

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第5600329号
(P5600329)

(45) 発行日 平成26年10月1日(2014. 10. 1)

(24) 登録日 平成26年8月22日(2014. 8. 22)

(51) Int. Cl. F I
A 6 1 K 31/445 (2006. 01) A 6 1 K 31/445
A 6 1 P 31/14 (2006. 01) A 6 1 P 31/14

請求項の数 4 (全 20 頁)

(21) 出願番号	特願2011-551274 (P2011-551274)	(73) 特許権者	502278769
(86) (22) 出願日	平成22年2月22日 (2010. 2. 22)		ユナイテッド セラピューティクス コーポレーション
(65) 公表番号	特表2012-518649 (P2012-518649A)		アメリカ合衆国メリーランド州20910, シルバー・スプリング, スプリング・ストリート 1040
(43) 公表日	平成24年8月16日 (2012. 8. 16)	(73) 特許権者	501231576
(86) 国際出願番号	PCT/US2010/024920		ユニバーシティ・オブ・オックスフォード
(87) 国際公開番号	W02010/096764		イギリス国オックスフォード オーエックス1・3キューユー, サウス・パークス・ロード
(87) 国際公開日	平成22年8月26日 (2010. 8. 26)	(74) 代理人	100092783
審査請求日	平成25年2月15日 (2013. 2. 15)		弁理士 小林 浩
(31) 優先権主張番号	61/202, 367	(74) 代理人	100095360
(32) 優先日	平成21年2月23日 (2009. 2. 23)		弁理士 片山 英二
(33) 優先権主張国	米国 (US)		
(31) 優先権主張番号	61/272, 255		
(32) 優先日	平成21年9月4日 (2009. 9. 4)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		
早期審査対象出願		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 イミノ糖およびウイルス性疾患を治療する方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

N - (9 - メトキシノニル) デオキシノジリマイシンまたは薬学的に許容されるその塩を含む、対象においてデングウイルス感染症を治療するための医薬組成物。

【請求項 2】

前記ウイルス感染症が、デング2ウイルスによって引き起こされる、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 3】

前記対象が哺乳動物である、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 4】

前記対象がヒトである、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願

本出願は、その全体が参照により本明細書に組み込まれる、2009年2月23日出願の米国特許仮出願第61/202,367号および2009年9月4日出願の米国特許仮出願第61/272,255号に対する優先権を主張する。

【 0 0 0 2 】

本出願は、イミノ糖およびイミノ糖を用いてウイルス感染症を治療または予防する方法に関し、特に、イミノ糖およびデングウイルスに関連するウイルス感染症を治療または予防する方法に関する。

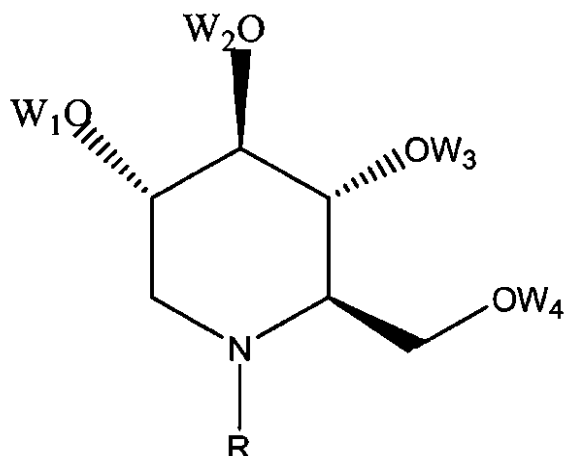
【 発明の概要 】

【 課題を解決するための手段 】

【 0 0 0 3 】

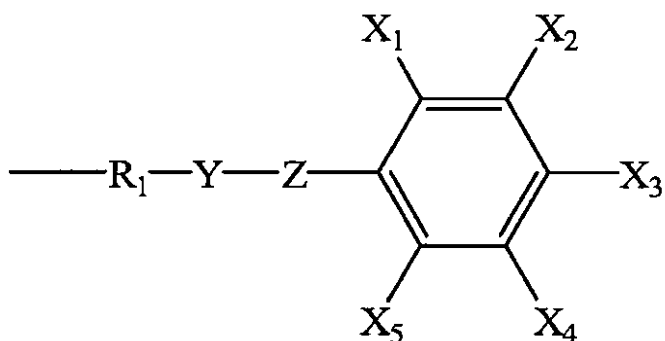
デングウイルス感染症を治療または予防する方法は、それを必要とする対象に、有効量の次式の化合物

【 化 1 】



または薬学的に許容されるその塩 [式中、 R は置換もしくは非置換のオキサアルキル基であり、または R は、

【 化 2 】



(式中、

R₁ は、オキサアルキル基であり、

X₁ ~ X₅ は、H、NO₂、N₃、またはNH₂ から独立に選択され、

Y は、存在しない、またはカルボニル以外の置換もしくは非置換の C₁ - アルキル基であり、

Z は、結合またはNHから選択され、ただし、Z が結合である場合 Y は存在せず、Z がNHである場合 Y はカルボニル以外の置換もしくは非置換の C₁ - アルキル基である) であり、

W₁ ~ W₄ は、水素、置換もしくは非置換のアルキル基、置換もしくは非置換のハロアルキル基、置換もしくは非置換のアルカノイル基、置換もしくは非置換のアロイル基、または置換もしくは非置換のハロアルカノイル基から独立に選択される] を投与することを含む。

【 図面の簡単な説明 】

【 0 0 0 4 】

【 図 1 】 図 1 A ~ E は、以下のイミノ糖の化学式を示す図である。すなわち、A) N - プ

10

20

30

40

50

チルデオキシノジリマイシン (NB - DNJ または UV - 1)、B) N - ノニルデオキシノジリマイシン (NN - DNJ または UV - 2)、C) N - (7 - オキサデシル) デオキシノジリマイシン (N7 - O - DNJ または N7 - DNJ または UV - 3)、D) N - (9 - メトキシノニル) デオキシノジリマイシン (N9 - DNJ または UV - 4)、E) N - (N - {4' - アジド - 2' - ニトロフェニル} - 6 - アミノヘキシル) デオキシノジリマイシン (NAP - DNJ または UV - 5) である。

【図2】図2は、NB - DNJ、NN - DNJ および N7 - O - DNJ による細胞保護対 Dengue ウイルスを示すプロットである。

【図3】図3は、NB - DNJ、NN - DNJ および N7 - O - DNJ の細胞傷害性のプロットである。

10

【図4】図4は、NN - DNJ の合成スキームである。

【図5 - 1】図5A ~ Dは、N7 - O - DNJ の合成を図示する。詳細には、図5Aは、N7 - O - DNJ に至る反応の順序を図示する。

【図5 - 2】図5A ~ Dは、N7 - O - DNJ の合成を図示する。詳細には、図5Bは、6 - プロピルオキシ - 1 - ヘキサノールの調製を図示し、図5Cは、6 - プロピルオキシ - 1 - ヘキサノールの調製を図示し、図5Dは、N7 - O - DNJ の合成を図示する。

【図6】図6A ~ Cは、N - (9 - メトキシノニル) デオキシノジリマイシンの合成に関する。特に、図6Aは、9 - メトキシ - 1 - ノナノールの調製を図示し、図6Bは、9 - メトキシ - 1 - ノナノールの調製を図示し、図6Dは、N - (9 - メトキシノニル) デオキシノジリマイシンの合成を図示する。

20

【図7】図7は、N7 - O - DNJ、N9 - DNJ および NAP - DNJ による Dengue ウイルス放出の阻害に関するデータを示す。

【図8】図8は、NB - DNJ (UV - 1)、NN - DNJ (UV - 2)、N7 - O - DNJ (UV - 3)、N9 - DNJ (UV - 4) および NAP - DNJ (UV - 5) の Dengue ウイルスに対する IC50 値を示す表である。

【図9】図9は、以下の UV イミノ糖化合物：NB - DNJ (UV - 1)、NN - DNJ (UV - 2)、N7 - O - DNJ (UV - 3)、N9 - DNJ (UV - 4)、NAP - DNJ (UV - 5) による Dengue ウイルス放出の阻害に関するデータを示す図である。

【図10】図10は、UV - 4 (N9 - DNJ) による Dengue ウイルスに対するマウスの保護を示す図である。

30

【図11A】図11Aは、UV - 4 (N9 - DNJ) による Dengue ウイルスに対するマウスの保護に関する図である。

【図11B】図11Bは、UV - 4 (N9 - DNJ) による Dengue ウイルスに対するマウスの保護に関する図である。

【図11C】図11Cは、UV - 4 (N9 - DNJ) による Dengue ウイルスに対するマウスの保護に関する図である。

【発明を実施するための形態】

【0005】

用語の定義

別に規定する場合を除き、「1つの(a)」または「1つの(an)」は、「1つまたは複数の」を意味する。

40

【0006】

本明細書では、「ウイルス感染症」という用語は、病的な状態を表し、ウイルスは、健全な細胞に侵入し、細胞の複製機構を用いて増幅させるまたは増殖し、最終的に細胞を溶解し、細胞死、ウイルス粒子の放出、新たに産生された後世代ウイルスによる他の細胞の感染をもたらす。ある種のウイルスによる潜伏感染はまた、ウイルス感染症の起こり得る結果である。

【0007】

本明細書では、「ウイルス感染を治療または予防する」という用語は、特定のウイルスの複製を阻害すること、ウイルスの伝染を阻害すること、またはウイルスがその宿主中で

50

それ自体を構築するのを妨げること、およびウイルス感染症によって引き起こされる疾患の症状を寛解させるまたは緩和することを意味する。治療は、ウイルス負荷の低減、死亡率および/または罹患率の低下がある場合、治療的であるとみなされる。

【0008】

IC50またはIC90（阻害濃度50または90）は、ウイルス感染をそれぞれ、50%または90%低減させるために用いられる、イミノ糖などの治療薬の濃度である。

【0009】

関連出願

本出願は、2009年2月23日出願の米国特許仮出願第61/202,367号を全体として参照により組み込む。

【0010】

開示

本発明者らは、デオキシノジリマイシン誘導体など、ある種のイミノ糖が、デング1～4ウイルスに対して有効で有り得ることを発見した。

【0011】

特に、イミノ糖は、デング1～4ウイルスによって引き起こされるもしくはそれに関連する疾患もしくは状態を治療または予防するために有用であり得る。いくつかの実施形態では、イミノ糖は、デングウイルスに感染した対象の生存率または生存の可能性を高めることができる。

【0012】

デングウイルス

デングウイルスは、Flaviridae科のフラビウイルス属に属し、デング出血熱（DHF）を引き起こす。デングウイルスには、密接に関連した4つの血清型が含まれ、通常、デング1、デング2、デング3およびデング4と称される。1種による感染からの回復は、その血清型に対する生涯性免疫をもたらすが、他の3種による感染に対して部分的および一時的な防御を与えるに過ぎない。経時的な感染は、より重篤な疾患のリスクを高め、その結果DHFになるという良い証拠が存在する。新興のDHFの流行は、4つのすべてのデングウイルスが固有である南北アメリカおよびアジアにおいて関心を高まらせている。DHFは、いくつかの国々において子供の入院および死亡の主要な原因になっている。2007年に、南北アメリカにおいて報告されたデングの症例は890,000人を超え、その26,000症例はDHFであった。

【0013】

デングは、主にネッタイシマカ（Aedes aegypti）という蚊により伝染され、ヒトの最も一般的な蚊媒介性ウイルス性疾患である。世界的にみると、ネッタイシマカ（Aedes aegypti）が一般的でありデングが伝染し得る温暖な地域に、25億人（すなわち世界の人口の40%）が住んでいる。熱帯の都市およびそのヒトおよび蚊の母集団の急速な成長により、さらに多くの人々がこのベクターと接触するようになっている。蚊ベクターおよびウイルス両方の地理上の拡散は、流行性デング熱の世界的な復活およびデング出血熱（DHF）の発生をもたらしている。

【0014】

イミノ糖

多くの実施形態では、イミノ糖は、N-置換デオキシノジリマイシンであってもよい。いくつかの実施形態では、N-置換デオキシノジリマイシンは、次式の化合物であってもよい

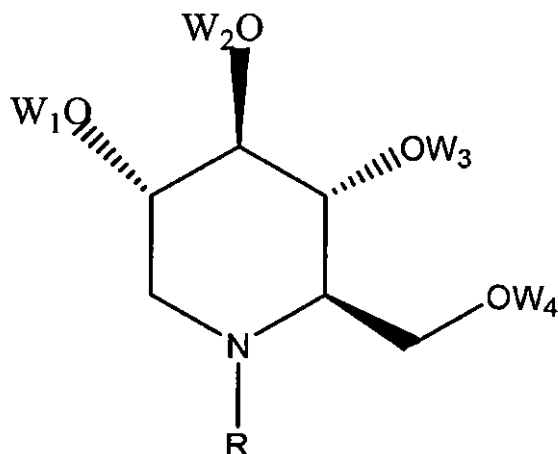
10

20

30

40

【化 3】



10

(式中、 $W_1 \sim W_4$ は、水素、置換もしくは非置換のアルキル基、置換もしくは非置換のハロアルキル基、置換もしくは非置換のアルカノイル基、置換もしくは非置換のアロイル基、または置換もしくは非置換のハロアルカノイル基から独立に選択される)。

【0015】

いくつかの実施形態では、 R は、置換もしくは非置換のアルキル基、置換もしくは非置換のシクロアルキル基、置換もしくは非置換のアリール基、または置換もしくは非置換のオキサアルキル基から選択することができる。

20

【0016】

いくつかの実施形態では、 R は、置換もしくは非置換のアルキル基であってもよく、かつ/または置換もしくは非置換のオキサアルキル基は、1～16個の炭素原子、4～12個の炭素原子または8～10個の炭素原子を含む。「オキサアルキル」という用語は、アルキル誘導体を意味し、これは、1～5個または1～3個または1～2個の酸素原子を含むことができる。「オキサアルキル」という用語には、ヒドロキシ末端アルキル誘導体およびメトキシ末端アルキル誘導体が含まれる。

【0017】

いくつかの実施形態では、 R は、それだけには限らないが、 $-(CH_2)_6OCH_3$ 、 $-(CH_2)_6OCH_2CH_3$ 、 $-(CH_2)_6O(CH_2)_2CH_3$ 、 $-(CH_2)_6O(CH_2)_3CH_3$ 、 $-(CH_2)_2O(CH_2)_5CH_3$ 、 $-(CH_2)_2O(CH_2)_6CH_3$ 、 $-(CH_2)_2O(CH_2)_7CH_3$ 、 $-(CH_2)_9-OH$ 、 $-(CH_2)_9OCH_3$ から選択することができる。

30

【0018】

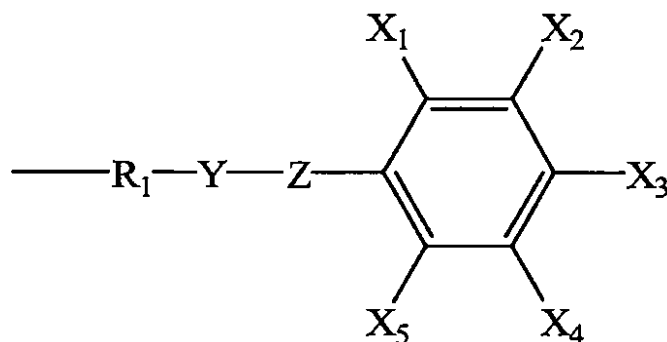
いくつかの実施形態では、 R は、分枝または非分枝の、置換または非置換のアルキル基であってもよい。いくつかの実施形態では、アルキル基は、長鎖アルキル基であってもよく、 $C_6 \sim C_{20}$ アルキル基、 $C_8 \sim C_{16}$ アルキル基、または $C_8 \sim C_{10}$ アルキル基であってもよい。いくつかの実施形態では、 R は、長鎖オキサアルキル基、すなわち、1～5個または1～3個または1～2個の酸素原子を含み得る長鎖アルキル基であってもよい。

40

【0019】

いくつかの実施形態では、 R は、次式を有し得る

【化 4】



(式中、 R_1 は、置換もしくは非置換のアルキル基であり；

$X_1 \sim X_5$ は、 H 、 NO_2 、 N_3 、または NH_2 から独立に選択され；

Y は、存在しないか、またはカルボニル以外の置換もしくは非置換の C_1 -アルキル基であり；

Z は、結合または NH から選択され、ただし、 Z が結合である場合 Y は存在せず、 Z が NH である場合 Y はカルボニル以外の置換もしくは非置換の C_1 -アルキル基である)。

【0020】

いくつかの実施形態では、 Z は NH であり、 $R_1 - Y$ は、 $C_2 \sim C_{20}$ アルキル基または $C_4 \sim C_{12}$ アルキル基または $C_4 \sim C_{10}$ アルキル基などの置換もしくは非置換のアルキル基である。

【0021】

いくつかの実施形態では、 X_1 は、 NO_2 であり、 X_3 は N_3 である。いくつかの実施形態では、 X_2 、 X_4 および X_5 のそれぞれは水素である。

【0022】

いくつかの実施形態では、イミノ糖は、参照により本明細書に組み込まれる、米国特許出願公開第2007/0275998号に開示される、 DNJ 誘導体であってもよい。

【0023】

いくつかの実施形態では、イミノ糖は、図1に示される化合物の1つであってもよい。

【0024】

デオキシノジリマイシン誘導体などのイミノ糖は、例えば、米国特許第5,622,972号、第5,200,523号、第5,043,273号、第4,994,572号、第4,246,345号、第4,266,025号、第4,405,714号および第4,806,650号および米国特許出願公開第2007/0275998号(これらはすべて、その全体が本明細書に組み込まれる)に開示される通り合成することができる。

【0025】

いくつかの実施形態では、イミノ糖は、無機酸または有機酸に由来する塩の形態であってもよい。薬学的に許容される塩および塩の形態を調製するための方法は、例えば、Bergeら(J. Pharm. Sci. 66巻: 1~18頁、1977年)に開示される。適当な塩の例としては、それだけには限らないが、以下の塩が挙げられる：酢酸塩、アジピン酸塩、アルギン酸塩、クエン酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、重硫酸塩、酪酸塩、ショウノウ塩(camphorate)、ショウノウスルホン酸塩、ニグルコン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、グルコヘプタン酸塩(glucuheptanoate)、グリセロリン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、フマル酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、2-ヒドロキシエタンスルホン酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、メタンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、2-ナフタレンスルホン酸塩、シュウ酸塩、パルモアート(palmoate)、ペクチン酸塩、過硫酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩、ピクリン酸塩、ピバレート、プロピオン酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、トシレート、メシル酸塩およびウンデカン酸塩。

【0026】

いくつかの実施形態では、イミノ糖は、プロドラッグの形態で用いることもできる。6

10

20

30

40

50

- リン酸化DNJ誘導体などのDNJ誘導体のプロドラッグは、米国特許第5,043,273号および第5,103,008号に開示される。

【0027】

いくつかの実施形態では、イミノ糖は、組成物の一部として用いることができ、これは、さらに、薬学的に許容される担体および/または組成物を動物に送達するために有用な成分をさらに含む。組成物をヒトに送達するために有用な多数の薬学的に許容される担体およびウシなどの他の動物に組成物を送達するために有用な成分は、当技術分野で公知である。かかる担体および構成物の本発明の組成物への添加は、十分に当該分野の通常の技量レベル内である。

【0028】

いくつかの実施形態では、医薬組成物は、イミノ糖から本質的になってもよく、これは、イミノ糖が組成物中で唯一の有効成分であることを意味し得る。

【0029】

さらにいくつかの実施形態では、イミノ糖は、1種または複数の追加の抗ウイルス化合物と共に投与することができる。

【0030】

いくつかの実施形態では、イミノ糖は、米国特許出願公開第2008/0138351号；2009年3月25日出願の米国特許出願第12/410,750号および2009年3月27日出願の米国仮出願第61/202,699号に開示されたものなどのリボソーム組成物に用いることができる。

【0031】

イミノ糖は、ウイルスにより影響を受けた細胞または個体に投与することができる。イミノ糖は、ウイルスの形態形成を阻害することができる、またはイミノ糖は、個体を治療することができる。治療は、動物におけるウイルス感染を低減、除去または減弱することができる。

【0032】

デングウイルスに感染し得る動物には、げっ歯類を含めた哺乳動物およびヒトを含めた霊長類などの脊椎動物が挙げられる。

【0033】

本発明の方法のために動物または動物細胞に投与されるイミノ糖の量は、細胞からのデングウイルスの形態形成を阻害するために有効な量とすることができる。本明細書では、「阻害する」という用語は、イミノ糖が存在しない場合に示される生物活性の検出可能な低下および/または除去を意味し得る。「有効量」という用語は、指示された効果を達成するために必要なイミノ糖の量を意味し得る。本明細書では、「治療」という用語は、対象において症状を軽減するもしくは緩和すること、症状が悪化もしくは進行を妨げること、原因因子の阻害もしくは除去、または感染がない対象においてデングウイルスに関する感染もしくは障害の予防を意味し得る。

【0034】

したがって、例えば、デングウイルスによって引き起こされる感染またはそれに関連する感染の治療には、感染性因子の破壊、その増殖もしくは成熟への阻害または干渉、およびその病的な影響の中和を含むことができる。細胞または動物に投与することができるイミノ糖の量は、好ましくは、その投与に付随する利点を上回るいずれの毒性作用も誘発しない量である。

【0035】

医薬組成物中の活性成分の実際の投与量レベルは、ある特定の患者についての所望の治療効果を達成するのに有効である1種（または複数）の活性化化合物の量を投与するように変更できる。

【0036】

選択された用量レベルは、イミノ糖の活性、投与経路、治療対象となる状態の重症度、および治療対象となる患者の状態および以前の病歴に依存し得る。しかし、所望の治療効

10

20

30

40

50

果を達成するために必要なものよりも低いレベルで１種（または複数）の化合物の用量を開始し、所望の効果が達成されるまで用量を次第に増加させていくことは当技術分野の技量の範囲内である。望ましい場合、有効な１日投与量は、投与の目的のために複数回の用量、例えば、１日２回から４回投与に分けることができる。しかし、体重、全体的な健康、食事制限、投与の時間および経路ならびに他の治療薬との組み合わせおよび治療対象となる状態または疾患の重症度などの様々な因子に、任意の特定の患者のための特定の投与量レベルが依存し得ることを理解されたい。ヒト成人の１日投与量は、体重１０キログラム当たりイミノ糖約１マイクログラム～約１グラム、または約１０ｍｇ～１００ｍｇの範囲であってもよい。もちろん、細胞または動物に投与すべきであるイミノ糖の量は、イミノ糖の分子量および投与経路など、当業者によって十分に理解される多数の要因に依存し得る。

10

【００３７】

本発明の方法に有用である医薬組成物は、経口固形配合物、点眼剤、坐剤、エアゾール、局所もしくは他の類似の配合物の形態で全身投与することができる。例えば、散剤、錠剤、カプセル剤、トローチ剤、ゲル剤、液剤、懸濁剤、シロップ剤などの物理的形態であってもよい。かかる医薬組成物は、イミノ糖に加えて、薬学的に許容される担体および薬物投与を促進し容易にするために公知の他の成分を含むことができる。ナノ粒子、リボソームによって再シール形成された赤血球、および免疫学的に基づいた系など、他の可能性ある配合物もまた、イミノ糖を投与するために用いることができる。かかる医薬組成物は、いくつかの経路によって投与することができる。本明細書で用いられる「非経口」という用語には、それだけには限らないが、皮下、静脈内、動脈内、くも膜下腔内、ならびに注射および注入技法が含まれる。例として、医薬組成物は、経口的に、局所的に、非経口的に、全身的に、または肺経路によって投与することができる。

20

【００３８】

これらの組成物は、単一用量または異なる時点で投与される複数回の用量で投与することができる。組成物のデングウイルスに対する阻害効果は持続可能であるため、投与レジメンは、宿主細胞が最小限に影響を受けつつウイルス増殖が遅延されるように調整することができる。例として、動物は、本発明の組成物の用量を１週間に１回投与することができる、それによって、ウイルス増殖はまる１週間遅延され、宿主細胞機能は週に１回ほんの短期間阻害される。

30

【００３９】

本明細書に記載した実施形態は、まったく制限されるものではないが、以下の実施例によってさらに例示される。

【実施例１】

【００４０】

１．Ｎ－ノニルＤＮＪの合成

【表１】

表１．NN-DNJ合成のための原料

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

40

手順：マグネチックスターラーを備えた５０ｍＬの１つ口丸底フラスコに、ＤＮＪ（５００ｍｇ）、エタノール（１００ｍＬ）、ノナナール（５３０ｍｇ）、および酢酸（０．

50

5 mL) を室温で入れた。反応混合物を 40 ~ 45 に加熱し、窒素中で 30 ~ 40 分間撹拌した。反応混合物を周囲温度まで冷却し、Pd/C を加えた。反応フラスコを排気し、バルーン中の水素ガスで置換した。この過程を 3 回繰り返した。最後に、反応混合物を周囲温度で一晩撹拌した。反応の進行を TLC (注記 1) によってモニターした。反応混合物をセライトのパッドでろ過し、エタノールで洗浄した。ろ液を真空中で濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をカラムクロマトグラフィー (230 ~ 400 メッシュシリカゲル) によって精製した。ジクロロメタン中のメタノールの溶媒勾配 (10 ~ 25%) を用いてカラムから生成物を溶出させた。所望の生成物を含むすべての画分を合わせ、真空中で濃縮して純粋な生成物 (420 mg) を得た。反応の終了を、薄層シリカゲルプレート; 溶離液; メタノール: ジクロロメタン = 1 : 2 を用いた薄層クロマトグラフィー (TLC) によってモニターした。

10

【実施例 2】

【0041】

2. N - 7 - オキサデシル DNJ の合成

2a. 6 - プロピルオキシ - 1 - ヘキサノールの合成

【表 2】

表 2. 6-プロピルオキシ-1-ヘキサノールの合成のための原料

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

20

手順: マグネチックスターラーを備えた 500 mL の 1 つ口丸底フラスコに、1, 6 - ヘキサンジオール (6.00 g)、カリウムtert-ブトキシド (5.413 g) を室温で入れた。反応混合物を 1 時間撹拌し、次いで、1 - ヨードプロパン (8.63 g) を加えた。反応混合物を 70 ~ 80 まで加熱し、終夜撹拌した。反応の進行を TLC (注記 1) によってモニターした。反応の終了後、水を反応混合物に加え、酢酸エチル (2 x 100 mL) で抽出した。合わせた有機層を真空中で濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をジクロロメタンに溶解し、水で洗浄し、次いでブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。有機層を真空中で濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物を 230 ~ 400 メッシュシリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィーによって精製した。ヘキサン中の酢酸エチルの溶媒勾配 (10 ~ 45%) を用いてカラムから生成物を溶出させた。所望の純粋な生成物を含むすべての画分を合わせ、真空中で濃縮して純粋な 6 - プロピルオキシ - 1 - ヘキサノール (lot D - 1029 - 048、1.9 g、25%) を得た。反応の終了を薄層クロマトグラフィー (TLC); (溶離液: ヘキサン中の 60% 酢酸エチル) によってモニターした。

30

【0042】

2b. 6 - プロピルオキシ - 1 - ヘキサノールの調製

40

【表 3】

表3. 6-プロピルオキシ-1-ヘキサノールの調製のための原料

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

10

手順：マグネチックスターラーを備えた50 mLの1つ口丸底フラスコに、6-プロピルオキシ-1-ヘキサノール(1.0 g)、PDC(4.7 g)、ジクロロメタン(10 mL)、セライト(1.0 g)、および酢酸ナトリウム(100 mg)を入れた。反応混合物を室温で窒素中で5分間撹拌した。PDC(4.70 g)を反応混合物に加え、終夜撹拌した。反応の進行をTLC(注記1)によってモニターした。反応の終了後、反応混合物をカラム(230~400メッシュシリカゲル)に直接添加した。酢酸エチル中のジクロロメタンの溶媒勾配(10~20%)を用いてカラムから生成物を溶出させた。所望の純粋な生成物を含むすべての画分を合わせ、真空中で濃縮して、純粋な6-プロピルオキシ-1-ヘキサノール(100% yield, 710 mg, 71%)を得た。反応の終了を薄層クロマトグラフィー(TLC); (溶離液: ヘキサン中の60%酢酸エチル)によってモニターした。

20

【0043】

2c N-7-オキサデシル-DNJの合成

【表 4】

表4. N-7-オキサデシル-DNJの合成の原料

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

30

手順：マグネチックスターラーを備えた50 mLの1つ口丸底フラスコに、DNJ(500 mg)、エタノール(15 mL)、6-プロピルオキシ-1-ヘキサノール(585 mg)、および酢酸(0.1 mL)を室温で入れた。反応混合物を40~45℃に加熱し、30~40分間窒素中で撹拌した。反応混合物を周囲温度まで冷却し、Pd/Cを加えた。反応フラスコを排気し、バルーン中の水素ガスで置換した。この過程を3回繰り返した。最後に、反応混合物を周囲温度で終夜撹拌した。反応の進行をTLC(注記1)によってモニターした。反応混合物を、セライトのパッドでろ過し、エタノールで洗浄した。ろ液を真空中で濃縮して粗生成物を得た。粗生成物を、カラムクロマトグラフィー(230~400メッシュシリカゲル)によって精製した。ジクロロメタン中のメタノールの溶媒勾配(10~40%)を用いてカラムから生成物を溶出させた。所望の生成物を含むすべての画分を合わせ、真空中で濃縮して純粋な生成物を得た。(100% yield, 840 mg)。反応の終了を薄層クロマトグラフィー(TLC); (溶離液: ジクロロメタン中の50%メタノール)によってモニターした。

40

50

【実施例 3】

【0044】

3. N-(9-メトキシ)-ノニルDNJの合成

3a 9-メトキシ-1-ノナノールの調製

【表5】

表5. 9-メトキシ-1-ノナノールの調製のための原料

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

手順：マグネチックスターラーおよび攪拌子を備えた500mLの1つ口丸底フラスコに、ジメチルスルホキシド(100mL)およびH₂O(100mL)中の1,9-ノナンジオール(10.00g、62.3mmol)を入れた。これに水酸化ナトリウム(5.0g、125.0mmol)のH₂O(10mL)溶液をゆっくりと室温で加えた。水酸化ナトリウムを加える間、生成された反応混合物を加熱し、温度を約40℃まで上昇させた。混合物を1時間攪拌し、次いで、反応混合物の温度を約40℃に保ちながら、硫酸ジメチル(16.52g、131mmol)を、4等分して加えた。反応混合物を室温で終夜攪拌した。反応の進行をTLC(注記1)によってモニターした。TLCモニタリングは、反応が25%の転化率であったことを示した。この段階で、追加の硫酸ジメチル(24.78g、196.44mmol)を加え、得られた混合物をさらに24時間室温で攪拌した。反応の終了後、水酸化ナトリウム(水中の10%溶液)を反応混合物に加えて溶液のpHを11~13に調整した。混合物を室温で2時間攪拌し、ジクロロメタン(3×100mL)で抽出した。合わせた有機層を、H₂O(200mL)、食塩水(150mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウム(20g)で乾燥し、ろ過し真空中で濃縮して粗生成物(14g)を得た。粗生成物を、250~400メッシュシリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィーによって精製した。ヘキサン中の酢酸エチルの溶媒勾配(10~50%)を用いてカラムから生成物を溶出させた。所望の純粋な生成物を含むすべての画分を合わせ、真空中で濃縮して純粋な9-メトキシ-1-ノナノール(1027-155、2.38g、21.9%)を得た。反応の終了を、薄層シリカゲルプレートを用いた薄層クロマトグラフィー(TLC)；溶離液：ヘキサン中の60%酢酸エチルによってモニターした。

【0045】

3b 9-メトキシ-1-ノナノールの調製

【表6】

表6. 9-メトキシ-1-ノナノールの調製の原料

名称	量
9-メトキシ-1-ノナノール	1.0 g
PDC	4.7 g
モレキュラーシーブ, 3A	1.0 g
NaOAc	0.1g
CH ₂ Cl ₂	10 mL

手順：マグネチックスターラーおよび攪拌子を備えた50mLの1つ口丸底フラスコに

、9-メトキシ-ノナノール(1.0 g、5.9 mmol)、ジクロロメタン(10 mL)、モレキュラーシーブ(1.0 g、3 Å)、酢酸ナトリウム(0.1 g)を室温で入れた。反応混合物を室温で窒素中で5分間撹拌した。反応混合物に重クロム酸ピリジニウム(4.7 g、12.5 mmol)を入れ、終夜撹拌した。反応の進行をTLC(注記1)によってモニターした。反応の終了後、反応混合物をシリカゲル層(約15 g)でろ過した。ろ液を真空中で蒸発させて粗化合物を得た。これを、シリカゲルカラム(250~400メッシュ、40 g)を用いたカラムクロマトグラフィーによって精製した。ヘキサン中の酢酸エチルの溶媒勾配(10~50%)を用いてカラムから生成物を溶出させた。所望の純粋な生成物を含むすべての画分を合わせ、真空中で濃縮して純粋な9-メトキシ-ノナノール(10 g、D-1027-156、553 mg、54.4%)を得た。反応の終了を薄層シリカゲルプレートを用いた薄層クロマトグラフィー(TLC)；溶離液：ヘキサン中の60%酢酸エチルによってモニターした。

【0046】

3c N-(9-メトキシ)-ノニルDNJの合成

【表7】

表7. N-(9-メトキシ)-ノニルDNJの合成のための原料

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

手順：マグネチックスターラーおよび撹拌子を備えた50 mLの2つ口丸底フラスコに、DNJ(300 mg、1.84 mmol)、エタノール(20 mL)、9-メトキシ-1-ノナノール(476 mg、2.76 mmol)を室温で入れた。反応混合物を窒素中で5~10分間撹拌し、Pd/Cを室温で加えた。反応混合物を排気し、バルーンを用いた水素ガスによって置換した。この過程を3回繰り返し、次いで、反応混合物を大気中の水素下で室温で撹拌した。反応の進行をTLC(注記1)によってモニターした。反応混合物をセライト層でろ過し、エタノール(20 mL)で洗浄した。ろ液を真空中で濃縮して粗生成物を得た。粗生成物を250~400メッシュシリカゲル(20 g)を用いたカラムクロマトグラフィーによって精製した。酢酸エチル中のメタノールの溶媒勾配(5~25%)を用いてカラムから生成物を溶出させた。所望の純粋な生成物を含むすべての画分を合わせ、真空中で濃縮してオフホワイト固形物を得た。固形物を酢酸エチル(20 mL)中ですりつぶし、ろ過し高真空で乾燥して白色固形物[10 g、D-1027-158(165.3 mg、28.1%)]を得た。反応の終了を薄層シリカゲルプレートを用いた薄層クロマトグラフィー(TLC)；溶離液：ジクロロメタン中の50%メタノールによってモニターした。

【実施例4】

【0047】

4. イミノ糖のデングウイルスに対する効果。

図2は、NB-DNJ、NN-DNJ、およびN7-O-DNJによるデングウイルスに対する細胞保護を示す。

【0048】

手順。ウイルス誘発細胞変性効果(CPE)-阻害アッセイを0.122から500 μMの濃度でUV化合物で実施した。

【0049】

化合物を、デングウイルス2型(DENV2)ニューギニアC株に対する阻害についてスクリーニングした。ウイルス原液を2%ウシ胎児血清、2 mM L-グルタミン、10

10

20

30

40

50

0 U / m l ペニシリン , 1 0 0 u g / m l ストレプトマイシンを補充し、標準のブランクアッセイを用いて力価測定した 1 × 2 改変イーグル培地 (M E M 、 G i b c o) を用いたベロ細胞における増殖によって作製した。ウイルス原液を使用するまで - 8 0 で貯蔵した。

【 0 0 5 0 】

アメリカンタイプカルチャーコレクション (A T C C 、 M a n a s s a s 、 V i r g i n i a) から入手したベロ細胞 (アフリカミドリザル腎臓上皮細胞系統) を、アッセイ 2 4 時間前に C O ₂ 5 % のインキュベーター中で 3 7 で細胞培養処理した 9 6 穴平底プレート中に播種した。試験を、2 % ウシ胎児血清、2 m M L - グルタミン、1 0 0 U / m l ペニシリン、1 0 0 u g / m l ストレプトマイシンを補充した改変イーグル培地中で、5 0 0 μ M 化合物で開始し、0 . 1 2 2 u M まで減らしながら行った。アッセイ当日に、培地を吸引し、細胞を様々な濃度の化合物で処理した。3 7 で薬物前処理の 1 時間後、感染多重度 (M O I) が低い細胞にデングウイルスを加えた。感染後 1 時間で、細胞を洗浄し、化合物を含む培地を加えた。アッセイを C O ₂ 5 % のインキュベーター中で 3 7 で 6 日間進行させた。その間に、未処理のウイルス感染した対照ウェルが C P E を示した。感染後の期間の後、培養上清をプレートから除去し、ウイルス誘発細胞の損傷 (細胞質酵素乳酸デヒドロゲナーゼの放出) についての製造業者の推奨に従って L D H アッセイ (C y t o T o x 9 6 、 P r o m e g a 、 W I) により検定した。O D 読み取りを使用して化合物で処理した細胞または対照の細胞変性影響率を算出し比較した。実験により、U V 化合物が、用量依存方式で細胞がデングウイルスによって死滅するのを防ぐのに有効であることが実証される。

【 0 0 5 1 】

図 3 は、N B - D N J 、 N N - D N J 、および N 7 - O - D N J についての細胞傷害性データを示す。

【 0 0 5 2 】

手順 . 0 . 1 2 2 から 5 0 0 u M の濃度における N B - D N J 、 N N - D N J および N 7 - O - D N J を、ベロ細胞に対する細胞傷害性について試験した。アメリカンタイプカルチャーコレクション (A T C C 、 M a n a s s a s 、 V i r g i n i a) から入手したベロ細胞 (アフリカミドリザル腎臓上皮細胞系) を、アッセイ 2 4 時間前に細胞培養処理した 9 6 穴平底プレートに播種した。

【 0 0 5 3 】

試験を、2 % ウシ胎児血清、2 m M L - グルタミン、1 0 0 U / m l ペニシリン、1 0 0 u g / m l ストレプトマイシンを補充した改変イーグル培地中で、5 0 0 μ M 化合物で開始し、0 . 1 2 2 u M まで減らしながら行った。細胞を 3 7 で、C O ₂ 5 % のインキュベーターで培養し、プレートを、誘発された細胞の損傷 (細胞質酵素乳酸デヒドロゲナーゼの放出) についての製造業者の推奨に従って L D H アッセイ (C y t o T o x 9 6 、 P r o m e g a 、 W I) により検定した。O D 読み取りを使用して化合物で処理した細胞または対照の細胞変性影響率を算出し比較した。実験により、N 7 - O - D N J および N B - D N J はベロ細胞に対して非毒性であることが実証される。N N - D N J は、約 2 0 u M を超える濃度で細胞に対する毒性を示し始める。

【 0 0 5 4 】

図 7 は、N 7 - O - D N J ; N 9 - D N J および N A P - D N J によるデングウイルス放出の阻害に関するデータを示す。

【 0 0 5 5 】

手順 . 対照ベロ細胞培養物および 1 0 0 u M 化合物で処理されたベロ細胞培養物を、ウイルスに感染させ、C O ₂ 5 % のインキュベーター中で 3 7 で 7 日間培養した。化合物で処理したウイルス感染細胞培養物から得られた感染性ウイルス粒子の産生の阻害をブランクアッセイによって決定した。

【 0 0 5 6 】

ウイルスブランクアッセイを、2 % ウシ胎児血清、2 m M L - グルタミン、1 0 0 U

10

20

30

40

50

/ml ペニシリン、100 µg/ml ストレプトマイシンを補充した 1 × 改変イーグル培地 (Gibco) 中で、6 穴プレートにウェル当たり 5 × 10⁵ 細胞で播種したベロ細胞において行った。化合物で処理した感染細胞培養物から収集した上清から得られた力価測定しようとするウイルスを、細胞培養培地で希釈し、細胞上に 100 µl 体積で接種し、37 °C で 1 時間吸着させた。細胞を 2 mM L - グルタミン、100 U/ml ペニシリン、100 µg/ml ストレプトマイシンを補充した 1 × 改変イーグル培地 (Gibco) 中で 0.6 % アガロースで覆った。細胞を感染させるおよび死滅させる個別の感染性ウイルス粒子を示す死細胞のプラークを、CO₂ 5 % のインキュベーター中で 37 °C で発現させ、細胞単層をニュートラルレッドで生細胞染色 (live-staining) することにより可視化した。実験により、感染性デングウイルスの放出が UV イミノ糖化合物で処理後、有意に減少したことが実証される。

10

【0057】

図 9 は、以下の UV イミノ糖化合物：NB - DNJ (UV - 1)；NN - DNJ (UV - 2)；N7 - O - DNJ (UV - 3)；N9 - DNJ (UV - 4)；NAP - DNJ (UV - 5) によるデングウイルス放出の阻害に関するデータを示す。対照ベロ細胞培養物および示された濃度の UV 化合物で処理したベロ細胞培養物をウイルスに感染させ、CO₂ 5 % のインキュベーターにおいて 37 °C で 7 日間培養した。化合物で処理したウイルス感染細胞培養物から得られた感染性ウイルス粒子の産生の阻害をプラークアッセイによって決定した。ウイルスプラークアッセイを、2 % ウシ胎児血清、2 mM L - グルタミン、100 U/ml ペニシリン、100 µg/ml ストレプトマイシンを補充した 1 × 改変イーグル培地 (Gibco) 中で、6 穴プレートにウェル当たり 5 × 10⁵ 細胞で播種したベロ細胞において行った。化合物で処理された感染細胞培養物から収集した上清から得られた力価測定しようとするウイルスを、細胞培養培地で希釈し、細胞上に 100 µl 容量で接種し、37 °C で 1 時間吸着させた。細胞を 2 mM L - グルタミン、100 U/ml ペニシリン、100 µg/ml ストレプトマイシンを補充した 1 × 改変イーグル培地 (Gibco) 中 0.6 % アガロースで覆った。

20

【0058】

細胞に感染してそれを死滅させる個別の感染性ウイルス粒子を示す死細胞のプラークを、CO₂ 5 % のインキュベーター中で 37 °C で進行させ、細胞単層をニュートラルレッドで生細胞染色することにより可視化した。実験により、感染性デングウイルスの放出が UV イミノ糖化合物で処理後、有意に減少したことが実証される。

30

【0059】

図 10 および 11 A ~ C は、UV - 4 (N9 - DNJ) によるデングウイルスに対するマウスの保護を示す。本モデルにおいて、インターフェロンおよび IFN - の受容体を欠如している 129/Sv マウスである AG129 マウスに、静脈内注射でデング 2 株 S221 を感染させる。マウスは、感染 4 ~ 5 日後、TNF - α 媒介急性 / 早期死亡で死亡する。Shrestha, S. ら、J Virol、2006 年 80 巻 (20 号)：10208 ~ 17 頁を参照のこと。各実験群は、性別が一致した 5 ~ 6 週齢のマウス 5 匹を含んだ。マウスに、最初の N9 - DNJ 用量を経口投与してから 30 分後、DENV 2 株 S221 の 10^{1.1} ゲノム当量を用いて尾静脈により静脈内に注射した。N9 - DNJ を 200、100、50 および 10 mg/kg で 1 日 2 回経口投与した。抗ウイルス化合物リバビリン 100 mg/kg を 1 日 1 回皮下に投与し、PBS のみの群と共に陽性対照として含んだ。実験中重篤な疾患 (20 % 体重減少、極端な嗜眠、ラッフルドコート (ruffled coat)、または麻痺によって決定される) を示す動物を安楽死させた。マウスは、すべての薬物濃度：100 mg/kg (p = 0.002 対 PBS) および 10 mg/kg (p = 0.034 対 PBS) の場合の生存率において統計的に有意な改善を示した。

40

【0060】

前述したものは、具体的な好ましい実施形態を意味するが、本発明が必ずしもそのように限定されるものではないことを理解されたい。開示された実施形態に様々な修正がなさ

50

れ、かかる修正が本発明の範囲内にあることが意図されることは当業者には明らかであろう。

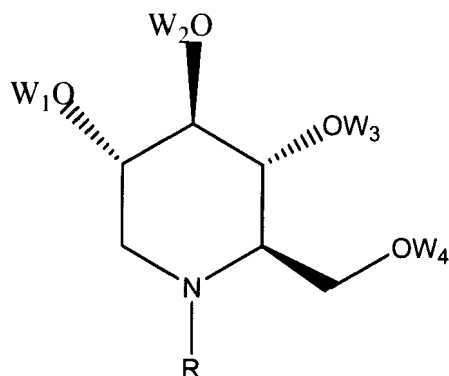
【 0 0 6 1 】

本明細書で引用されたすべての刊行物、特許出願および特許は、全体として参照により本明細書に組み込まれる。

以下に、本願の当初の特許請求の範囲に記載された発明を付記する。

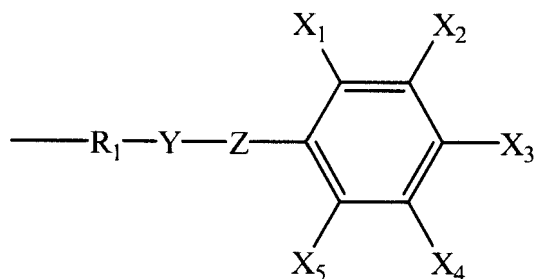
[1] デングウイルス感染症を治療または予防する方法であって、それを必要とする対象に、有効量の次式の化合物

【化 5】



または薬学的に許容されるその塩 [式中、R は、置換もしくは非置換のオキサアルキル基であり、または R は、

【化 6】



(式中、

R₁ は、オキサアルキル基であり、

X₁ ~ ₅ は、H、NO₂、N₃、またはNH₂ から独立して選択され、

Y は、存在しないか、またはカルボニル以外の置換もしくは非置換のC₁-アルキル基であり、

Z は、結合またはNHから選択され、ただし、Z が結合である場合 Y は存在せず、Z がNHである場合 Y はカルボニル以外の置換もしくは非置換のC₁-アルキル基である) であり、

W₁ ~ ₄ は、水素、置換もしくは非置換のアルキル基、置換もしくは非置換のハロアルキル基、置換もしくは非置換のアルカノイル基、置換もしくは非置換のアロイル基、または置換もしくは非置換のハロアルカノイル基から独立して選択される] を投与することを

含む方法。

[2] W_1 、 W_2 、 W_3 および W_4 のそれぞれが水素である、[1] に記載の方法。

[3] R が、オキサアルキル基である、[1] に記載の方法。

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

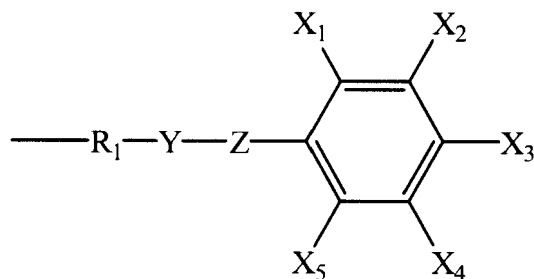
[5] R が、1 から 2 個の酸素原子を含む C 6 ~ C 12 オキサアルキル基である、[1] に記載の方法。

[6] 化合物が N - (7 - オキサデシル) デオキシノジリマイシンまたは薬学的に許容されるその塩である、[1] に記載の方法。

[7] 化合物が N - (9 - メトキシノニル) デオキシノジリマイシンまたは薬学的に許容されるその塩である、[1] に記載の方法。

[8] R が

【化 7】



である、[1] に記載の方法。

[9] X₁ が NO₂ であり、X₃ が N₃ である、[8] に記載の方法。

[10] X₂、X₄ および X₅ のそれぞれが水素である、[8] に記載の方法。

[11] 化合物が N - (N - { 4' - アジド - 2' - ニトロフェニル } - 6 - アミノヘキシル) デオキシノジリマイシンまたは薬学的に許容されるその塩である、[1] に記載の方法。

[12] ウイルス感染症が、デング 2 ウイルスによって引き起こされるかまたはそれに関連する、[1] に記載の方法。

[13] 対象が哺乳動物である、[1] に記載の方法。

[14] 対象がヒトである、[1] に記載の方法。

[15] 前記投与が対象におけるデング感染症を予防する、[1] に記載の方法。

[16] R がオキサアルキル基である、[15] に記載の方法。

[17] 1 ~ 3 個の酸素原子を含む C 2 ~ C 16 オキサアルキル基である、[15] に記載の方法。

[18] R が、1 ~ 2 個の酸素原子を含む C 6 ~ C 12 オキサアルキル基である、[15] に記載の方法。

[19] 化合物が N - (9 - メトキシノニル) デオキシノジリマイシンまたは薬学的に許容されるその塩である、[15] に記載の方法。

10

20

30

40

【 図 1 】

Fig. 1A

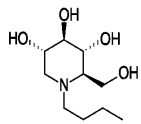


Fig. 1B

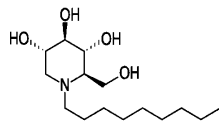


Fig. 1C

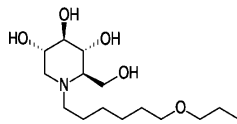


Fig. 1D

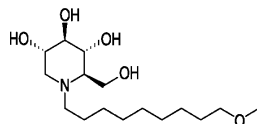
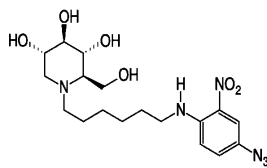
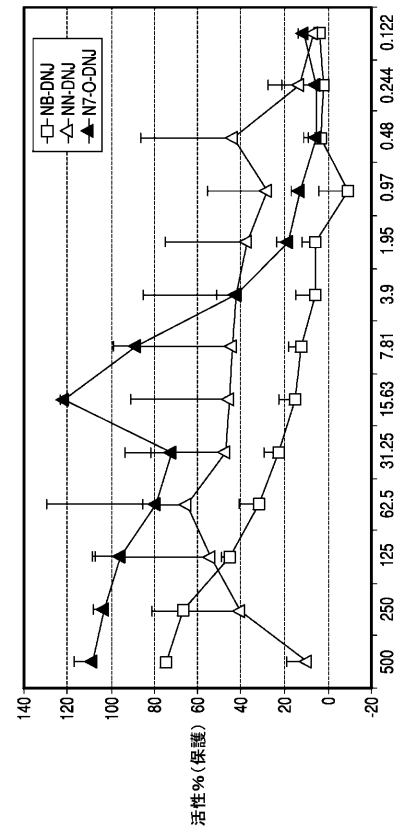


Fig. 1E



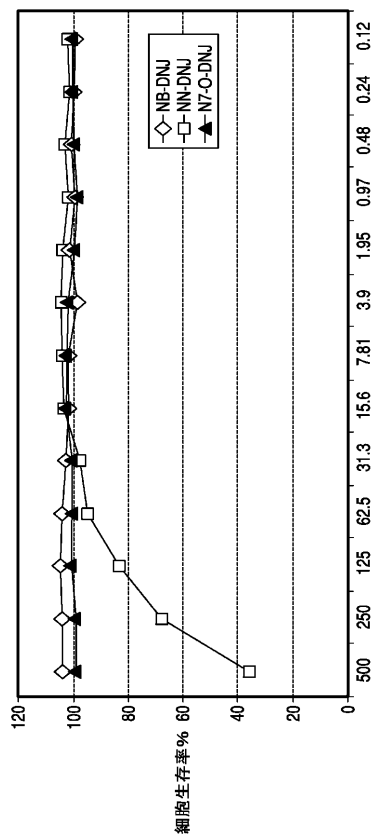
【 図 2 】

Fig. 2



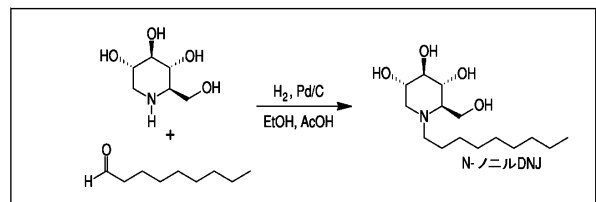
【 図 3 】

Fig. 3



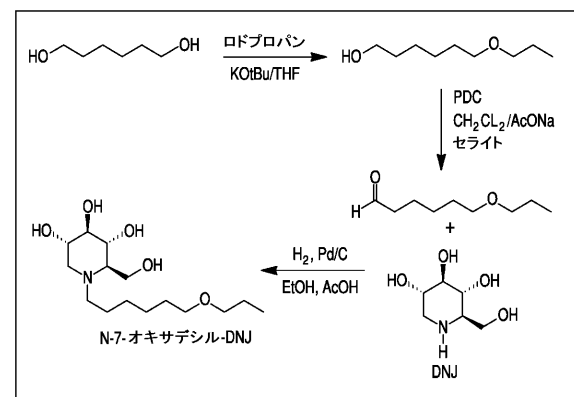
【 図 4 】

Fig. 4



【 図 5 - 1 】

Fig. 5A



【図 5 - 2】

Fig. 5B

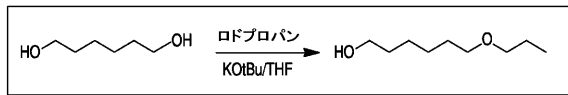


Fig. 5C

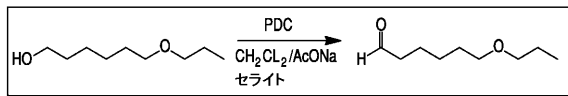
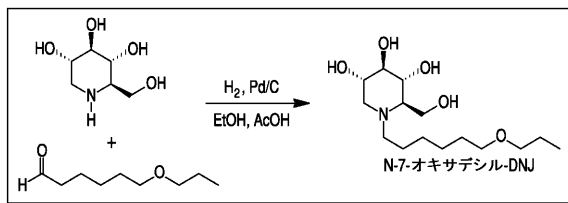


Fig. 5D



【図 6】

Fig. 6A

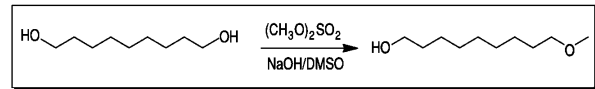


Fig. 6B

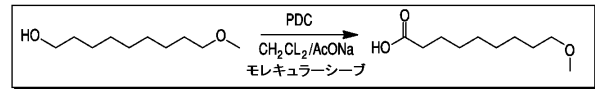
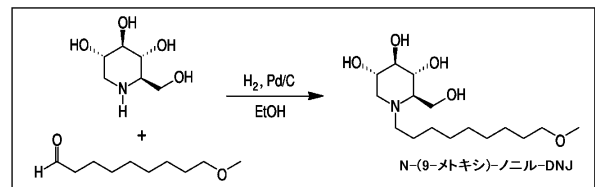
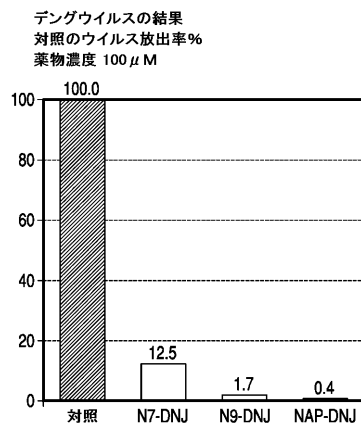


Fig. 6C



【図 7】

Fig. 7



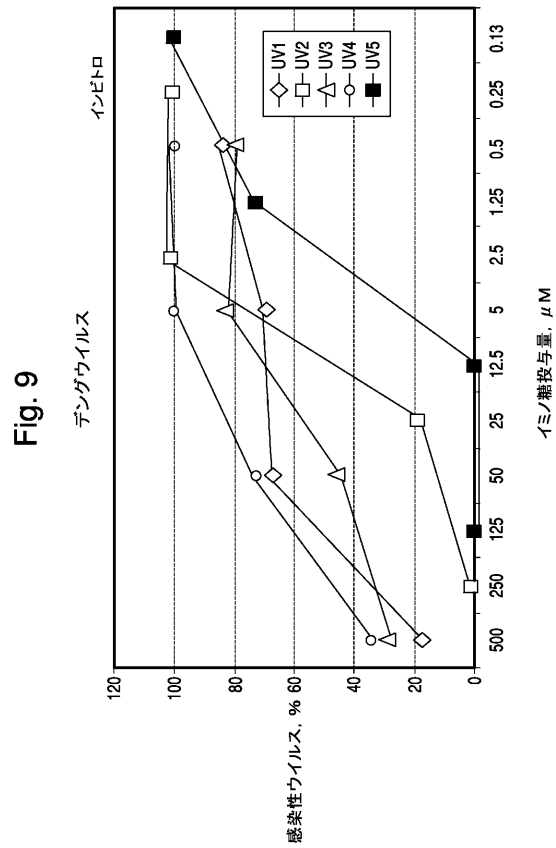
【図 8】

Fig. 8

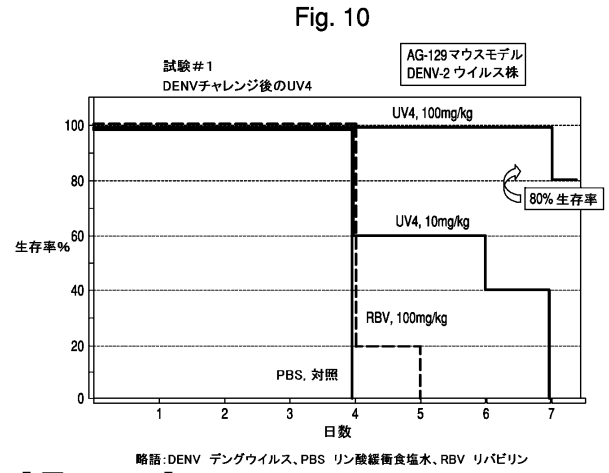
DENV	
化合物	IC50 μ M
UV-1	162
UV-2	9
UV-3	41
UV-4	172
UV-5	2

DENV - デングウイルス

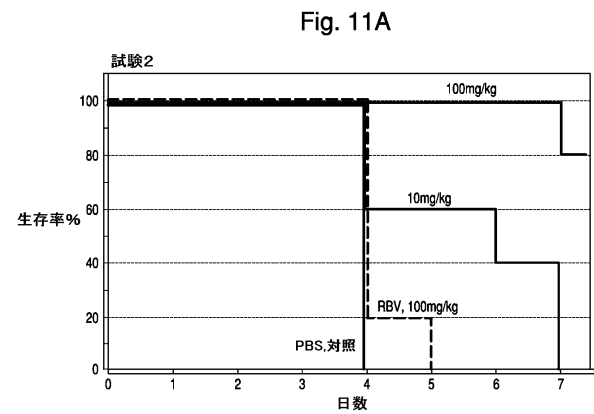
【図 9】



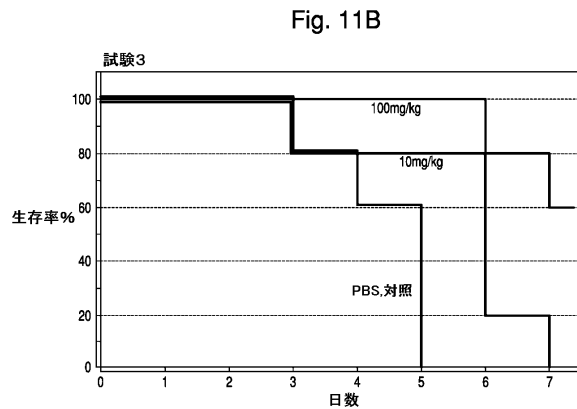
【図 10】



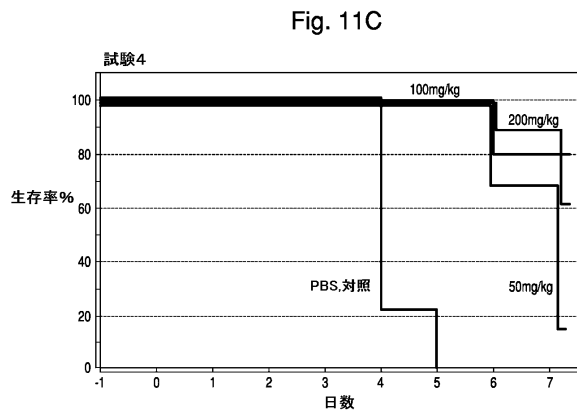
【図 11 A】



【図 11 B】



【図 11 C】



フロントページの続き

(74)代理人 100120134

弁理士 大森 規雄

(74)代理人 100104282

弁理士 鈴木 康仁

(72)発明者 ラムステッド,アーバン

アメリカ合衆国、メリーランド州 20910、シルバー スプリング、スプリング ストリート
1040 ユナイテッド セラピューティクス コーポレーション内

(72)発明者 クローゼ,ブレナン

アメリカ合衆国、メリーランド州 20910、シルバー スプリング、スプリング ストリート
1040 ユナイテッド セラピューティクス コーポレーション内

(72)発明者 ジットズマン,ニコル

イギリス国 オックスフォード オーエックス1 4ティーエル,オスウェストリー ロード 1
2

(72)発明者 ドゥウェック,レイモンド,エイ.

イギリス国 オックスフォード オーエックス2 9エイユー,ヴェルノン アベニュー,アンブ
レサイド

(72)発明者 バターズ,テリー,デイ.

イギリス国 オックスフォード オーエックス44 9ビーエス,ガースリングトン,パイン ク
ローズ 1

審査官 前田 亜希

(56)参考文献 米国特許出願公開第2009/0042268(US,A1)

Chang J et al, Novel imino sugar derivatives demonstrate potent antiviral activity aga
inst flaviviruses., Antimicrob Agents Chemother., 2009年 4月, 53(4), 1501-1508Wu SF, et al, Antiviral effects of an iminosugar derivative on flavivirus infections.
, J Virol., 2002年, 76(8), 3596-3604Gu B, et al, Antiviral profiles of novel iminocyclitol compounds against bovine viral
diarrhea virus, West Nile virus, dengue virus and hepatitis B virus., Antivir Chem Che
mother., 2007年, 18(1), 49-59

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61K 31/445

C A p l u s / R E G I S T R Y / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S (S T N)