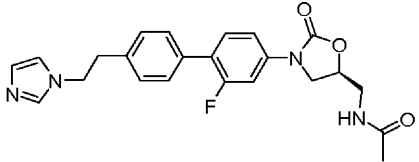
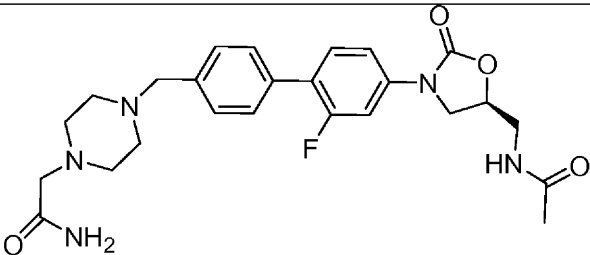
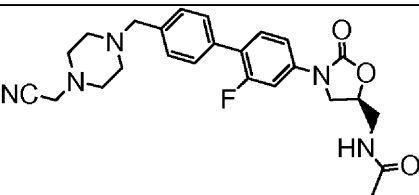
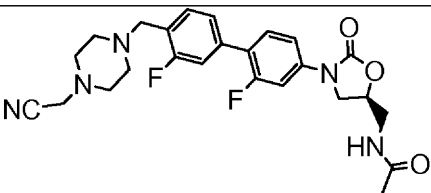
US 6,156,903	Wakunaga Pharmaceutical Co., Ltd.	Pyridone Carboxylic Acid Derivatives or their Salts, and Antibacterial Agents Containing the Same as Their Effective Components	2000年 12月5日	1999年 6月10日	10
WO 1997/11068	Wakunaga Pharmaceutical Co., Ltd.	Novel Pyridone Carboxylic Acid Derivatives or their Salts and Antibacterial Agent Comprising the Same as the Active Ingredient	1997年 3月27日	1996年 9月20日	
WO 2006/015194	Abbott Laboratories	Preparation of Pyridone Carboxylic Acid Antibacterials	2006年 2月9日	2005年 7月29日	20
WO 2006/042034	Abbott Laboratories	Salt and Crystalline Forms Thereof of a Drug	2006年 4月20日	2005年 10月9日	
WO 2006/110815	Abbott Laboratories	Pharmaceutical Compositions Having Improved Dissolution Profiles for Poorly Soluble Drugs	2006年 10月19日	2006年 4月11日	30

【 0 0 6 9 】

本発明の例示的化合物は、黄色ブドウ球菌に関するそれらの最小阻害濃度(MIC)(μ g/mL)と共に、表2に列挙される。

【 0 0 7 0 】

(表 2)

化合物 番号	構造	MICs
1001		2
	N-{3-[2-フルオロ-4'-(2-[1,2,3]トリアゾール-1-イル-エチル)- -ビフェニル-4-イル]-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)- イルメチル}-アセトアミド	10
1002		2
	N-{3-[2-フルオロ-4'-(2-イミダゾール-1-イル-エチル)- -ビフェニル-4-イル]-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)- イルメチル}-アセトアミド	20
1003		2
	2-(4-{4'-[5-(S)-(アセチルアミノ-メチル)-2-オキソ- オキサゾリジン-3-イル]-2'-フルオロ-ビフェニル-4- イルメチル}-ピペラジン-1-イル)-アセトアミド	
1004		2
	N-{3-[4'-(4-シアノメチル-ピペラジン-1-イルメチル)-2- フルオロ-ビフェニル-4-イル]-2-オキソ-オキサゾリジン-5- (S)-イルメチル}-アセトアミド	30
1005		2
	N-{3-[4'-(4-シアノメチル-ピペラジン-1-イルメチル)-2,3'- ジフルオロ-ビフェニル-4-イル]-2-オキソ-オキサゾリジン-5- (S)-イルメチル}-アセトアミド	40

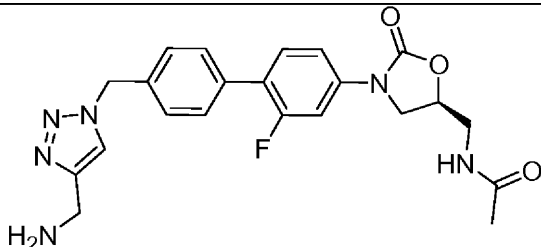
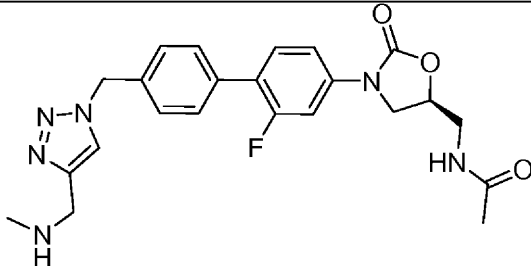
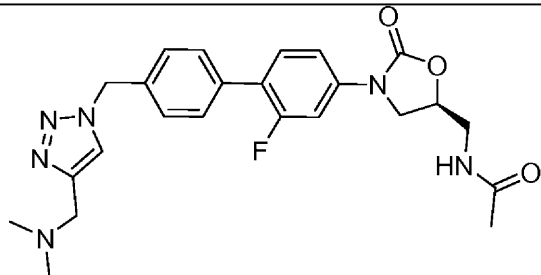
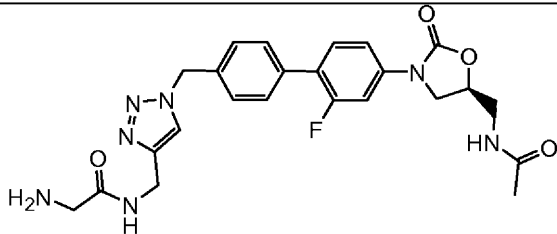
1006		0.5
	N-{3-[2-フルオロ-4'-(4-ホルミル-ピペラジン-1-イルメチル)- -ビフェニル-4-イル]-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)- -イルメチル}-アセトアミド	
1007		8
	N-{3-[2-フルオロ-4'-(1H-テトラゾール-5-(S)-イルメチル)- -ビフェニル-4-イル]-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)- -イルメチル}-アセトアミド	
1008		0.5
	N-[3-(2-フルオロ-4'-イミダゾール-1-イルメチル-ビフェニル -4-イル)-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル]- アセトアミド	
1009		0.25
	N-[3-(2,3'-ジフルオロ-4'-[1,2,3]トリアゾール-1- イルメチル-ビフェニル-4-イル)-2-オキソ-オキサゾリジン -5-(S)-イルメチル]-アセトアミド	
1010		1
	N-[3-(2,3'-ジフルオロ-4'-イミダゾール-1-イルメチル- -ビフェニル-4-イル)-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)- -イルメチル]-アセトアミド	

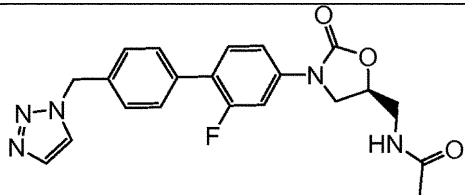
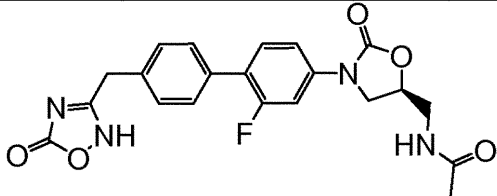
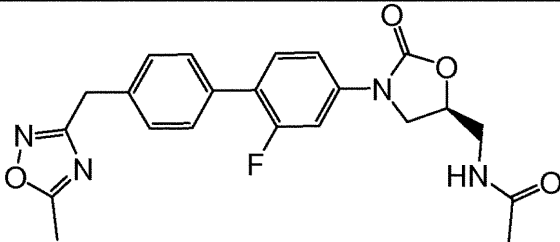
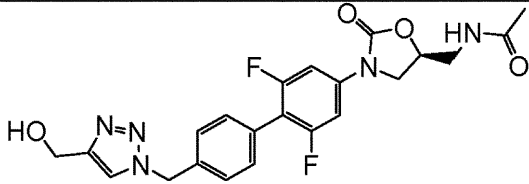
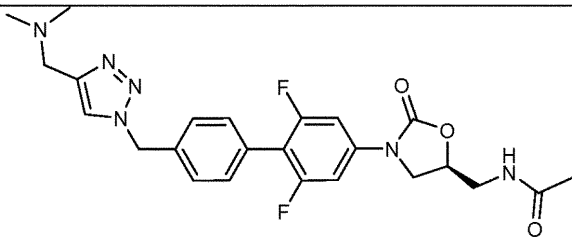
10

20

30

40

1011		1
	N-{3-[4'-(4-アミノメチル-[1,2,3]トリアゾール-1-イルメチル)-2-フルオロ-ビフェニル-4-イル]-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル}-アセトアミド	10
1012		2
	N-{3-[2-フルオロ-4'-(4-メチルアミノメチル-[1,2,3]トリアゾール-1-イルメチル)-ビフェニル-4-イル]-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル}-アセトアミド	20
1013		4
	N-{3-[4'-(4-ジメチルアミノメチル-[1,2,3]トリアゾール-1-イルメチル)-2-フルオロ-ビフェニル-4-イル]-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル}-アセトアミド	30
1014		8
	N-(1-{4'-[5-(S)-(アセチルアミノ-メチル)-2-オキソ-オキサゾリジン-3-イル]-2'-フルオロ-ビフェニル-4-イルメチル}-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-イルメチル)-2-アミノ-アセトアミド	40

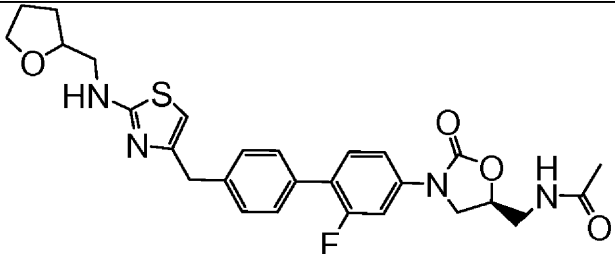
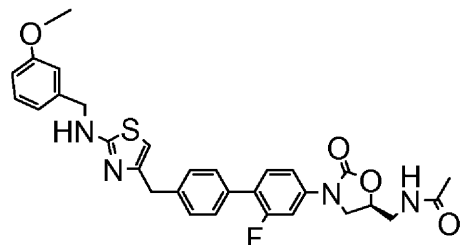
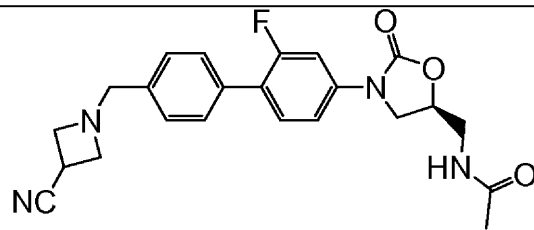
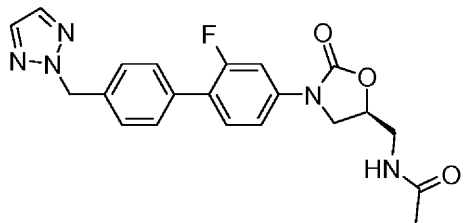
1015		0.25
	N-[3-(2-フルオロ-4'-[1,2,3]トリアゾール-1-イルメチル- -ビフェニル-4-イル)-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)- イルメチル]-アセトアミド	
1016		4
	N-{3-[2-フルオロ-4'-(5-(S)-オキソ-2,5-(S)-ジヒドロ- [1,2,4]オキサジアゾール-3-イルメチル)-ビフェニル-4- イル]-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル}- アセトアミド	
1017		1
	N-{3-[2-フルオロ-4'-(5-(S)-メチル-[1,2,4] オキサジアゾール-3-イルメチル)-ビフェニル-4-イル]-2- オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル}-アセトアミド	
1018		1
	N-{3-[2,6-ジフルオロ-4'-(4-ヒドロキシメチル-[1,2,3] トリアゾール-1-イルメチル)-ビフェニル-4-イル]-2- オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル}-アセトアミド	
1019		2
	N-{3-[4'-(4-ジメチルアミノメチル-[1,2,3]トリアゾール- 1-イルメチル)-2,6-ジフルオロ-ビフェニル-4-イル]-2- オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル}-アセトアミド	

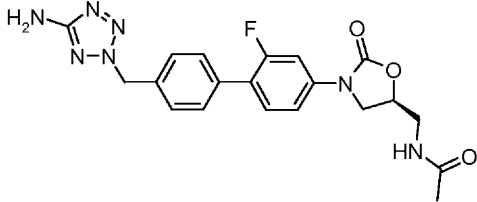
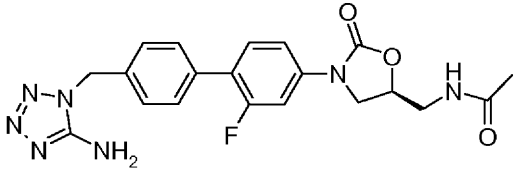
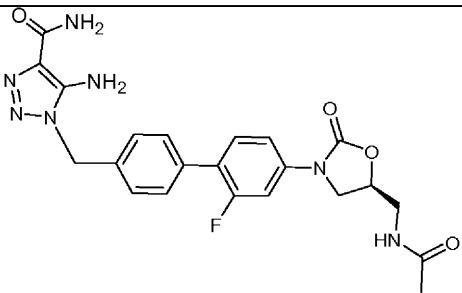
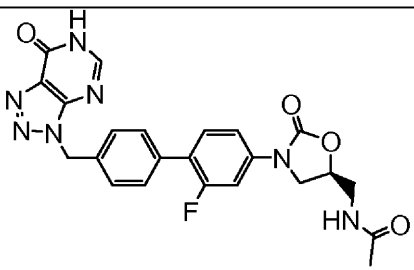
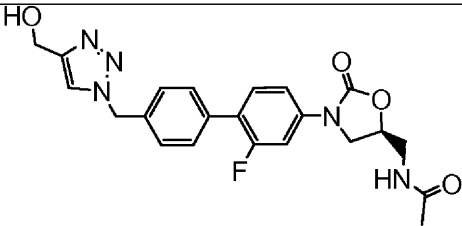
10

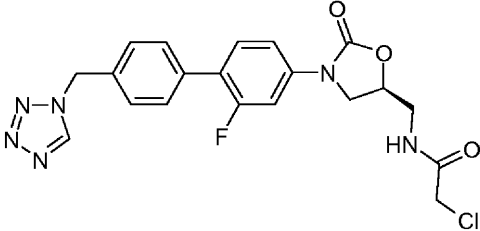
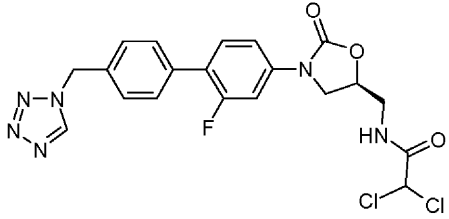
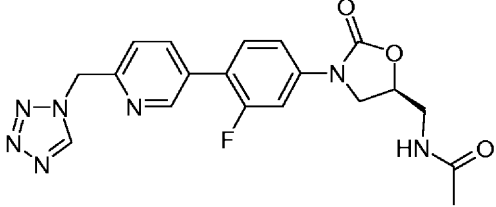
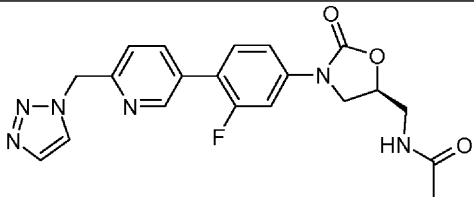
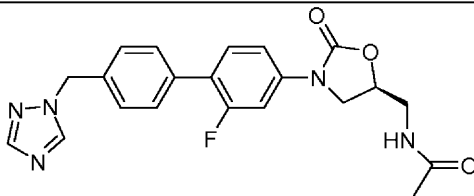
20

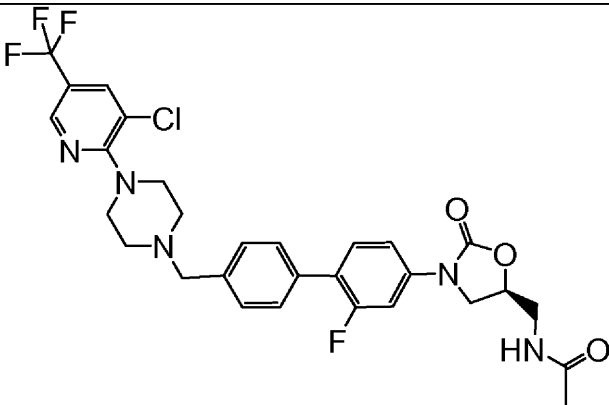
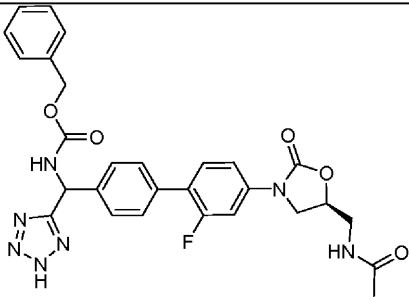
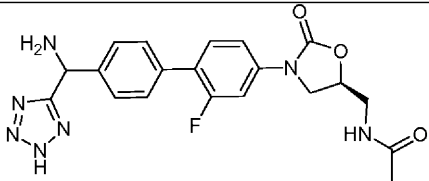
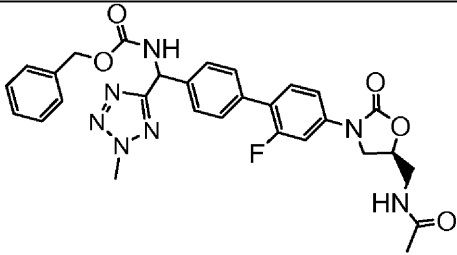
30

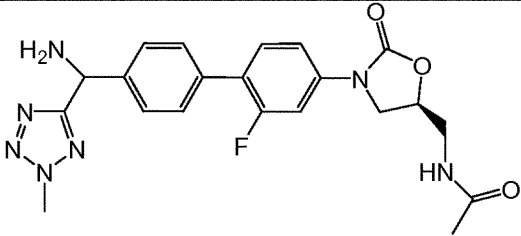
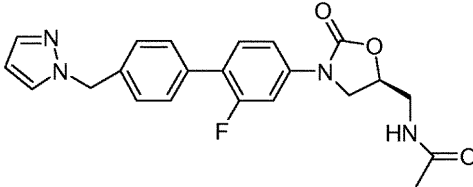
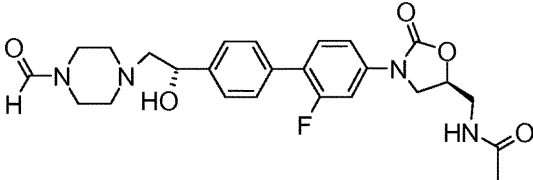
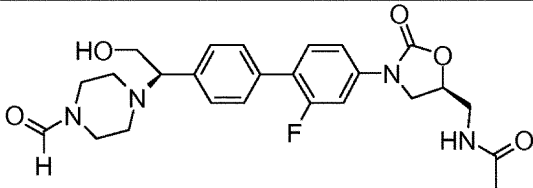
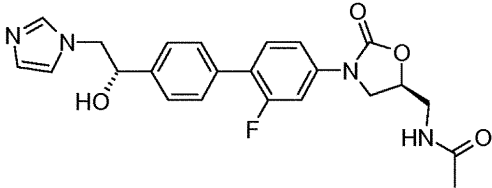
40

1020		1
	N-[3-(2-フルオロ-4'-{2-[(テトラヒドロフラン-2-イルメチル)-アミノ]-チアゾール-4-イルメチル}-ビフェニル-4-イル)-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル]-アセトアミド	10
1021		1
	N-(3-{2-フルオロ-4'-[2-(3-メトキシ-ベンジルアミノ)-チアゾール-4-イルメチル]-ビフェニル-4-イル}-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル)-アセトアミド	20
1022		0.25
	N-{3-[4'-(3-シアノ-アゼチジン-1-イルメチル)-2-フルオロ-ビフェニル-4-イル]-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル}-アセトアミド	30
1023		0.25
	N-[3-(2-フルオロ-4'-[1,2,3]トリアゾール-2-イルメチル-ビフェニル-4-イル)-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル]-アセトアミド	40

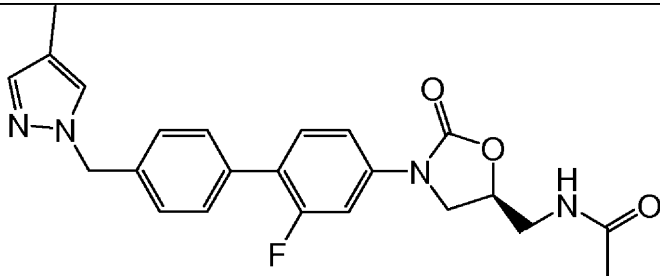
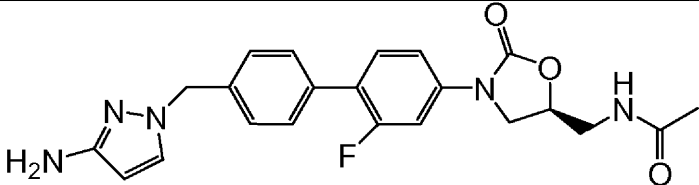
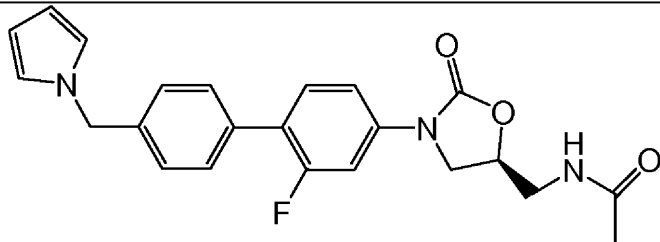
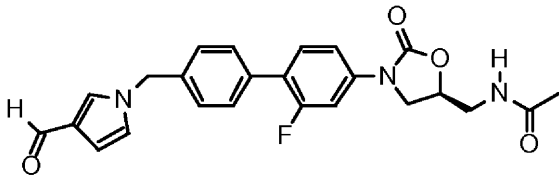
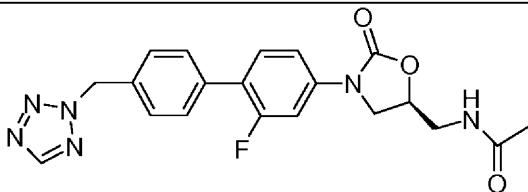
1024		0.25
	N-{3-[4'-(5-アミノ-テトラゾール-2-イルメチル)-2-フルオロ- -ビフェニル-4-イル]-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)- イルメチル}-アセトアミド	
1025		0.5
	N-{3-[4'-(5-アミノ-テトラゾール-1-イルメチル)-2-フルオロ- -ビフェニル-4-イル]-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)- イルメチル}-アセトアミド	
1026		2
	1-{4'-[5-(S)-(アセチルアミノ-メチル)-2-オキソ- オキサゾリジン-3-イル]-2'-フルオロ-ビフェニル-4- イルメチル}-5-アミノ-1H-[1,2,3]トリアゾール-4- カルボン酸アミド	
1027		1
	N-{3-[2-フルオロ-4'-(7-オキソ-6,7-ジヒドロ-[1,2,3] トリアゾロ[4,5-d]ピリミジン-3-イルメチル)-ビフェニル-4- イル]-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル}- アセトアミド	
1028		1

1033		0.25	
	2-クロロ-N-[3-(2-フルオロ-4'-テトラゾール-1-イルメチル- ビフェニル-4-イル)-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)- イルメチル]-アセトアミド		10
1034		0.5	
	2,2-ジクロロ-N-[3-(2-フルオロ-4'-テトラゾール-1- イルメチル-ビフェニル-4-イル)-2-オキソ-オキサゾリジン-5- (S)-イルメチル]-アセトアミド		20
1035		0.5	
	N-{3-[3-フルオロ-4-(6-テトラゾール-1-イルメチル-ピリジン -3-イル)-フェニル]-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)- イルメチル}-アセトアミド		30
1036		1	
	N-{3-[3-フルオロ-4-(6-[1,2,3]トリアゾール-1-イルメチル- ピリジン-3-イル)-フェニル]-2-オキソ-オキサゾリジン-5- (S)-イルメチル}-アセトアミド		40
1037		0.5	
	N-[3-(2-フルオロ-4'-[1,2,4]トリアゾール-1-イルメチル- ビフェニル-4-イル)-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)- イルメチル]-アセトアミド		

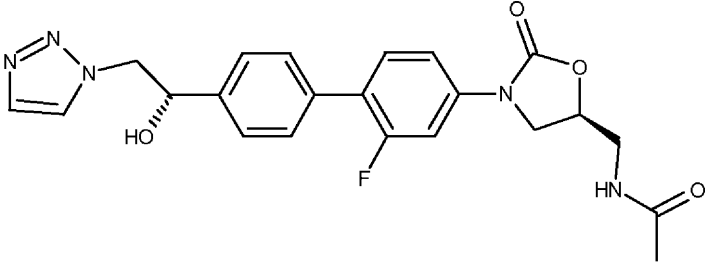
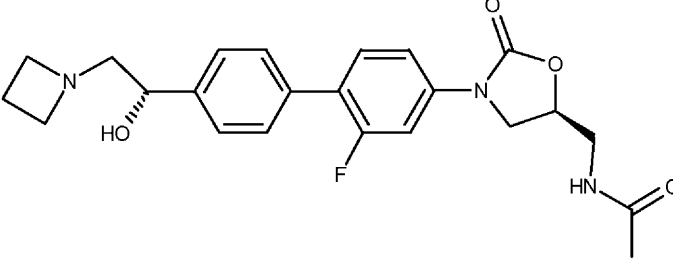
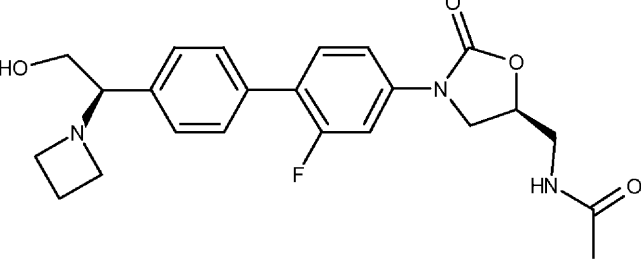
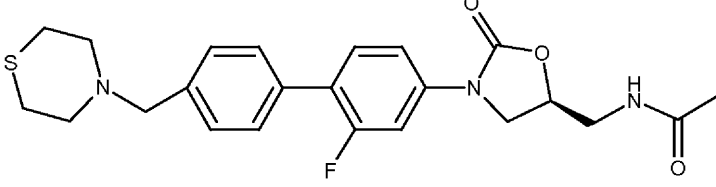
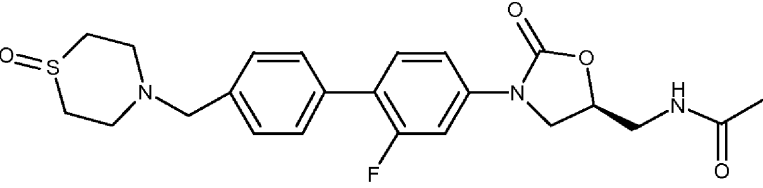
1038		128	10
	N-(3-{4'-[4-(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル)-ピペラジン-1-イルメチル]-2-フルオロ-ビフェニル-4-イル}-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル)-アセトアミド		
1039		128	20
	[{4'-[5-(S)-(アセチルアミノ-メチル)-2-オキソ-オキサゾリジン-3-イル]-2'-フルオロ-ビフェニル-4-イル}-(2H-テトラゾール-5-(R/S)-イル)-メチル]-カルバミン酸ベンジルエステル		
1040		128	30
	N-(3-{4'-[アミノ-(2H-テトラゾール-5-(R/S)-イル)-メチル]-2-フルオロ-ビフェニル-4-イル}-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル)-アセトアミド		
1041		1	40
	[{4'-[5-(S)-(アセチルアミノ-メチル)-2-オキソ-オキサゾリジン-3-イル]-2'-フルオロ-ビフェニル-4-イル}-(2-メチル-2H-テトラゾール-5-(R/S)-イル)-メチル]-カルバミン酸ベンジルエステル		

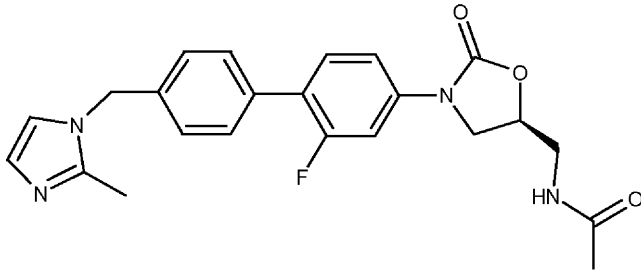
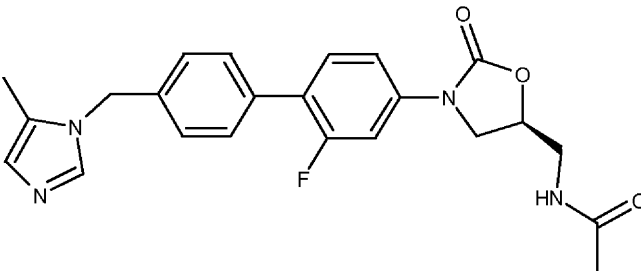
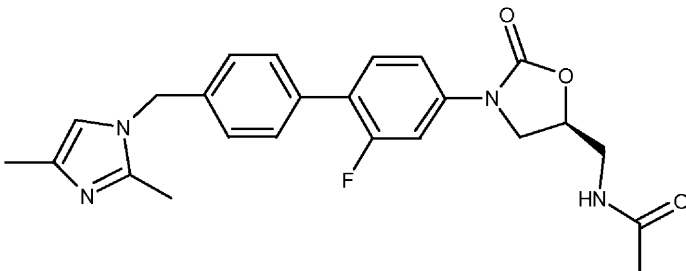
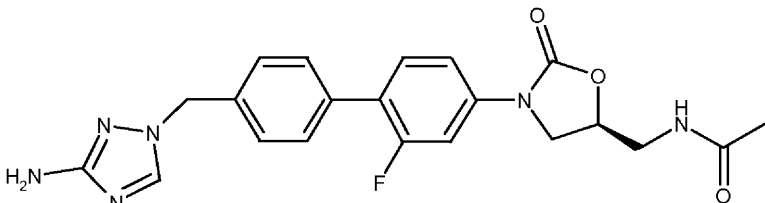
1042		64
	N-(3-{4'-[アミノ-(2-メチル-2H-テトラゾール-5-(R/S)-イル)-メチル]-2-フルオロ-ビフェニル-4-イル}-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル)-アセトアミド	10
1043		0.25
	N-[3-(2-フルオロ-4'-ピラゾール-1-イルメチル-ビフェニル-4-イル)-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル]-アセトアミド	20
1044		0.5
	N-(3-{2-フルオロ-4'-[2-(4-ホルミル-ピペラジン-1-イル)-1-(S)-ヒドロキシ-エチル]-ビフェニル-4-イル}-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル)-アセトアミド	30
1045		0.5
	N-(3-{2-フルオロ-4'-[1-(R)-(4-ホルミル-ピペラジン-1-イル)-2-ヒドロキシ-エチル]-ビフェニル-4-イル}-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル)-アセトアミド	40
1046		1
	N-{3-[2-フルオロ-4'-(1-(S)-ヒドロキシ-2-イミダゾール-1-イル-エチル)-ビフェニル-4-イル]-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル}-アセトアミド	

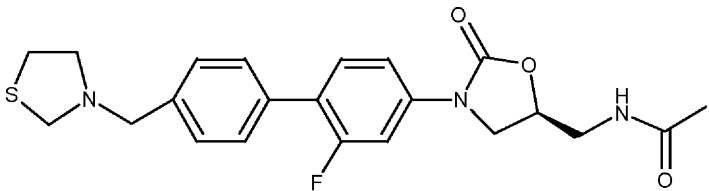
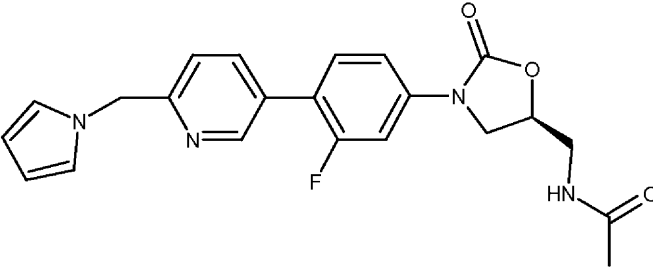
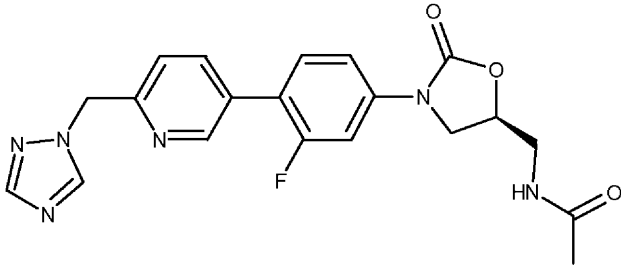
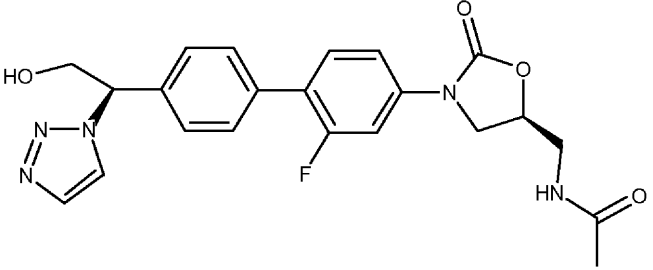
1047		0.25	
	N-[3-(2-フルオロ-4'-テトラゾール-1-イルメチル-ビフェニル-4-イル)-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル]-アセトアミド		
1048		1	10
	N-[3-(2,6-ジフルオロ-4'-テトラゾール-1-イルメチル-ビフェニル-4-イル)-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル]-アセトアミド		
1049		0.5	20
	1-{4'-[5-(S)-(アセチルアミノ-メチル)-2-オキソ-オキサゾリジン-3-イル]-2'-フルオロ-ビフェニル-4-イルメチル}-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチルエステル		
1050		2	30
	N-{3-[2-フルオロ-4'-(4-ヒドロキシメチル-イミダゾール-1-イルメチル)-ビフェニル-4-イル]-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル}-アセトアミド		
1051		1	40
	1-{4'-[5-(S)-(アセチルアミノ-メチル)-2-オキソ-オキサゾリジン-3-イル]-2'-フルオロ-ビフェニル-4-イルメチル}-1H-ピラゾール-4-カルボン酸		

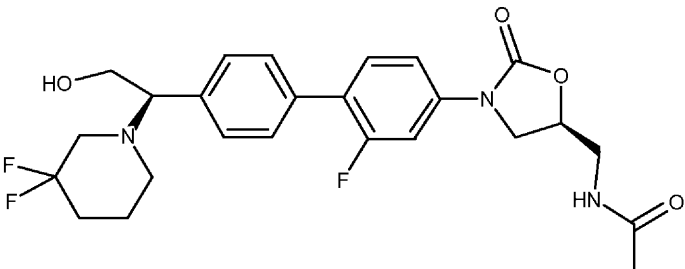
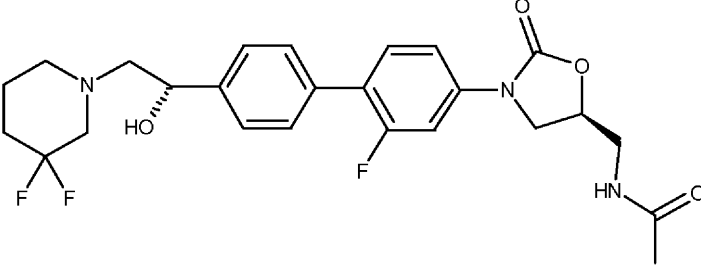
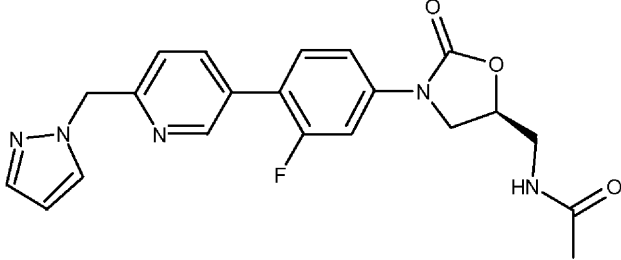
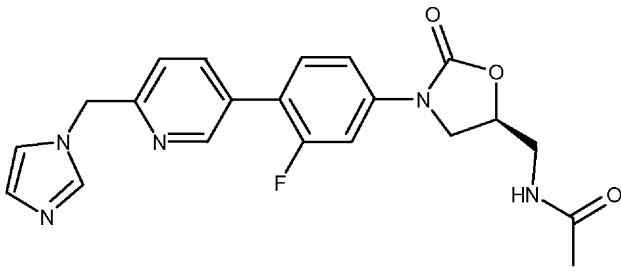
1052		1	10
	N-{3-[2-フルオロ-4'-(4-メチル-ピラゾール-1-イルメチル)- ビフェニル-4-イル]-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)- イルメチル}-アセトアミド		
1053		1	20
	N-{3-[4'-(3-アミノ-ピラゾール-1-イルメチル)-2-フルオロ- ビフェニル-4-イル]-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)- イルメチル}-アセトアミド		
1054		0.5	30
	N-[3-(2-フルオロ-4'-ピロール-1-イルメチル-ビフェニル-4- イル)-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル]- アセトアミド		
1055		0.25	40
	N-{3-[2-フルオロ-4'-(3-ホルミル-ピロール-1-イルメチル)- ビフェニル-4-イル]-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)- イルメチル}-アセトアミド		
1056		0.25	
	N-[3-(2-フルオロ-4'-テトラゾール-2-イルメチル- ビフェニル-4-イル)-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)- イルメチル]-アセトアミド		

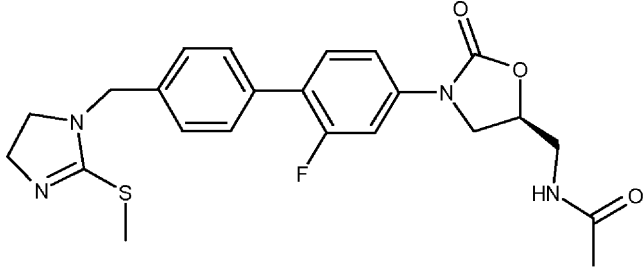
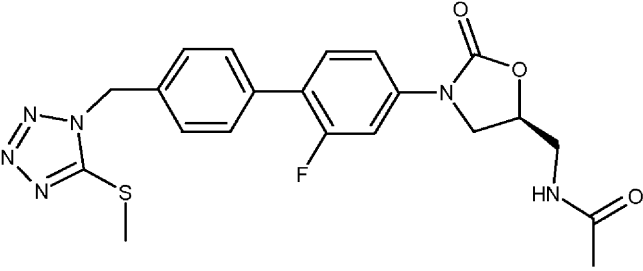
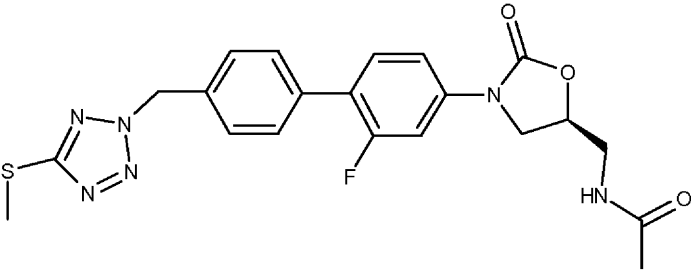
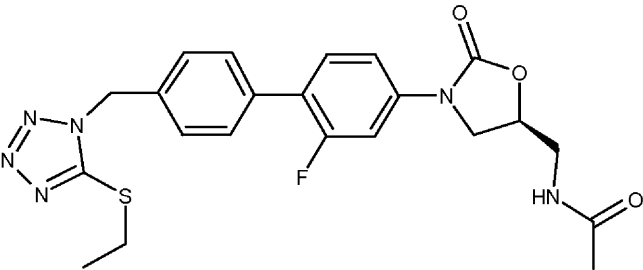
1057		1
	3-{4'-[5-(S)-(アセチルアミノ-メチル)-2-オキソ- オキサゾリジン-3-イル]-2'-フルオロ-ビフェニル-4- イルメチル}-5-アミノ-3H-イミダゾール-4-カルボン酸アミド	10
1058		0.5
	N-{3-[2-フルオロ-4'-(5-メチル-テトラゾール-1-イルメチル)- -ビフェニル-4-イル]-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)- イルメチル}-アセトアミド	20
1059		0.5
	N-{3-[2-フルオロ-4'-(5-メチル-テトラゾール-2-イルメチル)- -ビフェニル-4-イル]-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)- イルメチル}-アセトアミド	30
1060		64
	N-(3-{2-フルオロ-4'-[1-(R)-ヒドロキシ-2-(1H-テトラゾール -5-イル)-エチル]-ビフェニル-4-イル}-2-オキソ- オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル)-アセトアミド	40

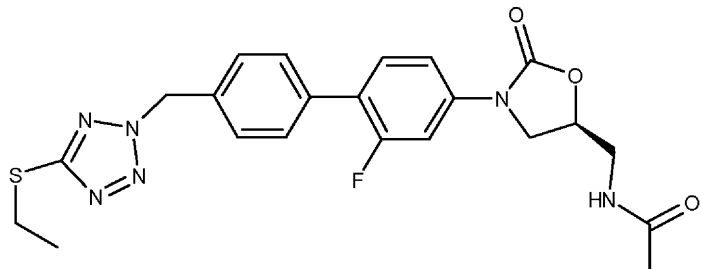
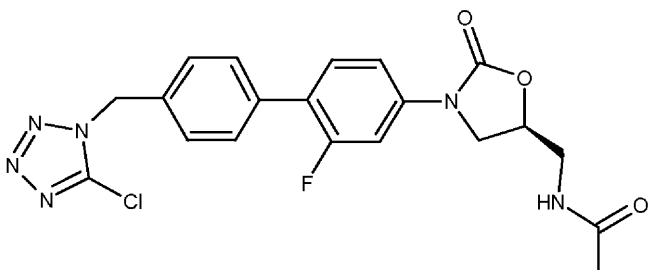
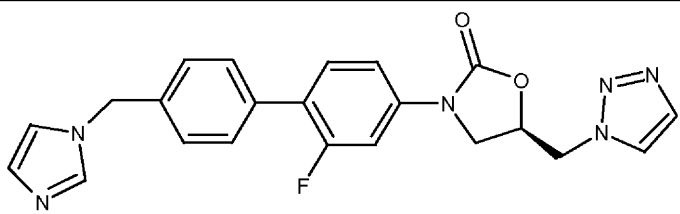
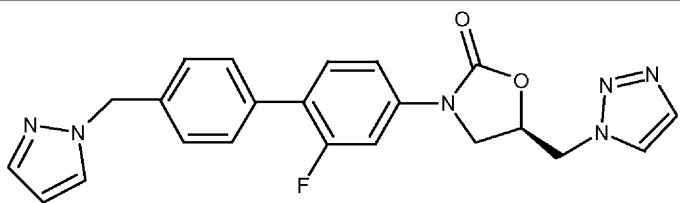
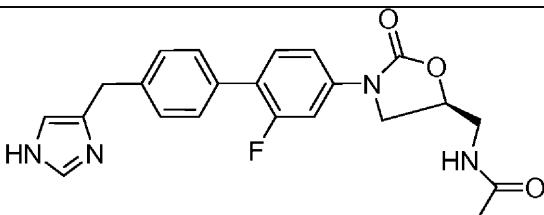
1061		1	
	N-{3-[2-フルオロ-4'-(1-(S)-ヒドロキシ-2-[1,2,3]トリアゾール-1-イル-エチル)-ビフェニル-4-イル]-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル}-アセトアミド		10
1062		8	
	N-{3-[4'-(2-アゼチジン-1-イル-1-(S)-ヒドロキシ-エチル)-2-フルオロ-ビフェニル-4-イル]-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル}-アセトアミド		20
1063		8	
	N-{3-[4'-(1-(R)-アゼチジン-1-イル-2-ヒドロキシ-エチル)-2-フルオロ-ビフェニル-4-イル]-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル}-アセトアミド		30
1064		2	
	N-[3-(2-フルオロ-4'-チオモルホリン-4-イルメチル-ビフェニル-4-イル)-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル]-アセトアミド		40
1065		2	

	N-{3-[2-フルオロ-4'-(1-オキソ-1λ*4*-チオモルホリン-4-イルメチル)-ビフェニル-4-イル]-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル}-アセトアミド		
1066		1	10
	N-{3-[2-フルオロ-4'-(2-メチル-イミダゾール-1-イルメチル)-ビフェニル-4-イル]-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル}-アセトアミド		
1067		1	20
	N-{3-[2-フルオロ-4'-(5-メチル-イミダゾール-1-イルメチル)-ビフェニル-4-イル]-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル}-アセトアミド		
1068		1	30
	N-{3-[4'-(2,4-ジメチル-イミダゾール-1-イルメチル)-2-フルオロ-ビフェニル-4-イル]-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル}-アセトアミド		
1069		1	40
	N-{3-[4'-(3-アミノ-[1,2,4]トリアゾール-1-イルメチル)-2-フルオロ-ビフェニル-4-イル]-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル}-アセトアミド		

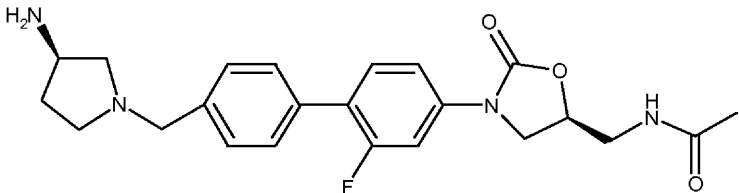
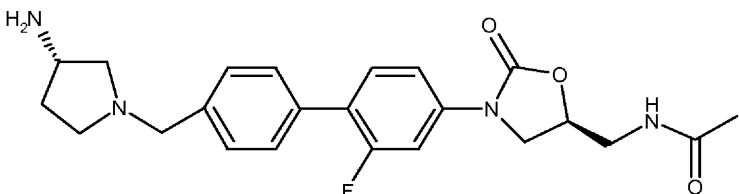
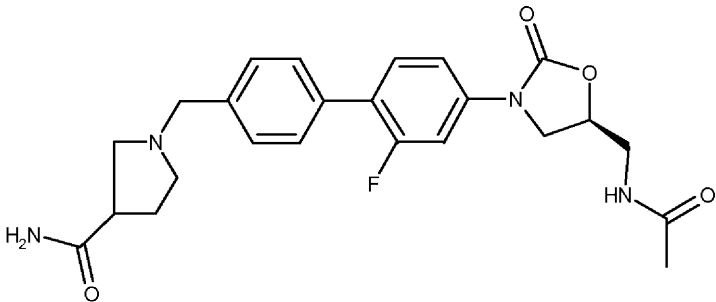
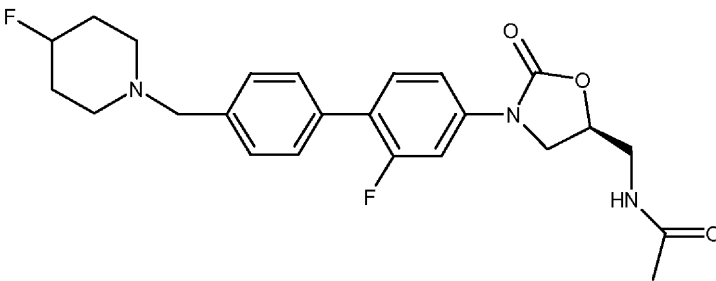
1070			
	N-[3-(2-フルオロ-4'-チアゾリジン-3-イルメチル- ビフェニル-4-イル)-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)- イルメチル]-アセトアミド		
1071		0.25	10
	N-{3-[3-フルオロ-4-(6-ピロール-1-イルメチル-ピリジン-3- イル)-フェニル]-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)- イルメチル}-アセトアミド		20
1072		1	
	N-{3-[3-フルオロ-4-(6-[1,2,4]トリアゾール-1-イルメチル- ピリジン-3-イル)-フェニル]-2-オキソ-オキサゾリジン-5- (S)-イルメチル}-アセトアミド		30
1073		1	
	N-{3-[2-フルオロ-4'-(2-ヒドロキシ-1-(R)-[1,2,3] トリアゾール-1-イル-エチル)-ビフェニル-4-イル]-2-オキソ -オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル}-アセトアミド		40

1074		4	
	N-(3-{4'-[1-(R)-(3,3-ジフルオロ-ピペリジン-1-イル)-2-ヒドロキシ-エチル]-2-フルオロ-ビフェニル-4-イル}-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル)-アセトアミド		10
1075		2	20
	N-(3-{4'-[2-(3,3-ジフルオロ-ピペリジン-1-イル)-1-(S)-ヒドロキシ-エチル]-2-フルオロ-ビフェニル-4-イル}-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル)-アセトアミド		
1076		1	30
	N-{3-[3-フルオロ-4-(6-ピラゾール-1-イルメチル-ピリジン-3-イル)-フェニル]-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル}-アセトアミド		
1077		4	40
	N-{3-[3-フルオロ-4-(6-イミダゾール-1-イルメチル-ピリジン-3-イル)-フェニル]-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル}-アセトアミド		

1078		2	
	N-{3-[2-フルオロ-4'-(2-メチルスルファニル-4,5-ジヒドロイミダゾール-1-イルメチル)-ビフェニル-4-イル]-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル}-アセトアミド		10
1079		2	20
	N-{3-[2-フルオロ-4'-(5-メチルスルファニル-テトラゾール-1-イルメチル)-ビフェニル-4-イル]-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル}-アセトアミド		
1080		0.25	30
	N-{3-[2-フルオロ-4'-(5-メチルスルファニル-テトラゾール-2-イルメチル)-ビフェニル-4-イル]-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル}-アセトアミド		
1081		2	40
	N-{3-[4'-(5-エチルスルファニル-テトラゾール-1-イルメチル)-2-フルオロ-ビフェニル-4-イル]-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル}-アセトアミド		

1082		0.5
	N-{3-[4'-(5-エチルスルファニル-テトラゾール-2-イルメチル)-2-フルオロ-ビフェニル-4-イル]-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル}-アセトアミド	10
1083		0.5
	N-{3-[4'-(5-クロロ-テトラゾール-1-イルメチル)-2-フルオロ-ビフェニル-4-イル]-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル}-アセトアミド	20
1084		0.25
	3-(2-フルオロ-4'-イミダゾール-1-イルメチル-ビフェニル-4-イル)-5-(R)-[1,2,3]トリアゾール-1-イルメチル-オキサゾリジン-2-オン	30
1085		0.5
	3-(2-フルオロ-4'-ピラゾール-1-イルメチル-ビフェニル-4-イル)-5-(R)-[1,2,3]トリアゾール-1-イルメチル-オキサゾリジン-2-オン	40
1086		0.5

	N-{3-[2-フルオロ-4'-(1H-イミダゾール-4-イルメチル)- ビフェニル-4-イル]-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)- イルメチル}-アセトアミド		
1087		4	
	N-{3-[2-フルオロ-4'-(3-(S)-ヒドロキシ-ピロリジン-1- イルメチル)-ビフェニル-4-イル]-2-オキソ-オキサゾリジン -5-(S)-イルメチル}-アセトアミド		10
1088		4	
	N-{3-[2-フルオロ-4'-(3-(R)-ヒドロキシ-ピロリジン-1- イルメチル)-ビフェニル-4-イル]-2-オキソ-オキサゾリジン -5-(S)-イルメチル}-アセトアミド		20
1089		1	
	N-{3-[2,6-ジフルオロ-4'-(4-ヒドロキシメチル-[1,2,3] トリアゾール-1-イルメチル)-ビフェニル-4-イル]-2-オキソ- オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル}-アセトアミド		30
1090		2	
	N-[3-(4'-アゼチジン-1-イルメチル-2-フルオロ-ビフェニル -4-イル)-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル]- アセトアミド		40

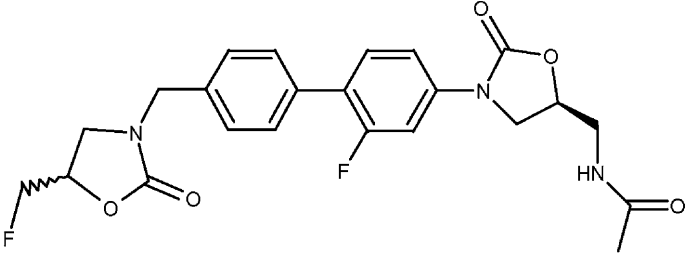
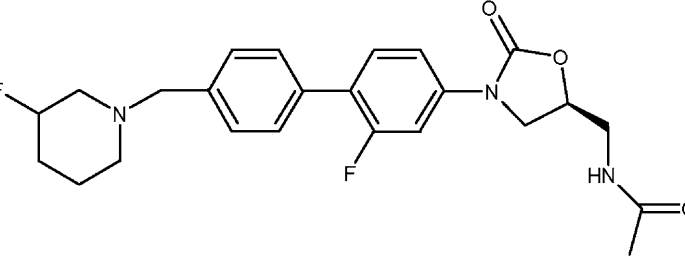
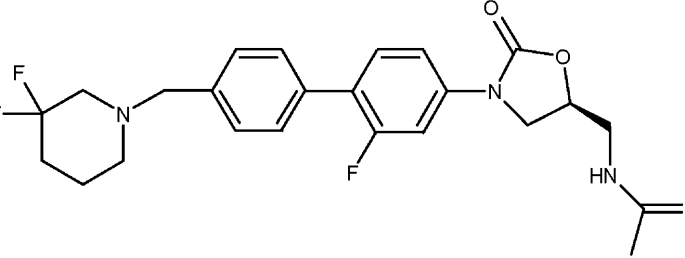
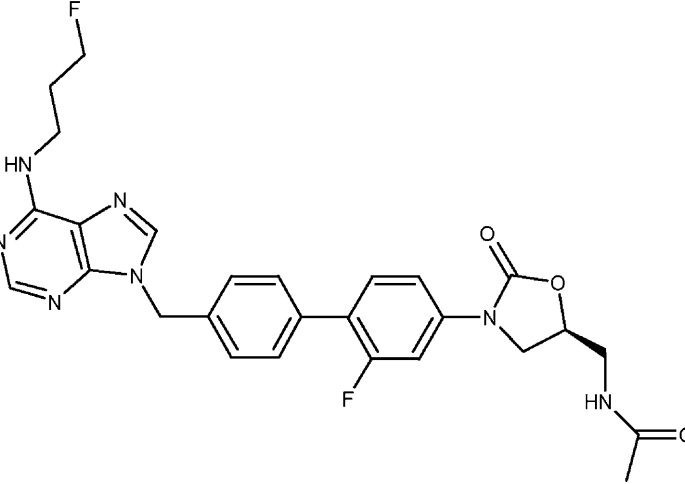
1091		2
	N-{3-[4'-(3-(R)-アミノ-ピロリジン-1-イルメチル)-2-フルオロ-ビフェニル-4-イル]-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル}-アセトアミド	
1092		4
	N-{3-[4'-(3-(S)-アミノ-ピロリジン-1-イルメチル)-2-フルオロ-ビフェニル-4-イル]-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル}-アセトアミド	
1093		2
	1-{4'-[5-(S)-(アセチルアミノ-メチル)-2-オキソ-オキサゾリジン-3-イル]-2'-フルオロ-ビフェニル-4-イルメチル}-ピロリジン-3-(R/S)-カルボン酸アミド	
1094		1
	N-{3-[2-フルオロ-4'-(4-フルオロ-ピペリジン-1-イルメチル)-ビフェニル-4-イル]-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル}-アセトアミド	

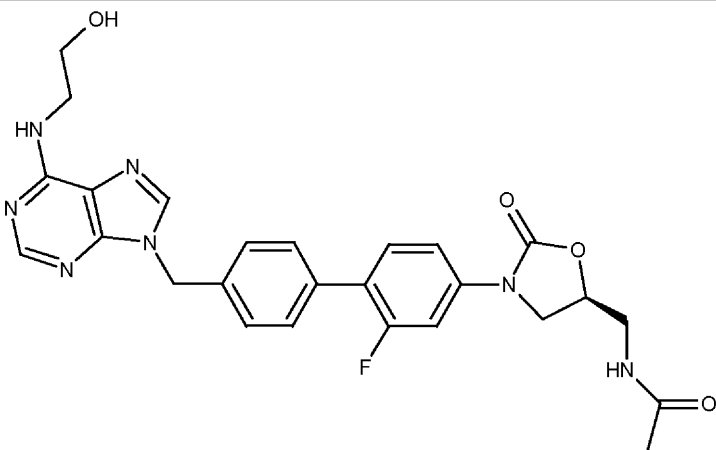
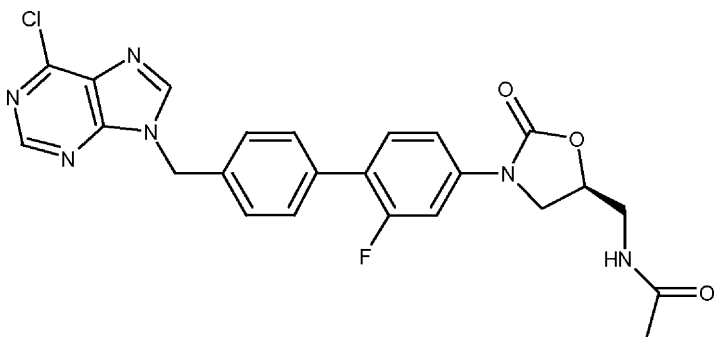
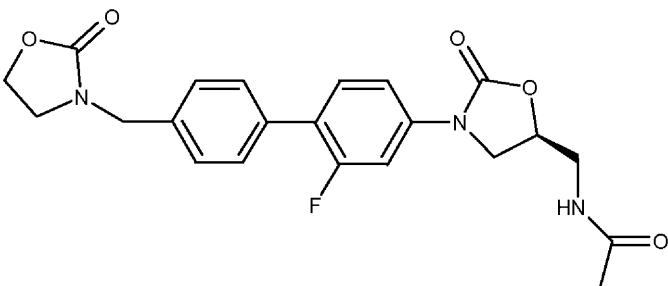
10

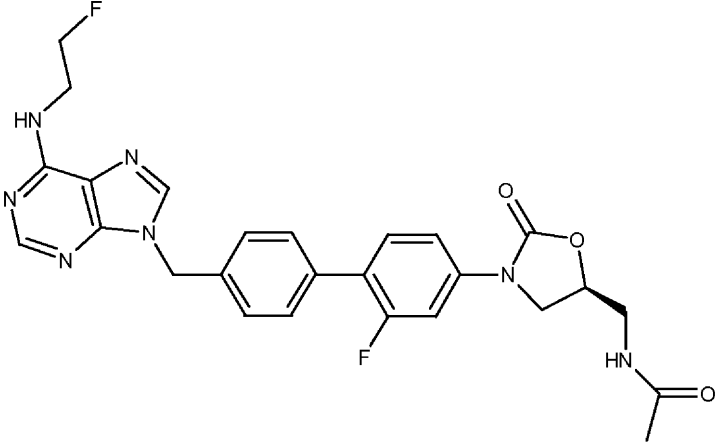
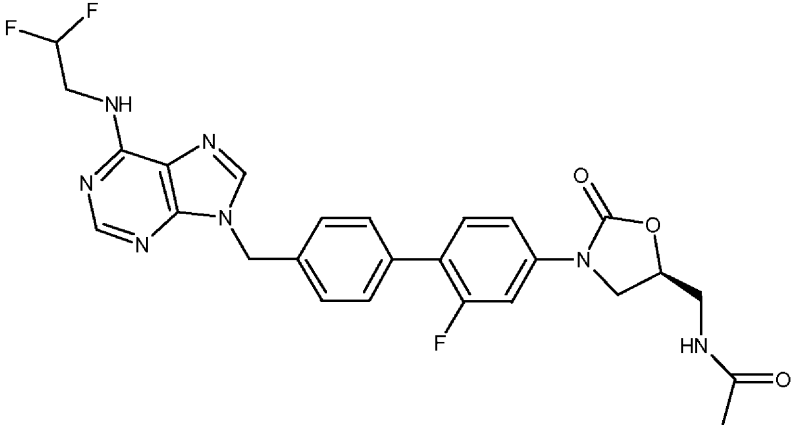
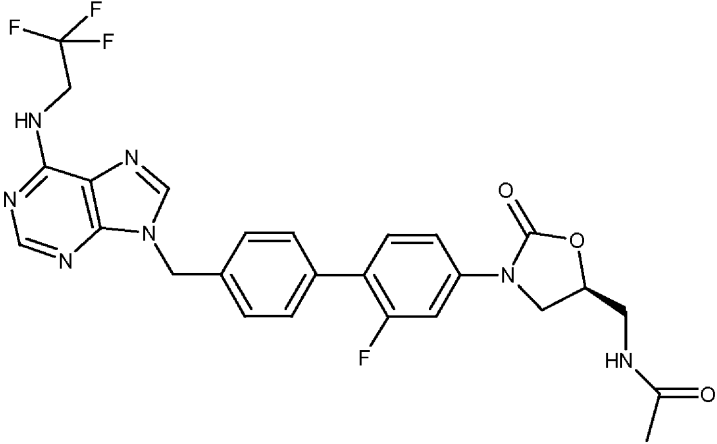
20

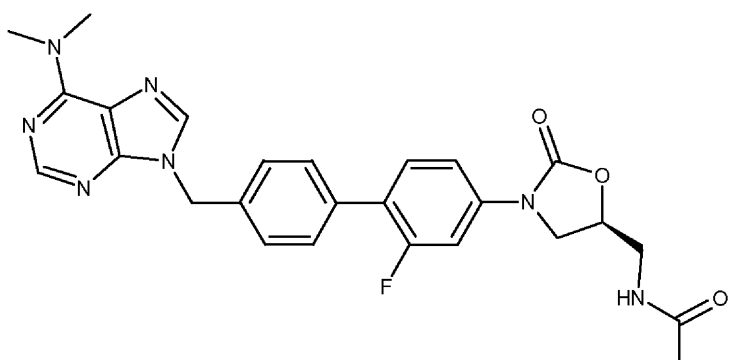
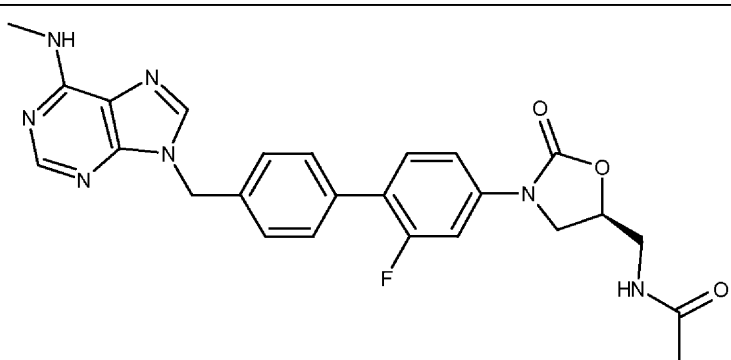
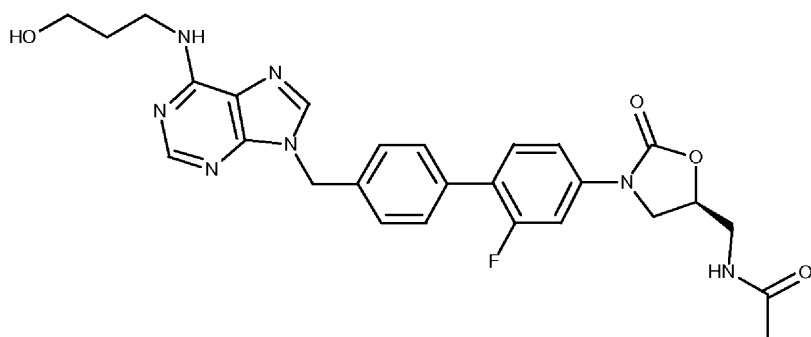
30

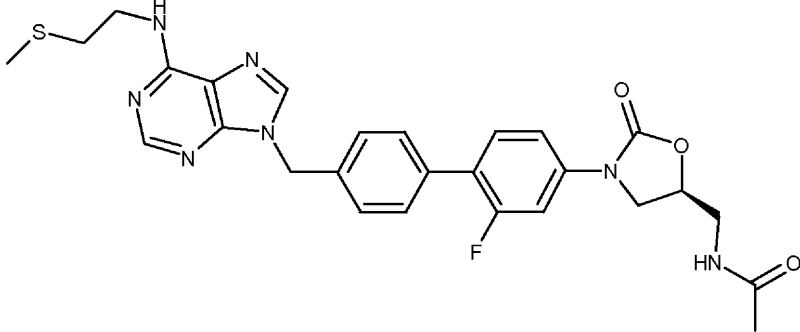
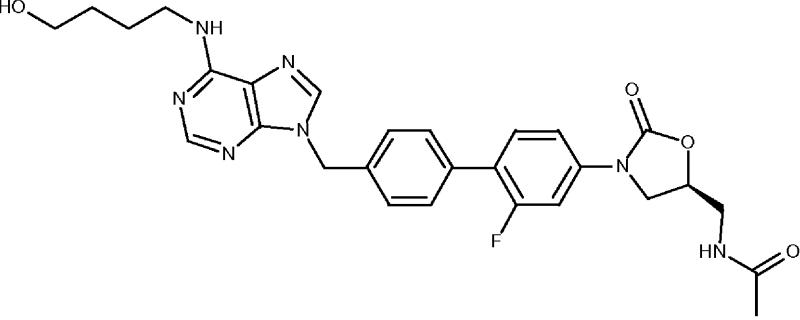
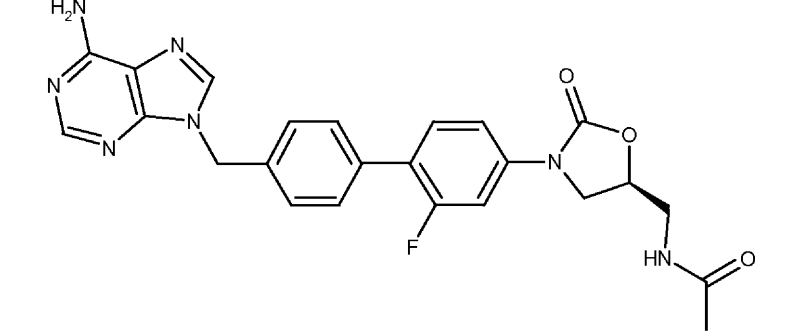
40

1095		0.5
	N-{3-[2-フルオロ-4'-(5-フルオロメチル-2-オキソ-オキサゾリジン-3-(R/S)イルメチル)-ビフェニル-4-イル]-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル}-アセトアミド	10
1096		1
	N-{3-[2-フルオロ-4'-(3-(R/S)-フルオロ-ピペリジン-1-イルメチル)-ビフェニル-4-イル]-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル}-アセトアミド	20
1097		2
	N-{3-[4'-(3,3-ジフルオロ-ピペリジン-1-イルメチル)-2-フルオロ-ビフェニル-4-イル]-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル}-アセトアミド	30
1098		2
		40

	N-(3-{2-フルオロ-4'-[6-(3-フルオロ-プロピルアミノ)-プリン-9-イルメチル]-ビフェニル-4-イル}-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル)-アセトアミド	
1099		2
	N-(3-{2-フルオロ-4'-[6-(2-ヒドロキシ-エチルアミノ)-プリン-9-イルメチル]-ビフェニル-4-イル}-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル)-アセトアミド	
1100		1
	N-{3-[4'-(6-クロロ-プリン-9-イルメチル)-2-フルオロ-ビフェニル-4-イル]-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル}-アセトアミド	
1101		0.25
	N-{3-[2-フルオロ-4'-(2-オキソ-オキサゾリジン-3-イルメチル)-ビフェニル-4-イル]-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル}-アセトアミド	

1102		1	10
	N-(3-{2-フルオロ-4'-[6-(2-フルオロ-エチルアミノ)-プリン-9-イルメチル]-ビフェニル-4-イル}-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル)-アセトアミド		
1103		1	20
	N-(3-{4'-[6-(2,2-ジフルオロ-エチルアミノ)-プリン-9-イルメチル]-2-フルオロ-ビフェニル-4-イル}-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル)-アセトアミド		30
1104		1	40

	N-(3-{2-フルオロ-4'-[6-(2,2,2-トリフルオロ-エチルアミノ)-プリン-9-イルメチル]-ビフェニル-4-イル}-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル)-アセトアミド	
1105		10 1
	N-{3-[4'-(6-ジメチルアミノ-プリン-9-イルメチル)-2-フルオロ-ビフェニル-4-イル]-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル}-アセトアミド	
1106		20 1
	N-{3-[2-フルオロ-4'-(6-メチルアミノ-プリン-9-イルメチル)-ビフェニル-4-イル]-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル}-アセトアミド	30
1107		40 2
	N-(3-{2-フルオロ-4'-[6-(3-ヒドロキシ-プロピルアミノ)-プリン-9-イルメチル]-ビフェニル-4-イル}-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル)-アセトアミド	

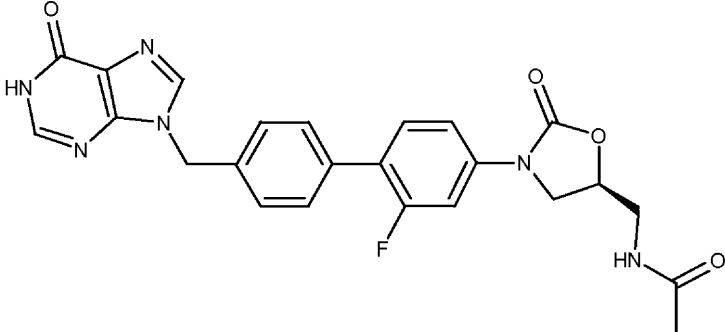
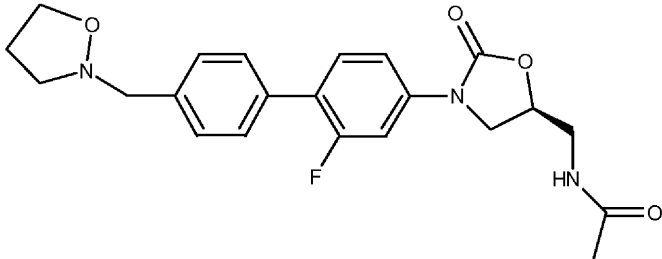
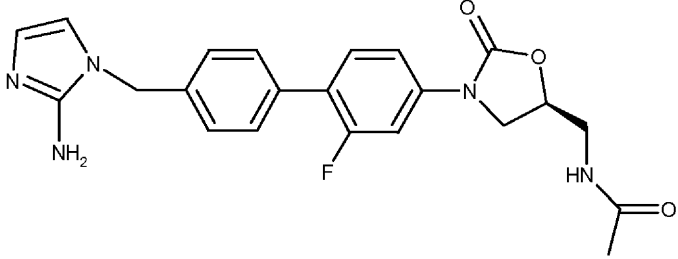
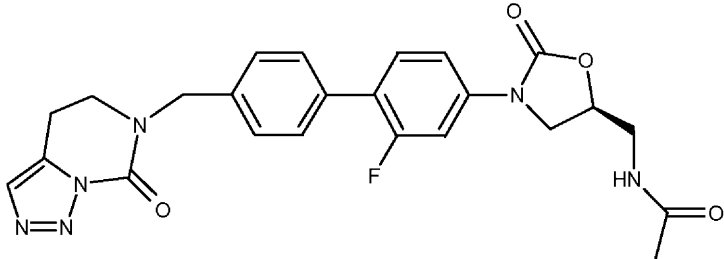
1108		2
	N-(3-{2-フルオロ-4'-[6-(2-メチルスルファニル-エチルアミノ)-プリン-9-イルメチル]-ビフェニル-4-イル}-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル)-アセトアミド	
1109		2
	N-(3-{2-フルオロ-4'-[6-(4-ヒドロキシ-ブチルアミノ)-プリン-9-イルメチル]-ビフェニル-4-イル}-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル)-アセトアミド	
1110		1
	N-{3-[4'-(6-アミノ-プリン-9-イルメチル)-2-フルオロ-ビフェニル-4-イル]-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル}-アセトアミド	

10

20

30

40

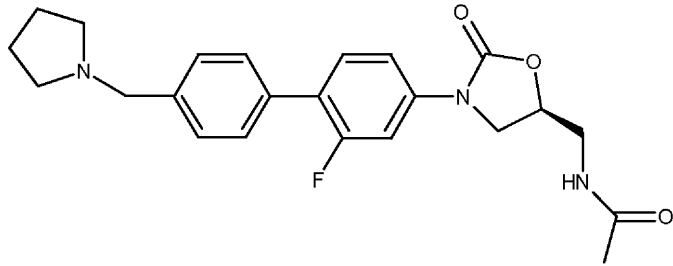
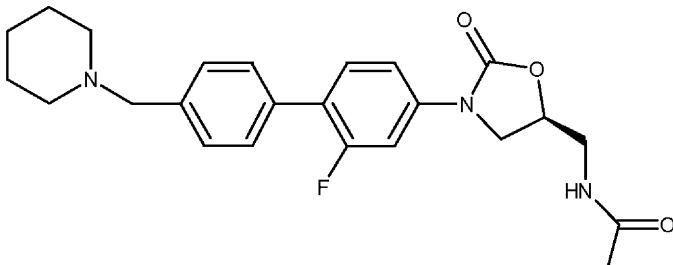
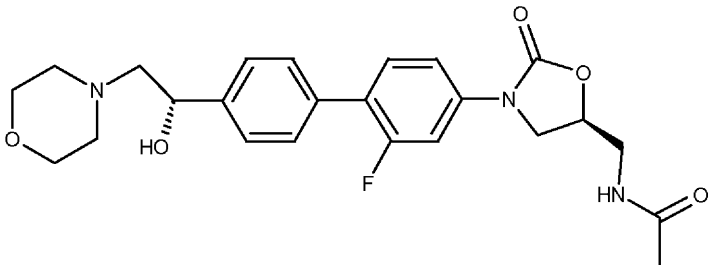
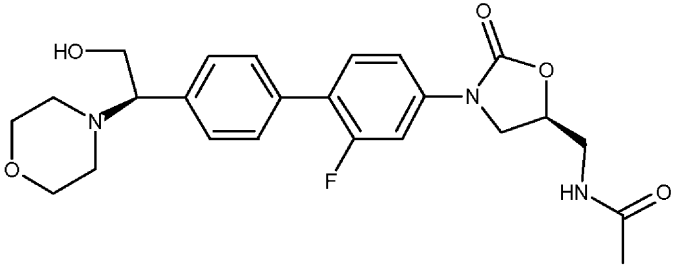
1111		2
	N-{3-[2-フルオロ-4'-(6-オキソ-1,6-ジヒドロプリン-9-イルメチル)-ビフェニル-4-イル]-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル}-アセトアミド	
1112		1
	N-[3-(2-フルオロ-4'-イソオキサゾリジン-2-イルメチル-ビフェニル-4-イル)-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル]-アセトアミド	
1113		2
	N-{3-[4'-(2-アミノ-イミダゾール-1-イルメチル)-2-フルオロ-ビフェニル-4-イル]-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル}-アセトアミド	
1114		
	N-{3-[2-フルオロ-4'-(7-オキソ-4,5-ジヒドロ-[1,2,3]トリアゾール[1,5-c]ピリミジン-6-イルメチル)-ビフェニル-4-イル]-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル}-アセトアミド	

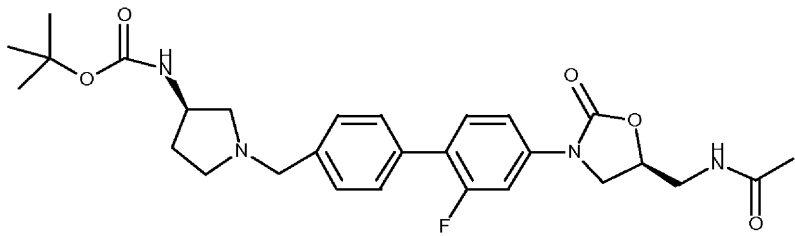
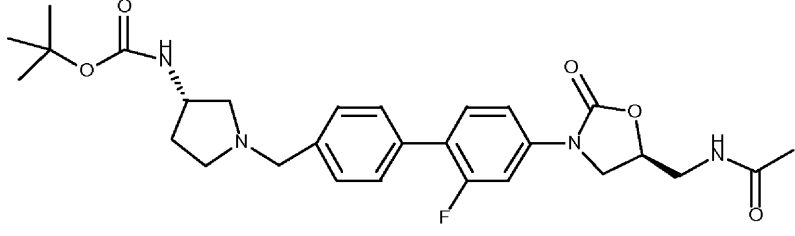
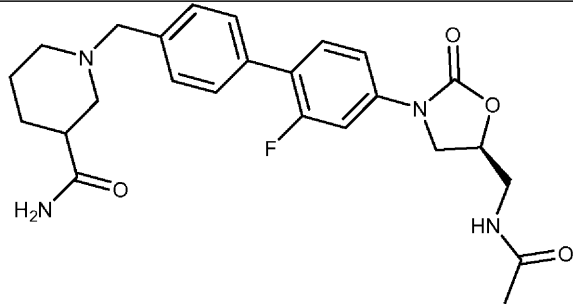
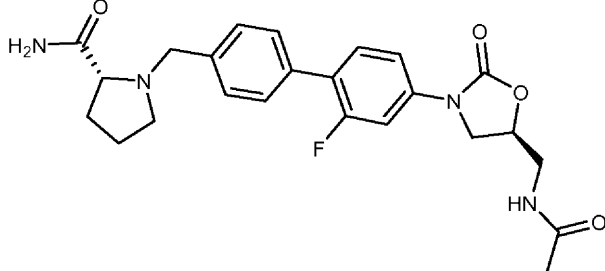
10

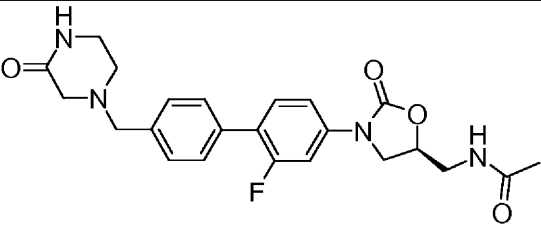
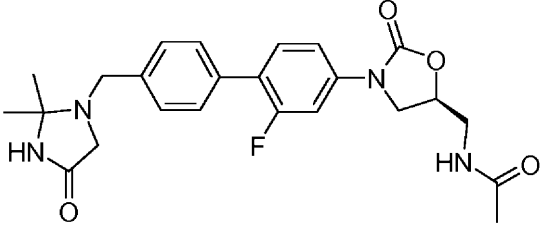
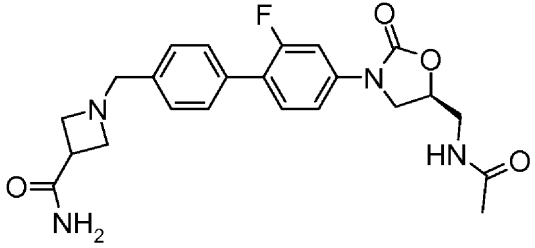
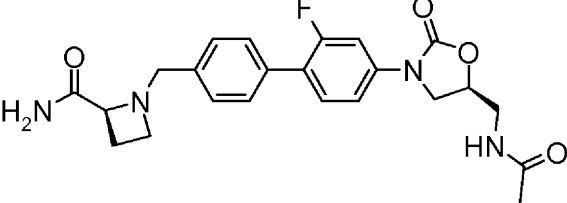
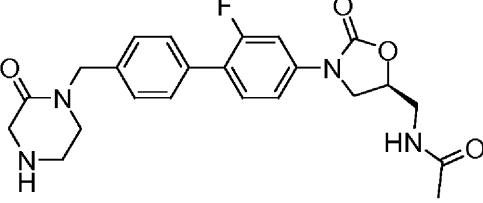
20

30

40

1115		
	N-[3-(2-フルオロ-4'-ピロリジン-1-イルメチル-ビフェニル-4-イル)-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル]-アセトアミド	10
1116		
	N-[3-(2-フルオロ-4'-ピペリジン-1-イルメチル-ビフェニル-4-イル)-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル]-アセトアミド	20
1117		
	N-{3-[2-フルオロ-4'-(1-(S)-ヒドロキシ-2-モルホリン-4-イル-エチル)-ビフェニル-4-イル]-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル}-アセトアミド	30
1118		
	N-{3-[2-フルオロ-4'-(2-ヒドロキシ-1-(R)-モルホリン-4-イル-エチル)-ビフェニル-4-イル]-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル}-アセトアミド	40

1119		
	(1-{4'-[5-(S)-(アセチルアミノ-メチル)-2-オキソ- オキサゾリジン-3-イル]-2'-フルオロ-ビフェニル-4- イルメチル}-ピロリジン-3-(R)-イル)-カルバミン酸tert- ブチルエステル	10
1120		
	(1-{4'-[5-(S)-(アセチルアミノ-メチル)-2-オキソ- オキサゾリジン-3-イル]-2'-フルオロ-ビフェニル-4- イルメチル}-ピロリジン-3-(S)-イル)-カルバミン酸tert- ブチルエステル	20
1121		
	1-{4'-[5-(S)-(アセチルアミノ-メチル)-2-オキソ- オキサゾリジン-3-イル]-2'-フルオロ-ビフェニル-4- イルメチル}-ピペリジン-3-(R/S)-カルボン酸アミド	30
1122		
	1-{4'-[5-(S)-(アセチルアミノ-メチル)-2-オキソ- オキサゾリジン-3-イル]-2'-フルオロ-ビフェニル-4- イルメチル}-ピロリジン-2-(S)-カルボン酸アミド	40

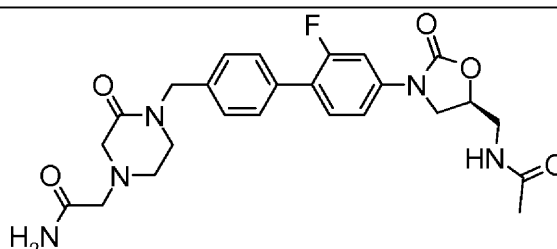
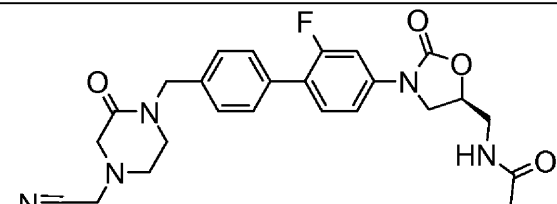
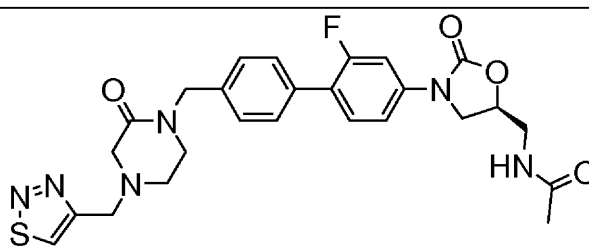
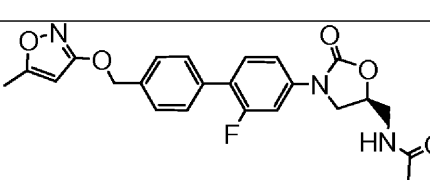
1123		
	N-{3-[2-フルオロ-4'-(3-オキソ-ピペラジン-1-イルメチル)- ビフェニル-4-イル]-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)- イルメチル}-アセトアミド	
1124		
	N-{3-[4'-(2,2-ジメチル-4-オキソ-イミダゾリジン-1- イルメチル)-2-フルオロ-ビフェニル-4-イル]-2-オキソ- オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル}-アセトアミド	
1125		
	1-{4'-[5-(S)-(アセチルアミノ-メチル)-2-オキソ- オキサゾリジン-3-イル]-2'-フルオロ-ビフェニル-4- イルメチル}-アゼチジン-3-(R/S)-カルボン酸アミド	
1126		
	1-{4'-[5-(アセチルアミノ-メチル)-2-オキソ- オキサゾリジン-3-イル]-2'-フルオロ-ビフェニル-4- イルメチル}-アゼチジン-2-カルボン酸アミド	
1127		

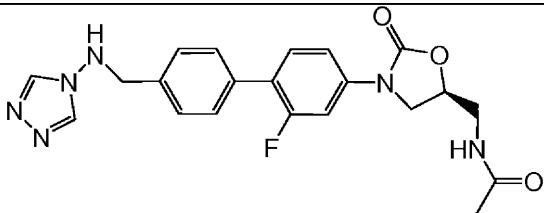
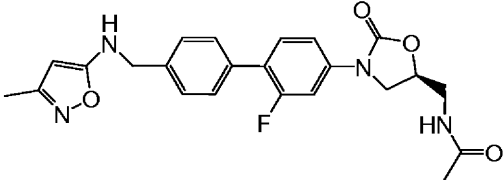
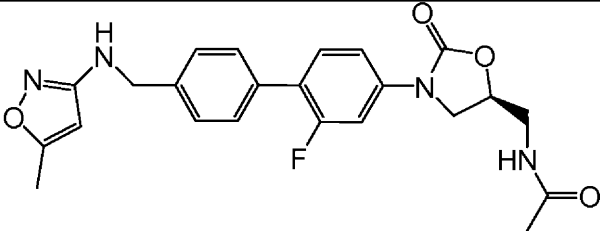
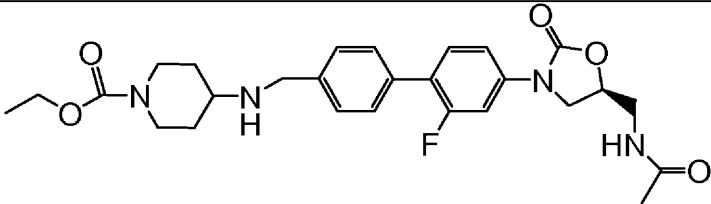
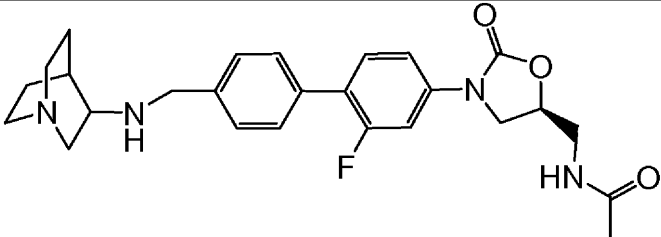
10

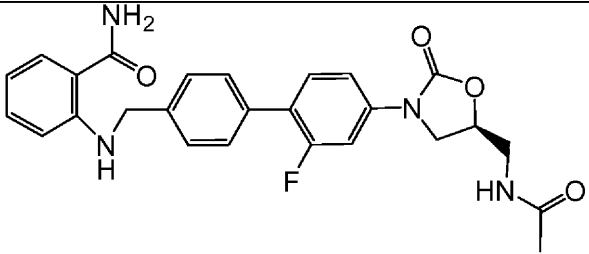
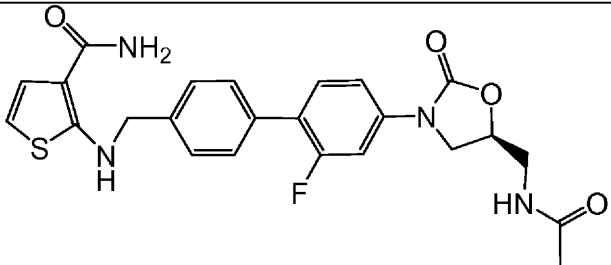
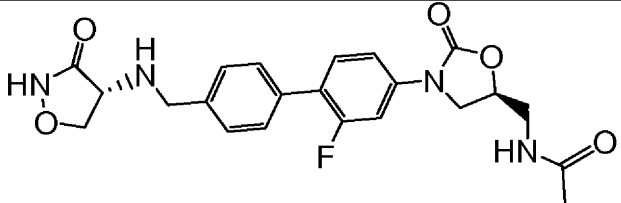
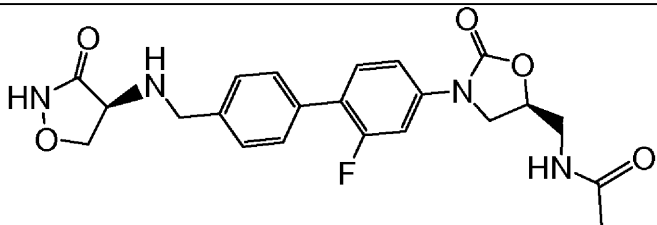
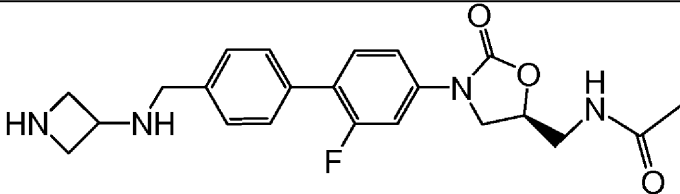
20

30

40

	N-{3-[2-フルオロ-4'-(2-オキソ-ピペラジン-1-イルメチル)- ビフェニル-4-イル]-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)- イルメチル}-アセトアミド	
1128		10
	2-(4-{4'-[5-(S)-(アセチルアミノ-メチル)-2-オキソ- オキサゾリジン-3-イル]-2'-フルオロ-ビフェニル-4- イルメチル}-3-オキソ-ピペラジン-1-イル)-アセトアミド	
1129		20
	N-{3-[4'-(4-シアノメチル-2-オキソ-ピペラジン-1- イルメチル)-2-フルオロ-ビフェニル-4-イル]-2-オキソ- オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル}-アセトアミド	
1130		30
	N-{3-[2-フルオロ-4'-(2-オキソ-4-[1,2,3]チアジアゾール -4-イルメチル-ピペラジン-1-イルメチル)-ビフェニル-4- イル]-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル}- アセトアミド	
2001		40
	N-{3-[2-フルオロ-4'-(5-メチル-イソオキサゾール-3- イルオキシメチル)-ビフェニル-4-イル]-2-オキソ- オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル}-アセトアミド	

2002		
	N-(3-[2-フルオロ-4'-([1,2,4]トリアゾール-4-イルアミノメチル)-ビフェニル-4-イル]-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル}-アセトアミド	
2003		10
	N-(3-[2-フルオロ-4'-[(3-メチル-イソオキサゾール-5-イルアミノ)-メチル]-ビフェニル-4-イル]-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル}-アセトアミド	
2004		20
	N-(3-[2-フルオロ-4'-[(5-メチル-イソオキサゾール-3-イルアミノ)-メチル]-ビフェニル-4-イル]-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル}-アセトアミド	
2005		30
	4-({4'-[5-(S)-(アセチルアミノ-メチル)-2-オキソ-オキサゾリジン-3-イル]-2'-フルオロ-ビフェニル-4-イルメチル}-アミノ)-ピペリジン-1-カルボン酸エチルエステル	
2006		40
	N-(3-[4'-[(1-アザ-ビスクロ[2.2.2]オクタ-3-イルアミノ)-メチル]-2-フルオロ-ビフェニル-4-イル]-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル}-アセトアミド	

2007		
	2-((4'-[5-(S)-(アセチルアミノ-メチル)-2-オキソ-オキサゾリジン-3-イル]-2'-フルオロ-ビフェニル-4-イルメチル}-アミノ)-ベンズアミド	10
2008		
	2-((4'-[5-(S)-(アセチルアミノ-メチル)-2-オキソ-オキサゾリジン-3-イル]-2'-フルオロ-ビフェニル-4-イルメチル}-アミノ)-チオフェン-3-カルボン酸アミド	20
2009		
	N-(3-{2-フルオロ-4'-[(3-オキソ-イソオキサゾリジン-4-(R)-イルアミノ)-メチル]-ビフェニル-4-イル}-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル)-アセトアミド	30
2010		
	N-(3-{2-フルオロ-4'-[(3-オキソ-イソオキサゾリジン-4-(S)-イルアミノ)-メチル]-ビフェニル-4-イル}-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル)-アセトアミド	40
2011		8

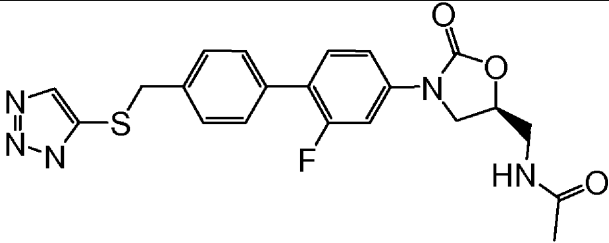
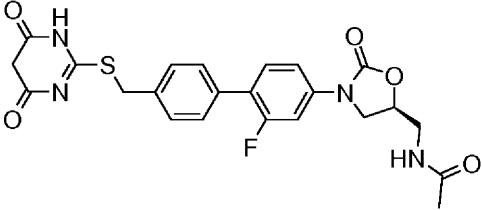
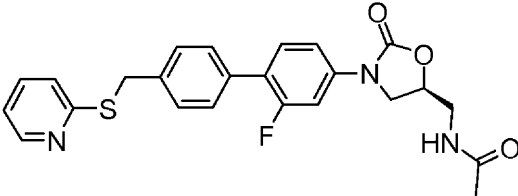
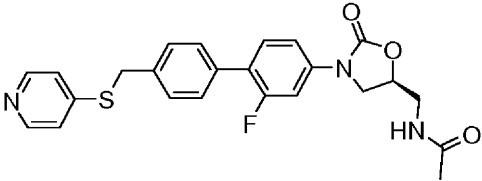
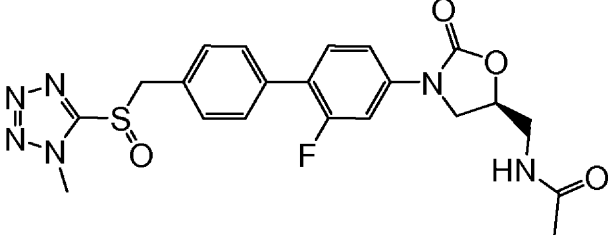
	N-{3-[4'-(アゼチジン-3-(R/S)-イルアミノメチル)-2-フルオロ-ビフェニル-4-イル]-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル}-アセトアミド	
2012		1
	N-(3-{4'-[(3-アミノメチル-[1,2,4]チアジアゾール-5-イルアミノ)-メチル]-2-フルオロ-ビフェニル-4-イル}-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル)-アセトアミド	
2013		1
	N-[5-({4'-[5-(S)-(アセチルアミノ-メチル)-2-オキソ-オキサゾリジン-3-イル]-2'-フルオロ-ビフェニル-4-イルメチル}-アミノ)-[1,2,4]チアジアゾール-3-イルメチル]-2-(S)-アミノ-プロピオンアミド	
2014		2
	2,6-ジアミノ-ヘキサン酸[5-({4'-[5-(アセチルアミノ-メチル)-2-オキソ-オキサゾリジン-3-イル]-2'-フルオロ-ビフェニル-4-イルメチル}-アミノ)-[1,2,4]チアジアゾール-3-イルメチル]-アミド	
2015		0.25
	N-{3-[2-フルオロ-4'-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イルスルファニルメチル)-ビフェニル-4-イル]-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル}-アセトアミド	

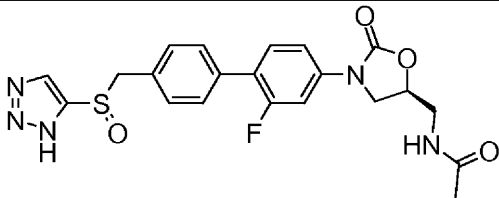
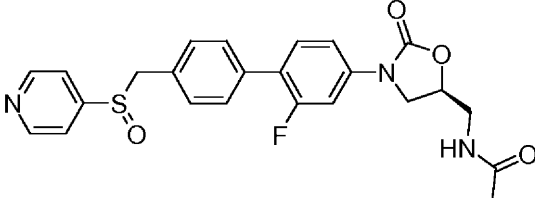
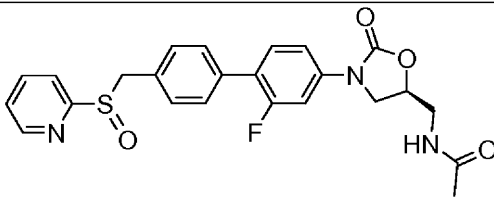
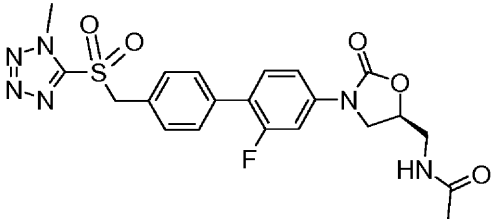
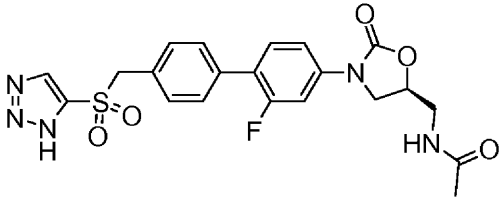
10

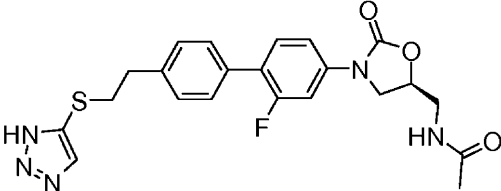
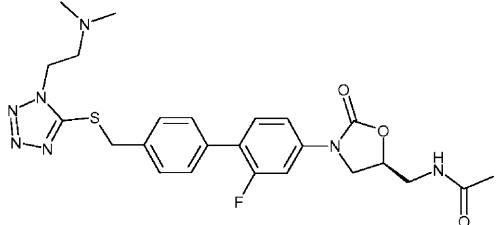
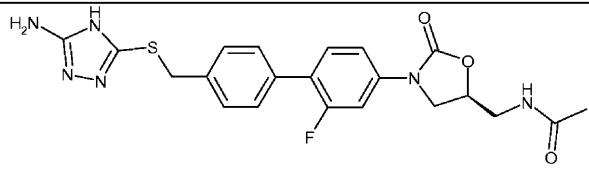
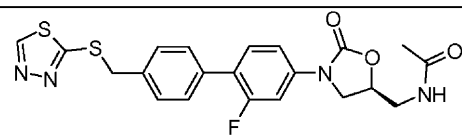
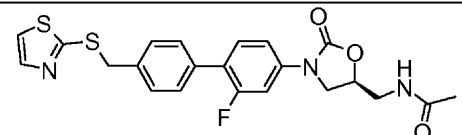
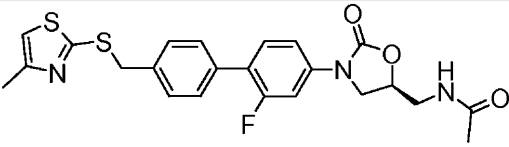
20

30

40

2016		0.25
	N-{3-[2-フルオロ-4'-(3H-[1,2,3]トリアゾール-4-イルスルファニルメチル)-ビフェニル-4-イル]-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル}-アセトアミド	10
2017		16
	N-{3-[4'-(4,6-ジオキソ-1,4,5,6-テトラヒドロ-ピリミジン-2-イルスルファニルメチル)-2-フルオロ-ビフェニル-4-イル]-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル}-アセトアミド	20
2018		0.25
	N-{3-[2-フルオロ-4'-(ピリジン-2-イルスルファニルメチル)-ビフェニル-4-イル]-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル}-アセトアミド	30
2019		1
	N-{3-[2-フルオロ-4'-(ピリジン-4-イルスルファニルメチル)-ビフェニル-4-イル]-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル}-アセトアミド	40
2020		0.25
	N-{3-[2-フルオロ-4'-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イルスルフィニルメチル)-ビフェニル-4-イル]-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル}-アセトアミド	

2021		2	
	N-{3-[2-フルオロ-4'-(3H-[1,2,3]トリアゾール-4-スルフィニルメチル)-ビフェニル-4-イル]-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル}-アセトアミド		
2022		2	10
	N-{3-[2-フルオロ-4'-(ピリジン-4-スルフィニルメチル)-ビフェニル-4-イル]-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル}-アセトアミド		
2023		1	20
	N-{3-[2-フルオロ-4'-(ピリジン-2-スルフィニルメチル)-ビフェニル-4-イル]-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル}-アセトアミド		
2024		0.25	30
	N-{3-[2-フルオロ-4'-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-スルホニルメチル)-ビフェニル-4-イル]-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル}-アセトアミド		
2025		8	40
	N-{3-[2-フルオロ-4'-(3H-[1,2,3]トリアゾール-4-スルホニルメチル)-ビフェニル-4-イル]-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル}-アセトアミド		

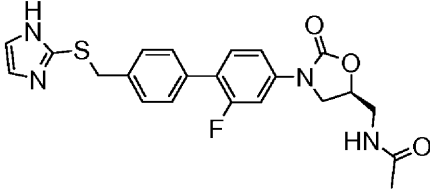
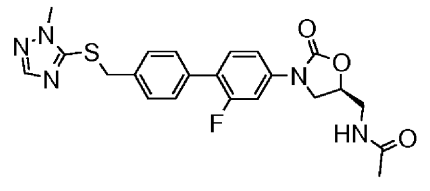
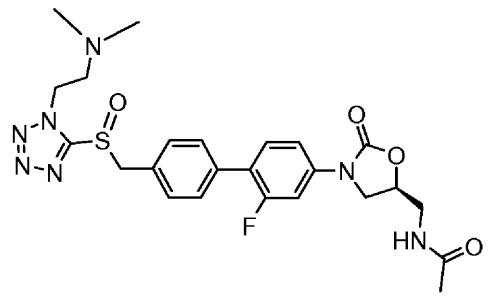
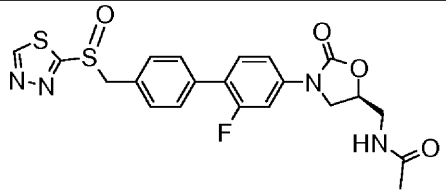
2026		0.25
	N-(3-{2-フルオロ-4'-[2-(3H-[1,2,3] トリアゾール-4-イルスルファニル)-エチル]-ビフェニル-4-イル}-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル)-アセトアミド	
2027		1
	N-(3-{4'-[1-(2-ジメチルアミノ-エチル)-1H-テトラゾール-5-イルスルファニルメチル]-2-フルオロ-ビフェニル-4-イル}-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル)-アセトアミド	
2028		0.25
	N-{3-[4'-(5-アミノ-4H-[1,2,4] トリアゾール-3-イルスルファニルメチル)-2-フルオロ-ビフェニル-4-イル]-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル}-アセトアミド	
2029		0.25
	N-{3-[2-フルオロ-4'-([1,3,4] チアジアゾール-2-イルスルファニルメチル)-ビフェニル-4-イル]-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル}-アセトアミド	
2030		1
	N-{3-[2-フルオロ-4'-(チアゾール-2-イルスルファニルメチル)-ビフェニル-4-イル]-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル}-アセトアミド	
2031		1

10

20

30

40

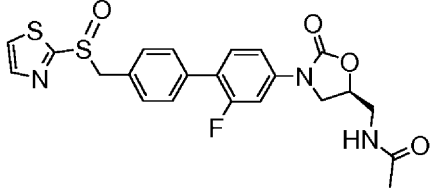
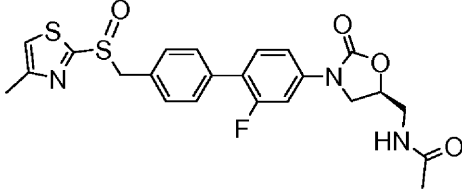
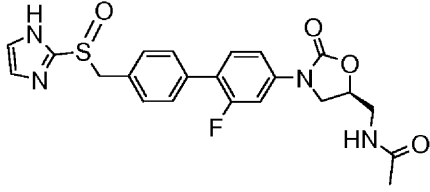
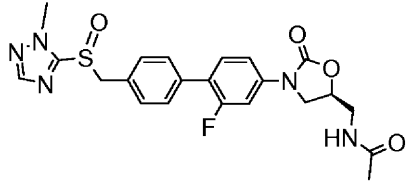
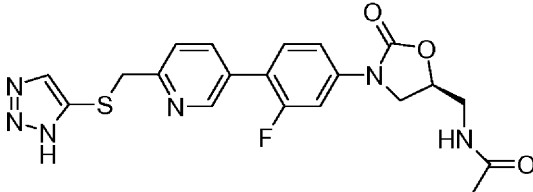
	N-{3-[2-フルオロ-4'-(4-メチル-チアゾール-2-イルスルファニルメチル)-ビフェニル-4-イル]-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル}-アセトアミド	
2032		1
	N-{3-[2-フルオロ-4'-(1H-イミダゾール-2-イルスルファニルメチル)-ビフェニル-4-イル]-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル}-アセトアミド	
2033		1
	N-{3-[2-フルオロ-4'-(2-メチル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イルスルファニルメチル)-ビフェニル-4-イル]-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル}-アセトアミド	
2034		2
	N-{3-[2-フルオロ-4'-(2-メチル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イルスルファニルメチル)-ビフェニル-4-イル]-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル}-アセトアミド	
2035		1
	N-{3-[2-フルオロ-4'-(1,3,4-チアジアゾール-2-スルフィニルメチル)-ビフェニル-4-イル]-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル}-アセトアミド	

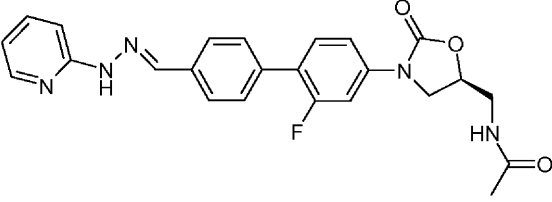
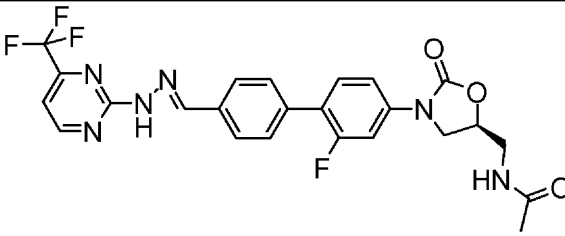
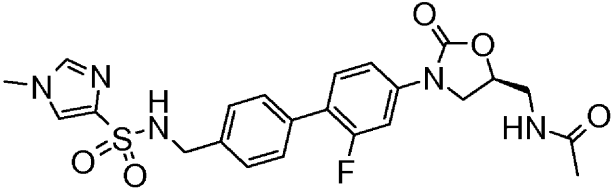
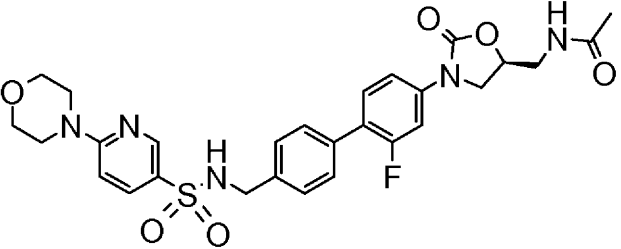
10

20

30

40

2036		1	
	N-{3-[2-フルオロ-4'-(チアゾール-2-スルフィニルメチル)- ビフェニル-4-イル]-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)- イルメチル}-アセトアミド		
2037		1	10
	N-{3-[2-フルオロ-4'-(4-メチル-チアゾール-2- スルフィニルメチル)-ビフェニル-4-イル]-2-オキソ- オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル}-アセトアミド		
2038		2	20
	N-{3-[2-フルオロ-4'-(1H-イミダゾール-2- スルフィニルメチル)-ビフェニル-4-イル]-2-オキソ- オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル}-アセトアミド		
2039		2	30
	N-{3-[2-フルオロ-4'-(2-メチル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3- スルフィニルメチル)-ビフェニル-4-イル]-2-オキソ- オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル}-アセトアミド		
2040		0.25	40
	N-(3-{3-フルオロ-4-[6-(3H-[1,2,3]トリアゾール-4- イルスルファニルメチル)-ピリジン-3-イル]-フェニル}-2- オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル)-アセトアミド		

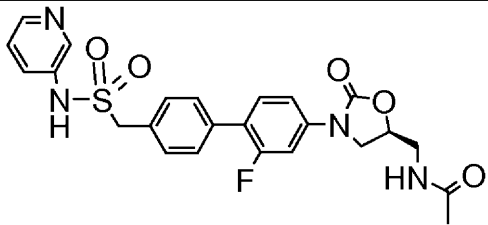
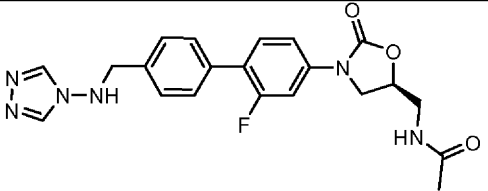
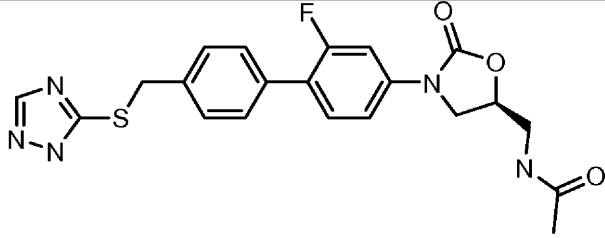
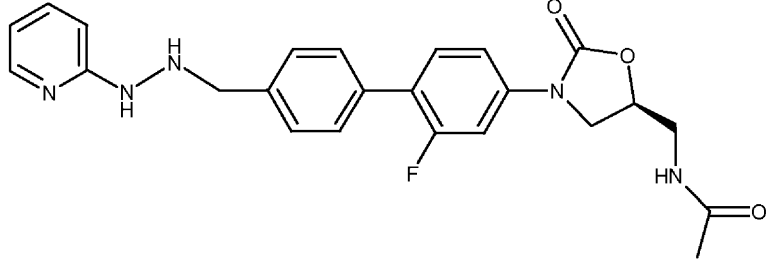
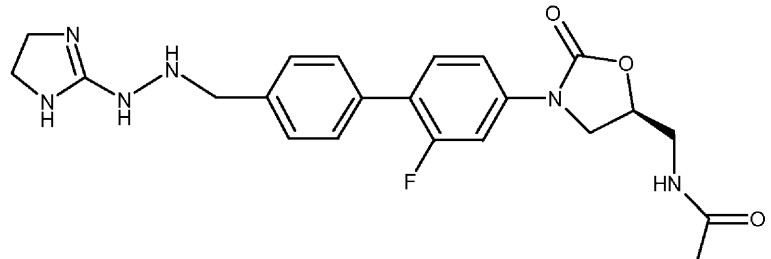
2041		1
2042		128
2043		2
2044		128

10

20

30

40

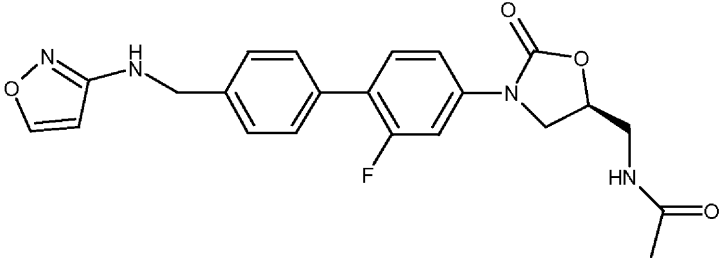
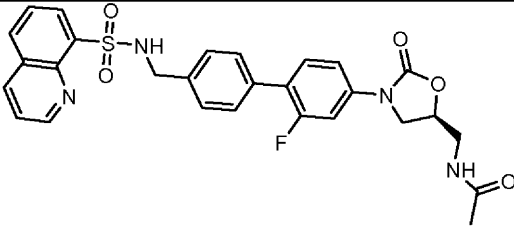
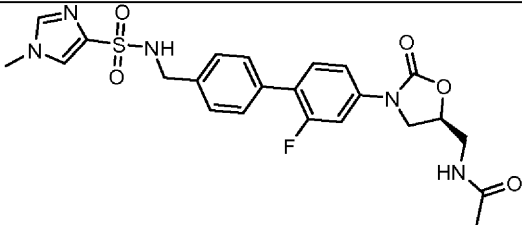
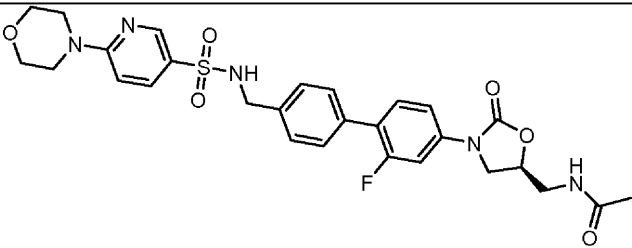
2045		2
	N-{3-[2-フルオロ-4'-(ピリジン-3-イルスルファモイルメチル)-ビフェニル-4-イル]-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル}-アセトアミド	
2046		1
	N-{3-[2-フルオロ-4'-([1,2,4]トリアゾール-4-イルアミノメチル)-ビフェニル-4-イル]-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル}-アセトアミド	
2047		0.25
	N-{3-[2-フルオロ-4'-(2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イルスルファニルメチル)-ビフェニル-4-イル]-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル}-アセトアミド	
2048		0.5
	N-{3-[2-フルオロ-4'-(N'-ピリジン-2-イルヒドラジノメチル)-ビフェニル-4-イル]-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル}-アセトアミド	
2049		2

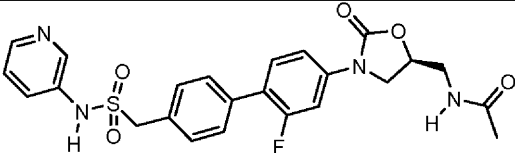
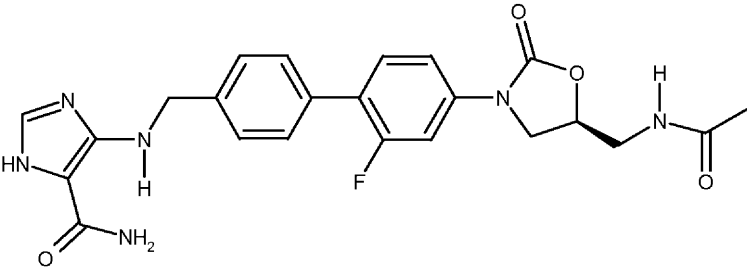
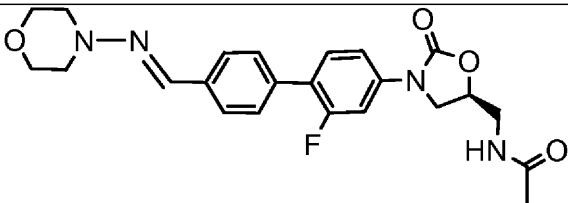
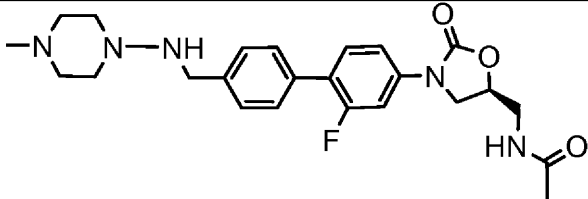
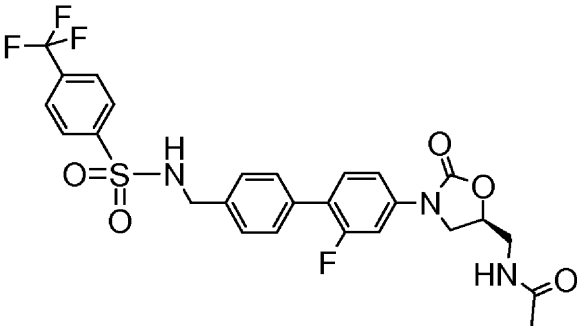
10

20

30

40

	N-(3-{4'-[N'-(4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-イル)-ヒドラジノメチル]-2-フルオロ-ビフェニル-4-イル}-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル)-アセトアミド		
2050		0.25	10
	N-{3-[2-フルオロ-4'-(イソオキサゾール-3-イルアミノメチル)-ビフェニル-4-イル]-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル}-アセトアミド		
2051		4	20
	N-(3-{2-フルオロ-4'-[(キノリン-8-スルホニルアミノ)-メチル]-ビフェニル-4-イル}-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル)-アセトアミド		
2052		2	30
	N-(3-{2-フルオロ-4'-[(1-メチル-1H-イミダゾール-4-スルホニルアミノ)-メチル]-ビフェニル-4-イル}-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル)-アセトアミド		
2053		128	40
	N-(3-{2-フルオロ-4'-[(6-モルホリン-4-イル-ピリジン-3-スルホニルアミノ)-メチル]-ビフェニル-4-イル}-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル)-アセトアミド		

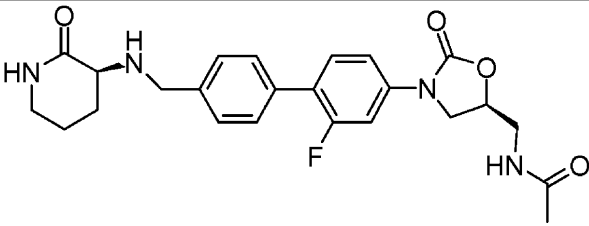
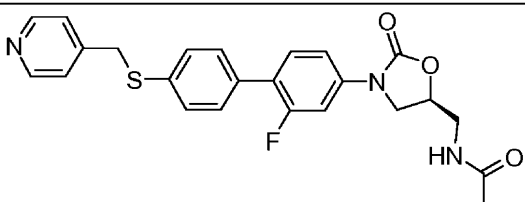
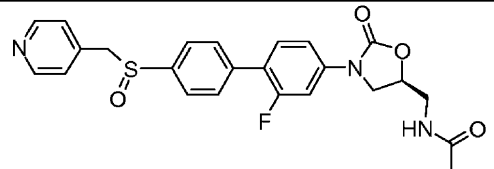
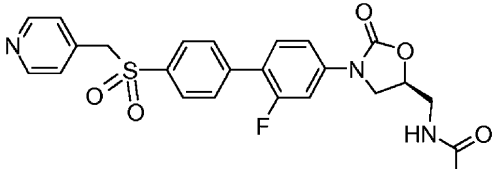
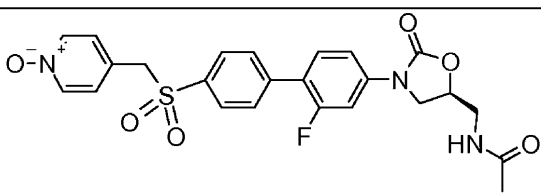
2054		2
	N-{3-[2-フルオロ-4'-ピリジン-3-イルスルファモイルメチル]- -ビフェニル-4-イル]2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)- イルメチル}アセトアミド	
2055		4
	5-({4'-[5-(S)-(アセチルアミノ-メチル)-2-オキソ- オキサゾリジン-3-イル]-2'-フルオロ-ビフェニル-4- イルメチル}-アミノ)-3H-イミダゾール-4-カルボン酸アミド	
2056		0.25
	N-{3-[2-フルオロ-4'-(モルホリン-4-イルイミノメチル)- -ビフェニル-4-イル]-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)- イルメチル}-アセトアミド	
2057		1
	N-(3-{2-フルオロ-4'-[(4-メチル-ピペラジン-1-イルアミノ)- -メチル]-ビフェニル-4-イル}-2-オキソ-オキサゾリジン-5- (S)-イルメチル)-アセトアミド	
2058		32

10

20

30

40

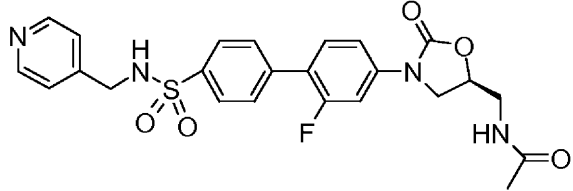
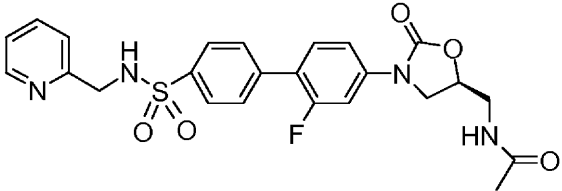
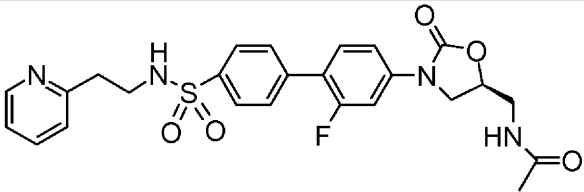
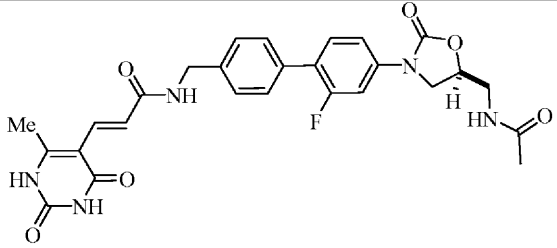
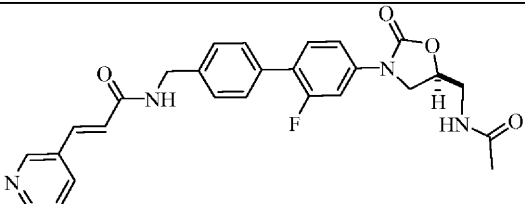
	N-{3-[2-フルオロ-4'-[(4-トリフルオロメチル-ベンゼンスルホニルアミノ)-メチル]-ビフェニル-4-イル]-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル}-アセトアミド	
2059		2
	N-{3-[2-フルオロ-4'-[(2-オキソ-ピペリジン-3-(S)-イルアミノ)-メチル]-ビフェニル-4-イル]-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル}-アセトアミド	
3001		1
	N-{3-[2-フルオロ-4'-(ピリジン-4-イルメチルスルファニル)-ビフェニル-4-イル]-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル}-アセトアミド	
3002		1
	N-{3-[2-フルオロ-4'-(ピリジン-4-イルメタンсульフィニル)-ビフェニル-4-イル]-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル}-アセトアミド	
3003		2
	N-{3-[2-フルオロ-4'-(ピリジン-4-イルメタンсульホンニル)-ビフェニル-4-イル]-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル}-アセトアミド	
3004		4
	N-{3-[2-フルオロ-4'-(1-オキシ-ピリジン-4-イルメタンсульホンニル)-ビフェニル-4-イル]-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル}-アセトアミド	

10

20

30

40

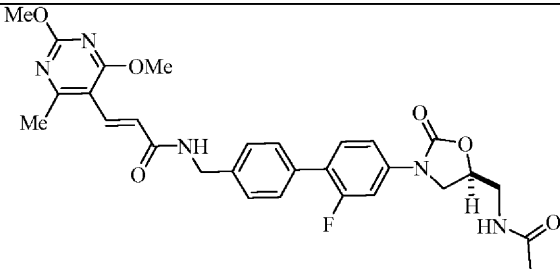
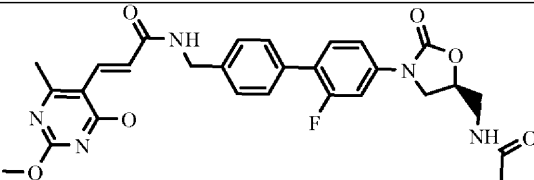
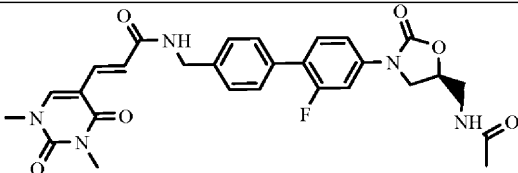
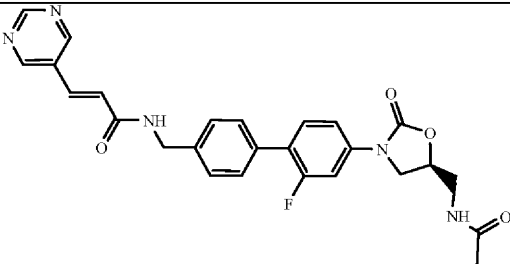
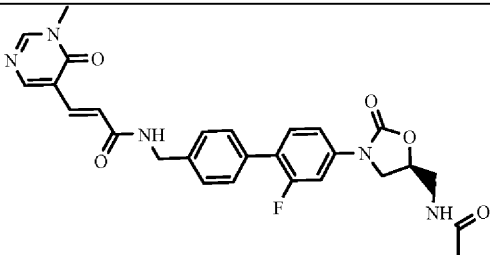
3005		2
	N-(3-{2-フルオロ-4'-[(ピリジン-4-イルメチル)-スルファモイル]-ビフェニル-4-イル}-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル)-アセトアミド	
3006		16
	N-(3-{2-フルオロ-4'-[(ピリジン-2-イルメチル)-スルファモイル]-ビフェニル-4-イル}-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル)-アセトアミド	
3007		1
	N-{3-[2-フルオロ-4'-(2-ピリジン-2-イル-エチルスルファモイル)-ビフェニル-4-イル]-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル}-アセトアミド	
4001		0.25
	N-{4'-[5-(S)-(アセチルアミノ-メチル)-2-オキソ-オキサゾリジン-3-イル]-2'-フルオロ-ビフェニル-4-イルメチル}-3-(6-メチル-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロ-ピリミジン-5-イル)-アクリルアミド	
4002		4
	N-{4'-[5-(S)-(アセチルアミノ-メチル)-2-オキソ-オキサゾリジン-3-イル]-2'-フルオロ-ビフェニル-4-イルメチル}-3-ピリジン-3-イル-アクリルアミド	

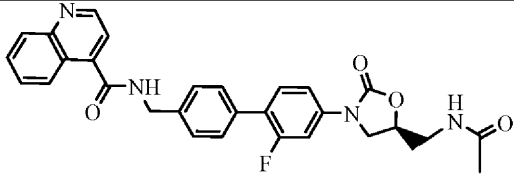
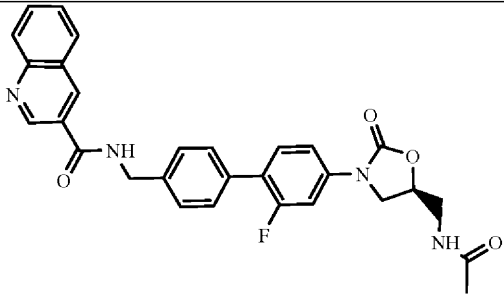
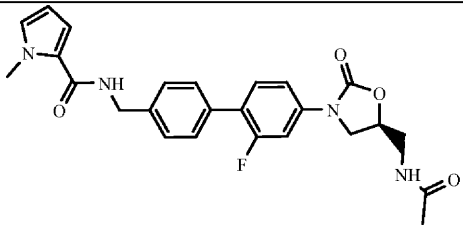
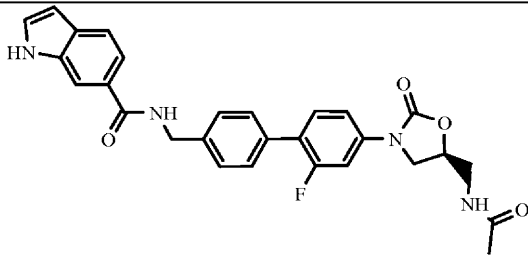
10

20

30

40

4003		128
	N-{4'-[5-(S)-(アセチルアミノ-メチル)-2-オキソ-オキサゾリジン-3-イル]-2'-フルオロ-ビフェニル-4-イルメチル}-3-(2,4-ジメトキシ-6-メチル-ピリミジン-5-イル)-アクリルアミド	10
4004		2
	N-{4'-[5-(S)-(アセチルアミノ-メチル)-2-オキソ-オキサゾリジン-3-イル]-2'-フルオロ-ビフェニル-4-イルメチル}-3-(4-ヒドロキシ-2-メトキシ-6-メチル-ピリミジン-5-イル)-アクリルアミド	20
4005		2
	N-{4'-[5-(S)-(アセチルアミノ-メチル)-2-オキソ-オキサゾリジン-3-イル]-2'-フルオロ-ビフェニル-4-イルメチル}-3-(1,3-ジメチル-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロ-ピリミジン-5-イル)-アクリルアミド	30
4006		8
	N-{4'-[5-(S)-(アセチルアミノ-メチル)-2-オキソ-オキサゾリジン-3-イル]-2'-フルオロ-ビフェニル-4-イルメチル}-3-ピリミジン-5-イル-アクリルアミド	40
4007		1

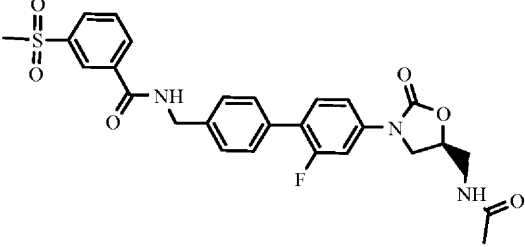
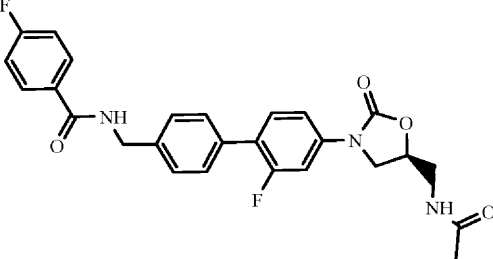
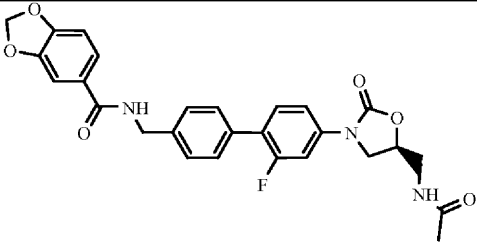
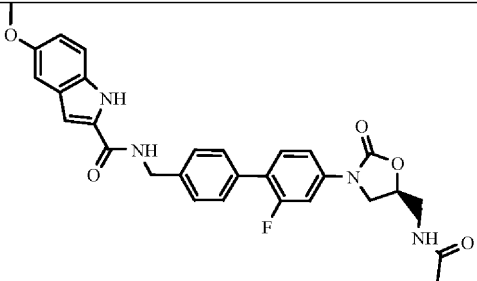
	N-{4'-[5-(S)-(アセチルアミノ-メチル)-2-オキソ-オキサゾリジン-3-イル]-2'-フルオロ-ビフェニル-4-イルメチル}-3-(1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-ピリミジン-5-イル)-アクリルアミド	
4008		1
	キノリン-4-カルボン酸{4'-[5-(S)-(アセチルアミノ-メチル)-2-オキソ-オキサゾリジン-3-イル]-2'-フルオロ-ビフェニル-4-イルメチル}-アミド	
4009		32
	キノリン-3-カルボン酸{4'-[5-(S)-(アセチルアミノ-メチル)-2-オキソ-オキサゾリジン-3-イル]-2'-フルオロ-ビフェニル-4-イルメチル}-アミド	
4010		1
	1-メチル-1H-ピロール-2-カルボン酸{4'-[5-(S)-(アセチルアミノ-メチル)-2-オキソ-オキサゾリジン-3-イル]-2'-フルオロ-ビフェニル-4-イルメチル}-アミド	
4011		1
	1H-インドール-6-カルボン酸{4'-[5-(S)-(アセチルアミノ-メチル)-2-オキソ-オキサゾリジン-3-イル]-2'-フルオロ-ビフェニル-4-イルメチル}-アミド	

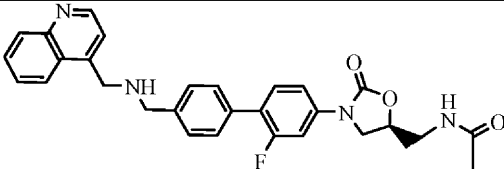
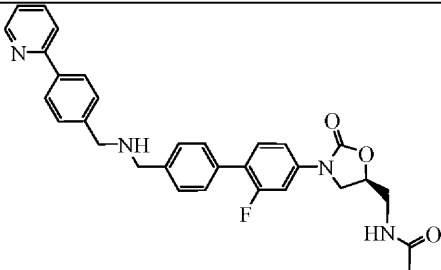
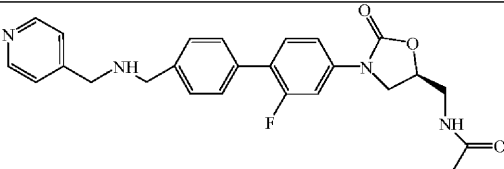
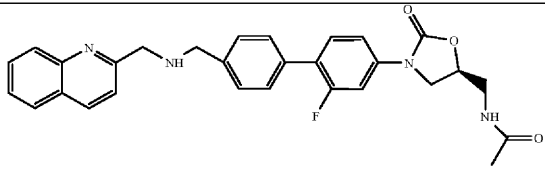
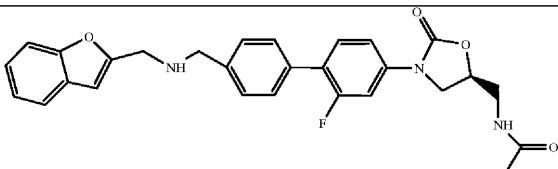
10

20

30

40

4012		4
	N-{4'-[5-(S)-(アセチルアミノ-メチル)-2-オキソ-オキサゾリジン-3-イル]-2'-フルオロ-ビフェニル-4-イルメチル}-3-メタンスルホニル-ベンズアミド	10
4013		8
	N-{4'-[5-(S)-(アセチルアミノ-メチル)-2-オキソ-オキサゾリジン-3-イル]-2'-フルオロ-ビフェニル-4-イルメチル}-4-フルオロ-ベンズアミド	20
4014		4
	ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-カルボン酸{4'-[5-(S)-(アセチルアミノ-メチル)-2-オキソ-オキサゾリジン-3-イル]-2'-フルオロ-ビフェニル-4-イルメチル}-アミド	30
4015		4
	5-メトキシ-1H-インドール-2-カルボン酸{4'-[5-(S)-(アセチルアミノ-メチル)-2-オキソ-オキサゾリジン-3-イル]-2'-フルオロ-ビフェニル-4-イルメチル}-アミド	40

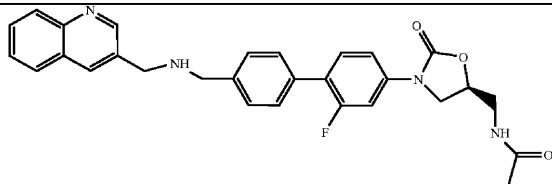
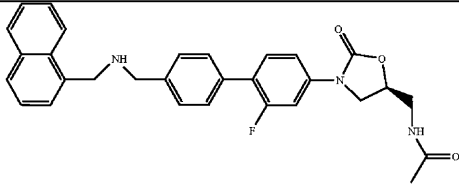
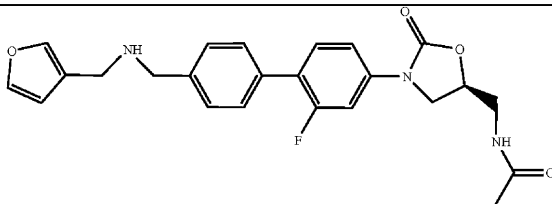
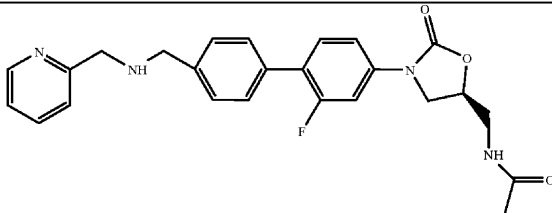
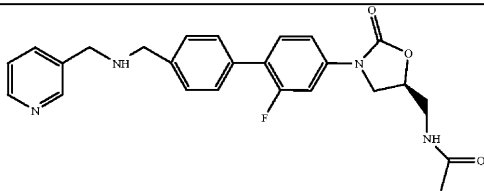
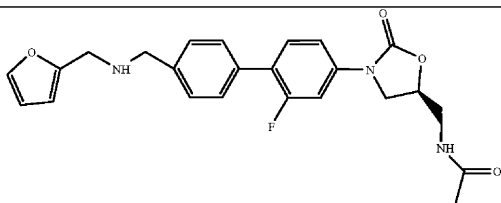
4016		1
	N-[3-(2-フルオロ-4'-[[(キノリン-4-イルメチル)-アミノ]-メチル]-ビフェニル-4-イル)-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル]-アセトアミド	
4017		2
	N-(3-{2-フルオロ-4'-[(4-ピリジン-2-イル-ベンジルアミノ)-メチル]-ビフェニル-4-イル}-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル)-アセトアミド	
4018		1
	N-[3-(2-フルオロ-4'-[[(ピリジン-4-イルメチル)-アミノ]-メチル]-ビフェニル-4-イル)-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル]-アセトアミド	
4019		0.5
	N-[3-(2-フルオロ-4'-[[(キノリン-2-イルメチル)-アミノ]-メチル]-ビフェニル-4-イル)-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル]-アセトアミド	
4020		2
	N-[3-(4'-[[(ベンゾフラン-2-イルメチル)-アミノ]-メチル]-2-フルオロ-ビフェニル-4-イル)-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル]-アセトアミド	

10

20

30

40

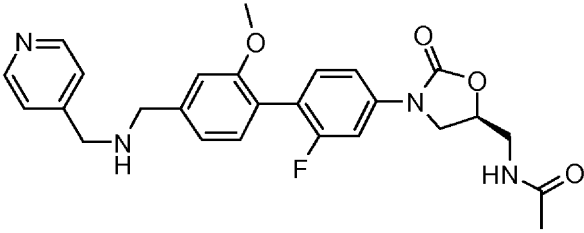
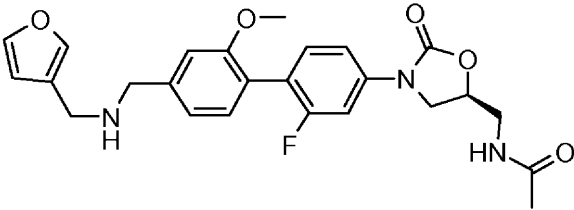
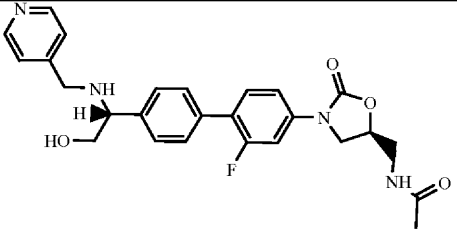
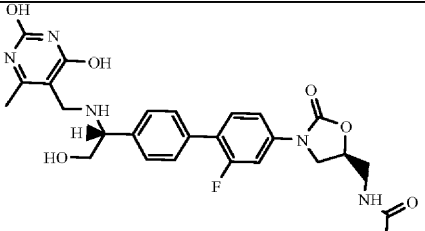
4021		0.25
	N-[3-(2-フルオロ-4'-{[(キノリン-3-イルメチル)-アミノ]-メチル}-ビフェニル-4-イル)-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル]-アセトアミド	
4022		4
	N-[3-(2-フルオロ-4'-{[(ナフタレン-1-イルメチル)-アミノ]-メチル}-ビフェニル-4-イル)-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル]-アセトアミド	
4023		1
	N-[3-(2-フルオロ-4'-{[(フラン-3-イルメチル)-アミノ]-メチル}-ビフェニル-4-イル)-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル]-アセトアミド	
4024		1
	N-[3-(2-フルオロ-4'-{[(ピリジン-2-イルメチル)-アミノ]-メチル}-ビフェニル-4-イル)-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル]-アセトアミド	
4025		1
	N-[3-(2-フルオロ-4'-{[(ピリジン-3-イルメチル)-アミノ]-メチル}-ビフェニル-4-イル)-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル]-アセトアミド	
4026		1

10

20

30

40

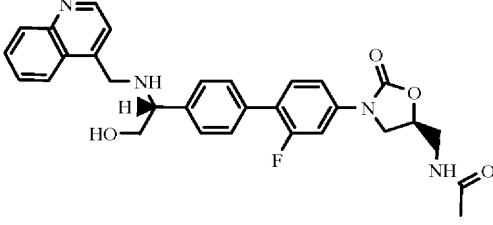
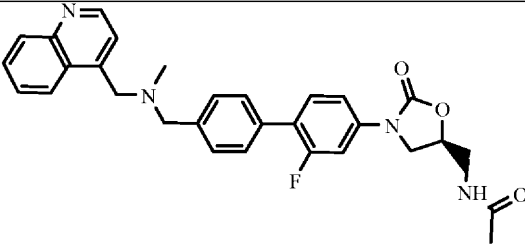
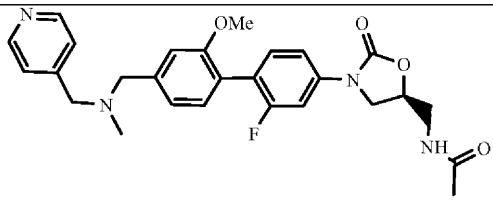
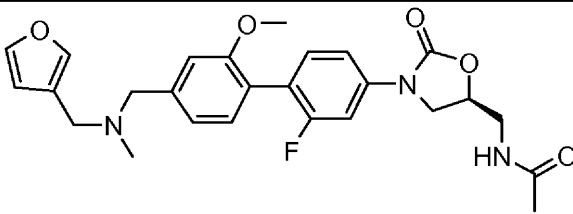
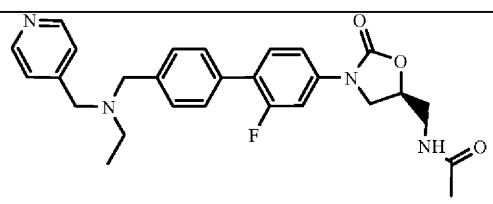
	N-[3-(2-フルオロ-4'-{[(フラン-2-イルメチル)-アミノ]-メチル}-ビフェニル-4-イル)-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル]-アセトアミド	
4027		8
	N-[3-(2-フルオロ-2'-メトキシ-4'-{[(ピリジン-4-イルメチル)-アミノ]-メチル}-ビフェニル-4-イル)-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル]-アセトアミド	
4028		8
	N-[3-(2-フルオロ-4'-{[(フラン-3-イルメチル)-アミノ]-メチル}-2'-メトキシ-ビフェニル-4-イル)-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル]-アセトアミド	
4029		4
	N-[3-(2-フルオロ-4'-{2-ヒドロキシ-1-(R)-[(ピリジン-4-イルメチル)-アミノ]-エチル}-ビフェニル-4-イル)-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル]-アセトアミド	
4030		64
	N-[3-(4'-{1-(R)-[(2,4-ジヒドロキシ-6-メチル-ピリミジン-5-イルメチル)-アミノ]-2-ヒドロキシ-エチル}-2-フルオロ-ビフェニル-4-イル)-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル]-アセトアミド	

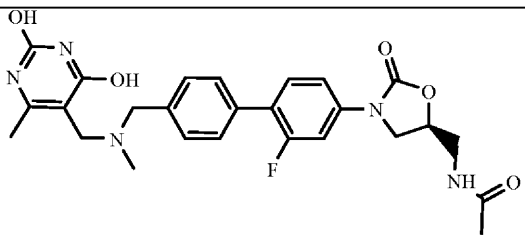
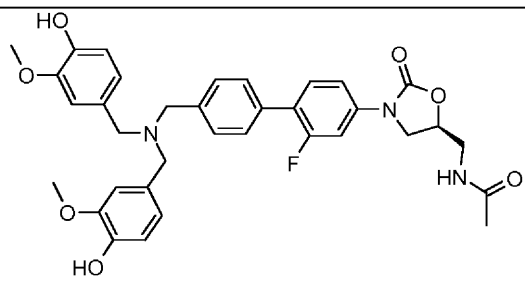
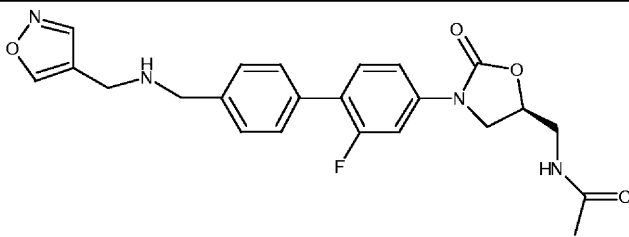
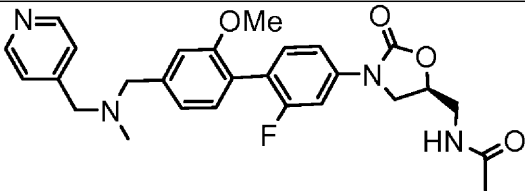
10

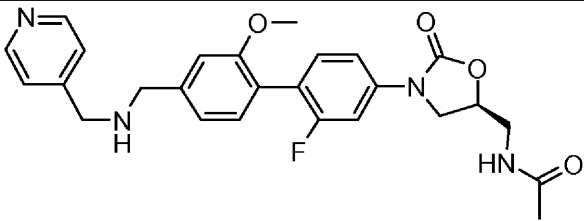
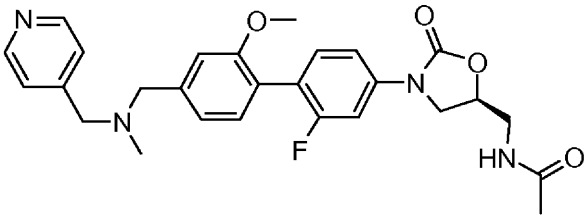
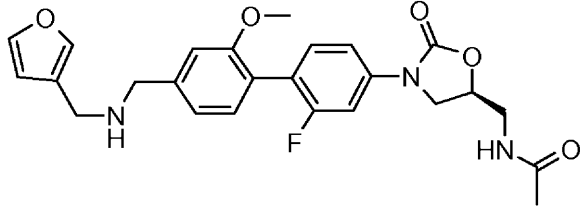
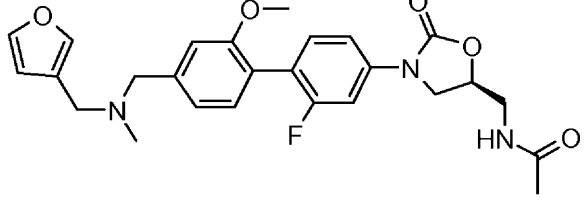
20

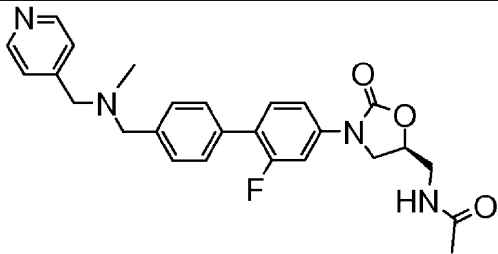
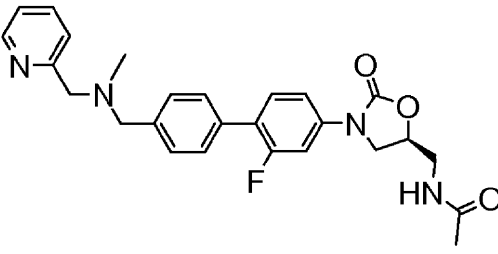
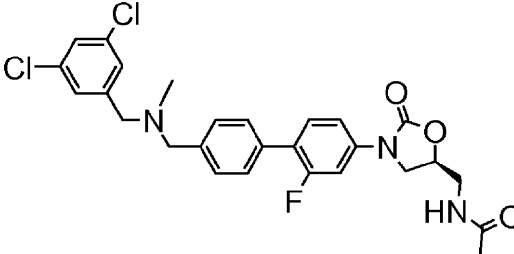
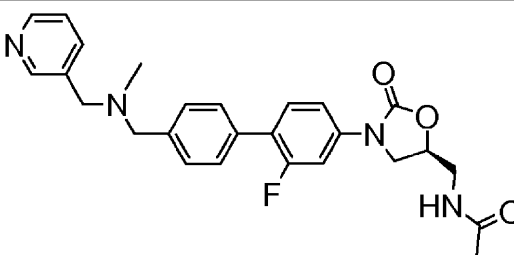
30

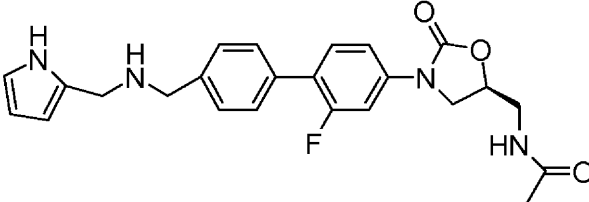
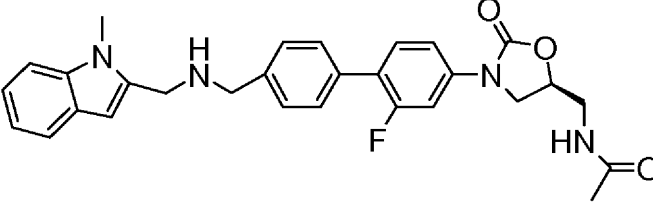
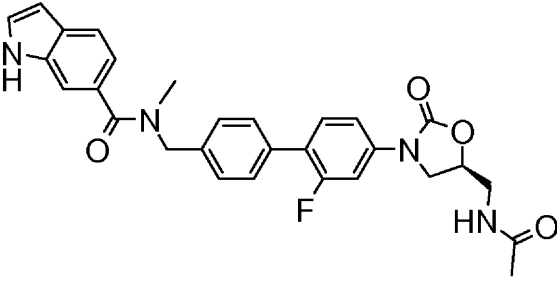
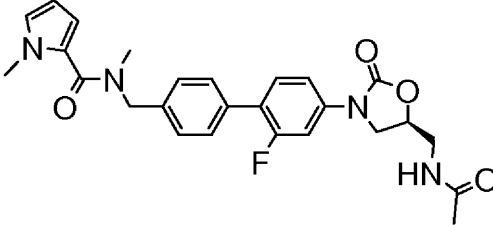
40

4031		2
	N-[3-(2-フルオロ-4'-{2-ヒドロキシ-1-(R)-[(キノリン-4-イルメチル)-アミノ]-エチル}-ビフェニル-4-イル)-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル]-アセトアミド	10
4032		1
	N-(3-{2-フルオロ-4'-[(メチル-キノリン-4-イルメチル-アミノ)-メチル]-ビフェニル-4-イル}-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル)-アセトアミド	20
4033		8
	N-(3-{2-フルオロ-2'-メトキシ-4'-[(メチルピリジン-4-イルメチル-アミノ)-メチル]-ビフェニル-4-イル}-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル)-アセトアミド	30
4034		32
	N-(3-{2-フルオロ-4'-[(フラン-3-イルメチル-メチル-アミノ)-メチル]-2'-メトキシ-ビフェニル-4-イル}-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル)-アセトアミド	40
4035		2

	N-(3-{4'-[(エチル-ピリジン-4-イルメチル-アミノ)-メチル]-2-フルオロ-ビフェニル-4-イル}-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル)-アセトアミド		
4036		4	
	N-[3-(4'-{[(2,4-ジヒドロキシ-6-メチル-ピリミジン-5-イルメチル)-メチル-アミノ]-メチル}-2-フルオロ-ビフェニル-4-イル)-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル]-アセトアミド		10
4037		2	20
	N-[3-(4'-{[ビス-(4-ヒドロキシ-3-メトキシ-ベンジル)-アミノ]-メチル}-2-フルオロ-ビフェニル-4-イル)-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル]-アセトアミド		
4038		0.25	30
	N-[3-(2-フルオロ-4'-{[(イソオキサゾール-4-イルメチル)-アミノ]-メチル}-ビフェニル-4-イル)-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル]-アセトアミド		
4039		8	40
	N-(3-{2-フルオロ-2'-メトキシ-4'-[(メチルピリジン-4-イルメチル-アミノ)-メチル]-ビフェニル-4-イル}-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル)-アセトアミド		

4040		8
	N-[3-(2-フルオロ-2'-メトキシ-4'-{[(ピリジン-4-イルメチル)-アミノ]-メチル}-ビフェニル-4-イル)-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル]-アセトアミド	10
4041		8
	N-(3-{2-フルオロ-2'-メトキシ-4'-[(メチルピリジン-4-イルメチル-アミノ)-メチル]-ビフェニル-4-イル}-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル)-アセトアミド	20
4042		8
	N-[3-(2-フルオロ-4'-{[(フラン-3-イルメチル)-アミノ]-メチル}-2'-メトキシ-ビフェニル-4-イル)-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル]-アセトアミド	30
4043		32
	N-(3-{2-フルオロ-4'-[(フラン-3-イルメチル-メチル-アミノ)-メチル]-2'-メトキシ-ビフェニル-4-イル}-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル)-アセトアミド	40

4044		1
	N-(3-{2-フルオロ-4'-[(メチル-ピリジン-4-イルメチル-アミノ)-メチル]-ビフェニル-4-イル}-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル)-アセトアミド	10
4045		2
	N-(3-{2-フルオロ-4'-[(メチル-ピリジン-2-イルメチル-アミノ)-メチル]-ビフェニル-4-イル}-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル)-アセトアミド	20
4046		4
	N-[3-(4'-{[(3,5-ジクロロ-ベンジル)-メチル-アミノ]-メチル}-2-フルオロ-ビフェニル-4-イル)-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル]-アセトアミド	30
4047		2
	N-(3-{2-フルオロ-4'-[(メチル-ピリジン-3-イルメチル-アミノ)-メチル]-ビフェニル-4-イル}-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル)-アセトアミド	40

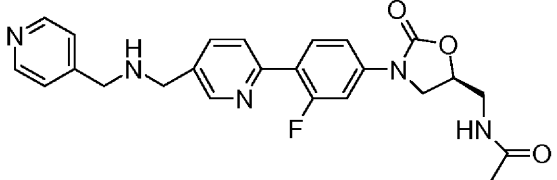
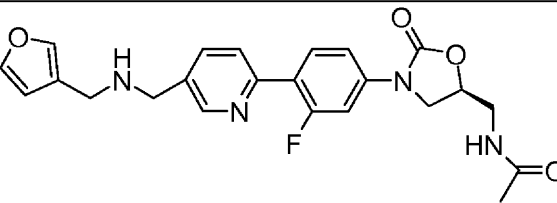
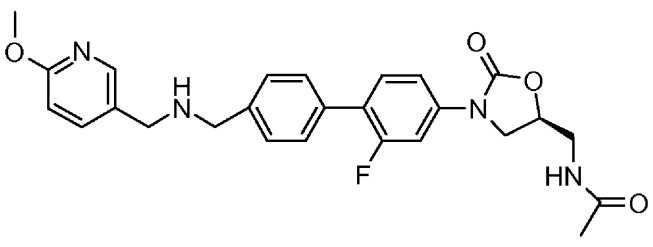
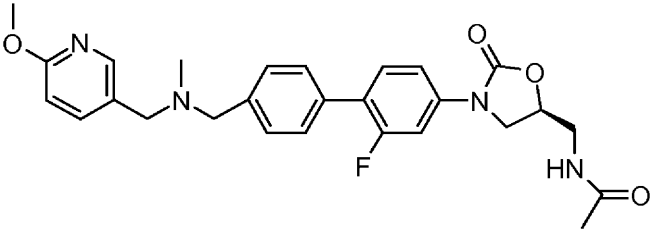
4048		2
	N-[3-(2-フルオロ-4'-{[(1H-ピロール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル}-ビフェニル-4-イル)-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル]-アセトアミド	
4049		1
	N-[3-(2-フルオロ-4'-{[(1-メチル-1H-インドール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル}-ビフェニル-4-イル)-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル]-アセトアミド	
4050		1
	1H-インドール-6-カルボン酸{4'-[5-(S)-(アセチルアミノ-メチル)-2-オキソ-オキサゾリジン-3-イル]-2'-フルオロ-ビフェニル-4-イルメチル}-メチル-アミド	
4051		4
	1-メチル-1H-ピロール-2-カルボン酸{4'-[5-(S)-(アセチルアミノ-メチル)-2-オキソ-オキサゾリジン-3-イル]-2'-フルオロ-ビフェニル-4-イルメチル}-メチル-アミド	

10

20

30

40

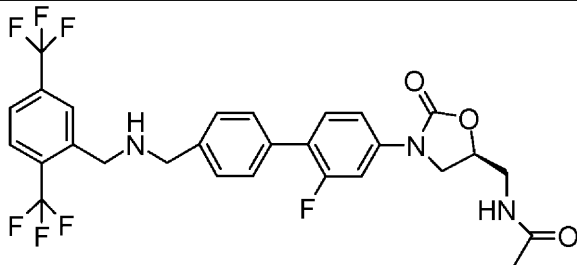
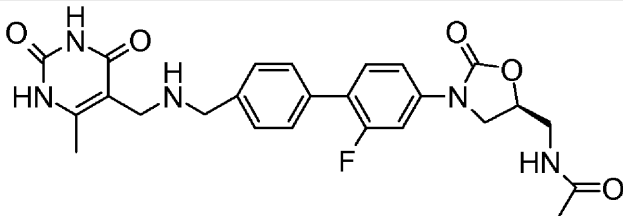
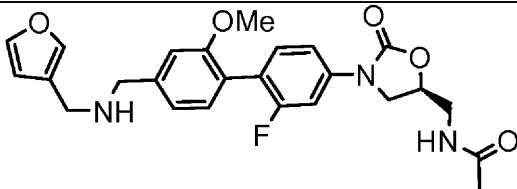
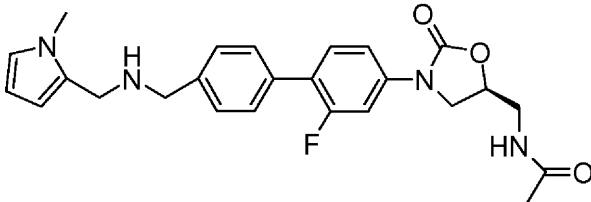
4052		64
	N-[3-[3-フルオロ-4-(5-[(ピリジン-4-イルメチル)-アミノ]-メチル)-ピリジン-2-イル)-フェニル]-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル]-アセトアミド	
4053		4
	N-[3-[3-フルオロ-4-(5-[(フラン-3-イルメチル)-アミノ]-メチル)-ピリジン-2-イル)-フェニル]-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル]-アセトアミド	
4054		1
	N-[3-(2-フルオロ-4'-{[(6-メトキシ-ピリジン-3-イルメチル)-アミノ]-メチル}-ビフェニル-4-イル)-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル]-アセトアミド	
4055		2
	N-[3-(2-フルオロ-4'-{[(6-メトキシ-ピリジン-3-イルメチル)-メチル-アミノ]-メチル}-ビフェニル-4-イル)-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル]-アセトアミド	

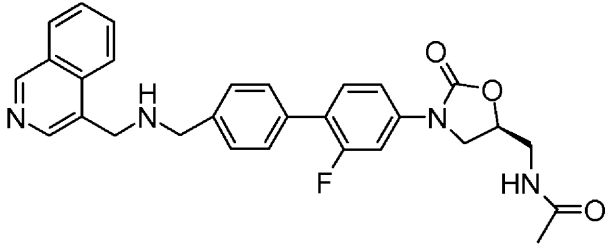
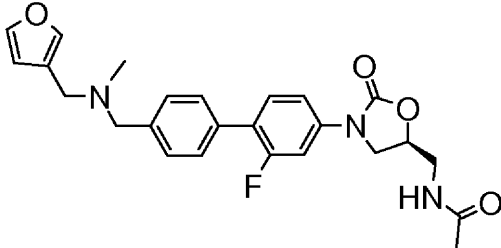
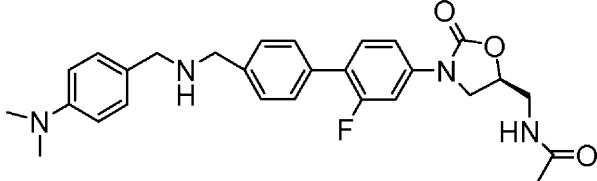
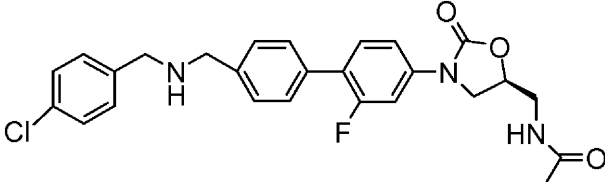
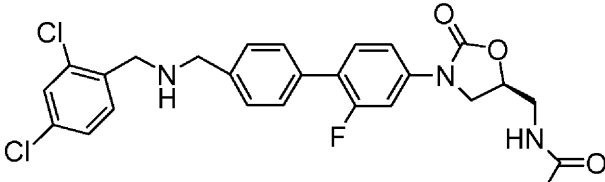
10

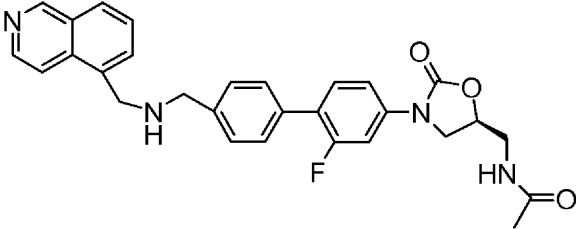
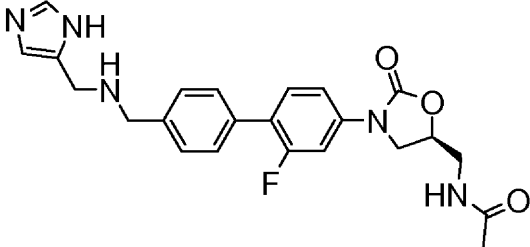
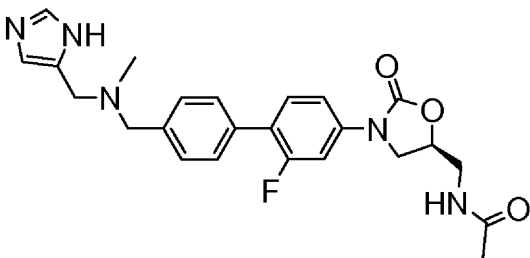
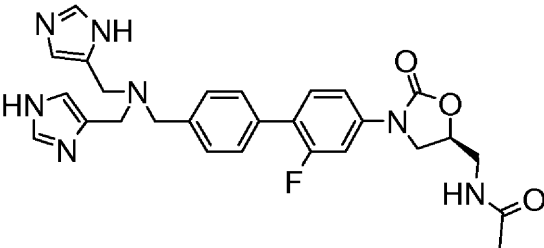
20

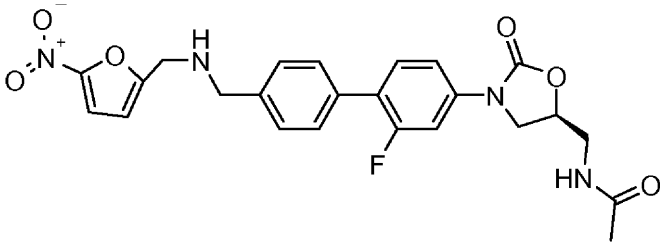
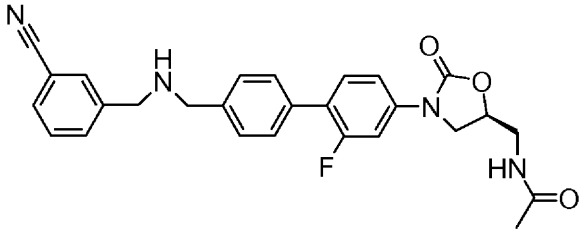
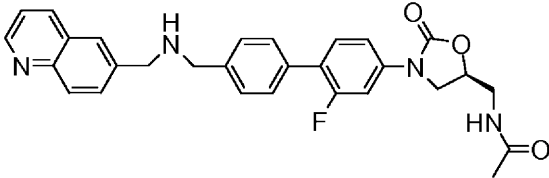
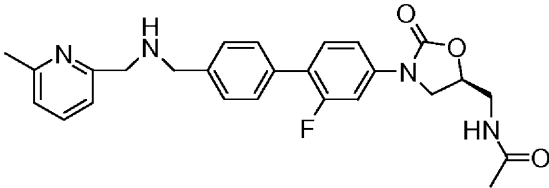
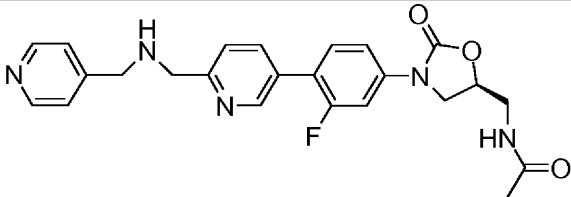
30

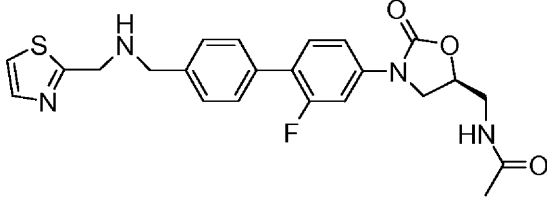
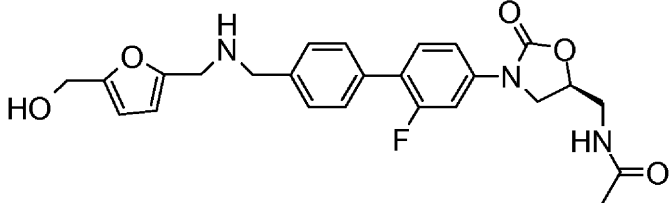
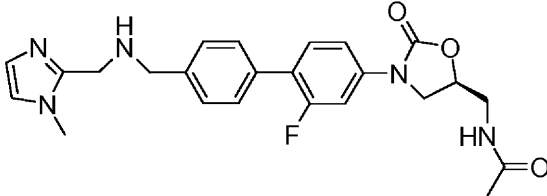
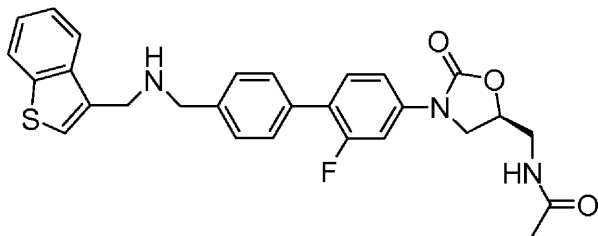
40

4056		2
	N-[3-{4'-[(2,5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジルアミノ)-メチル]-2-フルオロ-ビフェニル-4-イル}-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル]-アセトアミド	10
4057		16
	N-[3-(2-フルオロ-4'-{[(6-メチル-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロ-ピリミジン-5-イルメチル)-アミノ]-メチル}-ビフェニル-4-イル)-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル]-アセトアミド	20
4058		8
	N-[3-(2-フルオロ-4'-{[(フラン-3-イルメチル)-アミノ]-メチル}-2'-メトキシ-ビフェニル-4-イル)-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル]-アセトアミド	30
4059		2
	N-[3-(2-フルオロ-4'-{[(1-メチル-1H-ピロール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル}-ビフェニル-4-イル)-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル]-アセトアミド	40

4060		2
	N-[3-(2-フルオロ-4'-{[(イソキノリン-4-イルメチル)-アミノ]-メチル}-ビフェニル-4-イル)-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル]-アセトアミド	10
4061		4
	N-(3-{2-フルオロ-4'-[(フラン-3-イルメチル-メチル-アミノ)-メチル]-ビフェニル-4-イル}-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル)-アセトアミド	20
4062		2
	N-(3-{4'-[(4-ジメチルアミノ-ベンジルアミノ)-メチル]-2-フルオロ-ビフェニル-4-イル}-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル)-アセトアミド	30
4063		2
	N-(3-{4'-[(4-クロロ-ベンジルアミノ)-メチル]-2-フルオロ-ビフェニル-4-イル}-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル)-アセトアミド	
4064		2
	N-(3-{4'-[(2,4-ジクロロ-ベンジルアミノ)-メチル]-2-フルオロ-ビフェニル-4-イル}-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル)-アセトアミド	40

4065		2
	N-[3-(2-フルオロ-4'-{[(イソキノリン-5-イルメチル)-アミノ]-メチル}-ビフェニル-4-イル)-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル]-アセトアミド	10
4066		8
	N-[3-(2-フルオロ-4'-{[(3H-イミダゾール-4-イルメチル)-アミノ]-メチル}-ビフェニル-4-イル)-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル]-アセトアミド	20
4067		4
	N-[3-(2-フルオロ-4'-{[(3H-イミダゾール-4-イルメチル)-メチル-アミノ]-メチル}-ビフェニル-4-イル)-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル]-アセトアミド	30
4068		128
	N-[3-(2-フルオロ-4'-{[(1H-イミダゾール-4-イルメチル)-(3H-イミダゾール-4-イルメチル)-アミノ]-メチル}-ビフェニル-4-イル)-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル]-アセトアミド	40

4069		1
	N-[3-(2-フルオロ-4'-[(5-ニトロ-フラン-2-イルメチル)-アミノ]-メチル}-ビフェニル-4-イル)-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル]-アセトアミド	10
4070		1
	N-(3-{4'-[(3-シアノ-ベンジルアミノ)-メチル]-2-フルオロ-ビフェニル-4-イル}-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル)-アセトアミド	20
4071		2
	N-[3-(2-フルオロ-4'-[(キノリン-6-イルメチル)-アミノ]-メチル}-ビフェニル-4-イル)-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル]-アセトアミド	30
4072		2
	N-[3-(2-フルオロ-4'-[(6-メチル-ピリジン-2-イルメチル)-アミノ]-メチル}-ビフェニル-4-イル)-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル]-アセトアミド	40
4073		2

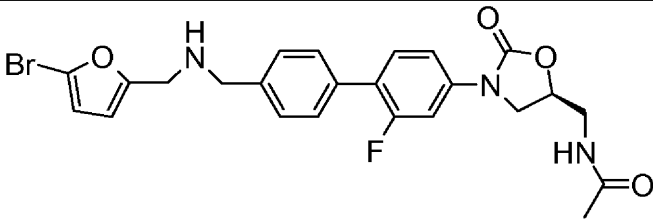
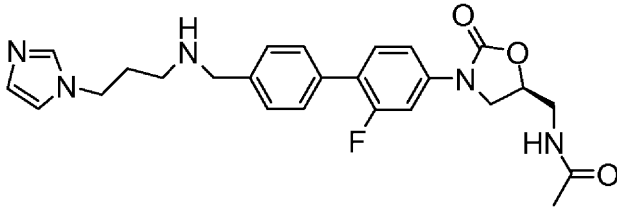
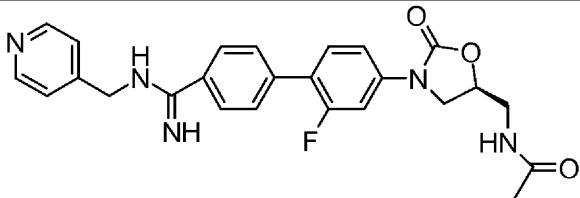
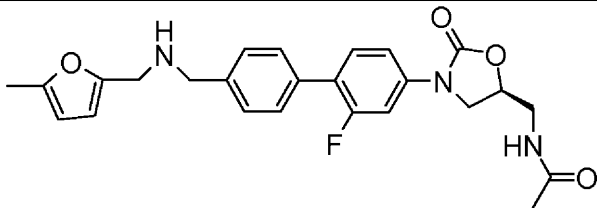
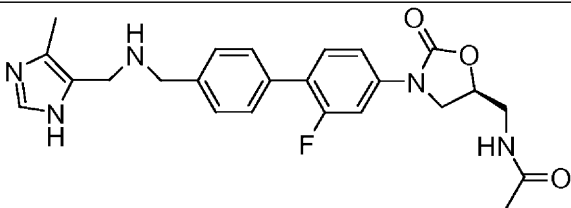
	N-[3-[3-フルオロ-4-(6-[[ピリジン-4-イルメチル)-アミノ]-メチル]-ピリジン-3-イル)-フェニル]-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル]-アセトアミド	
4074		1
4075		2
4076		4
4077		16
	N-[3-(4'-[[1-methyl-1H-imidazol-2-yl]-2-ylmethyl]-2-フルオロ-ビフェニル-4-イル)-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル]-アセトアミド	

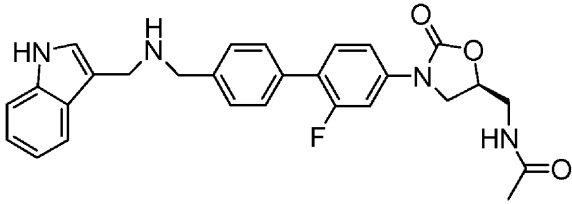
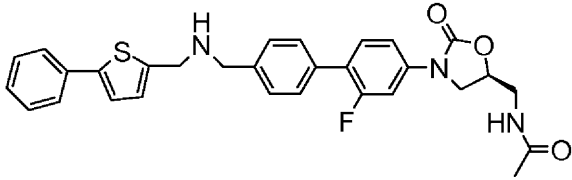
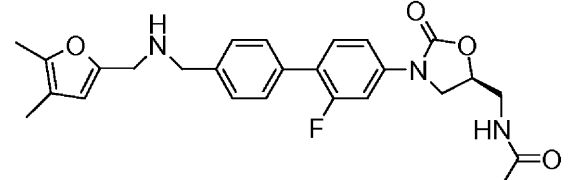
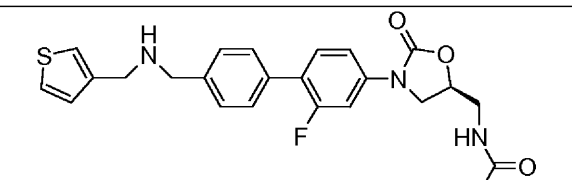
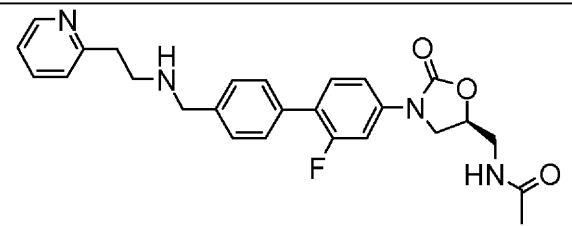
10

20

30

40

4078		2
	N-[3-(4'-{[(5-ブロモフラン-2-イルメチル)-アミノ]-メチル}-2-フルオロ-ビフェニル-4-イル)-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル]-アセトアミド	10
4079		32
	N-(3-{2-フルオロ-4'-[(3-イミダゾール-1-イルプロピルアミノ)-メチル]-ビフェニル-4-イル}-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル)-アセトアミド	20
4080		128
	N-{3-[2-フルオロ-4'-(N-ピリジン-4-イルメチルカルバミドイル)-ビフェニル-4-イル]-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル}-アセトアミド	30
4081		2
	N-[3-(2-フルオロ-4'-{[(5-メチルフラン-2-イルメチル)-アミノ]-メチル}-ビフェニル-4-イル)-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル]-アセトアミド	40
4082		32

	N-[3-(2-フルオロ-4'-{[(5-メチル-3H-イミダゾール-4-イルメチル)-アミノ]-メチル}-ビフェニル-4-イル)-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル]-アセトアミド	
4083		2
4084		128
4085		4
4086		4
4087		4

10

20

30

40

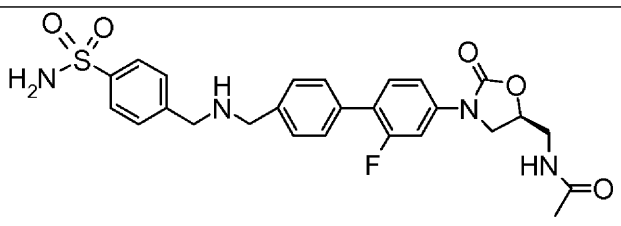
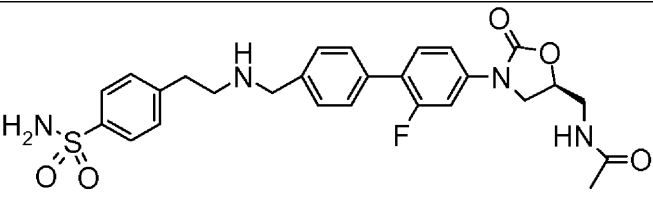
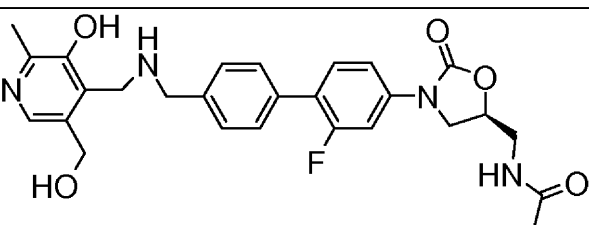
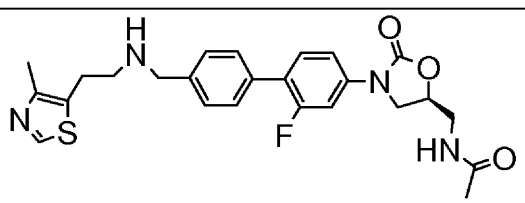
	N-(3-{2-フルオロ-4'-[(2-ピリジン-2-イル-エチルアミノ)-メチル]-ビフェニル-4-イル}-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル)-アセトアミド	
4088		2
4089		2
4090		4
4091		8
4092		4

10

20

30

40

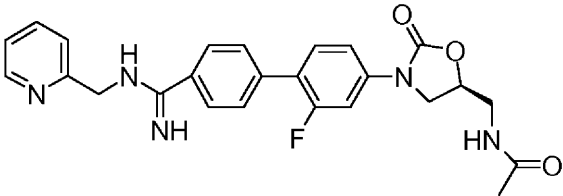
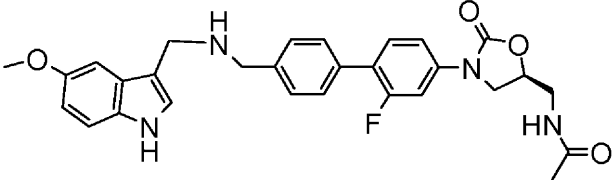
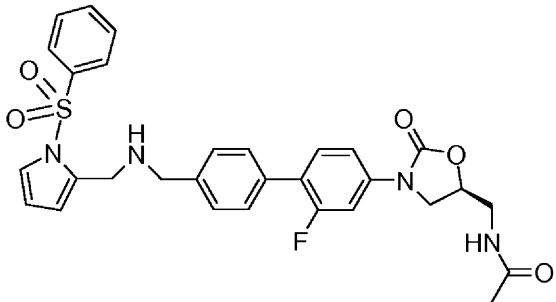
	N-[3-(4'-{[(1H-ベンゾイミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル}-2-フルオロ-ビフェニル-4-イル)-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル]-アセトアミド	
4093		8
	N-[3-(2-フルオロ-4'-[(4-スルファモイル-ベンジルアミノ)-メチル]-ビフェニル-4-イル)-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル]-アセトアミド	
4094		2
	N-[3-(2-フルオロ-4'-{[2-(4-スルファモイル-フェニル)-エチルアミノ]-メチル}-ビフェニル-4-イル)-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル]-アセトアミド	
4095		4
	N-[3-(2-フルオロ-4'-{[(3-ヒドロキシ-5-ヒドロキシメチル-2-メチルピリジン-4-イルメチル)-アミノ]-メチル}-ビフェニル-4-イル)-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル]-アセトアミド	
4096		4
	N-[3-(2-フルオロ-4'-{[2-(4-メチル-チアゾール-5-イル)-エチルアミノ]-メチル}-ビフェニル-4-イル)-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル]-アセトアミド	

10

20

30

40

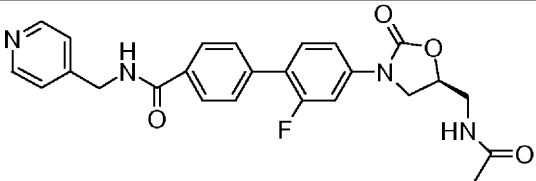
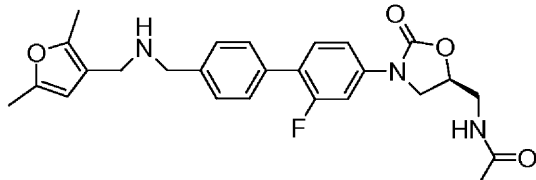
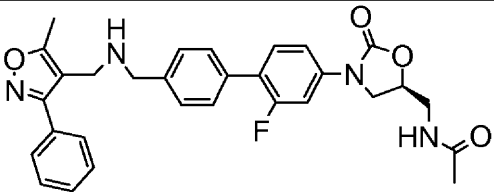
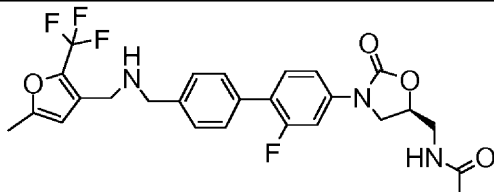
4097		16
4098	N-[3-(2-fluoro-4'-((N-pyridin-2-ylmethyl)-carbamimidoyl)-biphenyl-4-yl)-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-methyl]-acetamide	2
4099		4
4100	N-[3-(2-fluoro-4'-((3-methyl-thiophen-2-ylmethyl)-amino)-methyl)-biphenyl-4-yl)-2-oxo-oxazolidin-5-(S)-methyl]-acetamide	4
4101		1

10

20

30

40

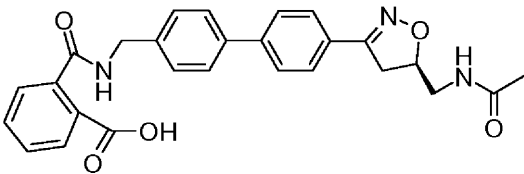
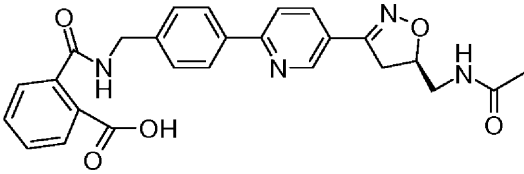
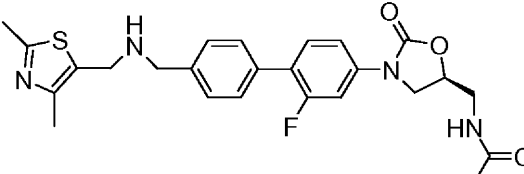
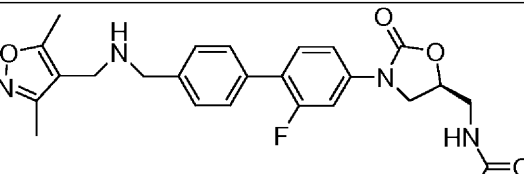
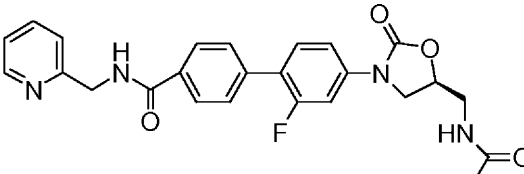
	N-[3-(4'-{[(2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロ- ピリミジン-5-イルメチル)-アミノ]-メチル}-2-フルオロ- ビフェニル-4-イル)-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)- イルメチル]-アセトアミド	
4102		2
	4'-[5-(S)-(アセチルアミノ-メチル)-2-オキソ- オキサゾリジン-3-イル]-2'-フルオロ-ビフェニル-4- カルボン酸(ピリジン-4-イルメチル)-アミド	
4103		8
	N-[3-(4'-{[(2,5-ジメチル-フラン-3-イルメチル)-アミノ]- メチル}-2-フルオロ-ビフェニル-4-イル)-2-オキソ- オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル]-アセトアミド	
4104		0.25
	N-[3-(2-フルオロ-4'-{[(5-メチル-3-フェニル- イソオキサゾール-4-イルメチル)-アミノ]-メチル}- ビフェニル-4-イル)-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)- イルメチル]-アセトアミド	
4105		0.5
	N-[3-(2-フルオロ-4'-{[(5-メチル-2-トリフルオロメチル- フラン-3-イルメチル)-アミノ]-メチル}-ビフェニル-4-イル)- 2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル]-アセトアミド	

10

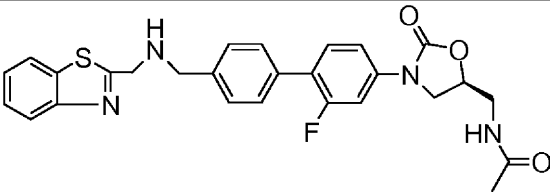
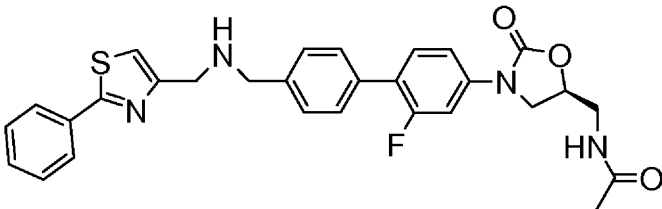
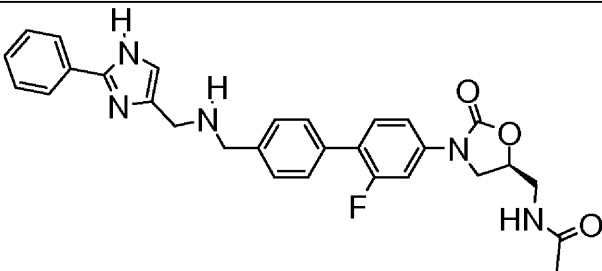
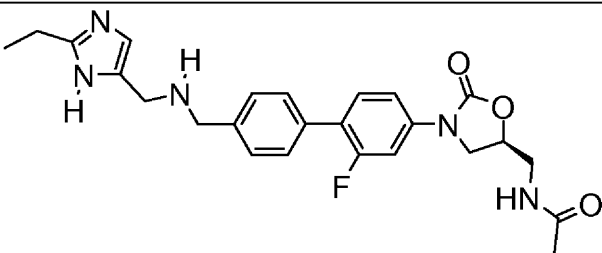
20

30

40

4106		128	
	N-{4'-[5-(R)-(アセチルアミノ-メチル)-4,5-ジヒドロ-イソオキサゾール-3-イル]-ビフェニル-4-イルメチル}-フタルアミド酸		
4107		128	10
	N-(4-{5-[5-(R)-(アセチルアミノ-メチル)-4,5-(S)-ジヒドロ-イソオキサゾール-3-イル]-ピリジン-2-イル}-ベンジル)-フタルアミド酸		
4108		4	20
	N-[3-(4'-{[(2,4-ジメチル-チアゾール-5-イルメチル)-アミノ]-メチル}-2-フルオロ-ビフェニル-4-イル)-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル]-アセトアミド		
4109		1	30
	N-[3-(4'-{[(3,5-ジメチル-イソオキサゾール-4-イルメチル)-アミノ]-メチル}-2-フルオロ-ビフェニル-4-イル)-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル]-アセトアミド		
4110		0.25	40
	4'-[5-(S)-(アセチルアミノ-メチル)-2-オキソ-オキサゾリジン-3-イル]-2'-フルオロ-ビフェニル-4-カルボン酸(ピリジン-2-イルメチル)-アミド		

4111		2	
	4'-[5-(S)-(アセチルアミノ-メチル)-2-オキソ-オキサゾリジン-3-イル]-2'-フルオロ-ビフェニル-4-カルボン酸(フラン-2-イルメチル)-アミド		
4112		0.25	10
	4'-[5-(S)-(アセチルアミノ-メチル)-2-オキソ-オキサゾリジン-3-イル]-2'-フルオロ-ビフェニル-4-カルボン酸[2-(4-メチル-チアゾール-5-イル)-エチル]-アミド		
4113		0.25	20
	N-[3-(2-フルオロ-4'-{[(2-チオフェン-2-イル-チアゾール-4-イルメチル)-アミノ]-メチル}-ビフェニル-4-イル)-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル]-アセトアミド		
4114		16	30
	N-[3-(2-フルオロ-4'-{[2-(2-オキソ-イミダゾリジン-1-イル)-エチルアミノ]-メチル}-ビフェニル-4-イル)-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル]-アセトアミド		
4115		0.5	40
	4'-[5-(S)-(アセチルアミノ-メチル)-2-オキソ-オキサゾリジン-3-イル]-2'-フルオロ-ビフェニル-4-カルボン酸(2-ピリジン-2-イル-エチル)-アミド		

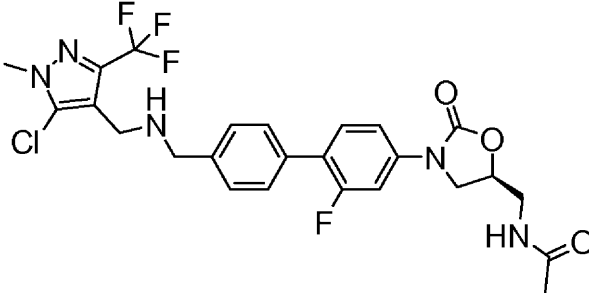
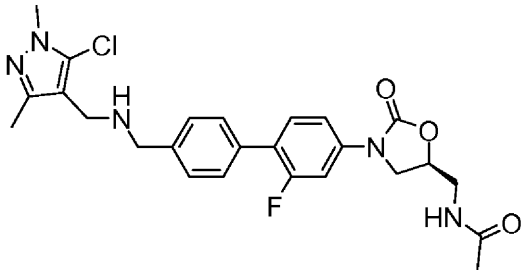
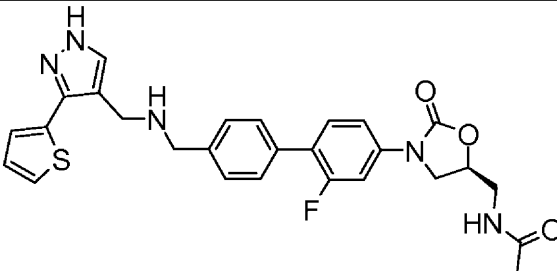
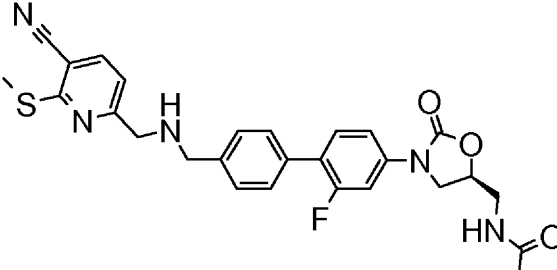
	5-[(4'-[5-(S)-(アセチルアミノ-メチル)-2-オキソ-オキサゾリジン-3-イル]-2'-フルオロ-ビフェニル-4-イルメチル)-アミノ)-メチル]-2-メチルフラン-3-カルボン酸メチルエステル	
4121		0.5
4122		1
4123		16
4124		16

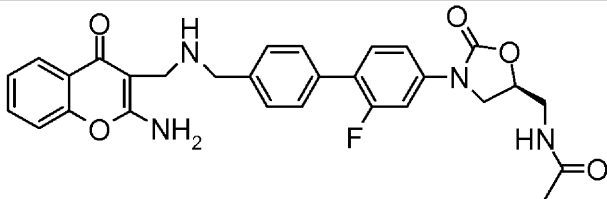
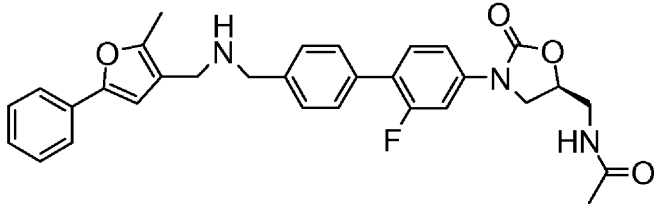
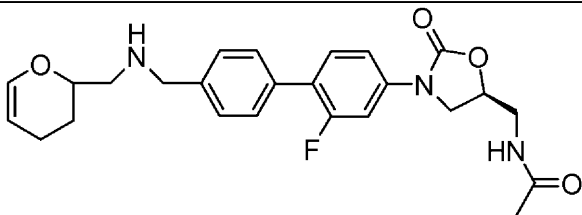
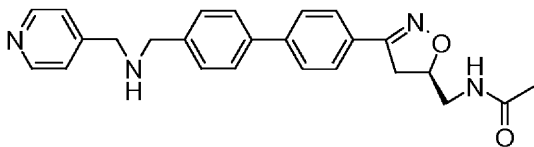
10

20

30

40

4125		0.5
	N-[3-(4'-{[(5-クロロ-1-メチル-3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-4-イルメチル)-アミノ]-メチル}-2-フルオロ-ビフェニル-4-イル)-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル]-アセトアミド	10
4126		0.5
	N-[3-(4'-{[(5-クロロ-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イルメチル)-アミノ]-メチル}-2-フルオロ-ビフェニル-4-イル)-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル]-アセトアミド	20
4127		0.5
	N-[3-(2-フルオロ-4'-{[(3-チオフエン-2-イル-1H-ピラゾール-4-イルメチル)-アミノ]-メチル}-ビフェニル-4-イル)-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル]-アセトアミド	30
4128		0.5
		40

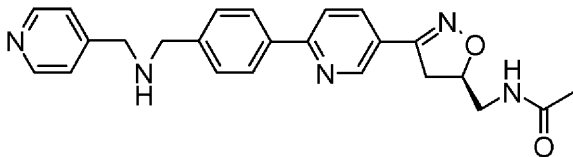
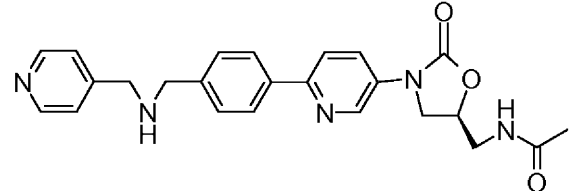
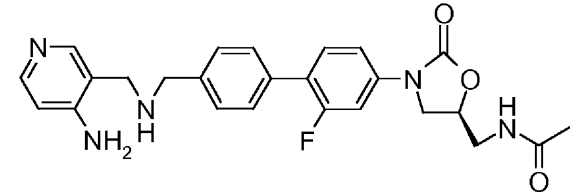
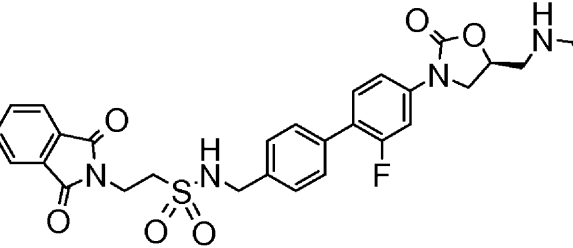
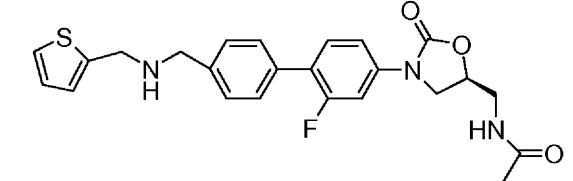
	N-[3-(4'-{[(5-シアノ-6-メチルスルファニル-ピリジン-2-イルメチル)-アミノ]-メチル}-2-フルオロ-ビフェニル-4-イル)-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル]-アセトアミド	
4129		4
	N-[3-(4'-{[(2-アミノ-4-オキソ-4H-クロメン-3-イルメチル)-アミノ]-メチル}-2-フルオロ-ビフェニル-4-イル)-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル]-アセトアミド	
4130		2
	N-[3-(2-フルオロ-4'-{[(2-メチル-5-フェニルフラン-3-イルメチル)-アミノ]-メチル}-ビフェニル-4-イル)-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル]-アセトアミド	
4131		1
	N-[3-(4'-{[(3,4-ジヒドロ-2H-ピラン-2-イルメチル)-アミノ]-メチル}-2-フルオロ-ビフェニル-4-イル)-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル]-アセトアミド	
4132		4
	N-[3-(4'-{[(ピリジン-4-イルメチル)-アミノ]-メチル}-ビフェニル-4-イル)-4,5-ジヒドロ-イソオキサゾール-5-(R)-イルメチル]-アセトアミド	

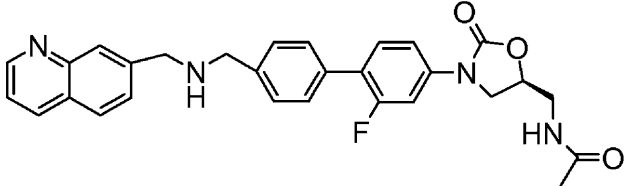
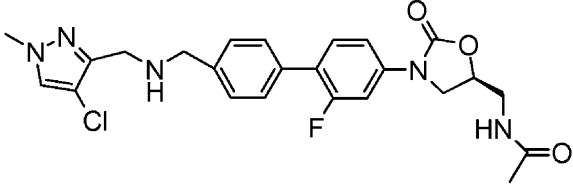
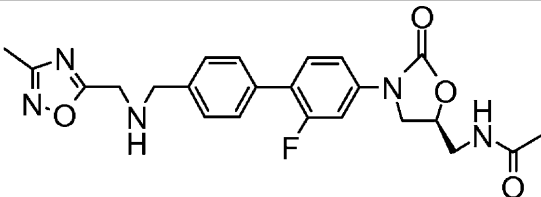
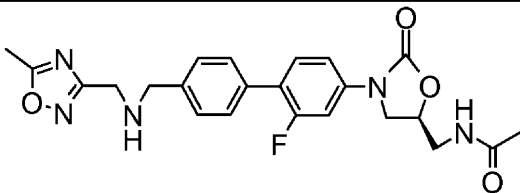
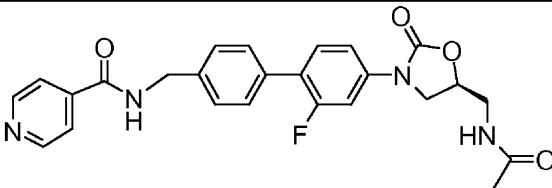
10

20

30

40

4133		128	
4134		16	10
4135		4	20
4136		8	30
4137		0.5	40

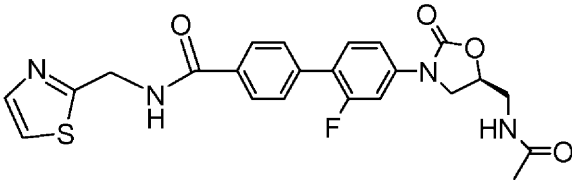
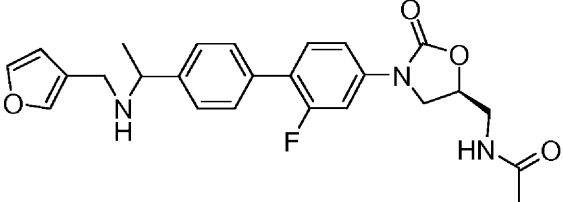
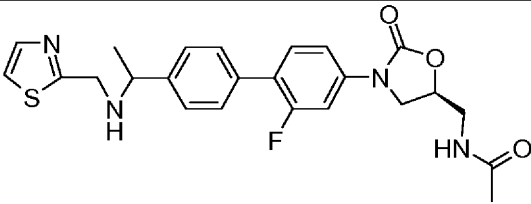
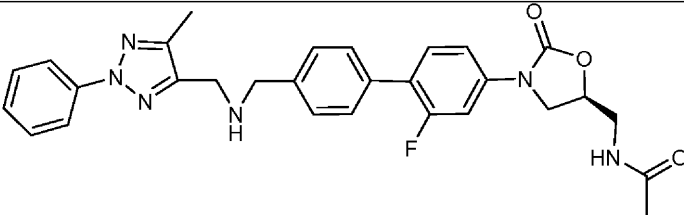
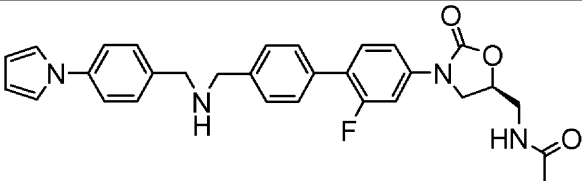
4138		1
	N-[3-(2-フルオロ-4'-{[(キノリン-7-イルメチル)-アミノ]-メチル}-ビフェニル-4-イル)-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル]-アセトアミド	
4139		2
	N-[3-(4'-{[(4-クロロ-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イルメチル)-アミノ]-メチル}-2-フルオロ-ビフェニル-4-イル)-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル]-アセトアミド	
4140		2
	N-[3-(2-フルオロ-4'-{[(3-メチル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イルメチル)-アミノ]-メチル}-ビフェニル-4-イル)-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル]-アセトアミド	
4141		2
	N-[3-(2-フルオロ-4'-{[(5-メチル-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イルメチル)-アミノ]-メチル}-ビフェニル-4-イル)-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル]-アセトアミド	
4142		2
	N-{4'-[5-(S)-(アセチルアミノ-メチル)-2-オキソ-オキサゾリジン-3-イル]-2'-フルオロ-ビフェニル-4-イルメチル}-イソニコチンアミド	

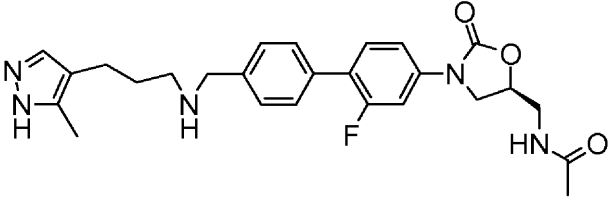
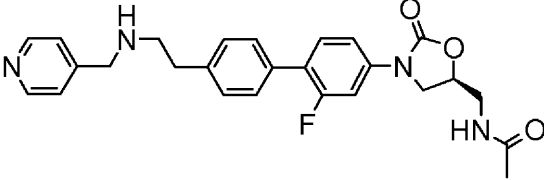
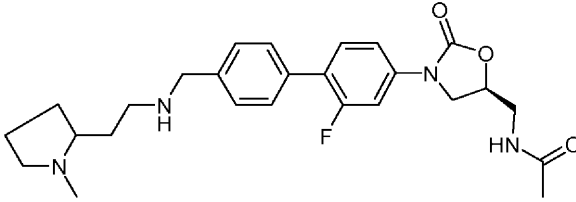
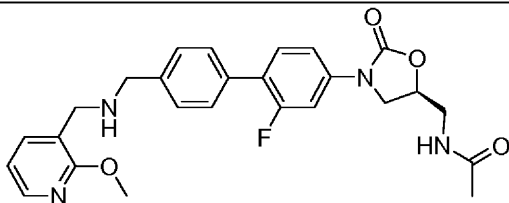
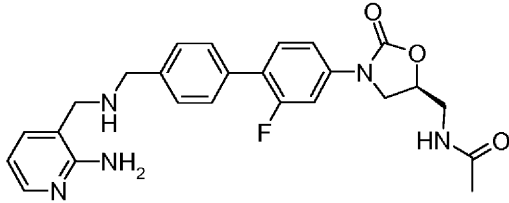
10

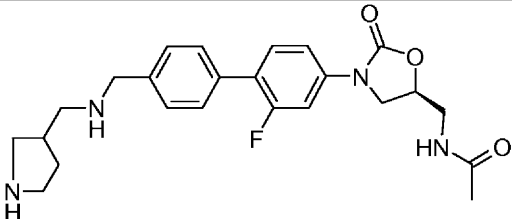
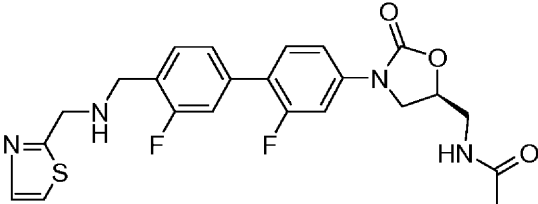
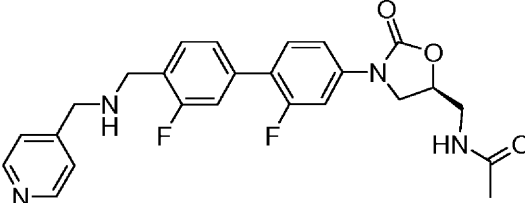
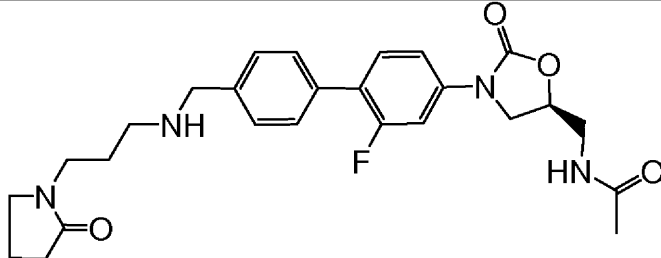
20

30

40

4143		1
	4'-[5-(S)-(アセチルアミノ-メチル)-2-オキソ- オキサゾリジン-3-イル]-2'-フルオロ-ビフェニル-4- カルボン酸(チアゾール-2-イルメチル)-アミド	
4144		4
	N-[3-(2-フルオロ-4'-{1-(R/S)-[(フラン-3-イルメチル)- アミノ]-エチル}-ビフェニル-4-イル)-2-オキソ- オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル]-アセトアミド	
4145		2
	N-[3-(2-フルオロ-4'-{1-(R/S)-[(チアゾール-2-イルメチル)- アミノ]-エチル}-ビフェニル-4-イル)-2-オキソ- オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル]-アセトアミド	
4146		4
	N-[3-(2-フルオロ-4'-{[(5-メチル-2-フェニル-2H-[1,2,3] トリアゾール-4-イルメチル)-アミノ]-メチル}-ビフェニル -4-イル)-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル]- アセトアミド	
4147		4
	N-(3-{2-フルオロ-4'-[(4-ピロール-1-イル-ベンジルアミノ)- メチル]-ビフェニル-4-イル}-2-オキソ-オキサゾリジン-5- (S)-イルメチル)-アセトアミド	

4148		2
	N-[3-(2-フルオロ-4'-{[3-(5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-プロピルアミノ]-メチル}-ビフェニル-4-イル)-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル]-アセトアミド	10
4149		1
	N-[3-(2-フルオロ-4'-{2-[(ピリジン-4-イルメチル)-アミノ]-エチル}-ビフェニル-4-イル)-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル]-アセトアミド	20
4150		16
	N-[3-(2-フルオロ-4'-{[2-(R/S)-(1-メチル-ピロリジン-2-イル)-エチルアミノ]-メチル}-ビフェニル-4-イル)-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル]-アセトアミド	30
4151		2
	N-[3-(2-フルオロ-4'-{[(2-メトキシ-ピリジン-3-イルメチル)-アミノ]-メチル}-ビフェニル-4-イル)-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル]-アセトアミド	40
4152		2

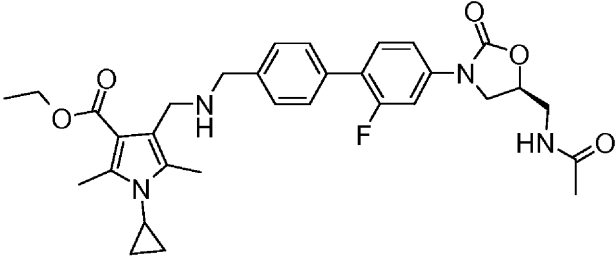
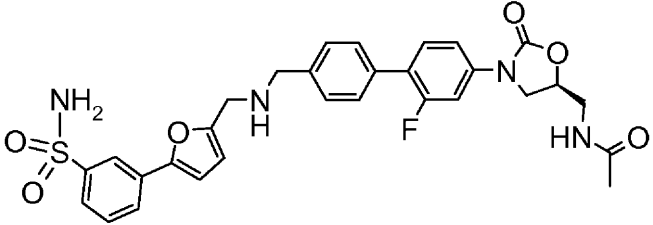
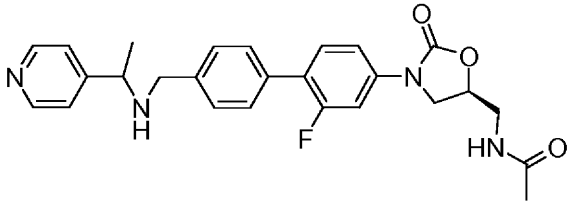
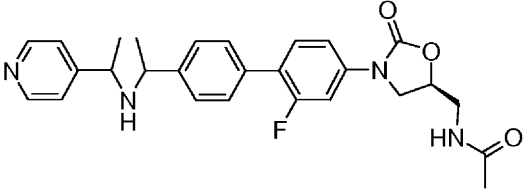
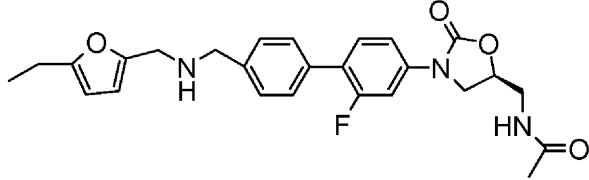
	N-[3-(4'-{[(2-アミノ-ピリジン-3-イルメチル)-アミノ]-メチル}-2-フルオロ-ビフェニル-4-イル)-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル]-アセトアミド	
4153		4
	N-[3-(2-フルオロ-4'-{[(ピロリジン-3-(R/S)-イルメチル)-アミノ]-メチル}-ビフェニル-4-イル)-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル]-アセトアミド	
4154		1
	N-[3-(2,3'-ジフルオロ-4'-{[(チアゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル}-ビフェニル-4-イル)-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル]-アセトアミド	
4155		2
	N-[3-(2,3'-ジフルオロ-4'-{[(ピリジン-4-イルメチル)-アミノ]-メチル}-ビフェニル-4-イル)-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル]-アセトアミド	
4156		16
	N-[3-(2-フルオロ-4'-{[3-(2-オキソ-ピロリジン-1-イル)-プロピルアミノ]-メチル}-ビフェニル-4-イル)-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル]-アセトアミド	

10

20

30

40

4157		8
	4-[(4'-[5-(S)-(アセチルアミノ-メチル)-2-オキソ-オキサゾリジン-3-イル]-2'-フルオロ-ビフェニル-4-イルメチル}-アミノ)-メチル]-1-シクロプロピル-2,5-ジメチル-1H-ピロール-3-カルボン酸エチルエステル	10
4158		2
	N-{3-[2-フルオロ-4'-([5-(3-スルファモイル-フェニル)-フラン-2-イルメチル]-アミノ)-メチル]-ビフェニル-4-イル]-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル}-アセトアミド	20
4159		2
	N-(3-{2-フルオロ-4'-[(1-ピリジン-4-(R/S)-イル-エチルアミノ)-メチル]-ビフェニル-4-イル}-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル)-アセトアミド	30
4160		8
	N-(3-{2-フルオロ-4'-[1-(R/S)-(1-ピリジン-4-(R/S)-イル-エチルアミノ)-エチル]-ビフェニル-4-イル}-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル)-アセトアミド	40
4161		2

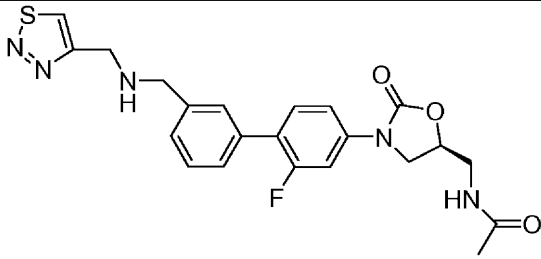
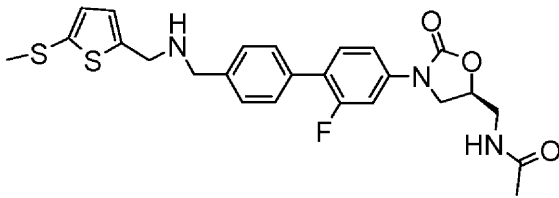
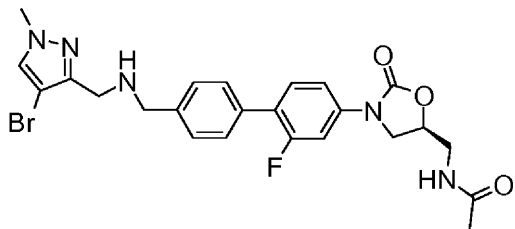
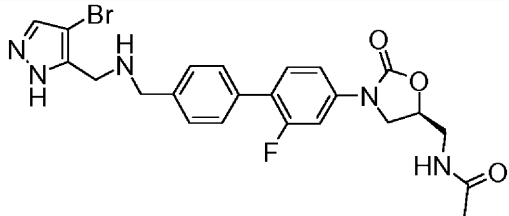
	N-[3-(4'-{[(5-エチル-フラン-2-イルメチル)-アミノ]-メチル}-2-フルオロ-ビフェニル-4-イル)-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル]-アセトアミド	
4162		2
	N-[3-(4'-{[(5-エチル-チオフェン-2-イルメチル)-アミノ]-メチル}-2-フルオロ-ビフェニル-4-イル)-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル]-アセトアミド	
4163		8
	N-[3-(2-フルオロ-4'-{[(1,3,5-トリメチル-1H-ピラゾール-4-イルメチル)-アミノ]-メチル}-ビフェニル-4-イル)-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル]-アセトアミド	
4164		1
	N-[3-(2,3'-ジフルオロ-4'-{[(1,2,3)チアジアゾール-4-イルメチル)-アミノ]-メチル}-ビフェニル-4-イル)-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル]-アセトアミド	
4165		4
	N-[3-(2-フルオロ-4'-{[(2-メチル-1H-イミダゾール-4-イルメチル)-アミノ]-メチル}-ビフェニル-4-イル)-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル]-アセトアミド	

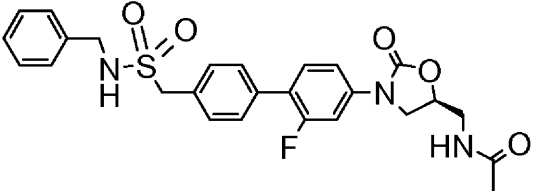
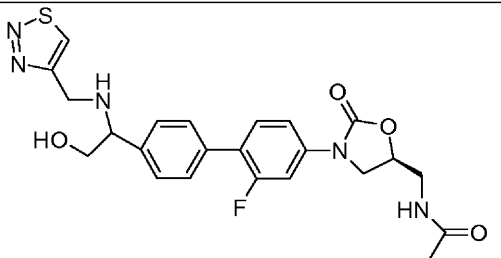
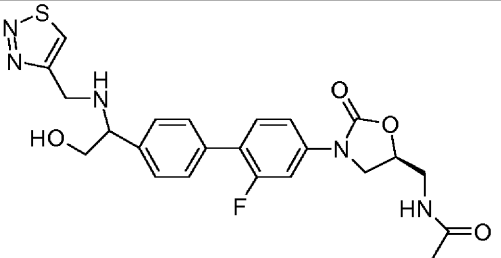
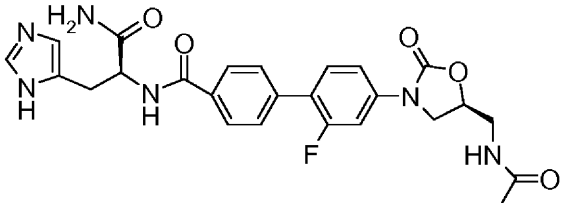
10

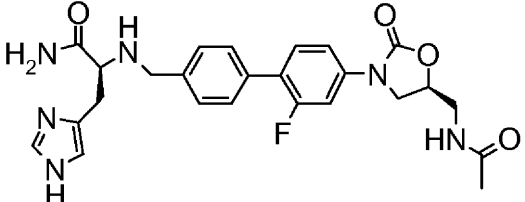
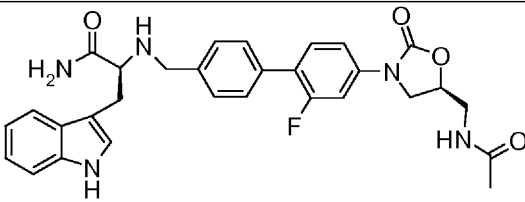
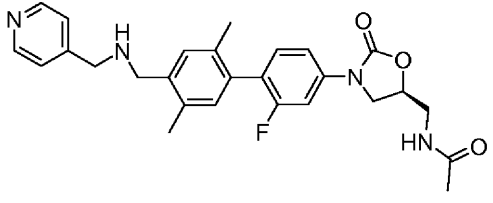
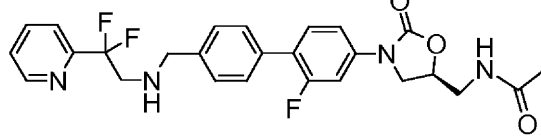
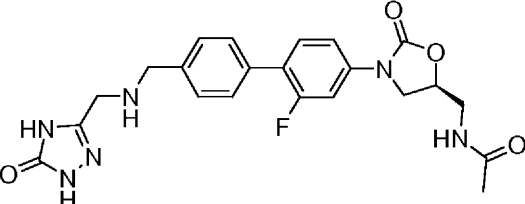
20

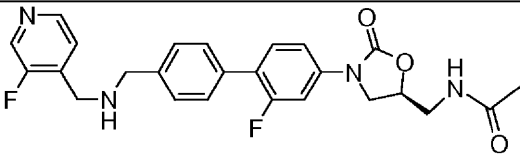
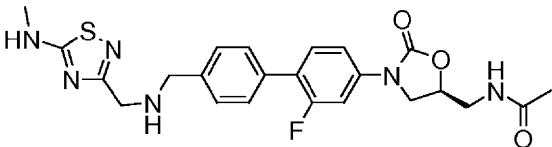
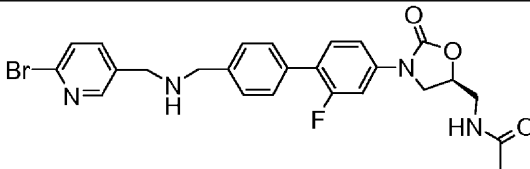
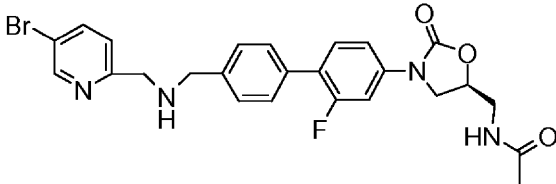
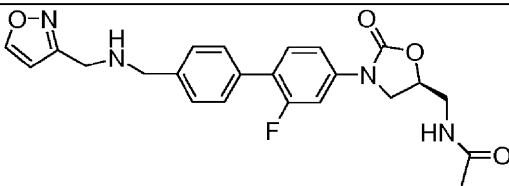
30

40

4166		8	
	N-[3-(2-フルオロ-3'-{[(1,2,3)チアジアゾール-4-イルメチル]-アミノ}-メチル}-ビフェニル-4-イル)-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル]-アセトアミド		10
4167		2	
	N-[3-(2-フルオロ-4'-{(5-メチルスルファニル-チオフェン-2-イルメチル)-アミノ}-メチル)-ビフェニル-4-イル)-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル]-アセトアミド		20
4168		2	
	N-[3-(4'-{(4-ブロモ-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イルメチル)-アミノ}-メチル)-2-フルオロ-ビフェニル-4-イル)-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル]-アセトアミド		30
4169		2	
	N-[3-(4'-{(4-ブロモ-2H-ピラゾール-3-イルメチル)-アミノ}-メチル)-2-フルオロ-ビフェニル-4-イル)-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル]-アセトアミド		40

4170		128
	N-[3-[4'-(ベンジルスルファモイル-メチル)-2-フルオロ- ビフェニル-4-イル]-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)- イルメチル}-アセトアミド	
4171		4
	N-[3-(2-フルオロ-4'-{2-ヒドロキシ-1-[[1,2,3] チアジアゾール-4-(R/S)-イルメチル]-アミノ]-エチル}- ビフェニル-4-イル)-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)- イルメチル]-アセトアミド	
4172		8
	N-[3-(2-フルオロ-4'-{2-ヒドロキシ-1-[[1,2,3] チアジアゾール-4-(R/S)-イルメチル]-アミノ]-エチル}- ビフェニル-4-イル)-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)- イルメチル]-アセトアミド	
4173		32
	4'-[5-(S)-(アセチルアミノ-メチル)-2-オキソ- オキサゾリジン-3-イル]-2'-フルオロ-ビフェニル-4- カルボン酸[1-カルバモイル-2-(S)-(3H-イミダゾール-4-イル)- -エチル]-アミド	

4174		
	2-({4'-[5-(S)-(アセチルアミノ-メチル)-2-オキソ-オキサゾリジン-3-イル]-2'-フルオロ-ビフェニル-4-イルメチル}-アミノ)-3-(S)-(1H-イミダゾール-4-イル)-プロピオンアミド	10
4175		2
	2-({4'-[5-(S)-(アセチルアミノ-メチル)-2-オキソ-オキサゾリジン-3-イル]-2'-フルオロ-ビフェニル-4-イルメチル}-アミノ)-3-(S)-(1H-インドール-3-イル)-プロピオンアミド	20
4176		128
	N-[3-(2-フルオロ-2',5'-ジメチル-4'-{[(ピリジン-4-イルメチル)-アミノ]-メチル}-ビフェニル-4-イル)-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル]-アセトアミド	30
4177		4
	N-(3-{4'-[(2,2-ジフルオロ-2-ピリジン-2-イル-エチルアミノ)-メチル]-2-フルオロ-ビフェニル-4-イル}-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル)-アセトアミド	40
4178		8

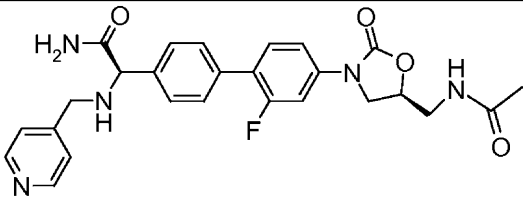
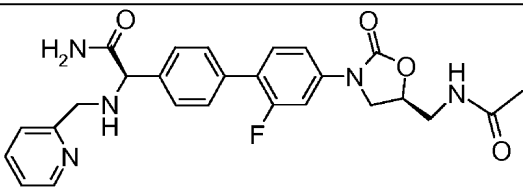
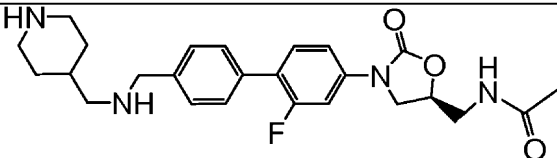
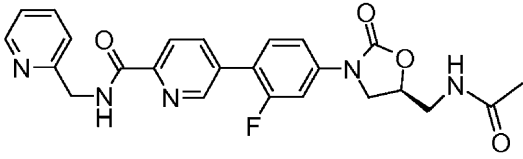
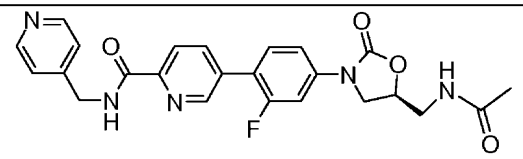
	N-[3-(2-フルオロ-4'-[[(5-(S)-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イルメチル)-アミノ]-メチル}-ビフェニル-4-イル)-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル]-アセトアミド	
4179		2
	N-[3-(2-フルオロ-4'-[[(3-フルオロ-ピリジン-4-イルメチル)-アミノ]-メチル}-ビフェニル-4-イル)-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル]-アセトアミド	
4180		1
	N-[3-(2-フルオロ-4'-[[(5-メチルアミノ-[1,2,4]チアジアゾール-3-イルメチル)-アミノ]-メチル}-ビフェニル-4-イル)-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル]-アセトアミド	
4181		1
	N-[3-(4'-[[(6-ブロモ-ピリジン-3-イルメチル)-アミノ]-メチル]-2-フルオロ-ビフェニル-4-イル)-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル]-アセトアミド	
4182		2
	N-[3-(4'-[[(5-ブロモ-ピリジン-2-イルメチル)-アミノ]-メチル]-2-フルオロ-ビフェニル-4-イル)-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル]-アセトアミド	
4183		1

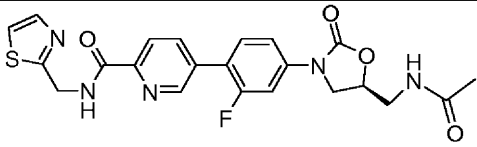
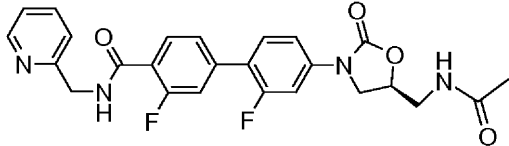
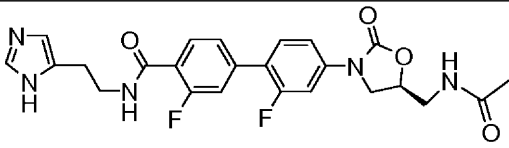
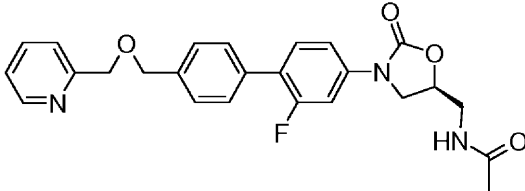
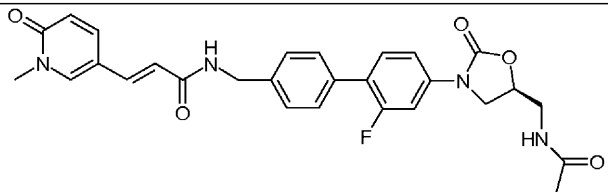
10

20

30

40

	N-[3-(2-フルオロ-4'-{[(イソオキサゾール-3-イルメチル)-アミノ]-メチル}-ビフェニル-4-イル)-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル]-アセトアミド	
4184		16
	2-{4'-[5-(S)-(アセチルアミノ-メチル)-2-オキソ-オキサゾリジン-3-イル]-2'-フルオロ-ビフェニル-4-イル}-2-(R)-[(ピリジン-4-イルメチル)-アミノ]-アセトアミド	10
4185		16
	2-{4'-[5-(S)-(アセチルアミノ-メチル)-2-オキソ-オキサゾリジン-3-イル]-2'-フルオロ-ビフェニル-4-イル}-2-(R)-[(ピリジン-2-イルメチル)-アミノ]-アセトアミド	20
4186		64
	N-[3-(2-フルオロ-4'-{[(ピペリジン-4-イルメチル)-アミノ]-メチル}-ビフェニル-4-イル)-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル]-アセトアミド	30
4187		1
	5-{4-[5-(S)-(アセチルアミノ-メチル)-2-オキソ-オキサゾリジン-3-イル]-2-フルオロ-フェニル}-ピリジン-2-カルボン酸(ピリジン-2-イルメチル)-アミド	
4188		1
	5-{4-[5-(S)-(アセチルアミノ-メチル)-2-オキソ-オキサゾリジン-3-イル]-2-フルオロ-フェニル}-ピリジン-2-カルボン酸(ピリジン-4-イルメチル)-アミド	

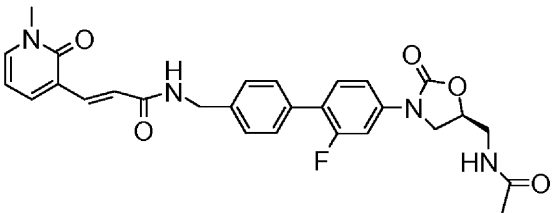
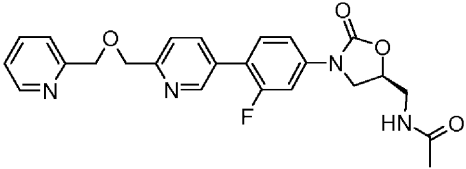
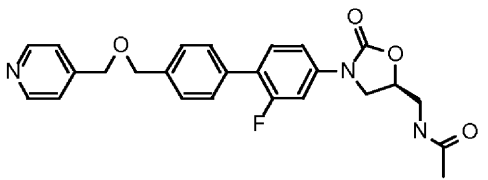
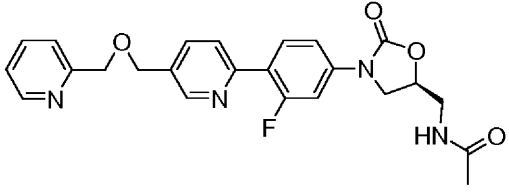
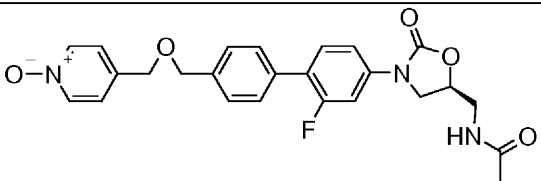
4189		1
	5-{4-[5-(S)-(アセチルアミノ-メチル)-2-オキソ- オキサゾリジン-3-イル]-2-フルオロ-フェニル}-ピリジン -2-カルボン酸(チアゾール-2-イルメチル)-アミド	
4190		1
	4'-[5-(S)-(アセチルアミノ-メチル)-2-オキソ- オキサゾリジン-3-イル]-3,2'-ジフルオロ-ビフェニル-4- カルボン酸(ピリジン-2-イルメチル)-アミド	
4191		1
	4'-[5-(S)-(アセチルアミノ-メチル)-2-オキソ- オキサゾリジン-3-イル]-3,2'-ジフルオロ-ビフェニル-4- カルボン酸[2-(3H-イミダゾール-4-イル)-エチル]-アミド	
4192		1
	N-{3-[2-フルオロ-4'-(ピリジン-2-イルメトキシメチル)- ビフェニル-4-イル]-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)- イルメチル}-アセトアミド	
4193		8
	N-{4'-[5-(S)-(アセチルアミノ-メチル)-2-オキソ- オキサゾリジン-3-イル]-2'-フルオロ-ビフェニル-4- イルメチル}-3-(1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-ピリジン -3-イル)-アクリルアミド	

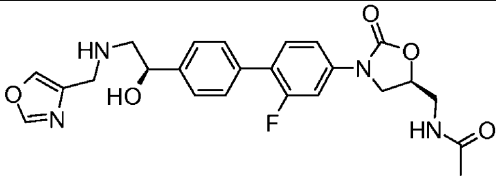
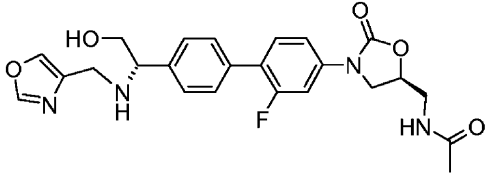
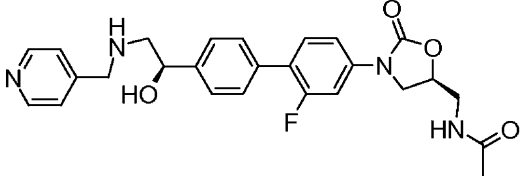
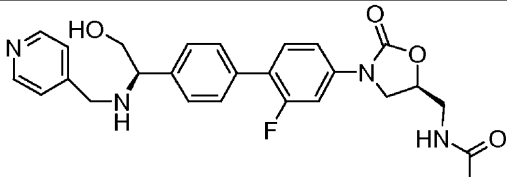
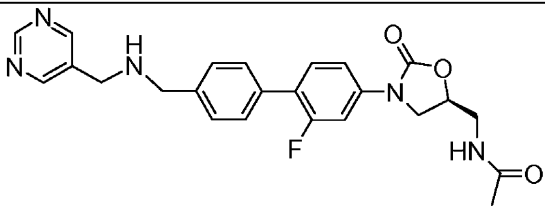
10

20

30

40

4194		2	
	N-{4'-[5-(S)-(アセチルアミノ-メチル)-2-オキソ-オキサゾリジン-3-イル]-2'-フルオロ-ビフェニル-4-イルメチル}-3-(1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-ピリジン-3-イル)-アクリルアミド		10
4195		1	
	N-(3-{3-フルオロ-4-[6-(ピリジン-2-イルメトキシメチル)-ピリジン-3-イル]-フェニル}-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル)-アセトアミド		20
4196		1	
	N-(3-[2-フルオロ-4'-(ピリジン-4-イルメトキシメチル)-ビフェニル-4-イル]-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル)-アセトアミド		
4197		4	30
	N-(3-{3-フルオロ-4-[5-(ピリジン-2-イルメトキシメチル)-ピリジン-2-イル]-フェニル}-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル)-アセトアミド		
4198		2	40
	N-(3-[2-フルオロ-4'-(1-オキシ-ピリジン-4-イルメトキシメチル)-ビフェニル-4-イル]-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル)-アセトアミド		

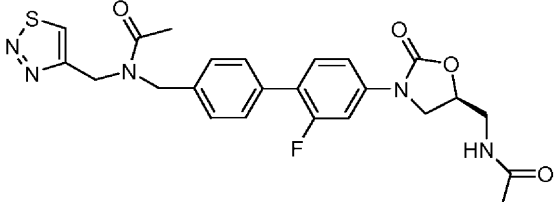
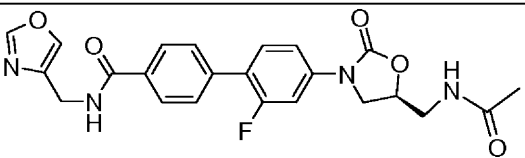
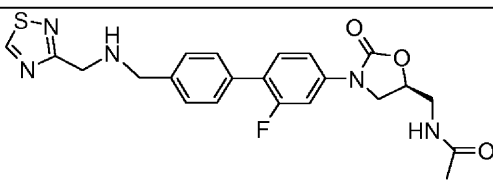
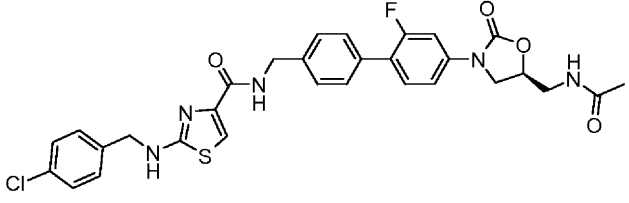
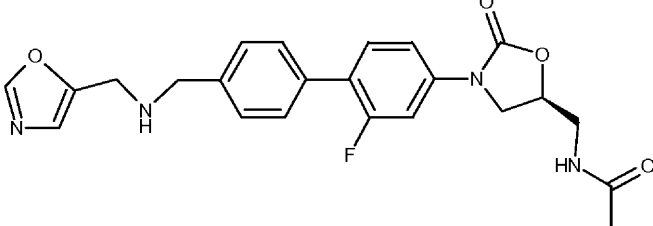
4199		4
	N-[3-(2-フルオロ-4'-{1-(R)-ヒドロキシ-2-[(オキサゾール-4-イルメチル)-アミノ]-エチル}- ビフェニル-4-イル)-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)- イルメチル]-アセトアミド	
4200		4
	N-[3-(2-フルオロ-4'-{2-ヒドロキシ-1-(S)- [(オキサゾール-4-イルメチル)-アミノ]-エチル}- ビフェニル-4-イル)-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)- イルメチル]-アセトアミド	
4201		2
	N-[3-(2-フルオロ-4'-{1-(R)-ヒドロキシ-2-[(ピリジン-4- イルメチル)-アミノ]-エチル}-ビフェニル-4-イル)-2- オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル]-アセトアミド	
4202		4
	N-[3-(2-フルオロ-4'-{2-ヒドロキシ-1-(R)-[(ピリジン-4- イルメチル)-アミノ]-エチル}-ビフェニル-4-イル)-2- オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル]-アセトアミド	
4203		1
	N-[3-(2-フルオロ-4'-{[(ピリミジン-5-イルメチル)- アミノ]-メチル}-ビフェニル-4-イル)-2-オキソ- オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル]-アセトアミド	

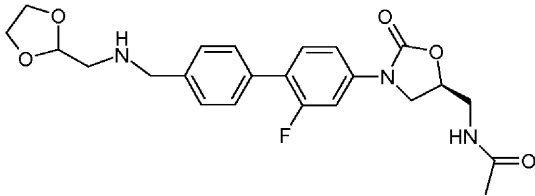
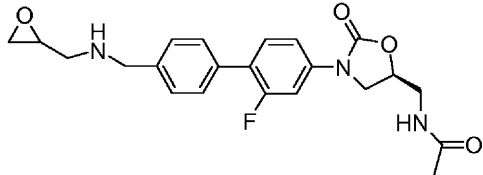
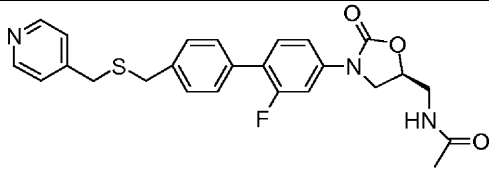
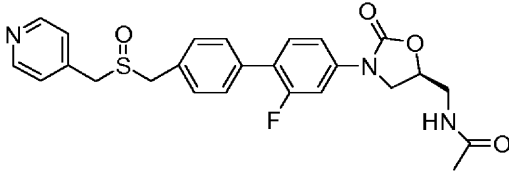
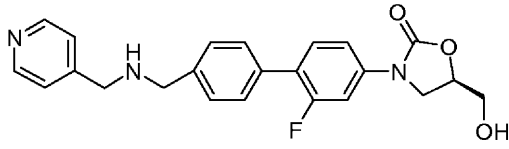
10

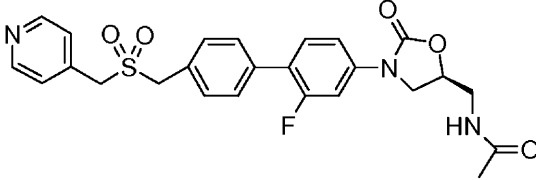
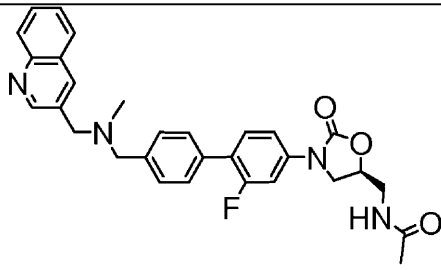
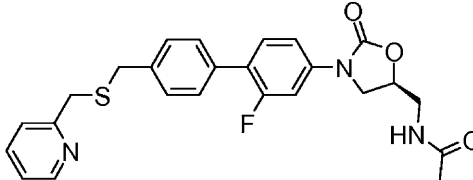
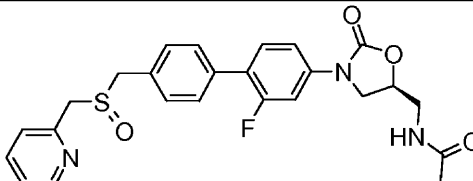
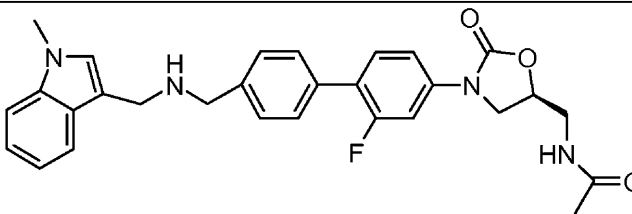
20

30

40

4204		2
	N-(3-{4'-[(アセチル-[1,2,3]チアジアゾール-4-イルメチル-アミノ)-メチル]-2-フルオロ-ビフェニル-4-イル}-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル)-アセトアミド	10
4205		1
	4'-[5-(S)-(アセチルアミノ-メチル)-2-オキソ-オキサゾリジン-3-イル]-2'-フルオロ-ビフェニル-4-カルボン酸(オキサゾール-4-イルメチル)-アミド	
4206		1
	N-[3-(2-フルオロ-4'-{[(1,2,4]チアジアゾール-3-イルメチル)-アミノ]-メチル}-ビフェニル-4-イル)-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル]-アセトアミド	
4207		2
	2-(4-クロロ-ベンジルアミノ)-チアゾール-4-カルボン酸 {4'-[5-(S)-(アセチルアミノ-メチル)-2-オキソ-オキサゾリジン-3-イル]-2'-フルオロ-ビフェニル-4-イルメチル}-アミド	30
4208		1
		40

	N-[3-(2-フルオロ-4'-{[(オキサゾール-5-イルメチル)-アミノ]-メチル}-ビフェニル-4-イル)-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル]-アセトアミド		
4209		0.5	
	N-[3-(4'-{[(1,3)ジオキサラン-2-イルメチル]-アミノ}-メチル}-2-フルオロ-ビフェニル-4-イル)-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル]-アセトアミド		10
4210		4	
	N-(3-{2-フルオロ-4'-[(オキシラニルメチル-アミノ)-メチル]-ビフェニル-4-イル}-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル)-アセトアミド		20
4211		0.25	
	N-{3-[2-フルオロ-4'-(ピリジン-4-イルメチルスルファニルメチル)-ビフェニル-4-イル]-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル}-アセトアミド		30
4212		0.25	
	N-{3-[2-フルオロ-4'-(ピリジン-4-イルメタンスルフィニルメチル)-ビフェニル-4-イル]-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル}-アセトアミド		
4213		4	40
	3-(2-フルオロ-4'-{[(ピリジン-4-イルメチル)-アミノ]-メチル}-ビフェニル-4-イル)-5-(R)-ヒドロキシメチル-オキサゾリジン-2-オン		

4214		1
	N-{3-[2-フルオロ-4'-(ピリジン-4-イルメタンスルホニルメチル)-ビフェニル-4-イル]-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル}-アセトアミド	
4215		0.25
	N-(3-{2-フルオロ-4'-[(メチル-キノリン-3-イルメチル-アミノ)-メチル]-ビフェニル-4-イル}-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル)-アセトアミド	
4216		0.5
	N-{3-[2-フルオロ-4'-(ピリジン-2-イルメチルスルファニルメチル)-ビフェニル-4-イル]-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル}-アセトアミド	
4217		1
	N-{3-[2-フルオロ-4'-(ピリジン-2-イルメチルスルフィニルメチル)-ビフェニル-4-イル]-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル}-アセトアミド	
4218		2
	N-[3-(2-フルオロ-4'-{[(1-メチル-1H-インドール-3-イルメチル)-アミノ]-メチル}-ビフェニル-4-イル)-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル]-アセトアミド	

10

20

30

40

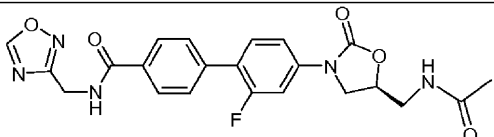
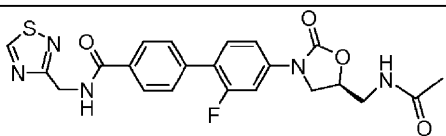
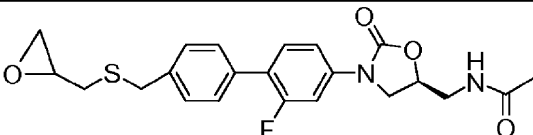
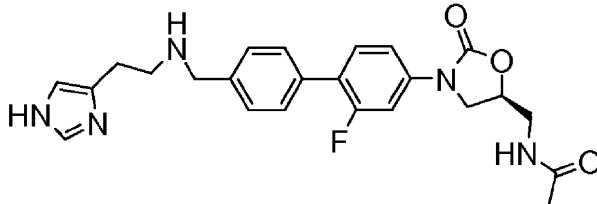
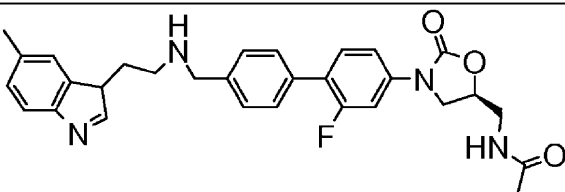
4219		8
	N-[3-(2-フルオロ-4'-{[(テトラヒドロフラン-3-イルメチル)-アミノ]-メチル}-ビフェニル-4-イル)-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル]-アセトアミド	
4220		0.25
	N-[3-(2-フルオロ-4'-{[(チオフェン-3-イルメチル)-アミノ]-メチル}-ビフェニル-4-イル)-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル]-アセトアミド	
4221		2
	N-[3-(2-フルオロ-4'-{[(チオフェン-2-イルメチル)-アミノ]-メチル}-ビフェニル-4-イル)-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル]-アセトアミド	
4222		16
	N-{3-[2-フルオロ-4'-(N-フラン-2-イルメチルカルバミミドイル)-ビフェニル-4-イル]-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル}-アセトアミド	
4223		2

10

20

30

40

	5-[4-[5-(S)-(アセチルアミノ-メチル)-2-オキソ- オキサゾリジン-3-イル]-2-フルオロ-フェニル]-ピリジン -2-カルボン酸[2-(3H-イミダゾール-4-イル)-エチル]- アミド	
4224		0.5
	4'-[5-(S)-(アセチルアミノ-メチル)-2-オキソ- オキサゾリジン-3-イル]-2'-フルオロ-ビフェニル-4- カルボン酸([1,2,4]オキサジアゾール-3-イルメチル)- アミド	
4225		1
	4'-[5-(S)-(アセチルアミノ-メチル)-2- オキソ-オキサゾリジン-3-イル]-2'-フルオロ-ビフェニル -4-カルボン酸([1,2,4]チアジアゾール-3-イルメチル)- アミド	
4226		1
	N-[3-(2-フルオロ-4'- オキシラニルメチルスルファニルメチル-ビフェニル-4-イル)- 2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル]-アセトアミド	
4227		4
	N-[3-(2-フルオロ-4'-{[2-(1H-イミダゾール-4-イル)- エチルアミノ]-メチル}-ビフェニル-4-イル)-2-オキソ- オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル]-アセトアミド	
4228		2
	N-[3-(2-フルオロ-4'-{[2-(5-メチル-3H-インドール-3- イル)-エチルアミノ]-メチル}-ビフェニル-4-イル)-2- オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル]-アセトアミド	

10

20

30

40

4229		0.25
	N-[3-(2-フルオロ-4'-{[(5-メチル-イソオキサゾール-3-イルメチル)-アミノ]-メチル}-ビフェニル-4-イル)-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル]-アセトアミド	
4230		32
	3-(2-フルオロ-4'-{[(ピリジン-4-イルメチル)-アミノ]-メチル}-ビフェニル-4-イル)-5-(R)-[1,2,4]トリアゾール-1-イルメチル-オキサゾリジン-2-オン	
4231		32
	3-(2-フルオロ-4'-{[(ピリジン-4-イルメチル)-アミノ]-メチル}-ビフェニル-4-イル)-5-(R)-[1-メチル-1H-テトラゾール-5-イルスルファニルメチル]-オキサゾリジン-2-オン	
4232		8
	N-[3-(2-フルオロ-4'-{1-(R/S)-[(ピリジン-4-イルメチル)-アミノ]-エチル}-ビフェニル-4-イル)-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル]-アセトアミド	
4233		0.5
	N-[3-(2-フルオロ-4'-{[(1,2,4)オキサジアゾール-3-イルメチル)-アミノ]-メチル}-ビフェニル-4-イル)-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル]-アセトアミド	

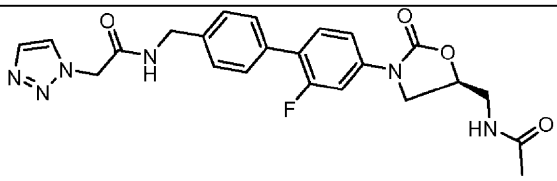
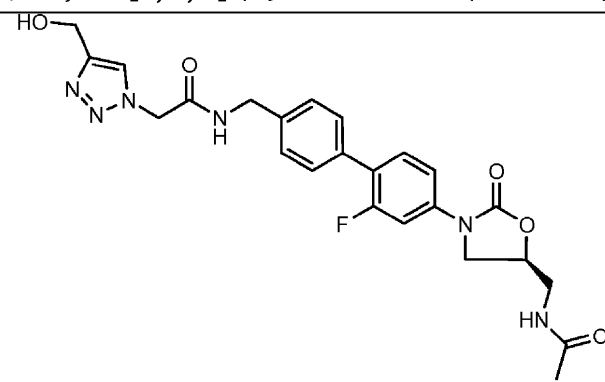
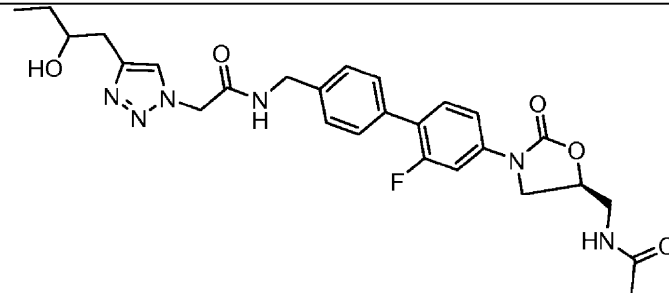
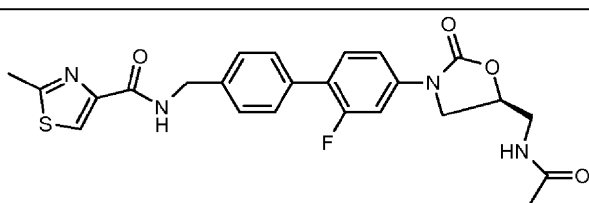
10

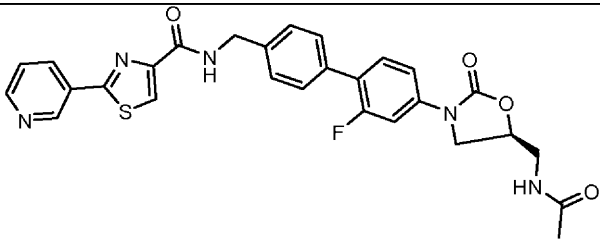
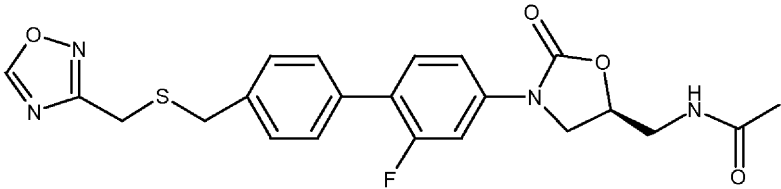
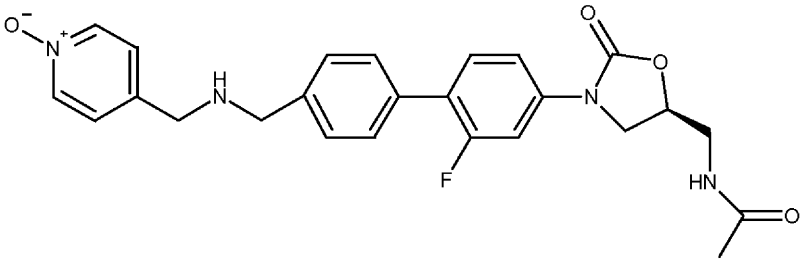
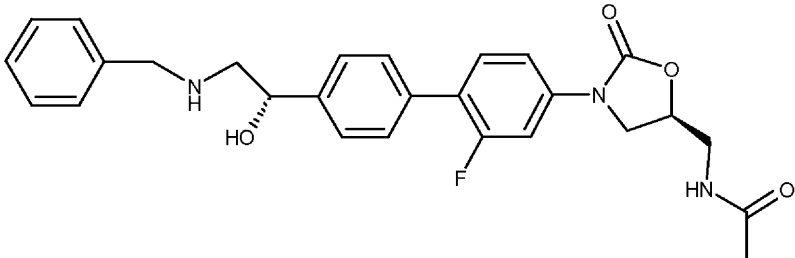
20

30

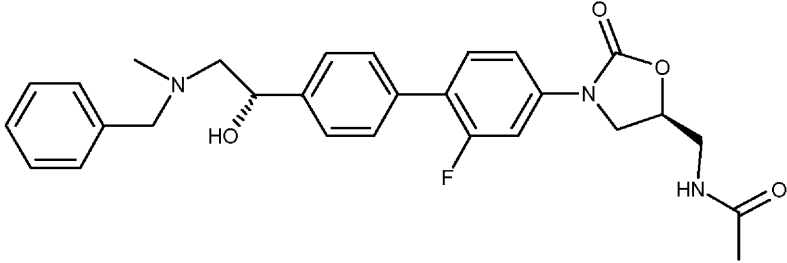
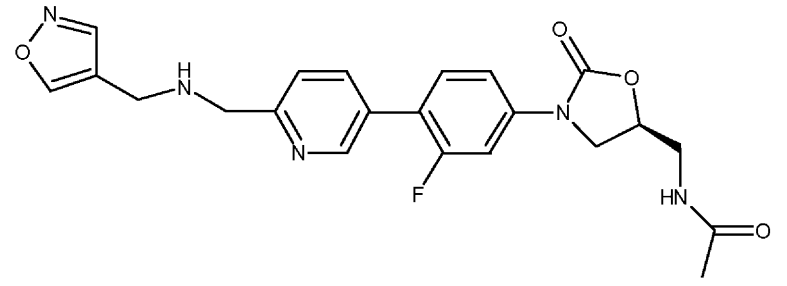
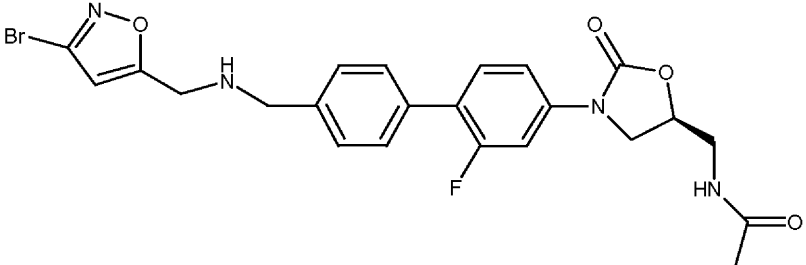
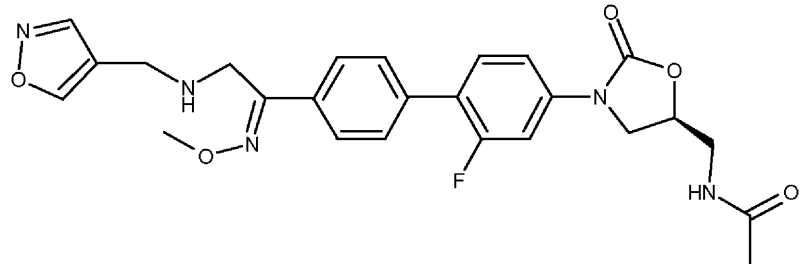
40

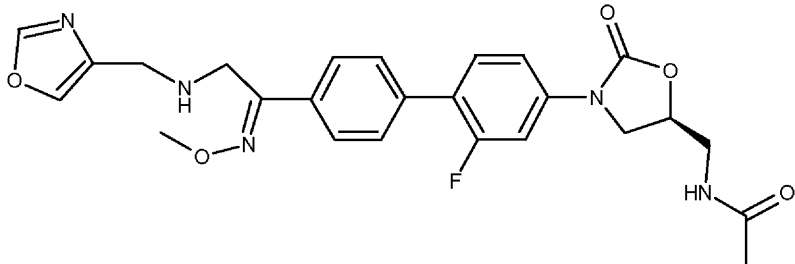
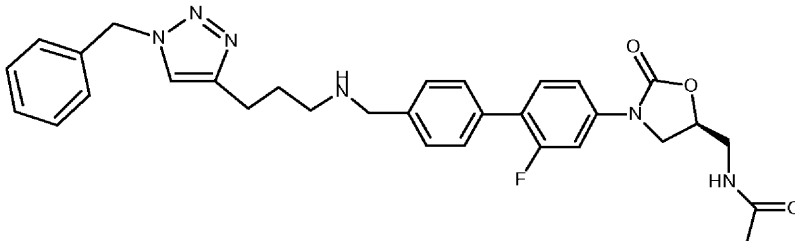
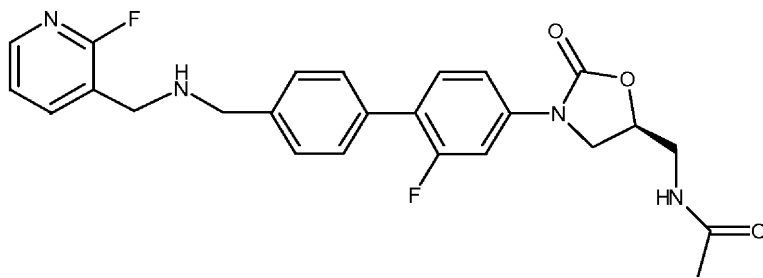
4234		2	
	N-[3-(2-フルオロ-4'-{[(オキサゾール-4-イルメチル)-アミノ]-メチル}-ビフェニル-4-イル)-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル]-アセトアミド		
4235		2	10
	N-{3-[3-フルオロ-4-(6-{[(オキサゾール-4-イルメチル)-アミノ]-メチル}-ピリジン-3-イル)-フェニル]-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル}-アセトアミド		
4236		0.25	20
	N-(3-{2-フルオロ-4'-[N'-(ピリジン-4-カルボニル)-ヒドラジノメチル]-ビフェニル-4-イル}-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル)-アセトアミド		30
4237		0.25	
	N-(3-{2-フルオロ-4'-[N'-(ピリジン-3-カルボニル)-ヒドラジノメチル]-ビフェニル-4-イル}-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル)-アセトアミド		
4238		1	40

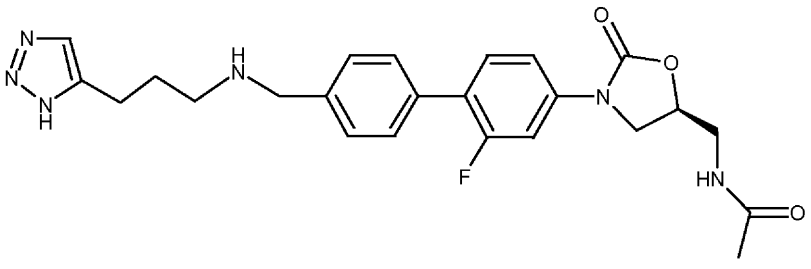
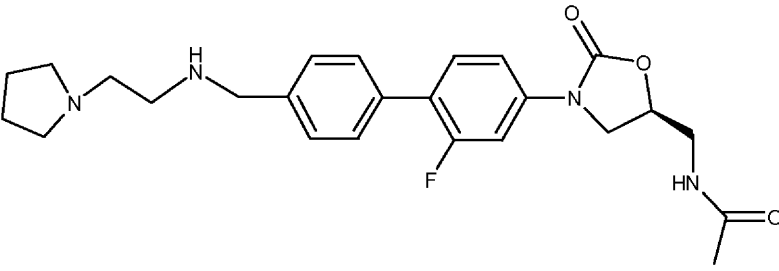
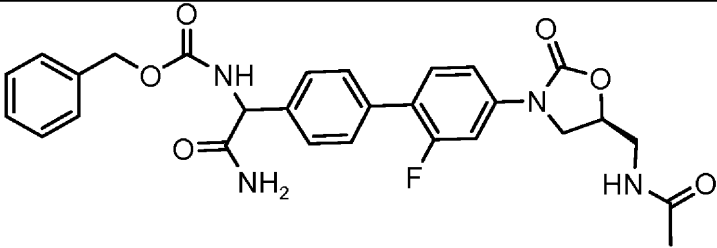
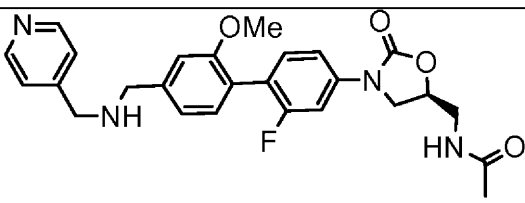
	N-[3-(2-フルオロ-4'-{[(オキサゾール-5-イルメチル)-アミノ]-メチル}-ビフェニル-4-イル)-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル]-アセトアミド	
4239		2
	N-{4'-[5-(S)-(アセチルアミノ-メチル)-2-オキソ-オキサゾリジン-3-イル]-2'-フルオロ-ビフェニル-4-イルメチル}-2-[1, 2, 3] トリアゾール-1-イル-アセトアミド	10
4240		16
	N-{4'-[5-(S)-(アセチルアミノ-メチル)-2-オキソ-オキサゾリジン-3-イル]-2'-フルオロ-ビフェニル-4-イルメチル}-2-(4-ヒドロキシメチル-[1, 2, 3] トリアゾール-1-イル)-アセトアミド	20
4241		4
	N-{4'-[5-(S)-(アセチルアミノ-メチル)-2-オキソ-オキサゾリジン-3-イル]-2'-フルオロ-ビフェニル-4-イルメチル}-2-[4-(2-ヒドロキシ-ブチル)-[1, 2, 3] トリアゾール-1-イル]-アセトアミド	30
4242		2
	2-メチル-チアゾール-4-カルボン酸{4'-[5-(S)-(アセチルアミノ-メチル)-2-オキソ-オキサゾリジン-3-イル]-2'-フルオロ-ビフェニル-4-イルメチル}-アミド	40

4243		4	
	2-メチル-チアゾール-4-カルボン酸{4'-[5-(S)- (アセチルアミノ-メチル)-2-オキソ-オキサゾリジン-3-イル] -2'-フルオロ-ビフェニル-4-イルメチル}-アミド		10
4244		0.5	
	N-{3-[2-フルオロ-4'-([1,2,4]オキサジアゾール-3- イルメチルスルファニルメチル)-ビフェニル-4-イル]-2- オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル}-アセトアミド		20
4245		2	
	N-[3-(2-フルオロ-4'-{[(1-オキシ-ピリジン-4-イルメチル) -アミノ]-メチル}-ビフェニル-4-イル)-2-オキソ- オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル]-アセトアミド		30
4246		4	
	N-{3-[4'-(2-ベンジルアミノ-1-(S)-ヒドロキシ-エチル)-2- フルオロ-ビフェニル-4-イル]-2-オキソ-オキサゾリジン -5-(S)-イルメチル}-アセトアミド		40

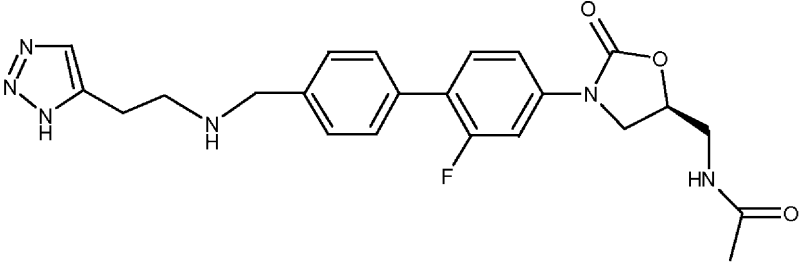
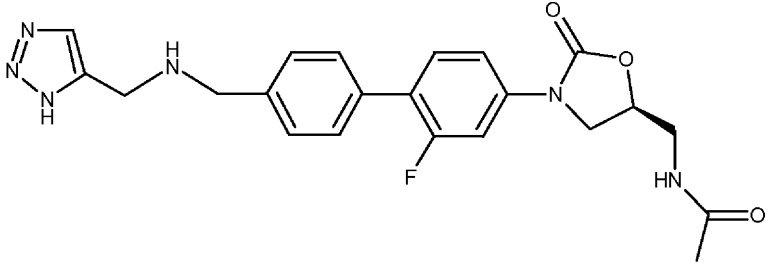
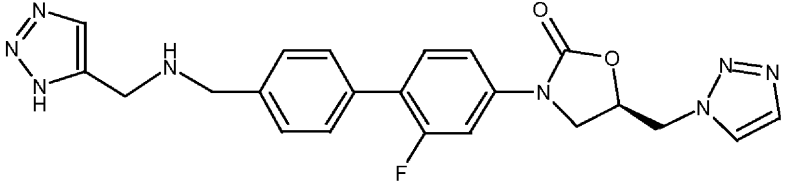
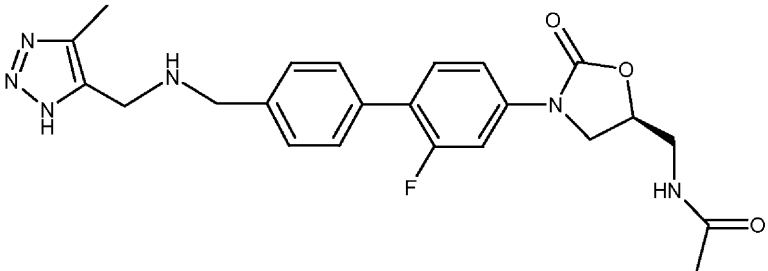
4247		8
	N-[3-(4'-{2-[ベンジル-(3-フルオロ-プロピル)-アミノ]-1-(S)-ヒドロキシ-エチル}-2-フルオロ-ビフェニル-4-イル)-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル]-アセトアミド	10
4248		4
	N-[3-(4'-{2-[ベンジル-(2-メチルスルファニル-エチル)-アミノ]-1-(S)-ヒドロキシ-エチル}-2-フルオロ-ビフェニル-4-イル)-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル]-アセトアミド	20
4249		8
	N-[3-(4'-{2-[ベンジル-(3-クロロ-3,3-ジフルオロ-プロピル)-アミノ]-1-(S)-ヒドロキシ-エチル}-2-フルオロ-ビフェニル-4-イル)-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル]-アセトアミド	30
4250		2
	N-(2-{4'-[5-(S)-(アセチルアミノ-メチル)-2-オキソ-オキサゾリジン-3-イル]-2'-フルオロ-ビフェニル-4-イル}-2-(S)-ヒドロキシ-エチル)-N-ベンジル-アセトアミド	40

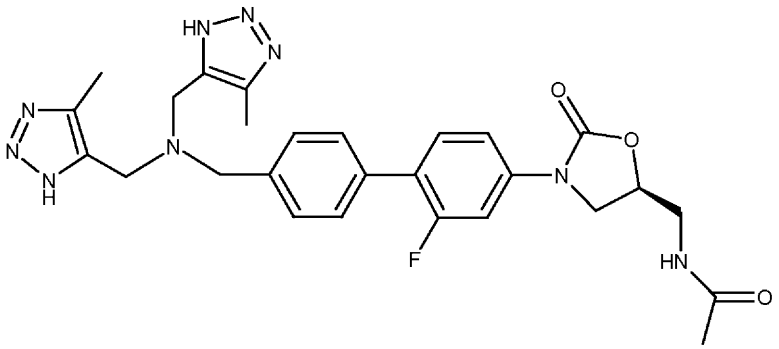
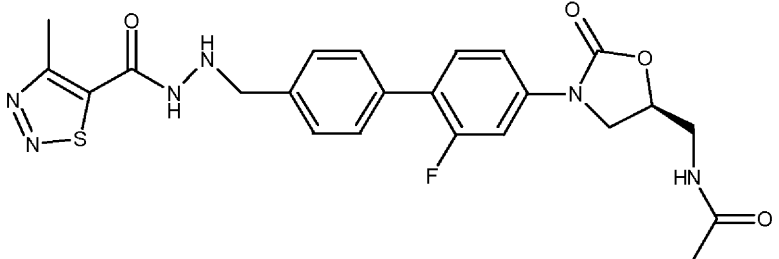
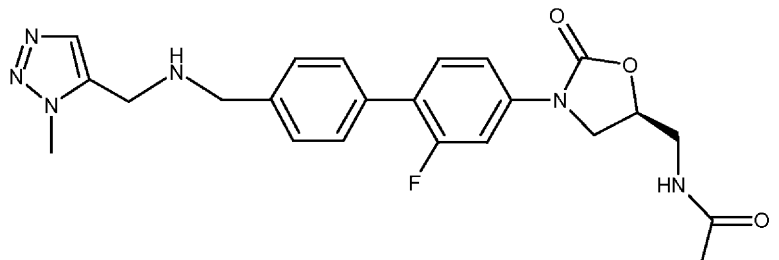
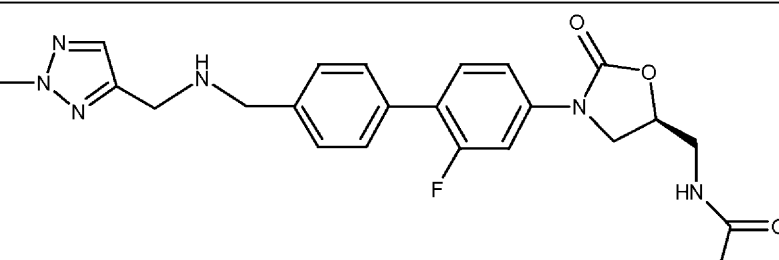
4251		2	
	N-(3-{4'-[2-(ベンジル-メチル-アミノ)-1-(S)-ヒドロキシエチル]-2-フルオロ-ビフェニル-4-イル}-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル)-アセトアミド		10
4252		2	20
	N-{3-[3-フルオロ-4-(6-{[(イソオキサゾール-4-イルメチル)-アミノ]-メチル}-ピリジン-3-イル)-フェニル]-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル}-アセトアミド		
4253		0.5	30
	N-[3-(4'-{[(3-ブロモ-イソオキサゾール-5-イルメチル)-アミノ]-メチル}-2-フルオロ-ビフェニル-4-イル)-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル]-アセトアミド		
4254		2	40

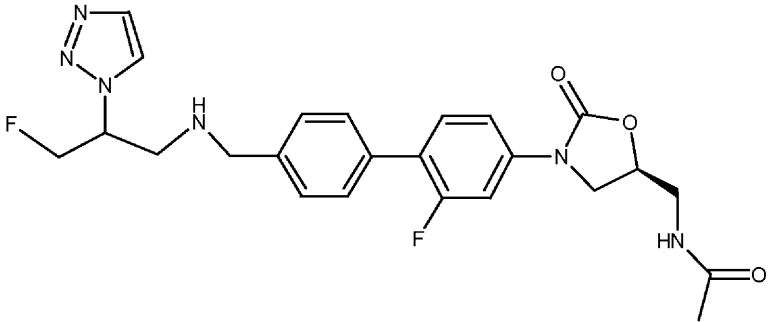
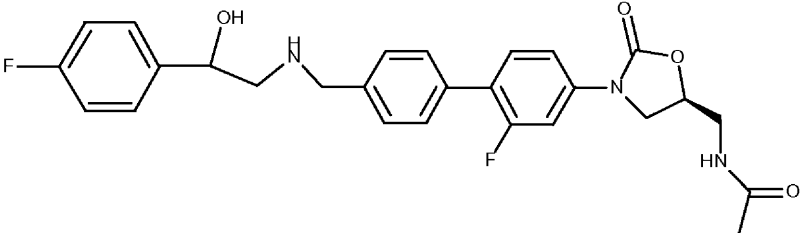
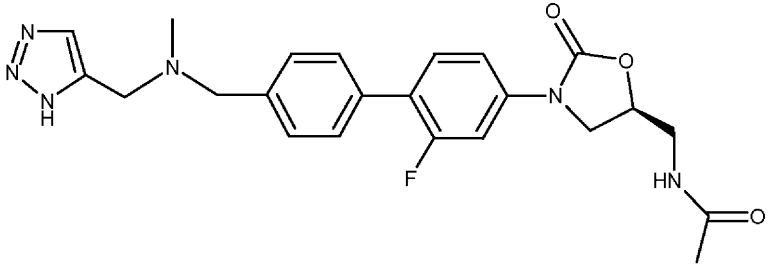
	N-[3-(2-フルオロ-4'-{2-[(イソオキサゾール-4-イルメチル)-アミノ]-1-メトキシイミノ-エチル}-ビフェニル-4-イル)-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル]-アセトアミド		
4255		2	10
	N-[3-(2-フルオロ-4'-{1-メトキシイミノ-2-[(オキサゾール-4-イルメチル)-アミノ]-エチル}-ビフェニル-4-イル)-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル]-アセトアミド		
4256		4	20
	N-[3-(4'-{[3-(1-ベンジル-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル)-プロピルアミノ]-メチル}-2-フルオロ-ビフェニル-4-イル)-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル]-アセトアミド		
4257		0.5	30
	N-[3-(2-フルオロ-4'-{[(2-フルオロ-ピリジン-3-イルメチル)-アミノ]-メチル}-ビフェニル-4-イル)-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル]-アセトアミド		
			40

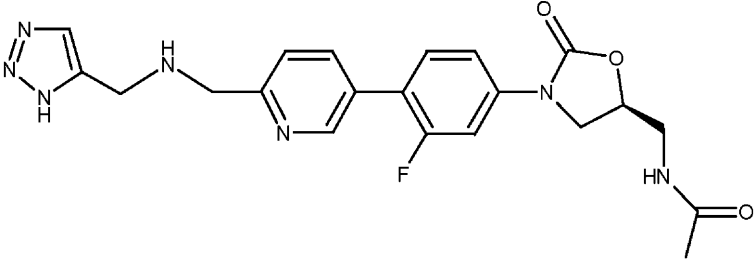
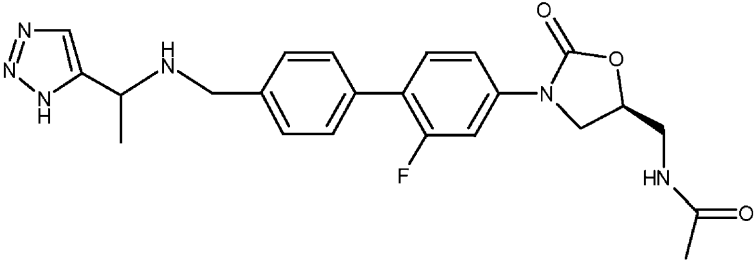
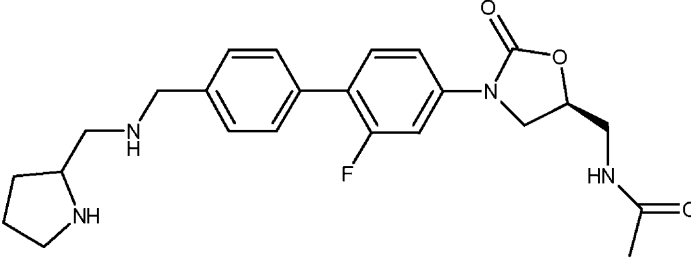
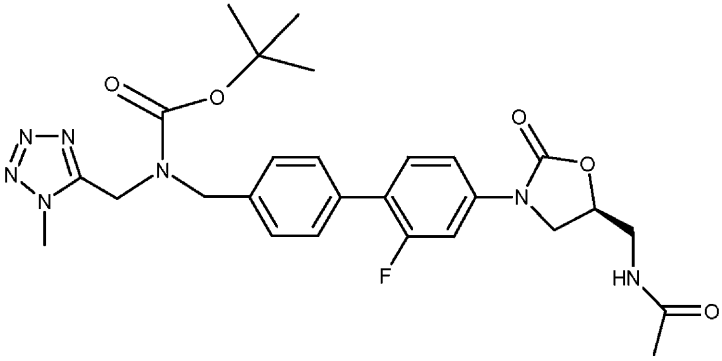
4258		4
	N-[3-(2-フルオロ-4'-{[3-(3H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル)-プロピルアミノ]-メチル}-ビフェニル-4-イル)-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル]-アセトアミド	10
4259		4
	N-(3-{2-フルオロ-4'-[(2-ピロリジン-1-イル-エチルアミノ)-メチル]-ビフェニル-4-イル}-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル)-アセトアミド	20
4260		4
	N-[3-(3-フルオロ-4-モルホリン-4-イル-フェニル)-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル]-3-(5-ピリミジン-2-イル-ピリジン-2-イル)-プロピオンアミド	30
4261		8
	N-[3-(2-フルオロ-2'-メトキシ-4'-{[(ピリジン-4-イルメチル)-アミノ]-メチル}-ビフェニル-4-イル)-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル]-アセトアミド	40

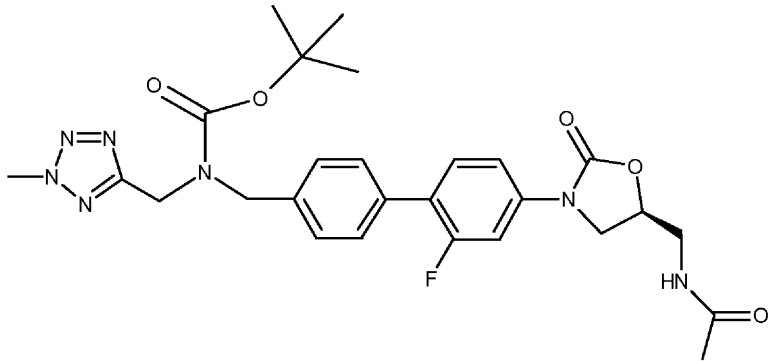
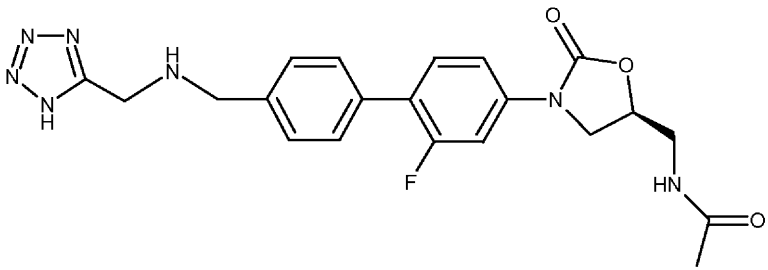
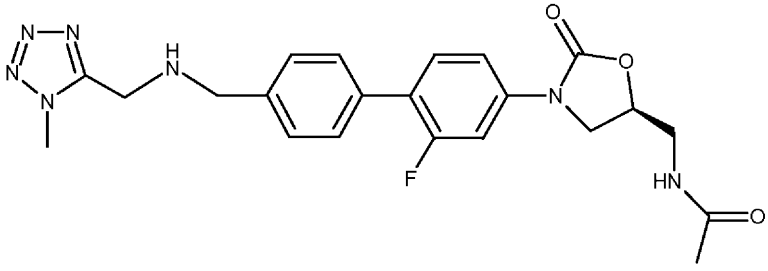
4262		2	
	N-(3-{2-フルオロ-4'-[(2-[1,2,3]トリアゾール-1-イル-エチルアミノ)-メチル]-ビフェニル-4-イル}-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル)-アセトアミド		10
4263		2	
	N-{3-[4'-(ベンジルオキシアミノ-メチル)-2-フルオロ-ビフェニル-4-イル]-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル}-アセトアミド		20
4264		4	
	N-(3-{2-フルオロ-4'-[(3-[1,2,3]トリアゾール-1-イル-プロピルアミノ)-メチル]-ビフェニル-4-イル}-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル)-アセトアミド		30
4265		4	
	N-[3-(4'-{[ベンジルオキシ-(3-フルオロ-プロピル)-アミノ]-メチル}-2-フルオロ-ビフェニル-4-イル)-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル]-アセトアミド		40

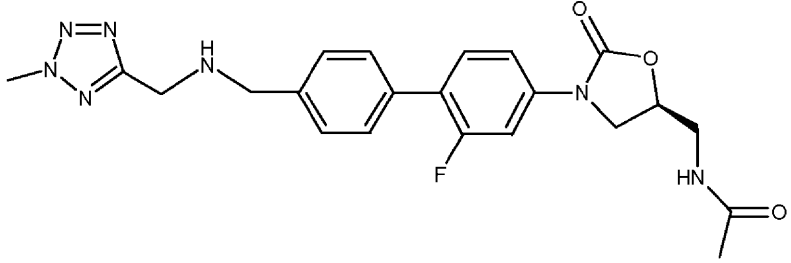
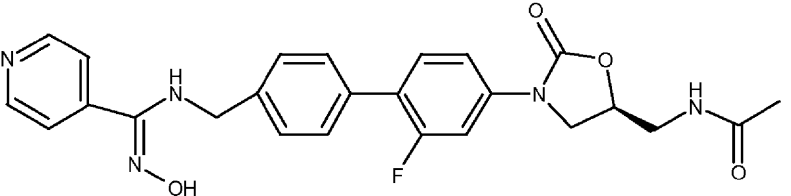
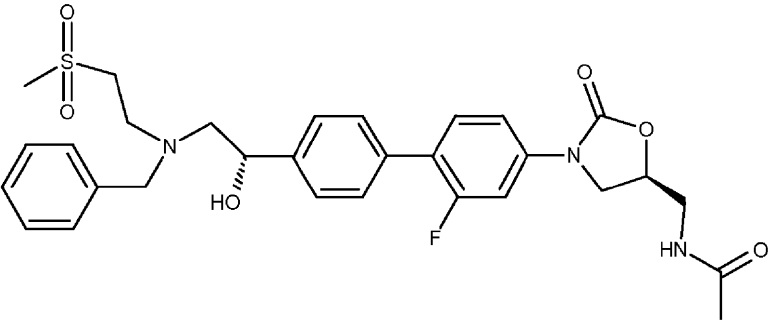
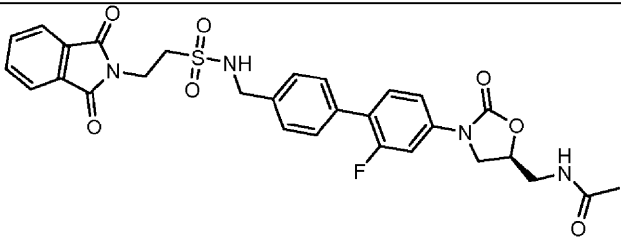
4266		4	
	N-[3-(2-フルオロ-4'-{[2-(3H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル)-エチルアミノ]-メチル}-ビフェニル-4-イル)-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル]-アセトアミド		10
4267		0.25	20
	N-[3-(2-フルオロ-4'-{[(3H-[1,2,3]トリアゾール-4-イルメチル)-アミノ]-メチル}-ビフェニル-4-イル)-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル]-アセトアミド		
4268		0.25	30
	3-(2-フルオロ-4'-{[(3H-[1,2,3]トリアゾール-4-イルメチル)-アミノ]-メチル}-ビフェニル-4-イル)-5-(R)-[1,2,3]トリアゾール-1-イルメチル-オキサゾリジン-2-オン		
4269		2	40
	N-[3-(2-フルオロ-4'-{[(5-メチル-3H-[1,2,3]トリアゾール-4-イルメチル)-アミノ]-メチル}-ビフェニル-4-イル)-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル]-アセトアミド		

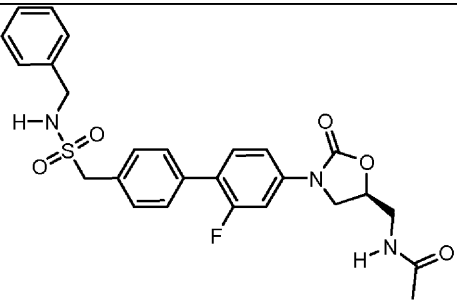
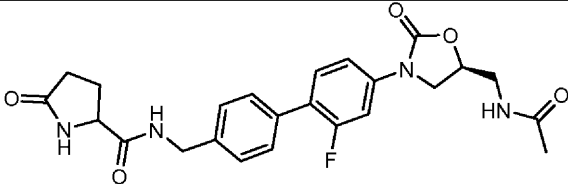
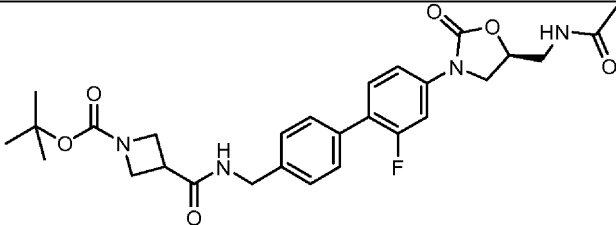
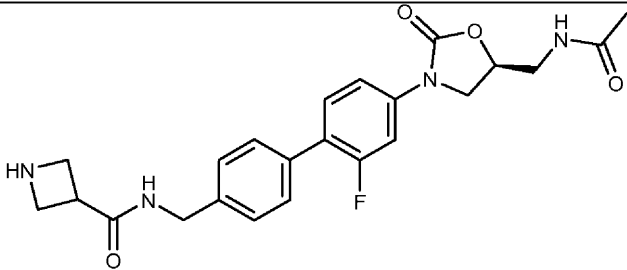
4270		4	10
4271		0.25	20
4272		0.25	30
4273		0.25	40

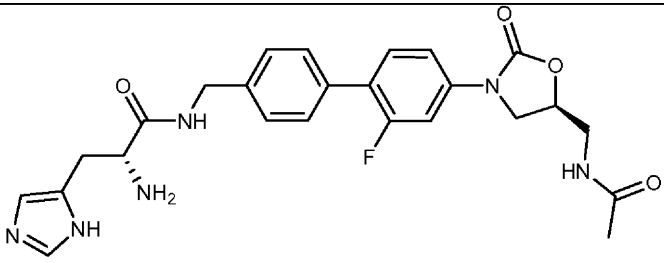
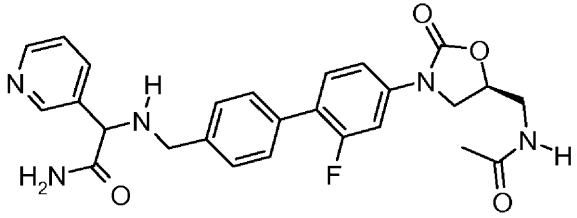
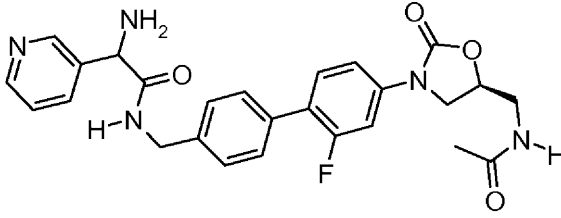
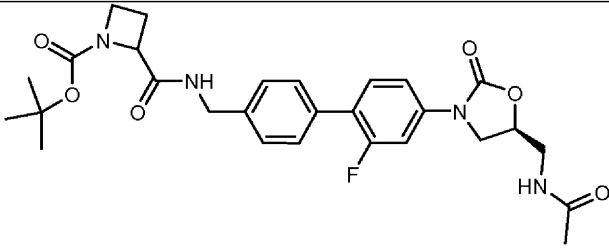
	N-[3-(2-フルオロ-4'-[(2-メチル-2H-[1,2,3]トリアゾール-4-イルメチル)-アミノ]-メチル)-ビフェニル-4-イル)-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル]-アセトアミド		
4274		2	10
	N-(3-{2-フルオロ-4'-[(3-フルオロ-2-[1,2,3]トリアゾール-1-イル-プロピルアミノ)-メチル]-ビフェニル-4-イル}-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル)-アセトアミド		
4275		0.5	20
	N-[3-(2-フルオロ-4'-{[2-(4-フルオロ-フェニル)-2-(R/S)-ヒドロキシ-エチルアミノ]-メチル}-ビフェニル-4-イル)-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル]-アセトアミド		
4276		0.25	30
	N-[3-(2-フルオロ-4'-{[メチル-(3H-[1,2,3]トリアゾール-4-イルメチル)-アミノ]-メチル}-ビフェニル-4-イル)-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル]-アセトアミド		
			40

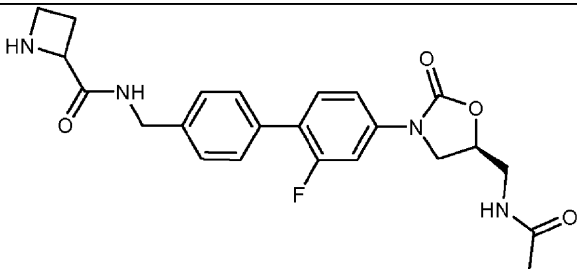
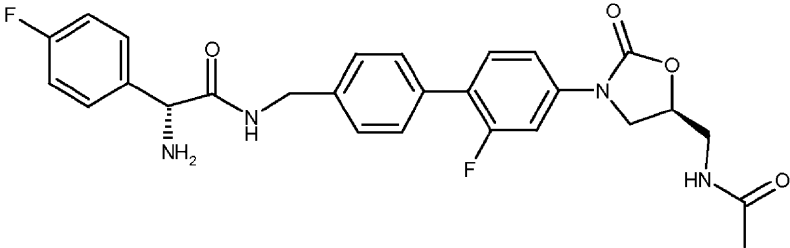
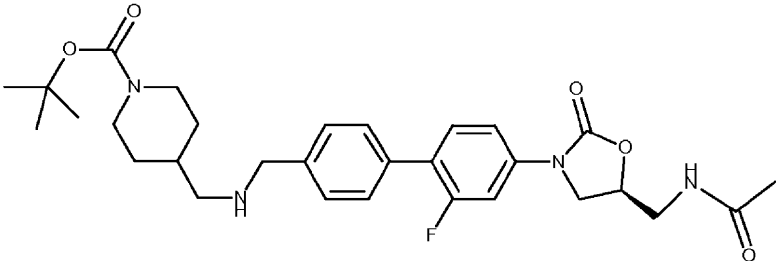
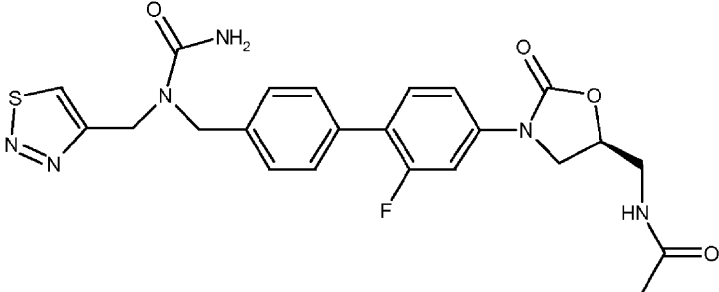
4277		4
	N-{3-[3-フルオロ-4-(6-{[(3H-[1,2,3]トリアゾール-4-イルメチル)-アミノ]-メチル}-ピリジン-3-イル)-フェニル]-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル}-アセトアミド	10
4278		2
	N-[3-(2-フルオロ-4'-{[1-(R/S)-(3H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル)-エチルアミノ]-メチル}-ビフェニル-4-イル)-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル]-アセトアミド	20
4279		4
	N-[3-(2-フルオロ-4'-{[(ピロリジン-2-(R/S)-イルメチル)-アミノ]-メチル}-ビフェニル-4-イル)-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル]-アセトアミド	30
4280		1
		40

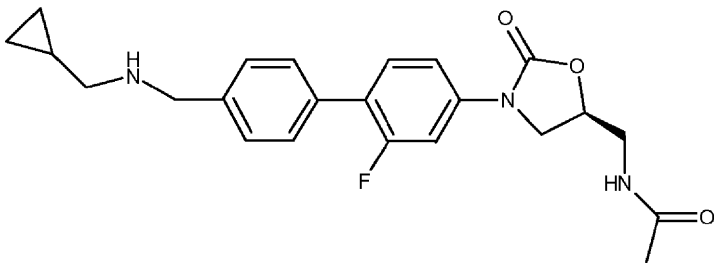
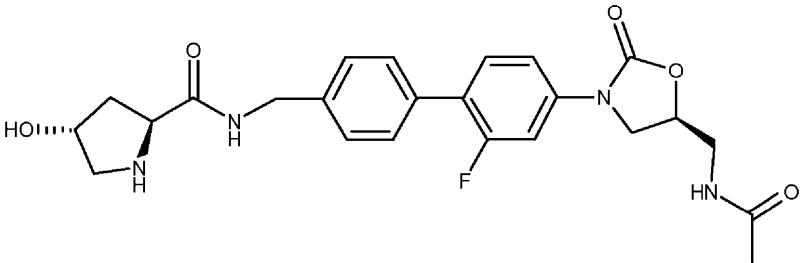
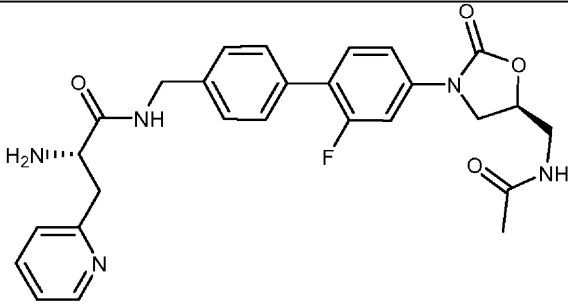
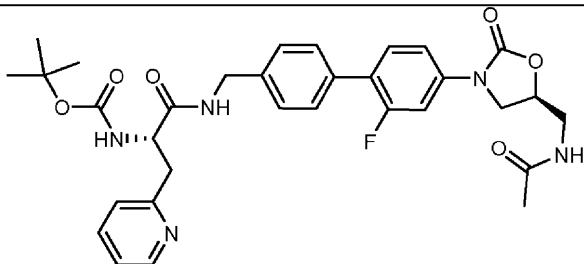
	{4'-[5-(S)-(アセチルアミノ-メチル)-2-オキソ- オキサゾリジン-3-イル]-2'-フルオロビフェニル-4- イルメチル}-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イルメチル)- カルバミン酸tert-ブチルエステル	
4281		10
	{4'-[5-(S)-(アセチルアミノ-メチル)-2-オキソ- オキサゾリジン-3-イル]-2'-フルオロ-ビフェニル-4- イルメチル}-(2-メチル-2H-テトラゾール-5-イルメチル)- カルバミン酸tert-ブチルエステル	
4282		20
	N-[3-(2-フルオロ-4'-{[(1H-テトラゾール-5-イルメチル)- アミノ]-メチル}-ビフェニル-4-イル)-2-オキソ- オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル]-アセトアミド	
4283		30
	N-[3-(2-フルオロ-4'-{[(1-メチル-1H-テトラゾール-5- イルメチル)-アミノ]-メチル}-ビフェニル-4-イル)-2- オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル]-アセトアミド	
		40

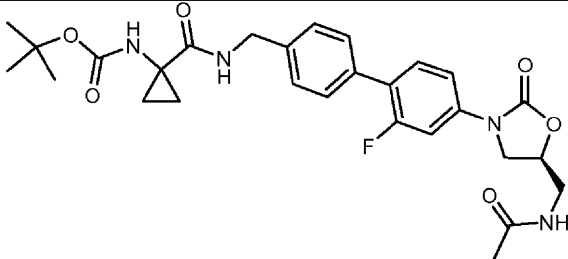
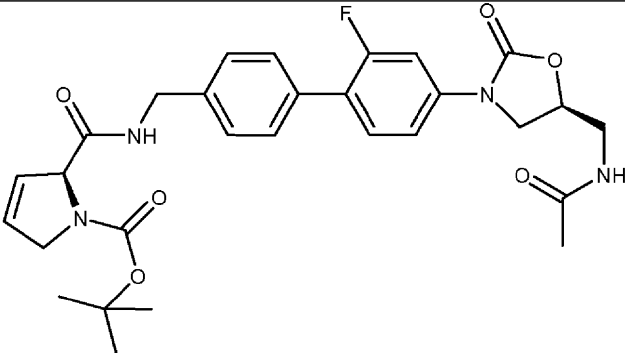
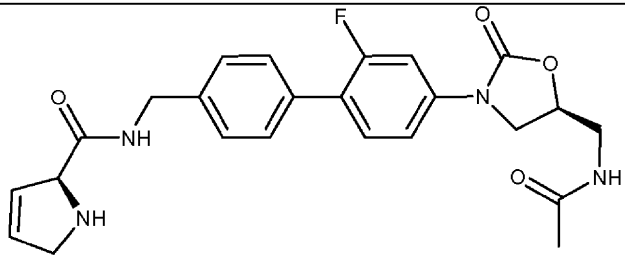
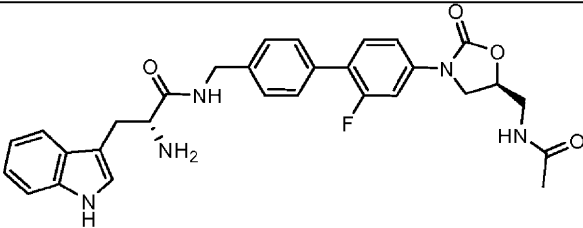
4284		0.25	
	N-[3-(2-フルオロ-4'-{[(2-メチル-2H-テトラゾール-5-イルメチル)-アミノ]-メチル}-ビフェニル-4-イル)-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル]-アセトアミド		10
4285		8	
	N-[3-(2-フルオロ-4'-{[(N-ヒドロキシ-ピリジン-4-カルボキシイミドイル)-アミノ]-メチル}-ビフェニル-4-イル)-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル]-アセトアミド		20
4286		2	30
	N-[3-(4'-{2-[ベンジル-(2-メタンスルホニル-エチル)-アミノ]-1-(S)-ヒドロキシ-エチル}-2-フルオロ-ビフェニル-4-イル)-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル]-アセトアミド		
4287		8	40
	N-[3-(4'-{2-[1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル)-エタンスルホニルアミノ]-メチル}-2-フルオロ-ビフェニル-4-イル)-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル]-アセトアミド		

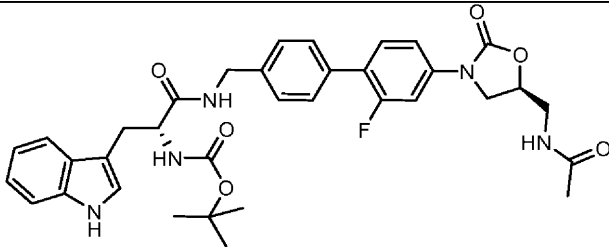
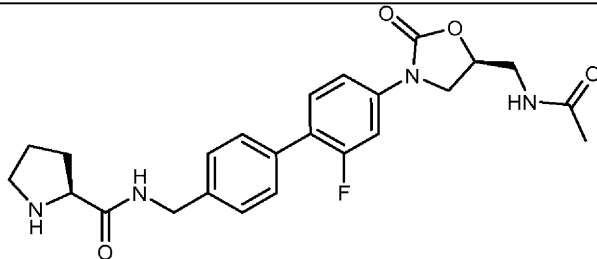
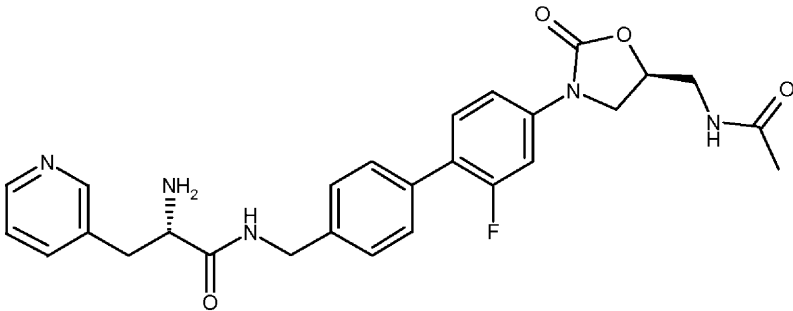
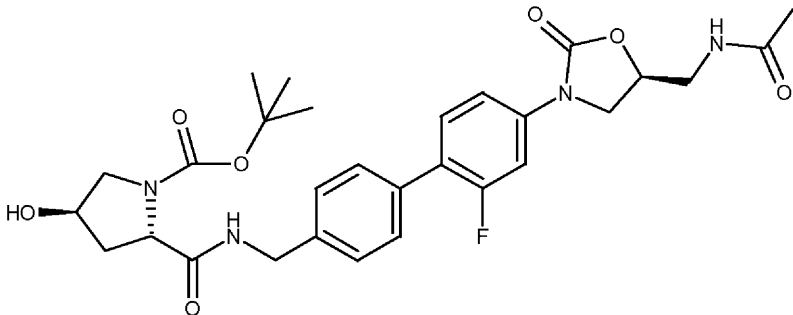
4288		128	
	N-{3-[4'-(ベンジルスルファモイル-メチル)-2-フルオロ- ビフェニル-4-イル]-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)- イルメチル}-アセトアミド		10
4289		8	
	5-オキソ-ピロリジン-2-カルボン酸{4'-[5-(S)- (アセチルアミノ-メチル)-2-オキソ-オキサゾリジン-3- イル]-2'-フルオロ-ビフェニル-4-イルメチル}-アミド		20
4290		16	
	3-({4'-[5-(S)-(アセチルアミノ-メチル)-2-オキソ- オキサゾリジン-3-イル]-2'-フルオロ-ビフェニル-4- イルメチル}-カルバモイル)-アゼチジン-1-カルボン酸tert- ブチルエステル		30
4291		8	
	アゼチジン-3-カルボン酸{4'-[5-(S)-(アセチルアミノ- メチル)-2-オキソ-オキサゾリジン-3-イル]-2'-フルオロ- ビフェニル-4-イルメチル}-アミド		40

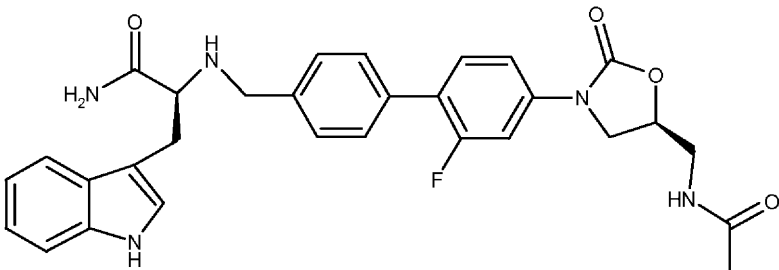
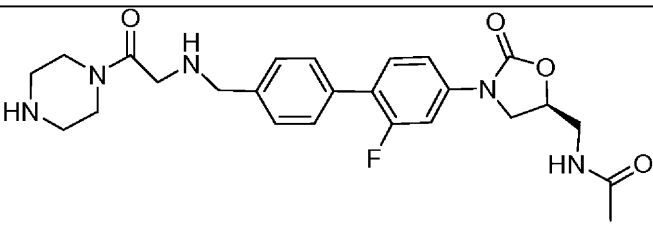
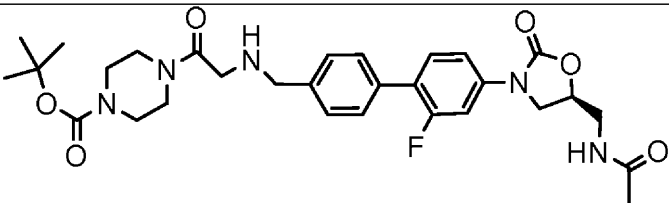
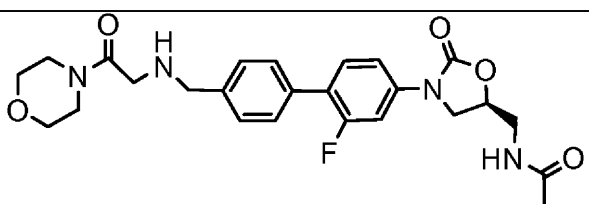
4292		16
	N-{4'-[5-(S)-(アセチルアミノ-メチル)-2-オキソ-オキサゾリジン-3-イル]-2'-フルオロ-ビフェニル-4-イルメチル}-2-(R)-アミノ-3-(3H-イミダゾール-4-イル)-プロピオンアミド	10
4293		4
	2-({4'-[5-(S)-(アセチルアミノ-メチル)-2-オキソ-オキサゾリジン-3-イル]-2'-フルオロ-ビフェニル-4-イルメチル}-アミノ)-2-ピリジン-3-イル-アセトアミド	20
4294		4
	N-{4'-[5-(S)-(アセチルアミノ-メチル)-2-オキソ-オキサゾリジン-3-イル]-2'-フルオロ-ビフェニル-4-イルメチル}-2-アミノ-2-ピリジン-3-イル-アセトアミド	30
4295		8
	2-({4'-[5-(S)-(アセチルアミノ-メチル)-2-オキソ-オキサゾリジン-3-イル]-2'-フルオロ-ビフェニル-4-イルメチル}-カルバモイル)-アゼチジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル	40

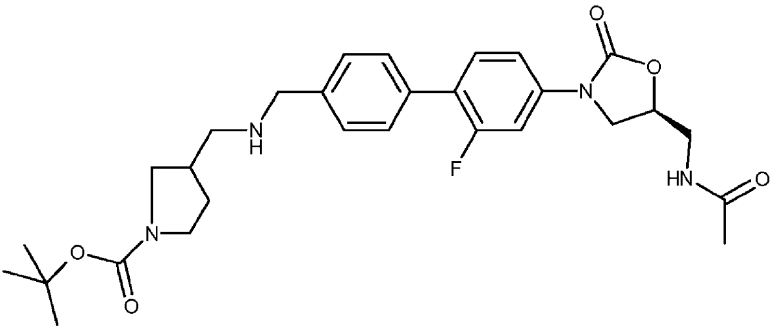
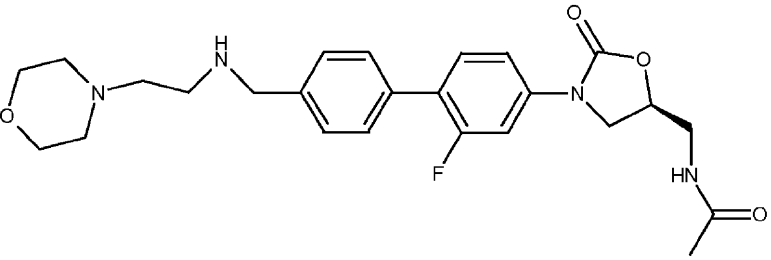
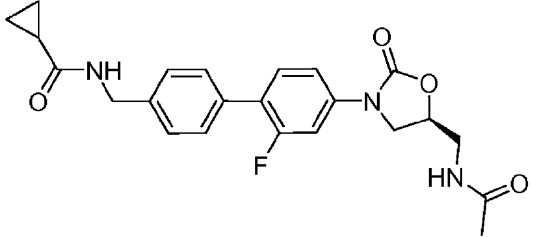
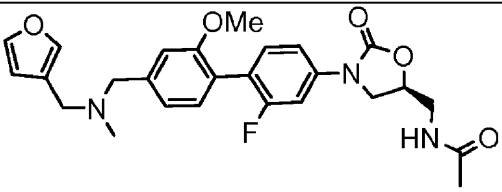
4296		2
	アゼチジン-2-カルボン酸{4'-[5-(S)-(アセチルアミノ-メチル)-2-オキソ-オキサゾリジン-3-イル]-2'-フルオロ-ビフェニル-4-イルメチル}-アミド	10
4297		2
	N-{4'-[5-(S)-(アセチルアミノ-メチル)-2-オキソ-オキサゾリジン-3-イル]-2'-フルオロ-ビフェニル-4-イルメチル}-2-(R)-アミノ-2-(4-フルオロ-フェニル)-アセトアミド	20
4298		8
	4-[(4'-[5-(S)-(アセチルアミノ-メチル)-2-オキソ-オキサゾリジン-3-イル]-2'-フルオロ-ビフェニル-4-イルメチル}-アミノ)-メチル]-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル	30
4299		2
	N-{3-[2-フルオロ-4'-(1-[1,2,3]チアジアゾール-4-イルメチル-ウレイドメチル)-ビフェニル-4-イル]-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル}-アセトアミド	40

4300		4
	N-(3-{4'-[(シクロプロピルメチル-アミノ)-メチル]-2-フルオロ-ビフェニル-4-イル}-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル)-アセトアミド	10
4301		8
	4-(R)-ヒドロキシ-ピロリジン-2-(S)-カルボン酸{4'-[5-(S)-(アセチルアミノ-メチル)-2-オキソ-オキサゾリジン-3-イル]-2'-フルオロ-ビフェニル-4-イルメチル}-アミド	20
4302		8
	N-{4'-[5-(S)-(アセチルアミノ-メチル)-2-オキソ-オキサゾリジン-3-イル]-2'-フルオロ-ビフェニル-4-イルメチル}-2-(S)-アミノ-3-ピリジン-2-イル-プロピオンアミド	30
4303		8
	[1-(S)-({4'-[5-(S)-(アセチルアミノ-メチル)-2-オキソ-オキサゾリジン-3-イル]-2'-フルオロ-ビフェニル-4-イルメチル}-カルバモイル)-2-ピリジン-2-イル-エチル]-カルバミン酸tert-ブチルエステル	40

4304		16
	[1-({4'-[5-(S)-(アセチルアミノ-メチル)-2-オキソ-オキサゾリジン-3-イル]-2'-フルオロ-ビフェニル-4-イルメチル}-カルバモイル)-シクロプロピル]-カルバミン酸tert-ブチルエステル	10
4305		16
	2-({4'-[5-(S)-(アセチルアミノ-メチル)-2-オキソ-オキサゾリジン-3-イル]-2'-フルオロ-ビフェニル-4-イルメチル}-カルバモイル)-2,5-ジヒドロ-ピロール-1-(S)-カルボン酸tert-ブチルエステル	20
4306		2
	2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-2-(S)-カルボン酸{4'-[5-(S)-(アセチルアミノ-メチル)-2-オキソ-オキサゾリジン-3-イル]-2'-フルオロ-ビフェニル-4-イルメチル}-アミド	30
4307		2
	N-{4'-[5-(S)-(アセチルアミノ-メチル)-2-オキソ-オキサゾリジン-3-イル]-2'-フルオロ-ビフェニル-4-イルメチル}-2-(R)-アミノ-3-(1H-インドール-3-イル)-プロピオンアミド	40

4308		128	
	[1-(R)-({4'-[5-(S)-(アセチルアミノ-メチル)-2-オキソ-オキサゾリジン-3-イル]-2'-フルオロ-ビフェニル-4-イルメチル}-カルバモイル)-2-(1H-インドール-3-イル)-エチル]-カルバミン酸tert-ブチルエステル	10	
4309		8	
	ピロリジン-2-(S)-カルボン酸{4'-[5-(S)-(アセチルアミノ-メチル)-2-オキソ-オキサゾリジン-3-イル]-2'-フルオロ-ビフェニル-4-イルメチル}-アミド	20	
4310		4	30
	N-{4'-[5-(S)-(アセチルアミノ-メチル)-2-オキソ-オキサゾリジン-3-イル]-2'-フルオロ-ビフェニル-4-イルメチル}-2-(R)-アミノ-3-ピリジン-3-イル-プロピオンアミド		
4311		16	40

	2-({4'-[5-(S)-(アセチルアミノ-メチル)-2-オキソ-オキサゾリジン-3-イル]-2'-フルオロ-ビフェニル-4-イルメチル}-カルバモイル)-4-(R)-ヒドロキシ-ピロリジン-1-(S)-カルボン酸tert-ブチルエステル		
4312		2	10
	2-({4'-[5-(S)-(アセチルアミノ-メチル)-2-オキソ-オキサゾリジン-3-イル]-2'-フルオロ-ビフェニル-4-イルメチル}-アミノ)-3-(S)-(1H-インドール-3-イル)-プロピオンアミド		
	2-({4'-[5-(S)-(アセチルアミノ-メチル)-2-オキソ-オキサゾリジン-3-イル]-2'-フルオロ-ビフェニル-4-イルメチル}-アミノ)-3-(1H-イミダゾール-4-イル)-プロピオンアミド		20
4314		4	
	N-(3-{2-フルオロ-4'-[(2-オキソ-2-ピペラジン-1-イル-エチルアミノ)-メチル]-ビフェニル-4-イル}-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル)-アセトアミド		30
4315		4	
	4-[2-({4'-[5-(S)-(アセチルアミノ-メチル)-2-オキソ-オキサゾリジン-3-イル]-2'-フルオロ-ビフェニル-4-イルメチル}-アミノ)-アセチル]-ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル		40
4316		4	

	N-(3-{2-フルオロ-4'-[(2-モルホリン-4-イル-2-オキソ-エチルアミノ)-メチル]-ビフェニル-4-イル}-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル)-アセトアミド	
4317		16
	3-[(4'-[5-(S)-(アセチルアミノ-メチル)-2-オキソ-オキサゾリジン-3-イル]-2'-フルオロ-ビフェニル-4-イルメチル)-アミノ)-メチル]-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル	
4318		16
	N-(3-{2-フルオロ-4'-[(2-モルホリン-4-イル-エチルアミノ)-メチル]-ビフェニル-4-イル}-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル)-アセトアミド	
4319		16
	シクロプロパンカルボン酸{4'-[5-(S)-(アセチルアミノ-メチル)-2-オキソ-オキサゾリジン-3-イル]-2'-フルオロ-ビフェニル-4-イルメチル}-アミド	
4320		32
	N-(3-{2-フルオロ-4'-[(フラン-3-イルメチル-メチルアミノ)-メチル]-2'-メトキシ-ビフェニル-4-イル}-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル)-アセトアミド	

10

20

30

40

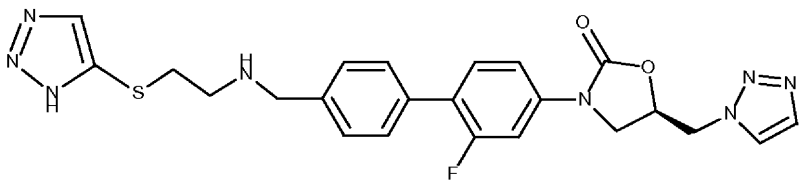
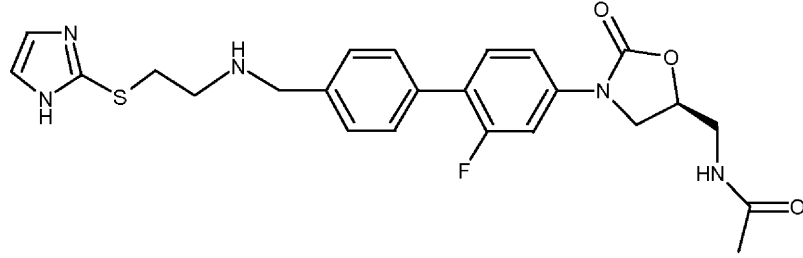
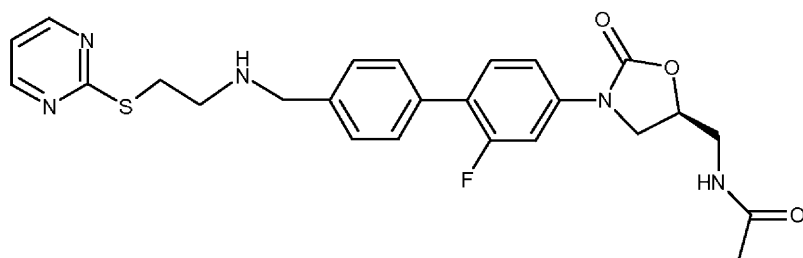
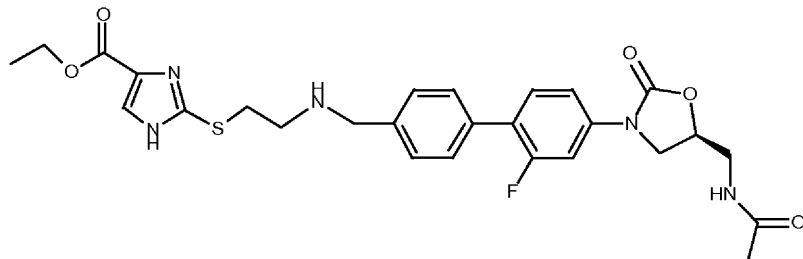
4321		2
	1-アミノ-シクロプロパンカルボン酸{4'-[5-(S)- (アセチルアミノ-メチル)-2-オキソ-オキサゾリジン-3-イル] -2'-フルオロ-ビフェニル-4-イルメチル}-アミド	
4322		2
	ピペラジン-2-(R/S)-カルボン酸{4'-[5-(S)-(アセチルアミノ- メチル)-2-オキソ-オキサゾリジン-3-イル]-2'-フルオロ- ビフェニル-4-イルメチル}-アミド	
5001		1
	N-[3-(2-フルオロ-4'-{[2-(3H-[1,2,3]トリアゾール-4- イルスルファニル)-エチルアミノ]-メチル}-ビフェニル-4- イル)-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル]- アセトアミド	
5002		0.25
	N-[3-(2-フルオロ-4'-{[3-(3H-[1,2,3]トリアゾール-4- イルスルファニル)-プロピルアミノ]-メチル}-ビフェニル- 4-イル)-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル]- アセトアミド	

10

20

30

40

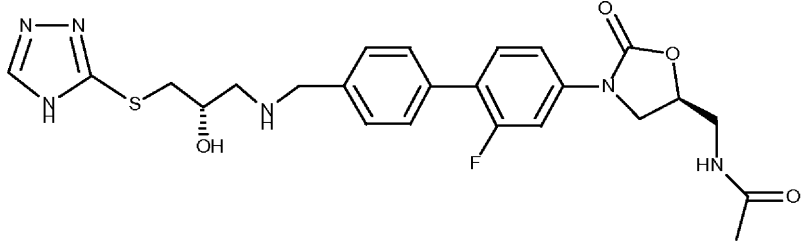
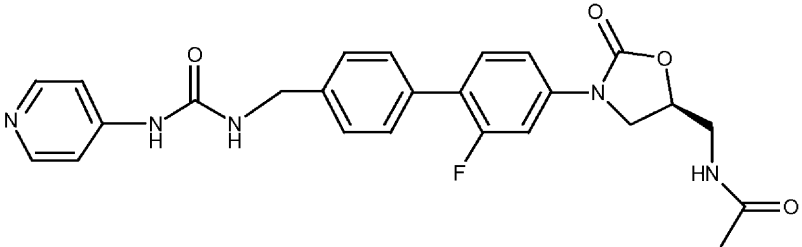
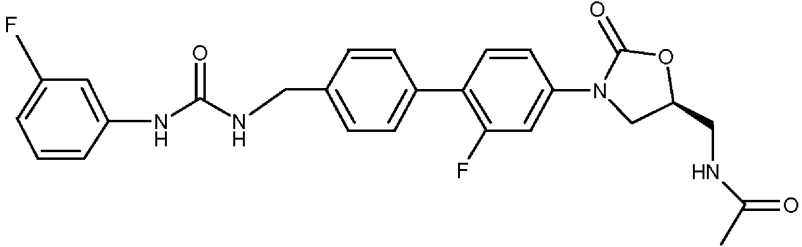
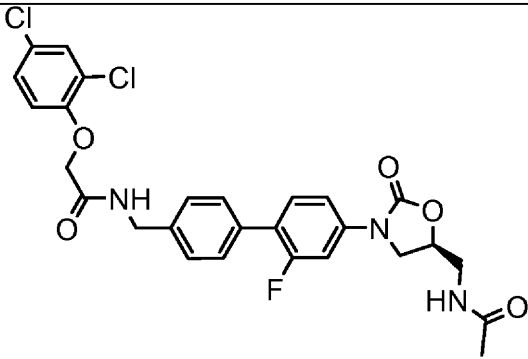
5007		0.25
	3-(2-フルオロ-4'-{[2-(3H-[1, 2, 3]トリアゾール-4-イルスルファニル)-エチルアミノ]-メチル}-ビフェニル-4-イル)-5-(R)-[1, 2, 3]トリアゾール-1-イルメチル-オキサゾリジン-2-オン	
5008		2
	N-[3-(2-フルオロ-4'-{[2-(1H-イミダゾール-2-イルスルファニル)-エチルアミノ]-メチル}-ビフェニル-4-イル)-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル]-アセトアミド	
5009		1
	N-[3-(2-フルオロ-4'-{[2-(ピリミジン-2-イルスルファニル)-エチルアミノ]-メチル}-ビフェニル-4-イル)-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル]-アセトアミド	
5010		4
	2-[2-({4'-[5-(S)-(アセチルアミノ-メチル)-2-オキソ-オキサゾリジン-3-イル]-2'-フルオロ-ビフェニル-4-イルメチル}-アミノ)-エチルスルファニル]-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル	

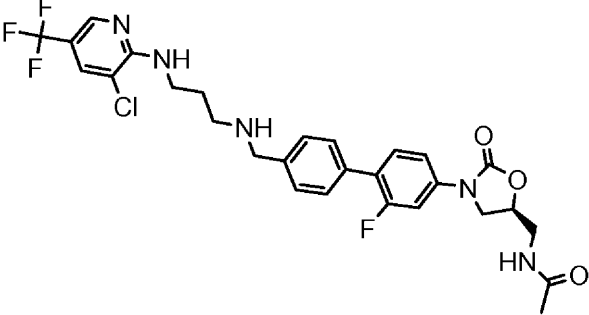
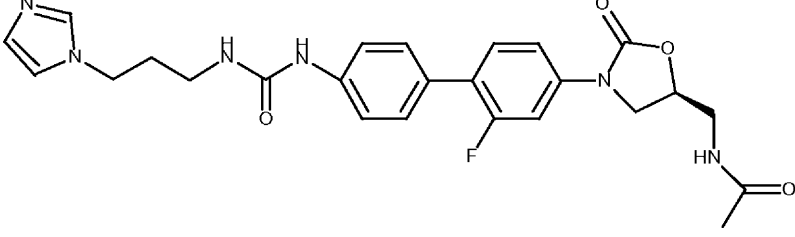
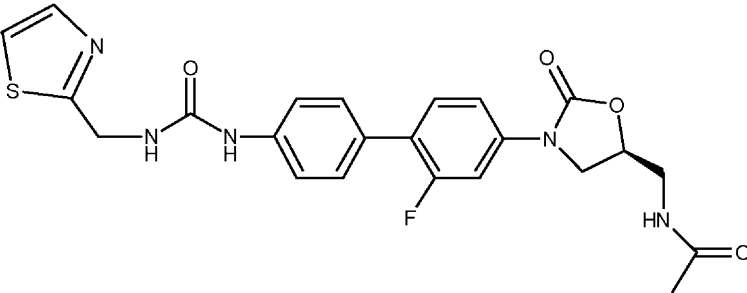
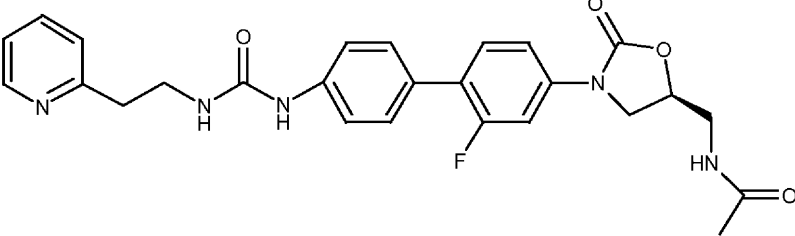
10

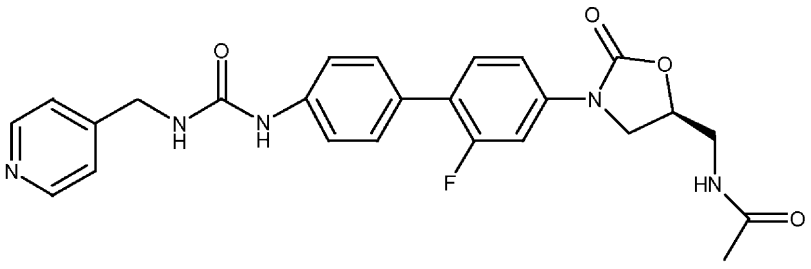
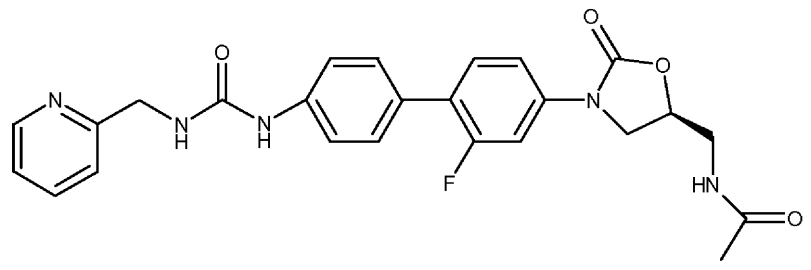
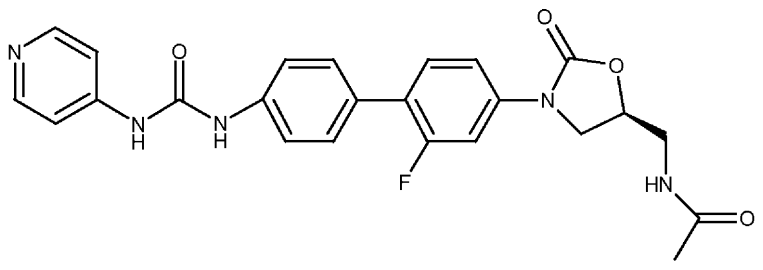
20

30

40

5011		4	
	N-[3-(2-フルオロ-4'-{[2-(S)-(ヒドロキシ-3-(4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イルスルファニル)-プロピルアミノ]-メチル}-ビフェニル-4-イル)-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル]-アセトアミド		10
5012		2	
	N-(3-{2-フルオロ-4'-[(3-ピリジン-4-イル-ウレイド)-メチル]-ビフェニル-4-イル}-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル)-アセトアミド		20
5013		32	
	N-(3-{2-フルオロ-4'-[3-(3-フルオロ-フェニル)-ウレイドメチル]-ビフェニル-4-イル}-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル)-アセトアミド		30
5014		16	
	N-{4'-[5-(S)-(アセチルアミノ-メチル)-2-オキソ-オキサゾリジン-3-イル]-2'-フルオロ-ビフェニル-4-イルメチル}-2-(2,4-ジクロロ-フェノキシ)-アセトアミド		40

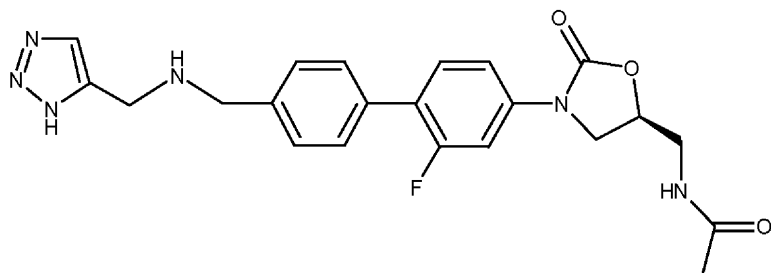
5015		4
	N-[3-(4'-{[3-(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イルアミノ)-プロピルアミノ]-メチル}-2-フルオロ-ビフェニル-4-イル)-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル]-アセトアミド	10
6001		16
	N-(3-{2-フルオロ-4'-[3-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-ウレイド]-ビフェニル-4-イル}-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル)-アセトアミド	20
6002		30
	N-{3-[2-フルオロ-4'-{(3-チアゾール-2-イルメチル-ウレイド)-ビフェニル-4-イル]-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル}-アセトアミド	40
6003		2
	N-(3-{2-フルオロ-4'-[3-(2-ピリジン-2-イル-エチル)-ウレイド]-ビフェニル-4-イル}-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル)-アセトアミド	

6004		1
	N-{3-[2-フルオロ-4'-(3-ピリジン-4-イルメチル-ウレイド)- -ビフェニル-4-イル]-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)- イルメチル}-アセトアミド	10
6005		1
	N-{3-[2-フルオロ-4'-(3-ピリジン-2-イルメチル-ウレイド)- -ビフェニル-4-イル]-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)- イルメチル}-アセトアミド	20
6006		128
	N-{3-[2-フルオロ-4'-(3-ピリジン-4-イル-ウレイド)- -ビフェニル-4-イル]-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)- イルメチル}-アセトアミド	30

またはその薬学的に許容される塩、エステル、もしくはプロドラッグ。

【0071】

本発明において特に有用な抗生物質化合物は、ラデゾリド(化合物4267、以下に示す構造)、またはその薬学的に許容される塩、エステル、互変異性体、もしくはプロドラッグである。



【0072】

化合物ラデゾリドの他の名称としては以下が挙げられる：

RX-1741；

N-[3-(2-フルオロ-4'-{[(3H-[1,2,3]トリアゾール-4-イルメチル)-アミノ]-メチル}-ビ

フェニル-4-イル)-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル]-アセトアミド;

N-[3-(2-フルオロ-4'-{[(1H-[1,2,3]トリアゾール-4-イルメチル)-アミノ]-メチル}-ビフェニル-4-イル)-2-オキソ-オキサゾリジン-5-(S)-イルメチル]-アセトアミド;

N-{[(5S)-3-(2-フルオロ-4'-{[(1H-1,2,3-トリアゾール-5-イルメチル)アミノ]メチル}ビフェニル-4-イル)-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-5-イル]メチル}アセトアミド;

869884-78-6;

UNII-53PC6L035W; および

(S)-N-((3-(4'-((((1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)メチル)アミノ)メチル)-2-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-2-オキソオキサゾリジン-5-イル)メチル)アセトアミド。

【0073】

10

本明細書において使用されるラデゾリドという用語は、ラデゾリドの互変異性体、例えば化合物(S)-N-((3-(4'-((((1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)メチル)アミノ)メチル)-2-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-2-オキソオキサゾリジン-5-イル)メチル)アセトアミドを意味するように使用されてもよい。

【0074】

本発明の化合物の他の局面

本発明における使用のために設計、選択、および/または最適化された抗生物質化合物を、生成後に当業者に公知の種々のアッセイを使用して特定評価することで、該化合物が生物活性を有するか否かを確定することができる。例えば、以下に記載のアッセイを含むがそれに限定されない従来のアッセイにより抗生物質化合物を特性評価することで、該化合物が予測された活性、結合活性、および/または結合特異性を有するか否かを確定することができる。

20

【0075】

さらに、ハイスループットスクリーニングを使用することで、そのようなアッセイを使用する分析の速度を上げることができる。結果として、本明細書に記載の分子を例えば抗細菌剤としての活性について速やかにスクリーニングすることが可能になりうる。また、どのようにして本化合物がリボソームもしくはリボソームサブユニットと相互作用するか、および/またはタンパク質合成のモジュレーター(例えば阻害剤)として有効であるかを、当技術分野において公知の技術を使用してアッセイすることも可能になりうる。ハイスループットスクリーニングを行うための一般的方法論は例えばHigh Throughput Screening, (Marcel Dekker, 1998); および米国特許第5,763,263号に記載されている。ハイスループットアッセイでは、以下に記載の技術を含むがそれに限定されない1つまたは複数の異なるアッセイ技術を使用することができる。

30

【0076】

(1) 表面結合試験

新規分子を結合活性についてスクリーニングする上で、種々の結合アッセイが有用でありうる。1つのアプローチとしては、関心対象の分子のリボソーム、リボソームサブユニット、またはその断片に対する結合特性を評価するために使用可能な表面プラズモン共鳴法(SPR)が挙げられる。

【0077】

40

SPR方法論では、2個以上の巨大分子間の相互作用を量子力学的表面プラズモンの発生を通じてリアルタイムで測定する。1つの装置(ニュージャージー州ピスカタウェイPharmacia BiosensorのBIAcoreバイオセンサRTM)は、金膜(使い捨てバイオセンサ「チップ」として設けられる)とユーザーが調節可能な緩衝区画との間の界面に多色光の集束ビームを与える。関心対象の分析物の共有結合性固定化用のマトリックスを与える、カルボキシル化デキストランで構成される100nm厚の「ヒドロゲル」を、金膜に取り付ける。集束光が金膜の自由電子雲と相互作用する際にプラズモン共鳴が強化される。得られる反射光は、共鳴を最適に発生させた波長においてスペクトル的に枯渇する。反射多色光をその成分波長に分離すること(プリズムによって)、および枯渇した周波数を決定することで、BIAcoreは、発生した表面プラズモン共鳴の挙動を正確に報告する光学界面を確立する。上記のよ

50

うに設計される場合、プラズモン共鳴(したがって枯渇スペクトル)はエバネッセント場における質量(ヒドロゲルの厚さにほぼ対応する)に対して感受性を示す。相互作用対の一方の成分がヒドロゲルに固定化されて、相互作用パートナーが緩衝区画を通じて設けられる場合、エバネッセント場における質量の蓄積、およびそれに対応する、枯渇スペクトルにより測定されるプラズモン共鳴の効果に基づいて、2つの成分間の相互作用をリアルタイムで測定することができる。このシステムは、いずれかの成分を標識する必要性なしに分子相互作用の速やかで感受性のあるリアルタイム測定を可能にする。

【0078】

(2) 蛍光偏光法

蛍光偏光法(FP)は、2つの分子間の会合反応の IC_{50} および K_d を導出するためにタンパク質-タンパク質、タンパク質-リガンドまたはRNA-リガンド相互作用に容易に適用可能な測定技術である。この技術では、関心対象の分子の一方をフルオロフォアに結合させる。これは一般に系中の比較的小さな分子(この場合は関心対象の化合物)である。リガンド-プローブ結合体とリボソーム、リボソームサブユニット、またはその断片との両方を含有する試料混合物を垂直偏光で励起させる。光をプローブフルオロフォアに吸収させ、その後すぐに再発光させる。発光した光の偏光度を測定する。発光した光の偏光はいくつかの要因に依存するが、最も重要な要因として、溶液の粘度、およびフルオロフォアの見かけの分子量に依存する。適切な制御によって、発光した光の偏光度の変化はフルオロフォアの見かけの分子量の変化にのみ依存し、この分子量の変化はプローブ-リガンド結合体が溶液中で遊離しているかまたは受容体に結合しているかに依存する。FPに基づく結合アッセイは、真の均一な平衡条件下での IC_{50} および K_d の測定、分析の速度および自動化の適性、ならびに混濁懸濁液および着色溶液中でスクリーニングする能力を含むいくつかの重要な利点を有する。

【0079】

(3) タンパク質合成

前述の生化学アッセイによる特性評価に加えて、関心対象の化合物をリボソームまたはリボソームサブユニットの機能活性のモジュレーター(例えばタンパク質合成阻害剤)として特性評価することもできると想定される。

【0080】

さらに、化合物を、生物全体、組織、器官、小器官、細胞、細胞抽出物もしくは細胞内抽出物、または精製リボソーム調製物に投与すること、ならびに例えばタンパク質合成を阻害するためのその阻害定数(IC_{50})の確定によりその薬理特性および阻害特性を観察することによって、より特異的なタンパク質合成阻害アッセイを行うことができる。 ^3H ロイシンもしくは ^{35}S メチオニンの取り込み、または同様の実験を行うことで、タンパク質合成活性を調査することができる。関心対象の分子の存在下での細胞中のタンパク質合成の量または速度の変化は、該分子がタンパク質合成のモジュレーターであることを示す。タンパク質合成の速度または量の減少は、該分子がタンパク質合成の阻害剤であることを示す。

【0081】

さらに、抗生物質化合物を細胞レベルでの抗増殖または抗感染症特性についてアッセイすることができる。例えば、標的生物が微生物である場合、関心対象の化合物の活性を、該化合物を含有するかまたは欠く培地中で関心対象の微生物を増殖させることにより、アッセイすることができる。増殖阻害は、分子がタンパク質合成阻害剤として作用し得たことを示しうる。より具体的には、病原菌に対する関心対象の化合物の活性を、規定のヒト病原株、特にアクネ菌およびプロピオニバクテリウム・グラヌローサムならびにその耐性株の増殖を阻害する該化合物の能力によって示すことができる。この目的で、種々の標的病原種を含む菌株のパネルを集めることができ、該病原種の一部は特性評価済みの耐性機構を含有する。そのような生物パネルの使用は、効力およびスペクトルに関する構造-活性関係の確定だけでなく、耐性機構を除去することを目指す構造-活性関係の確定をも可能にする。アッセイは、The National Committee for Clinical Laboratory Standards(N

10

20

30

40

50

CCLS)ガイドライン(NCCLS. M7-A5-Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically; Approved Standard-Fifth Edition. NCCLS Document M100-S12/M7 (ISBN 1-56238-394-9))により公表される従来の方法論に従ってマイクロタイターレー中で行うことができる。

【0082】

4. 製剤化および投与

本発明の方法を、任意の好適な担体を使用して本発明の抗生物質化合物を送達することにより、実施することができる。抗生物質化合物の用量、投与様式、および好適な担体の使用は、意図される患者または対象および標的微生物、例えば標的細菌性生物に依存する。通常、本発明の抗生物質化合物のヒト医療用製剤および獣医学用製剤はいずれも、該抗生物質化合物と薬学的に許容される担体との結合を含む。

10

【0083】

担体は、本発明の化合物に適合性があるレシピエントに有害でないという意味で「許容される」ものであるべきである。この点で、薬学的に許容される担体は、薬学的投与に適合するあらゆる溶媒、分散媒、コーティング、吸収遅延剤などを含むように意図される。薬学的有効物質用のそのような媒体および剤の使用は当技術分野において公知である。任意の従来の媒体または剤が有効化合物と適合しない場合を除いて、組成物中でのその使用が想定される。補足的な有効化合物(本発明に従って同定もしくは設計され、かつ/または当技術分野において公知である)を組成物に組み入れてもよい。製剤は単位剤形で便利に提示することができ、薬学/微生物学分野において周知の方法のいずれかによって調製することができる。一般に、いくつかの製剤は、本化合物と液体担体もしくは微粉化固体担体またはその両方とを結合させた後、必要であれば生成物を所望の製剤に形状化することで調製される。

20

【0084】

いくつかの態様では、本明細書に開示される方法、使用、および使用のための組成物は、さらなる有効剤をさらに含む。いくつかの態様では、さらなる有効剤はサリチル酸、過酸化ベンゾイル、グリコール酸、乳酸、クエン酸、ラクトビオン酸、トリクロサン、トリクロカルバン、およびその組み合わせからなる群より選択される。本開示に従って使用可能な他の例示的な剤としては、Decker, A.; Graber, E. M. J. Clin. Aesthet. Dermatol. 2012, 5(5), 32-40において説明される剤が挙げられ、その内容は全体として参照により本明細書に組み入れられる。

30

【0085】

本発明の薬学的組成物を、その意図される投与経路に適合するように製剤化することができる。これらは固形剤および半固形剤を含む。溶液剤または懸濁液剤は以下の成分を含む：水、食塩水、固定油、ポリエチレングリコール、グリセリン、プロピレングリコール、または他の合成溶媒などの滅菌希釈剤；ベンジルアルコールまたはメチルパラベンなどの抗細菌剤；アスコルビン酸または亜硫酸水素ナトリウムなどの抗酸化剤；エチレンジアミンテトラ酢酸などのキレート剤；酢酸、クエン酸、またはリン酸緩衝液などの緩衝液、および塩化ナトリウムまたはブドウ糖などの浸透圧の調整のための剤。pHは塩酸または水酸化ナトリウムなどの酸または塩基で調整可能である。

40

【0086】

多種多様な製剤および投与方法は、S.K. Niazi, ed., Handbook of Pharmaceutical Formulations, Vols. 1-6 [Vol. 1 Compressed Solid Products, Vol. 2 Uncompressed Drug Products, Vol. 3 Liquid Products, Vol. 4 Semi-Solid Products, Vol. 5 Over the Counter Products, and Vol. 6 Sterile Products], CRC Press, April 27, 2004に見ることができる。

【0087】

経口投与または非経口投与に有用な溶液剤は、Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th ed. (Mack Publishing Company, 1990)に例えば記載の薬学分野において周知である方法のいずれかによって調製することができる。非経口投与用製剤は頬側投与用グリコ

50

コレート、直腸内投与用メトキシサリチレート、または腔内投与用クエン酸を含んでもよい。非経口製剤は、ガラスまたはプラスチック製のアンプル、使い捨てシリンジ、または多用量バイアルに封入することができる。また、直腸内投与用坐薬は、薬物と、室温では固体であり体温では液体であるカカオバター、他のグリセリド、または他の組成物などの非刺激性賦形剤とを混合することで調製することができる。製剤はポリエチレングリコールなどのポリアルキレングリコール、植物起源の油、および硬化ナフタレンを例えば含んでもよい。直接投与用製剤はグリセリンおよび他の高粘度組成物を含みうる。これらの薬物に潜在的に有用な他の非経口担体としてはエチレン-酢酸ビニル共重合体粒子、浸透圧ポンプ、埋め込み式注入システム、およびリポソームが挙げられる。吸入投与用製剤は、賦形剤として乳糖を例えば含有してもよく、ポリオキシエチレン-9-ラウリルエーテル、グリココレート、およびデオキシコレートを例えば含有する水溶液剤であってもよく、点鼻液剤の形態での投与または鼻腔内適用されるゲル剤としての投与用の油性溶液剤であってもよい。留置浣腸を直腸内送達に使用してもよい。

【0088】

経口投与に好適な本発明の製剤は、それぞれ所定量の薬物を含有するカプセル剤、ゼラチンカプセル剤、サシェ剤、錠剤、トローチ剤、もしくは舐剤などの分離単位；粉末もしくは顆粒組成物；水性液体もしくは非水性液体中の溶液剤もしくは懸濁液剤；または水中油型乳剤もしくは油中水型乳剤の形態でありうる。薬物はボーラス剤、練薬、またはペースト剤の形態で投与してもよい。錠剤は、薬物を場合によって1つまたは複数の副成分と共に圧縮または成形することで作製することができる。圧縮錠剤は、場合によって結合剤、潤滑剤、不活性希釈剤、界面活性剤、または分散剤と混合された散剤または顆粒剤などの易流動性形態の薬物を好適な機械中で圧縮することで調製することができる。成形錠剤は、粉末化薬物と不活性液体希釈剤で湿らせた好適な担体との混合物を好適な機械中で成形することで作製することができる。

【0089】

経口組成物は、不活性希釈剤または食用担体を一般に含む。治療用経口投与の目的で、有効化合物を賦形剤と共に組み入れることができる。洗口液として使用される流体担体を使用して調製される経口組成物は、本化合物を流体担体中に含むものであり、経口適用されて、すすがれて、吐き出されるかまたは飲み込まれる。薬学的に適合性のある結合剤および/または補助材料が組成物の一部として含まれうる。錠剤、丸剤、カプセル剤、トローチ剤などは、以下の成分または同様の性質の化合物のいずれかを含有しうる：結晶セルロース、トラガントゴム、もしくはゼラチンなどの結合剤；デンプンもしくは乳糖などの賦形剤；アルギン酸、Primogel、もしくはコーンスターチなどの崩壊剤；ステアリン酸マグネシウムもしくはSterotesなどの潤滑剤；コロイド状二酸化ケイ素などの流動促進剤；ショ糖もしくはサッカリンなどの甘味料；またはペパーミント、サリチル酸メチル、もしくはオレンジフレーバーなどの香料。

【0090】

点眼処置を含む局所投与に好適な製剤としてはリニメント剤、ローション剤、ゲル剤、塗布剤；クリーム剤、軟膏剤、もしくはペースト剤などの水中油型もしくは油中水型乳剤；フォーム剤；または液滴剤などの溶液剤もしくは懸濁液剤などの、液体または半液体調製物が挙げられる。ローション剤、クリーム剤、軟膏剤、または石鹸剤などの皮膚表面への局所投与用の製剤は、薬物を皮膚科学的に許容される担体で分散させることで調製することができる。適用を局在化しかつ除去を阻害するように皮膚の上に膜または層を形成することが可能な担体が有用である。内部組織表面への局所投与では、剤を液体組織接着剤、または組織表面への吸着を強化することが知られる他の物質に分散させることができる。例えば、ヒドロキシプロピルセルロースまたはフィブリノーゲン/トロロンビン溶液を有利に使用することができる。あるいは、ペクチン含有製剤などの組織コーティング溶液を使用することができる。

【0091】

さらに、局所製剤用担体は、水アルコール系(例えば液体およびゲル)、無水油性もしくは

10

20

30

40

50

はシリコン性系、または、水中油型、油中水型、水中油中水型、およびシリコン中水中油型を含むがそれに限定されない乳濁液系の形態でありうる。乳濁液は、薄いローション(スプレーまたはエアロゾル送達にも好適でありうる)、クリーム状ローション、ライトクリーム、ヘビークリームなどを含む広範な稠度を網羅しうる。乳濁液はマイクロエマルジョン系も含みうる。他の好適な局所担体としては無水固体および半固体(ゲルおよびスティックなどの); ならびに水性ムース系が挙げられる。本発明において有用な局所担体系の非限定的な例は、以下の4つの参考文献に記載されており、いずれも全体として参照により本明細書に組み入れられる: "Sun Products Formulary", Cosmetics & Toiletries, vol. 105, pp. 122-139 (December 1990); "Sun Products Formulary", Cosmetics & Toiletries, vol. 102, pp. 117-136 (March 1987); 1990年10月2日発行のFiguerolaらの米国特許第4,960,764号; および1981年3月3日発行のFukudaらの米国特許第4,254,105号。 10

【0092】

通常、薬学的に許容される局所担体は、合計で、本発明において有用な組成物の約0.1重量%~約99.8重量%、または約0.1重量%~約99.9重量%、または約0.1重量%~約99重量%、または約5重量%~約99重量%、または約10重量%~約99重量%、または約20重量%~約99重量%、または約50重量%~約99重量%、または約80重量%~約99重量%、または約85重量%~約95重量%を構成する。

【0093】

吸入処置では、スプレー缶、ネブライザー、または噴霧器によって分配される散剤(自己推進製剤またはスプレー製剤)の吸入を使用することができる。そのような製剤は、散剤吸入装置からの肺内投与用の微細な散剤、または自己推進散剤分配製剤の形態でありうる。自己推進溶液およびスプレー製剤の場合、所望のスプレー特性(すなわち、所望の粒径を有するスプレーを生成可能であること)を有する弁の選択によって、または制御された粒径の懸濁粉末として有効成分を組み入れることによって、効果を実現することができる。吸入による投与では、好適な噴霧剤、例えば二酸化炭素などのガスを収容する加圧容器もしくはディスペンサー、またはネブライザーからエアロゾルスプレー剤の形態で本化合物を送達してもよい。 20

【0094】

全身投与は経粘膜的または経皮的手段によるものでもよい。経粘膜または経皮投与では、透過すべき障壁に適した浸透剤が製剤中で使用される。そのような浸透剤は当技術分野において一般に公知であり、例えば経粘膜投与では界面活性剤および胆汁酸塩が挙げられる。経粘膜投与は経鼻スプレー剤または坐薬の使用を通じて達成することができる。経皮投与では、有効化合物は通常、当技術分野において一般に公知の軟膏剤、塗擦剤、ゲル剤、またはクリーム剤に製剤化される。 30

【0095】

移植片およびマイクロカプセル化送達系を含む制御放出製剤などの有効化合物は、身体からの急速な排除に対して該化合物を保護する担体を用いて調製することができる。エチレン酢酸ビニル、ポリ酸無水物、ポリグリコール酸、コラーゲン、ポリオルトエステル、およびポリ乳酸などの生分解性・生体適合性ポリマーを使用することができる。そのような製剤の調製のための方法は当業者には明らかであろう。リボソーム懸濁液を薬学的に許容される担体として使用してもよい。これらは、米国特許第4,522,811号に例えば記載の、当業者に公知の方法に従って調製することができる。 40

【0096】

経口または非経口組成物は、投与を容易にしかつ投与量を均一にするために、単位剤形で製剤化することができる。単位剤形とは、処置される対象用の単位剤形として適した物理的に分離された単位を意味し、各単位は、所望の治療効果を生成するように計算された所定量の有効化合物と所要の薬学的担体との結合を含有する。本発明の単位剤形の規格は、有効化合物の独自の特性、および実現すべき治療効果、ならびに個人の処置用に該有効化合物を製剤化することに関する分野に内在的な限界により決定づけられかつそれに直接依存する。 50

【0097】

組織表面への接着が望まれる場合、組成物は、フィブリノーゲン-トロニン組成物または他の生体接着剤に分散した薬物を含みうる。そこで、本化合物を所望の組織表面に塗布、噴霧、または他のやり方で適用することができる。あるいは、薬物をヒトまたは他の哺乳動物への非経口または経口投与用に、例えば有効量で、例えば所望の効果を誘導するために十分な時間にわたって、適切な濃度の薬物を標的組織に与える量で製剤化することができる。

【0098】

本発明の方法に関して、薬理ゲノミクス(すなわち、個人の遺伝子型と外来性の化合物または薬物に対するその個人の応答との関係に関する研究)を考慮することができる。治療薬の代謝差は、薬理学的に有効な薬物の用量と血中濃度との間の関係を改変することによる重度の毒性または治療失敗につながる可能性がある。したがって、医師または臨床医は、薬物を投与するか否かを決定する上で、ならびに投与量、および/または薬物による処置の治療レジメンを調整する上で、関連性のある薬理ゲノミクス研究において得られた知見を適用することを考慮することができる。

【0099】

通常、有効化合物の有効な投与量は、投与様式に応じて約0.01～約1500の範囲内である。また、投与される量は、おそらく、処置される状態、状態の重症度、患者の年齢および全体的健康状態、送達される化合物の相対的生物学的有効性、化合物の製剤化、製剤中の賦形剤の存在および種類、ならびに投与経路などの変動要素に依存する。また、投与される初期投与量を、所望の組織レベルもしくは血液レベルを速やかに実現するために上記の上限レベルを超えて増加させることができること、または、初期投与量が最適より少ない場合があることを理解すべきである。

【0100】

有効化合物の非限定的な用量は1用量当たり約0.1～約1500mgを含む。患者への便利な投与のために単位用量として製剤化可能な用量の非限定的な例としては約0.10mg、約0.15mg、約0.20mg、約0.25mg、約0.30mg、約0.35mg、約0.40mg、約0.45mg、約0.50mg、約0.75mg、約1mg、約2mg、約2.5mg、約3mg、約4mg、約5mg、約7.5mg、約10mg、約12.5mg、約15mg、約20mg、約25mg、約30mg、約35mg、約40mg、約45mg、約50mg、約60mg、約70mg、約75mg、約80mg、約90mg、約100mg、約110mg、約120mg、約125mg、約130mg、約140mg、約150mg、約160mg、約170mg、約175mg、約180mg、約190mg、約200mg、約210mg、約220mg、約225mg、約230mg、約240mg、約250mg、約275mg、約300mg、約325mg、約350mg、約375mg、約400mg、約425mg、約450mg、約475mg、約500mg、約525mg、約550mg、約575mg、約600mg、約625mg、約650mg、約675mg、約700mg、約725mg、約750mg、約775mg、約800mg、約825mg、約850mg、約875mg、約900mg、約925mg、約950mg、約975mg、約1000mg、約1025mg、約1050mg、約1075mg、約1100mg、約1125mg、約1150mg、約1175mg、約1200mg、約1225mg、約1250mg、約1275mg、約1300mg、約1325mg、約1350mg、約1375mg、約1400mg、約1425mg、約1450mg、約1475mg、および約1500mgが挙げられる。上述の用量は、本発明の方法に従って本発明の化合物を投与するために有用である。

【0101】

あるいは、本発明の方法において有用な組成物中の有効成分の量を、重量パーセントに基づいて記述することができる。有効成分の非限定的な量としては約0.01%、約0.015%、約0.02%、約0.025%、約0.03%、約0.035%、約0.04%、約0.045%、約0.05%、約0.055%、約0.06%、約0.065%、約0.07%、約0.075%、約0.080%、約0.085%、約0.090%、約0.095%、約0.1%、約0.15%、約0.2%、約0.25%、約0.3%、約0.35%、約0.4%、約0.45%、約0.5%、約0.55%、約0.6%、約0.65%、約0.7%、約0.75%、約0.8%、約0.85%、約0.9%、約0.95%、約1%、約1.25%、約1.5%、約1.75%、約2%、約2.5%、約3%、約3.5%、約4%、約4.5%、約5%、約5.5%、約6%、約6.5%、約7%、約7.5%、約8%、約8.5%、約9%、約9.5%、約10%、約10.5%、約11%、約11.5%、約12%、約12.5%、約13%、約13.5%、約14%、約14.5%、約15%、約15.5%、約16%、約16.5%、約17%、約17.5%、約18%、約18.5%、約19%、約19.5%、約20%、約21%、約22%、約23%、約

24%、約25%、約26%、約27%、約28%、約29%、約30%、約31%、約32%、約33%、約34%、約35%、約36%、約37%、約38%、約39%、約40%、約41%、約42%、約43%、約44%、約45%、約46%、約47%、約48%、約49%、約50%、約51%、約52%、約53%、約54%、約55%、約56%、約57%、約58%、約59%、約60%、約61%、約62%、約63%、約64%、約65%、約66%、約67%、約68%、約69%、約70%、約71%、約72%、約73%、約74%、約75%、約76%、約77%、約78%、約79%、約80%、約81%、約82%、約83%、約84%、約85%、約86%、約87%、約88%、約89%、約90%、約91%、約92%、約93%、約94%、約95%、約96%、約97%、約98%、約99%、約99.1%、約99.2%、約99.3%、約99.4%、約99.5%、約99.6%、約99.7%、約99.8%、および約99.9%が挙げられる。

【0102】

例えば、本発明において有用な様々な局面を記述する2005年3月3日公開のPCT出願番号W 10
O 2005/019211 A2を参照。

【0103】

任意選択の成分

本発明において有用な組成物の所要の成分以外に、種々の任意選択の成分を組み入れてもよい。

【0104】

抗ざ瘡剤

本発明において有用な組成物は、抗生物質以外に抗ざ瘡剤を含有してもよい。これらの他の抗ざ瘡剤は、本発明において有用な組成物の約0.01重量%～約20重量%、または約0.01重量%～約10重量%、または約0.1重量%～約5重量%を構成しうる。これらのさらなる抗ざ瘡有効成分の混合物を使用してもよい。特に経口組成物用のこれらの他の抗ざ瘡剤の例としては、エリスロマイシンなどの従来の抗生物質剤、トレチノインなどの剤、などが挙げられる。特に局所組成物用のこれらの他の抗ざ瘡剤の例としては、硫黄、乳酸、グリコール酸、ピルビン酸、尿素、レゾルシノール、およびN-アセチルシステインなどの角質溶解剤；レチノイン酸ならびにその誘導体(例えばシスおよびトランス)などのレチノイド；抗生物質、抗菌剤、抗細菌剤、抗真菌剤、抗寄生虫剤、および抗ウイルス剤(例えば過酸化ベンゾイル、オクトピロックス(octopirox)、エリスロマイシン、テトラサイクリン、トリクロサン、アゼライン酸およびその誘導体、フェノキシエタノールおよびフェノキシプロパノール、酢酸エチル、クリンダマイシンおよびメクロサイクリン、トリクロサン、クロルヘキシジン、テトラサイクリン、ネオマイシン、塩酸ミコナゾール、オクトピロックス、30
パラクロロメタキシレノール、ニスタチン、トルナフタート、クロトリマゾールなど)；フラボノイドなどのセボスタット(sebostats)；ヒドロキシ酸；メトジラジン(methdilizine)およびトリメブラジンの薬学的に許容される塩を例えば含む鎮痒薬；ならびに硫酸シムノールおよびその誘導体、デオキシコール酸塩、ならびにコール酸塩などの胆汁酸塩が挙げられる。本開示に従って使用可能な他の例示的な剤としては、Decker, A.; Graber, E. M. J. Clin. Aesthet. Dermatol. 2012, 5(5), 32-40において説明される剤が挙げられ、その内容は全体として参照により本明細書に組み入れられる。

【0105】

また、非ステロイド性抗炎症薬(NSAIDS)が、特に経口および局所組成物に有用である。NSAIDSは以下の分類より選択することができる：プロピオン酸誘導体；酢酸誘導体；フェナム酸誘導体；ピフェニルカルボン酸誘導体；およびオキシカム。これらすべてのNSAIDSは、参照により本明細書に組み入れられる1991年1月15日発行のSunshineらの米国特許第4,985,459号に完全に記載されている。アスピリン、アセトアミノフェン、イブプロフェン、ナプロキセン、ベノキサプロフェン、フルルビプロフェン、フェノプロフェン、フェンブフェン、ケトプロフェン、インドプロフェン、ピルプロフェン、カプロフェン、オキサプロジン、プラノプロフェン、ミロプロフェン、チオキサプロフェン、スプロフェン、アルミノプロフェン、チアプロフェン酸、フルプロフェン、およびブクロキシ酸を含むがそれに限定されないプロピオン酸系NSAIDSが最も好ましい。ヒドロコルチゾンなどを含むステロイド系抗炎症薬も有用である。

【0106】

10

20

30

40

50

局所組成物の他の成分

以下の成分が局所組成物に特に有用である。

【0107】

保水剤、保湿剤、およびスキンコンディショナー

特に局所組成物について、本発明において有用な組成物の任意選択の成分は、少なくとも1つの保水剤/保湿剤/スキンコンディショナーである。種々のこれらの材料を使用することができ、各材料は約0.1%～約20%、または約1%～約10%、または約2%～約5%のレベルで存在しうる。これらの材料としては尿素；グアニジン；グリコール酸ならびにグリコール酸塩(例えばアンモニウムおよび第四級アルキルアンモニウム)；乳酸および乳酸塩(例えばアンモニウムおよび第四級アルキルアンモニウム)；種々の形態のうちいずれかのアロエベラ(例えばアロエベラゲル)；ソルビトール、グリセリン、ヘキサントリオール、プロピレングリコール、ヘキシレングリコールなどのポリヒドロキシアルコール；ポリエチレングリコール；糖およびデンプン；糖およびデンプンの誘導体(例えばアルコキシル化グルコース)；ヒアルロン酸；ラクトアミドモノエタノールアミン；アセトアミドモノエタノールアミン；ならびにその混合物が挙げられる。

【0108】

局所組成物の特定の態様では、本発明において有用な保水剤/保湿剤/スキンコンディショナーは、 $C_3 \sim C_6$ ジオールおよびトリオール、ならびにアロエベラゲルである。トリオール、グリセリン、およびアロエベラゲルが特に好ましい。

【0109】

界面活性剤

本発明の方法において有用な組成物、特に局所組成物は、1つまたは複数の界面活性剤を含んでもよい。界面活性剤は約0.1%～約10%、または約0.2%～約5%、または約0.2%～約2.5%のレベルで存在しうる。好適な界面活性剤としては、脂肪アルコールポリアルキレングリコールエーテルなどの非イオン性界面活性剤、ならびにタウレートおよびアルキルスルフェートなどのアニオン性界面活性剤が挙げられるがそれに限定されない。これらの界面活性剤の非限定的な例としてはイソセテス-20、ココイルメチルタウリンナトリウム、オレオイルメチルタウリンナトリウム、およびラウリル硫酸ナトリウムが挙げられる。参照により全体として本明細書に組み入れられる1989年1月24日発行のKowczらの米国特許第4,800,197号を参照。本発明において有用である多種多様なさらなる界面活性剤の例は、参照により全体として本明細書に組み入れられるMcCutcheon's, Detergents and Emulsifiers, North American Edition (1986), published by Allured Publishing Corporationに記載されている。

【0110】

皮膚軟化剤

本発明の方法において有用な組成物、特に局所組成物は、少なくとも1つの皮膚軟化剤を含んでもよい。好適な皮膚軟化剤の例としては、揮発性および非揮発性シリコン油、高分岐炭化水素、ならびに非極性カルボン酸およびアルコールエステル、ならびにそれらの混合物が挙げられるがそれに限定されない。本発明において有用な皮膚軟化剤は、参照により全体として本明細書に組み入れられる1990年4月24日発行のDecknerらの米国特許第4,919,934号にさらに記載されている。

【0111】

通常、皮膚軟化剤は、合計で、本発明において有用な組成物の約1重量%～約50重量%、好ましくは約1重量%～約25重量%、より好ましくは約1重量%～約10重量%を構成しうる。

【0112】

日焼け止め

本発明の方法において有用な局所投与用組成物は、少なくとも1つの日焼け止め剤を含んでもよい。多種多様な1つまたは複数の日焼け止め剤が、本発明における使用に好適であり、1992年2月11日発行のHaffeyらの米国特許第5,087,445号；1991年12月17日発行のTurnerらの米国特許第5,073,372号；1991年12月17日発行のTurnerらの米国特許第5,073,371

10

20

30

40

50

号; およびSegarin, et al., at Chapter VIII, pages 189 et seq., of Cosmetics Science and Technologyに記載されており、いずれも参照により全体として本明細書に組み入れられる。

【0113】

本発明の組成物において有用な日焼け止めのうち、p-メトキシ桂皮酸エチルヘキシル、オクトクリレン、サリチル酸オクチル、オキシベンゾン、およびその混合物からなる群より選択される日焼け止めが好ましい。

【0114】

他の有用な日焼け止めとしては、二酸化チタン(微粉化二酸化チタン、0.03ミクロン)、酸化亜鉛、シリカ、酸化鉄などのフィジカルサンブロックが挙げられる。理論に拘束されるものではないが、これらの無機材料は、有害な紫外線、可視光線、および赤外線の反射、散乱、および吸収を通じて日焼け止め効果を示すと考えられる。

【0115】

さらに他の有用な日焼け止めは、1990年6月26日発行のSabatelliの米国特許第4,937,370号; および1991年3月12日発行のSabatelliらの米国特許第4,999,186号に開示の日焼け止めであり、これら2つの参考文献は参照により全体として本明細書に組み入れられる。上記参考文献に開示の日焼け止め剤は、単一の分子中に、異なる紫外線吸収スペクトルを示す2つの別個の発色団部分を有する。一方の発色団部分は主にUVB線範囲内で吸収し、UVA線範囲内で強力に吸収する。これらの日焼け止め剤は、従来の日焼け止めに比べて高い効率、広い紫外線吸収、低い皮膚浸透、および長い有効性持続を示す。

【0116】

通常、日焼け止めは、本発明において有用な組成物の約0.5%~約20%を構成しうる。正確な量は、選択される日焼け止め、および所望の日焼け止め指数(SPF)に応じて変動する。SPFは、紅斑に対する日焼け止めの光防護の一般的に使用される尺度である。参照により全体として本明細書に組み入れられるFederal Register, Vol. 43, No. 166, pp. 38206-38269, Aug. 25, 1978を参照。

【0117】

局所組成物の送達方法

また、本発明の方法に有用な局所組成物を種々の送達装置から送達することができる。以下は2つの非限定的な例である。

【0118】

薬用クレンジングパッド

本発明において有用な組成物を薬用クレンジングパッドに組み入れることができる。好ましくは、これらのパッドは、約50重量%~約75重量%の不織布材料の1つまたは複数の層、および約20重量%~約75重量%(乾燥固形分基準)の水溶性ポリマー樹脂を含む。これらのパッドは1990年1月2日発行のThamanらの米国特許第4,891,228号および1990年1月2日発行のThamanらの米国特許第4,891,227号に詳述されており、両方とも参照により全体として本明細書に組み入れられる。

【0119】

分配装置

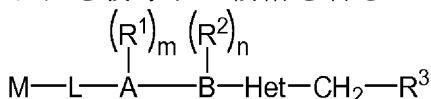
また、本発明において有用な組成物を、ソフトチップまたはフレキシブル分配装置に組み込み、そこから送達することができる。これらの装置は、皮膚表面への本組成物の制御送達に有用であり、また、処置用組成物それ自体をユーザーが直接取り扱うことを決して必要としないという利点を有する。これらの装置の非限定的な例としては、開口部と、塗布器と、容器の開口部に塗布器を保持するための手段と、弁に圧力を加える際に容器から塗布器への流体の流動を可能にするための通常は閉鎖された感圧弁とを含んだ、流体容器を含む。弁は、複数の交差しない弓形のスリットをその中に有する、弾性的に流体不透過性の材料から形成されたダイヤフラムを含むことができ、ここで、各スリットは少なくとも1つの他のスリットが交差した基部を有し、各スリットはそれ自体の基部と交差関係になく、かつ、容器中の弁を塗布器の内側に配設するための手段が存在する。これらの塗布

装置の例は、1987年9月15日公開のSchwartzmanの米国特許第4,693,623号；1987年9月15日発行のSchwartzmanの米国特許第4,620,648号；1972年6月13日発行のHarkerらの米国特許第3,669,323号；1968年12月24日記載のSchwartzmanの米国特許第3,418,055号；および1968年11月12日発行のSchwartzmanの米国特許第3,410,645号に記載されており、いずれも参照により全体として本明細書に組み入れられる。本発明において有用な塗布器の例は、ニューヨーク州マウントバーノンのDab-O-Maticから市販されている。

【0120】

4. 態様

一つの局面において、本明細書では、患者においてアクネ菌、ガードネレラ菌、または黄色ブドウ球菌により引き起こされるかまたは媒介される皮膚感染症を処置する、予防する、またはその危険性を低減する方法を開示し、本方法は、薬学的有効量の下記式を有する化合物、またはその薬学的に許容される互変異性体、塩、エステル、もしくはプロドラッグを投与する段階を含む：

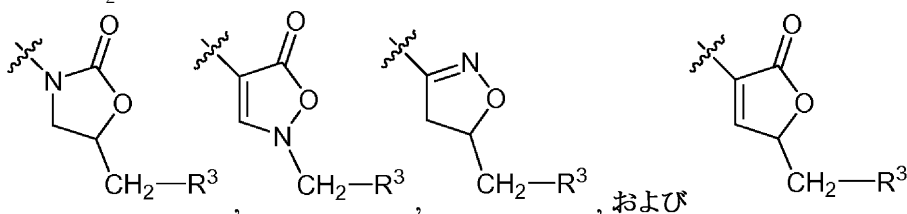


式中、

Aはフェニル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、およびピリダジニルからなる群より選択され；

Bはフェニル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、およびピリダジニルからなる群より選択され；

Het-CH₂-R³は



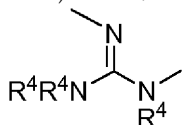
からなる群より選択され；

Mは、a) 飽和、不飽和、または芳香族C₃~₁₄炭素環、ならびにb) 窒素、酸素、および硫黄からなる群より選択される1個または複数のヘテロ原子を含有する飽和、不飽和、または芳香族3~14員複素環からなる群より選択され、

ここで、a)またはb)は1個または複数のR⁵基で置換されていてもよく；

M-Lは、a) M-X、b) M-L¹、c) M-L¹-X、d) M-X-L²、e) M-L¹-X-L²、f) M-X-L¹-X-L²、g) M-L¹-X-L²-X、h) M-X-X-、i) M-L¹-X-X-、j) M-X-X-L²、およびk) M-L¹-X-X-L²からなる群より選択され、ここで

Xは出現するごとに独立して、a) -O-、b) -NR⁴-、c) -N(O)-、d) -N(OR⁴)-、e) -S(O)_p-、f) -SO₂NR⁴-、g) -NR⁴SO₂-、h) -NR⁴-N=、i) =N-NR⁴-、j) -O-N=、k) =N-O-、l) -N=、m) =N-、n) -NR⁴-NR⁴-、o) -NR⁴C(O)O-、p) -OC(O)NR⁴-、q) -NR⁴C(O)NR⁴-、r) -NR⁴C(NR⁴)NR⁴-、およびs)



からなる群より選択され；

L¹は、a) C₁~₆アルキル、b) C₂~₆アルケニル、およびc) C₂~₆アルキニルからなる群より選択され、

ここでa)~c)のいずれかは1個または複数のR⁵基で置換されていてもよく；

L²は、a) C₁~₆アルキル、b) C₂~₆アルケニル、およびc) C₂~₆アルキニルからなる群より選択され、

10

20

30

40

50

ここでa)～c)のいずれかは1個または複数の R^5 基で置換されていてもよく；

R^1 は出現するごとに独立して、a) F、b) Cl、c) Br、d) I、e) $-CF_3$ 、f) $-OR^4$ 、g) $-CN$ 、h) $-NO_2$ 、i) $-NR^4R^4$ 、j) $-C(O)R^4$ 、k) $-C(O)OR^4$ 、l) $-OC(O)R^4$ 、m) $-C(O)NR^4R^4$ 、n) $-NR^4C(O)R^4$ 、o) $-OC(O)NR^4R^4$ 、p) $-NR^4C(O)OR^4$ 、q) $-NR^4C(O)NR^4R^4$ 、r) $-C(S)R^4$ 、s) $-C(S)OR^4$ 、t) $-OC(S)R^4$ 、u) $-C(S)NR^4R^4$ 、v) $-NR^4C(S)R^4$ 、w) $-OC(S)NR^4R^4$ 、x) $-NR^4C(S)OR^4$ 、y) $-NR^4C(S)NR^4R^4$ 、z) $-NR^4C(NR^4)NR^4R^4$ 、aa) $-S(O)_pR^4$ 、bb) $-SO_2NR^4R^4$ 、およびcc) R^4 からなる群より選択され；

R^2 は出現するごとに独立して、a) F、b) Cl、c) Br、d) I、e) $-CF_3$ 、f) $-OR^4$ 、g) $-CN$ 、h) $-NO_2$ 、i) $-NR^4R^4$ 、j) $-C(O)R^4$ 、k) $-C(O)OR^4$ 、l) $-OC(O)R^4$ 、m) $-C(O)NR^4R^4$ 、n) $-NR^4C(O)R^4$ 、o) $-OC(O)NR^4R^4$ 、p) $-NR^4C(O)OR^4$ 、q) $-NR^4C(O)NR^4R^4$ 、r) $-C(S)R^4$ 、s) $-C(S)OR^4$ 、t) $-OC(S)R^4$ 、u) $-C(S)NR^4R^4$ 、v) $-NR^4C(S)R^4$ 、w) $-OC(S)NR^4R^4$ 、x) $-NR^4C(S)OR^4$ 、y) $-NR^4C(S)NR^4R^4$ 、z) $-NR^4C(NR^4)NR^4R^4$ 、aa) $-S(O)_pR^4$ 、bb) $-SO_2NR^4R^4$ 、およびcc) R^4 からなる群より選択され；

R^3 は、a) $-OR^4$ 、b) $-NR^4R^4$ 、c) $-C(O)R^4$ 、d) $-C(O)OR^4$ 、e) $-OC(O)R^4$ 、f) $-C(O)NR^4R^4$ 、g) $-NR^4C(O)R^4$ 、h) $-OC(O)NR^4R^4$ 、i) $-NR^4C(O)OR^4$ 、j) $-NR^4C(O)NR^4R^4$ 、k) $-C(S)R^4$ 、l) $-C(S)OR^4$ 、m) $-OC(S)R^4$ 、n) $-C(S)NR^4R^4$ 、o) $-NR^4C(S)R^4$ 、p) $-OC(S)NR^4R^4$ 、q) $-NR^4C(S)OR^4$ 、r) $-NR^4C(S)NR^4R^4$ 、s) $-NR^4C(NR^4)NR^4R^4$ 、t) $-S(O)_pR^4$ 、u) $-SO_2NR^4R^4$ 、およびv) R^4 からなる群より選択され；

R^4 は出現するごとに独立して、a) H、b) $C_1 \sim 6$ アルキル、c) $C_2 \sim 6$ アルケニル、d) $C_2 \sim 6$ アルキニル、e) $C_3 \sim 14$ 飽和、不飽和、または芳香族炭素環、f) 窒素、酸素、および硫黄からなる群より選択される1個または複数のヘテロ原子を含む3～14員飽和、不飽和、または芳香族複素環、g) $-C(O)-C_1 \sim 6$ アルキル、h) $-C(O)-C_2 \sim 6$ アルケニル、i) $-C(O)-C_2 \sim 6$ アルキニル、j) $-C(O)-C_3 \sim 14$ 飽和、不飽和、または芳香族炭素環、k) 窒素、酸素、および硫黄からなる群より選択される1個または複数のヘテロ原子を含む $-C(O)-3 \sim 14$ 員飽和、不飽和、または芳香族複素環、l) $-C(O)O-C_1 \sim 6$ アルキル、m) $-C(O)O-C_2 \sim 6$ アルケニル、n) $-C(O)O-C_2 \sim 6$ アルキニル、o) $-C(O)O-C_3 \sim 14$ 飽和、不飽和、または芳香族炭素環、ならびにp) 窒素、酸素、および硫黄からなる群より選択される1個または複数のヘテロ原子を含む $-C(O)O-3 \sim 14$ 員飽和、不飽和、または芳香族複素環からなる群より選択され、

ここでb)～p)のいずれかは1個または複数の R^5 基で置換されていてもよく；

R^5 は出現するごとに独立して、a) F、b) Cl、c) Br、d) I、e) $=O$ 、f) $=S$ 、g) $=NR^6$ 、h) $=NOR^6$ 、i) $=N-NR^6R^6$ 、j) $-CF_3$ 、k) $-OR^6$ 、l) $-CN$ 、m) $-NO_2$ 、n) $-NR^6R^6$ 、o) $-C(O)R^6$ 、p) $-C(O)OR^6$ 、q) $-OC(O)R^6$ 、r) $-C(O)NR^6R^6$ 、s) $-NR^6C(O)R^6$ 、t) $-OC(O)NR^6R^6$ 、u) $-NR^6C(O)OR^6$ 、v) $-NR^6C(O)NR^6R^6$ 、w) $-C(S)R^6$ 、x) $-C(S)OR^6$ 、y) $-OC(S)R^6$ 、z) $-C(S)NR^6R^6$ 、aa) $-NR^6C(S)R^6$ 、bb) $-OC(S)NR^6R^6$ 、cc) $-NR^6C(S)OR^6$ 、dd) $-NR^6C(S)NR^6R^6$ 、ee) $-NR^6C(NR^6)NR^6R^6$ 、ff) $-S(O)_pR^6$ 、gg) $-SO_2NR^6R^6$ 、およびhh) R^6 からなる群より選択され；

R^6 は出現するごとに独立して、a) H、b) $C_1 \sim 6$ アルキル、c) $C_2 \sim 6$ アルケニル、d) $C_2 \sim 6$ アルキニル、e) $C_3 \sim 14$ 飽和、不飽和、または芳香族炭素環、f) 窒素、酸素、および硫黄からなる群より選択される1個または複数のヘテロ原子を含む3～14員飽和、不飽和、または芳香族複素環、g) $-C(O)-C_1 \sim 6$ アルキル、h) $-C(O)-C_2 \sim 6$ アルケニル、i) $-C(O)-C_2 \sim 6$ アルキニル、j) $-C(O)-C_3 \sim 14$ 飽和、不飽和、または芳香族炭素環、k) 窒素、酸素、および硫黄からなる群より選択される1個または複数のヘテロ原子を含む $-C(O)-3 \sim 14$ 員飽和、不飽和、または芳香族複素環、l) $-C(O)O-C_1 \sim 6$ アルキル、m) $-C(O)O-C_2 \sim 6$ アルケニル、n) $-C(O)O-C_2 \sim 6$ アルキニル、o) $-C(O)O-C_3 \sim 14$ 飽和、不飽和、または芳香族炭素環、ならびにp) 窒素、酸素、および硫黄からなる群より選択される1個または複数のヘテロ原子を含む $-C(O)O-3 \sim 14$ 員飽和、不飽和、または芳香族複素環からなる群より選択され、

ここでb)～p)のいずれかは1個または複数の R^7 基で置換されていてもよく；

R^7 は出現するごとに独立して、a) F、b) Cl、c) Br、d) I、e) $=O$ 、f) $=S$ 、g) $=NR^8$ 、h) $=NOR^8$ 、i) $=N-NR^8R^8$ 、j) $-CF_3$ 、k) $-OR^8$ 、l) $-CN$ 、m) $-NO_2$ 、n) $-NR^8R^8$ 、o) $-C(O)R^8$ 、p) $-C(O)OR^8$ 、q) $-OC(O)R^8$ 、r) $-C(O)NR^8R^8$ 、s) $-NR^8C(O)R^8$ 、t) $-OC(O)NR^8R^8$ 、u) $-NR^8C(O)OR^8$ 、v) $-NR^8C(O)NR^8R^8$ 、w) $-C(S)R^8$ 、x) $-C(S)OR^8$ 、y) $-OC(S)R^8$ 、z) $-C(S)NR^8R^8$ 、aa)

-NR⁸C(S)R⁸, bb) -OC(S)NR⁸R⁸, cc) -NR⁸C(S)OR⁸, dd) -NR⁸C(S)NR⁸R⁸, ee) -NR⁸C(NR⁸)NR⁸R⁸, ff) -S(O)_pR⁸, gg) -SO₂NR⁸R⁸, hh) C₁~₆アルキル、ii) C₂~₆アルケニル、jj) C₂~₆アルキニル、kk) C₃~₁₄飽和、不飽和、または芳香族炭素環、ならびにll) 窒素、酸素、および硫黄からなる群より選択される1個または複数のヘテロ原子を含む3~14員飽和、不飽和、または芳香族複素環からなる群より選択され、

ここでhh)~ll)のいずれかは、R⁸、F、Cl、Br、I、-CF₃、-OR⁸、-SR⁸、-CN、-NO₂、-NR⁸R⁸、-C(O)R⁸、-C(O)OR⁸、-OC(O)R⁸、-C(O)NR⁸R⁸、-NR⁸C(O)R⁸、-OC(O)NR⁸R⁸、-NR⁸C(O)OR⁸、-NR⁸C(O)NR⁸R⁸、-C(S)R⁸、-C(S)OR⁸、-OC(S)R⁸、-C(S)NR⁸R⁸、-NR⁸C(S)R⁸、-OC(S)NR⁸R⁸、-NR⁸C(S)OR⁸、-NR⁸C(S)NR⁸R⁸、-NR⁸C(NR⁸)NR⁸R⁸、-SO₂NR⁸R⁸、および-S(O)_pR⁸からなる群より選択される1個または複数の部分で置換されていてもよく；

R⁸は出現するごとに独立して、a) H、b) C₁~₆アルキル、c) C₂~₆アルケニル、d) C₂~₆アルキニル、e) C₃~₁₄飽和、不飽和、または芳香族炭素環、f) 窒素、酸素、および硫黄からなる群より選択される1個または複数のヘテロ原子を含む3~14員飽和、不飽和、または芳香族複素環、g) -C(O)-C₁~₆アルキル、h) -C(O)-C₂~₆アルケニル、i) -C(O)-C₂~₆アルキニル、j) -C(O)-C₃~₁₄飽和、不飽和、または芳香族炭素環、k) 窒素、酸素、および硫黄からなる群より選択される1個または複数のヘテロ原子を含む-C(O)-3~14員飽和、不飽和、または芳香族複素環、l) -C(O)O-C₁~₆アルキル、m) -C(O)O-C₂~₆アルケニル、n) -C(O)O-C₂~₆アルキニル、o) -C(O)O-C₃~₁₄飽和、不飽和、または芳香族炭素環、ならびにp) 窒素、酸素、および硫黄からなる群より選択される1個または複数のヘテロ原子を含む-C(O)O-3~14員飽和、不飽和、または芳香族複素環からなる群より選択され、

ここでb)~p)のいずれかは、F、Cl、Br、I、-CF₃、-OH、-OCH₃、-SH、-SCH₃、-CN、-NO₂、-NH₂、-NHCH₃、-N(CH₃)₂、-C(O)CH₃、-C(O)OCH₃、-C(O)NH₂、-NHC(O)CH₃、-SO₂NH₂、-SO₂NHCH₃、-SO₂N(CH₃)₂、および-S(O)_pCH₃からなる群より選択される1個または複数の部分で置換されていてもよく；

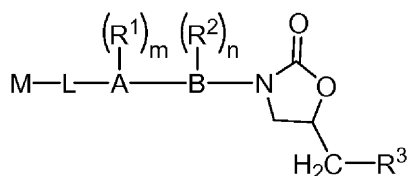
mは出現するごとに独立して、0、1、2、3、または4であり；

nは出現するごとに独立して、0、1、2、3、または4であり；かつ

pは出現するごとに独立して、0、1、または2である。

【0121】

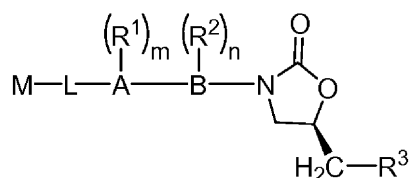
いくつかの態様において、前記化合物は、下記式：



、またはその薬学的に許容される塩、エステル、もしくはプロドラッグを有する。

【0122】

いくつかの態様において、前記化合物は、下記式：



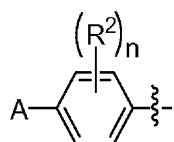
、またはその薬学的に許容される塩、エステル、もしくはプロドラッグを有する。

【0123】

いくつかの態様において、Aはフェニルおよびピリジルからなる群より選択される。いくつかの態様において、Bはフェニルおよびピリジルからなる群より選択される。いくつかの態様において、mが0、1、または2である。いくつかの態様において、nは0、1、または2である。いくつかの態様において、Aはフェニルおよびピリジルからなる群より選択され、Bはフェニルおよびピリジルからなる群より選択され、mが0、1、または2であり、かつnは0、1、または2である。

【0124】

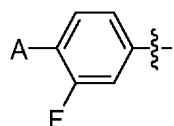
いくつかの態様において、A-Bは、



である。

【0125】

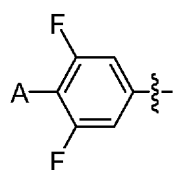
いくつかの態様において、A-Bは、



である。

【0126】

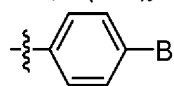
いくつかの態様において、A-Bは、



である。

【0127】

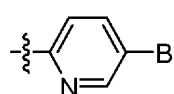
いくつかの態様において、A-Bは、



である。

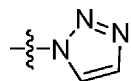
【0128】

いくつかの態様において、A-Bは、



である。

【0129】

いくつかの態様において、R³は-NHC(O)R⁴である。いくつかの態様において、R³は

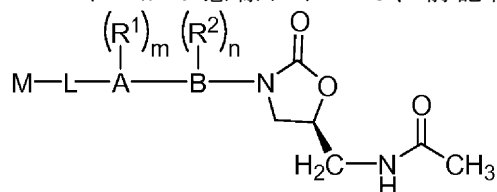
である。

【0130】

いくつかの態様において、R⁴は-CH₃である。

【0131】

いくつかの態様において、前記化合物は、下記式：



、またはその薬学的に許容される塩、エステル、もしくはプロドラッグを有する。

【0132】

いくつかの態様において、前記化合物は、下記式：

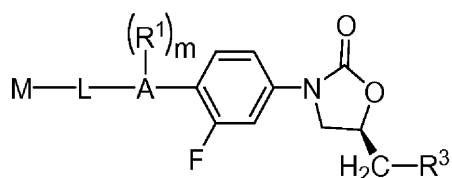
10

20

30

40

50



、またはその薬学的に許容される塩、エステル、もしくはプロドラッグを有する。

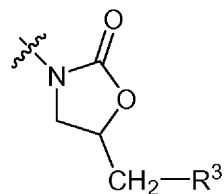
【0133】

いくつかの態様において、

Aはフェニルであり；

Bはフェニルであり；

Het-CH₂-R³は



であり；

Mは、1個または複数のR⁵基で置換されていてもよい1個または複数の窒素ヘテロ原子を含有する5員不飽和複素環であり、該複素環は窒素原子のみを含有し；

M-LはM-L¹-X-L²であり、ここで

Xは出現するごとに独立してa) -NR⁴-, b) -SO₂NR⁴-からなる群より選択され；

L¹は、a) C₁~₆アルキル、b) C₂~₆アルケニル、およびc) C₂~₆アルキニルからなる群より選択され、

ここでa)~c)のいずれかが、1個または複数のR⁵基で置換されていてもよく；かつ

L²は、a) C₁~₆アルキル、b) C₂~₆アルケニル、およびc) C₂~₆アルキニルからなる群より選択され、

ここでa)~c)のいずれかが、1個または複数のR⁵基で置換されていてもよく；

R¹は出現するごとに独立して、a) F、b) Cl、c) Br、d)からなる群より選択され；

R²は出現するごとに独立して、a) F、b) Cl、c) Br、d)からなる群より選択され；

R³は-NR⁴C(O)R⁴であり；

R⁴は出現するごとに独立して、a) H、b) C₁~₆アルキルからなる群より選択され；

R⁵は出現するごとに独立して、a) F、b) Cl、c) Br、d) I、e) =O、f) =S、g) -CF₃、h) -CN、i) -NO₂、j) -NR⁶R⁶、k) -C(O)R⁶、l) -C(O)NR⁶R⁶、m) -S(O)_pR⁶、およびn) R⁶からなる群より選択され；

R⁶は出現するごとに独立して、a) H、b) C₁~₆アルキル、c) C₂~₆アルケニル、d) C₂~₆アルキニルからなる群より選択され、

ここでb)~d)のいずれかが、1個または複数のR⁷基で置換されていてもよく；

R⁷は出現するごとに独立して、a) F、b) Cl、c) Br、d) I、e) =NR⁸、f) -CF₃、g) -OR⁸、h) -CN、i) -NO₂、j) -NR⁸R⁸、k) -C(O)R⁸、およびl) -C(O)OR⁸からなる群より選択され；

R⁸は出現するごとに独立して、a) H、b) C₁~₆アルキル、c) C₂~₆アルケニル、d) C₂~₆アルキニルからなる群より選択され、

ここでb)~d)のいずれかが、F、Cl、Br、I、-CF₃、および-OHからなる群より選択される1個または複数の部分で置換されていてもよく；

mは0、1、2、3、または4であり；

nは0、1、2、3、または4であり；かつ

pは出現するごとに独立して、0、1、または2である。

【0134】

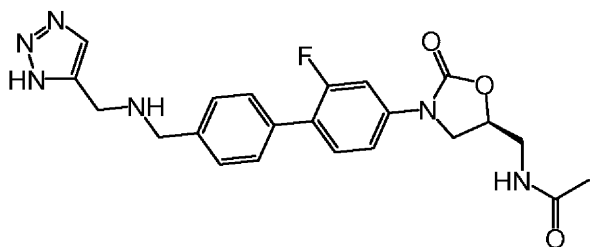
いくつかの態様において、前記化合物は、下記式：

10

20

30

40

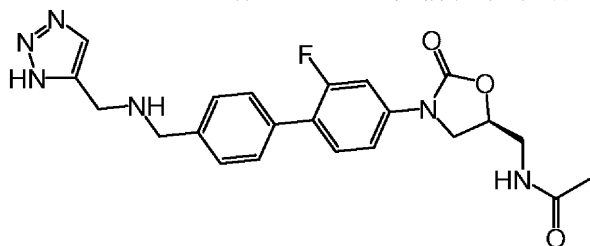


またはその薬学的に許容される互変異性体、塩、エステル、もしくはプロドラッグを有する。

【0135】

10

いくつかの態様において、前記化合物は下記式：

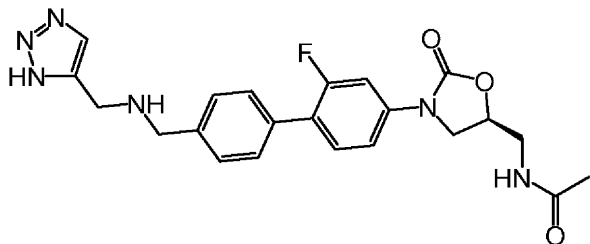


を有し、前記化合物は、酢酸塩、アスコルビン酸塩、安息香酸塩、クエン酸塩、エシル酸塩、エタンジスルホン酸塩、フマル酸塩、塩酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、メシル酸塩、リン酸塩、ピログルタミン酸塩、サリチル酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、およびトシル酸塩からなる群より選択される薬学的に許容される塩である。

20

【0136】

別の局面において、本明細書では、患者においてアクネ菌、ガードネレラ菌、または黄色ブドウ球菌により引き起こされるかまたは媒介される皮膚感染症を処置する、予防する、またはその危険性を低減する方法を開示し、本方法は、薬学的有効量の下記式：



30

を有する化合物、またはその薬学的に許容される互変異性体、塩、エステル、もしくはプロドラッグを投与する段階を含む。

【0137】

いくつかの態様において、前記化合物は、酢酸塩、アスコルビン酸塩、安息香酸塩、クエン酸塩、エシル酸塩、エタンジスルホン酸塩、フマル酸塩、塩酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、メシル酸塩、リン酸塩、ピログルタミン酸塩、サリチル酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、およびトシル酸塩からなる群より選択される薬学的に許容される塩である。

40

【0138】

いくつかの態様において、患者において皮膚感染症が処置される。いくつかの態様において、患者において皮膚感染症が予防される。いくつかの態様において、患者において皮膚感染症の危険性が低減される。

【0139】

いくつかの態様において、皮膚感染症はアクネ菌により引き起こされるかまたは媒介される。いくつかの態様において、皮膚感染症は黄色ブドウ球菌により引き起こされるかまたは媒介される。いくつかの態様において、皮膚感染症はガードネレラ菌により引き起こされるかまたは媒介される。

【0140】

50

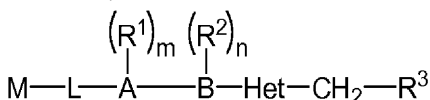
いくつかの態様において、皮膚感染症は、尋常性ざ瘡、酒さ、膿痂疹、外耳道炎、細菌性結膜炎、および細菌性膣症より選択される。いくつかの態様において、皮膚感染症は尋常性ざ瘡である。いくつかの態様において、皮膚感染症は細菌性膣症である。

【0141】

いくつかの態様において、前記化合物、組成物、または医薬は、経口、非経口、または局所投与される。いくつかの態様において、前記化合物、組成物、または医薬は、局所投与される。

【0142】

いくつかの態様において、1つもしくは複数の皮膚科学的に許容される担体と、下記式を有する1つもしくは複数の化合物、またはその薬学的に許容される互変異性体、塩、エステル、もしくはプロドラッグとを含む局所製剤において、前記化合物が投与される：

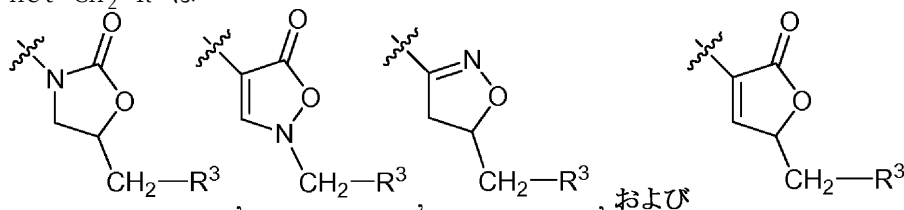


式中、

Aはフェニル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、およびピリダジニルからなる群より選択され；

Bはフェニル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、およびピリダジニルからなる群より選択され；

Het-CH₂-R³は



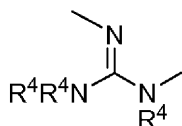
からなる群より選択され；

Mは、a) 飽和、不飽和、または芳香族C₃~₁₄炭素環、ならびにb) 窒素、酸素、および硫黄からなる群より選択される1個または複数のヘテロ原子を含有する飽和、不飽和、または芳香族3~14員複素環からなる群より選択され、

ここで、a)またはb)は1個または複数のR⁵基で置換されていてもよく；

M-Lは、a) M-X、b) M-L¹、c) M-L¹-X、d) M-X-L²、e) M-L¹-X-L²、f) M-X-L¹-X-L²、g) M-L¹-X-L²-X、h) M-X-X-、i) M-L¹-X-X-、j) M-X-X-L²、およびk) M-L¹-X-X-L²からなる群より選択され、ここで

Xは出現するごとに独立して、a) -O-、b) -NR⁴-、c) -N(O)-、d) -N(OR⁴)-、e) -S(O)_p-、f) -SO₂NR⁴-、g) -NR⁴SO₂-、h) -NR⁴-N=、i) =N-NR⁴-、j) -O-N=、k) =N-O-、l) -N=、m) =N-、n) -NR⁴-NR⁴-、o) -NR⁴C(O)O-、p) -OC(O)NR⁴-、q) -NR⁴C(O)NR⁴-、r) -NR⁴C(NR⁴)NR⁴-、およびs)



からなる群より選択され；

L¹は、a) C₁~₆アルキル、b) C₂~₆アルケニル、およびc) C₂~₆アルキニルからなる群より選択され、

ここでa)~c)のいずれかは1個または複数のR⁵基で置換されていてもよく；

L²は、a) C₁~₆アルキル、b) C₂~₆アルケニル、およびc) C₂~₆アルキニルからなる群より選択され、

ここでa)~c)のいずれかは1個または複数のR⁵基で置換されていてもよく；

R¹は出現するごとに独立して、a) F、b) Cl、c) Br、d) I、e) -CF₃、f) -OR⁴、g) -CN、

10

20

30

40

50

h) $-\text{NO}_2$ 、i) $-\text{NR}^4\text{R}^4$ 、j) $-\text{C}(\text{O})\text{R}^4$ 、k) $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$ 、l) $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^4$ 、m) $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^4$ 、n) $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{R}^4$ 、o) $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^4$ 、p) $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$ 、q) $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^4$ 、r) $-\text{C}(\text{S})\text{R}^4$ 、s) $-\text{C}(\text{S})\text{OR}^4$ 、t) $-\text{OC}(\text{S})\text{R}^4$ 、u) $-\text{C}(\text{S})\text{NR}^4\text{R}^4$ 、v) $-\text{NR}^4\text{C}(\text{S})\text{R}^4$ 、w) $-\text{OC}(\text{S})\text{NR}^4\text{R}^4$ 、x) $-\text{NR}^4\text{C}(\text{S})\text{OR}^4$ 、y) $-\text{NR}^4\text{C}(\text{S})\text{NR}^4\text{R}^4$ 、z) $-\text{NR}^4\text{C}(\text{NR}^4)\text{NR}^4\text{R}^4$ 、aa) $-\text{S}(\text{O})_{\text{p}}\text{R}^4$ 、bb) $-\text{SO}_2\text{NR}^4\text{R}^4$ 、および cc) R^4 からなる群より選択され;

R^2 は出現するごとに独立して、a) F、b) Cl、c) Br、d) I、e) $-\text{CF}_3$ 、f) $-\text{OR}^4$ 、g) $-\text{CN}$ 、h) $-\text{NO}_2$ 、i) $-\text{NR}^4\text{R}^4$ 、j) $-\text{C}(\text{O})\text{R}^4$ 、k) $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$ 、l) $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^4$ 、m) $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^4$ 、n) $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{R}^4$ 、o) $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^4$ 、p) $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$ 、q) $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^4$ 、r) $-\text{C}(\text{S})\text{R}^4$ 、s) $-\text{C}(\text{S})\text{OR}^4$ 、t) $-\text{OC}(\text{S})\text{R}^4$ 、u) $-\text{C}(\text{S})\text{NR}^4\text{R}^4$ 、v) $-\text{NR}^4\text{C}(\text{S})\text{R}^4$ 、w) $-\text{OC}(\text{S})\text{NR}^4\text{R}^4$ 、x) $-\text{NR}^4\text{C}(\text{S})\text{OR}^4$ 、y) $-\text{NR}^4\text{C}(\text{S})\text{NR}^4\text{R}^4$ 、z) $-\text{NR}^4\text{C}(\text{NR}^4)\text{NR}^4\text{R}^4$ 、aa) $-\text{S}(\text{O})_{\text{p}}\text{R}^4$ 、bb) $-\text{SO}_2\text{NR}^4\text{R}^4$ 、および cc) R^4 からなる群より選択され;

10

R^3 は、a) $-\text{OR}^4$ 、b) $-\text{NR}^4\text{R}^4$ 、c) $-\text{C}(\text{O})\text{R}^4$ 、d) $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$ 、e) $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^4$ 、f) $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^4$ 、g) $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{R}^4$ 、h) $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^4$ 、i) $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$ 、j) $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^4$ 、k) $-\text{C}(\text{S})\text{R}^4$ 、l) $-\text{C}(\text{S})\text{OR}^4$ 、m) $-\text{OC}(\text{S})\text{R}^4$ 、n) $-\text{C}(\text{S})\text{NR}^4\text{R}^4$ 、o) $-\text{NR}^4\text{C}(\text{S})\text{R}^4$ 、p) $-\text{OC}(\text{S})\text{NR}^4\text{R}^4$ 、q) $-\text{NR}^4\text{C}(\text{S})\text{OR}^4$ 、r) $-\text{NR}^4\text{C}(\text{S})\text{NR}^4\text{R}^4$ 、s) $-\text{NR}^4\text{C}(\text{NR}^4)\text{NR}^4\text{R}^4$ 、t) $-\text{S}(\text{O})_{\text{p}}\text{R}^4$ 、u) $-\text{SO}_2\text{NR}^4\text{R}^4$ 、および v) R^4 からなる群より選択され;

R^4 は出現するごとに独立して、a) H、b) $\text{C}_1 \sim 6$ アルキル、c) $\text{C}_2 \sim 6$ アルケニル、d) $\text{C}_2 \sim 6$ アルキニル、e) $\text{C}_3 \sim 14$ 飽和、不飽和、または芳香族炭素環、f) 窒素、酸素、および硫黄からなる群より選択される1個または複数のヘテロ原子を含む3~14員飽和、不飽和、または芳香族複素環、g) $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_1 \sim 6$ アルキル、h) $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_2 \sim 6$ アルケニル、i) $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_2 \sim 6$ アルキニル、j) $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_3 \sim 14$ 飽和、不飽和、または芳香族炭素環、k) 窒素、酸素、および硫黄からなる群より選択される1個または複数のヘテロ原子を含む $-\text{C}(\text{O})-3 \sim 14$ 員飽和、不飽和、または芳香族複素環、l) $-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{C}_1 \sim 6$ アルキル、m) $-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{C}_2 \sim 6$ アルケニル、n) $-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{C}_2 \sim 6$ アルキニル、o) $-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{C}_3 \sim 14$ 飽和、不飽和、または芳香族炭素環、ならびに p) 窒素、酸素、および硫黄からなる群より選択される1個または複数のヘテロ原子を含む $-\text{C}(\text{O})\text{O}-3 \sim 14$ 員飽和、不飽和、または芳香族複素環からなる群より選択され、

20

ここで b) ~ p) のいずれかは1個または複数の R^5 基で置換されていてもよく;

R^5 は出現するごとに独立して、a) F、b) Cl、c) Br、d) I、e) $=\text{O}$ 、f) $=\text{S}$ 、g) $=\text{NR}^6$ 、h) $=\text{NOR}^6$ 、i) $=\text{N}-\text{NR}^6\text{R}^6$ 、j) $-\text{CF}_3$ 、k) $-\text{OR}^6$ 、l) $-\text{CN}$ 、m) $-\text{NO}_2$ 、n) $-\text{NR}^6\text{R}^6$ 、o) $-\text{C}(\text{O})\text{R}^6$ 、p) $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$ 、q) $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^6$ 、r) $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^6$ 、s) $-\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{R}^6$ 、t) $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^6$ 、u) $-\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$ 、v) $-\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^6$ 、w) $-\text{C}(\text{S})\text{R}^6$ 、x) $-\text{C}(\text{S})\text{OR}^6$ 、y) $-\text{OC}(\text{S})\text{R}^6$ 、z) $-\text{C}(\text{S})\text{NR}^6\text{R}^6$ 、aa) $-\text{NR}^6\text{C}(\text{S})\text{R}^6$ 、bb) $-\text{OC}(\text{S})\text{NR}^6\text{R}^6$ 、cc) $-\text{NR}^6\text{C}(\text{S})\text{OR}^6$ 、dd) $-\text{NR}^6\text{C}(\text{S})\text{NR}^6\text{R}^6$ 、ee) $-\text{NR}^6\text{C}(\text{NR}^6)\text{NR}^6\text{R}^6$ 、ff) $-\text{S}(\text{O})_{\text{p}}\text{R}^6$ 、gg) $-\text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^6$ 、および hh) R^6 からなる群より選択され;

30

R^6 は出現するごとに独立して、a) H、b) $\text{C}_1 \sim 6$ アルキル、c) $\text{C}_2 \sim 6$ アルケニル、d) $\text{C}_2 \sim 6$ アルキニル、e) $\text{C}_3 \sim 14$ 飽和、不飽和、または芳香族炭素環、f) 窒素、酸素、および硫黄からなる群より選択される1個または複数のヘテロ原子を含む3~14員飽和、不飽和、または芳香族複素環、g) $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_1 \sim 6$ アルキル、h) $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_2 \sim 6$ アルケニル、i) $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_2 \sim 6$ アルキニル、j) $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_3 \sim 14$ 飽和、不飽和、または芳香族炭素環、k) 窒素、酸素、および硫黄からなる群より選択される1個または複数のヘテロ原子を含む $-\text{C}(\text{O})-3 \sim 14$ 員飽和、不飽和、または芳香族複素環、l) $-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{C}_1 \sim 6$ アルキル、m) $-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{C}_2 \sim 6$ アルケニル、n) $-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{C}_2 \sim 6$ アルキニル、o) $-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{C}_3 \sim 14$ 飽和、不飽和、または芳香族炭素環、ならびに p) 窒素、酸素、および硫黄からなる群より選択される1個または複数のヘテロ原子を含む $-\text{C}(\text{O})\text{O}-3 \sim 14$ 員飽和、不飽和、または芳香族複素環からなる群より選択され、

40

ここで b) ~ p) のいずれかは1個または複数の R^7 基で置換されていてもよく;

R^7 は出現するごとに独立して、a) F、b) Cl、c) Br、d) I、e) $=\text{O}$ 、f) $=\text{S}$ 、g) $=\text{NR}^8$ 、h) $=\text{NOR}^8$ 、i) $=\text{N}-\text{NR}^8\text{R}^8$ 、j) $-\text{CF}_3$ 、k) $-\text{OR}^8$ 、l) $-\text{CN}$ 、m) $-\text{NO}_2$ 、n) $-\text{NR}^8\text{R}^8$ 、o) $-\text{C}(\text{O})\text{R}^8$ 、p) $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^8$ 、q) $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^8$ 、r) $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^8$ 、s) $-\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{R}^8$ 、t) $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^8$ 、u) $-\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{OR}^8$ 、v) $-\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^8$ 、w) $-\text{C}(\text{S})\text{R}^8$ 、x) $-\text{C}(\text{S})\text{OR}^8$ 、y) $-\text{OC}(\text{S})\text{R}^8$ 、z) $-\text{C}(\text{S})\text{NR}^8\text{R}^8$ 、aa) $-\text{NR}^8\text{C}(\text{S})\text{R}^8$ 、bb) $-\text{OC}(\text{S})\text{NR}^8\text{R}^8$ 、cc) $-\text{NR}^8\text{C}(\text{S})\text{OR}^8$ 、dd) $-\text{NR}^8\text{C}(\text{S})\text{NR}^8\text{R}^8$ 、ee) $-\text{NR}^8\text{C}(\text{NR}^8)\text{NR}^8\text{R}^8$ 、ff) $-\text{S}(\text{O})_{\text{p}}\text{R}^8$ 、gg) $-\text{SO}_2\text{NR}^8\text{R}^8$ 、hh) $\text{C}_1 \sim 6$ アルキル、ii) $\text{C}_2 \sim 6$ アルケニル、jj) $\text{C}_2 \sim 6$ アルキニル、

50

C₂～₆アルキニル、kk) C₃～₁₄飽和、不飽和、または芳香族炭素環、ならびにll) 窒素、酸素、および硫黄からなる群より選択される1個または複数のヘテロ原子を含む3～14員飽和、不飽和、または芳香族複素環からなる群より選択され、

ここでhh)～ll)のいずれかは、R⁸、F、Cl、Br、I、-CF₃、-OR⁸、-SR⁸、-CN、-NO₂、-NR⁸R⁸、-C(O)R⁸、-C(O)OR⁸、-OC(O)R⁸、-C(O)NR⁸R⁸、-NR⁸C(O)R⁸、-OC(O)NR⁸R⁸、-NR⁸C(O)OR⁸、-NR⁸C(O)NR⁸R⁸、-C(S)R⁸、-C(S)OR⁸、-OC(S)R⁸、-C(S)NR⁸R⁸、-NR⁸C(S)R⁸、-OC(S)NR⁸R⁸、-NR⁸C(S)OR⁸、-NR⁸C(S)NR⁸R⁸、-NR⁸C(NR⁸)NR⁸R⁸、-SO₂NR⁸R⁸、および-S(O)_pR⁸からなる群より選択される1個または複数の部分で置換されていてもよく；

R⁸は出現するごとに独立して、a) H、b) C₁～₆アルキル、c) C₂～₆アルケニル、d) C₂～₆アルキニル、e) C₃～₁₄飽和、不飽和、または芳香族炭素環、f) 窒素、酸素、および硫黄からなる群より選択される1個または複数のヘテロ原子を含む3～14員飽和、不飽和、または芳香族複素環、g) -C(O)-C₁～₆アルキル、h) -C(O)-C₂～₆アルケニル、i) -C(O)-C₂～₆アルキニル、j) -C(O)-C₃～₁₄飽和、不飽和、または芳香族炭素環、k) 窒素、酸素、および硫黄からなる群より選択される1個または複数のヘテロ原子を含む-C(O)-3～14員飽和、不飽和、または芳香族複素環、l) -C(O)O-C₁～₆アルキル、m) -C(O)O-C₂～₆アルケニル、n) -C(O)O-C₂～₆アルキニル、o) -C(O)O-C₃～₁₄飽和、不飽和、または芳香族炭素環、ならびにp) 窒素、酸素、および硫黄からなる群より選択される1個または複数のヘテロ原子を含む-C(O)O-3～14員飽和、不飽和、または芳香族複素環からなる群より選択され、

ここでb)～p)のいずれかは、F、Cl、Br、I、-CF₃、-OH、-OCH₃、-SH、-SCH₃、-CN、-NO₂、-NH₂、-NHCH₃、-N(CH₃)₂、-C(O)CH₃、-C(O)OCH₃、-C(O)NH₂、-NHC(O)CH₃、-SO₂NH₂、-SO₂NHCH₃、-SO₂N(CH₃)₂、および-S(O)_pCH₃からなる群より選択される1個または複数の部分で置換されていてもよく；

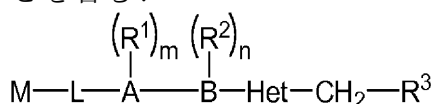
mは出現するごとに独立して、0、1、2、3、または4であり；

nは出現するごとに独立して、0、1、2、3、または4であり；かつ

pは出現するごとに独立して、0、1、または2である。

【0143】

別の局面において、本明細書では、患者においてアクネ菌、ガードネレラ菌、または黄色ブドウ球菌により引き起こされるかまたは媒介される皮膚感染症を処置する、予防する、またはその危険性を低減することにおける使用のための局所製剤を開示し、該製剤は、1つもしくは複数の皮膚科学的に許容される担体と、下記式を有する1つもしくは複数の化合物、またはその薬学的に許容される互変異性体、塩、エステル、もしくはプロドラッグとを含む：

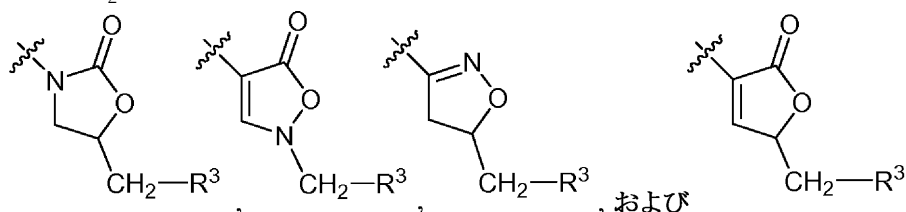


式中、

Aはフェニル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、およびピリダジニルからなる群より選択され；

Bはフェニル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、およびピリダジニルからなる群より選択され；

Het-CH₂-R³は



からなる群より選択され；

Mは、a) 飽和、不飽和、または芳香族C₃～₁₄炭素環、ならびにb) 窒素、酸素、および硫黄からなる群より選択される1個または複数のヘテロ原子を含有する飽和、不飽和、また

10

20

30

40

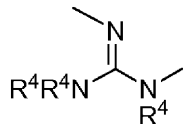
50

は芳香族3～14員複素環からなる群より選択され、

ここで、a)またはb)は1個または複数の R^5 基で置換されていてもよく；

M-Lは、a) M-X、b) M-L¹、c) M-L¹-X、d) M-X-L²、e) M-L¹-X-L²、f) M-X-L¹-X-L²、g) M-L¹-X-L²-X、h) M-X-X-、i) M-L¹-X-X-、j) M-X-X-L²、およびk) M-L¹-X-X-L²からなる群より選択され、ここで

Xは出現するごとに独立して、a) -O-、b) -NR⁴-、c) -N(O)-、d) -N(OR⁴)-、e) -S(O)_p-、f) -SO₂NR⁴-、g) -NR⁴SO₂-、h) -NR⁴-N=、i) =N-NR⁴-、j) -O-N=、k) =N-O-、l) -N=、m) =N-、n) -NR⁴-NR⁴-、o) -NR⁴C(O)O-、p) -OC(O)NR⁴-、q) -NR⁴C(O)NR⁴-、r) -NR⁴C(NR⁴)NR⁴-、およびs)



10

からなる群より選択され；

L¹は、a) C₁～₆アルキル、b) C₂～₆アルケニル、およびc) C₂～₆アルキニルからなる群より選択され、

ここでa)～c)のいずれかは1個または複数の R^5 基で置換されていてもよく；

L²は、a) C₁～₆アルキル、b) C₂～₆アルケニル、およびc) C₂～₆アルキニルからなる群より選択され、

ここでa)～c)のいずれかは1個または複数の R^5 基で置換されていてもよく；

20

R¹は出現するごとに独立して、a) F、b) Cl、c) Br、d) I、e) -CF₃、f) -OR⁴、g) -CN、h) -NO₂、i) -NR⁴R⁴、j) -C(O)R⁴、k) -C(O)OR⁴、l) -OC(O)R⁴、m) -C(O)NR⁴R⁴、n) -NR⁴C(O)R⁴、o) -OC(O)NR⁴R⁴、p) -NR⁴C(O)OR⁴、q) -NR⁴C(O)NR⁴R⁴、r) -C(S)R⁴、s) -C(S)OR⁴、t) -OC(S)R⁴、u) -C(S)NR⁴R⁴、v) -NR⁴C(S)R⁴、w) -OC(S)NR⁴R⁴、x) -NR⁴C(S)OR⁴、y) -NR⁴C(S)NR⁴R⁴、z) -NR⁴C(NR⁴)NR⁴R⁴、aa) -S(O)_pR⁴、bb) -SO₂NR⁴R⁴、およびcc) R⁴からなる群より選択され；

R²は出現するごとに独立して、a) F、b) Cl、c) Br、d) I、e) -CF₃、f) -OR⁴、g) -CN、h) -NO₂、i) -NR⁴R⁴、j) -C(O)R⁴、k) -C(O)OR⁴、l) -OC(O)R⁴、m) -C(O)NR⁴R⁴、n) -NR⁴C(O)R⁴、o) -OC(O)NR⁴R⁴、p) -NR⁴C(O)OR⁴、q) -NR⁴C(O)NR⁴R⁴、r) -C(S)R⁴、s) -C(S)OR⁴、t) -OC(S)R⁴、u) -C(S)NR⁴R⁴、v) -NR⁴C(S)R⁴、w) -OC(S)NR⁴R⁴、x) -NR⁴C(S)OR⁴、y) -NR⁴C(S)NR⁴R⁴、z) -NR⁴C(NR⁴)NR⁴R⁴、aa) -S(O)_pR⁴、bb) -SO₂NR⁴R⁴、およびcc) R⁴からなる群より選択され；

30

R³は、a) -OR⁴、b) -NR⁴R⁴、c) -C(O)R⁴、d) -C(O)OR⁴、e) -OC(O)R⁴、f) -C(O)NR⁴R⁴、g) -NR⁴C(O)R⁴、h) -OC(O)NR⁴R⁴、i) -NR⁴C(O)OR⁴、j) -NR⁴C(O)NR⁴R⁴、k) -C(S)R⁴、l) -C(S)OR⁴、m) -OC(S)R⁴、n) -C(S)NR⁴R⁴、o) -NR⁴C(S)R⁴、p) -OC(S)NR⁴R⁴、q) -NR⁴C(S)OR⁴、r) -NR⁴C(S)NR⁴R⁴、s) -NR⁴C(NR⁴)NR⁴R⁴、t) -S(O)_pR⁴、u) -SO₂NR⁴R⁴、およびv) R⁴からなる群より選択され；

R⁴は出現するごとに独立して、a) H、b) C₁～₆アルキル、c) C₂～₆アルケニル、d) C₂～₆アルキニル、e) C₃～₁₄飽和、不飽和、または芳香族炭素環、f) 窒素、酸素、および硫黄からなる群より選択される1個または複数のヘテロ原子を含む3～14員飽和、不飽和、または芳香族複素環、g) -C(O)-C₁～₆アルキル、h) -C(O)-C₂～₆アルケニル、i) -C(O)-C₂～₆アルキニル、j) -C(O)-C₃～₁₄飽和、不飽和、または芳香族炭素環、k) 窒素、酸素、および硫黄からなる群より選択される1個または複数のヘテロ原子を含む-C(O)-3～14員飽和、不飽和、または芳香族複素環、l) -C(O)O-C₁～₆アルキル、m) -C(O)O-C₂～₆アルケニル、n) -C(O)O-C₂～₆アルキニル、o) -C(O)O-C₃～₁₄飽和、不飽和、または芳香族炭素環、ならびにp) 窒素、酸素、および硫黄からなる群より選択される1個または複数のヘテロ原子を含む-C(O)O-3～14員飽和、不飽和、または芳香族複素環からなる群より選択され、

40

ここでb)～p)のいずれかは1個または複数の R^5 基で置換されていてもよく；

R⁵は出現するごとに独立して、a) F、b) Cl、c) Br、d) I、e) =O、f) =S、g) =NR⁶、h) =NOR⁶、i) =N-NR⁶R⁶、j) -CF₃、k) -OR⁶、l) -CN、m) -NO₂、n) -NR⁶R⁶、o) -C(O)R⁶、p)

50

-C(O)OR⁶、q) -OC(O)R⁶、r) -C(O)NR⁶R⁶、s) -NR⁶C(O)R⁶、t) -OC(O)NR⁶R⁶、u) -NR⁶C(O)OR⁶、v) -NR⁶C(O)NR⁶R⁶、w) -C(S)R⁶、x) -C(S)OR⁶、y) -OC(S)R⁶、z) -C(S)NR⁶R⁶、aa) -NR⁶C(S)R⁶、bb) -OC(S)NR⁶R⁶、cc) -NR⁶C(S)OR⁶、dd) -NR⁶C(S)NR⁶R⁶、ee) -NR⁶C(NR⁶)NR⁶R⁶、ff) -S(O)_pR⁶、gg) -SO₂NR⁶R⁶、およびhh) R⁶からなる群より選択され;

R⁶は出現するごとに独立して、a) H、b) C₁~₆アルキル、c) C₂~₆アルケニル、d) C₂~₆アルキニル、e) C₃~₁₄飽和、不飽和、または芳香族炭素環、f) 窒素、酸素、および硫黄からなる群より選択される1個または複数のヘテロ原子を含む3~14員飽和、不飽和、または芳香族複素環、g) -C(O)-C₁~₆アルキル、h) -C(O)-C₂~₆アルケニル、i) -C(O)-C₂~₆アルキニル、j) -C(O)-C₃~₁₄飽和、不飽和、または芳香族炭素環、k) 窒素、酸素、および硫黄からなる群より選択される1個または複数のヘテロ原子を含む-C(O)-3~14員飽和、不飽和、または芳香族複素環、l) -C(O)O-C₁~₆アルキル、m) -C(O)O-C₂~₆アルケニル、n) -C(O)O-C₂~₆アルキニル、o) -C(O)O-C₃~₁₄飽和、不飽和、または芳香族炭素環、ならびにp) 窒素、酸素、および硫黄からなる群より選択される1個または複数のヘテロ原子を含む-C(O)O-3~14員飽和、不飽和、または芳香族複素環からなる群より選択され、

10

ここでb)~p)のいずれかは1個または複数のR⁷基で置換されていてもよく;

R⁷は出現するごとに独立して、a) F、b) Cl、c) Br、d) I、e) =O、f) =S、g) =NR⁸、h) =NOR⁸、i) =N-NR⁸R⁸、j) -CF₃、k) -OR⁸、l) -CN、m) -NO₂、n) -NR⁸R⁸、o) -C(O)R⁸、p) -C(O)OR⁸、q) -OC(O)R⁸、r) -C(O)NR⁸R⁸、s) -NR⁸C(O)R⁸、t) -OC(O)NR⁸R⁸、u) -NR⁸C(O)OR⁸、v) -NR⁸C(O)NR⁸R⁸、w) -C(S)R⁸、x) -C(S)OR⁸、y) -OC(S)R⁸、z) -C(S)NR⁸R⁸、aa) -NR⁸C(S)R⁸、bb) -OC(S)NR⁸R⁸、cc) -NR⁸C(S)OR⁸、dd) -NR⁸C(S)NR⁸R⁸、ee) -NR⁸C(NR⁸)NR⁸R⁸、ff) -S(O)_pR⁸、gg) -SO₂NR⁸R⁸、hh) C₁~₆アルキル、ii) C₂~₆アルケニル、jj) C₂~₆アルキニル、kk) C₃~₁₄飽和、不飽和、または芳香族炭素環、ならびにll) 窒素、酸素、および硫黄からなる群より選択される1個または複数のヘテロ原子を含む3~14員飽和、不飽和、または芳香族複素環からなる群より選択され、

20

ここでhh)~ll)のいずれかは、R⁸、F、Cl、Br、I、-CF₃、-OR⁸、-SR⁸、-CN、-NO₂、-NR⁸R⁸、-C(O)R⁸、-C(O)OR⁸、-OC(O)R⁸、-C(O)NR⁸R⁸、-NR⁸C(O)R⁸、-OC(O)NR⁸R⁸、-NR⁸C(O)OR⁸、-NR⁸C(O)NR⁸R⁸、-C(S)R⁸、-C(S)OR⁸、-OC(S)R⁸、-C(S)NR⁸R⁸、-NR⁸C(S)R⁸、-OC(S)NR⁸R⁸、-NR⁸C(S)OR⁸、-NR⁸C(S)NR⁸R⁸、-NR⁸C(NR⁸)NR⁸R⁸、-SO₂NR⁸R⁸、および-S(O)_pR⁸からなる群より選択される1個または複数の部分で置換されていてもよく;

R⁸は出現するごとに独立して、a) H、b) C₁~₆アルキル、c) C₂~₆アルケニル、d) C₂~₆アルキニル、e) C₃~₁₄飽和、不飽和、または芳香族炭素環、f) 窒素、酸素、および硫黄からなる群より選択される1個または複数のヘテロ原子を含む3~14員飽和、不飽和、または芳香族複素環、g) -C(O)-C₁~₆アルキル、h) -C(O)-C₂~₆アルケニル、i) -C(O)-C₂~₆アルキニル、j) -C(O)-C₃~₁₄飽和、不飽和、または芳香族炭素環、k) 窒素、酸素、および硫黄からなる群より選択される1個または複数のヘテロ原子を含む-C(O)-3~14員飽和、不飽和、または芳香族複素環、l) -C(O)O-C₁~₆アルキル、m) -C(O)O-C₂~₆アルケニル、n) -C(O)O-C₂~₆アルキニル、o) -C(O)O-C₃~₁₄飽和、不飽和、または芳香族炭素環、ならびにp) 窒素、酸素、および硫黄からなる群より選択される1個または複数のヘテロ原子を含む-C(O)O-3~14員飽和、不飽和、または芳香族複素環からなる群より選択され、

30

ここでb)~p)のいずれかは、F、Cl、Br、I、-CF₃、-OH、-OCH₃、-SH、-SCH₃、-CN、-NO₂、-NH₂、-NHCH₃、-N(CH₃)₂、-C(O)CH₃、-C(O)OCH₃、-C(O)NH₂、-NHC(O)CH₃、-SO₂NH₂、-SO₂NHCH₃、-SO₂N(CH₃)₂、および-S(O)_pCH₃からなる群より選択される1個または複数の部分で置換されていてもよく;

40

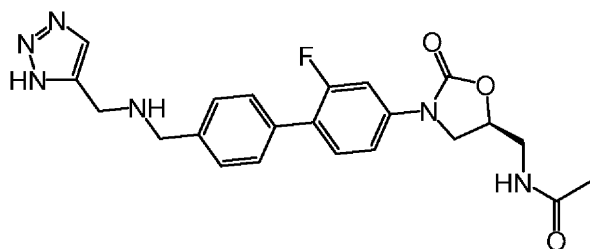
mは出現するごとに独立して、0、1、2、3、または4であり;

nは出現するごとに独立して、0、1、2、3、または4であり;かつ

pは出現するごとに独立して、0、1、または2である。

【0144】

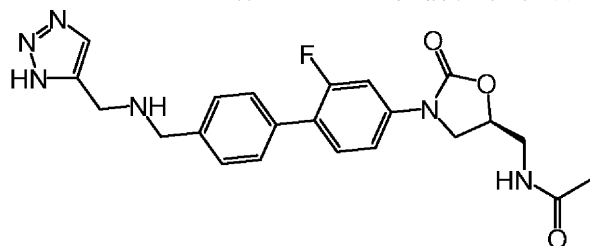
いくつかの態様において、前記化合物は下記式:



またはその薬学的に許容される互変異性体、塩、エステル、もしくはプロドラッグを有する。

【 0 1 4 5 】

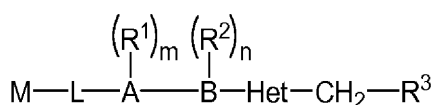
いくつかの態様において、前記化合物は下記式：



を有し、前記化合物は、酢酸塩、アスコルビン酸塩、安息香酸塩、クエン酸塩、エシル酸塩、エタングスルホン酸塩、フマル酸塩、塩酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、メシル酸塩、リン酸塩、ピログルタミン酸塩、サリチル酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、およびトシル酸塩からなる群より選択される薬学的に許容される塩である。

【 0 1 4 6 】

別の局面において、本明細書では、患者においてアクネ菌、ガードネレラ菌、または黄色ブドウ球菌により引き起こされるかまたは媒介される皮膚感染症を処置する、予防する、またはその危険性を低減することにおける使用のための局所製剤を開示し、該製剤は、1つもしくは複数の皮膚科学的に許容される担体と、下記式を有する1つもしくは複数の化合物、またはその薬学的に許容される互変異性体、塩、エステル、もしくはプロドラッグとを含む：

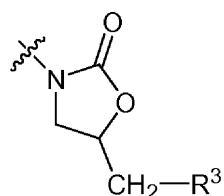


式中、

Aはフェニルであり:

Bはフェニルであり；

Het-CH₂-R³ は



であり；

Mは、1個または複数のR⁵基で置換されていてもよい1個または複数の窒素ヘテロ原子を含有する5員不飽和複素環であり、該複素環が窒素原子のみを含有し；

M-LはM-L¹-X-L²であり、ここで

Xは出現するごとに独立して、a) $-\text{NR}^4-$ 、b) $-\text{SO}_2\text{NR}^4-$ からなる群より選択され、

L¹は、a) C₁～₆アルキル、b) C₂～₆アルケニル、およびc) C₂～₆アルキニルからなる群より選択され、

ここでa)～c)のいずれかは、1個または複数の R^5 基で置換されていてもよく；かつ

L^2 は、a) $C_1 \sim_6$ アルキル、b) $C_2 \sim_6$ アルケニル、およびc) $C_2 \sim_6$ アルキニルからなる群

より選択され、

ここでa)～c)のいずれかは、1個または複数の R^5 基で置換されていてもよく；

R^1 は出現するごとに独立して、a) F、b) Cl、c) Br、d)からなる群より選択され；

R^2 は出現するごとに独立して、a) F、b) Cl、c) Br、d)からなる群より選択され；

R^3 は $-NR^4C(O)R^4$ であり；

R^4 は出現するごとに独立して、a) H、b) $C_1 \sim 6$ アルキルからなる群より選択され；

R^5 は出現するごとに独立して、a) F、b) Cl、c) Br、d) I、e) $=O$ 、f) $=S$ 、g) $-CF_3$ 、h) $-CN$ 、i) $-NO_2$ 、j) $-NR^6R^6$ 、k) $-C(O)R^6$ 、l) $-C(O)NR^6R^6$ 、m) $-S(O)_pR^6$ 、およびn) R^6 からなる群より選択され；

R^6 は出現するごとに独立してa) H、b) $C_1 \sim 6$ アルキル、c) $C_2 \sim 6$ アルケニル、d) $C_2 \sim 6$ アルキニルからなる群より選択され、 10

ここでb)～d)のいずれかは1個または複数の R^7 基で置換されていてもよく；

R^7 は出現するごとに独立して、a) F、b) Cl、c) Br、d) I、e) $=NR^8$ 、f) $-CF_3$ 、g) $-OR^8$ 、h) $-CN$ 、i) $-NO_2$ 、j) $-NR^8R^8$ 、k) $-C(O)R^8$ 、およびl) $-C(O)OR^8$ からなる群より選択され；

R^8 は出現するごとに独立して、a) H、b) $C_1 \sim 6$ アルキル、c) $C_2 \sim 6$ アルケニル、d) $C_2 \sim 6$ アルキニルからなる群より選択され、

ここでb)～d)のいずれかは、F、Cl、Br、I、 $-CF_3$ 、および $-OH$ からなる群より選択される1個または複数の部分で置換されていてもよく；

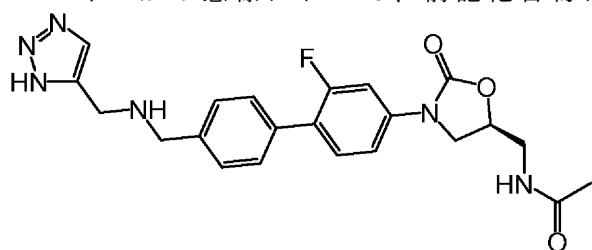
mは0、1、2、3、または4であり； 20

nは0、1、2、3、または4であり；かつ

pは出現するごとに独立して、0、1、または2である。

【0147】

いくつかの態様において、前記化合物は下記式：

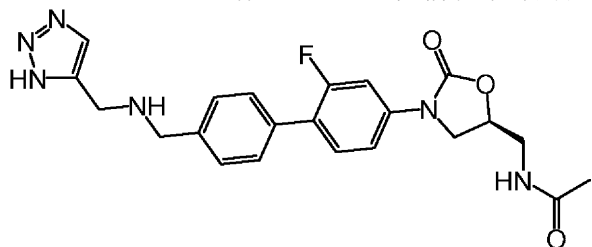


30

またはその薬学的に許容される互変異性体、塩、エステル、もしくはプロドラッグを有する。

【0148】

いくつかの態様において、前記化合物は下記式：



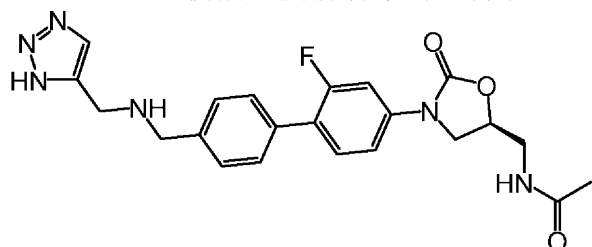
40

を有し、前記化合物は、酢酸塩、アスコルビン酸塩、安息香酸塩、クエン酸塩、エシル酸塩、エタンジスルホン酸塩、フマル酸塩、塩酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、メシル酸塩、リン酸塩、ピログルタミン酸塩、サリチル酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、およびトシル酸塩からなる群より選択される薬学的に許容される塩である。

【0149】

別の局面において、本明細書では、患者においてアクネ菌、ガードネレラ菌、または黄色ブドウ球菌により引き起こされるかまたは媒介される皮膚感染症を処置する、予防する、またはその危険性を低減することにおける使用のための局所製剤を開示し、該製剤は、 50

1つもしくは複数の皮膚科学的に許容される担体と、下記式：



を有する化合物、またはその薬学的に許容される互変異性体、塩、エステル、もしくはプロドラッグとを含む。

10

【0150】

いくつかの態様において、前記化合物は、酢酸塩、アスコルビン酸塩、安息香酸塩、クエン酸塩、エシル酸塩、エタンジスルホン酸塩、フマル酸塩、塩酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、メシル酸塩、リン酸塩、ピログルタミン酸塩、サリチル酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、およびトシル酸塩からなる群より選択される薬学的に許容される塩である。

【0151】

いくつかの態様において、本明細書では、本明細書に開示の局所製剤を薬学的有効量で投与する段階を含む、患者においてアクネ菌、 gardoneラ菌、または黄色ブドウ球菌により引き起こされるかまたは媒介される皮膚感染症を処置する、予防する、またはその危険性を低減する方法を開示する。

20

【0152】

いくつかの態様において、本方法は、患者においてアクネ菌、 gardoneラ菌、または黄色ブドウ球菌により引き起こされるかまたは媒介される皮膚感染症を処置する方法である。いくつかの態様において、本方法は、患者においてアクネ菌、 gardoneラ菌、または黄色ブドウ球菌により引き起こされるかまたは媒介される皮膚感染症を予防する方法である。いくつかの態様において、本方法は、患者においてアクネ菌、 gardoneラ菌、または黄色ブドウ球菌により引き起こされるかまたは媒介される皮膚感染症の危険性を低減する方法である。

【0153】

いくつかの態様において、皮膚感染症はアクネ菌により引き起こされるかまたは媒介される。いくつかの態様において、皮膚感染症は黄色ブドウ球菌により引き起こされるかまたは媒介される。いくつかの態様において、皮膚感染症は gardoneラ菌により引き起こされるかまたは媒介される。

30

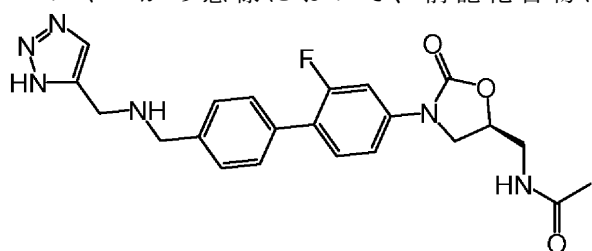
【0154】

いくつかの態様において、皮膚感染症は、尋常性ざ瘡、酒さ、膿痂疹、外耳道炎、細菌性結膜炎、および細菌性膣症より選択される。いくつかの態様において、皮膚感染症は尋常性ざ瘡である。いくつかの態様において、皮膚感染症は細菌性膣症である。

【0155】

いくつかの態様において、前記化合物は下記式：

40

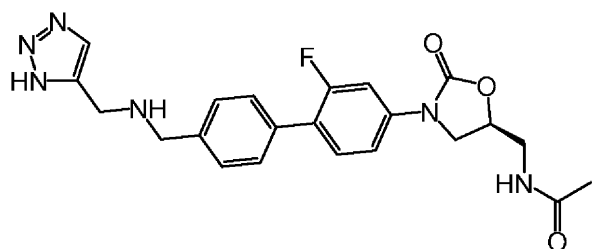


またはその薬学的に許容される互変異性体、塩、エステル、もしくはプロドラッグを有する。

【0156】

いくつかの態様において、前記化合物は下記式：

50

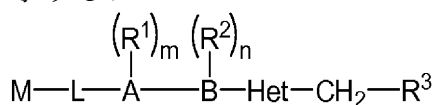


を有し、前記化合物は、酢酸塩、アスコルビン酸塩、安息香酸塩、クエン酸塩、エシル酸塩、エタンジスルホン酸塩、フマル酸塩、塩酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、メシル酸塩、リン酸塩、ピログルタミン酸塩、サリチル酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、およびトシル酸塩からなる群より選択される薬学的に許容される塩である。

10

【0157】

別の局面において、本明細書では、患者においてアクネ菌、ガードネレラ菌、または黄色ブドウ球菌により引き起こされるかまたは媒介される皮膚感染症を処置する、予防する、またはその危険性を低減するための医薬の製造における、下記式を有する化合物、またはその薬学的に許容される互変異性体、塩、エステル、もしくはプロドラッグの使用を開示する：



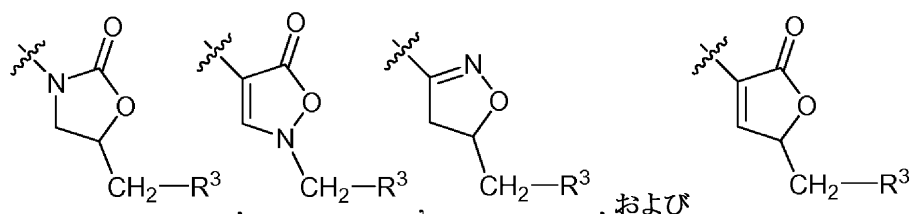
20

式中、

Aはフェニル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、およびピリダジニルからなる群より選択され；

Bはフェニル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、およびピリダジニルからなる群より選択され；

Het-CH₂-R³は



30

からなる群より選択され；

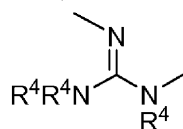
Mは、a) 飽和、不飽和、または芳香族C₃~₁₄炭素環、ならびにb) 窒素、酸素、および硫黄からなる群より選択される1個または複数のヘテロ原子を含有する飽和、不飽和、または芳香族3~14員複素環からなる群より選択され、

ここで、a) またはb) は1個または複数のR⁵基で置換されていてもよく；

M-Lは、a) M-X、b) M-L¹、c) M-L¹-X、d) M-X-L²、e) M-L¹-X-L²、f) M-X-L¹-X-L²、g) M-L¹-X-L²-X、h) M-X-X-、i) M-L¹-X-X-、j) M-X-X-L²、およびk) M-L¹-X-X-L²からなる群より選択され、ここで

40

Xは出現するごとに独立して、a) -O-、b) -NR⁴-、c) -N(O)-、d) -N(OR⁴)-、e) -S(O)_p-、f) -SO₂NR⁴-、g) -NR⁴SO₂-、h) -NR⁴-N=、i) =N-NR⁴-、j) -O-N=、k) =N-O-、l) -N=、m) =N-、n) -NR⁴-NR⁴-、o) -NR⁴C(O)O-、p) -OC(O)NR⁴-、q) -NR⁴C(O)NR⁴-、r) -NR⁴C(NR⁴)NR⁴-、およびs)



からなる群より選択され；

L¹は、a) C₁~₆アルキル、b) C₂~₆アルケニル、およびc) C₂~₆アルキニルからなる群

50

より選択され、

ここでa)～c)のいずれかは1個または複数のR⁵基で置換されていてもよく；

L²は、a) C₁～₆アルキル、b) C₂～₆アルケニル、およびc) C₂～₆アルキニルからなる群より選択され、

ここでa)～c)のいずれかは1個または複数のR⁵基で置換されていてもよく；

R¹は出現するごとに独立して、a) F、b) Cl、c) Br、d) I、e) -CF₃、f) -OR⁴、g) -CN、h) -NO₂、i) -NR⁴R⁴、j) -C(O)R⁴、k) -C(O)OR⁴、l) -OC(O)R⁴、m) -C(O)NR⁴R⁴、n) -NR⁴C(O)R⁴、o) -OC(O)NR⁴R⁴、p) -NR⁴C(O)OR⁴、q) -NR⁴C(O)NR⁴R⁴、r) -C(S)R⁴、s) -C(S)OR⁴、t) -OC(S)R⁴、u) -C(S)NR⁴R⁴、v) -NR⁴C(S)R⁴、w) -OC(S)NR⁴R⁴、x) -NR⁴C(S)OR⁴、y) -NR⁴C(S)NR⁴R⁴、z) -NR⁴C(NR⁴)NR⁴R⁴、aa) -S(O)_pR⁴、bb) -SO₂NR⁴R⁴、およびcc) R⁴からなる群より選択され、

10

R²は出現するごとに独立して、a) F、b) Cl、c) Br、d) I、e) -CF₃、f) -OR⁴、g) -CN、h) -NO₂、i) -NR⁴R⁴、j) -C(O)R⁴、k) -C(O)OR⁴、l) -OC(O)R⁴、m) -C(O)NR⁴R⁴、n) -NR⁴C(O)R⁴、o) -OC(O)NR⁴R⁴、p) -NR⁴C(O)OR⁴、q) -NR⁴C(O)NR⁴R⁴、r) -C(S)R⁴、s) -C(S)OR⁴、t) -OC(S)R⁴、u) -C(S)NR⁴R⁴、v) -NR⁴C(S)R⁴、w) -OC(S)NR⁴R⁴、x) -NR⁴C(S)OR⁴、y) -NR⁴C(S)NR⁴R⁴、z) -NR⁴C(NR⁴)NR⁴R⁴、aa) -S(O)_pR⁴、bb) -SO₂NR⁴R⁴、およびcc) R⁴からなる群より選択され、

R³は、a) -OR⁴、b) -NR⁴R⁴、c) -C(O)R⁴、d) -C(O)OR⁴、e) -OC(O)R⁴、f) -C(O)NR⁴R⁴、g) -NR⁴C(O)R⁴、h) -OC(O)NR⁴R⁴、i) -NR⁴C(O)OR⁴、j) -NR⁴C(O)NR⁴R⁴、k) -C(S)R⁴、l) -C(S)OR⁴、m) -OC(S)R⁴、n) -C(S)NR⁴R⁴、o) -NR⁴C(S)R⁴、p) -OC(S)NR⁴R⁴、q) -NR⁴C(S)OR⁴、r) -NR⁴C(S)NR⁴R⁴、s) -NR⁴C(NR⁴)NR⁴R⁴、t) -S(O)_pR⁴、u) -SO₂NR⁴R⁴、およびv) R⁴からなる群より選択され、

20

R⁴は出現するごとに独立して、a) H、b) C₁～₆アルキル、c) C₂～₆アルケニル、d) C₂～₆アルキニル、e) C₃～₁₄飽和、不飽和、または芳香族炭素環、f) 窒素、酸素、および硫黄からなる群より選択される1個または複数のヘテロ原子を含む3～14員飽和、不飽和、または芳香族複素環、g) -C(O)-C₁～₆アルキル、h) -C(O)-C₂～₆アルケニル、i) -C(O)-C₂～₆アルキニル、j) -C(O)-C₃～₁₄飽和、不飽和、または芳香族炭素環、k) 窒素、酸素、および硫黄からなる群より選択される1個または複数のヘテロ原子を含む-C(O)-3～14員飽和、不飽和、または芳香族複素環、l) -C(O)O-C₁～₆アルキル、m) -C(O)O-C₂～₆アルケニル、n) -C(O)O-C₂～₆アルキニル、o) -C(O)O-C₃～₁₄飽和、不飽和、または芳香族炭素環、ならびにp) 窒素、酸素、および硫黄からなる群より選択される1個または複数のヘテロ原子を含む-C(O)O-3～14員飽和、不飽和、または芳香族複素環からなる群より選択され、

30

ここでb)～p)のいずれかは1個または複数のR⁵基で置換されていてもよく；

R⁵は出現するごとに独立して、a) F、b) Cl、c) Br、d) I、e) =O、f) =S、g) =NR⁶、h) =NOR⁶、i) =N-NR⁶R⁶、j) -CF₃、k) -OR⁶、l) -CN、m) -NO₂、n) -NR⁶R⁶、o) -C(O)R⁶、p) -C(O)OR⁶、q) -OC(O)R⁶、r) -C(O)NR⁶R⁶、s) -NR⁶C(O)R⁶、t) -OC(O)NR⁶R⁶、u) -NR⁶C(O)OR⁶、v) -NR⁶C(O)NR⁶R⁶、w) -C(S)R⁶、x) -C(S)OR⁶、y) -OC(S)R⁶、z) -C(S)NR⁶R⁶、aa) -NR⁶C(S)R⁶、bb) -OC(S)NR⁶R⁶、cc) -NR⁶C(S)OR⁶、dd) -NR⁶C(S)NR⁶R⁶、ee) -NR⁶C(NR⁶)NR⁶R⁶、ff) -S(O)_pR⁶、gg) -SO₂NR⁶R⁶、およびhh) R⁶からなる群より選択され、

R⁶は出現するごとに独立して、a) H、b) C₁～₆アルキル、c) C₂～₆アルケニル、d) C₂～₆アルキニル、e) C₃～₁₄飽和、不飽和、または芳香族炭素環、f) 窒素、酸素、および硫黄からなる群より選択される1個または複数のヘテロ原子を含む3～14員飽和、不飽和、または芳香族複素環、g) -C(O)-C₁～₆アルキル、h) -C(O)-C₂～₆アルケニル、i) -C(O)-C₂～₆アルキニル、j) -C(O)-C₃～₁₄飽和、不飽和、または芳香族炭素環、k) 窒素、酸素、および硫黄からなる群より選択される1個または複数のヘテロ原子を含む-C(O)-3～14員飽和、不飽和、または芳香族複素環、l) -C(O)O-C₁～₆アルキル、m) -C(O)O-C₂～₆アルケニル、n) -C(O)O-C₂～₆アルキニル、o) -C(O)O-C₃～₁₄飽和、不飽和、または芳香族炭素環、ならびにp) 窒素、酸素、および硫黄からなる群より選択される1個または複数のヘテロ原子を含む-C(O)O-3～14員飽和、不飽和、または芳香族複素環からなる群より選択され、

40

ここでb)～p)のいずれかは1個または複数のR⁷基で置換されていてもよく；

50

R^7 は出現するごとに独立して、a) F、b) Cl、c) Br、d) I、e) =O、f) =S、g) =NR⁸、h) =NOR⁸、i) =N-NR⁸R⁸、j) -CF₃、k) -OR⁸、l) -CN、m) -NO₂、n) -NR⁸R⁸、o) -C(O)R⁸、p) -C(O)OR⁸、q) -OC(O)R⁸、r) -C(O)NR⁸R⁸、s) -NR⁸C(O)R⁸、t) -OC(O)NR⁸R⁸、u) -NR⁸C(O)OR⁸、v) -NR⁸C(O)NR⁸R⁸、w) -C(S)R⁸、x) -C(S)OR⁸、y) -OC(S)R⁸、z) -C(S)NR⁸R⁸、aa) -NR⁸C(S)R⁸、bb) -OC(S)NR⁸R⁸、cc) -NR⁸C(S)OR⁸、dd) -NR⁸C(S)NR⁸R⁸、ee) -NR⁸C(NR⁸)NR⁸R⁸、ff) -S(O)_pR⁸、gg) -SO₂NR⁸R⁸、hh) C₁~₆アルキル、ii) C₂~₆アルケニル、jj) C₂~₆アルキニル、kk) C₃~₁₄飽和、不飽和、または芳香族炭素環、ならびにll) 窒素、酸素、および硫黄からなる群より選択される1個または複数のヘテロ原子を含む3~14員飽和、不飽和、または芳香族複素環からなる群より選択され、

ここでhh)~ll)のいずれかは、R⁸、F、Cl、Br、I、-CF₃、-OR⁸、-SR⁸、-CN、-NO₂、-NR⁸R⁸、-C(O)R⁸、-C(O)OR⁸、-OC(O)R⁸、-C(O)NR⁸R⁸、-NR⁸C(O)R⁸、-OC(O)NR⁸R⁸、-NR⁸C(O)OR⁸、-NR⁸C(O)NR⁸R⁸、-C(S)R⁸、-C(S)OR⁸、-OC(S)R⁸、-C(S)NR⁸R⁸、-NR⁸C(S)R⁸、-OC(S)NR⁸R⁸、-NR⁸C(S)OR⁸、-NR⁸C(S)NR⁸R⁸、-NR⁸C(NR⁸)NR⁸R⁸、-SO₂NR⁸R⁸、および-S(O)_pR⁸からなる群より選択される1個または複数の部分で置換されていてもよく；

R⁸は出現するごとに独立して、a) H、b) C₁~₆アルキル、c) C₂~₆アルケニル、d) C₂~₆アルキニル、e) C₃~₁₄飽和、不飽和、または芳香族炭素環、f) 窒素、酸素、および硫黄からなる群より選択される1個または複数のヘテロ原子を含む3~14員飽和、不飽和、または芳香族複素環、g) -C(O)-C₁~₆アルキル、h) -C(O)-C₂~₆アルケニル、i) -C(O)-C₂~₆アルキニル、j) -C(O)-C₃~₁₄飽和、不飽和、または芳香族炭素環、k) 窒素、酸素、および硫黄からなる群より選択される1個または複数のヘテロ原子を含む-C(O)-3~14員飽和、不飽和、または芳香族複素環、l) -C(O)O-C₁~₆アルキル、m) -C(O)O-C₂~₆アルケニル、n) -C(O)O-C₂~₆アルキニル、o) -C(O)O-C₃~₁₄飽和、不飽和、または芳香族炭素環、ならびにp) 窒素、酸素、および硫黄からなる群より選択される1個または複数のヘテロ原子を含む-C(O)O-3~14員飽和、不飽和、または芳香族複素環からなる群より選択され、

ここでb)~p)のいずれかは、F、Cl、Br、I、-CF₃、-OH、-OCH₃、-SH、-SCH₃、-CN、-NO₂、-NH₂、-NHCH₃、-N(CH₃)₂、-C(O)CH₃、-C(O)OCH₃、-C(O)NH₂、-NHC(O)CH₃、-SO₂NH₂、-SO₂NHCH₃、-SO₂N(CH₃)₂、および-S(O)_pCH₃からなる群より選択される1個または複数の部分で置換されていてもよく；

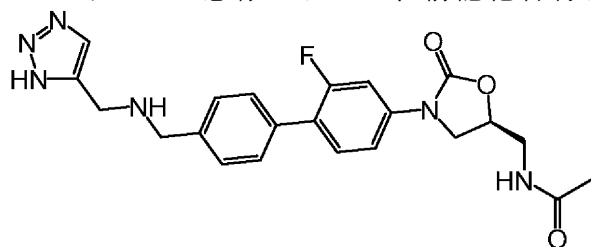
mは出現するごとに独立して、0、1、2、3、または4であり；

nは出現するごとに独立して、0、1、2、3、または4であり；かつ

pは出現するごとに独立して、0、1、または2である。

【0158】

いくつかの態様において、前記化合物は下記式：



またはその薬学的に許容される互変異性体、塩、エステル、もしくはプロドラッグを有する。

【0159】

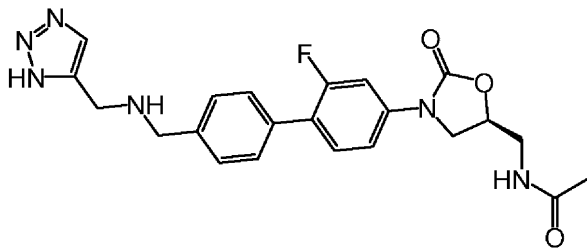
いくつかの態様において、前記化合物は下記式：

10

20

30

40

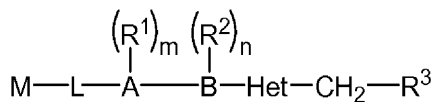


を有し、前記化合物は、酢酸塩、アスコルビン酸塩、安息香酸塩、クエン酸塩、エシル酸塩、エタンジスルホン酸塩、フマル酸塩、塩酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、メシル酸塩、リン酸塩、ピログルタミン酸塩、サリチル酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、およびトシル酸塩からなる群より選択される薬学的に許容される塩である。

10

【0160】

別の局面において、本明細書では、患者においてアクネ菌、ガードネレラ菌、または黄色ブドウ球菌により引き起こされるかまたは媒介される皮膚感染症を処置する、予防する、またはその危険性を低減するための医薬の製造における、下記式を有する化合物、またはその薬学的に許容される互変異性体、塩、エステル、もしくはプロドラッグの使用を開示する：



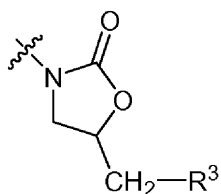
20

式中、

Aはフェニルであり；

Bはフェニルであり；

Het-CH₂-R³は



であり；

30

Mは、1個または複数のR⁵基で置換されていてもよい1個または複数の窒素ヘテロ原子を含有する5員不飽和複素環であり、該複素環が窒素原子のみを含有し；

M-LはM-L¹-X-L²であり、ここで

Xは出現するごとに独立して、a) -NR⁴-、b) -SO₂NR⁴-からなる群より選択され；

L¹は、a) C₁~₆アルキル、b) C₂~₆アルケニル、およびc) C₂~₆アルキニルからなる群より選択され、

ここでa)~c)のいずれかは、1個または複数のR⁵基で置換されていてもよく；かつ

L²は、a) C₁~₆アルキル、b) C₂~₆アルケニル、およびc) C₂~₆アルキニルからなる群より選択され、

ここでa)~c)のいずれかは、1個または複数のR⁵基で置換されていてもよく；

40

R¹は出現するごとに独立して、a) F、b) Cl、c) Br、d)からなる群より選択され；

R²は出現するごとに独立して、a) F、b) Cl、c) Br、d)からなる群より選択され；

R³は-NR⁴C(O)R⁴であり；

R⁴は出現するごとに独立して、a) H、b) C₁~₆アルキルからなる群より選択され；

R⁵は出現するごとに独立して、a) F、b) Cl、c) Br、d) I、e) =O、f) =S、g) -CF₃、h) -CN、i) -NO₂、j) -NR⁶R⁶、k) -C(O)R⁶、l) -C(O)NR⁶R⁶、m) -S(O)_pR⁶、およびn) R⁶からなる群より選択され；

R⁶は出現するごとに独立してa) H、b) C₁~₆アルキル、c) C₂~₆アルケニル、d) C₂~₆アルキニルからなる群より選択され、

ここでb)~d)のいずれかは1個または複数のR⁷基で置換されていてもよく；

50

R^7 は出現するごとに独立して、a) F、b) Cl、c) Br、d) I、e) $=NR^8$ 、f) $-CF_3$ 、g) $-OR^8$ 、h) $-CN$ 、i) $-NO_2$ 、j) $-NR^8R^8$ 、k) $-C(O)R^8$ 、およびl) $-C(O)OR^8$ からなる群より選択され；

R^8 は出現するごとに独立して、a) H、b) $C_1 \sim 6$ アルキル、c) $C_2 \sim 6$ アルケニル、d) $C_2 \sim 6$ アルキニルからなる群より選択され、

ここでb)～d)のいずれかは、F、Cl、Br、I、 $-CF_3$ 、および-OHからなる群より選択される1個または複数の部分で置換されていてもよく；

mは0、1、2、3、または4であり；

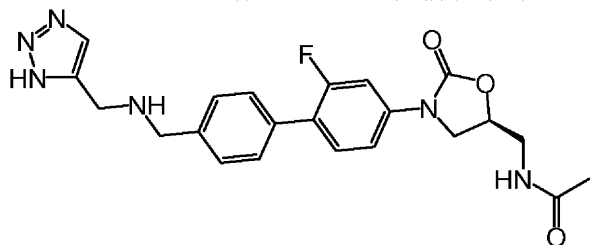
nは0、1、2、3、または4であり；かつ

pは出現するごとに独立して、0、1、または2である。

10

【0161】

いくつかの態様において、前記化合物は下記式：

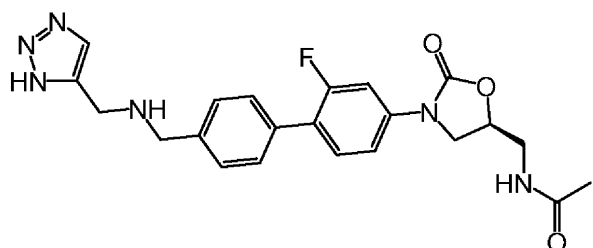


またはその薬学的に許容される互変異性体、塩、エステル、もしくはプロドラッグを有する。

20

【0162】

いくつかの態様において、前記化合物は下記式：

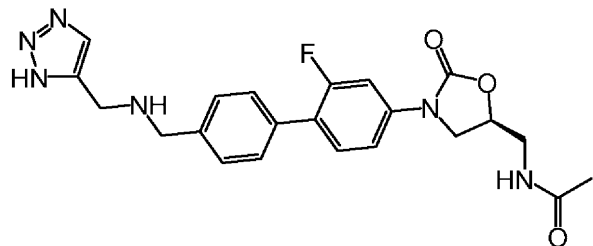


30

を有し、前記化合物は、酢酸塩、アスコルビン酸塩、安息香酸塩、クエン酸塩、エシル酸塩、エタンジスルホン酸塩、フマル酸塩、塩酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、メシル酸塩、リン酸塩、ピログルタミン酸塩、サリチル酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、およびトシル酸塩からなる群より選択される薬学的に許容される塩である。

【0163】

別の局面において、本明細書では、患者においてアクネ菌、ガードネレラ菌、または黄色ブドウ球菌により引き起こされるかまたは媒介される皮膚感染症を処置する、予防する、またはその危険性を低減するための医薬の製造における、下記式：



40

を有する化合物、またはその薬学的に許容される互変異性体、塩、エステル、もしくはプロドラッグの使用を開示する。

【0164】

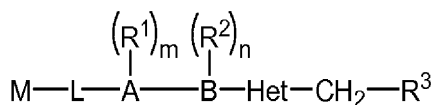
いくつかの態様において、前記化合物は、酢酸塩、アスコルビン酸塩、安息香酸塩、クエン酸塩、エシル酸塩、エタンジスルホン酸塩、フマル酸塩、塩酸塩、乳酸塩、マレイン

50

酸塩、メシル酸塩、リン酸塩、ピログルタミン酸塩、サリチル酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、およびトシル酸塩からなる群より選択される薬学的に許容される塩である。

【0165】

別の局面において、本明細書では、患者においてアクネ菌、ガードネレラ菌、または黄色ブドウ球菌により引き起こされるかまたは媒介される皮膚感染症を処置する、予防する、またはその危険性を低減するための、下記式を有する化合物、またはその薬学的に許容される互変異性体、塩、エステル、もしくはプロドラッグの使用を開示する：

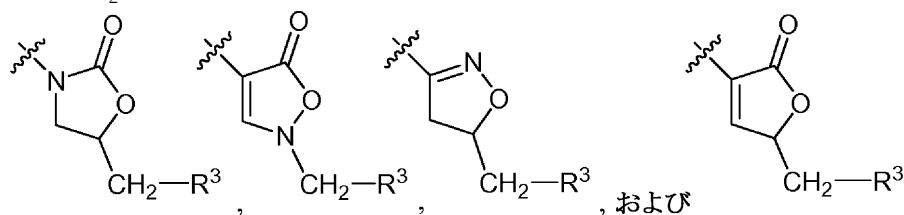


式中、

Aはフェニル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、およびピリダジニルからなる群より選択され；

Bはフェニル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、およびピリダジニルからなる群より選択され；

Het-CH₂-R³は



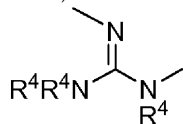
からなる群より選択され；

Mは、a) 飽和、不飽和、または芳香族C₃~₁₄炭素環、ならびにb) 窒素、酸素、および硫黄からなる群より選択される1個または複数のヘテロ原子を含有する飽和、不飽和、または芳香族3~14員複素環からなる群より選択され、

ここで、a) またはb) は1個または複数のR⁵基で置換されていてもよく；

M-Lは、a) M-X、b) M-L¹、c) M-L¹-X、d) M-X-L²、e) M-L¹-X-L²、f) M-X-L¹-X-L²、g) M-L¹-X-L²-X、h) M-X-X-、i) M-L¹-X-X-、j) M-X-X-L²、およびk) M-L¹-X-X-L²からなる群より選択され、ここで

Xは出現するごとに独立して、a) -O-、b) -NR⁴-、c) -N(O)-、d) -N(OR⁴)-、e) -S(O)_p-、f) -SO₂NR⁴-、g) -NR⁴SO₂-、h) -NR⁴-N=、i) =N-NR⁴-、j) -O-N=、k) =N-O-、l) -N=、m) =N-、n) -NR⁴-NR⁴-、o) -NR⁴C(O)O-、p) -OC(O)NR⁴-、q) -NR⁴C(O)NR⁴-、r) -NR⁴C(NR⁴)NR⁴-、およびs)



からなる群より選択され；

L¹は、a) C₁~₆アルキル、b) C₂~₆アルケニル、およびc) C₂~₆アルキニルからなる群より選択され、

ここでa)~c)のいずれかは1個または複数のR⁵基で置換されていてもよく；

L²は、a) C₁~₆アルキル、b) C₂~₆アルケニル、およびc) C₂~₆アルキニルからなる群より選択され、

ここでa)~c)のいずれかは1個または複数のR⁵基で置換されていてもよく；

R¹は出現するごとに独立して、a) F、b) Cl、c) Br、d) I、e) -CF₃、f) -OR⁴、g) -CN、h) -NO₂、i) -NR⁴R⁴、j) -C(O)R⁴、k) -C(O)OR⁴、l) -OC(O)R⁴、m) -C(O)NR⁴R⁴、n) -NR⁴C(O)R⁴、o) -OC(O)NR⁴R⁴、p) -NR⁴C(O)OR⁴、q) -NR⁴C(O)NR⁴R⁴、r) -C(S)R⁴、s) -C(S)OR⁴、t) -OC(S)R⁴、u) -C(S)NR⁴R⁴、v) -NR⁴C(S)R⁴、w) -OC(S)NR⁴R⁴、x) -NR⁴C(S)OR⁴、y) -NR⁴C(S)NR⁴R⁴、z) -NR⁴C(NR⁴)NR⁴R⁴、aa) -S(O)_pR⁴、bb) -SO₂NR⁴R⁴、およびcc) R⁴か

らなる群より選択され;

R^2 は出現するごとに独立して、a) F、b) Cl、c) Br、d) I、e) $-\text{CF}_3$ 、f) $-\text{OR}^4$ 、g) $-\text{CN}$ 、h) $-\text{NO}_2$ 、i) $-\text{NR}^4\text{R}^4$ 、j) $-\text{C}(\text{O})\text{R}^4$ 、k) $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$ 、l) $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^4$ 、m) $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^4$ 、n) $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{R}^4$ 、o) $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^4$ 、p) $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$ 、q) $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^4$ 、r) $-\text{C}(\text{S})\text{R}^4$ 、s) $-\text{C}(\text{S})\text{OR}^4$ 、t) $-\text{OC}(\text{S})\text{R}^4$ 、u) $-\text{C}(\text{S})\text{NR}^4\text{R}^4$ 、v) $-\text{NR}^4\text{C}(\text{S})\text{R}^4$ 、w) $-\text{OC}(\text{S})\text{NR}^4\text{R}^4$ 、x) $-\text{NR}^4\text{C}(\text{S})\text{OR}^4$ 、y) $-\text{NR}^4\text{C}(\text{S})\text{NR}^4\text{R}^4$ 、z) $-\text{NR}^4\text{C}(\text{NR}^4)\text{NR}^4\text{R}^4$ 、aa) $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}^4$ 、bb) $-\text{SO}_2\text{NR}^4\text{R}^4$ 、およびcc) R^4 からなる群より選択され;

R^3 は、a) $-\text{OR}^4$ 、b) $-\text{NR}^4\text{R}^4$ 、c) $-\text{C}(\text{O})\text{R}^4$ 、d) $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$ 、e) $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^4$ 、f) $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^4$ 、g) $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{R}^4$ 、h) $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^4$ 、i) $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$ 、j) $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^4$ 、k) $-\text{C}(\text{S})\text{R}^4$ 、l) $-\text{C}(\text{S})\text{OR}^4$ 、m) $-\text{OC}(\text{S})\text{R}^4$ 、n) $-\text{C}(\text{S})\text{NR}^4\text{R}^4$ 、o) $-\text{NR}^4\text{C}(\text{S})\text{R}^4$ 、p) $-\text{OC}(\text{S})\text{NR}^4\text{R}^4$ 、q) $-\text{NR}^4\text{C}(\text{S})\text{OR}^4$ 、r) $-\text{NR}^4\text{C}(\text{S})\text{NR}^4\text{R}^4$ 、s) $-\text{NR}^4\text{C}(\text{NR}^4)\text{NR}^4\text{R}^4$ 、t) $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}^4$ 、u) $-\text{SO}_2\text{NR}^4\text{R}^4$ 、およびv) R^4 からなる群より選択され;

R^4 は出現するごとに独立して、a) H、b) $\text{C}_1 \sim 6$ アルキル、c) $\text{C}_2 \sim 6$ アルケニル、d) $\text{C}_2 \sim 6$ アルキニル、e) $\text{C}_3 \sim 14$ 飽和、不飽和、または芳香族炭素環、f) 窒素、酸素、および硫黄からなる群より選択される1個または複数のヘテロ原子を含む3~14員飽和、不飽和、または芳香族複素環、g) $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_1 \sim 6$ アルキル、h) $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_2 \sim 6$ アルケニル、i) $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_2 \sim 6$ アルキニル、j) $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_3 \sim 14$ 飽和、不飽和、または芳香族炭素環、k) 窒素、酸素、および硫黄からなる群より選択される1個または複数のヘテロ原子を含む $-\text{C}(\text{O})-3 \sim 14$ 員飽和、不飽和、または芳香族複素環、l) $-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{C}_1 \sim 6$ アルキル、m) $-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{C}_2 \sim 6$ アルケニル、n) $-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{C}_2 \sim 6$ アルキニル、o) $-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{C}_3 \sim 14$ 飽和、不飽和、または芳香族炭素環、ならびにp) 窒素、酸素、および硫黄からなる群より選択される1個または複数のヘテロ原子を含む $-\text{C}(\text{O})\text{O}-3 \sim 14$ 員飽和、不飽和、または芳香族複素環からなる群より選択され、

ここでb)~p)のいずれかは1個または複数の R^5 基で置換されていてもよく;

R^5 は出現するごとに独立して、a) F、b) Cl、c) Br、d) I、e) $=\text{O}$ 、f) $=\text{S}$ 、g) $=\text{NR}^6$ 、h) $=\text{NOR}^6$ 、i) $=\text{N}-\text{NR}^6\text{R}^6$ 、j) $-\text{CF}_3$ 、k) $-\text{OR}^6$ 、l) $-\text{CN}$ 、m) $-\text{NO}_2$ 、n) $-\text{NR}^6\text{R}^6$ 、o) $-\text{C}(\text{O})\text{R}^6$ 、p) $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$ 、q) $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^6$ 、r) $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^6$ 、s) $-\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{R}^6$ 、t) $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^6$ 、u) $-\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$ 、v) $-\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^6$ 、w) $-\text{C}(\text{S})\text{R}^6$ 、x) $-\text{C}(\text{S})\text{OR}^6$ 、y) $-\text{OC}(\text{S})\text{R}^6$ 、z) $-\text{C}(\text{S})\text{NR}^6\text{R}^6$ 、aa) $-\text{NR}^6\text{C}(\text{S})\text{R}^6$ 、bb) $-\text{OC}(\text{S})\text{NR}^6\text{R}^6$ 、cc) $-\text{NR}^6\text{C}(\text{S})\text{OR}^6$ 、dd) $-\text{NR}^6\text{C}(\text{S})\text{NR}^6\text{R}^6$ 、ee) $-\text{NR}^6\text{C}(\text{NR}^6)\text{NR}^6\text{R}^6$ 、ff) $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}^6$ 、gg) $-\text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^6$ 、およびhh) R^6 からなる群より選択され;

R^6 は出現するごとに独立して、a) H、b) $\text{C}_1 \sim 6$ アルキル、c) $\text{C}_2 \sim 6$ アルケニル、d) $\text{C}_2 \sim 6$ アルキニル、e) $\text{C}_3 \sim 14$ 飽和、不飽和、または芳香族炭素環、f) 窒素、酸素、および硫黄からなる群より選択される1個または複数のヘテロ原子を含む3~14員飽和、不飽和、または芳香族複素環、g) $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_1 \sim 6$ アルキル、h) $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_2 \sim 6$ アルケニル、i) $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_2 \sim 6$ アルキニル、j) $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_3 \sim 14$ 飽和、不飽和、または芳香族炭素環、k) 窒素、酸素、および硫黄からなる群より選択される1個または複数のヘテロ原子を含む $-\text{C}(\text{O})-3 \sim 14$ 員飽和、不飽和、または芳香族複素環、l) $-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{C}_1 \sim 6$ アルキル、m) $-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{C}_2 \sim 6$ アルケニル、n) $-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{C}_2 \sim 6$ アルキニル、o) $-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{C}_3 \sim 14$ 飽和、不飽和、または芳香族炭素環、ならびにp) 窒素、酸素、および硫黄からなる群より選択される1個または複数のヘテロ原子を含む $-\text{C}(\text{O})\text{O}-3 \sim 14$ 員飽和、不飽和、または芳香族複素環からなる群より選択され、

ここでb)~p)のいずれかは1個または複数の R^7 基で置換されていてもよく;

R^7 は出現するごとに独立して、a) F、b) Cl、c) Br、d) I、e) $=\text{O}$ 、f) $=\text{S}$ 、g) $=\text{NR}^8$ 、h) $=\text{NOR}^8$ 、i) $=\text{N}-\text{NR}^8\text{R}^8$ 、j) $-\text{CF}_3$ 、k) $-\text{OR}^8$ 、l) $-\text{CN}$ 、m) $-\text{NO}_2$ 、n) $-\text{NR}^8\text{R}^8$ 、o) $-\text{C}(\text{O})\text{R}^8$ 、p) $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^8$ 、q) $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^8$ 、r) $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^8$ 、s) $-\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{R}^8$ 、t) $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^8$ 、u) $-\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{OR}^8$ 、v) $-\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^8$ 、w) $-\text{C}(\text{S})\text{R}^8$ 、x) $-\text{C}(\text{S})\text{OR}^8$ 、y) $-\text{OC}(\text{S})\text{R}^8$ 、z) $-\text{C}(\text{S})\text{NR}^8\text{R}^8$ 、aa) $-\text{NR}^8\text{C}(\text{S})\text{R}^8$ 、bb) $-\text{OC}(\text{S})\text{NR}^8\text{R}^8$ 、cc) $-\text{NR}^8\text{C}(\text{S})\text{OR}^8$ 、dd) $-\text{NR}^8\text{C}(\text{S})\text{NR}^8\text{R}^8$ 、ee) $-\text{NR}^8\text{C}(\text{NR}^8)\text{NR}^8\text{R}^8$ 、ff) $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}^8$ 、gg) $-\text{SO}_2\text{NR}^8\text{R}^8$ 、hh) $\text{C}_1 \sim 6$ アルキル、ii) $\text{C}_2 \sim 6$ アルケニル、jj) $\text{C}_2 \sim 6$ アルキニル、kk) $\text{C}_3 \sim 14$ 飽和、不飽和、または芳香族炭素環、ならびにll) 窒素、酸素、および硫黄からなる群より選択される1個または複数のヘテロ原子を含む3~14員飽和、不飽和、または芳香族複素環からなる群より選択され、

ここでhh)~ll)のいずれかは、 R^8 、F、Cl、Br、I、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OR}^8$ 、 $-\text{SR}^8$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NR}$

$^8R^8$ 、 $-C(O)R^8$ 、 $-C(O)OR^8$ 、 $-OC(O)R^8$ 、 $-C(O)NR^8R^8$ 、 $-NR^8C(O)R^8$ 、 $-OC(O)NR^8R^8$ 、 $-NR^8C(O)OR^8$ 、 $-NR^8C(O)NR^8R^8$ 、 $-C(S)R^8$ 、 $-C(S)OR^8$ 、 $-OC(S)R^8$ 、 $-C(S)NR^8R^8$ 、 $-NR^8C(S)R^8$ 、 $-OC(S)NR^8R^8$ 、 $-NR^8C(S)OR^8$ 、 $-NR^8C(S)NR^8R^8$ 、 $-NR^8C(NR^8)NR^8R^8$ 、 $-SO_2NR^8R^8$ 、および $-S(O)_pR^8$ からなる群より選択される1個または複数の部分で置換されていてもよく；

R^8 は出現するごとに独立して、a) H、b) $C_1 \sim 6$ アルキル、c) $C_2 \sim 6$ アルケニル、d) $C_2 \sim 6$ アルキニル、e) $C_3 \sim 14$ 飽和、不飽和、または芳香族炭素環、f) 窒素、酸素、および硫黄からなる群より選択される1個または複数のヘテロ原子を含む3～14員飽和、不飽和、または芳香族複素環、g) $-C(O)-C_1 \sim 6$ アルキル、h) $-C(O)-C_2 \sim 6$ アルケニル、i) $-C(O)-C_2 \sim 6$ アルキニル、j) $-C(O)-C_3 \sim 14$ 飽和、不飽和、または芳香族炭素環、k) 窒素、酸素、および硫黄からなる群より選択される1個または複数のヘテロ原子を含む $-C(O)-3 \sim 14$ 員飽和、不飽和、または芳香族複素環、l) $-C(O)O-C_1 \sim 6$ アルキル、m) $-C(O)O-C_2 \sim 6$ アルケニル、n) $-C(O)O-C_2 \sim 6$ アルキニル、o) $-C(O)O-C_3 \sim 14$ 飽和、不飽和、または芳香族炭素環、ならびにp) 窒素、酸素、および硫黄からなる群より選択される1個または複数のヘテロ原子を含む $-C(O)O-3 \sim 14$ 員飽和、不飽和、または芳香族複素環からなる群より選択され、

10

ここでb)～p)のいずれかは、F、Cl、Br、I、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-SH$ 、 $-SCH_3$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-C(O)CH_3$ 、 $-C(O)OCH_3$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-NHC(O)CH_3$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NHCH_3$ 、 $-SO_2N(CH_3)_2$ 、および $-S(O)_pCH_3$ からなる群より選択される1個または複数の部分で置換されていてもよく；

mは出現するごとに独立して、0、1、2、3、または4であり；

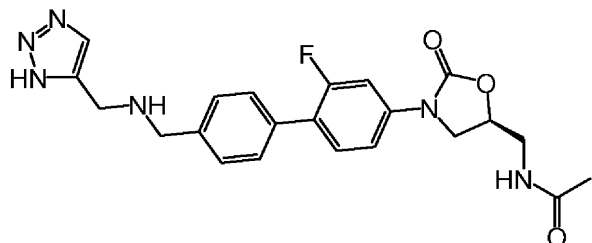
nは出現するごとに独立して、0、1、2、3、または4であり；かつ

20

pは出現するごとに独立して、0、1、または2である。

【0166】

いくつかの態様において、前記化合物は下記式：

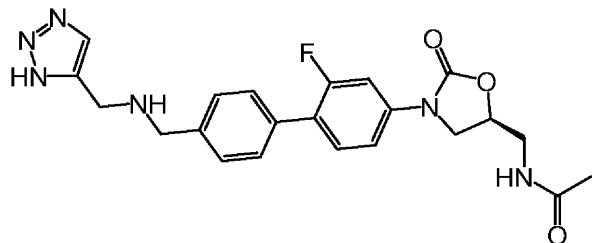


30

またはその薬学的に許容される互変異性体、塩、エステル、もしくはプロドラッグを有する。

【0167】

いくつかの態様において、前記化合物は下記式：



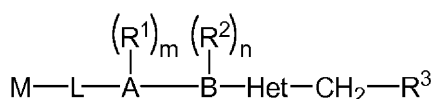
40

を有し、前記化合物は、酢酸塩、アスコルビン酸塩、安息香酸塩、クエン酸塩、エシル酸塩、エタンジスルホン酸塩、フマル酸塩、塩酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、メシル酸塩、リン酸塩、ピログルタミン酸塩、サリチル酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、およびトシル酸塩からなる群より選択される薬学的に許容される塩である。

【0168】

別の局面において、本明細書では、患者においてアクネ菌、ガードネレラ菌、または黄色ブドウ球菌により引き起こされるかまたは媒介される皮膚感染症を処置する、予防する、またはその危険性を低減するための、下記式を有する化合物、またはその薬学的に許容される互変異性体、塩、エステル、もしくはプロドラッグの使用を開示する；

50

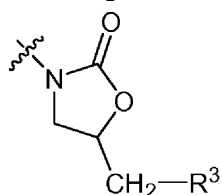


式中、

Aはフェニルであり；

Bはフェニルであり；

Het-CH₂-R³は



であり；

Mは、1個または複数のR⁵基で置換されていてもよい1個または複数の窒素ヘテロ原子を含有する5員不飽和複素環であり、該複素環が窒素原子のみを含有し；

M-LはM-L¹-X-L²であり、ここで

Xは出現するごとに独立して、a) -NR⁴-、b) -SO₂NR⁴-からなる群より選択され；

L¹は、a) C₁~₆アルキル、b) C₂~₆アルケニル、およびc) C₂~₆アルキニルからなる群より選択され、

ここでa)~c)のいずれかは、1個または複数のR⁵基で置換されていてもよく；かつ

L²は、a) C₁~₆アルキル、b) C₂~₆アルケニル、およびc) C₂~₆アルキニルからなる群より選択され、

ここでa)~c)のいずれかは、1個または複数のR⁵基で置換されていてもよく；

R¹は出現するごとに独立して、a) F、b) Cl、c) Br、d)からなる群より選択され；

R²は出現するごとに独立して、a) F、b) Cl、c) Br、d)からなる群より選択され；

R³は-NR⁴C(O)R⁴であり；

R⁴は出現するごとに独立して、a) H、b) C₁~₆アルキルからなる群より選択され；

R⁵は出現するごとに独立して、a) F、b) Cl、c) Br、d) I、e) =O、f) =S、g) -CF₃、h) -CN、i) -NO₂、j) -NR⁶R⁶、k) -C(O)R⁶、l) -C(O)NR⁶R⁶、m) -S(O)_pR⁶、およびn) R⁶からなる群より選択され；

R⁶は出現するごとに独立してa) H、b) C₁~₆アルキル、c) C₂~₆アルケニル、d) C₂~₆アルキニルからなる群より選択され、

ここでb)~d)のいずれかは1個または複数のR⁷基で置換されていてもよく；

R⁷は出現するごとに独立して、a) F、b) Cl、c) Br、d) I、e) =NR⁸、f) -CF₃、g) -OR⁸、h) -CN、i) -NO₂、j) -NR⁸R⁸、k) -C(O)R⁸、およびl) -C(O)OR⁸からなる群より選択され；

R⁸は出現するごとに独立して、a) H、b) C₁~₆アルキル、c) C₂~₆アルケニル、d) C₂~₆アルキニルからなる群より選択され、

ここでb)~d)のいずれかは、F、Cl、Br、I、-CF₃、および-OHからなる群より選択される1個または複数の部分で置換されていてもよく；

mは0、1、2、3、または4であり；

nは0、1、2、3、または4であり；かつ

pは出現するごとに独立して、0、1、または2である。

【0169】

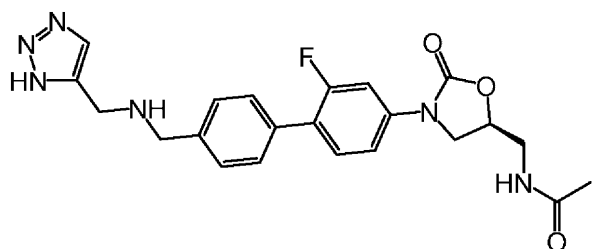
いくつかの態様において、前記化合物は下記式：

10

20

30

40

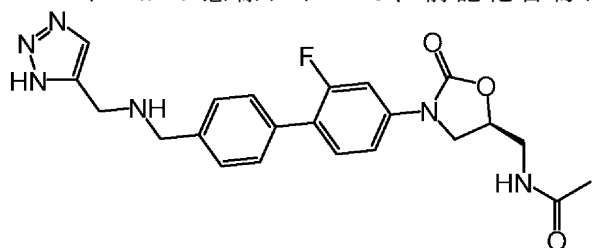


またはその薬学的に許容される互変異性体、塩、エステル、もしくはプロドラッグを有する。

【0170】

10

いくつかの態様において、前記化合物は下記式：

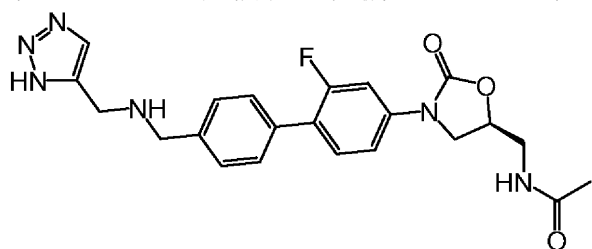


を有し、前記化合物は、酢酸塩、アスコルビン酸塩、安息香酸塩、クエン酸塩、エシル酸塩、エタンジスルホン酸塩、フマル酸塩、塩酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、メシル酸塩、リン酸塩、ピログルタミン酸塩、サリチル酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、およびトシル酸塩からなる群より選択される薬学的に許容される塩である。

20

【0171】

別の局面において、本明細書では、患者においてアクネ菌、ガードネレラ菌、または黄色ブドウ球菌により引き起こされるかまたは媒介される皮膚感染症を処置する、予防する、またはその危険性を低減するための、下記式：



30

を有する化合物、またはその薬学的に許容される互変異性体、塩、エステル、もしくはプロドラッグの使用を開示する。

【0172】

いくつかの態様において、前記化合物は、酢酸塩、アスコルビン酸塩、安息香酸塩、クエン酸塩、エシル酸塩、エタンジスルホン酸塩、フマル酸塩、塩酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、メシル酸塩、リン酸塩、ピログルタミン酸塩、サリチル酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、およびトシル酸塩からなる群より選択される薬学的に許容される塩である。

40

【0173】

いくつかの態様において、前記使用は、患者においてアクネ菌、ガードネレラ菌、または黄色ブドウ球菌により引き起こされるかまたは媒介される皮膚感染症を処置するための医薬の製造における使用である。いくつかの態様において、前記使用は、患者においてアクネ菌、ガードネレラ菌、または黄色ブドウ球菌により引き起こされるかまたは媒介される皮膚感染症を予防するための医薬の製造における使用である。いくつかの態様において、前記使用は、患者においてアクネ菌、ガードネレラ菌、または黄色ブドウ球菌により引き起こされるかまたは媒介される皮膚感染症の危険性を低減するための医薬の製造における使用である。

【0174】

50

いくつかの態様において、皮膚感染症はアクネ菌により引き起こされるかまたは媒介される。いくつかの態様において、皮膚感染症は黄色ブドウ球菌により引き起こされるかまたは媒介される。いくつかの態様において、皮膚感染症はガードネレラ菌により引き起こされるかまたは媒介される。

【0175】

いくつかの態様において、皮膚感染症は、尋常性ざ瘡、酒さ、膿疱疹、外耳道炎、細菌性結膜炎、および細菌性膣症より選択される。いくつかの態様において、皮膚感染症は尋常性ざ瘡である。いくつかの態様において、皮膚感染症は細菌性膣症である。

【0176】

いくつかの態様において、医薬は、経口、非経口、または局所投与される。いくつかの態様において、医薬は局所投与される。

10

【0177】

いくつかの態様において、患者は哺乳動物または飼育動物である。いくつかの態様において、患者はヒトである。

【0178】

いくつかの態様において、前記化合物は1日1回または1日2回投与される。いくつかの態様において、前記化合物は1日1回投与される。いくつかの態様において、前記化合物は1日2回投与される。

【実施例】

【0179】

以下の実施例は、本発明の範囲内の態様をさらに記述および説明するものである。実施例は、本発明の真意および範囲を逸脱することなくその多くの変形が可能であることから、例示目的でのみ示されるものであり、本発明の限定として解釈されるべきではない。成分は化学名またはCTFA名で同定される。

20

【0180】

実施例1

ラデゾリドおよび比較剤の抗菌活性

ラデゾリド(化合物4267)および比較抗菌剤のインビトロ抗菌活性を、いくつかの異なる種類の細菌に対して評価した。分離菌をバージニア州マナサスのAmerican Type Culture Collection(ATCC)から得た。

30

【0181】

感受性試験を、Clinical and Laboratory Standards Institute(CLSI)が記載した参照寒天希釈法(ラデゾリド、リネゾリド、およびクリンダマイシン)ならびに微量液体希釈法(すべての剤)により行った。

【0182】

寒天希釈法では、ブルセラ寒天(BBL、211086)を製造者の説明書に従って調製し、水浴中で48~50℃に冷却した。寒天が冷却された時に、ヘミン + ビタミンK1溶液(Remel、R450951)10mL、1mg/mLビタミンK1作業溶液(Sigma、V3501)1mL、およびヒツジ溶血(Remel、R54004)50mLを補充した。培地を50mL遠心管に分注し、48~50℃に保持した。抗菌剤を再構成し、0.03~8 μg/mL(ラデゾリドおよびリネゾリド)ならびに0.06~16 μg/mL(クリンダマイシン)の範囲の所望濃度の200倍で調製した。希釈抗菌剤を分注培地に加え、緩やかに攪拌し、滅菌ペトリ皿に注いだ。硬化した後、プレート室温で嫌気ジャーに保持し、翌日使用した。

40

【0183】

微量液体希釈試験では、最高所望濃度の100倍のマスター96ウェルトレーを、1列目の適切なウェルに化合物を加えて10列目まで段階希釈することにより、調製した。DMSOまたは水を増殖対照および滅菌対照用に11列目および12列目に加えた。ヘミン + ビタミンK1、および5%ウマ溶血(1HB)(Remel、R54092)を補充したブルセラ培地(BBL、211088)を含む96ウェルトレーに入れて1:10希釈液を作製した。10倍トレーの各ウェル10 μLを含む娘プレートを分配した。

50

【0184】

嫌気性分離菌を凍結ストックから取り出し、ヘミンおよびビタミンK1を有しかつ指示薬 (THIO) を有さないチオグリコール酸培地 (Anaerobe Systems、AS-805) に入れた。ガードネレラ菌分離菌を、ATCCバイアルからブルセラ培地 (BRU培地) (Anaerobe Systems、AS-105) を使用して再構成し、ブルセラ血液寒天プレート (BRU) (Anaerobe Systems、AS-141) およびチョコレート寒天プレート (CA) (BD BBL、221169) 上にプレーティングした。THIOおよびBRUを嫌気ジャー中にて35℃で48時間インキュベートし、CAプレートを5% CO₂ 中にて35℃で48時間インキュベートした。黄色ブドウ球菌分離菌を凍結ストックから取り出し、5%ヒツジ血液 (BA) 入りのTSA (BD BBL、221261) 上に画線し、周囲空気中にて35℃で終夜インキュベートした。試験前日、嫌気性菌およびガードネレラ菌を新たなBRUおよびTHIOに継代培養し、黄色ブドウ球菌をBAに継代培養し、すべて必要に応じてインキュベートした。

10

【0185】

試験日に、0.5マクファーランド当量の各分離菌を、ヘミン + ビタミンK1入りのブルセラ培地中で調製した。寒天希釈法では、2μLスポットを、抗生物質を濃度上昇順に含む各寒天プレート上に接種し、また、各セットの化合物の前および後に、増殖対照として (開始時) および任意の薬物キャリーオーバーを評価するために (終了時)、BRUおよびCAプレート上に接種した。BRUプレート、および化合物を含むBRUプレートを、嫌気性環境中にて35℃で24時間インキュベートし、読み取り、さらに24時間再インキュベートした後、最終読み取りを行った。陰性対照として、CAプレートを5% CO₂ 中にて35℃で48時間インキュベートした (一部の嫌気性菌が耐気性であってCO₂ 中で増殖可能であることに留意されたい)。インキュベーション後、増殖対照プレートと比べて増殖が有意に減少したかまたは増殖がなかったことを示した最低濃度として、MICを確定した。

20

【0186】

微量液体希釈法では、0.5マクファーランド当量0.5mLを、ヘミン、ビタミンK1、および5% 1HB入りのブルセラ培地4.5mLに入れた。この中間懸濁液を、ヘミン、ビタミンK1、および5% 1HB入りのブルセラ培地中でさらに希釈して (1.1mLを8.9mL中に)、最終濃度を約10⁵ CFU/ウェルにした。トレーを、嫌気性環境中にて35℃で24時間インキュベートし、読み取り、さらに24時間再インキュベートした後、最終読み取りを行った。接種材料を確認するために、増殖対照ウェルからの試料を希釈し、BRUおよびCA上に広げた。プレートを嫌気性 (BRU) または5% CO₂ (CA) 環境中にて35℃で48時間インキュベートし、コロニーをカウントし、接種材料を確定した。インキュベーション後、増殖がなかったかまたは増殖が有意に減少したことを示した最低濃度として、MICエンドポイントを確定した。増殖が不良であった場合、MICエンドポイントは確定されなかった。

30

【0187】

10種の分離株に対するラデゾリド、リネゾリド、およびクリンダマイシンの寒天希釈および微量液体希釈MICを以下の表3に示し、残りの比較剤の微量液体希釈MICを表4に示す。嫌気性感受性試験に関しては、「参照」寒天希釈法がCLSIにより推奨される。空間が限られていたことから、ラデゾリド、リネゾリド、およびクリンダマイシンという3つの化合物のみをこの方法により試験し、すべての分離菌はよく増殖した。

【0188】

微量液体希釈法は、バクテロイデス・フラジリス (*B. fragilis*) 群分離菌に関してのみ、CLSIにより推奨されるが、すべての分離株をこの方法により試験した。3種のアクネ菌分離菌のうち、2種は培地中で増殖せず、第3の分離菌は増殖不良であった。残りの分離菌は培地中でよく増殖した。

40

【0189】

値が両方の方法で得られた場合に液体希釈および寒天希釈MICを比較したところ、MICは各抗菌剤についてほぼ同一であったかまたは2倍以内であった。ファシオロイデス・マグナ (*F. magna*) のみが、ラデゾリドについて4倍異なるMICを示した。

【0190】

(表3) ラデゾリド、リネゾリド、およびクリンダマイシンの寒天希釈および微量液体

50

希釈MIC

生物	ATCC 番号	ラデゾリド		リネゾリド		クリンダマイシン	
		寒天	液体	寒天	液体	寒天	液体
バクテロイデス・フラジリス	25285	4	2	4	2	2	1
バクテロイデス・テタイオタオミクロン	29741	>8	8	4	4	8	8
ファシオロイデス・マグナ	15794	0.5	0.125	2	1	1	0.5
アクネ菌	11828	0.125	増殖なし	0.5	増殖なし	0.125	増殖なし
アクネ菌	29399	0.125	低増殖	0.5	低増殖	≤0.06	低増殖
アクネ菌	11827	0.125	増殖なし	0.5	増殖なし	≤0.06	増殖なし
プロピオニバクテリウム・グラヌローサム	25746	0.25	0.125	2	1	1	1
ガードネレラ菌	14018	0.06	0.125	0.5	0.5	0.25	0.125
ガードネレラ菌	49145	0.06	0.06	0.5	0.5	0.125	≤0.06
黄色ブドウ球菌	29213	1	2	2	4	0.25	0.25

10

20

【0191】

ラデゾリドの寒天希釈MICは、リネゾリドのそれよりもアクネ菌およびファシオロイデス・マグナでは4倍強力であり、プロピオニバクテリウム・グラヌローサム(P. granulosum)およびガードネレラ菌では8倍強力であった。ラデゾリドおよびリネゾリドは黄色ブドウ球菌に対する同様の活性を示した。クリンダマイシンおよびラデゾリドのMICは大部分の分離菌について互いの2～4倍以内であった。

30

【0192】

(表4) ラデゾリドおよび比較剤の微量液体希釈MIC

生物	ATCC 番号	RDZ	ERY	MET	TET	DOX
バクテロイデス・フラジリス	25285	2	16	0.5	0.25	≤0.06
バクテロイデス・テタイオタオミクロン	29741	8	16	4	8	2
ファシオロイデス・マグナ	15794	0.125	4	0.125	0.25	0.125
アクネ菌	11828	増殖なし	増殖なし	増殖なし	増殖なし	増殖なし
アクネ菌	29399	低増殖	低増殖	低増殖	低増殖	低増殖
アクネ菌	11827	増殖なし	増殖なし	増殖なし	増殖なし	増殖なし
プロピオニバクテリウム・グラヌローサム	25746	0.125	16	1	0.25	0.25
ガードネレラ菌	14018	0.125	≤0.06	8	0.5	0.5
ガードネレラ菌	49145	0.06	≤0.06	4	>32	32
黄色ブドウ球菌	29213	2	1	>32	1	0.5

10

20

略語：RDZ、ラデゾリド；ERY、エリスロマイシン；MET、メトロニダゾール；TET、テトラサイクリン；DOX、ドキシサイクリン

【0193】

微量液体希釈試験では、ラデゾリドはプロピオニバクテリウム・グラヌローサムおよびガードネレラ菌49145に対する活性がリネゾリドよりも8倍高かった。また、ラデゾリドは、プロピオニバクテリウム・グラヌローサムに対する活性が、クリンダマイシン、エリスロマイシン、およびメトロニダゾールよりも高く、ガードネレラ菌に対する活性が、メトロニダゾール、テトラサイクリン、およびドキシサイクリンよりも高かった。

30

【0194】

オキサゾリジノンおよびクリンダマイシンは、バクテロイデス・フラジリスに対する同様の効力を示した。バクテロイデス・テタイオタオミクロン(B. thetaiotaomicron)に対する大部分の剤のMICは、ラデゾリドのMICの2倍以内であり、ドキシサイクリンは4倍強力であった。

【0195】

ラデゾリドはファシオロイデス・マグナに対する活性は、リネゾリド、クリンダマイシン、およびエリスロマイシンよりも高く、他の剤は、活性がラデゾリドと同様であった。黄色ブドウ球菌に対するメトロニダゾールのMICは、ラデゾリドよりも有意に高く、ドキシサイクリンおよびクリンダマイシンのMICは、それぞれ4倍および8倍低かった。黄色ブドウ球菌に対する残りの比較化合物のMICはラデゾリドの2倍以内であった。

40

【0196】

この試験では、ラデゾリドは大部分の試験された分離菌に対して強固な抗菌活性を示し、寒天希釈MICはすべての生物について0.06~1 μg/mLであった。ラデゾリドは、他のオキサゾリジノンに比べて向上した、いくつかの分離菌に対する活性を示した。

【0197】

表5は、リボソーム系耐性表現型に対するラデゾリドおよび比較剤のMICを示す。表5に示すように、ラデゾリドは、試験されたすべての表現型にわたって、リネゾリドおよびア

50

ジスロマイシンと同様のまたはそれよりも優れた結果を示した。

【0198】

(表5) リボソーム系耐性表現型に対するラデゾリドおよび比較剤の最小阻害濃度(MIC)($\mu\text{g/mL}$)

菌株	耐性表現型	リネゾリド	アジスロマイシン	ラデゾリド
フェカリス菌 (<i>Enterococcus faecalis</i>) ATCC29212	QC	4	8	0.25
フェカリス菌 ATCC29212-P5	Lin-R (G2576U)	32	8	1
フェカリス菌 1069	VanB	4	128	0.25
フェカリス菌 A6349	VanA+Lin-R (G2576U)	16	128	0.5
黄色ブドウ球菌 ATCC29213	QC	4	1	1
黄色ブドウ球菌 A7820	Lin-R (G2576U) +Mac-R (ErmC)	64	128	16
黄色ブドウ球菌 01A1095	Mac-R	4	128	1

【0199】

実施例2

比較剤と比べたラデゾリドの安全性

比較剤リネゾリドと比べたラデゾリドの安全性を、長期ラット試験において試験した(図1～図2参照)。ラデゾリドは良好な安全性を示した。図1に示すように、雄ラットは一般に雌に比べて体重が重く、各用量群内での体重は同様であった。すべての用量群において生存率は100%であった。血液検査、凝固検査、臨床化学検査、または尿検査において、試験物関連の変化は観察されなかった。高用量リネゾリド群での75日目の予定外の安楽死は、リネゾリド100mg/kg/日が投与されたラットにおける赤血球量、絶対網状赤血球数、および好中球数の減少を示した。これは胸骨および大腿の骨髓の細胞充実性の減少と関連している。表6は、これらのデータに基づくラデゾリドの安全域の計算値を示す。

【0200】

(表6) ラデゾリドの安全域の計算値

曝露(AUC 0～24): 雄ラットに29日目に200mg/kgで	101.9 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$
曝露(AUC 0～24): ヒトに用量300mgで	3.33 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$
安全域 (ラットNOAEL AUC/ヒト有効AUC)	30.8x

【0201】

実施例3比較剤と比べたラデゾリドの取り込み

ラデゾリドの約60%は細胞のサイトゾルに蓄積され、約40%はリソソームに蓄積される。ラデゾリドは、リネゾリドの17倍の程度で、哺乳動物細胞(例えば防御細胞、マクロファージ、肺細胞、および非食細胞)に蓄積される。ラデゾリドは、異なる細胞区画に存在する生物である細胞内黄色ブドウ球菌(リネゾリド耐性菌を含む)、リステリア菌(*Listeria monocytogenes*)、およびレジオネラ・ニューモフィラ菌(*Legionella pneumophila*)を死滅させる。蓄積によって、血漿レベルにより予測される用量よりも少ない用量での1日1回の投与が実現される。蓄積によって、リネゾリドに比べて広いラデゾリドの安全性窓が得られる。Lemaire et al. AAC 2010, 54(6): 6549-59を参照。

10

【0202】

ラデゾリドレベルは、血漿中で減少する場合であっても、肉芽囊中では高いままであり、これにより感染部位における有効性が得られる(図3～図4参照)。

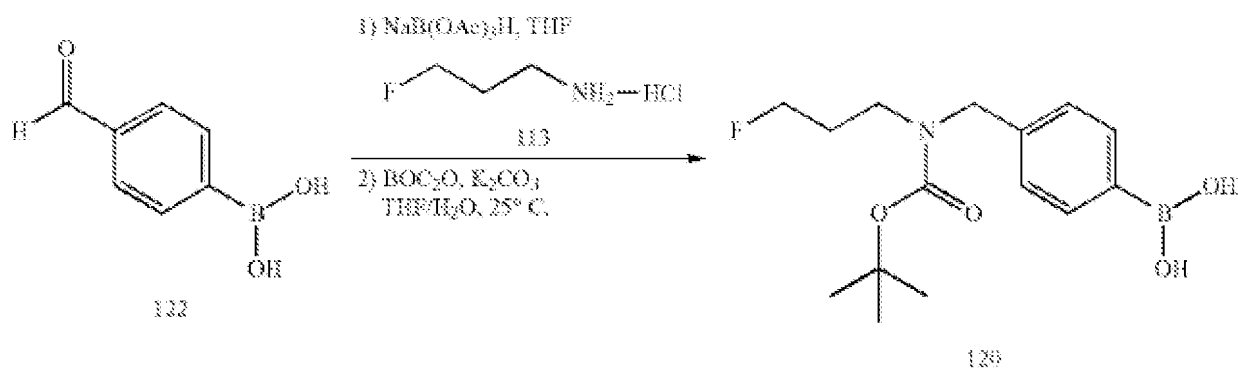
【0203】

実施例4(5S)-N-(3-{2-フルオロ-4'-[(3-フルオロ-プロピルアミノ)-メチル]-ビフェニル-4-イル}-2-オキソ-オキサゾリジン-5-イルメチル)-アセトアミド一塩酸塩(化合物11)の合成

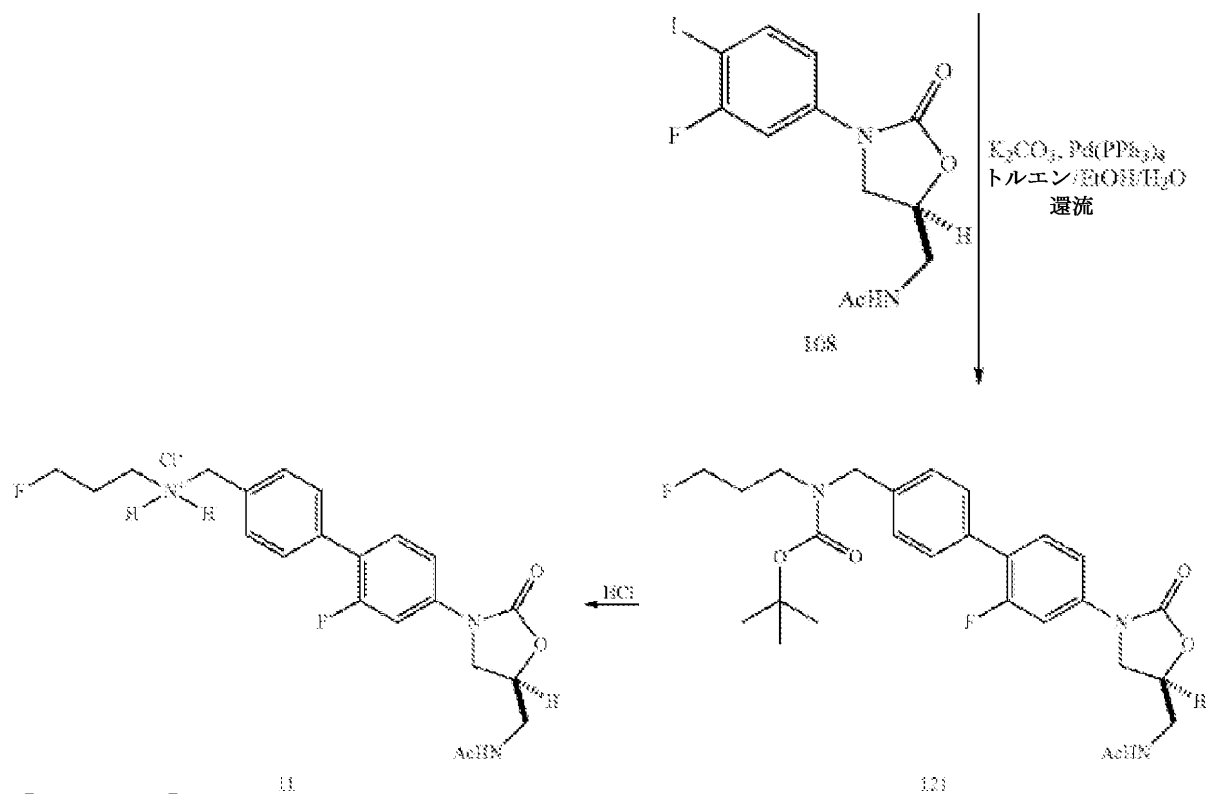
以下のスキーム1はアリールボロン酸120の合成を示すものであり、これをヨウ化アリール108とカップリングすることで化合物11が得られる。

20

スキーム1 化合物11の合成



10



20

30

【0204】

4-ホルミルフェニルボロン酸122(10.0g、66.69mmol)の無水DMF(150mL)溶液を室温で3-フルオロプロピルアミン塩酸塩113(8.70g、76.70mmol、1.15当量)によって処理した。得られた混合物を室温で $\text{NaB}(\text{OAc})_3\text{H}$ (28.30g、133.39mmol、2.0当量)によって処理し、3時間攪拌した。反応が完了したことをTLCおよびHPLC/MSが示した時に、反応混合物を水(150mL)、固体 Na_2CO_3 (14.14g、133.39mmol、2.0当量)、および BOC_2O (22.05g、100.04mmol、1.5当量)で処理した。得られた反応混合物を室温で3時間攪拌した。反応が完了したことをTL 40

CおよびHPLC/MSが示した時に、反応混合物を水(500mL)および EtOAc (500mL)に注いだ。2つの層を分離し、水層を2N HCl 水溶液(130mL)で処理してpH 4にした。次に水層を EtOAc (160mL)で抽出し、一緒にした有機層を水(2x100mL)および飽和 NaCl 水溶液(2x100mL)で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧濃縮した。残渣をさらに減圧乾燥させて所望の4-(N-tert-ブチルカルボニル-3-フルオロプロピルアミノメチル)フェニルボロン酸120(25.0g)を淡黄色油状物として得た。この生成物をさらに精製せずに後続の反応に直接使用した。

【0205】

トルエン(120mL)、 EtOH (40mL)、および水(40mL)の混合物中のアリールボロン酸120(25.0g、64.30mmol、1.45当量)の懸濁液を室温で(5S)-N-[3-(3-フルオロ-4-ヨード-フェニル)-2-オキソ-オキサゾリジン-5-イルメチル]-アセトアミド108(16.80g、44.44mmol)および 50

固体 K_2CO_3 (18.40g、133.4mmol、3.0当量)によって処理した。得られた反応混合物をアルゴンの定常流下で3回脱気した後、 $Pd(PPh_3)_4$ (2.57g、2.23mmol、0.05当量)で処理した。得られた反応混合物をアルゴンの定常流下で3回脱気した後、還流温度に8時間昇温させた。反応が完了したことをTLCおよびHPLC/MSが示した時に、反応混合物を室温に冷却した後、水(300mL)および酢酸エチル(EtOAc、300mL)に注いだ。2つの層を分離し、有機相を水(60mL)および飽和NaCl水溶液(2x50mL)で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧濃縮した。生成物をEtOAc/ヘキサンから再結晶し、減圧乾燥させて所望の(5S)-{4'-[5-(アセチルアミノ-メチル)-2-オキソ-オキサゾリジン-3-イル]-2'-フルオロ-ビフェニル-4-イルメチル}-(3-フルオロ-プロピル)-カルバミン酸tert-ブチルエステル121(21.2g、3工程で収率61.5%)を帯黄白色粉末として得た。

10

【0206】

続いてBOC保護アミン121を4N塩化水素の1,4-ジオキサン溶液で処理して化合物11を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.90 (s, 3H, $COCH_3$), 2.11-2.20 (m, 2H), 3.10 (m, 2H), 3.50 (t, 2H, $J = 5.4$ Hz), 3.87 (dd, 1H, $J = 6.4, 9.2$ Hz), 4.24 (t, 1H, $J = 9.1$ Hz), 4.27 (s, 2H, $ARCH_2$), 4.54 (t, 1H, $J = 5.8$ Hz), 4.70 (t, 1H, $J = 5.8$ Hz), 4.83 (m, 1H), 7.50 (dd, 1H, $J = 2.2, 8.6$ Hz), 7.65-7.74 (m, 6H, 芳香族-H), 8.37 (t, 1H, $J = 5.8$ Hz, $NHCOCH_3$), 9.43 (br. s, 2H, $RArN^+H_2$). $C_{22}H_{25}F_2N_3O_3HCl$, LCMS (EI) m/e 418 ($M^+ + H$)

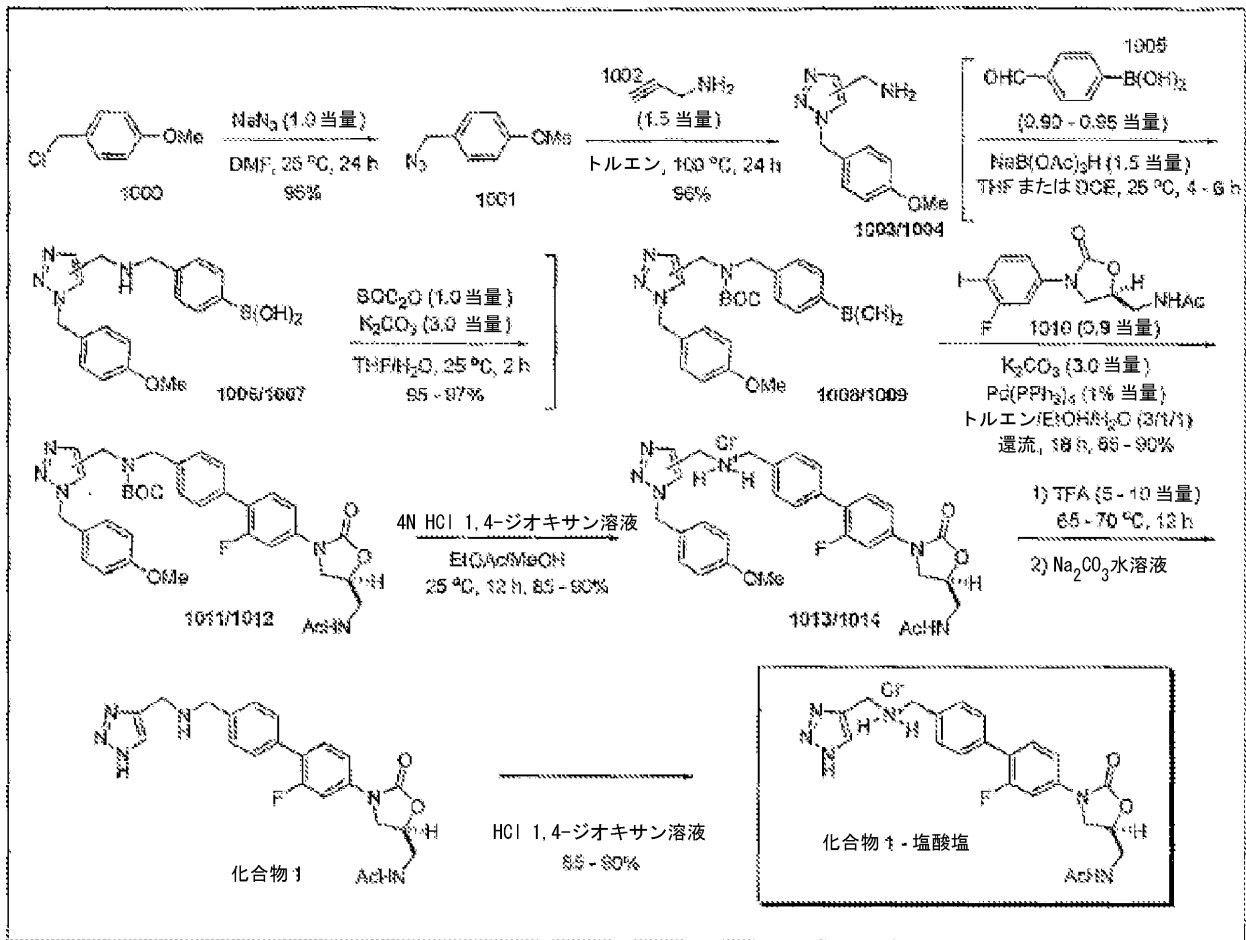
20

【0207】

実施例5ラデゾリドの合成

ラデゾリド(化合物1として示す)およびその塩酸塩は、以下のスキーム2に従って合成される。

スキーム2 ラデゾリド(化合物1)およびその塩酸塩の合成



10

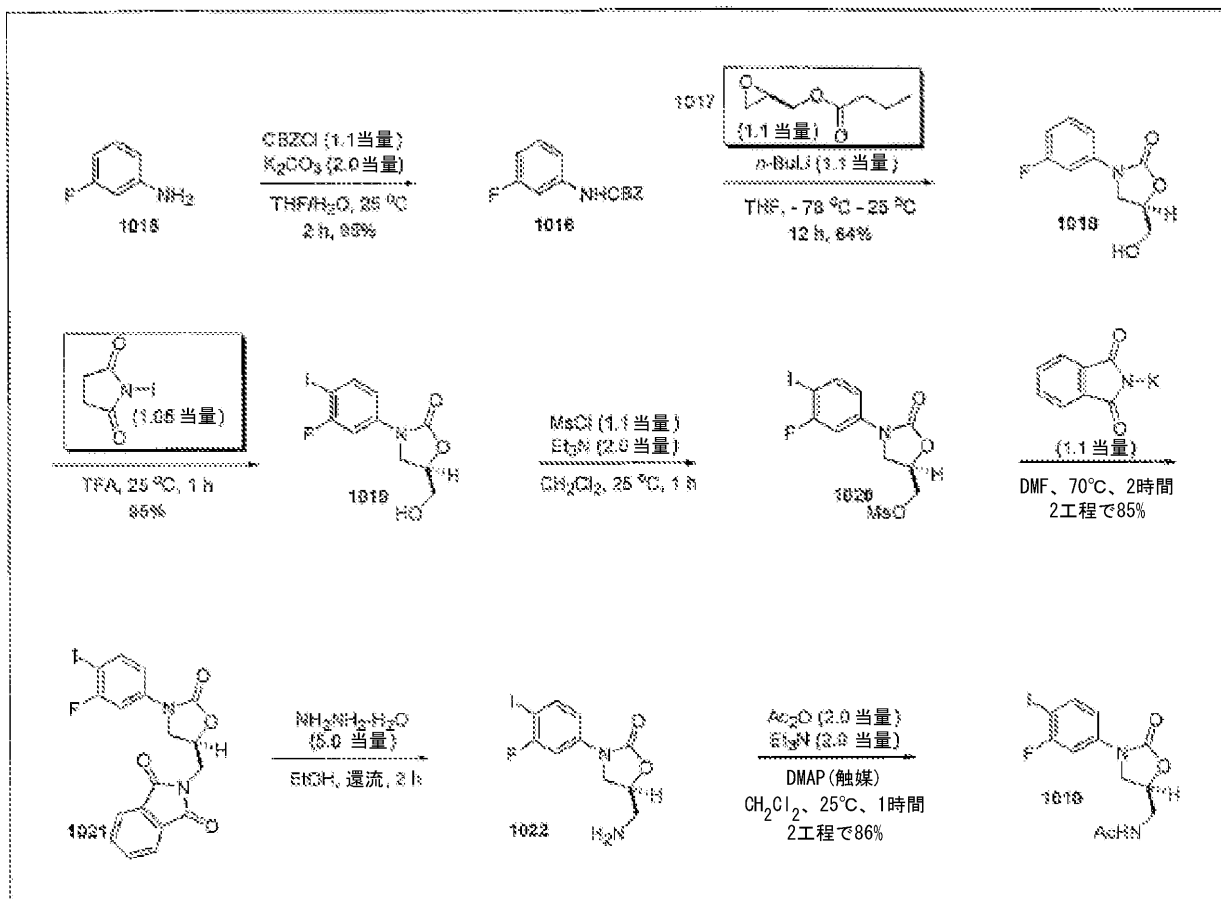
20

【0208】

オキサゾリジノン化合物1010の合成

オキサゾリジノン化合物1010は以下のスキーム3に従って調製される。

スキーム3 オキサゾリジノン化合物1010の合成



10

20

【0209】

(3-フルオロ-フェニル)-カルバミン酸ベンジルエステル(1016)

3-フルオロ-フェニルアミン(1015、3-フルオロアニリンまたは1-アミノ-3-フルオロベンゼンの名称で市販、18.7g、168.3mmol)のテトラヒドロフラン(THF、150mL)溶液を炭酸カリウム(K_2CO_3 、46.45g、336.6mmol、2.0当量)および水(150mL)で処理した後、クロロギ酸ベンジル(CBZCl、31.58g、185.1mmol、26.1mL、1.1当量)のTHF(50mL)溶液を窒素下、室温で反応混合物に滴下した。得られた反応混合物を室温で2時間攪拌した。反応が完了したことをTLCが示した時に、反応混合物を水(100mL)および酢酸エチル(EtOAc、100mL)で処理した。2つの層を分離し、水層をEtOAc(2x100mL)で抽出した。一緒にした有機抽出物を水(2x100mL)および飽和NaCl水溶液(100mL)で洗浄し、 $MgSO_4$ で乾燥させ、減圧濃縮した。残渣をさらに減圧乾燥させて粗(3-フルオロ-フェニル)-カルバミン酸ベンジルエステル(2、39.2g、理論値41.23g、95%)を淡黄色油状物として得た。これは本質的に純粋であることがわかり、さらに精製せずに後続の反応に直接使用した。1016について：

^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 5.23 (s, 2H, OCH_2Ph), 6.75 - 6.82 (m, 2H), 7.05 (dd, 1H, $J = 1.4, 8.2$ Hz), 7.22 - 7.45 (m, 6H); $C_{14}H_{12}FNO_2$, LCMS (EI) m/e 246 ($M^+ + H$)

30

40

【0210】

(5R)-3-(3-フルオロ-フェニル)-5-ヒドロキシメチル-オキサゾリジン-2-オン(1018)

(3-フルオロフェニル)-カルバミン酸ベンジルエステル(1016、39.2g、160.0mmol)の無水テトラヒドロフラン(THF、300mL)溶液をドライアイス-アセトン浴中で $-78^\circ C$ に冷却した後、*n*-ブチルリチウム(*n*-BuLi、ヘキサン中2.5M溶液、70.4mL、176mmol、1.1当量)のヘキサン溶液を窒素下、 $-78^\circ C$ で滴下した。続いて、得られた反応混合物を $-78^\circ C$ で1時間攪拌した後、酪酸(R)-(-)-グリシジル1017(25.37g、24.6mL、176mmol、1.1当量)の無水THF(100mL)溶液を窒素下、 $-78^\circ C$ で反応混合物に滴下した。得られた反応混合物を $-78^\circ C$ で30分間攪拌した後、窒素下で12時間かけて室温に徐々に昇温させた。反応が完了したことをTLC

50

およびHPLC/MSが示した時に、反応混合物を水(200mL)で反応停止させ、得られた混合物を室温で1時間攪拌した後、酢酸エチル(EtOAc、200mL)を加えた。2つの層を分離し、水層をEtOAc(2x100mL)で抽出した。一緒にした有機抽出物を水(2x100mL)および飽和NaCl水溶液(100mL)で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、減圧濃縮した。大部分の溶媒が蒸発した時に、白色結晶を濃縮溶液から析出させた。次に残渣を20% EtOAc-ヘキサン(100mL)で処理し、得られたスラリーを室温で30分間さらに攪拌した。次に固体を濾取し、20% EtOAc-ヘキサン(2x50mL)で洗浄して粗(5R)-(3-(3-フルオロ-フェニル)-5-ヒドロキシメチル-オキサゾリジン-2-オン(1018、24.4g、理論値33.76g、72.3%)を白色結晶として得た。これは本質的に純粋であることがわかり、さらに精製せずに後続の反応に直接使用した。1018について:

¹H NMR (300

10

MHz, DMSO-d₆) δ 3.34 - 3.72 (m, 2H), 3.83 (dd, 1H, J= 6.2, 9.0 Hz), 4.09 (t, 1H, J= 12.0 Hz), 4.68 -4.75 (m, 1H), 5.23 (t, 1H, J= 5.6 Hz, OH), 6.96 (m, 1H), 7.32 - 7.56 (m, 3H); C₁₀H₁₀FNO₃, LCMS (EI) *m/e* 212 (M⁺ + H)

。

【 0 2 1 1 】

(5R)-3-(3-フルオロ-4-ヨード-フェニル)-5-ヒドロキシメチル-オキサゾリジン-2-オン(1019)

20

(5R)-(3-(3-フルオロ-フェニル)-5-ヒドロキシメチル-オキサゾリジン-2-オン(1018、10.74g、50.9mmol)のトリフルオロ酢酸(TFA、50mL)溶液を25℃でN-ヨードスクシンイミド(NIS、12.03g、53.45mmol、1.05当量)によって処理し、得られた反応混合物を25℃で2時間攪拌した。反応が完了したことをTLCおよびHPLC/MSが示した時に、反応混合物を減圧濃縮した。次に残渣を25℃で水(100mL)および20% EtOAc-ヘキサン(100mL)によって処理し、得られた混合物を25℃で30分間攪拌した後、0~5℃に2時間冷却した。白色固体を濾取し、水(2x25mL)および20% EtOAc-ヘキサン(2x25mL)で洗浄し、減圧乾燥させて粗(5R)-3-(3-フルオロ-4-ヨード-フェニル)-5-ヒドロキシメチル-オキサゾリジン-2-オン(1019、15.1g、理論値17.15g、88%)を帯黄白色粉末として得た。これは本質的に純粋であることがわかり、さらに精製せずに後続の反応に直接使用した。1019について:

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ

30

3.58 (dd, 1H, J= 4.2, 12.6 Hz), 3.67 (dd, 1H, J= 3.0, 12.6 Hz), 3.67 (dd, 1H, J= 6.3, 9.0 Hz), 4.07 (t, 1H, J= 9.0 Hz), 4.72 (m, 1H), 5.21 (br. s, 1H, OH), 7.22 (dd, 1H, J= 2.4, 8.4 Hz), 7.58 (dd, 1H, J= 2.4, 11.1 Hz), 7.81 (dd, 1H, J= 7.8, 8.7 Hz); C₁₀H₉FINO₃, LCMS (EI) *m/e* 338 (M⁺ + H)

。

【 0 2 1 2 】

(5R)-メタンスルホン酸3-(3-フルオロ-4-ヨード-フェニル)-2-オキソ-オキサゾリジン-5-イルメチルエステル(1020)

40

(5R)-3-(3-フルオロ-4-ヨード-フェニル)-5-ヒドロキシメチル-オキサゾリジン-2-オン(1019、25.2g、74.8mmol)の塩化メチレン(CH₂Cl₂、150mL)溶液を25℃でトリメチルアミン(TEA、15.15g、20.9mL、150mmol、2.0当量)によって処理し、得られた混合物を0~5℃に冷却した後、塩化メタンスルホン(MsCl、10.28g、6.95mL、89.7mmol、1.2当量)を窒素下、0~5℃で反応混合物に滴下により導入した。続いて、得られた反応混合物を窒素下、0~5℃で1時間攪拌した。反応が完了したことをTLCおよびHPLC/MSが示した時に、反応混合物を水(100mL)およびCH₂Cl₂(100mL)で反応停止させた。2つの層を分離し、水層をCH₂Cl₂(100mL)で抽出した。一緒にした有機抽出物を水(2x100mL)および飽和NaCl水溶液(100mL)で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、減圧濃縮した。残渣をさらに減圧乾燥させて粗(5R)-メタンスルホン酸3-(3-フルオロ-4-ヨード-フェニル)-2-オキソ-オキサゾリジン-5-イルメチルエステル(1020、30.71g、理論値31.04g、98.9%)を帯黄白色粉末として得た。これは本質

50

的に純粋であることがわかり、さらに精製せずに後続の反応に直接使用した。1020について: $C_{11}H_{11}FINO_5S$, LCMS (EI) m/e 416 ($M^+ + H$)。

【0213】

(5R)-2-[3-(3-フルオロ-4-ヨード-フェニル)-2-オキソ-オキサゾリジン-5-イルメチル]-イソインドール-1,3-ジオン(1021)

(5R)-メタンスルホン酸3-(3-フルオロ-4-ヨード-フェニル)-2-オキソ-オキサゾリジン-5-イルメチルエステル(1020、26.38g、63.57mmol)の無水N,N-ジメチルホルムアミド(DMF、120mL)溶液を25℃で固体カリウムフタルイミド(12.95g、70.0mmol、1.1当量)によって処理し、得られた反応混合物を70℃に2時間昇温させた。反応が完了したことをTLCおよびHPLCが示した時に、反応混合物を室温に冷却した後、水(400mL)で反応停止させ、得られた混合物を室温で10分間攪拌した後、0~5℃に1時間冷却した。次に白色析出物を濾取し、水(3x100mL)で洗浄し、減圧乾燥させて粗(5R)-2-[3-(3-フルオロ-4-ヨード-フェニル)-2-オキソ-オキサゾリジン-5-イルメチル]-イソインドール-1,3-ジオン(1021、27.85g、理論値29.64g、94%)を帯黄白色粉末として得た。これは本質的に純粋であることがわかり、さらに精製せずに後続の反応に直接使用した。1021について: $C_{18}H_{12}FIN_2O_4$, LCMS (EI) m/e 467 ($M^+ + H$)。

10

【0214】

(5S)-5-アミノメチル-3-(3-フルオロ-4-ヨード-フェニル)-オキサゾリジン-2-オン(1022)

(5R)-2-[3-(3-フルオロ-4-ヨード-フェニル)-2-オキソ-オキサゾリジン-5-イルメチル]-イソインドール-1,3-ジオン(1021、23.3g、50.0mmol)のエタノール(EtOH、150mL)溶液を25℃でヒドラジン-水和物(12.52g、12.1mL、250mmol、5.0当量)によって処理し、得られた反応混合物を還流温度に2時間昇温させた。反応混合物を還流している間に白色析出物が形成された。反応が完了したことをTLCおよびHPLCが示した時に、反応混合物を室温に冷却した後、水(100mL)で反応停止させた。水が反応混合物に導入された時に白色析出物が完全に溶解し、均一溶液が生じた。次に水溶液を CH_2Cl_2 (3x200mL)で抽出し、一緒にした有機抽出物を水(2x100mL)および飽和NaCl水溶液(100mL)で洗浄し、 $MgSO_4$ で乾燥させ、減圧濃縮した。残渣をさらに減圧乾燥させて粗(5S)-5-アミノメチル-3-(3-フルオロ-4-ヨード-フェニル)-オキサゾリジン-2-オン(1022、16.0g、理論値16.8g、95.2%)を白色粉末として得た。これは本質的に純粋であることがわかり、さらに精製せずに後続の反応に直接使用した。1022について: $C_{10}H_{10}FIN_2O_2$, LCMS (EI) m/e 337 ($M^+ + H$)。

20

30

【0215】

(5S)-N-[3-(3-フルオロ-4-ヨード-フェニル)-2-オキソ-オキサゾリジン-5-イルメチル]-アセトアミド(1010)

(5S)-5-アミノメチル-3-(3-フルオロ-4-ヨード-フェニル)-オキサゾリジン-2-オン(1022、16.0g、47.6mmol)の CH_2Cl_2 (150mL)懸濁液を25℃でトリエチルアミン(TEA、9.62g、13.2mL、95.2mmol、2.0当量)によって処理し、得られた反応混合物を0~5℃に冷却した後、窒素下、0~5℃で無水酢酸(Ac_2O 、7.29g、6.75mL、71.4mmol、1.5当量)および4-N,N-ジメチルアミノピリジン(DMAP、58mg、0.5mmol、0.01当量)によって処理した。続いて、得られた反応混合物を0~5℃で2時間攪拌した。反応が完了したことをTLCおよびHPLCが示した時に、反応混合物を水(100mL)で反応停止させた。2つの層を分離した後、水層を CH_2Cl_2 (2x50mL)で抽出し、一緒にした有機抽出物を水(2x100mL)および飽和NaCl水溶液(100mL)で洗浄し、 $MgSO_4$ で乾燥させ、減圧濃縮した。残渣をさらに減圧乾燥させて粗(5S)-N-[3-(3-フルオロ-4-ヨード-フェニル)-2-オキソ-オキサゾリジン-5-イルメチル]-アセトアミド(1010、17.36g、理論値17.99g、96.5%)を白色粉末として得た。これは本質的に純粋であることがわかり、さらに精製せずに後続の反応に直接使用した。1010について:

40

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.63 (s, 3H, NHCOCH₃), 3.25 (t, 2H, J = 5.4 Hz), 3.56 (dd, 1H, J = 6.4, 9.2 Hz), 3.95 (t, 1H, J = 9.1 Hz), 4.58 (m, 1H), 5.16 (t, 1H, J = 5.7 Hz, OH), 7.02 (dd, 1H, J = 2.4, 8.2 Hz), 7.38 (dd, 1H, J = 2.4, 10.8 Hz), 7.66 (t, 1H, J = 7.5, 8.4 Hz), 8.08 (t, 1H, J = 5.8 Hz, NHCOCH₃); C₁₂H₁₂FIN₂O₃, LCMS (EI) m/e 379 ($M^+ + H$)

。

【 0 2 1 6 】

ラデゾリド (化合物1) の合成

4-メトキシベンジルアジド1001

4-メトキシベンジルクロリド1000 (51.8g、331.0mmol) の無水DMF (200mL) 溶液を25℃で固体アジ化ナトリウム (21.5g、331.0mmol、1.0当量) によって処理し、得られた混合物を25℃で24時間攪拌した。反応が完了したことをTLCおよびHPLC/MSが示した時に、反応混合物を室温で水 (400mL) および酢酸エチル (EtOAc、400mL) によって反応停止させた。2つの層を分離し、水層をEtOAc (200mL) で抽出した。一緒にした有機抽出物を水 (2x200mL) および飽和NaCl水溶液 (100mL) で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、減圧濃縮した。粗4-メトキシベンジルアミド (51.2g、理論値53.95g、収率94.9%) を無色油状物として得た。これはHPLCおよび ^1H NMRによって本質的に純粋であることがわかり、さらに精製せずに後続の反応に直接使用した。4-メトキシベンジルアジド1001について:

^1H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3.84 (s, 3H,

ArOCH₃), 4.29 (s, 2H, Ar-CH₂), 6.96 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 7.28 (d, 2H, J = 7.8 Hz)

。

【 0 2 1 7 】

C-[1-(4-メトキシ-ベンジル)-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル]-メチルアミンおよびC-[3-(4-メトキシベンジル)-3H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル]-メチルアミン (1003および1004)

4-メトキシベンジルアミド1001 (61.2g、375.5mmol) のトルエン (188mL) 溶液を25℃でプロパルギルアミン1002 (市販、30.97g、38.6mL、563.0mmol、1.5当量) によって処理し、得られた反応混合物を100~110℃の緩やかな還流温度に21時間昇温させた。反応が完了したことをTLCおよびHPLC/MSが示した時に、反応混合物を室温に冷却した後、減圧濃縮して過剰量のプロパルギルアミンおよび溶媒を除去した。次に油性残渣を30%酢酸エチル-ヘキサン (v/v、260mL) で処理し、得られた混合物を還流温度に昇温させ、還流温度で30分間攪拌した後、室温に1時間冷却した。次に淡黄色固体を濾取し、30%酢酸エチル-ヘキサン (v/v、2x100mL) で洗浄し、40℃で終夜減圧乾燥させて粗環化付加生成物 (78.8g、理論値81.75g、96.4%) を2つの位置異性体C-[1-(4-メトキシ-ベンジル)-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル]-メチルアミンおよびC-[3-(4-メトキシ-ベンジル)-3H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル]-メチルアミン (1003および1004) の ^1H NMRによる1.2対1の比の混合物として得た。粗環化付加生成物は本質的に純粋であることがわかり、2つの位置異性体を分離せず、その後、さらに精製せずに後続の反応に直接使用した。1003および1004について:

^1H NMR

(300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.82 (br. s, 2H, NH₂), 3.72 および 3.73 (2つのs, 3H, Ar-OCH₃), 5.47 および 5.53 (2つのs, 2H, ArCH₂), 6.89 および 6.94 (2つのd, 2H, J = 8.7Hz, Ar-H), 7.17 および 7.29 (2つのd, 2H, J = 8.7 Hz, Ar-H), 7.58 および 7.87 (2つのbr. s, 1H, トリアゾール-CH); C₁₁H₁₄N₄O, LCMS (EI) m/e 219 ($M^+ + H$) および 241 ($M^+ + Na$)

。

10

20

30

40

50

【0218】

4-({tert-ブトキシカルボニル-[1-(4-メトキシ-ベンジル)-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-イルメチル]-アミノ}-メチル)-フェニルボロン酸および4-({tert-ブトキシカルボニル-[3-(4-メトキシ-ベンジル)-3H-[1,2,3]トリアゾール-4-イルメチル]-アミノ}-メチル)-フェニルボロン酸(1008および1009)

方法A

位置異性体C-[1-(4-メトキシ-ベンジル)-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル]-メチルアミンおよびC-[3-(4-メトキシ-ベンジル)-3H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル]-メチルアミン(1003および1004、20.0g、91.74mmol)の1,2-ジクロロエタン(DCE、280mL)溶液を室温で4-ホルミルフェニルボロン酸1005(市販、12.39g、82.57mmol、0.9当量)によって処理し、得られた反応混合物を室温で10分間攪拌した。次にトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム($\text{NaB}(\text{OAc})_3\text{H}$ 、29.2g、137.6mmol、1.5当量)を反応混合物に室温で1.5時間かけて3回に分けて加え、得られた反応混合物を室温でさらに3.5時間攪拌した。還元的アミノ化反応が完了したことをTLCおよびHPLC/MSが示した時に、反応混合物を減圧濃縮した。次に、還元的アミノ化生成物としての4-({[1-(4-メトキシ-ベンジル)-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-イルメチル]-アミノ}-メチル)-フェニルボロン酸および4-({[3-(4-メトキシ-ベンジル)-3H-[1,2,3]トリアゾール-4-イルメチル]-アミノ}-メチル)-フェニルボロン酸(1006および1007)の位置異性体混合物を含む残渣をテトラヒドロフラン(THF、100mL)および水(水、100mL)で処理した。続いて、得られた溶液を室温で固体炭酸カリウム(K_2CO_3 、37.98g、275.2mmol、3.0当量)および二炭酸ジ-tert-ブチル(BOC_2O 、20.02g、91.74mmol、1.0当量)によって処理し、反応混合物を室温で2時間攪拌した。N-BOC保護反応が完了したことをTLCおよびHPLC/MSが示した時に、反応混合物を酢酸エチル(EtOAc 、150mL)および水(水、100mL)で処理した。2つの層を分離し、水層を酢酸エチル(50mL)で抽出した。一緒にした有機抽出物を水(50mL)、1.5N HCl水溶液(2x100mL)、水(100mL)、および飽和NaCl水溶液(100mL)で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、減圧濃縮した。粗位置異性体4-({tert-ブトキシカルボニル-[1-(4-メトキシ-ベンジル)-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-イルメチル]-アミノ}-メチル)-フェニルボロン酸および4-({tert-ブトキシカルボニル-[3-(4-メトキシ-ベンジル)-3H-[1,2,3]トリアゾール-4-イルメチル]-アミノ}-メチル)-フェニルボロン酸(1008および1009、35.98g、37.32g、96.4%)を淡黄色油状物として得て、これを室温で減圧静置することで凝固させた。この粗材料をさらに精製せずに後続の反応に直接使用した。1008および1009について:

 ^1H NMR (300

MHz, DMSO-d_6) δ 1.32および1.37 (2つのbr. s, 9H, $\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$), 3.70, 3.73および3.74 (3つのs, 3H, Ar-OCH_3), 4.07 - 4.39 (m, 4H), 5.49および5.52 (2つのs, 2H), 6.70 - 8.04 (m, 9H, Ar-H およびトリアゾール-CH); $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{BN}_4\text{O}_5$, LCMS (EI) m/e 453 ($\text{M}^+ + \text{H}$) および 475 ($\text{M}^+ + \text{Na}$)

。

【0219】

方法B

位置異性体C-[1-(4-メトキシ-ベンジル)-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル]-メチルアミンおよびC-[3-(4-メトキシ-ベンジル)-3H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル]-メチルアミン(1003および1004、20.06g、92.0mmol)のテトラヒドロフラン(THF、300mL)溶液を室温で4-ホルミルフェニルボロン酸(13.11g、87.4mmol、0.95当量)によって処理し、得られた反応混合物を室温で10分間攪拌した。次にトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム($\text{NaB}(\text{OAc})_3\text{H}$ 、29.25 g、138.0 mmol、1.5当量)を反応混合物に室温で1.5時間かけて3回に分けて加え、得られた反応混合物を室温でさらに3.5時間攪拌した。還元的アミノ化反応が完了したことをTLCおよびHPLC/MSが示した時に、還元的アミノ化生成物としての4-({[1-(4-メトキシ-ベンジル)-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-イルメチル]-アミノ}-メチル)-フェニルボロン酸および4-({[3-(4-メトキシ-ベンジル)-3H-[1,2,3]トリアゾール-4-イルメチル]-アミノ

{-メチル)-フェニルボロン酸(1006および1007)の位置異性体混合物を含む反応混合物を水(水、200mL)で処理した。続いて、得られた水溶液を室温で固体炭酸カリウム(K_2CO_3 、38.0g、276mmol、3.0当量)および二炭酸ジ-tert-ブチル(BOC_2O 、20.08g、92mmol、1.0当量)によって処理し、反応混合物を室温で2時間攪拌した。N-BOC保護反応が完了したことをTLCおよびHPLC/MSが示した時に、反応混合物を酢酸エチル(EtOAc、150mL)および水(水、100mL)で処理した。2つの層を分離し、水層を酢酸エチル(50mL)で抽出した。一緒にした有機抽出物を水(50mL)、1.5N HCl水溶液(2x100mL)、水(100mL)、および飽和NaCl水溶液(100mL)で洗浄し、 $MgSO_4$ で乾燥させ、減圧濃縮した。粗4-({tert-ブトキシカルボニル-[1-(4-メトキシ-ベンジル)-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-イルメチル]-アミノ}-メチル)-フェニルボロン酸および4-({tert-ブトキシカルボニル-[3-(4-メトキシ-ベンジル)-3H-[1,2,3]トリアゾール-4-イルメチル]-アミノ}-メチル)-フェニルボロン酸(1008および1009、38.45g、39.50g、97.3%)を淡黄色油状物として得て、これを室温で減圧静置することで凝固させた。この粗材料は、すべての比較可能な局面において方法Aにより得られた材料と本質的に同一であることがわかり、さらに精製せずに後続の反応に直接使用した。

10

【0220】

(5S)-{4'-[5-(アセチルアミノ-メチル)-2-オキソ-オキサゾリジン-3-イル-2'-フルオロ-ビフェニル-4-イルメチル]-[1-(4-メトキシ-ベンジル)-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-イルメチル]-カルバミン酸tert-ブチルエステルおよび(5S)-{4'-[5-(アセチルアミノ-メチル)-2-オキソ-オキサゾリジン-3-イル]-2'-フルオロ-ビフェニル-4-イルメチル]-[1-(4-メトキシ-ベンジル)-1H-[1,2,3]トリアゾール-5-イルメチル]-カルバミン酸tert-ブチルエステル(1011および1012)

20

4-({tert-ブトキシカルボニル-[1-(4-メトキシベンジル)-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-イルメチル]-アミノ}-メチル)-フェニルボロン酸および4-({tert-ブトキシカルボニル-[3-(4-メトキシ-ベンジル)-3H-[1,2,3]トリアゾール-4-イルメチル]-アミノ}-メチル)-フェニルボロン酸(1008および1009、37.62g、83.23mmol)の粗位置異性体混合物ならびにN-[3-(3-フルオロ-4-ヨード-フェニル)-2-オキソ-オキサゾリジン-5-イルメチル]-アセトアミド(1010、28.32g、74.9mmol、0.90当量)のトルエン(150mL)懸濁液を25℃で粉末 K_2CO_3 (34.45g、249.7mmol、3.0当量)、EtOH(50mL)、および水(50mL)によって処理し、得られた混合物をアルゴンの定常流下、25℃で3回脱気した。続いて $Pd(PPh_3)_4$ (866mg、0.749mmol、0.01当量)を反応混合物に加え、得られた反応混合物をアルゴンの定常流下、25℃で再度3回脱気した後、緩やかな還流温度に18時間昇温させた。カップリング反応が完了したことをTLCおよびHPLC/MSが示した時に、反応混合物を室温に冷却した後、水(100mL)および酢酸エチル(100mL)で処理した。次に2つの層を分離し、水層をEtOAc(100mL)で抽出した。一緒にした有機抽出物を水(50mL)、1.5N HCl水溶液(2x150mL)、水(100mL)、および飽和NaCl水溶液(100mL)で洗浄し、 $MgSO_4$ で乾燥させ、減圧濃縮した。残留油状物を室温で減圧静置することで凝固させて、粗(5S)-{4'-[5-(アセチルアミノ-メチル)-2-オキソ-オキサゾリジン-3-イル]-2'-フルオロビフェニル-4-イルメチル]-[1-(4-メトキシ-ベンジル)-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-イルメチル]-カルバミン酸tert-ブチルエステル(1011)および(5S)-{4'-[5-(アセチルアミノ-メチル)-2-オキソ-オキサゾリジン-3-イル]-2'-フルオロビフェニル-4-イルメチル]-[1-(4-メトキシ-ベンジル)-1H-[1,2,3]トリアゾール-5-イルメチル]-カルバミン酸tert-ブチルエステル(1012)を位置異性体混合物として得た。この粗生成物(43.36g、理論値49.28g、88%)をさらに精製せずに後続の反応に直接使用した。1011および1012の混合物について:

30

40

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.35 および 1.38

(2つの br. s, 9H, $\text{COO}(\text{CH}_3)_3$), 1.85 (s, 3H, COCH_3), 3.45 (t, 2H, $J = 5.4$ Hz), 3.73 および 3.76 (2つの s, 3H, Ar-OCH_3), 3.79 (dd, 1H, $J = 6.6, 9.1$ Hz), 4.18 (t, 1H, $J = 9.1$ Hz), 4.35 - 4.43 (m, 4H), 4.73 - 4.81 (m, 1H), 5.50 (br. s, 2H), 6.90 および 6.98 (2つの d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 7.28 および 7.32 (2つの d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 7.35 (dd, 2H, $J = 2.2, 8.6$ Hz), 7.42 (dd, 1H, $J = 2.2, 8.6$ Hz), 7.49 - 7.63 (m, 4H, 芳香族-H), 7.90 および 7.99 (2つの br. s, 1H, トリアゾール-CH), 8.29 (t, 1H, $J = 5.8$ Hz, NHCOCH_3); $\text{C}_{35}\text{H}_{39}\text{FN}_6\text{O}_6$, LCMS (EI) m/e 659 ($\text{M}^+ + \text{H}$) および 681 ($\text{M}^+ + \text{Na}$)

10

【 0 2 2 1 】

(5S)-N-{3-[2-フルオロ-4'-({[1-(4-メトキシ-ベンジル)-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-イルメチル]-アミノ}-メチル)-ビフェニル-4-イル]-2-オキソ-オキサゾリジン-5-イルメチル}-アセトアミド塩酸塩(1013) および (5S)-N-{3-[2-フルオロ-4'-({[1-(4-メトキシ-ベンジル)-1H-[1,2,3]トリアゾール-5-イルメチル]-アミノ}-メチル)-ビフェニル-4-イル]-2-オキソ-オキサゾリジン-5-イルメチル}-アセトアミド塩酸塩(1014)

(5S)-{4'-[5-(アセチルアミノ-メチル)-2-オキソ-オキサゾリジン-3-イル]-2'-フルオロ-ビフェニル-4-メチル}-[1-(4-メトキシ-ベンジル)-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-イルメチル]-カルバミン酸tert-ブチルエステル および (5S)-{4'-[5-(アセチルアミノ-メチル)-2-オキソ-オキサゾリジン-3-イル]-2'-フルオロビフェニル-4-イルメチル}-[1-(4-メトキシ-ベンジル)-1H-[1,2,3]トリアゾール-5-イルメチル]-カルバミン酸tert-ブチルエステルの位置異性体混合物(1011 および 1012、37.28g、56.65mmol)の酢酸エチル(EtOAc、150mL) および メタノール(MeOH、30mL) 溶液を室温で4N塩化水素の1,4-ジオキサン溶液(113.3mL、453.2mmol、8.0当量)によって処理し、得られた反応混合物を室温で12時間攪拌した。N-BOC脱保護反応が完了したことをTLCおよびHPLC/MSが示した時に、溶媒を減圧除去した。次に残渣を5%メタノール(MeOH)のアセトニトリル(CH_3CN)溶液250mLに懸濁させ、得られたスラリーを室温で1時間攪拌した。次に固体を濾取し、トルエン(2x100mL) および 5%メタノールのアセトニトリル溶液(2x50mL)で洗浄し、減圧乾燥させて、粗(5S)-N-{3-[2-フルオロ-4'-({[1-(4-メトキシ-ベンジル)-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-イルメチル]-アミノ}-メチル)-ビフェニル-4-イル]-2-オキソ-オキサゾリジン-5-イルメチル}-アセトアミド塩酸塩 および (5S)-N-{3-[2-フルオロ-4'-({[1-(4-メトキシ-ベンジル)-1H-[1,2,3]トリアゾール-5-イルメチル]-アミノ}-メチル)-ビフェニル-4-イル]-2-オキソ-オキサゾリジン-5-イルメチル}-アセトアミド塩酸塩(1013 および 1014、30.0g、理論値33.68g、収率89.1%)の1.2対1の比の位置異性体混合物を帯黄白色結晶として得た。この材料は ^1H NMRおよびHPLC/MSによって本質的に純粋であることがわかり、さらに精製せずに後続の反応に直接使用した。1013 および 1014の位置異性体混合物について:

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.84 (s, 3H,

COCH_3), 3.44 (t, 2H, $J = 5.4$ Hz), 3.71 および 3.74 (2つの s, 3H, Ar-OCH_3), 3.80 (dd, 1H, $J = 6.6, 9.1$ Hz), 4.17 (t, 1H, $J = 9.1$ Hz), 4.23 - 4.30 (m, 4H), 4.73 - 4.80 (m, 1H), 5.58 および 5.70 (2つの s, 2H), 6.88 および 6.93 (2つの d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 7.15 および 7.32 (2つの d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 7.43 (dd, 2H, $J = 2.2, 8.6$ Hz), 7.52 - 7.62 (m, 6H, 芳香族-H), 8.28 (s, 1H, トリアゾール-CH), 8.32 (t, 1H, $J = 5.8$ Hz, NHCOCH_3), 9.91 および 10.32 (2つの br. s, 2H, $\text{ArCH}_2\text{N}^+\text{H}_2$); $\text{C}_{30}\text{H}_{31}\text{FN}_6\text{O}_4$, LCMS (EI) m/e 559 ($\text{M}^+ + \text{H}$) および 581 ($\text{M}^+ + \text{Na}$)

【 0 2 2 2 】

(5S)-N-[3-(2-フルオロ-4'-({[1H-[1,2,3]トリアゾール-4-イルメチル]-アミノ}-メチル)

50

-ビフェニル-4-イル)-2-オキソ-オキサゾリジン-5-イルメチル]-アセトアミド(1)(ラデゾリド)

(5S)-N-{3-[2-フルオロ-4'-({[1-(4-メトキシ-ベンジル)-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-イルメチル]-アミノ}-メチル)-ビフェニル-4-イル]-2-オキソ-オキサゾリジン-5-イルメチル}-アセトアミド塩酸塩および(5S)-N-{3-[2-フルオロ-4'-({[1-(4-メトキシ-ベンジル)-1H-[1,2,3]トリアゾール-5-イルメチル]-アミノ}-メチル)-ビフェニル-4-イル]-2-オキソ-オキサゾリジン-5-イルメチル}-アセトアミド塩酸塩(1013および1014、29.17g、49.07 mmol)の粗位置異性体混合物のトリフルオロ酢酸(TFA、150mL)溶液を65~70℃に昇温させ、得られた反応混合物を65~70℃で12時間攪拌した。脱保護反応が完了したことをTLCおよびHPLC/MSが示した時に、溶媒を減圧除去した。次に残留固体を酢酸エチル(EtOAc、100 mL)および水(150mL)で処理した後、室温で飽和炭酸ナトリウム水溶液(30mL)によって処理した。次に得られた混合物を室温で1時間攪拌した後、固体を濾取し、EtOAc(2x50mL)および水(2x50mL)で洗浄し、40~45℃で減圧乾燥させて粗(5S)-N-[3-(2-フルオロ-4'-{(1H-[1,2,3]トリアゾール-4-イルメチル)-アミノ}-メチル)-ビフェニル-4-イル)-2-オキソ-オキサゾリジン-5-イルメチル]-アセトアミド(遊離塩基としての1、18.9g、理論値21.49g、87.9%)を帯黄白色粉末として得た。これはHPLC/MSおよび¹H NMRによって1つの純粋な位置異性体であることがわかり、この位置異性体は、同じ方法による1013のみの脱保護により得られた材料と同一であることがわかった。遊離塩基としての1について：

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.85 (s, 3H,

COCH₃), 3.44 (t, 2H, J= 5.4 Hz), 3.74 (s, 2H), 3.77 (s, 2H), 3.79 (dd, 1H, J= 6.4, 9.2 Hz), 4.17 (t, 1H, J= 9.1 Hz), 4.72-4.81 (m, 1H), 7.39- 7.62 (m, 7H, 芳香族-H), 7.73 (s, 1H, トリアゾール-CH), 8.29 (t, 1H, J= 5.8 Hz, NHCOCH₃), 9.72 (br. s, 2H, ArCH₂N⁺H₂), 15.20 (hr. s, 1H, トリアゾール-NH); C₂₂H₂₃FN₆O₃, LCMS (EI) *m/e* 439 (M⁺ + H) および 461 (M⁺ + Na) ;DSC融解開始温度208.4℃。

【0223】

(5S)-N-[3-(2-フルオロ-4'-{(1H-[1,2,3]トリアゾール-4-イルメチル)-アミノ}-メチル)-ビフェニル-4-イル)-2-オキソ-オキサゾリジン-5-イルメチル]-アセトアミドクロリド(1の塩酸塩)

1の遊離塩基(18.0g、41.1mmol)の酢酸エチル(EtOAc、80mL)およびメタノール(MeOH、20 mL)懸濁液を室温で4.0N塩化水素の1,4-ジオキササン溶液(41.1mL、164.4mmol、4.0当量)によって処理し、得られた混合物を室温で8時間攪拌した。次に溶媒を減圧除去し、残渣をさらに減圧乾燥させた後、10%メタノールのアセトニトリル中混合物(80mL)で処理した。固体を濾取し、10% MeOH/アセトニトリル(2x40mL)で洗浄し、減圧乾燥させて1の塩酸塩(18.13g、理論値19.50g、収率93%)を帯黄白色結晶として得た。DSC吸熱温度266℃；融解開始温度261℃。

【0224】

ラデゾリド塩酸塩の再結晶

以下の手順に従って、粗製の1の塩酸塩をアセトニトリルおよび水から再結晶した。粗製の1の塩酸塩(50.0g)のアセトニトリル(1250mL)懸濁液を還流温度に昇温させた後、蒸留水(水、280mL)を徐々に混合物に導入した。次に、得られた透明黄色~明褐色溶液還流温度で10分間攪拌した後、45~55℃に冷却した。次に溶液を45~55℃でセライトベッドを通じて濾過し、濾液を室温に徐々に冷却した後、氷浴中で0~5℃に1時間さらに冷却した。次に固体を濾取し、アセトニトリル(2x50mL)で洗浄し、40℃で24時間減圧乾燥させて、1の再結晶塩酸塩(42.5g、理論値50.0g、回収率85%)を帯黄白色結晶として得た。1について：

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ

1.86 (s, 3H, COCH_3), 3.45 (t, 2H, $J = 5.4$ Hz), 3.84 (dd, 1H, $J = 6.4, 9.2$ Hz), 4.19 (t, 1H, $J = 9.1$ Hz), 4.24 (br. s, 2H), 4.31 (br. s, 2H), 4.74-4.79 (m, 1H), 7.44 (dd, 1H, $J = 2.2, 8.6$ Hz), 7.57 - 7.66 (m, 6H, 芳香族-H), 8.17 (s, 1H, トリアゾール-CH), 8.30 (t, 1H, $J = 5.8$ Hz, NHCOCH_3), 9.72 (br. s, 2H, $\text{ArCH}_2\text{N}^+\text{H}_2$), 15.20 (br. s, 1H, トリアゾール-NH); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) δ 22.57, 40.69, 41.50, 47.36, 49.23, 71.85, 105.70 (d, $J = 28.5$ Hz), 114.14 (d, $J = 2.9$ Hz), 122.29 (d, $J = 13.3$ Hz), 128.82 (d, $J = 3.0$ Hz), 130.70, 130.94, 131.0, 131.22, 135.30, 137.92 (br. s), 139.66 (d, $J = 11.2$ Hz), 154.11, 159.13 (d, $J = 243.5$ Hz), 170.19; $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{FN}_6\text{O}_3 \cdot \text{HCl}$, LCMS (EI) m/e 439 ($\text{M}^+ + \text{H}$) および 461 ($\text{M}^+ + \text{Na}$);

10

FTIR cm^{-1} 3300、約3400～約2300、3003、2933、2810、2779、1730、1654、1552、1502、および807; DSC吸熱温度266 $^{\circ}\text{C}$; 融解開始温度261 $^{\circ}\text{C}$ 。

【0225】

ラデゾリド硫酸塩

ラデゾリド遊離塩基約1gにアセトニトリル/水(体積比2/3)15mLを加えてラデゾリドスラリーを生じさせた。ラデゾリドスラリーに、水に溶解した硫酸1当量を加えた。得られた透明溶液を、50 $^{\circ}\text{C}$ の水浴設定を備えたロータリーエバポレーター上で蒸発させた。溶液は白色湿潤ゲルを形成した。湿潤ゲルを窒素流下で乾燥させた。メタノール10mLを加えてゲルを溶解させた。ゲルは未溶解のままであった。続いてDCM 35mLを加えたところ、ゲル様の固体は綿毛状の白色固体になった。混合物をスラリーホイール上で終夜さらに混合した。固体を濾紙上での減圧濾過により収集し、約30分間減圧乾燥させた。結晶性(低結晶性)塩約0.7gを得た。(注: 回転蒸発中に何らかの損失があった)。DSC吸熱温度72 $^{\circ}\text{C}$ および166 $^{\circ}\text{C}$; 融解開始温度158 $^{\circ}\text{C}$ 。

20

【0226】

ラデゾリドトシル酸塩

ラデゾリド遊離塩基約1gに水20mLを加えてラデゾリドスラリーを生じさせた。ラデゾリドスラリーに、メタノールに溶解したトルエンスルホン酸1当量を周囲温度で加えた。ラデゾリドは混合時に溶解した。何らかの粘着性固体が形成され、ガラスバイアルの壁面に付着した。酸0.5当量をさらに混合物に加えた際に、さらなる固体が形成された。固体をバイアルから掻き出した。混合物をスラリーホイール上で終夜さらに混合した。軟らかい白色析出物がバイアルの壁面に沿って形成された。アセトン20mLの添加時に白色の塊状固体が形成された。固体を減圧濾過により収集した。結晶性塩約0.4gを得た。DSC吸熱温度97 $^{\circ}\text{C}$ および173 $^{\circ}\text{C}$; 融解開始温度168 $^{\circ}\text{C}$ 。

30

【0227】

ラデゾリドエシル酸塩

ラデゾリド遊離塩基約1.1gにアセトニトリル/水(体積比2/3)15mLを加えてラデゾリドスラリーを生じさせた。ラデゾリドスラリーに、メタノールに溶解した酸約1.2当量を加えた。得られた透明溶液を、50 $^{\circ}\text{C}$ の水浴設定を備えたロータリーエバポレーター上で蒸発させた。ガラス状ゲルが生じた。得られた白色の泡状ゲルをアセトン35mLに再懸濁させた。混合物をスラリーホイール上で終夜さらに混合した。白色固体を濾紙上での減圧濾過により収集し、約15分間減圧乾燥させた。結晶性塩約1.3gを得た。DSC吸熱温度57 $^{\circ}\text{C}$ および222 $^{\circ}\text{C}$; 融解開始温度216 $^{\circ}\text{C}$ 。

40

【0228】

ラデゾリドエタンジスルホン酸塩

ラデゾリド遊離塩基約1.1gにアセトニトリル/水(体積比2/3)15mLを加えてラデゾリドスラリーを生じさせた。ラデゾリドスラリーに、メタノールに溶解した酸約0.74当量を加えた。得られた透明溶液を、50 $^{\circ}\text{C}$ の水浴設定を備えたロータリーエバポレーター上で蒸発さ

50

せた。得られた透明ゲルをメタノール8mLに再懸濁させ、超音波処理した。超音波処理後に白色のゲル様固体が形成された。続いてDCM 60mLを加えた。白色固体が形成された。混合物をスラリーホイール上で終夜さらに混合した。白色析出物を濾紙上での減圧濾過により収集し、約20分間減圧乾燥させた。結晶性塩約1.4gを得た。DSC吸熱温度204℃；融解開始温度198℃。

【0229】

ラデゾリドピログルタミン酸塩

ラデゾリド遊離塩基約1.1gにアセトニトリル/水(体積比2/3)15mLを加えてAPIスラリーを生じさせた。APIスラリーに、水に溶解したピログルタミン酸1.5当量を加えた。得られた透明溶液を、50℃の水浴設定を備えたロータリーエバポレーター上で蒸発させて、透明ゲルを得た。ゲルをアセトンに再懸濁させて最終体積を約35mLとした。混合物をスラリーホイール上で終夜さらに混合した。固体を濾紙上での減圧濾過により収集し、30分間減圧乾燥させた。非晶質塩約1.3gを得た。DSC吸熱温度80℃および118℃；発熱温度128℃； T_g 79℃。

10

【0230】

ラデゾリドメシル酸塩

ラデゾリド遊離塩基約1.1gにアセトニトリル/水(体積比2/3)15mLを加えてラデゾリドスラリーを生じさせた。ラデゾリドスラリーに、水に溶解した酸約1.4当量を加えた。得られた透明溶液を、50℃の水浴設定を備えたロータリーエバポレーター上で蒸発させて、透明ゲルと白色固体との混合物を得た。混合物にアセトン30mLを加えた。懸濁液をスラリーホイール上で終夜さらに混合した。固体を濾紙上での減圧濾過により収集し、アセトンで短時間すすぎ、約5分間減圧乾燥させた。結晶性塩約1.3gを得た。DSC吸熱温度82℃および203℃；融解開始温度198℃。

20

【0231】

ラデゾリドメシル酸塩(25gスケール)

ラデゾリド遊離塩基の試料(23.5g、53.6mmol)を室温で水(200mL)およびアセトニトリル(20mL)の混合物に懸濁させた。純粋なメタンスルホン酸(3.56mL、54.9mmol)を加えた。この酸を加えた際に、スラリーは薄まり、数個の固体粒子を伴って透明になった。すべての粒子が溶解するまで、攪拌を室温で1時間続けた。溶液を、50℃に設定された水浴付きのロータリーエバポレーターに移し、溶媒約22mLを100mBarで取り除いた。温かい溶液を氷浴中で冷却したところ、白色析出物が形成された。0℃で約1時間保持した後、析出物を濾取し、濾滓を冷水(20mL)で洗浄した。次に濾滓を真空オーブン中で48時間乾燥させた(ハウスバキューム約100mBar、65℃)。ラデゾリドメシル酸塩を白色粉末として収率90%(25.7g)で得た。 d_6 -DMSO中での ^1H NMRによって含水量0.75mol%という推定値が得られたため、該重水素化溶媒中に存在する水の量を調節した。DSC吸熱温度82℃および203℃；融解開始温度198℃。

30

【0232】

ラデゾリド塩の特性評価

以下の表7～表8に示すように、熱特性を示差走査熱量測定(DSC)および熱重量分析(TGA)により評価した。

40

【0233】

DSCデータをTA Instruments 2910 DSC上で収集した。一般的には、質量範囲1～10mgの試料をアルミニウム試料パン中で圧着し、50mL/分の窒素パージを使用して25℃から約300℃まで10℃/分で走査した。

【0234】

TGAデータをTA Instruments 2950 TGA上で収集した。一般的には、質量範囲5～15mgの試料を、予めタールを塗った開放白金試料パンに置き、窒素パージを使用して25℃から約150℃まで10℃/分で走査した。

【0235】

動的蒸気収着/脱着(DVS)データをVTI SGA-100蒸気収着分析計上で収集した。収着およ

50

び脱着データを窒素パージ下、相対湿度(RH)5%～95%の範囲にわたって10% RH間隔で収集した。分析前に試料を乾燥させなかった。分析に使用した平衡基準は、5分間で0.0100重量%未満の変化とし、重量基準が満たされなかった場合、最大平衡化時間は3時間とした。試料の初期含水量についてデータを補正しなかった。塩化ナトリウムおよびポリビニルピロリジン(PVP)を較正標準として使用した。

【0236】

ラデゾリド塩の熱特性評価

(表7) ラデゾリド塩の示差走査熱量測定

塩形態	外観	DSCピーク温度(℃) 脱溶媒和	DSC開始温度(℃) 融解
遊離塩基	白色固体	N/A	208.4
酢酸塩	白色固体	N/A	207.4
アスコルビン酸塩	黄色透明	N/A	N/A
安息香酸塩	白色固体	106.7	180.4
クエン酸塩	白色固体	N/A	N/A
フマル酸塩	白色固体	155.7	217.5
塩酸塩	白色固体	N/A	245.8
乳酸塩	白色固体	122.6	195.9
マレイン酸塩	白色固体	N/A	147.3
メシル酸塩	白色固体	100.6	189.3
リン酸塩	白色固体	N/A	178.4
サリチル酸塩	白色固体	82.1, 131.5	180.5
コハク酸塩	白色固体	N/A	166.7
硫酸塩	白色固体	N/A	180.5
酒石酸塩	白色固体	88.7, 140.6	210.7

10

20

30

40

【0237】

(表8) ラデゾリド塩の熱特性評価

塩	DSC 結果	TGA 結果	DVS 結果
エシル酸塩	Endo: 57 および 222 °C (開始: 216 °C)	最大200°Cで 0.2933重量%減少	収着: 相対湿度5%での 平衡化時に0.22重量%減少; 相対湿度5→95%で 2.930重量%増加 脱着: 相対湿度95→5%で 2.999重量%減少
エタン-1,2- ジスルホン酸塩	Endo: 204 °C (開始: 198 °C)	最大200°Cで 0.5052重量%減少	収着: 相対湿度5%での 平衡化時に0.017重量%減少; 相対湿度5→95%で 2.355重量%増加 脱着: 相対湿度95→5%で 2.388重量%減少
塩酸塩	Endo: 266 °C (開始: 261 °C)	最大220°Cで 0.1759重量%減少	収着: 相対湿度5%での 平衡化時に0.03重量%増加; 相対湿度5→95%で 0.064重量%増加 脱着: 相対湿度95→5%で 0.069重量%減少
メシル酸塩	Endo: 82 および 203 °C (開始 198 °C)	最大200°Cで 2.774重量%減少 (水0.8モルに対応)	収着: 相対湿度5%での 平衡化時に0.114重量%減少; 相対湿度5→95%で 1.025重量%増加 脱着: 相対湿度95→5%で 0.835重量%減少
ピログルタミン酸塩	Endo: 80 および 118 °C; Exo: 128 °C; Tg: 79 °C	最大150°Cで 3.262重量%減少	収着: 相対湿度5%での 平衡化時に2.801重量%減少; 相対湿度5→95%で 23.962重量%増加 脱着: 相対湿度95→5%で 24.936重量%減少

10

20

30

40

硫酸塩	Endo: 72 および 166 °C (開始: 158 °C)	最大140°Cで 1.915重量%減少 (水0.6モルに対応)	収着: 相対湿度5%での 平衡化時に0.654重量%減少; 相対湿度5→95%で 11.527重量%増加 脱着: 相対湿度95→5%で 11.504重量%減少
トシル酸塩	Endo: 97 および 173 °C (開始: 168 °C)	最大100°Cで 5.464重量%減少 (水2モルに対応)	収着: 相対湿度5%での 平衡化時に0.070重量%減少; 相対湿度5→95%で 0.435重量%増加 脱着: 相対湿度95→5%で 0.435重量%減少

10

20

【0238】

ラデゾリド塩の溶解度

様々なラデゾリド塩の溶解度を確定した。以下の表9に示す。約2～3.5mgの各塩を周囲温度でガラス容器中に秤量した。HPLCグレード水200 μ Lを各塩に加え、攪拌子で2時間攪拌した。試料を溶解度について目視で、かつ/またはCarl Zeiss SV8実体顕微鏡を使用して顕微鏡で検査した。溶質が完全に溶解するかまたは溶解度が0.04mg/mL未満になるまで、さらなる溶媒を定期的に加えた。

【0239】

(表9) ラデゾリド一次単離塩の溶解度

塩形態	塩 (mg)	体積 (mL)	溶解度 (mg/mL)
フマル酸塩	3.13	1.20	2.6
クエン酸塩	2.56	1.00	2.6
マレイン酸塩	3.61	1.60	2.3
酒石酸塩	2.88	1.60	1.8
リン酸塩	3.58	3.40	1.1
アスコルビン酸塩	2.51	75.80	<0.03
安息香酸塩	2.47	82.20	<0.03
サリチル酸塩	3.61	122.20	<0.03
コハク酸塩	2.36	82.20	<0.03
塩酸塩	2.38	82.20	<0.03
酢酸塩	2.21	118.20	<0.02
乳酸塩	2.61	118.20	<0.02
遊離塩基	2.26	116.20	<0.02

10

20

【0240】

30

様々な溶媒中でのラデゾリド遊離塩基およびラデゾリドHCl塩の溶解度を推定した。それぞれ以下の表10および表11に示す。秤量試料を周囲温度で試験溶媒のアリコートで処理した。試験材料の溶解完了を目視検査により確定した。溶解度を、溶解完了を実現するために使用される総溶媒に基づいて推定した。大きすぎる溶媒アリコートの使用が理由で、または溶解速度が遅いことが理由で、実際の溶解度は溶解度概算値よりも大きいことがある。実験中に溶解が生じなかった場合、溶解度は「～未満」として表される。1回のアリコート添加のみの結果として溶解完了が実現された場合、溶解度は「～超」として表される。溶解度概算値を最も近い整数に四捨五入した。

【0241】

(表10) ラデゾリド遊離塩基の溶解度概算値

40

溶媒	溶解度概算値 (mg/mL)
アセトン	<1
アセトニトリル	<1
ジクロロメタン	<1
酢酸エチル	<1
エチルエーテル	<1
ヘキサフルオロイソプロパノール(HFIPA)	≥245
HFIPA/メタノール(体積比1:3)	<1
ヘキサメチル-ホスホラミド	<26
メタノール	<1
2,2,2-トリフルオロエタノール(TFE)	≥54
テトラヒドロフラン(THF)	<1
水	<1

10

20

【 0 2 4 2 】

(表 1 1) ラデゾリドHCl塩の溶解度概算値

溶媒	溶解度概算値 (mg/mL)
1-ブタノール ^b	<2
2-ブタノン ^b	<2
ジオキサン ^b	<2
エタノール ^b	<2
ヘキサフルオロイソプロパノール(HFIPA)	≥225
メタノール ^b	<2
プロピオニトリル ^b	<2
2-プロパノール ^b	<2
tert-ブタノール ^b	<5
テトラヒドロフラン(THF) ^b	<2
2,2,2-トリフルオロエタノール(TFE)	≥6
HFIPA/ジオキサン(9:1)	≥52
HFIPA/エタノール(5:1)	≥80
HFIPA/THF	≥74

10

20

30

^b 材料は決して溶液にならなかった。

【0243】

別のセットの実験では、様々なラデゾリド塩の溶解度をHPLCにより確定した。結果を以下の表12に示す。各塩の飽和溶液(溶液中に過剰の固体を有する)約1mLを水中で調製した。混合物をスラリーホイール上で終夜さらに混合した後、デスクトップ遠心機上にて最大速度で約5分間遠心分離した。上清を収集し、pHを測定した。溶解度を固有pHで確定した。次に、水酸化ナトリウム溶液、または酸が生じた酸溶液によって、pHを約3.5に調整した。上清を0.2 μmナイロンシリンジフィルターを通じて濾過し、濾過の直後にHPLC用に0.1%ギ酸溶液に希釈した。

40

【0244】

すべてのHPLC分析を、ダイオードアレイ検出器、デガッサー、クォータナリポンプ、およびオートサンプラーを備えたAgilent 1100シリーズ液体クロマトグラフを使用して行った。クロマトグラフィーカラムは、3.5 μmパッキング付きの4.6x150mm SymmetryShield RP18カラム(Waters)とした。カラム温度を30℃に設定し、検出器波長を270nmとし、バンド幅を8nmとし、参照バンド幅を360nmとした。移動相Aを0.1%ギ酸水溶液(HPLCグレード)とし、移動相Bを0.1%ギ酸メタノール溶液(HPLCグレード)とした。流量を1.2mL/分とし、カラムを移動相A 85%および移動相B 15%で平衡化した。注入量を5 μlとした。溶離プログラムは以下の通りとした: 試料を注入した後、移動相A 85%、移動相B 15%から移動相B 100%への初期勾配を25分で実行した後、移動相B 100%を3分実行し、次に移動相B 100%から移

50

動相B 15%への逆勾配を2分で実行した後、移動相A 85%および移動相B 15%でさらに10分の平衡化を実行した。

【0245】

(表12) HPLCによる水中23℃でのラデゾリド塩の溶解度の確定

塩	固有pHでの 溶解度 (mg/mL)	固有pH	調整pHでの 溶解度 (mg/mL)	調整pH
エシル酸塩	53.8	4.0	61.7	3.5
エタン-1,2- ジスルホン酸塩 ^C	>133.2	2.0	>116.9	3.6
HCl塩	1.7	4.6	2.0	3.5
メシル酸塩	18.6	4.1	18.0	3.5
ピログルタミン 酸塩 ^C	>250	N/A	N/A	N/A
硫酸塩	4.0	1.9	3.3	3.6
トシル酸塩	0.9	5.1	0.4	3.4

10

20

^C 溶液は飽和していなかった。

【0246】

実施例6

ラデゾリドの局所組成物

従来の混合技術を利用して以下の成分を組み合わせることで、局所組成物を調製する。

30

脱イオン水	qs 100
エタノール(SD 40Bアルコール)	35.0
表2の任意の化合物	0.5 - 10
サリチル酸(任意選択)	2.0
デクспанテノール(任意選択)	3.0

40

【0247】

好適な容器中で、抗生物質化合物を攪拌によりエタノールに溶解させる。次に、任意選択のサリチル酸を加える場合、それを攪拌によりこのエタノール混合物に溶解させる。デクспанテノールを使用する場合、それを別の容器中で攪拌しながら水に溶解させる。水、または使用する場合はデクспанテノール溶液を、混合によりアルコール混合物と組み合わせる。

【0248】

局所ゲル

従来の混合技術を利用して以下の成分を組み合わせることで、局所組成物を調製する。

50

成分 重量%

脱イオン水	qs 100
エタノール (SD 40Bアルコール)	35.0
表2の任意の化合物	0.5 - 10
親水性ゲル化剤	3.0

10

【0249】

好適な容器中で、抗生物質化合物を攪拌によりエタノールに溶解させる。次に、親水性ゲル化剤を別の容器中で攪拌しながら水に溶解させる。親水性ゲル化剤溶液を混合によりアルコール混合物と組み合わせる。

【0250】

この組成物は、ざ瘡、またはアクネ菌、ガードネレラ菌、もしくは黄色ブドウ球菌により引き起こされるかもしくは媒介される他の皮膚感染症の処置のための局所適用に有用である。

【0251】

実施例7

ラデゾリドの経口製剤

錠剤

以下の表13～表15に示す錠剤組成物を、標準的混合技術を使用して作製する。湿式造粒法および乾式造粒法をいずれも使用することができる。本発明において有用な錠剤は、顆粒内成分および顆粒外成分の両方を有し、いくつかの同じ成分を錠剤の顆粒内部分および顆粒外部分の両方において使用することができる。錠剤をワックス、ゼラチン、セラック、および他の好適な材料でさらにコーティングすることができ、錠剤に刻印または研磨を施すことができる。別途指示がない限り、以下の表のすべての成分はmg単位の重量に基づく。

20

【0252】

(表13) 錠剤製剤

成分	1	2	3	4	5	6	7
ラデゾリド	541.6	541.6	541.6	541.6	541.6	541.6	541.6
乳化剤	70.00 ²	70.00 ³	115.00 ²	75.00 ³	85.00 ²	70.00 ²	70.00 ³
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	45.00	45.00	N/A	45.00	N/A	35.00	35.00
デンプングリコール酸ナトリウム	45.00	45.00	45.00	45.00	45.00	35.00	35.00
マンニトール	54.40	54.40	54.40	54.40	54.40	54.40	54.40
結晶セルロース	32.00	32.00	32.00	32.00	32.00	32.00	32.00
ヒュームドシリカ	8.00	8.00	8.00	8.00	8.00	8.00	8.00
ステアリン酸マグネシウム	4.00	4.00	4.00	4.00	4.00	4.00	4.00

30

40

² Gelucire 50/13³ Gelucire 44/14

【0253】

(表14) 錠剤製剤(続き)

成分	8	9	10	11	12	13	14
ラデゾリド	541.6	541.6	541.6	541.6	541.6	541.1	541.6
乳化剤	80.00 ²	65.00 ³	110.00 ³	80.00 ²	80.00 ³	120.00 ²	85.00 ³
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	N/A	45.00	N/A	40.00	40.00	N/A	40.00
デンプングリコール酸ナトリウム	35.00	45.00	50.00	40.00	40.00	40.00	40.00
マンニトール	54.40	54.40	54.40	54.40	54.40	54.40	54.40
結晶セルロース	32.00	32.00	32.00	32.00	32.00	32.00	32.00
ヒュームドシリカ	8.00	8.00	8.00	8.00	8.00	8.00	8.00
ステアリン酸マグネシウム	4.00	4.00	4.00	4.00	4.00	4.00	4.00

10

² Gelucire 50/13³ Gelucire 44/14

【0254】

(表15)錠剤製剤(続き)

成分	15	16	17	18	19	20
ラデゾリド	541.1	541.6	541.6	541.1	541.6	541.1
乳化剤	90.00 ²	60.00 ²	60.00 ³	75.00 ²	75.00 ³	120.00 ³
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	N/A	40.00	40.00	N/A	40.00	N/A
デンプングリコール酸ナトリウム	40.00	40.00	40.00	40.00	40.00	40.00
マンニトール	54.40	54.40	54.40	54.40	54.40	54.40
結晶セルロース	32.00	32.00	32.00	32.00	32.00	32.00
ヒュームドシリカ	8.00	8.00	8.00	8.00	8.00	8.00
ステアリン酸マグネシウム	4.00	4.00	4.00	4.00	4.00	4.00

20

30

² Gelucire 50/13³ Gelucire 44/14

【0255】

カプセル剤

カプセル剤組成物を、標準的混合技術を使用して作製し、以下の表16～表19に示す。湿式造粒法および乾式造粒法の両方を使用して造粒成分を作製することができ、次に造粒成分を軟ゼラチンカプセルまたは硬2ピースゼラチンもしくはデンプンカプセルなどのゼラチンカプセル中に添加する。すべての成分はカプセル当たりのmg単位の重量に基づく。

40

【0256】

(表16)カプセル製剤

成分	1	2	3	4	5
ラデゾリド	324.93	324.93	324.93	324.93	324.93
乳化剤	65.00 ²	125.00 ²	65.00 ²	65.00 ²	65.00 ²
ポビドン	N/A	N/A	25.00	20.00	55.00
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	31.00	N/A	N/A	15.00	N/A
デンプングリコール酸ナトリウム	30.00	25.00	30.00	30.00	30.00
マンニトール	78.00	66.00	78.00	78.00	63.00
結晶セルロース	58.57	46.57	64.57	64.57	49.57
ヒュームドシリカ	8.00	8.00	8.00	8.00	8.00
ステアリン酸マグネシウム	4.50	4.50	4.50	4.50	4.50

² Gelucire 44/14

【 0 2 5 7 】

(表 1 7) カプセル製剤 (続き)

成分	6	7	8	9	10
ラデゾリド	324.93	324.93	324.93	324.93	324.93
乳化剤	55.00 ²	55.00 ³	115.00 ³	55.00 ³	55.00 ³
ポビドン	30.00	N/A	N/A	35.00	15.00
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	N/A	36.00	N/A	N/A	20.00
デンプングリコール酸ナトリウム	35.00	35.00	35.00	30.00	30.00
マンニトール	78.00	78.00	66.00	78.00	78.00
結晶セルロース	64.57	58.57	46.57	64.57	64.57
ヒュームドシリカ	8.00	8.00	8.00	8.00	8.00
ステアリン酸マグネシウム	4.50	4.50	4.50	4.50	4.50

² Gelucire 44/14

³ Gelucire 50/13

【 0 2 5 8 】

(表 1 8) カプセル製剤 (続き)

成分	11	12	13	14	15
ラデゾリド	324.93	324.93	324.93	324.93	324.93
乳化剤	60.00 ²	120.00 ²	60.00 ²	60.00 ²	60.00 ²
ポビドン	N/A	N/A	30.00	15.00	60.00
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	36.00	N/A	N/A	15.00	N/A
デンプングリコール酸ナトリウム	30.00	30.00	30.00	30.00	30.00
マンニトール	78.00	66.00	78.00	78.00	63.00
結晶セルロース	58.57	46.57	64.57	64.57	49.57
ヒュームドシリカ	8.00	8.00	8.00	8.00	8.00
ステアリン酸マグネシウム	4.50	4.50	4.50	4.50	4.50

10

² Gelucire 44/14

【0259】

(表19) カプセル製剤(続き)

成分	16	17	18	19	20
ラデゾリド	324.93	324.93	324.93	324.93	324.93
乳化剤	60.00 ²	60.00 ³	120.00 ³	60.00 ³	60.00 ³
ポビドン	30.00	N/A	N/A	30.00	15.00
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	N/A	36.00	N/A	N/A	15.00
デンプングリコール酸ナトリウム	30.00	30.00	30.00	30.00	30.00
マンニトール	78.00	78.00	66.00	78.00	78.00
結晶セルロース	64.57	58.57	46.57	64.57	64.57
ヒュームドシリカ	8.00	8.00	8.00	8.00	8.00
ステアリン酸マグネシウム	4.50	4.50	4.50	4.50	4.50

20

30

² Gelucire 44/14³ Gelucire 50/13

【0260】

軟ゼラチンカプセル剤

最初に軟ゼラチン混合物を以下の成分から調製する：ゼラチン(47.00重量%)、グリセリン(15.00重量%)、および水(QS 100)。成分を好適な容器中で組み合わせ、混合しながら約65℃で加熱して均一溶液を形成する。標準的なカプセル化方法論を使用することで、得られた方法を使用して、上記カプセル剤組成物1～20約600mgを含有する軟ゼラチンカプセル剤を調製する。得られた軟ゼラチンカプセル剤は経口投与に好適である。

40

【0261】

硬ゼラチンカプセル剤

硬ゼラチンカプセルを任意の商業的に利用可能な供給源から購入する。カプセルを手作業またはカプセル充填機によって上記カプセル剤組成物1～20約600mgで充填する。得られた硬ゼラチンカプセル剤は経口投与に好適である。

【0262】

固体経口製剤

標準的な湿式造粒手順を使用して成分を組み合わせることで錠剤を形成する。次に錠剤

50

を腸溶コーティングしてもよい。表20～表21に例示する得られた組成物は経口投与に好適である。

【0263】

(表20) 固体経口製剤の組成

成分	量 (mg)
ラデゾリド	162.5
フマル酸	75.00
酒石酸	75.00
デンプングリコール酸ナトリウム	0-25.00
ポリデキストロース	25.00
Gelucire 44/14	25-50.00
シクロデキストリン(cavitron ヒドロキシプロピル-β- シクロデキストリン)	0-125.00
マンニトール	50-100
コロイド状二酸化ケイ素	4.00
ステアリン酸マグネシウム	3.50
精製水 ^a	
腸溶フィルムコーティング	0-100

^a 精製水を造粒剤として使用し、乾燥プロセス中に除去する。

【0264】

経口投与用薬学的組成物

(表21) 経口投与用薬学的組成物

10

20

成分	重量パーセント	錠剤中mg
顆粒内		
ラデゾリド塩酸塩	20.31	162.51
HPMCAS-M 噴霧乾燥	13.28	106.24
HPMCAS-H 噴霧乾燥	13.28	106.24
クロスカルメロースナトリウム	4.00	31.98
結晶セルロース	11.60	92.76
乳糖一水和物	11.60	92.76
コロイド状二酸化ケイ素	0.75	6.00
ステアリン酸マグネシウム	0.9	1.50
顆粒外		
クロスカルメロースナトリウム	1.50	12.00
リン酸二カルシウム(DCグレード)	23.38	187.00
コロイド状二酸化ケイ素	0.06	0.50
ステアリン酸マグネシウム	0.06	0.50
合計	100.00	800.00

10

20

30

40

50

【0265】

経口投与用薬学的組成物を作製するための手順は以下の通りである。

- ラデゾリド塩酸塩およびコロイド状二酸化ケイ素を、順次にではなく一緒に#20メッシュスクリーンに通す。
- 5分間バググブレンドする。約0.25gをサンプリングしてガラスバイアルに入れる。
- ステアリン酸マグネシウムを除く残りの顆粒内成分を0.032Rスクリーンによって1000 rpmでcomill U5に通す。すべてを単一の容器中に収集する。
- V型ブレンダーに加えて24rpmで1分間ブレンドする。
- ブレンド約100gを取り出す。
- 工程2のラデゾリド塩酸塩およびコロイド状二酸化ケイ素をV型ブレンダーに加える。
- ラデゾリド塩酸塩を収容する容器にブレンド100gを加え、手で振盪し、ブレンダーのラデゾリド塩酸塩を加えた側と同じ側に加える。
- 24rpmで15分間ブレンドする。
- ステアリン酸マグネシウムを工程8のブレンド約100gと共に#20メッシュスクリーンに通す。
- V型(ツインシエル)ブレンダー中にて24RPMで4分間ブレンドする。bsv、tsvなど向けに試料50gを収集する。
- TF Mini Roller圧縮機上で固相率0.6~0.7まで乾式造粒する。研磨された平滑なロールで開始し、必要であれば溝付きロールに切り替える。
- 乾式造粒リボンをCo-Mill U5上で0.032インチConidurスクリーンによって100rpmで微粉碎する。約100~300gの後に停止し、粒径を測定する。
- 必要であれば、異なるスクリーンに変える。使用スクリーン: 0.032Cおよび造粒完了。
- 工程13の顆粒ならびに顆粒外のクロスカルメロースナトリウム、コロイド状二酸化ケイ素、およびリン酸二カルシウムを4qt. V型ブレンダーに加え、24RPMで15分間ブレンドする。

15. 顆粒外ステアリン酸マグネシウムを上記工程14のブレンド約100gと共に#20メッシュスクリーンに通す。

16. V型(ツインシエル)ブレンダー中にて24RPMで4分間ブレンドする。特性評価用に最終ブレンド100gを保存する。

17. Kilian T100回転錠剤プレス機上で0.3586 X 0.7174インチ改造オーバルによって硬度約16~20Kpに圧縮する。BRPPD層別化サンプリングプランを使用してサンプリングする。

【0266】

上述の製剤は、必要とする患者、例えばヒト患者において微生物感染症を処置する、予防する、またはその危険性を低減するために有用である。

【0267】

静脈内製剤

静脈内投与用組成物を、標準的技術を使用して作製し、以下の表22~表23に示す。

【0268】

(表22) 遊離塩基2.778mg/mLを有する静脈内ラデゾリド塩酸塩製剤

		バッチサイズ, mL	1,000 グラム バッチ
成分	Mg/mL	% (w/w)	量(g)/バッチ
ラデゾリド塩酸塩	3.009	0.30%	3.009
無水クエン酸	4.00	0.40%	4.000
三塩基性クエン酸ナトリウム(二水和物)	1.22	0.12%	1.220
5%ブドウ糖溶液 (D5W)	q.s. 体積	q.s.	q.s.
1規定水酸化ナトリウムまたはリン酸	q.s. pH	q.s.	q.s.
合計, mg	1007	100.00%	1007.000
最終pHは3.5(±0.1)			
溶液の密度は1.007g/mL			
25.0 mMクエン酸緩衝液			

【0269】

静脈内製剤を作製するための手順は以下の通りである。

1. 総バッチ重量の約80%の注射用ブドウ糖5%溶液を秤量して好適な容器に入れる。
2. 所要量のクエン酸および三塩基性クエン酸ナトリウム(二水和物)を溶液に加え、溶解するまで混合する。pHを記録する。
3. 溶液を35~43℃に加熱する。
4. 35~43℃で連続的に加熱しながら、純度が補正されたラデゾリドHCl塩を加え、溶解するまで混合する。
5. 溶液温度を25℃(±3)に低下させる。
6. pHを試験する。目標pHは3.5(±0.1)とする。必要に応じて1規定水酸化ナトリウムまたはリン酸で調整する。
7. 適量の注射用ブドウ糖5%溶液で最終重量に。
8. pHを試験する。3.5(±0.1)外にある場合は調整する。最終のpHおよび溶液重量を記録する。

9. 溶液を濾過し(0.22 μm)、バイアルに充填する。

【0270】

(表23) 10mM緩衝液中に遊離塩基2.778mg/mLを有する静脈内ラデゾリド塩酸塩製剤

		バッチサイズ, mL	1,000グラム バッチ
成分	Mg/mL	% (w/w)	量(g)/バッチ
ラデゾリド塩酸塩	3.009	0.30%	3.009
無水クエン酸 (MW = 192.12)	1.50	0.15%	1.500
三塩基性クエン酸ナトリウム(二水和物) (MW = 294.10)	0.65	0.06%	0.650
ブドウ糖粉末	50	4.97%	q.s.
1N水酸化ナトリウムおよび/またはリン酸	q.s.	q.s.	q.s.
合計, mg	1007	100.00%	1007.000
最終pH = 3.5 ± 0.1			
溶液の密度は1.007g/mL			
10.0 mM クエン酸緩衝液			

10

20

【0271】

静脈内製剤を作製するための手順は以下の通りである。

1. 注射用ブドウ糖粉末を秤量して好適な容器に入れる。
2. 所要量のクエン酸および三塩基性クエン酸ナトリウム(二水和物)を溶液に加え、溶解するまで混合する。pHを記録する。
3. 溶液を35～43℃に加熱する。
4. 35～43℃で連続的に加熱しながら、純度が補正されたラデゾリドHCl塩を加え、溶解するまで混合する。
5. 溶液温度を25℃(±3)に低下させる。
6. pHを試験する。目標pHは3.5(+0.1)とする。必要に応じて1規定水酸化ナトリウムまたはリン酸で調整する。
7. 適量の注射用ブドウ糖5%溶液で最終重量に。
8. pHを試験する。3.5(±0.1)外にある場合は調整する。最終のpHおよび溶液重量を記録する。
9. 溶液を濾過し(0.22 μm)、バイアルに充填する。

30

【0272】

実施例8

模擬胃腸系中での溶出試験

A. 胃腸系を模擬する使用が容易な2段階溶出法を開発する

40

共通イオン効果を、溶出法および顕微鏡法を使用して試験した。塩化ナトリウムを有するかまたは有さない水、pH 1.2、pH 4、およびpH 6.5緩衝液に薬物を懸濁させて、顕微鏡法を行った。薬物およびその造粒物の溶出を、以下を伴う3つの異なる2段階溶出法を使用して試験した：方法#1：0～30分のpH 4および30～90分のpH 6.5の単純2段階緩衝液；方法#2：両段階において塩化物イオンの存在ありの単純2段階緩衝液；方法#3：0～30分の塩化物イオンの存在ありのpH 4の単純緩衝液、および30～90分のpH 6.5の胆汁酸塩および界面活性剤を有する緩衝液。この2段階はそれぞれ摂食後の胃および腸の条件を表すものである。

【0273】

顕微鏡法は、形成された薬物が塩化物イオンの存在下で凝集することを示した。予想外

50

にも、代替の非塩化物塩(純粋な薬物)は凝集して、より大きな凝集物になった。したがって、共通イオン効果および胃腸条件の両方に対応する溶出法を試験した。結果は、塩化物イオンの存在下での単純緩衝液が最も識別性の高い溶出媒体であったことを示した。同じ製剤について、溶出速度は以下の順序であった: 塩化ナトリウムを有さない2段階単純緩衝液>胆汁酸塩および界面活性剤を有する2段階>塩化ナトリウムを有する単純緩衝液。塩化ナトリウムを有する単純緩衝液系を使用することで、減少した共通イオン効果と共に最も大きな過飽和を実現する製剤をスクリーニングすることが可能になった。他方、塩化物イオンを有さない単純緩衝液系は、低い塩化物 K_{sp} を有する薬物の製剤を識別するために十分な力を示さなかった。

【0274】

塩化ナトリウムの存在ありの単純緩衝液を使用する2段階溶出は、使用が容易な、胆汁酸塩および界面活性剤を有する従来の2段階溶出系に代わるものである。そのような媒体に溶出させることで、サブマイクログラムの水溶性を有する高用量の塩酸塩薬物の製剤に関する過飽和および共通イオン効果の試験が可能になる。

【0275】

B. 過飽和を実現するための製剤化アプローチ

サブマイクログラムの溶解度を有する薬物について低い水溶性、共通イオン効果を克服しかつ過飽和を得るための製剤化アプローチを調査する。

【0276】

薬物化合物を賦形剤の様々な混合物と共に造粒した。原薬および造粒物を、塩化ナトリウムの存在下および非存在下の0~30分のpH 4および30~90分のpH 6.5での2段階溶出法を使用して試験した。

【0277】

胃腸を代表する系において実施された溶出のデータは、相対的に低い溶解度を有するpH調整剤が、より高い溶解度を有するpH調整剤よりも大きい程度で溶出を改善したことを示した。また、データは、製剤化のために選択された特定の界面活性剤およびポリマーが、過飽和をさらに高め、塩化物イオンからの共通イオン効果を減少させたことを示した。製剤化における一般的な水溶性賦形剤の使用により、製造に加えて溶出が促進された。代替の非塩化物塩が酸性媒体での著しく向上した溶解度を有するとしても、純粋な非塩化物塩の溶出は塩化物塩のそれと同様である。顕微鏡法は、形成された非塩化物塩が塩化物イオンの存在下で凝集することを示した。しかし、選択された賦形剤と共に製剤化されると、非塩化物塩の利点が溶出において示される。

【0278】

低い溶解度を有する塩基性薬物の溶出およびバイオアベイラビリティは、選択されたpH調整剤、界面活性剤、およびポリマーを使用することで高めることができる。また、代替の塩は、最適化された賦形剤と共に製剤化される際に、溶出を向上させることができる。胃腸系および共通イオン効果の両方に対応する溶出法を選択することが、最大曝露のために製剤を選択する上で決定的に重要である。

【0279】

C. 模擬胃腸系における薬物の2段階溶出試験に関する研究

過飽和を実現することを目指して製剤をスクリーニングするための単純な2段階溶出法を開発する。

水不溶性薬物の塩酸塩の溶出に対する塩化ナトリウムの効果を調査する。

摂食後の胃腸pH条件下での製剤を識別する。

溶出系のインビボとインビトロとの相関を研究する。

【0280】

伝統的な2段階溶出系は胆汁酸塩および界面活性剤を使用しているが、これは使用に時間がかかり、また、製剤スクリーニングにおける識別性が十分ではないこともある。

【0281】

目的は、胆汁酸塩および界面活性剤を使用することなく胃腸pH値および共通イオン効果

10

20

30

40

50

を模擬する、使用が容易な2段階溶出法を開発することにある。

【0282】

水不溶性化合物の塩酸塩が共通イオン効果を示すことはよく知られている。したがって、塩化ナトリウムを溶出緩衝液に加えて共通イオン効果を模擬した。

【0283】

以下の生物薬学特性を有する、水不溶性薬物の塩酸塩を、モデル化合物として選択した：

pKa = 6.8および9.4;

log P = 0.7;

固有溶解度 = pH 6.8で0.01mg/ml;

水中での塩の溶解度 = pH 4、5.4、および6.5でそれぞれ2.6、0.2、および0.06mg/ml;

caco-2透過率 = 0.5×10^{-6} cm/秒

サル経口バイオアベイラビリティ = 用量20mg/kgで15%

正の食物効果(4X)。

【0284】

(表24) 胃腸系のpHおよび溶出媒体のpH

	胃pH	腸pH
絶食	pH 1.7 緩衝能 : 7-18 mM/pH	pH 6.2 緩衝能 : 5.6 mM/pH
摂食	pH 4(平均) : 6.4(即時)~2.7(3.5時間) 緩衝能 : 14-28 mM/pH	4時間でpH 5.4 緩衝能 : 18-30 mM/pH

【0285】

原薬粉末を賦形剤ありおよびなしで湿式造粒した。顆粒を乾燥させ、#18メッシュスクリーンを通じてサイズ分けした。

【0286】

顕微鏡試験を、薬物を塩化ナトリウムを有するかまたは有さない水、pH 1.2、4、および6.5緩衝液に懸濁させて行った。

【0287】

4つの溶出媒体を試験した。これらの試験の結果を線グラフフォーマットで図5～図9に示す。原薬粉末を賦形剤ありおよびなしで湿式造粒した。顆粒を乾燥させ、No. 18メッシュスクリーンを通じてサイズ分けした。薬物およびその造粒物の溶出を、以下の表に列挙する4つの異なる2段階溶出法を使用して試験した。この2段階はそれぞれ摂食後の胃および腸の条件を表すものである。腸内pH(文献)は、Dressman, Pharmaceutical Research, 23(1):165-176 (2006)において公開された条件を示す。これら4つの方法を以下に列挙する。

【0288】

(表25) 試験した4つの2段階溶出法

#	0-30 分	30-90 分
1	pH 4 酢酸緩衝液(100 mM)	pH 5.4 (pH 6.4リン酸緩衝液50mMを加える)
2	pH 4 酢酸緩衝液(100 mM)	pH 6.5 (pH 7.0リン酸緩衝液50mMを加える)
3	pH 4 酢酸緩衝液(100 mM) + 0.9% NaCl	pH 6.5 + 0.9% NaCl (pH 7.0リン酸緩衝液50mMを加える)
4	pH 4 酢酸緩衝液(100 mM) + 0.9% NaCl	pH 6.5 + KCl + タウロコール酸塩およびレシチン (リン酸緩衝液50mMを塩化カリウム、タウロコール酸塩、 およびレシチンと共に加える)

10

【0289】

試験の結果を図5～図9に示す。

【0290】

図5は、方法1に従って行われた2段階溶出試験の結果を示す。ラデゾリド製剤の溶出を、pH 4.0の緩衝液中で0～30分の間、次にpH 5.4の緩衝液に移した後で30～90分の間試験した。この2つの条件は、原薬(図示せず)を除いて、製剤(A～C、図5の表に示す)を識別しなかった。

【0291】

20

図6は、方法2に従って行われた2段階溶出試験の結果を示す。ラデゾリド製剤の溶出を、pH 4.0の緩衝液中で0～30分の間、次にpH 6.5の緩衝液に移した後で30～90分の間試験した。酸性化剤を有する製剤AおよびB(図6の表に示す)からの溶出パーセントは対照の6～8倍に達した。しかし、溶出は、共通イオン効果に対応せず、ポリマー分散剤を有する酸性化剤と有さない酸性化剤とを識別しなかった。

【0292】

図7は、方法3に従って行われた2段階溶出試験の結果を示す。ラデゾリド製剤の溶出を、pH 4.0の緩衝液中で0～30分の間、次にpH 6.5の緩衝液に移した後で30～90分の間試験した。両緩衝液は0.9% NaClを有していた。0.9% NaClありの2段階溶出を使用して共通イオン効果を模擬した。方法3は、より識別性が高く、共通イオン効果により製剤Aの放出を50%遅延させた。他方、Gelucireおよび結晶化遅延剤を有する製剤C(図7の表に示す)の溶出は、著しく増加したが、なお、Gelucireおよび結合剤以外にも酸性化剤を含有する製剤A(やはり図7の表に示す)に及ばなかった。

30

【0293】

図8は、方法4に従って行われた2段階溶出試験の結果を示す。ラデゾリド製剤の溶出を、NaClを含有するpH 4の緩衝液中で0～30分の間、次に胆汁酸塩、界面活性剤、およびKClを含有するpH 6.5の緩衝液に移して30～90分の間試験した。方法4は、方法3で観察された順序と同様の順序を生じさせた。

【0294】

塩化ナトリウムの存在ありの単純緩衝液を使用する2段階溶出は、使用が容易な、胆汁酸塩および界面活性剤を有する従来の2段階溶出系に代わるものである。そのような媒体に溶出させることで、マイクログラムの水溶性を有する高用量の塩酸塩薬物の製剤に関する過飽和および共通イオン効果の試験が可能になる。イヌにおけるモデル化合物の曝露は溶出結果と一致している。他方、塩化物イオンを有さない単純緩衝液系は、低い塩化物 K_p を有する薬物の製剤を識別しなかった。胆汁酸塩および界面活性剤ありの溶出は、製剤を順位付けするために十分な識別性を示さなかった。

40

【0295】

また、試験の結果は、製剤にポリマーおよび界面活性剤が含まれることでデュアルpH媒体中でのモデル化合物である塩基性塩の溶出および過飽和度が実質的に改善されること；ならびに、ポリマーおよび界面活性剤以外にもpH調整剤が含まれることで、さらに該化合

50

物の溶出、過飽和、およびインビボ曝露が改善されることを示した。

【0296】

インビボイヌ試験

ビーグル犬(体重 = 12kg、n=3)を用いてインビボイヌ試験を行った。絶食条件下でイヌに150mgを経口投与した。一連の血漿試料を収集し、抽出し、LC/MS/MSで分析した。 C_{max} およびAUCを推定することで、異なる製剤からの全体的曝露を評価した。製剤Aは製剤Cよりも大きな曝露を示した。これは溶出法C(実施例8に記載)と一致している。図9の表は、製剤AおよびCの C_{max} 、 T_{max} 、 $T_{1/2}$ 、およびAUC値を列挙するものであり、製剤Aが C_{max} 、 $T_{1/2}$ 、およびAUCに関して製剤Cよりも優れたバイオアベイラビリティを示したが、製剤Cが製剤Aよりも優れた T_{max} を示したことを示す。

10

【0297】

実施例9

皮膚感染症を処置するためのラデゾリドの使用

種々の局所ラデゾリド製剤による処置を、様々なラデゾリド感受性病原性微生物により引き起こされるかまたは媒介される様々な状態を処置する、予防する、またはその危険性を低減するための方法として使用することができる。状態としては、皮膚および軟部組織感染症(例えば膿痂疹、酒さ、細菌性結膜炎、外耳道炎、毛包炎、および局部創傷感染症)、ざ瘡、院内保菌者またはブドウ球菌保菌者の経鼻予防、ならびに、細菌性膣症などの他の細菌感染症が挙げられる。ラデゾリド感受性病原性微生物としては、アクネ菌、ガードネレラ菌、および黄色ブドウ球菌(メチシリン耐性黄色ブドウ球菌を含む)が挙げられる。

20

【0298】

提示される製剤

無併発性の皮膚感染症および軟部組織感染症、鼻腔内コロニー形成、ならびにざ瘡では、ラデゾリドを局所皮膚適用のための局所半固体剤形(例えば軟膏剤、クリーム剤、ローション剤、溶液剤、フォーム剤、またはゲル剤)として製剤化する。

【0299】

ガードネレラ菌により引き起こされる細菌性膣症を処置するための膣内適用では、ラデゾリドを、膣坐薬、軟ゲルカプセル剤、坐薬、クリーム剤、またはフォーム剤として製剤化する。

【0300】

使用可能な典型的組成物はラデゾリド0.1~1500mgを含む。

30

【0301】

投与様式および処置時間(ありうる有効性に基づく予想範囲)

ざ瘡では、1日1~2回、4~12週間の局所適用が想定される。

【0302】

黄色ブドウ球菌/MRSAにより引き起こされる無併発性の皮膚感染症および軟部組織感染症(例えば膿痂疹、酒さ、細菌性結膜炎、外耳道炎、毛包炎、および局部創傷感染症)では、1日1~2回、数日~2週間の局所適用が想定される。

【0303】

MRSAを含む院内保菌者またはブドウ球菌保菌者の経鼻予防では、1日1~2回、3~7日間の局所適用が想定される。

40

【0304】

細菌性膣症/膣炎では、1日1~2回、3~7日間の膣内投与が想定される。

【0305】

処置のエンドポイント

ざ瘡では、エンドポイントは、炎症性病変および/または非炎症性病変のクリアランスまたは実質的減少である。

【0306】

無併発性の皮膚および軟部組織では、エンドポイントは、感染症のすべての臨床徴候および臨床症状(例えば紅斑、痂皮形成、灼熱/刺痛、そう痒など)の消散である。

50

【0307】

MRSAを含む院内保菌者またはブドウ球菌保菌者の経鼻予防では、エンドポイントは培養陰性である。

【0308】

細菌性膣症/膣炎では、エンドポイントは、感染症のすべての臨床徴候および臨床症状(例えばAMSEL基準の逆転、膣分泌物、匂い、灼熱/刺痛、 $\text{pH} \leq 4.5$ 、およびクルー細胞の消失)の消散である。

【0309】

本開示の方法は、提示されるエンドポイントに適合するために十分である。

【0310】

参照による組み入れ

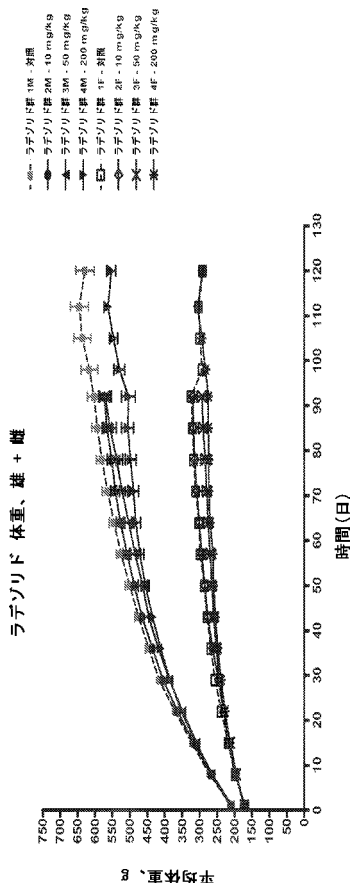
本明細書において言及される補正証明書、特許出願文献、科学論文、政府報告書、ウェブサイト、および他の参考文献を含む各特許文献の開示全体は、あらゆる目的でその全体が参照により組み入れられる。

【0311】

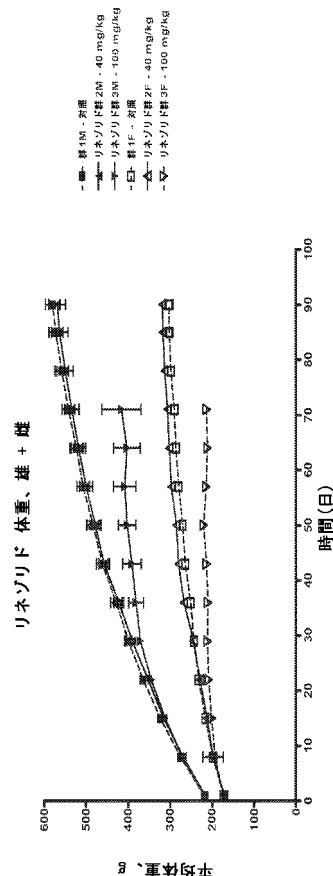
等価物

本発明の真意または本質的特性を逸脱することなく、本発明を他の特定の形態で具現化することができる。したがって、前述の態様は、すべての点において、本明細書に記載の本発明に関して限定的というよりもむしろ例示的であると見なすべきである。したがって、本発明の範囲は前述の記載よりもむしろ添付の特許請求の範囲により示されるものであり、特許請求の範囲と等価の意味および範囲内にあるすべての変更は特許請求の範囲に包含されるように意図されている。

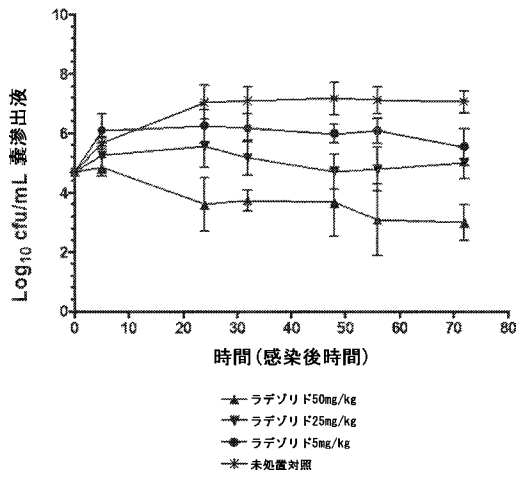
【図1】



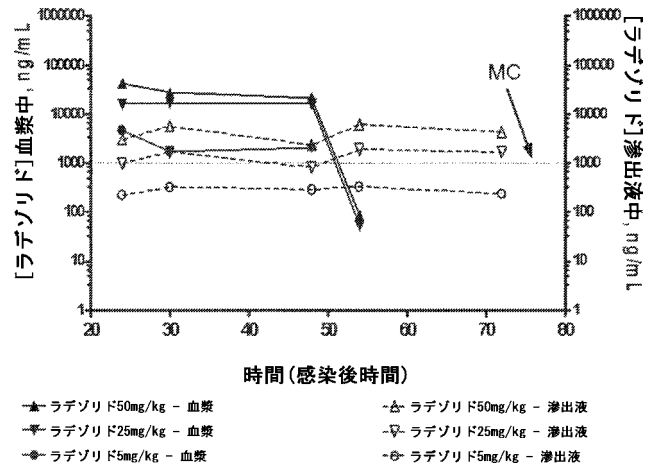
【図2】



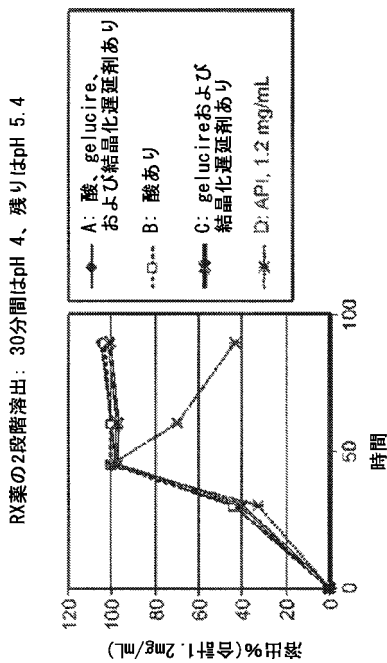
【図 3】



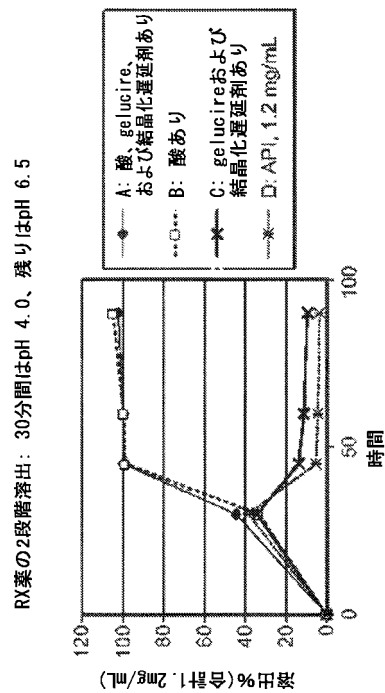
【図 4】



【図 5】

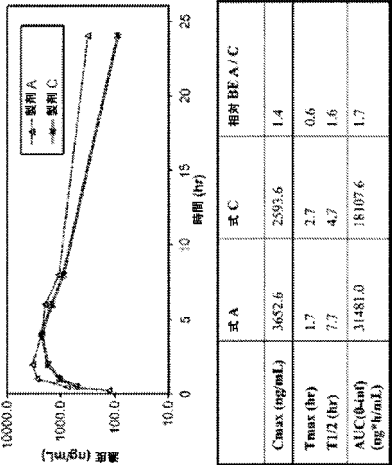


【図 6】

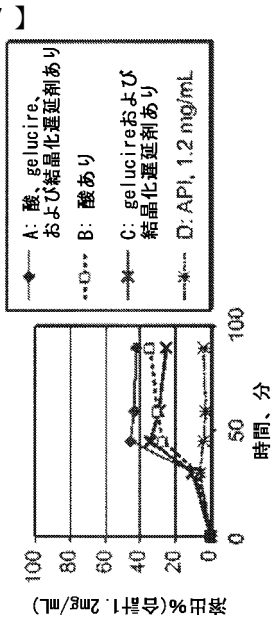


【図 9】

ピーグル式におけるラデゾリド製剤の薬物動態プロファイル (n=3)

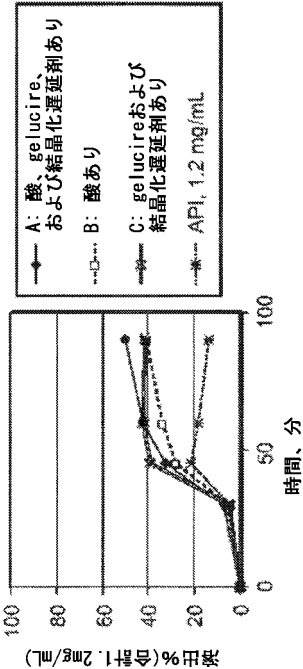


RX薬の2段階溶出:
0.9% NaClの存在下のpH 4、次にpH 6.5



【図 8】

RX薬の2段階溶出:
pH 4、次に、pH 6.5、胆汁酸塩、界面活性剤およびKClあり



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 15/60851

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC(8) - A61K 31/422; A61P 31/04 (2016.01)

CPC - A61K31/422; A61K31/4192; A61K9/0014; A61K31/421

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)

CPC: A61K31/422; A61K31/4192; A61K9/0014; A61K31/421

IPC(8): A61K 31/422; A61P 31/04 (2016.01)

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
USPC: 514/376 (See Search Words Below)

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

Patbase: Full-text = AU BE BR CA CH CN DE DK EP ES FI FR GB IN JP KR SE TH TW US WO

Google: Scholar/ Patents: razedolid skin infection antibacterial staphylococcus aureus acnes oxazolidinone triazole vaginalis acnes biphenyl

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2011/139832 A2 (RIB X PHARMACEUTICALS INC.) 10 November 2011 (10.11.2011) pg 2, ln 8-10; pg 12, ln 1-7; pg 25, ln 28-32; pg 32, ln 4-7	1-3; 16-19; 32-43; 52-70
Y	MICHALSKA et al. 'Recent development of potent analogues of oxazolidinone antibacterial agents', Bioorg. Med. Chem. 2013, Vol.21, pp 577-591. pg. 585, Figure 12; pg 587, Col 1, para 3; Col 2, para 3 and para 5	1-3; 16-19; 32-43; 52-70
A	US 6,413,981 B1 (PAGET et al.) 02 July 2002 (02.07.2002) Col 1, ln 10-55; Col 5, ln 32-38	1-3; 16-19; 32-43; 52-70

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

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

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone.

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

21 January 2016 (21.01.2016)

Date of mailing of the international search report

02 MAR 2016

Name and mailing address of the ISA/US

Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents

P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450

Facsimile No. 571-273-8300

Authorized officer:

Lee W. Young

PCT Helpdesk: 571-272-4300

PCT OSP: 571-272-7774

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 15/60851

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.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
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.: 4-15, 20-31, 44-51 and 71-83
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 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 additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
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 and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 P 27/02 (2006.01)	A 6 1 P 27/02	
A 6 1 P 31/04 (2006.01)	A 6 1 P 31/04	
A 6 1 K 31/496 (2006.01)	A 6 1 P 31/04	1 7 1
A 6 1 K 31/4245 (2006.01)	A 6 1 K 31/496	
A 6 1 K 31/427 (2006.01)	A 6 1 K 31/4245	
A 6 1 K 31/519 (2006.01)	A 6 1 K 31/427	
A 6 1 K 31/454 (2006.01)	A 6 1 K 31/519	
A 6 1 K 31/4439 (2006.01)	A 6 1 K 31/454	
A 6 1 K 31/541 (2006.01)	A 6 1 K 31/4439	
A 6 1 K 31/5377 (2006.01)	A 6 1 K 31/541	
A 6 1 K 31/439 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377	
A 6 1 K 31/433 (2006.01)	A 6 1 K 31/439	
A 6 1 K 31/506 (2006.01)	A 6 1 K 31/433	
A 6 1 K 31/4709 (2006.01)	A 6 1 K 31/506	
A 6 1 K 31/4725 (2006.01)	A 6 1 K 31/4709	
A 6 1 K 31/428 (2006.01)	A 6 1 K 31/4725	
A 6 1 K 31/444 (2006.01)	A 6 1 K 31/428	
	A 6 1 K 31/444	

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US

(74)代理人 100142929
弁理士 井上 隆一

(74)代理人 100148699
弁理士 佐藤 利光

(74)代理人 100128048
弁理士 新見 浩一

(74)代理人 100129506
弁理士 小林 智彦

(74)代理人 100205707
弁理士 小寺 秀紀

(74)代理人 100114340
弁理士 大関 雅人

(74)代理人 100114889
弁理士 五十嵐 義弘

(74)代理人 100121072
弁理士 川本 和弥

(72)発明者 ダフィ エリン エム.

アメリカ合衆国 06417 コネティカット州 ディーブ リバー リバー ロード 349

Fターム(参考) 4C086 BC69 BC71 BC73 BC82 BC84 BC85 BC86 BC88 CB05 CB07
CB17 GA02 GA04 GA07 GA08 GA09 GA10 GA16 MA52 MA55

MA63 NA14 ZA33 ZA34 ZA81 ZA90 ZB35