

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6417568号
(P6417568)

(45) 発行日 平成30年11月7日 (2018. 11. 7)

(24) 登録日 平成30年10月19日 (2018. 10. 19)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 487/04 (2006. 01)

C O 7 D 487/04 1 4 O

A 6 1 K 31/519 (2006. 01)

C O 7 D 487/04 C S P

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

A 6 1 K 31/519

A 6 1 P 31/16 (2006. 01)

A 6 1 P 31/12

A 6 1 K 45/00 (2006. 01)

A 6 1 P 31/16

請求項の数 31 (全 57 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2016-514060 (P2016-514060)
 (86) (22) 出願日 平成26年5月14日 (2014. 5. 14)
 (65) 公表番号 特表2016-518451 (P2016-518451A)
 (43) 公表日 平成28年6月23日 (2016. 6. 23)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2014/038000
 (87) 国際公開番号 W02014/186465
 (87) 国際公開日 平成26年11月20日 (2014. 11. 20)
 審査請求日 平成29年5月12日 (2017. 5. 12)
 (31) 優先権主張番号 61/823, 133
 (32) 優先日 平成25年5月14日 (2013. 5. 14)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 61/823, 135
 (32) 優先日 平成25年5月14日 (2013. 5. 14)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 511230406
 バイオクリスト ファーマスーティカルズ
 , インコーポレイテッド
 B I O C R Y S T P H A R M A C E U T
 I C A L S , I N C .
 アメリカ合衆国 ノースカロライナ州 2
 7 7 0 3 ダーラム エンペラー プール
 ヴァード 4 5 0 5
 (74) 代理人 100073184
 弁理士 柳田 征史
 (74) 代理人 100090468
 弁理士 佐久間 剛

最終頁に続く

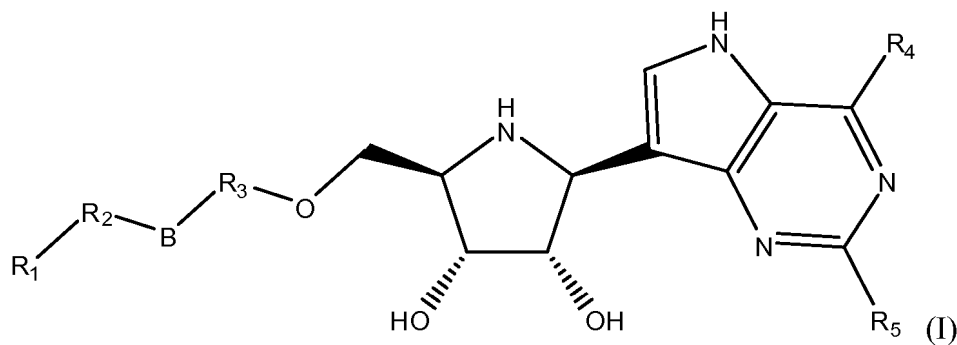
(54) 【発明の名称】 抗インフルエンザ組成物及び方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I の化合物またはその薬学的に許容される塩：

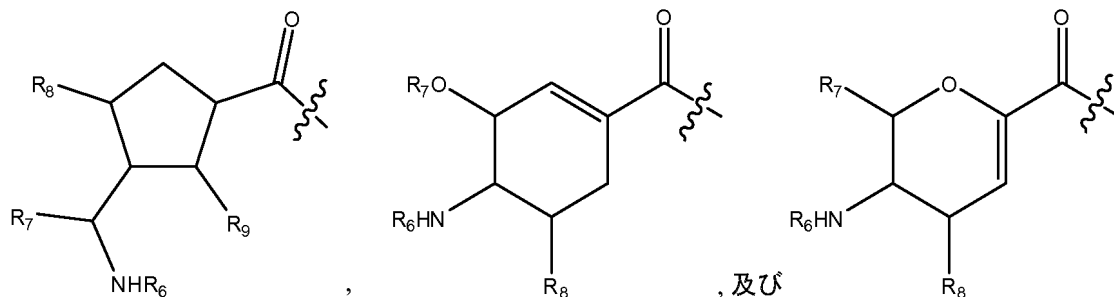
【化 1】



式中、

R₁ が、

【化 2】



10

から選択され、

R_2 が、単結合、O、またはSであり、

R_3 が、単結合、 $C(=O)$ 、 $C(=S)$ 、 $C(=NR_{10})$ 、 $OC(=O)$ 、 $OC(=S)$ 、 $OC(=NR_{10})$ 、 $N(R_{11})C(=O)$ 、 $N(R_{11})C(=S)$ 、または $N(R_{11})C(=NR_{10})$ であり、

R_4 が、OHまたは $N(R_{15})_2$ であり、

R_5 が、Hまたは $N(R_{15})_2$ であり、

R_6 が、 R_{11} 、 $C(=O)-R_{11}$ 、または SO_2-R_{11} であり、

R_7 が、Hまたは R_a であり、ここで、 R_a は、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、低級シクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり、 R_a は、低級アルキル、 OR_{11} 、 $O-C(=O)-R_{11}$ 、 $O-C(=O)O-R_{11}$ 、 $O-C(=O)N(R_{11})_2$ 、 $O-C(=S)-R_{11}$ 、 $O-C(=S)O-R_{11}$ 、及び $O-C(=S)N(R_{11})_2$ から選択される1つ以上の基で任意に置換され、

20

R_8 が、 OR_{11} 、 $O-C(=O)-R_{11}$ 、 $O-C(=O)O-R_{11}$ 、 $O-C(=O)N(R_{11})_2$ 、 $O-C(=S)-R_{11}$ 、 $O-C(=S)O-R_{11}$ 、 $O-C(=S)N(R_{11})_2$ 、 $N(R_{11})_2$ 、 $N(R_{11})C(=O)-R_{11}$ 、 $N(R_{11})C(=O)O(R_{11})_2$ 、 $N(R_{11})C(=O)N(R_{11})_2$ 、 $N(R_{11})C(=S)-R_{11}$ 、 $N(R_{11})C(=S)O-R_{11}$ 、 $N(R_{11})C(=S)N(R_{11})_2$ 、または $N(R_{11})C(=NR_{10})N(R_{11})_2$ であり、

R_9 が、H、OH、 $O-C(=O)O-R_{11}$ 、 $O-C(=O)N(R_{11})_2$ 、 $O-C(=S)-R_{11}$ 、 $O-C(=S)O-R_{11}$ 、 $O-C(=S)N(R_{11})_2$ であり、

30

B が、単結合、 R_{12} 、 $R_{12}-R_{13}$ 、 $R_{12}-R_{13}-R_{14}$ 、 $R_{12}-O-R_{13}$ 、 $R_{12}-S-R_{13}$ 、 $R_{12}-N(R_{11})_2-R_{13}$ 、 $R_{12}-C(=O)-R_{13}$ 、 $R_{12}-C(=S)-R_{13}$ 、 $R_{12}-C(=NR_{10})-R_{13}$ 、 $R_{12}-OC(=O)-R_{13}$ 、 $R_{12}-OC(=S)-R_{13}$ 、 $R_{12}-OC(=NR_{10})-R_{13}$ 、 $R_{12}-SC(=O)-R_{13}$ 、 $R_{12}-SC(=S)-R_{13}$ 、 $R_{12}-SC(=NR_{10})-R_{13}$ 、 $R_{12}-N(R_{11})C(=O)-R_{13}$ 、 $R_{12}-N(R_{11})C(=S)-R_{13}$ 、 $R_{12}-N(R_{11})C(=NR_{10})-R_{13}$ 、 $R_{12}-OC(=O)-OR_{13}$ 、 $R_{12}-OC(=S)-OR_{13}$ 、 $R_{12}-OC(=NR_{10})-OR_{13}$ 、 $R_{12}-OC(=O)-N(R_{11})R_{13}$ 、 $R_{12}-OC(=S)-N(R_{11})R_{13}$ 、 $R_{12}-OC(=NR_{10})-N(R_{11})R_{13}$ 、 $R_{12}-OC(=O)-SR_{13}$ 、 $R_{12}-OC(=S)-SR_{13}$ 、 $R_{12}-OC(=NR_{10})-SR_{13}$ 、 $R_{12}-N(R_{11})C(=O)-OR_{13}$ 、 $R_{12}-N(R_{11})C(=S)-OR_{13}$ 、 $R_{12}-N(R_{11})C(=NR_{10})-OR_{13}$ 、 $R_{12}-N(R_{11})C(=O)-N(R_{11})R_{13}$ 、 $R_{12}-N(R_{11})C(=S)-N(R_{11})R_{13}$ 、 $R_{12}-N(R_{11})C(=NR_{10})-N(R_{11})R_{13}$ 、 $R_{12}-N(R_{11})C(=O)-SR_{13}$ 、 $R_{12}-N(R_{11})C(=S)-SR_{13}$ 、 $R_{12}-N(R_{11})C(=NR_{10})-SR_{13}$ 、 $R_{12}-SC(=O)-OR_{13}$ 、 $R_{12}-SC(=S)-OR_{13}$ 、 $R_{12}-SC(=NR_{10})-OR_{13}$ 、 $R_{12}-SC(=O)-SR_{13}$ 、

40

50

$R_{12} - SC(=S) - SR_{13}$ 、 $R_{12} - SC(=NR_{10}) - SR_{13}$ 、 $R_{12} - SC(=O) - N(R_{11})R_{13}$ 、 $R_{12} - SC(=S) - N(R_{11})R_{13}$ 、または $R_{12} - SC(=NR_{10}) - N(R_{11})R_{13}$ であり、ここで、 R_{12} 、 R_{13} 、及び R_{14} の各々は、1つ以上の R_{15} で任意に置換され、

R_{10} が独立して、H、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、低級シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 OR_{11} 、または $N(R_{11})_2$ であり、

R_{11} が独立して、H、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、低級シクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり、

R_{12} が独立して、低級アルキレン、低級アルケニレン、低級アルキニレン、低級シクロアルキレン、アリーレン、またはヘテロアリーレンであり、

R_{13} が独立して、低級アルキレン、低級アルケニレン、低級アルキニレン、低級シクロアルキレン、アリーレン、またはヘテロアリーレンであり、

R_{14} が独立して、低級アルキレン、低級アルケニレン、低級アルキニレン、低級シクロアルキレン、アリーレン、またはヘテロアリーレンであり、

R_{15} が独立して、ハロゲン、 R_{10} 、 $OC(=O)R_{11}$ 、 $OC(=S)R_{11}$ 、 $OC(=NR_{10})R_{11}$ 、 $OC(=O)OR_{11}$ 、 $OC(=S)OR_{11}$ 、 $OC(=NR_{10})OR_{11}$ 、 $OC(=O)N(R_{11})_2$ 、 $OC(=S)N(R_{11})_2$ 、 $OC(=NR_{10})N(R_{11})_2$ 、 $N(R_{11})C(=O)R_{11}$ 、 $N(R_{11})C(=S)R_{11}$ 、 $N(R_{11})C(=NR_{10})R_{11}$ 、 $N(R_{11})C(=O)OR_{11}$ 、 $N(R_{11})C(=S)OR_{11}$ 、 $N(R_{11})C(=NR_{10})OR_{11}$ 、 $N(R_{11})C(=O)N(R_{11})_2$ 、 $N(R_{11})C(=S)N(R_{11})_2$ 、もしくは $N(R_{11})C(=NR_{10})N(R_{11})_2$ である。

【請求項2】

R_7 が、Hまたは前記 R_a であり、ここで、 R_a は、低級アルキル、 OR_{11} 、 $O-C(=O)-R_{11}$ 、 $O-C(=O)O-R_{11}$ 、及び $O-C(=O)N(R_{11})_2$ から選択される1つ以上の基で任意に置換され、

R_8 が、 OR_{11} 、 $O-C(=O)-R_{11}$ 、 $O-C(=O)O-R_{11}$ 、 $O-C(=O)N(R_{11})_2$ 、 $O-C(=S)-R_{11}$ 、 $O-C(=S)O-R_{11}$ 、 $O-C(=S)N(R_{11})_2$ 、 $N(R_{11})_2$ 、 $N(R_{11})C(=O)-R_{11}$ 、 $N(R_{11})C(=O)O(R_{11})_2$ 、 $N(R_{11})C(=S)-R_{11}$ 、 $N(R_{11})C(=S)O-R_{11}$ 、または $N(R_{11})C(=NR_{10})N(R_{11})_2$ であり、

Bが、単結合、 R_{12} 、 $R_{12}-R_{13}$ 、 $R_{12}-R_{13}-R_{14}$ 、 $R_{12}-O-R_{13}$ 、 $R_{12}-OC(=O)-R_{13}$ 、 $R_{12}-N(R_{11})C(=O)-R_{13}$ 、 $R_{12}-OC(=O)-OR_{13}$ 、 $R_{12}-OC(=O)-N(R_{11})R_{13}$ 、 $R_{12}-N(R_{11})C(=O)-OR_{13}$ 、または $R_{12}-N(R_{11})C(=O)-N(R_{11})R_{13}$ であり、ここで R_{12} 、 R_{13} 、及び R_{14} の各々は、1つ以上の R_{15} で任意に置換され、および

R_{11} が独立して、H、または1つ以上の低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、アリール、もしくはヘテロアリールで任意に置換された低級アルキルである、請求項1に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項3】

R_3 が、単結合、 $C(=O)$ 、 $C(=S)$ 、または $N(R_{11})C(=O)$ であり、

R_4 が、OHまたは NH_2 であり、

R_5 が、Hまたは NH_2 であり、

R_6 が、 $C(=O)-R_{11}$ 、または SO_2-R_{11} であり、

R_7 が、低級アルキル、 OR_{11} 、 $O-C(=O)-R_{11}$ 、 $O-C(=O)O-R_{11}$ 、及び $O-C(=O)N(R_{11})_2$ から選択される1つ以上の基で任意に置換された低級アルキルであり、

R_8 が、 OR_{11} 、 $O-C(=O)-R_{11}$ 、 $O-C(=O)O-R_{11}$ 、 $O-C(=O)N(R_{11})_2$ 、 $O-C(=S)-R_{11}$ 、 $O-C(=S)N(R_{11})_2$ 、 $N(R_{11})_2$ 、 $N(R_{11})C(=O)-R_{11}$ 、 $N(R_{11})C(=O)O(R_{11})_2$ 、 $N(R_{11})C(=S)-R_{11}$ 、 $N(R_{11})C(=S)O-R_{11}$ 、または $N(R_{11})C(=NR_{10})N(R_{11})_2$ であり、

10

20

30

40

50

R_{11} が、 $N(R_{11})C(=O)O(R_{11})_2$ 、または $N(R_{11})C(=NR_{10})N(R_{11})_2$ であり、

R_9 が、 H 、 OH 、 $O-C(=O)O-R_{11}$ 、または $O-C(=O)N(R_{11})_2$ であり、

B が、単結合、 R_{12} 、 $R_{12}-R_{13}$ 、 $R_{12}-O-R_{13}$ 、 $R_{12}-OC(=O)-R_{13}$ 、 $R_{12}-N(R_{11})C(=O)-R_{13}$ 、 $R_{12}-OC(=O)-OR_{13}$ 、 $R_{12}-OC(=O)-N(R_{11})R_{13}$ 、 $R_{12}-N(R_{11})C(=O)-OR_{13}$ 、または $R_{12}-N(R_{11})C(=O)-N(R_{11})R_{13}$ であり、ここで、 R_{12} 、 R_{13} 、及び R_{14} の各々は、1つ以上の R_{15} で任意に置換され、

R_{11} が独立して、 H であるか、または1つ以上の低級アルキルで任意に置換された低級アルキルであり、および

R_{15} が独立して、 R_{10} 、 $N(R_{11})C(=O)R_{11}$ 、または $N(R_{11})C(=O)OR_{11}$ である、請求項1に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項4】

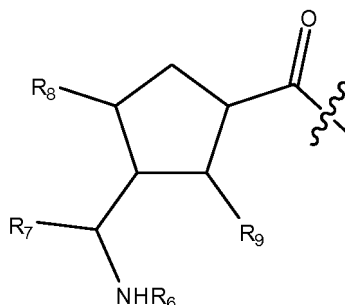
R_6 が $C(=O)-R_{11}$ であり、および

R_8 が、 OR_{11} 、 $O-C(=O)-R_{11}$ 、 $O-C(=O)O-R_{11}$ 、 $O-C(=O)N(R_{11})_2$ 、 $N(R_{11})_2$ 、 $N(H)C(=O)O(R_{11})_2$ 、または $N(H)C(=NH)NH_2$ である、請求項3に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項5】

R_1 が、

【化3】



であり、

R_6 が $C(=O)-$ 低級アルキルであり、

R_7 が、1つ以上の低級アルキルで置換された低級アルキルであり、

R_8 が $N(H)C(=NH)NH_2$ であり、および

R_9 が、 H または OH である、請求項4に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項6】

R_6 が $C(=O)-CH_3$ であり、

R_7 が $-CH(CH_2CH_3)_2$ であり、および

R_9 が OH である、請求項5に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項7】

R_3 が、単結合または $C(=O)$ であり、

B が、単結合、 R_{12} 、 $R_{12}-R_{13}$ 、 $R_{12}-O-R_{13}$ 、または $R_{12}-OC(=O)-R_{13}$ であり、ここで、 R_{12} 及び R_{13} の各々は、 R_{15} で任意に置換され、

R_{11} が独立して、 H 、または低級アルキルであり、

R_{12} が独立して、低級アルキレン、アリーレン、またはヘテロアリーレンであり、

R_{13} が独立して、低級アルキレン、アリーレン、またはヘテロアリーレンであり、および

R_{15} が独立して、低級アルキル、 $N(R_{11})_2$ 、 $N(R_{11})C(=O)R_{11}$ 、もしくは $N(R_{11})C(=O)OR_{11}$ である、請求項6に記載の化合物またはその薬

10

20

30

40

50

学的に許容される塩。

【請求項 8】

R_2 が、単結合または O であり、

R_4 が NH_2 であり、

R_5 が水素であり、

B が、単結合、低級アルキレン、低級アルキレン - $OC(=O) - R_{13}$ であり、ここで、 R_{13} は、 R_{15} で任意に置換され、

R_{13} が低級アルキレンであり、および

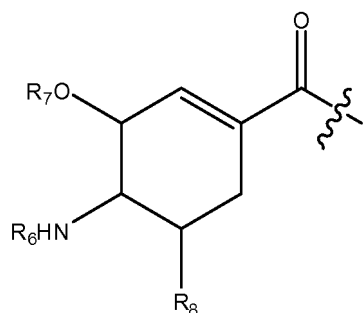
R_{15} が、低級アルキル、 $N(R_{11})_2$ 、もしくは $N(H)C(=O)R_{11}$ である、請求項 7 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

10

【請求項 9】

R_1 が、

【化 4】



20

であり、

R_6 が $C(=O) -$ 低級アルキルであり、

R_7 が、1 つ以上の低級アルキルで置換された低級アルキルであり、および

R_8 が NH_2 である、請求項 4 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 10】

R_6 が $C(=O) - CH_3$ であり、および

R_7 が $-CH(CH_2CH_3)_2$ である、請求項 9 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

30

【請求項 11】

R_3 が、単結合または $C(=O)$ であり、

B が、単結合、 R_{12} 、 $R_{12} - R_{13}$ 、 $R_{12} - O - R_{13}$ 、または $R_{12} - OC(=O) - R_{13}$ であり、ここで、 R_{12} 及び R_{13} の各々は、 R_{15} で任意に置換され、

R_{11} が独立して、H、または低級アルキルであり、

R_{12} が独立して、低級アルキレン、アリーレン、またはヘテロアリーレンであり、

R_{13} が独立して、低級アルキレン、アリーレン、またはヘテロアリーレンであり、および

R_{15} が独立して、低級アルキル、 $N(R_{11})_2$ 、 $N(R_{11})C(=O)R_{11}$ 、もしくは $N(R_{11})C(=O)OR_{11}$ である、請求項 10 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

40

【請求項 12】

R_2 が、単結合または O であり、

R_4 が NH_2 であり、

R_5 が水素であり、

B が、単結合、低級アルキレン、低級アルキレン - $OC(=O) - R_{13}$ であり、ここで、 R_{13} は R_{15} で任意に置換され、

R_{13} が低級アルキレンであり、および

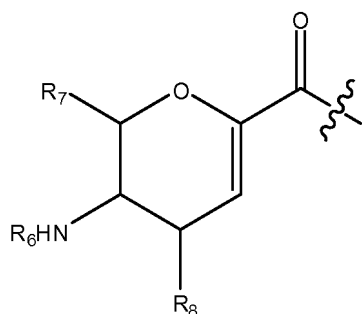
R_{15} が、低級アルキル、 $N(R_{11})_2$ 、もしくは $N(H)C(=O)R_{11}$ である、請求項 11 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

50

【請求項 13】

R_1 が、

【化 5】



10

であり、

R_6 が $C(=O)$ - 低級アルキルであり、

R_7 が、1 つ以上の OR_{11} で置換された低級アルキルであり、および

R_8 が $NH_2C(=NH)NH_2$ である、請求項 4 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 14】

R_6 が $C(=O) - CH_3$ であり、および

R_7 が 1, 2, 3 - トリヒドロキシプロピルである、請求項 13 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

20

【請求項 15】

R_3 が、単結合または $C(=O)$ であり、

B が、単結合、 R_{12} 、 $R_{12} - R_{13}$ 、 $R_{12} - O - R_{13}$ 、または $R_{12} - OC(=O) - R_{13}$ であり、ここで、 R_{12} 及び R_{13} の各々は、 R_{15} で任意に置換され、

R_{11} が独立して、H、または低級アルキルであり、

R_{12} が独立して、低級アルキレン、アリーレン、またはヘテロアリーレンであり、

R_{13} が独立して、低級アルキレン、アリーレン、またはヘテロアリーレンであり、および

R_{15} が独立して、低級アルキル、 $N(R_{11})_2$ 、 $N(R_{11})C(=O)R_{11}$ 、もしくは $N(R_{11})C(=O)OR_{11}$ である、請求項 14 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

30

【請求項 16】

R_2 が、単結合または O であり、

R_4 が NH_2 であり、

R_5 が水素であり、

B が、単結合、低級アルキレン、低級アルキレン - $OC(=O) - R_{13}$ であり、ここで、 R_{13} は R_{15} で任意に置換され、

R_{13} が低級アルキレンであり、および

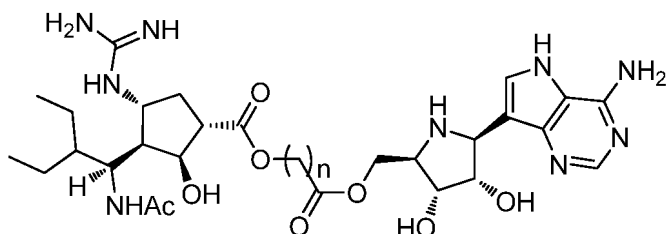
R_{15} が、低級アルキル、 $N(R_{11})_2$ 、もしくは $N(H)C(=O)R_{11}$ である、請求項 15 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

40

【請求項 17】

前記化合物が、

【化 6】



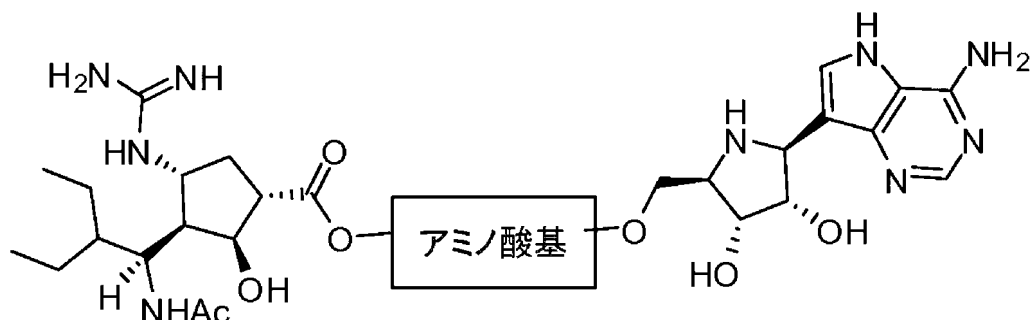
であり、式中、 n が 1 ~ 6 の整数である、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

10

【請求項 1 8】

前記化合物が、

【化 7】



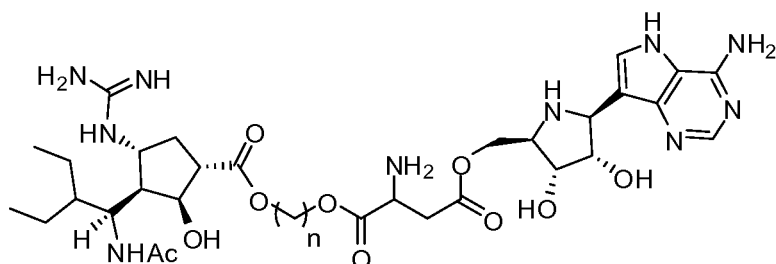
20

である、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 1 9】

前記化合物が、

【化 8】



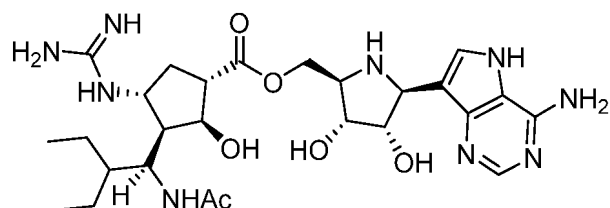
30

であり、式中、 n が 1 ~ 6 の整数である、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 2 0】

前記化合物が、

【化 9】



40

である、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 2 1】

請求項 1 ~ 2 0 いずれか 1 項に記載の化合物、及び薬学的に許容される担体を含む、医薬組成物。

【請求項 2 2】

50

請求項 1 ~ 20 いずれか 1 項に記載の化合物を含む、対象において、ウイルス感染を阻害、治療、または抑制するための組成物。

【請求項 23】

前記ウイルス感染がインフルエンザである、請求項 22 に記載の組成物。

【請求項 24】

前記化合物が、さらなる抗ウイルス剤と組み合わせて投与される、請求項 22 または 23 記載の組成物。

【請求項 25】

前記さらなる抗ウイルス剤が、リマンタジンまたはアマンタジンである、請求項 24 に記載の組成物。

10

【請求項 26】

前記式 I の化合物が経口投与される、請求項 22 ~ 25 いずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 27】

前記式 I の化合物が静脈内投与される、請求項 22 ~ 25 いずれか 1 項に記載の組成物。

。

【請求項 28】

前記式 I の化合物が筋肉内投与される、請求項 22 ~ 25 いずれか 1 項に記載の組成物。

。

【請求項 29】

前記対象が哺乳動物である、請求項 22 ~ 28 いずれか 1 項に記載の組成物。

20

【請求項 30】

前記対象がヒトである、請求項 29 に記載の組成物。

【請求項 31】

前記対象がトリである、請求項 22 ~ 28 いずれか 1 項に記載の組成物。

【発明の詳細な説明】

【関連出願】

【0001】

本出願は、2013 年 5 月 14 日出願の米国仮特許出願第 61 / 823 , 133 号及び 2013 年 5 月 14 日出願の米国仮特許出願第 61 / 823 , 135 号に対する優先権の利益を主張し、これらの出願の両方は、参照によりそれらの全体が本明細書に組み込まれる。

30

【技術分野】

【0002】

本発明は、抗インフルエンザ組成物及び方法に関する。

【背景技術】

【0003】

インフルエンザ等のウイルス性疾患は、世界的規模の流行病及び例年の季節的流行の両方に関与する。大流行は、強化された病毒性を特徴とし得、突発して、深刻な死亡率をもたらす場合がある。重要なことには、ウイルス性疾患は、ヒトには限定されない。例えば、インフルエンザはまた、家畜及び鳥類をも侵し、これはヒトへの伝染の危険性を増加させるに加えて、食料供給に多大な影響を及ぼし得る。

40

【0004】

インフルエンザウイルスは、マトリクスタンパク質及び脂質二重層からなるエンベロープ内に封入されたウイルス RNA 分子を含有する。HA (赤血球凝集素) 及び NA (ノイラミニダーゼ) として知られている糖タンパクは、脂質膜内に入り込む。HA は、シアル酸受容体を介して宿主細胞へのウイルスの結合に関与し、NA は、感染細胞の細胞膜からウイルス粒子を放出するように作用し、子孫ウイルス粒子が他の細胞に感染して、感染を伝播する。HA 及び NA はまた、ウイルスに対する免疫応答に重要であるため、それらに対する抗体は、感染から保護する可能性がある。ノイラミニダーゼは、オセルタミビル、ペラミビル、及びザナミビル等の多くの抗ウイルス剤の標的である。

50

【 0 0 0 5 】

ウイルス粒子の内部で、インフルエンザ A ウイルスのゲノムは、3つのサブユニット (P A、P B 1、及び P B 2) からなるヘテロ三量体の複合体である R N A 依存性 R N A ポリメラーゼを有する。R N A ポリメラーゼは、ウイルス R N A の転写及び複製を触媒する。ウイルスの転写及び複製が R N A ポリメラーゼの活性に応じて異なるため、この酵素はまた、特に薬物耐性ウイルスの出現を考慮すると、新規抗ウイルス化合物の開発の潜在的標的である。

【 発明の概要 】

【 課題を解決するための手段 】

【 0 0 0 6 】

10

本発明は、ウイルス性ノイラミニダーゼ及び核酸ポリメラーゼの阻害のための化合物、方法、及び組成物、ならびに対象におけるウイルス感染及びウイルス感染に関連する状態を治療、抑制、及び/または予防するのに有用な方法及び組成物を提供する。本発明の化合物は、化学的リンカーを介して核酸ポリメラーゼ阻害剤に結合されるノイラミニダーゼ阻害剤からなる。対象に投与されるとき、このリンカーが切断されて、ノイラミニダーゼ阻害剤及びポリメラーゼ阻害剤を放出し得る。

【 0 0 0 7 】

本方法は、対象に、式 I の化合物またはその薬学的に許容される塩、あるいは式 I の化合物またはその薬学的に許容される塩を含む組成物を投与することを含む。本組成物及び/または方法は、任意に、1つ以上のさらなる抗ウイルス剤を含み得る。

20

【 0 0 0 8 】

本発明は、ポリメラーゼ阻害剤と併用したノイラミニダーゼ阻害剤による治療時に、細胞中のウイルス価のレベルが著しく低減されたという発見に基づいており、これらの阻害剤の両方が式 I の化合物内に具体化される。ノイラミニダーゼ阻害剤及び核酸ポリメラーゼ阻害剤に加えて、式 I の化合物は、各阻害剤部分に共有結合しているリンカーをさらに含む。リンカー部分と阻害剤部分との間の接続のうち的一方または両方は、対象への投与後に切断され、このようにして、例えば、対象内に個々のノイラミニダーゼ阻害剤及び核酸ポリメラーゼ阻害剤を放出し得る。

【 0 0 0 9 】

本発明はまた、体液または細胞中のウイルス価を低減するための方法であって、該体液または細胞を式 I の化合物により処理することからなる、方法も提供する。

30

【 0 0 1 0 】

別の実施形態において、本発明は、対象におけるウイルス R N A または D N A ポリメラーゼを阻害するための方法であって、阻害有効量の式 I の化合物またはその薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法を提供する。

【 0 0 1 1 】

別の実施形態において、本発明は、R N A ウイルス感染を患っている対象を治療するための方法であって、該患者に、有効量の式 I の化合物またはその薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法を提供する。

【 0 0 1 2 】

40

一実施形態において、体液は血液である。別の実施形態において、体液は血漿である。さらに別の実施形態において、体液は血清である。

【 0 0 1 3 】

一実施形態において、対象は哺乳動物である。別の実施形態において、対象はヒトである。さらに別の実施形態において、対象はトリである。さらに別の実施形態において、対象はブタまたは家畜ブタである。

【 0 0 1 4 】

本発明のこれらの及び他の実施形態は、詳細な説明、実施例、特許請求の範囲、及び図を含む、本出願の以下の項にさらに記載される。

【 図面の簡単な説明 】

50

【 0 0 1 5 】

【図 1】ヒト肝細胞癌 (H u h - 7) 細胞内の化合物 1 のリン酸化を示す。

【図 2】H u h - 7 細胞内のアデノシンのリン酸化を示す。

【図 3】H u h - 7 細胞内の化合物 A のリン酸化を示す。

【図 4】H u h - 7 細胞内の化合物 1 及びアデノシンの全 R N A 及びゲノム D N A による組み込みを示す。

【図 5】インビトロでのインフルエンザにおける化合物 1 とペラミビル (ノイラミニダーゼ阻害剤) の組み合わせ効果を示す。

【図 6】H 3 N 2 A / V i c t o r i a / 3 / 7 5 のインフルエンザウイルスに感染したマウスにおける体重減少に対する化合物 1 (筋肉内) の効果を示す。

【図 7】H 3 N 2 A / V i c t o r i a / 3 / 7 5 のインフルエンザウイルスに感染したマウスにおける体重減少に対する化合物 1 (経口) の効果を示す。

【発明を実施するための形態】

【 0 0 1 6 】

本発明は、式 I の化合物またはその薬学的に許容される塩を提供する。本発明はまた、R N A 及び D N A ポリメラーゼ等のウイルス核酸ポリメラーゼの阻害のための方法及び組成物、ならびに対象におけるウイルス感染を治療するのに有用な方法及び組成物を提供する。本方法は、対象に、有効量の、式 I の化合物もしくはその薬学的に許容される塩、または式 I の化合物もしくはその薬学的に許容される塩、及び薬学的に許容される担体を含む組成物を投与することを含む。本組成物または方法は、任意に、1 つ以上のさらなる抗ウイルス剤を含み得る。

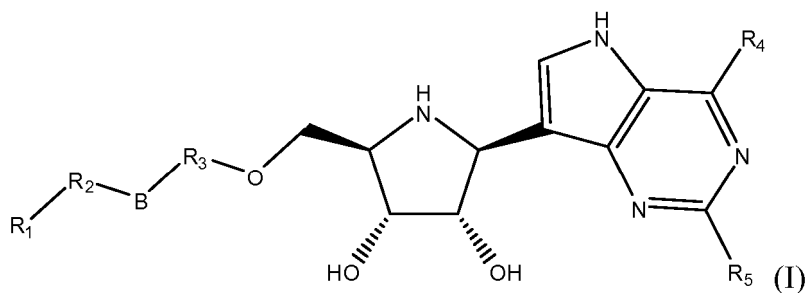
【 0 0 1 7 】

特に、本発明は、式 I の化合物またはその薬学的に許容される塩、ならびに式 I の化合物またはその薬学的に許容される塩の投与を含むウイルス感染に関連する疾患または状態の治療、抑制または及び / または予防の方法に関する。

【 0 0 1 8 】

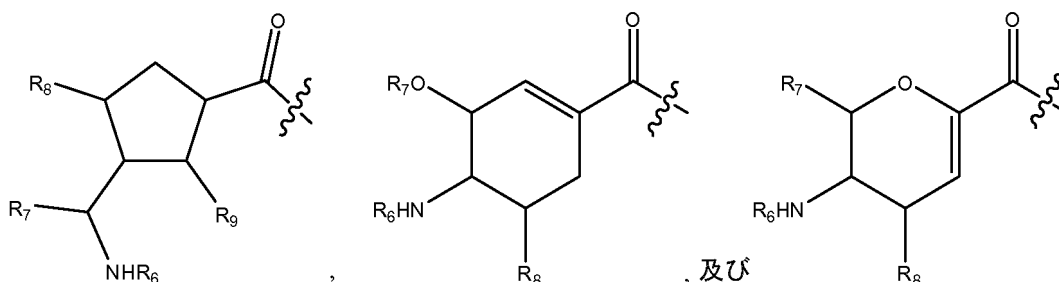
一態様において、本発明は、式 I の化合物であって、

【化 1】



式中、 R_1 は、

【化 2】



から選択され、

R_2 は、単結合、O、または S であり、

R_3 は、単結合、 $C(=O)$ 、 $C(=S)$ 、 $C(=NR_{10})$ 、 $OC(=O)$ 、 $OC(=S)$ 、 $OC(=NR_{10})$ 、 $N(R_{11})C(=O)$ 、 $N(R_{11})C(=S)$ 、また

10

20

30

40

50

は $N(R_{11})C(=NR_{10})$ であり、

R_4 は、OH、または $N(R_{15})_2$ であり、

R_5 は、H または $N(R_{15})_2$ であり、

R_6 は、 R_{11} 、 $C(=O)-R_{11}$ 、または SO_2-R_{11} であり、

R_7 は、H または R_a であり、ここで、 R_a は、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、低級シクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり、 R_a は、任意に、低級アルキル、 OR_{11} 、 $O-C(=O)-R_{11}$ 、 $O-C(=O)O-R_{11}$ 、 $O-C(=O)N(R_{11})_2$ 、 $O-C(=S)-R_{11}$ 、 $O-C(=S)O-R_{11}$ 、及び $O-C(=S)N(R_{11})_2$ から選択される 1 つ以上の基で置換され、

R_8 は、 OR_{11} 、 $O-C(=O)-R_{11}$ 、 $O-C(=O)O-R_{11}$ 、 $O-C(=O)N(R_{11})_2$ 、 $O-C(=S)-R_{11}$ 、 $O-C(=S)O-R_{11}$ 、 $O-C(=S)N(R_{11})_2$ 、 $N(R_{11})_2$ 、 $N(R_{11})C(=O)-R_{11}$ 、 $N(R_{11})C(=O)O(R_{11})_2$ 、 $N(R_{11})C(=O)N(R_{11})_2$ 、 $N(R_{11})C(=S)-R_{11}$ 、 $N(R_{11})C(=S)O-R_{11}$ 、 $N(R_{11})C(=S)N(R_{11})_2$ 、または $N(R_{11})C(=NR_{10})N(R_{11})_2$ であり、

R_9 は、H、OH、 $O-C(=O)O-R_{11}$ 、 $O-C(=O)N(R_{11})_2$ 、 $O-C(=S)-R_{11}$ 、 $O-C(=S)O-R_{11}$ 、 $O-C(=S)N(R_{11})_2$ であり、

B は、単結合、 R_{12} 、 $R_{12}-R_{13}$ 、 $R_{12}-R_{13}-R_{14}$ 、 $R_{12}-O-R_{13}$ 、 $R_{12}-S-R_{13}$ 、 $R_{12}-N(R_{11})_2-R_{13}$ 、 $R_{12}-C(=O)-R_{13}$ 、 $R_{12}-C(=S)-R_{13}$ 、 $R_{12}-C(=NR_{10})-R_{13}$ 、 $R_{12}-OC(=O)-R_{13}$ 、 $R_{12}-OC(=S)-R_{13}$ 、 $R_{12}-OC(=NR_{10})-R_{13}$ 、 $R_{12}-SC(=O)-R_{13}$ 、 $R_{12}-SC(=S)-R_{13}$ 、 $R_{12}-SC(=NR_{10})-R_{13}$ 、 $R_{12}-N(R_{11})C(=O)-R_{13}$ 、 $R_{12}-N(R_{11})C(=S)-R_{13}$ 、 $R_{12}-N(R_{11})C(=NR_{10})-R_{13}$ 、 $R_{12}-OC(=O)-OR_{13}$ 、 $R_{12}-OC(=S)-OR_{13}$ 、 $R_{12}-OC(=NR_{10})-OR_{13}$ 、 $R_{12}-OC(=O)-N(R_{11})R_{13}$ 、 $R_{12}-OC(=S)-N(R_{11})R_{13}$ 、 $R_{12}-OC(=NR_{10})-N(R_{11})R_{13}$ 、 $R_{12}-OC(=O)-SR_{13}$ 、 $R_{12}-OC(=S)-SR_{13}$ 、 $R_{12}-OC(=NR_{10})-SR_{13}$ 、 $R_{12}-N(R_{11})C(=O)-OR_{13}$ 、 $R_{12}-N(R_{11})C(=S)-OR_{13}$ 、 $R_{12}-N(R_{11})C(=NR_{10})-OR_{13}$ 、 $R_{12}-N(R_{11})C(=O)-N(R_{11})R_{13}$ 、 $R_{12}-N(R_{11})C(=S)-N(R_{11})R_{13}$ 、 $R_{12}-N(R_{11})C(=NR_{10})-N(R_{11})R_{13}$ 、 $R_{12}-N(R_{11})C(=O)-SR_{13}$ 、 $R_{12}-N(R_{11})C(=S)-SR_{13}$ 、 $R_{12}-N(R_{11})C(=NR_{10})-SR_{13}$ 、 $R_{12}-SC(=O)-OR_{13}$ 、 $R_{12}-SC(=S)-OR_{13}$ 、 $R_{12}-SC(=NR_{10})-OR_{13}$ 、 $R_{12}-SC(=O)-SR_{13}$ 、 $R_{12}-SC(=S)-SR_{13}$ 、 $R_{12}-SC(=NR_{10})-SR_{13}$ 、 $R_{12}-SC(=O)-N(R_{11})R_{13}$ 、 $R_{12}-SC(=S)-N(R_{11})R_{13}$ 、または $R_{12}-SC(=NR_{10})-N(R_{11})R_{13}$ であり、式中、 R_{12} 、 R_{13} 、及び R_{14} の各々は、1 つ以上の R_{15} で任意に置換され、

R_{10} は独立して、H、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、低級シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 OR_{11} 、または $N(R_{11})_2$ であり、

R_{11} は独立して、H、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、低級シクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり、

R_{12} は独立して、低級アルキレン、低級アルケニレン、低級アルキニレン、低級シクロアルキレン、アリーレン、またはヘテロアリーレンであり、

R_{13} は独立して、低級アルキレン、低級アルケニレン、低級アルキニレン、低級シクロアルキレン、アリーレン、またはヘテロアリーレンであり、

R_{14} は独立して、低級アルキレン、低級アルケニレン、低級アルキニレン、低級シクロアルキレン、アリーレン、またはヘテロアリーレンであり、

R_{15} は独立して、ハロゲン、 R_{10} 、 $OC(=O)R_{11}$ 、 $OC(=S)R_{11}$ 、 $C(=NR_{10})R_{11}$ 、 $OC(=O)OR_{11}$ 、 $OC(=S)OR_{11}$ 、 $OC(=NR_{10})OR_{11}$ 、 $OC(=O)N(R_{11})_2$ 、 $OC(=S)N(R_{11})_2$ 、 $OC(=NR_{10})N(R_{11})_2$ 、 $N(R_{11})C(=O)R_{11}$ 、 $N(R_{11})C(=S)R_{11}$ 、 $N(R_{11})C(=NR_{10})R_{11}$ 、 $N(R_{11})C(=O)OR_{11}$ 、 $N(R_{11})C(=S)OR_{11}$ 、 $N(R_{11})C(=NR_{10})OR_{11}$ 、 $N(R_{11})C(=O)N(R_{11})_2$ 、 $N(R_{11})C(=S)N(R_{11})_2$ 、または $N(R_{11})C(=NR_{10})N(R_{11})_2$ である、化合物、

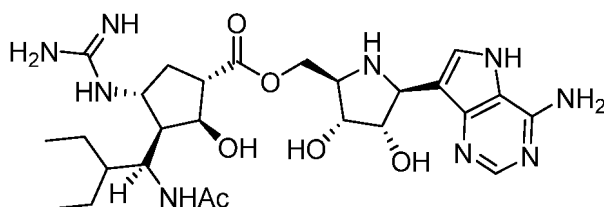
またはその薬学的に許容される塩に関する。

【0019】

10

ある実施形態において、式(I)の化合物は、

【化3】



であるか、またはその薬学的に許容される塩である。

【0020】

20

略語及び定義

略語「PNP」は、プリンヌクレオシドホスホリラーゼを指す。

【0021】

本明細書に使用される「本発明の化合物(複数可)」という用語は、式Iの化合物ならびにその塩及び互変異性型を意味する。

【0022】

本明細書に使用される「溶媒和物」という用語は、適切な溶媒の分子が結晶格子内に組み込まれている、式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩を意味する。適切な溶媒は、投与された投薬量で生理的に認容性がある。適切な溶媒の例は、エタノール、水等である。水が溶媒である場合、この分子は、「水和物」と称される。

30

【0023】

「薬学的組成物」は、本明細書に記載される化合物のうちの1つ以上、またはその薬学的に許容される塩、水和物、もしくはプロドラッグと、生理的に許容される担体及び賦形剤等の他の化学成分との混合物を指す。薬学的組成物の目的は、生物への化合物の投与を促進することである。

【0024】

「薬学的に許容される塩」という用語は、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、過塩素酸、リン酸、ギ酸、酢酸、乳酸、マレイン酸、フマル酸、コハク酸、酒石酸、グリコール酸、サリチル酸、クエン酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、マロン酸、トリフルオロ酢酸、トリクロロ酢酸、ナフタレン-2スルホン酸及び他の酸を含む無機もしくは有機酸または塩基に由来する塩、またはナトリウム、カリウム、リチウム、カルシウム、マグネシウム、及びアルミニウム等の金属を含む塩を含むことを意図している。

40

【0025】

「酸」という用語は、すべての薬学的に許容される無機酸または有機酸を企図する。無機酸には、ハロゲン化水素酸等の鉱酸、例えば、臭化水素酸及び塩酸、硫酸、リン酸、及び硝酸が挙げられる。有機酸には、すべての薬学的に許容される脂肪族及び脂環式及び芳香族カルボン酸、ジカルボン酸、トリカルボン酸、及び脂肪酸が挙げられる。好ましい酸は、ハロゲン基またはヒドロキシル基によって任意に置換される直鎖または分枝鎖の飽和または不飽和 $C_1 - C_{20}$ 脂肪族カルボン酸、または $C_6 - C_{12}$ 芳香族カルボン酸であ

50

る。そのような酸の例は、炭酸、ギ酸、フマル酸、酢酸、プロピオン酸、イソプロピオン酸、吉草酸、グリコール酸及び乳酸等のアルファ - ヒドロキシ酸、クロロ酢酸、安息香酸、メタンスルホン酸、及びサリチル酸である。ジカルボン酸の例には、シュウ酸、リンゴ酸、コハク酸、酒石酸、及びマレイン酸等が挙げられる。トリカルボン酸の一例は、クエン酸である。脂肪酸は、4 ~ 24 個の炭素原子を有するすべての薬学的に許容される飽和または不飽和の脂肪族カルボン酸または芳香族カルボン酸を含む。例には、酪酸、イソ酪酸、sec - ブチル酸、ラウリン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、オレイン酸、リノレン酸、及びフェニルステリク酸が挙げられる。他の酸には、グルコン酸、グリコヘプトン酸、及びラクトピオン酸が挙げられる。

【0026】

10

「塩基」という用語は、すべての薬学的に許容される無機塩基または有機塩基を企図する。無機塩基には、鉱物塩基、例えば、臭化物及び塩化物等のハロゲン化物、硫酸塩、リン酸塩、ならびに硝酸塩が含まれる。有機塩基には、すべての薬学的に許容される脂肪族アミン、脂環式アミン、及び芳香族アミン、ならびに二塩基性アミノ酸が含まれ、これらの例には、トリエチルアミン等が含まれる。

【0027】

「低級アルキル」という用語は、1 ~ 8 個の炭素原子を含有する、直鎖または分枝鎖の飽和炭化水素基を企図する。C₁ - C₈ の直鎖または分枝鎖のアルキル基の例には、メチル、エチル、1 - プロピル、2 - プロピル、1 - ブチル、2 - ブチル、2 - メチル - 1 - プロピル、2 - メチル - 2 - プロピル、1 - ペンチル、2 - ペンチル、3 - ペンチル、2 - 20
- メチル - 1 - ブチル、3 - メチル - 1 - ブチル、2 - メチル - 3 - ブチル、2, 2 - ジメチル - 1 - プロピル、1 - ヘキシル、2 - ヘキシル、3 - ヘキシル、2 - メチル - 1 - ペンチル、3 - メチル - 1 - ペンチル、4 - メチル - 1 - ペンチル、2 - メチル - 2 - ペンチル、3 - メチル - 2 - ペンチル、4 - メチル - 2 - ペンチル、2, 2 - ジメチル - 1 - ブチル、3, 3 - ジメチル - 1 - ブチル、2 - エチル - 1 - ブチル等が挙げられるが、これらに限定されない。

【0028】

「低級アルケニル」という用語は、2 ~ 8 個の炭素原子を有し、かつ少なくとも1つの炭素 - 炭素二重結合を含む、直鎖または分枝鎖の非環状炭化水素を企図する。代表的な直鎖及び分枝鎖のC₂ - C₈ アルケニルには、- ビニル、- アリル、- 1 - ブテニル、- 2
30
- ブテニル、- イソブチルエニル、- 1 - ペンテニル、- 2 - ペンテニル、- 3 - メチル - 1 - ブテニル、- 2 - メチル - 2 - ブテニル、- 2, 3 - ジメチル - 2 - ブテニル、- 1 - ヘキセニル、- 2 - ヘキセニル、- 3 - ヘキセニル、- 1 - ヘプテニル、- 2 - ヘプテニル、- 3 - ヘプテニル、- 1 - オクテニル、- 2 - オクテニル、- 3 - オクテニル等が挙げられる。

【0029】

「低級アルキニル」という用語は、2 ~ 8 個の炭素原子を有し、かつ少なくとも1つの炭素 - 炭素三重結合を含む、直鎖または分枝鎖の非環状炭化水素を企図する。代表的な直鎖及び分枝鎖のC₂ - C₈ アルキニルには、- アセチレニル、- プロピニル、- 1 - ブチ
40
ニル、- 2 - ブチニル、- 1 - ペンチニル、- 2 - ペンチニル、- 3 - メチル - 1 - ブチニル、- 4 - ペンチニル、- 1 - ヘキシニル、- 2 - ヘキシニル、- 5 - ヘキシニル、- 1 - ヘプチニル、- 2 - ヘプチニル、- 6 - ヘプチニル、- 1 - オクチニル、- 2 - オクチニル、- 7 - オクチニル等が挙げられる。

【0030】

「低級シクロアルキル」という用語は、炭素原子及び水素原子からなり、かつ3 ~ 7 個の炭素原子を有する単環式または二環式の飽和環を企図する。低級シクロアルキルの例には、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、シクロヘプチル等が挙げられるが、これらに限定されない。

【0031】

「アリール」という用語は、炭素環式芳香族基を企図する。アリール基の環原子はすべ

50

て、炭素原子である。アリール基には、単環式、二環式、または三環式化合物等の1つ以上の環構造、ならびに5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフチル等のベンゾ融合の炭素環部分を有する化合物が含まれる。一実施形態において、アリール基は、単環式環または二環式環である。代表的なアリール基には、フェニル、トリル、アントリル、フルオレニル、インデニル、アズレニル、フェナントリル、及びナフチルが挙げられる。炭素環式アリール基は、置換されていなくても、置換されていてもよい。

【0032】

「ヘテロアリール」という用語は、芳香族環内に少なくとも1つの非炭素原子からなる芳香族基を企図する。代表的なヘテロアリール基には、フラニル、チオフェニル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピラゾリル、ピリジニル、キノリニル、イソキノリニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾチオフェニル、またはベンゾフラニル等が挙げられる。ヘテロアリール基は、置換されていなくても、置換されていてもよい。

10

【0033】

「アミノ酸」という用語は、アミン及び酸を含有する有機化合物を企図する。アミノ酸は、DNAによってコードされる「天然」アミノ酸であり得、また、天然アミノ酸の非天然異性体を含むDNAによってコードされない「非天然」アミノ酸であり得る。DNAによってコードされるアミノ酸は、当該技術分野で周知であり、例えば、グリシン、セリン、アラニン、プロリン、アスパラギン酸、グルタミン酸、アルギニン、アスパラギン、グルタミン、チロシン等を含む。非天然アミノ酸には、例えば、別の官能基でさらに置換されるあらゆる天然アミノ酸か、またはアミン官能基と酸性官能基との間に少なくとも1つのさらなる炭素原子を含有するあらゆる天然アミノ酸（すなわち、 α -アミノ酸）を含む。非天然アミノ酸の例には、例えば、サルコシン、N-メチルフェニルアラニン等のN-アルキル誘導体、 β -アラニン等が含まれる。

20

【0034】

本明細書に使用される「有効量」、「十分な量」、または「治療有効量」は、臨床結果を含む有益なまたは所望の結果をもたらすのに十分である化合物の量である。したがって、有効量は、例えば、ウイルス感染の重症度及び/もしくは持続時間、または1つ以上のその症状を低減または軽減するか、ウイルス感染の進行を阻止するか、ウイルス感染に関連する1つ以上の症状の再発、発症、または発病を阻止するか、ウイルスの複製または増殖を阻止または低減するか、ウイルス粒子の産生及び/もしくは放出を阻止または低減するか、別の療法の予防もしくは治療効果（複数可）を増強するかあるいは向上させるのに十分なものであり得る。また、有効量は、望ましくない副作用を回避または実質的に減弱する式Iの化合物の量を含む。

30

【0035】

本明細書に使用され、当該技術分野で十分理解されるように、「治療」は、臨床結果を含む有益なまたは所望の結果を得るためのアプローチである。有益なまたは所望の臨床結果としては、検出可能であろうと検出不可能であろうと、1つ以上の症状または状態の軽減または改善、疾患の範囲の縮小、疾患の安定化した（すなわち、悪化しない）状態、疾患の蔓延の阻止、疾患の進行の遅延または減速、疾患状態の改善または緩和、及び（部分的であろうと全体的であろうと）寛解が挙げられるが、これらに限定されない。「治療」はまた、治療を受けない場合に予期される生存期間と比較して、生存期間を延長させることも意味し得る。

40

【0036】

「担体」という用語は、化合物を投与するのに用いる希釈剤、アジュバント、賦形剤、またはビヒクルを指す。そのような薬学的担体の非限定的な例には、水及び油等の液体、石油、動物、植物、もしくは合成起源のもの、例えば、ピーナッツ油、大豆油、鉱物油、ゴマ油等が挙げられる。薬学的担体はまた、生理食塩水、アカシアゴム、ゼラチン、デンプン糊、タルク、ケラチン、コロイド状シリカ、尿素等であってもよい。加えて、補助剤、安定化剤、濃化剤、滑沢剤、及び着色剤を用いてもよい。適切な薬学的担体の他の例は

50

、E. W. Martinによる「Remington's Pharmaceutical Sciences」に記載されている。

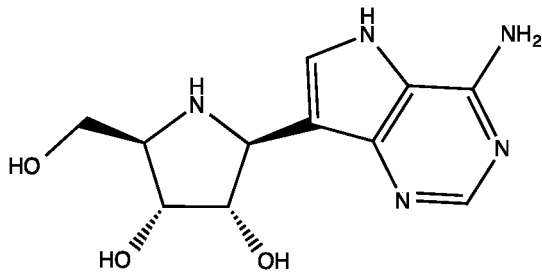
【0037】

本明細書に使用される「動物」、「対象」、及び「患者」という用語は、鳥類、哺乳動物、動物（例えば、ネコ、イヌ、ウマ、及びブタ）、及びヒトが挙げられるが、これらに限定されない動物界のすべての仲間を含む。

【0038】

「化合物1」及び「BCX4430」という用語は、互換的に使用され、化合物：

【化4】



10

を指す。

【0039】

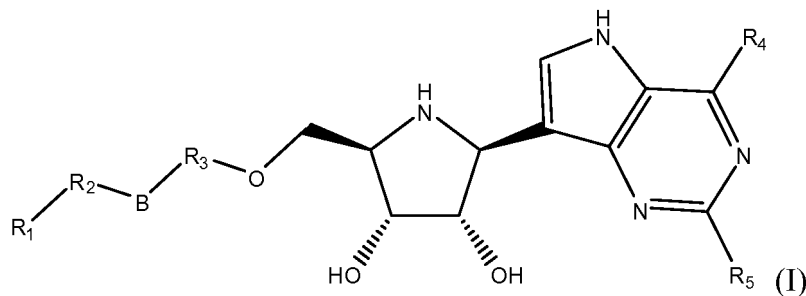
説明

特に、本発明は、式Iの化合物、ならびにウイルス感染に関連する疾患または状態の治療、抑制または及び/または予防の方法であって、それを必要とする対象に、有効量の式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法に関する。

【0040】

一態様において、本発明は、式Iの化合物：

【化5】

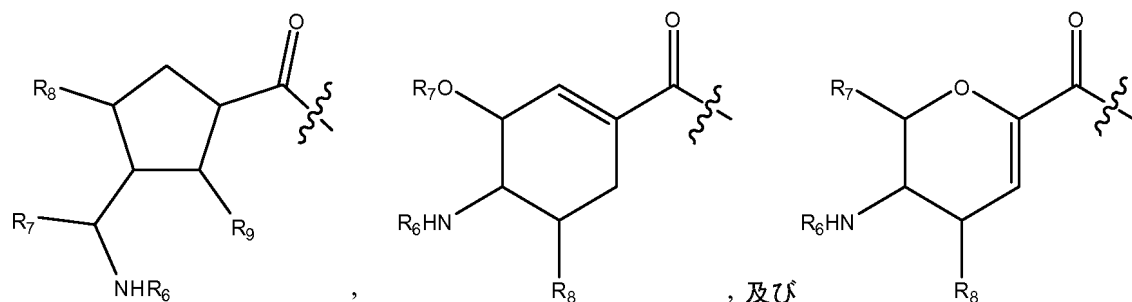


30

であり、

式中、 R_1 は、

【化6】



40

から選択され、

R_2 は、単結合、O、またはSであり、

R_3 は、単結合、 $C(=O)$ 、 $C(=S)$ 、 $C(=NR_{10})$ 、 $OC(=O)$ 、 $OC(=S)$ 、 $OC(=NR_{10})$ 、 $N(R_{11})C(=O)$ 、 $N(R_{11})C(=S)$ 、また

50

は $N(R_{11})C(=NR_{10})$ であり、

R_4 は、OH または $N(R_{15})_2$ であり、

R_5 は、H または $N(R_{15})_2$ であり、

R_6 は、 R_{11} 、 $C(=O)-R_{11}$ 、または SO_2-R_{11} であり、

R_7 は、H または 前記 R_a であり、ここで、 R_a は、任意に、低級アルキル、 OR_{11} 、 $O-C(=O)-R_{11}$ 、 $O-C(=O)O-R_{11}$ 、 $O-C(=O)N(R_{11})_2$ 、 $O-C(=S)-R_{11}$ 、 $O-C(=S)O-R_{11}$ 、及び $O-C(=S)N(R_{11})_2$ から選択される 1 つ以上の基で置換され、

R_8 は、 OR_{11} 、 $O-C(=O)-R_{11}$ 、 $O-C(=O)O-R_{11}$ 、 $O-C(=O)N(R_{11})_2$ 、 $O-C(=S)-R_{11}$ 、 $O-C(=S)O-R_{11}$ 、 $O-C(=S)N(R_{11})_2$ 、 $N(R_{11})_2$ 、 $N(R_{11})C(=O)-R_{11}$ 、 $N(R_{11})C(=O)O(R_{11})_2$ 、 $N(R_{11})C(=O)N(R_{11})_2$ 、 $N(R_{11})C(=S)-R_{11}$ 、 $N(R_{11})C(=S)O-R_{11}$ 、 $N(R_{11})C(=S)N(R_{11})_2$ 、または $N(R_{11})C(=NR_{10})N(R_{11})_2$ であり、

R_9 は、H、OH、 $O-C(=O)O-R_{11}$ 、 $O-C(=O)N(R_{11})_2$ 、 $O-C(=S)-R_{11}$ 、 $O-C(=S)O-R_{11}$ 、 $O-C(=S)N(R_{11})_2$ であり、

B は、単結合、 R_{12} 、 $R_{12}-R_{13}$ 、 $R_{12}-R_{13}-R_{14}$ 、 $R_{12}-O-R_{13}$ 、 $R_{12}-S-R_{13}$ 、 $R_{12}-N(R_{11})_2-R_{13}$ 、 $R_{12}-C(=O)-R_{13}$ 、 $R_{12}-C(=S)-R_{13}$ 、 $R_{12}-C(=NR_{10})-R_{13}$ 、 $R_{12}-OC(=O)-R_{13}$ 、 $R_{12}-OC(=S)-R_{13}$ 、 $R_{12}-OC(=NR_{10})-R_{13}$ 、 $R_{12}-SC(=O)-R_{13}$ 、 $R_{12}-SC(=S)-R_{13}$ 、 $R_{12}-SC(=NR_{10})-R_{13}$ 、 $R_{12}-N(R_{11})C(=O)-R_{13}$ 、 $R_{12}-N(R_{11})C(=S)-R_{13}$ 、 $R_{12}-N(R_{11})C(=NR_{10})-R_{13}$ 、 $R_{12}-OC(=O)-OR_{13}$ 、 $R_{12}-OC(=S)-OR_{13}$ 、 $R_{12}-OC(=NR_{10})-OR_{13}$ 、 $R_{12}-OC(=O)-N(R_{11})R_{13}$ 、 $R_{12}-OC(=S)-N(R_{11})R_{13}$ 、 $R_{12}-OC(=NR_{10})-N(R_{11})R_{13}$ 、 $R_{12}-OC(=O)-SR_{13}$ 、 $R_{12}-OC(=S)-SR_{13}$ 、 $R_{12}-OC(=NR_{10})-SR_{13}$ 、 $R_{12}-N(R_{11})C(=O)-OR_{13}$ 、 $R_{12}-N(R_{11})C(=S)-OR_{13}$ 、 $R_{12}-N(R_{11})C(=NR_{10})-OR_{13}$ 、 $R_{12}-N(R_{11})C(=O)-N(R_{11})R_{13}$ 、 $R_{12}-N(R_{11})C(=S)-N(R_{11})R_{13}$ 、 $R_{12}-N(R_{11})C(=NR_{10})-N(R_{11})R_{13}$ 、 $R_{12}-N(R_{11})C(=O)-SR_{13}$ 、 $R_{12}-N(R_{11})C(=S)-SR_{13}$ 、 $R_{12}-N(R_{11})C(=NR_{10})-SR_{13}$ 、 $R_{12}-SC(=O)-OR_{13}$ 、 $R_{12}-SC(=S)-OR_{13}$ 、 $R_{12}-SC(=NR_{10})-OR_{13}$ 、 $R_{12}-SC(=O)-SR_{13}$ 、 $R_{12}-SC(=S)-SR_{13}$ 、 $R_{12}-SC(=NR_{10})-SR_{13}$ 、 $R_{12}-SC(=O)-N(R_{11})R_{13}$ 、 $R_{12}-SC(=S)-N(R_{11})R_{13}$ 、または $R_{12}-SC(=NR_{10})-N(R_{11})R_{13}$ であり、式中、 R_{12} 、 R_{13} 、及び R_{14} の各々は、任意に、1 つ以上の R_{15} で置換され、

R_{10} は独立して、H、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、低級シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 OR_{11} 、または $N(R_{11})_2$ であり、

R_{11} は独立して、H、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、低級シクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり、

R_{12} は独立して、低級アルキレン、低級アルケニレン、低級アルキニレン、低級シクロアルキレン、アリーレン、または ヘテロアリーレン であり、

R_{13} は独立して、低級アルキレン、低級アルケニレン、低級アルキニレン、低級シクロアルキレン、アリーレン、または ヘテロアリーレン であり、

R_{14} は独立して、低級アルキレン、低級アルケニレン、低級アルキニレン、低級シクロアルキレン、アリーレン、または ヘテロアリーレン であり、

R_{15} は独立して、ハロゲン、 R_{10} 、 $OC(=O)R_{11}$ 、 $OC(=S)R_{11}$ 、O

10

20

30

40

50

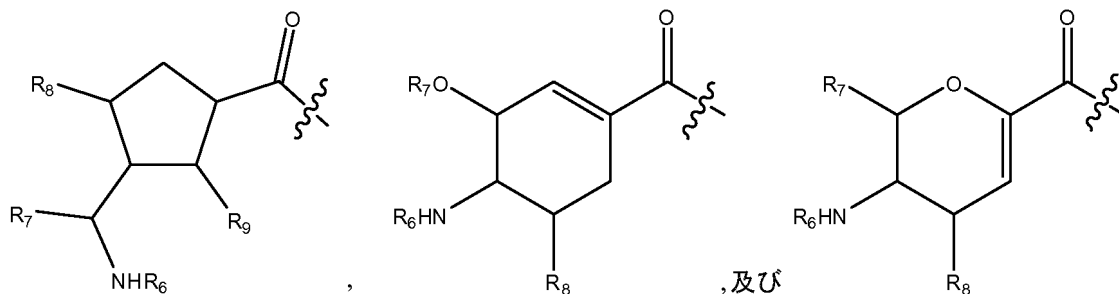
$C(=NR_{10})R_{11}$ 、 $OC(=O)OR_{11}$ 、 $OC(=S)OR_{11}$ 、 $OC(=NR_{10})OR_{11}$ 、 $OC(=O)N(R_{11})_2$ 、 $OC(=S)N(R_{11})_2$ 、 $OC(=NR_{10})N(R_{11})_2$ 、 $N(R_{11})C(=O)R_{11}$ 、 $N(R_{11})C(=S)R_{11}$ 、 $N(R_{11})C(=NR_{10})R_{11}$ 、 $N(R_{11})C(=O)OR_{11}$ 、 $N(R_{11})C(=S)OR_{11}$ 、 $N(R_{11})C(=NR_{10})OR_{11}$ 、 $N(R_{11})C(=O)N(R_{11})_2$ 、 $N(R_{11})C(=S)N(R_{11})_2$ 、または $N(R_{11})C(=NR_{10})N(R_{11})_2$ である、化合物、

またはその薬学的に許容される塩に関する。

【0041】

式 I の化合物の一実施形態において、 R_1 は、

【化 7】



から選択され、

R_2 は、単結合、O、または S であり、

R_3 は、単結合、 $C(=O)$ 、 $C(=S)$ 、 $C(=NR_{10})$ 、 $OC(=O)$ 、 $OC(=S)$ 、 $OC(=NR_{10})$ 、 $N(R_{11})C(=O)$ 、 $N(R_{11})C(=S)$ 、または $N(R_{11})C(=NR_{10})$ であり、

R_4 は、OH または $N(R_{15})_2$ であり、

R_5 は、H または $N(R_{15})_2$ であり、

R_6 は、 R_{11} 、 $C(=O)-R_{11}$ 、または SO_2-R_{11} であり、

R_7 は、H または 前記 R_a であり、ここで、 R_a は、任意に、低級アルキル、 OR_{11} 、 $O-C(=O)-R_{11}$ 、 $O-C(=O)O-R_{11}$ 、及び $O-C(=O)N(R_{11})_2$ から選択される 1 つ以上の基で置換され、

R_8 は、 OR_{11} 、 $O-C(=O)-R_{11}$ 、 $O-C(=O)O-R_{11}$ 、 $O-C(=O)N(R_{11})_2$ 、 $O-C(=S)-R_{11}$ 、 $O-C(=S)O-R_{11}$ 、 $O-C(=S)N(R_{11})_2$ 、 $N(R_{11})_2$ 、 $N(R_{11})C(=O)-R_{11}$ 、 $N(R_{11})C(=O)O(R_{11})_2$ 、 $N(R_{11})C(=S)-R_{11}$ 、 $N(R_{11})C(=S)O-R_{11}$ 、または $N(R_{11})C(=NR_{10})N(R_{11})_2$ であり、

R_9 は、H、OH、 $O-C(=O)O-R_{11}$ 、 $O-C(=O)N(R_{11})_2$ 、 $O-C(=S)-R_{11}$ 、 $O-C(=S)O-R_{11}$ 、 $O-C(=S)N(R_{11})_2$ であり、

B は、単結合、 R_{12} 、 $R_{12}-R_{13}$ 、 $R_{12}-R_{13}-R_{14}$ 、 $R_{12}-O-R_{13}$ 、 $R_{12}-OC(=O)-R_{13}$ 、 $R_{12}-N(R_{11})C(=O)-R_{13}$ 、 $R_{12}-OC(=O)-OR_{13}$ 、 $R_{12}-OC(=O)-N(R_{11})R_{13}$ 、 $R_{12}-N(R_{11})C(=O)-OR_{13}$ 、または $R_{12}-N(R_{11})C(=O)-N(R_{11})R_{13}$ であり、式中、 R_{12} 、 R_{13} 、及び R_{14} の各々は、任意に、1 つ以上の R_{15} で置換され、

R_{10} は独立して、H、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、低級シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 OR_{11} 、または $N(R_{11})_2$ であり、

R_{11} は独立して、H、または 1 つ以上の低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、アリール、もしくはヘテロアリールで任意に置換される低級アルキルであり、

R_{12} は独立して、低級アルキレン、低級アルケニレン、低級アルキニレン、低級シク

10

20

30

40

50

ロアルキレン、アリーレン、またはヘテロアリーレンであり、

R_{13} は独立して、低級アルキレン、低級アルケニレン、低級アルキニレン、低級シクロアルキレン、アリーレン、またはヘテロアリーレンであり、

R_{14} は独立して、低級アルキレン、低級アルケニレン、低級アルキニレン、低級シクロアルキレン、アリーレン、またはヘテロアリーレンであり、

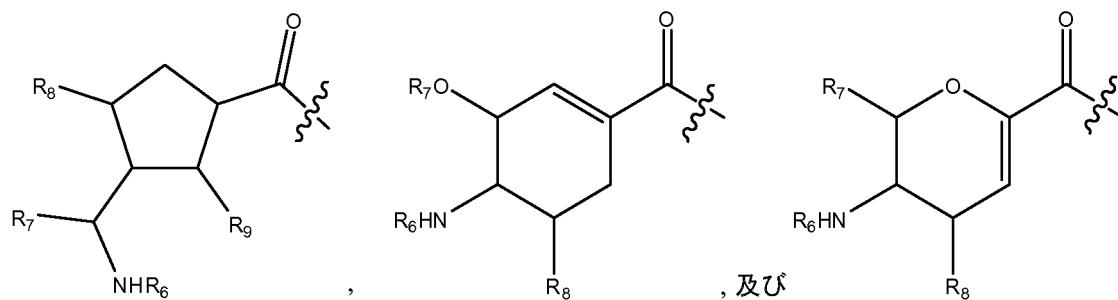
R_{15} は独立して、ハロゲン、 R_{10} 、 $OC(=O)R_{11}$ 、 $OC(=S)R_{11}$ 、 $OC(=NR_{10})R_{11}$ 、 $OC(=O)OR_{11}$ 、 $OC(=S)OR_{11}$ 、 $OC(=NR_{10})OR_{11}$ 、 $OC(=O)N(R_{11})_2$ 、 $OC(=S)N(R_{11})_2$ 、 $OC(=NR_{10})N(R_{11})_2$ 、 $N(R_{11})C(=O)R_{11}$ 、 $N(R_{11})C(=S)R_{11}$ 、 $N(R_{11})C(=NR_{10})R_{11}$ 、 $N(R_{11})C(=O)OR_{11}$ 、 $N(R_{11})C(=S)OR_{11}$ 、 $N(R_{11})C(=NR_{10})OR_{11}$ 、 $N(R_{11})C(=O)N(R_{11})_2$ 、 $N(R_{11})C(=S)N(R_{11})_2$ 、または $N(R_{11})C(=NR_{10})N(R_{11})_2$ である、化合物、

またはその薬学的に許容される塩である。

【0042】

式 I の化合物の別の実施形態において、 R_1 は、

【化 8】



から選択され、

R_2 は、単結合、O、または S であり、

R_3 は、単結合、 $C(=O)$ 、 $C(=S)$ 、または $N(R_{11})C(=O)$ であり、

R_4 は、OH または NH_2 であり、

R_5 は、H または NH_2 であり、

R_6 は、 $C(=O)-R_{11}$ 、または SO_2-R_{11} であり、

R_7 は、低級アルキルであり、任意に、低級アルキル、 OR_{11} 、 $O-C(=O)-R_{11}$ 、 $O-C(=O)O-R_{11}$ 、及び $O-C(=O)N(R_{11})_2$ から選択される 1 つ以上の基で置換され、

R_8 は、 OR_{11} 、 $O-C(=O)-R_{11}$ 、 $O-C(=O)O-R_{11}$ 、 $O-C(=O)N(R_{11})_2$ 、 $O-C(=S)-R_{11}$ 、 $O-C(=S)N(R_{11})_2$ 、 $N(R_{11})_2$ 、 $N(R_{11})C(=O)O(R_{11})_2$ 、または $N(R_{11})C(=NR_{10})N(R_{11})_2$ であり、

R_9 は、H、OH、 $O-C(=O)O-R_{11}$ 、または $O-C(=O)N(R_{11})_2$ であり、

B は、単結合、 R_{12} 、 $R_{12}-R_{13}$ 、 $R_{12}-O-R_{13}$ 、 $R_{12}-OC(=O)-R_{13}$ 、 $R_{12}-N(R_{11})C(=O)-R_{13}$ 、 $R_{12}-OC(=O)-OR_{13}$ 、 $R_{12}-OC(=O)-N(R_{11})R_{13}$ 、 $R_{12}-N(R_{11})C(=O)-OR_{13}$ 、または $R_{12}-N(R_{11})C(=O)-N(R_{11})R_{13}$ であり、式中、 R_{12} 、 R_{13} 、及び R_{14} の各々は、任意に、1 つ以上の R_{15} で置換され、

R_{10} は独立して、H、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、低級シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 OR_{11} 、または $N(R_{11})_2$ であり、

R_{11} は独立して、H であるか、または 1 つ以上の低級アルキルで任意に置換された低級アルキルであり、

10

20

30

40

50

R_{12} は独立して、低級アルキレン、低級アルケニレン、低級アルキニレン、低級シクロアルキレン、アリーレン、またはヘテロアリーレンであり、

R_{13} は独立して、低級アルキレン、低級アルケニレン、低級アルキニレン、低級シクロアルキレン、アリーレン、またはヘテロアリーレンであり、

R_{14} は独立して、低級アルキレン、低級アルケニレン、低級アルキニレン、低級シクロアルキレン、アリーレン、またはヘテロアリーレンであり、

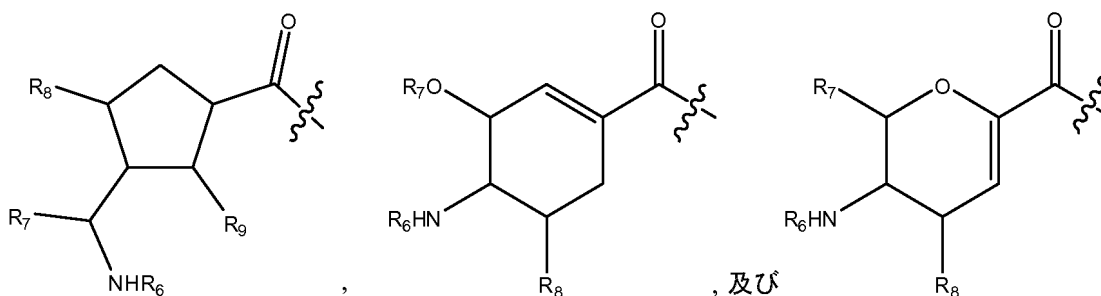
R_{15} は独立して、 R_{10} 、 $N(R_{11})C(=O)R_{11}$ 、または $N(R_{11})C(=O)OR_{11}$ である、化合物、

またはその薬学的に許容される塩である。

【0043】

式 I の化合物のさらに別の実施形態において、 R_1 は、

【化9】



から選択され、

R_2 は、単結合、O、またはSであり、

R_3 は、単結合、 $C(=O)$ 、 $C(=S)$ 、または $N(R_{11})C(=O)$ であり、

R_4 は、OH または NH_2 であり、

R_5 は、H または NH_2 であり、

R_6 は $C(=O)-R_{11}$ であり、

R_7 は、低級アルキルであり、任意に、低級アルキル、 OR_{11} 、 $O-C(=O)-R_{11}$ 、 $O-C(=O)O-R_{11}$ 、及び $O-C(=O)N(R_{11})_2$ から選択される1つ以上の基で置換され、

R_8 は、 OR_{11} 、 $O-C(=O)-R_{11}$ 、 $O-C(=O)O-R_{11}$ 、 $O-C(=O)N(R_{11})_2$ 、 $N(R_{11})_2$ 、 $N(H)C(=O)O(R_{11})_2$ 、または $N(H)C(=NH)NH_2$ であり、

R_9 は、H、OH、 $O-C(=O)O-R_{11}$ 、または $O-C(=O)N(R_{11})_2$ であり、

B は、単結合、 R_{12} 、 $R_{12}-R_{13}$ 、 $R_{12}-O-R_{13}$ 、 $R_{12}-OC(=O)-R_{13}$ 、 $R_{12}-N(R_{11})C(=O)-R_{13}$ 、 $R_{12}-OC(=O)-OR_{13}$ 、 $R_{12}-OC(=O)-N(R_{11})R_{13}$ 、 $R_{12}-N(R_{11})C(=O)-OR_{13}$ 、または $R_{12}-N(R_{11})C(=O)-N(R_{11})R_{13}$ であり、式中、 R_{12} 、 R_{13} 、及び R_{14} の各々は、任意に、1つ以上の R_{15} で置換され、

R_{10} は独立して、H、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、低級シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 OR_{11} 、または $N(R_{11})_2$ であり、

R_{11} は独立して、H であるか、または1つ以上の低級アルキルで任意に置換された低級アルキルであり、

R_{12} は独立して、低級アルキレン、低級アルケニレン、低級アルキニレン、低級シクロアルキレン、アリーレン、またはヘテロアリーレンであり、

R_{13} は独立して、低級アルキレン、低級アルケニレン、低級アルキニレン、低級シクロアルキレン、アリーレン、またはヘテロアリーレンであり、

R_{14} は独立して、低級アルキレン、低級アルケニレン、低級アルキニレン、低級シクロアルキレン、アリーレン、またはヘテロアリーレンであり、

R_{15} は独立して、 R_{10} 、 $N(R_{11})C(=O)R_{11}$ 、または $N(R_{11})C($

10

20

30

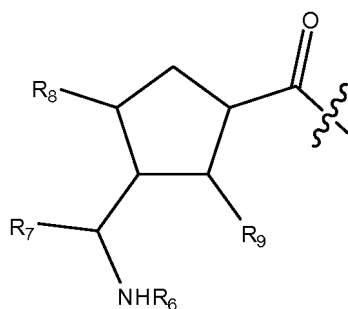
40

50

= O) O R₁₁ である、化合物、
 またはその薬学的に許容される塩である。

【 0 0 4 4 】

式 I の化合物のさらに別の実施形態において、R₁ は、
 【化 1 0】

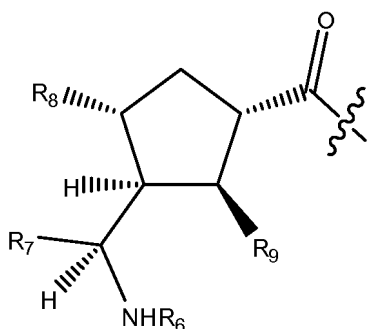


10

である。

【 0 0 4 5 】

式 I の化合物のさらに別の実施形態において、R₁ は、
 【化 1 1】

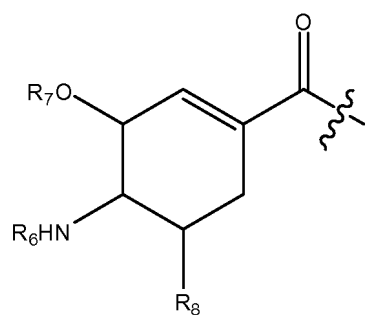


20

である。

【 0 0 4 6 】

式 I の化合物のさらに別の実施形態において、R₁ は、
 【化 1 2】



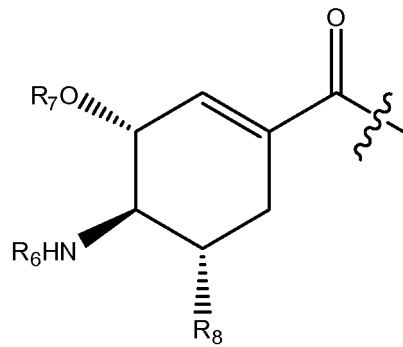
である。

【 0 0 4 7 】

式 I の化合物のさらに別の実施形態において、R₁ は、

40

【化 1 3】



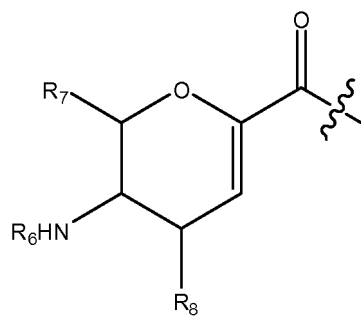
10

である。

【 0 0 4 8】

式 I の化合物のさらに別の実施形態において、 R_1 は、

【化 1 4】



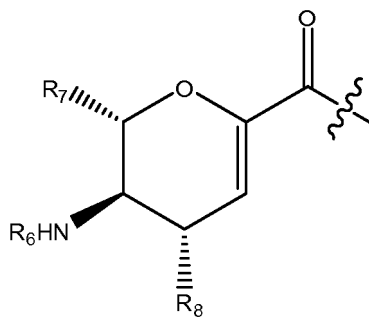
20

である。

【 0 0 4 9】

式 I の化合物のさらに別の実施形態において、 R_1 は、

【化 1 5】



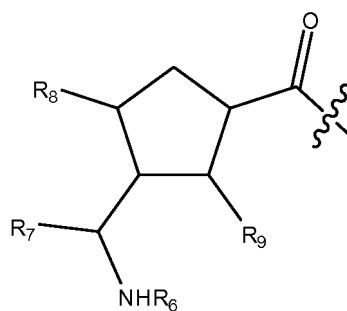
30

である。

【 0 0 5 0】

式 I の化合物の別の実施形態において、 R_1 は、

【化 1 6】



40

であり、

 R_2 は、単結合、または O であり、

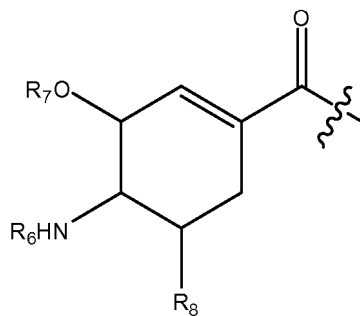
50

R_3 は、単結合または $C(=O)$ であり、
 R_4 は NH_2 であり、
 R_5 は水素であり、
 R_6 は $C(=O)-CH_3$ であり、
 R_7 は $-CH(CH_2CH_3)_2$ であり、
 R_8 は $N(H)C(=NH)NH_2$ であり、
 R_9 は OH であり、
 B は、単結合、低級アルキレン、低級アルキレン - $OC(=O)-R_{13}$ であり、式中
 R_{13} は、任意に、 R_{15} で置換され、
 R_{11} は独立して、 H 、または低級アルキルであり、
 R_{13} は低級アルキレンであり、
 R_{15} は、低級アルキル、 $N(R_{11})_2$ 、または $N(H)C(=O)R_{11}$ である、
 化合物、
 またはその薬学的に許容される塩である。

10

【0051】

式 I の化合物の別の実施形態において、 R_1 は、
 【化 17】



20

であり、

R_2 は、単結合または O であり、
 R_3 は、単結合または $C(=O)$ であり、
 R_4 は NH_2 であり、
 R_5 は水素であり、
 R_6 は $C(=O)-CH_3$ であり、
 R_7 は $-CH(CH_2CH_3)_2$ であり、
 R_8 は NH_2 であり、
 B は、単結合、低級アルキレン、低級アルキレン - $OC(=O)-R_{13}$ であり、式中
 R_{13} は、任意に、 R_{15} で置換され、
 R_{11} は独立して、 H 、または低級アルキルであり、
 R_{13} は低級アルキレンであり、
 R_{15} は、低級アルキル、 $N(R_{11})_2$ 、または $N(H)C(=O)R_{11}$ である、
 化合物、
 またはその薬学的に許容される塩である。

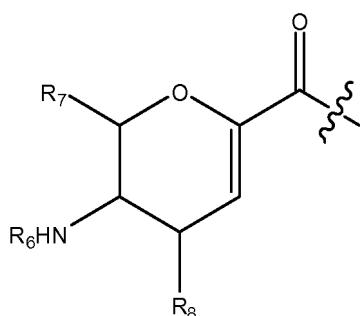
30

40

【0052】

式 I の化合物のさらに別の実施形態において、 R_1 は、

【化 18】



10

であり、

R_2 は、単結合またはOであり、

R_3 は、単結合またはC(=O)であり、

R_4 は NH_2 であり、

R_5 は水素であり、

R_6 はC(=O)- CH_3 であり、

R_7 は1, 2, 3-トリヒドロキシプロピルであり、

R_8 は $NH_2C(=NH)NH_2$ であり、

B は、単結合、低級アルキレン、低級アルキレン-O-C(=O)- R_{13} であり、式中
、 R_{13} は、任意に、 R_{15} で置換され、

20

R_{11} は独立して、H、または低級アルキルであり、

R_{13} は低級アルキレンであり、

R_{15} は、低級アルキル、 $N(R_{11})_2$ 、または $N(H)C(=O)R_{11}$ である、
化合物、

またはその薬学的に許容される塩である。

【0053】

本発明の化合物は、核酸ポリメラーゼ阻害剤骨格への化学的リンカーを介して結合されるノイラミニダーゼ阻害剤骨格からなる。したがって、本発明の化合物は、式Iの化合物内に一体化される2つに抗ウイルス化合物からなる。一実施形態において、式Iの化合物は、プロドラッグである。対象に投与されるとき、このリンカーは、ノイラミニダーゼ阻
害剤及びポリメラーゼ阻害剤を放出するために、切断され得る。ノイラミニダーゼ阻
害剤及びポリメラーゼ阻害剤は、異なる作用機構を介して作用する。1つを超える抗ウイルス
化合物によるHIV等のウイルス感染の治療は、ウイルス耐性の発達を抑制することが証
明されている。したがって、式Iの化合物は、ノイラミニダーゼ阻害剤またはポリメ
ラーゼ阻害剤の個々の投与を含む、方法に関して耐性及び有効性を向上させ得る。

30

【0054】

一実施形態において、ノイラミニダーゼ阻害剤は、対象への投与後に式Iの化合物から生成され得る。

【0055】

一実施形態において、ポリメラーゼ阻害剤は、対象への投与後に式Iの化合物から生成
され得る。

40

【0056】

一実施形態において、ノイラミニダーゼ阻害剤及びポリメラーゼ阻害剤は両方とも、対
象への投与後に式Iの化合物から生成され得る。

【0057】

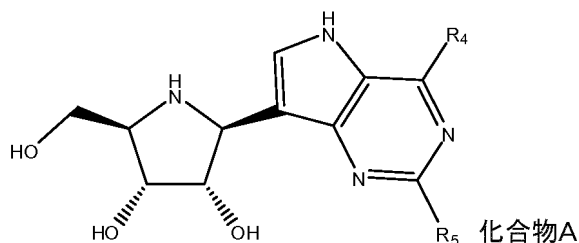
一実施形態において、ノイラミニダーゼ阻害剤はザナミビルである。別の実施形態にお
いて、ノイラミニダーゼ阻害剤はオセルタミビルである。さらに別の実施形態において、
ノイラミニダーゼ阻害剤はペラミビルである。

【0058】

一実施形態において、ポリメラーゼ阻害剤は、化合物A、

50

【化 19】



であり、

式中、 R_4 は、 OH または $N(R_{15})_2$ であり、 R_5 は、 H または $N(R_{15})_2$ である。 10

【0059】

一実施形態において、化合物 A は、式 I の化合物からインビボで生成される。

【0060】

一実施形態において、 R_4 は、 OH または $N(R_{15})_2$ であり、 R_5 は、 H または $N(R_{15})_2$ である。

【0061】

別の実施形態において、 R_4 は $N(R_{15})_2$ である。別の実施形態において、 R_4 は NH_2 である。さらに別の実施形態において、 R_4 は OH である。

【0062】

別の実施形態において、 R_5 は水素である。別の実施形態において、 R_5 は $N(R_{15})_2$ 水素である。さらに別の実施形態において、 R_5 は NH_2 である。 20

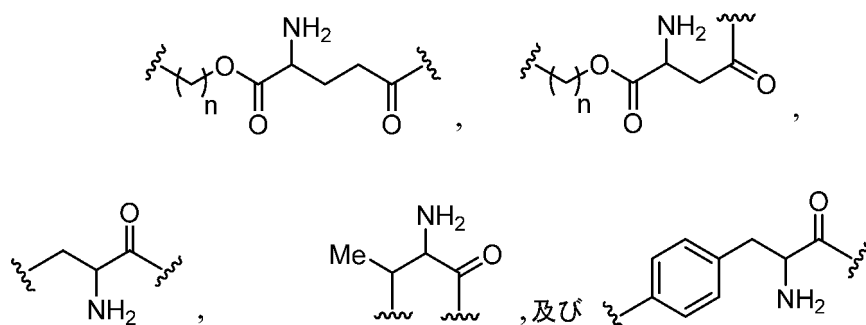
【0063】

一実施形態において、B は、 R_2 及び R_3 に結合されるアミノ酸基またはその誘導体からなる。別の実施形態において、アミノ酸基またはその誘導体は、アミノ酸基の側鎖を介して R_2 に結合する。さらに別の実施形態において、アミノ酸基またはその誘導体は、アミノ酸基のアシル基を介して R_3 に結合する。

【0064】

B の特定の実施形態には、

【化 20】



が含まれるが、これらに限定されず、式中、 n は、1 ~ 8 の整数である。 40

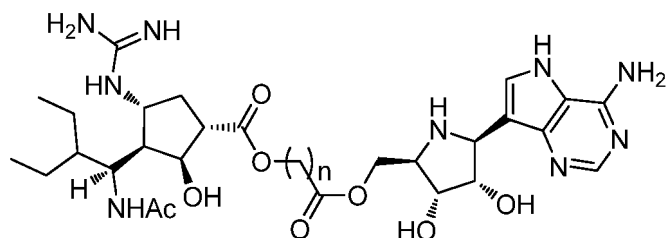
【0065】

アミノ酸基は、DNA によってコードされるアミノ酸由来の基または天然に存在するアミノ酸に限定される必要がなく、D 構造または L 構造のいずれかであり得る。

【0066】

別の特定の実施形態において、式 I の化合物は、

【化 2 1】



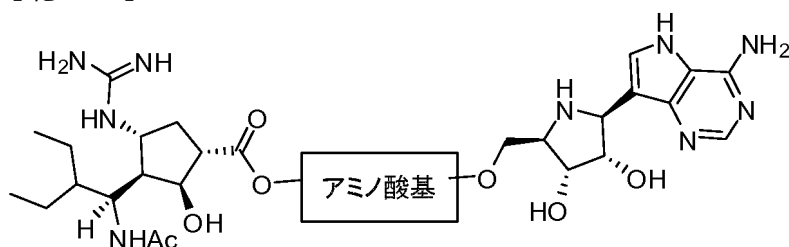
であり、式中、 n は、1 ~ 6 の整数である。

【0067】

10

さらに別の特定の実施形態において、式 I の化合物は、

【化 2 2】



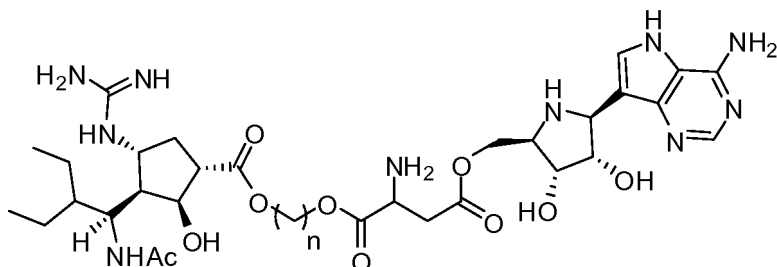
である。

20

【0068】

さらに別の特定の実施形態において、式 I の化合物は、

【化 2 3】



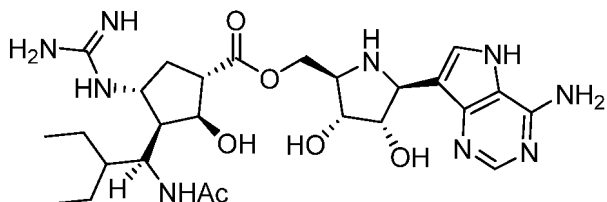
30

であり、式中、 n は、1 ~ 6 の整数である。

【0069】

さらに別の特定の実施形態において、式 I の化合物は、

【化 2 4】



40

であるか、またはその薬学的に許容される塩である。

【0070】

式 I の化合物は、異性体、例えば、鏡像異性体及びジアステレオマーならびにそれらの混合物等の立体異性体、互変異性体、溶媒和物、及び水和物で存在し、これらのすべてが、本発明の範囲内で具体化される。

【0071】

したがって、一実施形態において、式 I の化合物はラセミ混合物である。別の実施形態において、式 I の化合物は、1 つ以上のジアステレオマー異性体の混合物である。さらに別の実施形態において、式 I の化合物は、1 つの鏡像異性体に富んでいる。さらに別の実

50

施形態において、式Ⅰの化合物は、１つのジアステレオマーに富んでいる。

【 0 0 7 2 】

本発明の化合物は、異なる形態、例えば、塩、水和物、溶媒和物、または複合体として調製され、本発明は、あらゆる異型の化合物を包含する化合物、組成物、及び方法を含む。

【 0 0 7 3 】

別の実施形態において、本発明は、ウイルス感染症を患う対象を治療するための方法であって、該対象に、式Ⅰの化合物、またはその薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法を提供する。

【 0 0 7 4 】

さらに別の実施形態において、本発明は、対象におけるウイルス感染を抑制するための方法であって、該対象に、式Ⅰの化合物またはその薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法を提供する。

【 0 0 7 5 】

一実施形態において、本方法は、インビトロで行われる。別の実施形態において、本方法は、インビボで行われる。

【 0 0 7 6 】

一実施形態において、本発明は、細胞内の核酸ポリメラーゼを阻害するための方法であって、該細胞を式Ⅰの化合物またはその薬学的に許容される塩と接触させることを含む、方法を提供する。一実施形態において、本方法は、インビトロで行われる。別の実施形態において、本方法は、インビボで行われる。一実施形態において、該細胞は、体液内にある。一実施形態において、体液は血液である。別の実施形態において、体液は血漿である。さらに別の実施形態において、体液は血清である。

【 0 0 7 7 】

一実施形態において、本発明は、細胞内のノイラミニダーゼを阻害するための方法であって、該細胞を式Ⅰの化合物またはその薬学的に許容される塩と接触させることを含む、方法を提供する。一実施形態において、本方法は、インビトロで行われる。別の実施形態において、本方法は、インビボで行われる。一実施形態において、該細胞は、体液内にある。一実施形態において、体液は血液である。別の実施形態において、体液は血漿である。さらに別の実施形態において、体液は血清である。

【 0 0 7 8 】

別の実施形態において、対象は哺乳動物である。さらに別の実施形態において、対象はヒトである。さらに別の実施形態において、対象はトリである。さらに別の実施形態において、対象はブタまたは家畜ブタである。

【 0 0 7 9 】

別の実施形態において、化合物または組成物は、静脈内投与される。

【 0 0 8 0 】

別の実施形態において、化合物または組成物は、筋肉内投与される。

【 0 0 8 1 】

別の実施形態において、化合物または組成物は、経口投与される。

【 0 0 8 2 】

本発明の一実施形態において、本発明の化合物は、ウイルスに関連するウイルス感染を治療または予防するために使用される。別の実施形態において、本発明の化合物は、ウイルスの複製または感染力を抑制するために使用される。さらに別の実施形態において、本発明の化合物は、ウイルスに感染した細胞の増殖を抑制するために使用される。該ウイルスの例には、オルトミクソウイルス科、パラミクソウイルス科、アレナウイルス科、プニヤウイルス科、フラビウイルス科、及びコロナウイルス科ファミリーのウイルスが挙げられるが、これらに限定されない。ウイルスの特定の例には、インフルエンザ A 及び B（その亜型を含む）、フニン、デング熱、黄熱病、はしか、及び S A R S - C o V が挙げられるが、これらに限定されない。

【0083】

したがって、一実施形態において、ウイルスは、オルトミクソウイルス科、パラミクソウイルス科、アレナウイルス科、ブニヤウイルス科、フラビウイルス科、及びコロナウイルス科ファミリーのウイルスからなる群から選択される。さらに別の実施形態において、ウイルス感染は、インフルエンザA及びB（その亜型を含む）、フニン、デング熱、黄熱病、及びはしかからなる群から選択されるウイルスを含む。さらに別の実施形態において、ウイルス感染は、インフルエンザAもしくはB、またはその亜型である。

【0084】

別の実施形態において、本発明は、対象におけるウイルスRNAまたはDNAポリメラーゼを阻害するための方法であって、該対象に、式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法を提供する。

10

【0085】

一実施形態において、RNAウイルスポリメラーゼは、オルトミクソウイルス科、パラミクソウイルス科、アレナウイルス科、ブニヤウイルス科、フラビウイルス科、及びコロナウイルス科ファミリーのポリメラーゼからなる群から選択される。さらに別の実施形態において、RNAウイルスポリメラーゼは、インフルエンザA及びB（その亜型を含む）、フニン、デング熱、黄熱病、及びはしかのポリメラーゼからなる群から選択されるポリメラーゼを含む。さらに別の実施形態において、RNAウイルスポリメラーゼは、インフルエンザAもしくはB、またはその亜型である。

【0086】

20

組成物または方法は、式Iの化合物と組み合わせて1つ以上のさらなる抗ウイルス剤をさらに含み得る。そのような抗ウイルス剤の例には、サイトベン（Cytovene）、ガンシクロビル、ホスホノギ酸トリナトリウム、リバビリン、インターフェロン、d4T、ddI、AZT、及びアマンタジン、リマンダチン、及び他の抗インフルエンザ剤；アシクロビル及び関連薬剤、ホスカネット、ならびに他の抗ヘルペスウイルス剤が挙げられるが、これらに限定されない。ノイラミニダーゼ阻害剤の非限定的な例には、ラニナミビル、オセルタミビル、ザナミビル、及びペラミビルが挙げられる。

【0087】

インフルエンザポリメラーゼの阻害に関連する化合物は、例えば、米国特許第7,388,002号、同第7,560,434号、及び米国特許出願第12/440,697号、同第12/398,866号の各明細書において記載されており、これらのすべては、参照により本明細書に組み込まれる。これまでのところ、T-705（ファビピラビル；6-フルオロ-3-ヒドロキシ-2-ピラジンカルボキサミド）として知られている、臨床試験中の少なくとも1つのインフルエンザポリメラーゼ阻害剤がある。T-705は、インピトロ及びインピボで複数のインフルエンザウイルス感染株に対する強力かつ広範囲の抗ウイルス活性を有する（Kiso et al., PNAS 2010, 107, 882-887）。T-705は、ほとんどの抗インフルエンザウイルス薬剤とは異なる作用機構を特徴とする。

30

【0088】

抗ウイルス剤として使用される別の種類の化合物は、M2阻害剤である（Pielak, R., Schnell, J., and Chou, J. PNAS 2009, 106(18), 7379-7384を参照のこと）。この種類の例示的なメンバーには、アマンタジン及びリマンタジンが含まれる。

40

【0089】

したがって、一実施形態において、本発明の前述の方法は、1つ以上のさらなる抗ウイルス剤の投与をさらに含む。

【0090】

一実施形態において、さらなる抗ウイルス剤は、サイトベン、ガンシクロビル、ホスホノギ酸トリナトリウム、リバビリン、インターフェロン、d4T、ddI、AZT、及びアマンタジン、リマンダチン、T-705、及び他の抗インフルエンザ剤；アシクロビル

50

及び関連薬剤、ホスカネット、ならびに他の抗ヘルペスウイルス剤からなる群から選択される。

【0091】

一実施形態において、さらなる抗ウイルス剤は、抗インフルエンザ剤である。別の実施形態において、さらなる抗ウイルス剤は、ノイラミニダーゼ阻害剤である。別の実施形態において、さらなる抗ウイルス剤は、ラニナミビル、オセルタミビル、ザナミビル、及びペラミビルからなる群から選択される。さらに別の実施形態において、さらなる抗ウイルス剤は、ペラミビルである。

【0092】

一実施形態において、さらなる抗ウイルス剤は、M2阻害剤である。別の実施形態において、さらなる抗ウイルス剤は、アマンタジン及びリマンダチンからなる群から選択される。

10

【0093】

一実施形態において、本発明の方法は、2つのさらなる抗ウイルス剤の投与を含む。別の実施形態において、さらなる抗ウイルス剤は、ノイラミニダーゼ阻害剤及びM2阻害剤である。別の実施形態において、さらなる抗ウイルス剤は、1)ラニナミビル、オセルタミビル、ザナミビル、及びペラミビル、ならびに2)アマンタジン及びリマンダチンからなる群から選択される。さらに別の実施形態において、さらなる抗ウイルス剤は、ペラミビル及びアマンタジンである。さらに別の実施形態において、さらなる抗ウイルス剤は、ペラミビル及びリマンタジンである。

20

【0094】

本発明は、RNA及びDNAポリメラーゼ等のウイルス核酸ポリメラーゼの阻害のための化合物、方法、及び組成物、ならびに対象におけるウイルス感染を治療するのに有用な方法及び組成物を提供する。本方法は、投与を必要とする対象に、有効量の式Iの化合物もしくはその薬学的に許容される塩、または式Iの化合物もしくはその薬学的に許容される塩及び薬学的に許容される担体を含む組成物を投与することを含む。本組成物または方法は、任意に、1つ以上のさらなる抗ウイルス剤を含み得る。

【0095】

特に、本発明は、式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩、ならびに式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩の投与を含むウイルス感染に関連する疾患または状態の治療、抑制または及び/または予防の方法に関する。

30

【0096】

本発明は、DNA及び/またはRNAウイルスポリメラーゼ等のウイルス核酸ポリメラーゼの阻害のための方法及び組成物、ならびに対象におけるウイルス感染を治療するのに有用な方法及び組成物を提供する。本方法は、対象に、有効量の式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくはプロドラッグ、あるいは式Iの化合物もしくはその薬学的に許容される塩及び薬学的に許容される担体を含む組成物を投与することを含む。本組成物または方法は、任意に、1つ以上のさらなる抗ウイルス剤を含み得る。

【0097】

式Iの化合物中のイミノ-リビトール成分は、イムシリンとして一般的に知られている9-デアザアデニン誘導体であり、例えば、国際公開第03/80620号、及びTetrahedron 2000, 56, 3053及びJ. Org. Chem. 2001, 66(17), 5723においてEvansらによって記載されている。同様の構造の合成は、例えば、米国特許第5,985,848号、同第6,066,722号、同第6,228,741号の各明細書、ならびに国際公開第2003/080620号及び同第2008/030119号において論じられており、これらのすべては、参照により本明細書に組み込まれる。イムシリン誘導体は、PNP阻害剤として研究されている(Kicska et al., J. Biol. Chem. 2002, 277, 3219-3225及びKicska et al., J. Biol. Chem. 2002, 277, 3226-3231を参照のこと)。一部のイムシリンはまた、5'-メチルチオアデノシンホス

40

50

ホリラーゼ (MTAP) または 5' - メチルチオアデノシンヌクレオシダーゼ (MTAN) 阻害剤として研究されている。そのような機構は、癌及び細菌感染の治療に關与している (国際公開第 03/080620 号を参照されたく、参照により組み込まれる)。

【0098】

式 I の化合物中のノイラミニダーゼ阻害剤の成分は、 R_1 内に一般に包含する炭素環式または複素環式誘導体であり、例えば、米国特許第 5,360,817 号、同第 5,648,379 号、同第 5,866,601 号、同第 5,952,375 号、同第 6,294,572 号、同第 6,495,711 号、同第 6,503,745 号、及び同第 6,562,861 号の各明細書に記載されており、これらのすべては、参照により本明細書に組み込まれる。

10

【0099】

式 I の化合物は、互変異性の特性を示し得る。したがって、本発明はまた、式 I の化合物の互変異性体及びその混合物も包含する。一部の化合物が、薬学的に許容される塩、溶媒和物、及び水和物として存在し、これらの各々が、本発明の実施形態内にあることがさらに理解されよう。

【0100】

別の実施形態において、式 I の化合物は、薬学的に許容される塩として存在する。

【0101】

したがって、本開示の化合物は、宿主または対象におけるウイルス感染を治療及び/または予防するのに有用である。本発明の方法は、そのようなウイルス感染によって生じた及び/またはそれに関連する疾患状態または状態を治療及び/または予防する際に使用され得る。そのようなウイルス感染の例には、肝臓炎、免疫不全ウイルス、ポリオ、はしか、エボラ、コクサッキー、ライノ、ウエストナイル、天然痘、脳炎、黄熱病、デング熱、ならびにインフルエンザ (ヒト、トリ、及びブタを含む) が挙げられるが、これらに限定されない。

20

【0102】

本発明は、ウイルス RNA または DNA ポリメラーゼを阻害するための方法であって、ポリメラーゼを、阻害有効量の式 I の化合物またはその薬学的に許容される塩と接触させることを含む、方法を提供する。

【0103】

別の実施形態において、本発明は、RNA ウイルス感染症を患う対象を治療するための方法であって、該対象に、有効量の式 I の化合物またはその薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法を提供する。

30

【0104】

一実施形態において、本開示は、ウイルス感染、ならびに/またはそのようなウイルス感染によって生じるまたはそれに関連する疾患状態及び/もしくは状態を治療する方法において、式 I の化合物からなる薬学的組成物及び/または薬物の使用を提供する。

【0105】

一実施形態において、治療は、ウイルス DNA または RNA ポリメラーゼの阻害によりもたらされる。

40

【0106】

別の実施形態において、治療方法は、(i) そのような治療を必要とする対象を特定するステップと、(ii) 式 I の化合物もしくはその薬学的に許容される塩、または式 I の化合物もしくはその薬学的に許容される塩を含む組成物を提供するステップと、(iii) 対象におけるウイルス感染を治療するために、またはそのような治療を必要とする対象におけるウイルス DNA もしくは RNA ポリメラーゼの活性を阻害するために、治療有効量で該化合物または組成物を投与するステップと、を含む。

【0107】

一実施形態において、ウイルス感染または疾患状態の予防または抑制は、ウイルス DNA または RNA ポリメラーゼの阻害によりもたらされる。

50

【0108】

本方法は、対象に、有効量の式Ⅰの化合物またはその薬学的に許容される塩、あるいは式Ⅰの化合物またはその薬学的に許容される塩及び薬学的に許容される担体を含む組成物を投与することを含む。薬学的に許容される担体は、当業者には周知であり、例えば、アジュバント、希釈剤、賦形剤、充填剤、滑沢剤、及びビヒクルが含まれる。しばしば、薬学的に許容される担体は、活性化合物に対して化学的に無害であり、使用条件下で非毒性である。薬学的に許容される担体の例には、例えば、水または食塩溶液、ポリエチレングリコール等のポリマー、炭水化物、及びその誘導体、油、脂肪酸、またはアルコールが含まれ得る。

【0109】

10

別の実施形態において、ウイルス感染または疾患状態の予防または抑制の方法は、(i)そのような治療を必要とする対象を特定するステップと、(ii)式Ⅰの化合物もしくはその薬学的に許容される塩、または式Ⅰの化合物もしくはその薬学的に許容される塩を含む組成物を提供するステップと、(iii)対象におけるウイルス感染または疾患状態を予防または抑制するために、またはそのような治療を必要とする対象におけるウイルスDNAもしくはRNAポリメラーゼの活性を阻害するために、治療有効量で該化合物または組成物を投与するステップと、を含む。

【0110】

本発明の化合物は、異なる形態、例えば、塩、水和物、溶媒和物、または複合体として調製され、本発明は、あらゆる異型の化合物を包含する方法を含む。

20

【0111】

本発明の化合物は、すべての幾何異性体及び光学異性体を含み、これには、それらのジアステレオマー及び鏡像異性体、ならびにシス異性体やトランス異性体、及びそれらの混合物、例えば、ラセミ化合物等が含まれる。

【0112】

別の実施形態において、本発明の方法は、式Ⅰの化合物の薬学的に許容される塩を含む。式Ⅰの化合物はまた、例えば、酸付加塩、及びその複合体等の薬学的に許容される塩として製剤化され得る。そのような塩の調製は、その生理学的効果を妨げることなく、薬剤の物理的特性を変化させることによって薬理学的使用を促進することができる。物理的特性の有用な変化の例には、経粘膜投与を促進するために融点を低下させること、及びより高い濃度の薬物の投与を促進するために溶解度を増加させることが含まれるが、これらに限定されない。

30

【0113】

本発明の対象は、インビトロ及びインビボ系であり、例えば、単離または培養細胞または組織、非細胞のインビトロアッセイ系、及び動物（例えば、両生類、トリ、魚、哺乳動物、有袋動物、ヒト、家庭用動物、例えば、ネコ、イヌ、サル、マウス、もしくはラット、または商業用動物、例えば、ウシもしくはブタ）が含まれる。

【0114】

本発明の化合物は、インビボでの投与に適している生物学的に適合した形態で対象への投与のために薬学的組成物に製剤化される。別の態様によれば、本発明は、薬学的に許容される希釈剤及び/または担体と混和して、式Ⅰの化合物を含む薬学的組成物を提供する。薬学的に許容される担体は、組成物の他の成分と適合し、かつそのレシピエントに有害でないという意味で「許容され」なければならない。本明細書で使用される薬学的に許容される担体は、薬学的製剤のための材料として使用され、かつ、鎮痛剤、緩衝剤、結合剤、崩壊剤、希釈剤、乳化剤、賦形剤、増量剤、流動促進剤、可溶化剤、安定剤、懸濁化剤、等張化剤、ビヒクル、及び粘性増加剤として組み込まれる、様々な有機または無機材料から選択され得る。薬学的添加剤、例えば、抗酸化剤、芳香剤、着色剤、風味改善剤、保存剤、及び甘味剤もまた、添加され得る。許容される薬学的担体の例には、とりわけ、カルボキシメチルセルロース、結晶セルロース、グリセリン、アラビアゴム、ラクトース、ステアリン酸マグネシウム、メチルセルロース、散剤、生理食塩水、アルギン酸ナトリウ

40

50

ム、スクロース、デンプン、タルク、及び水が挙げられる。一実施形態において、「薬学的に許容される」という用語は、連邦政府もしくは州政府の管理機関による承認、または動物、及びより具体的には、ヒトで用いる米国薬局方もしくは他の一般に認められた薬局方に記載されているものを意味する。

【0115】

界面活性剤 (Surfactants)、例えば、界面活性剤 (detergents) もまた、製剤で用いるのに適している。界面活性剤の特定の例には、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、酢酸ビニル及びビニルピロリドンのコポリマー、ポリエチレングリコール、ベンジルアルコール、マンニトール、グリセロール、ソルビトール、またはポリオキシエチレン化ソルビタンエステル；レシチンまたはナトリウムカルボキシメチルセルロース；またはメタクリル酸塩等のアクリル誘導体、アニオン界面活性剤、例えば、アルカリ性ステアレート、特にステアリン酸ナトリウム、カリウム、もしくはアンモニウム；ステアリン酸カルシウムまたはステアリン酸トリエタノールアミン；アルキル硫酸塩、特にラウリル硫酸ナトリウム及びセチル硫酸ナトリウム；ドデシルベンゼンスルホン酸ナトリウムまたはジオクチルスルホコハク酸ナトリウム；または脂肪酸、特にヤシ油由来のもの、カチオン界面活性剤、例えば、式 $N^+R'R''R''''R''''''Y^-$ (式中、R基は、同一または異なり、任意に、ヒドロキシル化した炭化水素基であり、Y⁻は、ハロゲン化物アニオン、硫酸アニオン、及びスルホン酸アニオン等の強酸のアニオンである) の水溶性第4級アンモニウム；臭化セチルトリメチルアンモニウムは、使用することができるカチオン界面活性のうちの1つである、式 $N^+R'R''R''''$ (式中、R基は、同一または異なり、任意に、ヒドロキシル化した炭化水素基である) のアミン塩；塩酸オクタデシルアミンは、使用することができるカチオン界面活性のうちの1つである、非イオン性界面活性剤、例えば、任意に、ポリオキシエチレン化ソルビタンエステル、特にポリソルベート80、またはポリオキシエチレン化アルキルエーテル；ポリエチレングリコールステアレート、ヒマシ油のポリオキシエチレン化誘導体、ポリグリセロールエステル、ポリオキシエチレン化脂肪アルコール、ポリオキシエチレン化脂肪酸またはエチレンオキシドとプロピレンオキシドのコポリマー、両性界面活性剤、例えば、ベタインの置換ラウリル化合物、が挙げられる。

【0116】

対象に投与するときに、式Iの化合物及び薬学的に許容される担体は、滅菌であり得る。一実施形態において、式Iの化合物が静脈内投与されるときに、水は、担体である。食塩溶液及び水性デキストロース及びグリセリン溶液も、液体担体として、特に注射可能溶液用に利用され得る。また、好適な薬学的担体には、賦形剤、例えば、デンプン、グルコース、ラクトース、スクロース、ゼラチン、麦芽、米、小麦粉、チョコク、シリカゲル、ステアリン酸ナトリウム、グリセロールモノステアレート、タルク、塩化ナトリウム、乾燥脱脂乳、グリセロール、プロピレン、グリコール、ポリエチレングリコール300、水、エタノール、ポリソルベート20等が含まれ得る。本発明の組成物はまた、必要に応じて、少量の湿潤剤もしくは乳化剤、またはpH緩衝剤を含み得る。

【0117】

本発明の薬学的製剤は、製薬分野で周知の方法によって調製される。例えば、式Iの化合物は、懸濁液または溶液として、担体及び/または希釈剤と関連させる。任意に、1つ以上の副成分(例えば、緩衝剤、香味剤、表面活性剤等)もまた、添加される。担体の選択は、化合物の溶解性及び化学的性質、選択された投与経路、及び標準的な薬務によって決定される。

【0118】

さらに、本発明の化合物は、経口投与、舌下または口腔投与、非経口投与、経皮投与、吸入を介してまたは鼻腔内、腔内、直腸、及び筋肉内の投与が挙げられるが、これらに限定されない、公知の手順によって、ヒトまたは動物対象に投与される。本発明の化合物は、筋膜上、嚢内、頭蓋内、皮内、鞘内、筋肉内、眼窩内、腹腔内、髄腔内、胸骨内、血管内、静脈内、実質、皮下、もしくは舌下注射によって、またはカテーテルによって、非経

10

20

30

40

50

口投与される。一実施形態において、薬剤は、筋肉内送達によって対象に投与される。別の実施形態において、薬剤は、静脈内送達によって対象に投与される。さらに別の実施形態において、薬剤は、経口投与される。

【0119】

経口投与のために、本発明の化合物の製剤は、カプセル剤、錠剤、散剤、顆粒剤として、または懸濁液もしくは溶液として提示され得る。カプセル製剤は、ゼラチン、軟ゲル、または固体であってもよい。錠剤及びカプセル製剤は、1つ以上のアジュバント、結合剤、希釈剤、崩壊剤、賦形剤、充填剤、または滑沢剤をさらに含有してもよく、これらの各々は、当該技術分野で知られている。そのような例には、炭水化物、例えばラクトースもしくはスクロース、二塩基性リン酸カルシウム無水物、コーンスターチ、マンニトール、キシリトール、セルロースもしくはその誘導体、微結晶性セルロース、ゼラチン、ステアリン酸塩、二酸化ケイ素、タルク、デンプングリコール酸ナトリウム、アカシア、香味剤、保存剤、緩衝剤、崩壊剤、及び着色剤が挙げられる。経口投与された組成物は、薬学的に味の良い処方を提供するために、1つ以上の任意の薬剤、例えば、フルクトース、アスパルテーム、もしくはサッカリン等の甘味剤；ペパーミント、冬緑油、もしくはサクランボ等の香味剤；着色剤；及び保存剤等を含有してもよい。

10

【0120】

非経口投与（すなわち、消化管以外の経路を通して注射による投与）のために、本発明の化合物は、対象の血液と等張する滅菌水溶液と混合される。そのような製剤は、水溶液を生じるように、塩化ナトリウム、グリシン等の生理学的に適用する物質を含有し、かつ、生理学的条件に適合する緩衝されたpHを有する水中で固体活性成分を溶解し、次いで、当該溶液を滅菌させることによって調製される。製剤は、密閉アンプルまたはバイアル等の単位または複数回用量容器中に存在してもよい。製剤は、筋膜上、嚢内、頭蓋内、皮内、鞘内、筋肉内、眼窩内、腹腔内、髄腔内、胸骨内、血管内、静脈内、実質、皮下、もしくは舌下が挙げられるが、これらに限定されない、注射の任意の様式によって、または対象の体内にカテーテルによって送達され得る。

20

【0121】

非経口投与には、水性及び非水性の溶液が含まれる。それらの例には、例えば、水、生理食塩水、水糖または糖アルコール溶液、アルコール（エチルアルコール、イソプロパノール、グリコール等）、エーテル、油、グリセリド、脂肪酸、及び脂肪酸エステルが含まれる。非経口注射用油には、動物油、植物油、合成油、または石油系油が含まれる。溶液用糖の例には、スクロース、ラクトース、デキストロース、マンノース等が含まれる。油の例には、鉱油、ペトロラタム、大豆、トウモロコシ、綿実、ピーナッツ等が含まれる。脂肪酸及びエステルの例には、オレイン酸、ミリスチン酸、ステアリン酸、イソステアリン酸、及びそのエステルが挙げられる。

30

【0122】

経皮投与のために、本発明の化合物は、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、イソプロパノール、エタノール、オレイン酸、N-メチルピロリドン等の皮膚浸透エンハンサーと混合し、これにより、本発明の化合物に対する皮膚の浸透性を増加し、該化合物が皮膚を貫通し、血流に浸透することを可能にする。化合物/エンハンサー組成物はまた、塩化メチレン等の溶媒中に溶解し、所望の粘性まで蒸着し、次いで、裏当て材に塗布し、パッチを提供する、ゲル形態で該組成物を提供するために、例えば、エチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、酢酸エチレン/酢酸ビニル、ポリビニルピロリドン等のポリマー物質とさらに混合してもよい。

40

【0123】

いくつかの実施形態において、組成物は、錠剤、カプセル剤、または単回用量バイアル等の単位剤形である。好適な単位用量、すなわち、治療有効量は、選択された化合物の投与を示す状態の各々に適切に設計された臨床試験中、決定され得、当然ながら、所望の臨床エンドポイントにより異なるであろう。

【0124】

50

本発明はまた、対象におけるウイルス性疾患等の障害を治療及び予防するための製品も提供する。本製品は、式Ⅰの化合物の薬学的組成物を含み、任意に、本明細書に記載される少なくとも１つのさらなる抗ウイルス性化合物をさらに含有する。本製品は、薬学的組成物が治療及び／または予防することができる様々な障害の表示と共に包装される。例えば、本製品は、ある障害を治療または予防することができる本明細書に開示される単位用量の化合物、及びその単位用量が、ある障害、例えばウイルス感染を治療または予防することができる表示を含む。

【 0 1 2 5 】

本発明の方法に従って、式Ⅰの化合物を、対象における、特に対象の細胞中のウイルスのレベルの低下を制限または阻止するのに有効な量で、対象に投与する（または対象の細胞と接触させる）。この量は、インビボで構築された滴定曲線の分析、ならびに本明細書に開示される方法及びアッセイを含む、公知の手順に基づいて、当業者により容易に決定される。一実施形態において、対象におけるウイルス粒子のレベルの低下を制限または阻止するのに有効な本発明の化合物の好適な量は、約 0.01 mg/kg/day ~ 約 1000 mg/kg/day の範囲である、及び／または約 300 ng/mL ~ 約 1000 ng/mL またはそれ以上の範囲である血漿中濃度を達成するのに十分な量である。一実施形態において、本発明による化合物の量は、約 10 mg/kg/day ~ 約 1000 mg/kg/day の範囲である。別の実施形態において、約 0.01 mg/kg/day ~ 約 500 mg/kg/day が投与される。別の実施形態において、約 0.01 mg/kg/day ~ 約 300 mg/kg/day が投与される。別の実施形態において、約 0.01 mg/kg/day ~ 約 200 mg/kg/day が投与される。別の実施形態において、約 0.05 mg/kg/day ~ 約 100 mg/kg/day が投与される。別の実施形態において、約 0.05 mg/kg/day ~ 約 50 mg/kg/day が投与される。別の実施形態において、約 0.05 mg/kg/day ~ 約 30 mg/kg/day が投与される。

【 0 1 2 6 】

組成物に利用される正確な用量はまた、投与経路及び感染または障害の重症度によっても異なり、医師の判断及び各患者の状況に応じて決定されるべきである。しかしながら、筋肉内投与に好適な有効投薬範囲は、通常、体重 1 キログラム 当たり約 0.5 ~ 約 1000 mg の式Ⅰの化合物である。特定の実施形態において、筋肉内投与は、約 500 ~ 約 1000 mg/kg 、約 300 ~ 約 500 mg/kg 、約 200 ~ 約 300 mg/kg 、約 100 ~ 約 200 mg/kg 、約 50 ~ 約 100 mg/kg 、または約 10 ~ 約 50 mg/kg （または体表面積 1 平方メートル 当たりを表される同等の用量）である。あるいは、静脈内投与のための好適な用量範囲は、患者の体重または体表面積に対して調節することなく、約 10 ~ 約 1000 mg の用量を用いて得られ得る。経口組成物は、単独で、または別の治療剤と組み合わせて、１つ以上の式Ⅰの化合物を約 10 重量% ~ 約 95 重量% 含有することができる。本発明の特定の実施形態において、経口投与に好適な用量範囲は、通常、体重 1 キログラム 当たり約 10 ~ 約 1000 mg 、好ましくは約 30 ~ 約 500 mg の化合物または体表面積 1 平方メートル 当たりで表されるそれらの同等の用量である。特定の実施形態において、経口用量は、約 10 ~ 約 50 mg/kg 、約 50 ~ 約 80 mg/kg 、約 80 ~ 約 150 mg/kg 、約 150 ~ 約 250 mg/kg 、約 250 ~ 約 350 mg/kg 、約 350 ~ 約 450 mg/kg 、約 450 ~ 約 550 mg/kg 、約 550 ~ 約 700 mg/kg 、約 700 ~ 約 1000 mg/kg （または体表面積 1 平方メートル 当たりで表される同等の用量）である。別の実施形態において、経口投与に好適な用量範囲は、患者の体重または体表面積に対して調節することなく、約 20 ~ 約 2000 mg である。他の有効な用量は、インビトロまたは動物モデルの試験系から導かれた用量反応曲線から外挿され得る。そのような動物モデル及び系は、当該技術分野で周知である。

【 0 1 2 7 】

ある態様において、ウイルス感染の文脈の中では、化合物の「有効量」は、細胞へのウイルス粒子の結合、細胞へのウイルス遺伝情報の導入、ウイルスタンパクの発現、新しい

10

20

30

40

50

10

本発明の化合物は、以下の例示的な方法によって生成され得る。

方法 1

$\text{P-R}_1\text{-OH}$

1-1

1-2

カップリング
 または

1-4

脱保護

1-5

$\text{R}_1 =$

1-3

R_7

R_8

R_9

NHR_6

R_7

R_8

R_6

or

R_7

R_8

R_6

Lv = 脱離基

P = 保護基

20

30

40

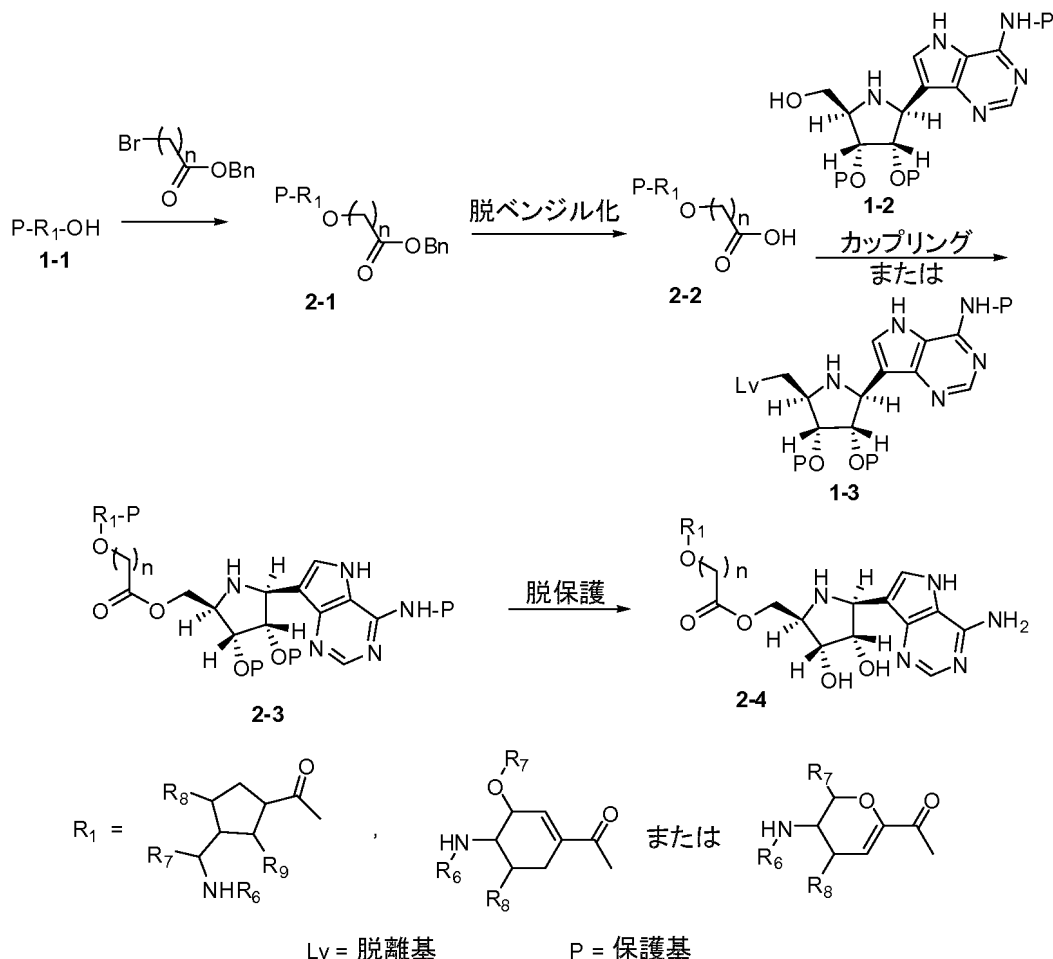
50

1999) 及び Michael B. Smith & Jerry March, March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, 6th Ed., John Wiley & Sons, New York (2007) に記載されている。例えば、Peter G. M. Wuts & Theodora W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, 4th Ed., Wiley Interscience, New York (2006) に記載されるもの等の標準的な方法に従って、カップリング後、保護基の除去を行う。

【0131】

方法 2

【化 26】



化合物がアルコールである化合物 1 - 1 は、例えば、上に論じられるような、脱離基を含有する末端ハロゲン化物または任意の他のアルキル化剤でアルキル化される。アルキル化後、化合物 2 - 1 は、例えば、酸を生成するために、水素化によって脱ベンジル化され得る。この酸は、化合物 2 - 3 を提供するために、上の方法 1 と同様に変換され得る。方法 1 と同様に、化合物 2 - 4 を生成するために、保護基の除去が行われ得る。

【0132】

方法 3

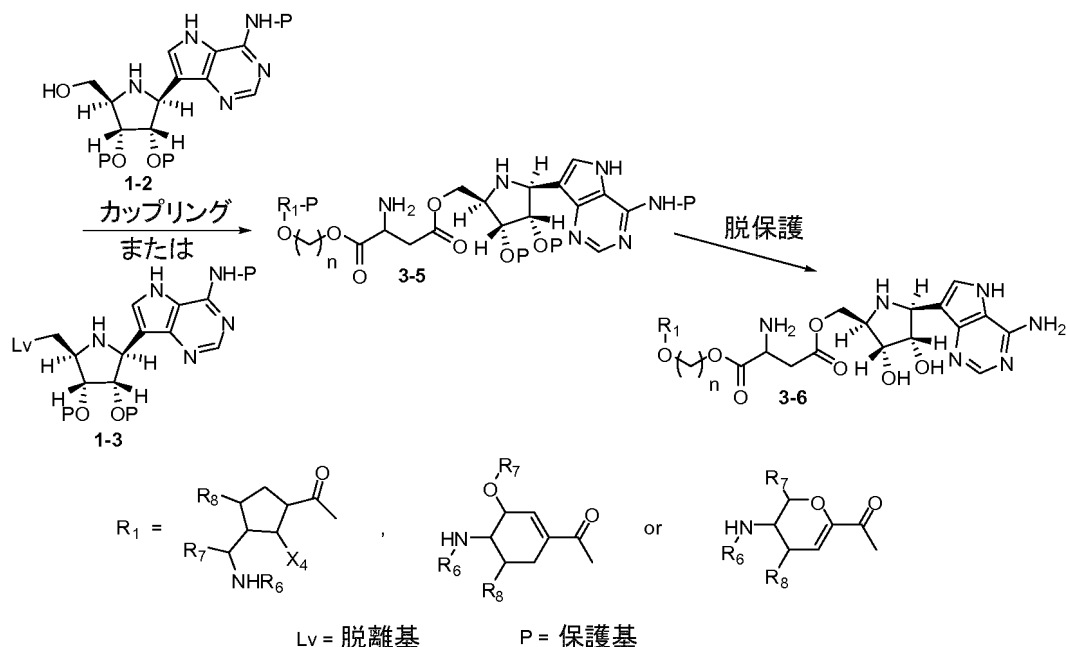
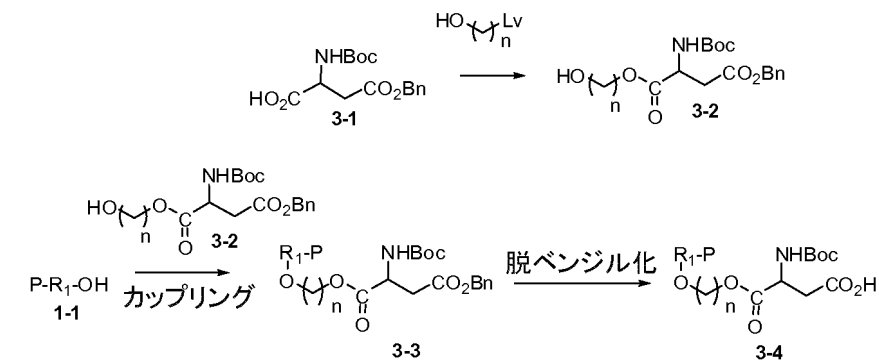
10

20

30

40

【化 2 7】



化合物 3 - 2 は、例えば、Cantacuzene et al., Tetrahedron 1989, 45 (3), 741 - 748 において提供される方法に従って合成され得る。上の方法に開示されるものと同様の工程後、化合物 3 - 6 は、合成され得る。

30

【0133】

当業者は、日常の実験以上のものを用いなくて、本明細書に記載される本発明の特定の実施形態に対する多くの等価物を認識するか、または確認することができるであろう。そのような等価物は、本発明の範囲内であることを意図する。

【0134】

本発明は、以下の非限定的な例によってさらに説明される。

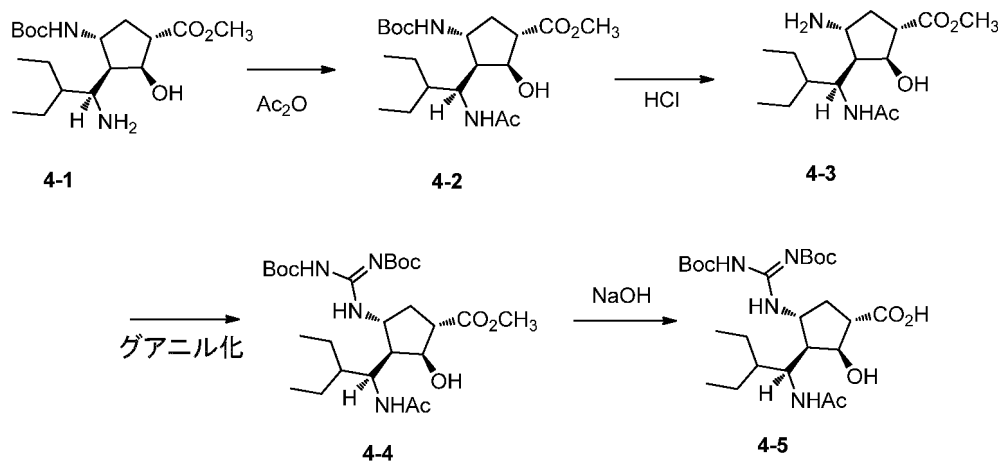
【実施例】

【0135】

実施例 1 : (1S, 2S, 3R, 4R) - 3 - ((S) - 1 - アセトアミド - 2 - エチルブチル) - 4 - (2, 3 - ビス(tert - ブトキシカルボニル)グアニジノ) - 2 - ヒドロキシシクロペンタンカルボン酸 (4 - 5) の合成

40

【化 28】



10

【0136】

工程 1

化合物 (1S, 2S, 3S, 4R) - メチル 3 - ((S) - 1 - アミノ - 2 - エチルブチル) - 4 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 2 - ヒドロシクロペンタンカルボン酸塩 (4 - 1) [(J. Med. Chem. 2001, 44 (25), 4379 - 4392)における Chand, Pooran; Kotian, Pravin L.; Dehghani, Ali; El - Kattan, Yahya; Lin, Tsu - Hsing; Hutchison, Tracy L.; Babu, Y. Sudhakar; Bantia, Shanta; Elliott, Arthur J.; Montgomery, John A. により報告された手順に従って調製) 21.16 g、0.060 mol] を、トルエン (88 g) 中に懸濁し、0 ~ 5 まで冷却した。無水酢酸 (7 g、69 mmol) を 0 ~ 30 で 10 分間にわたり添加した。反応混合物を室温で 1 時間攪拌し、次いで、水 (50 mL) 中の炭酸ナトリウム (5 g、47 mmol) の溶液で抽出した。有機相を乾燥するまで濃縮し、白色固体として生成物の (1S, 2S, 3R, 4R) - メチル 3 - ((S) - 1 - アセトアミド - 2 - エチルブチル) - 4 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 2 - ヒドロシクロペンタンカルボン酸塩 (4 - 2) を得た; MS (ES⁺) 401.48, (M + 1)。

20

30

【0137】

工程 2

メタノール (4 L) 中の (1S, 2S, 3R, 4R) - メチル 3 - ((S) - 1 - アセトアミド - 2 - エチルブチル) - 4 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 2 - ヒドロシクロペンタンカルボン酸塩 (4 - 2) (800.8 g、2 mol) の溶液に、濃 HCl (380 mL) を滴加し、室温で 2 時間攪拌した。反応混合物を真空下で乾燥するまで濃縮し、乾燥後、白色固体として (1S, 2S, 3R, 4R) - メチル 3 - ((S) - 1 - アセトアミド - 2 - エチルブチル) - 4 - アミノ - 2 - ヒドロシクロペンタンカルボン酸塩 (4 - 3) (714 g、98%) を得た; 融点 100 ~ 105 。¹H NMR (DMSO - d₆): 0.85 (m, 6H), 1.07 (m, 2H), 1.28 (m, 2H), 1.49 (m, 1H), 1.78 (m, 2H), 1.90 (s, 3H), 2.33 (m, 2H), 2.74 (m, 1H), 3.38 (m, 1H), 3.58 (m, 1H), 4.23 (m, 2H), 6.42 (br s, 2H), 7.95 (d, J = 10 Hz, 1H), 8.16 (m, 3H); IR (KBr) 3364, 2963, 1712, 1651, 1542, 1439, 1371, 1209, 1180 cm⁻¹; MS (ES⁺): 301.43 (100% M + 1)。

40

【0138】

工程 3

乾燥 DMF (150 mL) 中の (1S, 2S, 3R, 4R) - メチル 3 - ((S) - 1

50

- アセトアミド - 2 - エチルブチル) - 4 - アミノ - 2 - ヒドロシクロペンタンカルボン酸塩 (4 - 3) (53.39 g、75 mmol) の溶液に、Et₃N (31.5 mL、225 mmol)、1,3 - ビス (tert - ブトキシカルボニル) - 2 - メチル - 2 - チオ偽尿素 (26.15 g、90 mmol) 及び HgCl₂ (24.44 g、90 mmol) を添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌し、EtOAc (250 mL) で希釈した。反応混合物を、セライドを通して濾過し、濾液を水 (2 × 250 mL)、ブライン (100 mL) で洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、真空下で濃縮して、50 g の粗生成物を得た。粗物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、1 kg、ヘキサン中 0 ~ 100 % EtOAc) によって精製して、白色発泡体として (1S, 2S, 3R, 4R) - メチル 3 - ((S) - 1 - アセトアミド - 2 - エチルブチル) - 4 - (2, 3 - ビス (tert - ブトキシカルボニル) グアニジノ) - 2 - ヒドロキシシクロペンタンカルボン酸塩 (4 - 4) (15.8 g、39%) を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO) 11.48 (s, 1H), 8.26 (d, J = 7.9, 1H), 7.37 (d, J = 10.0, 1H), 5.24 (d, J = 5.1, 1H), 4.44 - 4.31 (m, 1H), 4.20 (t, J = 8.6, 1H), 4.11 (m, 1H), 3.62 (s, 3H), 2.76 - 2.67 (m, 1H), 2.07 - 1.99 (m, 1H), 1.71 (s, 3H), 1.55 (dd, J = 5.1, 11.9, 1H), 1.62 - 1.53 (m, 1H), 1.52 - 1.32 (m, 2H), 1.48 (s, 9H), 1.39 (s, 9H), 1.31 - 1.2 (m, 1H), 1.11 - 0.92 (m, 2H), 0.84 (q, J = 7.2, 6H); MS (ES⁺) 541.1。

【0139】

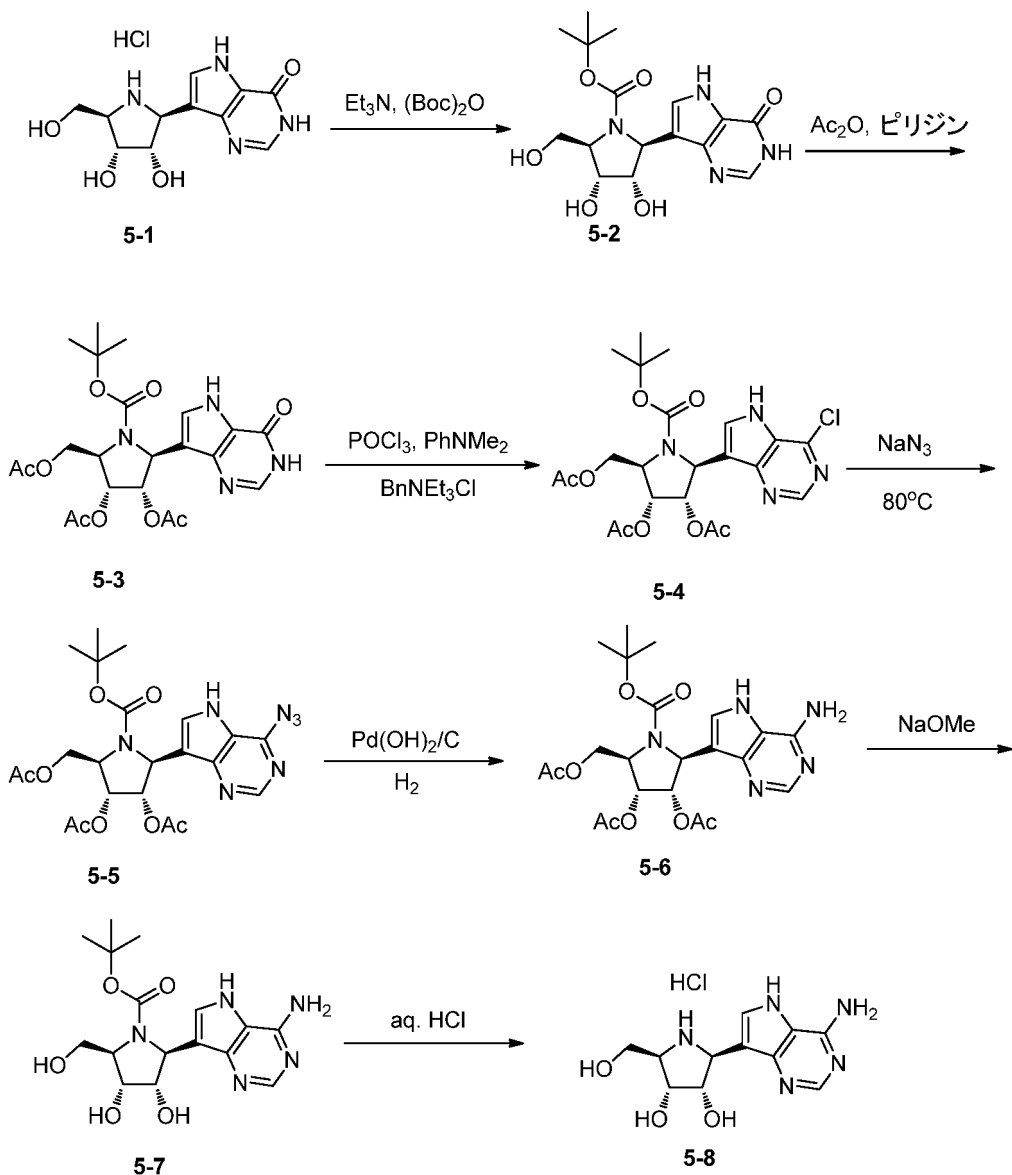
工程 4

メタノール (60 mL) 及び THF (60 mL) 中の (1S, 2S, 3R, 4R) - メチル 3 - ((S) - 1 - アセトアミド - 2 - エチルブチル) - 4 - (2, 3 - ビス (tert - ブトキシカルボニル) グアニジノ) - 2 - ヒドロシクロペンタンカルボン酸塩 (4 - 4) (15.8 g、29 mmol) の溶液に、1N NaOH (60 mL、60 mmol) を添加した。反応混合物を室温で 2 時間攪拌し、真空下で濃縮し、メタノール及び THF を除去した。水層を HCl (40 mL、1N) で pH 4 になるまで酸性化し、得られた固体を濾過によって収集し、エーテルで洗浄し、乾燥させて、白色発泡体として、(1S, 2S, 3R, 4R) - 3 - ((S) - 1 - アセトアミド - 2 - エチルブチル) - 4 - (2, 3 - ビス (tert - ブトキシカルボニル) グアニジノ) - 2 - ヒドロキシシクロペンタンカルボン酸 (4 - 5) (12.53 g、81%) を得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 11.40 (s, 1H), 8.75 (d, J = 8.7, 1H), 8.61 (d, J = 7.9, 1H), 4.51 - 4.43 (m, 1H), 4.40 - 4.36 (m, 1H), 4.04 - 3.94 (m, 1H), 2.89 - 2.81 (m, 1H), 2.62 - 2.47 (m, 1H), 2.14 (s, 3H), 1.92 (d, J = 8.6, 1H), 1.90 - 1.83 (m, 1H), 1.51 (m, 10H), 1.49 (m, 13H), 0.99 - 0.87 (m, 2H), 0.79 (dt, J = 7.2, 14.4, 6H); MS (ES⁺) 530.2 (M + 1), 551.2 (M + Na); (ES⁻) 527.0 (M - 1)

【0140】

実施例 2: (2S, 3S, 4R, 5R) - 2 - (4 - アミノ - 5H - ピロロ[3, 2-d]ピリミジン - 7 - イル) - 5 - (ヒドロキシメチル)ピロリジン - 3, 4 - ジオール (5 - 8: 化合物 1 の HCl 塩、化合物 1 は化合物 A であり、式中、R₄ は NH₂ であり、R₅ は水素である) の合成

【化 2 9】



【 0 1 4 1】

工程 1:

水及びメタノール (1 : 1、2.4 L) 中の 7 - ((2S, 3S, 4R, 5R) - 3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - (ヒドロキシメチル) ピロリジン - 2 - イル) - 3H - ピロロ[3, 2-d]ピリミジン - 4(5H) - オン (5-1) [(J. Org. Chem. 2001, 66(17), 5723-5730において Evans, Gary B.; Furneaux, Richard H.; Hutchison, Tracy L.; Kezar, Hollis S.; Morris, Philip E., Jr.; Schramm, Vern L.; 及び Tyler, Peter C. により報告された手順に従って調製) 115 g、390 mmol] の溶液に、トリエチルアミン (113 mL、1.12 mol) を室温で添加し、続いて、 $(\text{Boc})_2\text{O}$ (227 g、1.04 mol) を添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌した。固体生成物を濾過によって収集し、水で洗浄し、真空下で乾燥させ、白色固体として、(2R, 3R, 4S, 5S) - tert - ブチル 3, 4 - ジヒドロキシ - 2 - (ヒドロキシメチル) - 5 - (4 - オキソ - 4, 5 - ジヒドロ - 3H - ピロロ[3, 2-d]ピリミジン - 7 - イル) ピロリジン - 1 - カルボン酸塩 (5-2) (100%) を得た。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO) 7.85 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 4.73 - 4.53 (m, 1H), 4.29 (s, 1H), 4.03 (s, 1H), 3.97 (s, 1H), 3.70 - 3.53 (m, 2H),

10

20

30

40

50

1.36及び1.04(s, 3H, 6H ロトマー)。

【0142】

工程2:

ピリジン(184 mmol、2.26 mol)中の(2R, 3R, 4S, 5S)-tert-ブチル3,4-ジヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)-5-(4-オキソ-4,5-ジヒドロ-3H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-7-イル)ピロリジン-1-カルボン酸塩(5-2)の溶液に、DMAP(0.79 g、6.46 mmol)及び無水酢酸(107 mL、1131 mmol)を室温で添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物をクロロホルムで希釈し、水、水性HCl、水、及び重炭酸ナトリウム飽和水溶液で洗浄した。有機層を乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して、(2R, 3R, 4S, 5S)-2-(アセトキシメチル)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-5-(4-オキソ-4,5-ジヒドロ-3H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-7-イル)ピロリジン-3,4-ジイルジアセテート(5-3)(150 g)を得、これは次の工程でそのまま使用するのに十分な純度であった。MS(ES⁺) 493.1(M+1), 515.1(M+Na); (ES⁻) 491.4(M-1)。

10

【0143】

工程3:

アセトニトリル(660 mL)中の(2R, 3R, 4S, 5S)-2-(アセトキシメチル)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-5-(4-オキソ-4,5-ジヒドロ-3H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-7-イル)ピロリジン-3,4-ジイルジアセテート(5-3)(150 g、300 mmol)の溶液に、塩化ベンジルトリエチルアンモニウム(137 g、600 mmol)、ジメチルアニリン(57 mL、450 mmol)を添加し、続いて、POCl₃(164 mL、1800 mmol)を室温で添加した。反応混合物を80℃で1時間加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、真空下で乾燥するまで濃縮した。得られた残渣をクロロホルム中に溶解し、重炭酸ナトリウム飽和水溶液、ブラインで洗浄し、乾燥させ、濾過し、乾燥するまで濃縮した。(2R, 3R, 4S, 5S)-2-(アセトキシメチル)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-5-(4-クロロ-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-7-イル)ピロリジン-3,4-ジイルジアセテート(5-4)の残渣を、さらに精製することなく次の工程にそのまま使用した。¹H NMR(300 MHz, DMSO) 12.54(s, 1H), 8.65(s, 1H), 7.92(s, 1H), 5.85(m, 1H), 5.45(m, 1H), 5.10(m, 1H), 4.49(m, 2H), 4.07(m, 1H), 2.07-1.99(m, 9H), 1.19(2 bs, 9H, ロトマー)。

20

30

【0144】

工程4:

DMF(540 mL)中の(2R, 3R, 4S, 5S)-2-(アセトキシメチル)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-5-(4-クロロ-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-7-イル)ピロリジン-3,4-ジイルジアセテート(5-4)(300 mmol)の溶液に、アジ化ナトリウム(97.5 g、1500 mmol)を添加し、80℃で一晩加熱した。反応混合物を真空下で濃縮し、得られた残渣をクロロホルム中に溶解した。クロロホルム層を水で洗浄し、乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。(アセトン:ヘキサン=1:2)からの結晶化による精製により、(2R, 3R, 4S, 5S)-2-(アセトキシメチル)-5-(4-アジド-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-7-イル)-1-(tert-ブトキシカルボニル)ピロリジン-3,4-ジイルジアセテート(5-5)を得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO) 13.56-13.00(bs, 1H), 9.86(s, 1H), 7.95(s, 1H), 5.78(m, 1H), 5.40(m, 1H), 5.26-5.14(m, 1H), 4.54(m, 1H), 4.42(m, 1H), 4.16-4.03(m, 1H), 2.06(s, 3H), 2.02(s, 6H), 1.14(bs, 9H); MS(ES⁺) 540.0(M+1); (ES⁻) 515.9(M-1)。

40

50

【0145】

工程5:

メタノール(1 L)中の(2 R, 3 R, 4 S, 5 S) - 2 - (アセトキシメチル) - 5 - (4 - アジド - 5 H - ピロロ[3, 2 - d]ピリミジン - 7 - イル) - 1 - (tert - ブトキシカルボニル)ピロリジン - 3, 4 - ジイルジアセテート(5 - 5) (300 mmol)の溶液に、Pd(OH)₂ (30 g)を添加した。反応混合物を(160 psi)で一晩水素化し、セライドを通して濾過し、触媒を除去した。濾液を真空下で濃縮し、(2 R, 3 R, 4 S, 5 S) - 2 - (アセトキシメチル) - 5 - (4 - アミノ - 5 H - ピロロ[3, 2 - d]ピリミジン - 7 - イル) - 1 - (tert - ブトキシカルボニル)ピロリジン - 3, 4 - ジイルジアセテート(5 - 6) (113 g)を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO) 12.47 - 11.92 (m, 1H), 8.84 - 8.03 (m, 3H), 7.90 - 7.68 (m, 1H), 5.70 - 5.51 (m, 1H), 5.38 (m, 1H), 5.12 (m, 1H), 4.42 (m, 2H), 4.17 - 4.00 (m, 1H), 2.07 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.14 (s, 9H); MS (ES⁺) 492.1 (M + 1), (ES⁻) 490.0 (M - 1)。

10

【0146】

工程6:

メタノール(500 mL)中の(2 R, 3 R, 4 S, 5 S) - 2 - (アセトキシメチル) - 5 - (4 - アミノ - 5 H - ピロロ[3, 2 - d]ピリミジン - 7 - イル) - 1 - (tert - ブトキシカルボニル)ピロリジン - 3, 4 - ジイルジアセテート(5 - 6) (111 g, 226 mmol)の溶液に、NaOMe (メタノール中25 w/w%, 4.88 g, 22.6 mmol)を室温で添加した。反応混合物を室温で3時間攪拌し、真空下で濃縮し、(2 S, 3 S, 4 R, 5 R) - tert - ブチル 2 - (4 - アミノ - 5 H - ピロロ[3, 2 - d]ピリミジン - 7 - イル) - 3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - (ヒドロキシメチル)ピロリジン - 1 - カルボン酸塩(5 - 7)を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO) 11.40 - 10.73 (bs, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.39 (2s, 1H), 6.90 (s, 2H), 4.83 (m, 2H), 4.45 (m, 2H), 3.96 (s, 2H), 3.58 (m, 3H), 1.31及び0.99 (s, 3H, 6H, ロトマー); MS (ES⁺) 366.0 (M + 1), 388.0 (M + Na); (ES⁻) 363.8 (M - 1)。

20

30

【0147】

工程7:

水性HCl (160 mLの濃HCl及び400 mLの水)中の(2 S, 3 S, 4 R, 5 R) - tert - ブチル 2 - (4 - アミノ - 5 H - ピロロ[3, 2 - d]ピリミジン - 7 - イル) - 3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - (ヒドロキシメチル)ピロリジン - 1 - カルボン酸塩(5 - 7)の溶液を室温で30分間攪拌し、次いで、乾燥するまで真空下で濃縮した。得られた残渣を水中に溶解し、活性炭で処理し、30分間還流した。熱溶液を、セライドを通して濾過し、真空下で濃縮し、半固体生成物を得、これを水及びエタノールから再結晶し、白色結晶として、(2 S, 3 S, 4 R, 5 R) - 2 - (4 - アミノ - 5 H - ピロロ[3, 2 - d]ピリミジン - 7 - イル) - 5 - (ヒドロキシメチル)ピロリジン - 3, 4 - ジオール(5 - 8) (50 g, 7つの工程における全収率42.6%)を得た。¹H NMR (300 MHz, D₂O) 8.41 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 4.99 (d, J = 9 Hz, 1H), 4.78 (m, 1H), 4.45 (dd, J = 3, 1.5 Hz, 1H), 3.97 (m, 2H), 3.90 (m, 1H); MS (ES⁺) 266.2 (M + 1), (ES⁻) 264.0 (M - 1); 分析: C₁₁H₁₅N₅O₃・2 HClに対する計算値: C, 39.07; H, 5.07; N, 20.71; Cl, 20.97; 実測値: C, 39.09; H, 5.10; N, 20.49; Cl, 20.84。

40

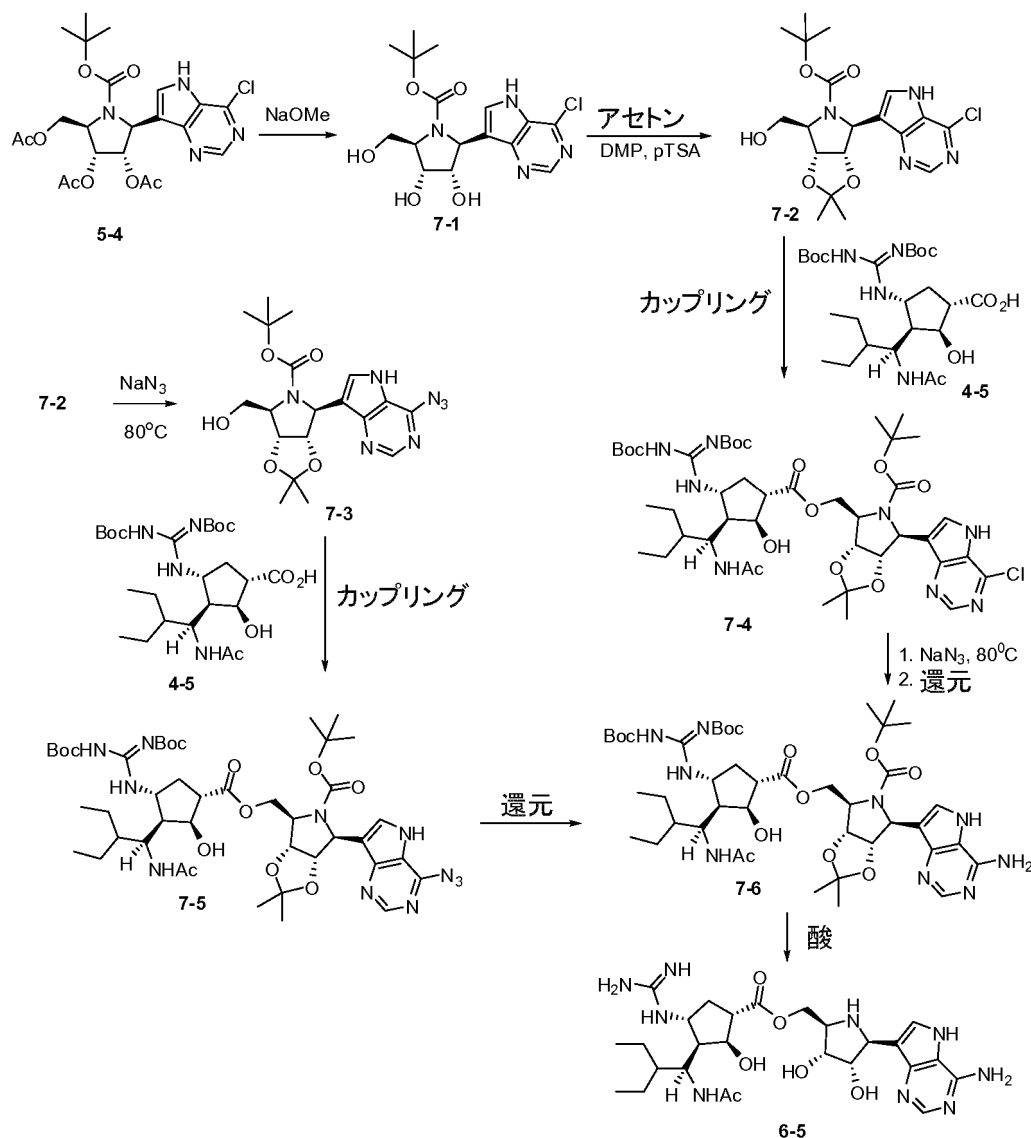
【0148】

実施例3: (1 S, 2 S, 3 R, 4 R) - ((2 R, 3 R, 4 S, 5 S) - 5 - (4 -

50

アミノ - 5 H - ピロロ [3 , 2 - d] ピリミジン - 7 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロキシピロリジン - 2 - イル) メチル 3 - ((S) - 1 - アセトアミド - 2 - エチルブチル) - 4 - グアニジノ - 2 - ヒドロシクロペンタンカルボン酸塩 (6 - 5) の合成

【化 3 0】



【 0 1 4 9 】

工程 1

150 mL のメタノール中の (2 R , 3 R , 4 S , 5 S) - 2 - (アセトキシメチル) - 1 - (tert - ブトキシカルボニル) - 5 - (4 - クロロ - 5 H - ピロロ [3 , 2 - d] ピリミジン - 7 - イル) ピロリジン - 3 , 4 - ジイルジアセテート (5 - 4) (15 g 、 30 mmol) の溶液に、NaOMe (メタノール中 25 w / w % 溶液、2.28 mL 、 10 mmol) を室温で添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌し、乾燥するまで真空下で濃縮した。得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、クロロホルム中 0 ~ 10 % のメタノールにより溶出) によって精製し、発泡体として、生成物 (2 S , 3 S , 4 R , 5 R) - tert - ブチル 2 - (4 - クロロ - 5 H - ピロロ [3 , 2 - d] ピリミジン - 7 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - (ヒドロキシメチル) ピロリジン - 1 - カルボン酸塩 (7 - 1) (9 g 、 79 %) を得た。¹H NMR (300 MHz , DMSO) 12.33 (s , 1 H) , 8.62 (s , 1 H) , 7.94 (s , 1 H) , 5.32 (s , 1 H) , 5.04 (s , 1 H) , 4.88 (s , 2 H) , 4.33 (s , 1 H) , 4.06 (s , 1 H) , 4.02 - 3.93 (m , 1 H) , 3.69 - 3.53 (m , 2 H) , 1.35 及び 1.01 (2 s , 3 H 及び 6 H ロタマー) ;

【 0 1 5 0 】

工程 2

アセトン (2 5 0 m L) 中の (2 S , 3 S , 4 R , 5 R) - t e r t - ブチル 2 - (4 - クロロ - 5 H - ピロロ [3 , 2 - d] ピリミジン - 7 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - (ヒドロキシメチル) ピロリジン - 1 - カルボン酸塩 (7 - 1) (9 g 、 2 3 . 4 m m o l) の溶液に、DMP (6 . 1 m L 、 5 0 m m o l) 及び p - トルエンスルホン酸一水和物 (2 2 0 m g 、 1 . 1 7 m m o l) を添加した。TLC 分析が完了するまで、反応混合物を室温で撹拌した。E t ₃ N を添加し、乾燥するまで真空下で濃縮することによって、基本的に反応を行った。得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製し、白色発泡体として、(3 a S , 4 S , 6 R , 6 a R) - t e r t - ブチル 4 - (4 - クロロ - 5 H - ピロロ [3 , 2 - d] ピリミジン - 7 - イル) - 6 - (ヒドロキシメチル) - 2 , 2 - ジメチルジヒドロ - 3 a H - [1 , 3] ジオキソロ [4 , 5 - c] ピロール - 5 (4 H) - カルボン酸塩 (7 - 2) (1 0 . 3 g 、 1 0 0 %) を得た。¹ H NMR (3 0 0 M H z , D M S O) 1 2 . 5 9 - 1 2 . 2 3 (b s , 1 H) , 8 . 6 7 (s , 1 H) , 7 . 7 9 (s , 1 H) , 5 . 1 6 (m , 3 H) , 3 . 9 9 (m , 1 H) , 3 . 4 2 (m , 3 H) , 1 . 4 7 (s , 3 H) , 1 . 2 9 (s , 3 H) , 1 . 3 8 - 1 . 2 0 (b s , 9 H) 。

10

【 0 1 5 1 】

工程 3

D M F (3 0 m L) 中の (3 a S , 4 S , 6 R , 6 a R) - t e r t - ブチル 4 - (4 - クロロ - 5 H - ピロロ [3 , 2 - d] ピリミジン - 7 - イル) - 6 - (ヒドロキシメチル) - 2 , 2 - ジメチルジヒドロ - 3 a H - [1 , 3] ジオキソロ [4 , 5 - c] ピロール - 5 (4 H) - カルボン酸塩 (7 - 2) (5 . 1 g 、 1 2 m m o l) の溶液に、アジ化ナトリウム (3 . 9 g 、 6 0 m m o l) を添加し、80 で4時間加熱した。反応混合物を真空下で濃縮し、D M F を除去し、得られた残渣をクロロホルム中に溶解した。クロロホルム層を水で洗浄し、乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮し、(3 a S , 4 S , 6 R , 6 a R) - t e r t - ブチル 4 - (4 - アジド - 5 H - ピロロ [3 , 2 - d] ピリミジン - 7 - イル) - 6 - (ヒドロキシメチル) - 2 , 2 - ジメチルジヒドロ - 3 a H - [1 , 3] ジオキソロ [4 , 5 - c] ピロール - 5 (4 H) - カルボン酸塩 (7 - 3) (5 g 、 9 6 %) を得た。¹ H NMR (3 0 0 M H z , D M S O) 1 3 . 3 6 - 1 3 . 0 8 (b s , 1 H) , 9 . 8 7 (s , 1 H) , 7 . 6 9 - 7 . 4 7 (m , 1 H) , 5 . 2 8 (m , 1 H) , 5 . 0 5 (m , 2 H) , 4 . 8 1 (d , J = 5 . 9 , 1 H) , 4 . 0 6 - 3 . 9 1 (m , 1 H) , 3 . 5 7 (m , 1 H) , 3 . 5 1 - 3 . 3 8 (m , 1 H) , 1 . 4 8 (s , 3 H) , 1 . 4 1 - 1 . 2 3 (b s , 9 H) , 1 . 3 0 (s , 3 H) ; M S (E S ⁺) 4 5 4 (M + N a) , 8 6 3 . 1 (2 M + 1) , 8 8 5 . 2 (2 M + N a) ; (E S ⁻) 4 2 9 . 7 (M - 1) 。

20

30

【 0 1 5 2 】

工程 4

D M F 及び D C M (5 m L 及び 3 0 m L) の混合物中の (3 a S , 4 S , 6 R , 6 a R) - t e r t - ブチル 4 - (4 - アジド - 5 H - ピロロ [3 , 2 - d] ピリミジン - 7 - イル) - 6 - (ヒドロキシメチル) - 2 , 2 - ジメチルジヒドロ - 3 a H - [1 , 3] ジオキソロ [4 , 5 - c] ピロール - 5 (4 H) - カルボン酸塩 (7 - 3) (5 0 0 m g 、 1 . 1 6 m m o l) 及び (1 S , 2 S , 3 R , 4 R) - 3 - ((S) - 1 - アセトアミド - 2 - エチルブチル) - 4 - (2 , 3 - ビス (t e r t - ブトキシカルボニル) グアニジノ) - 2 - ヒドロキシシクロペンタンカルボン酸 (4 - 5) (5 2 9 m g 、 1 . 0 m m o l) の溶液に、E D C I (9 6 0 m g 、 5 . 0 m m o l) 及び D M A P (3 7 m g 、 0 . 3 m m o l) を添加した。反応混合物を室温で4日間撹拌した。反応混合物を水 (2 0 m L) で反応停止させ、有機層を分離した。有機層をブラインで洗浄し、乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、ヘキサン中 0 ~ 1 0 0 % の酢酸エチル / メタノール (9 : 1) により 2 回溶出] によっ

40

50

て精製し、白色固体として、(3aR, 4R, 6S, 6aS) - tert - ブチル 4 - ((((1S, 2S, 3R, 4R) - 3 - ((S) - 1 - アセトアミド - 2 - エチルブチル) - 4 - (2, 3 - ビス(tert - ブトキシカルボニル)グアニジノ) - 2 - ヒドロキシシクロペンタンカルボニル)オキシ)メチル) - 6 - (4 - アジド - 5H - ピロロ[3, 2-d]ピリミジン - 7 - イル) - 2, 2 - ジメチルジヒドロ - 3aH - [1, 3]ジオキソロ[4, 5-c]ピロール - 5(4H) - カルボン酸塩(7-5)(90mg, 10%)を得た。¹H NMR(300MHz, MeOD) 9.62(s, 1H), 7.98(s, 1H), 7.60(s, 1H), 5.41(m, 1H), 5.38-5.26(m, 1H), 4.25(m, 6H), 2.71-2.63(m, 1H), 2.57-2.43(m, 1H), 2.21-2.11(m, 1H), 2.01(s, 3H), 1.99(s, 1H), 1.81-1.67(m, 1H), 1.50(m, 30H), 1.37(s, 3H), 1.20-1.06(m, 3H), 0.99-0.86(m, 9H); MS(ES⁺) 943.4(M+1), 964.3(M+Na), (ES⁻) 940.5(M-1)。

【0153】

工程 5

20mLのメタノール中の(3aR, 4R, 6S, 6aS) - tert - ブチル 4 - ((((1S, 2S, 3R, 4R) - 3 - ((S) - 1 - アセトアミド - 2 - エチルブチル) - 4 - (2, 3 - ビス(tert - ブトキシカルボニル)グアニジノ) - 2 - ヒドロキシシクロペンタンカルボニル)オキシ)メチル) - 6 - (4 - アジド - 5H - ピロロ[3, 2-d]ピリミジン - 7 - イル) - 2, 2 - ジメチルジヒドロ - 3aH - [1, 3]ジオキソロ[4, 5-c]ピロール - 5(4H) - カルボン酸塩(7-5)(90mg, 0.098mmol)の溶液に、30mgのPd/C(10重量%)を添加し、水素下で一晩攪拌した。触媒を、セライドを通して濾過することにより除去し、濾液を真空下で濃縮した。得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカゲル4g、ヘキサン中0~100%の酢酸エチル/メタノール(9:1)により溶出]によって精製し、白色固体として、(3aR, 4R, 6S, 6aS) - tert - ブチル 4 - ((((1S, 2S, 3R, 4R) - 3 - ((S) - 1 - アセトアミド - 2 - エチルブチル) - 4 - (2, 3 - ビス(tert - ブトキシカルボニル)グアニジノ) - 2 - ヒドロキシシクロペンタンカルボニル)オキシ)メチル) - 6 - (4 - アミノ - 5H - ピロロ[3, 2-d]ピリミジン - 7 - イル) - 2, 2 - ジメチルジヒドロ - 3aH - [1, 3]ジオキソロ[4, 5-c]ピロール - 5(4H) - カルボン酸塩(7-6)(45mg, 47%)を得た。¹H NMR(300MHz, DMSO) 11.48(s, 1H), 10.88(s, 1H), 8.25(d, 1H), 8.10(s, 1H), 7.36(s, 2H), 6.79(s, 2H), 5.23(s, 2H), 5.19-5.09(m, 1H), 4.96-4.83(m, 1H), 4.45-4.29(m, 1H), 4.20(m, 5H), 1.99(s, 3H), 1.70(s, 3H), 1.65-1.52(m, 1H), 1.45(s, 9H), 1.51-1.30(m, 23H), 1.28(s, 3H), 1.12-0.91(m, 3H), 0.84(m, 6H); MS(ES⁺) 916.5(M+1), (ES⁻) 914.6(M-1)。

【0154】

工程 6

10mLのDCM中の(3aR, 4R, 6S, 6aS) - tert - ブチル 4 - ((((1S, 2S, 3R, 4R) - 3 - ((S) - 1 - アセトアミド - 2 - エチルブチル) - 4 - (2, 3 - ビス(tert - ブトキシカルボニル)グアニジノ) - 2 - ヒドロキシシクロペンタンカルボニル)オキシ)メチル) - 6 - (4 - アミノ - 5H - ピロロ[3, 2-d]ピリミジン - 7 - イル) - 2, 2 - ジメチルジヒドロ - 3aH - [1, 3]ジオキソロ[4, 5-c]ピロール - 5(4H) - カルボン酸塩(7-6)(43mg, 0.047mmol)の溶液に、1mLのTFAを添加した。反応混合物を室温で2時間攪拌し、乾燥するまで真空下で濃縮した。得られた残渣をAcOH及び水の混合物(3:2、5

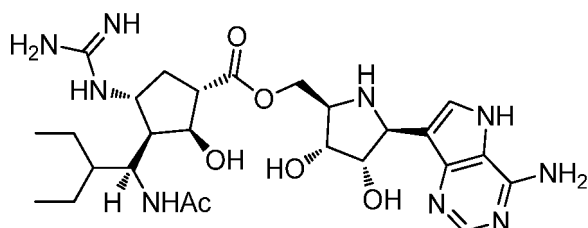
m L) 中に溶解し、保護基の加水分解が完了するまで、60 で加熱し、次いで、乾燥するまで真空下で濃縮し、白色固体として、(1S, 2S, 3R, 4R) - ((2R, 3R, 4S, 5S) - 5 - (4 - アミノ - 5H - ピロロ[3, 2-d]ピリミジン - 7 - イル) - 3, 4 - ジヒドロキシピロリジン - 2 - イル)メチル 3 - ((S) - 1 - アセトアミド - 2 - エチルブチル) - 4 - グアニジノ - 2 - ヒドロシクロペンタンカルボン酸塩 (6 - 5) (40 mg) を得た。¹H NMR (300 MHz, D₂O) 8.33 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 4.97 (d, J = 7.8, 1H), 4.56 - 4.30 (m, 5H), 4.04 (m, 1H), 3.85 (m, 1H), 2.96 - 2.80 (m, 1H), 2.55 (m, 1H), 2.09 (m, 1H), 1.91 (s, 3H), 1.78 - 1.66 (m, 1H), 1.39 (m, 4H), 0.97 (m, 2H), 0.85 - 0.76 (m, 6H); MS (ES⁺) 576.11 (M + 1), (ES⁻) 574.18 (M - 1)。

10

【0155】

実施例4: (1S, 2S, 3R, 4R) - ((2R, 3R, 4S, 5S) - 5 - (4 - アミノ - 5H - ピロロ[3, 2-d]ピリミジン - 7 - イル) - 3, 4 - ジヒドロキシピロリジン - 2 - イル)メチル 3 - ((S) - 1 - アセトアミド - 2 - エチルブチル) - 4 - グアニジノ - 2 - ヒドロシクロペンタンカルボン酸塩 (6 - 5) の合成

【化31】



20

【0156】

(3aR, 4R, 6S, 6aS) - tert - ブチル 4 - (((1S, 2S, 3R, 4R) - 3 - ((S) - 1 - アセトアミド - 2 - エチルブチル) - 4 - (2, 3 - ビス(tert - ブトキシカルボニル)グアニジノ) - 2 - ヒドロキシシクロペンタンカルボニル)オキシ)メチル) - 6 - (4 - アミノ - 5H - ピロロ[3, 2-d]ピリミジン - 7 - イル) - 2, 2 - ジメチルジヒドロ - 3aH - [1, 3]ジオキソロ[4, 5-c]ピロール - 5(4H) - カルボン酸塩 (7 - 6) (300 mg, 0.33 mmol) に、5 mL のトリフルオロ酢酸を添加した。反応混合物を室温で1時間攪拌し、乾燥するまで真空下で濃縮した。得られた残渣を氷酢酸 (10 mL) 中に溶解し、三塩化ホウ素 (ジクロロメタン中 1 M 溶液、1.2 mL, 1.2 mmol) を添加し、室温で5分間攪拌した。反応混合物を乾燥するまで真空下で濃縮し、得られた残渣を水 (5 mL) 中に溶解した。水層を凍結乾燥し、白色固体として、(1S, 2S, 3R, 4R) - ((2R, 3R, 4S, 5S) - 5 - (4 - アミノ - 5H - ピロロ[3, 2-d]ピリミジン - 7 - イル) - 3, 4 - ジヒドロキシピロリジン - 2 - イル)メチル 3 - ((S) - 1 - アセトアミド - 2 - エチルブチル) - 4 - グアニジノ - 2 - ヒドロシクロペンタンカルボン酸塩 (6 - 5) (200 mg, 84%) を得た。¹H NMR (300 MHz, 酢酸 - d₄) 8.45 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 5.12 (m, 1H), 4.94 - 4.82 (m, 1H), 4.61 - 4.30 (m, 5H), 4.20 - 4.09 (m, 1H), 4.08 - 3.98 (m, 1H), 2.94 - 2.82 (m, 1H), 2.71 - 2.55 (m, 1H), 2.30 - 2.18 (m, 1H), 1.95 (s, 3H), 1.85 - 1.73 (m, 1H), 1.52 - 1.23 (m, 3H), 1.00 - 0.85 (m, 2H), 0.78 (m, 6H); MS (576.14 (M + 1); (ES⁻) 574.34; C₂₆H₄₁N₉O₆ · 3HCl · 2.5H₂O に対する元素分析による計算値: C, 42.77; H, 6.76; Cl, 14.57; N, 17.27。実測値: C, 42.49; H, 6.65; Cl, 14.90; N, 16.93。

30

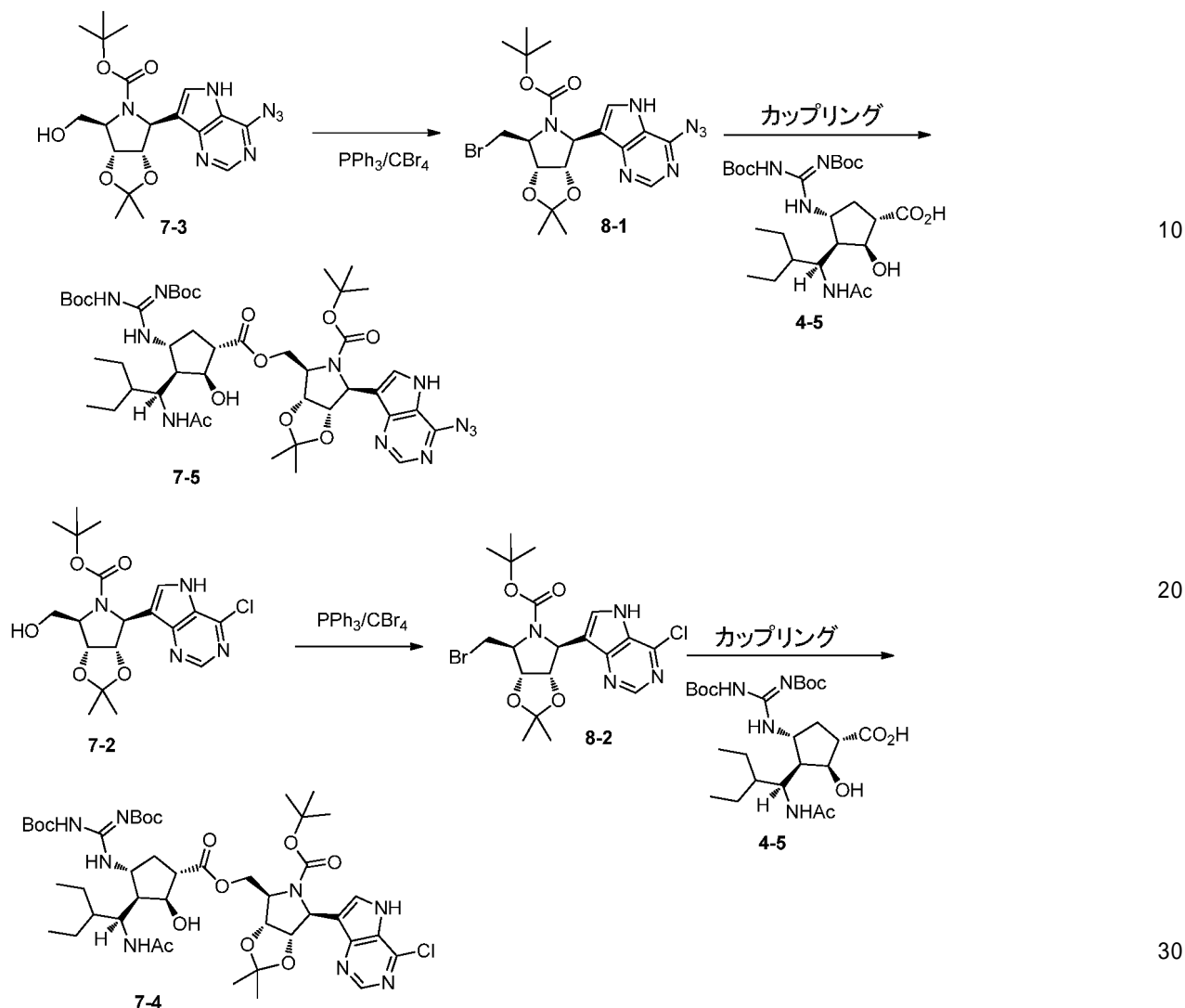
40

50

【 0 1 5 7 】

実施例 5：化合物 7 - 4 の合成

【 化 3 2 】



【 0 1 5 8 】

実施例 3 に例示されるものと同様の手順に従って、化合物 7 - 4 は、上のスキームによって合成され得る。

【 0 1 5 9 】

実施例 6：化合物 1（化合物 A、式中、 R_4 は NH_2 であり、 R_5 は H である）のリン酸化及び DNA / RNA の組み込み研究

【 0 1 6 0 】

ヒト肝細胞癌（Hu h - 7）細胞を 3H - 化合物 1 により 24 時間インキュベートし、続いて、SAX カラム及び放射線検出器を用いて、メタノールを抽出し、HPLC 分析を行った。図 1 は、Hu h - 7 細胞内の化合物 1 のリン酸化を示し、これは細胞内の有効なリン酸化を示唆する。

【 0 1 6 1 】

図 2 ~ 4 は、化合物 1 がリン酸化されるが、哺乳動物 RNA または DNA には組み込まれないことを示す。図 2 は、Hu h - 7 細胞内のアデノシンのリン酸化を示す。図 3 は、Hu h - 7 細胞内の化合物 1 のリン酸化を示す。図 4 は、Hu h - 7 細胞内の化合物 1 及びアデノシンの全 RNA 及びゲノム DNA による組み込みを示す。

【 0 1 6 2 】

実施例 7：インフルエンザウイルスの複製に対する化合物 1（化合物 A、式中、 R_4 は

40

50

NH₂であり、R₅はHである)の効果。

【0163】

材料及び方法

細胞及びウイルス

アフリカミドリザル腎臓細胞(MA-104)をWhitaker MA Bioproducts(Walkersville, MD, USA)から得た。すべてのペロ細胞(アフリカミドリザル腎臓細胞、ヒト喉頭癌細胞(A-549)、及びMadin-Darbyイヌ腎臓細胞をAmerican Type Culture Collection(ATCC, Manassas, VA)から入手した。A-549細胞を、0.15% NaHCO₃(Hyclone Laboratories, Logan, UT, USA)及び10%ウシ胎仔血清(FBS, Hyclone)で補完したダルベッコ最小必須培地(DMEM)中で培養した。残りの細胞を、5%ウシ胎仔血清(FBS, Hyclone)で補完した最小必須培地(0.15% NaHCO₃を含むMEM; Hyclone Laboratories, Logan, UT, USA)で日常的に継代した。

【0164】

化合物を評価する場合、この血清を2.5%の最終濃度まで低下させ、ゲンタマイシンを、50 µg/mLの最終濃度になるまで試験液に添加した。インフルエンザアッセイのための試験培地は、血清を含まないMEM、0.18% NaHCO₃、20 µgのトリプシン/mL、2.0 µgのEDTA/mL、及び50 µgのゲンタマイシン/mLからなった。

【0165】

活発に増殖している細胞内における毒性の評価のために、細胞毒性を、いくつかの濃度の化合物に3日間曝露した後のNR取り込みアッセイによって反映されるように、細胞の総数を決定することによって評価した。薬物の存在または不在下での72時間での細胞増殖を定量化するために、1 × 10³ MDCK細胞をプレートに播種し、(すべての細胞をプレートウェルに付着させた)4時間後、MEMまたはMEM中の選択された濃度の薬物またはMEMに曝露した。72時間後、これらのプレートを、NRアッセイについて上で記載されるように処理した。吸光度の値を、未処理の対照の割合として表し、CC50値を回帰分析によって計算した。

【0166】

すべてのインフルエンザウイルスをCenters for Disease Control(Atlanta, GA)から入手した。抗ウイルス試験の手順

細胞変性効果阻害アッセイ(視覚アッセイ)

細胞を、96ウェルの平底組織培養プレート(Corning Glass Works, Corning, NY)、0.2 mL/ウェルの適切な細胞濃度で播種し、細胞単層を樹立させるために、37 °Cで一晩インキュベートした。単層が樹立した時、増殖培地をデカントし、試験化合物の様々な希釈物を各ウェルに加えた(3ウェル/希釈物、0.1 mL/ウェル)。化合物希釈媒体を、細胞及びウイルスの対照ウェル(0.1 mL/ウェル)に加えた。試験培地で希釈したウイルスを、0.1 mL/ウェルで、化合物試験ウェル(3ウェル/化合物の希釈物)及びウイルス対照ウェル(6ウェル)に加えた。ウイルス(ウイルスMOI = 0.001)を、化合物の添加から約5分後に加えた。ウイルスを含まない試験培地を、0.1 mL/ウェルで、すべての毒性対照ウェル(2ウェル/各試験化合物の希釈物)及び細胞対照ウェル(6ウェル)に加えた。ウイルス対照ウェルが、適切な細胞毒性効果(CPE)測定値(80~100%の細胞破壊)を有するまで、これらのプレートを、5% CO₂、95%空気雰囲気に加湿インキュベーター内で、37 °Cでインキュベートした。これは、ウイルスに応じて、細胞へのウイルス曝露後4~11日に達成された。次いで、CPEについて細胞を顕微鏡で調べ、これを、0(正常細胞)~4(最大、100%、CPE)にスコア化した。毒性対照ウェル中の細胞を、細胞毒性に起因する形態学的変化について顕微鏡によって観察した。この細胞毒性(細胞破壊及び/または形態変化)も、100%毒性、80%細胞毒性)、60%細胞毒性、40%細胞

毒性、20%細胞毒性、及び0（正常細胞）に分類した。50%有効用量（EC50）及び50%細胞毒性用量（IC50）を、それぞれ、ウイルスのCPEデータ及び毒性制御データの回帰分析によって計算した。試験した各化合物の選択指数（SI）を、以下の式を用いて計算した： $SI = CC50 \div EC50$ 。

【0167】

CPE阻害及び化合物の細胞毒性のニュートラルレッド（NR）取り込みアッセイ

NRレッドを、Smeetaら（上記参照）の発見に基づき、抗ウイルス薬物を評価するための色素定量法として選択した。このアッセイを、上記の同じCPE阻害試験プレートで行い、目視観察によって観察された阻害活性及び細胞毒性を検証した。NRアッセイを、Barnardら（上記参照）によって記載されるように、Cavenaughら（上記参照）の改良法を用いて行った。簡潔に言えば、CPE阻害アッセイのCPEについてスコア化されたプレートの各ウェルから培地を除去し、0.034% NRを、そのプレートの各ウェルに加え、このプレートを暗所で、37℃で2時間インキュベートした。次いで、NR溶液を、これらのウェルから除去した。すすぎ（プレートから脱落した細胞は、ニュートラルレッドの誤った低いアップを引き起こすこともある）、吸引乾燥した後、セーレンセンクエン酸緩衝液で緩衝した無水エタノールを用いて、これらの細胞から残留する色素を、暗所で、室温で30分間抽出した。540nm/405nmの吸光度を、マイクロプレートリーダー（Opsys MR（商標）、Dynex Technologies, Chantilly, VA, USA）を用いて読み取る。吸光度の値を、未処理の対照の割合として示し、EC50値、CC50値、及びSI値を、上記の通りに計算した。

【0168】

結果及び考察

インフルエンザウイルスは、化合物1（化合物A、式中、 R_4 は NH_2 であり、 R_5 はHである）によって強力に阻害された。視覚アッセイによるインフルエンザウイルスに対するEC50は、0.63～1.8 $\mu g/mL$ の範囲であり、NRアッセイで測定されるEC50は、1.8～5.6 $\mu g/mL$ の範囲であった（表1）。すべてのインフルエンザウイルスは、化合物1による阻害の影響を同等に受けやすかった。

【表1】

表1. 様々なインフルエンザウイルスの複製におけるポリメラーゼ阻害剤（化合物1）の効果

ウイルス	視覚CPE アッセイ($\mu g/mL$)			ニュートラルレッド取り込み アッセイ($\mu g/mL$)		
	EC50	IC50	SI	EC50	IC50	SI
インフルエンザAH1N1 CA/04/2009 (大流行H1N1)	1.8	210	120	1.8	210	120
インフルエンザAH3N2 Brisbane/10/2007	1.8	260	140	5.6	440	79
インフルエンザAH5N1 VN/1203/2004 混合腫(H1N1骨格)	0.63	>1000	>1600	0.99	130	130
インフルエンザB Florida	1.8	530	290	1.8	50	38
パラインフルエンザ3 14702(MA-104細胞)	14	100	7.1	10	52	52

【0169】

化合物1は、インフルエンザウイルス株の小集団に対して試験し、複数の株に対して抗ウイルス活性を示した（表2）。

【表 2】

表2. MDCK細胞中の化合物1の抗ウイルス活性

ウイルス	EC50 (μg/mL)
A/CA/04/2009 (大流行H1N1)	1.8
A/Brisbane/10/2007 (H3N2)	5.6
A/VN/1203/2004 (H5N1)	0.99
B/Florida	1.8
A/CA/27/2007 (H1N1)	0.66
A/NJ/15/2007 (H1N1-H274Y)	1.39
A/Vic/3/75 (H3N2)	4.0

10

【0170】

実施例 8：MDCK細胞中の化合物1（化合物A、式中、 R_4 は NH_2 であり、 R_5 はHである）とノイラミニダーゼ阻害剤の相乗抗ウイルス活性

20

【0171】

Madin Darbyイヌ腎臓（MDCK）細胞を、インフルエンザウイルスH3N2（A/Victoria/3/75）ウイルスで感染させ、化合物1及びペラミビルの様々な組み合わせにより72時間処理した。データを表3に示す。

【表 3】

表3: インフルエンザ感染細胞中の細胞変性効果の阻害割合

化合物1	ペラミビル		
	0.0 μM	0.3 μM	1.0 μM
0.0 μM	0	3.6 ± 9	10.8 ± 11
1.8 μM	1.6 ± 6.1	22.7 ± 6.1	21.5 ± 4.6
7.8 μM	25.8 ± 4.8	50.4 ± 7.9	70.3 ± 4.9

30

【0172】

実験データを、Mac Synergy II（商標）ソフトウェアプログラム（P Richard and Shipman, 1990）を用いて、三次元解析によって評価した。このソフトウェアは、個々の薬物の用量反応曲線から理論的な添加剤の相互作用を計算する。次いで、期待される相互作用よりも大きい（相乗効果）または小さい（拮抗作用）の領域を明らかにするために、予測された添加剤の相互作用を表す添加剤表面の計算値を、表面の実験値から減算する。細胞培養研究におけるペラミビルと化合物1の組み合わせは、 $92 \mu M^2$ ユニット%に等しい相乗効果体積で相乗的な抗ウイルス効果を示した（図5）。

40

【0173】

実施例 9：マウスインフルエンザモデルにおける化合物1（化合物A、式中、 R_4 は NH_2 であり、 R_5 はHである）の筋肉内注射（IM）の有効性

【0174】

6～8週齢のBalb/Cマウスを、H3N2ウイルス（A/Victoria/3/75）に順応させた。0、30、100、及び300 mg/kg/日の用量を、1日1回、感染する1時間前から開始し、5日間、筋肉内（IM）注射により与えた。N = 50動物。すべての動物を、16日間追跡調査した。エンドポイントには、致死率、死亡までの

50

平均日数、及び体重減少が含まれた。これらの効果を図 6 に示す。

【 0 1 7 5 】

インフルエンザウイルスマウスモデルにおける化合物 1 (筋肉内)の結果も表 4 に示す。筋肉内注射した化合物 1 は、インフルエンザウイルスに感染したマウスの生存率及び体重減少を改善する。

【表 4】

表4:H3N2 A/Vic/3/75のインフルエンザウイルスマウスモデルにおける化合物1(筋肉内)

処置	用量レベル (mg/kg/日)	生存/合計	死亡までの 平均日数 (平均±標準偏差)	平均体重の変化 (グラム±標準偏差) 8日目
ビヒクル非感染	0	3/3	>16	0.58 ± 0.23
ビヒクル感染	0	7/15	10.3 ± 0.3	-4.98 ± 0.14
化合物1	30	10/10*	>16	-3.27 ± 0.37**
化合物1	100	10/10*	>16	0.78 ± 0.17**
化合物1	300	10/10*	>16	0.60 ± 0.17**

*P<0.001 ビヒクル感染群と比較(ログランク検定)

**P<0.001 ビヒクル感染群と比較(t検定)

【 0 1 7 6 】

実施例 10: インフルエンザマウスモデルにおける化合物 1 (化合物 A、式中、R₄ は NH₂ であり、R₅ は H である)の経口投与の有効性

【 0 1 7 7 】

6 ~ 8 週齢の B a l b / C マウスを、H3N2 ウイルス (A / V i c t o r i a / 3 / 7 5) に順応させた。0、30、100、及び300 mg / kg / 日の用量を、1日1回、100 mg / kg / 日の用量を、1日2回、経口投与した。N = 60 動物。すべての動物を、16日間追跡調査した。エンドポイントには、致死率、死亡までの平均日数、及び体重減少が含まれた。H3N2 A / V i c / 3 / 7 5 のインフルエンザウイルス感染マウスの体重減少に対する、経口投与した化合物 1 の有効性を図 7 に示す。

【 0 1 7 8 】

インフルエンザウイルスマウスモデルにおける化合物 1 の経口投与の結果も表 5 に示す。経口投与した化合物 1 は、インフルエンザウイルスに感染したマウスの生存率及び体重減少を改善する。

【表 5】

表5:H3N2 A/Vic/3/75のインフルエンザウイルスマウスモデルにおける化合物1(経口)

処置	用量レベル (mg/kg/日) 1日1回	生存/合計	死亡までの 平均日数 (平均±標準偏差)	平均体重の変化 (グラム±標準偏差) 9日目
ビヒクル非感染	0	3/3	>16	1.36 ± 0.96
ビヒクル感染	0	7/15	10.5 ± 0.3	-3.74 ± 0.23
化合物1	30	10/10*	>16	-1.58 ± 0.32**
化合物1	100	10/10*	>16	1.03 ± 0.22**
化合物1	100(1日2回)	10/10*	>16	0.01 ± 0.27**
化合物1	300	10/10*	>16	0.66 ± 0.23**

*P<0.001 ビヒクル感染群と比較(ログランク検定)

**P<0.001 ビヒクル感染群と比較(t検定)

【0179】

実施例11: マウスにおける薬物動態研究

【0180】

雌Balb/cマウス(N=30)に、100mg/kgの化合物1を経口投与した。マウスを、t=0.17、0.5、1.0、3、6、及び24時間(1時点当たり各5匹のマウス)で、後眼窩洞を通して出血させ、遠心分離し、血漿を-80℃で保存した。血漿薬物レベルを、LC/MS/MS分析により測定した。

【0181】

経口投与後の化合物1(化合物A、式中、R₄はNH₂であり、R₅はHである)のマウス血漿レベルを表6に示す。

【表 6】

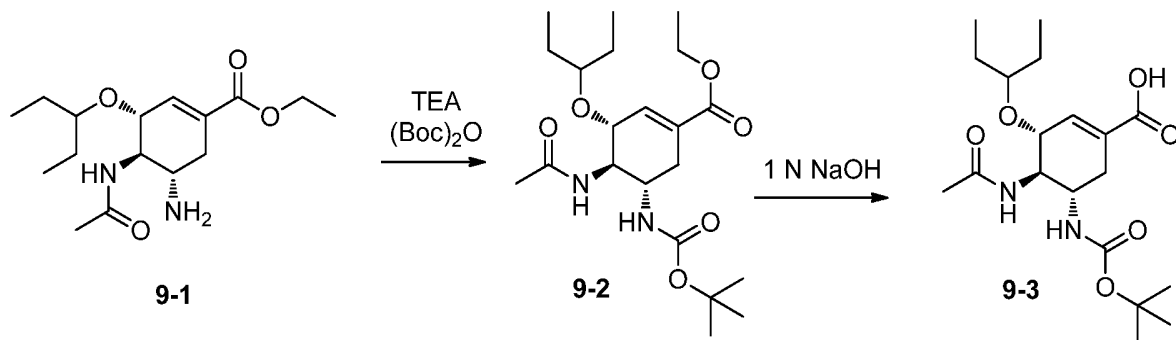
表6:H3N2 A/Vic/3/75のインフルエンザウイルスマウスモデルにおける化合物1(経口)

時点(時間)	血漿薬物レベル(ng/mL) (平均±標準偏差)
0.17	607.1 ± 61.0
0.5	910.0 ± 121.9
1	341.6 ± 121.9
3	89.7 ± 8.5
5	94.2 ± 6.4
24	50.5 ± 8.9

【0182】

実施例12: 化合物(3R, 4R, 5S)-4-アセトアミド-5-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-(ペンタン-3-イルオキシ)シクロヘキサ-1-エンカルボン酸(9-3)の合成

【化 3 3】



10

【0183】

工程 1

水 (20 mL) 及びメタノール (20 mL) 中の (3R, 4R, 5S) - エチル 4 - アセトアミド - 5 - アミノ - 3 - (ペンタン - 3 - イルオキシ) シクロヘキサ - 1 - エンカルボン酸塩 (9-1) (オセルタミビルリン酸塩、2.5 g、6.09 mmol) の溶液に、トリエチルアミン (2.46 mL、17.67 mmol) を室温で添加し、続いて、ジ - tert - ブチル炭酸塩 (Boc 無水物、2.87 g、16.45 mmol) を添加した。反応混合物を室温で一晩撹拌した。得られた固体生成物を濾過によって収集し、水で洗浄し、真空中で乾燥させ、白色固体として、(3R, 4R, 5S) - エチル 4 - アセトアミド - 5 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) - 3 - (ペンタン - 3 - イルオキシ) シクロヘキサ - 1 - エンカルボン酸塩 (9-2) (1.95 g、4.73 mmol、収率 78%) を得た；¹H NMR (300 MHz, DMSO - d₆) 7.79 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 4.22 - 4.03 (m, 3H), 3.76 - 3.49 (m, 2H), 3.39 (p, J = 5.5 Hz, 1H), 2.45 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 2.24 (dd, J = 17.7, 10.0 Hz, 1H), 1.78 (s, 3H), 1.47 - 1.31 (m, 13H), 1.22 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 0.80 (dt, J = 19.7, 7.3 Hz, 6H)；MS (ES+) 413.22 (M+1), 435.20 (M+Na), 847.44 (2M+Na)；(ES-) 410.64 (M-1), 446.71 (M+Cl)；C₂₁H₃₆N₂O₆ に対する元素分析による計算値：C, 61.14；H, 8.80；N, 6.79。実測値：C, 61.11；H, 8.90；N, 6.75。

20

30

【0184】

工程 2

テトラヒドロフラン (5 mL) 及び MeOH (5 mL) 中の (3R, 4R, 5S) - エチル 4 - アセトアミド - 5 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) - 3 - (ペンタン - 3 - イルオキシ) シクロヘキサ - 1 - エンカルボン酸塩 (9-2) (1 g、2.42 mmol) の溶液に、1 N 水酸化ナトリウム (4.85 mL、4.85 mmol) を添加した。反応混合物を室温で 2 時間撹拌し、真空中で濃縮し、有機溶媒を除去した。水層を酢酸で酸性化し、得られた固体を濾過によって収集し、水で洗浄し、真空中で一晩乾燥させ、白色固体として、(3R, 4R, 5S) - 4 - アセトアミド - 5 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) - 3 - (ペンタン - 3 - イルオキシ) シクロヘキサ - 1 - エンカルボン酸 (9-3) (823 mg、2.14 mmol、収率 88%) を得た。

40

【0185】

¹H NMR (300 MHz, DMSO - d₆) 12.56 (s, 1H), 7.79 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.70 - 6.45 (m, 2H), 4.05 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 3.68 (m, 1H), 3.55 (m, 1H), 3.42 - 3.35 (m, 1H), 2.42 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 2.20 (m, 1H), 1.78 (s, 3H), 1.51 - 1.38 (m, 4H), 1.37 (s, 9H), 0.80 (m, 6H)；MS (ES+) 407.2 (M+Na), 791.4 (2M+Na)；(E

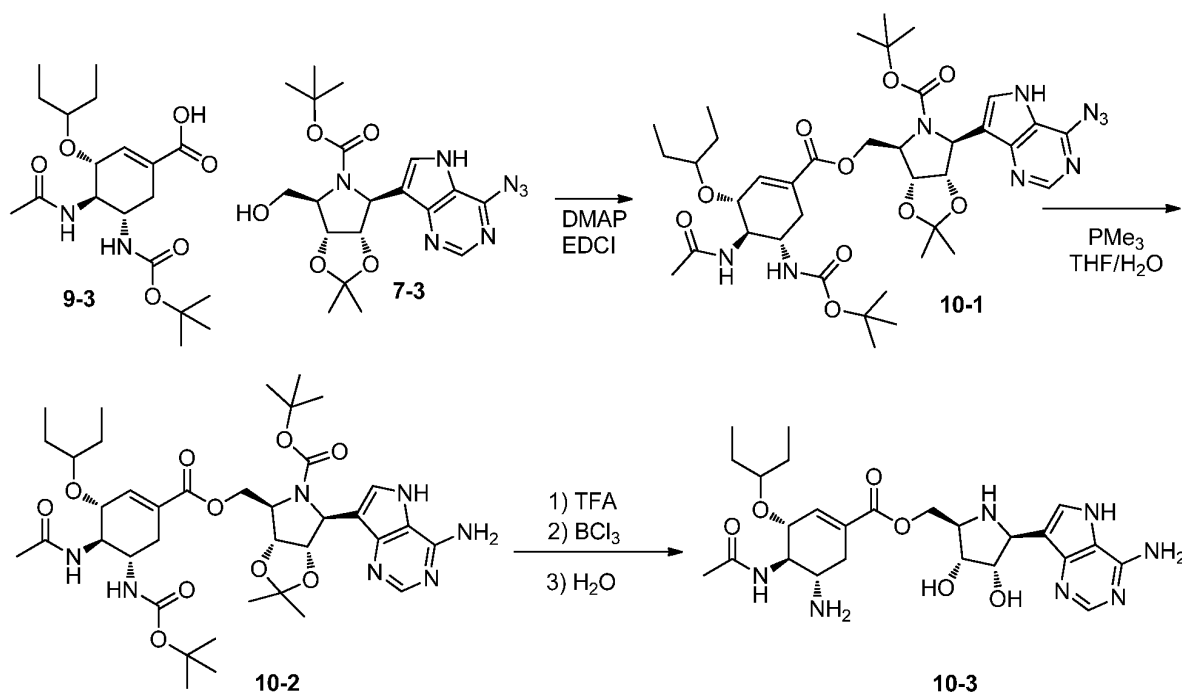
50

S -) 7 6 7 . 5 (2 M - 1) 。 $C_{19}H_{32}N_2O_6$ に対する元素分析による計算値 :
C , 5 9 . 3 6 H , 8 . 3 9 ; N , 7 . 2 9 ; 実測値 : C , 5 9 . 3 2 ; H , 8 . 5 5 ;
N , 7 . 3 5 。

【 0 1 8 6 】

実施例 13 : 化合物 (3 R , 4 R , 5 S) - ((2 R , 3 R , 4 S , 5 S) - 5 - (4 - アミノ - 5 H - ピロロ [3 , 2 - d] ピリミジン - 7 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロキシピロリジン - 2 - イル) メチル 4 - アセトアミド - 5 - アミノ - 3 - (ペンタン - 3 - イルオキシ) シクロヘキサ - 1 - エンカルボン酸塩 (1 0 - 3) の合成

【 化 3 4 】



【 0 1 8 7 】

工程 1

CH_2Cl_2 (2 0 m L) 中の (3 a S , 4 S , 6 R , 6 a R) - tert - ブチル 4 - (4 - アジド - 5 H - ピロロ [3 , 2 - d] ピリミジン - 7 - イル) - 6 - (ヒドロキシメチル) - 2 , 2 - ジメチルジヒドロ - 3 a H - [1 , 3] ジオキソロ [4 , 5 - c] ピロール - 5 (4 H) - カルボン酸塩 (7 - 3) (0 . 8 6 g 、 2 . 0 m m o l) 及び (3 R , 4 R , 5 S) - 4 - アセトアミド - 5 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 3 - (ペンタン - 3 - イルオキシ) シクロヘキサ - 1 - エンカルボン酸 (9 - 3) (0 . 7 7 g 、 2 . 0 m m o l) の溶液に、 1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド塩酸塩 (0 . 9 6 g 、 5 . 0 m m o l) 及び N , N - ジメチルピリジン - 4 - アミン (0 . 0 7 3 g 、 0 . 6 m m o l) を添加した。反応混合物を室温で 5 日間攪拌し、水で反応停止させた。有機層を分離し、ブラインで洗浄し、乾燥させ、真空下で濃縮した。得られた残渣を、フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 4 0 g 、ヘキサン中 0 ~ 1 0 0 % の酢酸エチルで溶出) によって 2 回精製して、 (3 a R , 4 R , 6 S , 6 a S) - tert - ブチル 4 - (((3 R , 4 R , 5 S) - 4 - アセトアミド - 5 - ((イソプロポキシカルボニル) アミノ) - 3 - (ペンタン - 3 - イルオキシ) シクロヘキサ - 1 - エンカルボニル) オキシ) メチル) - 6 - (4 - アジド - 5 H - ピロロ [3 , 2 - d] ピリミジン - 7 - イル) - 2 , 2 - ジメチルジヒドロ - 3 a H - [1 , 3] ジオキソロ [4 , 5 - c] ピロール - 5 (4 H) - カルボン酸塩 (1 0 - 1) (0 . 6 5 g 、 6 1 %) を得、これを (3 a S , 4 S , 6 R , 6 a R) - tert - ブチル 4 - (4 - アジド - 5 H - ピロロ [3 , 2 - d] ピリミジン - 7 - イル) - 6 - (ヒドロキシメチル) - 2 , 2 - ジメチルジヒドロ - 3 a H - [1 , 3] ジオキソロ [4 , 5 - c] ピロ

10

20

30

40

50

ール - 5 (4 H) - カルボン酸塩 (7 - 3) で汚染した。生成物を次の工程にそのまま進めた。MS (ES +) 820 . 2 (M + Na) ; (ES -) 796 . 8 (M - 1) 。

【 0 1 8 8 】

工程 2

THF (20 mL) 及び水 (1 mL) 中の (3 a R , 4 R , 6 S , 6 a S) - tert - ブチル 4 - ((((3 R , 4 R , 5 S) - 4 - アセトアミド - 5 - ((イソプロポキシカルボニル) アミノ) - 3 - (ペンタン - 3 - イルオキシ) シクロヘキサ - 1 - エンカルボニル) オキシ) メチル) - 6 - (4 - アジド - 5 H - ピロロ [3 , 2 - d] ピリミジン - 7 - イル) - 2 , 2 - ジメチルジヒドロ - 3 a H - [1 , 3] ジオキソロ [4 , 5 - c] ピロール - 5 (4 H) - カルボン酸塩 (10 - 1) (500 mg 、 0 . 6 mmol) の溶液に、PMe₃ (6 mL 、 THF 中 1 M) を添加し、室温で 5 時間攪拌し、乾燥するまで真空下で濃縮した。得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 24 g m 、 ヘキサン中 0 ~ 100 % の酢酸エチルで溶出) によって 2 回精製し、白色固体として、(3 a R , 4 R , 6 S , 6 a S) - tert - ブチル 4 - ((((3 R , 4 R , 5 S) - 4 - アセトアミド - 5 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) - 3 - (ペンタン - 3 - イルオキシ) シクロヘキサ - 1 - エンカルボニル) オキシ) メチル) - 6 - (4 - アミノ - 5 H - ピロロ [3 , 2 - d] ピリミジン - 7 - イル) - 2 , 2 - ジメチルジヒドロ - 3 a H - [1 , 3] ジオキソロ [4 , 5 - c] ピロール - 5 (4 H) - カルボン酸塩 (10 - 2) (320 mg 、 69 %) を得た。

【 0 1 8 9 】

¹HNMR (300 MHz , DMSO) 10 . 88 (s , 1 H) , 8 . 10 (s , 1 H) , 7 . 79 (d , J = 9 . 1 Hz , 1 H) , 7 . 33 (s , 1 H) , 6 . 77 (s , 2 H) , 6 . 68 (s , 1 H) , 6 . 60 (s , 1 H) , 5 . 26 (d , J = 4 . 8 Hz , 1 H) , 5 . 18 (d , J = 17 . 2 Hz , 1 H) , 4 . 89 (d , J = 6 . 0 Hz , 1 H) , 4 . 21 (br , 2 H) , 4 . 14 - 4 . 01 (m , 2 H) , 3 . 79 - 3 . 49 (m , 2 H) , 3 . 46 - 3 . 34 (m , 1 H) , 2 . 27 (m , 1 H) , 1 . 78 (s , 3 H) , 1 . 42 (s , 3 H) , 1 . 37 (d , J = 1 . 5 Hz , 22 H) , 1 . 28 (s , 3 H) , 0 . 83 (t , J = 7 . 4 Hz , 3 H) , 0 . 77 (t , J = 7 . 3 Hz , 3 H) ; MS (ES +) 772 . 3 (M + 1) ; (ES -) 769 . 7 (M - 1) ; C₃₈H₅₇N₇O₁₀ . 1 . 5 H₂O に対する元素分析による計算値 : C , 57 . 13 ; H , 7 . 57 ; N , 12 . 27 ; 実測値 : C , 56 . 89 ; H , 7 . 54 ; N , 11 . 98 。

【 0 1 9 0 】

工程 3

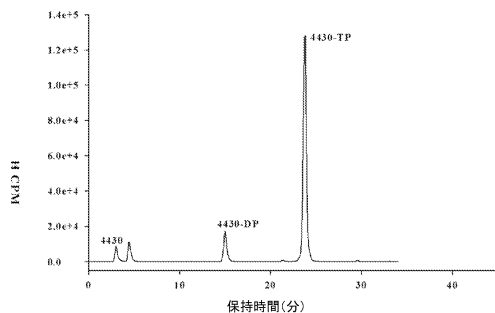
TFA (10 mL) 中の (3 a R , 4 R , 6 S , 6 a S) - tert - ブチル 4 - ((((3 R , 4 R , 5 S) - 4 - アセトアミド - 5 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) - 3 - (ペンタン - 3 - イルオキシ) シクロヘキサ - 1 - エンカルボニル) オキシ) メチル) - 6 - (4 - アミノ - 5 H - ピロロ [3 , 2 - d] ピリミジン - 7 - イル) - 2 , 2 - ジメチルジヒドロ - 3 a H - [1 , 3] ジオキソロ [4 , 5 - c] ピロール - 5 (4 H) - カルボン酸塩 (10 - 2) (300 mg 、 0 . 39 mmol) の溶液を室温で 1 時間攪拌し、乾燥するまで真空下で濃縮した。得られた残渣を AcOH (10 mL) 中に溶解し、BCl₃ (2 mL 、 DCM 中 1 M) を添加した。反応混合物を室温で 4 分間攪拌し、水 (5 mL) で反応停止させた。反応混合物を乾燥するまで真空下で濃縮し、得られた残渣を凍結乾燥させて、白色固体として、生成物 (10 - 3) (288 mg 、 74 %) を得た。生成物 (10 - 3) (200 mg) を 3 mL の水中に溶解し、Spectrum Cellulose Ester Dialysis Membrane (MWC O : 100 ~ 500 D) で透析し、次いで、凍結乾燥させて、白色固体として、125 mg の (3 R , 4 R , 5 S) - ((2 R , 3 R , 4 S , 5 S) - 5 - (4 - アミノ - 5 H - ピロロ [3 , 2 - d] ピリミジン - 7 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロキシピロリジン - 2 - イル) メチル 4 - アセトアミド - 5 - アミノ - 3 - (ペンタン - 3 - イルオキシ) シクロ

ヘキサ - 1 - エンカルボン酸塩 (10 - 3) を得た ; ^1H NMR (300 MHz , D_2O) 8 . 24 (d , $J = 4 . 8 \text{ Hz}$, 1 H) , 7 . 77 (s , 1 H) , 6 . 62 (s , 1 H) , 4 . 86 (d , $J = 7 . 4 \text{ Hz}$, 1 H) , 4 . 63 - 4 . 53 (m , 2 H) , 4 . 50 - 4 . 41 (m , 2 H) , 4 . 19 (d , $J = 9 . 2 \text{ Hz}$, 1 H) , 4 . 00 - 3 . 87 (m , 2 H) , 3 . 51 (td , $J = 10 . 8$, $5 . 7 \text{ Hz}$, 1 H) , 3 . 39 - 3 . 29 (m , 1 H) , 2 . 87 (dd , $J = 17 . 1$, $5 . 7 \text{ Hz}$, 1 H) , 2 . 49 - 2 . 30 (m , 1 H) , 2 . 00 (s , 3 H) , 1 . 47 - 1 . 25 (m , 4 H) , 0 . 73 (t , $J = 7 . 4 \text{ Hz}$, 3 H) , 0 . 60 (t , $J = 7 . 4 \text{ Hz}$, 3 H) ; MS (ES +) 532 . 1 ($\text{M} + 1$) 。 $\text{C}_{25}\text{H}_{37}\text{N}_7\text{O}_6 \cdot 3\text{HCl} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ に対する元素分析による計算値 : C , 44 . 35 ; H , 6 . 55 ; N , 14 . 48 ; 実測値 : C , 44 . 03 ; H , 6 . 72 ; N , 14 . 28 。

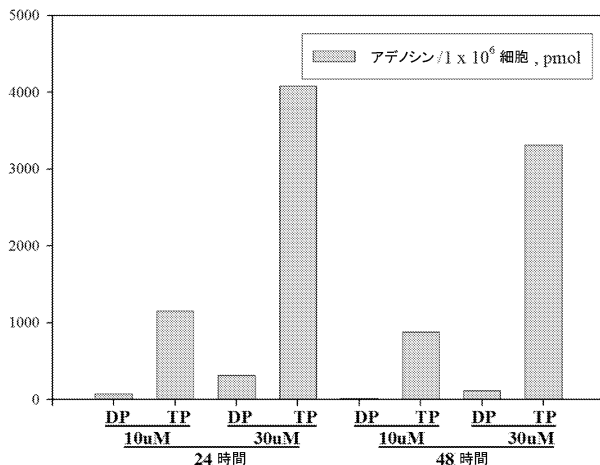
【 0191 】

本発明は、前述の例示的な実施形態に説明され、例証されているが、本開示がほんの例としてなされており、本発明の趣旨及び範囲から逸脱することなく、本発明の実装の詳細の多くの変化が行われ得、この本発明の趣旨及び範囲は、添付の特許請求の範囲によってのみ限定されることが理解される。開示された実施形態の特徴は、本発明の範囲及び趣旨内で様々な方法で組み合わせ、再構成することができる。

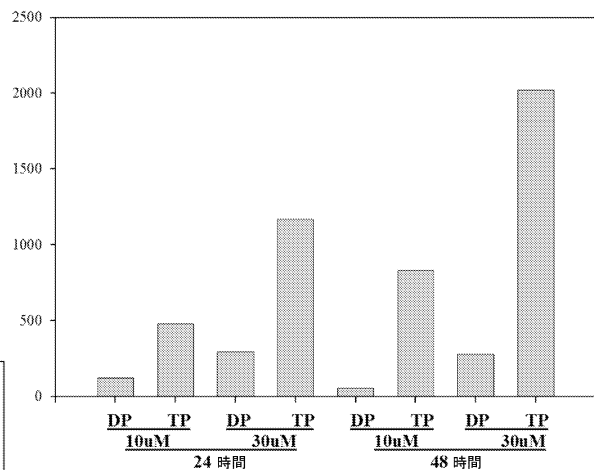
【 図 1 】



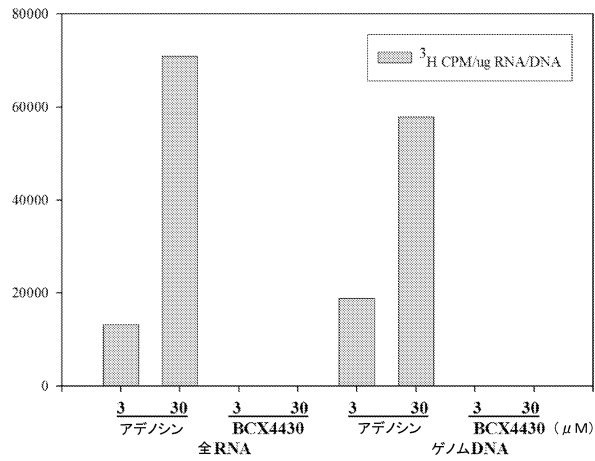
【 図 2 】



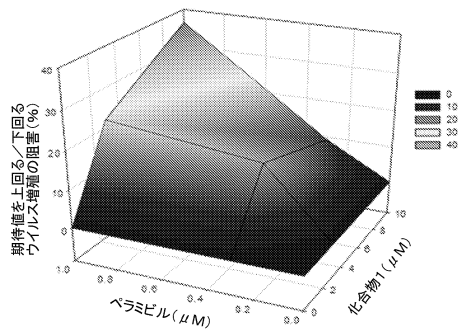
【 図 3 】



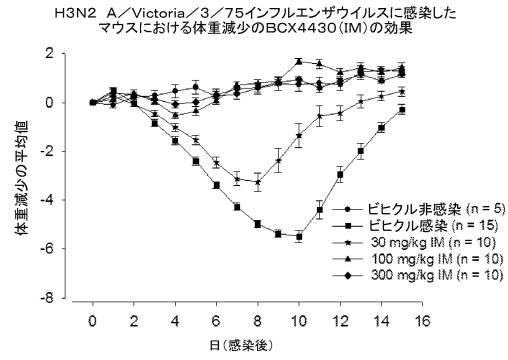
【図 4】



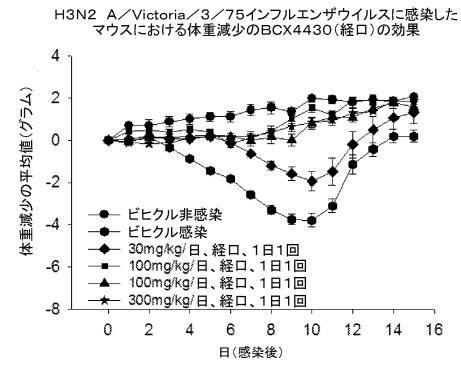
【図 5】



【図 6】



【図 7】



フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 K 31/13	(2006.01)	A 6 1 K	45/00
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 K	31/13
		A 6 1 P	43/00 1 2 1
		A 6 1 P	43/00 1 1 1

(72)発明者 シェリダン, ウィリアム ピー
 アメリカ合衆国 ノースカロライナ州 2 7 7 0 3 ダーラム エンペラー ブールヴァード 4
 5 0 5

(72)発明者 バンティア, シャンタ
 アメリカ合衆国 アラバマ州 3 5 2 4 2 バーミンガム ハイランド レイクス コーヴ 6 8
 9

(72)発明者 コティアン, プラヴィン エル
 アメリカ合衆国 アラバマ州 3 5 2 2 6 バーミンガム アトキンス トリム ブールヴァード
 1 3 1 3

(72)発明者 バブ, ヤーラガッタ エス
 アメリカ合衆国 アラバマ州 3 5 2 4 4 バーミンガム サウスレイク パークウェイ 4 8 3
 6

審査官 三上 晶子

(56)参考文献 特表2010-537997(JP, A)
 国際公開第2012/051570(WO, A1)
 特表2001-527058(JP, A)
 特表2012-526793(JP, A)
 国際公開第2008/099874(WO, A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
 C 0 7 D 2 0 1 / 0 0 - 5 2 1 / 0 0
 A 6 1 K 3 1 / 3 3 - 3 3 / 4 4
 A 6 1 P 1 / 0 0 - 4 3 / 0 0
 A 6 1 K 4 5 / 0 0
 C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)