

(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

A 6 1 K 31/445 (2006. 01)

A 6 1 K 31/445

A 6 1 P 31/12 (2006. 01)

A 6 1 P 31/12

C O 7 D 211/46 (2006. 01)

C O 7 D 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
(86) (22) 出願日	平成22年2月22日 (2010. 2. 22)		ユナイテッド セラピューティクス コーポレーション
(65) 公表番号	特表2012-518648 (P2012-518648A)		アメリカ合衆国メリーランド州20910
(43) 公表日	平成24年8月16日 (2012. 8. 16)		, シルバー・スプリング, スプリング・ストリート 1040
(86) 国際出願番号	PCT/US2010/024914	(73) 特許権者	501231576
(87) 国際公開番号	W02010/099064		ユニバーシティ・オブ・オックスフォード
(87) 国際公開日	平成22年9月2日 (2010. 9. 2)		イギリス国オックスフォード オーエックス1・3キューユー, サウス・パークス・ロード
審査請求日	平成25年1月29日 (2013. 1. 29)	(74) 代理人	100092783
(31) 優先権主張番号	61/272, 251		弁理士 小林 浩
(32) 優先日	平成21年9月4日 (2009. 9. 4)	(74) 代理人	100162617
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 大賀 沙央里
(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

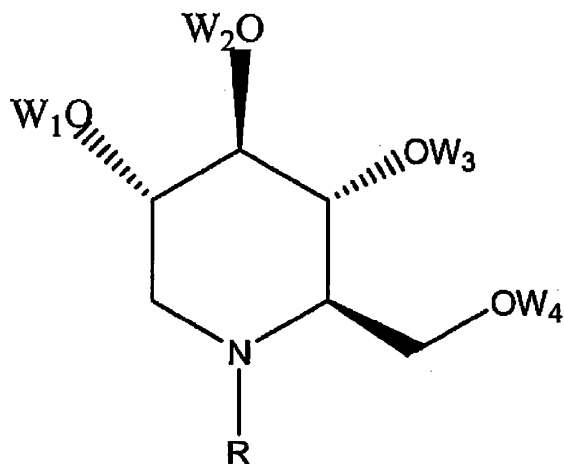
(54) 【発明の名称】 イミノ糖及びアレナウイルス感染症を治療する方法

(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って、

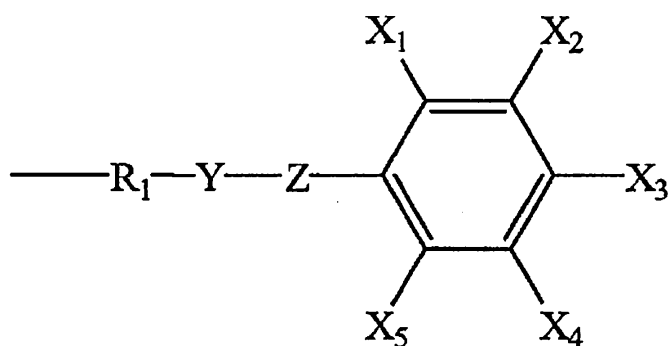
【化 1】



10

[式中、R は、 $C_1 \sim C_{16}$ アルキル基、もしくは $C_1 \sim C_{16}$ オキサアルキル基から選択されるか、または、R は、

【化 2】



20

30

($R_1 - Y$ は、 $C_2 \sim C_{20}$ アルキル基である；

$X_1 \sim X_5$ は独立して、H、 NO_2 、 N_3 又は NH_2 から選択される；

Z は NH である) である；及び

$W_1 \sim W_4$ 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。

40

【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

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】

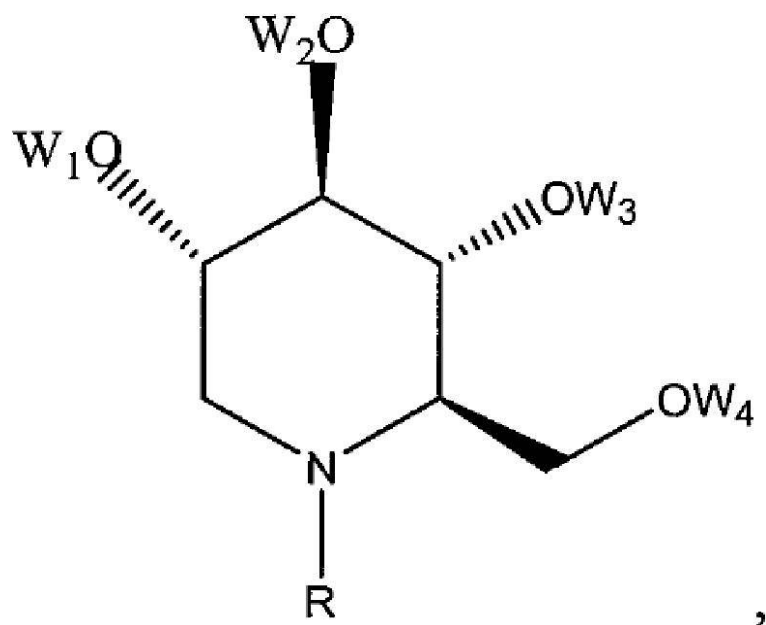
本出願は、イミノ糖、及び、ウイルス感染症をイミノ糖により治療する方法に関連し、具体的には、アレナウイルス科に属するウイルスによって引き起こされるウイルス感染症、又は、アレナウイルス科に属するウイルスに関連するウイルス感染症を治療及び予防するためのイミノ糖の使用に関する。

【発明の概要】

【0003】

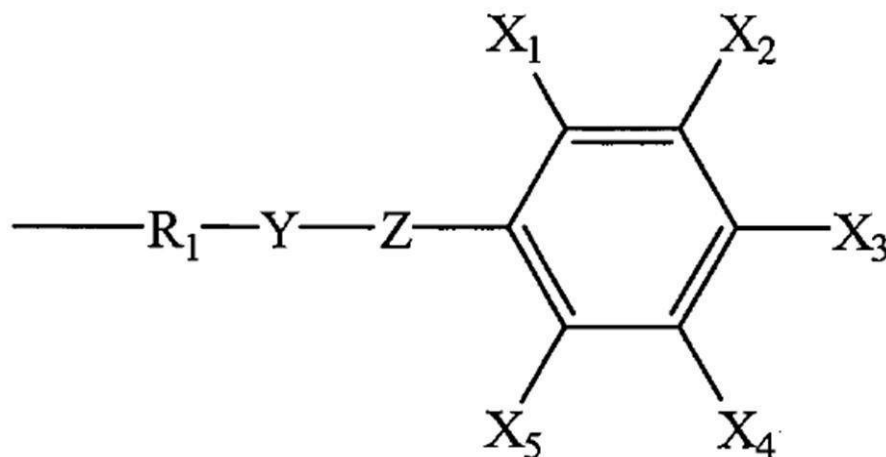
1つの実施形態が、アレナウイルス科に属するウイルスによって引き起こされるか、又は、アレナウイルス科に属するウイルスに関連する疾患又は状態を治療又は予防する方法であって、その必要性のある対象に下記の式の化合物を投与することを含む方法である。

【化1】



[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 2】



10

(R_1 は置換又は非置換のアルキル基である；

$X_1 \sim X_5$ は独立して、 H 、 NO_2 、 N_3 又は NH_2 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 C_1 - 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 C_1 - アルキル基である) である；及び

20

$W_1 \sim W_4$ 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。]

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

【図 3 - 2】図 3 B 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 3 C 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 3 D は N7 - O - DNJ の合成を例示する。

【図 4】図 4 A - 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 4 A は 9 - メトキシ - 1 - ノナノールの調製を例示する。図 4 B は 9 - メトキシ - 1 - ノナノールの調製を例示する。図 4 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

NJ及びNAP-DNJ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侵入し、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、新たに産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、ウイルス感染の起こり得る結果である。

10

【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。

IC50又はIC90（阻害濃度50又は阻害濃度90）は、ウイルス量の50%減少又は90%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。

20

【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号を参照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。

30

【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、マチュボウイルス、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触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。

40

【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；マチュボ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

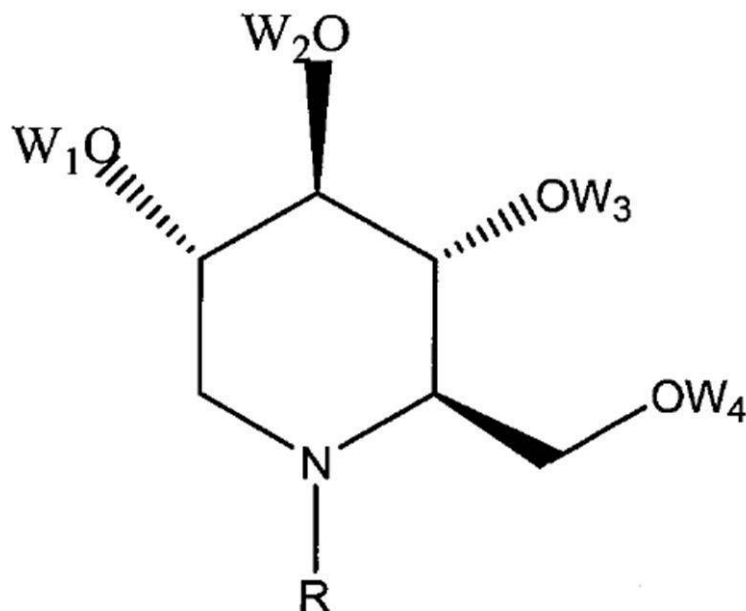
50

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。

【 0 0 1 1 】

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 】



式中、 $W_1 \sim W_4$ 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。

【 0 0 1 2 】

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。

【 0 0 1 3 】

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。

【 0 0 1 4 】

いくつかの実施形態において、R は、 $-(CH_2)_6OCH_3$ 、 $-(CH_2)_6OCH_2CH_3$ 、 $-(CH_2)_6O(CH_2)_2CH_3$ 、 $-(CH_2)_6O(CH_2)_3CH_3$ 、 $-(CH_2)_2O(CH_2)_5CH_3$ 、 $-(CH_2)_2O(CH_2)_6CH_3$ 、 $-(CH_2)_2O(CH_2)_7CH_3$ 、 $-(CH_2)_9-OH$ 、 $-(CH_2)_9OCH_3$ から選択することができ、しかし、これらに限定されない。

【 0 0 1 5 】

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

10

20

30

40

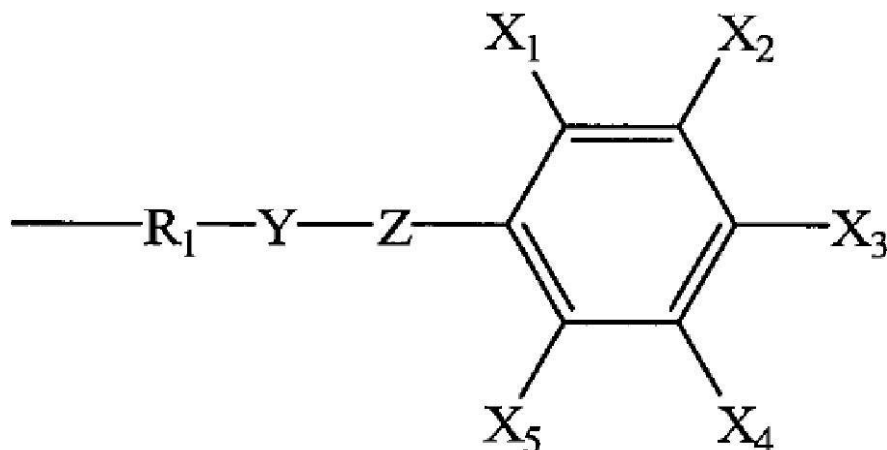
50

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2007/0275998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2007/0275998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、Berger他（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、カンファー酸塩、カン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、ペクチン酸塩、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、チオシアン酸塩、トシラート、メシラート及びウンデカン酸塩。

【 0 0 2 1 】

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 사용할 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 , 0 4 3 , 2 7 3 号及び同第 5 , 1 0 3 , 0 0 8 号に開示される。

10

【 0 0 2 2 】

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。

【 0 0 2 3 】

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。

【 0 0 2 4 】

いくつかの実施形態において、イミノ糖はリボ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 2 0 0 8 / 0 1 3 8 3 5 1 号、米国特許出願第 1 2 / 4 1 0 , 7 5 0 号（2 0 0 9 年 3 月 2 5 日出願）及び米国仮特許出願第 6 1 / 2 0 2 , 6 9 9 号（2 0 0 9 年 3 月 2 7 日出願）に開示されるリボ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。

【 0 0 2 5 】

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（霊長類、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

【 0 0 2 6 】

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。

【 0 0 2 7 】

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

【 0 0 2 8 】

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

20

30

【 0 0 2 9 】

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。

【 0 0 3 0 】

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】

【 0 0 3 1 】

１． N - ノニル D N J 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 50 mL の一口丸底フラスコに、DNJ (500 mg)、エタノール (100 mL)、ノナナール (530 mg) 及び酢酸 (0.5 mL) 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 (420 mg)。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。

20

【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

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

30

手順：磁石式攪拌装置を備える 500 mL の一口丸底フラスコに、1, 6 - ヘキサンジオール (6.00 g)、カリウム tert - ブトキシド (5.413 g) 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 (8.63 g) 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 (100 mL 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

50

- 1029-048、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-ヘキサノール	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-ヘキサノール（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、一晚攪拌した。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

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

30

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、840 mg）。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500 mLの一口丸底フラスコに、ジメチルスルホキシド（100 mL）中の1, 9 - ノナンジオール（10.00 g、62.3 mmol）及びH₂O（100 mL）を装入した。これに、H₂O（10 mL）における水酸化ナトリウム（5.0 g、125.0 mmol）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（16.52 g、131 mmol）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（24.78 g、196.44 mmol）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（100 mLで3回）。一緒にした有機層を、H₂O（200 mL）、ブライン（150 mL）により洗浄し、無水硫酸ナトリウム（20 g）で乾燥し、ろ過し、真空下で濃縮して、粗生成物を得た（14 g）。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、2.38 g、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）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-ノナールの調製のための材料

名称	量
9-メトキシ-1-ノナール	1.0 g
PdC	4.7 g
モレキュラーシーブ、3A	1.0 g
NaOAc	0.1g
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-1-ノナール(1.0g、5.9mmol)、ジクロロメタン(10mL)、モレキュラーシーブ(1.0g、3A)、酢酸ナトリウム(0.1g)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(4.7g、12.5mmol)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15g)の層でろ過した。ろ液を真空下でエバポレーションして、粗化合物を得た。これを、シリカゲルカラム(250~400メッシュ、40g)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、真空下で濃縮して、純粋な9-メトキシ-1-ノナールを得た(ロットD-1027-156、553mg、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

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

30

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(300mg、1.84mmol)、エタノール(20mL)、9-メトキシ-1-ノナール(476mg、2.76mmol)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を室温に加えた。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。ろ液を真空下で濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物を、250~400メッシュのシリカゲル(20g)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、真空下で濃縮して、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 - 1 0 2 7 - 1 5 8 (1 6 5 . 3 m g、2 8 . 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 (T L C) によってモニターした (溶離液：ジクロロメタンにおける 5 0 % メタノール)。

【 0 0 3 8 】

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 V e r o 細胞培養物、及び、1 0 0 μ M の化合物により処理される V e r o 細胞培養物にウイルスを感染させ、培養物を 5 % C O 2 インキュベーターにおいて 3 7 ° 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産生の阻害をブランクアッセイによって求めた。

ウイルスブランクアッセイを、2 % のウシ胎児血清、2 m M の L - グルタミン、1 0 0 U / m l のペニシリン、1 0 0 μ g / m l 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 (G i b c o) においてウェルあたり 5 × 1 0 ⁵ 個の細胞で 6 ウェルプレートに置床される V e r o 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、1 0 0 μ l の体積で細胞に接種し、3 7 ° で 1 時間吸着させた。細胞に、2 m M の L - グルタミン、1 0 0 U / m l のペニシリン、1 0 0 μ g / m l 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 (G i b c o) における 0 . 6 % アガロースを重ねた。

ブランク (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 % C O 2 インキュベーターにおいて 3 7 ° 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。

【 0 0 3 9 】

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 (D M S O) において、0 . 5 % の最終的な最大 D M S O 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。

【 0 0 4 0 】

ウイルス。化合物をピチンデウイルス (アレナウイルス) C o A n 3 7 3 9 株及びフニン (アレナウイルス) C a n d i d # 1 株に対する阻害についてスクリーニングした。ウイルスストック液を、2 % のウシ胎児血清、2 m M の L - グルタミン、1 0 0 U / m l のペニシリン、1 0 0 μ g / m l のストレプトマイシンが補充された改変イーグル培地 (M E M、S i g m a) を使用して V e r o 細胞における伝播によって作製し、標準的ブランクアッセイ (下記に示される方法) を使用して力価測定した。ウイルスストック液は、使用されるまで - 8 0 ° で貯蔵された。

【 0 0 4 1 】

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ンクアッセイによって行った。2 4 ウェルの細胞培養プレートに、細胞を、2 m M の L - グルタミン、1 0 0 U / m l 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 M E M (S i g m a、S t L o u i s、M O) における 1 0 % のウシ胎児血清 V e r o 細胞 (A T C C、M a n n a s s a s、V A ; A T C C 番

号 C C L - 8 1) を含む 1 m L の M E M において播種し、細胞培養プレートに 2 4 時間、又は、約 8 0 % のコンフルエンスになるまで 3 7 ° でインキュベーションした。培地を、2 % のウシ胎児血清と、5 0 0 μ M、2 5 0 μ M 又は 1 2 5 μ M 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。

【 0 0 4 2 】

化合物が適切なウェルに加えられ、3 7 °、5 % C O₂ において 3 7 ° 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 P I C V ウイルス感染のために要求され、5 日が J U N V 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。P I C V 及び J U N V を力価測定するために、成長培地における 8 0 % コンフルエントな V e r o 細胞を含む 1 2 ウェルプレートを使用した。ウイルス上清を 1 0⁻³ から 1 0⁻⁸ にまで希釈し、細胞に加え (1 0 0 μ L)、振とうを 5 ~ 1 0 分毎に行いながら 3 7 ° で 1 時間インキュベーションした。ウイルス感染培地 (1 0 0 μ L) を吸引し、2 × M E M (5 % ウシ胎児血清) と 1 : 1 で混合された 1 m L 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、3 7 °、5 % C O₂ 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プラーク可視化を行った。I C 5 0 を、5 0 % 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。

【 0 0 4 3 】

図 7 は、コントロール、U V - 1、U V - 3 及び U V - 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 (D M S O) において、0 . 5 % の最終的な最大 D M S O 濃度に調製した：U V - 1、U V - 2、U V - 3、U V - 4、U V - 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 C o A n 3 7 3 9 株に対する阻害についてスクリーニングした。

【 0 0 4 4 】

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。P I C V C o A n 3 7 3 9 株のウイルス阻害が、N B - D N J、N 7 - O - D N J 及び N 9 - D N J の化合物について見出された。P I C V のインビトロ阻害は、N B - D N J による 5 0 % を超える阻害、N 7 - O - D N J による 7 0 % の阻害、及び、N 9 - D N J による 9 9 % を超える阻害を 1 0 0 μ M 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、U V - 1、U V - 2、U V - 3、U V - 4 及び U V - 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。

【 0 0 4 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 (D M S O) において、0 . 5 % の最終的な最大 D M S O 濃度に調製した：U V - 1、U V - 2、U V - 3、U V - 4、U V - 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 C a n d i d # 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、3 5 0 μ M の E C 5 0 により化合物 N B - D N J について見出された。E C 5 0 が 6 0 μ M である化合物 N N - D N J、及び、E C 5 0 が 1 0 μ M である化合物 N A P - D N J は保護を示した。N 7 - O - D N J 及び N 9 - D N J の化合物は E C 5 0 が 5 0 0 μ M を超えていた。

【 0 0 4 6 】

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

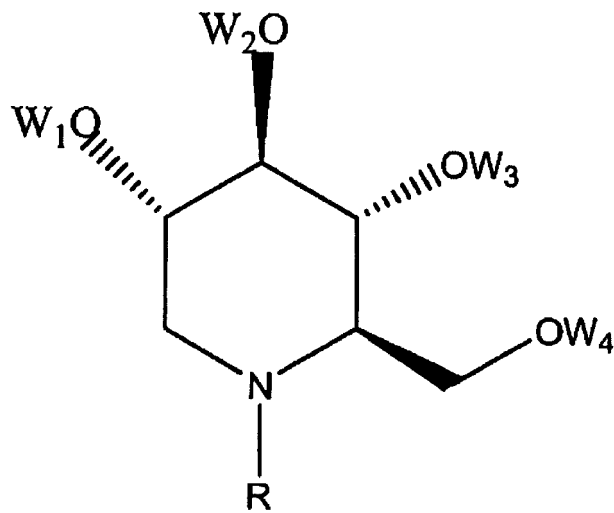
50

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】

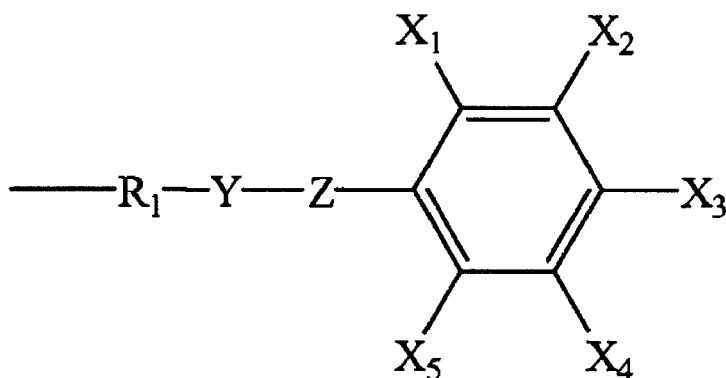


10

20

[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】



30

(R₁ は置換又は非置換のアルキル基である；

40

X₁ - X₅ 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 - W₄ 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。

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 - 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。

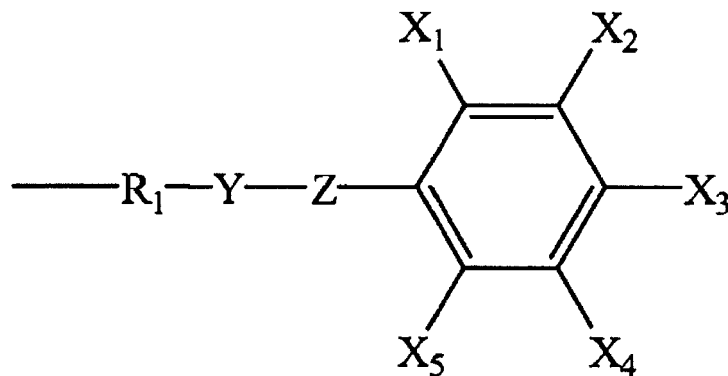
[9] R が、1 個 ~ 2 個の酸素原子を含有する C 6 - C 12 オキサアルキル基である、
[1] に記載の方法。

[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】



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、マチュボウイルス、オリペロスウイルス、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) ウイルスから選択される、[1] に記載の方法。

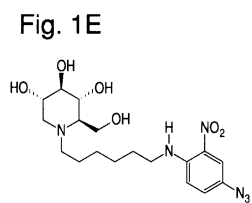
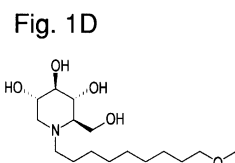
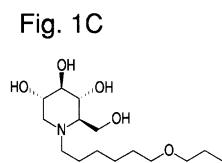
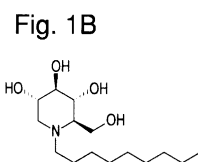
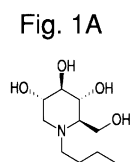
[19] 前記ウイルスがピチンデウイルスである、[1] に記載の方法。

[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。

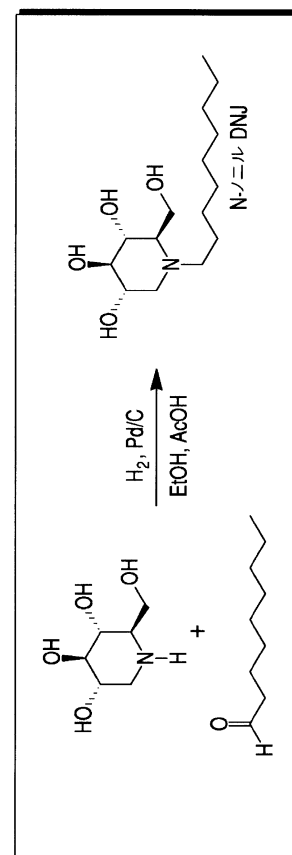
[21] 前記疾患又は状態が、リンパ球性脈絡髄膜炎、ラッサ熱、アルゼンチン出血熱、ボリビア出血熱、ブラジル出血熱、タカリベ熱、ベネズエラ出血熱、フレクサルウイルスに関連するインフルエンザ様疾患、及び、ホワイトウォーターアロヨ (Whiterwater arroyo) ウイルスに関連する出血熱から選択される、[1] に記載の方法。

- [2 2] 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。
- [2 3] 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 】

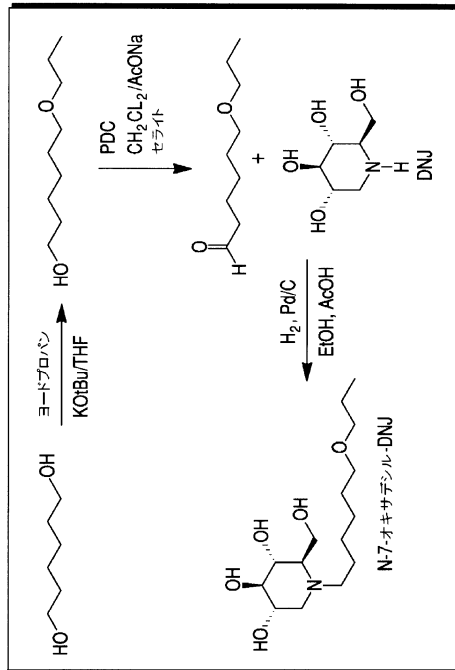


【 図 2 】



【図 3 - 1】

図 3A



【図 3 - 2】

図 3B

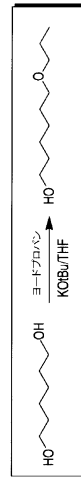


図 3C

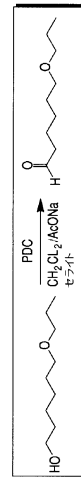
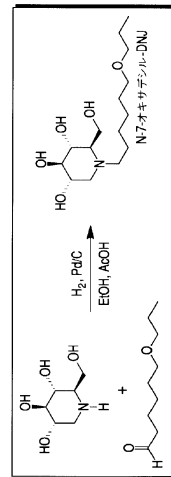


図 3D



【図 4】

図 4A

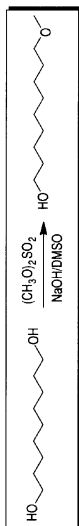


図 4B

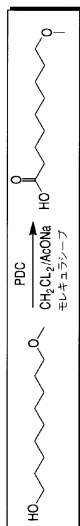
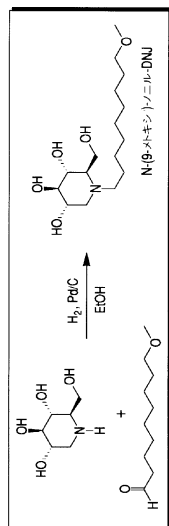


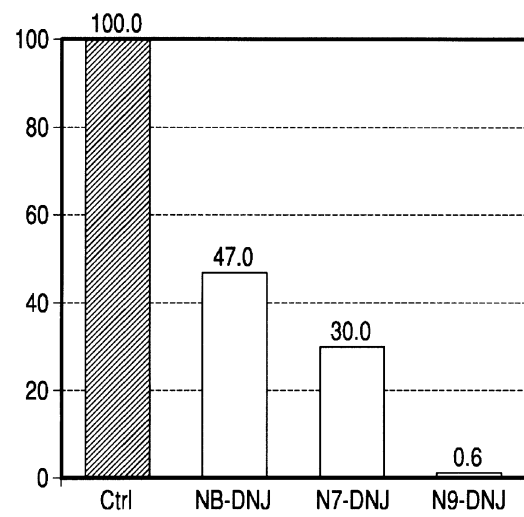
図 4C



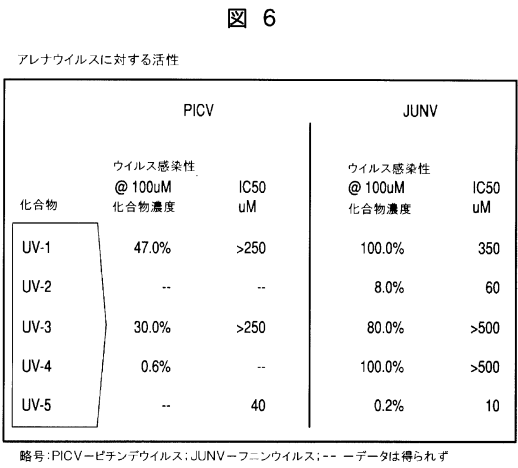
【図 5】

図 5

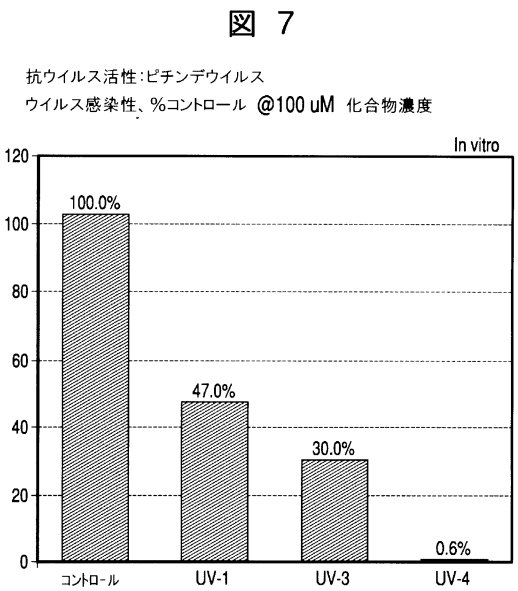
アレナウイルス(ピチンデ)の結果
 ・ウイルス放出、%コントロール
 ・薬物濃度、100uM



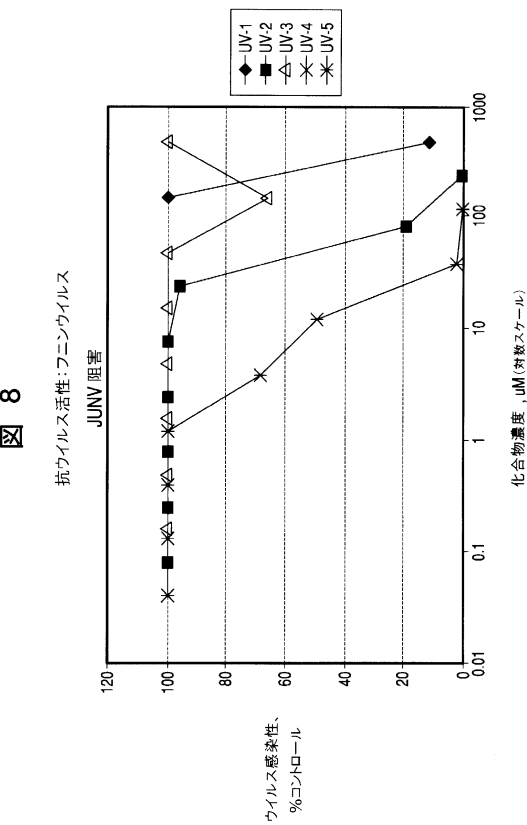
【図 6】



【図 7】



【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)

A61K 31/00~31/80
A61P 1/00~43/00
C07D 211/46
CAPLUS/MEDLINE/BIOSIS(STN)
PubMed