(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)特許出願公表番号
特表2013-525366
(P2013-525366A)
(43)公表日　平成25年6月20日(2013.6.20)

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード（参考）
A61K 31/519	***(2006.01)***	A61K	31/519	4C086
A61P 31/12	***(2006.01)***	A61P	31/12	
A61P 31/14	***(2006.01)***	A61P	31/14	
A61P 31/16	***(2006.01)***	A61P	31/16	

審査請求 未請求　予備審査請求 未請求　（全 65 頁）

(21)出願番号　特願2013-506286 (P2013-506286)
(86)(22)出願日　平成23年4月20日 (2011.4.20)
(85)翻訳文提出日　平成24年12月12日 (2012.12.12)
(86)国際出願番号　PCT/US2011/033326
(87)国際公開番号　WO2011/133722
(87)国際公開日　平成23年10月27日 (2011.10.27)
(31)優先権主張番号　61/327,566
(32)優先日　平成22年4月23日 (2010.4.23)
(33)優先権主張国　米国 (US)

(71)出願人　512272650
キネタ・インコーポレイテッド
アメリカ合衆国、ワシントン・９８１０９－５２０８、シアトル、テリー・アベニュー・ノース・２１９、スイート・３００
(74)代理人　110001173
特許業務法人川口國際特許事務所
(72)発明者　イアドナト，シヨーン・ピー
アメリカ合衆国、ワシントン・９８１３６、シアトル、ホリー・プレイス・サウスウエスト・６６２９

最終頁に続く

(54)【発明の名称】抗ウイルス性化合物

(57)【要約】
ＲＮＡウイルス感染を含む、ウイルス感染の治療のための化合物および関連する組成物、ならびにＲＩＧ－Ｉ経路を活性化することができる化合物を含む、脊椎動物細胞のＲＩＧ－Ｉ経路を調節することができる化合物を開示する。

Figure 2A

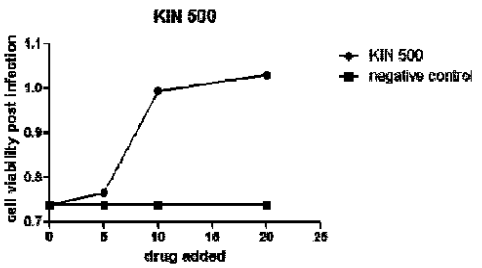
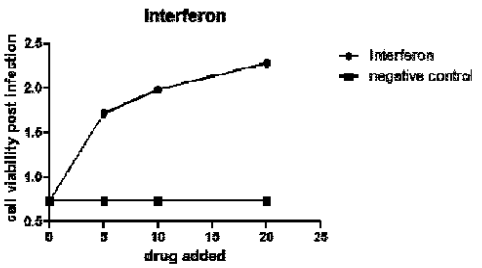
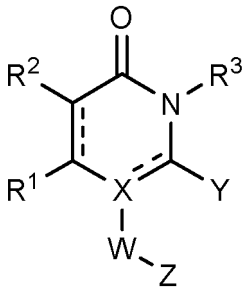


Figure 2B



【特許請求の範囲】
【請求項１】
次に示す構造を有する化合物を含む、医薬組成物：
【化１】



（式中、R^1およびR^2はそれぞれ独立して、Ｈ、低級アルキル、アリール、アルケニル、アルキニル、アルキルアリール、アリールアルキル、アルコキシ、アリールオキシ、アリールアルコキシ、アルコキシアルキルアリール、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、ヘテロアルキル、ヘテロアリール、環状ヘテロアルキル、アシル、ＣＮ、OCF_3、CF_3、Ｂｒ、Ｃｌ、Ｆ、アルキルカルボニル、フラニル、チオフェニル、オキサゾール、SR^4、SOR^4、SO_2R^4、CO_2R^4、COR^4、$CONR^4R^5$、$CSNR^4R^5$、$SO_nNR^4R^5$から選択され、または一緒になるならば、限定されないが、フラン、チオフェン、ピロール、イソオキサゾール、オキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピペラジン（ｐｉｐｅｒａｚｉｎｅ）、ピペラジン（ｐｉｐｅｒａｄｉｎｅ）、ジオキサン、キノリン、イソキノリン、キナゾリン、ベンゼン、ナフタレン、または対応するベンゾ誘導体を含む環状基を形成し；

R^3は、Ｈ、低級アルキル、アリール、アルケニル、アルキニル、アルキルアリール、アリールアルキル、アルコキシ、アリールオキシ、アリールアルコキシ、ヘテロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、または環状ヘテロアルキルであり；

R^4およびR^5は、それぞれ独立して、Ｈ、低級アルキル、アリール、アルケニル、アルキニル、アルキルアリール、アリールアルキル、アルコキシ、アリールオキシ、アリールアルコキシ、アルコキシアルキルアリール、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、ヘテロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、環状ヘテロアルキル、環状ヘテロアルキルアルキル、アルキルカルボニル、ヘテロアルキルカルボニル、フラン、チオフェン、オキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピペラジン（ｐｉｐｅｒａｚｉｎｅ）、ピペラジン（ｐｉｐｅｒａｄｉｎｅ）、ジオキサン、キノリン、イソキノリン、キナゾリン、ベンゼンまたはナフタレンから選択され、または、２つは、一緒になって、限定されないが、ピペラジン（ｐｉｐｅｒａｚｉｎｅ）、ピペラジン（ｐｉｐｅｒａｄｉｎｅ）、モルホリン、チオモルホリン、チオモルホリン、Ｓ，Ｓ－ジオキシド、アザピン、またはジアザピンを含む環状成分を形成し得；

Ｗは、低級アルキル、アリール、アルケニル、アルキニル、アルキルアリール、アリールアルキル、アルコキシ、アリールオキシ、アリールアルコキシ、アルコキシアルキルアリール、アルキルアミノ、アリールアミノ、ヘテロアルキル、ヘテロアリール、環状ヘテロアルキル、Ｃ＝Ｏ、アルキルカルボニル、Ｏ、Ｓ、ＮＨ、NR^6、$(CR^6R^7)_n$または（Ｃ＝Ｏ）R^6であり；

ＸはＣまたはＮであり；

ＹはＨ、アルキル、OR^6、またはＣ＝Ｏであり；

Ｚは、Ｈ、アルキル、アリール、アリール、ヘテロアリール、ＯＨ、OR^6、NR^6R^7、$NR^6CO_2R^7$、NR^6（Ｃ＝Ｏ）NR^7R^8、CO_2H、CO_2R^6、$CONH_2$、$CONR^6R^7$、１－アミジン、２－アミジン、グアニジン、スルホニルアミジン、

スルホニルグアニジン、Ｎ－シアノアミジン、Ｎ－シアノグアニジン、テトラゾール、アミノ四角酸、アミノ四角酸アミド、CO_2H，ＣＳ（ＯＲ^6）、SO_2R^6、ＣＯＲ^6、ＣＯＮＲ^{6}Ｒ^7、（ＳＯ）$_n$ＮＲ^{6}Ｒ^7、ＮＲ^6（ＳＯ）$_n$ＮＲ^{7}Ｒ^8、ＮＲ^{6}またはSO_2R^6であり；

ｎは、０、１または２であり；

破線は、二重結合の存在または不存在を示し；かつ

Ｒ^6、Ｒ^{7}およびＲ^{8}は、それぞれ独立して、Ｈ、低級アルキル、アリール、アルケニル、アルキニル、アルキルアリール、アリールアルキル、アルコキシ、アリールオキシ、アリールアルコキシ、アルコキシアルキルアリール、アルキルアミノ、アリールアミノ、ヘテロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、環状ヘテロアルキル、環状ヘテロアルキルアルキルから選択され、または２つは、一緒になって、限定されないが、ピペラジン（ｐｉｐｅｒａｚｉｎｅ）、ピペラジン（ｐｉｐｅｒａｄｉｎｅ）、モルホリン、チオモルホリン、チオモルホリン、Ｓ，Ｓ－ジオキシド、アザピン、またはジアザピンを含む環状成分を形成し得る）。

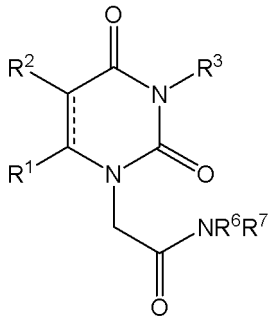
【請求項２】

請求項１記載の化合物もしくはその医薬として許容し得る塩、これらの互変異性体、異性体および／またはプロドラッグを含む、請求項１記載の医薬組成物。

【請求項３】

前記化合物が、次に示す構造を有する、請求項２記載の医薬組成物：

【化２】



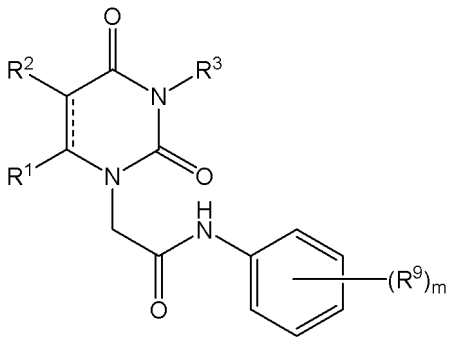
（式中、Ｒ^{4}およびＲ^{5}は、それぞれ独立して、Ｈ、低級アルキル、アリール、アルケニル、アルキニル、アルキルアリール、アリールアルキル、アルコキシ、アリールオキシ、アリールアルコキシ、アルコキシアルキルアリール、ヘテロアルキル、ヘテロアリール、または環状ヘテロアルキルから選択され、または２つは、一緒になって、限定されないが、ピペラジン（ｐｉｐｅｒａｚｉｎｅ）、ピペラジン（ｐｉｐｅｒａｄｉｎｅ）、モルホリン、チオモルホリン、チオモルホリン、Ｓ，Ｓ－ジオキシド、アザピン、またはジアザピンを含む環状成分を形成し得；かつ

Ｒ^{6}およびＲ^{7}は、それぞれ独立して、Ｈ、低級アルキル、アリール、アルケニル、アルキニル、アルキルアリール、アリールアルキル、アルコキシ、アリールオキシ、アリールアルコキシ、アルコキシアルキルアリール、ヘテロアルキル、ヘテロアリールまたは環状ヘテロアルキルから選択される）。

【請求項４】

前記化合物が、次に示す構造を有する、請求項２記載の医薬組成物：

【化３】



（式中、各Ｒ^{9}は、Ｈ、低級アルキル、アリール、アルケニル、アルキニル、アルキルアリール、アリールアルキル、アルコキシ、アリールオキシ、アリールアルコキシ、アルコキシアルキルアリール、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、ヘテロアルキル、ヘテロアリール、環状ヘテロアルキル、アシル、ＮＨ$_{2}$、ＯＨ、ＣＮ、ＮＯ$_{2}$、ＯＣＦ$_{3}$、ＣＦ$_{3}$、Ｂｒ、Ｃｌ、Ｆ、１‐アミジノ、２‐アミジノ、アルキルカルボニル、モルホリノ、ピペリジニル、ジオキサニル、ピラニル、ヘテロアリール、フラニル、チオフェニル、テトラゾール、チアゾール、イソチアゾール、イミダゾール、チアジアゾール、チアジアゾールＳ‐オキシド、チアジアゾールＳ，Ｓ‐ジオキシド、ピラゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、ピリジニル、ピリミジニル、ピペラジン、キノリン、イソキノリン、ＳＲ^{10}、ＳＯＲ^{10}、ＳＯ$_{2}$Ｒ^{10}、ＣＯ$_{2}$Ｒ^{10}、ＣＯＲ^{10}、ＣＯＮＲ^{10}Ｒ^{11}、ＣＳＮＲ^{10}Ｒ^{11}、またはＳＯ$_{n}$ＮＲ^{10}Ｒ^{11}から選択され、または２つの隣接するＲ^{9}は、一緒になって、フラン、チオフェン、ピロール、イソオキサゾール、オキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピペラジン（ｐｉｐｅｒａｚｉｎｅ）、ピペラジン（ｐｉｐｅｒａｄｉｎｅ）、ジオキサン、キノリン、イソキノリン、キナゾリン、ベンゼン、ナフタレン、または対応するベンゾ誘導体から選択される環状構造を形成し；

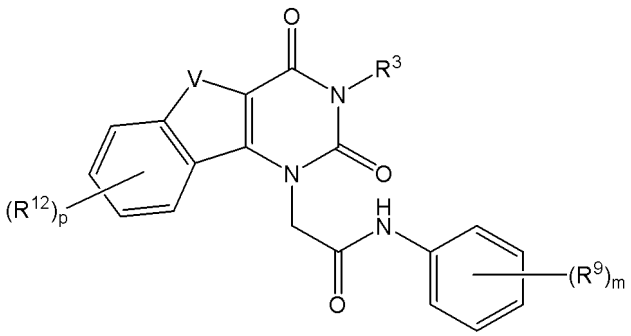
ｍは、０、１、２、３、４または５であり；かつ、

Ｒ^{10}およびＲ^{11}は、それぞれ独立して、Ｈ、低級アルキル、アリール、アルケニル、アルキニル、アルキルアリール、アリールアルキル、アルコキシ、アリールオキシ、アリールアルコキシ、ヘテロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキルまたは環状ヘテロアルキルから選択される）。

【請求項５】

前記化合物が、次に示す構造を有する、請求項２記載の医薬組成物：

【化４】



（式中、Ｒ^{12}は、Ｈ、低級アルキル、アリール、アルケニル、アルキニル、アルキルアリール、アリールアルキル、アルコキシ、アリールオキシ、アリールアルコキシ、アルコキシアルキルアリール、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、ヘテロアルキル、ヘテロアリール、環状ヘテロアルキル、アシル、ＮＨ$_{2}$、ＯＨ、ＣＮ、ＮＯ$_{2}$

、ＯＣＦ$_3$、ＣＦ$_3$、Ｂｒ、Ｃｌ、Ｆ、１‐アミジノ、２‐アミジノ、アルキルカルボニル、モルホリノ、ピペリジニル、ジオキサニル、ピラニル、ヘテロアリール、フラニル、チオフェニル、テトラゾール、チアゾール、イソチアゾール、イミダゾール、チアジアゾール、チアジアゾールＳ‐オキシド、チアジアゾールＳ，Ｓ‐ジオキシド、ピラゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、ピリジニル、ピリミジニル、ピペラジン、キノリン、イソキノリン、ＳＲ^4、ＳＯＲ^4、ＳＯ$_2$Ｒ^4、ＣＯ$_2$Ｒ^4、ＣＯＲ^4、ＣＯＮＲ^{4}Ｒ^5、ＣＳＮＲ^{4}Ｒ^5、ＳＯ$_n$ＮＲ^{4}Ｒ^{5}であり、または２つの隣接するＲ^{12}は一緒になるならば、限定されないが、フラン、チオフェン、ピロール、イソオキサゾール、オキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピペラジン（ｐｉｐｅｒａｚｉｎｅ）、ピペラジン（ｐｉｐｅｒａｄｉｎｅ）、ジオキサン、キノリン、イソキノリン、キナゾリン、ベンゼン、ナフタレン、または対応するベンゾ誘導体を含む環状基を形成し；

Ｒ^{4}Ｒ^{5}は、Ｈ、低級アルキル、アリール、アルケニル、アルキニル、アルキルアリール、アリールアルキル、アルコキシ、アリールオキシ、アリールアルコキシ、ヘテロアルキル、ヘテロアリールまたは環状ヘテロアルキルであり；

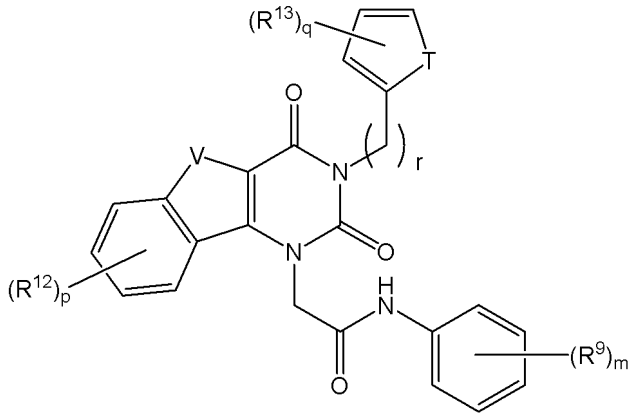
Ｖは、ＯまたはＳであり；かつ

ｐは、０、１、２、３、４または５である）。

【請求項６】

前記化合物が、次に示す構造を有する、請求項２記載の医薬組成物：

【化５】

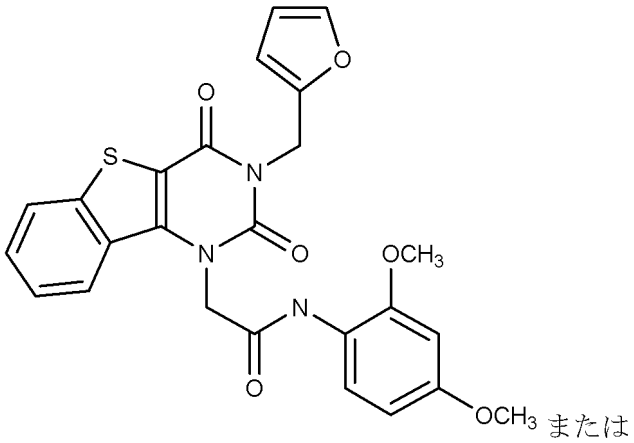


（式中、Ｒ^{13}は、Ｈ、低級アルキル、アリール、アルケニル、アルキニル、アルキルアリール、アリールアルキル、アルコキシ、アリールオキシ、アリールアルコキシ、アルコキシアルキルアリール、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、ヘテロアルキル、ヘテロアリール、環状ヘテロアルキル、アシル、ＮＨ$_2$、ＯＨ、ＣＮ、ＮＯ$_2$、ＯＣＦ$_3$、ＣＦ$_3$、Ｂｒ、Ｃｌ、Ｆ、１‐アミジノ、２‐アミジノ、アルキルカルボニル、モルホリノ、ピペリジニル、ジオキサニル、ピラニル、ヘテロアリール、フラニル、チオフェニル、テトラゾール、チアゾール、イソチアゾール、イミダゾール、チアジアゾール、チアジアゾールＳ‐オキシド、チアジアゾールＳ，Ｓ‐ジオキシド、ピラゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、ピリジニル、ピリミジニル、ピペラジン、キノリン、イソキノリン、ＳＲ^4、ＳＯＲ^4、ＳＯ$_2$Ｒ^4、ＣＯ$_2$Ｒ^4、ＣＯＲ^4、ＣＯＮＲ^{4}Ｒ^5、ＣＳＮＲ^{4}Ｒ^5、ＳＯ$_n$ＮＲ^{4}Ｒ^{5}であり、または２つの隣接するＲ^{13}は、一緒になって、限定されないが、フラン、チオフェン、ピロール、イソオキサゾール、オキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピペラジン（ｐｉｐｅｒａｚｉｎｅ）、ピペラジン（ｐｉｐｅｒａｄｉｎｅ）、ジオキサン、キノリン、イソキノリン、キナゾリン、ベンゼン、ナフタレン、または対応するベンゾ誘導体を含む環状基を形成し；

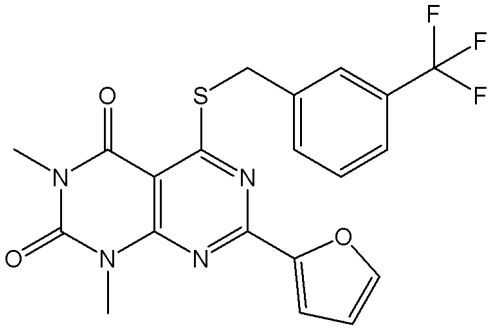
ｒは、１から５であり；

ｔは、ＯまたはＳである）。

【請求項７】
前記化合物が、次に示す構造を有する、請求項２記載の医薬組成物。
【化６】



または



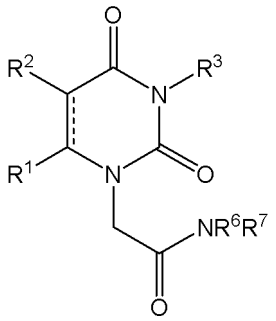
【請求項８】
脊椎動物に、請求項２記載の医薬組成物を投与することを含む、脊椎動物におけるウイルス感染を治療するかまたは予防する方法。
【請求項９】
前記ウイルス感染が、次に示すファミリーの１以上のウイルスによって発生する、請求項８記載の方法：アレナウイルス科（Ａｒｅｎａｖｉｒｉｄａｅ）、アストロウイルス科（Ａｓｔｒｏｖｉｒｉｄａｅ）、ビルナウイルス科（Ｂｉｒｎａｖｉｒｉｄａｅ）、ブロモウイルス科（Ｂｒｏｍｏｖｉｒｉｄａｅ）、ブニヤウイルス科（Ｂｕｎｙａｖｉｒｉｄａｅ）、カリシウイルス科（Ｃａｌｉｃｉｖｉｒｉｄａｅ）、クロステロウイルス科（Ｃｌｏｓｔｅｒｏｖｉｒｉｄａｅ）、コモウイルス科（Ｃｏｍｏｖｉｒｉｄａｅ）、シストウイルス科（Ｃｙｓｔｏｖｉｒｉｄａｅ）、フラビウイルス科（Ｆｌａｖｉｖｉｒｉｄａｅ）、フレキシウイルス科（Ｆｌｅｘｉｖｉｒｉｄａｅ）、ヘペウイルス（Ｈｅｐｅｖｉｒｕｓ）、レヴィウイルス科（Ｌｅｖｉｖｉｒｉｄａｅ）、ルテオウイルス科（Ｌｕｔｅｏｖｉｒｉｄａｅ）、モノネガウイルス目（Ｍｏｎｏｎｅｇａｖｉｒａｌｅｓ）、モザイクウイルス（Ｍｏｓａｉｃ　Ｖｉｒｕｓｅｓ）、ニドウイルス（Ｎｉｄｏｖｉｒａｌｅｓ）、ノダウイルス科（Ｎｏｄａｖｉｒｉｄａｅ）、オルソミキソウイルス科（Ｏｒｔｈｏｍｙｘｏｖｉｒｉｄａｅ）、ピコビルナウイルス（Ｐｉｃｏｂｉｒｎａｖｉｒｕｓ）、ピコルナウイルス科（Ｐｉｃｏｒｎａｖｉｒｉｄａｅ）、ポチウイルス科（Ｐｏｔｙｖｉｒｉｄａｅ）、レオウイルス科（Ｒｅｏｖｉｒｉｄａｅ）、レトロウイルス科（Ｒｅｔｒｏｖｉｒｉｄａｅ）、セキウイルス科（Ｓｅｑｕｉｖｉｒｉｄａｅ）、テヌイウイルス（Ｔｅｎｕｉｖｉｒｕｓ）、トガウイルス科（Ｔｏｇａｖｉｒｉｄａｅ）、トンブスウイルス科（Ｔｏｍｂｕｓｖｉｒｉｄａｅ）、トチウイルス科（Ｔｏｔｉｖｉｒｉｄａｅ）、ティモウイルス科（Ｔｙｍｏｖｉｒｉｄａｅ）、ヘパドナウイルス科（Ｈｅｐａｄｎａｖｉｒｉｄａｅ）、ヘルペスウイルス科（Ｈｅｒｐｅｓｖｉｒｉｄａｅ）、パラミキソウイルス科（Ｐａｒａｍｙｘｏｖｉｒｉｄａｅ）、またはパピローマウイルス科（Ｐａｐｉｌｌｏｍａｖｉｒｉｄａｅ）。
【請求項１０】
前記ウイルス感染が、インフルエンザウイルス、Ｃ型肝炎ウイルス、西ナイルウイルス、ＳＡＲＳコロナウイルス、ポリオウイルス、麻疹ウイルス、デング熱ウイルス、黄熱ウイルス、ダニ媒介性脳炎ウイルス、日本脳炎ウイルス、セントルイス脳炎ウイルス、マーレーバレーウイルス（Ｍｕｒｒａｙ　Ｖａｌｌｅｙ　ｖｉｒｕｓ）、ポワサンウイルス（Ｐｏｗａｓｓａｎ　ｖｉｒｕｓ）、ロシオウイルス（Ｒｏｃｉｏ　ｖｉｒｕｓ）、跳躍病ウイルス、バンジウイルス（Ｂａｎｚｉ　ｖｉｒｕｓ）、イルヘウスウイルス（Ｉｌｈｅｕｓ　ｖｉｒｕｓ）、ココベラウイルス（Ｋｏｋｏｂｅｒａ　ｖｉｒｕｓ）、クンジンウイルス（Ｋｕｎｊｉｎ　ｖｉｒｕｓ）、アルフィウイルス（Ａｌｆｕｙ　ｖｉｒｕｓ）、

ウシ下痢症ウイルス、キャサヌール森林病ウイルス（Ｋｙａｓａｎｕｒ　ｆｏｒｅｓｔ　ｄｉｓｅａｓｅ　ｖｉｒｕｓ）、またはヒト免疫不全ウイルス（ＨＩＶ）である、請求項８記載の方法。

【請求項１１】

前記化合物が、次に示す構造を有する、請求項８記載の方法：

【化７】



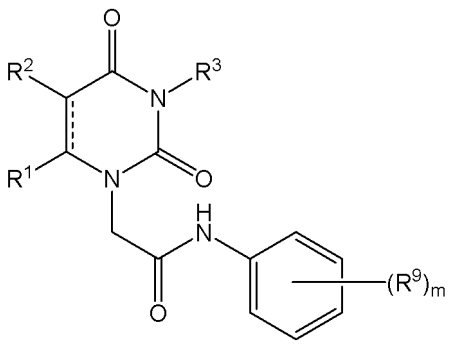
（式中、R^4およびR^5は、それぞれ独立して、Ｈ、低級アルキル、アリール、アルケニル、アルキニル、アルキルアリール、アリールアルキル、アルコキシ、アリールオキシ、アリールアルコキシ、アルコキシアルキルアリール、ヘテロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールまたは環状ヘテロアルキルから選択され、または２つは、一緒になって、限定されないが、ピペラジン（ｐｉｐｅｒａｚｉｎｅ）、ピペラジン（ｐｉｐｅｒａｄｉｎｅ）、モルホリン、チオモルホリン、チオモルホリン、Ｓ，Ｓ－ジオキシド、アザピン、またはジアザピンを含む環状成分を形成し得；かつ

R^6、R^7およびR^8は、それぞれ独立して、Ｈ、低級アルキル、アリール、アルケニル、アルキニル、アルキルアリール、アリールアルキル、アルコキシ、アリールオキシ、アリールアルコキシ、アルコキシアルキルアリール、ヘテロアルキル、ヘテロアリールまたは環状ヘテロアルキルから選択される）。

【請求項１２】

前記化合物が、次に示す構造を有する、請求項８記載の方法：

【化８】



（式中、R^9は、Ｈ、低級アルキル、アリール、アルケニル、アルキニル、アルキルアリール、アリールアルキル、アルコキシ、アリールオキシ、アリールアルコキシ、アルコキシアルキルアリール、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、ヘテロアルキル、ヘテロアリール、環状ヘテロアルキル、アシル、NH_2、ＯＨ、ＣＮ、NO_2、OCF_3、CF_3、Ｂｒ、Ｃｌ、Ｆ、１‐アミジノ、２‐アミジノ、アルキルカルボニル、モルホリノ、ピペリジニル、ジオキサニル、ピラニル、ヘテロアリール、フラニル、チオフェニル、テトラゾール、チアゾール、イソチアゾール、イミダゾール、チアジアゾール、チアジアゾールＳ‐オキシド、チアジアゾールＳ，Ｓ‐ジオキシド、ピラゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、ピリジニル、ピリミジニル、ピペラジン、キノリン、イソキノリン、SR^{10}、SOR^{10}、SO_2R^{10}、CO_2R^{10}、COR^{10}、$CONR^{10}R^{11}$、$CSNR^{10}R^{11}$、$SO_nNR^{10}R^{11}$であり、または２つの隣接す

るＲ^{9}は、一緒になって、限定されないが、フラン、チオフェン、ピロール、イソオキサゾール、オキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピペラジン（ｐｉｐｅｒａｚｉｎｅ）、ピペラジン（ｐｉｐｅｒａｄｉｎｅ）、ジオキサン、キノリン、イソキノリン、キナゾリン、ベンゼン、ナフタレン、または対応するベンゾ誘導体から選択される環状構造を形成し；

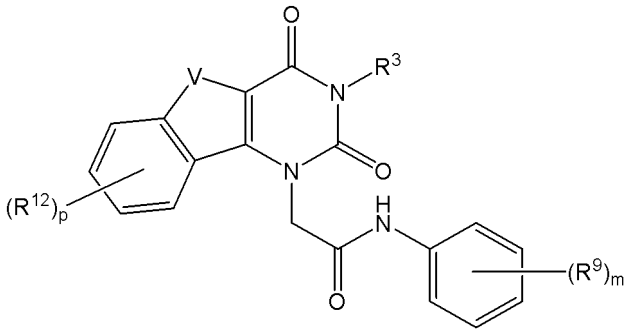
ｍは、０、１、２、３、４または５であり；かつ

Ｒ^{10}およびＲ^{11}は、それぞれ独立して、Ｈ、低級アルキル、アリール、アルケニル、アルキニル、アルキルアリール、アリールアルキル、アルコキシ、アリールオキシ、アリールアルコキシ、ヘテロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキルまたは環状ヘテロアルキルから選択される）。

【請求項１３】

前記化合物が、次に示す構造を有する、請求項８記載の方法：

【化９】



（式中、Ｒ^{12}は、Ｈ、低級アルキル、アリール、アルケニル、アルキニル、アルキルアリール、アリールアルキル、アルコキシ、アリールオキシ、アリールアルコキシ、アルコキシアルキルアリール、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、ヘテロアルキル、ヘテロアリール、環状ヘテロアルキル、アシル、ＮＨ$_{2}$、ＯＨ、ＣＮ、ＮＯ$_{2}$、ＯＣＦ$_{3}$、ＣＦ$_{3}$、Ｂｒ、Ｃｌ、Ｆ、１‐アミジノ、２‐アミジノ、アルキルカルボニル、モルホリノ、ピペリジニル、ジオキサニル、ピラニル、ヘテロアリール、フラニル、チオフェニル、テトラゾール、チアゾール、イソチアゾール、イミダゾール、チアジアゾール、チアジアゾールＳ‐オキシド、チアジアゾールＳ，Ｓ‐ジオキシド、ピラゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、ピリジニル、ピリミジニル、ピペラジン、キノリン、イソキノリン、ＳＲ^{4}、ＳＯＲ^{4}、ＳＯ$_{2}$Ｒ^{4}、ＣＯ$_{2}$Ｒ^{4}、ＣＯＲ^{4}、ＣＯＮＲ^{4}Ｒ^{5}、ＣＳＮＲ^{4}Ｒ^{5}、ＳＯ$_{n}$ＮＲ^{4}Ｒ^{5}であり、または２つの隣接するＲ^{12}は、一緒になるならば、限定されないが、フラン、チオフェン、ピロール、イソオキサゾール、オキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピペラジン（ｐｉｐｅｒａｚｉｎｅ）、ピペラジン（ｐｉｐｅｒａｄｉｎｅ）、ジオキサン、キノリン、イソキノリン、キナゾリン、ベンゼン、ナフタレン、または対応するベンゾ誘導体を含む環状基を形成し；

Ｒ^{4}Ｒ^{5}は、Ｈ、低級アルキル、アリール、アルケニル、アルキニル、アルキルアリール、アリールアルキル、アルコキシ、アリールオキシ、アリールアルコキシ、ヘテロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキルまたは環状ヘテロアルキルであり；

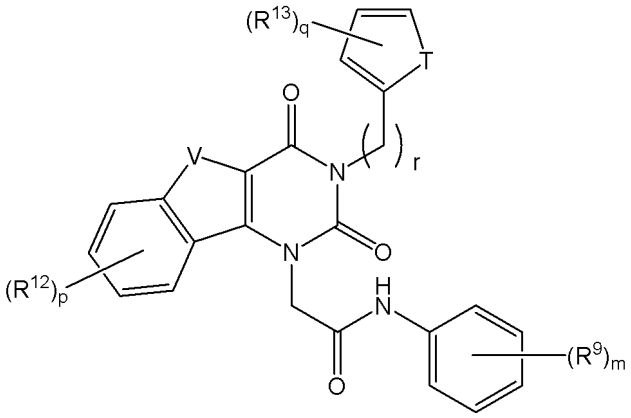
Ｖは、ＯまたはＳであり；かつ

ｐは、０、１、２、３、４または５である）。

【請求項１４】

前記化合物が、次に示す構造を有する、請求項８記載の方法：

【化１０】

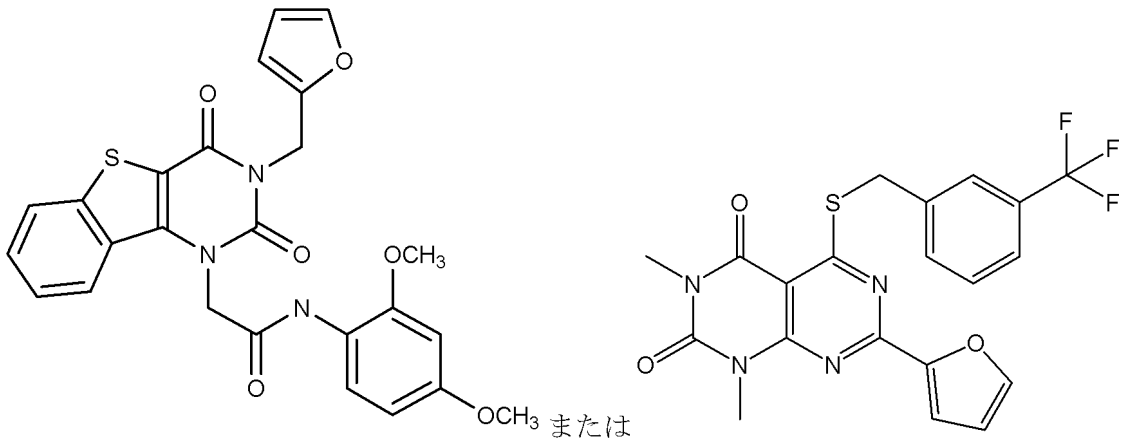


（式中、Ｒ^{13}は、Ｈ、低級アルキル、アリール、アルケニル、アルキニル、アルキルアリール、アリールアルキル、アルコキシ、アリールオキシ、アリールアルコキシ、アルコキシアルキルアリール、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、ヘテロアルキル、ヘテロアリール、環状ヘテロアルキル、アシル、ＮＨ$_2$、ＯＨ、ＣＮ、ＮＯ$_2$、ＯＣＦ$_3$、ＣＦ$_3$、Ｂｒ、Ｃｌ、Ｆ、１‐アミジノ、２‐アミジノ、アルキルカルボニル、モルホリノ、ピペリジニル、ジオキサニル、ピラニル、ヘテロアリール、フラニル、チオフェニル、テトラゾール、チアゾール、イソチアゾール、イミダゾール、チアジアゾール、チアジアゾールＳ‐オキシド、チアジアゾールＳ，Ｓ‐ジオキシド、ピラゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、ピリジニル、ピリミジニル、ピペラジン、キノリン、イソキノリン、ＳＲ^4、ＳＯＲ^4、ＳＯ$_2$Ｒ^4、ＣＯ$_2$Ｒ^4、ＣＯＲ^4、ＣＯＮＲ^{4}Ｒ^5、ＣＳＮＲ^{4}Ｒ^5、ＳＯ$_n$ＮＲ^{4}Ｒ^{5}であり、または２つの隣接するＲ^{13}は、一緒になって、限定されないが、フラン、チオフェン、ピロール、イソオキサゾール、オキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピペラジン（ｐｉｐｅｒａｚｉｎｅ）、ピペラジン（ｐｉｐｅｒａｄｉｎｅ）、ジオキサン、キノリン、イソキノリン、キナゾリン、ベンゼン、ナフタレン、または対応するベンゾ誘導体を含む環状基を形成し；
ｒは、１から５であり；かつ
Ｔは、ＯまたはＳである）。

【請求項１５】

前記化合物が、次に示す構造を有する、請求項８記載の方法。

【化１１】



または

【請求項１６】

前記方法が、インフルエンザウイルス、Ｃ型肝炎ウイルス、西ナイルウイルス、ＳＡＲ

Ｓコロナウイルス、ポリオウイルス、麻疹ウイルス、デング熱ウイルス、黄熱ウイルス、ダニ媒介性脳炎ウイルス、日本脳炎ウイルス、セントルイス脳炎ウイルス、マーレーバレーウイルス（Ｍｕｒｒａｙ　Ｖａｌｌｅｙ　ｖｉｒｕｓ）、ポワサンウイルス（Ｐｏｗａｓｓａｎ　ｖｉｒｕｓ）、ロシオウイルス（Ｒｏｃｉｏ　ｖｉｒｕｓ）、跳躍病ウイルス、バンジウイルス（Ｂａｎｚｉ　ｖｉｒｕｓ）、イルヘウスウイルス（Ｉｌｈｅｕｓ　ｖｉｒｕｓ）、ココベラウイルス（Ｋｏｋｏｂｅｒａ　ｖｉｒｕｓ）、クンジンウイルス（Ｋｕｎｊｉｎ　ｖｉｒｕｓ）、アルフィウイルス（Ａｌｆｕｙ　ｖｉｒｕｓ）、ウシ下痢症ウイルス、キァサヌール森林病ウイルス（Ｋｙａｓａｎｕｒ　ｆｏｒｅｓｔ　ｄｉｓｅａｓｅ　ｖｉｒｕｓ）、またはヒト免疫不全ウイルス（ＨＩＶ）に対するワクチンをさらに接種することにより、脊椎動物にワクチン接種することを含む、請求項８記載の方法。

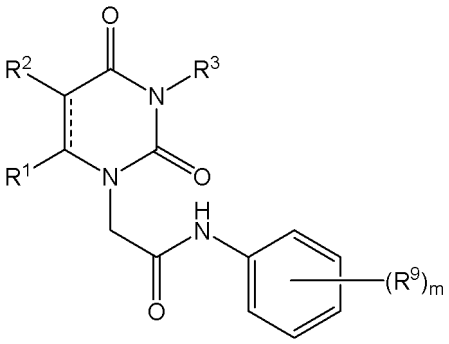
【請求項１７】

細胞に、請求項２記載の化合物を投与することを含む、真核細胞における自然免疫応答を調節する方法。

【請求項１８】

前記化合物が、次に示す構造を有する、請求項１７記載の方法：

【化１２】



（式中、Ｒ^{9}は、Ｈ、低級アルキル、アリール、アルケニル、アルキニル、アルキルアリール、アリールアルキル、アルコキシ、アリールオキシ、アリールアルコキシ、アルコキシアルキルアリール、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、ヘテロアルキル、ヘテロアリール、環状ヘテロアルキル、アシル、ＮＨ$_{2}$、ＯＨ、ＣＮ、ＮＯ$_{2}$、ＯＣＦ$_{3}$、ＣＦ$_{3}$、Ｂｒ、Ｃｌ、Ｆ、１‐アミジノ、２‐アミジノ、アルキルカルボニル、モルホリノ、ピペリジニル、ジオキサニル、ピラニル、ヘテロアリール、フラニル、チオフェニル、テトラゾール、チアゾール、イソチアゾール、イミダゾール、チアジアゾール、チアジアゾールＳ‐オキシド、チアジアゾールＳ，Ｓ‐ジオキシド、ピラゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、ピリジニル、ピリミジニル、ピペラジン、キノリン、イソキノリン、ＳＲ^{10}、ＳＯＲ^{10}、ＳＯ$_{2}$Ｒ^{10}、ＣＯ$_{2}$Ｒ^{10}、ＣＯＲ^{10}、ＣＯＮＲ^{10}Ｒ^{11}、ＣＳＮＲ^{10}Ｒ^{11}、ＳＯ$_{n}$ＮＲ^{10}Ｒ^{11}であり、または２つの隣接するＲ^{9}は、一緒になって、限定されないが、フラン、チオフェン、ピロール、イソオキサゾール、オキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピペラジン（ｐｉｐｅｒａｚｉｎｅ）、ピペラジン（ｐｉｐｅｒａｄｉｎｅ）、ジオキサン、キノリン、イソキノリン、キナゾリン、ベンゼン、ナフタレン、または対応するベンゾ誘導体から選択される環状構造を形成し；

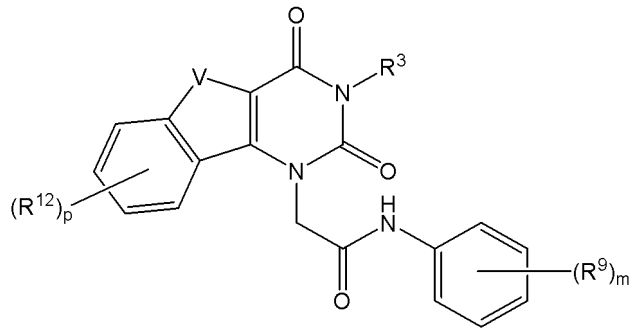
ｍは、０、１、２、３、４または５であり；かつ

Ｒ^{10}およびＲ^{11}は、それぞれ独立して、Ｈ、低級アルキル、アリール、アルケニル、アルキニル、アルキルアリール、アリールアルキル、アルコキシ、アリールオキシ、アリールアルコキシ、ヘテロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキルまたは環状ヘテロアルキルから選択される）。

【請求項１９】

前記化合物が、次に示す構造を有する、請求項１７記載の方法：

【化１３】



（式中、Ｒ１２は、Ｈ、低級アルキル、アリール、アルケニル、アルキニル、アルキルアリール、アリールアルキル、アルコキシ、アリールオキシ、アリールアルコキシ、アルコキシアルキルアリール、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、ヘテロアルキル、ヘテロアリール、環状ヘテロアルキル、アシル、NH_2、ＯＨ、ＣＮ、NO_2、OCF_3、CF_3、Ｂｒ、Ｃｌ、Ｆ、１‐アミジノ、２‐アミジノ、アルキルカルボニル、モルホリノ、ピペリジニル、ジオキサニル、ピラニル、ヘテロアリール、フラニル、チオフェニル、テトラゾール、チアゾール、イソチアゾール、イミダゾール、チアジアゾール、チアジアゾールＳ‐オキシド、チアジアゾールＳ，Ｓ‐ジオキシド、ピラゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、ピリジニル、ピリミジニル、ピペラジン、キノリン、イソキノリン、SR^4、SOR^4、SO_2R^4、CO_2R^4、COR^4、$CONR^4R^5$、$CSNR^4R^5$、$SO_nNR^4R^5$であり、または２つの隣接するＲ１２は、一緒になるならば、限定されないが、フラン、チオフェン、ピロール、イソオキサゾール、オキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピペラジン（ｐｉｐｅｒａｚｉｎｅ）、ピペラジン（ｐｉｐｅｒａｄｉｎｅ）、ジオキサン、キノリン、イソキノリン、キナゾリン、ベンゼン、ナフタレン、または対応するベンゾ誘導体を含む環状基を形成し；

R^4R^5は、Ｈ、低級アルキル、アリール、アルケニル、アルキニル、アルキルアリール、アリールアルキル、アルコキシ、アリールオキシ、アリールアルコキシ、ヘテロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキルまたは環状ヘテロアルキルであり；

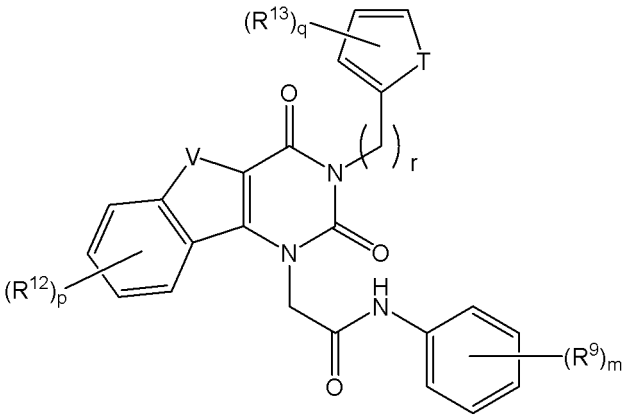
Ｖは、ＯまたはＳであり；かつ

ｐは、０、１、２、３、４または５である）。

【請求項２０】

前記化合物が、次に示す構造を有する、請求項１７記載の方法：

【化１４】



（式中、Ｒ１３は、Ｈ、低級アルキル、アリール、アルケニル、アルキニル、アルキルアリール、アリールアルキル、アルコキシ、アリールオキシ、アリールアルコキシ、アルコキシアルキルアリール、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、ヘテロ

アルキル、ヘテロアリール、環状ヘテロアルキル、アシル、NH_2、OH、CN、NO_2、OCF_3、CF_3、Br、Cl、F、1‐アミジノ、2‐アミジノ、アルキルカルボニル、モルホリノ、ピペリジニル、ジオキサニル、ピラニル、ヘテロアリール、フラニル、チオフェニル、テトラゾール、チアゾール、イソチアゾール、イミダゾール、チアジアゾール、チアジアゾールS‐オキシド、チアジアゾールS，S‐ジオキシド、ピラゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、ピリジニル、ピリミジニル、ピペラジン、キノリン、イソキノリン、SR^4、SOR^4、SO_2R^4、CO_2R^4、COR^4、$CONR^4R^5$、$CSNR^4R^5$、$SO_nNR^4R^5$であり、または2つの隣接するR^{13}は一緒になるならば、限定されないが、フラン、チオフェン、ピロール、イソオキサゾール、オキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピペラジン（ｐｉｐｅｒａｚｉｎｅ）、ピペラジン（ｐｉｐｅｒａｄｉｎｅ）、ジオキサン、キノリン、イソキノリン、キナゾリン、ベンゼン、ナフタレン、または対応するベンゾ誘導体を含む環状基を形成し；

ｒは、１から５であり；かつ

Ｔは、ＯまたはＳである）。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

本明細書に開示する化合物および方法は、ＲＮＡウイルス感染を含む、脊椎動物におけるウイルス感染を治療するのに有用である。

【背景技術】

【０００２】

ＲＮＡウイルスは、一群として、米国および世界中における膨大な公衆衛生問題を代表する。周知のＲＮＡウイルスには、インフルエンザウイルス（鳥類および豚単離物を含む）、Ｃ型肝炎ウイルス（ＨＣＶ）、西ナイルウイルス、ＳＡＲＳコロナウイルス、呼吸器合胞体ウイルス（ＲＳＶ）、およびヒト免疫不全ウイルス（ＨＩＶ）が含まれる。

【０００３】

世界中の１億７０００万人超がＨＣＶに感染し、また、これらのうちの１億３０００万人は、慢性肝疾患（肝硬変、癌腫および肝不全）に進行する危険性のある、慢性保菌者である。このため、ＨＣＶは、先進国における全肝臓移植の３分の２の原因である。最近の研究は、慢性的に感染した患者の年齢の上昇により、ＨＣＶ感染の死亡率が増加していることを示す。同様に、季節性インフルエンザは、人口の５～２０％に感染し、その結果、毎年、２００，０００人が入院し、３６，０００人が死亡する。

【０００４】

インフルエンザとＨＣＶと比較して、西ナイルウイルスは、２０１０年、米国において、最も低い感染発生数９８１である。感染者の２０パーセントは、重篤な疾病に進行し、その結果、４．５％が死亡する。インフルエンザおよびＨＣＶと異なり、西ナイルウイルス感染の治療について承認された治療法はない。また、これは、バイオテロ剤（ｂｉｏｔｅｒｒｏｒｉｓｔ　ａｇｅｎｔ）としてのその潜在能による薬剤開発のための最優先の病原体である。

【０００５】

リストされたＲＮＡウイルスのうち、ワクチンは、インフルエンザウイルス用のみ存在する。したがって、薬物療法は、これらのウイルスに関連する顕著な罹患率および死亡率を緩和するのに不可欠である。残念ながら、抗ウイルス剤の数は制限され、その多数が、有効性が不十分であり、また、そのほぼすべては、ウイルスの抵抗の迅速な発達および作用スペクトルの制限に悩まされる。さらに、急性インフルエンザおよびＨＣＶ感染の治療は、中程度に有効であるにすぎない。ＨＣＶ感染、ペグ化されたインターフェロン、およびリバビリンのための治療基準は、患者の５０％のみに有効であるにすぎず、また、併用療法に関連する、多くの用量制限的な副作用がある。両方のクラスの急性インフルエンザ抗ウイルス剤、アダマンタン、およびノイラミニダーゼ阻害剤は、感染後最初の４８時間

以内で有効であるにすぎず、そのため、治療の機会を制限する。アダマンタンに対する高い抵抗性によって、既に使用が制限され、また、ノイラミニダーゼ阻害剤の大規模な備蓄は、結局、使い過ぎ、およびインフルエンザ耐性菌の出現をもたらす。

【０００６】

これらのウイルスに対するほとんどの薬剤開発の試みは、ウイルスタンパク質を標的とする。これは、現在の薬剤が、スペクトルが狭く、ウイルス抵抗を発生しやすい根拠の大部分である。ほとんどのＲＮＡウイルスは、小さなゲノムを有し、また、多くが１ダース未満のタンパク質をコード化する。したがって、ウイルスの標的は制限されている。前述に基づいて、ウイルス感染に対する有効な治療についての莫大で満たされていない必要性が存在する。

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【０００７】

本明細書に開示する化合物および方法は、ウイルスタンパク質を標的とすることから、宿主固有の抗ウイルス性応答を標的とし、かつこれを促進する薬剤の開発まで、ウイルス薬開発の焦点を移す。かかる化合物および方法は、ウイルスの抵抗の発生に有効であり、この発生の影響を受けにくく、副作用が少なく、種々のウイルス（１）に有効である。

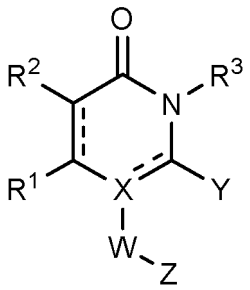
【０００８】

ＲＩＧ‐Ｉ経路は、ＲＮＡウイルス感染に対する自然免疫応答の調節に密接に関係する。ＲＩＧ‐Ｉアゴニストは、ＨＣＶ、インフルエンザおよび西ナイルウイルスを含むが、これらに限定されない、多くのウイルスの治療に有用であると予想される。したがって、本開示は、ＲＮＡウイルスによる感染を含む、ウイルス感染を治療するための化合物および方法に関し、この化合物は、ＲＩＧ‐Ｉ経路を調節することができる。

【０００９】

一実施態様には、次に示す構造を有する化合物を含む、医薬組成物が含まれる：

【化１】



（式中、R^1およびR^2は、それぞれ独立して、Ｈ、低級アルキル、アリール、アルケニル、アルキニル、アルキルアリール、アリールアルキル、アルコキシ、アリールオキシ、アリールアルコキシ、アルコキシアルキルアリール、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、ヘテロアルキル、ヘテロアリール、環状ヘテロアルキル、アシル、ＣＮ、OCF_3、CF_3、Ｂｒ、Ｃｌ、Ｆ、アルキルカルボニル、フラニル、チオフェニル、オキサゾール、SR^4、SOR^4、SO_2R^4、CO_2R^4、COR^4、$CONR^4R^5$、$CSNR^4R^5$、$SO_nNR^4R^5$から選択され、または、一緒になるならば、限定されないが、フラン、チオフェン、ピロール、イソオキサゾール、オキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピペラジン（ｐｉｐｅｒａｚｉｎｅ）、ピペラジン（ｐｉｐｅｒａｄｉｎｅ）、ジオキサン、キノリン、イソキノリン、キナゾリン、ベンゼン、ナフタレン、または対応するベンゾ誘導体を含む環状基を形成し；

R^3は、Ｈ、低級アルキル、アリール、アルケニル、アルキニル、アルキルアリール、アリールアルキル、アルコキシ、アリールオキシ、アリールアルコキシ、ヘテロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキルまたは環状ヘテロアルキルであり；

R^4およびR^5はそれぞれ、独立して、H、低級アルキル、アリール、アルケニル、アルキニル、アルキルアリール、アリールアルキル、アルコキシ、アリールオキシ、アリールアルコキシ、アルコキシアルキルアリール、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、ヘテロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、環状ヘテロアルキル、環状ヘテロアルキルアルキル、アルキルカルボニル、ヘテロアルキルカルボニル、フラン、チオフェン、オキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピペラジン（ｐｉｐｅｒａｚｉｎｅ）、ピペラジン（ｐｉｐｅｒａｄｉｎｅ）、ジオキサン、キノリン、イソキノリン、キナゾリン、ベンゼンまたはナフタレンから選択され、または２つは、一緒になって、限定されないが、ピペラジン（ｐｉｐｅｒａｚｉｎｅ）、ピペラジン（ｐｉｐｅｒａｄｉｎｅ）、モルホリン、チオモルホリン、チオモルホリン、Ｓ，Ｓ－ジオキシド、アザピン、またはジアザピンを含む環状成分を形成し得；

Ｗは低級アルキル、アリール、アルケニル、アルキニル、アルキルアリール、アリールアルキル、アルコキシ、アリールオキシ、アリールアルコキシ、アルコキシアルキルアリール、アルキルアミノ、アリールアミノ、ヘテロアルキル、ヘテロアリール、環状ヘテロアルキル、Ｃ＝Ｏ、アルキルカルボニル、Ｏ、Ｓ、ＮＨ、NR^6、$(CR^6R^7)_n$または（Ｃ＝Ｏ）R^6であり；

ＸはＣまたはＮであり；

ＹはＨ、アルキル、OR^6、またはＣ＝Ｏであり；

ＺはＨ、アルキル、アリール、ヘテロアルキル、ヘテロアリール、ＯＨ、OR^6、NR^6R^7、$NR^6CO_2R^7$、$NR^6(C=O)NR^7R^8$、CO_2H、CO_2R^6、$CONH_2$、$CONR^6R^7$、１－アミジン、２－アミジン、グアニジン、スルホニルアミジン、スルホニルグアニジン、Ｎ－シアノアミジン、Ｎ－シアノグアニジン、テトラゾール、アミノ四角酸、アミノ四角酸アミド、CO_2H，ＣＳ（OR^6）、SO_2R^6、COR^6、$CONR^6R^7$、$(SO)_nNR^6R^7$、$NR^6(SO)_nNR^7R^8$、NR^6またはSO_2R^6であり；

ｎは、０、１または２であり；

破線は、二重結合の存在または不存在を示し；かつ

R^6、R^7およびR^8は、それぞれ独立して、Ｈ、低級アルキル、アリール、アルケニル、アルキニル、アルキルアリール、アリールアルキル、アルコキシ、アリールオキシ、アリールアルコキシ、アルコキシアルキルアリール、アルキルアミノ、アリールアミノ、ヘテロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、環状ヘテロアルキル、環状ヘテロアルキルアルキルまたは２つは、一緒になって、限定されないが、ピペラジン（ｐｉｐｅｒａｚｉｎｅ）、ピペラジン（ｐｉｐｅｒａｄｉｎｅ）、モルホリン、チオモルホリン、チオモルホリン、Ｓ，Ｓ－ジオキシド、アザピン、またはジアザピンを含む環状成分を形成し得る）。

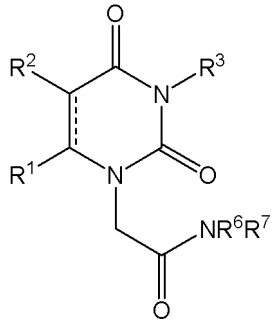
【００１０】

別の実施態様には、上述した化合物もしくはその医薬として許容し得る塩、これらの互変異性体、異性体および／またはプロドラッグを含む、医薬組成物が含まれる。

【００１１】

別の実施態様において、化合物は、次に示す構造を有する：

【化２】



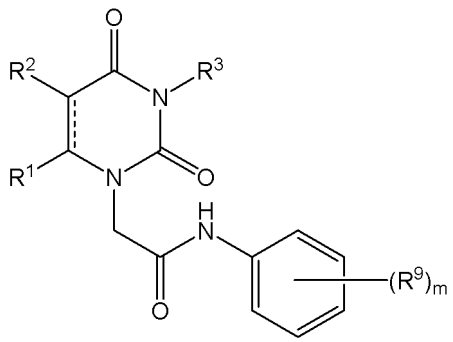
（式中、Ｒ^{4}またはＲ^{5}は、それぞれ独立して、Ｈ、低級アルキル、アリール、アルケニル、アルキニル、アルキルアリール、アリールアルキル、アルコキシ、アリールオキシ、アリールアルコキシ、アルコキシアルキルアリール、ヘテロアルキル、ヘテロアリールまたは環状ヘテロアルキルから選択され、または２つは、一緒になって、限定されないが、ピペラジン（ｐｉｐｅｒａｚｉｎｅ）、ピペラジン（ｐｉｐｅｒａｄｉｎｅ）、モルホリン、チオモルホリン、チオモルホリン、Ｓ，Ｓ－ジオキシド、アザピン、またはジアザピンを含む環状成分を形成し得；かつ

Ｒ^{6}またはＲ^{7}は、それぞれ独立して、Ｈ、低級アルキル、アリール、アルケニル、アルキニル、アルキルアリール、アリールアルキル、アルコキシ、アリールオキシ、アリールアルコキシ、アルコキシアルキルアリール、ヘテロアルキル、ヘテロアリールまたは環状ヘテロアルキルから選択される）。

【００１２】

別の実施態様において、化合物は、次に示す構造を有する：

【化３】



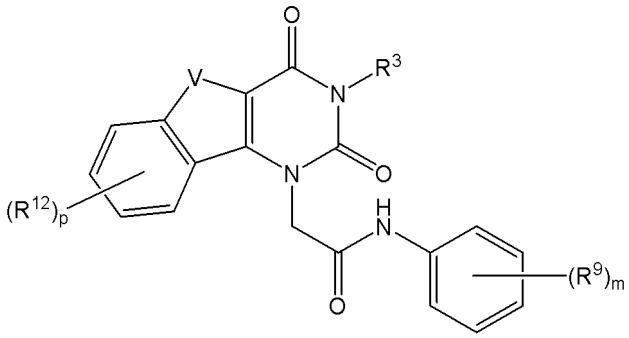
（式中、Ｒ^{9}は、Ｈ、低級アルキル、アリール、アルケニル、アルキニル、アルキルアリール、アリールアルキル、アルコキシ、アリールオキシ、アリールアルコキシ、アルコキシアルキルアリール、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、ヘテロアルキル、ヘテロアリール、環状ヘテロアルキル、アシル、ＮＨ$_{2}$、ＯＨ、ＣＮ、ＮＯ$_{2}$、ＯＣＦ$_{3}$、ＣＦ$_{3}$、Ｂｒ、Ｃｌ、Ｆ、１－アミジノ、２－アミジノ、アルキルカルボニル、モルホリノ、ピペリジニル、ジオキサニル、ピラニル、ヘテロアリール、フラニル、チオフェニル、テトラゾール、チアゾール、イソチアゾール、イミダゾール、チアジアゾール、チアジアゾール　Ｓ－オキシド、チアジアゾールＳ，Ｓ－ジオキシド、ピラゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、ピリジニル、ピリミジニル、ピペラジン、キノリン、イソキノリン、ＳＲ^{10}、ＳＯＲ^{10}、ＳＯ$_{2}$Ｒ^{10}、ＣＯ$_{2}$Ｒ^{10}、ＣＯＲ^{10}、ＣＯＮＲ^{10}Ｒ^{11}、ＣＳＮＲ^{10}Ｒ^{11}、ＳＯ$_{n}$ＮＲ^{10}Ｒ^{11}から選択され、または２つの隣接するＲ^{9}は、一緒になって、限定されないが、フラン、チオフェン、ピロール、イソオキサゾール、オキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピペラジン、ジオキサン、キノリン、イソキノリン、キナゾリン、ベンゼン、ナフタレンまたは対応するベンゾ誘導体から選択される環状構造を形成し；

mは、０、１、２、３、４または５であり；かつ
R^{10}およびR^{11}は、それぞれ独立してH、低級アルキル、アリール、アルケニル、アルキニル、アルキルアリール、アリールアルキル、アルコキシ、アリールオキシ、アリールアルコキシ、ヘテロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキルまたは環状ヘテロアルキルである）。

【００１３】

別の実施態様において、化合物は、次に示す構造を有する

【化４】

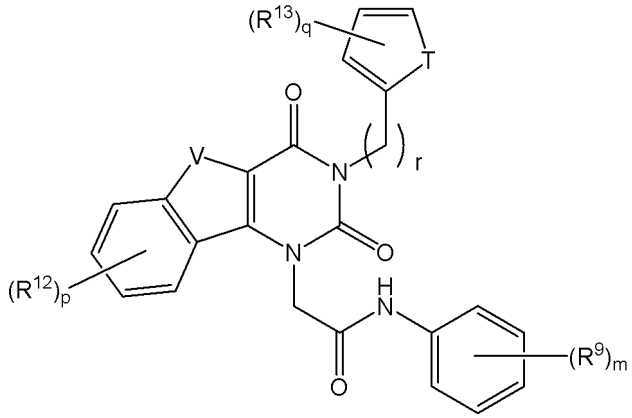


（式中、R^{12}は、H、低級アルキル、アリール、アルケニル、アルキニル、アルキルアリール、アリールアルキル、アルコキシ、アリールオキシ、アリールアルコキシ、アルコキシアルキルアリール、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、ヘテロアルキル、ヘテロアリール、環状ヘテロアルキル、アシル、NH_2、OH、CN、NO_2、OCF_3、CF_3、Br、Cl、F、１－アミジノ、２－アミジノ、アルキルカルボニル、モルホリノ、ピペリジニル、ジオキサニル、ピラニル、ヘテロアリール、フラニル、チオフェニル、テトラゾール、チアゾール、イソチアゾール、イミダゾール、チアジアゾール、チアジアゾール　Ｓ－オキシド、チアジアゾールＳ，Ｓ－ジオキシド、ピラゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、ピリジニル、ピリミジニル、ピペラジン、キノリン、イソキノリン、SR^4、SOR^4、SO_2R^4、CO_2R^4、COR^4、$CONR^4R^5$、$CSNR^4R^5$、$SO_nNR^4R^5$であり、または２つの隣接するR^{12}は、一緒になって、限定されないが、フラン、チオフェン、ピロール、イソオキサゾール、オキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピペラジン（ｐｉｐｅｒａｚｉｎｅ）、ピペラジン（ｐｉｐｅｒａｄｉｎｅ）、ジオキサン、キノリン、イソキノリン、キナゾリン、ベンゼン、ナフタレンまたは対応するベンゾ誘導体を含む環状基を形成し得；
R^4R^5は、H、低級アルキル、アリール、アルケニル、アルキニル、アルキルアリール、アリールアルキル、アルコキシ、アリールオキシ、アリールアルコキシ、ヘテロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキルまたは環状ヘテロアルキルであり；
Vは、OまたはSであり；
pは、０、１、２、３、４、または５である）。

【００１４】

別の実施態様において、化合物は、次に示す構造を有する：

【化５】



（式中、Ｒ^{13}は、Ｈ、低級アルキル、アリール、アルケニル、アルキニル、アルキルアリール、アリールアルキル、アルコキシ、アリールオキシ、アリールアルコキシ、アルコキシアルキルアリール、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、ヘテロアルキル、ヘテロアリール、環状ヘテロアルキル、アシル、ＮＨ$_2$、ＯＨ、ＣＮ、ＮＯ$_2$、ＯＣＦ$_3$、ＣＦ$_3$、Ｂｒ、Ｃｌ、Ｆ、１－アミジノ、２－アミジノ、アルキルカルボニル、モルホリノ、ピペリジニル、ジオキサニル、ピラニル、ヘテロアリール、フラニル、チオフェニル、テトラゾール、チアゾール、イソチアゾール、イミダゾール、チアジアゾール、チアジアゾール　Ｓ－オキシド、チアジアゾールＳ，Ｓ－ジオキシド、ピラゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、ピリジニル、ピリミジニル、ピペラジン、キノリン、イソキノリン、ＳＲ^4、ＳＯＲ^4、ＳＯ$_2$Ｒ^4、ＣＯ$_2$Ｒ^4、ＣＯＲ^4、ＣＯＮＲ^{4}Ｒ^5、ＣＳＮＲ^{4}Ｒ^5、ＳＯ$_n$ＮＲ^{4}Ｒ^{5}であり、または２つの隣接するＲ^{13}は、一緒になって、限定されないが、フラン、チオフェン、ピロール、イソオキサゾール、オキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピペラジン（ｐｉｐｅｒａｚｉｎｅ）、ピペラジン（ｐｉｐｅｒａｄｉｎｅ）、ジオキサン、キノリン、イソキノリン、キナゾリン、ベンゼン、ナフタレンまたは対応するベンゾ誘導体を含む環状基を形成し得；

ｒは１から５であり；

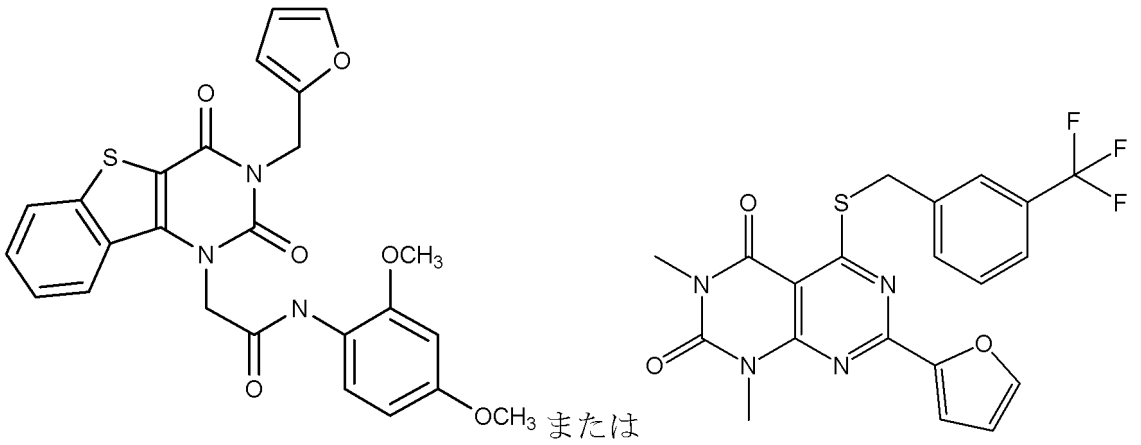
ＴはＯまたはＳであり；かつ

ｑ＝０、１または２である）。

【００１５】

別の実施態様において、化合物は、次に示す構造を有する：

【化６】



または

【００１６】

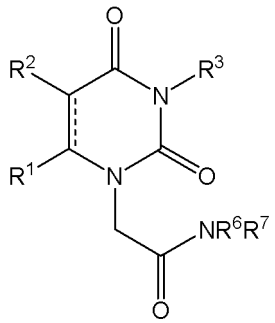
本明細書に開示する方法には、脊椎動物に、上述した医薬組成物を投与することを含む脊椎動物におけるウイルス感染を治療しまたは予防する方法が含まれる。

【００１７】
別の実施態様において、ウイルス感染は、次に示すファミリーの１以上のウイルスによって発生する：アレナウイルス科（Ａｒｅｎａｖｉｒｉｄａｅ）、アストロウイルス科（Ａｓｔｒｏｖｉｒｉｄａｅ）、ビルナウイルス科（Ｂｉｒｎａｖｉｒｉｄａｅ）、ブロモウイルス科（Ｂｒｏｍｏｖｉｒｉｄａｅ）、ブニヤウイルス科（Ｂｕｎｙａｖｉｒｉｄａｅ）、カリシウイルス科（Ｃａｌｉｃｉｖｉｒｉｄａｅ）、クロステロウイルス科（Ｃｌｏｓｔｅｒｏｖｉｒｉｄａｅ）、コモウイルス科（Ｃｏｍｏｖｉｒｉｄａｅ）、シストウイルス科（Ｃｙｓｔｏｖｉｒｉｄａｅ）、フラビウイルス科（Ｆｌａｖｉｖｉｒｉｄａｅ）、フレキシウイルス科（Ｆｌｅｘｉｖｉｒｉｄａｅ）、ヘペウイルス（Ｈｅｐｅｖｉｒｕｓ）、レヴィウイルス科（Ｌｅｖｉｖｉｒｉｄａｅ）、ルテオウイルス科（Ｌｕｔｅｏｖｉｒｉｄａｅ）、モノネガウイルス目（Ｍｏｎｏｎｅｇａｖｉｒａｌｅｓ）、モザイクウイルス（Ｍｏｓａｉｃ　Ｖｉｒｕｓｅｓ）、ニドウイルス（Ｎｉｄｏｖｉｒａｌｅｓ）、ノダウイルス科（Ｎｏｄａｖｉｒｉｄａｅ）、オルソミキソウイルス科（Ｏｒｔｈｏｍｙｘｏｖｉｒｉｄａｅ）、ピコビルナウイルス（Ｐｉｃｏｂｉｒｎａｖｉｒｕｓ）、ピコルナウイルス科（Ｐｉｃｏｒｎａｖｉｒｉｄａｅ）、ポチウイルス科（Ｐｏｔｙｖｉｒｉｄａｅ）、レオウイルス科（Ｒｅｏｖｉｒｉｄａｅ）、レトロウイルス科（Ｒｅｔｒｏｖｉｒｉｄａｅ）、セキウイルス科（Ｓｅｑｕｉｖｉｒｉｄａｅ）、テヌイウイルス（Ｔｅｎｕｉｖｉｒｕｓ）、トガウイルス科（Ｔｏｇａｖｉｒｉｄａｅ）、トンブスウイルス科（Ｔｏｍｂｕｓｖｉｒｉｄａｅ）、トチウイルス科（Ｔｏｔｉｖｉｒｉｄａｅ）、ティモウイルス科（Ｔｙｍｏｖｉｒｉｄａｅ）、ヘパドナウイルス科（Ｈｅｐａｄｎａｖｉｒｉｄａｅ）、ヘルペスウイルス科（Ｈｅｒｐｅｓｖｉｒｉｄａｅ）、パラミキソウイルス科（Ｐａｒａｍｙｘｏｖｉｒｉｄａｅ）、またはパピローマウイルス科（Ｐａｐｉｌｌｏｍａｖｉｒｉｄａｅ）。

【００１８】
別の実施態様において、ウイルス感染は、インフルエンザウイルス、Ｃ型肝炎ウイルス、西ナイルウイルス、ＳＡＲＳコロナウイルス、ポリオウイルス、麻疹ウイルス、デング熱ウイルス、黄熱ウイルス、ダニ媒介性脳炎ウイルス、日本脳炎ウイルス、セントルイス脳炎ウイルス、マーレーバレーウイルス（Ｍｕｒｒａｙ　Ｖａｌｌｅｙ　ｖｉｒｕｓ）、ポワサンウイルス（Ｐｏｗａｓｓａｎ　ｖｉｒｕｓ）、ロシオウイルス（Ｒｏｃｉｏ　ｖｉｒｕｓ）、跳躍病ウイルス、バンジウイルス（Ｂａｎｚｉ　ｖｉｒｕｓ）、イルヘウスウイルス（Ｉｌｈｅｕｓ　ｖｉｒｕｓ）、ココベラウイルス（Ｋｏｋｏｂｅｒａ　ｖｉｒｕｓ）、クンジンウイルス（Ｋｕｎｊｉｎ　ｖｉｒｕｓ）、アルフィウイルス（Ａｌｆｕｙ　ｖｉｒｕｓ）、ウシ下痢症ウイルス、キァサヌール森林病ウイルス（Ｋｙａｓａｎｕｒ　ｆｏｒｅｓｔ　ｄｉｓｅａｓｅ　ｖｉｒｕｓ）、またはヒト免疫不全ウイルス（ＨＩＶ）である。

【００１９】
別の実施態様の方法において、化合物は、次に示す構造を有する：

【化７】



（式中、Ｒ^{4}およびＲ^{5}は、それぞれ独立して、Ｈ、低級アルキル、アリール、アルケニル、アルキニル、アルキルアリール、アリールアルキル、アルコキシ、アリールオキシ

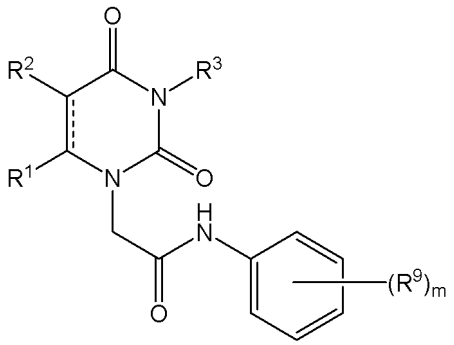
、アリールアルコキシ、アルコキシアルキルアリール、ヘテロアルキル、ヘテロアリールまたは環状ヘテロアルキルから選択され、または２つは、一緒になって、限定されないが、ピペラジン（ｐｉｐｅｒａｚｉｎｅ）、ピペラジン（ｐｉｐｅｒａｄｉｎｅ）、モルホリン、チオモルホリン、チオモルホリン、Ｓ，Ｓ－ジオキシド、アザピン、またはジアザピンを含む環状成分を形成し得；かつ

R^6およびR^7は、それぞれ独立して、Ｈ、低級アルキル、アリール、アルケニル、アルキニル、アルキルアリール、アリールアルキル、アルコキシ、アリールオキシ、アリールアルコキシ、アルコキシアルキルアリール、ヘテロアルキル、ヘテロアリールまたは環状ヘテロアルキルから選択される）。

【００２０】

別の実施態様の方法において、化合物は、次に示す構造を有する：

【化８】



（式中、R^9は、Ｈ、低級アルキル、アリール、アルケニル、アルキニル、アルキルアリール、アリールアルキル、アルコキシ、アリールオキシ、アリールアルコキシ、アルコキシアルキルアリール、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、ヘテロアルキル、ヘテロアリール、環状ヘテロアルキル、アシル、NH_2、ＯＨ、ＣＮ、NO_2、OCF_3、CF_3、Ｂｒ、Ｃｌ、Ｆ、１－アミジノ、２－アミジノ、アルキルカルボニル、モルホリノ、ピペリジニル、ジオキサニル、ピラニル、ヘテロアリール、フラニル、チオフェニル、テトラゾール、チアゾール、イソチアゾール、イミダゾール、チアジアゾール、チアジアゾール　Ｓ－オキシド、チアジアゾールＳ，Ｓ－ジオキシド、ピラゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、ピリジニル、ピリミジニル、ピペラジン、キノリン、イソキノリン、SR^{10}、SOR^{10}、SO_2R^{10}、CO_2R^{10}、COR^{10}、$CONR^{10}R^{11}$、$CSNR^{10}R^{11}$、$SO_nNR^{10}R^{11}$であり、または２つの隣接するR^9は、一緒になって、フラン、チオフェン、ピロール、イソオキサゾール、オキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピペラジン（ｐｉｐｅｒａｚｉｎｅ）、ピペラジン（ｐｉｐｅｒａｄｉｎｅ）、ジオキサン、キノリン、イソキノリン、キナゾリン、ベンゼン、ナフタレン、または対応するベンゾ誘導体から選択される環状構造を形成し；

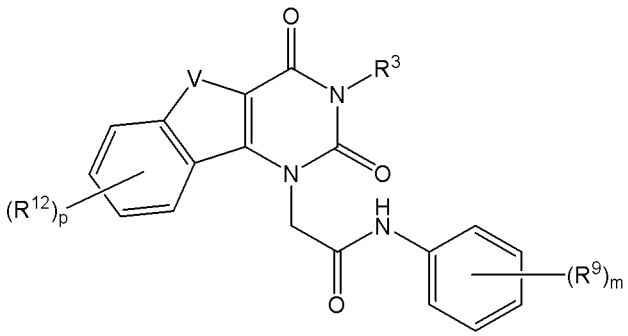
ｍは０、１、２、３、４または５であり；かつ

R^{10}およびR^{11}は、それぞれ独立して、Ｈ、低級アルキル、アリール、アルケニル、アルキニル、アルキルアリール、アリールアルキル、アルコキシ、アリールオキシ、アリールアルコキシ、ヘテロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、または環状ヘテロアルキルから選択される）。

【００２１】

別の実施態様の方法において、化合物は、次に示す構造を有する：

【化９】



（式中、Ｒ^{12}は、Ｈ、低級アルキル、アリール、アルケニル、アルキニル、アルキルアリール、アリールアルキル、アルコキシ、アリールオキシ、アリールアルコキシ、アルコキシアルキルアリール、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、ヘテロアルキル、ヘテロアリール、環状ヘテロアルキル、アシル、ＮＨ$_2$、ＯＨ、ＣＮ、ＮＯ$_2$、ＯＣＦ$_3$、ＣＦ$_3$、Ｂｒ、Ｃｌ、Ｆ、１－アミジノ、２－アミジノ、アルキルカルボニル、モルホリノ、ピペリジニル、ジオキサニル、ピラニル、ヘテロアリール、フラニル、チオフェニル、テトラゾール、チアゾール、イソチアゾール、イミダゾール、チアジアゾール、チアジアゾール　Ｓ－オキシド、チアジアゾールＳ，Ｓ－ジオキシド、ピラゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、ピリジニル、ピリミジニル、ピペラジン、キノリン、イソキノリン、ＳＲ^4、ＳＯＲ^4、ＳＯ$_2$Ｒ^4、ＣＯ$_2$Ｒ^4、ＣＯＲ^4、ＣＯＮＲ^{4}Ｒ^5、ＣＳＮＲ^{4}Ｒ^5、ＳＯ$_n$ＮＲ^{4}Ｒ^{5}であり、または２つの隣接するＲ^{12}は、一緒になって、フラン、チオフェン、ピロール、イソオキサゾール、オキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピペラジン（ｐｉｐｅｒａｚｉｎｅ）、ピペラジン（ｐｉｐｅｒａｄｉｎｅ）、ジオキサン、キノリン、イソキノリン、キナゾリン、ベンゼン、ナフタレン、または対応するベンゾ誘導体から選択される環状基を形成し；

Ｒ^{4}Ｒ^{5}は、Ｈ、低級アルキル、アリール、アルケニル、アルキニル、アルキルアリール、アリールアルキル、アルコキシ、アリールオキシ、アリールアルコキシ、ヘテロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、または環状ヘテロアルキルであり；

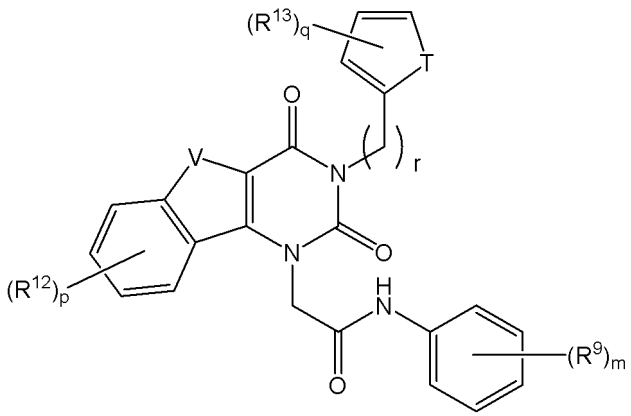
Ｖは、ＯまたはＳであり；かつ

ｐは、０、１、２、３、４または５である）。

【００２２】

別の実施態様の方法において、化合物は、次に示す構造を有する：

【化１０】



（式中、Ｒ^{13}は、Ｈ、低級アルキル、アリール、アルケニル、アルキニル、アルキルアリール、アリールアルキル、アルコキシ、アリールオキシ、アリールアルコキシ、アルコキシアルキルアリール、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、ヘテロアルキル、ヘテロアリール、環状ヘテロアルキル、アシル、ＮＨ$_2$、ＯＨ、ＣＮ、ＮＯ$_2$

、ＯＣＦ$_3$、ＣＦ$_3$、Ｂｒ、Ｃｌ、Ｆ、１－アミジノ、２－アミジノ、アルキルカルボニル、モルホリノ、ピペリジニル、ジオキサニル、ピラニル、ヘテロアリール、フラニル、チオフェニル、テトラゾール、チアゾール、イソチアゾール、イミダゾール、チアジアゾール、チアジアゾール　Ｓ－オキシド、チアジアゾールＳ，Ｓ－ジオキシド、ピラゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、ピリジニル、ピリミジニル、ピペラジン、キノリン、イソキノリン、ＳＲ^4、ＳＯＲ^4、ＳＯ$_2$Ｒ^4、ＣＯ$_2$Ｒ^4、ＣＯＲ^4、ＣＯＮＲ^{4}Ｒ^5、ＣＳＮＲ^{4}Ｒ^5、ＳＯ$_n$ＮＲ^{4}Ｒ^{5}であり、または２つの隣接するＲ$^{1\ 3}$は、一緒になって、限定されないが、フラン、チオフェン、ピロール、イソオキサゾール、オキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピペラジン（ｐｉｐｅｒａｚｉｎｅ）、ピペラジン（ｐｉｐｅｒａｄｉｎｅ）、ジオキサン、キノリン、イソキノリン、キナゾリン、ベンゼン、ナフタレン、または対応するベンゾ誘導体を含む環状基を形成し；

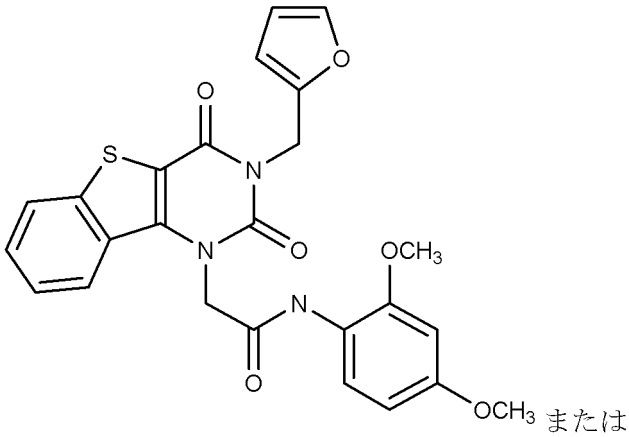
ｒは１から５であり；かつ

ＴはＯまたはＳである）。

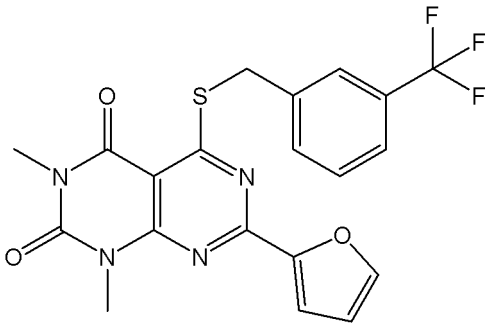
【００２３】

別の実施態様の方法において、化合物は、次に示す構造を有する：

【化１１】



または



【００２４】

別の実施態様の方法において、方法は、インフルエンザウイルス、Ｃ型肝炎ウイルス、西ナイルウイルス、ＳＡＲＳコロナウイルス、ポリオウイルス、麻疹ウイルス、デング熱ウイルス、黄熱ウイルス、ダニ媒介性脳炎ウイルス、日本脳炎ウイルス、セントルイス脳炎ウイルス、マーレーバレーウイルス（Ｍｕｒｒａｙ　Ｖａｌｌｅｙ　ｖｉｒｕｓ）、ポワサンウイルス（Ｐｏｗａｓｓａｎ　ｖｉｒｕｓ）、ロシオウイルス（Ｒｏｃｉｏ　ｖｉｒｕｓ）、跳躍病ウイルス、バンジウイルス（Ｂａｎｚｉ　ｖｉｒｕｓ）、イルヘウスウイルス（Ｉｌｈｅｕｓ　ｖｉｒｕｓ）、ココベラウイルス（Ｋｏｋｏｂｅｒａ　ｖｉｒｕｓ）、クンジンウイルス（Ｋｕｎｊｉｎ　ｖｉｒｕｓ）、アルフィウイルス（Ａｌｆｕｙ　ｖｉｒｕｓ）、ウシ下痢症ウイルス、キァサヌール森林病ウイルス（Ｋｙａｓａｎｕｒ　ｆｏｒｅｓｔ　ｄｉｓｅａｓｅ　ｖｉｒｕｓ）、またはヒト免疫不全ウイルス（ＨＩＶ）に対するワクチンをさらに接種することにより、脊椎動物にワクチン接種することを含む。

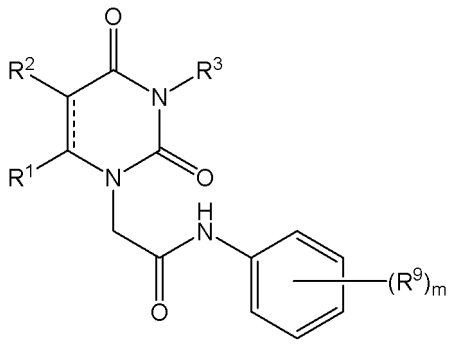
【００２５】

別の実施態様には、細胞に、上述した化合物を投与することを含む、真核細胞における自然免疫応答を調節する方法が含まれる。

【００２６】

真核細胞における自然免疫応答を調節する別の実施態様では、化合物は、次に示す構造を有する：

【化１２】



（式中、R^9は、Ｈ、低級アルキル、アリール、アルケニル、アルキニル、アルキルアリール、アリールアルキル、アルコキシ、アリールオキシ、アリールアルコキシ、アルコキシアルキルアリール、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、ヘテロアルキル、ヘテロアリール、環状ヘテロアルキル、アシル、NH_2、ＯＨ、ＣＮ、NO_2、OCF_3、CF_3、Ｂｒ、Ｃｌ、Ｆ、１－アミジノ、２－アミジノ、アルキルカルボニル、モルホリノ、ピペリジニル、ジオキサニル、ピラニル、ヘテロアリール、フラニル、チオフェニル、テトラゾール、チアゾール、イソチアゾール、イミダゾール、チアジアゾール、チアジアゾール　Ｓ－オキシド、チアジアゾールＳ，Ｓ－ジオキシド、ピラゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、ピリジニル、ピリミジニル、ピペラジン、キノリン、イソキノリン、SR^{10}、SOR^{10}、SO_2R^{10}、CO_2R^{10}、COR^{10}、$CONR^{10}R^{11}$、$CSNR^{10}R^{11}$、$SO_nNR^{10}R^{11}$であり、または２つの隣接するR^9は、一緒になって、フラン、チオフェン、ピロール、イソオキサゾール、オキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピペラジン（ｐｉｐｅｒａｚｉｎｅ）、ピペラジン（ｐｉｐｅｒａｄｉｎｅ）、ジオキサン、キノリン、イソキノリン、キナゾリン、ベンゼン、ナフタレン、または対応するベンゾ誘導体から選択される環状構造を形成し；

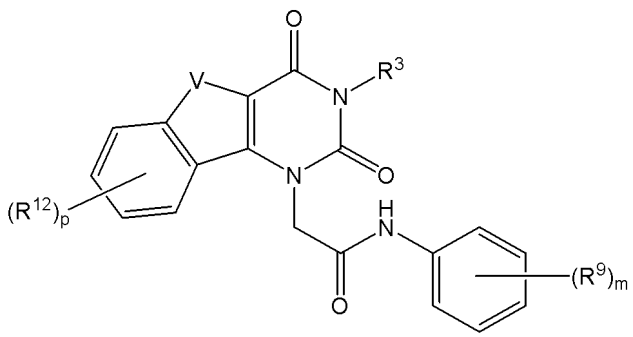
ｍは、０、１、２、３、４または５であり；かつ

R^{10}およびR^{11}は、それぞれ独立して、Ｈ、低級アルキル、アリール、アルケニル、アルキニル、アルキルアリール、アリールアルキル、アルコキシ、アリールオキシ、アリールアルコキシ、ヘテロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキルまたは環状ヘテロアルキルである）。

【００２７】

真核細胞における自然免疫応答を調節する別の実施態様では、化合物は、次に示す構造を有する：

【化１３】



（式中、R^{12}は、Ｈ、低級アルキル、アリール、アルケニル、アルキニル、アルキルアリール、アリールアルキル、アルコキシ、アリールオキシ、アリールアルコキシ、アルコキシアルキルアリール、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、ヘテロアルキル、ヘテロアリール、環状ヘテロアルキル、アシル、NH_2、ＯＨ、ＣＮ、NO_2

、ＯＣＦ$_3$、ＣＦ$_3$、Ｂｒ、Ｃｌ、Ｆ、１－アミジノ、２－アミジノ、アルキルカルボニル、モルホリノ、ピペリジニル、ジオキサニル、ピラニル、ヘテロアリール、フラニル、チオフェニル、テトラゾール、チアゾール、イソチアゾール、イミダゾール、チアジアゾール、チアジアゾール　Ｓ－オキシド、チアジアゾールＳ，Ｓ－ジオキシド、ピラゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、ピリジニル、ピリミジニル、ピペラジン、キノリン、イソキノリン、ＳＲ^4、ＳＯＲ^4、ＳＯ$_2$Ｒ^4、ＣＯ$_2$Ｒ^4、ＣＯＲ^4、ＣＯＮＲ^{4}Ｒ^5、ＣＳＮＲ^{4}Ｒ^5、ＳＯ$_n$ＮＲ^{4}Ｒ^{5}であり、２つの隣接するＲ^{12}は、一緒になるならば、限定されないが、フラン、チオフェン、ピロール、イソオキサゾール、オキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピペラジン（ｐｉｐｅｒａｚｉｎｅ）、ピペラジン（ｐｉｐｅｒａｄｉｎｅ）、ジオキサン、キノリン、イソキノリン、キナゾリン、ベンゼン、ナフタレン、または対応するベンゾ誘導体を含む環状基を形成し；

Ｒ^{4}Ｒ^{5}は、Ｈ、低級アルキル、アリール、アルケニル、アルキニル、アルキルアリール、アリールアルキル、アルコキシ、アリールオキシ、アリールアルコキシ、ヘテロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキルまたは環状ヘテロアルキルであり；

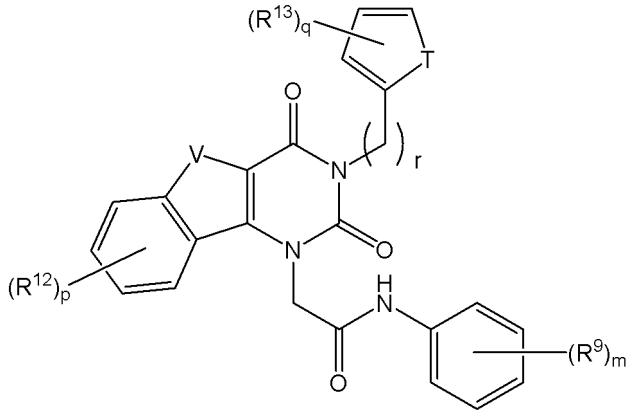
ＶはＯまたはＳであり；かつ

ｐは、０、１、２、３、４または５である）。

【００２８】

真核細胞の自然免疫応答を調節する別の実施態様では、化合物は、次に示す構造を有する：

【化１４】



（式中、Ｒ^{13}は、Ｈ、低級アルキル、アリール、アルケニル、アルキニル、アルキルアリール、アリールアルキル、アルコキシ、アリールオキシ、アリールアルコキシ、アルコキシアルキルアリール、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、ヘテロアルキル、ヘテロアリール、環状ヘテロアルキル、アシル、ＮＨ$_2$、ＯＨ、ＣＮ、ＮＯ$_2$、ＯＣＦ$_3$、ＣＦ$_3$、Ｂｒ、Ｃｌ、Ｆ、１－アミジノ、２－アミジノ、アルキルカルボニル、モルホリノ、ピペリジニル、ジオキサニル、ピラニル、ヘテロアリール、フラニル、チオフェニル、テトラゾール、チアゾール、イソチアゾール、イミダゾール、チアジアゾール、チアジアゾール　Ｓ－オキシド、チアジアゾールＳ，Ｓ－ジオキシド、ピラゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、ピリジニル、ピリミジニル、ピペラジン、キノリン、イソキノリン、ＳＲ^4、ＳＯＲ^4、ＳＯ$_2$Ｒ^4、ＣＯ$_2$Ｒ^4、ＣＯＲ^4、ＣＯＮＲ^{4}Ｒ^5、ＣＳＮＲ^{4}Ｒ^5、ＳＯ$_n$ＮＲ^{4}Ｒ^{5}であり、または２つの隣接するＲ^{13}は、一緒になるならば、限定されないが、フラン、チオフェン、ピロール、イソオキサゾール、オキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピペラジン（ｐｉｐｅｒａｚｉｎｅ）、ピペラジン（ｐｉｐｅｒａｄｉｎｅ）、ジオキサン、キノリン、イソキノリン、キナゾリン、ベンゼン、ナフタレン、または対応するベンゾ誘導体を含む環状基を形成し；

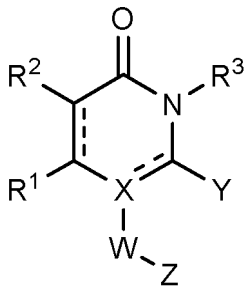
ｒは１から５であり；かつ
ＴはＯまたはＳである）。
【図面の簡単な説明】
【００２９】
【図１】ＫＩＮ５００．ＫＩＮ５００構造についての定量的構造活性相関（ＱＳＡＲ）を示し、代表的な類縁体を第１段階および第２段階の誘導体の例で表す。第１段階の類縁体は代謝および最小の構造変化に焦点をおき、第２段階の類縁体は構造多様性を増やすために設計する。
【図２Ａ】マウスの脳心筋炎ウイルス（ＥＭＣＶ）による感染後の細胞生存率に対するＫＩＮ５００および正の対照の影響を示す。
【図２Ｂ】マウスの脳心筋炎ウイルス（ＥＭＣＶ）による感染後の細胞生存率に対するＫＩＮ５００および正の対照の影響を示す。
【発明を実施するための形態】
【００３０】
本開示は、ウイルスタンパク質を標的とすることから、宿主（患者）固有の抗ウイルス性応答を標的とし、かつこれを促進する薬剤の開発まで、ウイルス薬開発の焦点を移す、化合物および方法を提供する。かかる化合物および方法は、ウイルスの抵抗の発生に有効であり、この発生の影響を受けにくく、副作用が少なく、種々のウイルス（１）に有効である。
【００３１】
ＲＩＧ‐Ｉ経路は、ＲＮＡウイルス感染への自然免疫応答の調節に密接に関係する。ＲＩＧ‐Ｉは、広範囲のＲＮＡウイルスに対する免疫の誘導に不可欠な細胞質型病原体認識受容体（ｃｙｔｏｓｏｌｉｃ　ｐａｔｈｏｇｅｎ　ｒｅｃｏｇｎｉｔｉｏｎ　ｒｅｃｅｐｔｏｒ）である（５‐８）。ＲＩＧ‐Ｉは、ウリジンまたは重合体Ｕ／Ａモチーフのホモ重合体の伸張が特徴である、ＲＮＡウイルスゲノム内のモチーフに結合する二重らせん構造のＲＮＡヘリカーゼである（９）。ＲＮＡとの結合は、自己由来のリプレッサードメインによるＲＩＧ‐Ｉシグナリング抑制を緩和する形態変化を誘導し、これによって、ＲＩＧ‐Ｉが、そのタンデム型カスパーゼ（ｔａｎｄｅｍ　ｃａｓｐａｓｅ）の活性化、およびカスパーゼ誘引ドメイン（ＣＡＲＤ）によって下流にシグナルを送ることを可能にする（４）。ＲＩＧ‐Ｉシグナリングは、そのＮＴＰアーゼ活性に依存するが、ヘリカーゼドメインを必要としない（１０、１１）。ＲＩＧ‐Ｉシグナリングは、静止細胞に欠き、リプレッサードメインは、ウイルス感染に応じてシグナリングを管理する、オン・オフスイッチとして作用する（８）。
【００３２】
ＲＩＧ‐Ｉシグナリングは、ミトコンドリア外膜に存在する必須のアダプタータンパク質である、ＩＰＳ‐１（Ｃａｒｄｉｆ、ＭＡＶおよびＶＩＳＡとしても知られている）によって形質導入される（１２‐１５）。ＩＰＳ‐１は、ＩＲＦ‐３下流の活性化を刺激する、巨大分子情報伝達複合体、Ｉ型ＩＦＮの発現を誘導する転写因子、および感染を制御するウイルス反応性遺伝子を動員する（１６）。直接またはＩＲＦ‐３を含むＲＩＧ‐Ｉ経路成分の調節によって、ＲＩＧ‐Ｉシグナリングを誘導する化合物は、抗ウイルス剤または免疫調節剤として興味を惹く治療用途を示す。
【００３３】
ハイスループットスクリーニングアプローチを用いて、ＲＮＡウイルス感染に対する細胞の自然免疫応答の重要なレギュレーターである、ＲＩＧ‐Ｉ経路を調節する化合物を同定した。特定の実施態様において、確認されたＲＩＧ‐Ｉアゴニスト主要化合物は、特に、インターフェロン制御因子３（ＩＲＦ‐３）を活性化することを示した。付加的な実施態様において、ＲＩＧ‐Ｉアゴニスト主要化合物は、次に示す１以上を示す：ＲＩＧ‐Ｉアゴニスト主要化合物は、インターフェロン刺激遺伝子（ＩＳＧ）の発現を誘導し、細胞系アッセイにおいて低い細胞毒性であり、類縁体の開発およびＱＳＡＲ試験に適しており、薬剤様生理化学特性を有し、インフルエンザＡ型ウイルスおよび／またはＣ型肝炎ウイ

ルス（ＨＣＶ）に対する抗ウイルス活性を有する。特定の実施態様において、化合物は、これらの特性をすべて示す。

【００３４】

以下に論じるように、これらの化合物は、新しいクラスの潜在的抗ウイルス治療法を示す。本開示は、インビボにおける化合物の特定の作用機序によって束縛されないが、化合物は、ＲＩＧ‐Ｉ経路のこれらの調節で選択される。特定の実施態様において、調節は、ＲＩＧ‐Ｉ経路の活性化である。本明細書に開示する化合物および方法は、１以上の、ウイルスタンパク質、ウイルスＲＮＡ、ＨＣＶの細胞培養モデルにおける感染性ウイルス、および／またはインフルエンザウイルスを減少させるように作用する。一実施態様において、本明細書の開示は、一般的な構造の化合物のクラスに関する：

【化１５】



（式中、R^1およびR^2は、それぞれ独立して、Ｈ、低級アルキル、アリール、アルケニル、アルキニル、アルキルアリール、アリールアルキル、アルコキシ、アリールオキシ、アリールアルコキシ、アルコキシアルキルアリール、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、ヘテロアルキル、ヘテロアリール、環状ヘテロアルキル、アシル、ＣＮ、OCF_3、CF_3、Ｂｒ、Ｃｌ、Ｆ、アルキルカルボニル、フラニル、チオフェニル、オキサゾール、SR^4、SOR^4、SO_2R^4、CO_2R^4、COR^4、$CONR^4R^5$、$CSNR^4R^5$、$SO_nNR^4R^5$から選択され、または一緒になるならば、限定されないが、フラン、チオフェン、ピロール、イソオキサゾール、オキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピペラジン（ｐｉｐｅｒａｚｉｎｅ）、ピペラジン（ｐｉｐｅｒａｄｉｎｅ）、ジオキサン、キノリン、イソキノリン、キナゾリン、ベンゼン、ナフタレン、または対応するベンゾ誘導体を含む環状基を形成し；

R^3は、Ｈ、低級アルキル、アリール、アルケニル、アルキニル、アルキルアリール、アリールアルキル、アルコキシ、アリールオキシ、アリールアルコキシ、ヘテロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、または環状ヘテロアルキルであり；

R^4およびR^5はそれぞれ、独立して、Ｈ、低級アルキル、アリール、アルケニル、アルキニル、アルキルアリール、アリールアルキル、アルコキシ、アリールオキシ、アリールアルコキシ、アルコキシアルキルアリール、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、ヘテロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、環状ヘテロアルキル、環状ヘテロアルキルアルキル、アルキルカルボニル、ヘテロアルキルカルボニル、フラン、チオフェン、オキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピペラジン（ｐｉｐｅｒａｚｉｎｅ）、ピペラジン（ｐｉｐｅｒａｄｉｎｅ）、ジオキサン、キノリン、イソキノリン、キナゾリン、ベンゼンまたはナフタレンから選択され、または２つは、一緒になって、限定されないが、ピペラジン（ｐｉｐｅｒａｚｉｎｅ）、ピペラジン（ｐｉｐｅｒａｄｉｎｅ）、モルホリン、チオモルホリン、チオモルホリン、Ｓ，Ｓ－ジオキシド、アザピン、またはジアザピンを含む環状成分を形成し得；

Ｗは、低級アルキル、アリール、アルケニル、アルキニル、アルキルアリール、アリールアルキル、アルコキシ、アリールオキシ、アリールアルコキシ、アルコキシアルキルアリール、アルキルアミノ、アリールアミノ、ヘテロアルキル、ヘテロアリール、環状ヘテ

ロアルキル、Ｃ＝Ｏ、アルキルカルボニル、Ｏ、Ｓ、ＮＨ、ＮＲ^{6}、（ＣＲ^{6}Ｒ^{7}）$_{n}$または（Ｃ＝Ｏ）Ｒ^{6}であり；

Ｘは、ＣまたはＮであり；

Ｙは、Ｈ、アルキル、ＯＲ^{6}またはＣ＝Ｏであり；

Ｚは、Ｈ、アルキル、アリール、ヘテロアルキル、ヘテロアリール、ＯＨ、ＯＲ^{6}、ＮＲ^{6}Ｒ^{7}、ＮＲ^{6}ＣＯ$_{2}$Ｒ^{7}、ＮＲ^{6}（Ｃ＝Ｏ）ＮＲ^{7}Ｒ^{8}、ＣＯ$_{2}$Ｈ、ＣＯ$_{2}$Ｒ^{6}、ＣＯＮＨ$_{2}$、ＣＯＮＲ^{6}Ｒ^{7}、１‐アミジン、２‐アミジン、グアニジン、スルホニルアミジン、スルホニルグアニジン、Ｎ－シアノアミジン、Ｎ－シアノグアニジン、テトラゾール、アミノ四角酸、アミノ四角酸アミド、ＣＯ$_{2}$Ｈ、ＣＳ（ＯＲ^{6}）、ＳＯ$_{2}$Ｒ^{6}、ＣＯＲ^{6}、ＣＯＮＲ^{6}Ｒ^{7}、（ＳＯ）$_{n}$ＮＲ^{6}Ｒ^{7}、ＮＲ^{6}（ＳＯ）$_{n}$ＮＲ^{7}Ｒ^{8}、ＮＲ^{6}またはＳＯ$_{2}$Ｒ^{6}であり；

ｎは、０、１または２であり；

破線は、二重結合の存在または不存在を示し；かつ

Ｒ^{6}、Ｒ^{7}およびＲ^{8}は、それぞれ独立して、Ｈ、低級アルキル、アリール、アルケニル、アルキニル、アルキルアリール、アリールアルキル、アルコキシ、アリールオキシ、アリールアルコキシ、アルコキシアルキルアリール、アルキルアミノ、アリールアミノ、ヘテロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、環状ヘテロアルキルまたは環状ヘテロアルキルアルキルから選択され、または２つは、一緒になって、限定されないが、ピペラジン（ｐｉｐｅｒａｚｉｎｅ）、ピペラジン（ｐｉｐｅｒａｄｉｎｅ）、モルホリン、チオモルホリン、チオモルホリン、Ｓ，Ｓ－ジオキシド、アザピン、またはジアザピンを含む環状成分を形成し得る）。

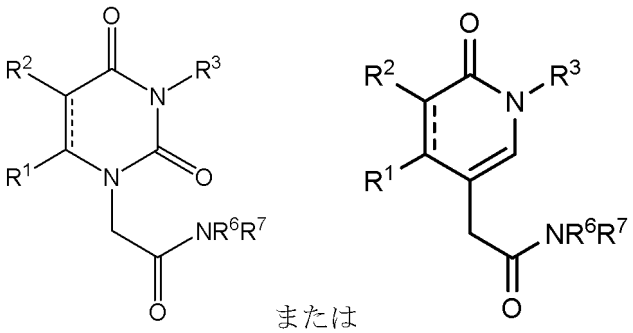
【００３５】

上述した化合物の医薬として許容し得る塩、互変異性体、異性体、およびプロドラッグは、本説明の範囲内であると考えられる。

【００３６】

別の実施態様において、化合物は、次に示す構造を有する：

【化１６】



または

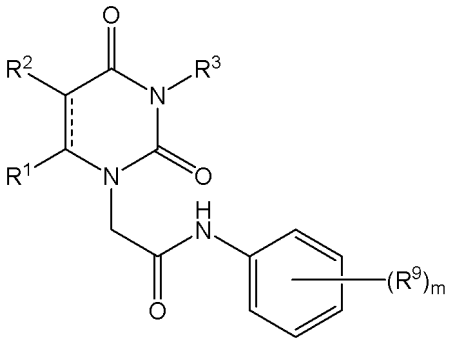
（式中、Ｒ^{4}およびＲ^{5}は、それぞれ独立して、Ｈ、低級アルキル、アリール、アルケニル、アルキニル、アルキルアリール、アリールアルキル、アルコキシ、アリールオキシ、アリールアルコキシ、アルコキシアルキルアリール、ヘテロアルキル、ヘテロアリールまたは環状ヘテロアルキルから選択され、または２つは、一緒になって、限定されないが、ピペラジン（ｐｉｐｅｒａｚｉｎｅ）、ピペラジン（ｐｉｐｅｒａｄｉｎｅ）、モルホリン、チオモルホリン、チオモルホリン、Ｓ，Ｓ－ジオキシド、アザピン、またはジアザピンを含む環状成分を形成し得；かつ

Ｒ^{6}およびＲ^{7}は、それぞれ独立して、Ｈ、低級アルキル、アリール、アルケニル、アルキニル、アルキルアリール、アリールアルキル、アルコキシ、アリールオキシ、アリールアルコキシ、アルコキシアルキルアリール、ヘテロアルキル、ヘテロアリールまたは環状ヘテロアルキルから選択される）。

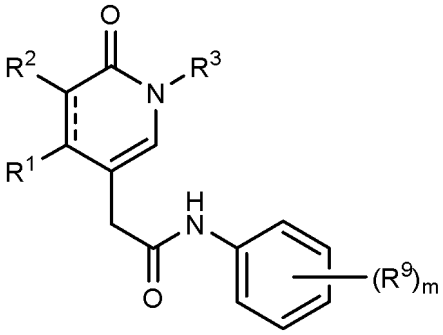
【００３７】

さらに別の実施態様において、化合物は、次に示す構造を有する：

【化１７】



または



（式中、R^9は、Ｈ、低級アルキル、アリール、アルケニル、アルキニル、アルキルアリール、アリールアルキル、アルコキシ、アリールオキシ、アリールアルコキシ、アルコキシアルキルアリール、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、ヘテロアルキル、ヘテロアリール、環状ヘテロアルキル、アシル、NH_2、ＯＨ、ＣＮ、NO_2、OCF_3、CF_3、Ｂｒ、Ｃｌ、Ｆ、１‐アミジノ、２‐アミジノ、アルキルカルボニル、モルホリノ、ピペリジニル、ジオキサニル、ピラニル、ヘテロアリール、フラニル、チオフェニル、テトラゾール、チアゾール、イソチアゾール、イミダゾール、チアジアゾール、チアジアゾールＳ‐オキシド、チアジアゾールＳ，Ｓ‐ジオキシド、ピラゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、ピリジニル、ピリミジニル、ピペラジン、キノリン、イソキノリン、SR^{10}、SOR^{10}、SO_2R^{10}、CO_2R^{10}、COR^{10}、$CONR^{10}R^{11}$、$CSNR^{10}R^{11}$、$SO_nNR^{10}R^{11}$であり、または２つの隣接するR^9は、一緒になって、フラン、チオフェン、ピロール、イソオキサゾール、オキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピペラジン（ｐｉｐｅｒａｚｉｎｅ）、ピペラジン（ｐｉｐｅｒａｄｉｎｅ）、ジオキサン、キノリン、イソキノリン、キナゾリン、ベンゼン、ナフタレン、または対応するベンゾ誘導体を含む環状構造を形成し；

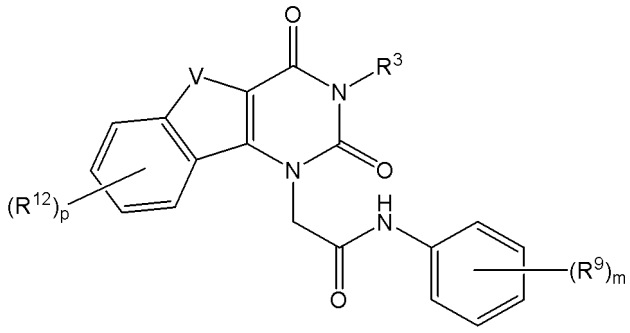
ｍは０、１、２、３、４または５であり；かつ

R^{10}およびR^{11}は、それぞれ独立して、Ｈ、低級アルキル、アリール、アルケニル、アルキニル、アルキルアリール、アリールアルキル、アルコキシ、アリールオキシ、アリールアルコキシ、ヘテロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキルまたは環状ヘテロアルキルである）。

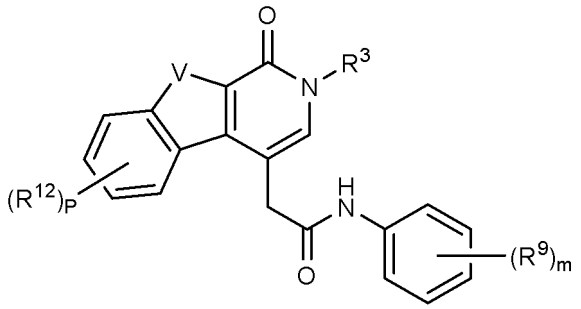
【００３８】

さらなる実施態様において、化合物は、次に示す構造を有する：

【化１８】



または



（式中、Ｒ^{12}は、Ｈ、低級アルキル、アリール、アルケニル、アルキニル、アルキルアリール、アリールアルキル、アルコキシ、アリールオキシ、アリールアルコキシ、アルコキシアルキルアリール、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、ヘテロアルキル、ヘテロアリール、環状ヘテロアルキル、アシル、ＮＨ$_2$、ＯＨ、ＣＮ、ＮＯ$_2$、ＯＣＦ$_3$、ＣＦ$_3$、Ｂｒ、Ｃｌ、Ｆ、１‐アミジノ、２‐アミジノ、アルキルカルボニル、モルホリノ、ピペリジニル、ジオキサニル、ピラニル、ヘテロアリール、フラニル、チオフェニル、テトラゾール、チアゾール、イソチアゾール、イミダゾール、チアジアゾール、チアジアゾールＳ‐オキシド、チアジアゾールＳ，Ｓ‐ジオキシド、ピラゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、ピリジニル、ピリミジニル、ピペラジン、キノリン、イソキノリン、ＳＲ^4、ＳＯＲ^4、ＳＯ$_2$Ｒ^4、ＣＯ$_2$Ｒ^4、ＣＯＲ^4、ＣＯＮＲ^{4}Ｒ^5、ＣＳＮＲ^{4}Ｒ^5、ＳＯ$_n$ＮＲ^{4}Ｒ^{5}であり、または隣接する２つのＲ^{12}は、一緒になって、限定されないが、フラン、チオフェン、ピロール、イソオキサゾール、オキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピペラジン（ｐｉｐｅｒａｚｉｎｅ）、ピペラジン（ｐｉｐｅｒａｄｉｎｅ）、ジオキサン、キノリン、イソキノリン、キナゾリン、ベンゼン、ナフタレン、または対応するベンゾ誘導体を含む環状基を形成し；

Ｒ^{4}Ｒ^{5}は、Ｈ、低級アルキル、アリール、アルケニル、アルキニル、アルキルアリール、アリールアルキル、アルコキシ、アリールオキシ、アリールアルコキシ、ヘテロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、または環状ヘテロアルキルであり；

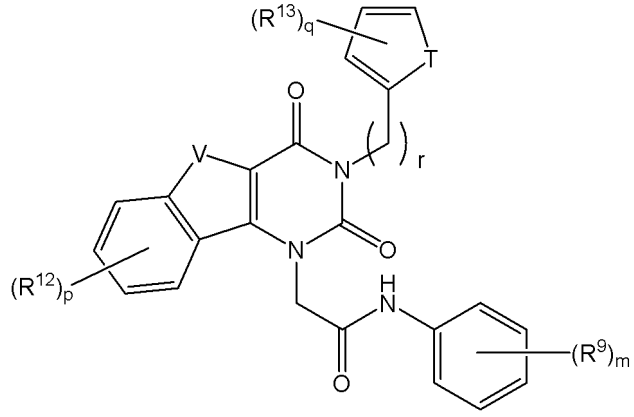
ＶはＯまたはＳであり；かつ

ｐは、０、１、２、３、４または５である）。

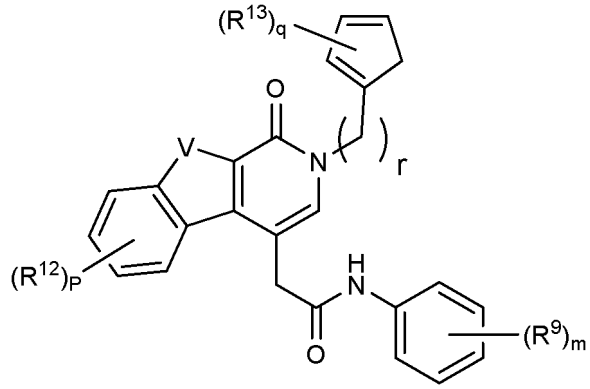
【００３９】

さらに、いくつかの実施形態では、化合物は、次に示す構造を有する：

【化１９】



または



（式中、Ｒ^{13}は、Ｈ、低級アルキル、アリール、アルケニル、アルキニル、アルキルアリール、アリールアルキル、アルコキシ、アリールオキシ、アリールアルコキシ、アルコキシアルキルアリール、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、ヘテロアルキル、ヘテロアリール、環状ヘテロアルキル、アシル、ＮＨ$_2$、ＯＨ、ＣＮ、ＮＯ$_2$、ＯＣＦ$_3$、ＣＦ$_3$、Ｂｒ、Ｃｌ、Ｆ、１‐アミジノ、２‐アミジノ、アルキルカルボニル、モルホリノ、ピペリジニル、ジオキサニル、ピラニル、ヘテロアリール、フラニル、チオフェニル、テトラゾール、チアゾール、イソチアゾール、イミダゾール、チアジアゾール、チアジアゾールＳ‐オキシド、チアジアゾールＳ，Ｓ‐ジオキシド、ピラゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、ピリジニル、ピリミジニル、ピペラジン、キノリン、イソキノリン、ＳＲ^4、ＳＯＲ^4、ＳＯ$_2$Ｒ^4、ＣＯ$_2$Ｒ^4、ＣＯＲ^4、ＣＯＮＲ^{4}Ｒ^5、ＣＳＮＲ^{4}Ｒ^5、ＳＯ$_n$ＮＲ^{4}Ｒ^{5}であり、または２つの隣接するＲ^{13}は、一緒になるならば、限定されないが、フラン、チオフェン、ピロール、イソオキサゾール、オキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピペラジン（ｐｉｐｅｒａｚｉｎｅ）、ピペラジン（ｐｉｐｅｒａｄｉｎｅ）、ジオキサン、キノリン、イソキノリン、キナゾリン、ベンゼン、ナフタレン、または対応するベンゾ誘導体を含む環状基を形成し；

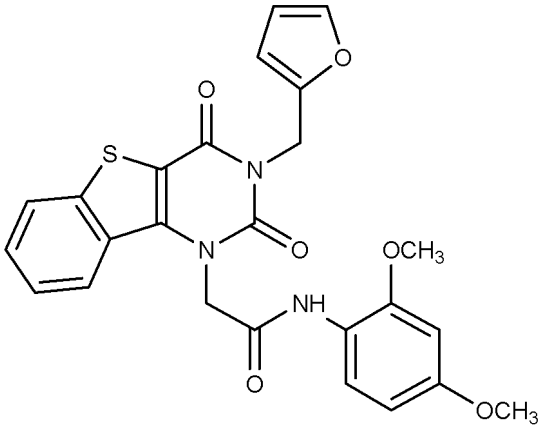
ｒは、１から５であり；かつ

ＴはＯまたはＳである）。

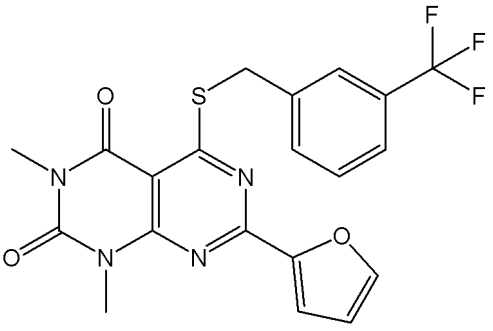
【００４０】

１つの例示的な実施態様において、本明細書に記載する化合物には、以下から選択される構造がある：

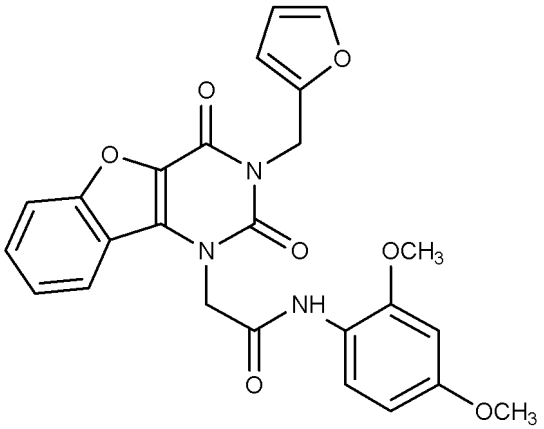
【化２０】



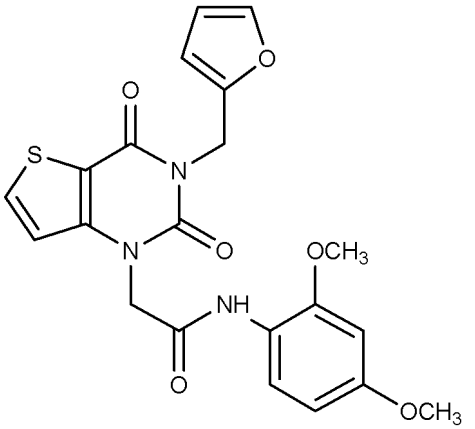
,



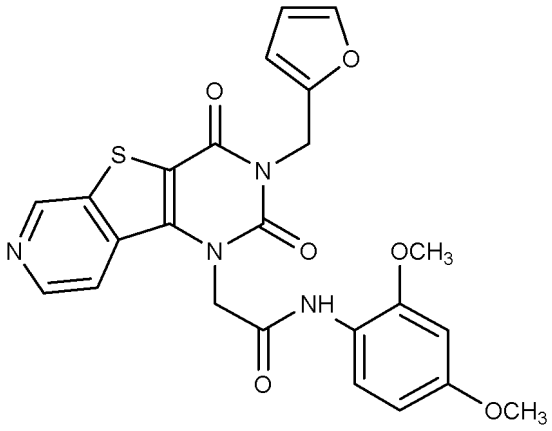
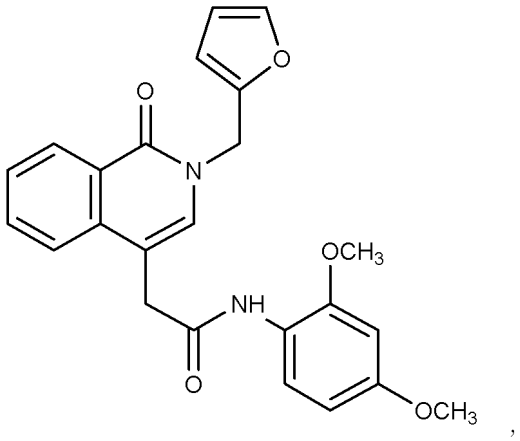
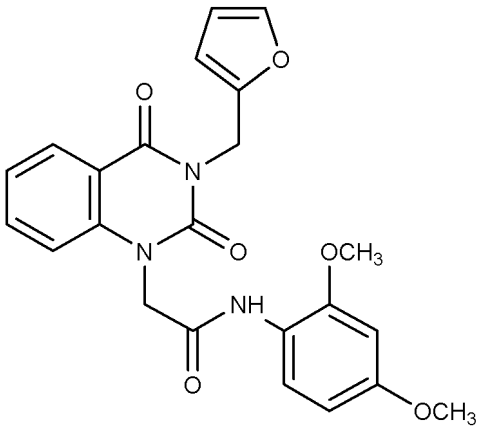
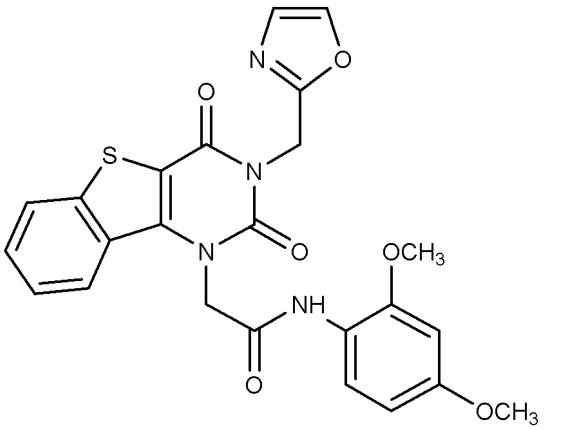
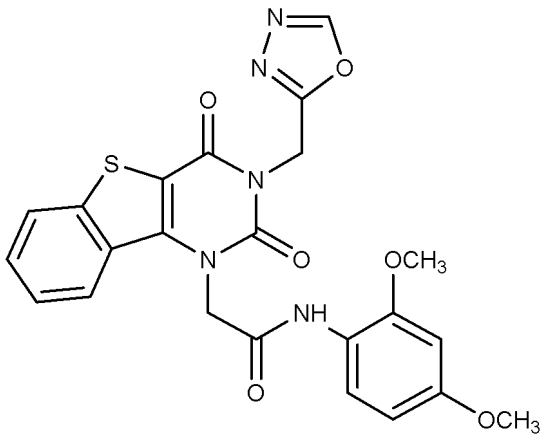
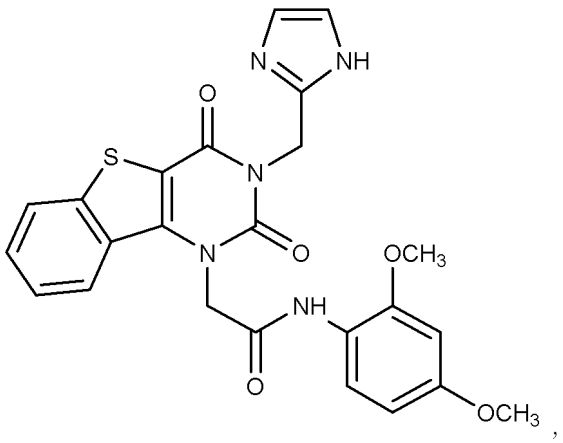
,

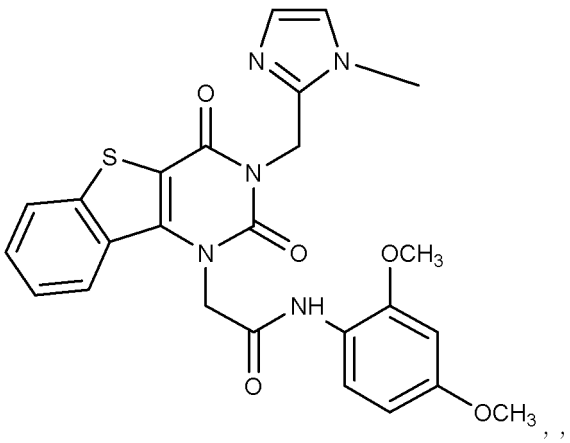


,

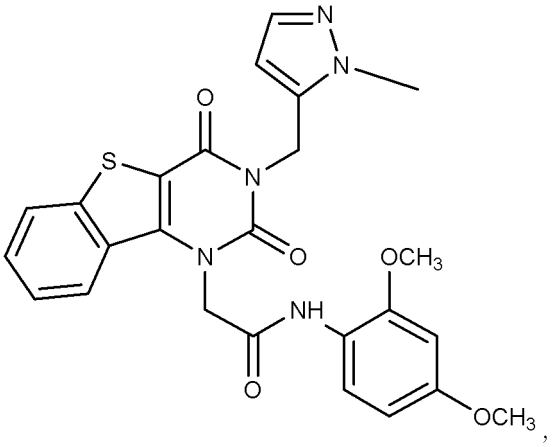


,

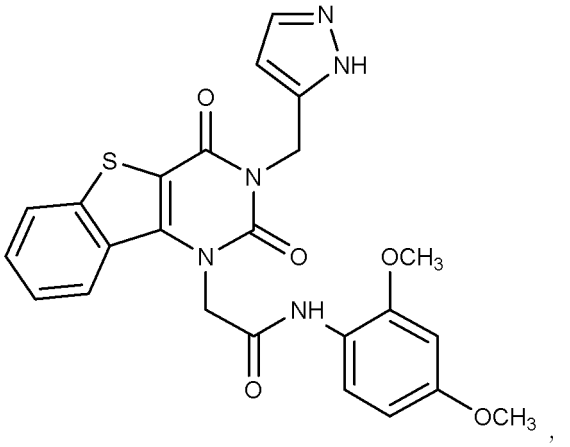

,

,

,

,

,

,



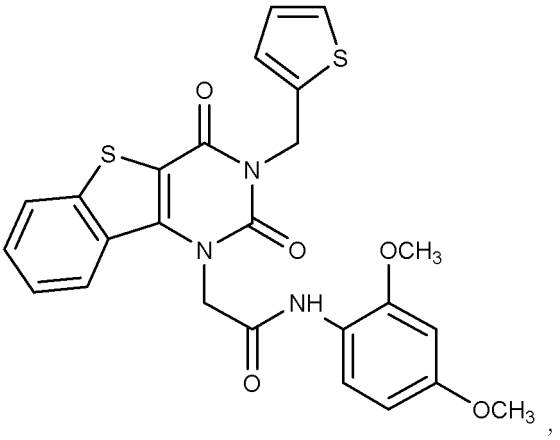
,



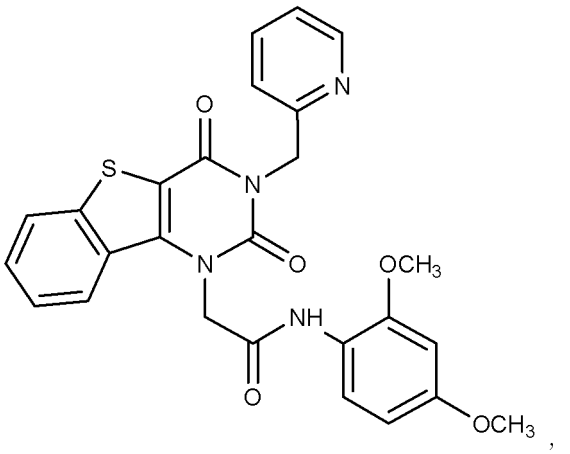
,



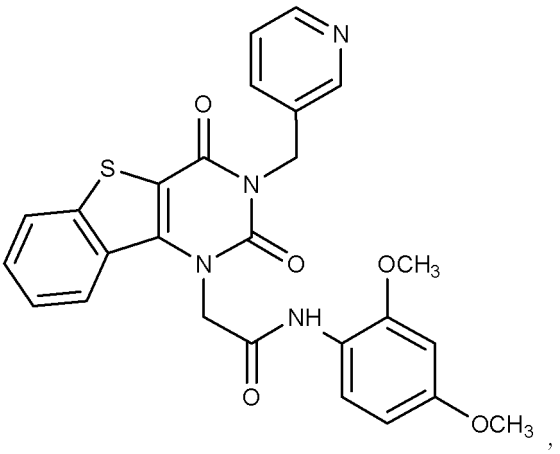
,



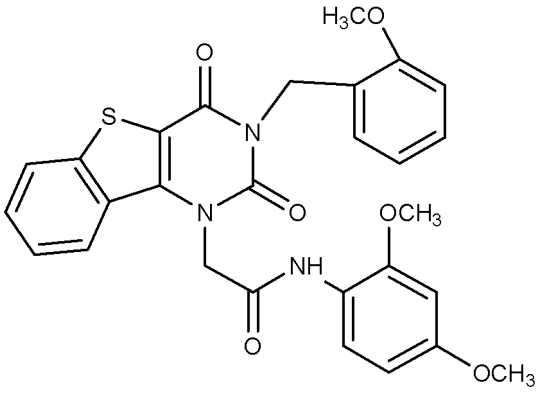
,

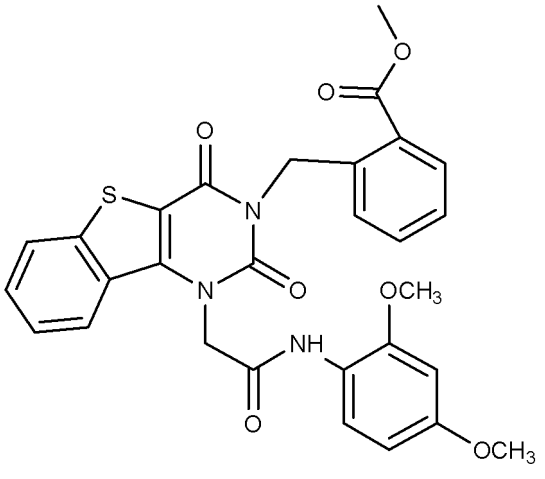


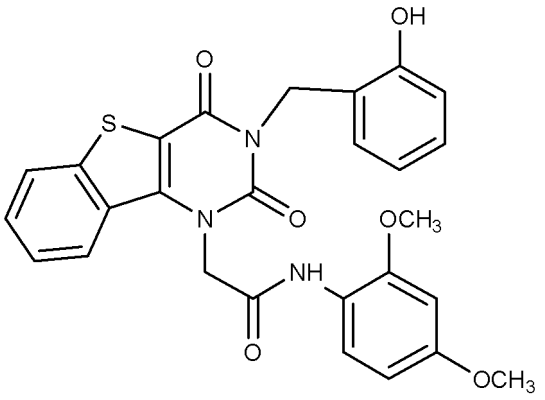
,

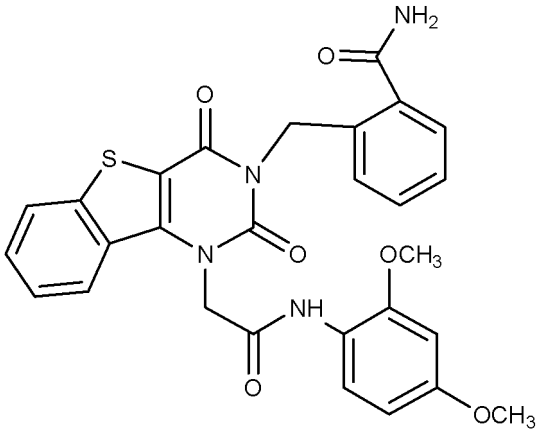


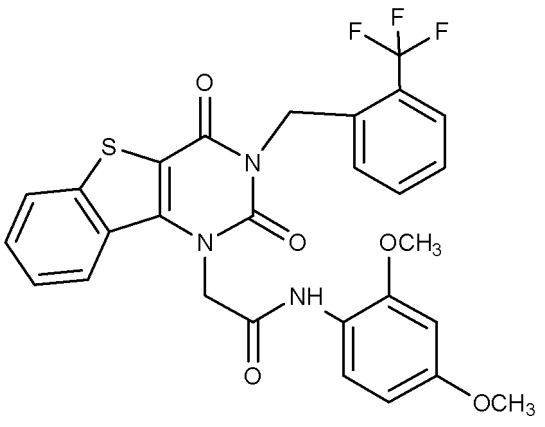
,

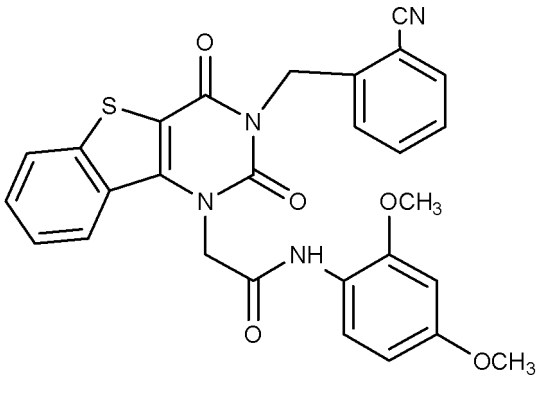

H3CO
O
S
N
O
N
O
OCH3
NH
O
O
OCH3
,

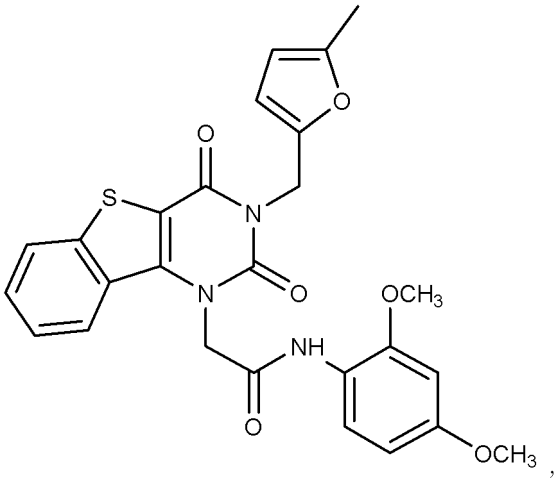
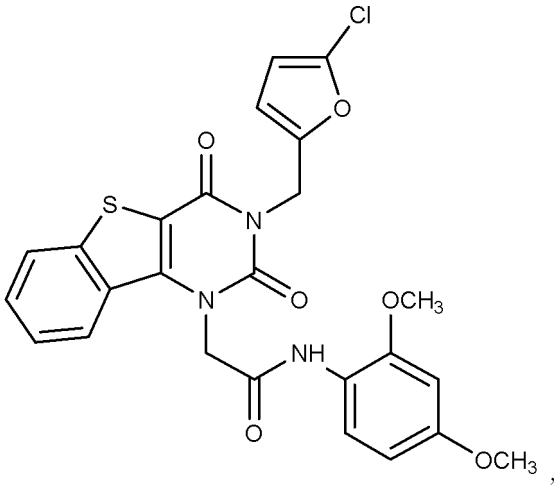
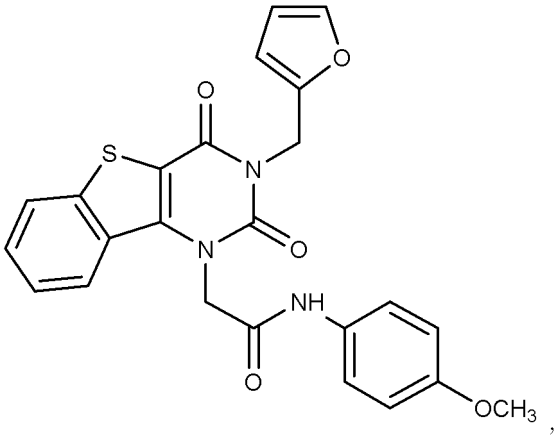
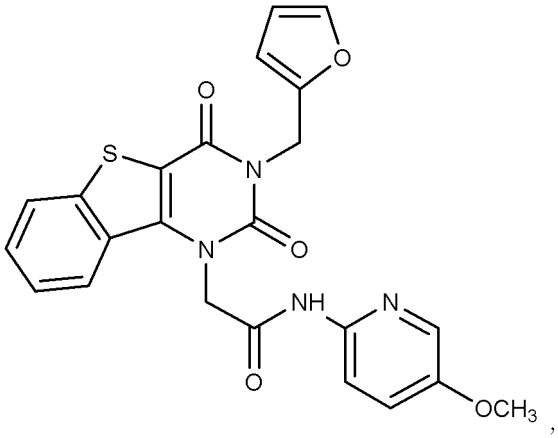
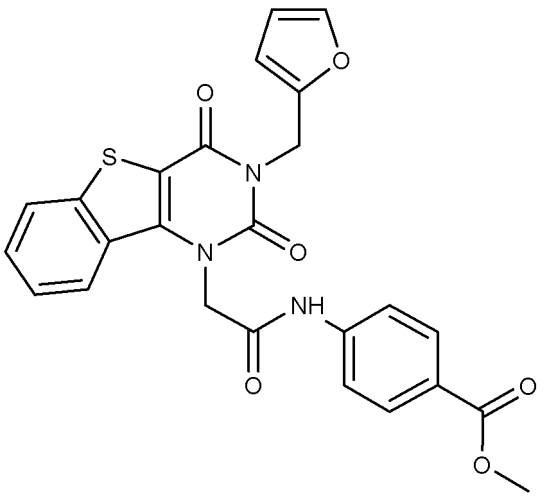
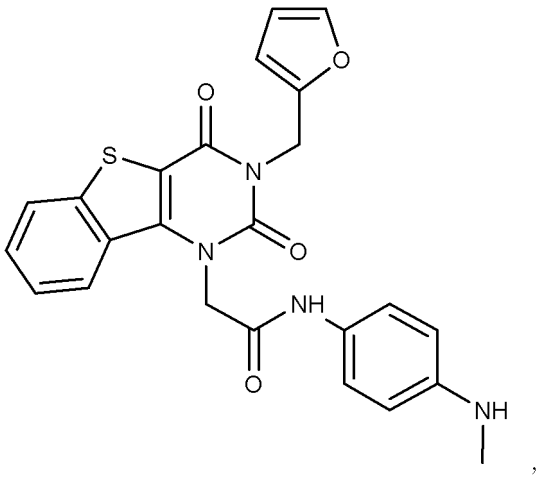

O
O
O
S
N
O
N
O
OCH3
NH
O
O
OCH3
,

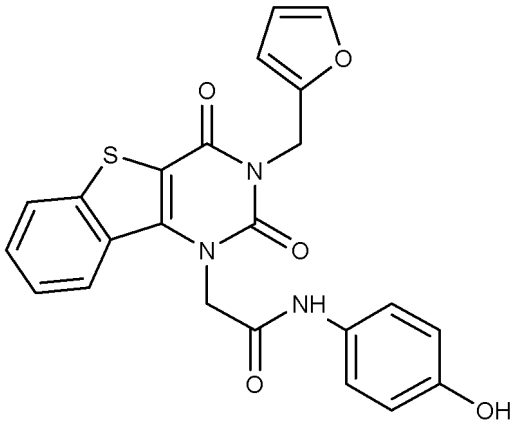
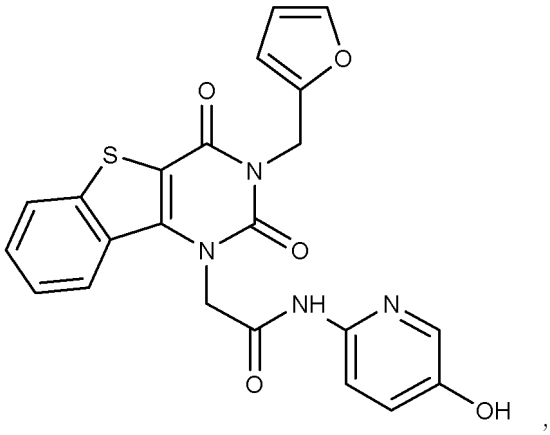
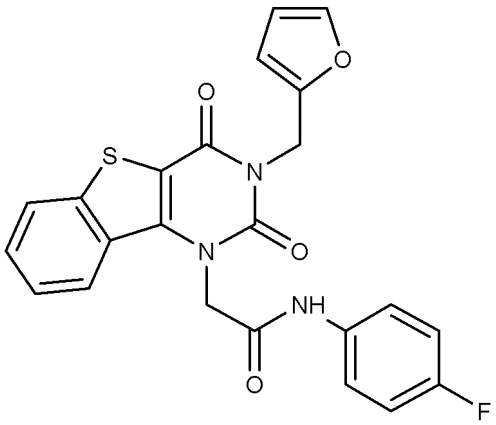
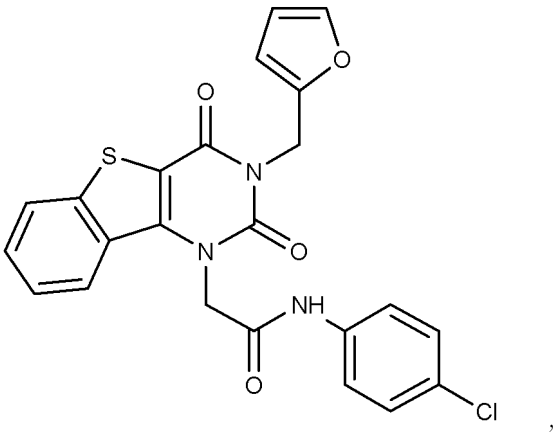
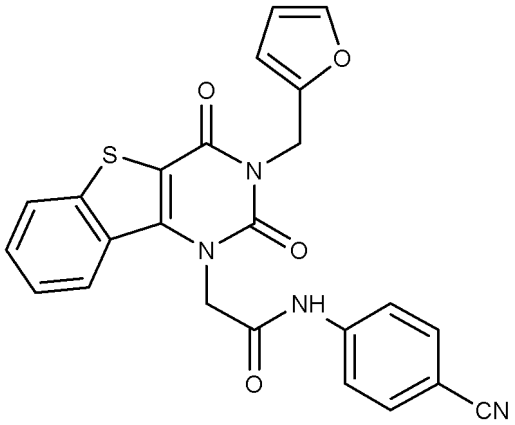
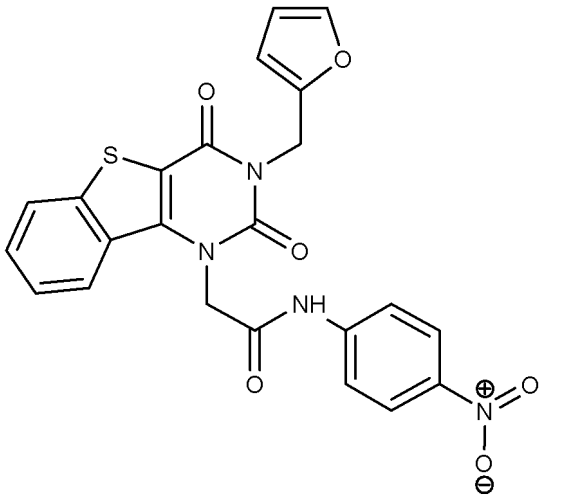

OH
O
S
N
O
N
O
OCH3
NH
O
O
OCH3
,

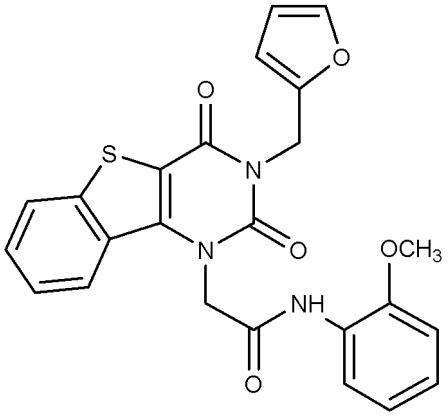

NH2
O
O
S
N
O
N
O
OCH3
NH
O
O
OCH3
,


F
F
F
O
S
N
O
N
O
OCH3
NH
O
O
OCH3
,

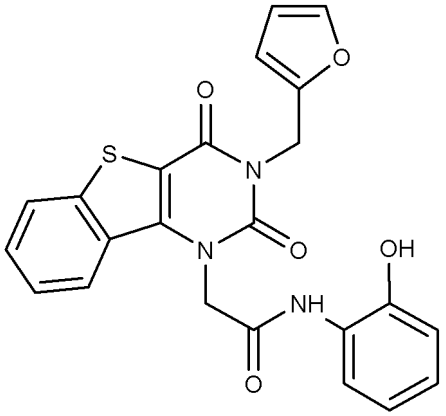

CN
O
S
N
O
N
O
OCH3
NH
O
O
OCH3
,


,

,

,

,

,

,

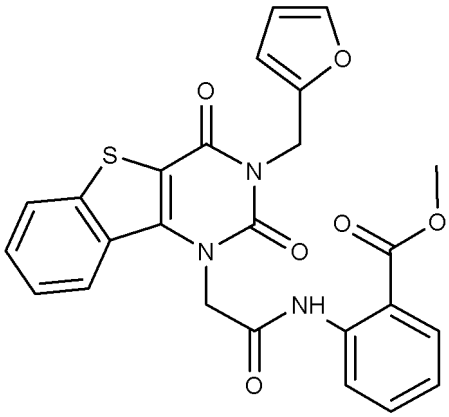

,

,

,

,

,

,


O
S
N
O
N
O
OCH3
NH
O

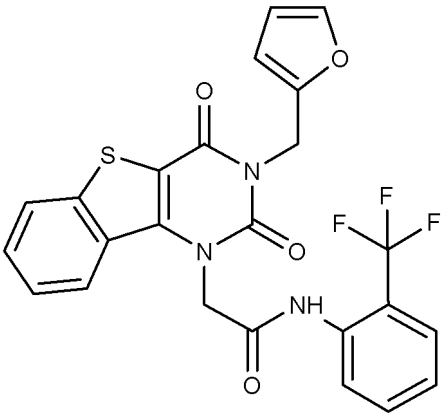
,


O
S
N
O
N
O
OH
NH
O

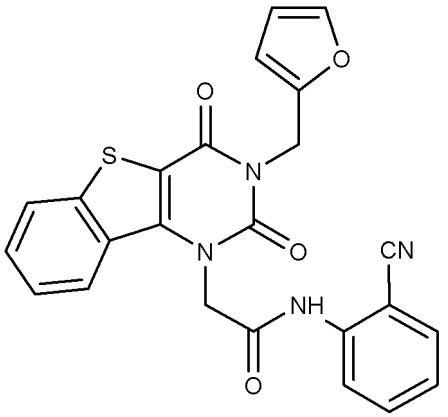
,


O
S
N
O
N
O
O
O
NH
O

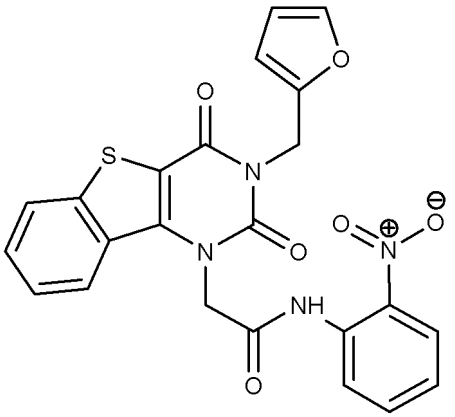
,


O
S
N
O
N
O
F
F
F
NH
O

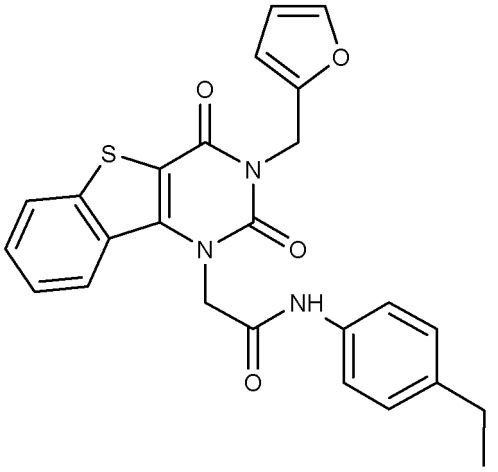
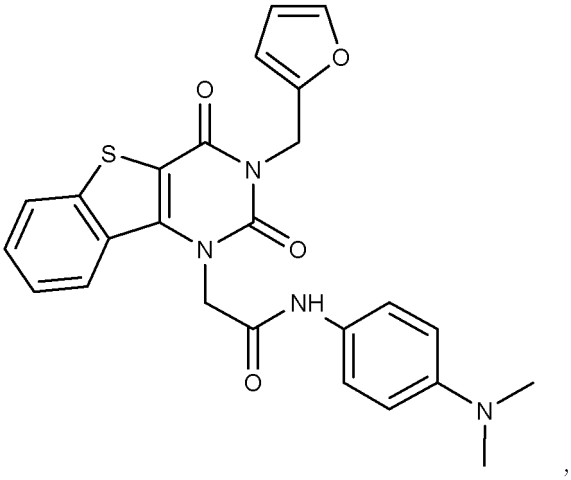
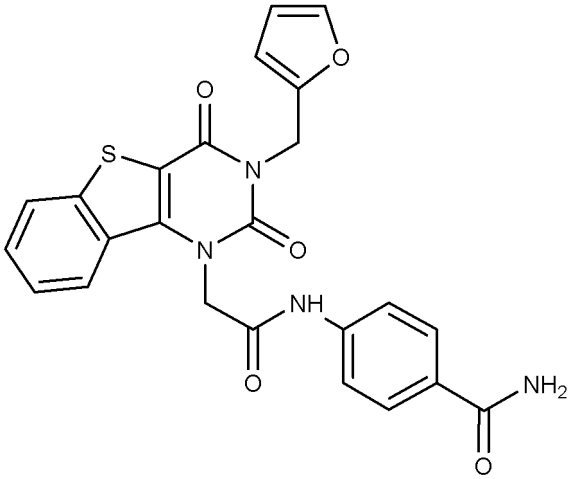
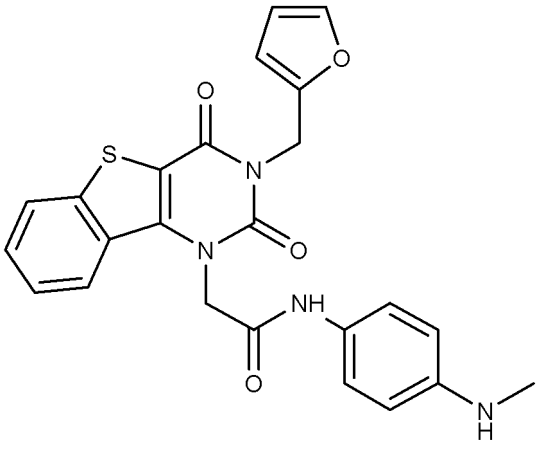
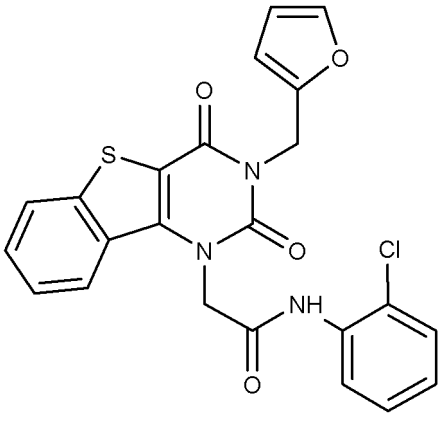
,

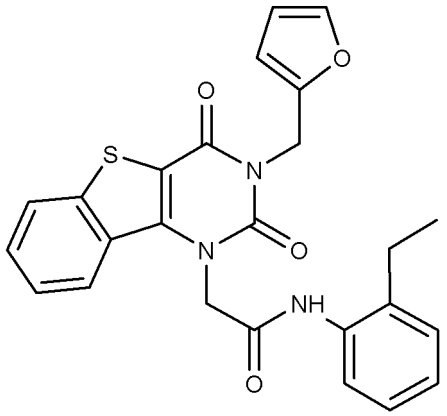
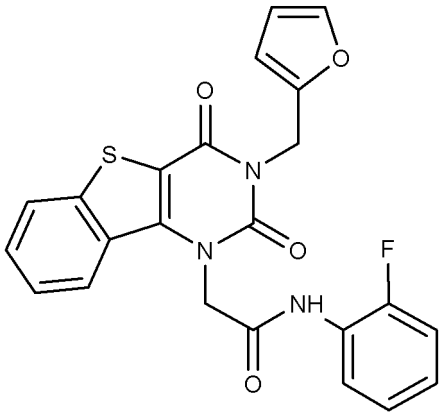
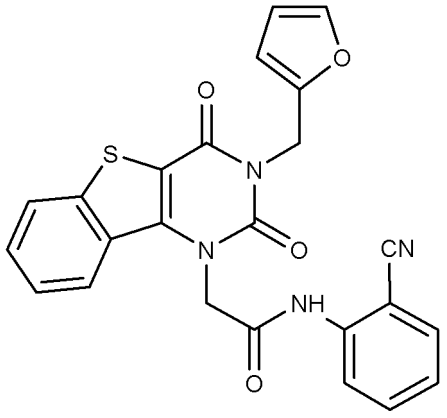

O
S
N
O
N
O
CN
NH
O

,


O
S
N
O
N
O
O
N
O
NH
O

,


,

,

,

,

,

【００４１】
本明細書に使用するように、「アルキルオキシ」または「アルコキシ」という用語は、単独または組合せにおいて、アルキルエーテル基を含む官能基を指す。アルコキシの一例には、メトキシ、エトキシ、ｎ‐プロポキシ、イソプロポキシ、ｎ‐ブトキシ、イソ‐ブトキシ、ｓｅｃ‐ブトキシ、ｔｅｒｔ‐ブトキシ等が含まれるが、これらに限定されない。

【００４２】
「アルキル」、「アルケニル」、および「アルキニル」という用語は、置換されたおよび置換されていないアルキル、アルケニル、およびアルキニルを指す。
「アルキル」という用語は、もっぱら単結合によって結合した１～２０個の炭素原子を含み、かつ環状構造を有しない直鎖または分岐鎖炭化水素を含む、官能基を指す。本明細書に定義するように、アルキル基は、場合により、置換されてもよい。アルキル基の一例には、メチル、エチル、ｎ‐プロピル、イソプロピル、ｎ‐ブチル、イソブチル、ｓｅｃ‐ブチル、ｔｅｒｔ‐ブチル、ペンチル、イソ‐アミル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノイル、デシル、ウンデシル、ドデシルトリデシル、テトラデシル、ペンタデシル、ヘキサデシル、ヘプタデシル、オクタデシル、ノナデシル、エイコサイル等が含まれるが、これらに限定されない。

【００４３】
置換されたアルキル、アルケニル、およびアルキニルとは、Ｈ、低級アルキル、アリール、アルケニル、アルキニル、アリールアルキル、アルコキシ、アリールオキシ、アリールアルコキシ、アルコキシアルキルアリール、アルキルアミノ、アリールアミノ、NH_2、ＯＨ、ＣＮ、NO_2、OCF_3、CF_3、Ｆ、１‐アミジン、２‐アミジン、アルキルカルボニル、モルホリニル、ピペリジニル、ジオキサニル、ピラニル、ヘテロアリール、フラニル、チオフェニル、テトラゾロ、チアゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、チアジアゾリル、チアジアゾールＳ‐オキシド、チアジアゾールＳ，Ｓ‐ジオキシド、ピラゾロ、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、キノリニル、イソ

キノリニル、ＳＲ、ＳＯＲ、SO_2R、CO_2R、ＣＯＲ、ＣＯＮＲ’Ｒ’’、ＣＳＮＲ’Ｒ’’、または$SO_nNR'R''$を含む基の１～５つの置換基に置換された、アルキル、アルケニル、およびアルキニルをいう。

【００４４】

本明細書に使用するように、「アルキニル」という用語は、単独または組合せにおいて、２～２０個の炭素原子を含み、１以上の炭素‐炭素三重結合を有し、かつ環状構造を有しない直鎖または分岐鎖炭化水素を含む、官能基を指す。本明細書に定義するように、アルキニル基は、場合により、置換されてもよい。アルキニル基の一例には、エチニル、プロピニル、ヒドロキシプロピニル、ブチニル、ブチン‐１‐イル、ブチン‐２‐イル、３‐メチルブチン‐１‐イル、ペンチニル、ペンチン‐１‐イル、ヘキシニル、ヘキシン‐２‐イル、ヘプチニル、オクチニル、ノニニル、デシニル、ウンデシニル、ドデシニル、トリデシニル、テトラデシニル、ペンタデシニル、ヘキサデシニル、ヘプタデシニル、オクタデシニル、ノナデシニル、エイコシニル等が含まれるが、これらに限定されない。

【００４５】

本明細書に使用するように、「アルキレン」という用語は、単独または組合せにおいて、メチレン（‐Ｃ２‐）等の２以上の位置で結合した直鎖または分岐鎖飽和炭化水素由来の飽和脂肪族基を指す。別段の定めがない限り、「アルキル」という用語には、「アルキレン」基が含まれてもよい。

【００４６】

本明細書に使用するように、「アルキルカルボニル」または「アルカノイル」という用語は、単独または組合せにおいて、カルボニル基を介して親分子部分に結合したアルキル基を含む、官能基を指す。アルキルカルボニル基の一例には、メチルカルボニル、エチルカルボニル等が含まれるが、これらに限定されない。

【００４７】

「アルキニレン」という用語は、エチニレン（‐Ｃ：：：Ｃ‐、‐Ｃ≡Ｃ‐）等の２つの位置で結合した炭素‐炭素三重結合を指す。別段の定めがない限り、「アルキニル」という用語には、「アルキニレン」基が含まれてもよい。

【００４８】

本明細書に使用するように、「アリール」、「ヒドロカルビルアリール」、または「アリール炭化水素」という用語は、単独または組合せにおいて、３～１２個の炭素原子の結合した環状分子環構造に置換されたまたは置換されていない芳香族炭化水素を含む、官能基を指す。アリール基は、単環式、二環式、または多環式であり得、また、アリール基には、場合により、例えば、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルケニル、またはヘテロアリール等の、１～３つの追加の環構造が含まれてもよい。「アリール」という用語には、フェニル（ベンゼニル）、チオフェニル、インドリル、ナフチル、トチル（ｔｏｔｙｌ）、キシリル、アントラセニル、フェナントリル、アズレニル、ビフェニル、ナフタレニル、１‐ｍメチレンナフタレニル、アセナフテニル、アセナフチレニル、アントラセニル、フルオレニル、フェナレニル、フェナントレニル、ベンゾ［ａ］アントラセニル、ベンゾ［ｃ］フェナントレニル、クリセニル、フルオランテニル、ピレニル、テトラセニル（ナフタセニル）、トリフェニルエニル、アンタントレニル（ａｎｔｈａｎｔｈｒｅｎｙｌ）、ベンゾピレニル、ベンゾ［ａ］ピレニル、ベンゾ［ｅ］フルオランテニル、ベンゾ［ｇｈｉ］ペリレニル、ベンゾ［ｊ］フルオランテニル、ベンゾ［ｋ］フルオランテニル、コランニュレニル（ｃｏｒａｎｎｕｌｅｎｙｌ）、コロネニル（ｃｏｒｏｎｅｎｙｌ）、ジコロネニル（ｄｉｃｏｒｏｎｙｌｅｎｙｌ）、ヘリセニル（ｈｅｌｉｃｅｎｙｌ）、ヘプタセニル（ｈｅｐｔａｃｅｎｙｌ）、ヘキサセニル（ｈｅｘａｃｅｎｙｌ）、オバレニル（ｏｖａｌｅｎｙｌ）、ペンタセニル、ピセニル、ペリレニル、およびテトラフェニルエニルが含まれるが、これらに限定されない。置換されたアリールとは、Ｈ、低級アルキル、アリール、アルケニル、アルキニル、アリールアルキル、アルコキシ、アリールオキシ、アリールアルコキシ、アルコキシアルキルアリール、アルキルアミノ、アリールアミノ、NH_2、ＯＨ、ＣＮ、NO_2、OCF_3、Ｃ

CF_3、Ｂｒ、Ｃｌ、Ｆ、１‐アミジノ、２‐アミジノ、アルキルカルボニル、モルホリノ、ピペリジニル、ジオキサニル、ピラニル、ヘテロアリール、フラニル、チオフェニル、テトラゾロ、チアゾール、イソチアゾロ、イミダゾロ、チアジアゾール、チアジアゾールＳ‐オキシド、チアジアゾールＳ，Ｓ‐ジオキシド、ピラゾロ、オキサゾール、イソオキサゾール、ピリジニル、ピリミジニル、キノリン、イソキノリン、ＳＲ、ＳＯＲ、SO_2R、CO_2R、ＣＯＲ、ＣＯＮＲＲ、ＣＳＮＲＲ、またはSO_nNRRを含む基の１～５つの置換基に置換された、アリールをいう。

【００４９】

本明細書に使用するように、「低級アリール」という用語は、単独または組合せにおいて、３～６個の炭素原子の結合した環状分子環構造に置換されたまたは置換されていない芳香族炭化水素を含む、官能基を指す。低級アリール基の一例には、フェニルおよびナフチルが含まれるが、これらに限定されない。

【００５０】

本明細書に使用するように、「カルボキシル」または「カルボキシ」という用語は、単独または組合せにおいて、官能基‐Ｃ（＝Ｏ）ＯＨ、または対応する「カルボキシラート」アニオン‐Ｃ（＝Ｏ）Ｏ‐を指す。一例には、ギ酸、酢酸、シュウ酸、安息香酸が含まれるが、これらに限定されない。「Ｏ‐カルボキシル」基とは、一般式ＲＣＯＯ（式中、Ｒは、有機部分または有機基である）を有するカルボキシル基をいう。「Ｃ‐カルボキシル」基とは、一般式ＣＯＯＲ（式中、Ｒは、有機部分または有機基である）を有するカルボキシル基をいう。

【００５１】

本明細書に使用するように、「シクロアルキル」、「カルボ環式アルキル」、および「炭素環アルキル」という用語は、単独または組合せにおいて、炭素環構造においてもっぱら炭素‐炭素単結合によって結合した３～１２個の炭素原子の結合していない環状分子環構造に置換されたまたは置換されていない非芳香族炭化水素を含む、官能基を指す。シクロアルキル基は、単環式、二環式、または多環式であり得、また、シクロアルキル基には、例えば、アリール、ヘテロアリール、シクロアルケニル、ヘテロシクロアルキル、またはヘテロシクロアルケニル等の、１～３つの追加の環構造が含まれてもよい。

【００５２】

本明細書に使用するように、「低級シクロアルキル」という用語は、単独または組合せにおいて、炭素環構造においてもっぱら炭素‐炭素単結合によって結合した３～６個の炭素原子の結合していない環状分子環構造に置換されたまたは置換されていない単環式の非芳香族炭化水素を含む、官能基を指す。低級シクロアルキル基の一例には、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、およびシクロヘキシルが含まれるが、これらに限定されない。

【００５３】

本明細書に使用するように、「官能基」という用語は、これらの分子特有の化学反応の原因である、分子内の原子の特定の基を指す。

【００５４】

本明細書に使用するように、「ヘテロアルキル」という用語は、単独または組合せにおいて、もっぱら単結合によって結合した１～２０個の原子を含んだ直鎖または分岐鎖炭化水素を含む、官能基であって、鎖中の少なくとも１個の原子が炭素であり、かつ鎖中の少なくとも１個の原子が、Ｏ、Ｓ、Ｎまたはこれらの任意の組合せである、官能基を指す。ヘテロアルキル基は、完全に飽和され得、１～３の不飽和度を含み得る。非炭素原子は、ヘテロアルキル基の任意の内部位置であり得、例えば、$-CH_2-NH-OCH_3$等のように、２個以内の非炭素原子が連続されてもよい。さらに、非炭素原子は、場合により、酸化されてもよく、また、窒素は、場合により、四級化されてもよい。

【００５５】

本明細書に使用するように、「ヘテロアリール」という用語は、単独または組合せにおいて、３～１２個の原子の結合した環状分子環構造に置換されたまたは置換されていない

芳香族炭化水素を含む、官能基であって、環構造中の少なくとも１個の原子が炭素であり、かつ環構造中の少なくとも１個の原子が、Ｏ、Ｓ、Ｎまたはこれらの任意の組合せである、官能基を指す。ヘテロアリール基は、単環式、二環式、または多環式であり得、また、ヘテロアリール基には、場合により、例えば、アリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロアルキル、またはヘテロシクロアルケニル等の、１～３つの追加の環構造が含まれてもよい。ヘテロアリール基の一例には、アクリジニル、ベンゾインドリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾジオキシニル（ｂｅｎｚｏｄｉｏｘｉｎｙｌ）、ジヒドロベンゾジオキシニル（ｄｉｈｙｄｒｏｂｅｎｚｏｄｉｏｘｉｎｙｌ）、ベンゾジオキソリル、１，３‐ベンゾジオキソリル（ｂｅｎｚｉｄｏｌｙｌ）、ベンゾフリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾピラニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾ［ｃ］チオフェニル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾキサジアゾリル、ベンゾキサゾリル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチエニル、カルバゾリル、クロモニル、シンノリニル、ジヒドロシンノリニル、クマリニル、ジベンゾフラニル、フロピリジニル（ｆｕｒｏｐｙｒｉｄｉｎｙｌ）、フリル、インドリジニル、インドリル、ジヒドロインドリル、イミダゾリル、インダゾリル、イソベンゾフリル、イソインドリル、イソインドリニル、ジヒドロイソインドリル、イソキノリル、ジヒドロイソキノリニル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、フェナントロリニル、フェナントリジニル、プリニル、ピラニル、ピラジニル、ピラゾリル、ピリジル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピロリニル、ピロリル、ピロロピリジニル、キノリル、キノキサリニル、キナゾリニル、テトラヒドロキノリニル、テトラゾロピリダジニル、テトラヒドロイソキノリニル、チオフェニル、チアゾリル、チアジアゾリル、チエノピリジニル（ｔｈｉｅｎｏｐｙｒｉｄｉｎｙｌ）、チエニル、チオフェニル、トリアゾリル、キサンテニル等が含まれるが、これらに限定されない。

【００５６】

本明細書に使用するように、「低級ヘテロアリール」という用語は、単独または組合せにおいて、３～６個の炭素原子の結合した環状分子環構造に置換されたまたは置換されていない単環式または二環式の芳香族炭化水素を含む、官能基であって、環構造中の少なくとも１個の原子が炭素であり、かつ環構造中の少なくとも１個の原子が、Ｏ、Ｓ、Ｎまたはこれらの任意の組合せである、官能基を指す。

【００５７】

本明細書に使用するように、「ヒドロキシ」という用語は、単独または組合せにおいて、官能基ヒドロキシル基（‐ＯＨ）を指す。

【００５８】

本明細書に使用するように、「オキソ」という用語は、単独または組合せにおいて、官能基＝Ｏを指す。

【００５９】

本明細書に使用するように、「脊椎動物」という用語には、哺乳動物、ヒト、鳥類、犬、猫、家畜、家畜動物、放し飼いの獣群等の生存している脊椎動物のすべてが含まれるが、これらに限定されない。

【００６０】

本明細書に使用するように、「医薬組成物」は、本明細書に開示する少なくとも１つの化合物と、選択された投与形式に適切な、１以上の医薬として許容し得るキャリア、賦形剤、または希釈剤と、を含む。

【００６１】

医薬組成物は、固体形態（顆粒、粉末もしくは坐薬を含む）、または液状形態（例えば、溶液、懸濁液またはエマルション）で製造することができるが、これらに限定されない。医薬組成物は、殺菌等の従来の製薬操作に供することができ、および／または、例えば、保存剤、安定剤、湿潤剤、乳化剤、緩衝剤等の従来の補助剤を含むことができる。

【００６２】

経口投与用の固体製剤には、カプセル剤、錠剤、丸剤、粉剤および顆粒剤が含まれ得る

。かかる固体製剤では、活性化合物は、スクロース、ラクトースまたは澱粉等の少なくとも１つの不活性希釈剤と混合することができる。また、かかる固体製剤は、通常の方法で、不活性希釈剤以外の付加的な物質（例えば、ステアリン酸マグネシウム等の滑沢剤）をさらに含み得る。さらに、カプセル剤、錠剤および丸剤の場合には、製剤は、緩衝剤も含み得る。さらにまた、錠剤および丸剤は、腸溶コーティングによって製造することができる。

【００６３】

経口投与用の液体製剤には、水等の当技術分野で一般に使用される不活性希釈剤を含んだ、医薬として許容し得る乳剤、溶剤、懸濁剤、シロップ剤、およびエリキシル剤が含まれ得る。また、かかる組成物は、湿潤剤、甘味剤、着香剤および芳香剤等の補助剤も含み得る。医薬組成物は、本発明の１を超える実施態様を含み得る。経口投与用の調製物を適切に製剤化して、活性化合物を制御放出することができる。

【００６４】

口腔内投与において、組成物は、従来の方法で製剤化した錠剤またはロゼンジの形態を採用することができる。

【００６５】

化合物は、注射（例えば、大量注射または塊状注入）によって、非経口投与用に製剤化することができる。注射用製剤を、例えば、ガラス製アンプルまたは複数投与用容器（例えば、ガラス製バイアル）の単位剤形に含み得る。注射用組成物は、油性または水性ビヒクル中で、懸濁液、溶液またはエマルション等の形態を採用することができ、また、注射用組成物は、懸濁剤、安定化剤、保存剤、および／または分散剤等の製剤用作用物質を含み得る。または、活性成分は、使用前に適切なビヒクル（例えば、無菌無ピロゲン水）を有する構成の粉末形態であり得る。

【００６６】

上述した製剤に加えて、化合物は、デポ製剤として製剤化することもできる。かかる長期作用製剤は、移植または筋肉注射によって投与することができる。

【００６７】

経鼻投与もしくは経肺投与、または吸入による他の投与において、本発明による使用のための化合物は、適切な推薬（例えば、ジクロロジフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン、ジクロロテトラフルオロエタン、二酸化炭素もしくは他の適切なガス、またはガスの混合物）の使用と共に、加圧したパックまたはネブライザーでのエアゾールスプレー投与の形態で都合よく送達される。

【００６８】

多くのＲＮＡウイルスは、生化学的経路、調節経路、およびシグナル経路を共有する。これらのウイルスには、インフルエンザウイルス（鳥類および豚単離物を含む）、Ｃ型肝炎ウイルス、西ナイルウイルス、ＳＡＲＳコロナウイルス、ポリオウイルス、麻疹ウイルス、デング熱ウイルス、黄熱ウイルス、ダニ媒介性脳炎ウイルス、日本脳炎ウイルス、セントルイス脳炎ウイルス、マーレーバレーウイルス（Ｍｕｒｒａｙ　Ｖａｌｌｅｙ　ｖｉｒｕｓ）、ポワサンウイルス（Ｐｏｗａｓｓａｎ　ｖｉｒｕｓ）、ロシオウイルス（Ｒｏｃｉｏ　ｖｉｒｕｓ）、跳躍病ウイルス、バンジウイルス（Ｂａｎｚｉ　ｖｉｒｕｓ）、イルヘウスウイルス（Ｉｌｈｅｕｓ　ｖｉｒｕｓ）、ココベラウイルス（Ｋｏｋｏｂｅｒａ　ｖｉｒｕｓ）、クンジンウイルス（Ｋｕｎｊｉｎ　ｖｉｒｕｓ）、アルフィウイルス（Ａｌｆｕｙ　ｖｉｒｕｓ）、ウシ下痢症ウイルス、およびキァサヌール森林病ウイルス（Ｋｙａｓａｎｕｒ　ｆｏｒｅｓｔ　ｄｉｓｅａｓｅ　ｖｉｒｕｓ）が含まれるが、これらに限定されない。本明細書に開示する化合物および方法を用いて、これらのウイルス感染を治療することができる。

【００６９】

ＲＮＡウイルスの関連する分類のファミリーには、アストロウイルス科（Ａｓｔｒｏｖｉｒｉｄａｅ）、ビルナウイルス科（Ｂｉｒｎａｖｉｒｉｄａｅ）、ブロモウイルス科（Ｂｒｏｍｏｖｉｒｉｄａｅ）、カリシウイルス科（Ｃａｌｉｃｉｖｉｒｉｄａｅ）、クロ

ステロウイルス科（Ｃｌｏｓｔｅｒｏｖｉｒｉｄａｅ）、コモウイルス科（Ｃｏｍｏｖｉｒｉｄａｅ）、シストウイルス科（Ｃｙｓｔｏｖｉｒｉｄａｅ）、フラビウイルス科（Ｆｌａｖｉｖｉｒｉｄａｅ）、フレキシウイルス科（Ｆｌｅｘｉｖｉｒｉｄａｅ）、ヘペウイルス（Ｈｅｐｅｖｉｒｕｓ）、レヴィウイルス科（Ｌｅｖｉｖｉｒｉｄａｅ）、ルテオウイルス科（Ｌｕｔｅｏｖｉｒｉｄａｅ）、モノネガウイルス目（Ｍｏｎｏｎｅｇａｖｉｒａｌｅｓ）、モザイクウイルス（Ｍｏｓａｉｃ　Ｖｉｒｕｓｅｓ）、ニドウイルス（Ｎｉｄｏｖｉｒａｌｅｓ）、ノダウイルス科（Ｎｏｄａｖｉｒｉｄａｅ）、オルソミキソウイルス科（Ｏｒｔｈｏｍｙｘｏｖｉｒｉｄａｅ）、ピコビルナウイルス（Ｐｉｃｏｂｉｒｎａｖｉｒｕｓ）、ピコルナウイルス科（Ｐｉｃｏｒｎａｖｉｒｉｄａｅ）、ポチウイルス科（Ｐｏｔｙｖｉｒｉｄａｅ）、レオウイルス科（Ｒｅｏｖｉｒｉｄａｅ）、レトロウイルス科（Ｒｅｔｒｏｖｉｒｉｄａｅ）、セキウイルス科（Ｓｅｑｕｉｖｉｒｉｄａｅ）、テヌイウイルス（Ｔｅｎｕｉｖｉｒｕｓ）、トガウイルス科（Ｔｏｇａｖｉｒｉｄａｅ）、トンブスウイルス科（Ｔｏｍｂｕｓｖｉｒｉｄａｅ）、トチウイルス科（Ｔｏｔｉｖｉｒｉｄａｅ）、およびティモウイルス科（Ｔｙｍｏｖｉｒｉｄａｅ）が含まれるが、これらに限定されない。本明細書に開示する化合物および方法を用いて、医薬として許容し得る製剤の一部として、これらのウイルスファミリー内のウイルス感染を治療することができる。他の関連する分類のウイルスファミリーには、ヘパドナウイルス科（Ｈｅｐａｄｎａｖｉｒｉｄａｅ）、ヘルペスウイルス科（Ｈｅｒｐｅｓｖｉｒｉｄａｅ）、パラミキソウイルス科（Ｐａｒａｍｙｘｏｖｉｒｉｄａｅ）、およびパピローマウイルス科（Ｐａｐｉｌｌｏｍａｖｉｒｉｄａｅ）が含まれるが、これらに限定されない。

【００７０】

本開示は、脊椎動物を含む動物における疾病を予防するかまたは治療する目的で、化合物単独または、抗原と併用する化合物から構成されたワクチンを提供する。

【００７１】

本開示は、補助剤としての化合物の使用を提供する。

【００７２】

本明細書に開示する化合物および方法は、一般に、開発または使用において、他の治療に付加的になり得るかまたは相乗的になり得る。例えば、リバビリンおよびインターフェロン‐αは、併用する場合、ＨＣＶ感染の有効な治療を提供する。単独で使用する場合、併用でのこれらの効果は、一方の製剤の効果を超えることができる。本開示の組成物は、単独でまたはインターフェロン、リバビリン、および／または、ウイルス標的（ウイルスプロテアーゼ、ウイルスポリメラーゼ、ウイルス複製複合体のアセンブリ）と、宿主標的（ウイルスの処理に必要な宿主プロテアーゼ、ＮＳ５Ａ等のウイルスの標的のリン酸化に必要な宿主キナーゼ、およびウイルス内部リボソーム侵入サイトを有効に利用するのに必要な宿主因子のインヒビター、またはＩＲＥＳ）の両方に対して発現する、種々の小分子と併用してまたは組み合わせて、投与することができる。

【００７３】

本明細書に開示する化合物および方法は、アダマンタン阻害剤、ノイラミニダーゼ阻害剤、アルファインターフェロン、非ヌクレオシドまたはヌクレオシドポリメラーゼ阻害剤、ＮＳ５Ａ阻害剤、抗ヒスタミン剤、プロテアーゼ阻害剤、ヘリカーゼ阻害剤、Ｐ７阻害剤、侵入阻害剤、ＩＲＥＳ阻害剤、免疫促進剤、ＨＣＶ複製阻害剤、サイクロフィリンＡ阻害剤、Ａ３アデノシンアゴニスト、およびマイクロＲＮＡサプレッサーと併用してまたは組み合わせて使用することができるが、これらに限定されない。

【００７４】

本明細書に開示する化合物および方法と併用してまたは組み合わせて投与することができるサイトカインには、ＩＬ‐２、ＩＬ‐１２、ＩＬ‐２３、ＩＬ‐２７またはＩＦＮ‐γが含まれるが、これらに限定されない。本明細書に開示する化合物および方法と併用してまたは組み合わせて潜在的な投与に利用可能であるかまたは利用可能であろう、新しいＨＣＶ薬には、ＡＣＨ‐１６２５（アヒヨン（Ａｃｈｉｌｌｉｏｎ）社製）；グリコシル化されたインターフェロン（アリオスバイオファルマ（Ａｌｉｏｓ　Ｂｉｏｐｈａｒｍａ

）社製）；ＡＮＡ５９８、ＡＮＡ７７３（アナディーズファルマ（Ａｎａｄｙｓ Ｐｈａｒｍ）社製）；ＡＴＩ‐０８１０（アリシンセラピューティックス（Ａｒｉｓｙｎ Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓ）社製）；ＡＶＬ‐１８１（アビラセラピューティックス（Ａｖｉｌａ Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓ）社製）；ロクテロン（ＬＯＣＴＥＲＯＮ）（登録商標）（バイオレックス（Ｂｉｏｌｅｘ）社製）；ＣＴＳ‐１０２７（コナタス（Ｃｏｎａｔｕｓ）社製）；ＳＤ‐１０１（ダイナバックステクノロジーズ（Ｄｙｎａｖａｘ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ）社製）；クレミゾール（アイガーバイオファルマシューティカルズ（Ｅｉｇｅｒ Ｂｉｏｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ）社製）；ＧＳ‐９１９０（ギリアドサイエンシーズ（Ｇｉｌｅａｄ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ）社製）；ＧＩ‐５００５（グローバルイミューンバイオファルマ（ＧｌｏｂａｌＩｍｍｕｎｅ ＢｉｏＰｈａｒｍａ）社製）；レシキモド／Ｒ‐８４８（グレースウエイ（Ｇｒａｃｅｗａｙ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ）社製）；アルブインターフェロンアルファ‐２ｂ（ヒューマンゲノムサイエンシーズ（Ｈｕｍａｎ Ｇｅｎｏｍｅ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ）社製）；ＩＤＸ‐１８４、ＩＤＸ‐３２０、ＩＤＸ‐３７５（イデニクス（Ｉｄｅｎｉｘ）社製）；ＩＭＯ‐２１２５（イデラファルマシューティカルズ（Ｉｄｅｒａ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ）社製）；ＩＮＸ‐１８９（インヒビテックス（Ｉｎｈｉｂｉｔｅｘ）社製）；ＩＴＣＡ‐６３８（インターシアセラピューティックス（Ｉｎｔａｒｃｉａ Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓ）社製）；ＩＴＭＮ‐１９１／ＲＧ７２２７（インターミューン（Ｉｎｔｅｒｍｕｎｅ）社製）；ＩＴＸ‐５０６１、ＩＴＸ‐４５２０（アイザークスファルマシューティカルズ（ｉＴｈｅｒｘ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ）社製）；ＭＢ１１３６２（メタベイシスセラピューティックス（Ｍｅｔａｂａｓｉｓ Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓ）社製）；バビツキシマブ（ペレグリンファルマシューティカルズ）社製）；ＰＳＩ‐７９７７、ＲＧ７１２８、ＰＳＩ‐９３８（ファルマセット（Ｐｈａｒｍａｓｓｅｔ）社製）；ＰＨＸ１７６６（フェノミックス（Ｐｈｅｎｏｍｉｘ）社製）；ニタゾキサニド／アリニア（ＡＬＩＮＩＡ）（登録商標）（ロマークラボラトリーズ（Ｒｏｍａｒｋ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｉｅｓ））；ＳＰ‐３０（サマリタンファルマシューティカルズ（Ｓａｍａｒｉｔａｎ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ）社製）；ＳＣＶ‐０７（サイクローン（ＳｃｉＣｌｏｎｅ）社製）；ＳＣＹ‐６３５（サイネキス（Ｓｃｙｎｅｘｉｓ）社製）；ＴＴ‐０３３（タセラセラピューティックス（Ｔａｃｅｒｅ Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓ）社製）；ヴィラミジン／タリバビリン（バリアントファルマシューティカルズ（Ｖａｌｅａｎｔ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ）社製）；テラプレビル、ＶＣＨ‐７５９、ＶＣＨ‐９１６、ＶＣＨ‐２２２、ＶＸ‐５００、ＶＸ‐８１３（バーテックスファルマシューティカルズ（Ｖｅｒｔｅｘ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ）社製）；および、ＰＥＧ‐ＩＮＦラムダ（Ｌａｍｂｄａ）（ジモジェネティクス（Ｚｙｍｏｇｅｎｅｔｉｃｓ）社製）が含まれるが、これらに限定されない。

【００７５】

本明細書に開示する化合物および方法と併用してまたは組み合わせて潜在的な投与に利用可能であるかまたは利用可能であろう、新しいインフルエンザ薬および西ナイルウイルス薬には、ノイラミニダーゼ阻害剤（ペラミビル、ラニナミビル）；三剤併用療法‐ノイラミニダーゼ阻害剤リバビリン、アマンタジン（ＡＤＳ‐８９０２）；ポリメラーゼ阻害剤（ファビピラビル）；逆転写酵素阻害剤（ＡＮＸ‐２０１）；吸入キトサン（ＡＮＸ‐２１１）；侵入／結合阻害剤（結合部位模倣物、フルシド（Ｆｌｕｃｉｄｅ））；侵入阻害剤（フルダーゼ（Ｆｌｕｄａｓｅ））；融合阻害剤（西ナイルウイルス用のＭＧＡＷＮ１）；宿主細胞阻害剤（ランチビオティックス（ｌａｎｔｉｂｉｏｔｉｃｓ））；ＲＮＡゲノムの切断（ＲＮＡｉ、ＲＮアーゼＬ）；免疫促進剤（インターフェロン、アルフェロン‐ＬＤＯ（Ａｌｆｅｒｏｎ‐ＬＤＯ）；ニューロキニン１アゴニスト、ホムスペラ（Ｈｏｍｓｐｅｒａ）、西ナイルウイルス用のインターフェロンアルフェロンＮ）；および、ＴＧ２１が含まれるが、これらに限定されない。

【００７６】

本明細書に開示する化合物および方法と併用してまたは組み合わせて潜在的な投与に利

用可能である、インフルエンザおよび／または肝炎の治療のための他の薬剤には、次の表１に示すものが含まれるが、これらに限定されない。

【表１】

表１．肝炎およびインフルエンザの薬剤

商品名	一般名称	承認適応症
ペガシス（Ｐｅｇａｓｙｓ）	ペグインターフェロン　アルファ‐２ａ	Ｃ型肝炎、Ｂ型肝炎
ペグ‐イントロン	ペグインターフェロン　アルファ‐２ｂ	Ｃ型肝炎
コペガス	リバビリン	Ｃ型肝炎
レベトール	リバビリン	Ｃ型肝炎
----------	リバビリン	Ｃ型肝炎
タミフル	オセルタミビル	インフルエンザＡ型、Ｂ型、Ｃ型
リレンザ	ザナミビル	インフルエンザＡ型、Ｂ型、Ｃ型
----------	アマンタジン	インフルエンザＡ型
----------	リマンタジン	インフルエンザＡ型

【００７７】

同時にまたは他の治療スケジュールに従って、これらの薬剤は、同じ医薬組成物の一部として導入するか、または本開示の化合物と別々に投与することができる。さらに、本開示の化合物または組成物も同様に導入または投与することができる。

【００７８】

本明細書に開示する化合物および方法は、他の化合物およびワクチンの開発を可能にする方法に付加的になり得るかまたは相乗的になり得る。これらの抗ウイルス性および免疫を高める特性によって、化合物を使用して、予防ワクチンまたは治療ワクチンの接種に作用させることができる。効果を有するようにするために、同時にまたは他のワクチン成分と併用して、化合物を投与する必要はない。化合物のワクチン適用は、ウイルス感染の予防または治療に限定されないが、化合物によって誘発した免疫反応の一般的性質により、治療ワクチンおよび予防ワクチンの適用をすべて包含することができる。

【００７９】

当業者によって理解されるように、ワクチンは、ウイルス、細菌感染、癌等に対抗することができ、また、ワクチンには、１以上の、弱毒化ワクチン（ＬＡＩＶ）、不活化ワクチン（ＩＩＶ；死んだウイルスのワクチン）、サブユニット（分離したワクチン）；サブビリオンワクチン；精製タンパク質ワクチン；または、ＤＮＡワクチンが含まれるが、これらに限定されない。適切な補助剤には、１以上の、水／油エマルション、非イオン性共重合体補助剤（例えば、ＣＲＬ　１００５）（オプティバックス（Ｏｐｔｉｖａｘ）；バックスセル（Ｖａｘｃｅｌ）社製、ノークロス、ジョージア州）、リン酸アルミニウム、水酸化アルミニウム、アルミニウムと水酸化マグネシウムの水性懸濁剤、細菌内毒素、ポリヌクレオチド、高分子電解質、親油性補助剤（ｌｉｐｏｐｈｉｌｉｃ　ａｄｊｕｖａｎｔ）、およびＮ‐アセチル‐ノル‐ムラミル‐Ｌ‐アラニル‐Ｄ‐イソグルタミン（Ｎ‐ａｃｅｔｙｌ‐ｎｏｒ‐ｍｕｒａｎｙｌ‐Ｌ‐ａｌａｎｙｌ‐Ｄ‐ｉｓｏｇｌｕｔａｍｉｎｅ）、Ｎ‐アセチル‐ムラミル‐（６‐Ｏ‐ステアロイル）‐Ｌ‐アラニル‐Ｄ‐イソ

グルタミン（Ｎ‐ａｃｅｔｙｌ‐ｍｕｒａｎｙｌ‐（６‐Ｏ‐ｓｔｅａｒｏｙｌ）‐Ｌ‐ａｌａｎｙｌ‐Ｄ‐ｉｓｏｇｌｕｔａｍｉｎｅ）、またはＮ‐グリコール‐ムラミル‐Ｌアルファ Ａｂｕ‐Ｄ‐イソグルタミン（Ｎ‐Ｇｌｙｃｏｌ‐ｍｕｒａｎｙｌ‐ＬａｌｐｈａＡｂｕ‐Ｄ‐ｉｓｏｇｌｕｔａｍｉｎｅ）（チバガイギー（Ｃｉｂａ‐Ｇｅｉｇｙ Ｌｔｄ．）社製）等の合成ムラミルジペプチド（ｎｏｒＭＤＰ）類縁体が含まれるが、これらに限定されない。

【００８０】

本開示の化合物を含む医薬組成物は、種々の形態（例えば、液体、ゲル、凍結乾燥物、または圧縮した固形物として）で製剤化することができる。好ましい形態は、治療する特定の適応症に依存し、当業者に明らかである。一実施態様において、開示するＲＩＧ‐Ｉアゴニストには、簡単な製薬化学工程を用いた小分子薬であり得る、経口送達用の製剤が含まれる。

【００８１】

本開示の製剤の投与は、経口的に、皮下に、静脈内に、脳内に、鼻腔内に、経皮的に、腹腔内に、筋肉内に、肺内に、鞘内に、経膣的に、直腸内に、もしくは眼内に投与する方法、または他の許容し得る方法を含むが、これらに限定されない、種々の方法で行うことができる。ポンプ（例えば、皮下浸透ポンプ）または移植等の当技術分野で周知の方法を用いて、製剤を、（大量注射は許容し得るが）注入によって連続的に投与することができる。例の一部において、製剤は、溶液またはスプレーとして直接適用することができる。

【００８２】

医薬組成物の一例は、非経口投与のために設計された溶液である。多くの例において、医薬溶剤は、即時の使用に適切な液状形態で提供されるが、かかる非経口製剤は、凍結された形態または凍結乾燥された形態でも提供することができる。前者の例において、組成物は、使用前に解凍する必要がある。凍結乾燥された調製物は、これらの液状相当物よりも一般に安定していることが当業者によって認識されているので、後者の形態は、種々の保存条件下における組成物に含まれる活性化合物の安定性を促進するために使用されることが多い。かかる凍結乾燥された調製物は、１以上の適切な医薬として許容し得る希釈剤（例えば、注射用滅菌水または無菌生理食塩水等であるが、これらに限定されない）の添加によって、使用前に再構成される。

【００８３】

非経口製剤は、所望の純度を有する化合物と、当技術分野で一般に利用される、１以上の医薬として許容し得るキャリア、賦形剤または安定剤（これらはすべて「賦形剤」と称する）（例えば、緩衝剤、安定化剤、保存剤、等張剤（ｉｓｏｔｏｎｉｆｉｅｒ）、非イオン性洗浄剤、抗酸化剤、および／または他の種々の添加剤）とを適切に混合することによって、凍結乾燥された製剤または水溶液として保存用に製造することができる。

【００８４】

緩衝剤は、生理条件に近似する範囲にｐＨを維持するのに有用である。これらは、約２ｍＭ～約５０ｍＭの範囲の濃度で一般に含まれる。本開示で使用する適切な緩衝剤には、例えば、クエン酸緩衝液（例えば、クエン酸一ナトリウム‐クエン酸二ナトリウム混合物、クエン酸‐クエン酸三ナトリウム混合物、クエン酸‐クエン酸一ナトリウム混合物等）、コハク酸塩緩衝液（例えば、コハク酸‐コハク酸一ナトリウム混合物、コハク酸‐水酸化ナトリウム混合物、コハク酸‐コハク酸二ナトリウム混合物等）、酒石酸塩緩衝液（例えば、酒石酸‐酒石酸ナトリウム混合物、酒石酸‐酒石酸カリウム混合物、酒石酸‐水酸化ナトリウム混合物等）、フマル酸塩緩衝液（例えば、フマル酸‐フマル酸一ナトリウム混合物、フマル酸‐フマル酸二ナトリウム混合物、フマル酸一ナトリウム‐フマル酸二ナトリウム混合物等）、グルコン酸塩緩衝液（グルコン酸‐グルコン酸ナトリウム混合物、グルコン酸‐水酸化ナトリウム混合物、グルコン酸‐グルコン酸カリウム（ｐｏｔａｓｓｉｕｍ ｇｌｙｕｃｏｎａｔｅ）混合物等）、シュウ酸塩緩衝液（例えば、シュウ酸‐シュウ酸ナトリウム混合物、シュウ酸‐水酸化ナトリウム混合物、シュウ酸‐シュウ酸カリウム混合物等）、乳酸塩緩衝液（例えば、乳酸‐乳酸ナトリウム混合物、乳酸‐水酸化ナ

トリウム混合物、乳酸‐乳酸カリウム混合物等）、および酢酸塩緩衝液（例えば、酢酸‐酢酸ナトリウム混合物、酢酸‐水酸化ナトリウム混合物等）の有機酸および無機酸とこれらの塩が含まれる。付加的なものとして考えられるものは、リン酸緩衝液、ヒスチジン緩衝液、およびトリス等のトリメチルアミン塩である。

【００８５】

保存剤は、微生物の増殖を遅らせるために加えることができ、約０．２％～１％（ｗ／ｖ）の量で一般に加えられる。本開示で使用する適切な保存剤には、フェノール、ベンジルアルコール、メタクレゾール、メチルパラベン、プロピルパラベン、塩化オクタデシルジメチルベンジルアンモニウム、ベンザルコニウムハロゲン化物（例えば、塩化ベンザルコニウム、臭化ベンザルコニウム、またはヨウ化ベンザルコニウム）、塩化ヘキサメトニウム、メチルまたはプロピルパラベン等のアルキルパラベン、カテコール、レゾルシノール、シクロヘキサノール、および３‐ペンタノールが含まれるが、これらに限定されない。

【００８６】

等張剤は、液状組成物の等張性を確保するために加えることができ、等張剤には、多価糖アルコール、好ましくは、グリセリン、エリスリトール、アラビトール、キシリトール、ソルビトールおよびマンニトール等の３価以上の糖アルコールが含まれるが、これらに限定されない。多価アルコールは、他の原料の相対量を考慮して、０．１重量％～２５重量％（一般に、１重量％～５重量％）の量で含まれ得る。

【００８７】

安定剤とは、充填剤から、治療剤を可溶性にするか、または変性もしくは容器壁への付着を防ぐのを支援する添加剤までの機能に及び得る、広いカテゴリーの賦形剤をいう。一般的な安定剤は、多価糖アルコール（上に列挙したもの）；アルギニン、リジン、グリシン、グルタミン、アスパラギン、ヒスチジン、アラニン、オルニチン、Ｌ‐ロイシン、２‐フェニルアラニン、グルタミン酸、トレオニン等のアミノ酸、ラクトース、トレハロース、スタキオース、マンニトール、ソルビトール、キシリトール、リビトール、ミオイニシトール（ｍｙｏｉｎｉｓｉｔｏｌ）、ガラクチトール、グリセロール等の有機糖または糖アルコール（イノシトール等のシクリトールを含む）；ポリエチレングリコール；アミノ酸重合体；尿素、グルタチオン、チオクト酸、チオグリコール酸ナトリウム、チオグリセロール、アルファ‐モノチオグリセロール、およびチオ硫酸ナトリウム等の硫黄含有還元剤；低分子量ポリペプチド（すなわち、＜１０の残基）；ヒト血清アルブミン、ウシ血清アルブミン、ゼラチン、または免疫グロブリン等のタンパク質；ポリビニルピロリドン等の親水性ポリマー；キシロース、マンノース、フルクトース、およびグルコース等の単糖；ラクトース、マルトース、およびスクロース等の二糖類；ラフィノース等の三糖類、およびデキストラン等の多糖類であり得る。安定剤は、活性化合物の重量に基づいて、０．１～１０，０００重量部の範囲で一般に含まれる。

【００８８】

付加的な種々の賦形剤には、充填剤またはフィラー（例えば、澱粉）、キレート試薬（例えば、ＥＤＴＡ）、抗酸化剤（例えば、アスコルビン酸、メチオニン、ビタミンＥ）、および共溶媒が含まれる。

【００８９】

また、活性成分は、例えば、コアセルベーション（ｃｏａｓｃｅｒｖａｔｉｏｎ）法によって、または界面重合、例えば、ヒドロキシメチルセルロース、ゼラチン、もしくはポリ‐（メチルメタクリラート）（ｐｏｌｙ‐（ｍｅｔｈｙｌｍｅｔｈａｃｙｌａｔｅ））マイクロカプセルによって、コロイド状ドラッグデリバリーシステム（ｃｏｌｌｏｉｄａｌ ｄｒｕｇ ｄｅｌｉｖｅｒｙ ｓｙｓｔｅｍ）（例えば、リポソーム、アルブミンマイクロスフィア、マイクロエマルション、ナノ粒子、およびナノカプセル）、またはマクロエマルションで、調製したマイクロカプセルに封入することもできる。かかる技術は、Ｌｉｐｐｉｎｃｏｔｔ ＷｉｌｌｉａｍｓとＷｉｌｋｉｎｓ（ウォルタース・クルワー（Ｗｏｌｔｅｒｓ Ｋｌｕｗｅｒ Ｃ

ｏｍｐａｎｙ）社（２００５年）によって発表された文献：「Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎの薬学の科学および実践（Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ，Ｔｈｅ　Ｓｃｉｅｎｃｅ　ａｎｄ　Ｐｒａｃｔｉｃｅ　ｏｆ　Ｐｈａｒｍａｃｙ）（第２１版）」で開示される。

【００９０】

インビボの投与に一般に使用される非経口製剤は無菌である。これは、例えば、無菌ろ過膜による濾過によって容易に行われる。

【００９１】

徐放剤の適切な一例には、化合物または組成物を含む固体疎水性ポリマーの半浸透性マトリックス、膜またはマイクロカプセル等の適切な形態を有するマトリックスが含まれる。徐放性マトリックスの一例には、ポリエステル、ヒドロゲル（例えば、ポリ（２‐ヒドロキシエチル‐メタクリラート）、またはポリ（ビニルアルコール））、ポリ乳酸、Ｌ‐グルタミン酸とエチル‐Ｌ‐グルタミン酸塩の共重合体、非分解性エチレン‐酢酸ビニル、プロリース（ＰＲＯＬＥＡＳＥ）（登録商標）法またはルプロンデポット（ＬＵＰＲＯＮ　ＤＥＰＯＴ）（登録商標）（乳酸‐グリコール酸共重合体、および酢酸ロイプロリドからなる注入可能なマイクロスフィア）等の分解性乳酸‐グリコール酸共重合体、およびポリ‐Ｄ‐（‐）‐３‐ヒドロキシブチル酸が含まれる。エチレン‐酢酸ビニルおよび乳酸‐グリコール酸等のポリマーは、例えば１００日以上のような長期間、分子の放出を可能にするが、特定のヒドロゲルは、短期間で化合物を放出する。

【００９２】

化合物および組成物の経口投与は、本開示の１つの意図された方法である。経口投与において、医薬組成物は、固体形態または液状形態で（例えば、カプセル、錠剤、粉末、顆粒、懸濁液、エマルションまたは溶液の形態で）あり得る。医薬組成物は、好ましくは、所定量の活性成分を含む用量単位の形態で製造される。ヒトまたは他の脊椎動物に適切な１日量は、患者および他の要因の条件に広く依存して、変化し得るが、ルーチン法を用いて、当業者によって決定することができる。

【００９３】

固体製剤において、活性化合物は、スクロース、ラクトースまたは澱粉等の少なくとも１つの不活性希釈剤と混合することができる。また、かかる固体製剤は、通常の方法で、付加的な物質（例えば、ステアリン酸マグネシウム等の滑沢剤）も含み得る。さらに、カプセル剤、錠剤および丸剤の場合には、製剤は、緩衝剤も含み得る。さらにまた、錠剤および丸剤は、腸溶コーティングによって製造することができる。

【００９４】

化合物または組成物は、ラクトース、スクロース、澱粉粉末、アルカン酸のセルロースエステル、ステアリン酸、タルク、ステアリン酸マグネシウム、酸化マグネシウム、リン酸および硫酸のナトリウムおよびカルシウム塩、アカシア、ゼラチン、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルピロリジンおよび／またはポリビニルアルコール等の補助剤と混合することができ、また、従来の投与のために錠剤化するかまたはカプセル化することができる。または、化合物または組成物は、食塩水、水、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、エタノール、油（トウモロコシ油、落花生油、綿実油、または胡麻油等）、トラガカントゴム、および／または種々の緩衝液に溶解することができる。他の補助剤および投与形式は、製薬分野において周知である。キャリアまたは希釈剤には、モノステアリン酸グリセリンまたはグリセリルジステアラート等の徐放化物質を単独か、または、これらの物質と共に、ワックス、もしくは当技術分野で周知の他の物質が含まれ得る。

【００９５】

開示する化合物の特性は、以下に示す実施例に説明する。実施例は、本開示の特定の実施態様を実証するために含まれている。実施例に開示する技術が、開示する方法で十分に機能する、本発明者らによって発見された技術および組成物を示し、そのため、その方法の好ましい様式を構成すると考えることができることが、当業者によって認識されるべきである。しかしながら、当業者は、本開示に照らして、本開示の趣旨および範囲から逸脱することなく、開示され、同様のまたは類似する結果を得る、特定の実施態様において多

くの変更ができることを認識すべきである。例えば、以下に示す実施例は、本開示の化合物を試験するインビトロ法を提供する。他のインビトロウイルス感染モデルには、ウシ下痢症ウイルス、西ナイルウイルス、およびＧＢＶ‐Ｃウイルス等のフラビウイルス、呼吸器合胞体ウイルス等の他のＲＮＡウイルス、ならびにＨＣＶレプリコン系（３２）が含まれるが、これらに限定されない。さらに、ウイルス複製に優れた任意の適切な培養細胞を、抗ウイルスアッセイに利用することができる。

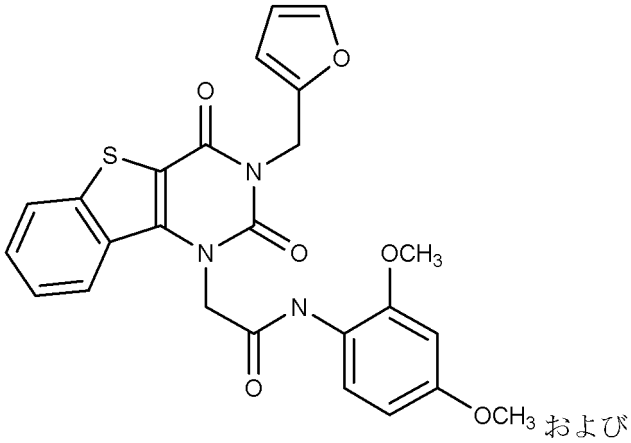
【実施例】

【００９６】

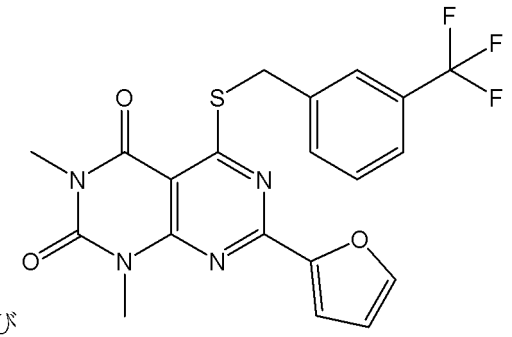
実施例１．定量的構造活性相関（ＱＳＡＲ）試験を用いた主要なＫＩＮ５００の抗ウイルス活性および薬理学的特性

以下の化合物はＫＩＮ５００化合物のクラス構造の例である。

【化２１】



および



【００９７】

別途指定しない限り、上記および左記の構造を例に用いる。いくつかの下記アッセイで測定したように、このクラスの化合物には抗ウイルス活性がある。ＫＩＮ５００の抗ウイルス活性の概要は、次に示すとおりである：ＨＣＶフォーカスフォーミングアッセイ（ＦＦＡ）（IC_{50}）値は、１９．１μＭであった；インフルエンザ核タンパク質（ＮＰ）ＥＬＩＳＡ（IC_{50}）値は、４．６μＭであった；細胞毒性（CC_{50}）値は＞５０μＭであった；また、治療指数（ＴＩ）（CC_{50}／IC_{50}）は、１１であった。データを表５に示す。

【００９８】

ウラシル誘導体ＫＩＮ５００について類縁体の発生をさらに行い、その類縁体にはＩＳＧ発現の１８倍の亢進とインフルエンザウイルス感染に対する効力がある。化合物は、すべてのＬｉｐｉｎｓｋｉパラメーターの許容範囲に入っており、バイオアベイラビリティが一貫して高い確率である回転可能な結合および極性分子の表面積がある。類縁体発生の第１段階では、代謝の修飾および最小の構造変化を行う。第２段階では、ステージ１で確認した構造的なシードの周りの構造多様性を広げ、下記の限られた数のコア変異体を試験する。

【００９９】

図１に示すように、ＫＩＮ５００の構造は４つの領域に構造解析することができ、領域１、ウラシルコア（紫）；領域２、輪の形をしたアリール（茶）；領域３、付加されたアリールアミド（赤）；ならびに領域４、アリールメチレン（緑）がある。明らかな反応基はないが、主に代謝に関することは領域３の不安定なメトキシ基から生じる。

【０１００】

メチルエーテルはｉｎ　ｖｉｖｏ脱メチル化されることが多く、結果物のフェノールアニリン類は非常に反応的なオルトまたはパライミノキノン類へと酸化的に代謝されるもの

である。この事象は、不安定な２または４の位置（図１、第１段階の代謝の修飾）でアレイされた代謝的に安定した置換基を調査すること、もしくはアリール環上の酸化し得る場所を立体的に塞ぐことにより、扱うことができる。

【０１０１】

Ｌｉｐｉｎｓｋｉサイズ制約条件（Ｍｒ４９１）の上限の分子量および領域３と４の側鎖の回転の屈曲性で、生物活性を保持する最小の構造を明らかにするためにＫＩＮ５００の類縁体が作成される。この類縁体は領域２、３ならびに４の付属物を激しく還元しまたは脱離する間に、領域１のウラシルのコアを元のまま維持する（第１段階：最小構造の類縁体）。

【０１０２】

最小構造を確認すると、長さ、屈曲性／剛性、ヘテロ原子の含有量、アリール／脂肪族の割合等の点で異なる多様な一連の側鎖を、利用できる領域に取り入れる（第２段階：構造多様性の拡大）。最後に、ウラシルのコアを囲む領域が十分に最適化されると、コアそのものは修飾もしくは置換され、さらに構造／活性空間を大きくする（第２段階：コア変異体）。列挙した類縁体は例であり、増加した活性が特定の構造について認められると拡張する。

【０１０３】

ＨＣＶ遺伝子型２Ａおよびインフルエンザ Ａ型ウイルス（Ａ／ＷＳＮ／３３）に対するインビトロ抗ウイルス活性について、ＫＩＮ５００の化学類縁体を試験する。ウイルスタンパク質およびＲＮＡレベルを、上述したアッセイを用いて、薬剤処理後に評価する。

【０１０４】

ＱＳＡＲの数回の反復に続いて、ＫＩＮ５００の構造クラスから最も関心を惹く類縁体を、このインビトロ毒性および吸収、分布、代謝、排泄（ＡＤＭＥ）特性の特性評価、ならびにさらなる機械試験のために選択する。ＱＳＡＲ試験を、臨床前開発を支援するのに十分な、ピコモル単位からナノモル単位の潜在能を有する化合物に供するように、計画する。

【０１０５】

インビトロ薬理学。インビトロ薬理学試験を、腸の浸透性、代謝安定性、および毒性分析の１以上の分析で最も有望なＫＩＮ５００類縁体の性能を測定するために行う。インビトロ特性評価試験における重要なものには、血漿タンパク質結合；ヒトおよびモデル生物体における血清、血漿、および全血安定性；腸の浸透性；固有クリアランス；ヒトＥｔｈｅｒ‐ａ‐ｇｏ‐ｇｏ（ｈＥＲＧ）チャンネル阻害；および、遺伝毒性が含まれ得る。

【０１０６】

各ＫＩＮ５００類縁体において、ＨＰＬＣおよび／またはＨＰＬＣ質量分析に基づく分析法を用いて、種々の試験系で、薬剤と代謝物質の濃度を評価する。特定の分析法は、各分子について最適化されるが、逆相クロマトグラフィを、分子の同一性および純度の特性評価をするために、単独または四極子質量分析法と組み合わせて使用することができる。最初に、哺乳類種（マウス、カニクイザル、およびヒト等）の血清、血漿および全血の濃度の増加における経時的な薬剤安定性を、ＨＰＬＣによって評価し、また、半減期を決定する。

【０１０７】

一部の例において、顕著な代謝物質を、質量分析によって特性評価する。ヒト血漿タンパク質結合を、平衡透析を使用する分割分析によって評価する。腸の浸透性モデル化において、頂端膜側から基底膜側へのフラックス（ａｐｉｃａｌ‐ｔｏ‐ｂａｓｏｌａｔｅｒａｌ　ｆｌｕｘ）を、ヒト上皮細胞系ＴＣ７で評価する。ヒト肝臓ミクロソームにおける培養時の親化合物の消失率を測定することによって、最も有望なＫＩＮ５００類縁体の部分集合の肝クリアランスを評価する。上述のように、特定の代謝物質を単離し、特性評価することができる。

【０１０８】

インビトロ毒性学。毒性分析についての本説明は、一般的であり、限定するように意図

されない。インビトロ毒性試験を、ＫＩＮ５００類縁体の潜在的心臓および遺伝毒性を評価するために行う。自動パッチクランプを使用して、遺伝子組換えによりヒトＫｖ１１．１遺伝子を発現する組換えチャイニーズハムスター卵巣（ＣＨＯ）細胞系におけるｈＥＲＧチャンネル電流に対する各化合物の影響を評価することができる。ｈＥＲＧチャンネルにおける分子のＩＣ$_{50}$を決定するために、各化合物の最大血清濃度または溶解度の限界の３０倍より低い濃度を評価する。サルモネラ・ティフィムリウム（Ｓａｌｍｏｎｅｌｌａ　ｔｙｐｈｉｍｕｒｉｕｍ）ＴＡ９８株およびＴＡ１００株における突然変異復帰を誘導するか、または培養物中のＣＨＯ細胞の小核形成を促進する、化合物の部分集合の性能のための一連の濃度について評価する。

【０１０９】

実施例２．ＥＭＣＶ抗ウイルスのアッセイ

Ｈｕｈ７細胞を正常な増殖条件下で成長させ、０．５％のＤＭＳＯを含む培地の中で指示量の薬剤で処理した。細胞は薬剤の存在下で５時間成長し、例えばＡＴＣＣ＃ＶＲ－１２９Ｂから入手した２５０ｐｆｕのマウスの脳心筋炎ウイルス（ＥＭＣＶ）に感染した。感染した細胞をさらに１８時間成長させ、細胞の生存率をＭＴＳアッセイで測定した。負の対照細胞を０．５％のＤＭＳＯを含む緩衝液で単独に処理した。インターフェロン処理を正の対照としてウイルスを抑制するために用い、例えばインターフェロン－α：Ｉｎｔｒｏｎ　Ａ（シェリング・プラウ社）といった薬剤処理とほぼ同じに１０ＩＵ／ｍＬの最終濃度で加えた。Ｐｒｏｍｅｇａ＃Ｇ３５８０からのセルタイター９６（ＣｅｌｌＴｉｔｅｒ９６）（登録商標）のアクエアス・ワン・ソリュージョン・細胞増殖アッセイ（ＡＱｕｅｏｕｓ　Ｏｎｅ　Ｓｏｌｕｔｉｏｎ　Ｃｅｌｌ　Ｐｒｏｌｉｆｅｒａｔｉｏｎ　Ａｓｓａｙ）（ＭＴＳ）等のＭＴＳアッセイを用いて、細胞生存率を測定した。

【０１１０】

結果を図２Ａおよび２Ｂに示し、以下とする。

【表２】

添加（薬剤または対照）	感染後の細胞生存率
負の対照	~ 0.7 – 0.75
5 IU/mL インターフェロン	~ 1.7
10 IU/mL インターフェロン	~ 2.0
20 IU/mL インターフェロン	~ 2.25
5 μM KIN 500	~ 0.75
10 μM KIN 500	~ 1.0
20 μM KIN 500	~ 1.05

【０１１１】

実施例３．ＫＩＮ５００化合物の作用および抗ウイルス活性の機序

上述で検討したように、ＫＩＮ５００クラスの化合物は様々な細胞培養モデルで抗ウイルス活性を示している。拡大した一組のＲＮＡウイルスに対して、抗ウイルス活性について最適化されたＫＩＮ５００化合物の活性をさらに明らかにするために本例を実施する。

【０１１２】

細胞培養感染モデルにおける抗ウイルス作用。本明細書に開示するＫＩＮ５００クラスの化合物は、ＨＣＶ遺伝子型２ａおよびインフルエンザウイルスＷＳＮ株に対して有効な活性を有する。さらに最適化したＫＩＮ５００分子の広範囲の抗ウイルス活性を特性評価するために、細胞培養感染モデルを使用して、種々のＨＣＶ遺伝子型およびインフルエンザウイルス菌株を分析する。さらに、新たに公衆衛生に関係する、西ナイルウイルス（ＷＮＶ）に対する最適化したＫＩＮ５００化合物の活性を試験する。試験には、感染２～１２時間前に、化合物で細胞を処理すること、または感染８時間後に、細胞を処理すること

が含まれる（表２）。ウイルス生産および細胞のＩＳＧ発現を経時的に評価して、代表的なＫＩＮ５００化合物の抗ウイルス効果を分析する。ＩＦＮβ処理を正の対照として用いる。

【０１１３】

フォーカスフォーミングアッセイ、またはプラークアッセイによって、ウイルス生産を測定する。平行試験において、ウイルスＲＮＡおよび細胞のＩＳＧ発現を、ｑＰＣＲ分析およびイムノブロット分析によって測定する。これらの試験を、ウイルス感染時のＫＩＮ５００化合物のシグナリング作用を有効にするように計画し、種々の菌株のウイルスに対する自然免疫抗ウイルスプログラムを指示する、およびウイルス対抗手段の設定における、化合物の作用を評価する。各化合物の詳細な用量作用分析を各ウイルス感染系で行い、前処理および後処理感染モデルの両方の対照細胞と比較して、５０％（IC_{50}）および９０％（IC_{90}）での、ウイルス生産を抑制する有効用量を決定する。

【表３】

表２．ウイルス系、および主要化合物の抗ウイルス分析のための試験計画

ウイルス	ウイルス菌株	試験計画
HCV	H77（遺伝子型１ａ） JFH1（遺伝子型２ａ）	アッセイ ▪ プラークアッセイまたはフォーカスフォーミングアッセイ（感染性ウイルス） ▪ ｑＰＣＲ（ＲＮＡレベル） ▪ イムノブロットおよびＥＬＩＳＡ（タンパク質レベル） 試験計画 ▪ 感染前後の細胞の化合物処理 ▪ IC_{50}およびIC_{90}の決定 ▪ ウイルスのライフサイクルの阻害
FLU	*マウスでの高い病原性* A/PR/8/34（H1N1 マウス馴化ウイルス） A/WSN/33(H1N1 マウス馴化神経毒性ウイルス) *マウスでの低い病原性* A/Texas/36/91（H1N1 循環ウイルス） A/Udorn/72（H3N2）	
WNV	TX02（系統１） MAD78（系統２）	

【０１１４】

実施例４．関連の臨床前動物モデルにおける最適化したＫＩＮ５００化合物のインビボ薬物動態特性、毒性、および抗ウイルス特性

臨床前薬物動態および耐性のプロファイリング。インフルエンザウイルスおよび西ナイルウイルス（ＷＮＶ）感染動物モデルにおけるＫＩＮ１００化合物の抗ウイルス活性のさらなる特性評価を行うために、最も有望なＫＩＮ５００類縁体のサブセットのインビボ薬物動態（ＰＫ）プロファイル、および耐性／毒性を評価する。マウスは、ＷＮＶおよびインフルエンザの最も一般に使用されるげっ歯動物モデルであるため、マウスをこれらの試験のために選択する。

【０１１５】

逆相ＨＰＬＣ‐ＭＳ／ＭＳ検出法を、マウス血漿中の主要のＫＩＮ５００類縁体の各々の濃度を測定するのに使用する。ＰＫプロファイリング前に、各ＫＩＮ５００類縁体の初期の経口製剤および静脈内製剤を、少数の保存条件での水溶解度および安定性を最大限にすることに主として焦点をおく、制限された製剤成分スクリーニングを用いて開発する。当技術分野で周知の既存の分析法を用いて、製剤性能を測定する。次に示す３段階の戦略によって、主要のＫＩＮ５００化合物の製剤を開発する：

・第１段階：ｐＨ（ｐＨ３～９）、緩衝液、および浸透圧の調整

・第２段階：エタノール（＜１０％）、プロピレングリコール（＜４０％）、ポリエチレングリコール（ＰＥＧ）３００または４００（＜６０％）の共溶媒を加えることによる、溶解度の向上

・第３段階：必要に応じて、Ｎ‐Ｎ‐ジメチルアセトアミド（ＤＭＡ、＜３０％）、Ｎ‐メチル‐２‐ピロリドン（ＮＭＰ、＜２０％）、および／またはジメチルスルホキシド（ＤＭＳＯ、＜２０％）の共溶媒、またはシクロデキストリン（＜４０％）を加えることによる、さらなる溶解度の改善。

【０１１６】

インビトロ抗ウイルス試験、機械的試験、ＡＤＭＥ試験、および毒性試験において、十分な性能を示す選択されたＫＩＮ５００類縁体について、予備マウスＰＫ試験を行う（代表的な制限のない試験計画を表３に示す）。各化合物を、一晩断食後に、経口胃管栄養法（＜１０ｍｌ／ｋｇ）または静脈内大量注射（＜５ｍｌ／ｋｇ）によって、動物に単回投与する。各時間に、３匹の動物からサンプリングすることができるように、各投与群の複数の動物に投与する。血液試料を、投与前に、ならびに投与５、１５および３０分、１、２、４、８および２４時間後に、眼窩後方の鼻腔で採取する。過去に開発した生物分析法によって、薬剤濃度を測定する。ウインノンリン（ＷｉｎＮｏｎｌｉｎ）ソフトウェアを使用して、薬物動態パラメーターを評価する。

【表４】

表３．代表的なマウスによる試験計画

試験	試験計画	投与経路	結果
マウスＰＫ	単回投与薬物動態試験	静脈内および経口	経口バイオアベイラビリティ、C_{max}、$t_{1/2}$、Ｃｌ、V_d、$AUC_{0-24,0-\infty}$
マウス耐性	フェーズ１：用量上昇による耐性能およびＭＴＤ決定；フェーズ２：ＭＴＤで７日間毒性を制御したプラセボ	経口	ＭＴＤ、急性毒性、血液学、血清化学的性質、全体的な病理

【０１１７】

予備ＰＫ試験の性能に基づいて、抗ウイルスモデルにおける主要のＫＩＮ５００化合物の特性評価前に、化合物のマウスにおける予備耐性および毒性についてさらに評価する。耐性試験を、次に示す２段階で行う：最大の耐性用量（ＭＴＤ、フェーズ１）を決定するための、初期投与の段階的拡大段階（５回以内、５日間のウォッシュアウト期間によってそれぞれ分けられる）、その後、ＭＴＤを７回毎日投与し、急性毒性を評価する（第２段階）（表４）。すべての化合物を経口胃管栄養法によって投与する。

【０１１８】

１つの例に、各性別５匹の動物を第１段階で試験に供し、１５匹の動物を、第２段階で、投与群につき１性別で、試験に供した。試験のエンドポイントには、ＭＴＤ、身体検査、臨床観察、血液学、血清化学的性質、および動物体重の決定が含まれる。全体の病理を、すべての動物において、死んでいるのを発見するか、死の直前で安楽死させるか、または試験の意図した推定で行う。

【表５】

表４．ＷＮＶおよびインフルエンザウイルスに対する化合物の作用の代表的なインビボ試験

試験	分析	目的	マウスの例示番号*
有効な化合物の用量の決定	血清でのウイルス負荷分析	インビボEC_{50}およびEC_{90}の確定	238
ウイルス病因の検討１：EC_{50}およびEC_{90}処置	瀕死状態までの時間、感染の病的徴候の臨床的スコアリング	ウイルス病因の制限に対する化合物の作用の確定	739
ウイルス病因の検討２：EC_{50}およびEC_{90}処置および経時的分析	血清および種々の標的器官でのウイルス負荷分析	ウイルスの複製および伝播制限に対する化合物の作用の確定	1056
ウイルス病因の検討３：（神経侵入モデル）EC_{50}およびEC_{90}処置	瀕死状態までの時間、感染の病的徴候の臨床的スコアリング	ＣＮＳにおけるウイルス病因の制限に対する化合物の作用の確定	370

*各試験の少なくとも２回反復の平均を反映する数

【０１１９】

マウス感染モデルを使用する抗ウイルス特性および免疫保護の評価。感染の臨床前マウスモデルでのさらなる評価のためのＫＩＮ５００化合物の薬物動態、抗ウイルス作用、および自然免疫作用に基づいて、最適化した化合物を選択する。化合物の自然免疫作用を測定し、また、ＷＮＶおよびインフルエンザウイルスの感染からマウスを保護するこれらの性能について、評価する。ＷＮＶ感染モデルにおいて、野生型Ｃ５７Ｂｌ／６マウスの足蹠部皮下を、ＷＮＶ（ＷＮＶ‐ＴＸ）の有毒系統１菌株に感染させる（２９）。インフルエンザウイルスＡ／ＰＲ／８／３４株、Ａ／ＷＳＮ／３３株、およびＡ／Ｕｄｏｒｎ／７２株の非外科的な気管滴下投与を行う。

【０１２０】

特定の試験に使用するインフルエンザウイルス菌株は、２つの異なる亜型（Ｈ１Ｎ１およびＨ３Ｎ２）であり、Ｃ５７Ｂｌ／６マウスにおいて病原性および臨床症状の変化を示す（３０）。一連の試験用量（１０～１，０００ｐｆｕのウイルス等）におけるマウスの罹患率および死亡率について、単独で、または感染１２時間前もしくは感染２４時間後に開始し、薬剤の決定した血漿濃度半減期まで毎日連続して行う、ＫＩＮ５００化合物処置と併用して、モニターする。化合物の用量作用分析、および感染経時的試験を行い、次に示すものに対する化合物の効果を評価する：１）血清ウイルス負荷の限界、２）標的器官におけるウイルス複製および伝播の限界、および３）ウイルス病因に対する保護。

【０１２１】

ＷＮＶについて、血清に加えて、ウイルス負荷を、リンパ節、脾臓および脳で評価する

。インフルエンザウイルスについて、ウイルス負荷を、心臓、肺、腎臓、肝臓および脳で評価する。１００ｐｆｕのＷＮＶ‐ＴＸまたは１，０００ｐｆｕのインフルエンザウイルスの標準的感染後の各化合物による血清ウイルス負荷の５０％および９０％抑制（ED_{50}およびED_{90}）における有効用量の決定を、これらの試験の計画に導入する。血清ウイルス負荷を、化合物処置後２４時間の間隔で、ウイルスＲＮＡのｑＰＣＲによって決定する。感染のＷＮＶ神経侵入モデル（３１）を使用して、化合物の作用を、大脳神経系におけるＷＮＶ病因の制限に対するED_{50}およびED_{90}で試験する。

【０１２２】

１ｐｆｕのＷＮＶ‐ＭＡＤの標準的頭蓋内感染後のマウスの罹患率および死亡率について、単独で、または感染２４時間後に開始する、化合物処置と併用して、モニターする。

【０１２３】

【表６】

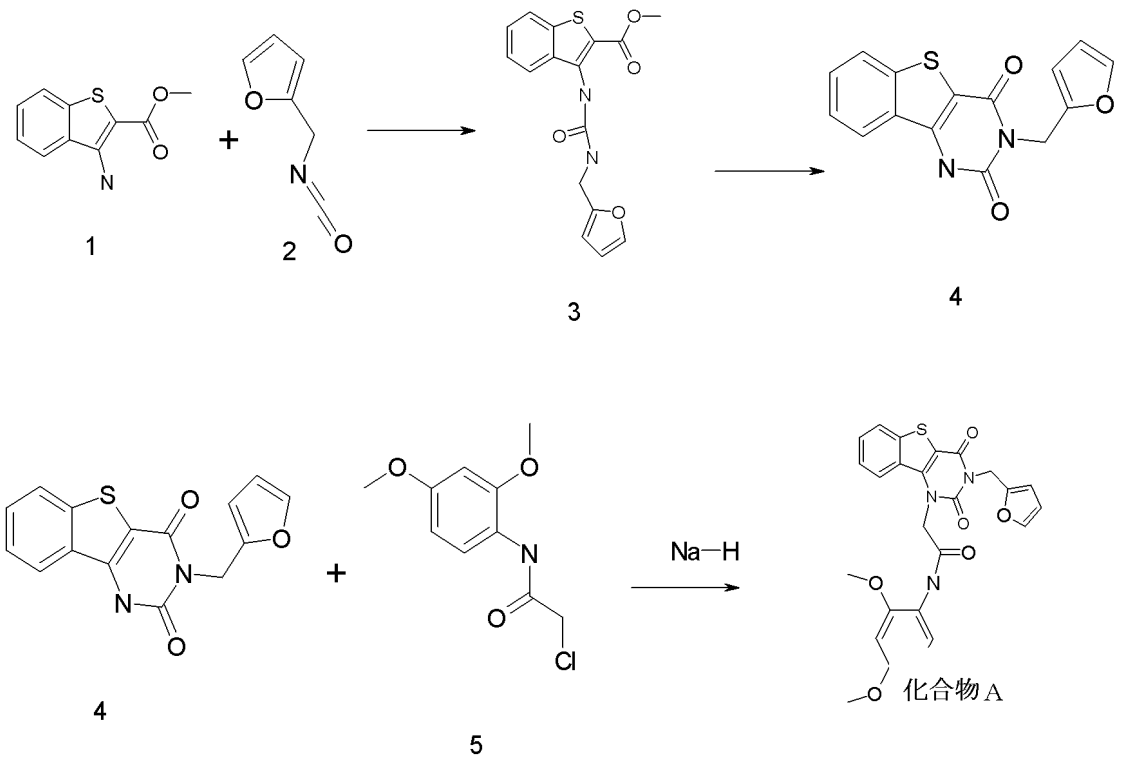
要約

表５．ＫＩＮ５００抗ウイルス活性の要約

ＨＣＶフォーカスフォーミングアッセイ (FFA) (IC_{50})	19.1 μM
インフルエンザ核タンパク質(NP) ELISA (IC_{50})	4.6 μM
細胞毒性(CC_{50})	>50 μM
治療指数(TI) (CC_{50} / IC_{50})	11

実施例５．２－［３－（フラン－２－イルメチル）－２，４－ジオキソ－３，４－ジヒドロ［１］ベンゾチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－１（２Ｈ）－イル］－Ｎ－（２，４－メトキシフェニル）アセトアミドの合成

【化２２】



【０１２４】
化合物３
アミノベンゾチオフェン１（４．８ｍｍｏｌ）を温度の高い無水トルエン（１０ｍｌ）に溶解する。イソシアン酸２（５ｍｍｏｌ）を溶液に加え、反応混合物を３０分間還流する。冷却後、結果物の沈殿物を濾過により回収し、少量の冷やしたエタノールで洗浄し、エタノールから再結晶化し、白色結晶の化合物３を得る（収率６５％）。
【０１２５】
化合物４
化合物３を真空下で融点まで加熱し、１０分間、１５０～２００℃で加熱を続ける。冷却後、少量のエタノールを固体の物質に加える。結果物の沈殿物を濾過により回収し、水で洗浄し、ＤＭＦから再結晶化し、化合物４を得る（収率８０％）。
【０１２６】
化合物Ａ
化合物４（１．０ｍｍｏｌ）をゆっくりと加熱することによりＤＭＦ（２０ｍｌ）に溶解する。冷却後、溶液をＮａＨ（鉱油中６０％の分散、１．５ｍｍｏｌ）で処理し、２０分間撹拌する。水素が完全に放出した後、５ｍｌのＤＭＦ中のクロロアセトアニリド５（１．０ｍｍｏｌ）の溶液を室温で２４時間撹拌する反応混合物に加える。その後、混合物を氷水に注ぎ、沈殿物を濾過により回収し、水で洗浄し、エタノールから再結晶化し、化合物Ａを得る（収率８５％）。
【０１２７】
別段の指示がない限り、明細書および特許請求の範囲に使用する、原料の量、分子量等の特性、反応条件等を表す、すべての数は、「約」という用語によって、すべての例で改良されることとして理解される。したがって、これとは反対の別段の指示がなければ、明細書および添付した特許請求の範囲に示す、数値パラメーターは、本開示によって得ようとする所望の特性に依存して変更することができる、近似値である。少なくとも、および特許請求の範囲の均等論の適用を限定する試みとしてではなく、数値パラメーターはそれぞれ、報告された有効数字の数に照らして、および通常の四捨五入法の適用によって解釈

されるべきである。

【０１２８】

それにもかかわらず、本開示の広い範囲を示す数値範囲および数値パラメーターは、近似値であり、特定の例において示す数値は、可能な限り正確に報告される。しかしながら、任意の数値は、それぞれの試験測定でみられる標準偏差から必ず生じる一定の誤差を実質的に含む。

【０１２９】

本開示を説明する文脈（特に、次に示す特許請求の範囲の文脈）に使用する、「ａ」、「ａｎ」、「ｔｈｅ」という表現、および同様の指示物は、本明細書に別段の指示がない限り、または文脈で明らかに矛盾しない限り、単数と複数の両方を網羅するように解釈される。本明細書における値の範囲の記述は、単に、範囲に含まれるそれぞれの個別の値について別々に言及する簡便な方法として有用であるように意図されるにすぎない。別段の指示がない限り、本明細書において別々に記述されるかの如く、それぞれの個別の値は、本明細書に組み込まれる。本明細書に別段の指示がない限り、または文脈で明らかに矛盾しない限り、本明細書に記載する方法はすべて、任意の適切な順序で行うことができる。本明細書に提供されるすべての例、または例示的な用語（例えば、「ｓｕｃｈ　ａｓ」）の使用は、単に、本開示をよく説明するように意図されるにすぎず、本開示の範囲での限定、それ以外に、特許請求の範囲での限定をもたらさない。本明細書中の用語は、本開示の方法に不可欠な、特許請求の範囲に記載されていない構成要素を示すものと解釈すべきではない。

【０１３０】

本明細書に開示する代替的な構成要素、または実施態様のグループ化は、限定があるものと解釈することはできない。グループのメンバーはそれぞれ、別々に、またはグループの他のメンバーもしくは本明細書に記載する他の構成要素と組み合わせて、言及し、および主張することが可能である。グループの１以上のメンバーを、便宜および／または特許性の理由のためのグループに含めることができ、またはこのグループから削除できることが予想される。かかる包含または削除が生じる場合、本明細書は、改良されたグループを含むと考えられ、そのため、添付した特許請求の範囲に使用するすべてのマーカッシュグループの記載された説明を実行する。

【０１３１】

本開示の特定の実施態様は、本明細書に説明され、本開示の実行のために、本発明者らに知られている最良の様式が含まれる。もちろん、これらの説明された実施態様における変更は、前述の説明を読むことで、当業者に明らかになる。本発明者は、当業者が、かかる変更を適切に利用することを期待する。また、本発明者らは、本開示において、特に本明細書に説明するもの以外を実施するように意図する。したがって、本開示には、準拠法によって可能になる、本明細書に添付した特許請求の範囲に記載する対象の改良および等価物がすべて含まれる。さらに、本明細書に別段の指示がない限り、または文脈で明らかに矛盾しない限り、上述の構成要素のあらゆる変更における上述の構成要素の任意の組合せは、本開示に包含される。

【０１３２】

本明細書に開示する特定の実施態様は、からなる、またはから実質的になるという用語を使用する、特許請求の範囲でさらに限定され得る。出願したか、または補正ごとに追加した、特許請求の範囲で使用する場合、「からなる」という移行部は、特許請求の範囲で特定されない、任意の構成要素、手段、または原料を排除する。「から実質的になる」という移行部は、特定された材料または手段、ならびに基本特性および新しい特性に物質的に影響を及ぼさないものに、特許請求の範囲を限定する。本開示の（したがって、特許請求の範囲に記載された）実施態様は、本明細書に実質的にまたは明確に記載され、本明細書で利用可能になる。

【０１３３】

最後に、本明細書に開示する実施態様は、本開示の原理の例示であることが理解される

。利用することができる他の改良は、本開示の範囲内にある。したがって、例として、本開示の代替形態は、本明細書の教示に従って、本明細書に利用されてもよいが、これらに限定されない。したがって、本開示は、示され、記載されるものに厳密に限定されない。

【０１３４】

参考文献

1.Tan, S. L., Ganji, G., Paeper, B., Proll, S., and Katze, M. G. (2007) Systems biology and the host response to viral infection, Nat Biotechnol 25, 1383-1389.

2.Lee, J., Wu, C. C., Lee, K. J., Chuang, T. H., Katakura, K., Liu, Y. T., Chan, M., Tawatao, R., Chung, M., Shen, C., Cottam, H. B., Lai, M. M., Raz, E., and Carson, D. A. (2006) Activation of anti-hepatitis C virus responses via Toll-like receptor 7, Proc Natl Acad Sci U S A 103, 1828-1833.

3.Horsmans, Y., Berg, T., Desager, J. P., Mueller, T., Schott, E., Fletcher, S. P., Steffy, K. R., Bauman, L. A., Kerr, B. M., and Averett, D. R. (2005) Isatoribine, an agonist of TLR7, reduces plasma virus concentration in chronic hepatitis C infection, Hepatology 42, 724-731.

4.Johnson, C. L., and Gale, M., Jr. (2006) CARD games between virus and host get a new player, Trends Immunol 27, 1-4.

5.Li, K., Chen, Z., Kato, N., Gale, M., Jr., and Lemon, S. M. (2005) Distinct poly(I-C) and virus-activated signaling pathways leading to interferon-beta production in hepatocytes, J Biol Chem 280, 16739-16747.

6.Loo, Y. M., Fornek, J., Crochet, N., Bajwa, G., Perwitasari, O., Martinez-Sobrido, L., Akira, S., Gill, M. A., Garcia-Sastre, A., Katze, M. G., and Gale, M., Jr. (2008) Distinct RIG-I and MDA5 signaling by RNA viruses in innate immunity, J Virol 82, 335-345.

7.Loo, Y. M., Owen, D. M., Li, K., Erickson, A. K., Johnson, C. L., Fish, P. M., Carney, D. S., Wang, T., Ishida, H., Yoneyama, M., Fujita, T., Saito, T., Lee, W. M., Hagedorn, C. H., Lau, D. T., Weinman, S. A., Lemon, S. M., and Gale, M., Jr. (2006) Viral and therapeutic control of IFN-beta promoter stimulator 1 during hepatitis C virus infection, Proc Natl Acad Sci U S A 103, 6001-6006.

8.Saito, T., Hirai, R., Loo, Y. M., Owen, D., Johnson, C. L., Sinha, S. C., Akira, S., Fujita, T., and Gale, M., Jr. (2007) Regulation of innate antiviral defenses through a shared repressor domain in RIG-I and LGP2, Proc Natl Acad Sci U S A 104, 582-587.

9.Saito, T., Owen, D. M., Jiang, F., Marcotrigiano, J., and Gale, M., Jr. (2008) Innate immunity induced by composition-dependent RIG-I recognition of hepatitis C virus RNA, Nature 454, 523-527.

10.Sumpter, R., Jr., Loo, Y. M., Foy, E., Li, K., Yoneyama, M., Fujita, T., Lemon, S. M., and Gale, M., Jr. (2005) Regulating intracellular antiviral defense and permissiveness to hepatitis C virus RNA replication through a cellular RNA helicase, RIG-I, J Virol 79, 2689-2699.

11.Yoneyama, M., Kikuchi, M., Natsukawa, T., Shinobu, N., Imaizumi, T., Miyagishi, M., Taira, K., Akira, S., and Fujita, T. (2004) The RNA helicase RIG-I has an essential function in double-stranded RNA-induced innate antiviral responses, Nat Immunol 5, 730-737.

12.Kawai, T., Takahashi, K., Sato, S., Coban, C., Kumar, H., Kato, H., Ishii, K. J., Takeuchi, O., and Akira, S. (2005) IPS-1, an adaptor

triggering RIG-I- and Mda5-mediated type I interferon induction, Nat Immunol 6, 981-988.
13.Meylan, E., Curran, J., Hofmann, K., Moradpour, D., Binder, M., Bartenschlager, R., and Tschopp, J. (2005) Cardif is an adaptor protein in the RIG-I antiviral pathway and is targeted by hepatitis C virus, Nature 437, 1167-1172.
14.Seth, R. B., Sun, L., Ea, C. K., and Chen, Z. J. (2005) Identification and characterization of MAVS, a mitochondrial antiviral signaling protein that activates NF-kappaB and IRF 3, Cell 122, 669-682.
15.Xu, L. G., Wang, Y. Y., Han, K. J., Li, L. Y., Zhai, Z., and Shu, H. B. (2005) VISA is an adapter protein required for virus-triggered IFN-beta signaling, Mol Cell 19, 727-740.
16.Venkataraman, T., Valdes, M., Elsby, R., Kakuta, S., Caceres, G., Saijo, S., Iwakura, Y., and Barber, G. N. (2007) Loss of DExD/H box RNA helicase LGP2 manifests disparate antiviral responses, J Immunol 178, 6444-6455.
17.Lipinski, C. A., Lombardo, F., Dominy, B. W., and Feeney, P. J. (2001) Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings, Adv Drug Deliv Rev 46, 3-26.
18.Banerjee, S., Li, Y., Wang, Z., and Sarkar, F. H. (2008) Multi-targeted therapy of cancer by genistein, Cancer Lett 269, 226-242.
19.Odaka, M., Kohda, D., Lax, I., Schlessinger, J., and Inagaki, F. (1997) Ligand-binding enhances the affinity of dimerization of the extracellular domain of the epidermal growth factor receptor, J Biochem 122, 116-121.
20.Philo, J. S., Wen, J., Wypych, J., Schwartz, M. G., Mendiaz, E. A., and Langley, K. E. (1996) Human stem cell factor dimer forms a complex with two molecules of the extracellular domain of its receptor, Kit, J Biol Chem 271, 6895-6902.
21.Philo, J. S., Aoki, K. H., Arakawa, T., Narhi, L. O., and Wen, J. (1996) Dimerization of the extracellular domain of the erythropoietin (EPO) receptor by EPO: one high-affinity and one low-affinity interaction, Biochemistry 35, 1681-1691.
22.Kato, H., Takeuchi, O., Sato, S., Yoneyama, M., Yamamoto, M., Matsui, K., Uematsu, S., Jung, A., Kawai, T., Ishii, K. J., Yamaguchi, O., Otsu, K., Tsujimura, T., Koh, C. S., Reis e Sousa, C., Matsuura, Y., Fujita, T., and Akira, S. (2006) Differential roles of MDA5 and RIG-I helicases in the recognition of RNA viruses, Nature 441, 101-105.
23.Yoneyama, M., Kikuchi, M., Matsumoto, K., Imaizumi, T., Miyagishi, M., Taira, K., Foy, E., Loo, Y. M., Gale, M., Jr., Akira, S., Yonehara, S., Kato, A., and Fujita, T. (2005) Shared and unique functions of the DExD/H-box helicases RIG-I, MDA5, and LGP2 in antiviral innate immunity, J Immunol 175, 2851-2858.
24.Lescuyer, P., Strub, J. M., Luche, S., Diemer, H., Martinez, P., Van Dorsselaer, A., Lunardi, J., and Rabilloud, T. (2003) Progress in the definition of a reference human mitochondrial proteome, Proteomics 3, 157-167.
25.Taylor, S. W., Fahy, E., Zhang, B., Glenn, G. M., Warnock, D. E.,

Wiley, S., Murphy, A. N., Gaucher, S. P., Capaldi, R. A., Gibson, B. W., and Ghosh, S. S. (2003) Characterization of the human heart mitochondrial proteome, Nat Biotechnol 21, 281-286.
26.Lutfalla, G., Holland, S. J., Cinato, E., Monneron, D., Reboul, J., Rogers, N. C., Smith, J. M., Stark, G. R., Gardiner, K., Mogensen, K. E., and et al. (1995) Mutant U5A cells are complemented by an interferon-alpha beta receptor subunit generated by alternative processing of a new member of a cytokine receptor gene cluster, EMBO J 14, 5100-5108.
27.Zou, J., Chang, M., Nie, P., and Secombes, C. J. (2009) Origin and evolution of the RIG-I like RNA helicase gene family, BMC Evol Biol 9, 85.
28.Renard, P., Ernest, I., Houbion, A., Art, M., Le Calvez, H., Raes, M., and Remacle, J. (2001) Development of a sensitive multi-well colorimetric assay for active NFkappaB, Nucleic Acids Res 29, E21.
29.Suthar, M. S., Ma, D. Y., Thomas, S., Lund, J. M., Zhang, N., Daffis, S., Rudensky, A. Y., Bevan, M. J., Clark, E. A., Kaja, M. K., Diamond, M. S., and Gale, M., Jr. (2010) IPS-1 is essential for the control of West Nile virus infection and immunity, PLoS Pathog 6, e1000757.
30.Barnard, D. L. (2009) Animal models for the study of influenza pathogenesis and therapy, Antiviral Res 82, A110-122.
31.Daffis, S., Samuel, M. A., Suthar, M. S., Gale, M., Jr., and Diamond, M. S. (2008) Toll-like receptor 3 has a protective role against West Nile virus infection, J Virol 82, 10349-10358.
32. Blight, J.J. et al., (2002) J. Virology 76:13001-13014.

【図１】

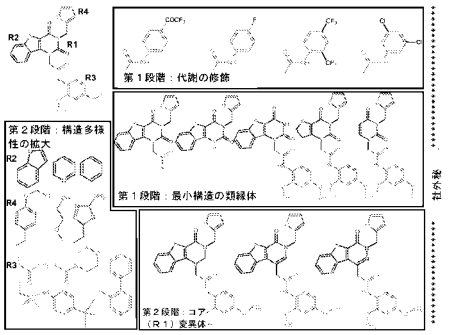
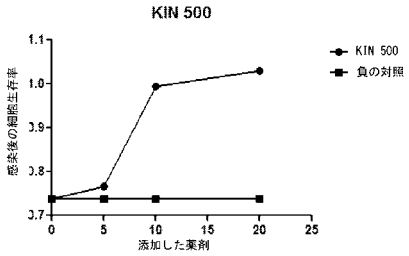


図１

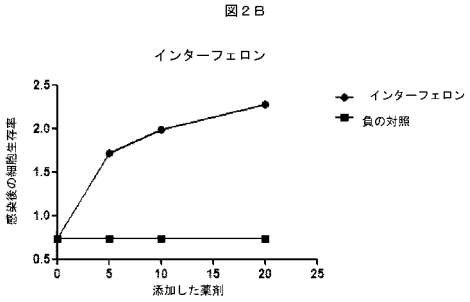
【図２Ａ】

図２Ａ



【図２Ｂ】

図２Ｂ



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2011/033326

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K 31/519(2006.01)i, A61K 31/495(2006.01)i, C07D 487/04(2006.01)i, A61P 31/12(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61K 31/519; A61K 31/513; C07D 239/54; C07D 403/12

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
Korean utility models and applications for utility models
Japanese utility models and applications for utility models

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
eKOMPASS(KIPO internal), PubMed

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2008-147962 A1 (SIGA TECHNOLOGIES, INC.) 04 December 2008	1-4
A	See compound 78 in page 45; pages 7-10; page 23; claims 1, 13.	5-7
X	US 6987114 B1 (CHO, E.-H. et al) 17 January 2006	1-2
A	See column 1-2; examples 19-102, 109-136, 141-168.	3-7
X	WO 2008-107436 A1 (NOVARTIS AG) 12 September 2008	1-4
A	See examples 3-13, 3-16 in pages 53-54; page 29; page 38.	5-7

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents,such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
19 JANUARY 2012 (19.01.2012)	**19 JANUARY 2012 (19.01.2012)**

Name and mailing address of the ISA/KR
Korean Intellectual Property Office
Government Complex-Daejeon, 189 Cheongsa-ro,
Seo-gu, Daejeon 302-701, Republic of Korea
Facsimile No. 82-42-472-7140

Authorized officer
Lee, Soo-Jung
Telephone No. 82-42-481-8466

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2009)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2011/033326

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

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

1. ☒ Claims Nos.: 8-20
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claims 8-20 pertain to methods for treatment of the human body by therapy, and thus relate to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under Article 17(2)(a)(i) of the PCT and Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT, to search.

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

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

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

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

1. ☐ As all required addtional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/US2011/033326

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2008-147962 A1	04.12.2008	AP20090507000	31.12.2009
		AU 2008-256727 A1	04.12.2008
		CA 2688194 A1	04.12.2008
		CN 101743008 A	16.06.2010
		EP 2148678 A1	03.02.2010
		EP 2148678 A4	04.08.2010
		JP 2010-528051 A	19.08.2010
		JP 2010-528051 T	19.08.2010
		MX 2009012299 A	12.04.2010
		US 2010-0189685 A1	29.07.2010
US 6987114 B1	17.01.2006	AU 2000-41470 A1	14.11.2000
		AU 2000-41470 B2	15.05.2003
		AU 4147000 A	14.11.2000
		AU 760332 B2	15.05.2003
		CA 2334317 A1	19.10.2000
		CA 2334317 C	18.05.2004
		CN 1169797 C0	06.10.2004
		CN 1313854 A0	19.09.2001
		DE 60012288 D1	26.08.2004
		DE 60012288 T2	18.08.2005
		EP 1100786 A1	23.05.2001
		EP 1100786 B1	21.07.2004
		JP 03-539926 B2	07.07.2004
		JP 2002-541246 A	03.12.2002
		JP 2002-541246 T	03.12.2002
		KR 10-0425281 B1	30.03.2004
		KR 10-2000-0065885 A	15.11.2000
		KR20000065885A	15.11.2000
		KR20010052737A	25.06.2001
		RU 2203891 C2	10.05.2003
		WO 00-61563 A1	19.10.2000
		WO 00-61564 A1	19.10.2000
		ZA200007308A	11.06.2001
WO 2008-107436 A1	12.09.2008	AU 2008-223831 A1	12.09.2008
		CA 2678492 A1	12.09.2008
		CN 101622234 A	06.01.2010
		EA200901167A1	30.04.2010
		EP 2132186 A1	16.12.2009
		JP 2010-520256 A	10.06.2010
		JP 2010-520256 T	10.06.2010
		KR 10-2009-0115953 A	10.11.2009
		KR20090115953A	10.11.2009
		MX 2009009492 A	15.09.2009
		US 2010-0113774 A1	06.05.2010

フロントページの続き

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

(72)発明者 ベダード, クリステイン
アメリカ合衆国、ワシントン・９８００６、シアトル、サウスイースト、ワンハンドレツドアンドセブンテイサード・アベニユー・４４３３

Ｆターム(参考) 4C086 AA01 AA02 CB10 CB29 MA01 MA04 NA14 ZB33