

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5951996号
(P5951996)

(45) 発行日 平成28年7月13日(2016.7.13)

(24) 登録日 平成28年6月17日(2016.6.17)

(51) Int.Cl.

F 1

A61K 31/445 (2006.01)

A61K 31/445

A61P 31/12 (2006.01)

A61P 31/12

C07D 211/46 (2006.01)

C07D 211/46

請求項の数 4 (全 21 頁)

(21) 出願番号	特願2011-551272 (P2011-551272)	(73) 特許権者	502278769 ユナイテッド セラピューティクス コーポレーション アメリカ合衆国メリーランド州20910 シルバー・スプリング、スプリング・ストリート 1040
(86) (22) 出願日	平成22年2月22日 (2010.2.22)		
(65) 公表番号	特表2012-518648 (P2012-518648A)		
(43) 公表日	平成24年8月16日 (2012.8.16)		
(86) 国際出願番号	PCT/US2010/024914		
(87) 国際公開番号	W02010/099064		
(87) 国際公開日	平成22年9月2日 (2010.9.2)		
審査請求日	平成25年1月29日 (2013.1.29)		
(31) 優先権主張番号	61/272,251		
(32) 優先日	平成21年9月4日 (2009.9.4)		
(33) 優先権主張国	米国(US)		
(31) 優先権主張番号	61/202,391		
(32) 優先日	平成21年2月24日 (2009.2.24)		
(33) 優先権主張国	米国(US)		

前置審査

最終頁に続く

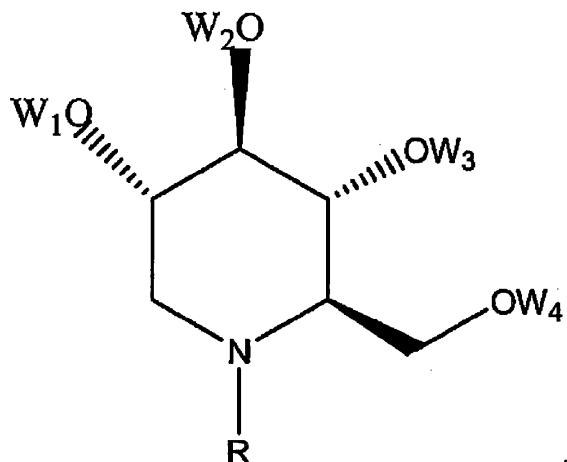
(54) 【発明の名称】イミノ糖及びアレナウイルス感染症を治療する方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下記の式の化合物又はその医薬的に許容され得る塩の効果的な量を含む、アレナウイルス科に属するウイルスによって引き起こされるか、又は、アレナウイルス科に属するウイルスに関連する疾患又は状態を、対象において治療又は予防するための医薬組成物であつて、

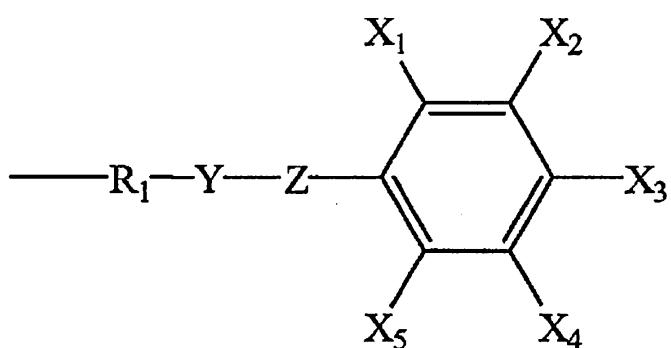
【化1】



10

[式中、Rは、C₁～C₁₆アルキル基、もしくはC₁～C₁₆オキサアルキル基から選択されるか、または、Rは、

【化2】



20

(R₁～Yは、C₂～C₂₀アルキル基である；
X₁～₅は独立して、H、NO₂、N₃又はNH₂から選択される；
ZはNHである)である；及び
W₁～₄は、それぞれ水素である。]

前記化合物は、N-ブチルデオキシノジリマイシン、N-(7-オキサデシル)デオキシノジリマイシン、N-(9-メトキシノニル)デオキシノジリマイシン、およびそれらの医薬的に許容され得る塩からなる群より選択される、

医薬組成物。

【請求項2】

前記化合物が、N-ブチルデオキシノジリマイシン又はその医薬的に許容され得る塩である、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項3】

前記化合物が、N-(7-オキサデシル)デオキシノジリマイシン又はその医薬的に許容され得る塩である、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項4】

前記化合物が、N-(9-メトキシノニル)デオキシノジリマイシン又はその医薬的に

40

50

許容され得る塩である、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

(関連出願の相互参照)

本出願は、2009年2月24日出願の米国仮特許出願第61/202,391号及び2009年9月4日出願の同第61/272,251号の優先権を主張し、これらはともに、それらの全体が参照によって組み込まれる。

【0002】

10

本出願は、イミノ糖、及び、ウイルス感染症をイミノ糖により治療する方法に関連し、具体的には、アレナウイルス科に属するウイルスによって引き起こされるウイルス感染症、又は、アレナウイルス科に属するウイルスに関連するウイルス感染症を治療及び予防するためのイミノ糖の使用に関する。

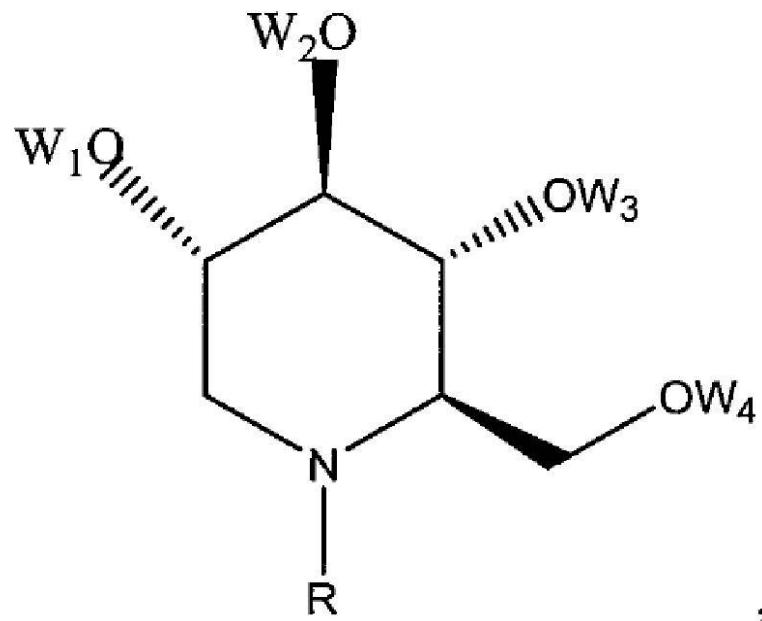
【発明の概要】

【0003】

1つの実施形態が、アレナウイルス科に属するウイルスによって引き起こされるか、又は、アレナウイルス科に属するウイルスに関連する疾患又は状態を治療又は予防する方法であって、その必要性のある対象に下記の式の化合物を投与することを含む方法である。

【化1】

20

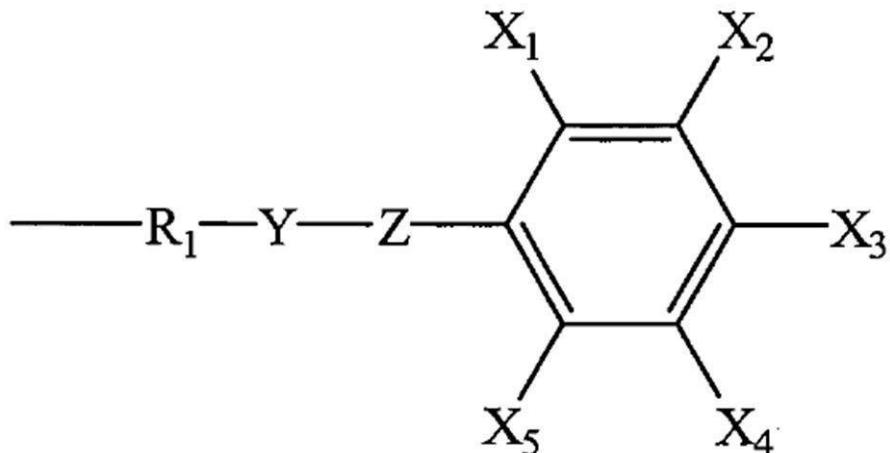


30

[式中、Rは、置換又は非置換のアルキル基、置換又は非置換のシクロアルキル基、置換又は非置換のアリール基、或いは、置換又は非置換のオキサアルキル基から選択されるか、または、Rは、

40

【化2】



10

(R₁は置換又は非置換のアルキル基である；

X₁～₅は独立して、H、NO₂、N₃又はNH₂から選択される；

Yは非存在であるか、或いは、カルボニル以外の、置換又は非置換のC₁-アルキル基である；及び

Zは結合又はNHから選択される；但し、Zが結合であるときは、Yは非存在であり、ZがNHであるときは、Yは、カルボニル以外の、置換又は非置換のC₁-アルキル基である；及び

W₁～₄は独立して、水素、置換又は非置換のアルキル基、置換又は非置換のハロアルキル基、置換又は非置換のアルカノイル基、置換又は非置換のアロイル基、或いは、置換又は非置換のハロアルカノイル基から選択される。】

20

【図面の簡単な説明】

【0004】

【図1】(A)-(E)はイミノ糖の化学式を示す：A)N-ブチルデオキシノジリマイシン(NB-DNJ又はUV-1；B)N-ノニルデオキシノジリマイシン(NN-DNJ又はUV-2)；C)N-(7-オキサデシル)デオキシノジリマイシン(N7-O-DNJ又はUV-3)；D)N-(9-メトキシノニル)デオキシノジリマイシン(N9-O-DNJ又はUV-4)；E)N-(N-{4'-アジド-2'-ニトロフェニル}-6-アミノヘキシル)デオキシノジリマイシン(NAP-DNJ又はUV-5)

30

【図2】NN-DNJの合成スキームである。

【図3-1】図3A-DはN7-O-DNJの合成を例示し、図3AはN7-O-DNJに至る一連の反応を示す。

【図3-2】図3Bは6-プロピルオキシ-1-ヘキサノールの調製を例示する。図3Cは6-プロピルオキシ-1-ヘキサナールの調製を例示する。図3DはN7-O-DNJの合成を例示する。

【図4】図4A-CはN-(9-メトキシノニル)デオキシノジリマイシンの合成に関連する。図4Aは9-メトキシ-1-ノナノールの調製を例示する。図4Bは9-メトキシ-1-ノナールの調製を例示する。図4CはN-(9-メトキシノニル)デオキシノジリマイシンの合成を例示する。

40

【図5】NB-DNJ、N7-O-DNJ及びN9-DNJによるピチンデウイルス放出の阻害に関するデータを示す。

【図6】ピチンデウイルス(PICV)及びフニンウイルス(JUNV)に対する選択されたイミノ糖の活性を示す。

【図7】PICVに対する、NB-DNJ、N7-O-DNJ及びN9-DNJの抗ウイルス活性を示す。

【図8】JUNVに対する、NB-DNJ、NN-DNJ、N7-O-DNJ、N9-D

50

N J 及び N A P - D N J の抗ウイルス活性を示す。

【発明を実施するための形態】

【0005】

用語の定義

別途規定されない限り、「a」又は「an」は「one or more」(1つ又はそれ以上)を意味する。

本明細書中で使用される用語「ウイルス感染(症)」は、ウイルスが健康な細胞に浸入し、増殖又は複製するために細胞の再生産装置を使用し、最終的には細胞を溶解し、その結果、細胞死、ウイルス粒子の放出、及び、新たに產生された子孫ウイルスによる他の細胞の感染を生じさせる病的状態を表す。ある種のウイルスによる潜在性感染もまた、ウイルス感染の起り得る結果である。

【0006】

本明細書中で使用される用語「ウイルス感染を治療又は予防する」は、その特定ウイルスの複製を阻害すること、ウイルスの伝染を阻害すること、又は、ウイルスがその宿主において自身を確立することを妨げること、及び、ウイルス感染によって引き起こされる疾患の症状を改善又は緩和することを意味する。治療は、ウイルス量の減少、致死率及び/又は罹患率における低下が認められる場合、治療的であると見なされる。

I C 5 0 又は I C 9 0 (阻害濃度 5 0 又は阻害濃度 9 0)は、ウイルス量の 5 0 % 減少又は 9 0 % 減少をそれぞれ達成するために使用される治療剤(例えば、イミノ糖など)の濃度である。

【0007】

関連出願

本出願は、2009年2月24日出願の米国仮特許出願第 61 / 202,391 号を参考によってその全体において組み込む。

【0008】

本発明者らは、ある種のイミノ糖が、例えば、デオキシノジリマイシン誘導体などが、アレナウイルス科に属するウイルスに対して効果的であり得ることを発見した。具体的には、デオキシノジリマイシン誘導体が、アレナウイルス科に属するウイルスによって引き起こされるか、又は、アレナウイルス科に属するウイルスに関連する疾患又は状態を治療又は予防するために有用であり得る。

【0009】

アレナウイルス科に属するウイルスには、アレナウイルス属に属するアレナウイルスが含まれる。アレナウイルスは数多くのウイルス性出血熱を引き起こし得る。アレナウイルス属には、イッピーウィルス、ラッサウイルス、リンパ球性脈絡髄膜炎ウイルス、モバラウイルス、モペイアウイルス、アマパリウイルス、フレクサルウイルス、グアナリトウイルス、フニンウイルス、ラチノウイルス、マチュポウイルス、オリベロスウイルス、パラナウイルス、ピチンデウイルス、ピリタルウイルス、サビアウイルス、タカリベウイルス、タミアミウイルス、ホワイトウォーターアロヨ(Whiterwater arroyo)ウイルス及びチャパレ(Chapare)ウイルスが含まれる。アレナウイルスは多くの場合、ウイルス保有宿主としての役割を果たし得る齧歯類との接觸によって伝染し得る。アレナウイルス感染症は世界各地で地域固有的であり得るし、毎年、100万を超える症例を引き起こし、数千人が死亡している。ピチンデウイルス(アレナウイルス属の一員)は、他のアレナウイルスほどヒトに対して危険性がないので、この属に対する化学化合物の活性を試験するためにモデルとして頻繁に使用される。

【0010】

アレナウイルスによって引き起こされるか、又は、アレナウイルスに関連する疾患には、リンパ球性脈絡髄膜炎ウイルスによって引き起こされるリンパ球性脈絡髄膜炎；ラッサウイルスによって引き起こされるラッサ熱；フニンウイルスによって引き起こされるアルゼンチン出血熱；マチュポウイルスによって引き起こされるボリビア出血熱；グアラニト(Guaranito)ウイルスによって引き起こされるベネズエラ出血熱；サビアウイルスによ

10

20

30

40

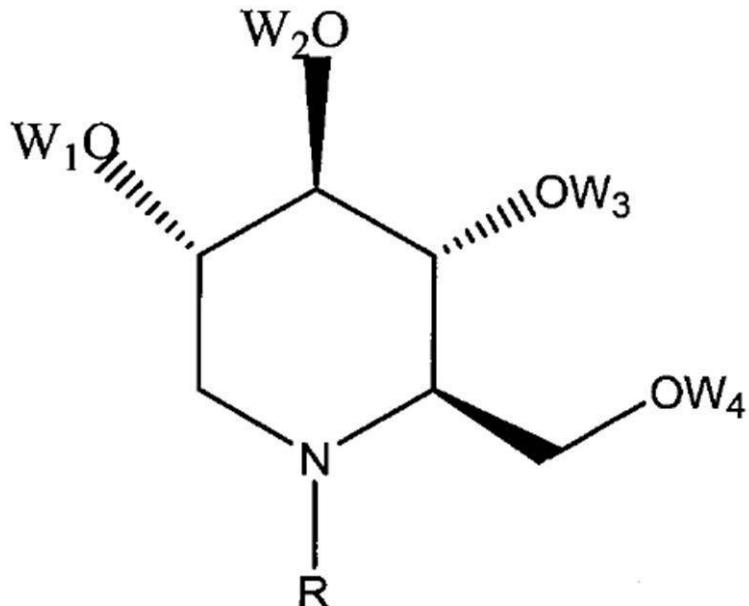
50

って引き起こされるブラジル出血熱；タカリベウイルスに関連するタカリベ熱；フレクサルウイルスに関連するインフルエンザ様疾患；ホワイトウォーターアロヨウイルスに関連する出血熱が含まれる。

【0011】

多くの実施形態において、イミノ糖は、N-置換されたデオキシノジリマイシンであり得る。いくつかの実施形態において、そのようなN-置換されたデオキシノジリマイシンは下記の式の化合物であり得る：

【化3】



10

20

式中、W₁ ~ ₄ は独立して、水素、置換又は非置換のアルキル基、置換又は非置換のハロアルキル基、置換又は非置換のアルカノイル基、置換又は非置換のアロイル基、或いは、置換又は非置換のハロアルカノイル基から選択される。

【0012】

30

いくつかの実施形態において、Rは、置換又は非置換のアルキル基、置換又は非置換のシクロアルキル基、置換又は非置換のアリール基、或いは、置換又は非置換のオキサアルキル基から選択することができる。

【0013】

いくつかの実施形態において、Rは置換又は非置換のアルキル基であり得るし、及び/或いは、置換又は非置換のオキサアルキル基は、1個~16個の炭素原子、4個~12個の炭素原子、又は、8個~10個の炭素原子を含む。用語「オキサアルキル」は、1個~5個の酸素原子、又は、1個~3個の酸素原子、又は、1個~2個の酸素原子を含有し得るアルキル誘導体を示す。用語「オキサアルキル」には、ヒドロキシ末端のアルキル誘導体及びメトキシ末端のアルキル誘導体が含まれる。

40

【0014】

いくつかの実施形態において、Rは、-(CH₂)₆OCH₃、-(CH₂)₆OCH₂CH₃、-(CH₂)₆O(CH₂)₂CH₃、-(CH₂)₆O(CH₂)₃CH₃、-(CH₂)₂O(CH₂)₅CH₃、-(CH₂)₂O(CH₂)₆CH₃、-(CH₂)₂O(CH₂)₇CH₃、-(CH₂)₉-OH、-(CH₂)₉OCH₃から選択することができ、しかし、これらに限定されない。

【0015】

いくつかの実施形態において、Rは分岐又は非分岐の置換又は非置換のアルキル基であり得る。特定の実施形態において、アルキル基は、C₆-C₂₀アルキル基、C₈-C₁₆アルキル基、又は、C₈-C₁₀アルキル基であり得る長鎖アルキル基であり得る。い

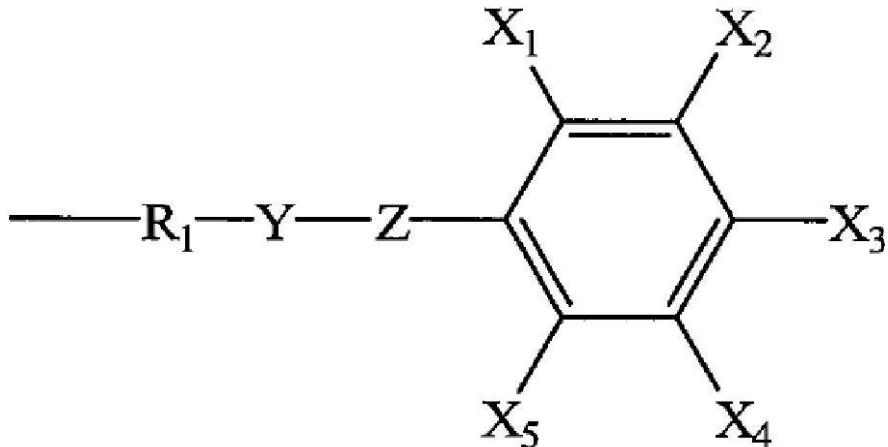
50

くつかの実施形態において、Rは、長鎖オキサアルキル基、すなわち、1個～5個の酸素原子、1個～3個の酸素原子、又は、1個～2個の酸素原子を含有し得る長鎖アルキル基であり得る。

【0016】

いくつかの実施形態において、Rは下記の式を有することができる：

【化4】



10

式中、R₁は置換又は非置換のアルキル基である；

20

X₁～₅は独立して、H、NO₂、N₃又はNH₂から選択される；

Yは非存在であるか、或いは、カルボニル以外の、置換又は非置換のC₁-アルキル基である；及び

Zは結合又はNHから選択される；但し、Zが結合であるときは、Yは非存在であり、ZがNHであるときは、Yは、カルボニル以外の、置換又は非置換のC₁-アルキル基である。

いくつかの実施形態において、ZがNHであり、R₁-Yが置換又は非置換のアルキル基（例えば、C₂-C₂0アルキル基、又は、C₄-C₁2アルキル基、又は、C₄-C₁0アルキル基など）である。

【0017】

30

いくつかの実施形態において、X₁がNO₂であり、X₃がN₃である。いくつかの実施形態において、X₂、X₄及びX₅のそれぞれが水素である。

【0018】

いくつかの実施形態において、イミノ糖は、米国特許出願公開第2007/027599号に開示されるDNJ誘導体であり得る（これは参照によって本明細書中に組み込まれる）。いくつかの実施形態において、デオキシノジリマイシン誘導体は、図1に示される化合物の1つであり得る。

【0019】

デオキシノジリマイシン誘導体を合成する方法が、例えば、米国特許第5,622,972号、同第5,200,523号、同第5,043,273号、同第4,994,572号、同第4,246,345号、同第4,266,025号、同第4,405,714号及び同第4,806,650号、並びに、米国特許出願公開第2007/027599号に開示される（これらはすべてが参照によって本明細書中に組み込まれる）。

40

【0020】

いくつかの実施形態において、イミノ糖は、無機酸又は有機酸に由来する塩の形態であり得る。医薬的に許容され得る塩、及び、塩形態物を調製するための方法が、例えば、Berg et al (J. Pharm. Sci., 66:1~18, 1977)に開示される。適切な塩の例には、下記の塩が含まれるが、それらに限定されない：酢酸塩、アジピン酸塩、アルギン酸塩、クエン酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、重硫酸塩、酪酸塩、カンファーア酸塩、カソファースルホン酸塩、ジグルコン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸

50

塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、グルコヘプタン酸塩、グリセロリン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、フマル酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、2-ヒドロキシエタンスルホン酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、メタンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、2-ナフタレンスルホン酸塩、シュウ酸塩、パモ酸塩、ベクチン酸塩、過硫酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、チオシアノ酸塩、トシラート、メシラート及びウンデカン酸塩。

【0021】

いくつかの実施形態において、イミノ糖はまた、プロドラッグの形態で使用することができる。DNJ誘導体のプロドラッグ、例えば、6-ホスホリル化DNJ誘導体などが、米国特許第5,043,273号及び同第5,103,008号に開示される。

10

【0022】

いくつかの実施形態において、イミノ糖は組成物の一部として使用することができ、この場合、組成物はさらに、医薬的に許容され得るキャリア、及び/又は、組成物を動物に送達するために有用な成分を含む。組成物をヒトに送達するために有用な数多くの医薬的に許容され得るキャリア、及び、組成物を他の動物（例えば、家畜など）に送達するために有用な成分が当分野では公知である。そのようなキャリア及び成分を本発明の組成物に加えることは、十分に当業者のレベルの範囲内である。

【0023】

いくつかの実施形態において、医薬組成物は、N-置換されたデオキシノジリマイシンから本質的になり得る。このことは、N-置換されたデオキシノジリマイシンが組成物における唯一の有効成分であることを意味し得る。

20

それにもかかわらず、いくつかの実施形態において、N-置換されたデオキシノジリマイシンは1つ又はそれ以上のさらなる抗ウイルス化合物とともに投与することができる。

【0024】

いくつかの実施形態において、イミノ糖はリポソーム組成物中に用いることができ、例えば、米国特許出願公開第2008/0138351号、米国特許出願第12/410,750号（2009年3月25日出願）及び米国仮特許出願第61/202,699号（2009年3月27日出願）に開示されるリポソーム組成物などにおいて使用することができる。

30

イミノ糖、例えば、DNJ誘導体などを、ウイルスによって冒された細胞又は動物に投与することができる。イミノ糖はウイルスの形態形成を阻害することができ、又は、イミノ糖は個体を治療することができる。当該治療は動物におけるウイルス感染を軽減することができ、又は和らげることができ、又は弱めることができる。

【0025】

アレナウイルス科に属するウイルスが感染し得る動物には、脊椎動物、例えば、鳥類及び哺乳動物（靈長類、ヒト、齧歯類及びコウモリを含む）などが含まれる。本発明の方法に従って動物又は動物細胞に投与されるイミノ糖の量は、細胞からの、アレナウイルス科に属するウイルスの形態形成を阻害するために効果的である量であり得る。用語「阻害する」は、本明細書中で使用される場合、イミノ糖の非存在下で呈示される生物学的活性の検出可能な減少及び/又は排除を示し得る。用語「効果的な量」は、示された効果を達成するために必要なイミノ糖の量を示し得る。用語「治療」は、本明細書中で使用される場合、対象における症状を軽減又は緩和すること、或いは、症状が悪化又は進行することを妨げること、或いは、原因となる病原体の阻害又は排除、或いは、アレナウイルス科に属するウイルスに関連づけられる感染又は障害を、そのような感染又は障害を有しない対象において予防することを示し得る。

40

【0026】

従って、例えば、ウイルスによって引き起こされるか、又は、ウイルスに関連する疾患の治療には、感染性病原体の破壊、その成長又は成熟化の阻害又は妨害、及び、その病理学的影響の中和が含まれ得る。細胞又は動物に投与され得るイミノ糖の量は好ましくは、

50

その投与に付随する利点を上回る毒性影響を何ら誘導しない量である。

医薬組成物における有効成分の実際の投薬量レベルは、特定の患者のための所望される治療応答を達成するために効果的である量の活性な化合物（1つ又はそれ以上）を投与するように変化し得る。

【0027】

選択された用量レベルは、イミノ糖の活性、投与経路、治療されている状態の重篤度、並びに、治療されている患者の状態及び以前の病歴に依存し得る。しかしながら、化合物の用量を、所望される治療的効果を達成するために要求されるよりも低いレベルで開始し、投薬量を、所望される効果が達成されるまで徐々に増大することは、当業者の範囲内である。所望される場合、効果的な1日用量を投与目的のために多数回の用量に分割することができ、例えば、1日あたり2回～4回の用量に分割することができる。しかしながら、いずれかの特定の患者のための具体的な用量レベルは、体重、全身の健康状態、食事、投与時間及び投与経路、並び、他の治療剤との組合せ、並びに、治療されている状態又は疾患の重篤度を含めて、様々な要因に依存し得ることが理解される。ヒト成人の1日投薬量は、10キログラムの体重あたりイミノ糖が約1マイクログラムから約1グラムにまで及び得るか、又は、約10mgから100mgにまで及び得る。当然のことながら、細胞又は動物に投与されるべきイミノ糖の量は、当業者によって十分に理解される数多くの要因（例えば、イミノ糖の分子量及び投与経路など）に依存し得る。

10

【0028】

本発明の方法において有用である医薬組成物は、経口固体配合物、眼用配合物、坐薬配合物、エアロゾル配合物、局所用配合物又は他の類似する配合物で全身に投与することができる。例えば、配合物は、粉末、錠剤、カプセル、ロゼンジ、ゲル、溶液、懸濁物又はシロップなどの物理的形態であり得る。イミノ糖に加えて、そのような医薬組成物は、薬物の投与を高め、かつ、容易にすることが公知である医薬的に許容され得るキャリア及び他の成分を含有することができる。他の可能な配合物、例えば、ナノ粒子、リポソーム、再封赤血球（resealed erythrocyte）、及び、免疫学的に基づくシステムなどもまた、イミノ糖を投与するために使用することができる。そのような医薬組成物は数多くの経路によって投与することができる。本明細書中で使用される用語「腸管外」は、皮下、静脈内、動脈内、クモ膜下、並びに、様々な注射技術及び注入技術を包含するが、これらに限定されない。例として、医薬組成物は、経口投与、局所投与、腸管外投与、全身投与によって、又は、肺経路によって投与することができる。

20

【0029】

これらの組成物は単回服用で投与することができ、又は、種々の時間で投与される多回服用で投与することができる。アレナウイルス科に属するウイルスに対する組成物の阻害効果が持続し得るので、服用法は、ウイルス伝播が妨げられ、一方、宿主細胞が最小限の影響を受けるように調節することができる。例として、動物に対して、本発明の組成物の服用を、1週間に1回、施すことができ、それにより、ウイルス伝播がまる1週間にわたって妨げられ、一方、宿主細胞の機能が、1週間に1回、短期間だけ阻害される。

30

【0030】

本明細書中に記載される実施形態が下記の実施例によってさらに例示されるが、本明細書中に記載される実施形態は下記の実施例に決して限定されない。

40

【実施例】

【0031】

1. N-ノニルDNJの合成

【表1】

表1 NN-DNJ合成のための材料

名称	量
DNJ	500 mg
ノナール	530 mg
エタノール	100 mL
AcOH	0.5 mL
Pd/C	500 mg

10

手順：磁石式攪拌装置を備える50mLの一口丸底フラスコに、DNJ(500mg)、エタノール(100mL)、ノナール(530mg)及び酢酸(0.5mL)を室温で装入した。反応混合物を窒素下において40～50に加熱し、30分間～40分間攪拌した。反応混合物を周囲温度に冷却し、Pd/Cを加えた。反応フラスコを排気し、風船内の水素ガスによって置き換えた。このプロセスを3回繰り返した。最後に、反応混合物を周囲温度で一晩攪拌した。反応の進行をTLCによってモニターした(備考1)。反応混合物をセライトのパッドでろ過し、エタノールにより洗浄した。ろ液を真空下で濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物をカラムクロマトグラフィー(230メッシュ～400メッシュのシリカゲル)によって精製した。ジクロロメタンにおけるメタノールの溶媒グラジエント(10%～25%)を使用して、生成物をカラムから溶出した。所望される生成物を含有するすべての分画物を一緒にし、真空下で濃縮して、純粋な生成物を得た(420mg)。反応の完了を、薄層シリカゲルプレートを使用する薄層クロマトグラフィー(TLC)によってモニターした；溶離液、メタノール：ジクロロメタン=1:2。

【0032】

2. N-7-オキサデシルDNJの合成

2a. 6-プロピルオキシ-1-ヘキサノールの合成

【表2】

表2 6-プロピルオキシ-1-ヘキサノールの合成のための材料

30

名称	量
1, 6-ヘキサンジオール	6.00 g
1-ヨードプロパン	8.63 g
カリウムtert-ブトキシド	5.413 mg
THF	140 mL

手順：磁石式攪拌装置を備える500mLの一口丸底フラスコに、1, 6-ヘキサンジオール(6.00g)、カリウムtert-ブトキシド(5.413g)を室温で装入した。反応混合物を1時間攪拌し、その後、1-ヨードプロパン(8.63g)を加えた。反応混合物を70～80に加熱し、一晩攪拌した。反応の進行をTLCによってモニターした(備考1)。反応が完了した後、水を反応混合物に加え、酢酸エチルにより抽出した(100mLで2回)。一緒にした有機層を真空下で濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物をジクロロメタンに溶解し、水、次いで、ブラインにより洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。有機層を真空下で濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物を、230～400メッシュのシリカゲルを使用するカラムクロマトグラフィーによって精製した。ヘキサン(hexanes)における酢酸エチルの溶媒グラジエント(10%～45%)を使用して、生成物をカラムから溶出した。所望される純粋な生成物を含有するすべての分画物を一緒にし、真空下で濃縮して、純粋な6-プロピルオキシ-1-ヘキサノールを得た(ロットD 40

40

50

- 1 0 2 9 - 0 4 8、1.9 g、25%）。反応の完了を薄層クロマトグラフィー（TLC）によってモニターした（溶離液：ヘキサン（hexanes）における60%酢酸エチル）。

【0033】

2b. 6 - プロピルオキシ - 1 - ヘキサナールの調製

【表3】

表3 6 - プロピルオキシ - 1 - ヘキサナールの調製のための材料

名称	量
6 - プロピルオキシ - 1 - ヘキサナール	1.00 g
PDC	4.70 g
セライト	1.00 g
NaOAc	100 mg
CH ₂ Cl ₂	10 mL

10

手順：磁石式攪拌装置を備える50 mLの一口丸底フラスコに、6 - プロピルオキシ - 1 - ヘキサナール（1.0 g）、PDC（4.7 g）、ジクロロメタン（10 mL）、セライト（1.0 g）及び酢酸ナトリウム（100 mg）を装入した。反応混合物を窒素下において室温で5分間攪拌した。PDC（4.70 g）を反応混合物に加え、一晩攪拌した。反応の進行をTLCによってモニターした（備考1）。反応が完了した後、反応混合物をカラム（230～400メッシュのシリカゲル）にそのまま負荷した。酢酸エチルにおけるジクロロメタンの溶媒グラジエント（10%～20%）を使用して、生成物をカラムから溶出した。所望される純粋な生成物を含有するすべての分画物を一緒にし、真空下で濃縮して、純粋な6 - プロピルオキシ - 1 - ヘキサナールを得た（ロットD - 1029 - 050、710 mg、71%）。反応の完了を薄層クロマトグラフィー（TLC）によってモニターした（溶離液：ヘキサン（hexanes）における60%酢酸エチル）。

20

【0034】

2c. N - 7 - オキサデシル - DNJ の合成

【表4】

表4 N - 7 - オキサデシル - DNJ の合成のための材料

30

名称	量
DNJ	500 mg
6 - プロピルオキシ - 1 - ヘキサナール	585 mg
Pd/C	125 mg
エタノール	15 mL
酢酸	mL

手順：磁石式攪拌装置を備える50 mLの一口丸底フラスコに、DNJ（500 mg）、エタノール（15 mL）、6 - プロピルオキシ - 1 - ヘキサナール（585 mg）及び酢酸（0.1 mL）を室温で装入した。反応混合物を窒素下において40～45に加熱し、30分間～40分間攪拌した。反応混合物を周囲温度に冷却し、Pd/Cを加えた。反応フラスコを排気し、風船内の水素ガスによって置き換えた。このプロセスを3回繰り返した。最後に、反応混合物を周囲温度で一晩攪拌した。反応の進行をTLCによってモニターした（備考1）。反応混合物をセライトのパッドでろ過し、エタノールにより洗浄した。ろ液を真空下で濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物をカラムクロマトグラフィー（230～400メッシュのシリカゲル）によって精製した。ジクロロメタンにおけるメタノールの溶媒グラジエント（10%～40%）を使用して、生成物をカラムから溶出した。所望される生成物を含有するすべての分画物を一緒にし、真空下で濃縮して、純粋

40

50

な生成物を得た（ロット：D-1029-052、840mg）。反応の完了を薄層クロマトグラフィー（TLC）によってモニターした（溶離液：ジクロロメタンにおける50%メタノール）。

【0035】

3. N-(9-メトキシ)-ノニルDNJの合成

3a. 9-メトキシ-1-ノナノールの調製

【表5】

表5 9-メトキシ-1-ノナノールの調製のための材料

名称	量
1, 9-ノナンジオール	10.0 g
硫酸ジメチル	41.39 g
水酸化ナトリウム	5.0g
DMSO	100 mL

10

手順：磁石式攪拌装置及び攪拌子を備える500mLの一口丸底フラスコに、ジメチルスルホキシド（100mL）中の1,9-ノナンジオール（10.00g、62.3mmol）及びH₂O（100mL）を装入した。これに、H₂O（10mL）における水酸化ナトリウム（5.0g、125.0mmol）の溶液を室温でゆっくり加えた。水酸化ナトリウムの添加期間中、反応混合物は発熱し、温度が約40℃に上昇した。混合物を1時間攪拌し、その後、反応混合物の温度を約40℃で維持しながら、硫酸ジメチル（16.52g、131mmol）を4回に分けて加えた。反応混合物を室温で一晩攪拌した。反応の進行をTLCによってモニターした（備考1）。TLCモニタリングは、反応が25%の転換であることを示した。この段階で、さらなる硫酸ジメチル（24.78g、196.44mmol）を加え、生じた混合物を室温でさらに24時間攪拌した。反応が完了した後、水酸化ナトリウム（10%水溶液）を反応混合物に加えて、溶液のpHを11～13に調節した。混合物を室温で2時間攪拌し、ジクロロメタンにより抽出した（100mLで3回）。一緒にした有機層を、H₂O（200mL）、ブライン（150mL）により洗浄し、無水硫酸ナトリウム（20g）で乾燥し、ろ過し、真空下で濃縮して、粗生成物を得た（14g）。粗生成物を、250～400メッシュのシリカゲルを使用するカラムクロマトグラフィーによって精製した。ヘキサン（hexanes）における酢酸エチルの溶媒グラジエント（10%～50%）を使用して、生成物をカラムから溶出した。所望される純粋な生成物を含有するすべての分画物を一緒にし、真空下で濃縮して、純粋な9-メトキシ-1-ノナノールを得た（ロットD-1027-155、2.38g、21.9%）。反応の完了を、薄層シリカゲルプレートを使用する薄層クロマトグラフィー（TLC）によってモニターした（溶離液：ヘキサン（hexanes）における60%酢酸エチル）。

20

30

40

【0036】

3b. 9-メトキシ-1-ノナノールの調製

【表6】

表6 9-メトキシ-1-ノナノールの調製のための材料

名称	量
9-メトキシ-1-ノナノール	1.0 g
Pd/C	4.7 g
モレキュラーシーブ、3 Å	1.0 g
NaOAc	0.1 g
CH ₂ Cl ₂	10 mL

10

手順：磁石式攪拌装置及び攪拌子を備える50mLの一口丸底フラスコに、9-メトキシ-ノナノール(1.0 g、5.9 mmol)、ジクロロメタン(10mL)、モレキュラーシーブ(1.0 g、3 Å)、酢酸ナトリウム(0.1 g)を室温で装入した。反応混合物を窒素下において室温で5分間攪拌した。反応混合物にニクロム酸ピリジニウム(4.7 g、12.5 mmol)を加え、反応混合物を一晩攪拌した。反応の進行をTLCによってモニターした(備考1)。反応が完了した後、反応混合物をシリカゲル(約15 g)の層でろ過した。ろ液を真空中でエバボレーションして、粗化合物を得た。これを、シリカゲルカラム(250~400メッシュ、40 g)を使用するカラムクロマトグラフィーによって精製した。ヘキサンにおける酢酸エチルの溶媒グラジエント(10%~50%)を使用して、生成物をカラムから溶出した。所望される純粋な生成物を含有するすべての分画物を一緒にし、真空中で濃縮して、純粋な9-メトキシ-ノナノールを得た(ロットD-1027-156、553 mg、54.4%)。反応の完了を、薄層シリカゲルプレートを使用する薄層クロマトグラフィー(TLC)によってモニターした(溶離液：ヘキサン(hexanes)における60%酢酸エチル)。

20

【0037】

3c N-(9-メトキシ)-ノニルDNJの合成

【表7】

表7 N-(9-メトキシ)-ノニルDNJの合成のための材料

30

名称	量
DNJ	300 mg
9-メトキシ-1-ノナノール	476 mg
Pd/C	200 mg
エタノール	20 mL

手順：磁石式攪拌装置及び攪拌子を備える50mLの二口丸底フラスコに、DNJ(300 mg、1.84 mmol)、エタノール(20mL)、9-メトキシ-1-ノナノール(476 mg、2.76 mmol)を室温で装入した。反応混合物を窒素下において5分間~10分間攪拌し、Pd/Cを室温で加えた。反応フラスコを排気し、風船を使用して水素ガスによって置き換えた。このプロセスを3回繰り返し、その後、反応混合物を、大気圧水素のもと、室温で攪拌した。反応の進行をTLCによってモニターした(備考1)。反応混合物をセライトの層でろ過し、エタノール(20mL)により洗浄した。ろ液を真空中で濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物を、250~400メッシュのシリカゲル(20 g)を使用するカラムクロマトグラフィーによって精製した。酢酸エチルにおけるメタノールの溶媒グラジエント(5%~25%)を使用して、生成物をカラムから溶出した。所望される純粋な生成物を含有するすべての分画物を一緒にし、真空中で濃縮して、灰白色の固体を得た。この固体を酢酸エチル(20mL)中で粉碎し、ろ過し、高真空

40

50

下で乾燥して、白色の固体を得た [ロット:D-1027-158 (165.3mg、28.1%)]。反応の完了を、薄層シリカゲルプレートを使用する薄層クロマトグラフィー (TLC) によってモニターした (溶離液:ジクロロメタンにおける50%メタノール)。

【0038】

4. ピチンデウイルスに対するイミノ糖の影響

図5は、下記のUVイミノ糖化合物によるピチンデウイルス放出の阻害に関するデータを示す: NB-DNJ (UV-1)、NN-DNJ (UV-2)、N7-O-DNJ (UV-3)、N9-DNJ (UV-4)、NAP-DNJ (UV-5)。コントロールのVero細胞培養物、及び、100μMの化合物により処理されるVero細胞培養物にウイルスを感染させ、培養物を5%CO₂インキュベーターにおいて37℃で7日間培養した。化合物により処理されるウイルス感染細胞培養物からの感染性ウイルス粒子の產生の阻害をブラークアッセイによって求めた。

ウイルスブラークアッセイを、2%のウシ胎児血清、2mMのL-グルタミン、100U/mlのペニシリン、100μg/mlのストレプトマイシンが補充された1×改変イーグル培地 (Gibco)においてウェルあたり 5×10^5 個の細胞で6ウェルプレートに置床されるVero細胞において行った。化合物により処理される感染細胞培養物からの回収上清から力価測定されることになるウイルスを細胞培養培地で希釈し、100μlの体積で細胞に接種し、37℃で1時間吸着させた。細胞に、2mMのL-グルタミン、100U/mlのペニシリン、100μg/mlのストレプトマイシンが補充された1×改変イーグル培地 (Gibco)における0.6%アガロースを重層した。

ブラーク (これは、感染し、細胞を殺している個々の感染性ウイルス粒子を表す死細胞からなる)を、5%CO₂インキュベーターにおいて37℃で発達させ、細胞単層をニュートラルレッドで生染色することによって可視化した。実験により、感染性ピチンデウイルスの放出がUVイミノ糖化合物による処理の後では著しく低下することが明らかにされる。

【0039】

5. ピチンデウイルス及びフニンウイルスに対するイミノ糖の影響

図6は、下記のUVイミノ糖化合物によるピチンデウイルス放出及びフニンウイルス放出の阻害に関するデータを示す: NB-DNJ (UV-1)、NN-DNJ (UV-2)、N7-O-DNJ (UV-3)、N9-DNJ (UV-4)、NAP-DNJ (UV-5)。

化合物。下記化合物の基本ストック液をジメチルスルホキシド (DMSO)において、0.5%の最終的な最大DMSO濃度に調製した: UV-1、UV-2、UV-3、UV-4及びUV-5。すべての化合物を基本ストック液からそれらの実験濃度に希釈した。

【0040】

ウイルス。化合物をピチンデウイルス (アレナウイルス) CoAn3739株及びフニン (アレナウイルス) CanDid #1株に対する阻害についてスクリーニングした。ウイルストック液を、2%のウシ胎児血清、2mMのL-グルタミン、100U/mlのペニシリン、100μg/mlのストレプトマイシンが補充された改変イーグル培地 (MEM、Sigma) を使用してVero細胞における伝播によって作製し、標準的ブラークアッセイ (下記に示される方法) を使用して力価測定した。ウイルストック液は、使用されるまで-80℃で貯蔵された。

【0041】

ウイルス収量低下アッセイ。ウイルス収量アッセイを、種々の濃度のイミノ糖とインキュベーションされるウイルス感染細胞から生じる上清サンプルに対する標準的ブラークアッセイによって行った。24ウェルの細胞培養プレートに、細胞を、2mMのL-グルタミン、100U/mlのペニシリン/ストレプトマイシン及び2%の熱不活化ウシ胎児血清が補充されたアール塩を含むMEM (Sigma、St Louis、MO) における10%のウシ胎児血清Vero細胞 (ATCC、Mannassas、VA; ATCC番

10

20

30

40

50

号 CCL-81) を含む 1 mL の MEM において播種し、細胞培養プレートを 24 時間、又は、約 80 % のコンフルエンシーになるまで 37 °C でインキュベーションした。培地を、2 % のウシ胎児血清と、500 μM、250 μM 又は 125 μM から開始され、8 個の希釈物を使用して三連で試験される使用されるべき化合物濃度とが補充された培地により取り替えた。

【0042】

化合物が適切なウェルに加えられ、37 °C、5 % CO₂ において 37 °C で 1 時間インキュベーションされる。1 時間のインキュベーションの後、ウイルスがそれぞれのウェルに加えられる。4 日が PICV ウイルス感染のために要求され、5 日が JUNV ウイルス感染のために要求される。感染が完了したとき、上清を力価測定のために集めた。PICV 及び JUNV を力価測定するために、成長培地における 80 % コンフルエントな Vero 細胞を含む 12 ウェルプレートを使用した。ウイルス上清を 10⁻³ から 10⁻⁸ にまで希釈し、細胞に加え (100 uL) 、振とうを 5 ~ 10 分毎に行いながら 37 °C で 1 時間インキュベーションした。ウイルス感染培地 (100 uL) を吸引し、2 × MEM (5 % ウシ胎児血清) と 1 : 1 で混合された 1 mL の予め加温された 2 % の低融点アガロースにより取り替え、37 °C、5 % CO₂ で 6 日間インキュベーションし、その後、ニュートラルレッド染色によるブラーク可視化を行った。IC50 を、50 % のウイルス阻害を生じさせる化合物の濃度として求めた。

【0043】

図 7 は、コントロール、UV-1、UV-3 及び UV-4 について、ピチンデウイルスの阻害を比較する。

化合物。下記化合物の基本ストック液をジメチルスルホキシド (DMSO) において、0.5 % の最終的な最大 DMSO 濃度に調製した：UV-1、UV-2、UV-3、UV-4、UV-5。すべての化合物を基本ストック液からそれらの実験濃度に希釈した。

ウイルス。化合物をピチンデウイルス CoAn3739 株に対する阻害についてスクリーニングした。

【0044】

結果：ウイルス収量アッセイを、上記で記載されたように行った。PICV CoAn3739 株のウイルス阻害が、NB-DNJ、N7-O-DNJ 及び N9-DNJ の化合物について見出された。PICV のインビトロ阻害は、NB-DNJ による 50 % を超える阻害、N7-O-DNJ による 70 % の阻害、及び、N9-DNJ による 99 % を超える阻害を 100 μM のイミノ糖濃度においてもたらした。

図 8 は、イミノ糖化合物の濃度に対してコントロールと比較して、ウイルス感染性の百分率として、UV-1、UV-2、UV-3、UV-4 及び UV-5 のイミノ糖によるフニンウイルスについての阻害プロットを示す。

【0045】

化合物。下記化合物の基本ストック液をジメチルスルホキシド (DMSO) において、0.5 % の最終的な最大 DMSO 濃度に調製した：UV-1、UV-2、UV-3、UV-4、UV-5。すべての化合物を基本ストック液からそれらの実験濃度に希釈した。

ウイルス。化合物をフニンウイルス Candid #1 株に対してスクリーニングした。

結果：ウイルス収量アッセイを、上記で記載されたように行った。フニンウイルスの阻害が、350 μM の EC50 により化合物 NB-DNJ について見出された。EC50 が 60 μM である化合物 NN-DNJ、及び、EC50 が 10 μM である化合物 NAP-DNJ は保護を示した。N7-O-DNJ 及び N9-DNJ の化合物は EC50 が 500 μM を超えていた。

【0046】

上記は特定の好ましい実施形態を示すが、本発明はそのように限定されないことが理解される。様々な改変が、開示された実施形態に対して行われ得ること、及び、そのような改変は本発明の範囲内であることが意図されることが当業者には想起される。

本明細書において引用される刊行物、特許出願及び特許のすべてが、それらの全体での

10

20

30

40

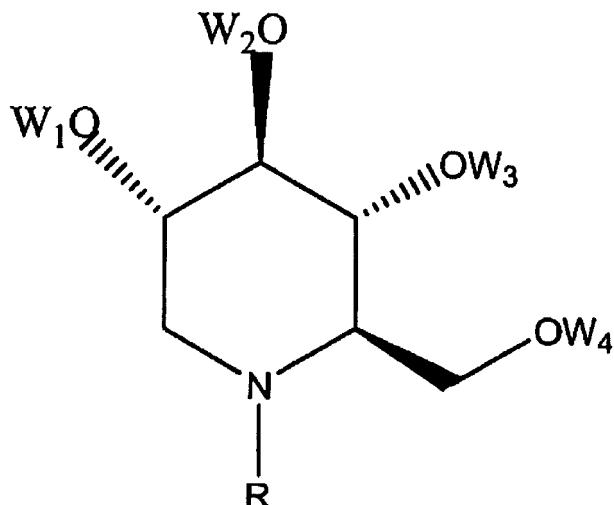
50

参照によって本明細書中に組み込まれる。

以下に、本願の当初の特許請求の範囲に記載された発明を付記する。

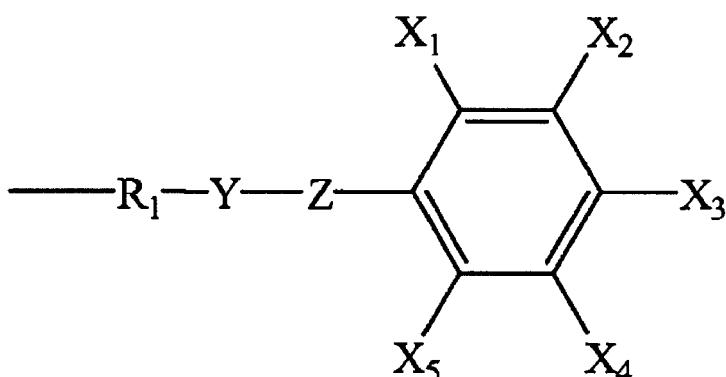
[1] アレナウイルス科に属するウイルスによって引き起こされるか、又は、アレナウイルス科に属するウイルスに関連する疾患又は状態を治療又は予防する方法であって、その必要性のある対象に下記の式の化合物又はその医薬的に許容され得る塩の効果的な量を投与することを含む方法。

【化 5 】



[式中、Rは、置換又は非置換のアルキル基、置換又は非置換のシクロアルキル基、置換又は非置換のアリール基、或いは、置換又は非置換のオキサアルキル基から選択されるか、または、Rは、

【化 6 】



(R₁ は置換又は非置換のアルキル基である；

X₁ ~ ₅ は独立して、H、NO₂、N₃ 又はNH₂ から選択される；

Yは非存在であるか、或いは、カルボニル以外の、置換又は非置換のC₁ - アルキル基である；及び

Zは結合又はNHから選択される；但し、Zが結合であるときは、Yは非存在であり、ZがNHであるときは、Yは、カルボニル以外の、置換又は非置換のC₁ - アルキル基である)である；及び

W₁ ~ ₄ は独立して、水素、置換又は非置換のアルキル基、置換又は非置換のハロアルキル基、置換又は非置換のアルカノイル基、置換又は非置換のアロイル基、或いは、置換又は非置換のハロアルカノイル基から選択される。]

[2] W₁、W₂、W₃ 及びW₄ のそれぞれが水素である、[1] に記載の方法。

40

50

[3] R が、置換又は非置換のアルキル基、置換又は非置換のシクロアルキル基、置換又は非置換のアリール基、或いは、置換又は非置換のオキサアルキル基から選択される、
[1] に記載の方法。

[4] R が C 2 - C 12 アルキル基である、[1] に記載の方法。

[5] R が C 3 - C 6 アルキル基である、[1] に記載の方法。

[6] 前記投与することが、B - プチルデオキシノジリマイシン又はその医薬的に許容され得る塩を投与することを含む、[1] に記載の方法。

[7] R がオキサアルキル基である、[1] に記載の方法。

[8] R が、1 個 ~ 3 個の酸素原子を含有する C 2 - C 16 オキサアルキル基である、
[1] に記載の方法。

10

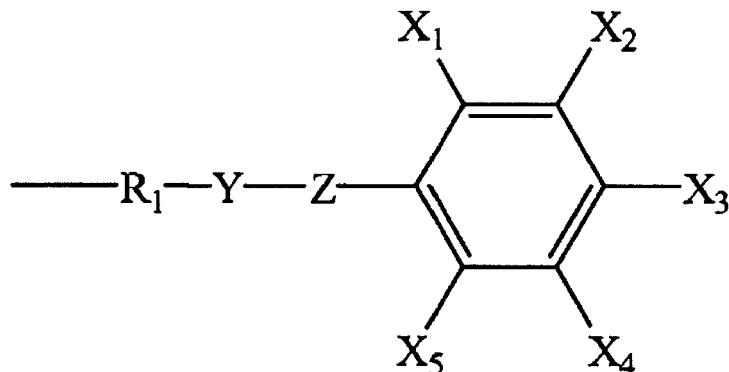
[9] R が、1 個 ~ 2 個の酸素原子を含有する C 6 - C 12 オキサアルキル基である、
[1] に記載の方法。

[10] 前記投与することが、N - (7 - オキサデシル) デオキシノジリマイシン又はその医薬的に許容され得る塩を投与することを含む、[1] に記載の方法。

[11] 前記投与することが、N - (9 - メトキシノニル) デオキシノジリマイシン又はその医薬的に許容され得る塩を投与することを含む、[1] に記載の方法。

[12] R が

【化 7 】



20

である、[1] に記載の方法。

[13] X₁ が NO₂ であり、X₃ が N₃ である、[12] に記載の方法。

[14] X₂、X₄ 及び X₅ のそれぞれが水素である、[12] に記載の方法。

[15] 前記投与することが、N - (N - {4' - アジド - 2' - ニトロフェニル} - 6 - アミノヘキシリル) デオキシノジリマイシン又はその医薬的に許容され得る塩を投与することを含む、[1] に記載の方法。

[16] 前記対象が哺乳動物である、[1] に記載の方法。

[17] 前記対象がヒトである、[1] に記載の方法。

[18] 前記ウイルスが、イッピーウイルス、ラッサウイルス、リンパ球性脈絡髄膜炎ウイルス、モバラウイルス、モペイアウイルス、アマパリウイルス、フレクサルウイルス、グアナリトウイルス、フニンウイルス、ラチノウイルス、マチュポウイルス、オリベロスウイルス、パラナウイルス、ピチンデウイルス、ピリタルウイルス、サビアウイルス、タカリベウイルス、タミアミウイルス、ホワイトウォーターアロヨ (Whiterwater arroyo) ウィルス及びチャパレ (Chapare) ウィルスから選択される、[1] に記載の方法。

40

[19] 前記ウイルスがピチンデウイルスである、[1] に記載の方法。

[20] 前記ウイルスがフニンウイルスである、[1] に記載の方法。

[21] 前記疾患又は状態が、リンパ球性脈絡髄膜炎、ラッサ熱、アルゼンチン出血熱、ボリビア出血熱、ブラジル出血熱、タカリベ熱、ベネズエラ出血熱、フレクサルウイルスに関連するインフルエンザ様疾患、及び、ホワイトウォーターアロヨ (Whiterwater arroyo) ウィルスに関連する出血熱から選択される、[1] に記載の方法。

50

【22】前記疾患又は状態がアルゼンチン出血熱である、【1】に記載の方法。

【23】前記疾患又は状態がラッサ熱である、【1】に記載の方法。

【図1】

Fig. 1A

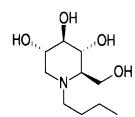


Fig. 1B

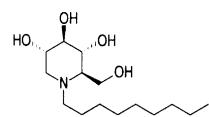


Fig. 1C

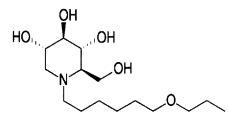


Fig. 1D

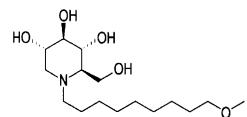
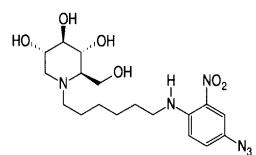
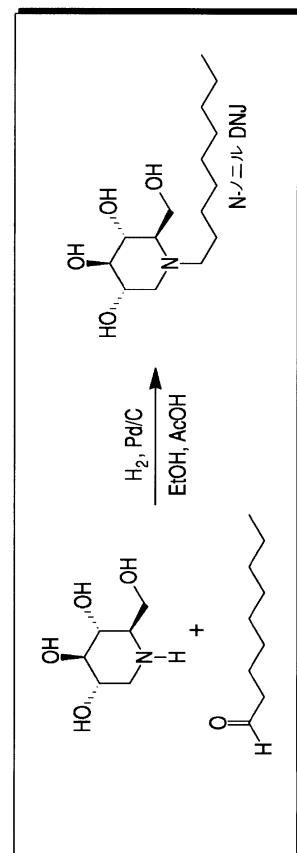


Fig. 1E

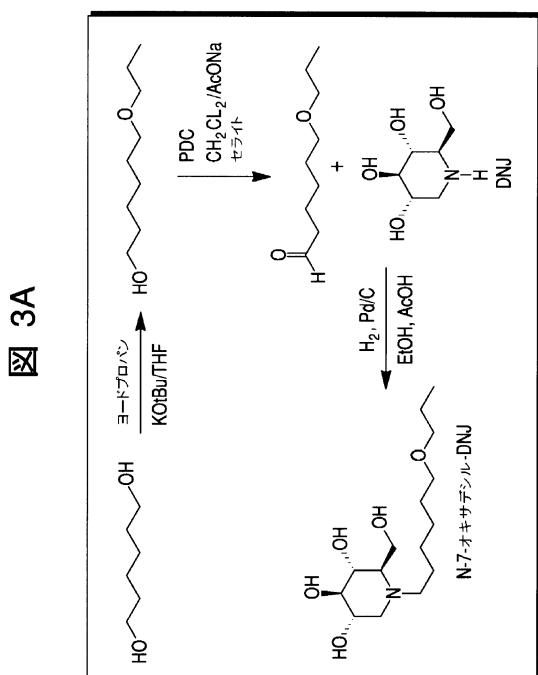


【図2】

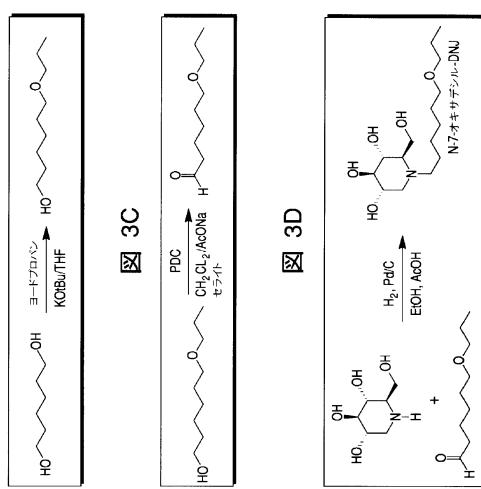
図2



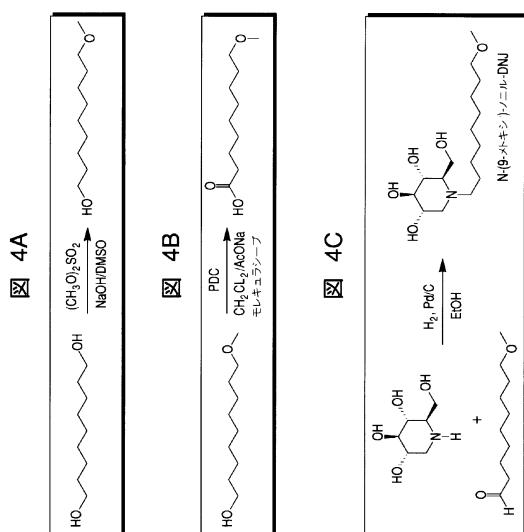
【図 3-1】



【図 3-2】



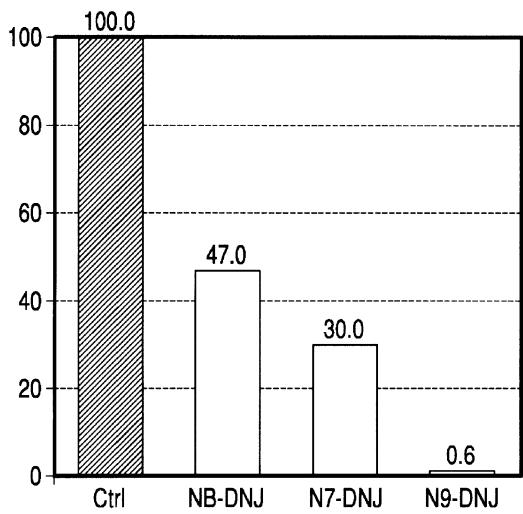
【図 4】



【図 5】

図 5

アレナウイルス(ピチンデ)の結果
 ・ウイルス放出、%コントロール
 ・薬物濃度、100uM



【図6】

図6

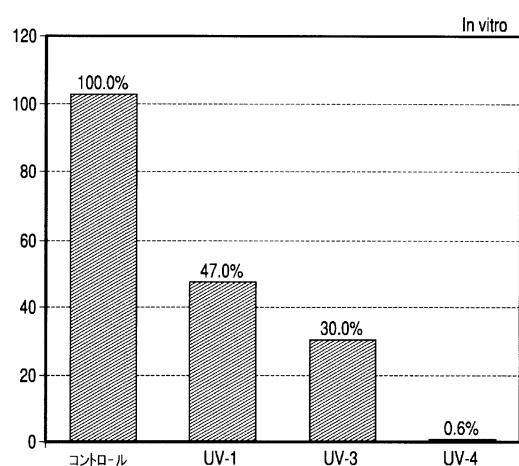
アレナウイルスに対する活性					
化合物	PICV		JUNV		化合物
	ウイルス感染性 @ 100uM 化合物濃度	IC50 uM	ウイルス感染性 @ 100uM 化合物濃度	IC50 uM	
UV-1	47.0%	>250	100.0%	350	
UV-2	--	--	8.0%	60	
UV-3	30.0%	>250	80.0%	>500	
UV-4	0.6%	--	100.0%	>500	
UV-5	--	40	0.2%	10	

略号: PICV—ピチンデウイルス; JUNV—フニンウイルス; --—データは得られず

【図7】

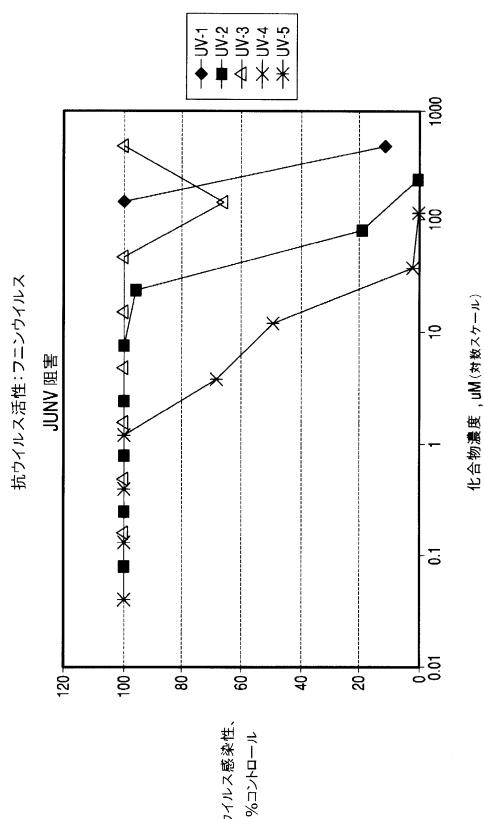
図7

抗ウイルス活性: ピチンデウイルス
ウイルス感染性、%コントロール @100 uM 化合物濃度



【図8】

図8



フロントページの続き

(74)代理人 100120134
弁理士 大森 規雄

(74)代理人 100104282
弁理士 鈴木 康仁

(72)発明者 ラムステッド, アーバン
アメリカ合衆国、メリーランド州 20910、シルバー スプリング、スプリング ストリート
1040、ユナイテッド セラピューティクス コーポレーション内

(72)発明者 クローゼ, ブレナン
アメリカ合衆国、メリーランド州 20910、シルバー スプリング、スプリング ストリート
1040、ユナイテッド セラピューティクス コーポレーション内

(72)発明者 ジットズマン, ニコル
イギリス国 オックスフォード オーエックス1 4ティーエル, オスウェストリー ロード 1
2

(72)発明者 ドゥウェック, レイモンド, エイ.
イギリス国 オックスフォード オーエックス2 9エイユー, ヴェルノン アベニュー, アンブ
レサイド

(72)発明者 バターズ, テリー, ディー.
イギリス国 オックスフォード オーエックス44 9ビーエス, ガーシングトン, パイン クロ
ーズ 1

審査官 光本 美奈子

(56)参考文献 米国特許出願公開第2007/0275998 (US, A1)
国際公開第2006/124676 (WO, A1)
国際公開第2006/077427 (WO, A1)
Glycobiology, vol.15, no.10, p.43R-52R (2005)
Antimicrobial Agents Chemother, vol.53, p.1501-1508 (2009.2.17)
Antimicrobial Agents Chemother, vol.48, p.497-504 (2004)
Antiviral Chem Chemother, vol.13, p.299-304 (2002)
ChemBioChem, vol.10, p.1101-1105 (2009 Apr)

(58)調査した分野(Int.Cl. , DB名)

A 61 K 31/00 ~ 31/80
A 61 P 1/00 ~ 43/00
C 07 D 211/46
C A p l u s / M E D L I N E / B I O S I S (S T N)
P u b M e d