

(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2008-528582

(P2008-528582A)

(43) 公表日 平成20年7月31日(2008.7.31)

| (51) Int.Cl. | F I | テーマコード (参考) |
|----------------------------------|-----------------|-------------|
| A 6 1 K 31/7048 (2006.01) | A 6 1 K 31/7048 | 4 C 0 5 7 |
| C 0 7 H 17/08 (2006.01) | C 0 7 H 17/08 | K 4 C 0 8 4 |
| A 6 1 P 31/04 (2006.01) | A 6 1 P 31/04 | 4 C 0 8 6 |
| A 6 1 K 45/00 (2006.01) | A 6 1 K 45/00 | |
| A 6 1 P 31/10 (2006.01) | A 6 1 P 31/10 | |

審査請求 有 予備審査請求 未請求 (全 31 頁)

| | | | |
|---------------|------------------------------|----------|--|
| (21) 出願番号 | 特願2007-553073 (P2007-553073) | (71) 出願人 | 505035806 オブティマー ファーマシューティカルズ 、インコーポレイテッド アメリカ合衆国 92121 カリフォル ニア、サンディエゴ、ソレント ヴァリー ロード 10110、スイート シー |
| (86) (22) 出願日 | 平成17年1月31日 (2005.1.31) | (74) 代理人 | 100092783 弁理士 小林 浩 |
| (85) 翻訳文提出日 | 平成19年9月19日 (2007.9.19) | (74) 代理人 | 100095360 弁理士 片山 英二 |
| (86) 国際出願番号 | PCT/US2005/002887 | (74) 代理人 | 100120134 弁理士 大森 規雄 |
| (87) 国際公開番号 | W02006/085838 | (74) 代理人 | 100104282 弁理士 鈴木 康仁 |
| (87) 国際公開日 | 平成18年8月17日 (2006.8.17) | | |

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 18員大環状化合物及びその類似化合物

(57) 【要約】

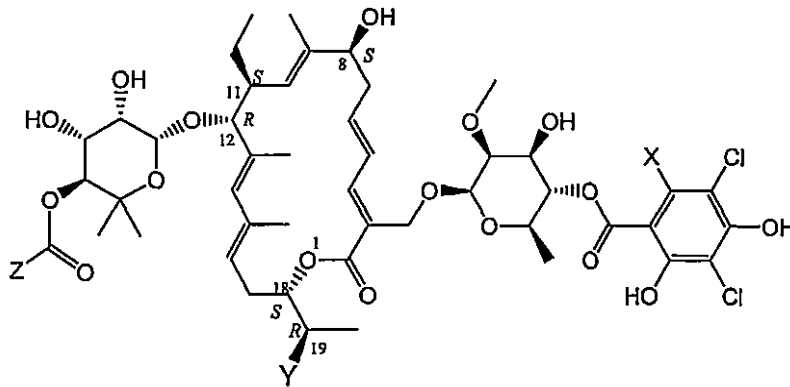
本発明は、一般にチアクミシン (T i a c u m i c i n) と呼ばれる 18 員大環状抗菌剤、特に OPT - 80 (これはほぼ完全に R - チアクミシン B からなる)、OPT - 80 を含有する医薬組成物、及び OPT - 80 を使用方法に関する。特に、この化合物は、細菌感染症、特にクロストリジウム・デフィシレ (C . d i f f i c i l e) 感染症の治療用の強力な薬物である。本発明の一つの実施形態は、チアクミシン B の C - 19 での不斉中心が生物活性に対して大きな影響を及ぼすという発見に関する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

70% ~ 100% の式 VII

【化 1】



式 VII

10

〔式中、Xはメチル、エチル、n-プロピル及びイソプロピルからなる群より選択される低級アルキルであり；並びにYはOH又はケトン(=O)であり；並びにZはHであるか又はメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、n-ブチル、t-ブチル及びペンチルからなる群より選択される低級アルキルである〕

20

の化合物を含む、組成物。

【請求項 2】

前記組成物がさらに0% ~ 30%のチアクミシン(Tiacumicin) B関連化合物を含む、請求項1に記載の組成物。

【請求項 3】

前記組成物が75%の式VIIを含む、請求項1に記載の組成物。

【請求項 4】

前記組成物が80%の式VIIを含む、請求項1に記載の組成物。

【請求項 5】

前記組成物が85%の式VIIを含む、請求項1に記載の組成物。

30

【請求項 6】

前記組成物が90%の式VIIを含む、請求項1に記載の組成物。

【請求項 7】

前記組成物が95%の式VIIを含む、請求項1に記載の組成物。

【請求項 8】

前記のXがメチル又はエチルであり；及びYがOH又はケトン(=O)であり；及びZがイソプロピルである、請求項1に記載の組成物。

【請求項 9】

前記のXがエチルであり；及びYがOH又はケトン(=O)であり；及びZがイソプロピルである、請求項8に記載の組成物。

40

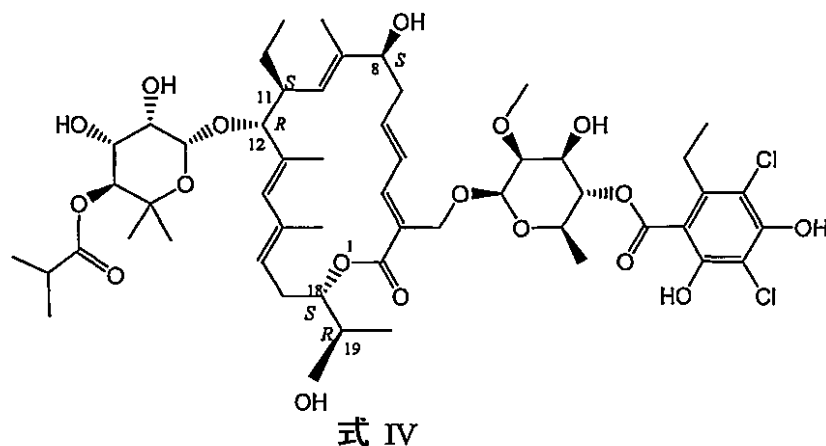
【請求項 10】

前記のXがエチルであり；及びYがOHであり；及びZがイソプロピルである、請求項9に記載の組成物。

【請求項 11】

70 ~ 100% の式 I V

【化 2】



10

の化合物を含む、組成物。

【請求項 1 2】

前記組成物がさらに 0 ~ 30 % のチアクミシン B 関連化合物を含む、請求項 1 1 に記載の組成物。

【請求項 1 3】

前記チアクミシン B 関連化合物がリピアルマイシン (Lipiarmycin) A 4 及び C - 19 ケトンからなる群より選択される、請求項 1 2 に記載の組成物。

20

【請求項 1 4】

前記組成物が、

(a) 90 % の前記の式 I V の化合物 ; 及び

(b) 10 % の前記チアクミシン B 関連化合物

を含む、請求項 1 2 に記載の組成物。

【請求項 1 5】

前記チアクミシン B 関連化合物がリピアルマイシン A 4 及び C - 19 ケトンからなる群より選択される、請求項 1 4 に記載の組成物。

【請求項 1 6】

医薬組成物であって、

(a) 70 % ~ 100 % の式 V I I

[式中、X はメチル、エチル、n - プロピル及びイソプロピルからなる群より選択される低級アルキルであり ; 並びに Y は OH 又はケトン (= O) であり ; 並びに Z は H であるか又はメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、n - ブチル、t - ブチル及びペンチルからなる群より選択される低級アルキルである]

の化合物 ; 及び

(b) 0 % ~ 30 % のチアクミシン B 関連化合物 ; 及び

(c) 薬学的に許容し得る担体

を含む、医薬組成物。

30

【請求項 1 7】

さらに抗菌剤及び抗真菌剤からなる群より選択される追加の薬剤を含む、請求項 1 6 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 8】

前記の X がメチル又はエチルであり ; 及び Y が OH 又はケトン (= O) であり ; 及び Z がイソプロピルである、請求項 1 6 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 9】

前記の X がエチルであり ; 及び Y が OH 又はケトン (= O) であり ; 及び Z がイソプロピルである、請求項 1 8 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 0】

前記の X がエチルであり ; 及び Y が OH であり ; 及び Z がイソプロピルである、請求項

40

50

19に記載の医薬組成物。

【請求項21】

前記チアクミシンB関連化合物がリピアルマイシンA4及びC-19ケトンからなる群より選択される、請求項20に記載の医薬組成物。

【請求項22】

医薬組成物であって、

- (a) 70%~100%の式IVの化合物；及び
 - (b) 0%~30%のチアクミシンB関連化合物；及び
 - (c) 薬学的に許容し得る担体
- を含む、医薬組成物。

10

【請求項23】

前記医薬組成物が、

- (a) 90%の前記の式IVの化合物；及び
 - (b) 10%の前記のチアクミシンB関連化合物；及び
 - (c) 前記の薬学的に許容し得る担体
- を含む、請求項22に記載の医薬組成物。

【請求項24】

前記チアクミシンB関連化合物がリピアルマイシンA4及びC-19ケトンからなる群より選択される、請求項23に記載の医薬組成物。

【請求項25】

哺乳動物に、治療有効量の請求項16に記載の医薬組成物を含む医薬組成物を投与することを含む、哺乳動物の細菌感染症を治療する方法。

20

【請求項26】

前記のXがメチル又はエチルであり；及びYがOH又はケトン(=O)であり；及びZがイソプロピルである、請求項25に記載の方法。

【請求項27】

前記のXがエチルであり；及びYがOH又はケトン(=O)であり；及びZがイソプロピルである、請求項26に記載の方法。

【請求項28】

前記のXがエチルであり；及びYがOHであり；及びZがイソプロピルである、請求項27に記載の方法。

30

【請求項29】

前記チアクミシンB関連化合物がリピアルマイシンA4及びC-19ケトンからなる群より選択される、請求項28に記載の方法。

【請求項30】

医薬組成物が請求項23に記載の医薬組成物を含む、請求項28に記載の方法。

【請求項31】

前記チアクミシンB関連化合物がリピアルマイシンA4及びC-19ケトンからなる群より選択される、請求項30に記載の方法。

【請求項32】

前記医薬組成物がチアクミシンB関連化合物のMIC値よりも著しく低いMIC値を有する、請求項30に記載の方法。

40

【請求項33】

前記チアクミシンB関連化合物がリピアルマイシンA4及びC-19ケトンからなる群より選択される、請求項32に記載の方法。

【請求項34】

前記MIC値がクロストリジウム・デフィシレ(*C. difficile*)、黄色ブドウ球菌(*S. aureus*)、エンテロコッカス・フェーカリス(*E. faecalis*)及びエンテロコッカス・フェシウム(*E. faecium*)からなる群より選択される細菌を使用して測定される、請求項32に記載の方法。

50

【請求項 35】

前記医薬組成物が 24 時間よりも長い抗生物質投与後効果 (PAE) を有する、請求項 30 に記載の方法。

【請求項 36】

前記医薬組成物がさらに抗菌剤及び抗真菌剤からなる群より選択される追加の薬剤を含む、請求項 30 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、一般にチアクミシン (Tiacumicin)、特に R-チアクミシン B 又はチアクミシン B と呼ばれる 18 員大環状抗菌剤及びその関連化合物に関する。特に、本発明は、細菌感染症、特にクロストリジウム・デフィシレ (C. difficile)、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) を含めた黄色ブドウ球菌 (Staphylococcus aureus) 及びクロストリジウム・パーフリンジェンス (C. perfringens) の毒素産生菌株によって引き起こされる GI 感染症の治療用の強力な抗生物質としての実質的に純粋な R-チアクミシン B に関する。

10

【背景技術】

【0002】

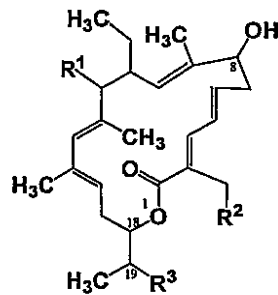
大環状化合物 (macrocyclic) は、治療上重要な種類の抗生物質である。これらの化合物は、密接な関係がある生物発生同属種 (biogenetic congener) のファミリーとして製造される場合が多い。チアクミシン類は、その巨大環が 1 個又は 2 個の糖にグリコシド結合している一連の 18 員大環状抗生物質である。7 炭糖は、種々の位置で小さな脂肪酸によりエステル化される。その他の糖は、存在する場合には、完全に置換された安息香酸、すなわちエベルニン酸の異性体によりエステル化される (非特許文献 1)。

20

【0003】

チアクミシン類は、下記の式 I

【化 3】



式 I

30

で示される 18 員環を含有する関連化合物のファミリーである。

【0004】

現在、幾つかの別個のチアクミシンが確認されており、これらのうちの 6 個 (チアクミシン A ~ F) は、表 1 に示すように、置換基 R¹、R² 及び R³ の特定のパターンによって定義される (特許文献 1 ; 非特許文献 2)。

40

【表 1 - 1】

表1. チアクミシンA～Fに存在する置換基

| | R ¹ | R ² | R ³ |
|---|----------------|----------------|----------------|
| A | | H | H |
| B | | | OH |

10

【表 1 - 2】

| | | | |
|---|--|--|----|
| C | | | OH |
| D | | | OH |
| E | | | OH |
| F | | | OH |

20

30

【0005】

チアクミシンA～Fは、分光学的に及びその他の物理的方法によって特定されている。チアクミシン類の化学構造は、分光分析法：UV-vis、IR及び¹H及び¹³C NMRに基づいており、例えば、非特許文献2が参照される。表1を検討すると、前記ファミリーのある構成メンバー同士は、構造的に関連した異性体であること、及び/又はある部分の存在又は不存在によって異なることが分かる。その他の構成メンバーは、それらのエステル基の性質の点で異なる。

40

【0006】

チアクミシン類は、細菌、例えばダクチロスポランギウム・オーランディアカム (*Dactylosporangium aurantiacum*) 亜種ハムデネンシス (*hamdenensis*) によって生産され、この細菌は、ARS Patent Collection of the Northern Regional Research Center, United States Department of Agriculture, 1815 North University Street, Peoria, IL 61604, 受託番号NRRL 18085から取得し得る。菌株AB 718C-41の特徴は、非特許文献3及び特許文献1に示されている。

50

【0007】

クロストリジウム・デフィシレ (*C. difficile*) が関係した下痢 (CDAD) は、激しく、また痛みを伴う下痢に特徴がある疾患である。クロストリジウム・デフィシレ (*C. difficile*) は、抗生物質が関係した下痢 (AAD) の症例の約 20% 及び抗生物質が関係した大腸炎 (AAC) の症例の大部分の原因である。これらの疾患は、典型的にはクロストリジウム・デフィシレ (*C. difficile*)、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) を含めた黄色ブドウ球菌 (*Staphylococcus aureus*)、及びクロストリジウム・パーフリンジェンス (*C. perfringens*) の毒素産生菌株によって引き起こされる。AAD は、米国だけで、過剰な病院費用において控えめにみて年当たり 30 ~ 60 億ドルと見積もられる医療制度にとって大きな経済的負担となっている。

10

【0008】

腸管定着が一定の感染保有宿主を提供するバンコマイシン耐性腸球菌もまた、増大した医療費及び死亡率に関連した主要な院内病原菌として出現している。VRE は、クロストリジウム・デフィシレ (*C. difficile*) に感染した患者において重感染として出現しうるか、又はより一般的にはある種の危険性の高い患者、例えば血液及び癌患者、集中治療室の患者並びに固形臓器移植を受ける患者において感染症を引き起こす。

【0009】

メチシリン耐性ブドウ球菌、例えば MRSA は、病院及び社会環境の両方において有病率を増大しつつある。ブドウ球菌は、皮膚で並びに消化管及び気道内で見出されるが、開いた傷口及やけどに感染することがあり、そして深刻な全身感染症に進行することがある。特に、抗生物質の使用が頻繁であり且つ薬剤耐性生物に対する選択圧力が高い病院での多剤耐性ブドウ球菌の出現は、これらの患者を治療するための課題となっている。患者及び医療従事者の皮膚に MRSA が存在すると、多剤耐性生物の伝播を促進する。

20

【0010】

同様の疾患、例えば以下に限定されないがクロストリジウム腸炎、新生児下痢、抗生物質が関連した腸炎、散発性腸炎、及び院内腸炎もまた、幾つかの動物種では深刻な問題である。

【0011】

AAD は、病院及び長期介護施設において並びに一般社会において深刻な問題である。クロストリジウム・デフィシレ (*C. difficile*) は、病院内の AAD の主要な原因であり、AAD の症例の約 20% 及び抗生物質が関係した大腸炎 (AAC) の症例の大部分の割合を占める。クロストリジウム・デフィシレ (*C. difficile*) が関係した下痢 (CDAD) の発生率の上昇は、入院患者に対する広域スペクトル抗生物質の頻繁な処方に起因している。

30

【0012】

最も深刻な形の疾患は、偽膜性大腸炎 (PMC) であり、これは組織学的には粘膜斑を有する大腸炎を呈し、臨床的には重度の下痢、腹部けいれん及び全身毒性を呈する。CDAD による全死亡率は低いが、重度の大腸炎又は全身毒性になる患者ではよりいっそう高い。最近の研究により、死亡がクロストリジウム・デフィシレ (*C. difficile*) に直接起因していない場合であっても、CDAD 患者での死亡率は、症例適合対照と比べるとはるかに大きいことが明らかにされている。

40

【0013】

下痢及び大腸炎は、1種又はそれ以上のクロストリジウム・デフィシレ (*C. difficile*) 毒素の生成 (elaboration) によって引き起こされる。前記生物は、広域スペクトル抗生物質を受けているか又はあまり一般的ではないが癌化学療法を受けている患者の結腸で増殖する。CDAD は、このような薬剤を用いた治療後に下痢になる入院患者の約 20% において診断される。

【0014】

現在、CDAD について 2 つの主要な治療剤：すなわちバンコマイシン及びメトロニダ

50

ゾールが存在する。バンコマイシンは、主としてそれが幾つかの深刻な生命を脅かす多剤耐性菌に対して有効な唯一の抗生物質であるという理由から、C D A Dの一次治療には推奨されない。従って、バンコマイシン耐性腸球菌(V R E)又はバンコマイシン耐性黄色ブドウ球菌(V R S A)の出現を最小限に抑えるために、医学界は、絶対に必要である場合を除いてこの薬剤の使用を推奨していない。

【0015】

メトロニダゾールは、バンコマイシン耐性腸管内菌叢、特に腸球菌の促進及び淘汰(s e l e c t i o n)に対する懸念から初期療法として推奨される。クロストリジウム・デフィシレ(C . d i f f i c i l e)耐性の頻度は幾つかの国では>6%であり得るとい
10
う報告にもかかわらず、メトロニダゾールは、相変わらずバンコマイシンとほぼ同じ程度
の効果があり、それよりも相当に安く、しかも経口又は静脈内使用することができる。メ
トロニダゾールは、著しい副作用、例えば吐き気、神経障害、白血球減少、発作、及びア
ルコールに対する中毒反応を伴う。また、メトロニダゾールは、子供又は妊婦に使用する
場合には安全ではない。臨床再発が、バンコマイシン又はメトロニダゾールを用いた治療
後に、最大20%の症例で生じる。メトロニダゾールを用いた療法は、V R Eコロニー形
成及び感染にとって重要な危険因子であることが報告されている。胃腸感染症、例えばク
ロストリジウム・デフィシレ(C . d i f f i c i l e)が関係した下痢(C D A D)に
20
対する現行の治療計画は、かなり厄介であり、1日に最大500mgを4回、10~14
日間必要とする。従って、C D A Dの症例について並びにその他の抗生物質が関係した下
痢(A A D)及び抗生物質が関係した大腸炎(A A C)の症例について、よりよい治療に
対する要求がある。

【0016】

チアクミシン類、特にチアクミシンBは、種々の病原菌に対して、特にクロストリジウ
ム・デフィシレ(C . d i f f i c i l e)、グラム陽性菌に対して活性を示す(非特許
文献4)。クロストリジウム・デフィシレ(C . d i f f i c i l e)は、腸の感染症を
引き起こす嫌気性孢子形成細菌である。下痢は最も一般的な症状であるが、腹痛及び発熱
も起こり得る。クロストリジウム・デフィシレ(C . d i f f i c i l e)は、抗生物質
摂取の後に生じ得る大腸炎(結腸の炎症)及び下痢の主な病因物質である。この細菌は、
主として病院及び長期介護施設で獲得される。チアクミシンBはクロストリジウム・デフ
ィシレ(C . d i f f i c i l e)に対して期待できる活性を示すことから、哺乳動物の
30
細菌感染症、特に胃腸管の細菌感染症の治療に有用であることが期待される。このよう
な治療の例としては、大腸炎の治療及び過敏性大腸症候群の治療が挙げられるが、これらに
限定されない。チアクミシンはまた、胃腸癌の治療にも用途を見出し得る。

【0017】

チアクミシン抗生物質は、特許文献1(1990年4月17日発行)、非特許文献2、
非特許文献3、非特許文献1、非特許文献4、特許文献2(1996年12月10日発行)
、及び特許文献3(1998年6月16日発行)に記載されており、これらは全て参照
することにより本明細書に組み込まれる。関連化合物はリピアルマイシン(L i p i a r
m y c i n)抗生物質(非特許文献5及び非特許文献6参照)及びクロストマイシン(C
l o s t o m i c i n)抗生物質(非特許文献7)であり、これらは全て参照すること
40
により本明細書に組み込まれる。

【特許文献1】米国特許第4,918,174号明細書

【特許文献2】米国特許第5,583,115号明細書

【特許文献3】米国特許第5,767,096号明細書

【非特許文献1】Journal of Liquid Chromatography
1988, 11:191-201

【非特許文献2】J. Antibiotics, 1987, 40:575-588

【非特許文献3】J. Antibiotics, 1987, 40:567-574

【非特許文献4】Antimicrob. Agents Chemother. 1991
1108-1111

10

20

30

40

50

【非特許文献5】J. Chem. Soc. Perkin Trans. I, 1987, 1353-1359

【非特許文献6】J. Antibiotics 1988, 41: 308-315

【非特許文献7】J. Antibiotics 1986, 39: 1407-1412

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0018】

本発明は、R-チアクミシン類、特に光学的に純粋なR-チアクミシンBを含有する新規な医薬組成物、及びグラム陽性嫌気性菌によって引き起こされる感染症を治療するための現存薬剤と組み合わせたこれら新規組成物の使用に関する。

10

【課題を解決するための手段】

【0019】

本発明の一つの実施形態は、チアクミシンBのC-19での不斉中心が生物活性に対して大きな影響を及ぼすという発見に関する。今般、C-19にR-ヒドロキシ基を有するより高い活性のR-チアクミシンBの実質的に純粋な製剤 (preparation) が、意外にもチアクミシンBの光学的に純粋なS-異性体及びその他のチアクミシンB関連化合物よりも低いMIC値を有することが見いだされた。

【0020】

本発明の別の実施形態において、実質的に純粋なR-チアクミシンBは、著しく長い抗生物質投与後効果 (PAE) を有する。

20

【0021】

本発明は、微生物ダクチロスポランギウム・オーランティアカム (Dactylosporangium aurantiacum) 亜種ハムデネンシス (hamdenensis) の液中好気性発酵による実質的に純粋なR-チアクミシン類を含有する新規抗生物質の組成物を包含する。その製造方法は、国際公開第WO2004/014295A2号明細書の記載が参照でき、その記載は参照することにより本明細書に組み込まれる。

【発明を実施するための最良の形態】

【0022】

(定義)

「抗生物質が関係した状態」という用語は、抗生物質療法が腸の微生物叢のバランスを乱し、病原生物、例えばクロストリジウム・デフィシレ (C. difficile)、黄色ブドウ球菌 (S. aureus) 及びクロストリジウム・パーフリングェンス (C. perfringens) のエンテロトキシン産生菌が繁茂することを可能にする場合に生じる状態を表す。これらの生物は、下痢、偽膜性大腸炎及び大腸炎を引き起こすことがあり、他の症状の中で下痢、尿意促進、腹痛、テネスムス及び発熱を呈する。下痢は、重度の場合には、脱水症及び脱水症に関連した医学的合併症を引き起こす。

30

【0023】

「非対称に置換された」という用語は、4個の四面体原子価 (tetrahedral valence) を有する原子が4個の異なる原子又は基に結合している分子構造を表す。最も一般的な例は、炭素原子を含む。このような例では、炭素原子当たり、互いに重ね合わせることができない鏡像である2つの光学異性体 (D-及びL-鏡像異性体又はR-及びS-鏡像異性体) が生じる。多数の化合物が2個以上の不斉炭素を有する。これは、多数の光学異性体の可能性をもたらし、その数は式 2^n (式中、nは不斉炭素の数である) によって決定される。

40

【0024】

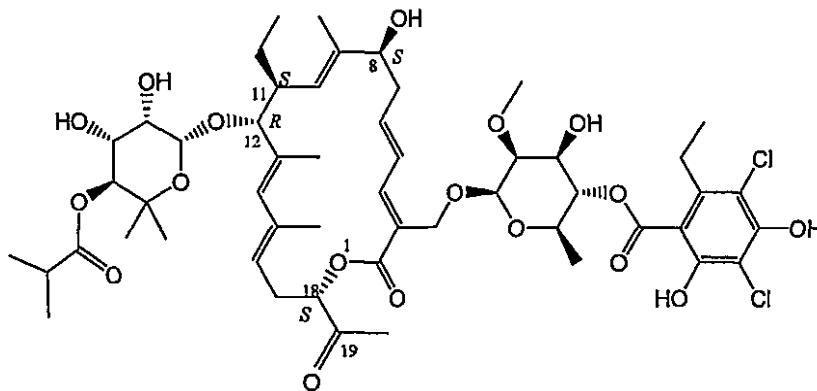
本明細書で使用する「ブロス」という用語は、発酵中に又は発酵後に得られる液体培地を表す。ブロスは、水、所定の抗生物質 (1種又は複数)、未使用栄養素、生存又は死滅生物、代謝産物、及び吸着された生成物を有するか又は有していない吸着剤の混合物を含有してなる。

【0025】

50

「C - 19 ケトン」という用語は、以下の式 I I :

【化 4】



式 II

10

で示されるチアクミシン B 関連化合物を表す。

【0026】

「ジアステレオマー」という用語は、互いに鏡像でない立体異性体を表す。

【0027】

「鏡像異性体」という用語は、それ自体重ね合わせることができない鏡像を表す。光学活性異性体の鏡像異性体は、平面偏光を元の異性体と同程度であるが反対方向に回転する。光学活性異性体とその鏡像異性体とを等量含む溶液は、ラセミ溶液として知られており、ゼロの平面偏光の正味の回転を有する。鏡像異性体は、互いに反対の接頭辞を有するであろう：D - は L - になり又は R - は S - になる。大部分の生物反応が酵素によるものであり、酵素は鏡像異性体の一方にのみ結合できるため、一方の鏡像異性体のみが生物系で活性である場合が多い。

20

【0028】

「賦形剤」という用語は、化合物の投与をさらに促進するために薬理的組成物に添加される不活性物質を表す。賦形剤の例としては、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム、種々の糖類及びある種のデンプン、セルロース誘導体、ゼラチン、植物油及びポリエチレングリコールが挙げられるが、これらに限定されない。

30

【0029】

「ハロゲン」という用語は、F、Cl、Br 及び I を含む。

【0030】

「異性体混合物」という用語は、同じ化学式をもつ2つ又はそれ以上の立体配置が異なる化学種の混合物を意味する。異性体混合物は、個々の異性体種を含有する種類 (genus) である。異性体混合物の例としては、例えばペリ環状反応から得られるような立体異性体 (鏡像異性体及びジアステレオマー)、位置異性体が挙げられる。本発明の化合物は、非対称に置換された炭素原子を含有する。このような非対称に置換された炭素原子は、特定の非対称に置換された炭素原子での立体異性体の混合物又は単一の立体異性体をもたらすことができる。結果として、本発明の化合物のラセミ混合物、ジアステレオマーの混合物、及び単一のジアステレオマーが、本発明に含まれる。

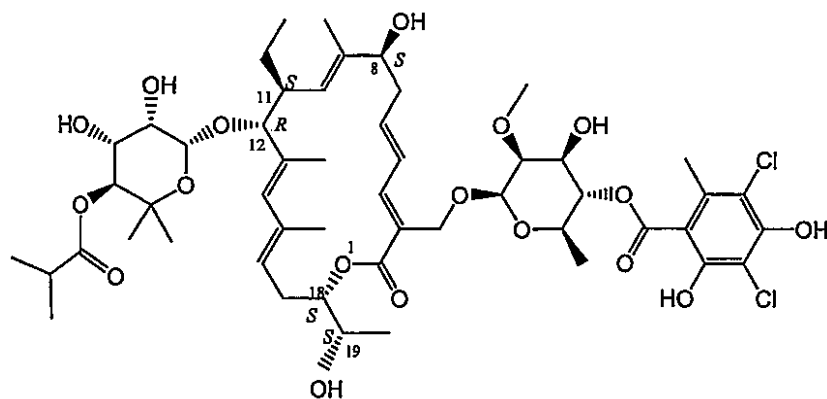
40

【0031】

「リピアルマイシン (Lipiarmycin) A 4」という用語は、以下の式 I I I :

:

【化5】



式 III

10

で示されるチアクミシン B 関連化合物を表す。

【0032】

「低級アルキル」という用語は、単独で又は組み合わせで、1個～約8個の炭素（例えば、 C_1 、 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 、 C_6 、 C_7 、 C_8 ）、さらに好ましくは1～4個の炭素（例えば、 C_1 、 C_2 、 C_3 、 C_4 ）を有し、場合により置換されていてもよい直鎖、又は場合により置換されていてもよい分岐鎖を表す。アルキル基の例としては、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、イソブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基が挙げられる。「低級アルキル」は、一般に短いアルキル、例えば1～約4個の炭素原子（例えば、 C_1 、 C_2 、 C_3 、 C_4 ）を含有するアルキルである。

20

【0033】

「大環状化合物」という用語は、通常10個を超える原子を含有する大きな環構造を有する有機分子を表す。

【0034】

「18員大環状化合物」という用語は、18個の原子を含有する環構造をもつ有機分子を表す。

【0035】

「員環」という用語は、任意の環状構造、例えば前記のような炭素環及び複素環を包含することができる。「員」という用語は、環を構成する骨格原子の数を表すことを意味する。従って、例えば、ピリジン、ピラン及びチオピランは6員環であり、またピロール、フラン、及びチオフェンは5員環である。

30

【0036】

「MIC」又は「最小阻止濃度」という用語は、インビトロで細菌分離株の増殖を阻止するのに必要な抗生物質の最小濃度を表す。抗生物質のMICを調べる一般的な方法は、抗生物質の段階希釈液を入れた幾つかの管を調製し、次いでそれに関心の細菌分離株を接種することである。抗生物質のMICは、濁りを示さない（増殖がない）最小濃度を有する管から決定することができる。

【0037】

「MIC₅₀」という用語は、所定の細菌種の中で試験した細菌株の50%の増殖を阻止するのに必要な抗生物質の最小濃度を表す。

40

【0038】

「MIC₉₀」という用語は、所定の細菌種の中で試験した細菌株の90%の増殖を阻止するのに必要な抗生物質の最小濃度を表す。

【0039】

「OPT-80」という用語は、約70～100%、好ましくは90%（全抗生物質に対して、HPLCアッセイによる）の光学的に純粋なR-チアクミシンB（これはC-19にR-ヒドロキシ基を有する、式IV参照）を含有する製剤を表す。その残部は、本質的に少量のチアクミシンB関連化合物（例えば、リピアルマイシンA4及びC-19ケト

50

ンが挙げられるが、これらに限定されない)からなる。この種の製剤は、W O 2 0 0 4 / 0 1 4 2 9 5 A 2 の国際公開番号をもつ P C T 出願第 P C T / U S 0 3 / 2 1 9 7 7 号明細書に詳細に記載されており、その製剤は参照することにより本明細書に組み込まれる。しかし、ヒト以外での専用については、70%未満の光学的に純粋な R - チアクミシン B (全抗生物質に関して、H P L C アッセイにより)を含有する粗製「OPT - 80」を使用してもよい。

【0040】

「ORTEP」という用語は、結晶構造説明図を描くためのフォートランで書かれた Oak Ridge Thermal Ellipsoid Plot コンピュータープログラムを表す。公表に適した品質のボールと棒 (Ball - and - stick) 型の説明図は、原子の位置に、異方性温度因子パラメーターから誘導される球又は熱運動可能性楕円 (thermal - motion probability ellipsoids) を用いて作成される。プログラムはまた、原子の複雑な配置及びその相関熱運動パターンの視覚化に役立つ説明図の立体視の対図 (stereoscopic pairs) も作成する。

10

【0041】

「PAE」又は「抗生物質投与後効果」という用語は、抗生物質曝露後の細菌増殖の持続的抑制を反映する十分に確立された薬学的パラメーターを表す。

【0042】

「患者」という用語は、医学的療法を必要とするヒト又は動物を表す。本発明の目的に、ヒト患者は、典型的には一次医療施設、例えば病院又は養護施設に収容される。しかし、抗生物質又は癌化学療法又は抗ウイルス療法の使用に付随した病気の治療は、一次養護施設からの退院して外来患者として生じ得るか、又は一次医療施設に関連しない在宅ケアのために医師によって指示されることができる。医学的療法を必要とする動物は、典型的には獣医の世話になる。

20

【0043】

「薬学的に許容し得る担体」という用語は、薬学的に許容し得る担体又は希釈剤を表す。

【0044】

「薬学的に許容し得る塩」という用語は、薬学的に許容し得る無機及び有機塩基から誘導される塩を表す。適当な塩基から誘導される塩としては、アルカリ金属 (例えば、ナトリウム又はカリウム) 塩、アルカリ土類金属 (例えば、マグネシウム) 塩、アンモニウム塩及び $N(C_1 - C_4 \text{アルキル})_4^+$ 塩などが挙げられる。これらの幾つかを説明する例としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化コリン、炭酸ナトリウムなどが挙げられる。

30

【0045】

「医薬組成物」という用語は、本明細書に記載の1種又はそれ以上のチアクミシン、あるいはその生理学的に許容し得る塩と、その他の化学成分、例えば生理学的に許容し得る担体及び/又は賦形剤との混合物を表す。医薬組成物の目的は、生物に対する化合物の投与を促進することにある。

40

【0046】

「生理学的に許容し得る担体」という用語は、生物に対して著しい刺激を生じない及び投与された化合物の生物活性及び生物学的性質を無効にしない担体又は希釈剤を表す。

【0047】

「偽膜性大腸炎」又は「腸炎」という用語は、小腸及び大腸の両方の粘膜の炎症による偽膜物質 (すなわち、フィブリン、粘液細胞、壊死上皮細胞及び白血球からなる物質) の形成を表す。

【0048】

本明細書で使用する「R」及び「S」配置という用語は、IUPAC 1974 Recommendations for Section E, Fundamental

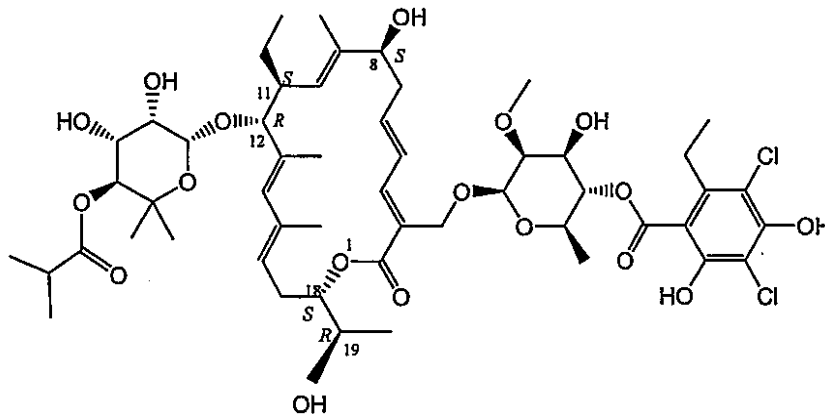
50

Stereochemistry, Pure Appl. Chem. (1976) 45, 13-30により定義される。キラル分子は、原子又は原子群の原子番号、不斉中心に結合する配位子に基づいて命名することができる。配位子は、優先順位（原子番号が大きければ大きいほど優先順位が大きい）が示され、優先順位が時計回り方向に大きくなる場合には、配位子はR-であると言われる。あるいは、配位子が反時計回り方向に優先順位付けされる場合には、配位子はS-であると言われる。

【0049】

「R-チアクミンB」という用語は、以下の式IV：

【化6】



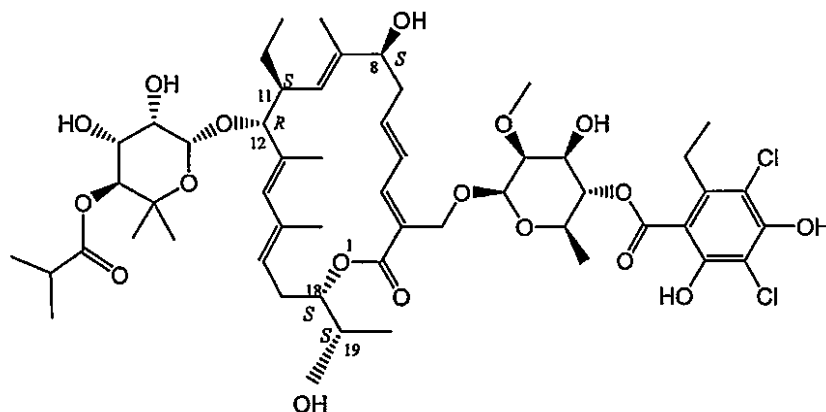
式 IV

に示されるようにC-19に(R)-ヒドロキシ基を有するチアクミンBの光学的に純粋な(R)-異性体を表す。

【0050】

「S-チアクミンB」という用語は、以下の式V：

【化7】



式 V

に示されるようにC-19に(S)-ヒドロキシ基を有するチアクミンBの光学的に純粋な(S)-異性体を表す。

【0051】

「立体異性体」という用語は、その分子が同じ数及び種類の原子並びに同じ原子配列を有するが、その空間配置が異なっている化合物を表す。

【0052】

「糖」という用語は、一般に、単糖、二糖又はオリゴ糖を表す。単糖は、置換されてよく、例えば、グルコサミン、ガラクトサミン、アセチルグルコース、アセチルガラクトース、N-アセチルグルコサミン、N-アセチル-ガラクトサミン、ガラクトシル-N-アセチルグルコサミン、N-アセチルノイラミン酸（シアル酸）など並びに硫酸化及びリン酸化された糖であってもよい。この定義の目的を考慮すると、単糖類は、そのピラノース又はフラノース型である。

10

20

30

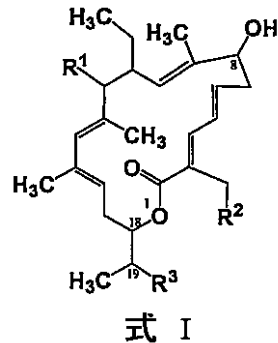
40

50

【 0 0 5 3 】

本明細書で使用する「チアクミシン」という用語は、その全てが以下の式 I :

【 化 8 】



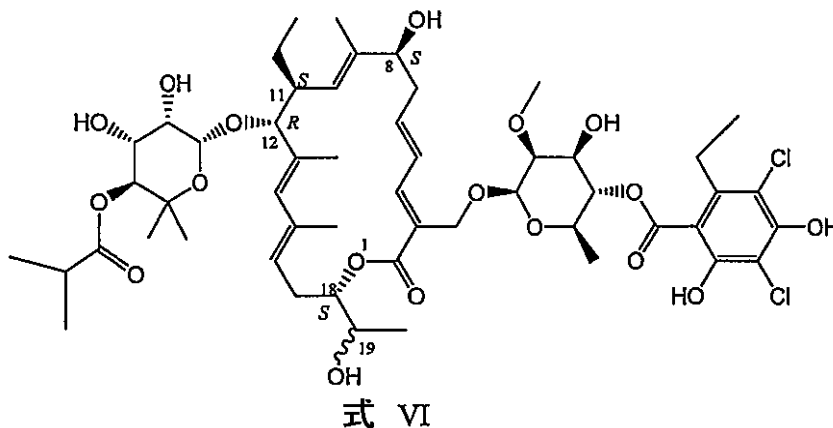
10

に示される 18 員大環状化合物を含む化合物のファミリーを表す。

【 0 0 5 4 】

本明細書で使用する「チアクミシン B」という用語は、以下の式 VI :

【 化 9 】



20

に示される 18 員大環状化合物を表す。

30

【 0 0 5 5 】

本明細書で使用する「収量」という用語は、元の発酵プロセスの容量と同じ容量にメタノール中で再構成された粗製チアクミシンの量を表す。収量は、標準 HPLC 法を使用して決定される。収量は mg / L の単位で報告される。

【 0 0 5 6 】

本発明は、微生物ダクチロスポランギウム・オーランティアカム (*Dactylosporangium aurantiacum*) 亜種ハムデネンシス (*hamdenensis*) の液中好気性発酵による新規抗生物質、チアクミシンの組成物を包含する。この製造方法は、国際公開第 WO2004/014295A2 号明細書の記載が参照される。

【 0 0 5 7 】

40

本発明は、R - チアクミシン類、特に R - チアクミシン B (これは C - 19 位に R - ヒドロキシを有する) を含有する新規抗菌組成物、及びグラム陽性嫌気性菌によって引き起こされる感染症を治療するための現存薬物と組み合わせたこれら新規な組成物の使用に関する。

【 0 0 5 8 】

本発明はまた、約 70 ~ 100 %、好ましくは 90 % (全抗生物質に対して、HPLC アッセイによる) の R - チアクミシン B を含有する新規 OPT - 80 製剤に関する。その残部は、本質的に少量のチアクミシン B 関連化合物 (例えば、リピアルマイシン A 4 及び C - 19 ケトンが挙げられるが、これらに限定されない) からなる。この種の製剤は、WO2004/014295A2 の国際公開番号をもつ PCT 出願第 PCT / US 03 /

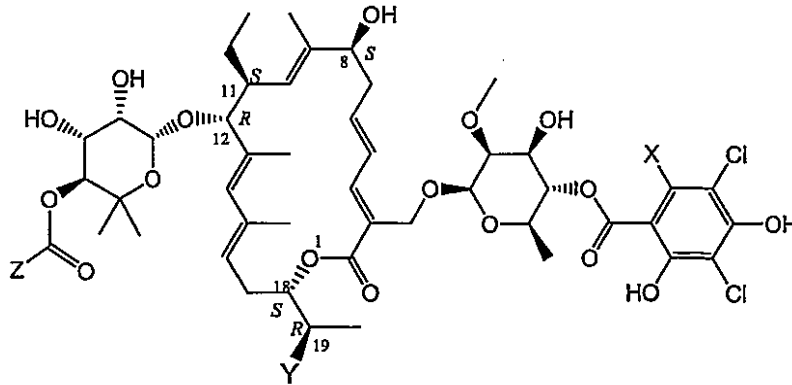
50

21977号明細書に詳細に記載されている。しかし、ヒト以外の専用に関しては、70%未満のR-チアクミンB（全抗生物質に対して、HPLCアッセイによる）を含有する粗製「OPT-80」を使用してもよい。

【0059】

本発明に従って、式VII：

【化10】



式 VII

〔式中：

Xは低級アルキルから選択され、この場合に使用する「低級アルキル」という用語は、1個又は2個の炭素原子を含む分岐又は直鎖アルキル基、例えばメチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基などを表し；及び

YはOH又はケトン(=O)から選択され；及び

ZはH又は低級アルキルから選択され、この場合に本明細書で使用する「低級アルキル」という用語は、1～5個の炭素原子を含む分岐又は直鎖アルキル基、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、t-ブチル基などを表す〕の構造を有する化合物が提供される。

【0060】

本発明の好ましい化合物は、Xがメチル又はエチルであり、Yがケトン(=O)又はOHであり、及びZがイソプロピルである式VIIの化合物である。

【0061】

本発明のさらに好ましい化合物は、Xがエチルであり、Yがケトン(=O)又はOHであり、及びZがイソプロピルである式VIIの化合物である。

【0062】

本発明の最も好ましい化合物は、Xがエチルであり、YがOHであり、及びZがイソプロピルである式VIIの化合物である。

【0063】

本発明の一つの実施形態は、チアクミンBのC-19の不斉中心が生物活性に対して大きな影響を及ぼすという発見に関する。今般、R-チアクミンB（これはC-19にR-ヒドロキシ基を有する）が、S-チアクミンB及びその他のチアクミンB関連化合物（リピアルマイシンA4及びC-19ケトン）よりも著しく高い活性を有することが見いだされた。この高い活性は、非常に低いMIC値によって示され、これらはクロストリジウム・デフィシレ(C. difficile)、黄色ブドウ球菌(S. aureus)、エンテロコッカス・フェーカリス(E. faecalis)及びエンテロコッカス・フェシウム(E. faecium)の幾つかの菌株について以下の実施例3、表3及び4で認めることができる。生物活性に対するC-19不斉中心のこの効果は、予測されない新規な発見である。

【0064】

本発明の別の実施形態において、OPT-80（これはほぼ完全にR-チアクミンBからなる）は、著しく長い抗生物質投与後効果(PAE)を有する。これは以下の実施例

4で論議され、そこではOPT-80が24時間を越えるPAEを有することが示される。このPAEは、1~5時間の通常の抗生物質のPAEよりも予想外に長い。

【0065】

本発明はまた、本発明の化合物を薬学的に許容し得る担体と組み合わせて含有してなる医薬組成物の開示に関する。

【0066】

本発明のさらに別の局面は、患者に治療有効量の本発明の化合物を単独で又は別の抗菌剤もしくは抗真菌剤と組み合わせて投与することを含む、ヒトの細菌感染症を阻止又は治療する方法を開示する。

【0067】

(製造)

18員大環状化合物及びその類似化合物は、発酵によって製造される。チアクミシン類を製造するためのダクチロスポランギウム・オーランティアカム(Dactylosporangium aurantiacum)亜種ハムデネンシス(hamdenensis) AB 718C-41 NRRL 18085の培養は、炭素源、無機塩及びその他の有機成分を1種又はそれ以上の吸収剤と共に含有する培地中で適切な通気条件下、滅菌環境中で混合しながら行う。

【0068】

活性抗菌剤を製造するための微生物は、アクチノプラナセエ(Actinoplana ceae)科、ダクチロスポランギウム(Dactylosporangium)属に属することが確認された(Journal of Antibiotics, 1987, 40:567-574及び米国特許第4,918,174号明細書)。それは、ダクチロスポランギウム・オーランティアカム(Dactylosporangium aurantiacum)亜種ハムデネンシス(hamdenensis)718C-41と命名されている。継代培養物は、ARS Patent Collection of the Northern Regional Research Center, United States Department of Agriculture, 1815 North University Street, Peoria, IL 61604, U.S.A.から得られ、そこでは受託番号NRRL 18085が割り当てられた。菌株AB 718C-41の特徴は、Journal of Antibiotics, 1987, 40:567-574及び米国特許第4,918,174号明細書に示されている。

【0069】

本発明は、微生物ダクチロスポランギウム・オーランティアカム(Dactylosporangium aurantiacum)亜種ハムデネンシス(hamdenensis)の液中好気性発酵による新規抗生物質、チアクミシンの組成物を包含する。この製造方法は、国際公開第WO2004/014295A2号明細書(これは参照することにより本明細書に組み込まれる)に包含される。

【0070】

(医薬製剤及び投与)

本発明のチアクミシン化合物を含む本発明の医薬組成物、特にOPT-80(これは、ほぼ完全にR-チアクミシンからなる)は、投与時に実質的に即時に抗生物質を放出するか、あるいは投与後の所定の時間又は期間で抗生物質を放出するように製剤され得る。

【0071】

後者の型の組成物は、一般に放出調節剤として知られており、放出調節剤としては、腸管内で長時間にわたって実質的に一定の濃度の薬物を生み出す製剤、及びModified-Release Drug Delivery Technology, 編者M.J. Rathbone, J. HodgraftおよびM.S. Roberts, Marcel Dekker, Inc. New Yorkに記載されているような時間的及び環境的基準に基づいて調節された放出特性を有する製剤が挙げられる。

10

20

30

40

50

【0072】

任意の経口的で、生物学的に許容し得る剤形又はその組み合わせを、本発明の方法で用いることができる。このような剤形の例としては、限定されることなく、チュアブル錠剤、迅速溶解錠剤、発泡錠剤、再形成性粉末、エリキシル、液剤、坐薬、クリーム、溶液、懸濁液、エマルジョン、錠剤、多層錠剤、二層錠剤、カプセル、ソフトゼラチンカプセル、ハードゼラチンカプセル、浸透圧性錠剤、浸透圧性カプセル、カプレット、ロゼンジ、チュアブルロゼンジ、ビーズ、散剤、顆粒、粒子、微粒子、分散性顆粒、インジェスティブル(ingestibles)、輸液、健康バー(health bar)、糖剤(confections)、動物飼料、シリアル(cereal)、シリアル被覆剤(cereal coatings)、食品、栄養食品、機能性食品及びこれらの組み合わせが挙げられる。前記剤形の調製は、当業者には周知である。さらに、医薬製剤は、標的部位に到達した際に抗生物質が即時放出又は制御放出するように設計し得る。即時放出組成物又は制御放出組成物の選択は、種々様々な因子、例えば処置されるグラム陽性菌の種及び抗生物質感受性並びに治療剤の静菌/殺菌特性に依存する。製剤を調製するための技術において周知の方法は、例えば、Remington: The Science and Practice of Pharmacy (第20版)、編者A. R. Gennaro, 2000, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 又はEncyclopedia of Pharmaceutical Technology, 編者J. SwarbrickおよびJ. C. Boylan, 1988-1999, Marcel Dekker, New Yorkに見出される。

【0073】

経口用途の即時放出製剤としては、活性成分(1種又は複数)を無毒性の薬学的に許容し得る賦形剤との混合物で含有する錠剤又はカプセルが挙げられる。これらの賦形剤は、例えば、不活性希釈剤又は充填剤(例えば、スクロース、ソルビトール、糖、マンニトール、微晶質セルロース、デンプン例えばジャガイモデンプン、炭酸カルシウム、塩化ナトリウム、ラクトース、リン酸カルシウム、硫酸カルシウム、又はリン酸ナトリウム); 造粒剤及び崩壊剤(例えば、セルロース誘導体、例えば微晶質セルロース、デンプン、例えばジャガイモデンプン、クロスカルメロースナトリウム、アルギン酸塩、又はアルギン酸); 結合剤(例えば、スクロース、グルコース、マンニトール、ソルビトール、アカシア、アルギン酸、アルギン酸ナトリウム、ゼラチン、デンプン、アルファー化デンプン、微晶質セルロース、ケイ酸マグネシウムアルミニウム、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、エチルセルロース、ポリビニルピロリドン、又はポリエチレングリコール); 並びに滑沢剤、流動促進剤、及び付着防止剤(例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸亜鉛、ステアリン酸、シリカ、硬化植物油、又はタルク)であってもよい。その他の薬学的に許容し得る賦形剤は、例えば、The Handbook of Pharmaceutical Excipients, 第3版, 編者Arthur H. Kibbe, American Pharmaceutical Association Washington DCに見られるような着色剤、着香剤、可塑剤、保湿剤、緩衝剤などであり得る。

【0074】

溶解又は拡散制御放出は、化合物の錠剤、カプセル、ペレット又は造粒剤の適当な被覆によるか、あるいは化合物を適当なマトリックスに組み入れることによって達成することができる。放出制御被膜としては、1種又はそれ以上の前記の被覆物質及び/又は、例えば、シェラック、ミツロウ、グリコワックス(glycowax)、カスターワックス、カルナウバロウ、ステアリルアルコール、グリセリルモノステアレート、グリセリルジステアレート、グリセロールパルミトステアレート、エチルセルロース、アクリル樹脂、d1-ポリ乳酸、酢酸酪酸セルロース、ポリ塩化ビニル、ポリ酢酸ビニル、ビニルピロリドン、ポリエチレン、ポリメタクリレート、メチルメタクリレート、2-ヒドロキシメタクリレート、メタクリレートヒドロゲル、1,3-ブチレングリコール、エチレングリコールメタクリレート、及び/又はポリエチレングリコールを挙げ得る。放出制御マトリッ

クス製剤において、マトリックス物質としてはまた、例えば、水和メチルセルロース、カルナウバロウ及びステアリルアルコール、カルボポール (carbopol) 934、シリコーン、グリセリルトリステアレート、メチルアクリレート - メチルメタクリレート、ポリ塩化ビニル、ポリエチレン、及び / 又はハロゲン化フルオロカーボンを挙げ得る。

【0075】

放出制御組成物はまた、浮遊性の錠剤又はカプセル (すなわち、経口投与の際、胃内容物の上にある一定の時間浮く錠剤又はカプセル) の形態であってもよい。前記化合物 (1種又は複数) の浮遊錠剤製剤は、抗生物質と、賦形剤及び 20 ~ 75 % (重量 / 重量) の親水コロイド、例えばヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース又はヒドロキシプロピルメチルセルロースとの混合物を造粒することによって調製することができる。次いで、得られた顆粒は、錠剤に圧縮することができる。胃液と接触すると、錠剤は、その表面の周囲に実質的に水不浸透性ゲルバリアーを形成する。このゲルバリアーは、1未満の密度を維持するのに関与し、それによって錠剤を胃液に浮遊させたままの状態にする。その他の有用な放出制御組成物は、当分野で公知である (例えば、米国特許第 4, 946, 685号及び第 6, 261, 601号明細書参照)。

10

【0076】

放出調節組成物は、圧縮 - 被覆されたコアであってその幾何学的配置が封入された抗生物質の放出プロフィールを調節する圧縮 - 被覆されたコアからなり得る。コアの幾何学的形状を変えることによって、抗生物質放出のプロフィールは、0次、1次又はこれら0次及び1次の組み合わせに従うように調節され得る。この系は、より多くの有益な薬剤 (それぞれ異なる放出プロフィールを有する) を同時に送達するように設計することもできる (例えば、米国特許第 4, 111, 202号及び第 3, 279, 995号明細書参照)。

20

【0077】

本発明のチアクミシン化合物、特にOPT-80 (これはほぼ完全にR-チアクミシンからなる) を標的とする製剤であって、腸管の特定の領域に放出する製剤も調製することができる。本発明のチアクミシン化合物、特にOPT-80は、胃の中での放出崩壊及び放出を防止するが、小腸の弱酸性又は中性pH環境下で容易に溶解する腸溶性コーティングに封入することができる。重合体マトリックス又はコーティングの時間依存侵食、pH依存侵食又は酵素侵食などの技法を利用して、抗生物質の結腸への放出を標的とする製剤も使用できる。

30

【0078】

本発明のチアクミシン化合物、特にOPT-80 (これはほぼ完全にR-チアクミシンBからなる) を含有する製剤の標的送達特性は、その他の手段で変更させ得る。例えば、抗生物質は、包接、イオン会合、水素結合、疎水性結合又は共有結合によって複合体を形成し得る。さらにまた、酵素溶解又微生物溶解に感受性のある重合体又は複合体もまた、薬物を送達させる手段として使用し得る。

【0079】

本発明のチアクミシン化合物、特にOPT-80 (これはほぼ完全にR-チアクミシンBからなる) の微小球カプセル化は、標的化抗生物質放出にとって別の有用な医薬製剤である。抗生物質含有微小球は、抗生物質送達に単独で使用することができるし、又は2段階放出製剤の一つの成分として使用することができる。本発明のチアクミシン化合物、特にOPT-80 (これはほぼ完全にR-チアクミシンBからなる) を封入する適当な段階的放出製剤は、酸安定性微小球からなり得るものであり、抗生物質を胃及び上部十二指腸に送達するために即時放出製剤と混合され、下部腸管で後に放出される。

40

【0080】

微小球は、適当な方法で、又は薬学的に許容し得る物質から調製することができる。特に有用なのは、プロテノイド微小球 (例えば、米国特許第 5, 601, 846号又は第 5, 792, 451号明細書参照) 及びPLGA含有微小球 (例えば、米国特許第 6, 235, 224号又は第 5, 672, 659号明細書参照) である。微小球の形成に一般に使

50

用されるその他の重合体としては、例えば、ポリ - - カプロラクトン、ポリ (e - カプロラクトン - コ - DL - 乳酸)、ポリ (DL - 乳酸)、ポリ (DL - 乳酸 - コ - グリコール酸) 及びポリ (s - カプロラクトン - コ - グリコール酸) が挙げられる (例えば、Pittら, J. Pharm. Sci., 68:1534, 1979 参照)。微小球は、当分野で周知の方法、例えば噴霧乾燥、コアセルベーション、及び乳化で調製することができる (例えば、Davisら、Microsphere and Drug Therapy, 1984, Elsevier; Benoitら、Biodegradable Microspheres: Advances in Production Technologies, Chapter 3, 編者 Benita, S, 1996, Dekker, New York; Microencapsulation and Related Drug Processes, 編者 Deasy, 1984, Dekker, New York; 米国特許第 6, 365, 187 号明細書参照)。

10

【0081】

水を加えることによる、本発明のチアクミシン化合物、特に OPT - 80 (これはほぼ完全に R - チアクミシン B からなる) の水溶液又は懸濁液の調製に適した粉末、分散性粉末、又は顆粒が、経口投与に都合のよい剤形である。懸濁液としての製剤は、有効成分を分散剤又は湿潤剤、懸濁剤及び 1 種又はそれ以上の防腐剤との混合物で提供する。適当な分散剤又は湿潤剤は、例えば、天然リン脂質 (例えば、レシチン又はエチレンオキッドと脂肪酸、長鎖脂肪族アルコールとの縮合生成物、あるいは脂肪酸から誘導される部分エステル) 及びヘキシトール又はヘキシトール無水物 (例えば、ポリオキシエチレンステアレート、ポリオキシエチレンソルビトールモノオレエート、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレエートなど) である。適当な懸濁剤は、例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、アルギン酸ナトリウムなどである。

20

【実施例】

【0082】

以下の実施例は、本発明の範囲を限定することを何ら意図することなく、本発明の特定の実施形態を説明する目的で提供される。

【0083】

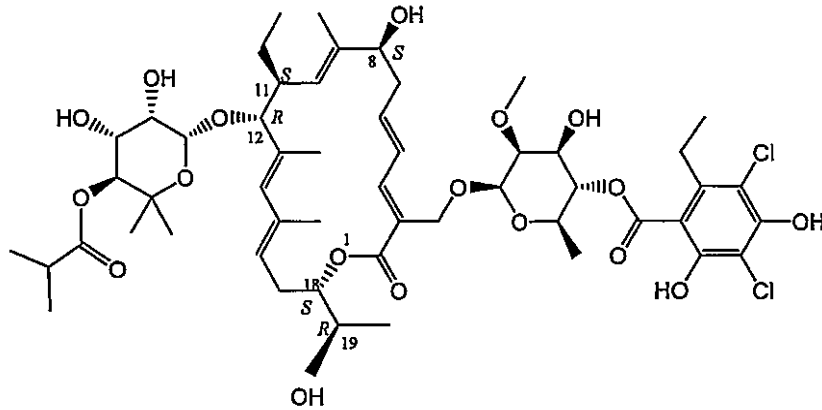
(実施例 1 : R - チアクミシン B の正確な構造)

R - チアクミシン B (OPT - 80 の主要な最も活性な成分) の正確な構造を、以下の式 I V に示す。R - チアクミシン B の X 線結晶構造を、メタノール中で成長させた無色の平行六面体形状の結晶 (0 . 08 × 0 . 14 × 0 . 22 mm) から得、図 1 に ORTEP 図として示す。この X 線構造により、以下の式 I V に示す構造が確認される。その公式な化学名は、3 - [[[6 - デオキシ - 4 - O - (3 , 5 - ジクロロ - 2 - エチル - 4 , 6 - ジヒドロキシベンゾイル) - 2 - O - メチル - - D - マノピラノシル] オキシ] - メチル] - 12 (R) - [[6 - デオキシ - 5 - C - メチル - 4 - O - (2 - メチル - 1 - オキソプロピル) - - D - リキソ - ヘキソピラノシル] オキシ] - 11 (S) - エチル - 8 (S) - ヒドロキシ - 18 (S) - (1 (R) - ヒドロキシエチル) - 9 , 13 , 15 - トリメチルオキサシクロオクタデカ - 3 , 5 , 9 , 13 , 15 - ペンタエン - 2 - オンである。

30

40

【化 1 1】



式 IV

10

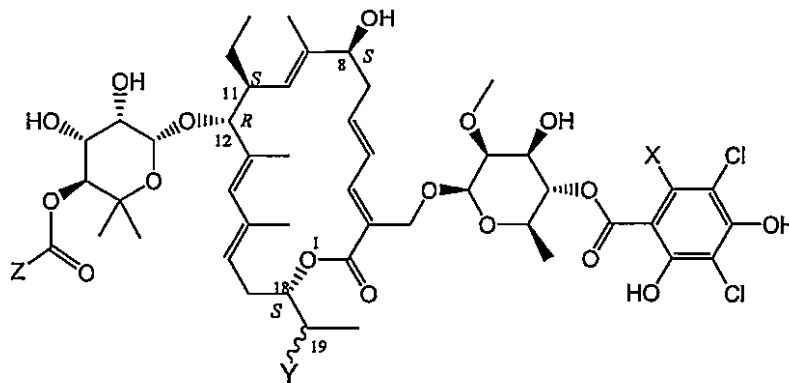
【 0 0 8 4】

(実施例 2 : OPT - 80 及び関連物質の分析データ)

OPT - 80 (これはほぼ完全に R - チアクミシン B からなり、R - チアクミシン B は OPT - 80 の最も活性な成分である)、及び 3 つの関連化合物 (S - チアクミシン B、リピアルマイシン A 4、及び C - 19 ケトン) の分析データを、以下に要約する。これらの化合物の構造を、以下の式 VII I 及び表 2 に示す。

20

【化 1 2】



式 VIII

30

【 0 0 8 5】

【表 2】

表 2: R-チアクミシン B (OPT-80 の主要な最も活性な成分) 及び関連物質の構造

| 化合物 | X | Y | Z |
|-------------|-----|--------|--------|
| R-チアクミシン B | エチル | (R)-OH | イソプロピル |
| S-チアクミシン B | エチル | (S)-OH | イソプロピル |
| リピアルマイシン A4 | メチル | (S)-OH | イソプロピル |
| C-19 ケトン | エチル | =O | イソプロピル |

40

(R - チアクミシン B の分析データ)

mp 166 - 169 (イソプロパノールから得た白色針状晶) ;

[$\alpha \text{ } _D^{20}$] - 6.9 (c 2.0、MeOH) ;MS m/z (ESI) 1079.7 (M + Na)⁺ ;

¹H NMR (400 MHz、CD₃OD) 7.21 (d, 1H), 6.59 (dd, 1H), 5.95 (ddd, 1H), 5.83 (br s, 1H), 5.57 (t, 1H), 5.13 (br d, 1H), 5.09 (t, 1H), 5.02 (d, 1H), 4.71 (m, 1H), 4.71 (br s, 1H), 4.64 (br s,

50

1 H), 4.61 (d, 1 H), 4.42 (d, 1 H), 4.23 (m, 1 H), 4.02 (五重, 1 H), 3.92 (dd, 1 H), 3.73 (m, 2 H), 3.70 (d, 1 H), 3.56 (s, 3 H), 3.52 - 3.56 (m, 2 H), 2.92 (m, 2 H), 2.64 - 2.76 (m, 3 H), 2.59 (六重, 1 H), 2.49 (ddd, 1 H), 2.42 (ddd, 1 H), 2.01 (dq, 1 H), 1.81 (s, 3 H), 1.76 (s, 3 H), 1.65 (s, 3 H), 1.35 (d, 3 H), 1.29 (m, 1 H), 1.20 (t, 3 H), 1.19 (d, 3 H), 1.17 (d, 3 H), 1.16 (d, 3 H), 1.14 (s, 3 H), 1.12 (s, 3 H), 0.87 (t, 3 H);

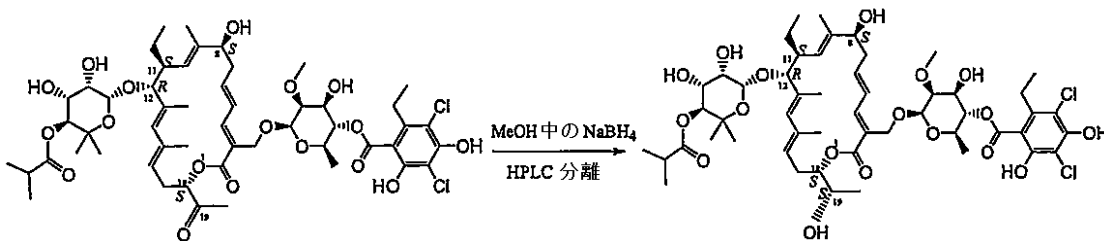
【0086】

^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD) 178.4, 169.7, 169.1, 154.6, 153.9, 146.2, 143.7, 141.9, 137.1, 137.0, 136.4, 134.6, 128.5, 126.9, 125.6, 124.6, 114.8, 112.8, 108.8, 102.3, 97.2, 94.3, 82.5, 78.6, 76.9, 75.9, 74.5, 73.5, 73.2, 72.8, 71.6, 70.5, 68.3, 63.9, 62.2, 42.5, 37.3, 35.4, 28.7, 28.3, 26.9, 26.4, 20.3, 19.6, 19.2, 18.7, 18.2, 17.6, 15.5, 14.6, 14.0, 11.4。

【0087】

(S-チアクミシンBの分析データ)

【化13】



式 II (C-19 ケトン)

式 V (S-チアクミシンB)

NaBH_4 (9当量、48 mg) を、C-19ケトン (150 mg) を3 mLのMeOHに溶解した溶液に3回に分けて加えた。1時間後に、飽和 NH_4Cl 溶液を加えた。得られた混合物を CHCl_3 で抽出し、次いで濃縮した。S-チアクミシンBをYMC-pack ODS-A 75 × 30 mm ID. カラム (H_2O : MeOH : AcOH 28 : 72 : 1) で精製し、純粋な35 mgの精製S-チアクミシンBを得た。

【0088】

MS m/z 1074.5 ($\text{M} + \text{NH}_4$)⁺;

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 7.15 (d, $J = 11.4$ Hz, 1 H), 6.58 (dd, $J = 14.1, 11.4$ Hz, 1 H), 5.82 (ddd, $J = 14.1, 10.6, 3.5$ Hz, 1 H), 5.78 (s, 1 H), 5.40 (dd, $J = 7.8, 7.8$ Hz, 1 H), 5.15 (dd, $J = 9.5, 9.5$ Hz, 1 H), 5.01 (d, $J = 9.9$ Hz, 1 H), 5.01 (d, $J = 9.9$ Hz, 1 H), 4.77 (ddd, $J = 5.8, 5.3, 5.3$ Hz, 1 H), 4.68 (d, $J = 11.6$ Hz, 1 H), 4.65 (br s, 1 H), 4.62 (br s, 1 H), 4.42 (d, $J = 11.6$ Hz, 1 H), 4.28 (br s, 1 H), 4.07 - 3.97 (m, 2 H), 3.74 - 3.58 (m, 4 H), 3.61 (s, 3 H), 3.52 (dq, $J = 9.5, 5.8$ Hz, 1 H), 3.08 (dq, $J = 12.6, 6.1$ Hz, 1 H), 3.01 (dq, $J = 12.6, 6.1$ Hz, 1 H), 2.77 - 2.65 (m, 2 H), 2.60 (7重, $J = 6.9$ Hz, 1 H), 2.55 - 2.44 (m, 3 H), 1.95 - 1.84 (m, 1 H), 1.80 (s, 3 H), 1.76 (s, 3 H), 1.66 (s, 3 H), 1.34 (d, $J = 5.8$ Hz, 3 H), 1.29 - 1.24 (m, 1 H), 1

. 27 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.21 (t, J = 6.1 Hz, 3H), 1.19 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 1.18 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 1.15 (s, 3H), 1.10 (s, 3H), 0.84 (t, J = 7.2 Hz, 3H);

【0089】

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) 177.4, 170.1, 168.8, 157.6, 152.8, 144.4, 143.1, 141.1, 136.7, 136.2, 134.9, 133.8, 128.7, 125.7, 125.2, 123.0, 113.9, 107.5, 107.2, 101.7, 94.9, 92.6, 80.8, 79.2, 76.6, 74.8, 73.5, 72.7, 71.9, 71.7, 70.2, 70.1, 69.5, 63.5, 62.3, 41.5, 36.6, 34.3, 29.5, 28.2, 26.2, 26.0, 19.4, 19.3, 18.9, 18.5, 17.8, 17.3, 15.3, 14.1, 13.7, 11.1;

10

【0090】

(リピアルマイシン A4の分析データ:)

MS m/z 1060.5 (M + NH₄)⁺;

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.12 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 6.59 (dd, J = 14.1, 11.6 Hz, 1H), 5.85 (br s, 1H), 5.83 (ddd, J = 14.1, 10.6, 4.8 Hz, 1H), 5.47 (dd, J = 8.3, 8.3 Hz, 1H), 5.12 (dd, J = 9.6, 9.6 Hz, 1H), 5.00 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 4.98 (br d, J = 10.6 Hz, 1H), 4.75 - 4.69 (m, 1H), 4.68 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 4.66 (br s, 1H), 4.62 (br s, 1H), 4.40 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 4.26 (br s, 1H), 4.07 - 4.00 (m, 1H), 4.02 (br d, J = 3.3 Hz, 1H), 3.75 - 3.61 (m, 4H), 3.62 (s, 3H), 3.55 (dq, J = 9.6, 6.1 Hz, 1H), 2.82 - 2.45 (m, 6H), 2.60 (s, 3H), 2.07 - 1.97 (m, 1H), 1.92 (s, 3H), 1.81 (s, 3H), 1.67 (s, 3H), 1.32 (d, J = 6.1 Hz, 3H), 1.30 - 1.22 (m, 1H), 1.21 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.19 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 1.18 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 1.15 (s, 3H), 1.10 (s, 3H), 0.83 (t, J = 7.2 Hz, 3H);

20

30

【0091】

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) 177.4, 170.5, 168.9, 157.8, 153.0, 144.3, 140.9, 137.7, 137.0, 136.3, 134.6, 134.4, 129.1, 127.9, 125.3, 123.2, 114.5, 107.4, 107.0, 101.8, 94.7, 92.5, 80.3, 79.6, 76.7, 74.9, 73.5, 72.7, 71.9, 71.6, 70.2, 70.1, 69.1, 63.6, 62.3, 41.9, 36.9, 34.4, 28.8, 28.2, 25.9, 20.0, 19.3, 19.0, 18.6, 18.5, 17.8, 17.2, 15.5, 13.8, 11.2;

40

【0092】

(C-19ケトンの分析データ)

MS m/z 1072.5 (M + NH₄)⁺;

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.27 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 6.61 (dd, J = 14.7, 11.4 Hz, 1H), 5.91 (ddd, J = 14.7, 9.1, 5.8 Hz, 1H), 5.83 (s, 1H), 5.31 (dd, J = 7.9, 7.9 Hz, 1H), 5.14 (dd, J = 9.7, 9.7 Hz, 1H), 5.06 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 5.00 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 4.98 (dd, J = 7.1, 4.8 Hz, 1H), 4.67 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 4.66 (br s, 1H), 4.61 (br s, 1H), 4.42 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 4.30 (br s, 1H), 4.02 (br d, J = 3.3 Hz,

50

1 H), 3.63 - 3.60 (m, 4H), 3.62 (s, 3H), 3.51 (dq, J = 9.7, 6.1 Hz, 1H), 3.09 (dq, J = 14.4, 7.3 Hz, 1H), 3.03 (dq, J = 14.4, 7.3 Hz, 1H), 2.76 - 2.50 (m, 6H), 2.21 (s, 3H), 1.93 - 1.87 (m, 1H), 1.87 (s, 3H), 1.75 (s, 3H), 1.63 (s, 3H), 1.32 (d, J = 6.1 Hz, 3H), 1.27 - 1.22 (m, 1H), 1.21 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.19 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 1.18 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 1.14 (s, 3H), 1.10 (s, 3H), 0.84 (t, J = 7.3 Hz, 3H);

【0093】

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) 205.5, 177.4, 170.1, 166.9, 157.6, 152.8, 145.7, 143.1, 142.0, 137.1, 136.8, 135.5, 133.7, 128.3, 124.8, 124.0, 122.8, 113.9, 107.3, 107.2, 101.3, 94.8, 92.4, 80.4, 77.7, 76.6, 74.7, 73.5, 72.6, 71.8, 71.7, 70.2, 70.0, 63.0, 62.3, 41.5, 36.5, 34.3, 29.6, 28.1, 26.2, 26.1, 26.0, 19.2, 18.9, 18.5, 17.8, 17.3, 15.2, 14.0, 13.3, 11.0。

10

【0094】

(実施例3: 生物活性)

(数種のクロストリジウム・デフィシレ(C. difficile)株について測定したMIC値)

20

OPT-80 (これはほぼ完全にR-チアクミシンBからなる)及びその関連化合物をクロストリジウム・デフィシレ(C. difficile)に対して試験した。得られたMIC値を以下の表3に報告する。本発明者らが認めることができるように、OPT-80は、S-チアクミシンB及びリピアルマイシンA4と比較すると特に活性であった。

【表3】

表3: C. difficile株に対するMIC(μg/ml)

| C. difficile 株 | OPT-80 (ほぼ完全にR-チアクミシンBからなる) | S-チアクミシンB | リピアルマイシンA4 | C-19 ケトン |
|----------------|-----------------------------|-----------|------------|----------|
| ATCC 9689 | 0.03 | 0.125 | 0.06 | 0.06 |
| ATCC 43255 | 0.125 | 1 | 0.5 | 0.5 |
| ATCC 17857 | 0.03 | 0.25 | 0.06 | nd |
| LC #1 (臨床分離株) | 0.125 | 1 | 0.5 | 0.5 |

30

【0095】

(種々の微生物について測定したMIC値)

OPT-80 (これはほぼ完全にR-チアクミシンBからなる)及びその関連化合物を、その他の数種の病原菌に対して試験した。得られたMIC値を以下の表4に報告する。本発明者らが認めることができるように、OPT-80は、S-チアクミシンB及びリピアルマイシンA4と比較すると特に活性であった。

40

【表4】

表4:その他の微生物に対するMIC($\mu\text{g}/\text{ml}$)

| 菌株番号 | 生物 | OPT-80 (これはほぼ完全にR- チアクミシンBからなる) | S-チアクミシンB | リピアルマイシン A4 |
|------|------------------------------------|---------------------------------------|-----------|----------------|
| 1 | <i>S. aureus</i> (ATCC 29213) | 4 | 64 | 8 |
| 2 | <i>S. aureus</i> , (MRSA) | 4 | 64 | 16 |
| 3 | <i>S. aureus</i> , (MRSA) | 4 | 64 | 8 |
| 4 | <i>E. faecalis</i> (ATCC 29212) | 2 | 8 | 2 |
| 5 | <i>E. faecalis</i> バンコマイシン耐性 | 4 | 32 | 16 |
| 6 | <i>E. faecalis</i> バンコマイシン耐性 | 1 | 16 | 4 |
| 7 | <i>E. faecium</i> バンコマイシン耐性 | 1 | 8 | 4 |
| 8 | <i>E. faecium</i> バンコマイシン耐性 | 1 | 32 | 32 |

10

【0096】

20

(実施例4:クロストリジウム・デフィシレ(*C. difficile*)におけるOPT-80の抗生物質投与後効果)

OPT-80(これはほぼ完全にR-チアクミシンBからなる)の抗生物質投与後効果(PAE)を、クロストリジウム・デフィシレ(*C. difficile*)ATCC 43255及び臨床分離株LC3の2つの菌株に対して測定した。バンコマイシン及びリファンピンをLC3に対してさらに試験した。

【0097】

30

4×MICでのPAEは、両方の菌株について、極めて長い:すなわち24時間よりも大きいことが観察された。この効果が長期間であるために、正確なPAEは算出されなかった。一方、バンコマイシンは、菌株LC3に対して4×MICで使用した場合には1時間未満のより標準的なPAEを有していた。

【0098】

(実施例5:OPT-80のインビトロ活性)

OPT-80(これはほぼ完全にR-チアクミシンBからなる)、メトロニダゾール及びバンコマイシンのインビトロ(*in vitro*)効果を、寒天希釈によるクロストリジウム・デフィシレ(*C. difficile*)の110種の遺伝的に異なる分離株に対して評価した。得られたMICデータを表5及び6に示す。

【表5】

表5:110種の*C. difficile*臨床分離株に対するOPT-80、バンコマイシン及びメトロニダゾールについての幾何平均、MIC範囲、MIC50値、及びMIC90値($\mu\text{g}/\text{mL}$)

40

| | 範囲 | 幾何平均 | MIC ₅₀ | MIC ₉₀ |
|----------|--------------|------|-------------------|-------------------|
| OPT-80 | 0.015 - 0.25 | 0.08 | 0.125 | 0.125 |
| メトロニダゾール | 0.025 - 0.5 | 0.15 | 0.125 | 0.25 |
| バンコマイシン | 0.06 - 4 | 0.8 | 1 | 1 |

【表 6 - 1】

表6:C. difficileの110種の臨床分離株に対するOPT-80、バンコマイシン(VAN)及びメトロニダゾール(MTZ)についての生MICデータ($\mu\text{g}/\text{mL}$)

| ORG ID | OPT-80 | MTZ | VAN | ORG ID | OPT-80 | MTZ | VAN |
|----------|--------|-------|-----|----------|--------|-------|------|
| A1 1535 | 0.125 | 0.25 | 1 | CO1 4652 | 0.25 | 0.125 | 1 |
| B1 832 | 0.06 | 0.125 | 1 | CP1 5491 | 0.125 | 0.25 | 1 |
| D1 1360 | 0.03 | 0.25 | 1 | 61 5930 | 0.03 | 0.25 | 1 |
| E1 816 | 0.06 | 0.125 | 1 | 63 6029 | 0.25 | 0.25 | 0.06 |
| F1 1015 | 0.125 | 0.125 | 1 | 64 5940 | 0.125 | 0.25 | 1 |
| G1 1077 | 0.125 | 0.125 | 1 | 65 5967 | 0.06 | 0.25 | 0.5 |
| I1 1389 | 0.125 | 0.125 | 1 | 66 6366 | 0.015 | 0.125 | 0.5 |
| J1 5971 | 0.06 | 0.25 | 1 | 67 6367 | 0.125 | 0.25 | 1 |
| J7 4224 | 0.03 | 0.125 | 1 | 68 6368 | 0.03 | 0.125 | 0.06 |
| J9 4478 | 0.06 | 0.125 | 1 | 69 6370 | 0.25 | 0.25 | 0.5 |
| K1 4305 | 0.125 | 0.25 | 0.5 | 70 6376 | 0.125 | 0.25 | 2 |
| K14 5780 | 0.125 | 0.125 | 1 | 71 6379 | 0.125 | 0.25 | 1 |
| L1 1423 | 0.125 | 0.125 | 0.5 | 72 6380 | 0.125 | 0.25 | 2 |
| N1 471 | 0.125 | 0.125 | 0.5 | 73 6382 | 0.25 | 0.25 | 1 |
| O1 1861 | 0.06 | 0.125 | 1 | 75 6388 | 0.125 | 0.125 | 0.5 |

【表 6 - 2】

| ORG ID | OPT-80 | MTZ | VAN | ORG ID | OPT-80 | MTZ | VAN |
|----------|--------|-------|-----|----------|--------|-------|-----|
| R1 397 | 0.125 | 0.125 | 1 | 76 6389 | 0.125 | 0.25 | 0.5 |
| R6 6015 | 0.015 | 0.25 | 2 | 77 6390 | 0.06 | 0.125 | 1 |
| V1 1521 | 0.125 | 0.125 | 0.5 | 78 6392 | 0.015 | 0.03 | 0.5 |
| W1 3931 | 0.125 | 0.5 | 1 | 80 6327 | 0.125 | 0.125 | 0.5 |
| X1 1890 | 0.125 | 0.125 | 1 | 81 6328 | 0.125 | 0.125 | 0.5 |
| Y1 5639 | 0.06 | 0.125 | 0.5 | 82 6329 | 0.06 | 0.03 | 0.5 |
| Y2 1459 | 0.06 | 0.125 | 1 | 83 6330 | 0.06 | 0.125 | 0.5 |
| Z1 3036 | 0.03 | 0.125 | 1 | 84 6331 | 0.125 | 0.25 | 0.5 |
| AA2 4380 | 0.015 | 0.125 | 1 | 85 6332 | 0.06 | 0.125 | 1 |
| AB2 1725 | 0.06 | 0.125 | 1 | 86 6333 | 0.03 | 0.125 | 0.5 |
| AC1 1546 | 0.06 | 0.125 | 1 | 87 6334 | 0.125 | 0.125 | 0.5 |
| AF1 1808 | 0.125 | 0.125 | 0.5 | 88 6335 | 0.125 | 0.25 | 0.5 |
| AG1 3044 | 0.125 | 0.125 | 1 | 89 6336 | 0.25 | 0.5 | 1 |
| AH1 3430 | 0.125 | 0.25 | 0.5 | 90 6338 | 0.125 | 0.125 | 1 |
| AJ1 1557 | 0.06 | 0.125 | 1 | 91 6339 | 0.125 | 0.125 | 1 |
| AL1 1753 | 0.06 | 0.125 | 0.5 | 93 6341 | 0.125 | 0.125 | 1 |
| AN1 464 | 0.125 | 0.125 | 0.5 | 94 6343 | 0.015 | 0.06 | 0.5 |
| AO1 287 | 0.125 | 0.125 | 1 | 95 6347 | 0.125 | 0.125 | 1 |
| AS1 4099 | 0.125 | 0.125 | 1 | 96 6348 | 0.06 | 0.125 | 0.5 |
| AT1 1216 | 0.125 | 0.125 | 1 | 97 6349 | 0.25 | 0.125 | 1 |
| AV1 941 | 0.25 | 0.125 | 0.5 | 98 6350 | 0.125 | 0.5 | 1 |
| CJ1 893 | 0.125 | 0.025 | 1 | 101 6354 | 0.015 | 0.06 | 1 |
| AW1 4501 | 0.125 | 0.125 | 1 | 102 6355 | 0.016 | 0.125 | 1 |
| BE1 4307 | 0.125 | 0.25 | 1 | 103 6068 | 0.06 | 0.125 | 1 |
| BH1 4506 | 0.06 | 0.06 | 0.5 | 104 6060 | 0.03 | 0.25 | 1 |
| BI1 1675 | 0.125 | 0.125 | 1 | 105 6071 | 0.03 | 0.125 | 0.5 |
| BK1 4291 | 0.125 | 0.125 | 0.5 | 106 6078 | 0.03 | 0.25 | 0.5 |
| BL1 716 | 0.125 | 0.125 | 1 | 107 6079 | 0.06 | 0.125 | 0.5 |
| BM1 1453 | 0.06 | 0.125 | 1 | 109 6274 | 0.015 | 0.125 | 1 |
| BN1 1322 | 0.125 | 0.25 | 1 | 111 6279 | 0.03 | 0.125 | 1 |
| BR1 1321 | 0.06 | 0.125 | 1 | 112 6280 | 0.06 | 0.125 | 0.5 |
| BT1 706 | 0.06 | 0.125 | 1 | 113 6304 | 0.06 | 0.125 | 1 |
| BV1 1183 | 0.125 | 0.25 | 1 | 114 386 | 0.06 | 0.125 | 4 |
| BW1 3130 | 0.125 | 0.125 | 1 | 115 5985 | 0.015 | 0.25 | 2 |
| BX1 4271 | 0.125 | 0.25 | 1 | 116 5702 | 0.06 | 0.125 | 1 |
| CN1 667 | 0.25 | 0.25 | 1 | 117 6026 | 0.06 | 0.125 | 2 |
| CB1 1584 | 0.25 | 0.125 | 1 | 120 6057 | 0.03 | 0.25 | 1 |
| CF1 5922 | 0.125 | 0.125 | 1 | 121 6072 | 0.06 | 0.25 | 0.5 |
| CG1 1566 | 0.125 | 0.125 | 1 | 122 6111 | 0.25 | 0.25 | 0.5 |
| CL1 3851 | 0.25 | 0.125 | 1 | 100 6353 | 0.125 | 0.25 | 1 |

10

20

30

40

【 0 0 9 9 】

(実施例 6 : 選択した嫌気性種に対して比較した OPT - 80 の活性)

OPT - 80 のインピトロ活性を、350 種の嫌気性菌に対して調べた。実験手順は、Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2004, 48: 4430 - 4434 (これは、その全体を参照することにより本明細書に組み込まれる) に概説されている。

【 0 1 0 0 】

全ての生物、例えば 21 種類のクロストリジウム・デフィシレ (*C. difficile*) 株は、別々の分離株であり、クローン的に関連がない。NCCLS によって推奨され

50

る全ての品質管理グラム陰性菌株及びグラム陽性菌株が各実験に含まれる：どの場合においても、結果（得られる場合）は範囲内にあった。

【0101】

MIC試験の結果を表7に示す。

【表7】

表7 OPT-80のMIC ($\mu\text{g}/\text{mL}$)

| 生物 | MIC 範囲 | MIC ₅₀ | MIC ₉₀ |
|---|---------------|-------------------|-------------------|
| <i>Bacteroides fragilis</i> (19) | 64 ->128 | >128 | >128 |
| 非 <i>fragilis</i> <i>B. fragilis</i> 群の種 (38) | 64 ->128 | >128 | >128 |
| <i>Prevotella/Porphyromonas</i> 種 (42) | 16 ->128 | >128 | >128 |
| <i>Fusobacterium nucleatum</i> (14) | 64 ->128 | >128 | >128 |
| <i>Fusobacterium mortiferum</i> (10) | 64 ->128 | >128 | >128 |
| <i>Fusobacterium</i> 種、種々雑多 (14) | 16 ->128 | >128 | >128 |
| <i>Peptostreptococcus tetradius</i> (16) | 0.25 - 2.0 | 1.0 | 1.0 |
| <i>Peptostreptococcus asaccharolyticus</i> (15) | 0.25 - 1.0 | 0.5 | 1.0 |
| <i>Peptostreptococcus anaerobius</i> (15) | <0.016 - 0.03 | <0.016 | <0.016 |
| <i>Finegoldia magna</i> (15) | 0.25 - 2.0 | 1.0 | 1.0 |
| <i>Micromonas micros</i> (14) | <0.016 - 0.06 | 0.03 | 0.06 |
| <i>Peptostreptococcus prevotii</i> (3) | 0.25 - 1.0 | NA | NA |
| <i>Propionibacterium acnes</i> (20) | 0.5 - 1.0 | 4.0 | 4.0 |
| <i>Eggerthella lenta</i> (10) | <0.016 - 0.06 | <0.016 | <0.03 |
| 種々のグラム陽性非孢子形成桿菌 (20) | <0.016 - 16 | <0.125 | 16 |
| <i>Clostridium perfringens</i> (35) | <0.016 - 0.06 | <0.016 | 0.03 |
| <i>Clostridium difficile</i> (21) | <0.016 - 0.25 | <0.016 | 0.125 |
| <i>Clostridium tertium</i> (10) | <0.016 - 0.06 | <0.016 | 0.03 |
| <i>Clostridium</i> 種 (19) | <0.016 - 0.06 | <0.016 | 0.03 |
| <i>Clostridium</i> 種(全部)(85) | <0.016 - 0.06 | <0.016 | 0.06 |

10

20

【0102】

（実施例7：腸内細菌に対するOPT-80のインビトロ活性）

30

腸内細菌に対するOPT-80のインビトロ活性を評価した。実験手順は、Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2004, 48: 4898 - 4902（これは、その全体を参照することにより本明細書に組み込まれる）に概説されている。

【0103】

抗菌濃度範囲は、試験培地中の薬剤の溶解度の限界値に制約され、腸内で達成されるであろう濃度を含むか又はそれを越えるように選択した（この情報が利用できる程度まで）。試験中に使用したOPT-80の濃度の範囲は、 $0.03 \mu\text{g}/\text{mL} \sim 1024 \mu\text{g}/\text{mL}$ であった。

【0104】

40

分析のために、試験した細菌は、少なくとも10種の分離株を用いて、属、種又はその他の群に大まかに分類した。10種よりも少ない菌株について試験した生物を除き、分離株の50%及び90%が阻止される範囲及びMICを測定した。その範囲のみを報告する（表8）。

【0105】

OPT-80は、大部分の嫌気性グラム陽性非孢子形成桿菌及び嫌気性グラム陽性菌に対して良好な活性を有していた。OPT-80はまた、腸球菌及びブドウ球菌に対しても良好な活性を示した。

【表 8 - 1】

表8 453の細菌分離株に対するOPT-80のインビトロ活性

| 生物 | MIC 範囲 | MIC ₅₀ | MIC ₉₀ |
|--|-------------|-------------------|-------------------|
| <i>Bacteroides fragilis</i> 群の種 (50) | 256 ->1024 | 256 | >1024 |
| ベイヨネラ(<i>Veillonella</i>)種 (10) | 16 -128 | 32 | 128 |
| その他の嫌気性グラム陰性桿菌 (51) | 0.06 - 1024 | 1024 | >1024 |
| 全ての嫌気性グラム陰性種 (111) | 0.06 ->1024 | 256 | >1024 |
| <i>Clostridium bifermentans</i> (9) | 0.06 | NA | NA |
| <i>Clostridium bolteae</i> (7) | 1 - 64 | NA | NA |
| <i>Clostridium clostridioforme</i> (4) | 4 - 128 | NA | NA |
| <i>Clostridium difficile</i> (23) | 0.06 - 2 | 0.12 | 0.25 |
| <i>Clostridium glycolicum</i> (9) | 0.06 - 1 | NA | NA |
| <i>Clostridium innocuum</i> (9) | 32 - 128 | NA | NA |
| <i>Clostridium paraputrificum</i> (8) | 0.06 - 8 | NA | NA |
| <i>Clostridium perfringens</i> (14) | 0.06 | 0.062 | 0.062 |
| <i>Clostridium ramosum</i> (10) | 256 - 512 | 512 | 512 |
| <i>Clostridium sordellii</i> (5) | 0.06 | NA | NA |
| その他のクロストリジウム種 (9) | 0.06 ->1024 | NA | NA |

10

20

【表 8 - 2】

| | | | |
|--|-------------|-------|------|
| 全ての <i>Clostridium</i> 種 (107) | 0.06 ->1024 | 0.062 | 128 |
| 嫌気性非孢子形成グラム陽性桿菌 (63) | 0.06 ->1024 | 1 | 32 |
| 嫌気性グラム陽性球菌 (49) | 0.06 ->1024 | 0.5 | 2 |
| 全ての嫌気性グラム陽性種 (219) | 0.06 ->1024 | 0.12 | 64 |
| <i>Streptococcus</i> 科 <i>S. milleri</i> 群 (14) | 16 - 64 | 32 | 32 |
| 他の <i>Streptococcus</i> 種 (9) | 16 - 128 | NA | NA |
| <i>Enterococcus</i> 種 (21) | 2.0 - 16 | 8 | 8 |
| <i>Staphylococcus aureus</i> 及び <i>Staphylococcus epidermidis</i> (19) | 0.25 - 2 | 0.5 | 2 |
| 全ての菌株についての合計 (453) | 0.06 ->1024 | 8 | 1024 |

30

40

【 0 1 0 6 】

(他の実施形態)

上記で論じた全ての参考文献は、全ての目的に対して、その全部を参照することにより本明細書に組み込まれる。本発明をその好ましい実施形態に関連して、具体的に示し、説明したが、その形態及び詳細の種々の変化が、添付した特許請求の範囲によって定義される本発明の精神及び範囲から逸脱することなく、本明細書においてなし得ることは当業者には理解されるであろう。

【図面の簡単な説明】

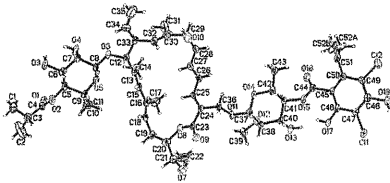
50

【 0 1 0 7 】

【 図 1 】 図 1 は R - チアクミシン B の Oak Ridge Thermal Ellipsoid Plot Program (ORTEP) 化学構造を表す。

【 図 1 】

Figure 1



【 国際調査報告 】

| INTERNATIONAL SEARCH REPORT | | International application No. PCT/US05/02887 |
|---|---|--|
| A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(7) : A01N 43/04; A61K 31/70 US CL : 514/27, 28, 32 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) U.S. : 514/27, 28, 32 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) WEST, CAPLUS, MEDLINE, BIOSIS | | |
| C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT | | |
| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
| A | US 5,767,096 (HOCHLÓWSKI et al.) 16 June 1998 (16.06.1998). | 1-36 |
| A | US 5,583,115 (McALPINE et al.) 10 December 1996 (10.12.1996). | 1-36 |
| <input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex. | | |
| * Special categories of cited documents: | | |
| "A" | document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance | "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 |
| "E" | earlier application or patent published on or after the international filing date | "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 |
| "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) | "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 |
| "O" | document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means | "&" document member of the same patent family |
| "P" | document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed | |
| Date of the actual completion of the international search 23 June 2005 (23.06.2005) | | Date of mailing of the international search report 07 JUL 2005 |
| 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. (703) 305-3230 | | Authorized officer <i>Patrick T. Lewis</i> Patrick T. Lewis Telephone No. 571-272-1600 |

フロントページの続き

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

(72)発明者 シュー, ヨウエ - コング

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 92009, カールズバッド, ピア テカ 7869

(72)発明者 ウォン, チャン - コウ

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 92130, サン ディエゴ, オーシャン リッジ ウエイ
11402

(72)発明者 チウ, ユ - ハング

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 92014, デル マー, レキユード ドライブ 1399
3

(72)発明者 ロメロ, アレックス

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 92104, サン ディエゴ, ハワード アベニュー 22
19

(72)発明者 ババクハニー, フラハ

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 92131, サン ディエゴ, エルダーウッド ロード 1
0955

(72)発明者 シアーズ, パメラ

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 92131, サン ディエゴ, ナンバーシー, スプルー
ラン ドライブ 11883

(72)発明者 オクム, フランクリン

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 94619, オークランド, ピクター アベニュー 364
9

Fターム(参考) 4C057 BB02 BB05 KK24

4C084 AA22 MA02 NA14 ZB35 ZC75

4C086 AA01 AA02 EA15 MA01 MA02 MA03 MA04 NA14 ZB35 ZC75