

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第5852007号
(P5852007)

(45) 発行日 平成28年2月3日(2016.2.3)

(24) 登録日 平成27年12月11日(2015.12.11)

(51) Int. Cl.		F I	
A 6 1 K	8/35	(2006.01)	A 6 1 K 8/35
A 6 1 Q	11/00	(2006.01)	A 6 1 Q 11/00
A 6 1 K	8/49	(2006.01)	A 6 1 K 8/49
A 6 1 K	8/42	(2006.01)	A 6 1 K 8/42
A 6 1 K	8/60	(2006.01)	A 6 1 K 8/60

請求項の数 15 (全 34 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2012-544461 (P2012-544461)
(86) (22) 出願日	平成21年12月18日(2009.12.18)
(65) 公表番号	特表2013-514351 (P2013-514351A)
(43) 公表日	平成25年4月25日(2013.4.25)
(86) 国際出願番号	PCT/US2009/068688
(87) 国際公開番号	W02011/075136
(87) 国際公開日	平成23年6月23日(2011.6.23)
審査請求日	平成24年7月20日(2012.7.20)

(73) 特許権者	590002611
	コルゲート・パーモリブ・カンパニー
	COLGATE-PALMOLIVE C
	OMPANY
	アメリカ合衆国ニューヨーク州10022
	, ニューヨーク, パーク・アベニュー 3
	00
(74) 代理人	100140109
	弁理士 小野 新次郎
(74) 代理人	100075270
	弁理士 小林 泰
(74) 代理人	100096013
	弁理士 富田 博行
(74) 代理人	100092967
	弁理士 星野 修

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 抗微生物剤の増進剤としてのカルコン類

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

キャリアー、抗微生物剤ならびに3-(4'-ヒドロキシ-3'-メトキシ-フェニル)-1-(2'-ヒドロキシ-5'-メトキシ-フェニル)-プロパ-2-エン-1-オン、3-(4'-ヒドロキシ-3'-メトキシ-フェニル)-1-フェニル-プロパ-2-エン-1-オン、3-(2",3"-ジメトキシ-フェニル)-1-フラン-2-イル-プロパ-2-エン-1-オン、3-(2",5"-ジメトキシ-フェニル)-1-(1H-ピロール-2-イル)-プロパ-2-エン-1-オンおよびそれらの混合物からなるグループから選択される1種類のカルコン化合物を含む組成物であって、抗微生物剤がシプロフロキサシン、テトラサイクリン、エリスロマイシン、5,5'-ジブチルピフェニル-2,2'-ジオール、クエン酸亜鉛、トリクロサン、およびCPC(塩化セチルピリジニウム)、マグノロール、ホノキオールおよびプロピルホノキオールからなる群から選ばれる、前記組成物。

【請求項 2】

口腔ケア組成物である、請求項1に記載の組成物。

【請求項 3】

その抗微生物剤がトリクロサンである、請求項1に記載の組成物。

【請求項 4】

その抗微生物剤がマグノロールである、請求項1に記載の組成物。

【請求項 5】

その抗微生物剤がホノキオールである、請求項1に記載の組成物。

【請求項 6】

10

20

その抗微生物剤が塩化セチルピリジニウムである、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 7】

そのカルコン化合物が3-(4'-ヒドロキシ-3'-メトキシ-フェニル)-1-フェニル-プロパ-2-エン-1-オンである、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 8】

その組成物が、練り歯磨き、歯磨き粉、ゲル、リンス、ロゼンジ、チューインガム、薄膜、およびそれらの混合物からなるグループから選択される歯磨剤の形である、請求項 2 に記載の組成物。

【請求項 9】

それを必要とする哺乳類に局所的に投与する、微生物感染症を処置するための請求項 1 に記載の組成物。

10

【請求項 10】

その微生物感染症が細菌により引き起こされる、請求項 9 に記載の組成物。

【請求項 11】

その組成物が口腔に投与される、請求項 9 に記載の組成物。

【請求項 12】

その組成物が、練り歯磨き、歯磨き粉、ゲル、リンス、ロゼンジ、チューインガム、薄膜、およびそれらの混合物からなるグループから選択される歯磨剤の形である、請求項 9 に記載の組成物。

【請求項 13】

20

その微生物の総数が低減される、請求項 9 に記載の組成物。

【請求項 14】

抗微生物剤がクエン酸亜鉛である請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 15】

そのカルコン化合物が3-(4'-ヒドロキシ-3'-メトキシ-フェニル)-1-フェニル-プロパ-2-エン-1-オンである請求項 14 に記載の組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

30

[0001] 本発明は、抗微生物剤の分野に、および抗微生物剤の有効性を増進することができる化合物に関する。そのような増進剤は、例えば病原性微生物の存在により引き起こされる口の病気（例えば、歯肉炎、プラーク等）を処置するための抗微生物剤の有効性を向上させることを含め、様々な分野において抗微生物剤の有効性を向上させるために用いることができる。本発明は、そのような化合物の調製のためのプロセス、そのような化合物が含まれる組成物、ならびに病原性微生物により引き起こされる微生物感染症および他の障害の処置のための方法におけるその化合物および組成物の使用も提供する。

【背景技術】

【0002】

[0002] 病原性微生物は様々なヒトの病気の原因となっており、それには細菌、ウイルスおよび菌類が含まれる。そのような病原性微生物の存在は、敗血症、上および下気道、CNS、髄膜炎、腹膜を含む腹腔内組織、尿生殖路、皮膚、ならびに軟組織の重篤な感染症、ならびに皮膚糸状菌により引き起こされる感染症を含む全身性真菌症、カンジダ症のような様々な他の感染症につながる。この100年間の間に、そのような微生物の大きなファミリーにより引き起こされる疾患と戦うために、短期および長期治療として利用可能になった多様な化学的および生物学的性質を有する数えきれないほどの療法剤に関して著しい進歩がなされてきた。そのような抗微生物物質には、アミノグリコシド類、ペニシリン類、セファロスポリン類、マクロライド類、グリコペプチド類、フルオロキノロン類、テトラサイクリン類、第1および第2選択抗TB薬、抗らい薬、抗ウイルス薬、ポリエン、トリアゾールおよびイミダゾール系抗真菌薬、ピリミジン誘導体およびトリメトプリム

40

50

およびスルファメトキサゾール (sulphamethoxazole) のような組み合わせが含まれる。

【0003】

[0003] 病院環境での抗生物質の絶え間ない使用は、多くの抗生物質に耐性である細菌集団を選択してきた。これらの集団には、強い病原性があるわけではないかもしれないが多くの抗生物質に本質的に耐性である日和見性病原体が含まれる。そのような細菌はしばしば、衰弱した、または免疫無防備状態の患者に感染する。新しく出現する耐性集団には、以前は抗生物質に感受性があった周知の病原体である細菌種の株も含まれる。その新しく獲得された耐性は、一般にDNAの変異に、または別の生物から移った耐性プラスミド (Rプラスミド) もしくは耐性を与えるトランスポゾンによるものである。天然に耐性の日和見性病原体または抗生物質耐性病原性細菌のどちらかのタイプの細菌集団による感染症は、現在の抗生物質では処置するのが難しい。耐性の機構を乗り越えることができる新しい抗生物質分子が必要である。

10

【0004】

[0004] 年月が経つ内に、細菌は抗生物質の作用を克服するためにいくつかの異なる機構を発達させてきた。これらの耐性の機構は、抗生物質のある分子またはあるファミリーに特異的である可能性があり、または非特異的であり関係の無い抗生物質の耐性に関わっている可能性がある。特異的な機構には、その薬物の分解、酵素的修飾によるその薬物の不活性化、およびその薬物の標的の変更が含まれる (B. G. Spratt, Science 264:388 (1994))。しかし、その抗生物質のその細胞中への輸送を減少させることにより、またはその薬物のその細胞から外部の媒体への流出を増大させることにより、その抗生物質のその標的への接近が妨げられる、または低減される、薬物耐性のより一般的な機構が存在する。両方の機構が、標的部位における薬物の濃度を低下させ、そうでなければその細菌細胞を阻害する、または殺すであろう1種類以上の抗生物質の存在下での細菌の生存を可能にすることができる。一部の細菌は、細胞壁 (膜を含む) の低い透過性を抗生物質の能動的な流出と組み合わせて、両方の機構を利用する (H. Nikaido, Science 264:382-388 (1994))。

20

【0005】

[0005] ポーリン類の数を低減させることまたは特定のポーリン種の数低減させることのどちらかにより外膜の透過性を減少させることは、抗生物質が細胞中に入る速度の減少のため、ある株の広い範囲の抗生物質への感受性を減少させ得る。しかし、ほとんどの抗生物質に関して、その半平衡時間 (half-equilibration time) は、別の機構が存在しない限り、その抗生物質がその作用を働かせ得るのに十分に短い。流出ポンプはそのような他の機構の例である。一度細胞質または周辺質に入っても、薬物を外側の媒体まで運び戻すことができる。この輸送は流出ポンプにより仲介され、それはタンパク質で構成される。様々なポンプが、ある薬物または薬物のグループを特異的に流出させることができ (例えばキノロン類を輸送するNorA系、またはテトラサイクリン類を輸送するTetA)、またはそれらは多種多様な分子を流出させることができる (例えば緑膿菌 (Pseudomonas aeruginosa) の特定の流出ポンプ)。一般に、流出ポンプは細胞質構成要素を有し、分子を細胞の外に輸送するのにエネルギーが必要である。一部の流出ポンプは、周辺質中に伸びる第2の細胞膜タンパク質を有する。

30

40

【0006】

[0006] 主に耐性 - 変調 (modulation) - 分裂 (RND) ファミリーのメンバーに属し、ほとんどがグラム陰性菌で見られる多構成要素流出ポンプには、大腸菌および緑膿菌からのAcrAB-TolCおよびMexAB-OprMが含まれる。流出ポンプ間の相互作用は、薬剤耐性に相加的または掛け算的作用のどちらかをもたらす可能性がある (A. Lee et al., J. of Bacteriology, 2000, 182: 3142)。MexAB-OprM、MexCD-OprJ、MexEF-OprN、MexXY-OprM、AcrAB-TolC、AcrEF、MarA、SoxS、および/またはTetポンプ (類) は、グラム陰性生物、例えば緑膿菌および大腸菌に存在することが知られており、最近の刊行物お

50

よび論文、例えばWebber and Piddock, J. of Antimicrobial Chemother, 2003, 51 : 39-11; Bambeke et. al J. of Antimicrobial Chemother, 2003, 51: 1055-1056, 74; Xian Zhi Li et. al., Journal of Antimicrob. Chemother., 2000, 45: 433 436; O Lomovskaya, et. al., Antimicrob. Agents and Chemother., 1999, 43: 1340 1346において概説されている。

【 0 0 0 7 】

[0007] バイオフィームは、自身が発達させた (s e l f - d e v e l o p e d) ポリマー性細胞外マトリックス内に封入された (e n c a p s u l a t e d) 微生物の構造化されたグループである。バイオフィームは典型的には生きた、または不活性な表面に接着している。ヒトまたは動物の体において、バイオフィームはあらゆる内部または外部表面上で形成され得る。バイオフィームは体における多種多様な微生物感染症に関わっており、従って、尿道感染症、中耳感染症、歯のプラークの形成および歯肉炎が含まれる多くの病気を引き起こすことが分かっている。

10

【 0 0 0 8 】

[0008] バイオフィーム中に存在する微生物は、同じ種の自由に浮遊している微生物とは著しく異なる特性を有する。これは、ポリマー性細胞外マトリックスがその微生物を周囲の環境から保護するように作用し、その微生物が自由に浮遊している微生物が示さない様々な方法で協力および相互作用することを可能にするためである。これらの微生物の複合的な共同体は、それらがしばしば古典的な抗微生物制御の手段に対して耐性である点で独特の問題をもたらす。バイオフィーム中で生きている細菌は、濃密な細胞外マトリックスおよび外側の細胞の層がバイオフィームの内部を抗生物質の作用から保護するため、抗生物質に対して増大した耐性を示す。従って、既知の抗微生物剤はバイオフィーム中に存在する細菌に対しては同じ作用を有しないであろう。

20

【 0 0 0 9 】

[0009] 従って、抗生物質（および抗細菌剤）の細菌細胞中への輸送（能動および受動輸送の両方）に影響を及ぼす細胞の要素は、多くの細菌種に関する抗生物質耐性の重要な構成要素である。抗微生物物質の有効性が抗生物質耐性により悪影響を受け得る場合でさえも抗微生物剤の有効性を増進する化合物および組成物を提供する必要性が存在する。

【 先行技術文献 】

【 非特許文献 】

30

【 0 0 1 0 】

【非特許文献 1】 B. G. Spratt, Science 264:388 (1994)

【非特許文献 2】 H. Nikaido, Science 264:382-388 (1994)

【非特許文献 3】 A. Lee et al., J. of Bacteriology, 2000, 182: 3142

【非特許文献 4】 Webber and Piddock, J. of Antimicrobial Chemother, 2003, 51 : 39-11

【非特許文献 5】 Bambeke et. al J. of Antimicrobial Chemother, 2003, 51: 1055-1056, 74

【非特許文献 6】 Xian Zhi Li et. al., Journal of Antimicrob. Chemother., 2000, 45 : 433 436

40

【非特許文献 7】 O Lomovskaya, et. al., Antimicrob. Agents and Chemother., 1999, 43: 1340 1346

【 発明の概要 】

【 0 0 1 1 】

[0010] 本発明はそのような問題を回避することを目的としており、本発明の生成物の使用は、標準的な用量の薬物単独の療法的作用に匹敵する増進された療法的作用をもたらす低用量計画を提供する。

【 0 0 1 2 】

[0011] 本発明の特徴は、本発明の化合物を含む医薬組成物を提供することである。1 態様には、式 1 ~ 4 の化合物の少なくとも 1 種類を含む組成物が含まれ、加えて、それに

50

は抗生物質または抗微生物化合物も含まれてよい。本発明のさらに別の特徴は、本発明の化合物またはそれらを含む組成物を用いる感染症の処置の方法に関する。処置は、有効量の本発明の化合物またはその組成物の、単独または抗生物質もしくは抗微生物剤もしくは2種類以上のこの発明の化合物との組み合わせでの、経口、非経口投与および/または局所的適用を含む。

【0013】

[0012] この発明は、合成カルコン類の抗微生物（および抗細菌）剤のための増進剤としての使用に関する。本発明は、より詳細には、以下のものからなるグループから選択されるカルコン類およびカルコン類を含有する組成物に関する：3-(4"-ヒドロキシ-3"-メトキシ-フェニル)-1-(2'-ヒドロキシ-5'-メトキシ-フェニル)-プロパ-2-エン-1-オン（CK-1-式2）、3-(4'-ヒドロキシ-3'-メトキシ-フェニル)-1-フェニル-プロパ-2-エン-1-オン（CK-4-式1）、3-(2",3"-ジメトキシ-フェニル)-1-フラン-2-イル-プロパ-2-エン-1-オン（CK-14-式3）、3-(2",5"-ジメトキシ-フェニル)-1-(1H-ピロール-2-イル)-プロパ-2-エン-1-オン（CK-16-式4）、およびそれらの混合物。

10

【発明を実施するための形態】

【0014】

[0013] 詳細な記述および具体的な実施例は本発明の態様を示すものであるが、説明の目的のみを意図しており、本発明の範囲を限定することは意図していないことは理解されるべきである。

20

【0015】

[0014] 下記の定義および限定的ではないガイドラインは、本明細書で述べるこの発明の記述の再吟味において考慮されなければならない。本明細書で用いられる見出し（例えば“技術分野”、“背景技術”および“発明の概要”）は、本発明の開示内の題目の全体的な組織化だけを意図しており、本発明の開示またはそのいずれかの観点を制限することを意図していない。特に、“背景技術”において開示されている主題は本発明の範囲内の技術の観点を含んでいてよく、先行技術の列挙を構成してはならない。“発明の概要”において開示されている主題は、本発明の範囲全体またはそのあらゆる態様の余すところのない、または完全な開示では無い。この明細書の節の中での物質の特定の有用性を有するものとしての（例えば“有効な”または“キャリアー”成分であるとしての）分類または論考は便宜のためになされており、その物質が、それがあらゆる所与の組成物中で用いられた際に、本明細書におけるその分類に必ず従って、またはそれにのみ従って機能しなければならないという推論を引き出すべきでは無い。

30

【0016】

[0015] 本明細書における参考文献の引用は、それらの参考文献が先行技術である、または本明細書で開示される本発明の特許性に何らかの関連を有するという自認を構成しない。背景技術において引用されている参考文献の内容のあらゆる論考は、単にその参考文献の著者によりなされた主張の概略的な要約を提供することを意図しており、そのような参考文献の内容の正確さに関する自認を構成しない。

【0017】

[0016] その記述および具体的な実施例は本発明の態様を示すものであるが、説明の目的のみを意図しており、本発明の範囲を限定することは意図していない。さらに、明記された特徴を有する多数の態様の列挙は、追加の特徴を有する他の態様またはその明記された特徴の異なる組み合わせを組み込む他の態様を除外することを意図していない。具体的な実施例は、この発明の組成物および方法をどのように作る、および用いるかの説明的な目的のために提供されており、別途明示的に記載しない限り、この発明の所与の態様が作られた、もしくは試験された、または作られていない、もしくは試験されていないという表現であることを意図していない。

40

【0018】

[0017] 本明細書で用いられる際、語“好ましい”および“好ましくは”は、特定の状

50

況の下で特定の利益を与える本発明の態様を指す。しかし、同じ、または他の状況の下で他の態様も好ましくてよい。さらに、1個以上の好ましい態様の列挙は他の態様が有用ではないことを暗に意味せず、本発明の範囲から他の態様を除外することを意図していない。加えて、その組成物およびその方法は、その中で記述されている要素を含んでいてよく、本質的にそれで構成されていてよく、またはそれで構成されていてよい。

【0019】

[0018] 本明細書で用いられる際、語“含む”およびその変形は、リスト中の品目の列挙が、それもこの発明の材料、組成物、装置、および方法において有用である可能性がある他の同様の品目の除外では無いように限定的で無いことを意図している。

【0020】

[0019] 本明細書で用いられる際、用語“約”は、この発明の組成物または方法のパラメーターに関する値に適用される場合、その値の計算または測定が、その組成物または方法の化学的または物理的特性への実質的な作用を有しないいくらかのわずかな不正確さを許すことを示す。何らかの理由により、“約”により提供される不正確さが、当技術において別の状況でこの通常の意味では理解されない場合、本明細書で用いられる“約”はその値の5%までの可能性のある変動を示す。

【0021】

[0020] 本明細書で言及される際、全ての組成の百分率は、別途明記しない限り組成物全体の重量による。

[0021] 本態様には、カルコン類、3-(4"-ヒドロキシ-3"-メトキシ-フェニル)-1-(2'-ヒドロキシ-5'-メトキシ-フェニル)-プロパ-2-エン-1-オン(CK-1-式2)、3-(4'-ヒドロキシ-3'-メトキシ-フェニル)-1-フェニル-プロパ-2-エン-1-オン(CK-4-式1)、3-(2",3"-ジメトキシ-フェニル)-1-フラン-2-イル-プロパ-2-エン-1-オン(CK-14-式3)、3-(2",5"-ジメトキシ-フェニル)-1-(1H-ピロール-2-イル)-プロパ-2-エン-1-オン(CK-16-式4)、およびそれらの混合物を含む組成物が含まれる。これらの化合物および組成物は、様々な抗感染症剤と組み合わせた場合に、細菌、ウイルスおよび酵母を用いるインビトロスクリーニングにおいて有効性を増進する特性を有すると信じられている。これらの組成物および化合物は、微生物に感染したマウスおよびモルモットモデルを用いてインビボで試験した場合にも有効であった。好ましい態様のカルコン類の構造を、その化合物の合成を図説する下記の表で提供する。

【0022】

[0022] 本発明の化合物は、薬物、特に本発明で記述されるような抗感染症薬の生物有効性を増進するのに有用であるとは報告されていない。その化合物の合成は、合成の分野で既知の様々な化学的工程の組み合わせにより成し遂げられてきた。当業者は、その態様で記述されている化合物を、本明細書で提供されるガイドラインを用いて合成することができるであろう。

【0023】

[0023] 式2、すなわち3-(4"-ヒドロキシ-3"-メトキシ-フェニル)-1-(2'-ヒドロキシ-5'-メトキシ-フェニル)-プロパ-2-エン-1-オンおよび式1、すなわち3-(4'-ヒドロキシ-3'-メトキシ-フェニル)-1-フェニル-プロパ-2-エン-1-オンを、アルカリ性または酸性条件下でのアセトフェノン誘導体の置換された芳香族アルデヒド類との縮合により合成し、一方で化合物3および4の場合では、その縮合はそれぞれ置換された芳香族アルデヒドと2-アセチルフラン、および置換された芳香族アルデヒド類と2-アセチルピロールの間であった。式1~4の合成および構造を下記の概略図で示す。

【0024】

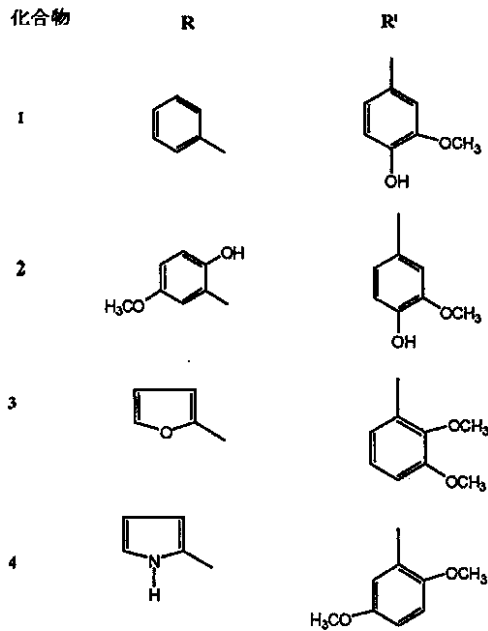
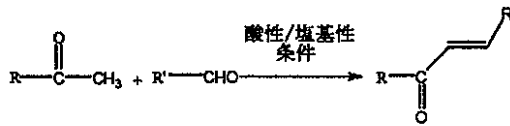
10

20

30

40

【化1】



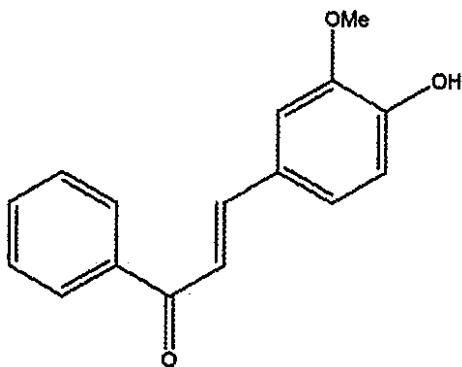
カルボン1~4の合成

【0025】

[0024] 説明的な例として、化合物1、3-(4'-ヒドロキシ-3'-メトキシ-フェニル)-1-フェニル-プロパ-2-エン-1-オン（フェニル-3-メトキシ-4-ヒドロキシスチリルケトンとも呼ばれる）の化学構造は以下の通りである：

【0026】

【化2】



【0027】

[0025] いずれかの理論または作動方式に限定されることを意図するわけではないが、これらの化合物は細菌または他の微生物の細胞の流出ポンプを阻害すると信じられている。そのような流出ポンプは基質分子をエネルギー依存の方式で細胞質から運び出し、その運び出される基質分子には抗細菌剤または他の抗微生物剤および殺菌剤が含まれ得る。そのような流出ポンプ阻害剤は、例えば一緒に投与された抗微生物剤の運び出しを低減することにより、または微生物（例えば細菌）がそれらの増殖を可能にする、もしくは向上させるために合成した化合物の運び出しを妨げることにより、微生物感染症を処置するのに有用である。そのような化合物の運び出しの低減の例は、シデロホア類の運び出しを低減することによる微生物への鉄利用可能性の抑制である。いずれかの動作原理により束縛されることを意図するわけではないが、本発明の化合物は、バイオフィルム形成を阻害する

10

20

30

40

50

、および/またはバイオフィルムを分解することにより特定の抗細菌剤の有効性を増進することもできる。従って、その化合物および組成物は、バイオフィルム形成により引き起こされる病気を予防するのに有用であると信じられる。従って、この発明は、微生物感染症、病原性微生物の存在により引き起こされる病気、およびバイオフィルム形成により引き起こされる病気を処置するための、そのような化合物が含まれる組成物および方法も提供する。

【0028】

[0026] 従って、細菌または真菌の増殖を抑える方法であって、前記の細菌または真菌を前記の細菌または真菌の最小阻止濃度(MIC)より下の濃度の抗細菌剤または抗真菌剤の存在下で本発明のカルコン化合物と接触させることを含む方法を提供することは、本発明の特徴である。

10

【0029】

[0027] 抗微生物剤および抗生物質耐性を低減するのに十分な量、またはバイオフィルム形成を阻害する、および/またはバイオフィルムを分解するのに十分な量の本発明のカルコン化合物を用いて、感受性および耐性微生物株により引き起こされるヒトおよび動物における感染症を処置するための方法を提供することは、本発明の追加の特徴であり、ここでそのカルコン化合物はその微生物のその抗微生物剤への感受性を増大させる。

【0030】

[0028] 本発明の別の特徴は、ヒトまたは動物の予防的処置のための方法であって、微生物感染の危険に晒されている前記のヒトまたは動物に本発明のカルコン化合物を投与することを含む方法を提供し、ここでその化合物はそのヒトまたは動物における微生物の病原性を減少させる。

20

【0031】

[0029] 本発明の別の特徴は、ヒトまたは動物の予防的処置のための方法であって、微生物感染の危険に晒されている前記のヒトまたは動物に抗微生物剤および本発明のカルコン化合物を投与することを含む方法を提供し、ここでその化合物は微生物のその抗微生物剤への感受性を増大させる。

【0032】

[0030] 本発明の別の特徴は、本発明のカルコン化合物を、その化合物を冒されたヒトまたは動物に全身的に、または局所的に投与することにより用いる処置の方法であって、それにより本発明の化合物の混合物と関係する毒性作用を回避する方法を提供する。

30

【0033】

[0031] 本発明の別の特徴は、抗微生物剤の微生物に対する抗微生物活性を、その微生物を抗微生物剤および本発明のカルコン化合物と接触させることにより増進することである。

【0034】

[0032] この開示で用いられる用語“薬物”は生物の病態生理に影響を及ぼすことができる化学的なものを指し、それは疾患の処置または予防のために用いることができる。薬物には、アミノグリコシド、ペニシリン類、セファロスポリン類、および他のβ-ラクタム剤、マクロライド類、グリコペプチド類、フルオロキノロン類、テトラサイクリン類、第1および第2選択抗TB薬、抗らい薬、抗ウイルス薬、ポリエン、トリアゾール、およびイミダゾール類、ならびにピリミジン類、スルファメトキサゾールのような組み合わせ、フェノール化合物、例えばトリクロサン、マグノロール(magnolol)およびそれらの誘導体、ホノキオール(honokiol)およびそれらの誘導体、第四級アンモニウム化合物、例えば塩化セチルピリジニウムが含まれるがそれらに限定されない多くのクラスの化合物が含まれる。薬物は、荷電した、非荷電の、親水性、疎水性または双性イオン種からなる、プロドラッグ、活性化された、または代謝された形であってよく、それはそれらが入ることを、単純な拡散によるもの、エネルギー要求依存および非依存のキャリアーに仲介される輸送によるもの、イオンおよび/または電位依存性チャンネルを通るものにする。

40

50

【 0 0 3 5 】

[0033] 特に好ましい式 1 ~ 4 のカルコン誘導体は、実施例で記述する方法により調製された以下の化合物のセットから選択された。本明細書で記述する態様において、1 種類以上のカルコン誘導体を用いることができる。

【 0 0 3 6 】

1. 3-(4'-ヒドロキシ-3'-メトキシ-フェニル)-1-フェニル-プロパ-2-エン-1-オン
2. 3-(4"-ヒドロキシ-3"-メトキシ-フェニル)-1-(2'-ヒドロキシ-5'-メトキシ-フェニル)-プロパ-2-エン-1-オン
3. 3-(2",3"-ジメトキシ-フェニル)-1-フラン-2-イル-プロパ-2-エン-1-オン
4. 3-(2",5"-ジメトキシ-フェニル)-1-(1H-ピロール-2-イル)-プロパ-2-エン-1-オン 10
5. 1-(2-フリル)-3-(3,4,ジメトキシフェニル)プロパ-2-エン-1-オン (1-(2-Furyl)-3-(3,4-dimethoxyphenyl)prop-2-en-1-one)
6. 1-(2-フリル)-3-フェニルプロパ-2-エン-1-オン
7. 1-(2-フリル)-3-(3,4,5-メチレンジオキシフェニル)プロパ-2-エン-1-オン
8. 1-(2-フリル)-3-(3-ヒドロキシ-,メトキシフェニル)プロパ-2-エン-1-オン (1-(2-Furyl)-3-(3-hydroxy-,methoxyphenyl)prop-2-en-1-one)
9. 1-(2-フリル)-3-(3-ニトロフェニル)プロパ-2-エン-1-オン
10. 1-(2-フリル)-3-(3,ヒドロキシフェニル)プロパ-2-エン-1-オン
11. 1-(2-フリル)-3-(4,5-ニトロフェニル)プロパ-2-エン-1-オン 20
12. 1-(2-フリル)-3-(3,6-ジクロロフェニル)プロパ-2-エン-1-オン
13. 1-(2-フリル)-3-(2,3-ジメトキシフェニル)プロパ-2-エン-1-オン (1-(2-Furyl)-3-(2,3-dimethoxyphenyl)prop-2-en-1-one)
14. 1-(2-フリル)-3-(2,5-ジメトキシフェニル)プロパ-2-エン-1-オン (1-(2-Furyl)-3-(2,5-dimethoxyphenyl)prop-2-en-1-one)
15. 3-(4-ニトロフェニル)-1-(1H-ピロール-2-イル)-プロペノン
16. 3-(3-ニトロフェニル)-1-(1H-ピロール-2-イル)-プロペノン
17. 3-(2,5-ジクロロフェニル)-1-(1H-ピロール-2-イル)-プロペノン
18. 3-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(1H-ピロール-2-イル)-プロペノン (3-(2,3-dimethoxyphenyl)-1-(1H-pyrrol-2-yl)-propenone) 30
19. 3-(2,3-ジクロロ-フェニル)-1-(1H-ピロール-2-イル)-プロペノン
20. 3-(2,6-ジクロロフェニル)-1-(1H-ピロール-2-イル)-プロペノン。

【 0 0 3 7 】

[0034] 好ましい態様のカルコン化合物の使用に適した微生物の特に適切な例は、病原性細菌種、例えば肺炎球菌 (*Streptococcus pneumoniae*)、化膿連鎖球菌 (*Streptococcus pyogenes*)、緑膿菌、大腸菌、黄色ブドウ球菌 (*Staphylococcus aureus*)、ミュータンス連鎖球菌 (*Streptococcus mutans*)、アクチノミセス・ビスコーサス (*Actinomyces viscosus*)、フソバクテリウム・ヌクレアタム (*Fusobacterium nucleatum*)、ポルフィロモナス・ジンジバリス (*Porphyromonas gingivalis*) であり、それらは一般的に用いられる抗細菌剤に本質的に耐性である可能性がある。これらの細菌を本発明のカルコン化合物に曝露することは、抗細菌剤のその細胞の内部からの運び出しまたはシデロホアの運び出しを著しく遅くすることができる。例えば、黄色ブドウ球菌のフルオロキノロン耐性株に関して共にインビトロで *n o r A* 多剤トランスポーターの過剰発現が報告されている (Kaatz and Seo, *Antimicrobial agents and Chemother.*, 1997, 41 : 2733-2737)。従って、もし別の抗細菌剤を本発明のカルコン化合物と共に投与した場合、そうでなければ運び出しプロセスにより非常に低い細胞内濃度で維持されたであろうその抗細菌剤は、その細菌細胞の増殖を阻害するであろう濃度まで蓄積することができる。この増殖阻害は、用いられる特定の抗細菌剤に応じて、静菌または殺菌活性のどちらかによることができる。緑膿菌は適切な細菌の一例であるが、上記で記述した細菌および微生物種を含む他の細菌および微生物種は様々な抗微生物剤を能動的に運び出す類似の広い基質ポンプを含有して 40

いる可能性があり、従ってそれらも適切な標的である可能性がある。

【0038】

[0035] 従って、本発明のカルコン化合物の有用性の説明として、肺炎球菌、化膿連鎖球菌、緑膿菌、大腸菌、黄色ブドウ球菌、ミュータンス連鎖球菌、アクチノミセス・ビスコーサス、フソバクテリウム・ヌクレアタム、ポルフィロモナス・ジンジバリスの流出ポンプを阻害することは、以下の生物学的作用の内の1種類以上を得ることを可能にすると信じられる：1 肺炎球菌、化膿連鎖球菌、緑膿菌、大腸菌、黄色ブドウ球菌、ミュータンス連鎖球菌、アクチノミセス・ビスコーサス、フソバクテリウム・ヌクレアタム、ポルフィロモナス・ジンジバリス株はそれぞれの細菌感染症の処置に用いることができなかつた抗生物質に感受性になる、またはそれぞれの細菌の増殖を阻害する抗生物質により感受性になるであろう；2 肺炎球菌、化膿連鎖球菌、緑膿菌、大腸菌、黄色ブドウ球菌、ミュータンス連鎖球菌、アクチノミセス・ビスコーサス、フソバクテリウム・ヌクレアタム、ポルフィロモナス・ジンジバリス株はそれぞれの細菌感染症の処置に現在用いられている抗生物質により感受性になるであろう；3 必須のシデロホア (siderophore) が運ぶ元素の入手可能性が妨げられるため、肺炎球菌、化膿連鎖球菌、緑膿菌、大腸菌、黄色ブドウ球菌、ミュータンス連鎖球菌、アクチノミセス・ビスコーサス、フソバクテリウム・ヌクレアタム、ポルフィロモナス・ジンジバリスの病毒性が弱められるであろう；そして4 そのポンプの、またはそのポンプの構成要素の内の1種類の阻害は致死的である、または増殖を妨げる可能性がある。

【0039】

[0036] これらの作用の1つを得ることでさえも、これらの細菌による感染症の療法的処置の可能性を提供する。上記の作用のいくつかまたは全部をそれらの微生物に関して得られる可能性もあり、従ってそれらは流出ポンプ阻害剤を検出する、または用いるための適切な標的でもある。従って、用語“微生物”には、例えば細菌、真菌、酵母、および原生動物が含まれる。

【0040】

[0037] 示したように、本発明のカルコン化合物の使用により阻害される細菌は、他の細菌群または種からのものであることができ、そのような細菌群または種には以下のものの1種類が含まれるが、それらに限定されない：緑膿菌、シュードモナス・フルオレッセンス (*Pseudomonas fluorescens*)、シュードモナス・アシドボランス (*Pseudomonas acidovorans*)、シュードモナス・アルカリゲネス (*Pseudomonas alcaligenes*)、シュードモナス・プチダ (*Pseudomonas putida*)、ステノトロフォモナス・マルトフィリア (*Stenotrophomonas maltophilia*)、ブルクホルデリア・セパシア (*Burkholderia cepacia*)、アエロモナス・ヒドロフィラ (*Aeromonas hydrophilia*)、大腸菌、シトロバクター・フロインディ (*Citrobacter freundii*)、サルモネラ・チフィリウム (*Salmonella typhimurium*)、サルモネラ・チフィ (*Salmonella typhi*)、サルモネラ・パラチフィ (*Salmonella paratyphi*)、サルモネラ・エンテリティディス (*Salmonella enteritidis*)、志賀赤痢菌 (*Shigella dysenteriae*)、フレクスナー赤痢菌 (*Shigella flexneri*)、ソネ赤痢菌 (*Shigella sonnei*)、エンテロバクター・クロアカエ (*Enterobacter cloacae*)、エンテロバクター・エロゲネス (*Enterobacter aerogenes*)、肺炎桿菌 (*Klebsiella pneumoniae*)、クレブシエラ・オキシトカ (*Klebsiella oxytoca*)、セラチア・マルセセンス (*Serratia marcescens*)、フランシセラ・ツラレンシス (*Francisella tularensis*)、モルガネラ・モルガニイ (*Morganella morganii*)、プロテウス・ミラビリス (*Proteus mirabilis*)、プロテウス・ブルガリス (*Proteus vulgaris*)、プロビデンシア・アルカリファシエンス (*Providencia alcalifaciens*)、プロビデンシア・レットゲリ (*Providencia rettgeri*)、プロビデンシア・スチュアルティイ (*Providencia stuartii*)、ポルフィロモナス・ジンジバリス (*Porphyromonas gingivalis*)、プレボテラ・インターメディア (*Prevotella intermedia*)、アシネトバクター・カルコアセチカス (*Acinetobacter calcoaceticus*)、アシネトバクター・ヘモリティカス (*Acinetobacter haemolyticus*)、アクチノマイセス・ビスコーサス (*Actinomycetes viscosus*)、エルシニア・エンテロ

コリチカ (*Yersinia enterocolitica*)、ペスト菌 (*Yersinia pestis*)、仮性結核菌 (*Yersinia pseudotuberculosis*)、エルシニア・インターメディア (*Yersinia intermedia*)、百日咳菌 (*Bordetella pertussis*)、パラ百日咳菌 (*Bordetella parapertussis*)、気管支敗血症菌 (*Bordetella bronchiseptica*)、インフルエンザ菌 (*Haemophilus influenzae*)、パラインフルエンザ菌 (*Haemophilus parainfluenzae*)、ヘモフィルス・デュクレイ (*Haemophilus ducreyi*)、ヘモフィルス・アクチノミセテムコミタンス (*Haemophilus actinomycetemcomitans*)、パストツレラ・マルトシダ (*Pasteurella multocida*)、パストツレラ・ヘモリチカ (*Pasteurella haemolytica*)、カタル球菌 (*Branhamella catarrhalis*)、ヘリコバクター・ピロリ (*Helicobacter pylori*)、カンピロバクター・フィタス (*Campylobacter fetus*)、カンピロバクター・ジェジュニ (*Campylobacter jejuni*)、カンピロバクター・コリ (*Campylobacter coli*)、ボレリア・ブルグドルフェリ (*Borrelia burgdorferi*)、コレラ菌 (*Vibrio cholerae*)、腸炎ビブリオ (*Vibrio parahaemolyticus*)、レジオネラ・ニューモフィラ (*Legionella pneumophila*)、リステリア・モノサイトゲネス (*Listeria monocytogenes*)、淋菌 (*Neisseria gonorrhoeae*)、髄膜炎菌 (*Neisseria meningitidis*)、キングラ (*Kingella*)、モラクセラ (*Moraxella*)、ガードネラ・バギナリス (*Gardnerella vaginalis*)、バクテロイデス・フラジリス (*Bacteroides fragilis*)、バクテロイデス・ディスタソニス (*Bacteroides distasonis*)、バクテロイデス3452Aホモロジー群 (*Bacteroides 3452A homology group*)、バクテロイデス・ディスタソニス (*Bacteroides distasonis*)、バクテロイデス・オバータス (*Bacteroides ovalus*)、バクテロイデス・シータイオタオミクロン (*Bacteroides thetaiotamicron*)、バクテロイデス・ユニフォルミス (*Bacteroides uniformis*)、バクテロイデス・エガーシイ (*Bacteroides eggerthii*)、バクテロイデス・スプランチニカス (*Bacteroides splanchnicus*)、クロストリジウム・ディフィシル (*Clostridium difficile*)、結核菌 (*Mycobacterium tuberculosis*)、鳥結核菌 (*Mycobacterium avium*)、マイコバクテリウム・イントラセルラーレ (*Mycobacterium intracellulare*)、らい菌 (*Mycobacterium leprae*)、ジフテリア菌 (*Corynebacterium diphtheriae*)、コリネバクテリウム・ウルセランス (*Corynebacterium ulcerans*)、肺炎球菌、ストレプトコッカス・アガラクティエ (*Streptococcus agalactiae*)、ミュータンス連鎖球菌、サングイス連鎖球菌 (*Streptococcus sanguis*)、唾液連鎖球菌 (*Streptococcus salivarius*)、化膿連鎖球菌 (*Streptococcus pyogenes*)、エンテロコッカス・フェカーリス (*Enterococcus faecalis*)、エンテロコッカス・フェシウム (*Enterococcus faecium*)、黄色ブドウ球菌、表皮ブドウ球菌 (*Staphylococcus epidermidis*)、スタフィロコッカス・サブロフィチカス (*Staphylococcus saprophyticus*)、スタフィロコッカス・インターメジウス (*Staphylococcus intermedius*)、スタフィロコッカス・ヒイカス (*Staphylococcus hyicus*) 亜種ヒイカス、スタフィロコッカス・ヘモリチカス (*Staphylococcus haemolyticus*)、スタヒロコッカス・ホミニス (*Staphylococcus hominis*) およびスタフィロコッカス・サッカロリティカス (*Staphylococcus saccharolyticus*)。

10

20

30

【0041】

[0038] 用語“流出ポンプ”は、基質分子をエネルギー依存の方式で細胞の細胞質または周辺質から運び出す膜貫通タンパク質集合体を指す。従って、流出ポンプは典型的には細胞の細胞膜中に位置している（その細胞膜にまたがっている（spanning））であろう。グラム陰性菌では、そのポンプは細胞周辺腔にまたがっている可能性があり、外膜にまたがる流出ポンプの一部が存在している可能性もある。

40

【0042】

[0039] “流出ポンプ阻害剤”は、流出ポンプのその通常の基質、または抗生物質のような他の化合物を運び出す能力を特異的に妨害する化合物である。その阻害剤はそれ自身の本来備わっている抗微生物（例えば抗細菌）活性を有してよいが、その関係のある活性の少なくとも重要な部分はその流出ポンプ阻害活性によるものである。その態様において特に興味深いのは、抗細菌剤が含まれる広い基質範囲を有する流出ポンプの運び出しまたは活性を阻害する化合物である。

50

【 0 0 4 3 】

[0040] 別の観点において、この発明は、動物において微生物感染症、例えば細菌感染症を処置するための方法であって、そのような感染症を患う動物に流出ポンプ活性を低減するのに十分な量の、またはバイオフィーム形成を阻害する、および/またはバイオフィームを分解するのに十分な量の1種類以上の上記で記述したようなカルコン化合物を投与することによる方法を提供する。

【 0 0 4 4 】

[0041] 好ましい態様において、そのカルコン化合物はその微生物の病原性を減少させる化合物である。そのような病原性の減少は、例えばシデロホアの輸送を阻害することにより必須の細菌元素の獲得を妨害することにより、またはバイオフィーム形成を阻害する、もしくは分解することにより得ることができる。その病原性は、宿主に対して組織に損傷を与える作用を引き起こす微生物の生成物を低減または排除することにより低減されてもよい。しかし、病原性を低減する他の方法もこの観点の範囲内である。

10

【 0 0 4 5 】

[0042] 特定の好ましい態様において、その微生物感染症または障害は細菌によるものであってよく、それは例えば上記で示した細菌種のいずれかであってよいが、特に肺炎球菌、緑膿菌、大腸菌、黄色ブドウ球菌が含まれる。そのような障害には、口腔中に存在する場合、例えば歯肉炎、齲食、プラーク形成、および同様のものが含まれる。

【 0 0 4 6 】

[0043] 関連する観点において、この発明は、微生物感染症を患う動物を処置する方法であって、その動物にそのカルコン化合物と一緒に投与される抗微生物剤の活性を増進するのに十分な量の本発明のカルコン化合物を投与することによる方法を提供する。この観点において、そのカルコン化合物は、その感染症に関わる微生物のインピボでの生存性を低減する化合物であってよい。インピボでの生存性を低減することにより、その感染した動物はより容易にその体からその感染症を取り除くことができ、またはさらにはその微生物を殺すことができる。特定の態様において、その動物は哺乳類である。また、特定の態様において、その微生物は、特に上記で列挙した病原性細菌種が含まれる様々な病原性細菌種の中の1種類からのものであってよい。

20

【 0 0 4 7 】

[0044] 関連する観点において、本発明は、特に哺乳類に含まれる動物において微生物感染症を処置するための方法であって、そのような感染症を患う動物を抗微生物剤およびその微生物のその抗微生物剤への感受性を増大させる本発明のカルコン化合物で処置することによる方法を提供する。この方法では、その感染症に関わる微生物をより少ない量の抗微生物剤を用いて処置ことができ、またはそのカルコン化合物の非存在下で用いた場合に療法的に有効ではない抗微生物剤を用いて処置することができる。従って、この処置の方法は、(望ましくない副作用を引き起こし得る)高い投薬レベルの必要性により、または臨床的に有効な抗微生物剤が何も無いことにより、抗微生物剤を単独で用いる感染症の処置に特に適している。しかし、それは特定の抗微生物剤に感受性のある微生物を含む感染症を処置するのにも、それらの特定の薬剤の投与量を低減するための方法として適している。これは副作用の危険性を低減することができるが、特定の抗微生物剤の絶え間ない高レベルでの使用の結果もたらされる高度に耐性の微生物に関する選択作用も低減することができる。特定の態様において、その微生物は細菌であり、それは例えば上記で示した群または種のいずれかからのものであってよい。また、特定の態様において、様々な抗細菌剤を用いることができる。これらには、キノロン類、テトラサイクリン類、グリコペプチド類、アミノグリコシド類、ベータ-ラクタム類、リファマイシン類、クーママイシン類、マクロライド類、およびクロラムフェニコールが含まれる。

30

40

【 0 0 4 8 】

[0045] 特定の態様において、上記のクラスの抗生物質は、例えば以下のものの内の1種類であることができる：

[0046] ベータ-ラクタム系抗生物質

50

イミペネム (Imipenem)、メロペネム (meropenem)、サネフトリネム (saneftrinem)、ピアペネム (biapenem)、セファクロル (cefaclor)、セファドロキシム (cefadroxil)、セファマンドル (cefamandole)、セファトリジン (cefatrizine)、セファゼドン (cefazedone)、セファゾリン (cefazolin)、セフィキシム (cefixime)、セフメノキシム (cefmenoxime)、セフォジジム (cefodizime)、セフォニシド (cefonicid)、セフォペラゾン (cefoperazone)、セフォラニド (ceforanide)、セフォタキシム (cefotaxime)、セフォチアム (cefotiam)、セフピミゾール (cefpimizole)、セフピラミド (cefpiramide)、セフポドキシム (cefpodoxime)、セフスロジン (cefsulodin)、セフタジジム (ceftazidime)、セフテラム (cefteram)、セフテゾール (ceftezole)、セフチブテン (ceftibuten)、セフチゾキシム (ceftizoxime)、セフトリアキソン (ceftriazone)、セフロキシム (cefurozime)、セフゾナム (cefuzonam)、セファセトリル (cephaaceterile)、セファレキシン (cephalexin)、セファログリシン (cephaloglycin)、セファロリジン (cephaloridine)、セファロチン (cephalothin)、セファピリン (cephapirin)、セフラジン (cephradine)、セフメタゾール (cefmetazole)、セフォキシチン (cefoxitin)、セフォテタン (cefotetan)、アズトレオナム (azthreonam)、カルモナム (carumonam)、フロモキシセフ (flomoxef)、モキサラクタム (moxalactam)、アムジノシリル (amidinocillin)、アモキシシリン (amoxicillin)、アミシリン (amicillin)、アズロシリン (azlocillin)、カルベニシリン (carbenicillin)、ベンジルペニシリン (benzylpenicillin)、カルフェシリン (carfecillin)、クロキサシリン (cloxacillin)、ジクロキサシリン (dicloxacillin)、メチシリロイン (methicillin)、メズロシリン (mezlocillin)、ナフシリン (nafcillin)、オキサシリン (oxacillin)、ペニシリン G、ピペラシリン (piperacillin)、スルベニシリン (sulbenicillin)、テモシリン (temocillin)、チカルシリン (ticarcillin)、セフジトレン (cefditoren)、SC004、KY-020、セフジニル (cefdinir)、セフチブテン (ceftibuten)、FK-312、S-1090、CP-0467、BK-218、FK-037、DQ-2556、FK-518、セフォゾプラン (Cefozopran)、ME1228、KP-736、CP-6232、Ro 09-1227、OPC-20000、LY206763、マクロライド系アジスロマイシン (Macrolides, azithromycin)、クラリスロマイシン (clarithromycin)、エリスロマイシン (erythromycin)、オレアンドマイシン (oleandomycin)、ロキタマイシン (rokitamycin)、ロサラマイシン (rosaramicin)、ロキシスロマイシン (roxithromycin)、トロレアンドマイシン (troleandomycin)、テリスロマイシン (telithromycin) および他のケトライド類 (ketolides)。キノロン系アミフロキサシン (Amifloxacin)、シノキサシン (cinoxacin)、シプロフロキサシン (ciprofloxacin)、エノキサシン (enoxacin)、フレロキサシン (fleroxacin)、フルメキン (flumequine)、ロメフロキサシン (lomefloxacin)、ナリジクス酸 (nalidixic acid)、ノルフロキサシン (norfloxacin)、オフロキサシン (ofloxacin)、レボフロキサシン (levofloxacin)、オキシリン酸 (oxolinic acid)、ペフロキサシン (pefloxacin)、ジフロキサシン (difloxacin)、マルボフロキサシン (marbofloxacin)、ロソキサシン (rosoxacin)、テマフロキサシン (temafloxacin)、トスフロキサシン (tosufloxacin)、スパルフロキサシン (sparfloxacin)、クリナフロキサシン (clinafloxacin)、トロバフロキサシン (trovafloxacin)、アラトロフロキサシン (alatrofloxacin)、グレパフロキサシン (grepafloxacin)、モキシフロキサシン (moxifloxacin)、ガチフロキサシン (gatifloxacin)、ゲミフロキサシン (gemifloxacin)、ナジフロキサシン (nadifloxacin)、PD131628、PD140248、Q-35、AM-1155、N M394、T-3761、ルフロキサシン (rufloxacin)、OPC-17116、DU-6859a (Sato, K. et al., 1992, Antimicrob Agents Chemother. 37: 1491-98において同定された)、DV-7751a (Tanaka, M. et al., 1992 Antimicrob Agents Chemother 37:2212-18において同定された)。

【 0 0 4 9 】

[0047] テトラサイクリン類

クロルテトラサイクリン (Chlortetracycline)、デメクロサイクリン (demeclocycline)、ドキシサイクリン (doxycycline)、リメサイクリン (lymecycline)、メタサイクリ

ン (methacycline)、ミノサイクリン (minocycline)、オキシテトラサイクリン (oxytetracycline)、テトラサイクリン、アミノグリコシド類、アミカシン (Amikacin)、アルベカシン (arbekacin)、ブチロシン (butirosin)、ジベカシン (dibekacin)、ホルチミシン類 (fortimicins)、ゲンタマイシン、カナマイシン、ネチルマイシン (netilmicin)、リボスタマイシン (ribostanycin)、シソマイシン (sisomicin)、スペクチノマイシン (spectinomycin)、ストレプトマイシン、トブラマイシン (tobramycin)、クリンダマイシン (clindamycin)、リンコマイシン (lincomycin)。

【 0 0 5 0 】

[0048] オキサゾリジノン類

リネゾリド (Linezolid)、エペレゾリド (Eprezolid)。

10

[0049] 上記の化合物のそれぞれは文献において報告されている。同定されている可能性のある他の抗生物質化合物もこの発明のカルコン化合物と共に利用することができる。

【 0 0 5 1 】

[0050] 微生物、例えば細菌の抗微生物剤への応答の文脈において、用語“感受性 (susceptibility)”は、その微生物のその抗微生物剤の存在への感応性 (sensitivity) を指す。従って、その感受性を増大させることは、その微生物がその微生物細胞の周囲の媒体中のより低い濃度のその抗微生物剤により阻害されるであろうことを意味する。これは、その微生物がその抗微生物剤に対してより感応性であると述べることと均等である。ほとんどの場合において、その抗微生物剤の最小阻止濃度 (MIC) が低減しているであろう。

20

【 0 0 5 2 】

[0051] この発明は、抗微生物剤の微生物に対する抗微生物活性を増進する方法も特徴としており、ここでそのような微生物を本発明のカルコン化合物、例えば非テトラサイクリン特異的カルコン化合物および抗細菌剤と接触させる。従って、この方法は抗微生物剤を流出ポンプを発現する細胞に対して、またはバイオフィーム形成に関わる細胞に対して、その細胞が抗微生物剤およびカルコン化合物の組み合わせで処置された際に、より有効にする。特定の態様において、その微生物は細菌または真菌、例えば上記で記述した細菌または真菌のいずれかであり；その抗細菌剤は例えばベータ-ラクタム類、グリコペプチド類、アミノグリコシド類、キノロン類、テトラサイクリン類、リファマイシン類、クーママイシン類、マクロライド類、およびクロラムフェニコールが含まれる多くの構造クラスの抗生物質から選択することができる。特定の態様において、上記のクラスの抗生物質は上記で述べたようなものであることができる。

30

【 0 0 5 3 】

[0052] さらなる観点において、この発明は動物、例えば哺乳類の微生物、例えば細菌または真菌による感染症の処置に有効な医薬組成物を提供する。その組成物には、医薬的に許容できるキャリアーおよび上記のようなカルコン化合物が含まれる。好ましい態様において、そのような組成物は、別の抗微生物剤の非存在下においてさえもそれら自体が有効な抗微生物剤である（すなわち、本来備わっている抗微生物活性を有する）カルコン化合物を含有する。従って、そのようなカルコン化合物が含まれる医薬組成物は、単独で、または別の抗微生物剤と共に用いることができる。

40

【 0 0 5 4 】

[0053] また、好ましい態様において、この観点の医薬組成物中のカルコン化合物は抗微生物剤の有効性を増進し、従ってそのような組成物は一般にそのような他の抗微生物剤との組み合わせで用いられるであろう。本発明は、哺乳類の感染症の処置に同様に有効である医薬組成物も提供し、ここでその組成物にはカルコン化合物および抗微生物剤が含まれる。同様に、本発明は抗微生物剤、本発明のカルコン化合物、およびキャリアーが含まれる抗微生物配合物を提供する。好ましい態様において、その抗微生物剤は抗細菌剤である。

【 0 0 5 5 】

[0054] “キャリアー”または“賦形剤”は、その化合物の投与を容易にするために、

50

例えばその化合物の可溶性を増大させるために用いられる化合物または物質である。固体のキャリアーには、例えばデンプン、ラクトース、リン酸二カルシウム、スクロース、およびカオリンが含まれる。液体のキャリアーには、例えば滅菌水、生理食塩水、緩衝剤、非イオン性界面活性剤、ならびに食用油、例えば油、落花生およびゴマ油が含まれる。加えて、様々な補助剤、例えば当技術で一般的に用いられる補助剤が含まれてよい。これらおよび他のそのような化合物は、文献、例えばMerck Index, Merck & Company (ニュージャージー州ローウェイ)において記述されている。様々な構成要素を医薬組成物中に含ませることに関する考察は、例えばGilman et al. (Eds.) (1990); Goodman and Gilman's : The Pharmacological Basis of Therapeutics, 8.sup.th Ed., Pergamon Pressにおいて記述されている。

10

【0056】

[0055] さらに観点において、本発明は、上記の表で記述した式1~4のタイプのカルコン化合物を同定すること；その化合物を合成すること、およびその化合物を含有する医薬組成物を調製することを含む、医薬組成物を作る方法を提供する。そのカルコン化合物は上記の化学構造を有してよい。その医薬組成物は、例えば上記で同定されたような1種類以上の抗微生物剤、および1種類以上のキャリアー、希釈剤、および賦形剤も含有してよい。さらに、好ましい態様において、そのカルコン化合物は、上記で同定したような微生物、例えば細菌に対して有効である。

【0057】

カルコン化合物の同定

[0056] 本発明に関して記述したような構造を有するカルコン化合物の同定を、生物学的技術の当業者に既知のスクリーニング法を用いて実施し、それを下記で詳細に記述する。しかし、流出ポンプ阻害剤を検出するための他のスクリーニング法を用いることもできる。本発明者らは合成化学物質のライブラリーをスクリーニングし、黄色ブドウ球菌1199 B (NorA過剰発現)、黄色ブドウ球菌SA-K2192 (TetK過剰発現)、および黄色ブドウ球菌SA-K2191 (MsrA過剰発現)のそれぞれの流出ポンプを効果的に阻害するいくつかの化合物を同定した。

20

【0058】

チェッカーボード法：

[0057] チェッカーボード法は、抗微生物物質の組み合わせをインピットロで評価するために最も頻繁に用いられる方法である。用語“チェッカーボード”は、試験される2種類の薬物の多数の希釈物により形成される(チューブまたはマイクロタイタープレートのウェルの)パターンを指す(Eliopoulos GM, Moellering RC. Antimicrobial Combinations, in: Antibiotics in Laboratory Medicine: USA: Williams & Wilkins)。本研究において、そのチェッカーボードはそれぞれのチューブ(またはウェル)がx軸に沿って希釈されている同じ量の標準薬物(抗細菌/抗真菌/抗TB/抗ウイルス)を含有する縦列およびそれぞれのチューブ(またはウェル)がy軸において希釈されている同じ量の増強剤を含有する横列で構成されていた。結果として、チェッカーボード中のそれぞれの目(それは1つのチューブ/ウェルまたはプレートを表す)は、標準薬物および増強剤の独特の組み合わせを含有していた。本研究における標準薬物の濃度範囲は64 μg/ml ~ 0.03 μg/mlであり、一方で増強剤は500 μg/ml ~ 0.2 μg/mlの範囲で試験された。このチェッカーボード技法は、液体または半固体(寒天)媒体を用いて実施することができる。

30

40

【0059】

寒天法：

[0058] 寒天法では、寒天(Mueller Hinton寒天、Middlebrook 7H10寒天)をオートクレーブして55 ~ 50 まで放冷した。その標準薬物およびその増強剤の組み合わせを、その寒天に添加した。標準薬物およびその増強剤のそれぞれの2倍系列希釈物を適切な溶媒中で調製した。寒天および薬物両方の望まれる濃度を維持するため、および溶媒の作用を除外するため、寒天に添加される溶媒(標準薬物または増強剤を含有する)の体積は

50

小さく保たれた(すなわち合計体積の5%以下)。その寒天プレートに注ぎ、乾燥させた後、試験される細菌を、標準的な摂取量(およそ 10^4 cfu/スポット)を送達するように設計された複製装置を用いて寒天の表面に適用した。そのプレートを37℃で24時間(結核菌の場合は3週間)培養した。

【0060】

ブロス法:

[0059] 上記で言及したチェッカーボードは、マイクロタイタープレート形式で液体培地を用いても実施された。この方法は、抗細菌/抗真菌/抗ウイルス薬の増強剤との組み合わせを試験するために用いられた。

【0061】

カルコン化合物のスクリーニング - インビゴ

[0060] 細菌の流出ポンプの阻害剤は一般に最初にインビトロで特性付けられる。そのポンプ(単数または複数)の有効な阻害を示す、および抗生物質との相乗作用を示す阻害剤がインビゴでの評価のために選択される。有効性の試験は、標準的な手順を用いて行われるであろう。第1の有効性評価はマウス敗血症モデルを用いて行われてよい(Yun et al. Journal of Antimicrob. Chemother., 2002, 46: 3071-3074)。このモデルでは、致死量より上の用量の細菌を用いてそのげっ歯類に負荷をかける。処置を開始し、処置の回数(単数または複数)および抗生物質の用量のどちらかまたは両方を変化させる。これらの実験において、その抗生物質およびその流出ポンプ阻害剤両方の用量を変化させる。陽性の結果は、その増強剤(その流出ポンプ阻害剤)およびその抗生物質によるその致命的感染症からの保護における、抗生物質単独に対する有意な増大により示される。

【0062】

医薬組成物および投与の方式

[0061] 上記で同定された個々の化合物は、それ自体で、または抗微生物剤、例えば抗細菌剤との組み合わせで、またはそれが適切なキャリアー(単数または複数)もしくは賦形剤(単数または複数)もしくは希釈剤(単数または複数)と混合された医薬組成物中でのいずれかで患者に投与することができる。カルコン化合物の抗微生物剤との組み合わせは、少なくとも2つの異なるタイプであることができる。一方において、ある量のカルコン化合物をある量の抗微生物剤と、混合物中で、例えば溶液または粉末混合物中で組み合わせる。そのような混合物において、そのカルコン化合物およびその抗微生物剤の相対的な量は、その特定の組み合わせおよび期待される処置に関して必要に応じて様々であってよい。第2のタイプの組み合わせにおいて、カルコン化合物および抗微生物剤を、連結された分子が細胞内で切断され得るような方式で共有結的に連結させることができる。しかし、用語“組み合わせで”は、カルコン化合物および他の抗微生物剤の連続投与が含まれる他の可能性も指し得る。加えて、カルコン化合物および/または別の抗微生物剤はプロドラッグの形で投与されてよく、すなわち、その化合物は細胞内で修飾されてその機能する形を生じる形で投与される。目的の障害を示す患者の処置において、療法上有効量のこれらのような薬剤(単数または複数)が投与される。療法上有効な用量は、結果として患者において症状の改善または生存の延長をもたらすその化合物(単数または複数)の量を指し、それには微生物感染症の排除が含まれてよい。

【0063】

[0062] そのような化合物の毒性および療法的有効性は、例えばLD₅₀(その集団の50%に致死的な用量)およびED₅₀(その集団の50%において療法的に有効な用量)の決定に関して、細胞培養または実験動物における標準的な医薬的手順により決定することができる。毒性および療法的作用の間の用量比が療法指数であり、それはLD₅₀/ED₅₀の比率として表すことができる。大きな療法指数を示す化合物が好ましい。これらの細胞培養アッセイおよび動物研究から得られたデータを、ヒトにおける使用に関する投与量の範囲の定式化において用いることができる。そのような化合物の投与量は、好ましくは毒性をほとんど、または全く有しないED₅₀が含まれる循環濃度の範囲内にある。その投与量は、用いられる投与量および剤形ならびに利用される投与経路に応じてこの

10

20

30

40

50

範囲内で異なっていてよい。カルコン化合物の療法的血清濃度は0.1~100mcg/mLの範囲内であるべきであるのが好ましい。

【0064】

【0063】 歯磨剤または口腔ケア組成物の場合、本明細書で記述される化合物は、適切な抗細菌剤、抗プラーク剤、抗歯石(anti-calculus)剤、抗歯石(anti-tartar)剤、および他の口腔ケアの有効物質、ならびにこれらの有効物質の組み合わせと共に投与することができる。その組成物は、練り歯磨き、歯磨き粉、ゲル、リンス、ロゼンジ、チューインガム、薄膜、および同様のものの形であってよい。天然の抗細菌剤、合成薬剤、および同様のものが含まれるあらゆる適切な抗細菌剤を用いることができる。その歯磨組成物は典型的には抗細菌剤、カルコン化合物、研磨剤、湿潤剤、および口

10

【0065】

【0064】 本発明に従う組成物中の抗微生物剤は特に限定されておらず、以下のものから選択されてよい：ハロゲン化ジフェニルエーテル(トリクロサン)、草の抽出物または精油(例えばローズマリーの抽出物、チモール、メントール、ユーカリプトール、サリチル酸メチル)、ピスグアニド系防腐剤(例えば、クロルヘキシジン、アレキシジンまたはオクテニジン)、フェノール系防腐剤、ヘキセチジン、ポビドンヨード、デルモピノール(delmopinol)、サリフルオル(salifluor)、金属イオンおよびそれらの塩類(例えば塩化亜鉛、乳酸亜鉛、クエン酸亜鉛、酸化亜鉛、フッ化第一スズ、および塩化第一スズ)、サンギナリン、プロポリス、酸素化剤(例えば過酸化水素、緩衝したペルオキシホウ酸ナトリウム、またはペルオキシ炭酸ナトリウム)、塩化セチルピリジニウム、マグノリアの抽出物、マグノロール、ホノキオール、5,5'-ジブチル-2,2'-ジオール、プロピルホノキオール、ポリン酸エステル類、ならびにそれらの混合物。抗付着剤、例えばSolrol、およびプラーク分散剤、例えば酵素(パパイン、グルコアミラーゼ、等)も含まれ得る。

20

【0066】

【0065】 本発明者らは、本発明のカルコン化合物の抗微生物剤との組み合わせでの使用はその抗微生物剤の有効性を著しく増進させることができることを発見した。その有効性の増進は、結果として、より低い濃度の抗微生物剤の使用でその抗微生物剤が単独で用いられた場合に得られる作用と同じまたは類似の作用を達成することをもたらすことができる。抗微生物剤の量は、本発明のカルコン化合物なしで単独で用いられた場合のその濃度のおよそ10%から50%を超えるまで、好ましくは10%から75%まで、より好ましくは約10%から約50%まで低減され得る。

30

【0067】

【0066】 1態様において、本明細書の他の箇所の詳細に述べたように、カルコン化合物、好ましくは3-(4'-ヒドロキシ-3'-メトキシ-フェニル)-1-フェニル-プロパ-2-エン-1-オンおよび抗微生物剤の両方の組み合わせは、バイオフィーム形成の阻害および/またはバイオフィームの分解に関して相乗作用を提供する。本発明者らは、対照と比較して生物量(biomass)の50%より大きい低減が観察される最も低い濃度であるバイオフィーム根絶濃度(BEC₅₀)における驚くべき低減を見出した。カルコン化合物および抗微生物剤のBEC₅₀は、それらをバイオフィーム阻害に関して一緒に試験した場合に、それらを別々に試験した場合と比較してより低い。

40

【0068】

【0067】 従って、好ましい態様において、そのカルコン化合物は、抗微生物剤の存在下で、その抗微生物剤の非存在下でのカルコン化合物のBEC₅₀と比較して、50%以下、より好ましくは30%以下、最も好ましくは25%以下のBEC₅₀を有する。そのカルコン化合物は好ましくは抗微生物剤の存在下で0.1ppm~40ppm、より好ましくは0.2ppm~30ppm、より好ましくは0.2ppm~30ppmのBEC₅₀

50

を有する。

【0069】

[0068] 好ましい態様において、その抗微生物剤は、そのカルコン化合物の存在下で、その抗微生物剤単独（そのカルコン化合物の非存在下）での BEC_{50} と比較して、75%以下、より好ましくは50%以下の BEC_{50} を有する。そのカルコン化合物の存在下でのその抗微生物剤の BEC_{50} は、その組成物中で用いられる具体的な抗微生物剤に依存する。その抗微生物剤は、典型的には、そのカルコン化合物の存在下で30 ppm以下の BEC_{50} を有する可能性がある。その抗微生物剤は、好ましくは、そのカルコン化合物の存在下で20 ppm以下、より好ましくは6 ppm以下、最も好ましくは2 ppm以下の BEC_{50} を有する。その抗微生物剤がトリクロサンである1態様において、トリクロサンはそのカルコン化合物の存在下で、5 ppmから3 ppmまでの BEC_{50} 、より好ましくは、75 ppmから1.5 ppmまでの BEC_{50} を有し、一方でトリクロサン単独での BEC_{50} は約1.5から約2.5 ppmまでの範囲内である。

10

【0070】

[0069] その口腔ケア組成物のキャリアーが固体またはペーストである本発明の様々な態様において、その口腔用組成物は好ましくは歯に許容できる研磨性物質を含み、それは歯のエナメル質を磨くか、または白化作用を提供するかのどちらかの役に立つ。限定的でない例には、シリカ研磨剤、例えばシリカゲル類および沈降シリカ類が含まれる。商業的な態様には、J. M. Huber（米国ニュージャージー州エジソン）により市場に出されているZEODENT（登録商標）115、およびW. R. Grace & Co.（米国ニューヨーク州ニューヨーク）のDavison化学事業部のSYLODENT（登録商標）XWA、SYLODENT（登録商標）783またはSYLODENT（登録商標）650 XWA、およびPQ Corporation（米国ペンシルベニア州マルバーン）により市場に出されているSORBOSIL（登録商標）シリカ研磨剤が含まれる。他の有用な歯磨剤用研磨剤には、メタリン酸ナトリウム、メタリン酸カリウム、リン酸三カルシウム、リン酸二カルシウム二水和物、ケイ酸アルミニウム、か焼アルミナ、ペントナイトまたは他のシリカ性物質、またはそれらの組み合わせが含まれるが、それらに限定されない。

20

【0071】

[0070] その研磨剤は有効量で存在する。その口腔用組成物が固体またはペーストの形である態様において、その研磨性（abrasive）物質は一般にその口腔用組成物の約10%～約99%で存在する。特定の態様において、その研磨性（polishing）物質は練り歯磨き中に約10%から約75%まで（例えば約10%～約40%または約15%～約30%）、および歯磨き粉中に約70%から約99%までの範囲の量で存在する。

30

【0072】

[0071] さらに別の態様において、本発明の組成物は、例えば空気に晒された際の練り歯磨きの硬化を防ぐために有用な少なくとも1種類の湿潤剤を含む。あらゆる口に許容できる湿潤剤を用いることができ、それには多価アルコール類、例えばグリセリン、ソルビトール、キシリトールおよび低分子量PEG類が含まれるが、それらに限定されない。ほとんどの湿潤剤は甘味料としても機能する。1種類以上の湿潤剤は場合によりその組成物の重量により約1%～約70%、例えば約1%～約50%、約2%～約25%、または約5%～約15%の総量で存在する。

40

【0073】

[0072] さらに別の態様において、本発明の組成物は、その組成物の他の構成要素を適合させて（compatibilize）それにより増進された安定性を提供する、界面活性により歯の表面をきれいにするのを助ける、そして攪拌の際に、例えば本発明の歯磨組成物を用いたブラッシングの間に泡を提供するのに有用な、少なくとも1種類の界面活性剤を含む。あらゆる口に許容できる界面活性剤を用いることができ、そのほとんどは陰イオン性、非イオン性または両性である。適切な陰イオン性界面活性剤には、 C_{8-20}

50

アルキルサルフェート類、 C_{8-20} 脂肪酸のスルホン化モノグリセリド類の水溶性塩類、サルコシネート類、タウレート類、および同様のものが含まれるが、それらに限定されない。これらおよび他のクラスの説明的な例には、ラウリル硫酸ナトリウム、ナトリウムココナツ(cocnut)モノグリセリドスルホネート、ナトリウムラウロイルサルコシネート、ナトリウムラウリルイセチオネート、ナトリウムラウレスカルボキシレートおよびナトリウムドデシルベンゼンスルホネートが含まれる。適切な非イオン性界面活性剤には、ポロキサマー類、ポリオキシエチレンソルビタンエステル類、脂肪アルコールエトキシレート類、アルキルフェノールエトキシレート類、第三級アミノオキシド類、第三級ホスフィンオキシド類、ジアルキルスルホキシド類、および同様のものが含まれるが、それらに限定されない。適切な両性界面活性剤には、 C_{8-20} 脂肪族第二級および第三級アミン類の陰イオン基、例えばカルボキシレート、サルフェート、スルホネート、ホスフェートまたはホスホネートを有する誘導体が含まれるが、それらに限定されない。適切な例はココアミドプロピルベタインである。1種類以上の界面活性剤は場合によりその組成物の重量により約0.01%~約10%、例えば約0.05%~約5%または約0.1%~約2%の総量で存在する。

【0074】

[0073] 別の態様において、その組成物は口に許容できる抗歯石剤を含む。1種類以上のそのような薬剤が存在することができる。適切な抗歯石剤には以下のものが含まれるが、それらに限定されない：ホスフェート類およびポリホスフェート類(例えばピロホスフェート類)、ポリアミノプロパンスルホン酸(AMPS)、クエン酸亜鉛三水和物、ポリペプチド類、例えばポリアスパラギン酸およびポリグルタミン酸、ポリオレフィンスルホネート類、ポリオレフィンホスフェート類、ジホスホネート類、例えばアザシクロアルカン-2,2-ジホスホネート類(例えば、アザシクロヘプタン-2,2-ジホスホン酸)、N-メチルアザシクロペンタン-2,3-ジホスホン酸、エタン-1-ヒドロキシ-1,1-ジホスホン酸(EHDP)およびエタン-1-アミノ-1,1-ジホスホネート、ホスホノアルカンカルボン酸ならびにこれらの薬剤のいずれかの塩類、例えばアルカリ金属およびアンモニウム塩類。有用な無機リン酸およびポリリン酸塩類には、説明的には、一塩基性、二塩基性および三塩基性リン酸ナトリウム、トリポリリン酸ナトリウム(STPP)、テトラポリリン酸ナトリウム、ピロリン酸一、二、三および四ナトリウム、ピロリン酸二水素二ナトリウム、トリメタリン酸ナトリウム、ヘキサメタリン酸ナトリウムおよび同様のものが含まれ、ここでナトリウムは場合によりカリウムまたはアンモニウムで置き換えることができる。他の有用な抗歯石剤には、ポリカルボキシレートポリマー類が含まれる。これらには、カルボン酸基を含有するモノマー、例えばアクリル酸、メタクリル酸、およびマレイン酸または無水マレイン酸のポリマーまたはコポリマーが含まれる。限定的でない例には、ポリビニルメチルエーテル/無水マレイン酸(PVME/MA)コポリマー類、例えばISP(米国ニュージャージー州ウェイン)からのGANTREZ(登録商標)商標の下で入手可能なそれらが含まれる。さらに他の有用な抗歯石剤には、ヒドロキシカルボン酸類、例えばクエン酸、フマル酸、リンゴ酸、グルタル酸およびシュウ酸、ならびにそれらの塩類、ならびにアミノポリカルボン酸類、例えばエチレンジアミン四酢酸(EDTA)が含まれる封鎖剤が含まれる。1種類以上の抗歯石剤は場合により抗歯石に有効な総量、典型的には約0.01重量%~約50重量%、例えば約0.05重量%~約25重量%または約0.1重量%~約15重量%でその組成物中に存在する。

【0075】

[0074] 様々な態様において、その抗歯石系はトリポリリン酸ナトリウム(STPP)およびピロリン酸四ナトリウム(TSPP)の混合物を含む。様々な態様において、TSPPのSTPPに対する比率は約1:2から約1:4までの範囲である。好ましい態様において、第1の抗歯石有効成分であるTSPPは約1~約2.5%で存在し、第2の抗歯石有効成分であるSTPPは約1~約10%で存在する。

【0076】

[0075] 様々な態様において、その抗歯石系はさらに合成陰イオン性ポリカルボキシレ

10

20

30

40

50

ートポリマーを含む。1態様において、その合成陰イオン性ポリカルボキシレートは約0.1%から約5%までで存在する。別の態様において、その合成陰イオン性ポリカルボキシレートはその口腔ケア組成物の約0.5%から約1.5%まで、最も好ましくは約1%で存在する。本発明に従う1態様において、その抗歯石系は、例えば上記で論じたGANTRIZ（登録商標）S-97製品のような無水マレイン酸およびメチルビニルエーテルのコポリマーを含む。

【0077】

[0076] 様々な態様において、そのTSPP対STPP対合成陰イオン性ポリカルボキシレートの比率は約5:10:1から約5:20:10（または1:4:2）までの範囲である。1態様において、その口腔ケア組成物の抗歯石系はTSPP、STPP、ならびにポリカルボキシレート、例えば無水マレイン酸およびメチルビニルエーテルのコポリマーを約1:7:1の比率で含む。限定的でない態様において、その抗歯石系は本質的に、約0.5%~約2.5%で存在するTSPP、約1%~約10%で存在するSTPP、ならびに約0.5%~約1.5%で存在する無水マレイン酸およびメチルビニルエーテルのコポリマーからなる。

10

【0078】

[0077] さらに別の態様において、本発明の組成物は、例えばその組成物に望ましい粘稠度（consistency）および/または口の感触を与えるのに有用な、少なくとも1種類の増粘剤を含む。あらゆる口に許容できる増粘剤を用いることができ、それには以下のものが含まれるが、それらに限定されない：カルボキシビニルポリマー類としても知られるカルボマー類、アイリッシュモス（Irish moss）としても知られるカラギーナン類、より詳細には - カラギーナン（イオタ - カラギーナン）、セルロース系ポリマー類、例えばヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロース（CMC）およびそれらの塩類、例えばCMCナトリウム、天然ガム類、例えばカラヤ（karaaya）、キサントラン、アラビアガムおよびトラガカント（tragacanth）ガム、コロイド性ケイ酸アルミニウムマグネシウム、コロイド性シリカおよび同様のもの。1種類以上の増粘剤は場合によりその組成物の重量により約0.01%~約15%、例えば約0.1%~約10%または約0.2%~約5%の総量で存在する。

20

【0079】

[0078] さらに別の態様において、本発明の組成物は、例えば成分の沈降もしくは分離を抑制するための、または液体組成物の攪拌の際の再分散性を促進するための少なくとも1種類の粘度修正剤を含む。あらゆる口に許容できる粘度修正剤を用いることができ、それには鉱油、ワセリン、粘土および有機改質粘土、シリカ、ならびに同様のものが含まれるが、それらに限定されない。1種類以上の粘度修正剤は場合によりその組成物の重量により約0.01%~約10%、例えば約0.1%~約5%の総量で存在する。

30

【0080】

[0079] 別の態様において、その組成物は口に許容できるフッ化物イオンの源を含む。1種類以上のそのような源が存在することができる。適切なフッ化物イオンの源には、以下のものが含まれる：フッ化物、モノフルオロリン酸塩類およびフルオロケイ酸塩類、ならびにオラフルール（olafur）（N'-オクタデシルトリメチレンジアミン-N,N,N'-トリス（2-エタノール）-ジヒドロフルオリド）が含まれるアミンフッ化物類。アルカリ金属（例えばカリウム、ナトリウム）、アンモニウム、第1スズおよびインジウム塩類、および同様のものが含まれるがそれらに限定されない、口に許容できるあらゆるそのような塩を用いることができる。典型的には水溶性のフッ化物を放出する塩類が用いられる。1種類以上のフッ化物を放出する塩類は場合により合計約100~約20,000ppm、約200~約5,000ppm、または約500~約2,500ppmのフッ化物イオンを提供する量で存在する。フッ化ナトリウムが存在する唯一のフッ化物を放出する塩である場合、説明的には約0.01重量%~約5重量%、約0.05重量%~約1重量%または約0.1重量%~約0.5重量%の量のフッ化ナトリウムがその組成物中に存在することができる。

40

50

【0081】

[0080] 他の構成要素には、香料、着色剤、ならびに他の有効成分、例えば抗酸化剤および抗炎症剤が含まれるが、それらに限定されない。その構成要素は既知の手順に従って口腔用組成物中に配合される。

【0082】

[0081] 練り歯磨きおよびゲルは、主要な量の湿潤剤および通常は歯をきれいにするための研磨性化合物（単数または複数）を含有する。それらは抗細菌化合物および流出ポンプ阻害剤に加えて様々な有効成分、例えば抗齲食剤、抗プラーク化合物、抗炎症剤、および同様のものと共に配合される。

【0083】

[0082] マウスリンス (Mouth rinses) およびマウスウォッシュ (mouth washes) は、その流出ポンプ阻害剤および抗細菌剤を液体のキャリアー、例えば水または水ノエタノール中に含有する。一般に、その組成物は98または99重量%までの主要な量の溶媒を含有する。有効化合物 (I) は場合により界面活性剤、着色剤、香料、および他の有効成分と一緒に配合される。

【0084】

[0083] ロゼンジ、ピースまたは錠剤中の口に許容できるビヒクルまたはキャリアーは、組成物全体の約85%~約95%の量の、非齲食原性の、固体の水溶性の多価アルコール（ポリオール）、例えばマンニトール、キシリトール、ソルビトール、マリトール (malitoll)、水素化デンプン加水分解物 (hydrozylate)、水素化グルコース、水素化二糖類、水素化多糖類、および同様のものである。錠剤、ピースおよびロゼンジの調製を容易にするために、約0.1%~5%の少量の乳化剤、例えばグリセリン、および錠剤化用潤滑剤をその錠剤、ピースまたはロゼンジ配合物中に組み込んでよい。適切な潤滑剤には、植物油、例えばヤシ油、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸アルミニウム、タルク、デンプンおよびカーボワックスが含まれる。適切な非齲食原性のガム類には、カップカラギーナン、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、および同様のものが含まれる。

【0085】

[0084] そのロゼンジ、ピースまたは錠剤は、場合により、その錠剤またはロゼンジが口の中で溶解するのにかかる時間をさらに増大させるために、コーティング材料、例えばろう剤、シェラック、カルボキシメチルセルロース、ポリエチレンノ無水マレイン酸コポリマーまたはカップ - カラギーナンでコートされていてよい。コートされていない錠剤またはロゼンジはゆっくりと溶解し、約3~5分の有効成分の持続放出速度を提供する。従って、この態様の固体用量の錠剤、ピースおよびロゼンジ組成物は、口腔中の歯のその抗細菌物質および本発明の流出ポンプ阻害剤との比較的長い接触期間をもたらす。

【0086】

[0085] チューインガム配合物は、典型的には、抗細菌化合物および流出ポンプ阻害剤化合物に加えて、チューインガム基剤、1種類以上の可塑剤、少なくとも1種類の甘味剤、および少なくとも1種類の香味剤を含有する。それは好ましくはシュガーレスガムである。

【0087】

[0086] ガム基剤物質は当技術で周知であり、その天然または合成のガム基剤が含まれる。代表的な天然ガムまたはエラストマーには、チクル、天然ゴム、ジェロトン (jellutong)、バラタ (balata)、グッタペルカ (guttapercha)、レチカスピ (lechicaspil)、ソルバ (sorva)、グッタカイ (guttakay)、クラウンガム (crown gum)、およびペリロ (perillo)、またはそれらの混合物が含まれる。代表的な合成ガムまたはエラストマーには、ブタジエン - スチレンコポリマー類、ポリイソブチレンおよびイソブチレン - イソプレンコポリマー類が含まれる。そのガム基剤はそのチューインガム製品中に約10%~約40%、好ましくは約20%~約35%の濃度で組み込まれる。

10

20

30

40

50

【 0 0 8 8 】

【0087】 可塑/軟化剤には、約0.1%~約5%の量のゼラチン、ろう剤およびそれらの混合物が含まれるが、それらに限定されない。この発明の実施において用いられる甘味剤成分は広い範囲の物質から選択されてよく、錠剤、ビーズおよびロゼンジの調製に用いられるものと同じ人工およびポリオール甘味料が含まれてよい。ポリオール甘味料、例えばソルビトールおよびマリトール(malitol)は、本発明のチューインガム組成物中に約40%~約80%、好ましくは約50%~約75%の量で存在する。限定的でない態様において、人工甘味料は本発明のチューインガム組成物中に約0.1%~約2%、好ましくは約0.3%~約1%の量で存在する。

【 0 0 8 9 】

【0088】 ここで、好ましい態様を以下の限定的でない実施例に関連して説明する。

【実施例】

【 0 0 9 0 】

実施例 1

3-(4"-ヒドロキシ-3"-メトキシ-フェニル)-1-(2'-ヒドロキシ-5'-メトキシ-フェニル)-プロパ-2-エン-1-オン(CK-1)の調製。

【 0 0 9 1 】

【0089】 2-ヒドロキシ-5-メトキシアセトフェノン(10 gm, 0.06 mol)および3-メトキシ-4-ヒドロキシベンズアルデヒド(10 gm, 0.06 mol)を、250 mL丸底フラスコ中の、6gmの水酸化ナトリウムの30mLの蒸留水中における溶液に、0 で添加した。反応の温度を15 20
より下で200時間維持し、時々振とうした。反応混合物を、氷冷条件で5%水性HClで中和した。中和された混合物をクロロホルムで抽出し、シリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにより精製すると、2(融点121.5)が得られた。

【 0 0 9 2 】

【化3】

$^1\text{HNMR} : \delta 3.84(\text{s}, 3\text{H}), \delta 3.97(\text{s}, 3\text{H}), \delta 6.96(\text{m}, 2\text{H}), \delta 7.14(\text{m}, 2\text{H}), \delta 7.24(\text{d}, 1\text{H}), \delta 7.39(\text{bs}, 1\text{H}), \delta 7.44(\text{d}, 1\text{H}, J=15.31\text{ Hz}), \delta 7.86(\text{d}, 1\text{H}, J=15.31\text{ Hz}).$

【 0 0 9 3 】

実施例 2

3-(4'-ヒドロキシ-3'-メトキシ-フェニル)-1-フェニル-プロパ-2-エン-1-オン(CK-4)の調製。

【 0 0 9 4 】

【0090】 3-メトキシ-4-ヒドロキシベンズアルデヒド(20 gm, 0.132 mol)を、丸底フラスコ中で酢酸(20 mL)中で溶解させたアセトフェノン(20gm, 0.125 mol)の溶液に、絶え間なく攪拌しながら添加した。反応の温度を15 40
より下で200時間維持し、時々振とうした。反応混合物を氷冷した水の中に注ぎ、生成物をクロロホルムで抽出した。クロロホルム抽出物を減圧下で蒸留し、残留物をSiO₂ゲル上でクロマトグラフィー処理すると、1(融点91)が得られた。

【 0 0 9 5 】

【化4】

$^1\text{HNMR} : \delta 3.94(\text{s}, 3\text{H}), \delta 6.96(\text{d}, 1\text{H}, J=8.11\text{ Hz}), \delta 7.13(\text{d}, 1\text{H}, J=1.78\text{ Hz}), \delta 7.22(\text{dd}, 1\text{H}, J=8.11\text{ Hz and } 1.78\text{ Hz}), \delta 7.37(\text{d}, 1\text{H}, J=15.30\text{ Hz}), \delta 7.50(\text{m}, 2\text{H}), \delta 7.57(\text{m}, 1\text{H}), \delta 7.75(\text{d}, 1\text{H}, J=15.30\text{ Hz}), \delta 8.01(\text{m}, 2\text{H}).$

【 0 0 9 6 】

実施例 3

3-(2", 3"-ジメトキシ-フェニル)-1-フラン-2-イル-プロパ-2-エン-1-オン(CK-4)の調製。

【 0 0 9 7 】

10

20

30

40

50

[0091] 2,3-ジメトキシベンズアルデヒド(4.69gm, 0.018 mol)を、丸底フラスコ中の、2-アセチルフラン(2gm, 0.018 mol)のメタノール(10ml)中における溶液に添加した。この溶液に、10% NaOH水溶液(4ml)を攪拌しながら添加した。反応の温度を15より下で維持し、攪拌を24時間継続した。次いでその反応混合物を氷冷した水の中に強く攪拌しながら注ぎ、生成物を濾過した。エタノールを用いて生成物の再結晶を行った(融点109.8)。

【0098】

【化5】

$^1\text{H NMR}$: δ 3.80 (s, 3H), δ 3.88 (s, 3H), δ 6.69 (dd, 1H, $J=3.56$ and 1.99 Hz), δ 7.00 (bs, 3H), δ 7.54 (bs, 1H), δ 7.60 (d, 1H, $J=15.80$ Hz), δ 7.84 (bs, 1H), 8.14 (d, 1H, $J=15.80$ Hz).

10

【0099】

実施例4

3-(2",5"-ジメトキシ-フェニル)-1-(1H-ピロール-2-イル)-プロパ-2-エン-1-オン (CK-16) の調製。

【0100】

[0092] 2,5-ジメトキシベンズアルデヒド(0.76gm, 0.004mol)を、100ml Rb中の2-アセチルピロール(0.5gm, 0.004mol)のメタノール(10ml)中における溶液に添加した。この溶液に、10% NaOH水溶液(2ml)を攪拌しながら添加した。反応の温度を15より下で維持し、攪拌を15時間継続した。次いでその反応混合物を氷冷した水の中に強く攪拌しながら注ぎ、生成物を濾過した。酢酸エチルを用いて生成物の再結晶を行った(融点122.6)。

20

【0101】

【化6】

$^1\text{H NMR}$: δ 3.86 (s, 6H), δ 6.35 (bs, 1H), δ 6.96 (d, 1H, $J=6.35$ Hz), δ 7.17 (m, 3H), δ 7.28 (bs, 1H), δ 7.42 (d, 1H, $J=15.90$ Hz), δ 8.11 (d, 1H, $J=15.90$ Hz,).

【0102】

実施例5

シプロフロキサシン (ciprofloxacin) の黄色ブドウ球菌1199B (NorA過剰発現) に対するMICの、3-(4'-ヒドロキシ-3'-メトキシ-フェニル)-1-フェニル-プロパ-2-エン-1-オン (CK-4) との組み合わせで用いた場合の減少。

30

【0103】

[0093] シプロフロキサシンの、単独および上記で言及したカルコン化合物との組み合わせでの最小阻止濃度 (MIC) を、黄色ブドウ球菌1199Bに対して、研究設計において記述する方法を用いて実施した。50 $\mu\text{g/ml}$ のカルコン化合物との組み合わせで、シプロフロキサシンのMICにおける16倍までの低減が観察された(表1)。

【0104】

【表 1】

表 1

シプロフロキサシンの単独および3-(4'-ヒドロキシ-3'-メトキシ-フェニル)-1-フェニル-プロパ-2-エン-1-オン (CK-4) との組み合わせでの黄色ブドウ球菌1199B (NorA過剰発現) に対するM I C

(CK-4) 濃度 ($\mu\text{g/ml}$)	黄色ブドウ球菌1199Bに関するシプロフロキサシンのM I C ($\mu\text{g/ml}$)
-	8.0
6.25	4.0
12.5	2.0
25.0	1.0
50.0	0.5

10

【0105】

実施例 6

テトラサイクリンの黄色ブドウ球菌SA-K2192 (TetK過剰発現) に対するM I Cの、3-(4'-ヒドロキシ-3'-メトキシ-フェニル)-1-フェニル-プロパ-2-エン-1-オン (CK-4) との組み合わせで用いた場合の減少。

20

【0106】

[0094] テトラサイクリンの、単独および上記で言及したカルコン化合物との組み合わせでの最小阻止濃度 (M I C) を、黄色ブドウ球菌SA-K2192に対して、研究設計において記述する方法を用いて実施した。50 $\mu\text{g/ml}$ のカルコン化合物との組み合わせで、テトラサイクリンのM I Cにおける8倍までの低減が観察された (表 2)。

【0107】

【表 2】

表 2

テトラサイクリンの単独および3-(4'-ヒドロキシ-3'-メトキシ-フェニル)-1-フェニル-プロパ-2-エン-1-オン (CK-4) との組み合わせでの黄色ブドウ球菌SA-K2192 (TetK過剰発現) に対するM I C

30

(CK-4) 濃度 ($\mu\text{g/ml}$)	黄色ブドウ球菌SA-K2192に関するテトラサイクリンのM I C ($\mu\text{g/ml}$)
-	32
6.25	32
12.5	16
25.0	8.0
50.0	4.0

40

【0108】

実施例 7

テトラサイクリンの黄色ブドウ球菌SA-K2191 (MsrA過剰発現) に対するM I Cの、3-(4'-ヒドロキシ-3'-メトキシ-フェニル)-1-フェニル-プロパ-2-エン-1-オン (CK-4) との組み合わせで用いた場合の減少。

【0109】

[0095] エリスロマイシンの、単独および上記で言及したカルコン化合物との組み合わせでの最小阻止濃度 (M I C) を、黄色ブドウ球菌SA-K2191に対して、研究設計において

50

記述する方法を用いて実施した。50 µg/mlのカルコン化合物との組み合わせで、エリスロマイシンのM I Cにおける8倍までの低減が観察された(表3)。

【0110】

【表3】

表3

エリスロマイシンの単独および3-(4'-ヒドロキシ-3'-メトキシ-フェニル)-1-フェニル-プロパ-2-エン-1-オン(CK-4)との組み合わせでの黄色ブドウ球菌SA-K2191(MsrA過剰発現)に対するM I C

(CK-4)濃度(µg/ml)	黄色ブドウ球菌SA-K2191に関するエリスロマイシンのM I C(µg/ml)
-	64
6.25	64
12.5	32
25.0	16
50.0	8.0

10

【0111】

実施例8

シプロフロキサシンの黄色ブドウ球菌1199B(NorA過剰発現)に対するM I Cの、3-(2",3"-ジメトキシ-フェニル)-1-フラン-2-イル-プロパ-2-エン-1-オン(CK-14)との組み合わせで用いた場合の減少。

20

【0112】

[0096] シプロフロキサシンの、単独および上記で言及したカルコン化合物との組み合わせでの最小阻止濃度(M I C)を、黄色ブドウ球菌1199Bに対して、研究設計において記述する方法を用いて実施した。50 µg/mlのカルコン化合物との組み合わせで、シプロフロキサシンのM I Cにおける8倍までの低減が観察された(表4)。

【0113】

【表4】

表4

シプロフロキサシンの単独および3-(2",3"-ジメトキシ-フェニル)-1-フラン-2-イル-プロパ-2-エン-1-オン(CK-14)との組み合わせでの黄色ブドウ球菌1199B(NorA過剰発現)に対するM I C

(CK-4)濃度(µg/ml)	黄色ブドウ球菌1199Bに関するシプロフロキサシンのM I C(µg/ml)
-	8.0
6.25	8.0
12.5	4.0
25.0	2.0
50.0	1.0

40

【0114】

実施例9

テトラサイクリンの黄色ブドウ球菌SA-K2192(TetK過剰発現)に対するM I Cの、3-(2",3"-ジメトキシ-フェニル)-1-フラン-2-イル-プロパ-2-エン-1-オン(CK-14)との組み合わせで用いた場合の減少。

50

【 0 1 1 5 】

[0097] テトラサイクリンの、単独および上記で言及したカルコン化合物との組み合わせでの最小阻止濃度 (M I C) を、黄色ブドウ球菌SA-K2192に対して、研究設計において記述する方法を用いて実施した。50 μ g/mlのカルコン化合物との組み合わせで、テトラサイクリンのM I Cにおける4倍までの低減が観察された (表5)。

【 0 1 1 6 】

【表5】

表5

テトラサイクリンの単独および3-(2'', 3'' -ジメトキシ-フェニル)-1-フラン-2-イル-プロパ-2-エン-1-オン (CK-14) との組み合わせでの黄色ブドウ球菌SA-K2192 (TetK過剰発現) に対するM I C

10

(CK-4) 濃度 (μ g/ml)	黄色ブドウ球菌SA-K2192に関するテトラサイクリンのM I C (μ g/ml)
-	32
6.25	32
12.5	16
25.0	16
50.0	8.0

20

【 0 1 1 7 】

実施例10

テトラサイクリンの黄色ブドウ球菌SA-K2191 (MsrA過剰発現) に対するM I Cの、3-(2'', 3'' -ジメトキシ-フェニル)-1-フラン-2-イル-プロパ-2-エン-1-オン (CK-14) との組み合わせで用いた場合の減少。

【 0 1 1 8 】

[0098] エリスロマイシンの、単独および上記で言及したカルコン化合物との組み合わせでの最小阻止濃度 (M I C) を、黄色ブドウ球菌SA-K2191に対して、研究設計において記述する方法を用いて実施した。50 μ g/mlのカルコン化合物との組み合わせで、エリスロマイシンのM I Cにおける4倍までの低減が観察された (表6)。

30

【 0 1 1 9 】

【表6】

表6

エリスロマイシンの単独および3-(2'', 3'' -ジメトキシ-フェニル)-1-フラン-2-イル-プロパ-2-エン-1-オン (CK-14) との組み合わせでの黄色ブドウ球菌SA-K2191 (MsrA過剰発現) に対するM I C

(CK-4) 濃度 (μ g/ml)	黄色ブドウ球菌SA-K2191に関するエリスロマイシンのM I C (μ g/ml)
-	64
6.25	64
12.5	32
25.0	32
50.0	16

40

【 0 1 2 0 】

50

実施例 1 1

トリクロサンのミュータンス連鎖球菌、アクチノミセス・ビスコーサスおよびフソバクテリウム・ヌクレアタムに対する活性の、3-(4'-ヒドロキシ-3'-メトキシ-フェニル)-1-フェニル-プロパ-2-エン-1-オン (CK-4) との組み合わせで用いた場合の増強。

【0121】

[0099] トリクロサンの、単独および上記で言及したカルコン化合物との組み合わせでの最小阻止濃度 (MIC) を、ミュータンス連鎖球菌、アクチノミセス・ビスコーサスおよびフソバクテリウム・ヌクレアタムに対して、研究設計において記述する方法を用いて実施した。カルコン化合物との組み合わせで、トリクロサンの MIC における 4 ~ 8 倍の低減が観察された (表 7)。

【0122】

【表 7】

表 7

トリクロサンの単独および3-(4'-ヒドロキシ-3'-メトキシ-フェニル)-1-フェニル-プロパ-2-エン-1-オン (CK-4) との組み合わせでのミュータンス連鎖球菌、アクチノミセス・ビスコーサスおよびフソバクテリウム・ヌクレアタムに対する MIC

生物	トリクロサンの MIC ($\mu\text{g/ml}$)			
	単独	CK-4 有り ($\mu\text{g/ml}$)		
		6.25	12.5	25
ミュータンス連鎖球菌	4.0	2.0	1.0	0.5
A. ビスコーサス	4.0	2.0	1.0	0.5
F. ヌクレアタム	2.0	1.0	1.0	0.5

【0123】

実施例 1 2

マグノロールのミュータンス連鎖球菌、アクチノミセス・ビスコーサスおよびフソバクテリウム・ヌクレアタムに対する活性の、3-(4'-ヒドロキシ-3'-メトキシ-フェニル)-1-フェニル-プロパ-2-エン-1-オン (CK-4) との組み合わせで用いた場合の増強。

【0124】

[00100] マグノロールの、単独および上記で言及したカルコン化合物との組み合わせでの最小阻止濃度 (MIC) を、ミュータンス連鎖球菌、アクチノミセス・ビスコーサスおよびフソバクテリウム・ヌクレアタムに対して、研究設計において記述する方法を用いて実施した。カルコン化合物との組み合わせで、マグノロールの MIC における 16 倍までの低減が観察された (表 8)。

【0125】

【表 8】

表 8

マグノロールの単独および3-(4'-ヒドロキシ-3'-メトキシ-フェニル)-1-フェニル-プロパ-2-エン-1-オン (CK-4) との組み合わせでのミュータンス連鎖球菌、アクチノミセス・ビスコーサスおよびフソバクテリウム・ヌクレアタムに対するMIC

生物	マグノロールのMIC ($\mu\text{g/ml}$)			
	単独	CK-4 有り ($\mu\text{g/ml}$)		
		6.25	12.5	25
ミュータンス連鎖球菌	4.0	2.0	1.0	0.5
A. ビスコーサス	4.0	1.0	0.5	0.25
F. ヌクレアタム	2.0	1.0	1.0	0.5

10

20

【0126】

実施例 13

5,5'-ジブチルピフェニル-2,2'-ジオールのミュータンス連鎖球菌、アクチノミセス・ビスコーサスおよびフソバクテリウム・ヌクレアタムに対する活性の、3-(4'-ヒドロキシ-3'-メトキシ-フェニル)-1-フェニル-プロパ-2-エン-1-オン (CK-4) との組み合わせで用いた場合の増強。

【0127】

[00101] 5,5'-ジブチルピフェニル-2,2'-ジオールの、単独および上記で言及したカルコン化合物との組み合わせでの最小阻止濃度 (MIC) を、ミュータンス連鎖球菌、アクチノミセス・ビスコーサスおよびフソバクテリウム・ヌクレアタムに対して、研究設計において記述する方法を用いて実施した。カルコン化合物との組み合わせで、5,5'-ジブチルピフェニル-2,2'-ジオールのMICにおける2~4倍の低減が観察された(表9)

30

【0128】

【表 9】

表 9

5,5'-ジブチルピフェニル-2,2'-ジオールの単独および3-(4'-ヒドロキシ-3'-メトキシ-フェニル)-1-フェニル-プロパ-2-エン-1-オン (CK-4) との組み合わせでのミュータンス連鎖球菌、アクチノミセス・ビスコーサスおよびフソバクテリウム・ヌクレアタムに対するMIC

生物	ブチルマグノロールのMIC ($\mu\text{g/ml}$)			
	単独	CK-4 有り ($\mu\text{g/ml}$)		
		6.25	12.5	25
ミュータンス連鎖球菌	4.0	4.0	2.0	1.0
A. ビスコーサス	4.0	4.0	2.0	1.0
F. ヌクレアタム	2.0	2.0	2.0	1.0

10

20

【0129】

実施例 14

ホノキオールのみュータンス連鎖球菌、アクチノミセス・ビスコーサスおよびフソバクテリウム・ヌクレアタムに対する活性の、3-(4'-ヒドロキシ-3'-メトキシ-フェニル)-1-フェニル-プロパ-2-エン-1-オン (CK-4) との組み合わせで用いた場合の増強。

【0130】

[00102] ホノキオールの、単独および上記で言及したカルコン化合物との組み合わせでの最小阻止濃度 (MIC) を、ミュータンス連鎖球菌、アクチノミセス・ビスコーサスおよびフソバクテリウム・ヌクレアタムに対して、研究設計において記述する方法を用いて実施した。カルコン化合物との組み合わせで、ホノキオールのMICにおける4~8倍の低減が観察された(表10)。

30

【0131】

【表 10】

表 10

ホノキオール[®]の単独および3-(4'-ヒドロキシ-3'-メトキシ-フェニル)-1-フェニル-プロパ-2-エン-1-オン (CK-4) との組み合わせでのミュータンス連鎖球菌、アクチノミセス・ビスコーサスおよびフソバクテリウム・ヌクレアタムに対するMIC

生物	ホノキオールのMIC (μg/ml)			
	単独	CK-4 有り (μg/ml)		
		6.25	12.5	25
ミュータンス連鎖球菌	4.0	2.0	1.0	0.5
A. ビスコーサス	4.0	2.0	1.0	0.5
F. ヌクレアタム	2.0	1.0	1.0	0.5

10

20

【0132】

実施例 15

マウスの全身感染症モデルにおけるシプロフロキサシンの必要用量の、3-(4'-ヒドロキシ-3'-メトキシ-フェニル)-1-フェニル-プロパ-2-エン-1-オン (CK-4) との組み合わせで用いた場合の低減。

【0133】

[00103] その試験は、上記で言及した流出ポンプ阻害剤との組み合わせでのシプロフロキサシンのインピボでの応答を見るために行われた。スイスアルビノマウスに黄色ブドウ球菌 ATCC 29213 (10⁷ CFU/マウス) を、静脈内に感染させた。その感染したマウスを複数のグループに分け、それぞれのグループは6匹のマウスで構成されていた。処置は、感染直後の1回の用量、続いて6時間空けた後の次の用量で構成されていた。その結果を毎日生存の数として記録した。そのマウスを7日間観察し、7日間の観察の後にED₅₀を決定した。シプロフロキサシンに関するED₅₀は9.2 mg/kgであり、CK-4との組み合わせでシプロフロキサシンに関するED₅₀は5.86 mg/kgに低減した。

30

【0134】

実施例 16

抗細菌剤に関するバイオフィーム根絶濃度 (BEC₅₀) の、3-(4'-ヒドロキシ-3'-メトキシ-フェニル)-1-フェニル-プロパ-2-エン-1-オン (CK-4) との組み合わせで用いた場合の低減。

40

【0135】

[00104] 化合物CK-4を、まずそれがそれ自身で抗微生物有効性を有するかどうかを評価するために試験した。2種類の既知の抗細菌剤およびCK-4に関して、A. ビスコーサスを参照生物として用いてMICアッセイを実施した。その結果を下記の表11に示す：

【0136】

【表 1 1】

表 1 1

化合物	M I C (A. ビスコーサス)
CK-4	>100 ppm
トリクロサン	3.5 ppm
CPC	<1 ppm

【 0 1 3 7 】

。 【00105】 上記の表から、C K - 4 が 2 種類の一般的に用いられる抗細菌剤（トリクロサンおよび塩化セチルピリジニウム（C P C））よりもかなり高いM I Cを有するのが明確に分かる。これは、C K - 4 は単独では強い抗細菌剤ではなく、配合物中で用いられるレベルでは全体の抗細菌有効性に非常にわずかしき寄与しないと考えられることを示している。

【 0 1 3 8 】

【00106】 アクチノミセス・ビスコーサス(ATCC#43146)を、0.6%酵母抽出物を補ったトリプチケースソイブロス(TSB-YE)中で、37 の静置培養で増殖させた。混合種アッセイに関して、細菌の源はA . ビスコーサス、ラクトバシラス・カゼイ(Lactobacillus casei) (ATCC#334)、ストレプトコッカス・オラーリス(Streptococcus oralis) (ATCC #35037)、フソバクテリウム・ヌクレアタム(ATCC#10953)、およびベイヨネラ・パルブラ(Veillonella parvula) (ATCC#17745)を接種した連続培養ケモスタットであった。この混合培養を、連続培養ケモスタット中の特殊化された複合培地中で37 で維持した。

【 0 1 3 9 】

【00107】 A . ビスコーサスを参照生物としてM I Cアッセイを実施した。試験される化合物を、無菌の96ウェル培養プレートの最初の縦列の2通りの横列中に配置した。そのプレートにわたって0.5×TSB中で2倍系列希釈を行った。A . ビスコーサス細菌をTSB-YE中で37 の静置培養で一夜増殖させた。細菌の一夜培養物を、0.5×TSB中でOD₆₁₀約0.4まで希釈した。試験溶液に等しい体積の細菌を96ウェルプレートのそれぞれのウェルに添加した。プレートを37 で一夜培養して細菌の増殖を起こさせた。プレート全体のOD₆₁₀を、Perkin Elmer EnVisionマイクロプレートリーダー上で読み取った。2通りのウェルに関する吸光度の値を平均し、培地のみの中に細菌を含有するウェルに関する値と比較した。M I Cの値を、細菌の増殖が培地対照と比較して阻害された最後のウェルにおける有効物質の濃度として決定した。全てのプレートは、陽性対照としてトリクロサンの2つの横列を含有していた。

【 0 1 4 0 】

【00108】 C K - 4 の生物増進(bioenhancing)能力を評価するため、単一種のバイオフィーム形成の阻害試験を行った。目的の有効物質を無菌の384ウェル培養プレートの最初の縦列中に配置し、そのプレートにわたって0.5×TSB中で2倍系列希釈を行った。A . ビスコーサス細菌の第一世代培養物を、TSB-YE中で一夜増殖させた。培養物を0.5×TSB中でOD₆₁₀約0.2まで希釈し、有効物質の系列希釈物を含有するウェル中に蒔いた。プレートを37 で24時間培養して増殖およびバイオフィーム形成を起こさせた。

【 0 1 4 1 】

【00109】 培養後、そのプレートから上清を除去し、残ったバイオフィーム(biofilms)を0.03% Grainクリスタルバイオレットで染色した。染色されたプレートを、Perkin Elmer EnVisionマイクロプレートリーダー上で590 nmの吸光度に関して読み取った。吸光度を培地単独で処理したウェルの吸光度と比較し、結果を培地対照と比較したバイオフィーム形成のパーセント低減として報告する。B E C₅₀は、培地のみとの対照と比較してバイオフィーム密度(そのバイオフィームを染色するために用いられた染料の吸光度により読み取られる)における50%より大きい低減がある最も低い濃度として定義される

10

20

30

40

50

。より低い BEC_{50} を有する化合物は、より高いレベルを有する化合物よりも有効であると考えられる。様々な既知の抗細菌剤に関して、その結果を下記の表12で示す。

【0142】

【表12】

表12

抗細菌剤の単独およびCK-4有りでの BEC_{50}

抗細菌物質	BEC_{50} 、単独	BEC_{50} 、CK-4有り
クエン酸亜鉛	41.67	20.83
トリクロサン	1.95	0.98
THC	31.25	26.04
カテキン	26.04	26.04
CPC	1.95	0.49
マグノリア	3.91	1.95
マグノロール	3.91	1.95
ホノキオール	5.21	2.60
ブチルマグノロール	0.65	0.24
プロピルホノキオール	0.49	0.65

10

【0143】

[00110] この実験の結果は、CK-4の添加は、それ自身は強い抗細菌活性を全く有しないにも関わらず、いくつかの抗微生物化合物の有効性を劇的に、そして予想外に増大させる可能性を有することを明らかにしている。その作用は塩化セチルピリジニウム(CPC)に関して特に強く、それは結果としてCPC単独と比較した場合に BEC_{50} のほぼ4倍の減少をもたらし、従ってはるかに低い濃度の抗微生物物質(CK-4と一緒に用いた場合、75%までより少ないCPC)の使用で同じ抗細菌有効性を達成することを可能にする。

20

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 K	8/365 (2006.01)	A 6 1 K	8/365
A 6 1 K	8/34 (2006.01)	A 6 1 K	8/34
A 0 1 N	43/42 (2006.01)	A 0 1 N	43/42
A 0 1 N	37/18 (2006.01)	A 0 1 N	37/18
A 0 1 N	37/04 (2006.01)	A 0 1 N	37/04
A 0 1 N	43/40 (2006.01)	A 0 1 N	43/40 1 0 1 A
A 0 1 P	3/00 (2006.01)	A 0 1 P	3/00

(74)代理人 100091638

弁理士 江尻 ひろ子

(73)特許権者 508176500

カウンスル オブ サイエнтиフィック アンド インダストリアル リサーチ
インド 1 1 0 0 0 1 ニューデリー ラフィ マーグ アヌサンダン パワン 2

(74)代理人 100140109

弁理士 小野 新次郎

(74)代理人 100075270

弁理士 小林 泰

(74)代理人 100101373

弁理士 竹内 茂雄

(74)代理人 100118902

弁理士 山本 修

(74)代理人 100091638

弁理士 江尻 ひろ子

(72)発明者 スブラマニヤン, ラヴィ

アメリカ合衆国ニュージャージー州 0 8 5 0 2, ベルミード, ドイル・レイン 1 8

(72)発明者 デュ・テュム, ローラン

アメリカ合衆国ニュージャージー州 0 8 5 4 0, プリンストン, ウッドフィールド・コート 1 6

(72)発明者 カジ, グラム・ナビ

インド国ニューデリー 1 1 0 0 7 5, ドワーカ, クレセント・アパートメント・ニスタッド・コ
オベレイティヴ, ハウジング・ソサエティ・プロット・ナンバー セクトレ 1 8 エイ

(72)発明者 カン, インシャド・アリ

インド国ニューデリー 1 1 0 0 2 5, ジャミア・ナガー, エイチ・ナンバー ディー 3 1, レー
ン・ナンバー 1, バトラ・ハウス

(72)発明者 スリ, クリシャン・アヴター

インド国ジャンムー 1 8 0 0 0 2, アナンド・ビハール・タラブ・ティロ, エイチ・ナンバー
6

(72)発明者 サティ, ナレシュ・クマー

インド国ジャンムー 1 8 0 0 0 4, ガンディ・ナガー, ラスト・モール, エイチ・ナンバー 6
4 - エイ

(72)発明者 アリ, ファーカン

インド国ジャンムー・タウィ 1 8 0 0 0 1, カナル・ロード

(72)発明者 カリア, ニチン・パル

インド国ジャンムー・タウィ 1 8 0 0 0 1, カナル・ロード

審査官 小出 直也

(56)参考文献 特開平 1 1 - 2 2 8 4 0 7 (J P , A)

特開2005-047849(JP,A)

特表2001-512473(JP,A)

特開平03-122645(JP,A)

特開2003-171274(JP,A)

EUROPEAN JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, ELSEVIER, 2008年 5月23日, Vol.44, P2
211-2218

INDIAN DRUGS, 1987年, Vol.24, No.10, pp.492,493

JOURNAL OF ANTIMICROBIAL CHEMOTHERAPY, 2007年, Vol.59, pp.1247-1260

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61K 8/00 - 8/99

A61Q 1/00 - 90/00

CAplus/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS/COSMET(STN)