

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0162654

(43) 공개일자 2023년11월28일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/5383 (2006.01) **A61K 38/14** (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
A61K 31/5383 (2013.01)
A61K 38/14 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2023-7036447
- (22) 출원일자(국제) 2022년03월25일
 심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2023년10월24일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2022/021922
- (87) 국제공개번호 WO 2022/204499
 국제공개일자 2022년09월29일
- (30) 우선권주장
 63/166,597 2021년03월26일 미국(US)

- (71) 출원인
 리제너론 파마슈티칼스 인코포레이티드
 미합중국 뉴욕주 10591 타리타운 올드 소우 밀 리버 로드 777
- (72) 발명자
 니콜리 토마스
 미국 10591 뉴욕주 타리타운 올드 소우 밀 리버 로드 777 리제너론 파마슈티칼스 인코포레이티드 내
- 쥘스테그 안나
 미국 63122 미주리주 커크우드 시몬스 애비뉴 910
- (74) 대리인
 김진희, 김태홍

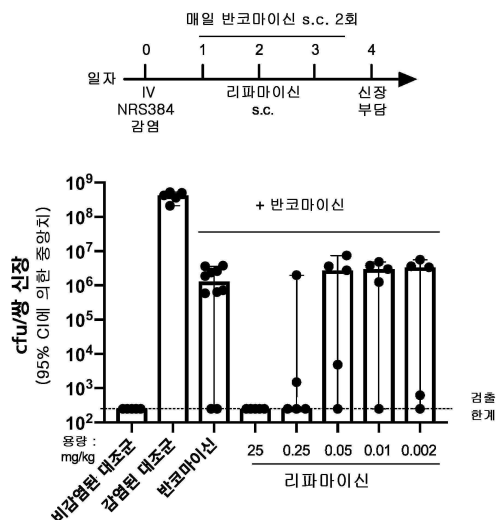
전체 청구항 수 : 총 46 항

(54) 발명의 명칭 반코마이신과 조합된 리파마이신 유사체 및 이의 용도

(57) 요약

본 개시내용은 박테리아 성장(예를 들면, 에스. 아우레우스 성장)을 억제하고 박테리아 감염(예를 들면, 에스. 아우레우스 감염)을 치료할 수 있는, 반코마이신과 조합된 리파마이신 유사체 화합물 및 이를 포함하는 약학 조성물 및 투여 형태에 관한 것이다. 본 개시내용은 추가로 반코마이신과 조합된 리파마이신 유사체 화합물에 의해 박테리아 성장을 억제하고, 박테리아 감염을 치료하고, 질환을 치료하기 위한 이의 사용 방법에 관한 것이다. 본 개시내용은 추가로 리파마이신 유사체 화합물 및/또는 반코마이신의 효능을 향상시키는 방법에 관한 것이다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

A61P 31/04 (2018.01)

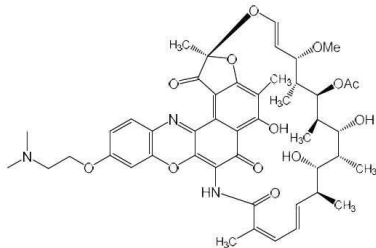
A61K 2300/00 (2023.05)

명세서

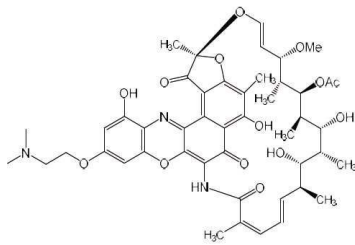
청구범위

청구항 1

박테리아의 성장을 예방하거나 억제하는 방법으로서, 유효량의



a) (I) 및



(II)로부터 선택된 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 및

b) 반코마이신 또는 이의 유도체, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 투여하는 단계를 포함하는, 박테리아의 성장을 예방하거나 억제하는 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, a)의 화합물은 화합물 (I) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염인 방법.

청구항 3

제1항에 있어서, a)의 화합물은 화합물 (II) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염인 방법.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 박테리아는 그람 양성 박테리아인 방법.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 박테리아는 페니실린 내성 박테리아 또는 메티실린 내성 박테리아인 방법.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 박테리아는 스탕필로코커스 아우레우스(*Staphylococcus aureus*)인 방법.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 박테리아는 메티실린 내성 스탕필로코커스 아우레우스(MRSA) 및 메티실린 감수성 스탕필로코커스 아우레우스(MSSA)로부터 선택된 것인 방법.

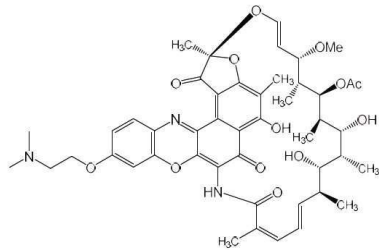
청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 박테리아는 메티실린 내성 스탕필로코커스 아우레우스(MRSA)인

방법.

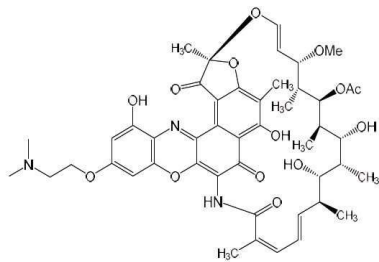
청구항 9

박테리아 감염의 치료를 필요로 하는 대상체에서 박테리아 감염을 치료하는 방법으로서, 유효량의



a)

(I) 및



(II)로부터 선택된 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 및

b) 반코마이신 또는 이의 유도체, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염

을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 박테리아 감염의 치료를 필요로 하는 대상체에서 박테리아 감염을 치료하는 방법.

청구항 10

제9항에 있어서, a)의 화합물은 화합물 (I) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염인 방법.

청구항 11

제9항에 있어서, a)의 화합물은 화합물 (II) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염인 방법.

청구항 12

제9항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 박테리아 감염은 그람 양성 박테리아에 의해 야기된 것인 방법.

청구항 13

제9항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 박테리아 감염은 페니실린 내성 박테리아 또는 메티실린 내성 박테리아에 의해 야기된 것인 방법.

청구항 14

제9항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 박테리아 감염은 스태필로코커스 아우레우스에 의해 야기된 것인 방법.

청구항 15

제9항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 박테리아 감염은 메티실린 내성 스태필로코커스 아우레우스(MRSA) 및 메티실린 감수성 스태필로코커스 아우레우스(MSSA)로부터 선택된 박테리아에 의해 야기된 것인 방법.

청구항 16

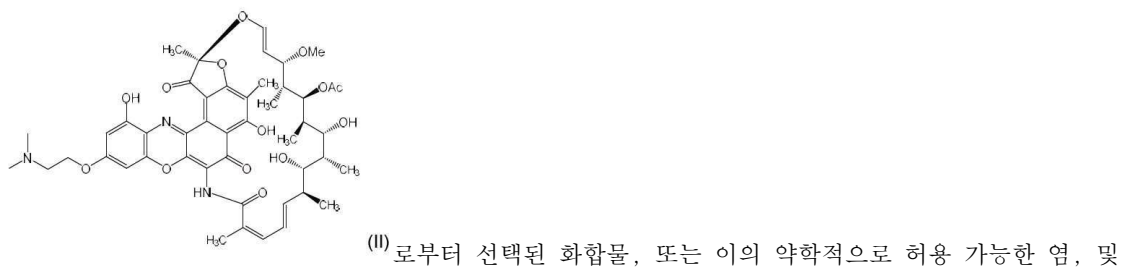
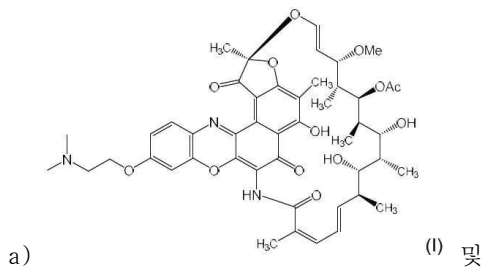
제9항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 박테리아 감염은 메티실린 내성 스태필로코커스 아우레우스(MRSA)에 의해 야기된 것인 방법.

청구항 17

제9항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 박테리아 감염은 봉소염, 균혈증, 피부괴사, 눈꺼풀 감염, 눈 감염, 신생아 결막염, 골수염, 농가진, 종기, 열상 피부 증후군, 식중독, 폐렴, 수술 감염, 요로 감염, 화상 감염, 뇌수막염, 심내막염, 패혈증, 독성 쇼크 증후군, 패혈성 관절염, 유선염, 보철 관절과 연관된 감염, 카테터와 연관된 감염 및 임플란트와 연관된 감염으로부터 선택된 것인 방법.

청구항 18

질환의 예방 또는 치료를 필요로 하는 대상체에서 질환을 예방하거나 치료하는 방법으로서, 유효량의



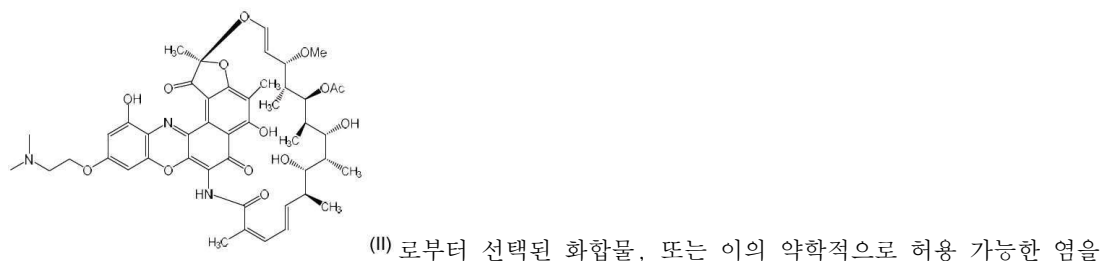
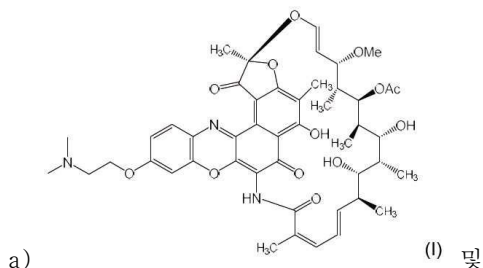
b) 반코마이신 또는 이의 유도체, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염

을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하며,

상기 질환은 봉소염, 균혈증, 피부괴사, 눈꺼풀 감염, 눈 감염, 신생아 결막염, 골수염, 농가진, 종기, 열상 피부 증후군, 식중독, 폐렴, 수술 감염, 요로 감염, 화상 감염, 뇌수막염, 심내막염, 패혈증, 독성 쇼크 증후군, 패혈성 관절염, 유선염, 보철 관절과 연관된 감염, 카테터와 연관된 감염 및 임플란트와 연관된 감염으로부터 선택된 것인, 질환의 예방 또는 치료를 필요로 하는 대상체에서 질환을 예방하거나 치료하는 방법.

청구항 19

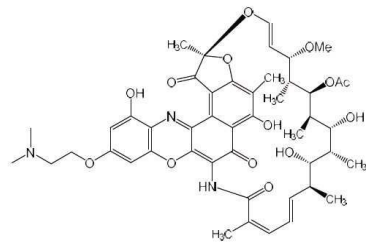
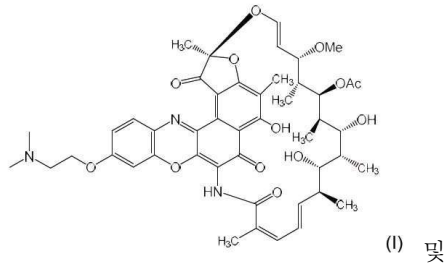
반코마이신 또는 이의 유도체의 효능을 향상시키는 방법으로서, 유효량의



b) 반코마이신 또는 이의 유도체, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염

과 조합하여 반코마이신 또는 이의 유도체의 효능 향상을 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 반코마이신 또는 이의 유도체의 효능을 향상시키는 방법.

청구항 20



(II)로부터 선택된 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 효능을 향상시키는 방법으로서, 상기 방법은 유효량의 화합물 (I) 또는 (II)를 반코마이신 또는 이의 유도체, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염과 조합하여, 화합물 (I) 및 (II)로부터 선택된 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 효능 향상을 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 화합물 (I) 및 (II)로부터 선택된 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 효능을 향상시키는 방법.

청구항 21

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물 (I) 또는 (II), 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 경구로, 피하로 또는 정맥내로 투여되는 것인 방법.

청구항 22

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 반코마이신 또는 이의 유도체, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 경구로, 피하로 또는 정맥내로 투여되는 것인 방법.

청구항 23

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물 (I) 또는 (II), 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 및 반코마이신 또는 이의 유도체, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 단일 투여 형태로 투여되는 것인 방법.

청구항 24

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물 (I) 또는 (II), 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 및 반코마이신 또는 이의 유도체, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 개별 투여 형태로 투여되는 것인 방법.

청구항 25

제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물 (I) 또는 (II), 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 및 반코마이신 또는 이의 유도체, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 동일한 일자에 투여되는 것인 방법.

청구항 26

제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물 (I) 또는 (II), 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 및 반코마이신 또는 이의 유도체, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 동시에 투여되는 것인 방법.

청구항 27

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물 (I) 또는 (II), 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 및 반코마이신 또는 이의 유도체, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 동일한 일자에 투여되지 않는 것인 방법.

청구항 28

제27항에 있어서, 화합물 (I) 또는 (II), 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 및 반코마이신 또는 이의 유도체, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 연속된 일자에 투여되는 것인 방법.

청구항 29

제28항에 있어서, 화합물 (I) 또는 (II), 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 및 반코마이신 또는 이의 유도체, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 별개의, 비연속된 일자에 투여되는 것인 방법.

청구항 30

제1항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, 반코마이신 또는 이의 유도체, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 매일 2회 투여되는 것인 방법.

청구항 31

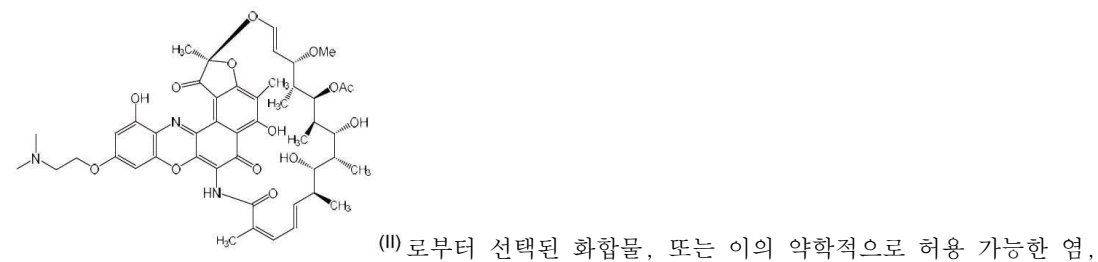
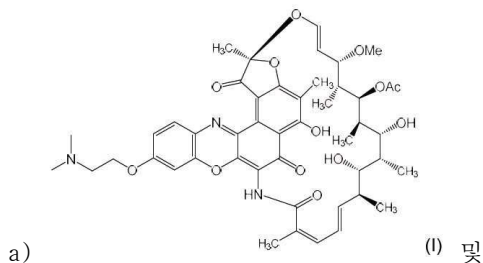
제1항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물 (I) 또는 (II), 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 매일 1회 투여되는 것인 방법.

청구항 32

제9항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체는 인간인 방법.

청구항 33

약학 조성물로서,



b) 반코마이신 또는 이의 유도체, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 및

c) 약학적으로 허용 가능한 담체

를 포함하는 약학 조성물.

청구항 34

제33항에 있어서, 약 0.01 mg 내지 약 5000 mg의 반코마이신 또는 이의 유도체를 포함하는 약학 조성물.

청구항 35

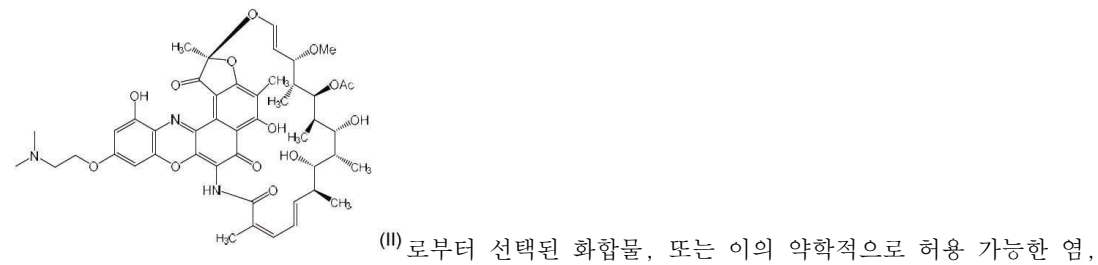
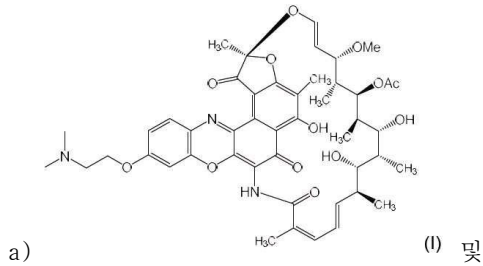
제33항에 있어서, 약 0.001 mg 내지 약 5000 mg의 화합물 (I) 또는 (II)를 포함하는 약학 조성물.

청구항 36

제33항에 있어서, 약 0.01 mg 내지 약 500 mg의 화합물 (I) 또는 (II)를 포함하는 약학 조성물.

청구항 37

약학 투여 형태로서,



c) 반코마이신 또는 이의 유도체, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 및

d) 약학적으로 허용 가능한 비히클
을 포함하는 약학 투여 형태.

청구항 38

제37항에 있어서, 투여 형태는 경구 투여 형태 또는 주사용 투여 형태인 약학 투여 형태.

청구항 39

제37항에 있어서, 약 0.01 mg 내지 약 5000 mg의 반코마이신 또는 이의 유도체를 포함하는 약학 투여 형태.

청구항 40

제37항에 있어서, 약 0.001 mg 내지 약 5000 mg의 화합물 (I) 또는 (II)를 포함하는 약학 투여 형태.

청구항 41

제37항에 있어서, 약 0.01 mg 내지 약 500 mg의 화합물 (I) 또는 (II)를 포함하는 약학 투여 형태.

청구항 42

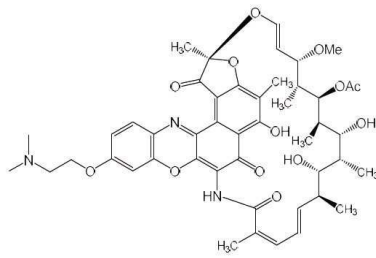
제37항 내지 제41항 중 어느 한 항에 있어서, 단일 투여용으로 제제화된 약학 투여 형태.

청구항 43

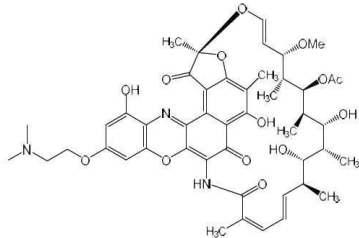
제37항 내지 제41항 중 어느 한 항에 있어서, 다중 투여용으로 제제화된 약학 투여 형태.

청구항 44

키트로서,



a) (I) 및



(II)로부터 선택된 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 제1 용기,

b) 반코마이신 또는 이의 유도체, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 제2 용기, 및

c) 화합물 (I) 또는 (II), 및 반코마이신 또는 이의 유도체의 투여를 위한 설명서를 포함하는 키트.

청구항 45

제44항에 있어서, 제1 용기는 화합물 (I) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 것인 키트.

청구항 46

제44항에 있어서, 제1 용기는 화합물 (II) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 것인 키트.

발명의 설명

기술 분야

관련 출원의 상호 참조

본 출원은 2021년 3월 26일에 출원된 미국 가출원 제63/166,597호의 우선권을 주장하고, 이의 개시내용은 본원에 의해 모든 목적을 위해 그 전체가 본원에 참고로 포함된다.

기술분야

본 개시내용은 박테리아 성장을 억제하고 박테리아 감염을 치료하기 위해 반코마이신과 조합되어 사용된 리파마이신 유사체 화합물뿐만 아니라 리파마이신 유사체 및 반코마이신을 포함하는 약학 조성물 및 투여 형태 및 이의 사용 방법에 관한 것이다.

배경 기술

스타필로코커스 아우레우스(*Staphylococcus aureus*)(에스. 아우레우스)는 피르미큐테스(Firmicutes)의 구성원인 그람 양성, 원형 형상의 박테리아이고, 이것은 상부 호흡기 및 피부에서 흔히 발견된 신체의 미생물상의 일반 구성원이다. 이것은 대개 카탈라제 및 니트레이트 환원에 양성이고, 산소의 필요 없이 성장할 수 있는 통성 혐기성균이다. 에스. 아우레우스는 보통 사람 미생물상의 공생균으로서 작용하지만, 이것은 또한 농양을 포함하는 피부 감염, 호흡기 감염, 예컨대 부비강염 및 식중독의 주요 원인인 기회 감염이 될 수 있다. 병원성 균주는 독력 인자, 예컨대 강력한 단백질 독소 및 항체에 결합하고 이것을 불활성화하는 세포 표면 단백질의 발현을 생성함으로써 대개 감염을 촉진한다.

인간 집단의 추정된 20% 내지 30%는 피부 상재균의 일부로서, 콧구멍에서 그리고 여성의 하부 생식관의 일반 거주자로서 발견될 수 있는 에스. 아우레우스의 장기간 보균자이다. 에스. 아우레우스는 뽀루지, 농가진, 종기,

봉소염, 모포염, 웅(carbuncle), 열상 피부 증후군 및 농양과 같은 작은 피부 감염으로부터 폐렴, 뇌수막염, 골수염, 심내막염, 독성 쇼크 증후군, 균혈증 및 패혈증과 같은 삶을 위협하는 질환의 일련의 병을 야기할 수 있다. 이것은 여전히 병원 획득 감염의 5개의 가장 흔한 원인 중 하나이고, 대개 수술 후의 상처 감염의 원인이다. 매년 미국 병원에서 대략 500,000명의 환자는 주로 에스. 아우레우스에 의해 스탕필로코커스 감염에 걸린다. 미국에서 매년 50,000건 이하의 사망이 에스. 아우레우스 감염과 연관된다. Schlecht LM et al, 2015, *Microbiology*, **161**, 1, 168-181. 많은 조사 및 개발에도 불구하고, 에스. 아우레우스에 대한 백신이 현재 허가되지 않았다.

[0007] 초기에, 에스. 아우레우스 감염에 대한 선택의 치료는 페니실린이었다. 에스. 아우레우스에서의 항생제 내성은 페니실린이 처음에 1943년에 도입되었을 때 흔하지 않았다. 1950년에, 병원 에스. 아우레우스 단리물의 40%는 페니실린 내성이었고; 1960년에 이것은 80%로 상승하였다. Chambers HF, 2001, *Emerging Infectious Diseases*, **7**, 2, 178-82. 오늘날, 에스. 아우레우스는 많은 흔히 사용된 항생제에 내성이 되었다.

[0008] 에스. 아우레우스의 항생제 내성 균주, 예컨대 메티실린 내성 에스. 아우레우스(MRSA)의 출현은 임상 의약에서 세계적인 문제이다. MRSA 균주는 병원과 같은 보호시설과 가장 흔히 연관되는 것으로 발견되지만, 점점 더 지역사회 획득 감염에서 흔해지고 있다. MRSA는 대부분의 β -락탐 항생제에 내성이 되는 에스. 아우레우스의 다수의 가장 두려워하는 균주 중 하나이다. 병원 환경 및 지역사회 환경 둘 다에서의 MRSA 감염은 비- β -락탐 항생제, 예컨대 클린다마이신(린코사민) 및 코-트리목사졸(흔히 트리메토프린/설파메톡사졸로도 알려짐)에 의해 흔히 치료된다. 이들 항생제에 대한 내성은 또한 경구 약물로서의 이의 이용가능성 때문에 새로운, 광범위 항-그램 양성 항생제, 예컨대 리네졸리드의 사용으로 이어졌다. MRSA로 인한 심각한 침윤성 감염에 대한 제1선 치료는 현재 글리코펩타이드 항생제(반코마이신 및 테이코플라닌)이다. 이들 항생제에 의한 다수의 문제, 예컨대 정맥내 투여의 필요(경구 제제가 이용가능하지 않음), 독성 및 혈액 시험에 의해 규칙적으로 약물 수준을 모니터링하기 위한 필요가 생긴다. 또한, 글리코펩타이드 항생제는 감염된 조직으로 매우 잘 침투하지 않는다(이는 뇌 및 뇌막의 감염에 의해 그리고 심내막염에서 특정한 문제임). 따라서, 일반적으로 에스. 아우레우스에 대한 신규의 항생제 치료를 위한 그리고 특히 세포내 에스. 아우레우스 감염을 해결하는 데 있어서 강한 충족되지 않은 수요가 있다.

[0009] 안사마이신 항생제 패밀리 하위종류인 리파마이신은 자연적으로 박테륨 아미콜라톱시스 리파미시니카(*Amycolatopsis rifamycinica*)에 의해 또는 인공적으로 합성된 항생제의 그룹이다. 리파마이신은 마이코박테리아에 특히 효과적이고, 따라서 결핵, 한센병 및 마이코박테륨 아비움 복합(MAC) 감염을 치료하기 위해 사용된다. 리파마이신 그룹은 "전통적인" 리파마이신 약물뿐만 아니라 리파마이신 유사체 리팜피신(또는 리팜핀), 리파부틴, 리파펜틴, 리팔라진 및 리팍시민을 포함한다. 상표명 Aemcolo 하에 판매되는 리파마이신 SV는 일부 상황에서 여행자 설사의 치료를 위해 FDA 허가되었다.

[0010] 리파마이신 종류 항생제는 박테리아 RNA 중합효소(RNAP)를 억제하고 에스. 아우레우스에 강력한 활성을 갖는다. 그러나, 이 항생제 종류에 의한 단일요법은 치료 동안 내성 집단의 선택으로 이어질 수 있다. 따라서, 리파마이신 항생제는 흔히 보철 또는 외래 장치를 수반하는 감염에서 결과를 개선하기 위해 제1선 항생제와 조합되어 사용될 수 있다.

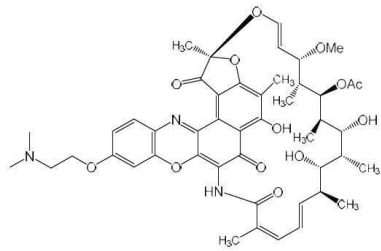
[0011] 반코마이신은 에스. 아우레우스 감염을 포함하는 그람 양성 감염의 치료를 위한 매우 중요한 항생제이다. 반코마이신이 지질 II 분자의 D-ala-D-ala 말단에 결합하고/하거나 초기 펩티도글리칸에 결합하여 세포벽의 성숙을 방지함으로써 일한다는 것이 제안되었다. 반코마이신은 항생제 내성 에스. 아우레우스 감염을 포함하는 항생제에 내성인 감염을 치료하기 위해 사용된다. 그러므로, 반코마이신은 대개 모든 다른 항생제에 내성이 되는 균주에 의해 야기된 그람 양성 감염의 치료를 위한 마지막 남은 옵션이므로 "최후 유보의 항생제"로 칭해진다. 반코마이신에 대한 내성은 처음에 약 15년 전에 나타났고, 내성의 빈도가 증가하고 있다. 출현한 반코마이신 내성 균주와 싸우기 위한 추가 치료를 개발하기 위한 많은 노력이 있었다.

[0012] 따라서, 항생제 내성 에스. 아우레우스 균주를 포함하는 항생제 내성 박테리아의 성장하는 위협과 싸우기 위해 효과적인 항생제를 개발하기 위한 강한 충족되지 않은 수요가 존재한다. 반코마이신 및 다른 기존의 항생제의 효능을 향상시키려는 수요가 또한 존재한다.

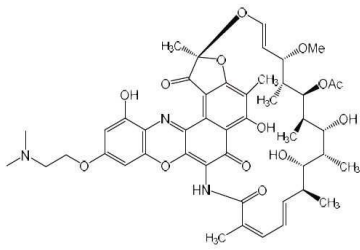
[0013] 상기 논의는 당해 분야와 마주치는 문제의 성질의 더 우수한 이해를 제공하도록 단지 제시되고, 어떠한 방식으로든 선행 기술에 대한 인정으로서 해석되지도 않고, 본원에서의 임의의 참고문헌의 인용이 이러한 참고문헌이 본 출원에 대한 "선행 기술"을 구성한다는 인정으로서 해석되지도 않아야 한다.

발명의 내용

- [0014] 본원에 기술된 것과 같이, 일반적으로 박테리아 감염 및 특히 에스. 아우레우스 감염에 효과적인 치료를 개발하려는 강한 수요가 있다. 본 개시내용은 리파마이신 유사체 화합물 및 반코마이신의 조합뿐만 아니라 이를 포함하는 약학 조성물 및 투여 형태, 및 이러한 화합물 및 약학 조성물에 기초한 치료의 방법을 제공함으로써 이 수요 및 다른 수요를 해결한다.
- [0015] 다양한 비제한적인 양태 및 실시형태는 하기에 기재되어 있다.
- [0016] 일 양태에서, 본 개시내용은 박테리아의 성장을 예방하거나 억제하는 방법을 제공하고, 상기 방법은 유효량의



- [0017] a) (I) 및



- [0018] (II)로부터 선택된 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 및

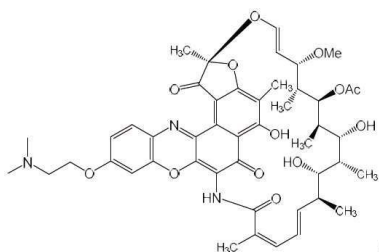
- [0019] b) 반코마이신 또는 이의 유도체, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 투여하는 단계를 포함한다.

- [0020] 일 실시형태에서, a)의 화합물은 화합물 (I) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이다. 일 실시형태에서, a)의 화합물은 화합물 (II) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이다.

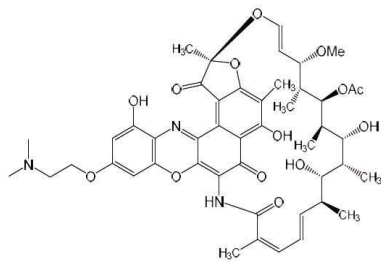
- [0021] 일 실시형태에서, 박테리아는 그람 양성 박테리아이다. 일 실시형태에서, 박테리아는 페니실린 내성 박테리아 또는 메티실린 내성 박테리아이다.

- [0022] 일 실시형태에서, 박테리아는 스태필로코커스 아우레우스이다. 일 실시형태에서, 박테리아는 메티실린 내성 스태필로코커스 아우레우스(MRSA) 및 메티실린 감수성 스태필로코커스 아우레우스(MSSA)로부터 선택된다. 일 실시형태에서, 박테리아는 메티실린 내성 스태필로코커스 아우레우스(MRSA)이다.

- [0023] 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 박테리아 감염의 치료를 필요로 하는 대상체에서 박테리아 감염을 치료하는 방법을 제공하고, 상기 방법은 유효량의



- [0024] a) (I) 및



[0025] (II)로부터 선택된 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 및

[0026] b) 반코마이신 또는 이의 유도체, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

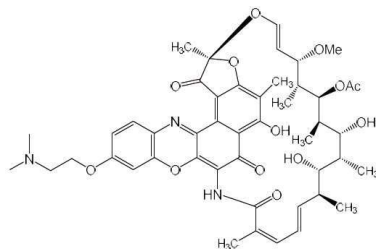
[0027] 일 실시형태에서, a)의 화합물은 화합물 (I) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이다. 일 실시형태에서, a)의 화합물은 화합물 (II) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이다.

[0028] 일 실시형태에서, 박테리아 감염은 그람 양성 박테리아에 의해 야기된다. 일 실시형태에서, 박테리아 감염은 폐니실린 내성 박테리아 또는 메티실린 내성 박테리아에 의해 야기된다.

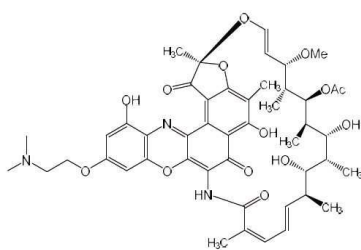
[0029] 일 실시형태에서, 박테리아 감염은 스태필로코커스 아우레우스에 의해 야기된다. 일 실시형태에서, 박테리아 감염은 메티실린 내성 스태필로코커스 아우레우스(MRSA) 및 메티실린 감수성 스태필로코커스 아우레우스(MSSA)로부터 선택된 박테리아에 의해 야기된다. 일 실시형태에서, 박테리아 감염은 메티실린 내성 스태필로코커스 아우레우스(MRSA)에 의해 야기된다.

[0030] 일 실시형태에서, 박테리아 감염은 봉소염, 균혈증, 피부괴사, 눈꺼풀 감염, 눈 감염, 신생아 결막염, 골수염, 농가진, 종기, 열상 피부 증후군, 식중독, 폐렴, 수술 감염, 요로 감염, 화상 감염, 뇌수막염, 심내막염, 패혈증, 독성 쇼크 증후군, 패혈성 관절염, 유선염, 보철 관절과 연관된 감염, 카테터와 연관된 감염 및 임플란트와 연관된 감염으로부터 선택된다.

[0031] 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 질환의 예방 또는 치료를 필요로 하는 대상체에서 질환을 예방하거나 치료하는 방법을 제공하고, 상기 방법은 유효량의



[0032] a) (I) 및

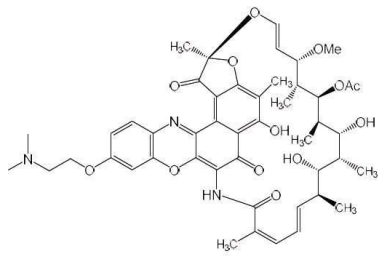


[0033] (II)로부터 선택된 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 및

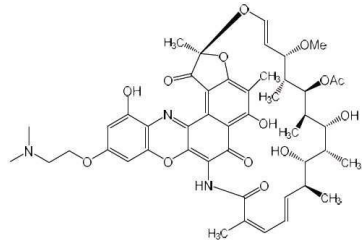
[0034] b) 반코마이신 또는 이의 유도체, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고,

[0035] 상기 질환은 봉소염, 균혈증, 피부괴사, 눈꺼풀 감염, 눈 감염, 신생아 결막염, 골수염, 농가진, 종기, 열상 피부 증후군, 식중독, 폐렴, 수술 감염, 요로 감염, 화상 감염, 뇌수막염, 심내막염, 패혈증, 독성 쇼크 증후군, 패혈성 관절염, 유선염, 보철 관절과 연관된 감염, 카테터와 연관된 감염 및 임플란트와 연관된 감염으로부터 선택된다.

[0036] 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 반코마이신 또는 이의 유도체의 효능을 향상시키는 방법을 제공하고, 상기 방법은 유효량의



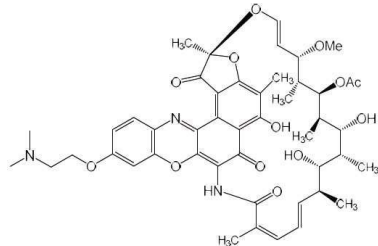
a) (I) 및



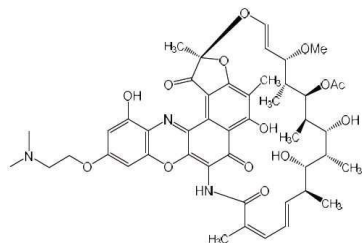
(II)로부터 선택된 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의,

b) 반코마이신 또는 이의 유도체, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염과의 조합을 이를 필요로 하는 대상체에 투여하는 단계를 포함한다.

더 또 다른 양태에서, 본 개시내용은



(I) 및



(II)로부터 선택된 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 효능을 향상시키는 방법을 제공하고, 상기 방법은 반코마이신 또는 이의 유도체, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염과 조합된 화합물 (I) 또는 (II)의 유효량을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

일 실시형태에서, 화합물 (I) 또는 (II), 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 경구로, 피하로 또는 정맥내로 투여된다. 일 실시형태에서, 반코마이신 또는 이의 유도체, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 경구로, 피하로 또는 정맥내로 투여된다.

일 실시형태에서, 화합물 (I) 또는 (II), 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 및 반코마이신 또는 이의 유도체, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 단일 투여 형태로 투여된다. 일 실시형태에서, 화합물 (I) 또는 (II), 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 및 반코마이신 또는 이의 유도체, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 개별 투여 형태로 투여된다.

일 실시형태에서, 화합물 (I) 또는 (II), 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 및 반코마이신 또는 이의 유도체, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 동일한 일자에 투여된다. 일 실시형태에서, 화합물 (I) 또는 (II), 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 및 반코마이신 또는 이의 유도체, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 동시에 투여된다.

일 실시형태에서, 화합물 (I) 또는 (II), 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 및 반코마이신 또는 이의 유도체, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 동일한 일자에 투여되지 않는다. 일 실시형태에서, 화합물 (I) 또는

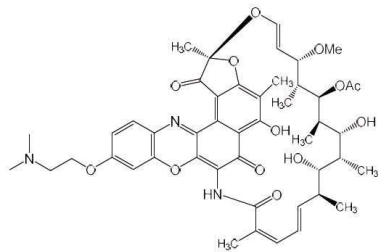
는 (II), 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 및 반코마이신 또는 이의 유도체, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 연속된 날에 투여된다.

[0047] 일 실시형태에서, 화합물 (I) 또는 (II), 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 및 반코마이신 또는 이의 유도체, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 별개의 비연속된 날에 투여된다.

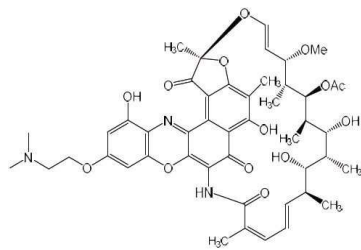
[0048] 일 실시형태에서, 반코마이신 또는 이의 유도체, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 1일 2회 투여된다. 일 실시형태에서, 화합물 (I) 또는 (II), 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 1일 1회 투여된다.

[0049] 일 실시형태에서, 대상체는 인간이다.

[0050] 일 양태에서, 본 개시내용은



[0051] a) (I) 및



[0052] (II)로부터 선택된 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염,

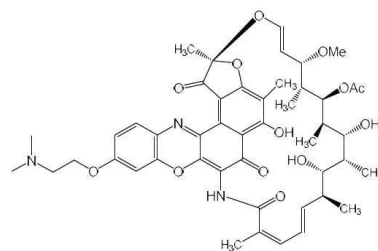
[0053] b) 반코마이신 또는 이의 유도체, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 및

[0054] c) 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약학 조성물을 제공한다.

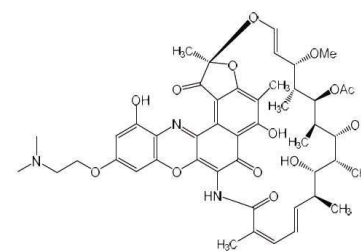
[0055] 일 실시형태에서, 약학 조성물은 약 0.01 mg 내지 약 5000 mg의 반코마이신 또는 이의 유도체를 포함한다.

[0056] 일 실시형태에서, 약학 조성물은 약 0.001 mg 내지 약 5000 mg의 화합물 (I) 또는 (II)를 포함한다. 일 실시형태에서, 약학 조성물은 약 0.01 mg 내지 약 500 mg의 화합물 (I) 또는 (II)를 포함한다.

[0057] 약학 투여 형태로서,



[0058] a) (I) 및



[0059] (II)로부터 선택된 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염,

[0060] b) 반코마이신 또는 이의 유도체, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 및

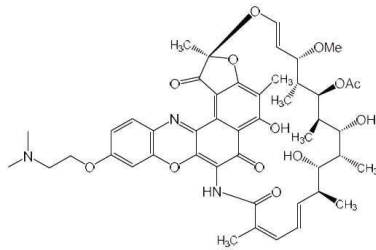
[0061] c) 약학적으로 허용 가능한 비히클을 포함하는, 약학 투여 형태.

[0062] 일 실시형태에서, 약학 투여 형태는 경구 투여 형태 또는 주사용 투여 형태인 투여 형태를 포함한다.

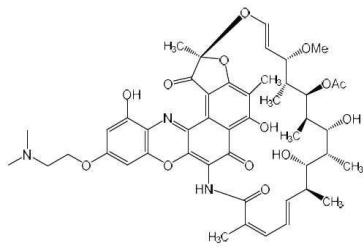
[0063] 일 실시형태에서, 약학 투여 형태는 약 0.01 mg 내지 약 5000 mg의 반코마이신 또는 이의 유도체를 포함한다. 일 실시형태에서, 약학 투여 형태는 약 0.001 mg 내지 약 5000 mg의 화합물 (I) 또는 (II)를 포함한다. 일 실시형태에서, 약학 투여 형태는 약 0.01 mg 내지 약 500 mg의 화합물 (I) 또는 (II)를 포함한다.

[0064] 일 실시형태에서, 약학 투여 형태는 단일 투여를 위해 제제화된다. 일 실시형태에서, 약학 투여 형태는 다중 투여를 위해 제제화된다.

[0065] 더 또 다른 양태에서, 본 개시내용은



[0066] a) (I) 및



[0067] (II)로부터 선택된 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 제 1 용기,

[0068] b) 반코마이신 또는 이의 유도체, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 제2 용기, 및

[0069] c) 화합물 (I) 또는 (II) 및 반코마이신 또는 이의 유도체의 투여를 위한 설명서를 포함하는 키트를 제공한다.

[0070] 일 실시형태에서, 제1 용기는 화합물 (I) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함한다. 일 실시형태에서, 제1 용기는 화합물 (II) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함한다.

[0071] 본 개시내용의 이들 양태 및 다른 양태는 첨부된 청구항을 포함하는 본 개시내용의 하기 상세한 설명을 읽은 후 당업자에게 자명해질 것이다.

도면의 간단한 설명

[0072] 도 1은 반코마이신과 조합된 리팜피신으로 처리된 마우스에서의 중앙치 에스. 아우레우스 NRS384 신장 부담의 막대 그래프이다.

도 2는 반코마이신과 조합된 본 개시내용에 따른 리팜피신 유사체 (I) 및 (II)로 처리된 마우스에서의 중앙치 에스. 아우레우스 NRS384 신장 부담의 막대 그래프이다.

도 3은 반코마이신과 조합된 또는 조합되지 않은 리팜피신 또는 리팜피신 유사체 (II)로 처리된 마우스에서의 중앙치 에스. 아우레우스 NRS384 신장 부담의 막대 그래프이다.

도 4는 반코마이신과 조합된 본 개시내용에 따른 리팜피신 또는 리팜피신 유사체 (I) 및 (II)로 처리된 마우스에서의 중앙치 에스. 아우레우스 N315 신장 부담의 막대 그래프이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0073] 본 개시내용의 상세한 실시형태가 본원에 개시되어 있지만, 개시된 실시형태가 다양한 형태로 구현될 수 있는 본 개시내용을 단지 예시한다고 이해되어야 한다. 게다가, 본 개시내용의 다양한 실시형태와 연결되어 주어진 예의 각각은 예시적이고 제한이 아니도록 의도된다. 따라서, 본원에 개시된 특정 구조 상세내용 및 기능 상세내

용은 제한으로서 해석되지 않아야 하고, 단지 본 개시내용을 다양하게 이용하기 위해 당업자를 교시하기 위한 대표적인 기준으로 해석되어야 한다.

[0074] **정의**

[0075] 달리 정의되지 않는 한, 본원에 사용된 모든 기술 용어 및 과학 용어는 본 개시내용이 속하는 분야의 당업자가 흔히 이해하는 것과 동일한 의미를 갖는다.

[0076] 본 명세서 및 첨부된 청구항에 사용된 것과 같이, 단수 형태("a", "an" 및 "the")는 문맥이 명확히 달리 기술하지 않는 한 복수의 지시어를 포함한다. 따라서, 예를 들면, "방법"의 언급은 본원에 기재되고/되거나 본 개시내용을 읽을 시 당업자에게 자명해지는 유형의 하나 이상의 방법 및/또는 단계를 포함한다.

[0077] 상태, 장애 또는 병태를 "치료한다" 또는 이들의 "치료"의 용어는 (1) 상태, 장애 또는 병태로 고통받거나 이의 소인이 있을 수 있지만, 상태, 장애 또는 병태의 임상 증상 또는 준임상 증상을 아직 경험하거나 나타내지 않은 대상체에서 발생하는 상태, 장애 또는 병태의 적어도 하나의 임상 증상 또는 준임상 증상의 발병 및/또는 출현 가능성을 예방하거나 지연시키거나 감소시키는 것; 또는 (2) 상태, 장애 또는 병태를 억제하는 것, 즉 질환 또는 이의 재발 또는 적어도 하나의 이의 임상 증상 또는 준임상 증상의 발생을 정지시키거나 감소시키거나 지연시키는 것; 또는 (3) 질환을 경감시키는 것, 즉 상태, 장애 또는 병태 또는 이의 임상 증상 또는 준임상 증상 중 적어도 하나의 회귀를 야기하는 것을 포함한다. 치료되는 대상체에 대한 이익은 통계학적으로 유의미하거나 환자 또는 의사에게 적어도 인지된다.

[0078] 본원에 사용된 것과 같이, "대상체" 또는 "환자" 또는 "개체" 또는 "동물"은 인간, 수의 동물(예를 들면, 고양이, 개, 소, 말, 양, 돼지 등) 및 질환의 실험 동물 모델(예를 들면, 마우스, 래트)을 지칭한다. 일 실시형태에서, 대상체는 인간이다.

[0079] 본원에 사용된 것과 같이, 용량 또는 양에 적용된 "효과적인"의 용어는 이를 필요로 하는 대상체에 대한 투여시 원하는 활성을 생성시키기 위해 충분한 화합물 또는 약학 조성물의 분량을 지칭한다. 활성 성분의 조합이 투여될 때, 조합의 유효량은 개별적으로 투여되면 효과적인 각각의 성분의 양을 포함할 수 있거나 포함하지 않을 수 있음에 유의한다. 필요한 정확한 양은 대상체의 중, 연령 및 일반 조건, 치료되는 병태의 중증도, 사용된 특정한 약물 또는 약물들, 투여 방식 및 기타에 따라 대상체마다 변할 것이다.

[0080] "약학적으로 허용 가능한"의 구절은, 본 개시내용의 조성물과 연결되어 사용되면서, 생리학적으로 관용성이고 포유류(예를 들면, 인간)에게 투여될 때 통상적으로 의도치 않은 반응을 생성하지 않는 이러한 조성물의 분자 집합체 및 다른 성분을 지칭한다. 바람직하게는, 본원에 사용된 것과 같이, "약학적으로 허용 가능한"의 용어는 연방 정부 또는 주정부의 조절 기관에 의해 허가되거나 미국 약전 또는 포유류 및 더 특히 인간에서 사용하기 위한 다른 일반적으로 인정된 약전에 열거됨을 의미한다.

[0081] "치료학적 유효량"의 구절은, 본원에 사용된 것과 같이, 이것이 투여된 원하는 효과를 생성하는 양을 지칭한다. 정확한 양은 치료의 목적에 따라 달라질 것이고, 알려진 기법을 사용하여 당업자에 의해 확인될 것이다(예를 들면, 문헌[Lloyd (1999) The Art, Science and Technology of Pharmaceutical Compounding] 참조).

[0082] 범위는 본원에서 "약" 또는 "대량" 하나의 특정한 값으로부터 및/또는 "약" 또는 "대량" 또 다른 특정한 값까지로 표현될 수 있다. 이러한 범위가 표현될 때, 또 다른 실시형태는 하나의 특정한 값으로부터 및/또는 다른 특정한 값까지로 포함한다.

[0083] "포함하는" 또는 "함유하는" 또는 "수반하는"에 의해 적어도 명명된 화합물, 요소, 입자 또는 방법 단계가 조성물 또는 물품 또는 방법에 존재하지만, 다른 이러한 화합물, 재료, 입자 또는 방법 단계가 명명된 것과 동일한 기능을 갖더라도 다른 화합물, 재료, 입자 또는 방법 단계의 존재를 배제하지 않는다는 것이 의도된다.

[0084] 본 개시내용의 화합물은 본원에 일반적으로 기재된 것을 포함하고, 본원에 개시된 종류, 하위종류 및 종에 의해 추가로 예시된다. 본원에 사용된 것과 같이, 하기 정의는 달리 표시되지 않는 한 적용되어야 한다. 본 개시내용의 목적을 위해, 화학 요소는 원소 주기율표, CAS 버전, Handbook of Chemistry and Physics, 75th Ed에 따라 확인된다. 추가적으로, 유기 화학의 일반 원칙은 전체 내용이 본원에 참고로 포함된 문헌["Organic Chemistry", Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999 및 "March's Advanced Organic Chemistry", 5th Ed., Ed.: Smith, M.B. and March, J., John Wiley & Sons, New York: 2001]에 기재되어 있다. 보호기의 화학은 예를 들면 문헌[Wuts and Greene, *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, 4th Ed., John Wiley & Sons: New York, 2006]에서 발견될 수 있다.

- [0085] 달리 기술되지 않는 한, 본원에 도시된 구조는 그 구조의 모든 이성질체성(예를 들면, 거울상이성질체성, 부분 입체이성질체성 및 기하학적(또는 형태학적)) 형태; 예를 들면, 각각의 비대칭 중심에 대한 R 및 S 구성, (Z) 및 (E) 이중 결합 이성질체, 및 (Z) 및 (E) 형태학적 이성질체를 포함하도록 또한 의도된다. 따라서, 본 화합물의 단일 입체화학 이성질체뿐만 아니라 거울상이성질체성 혼합물, 부분입체이성질체성 혼합물 및 기하학적(또는 형태학적) 혼합물은 본 개시내용의 범위 내에 있다.
- [0086] 달리 기술되지 않는 한, 본 개시내용의 화합물의 모든 호변이체 형태는 본 개시내용의 범위 내에 있다.
- [0087] 추가적으로, 달리 기술되지 않는 한, 본원에 도시된 구조는 하나 이상의 동위원소로 풍부한 원자의 존재만이 다른 화합물을 포함하도록 또한 의도된다. 예를 들면, 중수소 또는 삼중수소에 의한 수소의 대체, 또는 ^{11}C -풍부 또는 ^{13}C -풍부 또는 ^{14}C -풍부 탄소에 의한 탄소의 대체, 또는 ^{17}O -풍부 또는 ^{18}O -풍부 산소에 의한 산소의 대체, 또는 ^{15}N -풍부 질소에 의한 질소의 대체를 제외하고는 본 구조를 갖는 화합물은 본 개시내용의 범위 내에 있다.
- [0088] 하나 이상의 방법 단계의 언급이 명확히 확인된 이들 단계 사이에 추가 방법 단계 또는 개재 방법 단계의 존재를 배제하지 않는다고 또한 이해되어야 한다. 유사하게, 장치 또는 시스템에서의 하나 이상의 성분의 언급이 명확히 확인된 이들 성분 사이에 추가 성분 또는 개재 성분의 존재를 배제하지 않는다고 또한 이해되어야 한다.
- [0089] 달리 기술되지 않는 한, 본 개시내용의 화합물의 모든 결정질 형태 및 이의 염은 또한 본 개시내용의 범위 내에 있다. 본 개시내용의 화합물은 제한 없이 무수, 수화된, 비용매화된 또는 용매화된 무정질 및 결정질 다형 형태를 포함하여 다양한 무정질 및 결정질 다형 형태로 단리될 수 있다. 수화물의 예는 반수화물, 일수화물, 이수화물 및 기타를 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 화합물은 무수이고 비용매화된다. "무수"에 의해 화합물의 결정질 형태가 본질적으로 결정 격자 구조에서 결합수를 함유하지 않는다는, 즉 그 화합물이 결정질 수화물을 형성하지 않는다는 것이 의도된다.
- [0090] 본원에 사용된 것과 같이, "결정질 형태"는 결정질 물질의 소정의 격자 구성을 지칭하도록 의도된다. 동일한 물질의 상이한 결정질 형태(다형 형태)는 통상적으로 각각의 결정질 형태의 특징인 상이한 물성의 원인인 상이한 결정질 격자(예를 들면, 단위 셀)를 갖는다. 일부 경우에, 상이한 격자 구성은 상이한 물 또는 용매 함량을 갖는다. 상이한 결정질 격자는 X선 분말 회절(PXRD)과 같은 솔리드 스테이트 규명 방법에 의해 확인될 수 있다. 시차 주사 열량법(DSC), 열무게 분석(TGA), 동적 중기 수축(DVS), 솔리드 스테이트 NMR 및 기타와 같은 다른 규명 방법은 추가로 결정질 형태를 확인하는 것을 도울 뿐만 아니라 안정성 및 용매/물 함량을 결정하는 것을 돕는다.
- [0091] 물질의 결정질 형태는 용매화된 형태(예를 들면, 수화된 형태) 및 비용매화된 형태(예를 들면, 무수 형태) 둘 다를 포함한다. 수화된 형태는 결정질 격자에서 물을 포함하는 결정질 형태이다. 수화된 형태는 화학량론적 수화물일 수 있고, 여기서 물이 예컨대 반수화물, 일수화물, 이수화물 등에 대해 소정의 물/분자 비로 격자에 존재한다. 수화된 형태는 또한 비화학량론적일 수 있고, 여기서 물 함량이 변하고 습도와 같은 외부 조건에 따라 달라진다.
- [0092] 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 화합물은 실질적으로 단리된다. "실질적으로 단리된"에 의해 특정한 화합물이 불순물로부터 적어도 부분적으로 단리된다는 것이 의도된다. 예를 들면, 일부 실시형태에서 본 개시내용의 화합물은 약 50% 미만, 약 40% 미만, 약 30% 미만, 약 20% 미만, 약 15% 미만, 약 10% 미만, 약 5% 미만, 약 2.5% 미만, 약 1% 미만 또는 약 0.5% 미만의 불순물을 포함한다. 불순물은 일반적으로 예를 들면 다른 결정질 형태 및 다른 물질을 포함하는 실질적으로 단리된 화합물이 아닌 어떤 것을 포함한다.
- [0093] 본원에 사용된 것과 같이, "항생제"(abx 또는 Abx)의 용어는 미생물, 예컨대 박테리아의 성장을 특이적으로 억제하거나 이것을 사멸하지만 투여되는 농도 및 투약 간격에서 숙주에게 치사가 아닌 임의의 분자를 포함한다. 특정 양태에서, 항생제는 투여되는 농도 및 투약 간격에서 숙주에게 비독성이다. 박테리아에 효과적인 항생제는 살균성(즉, 직접 사멸) 또는 정균성(즉, 분열 방지) 중 어느 하나로서 광범위하게 분류될 수 있다. 항박테리아성 항생제는 협범위 스펙트럼 또는 광범위 스펙트럼으로서 추가로 하위분류될 수 있다. 광범위 스펙트럼 항생제는 박테리아의 더 작은 범위 또는 박테리아의 특정 패밀리에 효과적인 협범위 스펙트럼 항생제와 반대로 그람 양성 박테리아 및 그람 음성 박테리아 둘 다를 포함하는 박테리아의 넓은 범위에 효과적인 것이다. 항생제의 예는 아미노글리코사이드, 예를 들면, 아미카신, 겐타마이신, 카나마이신, 네오마이신, 네틸미신, 스트렙토마이신, 토브라마이신, 파로마이신, 안사마이신, 예를 들면, 겐다나마이신, 허비마이신, 카바세팜, 예를 들면, 로라카베프, 카바페넴, 예를 들면, 에르타페넴, 도리페넴, 이미페넴/실라스타틴, 메로페넴, 세팔로스

포린(1세대), 예를 들면, 세파드록실, 세파졸린, 세팔로틴, 세팔렉신, 세팔로스포린(2세대), 예를 들면, 세파클러, 세파만돌, 세폭시틴, 세프프로질, 세푸록심, 세팔로스포린(3세대), 예를 들면, 세픽심, 세프디니르, 세프티토렌, 세포페라존, 세포탁심, 세프포독심, 세프타지딤, 세프티부텐, 세프티죽심, 세프트리악손, 세팔로스포린(4세대), 예를 들면, 세페핌, 세팔로스포린(5세대), 예를 들면, 세프트비프롤, 글리코펩타이드, 예를 들면, 테이코플라닌, 반코마이신, 마크롤라이드, 예를 들면, 악시쓰로마이신, 클라리스로마이신, 디리쓰로마이신, 에리쓰로마이신, 록시쓰로마이신, 트롤레안도마이신, 텔리쓰로마이신, 스펙티노마이신, 모노박탐, 예를 들면, 악트레오남, 페니실린, 예를 들면, 아목시실린, 암피실린, 악로실린, 카베니실린, 클록사실린, 디클록사실린, 플루클록사실린, 메즐로실린, 메티실린, 나프실린, 옥사실린, 페니실린, 페페라실린, 티카실린, 항생제 폴리펩타이드, 예를 들면, 바시트라신, 콜리스틴, 폴리믹신 B, 퀴놀론, 예를 들면, 시프로플록사신, 에녹사신, 가티플록사신, 레보플록사신, 레메플록사신, 목시플록사신, 노르플록사신, 오르플록사신, 트로바플록사신, 숄폰아미드, 예를 들면, 마페니드, 프론토실, 설파세타미드, 설파메티졸, 설파닐아미드, 설파살라진, 설피속사졸, 트리메토프림, 트리메토프림-설파메톡사졸(TMP-SMX), 테트라사이클린, 예를 들면, 데메클로사이클린, 독시사이클린, 미노사이클린, 옥시테트라사이클린, 테트라사이클린 및 기타, 예컨대 아르스페나민, 클로람페니콜, 클린다마이신, 린코마이신, 에탐부톨, 포스포마이신, 푸시드산, 푸라졸리돈, 이소니아지드, 리네졸리드, 메트로니다졸, 무피로신, 니트로푸란토인, 플라텐시마이신, 피라진아미드, 퀴누프리스틴/달포프리스틴, 리팜핀/리팜피신 또는 티미다졸을 포함한다.

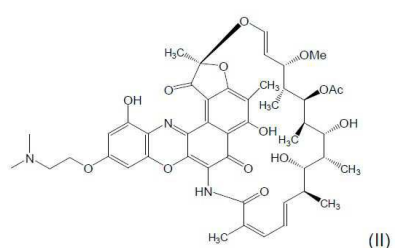
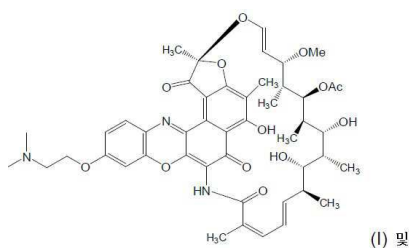
[0094] 다중약물 내성 스탕필로코커스 아우레우스 또는 옥사실린 내성 스탕필로코커스 아우레우스(ORSA)로 대안적으로 알려진 "메티실린 내성 스탕필로코커스 아우레우스"(MRSA)의 용어는 페니실린(예를 들면, 메티실린, 디클록사신, 나프실린, 옥사실린 등) 및 세팔로스포린을 포함하는 베타-락탐 항생제에 내성인 스탕필로코커스 아우레우스의 임의의 균주를 지칭한다. "메티실린 민감 스탕필로코커스 아우레우스"(MSSA)는 베타락탐 항생제에 민감한 스탕필로코커스 아우레우스의 임의의 균주를 지칭한다.

[0095] 본원에 사용된 것과 같이 "반코마이신 유도체"의 용어는 반코마이신과 동일하거나 실질적으로 유사한 생물학적 활성 및 이화학적 특성을 나타내는 반코마이신으로부터 유래된 구조를 갖는 화합물을 지칭한다. 예는 반코마이신의 염, 에스테르, 아마이드, 에스테르 또는 아마이드의 염, 및 N-옥사이드를 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다. 본원에서의 개시내용의 맥락에서, 반코마이신의 생물학적 활성의 언급은 그람 양성 박테리아 성장에 대한 이의 억제 활성 또는 살균 활성의 언급이다.

[0096] 본 개시내용의 화합물

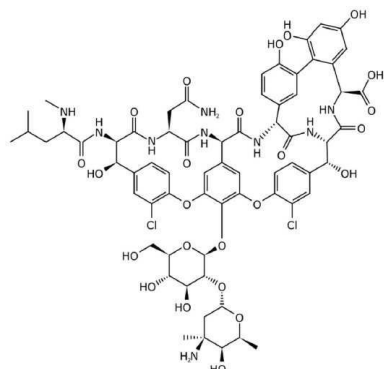
[0097] 상기 목적 및 기타에 따라, 본 개시내용은 반코마이신 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염과 조합된 리파마이신 유사체 화합물뿐만 아니라 이를 포함하는 약학 조성물 및 투여 형태 및 이러한 치료를 필요로 하는 대상체에서 박테리아 성장을 억제하고/하거나 박테리아 감염을 치료하기 위한 방법을 제공한다.

[0098] 일 양태에서, 본 개시내용은 반코마이신 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염과 조합된 하기 구조에 따른 리파마이신 유사체 (I) 및 (II):



[0099] 염을 제공한다.

[0100] 반코마이신은 예를 들면 에스. 아우레우스, 예를 들면, MRSA에 의해 야기된 복합 피부 감염, 혈류 감염, 심내막염, 골 및 관절 감염 및 뇌수막염을 위한 치료로서 다수의 박테리아 감염을 치료하기 위해 사용된 항생제 약제이다. 반코마이신은 하기 화학 구조를 갖는다:



[0101]

[0102]

일 실시형태에서, 리파마이신 유사체는 반코마이신과 조합되어 사용된다. 또 다른 실시형태에서, 리파마이신 유사체는 반코마이신의 유도체와 조합되어 사용된다. 일 실시형태에서, 본원에 사용된 것과 같은 반코마이신 유도체는 반코마이신과 동일하거나 실질적으로 유사한 생물학적 활성 및 화학적 특성을 나타내는 반코마이신으로부터 유래된 구조를 갖는다. 예는 반코마이신의 염, 에스테르, 아마이드, 에스테르 또는 아마이드의 염, 및 N-옥사이드를 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다. 본원에서의 개시내용의 맥락에서, 반코마이신의 생물학적 활성의 언급은 그람 양성 박테리아 성장에 대한 이의 억제 활성 또는 살균 활성의 언급이다.

[0103]

일 실시형태에서, 반코마이신 또는 이의 유도체와 조합되어 사용된 리파마이신 유사체는 리파마이신 유사체 (I) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이다.

[0104]

일 실시형태에서, 반코마이신과 조합되어 사용된 리파마이신 유사체는 리파마이신 유사체 (II) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이다.

[0105]

일 양태에서, 리파마이신 유사체 (I) 또는 (II)는 답토마이신과 조합되어 사용된다.

[0106]

일 양태에서, 리파마이신 유사체 (I) 또는 (II)는 β -락탐 항생제와 조합되어 사용된다. 비제한적인 예는 페니실린 및 이의 유도체(페남류), 세팔로스포린 및 이의 유도체(세펜류), 모노박탐, 카바페넴 및 카바세페를 포함한다.

[0107]

일 양태에서, 리파마이신 유사체는 반코마이신 또는 이의 유도체와 조합되어 사용되고 추가로 제3 활성제, 예를 들면, 제3 항생제 제제와 조합되어 사용된다.

[0108]

일 실시형태에서, 제3 항생제는 스타필로코커스 아우레우스에 효과적이다.

[0109]

일 실시형태에서, 제3 항생제는 아미노글리코사이드, 베타-락탐, 마크롤라이드, 사이클릭 펩타이드, 테트라사이클린, 플루오로퀴놀론, 플루오로퀴놀론 및 옥사졸리디논으로부터 선택된다.

[0110]

본 개시내용은 또한 본원에 기재된 화합물의 염을 포함한다. 본원에 사용된 것과 같이, "염"은 기존의 산 또는 염기 모이어티를 이의 염 형태로 전환함으로써 모 화합물이 변형된 개시된 화합물의 유도체를 지칭한다. 염의 예는 광산(예컨대, HCl, HBr, H₂SO₄) 또는 유기 산(예컨대, 염기성 잔기, 예컨대 아민의 아세트산, 벤조산, 트리플루오로아세트산 염; 산성 잔기, 예컨대 카복실산의 알칼리 염(예컨대, Li, Na, K, Mg, Ca) 또는 유기 염(예컨대, 트리알킬암모늄); 및 기타를 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다. 본 출원의 염은 종래의 화학 방법에 의해 염기성 또는 산성 모이어티를 함유하는 모 화합물로부터 합성될 수 있다. 일반적으로, 이러한 염은 이들 화합물의 유리 산 또는 염기 형태를 물 또는 유기 용매 또는 둘의 혼합물 중에 화학량론적 양의 적절한 염기 또는 산과 반응시킴으로써 제조될 수 있다. 일부 실시형태에서, 에테르, 에틸 아세테이트, 에탄올, 이소프로판올 또는 아세토니트릴(ACN)과 같은 비수성 매질을 사용할 수 있다.

[0111]

본 출원은 또한 본원에 기재된 화합물의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함한다. "약학적으로 허용 가능한 염"은 예를 들면 비독성 무기 또는 유기 산으로부터 형성된 모 화합물의 종래의 비독성 염인 상기 기재된 "염"의 하위집단을 포함한다. 적합한 염의 목록은 문헌[Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, p. 1418 and Berge, SM et al, Journal of Pharmaceutical Science, 1977, 66, 1, 1-19]에서 발견된다. "약학적으로 허용 가능한"의 구절은 합당한 의학 판단의 범위 내에 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응, 또는 다른 문제 또는 합병증 없이 인간 및 동물의 조직과 접촉하여 사용하기에 적합하고, 적절한 이익/위험 비율에 맞는 화합물, 재료, 조성물 및/또는 투여 형태를 지칭하도록 본원에서 사용된다.

- [0112] 본원에 도시된 리파마이신 유사체 화합물은 그 화합물의 모든 이성질체성(예를 들면, 거울상이성질체성, 부분입체이성질체성 및 기하학적(또는 형태학적)) 형태; 예를 들면, 각각의 비대칭 중심에 대한 R 및 S 구성, (Z) 및 (E) 이중 결합 이성질체, 및 (Z) 및 (E) 형태학적 이성질체를 포함한다. 따라서, 본 화합물의 단일 입체화학 이성질체뿐만 아니라 거울상이성질체성 혼합물, 부분입체이성질체성 혼합물 및 기하학적(또는 형태학적) 혼합물은 본 개시내용의 범위 내에 있다. 본원에 제시된 화합물의 모든 호변이체 형태는 본 개시내용의 범위 내에 또한 있다.
- [0113] 본원에 기재된 리파마이신 유사체 화합물은 또한 하나 이상의 동위원소로 풍부한 원자의 존재만이 다른 화합물을 포함한다. 예를 들면, 중수소 또는 삼중수소에 의한 수소의 대체, 또는 ^{11}C -풍부 또는 ^{13}C -풍부 또는 ^{14}C -풍부 탄소에 의한 탄소의 대체, 또는 ^{17}O -풍부 또는 ^{18}O -풍부 산소에 의한 산소의 대체, 또는 ^{15}N -풍부 질소에 의한 질소의 대체를 제외하고는 본 구조를 갖는 화합물은 본 개시내용의 범위 내에 있다.
- [0114] 본 개시내용의 화합물의 결정질 형태 및 이의 염은 또한 본 개시내용의 범위 내에 있다. 본 개시내용의 화합물은 제한 없이 무수, 수화된, 비용매화된 또는 용매화된 무정질 및 결정질 다형 형태를 포함하여 다양한 무정질 및 결정질 다형 형태로 분리될 수 있다. 수화물의 예는 반수화물, 일수화물, 이수화물 및 기타를 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 화합물은 무수이고 비용매화된다. "무수"에 의해 화합물의 결정질 형태가 본질적으로 결정 격자 구조에서 결합수를 함유하지 않는다는, 즉 그 화합물이 결정질 수화물을 형성하지 않는다는 것이 의도된다.
- [0115] **약학 조성물 및 투여 형태**
- [0116] 본 개시내용은 또한 본원에 기재된 리파마이신 유사체 화합물 및 반코마이신을 포함하는 약학 조성물을 제공한다. 리파마이신 유사체 및 반코마이신은 의약품으로서 사용될 때 리파마이신 유사체 및 반코마이신의 조합 및 약학적으로 허용 가능한 담체인 약학 조성물의 형태로 투여될 수 있다. 이 조성물은 약학 분야에 잘 알려진 방식으로 제조될 수 있고, 각종 경로에 의해 투여될 수 있다. 이러한 약학 조성물은 전신으로 투여될 수 있다. "전신"의 용어는 본원에 사용된 것과 같이 비경구, 국소, 경피, 경구, 흡입에 의한/폐, 직장, 비강, 협측 및 설하 투여를 포함한다. "비경구"의 용어는 본원에 사용된 것과 같이 피하, 경피, 정맥내, 근육내, 두개내 및 복강내 투여를 포함한다. 일부 실시형태에서, 화합물은 박테리아 감염(예를 들면, 에스. 아우레우스 감염)을 치료하기 위해 치료학적 유효량으로 경구로, 국소로, 비강내로, 정맥내로, 근육내로 또는 피하로 투여된다.
- [0117] 리파마이신 유사체 및 반코마이신을 함유하는 약학 조성물은 하나 이상의 약학적으로 허용 가능한 담체와 조합되어 제조될 수 있다. 본 개시내용의 조성물을 제조하는 데 있어서, 활성 성분은 통상적으로 부형제와 혼합되거나 부형제에 의해 희석되거나 예를 들면 캡슐, 사체, 페이퍼 또는 다른 용기의 형태로 이러한 담체 내에 둘러싸일 수 있다. 부형제가 희석제로서 기능할 때, 이것은 활성 성분에 대한 비히클, 담체 또는 매질로서 작용하는 고체, 반고체 또는 액체 재료일 수 있다. 따라서, 상기 조성물은 정제, 환제, 산제, 로젠지, 사체, 카체, 엘릭시르, 현탁액, 에멀션, 용액, 시럽, 에어로졸(고체로서 또는 액체 매질 중), 예를 들면, 10 중량% 이하의 활성 화합물을 함유하는 연고, 연질 및 경질 젤라틴 캡슐, 좌제, 멸균 주사용 용액 및 멸균 패키징된 분말의 형태일 수 있다.
- [0118] 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 약학 조성물은 액체 형태이다. 액체 형태는 비제한적인 예로서 에멀션, 용액, 현탁액, 시럽, 슬러리, 분산액, 콜로이드 및 기타를 포함한다. 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 약학 조성물은 액체, 반고체 또는 고체(예를 들면, 분말) 형태이다. 특정 실시형태에서, 본원에 기재된 약학 조성물은 반고체 형태, 예를 들면, 겔, 겔 매트릭스, 크림, 페이스트 또는 기타이다. 일부 실시형태에서, 반고체 형태는 액체 비히클을 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 약학 조성물은 고체 투여 형태, 예컨대 정제, 과립, 사체 또는 산제이다. 용해 정제, 용해 웨이퍼, 캡슐 또는 겔 캡슐의 형태의 본 개시내용의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 약학 조성물이 또한 제공된다. 소정의 실시형태에서, 본원에 기재된 고체 투여 형태는 (예를 들면, 정제에 사용된 것과 같은) 고체 비히클 및/또는 (예를 들면, DPI에 사용된 것과 같은) 기체 비히클을 포함한다.
- [0119] 일부 실시형태에서, 조성물은 환자에 대한 경구, 비강내, 정맥내 또는 다른 투여를 위한 단위 용량 제제이다. "단위 투여 형태"의 용어는 인간 대상체 및 다른 포유류에 대한 통합 투여로서 적합한 물리적으로 별개의 단위를 지칭하고, 각각의 단위는 적합한 약학 부형제와 회합되어 원하는 치료 효과를 생성하기 위해 계산된 활성 재료의 미리 결정된 분량을 함유한다.
- [0120] 반코마이신과 조합된 본 개시내용에 따른 리파마이신 유사체는 넓은 투여량 범위에 걸쳐 효과적일 수 있고 일반

적으로 약학적으로 효과적인 양으로 투여된다. 그러나, 실제로 투여되는 화합물의 양 및/또는 화합물의 조합이 치료되는 병태, 선택된 투여 경로, 투여된 실제 화합물, 개별 환자의 연령, 체중 및 반응, 환자의 증상의 중증도 및 기타를 포함하는 관련 상황에 따라 의사에 의해 보통 결정되는 것으로 이해될 것이다.

- [0121] 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 조성물 또는 단위 투여 형태는 에멀션, 용액, 현탁액, 시럽, 슬러리, 분산액, 콜로이드, 용해 정제, 용해 웨이퍼, 캡슐, 겔 캡슐, 반고체, 고체 형태 겔, 겔 매트릭스, 크림, 페이스트, 정제, 과립, 사체, 산제 또는 기타로서 투여된다.
- [0122] 소정의 양태에서, 일당 또는 용량당 약 0.000001 mg 내지 약 10000 mg, 약 0.00001 mg 내지 약 5000 mg, 약 0.0001 mg 내지 약 1000 mg, 약 0.005 mg 내지 약 750 mg, 약 0.001 mg 내지 약 500 mg, 약 0.01 mg 내지 약 300 mg, 약 1 mg 내지 약 200 mg, 약 5 mg 내지 약 500 mg, 약 10 mg 내지 약 750 mg, 약 50 mg 내지 약 1000 mg, 약 100 mg 내지 약 750 mg, 약 125 mg 내지 약 600 mg 또는 약 200 mg 내지 약 500 mg 또는 약 50 mg 또는 약 75 mg 또는 약 100 mg 또는 약 150 mg 또는 약 200 mg 또는 약 250 mg 또는 약 300 mg 또는 약 400 mg 또는 약 500 mg 또는 약 600 mg 또는 약 700 mg 또는 약 750 mg 또는 약 1000 mg의 본원에 제공된 것과 같은 리파마이신 유사체 (I) 또는 (II)는 개체에게 투여된다.
- [0123] 소정의 양태에서, 일당 또는 용량당 약 0.0001 mg/kg 내지 약 10000 mg/kg, 약 0.001 mg/kg 내지 약 5000 mg/kg, 약 0.01 mg/kg 내지 약 1000 mg/kg, 약 0.1 mg/kg 내지 약 750 mg/kg 또는 약 0.125 mg/kg 내지 약 600 mg/kg 또는 약 0.25 mg/kg 내지 약 300 mg/kg 또는 약 0.5 mg/kg 내지 약 100 mg/kg 또는 약 1 mg/kg 내지 약 50 mg/kg 또는 약 0.001 mg/kg 내지 약 50 mg/kg of 또는 약 0.002 mg/kg 내지 약 25 mg/kg 또는 약 0.01 mg/kg 내지 약 25 mg/kg 또는 약 0.02 mg/kg 내지 약 25 mg/kg 또는 약 0.05 mg/kg 내지 약 25 mg/kg 또는 약 0.01 mg/kg 내지 약 25 mg/kg 또는 약 0.25 mg/kg 내지 약 25 mg/kg의 리파마이신 유사체 (I) 또는 (II)는 개체에게 투여된다.
- [0124] 소정의 양태에서, 일당 또는 용량당 약 0.001 mg 내지 약 10000 mg, 약 0.1 mg 내지 약 5000 mg, 약 1 mg 내지 약 3000 mg, 약 10 mg 내지 약 2000 mg, 약 100 mg 내지 약 1000 mg, 약 250 mg 내지 약 750 mg 또는 약 100 mg 또는 약 200 mg 또는 약 250 mg 또는 약 300 mg 또는 약 400 mg 또는 약 500 mg 또는 약 600 mg 또는 약 700 mg 또는 약 750 mg 또는 약 1000 mg 또는 약 1500 mg 또는 약 2000 mg의 반코마이신 또는 이의 유도체는 개체에게 투여된다.
- [0125] 소정의 양태에서, 일당 또는 용량당 0.0001 mg/kg 내지 약 10000 mg/kg, 약 0.001 mg/kg 내지 약 5000 mg/kg, 약 0.01 mg/kg 내지 약 1000 mg/kg, 약 0.1 mg/kg 내지 약 750 mg/kg 또는 약 0.125 mg/kg 내지 약 600 mg/kg 또는 약 0.25 mg/kg 내지 약 300 mg/kg 또는 약 0.5 mg/kg 내지 약 100 mg/kg 또는 약 1 mg/kg 내지 약 50 mg/kg 또는 약 0.001 mg/kg 내지 약 50 mg/kg of 또는 약 0.002 mg/kg 내지 약 25 mg/kg 또는 약 0.01 mg/kg 내지 약 25 mg/kg 또는 약 0.02 mg/kg 내지 약 25 mg/kg 또는 약 0.05 mg/kg 내지 약 25 mg/kg 또는 약 0.01 mg/kg 내지 약 25 mg/kg 또는 약 0.25 mg/kg 내지 약 25 mg/kg의 반코마이신 또는 이의 유도체는 개체에게 투여된다.
- [0126] 제제의 제조에서, 활성 화합물은 다른 성분과의 배합 전에 적절한 입자 크기를 제공하도록 밀링될 수 있다. 활성 화합물이 실질적으로 불용성이면, 이것은 200 메쉬 미만의 입자 크기로 밀링될 수 있다. 활성 화합물이 실질적으로 수용성이면, 입자 크기는 제제에서의 실질적으로 균일한 분포, 예를 들면 약 40 메쉬를 제공하도록 밀링함으로써 조정될 수 있다. 적합한 부형제의 일부 예는 락토스, 텍스트로스, 수크로스, 소르비톨, 만니톨, 전분, 아카시아 검, 인산칼슘, 알기네이트, 트라가칸트, 젤라틴, 규산칼슘, 미정질 셀룰로스, 폴리비닐피롤리돈, 셀룰로스, 물, 시럽 및 메틸 셀룰로스를 포함한다. 제제는 활택제, 예컨대 탈크, 스테아르산마그네슘 및 광유; 습윤제; 유화제 및 현탁제; 보존제, 예컨대 메틸-벤조에이트 및 프로필하이드록시-벤조에이트; 감미료; 및 향료를 추가적으로 포함할 수 있다. 본 개시내용의 조성물은 당해 분야에 알려진 절차를 이용함으로써 환자에 대한 투여 후 활성 성분의 신속한, 지속 또는 지연 방출을 제공하도록 제제화될 수 있다.
- [0127] 고체 조성물, 예컨대 정제의 제조를 위해, 주요 활성 성분은 리파마이신 유사체 및 반코마이신의 균질한 혼합물을 함유하는 고체 예비제제 조성물을 형성하도록 약학 부형제와 혼합된다. 이 예비제제 조성물을 균질하다고 언급할 때, 각각의 활성 성분은 통상적으로 조성물이 정제, 환제 및 캡슐과 같은 동등하게 효과적인 단위 투여 형태로 용이하게 세분될 수 있도록 조성물에 걸쳐 균등하게 분산된다. 이 고체 예비제제는 이후 예를 들면 0.001 내지 약 5000 mg의 본 출원의 각각의 활성 성분을 함유하는 상기 기재된 유형의 단위 투여 형태로 세분된다.
- [0128] 리파마이신 유사체 및 반코마이신을 함유하는 정제 또는 환제는 연장 작용의 이점을 제공하는 투여 형태를 제공

하도록 코팅되거나 그렇지 않으면 컴파운딩될 수 있다. 예를 들면, 정제 또는 환제는 내부 투여량 및 외부 투여량 성분을 포함할 수 있고, 후자는 전자 위의 엔벨로프의 형태이다. 2개의 성분은 위에서의 붕괴에 저항적이고 내부 성분이 십이지장으로 온전히 통과하거나 방출이 지연되게 하는 장용 층에 의해 분리될 수 있다. 각종 재료가 이러한 장용 층 또는 코팅에 사용될 수 있고, 이러한 재료는 다수의 중합체 산 및 중합체 산과 셀락, 세틸 알코올 및 셀룰로스 아세테이트와 같은 재료의 혼합물을 포함한다.

[0129] 본 출원의 리파마이신 유사체 및 반코마이신 및 리파마이신 유사체 및 반코마이신을 포함하는 조성물이 경구로의 또는 주사에 의한 투여를 위해 혼합될 수 있는 액체 형태는 수성 용액, 적합하게 가향된 시럽, 수성 또는 유성 현탁액 및 식용 오일, 예컨대 면실유, 참깨유, 코코넛유 또는 땅콩유를 갖는 가향 에멀션뿐만 아니라 엘릭시르 및 유사한 약학 비히클을 포함한다.

[0130] 흡입 또는 통기를 위한 조성물은 약학적으로 허용 가능한, 수성 또는 유기 용매 중의 용액 및 현탁액, 또는 이들의 혼합물, 및 분말을 포함한다. 액체 또는 고체 조성물은 상기 기재된 것과 같은 적합한 약학적으로 허용 가능한 부형제를 함유할 수 있다. 일부 실시형태에서, 조성물은 국소 효과 또는 전신 효과를 위해 경구 또는 비강 호흡기 경로에 의해 투여된다. 조성물은 불활성 가스의 사용에 의해 분무화될 수 있다. 분무화된 용액은 분무 장치로부터 직접 호흡될 수 있거나 분무 장치는 안면 마스크 텐트 또는 간헐적 양압 호흡 기계에 부착될 수 있다. 용액, 현탁액 또는 분말 조성물은 적절한 방식으로 제제를 전달하는 장치로부터 경구로 또는 비강으로 투여될 수 있다.

[0131] 환자에게 투여된 조성물은 상기 기재된 약학 조성물의 형태일 수 있다. 이 조성물은 종래의 멸균 기법에 의해 멸균될 수 있거나 멸균 여과될 수 있다. 수성 용액은 그대로 또는 동결건조되어 사용을 위해 패키징될 수 있고, 동결건조된 조제물은 투여 전에 멸균 수성 담체와 배합된다. 화합물 조제물의 pH는 통상적으로 3 내지 11, 더 바람직하게는 5 내지 9일 것이다. 소정의 상기 부형제, 담체 또는 안정화제의 사용이 약학 염의 형성을 발생시킬 것이라고 이해될 것이다.

[0132] 본 개시내용의 화합물, 즉 리파마이신 유사체 및 반코마이신의 치료 투여량은 예를 들면 치료가 이루어지는 특정 용도, 화합물의 투여 방식, 환자의 건강 및 컨디션 및 처방의 판단에 따라 변할 수 있다. 약학 조성물에서의 본 개시내용의 화합물의 비율 또는 농도는 투여량, 화학 특징(예를 들면, 소수화도) 및 투여 경로를 포함하는 다수의 인자에 따라 변할 수 있다. 투여량은 아마도 질환 또는 장애의 유형 및 진행의 정도, 특정한 환자의 전체 건강 상태, 선택된 화합물의 상대 생물학적 효능, 부형제의 제제 및 이의 투여 경로와 같은 변수에 따라 달라질 것이다. 유효 용량은 시험관내 또는 동물 모델 시험 시스템으로부터 유래된 용량-반응 곡선으로부터 외삽될 수 있다.

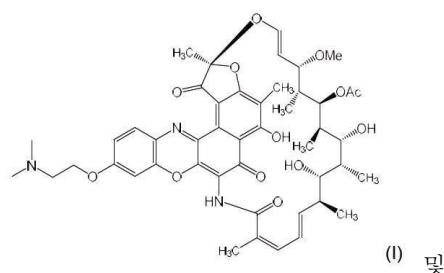
[0133] **키트**

[0134] 본 출원은 또한 리파마이신 유사체 및 반코마이신의 치료학적 유효량을 포함하는 약학 조성물을 함유하는 하나 이상의 용기를 포함하는 예를 들면 박테리아 감염(예를 들면, 에스. 아우레우스 감염)의 치료에서 유용한 약학 키트를 포함한다. 이러한 키트는 원하면 당업자에 의해 용이하게 자명한 것처럼 예를 들면 하나 이상의 약학적으로 허용 가능한 담체를 갖는 용기, 추가 용기 등과 같은 하나 이상의 다양한 종래의 약학 키트 성분을 추가로 포함할 수 있다. 투여되는 성분의 분량을 나타내는, 인서트로서의 또는 라벨로서의, 설명서, 투여를 위한 가이드라인 및/또는 성분의 혼합을 위한 가이드라인은 또한 키트에 포함될 수 있다.

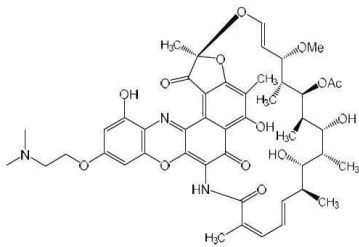
[0135] 일 실시형태에서, 키트는 동일한 용기에서 리파마이신 유사체 화합물 및 반코마이신을 포함할 수 있다.

[0136] 또 다른 실시형태에서, 키트는 별개의 용기에서 리파마이신 유사체 화합물 및 반코마이신을 포함할 수 있다.

[0137] 일 실시형태에서, 본 개시내용은



[0138]



[0139] (III)로부터 선택된 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 제 1 용기,

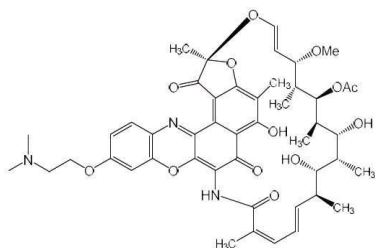
[0140] b) 반코마이신 또는 이의 유도체, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 제2 용기, 및

[0141] c) 화합물 (I) 또는 (II) 및 반코마이신의 투여를 위한 설명서를 포함하는 키트를 제공한다.

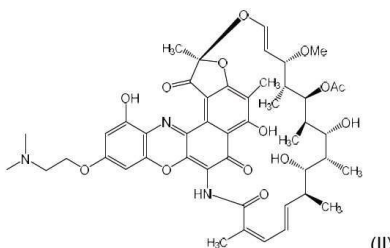
[0142] 전달 장치는 본 개시내용의 화합물을 전달하기 위해서뿐만 아니라 저장을 위한 적절한 환경을 제공하기 위해서 중요하다. 이는 미생물 오염 및 화학 분해로부터의 보호를 포함할 것이다. 장치 및 제제는 잠재적인 침출 또는 흡수를 피하도록 상용성이어야 한다. 전달 장치(또는 이의 패키징)는 조성물(들)이 어떻게 사용되어야 하는지를 나타내는 라벨 및/또는 사용 설명서가 선택적으로 제공될 수 있다.

[0143] 사용 방법

[0144] 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 박테리아의 성장을 예방하거나 억제하는 방법을 제공하고, 상기 방법은 유효량의



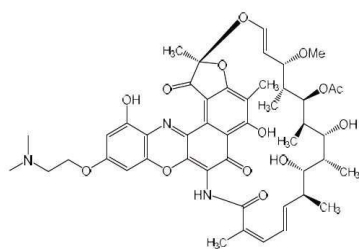
[0145] a) (I) 및



[0146] (III)로부터 선택된 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 및

[0147] b) 반코마이신 또는 이의 유도체, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 투여하는 단계를 포함한다.

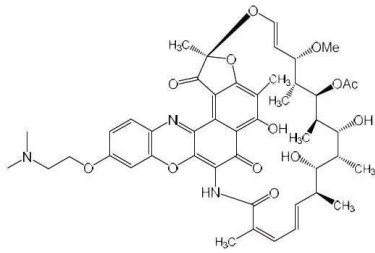
[0148] 일 실시형태에서, 본 개시내용은 박테리아의 성장을 예방하거나 억제하는 방법을 제공하고, 상기 방법은 유효량의



[0149] a) (I) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및

[0150] b) 반코마이신 또는 이의 유도체, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 투여하는 단계를 포함한다.

[0151] 일 실시형태에서, 본 개시내용은 박테리아의 성장을 예방하거나 억제하는 방법을 제공하고, 상기 방법은 유효량의



a) (II) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및

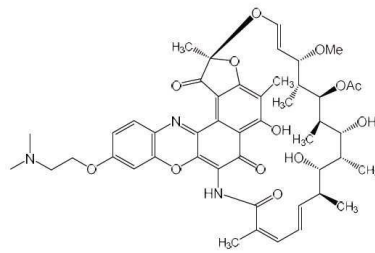
b) 반코마이신 또는 이의 유도체, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 투여하는 단계를 포함한다.

일 실시형태에서, 본 개시내용은 유효량의 a) 화합물 (I) 또는 (II), 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 b) 반코마이신 또는 이의 유도체, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 투여하는 단계를 포함하는, 박테리아의 성장을 예방하거나 억제하는 방법을 제공하며, 여기서 박테리아는 그람 양성 박테리아이다.

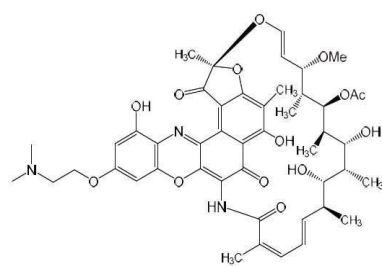
일 실시형태에서, 본 개시내용은 유효량의 a) 화합물 (I) 또는 (II), 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 b) 반코마이신 또는 이의 유도체, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 투여하는 단계를 포함하는, 박테리아의 성장을 예방하거나 억제하는 방법을 제공하며, 여기서 박테리아는 페니실린 내성 박테리아 또는 메티실린 내성 박테리아이다.

일 실시형태에서, 본 개시내용은 유효량의 a) 화합물 (I) 또는 (II), 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 b) 반코마이신 또는 이의 유도체, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 투여하는 단계를 포함하는, 박테리아의 성장을 예방하거나 억제하는 방법을 제공하고, 박테리아는 스태필로코커스 아우레우스, 예를 들면, 메티실린 내성 스태필로코커스 아우레우스(MRSA) 및 메티실린 감수성 스태필로코커스 아우레우스(MSSA)이다.

또 다른 양태에서, 본 개시내용은 박테리아 감염의 치료를 필요로 하는 대상체에서 박테리아 감염을 치료하는 방법을 제공하고, 상기 방법은 유효량의



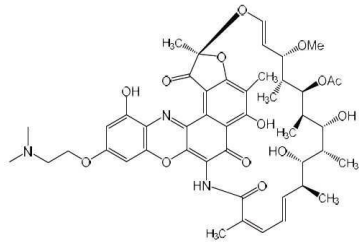
a) (I) 및



(II)로부터 선택된 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 및

b) 반코마이신 또는 이의 유도체, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

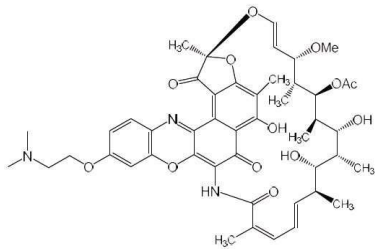
일 실시형태에서, 본 개시내용은 박테리아 감염의 치료를 필요로 하는 대상체에서 박테리아 감염을 치료하는 방법을 제공하고, 상기 방법은 유효량의



a) (I) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및

b) 반코마이신 또는 이의 유도체, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

일 실시형태에서, 본 개시내용은 박테리아 감염의 치료를 필요로 하는 대상체에서 박테리아 감염을 치료하는 방법을 제공하고, 상기 방법은 유효량의



a) (II) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및

b) 반코마이신 또는 이의 유도체, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

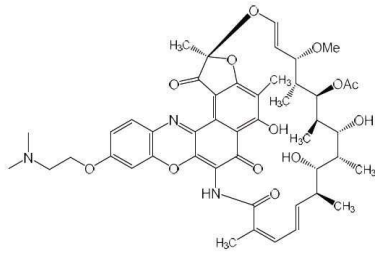
일 실시형태에서, 본 개시내용은 유효량의 a) 화합물 (I) 또는 (II), 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 b) 반코마이신 또는 이의 유도체, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 이러한 치료를 필요로 하는 대상체에서 박테리아 감염을 치료하는 방법을 제공하며, 여기서 박테리아는 그람 양성 박테리아이다.

일 실시형태에서, 본 개시내용은 유효량의 a) 화합물 (I) 또는 (II), 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 b) 반코마이신 또는 이의 유도체, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 이러한 치료를 필요로 하는 대상체에서 박테리아 감염을 치료하는 방법을 제공하며, 여기서 박테리아는 페니실린 내성 박테리아 또는 메티실린 내성 박테리아이다.

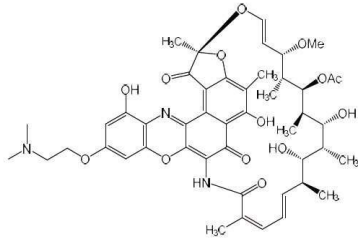
일 실시형태에서, 본 개시내용은 유효량의 a) 화합물 (I) 또는 (II), 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 b) 반코마이신 또는 이의 유도체, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 이러한 치료를 필요로 하는 대상체에서 박테리아 감염을 치료하는 방법을 제공하며, 여기서 박테리아는 스태필로코커스 아우레우스, 예를 들면, 메티실린 내성 스태필로코커스 아우레우스(MRSA) 및 메티실린 감수성 스태필로코커스 아우레우스(MSSA)이다.

일 실시형태에서, 본 개시내용은 유효량의 a) 화합물 (I) 또는 (II), 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 및 b) 반코마이신 또는 이의 유도체, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 박테리아 감염의 치료를 필요로 하는 대상체에서 박테리아 감염을 치료하는 방법을 제공하며, 여기서 박테리아 감염은 봉소염, 균혈증, 피부괴사, 눈꺼풀 감염, 눈 감염, 신생아 결막염, 골수염, 농가진, 종기, 열상 피부 증후군, 식중독, 폐렴, 수술 감염, 요로 감염, 화상 감염, 뇌수막염, 심내막염, 폐혈증, 독성 쇼크 증후군, 패혈성 관절염, 유선염, 보철 관절과 연관된 감염, 카테터와 연관된 감염 및 임플란트와 연관된 감염으로부터 선택된다.

일 양태에서, 본 개시내용은 질환의 예방 또는 치료를 필요로 하는 대상체에서 질환을 예방하거나 치료하는 방법을 제공하고, 상기 방법은 유효량의



a) (I) 및

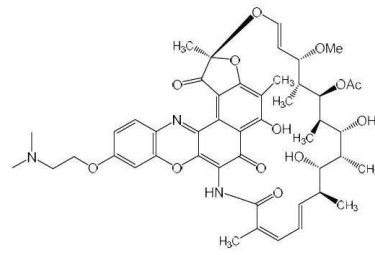


(II)로부터 선택된 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 및

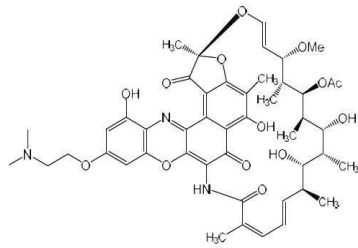
b) 반코마이신 또는 이의 유도체, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하며,

여기서 질환은 봉소염, 균혈증, 피부괴사, 눈꺼풀 감염, 눈 감염, 신생아 결막염, 골수염, 농가진, 종기, 열상 피부 증후군, 식중독, 폐렴, 수술 감염, 요로 감염, 화상 감염, 뇌수막염, 심내막염, 패혈증, 독성 쇼크 증후군, 패혈성 관절염, 유선염, 보철 관절과 연관된 감염, 카테터와 연관된 감염 및 임플란트와 연관된 감염으로부터 선택된다.

일 양태에서, 본 개시내용은 반코마이신 또는 이의 유도체의 효능을 향상시키는 방법을 제공하고, 상기 방법은 유효량의



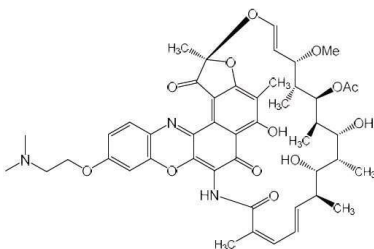
a) (I) 및



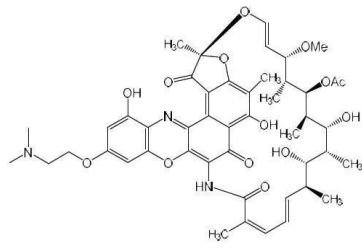
(II)로부터 선택된 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염과,

b) 반코마이신 또는 이의 유도체, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염과의 조합을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

일 양태에서, 본 개시내용은



(I) 및



- [0182] (III)로부터 선택된 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 효능을 향상시키는 방법을 제공하고, 상기 방법은 유효량의 반코마이신 또는 이의 유도체, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염과 조합된 화합물 (I) 또는 (II)를 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.
- [0183] 본원에 기재된 임의의 방법의 일 실시형태에서, 화합물 (I) 또는 (II) 및 반코마이신은 전신으로 투여될 수 있다. "전신"의 용어는 본원에 사용된 것과 같이 비경구, 국소, 경피, 경구, 흡입에 의한/폐, 직장, 비강, 협측 및 설하 투여를 포함한다. "비경구"의 용어는 본원에 사용된 것과 같이 피하, 경피, 정맥내, 근육내, 두개내 및 복강내 투여를 포함한다.
- [0184] 본원에 기재된 임의의 방법의 일부 실시형태에서, 화합물(즉, 화합물 (I) 또는 (II) 및 반코마이신)은 박테리아 감염(예를 들면, 에스. 아우레우스 감염)을 치료하기 위해 치료학적 유효량으로 경구로, 국소로, 비강내로, 정맥내로, 근육내로 또는 피하로 투여된다.
- [0185] 본원에 기재된 임의의 방법의 일부 실시형태에서, 하나 또는 둘 다의 화합물은 경구로 투여된다.
- [0186] 본원에 기재된 임의의 방법의 또 다른 실시형태에서, 하나 또는 둘 다의 화합물은 비경구로, 즉 정맥내로, 근육내로 또는 피하로 투여된다.
- [0187] 본원에 기재된 임의의 방법의 또 다른 실시형태에서, 하나 또는 둘 다의 화합물은 국소로 투여된다.
- [0188] 본원에 기재된 임의의 방법의 또 다른 실시형태에서, 하나 또는 둘 다의 화합물은 비강내로 투여된다.
- [0189] 본원에 기재된 임의의 방법의 일부 실시형태에서, 대상체는 포유류이다. 본원에 기재된 임의의 방법의 일부 실시형태에서, 대상체는 인간이다.
- [0190] 본원에 기재된 임의의 방법의 일부 실시형태에서, 상기 방법은 제3 치료제를 투여하는 단계를 포함한다. 일 실시형태에서, 제3 치료제는 제3 항생제이다. 일 실시형태에서, 제3 항생제는 스타필로코커스 아우레우스에 효과적이다.
- [0191] 일 실시형태에서, 제3 항생제는 아미노글리코사이드, 베타-락탐, 마크롤라이드, 사이클릭 펩타이드, 테트라사이클린, 플루오로퀴놀론, 플루오로퀴놀론 및 옥사졸리디논으로부터 선택된다.
- [0192] 일 실시형태에서, 제3 항생제는 클린다마이신, 노보비오신, 레타파물린, 답토마이신, 시타플록사신, 테이코플라닌, 트리클로산, 나프티리돈, 라데졸리드, 독소루비신, 암피실린, 이미페넴, 도리페넴, 겐시타빈, 달바반신 및 아지쓰로마이신으로부터 선택된다.
- [0193] 임의의 상기 방법의 일 실시형태에서, 상기 방법은 본 개시내용의 리파마이신 유사체 및 반코마이신 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 약학 조성물 또는 리파마이신 유사체 및 반코마이신 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 약학 투여 형태를 투여하는 단계를 포함한다.
- [0194] 일 실시형태에서, 조성물 또는 투여 형태는 경구로, 국소로, 비강내로, 정맥내로, 근육내로 또는 피하로 대상체에게 투여된다.
- [0195] 임의의 상기 방법의 일 실시형태에서, 화합물 (I) 또는 (II), 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 및 반코마이신 또는 이의 유도체, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 단일 투여 형태로 투여된다. 이 투여 형태는 활성제 둘 다를 포함하는 고체 또는 액체 투여 형태일 수 있다.
- [0196] 임의의 상기 방법의 또 다른 실시형태에서, 화합물 (I) 또는 (II), 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 및 반코마이신 또는 이의 유도체, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 별개의 투여 형태로 투여된다.
- [0197] 별개의 투여 형태는 둘 다 고체 투여 형태 또는 액체 투여 형태 또는 하나의 액체 및 하나의 고체 투여 형태일 수 있다.
- [0198] 일 실시형태에서, 리파마이신 유사체 (I) 또는 (II)를 포함하는 투여 형태는 경구 투여를 위한 투여 형태이고,

반코마이신을 포함하는 투여 형태는 정맥내 투여 또는 피하 투여를 위한 투여 형태이다.

- [0199] 일 실시형태에서, 리코마이신 유사체 (I) 또는 (II)를 포함하는 투여 형태는 경구 투여를 위한 투여 형태이고, 반코마이신을 포함하는 투여 형태는 정맥내 투여를 위한 투여 형태이다.
- [0200] 또 다른 실시형태에서, 투여 형태 둘 다는 정맥내 투여 또는 피하 투여를 위한 것이다.
- [0201] 더 또 다른 실시형태에서, 투여 형태 둘 다는 경구 투여를 위한 것이다.
- [0202] 별개의 투여 형태는 동시에 투여될 수 있다. 일부 실시형태에서, 별개의 투여 형태는 동일 일자에 동시에 또는 서로 30분 내에 또는 서로 1시간 내에 투여될 수 있다.
- [0203] 별개의 투여 형태는 상이한 시간에 투여될 수 있다. 별개의 투여 형태가 상이한 시간에 투여될 때, 이들은 동일한 일자에 또는 별개의 일자에, 예를 들면, 연속 일자 또는 비연속 일자로 투여될 수 있다. 일부 실시형태에서, 별개의 투여 형태는 동일한 일자에 별개의 시간에 투여될 수 있다. 일부 실시형태에서, 별개의 투여 형태는 적어도 1일 떨어져 또는 적어도 2일 떨어져 또는 적어도 3일 떨어져 또는 적어도 4일 떨어져 투여될 수 있다.
- [0204] 임의의 상기 방법의 일 실시형태에서, 화합물 (I) 또는 (II), 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 및 반코마이신 또는 이의 유도체, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 동일한 일자에 투여된다. 임의의 상기 방법의 또 다른 실시형태에서, 화합물 (I) 또는 (II), 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 및 반코마이신 또는 이의 유도체, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 별개의 투여 형태로 동일한 일자에 투여된다.
- [0205] 임의의 상기 방법의 또 다른 실시형태에서, 화합물 (I) 또는 (II), 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 및 반코마이신 또는 이의 유도체, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 동시에 투여된다. 임의의 상기 방법의 또 다른 실시형태에서, 화합물 (I) 또는 (II), 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 및 반코마이신 또는 이의 유도체, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 별개의 투여 형태로 동시에 투여된다.
- [0206] 임의의 상기 방법의 또 다른 실시형태에서, 화합물 (I) 또는 (II), 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 및 반코마이신 또는 이의 유도체, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 동일한 일자에 투여되지 않는다.
- [0207] 임의의 상기 방법의 또 다른 실시형태에서, 화합물 (I) 또는 (II), 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 및 반코마이신 또는 이의 유도체, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 연속 일자로 투여된다.
- [0208] 임의의 상기 방법의 또 다른 실시형태에서, 화합물 (I) 또는 (II), 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 및 반코마이신 또는 이의 유도체, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 별개의 비연속 일자로 투여된다.
- [0209] 임의의 상기 방법의 또 다른 실시형태에서, 반코마이신 또는 이의 유도체, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 1일 2회 투여된다.
- [0210] 임의의 상기 방법의 또 다른 실시형태에서, 화합물 (I) 또는 (II), 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 1일 1회 투여된다.
- [0211] 임의의 상기 방법의 소정의 양태에서, 일당 또는 용량당 약 0.000001 mg 내지 약 10000 mg, 약 0.00001 mg 내지 약 5000 mg, 약 0.0001 mg 내지 약 1000 mg, 약 0.005 mg 내지 약 750 mg, 약 0.001 mg 내지 약 500 mg, 약 0.01 mg 내지 약 300 mg, 약 1 mg 내지 약 200 mg, 약 5 mg 내지 약 500 mg, 약 10 mg 내지 약 750 mg, 약 50 mg 내지 약 1000 mg, 약 100 mg 내지 약 750 mg, 약 125 mg 내지 약 600 mg 또는 약 200 mg 내지 약 500 mg 또는 약 50 mg 또는 약 75 mg 또는 약 100 mg 또는 약 150 mg 또는 약 200 mg 또는 약 250 mg 또는 약 300 mg 또는 약 400 mg 또는 약 500 mg 또는 약 600 mg 또는 약 700 mg 또는 약 750 mg 또는 약 1000 mg의 본원에 제공된 것과 같은 리코마이신 유사체 (I) 또는 (II)는 개체에게 투여된다.
- [0212] 임의의 상기 방법의 소정의 양태에서, 일당 또는 용량당 약 0.0001 mg/kg 내지 약 10000 mg/kg, 약 0.001 mg/kg 내지 약 5000 mg/kg, 약 0.01 mg/kg 내지 약 1000 mg/kg, 약 0.1 mg/kg 내지 약 750 mg/kg 또는 약 0.125 mg/kg 내지 약 600 mg/kg 또는 약 0.25 mg/kg 내지 약 300 mg/kg 또는 약 0.5 mg/kg 내지 약 100 mg/kg 또는 약 1 mg/kg 내지 약 50 mg/kg 또는 약 0.001 mg/kg 내지 약 50 mg/kg of 또는 약 0.002 mg/kg 내지 약 25 mg/kg 또는 약 0.01 mg/kg 내지 약 25 mg/kg 또는 약 0.02 mg/kg 내지 약 25 mg/kg 또는 약 0.05 mg/kg 내지 약 25 mg/kg 또는 약 0.01 mg/kg 내지 약 25 mg/kg 또는 약 0.25 mg/kg 내지 약 25 mg/kg의 리코마이신 유사체 (I) 또는 (II)는 개체에게 투여된다.
- [0213] 임의의 상기 방법의 소정의 양태에서, 일당 또는 용량당 약 0.001 mg 내지 약 10000 mg, 약 0.1 mg 내지 약

5000 mg, 약 1 mg 내지 약 3000 mg, 약 10 mg 내지 약 2000 mg, 약 100 mg 내지 약 1000 mg, 약 250 mg 내지 약 750 mg 또는 약 100 mg 또는 약 200 mg 또는 약 250 mg 또는 약 300 mg 또는 약 400 mg 또는 약 500 mg 또는 약 600 mg 또는 약 700 mg 또는 약 750 mg 또는 약 1000 mg 또는 약 1500 mg 또는 약 2000 mg의 반코마이신 또는 이의 유도체는 개체에게 투여된다.

[0214] 임의의 상기 방법의 소정의 양태에서, 일당 또는 용량당 0.0001 mg/kg 내지 약 10000 mg/kg, 약 0.001 mg/kg 내지 약 5000 mg/kg, 약 0.01 mg/kg 내지 약 1000 mg/kg, 약 0.1 mg/kg 내지 약 750 mg/kg 또는 약 0.125 mg/kg 내지 약 600 mg/kg 또는 약 0.25 mg/kg 내지 약 300 mg/kg 또는 약 0.5 mg/kg 내지 약 100 mg/kg 또는 약 1 mg/kg 내지 약 50 mg/kg 또는 약 0.001 mg/kg 내지 약 50 mg/kg of 또는 약 0.002 mg/kg 내지 약 25 mg/kg 또는 약 0.01 mg/kg 내지 약 25 mg/kg 또는 약 0.02 mg/kg 내지 약 25 mg/kg 또는 약 0.05 mg/kg 내지 약 25 mg/kg 또는 약 0.01 mg/kg 내지 약 25 mg/kg 또는 약 0.25 mg/kg 내지 약 25 mg/kg의 반코마이신 또는 이의 유도체는 개체에게 투여된다.

[0215] 실시예

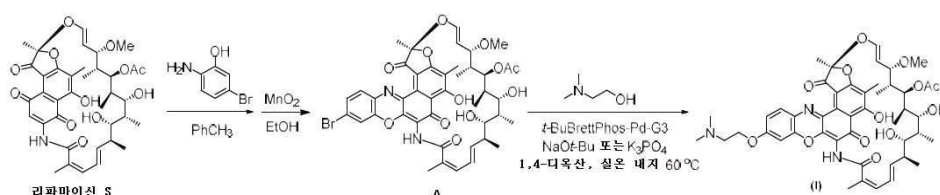
[0216] 하기 실시예는 본 설명의 특정 양태를 예시한다. 실시예가 실시형태 및 이의 다양한 양태의 특정 이해 및 실행을 단지 제공하면서, 실시예는 제한하는 것으로 해석되지 않아야 한다.

[0217] 본원에 사용된 것과 같이, 본원에서 공정 및 실시예에 사용된 기호 및 관례는 달리 반대로 기술되지 않는 한 현대의 과학 문헌, 예를 들면, 문헌[Journal of the American Chemical Society or the Journal of Biological Chemistry]에 사용된 것과 일치한다.

[0218] 실시예 1: 리파마이신 유사체 (I)의 합성

[0219] 리파마이신 유사체 (I)는 하기 반응식 1에 도시되고 하기에 기재된 것과 같이 리파마이신로 S로부터 합성되었다.

[0220] 반응식 1



[0221]

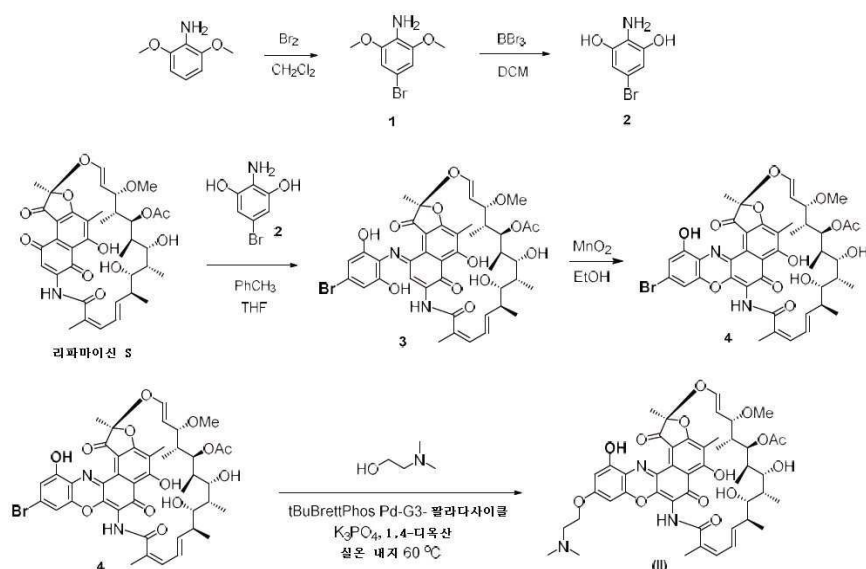
[0222] 중간체 A의 합성. 실온에서 80 mL의 톨루엔 중의 리파마이신 S(2.0 g, 2.87 mmol)의 아르콘 하에 교반하는 용액에 2-아미노-5-브로모페놀(0.54 g, 2.87 mmol)을 첨가하였다. 용액을 실온에서 2일 동안 교반하였다. 이후, 반응 혼합물을 증발하여 건조시키고, 20 mL의 에탄올 및 300 mg의 산화망간(MnO_2)에 용해된 어두운 잔류물을 에탄올 용액에 일 부분으로 첨가하였다. 슬러지 혼합물을 아르콘 하에 실온에서 15시간 동안 교반하였다. 셀라이트 패드를 사용하여 불용성 재료의 여과 후, 여과액을 감압 하에 증발시켰다. 어두운 잔류물을 ISCO(구배 용리: 헥산 중의 5 → 95% EA)를 통해 120 g HP 실리카 겔 Gold RediSep 칼럼에서 정제하였다. 순수한 분획을 증발시키고 진공에서 건조시켜 표제 중간체 A를 어두운 적색의 고체(1.6 g, 65%)로서 생성시켰다. MS (ESI, pos.): $C_{43}H_{47}BrN_2O_{13}$ 에 대한 계산치, 862.23; 관측치 863.1 및 865.1 (M+H), 885.1 및 888.0 (M+Na). 1H NMR (500 MHz; DMSO- d_6): δ 9.49 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.92 (ddd, J = 3.6, 2.9, 1.8 Hz, 1H), 7.86 – 7.85 (m, 1H), 7.75 – 7.74 (m, 1H), 6.06 – 6.05 (m, 1H), 5.84 (dt, J = 2.6, 1.4 Hz, 2H), 5.25 – 5.23 (m, 2H), 4.80 (dt, J = 2.5, 1.0 Hz, 1H), 4.23 (td, J = 2.4, 1.0 Hz, 1H), 3.49 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 3.10 – 3.09 (m, 2H), 3.03 (s, 3H), 2.79 (s, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.01 (s, 4H), 1.96 (s, 4H), 1.81 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 1.68 (s, 3H), 1.60 (dq, J = 2.8, 0.9 Hz, 1H), 1.48 (t, J = 1.4 Hz, 1H), 0.90 (dt, J = 2.1, 1.1 Hz, 2H), 0.84 (d, J = 7.1 Hz, 4H), 0.69 (dd, J = 2.2, 1.2 Hz, 5H).

[0223] 리파마이신 유사체 (I)의 합성. Buchwald S. L. 외(Org. Lett. 2018, 20, 1580)에 의해 보고된 유사한 방법을 사용하여, 1차 알코올과 중간체 A의 팔라듐 촉매화된 C-O 커플링을 표제 리파마이신 유사체 (I)에 대해 사용하였다. 교반 막대가 장착되고 나사 캡으로 밀봉된 2 드램 나사-탑 오븐 건조된 시험관에 중간체 A(40 mg, 0.0463 mmol, 1.00 eq.), 2-(디메틸아미노)에탄-1-올(42 mg, 0.462 mmol, 10 eq.), tBuBrettPhos Pd G3-팔라다사이클(11.8 mg, 30 mol%) 및 NaOt-Bu(5 mg, 0.051 mmol, 1.1 eq.)를 충전하였다. 반응 관을 격막으로 재캡핑하고 부

착된 침으로 관통시켜 배기시키고 아르곤으로 역충전한 후(이 과정을 2회 반복함), 주사기를 통해 1,4-디옥산 (2.0 mL)을 첨가하였다. 반응물을 아르곤 압력 하에 15시간 동안 오일 욕에서 $55^{\circ}\text{C} \pm 5$ 에서 가열하고, 반응물이 실온으로 냉각되게 한 후, Celite®의 패드를 통해 여과시키고, EtOAc로 세정하였다. 미정제 재료를 진공에서 농축시키고, 15.5 g C18 Aq Gold 칼럼(구배 용리: 물 중의 10% 내지 95% MeCN, 둘 다 중의 0.05% 아세트산)에서 정제하였다. 생성물 분획을 합하고, 드라이아이스에서 냉동시키고 동결건조시켜 표제 리파마이신 유사체 (I)를 어두운 적색의 고체(12.5 mg, 32%)로서 생성시켰다. MS: $\text{C}_{47}\text{H}_{57}\text{N}_3\text{O}_{13}$ 에 대한 계산치, 871.39; 관측치 872.3 (M+H), 870.2 (M-H). ^1H NMR (300 MHz; DMSO-d_6) δ 9.40 (s, 1H), 7.87 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.23–7.16 (m, 2H), 6.83 (dt, $J = 2.3, 1.1$ Hz, 1H), 6.23 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 6.06 (dd, $J = 5.9, 1.1$ Hz, 1H), 5.82 (dd, $J = 2.3, 1.5$ Hz, 2H), 5.24 (dt, $J = 1.4, 0.7$ Hz, 1H), 4.83–4.75 (m, 1H), 4.24 (d, $J = 29.9$ Hz, 3H), 3.80 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 3.03 (t, $J = 0.5$ Hz, 3H), 2.88 (s, 1H), 2.78 (t, $J = 0.9$ Hz, 2H), 2.67 (s, 2H), 2.22 (d, $J = 3.7$ Hz, 4H), 2.15 (s, 2H), 2.02 (s, 2H), 1.96 (d, $J = 1.2$ Hz, 2H), 1.90 (s, 1H), 1.68 (s, 2H), 0.85 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 0.69 (t, $J = 1.2$ Hz, 3H).

[0224] 실시예 2: 리파마이신 유사체 (II)의 합성

[0225] 리파마이신 유사체 (II)를 하기 반응식 2에 도시된 것처럼 및 하기에 기재된 것처럼 제조하였다.



[0226]

[0227]

화합물 1의 합성. 350 mL의 무수 DCM 중의 2,6-디메톡시아닐린(9.0 g, 58.7 mmol, 1.0 eq)의 교반된 용액에 4°C 에서의 50 mL의 무수 DCM 중의 Br_2 용액을 30분에 걸쳐 적가하였다. 추가 200 mL를 슬러리에 첨가하여 반균질한 용액을 달성하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 어두운 갈색의 혼합물을 4°C 로 냉각시키고, 1.0 M NaOH 용액(약 100 mL)을 첨가하여 pH = 10-11로 염기성화하였다. 혼합물을 200 mL의 DCM으로 희석하고, 층을 분리하였다. 수성 층을 DCM(총 200 mL)으로 추출하였다. 합한 DCM 층을 물, 염수로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시켰다. 진공에서 농축 후, 미정제 생성물을 약간 적색의 고체로서 얻었다. 잔류물을 DCM(8 mL)에 용해시키고, 220 g HP 실리카 겔 Gold RediSep 칼럼에 로딩하고, ISCO(구배 용리: 헥산 중의 5% 내지 95% EA)를 통해 정제하고, 순수한 분획을 합하고, 용매를 진공에서 증발시켰다. 고체를 DCM 및 헥산으로 미분쇄하고 여과시켰다. 미백색의 고체를 진공에서 건조시켜 표제 화합물 1을 미백색의 고체(9.4 g, 70%)로서 생성시켰다. MS (ESI, pos.): $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{BrNO}_2$ 에 대한 계산치, 230.99; 관측치 231.9 및 234.0 (M+H). ^1H NMR (500 MHz; CDCl_3) δ 6.66 (s, 2H), 3.84 (s, 6H).

[0228]

화합물 2의 합성. 화합물 1(2.2 g, 9.47 mmol, 1.0 eq)을 10 mL의 무수 DCM에 용해시키고, BBr_3 용액(10 mL, DCM 중의 1.0 M 용액)을 4°C 에서 10분에 걸쳐 적가하였다. 반응은 발열이었고 침전물을 생성시켰다. BBr_3 (9 mL, 94.7 mmol, 10 eq)의 추가 양을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반시켰다. 적색의 현탁액은 LC/MS에 의해 확인되어서 원하는 생성물을 확인시켜 준다. 반응 혼합물을 250 mL 플라스크로 옮기고, 4°C 로 냉각시켰다. 반응물을 물로 조심스럽게 켄칭한 후, 수성 포화 NaHCO_3 용액으로 처리하여 pH = 7-8을 생성시켰다. 혼합물을

DCM으로 추출하고, 수성 상을 4℃로 냉각시켜 어두운 갈색의 침전물을 제공하였다. 혼합물을 여과시키고, 갈색의 고체를 10 mL의 메탄올에 용해시키고, Na₂SO₄ 위에서 건조시켜 원하는 생성물 **2**(1.9 g, 100%)를 제공하였다.

MS (ESI, pos.): C₆H₆BrNO₂에 대한 계산치, 202.96; 관측치 204.0 및 206.1 (M+H). ¹H NMR (500 MHz; CD₃OD) δ 6.45 (s, 2H), 4.87 (s, 2H).

[0229]

화합물 4의 합성. 톨루엔(20 mL)과 THF(20 mL)의 혼합물 중의 화합물 **2**(0.146 g, 0.72 mmol)의 교반된 용액에 리파마이신 S(0.5 g, 0.72 mmol)를 첨가하였다. 용액을 실온에서 3일 동안 교반하여 원하는 생성물 **3**을 제공하였다. 용매를 진공에서 제거하고, 어두운 잔류물을 10 mL의 에탄올, 이어서 100 mg의 이산화망간(MnO₂)에 용해시켰다. 슬러그 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 셀라이트 패드를 사용하여 불용성 재료의 여과 후, 여과액을 진공에서 증발시켰다. 어두운 잔류물을 ISCO(구배 용리: 헥산 중의 5% 내지 95% EA)를 통해 120 g HP 실리카 겔 Gold RediSep 칼럼에서 정제하였다. 순수한 분획을 합하고 진공에서 증발시켜 표제 화합물 **4**를 어두운 적색의 고체(270 mg, 43%)로서 생성시켰다. MS (ESI, pos.): C₄₃H₄₇BrN₂O₁₃에 대한 계산치, 878.23; 관측치 879.2 및 880.2 (M+H), 878.1 및 879.1 (M-1). ¹H NMR (500 MHz; DMSO-d₆) δ 10.22 (br. s., 1H), 9.52 (br. s., 1H), 7.43 (br. s., 1H), 7.35 (br. s., 1H), 6.04 (br. s., 1H), 5.83 (br. s., 2H), 5.21 (d, J = 6.35 Hz, 2H), 4.89 (t, J = 10.50 Hz, 1H), 4.16 (br. s., 1H), 3.51 (br. s., 1H), 3.15 (br. s., 2H), 3.02 (br. s., 4H), 2.80 (t, J = 8.55 Hz, 1H), 2.21 (br. s., 3H), 2.08 (br. s., 1H), 1.96 (s, 4H), 1.99 (s, 4H), 1.78 (br. s., 1H), 1.71 (br. s., 3H), 1.60 (br. s., 1H), 1.47 (br. s., 1H), 0.84 (d, J = 6.84 Hz, 6H), 0.69 (br. s., 6H).

[0230]

리파마이신 유사체 (II)의 합성. 교반 막대가 장착된 8 mL 나사-탑 오븐 건조된 바이알에 화합물 **4**(60 mg, 0.069 mmol, 1.00 eq), 2-(디메틸아미노)에탄-1-올(61 mg, 0.69 mmol, 10 eq), *t*-BuBrettPhos-Pd-G3-팔라다사이클(31 mg, 0.0345 mmol, 0.5 eq) 및 K₃PO₄(30 mg, 0.141 mmol, 2.0 eq.)를 충전하였다. 반응 바이알을 고무 격막으로 캡핑하였다. 격막을 부착된 침으로 관통시켜 배기시키고 아르곤으로 역충전한 후(이 과정을 2회 반복함), 1,4-디옥산(1.5 mL)을 첨가하였다. 반응물을 아르곤 압력 하에 15시간 동안 60℃에서 가열하고, 반응물이 실온으로 냉각되게 하고, Celite®의 패드를 통해 여과시키고, MeOH로 세정하였다. 미정제 재료를 진공에서 농축시키고, 50 g C18 Aq 칼럼(구배 용리: 물 중의 10% 내지 95% MeCN, 둘 다 중의 0.05% 아세트산)에서 정제하였다. 생성물 분획을 합하고 동결건조시켜 표제 리파마이신 유사체 (II)를 어두운 적색의 고체(21 mg, 35%)로서 생성시켰다. MS (ESI, pos.): C₄₇H₅₇N₃O₁₄에 대한 계산치, 887.38; 관측치 888.3 (M+H). ¹H NMR (500 MHz; DMSO-d₆) δ 10.12 (br. s., 1H), 9.39 (br. s., 1H), 6.75 (br. s., 1H), 6.70 (br. s., 1H), 6.03 (br. s., 1H), 5.77 (d, J = 15.14 Hz, 1H), 5.21 (br. s., 1H), 4.83 - 4.90 (m, 1H), 4.15 - 4.30 (m, 2H), 4.08 (br. s., 1H), 3.53 (br. s., 1H), 3.29 (s, 1H), 3.16 (br. s., 1H), 3.03 (br. s., 3H), 2.87 (br. s., 1H), 2.79 (br. s., 1H), 2.62 - 2.71 (m, 2H), 2.36 (s, 1H), 2.23 (s, 6H), 2.19 (br. s., 3H), 1.93 - 2.11 (m, 7H), 1.91 (s, 1H), 1.76 (br. s., 1H), 1.69 (br. s., 3H), 1.53 - 1.65 (m, 1H), 1.50 (br. s., 1H), 1.32 - 1.45 (m, 1H), 0.76 - 0.94 (m, 6H), 0.68 (br. s., 5H).

[0231]

실시예 3: 에스. 아우레우스 IV는 파종성 감염 마우스 모델을 진전시켰다

[0232]

생체내 반코마이신에 의한 조합 처리에서 본 개시내용에 따른 리파마이신 유사체 (I) 및 (II)의 효능을 시험하기 위해, 4일 정맥내 파종성 감염 모델을 이용하였다. 에스. 아우레우스 MSRA 균주 NRS384 또는 N315를 표시된 경우 트립틱 소이 브로스(TSB: tryptic soy broth)에서 밤새 성장시키고, 중간 로그 단계로 하위배양하였다. 이후, 박테리아를 PBS로 2회 세척하고, 1.5x10⁸ cfu/mL NRS384 또는 6.0x10⁸ N315의 농도로 PBS에서 재현탁시켰다. 6주령 Balb/c 마우스를 1.5x10⁷ cfu/마우스 NRS384 또는 6.0x10⁷ N315의 최종 감염 용량에 대해 100 μL의 박테리아 현탁액에 의해 꼬리 정맥을 통해 정맥내로 감염시켰다. 감염 후 1일 내지 3일에, 표시된 마우스를 표시된 경우 매일 2회 피하로 110 mg/kg의 반코마이신으로 처리하였다. 리파마이신 유사체 (I) 또는 (II)를 감염 후 2일에 표시된 용량으로 피하로 투여하였다. 감염에 걸친 체중 감소 및 신체 컨디션 점수에 대해 마우스를 모니터링하였다. 감염 후 4일에, 마우스를 안락사시키고, 조직 균질화, 이어서 PBS 중의 연속 희석을 통한 콜로니 형성 단위의 열거 및 트립티카제 소이 한천 플레이트에 대한 플레이팅에 의해 에스. 아우레우스 신장 부담을 정량화하였다. 데이터 점은 처리된 개별 마우스로부터의 신장 부담을 나타낸다.

[0233]

실시예 3A: 반코마이신과 조합된 리팜피신으로 처리된 마우스에서의 중앙치 에스. 아우레우스 NRS384 신장 부담

[0234] 이 실험에서, 에스. 아우레우스 MSRA 균주 NRS384로 감염된 마우스를 반코마이신 단독(대조군) 또는 0.002 mg/kg 내지 25 mg/kg의 리팜피신과 조합된 반코마이신, 상업적으로 입수 가능한 리팜피신 유사체 대조군으로 처리하였다.

[0235] 도 1 및 표 1에 기재된 것처럼, 에스. 아우레우스 MRSA 균주 NRS384에 의한 정맥내 감염은 신장에서의 높은 박테리아 부담을 생성시킨다. 반코마이신 처리 단독은 에스. 아우레우스 신장 부담의 단지 약 2 내지 3 log 감소를 생성시킨다. 리팜피신과 반코마이신의 조합 처리는 하기에 기재된 것처럼 더 높은 용량의 리팜피신에서 신장 부담을 추가로 감소시킨다.

표 1

반코마이신과 조합된 리팜피신으로 처리된 마우스에서의 중앙치 에스. 아우레우스 NRS384 신장 부담

처리	용량(mg/kg)	반코마이신 처리	중앙치 cfu/신장 쌍	표준 편차
비감염된 대조군		-	2.50E+02	0.00E+00
감염된 대조군		-	4.25E+08	1.25E+08
반코마이신 대조군	1일 2회 110 mg/kg	+	1.30E+06	1.43E+06
리팜피신	25	+	2.50E+02	0.00E+00
	0.25	+	2.50E+02	8.94E+05
	0.05	+	2.75E+06	3.10E+06
	0.01	+	3.00E+06	1.95E+06
	0.002	+	3.38E+06	2.46E+06

연구에서의 사망률 무

검출 한계 = 250

[0236]

[0237] 리팜피신은 25 및 0.25 mg/kg에서의 반코마이신과 조합되어 효과적이었지만, 효능은 더 낮은 용량에서 감소되었다.

[0238] 실시예 3B: 반코마이신과 조합된 리팜피신 유사체 (I) 또는 (II)로 처리된 마우스에서의 중앙치 에스. 아우레우스 NRS384 신장 부담

[0239] 이 실험에서, 에스. 아우레우스 MSRA 균주 NRS384로 감염된 마우스를 반코마이신 단독(대조군) 또는 0.01 - 0.25 mg/kg의 리팜피신 유사체 (I) 또는 0.01 - 0.25 mg/kg의 리팜피신 유사체 (II)와 조합된 반코마이신으로 처리하였다.

[0240] 도 2 및 표 2에 기재된 것처럼, 에스. 아우레우스 MRSA 균주 NRS384에 의한 정맥내 감염은 신장에서의 높은 박테리아 부담을 생성시킨다. 반코마이신 처리 단독은 에스. 아우레우스 신장 부담의 단지 약 2 내지 3 log 감소를 생성시켰다. 리팜피신 유사체 (I) 및 (II)와 반코마이신의 조합 처리는 신장 부담을 추가로 감소시켰다.

표 2

반코마이신과 조합된 리팜피신 유사체 (I) 및 (II)로 처리된 마우스에서의 중앙치 에스. 아우레우스 NRS384 신장 부담

처리	용량(mg/kg)	반코마이신 처리	중앙치 cfu/신장 쌍	표준 편차
비감염된 대조군		-	2.50E+02	0.00E+00
감염된 대조군		-	8.88E+08	5.14E+08
반코마이신 대조군	1일 2회 110 mg/kg	+	3.50E+06	2.55E+06
리팜피신 유사체 (II)	0.25	+	3.38E+05	2.51E+05
	0.05	+	2.50E+02	2.24E+02
	0.01	+	2.50E+02	1.33E+05
리팜피신 유사체 (I)	0.25	+	2.50E+02	0.00E+00
	0.05	+	5.75E+03	3.86E+05
	0.01	+	5.88E+04	2.05E+04

연구에서의 사망률 무

검출 한계 = 250

[0241]

[0242] 반코마이신과 조합된 리파마이신 유사체 (I) 및 (II)는 반코마이신과 조합된 리팜피신(실시예 3A)보다 더 낮은 용량에서 에스. 아우레우스 신장 부담을 감소시키는 데 있어서 효과적이다. 예를 들면, 리파마이신 유사체 (I)는 0.01 mg/kg의 가장 낮은 시험된 용량에서도 에스. 아우레우스 신장 부담을 검출 한계 아래로 감소시켰다.

[0243] 실시예 3C: 반코마이신과 조합된 또는 조합되지 않은 리팜피신 또는 리파마이신 유사체 (II)로 처리된 마우스에서의 중앙치 에스. 아우레우스 NRS384 신장 부담

[0244] 이 실험에서, 에스. 아우레우스 MSRA 균주 NRS384로 감염된 마우스를 단독의 또는 반코마이신과 조합된 25 mg/kg의 리팜피신(대조군) 또는 0.002 - 0.25 mg/kg의 리파마이신 유사체 (II), 대조군으로서의 반코마이신 단독으로 처리하였다.

[0245] 도 3 및 표 3에 기재된 것처럼, 에스. 아우레우스 MRSA 균주 NRS384에 의한 정맥내 감염은 신장에서의 높은 박테리아 부담을 생성시킨다. 반코마이신 처리 단독은 에스. 아우레우스 신장 부담의 단지 약 2 내지 3 log 감소를 생성시켰다. 리팜피신은 반코마이신과 조합될 때 25 mg/kg에서 신장 부담을 감소시켰지만, 단독요법으로서는 비효과적이었다. 리파마이신 유사체 (II)는 단독요법으로서 투여될 때 0.25 mg/kg에서 에스. 아우레우스 신장 부담을 약 3 log만큼 감소시켰다.

표 3

반코마이신과 조합된 또는 조합되지 않은 리팜피신 또는 리파마이신 유사체 (II)로 처리된 마우스에서의 중앙치 에스. 아우레우스 NRS384 신장 부담

처리	용량(mg/kg)	반코마이신 처리	중앙치 cfu/ 신장 쌍	표준 편차
비감염된 대조군		-	2.50E+02	0.00E+00
감염된 대조군		-	3.88E+07	1.10E+08
리팜피신	25*	-	7.07E+08	3.83E+08
리파마이신 유사체 (II)	0.25	-	2.13E+04	1.50E+05
	0.05*	-	1.52E+08	4.91E+07
	0.01	-	5.13E+06	4.13E+08
	0.002	-	2.75E+07	1.27E+08
반코마이신 대조군	1일 2회 110 mg/kg	+	1.13E+06	7.88E+05
리팜피신	25	+	2.50E+02	0.00E+00
리파마이신 유사체 (II)	0.25	+	3.75E+02	1.96E+05
	0.05	+	2.50E+02	1.68E+02
	0.01	+	2.50E+02	5.50E+01
	0.002	+	2.50E+02	2.34E+05

* 5마리 중 1마리의 마우스에서의 사망률

검출 한계 = 250

[0246]

[0247] 표 3 및 도 3에 기재된 것처럼, 리파마이신 유사체 (II)는 반코마이신과 조합되어 주어질 때 0.05 및 0.002 mg/kg를 포함하는 낮은 용량에서 고도로 효과적이어서, 박테리아 로드를 검출 한계 아래로 감소시킨다. 반코마이신과 조합된 리파마이신 유사체 (II)는 박테리아 부담을 감소시키는 데 있어서 단일요법 중 어느 하나, 즉 리파마이신 유사체 (II) 단독 또는 반코마이신 단독보다 더 효과적이다.

[0248] 표 3 및 도 3에 기재된 것처럼, 리파마이신 유사체 (II)의 효능은 반코마이신과 조합되어 이의 사용에 의해 향상된다. 반코마이신의 효능은 리파마이신 유사체 (II)와 조합되어 이의 사용에 의해 향상된다.

[0249] 실시예 3D: 반코마이신과 조합된 리팜피신 또는 리파마이신 유사체 (I) 또는 (II)로 처리된 마우스에서의 중앙치 에스. 아우레우스 N315 신장 부담

[0250] 이 실험에서, 에스. 아우레우스 MSRA 균주 N3154로 감염된 마우스를 반코마이신과 조합된 25 mg/kg의 리팜피신(대조군), 또는 0.01 - 0.75 mg/kg의 리파마이신 유사체 (I) 또는 0.002 - 0.25 mg/kg의 리파마이신 유사체 (II), 대조군으로서의 반코마이신 단독으로 처리하였다.

[0251] 도 4 및 표 4에 기재된 것처럼, 에스. 아우레우스 MRSA 균주 N315에 의한 정맥내 감염은 신장에서의 높은 박테

리아 부담을 생성시킨다. 반코마이신 처리 단독은 에스. 아우레우스 신장 부담의 약 4 log 감소를 생성시켰다. 25 mg/kg의 리팜피신 또는 0.01 - 0.75 mg/kg의 리파마이신 유사체 (I) 또는 0.002 - 0.25 mg/kg의 리파마이신 유사체 (II)와 반코마이신의 조합 처리는 실험에 대한 검출 한계에서 또는 근처에서 신장 부담을 추가로 감소시켰다.

표 4

반코마이신과 조합된 리팜피신 또는 리파마이신 유사체 (I) 또는 (II)로 처리된 마우스에서의 중앙치 에스. 아우레우스 N315 신장 부담

처리	용량(mg/kg)	반코마이신 처리	중앙치 cfu/ 신장 쌍	표준 편차
비감염된 대조군		-	250	계산되지 않음
감염된 대조군		-	7.50E+07	1.15E+08
반코마이신 대조군	1일 2회 110 mg/kg	+	3.88E+04	1.71E+05
리팜피신	25	+	2.50E+02	0.00E+00
리파마이신 유사체 (II)	0.25	+	2.50E+02	1.12E+02
	0.05	+	6.25E+02	2.27E+04
	0.01	+	2.50E+02	1.34E+05
	0.002	+	2.50E+02	1.68E+05
리파마이신 유사체 (I)	0.75	+	2.50E+02	5.59E+01
	0.25	+	2.50E+02	1.68E+02
	0.05	+	2.50E+02	1.12E+02
	0.01	+	2.50E+02	2.80E+02

연구에서의 사망률
무

검출 한계 = 250

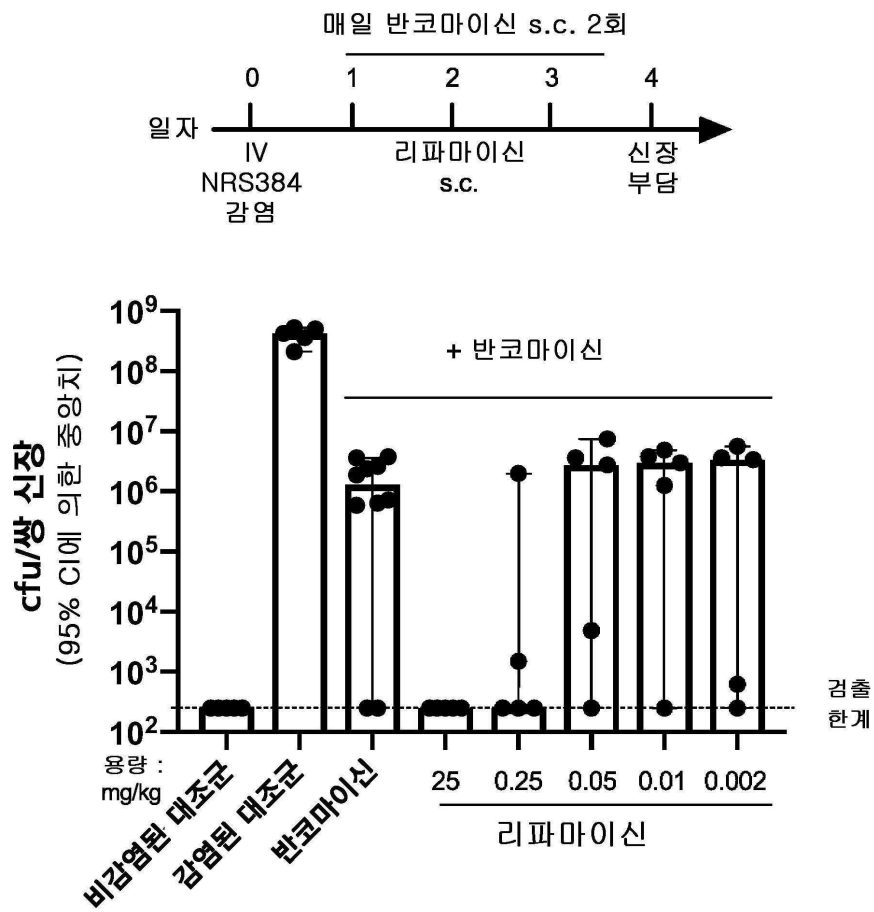
[0252]

[0253]

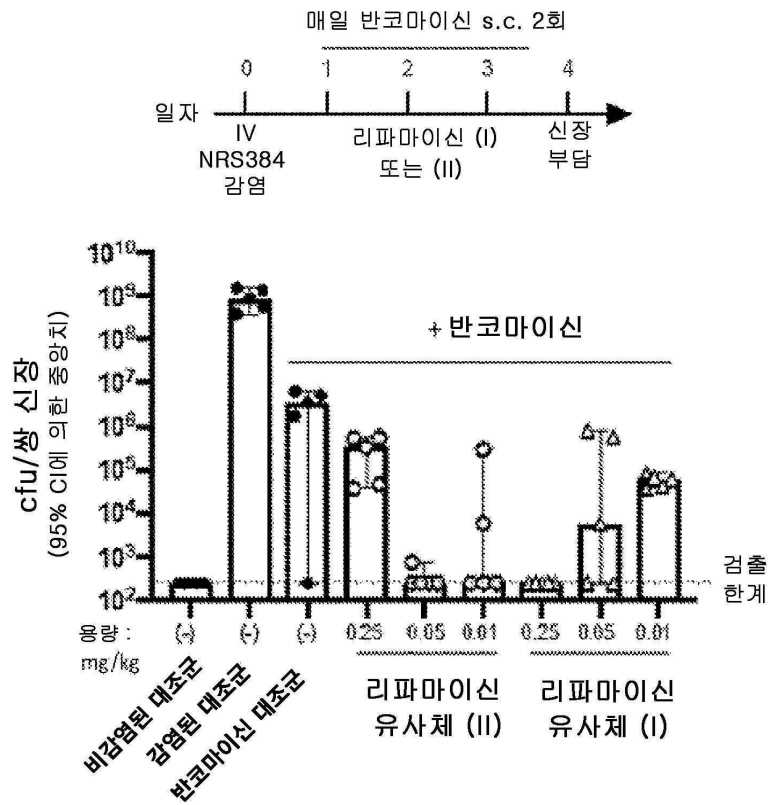
리파마이신 유사체 (I)는 0.01 mg/kg의 용량에서 박테리아 로드를 검출 한계 아래로 감소시키기 위해 반코마이신과 조합되어 효과적이었다. 리파마이신 유사체 (II)는 0.002 mg/kg의 용량에서 박테리아 로드를 검출 한계 아래로 감소시키기 위해 반코마이신과 조합되어 효과적이었다.

도면

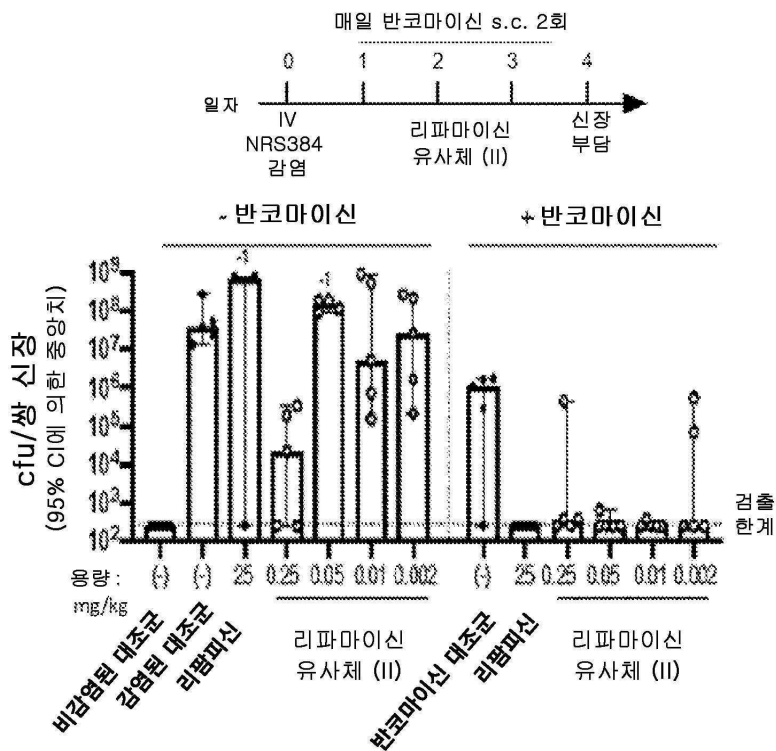
도면1



도면2



도면3



도면4

