

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6072016号
(P6072016)

(45) 発行日 平成29年2月1日 (2017.2.1)

(24) 登録日 平成29年1月13日 (2017.1.13)

(51) Int. Cl.

F I

A 6 1 K 31/7068 (2006.01)

A 6 1 K 31/7068

A 6 1 P 31/14 (2006.01)

A 6 1 P 31/14

C 0 7 H 19/10 (2006.01)

C 0 7 H 19/10 C S P

C 0 7 H 19/207 (2006.01)

C 0 7 H 19/207

A 6 1 K 31/7072 (2006.01)

A 6 1 K 31/7072

請求項の数 12 (全 37 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2014-514062 (P2014-514062)
 (86) (22) 出願日 平成24年6月7日 (2012.6.7)
 (65) 公表番号 特表2014-519507 (P2014-519507A)
 (43) 公表日 平成26年8月14日 (2014.8.14)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2012/060781
 (87) 国際公開番号 W02012/168348
 (87) 国際公開日 平成24年12月13日 (2012.12.13)
 審査請求日 平成27年6月5日 (2015.6.5)
 (31) 優先権主張番号 61/495,472
 (32) 優先日 平成23年6月10日 (2011.6.10)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 314013280
 リボサイエンス・エルエルシー
 アメリカ合衆国カリフォルニア州94306,
 パロ・アルト, ラグーナ・アヴェニュー
 3901
 (74) 代理人 100140109
 弁理士 小野 新次郎
 (74) 代理人 100075270
 弁理士 小林 泰
 (74) 代理人 100101373
 弁理士 竹内 茂雄
 (74) 代理人 100118902
 弁理士 山本 修
 (74) 代理人 100173635
 弁理士 吉田 樹里

最終頁に続く

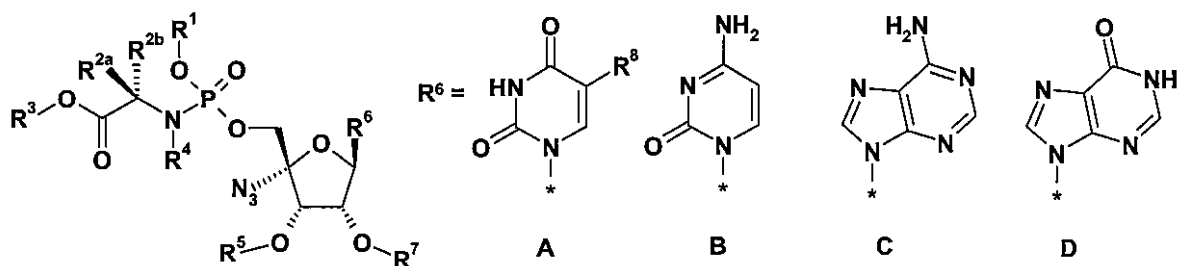
(54) 【発明の名称】 デング熱を治療する方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I :

【化 1】



I

[式中 :

R¹ は、水素、C₁ - 6 ハロアルキル、またはアリールであり、ここで、前記アリールは、C₁ - 6 アルキル、C₂ - 6 アルケニル、C₂ - 6 アルキニル、C₁ - 6 アルコキシ、ハロゲン、C₁ - 6 ハロアルキル、- N (R^{1a})₂、C₁ - 6 アシルアミノ、- NH SO₂ C₁ - 6 アルキル、- SO₂ N (R^{1a})₂、- SO₂ C₁ - 6 アルキル、- CO R^{1b}、ニトロおよびシアノからなる群より独立に選択される 1 ~ 3 の置換基で置換され

ていてもよい、フェニルまたはナフチルであり；

R^{1a} は、独立に、水素または C_{1-6} アルキルであり；

R^{1b} は、 $-OR^{1a}$ または $-N(R^{1a})_2$ であり；

R^{2a} および R^{2b} は、(i) 水素、 C_{1-10} アルキル、 $-(CH_2)_r N(R^{1a})_2$ 、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 $-CH_2SH$ 、 $-(CH_2)_s OMe$ 、 $-(CH_2)_3 NHC(=NH)NH_2$ 、(1H-インドル-3-イル)メチル、(1H-インドル-4-イル)メチル、 $-(CH_2)_m C(=O)R^{1b}$ 、アリーールおよびアリーール C_{1-3} アルキルからなる群より独立に選択されるか、ここで、前記アリーール基は、ヒドロキシル、 C_{1-10} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ハロゲン、ニトロおよびシアノからなる群より選択される基で置換されているか；(ii) R^{2a} は水素であり、そして R^{2b} および R^4 は、一緒に、 $(CH_2)_3$ であるか；(iii) R^{2a} および R^{2b} は、一緒に、 $(CH_2)_n$ であるか；または (iv) R^{2a} および R^{2b} は、どちらも C_{1-6} アルキルであり；

R^3 は、水素、 C_{1-10} アルキル、 C_{1-10} ハロアルキル、アリーールまたはアリーール- C_{1-3} アルキルであり、ここで、前記アリーールはフェニルであり；

R^4 は、水素、 C_{1-3} アルキルであるか、または R^{2b} および R^4 は、一緒に、 $(CH_2)_3$ であり；

R^6 は、式 A、B、C または D であり、ここで、 R^8 は水素または C_{1-3} アルキルであり；

R^5 および R^7 は、水素、 $C(=O)C_{1-6}$ アルキル、 $C(=O)R^{1b}$ より独立に選択され；

m は、0 ~ 3 であり；

n は、4 または 5 であり；

p は、0 ~ 2 であり；そして

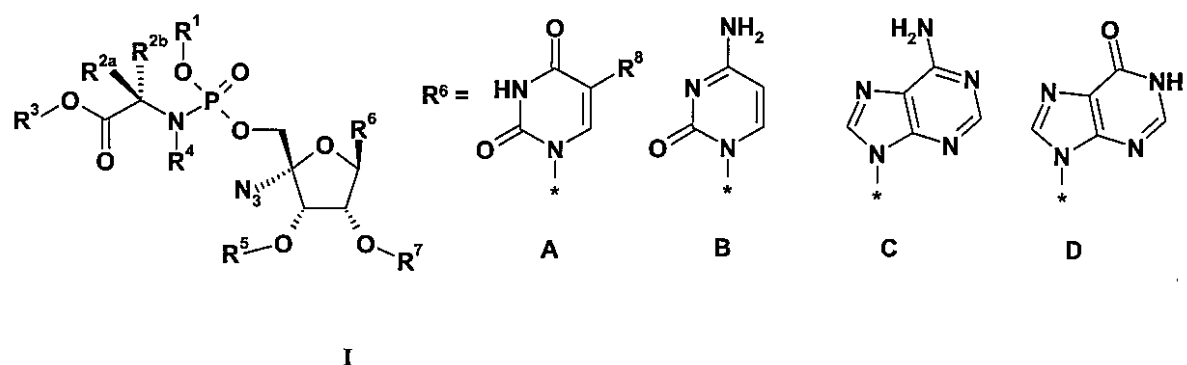
r は、1 ~ 6 である]

の化合物、または薬学的に許容されうるその塩を含む、デング熱を治療するための医薬。

【請求項 2】

デング熱を治療するための薬剤の調製のための、式 I：

【化 2】



[式中：

R^1 は、水素、 C_{1-6} ハロアルキル、またはアリーールであり、ここで、前記アリーールは、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} アルコキシ、ハロゲン、 C_{1-6} ハロアルキル、 $-N(R^{1a})_2$ 、 C_{1-6} アシルアミノ、 $-NH SO_2 C_{1-6}$ アルキル、 $-SO_2 N(R^{1a})_2$ 、 $-SO_2 C_{1-6}$ アルキル、 $-CO R^{1b}$ 、ニトロおよびシアノからなる群より独立に選択される 1 ~ 3 の置換基で置換されているか、フェニルまたはナフチルであり；

R^{1a} は、独立に、水素または C_{1-6} アルキルであり；

R^{1b} は、 $-OR^{1a}$ または $-N(R^{1a})_2$ であり；

R^{2a} および R^{2b} は、(i) 水素、 C_{1-10} アルキル、 $-(CH_2)_r N(R^{1a})_2$ 、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 $-CH_2SH$ 、 $-(CH_2)_s OMe$ 、 $-(CH_2)_3 NHC(=NH)NH_2$ 、(1H-インドル-3-イル)メチル、(1H-インドル-4-イル)メチル、 $-(CH_2)_m C(=O)R^{1b}$ 、アリーールおよびアリーール C_{1-3} アルキルからなる群より独立に選択されるか、ここで、前記アリーール基は、ヒドロキシル、 C_{1-10} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ハロゲン、ニトロおよびシアノからなる群より選択される基で置換されているか；(ii) R^{2a} は水素であり、そして R^{2b} および R^4 は、一緒に、 $(CH_2)_3$ であるか；(iii) R^{2a} および R^{2b} は、一緒に、 $(CH_2)_n$ であるか；または (iv) R^{2a} および R^{2b} は、どちらも C_{1-6} アルキルであり；

$(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$ 、(1H-インドル-3-イル)メチル、(1H-インドル-4-イル)メチル、 $-(CH_2)_mC(=O)R^{1b}$ 、アリーールおよびアリーール C_{1-3} アルキルからなる群より独立に選択されるか、ここで、前記アリーール基は、ヒドロキシル、 C_{1-10} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ハロゲン、ニトロおよびシアノからなる群より選択される基で置換されていてもよい；(iii) R^{2a} は水素であり、そして R^{2b} および R^4 は、一緒に、 $(CH_2)_3$ であるか；(iii) R^{2a} および R^{2b} は、一緒に、 $(CH_2)_n$ であるか；または (iv) R^{2a} および R^{2b} は、どちらも C_{1-6} アルキルであり；

R^3 は、水素、 C_{1-10} アルキル、 C_{1-10} ハロアルキル、アリーールまたはアリーール- C_{1-3} アルキルであり、ここで、前記アリーールはフェニルであり；

R^4 は、水素、 C_{1-3} アルキルであるか、または R^{2b} および R^4 は、一緒に、 $(CH_2)_3$ であり；

R^6 は、式 A、B、C または D であり、ここで、 R^8 は水素または C_{1-3} アルキルであり；

R^5 および R^7 は、水素、 $C(=O)C_{1-6}$ アルキル、 $C(=O)R^{1b}$ より独立に選択され；

m は、0 ~ 3 であり；

n は、4 または 5 であり；

p は、0 ~ 2 であり；そして

r は、1 ~ 6 である]

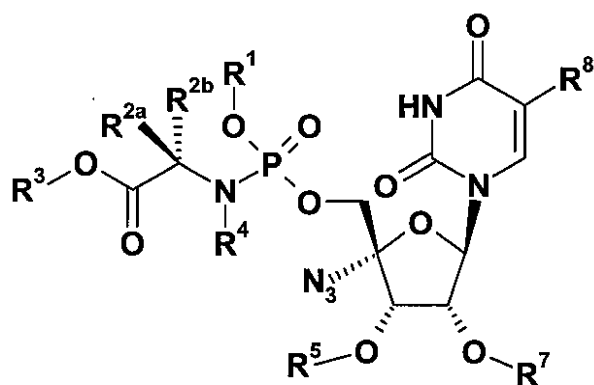
の化合物、または薬学的に許容されうるその塩の使用。

【請求項 3】

該化合物が、

式 Ia：

【化 3】



Ia

[式中：

R^1 は、水素、 C_{1-6} ハロアルキル、またはアリーールであり、ここで、前記アリーールは、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} アルコキシ、ハロゲン、 C_{1-6} ハロアルキル、 $-N(R^{1a})_2$ 、 C_{1-6} アシルアミノ、 $-NH SO_2 C_{1-6}$ アルキル、 $-SO_2 N(R^{1a})_2$ 、 $-SO_2 C_{1-6}$ アルキル、 $-COR^{1b}$ 、ニトロおよびシアノからなる群より独立に選択される 1 ~ 3 の置換基で置換されていてもよい、フェニルまたはナフチルであり；

R^{1a} は、独立に、水素または C_{1-6} アルキルであり；

R^{1b} は、 $-OR^{1a}$ または $-N(R^{1a})_2$ であり；

R^{2a} および R^{2b} は、(i) 水素、 C_{1-10} アルキル、 $-(CH_2)_r N(R^{1a})_2$ 、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 $-CH_2SH$ 、 $-(CH_2)_s(O)_p Me$ 、 $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$ 、(1H-インドル-3-イル)メチル、(1H-インドル-4-イル)メチル、 $-(CH_2)_m C(=O)R^{1b}$ 、アリーールおよびアリーール

C_{1-3} アルキルからなる群より独立に選択されるか、ここで、前記アリール基は、ヒドロキシ、 C_{1-10} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ハロゲン、ニトロおよびシアノからなる群より選択される基で置換されていてもよい；(i i) R^{2a} は水素であり、そして R^{2b} および R^4 は、一緒に、 $(CH_2)_3$ であるか；(i i i) R^{2a} および R^{2b} は、一緒に、 $(CH_2)_n$ であるか；または (i v) R^{2a} および R^{2b} は、どちらも C_{1-6} アルキルであり；

R^3 は、水素、 C_{1-10} アルキル、 C_{1-10} ハロアルキル、アリールまたはアリール- C_{1-3} アルキルであり、ここで、前記アリールはフェニルであり；

R^4 は、水素、 C_{1-3} アルキルであるか、または R^{2b} および R^4 は、一緒に、 $(CH_2)_3$ であり；

R^5 および R^7 は、水素、 $C(=O)C_{1-6}$ アルキル、 $C(=O)R^{1b}$ より独立に選択され；

R^8 は水素または C_{1-3} アルキルであり；

m は、0 ~ 3 であり；

n は、4 または 5 であり；

p は、0 ~ 2 であり；そして

r は、1 ~ 6 である]

の化合物、または薬学的に許容されうるその塩である、請求項 1 記載の医薬。

【請求項 4】

R^1 は、フェニル、ナフチル、または o - メトキシフェニルであり；

R^{2a} および R^{2b} は、独立に、水素、メチル、またはベンジルであり；

R^3 は、メチル、エチル、またはベンジルであり；

R^4 は H であり；

R^5 および R^7 は、どちらも、H、 $-C(=O)Et$ 、または $-C(=O)Bu$ であり；そして

R^8 は H である；

請求項 3 記載の医薬。

【請求項 5】

R^1 は、フェニルまたはナフチルであり；

R^{2a} は水素であり、そして R^{2b} はメチルであり；

R^3 は、エチルまたはベンジルであり；そして

R^5 および R^7 は、どちらも、H または $-C(=O)Et$ である；

請求項 4 記載の医薬。

【請求項 6】

R^1 はナフチルであり；

R^{2a} は水素であり、そして R^{2b} はメチルであり；

R^3 はベンジルであり；そして

R^5 および R^7 は、どちらも H である；

請求項 5 記載の医薬。

【請求項 7】

R^1 はナフチルであり；

R^{2a} は H であり、そして R^{2b} はベンジルであり；

R^3 はエチルであり；そして

R^5 および R^7 は、どちらも H である；

請求項 4 記載の医薬。

【請求項 8】

R^1 はナフチルであり；

R^{2a} は H であり、そして R^{2b} はベンジルであり；

R^3 はベンジルであり；そして

R^5 および R^7 は、どちらも H である；

10

20

30

40

50

請求項 4 記載の医薬。

【請求項 9】

- R¹ はフェニルであり；
 R^{2 a} は H であり、そして R^{2 b} はメチルであり；
 R³ はベンジルであり；
 R⁵ は H であり；
 R⁶ は式 C であり；そして
 R⁷ は H である；

請求項 1 記載の医薬。

【請求項 10】

10

該化合物が、下記：

(S) - 2 - [[(2R, 3S, 4R, 5R) - 5 - (6 - アミノ - プリン - 9 - イル) - 2 - アジド - 3, 4 - ジヒドロキシ - テトラヒドロ - フラン - 2 - イルメトキシ] - (ナフタレン - 1 - イルオキシ) - ホスホリルアミノ] - プロピオン酸エチルエステル；

(S) - 2 - { [(2R, 3S, 4R, 5R) - 5 - (6 - アミノ - プリン - 9 - イル) - 2 - アジド - 3, 4 - ジヒドロキシ - テトラヒドロ - フラン - 2 - イルメトキシ] - フェノキシ - ホスホリルアミノ } - プロピオン酸ベンジルエステル；

(S) - 2 - { [(2R, 3S, 4R, 5R) - 5 - (4 - アミノ - 2 - オキソ - 2H - ピリミジン - 1 - イル) - 2 - アジド - 3, 4 - ジヒドロキシ - テトラヒドロ - フラン - 2 - イルメトキシ] - フェノキシ - ホスホリルアミノ } - プロピオン酸メチルエステル；

20

ペンタン酸 (2R, 3S, 4R, 5R) - 5 - (4 - アミノ - 2 - オキソ - 2H - ピリミジン - 1 - イル) - 2 - アジド - 2 - [((S) - 1 - ベンジルオキシカルボニル - エチルアミノ) - (2 - メトキシ - フェノキシ) - ホスホリルオキシメチル] - 4 - ペンタノイルオキシ - テトラヒドロ - フラン - 3 - イルエステル；

(S) - 2 - [[(2R, 3S, 4R, 5R) - 5 - (4 - アミノ - 2 - オキソ - 2H - ピリミジン - 1 - イル) - 2 - アジド - 3, 4 - ジヒドロキシ - テトラヒドロ - フラン - 2 - イルメトキシ] - (ナフタレン - 1 - イルオキシ) - ホスホリルアミノ] - プロピオン酸ベンジルエステル；

(S) - 2 - [[(2R, 3S, 4R, 5R) - 2 - アジド - 5 - (2, 4 - ジオキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - ピリミジン - 1 - イル) - 3, 4 - ジヒドロキシ - テトラヒドロ - フラン - 2 - イルメトキシ] - (ナフタレン - 1 - イルオキシ) - ホスホリルアミノ] - プロピオン酸ベンジルエステル；

30

(S) - 2 - [[(2R, 3S, 4R, 5R) - 2 - アジド - 5 - (2, 4 - ジオキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - ピリミジン - 1 - イル) - 3, 4 - ジヒドロキシ - テトラヒドロ - フラン - 2 - イルメトキシ] - (ナフタレン - 1 - イルオキシ) - ホスホリルアミノ] - ペンタンジオン酸ジエチルエステル；

(S) - 2 - { [(2R, 3S, 4R, 5R) - 2 - アジド - 5 - (2, 4 - ジオキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - ピリミジン - 1 - イル) - 3, 4 - ビス - プロピオニルオキシ - テトラヒドロ - フラン - 2 - イルメトキシ] - フェノキシ - ホスホリルアミノ } - プロピオン酸エチルエステル；

40

(S) - 2 - [[(2R, 3S, 4R, 5R) - 2 - アジド - 5 - (2, 4 - ジオキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - ピリミジン - 1 - イル) - 3, 4 - ジヒドロキシ - テトラヒドロ - フラン - 2 - イルメトキシ] - (ナフタレン - 1 - イルオキシ) - ホスホリルアミノ] - 3 - フェニル - プロピオン酸ベンジルエステル；および

(S) - 2 - [[(2R, 3S, 4R, 5R) - 2 - アジド - 5 - (2, 4 - ジオキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - ピリミジン - 1 - イル) - 3, 4 - ジヒドロキシ - テトラヒドロ - フラン - 2 - イルメトキシ] - (ナフタレン - 1 - イルオキシ) - ホスホリルアミノ] - 3 - フェニル - プロピオン酸エチルエステル；

からなる群より選択される化合物である、請求項 1 記載の医薬。

50

【請求項 1 1】

少なくとも 1 種の他の抗ウイルス剤がさらに投与される、請求項 1 記載の医薬。

【請求項 1 2】

ペンタン酸 (2 R, 3 S, 4 R, 5 R) - 5 - (4 - アミノ - 2 - オキソ - 2 H - ピリミジン - 1 - イル) - 2 - アジド - 2 - [((S) - 1 - ベンジルオキシカルボニル - エチルアミノ) - (2 - メトキシ - フェノキシ) - ホスホリルオキシメチル] - 4 - ペンタノイルオキシ - テトラヒドロ - フラン - 3 - イルエステル;

(S) - 2 - [[(2 R, 3 S, 4 R, 5 R) - 2 - アジド - 5 - (2, 4 - ジオキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ピリミジン - 1 - イル) - 3, 4 - ジヒドロキシ - テトラヒドロ - フラン - 2 - イルメトキシ] - (ナフタレン - 1 - イルオキシ) - ホスホリルアミノ] - ペンタンジオン酸ジエチルエステル;

(S) - 2 - { [(2 R, 3 S, 4 R, 5 R) - 2 - アジド - 5 - (2, 4 - ジオキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ピリミジン - 1 - イル) - 3, 4 - ビス - プロピオニルオキシ - テトラヒドロ - フラン - 2 - イルメトキシ] - フェノキシ - ホスホリルアミノ } - プロピオン酸エチルエステル;

(S) - 2 - [[(2 R, 3 S, 4 R, 5 R) - 2 - アジド - 5 - (2, 4 - ジオキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ピリミジン - 1 - イル) - 3, 4 - ジヒドロキシ - テトラヒドロ - フラン - 2 - イルメトキシ] - (ナフタレン - 1 - イルオキシ) - ホスホリルアミノ] - 3 - フェニル - プロピオン酸ベンジルエステル; および

(S) - 2 - [[(2 R, 3 S, 4 R, 5 R) - 2 - アジド - 5 - (2, 4 - ジオキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ピリミジン - 1 - イル) - 3, 4 - ジヒドロキシ - テトラヒドロ - フラン - 2 - イルメトキシ] - (ナフタレン - 1 - イルオキシ) - ホスホリルアミノ] - 3 - フェニル - プロピオン酸エチルエステル;

からなる群より選択される、化合物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本出願は、デング熱 (D F) 治療のための式 I のヌクレオシド化合物の使用を提供する。本出願は、式 I のヌクレオシド化合物を用いてデング熱を治療する方法を提供する。

【背景技術】

【0002】

デング熱は、4 つの緊密に関連するウイルス血清型 (D E N - 1、D E N - 2、D E N - 3、および D E N - 4) の 1 つによって引き起こされる急性熱性疾患である。デング熱は、臨床的特性に基づいて、古典的デング熱、またはより重症の型、デング出血熱症候群 (D H F)、およびデングショック症候群 (D S S) に分類される。1 つの血清型による感染からの回復によって、その特定の血清型に対する長期持続免疫が生じるが、いかなる他の血清型に対しても、短期のそして限定された防御しか提供されない。デングは、フラビウイルス科のメンバーであり、フラビウイルス科は、エンベロープを持つプラス鎖 R N A ウイルスであり、そのヒト病原体には、とりわけ、西ナイルウイルス (W N V)、黄熱病ウイルス (Y F V)、日本脳炎ウイルス (J E V)、およびダニ媒介ウイルス (T B E V) もまた含まれる。

【0003】

デング感染は、世界中の熱帯および亜熱帯地域に見られる、感染したネッタイシマカ (A e d e s a e g y p t i) の咬刺傷を通じて起こる。

毎年、デングの局所的流行は、かなりの罹患率および死亡率、社会的混乱、ならびに入院および蚊の駆除の両方の点で、影響を受けた社会に実質的な経済的負担を引き起こす。デングは、世界保健機構 (W H O) によって、最も重要な節足動物媒介性ウイルス性疾患と見なされており、毎年、世界でデング感染の 5 0 0 0 万の症例があり、これには 5 0 万の D H F 症例および 2 4, 0 0 0 の死亡例が含まれる。W H O は、世界の人口の 4 0 パーセント (2 5 億人) が D F、D H F、および D S S に関するリスクを有すると概算してい

10

20

30

40

50

る。デングはまた、N I A I D カテゴリー A 病原体であり、そして生物テロ防御の観点において、海外の米軍に対する重大な脅威を代表する。デングは、キューバおよびベネズエラにおける大規模流行、ならびにテキサスおよびハワイにおける突発を含めて、過去 25 年間、重度の疾患の劇的な増加を伴い、北米に対して生じつつある脅威である。

【 0 0 0 4 】

媒介生物である蚊の駆除に失敗し、そして長距離の旅行が増加したことが、デング疾患の増加および蔓延に寄与してきた。ウイルス性出血熱ウイルスとしてのデングの特性（節足動物媒介性であり、広域に蔓延し、そして細胞損傷を多量に誘導し、そして重度の出血、ショック、および死を生じうる免疫反応を誘発することが可能）によって、このウイルスは、世界中に配備された軍人、ならびに熱帯地域への旅行者に対してユニークな脅威となっている。デングによって課される、生物テロ防御および公衆衛生の課題の両方に備えるには、新規ワクチンおよび抗ウイルス療法の発展が必要になるであろう。

10

【 0 0 0 5 】

デングは、いくつかの疾病を引き起こし、重症度の増加は、部分的に、異なる血清型のウイルスに以前感染していることによって決定される。古典的デング熱（D F）は、感染した蚊に咬刺された 3 ~ 8 日後に始まり、そして発熱、頭痛、背部痛、関節痛、麻疹様発疹、ならびに吐き気および嘔吐の突然の発症によって特徴付けられる。D F は、これらの症状のため、しばしば「骨折（break bone）」熱と称される。該疾患は、通常、2 週間後に回復するが、脱力感および抑鬱を伴って回復が長引くのが一般的である。

【 0 0 0 6 】

20

該疾患のより重度な型であるデング出血熱（D H F）は、デング熱と類似の疾病発症および初期を有する。しかし、該疾患は、発症後まもなく、高熱、肝臓肥大、ならびに血管透過性による鼻、口、および内臓からの出血などの出血性現象によって特徴付けられる。デングショック症候群（D S S）において、血漿漏洩から生じる循環の失敗および血液量減少性ショックが起こり、そして血漿置換が行われなければ、これによって、12 ~ 24 時間以内に死亡しうる。D H F / D S S の症例死亡率は、無治療で 20 % もの高さになりうる。D H F は、多くの国々で小児の入院および死亡の主因となっており、毎年 50 万の症例が入院を要し、そして症例死亡率は約 5 % であると概算される。

【 0 0 0 7 】

D H F / D S S の発病機序はなお研究中であるが、部分的に、抗体依存性感染増進（A D E）と称される、ヘテロタイプ抗体によるマクロファージ中のウイルス複製の増進のためであると考えられる。異なる血清型のデングウイルスでの二次感染中、中和性でない交差反応抗体は、ウイルス - 抗体複合体を形成し、これが、単球およびランゲルハンス細胞（樹状細胞）内に取り込まれ、そして感染細胞の数を増加させる。これによって、細胞傷害性リンパ球の活性化が導かれ、これが D H F および D S S に特徴的な血漿漏洩および出血性特性を生じうる。この抗体依存性感染増進が、うまく行くワクチンの開発が非常に困難であることが証明されている理由の 1 つである。より頻繁ではないが、D H F / D S S は、一次感染後に起こることも可能であり、したがって、ウイルス病原性および免疫活性化もまた、疾患の発病に寄与すると考えられている。

30

【 0 0 0 8 】

40

デングは、アフリカ、アメリカ、地中海東岸、東南アジアおよび西太平洋の 100 を超える国々の風土病である。流行中、発病率は感受性集団の 80 ~ 90 % もの高さになりうる。ウイルスの 4 つの血清型すべてが世界中で現れつつあり、疾患の症例数ならびに爆発的な突発数が増加している。例えば、2002 年には、アメリカだけで 1,015,420 件の報告症例があり、14,374 件の D H F 症例が含まれ、これは 1995 年にアメリカで報告されたデング症例の 3 倍を超える。

【 0 0 0 9 】

デングゲノムは、長さおよそ 11 kb であり、直鎖一本鎖の感染性プラス鎖 R N A となり、該 R N A が単一の長いポリタンパク質として翻訳される。

ゲノムは、7 つの非構造（N S）タンパク質遺伝子、ならびにヌクレオカプシドタンバ

50

ク質 (C)、膜会合タンパク質 (M)、およびエンベロープタンパク質 (E) をコードする3つの構造タンパク質遺伝子で構成される。非構造タンパク質は、ウイルスRNA複製、ウイルス組み立て、および疾患の炎症性構成要素に関与する。構造タンパク質は、主に、ウイルス粒子形成に関与する。前駆体ポリタンパク質は、細胞性プロテイナーゼによって切断されて、構造タンパク質を分離する一方、ウイルスがコードするプロテイナーゼがポリタンパク質の非構造領域を切断する。ゲノムは、キャップ化され、そして3'端にポリ (A) テールを持たないが、その代わりに、ゲノムRNAの安定性および複製に必要な安定ステム-ループ構造を有する。ウイルスは、Eタンパク質を通じて細胞受容体に結合し、そして受容体仲介性エンドサイトーシスの後、リソソームにおいて低pH融合を経る。

10

【0010】

次いで、ウイルスゲノムは脱コーティングされ、そしてウイルス前駆体ポリタンパク質に翻訳される。翻訳と同時のおよび翻訳後のタンパク質分解プロセッシングによって、構造タンパク質および非構造タンパク質が分離される。RNA依存性RNAポリメラーゼが補因子とともにマイナス鎖RNAを合成し、該マイナス鎖RNAが子孫プラス鎖RNAの合成のためのテンプレートとして働く。

【0011】

ウイルス複製は膜に関連する。複製後、ゲノムはカプシド形成され、そして脂質エンベロープに取り巻かれた未成熟のウイルスが管腔内に出芽する。エンベロープタンパク質はグリコシル化され、そして成熟ウイルスが細胞外部に放出される。ウイルス生活環の間に必須の段階またはプロセスは、抗ウイルス薬による阻害のありうるターゲットであり、そしてこれには、Eタンパク質を通じた細胞へのウイルスの結合、細胞内へのウイルスの取り込み、キャップ化機構、ウイルスプロテイナーゼ、ウイルスRNA依存性RNAポリメラーゼ、およびウイルスヘリカーゼが含まれる。

20

【0012】

デングウイルス関連疾患の現在の管理は、媒介生物駆除にのみ頼っている。デングの治療または防止のために認可された抗ウイルス剤またはワクチンはない。グアノシン類似体であるリバビリンは、ある範囲のRNAウイルス感染に対して有効であることが示されてきており、そして2'-O-メチルトランスフェラーゼNS5ドメインを阻害することによって、組織培養においてデングに対して作用する。しかし、リバビリンは、マウスモデルまたはアカゲザル (rhesus monkey) モデルにおいて、デングに対する防御を示さず、その代わりに、貧血および血小板増加症を誘導した。

30

【0013】

現在利用可能な認可ワクチンがない一方、多価デングワクチンは、ヒトにおいて、ある程度の限定された潜在能力を示してきた。しかし、ワクチン開発は、各々、疾患を引き起こす、4つの別個のウイルス血清型が存在するために困難である。ワクチン開発はまた、ADEの課題にも直面し、この場合、ウイルスの異なる株に対する等しくない防御によって、実際により深刻な疾患のリスクが増加しうる。したがって、デングのすべての血清型をターゲットとする抗ウイルス薬剤に対する必要性がある。デング感染初期に投与される、ウイルス複製を阻害する抗ウイルス薬は、DHFに関連する高いウイルス負荷を防止し、そして疾患の治療および防止において魅力的な戦略であろう。ウイルス複製を阻害する抗ウイルス薬を、デング流行地域に旅行する前に投与して、疾患の獲得を防止することも可能であるし、またはデングに以前曝露されている人に関しては、別の血清型のウイルスに感染することを防止し、そして生命を脅かすDHFおよびDSSの可能性を減少させることが可能である。抗ウイルス薬があれば、また、異なる血清型に対する等しくない免疫防御によって生じる合併症を治療するツールが手近にあることによって、ワクチン開発が補助されるであろう。うまく行くワクチンは有効な生物テロ防御に非常に重要な構成要素である一方、免疫開始までの典型的な遅延、潜在的な副作用、コスト、およびさほど高い脅威ではないリスクの病原体に対して大規模に民間人にワクチン接種することに関連するロジスティクスによって、包括的な生物テロ防御には、別個の迅速反応要素が含まれる

40

50

ことが示唆される。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0014】

デングウイルスの治療のための有効な療法剤の開発に対する明らかでそして長年に渡る必要性がある。具体的には、デング感染患者を治療するのに有用な化合物、およびデングウイルス複製を選択的に阻害する化合物を開発する必要性がある。

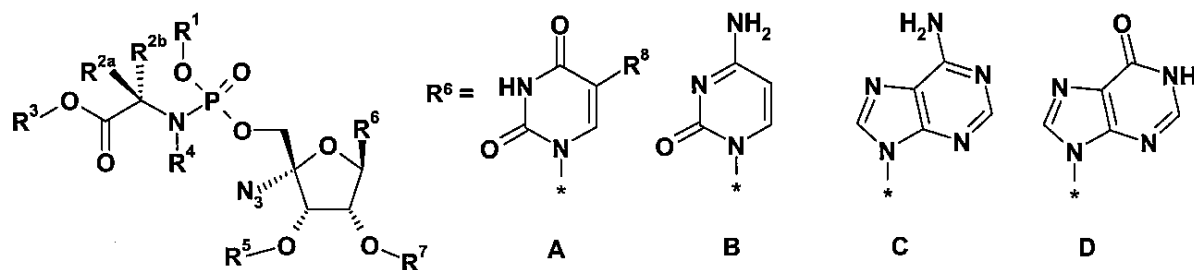
【課題を解決するための手段】

【0015】

式 I :

【0016】

【化1】



I

【0017】

[式中:]

R¹ は、水素、C₁ - 6 ハロアルキル、またはアリールであり、ここで、前記アリールは、C₁ - 6 アルキル、C₂ - 6 アルケニル、C₂ - 6 アルキニル、C₁ - 6 アルコキシ、ハロゲン、C₁ - 6 ハロアルキル、-N(R^{1a})₂、C₁ - 6 アシルアミノ、-NH SO₂ C₁ - 6 アルキル、-SO₂ N(R^{1a})₂、-SO₂ C₁ - 6 アルキル、-CO R^{1b}、ニトロおよびシアノからなる群より独立に選択される1~3の置換基で場合によって置換された、フェニルまたはナフチルであり；

R^{1a} は、独立に、水素またはC₁ - 6 アルキルであり；

R^{1b} は、-OR^{1a} または -N(R^{1a})₂ であり；

R^{2a} および R^{2b} は、(i) 水素、C₁ - 10 アルキル、-(CH₂)_r N(R^{1a})₂、C₁ - 6 ヒドロキシアルキル、-CH₂ SH、-(CH₂)₃ NHC(=NH)NH₂、(1H-インドル-3-イル)メチル、(1H-インドル-4-イル)メチル、-(CH₂)_m C(=O)R^{1b}、アリールおよびアリール C₁ - 3 アルキルからなる群より独立に選択され、前記アリール基は、ヒドロキシル、C₁ - 10 アルキル、C₁ - 6 アルコキシ、ハロゲン、ニトロおよびシアノからなる群より選択される基で場合によって置換されるか；(ii) R^{2a} は水素であり、そして R^{2b} および R⁴ は、一緒に、(CH₂)₃ であるか；(iii) R^{2a} および R^{2b} は、一緒に、(CH₂)_n であるか；または (iv) R^{2a} および R^{2b} は、どちらも C₁ - 6 アルキルであり；

R³ は、水素、C₁ - 10 アルキル、C₁ - 10 ハロアルキル、アリールまたはアリール - C₁ - 3 アルキルであり、ここで、前記アリールはフェニルであり；

R⁴ は、水素、C₁ - 3 アルキルであるか、または R^{2b} および R⁴ は、一緒に、(CH₂)₃ であり；

R⁶ は、A、B、C または D であり、ここで、R⁸ は水素または C₁ - 3 アルキルであり；

R⁵ および R⁷ は、水素、C(=O)C₁ - 6 アルキル、C(=O)R^{1b} より独立に選択され；

10

20

30

40

50

mは、0～3であり；
nは、4または5であり；
pは、0～2であり；そして
rは、1～6である]

のヌクレオシド化合物、または薬学的に許容されうるその塩の、 Deng 熱 (DF) を治療するための使用、および式 I の化合物または薬学的に許容されうるその塩を、治療が必要な患者に投与する工程を含む、 Deng 熱を治療するための方法を提供する。

【発明を実施するための形態】

【0018】

定義

本明細書において、句 (1つの (「a」または「an」)) 実体は、その実体の1またはそれより多くを指し；例えば、(1つの (「a」)) 化合物は、1またはそれより多くの化合物または少なくとも1つの化合物を指す。こうしたものとして、用語「1つの (「a」または「an」)」、「1またはそれより多くの (one or more)」、および「少なくとも1つの (at least one)」は、本明細書において、交換可能に使用可能である。

【0019】

句「本明細書において上に定義するように」は、発明の概要に提供するような、各群の最も広い定義または最も広い請求項を指す。以下に提供するすべての他の態様において、各態様に存在可能であり、そして明確に定義されていない置換基は、発明の概要に提供する最も広い定義を保持する。

【0020】

本明細書において、請求項の移行句または主体のいずれにおいても、用語「含む (comprise(s))」および「含んでいる (comprising)」は、制約のない (open-ended) 意味を有すると解釈されるものとする。すなわち、該用語は、句「少なくとも有する」または「少なくとも含む」と同義と解釈されるものとする。プロセスの文脈において用いられる際、用語「含む」は、列挙される工程を少なくとも含むが、さらなる工程を含んでもよいことを意味する。化合物または組成物の文脈において用いられる際、用語「含む」は、化合物または組成物に、列挙される特徴または構成要素が少なくとも含まれるが、さらなる特徴または構成要素もまた含まれてもよいことを意味する。

【0021】

本明細書において、別に具体的に示さない限り、単語「または (or)」は、「および/または (and/or)」の「包括的な (inclusive)」意味で用いられ、そして「いずれか/または (either/or)」の「排他的な (exclusive)」意味ではない。

【0022】

用語「独立に」は、本明細書において、可変であるものが、いかなる1つの例においても、同じ化合物内の同じまたは異なる定義を有する可変であるものの存在または非存在に関わらず、適用されることを示す。したがって、Rⁿ が2回現れ、そして「独立に炭素または窒素である」と定義される化合物において、どちらのRⁿ も炭素であってもよいし、どちらのRⁿ も窒素であってもよいし、または1つのRⁿ が炭素であり、そしてもう一方が窒素であってもよい。

【0023】

本発明において使用されるかまたは請求される化合物を表現し、そして記載する任意の部分または式において、1回より多く任意の可変であるものが存在する場合、各存在に対するその定義は、すべての他の存在でのその定義から独立である。また、置換基および/または可変であるものの組み合わせは、こうした化合物が安定な化合物を生じる限り、許容されうる。

【0024】

10

20

30

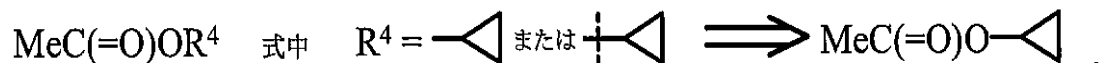
40

50

結合末端での記号「*」または結合を通じて描かれる「- - - - -」は、各々、官能基または他の化学的部分が、それが一部である分子の残りに付着する点を指す。したがって、例えば：

【 0 0 2 5 】

【 化 2 】



【 0 0 2 6 】

である。

(明確な頂点で連結されるのとは対照的に) 環系内に引かれた結合は、その結合が、適切な環原子のいずれに付着してもよいことを示す。

10

【 0 0 2 7 】

用語「場合による」または「場合によって」は、本明細書において、続いて記載する事象または状況が、起こる必要はないが起きてもよく、そしてこの記述には、事象または状況が起こる場合の例および起こらない場合の例が含まれることを意味する。例えば、「場合によって置換される」は、場合によって置換される部分が、水素原子または置換基を取り込んでもよいことを意味する。

【 0 0 2 8 】

句「場合による結合」は、結合が、存在してもまたはしなくてもよく、そしてこの説明には単結合、二重結合、または三重結合が含まれることを意味する。置換基が「結合」または「存在しない」と示される場合、置換基に連結した原子は、次いで、直接連結される。

20

【 0 0 2 9 】

用語「約」は、本明細書において、およそ、その領域に、おおまかに、またはそのあたりを意味するよう用いられる。用語「約」は、数値範囲と関連して用いられる場合、示す数値の上および下の境界を拡張することによってその範囲を修飾する。一般的に、用語「約」は、本明細書において、20%の変動で、述べる値の上および下に数値を修飾するよう用いられる。

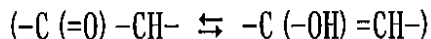
【 0 0 3 0 】

特定の化合物は、互変異性を示す可能性もある。互変異性化合物は、2またはそれより多い相互変換可能な種として存在可能である。プロトトロピック互変異体は、共有結合した水素原子の2つの原子間での移動から生じる。互変異体は、一般的に、平衡で存在し、そして個々の互変異体を単離する試みは、通常、化学的特性および物理的特性が化合物の混合物と一致する混合物を生じる。平衡の位置は、分子内の化学的特徴に依存する。例えば、多くの脂肪族アルデヒドおよびケトン、例えばアセトアルデヒドにおいて、ケト型が優勢であるが；フェノールにおいては、エノール型が優勢である。一般的なプロトトロピック互変異体には、ケト/エノール

30

【 0 0 3 1 】

【 化 3 】



40

【 0 0 3 2 】

アミド/イミド酸

【 0 0 3 3 】

【 化 4 】

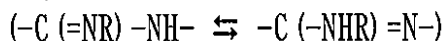


【 0 0 3 4 】

およびアミジン

【 0 0 3 5 】

【化5】



【0036】

互変異体が含まれる。後者の2つは、ヘテロアリアルおよび複素環において特に一般的であり、そして本発明は、化合物のすべての互変異型を含む。

本明細書で用いる技術的用語および科学的用語は、別に定義しない限り、本発明が関連する技術分野の当業者に一般的に理解される意味を有する。本明細書において、当業者に知られる多様な方法論および材料に言及する。薬理学の一般的な原理を示す標準的な参考文献には、GoodmanおよびGilmanのThe Pharmacological Basis of Therapeutics, 第10版, McGraw Hill Companies Inc., ニューヨーク(2001)が含まれる。当業者に知られる任意の適切な材料および/または方法を、本発明の実施に利用してもよい。しかし、好ましい材料および方法を記載する。以下の説明および実施例に言及する材料、試薬等は、別に示さない限り、商業的供給源から得られる。

【0037】

本明細書に記載する定義は、付け加えられて、化学的に関連する組み合わせを形成してもよく、例えば「ヘテロアルキルアリアル」、「ハロアルキルヘテロアリアル」、「アリアルアルキルヘテロシクリル」、「アルキルカルボニル」、「アルコキシアルキル」等が含まれる。用語「アルキル」は、「フェニルアルキル」、または「ヒドロキシアルキル」のように別の用語に続く接尾辞として用いられる場合、他の具体的に指定された基から選択される1~2の置換基で置換されている、上に定義するようなアルキル基を指すよう意図される。したがって、例えば、「フェニルアルキル」は、1~2のフェニル置換基を有するアルキル基を指し、そしてしたがって、これには、ベンジル、フェニルエチル、およびピフェニルが含まれる。「アルキルアミノアルキル」は、1~2のアルキルアミノ置換基を有するアルキル基である。「ヒドロキシアルキル」には、2-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシプロピル、1-(ヒドロキシメチル)-2-メチルプロピル、2-ヒドロキシブチル、2,3-ジヒドロキシブチル、2-(ヒドロキシメチル)、3-ヒドロキシプロピル等が含まれる。したがって、本明細書において、用語「ヒドロキシアルキル」は、以下に定義するヘテロアルキル基のサブセットを定義するよう用いられる。用語「アルキル(アラルキル)」は、非置換アルキルまたはアラルキル基のいずれかを指す。用語「アリアル(ヘテロアリアル)またはアリアル(ヘタリアル)」は、アリアルまたはヘテロアリアル基のいずれかを指す。

【0038】

用語「スピロシクロアルキル」は、本明細書において、スピロ環シクロアルキル基、例えば、スピロ[3.3]ヘプタンを意味する。用語「スピロヘテロシクロアルキル」は、本明細書において、スピロ環ヘテロシクロアルキル、例えば、2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタンを意味する。

【0039】

用語「アシル」は、本明細書において、Rが水素または本明細書に定義するようなより低次のアルキルである、式 $-C(=O)R$ の基を示す。用語「アルキルカルボニル」は、本明細書において、Rが本明細書に定義するようなアルキルである、式 $C(=O)R$ の基を示す。用語 C_{1-6} アシルは、6炭素原子を含有する基 $-C(=O)R$ を指す。用語「アリアルカルボニル」は、本明細書において、Rがアリアル基である、式 $C(=O)R$ の基を意味する；用語「ベンゾイル」は、本明細書において、Rがフェニルである「アリアルカルボニル」基を意味する。

【0040】

用語「エステル」は、本明細書において、Rが本明細書に定義するようなより低次のアルキルである、式 $-C(=O)OR$ の基を示す。

用語「アルキル」は、本明細書において、1~10の炭素原子を含有する、非分枝鎖または分枝鎖、飽和、一価炭化水素残基を示す。用語「より低次のアルキル」は、1~6炭

10

20

30

40

50

素原子を含有する、直鎖または分枝鎖炭化水素残基を示す。「 C_{1-10} アルキル」は、本明細書において、1～10炭素で構成されるアルキルを指す。アルキル基の例には、限定されるわけではないが、より低次のアルキル基が含まれ、これにはメチル、エチル、プロピル、*i*-プロピル、*n*-ブチル、*i*-ブチル、*t*-ブチルまたはペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、およびオクチルが含まれる。

【0041】

用語「アルキル」が、「フェニルアルキル」または「ヒドロキシアルキル」におけるように、別の用語に続く接尾辞として用いられる場合、これは、他の具体的に指定された基から選択される1～2の置換基で置換されている、上に定義するようなアルキル基を指すよう意図される。したがって、例えば、「フェニルアルキル」は、 R' がフェニルラジカルであり、そして R'' が本明細書に定義するようなアルキレンラジカルである、ラジカル $R'R''$ -を示し、フェニルアルキル部分の付着点が、アルキレンラジカル上にあることが理解される。アリールアルキルラジカルの例には、限定されるわけではないが、ベンジル、フェニルエチル、3-フェニルプロピルが含まれる。用語「アリールアルキル」または「アラルキル」は、 R' がアリールラジカルであることを除き、同様に解釈される。用語「アリールアルキル（ヘタリールアルキル）」または「アラルキル（ヘタルキル）」は、 R' が場合によってアリールまたはヘテロアリールラジカルであることを除き、同様に解釈される。

10

【0042】

用語「ハロアルキル」または「ハロ-より低次のアルキル」または「より低次のハロアルキル」は、1～6の炭素原子を含有する直鎖または分枝鎖炭化水素残基を指し、ここで、1またはそれより多い炭素原子は、1またはそれより多いハロゲン原子で置換される。

20

【0043】

用語「アルキレン」または「アルキレニル」は、本明細書において、別に示さない限り、1～10の炭素原子の二価飽和直鎖炭化水素ラジカル（例えば、 $(CH_2)_n$ ）または2～10の炭素原子の分枝鎖飽和二価炭化水素ラジカル（例えば、 $-CHMe-$ または $-CH_2CH(i-Pr)CH_2-$ ）を示す。メチレンの場合を除き、アルキレン基のオープン原子価（open valence）は、同じ原子に付着しない。アルキレンラジカルの例には、限定されるわけではないが、メチレン、エチレン、プロピレン、2-メチル-プロピレン、1,1-ジメチル-エチレン、ブチレン、2-エチルブチレンが含まれる。

30

【0044】

用語「アルコキシ」は、本明細書において、アルキルが上に定義する通りである-O-アルキル基を意味し、例えばメトキシ、エトキシ、*n*-プロピルオキシ、*i*-プロピルオキシ、*n*-ブチルオキシ、*i*-ブチルオキシ、*t*-ブチルオキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシであり、その異性体が含まれる。「より低次のアルコキシ」は、本明細書において、先に定義するような「より低次のアルキル」基を含むアルコキシ基を示す。「 C_{1-10} アルコキシ」は、本明細書において、アルキルが C_{1-10} である-O-アルキルを指す。

40

【0045】

用語「 PCy_3 」は、3つの環部分で三置換されたホスフィンを指す。

用語「ハロアルコキシ」または「ハロ-より低次のアルコキシ」または「より低次のハロアルコキシ」は、1またはそれより多い炭素原子が、1またはそれより多いハロゲン原子で置換された、より低次のアルコキシ基を指す。

【0046】

用語「ヒドロキシアルキル」は、本明細書において、異なる炭素原子上の1～3の水素原子がヒドロキシル基によって置換された、本明細書に定義するようなアルキルラジカルを示す。

【0047】

用語「アルキルスルホニル」および「アリールスルホニル」は、本明細書において、 R

50

が、それぞれ、アルキルまたはアリールであり、そしてアルキルおよびアリールが本明細書に定義する通りである、式 - $S(=O)_2R$ の基を指す。用語「ヘテロアルキルスルホニル」は、本明細書において、R が本明細書に定義するような「ヘテロアルキル」である、式 - $S(=O)_2R$ の基を示す。

【0048】

用語「アルキルスルホニルアミノ」および「アリールスルホニルアミノ」は、本明細書において、R が、それぞれ、アルキルまたはアリールであり、R' が、水素または C_{1-3} アルキルであり、そしてアルキルおよびアリールが、本明細書に定義する通りである、式 - $NR'S(=O)_2R$ の基を指す。

【0049】

用語「シクロアルキル」は、本明細書において、3～8炭素原子を含有する飽和炭素環、すなわち、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルまたはシクロオクチルを指す。「 C_{3-7} シクロアルキル」は、本明細書において、炭素環中、3～7の炭素で構成されるシクロアルキルを指す。

【0050】

用語カルボキシ-アルキルは、本明細書において、1つの水素原子がカルボキシルで置換されているアルキル部分を指し、ヘテロアルキルラジカルが付着点が炭素原子を通じることが理解される。用語「カルボキシ」または「カルボキシル」は、 $-CO_2H$ 部分を指す。

【0051】

用語「ヘテロアリール」または「ヘテロ芳香族」は、本明細書において、環あたり4～8の原子を含有し、1またはそれより多いN、O、またはSヘテロ原子を取り込み、残りの環原子が炭素である、少なくとも1つの芳香環または部分的不飽和環を有する5～12環原子の単環または二環ラジカルを意味し、ヘテロアリールラジカルが付着点が芳香環または部分的不飽和環上にあることが理解される。当業者に周知であるように、ヘテロアリール環は、すべて炭素である対応部分よりも、より芳香族性の特性を持たない。したがって、本発明の目的のため、ヘテロアリール基は、ある度合いの芳香族特性を有する必要はない。ヘテロアリール部分の例には、5～6環原子および1～3ヘテロ原子を有する単環性芳香族複素環が含まれ、限定されるわけではないが、ヒドロキシ、シアノ、アルキル、アルコキシ、チオ、より低次のハロアルコキシ、アルキルチオ、ハロ、より低次のハロアルキル、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、ハロゲン、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、およびジアルキルアミノアルキル、ニトロ、アルコキシカルボニルおよびカルバモイル、アルキルカルバモイル、ジアルキルカルバモイル、アリールカルバモイル、アルキルカルボニルアミノおよびアリールカルボニルアミノより選択される1またはそれより多い置換基、好ましくは1または2の置換基で場合によって置換されていてもよい、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、オキサジニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、4,5-ジヒドロ-オキサゾリル、5,6-ジヒドロ-4H-[1,3]オキサゾリル、イソキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、トリアゾリン、チアジアゾールおよびオキサジアソリンが含まれる。二環部分の例には、限定されるわけではないが、キノリニル、イソキノリニル、ベンゾフリル、ベンゾチオフェニル、ベンゾキサゾール、ベンズイソキサゾール、ベンゾチアゾール、ナフチリジニル、5,6,7,8-テトラヒドロ-[1,6]ナフチリジニル、およびベンズイソチアゾールが含まれる。二環部分は、いずれかの環上で場合によって置換されていてもよいが、付着点は、ヘテロ原子を含有する環上である。

【0052】

用語「ヘテロシクリル」、「ヘテロシクロアルキル」または「複素環」は、本明細書において、1またはそれより多い環、好ましくは1～2の環からなる一価飽和環状ラジカルであり、これには、1またはそれより多い環ヘテロ原子(N、Oまたは $S(O)_0-2$ より選択される)を取り込み、そして別に示さない限り、ヒドロキシ、オキソ、シアノ、より低次のアルキル、より低次のアルコキシ、より低次のハロアルコキシ、アルキルチオ、

10

20

30

40

50

10

デングウイルスの阻害剤

【 0 0 5 4 】

【化 6】



30

40

50

ル - C_{1-3} アルキルであり、ここで、前記アリールはフェニルであり；

R^4 は、水素、 C_{1-3} アルキルであるか、または R^{2b} および R^4 は、一緒に、 $(CH_2)_3$ であり；

R^6 は、A、B、C または D であり、ここで、 R^8 は水素または C_{1-3} アルキルであり；

R^5 および R^7 は、水素、 $C(=O)C_{1-6}$ アルキル、 $C(=O)R^{1b}$ より独立に選択され；

m は、0 ~ 3 であり；

n は、4 または 5 であり；

p は、0 ~ 2 であり；そして

r は、1 ~ 6 である]

10

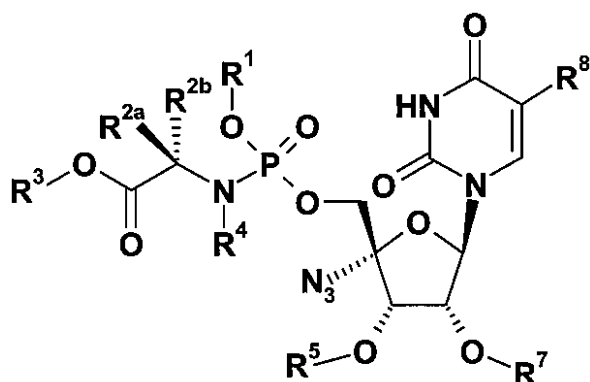
の化合物、または薬学的に許容されうるその塩を、治療が必要な患者に投与する工程を含む、デング熱を治療するための方法を提供する。

【0056】

本出願は、式 Ia：

【0057】

【化7】



Ia

20

【0058】

[式中：

R^1 は、水素、 C_{1-6} ハロアルキル、またはアリールであり、ここで、前記アリールは、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} アルコキシ、ハロゲン、 C_{1-6} ハロアルキル、 $-N(R^{1a})_2$ 、 C_{1-6} アシルアミノ、 $-NH$ SO_2C_{1-6} アルキル、 $-SO_2N(R^{1a})_2$ 、 $-SO_2C_{1-6}$ アルキル、 $-CO$ R^{1b} 、ニトロおよびシアノからなる群より独立に選択される 1 ~ 3 の置換基で場合によって置換された、フェニルまたはナフチルであり；

R^{1a} は、独立に、水素または C_{1-6} アルキルであり；

R^{1b} は、 $-OR^{1a}$ または $-N(R^{1a})_2$ であり；

R^{2a} および R^{2b} は、(i) 水素、 C_{1-10} アルキル、 $-(CH_2)_rN(R^{1a})_2$ 、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 $-CH_2SH$ 、 $-(CH_2)_s(O)_pMe$ 、 $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$ 、(1H-インドル-3-イル)メチル、(1H-インドル-4-イル)メチル、 $-(CH_2)_mC(=O)R^{1b}$ 、アリールおよびアリール C_{1-3} アルキルからなる群より独立に選択され、前記アリール基は、ヒドロキシル、 C_{1-10} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ハロゲン、ニトロおよびシアノからなる群より選択される基で場合によって置換されるか；(ii) R^{2a} は水素であり、そして R^{2b} および R^4 は、一緒に、 $(CH_2)_3$ であるか；(iii) R^{2a} および R^{2b} は、一緒に、 $(CH_2)_n$ であるか；または (iv) R^{2a} および R^{2b} は、どちらも C_{1-6} アルキルであり；

30

40

R^3 は、水素、 C_{1-10} アルキル、 C_{1-10} ハロアルキル、アリールまたはアリー

50

ル - C_{1-3} アルキルであり、ここで、前記アリールはフェニルであり；

R^4 は、水素、 C_{1-3} アルキルであるか、または R^{2b} および R^4 は、一緒に、 $(CH_2)_3$ であり；

R^5 および R^7 は、水素、 $C(=O)C_{1-6}$ アルキル、 $C(=O)R^{1b}$ より独立に選択され；

m は、0 ~ 3 であり；

n は、4 または 5 であり；

p は、0 ~ 2 であり；そして

r は、1 ~ 6 である；

の化合物、または薬学的に許容されうるその塩を、治療が必要な患者に投与する工程を含む、 Dengue 熱を治療するための方法を提供する。 10

【0059】

本出願は：

R^1 は、フェニル、ナフチル、または *o*-メトキシフェニルであり；

R^{2a} および R^{2b} は、独立に、水素、メチル、またはベンジルであり；

R^3 は、メチル、エチル、またはベンジルであり；

R^4 は H であり；

R^5 および R^7 は、どちらも、H、 $-C(=O)Et$ 、または $-C(=O)Bu$ であり；そして

R^8 は H である； 20

上記方法を提供する。

【0060】

本出願は：

R^1 は、フェニルまたはナフチルであり；

R^{2a} は水素であり、そして R^{2b} はメチルであり；

R^3 は、エチルまたはベンジルであり；そして

R^5 および R^7 は、どちらも、H または $-C(=O)Et$ である

上記方法を提供する。

【0061】

本出願は：

R^1 はナフチルであり；

R^{2a} は水素であり、そして R^{2b} はメチルであり；

R^3 はベンジルであり；そして

R^5 および R^7 は、どちらも H である；

上記方法を提供する。

【0062】

1 つの変形において、本出願は：

R^1 はナフチルであり；

R^{2a} は H であり、そして R^{2b} はベンジルであり；

R^3 はエチルであり；

R^4 は H であり；

R^5 は H であり；

R^6 は A であり；

R^7 は H であり；そして

R^8 は H である； 40

上記方法のいずれかを提供する。

【0063】

別の変形において、本出願は：

R^1 はナフチルであり；

R^{2a} は H であり、そして R^{2b} はベンジルであり； 50

R³ はベンジルであり ;
 R⁴ はHであり ;
 R⁵ はHであり ;
 R⁶ はAであり ; そして
 R⁷ はHである ;

上記方法のいずれかを提供する。

【 0 0 6 4 】

別の変形において、本出願は :

R¹ はフェニルであり ;
 R^{2 a} はHであり、そして R^{2 b} はメチルであり ;
 R³ はベンジルであり ;
 R⁴ はHであり ;
 R⁵ はHであり ;
 R⁶ はCであり ; そして
 R⁷ はHである ;

上記方法のいずれかを提供する。

【 0 0 6 5 】

本出願は :

(S) - 2 - [[(2 R , 3 S , 4 R , 5 R) - 5 - (6 - アミノ - プリン - 9 - イル) - 2 - アジド - 3 , 4 - ジヒドロキシ - テトラヒドロ - フラン - 2 - イルメトキシ] - (ナフタレン - 1 - イルオキシ) - ホスホリルアミノ] - プロピオン酸エチルエステル ;

(S) - 2 - { [(2 R , 3 S , 4 R , 5 R) - 5 - (6 - アミノ - プリン - 9 - イル) - 2 - アジド - 3 , 4 - ジヒドロキシ - テトラヒドロ - フラン - 2 - イルメトキシ] - フェノキシ - ホスホリルアミノ } - プロピオン酸ベンジルエステル ;

(S) - 2 - { [(2 R , 3 S , 4 R , 5 R) - 5 - (4 - アミノ - 2 - オキソ - 2 H - ピリミジン - 1 - イル) - 2 - アジド - 3 , 4 - ジヒドロキシ - テトラヒドロ - フラン - 2 - イルメトキシ] - フェノキシ - ホスホリルアミノ } - プロピオン酸メチルエステル ;

ペンタン酸 (2 R , 3 S , 4 R , 5 R) - 5 - (4 - アミノ - 2 - オキソ - 2 H - ピリミジン - 1 - イル) - 2 - アジド - 2 - [((S) - 1 - ベンジルオキシカルボニル - エチルアミノ) - (2 - メトキシ - フェノキシ) - ホスホリルオキシメチル] - 4 - ペンタノイルオキシ - テトラヒドロ - フラン - 3 - イルエステル ;

(S) - 2 - [[(2 R , 3 S , 4 R , 5 R) - 5 - (4 - アミノ - 2 - オキソ - 2 H - ピリミジン - 1 - イル) - 2 - アジド - 3 , 4 - ジヒドロキシ - テトラヒドロ - フラン - 2 - イルメトキシ] - (ナフタレン - 1 - イルオキシ) - ホスホリルアミノ] - プロピオン酸ベンジルエステル ;

(S) - 2 - [[(2 R , 3 S , 4 R , 5 R) - 2 - アジド - 5 - (2 , 4 - ジオキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピリミジン - 1 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - テトラヒドロ - フラン - 2 - イルメトキシ] - (ナフタレン - 1 - イルオキシ) - ホスホリルアミノ] - プロピオン酸ベンジルエステル ;

(S) - 2 - [[(2 R , 3 S , 4 R , 5 R) - 2 - アジド - 5 - (2 , 4 - ジオキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピリミジン - 1 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - テトラヒドロ - フラン - 2 - イルメトキシ] - (ナフタレン - 1 - イルオキシ) - ホスホリルアミノ] - ペンタンジオン酸ジエチルエステル ;

(S) - 2 - { [(2 R , 3 S , 4 R , 5 R) - 2 - アジド - 5 - (2 , 4 - ジオキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピリミジン - 1 - イル) - 3 , 4 - ビス - プロピオニルオキシ - テトラヒドロ - フラン - 2 - イルメトキシ] - フェノキシ - ホスホリルアミノ } - プロピオン酸エチルエステル ;

(S) - 2 - [[(2 R , 3 S , 4 R , 5 R) - 2 - アジド - 5 - (2 , 4 - ジオキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピリミジン - 1 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - テトラヒ

10

20

30

40

50

ドロ - フラン - 2 - イルメトキシ] - (ナフタレン - 1 - イルオキシ) - ホスホリルアミノ] - 3 - フェニル - プロピオン酸ベンジルエステル; および

(S) - 2 - [[(2R, 3S, 4R, 5R) - 2 - アジド - 5 - (2, 4 - ジオキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - プリミジン - 1 - イル) - 3, 4 - ジヒドロキシ - テトラヒドロ - フラン - 2 - イルメトキシ] - (ナフタレン - 1 - イルオキシ) - ホスホリルアミノ] - 3 - フェニル - プロピオン酸エチルエステル;

からなる群より選択される化合物を、治療の必要がある患者に投与する工程を含む、デング熱を治療するための方法を提供する。

【0066】

本出願は、少なくとも1つの他の抗ウイルス剤を投与する工程をさらに含む、任意の上記方法を提供する。

本出願は:

ペンタン酸(2R, 3S, 4R, 5R) - 5 - (4 - アミノ - 2 - オキソ - 2H - プリミジン - 1 - イル) - 2 - アジド - 2 - [(S) - 1 - ベンジルオキシカルボニル - エチルアミノ) - (2 - メトキシ - フェノキシ) - ホスホリルオキシメチル] - 4 - ペンタノイルオキシ - テトラヒドロ - フラン - 3 - イルエステル;

(S) - 2 - [[(2R, 3S, 4R, 5R) - 2 - アジド - 5 - (2, 4 - ジオキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - プリミジン - 1 - イル) - 3, 4 - ジヒドロキシ - テトラヒドロ - フラン - 2 - イルメトキシ] - (ナフタレン - 1 - イルオキシ) - ホスホリルアミノ] - ペンタンジオン酸ジエチルエステル;

(S) - 2 - { [(2R, 3S, 4R, 5R) - 2 - アジド - 5 - (2, 4 - ジオキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - プリミジン - 1 - イル) - 3, 4 - ビス - プロピオニルオキシ - テトラヒドロ - フラン - 2 - イルメトキシ] - フェノキシ - ホスホリルアミノ} - プロピオン酸エチルエステル;

(S) - 2 - [[(2R, 3S, 4R, 5R) - 2 - アジド - 5 - (2, 4 - ジオキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - プリミジン - 1 - イル) - 3, 4 - ジヒドロキシ - テトラヒドロ - フラン - 2 - イルメトキシ] - (ナフタレン - 1 - イルオキシ) - ホスホリルアミノ] - 3 - フェニル - プロピオン酸ベンジルエステル; および

(S) - 2 - [[(2R, 3S, 4R, 5R) - 2 - アジド - 5 - (2, 4 - ジオキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - プリミジン - 1 - イル) - 3, 4 - ジヒドロキシ - テトラヒドロ - フラン - 2 - イルメトキシ] - (ナフタレン - 1 - イルオキシ) - ホスホリルアミノ] - 3 - フェニル - プロピオン酸エチルエステル;

からなる群より選択される、化合物を提供する。

【0067】

デング熱を治療する方法のための化合物

デング熱の治療に有用な、本明細書に開示するような一般式Iの以下の代表的な化合物を、以下の表1に提供する。それに続く実施例および調製を提供して、当業者が本発明をより明らかに理解し、そして実施することを可能にする。これらが本発明の範囲を限定すると見なすべきではなく、単に例示でありそして代表であるとは見なすべきである。

【0068】

一般的に、本出願に用いる命名法は、IUPAC体系的命名法の生成のためのBeilstein Instituteコンピュータ化システムであるAUTONOMTM v4.0に基づく。示す構造およびその構造に与えられた名称の間に相違がある場合、示す構造がより重みを持って許容されるものとする。さらに、構造または構造の一部の立体化学が、例えば太線または点線で示されていない場合、構造または構造の一部は、そのすべての立体異性体を含むと解釈されるものとする。

【0069】

表Iは、一般式Iにしたがった化合物の例を示す。

表I

【0070】

10

20

30

40

50

【表 1 - 1】

化合物	命名	構造
I-1	(S)-2-[[(2R, 3S, 4R, 5R)-5-(6-アミノ-プリン-9-イル)-2-アジト-3, 4-ジヒドロキシ-テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ]-(ナフタレン-1-イルオキシ)-ホスホリルアミノ]-プロピオン酸エチルエステル	
I-2	(S)-2-[[(2R, 3S, 4R, 5R)-5-(6-アミノ-プリン-9-イル)-2-アジト-3, 4-ジヒドロキシ-テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ]-フェノキシ-ホスホリルアミノ]-ペンタン酸ベンジルエステル	
I-3	(S)-2-[[(2R, 3S, 4R, 5R)-5-(4-アミノ-2-オキソ-2H-ピリミジン-1-イル)-2-アジト-3, 4-ジヒドロキシ-テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ]-フェノキシ-ホスホリルアミノ]-プロピオン酸メチルエステル	
I-4	ペンタン酸 (2R, 3S, 4R, 5R)-5-(4-アミノ-2-オキソ-2H-ピリミジン-1-イル)-2-アジト-2-[[(S)-1-ベンジルオキシカルボニル-エチルアミノ]-(2-メトキシフェノキシ)-ホスホリルオキシメチル]-4-ペンタノイルオキシ-テトラヒドロフラン-3-イルエステル	

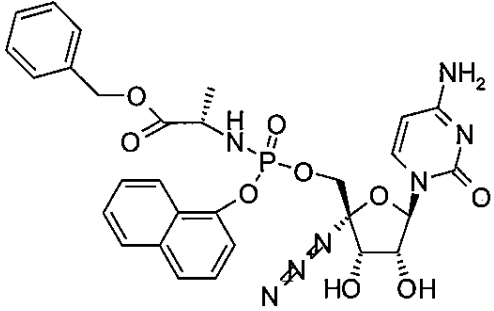
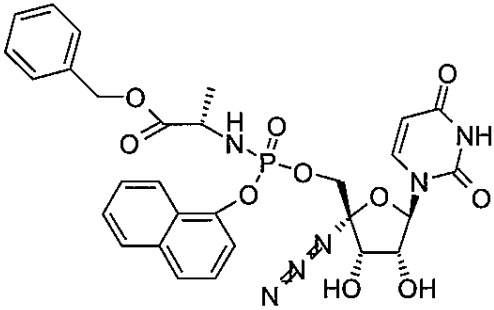
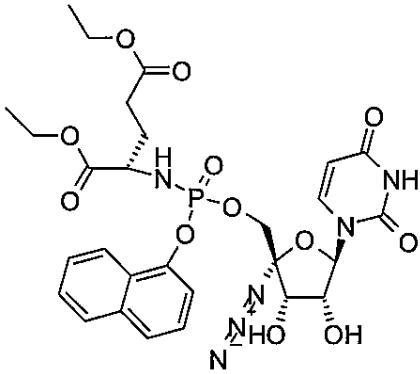
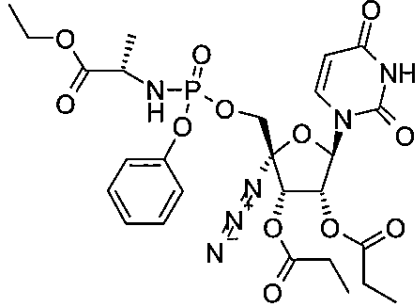
10

20

30

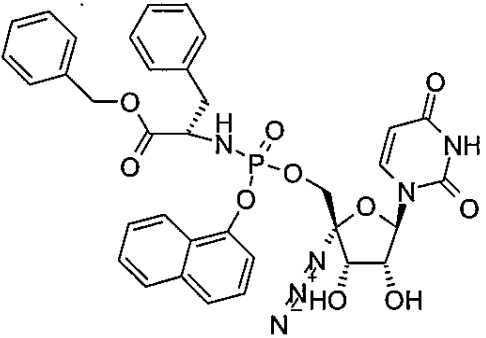
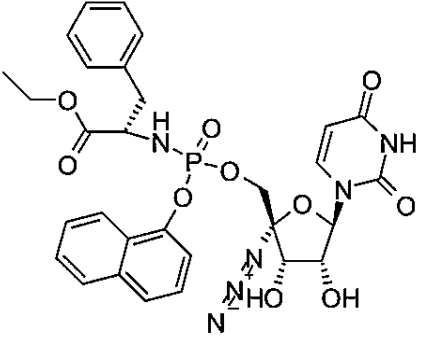
40

【表 1 - 2】

I-5	(S)-2-[[(2R, 3S, 4R, 5R)-5-(4-アミノ-2-オキソ-2H-ピリミジン-1-イル)-2-アジト-3, 4-ジヒドロキシ-テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ]-(ナフタレン-1-イルオキシ)-ホスホリルアミノ]-プロピオン酸ベンジルエステル		10
I-6	(S)-2-[[(2R, 3S, 4R, 5R)-2-アジト-5-(2, 4-ジオキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-ピリミジン-1-イル)-3, 4-ジヒドロキシ-テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ]-(ナフタレン-1-イルオキシ)-ホスホリルアミノ]-プロピオン酸ベンジルエステル		20
I-7	(S)-2-[[(2R, 3S, 4R, 5R)-2-アジト-5-(2, 4-ジオキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-ピリミジン-1-イル)-3, 4-ジヒドロキシ-テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ]-(ナフタレン-1-イルオキシ)-ホスホリルアミノ]-ペンタンジオン酸ジエチルエステル		30
I-8	(S)-2-[[(2R, 3S, 4R, 5R)-2-アジト-5-(2, 4-ジオキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-ピリミジン-1-イル)-3, 4-ビス-プロピオニルオキシ-テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ]-フェノキシ-ホスホリルアミノ]-プロピオン酸エチルエステル		

【 0 0 7 2 】

【表 1 - 3】

I-9	(S)-2-[[(2R, 3S, 4R, 5R)-2-アジト-5-(2, 4-ジ'オキソ-3, 4-ジ'ヒト'ロ-2H-ピリミジン-1-イル)-3, 4-ジ'ヒト'ロキシ-テトラヒト'ロフラン-2-イルメトキシ]-(ナフタレン-1-イルオキシ)-ホスホリルアミノ]-3-フェニルプロピオン酸ベンジルエステル		10
I-10	(S)-2-[[(2R, 3S, 4R, 5R)-2-アジト-5-(2, 4-ジ'オキソ-3, 4-ジ'ヒト'ロ-2H-ピリミジン-1-イル)-3, 4-ジ'ヒト'ロキシ-テトラヒト'ロフラン-2-イルメトキシ]-(ナフタレン-1-イルオキシ)-ホスホリルアミノ]-3-フェニルプロピオン酸エチルエステル		20

【 0 0 7 3 】

合成

一般的なスキーム

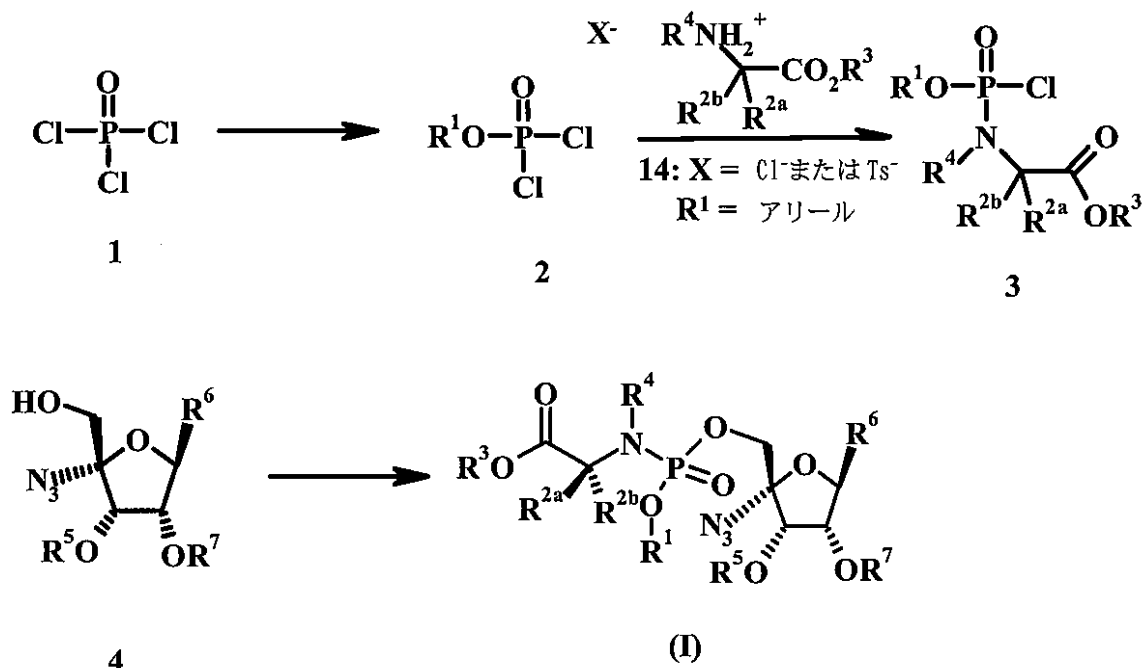
本発明のホスホロアミデート化合物は、4'-アジドヌクレオシド4と、適切に置換されたホスホクロリデート化合物3を、強塩基の存在下で縮重することによって調製可能である（スキーム1）。本発明のヌクレオシドは、典型的には、場合によって置換されたピリミジン（ $R^6 = A$ または B ）またはプリン（ $R^6 = C$ または D ）を含有し、そして R^5 および R^7 の一方または両方は、水素またはアシルまたはカルバモイルまたはアルコシカルボニルである。本発明の化合物を調製するのに用いる4'-アジド（sazido）ヌクレオシドの例は、4'-アジドアデノシンまたは4'-アジドウリジンであってもよく、これは限定を意図せず、そして本発明のヌクレオシドの範囲は請求項中に見出される。縮重は、保護されないヌクレオシドに対して実行可能であるし、あるいは、ヌクレオシドの2', 3'-ヒドロキシ基は、当該技術分野に知られるアセトニドまたは他のジオール保護基として保護可能である。縮重後のヌクレオシドの脱保護は、核酸化学反応のための標準的なプロトコルを利用して実行される。

【 0 0 7 4 】

スキーム1

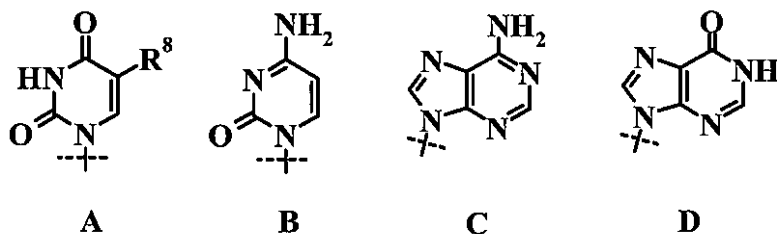
【 0 0 7 5 】

【化 8】



10

20



【0076】

本発明の化合物を調製するために利用する、必要な置換ホスホクロリデート化合物 3 は、オキシ塩化リン (1) と、適切に置換されたフェノールを縮重し、アリールオキシホスホクロリデート 2 を得て、これを続けて、TEA の存在下で - アミノ酸エステルの酸付加塩で処理して、アリールオキシホスホクロリデート 3 を得る、2 工程順列によって調製される (代表的な方法に関しては、例えば、D. Curley ら *Antiviral Res.* 1990 14:345-356; C. McGuigan ら *Antiviral Res.* 1992 17:311-321; McGuigan ら *Antiviral Chem. Chemother* 1990 1(2):107-113 を参照されたい)。

30

【0077】

アリールオキシホスホクロリデート 3 とヌクレオシド 4 の縮重、ここで、R⁶ は場合によって置換されたウリジン、シチジン、アデノシンまたはイノシンであり、そして R⁵ および R⁷ の一方または両方は、水素またはアシルまたはカルバモイルまたはアルコシカルボニルである。R⁵ および R⁷ の両方が水素である場合、2', 3'-ジオールは、アセタールまたはケタール保護基を形成可能である。ヌクレオシドを強塩基の存在下でアリールオキシホスホアミデートで処理すると、本発明のホスホアミデート誘導体が提供される (代表的な方法に関しては、例えば、K. S. Gudmundsson, *Nucleosides, Nucleotides & Nucleic Acids* 2003 22(10):1953-1961 を参照されたい)。2', 3'-ジオールがアセタールまたはケタール基によって保護される場合、続く脱保護工程が必要であり、こうした工程は当該技術分野に知られる。

40

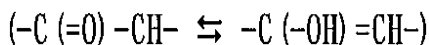
【0078】

50

式 I の化合物は、互変異性を示す可能性もある。互変異性化合物は、2 またはそれより多い相互変換可能な種として存在可能である。プロトトロピック互変異体は、共有結合した水素原子の 2 つの原子間での移動から生じる。互変異体は、一般的に、平衡で存在し、そして個々の互変異体を単離する試みは、通常、化学的特性および物理的特性が化合物の混合物と一致する混合物を生じる。平衡の位置は、分子内の化学的特徴に依存する。例えば、多くの脂肪族アルデヒドおよびケトン、例えばアセトアルデヒドにおいて、ケト型が優勢であるが；フェノールにおいては、エノール型が優勢である。一般的なプロトトロピック互変異体には、ケト/エノール

【 0 0 7 9 】

【 化 9 】

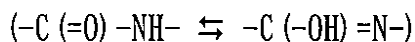


【 0 0 8 0 】

アミド/イミド酸

【 0 0 8 1 】

【 化 1 0 】

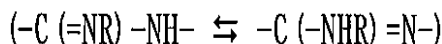


【 0 0 8 2 】

およびアミジン

【 0 0 8 3 】

【 化 1 1 】



【 0 0 8 4 】

互変異体が含まれる。後者の 2 つは、ヘテロアリールおよび複素環において特に一般的であり、そして本発明は、化合物のすべての互変異型を含む。

用語「アミノ酸」は、本明細書において、天然存在 アミノカルボン酸、ならびにその光学異性体（エナンチオマーおよびジアステレオマー）、合成類似体および誘導体を指す。アミノ酸は、カルボキシ基、アミノ基、水素原子およびユニークな「側鎖」基に結合した炭素原子を含む。用語「天然存在アミノ酸」は、天然存在アミノ酸の L - 異性体を意味する。天然存在アミノ酸は、グリシン、アラニン、バリン、ロイシン、イソロイシン、セリン、メチオニン、スレオニン、フェニルアラニン、チロシン、トリプトファン、システイン、プロリン、ヒスチジン、アスパラギン酸、アスパラギン、グルタミン酸、グルタミン、カルボキシグルタミン酸、アルギニン、オルニチンおよびリジンである。天然存在アミノ酸の側鎖には：水素、メチル、イソ - プロピル、イソ - ブチル、sec - ブチル、-CH₂OH、-CH(OH)CH₃、-CH₂SH、-CH₂CH₂SM e、-(CH₂)_pCOR、ここで、R は、-OH または -NH₂ であり、そして p は 1 または 2 である、-(CH₂)_q-NH₂、ここで、q は 3 または 4 である、-(CH₂)₃-NHC(=NH)NH₂、-CH₂C₆H₅、-CH₂-p-C₆H₄-OH、(3 - インドリニル)メチレン、(4 - イミダゾリル)メチレンが含まれる。

【 0 0 8 5 】

本発明の化合物は、ヌクレオシドと連結された際にジアステレオマーを産生する、カルボキシエステル、アミドまたはカーボネート部分の側鎖上に位置する非対称中心を有することも可能である。本発明の化合物の側鎖のすべての立体異性体は、混合されていても、あるいは純粋なまたは実質的に純粋な型であっても、いずれでも、意図される。本発明記載の化合物の定義は、単離された光学異性体エナンチオマーおよびラセミ型を含むその混合物の両方のすべてを含む。純粋な光学異性体を -D - リボースから立体特異的合成によって調製してもよいし、あるいは物理的方法、例えば分画結晶化、ジアステレオマー誘導体の分離もしくは結晶化、またはキラルカラムクロマトグラフィーによる分離によって、ラセミ型を分離してもよい。慣用的な方法、例えば光学活性酸を用いた塩形成後の結

10

20

30

40

50

晶化によって、ラセミ体から個々の光学異性体を得てもよい。

【 0 0 8 6 】

薬学的組成物および投与

いくつかの経路を通じた投与のため、本発明の化合物の薬学的組成物を本例におけるように調製した。

【 0 0 8 7 】

経口投与のための組成物 (A)

【 0 0 8 8 】

【表 2】

成分	% 重量／重量
活性成分	20.0%
ラクトース	79.5%
ステアリン酸マグネシウム	0.5%

10

【 0 0 8 9 】

成分を混合し、そして各々、約 1 0 0 m g を含有するカプセル内に分配し；1つのカプセルは、ほぼ総 1 日投薬量であろう。

20

経口投与のための組成物 (B)

【 0 0 9 0 】

【表 3】

成分	% 重量／重量
活性成分	20.0%
ステアリン酸マグネシウム	0.5%
クロスカルメロースナトリウム	2.0%
ラクトース	76.5%
PVP (ポリビニルピロリドン)	1.0%

30

【 0 0 9 1 】

成分を合わせ、そしてメタノールなどの溶媒を用いて顆粒化する。次いで、配合物を乾燥させ、そして適切な錠剤装置を用いて、錠剤 (約 2 0 m g の活性化合物を含有する) を形成する。

40

【 0 0 9 2 】

経口投与のための組成物 (C)

【 0 0 9 3 】

【表 4】

成分	% 重量／重量	
活性化合物	1.0 g	
フマル酸	0.5 g	
塩化ナトリウム	2.0 g	
メチルパラベン	0.15 g	10
プロピルパラベン	0.05 g	
グラニュー糖	25.5 g	
ソルビトール (70% 溶液)	12.85 g	
Veegum K (Vanderbilt Co.)	1.0 g	
フレーバー剤	0.035 ml	20
着色剤	0.5 mg	
蒸留水	100 ml にするのに適切な量	

【 0 0 9 4 】

成分を混合し、経口投薬用の懸濁物を形成する。

非経口配合物 (D)

【 0 0 9 5 】

【表 5】

成分	% 重量／重量
活性成分	0.25 g
塩化ナトリウム	等張にするのに適切な量
～までの注射水	100 ml

【 0 0 9 6 】

活性成分を、注射用水の部分に溶解する。次いで、十分な量の塩化ナトリウムを攪拌しながら添加して、溶液を等張にする。注射用水の残りをを用いて、重量に応じて溶液を作製し、0.2 ミクロン膜フィルターを通じてろ過し、そして滅菌条件下でパッケージングした。

【 0 0 9 7 】

投薬量および投与：

本発明の化合物を、非常に多様な経口投与投薬型およびキャリアー中で配合してもよい。経口投与は、錠剤、コーティング錠剤、ドラジェ、硬ゼラチンおよび軟ゼラチンカプセル、溶液、エマルジョン、シロップ、または懸濁物の形であってもよい。本発明の化合物は、他の投与経路の中でも、連続（静脈内ドリップ）局所非経口、筋内、静脈内、皮下、

10

20

30

40

50

経皮（浸透増進剤を含んでもよい）、頬側、鼻、吸入および座薬投与を含む他の投与経路によって投与した際、有効である。好ましい投与方式は、一般的に、好適な毎日投薬措置を用いた経口であり、該投与は、苦痛の度合いおよび活性成分に対する患者の反応にしたがって、調節可能である。

【0098】

本発明の単数または複数の化合物、ならびにその薬学的に使用可能な塩を、1またはそれより多い慣用的賦形剤、キャリアー、または希釈剤とともに、薬学的組成物および単位投薬型の形にしてもよい。薬学的組成物および単位投薬型は、慣用的な比率の慣用的成分で構成されてもよく、さらなる活性化合物または原理を伴ってもまたは伴わなくてもよく、そして単位投薬型は、使用しようとする、意図される1日投薬範囲と釣り合った活性成分の任意の適切な有効量を含有してもよい。薬学的組成物を、経口使用のため、固体として、例えば錠剤または充填カプセル、半流動体、粉末、持続放出配合物として、あるいは溶液、懸濁物、エマルジョン、エリキシル剤、または充填カプセルとして；あるいは直腸または腔投与のため、座薬の形で；あるいは非経口使用のため、無菌注射可能溶液の形で、使用してもよい。典型的な調製物は、約5%～約95%の単数または複数の活性化合物（w/w）を含有するであろう。用語「調製物」または「投薬型」は、活性化合物の固体および液体配合物の両方を含むよう意図され、そして当業者は、活性成分が、ターゲット臓器または組織に応じて、そして望ましい用量および薬物動態学的パラメータに応じて、異なる調製中に存在可能であることを認識するであろう。

【0099】

用語「賦形剤」は、本明細書において、薬学的組成物を調製する際に有用であり、一般的に安全であり、非毒性であり、そして生物学的にまたは別の点で望ましくないことがいずれもなく、そして獣医学的使用ならびにヒト薬学的使用に許容されうる賦形剤を含む化合物を指す。本発明の化合物を単独で投与してもよいが、一般的には、意図される投与経路および標準的な薬学的実施に関して選択される、1またはそれより多い適切な薬学的賦形剤、希釈剤またはキャリアーと混合して投与するであろう。

【0100】

「薬学的に許容されうる」は、一般的に安全であり、非毒性であり、そして生物学的にまたは別の点で望ましくないことがいずれもなく、そして獣医学的使用ならびにヒト薬学的使用に許容されうる薬学的組成物を調製する際に有用であるものを意味する。

【0101】

活性成分の「薬学的に許容されうる塩」型はまた、まず、非塩型では存在しない、望ましい薬物動態学的特性を、活性成分に与えることも可能であり、そしてさらに、体内の療法活性に関して、活性成分の薬力学に正の影響を及ぼすことも可能である。句、化合物の「薬学的に許容されうる塩」は、薬学的に許容可能であり、そして親化合物の望ましい薬理学的活性を所持する塩を意味する。こうした塩には：（1）塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等の無機酸で形成される酸付加塩；または酢酸、プロピオン酸、ヘキサノ酸、シクロペンタンプロピオン酸、グリコール酸、ピルビン酸、乳酸、マロン酸、コハク酸、リンゴ酸、マレイン酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、3-（4-ヒドロキシベンゾイル）安息香酸、桂皮酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、1,2-エタン-ジスルホン酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、4-クロロベンゼンスルホン酸、2-ナフタレンスルホン酸、4-トルエンスルホン酸、カンファースルホン酸、4-メチルピシクロ[2,2,2]-オクト-2-エン-1-カルボン酸、グルコヘプトン酸（glucoheptonic acid）、3-フェニルプロピオン酸、トリメチル酢酸、三級ブチル酢酸、ラウリル硫酸、グルコン酸、グルタミン酸、ヒドロキシナフトエ酸、サリチル酸、ステアリン酸、ムコン酸等の有機酸で形成される酸付加塩；あるいは（2）親化合物に存在する酸性プロトンが、金属イオン、例えばアルカリ金属イオン、アルカリ土類イオン、もしくはアルミニウムイオンによって置換されるか；またはエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、トロメタミン、N-メチルグルカミン等の有機塩基と配位される際に形成される塩が含まれる

。

【0102】

固体型調製物には、粉末、錠剤、丸剤、カプセル、カシェー、座薬、および分散可能顆粒が含まれる。固体キャリアーは、希釈剤、フレーバー剤、可溶化剤、潤滑剤、懸濁剤、結合剤、保存剤、錠剤崩壊剤、または被包材料としてもまた作用しうる、1またはそれより多い物質であることも可能である。粉末において、キャリアーは、一般的に、細かく分割された固体であり、該固体は、細かく分割された活性構成要素と混合される。錠剤において、活性構成要素は、一般的に、適切な比率で、必要な結合能を有するキャリアーと混合され、そして望ましい形状およびサイズに圧縮される。適切なキャリアーには、限定されるわけではないが、炭酸マグネシウム、ステアリン酸マグネシウム、タルク、糖、ラク

10

【0103】

液体配合物もまた、経口投与に適しており、これには、エマルジョン、シロップ、エリキシル剤、水溶液、水性懸濁物を含む、液体配合物が含まれる。これらには、使用直前に液体型調製物に変換されることが意図される固体型調製物が含まれる。エマルジョンを溶液中で、例えば水性プロピレングリコール溶液中で調製してもよいし、あるいはエマルジョンは、レシチン、モノオレイン酸ソルビタン、またはアラビアゴムなどの乳化剤を含有

20

【0104】

本発明の化合物は、非経口投与（例えば注射、例えばボラス注射または連続注入による）のために配合されてもよいし、そしてアンプル、あらかじめ充填されたシリンジ、小体積注入または付加される保存剤を含む多用量容器中の単位用量型で提示されてもよい。組成物は、油性または水性ビヒクル中の懸濁物、溶液、またはエマルジョンなどの形をと

30

【0105】

本発明の化合物を、軟膏、クリームまたはローションとして、あるいは経皮パッチとして、表皮への局所投与用に配合してもよい。軟膏およびクリームは、例えば、適切な増粘剤および/またはゲル化剤の添加を伴って、水性または油性基剤とともに配合可能である。ローションを水性または油性基剤とともに配合してもよいし、そしてローションは、一般的に、1またはそれより多い乳化剤、安定化剤、分散剤、懸濁剤、増粘剤、または着色剤もまた含有してもよい。口中の局所投与に適した配合物には、フレーバー付けした基剤、通常、スクロースおよびアラビアゴムまたはトラガカント中に活性剤を含むロゼンジ；ゼラチンおよびグリセリンまたはスクロースおよびアラビアゴムなどの不活性基剤中に活性成分を含むトローチ；ならびに適切な液体キャリアー中に活性成分を含む洗口剤が含まれる。

40

【0106】

本発明の化合物を、座薬としての投与のために配合してもよい。低融点ワックス、例え

50

ば脂肪酸グリセリドまたはココアバターの混合物をまず融解し、そして活性構成要素を、例えば攪拌することによって、均質に分散させる。次いで、融解した均質な混合物を、好適なサイズのモールドに注ぎ、冷却し、そして固化する。

【0107】

本発明の化合物を、膣投与のために配合してもよい。活性成分に加えて、適切であることが当該技術分野に知られるようなキャリアーを含有する、ペッサリー、タンポン、クリーム、ジェル、ペースト、泡またはスプレー。

【0108】

本発明の化合物は、鼻投与のために配合可能である。溶液または懸濁物を、慣用的手段によって、例えば点鼻装置 (dropper)、ピペットまたはスプレーで、鼻腔に直接適用する。配合物を単一用量または多用量型として提供してもよい。点鼻装置またはピペットの後者の場合、これを、適切であらかじめ決定した体積の溶液または懸濁物を患者が投与することによって達成してもよい。スプレーの場合、これを、例えば計測散布スプレーポンプによって達成してもよい。

【0109】

本発明の化合物を、特に呼吸管への投与であり、そして鼻内投与を含む、エアロゾル投与のために配合してもよい。化合物は、一般的に、例えば、5ミクロンまたはそれ未満程度の小さい粒子サイズを有するであろう。こうした粒子サイズは、当該技術分野に知られる手段によって、例えば微粒子化によって得られうる。適切な噴霧剤、例えばクロロフルオロカーボン (CFC)、例えばジクロロフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン、またはジクロロテトラフルオロエタン、あるいは二酸化炭素または他の適切な気体とともに、加圧バック中に、活性成分を提供する。エアロゾルは、好適には、界面活性剤、例えばレシチンもまた含有する。薬剤の用量は、計測バルブによって調節可能である。あるいは、活性成分を、乾燥粉末の形で、例えば適切な粉末基剤、例えばラクトース、デンプン、デンプン誘導体、例えばヒドロキシプロピルメチルセルロースおよびポリビニルピロリジン (PVP) 中の化合物の粉末混合物の形で、提供してもよい。粉末キャリアーは、鼻腔中でジェルを形成してもよい。粉末組成物は、例えばゼラチンまたはプリスターバックの例えばカプセルまたはカートリッジ中に、単位用量型で提示されてもよく、こうしたバックから、吸入装置によって、粉末を投与してもよい。

【0110】

望ましい場合、活性成分の持続放出または徐放投与のために適応させた溶腸コーティングを用いて配合物を調製してもよい。例えば、本発明の化合物を経皮または皮下薬剤送達デバイス中で配合してもよい。これらの送達系は、化合物の持続放出が必要である場合、そして治療措置との患者コンプライアンスが必須である場合、好適である。経皮送達系の化合物は、頻繁に、皮膚接着性固体支持体に付着している。関心対象の化合物はまた、浸透増進剤、例えばアゾン (1 - ドデシルアザ - シクロヘプタン - 2 - オン) と組み合わせられてもよい。持続放出送達系を、手術または注射によって、皮下層内に皮下挿入する。皮下移植物は、脂溶性膜、例えばシリコンゴム、または生体分解性ポリマー、例えばポリ乳酸中に化合物を被包する。

【0111】

薬学的キャリアー、希釈剤および賦形剤を含む適切な配合物は、Remington: The Science and Practice of Pharmacy 1995, E. W. Martin監修, Mack Publishing Company, 第19版, ペンシルバニア州イーストンに記載される。配合に熟練した科学者は、明細書の解説内で配合物を修飾して、本発明の組成物を不安定にするか、またはその療法活性を損なうことなく、特定の投与経路のために、多くの配合物を提供することも可能である。

【0112】

水または他のビヒクル中で本発明の化合物をより可溶性にする修飾は、十分に当該技術分野の一般の技術の範囲内である、重要でない修飾 (塩形成、エステル化など) によって

10

20

30

40

50

、容易に達成可能である。また、患者における最大有益効果のために、本発明の化合物の薬物動態学を管理するため、特定の化合物の投与経路および投薬措置を修飾することまた、十分に当該技術分野の一般の技術の範囲内である。

【0113】

用語「療法的有効量」は、本明細書において、個々の疾患の症状を減少させるのに必要な量を意味する。各特定の症例において、個々の必要性に応じて、用量を調整する。投薬量は、例えば治療しようとする疾患の重症度、患者の年齢および全身健康状態、患者を治療しようとする他の薬剤、投与経路および投与形式、ならびに関与する医師の好みおよび経験などの多くの要因に応じて広い範囲内で多様でありうる。経口投与のため、単一療法および/または併用療法において、1日あたり約0.01~約1000mg/kg体重の間の1日投薬が適切であるはずである。好ましい1日投薬量は、1日あたり、約0.1~約500mg/kg体重の間、より好ましくは、0.1~約100mg/kg体重の間、そして最も好ましくは、1.0~約10mg/kg体重の間である。したがって、70kgのヒトへの投与のため、投薬量範囲は、1日あたり、約7mg~0.7gであろう。1日投薬量は、単回投薬として、または分割投薬で、典型的には1日あたり、1~5回の投薬の間で、投与してもよい。一般的に、化合物の最適用量よりも少ない、より小さい投薬量で治療を開始する。その後、個々の患者に最適な効果に到達するまで、投薬量を小さい増分で増加させる。本明細書記載の疾患を治療する際に、当業者は、過度の実験を伴わず、そして個人的な知識、経験および本出願の開示に頼り、所定の疾患および患者に関する、本発明の化合物の療法的有効量を確認することが可能であろう。

【0114】

薬学的調製物は、好ましくは、単位投薬型である。こうした型において、調製物を、適切な量の活性構成要素を含有する単位用量にさらに分割してもよい。単位投薬型は、パッケージングした調製物であり、パッケージは、別個の量の調製物、例えばパック入の錠剤、カプセル、およびバイアルまたはアンプル中の粉末を含有してもよい。また、単位投薬型は、それ自体が、カプセル、錠剤、カシェー、またはロゼンジであってもよいし、あるいはパッケージング型中、適切な数のこれらの任意のものであってもよい。

【0115】

適応症および治療法

適応症

本発明の化合物、ならびにその異性体型および薬学的に許容されうる塩は、デングウイルス感染を治療し、そして防止する際に有用である。

【0116】

本出願は、式Iの化合物の療法的有効量を、治療が必要な患者に投与する工程を含む、デングウイルス感染を治療するための方法を提供する。

本出願は、式Iの化合物を投与する工程を含む、細胞におけるデングウイルスの複製を阻害するための方法を提供する。

【実施例】

【0117】

略語

一般的に用いられる略語には：アセチル(Ac)、アゾ-ビス-イソブチリルニトリル(AIBN)、気圧(Atm)、9-ボラピシクロ[3.3.1]ノナン(9-BBNまたはBBN)、2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル(BINAP)、tert-ブトキシカルボニル(Boc)、ジ-tert-ブチルピロカーボネートまたはboc無水物(BOC₂O)、ベンジル(Bn)、ブチル(Bu)、化学情報検索登録番号(CASRN)、ベンジルオキシカルボニル(CBZまたはZ)、カルボニルジイミダゾール(CDI)、1,4-ジアザピシクロ[2.2.2]オクタン(DABCO)、ジエチルアミノイオトリフルオリド(DAST)、ジベンジリデンアセトン(dba)、1,5-ジアザピシクロ[4.3.0]ノン-5-エン(DBN)、1,8-ジアザピシクロ[5.4.0]ウンデク-7-エン(DBU)、N,N'-ジシクロヘ

キシルカルボジイミド (DCC)、1, 2 - ジクロロエタン (DCE)、ジクロロメタン (DCM)、2, 3 - ジクロロ - 5, 6 - ジシアノ - 1, 4 - ベンゾキノ (DDQ)、ジエチルアゾジカルボキシレート (DEAD)、ジ - イソ - プロピルアゾジカルボキシレート (DIAD)、ジ - イソ - ブチルアルミニウム水素化物 (DIBALまたはDIBAL-H)、ジ - イソ - プロピルエチルアミン (DIPEA)、N, N - ジメチルアセトアミド (DMA)、4 - N, N - ジメチルアミノピリジン (DMAP)、N, N - ジメチルホルムアミド (DMF)、ジメチルスルホキシド (DMSO)、1, 1' - ビス - (ジフェニルホスフィノ) エタン (dpppe)、1, 1' - ビス - (ジフェニルホスフィノ) フェロセン (dppf)、1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド塩酸塩 (EDCI)、2 - エトキシ - 1 - エトキシカルボニル - 1, 2 - ジヒドロキノリン (EEDQ)、エチル (Et)、酢酸エチル (EtOAc)、エタノール (EtOH)、2 - エトキシ - 2H - キノリン - 1 - カルボン酸エチルエステル (EEDQ)、ジエチルエーテル (Et₂O)、エチルイソプロピルエーテル (EtOiPr)、O - (7 - アザベンゾトリアゾール - 1 - イル) - N, N, N' - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート酢酸 (HATU)、酢酸 (HOAc)、1 - N - ヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBt)、高圧液体クロマトグラフィー (HPLC)、イソ - プロパノール (IPA)、塩化イソプロピルマグネシウム (iPrMgCl)、ヘキサメチルジシラザン (HMDS)、液体クロマトグラフィー質量分析 (LCMS)、リチウムヘキサメチルジシラザン (LiHMDS)、メタ - クロロペルオキシ安息香酸 (m - CPBA)、メタノール (MeOH)、融点 (mp)、MeSO₂ - (メシルまたはMs)、メチル (Me)、アセトニトリル (MeCN)、m - クロロ過安息香酸 (MCPBA)、質量スペクトル (ms)、メチルト - ブチルエーテル (MTBE)、メチルテトラヒドロフラン (MeTHF)、N - プロモスクシンイミド (NBS)、n - ブチルリチウム (nBuLi)、N - カルボキシ無水物 (NCA)、N - クロロスクシンイミド (NCS)、N - メチルモルホリン (NMM)、N - メチルピロリドン (NMP)、クロロクロム酸ピリジニウム (PCC)、ジクロロ - ((ビス - ジフェニルホスフィノ) フェロセニル) パラジウム (II) (Pd(dppf)Cl₂)、酢酸パラジウム (II) (Pd(OAc)₂)、tris (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) (Pd₂(dba)₃)、ジクロム酸ピリジニウム (PDC)、フェニル (Ph)、プロピル (Pr)、イソ - プロピル (i - Pr)、ポンド / 平方インチ (psi)、ピリジン (pyr)、1, 2, 3, 4, 5 - ペンタフェニル - 1' - (ジ - tert - ブチルホスフィノ) フェロセン (Q - Phos)、室温 (周囲温度、rtまたはRT)、sec - ブチルリチウム (sBuLi)、tert - ブチルジメチルシリルまたはt - BuMe₂Si (TBDMS)、テトラ - n - ブチルアンモニウムフルオリド (TBAF)、トリエチルアミン (TEAまたはEt₃N)、2, 2, 6, 6 - テトラメチルピペリジン 1 - オキシル (TEMPO)、トリフレートまたはCF₃SO₂ - (Tf)、トリフルオロ酢酸 (TFA)、1, 1' - ビス - 2, 2, 6, 6 - テトラメチルヘプタン - 2, 6 - ジオン (TMHD)、O - ベンゾトリアゾール - 1 - イル - N, N, N', N' - テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート (TBTU)、薄層クロマトグラフィー (TLC)、テトラヒドロフラン (THF)、トリメチルシリルまたはMe₃Si (TMS)、p - トルエンスルホン酸一水和物 (TsOHまたはpTsOH)、4 - Me - C₆H₄SO₂ - またはトシル (Ts)、およびN - ウレタン - N - カルボキシ無水物 (UNCA) が含まれる。接頭辞ノルマル (n)、イソ (i -)、二級 (sec -)、三級 (tert -) およびネオを含む慣用的な命名は、アルキル部分とともに用いる場合、その習慣的な意味を有する (J. Rigaudy および D. P. Klesney, Nomenclature in Organic Chemistry, IUPAC 1979 Pergamon Press, Oxford.)。

【0118】

一般的な条件

本発明の化合物を、実施例セクションにおいて、以下に記載する例示的な合成反応に示

10

20

30

40

50

す多様な方法によって、作製してもよい。米国特許 7,608,599 は、抗ウイルスヌクレオシドホスホロアミデートの調製を開示し、そして本明細書にその全体が援用される。

【0119】

これらの化合物を一般的に調製する際に用いる出発材料および試薬は、商業的供給業者、例えば、Aldrich Chemical 社から入手可能であるか、または Fieser および Fieser の Reagents for Organic Synthesis; Wiley & Sons: New York, 1991, 第 1~15 巻; Rodd の Chemistry of Carbon Compounds, Elsevier Science Publishers, 1989, 第 1~5 巻および補遺; ならびに Organic Reactions, Wiley & Sons: New York, 1991, 第 1~40 巻などの参考文献に示される方法にしたがって、当業者に知られる方法によって調製される。実施例セクションは、単に、本発明の化合物が合成可能であるいくつかの方法の例示であり、そしてこれらの合成反応スキームに対する多様な修飾を行ってもよく、そしてこうした修飾は、本出願に含有される開示を参照すれば、当業者には示唆されるであろうことが認識されるはずである。

【0120】

合成反応スキームの出発材料および中間体は、望ましい場合、限定されるわけではないが、ろ過、蒸留、結晶化、クロマトグラフィー等を含む慣用的技術を用いて、単離し、そして望ましい場合、精製することも可能である。こうした材料は、物理定数およびスペクトルデータを含む慣用的手段を用いて性質決定可能である。

【0121】

反対に明記されない限り、本明細書記載の反応は、典型的には、不活性大気中、大気圧で、約 -78 ~ 約 150 の反応温度範囲で、しばしば約 0 ~ 約 125 で、そしてよりしばしばそして慣用的には、ほぼ室温（または周囲温度で）、例えば約 20 で行われる。

【0122】

本発明の化合物に対する多様な置換基は、出発化合物中に存在してもよいし、任意の 1 つの中間体に付加されてもよいし、あるいは置換反応または変換反応の既知の方法によって、最終産物の形成後に付加されてもよい。置換基自体が反応性である場合、置換基自体を、当該技術分野に知られる技術にしたがって保護してもよい。多様な保護基が当該技術分野に知られ、そして使用可能である。多くのありうる基の例は、Green による “Protective Groups in Organic Synthesis”, John Wiley and Sons, 1999 に見出されうる。例えば、ニトロ化によって、ニトロ基を付加してもよく、そしてニトロ基を他の基に変換してもよく、例えば還元によってアミノに変換してもよいし、そしてアミノ基のジアゾ化およびジアゾ基のハロゲンでの置換によってハロゲンに変換してもよい。フリーデル-クラフツ・アシル化によってアシル基を付加してもよい。次いで、ウォルフ-キッシュナー還元およびクレメンソン (Clemmenson) 還元を含む多様な方法によって、アシル基を、対応するアルキル基に変換してもよい。アミノ基をアルキル化して、モノ-アルキルアミノ基およびジ-アルキルアミノ基を形成してもよく; そしてメルカプト基およびヒドロキシ基をアルキル化して、対応するエーテルを形成してもよい。一級アルコールを当該技術分野に知られる酸化剤によって酸化して、カルボン酸またはアルデヒドを形成してもよく、そして二級アルコールを酸化してケトン形成してもよい。したがって、置換または改変反応を使用して、単離された産物を含めて、出発材料、中間体、または最終産物の分子全体に多様な置換基を提供することも可能である。

【0123】

一般的な方法論

上昇法によって開発された、プレコーティングされたアルミニウム強化プレート (60 F-54、0.2 mm 厚; E. Merck AG、ドイツ・ダルムシュタットによって

供給) 上で、TLCを行った。溶媒蒸発後、254 nmのUVランプでの照射、または366 nmの蛍光消光の観察によって、化合物を検出した。クロマトグラフィーカラムは、圧下、適切な溶出剤において、シリカゲル60A、40~60 μm、Phase Sep、英国をスラリーパックした。同じ溶出剤中の濃縮溶液として試料を適用するか、またはシリカゲル上にあらかじめ吸着させた。¹Hおよび¹³C NMRスペクトルは、Bruker Advance DPX300分光系(それぞれ、300 MHzおよび75 MHz)上に記録し、そして重水素溶媒参照ピークに対して自動校正される。すべての¹³C NMRは、プロトン脱共役された。以下の略語をNMRシグナルの割り当てに用いる：s(一重項)、d(二重項)、t(三重項)、qu(四重項)、q(五重項)、m(多重項)、bs(ブロードシグナル)、dd(二重二重項)、dt(二重三重項)。低解像度質量スペクトルを、陰性または陽性モードのいずれかで、VG Platform IIFisons装置(大気圧イオン化、エレクトロスプレー質量分析)で行った。

【0124】

用いた溶媒は無水であり、そしてAldrichより購入したままで用いた。ガラス器具は、130 °Cで数時間オープン乾燥させ、そして乾燥室素流下で冷却した。

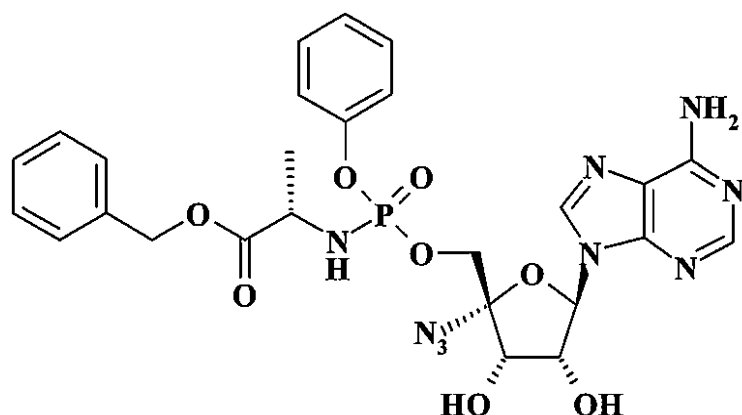
調製例

実施例 1

4'-アジドアデノシン5'-O-[フェニル(ベンジルオキシ-L-アラニル)]ホスフェート

【0125】

【化12】



【0126】

M.W. 625.54 C₂₆H₂₈N₉O₈P

表題化合物(I-2)の調製は、McGuigan, Christopherらによって、Journal of Medicinal Chemistry (2007), 50(22), 5463-5470に開示されている。

HRMS(E/I) m/e 648.1696(MNa⁺)。正確な質量：C₂₆H₂₈N₉O₈NaPは、648.1696を要する。

【0127】

実施例 2

4'-アジドアデノシン5'-O-[ナフタ-1-イル(ベンジルオキシ-L-フェニルアラニル)]ホスフェート

【0128】

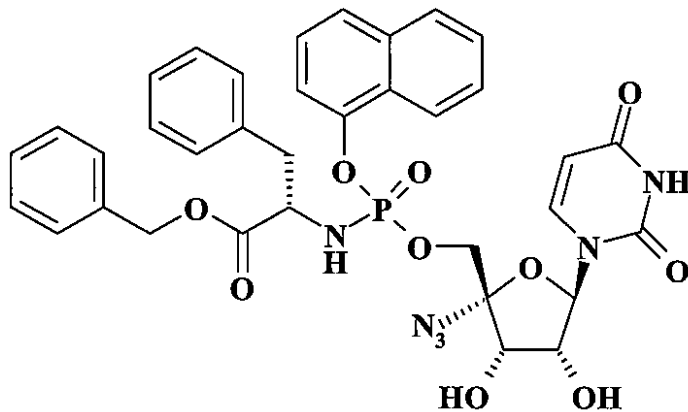
10

20

30

40

【化 13】



10

【0129】

M.W. 728.66 C₃₅H₃₃N₆O₁₀P

表題化合物 (I-9) を、McGuigan, Christopher らによって、*Journal of Medicinal Chemistry* (2007), 50(8), 1840-1849 に記載される方法に類似の方式で調製した。

【0130】

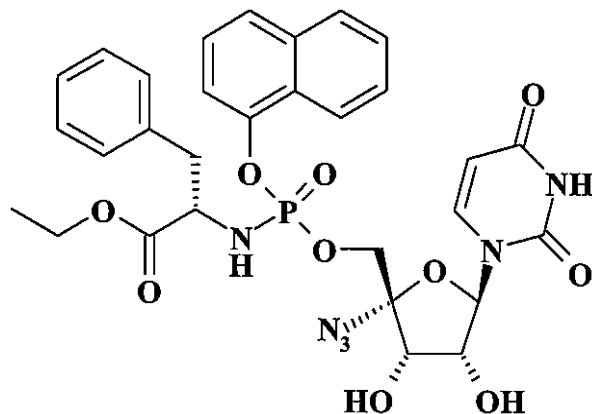
実施例 3

4'-アジドアデノシン 5'-O-[ナフタ-1-イル(エチルオキシ-L-フェニルアラニル)ホスフェート]

20

【0131】

【化 14】



30

【0132】

M.W. 666.58 C₃₀H₃₁N₆O₁₀P

表題化合物 (I-10) を、McGuigan, Christopher らによって、*Journal of Medicinal Chemistry* (2007), 50(8), 1840-1849 に記載される方法に類似の方式で調製した。

【0133】

生物学的実施例

Huh7 細胞抗ウイルスアッセイ

ヒト肝腫瘍細胞株 Huh-7 (マインツ大学、ドイツ) を、フェノールレッドを含まない DMEM (Cellgro Mediatech、カタログ番号 10-013-CV、4.5 g/l グルコース、L-グルタミンおよびピルビン酸ナトリウムを含有する) 中で培養した。培地にさらに、10% (v/v) FBS (ATLAS カタログ番号 F-0500-A、ロット番号 850114A) および 1% (v/v) ペニシリン/ストレプトマイシン (Cellgro Mediatech、#30-022-CI) を補充した。細胞を加湿 5% CO₂ 大気中、37℃ で維持した。デングウイルスの 4 つの血清型の代表的な株、DENV-1 (Th-Sman)、DENV-2 (Th-36)、DENV-3 (H

40

50

- 87) および DENV - 4 (H - 241) をすべて、ATCC (バージニア州マナサス) から得た。標準的ブランクアッセイ法を用いて、BHK - 21 細胞上でウイルス力価を測定した。抗ウイルスアッセイにおけるヌクレオシドの EC₅₀ 測定のため、Huh - 7 細胞を、10% FBS および 1% ペニシリン / ストレプトマイシンを補充した MEM 培地中、白色 96 ウェルプレート中にプレATINGした。24 時間インキュベーションした後、細胞を 0.5 の感染効率 (MOI) で 2 時間、37 °C で感染させた。1% DMSO を補充した同じ培地中で、化合物の 3 倍希釈を 10 段階調製した。2 時間の吸着期後、ウイルスを吸引して廃棄し、そして希釈化合物を 4 つのウェル各々に添加した。Huh - 7 細胞を上記のようにプレATINGし、そして同じ濃度範囲の化合物に曝露した。未処理細胞を対照として一緒に処理した。37 °C で 3 日間インキュベーションした後、Cell - titer GloTM 試薬 (Promega、ウィスコンシン州マディソン) を各ウェルに添加し、そして 5 分間インキュベーションして用いて、細胞生存度を決定した。Thermo LuminoScan プレート読み取り装置 (マサチューセッツ州ウォルサム) を用いて、プレートを分析した。

【0134】

樹状細胞感染アッセイ

個人のドナー由来の凍結保存ヒト未成熟単球由来樹状細胞 (iDC) を、Stem cell Technologies (カタログ番号 PB - DC001F) から得た。iDC を計数し、そして 10% (v/v) ウシ胎児血清 (FBS)、1% (v/v) ペニシリン / ストレプトマイシン (InvitrogenTM) を含有する RPMI 1640 培地中、実験開始前に、90% 加湿 5% CO₂ 大気中で、37 °C で 48 時間、15,000 細胞 / ウェル (96 ウェルプレート) の濃度でインキュベーションした。

【0135】

96 ウェル平底プレート中、個人ドナー由来の 15000 の iDC を、50 μl 体積中、感染効率 (MOI) 2 のデングウイルスに 2 時間感染させた。感染後、iDC を洗浄し、そして連続希釈化合物の存在下、完全 RPMI 培地中で、培養した。各ウイルス / 薬剤の組み合わせを 2 つ組または 3 つ組 (個人のドナー由来の iDC の入手可能性に応じる) のいずれかで試験した。90% 加湿、5% CO₂ 大気中で、37 °C で 24 時間、プレートをインキュベーションした。24 時間後、細胞を洗浄し、そして細胞 RNA を単離した。ウイルス RNA および内因性 18S rRNA 対照 (Applied Biosystems) をリアルタイム PCR アッセイによって定量化した。CellTiter Glo (登録商標) (Promega) アッセイを製造者の推奨にしたがって用いて、記載する時点で、モック感染および感染 iDC の生存度を監視した。

【0136】

製造者の推奨にしたがって、PerfectPureTM RNA 96 細胞キット (5 PRIME) によって、細胞性 RNA が単離された。Transcripter 第一鎖 cDNA 合成キット (Roche) を用いて、ランダム六量体プライマーを用い、cDNA を生成した。5 μl の生成された cDNA を、デング 3' UTR をターゲティングするプライマーおよび以下のプライマー: デング逆方向 (すべての血清型に共通): 5' - GATCTCTGGTCTTTCCAGCGTCAA - 3'、デング順方向血清型 1: 5' - GAGCCCCGTCCAAGGACGTAAAATGAA - 3'、デング順方向血清型 2 または 3: 5' - GAGCCCCGTCCAAGGACGTAAAAGAA - 3'、デング順方向血清型 4: 5' - TATTGAAGTCAGGCCACTTGTGCC - 3'、およびデングプローブ (すべての血清型に共通): 5' - / 56 FAM / AAGGACTAGAGGTTAGAGGAGACCCCCCGC / 3 BHQ1 / - 3' を用いたリアルタイム PCR アッセイ (Roche) に供した。すべてのプライマーを、Integrated DNA Technologies より得た。Taqman を 2 つ組で行った。以下の計算を用いて、阻害パーセンテージを得た。18S rRNA Ct 値をデング RNA Ct 値より減じることによって、第一の Ct を計算した。2 つ組 Taqman アッセイからの Ct を平均した。次いで、処理試料平均 Ct から非

10

20

30

40

50

処理試料の平均 C_t を減じることによって、 C_t を得た。以下の式を用いて、相対的な定量化を計算した。相対的定量化 = $2^{-\text{平均 } C_T}$ 。Microsoft Excel 中のシグモイド用量 - 反応モデルを用いて、50% 阻害濃度 (IC_{50}) を計算した。

【0137】

代表的なアッセイデータは以下の表 II に見られうる。

表 II

【0138】

【表 6】

IC50	
化合物番号	(H241: デングウイルス血清型 4) (ヒト初代樹状細胞中)
	μM
I-2	1.9
I-9	16.0
I-10	15.0

10

【0139】

前述の発明は、明確さおよび理解の目的のため、例示および例によって、ある程度詳細に記載されてきている。当業者には、付随する請求項の範囲内で変化および修飾を実施可能であることが明らかであろう。したがって、上記説明が例示であると意図され、そして制限でないことが理解されるものとする。本発明の範囲は、したがって、上記説明に言及せずに決定されなければならない、そのかわり、以下の付随する請求項とともに、こうした請求項が権利を与えるものと同等のもの全範囲を含んで、請求項を参照して決定されるべきである。

20

【0140】

本出願に引用するすべての特許、特許出願および刊行物は、各個々の特許、特許出願または刊行物が、そのように個々に示されるのと同じ度合いまで、すべての目的のためにその全体が援用される。

30

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I
A 6 1 K 31/7076 (2006.01) A 6 1 K 31/7076
A 6 1 K 31/708 (2006.01) A 6 1 K 31/708

- (72)発明者 ジャヴァンバクト, ハッサン
アメリカ合衆国ニューヨーク州10036, ニューヨーク, ウェスト・フォーティセカンド・スト
リート 620, アpartment エス17ジェイ
- (72)発明者 クランプ, クラウス
アメリカ合衆国カリフォルニア州94306, パロ・アルト, ラグーナ・アベニュー 3901
- (72)発明者 レン, スービン
アメリカ合衆国ニュージャージー州07039, リヴィングストン, フィールドストーン・ドライ
ブ 25
- (72)発明者 ジャーン, ジューミン
アメリカ合衆国ニュージャージー州08844, ヒルズバラ, ウェズリー・ロード 59

審査官 砂原 一公

- (56)参考文献 特表2009-504704(JP, A)
特表2006-526629(JP, A)
国際公開第2011/039221(WO, A1)
国際公開第2010/075549(WO, A1)

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
A 6 1 K
CAplus/REGISTRY(STN)
MARPAT(STN)