

(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2018-513193

(P2018-513193A)

(43) 公表日 平成30年5月24日(2018.5.24)

(51) Int.Cl.

A61K 45/06 (2006.01)
A61P 31/00 (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01)
A61K 38/12 (2006.01)
A61K 31/404 (2006.01)

F 1

A 61 K 45/06
A 61 P 31/00
A 61 P 31/04
A 61 K 38/12
A 61 K 31/404

テーマコード(参考)

4C084
4C086

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 116 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2017-555572 (P2017-555572)
(86) (22) 出願日 平成28年4月20日 (2016.4.20)
(85) 翻訳文提出日 平成29年12月19日 (2017.12.19)
(86) 國際出願番号 PCT/US2016/028418
(87) 國際公開番号 WO2016/172193
(87) 國際公開日 平成28年10月27日 (2016.10.27)
(31) 優先権主張番号 62/149,738
(32) 優先日 平成27年4月20日 (2015.4.20)
(33) 優先権主張国 米国(US)
(31) 優先権主張番号 62/306,165
(32) 優先日 平成28年3月10日 (2016.3.10)
(33) 優先権主張国 米国(US)

(71) 出願人 517231180
ニューメキシコ テック リサーチ ファ
ウンデーション
NEW MEXICO TECH RES
EARCH FOUNDATION
アメリカ合衆国 ニューメキシコ州 87
801, ソコロ, リロイ ブレイス 80
1
801 Leroy Place, Soc
orro, New Mexico 878
01 USA
(74) 代理人 100094569
弁理士 田中 伸一郎
(74) 代理人 100088694
弁理士 弟子丸 健

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 抗生物質感受性回復及び感光性薬剤

(57) 【要約】

本開示は、白色光に曝されると活性化できる感光性化合物を用いて、細菌感染症及び癌を含めた状態を処置する方法を記述する。感光性化合物は、同時に用いた抗生物質と相乗的に相互作用して薬剤耐性細菌を死滅させることもできる。感光性化合物を用いて癌細胞の増殖を阻止することもできる。

【選択図】図 1

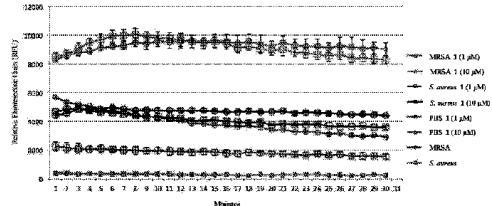


FIGURE 1

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

状態の処置方法であって、処置が必要な対象に、生物学的構造に結合することによって細胞の薬剤耐性を低減させる治療的に有効な量の化合物、及び治療的に有効な量の第2の薬剤を投与することを含む、前記方法。

【請求項 2】

前記対象が、ヒトである、請求項1に記載の方法。

【請求項 3】

前記生物学的構造に結合する化合物が、暗所におけるより光の存在下で効果的である、請求項1に記載の方法。

10

【請求項 4】

約200～約800nmの波長を有する光で前記化合物を照射することをさらに含む、請求項3に記載の方法。

【請求項 5】

前記状態が、微生物によって引き起こされる、請求項1に記載の方法。

【請求項 6】

前記微生物が、細菌である、請求項5に記載の方法。

【請求項 7】

前記微生物が、グラム陽性細菌である、請求項5に記載の方法。

20

【請求項 8】

前記微生物が、グラム陰性細菌である、請求項5に記載の方法。

【請求項 9】

前記微生物が、薬剤耐性細菌である、請求項5に記載の方法。

【請求項 10】

前記微生物が、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌である、請求項5に記載の方法。

【請求項 11】

前記微生物が、アシネットバクター・バウマンニである、請求項5に記載の方法。

【請求項 12】

前記微生物が、大腸菌である、請求項5に記載の方法。

30

【請求項 13】

前記生物学的構造が、排出ポンプである、請求項1に記載の方法。

【請求項 14】

前記化合物が、前記微生物の薬剤耐性機構の活性を低下させる、請求項1に記載の方法。

【請求項 15】

前記第2の薬剤が、抗生物質である、請求項1に記載の方法。

【請求項 16】

前記抗生物質が、ポリミキシンB又はその医薬的に許容される塩である、請求項15に記載の方法。

【請求項 17】

前記化合物及び前記第2の薬剤が、共通の単位剤形で投与される、請求項1に記載の方法。

【請求項 18】

前記投与が、経口投与である、請求項1に記載の方法。

【請求項 19】

前記投与が、静脈内投与である、請求項1に記載の方法。

【請求項 20】

前記投与が、皮下投与である、請求項1に記載の方法。

【請求項 21】

前記投与が、局所投与である、請求項1に記載の方法。

40

50

【請求項 2 2】

前記投与が、油性担体を介して行なわれる、請求項1に記載の方法。

【請求項 2 3】

前記治療的に有効な量が、約5mg/kg～約50mg/kgである、請求項1に記載の方法。

【請求項 2 4】

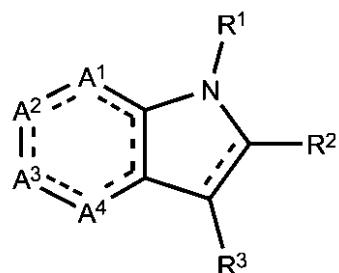
前記生物学的構造に結合する化合物及び前記抗生物質を照射することをさらに含む、請求項1に記載の方法。

【請求項 2 5】

前記化合物が、下記式：

【化 1】

10



(式中：

20

- R¹は、水素又はエステル基であり；
- R²は、水素、ハロゲン、又はL¹-Ar¹であり；
- R³は、水素、ハロゲン、又はL²-Ar²であり；
- 或いはR²とR³が、R²及びR³が結合している原子と一緒に置換又は非置換環を形成し；
- L¹及びL²は、それぞれ独立に連結基又は結合であり；
- Ar¹は、置換又は非置換アリール基であり；
- Ar²は、置換又は非置換アリール基であり(Ar²は、アミド、アミン、ニトロ、イミン、又はエステル基で置換されていない)；
- A¹、A²、A³、及びA⁴は、それぞれ独立にC(R^{1a})、C(R^{1a})(R^{1b})、N、又はN(R^{1a})であり；
- R^{1a}及びR^{1b}は、それぞれ独立に水素、ハロゲン、ヒドロキシル、スルフヒドリル、ニトロ、ニトロソ、シアノ、アジド、スルホキシド基、スルホン基、スルホンアミド基、スルホン酸基、イミン基、アシル基、アシルオキシ基、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ基、エーテル基、カルボン酸基、カルボキサルデヒド基、エステル基、アミン基、アミド基、カルボナート基、カルバマート基、チオエーテル基、チオエステル基、チオ酸基、アリール、アリールオキシ、アリールアルキル、アリールアルコキシ、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、又はヘテロアリールアルキル(いずれも置換されているか又は置換されていない)であり；及び

30

- 各

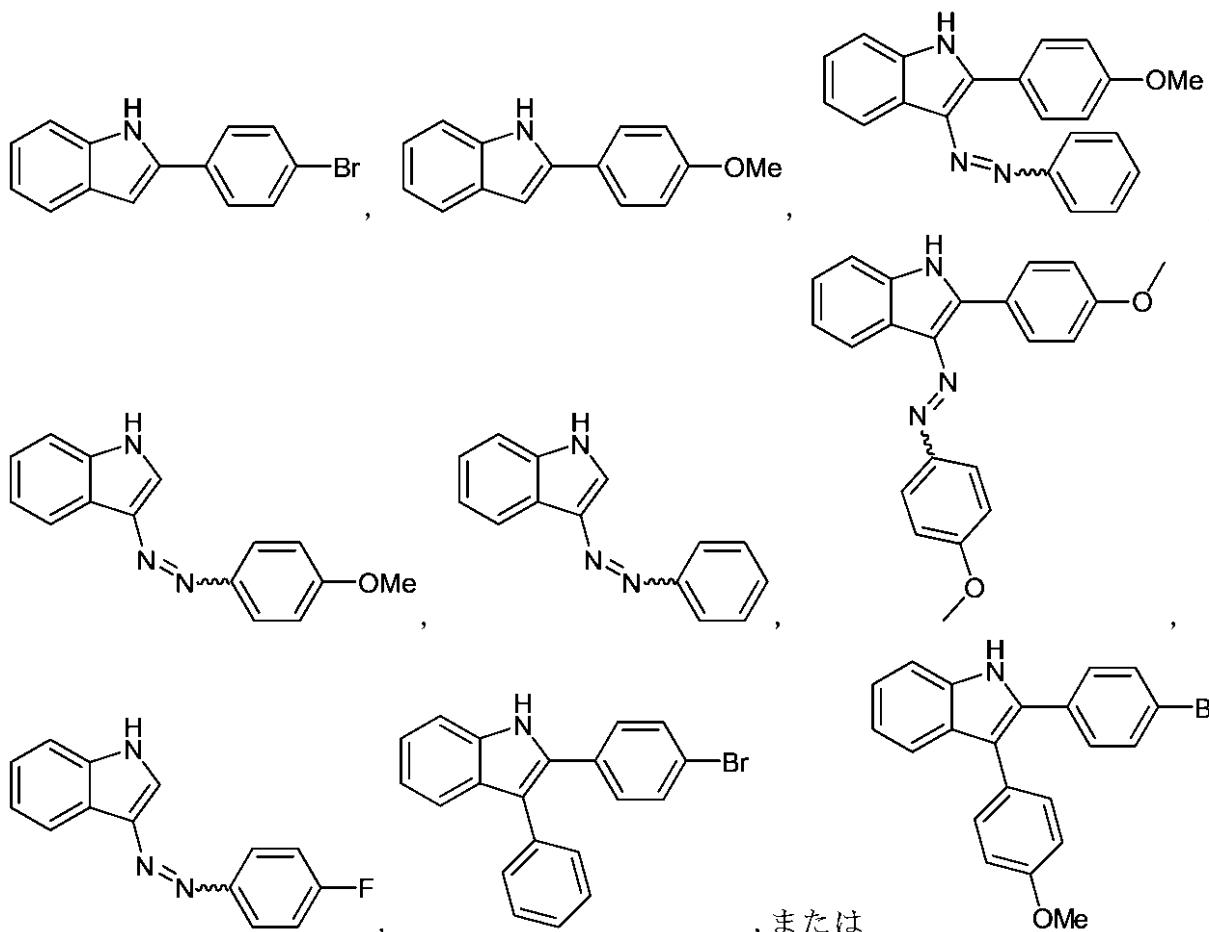
【化 2】

40

は、独立に単結合又は二重結合である)

の化合物、又はその医薬的に許容される塩であり、ここで、前記化合物は下記化合物でない、請求項1に記載の方法。

【化3】



【請求項26】

Ar^1 が、1つの位置で臭素化されたフェニルであるとき、 Ar^2 が、少なくとも1つの位置で置換されている、請求項25に記載の方法。

【請求項27】

Ar^1 が、1つのメトキシ基で置換されたフェニルであるとき、 Ar^2 が、少なくとも1つの位置で置換されている、請求項25に記載の方法。

【請求項28】

Ar^1 が、置換され、かつ Ar^2 が、置換されている、請求項25に記載の方法。

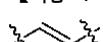
【請求項29】

Ar^1 が、置換されず、かつ Ar^2 が、置換されていない、請求項25に記載の方法。

【請求項30】

L^1 と L^2 が、両方とも独立に

【化4】



である、請求項25に記載の方法。

【請求項31】

Ar^1 と Ar^2 が、両方とも独立に水素、ハロゲン、又はアルキルオキシで置換されている、請求項25に記載の方法。

【請求項32】

各連結基が、独立にアルキレン、アルケニレン、O、S、 SO_2 、CO、 N_2 、又は結合である、請求項25に記載の方法。

【請求項33】

各

30

40

50

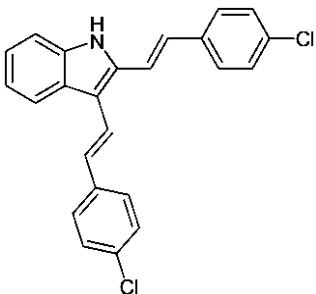
【化5】

が、芳香族系を形成するように独立に選択される、
請求項25に記載の方法。

【請求項34】

前記化合物が、下記化合物である、請求項25に記載の方法。

【化6】

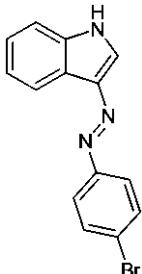


10

【請求項35】

前記化合物が、下記化合物である、請求項25に記載の方法。

【化7】

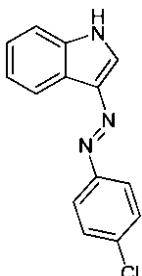


20

【請求項36】

前記化合物が、下記化合物である、請求項25に記載の方法。

【化8】

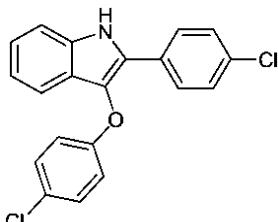


30

【請求項37】

前記化合物が、下記化合物である、請求項25に記載の方法。

【化9】

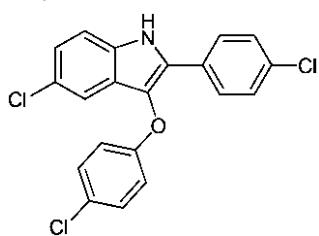


40

【請求項38】

前記化合物が、下記化合物である、請求項25に記載の方法。

【化10】

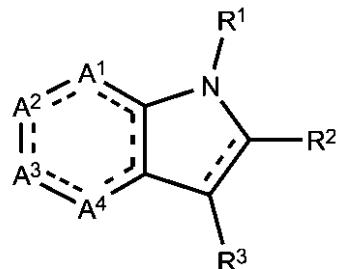


【請求項39】

下記式：

【化11】

10



(式中：

20

- R¹は、水素又はエステル基であり；
- R²は、水素、ハロゲン、又はL¹-Ar¹であり；
- R³は、水素、ハロゲン、又はL²-Ar²であり；
- 或いはR²とR³が、R²及びR³が結合している原子と一緒に置換又は非置換環を形成し；
- L¹及びL²は、それぞれ独立に連結基又は結合であり；
- 各Ar¹は、置換又は非置換アリール基であり；
- 各Ar²は、置換又は非置換アリール基であり（Ar²は、アミド、アミン、ニトロ、イミン、又はエステル基で置換されていない）；
- A¹、A²、A³、及びA⁴は、それぞれ独立にC(R^{1a})、C(R^{1a})(R^{1b})、N、又はN(R^{1a})であり；
- R^{1a}及びR^{1b}は、それぞれ独立に水素、ハロゲン、ヒドロキシル、スルフヒドリル、ニトロ、ニトロソ、シアノ、アジド、スルホキシド基、スルホン基、スルホンアミド基、スルホン酸基、イミン基、アシル基、アシルオキシ基、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ基、エーテル基、カルボン酸基、カルボキサルデヒド基、エステル基、アミン基、アミド基、カルボナート基、カルバマート基、チオエーテル基、チオエステル基、チオ酸基、アリール、アリールオキシ、アリールアルキル、アリールアルコキシ、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、又はヘテロアリールアルキル（いずれも置換されているか又は置換されていない）であり；及び

30

- 各

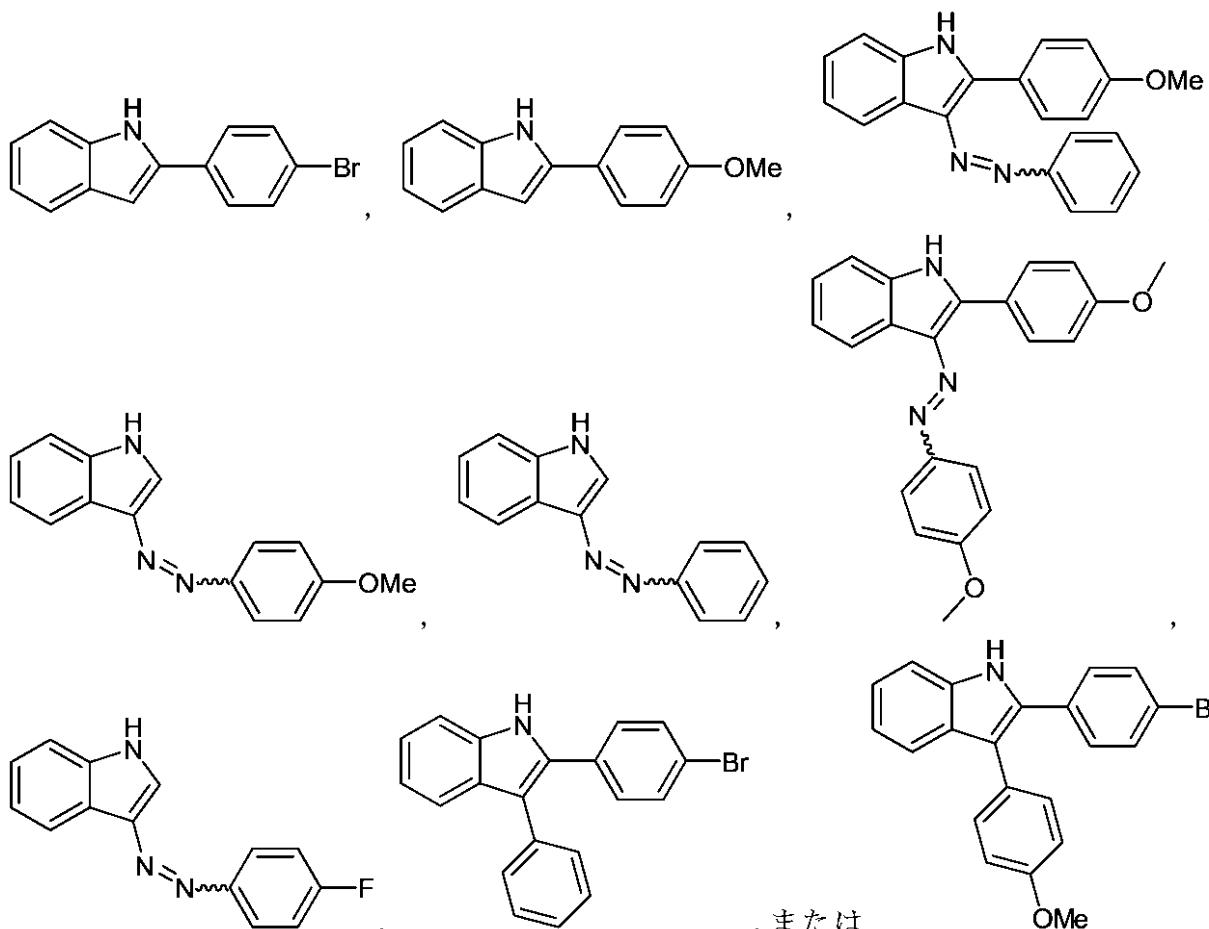
【化12】

は、独立に単結合又は二重結合である）

40

の化合物、又はその医薬的に許容される塩（ここで、前記化合物は下記化合物でない）。

【化13】



【請求項40】

Ar^1 が、1つの位置で臭素化されたフェニルであるとき、 Ar^2 が、少なくとも1つの位置で置換されている、請求項39に記載の化合物。

【請求項41】

Ar^1 が、1つのメトキシ基で置換されたフェニルであるとき、 Ar^2 が、少なくとも1つの位置で置換されている、請求項39に記載の化合物。

【請求項42】

Ar^1 が、置換され、かつ Ar^2 が、置換されている、請求項39に記載の化合物。

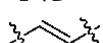
【請求項43】

Ar^1 が、置換されず、かつ Ar^2 が、置換されていない、請求項39に記載の化合物。

【請求項44】

L^1 と L^2 が、両方とも独立に

【化14】



である、請求項39に記載の化合物。

【請求項45】

Ar^1 と Ar^2 が、両方とも独立に水素、ハロゲン、又はアルキルオキシで置換されている、請求項44に記載の化合物。

【請求項46】

各連結基が、独立にアルキレン、アルケニレン、O、S、 SO_2 、CO、 N_2 、又は結合である、請求項39に記載の化合物。

【請求項47】

各

30

40

50

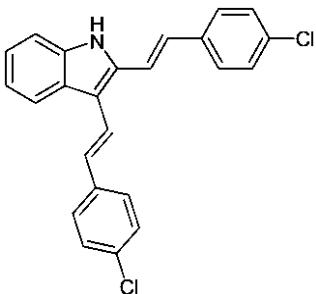
【化15】

が、芳香族系を形成するように独立に選択される、
請求項39に記載の化合物。

【請求項48】

前記化合物が、下記化合物である、請求項39に記載の化合物。

【化16】

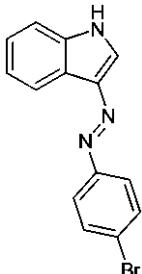


10

【請求項49】

前記化合物が、下記化合物である、請求項39に記載の化合物。

【化17】

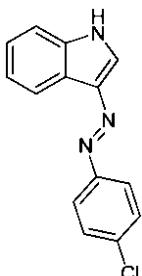


20

【請求項50】

前記化合物が、下記化合物である、請求項39に記載の化合物。

【化18】

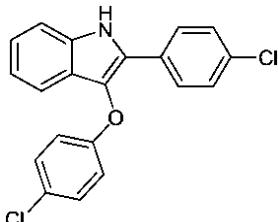


30

【請求項51】

前記化合物が、下記化合物である、請求項39に記載の化合物。

【化19】

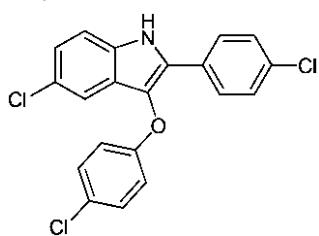


40

【請求項52】

前記化合物が、下記化合物である、請求項39に記載の化合物。

【化20】



【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

10

相互参照

本出願は、参照によってそれぞれその全体をここに援用する2015年4月20日に出願された米国仮出願第62/149,738号、及び2016年3月10日に出願された米国仮出願第62/306,165号の利益を主張する。

【0002】

政府の権利

本発明は、国立研究資源センター(National Center for Research Resources)によるRR 016480-12及び国立衛生研究所(National Institutes of Health)によるGM103451-12の下で政府支援によって行なわれた。

20

【背景技術】

【0003】

背景

抗生素質は、特に細菌感染症の処置における抗菌療法の大黒柱になっている。しかしながら、抗生素質の有効性及び入手しやすさのための抗生素質の過剰使用は、薬剤耐性細菌の出現につながった。特定抗生素質に最初は感受性であった病原性細菌は、抗生素質によるターゲティングを逃れるために急速に進化している。薬剤耐性細菌の出現と闘うことができる療法の開発は、病原性微生物の広範な進化の制御を支援する。

【0004】

参照による援用

本出願で引用する各特許、公開、及び非特許文献は、それぞれを参照によって個々に援用したかのように、参照によってその全体を本明細書に援用する。

30

【発明の概要】

【0005】

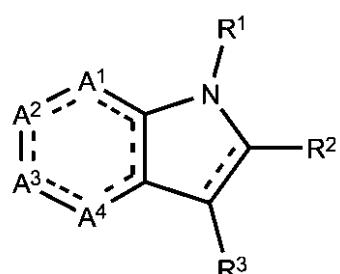
一部の実施形態では、本発明は、状態の処置方法であって、処置が必要な対象に、生物学的構造に結合することによって細胞の薬剤耐性を低減させる治療的に有効な量の化合物、及び治療的に有効な量の第2の薬剤を投与することを含む方法を提供する。

一部の実施形態では、本発明は、下記式：

【0006】

【化1】

40



【0007】

(式中：

- R¹は、水素又はエステル基であり；

50

- R^2 は、水素、ハロゲン、又は L^1-Ar^1 であり；
- R^3 は、水素、ハロゲン、又は L^2-Ar^2 であり；
- 或いは R^2 と R^3 が、 R^2 及び R^3 が結合している原子と一緒に置換又は非置換環を形成し；
- L^1 及び L^2 は、それぞれ独立に連結基又は結合であり；
- 各 Ar^1 は、置換又は非置換アリール基であり；
- 各 Ar^2 は、置換又は非置換アリール基であり (Ar^2 は、アミド、アミン、ニトロ、イミン、又はエステル基で置換されていない)；
- A^1 、 A^2 、 A^3 、及び A^4 は、それぞれ独立に $C(R^{1a})$ 、 $C(R^{1a})(R^{1b})$ 、N、又は $N(R^{1a})$ であり；
- R^{1a} 及び R^{1b} は、それぞれ独立に水素、ハロゲン、ヒドロキシル、スルフヒドリル、ニトロ、ニトロソ、シアノ、アジド、スルホキシド基、スルホン基、スルホンアミド基、スルホン酸基、イミン基、アシル基、アシルオキシ基、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ基、エーテル基、カルボン酸基、カルボキサルデヒド基、エステル基、アミン基、アミド基、カルボナート基、カルバマート基、チオエーテル基、チオエステル基、チオ酸基、アリール、アリールオキシ、アリールアルキル、アリールアルコキシ、ヘテロシリル、ヘテロシリルアルキル、ヘテロアリール、又はヘテロアリールアルキル(いずれも置換されているか又は置換されていない)であり；及び

- 各

【0 0 0 8】

【化 2】

【0 0 0 9】

は、独立に単結合又は二重結合である)

の化合物、

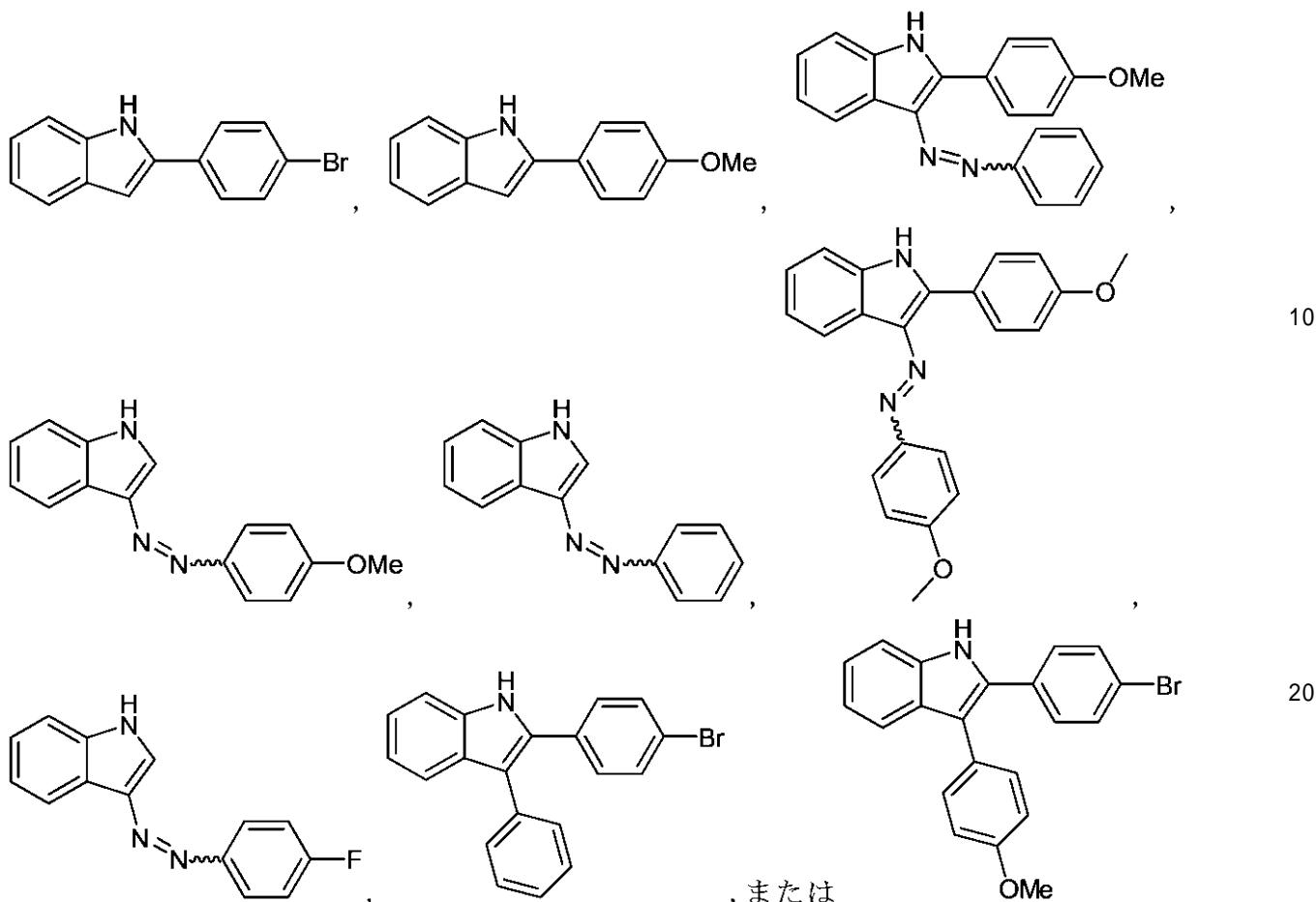
又はその医薬的に許容される塩を提供し、ここで、該化合物は、下記化合物でない。

【0 0 1 0】

10

20

【化3】



【図面の簡単な説明】

【0011】

【図1】本発明の化合物の蛍光結合アッセイを示す。

【図2】化合物1とINF-55との間の競合アッセイを示す。

【図3】化合物1とレセルビンとの間の競合アッセイを示す。

【図4】ハンドヘルドUVフラッシュライトを用いて光線力学的療法を受けているMRSAの培養皿の画像(左)及び走査型電子顕微鏡画像(右)を示す。

【図5】細菌成長の可視化用チエスボード細菌パターン化システムを示す。

【図6】院内感染MRSAの化合物1による光活性化死滅を示す。

【図7】院内感染MRSAの化合物1による光活性化死滅を示す。

【図8】化合物1のUV/Visスペクトルを示す。

【図9】市中感染MRSAの化合物1による光活性化死滅を示す。

【図10】化合物1による黄色ブドウ球菌(*S. aureus*)の光活性化死滅を示す。

【図11】化合物1によるVREの光活性化死滅を示す。

【図12】化合物1による化膿性連鎖球菌(ストレプトコッカス・ピオゲネス(*S. pyogenes*))の光活性化死滅を示す。【図13】化合物1によるストレプトコッカス・ミュータンス(*S. mutans*)の光活性化死滅を示す。

【図14】化合物1と種々の抗生素との間の相乗作用のアイソボログラムを表す。

【図15】図14のアイソボログラムの拡大部を表す。

【図16】化合物1及びポリミキシンBによるアシネットバクター・バウマンニ(*A. baumannii*)の処置効果を示す。【図17】化合物1及びポリミキシンBによる大腸菌(*E. coli*)の処置効果を示す。

【図18】化合物1及びテトラサイクリンによるMRSAの処置効果を示す。

10

20

30

40

50

- 【図19】化合物1及びドキシサイクリンによるMRSAの処置効果を示す。
- 【図20】化合物1及びノルフロキサシンによるMRSAの処置効果を示す。
- 【図21】化合物1及びジクロキシシリソ(dicloxicillin)によるMRSAの処置効果を示す。
- 【図22】化合物1及びオキサシリソによるMRSAの処置効果を示す。
- 【図23】化合物1及びペニシリソGによるMRSAの処置効果を示す。
- 【図24】化合物1及びトプラマイシンによるMRSAの処置効果を示す。
- 【図25】化合物1の存在下又は非存在下でのMRSAに対するバンコマイシンのMICを表す。
- 【図26】化合物1及びポリミキシンEによる緑膿菌(シードモナス・エルジノーサ(*P. aeruginosa*))の処置効果を示す。
- 【図27】化合物7及びポリミキシンEによる緑膿菌の処置効果を示す。 10
- 【図28】化合物8及びポリミキシンEによる緑膿菌の処置効果を示す。
- 【図29】化合物9及びポリミキシンEによる緑膿菌の処置効果を示す。
- 【図30】化合物10及びポリミキシンEによる緑膿菌の処置効果を示す。
- 【図31】化合物11及びポリミキシンEによる緑膿菌の処置効果を示す。
- 【図32】化合物7及び/又はオキサシリソで処置したMRSA分離株の濁度比較画像を示す。
。
- 【図33】化合物7及び/又はオキサシリソで処置している状態の図32に示すMRSA分離株の定量化を示す。
- 【図34】化合物1及びノルフロキサシン又はオキサシリソによるMRSAの処置効果を示す。 20
- 。
- 【図35】化合物7及びオキサシリソ又はノルフロキサシンによるMRSA処置の相乗効果を示す。
- 【図36】化合物8及びオキサシリソ又はノルフロキサシンによるMRSA処置の相乗効果を示す。
- 【図37】化合物9及びオキサシリソ又はノルフロキサシンによるMRSA処置の相乗効果を示す。
- 【図38】化合物10及びオキサシリソ又はノルフロキサシンによるMRSA処置の相乗効果を示す。
- 【図39】化合物10及びノルフロキサシン又はオキサシリソによるMRSA処置の相乗効果を示す。 30
- 【図40】化合物11及びオキサシリソ又はノルフロキサシンによるMRSA処置の相乗効果を示す。
- 【図41】化合物11及びノルフロキサシン又はオキサシリソによるMRSA処置の相乗効果を示す。
- 【図42】化合物7と、バンコマイシン、テトラサイクリン又はノルフロキサシンとによるVRE処置の相乗効果を示す。
- 【図43】化合物8と、バンコマイシン、テトラサイクリン又はノルフロキサシンとによるVRE処置の相乗効果を示す。
- 【図44】化合物9と、テトラサイクリン又はノルフロキサシンとによるVRE処置の相乗効果を示す。 40
- 【図45】化合物10と、バンコマイシン、テトラサイクリン又はノルフロキサシンとによるVRE処置の相乗効果を示す。
- 【図46】化合物11と、バンコマイシン、テトラサイクリン又はノルフロキサシンとによるVRE処置の相乗効果を示す。
- 【図47】化合物7~11とポリミキシンBとによるCRE処置の相乗効果を示す。
- 【図48】PMEがある場合及び無い場合の化合物8又は9によるCRE処置の時間依存的効果を示す。
- 【図49】PMEがある場合及び無い場合の化合物10又は11によるCRE処置の時間依存的効果を示す。
- 【図50】PMEの存在下及び非存在下におけるアシネットバクター・バウマンニに対する化 50

合物7及び9のMICの経時変化を示す。

【図51】PMEの存在下及び非存在下におけるアシнетバクター・バウマンニに対する化合物8のMICの経時変化を示す。

【図52】PMEの存在下及び非存在下におけるアシнетバクター・バウマンニに対する化合物10及び11のMICの経時変化を示す。

【図53】アシнетバクター・バウマンニの処置におけるポリミキシンBに対する化合物1及び光の効果を示す。

【図54】大腸菌の処置におけるポリミキシンBに対する化合物1及び光の効果を示す。

【図55】化合物1、PME、及び光の併用による緑膿菌の処置効果を示す。

【図56】化合物1を用いた一重項酸素の生成を示す。

【図57】黄色ブドウ球菌に対する化合物7~10の最小阻止濃度測定画像を示す。

【図58】30回の曝露を受けた状態の黄色ブドウ球菌を処置するために用いたときの化合物7~10の最後の最小阻止濃度測定画像を示す。

【発明を実施するための形態】

【0012】

詳細な説明

抗生物質

抗生物質は、例えば、細菌感染症の処置における療法として世界的に使用されている。抗生物質は、一部の真菌及び原生動物に対して有効なこともある。抗生物質は、抗生物質が細菌の繁殖を阻止する静菌薬として、また抗生物質が細菌を死滅させる殺菌薬として分類することができる。抗生物質は、さらに作用機構によって分類可能であり、作用機構としては、例えば、細菌の細胞壁合成の阻害、細菌の細胞膜合成の阻害、必須細菌酵素の阻害、細胞分裂の阻害、ペプチドグリカン合成の阻害、細菌リボソームの30S~50Sサブユニットへの結合によるタンパク質合成の阻害、ピロリン酸イソプレニルの阻害、葉酸合成の阻害、及び毒性フリーラジカルの產生が挙げられる。

抗生物質を用いて細菌感染症を処置することができる。また、例えば、感染される可能性がある創傷を有する対象、手術を受けようとしている対象、歯科処置を受けようとしている対象、又は例えば、蜂巣炎、尿路感染症、及びリウマチ熱を含めた繰り返しきる感染症を患う対象に予防的に抗生物質を使用することもできる。

ウイルス感染症の処置での抗生物質の使用、処方期間終了前の抗生物質療法の中止、及び旅行者による抗生物質の予防的使用を含めた医療及び農産業における抗生物質の過剰使用、及び抗生物質の誤用が薬剤耐性細菌の出現をもたらした。抗生物質による処置から細菌が生き延びる助けになり得る突然変異が細菌集団全体に蔓延ってきて、耐性機構をコードする遺伝要素が細菌種間で伝達される可能性がある。

【0013】

抗生物質耐性細菌の機構

細菌は、種々の機構を用いて抗生物質による死滅を回避することができる。細菌は、例えば、抗生物質が標的にしたタンパク質を修飾し、該抗生物質を酵素的に不活化し、抗生物質が細胞に入る能力を低減させ、抱合、形質導入、又は形質転換を介して生物間で耐性遺伝子を伝達し、或いは排出ポンプを用いて細胞からの抗生物質の出口を増やすことができる。

排出ポンプはグラム陽性及びグラム陰性の両細菌に見られる輸送タンパク質である。原核生物には、例えば、主要ファシリテーター(facilitator)、多剤及び毒素排出(MATE)、耐性-結節形成-分裂(RND)、小型多剤耐性(SMR)、及びATP結合力セット(ABC)を含め、排出ポンプの5つの主分類が存在し得る。排出ポンプは、単一の基質に特異的であるか又は抗生物質を含めた様々な構造的に類似若しくは非類似の化合物を輸送することができる。排出ポンプの発現増加は、関連基質への耐性と相関し得る。排出ポンプを用いて、例えば、毒素、代謝物、薬剤、親油性カチオン性薬剤、胆汁酸、脂肪酸、及び脂質を輸送することもできる。

【0014】

10

20

30

40

50

薬剤耐性細菌が利用できる1つの機構は、多剤排出系(MES)として知られる、複数の基質を認識できる膜輸送タンパク質経由の多剤排出である。MESは、例えば、ABC、MATE、RND、SMR、及び多抗菌性排出タンパク質ファミリーとして分類可能である。グラム陽性細菌においては、主要排出系は、染色体にコードされる主要ファシリテータースーパーファミリー(MFS)、Norファミリー(NorA、NorB、NorC)、及びMDeA、MATE mepRAB(多剤排出タンパク質及びSMR SepA)ファミリーである。グラム陽性排出系は、重複特異性を有することができ、多種多様の構造的に無関係の抗生物質、例えば、キノロン、テトラサイクリン、並びに一価及び二価の抗菌性カチオンを受け入れることができ、これらには、挿入色素、四級アンモニウム化合物、ジアミジン、ビグアニジン、及び植物二次代謝物が含まれ得る。

グラム陰性細菌の排出系の非限定例としては、アシネットバクター・バウマンニにおいて抗菌及び消毒薬耐性を媒介するCraA及びAmvA、並びに大腸菌のMdfAが挙げられる。MFS及びABC排出系スーパーファミリーは、結核菌(*Mycobacterium tuberculosis*)を含めたマイコバクテリアの耐性株の間でよく見られる。

【0015】

薬剤耐性細菌を標的とする新戦略の開発は、細菌の特に病原性株に適用可能であり、該株は、養護ホーム及び病院内で重症及び広汎性の感染症を引き起こす可能性があり、標準的な抗生物質処置に感受性でない。例えば黄色ブドウ球菌(*Staphylococcus aureus*)は、危険かつ可変性の日和見病原体であり得る。黄色ブドウ球菌は、例えば切り傷、擦り傷、泥炭火傷、及び重症の侵襲性疾患に起因する表在性皮膚感染症を引き起こし得る。元来ペニシリンに応答性のいくつかの黄色ブドウ球菌株は、今や例えば、-ラクタム、マクロライド、及びバンコマイシンを含めた種々の分類の抗生物質に耐性である。

メチシリントリペプチド耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)及びバンコマイシン耐性黄色ブドウ球菌(VRSA)は著しい健康脅威であり、細菌感染症による死亡の主原因を構成する。MRSAにはいくつかの染色体にコードされる排出系が存在し得、例えば、NorA、NorB、NorC、MepA、MdeA、SepA、SdrM、及びLmrSが挙げられる。LmrSは、例えばアンピシリントリペプチド耐性MRSAに見られる一部のプラスミド媒介排出系としては、例えば、QacA、QacB、Smr、QacG、QacH、及びQacJが挙げられる。MRSAの一部の株は、複数の排出系を保有し得る。

【0016】

本発明の化合物

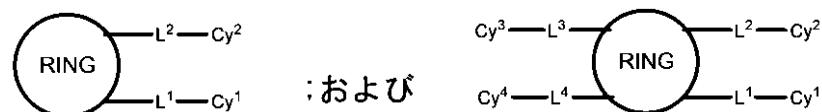
本化合物は、例えば、抗生物質に対して排出媒介耐性を示すMRSAに対する多くの機能的及び機構的に多様な抗生物質の効果を増強することができる。本化合物は、例えば、グラム陰性細菌株に対するポリミキシB(PMB)を含めた抗生物質との相乗作用を示す。

本発明の化合物は、抗生物質の効力を高めることができる。例えば、本発明の化合物及びアンピシリントリペプチド耐性MRSAの平均阻止濃度(mean inhibitory concentrations)(MIC)を測定すると、それぞれ約200 μM及び約4579 μMであった。本化合物をアンピシリントリペプチド耐性MRSAと併用すると、完全死滅に必要な本化合物の濃度は3 μMであり、濃度が127倍低減し、必要なアンピシリントリペプチド耐性MRSAの濃度は約572 μMであり、濃度が8倍低減した。構造的及び機構的に無関係の抗生物質と相乗作用する本発明の化合物の能力は、細菌排出阻害の結果であり得る。従って、2,3-ジ-((E)-2-アリールエテニル)インドールによる抗菌活性の発見された増強は、細菌排出ポンプの存在増加のため、MRSA、又は他の細菌株に対して不活性にされた抗生物質の活性を回復させることができる。

本発明の化合物の非限定例として、下記式：

【0017】

【化4】



【0018】

のいずれかの化合物、又はその医薬的に許容される塩が挙げられる。式中：RINGは環系で

10

20

30

40

50

あり； Cy^1 、 Cy^2 、 Cy^3 、及び Cy^4 は、それぞれ独立に環式基であり； L^1 、 L^2 、 L^3 、及び L^4 は、それぞれ独立に連結基である。

環式基又は環系の非限定例としては、芳香族、非芳香族、ヘテロ環式、炭素環式、単環式、及び多環式基が挙げられる。多環式基は、例えば、二環式、三環式、又は四環式であり得る。多環式基は、例えば、縮合基、架橋基、若しくはスピロ基、又はその任意の組み合わせであり得る。芳香族基の非限定例としては、ヘテロ環式、炭素環式、単環式、及び多環式環が挙げられる。いずれの該基も任意の位置で、任意の数の置換基によって置換されてもよく又は非置換であり得る。置換基の非限定例としては、ハロゲン、ヒドロキシル基、スルフヒドリル基、アミノ基、ニトロ基、ニトロソ基、シアノ基、アジド基、スルホキシド基、スルホン基、スルホンアミド基、カルボキシル基、カルボキサルデヒド基、イミン基、アルキル基、ハロアルキル基、アルケニル基、ハロアルケニル基、アルキニル基、ハロアルキニル基、アルコキシ基、アリール基、アリールオキシ基、アラルキル基、アリールアルコキシ基、ヘテロシクリル基、アシル基、アシルオキシ基、カルバマート基、アミド基、エポキシド、エステル基、及び本明細書に記載のいずれの他の置換基をも挙げられる。

10

【0019】

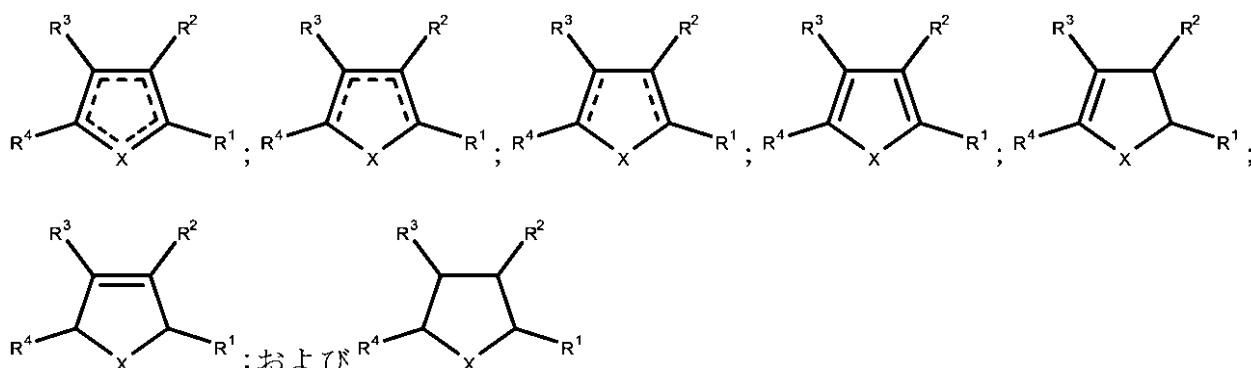
連結基は、構造基と一緒に結び付けるいずれの化学基でもあり得る。連結基は、例えば、アルキレン基、アルケニレン基、アルキニレン基、ポリエーテル、例えばポリエチレングリコール(PEG)等、ポリエステル、ポリアミド、又はポリアミンを含むことができ、いずれも非置換又は任意の数の置換基、例えばハロゲン、ヒドロキシル基、スルフヒドリル基、アミノ基、ニトロ基、ニトロソ基、シアノ基、アジド基、スルホキシド基、スルホン基、スルホンアミド基、カルボキシル基、カルボキサルデヒド基、イミン基、アルキル基、ハロアルキル基、アルケニル基、ハロアルケニル基、アルキニル基、ハロアルキニル基、アルコキシ基、アリール基、アリールオキシ基、アラルキル基、アリールアルコキシ基、ヘテロシクリル基、アシル基、アシルオキシ基、カルバマート基、アミド基、エポキシド、エステル基、及び本明細書に記載のいずれの他の置換基で置換されている。

20

本発明の化合物の非限定例としては、下記式：

【0020】

【化5】



30

【0021】

のいずれかの化合物又はその医薬的に許容される塩が挙げられ、式中： X は、N、NH、 NR^N 、S、又はOであり；各

40

【0022】

【化6】

【0023】

は、独立に単結合又は二重結合であり； R^N は、ヒドロキシル、スルフヒドリル、ニトロ、ニトロソ、シアノ、アジド、スルホキシド基、スルホン基、スルホンアミド基、スルホン酸基、イミン基、アシル基、アシルオキシ基、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ基、エーテル基、カルボン酸基、カルボキサルデヒド基、エステル基、アミン基、

50

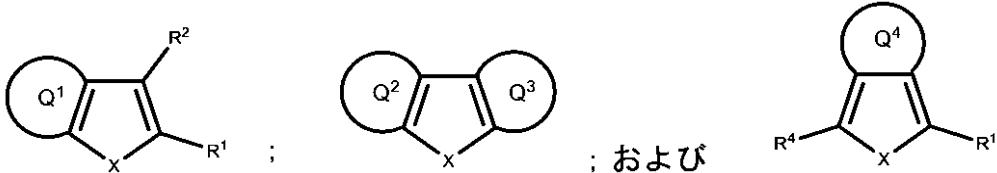
アミド基、カルボナート基、カルバマート基、チオエーテル基、チオエステル基、チオ酸基、アリール、アリールオキシ、アリールアルキル、アリールアルコキシ、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、若しくはヘテロアリールアルキル（いずれも置換されているか又は置換されていない）、又はHであり；R¹は、H又は-L¹-Cy¹であり；R²は、H又は-L²-Cy²であり；R³は、H又は-L³-Cy³であり；R⁴は、H又は-L⁴-Cy⁴であり；或いはR¹とR²が、R¹及びR²が結合している原子と一緒に環を形成し；R²とR³が、R²及びR³が結合している原子と一緒に環を形成し；又はR³とR⁴が、R³及びR⁴が結合している原子と一緒に環を形成し；或いはR¹とR²が、R¹及びR²が結合している原子と一緒に第1の環を形成し、かつR³とR⁴が、R³及びR⁴が結合している原子と一緒に第2の環を形成し；L¹、L²、L³、及びL⁴は、それぞれ独立に連結基であり；及びCy¹、Cy²、Cy³、及びCy⁴は、それぞれ独立に環式基である。

10

本発明の化合物の非限定例としては、下記式：

【0024】

【化7】



【0025】

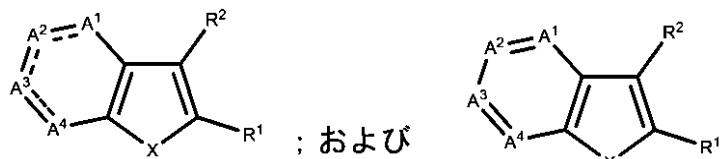
のいずれかの化合物、又はその医薬的に許容される塩が挙げられ、式中：XはN、NH、NR^N、S、又はOであり；Q¹、Q²、Q³、及びQ⁴は、それぞれ独立に環式基であり；R¹は、H又は-L¹-Cy¹であり；R²は、H又は-L²-Cy²であり；及びR⁴は、H又は-L⁴-Cy⁴である。

20

本発明の化合物の非限定例としては、下記式：

【0026】

【化8】



30

【0027】

のいずれかの化合物又はその医薬的に許容される塩が挙げられ、式中：Xは、N、NH、HR^N、S、又はOであり；各

【0028】

【化9】

【0029】

は、独立に単結合又は二重結合であり；R^Nは、ヒドロキシリル、スルフヒドリル、ニトロ、ニトロソ、シアノ、アジド、スルホキシド基、スルホン基、スルホンアミド基、スルホン酸基、イミン基、アシル基、アシルオキシ基、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ基、エーテル基、カルボン酸基、カルボキサルデヒド基、エステル基、アミン基、アミド基、カルボナート基、カルバマート基、チオエーテル基、チオエステル基、チオ酸基、アリール、アリールオキシ、アリールアルキル、アリールアルコキシ、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、若しくはヘテロアリールアルキル（いずれも置換されているか又は置換されていない）、又はHであり；R¹は、H又は-L¹-Cy¹であり；R²は、H又は-L²-Cy²であり；A¹は、C(R^{1a})、C(R^{1a})(R^{1b})、N、又はN(R^{1a})であり；A²は、C(R^{2a})、C(R^{2a})(R^{2b})、N、又はN(R^{2a})であり；A³は、C(R^{3a})、C(R^{3a})(R^{3b})、N、又はN(R^{3a})であり；A⁴は、C(R^{4a})、C(R^{4a})(R^{4b})、N、又はN(R^{4a})であり；R¹、R^{1b}、R^{2a}、R^{2b}、R^{3a}、R^{3b}、R^{4a}、及びR^{4b}は、それぞれ独立に、ハロゲン、ヒドロキシリル、スルフヒドリ

40

50

ル、ニトロ、ニトロソ、シアノ、アジド、スルホキシド基、スルホン基、スルホンアミド基、スルホン酸基、イミン基、アシリル基、アシリルオキシ基、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ基、エーテル基、カルボン酸基、カルボキサリデヒド基、エステル基、アミン基、アミド基、カルボナート基、カルバマート基、チオエーテル基、チオエステル基、チオ酸基、アリール、アリールオキシ、アリールアルキル、アリールアルコキシ、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、若しくはヘテロアリールアルキル（いずれも置換されているか又は置換されていない）、又はHであるか、又は存在せず、或いはR^{1a}とR^{1b}が一緒にカルボニル、チオカルボニル、イミン、若しくはオレフィンを形成し、又はR^{2a}とR^{2b}が一緒にカルボニル、チオカルボニル、イミン、若しくはオレフィンを形成し、又はR^{3a}とR^{3b}が一緒にカルボニル、チオカルボニル、イミン、若しくはオレフィンを形成し、又はR^{4a}とR^{4b}が一緒にカルボニル、チオカルボニル、イミン、若しくはオレフィンを形成し；L¹及びL²は、それぞれ独立に連結基であり；及びCy¹及びCy²は、それぞれ独立に環式基である。

10

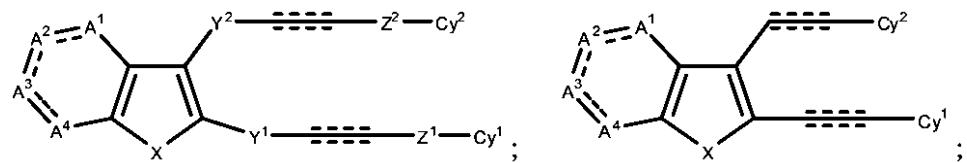
【0030】

一部の実施形態では、化合物の結合、例えばA¹とA²を結びつける結合、A²とA³を結びつける結合、又はA³とA⁴を結びつける結合等が、追加の環系に縮合している。

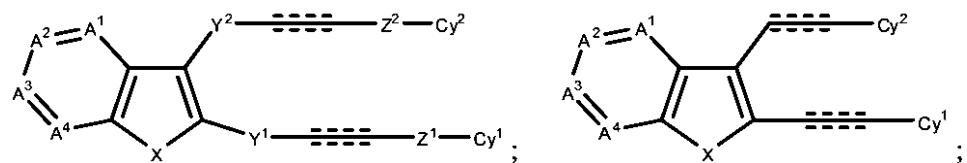
本発明の化合物の非限定例としては、下記式：

【0031】

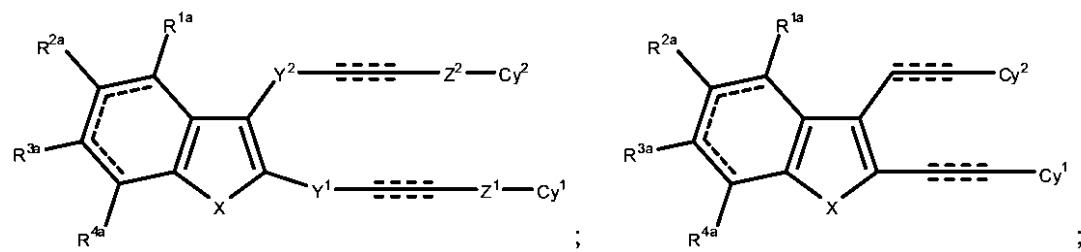
【化10】



20

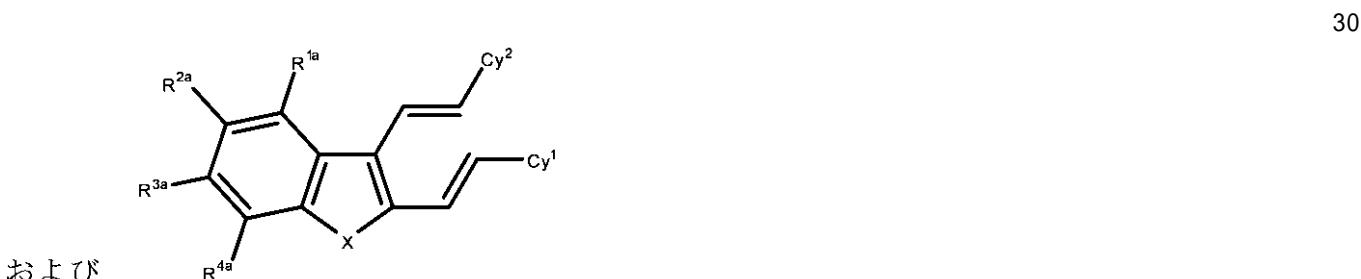
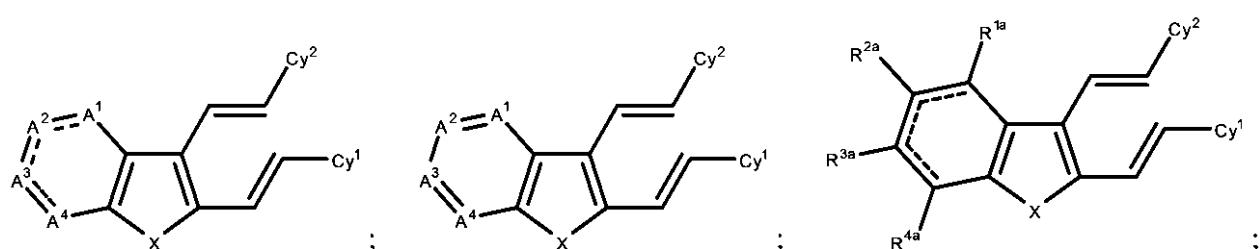
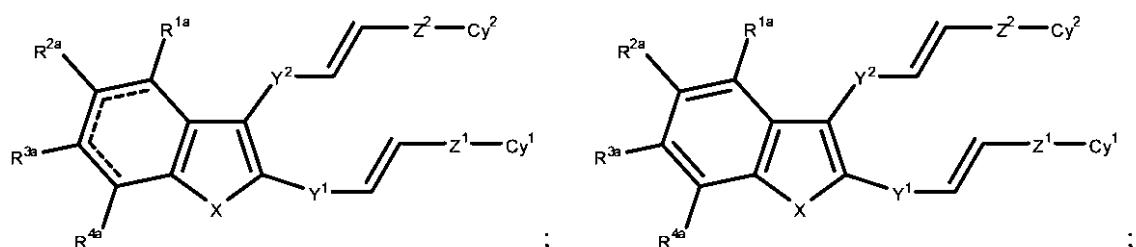
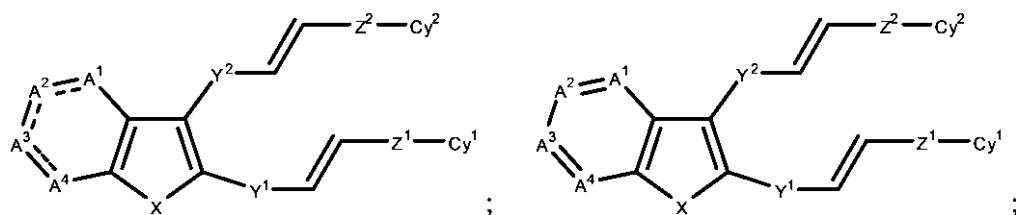
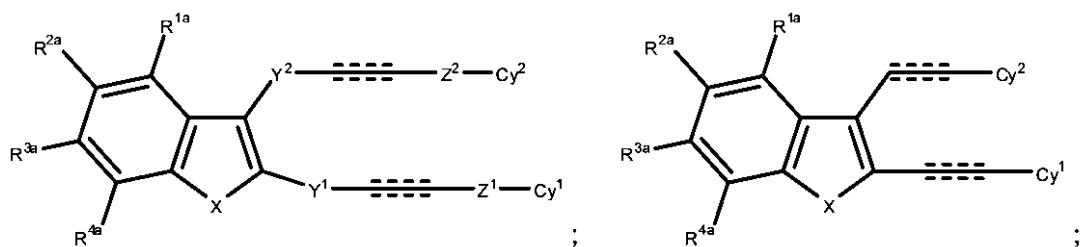


30



【0032】

【化11】



【0033】

のいずれかの化合物、又はその医薬的に許容される塩が挙げられ、式中：Y¹、Y²、Z¹、及びZ²は、それぞれ独立に、結合、アルキレン基、アルケニレン基、アルキニレン基、アミノ結合、及びエーテル結合、チオエーテル結合、エステル結合、チオエステル結合、アミド結合、カルバマート結合、カルボナート結合、ウレイド結合、スルホキシド結合、スルホン結合、スルホニアミド結合、又はイミン結合であり；各

【0034】

【化12】



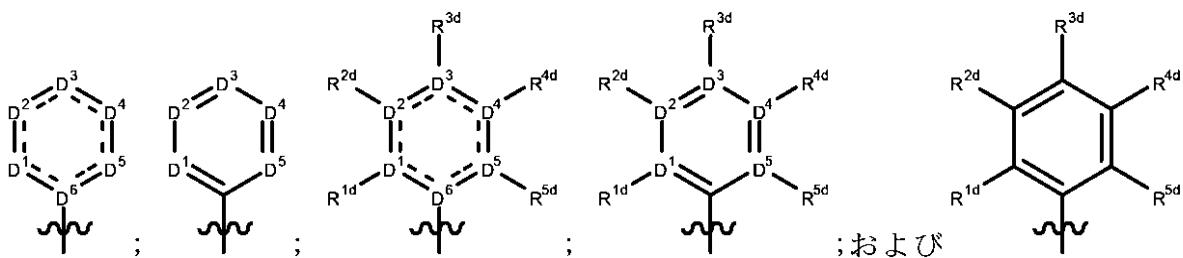
【0035】

は、独立に単結合、二重結合、又は三重結合であり；及び全ての他の可変要素は、前述のとおりである。

Cy¹又はCy²等の環式基の非限定例としては、下記式：

【 0 0 3 6 】

【 化 1 3 】



【 0 0 3 7 】

10

のいずれかの基が挙げられ、

式中：各

【 0 0 3 8 】

【 化 1 4 】

【 0 0 3 9 】

は、独立に単結合又は二重結合であり；各D¹は、独立にC(R^{D1a})、C(R^{D1a})(R^{D1b})、N、又はN(R^{D1a})であり；各D²は、独立にC(R^{D2a})、C(R^{D2a})(R^{D2b})、N、又はN(R^{D2a})であり；各D³は、独立にC(R^{D3a})、C(R^{D3a})(R^{D3b})、N、又はN(R^{D3a})であり；各D⁴は、独立にC(R^{D4a})、C(R^{D4a})(R^{D4b})、N、又はN(R^{D4a})であり；各D⁵は、独立にC(R^{D5a})、C(R^{D5a})(R^{D5b})、N、又はN(R^{D5a})であり；各D⁶は、独立にC(R^{D6a})、C、又はNであり；R^{D1a}、R^{D1b}、R^{D2a}、R^{D2b}、R^{D3a}、R^{D3b}、R^{D4a}、R^{D4b}、R^{D5a}、R^{D5b}、及びR^{D6}は、それぞれ独立に、ハロゲン、ヒドロキシル、スルフヒドリル、ニトロ、ニトロソ、シアノ、アジド、スルホキシド基、スルホン基、スルホンアミド基、スルホン酸基、イミン基、アシル基、アシルオキシ基、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ基、エーテル基、カルボン酸基、カルボキサルデヒド基、エステル基、アミン基、アミド基、カルボナート基、カルバマート基、チオエーテル基、チオエステル基、チオ酸基、アリール、アリールオキシ、アリールアルキル、アリールアルコキシ、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、若しくはヘテロアリールアルキル（いずれも置換されているか又は置換されていない）、又はHであり、又は存在せず、或いはR^{D1a}とR^{D1b}が一緒にカルボニル、チオカルボニル、イミン、若しくはオレフィンを形成し、又はR^{D2a}とR^{D2b}が一緒にカルボニル、チオカルボニル、イミン、若しくはオレフィンを形成し、又はR^{D3a}とR^{D3b}が一緒にカルボニル、チオカルボニル、イミン、若しくはオレフィンを形成し、又はR^{D4a}とR^{D4b}が一緒にカルボニル、チオカルボニル、イミン、若しくはオレフィンを形成し、又はR^{D5a}とR^{D5b}が一緒にカルボニル、チオカルボニル、イミン、若しくはオレフィンを形成している。

20

30

30

【 0 0 4 0 】

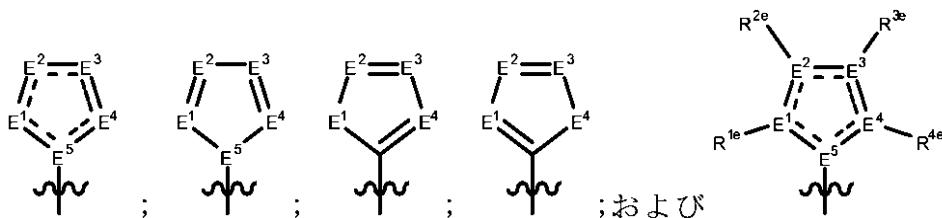
40

一部の実施形態では、化合物の結合、例えばD¹とD²を結びつける結合、D²とD³を結びつける結合、D³とD⁴を結びつける結合、又はD⁴とD⁵を結びつける結合等が、追加の環系に縮合している。

Cy¹又はCy²等の環式基の非限定例としては、下記式：

【 0 0 4 1 】

【 化 1 5 】



【 0 0 4 2 】

50

のいずれかが挙げられ、

式中：各

【0 0 4 3】

【化16】

【0 0 4 4】

は、独立に単結合又は二重結合であり；各E¹は、独立にC(R^{E1a})、C(R^{E1a})(R^{E1b})、N、N(R^{E1a})、S、又はOであり；各E²は、独立にC(R^{E2a})、C(R^{E2a})(R^{E2b})、N、N(R^{E2a})、S、又はOであり；各E³は、独立にC(R^{E3a})、C(R^{E3a})(R^{E3b})、N、N(R^{E3a})、S、又はOであり；各E⁴は、独立にC(R^{E4a})、C(R^{E4a})(R^{E4b})、N、N(R^{E4a})、S、又はOであり；各E⁵は、独立にC(R^{E5a})、C、又はNであり；R^{E1a}、R^{E1b}、R^{E2a}、R^{E2b}、R^{E3a}、R^{E3b}、R^{E4a}、R^{E4b}、及びR^{E5a}は、
10 それぞれ独立に、ハロゲン、ヒドロキシル、スルフヒドリル、ニトロ、ニトロソ、シアノ、アジド、スルホキシド基、スルホン基、スルホンアミド基、スルホン酸基、イミン基、アシル基、アシルオキシ基、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ基、エーテル基、カルボン酸基、カルボキサルデヒド基、エステル基、アミン基、アミド基、カルボナート基、カルバマート基、チオエーテル基、チオエステル基、チオ酸基、アリール、アリールオキシ、アリールアルキル、アリールアルコキシ、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、若しくはヘテロアリールアルキル（いずれも置換されているか又は置換されていない）、又はHであり、或いはR^{E1a}とR^{E1b}が一緒にカルボニル、チオカルボニル、イミン、若しくはオレフィンを形成し、又はR^{E2a}とR^{E2b}が一緒にカルボニル、チオカルボニル、イミン、若しくはオレフィンを形成し、又はR^{E3a}とR^{E3b}が一緒にカルボニル、チオカルボニル、イミン、若しくはオレフィンを形成し、又はR^{E4a}とR^{E4b}が一緒にカルボニル、チオカルボニル、イミン、若しくはオレフィンを形成している。
20

【0 0 4 5】

一部の実施形態では、化合物の結合、例えばE¹とE²を結びつける結合、E²とE³を結びつける結合、又はE³とE⁴を結びつける結合が、追加の環系に縮合している。

Cy¹又はCy²等の環式基の非限定例としては、下記部分の基が挙げられる（いずれも置換されていないか又は本明細書に記載のいずれかの置換基で置換されている）：シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロペンテニル、シクロヘキシル、シクロヘキセニル、シクロヘプチル、シクロヘプテニル、シクロオクチル、シクロオクテニル、シクロペンタ-1,3-ジエニル、シクロヘキサ-1,3-ジエニル、シクロヘキサ-1,4-ジエニル、シクロヘプタ-1,3-ジエニル、シクロヘプタ-1,4-ジエニル、ビシクロ[3.2.0]ヘプタニル、オクタヒドロペントラニル、オクタヒドロ-1H-インデニル、デカヒドロアズレン、ビシクロ[4.2.0]オクタニル、デカヒドロナフタニル、デカヒドロ-1H-ベンゾ[7]アンヌレン、ドデカヒドロ-1H-フルオレニル、テトラデカヒドロアントラセニル、テトラデカヒドロフェナントレニル、ドデカヒドロ-s-インダセニル、ドデカヒドロ-as-インダセニル、ドデカヒドロ-1H-シクロペンタ[b]ナフタニル、ドデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]ナフタニル、1,2,3,4-テトラヒドロナフタニル、4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インデニル、2,3-ジヒドロ-1H-インデニル、スピロ[4.5]デカニル、スピロ[5.5]ウンデカニル、スピロ[4.4]ノナニル、スピロ[2.5]オクタニル、9,10-ジヒドロアントラセニル、4,9-ジヒドロ-1H-シクロペンタ[b]ナフタニル、9H-フルオレニル、(1Z,3Z,5Z)-シクロヘプタ-1,3,5-トリエン、ベンゾイミダゾリル、インドリル、インドリニル、インダゾリル、イソオキサゾリル、4-アザインドリル、7-アザインドリル、イミダゾピリミジニル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、キノリニル、イソキノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、プリニル、キノリジニル、シンノリニル、インドリジニル、フタラジニル、イソインドリル、ブテリジニル、ベンゾフラザニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ナフチリジニル、フロピリジニル、ベンゾキノニル、アントラキノニル、1,4-ナフトキノニル、アクリジニル、アズレニル、インデニル、デカリニル、キサンテニル、2H-クロメニル、ジベンゾフラニル、ジベンゾピロリル、フェノキサジニル、フェナジニル、フェノキサチニル、フェニル、ナフタレニル、アントラセニル、フェナントレニル、クリセニル、ピレニル、インダニル、テトラリニル、フルオレニル、アセナフチレニル、アセナフトレン
40
50

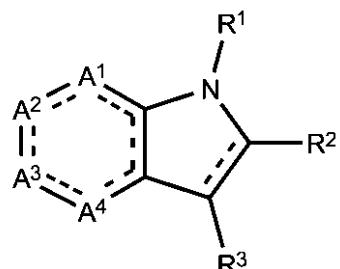
、フルオランテニル、トリフェニレニル、ノルボルナニル、3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサニル、3-アザビシクロ[4.1.0]ヘプタニル、1,4-ジヒドロ-1,4-エタノアントラセニル、1,4,5,8-テトラヒドロ-1,4,5,8-ジメタノアントラセニル、ビシクロ[2.2.1]ヘプタニル、ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-エニル、ビシクロ[2.2.2]オクタニル、ビシクロ[2.2.2]オクタ-2-エニル、ビシクロ[2.2.1]ヘプタニル、ビシクロ[3.1.1]ヘプタニル、ビシクロ[4.4.0]デカニル、アダマンタニル、キヌクリジニル、オキシラニル、オキセタニル、2-テトラヒドロフラニル、3-テトラヒドロフラニル、2-テトラヒドロピラニル、3-テトラヒドロピラニル、4-テトラヒドロピラニル、オキセパニル、オキソカニル、フラニル、4H-ピラニル、(2Z,4Z,6Z)-オキセピニル、フルフラリル、ジヒドロフラニル、ジヒドロピラニル、1,3-ジオキソラニル、1,4-ジオキサニル、1,3-ジオキサニル、1,2-ジオキサニル、アジリジニル、アゼチジニル、ピロリジニル、1-ピロリジニル、2-ピロリジニル、3-ピロリジニル、1-ピペリジニル、2-ピペリジニル、3-ピペリジニル、4-ピペリジニル、アゼパニル、アゾカニル、ピペリジノ、ホモピペリジニル、2-ピロリニル、3-ピロリニル、2H-ピラニル、4H-ピラニル、ピラゾリジニル、フラザニル、ピペリジニル-N-オキシド、モルホリニル-N-オキシド、1-オキソ-1-チオモルホリニル、1,1-ジオキソ-1-チオモルホリニル、ピロリル、(2Z,4Z,6Z)-1H-アゼピニル、イミダゾリル、ピラゾリル、1,2,3-トリアゾリル、1,2,4-トリアゾリル、1,3,4-オキサジアゾリル、1,2,5-オキサジアゾリル、1,3,4-チアジアゾリル、テトラゾリル、イソチアゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラジニル、トリアジニル、1-ピペラジニル、2-ピペラジニル、1,4-ジヒドロピラジニル、2-モルホリニル、3-モルホリニル、4-モルホリニル、モルホリノ、オキサゾリル、チアゾリル、ピロリドニル、アゼチジノニル、ピペリジノニル、4-チアゾリジニル、2H-イミダゾール-2-オン、フタルイミジン、ベンゾオキサニル、ベンゾ[1,3]ジオキシニル、ベンゾ[1,4]ジオニル、ベンゾピロリジニル、ベンゾピペリジニル、ベンゾオキソラニル、ベンゾチオラニル、4,5,6,7-テトラヒドロピラゾール[1,5-a]ピリジニル、ベンゾチアニル、オキサゼビニル、ジアゼビニル、チアゼビニル、1,2,3,6-テトラヒドロピリジニル、ピラゾリニル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、チイラニル、チエタニル、2-テトラヒドロチオフェニル、3-テトラヒドロチオフェニル、テトラヒドロチオピラニル、チエパニル、チオカニル、チエピニル、チオフェニル、4H-チオピラニル、1,4-ジチイニル、1,4-ジチアニル、2-チオモルホリニル、3-チオモルホリニル、4-チオモルホリニル、チオモルホリノ、1,3-ジチオラニル、ジヒドロチエニル、チエニル、シロリル、3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-アゼピニル、1,4-チアゼピニル、アゾシニル、アゾナニル、チオニニル、アゼシニル、ジヒドロフラン-2(3H)-オニル、2,3-ジオキソラン-2-オニル、ピロリジン-2-オニル、イミダゾリジン-2-オニル、ピペリジン-2-オニル、1,3-オキサジナン-2-オニル、無水フタル酸基(phthalic anhydridyl)、オキシンドリル、インドリン-2,3-ジオニル、及び2,5-ジヒドロフラニル。

【0046】

本発明の化合物の非限定例としては、下記式：

【0047】

【化17】



【0048】

(式中：R¹は、水素又はエステル基であり；R²は、水素、ハロゲン、又はL¹-Ar¹であり；R³は、水素、ハロゲン、又はL²-Ar²であり；或いはR²とR³が、R²及びR³が結合している原

10

20

30

40

50

子と一緒に置換又は非置換環を形成し； L^1 及び L^2 は、それぞれ独立に連結基又は結合であり；各 Ar^1 は、独立に置換若しくは非置換アリール基であり（ Ar^2 は、アミド、アミン、ニトロ、イミン、又はエステルで置換されていない）；各 Ar^2 は、独立に置換又は非アリール基であり（ Ar^2 は、アミド、アミン、ニトロ、イミン、又はエステルで置換されていない）； A^1 、 A^2 、 A^3 、及び A^4 は、それぞれ独立に $C(R^{1a})$ 、 $C(R^{1a})(R^{1b})$ 、N、又は $N(R^{1a})$ であり； R^{1a} 及び R^{1b} は、それぞれ独立に水素、ハロゲン、ヒドロキシル、スルフヒドリル、ニトロ、ニトロソ、シアノ、アジド、スルホキシド基、スルホン基、スルホニアミド基、スルホン酸基、イミン基、アシル基、アシルオキシ基、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ基、エーテル基、カルボン酸基、カルボキサルデヒド基、エステル基、アミン基、アミド基、カルボナート基、カルバマート基、チオエーテル基、チオエステル基、チオ酸基、アリール、アリールオキシ、アリールアルキル、アリールアルコキシ、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、又はヘテロアリールアルキル（いずれも置換されているか又は置換されていない）であり；各

【0049】

【化18】

【0050】

は、独立に単結合又は二重結合である）

の化合物、及び

その医薬的に許容される塩が挙げられる。

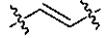
一部の実施形態では、 Ar^1 が、1つの位置で臭素化されたフェニルであるとき、 Ar^2 は、少なくとも1つの位置で置換されている。一部の実施形態では、 Ar^1 が、1つのメトキシ基で置換されているとき、 Ar^2 は、少なくとも1つの位置で置換されている。

一部の実施形態では、 Ar^1 が置換され、 Ar^2 も置換されている。一部の実施形態では Ar^1 が置換されていないとき、 Ar^2 が置換されている。

一部の実施形態では、 L^1 と L^2 が両方とも独立に

【0051】

【化19】



【0052】

である。一部の実施形態では、 Ar^1 と Ar^2 が両方とも独立に水素、ハロゲン、又はアリールオキシで置換されている。一部の実施形態では、各連結基は、独立にアルキレン、アルケニレン、O、S、 SO_2 、CO、 N_2 、又は結合である。

一部の実施形態では、各

【0053】

【化20】

【0054】

は、芳香族系を形成するように独立に選択される。

一部の実施形態では、本発明の化合物の非限定例として、下記式：

【0055】

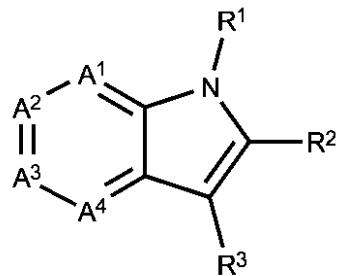
10

20

30

40

【化21】



【0056】

10

(式中: R¹は、水素又はエステル基であり; R²は、水素、ハロゲン、又はL¹-Ar¹であり; R³は、水素、ハロゲン、又はL²-Ar²であり; 或いはR²とR³が、R²及びR³が結合している原子と一緒に置換又は非置換環を形成し; L¹及びL²は、それぞれ独立に連結基又は結合であり; 各Ar¹は、独立に置換又は非置換アリール基であ(Ar²は、アミド、アミン、ニトロ、イミン、又はエステルで置換されていない); 各Ar²は、独立に置換又は非置換アリール基であり(Ar²は、アミド、アミン、ニトロ、イミン、又はエステルで置換されていない); A¹、A²、A³、及びA⁴は、それぞれ独立にC(R^{1a})、C(R^{1a})(R^{1b})、N、又はN(R^{1a})であり; R¹及びR^{1b}は、それぞれ独立に水素、ハロゲン、ヒドロキシリ、スルフヒドリル、ニトロ、ニトロソ、シアノ、アジド、スルホキシド基、スルホン基、スルホンアミド基、スルホン酸基、イミン基、アシル基、アシルオキシ基、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ基、エーテル基、カルボン酸基、カルボキサルデヒド基、エステル基、アミン基、アミド基、カルボナート基、カルバマート基、チオエーテル基、チオエステル基、チオ酸基、アリール、アリールオキシ、アリールアルキル、アリールアルコキシ、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、又はヘテロアリールアルキル(いずれも置換されているか又は置換されていない)である)

20

の化合物; 及びその医薬的に許容される塩が挙げられる。

【0057】

30

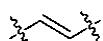
一部の実施形態では、Ar¹が、1つの位置で臭素化されたフェニルであるとき、Ar²は、少なくとも1つの位置で置換されている。一部の実施形態では、Ar¹が、1つのメトキシ基で置換されているとき、Ar²は、少なくとも1つの位置で置換されている。

一部の実施形態では、Ar¹が置換され、Ar²も置換されている。一部の実施形態ではAr¹が置換されていないとき、Ar²が置換されている。

一部の実施形態では、L¹とL²が両方とも独立に

【0058】

【化22】



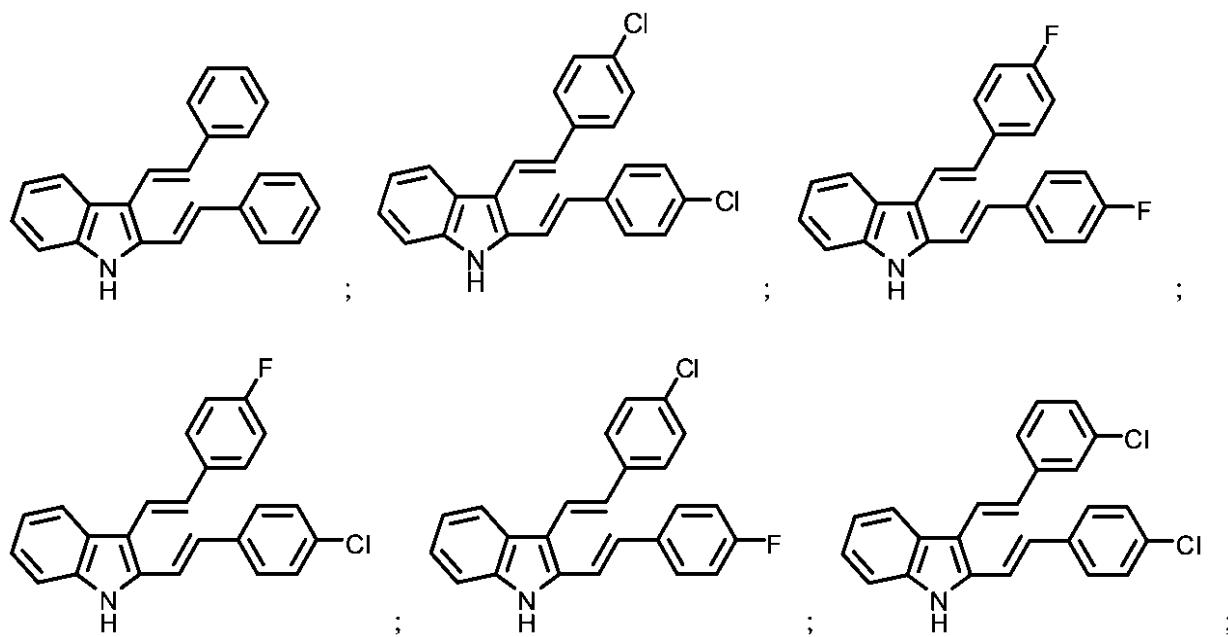
である。一部の実施形態では、Ar¹とAr²が両方とも独立に水素、ハロゲン、又はアリールオキシで置換されている。一部の実施形態では、各連結基は、独立にアルキレン、アルケニレン、O、S、SO₂、CO、N₂、又は結合である。

40

本発明の化合物の非限定例として、下記化合物:

【0059】

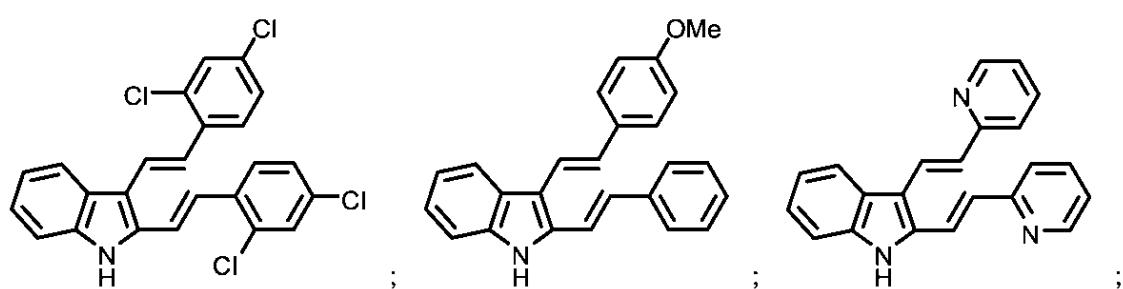
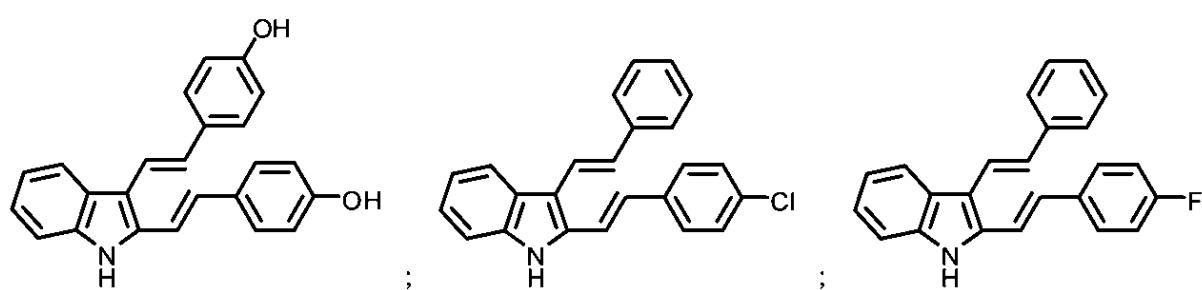
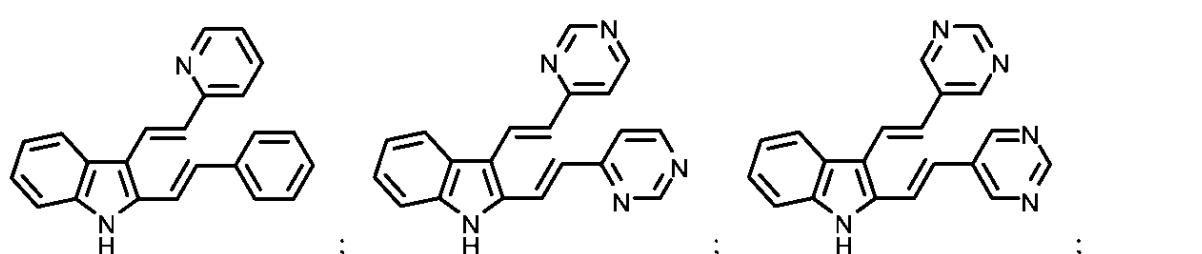
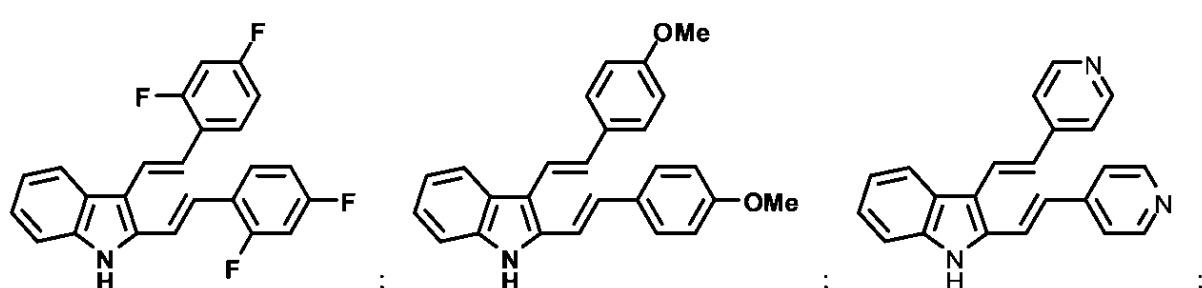
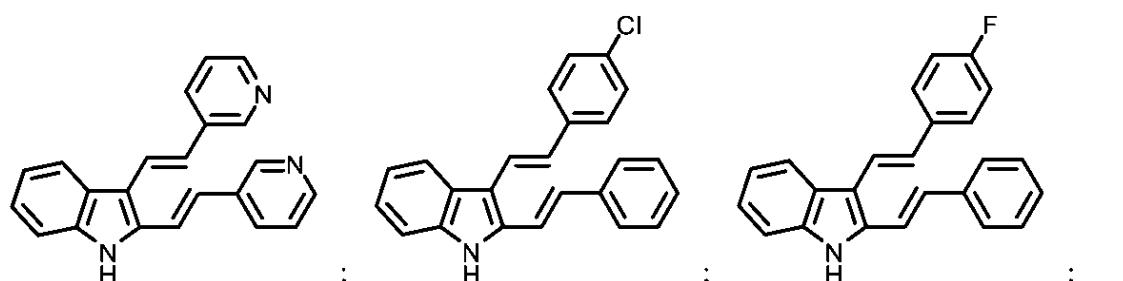
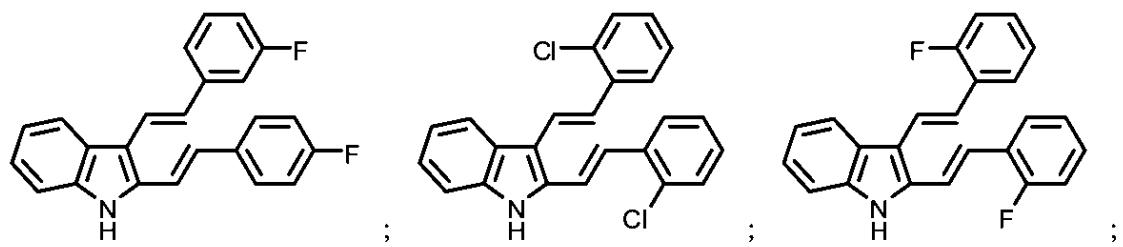
【化 2 3】



10

【 0 0 6 0 】

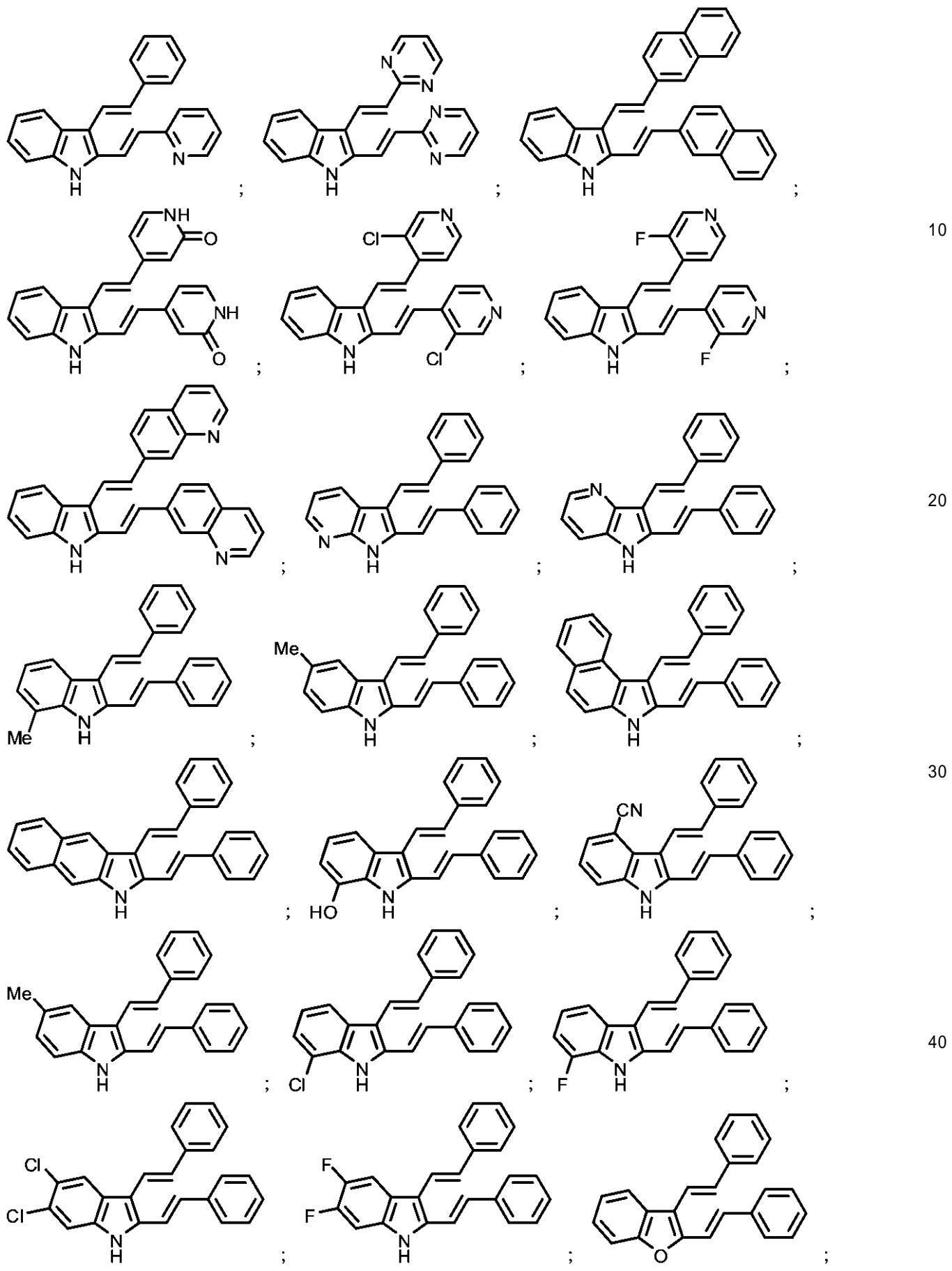
【化 2 4】



【 0 0 6 1 】

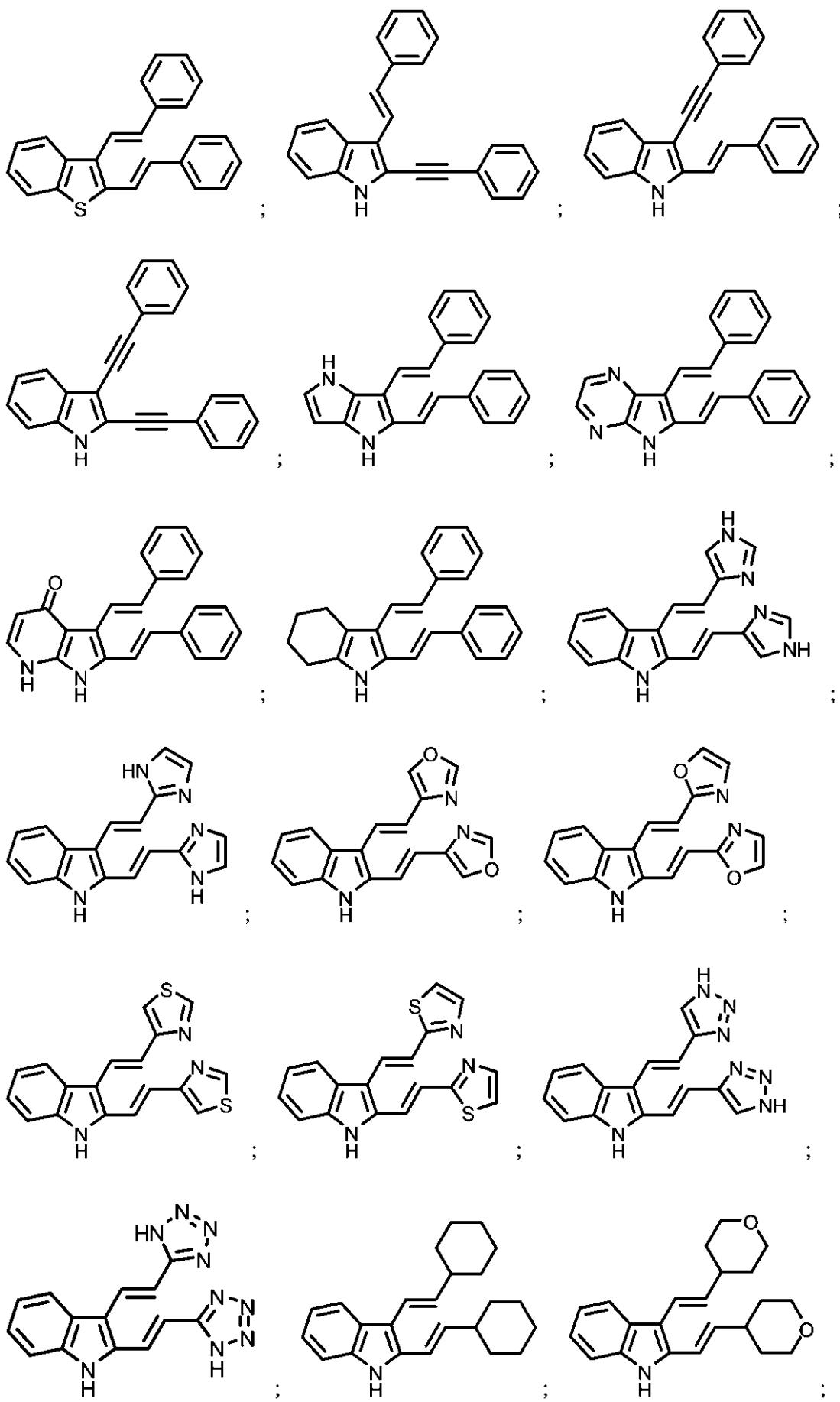
50

【化 2 5】



【0 0 6 2】

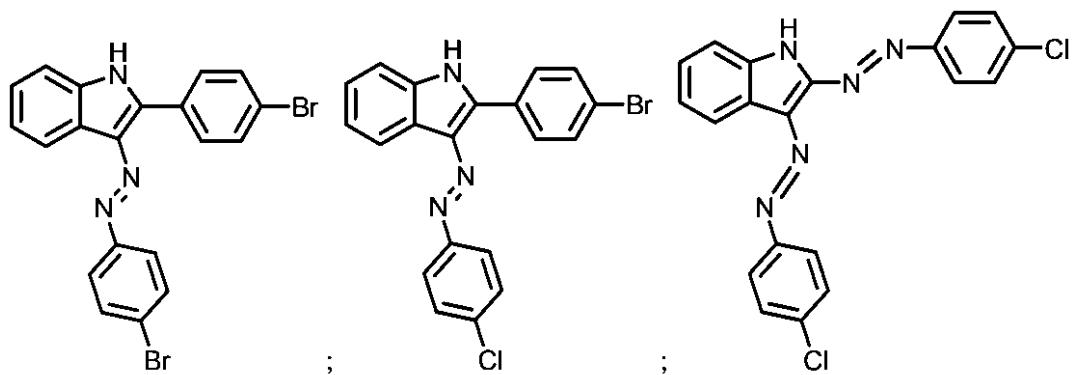
【化 2 6】



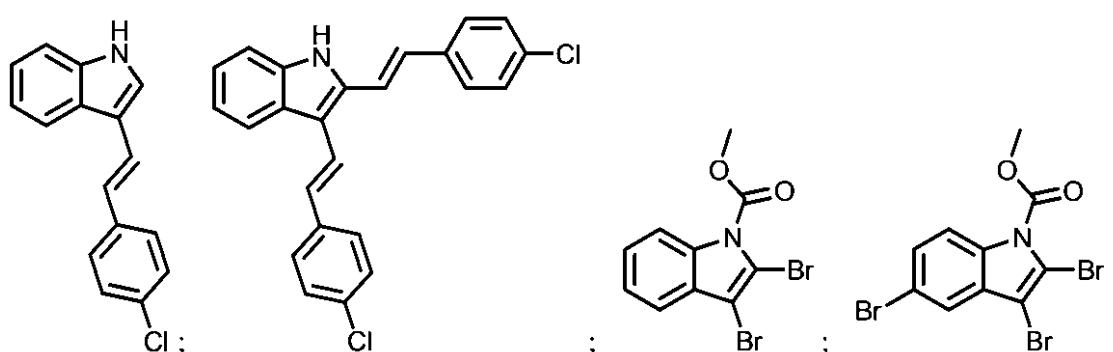
【0 0 6 3】

50

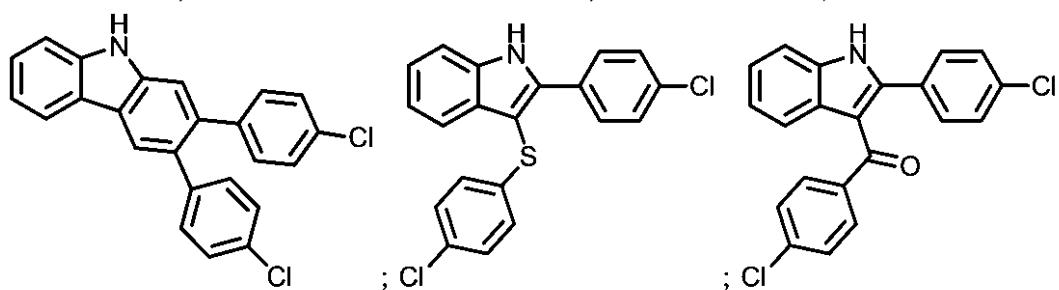
【化 2 7】



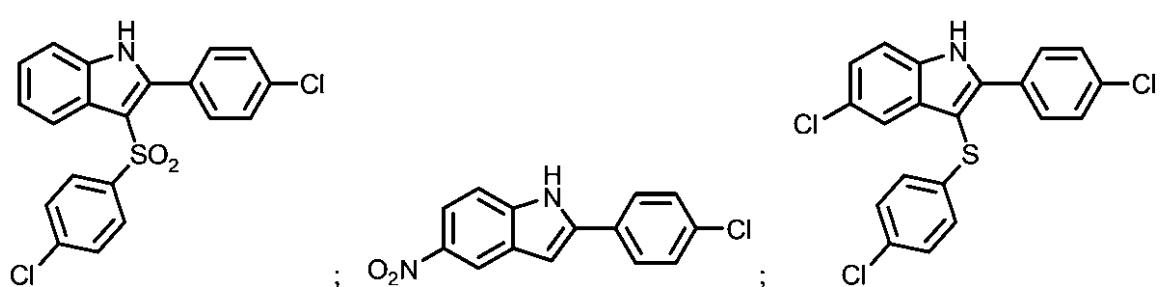
10



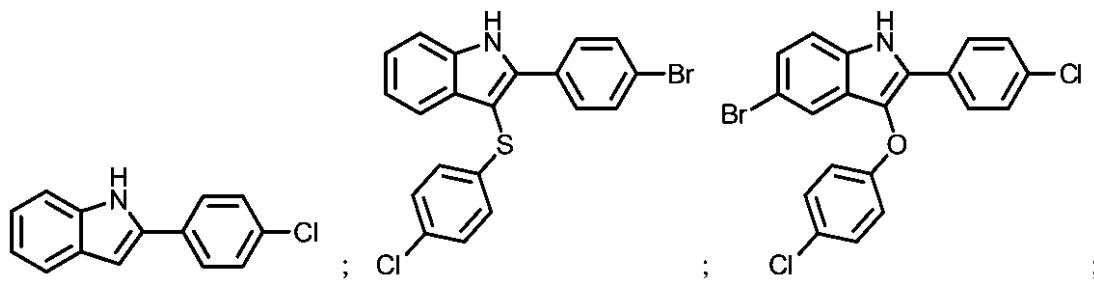
20



30

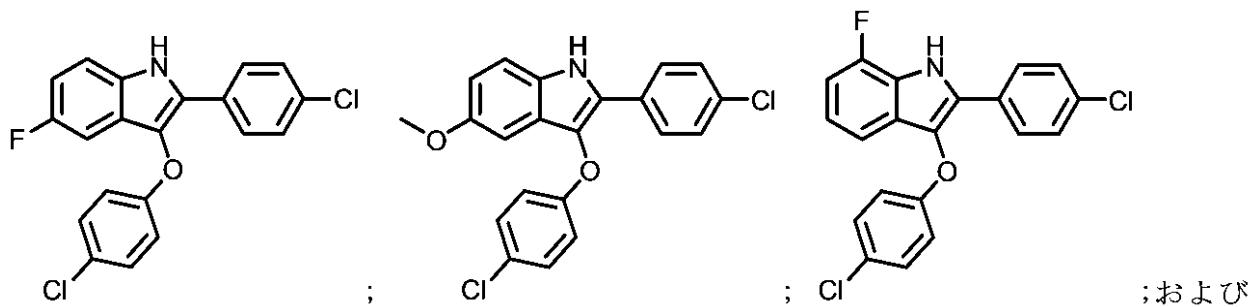


40

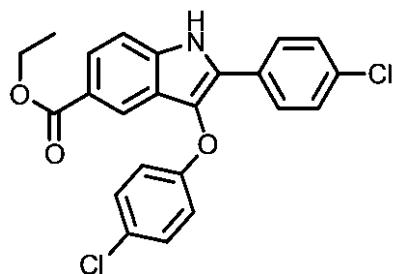


【0 0 6 4】

【化28】



10



【0065】

及びその医薬的に許容される塩が挙げられる。

本明細書のいずれの化合物も、そのいずれか又は全ての立体異性体、エナンチオマー、ジアステレオマー、混合物、ラセミ体、アトロブ異性体、及び互変異性体であり得る。

本明細書の化合物は、薬剤耐性機構、例えば、排出ポンプと関連する細胞標的に結合することができる。この結合は、薬剤耐性機構の有効性の低減をもたらし、それによって細胞内における化合物の有効性を高めることができる。本明細書の化合物は、本化合物で処置していない細胞における薬剤耐性機構の有効性に比べて、例えば、約2倍、約3倍、約4倍、約5倍、約6倍、約7倍、約8倍、約9倍、約10倍、約11倍、約12倍、約13倍、約14倍、約15倍、約16倍、約17倍、約18倍、約19倍、約20倍、約25倍、約30倍、約35倍、約40倍、約45倍、約50倍、約55倍、約60倍、約65倍、約70倍、約75倍、約80倍、約85倍、約90倍、約95倍、約100倍、約110倍、約120倍、約130倍、約140倍、約150倍、約160倍、約170倍、約180倍、約190倍、約200倍、約250倍、約300倍、約350倍、約400倍、約450倍、約500倍、約550倍、約600倍、約650倍、約700倍、約750倍、約800倍、約850倍、約900倍、約950倍、約1000倍、約1500倍、又は約2000倍である薬剤耐性機構の有効性の低減をもたらすことができる。

【0066】

化学基のための任意の置換基。

任意の置換基の非限定例としては、ヒドロキシル基、スルフヒドリル基、ハロゲン、アミノ基、ニトロ基、ニトロソ基、シアノ基、アジド基、スルホキシド基、スルホン基、スルホンアミド基、カルボキシル基、カルボキサルデヒド基、イミン基、アルキル基、ハロアルキル基、アルケニル基、ハロアルケニル基、アルキニル基、ハロアルキニル基、アルコキシ基、アリール基、アリールオキシ基、アラルキル基、アリールアルコキシ基、ヘテロシクリル基、アシリル基、アシリオキシ基、カルバマート基、アミド基、ウレタン基、及びエステル基が挙げられる。

アルキル及びアルキレン基の非限定例としては、直鎖、分岐、及び環式アルキル及びアルキレン基が挙げられる。アルキル又はアルキレン基は、例えば、置換されているか又は置換されていないC₁、C₂、C₃、C₄、C₅、C₆、C₇、C₈、C₉、C₁₀、C₁₁、C₁₂、C₁₃、C₁₄、C₁₅、C₁₆、C₁₇、C₁₈、C₁₉、C₂₀、C₂₁、C₂₂、C₂₃、C₂₄、C₂₅、C₂₆、C₂₇、C₂₈、C₂₉、C₃₀、C₃₁、C₃₂、C₃₃、C₃₄、C₃₅、C₃₆、C₃₇、C₃₈、C₃₉、C₄₀、C₄₁、C₄₂、C₄₃、C₄₄、C₄₅、C₄₆、C₄₇、C₄₈、C₄₉、又はC₅₀基であり得る。

直鎖アルキル基の非限定例としては、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシリル、ヘプチル、オクチル、ノニル、及びデシルが挙げられる。

20

30

40

40

50

分岐アルキル基には、任意の数のアルキル基で置換されたいずれの直鎖アルキル基も含まれる。分岐アルキル基の非限定例としては、イソプロピル、イソブチル、sec-ブチル、及びt-ブチルが挙げられる。

環式アルキル基の非限定例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、及びシクロオクチル基が挙げられる。環式アルキル基には、縮合、架橋、及びスピロ二環並びにより高次の縮合、架橋、及びスピロ系も含まれる。環式アルキル基は、任意の数の直鎖、分岐、又は環式アルキル基で置換され得る。

【0067】

アルケニル及びアルケニレン基の非限定例としては、直鎖、分岐、及び環式アルケニル基が挙げられる。アルケニル基のオレフィン(複数可)は、例えば、E、Z、シス、トランス、末端、又はオキソメチレンであり得る。アルケニル又はアルケニレン基は、例えば、置換されているか又は置換されていないC₂、C₃、C₄、C₅、C₆、C₇、C₈、C₉、C₁₀、C₁₁、C₁₂、C₁₃、C₁₄、C₁₅、C₁₆、C₁₇、C₁₈、C₁₉、C₂₀、C₂₁、C₂₂、C₂₃、C₂₄、C₂₅、C₂₆、C₂₇、C₂₈、C₂₉、C₃₀、C₃₁、C₃₂、C₃₃、C₃₄、C₃₅、C₃₆、C₃₇、C₃₈、C₃₉、C₄₀、C₄₁、C₄₂、C₄₃、C₄₄、C₄₅、C₄₆、C₄₇、C₄₈、C₄₉、又はC₅₀基であり得る。

アルキニル又はアルキニレン基の非限定例としては、直鎖、分岐及び環式アルキニル基が挙げられる。アルキルニル又はアルキニレン基の三重結合は、内部又は末端にあり得る。アルキルニル又はアルキニレン基は、例えば、置換されているか又は置換されていないC₂、C₃、C₄、C₅、C₆、C₇、C₈、C₉、C₁₀、C₁₁、C₁₂、C₁₃、C₁₄、C₁₅、C₁₆、C₁₇、C₁₈、C₁₉、C₂₀、C₂₁、C₂₂、C₂₃、C₂₄、C₂₅、C₂₆、C₂₇、C₂₈、C₂₉、C₃₀、C₃₁、C₃₂、C₃₃、C₃₄、C₃₅、C₃₆、C₃₇、C₃₈、C₃₉、C₄₀、C₄₁、C₄₂、C₄₃、C₄₄、C₄₅、C₄₆、C₄₇、C₄₈、C₄₉、又はC₅₀基であり得る。

ハロアルキル基は、任意の数のハロゲン原子、例えば、フッ素、塩素、臭素、及びヨウ素原子で置換されているいずれのアルキル基もあり得る。ハロアルケニル基は、任意の数のハロゲン原子で置換されているいずれのアルケニル基もあり得る。ハロアルキニル基は、任意の数のハロゲン原子で置換されているいずれのアルキニル基もあり得る。

アルコキシ基は、例えば、いずれかのアルキル、アルケニル、又はアルキニル基で置換されている酸素原子である。エーテル又はエーテル基はアルコキシ基を含む。アルコキシ基の非限定例としては、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、及びイソブロキシが挙げられる。

【0068】

アリール基は、ヘテロ環式又は非ヘテロ環式であり得る。アリール基は、単環式又は多環式であり得る。アリール基は、任意の数の本明細書に記載の置換基、例えば、ヒドロカルビル基、アルキル基、アルコキシ基、及びハロゲン原子で置換され得る。アリール基の非限定例としては、フェニル、トルイル、ナフチル、ピロリル、ピリジル、イミダゾリル、チオフェニル、及びフリルが挙げられる。

アリールオキシ基は、例えば、フェノキシ等のいずれかのアリール基で置換されている酸素原子であり得る。

アラルキル基は、例えば、ベンジル等のいずれかのアリール基で置換されているいずれのアルキル基もあり得る。

アリールアルコキシ基は、例えば、ベンジルオキシ等のいずれかのアラルキル基で置換されている酸素原子であり得る。

ヘテロ環は、炭素でない環原子、例えば、N、O、S、P、Si、B、又はいずれかの他のヘテロ原子を含有するいずれの環でもあり得る。ヘテロ環は、任意の数の置換基、例えば、アルキル基及びハロゲン原子で置換され得る。ヘテロ環は、芳香族(ヘテロアリール)又は非芳香族であり得る。ヘテロ環の非限定例としては、ピロール、ピロリジン、ピリジン、ピペリジン、スクシンアミド、マレイミド、モルホリン、イミダゾール、チオフェン、フラン、テトラヒドロフラン、ピラン、及びテトラヒドロピランが挙げられる。

【0069】

アシリル基は、例えば、ヒドロカルビル、アルキル、ヒドロカルビルオキシ、アルコキシ

10

20

30

40

50

、アリール、アリールオキシ、アラルキル、アリールアルコキシ、又はヘテロ環で置換されているカルボニル基であり得る。アシルの非限定例としては、アセチル、ベンゾイル、ベンジルオキシカルボニル、フェノキシカルボニル、メトキシカルボニル、及びエトキシカルボニルが挙げられる。

アシルオキシ基は、アシル基で置換されている酸素原子であり得る。エステル又はエスチル基は、アシルオキシ基を含む。アシルオキシ基、又はエステル基の非限定例はアセタートである。

カルバマート基は、カルバモイル基で置換されている酸素原子であり得、カルバモイル基の窒素原子は、置換されていないか、又は1つ以上のヒドロカルビル、アルキル、アリール、ヘテロシクリル、若しくはアラルキルで一置換若しくは二置換されている。窒素原子が二置換されているとき、2つの置換基が窒素原子と一緒にヘテロ環を形成することがある。

【0070】

医薬的に許容される塩。

本発明は、本明細書に記載のいずれかの治療化合物の医薬的に許容される塩の使用を提供する。医薬的に許容される塩には、例えば、酸付加塩及び塩基付加塩がある。化合物に付加されて酸付加塩を形成する酸は、有機酸又は無機酸であり得る。化合物に付加されて塩基付加塩を形成する塩基は、有機塩基又は無機塩基であり得る。一部の実施形態では、医薬的に許容される塩は、金属塩である。一部の実施形態では、医薬的に許容される塩は、アンモニウム塩である。

金属塩は、本発明の化合物への無機塩基の付加から生じ得る。無機塩基は、例えば、水酸化物イオン、炭酸イオン、炭酸水素イオン、又はリン酸イオン等の塩基性対イオンと対になった金属カチオンから成る。金属は、アルカリ金属、アルカリ土類金属、遷移金属、又は典型金属であり得る。一部の実施形態では、金属は、リチウム、ナトリウム、カリウム、セシウム、セリウム、マグネシウム、マンガン、鉄、カルシウム、ストロンチウム、コバルト、チタン、アルミニウム、銅、カドミウム、又は亜鉛である。

一部の実施形態では、金属塩は、リチウム塩、ナトリウム塩、カリウム塩、セシウム塩、セリウム塩、マグネシウム塩、マンガン塩、鉄塩、カルシウム塩、ストロンチウム塩、コバルト塩、チタン塩、アルミニウム塩、銅塩、カドミウム塩、又は亜鉛塩である。

【0071】

アンモニウム塩は、本発明の化合物へのアンモニア又は有機アミンの付加から生じ得る。一部の実施形態では、有機アミンは、トリエチルアミン、ジイソプロピルアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、モルホリン、N-メチルモルホリン、ピペリジン、N-メチルピペリジン、N-エチルピペリジン、ジベンジルアミン、ピペラジン、ビリジン、ピラゾール、ピピラゾール、イミダゾール、ピラジン、又はピピラジンである。

一部の実施形態では、アンモニウム塩は、トリエチルアミン塩、ジイソプロピルアミン塩、エタノールアミン塩、ジエタノールアミン塩、トリエタノールアミン塩、モルホリン塩、N-メチルモルホリン塩、ピペリジン塩、N-メチルピペリジン塩、N-エチルピペリジン塩、ジベンジルアミン塩、ピペラジン塩、ビリジン塩、ピラゾール塩、ピピラゾール塩、イミダゾール塩、ピラジン塩、又はピピラジン塩である。

【0072】

酸付加塩は、本発明の化合物への酸の付加から生じ得る。一部の実施形態では、酸は有機酸である。一部の実施形態では、酸は無機酸である。一部の実施形態では、酸は塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硝酸、亜硝酸、硫酸、亜硫酸、リン酸、イソニコチン酸、乳酸、サリチル酸、酒石酸、アスコルビン酸、ゲンチシン酸、グルコン酸、グルカロン酸、サッカリン酸(saccaric acid)、ギ酸、安息香酸、グルタミン酸、パントテン酸、酢酸、プロピオン酸、酪酸、フマル酸、コハク酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、クエン酸、シュウ酸、又はマレイン酸である。

一部の実施形態では、塩は、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硝酸塩、亜硝酸

10

20

30

40

50

塩、硫酸塩、亜硫酸塩、リン酸塩、イソニコチン酸塩、乳酸塩、サリチル酸塩、酒石酸塩、アスコルビン酸塩、ゲンチシン酸塩、グルコン酸塩、グルカロン酸塩、サッカリン酸塩(saccarate)、ギ酸塩、安息香酸塩、グルタミン酸塩、パントテン酸塩、酢酸塩、プロピオン酸塩、酪酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩、メタンスルホン酸(メシル酸)塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、クエン酸塩、シュウ酸塩、又はマレイン酸塩である。

【0073】

本発明の化合物の純度。

本明細書のいずれの化合物をも精製することができる。本明細書の化合物は、少なくとも1%純粋、少なくとも2%純粋、少なくとも3%純粋、少なくとも4%純粋、少なくとも5%純粋、少なくとも6%純粋、少なくとも7%純粋、少なくとも8%純粋、少なくとも9%純粋、少なくとも10%純粋、少なくとも11%純粋、少なくとも12%純粋、少なくとも13%純粋、少なくとも14%純粋、少なくとも15%純粋、少なくとも16%純粋、少なくとも17%純粋、少なくとも18%純粋、少なくとも19%純粋、少なくとも20%純粋、少なくとも21%純粋、少なくとも22%純粋、少なくとも23%純粋、少なくとも24%純粋、少なくとも25%純粋、少なくとも26%純粋、少なくとも27%純粋、少なくとも28%純粋、少なくとも29%純粋、少なくとも30%純粋、少なくとも31%純粋、少なくとも32%純粋、少なくとも33%純粋、少なくとも34%純粋、少なくとも35%純粋、少なくとも36%純粋、少なくとも37%純粋、少なくとも38%純粋、少なくとも39%純粋、少なくとも40%純粋、少なくとも41%純粋、少なくとも42%純粋、少なくとも43%純粋、少なくとも44%純粋、少なくとも45%純粋、少なくとも46%純粋、少なくとも47%純粋、少なくとも48%純粋、少なくとも49%純粋、少なくとも50%純粋、少なくとも51%純粋、少なくとも52%純粋、少なくとも53%純粋、少なくとも54%純粋、少なくとも55%純粋、少なくとも56%純粋、少なくとも57%純粋、少なくとも58%純粋、少なくとも59%純粋、少なくとも60%純粋、少なくとも61%純粋、少なくとも62%純粋、少なくとも63%純粋、少なくとも64%純粋、少なくとも65%純粋、少なくとも66%純粋、少なくとも67%純粋、少なくとも68%純粋、少なくとも69%純粋、少なくとも70%純粋、少なくとも71%純粋、少なくとも72%純粋、少なくとも73%純粋、少なくとも74%純粋、少なくとも75%純粋、少なくとも76%純粋、少なくとも77%純粋、少なくとも78%純粋、少なくとも79%純粋、少なくとも80%純粋、少なくとも81%純粋、少なくとも82%純粋、少なくとも83%純粋、少なくとも84%純粋、少なくとも85%純粋、少なくとも86%純粋、少なくとも87%純粋、少なくとも88%純粋、少なくとも89%純粋、少なくとも90%純粋、少なくとも91%純粋、少なくとも92%純粋、少なくとも93%純粋、少なくとも94%純粋、少なくとも95%純粋、少なくとも96%純粋、少なくとも97%純粋、少なくとも98%純粋、少なくとも99%純粋、少なくとも99.1%純粋、少なくとも99.2%純粋、少なくとも99.3%純粋、少なくとも99.4%純粋、少なくとも99.5%純粋、少なくとも99.6%純粋、少なくとも99.7%純粋、少なくとも99.8%純粋、又は少なくとも99.9%純粋であり得る。

【0074】

本発明の化合物の光活性化。

本明細書に開示する化合物は、排出ポンプ阻害薬(EPI)として有効であり得る。本化合物は、直接結合によって排出ポンプを阻害することができる。本化合物による排出ポンプの結合は、微生物感染症の処置のために投与された抗生物質の排除を阻止することができる。本発明の化合物は、一般に用いられるEPIと競合することができる。

本開示は、細菌排出阻害薬として作用可能な化合物を記述する。説明に役立つ化合物の非限定例は、2,3-ジ-((E)-2-アリールエテニル)インドール構造骨格に基づき得る。

既知抗生物質と併用しなければ低い殺菌活性を有する不活性な2,3-ジ-((E)-2-アリールエテニル)インドールは、光活性化によって、単一薬として強力な抗菌薬に変換可能である。白色光で2分間照射した低用量の本発明の化合物は、例えば、院内感染MRSA、市中感染MRSA、黄色ブドウ球菌、バンコマイシン耐性腸球菌(*Enterococcus*)(*VRE*)、化膿性連鎖球菌、及びストレプトコッカス・ミュータンス(*Streptococcus mutans*)(*Ward's 85W*)を含めたグラム陽性生物を死滅させることができる。グラム陰性細菌、例えば、アシネトバクター・バウマンニ、大腸菌、クレブシエラ・ニューモニエ(*Klebsiella pneumoniae*)、

10

20

30

40

50

及びカルバペネム耐性腸内細菌(Carbapenem-resistant enterobacteriaceae)は、無毒用量のPMBの存在下での本発明の化合物による処置に感受性であり得る。2,3-ジ-((E)-2-アリールエテニル)インドールによる光誘発細菌は、耐性微生物に関わる限局性感染症の処置における治療戦略となり得る。

【0075】

一部の実施形態では、本発明の化合物は、光活性、感光性、光線力学性、又は光応答性であり得る。本化合物を光線力学的治療に使用可能であり、この場合、本化合物は光感受性物質であり得、例えば、一重項酸素及び活性酸素種(ROS)の発生をもたらすことができる。

本発明の方法に使用できる光の波長としては、例えば、約200nm、約210nm、約220nm、約230nm、約240nm、約250nm、約260nm、約270nm、約280nm、約290nm、約300nm、約310nm、約320nm、約330nm、約340nm、約350nm、約360nm、約370nm、約380nm、約390nm、約400nm、約410nm、約420nm、約430nm、約440nm、約450nm、約460nm、約470nm、約480nm、約490nm、約500nm、約510nm、約520nm、約530nm、約540nm、約550nm、約560nm、約570nm、約580nm、約590nm、約600nm、約610nm、約620nm、約630nm、約640nm、約650nm、約660nm、約670nm、約680nm、約690nm、約700nm、約710nm、約720nm、約730nm、約740nm、約750nm、約760nm、約770nm、約780nm、及び約800nmが挙げられる。10

一部の実施形態では、本発明の化合物を対象の皮膚、又は体腔、例えば、口腔、腹腔、膀胱腔、頭蓋腔、脊髄腔、胸腔、若しくは骨盤腔に直接適用することができる。一部の実施形態では、本発明の化合物を到達可能な体腔に適用することができる。次に皮膚の自然光又は人工光への曝露によって化合物を活性化することができる。皮膚を光に、例えば、約1秒、約2秒、約3秒、約4秒、約5秒、約6秒、約7秒、約8秒、約9秒、約10秒、約15秒、約20秒、約25秒、約30秒、約35秒、約40秒、約45秒、約50秒、約55秒、約1分、約1.5分、約2分、約2.5分、約3分、約3.5分、約4分、約4.5分、約5分、約6分、約7分、約8分、約9分、約10分、約15分、又は約20分間曝すことができる。20

【0076】

皮膚に本化合物を投与する深さは、例えば、約0.1mm、約0.2mm、約0.3mm、約0.4mm、約0.5mm、約0.6mm、約0.7mm、約0.8mm、約0.9mm、約1mm、約1.1mm、約1.2mm、約1.3mm、約1.4mm、約1.5mm、約1.6mm、約1.7mm、約1.8mm、約1.9mm、約2mm、約2.1mm、約2.2mm、約2.3mm、約2.4mm、約2.5mm、約2.6mm、約2.7mm、約2.8mm、約2.9mm、約3mm、約3.1mm、約3.2mm、約3.3mm、約3.4mm、約3.5mm、約3.6mm、約3.7mm、約3.8mm、約3.9mm、約4mm、約4.1mm、約4.2mm、約4.3mm、約4.4mm、約4.5mm、約4.6mm、約4.7mm、約4.8mm、約4.9mm、及び約5mmであり得る。30

本発明の化合物の活性化は光への曝露によって起こり得、光の投与は連続的又はパルス的である。光のパルスは、例えば、約1秒、約2秒、約3秒、約4秒、約5秒、約6秒、約7秒、約8秒、約9秒、約10秒、約15秒、約20秒、約25秒、約30秒、約35秒、約40秒、約45秒、約50秒、約55秒、約1分、約1.5分、約2分、約2.5分、約3分、約3.5分、約4分、約4.5分、約5分、約6分、約7分、約8分、約9分、約10分、又は約20分ずつ隔てられる。

一部の実施形態では、光による化合物の活性化は、対象への化合物の投与と同時、又は投与後に起こり得る。それゆえに光を対象に、例えば、1分、2分、3分、4分、5分、6分、7分、8分、9分、10分、15分、20分、25分、30分、35分、40分、45分、50分、55分、1時間、2時間、3時間、4時間、5時間、6時間、7時間、8時間、9時間、10時間、11時間、12時間、18時間、1日、2日、3日、4日、5日、6日、又は1週間毎に投与して、化合物の有効性を向上させることができる。40

【0077】

化合物の活性化に用いる光のエネルギーは、例えば、約10J/cm²、約15J/cm²、約20J/cm²、約25J/cm²、約30J/cm²、約35J/cm²、約40J/cm²、約45J/cm²、約50J/cm²、約55J/cm²、約60J/cm²、約65J/cm²、約66J/cm²、約67J/cm²、約68J/cm²、約69J/cm²、約70J/cm²、約71J/cm²、約72J/cm²、約73J/cm²、約74J/cm²、約75J/cm²、約76J/cm²、約77J/cm²、約78J/cm²、約79J/cm²、約80J/cm²、約81J/cm²、約82J/cm²、約83J/cm²、約84J/cm²、約85J/cm²50

、約86J/cm²、約87J/cm²、約88J/cm²、約89J/cm²、約90J/cm²、約95J/cm²、又は約100J/cm²であり得る。

化合物の活性化に用いる光の輝度は、例えば、約100lm、約110lm、約120lm、約130lm、約140lm、約150lm、約160lm、約170lm、約180lm、約190lm、約200lm、約250lm、約300lm、約350lm、約450lm、約500lm、約550lm、約600lm、約650lm、約700lm、約750lm、約800lm、約850lm、約900lm、約950lm、約1000lm、約1100lm、約1200lm、約1300lm、約1400lm、約1500lm、約1600lm、約1700lm、約1800lm、約1900lm、約2000lm、約2500lm、約3000lm、約3500lm、又は約4000lmであり得る。

連続光に曝すと、本発明の化合物は、化合物を連続光に曝さないときより、例えば、約2倍、約3倍、約4倍、約5倍、約6倍、約7倍、約8倍、約9倍、約10倍、約11倍、約12倍、約13倍、約14倍、約15倍、約16倍、約17倍、約18倍、約19倍、約20倍、約25倍、約30倍、約35倍、約40倍、約45倍、約50倍、約55倍、約60倍、約65倍、約70倍、約75倍、約80倍、約85倍、約90倍、約95倍、約100倍、約110倍、約120倍、約130倍、約140倍、約150倍、約160倍、約170倍、約180倍、約190倍、約200倍、約250倍、約300倍、約350倍、約400倍、約450倍、約500倍、約550倍、約600倍、約650倍、約700倍、約750倍、約800倍、約850倍、約900倍、約950倍、約1000倍、約1500倍、又は約2000倍大きい活性上昇を有し得る。10

パルス光に曝すと、本発明の化合物は、化合物を一定の光に曝さないときより、例えば、約2倍、約3倍、約4倍、約5倍、約6倍、約7倍、約8倍、約9倍、約10倍、約11倍、約12倍、約13倍、約14倍、約15倍、約16倍、約17倍、約18倍、約19倍、約20倍、約25倍、約30倍、約35倍、約40倍、約45倍、約50倍、約55倍、約60倍、約65倍、約70倍、約75倍、約80倍、約85倍、約90倍、約95倍、約100倍、約110倍、約120倍、約130倍、約140倍、約150倍、約160倍、約170倍、約180倍、約190倍、約200倍、約250倍、約300倍、約350倍、約400倍、約450倍、約500倍、約550倍、約600倍、約650倍、約700倍、約750倍、約800倍、約850倍、約900倍、約950倍、約1000倍、約1500倍、又は約2000倍大きい活性上昇を有し得る。20

【0078】

本発明の方法で処置し得る細菌株は、グラム陰性又はグラム陽性であり得る。本発明の方法で処置し得る微生物の非限定例としては、アシネットバクター・ハウマンニ、カルバペネム耐性腸内細菌(CRE)、クリンダマイシン耐性B群連鎖球菌(Group B Streptococcus)、クロストリジウム・ディフィシル(Clostridium difficile)、薬剤耐性カンピロバクター(Campylobacter)、薬剤耐性ナイセリア・ゴノレー(Neisseria gonorrhoeae)、薬剤耐性非チフス性サルモネラ(Salmonella)、薬剤耐性サルモネラ・チフィ(Salmonella Typhi)、薬剤耐性赤痢菌(シゲラ(Shigella))、薬剤耐性肺炎連鎖球菌(ストレプトコッカス・ニューモニエ(Streptococcus pneumoniae))、薬剤耐性結核(tuberculosis)、エリスロマイシン耐性A群連鎖球菌(ストレプトコッカス(Streptococcus))、大腸菌(Escherichia coli)、広域スペクトル-ラクタマーゼ産生腸内細菌科細菌(Enterobacteriaceae)(ESBL)、フルコナゾール耐性カンジダ(Candida)、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)、多剤耐性アシネットバクター(Acinetobacter)、多剤耐性緑膿菌(Pseudomonas aeruginosa)、黄色ブドウ球菌、VRE、及びパンコマイシン耐性黄色ブドウ球菌(VRSA)が挙げられる。一部の実施形態では、本発明の方法を農業病原体に適用することができる。30

【0079】

一部の実施形態では、開示療法は、抗生物質との併用で相乗活性を有する。相乗作用は、2種の治療薬の併用が、その2種の個々の効果の合計より大きい全体的効果を有し得るという知見と解釈することができる。相乗作用は、単一薬剤は効果をもたらさないが、第2の薬剤と共に投与すると、第2の治療薬のみにより生じる効果より大きい効果をもたらすという知見と解釈することもできる。40

本発明の方法に使用できる抗生物質の分類としては、例えば、アミノグリコシド、アンサマイシン、-ラクタム、カルバペネム、セファロスボリン、グリコペプチド、リンコサミド、リポペプチド、マクロライド、モノバクタム、ニトロフラン、オキサゾリジノン、ペニシリン、ポリペプチド、キノロン、フルオロキノロン、スルホンアミド、及びテトラサイクリンが挙げられる。50

本発明の方法に使用できる抗生物質の非限定例としては、アンピシリン、アモキシシリソ、アジスロマイシン、カルベニシリソ、クラリスロマイシン、ジクロキシシリソ、ドキシサイクリン、エリスロマイシン、ゲンタマイシン、カナマイシン、メチシリソ、ネオマイシン、ノルフロキサシン、オキサシリソ、PMB、コリシチン、ペニシリソ、ペニシリソG、ペニシリソV、ストレプトマイシン、テトラサイクリン、トブラマイシン、ポリエチレンイミン、乳酸、安息香酸、バシトラシン、イミペネム、及びバンコマイシンが挙げられる。

【0080】

一部の実施形態では、微生物によって引き起こされた状態を本発明の化合物を用いて処置することができる。一部の実施形態では、微生物は、細菌、真菌、又は原生動物であり得る。

一部の実施形態では、本発明の化合物を用いて対象の癌を処置することができる。本発明の化合物は、例えば、癌細胞株の増殖を遅くすることができ、又は癌細胞を死滅させることができ。本発明の化合物によって処置できる癌の非限定例としては、急性リンパ球性白血病、急性骨髓性白血病、副腎皮質癌、AIDS関連癌、AIDS関連リンパ腫、肛門癌、虫垂癌、星状細胞腫、基底細胞癌、胆管癌、膀胱癌、骨癌、脳腫瘍、例えば小脳星状細胞腫、大脳星状細胞腫／悪性神経膠腫、上衣腫、髄芽腫、小脳テント上原始神経外胚葉性腫瘍、視覚路及び視床下部神経膠腫等、乳癌、気管支腺腫、バーキットリンパ腫、原発不明癌、中枢神経系リンパ腫、小脳星状細胞腫、子宮頸癌、小兒癌、慢性リンパ球性白血病、慢性骨髓性白血病、慢性骨髓増殖性疾患、結腸癌、皮膚T細胞リンパ腫、線維形成性小円形細胞腫瘍、子宮内膜癌、上衣腫、食道癌、ユーディング肉腫、胚細胞腫瘍、胆囊癌、胃癌、消化管カルチノイド腫瘍、消化管間質腫瘍、神経膠腫、ヘアリーセル白血病、頭頸部癌、心臓癌、肝細胞(肝臓)癌、ホジキンリンパ腫、下咽頭癌、眼球内黒色腫、膵島細胞癌、カボジ肉腫、腎臓癌、喉頭癌、口唇及び口腔癌、脂肪肉腫、肝臓癌、肺癌、例えば非小細胞及び小細胞肺癌、リンパ腫、白血病、マクログロブリン血症、骨の悪性線維性組織球腫／骨肉腫、髄芽腫、黒色腫、中皮腫、潜在原発性の転移性扁平上皮頸部癌、口腔癌、多発性内分泌腫瘍症候群、骨髄異形成症候群、骨髓性白血病、鼻腔及び副鼻腔癌、上咽頭癌、神経芽腫、非ホジキンリンパ腫、非小細胞肺癌、口腔癌、中咽頭癌、骨肉腫／骨の悪性線維性組織球腫、卵巣癌、卵巣上皮癌、卵巣胚細胞腫瘍、膵臓癌、膵臓癌膵島細胞、副鼻腔及び鼻腔癌、副甲状腺癌、陰茎癌、咽頭癌、褐色細胞腫、松果体星状細胞腫、松果体胚細胞腫、下垂体腺腫、胸膜肺芽腫、形質細胞腫瘍、原発性中枢神経系リンパ腫、前立腺癌、直腸癌、腎細胞癌、腎孟及び尿管移行上皮癌、網膜芽細胞腫、横紋筋肉腫、唾液腺癌、肉腫、皮膚癌、皮膚癌メルケル細胞、小腸癌、軟部組織肉腫、扁平上皮癌、胃癌、T細胞リンパ腫、咽喉癌、胸腺腫、胸腺癌、甲状腺癌、絨毛性腫瘍(妊娠性)、原発部位不明癌、尿道癌、子宮肉腫、腫瘍、外陰癌、ワルデンストレームマクログロブリン血症、及びウィルムス腫瘍が挙げられる。

【0081】

対象は、例えば、高齢成人、成人、青年、思春期の青少年、子供、幼児、乳児、及び非ヒト動物であり得る。一部の実施形態では、対象は患者である。非ヒト動物対象は、例えば、マウス、ラット、ニワトリ、ウサギ、イヌ、ネコ、又はウシであり得る。本発明の化合物は、薬剤耐性細菌の蔓延の可能性が高い場所、例えば、病院、養護ホーム、寮、ホームレス保護施設、軍隊の兵舎、学校、ロッカールーム、体育館、及び刑務所で利用可能である。本発明の方法は、例えば、媒介物、手術用具、テーブル、イス、ドア、食器、寝具、ベッド、及びキーボードに適用可能である。

一部の実施形態では、本発明の方法は、例えば、植物、真菌、又は寄生生物に適用可能である。投与は、例えば、植物、真菌、若しくは寄生生物を死滅させるか又は阻止し、或いは植物若しくは真菌を害するか又は植物若しくは真菌への害のリスクを示す作用物質を死滅させるか又は阻止するか、或いは該リスクの可能性を低減させることができる。例えば、農業的に有害な微生物による蔓延及び被害を阻止するための農業用途が可能である。

【0082】

10

20

30

40

50

本発明の医薬組成物。

本発明の医薬組成物は、例えば、光、抗生物質、又は別の医薬による対象の処置前、処置中、又は処置後に使用可能である。

本発明の医薬組成物は、本明細書に記載のいずれの医薬化合物と、担体、安定剤、希釈剤、分散剤、懸濁剤、増粘剤、及び／又は賦形剤等の他の化学成分との組み合わせであってもよい。本医薬組成物は、生物への化合物の投与を容易にする。医薬組成物は、医薬組成物として治療的に有効な量で、種々の形態及び経路、例えば静脈内、皮下、筋肉内、経口、非経口、眼部、皮下、経皮、経鼻、腔内、及び局所投与等によって投与可能である。

医薬組成物を局所様式で、例えば、場合によりデポ製剤若しくは徐放製剤又はインプラントで、化合物の注射によって器官中へ直接投与することができる。医薬組成物を迅速放出製剤の形態、持続放出製剤の形態、又は中間放出製剤の形態で提供することができる。迅速放出形態は、即時放出をもたらすことができる。持続放出製剤は、制御放出又は持続性遅延放出をもたらすことができる。

【0083】

経口投与のためには、活性化合物を医薬的に許容される担体又は賦形剤と混ぜ合わせることによって医薬組成物を調合することができる。該担体を用いて、対象が経口摂取するための液剤、ゲル剤、シロップ剤、エリキシル剤、スラリー剤、又は懸濁剤を調合することができる。経口の溶ける製剤に用いられる溶媒の非限定例としては、水、エタノール、イソプロパノール、食塩水、生理食塩水、DMSO、ジメチルホルムアミド、リン酸カリウム緩衝液、リン酸緩衝食塩水(PBS)、リン酸ナトリウム緩衝液、4-2-ヒドロキシエチル-1-ピペラジンエタンスルホン酸緩衝液(HEPES)、3-(N-モルホリノ)プロパンスルホン酸緩衝液(MOPS)、ピペラジン-N,N-ビス(2-エタンスルホン酸)緩衝液(PIPES)、及びクエン酸ナトリウム緩衝食塩水(saline sodium citrate buffer)(SSC)が挙げられる。経口の溶ける製剤に用いられる共溶媒の非限定例としては、スクロース、尿素、クレマホル(cremaphor)、DMSO、及びリン酸カリウム緩衝液が挙げられる。

静脈内投与用に医薬製剤を調合することができる。医薬組成物は、油性若しくは水性ビヒクル中の無菌懸濁液、溶液又はエマルションとして非経口注射に適した形態であり得、懸濁剤、安定剤及び／又は分散剤等の調合剤を含有し得る。非経口投与用医薬製剤としては、水溶性形態の活性化合物の水溶液がある。活性化合物の懸濁液を油性注射用懸濁液として調製することができる。適切な親油性溶媒又はビヒクルとしては、ゴマ油等の脂肪油又はオレイン酸エチル若しくはトリグリセリド等の合成脂肪酸エステル、又はリポソームが挙げられる。懸濁液は、適切な安定剤又は高濃度溶液の調製を可能にするために化合物の溶解度を高める薬剤を含有することもできる。或いは、活性成分が、使用前に、適切なビヒクル、例えば熱源のない無菌水で構成するのに適した粉末形態であってもよい。

【0084】

活性化合物は、局所投与可能であり、種々の局所投与用組成物、例えば溶液、懸濁液、ローション、ゲル、ペースト、薬用スティック、バルム、クリーム、及び軟膏に調合可能である。該医薬組成物は、可溶化剤、安定剤、張性増強剤(tonicity enhancing agents)、緩衝剤、及び保存剤を含有し得る。

通常の座剤基剤、例えばココアバター又は他のグリセリド、並びに合成ポリマー、例えばポリビニルピロリドン、及びPEGを含有する浣腸、直腸ゲル、直腸フォーム、直腸エアロゾル、座剤、ゼリー座剤、又は停留浣腸等の直腸用組成物において本化合物を調合することもできる。組成物の座剤形態では、場合によりココアバターと組み合わせた脂肪酸グリセリド混合物等の低融点ワックスを融かすことができる。

【0085】

本明細書で提供する処置方法又は使用の実施においては、処置すべき疾患又は状態を有する対象に、治療的に有効な量の本明細書に記載の化合物を医薬組成物で投与する。一部の実施形態では、対象は、ヒト等の哺乳動物である。治療的に有効な量は、疾患の重症度、対象の年齢及び関連性のある健康、使用化合物の効力、及び他の因子に応じて広範に変動し得る。化合物は、単独で又は混合物の成分として1種以上の治療薬と組み合わせて使

10

20

30

30

40

50

用可能である。

医薬組成物は、医薬的に使用できる製剤への活性化合物の加工を容易にする賦形剤及び補助剤を含む1種以上の医薬的に許容される担体を用いて調合可能である。選択された投与経路に応じて製剤を修飾することができる。本明細書に記載の化合物を含む医薬組成物は、例えば、混合、溶解、乳化、カプセル化、封入、又は圧縮プロセスによって製造可能である。

医薬組成物は、少なくとも1種の医薬的に許容される担体、希釈剤、又は賦形剤と、遊離塩基又は医薬的に許容される塩形態としての本明細書に記載の化合物とを含み得る。医薬組成物は、可溶化剤、安定剤、張性増強剤、緩衝剤、及び保存剤を含有し得る。

【0086】

本明細書に記載の化合物を含む組成物の調製方法は、1種以上の不活性な医薬的に許容される賦形剤又は担体と調合して固体、半固体、又は液体組成物を形成することを含む。固体組成物としては、例えば、散剤、錠剤、分散性顆粒剤、カプセル剤、及びカシェー剤(cachet)が挙げられる。液体組成物としては、例えば、化合物が溶解している溶液、化合物を含むエマルション、又は本明細書に開示する化合物を含むリポソーム、ミセル、若しくはナノ粒子を含有する溶液が挙げられる。半固体組成物としては、例えば、ゲル、懸濁液及びクリームが挙げられる。組成物は、液体溶液若しくは懸濁液、又は使用前に液体中の溶液若しくは懸濁液とするのに適した固体形態、又はエマルションとしての形態であり得る。これらの組成物は、小量の無毒性補助物質、例えば湿潤剤又は乳化剤、pH緩衝剤、及び他の医薬的に許容される添加剤を含有することもできる。

本発明で使用するのに適した剤形の非限定例としては、液体、粉末、ゲル、ナノ懸濁液、ナノ粒子、マイクロゲル、水性若しくは油性懸濁液、エマルション、及びその任意の組み合わせが挙げられる。

本発明で使用するのに適した医薬的に許容される賦形剤の非限定例としては、結合剤、崩壊剤、粘着防止剤、帯電防止剤、界面活性剤、酸化防止剤、コーティング剤、着色剤、可塑剤、保存剤、懸濁剤、乳化剤、抗菌剤、球状化剤、及びその任意の組み合わせが挙げられる。

【0087】

本発明の組成物は、例えば、即時放出形態又は制御放出製剤であり得る。即時放出製剤を調合して、化合物が迅速に作用できるようにすることができる。即時放出製剤の非限定例には、容易に溶ける製剤がある。制御放出製剤は、活性薬の放出速度及び放出プロファイルが生理学的及び時間治療学的要件に合わせられるように適合したか、或いは、プログラム速度で活性薬の放出をもたらすように調合した医薬製剤であり得る。制御放出製剤の非限定としては、顆粒、遅延放出顆粒、ハイドロゲル(例えば、合成又は天然起源の)、他のゲル化剤(例えば、ゲル形成食物纖維)、マトリックスベース製剤(例えば、完全に分散した少なくとも1種の活性成分を有するポリマー材料を含む製剤)、マトリックス内の顆粒、ポリマー混合物、及び粒状塊が挙げられる。

場合によっては、制御放出製剤が遅延放出形態である。遅延放出形態を調合して、化合物の作用を長時間にわたって遅延させることができる。有効用量の1種以上の化合物の放出を例えば、約4、約8、約12、約16、又は約24時間遅延させることができる。

制御放出製剤は、徐放形態であり得る。徐放形態を調合して、例えば、化合物の作用を長時間にわたって持続させることができる。徐放形態を調合して、本明細書に記載のいずれの化合物の有効用量をも約4、約8、約12、約16、又は約24時間にわたって与える(例えば、生理学的に有効な血液プロファイルを与える)ことができる。

医薬的に許容される賦形剤の非限定例は、例えば、Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Nineteenth Ed (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995); Hoyer, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975; Liberman, H.A. and Lachman, L., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980; 及びPharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Seventh Ed. (Lippincott Williams & Wilkins1999)で見つけら

10

20

30

40

50

れる（それぞれ参照によってその全体を援用する）。

【0088】

複数の治療薬は、いずれに順序でも又は同時に投与可能である。一部の実施形態では、本発明の化合物を抗生物質と組み合わせて、又はその後、若しくは前に投与する。同時に投与する場合、複数の治療薬を単一形態、統一形態、又は多形態、例えば、複数の別々の丸剤として提供することができる。薬剤と一緒に又は別々に単一パッケージ又は複数パッケージに詰めることができる。治療薬の1つ又は全てを複数用量で与えることができる。同時投与でない場合、複数用量間のタイミングは、約1カ月もまで変動し得る。

本明細書に記載の治療薬は、疾患又は状態の発生前、発生中、又は発生後に投与可能であり、治療薬を含有する組成物を投与するタイミングは変動し得る。例えば、組成物を予防薬として使用することができ、疾患又は状態の発生の可能性を少なくするために状態又は疾患になる傾向がある対象に連続的に投与することができる。発症中又は症状の発生後できるだけ早く対象に組成物を投与することができる。治療薬の投与を、症状発生の最初の48時間以内、症状発生の最初の24時間以内、症状発生の最初の6時間以内、又は症状発生の最初の3時間以内に開始することができる。初期投与は、本明細書に記載の任意の製剤を用いて、本明細書に記載の任意の経路によってのようないずれの経路の実施によっても可能である。疾患又は状態の発生が検出又は疑われた後可能な限り速やかに、疾患の処置に必要な長さの時間、例えば、約1カ月～約3カ月間、治療薬を投与することができる。処置の長さは、対象毎に異なり得る。

【0089】

本明細書に記載の医薬組成物は、正確な薬用量の单一投与に適した単位剤形であり得る。単位剤形では、適切な量の1種以上の化合物を含有する単位用量に製剤を分割する。単位剤形は、個別量の製剤を含有するパッケージの形態であり得る。非限定例は、包装された注射剤、バイアル、又はアンプルである。水性懸濁液組成物を单一用量の再封不可能容器に梱包することができる。例えば、保存剤との併用の有無にかかわらず、複数用量の再封可能容器を使用することができる。注射用製剤は、単位剤形、例えば、アンプルで、又は保存剤を含む複数用量容器で提供可能である。

【0090】

本明細書で提供する医薬組成物は、他の療法、例えば、化学療法、放射線、手術、抗炎症薬、及び選択ビタミンと共に投与可能である。他の薬剤は、本医薬組成物の前、後、又は同時に投与可能である。

意図した投与モードに応じて、医薬組成物は、固体、半固体又は液体剤形、例えば、錠剤、座剤、丸剤、カプセル剤、散剤、液剤、懸濁剤、ローション剤、クリーム剤、又はゲル剤等、例えば、正確な薬用量の投与に適した単位剤形の形態であり得る。

固体組成物のためには、無毒固体担体として、例えば、医薬品グレードのマンニトール、ラクトース、デンプン、ステアリン酸マグネシウム、ナトリウムサッカリン、タルク、セルロース、グルコース、スクロース、及び炭酸マグネシウムが挙げられる。

本開示の組成物との併用に適した医薬活性薬の非限定例としては、抗感染症薬、すなわち、アミノグリコシド、抗ウイルス薬、抗菌薬、抗コリン薬／鎮痙薬、抗糖尿病薬、降圧薬、抗悪性腫瘍薬、心血管治療薬、中枢神経系作用薬、凝固調整薬、ホルモン、免疫薬、免疫抑制薬、及び点眼薬が挙げられる。

【0091】

化合物をリポソーム技術により送達することができる。薬剤担体としてリポソームを使用すると、化合物の治療指數を高めることができる。リポソームは天然リン脂質で構成され、界面活性剤特性を有する混合脂質鎖（例えば、卵ホスファチジルエタノールアミン）を含有し得る。リポソームデザインは、不健康な組織に付着するための表面リガンドを利用することができる。リポソームの非限定例としては、多層状ベシクル（MLV）、小型単層ベシクル（SUV）、及び大型単層ベシクル（LUV）がある。リポソームの物理化学的特性を調節して、生物学的障壁を介した浸透及び投与部位での保持を最適化し、早過ぎる崩壊の発生及び非標的組織への毒性の可能性を減らすことができる。最適なリポソーム特性は投与経路

10

20

30

40

50

によって決まり：大型リポソームは、局所注射時に良い保持率を示し、小型リポソームは、受動的ターゲティングの達成によく適合する。PEG化は、肝臓又は脾臓によるリポソームの取り込みを減らし、循環時間を長くし、結果として透過性及び保持率向上(enhanced permeability and retention)(EPR)効果による炎症部位での局在化を増加させる。さらに、リポソーム表面を修飾して、特定標的部位へのカプセル化薬剤の選択的送達を達成することができる。ターゲティングリガンドの非限定例としては、疾患と関連する細胞表面上に集中する受容体に特異的なモノクロナール抗体、ビタミン、ペプチド、及び多糖が挙げられる。

【0092】

本開示での使用に適した剤形の非限定例としては、液剤、エリキシル剤、ナノ懸濁剤、水性又は油性懸濁剤、点滴剤、シロップ剤、及びその任意の組み合わせが挙げられる。本開示での使用に適した医薬的に許容される賦形剤の非限定としては、造粒剤、結合剤、潤滑剤、崩壊剤、甘味剤、流動促進剤、粘着防止剤、帯電防止剤、界面活性剤、酸化防止剤、ガム、コーティング剤、着色剤、香味剤、コーティング剤、可塑剤、保存剤、懸濁剤、乳化剤、植物セルロース材料及び球状化剤、並びにその任意の組み合わせが挙げられる。

本発明の組成物をキットとして包装することができる。一部の実施形態では、キットは、組成物の投与 / 使用に関する書面での指示を含む。該書面資料は、例えば、ラベルであり得る。書面資料は、投与方法の条件を示唆することができる。指示は、対象及び管理医師に、治療の投与から最適の臨床成果を得るために最良の指針を提供する。書面資料はラベルであつてよい。一部の実施形態では、ラベルは、規制当局、例えば、米国食品医薬品局(FDA)、欧州医薬品庁(EMA)、又は他の規制当局によって承認を受けることができる。

【0093】

投薬。

本明細書に記載の医薬組成物は、正確な薬用量の单一投与に適した単位剤形であり得る。単位剤形では、適量の1種以上の化合物を含有する単位用量に製剤を分割する。単位剤形は、個別量の製剤を含有するパッケージの形態であり得る。非限定例は、バイアル又はアンプル中の液剤である。水性懸濁液組成物を单一用量の再封不可能容器に梱包することができる。例えば、保存剤と組み合わせて、複数用量の再封可能容器を使用することができる。非経口注射用製剤は、単位剤形、例えば、アンプル、又は保存剤を含む複数用量容器で提供可能である。

本明細書に記載の化合物は、約1mg～約2000mg；約100mg～約2000mg；約10mg～約2000mg；約5mg～約1000mg、約10mg～約500mg、約50mg～約250mg、約100mg～約200mg、約1mg～約50mg、約50mg～約100mg、約100mg～約150mg、約150mg～約200mg、約200mg～約250mg、約250mg～約300mg、約300mg～約350mg、約350mg～約400mg、約400mg～約450mg、約450mg～約500mg、約500mg～約550mg、約550mg～約600mg、約600mg～約650mg、約650mg～約700mg、約700mg～約750mg、約750mg～約800mg、約800mg～約850mg、約850mg～約900mg、約900mg～約950mg、又は約950mg～約1000mgの範囲の組成で存在し得る。

本明細書に記載の化合物は、約1mg、約2mg、約3mg、約4mg、約5mg、約10mg、約15mg、約20mg、約25mg、約30mg、約35mg、約40mg、約45mg、約50mg、約55mg、約60mg、約65mg、約70mg、約75mg、約80mg、約85mg、約90mg、約95mg、約100mg、約125mg、約150mg、約175mg、約200mg、約250mg、約300mg、約350mg、約400mg、約450mg、約500mg、約550mg、約600mg、約650mg、約700mg、約750mg、約800mg、約850mg、約900mg、約950mg、約1000mg、約1050mg、約1100mg、約1150mg、約1200mg、約1250mg、約1300mg、約1350mg、約1400mg、約1450mg、約1500mg、約1550mg、約1600mg、約1650mg、約1700mg、約1750mg、約1800mg、約1850mg、約1900mg、約1950mg、又は約2000mgの量で存在し得る。

一部の実施形態では、対象の質量で割った薬剤の量、例えば、対象の体重1キログラム当たりの薬剤のミリグラムを単位として用量を表すことがある。一部の実施形態では、約5mg/kg～約50mg/kg、250mg/kg～約2000mg/kg、約10mg/kg～約800mg/kg、約50mg/kg～約400mg/kg、約100mg/kg～約300mg/kg、又は約150mg/kg～約200mg/kgの範囲の量で化合物を投与する。

10

20

30

40

50

【実施例】

【0094】

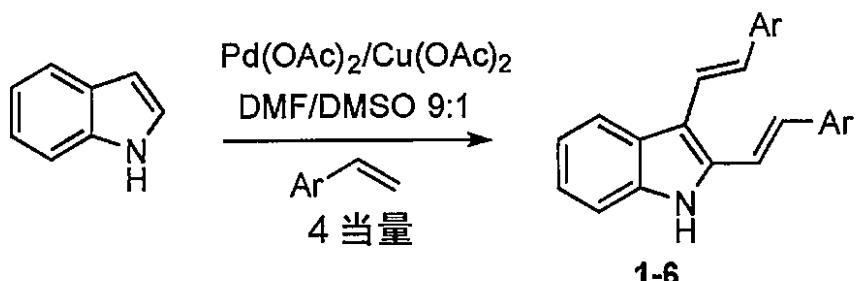
実施例1：2,3-ジ-((E)-2-アリールエテニル)インドールの合成。

2,3-ジ-((E)-2-アリールエテニル)インドール(化合物1~6)は、スキーム1に詳述する酸化的ヘック(Heck)カップリングを用いて調製した。

スキーム1

【0095】

【化29】

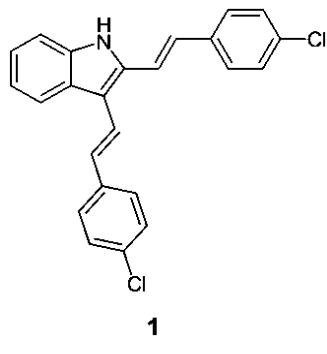


【0096】

DMF/DMSO(9:1)中の選択スチレン(4当量)、酢酸銅(II)(4当量)、及びインドール(1当量)の混合物に酢酸パラジウム(0.1当量)を添加した。反応の進行を薄層クロマトグラフィー(TLC)(20%EtOAc/ヘキサン)でモニターしながら反応混合物を70~80℃で18~24時間攪拌した。反応を室温に冷まし、最少量の水とEtOAcに分配し、セライイト栓を通して濾過した。次に層を分け、有機層を飽和食塩水で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。以下に示す所望の2,3-ジ-((E)-2-アリールエテニル)インドールをフラッシュクロマトグラフィーにより得た。

【0097】

【化30】



1

【0098】

収率41% ; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.60 (s, 1H), 8.09 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.80 (ddd, J = 16.5, 7.8, 4.6 Hz, 6H), 7.49 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.42 (dd, J = 8.3, 6.6 Hz, 3H), 7.31-7.19 (m, 3H), 7.13 (t, J = 7.5 Hz, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ : 138.9, 138.8, 137.1, 136.7, 133.6, 132.3, 129.7, 129.4, 129.0, 128.3, 127.7, 127.3, 125.9, 124.4, 123.0, 121.7, 121.3, 118.2, 115.4, 112.1; C₂₄H₁₈Cl₂N (M+H)⁺についてのHRMS計算値 : 390.0816、HRMS実測値 : 390.0787。

【0099】

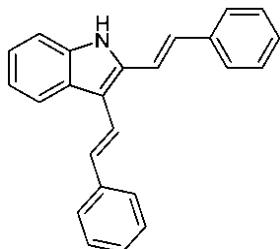
10

20

30

40

【化31】

**2**

10

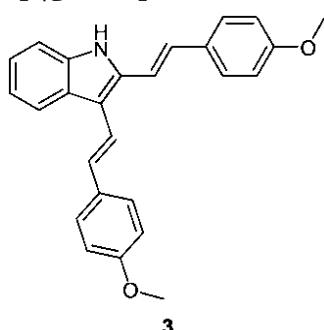
【0100】

収率60% ; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 11.56 (s, 1H), 8.07 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.77 (q, J = 10.6 Hz, 7H), 7.48-7.18 (m, 14H), 7.12 (s, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d₆) : 139.0, 138.1, 137.4, 136.4, 129.2, 128.9, 128.8, 128.2, 127.1, 126.9, 126.4, 126.1, 125.8, 123.6, 121.8, 121.2, 120.5, 117.0, 113.9, 111.6;

$\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{N}$ (M+H)⁺についてのHRMS計算値 : 322.1596、HRMS実測値 : 322.1606。

【0101】

【化32】

**3**

20

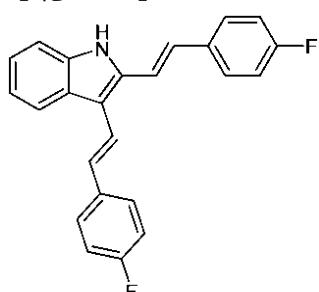
【0102】

収率66% ; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 10.57 (s, 1H), 8.25-7.83 (m, 1H), 7.83 6.69 (m, 7H), 4.20-2.48 (m, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d₆) : 158.8, 158.6, 131.6, 127.8, 127.6, 127.0, 126.6, 125.8, 124.6, 124.4, 123.9, 122.9, 121.8, 120.5, 120.2, 119.8, 119.6, 119.2, 114.1, 113.9, 111.6, 111.6, 54.6;

$\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{NO}_2$ (M+H)⁺についてのHRMS計算値 : 382.1807、HRMS実測値 : 382.1800。

【0103】

【化33】

**4**

40

【0104】

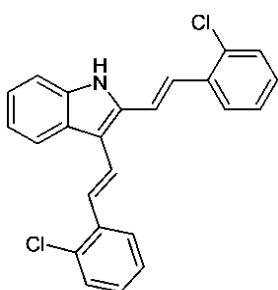
収率49% ; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 10.68 (s, 1H), 8.09 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.81 7.69 (m, 6H), 7.46-7.39 (m, 1H), 7.37-7.10 (m, 8H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d₆) : 137.7, 135.5, 135.4, 133.8, 128.4, 128.3, 127.5, 127.5, 126.8, 125.0, 123.3, 121.2, 121.1, 120.7, 120.2, 116.4, 115.6, 115.4, 115.3, 115.0, 111.1, 111.0;

$\text{C}_{24}\text{H}_{18}\text{F}_2\text{N}$ (M+H)⁺についてのHRMS計算値 : 358.1407、HRMS実測値 : 358.1407。

50

【0 1 0 5】

【化34】



10

5

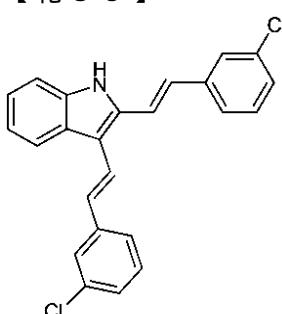
【0 1 0 6】

収率40% ; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 11.07 (s, 1H), 8.07 (q, J = 8.9, 8.4 Hz, 3H), 7.87 (td, J = 15.7, 2.1 Hz, 2H), 7.72-7.58 (m, 2H), 7.51 7.18 (m, 10H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d₆) : 137.1, 136.5, 134.7, 134.6, 133.3, 133.0, 130.0, 129.8, 128.8, 127.8, 127.1, 126.9, 126.7, 126.2, 125.8, 124.3, 124.2, 123.5, 122.7, 121.1, 120.8, 120.2, 118.6, 115.7, 110.9;

$\text{C}_{24}\text{H}_{18}\text{Cl}_2\text{N}$ (M+H)⁺についてのHRMS計算値 : 390.0816、HRMS実測値 : 390.0815。

【0 1 0 7】

【化35】



20

6

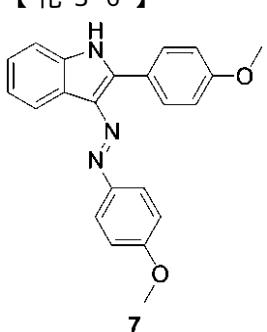
【0 1 0 8】

収率40% ; ^1H NMR (400 MHz, アセトン-d₆) 10.79 (s, 1H), 8.14 (dd, J = 7.9, 3.2 Hz, 1H), 7.99-7.87 (m, 2H), 7.76 (dd, J = 13.1, 2.6 Hz, 2H), 7.69-7.55 (m, ³H), 7.48 7.14 (m, 11H); ^{13}C NMR (100 MHz, アセトン-d₆) : 135.8, 134.2, 134.1, 130.3, 130.0, 127.3, 126.7, 126.1, 125.8, 125.4, 125.3, 124.9, 124.5, 123.6, 122.8, 120.9, 120.4, 118.0, 114.6, 111.2;

$\text{C}_{24}\text{H}_{18}\text{Cl}_2\text{N}$ (M+H)⁺についてのHRMS計算値 : 390.0816、HRMS実測値 : 390.0807。

【0 1 0 9】

【化36】



40

【0 1 1 0】

^1H NMR (400 MHz, アセトン-d₆) 11.09 (s, 1H), 8.66-8.64 (d, J = 7.28 Hz, 1H), 8.22-8.20 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.91-7.90 (d, J = 7.28 Hz, 2H), 7.50-7.48 (d, J=6.

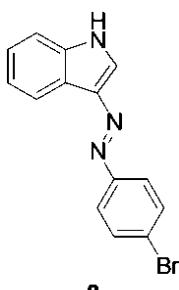
50

8 Hz, 1H), 7.28-7.08 (m, 5H); ^{13}C NMR (100 MHz, アセトン- d_6) : 161.5, 161.3, 149.6, 142.3, 137.0, 132.4, 131.6, 124.7, 124.6, 124.1, 124.0, 123.3, 121.0, 115.1, 115.0, 112.1.

$\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ についてのHRMS計算値：358.1556、HRMS実測値：358.1556。

【0 1 1 1】

【化37】



8

10

【0 1 1 2】

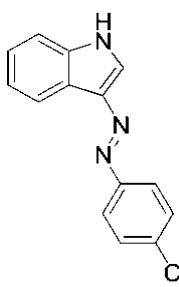
^1H NMR (400 MHz, アセトン- d_6) 11.20 (s, 1H), 8.53-8.51 (d, $J = 6.60$ Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.84-7.70 (m, 4H), 7.56-7.54 (d, $J=7.24$ Hz, 1H), 7.31-7.30 (m, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, アセトン- d_6) : 152.9, 137.1, 136.4, 133.4, 132.1, 124.1, 123.3, 122.7, 121.9, 118.6, 112.0.

$\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{BrN}_3$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ についてのHRMS計算値：300.0136、HRMS実測値：300.0135。

20

【0 1 1 3】

【化38】



9

30

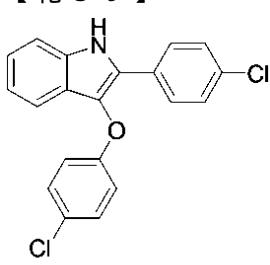
【0 1 1 4】

^1H NMR (400 MHz, アセトン- d_6) 11.17 (s, 1H), 8.54-8.52 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.91-7.89 (d, $J=8.64$ Hz, 1H), 7.56-7.54 (m, 3H), 7.34-7.27 (m, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, アセトン- d_6) : 153.5, 138.0, 137.3, 134.6, 134.2, 130.0, 125.0, 123.9, 123.6, 123.5, 119.6, 112.9.

$\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{ClN}_3$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ についてのHRMS計算値：256.0642、HRMS実測値：256.0642。

【0 1 1 5】

【化39】



10

40

【0 1 1 6】

^1H NMR (400 MHz, アセトン- d_6) 10.66 (s, 1H), 7.92-7.90 (d, $J = 8.52$ Hz, 2H), 7.49-6.85 (m, 10H); ^{13}C NMR (100 MHz, アセトン- d_6) : 157.4, 132.6, 129.7, 129.6, 129.5, 129.3, 129.2, 129.0, 127.3, 127.2, 126.5, 123.6, 123.2, 121.5,

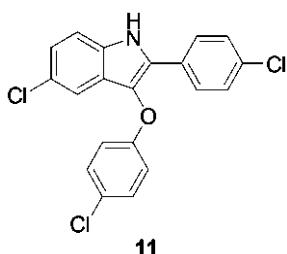
50

119.9, 117.5, 117.2, 117.1, 116.8, 111.9.

$C_{20}H_{14}Cl_2NO$ ($M+H$)⁺についてのHRMS計算値：354.0452、HRMS実測値：354.0459。

【0 1 1 7】

【化40】



10

【0 1 1 8】

1H NMR (400 MHz, アセトン- d_6) 10.85 (s, 1H), 7.91-7.89 (d, J = 7.8 Hz, 2H), m, 1H), 7.50-7.05 (m, 9H); ^{13}C NMR (100 MHz, アセトン- d_6) : 158.0, 134.0, 133.6, 130.8, 130.5, 130.1, 130.0, 128.3, 127.8, 127.7, 126.1, 124.2, 123.4, 118.0, 117.5, 114.4.

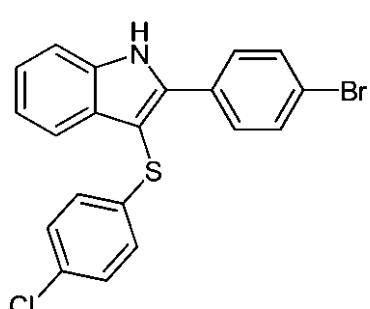
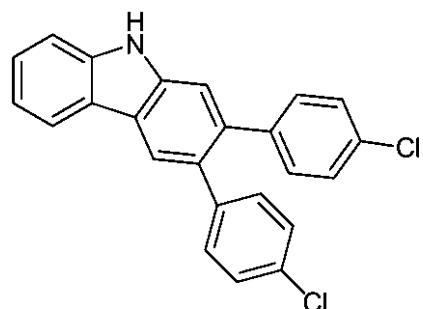
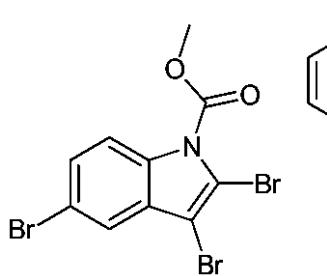
$C_{20}H_{13}Cl_3NO$ ($M+H$)⁺についてのHRMS計算値：388.0063、HRMS実測値：388.0067。

【0 1 1 9】

本発明の化合物の非限定例としては、下記化合物：

【0 1 2 0】

【化41】



20

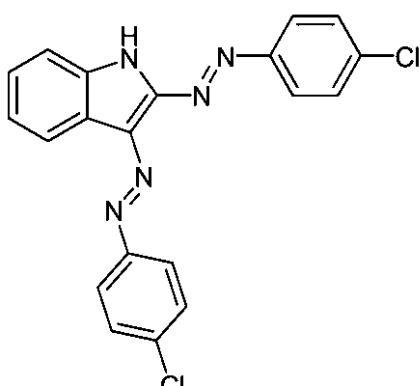
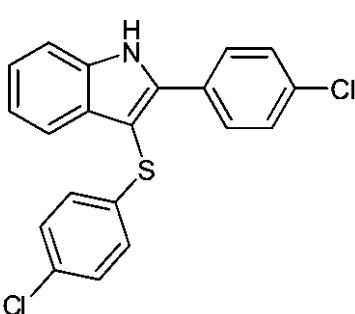
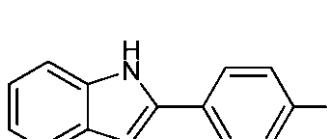
;

;

;

;

30



40

;

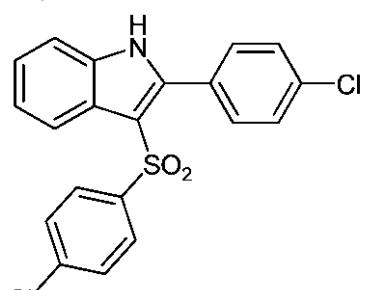
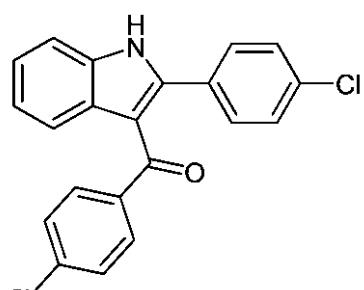
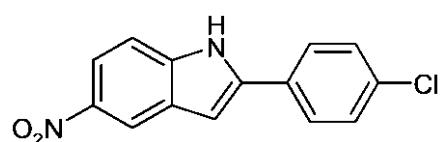
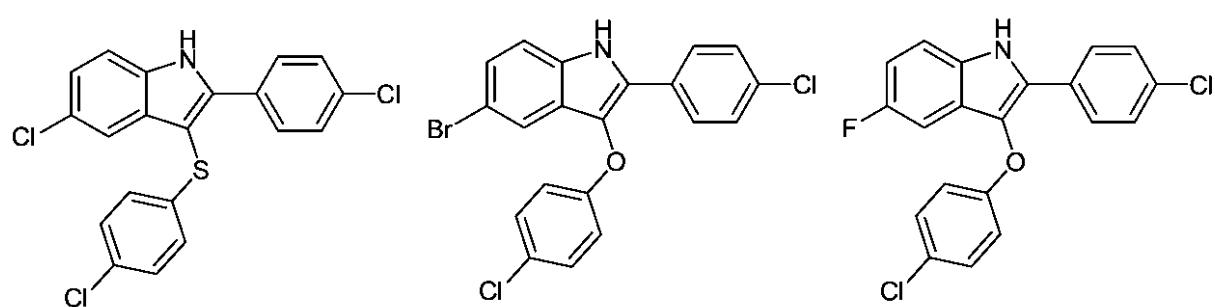
;

;

;

【0 1 2 1】

【化42】

**18****19****20****21**

;

22

;

23

;

30

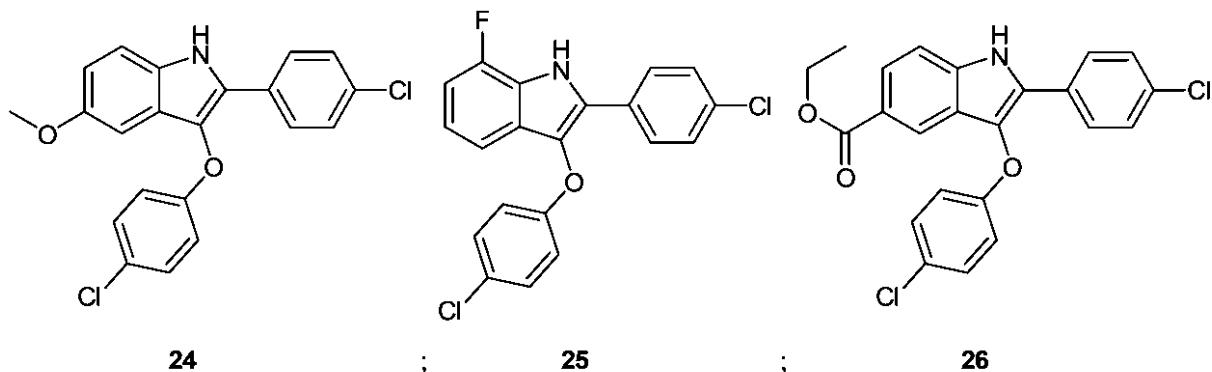
【0 1 2 2】

10

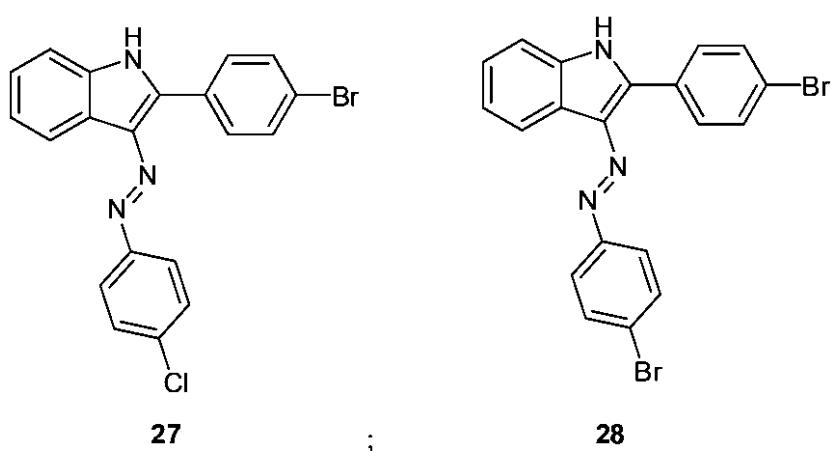
20

30

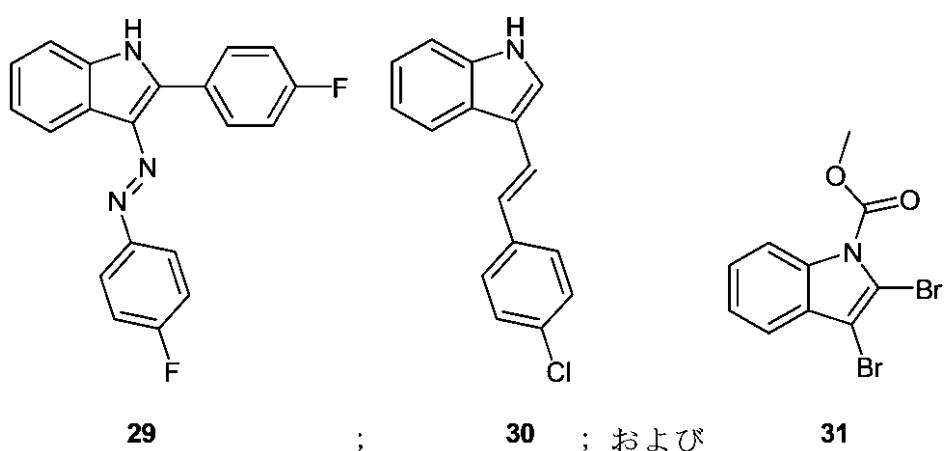
【化43】



10



20



30

【0123】

及びその医薬的に許容される塩が挙げられる。

実施例2：HeLa及びWI38細胞への本発明の化合物の毒性。

ヒト癌性子宮頸部上皮HeLa細胞及び正常肺のWI38線維芽細胞に対する本発明の化合物の毒性を決定した。EPI INF-55及びEPI INF-55Clをコントロールとして定量化した。

40

表1は、HeLa細胞に対して測定した本発明の化合物並びにEPI INF-55及びEPI INF-55Clの毒性(IC_{50} ; μM)を示す。表2は、HeLa細胞及び正常WI38細胞への化合物7~11の毒性を比較する。結果は、化合物7、9、及び10が、培養内の正常WI38細胞に無毒である濃度で癌性HeLa細胞を死滅させることを示した。

【0124】

表1

化合物	IC ₅₀ HeLa	化合物	IC ₅₀ HeLa
1	68.9 ± 4.8	20	無毒
7	38.55 +/- 2.52	21	8.2 ± 1.0
8	31.56 +/- 1.74	22	3.2 ± 0.4
9	34.37 +/- 0.85	23	12.9 ± 3.2
10	36.82 +/- 1.53	24	23.9 ± 1.8
11	25.85 +/- 2.47	25	13 ± 3.5
13	16.4 ± 1.1	26	18.6 ± 1.1
14	12.2 ± 1.6	27	12.5 ± 0.2
15	無毒	28	8.6 ± 1.4
16	6.4 ± 1.0	29	11.6 ± 0.7
18	14.3 ± 0.7	30	34.4 ± 5.0
19	35.8 ± 6	31	無毒
INF-55	無毒	[INF-55C]	無毒

10

20

30

40

【0125】

表2

化合物	IC ₅₀ “癌” HeLa (μM)	IC ₅₀ “正常” WI38 (μM)
7	38.55 +/- 2.52	53.03 +/- 9.84
8	31.56 +/- 1.74	11.67 +/- 0.82
9	34.37 +/- 0.85	61.89 +/- 6.63
10	36.82 +/- 1.53	54.81 +/- 12.99
11	25.85 +/- 2.47	9.62 +/- 0.24

【0126】

実施例3：MRSA分離株に対する本発明の化合物及び抗生物質の最小阻止濃度(MIC)。

約 5×10^5 コロニー形成単位(CFU)/mLの細胞濃度を用いて、黄色ブドウ球菌(*S. aureus*) ATCC 33591、BAA-44、BAA-1707、BAA-1717、BAA-1720、BAA-1747、BAA-1754、BAA-1761、BAA-1763、BAA-1764、及びBAA-1766のMICを測定した。96ウェルマイクロタイプレート内で、トリプチケースソイプロス(TSB)中の細胞懸濁液100 μL中の各薬剤(100 μMで開始)の2倍希釈液を作製した。100回転/分(rpm)に設定した回転振盪インキュベーター上でサンプルを37℃で一晩インキュベートし、濁度について目視検査した。20%ウェル容積の3-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2,5-ジフェニルテトラゾリウムプロミド(MTT試薬, 5mg/mL)を添加し、サンプルを約20分間インキュベートした。肉眼で完全な視覚的阻止が観察された最低濃度としてMICを決定した。

表3は、種々のMRSA分離株に対する化合物1及び化合物7~9のMICを示す。表4は、種々のMRSA分離株に対するオキサシリン、ノルフルキサシン、テトラサイクリン、ゲンタマイシン、バンコマイシン、エリスロマイシン、及びペニシリンを含む抗生物質のMICを示す。表4の結果は、いくつかのMRSA分離株が抗生物質に対する耐性を生じたことを示し、それらには*を表示してある。

【0127】

表3

MRSA分離株(ATCC)	1(μM)	7(μM)	8(μM)	9(μM)	10(μM)	11(μM)	
33591	TBD	50-100	3.1-6. 3	12.5	12.5	6.3-12.5	
BAA-44	400	100	15	16	8	4	
BAA-1707	TBD	6.3-12. 5	6.3	12.5	12.5	12.5	
BAA-1717	TBD	12.5	6.3	6.3-12. 5	6.3	3.1-6.3	
BAA-1720	TBD	12.5-25	6.3	12.5	6.3	3.1-6.3	10
BAA-1747	TBD	50-100	6.3	12.5	12.5-25	6.3-12.5	
BAA-1754	TBD	> 100	12.5	12.5	50	50-100	
BAA-1761	TBD	50	12.5	12.5	> 100	50-100	
BAA-1763	TBD	> 100	6.3	12.5	50-100	50	
BAA-1764	TBD	> 100	12.5	12.5	>100	50	
BAA-1766	TBD	> 100	12.5	12.5	25-50	50-100	

【0128】

表4

MRSA分離株 (ATCC)	オキサシ リン (μg/mL)	ノルフロ キサシン (μg/mL)	テトラサ イクリン (μg/mL)	ゲンタマ イシン (μg/mL)	パンコマ イシン (μg/mL)	エリスロ マイシン (μg/mL)	ペニシリ ン (mg/mL)
33591	> 100*	25*	100*	> 100*	< 3.1	TBD	TBD
BAA-44	400*	100*	3.1	> 200*	3.1	> 1000*	1.6*
BAA-1707	< 3.1	< 3.1	25*	< 3.1	< 3.1	TBD	TBD
BAA-1717	200*	TBD	< 1.6	3.1	< 1.6	30*	1*
BAA-1720	> 100*	> 100*	< 3.1	< 3.1	< 3.1	TBD	TBD
BAA-1747	6.3	6.3	< 3.1	6.3	< 3.1	TBD	TBD
BAA-1754	50*	< 3.1	< 3.1	< 3.1	< 3.1	TBD	TBD
BAA-1761	6.3	> 100*	12.5	< 3.1	< 3.1	TBD	TBD
BAA-1763	50*	> 100*	< 3.1	3-6	< 3.1	TBD	TBD
BAA-1764	25*	< 3.1	< 3.1	< 3.1	< 3.1	TBD	TBD
BAA-1766	< 6.3	< 3.1	< 3.1	12.5*	< 3.1	TBD	TBD

* 耐性の発生を示す

【0129】

実施例4：化合物1とMRSA及び黄色ブドウ球菌との蛍光競合アッセイ。

蛍光結合アッセイを行なって、MRSAにおけるノルA排出ポンプの過剰発現のため、MRSAが化合物1に対する結合部位を黄色ブドウ球菌より多く有することを実証した(図1)。エラーバーは、3つの独立した測定値からのデータを表す。

黄色ブドウ球菌及びMRSA細胞(約 10^8 CFU/mL)を2つの用量の化合物1(1 μM及び10 μM)で処置し、150rpmに設定した回転振盪機上で37℃にて15分間細胞をインキュベートした。インキュベーション後、細胞を96ウェル蛍光プレートリーダーに移し、334nm、380nm、407nmの励起波長、及び508nmの発光波長で毎分30分間読み取った。コントロールは、1×PBS、1×PBS中の化合物1(1 μM及び10 μM)、1×PBS中の黄色ブドウ球菌、及び1×PBS中のMRSAであった。

図1の結果は、MRSAが、黄色ブドウ球菌による化合物1の結合と比較して、全体的に高レベルの蛍光によって示されるように、より多くの化合物1に結合できることを示した。

【0130】

10

20

30

40

50

実施例5：INF-55及びレセルピンに対する化合物1の蛍光結合アッセイ。

MRSAの結合部位について化合物1と競合するようにINF-55及びレセルピン、ノルA EPIを使用した。化合物1は高い蛍光性なので、345nm、380nm、407nmの励起波長、及び508nmの発光波長で蛍光を測定することによって結合を評価することができた。20,000CWのランプエネルギーで30分間毎分蛍光を読み取った。MRSA細胞(約 10^8 CFU/mL)を7500rpmでペレットにし、1×PBSに再懸濁した。次に各種濃度で適切なEPIを用いてMRSA細胞を前処置し、回転振盪機上で150rpmにて30分間37℃でインキュベートした。

INF-55(図2)及びレセルピン(図3)を1μM、10μM、50μM、及び100μMで加えた。適切なEPIとのインキュベーション後、化合物1を5μMで加えてサンプルを10分間インキュベートした。次に解析のためサンプルを蛍光プレートリーダーに入れた。用いたコントロールは以下のとおりであった：1×PBS、1×PBS中の化合物1(5μM)、1×PBS中の各々個別濃度のEPI、MRSA細胞に添加した化合物1(5μM)、及びMRSA細胞に添加した各々個別のEPI。1×PBSコントロールサンプルについて各時点での測定された蛍光を減算することによって、機器ベースライン蛍光ドリフトを補正した。エラーバーは、3つの独立した測定からのデータを表す。

図2の結果は、化合物1の蛍光によって示されるように、化合物1が、MRSAの排出ポンプへの結合についてINF-55と競合できることを示した。

図3の結果は、化合物1の蛍光によって示されるように、化合物1が、MRSAの排出ポンプへの結合についてレセルピンと競合できることを示した。

【0131】

実施例6：光線力学的療法を用いる本発明の化合物による細菌の光活性化死滅

本明細書の一部の化合物は、光への曝露による抗菌活性を示し、多数の薬剤耐性細菌種に対して毒性を示した。化合物1による光線力学的療法(PDT)は、2分の白色光照射を受けた100,000,000の生きたMRSA細胞を0の生存率に低減させた。本発明の化合物は、CRE(腸、尿路及び創傷感染症)、化膿性連鎖球菌(肉食性細菌)、ストレプトコッカス・ミュータンス(う蝕)、クラビバクター(Clavibacter)(主要農業病原体)、及び抗生物質感受性生物を含めた種々多様のヒト病原体、動物病原体及び農業病原体の死滅に効果的であった。無毒濃度のPMBを用いて、これらのPDT作用にグラム陰性細菌(例えば、アシネットバクター・バウマンニ)を感作させた。

細菌培地に細菌を接種して一晩インキュベートした。マクファーランドラテックス濁度標準液(McFarland latex turbidity standard)(0.5)を用いて細菌培養を 5×10^8 CFU/mLに希釈した。化合物1を無菌DMSOで希釈し、これをガラス培養管内の細胞懸濁液に加えた。次に回転振盪インキュベーター上で150rpmにて細胞を37℃で30分間インキュベートした。500μLの処置細胞懸濁液を無菌セラミック滴下プレート上のウェルに加えた。Lumacare(商標)LC-122ユニットからの非コヒーレント白色光を用いてサンプルを照射した。サンプル表面に垂直の、サンプルウェルの3cm上に光プローブ末端を置いて光を2分間当てた(15秒光、15秒暗)。200μLの照射サンプルを96ウェルプラスチックマイクロタイプレートに移し、培地で50倍希釈液を作製した。10μLの各希釈液を寒天培地プレート上に滴下し、プレートを下方に傾けることによってプレートの下方へ画線した。寒天プレートを37℃で一晩インキュベートし、コロニーカウントを行なってCFU/mLを計算した。

図4は、LumaCare(商標)機器、ハンドヘルド白色発光フラッシュライト、又はハンドヘルドChauvet(登録商標)LEDミニストロボライトを用いて発光されるUV又は普通白色光であり得るハンドヘルドフラッシュライトを用いたMRSAへのPDTの効果を示す。左側の画像は、MRSAのPDT刺激クリアランスを示し、右側の画像は、本発明の化合物で処置され、PDTを受けた細胞の走査型電子顕微鏡画像を示す。SEM画像は、25μMの化合物9とLumaCare(商標)機器を用いた光とを組み合わせて処置した細胞は、内側から破裂したように見えるが、光又は化合物9のどちらかだけで処置した細胞は未損傷だったことを示す。

【0132】

実施例7：化合物1によるグラム陽性生物の光活性化死滅

細菌パターン化は、光と光活性化化合物とによる細菌成長の制御を実証するために用い

10

20

30

40

50

られる視覚的説明に役立つ手法である。光と化合物1とを用いたグラム陽性細菌の光活性化死滅を定量するため、 $20\text{ }\mu\text{M}$ の不活性な非照射化合物1を含有する寒天プレートを調製した。 $20\text{ }\mu\text{M}$ 濃度はMIC値($400\text{ }\mu\text{M}$)より相当低いので、 $20\text{ }\mu\text{M}$ の化合物1を用いて細菌成長阻害を防止した。次にチエスボードマスクを寒天プレート上部に置いた。次に寒天プレートを白色光で照射して露出領域(図5の暗色四角)だけの化合物1を光活性化すると、寒天プレートの化合物1が光活性化された照射部で細菌成長阻害が起こった。次に寒天プレートに細菌を接種し、 37°C で一晩インキュベートした。図5で見られるように、細菌コロニーは、プレート領域が覆われて照射を阻止したところでのみ観察された。

10^8 CFU/mL の細胞を化合物1で処置した後に2分間白色光で照射することによって、化合物1と白色光による細菌処置の用量依存性効果を評価した。それぞれの細菌細胞の 10^8 CFU/mL 懸濁液 1 mL に対して特定濃度で化合物1を添加し、回転振盪機上で 150 rpm にて細胞を 37°C で約45分間インキュベートした。 0.5 mL の細胞懸濁液を取り出し、無菌セラミック滴下プレートのウェルに入れてから、約 3 cm の距離でLumacare(商標)LC 122A光源からの白色光で2分間細胞を照射した。この時間と距離の光適用により約 85 J/cm^2 の $400\text{~}700\text{ nm}$ の光がサンプルに送達された。照射後、各細胞サンプルの10倍希釈液を作製した。トリプチックソイ寒天(trypic soy agar)(TSA)プレート上に希釈液を滴下・画線し、 37°C で $18\text{~}24$ 時間インキュベートした。約 $30\text{~}300$ コロニーを含有する滴下・画線培養をもたらした希釈液から細菌の計数を判定した。コロニーをカウントした後、それぞれの希釈係数及び採取サンプルの $10\text{ }\mu\text{L}$ に相当する係数100を適用することによって CFU/mL を計算した。非処置細胞、化合物1のみを添加した細胞、及び光で処置しただけの細胞を含め、適切なコントロールを調製した。

表5及び表6は、MRSA(ATCC No.BAA-44；院内感染MRSA)の光活性化死滅を示す。図6中のエラーバーは、3回の反復測定間の変動を表す。結果は、光による処置が、化合物1のみによる細胞の処置より大きい細胞毒性をもたらすことを示した。

【0133】

表5

処置	1-暗 毒性(CFU/mL)	1-光 毒性(CFU/mL)
非処置	$2.67 \times 10^8 \pm 6.76 \times 10^7$	$2.94 \times 10^8 \pm 4.08 \times 10^7$
$0.1\text{ }\mu\text{M}$	$2.85 \times 10^8 \pm 8.05 \times 10^7$	$2.00 \times 10^3 \pm 4.00 \times 10^2$
$0.5\text{ }\mu\text{M}$	$2.93 \times 10^8 \pm 2.14 \times 10^7$	$3.33 \times 10^1 \pm 5.77 \times 10^1$
$1.0\text{ }\mu\text{M}$	$1.05 \times 10^8 \pm 9.07 \times 10^6$	検出されず(< 100 CFU/mL)
$5.1\text{ }\mu\text{M}$	$4.34 \times 10^5 \pm 5.04 \times 10^5$	検出されず(< 100 CFU/mL)

【0134】

図7もMRSAの光活性化死滅を示す。結果は、細胞を $5\text{ }\mu\text{M}$ の化合物1で処置するとCFU濃度の $3\log$ 低減があり、細胞を $1\text{ }\mu\text{M}$ の化合物1で処置するとCFU濃度の $11\log$ 低減があったことを示す。

図8は、化合物1のUV/Visスペクトルを示す。結果は、化合物1が、 331 nm に一次ピーク最大値を有し、 388 nm に二次ピーク最大値を有したことを示す。これらのピークは、化合物1に特徴的であり、化合物1の特異的構造によって決まる。化合物1の毒性は、白色光のみによって活性化できたので(図4に示す)、PDT活性化は化合物の吸光度最大値に限局されなかった。

表6は、化合物1、10、及び11による処置から生じる相乗作用及び光線力学的不活性化を示す。結果は、化合物1、10、及び11が、ノルフロキサシン又はオキサシリント併用すると、細胞死滅により効果的だったことを示す。化合物1、10、及び11をPDTと併用して細胞を処置すると、化合物1のみが細胞死滅能力上昇を有した。

【0135】

表6

化合物	ノルフロキサシンと の相乗作用	オキサシンと の相乗作用	PDT
1	5log低減	5log低減	< 1log低減
10	5log低減	4log低減	N/A
11	8log低減	5log低減	N/A

【0136】

表7及び図9は、MRSA(ATCC No. BAA-1717；市中感染MRSA)の光活性化死滅を示す。図9中のエラーバーは、3回の反復測定間の変動を表す。結果は、光と化合物1とによる処置が、化合物1のみによる細胞の処置より大きい細胞毒性をもたらすことを示した。
10

【0137】

表7

処置	1-暗 毒性(CFU/mL)	1-光 毒性(CFU/mL)
非処置	$6.30 \times 10^7 \pm 9.29 \times 10^6$	$2.94 \times 10^7 \pm 8.89 \times 10^6$
0.1 μM	$5.10 \times 10^7 \pm 5.29 \times 10^6$	$4.43 \times 10^3 \pm 1.33 \times 10^3$
0.5 μM	$4.03 \times 10^6 \pm 1.5 \times 10^6$	$4.0 \times 10^2 \pm 3.61 \times 10^2$
1.0 μM	$1.06 \times 10^6 \pm 8.39 \times 10^4$	検出されず (< 100 CFU/mL)
5.1 μM	$7.53 \times 10^5 \pm 1.12 \times 10^5$	検出されず (< 100 CFU/mL)

20

【0138】

表8及び図10は、黄色ブドウ球菌(ATCC No.29213)の光活性化死滅を示す。図10中のエラーバーは、3回の反復測定間の変動を表す。結果は、光と化合物1とによる処置が、化合物1のみによる細胞の処置より大きい細胞毒性をもたらすことを示した。

【0139】

表8

処置	1-暗 毒性(CFU/mL)	1-光 毒性(CFU/mL)
非処置	$4.27 \times 10^7 \pm 1.62 \times 10^7$	$9.93 \times 10^7 \pm 3.83 \times 10^7$
0.1 μM	$1.63 \times 10^8 \pm 1.72 \times 10^7$	$1.20 \times 10^5 \pm 5.12 \times 10^4$
0.5 μM	$2.67 \times 10^6 \pm 2.10 \times 10^6$	$1.60 \times 10^3 \pm 1.44 \times 10^3$
1.0 μM	$1.34 \times 10^6 \pm 3.04 \times 10^5$	検出されず (< 100 CFU/mL)
5.1 μM	$7.13 \times 10^4 \pm 1.80 \times 10^4$	検出されず (< 100 CFU/mL)

30

【0140】

表9及び図11は、VRE(ATCC No.51299)の光活性化死滅を示す。図11中のエラーバーは、3回の反復測定間の変動を表す。結果は、光を用いた処置が、化合物1のみによる細胞の処置より大きい細胞毒性をもたらすことを示した。

【0141】

表9

処置	1-暗 毒性 (CFU/mL)	1-光 毒性 (CFU/mL)
非処置	$8.67 \times 10^8 \pm 1.40 \times 10^8$	$5.78 \times 10^8 \pm 4.27 \times 10^8$
0.1 μM	$6.50 \times 10^8 \pm 5.40 \times 10^8$	$7.00 \times 10^2 \pm 8.19 \times 10^2$
0.5 μM	$6.50 \times 10^8 \pm 1.32 \times 10^8$	$2.67 \times 10^2 \pm 4.62 \times 10^2$
1.0 μM	$6.20 \times 10^8 \pm 2.62 \times 10^8$	検出されず (< 100 CFU/mL)
5.0 μM	$4.55 \times 10^5 \pm 8.87 \times 10^5$	検出されず (< 100 CFU/mL)

40

【0142】

50

表10、表11、及び図12は、化膿性連鎖球菌(ATCC No.8133)の光活性化死滅を示す。表10は、化合物1及び光を個々に用いて化膿性連鎖球菌を処置したときの化合物1及び光のMICを示す。表11の結果は、光と化合物1とによる処置が、化合物1又は光のみによる細胞の処置より大きい細胞毒性をもたらすことを示した。図12中のエラーバーは、3回の反復測定間の変動を表す。

【0143】

表10

薬剤	化膿性連鎖球菌 MIC
化合物1	100 μM
光	無効果

10

【0144】

表11

処置	1-暗 毒性 (CFU/mL)	1-光 毒性 (CFU/mL)
非処置	$8.00 \times 10^6 \pm 1.42 \times 10^6$	$7.67 \times 10^6 \pm 7.51 \times 10^5$
0.1 μM	$7.13 \times 10^6 \pm 1.10 \times 10^6$	検出されず (< 100 CFU/mL)
0.5 μM	$1.40 \times 10^6 \pm 7.05 \times 10^5$	検出されず (< 100 CFU/mL)
1.0 μM	$4.13 \times 10^6 \pm 9.07 \times 10^5$	検出されず (< 100 CFU/mL)
5.0 μM	$5.01 \times 10^5 \pm 4.07 \times 10^5$	検出されず (< 100 CFU/mL)

20

【0145】

表12、表13、及び図13は、ストレプトコッカス・ミュータンス(Ward's 85W 2357)の光活性化死滅を示す。表12は、化合物1及び光を個々に用いてストレプトコッカス・ミュータンスを処置したときの化合物1及び光のMICを示す。表13の結果は、光と化合物1とによる処置が、化合物1又は光のみによる細胞の処置より大きい細胞毒性をもたらすことを示した。図13中のエラーバーは、3回の反復測定間の変動を表す。

【0146】

表12

30

薬剤	ストレプトコッカス・ミュータンス MIC
化合物1	50-100 μM
光	無効果

【0147】

表13

処置	1-暗 毒性 (CFU/mL)	1-光 毒性 (CFU/mL)
非処置	$2.27 \times 10^8 \pm 6.35 \times 10^7$	$2.03 \times 10^8 \pm 5.77 \times 10^6$
0.1 μM	$2.6 \times 10^8 \pm 5.57 \times 10^7$	$2.35 \times 10^5 \pm 3.50 \times 10^5$
0.5 μM	$1.44 \times 10^8 \pm 4.46 \times 10^7$	$2.33 \times 10^3 \pm 1.54 \times 10^3$
1.0 μM	$2.1 \times 10^5 \pm 1.13 \times 10^5$	検出されず (< 100 CFU/mL)
5.0 μM	$5.5 \times 10^4 \pm 2.48 \times 10^4$	検出されず (< 100 CFU/mL)

40

【0148】

実施例8：化合物1及び化合物1の構造類似体によるグラム陽性生物の光活性化死滅。

化合物1の構造類似体により示された光誘発効果を説明するため、各合成類似体について最少細菌濃度(MBC)を決定した。細菌細胞集団を無菌状態(処置後 10^6 CFU/mL低減)まで縮小する化合物の最小濃度とMBCを定義した。

50

細菌培地に細菌を接種し、一晩インキュベートした。マクファーランドラテックス濁度標準液(0.5)を用いて細菌培養を 5×10^8 CFU/mLに希釈した。化合物1を無菌DMSOで希釈してガラス培養管内の細胞懸濁液に加えた。次に回転振盪インキュベーター上で150rpmにて細胞を30分間37℃でインキュベートした。500 μLの処置細胞懸濁液を無菌セラミック滴下プレート上のウェルに添加した。Lumacare(商標)LC-122ユニットからの非コヒーレント白色光を用いてサンプルを照射した。サンプル表面に垂直の、サンプルウェルの3cm上に光プローブ末端を置いて光を2分間当てた(15秒光、15秒暗)。200 μLの照射サンプルを96ウェルプラスチックマイクロタイプレートに移し、培地で50倍希釈液を作製した。10 μLの各希釈液を寒天培地上に滴下し、プレートを下方に傾けることによってプレートの下方に画線できるようにした。寒天プレートを37℃で一晩インキュベートし、コロニーカウントを行なってCFU/mLを計算した。

10

表14は、白色光照射がある場合と無い場合のMRSAに対する化合物1～6のMBC値を詳細に示す。照射は、培地から3cmのLumaCare(商標)光源による1分間の処置を伴った。

【0149】

表14

化合物	暗所でのMBC(μM)	照射ありのMBC(μM)
1	200	1
2	100	0.5
3	200	0.5
4	100	0.5
5	200	0.5
6	200	1

20

【0150】

実施例9：本発明の化合物を用いるヒト細胞株の光活性化死滅。

表15は、光の存在下又は非存在下におけるヒト細胞株に対する化合物のIC₅₀を示す。使用細胞株は、HeLa(ヒト子宮頸部腺癌)、U-87 MG(ヒト脳神経膠芽腫(glioblastoma))、MES-SA(ヒト子宮肉腫)、MES-SA/Dx5(ドキソルビシンの存在下で成長したヒト子宮肉腫)、NCI-H441(ヒト肺乳頭状腺癌)、A549(ヒト肺癌)、WI-38(正常ヒト胎児肺)、MCF7(ヒト乳腺癌)、SW1088(ヒト脳星状細胞腫)、B16F10(マウス皮膚黒色腫)、NIH-3T3(マウス線維芽細胞)及びジャーカット(ヒトリンパ芽球腫)であった。

30

表15中の「1-Sol」は、化合物1及び水酸化カリウムを1:1比でDMSO / 水溶液に溶かすことによって作製した。細胞から6.5cmの距離でLumaCare(商標)光源を用いて2分間連続白色光で細胞を照射した。結果は、試験した全ての化合物が、KOHの有無にかかわらず、又はリポソーム被包の有無にかかわらず、光を投与すると毒性がより高くなることを示した。

【0151】

表15

化合物	細胞株	化合物IC ₅₀ (μM)	化合物+光
		± SD	IC ₅₀ (μM) ± SD
1	HeLa	9.43 ± 0.40	< 0.4
1	HeLa + 5% FBS	2.9 ± 0.2	< 0.4
1	HeLa	> 0.8	0.125 ± 0.013
1	HeLa + 5% FBS	> 0.8	0.075 ± 0.003
1	HeLa	9.11 ± 0.94	0.29 ± 0.02
1	U-87 MG	44.56 ± 3.68	0.56 ± 0.02
1	U-87 MG (スフェロイド)	>40 μM	0.45
1	MES-SA	42.7 ± 3.4	0.36 ± 0.05
1	MES-SA/Dx5(無ドキソルビシン)	67.2 ± 17.9	0.72 ± 0.07
1	MES-SA/Dx5(無ドキソルビシン)	30.16 ± 2.12	0.62 ± 0.03
1	MES-SA/Dx5 + ドキソルビシン	38.78 ± 2.76	0.44 ± 0.1
1	NCI-H441	50.69 ± 4.37	0.76 ± 0.07
1	A549	17.35 ± 1.52	0.84 ± 0.32
1	WI-38	63.35 ± 5.48	0.33 ± 0.08
1	MCF7	17.82 ± 0.22	0.33 ± 0.04
1	SW1088	> 50	0.47 ± 0.03
1	B16F10	18.66 ± 0.99	0.41 ± 0.22
1	MCF7	17.82 ± 0.22	0.33 ± 0.04
1	MCF7A	24.5 ± 0.2	0.40 ± 0.01
1	SW1088	> 50	0.47 ± 0.03
1	B16F10	18.66 ± 0.99	0.41 ± 0.22
1-Sol	HeLa	55.6 ± 1.44	0.33 ± 0.04
1-Sol	U-87 MG	71.23 ± 4.07	0.69 ± 0.41
4	U-87 MG	42.57 ± 5.53	1.01 ± 0.16
4	MES-SA/Dx5(無ドキソルビシン)	57.2 ± 10.3	1.31 ± 0.51
4	MES-SA/Dx5 + ドキソルビシン	40.94 ± 1.36	0.67 ± 0.01
1	ジャーカット (J u r k a t)	>10uM	0.025uM
リポソーム中の1	ジャーカット (J u r k a t)	>10uM	0.050uM

【 0 1 5 2 】

実施例10：本発明の化合物を用いる寄生生物の光活性化死滅。

表16の結果は、本発明の化合物が、原虫の処置に使用するときに光に曝されると、より強力になったことを示す。トリパノソーマをLIT培地 + 10%FBS中で培養した。化合物を加えて希釀系列を作製し、トリパノソーマと共に1時間インキュベートした。次にLumaCare(商標)光源を用いて6.5cmの距離でトリパノソーマを連続白色光で2分間照射した。24時間後、MTTアッセイを行ない、目視検査で確認してIC₅₀値を決定した。

【 0 1 5 3 】

表16

化合物	寄生原虫	IC_{50} (μM)	化合物+光 IC_{50} (μM)
1	トリパノソーマ・クルージ(<i>T. rypanosoma cruzi</i>)	>100 μM	<0.5 μM
1-Sol	トリパノソーマ・クルージ	>100 μM	<0.5 μM
4-Sol	トリパノソーマ・クルージ	>100 μM	<0.5 μM

【0154】

実施例11：アイソボログラムによって示されるMRSA及びグラム陰性細菌に対する化合物1と抗生物質の相乗作用。10

相対効力が異なる2種の化合物の相乗作用は、アイソボログラムを用いて表現可能である。アイソボログラムは、各軸に各薬剤の正規化有効濃度をプロットし、2つの濃度の合計は相加性ラインに等しい。相加性ライン外では、合計>1のとき、2種の薬剤の効果は拮抗的とみなされ；相加性ライン内では、合計<1のとき、2種の薬剤の効果は超相加的とみなされるか、又は合計0.5のとき、2種の薬剤の効果は相乗的とみなされる。

化合物1とバンコマイシン、テトラサイクリン、ドキシサイクリン、ノルフロキサシン、ジクロキシシリソ、オキサシリソ、ペニシリソG、及びトプラマイシンとの相乗作用を試験した。MRSA(ATCC No.BAA-44)に対して化合物1と組み合わせた各抗生物質についての単一データ点に基づく説明例を図14に示す。図14に示す同データについて、特に相乗作用領域の拡大アイソボログラムを図15に示す。結果は、化合物1が、試験したあらゆる抗生物質と協力できることを示した。20

【0155】

実施例12：チェッカーボードアッセイによって示されるMRSA及びグラム陰性細菌に対する化合物1と抗生物質の相乗作用。

相乗作用を判定するための別の方法はチェッカーボードアッセイである。一方の試験化合物はプレート全域に水平に段階希釈し、他方の試験化合物はプレートの下方に垂直に段階希釈するチェッカーボードアッセイを行なう。垂直の段階希釈は、添加した各化合物の最高から最低の濃度に及ぶ化合物の組み合わせをもたらす。本研究では、一方の試験化合物を水平に段階希釈し、第2の薬剤を各ウェルに1/4 MICの濃度で添加することによって、チェッカーボードアッセイ法を調整した。次に回転振盪インキュベーター上で150rpmにて24ウェルマイクロタイプレートを37℃で18~24時間インキュベートした。インキュベーション後、10%サンプル体積のMTT試薬を各ウェルに加えた。紫色を生じない併用薬の最低濃度について相乗作用を決定した。相乗作用の計算は、部分阻止濃度指数(Fractional Inhibitory Concentration Index)(FICI) : $FICI = ([\text{薬剤1}]_{\text{相乗作用}} / [\text{薬剤1}]_{MIC}) + ([\text{薬剤2}]_{\text{相乗作用}} / [\text{薬剤2}]_{MIC})$ によって判定した。FICI 0.5が相乗作用の指標である。化合物1と併用して試験した構造的に異なるファミリーからいくつかの市販抗生物質がFICI値0.5を有することが分かった。30

表17は、MRSA、アシネットバクター・バウマンニ(*A. baumannii*)、及び大腸菌に対して各種抗生物質と併用して得られた化合物1のFICI値を詳細に示す。

【0156】

表17

10

20

30

40

細菌	化合物	抗生物質	FIC指数
MRSA	1	アンピシリン	0.13
MRSA	1	アモキシシリン	0.3
MRSA	1	テトラサイクリン	0.4
MRSA	1	ジクロキシシリソ	0.04
MRSA	1	ノルフロキサシン	0.3
アシнетバクター・バウマンニ	1	PMB	0.1
大腸菌	1	PMB	0.2

10

【0157】

実施例13：固定濃度での化合物1及びPMBによるアシнетバクター・バウマンニの処置。

図16は、化合物1とPMBの併用が、どちらかの薬剤のみを使用したときに比べたCFUの濃度低下によって示されるように、アシнетバクター・バウマンニの死滅に効果的であることを実証する。

【0158】

実施例14：固定濃度での化合物1、PMB、PME、及び光による大腸菌の処置。

表18は、大腸菌に対して化合物1、光、PMB、及びポリミキシンE(PME)で処置した細胞について得られたMIC値を詳細に示す。

【0159】

20

表18

薬剤	大腸菌MIC
化合物1	> 200 μg/mL
光	無効果
PMB	2 μg/mL
PME	2 μg/mL

【0160】

図17は、化合物1とPMBの併用が、どちらかの薬剤のみを使用したときに比べたCFUの濃度低下によって示されるように、大腸菌の死滅に効果的であることを実証する。

30

【0161】

実施例15：低い無毒用量のMTTを有するグラム陽性MRSAに対する化合物1並びに構造的及び機構的に無関係の抗生物質の活性の増強。

MRSA(ATCC No.BAA-44)に対してアジュバントとして10 μMの化合物1を用いる用量依存性アッセイで化合物1による抗生物質活性の増強を実証した。化合物1の非存在下での抗生物質についてのMICは、マクファーランド濁度標準液(0.5)で細胞を 5×10^5 CFU/mLに調整した後に抗生物質を添加することにより計算した。次に回転振盪インキュベーター上で100rpmにて細胞を37 °Cで18時間インキュベートした。最後に、MTTを細胞に加えて生存率を評価した。

抗生物質活性の増強を評価するために、マクファーランド濁度標準液(0.5)で細胞を 5×10^5 CFU/mLに調整した。次に化合物1を10 μMで加え、細胞を37 °Cで45分間インキュベートした。次に所望の抗生物質を3つの阻止濃度未満の濃度で加え、回転振盪インキュベーター上で100rpmにて細胞を37 °Cで18時間インキュベートした。次にサンプルを10倍に希釈し、TSAプレート上に滴下画線し、37 °Cで18時間インキュベートした。結果として生じた細胞コロニーをカウントし、CFU/mL値を計算した。

図18は、化合物1の存在下及び非存在下でのテトラサイクリンのMICを示し、細胞死滅において化合物1の存在下でテトラサイクリンがより効果的であることを示した。矢印は、化合物1の存在下及び非存在下におけるCFU/mLの差を強調する。

40

図19は、化合物1の存在下及び非存在下でのドキシサイクリンのMICを示し、細胞死滅に

50

において化合物1の存在下でドキシサイクリンがより効果的であることを示した。矢印は、化合物1の存在下及び非存在下におけるCFU/mLの差を強調する。

図20は、化合物1の存在下及び非存在下でのノルフロキサシンのMICを示し、細胞死滅において化合物1の存在下でドキシサイクリンがより効果的であることを示した。矢印は、化合物1の存在下及び非存在下におけるCFU/mLの差を強調する。

図21は、化合物1の存在下及び非存在下でのジクロキシシリソルのMICを示し、細胞死滅において化合物1の存在下でジクロキシシリソルがより効果的であることを示した。矢印は、化合物1の存在下及び非存在下におけるCFU/mLの差を強調する。

図22は、化合物1の存在下及び非存在下でのオキサシリソルのMICを示し、細胞死滅において化合物1の存在下でオキサシリソルがより効果的であることを示した。矢印は、化合物1の存在下及び非存在下におけるCFU/mLの差を強調する。
10

図23は、化合物1の存在下及び非存在下でのペニシリソルGのMICを示し、細胞死滅において化合物1の存在下でペニシリソルGがより効果的であることを示した。矢印は、化合物1の存在下及び非存在下におけるCFU/mLの差を強調する。

図24は、化合物1の存在下及び非存在下でのトブラマイシンのMICを示し、細胞死滅において化合物1の存在下でトブラマイシンがより効果的であることを示した。矢印は、化合物1の存在下及び非存在下におけるCFU/mLの差を強調する。

図25は、化合物1の存在下及び非存在下でのバンコマイシンのMICを示し、細胞死滅において化合物1の存在下でバンコマイシンがより効果的であることを示した。矢印は、化合物1の存在下及び非存在下におけるCFU/mLの差を強調する。
20

【0162】

実施例16：無毒濃度のPMEの存在下での本発明の化合物によるグラム陰性緑膿菌の細胞死滅。

図26は、固定濃度の化合物1及びPMEによる緑膿菌の処置例である。結果は、細胞死滅において化合物1と同時投与するとPMEがより効果的であることを示した。20 μMの化合物1及び0.1 μg/mLのPMEによる細胞の処置の結果、PMEのみで処置した細胞に比べてCFU/mLが約2log低減した。

図27は、固定濃度の化合物7及びPMEによる緑膿菌の処置例である。結果は、細胞死滅において化合物7と同時投与するとPMEがより効果的であることを示した。20 μMの化合物7及び0.1 μg/mLのPMEによる細胞の処置の結果、PMEのみで処置した細胞に比べてCFU/mLが約3log低減した。
30

図28は、固定濃度の化合物8及びPMEによる緑膿菌の処置例である。結果は、細胞死滅において化合物8と同時投与するとPMEがより効果的であることを示した。20 μMの化合物8及び0.1 μg/mLのPMEによる細胞の処置の結果、PMEのみで処置した細胞に比べてCFU/mLが約4log低減した。

図29は、固定濃度の化合物9及びPMEによる緑膿菌の処置例である。結果は、細胞死滅において化合物9と同時投与するとPMEがより効果的であることを示した。20 μMの化合物9及び0.1 μg/mLのPMEによる細胞の処置の結果、PMEのみで処置した細胞に比べてCFU/mLが約2log低減した。

図30は、固定濃度の化合物10及びPMEによる緑膿菌の処置例である。結果は、細胞死滅において化合物10と同時投与するとPMEがより効果的であることを示した。20 μMの化合物10及び0.1 μg/mLのPMEによる細胞の処置の結果、PMEのみで処置した細胞に比べてCFU/mLが約2log低減した。
40

図31は、固定濃度の化合物11及びPMEによる緑膿菌の処置例である。結果は、細胞死滅において化合物11と同時投与するとPMEがより効果的であることを示した。20 μMの化合物11及び0.1 μg/mLのPMEによる細胞の処置の結果、PMEのみで処置した細胞に比べてCFU/mLが約2log低減した。

表19は、化合物1、7～11、及びPMEのMICを詳細に示し、図26～31に示したデータを要約する。白色光と併用して緑膿菌を処置したときには、化合物1のみがCFU/mLを低減させることができた。
50

【0163】

表19

化合物	MIC	PMEとの同時処置	PDT
1	> 100 μM	2log低減	~7log低減
7	> 100 μM	3log低減	該当なし
8	> 100 μM	4log低減	該当なし
9	> 100 μM	2log低減	該当なし
10	> 100 μM	2log低減	該当なし
11	> 100 μM	2log低減	該当なし
PME	2 μg/mL	該当なし	該当なし

10

【0164】

実施例17：PMBの存在下又は非存在下で本発明の化合物を用いるグラム陰性クレブシェラ・ニューモニエの細胞死滅。

クレブシェラ・ニューモニエ(CRE、ATCC BAA-1705)をTSB中で37°Cにて一晩成長させ、マクファーランドラテックス濁度標準液(0.5)を用いて約 5×10^5 CFU/mLに希釈した。1mLの細胞懸濁液をガラス培養試験管に移した。PMBを細胞懸濁液に加えて、200 μg/mLのPMBという最終濃度を得た。細胞懸濁液を回転振盪インキュベーター上で150rpmにて4時間37°Cでインキュベートした。化合物1、7、8、9、10、及び11を細胞懸濁液に加えて、各化合物について20 μMという濃度を得た。化合物を含有する細胞懸濁液を回転振盪インキュベーター上で150rpmにて4時間37°Cでインキュベートした。各サンプルを10倍希釈して 10^{-5} 希釈液とした。各サンプルの10マイクロリットルの10個の各希釈液をTSAプレート上に滴下し、プレートの下方に画線できるようにした。寒天プレートを37°Cで18~24時間インキュベートした。コロニーカウントを行なってCFU/mL値を計算した。

下表20は、PMBの存在下でCREを死滅させる本発明の化合物の能力を示す。結果は、本発明の化合物とPMBの併用処置中にCREのCFUが低減したことを示す。

【0165】

表20

化合物	非処置	PMB @ 0.2 μg/mL	化合物 @ 20mM	PMB+化合物
1	6.6×10^8 CFU/mL	1.8×10^6 CFU/mL	6.4×10^8 CFU/mL	8.2×10^3 CFU/mL
7	6.6×10^8 CFU/mL	1.8×10^6 CFU/mL	6.9×10^8 CFU/mL	100 CFU/mL
8	6.6×10^8 CFU/mL	1.8×10^6 CFU/mL	6.6×10^8 CFU/mL	検出されず
9	6.6×10^8 CFU/mL	1.8×10^6 CFU/mL	6.4×10^8 CFU/mL	検出されず
10	6.6×10^8 CFU/mL	1.8×10^6 CFU/mL	7.9×10^8 CFU/mL	検出されず
11	6.6×10^8 CFU/mL	1.8×10^6 CFU/mL	7.8×10^8 CFU/mL	検出されず

30

【0166】

実施例18：化合物7及びオキサシリンで処置したMRSA分離株の濁度比較。

図32は、ポジティブコントロール(バンコマイシン)、化合物7、オキサシリンで処置したMRSA(ATCC BAA-44)分離株、及び化合物7とオキサシリンの両方で処置したサンプルについての濁度比較を示す。結果は、下記順序で低下した濁度が観察されたことを示す：非処置>>オキサシリン>>化合物7>>化合物7 + オキサシリン > ポジティブコントロール。

図33は、図32に示すMRSA分離株に対応するコロニー濃度を示す。図33中の矢印は、化合物7とオキサシリンによるMRSAの同時処置が、化合物7又はオキサシリンによる個々の処置より細胞死滅により効果的だったことを示す。

【0167】

実施例19：グラム陽性黄色ブドウ球菌に対する化合物1及び化合物7~11と抗生素質の相乗

40

50

作用。

化合物1及び7~11とオキサシリン及びノルフロキサシンの相乗作用をMRSA(ATCC BAA-44)に対して試験した。MRSAの一晩培養物をまず最初にTSB中約 5×10^5 CFU/mLに希釈した。次に、1mLの希釈プロス懸濁液をホウケイ酸ガラス培養管に添加した。適切な体積の化合物又は抗菌薬ストックをプロス懸濁液に加え、ボルテックスミキサーを用いて混合した。次に適切な体積の抗生物質を加えて化合物7~11との相乗作用を試験した。その後ボルテックスミキサーを用いてサンプルを混合し、回転振盪インキュベーター上で37℃にてサンプルを18時間インキュベートした。18時間後、試験培養液を10倍に希釈し、10μLの各希釈液をTSA上に滴下・画線し、サンプルを37℃で18時間インキュベートした。コロニーカウントを行なってCFU/mL値を計算した。

10

【0168】

図34は、MRSAを死滅させる際にオキサシリン又はノルフロキサシンと併用すると化合物1がより効果的だったことを示す。矢印は、化合物1のみによる処置と比較した化合物1と抗生物質で細胞を同時処置することの効果を示す。化合物1とオキサシリン又はノルフロキサシンによる同時処置を受けた細胞は、生存細胞数のそれぞれ約5log低減(CFU/mL)を有した。

図35は、MRSAを死滅させる際にオキサシリン又はノルフロキサシンと併用すると化合物7がより効果的だったことを示す。矢印は、化合物7のみによる処置と比較した化合物7と抗生物質を使用することの相乗効果を示す。化合物7とオキサシリン又はノルフロキサシンで処置した細胞は、化合物8のみで処置した細胞よりそれぞれ6倍及び4倍大きいMICをもたらした。

20

図36は、MRSAを死滅させる際にオキサシリン又はノルフロキサシンと併用すると化合物8がより効果的だったことを示す。矢印は、化合物8のみによる処置と比較した化合物8と抗生物質で細胞を処置することの相乗効果を示す。化合物8とオキサシリン又はノルフロキサシンで処置した細胞は、化合物8のみで処置した細胞よりそれぞれ3倍及び2倍大きいMICをもたらした。

図37は、MRSAを死滅させる際に各種濃度のオキサシリン又はノルフロキサシンと併用すると化合物9がより効果的だったことを示す。矢印は、オキサシリン又はノルフロキサシンの非存在下での化合物9による処置と比較したこの相乗効果を示す。化合物9とオキサシリン又はノルフロキサシンで処置した細胞は、化合物9のみで処置した細胞より2倍大きいMICをもたらした。

30

【0169】

図38は、MRSAを死滅させる際に各種濃度のオキサシリン又はノルフロキサシンと併用すると化合物10がより効果的だったことを示す。矢印は、化合物10のみによる細胞処置と比較したこの相乗効果を示す。化合物10のみで細胞を有效地に死滅させることができたが(16μMのMIC)、化合物10とオキサシリン又はノルフロキサシンで処置した細胞は、化合物10のみで処置した細胞より8倍大きいMICをもたらした。

図39は、MRSAを死滅させる際にオキサシリン又はノルフロキサシンと併用すると化合物10がより効果的だったことを示す。矢印は、化合物10のみによる処置と比較した化合物1とオキサシリン又はノルフロキサシンで細胞を同時処置することの効果を示す。化合物10とオキサシリン又はノルフロキサシンによる同時処置を受けた細胞は生存細胞数(CFU/mL)のそれぞれ約4log及び約5log低減を有した。

40

図40は、MRSAを死滅させる際に各種濃度のオキサシリン又はノルフロキサシンと併用すると化合物11がより効果的だったことを示す。暗色矢印は、オキサシリンの非存在下で1μMの濃度の化合物11による細胞処置と比較した相乗効果を表す。

図41は、MRSAを死滅させる際にオキサシリン又はノルフロキサシンと併用すると化合物11がより効果的だったことを示す。矢印は、化合物11のみによる処置と比較した化合物11とオキサシリン又はノルフロキサシンで細胞を同時処置することの効果を示す。化合物11とオキサシリン又はノルフロキサシンによる同時処置を受けた細胞は生存細胞数(CFU/mL)のそれぞれ約5log及び約8log低減を有した。

50

表21は、化合物1、7、8、9、10、11、種々の抗生物質、及び光のMRSAアッセイで特定したMIC値を詳細に示す。結果は、化合物1、7、8、9、10、及び11をオキサシリン又はノルフロキサシンと併用すると、それらがMRSAを死滅させる能力が、薬剤又は化合物のそれぞれのMICよりずっと低い濃度の薬剤のみ又は化合物のみによる処置に比べて数桁上昇することを示した。

【0170】

表21

薬剤	MRSA MIC	杯数		10
		オキサシリン との併用	ノルフロキサシン との併用	
化合物1	400 μM	>7	9	
化合物7	100 μM	6	4	
化合物8	15 μM	>3	>2	
化合物9	16 μM	>2	>2	
化合物10	16 μM	8	8	
化合物11	8 μM	5	5	
ジクロキシシリン	500–100 μg/mL	–	–	
ドキシサイクリン	3.12 μg/mL	–	–	
ノルフロキサシン	100 μg/mL	–	–	20
オキサシリン	400 μg/mL	–	–	
テトラサイクリン	3.12 μg/mL	–	–	
トブラマイシン	>5,000 μg/mL	–	–	
バンコマイシン	3.12 μg/mL	–	–	
光	無効果	–	–	

【0171】

表22は、化合物1、7、8、9、10、及び11を、ジクロキシシリン、ノルフロキサシン、オキサシリン、テトラサイクリン、トブラマイシン、バンコマイシンを含めた抗生物質、及び光と併用するMRSAアッセイで特定した併用効果を詳細に示す。

30

【0172】

表22

(MICの分率) 化合物	+	(MICの分率) 抗生物質	死滅%	生存MRSA	
(1/40) 化合物1		(1/50) ジクロキシシリン	99.99	1.00 x 10 ⁻⁸	
(1/40) 化合物1		(1/31) ジクロキシシリン	99.99	1.00 x 10 ⁻⁴	
(1/40) 化合物1		(1/5) ノルフロキサシン	99.99	1.00 x 10 ⁻⁹	
(1/40) 化合物1		(1/4) オキサシリン	99.99	1.00 x 10 ⁻⁷	
(1/40) 化合物1		(1/30) テトラサイクリン	99.99	1.00 x 10 ⁻⁵	
(1/40) 化合物1		(1/50) トブラマイシン	99.99	1.00 x 10 ⁻⁹	
(1/40) 化合物1		(1/6) バンコマイシン	99.99	1.00 x 10 ⁻⁹	
(1/40) 化合物1		光	99.99	1.00 x 10 ⁻⁸	10
(1/7) 化合物7		(1/4) オキサシリン	99.99	1.00 x 10 ⁻⁶	
(1/4) 化合物7		(1/7) ノルフロキサシン	99.99	1.00 x 10 ⁻⁴	
(1/3) 化合物8		(1/2) オキサシリン	99.9	1.00 x 10 ⁻³	
(1/3) 化合物8		(1/4) ノルフロキサシン	99	1.00 x 10 ⁻²	
(1/2) 化合物9		(1/3) オキサシリン	99	1.00 x 10 ⁻²	
(1/2) 化合物9		(1/4) ノルフロキサシン	99	1.00 x 10 ⁻²	
(1/8) 化合物10		(1/8) オキサシリン	99.99	1.00 x 10 ⁻⁸	
(1/8) 化合物10		(1/16) ノルフロキサシン	99.99	1.00 x 10 ⁻⁸	
(1/8) 化合物11		(1/4) オキサシリン	99.99	1.00 x 10 ⁻⁵	
(1/8) 化合物11		(1/7) ノルフロキサシン	99.99	1.00 x 10 ⁻⁵	20

【0173】

実施例20：グラム陽性エンテロコッカス・フェカリス(*Enterococcus faecalis*)に対する化合物7～11と抗生物質の相乗作用。

表23は、VREに対する化合物1、7、8、9、10、11、種々の抗生物質、及び光のMIC値を詳細に示す。

【0174】

表23

薬剤	VRE MIC	
化合物1	> 200 μM	
化合物7	> 200 μM	
化合物8	2 μM	
化合物9	> 200 μM	
化合物10	10-20 μM	
化合物11	20 μM	
ジクロキシシリン	4 μg/mL	
ドキシサイクリン	0.25-0.5 μg/mL	
ノルフロキサシン	2.5 μg/mL	
オキサシリン	20-40 μg/mL	40
テトラサイクリン	1.25 μg/mL	
トブラマイシン	> 200 μg/mL	
バンコマイシン	> 40 μg/mL	
光	無効果	

【0175】

化合物7～11とバンコマイシン、テトラサイクリン、及びノルフロキサシンの予想される相乗作用をVRE(ATCC 51299)に対して試験した。これらの実験のため、VREの一晩培養物をTSB中約 5×10^5 CFU/mLに希釈した。次に、1mLの希釈ブロス懸濁液をホウケイ酸ガラス培養管に添加した。適切な体積の化合物をブロス懸濁液に添加した後、ポルテックスミキサ

ーを用いてサンプルを混合し、適切な体積の抗生物質をサンプルに添加した。ボルテックスミキサーを用いてサンプルを混合し、回転振盪インキュベーター上で37℃にて18時間インキュベートした。18時間後、試験培養液を10倍に希釈し、10 µLの各希釈液をTSAプレート上に滴下・画線して、37℃で18時間インキュベートした。コロニーカウントを行なってCFU/mL値を計算した。

図42は、VREを死滅させる際にバンコマイシン、テトラサイクリン、又はノルフロキサシンと併用して75 µMの化合物7で細胞を処置すると、化合物7又は抗生物質のみによる処置に比べて化合物7がより効果的だったことを示す。

図43は、VREを死滅させる際にバンコマイシン、テトラサイクリン、又はノルフロキサシンと併用して7.5 µMの化合物8で細胞を処置すると、化合物8又は抗生物質のみによる処置に比べて化合物8がより効果的だったことを示す。
10

図44は、VREを死滅させる際にテトラサイクリン又はノルフロキサシンと併用して75 µMの化合物9で細胞を処置すると、化合物9又は抗生物質のみによる処置に比べて化合物9がより効果的だったことを示す。

【0176】

図45は、VREを死滅させる際にバンコマイシン、テトラサイクリン、ジクロキシシリソル、又はノルフロキサシンと併用して2~2.5 µMの化合物10で細胞を処置すると、化合物10又は抗生物質のみによる処置に比べて化合物10がより効果的だったことを示す。

図46は、VREを死滅させる際にバンコマイシン、テトラサイクリン、又はノルフロキサシンと併用して2~2.5 µMの化合物11で細胞を処置すると、化合物11又は抗生物質のみによる処置に比べて化合物11がより効果的だったことを示す。
20

表24は、VREに対する一般的な抗生物質のMICを詳細に示す。12×75mmのホウケイ酸ガラス培養管に、1mLの細胞懸濁液を添加した。次に、化合物7を細胞に加え、ボルテックスミキサーを用いてサンプルを混合した。次に、バンコマイシン(4 µg/mL)、ノルフロキサシン(4 µg/mL)、テトラサイクリン(4 µg/mL)、又はゲンタマイシン(4 µg/mL)を加え、ボルテックスミキサーを用いてサンプルを混合した。回転振盪インキュベーター上で100rpmにてサンプルを37℃で一晩インキュベートした。それぞれ個々の処置に比べて視覚的に観察された阻害を相乘的とみなした。

表24の結果は、VREにおいて、化合物7がバンコマイシンの活性を増強することを示す。ペニシリンG感受性、アンピシリン感受性、テトラサイクリン感受性及びノルフロキサシン感受性であるVREにおいて、化合物7は、4ug/ml(CLSIバンコマイシンインピトロ感受性ブレイクポイント：2 µg/mL)の濃度のバンコマイシンと協力する。Sは「感受性」を表し、Rは「耐性」を表す。
30

【0177】

表24

抗生物質	MIC	S/R
ペニシリン G	2 µg/mL	S
アンピシリン	2-4 µg/mL	S
バンコマイシン	64 µg/mL	R
エリスロマイシン	> 32 µg/mL	R
テトラサイクリン	< 0.5 µg/mL	S
ノルフロキサシン	1 µg/mL	S

【0178】

実施例21：PMBを用いた、グラム陰性クレブシエラ・ニューモニエに対する化合物7~11と抗生物質の相乗作用。

クレブシエラ・ニューモニエ(CRE、ATCC BAA-1705)に対してPMB及び化合物7~11のMICを決定した。MIC決定に基づいて、阻止濃度未満のPMB(200ng/mL)を細胞懸濁液に加えてサンプルを3時間インキュベートした。PMBとのインキュベーション後、各化合物を20 µMの
40

10

20

30

40

50

濃度で加えてサンプルをさらに18時間インキュベートした。サンプルを採り、培地で10倍に希釈した。次に10マイクロリットルの各希釈液を寒天プレート上に滴下・画線し、37℃で一晩インキュベートした。次にコロニーカウントを行なって細胞濃度(CFU/mL)を計算した。

図47は、CREに対する化合物7～11とPMBの相乗作用を示す。PMBと共に使用すると、化合物7はCREコロニー数を大幅に低減させた。PMBと化合物8～11による細胞の同時処置は、顕著な抗菌活性をもたらし、細菌集団を無菌状態まで縮小した。

【0179】

実施例22：PMB及びPMEを用いた、グラム陰性エンテロバクター・クロアカ(*E. cloacae*)及びクレブシエラ・ニューモニエ(*K. pneumoniae*)に対する化合物7と抗生物質の相乗作用。

表25は、エンテロバクター・クロアカ及びクレブシエラ・ニューモニエに対するPMB及びPMEのMICを詳細に示す。結果は、エンテロバクター・クロアカ及びクレブシエラ・ニューモニエがPMEに対して同一のMICを有したこと示す。対照的に、クレブシエラ・ニューモニエに対するPMBのMICは、エンテロバクター・クロアカに対するPMBのMICより高く、それぞれMIC 16 μg/mL及び4 μg/mLを有した。

【0180】

表25

抗生物質	エンテロバクター・クロアカ ATCC BAA-2341	クレブシエラ・ニューモニエ ATCC BAA-2341
PME	16 μg/mL	16 μg/mL
PMB	4 μg/mL	≥16 μg/mL

【0181】

表26は、大腸菌、エンテロバクター・クロアカ、及びクレブシエラ・ニューモニエを化合物7とPMB又はPMEで処置することの併用効果並びに併用効果を決定した条件を詳細に示す。結果は、PMB又はPMEで処置すると、大腸菌及びクレブシエラ・ニューモニエがさらなる阻害を呈したことを示す。エンテロバクター・クロアカは、PMEで処置するとさらなる阻害を呈した。

【0182】

表26

CRE分離株	相乗作用	条件
大腸菌 ATCC BAA-2340	有	[PMB] = 0.05 μg/mL(2時間のプレインキュベーション) + 化合物7 [PME] = 0.05 μg/mL(1時間のプレインキュベーション) + 化合物7
エンテロバクター ・クロアカ ATCC BAA-2341	有	[PME] = 0.50 μg/mL(1時間のプレインキュベーション) + 化合物7
クレブシエラ・ニ ューモニエ ATCC BAA-2342	有	[PMB] = 0.75 μg/mL(2時間のプレインキュベーション) + 化合物7 [PME] = 0.75 μg/mL(2時間のプレインキュベーション) + 化合物7

【0183】

実施例23：PMEを用いた、グラム陰性クレブシエラ・ニューモニエに対する化合物8～11と抗生物質の相乗作用。

表27は、CREに対する化合物1、7、8、9、10、11、PMB、PME、及び光の個々のMIC値を詳細に示す。

10

20

30

40

50

【0184】

表27

薬剤	CRE MIC
化合物1	> 100 μM
化合物7	> 100 μM
化合物8	> 100 μM
化合物9	> 100 μM
化合物10	> 100 μM
化合物11	> 100 μM
PMB	4 μg/mL
PME	4 μg/mL
光	無効果

10

【0185】

クレブシエラ・ニューモニエ(CRE、ATCC BAA-1705)に対してPME及び化合物8～11のMICを決定した。MIC決定に基づいて、阻止濃度未満のPME(200ng/mL)を細胞懸濁液に添加し、サンプルを1時間インキュベートした。PMEとのインキュベーション後、化合物を20 μMの濃度で添加し、サンプルをさらにインキュベートした。特定時点で、サンプルを取り、培地で10倍に希釈した。次に10マイクロリットルの各希釈液を寒天プレート上に滴下・画線し、37 ℃で一晩インキュベートした。コロニー個数を行なってCFU/mLを計算した。

図48は、細胞をPME、化合物8若しくは9、及びPMEで処置したとき、又は細胞が処置を受けなかった(NT)ときのCREのコロニー数の経時変化を示す。細胞をPME(0.2 μg/mL)で同時に処置したとき、化合物8及び9は両方ともCREコロニー集団を無菌状態に縮小した。これらの結果は、化合物とPMEの相乗効果を実証する。

図49は、細胞をPME、化合物10若しくは11、及びPMEによる処置時、又は細胞が処置を受けなかった(NT)ときのCREのコロニー数の経時変化を示す。細胞をPME(0.2 μg/mL)で同時に処置したとき、両化合物はCREコロニー集団を無菌状態に縮小した。これらの結果は、化合物とPMEの相乗効果を実証する。

【0186】

実施例24：PMEを用いた、アシネットバクター・バウマンニ(ATCC 15151)に対する化合物8～11と抗生物質の相乗作用。

表28は、アシネットバクター・バウマンニに対する化合物1、7、8、9、10、11、PMB、PME、及び光の個々のMIC値を詳細に示す。

【0187】

表28

薬剤	アシネットバクター・バウマ ンニ MIC
化合物1	> 100 μM
化合物7	> 100 μM
化合物8	> 100 μM
化合物9	> 100 μM
化合物10	> 100 μM
化合物11	> 100 μM
PMB	4 μg/mL
PME	0.5 μg/mL
光	無効果

30

40

【0188】

50

アシネットバクター・バウマンニ(ATCC 15151)に対してPME及び化合物8～11のMICを決定した。MIC決定に基づいて、阻止濃度未満のPME(200ng/mL)を細胞懸濁液に添加し、結果として生じたサンプルを1時間インキュベートした。細胞をPMEと共にインキュベートした後、化合物(5 μM)を加えてサンプルを37 ℃でさらにインキュベートした。特定時点で、サンプルを採って培地で10倍に希釈した。10マイクロリットルの各希釈液を寒天プレート上に滴下・画線し、37 ℃で一晩インキュベートした。コロニーカウントを行なってCFU/mLを計算した。

図50は、数時点についての化合物7及び9のMICを示す。細菌コロニーを0.2 μg/mLのPMEと共に化合物7又は9で処置すると、アシネットバクター・バウマンニコロニー集団が無菌状態に縮小した。矢印は、化合物7又は9とPMEで処置されると細菌コロニーは経時的に回復しなかったことを示す。10

図51は、数時点についての化合物8のMICを示す。細菌コロニーをPME又はPMBと共に化合物8で処置すると、アシネットバクター・バウマンニコロニー集団が無菌状態に縮小した。矢印は、化合物8とPME又はPMBで処置されると細菌コロニーは経時的に回復しなかったことを示す。

図52は、数時点についての化合物10及び11のMICを示す。細菌コロニーを0.2 μg/mLのPMEと共に化合物10又は11で処置すると、アシネットバクター・バウマンニコロニー集団は無菌状態に縮小した。矢印は、化合物10又は11とPMEで処置されると細菌コロニーは経時的に回復しなかったことを示す。20

【 0 1 8 9 】

実施例25：化合物1及び化合物7～11の存在下における抗生物質への病原性細菌の再感作。

表29のデータは、本発明の化合物が薬剤耐性病原性細菌を抗生物質に対して再び感作させたことを実証する。右側の列は、化合物を抗生物質と同時投与したときの、該成分のみのどちらかのより高い活性と比較した死滅効力の桁増加を示す。

PMB、PME、オキサシリソ、ノルフロキサシン、パンコマイシン、テトラサイクリン、ジクロキサシリソ、トブラマイシン、ドキシサイクリンを含めた抗生素、及び／又は光の存在下で化合物1及び化合物7～11の併用効果を定量化した。96ウェルマイクロタイプラート内で、TSB中100 μLの細胞懸濁液で各薬剤(100 μMで出発)の2倍希釈液を作製した。結果として生じたサンプルを回転振盪インキュベーター上で100rpmにて一晩37 ℃でインキュベートした。次にサンプルを濁度について目視検査した。その後20%ウェル体積のMTT試薬(5mg/mL)を添加し、サンプルを約20分間インキュベートした。完全な視覚阻止が観察された濃度として本発明の化合物のMICを決定した。30

【 0 1 9 0 】

表29

化合物	生物	抗生物質／第2の薬物	Log低減
1 (1 μM)	大腸菌	PMB (0.1 μg/mL)	4
1 (1 μM)	大腸菌	PMB (0.1 μg/mL) + 光 (2分)	7
1 (1 μM)	MRSA ATCC BAA-44	光 (2分)	8
1 (1 μM)	MRSA ATCC BAA-1717	光 (2分)	6
1 (1 μM)	黄色ブドウ球菌 ATCC 29213	光 (2分)	6
1 (1 μM)	VRE	光 (2分)	8 - 9
1 (1 μM)	化膿性連鎖球菌 ATCC 8133	光 (2分)	6 - 7
1 (1 μM)	ストレプトコッカス ・ミュータンス Ward's 85W 2357	光 (2分)	5 - 6
1 (5 μM)	アシнетバクター・ バウマンニ	PMB (0.5 μg/mL)	8
1 (5 μM)	アシнетバクター・ バウマンニ	PME (0.2 μg/mL)	8
1 (5 μM)	CRE	PMB (0.2 μg/mL) + 光 (2分)	3
1 (5 μM)	黄色ブドウ球菌 ATCC 29213	テトラサイクリン (0.1 μg/mL)	5
1 (5 μM)	黄色ブドウ球菌 ATCC 29213	ノルフロキサシン (0.5 μg/mL)	6
1 (10 μM)	MRSA	バンコマイシン (0.5 μg/mL)	9
1 (10 μM)	MRSA	テトラサイクリン (0.1 μg/mL)	5 - 6
1 (10 μM)	MRSA	ドキシサイクリン (0.1 μg/mL)	4
1 (10 μM)	MRSA	ノルフロキサシン (20 μg/mL)	9
1 (10 μM)	MRSA	オキサリリン (100 μg/mL)	7 - 8
1 (10 μM)	MRSA	ジクロキサリリン (1 μg/mL)	8
1 (10 μM)	MRSA	トブラマイシン (100 μg/mL)	9
1 (10 μM)	CRE	PME (0.1 μg/mL)	9

10

20

30

1 (10 μM)	CRE	PME (0.2 μg/mL) + 光 (2分)	9	
1 (20 μM)	緑膿菌	PME (0.1 μg/mL)	2	
1 (20 μM)	緑膿菌	PME (0.1 μg/mL) + 光 (2分)	8	
7 (5 μM)	アシネトバクター・ バウマンニ	PME (0.2 μg/mL)	8	
7 (15 μM)	MRSA	オキサシリン (100 μg/mL)	6	
7 (15 μM)	MRSA	ノルフロキサシン (15 μg/mL)	4	
7 (15 μM)	MRSA	オキサシリン (100 μg/mL)	6	
7 (15 μM)	MRSA	ノルフロキサシン (15 μg/mL)	4	
7 (20 μM)	緑膿菌	PME (0.1 μg/mL)	3	10
7 (20 μM)	CRE	PMB (0.2 μg/mL)	4	
7 (75 μM)	VRE	ノルフロキサシン (2.5 μg/mL)	4 - 5	
7 (75 μM)	VRE	バンコマイシン (3.5 μg/mL)	3 - 4	
7 (75 μM)	VRE	テトラサイクリン (1.5 μg/mL)	3	
8 (5 μM)	MRSA	オキサシリン (50 μg/mL)	3 - 4	
8 (5 μM)	MRSA	ノルフロキサシン (25 μg/mL)	2 - 3	
8 (5 μM)	アシネトバクター・ バウマンニ	PME (0.05 μg/mL)	9	
8 (7.5 μM)	VRE	ノルフロキサシン (2.5 μg/mL)	4 - 5	20
8 (7.5 μM)	VRE	バンコマイシン (3.5 μg/mL)	3	
8 (7.5 μM)	VRE	テトラサイクリン (1.5 μg/mL)	3 - 4	
8 (20 μM)	CRE	PMB (0.2 μg/mL)	6	
8 (20 μM)	CRE	PME (0.2 μg/mL)	6	
8 (20 μM)	アシネトバクター・ バウマンニ	PMB (0.2 μg/mL)	9	
8 (20 μM)	緑膿菌	PME (0.1 μg/mL)	4	
9 (5 μM)	アシネトバクター・ バウマンニ	PME (0.2 μg/mL)	8	
9 (8 μM)	MRSA	オキサシリン (125 μg/mL)	2 - 3	30
9 (8 μM)	MRSA	ノルフロキサシン (25 μg/mL)	2 - 3	
9 (20 μM)	CRE	PMB (0.2 μg/mL)	6	
9 (20 μM)	CRE	PME (0.2 μg/mL)	6	
9 (20 μM)	緑膿菌	PME (0.1 μg/mL)	2	
9 (75 μM)	VRE	ノルフロキサシン (2.5 μg/mL)	4	
9 (75 μM)	VRE	テトラサイクリン (1.5 μg/mL)	3 - 4	
10 (1 μM)	MRSA	オキサシリン (100 μg/mL)	4 - 5	
10 (1 μM)	MRSA	ノルフロキサシン (15 μg/mL)	5 - 6	
10 (2 μM)	VRE	ノルフロキサシン (5 μg/mL)	5 - 6	
10 (2 μM)	VRE	テトラサイクリン (1 μg/mL)	3 - 4	40
10 (2 μM)	VRE	ジクロキサシン (10 μg/mL)	5	
10 (2.5 μM)	VRE	バンコマイシン (3.5 μg/mL)	4	

10 (5 μM)	アシнетバクター・ バウマンニ	PME (0.2 μg/mL)	8	
10 (20 μM)	CRE	PME (0.2 μg/mL)	6	
10 (20 μM)	CRE	PME (0.2 μg/mL)	6	
10 (20 μM)	緑膿菌	PME (0.1 μg/mL)	2	
11 (0.5 μM)	MRSA	オキサリシン (100 μg/mL)	5	
11 (0.5 μM)	MRSA	ノルフロキサシン (20 μg/mL)	8	
11 (0.5 μM)	VRE	ノルフロキサシン (2.5 μg/mL)	3 - 4	10
11 (0.5 μM)	VRE	バンコマイシン (3.5 μg/mL)	3	
11 (0.5 μM)	VRE	テトラサイクリン (1.5 μg/mL)	3	
11 (5 μM)	アシнетバクター・ バウマンニ	PME (0.2 μg/mL)	8	
11 (20 μM)	CRE	PME (0.2 μg/mL)	6	
11 (20 μM)	CRE	PME (0.2 μg/mL)	6	
11 (20 μM)	緑膿菌	PME (0.1 μg/mL)	2	

【0191】

実施例26：MRSA分離株を化合物7～11と抗生物質で処置することの相乗効果。

表30～40は、種々の黄色ブドウ球菌株(すなわち、ATCC 33591、BAA-44；BAA-1707；BAA-1717；BAA-1720；BAA-1747；BAA-1754；BAA-1761；BAA-1763；BAA-1764；BAA-1766)を化合物7～11と抗生物質(すなわち、オキサリシン、ノルフロキサシン、テトラサイクリン、ゲンタマイシン、及びバンコマイシン)で処置することの併用効果を示す。表30～40の結果は、MRSA分離株を死滅させる際に化合物7～11は抗生物質と併用するとより効果的だったことを示す。

プロス懸濁液の本発明の化合物と抗生物質による同時処置に起因する阻害を、個々の処置を施したプロス懸濁液と比較した。プロス懸濁液の同時処置時の肉眼による濁度に基づく阻害の目視観察を相乗的とみなした。肉眼で検出したときに管又は微量希釈ウェル中の生物の発育を完全に阻害する抗菌薬の最低濃度としてMICを判断した。

発育の完全阻止判断の例外としてはグラム陽性球菌があった。グラム陽性球菌では、トレーリング発育(trailing growth)を観察した。これらの種については、トレーリングが観察された最初のスポットでMICを判断し、発育の小さい芽(tiny button)は無視した。

発育の完全阻止判断の例外にはトリメトプリム及びスルホンアミドも含まれた。培地中の拮抗薬は、いくらかのわずかな発育を許容したので、コントロールに比べて発育の80%低減がある濃度をエンドポイントと判断した。単一のスキップされたウェル(すなわち、発育を示さないが、より高濃度で発育が起こるウェル)が観察されたときに、最高MICと判断した。

【0192】

本発明の化合物と抗生物質によるプロス懸濁液の同時処置と、個々の成分のどちらかのみによる処置との間に濁度の変化が観察されないとき、本発明の化合物と抗生物質は、「無相乗作用」を有するとみなした。

MICの判断基準を用いて、オキサリシン、ノルフロキサシン、ゲンタマイシン、バンコマイシン、及びテトラサイクリンを含めた抗生物質を「感受性」、「中間」、又は「耐性」と分類した。試験管に分配した液体成長培地で抗生物質の2倍希釈液を調製した。プロス希釀液については、カチオン調整ミューラー・ヒントンプロスを用いてMICを決定した。オキサリシンのMICを決定するためには2%NaClを補充したカチオン調整ミューラー・ヒントンプロスを使用した。寒天希釀については、ミューラー・ヒントン寒天を用いてMICを決定した。オキサリシンのMICを決定するためには2%NaClを補充したミューラー・ヒントン寒天を使用した。抗生物質含有管に 5×10^5 CFU/mLの標準細菌懸濁液を接種した。周囲空気下 35 ± 2 での一晩のインキュベーション(16～20時間)後、濁度に基づいて視覚細菌発

20

30

40

50

育について管を調べた。発育を阻止した抗生物質の最低濃度がMICであると判定した。24時間のインキュベーション時間を用いてオキサシリン及びバンコマイシンのMICを決定した。

【0193】

表30
MRSA ATCC BAA-1707

化合物	オキサシリ ン	ノルフロキ サシン	テトラサイ クリン	ゲンタマイ シン	バンコマイ シン
7	感受性	感受性	相乗作用	感受性	感受性
8	感受性	感受性	無相乗作用	感受性	感受性
9	感受性	感受性	無相乗作用	感受性	感受性
10	感受性	感受性	相乗作用	感受性	感受性
11	感受性	感受性	相乗作用	感受性	感受性

10

【0194】

表31
MRSA ATCC BAA-1717 結果

化合物	オキサシリ ン	ノルフロキ サシン	テトラサイ クリン	ゲンタマイ シン	バンコマイ シン
7	相乗作用	感受性	感受性	感受性	感受性
8	相乗作用	感受性	感受性	感受性	感受性
9	相乗作用	感受性	感受性	感受性	感受性
10	相乗作用	感受性	感受性	感受性	感受性
11	相乗作用	感受性	感受性	感受性	感受性

20

【0195】

表32
MRSA ATCC BAA-1720 結果

30

化合物	オキサシリ ン	ノルフロキ サシン	テトラサイ クリン	ゲンタマイ シン	バンコマイ シン
7	相乗作用	無相乗作用	感受性	感受性	感受性
8	相乗作用	無相乗作用	感受性	感受性	感受性
9	相乗作用	無相乗作用	感受性	感受性	感受性
10	無相乗作用	無相乗作用	感受性	感受性	感受性
11	無相乗作用	無相乗作用	感受性	感受性	感受性

【0196】

表33
MRSA ATCC BAA-1747 結果

40

化合物	オキサシリ ン	ノルフロキ サシン	テトラサイ クリン	ゲンタマイ シン	バンコマイ シン
7	感受性	感受性	感受性	感受性	感受性
8	感受性	感受性	感受性	感受性	感受性
9	感受性	感受性	感受性	感受性	感受性
10	感受性	感受性	感受性	感受性	感受性
11	感受性	感受性	感受性	感受性	感受性

【0197】

10

表34
MRSA ATCC BAA-44結果

化合物	オキサシリン	ノルフロキサ シン	テトラサイク リン	バンコマイシ ン
7	相乗作用	無相乗作用	感受性	感受性
8	無相乗作用	無相乗作用	感受性	感受性
9	無相乗作用	無相乗作用	感受性	感受性
10	無相乗作用	無相乗作用	感受性	感受性
11	相乗作用	無相乗作用	感受性	感受性

20

【0198】

表35
MRSA ATCC 33591結果

化合物	オキサシリ ン	ノルフロキ サシン	テトラサイ クリン	ゲンタマイ シン	バンコマイ シン
7	相乗作用	相乗作用	感受性	相乗作用	感受性
8	無相乗作用	無相乗作用	無相乗作用	無相乗作用	感受性
9	無相乗作用	無相乗作用	無相乗作用	無相乗作用	感受性
10	無相乗作用	無相乗作用	無相乗作用	無相乗作用	感受性
11	無相乗作用	無相乗作用	無相乗作用	無相乗作用	感受性

30

【0199】

表36
MRSA ATCC BAA-1754結果

化合物	オキサシリ ン	ノルフロキ サシン	テトラサイ クリン	ゲンタマイ シン	バンコマイ シン
7	相乗作用	感受性	感受性	感受性	感受性
8	相乗作用	感受性	感受性	感受性	感受性
9	無相乗作用	感受性	感受性	感受性	感受性
10	無相乗作用	感受性	感受性	感受性	感受性
11	無相乗作用	感受性	感受性	感受性	感受性

40

【0200】

表37
MRSA ATCC BAA-1761結果

化合物	オキサシリ ン	ノルフロキ サシン	テトラサイ クリン	ゲンタマイ シン	バンコマイ シン
7	感受性	無相乗作用	感受性	感受性	感受性
8	感受性	無相乗作用	感受性	感受性	感受性
9	感受性	無相乗作用	感受性	感受性	感受性
10	感受性	無相乗作用	感受性	感受性	感受性
11	感受性	無相乗作用	感受性	感受性	感受性

【0201】

10

表38
MRSA ATCC BAA-1763結果

化合物	オキサシリ ン	ノルフロキ サシン	テトラサイ クリン	ゲンタマイ シン	バンコマイ シン
7	相乗作用	無相乗作用	感受性	感受性	感受性
8	相乗作用	無相乗作用	感受性	感受性	感受性
9	相乗作用	無相乗作用	感受性	感受性	感受性
10	無相乗作用	無相乗作用	感受性	感受性	感受性
11	無相乗作用	無相乗作用	感受性	感受性	感受性

20

【0202】

表39
MRSA ATCC BAA-1764結果

化合物	オキサシリ ン	ノルフロキ サシン	テトラサイ クリン	ゲンタマイ シン	バンコマイ シン
7	相乗作用	感受性	感受性	感受性	感受性
8	相乗作用	感受性	感受性	感受性	感受性
9	相乗作用	感受性	感受性	感受性	感受性
10	無相乗作用	感受性	感受性	感受性	感受性
11	無相乗作用	感受性	感受性	感受性	感受性

30

【0203】

表40
MRSA ATCC BAA-1766結果

化合物	オキサシリ ン	ノルフロキ サシン	テトラサイ クリン	ゲンタマイ シン	バンコマイ シン
7	相乗作用	感受性	感受性	感受性	感受性
8	相乗作用	感受性	感受性	感受性	感受性
9	相乗作用	感受性	感受性	感受性	感受性
10	無相乗作用	感受性	感受性	感受性	感受性
11	無相乗作用	感受性	感受性	感受性	感受性

40

【0204】

表41は、化合物7について表5～17に示したデータを要約する。これらのデータは、化合物7が広域スペクトルのMRSA株を抗生物質感受性黄色ブドウ球菌に戻すことを実証する。

これらのデータを得るために用いた薬剤濃度は、 $2.3 \mu\text{g/mL}$ の化合物7(HeLa細胞に対して $1/6 \text{ IC}_{50}$)； $2 \mu\text{g/mL}$ のオキサシリン、又は $4 \mu\text{g/mL}$ のノルフロキサシン、テトラサイク

50

リン、及びゲンタマイシンであった。

【0205】

表41

MRSA分離株 (ATCC)	オキサシリン	ノルフロキサシン	テトラサイクリン	ゲンタマイシン
33591	相乗作用	相乗作用	-	相乗作用
BAA-44	相乗作用	無相乗作用	-	-
BAA-1707	-	-	相乗作用	-
BAA-1717	相乗作用	-	-	-
BAA-1720	相乗作用	無相乗作用	-	-
BAA-1747	-	-	-	-
BAA-1754	相乗作用	-	-	-
BAA-1761	-	無相乗作用	-	-
BAA-1763	相乗作用	無相乗作用	-	-
BAA-1764	相乗作用	-	-	-
BAA-1766	相乗作用	-	-	-

10

20

30

40

50

【0206】

実施例27：無毒濃度のPMBの存在下での化合物1によるグラム陰性生物の光活性化死滅。

図53は、白色光()を用いた照射ありと無しで固定濃度の化合物1とPMBによるアシネットバクター・バウマンニの処置例である。結果は、細胞死滅において化合物1と光を同時投与するとPMBがより効果的であることを示した。

図54は、白色光()を用いた照射ありと無しで固定濃度の化合物1とPMBによる大腸菌の処置例である。結果は、細胞死滅において化合物1と光を同時投与するとPMBがより効果的であることを示した。

【0207】

実施例28：無毒濃度のPMEの存在下での本発明の化合物によるグラム陰性綠膿菌の光活性化死滅。

綠膿菌細胞を異なる持続時間化合物1と共にインキュベートした上で白色光でも処置した。12×75mmのホウケイ酸ガラス培養管に、1mLの細胞懸濁液を添加した。細胞にPMEを加え、ボルテックスミキサーを用いてサンプルを混合した。結果として生じたサンプルを回転振盪インキュベーター上で100rpmにて1.5時間37℃でインキュベートした。次に化合物1を加え、回転振盪インキュベーター上で100rpmにてサンプルを37℃で30分間インキュベートした。次にLumacare(商標)LC-122を用いてサンプルを白色光で2分間照射し(照射₁)、37℃で一晩インキュベートした。再びLumacare(商標)LC-122を用いてサンプルを白色光で2分間照射した(照射₂)。10倍希釈液を各サンプルで作製し、10μLの各希釈液を塞天プレート上に滴下・画線した。サンプルを37℃で一晩インキュベートし、コロニーカウントを行なってCFU/mLを計算した。

図55は、固定濃度で化合物1、PMEによる綠膿菌の処置、化合物1とPMEによる同時処置、化合物1、PME、及び光(₁ 及び ₂)による同時処置の説明に役立つ実例である。結果は、化合物1との30分のインキュベーション直後に光(₁)で処置した結果、化合物1とPMEによる同時処置を受けた細胞に比べてCFU/mLが約8log低減することを示した。化合物1との一晩のインキュベーション後に追加照射(₂)による処置を受けた細胞は、化合物1とPMEによる同時処置を受けた細胞に比べてCFU/mLの無視できる低減をもたらした。

【0208】

実施例29：0.1%体積のDMSO中のHeLa細胞に投与された化合物1と、リポソームに被包された化合物1の比較。

リポソームが化合物1の活性に効果を及ぼすかどうかを判定するため、化合物1の最終濃度1μMのDMSO中又はジパルミトイルホスファチジルコリン(DPPC)リポソーム中のどちらか

の化合物1とHeLa細胞をプレインキュベートした。暗所での薬剤との有効なプレインキュベーション時間は、DMSO中の化合物1については約28時間、化合物1のリポソーム送達のためには60時間であることが判明した。次に6.5cmの距離でLumaCare(商標)光源を用いて連続白色光で細胞を2分間照射した。48時間後にMTTアッセイを行なって細胞生存率を評価した。

表42の結果は、DMSO溶液中のとき又はリポソームに被包されたときに化合物1がHeLa細胞を死滅させることができたことを示す。さらに、DMSO中の化合物1は、40℃でリポソーム製剤に比べてより安定的であった。

動的光散乱(DLS)を用いて製剤の安定性を判定して、平均サイズ及び標準偏差を測定すると、両方とも一貫したままであった。この実験を指示時間後に繰り返すと、化合物1の光線力学的療法の成果は、細胞死滅に関して本質的に同一であった。

【0209】

表42

ビヒクル／濃度	化合物1	化合物1+光	死滅を最大にするための化合物1のプレインキュベーション	40℃での安定性
化合物1(1μM) DMSO中	6%死滅	77%死滅	28時間	> 2か月
化合物1(1μM) リポソーム中	9%死滅	56%死滅	60時間	> 2週間

【0210】

実施例30：本発明の化合物を用いた一重項酸素の生成。

図56は、本発明の化合物が一重項酸素種の生成を介して光線力学薬となる能力をインビトロで示す。一重項酸素センサーグリーン(Singlet Oxygen Sensor Green)(SOSG)を用いて、光($\text{h}\nu$)による照射時の一重項酸素の生成を検出した。20 μMの各1-Sol及びSOSGを水中で調製し、室温で1時間平衡にさせた。3cmの距離で3分間Lumacare(商標)LC-122を用いて非コヒーレント光(400~700nm)による3分の照射前後に、それぞれ500nm及び540nmの励起波長及び発光波長を用いて、UV/Visプレート分光光度計でサンプルを判断した。結果は、化合物1-Solの添加が、SOSGの相対蛍光単位(RFU)の増加によって測定される一重項酸素の生成を増やすことを示した。

【0211】

実施例31：薬剤感受性黄色ブドウ球菌(ATCC 29213)における耐性進化の抑制。

黄色ブドウ球菌(ATCC 29213)に対して抗生物質及び化合物7~11のMICを決定した。96ウェルマイクロタイープレート内で、100 μLの細胞懸濁液(TSB培地中約 5×10^5 CFU/mL)を化合物7~11又は抗生物質と共に三通り2倍に希釈した。各混合物を回転振盪インキュベーター上で37℃にて約16時間インキュベートした。次にMTTを添加して細胞の生存率(10%ウェル体積で)を評価した。細胞をその耐性進化について評価するため、回転振盪インキュベーター上で100rpmにて阻止濃度未満(0.5MIC ; 0.25MIC)の各化合物及び抗生物質を細胞と一緒に(18~24時間)37℃でインキュベートした。次に細胞をTSAプレート上に画線し、37℃で一晩インキュベートした。これらの工程を繰り返して全部で30回曝露に達した。

表43は、黄色ブドウ球菌に対する化合物1、7、8、9、10、11、種々の抗生物質、及び光の個々のMIC値を詳細に示す。

【0212】

表43

10

20

30

40

薬剤	黄色ブドウ球菌 MIC
化合物1	100 μM
化合物7	32 μM
化合物8	8 μM
化合物9	16 μM
化合物10	32-64 μM
化合物11	32-64 μM
ジクロキシシリン	50-100 $\mu\text{g/mL}$
ドキシサイクリン	3.12 $\mu\text{g/mL}$
ノルフロキサシン	1.25-2.5 $\mu\text{g/mL}$
オキサシリン	0.5 $\mu\text{g/mL}$
テトラサイクリン	2.5 $\mu\text{g/mL}$
トブラマイシン	0.25 $\mu\text{g/mL}$
バンコマイシン	2 $\mu\text{g/mL}$
光	無効果

10

20

30

【0213】

コントロールとしてオキサシリン及びノルフロキサシンを用いて化合物7～11に対して黄色ブドウ球菌が耐性を発現する能力を試験した。表22は、阻止濃度未満での連続継代後の化合物7～11及び抗生素質(すなわち、オキサシリン及びノルフロキサシン)に対するMIC値を示す。結果は、化合物7～11への1ヶ月の致死量未満の連続曝露後でさえ、耐性の進化が観察されなかったことを示す。ほとんどの化合物への感受性は同一のままか又は低下した。

図57及び図58は、表44に対応する画像である。

【0214】

表44

化合物	最初のMIC(μM)	最後のMIC(μM)	発生した耐性
	03/10/2015	04/16/2015	
7	32	8	無
8	8	8	無
9	16	8	無
10	32-64	16-32	無
11	32-64	> 256	有
オキサシリン	0.25	> 8	有
ノルフロキサシン	2	> 16	有

40

【0215】

実施例32：本発明の化合物の相乗活性の要約。

表45は、種々の異なる薬剤耐性細菌に対して臨床的に使用した7分類の抗生素質と本発明の化合物の相乗活性を要約する。

【0216】

表45

	抗生素質ファミリー							
	β-ラクタム	フルオロキノロン	グリコペプチド	テトラサイクリン	アミグリコシド	マクロライド	ポリペプチド	
細菌分離株	オキサリン	フルフロキサシン	パンコマイシン	テトラサイクリン	ケンタマイシン	エリスロマイシン	ホリミキシンE	ホリミキシンB
MRSA ATCC 33591	相乗作用 ⁽⁷⁾	相乗作用 ⁽⁷⁾	-	-	相乗作用 ⁽⁷⁾	-	-	-
MRSA ATCC BAA-44	相乗作用 [*] (7, 8, 9, 10及び11)	相乗作用 ⁽⁷⁾ (7, 8, 9, 10及び11)	相乗作用 ⁽⁷⁾	相乗作用 ^{†(1)}	相乗作用 ^{‡(7)}	相乗作用 ⁽¹⁾	-	-
MRSA ATCC BAA-1707	-	-	-	相乗作用 ⁽⁷⁾	-	-	-	-
MRSA ATCC BAA-1717	相乗作用 ⁽⁷⁾	-	-	-	-	-	-	-
MRSA ATCC BAA-1720	相乗作用 ⁽⁷⁾	-	-	-	-	-	-	-
MRSA ATCC BAA-1747	相乗作用 ⁽⁷⁾	-	-	-	-	-	-	-
MRSA ATCC BAA-1754	相乗作用 ⁽⁷⁾	-	-	-	-	-	-	-
MRSA ATCC BAA-1761	-	-	-	-	-	-	-	-
MRSA ATCC BAA-1763	相乗作用 ⁽⁷⁾	-	-	-	-	-	-	-
MRSA ATCC BAA-1764	相乗作用 ⁽⁷⁾	-	-	-	-	-	-	-
MRSA ATCC BAA-1766	相乗作用 ⁽⁷⁾	-	-	-	-	-	-	-
VRE ATCC 51299	相乗作用 ⁽¹⁰⁾ （オキサリン）	相乗作用 ^(7, 8, 9, 10及び11)	相乗作用 ^(7, 8, 9, 10及び11)	相乗作用 ^(7, 8, 9, 10及び11)	-	-	-	-
緑膿菌 ATCC27853	-	-	-	-	-	-	相乗作用 ^(7, 8, 9, 10及び11)	相乗作用 ^(7, 8, 9, 10及び11)
CRE ATCC 1705	-	-	-	-	-	-	相乗作用 ^(7, 8, 9, 10及び11)	相乗作用 ^(7, 8, 9, 10及び11)
CRE ATCC 2340	-	-	-	-	-	-	相乗作用 ^(7, 8, 9, 10及び11)	相乗作用 ^(7, 8, 9, 10及び11)
CRE ATCC 2341	-	-	-	-	-	-	相乗作用 ^(7, 8, 9, 10及び11)	相乗作用 ^(7, 8, 9, 10及び11)
CRE ATCC 2342	-	-	-	-	-	-	相乗作用 ^(7, 8, 9, 10及び11)	相乗作用 ^(7, 8, 9, 10及び11)
アシネットバクター・バウマンニ ATCC15151	-	-	-	-	-	-	相乗作用 ^(7, 8, 9, 10及び11)	相乗作用 ^(7, 8, 9, 10及び11)

* : アンピシリン、ジクロキシシリントビペニシリンGを含む；

† : ドキシサイクリンを含む； ‡ : トブラマイシンを含む

"—" は、現存する相乗作用又はTBDを表す

【 0 2 1 7 】

実施形態

下記非限定実施形態は、本発明の説明に役立つ実例を提供するが、本発明の範囲を限定するものではない。

実施形態1. 状態の処置方法であって、処置が必要な対象に、生物学的構造に結合することによって細胞の薬剤耐性を低減させる治療的に有効な量の化合物を投与することを含み、該化合物は、暗所におけるより光の存在下で治療的に有効である、方法。

実施形態2. 対象がヒトである、実施形態1に記載の方法。

実施形態3. 対象に投与後に化合物を照射することをさらに含む、実施形態1～2のいずれか1つに記載の方法。

実施形態4. 化合物が、約200～約800nmの波長を有する光で照射される、実施形態3に記載の方法。

実施形態5. 状態が微生物によって引き起こされる、実施形態1～4のいずれか1つに記載の方法。

実施形態6. 微生物が細菌である、実施形態5に記載の方法。

実施形態7. 微生物がグラム陽性細菌である、実施形態5に記載の方法。

実施形態8. 微生物がグラム陰性細菌である、実施形態5に記載の方法。

実施形態9. 微生物が薬剤耐性細菌である、実施形態5に記載の方法。

実施形態10. 微生物がメチシリン耐性黄色ブドウ球菌である、実施形態5に記載の方法

。

実施形態11. 微生物がアシネットバクター・バウマンニである、実施形態5に記載の方法

10

20

30

40

50

。

実施形態12. 微生物が大腸菌である、実施形態5に記載の方法。

【0 2 1 8】

実施形態13. 生物学的構造が排出ポンプである、実施形態1～12のいずれか1つに記載の方法。

実施形態14. 化合物が、微生物の薬剤耐性機構の活性を低下させる、実施形態1～13のいずれか1つに記載の方法。

実施形態15. 対象に治療的に有効な量の第2の化合物を投与することをさらに含む、実施形態1～14のいずれか1つに記載の方法。

実施形態16. 化合物が、第2の化合物の活性を上昇させる、実施形態15に記載の方法。 10

実施形態17. 第2の化合物が抗生物質である、実施形態15～16のいずれか1つに記載の方法。

実施形態18. 抗生物質がポリミキシンB又はその医薬的に許容される塩である、実施形態17に記載の方法。

実施形態19. 化合物及び第2の化合物が共通の単位剤形で投与される、実施形態15～18のいずれか1つに記載の方法。

実施形態20. 投与が経口投与である、実施形態1～19のいずれか1つに記載の方法。

実施形態21. 投与が静脈内投与である、実施形態1～19のいずれか1つに記載の方法。

実施形態22. 投与が皮下投与である、実施形態1～19のいずれか1つに記載の方法。

実施形態23. 投与が局所投与である、実施形態1～19のいずれか1つに記載の方法。 20

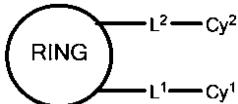
実施形態24. 投与が油性担体を介して行なわれる、実施形態1～23のいずれか1つに記載の方法。

実施形態25. 治療的に有効な量が、約5mg/kg～約50mg/kgである、実施形態1～24のいずれか1つに記載の方法。

実施形態26. 化合物が下記式：

【0 2 1 9】

【化4 4】



【0 2 2 0】

(式中：

- RINGは環系であり；
- Cy¹は環式基であり；
- Cy²は環式基であり；
- L¹は連結基であり；及び
- L²は独立に連結基である)

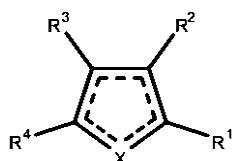
の化合物、又はその医薬的に許容される塩である、

実施形態1～25のいずれか1つに記載の方法。

実施形態27. 化合物が下記式：

【0 2 2 1】

【化4 5】



【0 2 2 2】

(式中：

- Xは、N、NH、S、又はOであり；

10

20

30

40

50

- 各

【0 2 2 3】

【化4 6】

【0 2 2 4】

は独立に単結合又は二重結合であり；

- R¹は、H又は-L¹-Cy¹であり；

- R²は、H又は-L²-Cy²であり；

- R³は、H又は-L³-Cy³であり、R⁴は、H又は-L⁴-Cy⁴であり、或いはR³とR⁴が、R³及びR⁴が結合している原子と一緒に環を形成し；

- L¹、L²、L³、及びL⁴は、それぞれ独立に連結基であり；及び

- Cy¹、Cy²、Cy³、及びCy⁴は、それぞれ独立に環式基である)

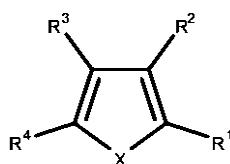
の化合物、又はその医薬的に許容される塩である、

実施形態1～26のいずれか1つに記載の方法。

実施形態28. 化合物が下記式の化合物である、実施形態27に記載の方法。

【0 2 2 5】

【化4 7】

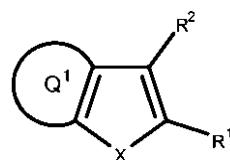


【0 2 2 6】

実施形態29. 化合物が下記式：

【0 2 2 7】

【化4 8】



【0 2 2 8】

(式中：

- Xは、NH、S、又はOであり；

- Q¹は、環系であり；

- R¹は、H又は-L¹-Cy¹であり；

- R²は、H又は-L²-Cy²であり；

- L¹及びL²は、それぞれ独立に連結基であり；及び

- Cy¹及びCy²は、それぞれ独立に環式基である)

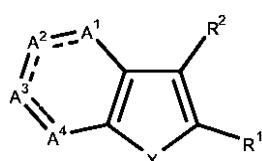
の化合物、又はその医薬的に許容される塩である、

実施形態1～28のいずれか1つに記載の方法。

実施形態30. 化合物が下記式：

【0 2 2 9】

【化4 9】



【0 2 3 0】

10

20

30

40

50

(式中：

- Xは、NH、S、又はOであり；

- 各

【0 2 3 1】

【化50】

【0 2 3 2】

は、独立に単結合又は二重結合であり；

- R¹は、H又は-L¹-Cy¹であり；

- R²は、H又は-L²-Cy²であり；

- A¹は、C(R^{1a})、C(R^{1a})(R^{1b})、N、又はN(R^{1a})であり；

- A²は、C(R^{2a})、C(R^{2a})(R^{2b})、N、又はN(R^{2a})であり；

- A³は、C(R^{3a})、C(R^{3a})(R^{3b})、N、又はN(R^{3a})であり；

- A⁴は、C(R^{4a})、C(R^{4a})(R^{4b})、N、又はN(R^{4a})であり；

- R^{1a}、R^{1b}、R^{2a}、R^{2b}、R^{3a}、R^{3b}、R^{4a}、及びR^{4b}は、それぞれ独立に、ハロゲン、ヒドロキシル、スルフヒドリル、ニトロ、ニトロソ、シアノ、アジド、スルホキシド基、スルホン基、スルホンアミド基、スルホン酸基、イミン基、アシル基、アシルオキシ基、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ基、エーテル基、カルボン酸基、カルボキサルデヒド基、エステル基、アミン基、アミド基、カルボナート基、カルバマート基、チオエーテル基、チオエステル基、チオ酸基、アリール、アリールオキシ、アリールアルキル、アリールアルコキシ、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、若しくはヘテロアリールアルキル（いずれも置換されているか又は置換されていない）、又はHであり、或いはR^{1a}とR^{1b}が一緒にカルボニル、チオカルボニル、イミン、若しくはオレフィンを形成し、又はR^{2a}とR^{2b}が一緒にカルボニル、チオカルボニル、イミン、若しくはオレフィンを形成し、又はR^{3a}とR^{3b}が一緒にカルボニル、チオカルボニル、イミン、若しくはオレフィンを形成し、又はR^{4a}とR^{4b}が一緒にカルボニル、チオカルボニル、イミン、若しくはオレフィンを形成し；

- L¹及びL²は、それぞれ独立に連結基であり；及び

- Cy¹及びCy²は、それぞれ独立に環式基である）

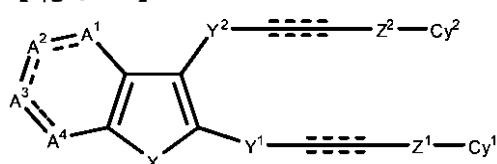
の化合物、又はその医薬的に許容される塩である、

実施形態1～29のいずれか1つに記載の方法。

実施形態31. 化合物が下記式：

【0 2 3 3】

【化51】



【0 2 3 4】

(式中：

- 各

【0 2 3 5】

【化52】

【0 2 3 6】

は、独立に単結合、二重結合、又は三重結合であり；及び

- Y¹、Y²、Z¹、及びZ²は、それぞれ独立に、結合、アルキレン基、アルケニレン基、アルキニレン基、アミノ結合、及びエーテル結合、チオエーテル結合、エステル結合、チオエステル結合、アミド結合、カルバマート結合、カルボナート結合、ウレイド結合、スルホ

10

20

30

40

50

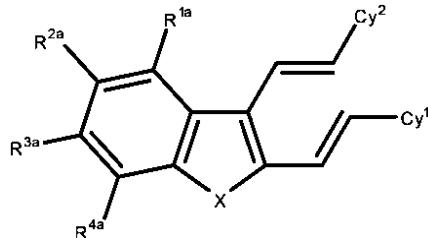
キシド結合、スルホン結合、スルホンアミド結合、又はイミン結合である)の化合物である、

実施形態30に記載の方法。

実施形態32. 化合物が下記式:

【0 2 3 7】

【化 5 3】



10

【0 2 3 8】

(式中: R^{1a}、R^{1b}、R^{2a}、R^{2b}、R^{3a}、R^{3b}、R^{4a}、及びR^{4b}は、それぞれ独立に、ハロゲン、ヒドロキシリル、スルフヒドリル、ニトロ、ニトロソ、シアノ、アジド、スルホキシド基、スルホン基、スルホンアミド基、スルホン酸基、イミン基、アシル基、アシルオキシ基、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ基、エーテル基、カルボン酸基、カルボキサルデヒド基、エステル基、アミン基、アミド基、カルボナート基、カルバマート基、チオエーテル基、チオエステル基、チオ酸基、アリール、アリールオキシ、アリールアルキル、アリールアルコキシ、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、若しくはヘテロアリールアルキル(いずれも置換されているか又は置換されていない)、又はHである)

20

の化合物である、

実施形態31に記載の方法。

実施形態33. XがNHであり、Cy¹が、置換されていないか又は置換されているアリールであり、Cy²が、置換されていないか又は置換されているアリールである、実施形態32に記載の方法。

実施形態34. XがNHであり、Cy¹が、置換されていないか又は置換されているフェニルであり、Cy²が、置換されていないか又は置換されているフェニルである、実施形態32に記載の方法。

30

実施形態35. R^{1a}、R^{2a}、R^{3a}、及びR^{4a}が、それぞれ独立に、F、Cl、Br、I、ヒドロキシリル、スルフヒドリル、ニトロ、ニトロソ、アシル基、アシルオキシ基、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ基、エーテル基、カルボン酸基、エステル基、アミン基、アミド基、カルボナート基、若しくはカルバマート基(いずれも置換されているか又は置換されていない)、又はHである、実施形態32に記載の方法。

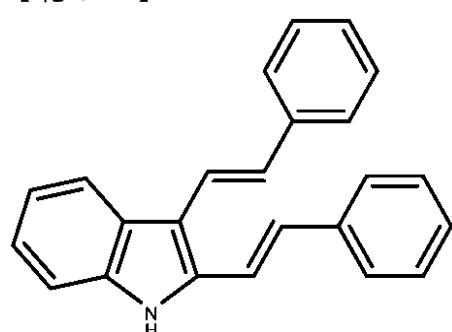
実施形態36. R^{1a}、R^{2a}、R^{3a}、及びR^{4a}がそれぞれHである、実施形態32に記載の方法。

実施形態37. 化合物が下記化合物:

【0 2 3 9】

【化 5 4】

40



【0 2 4 0】

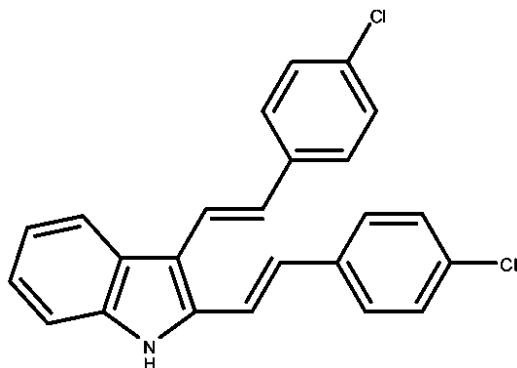
50

又はその医薬的に許容される塩である、
実施形態1～36のいずれか1つに記載の方法。

実施形態38. 化合物が下記化合物：

【0241】

【化55】



10

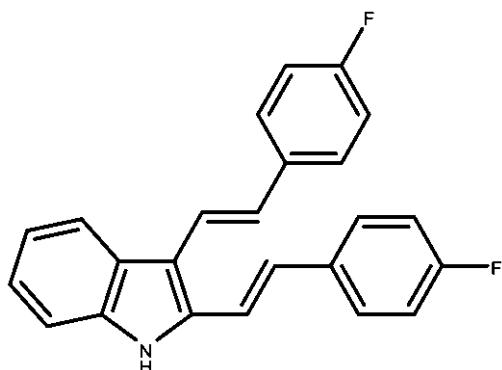
【0242】

又はその医薬的に許容される塩である、
実施形態1～36のいずれか1つに記載の方法。

実施形態39. 化合物が下記化合物：

【0243】

【化56】



20

30

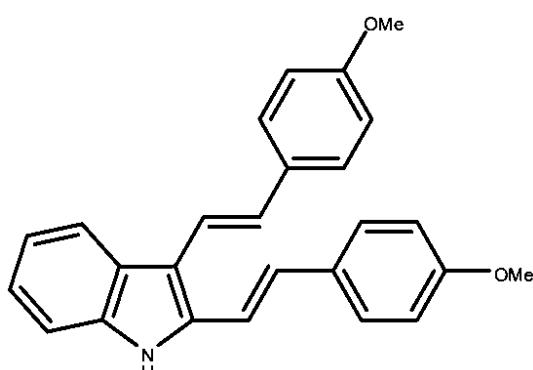
【0244】

又はその医薬的に許容される塩である、
実施形態1～36のいずれか1つに記載の方法。

実施形態40. 化合物が下記化合物：

【0245】

【化57】



40

【0246】

又はその医薬的に許容される塩である、
実施形態1～36のいずれか1つに記載の方法。

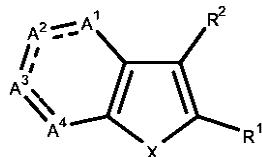
50

実施形態41. 下記：

a) 治療的に有効な量の下記式：

【0 2 4 7】

【化5 8】



【0 2 4 8】

(式中：

- Xは、NH、S、又はOであり；

- 各

【0 2 4 9】

【化5 9】

【0 2 5 0】

は、独立に単結合又は二重結合であり；

- R¹は、-L¹-Cy¹であり；- R²は、-L²-Cy²であり；- A¹は、C(R^{1a})、C(R^{1a})(R^{1b})、N、又はN(R^{1a})であり；- A²は、C(R^{2a})、C(R^{2a})(R^{2b})、N、又はN(R^{2a})であり；- A³は、C(R^{3a})、C(R^{3a})(R^{3b})、N、又はN(R^{3a})であり；- A⁴は、C(R^{4a})、C(R^{4a})(R^{4b})、N、又はN(R^{4a})であり；

- R^{1a}、R^{1b}、R^{2a}、R^{2b}、R^{3a}、R^{3b}、R^{4a}、及びR^{4b}は、それぞれ独立に、ハロゲン、ヒドロキシル、スルフヒドリル、ニトロ、ニトロソ、シアノ、アジド、スルホキシド基、スルホン基、スルホンアミド基、スルホン酸基、イミン基、アシリル基、アシリルオキシ基、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ基、エーテル基、カルボン酸基、カルボキサルデヒド基、エステル基、アミン基、アミド基、カルボナート基、カルバマート基、チオエーテル基、チオエステル基、チオ酸基、アリール、アリールオキシ、アリールアルキル、アリールアルコキシ、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、若しくはヘテロアリールアルキル（いずれも置換されているか又は置換されていない）、又はHであり、或いはR^{1a}とR^{1b}が一緒にカルボニル、チオカルボニル、イミン、若しくはオレフィンを形成し、又はR^{2a}とR^{2b}が一緒にカルボニル、チオカルボニル、イミン、若しくはオレフィンを形成し、又はR^{3a}とR^{3b}が一緒にカルボニル、チオカルボニル、イミン、若しくはオレフィンを形成し、又はR^{4a}とR^{4b}が一緒にカルボニル、チオカルボニル、イミン、若しくはオレフィンを形成し；

- L¹及びL²は、それぞれ独立に連結基であり；及び- Cy¹及びCy²は、それぞれ独立に環式基である）

の化合物、又はその医薬的に許容される塩；及び

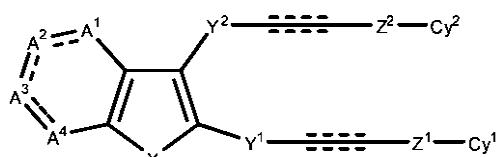
b) 医薬的に許容される賦形剤

を含む、単位剤形の医薬組成物。

実施形態42. 化合物が下記式：

【0 2 5 1】

【化6 0】



10

20

30

40

50

【0252】

(式中：

- 各

【0253】

【化61】



【0254】

は、独立に単結合、二重結合、又は三重結合であり；及び

- Y^1 、 Y^2 、 Z^1 、及び Z^2 は、それぞれ独立に、結合、アルキレン基、アルケニレン基、アルキニレン基、アミノ結合、及びエーテル結合、チオエーテル結合、エステル結合、チオエステル結合、アミド結合、カルバマート結合、カルボナート結合、ウレイド結合、スルホキシド結合、スルホン結合、スルホンアミド結合、又はイミン結合である)

10

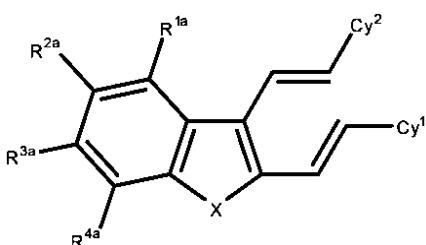
の化合物、又はその医薬的に許容される塩である、

実施形態41に記載の医薬組成物。

実施形態43. 化合物が下記式：

【0255】

【化62】



20

【0256】

(式中： R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{4a} 、及び R^{4b} は、それぞれ独立に、ハロゲン、ヒドロキシリル、スルフヒドリル、ニトロ、ニトロソ、シアノ、アジド、スルホキシド基、スルホン基、スルホンアミド基、スルホン酸基、イミン基、アシル基、アシルオキシ基、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ基、エーテル基、カルボン酸基、カルボキサルデヒド基、エステル基、アミン基、アミド基、カルボナート基、カルバマート基、チオエーテル基、チオエステル基、チオ酸基、アリール、アリールオキシ、アリールアルキル、アリールアルコキシ、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、若しくはヘテロアリールアルキル(いずれも置換されているか又は置換されていない)、又はHである)

30

の化合物である、

実施形態41～42のいずれか1つに記載の医薬組成物。

実施形態44. X がNHであり、 Cy^1 が、置換されていないか又は置換されているアリールであり、 Cy^2 が、置換されていないか又は置換されているアリールである、実施形態43に記載の医薬組成物。

40

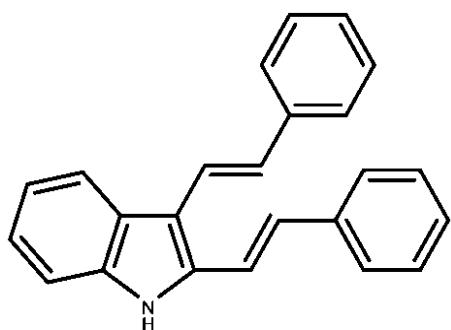
実施形態45. X がNHであり、 Cy^1 が、置換されていないか又は置換されているフェニルであり、 Cy^2 が、置換されていないか又は置換されているフェニルである、実施形態43に記載の医薬組成物。実施形態46. R^{1a} 、 R^{2a} 、 R^{3a} 、及び R^{4a} が、それぞれ独立に、F、Cl、Br、I、ヒドロキシリル、スルフヒドリル、ニトロ、ニトロソ、アシル基、アシルオキシ基、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ基、エーテル基、カルボン酸基、エステル基、アミン基、アミド基、カルボナート基、若しくはカルバマート基(いずれも置換されているか又は置換されていない)、又はHである、実施形態43に記載の医薬組成物。実施形態47. R^{1a} 、 R^{2a} 、 R^{3a} 、及び R^{4a} がそれぞれHである、実施形態43に記載の医薬組成物。

実施形態48. 化合物が下記化合物：

50

【0257】

【化63】



10

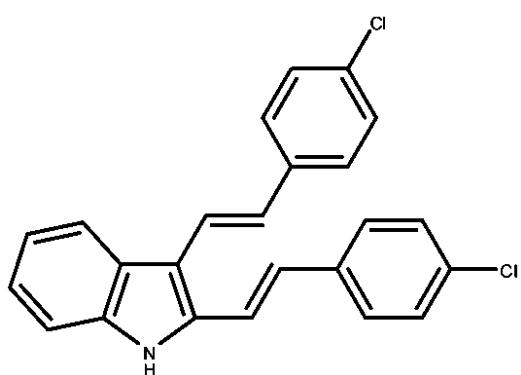
【0258】

又はその医薬的に許容される塩である、
実施形態41～47のいずれか1つに記載の医薬組成物。

実施形態49. 化合物が下記化合物：

【0259】

【化64】



20

【0260】

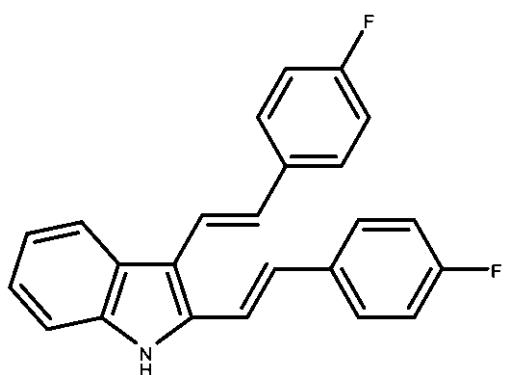
又はその医薬的に許容される塩である、
実施形態41～47のいずれか1つに記載の医薬組成物。

30

実施形態50. 化合物が下記化合物：

【0261】

【化65】



40

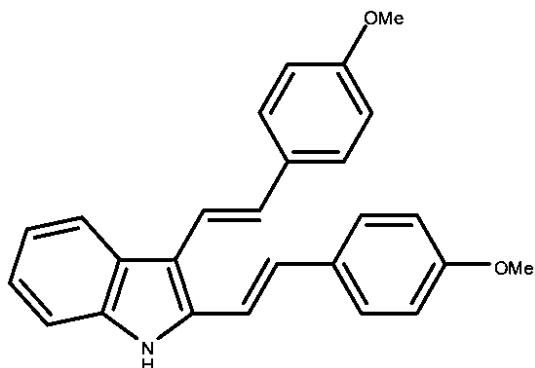
【0262】

又はその医薬的に許容される塩である、
実施形態41～47のいずれか1つに記載の医薬組成物。

実施形態51. 化合物が下記化合物：

【0263】

【化66】



10

又はその医薬的に許容される塩である、
実施形態41～47のいずれか1つに記載の医薬組成物。

実施形態52. さらに抗生物質を含む、

実施形態41～51のいずれか1つに記載の医薬組成物。

実施形態53. 抗生物質がポリミキシンB又はその医薬的に許容される塩である、実施形態52に記載の医薬組成物。

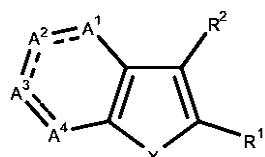
実施形態54. 治療的に有効な量が、約5mg/kg～約50mg/kgである、実施形態41～53のいずれか1つに記載の医薬組成物。

実施形態55. 医薬的に許容される賦形剤が油性担体である、実施形態41～54のいずれか1つに記載の医薬組成物。

実施形態56. 状態の処置方法であって、処置が必要な対象に、治療的に有効な量の、下記式：

【0264】

【化67】



20

30

【0265】

(式中：

-Xは、NH、S、又はOであり；

-各

【0266】

【化68】

【0267】

は、独立に単結合又は二重結合であり；

-R¹は、-L¹-Cy¹であり；

-R²は、-L²-Cy²であり；

-A¹は、C(R^{1a})、C(R^{1a})(R^{1b})、N、又はN(R^{1a})であり；

-A²は、C(R^{2a})、C(R^{2a})(R^{2b})、N、又はN(R^{2a})であり；

-A³は、C(R^{3a})、C(R^{3a})(R^{3b})、N、又はN(R^{3a})であり；

-A⁴は、C(R^{4a})、C(R^{4a})(R^{4b})、N、又はN(R^{4a})であり；

-R^{1a}、R^{1b}、R^{2a}、R^{2b}、R^{3a}、R^{3b}、R^{4a}、及びR^{4b}は、それぞれ独立に、ハロゲン、ヒドロキシル、スルフヒドリル、ニトロ、ニトロソ、シアノ、アジド、スルホキシド基、スルホン基、スルホンアミド基、スルホン酸基、イミン基、アシリル基、アシリルオキシ基、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ基、エーテル基、カルボン酸基、カルボキサリデヒド基、エステル基、アミン基、アミド基、カルボナート基、カルバマート基、チオエ

40

50

ーテル基、チオエステル基、チオ酸基、アリール、アリールオキシ、アリールアルキル、アリールアルコキシ、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、若しくはヘテロアリールアルキル（いずれも置換されているか又は置換されていない）、又はHであり、或いはR^{1a}とR^{1b}が一緒にカルボニル、チオカルボニル、イミン、若しくはオレフィンを形成し、又はR^{2a}とR^{2b}が一緒にカルボニル、チオカルボニル、イミン、若しくはオレフィンを形成し、又はR^{3a}とR^{3b}が一緒にカルボニル、チオカルボニル、イミン、若しくはオレフィンを形成し、又はR^{4a}とR^{4b}が一緒にカルボニル、チオカルボニル、イミン、若しくはオレフィンを形成し；

- L¹及びL²は、それぞれ独立に連結基であり；及び

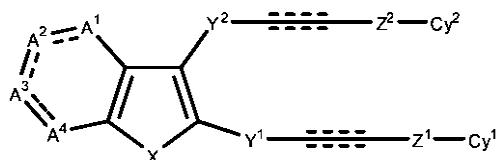
- Cy¹及びCy²は、それぞれ独立に環式基である）

の化合物、又はその医薬的に許容される塩を投与することを含む方法。

実施形態57. 化合物が下記式：

【0268】

【化69】



【0269】

（式中：

- 各

【0270】

【化70】



【0271】

は、独立に単結合、二重結合、又は三重結合であり；及び

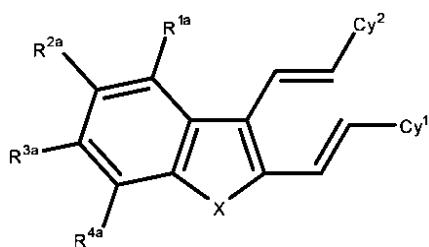
- Y¹、Y²、Z¹、及びZ²は、それぞれ独立に、結合、アルキレン基、アルケニレン基、アルキニレン基、アミノ結合、及びエーテル結合、チオエーテル結合、エステル結合、チオエステル結合、アミド結合、カルバマート結合、カルボナート結合、ウレイド結合、スルホキシド結合、スルホン結合、スルホンアミド結合、又はイミン結合である）の化合物である。

実施形態56に記載の方法。

実施形態58. 化合物が下記式：

【0272】

【化71】



【0273】

（式中：R^{1a}、R^{1b}、R^{2a}、R^{2b}、R^{3a}、R^{3b}、R^{4a}、及びR^{4b}は、それぞれ独立に、ハロゲン、ヒドロキシリル、スルフヒドリル、ニトロ、ニトロソ、シアノ、アジド、スルホキシド基、スルホン基、スルホンアミド基、スルホン酸基、イミン基、アシル基、アシルオキシ基、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ基、エーテル基、カルボン酸基、カルボキサルデヒド基、エステル基、アミン基、アミド基、カルボナート基、カルバマート基、

10

20

30

40

50

チオエーテル基、チオエステル基、チオ酸基、アリール、アリールオキシ、アリールアルキル、アリールアルコキシ、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、若しくはヘテロアリールアルキル（いずれも置換されているか又は置換されていない）、又はHである）

の化合物、又はその医薬的に許容される塩である、

実施形態56～57のいずれか1つに記載の方法。

実施形態59. XがNHであり、Cy¹が、置換されていないか又は置換されているアリールであり、Cy²が、置換されていないか又は置換されているアリールである、実施形態58に記載の方法。

実施形態60. XがNHであり、Cy¹が、置換されていないか又は置換されているフェニルであり、Cy²が、置換されていないか又は置換されているフェニルである、実施形態58に記載の方法。

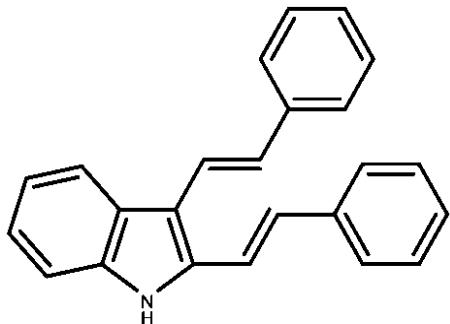
実施形態61. R^{1a}、R^{2a}、R^{3a}、及びR^{4a}が、それぞれ独立に、F、Cl、Br、I、ヒドロキシル、スルフヒドリル、ニトロ、ニトロソ、アシリル基、アシリルオキシ基、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ基、エーテル基、カルボン酸基、エステル基、アミン基、アミド基、カルボナート基、若しくはカルバマート基（いずれも置換されているか又は置換されていない）、又はHである、実施形態58に記載の方法。

実施形態62. R^{1a}、R^{2a}、R^{3a}、及びR^{4a}がそれぞれHである、実施形態58に記載の方法。

実施形態63. 化合物が下記化合物：

【0 2 7 4】

【化 7 2】



10

20

30

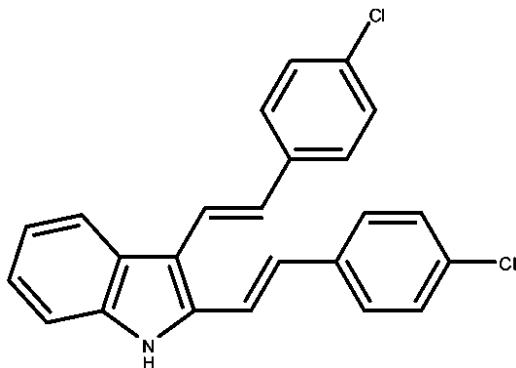
【0 2 7 5】

である、実施形態56～62のいずれか1つに記載の方法。

実施形態64. 化合物が下記化合物：

【0 2 7 6】

【化 7 3】



40

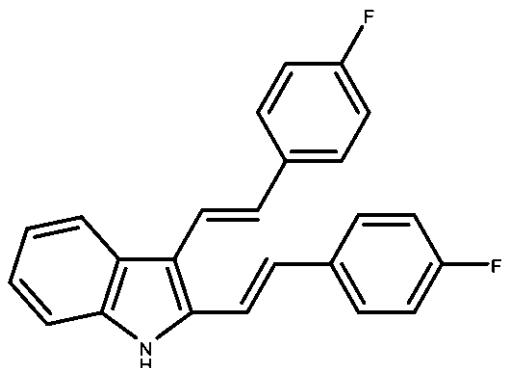
【0 2 7 7】

である、実施形態56～62のいずれか1つに記載の方法。

実施形態65. 化合物が下記化合物：

【0 2 7 8】

【化74】



10

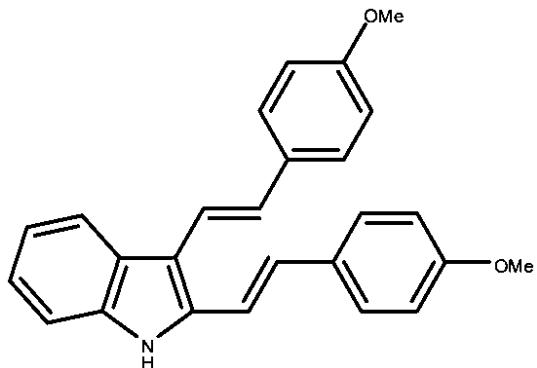
【0279】

である、実施形態56～62のいずれか1つに記載の方法。

実施形態66. 化合物が下記化合物：

【0280】

【化75】



20

【0281】

である、実施形態56～62のいずれか1つに記載の方法。

実施形態67. 治療的に有効な量が、約5mg/kg～約50mg/kgである、実施形態56～66のいずれか1つに記載の方法。

30

実施形態68. 対象がヒトである、実施形態56～67のいずれか1つに記載の方法。

実施形態69. 対象への投与後に化合物を照射することをさらに含む、実施形態56～68のいずれか1つに記載の方法。

実施形態70. 化合物が、約200～約800nmの波長を有する光で照射される、実施形態69に記載の方法。

実施形態71. 投与が経口投与である、実施形態56～70のいずれか1つに記載の方法。

実施形態72. 投与が静脈内投与である、実施形態56～70のいずれか1つに記載の方法。

実施形態73. 投与が皮下投与である、実施形態56～70のいずれか1つに記載の方法。

実施形態74. 投与が局所投与である、実施形態56～70のいずれか1つに記載の方法。

実施形態75. 投与が油性担体を介して行なわれる、実施形態56～74のいずれか1つに記載の方法。

40

実施形態76. 状態が癌である、実施形態56～75のいずれか1つに記載の方法。

実施形態77. 細胞の薬剤耐性の低減方法であって、細胞を、細胞の薬剤耐性機構を低減させる生物学的構造に結合する治療的に有効な量の化合物と接触させることを含み、この化合物は、暗所におけるより光の存在下で治療的に有効である方法。

実施形態78. 細胞における治療的な第1の化合物の活性を高める方法であって、細胞を、治療的に有効な量の治療的な第1の化合物及び治療的に有効な量の第2の化合物と接触させることを含み、治療的な第1の化合物は、第2の化合物の非存在下での治療効果より大きい治療効果を有し、第2の化合物は、暗所におけるより光の存在下で有効である方法。

【0282】

50

実施形態80. 状態の処置方法であって、処置が必要な対象に、生物学的構造に結合することによって細胞の薬剤耐性を低減させる治療的に有効な量の化合物、及び治療的に有効な量の第2の薬剤を投与することを含む方法。

実施形態81. 対象がヒトである、実施形態80に記載の方法。

実施形態82. 生物学的構造に結合する化合物が、暗所におけるより光の存在下で有効である、実施形態80～81のいずれか1つに記載の方法。

実施形態83. 約200～約800nmの波長を有する光で化合物を照射することをさらに含む、実施形態82に記載の方法。

実施形態84. 状態が微生物によって引き起こされる、実施形態80～84のいずれか1つに記載の方法。 10

実施形態85. 微生物が細菌である、実施形態84に記載の方法。

実施形態86. 微生物がグラム陽性細菌である、実施形態84に記載の方法。

実施形態87. 微生物がグラム陰性細菌である、実施形態84に記載の方法。

実施形態88. 微生物が薬剤耐性細菌である、実施形態84に記載の方法。

実施形態89. 微生物がメチシリン耐性黄色ブドウ球菌である、実施形態84に記載の方法。

実施形態90. 微生物がアシнетバクター・バウマンニである、実施形態84に記載の方法。

実施形態91. 微生物が大腸菌である、実施形態84に記載の方法。

実施形態92. 生物学的構造が排出ポンプである、実施形態80～91のいずれか1つに記載の方法。 20

実施形態93. 化合物が、微生物の薬剤耐性機構の活性を低下させる、実施形態80～92のいずれか1つに記載の方法。

実施形態94. 第2の薬剤が抗生物質である、実施形態90～93のいずれか1つに記載の方法。

実施形態95. 抗生物質がポリミキシンB又はその医薬的に許容される塩である、実施形態94に記載の方法。

実施形態96. 化合物及び第2の薬剤が共通の単位剤形で投与される、実施形態94～95のいずれか1つに記載の方法。

実施形態97. 投与が経口投与である、実施形態80～96のいずれか1つに記載の方法。

実施形態98. 投与が静脈内投与である、実施形態80～96のいずれか1つに記載の方法。

実施形態99. 投与が皮下投与である、実施形態80～96のいずれか1つに記載の方法。

実施形態100. 投与が局所投与である、実施形態80～96のいずれか1つに記載の方法。

実施形態101. 投与が油性担体を介して行なわれる、実施形態80～100のいずれか1つに記載の方法。

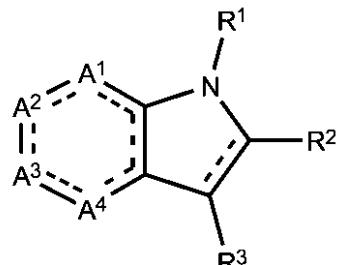
実施形態102. 治療的に有効な量が、約5mg/kg～約50mg/kgである、実施形態80～101のいずれか1つに記載の方法。

実施形態103. 生物学的構造に結合する化合物及び抗生物質を照射することをさらに含む、実施形態80～95のいずれか1つに記載の方法。

実施形態104. 化合物が下記式：

【0283】

【化76】



30

40

50

【0284】

(式中：

- R¹は、水素又はエステル基であり；
- R²は、水素、ハロゲン、又はL¹-Ar¹であり；
- R³は、水素、ハロゲン、又はL²-Ar²であり；
- 或いはR²とR³が、R²及びR³が結合している原子と一緒に置換又は非置換環を形成し；
- L¹及びL²は、それぞれ独立に連結基又は結合であり；
- Ar¹は、置換又は非置換アリール基であり；
- Ar²は、置換又は非置換アリール基であり(Ar²は、アミド、アミン、ニトロ、イミン、又はエステル基で置換されていない)；
- A¹、A²、A³、及びA⁴は、それぞれ独立にC(R^{1a})、C(R^{1a})(R^{1b})、N、又はN(R^{1a})であり；
- R^{1a}及びR^{1b}は、それぞれ独立に水素、ハロゲン、ヒドロキシル、スルフヒドリル、ニトロ、ニトロソ、シアノ、アジド、スルホキシド基、スルホン基、スルホンアミド基、スルホン酸基、イミン基、アシル基、アシルオキシ基、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ基、エーテル基、カルボン酸基、カルボキサルデヒド基、エステル基、アミン基、アミド基、カルボナート基、カルバマート基、チオエーテル基、チオエステル基、チオ酸基、アリール、アリールオキシ、アリールアルキル、アリールアルコキシ、ヘテロシリル、ヘテロシリルアルキル、ヘテロアリール、又はヘテロアリールアルキル(いずれも置換されているか又は置換されていない)であり；及び

- 各

10

20

【0285】

【化77】

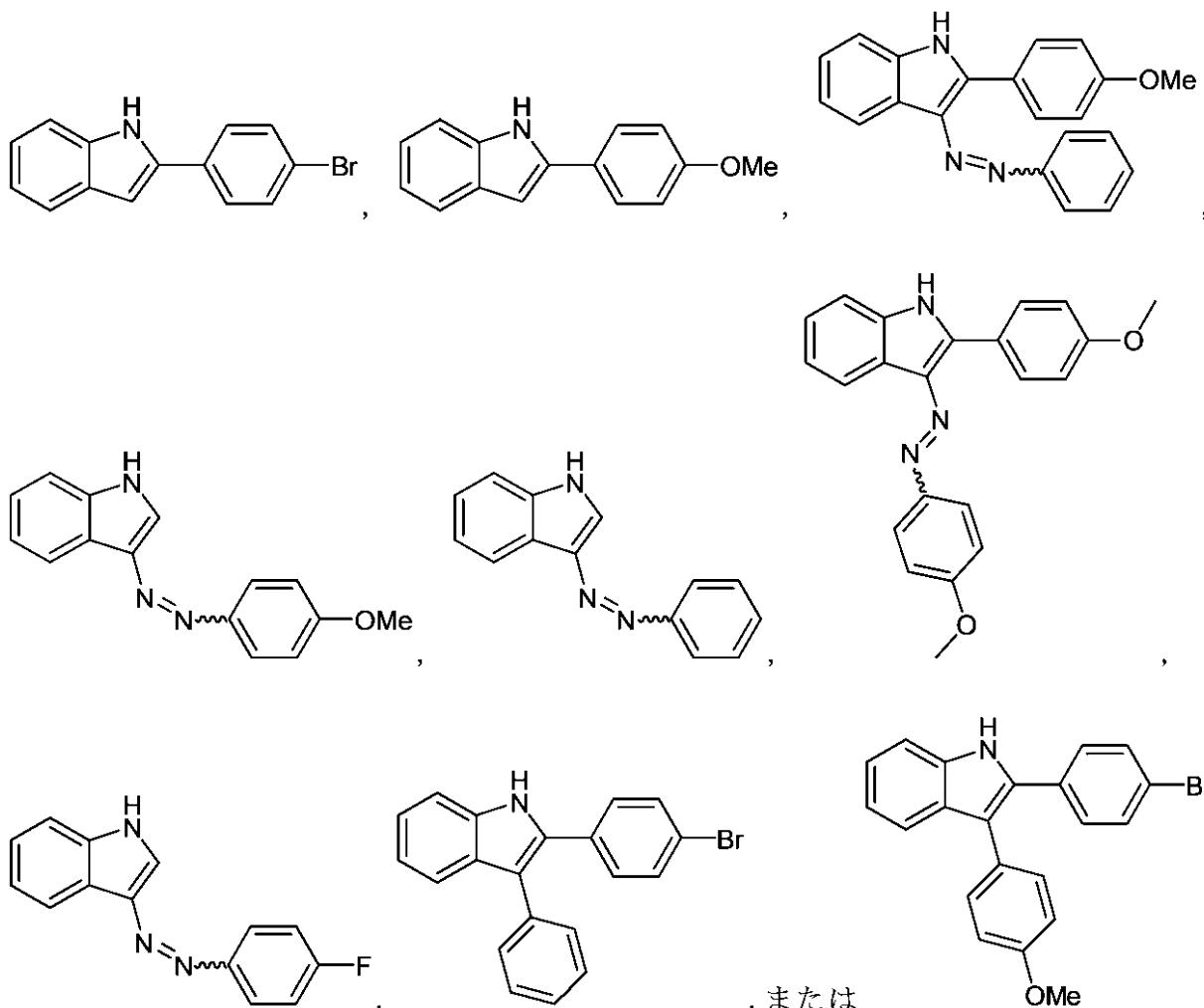
【0286】

は、独立に単結合又は二重結合である)

の化合物、又はその医薬的に許容される塩であり、ここで、化合物は下記化合物でない、実施形態80~95のいずれか1つに記載の方法。

【0287】

【化78】



【0288】

実施形態105. Ar^1 が、1つの位置で臭素化されたフェニルであるとき、 Ar^2 が、少なくとも1つの位置で置換されている、実施形態104に記載の方法。

実施形態106. Ar^1 が、1つのメトキシ基で置換されたフェニルであるとき、 Ar^2 が、少なくとも1つの位置で置換されている、実施形態104に記載の方法。

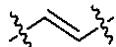
実施形態107. Ar^1 が置換され、かつ Ar^2 が置換されている、実施形態104に記載の方法。

実施形態108. Ar^1 が置換されず、かつ Ar^2 が置換されていない、実施形態104に記載の方法。

実施形態109. L^1 と L^2 が両方とも独立に

【0289】

【化79】



【0290】

である、実施形態104に記載の方法。

実施形態110. Ar^1 と Ar^2 が両方とも独立に水素、ハロゲン、又はアルキルオキシで置換されている、実施形態109に記載の方法。

実施形態111. 各連結基が独立にアルキレン、アルケニレン、O、S、 SO_2 、CO、 N_2 、又は結合である、実施形態104に記載の方法。

実施形態112. 各

【0291】

【化80】

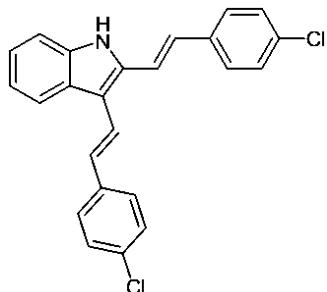
【0292】

が、芳香族系を形成するように独立に選択される、
実施形態104に記載の方法。

実施形態113. 化合物が下記化合物である、実施形態80～112のいずれか1つに記載の方法。

【0293】

【化81】



10

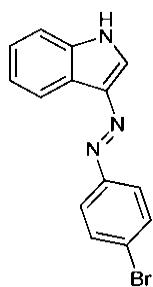
【0294】

実施形態114. 化合物が下記化合物である、実施形態80～112のいずれか1つに記載の方法。

20

【0295】

【化82】



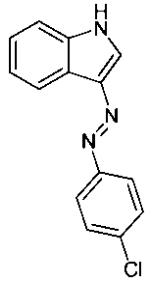
30

【0296】

実施形態115. 化合物が下記化合物である、実施形態80～112のいずれか1つに記載の方法。

【0297】

【化83】



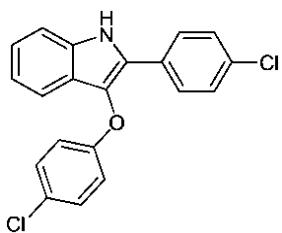
40

【0298】

実施形態116. 化合物が下記化合物である、実施形態80～112のいずれか1つに記載の方法。

【0299】

【化84】



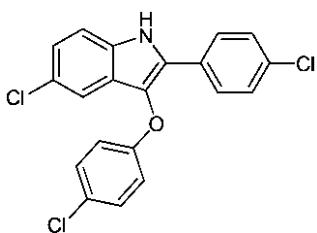
【0300】

実施形態117. 化合物が下記化合物である、実施形態80～112のいずれか1つに記載の方法。

10

【0301】

【化85】



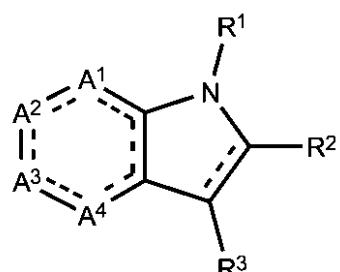
【0302】

実施形態120. 下記式：

20

【0303】

【化86】



30

【0304】

(式中：

- R¹は、水素又はエステル基であり；
- R²は、水素、ハロゲン、又はL¹-Ar¹であり；
- R³は、水素、ハロゲン、又はL²-Ar²であり；
- 或いはR²とR³が、R²及びR³が結合している原子と一緒に置換又は非置換環を形成し；
- L¹及びL²は、それぞれ独立に連結基又は結合であり；
- Ar¹は、置換又は非置換アリール基であり；
- Ar²は、置換又は非置換アリール基であり (Ar²は、アミド、アミン、ニトロ、イミン、又はエステル基で置換されていない)；
- A¹、A²、A³、及びA⁴は、それぞれ独立にC(R^{1a})、C(R^{1a})(R^{1b})、N、又はN(R^{1a})であり；
- R^{1a}及びR^{1b}は、それぞれ独立に水素、ハロゲン、ヒドロキシリル、スルフヒドリル、ニトロ、ニトロソ、シアノ、アジド、スルホキシド基、スルホン基、スルホンアミド基、スルホン酸基、イミン基、アシル基、アシルオキシ基、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ基、エーテル基、カルボン酸基、カルボキサルデヒド基、エステル基、アミン基、アミド基、カルボナート基、カルバマート基、チオエーテル基、チオエステル基、チオ酸基、アリール、アリールオキシ、アリールアルキル、アリールアルコキシ、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、又はヘテロアリールアルキル(いずれも置換されているか又は置換されていない)であり；及び
- 各

40

50

【0305】

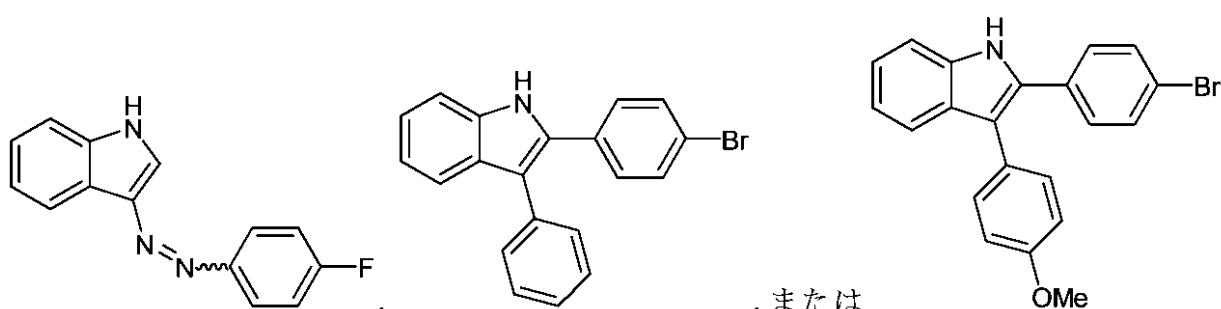
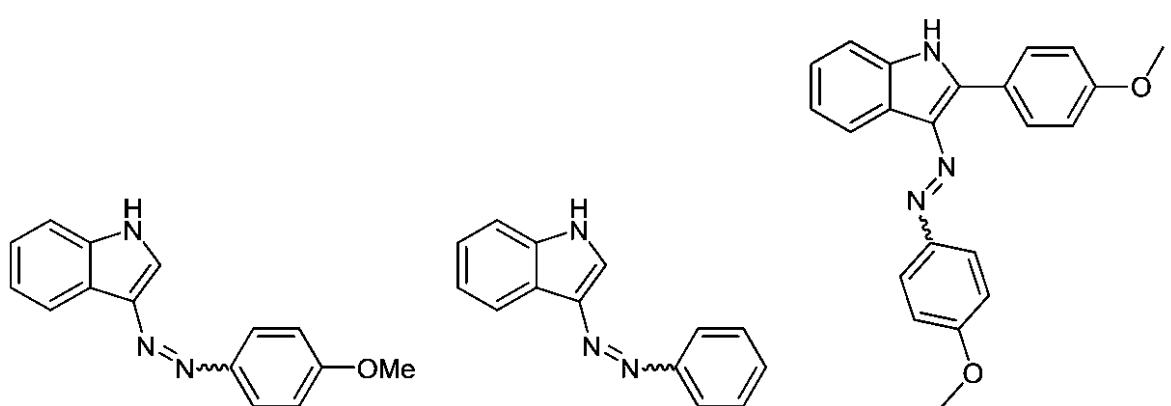
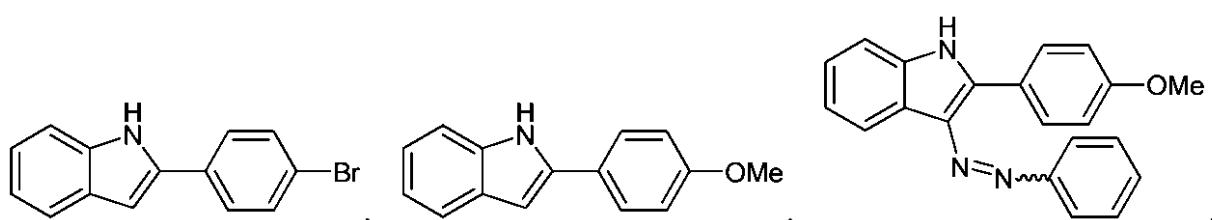
【化87】

【0306】

は、独立に単結合又は二重結合である)
の化合物、又はその医薬的に許容される塩(ここで、化合物は下記化合物でない)。

【0307】

【化88】



【0308】

実施形態121. Ar^1 が、1つの位置で臭素化されたフェニルであるとき、 Ar^2 が、少なくとも1つの位置で置換されている、実施形態120に記載の化合物。

実施形態122. Ar^1 が、1つのメトキシ基で置換されているとき、 Ar^2 が、少なくとも1つの位置で置換されている、実施形態120に記載の化合物。

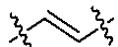
実施形態123. Ar^1 が置換され、かつ Ar^2 が置換されている、実施形態120に記載の化合物。

実施形態124. Ar^1 が置換されず、かつ Ar^2 が置換されていない、実施形態120に記載の化合物。

実施形態125. L^1 と L^2 が両方とも独立に

【0309】

【化89】



【0310】

50

である、実施形態120に記載の化合物。

実施形態126. Ar^1 と Ar^2 が両方とも独立に水素、ハロゲン、又はアルキルオキシで置換されている、実施形態125に記載の化合物。

実施形態127. 各連結基が独立にアルキレン、アルケニレン、O、S、 SO_2 、CO、 N_2 、又は結合である、実施形態120に記載の化合物。

実施形態128. 各

【0 3 1 1】

【化 9 0】

【0 3 1 2】

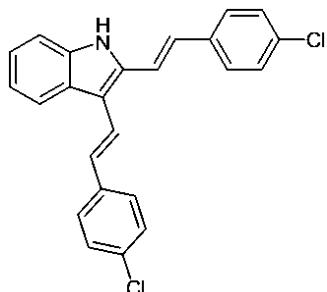
が、芳香族系を形成するように独立に選択される、

実施形態120に記載の化合物。

実施形態129. 化合物が下記化合物である、実施形態120～128に記載の化合物。

【0 3 1 3】

【化 9 1】



10

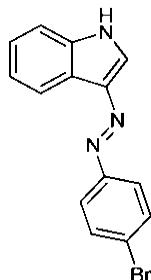
20

【0 3 1 4】

実施形態130. 化合物が下記化合物である、実施形態120～128に記載の化合物。

【0 3 1 5】

【化 9 2】



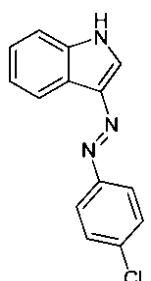
30

【0 3 1 6】

実施形態131. 化合物が下記化合物である、実施形態120～128に記載の化合物。

【0 3 1 7】

【化 9 3】



40

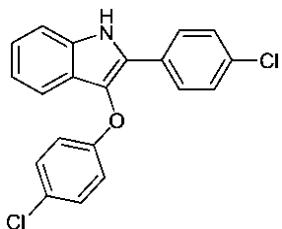
【0 3 1 8】

実施形態132. 化合物が下記化合物である、実施形態120～128に記載の化合物。

【0 3 1 9】

50

【化94】

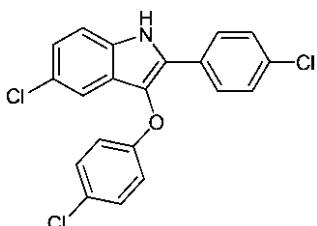


【0320】

実施形態133. 化合物が下記化合物である、実施形態120～128に記載の化合物。

【0321】

【化95】

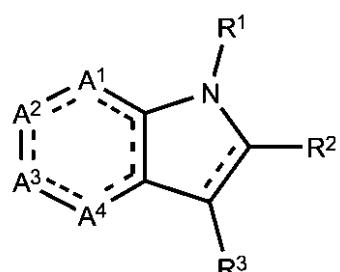


【0322】

実施形態140. 化合物が下記式：

【0323】

【化96】



【0324】

(式中：

- R¹は、水素又はエステル基であり；
- R²は、水素、ハロゲン、又はL¹-Ar¹であり；
- R³は、水素、ハロゲン、又はL²-Ar²であり；
- 或いはR²とR³が、R²及びR³が結合している原子と一緒に置換又は非置換環を形成し；
- L¹及びL²は、それぞれ独立に連結基又は結合であり；
- 各Ar¹は、独立に置換又は非置換アリール基であり（Ar²は、アミド、アミン、ニトロ、イミン、又はエステル基で置換されていない）；
- 各Ar²は、独立に置換又は非置換アリール基であり（Ar²は、アミド、アミン、ニトロ、イミン、又はエステル基で置換されていない）；
- A¹、A²、A³、及びA⁴は、それぞれ独立にC(R^{1a})、C(R^{1a})(R^{1b})、N、又はN(R^{1a})であり；
- R^{1a}及びR^{1b}は、それぞれ独立に水素、ハロゲン、ヒドロキシル、スルフヒドリル、ニトロ、ニトロソ、シアノ、アジド、スルホキシド基、スルホン基、スルホンアミド基、スルホン酸基、イミン基、アシル基、アシルオキシ基、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ基、エーテル基、カルボン酸基、カルボキサルデヒド基、エステル基、アミン基、アミド基、カルボナート基、カルバマート基、チオエーテル基、チオエステル基、チオ酸基、アリール、アリールオキシ、アリールアルキル、アリールアルコキシ、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、又はヘテロアリールアルキル（いずれも置換されているか又は置換されていない）であり；及び
- 各

10

20

30

40

50

【0325】

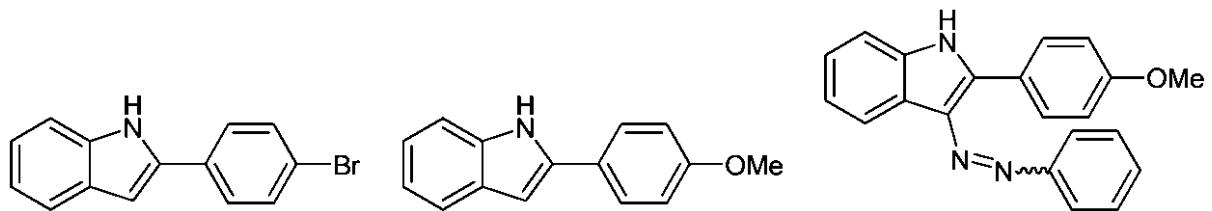
【化97】

【0326】

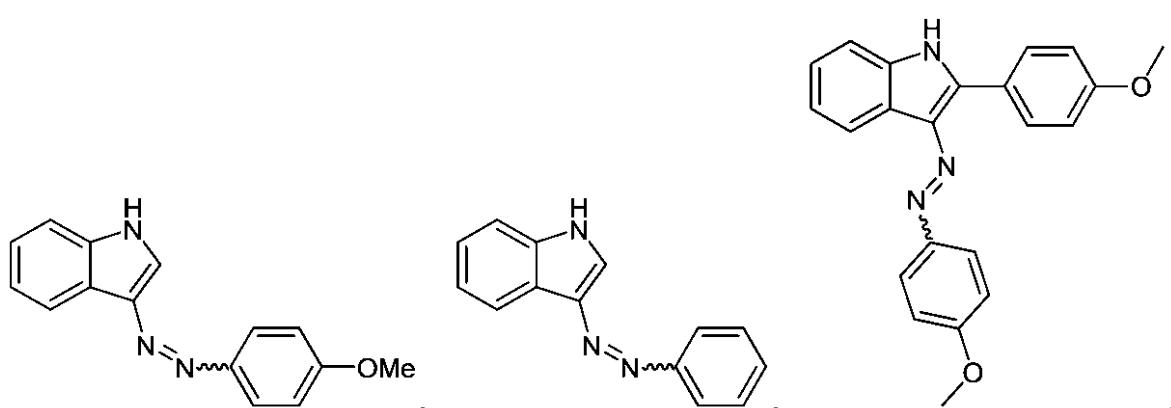
は、独立に単結合又は二重結合である)
の化合物、又はその医薬的に許容される塩であり、ここで、化合物は下記化合物でない、
実施形態1~25のいずれか1つに記載の方法。

【0327】

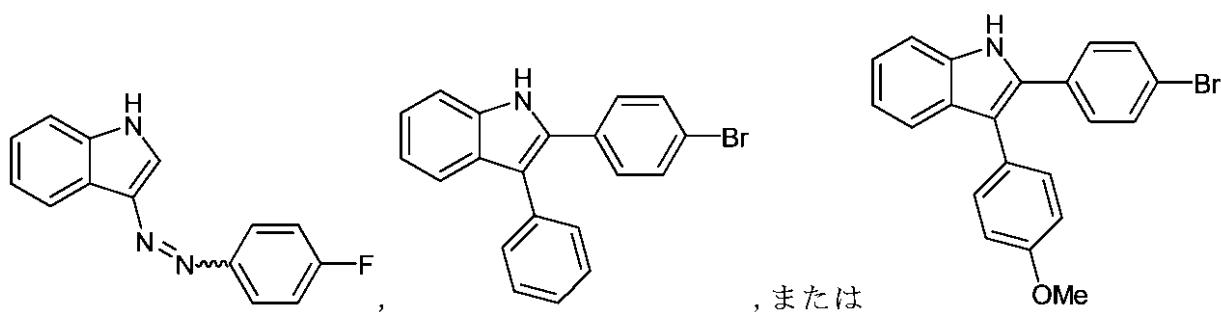
【化98】



10



20



30

【0328】

実施形態141. Ar^1 が、1つの位置で臭素化されたフェニルであるとき、 Ar^2 が、少なくとも1つの位置で置換されている、実施形態140に記載の化合物。

実施形態142. Ar^1 が、1つのメトキシ基で置換されているとき、 Ar^2 が、少なくとも1つの位置で置換されている、実施形態140に記載の化合物。

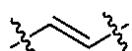
実施形態143. Ar^1 が置換され、かつ Ar^2 が置換されている、実施形態140に記載の化合物。

実施形態144. Ar^1 が置換されず、かつ Ar^2 が置換されていない、実施形態140に記載の化合物。

実施形態145. L^1 と L^2 が両方とも独立に

【0329】

【化99】



40

50

【0330】

である、実施形態134に記載の化合物。

実施形態146. Ar^1 と Ar^2 が両方とも独立に水素、ハロゲン、又はアルキルオキシで置換されている、実施形態139に記載の化合物。

実施形態147. 各連結基が独立にアルキレン、アルケニレン、O、S、 SO_2 、CO、 N_2 、又は結合である、実施形態134に記載の化合物。

実施形態148. 各

【0331】

【化100】

10

【0332】

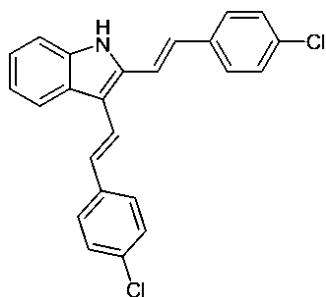
が、芳香族系を形成するように独立に選択される、

実施形態134に記載の化合物。

実施形態149. 化合物が下記化合物である、実施形態140～149のいずれか1つに記載の化合物。

【0333】

【化101】



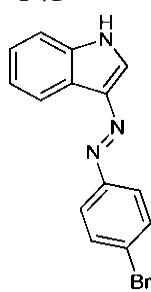
20

【0334】

実施形態150. 化合物が下記化合物である、実施形態140～149のいずれか1つに記載の化合物。

【0335】

【化102】



30

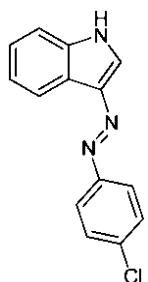
【0336】

実施形態151. 化合物が下記化合物である、実施形態140～149のいずれか1つに記載の化合物。

【0337】

40

【化103】



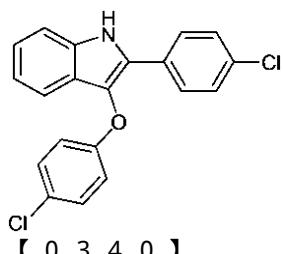
【0338】

10

実施形態152. 化合物が下記化合物である、実施形態140～149のいずれか1つに記載の化合物。

【0339】

【化104】



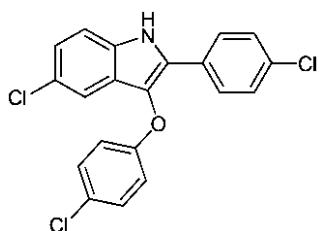
【0340】

20

実施形態153. 化合物が下記化合物である、実施形態140～149のいずれか1つに記載の化合物。

【0341】

【化105】



30

【図1】

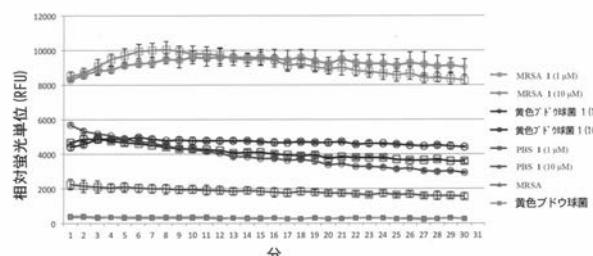


FIGURE 1

【図2】

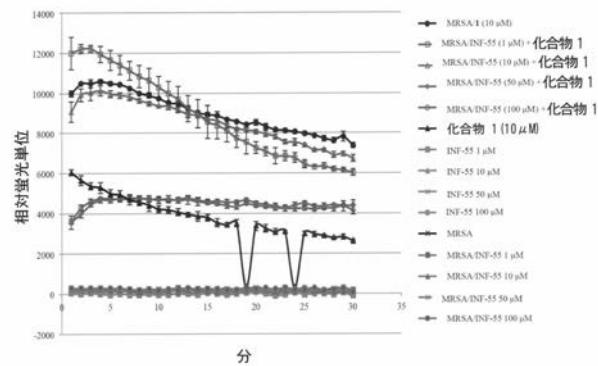


FIGURE 2

【図3】

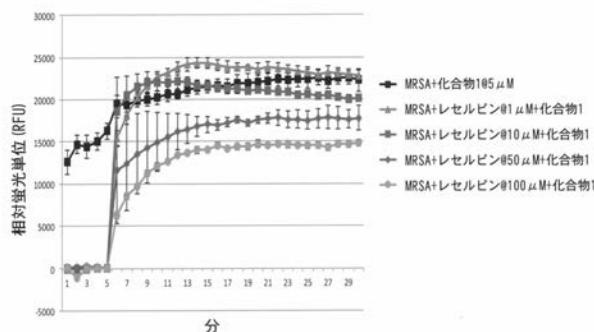


FIGURE 3

【図4】

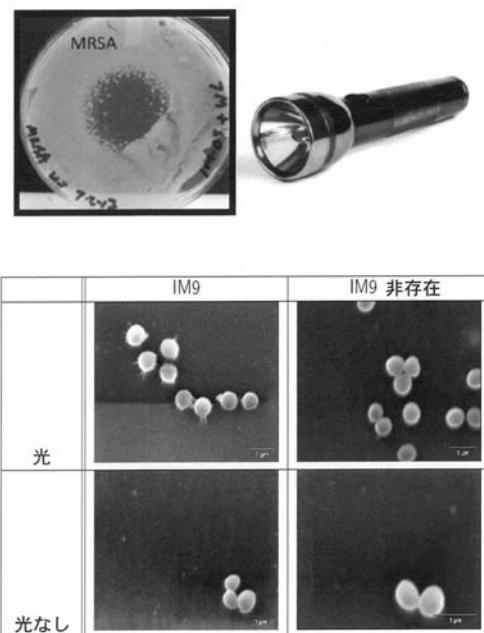
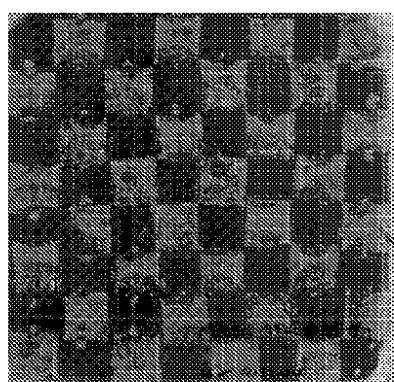
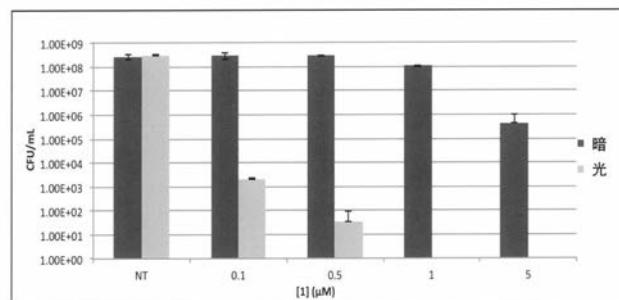


FIGURE 4

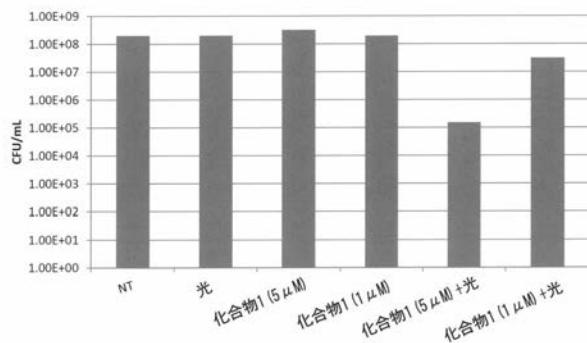
【図5】

**FIGURE 5**

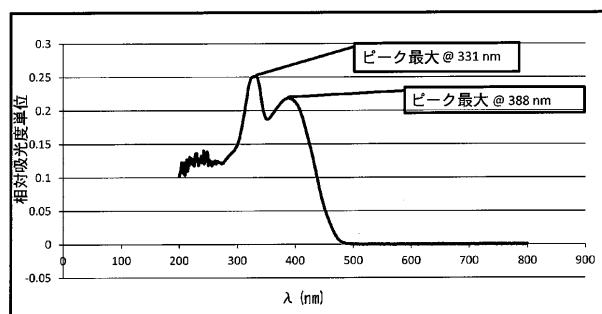
【図6】

**FIGURE 6**

【図7】

**FIGURE 7**

【図8】

**FIGURE 8**

【図9】

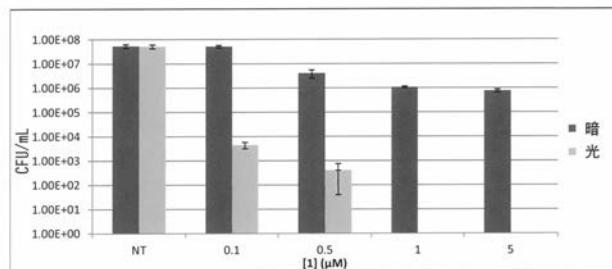


FIGURE 9

【図10】

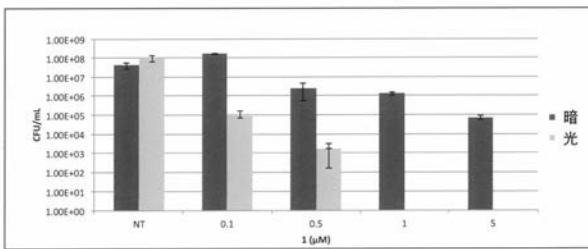


FIGURE 10

【図13】

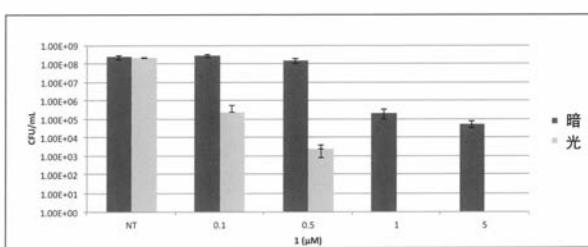


FIGURE 13

【図11】

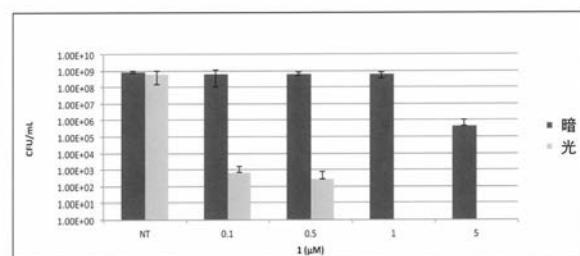


FIGURE 11

【図12】

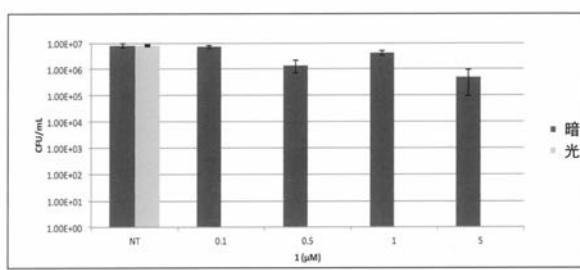


FIGURE 12

【図14】

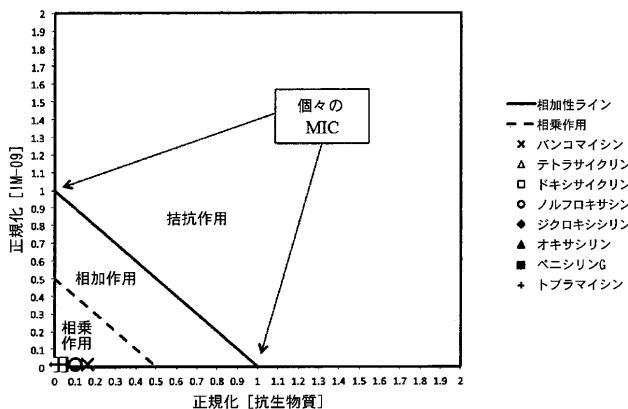


FIGURE 14

【図 15】

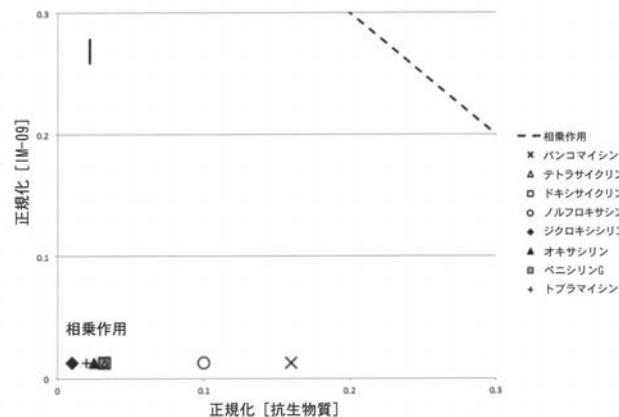


FIGURE 15

【図 16】

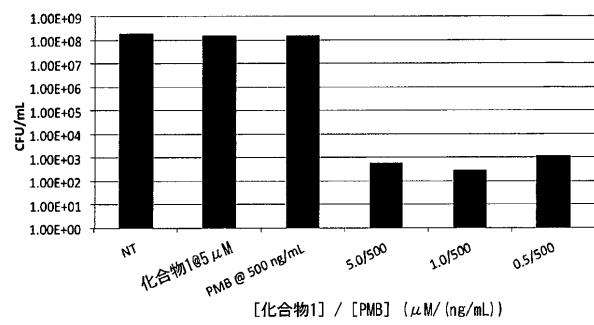


FIGURE 16

【図 17】

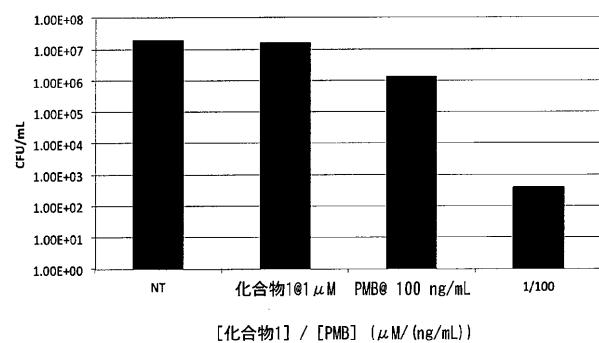


FIGURE 17

【図 18】

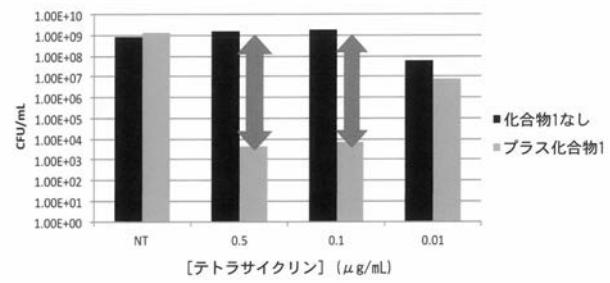


FIGURE 18

【図 19】

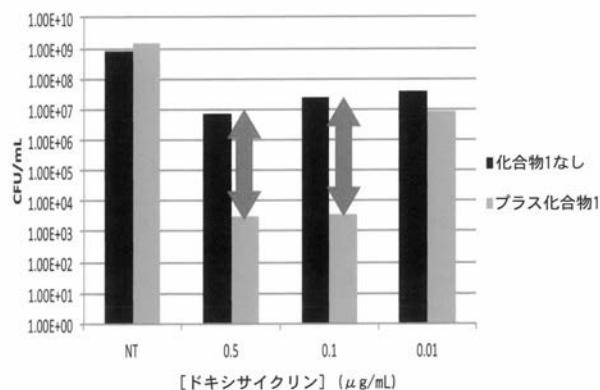


FIGURE 19

【図 20】

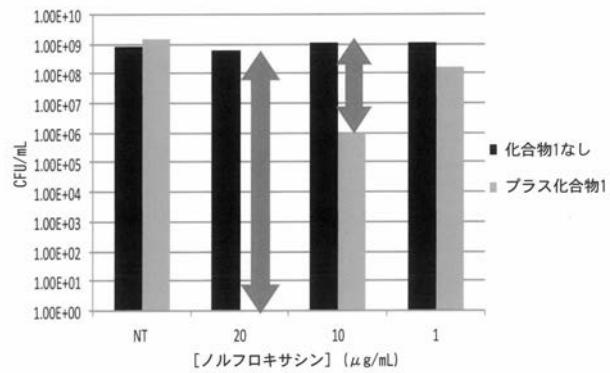


FIGURE 20

【図 21】

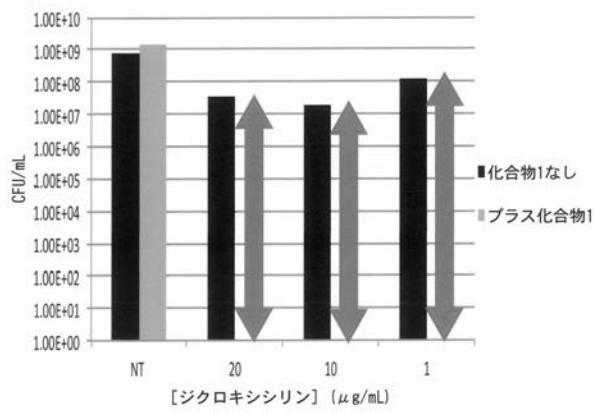


FIGURE 21

【図 22】

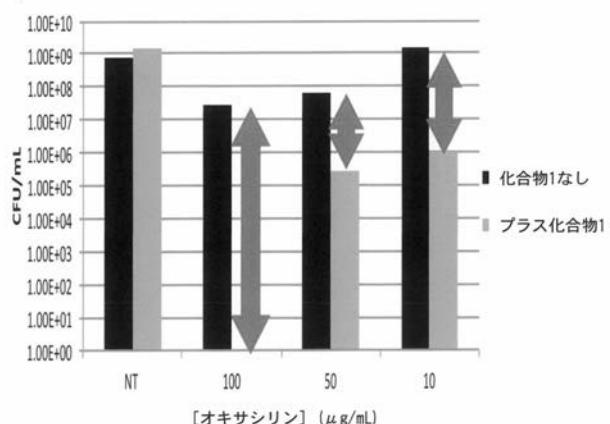


FIGURE 22

【図23】

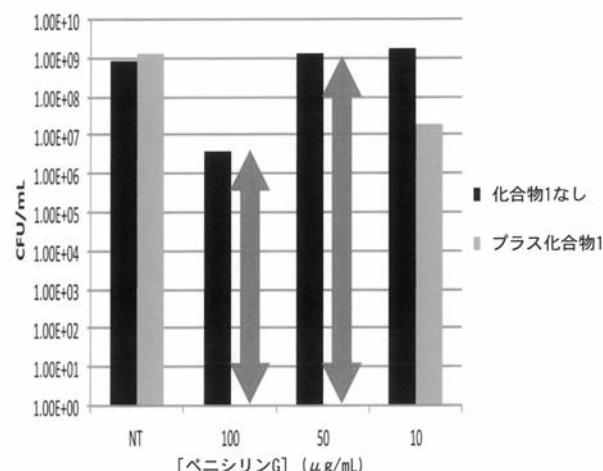


FIGURE 23

【図24】

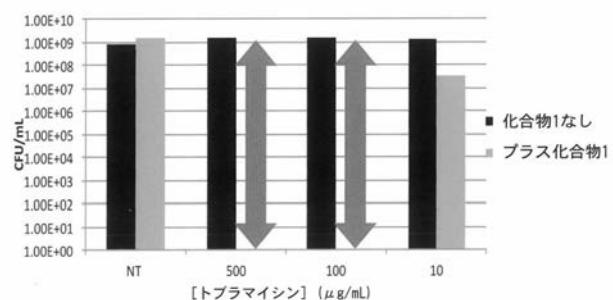


FIGURE 24

【図25】

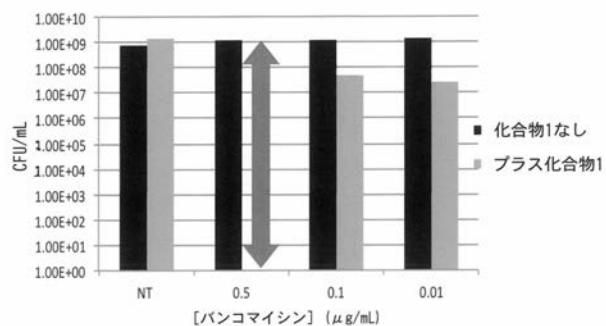


FIGURE 25

【図26】

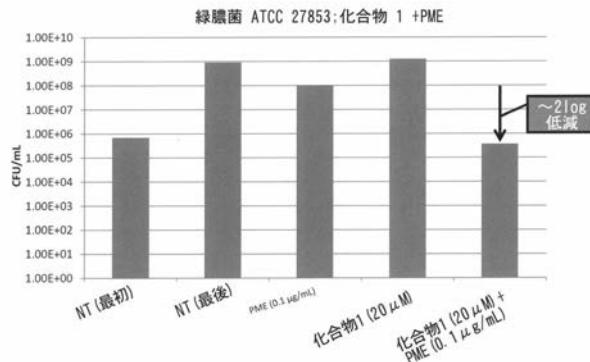


FIGURE 26

【図 27】

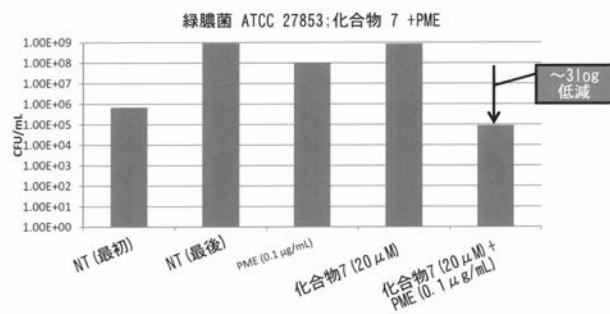


FIGURE 27

【図 28】

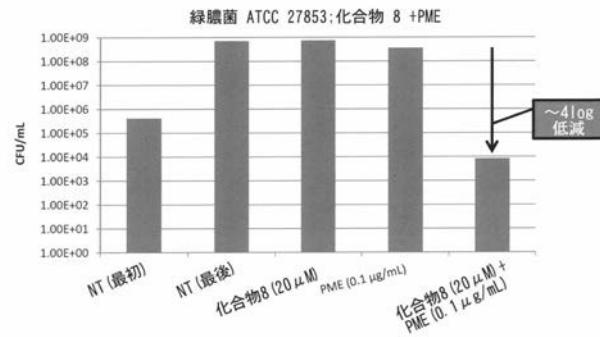


FIGURE 28

【図 29】

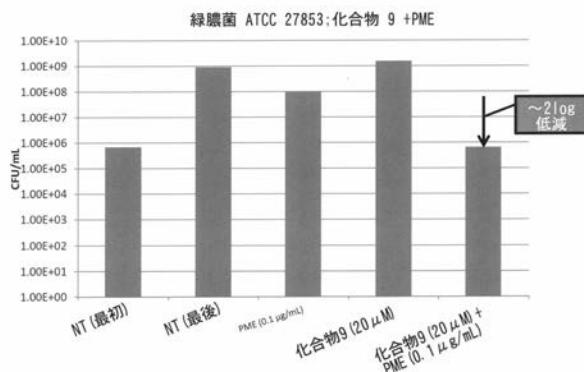


FIGURE 29

【図 30】

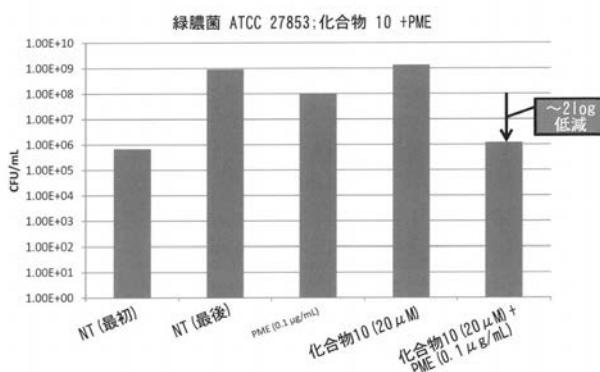


FIGURE 30

【図 3 1】

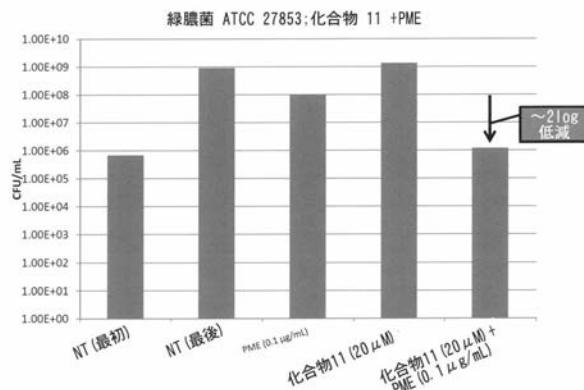


FIGURE 31

【図 3 2】



FIGURE 32

【図 3 3】

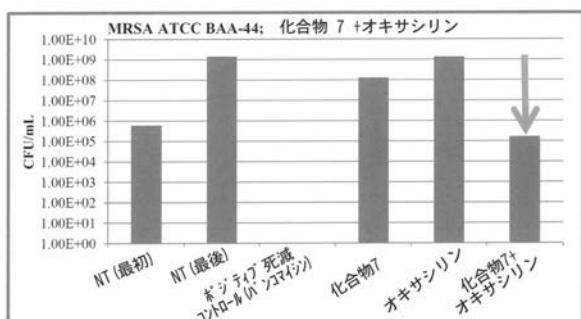


FIGURE 33

【図 3 4】

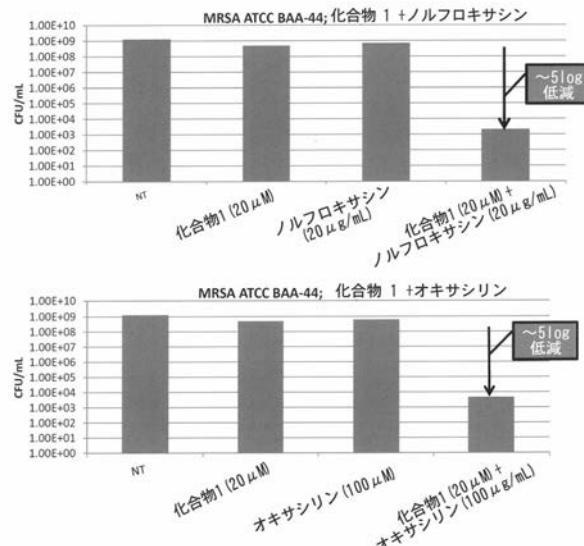


FIGURE 34

【図 3 5】

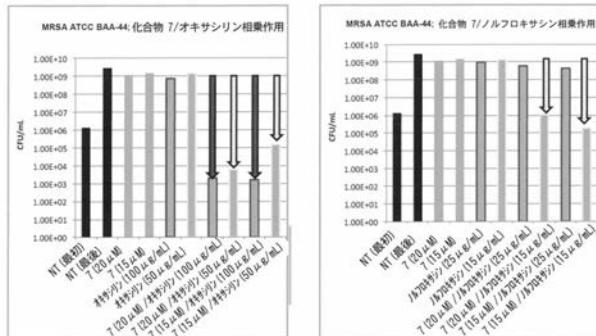


FIGURE 35

【図 3 6】

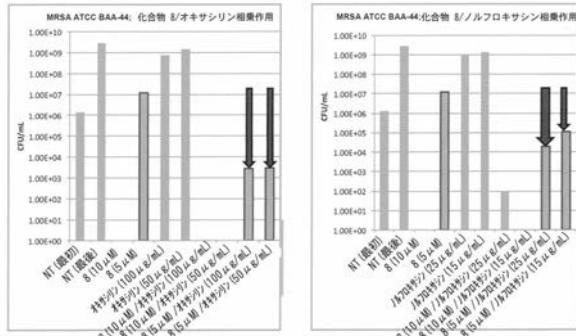


FIGURE 36

【図 3 7】

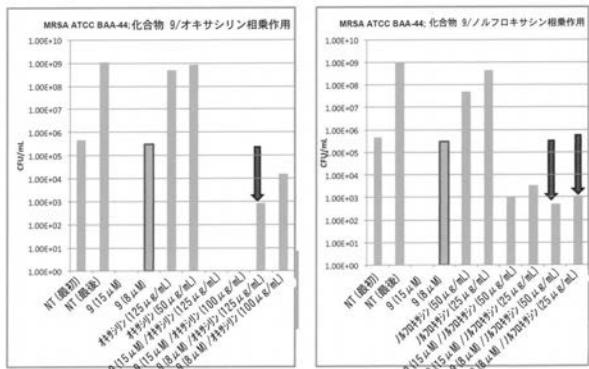


FIGURE 37

【図 3 8】

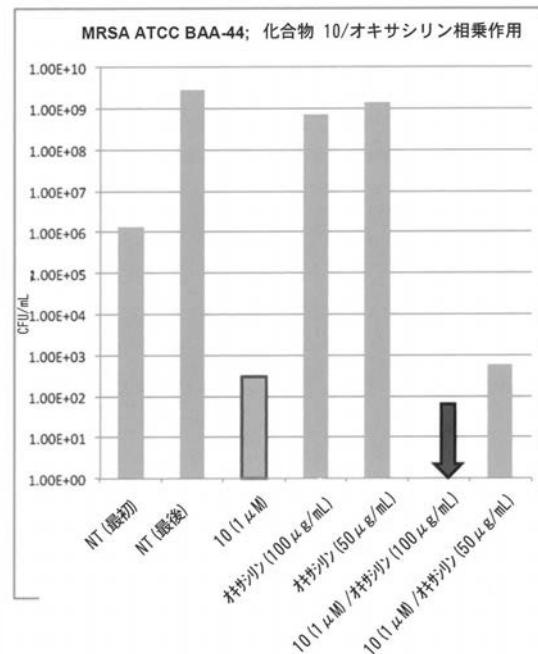


FIGURE 38

【図 39】

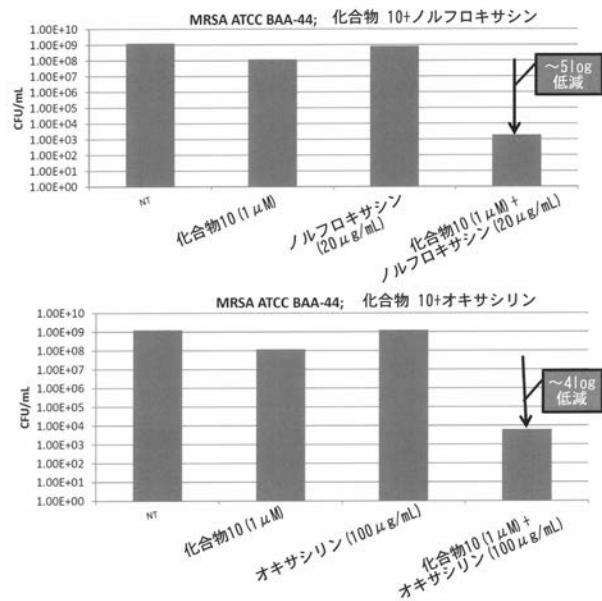


FIGURE 39

【図 40】

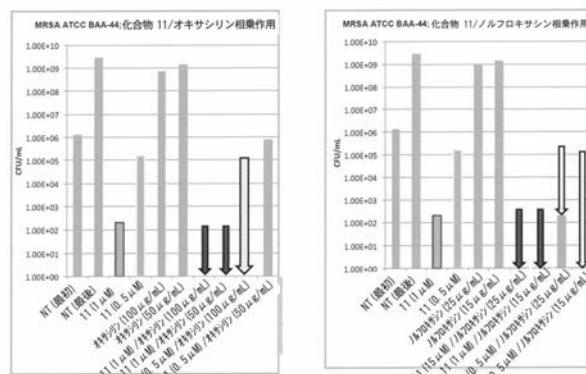


FIGURE 40

【図 41】

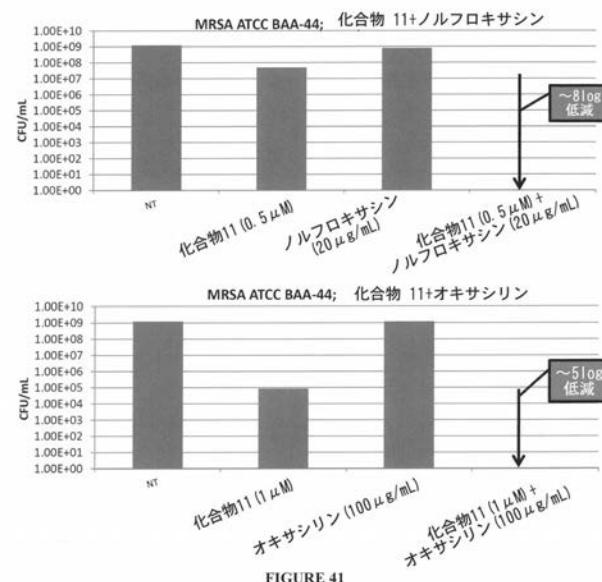


FIGURE 41

【図 42】

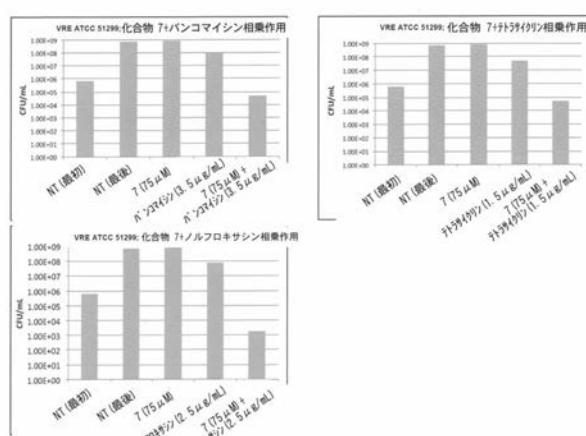


FIGURE 42

【図43】

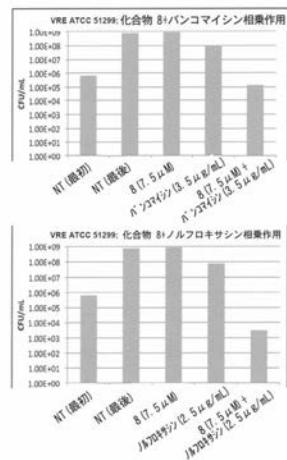


FIGURE 43

【図44】

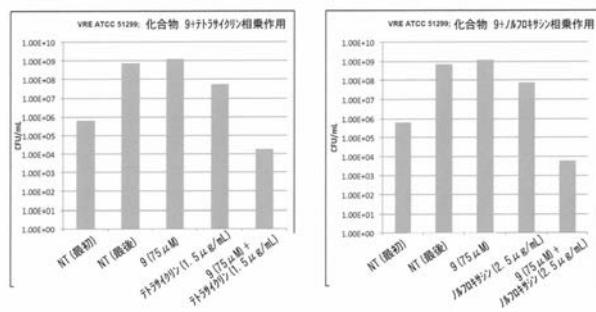


FIGURE 44

【図45】

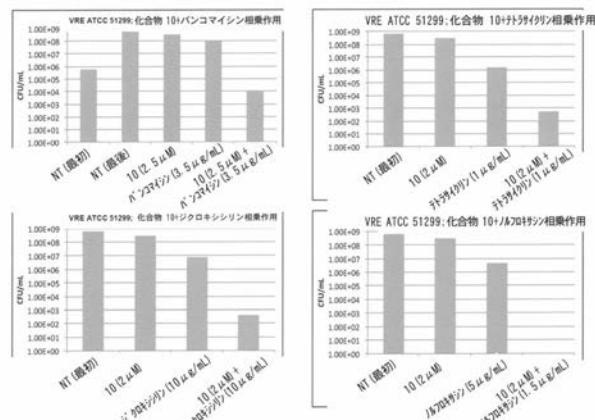


FIGURE 45

【図46】

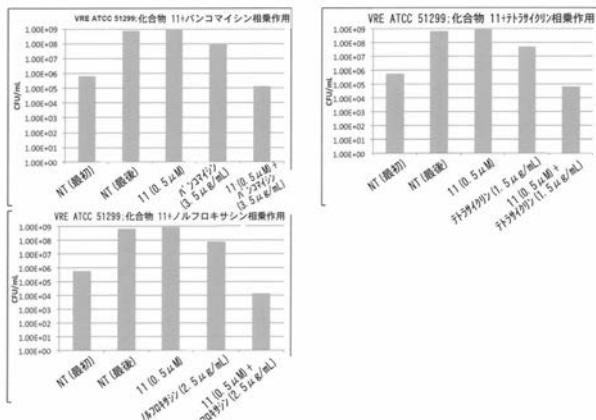


FIGURE 46

【図47】

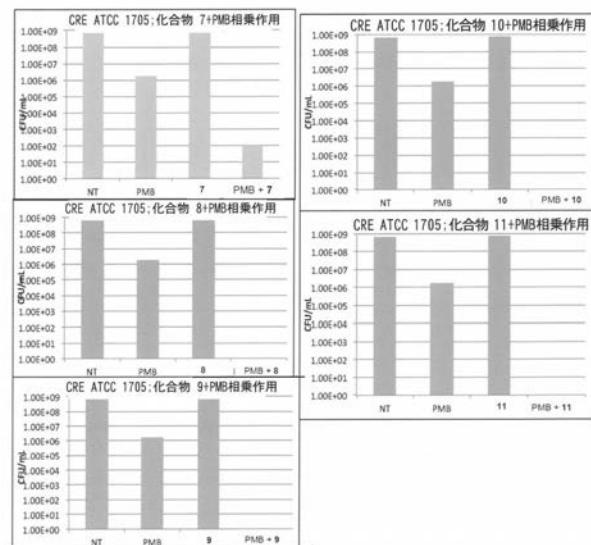


FIGURE 47

【図48】

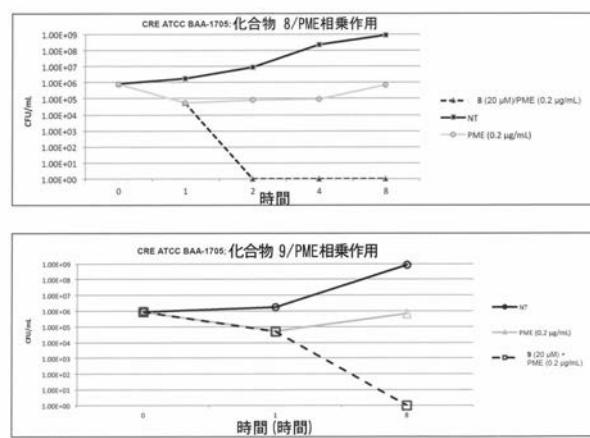


FIGURE 48

【図49】

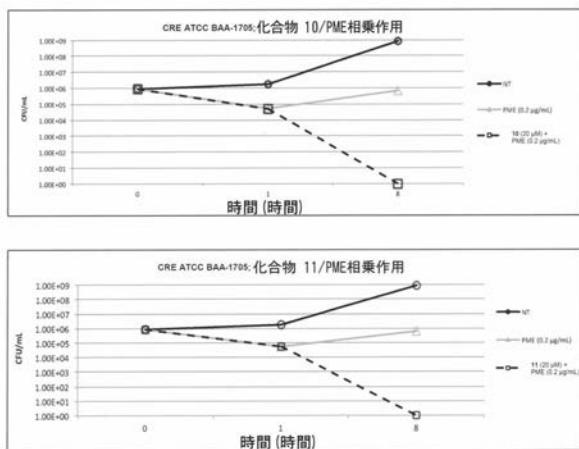


FIGURE 49

【図50】

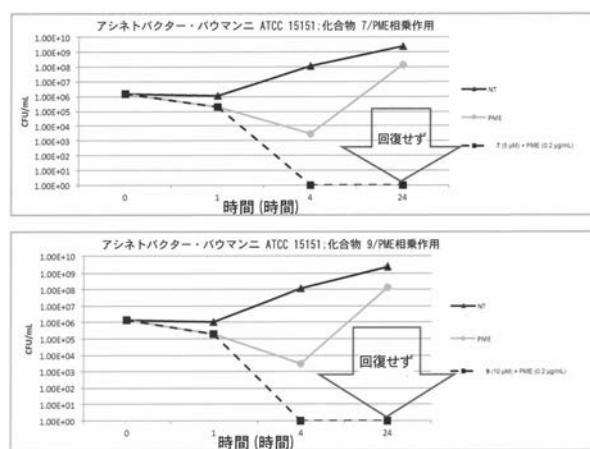


FIGURE 50

【図 5 1】

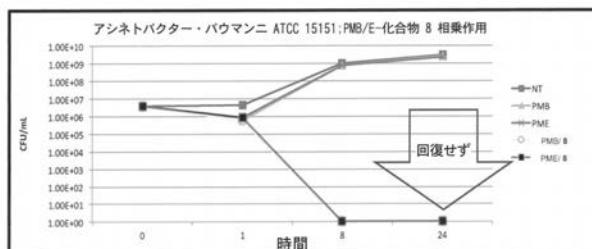


FIGURE 51

【図 5 2】

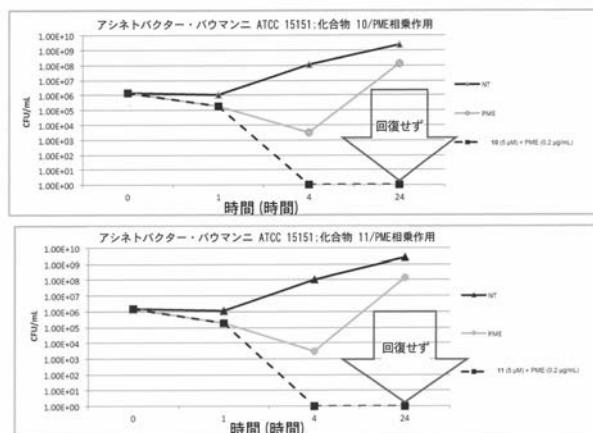


FIGURE 52

【図 5 3】

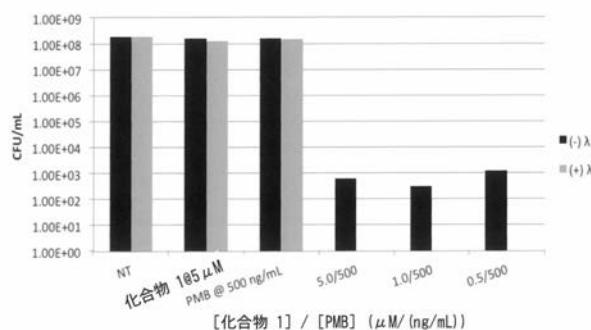


FIGURE 53

【図 5 4】

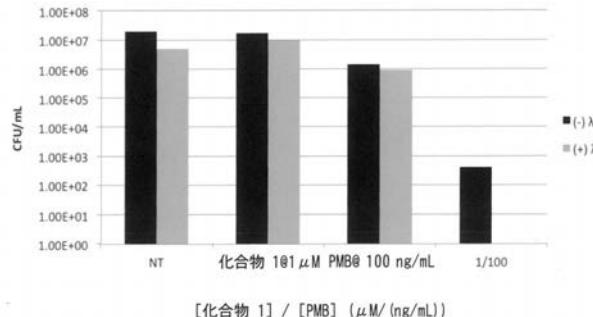


FIGURE 54

【図 5 5】

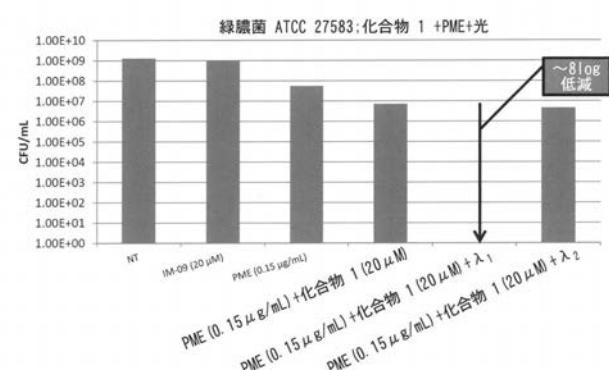


FIGURE 55

【図 5 6】

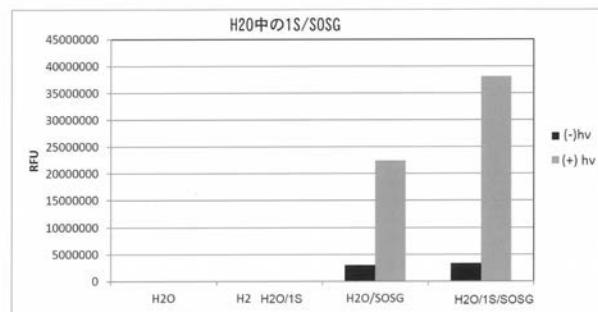


FIGURE 56

【図 5 7】

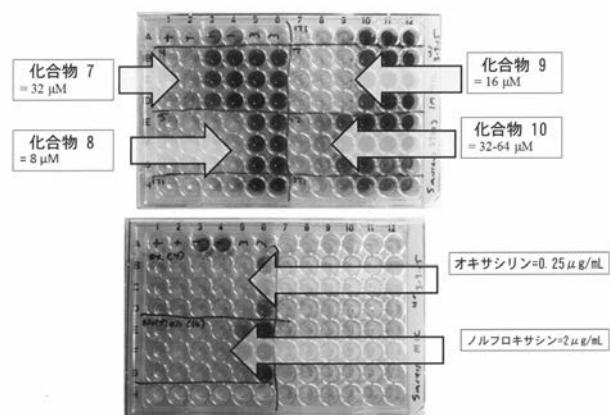


FIGURE 57

【図 5 8】

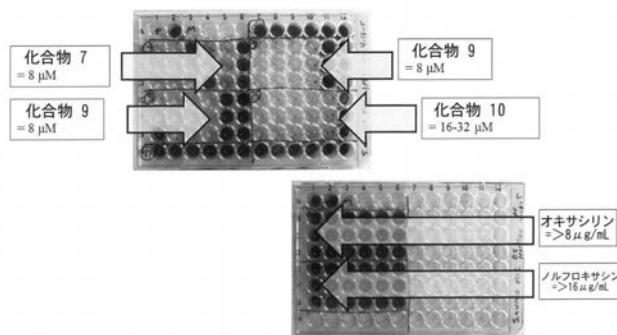


FIGURE 58

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2016/028418

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. Claims Nos.: because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

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

See Extra Sheet

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
1-7, 9, 10, 13-25

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US2018/028418
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(8) - A61K 38/13; A61K 45/00; A61K 45/06 (2016.01) CPC - A61K 31/496; A61K 38/12; A61K 45/06; C07D 209/04; C07D 209/08; C07D 471/04 (2016.08) 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) IPC(8) - A61K 38/13; A61K 45/00; A61K 45/06 (2016.01) CPC - A61K 31/496; A61K 38/12; A61K 45/06; C07D 209/04; C07D 209/08; C07D 471/04 (2016.08)		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched IPC(8) - A61K 38/13; A61K 45/00; A61K 45/06 (2016.01); CPC - A61K 31/496; A61K 38/12; A61K 45/06; C07D 209/04; C07D 209/08; C07D 471/04 (2016.08); USPC - 514/2.4; 514/2.8; 514/2.9 (keyword delimited)		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) PatBase, STN, PubChem, Google Patents, Google Scholar Search terms used: octahydroindole bacterial infection MRSA polymyxin B		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 94/10198 A1 (NICOLAU et al) 11 May 1994 (11.05.1994) entire document	1-7, 9, 10, 13-25
A	PUBCHEM, Substance Record for SID 187559863 Create Date: 2014-07-07. [retrieved on 02 June 2016]. Retrieved from the Internet: < https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/substance/187559863 >. entire document	1-7, 9, 10, 13-25
A	US 2013/0018079 A1 (WEIBEL et al) 17 January 2013 (17.01.2013) entire document	1-7, 9, 10, 13-25
A	US 2013/0331384 A1 (THE REGENTS OF THE UNIVERSITY OF CALIFORNIA) 12 December 2013 (12.12.2013) entire document	1-7, 9, 10, 13-25
<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 "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 08 August 2016	Date of mailing of the international search report 07 SEP 2016	
Name and mailing address of the ISA/ Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, VA 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300	Authorized officer Blaine R. Copenheaver <small>PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT QSP: 571-272-7774</small>	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2016/028418

Continued from Box No. III Observations where unity of invention is lacking

Claims 1-7, 9, 10, and 13-25 have been analyzed subject to the restriction that the claims read on the method of treating a condition as described in the Lack of Unity of Invention (See Box IV). The claims are restricted to a method of treating a condition, the method comprising administering to a subject in need thereof a therapeutically-effective amount of a compound that binds a biological structure, wherein the biological structure is an efflux pump, thereby decreasing drug resistance in a cell, and a therapeutically-effective amount of a second agent, wherein the second agent is an antibiotic, wherein the antibiotic is polymyxin B or a pharmaceutically acceptable salt thereof; wherein the condition is caused by a microbe, wherein the microbe is a bacterium, wherein the microbe is a Gram-positive bacterium, wherein the Gram-positive bacterium is methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; wherein the compound that binds a biological structure is a compound having the formula of claim 25 of the instant invention, wherein: R1 is hydrogen; R2 is hydrogen; R3 is hydrogen; each A1, A2, A3, and A4 is independently C(R1a); each R1a is hydrogen; and each dotted bond is a single bond.

This application contains the following inventions or groups of inventions which are not so linked as to form a single general inventive concept under PCT Rule 13.1. In order for all inventions to be examined, the appropriate additional examination fees need to be paid.

Group I+: claims 1-38 are drawn to methods of treating a condition.

Group II+: claims 39-52 are drawn to compounds of the instant invention.

The first invention of Group I+ is restricted to a method of treating a condition, the method comprising administering to a subject in need thereof a therapeutically-effective amount of a compound that binds a biological structure, wherein the biological structure is an efflux pump, thereby decreasing drug resistance in a cell, and a therapeutically-effective amount of a second agent, wherein the second agent is an antibiotic, wherein the antibiotic is polymyxin B or a pharmaceutically acceptable salt thereof; wherein the condition is caused by a microbe, wherein the microbe is a bacterium, wherein the microbe is a Gram-positive bacterium, wherein the Gram-positive bacterium is methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; wherein the compound that binds a biological structure is a compound having the formula of claim 25 of the instant invention, wherein: R1 is hydrogen; R2 is hydrogen; R3 is hydrogen; each A1, A2, A4, and A4 is independently C(R1a); each R1a is hydrogen; and each dotted bond is a single bond. It is believed that claims 1-7, 9, 10, and 13-25 read on this first named invention and thus these claims will be searched without fee to the extent that they read on the above embodiment.

The first invention of Group II+ is restricted based on the proviso that the compound is not one of the shown structures in claim 39; and is restricted to a compound having the formula of claim 39 of the instant invention, wherein: R1 is hydrogen; R2 is hydrogen; R3 is hydrogen; each A1, A2, A4, and A4 is independently C(R1a); each R1a is hydrogen; and each dotted bond is a single bond.

Applicant is invited to elect additional formula(e) for each additional compound to be searched in a specific combination by paying an additional fee for each set of election. Each additional elected formula(e) requires the selection of a single definition for each compound variable. An exemplary election would be a method of treating a condition, the method comprising administering to a subject in need thereof a therapeutically-effective amount of a compound that binds a biological structure, wherein the biological structure is an efflux pump, thereby decreasing drug resistance in a cell, and a therapeutically-effective amount of a second agent, wherein the second agent is an antibiotic, wherein the antibiotic is polymyxin B or a pharmaceutically acceptable salt thereof; wherein the condition is caused by a microbe, wherein the microbe is a bacterium, wherein the microbe is a Gram-positive bacterium, wherein the Gram-positive bacterium is methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; wherein the compound that binds a biological structure is the compound shown in claim 38 of the instant invention. Additional formula(e) will be searched upon the payment of additional fees. Applicants must specify the claims that read on any additional elected inventions. Applicants must further indicate, if applicable, the claims which read on the first named invention if different than what was indicated above for this group. Failure to clearly identify how any paid additional invention fees are to be applied to the "x" group(s) will result in only the first claimed invention to be searched/examined.

The inventions listed in Groups I+ and II+ do not relate to a single general inventive concept under PCT Rule 13.1, because under PCT Rule 13.2 they lack the same or corresponding special technical features for the following reasons:

The special technical features of Group I+, methods, are not present in Group II+, and the special technical features of Group II+, compounds, are not present in Group I+.

The Groups I+ and II+ formulae do not share a significant structural element requiring the selection of alternatives for the compound variables R1, R2, R3, A1, A2, A3, A4, and dashed bonds.

The Groups I+ and II+ share the technical features of a method of treating a condition, the method comprising administering to a subject in need thereof a therapeutically-effective amount of a compound that binds a biological structure, thereby decreasing drug resistance in a cell, and a therapeutically-effective amount of a second agent; and a compound having the formula of claim 39. However, these shared technical features do not represent a contribution over the prior art.

Specifically, WO 94/10198 A1 to Nicolau et al. teach a method of treating a condition (Abstract), the method comprising administering to a subject in need thereof a therapeutically-effective amount of a compound that binds a biological structure (Pg. 4, Para. 4; Pg. 11, Para. 3; Claim 50), thereby decreasing drug resistance in a cell (Pg. 4, Para. 4; Pg. 11, Para. 3; Abstract; Claim 50), and a therapeutically-effective amount of a second agent (Pg. 12, Para. 2,...a anti-P-protein antibody preparation can be administered to the patient preferably before the administration of the chemotherapeutic drug or drugs.).

Additionally, Substance Record for SID 187559863 teaches a compound having the formula of claim 39, wherein: R1 is hydrogen; R2 is L1-Ar1; R3 is hydrogen; L1 is a bond; Ar1 is unsubstituted aryl group; each A1, A2, A4, and A4 is independently C(R1a); each R1a is hydrogen; and each dotted bond is a single or double bond to provide an aromatic system (Pg. 3;...see shown structure...).

The inventions listed in Groups I+ and II+ therefore lack unity under Rule 13 because they do not share a same or corresponding special technical feature.

フロントページの続き

(51) Int.Cl. F I テーマコード(参考)
A 6 1 K 41/00 (2006.01) A 6 1 K 41/00

(81) 指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,R0,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,D0,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,JP,KE,KG,KN,KP,KR,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US

(74) 代理人 100103610
 弁理士 吉田 和彦
 (74) 代理人 100084663
 弁理士 箱田 篤
 (74) 代理人 100093300
 弁理士 浅井 賢治
 (74) 代理人 100119013
 弁理士 山崎 一夫
 (74) 代理人 100123777
 弁理士 市川 さつき
 (74) 代理人 100111796
 弁理士 服部 博信
 (72) 発明者 ロゲイユ スネスナ
 アメリカ合衆国 ニューメキシコ州 87801 ソコロー メサ ループ 505
 (72) 発明者 フロロヴァ リリヤ
 アメリカ合衆国 ニューメキシコ州 87801 ソコロー ミネラル ウェイ 1002 ビル
 ディング 12 ユニット 3
 (72) 発明者 コルニエンコ アレクサンダー
 アメリカ合衆国 テキサス州 78666 サン マコス オールド セトラーズ ドライヴ
 110
 (72) 発明者 エドワーズ レスリー ディー
 アメリカ合衆国 ニューメキシコ州 87801 ソコロー エヴァーグリーン ドライヴ 10
 11
 (72) 発明者 チャンピオン コーディ
 アメリカ合衆国 ニューメキシコ州 88001 ラス クルーセス ウォルデン ドライヴ 1
 770
 (72) 発明者 ズィングラー カイリー
 アメリカ合衆国 ウィスコンシン州 54660 トーマ エマラルド アヴェニュー 2355
 5
 F ターム(参考) 4C084 AA02 AA11 AA20 BA01 BA17 BA24 BA44 MA52 MA66 NA05
 ZB321 ZB322 ZB351 ZB352 ZC751 ZC752
 4C086 AA01 AA02 BC13 MA02 MA04 NA05 ZB32 ZB35 ZC75