

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5752689号
(P5752689)

(45) 発行日 平成27年7月22日 (2015. 7. 22)

(24) 登録日 平成27年5月29日 (2015. 5. 29)

(51) Int. Cl.

F 1

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

A 6 1 P 43/00 (2006. 01)

A 6 1 P 43/00 1 0 5

請求項の数 21 (全 30 頁)

(21) 出願番号 特願2012-528004 (P2012-528004)
 (86) (22) 出願日 平成22年9月1日 (2010. 9. 1)
 (65) 公表番号 特表2013-503881 (P2013-503881A)
 (43) 公表日 平成25年2月4日 (2013. 2. 4)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2010/047493
 (87) 国際公開番号 W02011/028779
 (87) 国際公開日 平成23年3月10日 (2011. 3. 10)
 審査請求日 平成25年8月15日 (2013. 8. 15)
 (31) 優先権主張番号 61/282, 507
 (32) 優先日 平成22年2月22日 (2010. 2. 22)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 61/272, 253
 (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)

(73) 特許権者 511266520
 ユナイテッド セラピューティクス コー
 ポレイション
 アメリカ合衆国 メリーランド州 209
 10, シルバー スプリング, スプリング
 ストリート 1040
 (73) 特許権者 511301083
 ザ チャンセラー, マスターズ アンド
 スカラーズ オブ ザ ユニバーシティ
 オブ オックスフォード
 イギリス国 オックスフォード オーエッ
 クス1 2ジェイディー, ウェリントン
 スクエア, ユニバーシティ オフィスズ
 (74) 代理人 100092783
 弁理士 小林 浩

最終頁に続く

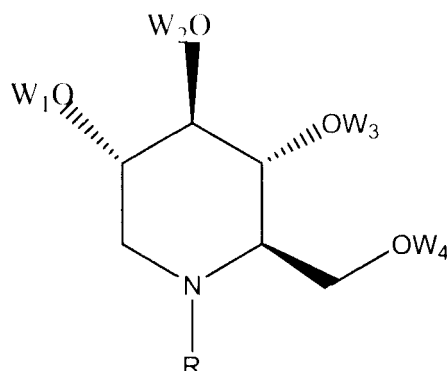
(54) 【発明の名称】 フィロウイルス疾患を治療するイミノ糖および方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

フィロウイルス科に属するウイルスに起因または関連する疾患または状態を治療または
 予防するための医薬組成物であって、前記組成物は、式

【化 1】



10

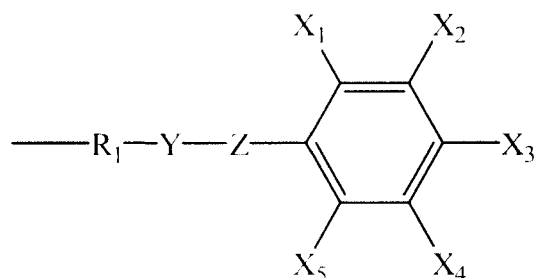
の化合物、または薬学的に許容可能なその塩

[式中、R は、C₁ ~ C₁₆ アルキル基もしくは C₁ ~ C₁₆ オキサアルキル基であるか

20

; または式中、R は

【化 2】



10

であり、

R₁-Y は C₂ ~ C₂₀ 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；

Z は NH であり；

式中、W₁ ~ W₄ の各々は、水素である] を含む医薬組成物。

【請求項 2】

R が、C₁ ~ C₁₆ アルキル基または C₁ ~ C₁₆ オキサアルキル基から選択される、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 3】

R が C₂ ~ C₁₂ アルキル基である、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 4】

前記化合物が、N - ブチルデオキシノジリマイシンまたは薬学的に許容可能なその塩である、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 5】

前記化合物が、N - ノニルデオキシノジリマイシンまたは薬学的に許容可能なその塩である、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 6】

R が C₁ ~ C₁₆ オキサアルキル基である、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 7】

R が 1 から 3 個の酸素原子を含有する C₂ ~ C₁₆ オキサアルキル基である、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 8】

R が 1 から 2 個の酸素原子を含有する C₆ ~ C₁₂ オキサアルキル基である、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 9】

前記化合物が、N - (7 - オキサデシル) デオキシノジリマイシンまたは薬学的に許容可能なその塩である、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 10】

前記化合物が、N - (9 - メトキシノニル) デオキシノジリマイシンまたは薬学的に許容可能なその塩である、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 11】

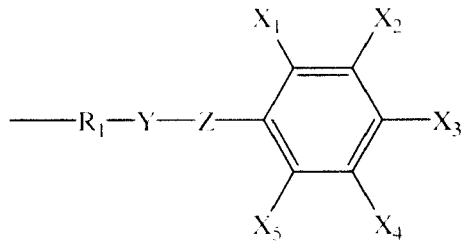
R が

20

30

40

【化 3】



10

である、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 2】

X_1 が NO_2 であり、 X_3 が N_3 である、請求項 1 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 3】

X_2 、 X_4 および X_5 の各々が水素である、請求項 1 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 4】

前記化合物が、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可能なその塩である、請求項 1 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 5】

ウイルスがマールブルグウイルスである、請求項 1 1 に記載の医薬組成物。

20

【請求項 1 6】

ウイルスがエボラウイルス科に属する、請求項 1 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 7】

ウイルスがザイルウイルスである、請求項 1 6 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 8】

前記組成物は哺乳動物に対して使用される、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 9】

前記組成物はヒトに対して使用される、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 0】

ウイルスがエボラウイルス科に属する、請求項 1 に記載の医薬組成物。

30

【請求項 2 1】

ウイルスがザイルウイルスである、請求項 2 0 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、2009年9月4日に出願された米国仮出願第61/272,253号および2010年2月22日に出願された米国仮出願第61/282,507号に基づく優先権を主張するものであり、該仮出願の両方はその全体が参照により本明細書に組み込まれる。

40

【0002】

本出願は、イミノ糖およびイミノ糖によるウイルス感染の治療方法、特に、フィロウイルス科に属するウイルスに起因または関連するウイルス感染の治療および予防のためのイミノ糖の使用に関する。

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0003】

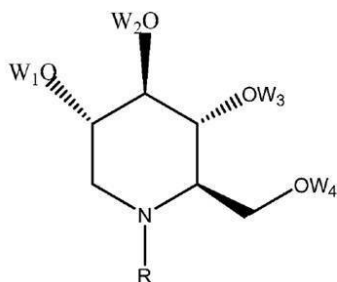
1つの実施形態は、フィロウイルス科に属するウイルスに起因または関連する疾患または状態を治療または予防する方法であり、その方法は、これを必要としている対象に、有

50

効量の式

【 0 0 0 4 】

【 化 1 】

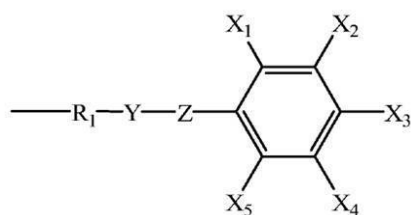


10

の化合物、または薬学的に許容可能なその塩〔式中、Rは置換もしくは非置換アルキル基、置換もしくは非置換シクロアルキル基、置換もしくは非置換アリール基、または置換もしくは非置換オキサアルキル基から選択され；または式中、Rは

【 0 0 0 5 】

【 化 2 】



20

であり、

R₁は置換または非置換アルキル基であり；

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C₁アルキル基である）；

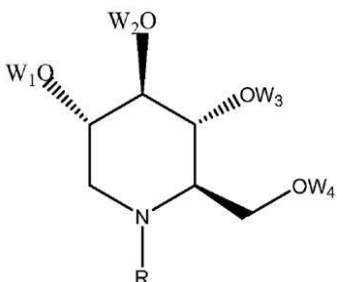
式中、W₁ ~ W₄は水素、置換もしくは非置換アルキル基、置換もしくは非置換ハロアルキル基、置換もしくは非置換アルカノイル基、置換もしくは非置換アロイル基、または置換もしくは非置換ハロアルカノイル基から独立に選択される〕を投与することを含む。

【 0 0 0 6 】

別の実施形態は、フィロウイルス科に属するウイルスに感染した細胞の感染性を阻害する方法であって、その方法は、フィロウイルス科に属するウイルスに感染した細胞を、有効量の式

【 0 0 0 7 】

【 化 3 】



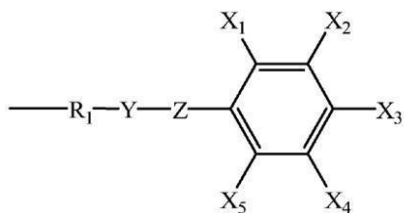
40

50

の化合物、または薬学的に許容可能なその塩〔式中、Rは置換もしくは非置換アルキル基、置換もしくは非置換シクロアルキル基、置換もしくは非置換アリール基、または置換もしくは非置換オキサアルキル基から選択され；または式中、Rは

【0008】

【化4】



10

であり、

R₁は置換または非置換アルキル基であり；

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C₁アルキル基である）；

20

式中、W₁～W₄は水素、置換もしくは非置換アルキル基、置換もしくは非置換ハロアルキル基、置換もしくは非置換アルカノイル基、置換もしくは非置換アロイル基、または置換もしくは非置換ハロアルカノイル基から独立に選択され、接触が細胞の感染性を低下させる〕に接触させることを含む。

【図面の簡単な説明】

【0009】

【図1】以下のイミノ糖：A) N - ブ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 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) の化学式を表す図である。

30

【図2】NN - DNJ の合成スキームを示す図である。

【図3 - 1】N7 - O - DNJ の合成を例示する図である。特に、図3AはN7 - O - DNJ をもたらす一連の反応を示す。

【図3 - 2】N7 - O - DNJ の合成を例示する図である。図3Bは6 - プロピルオキシ - 1 - ヘキサノールの調製を例示し、図3Cは6 - プロピルオキシ - 1 - ヘキサノールの調製を例示し、図3DはN7 - O - DNJ の合成を例示する。

【図4】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図である。特に、図4Aは9 - メトキシ - 1 - ノナノールの調製を例示し、図4Bは9 - メトキシ - 1 - ノナノールの調製を例示し、図4CはN - (9 - メトキシノニル) デオキシノジリマイシンの合成を例示する。

40

【図5】N9 - DNJ (UV - 4) および NAP - DNJ (UV - 5) についての、エボラザイルおよびマールブルグウイルスの感染性の阻害に関するデータを提供する図である。

【図6】エボラウイルスに感染したマウスの生存に対するUV - 5の10日間投与の効果を表す図である。

【図7】UV - 4 および UV - 5 のインビボでの安全性データを表す図である。

【図8】UV - 5 投与後の、エボラザイルウイルス (左) およびマールブルグウイルス

50

(右)に曝露されたマウスに関する生存データを表す図である。

【発明を実施するための形態】

【0010】

関連文献

以下の特許文献は、全てその全体が参照により本明細書に組み込まれ、本開示を理解するのに有用であり得る：

- 1) 米国特許第6,545,021号；
- 2) 米国特許第6,809,803号；
- 3) 米国特許第6,689,759号；
- 4) 米国特許第6,465,487号；
- 5) 米国特許第5,622,972号；
- 6) 2010年2月22日に出願された米国特許出願第12/656,992号；
- 7) 2010年2月22日に出願された米国特許出願第12/656,993号；
- 8) 2010年6月11日に出願された米国特許出願第12/813,882号；
- 9) 2010年2月22日に出願された米国特許仮出願第61/282,507号；
- 10) 2009年9月4日に出願された米国特許仮出願第61/272,252号；
- 11) 2009年9月4日に出願された米国仮出願第61/272,253号；
- 12) 2009年9月4日に出願された米国仮出願第61/272,254号；
- 13) 2010年2月22日に出願された米国仮出願第61/282,508号；
- 14) 2010年6月11日に出願された米国仮出願第61/353,935号。

10

20

【0011】

用語の定義

特に指定のない限り、「ある(a)」または「ある(an)」は「1つまたは複数の」を意味する。

【0012】

本明細書では、用語「ウイルス感染」は、ウイルスが健康な細胞に侵入し、細胞の再生機構を使用して増殖または複製し、最終的に細胞を溶解し、細胞死、ウイルス粒子の放出および新規に産生された子孫ウイルスによる他の細胞の感染をもたらす疾患状態を記述する。特定のウイルスによる潜伏感染もウイルス感染の起こり得る結果である。

【0013】

本明細書では、用語「ウイルス感染を治療または予防する」は、特定のウイルスの複製を阻害すること、ウイルス伝播を阻害すること、またはウイルスが宿主において定着するのを防ぐこと、およびウイルス感染に起因する疾患の症状を改善または軽減することを意味する。治療は、ウイルス負荷が減少し、死亡率および/または罹患率が低下する場合、治療効果があると見なされる。

【0014】

IC50またはIC90(阻止濃度50または90)は、それぞれウイルス負荷の50%または90%減少を達成するのに使用される、イミノ糖などの治療薬の濃度である。

【0015】

開示

本発明者らは、デオキシノジリマイシン誘導体などの特定のイミノ糖は、フィロウイルスとしても知られるフィロウイルス科に属するウイルスに対して有効である可能性があることを発見した。

【0016】

特に、デオキシノジリマイシン誘導体は、フィロウイルス科に属するウイルスに起因または関連する疾患または状態を治療または予防するのに有用である可能性がある。フィロウイルス科には、エボラウイルス属およびマールブルグウイルス属が含まれる。エボラウイルス属には、ザイルウイルス、ブンディブギョ(Bundibugyo)エボラウイルス、アイボリーコーストエボラウイルス、レストンエボラウイルスおよびスーダンエボラウイルスが含まれるのに対し、マールブルグウイルス属にはビクトリア湖マールブルグウイルスが

40

50

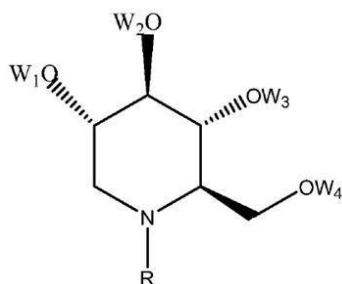
含まれる。フィロウイルスに起因または関連する疾患には、エボラ出血熱およびマールブルグ出血熱が含まれる。

【 0 0 1 7 】

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。幾つかの実施形態では、そのような N - 置換デオキシノジリマイシンは、以下の式

【 0 0 1 8 】

【 化 5 】



10

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

20

の化合物であってもよい。

【 0 0 1 9 】

幾つかの実施形態では、R は、置換もしくは非置換アルキル基、置換もしくは非置換シクロアルキル基、置換もしくは非置換アリール基、または置換もしくは非置換オキサアルキル基から選択され得る。

【 0 0 2 0 】

幾つかの実施形態では、R は、置換もしくは非置換アルキル基および / または置換もしくは非置換オキサアルキル基であってもよく、1 から 16 個の炭素原子、4 から 12 個の炭素原子または 8 から 10 個の炭素原子を含んでもよい。用語「オキサアルキル」は、1 から 5 個または 1 から 3 個または 1 から 2 個の酸素原子を含有することができるアルキル誘導体を指す。用語「オキサアルキル」には、ヒドロキシ終端およびメトキシ終端アルキル誘導体が含まれる。

30

【 0 0 2 1 】

幾つかの実施形態では、R は、 $-(CH_2)_6OCH_3$ 、 $-(CH_2)_6OCH_2CH_3$ 、 $-(CH_2)_6O(CH_2)_2CH_3$ 、 $-(CH_2)_6O(CH_2)_3CH_3$ 、 $-(CH_2)_2O(CH_2)_5CH_3$ 、 $-(CH_2)_2O(CH_2)_6CH_3$ 、 $-(CH_2)_2O(CH_2)_7CH_3$ 、 $-(CH_2)_9-OH$ 、 $-(CH_2)_9OCH_3$ から選択され得るが、これらに限定されない。

【 0 0 2 2 】

幾つかの実施形態では、R は、20 個までの炭素原子を含有し得る、分岐または非分岐、置換または非置換アルキル基であってもよい。幾つかの実施形態では、アルキル基は、 $C_2 \sim C_{12}$ または $C_3 \sim C_7$ アルキル基であってもよい。

40

【 0 0 2 3 】

特定の実施形態では、アルキル基は、 $C_6 \sim C_{20}$ アルキル基、 $C_8 \sim C_{16}$ アルキル基、または $C_8 \sim C_{10}$ アルキル基であり得る長鎖アルキル基であってもよい。幾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 から 5 個または 1 から 3 個または 1 から 2 個の酸素原子を含有することができる長鎖アルキル基であってもよい。

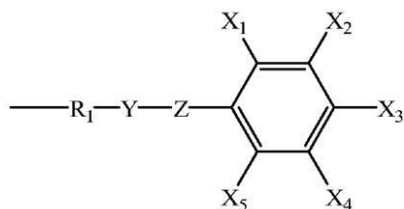
【 0 0 2 4 】

幾つかの実施形態では、R は、以下の式

【 0 0 2 5 】

50

【化 6】



〔式中、 R_1 は置換もしくは非置換アルキル基であり；
 $X_1 \sim X_5$ 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、またはカルボニル以外の置換もしくは非置換 C_1 アルキル基であり；
 Z は結合または NH から選択される（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 C_1 アルキル基である）〕
 を有し得る。

10

【0026】

幾つかの実施形態では、 Z は NH であり、および $R_1 - Y$ 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アルキル基である。

【0027】

幾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。幾つかの実施形態では、 X_2 、 X_4 および X_5 の各々は水素である。

20

【0028】

幾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号に開示されたDNJ誘導体であってもよい。

【0029】

幾つかの実施形態では、イミノ糖は、図1に表された化合物の1つであってもよい。

【0030】

デオキシノジリマイシン誘導体を合成する方法は、例えば、全て参照により本明細書に組み込まれる、米国特許第5,622,972号、5,200,523号、5,043,273号、4,994,572号、4,246,345号、4,266,025号、4,405,714号、および4,806,650号ならびに米国特許出願公開第2007/0275998号に開示されている。

30

【0031】

幾つかの実施形態では、イミノ糖は、無機酸または有機酸由来の塩の形態であってもよい。薬学的に許容可能な塩および塩形態を調製する方法は、例えば、Bergeら（J. Pharm. Sci. 66:1-18頁、1977年）に開示されている。適切な塩の例には、以下の塩、すなわち酢酸塩、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、樟脳酸塩、カンファースルホン酸塩、ジグルコン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、グルコヘプタン酸塩、グリセロリン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサ酸塩、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、パルモエート（palmoate）、ペクチネート（pectinate）、過硫酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、トシル酸塩、メシル酸塩およびウンデカン酸塩が含まれるが、これらに限定されない。

40

【0032】

幾つかの実施形態では、イミノ糖は、プロドラッグの形態でも使用され得る。6-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

50

号および 5, 103, 008 号に開示されている。

【0033】

幾つかの実施形態では、イミノ糖は、組成物の一部として使用されることができ、該組成物は、動物に組成物を送達するのに有用な薬学的に許容可能な担体および/または成分をさらに含む。ヒトに組成物を送達するのに有用な多くの薬学的に許容可能な担体および畜牛などの他の動物に組成物を送達するのに有用な成分は、当技術分野で知られている。本発明の組成物へのこのような担体および成分の添加は、十分に当業者のレベルの範囲内である。

【0034】

幾つかの実施形態では、医薬組成物は、N - 置換デオキシノジリマイシンから本質的に成るものであり得る。そしてこのことは、N - 置換デオキシノジリマイシンが組成物における唯一の活性成分であることを意味し得る。

10

【0035】

それにもかかわらず幾つかの実施形態では、N - 置換デオキシノジリマイシンは、1つまたは複数の別の抗ウイルス化合物と共に投与され得る。

【0036】

幾つかの実施形態では、フィロウイルス科に属するウイルスに起因または関連する疾患または状態の治療または予防は、イミノ糖が投与されている被験者にN - (ホスホノアセチル) - L - アスパラギン酸を投与することなく行われてもよい。N - (ホスホノアセチル) - L - アスパラギン酸は、例えば、米国特許第 5, 491, 135 号に開示されている。

20

【0037】

幾つかの実施形態では、イミノ糖は、米国特許公開第 2008/0138351 号および 2009/0252785 号ならびに 2010 年 3 月 26 日に出願された米国特許出願第 12/732630 号に開示されているものなどのリポソーム組成物において使用され得る。

【0038】

DNJ 誘導体などのイミノ糖は、ウイルスに冒された細胞または動物に投与され得る。イミノ糖はウイルスの形態形成を阻害することができ、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減少、緩和または減弱させることができる。

30

【0039】

フィロウイルスに感染する可能性がある動物には、サルおよびヒトなどの霊長類が含まれる。

【0040】

本発明の方法に対し動物または動物細胞に投与されるイミノ糖の量は、フィロウイルスの形態形成を阻害するのに有効な量であってもよい。本明細書では用語「阻害する」は、イミノ糖の非存在下で示される生物活性の検出可能な減少および/または排除を指すことができる。用語「有効量」は、示された効果を達成するのに必要なイミノ糖のその量を指すことができる。本明細書では用語「治療」は、対象における症状を減少もしくは軽減すること、症状が悪化もしくは進行するのを防ぐこと、原因病原体の阻害もしくは排除、またはフィロウイルスに関連した感染もしくは障害がない対象におけるこれらの予防を指すことができる。

40

【0041】

故に、例えば、ウイルスに起因または関連する疾患の治療には、感染病原体の破壊、感染病原体の成長または成熟の阻害または妨害、および感染病原体の病理学的作用の中和が含まれ得る。細胞または動物に投与され得るイミノ糖の量は、好ましくは、投与に伴う利点を上回る毒作用を誘発しない量である。

【0042】

医薬組成物での活性成分の実際の投与量レベルは、特定の患者に対し所望の治療反応を

50

達成するのに有効である活性化化合物（複数可）の量を投与するために変えることができる。

【0043】

選択される用量レベルは、イミノ糖の活性、投与の経路、治療中の状態の重症度、ならびに治療中の患者の状態および既往歴に依存し得る。しかし、所望の治療効果を達成するのに必要とされるより低いレベルで化合物（複数可）の用量を開始し、所望の効果が達成されるまで投与量を徐々に増やすことは、当業者の範囲内である。所望であれば、有効な1日量は、投与の目的のため複数回投与、例えば、1日2から4回投与に分けることができる。しかし、特定の患者に対する特定の用量レベルは、体重、全般的健康、食事、投与の時間および経路、ならびに他の治療薬との組合せ、ならびに治療中の状態または疾患の重症度を含む様々な要因に依存し得ることが理解されるであろう。成人ヒト1日投与量は、10キログラム体重当たりイミノ糖約1マイクログラムから約1グラムの間、または約10mgから100mgの間にわたってもよい。幾つかの実施形態では、総1日量は、0.1mg/kg体重から100mg/kg体重または1mg/kg体重から60mg/kg体重または2mg/kg体重から50mg/kg体重または3mg/kg体重から30mg/kg体重であってもよい。1日量は、1日を通して1つまたは複数の投与イベントにわたって投与されてもよい。例えば、幾つかの実施形態では、1日量は、1日2回（BID）の投与イベント、1日3回の投与イベント（TID）または4回の投与イベント（QID）にわたって分配されてもよい。特定の実施形態では、1mg/kg体重から10mg/kg体重にわたる単回投与イベント用量は、BIDまたはTIDでヒトに投与され、2mg/kg体重から20mg/kg体重または3mg/kg体重から30mg/kg体重までの総1日量にすることができる。もちろん、細胞または動物に投与されるべきイミノ糖の量は、イミノ糖の分子量および投与の経路など、当業者に十分に理解される多くの要因に依存する可能性がある。

【0044】

本発明の方法において有用である医薬組成物は、経口固形製剤、眼科用製剤、座薬、エアロゾル、局所製剤または他の類似の製剤で全身投与され得る。例えば、これは、粉末、錠剤、カプセル、トローチ、ゲル、溶液、懸濁液、シロップ等の物理的形態であることができる。イミノ糖に加えて、このような医薬組成物は、薬剤投与を強化および促進することが知られている薬学的に許容可能な担体および他の成分を含有することができる。ナノ粒子、リボソーム、再封赤血球（resealed erythrocyte）および免疫学的ベースの系などの他の可能性のある製剤も、イミノ糖を投与するのに使用され得る。このような医薬組成物は、幾つかの経路により投与され得る。本明細書で使用される用語「非経口」には、皮下、静脈内、動脈内、髄腔内、ならびに注射および注入法が含まれるが、これらに限定されない。例として、医薬組成物は、経口投与、局所投与、非経口投与、全身投与、または肺経路により投与され得る。

【0045】

これらの組成物は、単回投与、または異なる時間に投与される複数回投与で投与され得る。フィロウイルスに対する組成物の阻害効果は持続し得るため、投与レジメンは、ウイルス増殖が遅延される一方で宿主細胞は最小限に影響されるように調整され得る。例として、動物は、本発明の組成物の1回量を週に1度投与されてもよく、これによりウイルス増殖は1週間にわたって遅延される一方で、宿主細胞の機能は週に1度、短期間のみ阻害される。

【0046】

本明細書に記載された実施形態は、以下の実施例によりさらに例示されるが、これらに全く限定されない。

【実施例1】

【0047】

N - ノニルDNJの合成

【0048】

【表 1】

表1. NN-DNJ合成のための材料

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

【0049】

手順：マグネチックスターラーを備えた50mL、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（0.5mL）を室温で加えた。反応混合物を40～45℃に加熱し、窒素下で30～40分間攪拌した。反応混合物を周囲温度に冷却し、Pd/Cを添加した。反応フラスコを真空にし、およびバルーン中の水素ガスに置換した。このプロセスを3回繰り返した。最後に、反応混合物を周囲温度で一晩攪拌した。反応の進行をTLCによりモニターした（注1）。反応混合物をセライトのパッドを介して濾過し、エタノールで洗浄した。濾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メッシュのシリカゲル）により精製した。ジクロロメタン中メタノール（10～25%）の溶媒勾配を使用してカラムから生成物を溶出した。所望の生成物を含有する画分全てを混合し、真空中で濃縮して純粋な生成物を得た（420mg）。反応の終了は、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を用いて薄層クロマトグラフィー（TLC）によりモニターした。

【実施例 2】

【0050】

N-7-オキサデシルDNJの合成

（実施例 2a）6-プロピルオキシ-1-ヘキサノールの合成

【0051】

【表 2】

表2. 6-プロピルオキシ-1-ヘキサノールの合成のための材料

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

【0052】

手順：マグネチックスターラーを備えた500mL、1つ口、丸底フラスコに、1,6-ヘキサンジオール（6.00g）、カリウムtert-ブトキシド（5.413g）を室温で加えた。反応混合物を1時間攪拌し、次いで1-ヨードプロパン（8.63g）を添加した。反応混合物を70～80℃に加熱し、一晩攪拌した。反応の進行をTLCによりモニターした（注1）。反応の終了後、水を反応混合物に添加し、および酢酸エチル（2×100mL）で抽出した。混合した有機層を真空中で濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をジクロロメタンに溶解し、水および次いで塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水した。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メッシュのシリカゲルを用いてカラムクロマトグラフィーにより精製した。ヘキサン中酢酸エチル（10～45%）の溶媒勾配を使用してカラムから生成物を溶出した。所望の純粋な生成物を

含有する画分全てを混合し、および真空中で濃縮して純粋な 6 - プロピルオキシ - 1 - ヘキサノールを得た（ロット D - 1029 - 048、1.9 g、25%）。反応の終了は、薄層クロマトグラフィー（TLC）によりモニターした；（溶離液：ヘキサン中 60% 酢酸エチル）。

【0053】

（実施例 2 b）6 - プロピルオキシ - 1 - ヘキサノールの調製

【0054】

【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材料

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

10

【0055】

手順：マグネチックスターラーを備えた 50 mL、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）を加えた。反応混合物を 5 分間、窒素下、室温で撹拌した。PDC（4.70 g）を反応混合物に添加し、一晩撹拌した。反応の進行を TLC によりモニターした（注 1）。反応の終了後、反応混合物をカラム（230 ~ 400 メッシュのシリカゲル）に直接充填した。酢酸エチル中ジクロロメタン（10 ~ 20%）の溶媒勾配を使用してカラムから生成物を溶出した。所望の純粋な生成物を含有する画分全てを混合し、および真空中で濃縮して純粋な 6 - プロピルオキシ - 1 - ヘキサノールを得た（ロット D - 1029 - 050、710 mg、71%）。反応の終了は、薄層クロマトグラフィー（TLC）によりモニターした；（溶離液：ヘキサン中 60% 酢酸エチル）。

20

【0056】

（実施例 2 c）N - 7 - オキサデシル - DNJ の合成

【0057】

【表 4】

表4. N-7-オキサデシル-DNJの合成のための材料

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

30

40

【0058】

手順：マグネチックスターラーを備えた 50 mL、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）を室温に加えた。反応混合物を 40 ~ 45 °C に加熱し、窒素下で 30 ~ 40 分間撹拌した。反応混合物を周囲温度に冷却し、Pd/C を添加した。反応フラスコを真空にし、およびバルーン中の水素ガスに置換した。このプロセス

50

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によりモニターした(注1)。反応混合物をセライトのパッドを介して濾過し、エタノールで洗浄した。濾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メッシュのシリカゲル)により精製した。ジクロロメタン中メタノール(10~40%)の溶媒勾配を使用してカラムから生成物を溶出した。所望の生成物を含有する画分全てを混合し、および真空中で濃縮して純粋な生成物を得た(ロット:D-1029-052(840mg))。反応の終了は、薄層クロマトグラフィー(TLC)によりモニターした;(溶離液:ジクロロメタン中50%メタノール)。

【実施例3】

【0059】

N-(9-メトキシ)-ノニルDNJの合成

(実施例3a)9-メトキシ-1-ノナノールの調製

【0060】

【表5】

表5. 9-メトキシ-1-ノナノールの調製のための材料

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

【0061】

手順: マグネチックスターラーおよび撹拌棒を備えた500mL、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1,9-ノナンジオール(10.00g、62.3mmol)を加えた。これにH₂O(10mL)中水酸化ナトリウム(5.0g、125.0mmol)の溶液を室温でゆっくり添加した。水酸化ナトリウムの添加中、反応混合物は熱を発生し、温度は約40℃に上昇した。混合物を1時間撹拌し、次いで反応混合物の温度を約40℃に維持しながら硫酸ジメチル(16.52g、131mmol)を4つに分けて添加した。反応混合物を室温で一晩撹拌した。反応の進行をTLCによりモニターした(注1)。TLCモニタリングは、反応が25%転化であることを示した。この段階で追加の硫酸ジメチル(24.78g、196.44mmol)を添加し、得られた混合物を室温でさらに24時間撹拌した。反応の終了後、水酸化ナトリウム(10%水溶液)を反応混合物に添加して溶液のpHを11~13に調整した。混合物を室温で2時間撹拌し、およびジクロロメタン(3×100mL)で抽出した。混合した有機層をH₂O(200mL)、塩水(150mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウム(20g)で脱水し、濾過し、真空中で濃縮して粗生成物(14g)を得た。粗生成物を250~400メッシュのシリカゲルを用いてカラムクロマトグラフィーにより精製した。ヘキサン中酢酸エチル(10~50%)の溶媒勾配を使用してカラムから生成物を溶出した。所望の純粋な生成物を含有する画分全てを混合し、および真空中で濃縮して純粋な9-メトキシ-1-ノナノールを得た(ロットD-1027-155、2.38g、21.9%)。反応の終了は、薄層シリカゲルプレート、溶離液:ヘキサン中60%酢酸エチルを用いて薄層クロマトグラフィー(TLC)によりモニターした。

【0062】

(実施例3b)9-メトキシ-1-ノナノールの調製

【0063】

【表 6】

表6. 9-メトキシ-1-ノナナールの調製のための材料

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

10

【0064】

手順：マグネチックスターラーおよび攪拌棒を備えた50 mL、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、3A）、酢酸ナトリウム（0.1 g）を室温で加えた。反応混合物を5分間、窒素下、室温で攪拌した。反応混合物に重クロム酸ピリジニウム（4.7 g、12.5 mmol）を加え、一晩攪拌した。反応の進行をTLCによりモニターした（注1）。反応の終了後、反応混合物をシリカゲルのベッド（約15 g）を介して濾過した。濾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）を用いてカラムクロマトグラフィーにより精製した。ヘキサン中酢酸エチル（10～50%）の溶媒勾配を使用してカラムから生成物を溶出した。所望の純粋な生成物を含有する画分全てを混合し、および真空中で濃縮して純粋な9-メトキシ-ノナナールを得た（ロットD-1027-156、553 mg、54.4%）。反応の終了は、薄層シリカゲルプレート、溶離液：ヘキサン中60%酢酸エチルを用いて薄層クロマトグラフィー（TLC）によりモニターした。

20

【0065】

（実施例3c）N-（9-メトキシ）-ノニルDNJの合成

【0066】

【表 7】

表7. N-(9-メトキシ)-ノニルDNJの合成のための材料

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

30

【0067】

手順：マグネチックスターラーおよび攪拌棒を備えた50 mL、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-ノナナール（476 mg、2.76 mmol）を室温で加えた。反応混合物を窒素下、5～10分間攪拌し、Pd/Cを室温で添加した。反応混合物を真空中にし、およびバルーンを用いて水素ガスに置換した。このプロセスを3回繰り返し、次いで反応混合物を大気水素下、室温で攪拌した。反応の進行をTLCによりモニターした（注1）。反応混合物をセライトのベッドを介して濾過し、エタノール（20 mL）で洗浄した。濾液を真空中で濃縮して粗生成物を得た。粗生成物を250～400メッシュのシリカゲル（20 g）を用いてカラムクロマトグラフィーにより精製した。酢酸エチル中メタノール（5～25%）の溶媒勾配を使用してカラムから生成物を溶出した。所望の純粋な生成物を含有する画分全てを混合し、および真空中で濃縮してオフホワイトの固体を得た。固体を酢酸

40

50

エチル (2 0 m L) 中で粉末にし、濾過し、高真空中で乾燥させ、白色固体を得た [ロット : D - 1 0 2 7 - 1 5 8 (1 6 5 . 3 m g 、 2 8 . 1 %)] 。反応の終了は、薄層シリカゲルプレート、溶離液 : ジクロロメタン中 5 0 % メタノールを用いて薄層クロマトグラフィー (T L C) によりモニターした。

【実施例 4】

【 0 0 6 8 】

エボラ (ザイール) およびマールブルグウイルスの阻害

表 1 は、エボラザイールおよびマールブルグウイルスに関する I C 5 0 値を μM で表す。表は、NB - D N J (U V - 1) 、 NN - D N J (U V - 2) 、 N 7 - O - D N J (U V - 3) 、 N 9 - D N J (U V - 4) および N A P - D N J (U V - 5) についてのエボラザイールおよびマールブルグウイルスの感染性の阻害に関するデータを提供する。

【 0 0 6 9 】

【表 8】

化合物	エボラザイールウイルス	マールブルグ Ci67
NB-DNJ	32	入手不可能
NN-DNJ	12	入手不可能
N7-O-DNJ	20	50
N9-DNJ	16	32
NAP-DNJ	6	6

【 0 0 7 0 】

手順。化合物を感染性ウイルスの発生の阻害に関してスクリーニングし、 $6 \mu M$ から $250 \mu M$ までの濃度で UV 化合物について行った。フィロウイルスエボラ - ザイールおよびマールブルグ - C i 6 7 株をウイルス阻害に関して評価した。アメリカンタイプカルチャーコレクション (A T C C 、 マナッサス、バージニア) から得たベロ細胞 (アフリカミドリザル腎臓上皮細胞系) 。細胞を、アッセイ前に 2 4 時間、5 % C O 2 インキュベーターにおいて、3 7 ° C 、細胞培養処理 2 4 ウェル平底プレートで、2 % ウシ胎仔血清、2 m M L - グルタミン、1 0 0 U / m l ペニシリン、1 0 0 μg / m l ストレプトマイシンを追加した 1 x 改変イーグル培地 (M E M 、 G i b c o 社) で培養した。細胞 (1 ウェルあたり 1×10^6 細胞) を 1 % D M S O の最終濃度で 1 時間、化合物により前処理した後、培養培地を捨て、2 % F B S を有する E M E M に 0 . 1 の M O I でウイルス接種物を添加した。1 時間インキュベーション後ウイルス接種物を除去し、正しい希釈で化合物を有する新鮮培地を添加した。3 日後ウイルス含有上清を回収し、ウイルス含有上清の 1 0 倍希釈を、6 ウェルのウイルスブランクアッセイプレートに播種したベロ細胞によるウイルスブランクアッセイで行った。ブランクアッセイデータは、エボラおよびマールブルグプレートについて 8 日目に回収した。I C 5 0 は、5 0 % ウイルス阻害をもたらす化合物の濃度として判定した。

【 0 0 7 1 】

図 5 は、N 9 - D N J (U V - 4) および N A P - D N J (U V - 5) についてのエボラザイールおよびマールブルグウイルスの感染性の阻害に関するデータを提供する。

【 0 0 7 2 】

手順。ウイルス収量アッセイは、 $4 \mu M$ から $64 \mu M$ までの濃度でイミノ糖と一緒にインキュベートしたウイルス感染細胞から生成された上清試料での標準的ブランクアッセイにより行った。フィロウイルスエボラ - ザイールおよびマールブルグ - C i 6 7 株を、ウイルス阻害について評価した。2 4 ウェル細胞培養プレートは、1 0 % 加熱不活性化ウシ胎仔血清、2 m M L - グルタミン、1 0 0 U / m l ペニシリン、1 0 0 μg / m l ストレプトマイシンを追加した 1 m L 1 x 改変イーグル培地 (M E M 、 G i b c o 社) でベ

口細胞（ATCC、マナッサス、VA；ATCC番号CCL-81）を播種し、および24時間または約80%コンフルエンスまで37でインキュベートした。培地を、2%ウシ胎仔血清を追加した培地に置き換え、細胞を、1%DMSOの最終濃度で1時間、化合物により前処理した後、培養培地を捨て、0.1のMOIで3通りにウイルス接種物を添加し、37、5%CO₂で1時間インキュベートした。1時間インキュベーション後ウイルス接種物を除去し、正しい希釈で化合物を有する新鮮培地を添加した。EBOVおよびMARVウイルス感染には3日を要する。感染の完了時に、滴定のため上清を回収した。力価に対し、成長培地に80%コンフルエントペロ細胞を有する6ウェルプレートを使用した。ウイルス上清を10⁻³から10⁻⁸希釈し、細胞に添加し（100uL）、5～10分ごとに振盪しながら37で1時間インキュベートした。ウイルス感染培地（100uL）を吸引し、および2×MEM（5%ウシ胎仔血清）と1：1混合した1mL予熱2%低融点アガロースに置き換え、および37、5%CO₂で8日間インキュベートした後、ニュートラルレッド染色によりプラークを視覚化した。

10

【0073】

エボラインピボ試験

UV-5は、水に溶解した遊離薬剤として投与した。化合物を1日2回、内部非経口（intraparenteral）経路（IP）により100mg/kgおよび10mg/kgで与えた。BALB/cマウスは化合物を10日間服用した。マウスを、最初のイミノ糖投与30分後に、約5LD50でエボラウイルス（株ザイル）に感染させた。動物は15日間モニターした。動物は1日1回重さを量り、1日2×健康スコアを得た。重度の疾病（30%体重減少、極度の無気力、くしゃくしゃの毛（ruffled coat）、または麻痺により判定した）を示す動物を麻酔した。

20

【0074】

図6は、エボラウイルスに感染したマウスの生存に対するUV-5の10日間投与の効果に関するデータを表す。100mg/kgおよび10mg/kg BIDDを服用中の動物は、対照動物での生存なしに対して71%生存率を示した。

【0075】

結論：これらの結果は、UV-5がエボラを治療するための抗ウイルス薬として使用され得ることを実証している。

【0076】

イミノ糖安全性試験

方法および考察：BALB/cおよびC57/B1/6マウスは、8時間おきに7日間、100および10mg/kg（それぞれ、2mgおよび0.2mg/マウス）で1マウスあたり100uLでのUV-1、UV-4、UV-5の経口懸濁液を与え（1日2回、7日間）、次いで体重減少および全般的健康をモニターした。治療の7日後、マウスは、「ビヒクルのみ」の対照に比べて体重減少のいずれの有意な徴候も示さなかった。これらの実験の結果は図7にある。

【0077】

BALB/cマウスをもっとも高い濃度でUV-5により治療した場合、該マウスは下痢、血尿、およびしわしわの外観（ruffled appearance）の徴候を示したが、体重減少の徴候は示さなかった。C57/B1/6マウスはこれらの同じ症状を示したが、しわしわの様子はなかった。これらの症状は治療を行うとすぐに止まり、11日目までに（化合物治療後4日目）これらの群のBALB/cマウスは非常に健康そうに見えた。

40

【0078】

結論：これらの化合物は、このマウスモデルでは比較的非毒性であることを示し、化合物のこれらの濃度は安全であるように思われる。

【0079】

フィロウイルスインピボデータ

本試験は、エボラおよびマールブルグウイルスに曝露したマウスの生存の促進におけるイミノ糖化合物UV-5の有効性を評価した。C57B1/6マウスをエボラ実験で使用

50

したのに対し、B a l b / c マウスはマールブルグウイルス実験で使用した。UV - 5 化合物を、インピトロ (1 2 5 ~ 2 5 0 u M の C C 5 0) およびインピボの両方で予めテストし (複数のマウス試験において体重減少または副作用は観察されなかった)、該化合物が低い毒性を有することが示された。この試験では、UV - 5 化合物は P B S に溶解した遊離薬剤としてマウスに投与した。化合物を、化合物投与の開始後延べ 1 0 日間、腹腔内 (I P) 経路 (1 日 2 x 、 I P) により与えた。試験マウスは、最初の UV - 5 用量 (d o s e) 1 時間前に、1 0 0 0 p f u / マウスでエボラザイルまたはマールブルグレイブン (R a v n) に I P 感染させた。

【 0 0 8 0 】

動物は 1 5 日間モニターした。動物は 1 日 1 回重さを量り、1 日 2 x 健康スコアを得た。重度の疾病 (3 0 % 体重減少、極度の無気力、くしゃくしゃの毛、または麻痺により判定した) を示す動物を麻酔した。

【 0 0 8 1 】

図 8 は、エボラザイルまたはマールブルグレイブンウイルスに感染したマウスに関する生存データを示す (Y 軸、試験群における生存マウスのパーセント、X 軸、感染後日数)。試験において各群、すなわち i) エボラウイルスに感染した対照群 (水のみで治療)、i i) マールブルグウイルスに感染した対照群 (水のみで治療、i i i) エボラウイルスに感染した治療群 (1 0 0 m g / k g の UV 5、B I D で治療)、i v) マールブルグウイルスに感染した治療群 (1 0 m g / k g の UV 5、B I D で治療) は、試験の開始時に 1 0 匹のマウスを含有した。

【 0 0 8 2 】

6 0 % の生存は統計学的に有意である。UV - 5 は、1 0 0 m g / k g I P、B I D の投与でエボラウイルスに対する有意な防御を提供した。UV - 5 は、1 0 m g / k g I P、B I D の投与でマールブルグウイルスに対する防御を提供した。

【 0 0 8 3 】

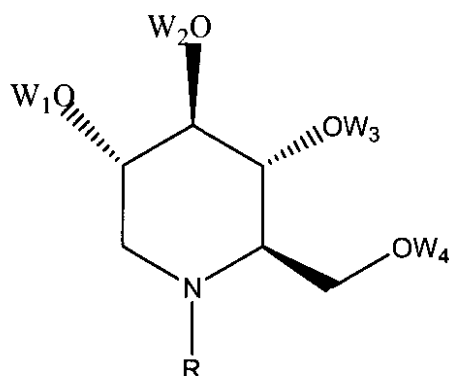
上述は特定の好ましい実施形態を指しているが、本発明がこれに限定されないことが理解されるであろう。開示された実施形態に様々な修正を行い得ること、およびこのような修正は本発明の範囲内であることが意図されることを当業者であれば思いつくであろう。

【 0 0 8 4 】

本明細書に引用された出版物、特許出願および特許の全ては、その全体が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] フィロウイルス科に属するウイルスに起因または関連する疾患または状態の治療または予防方法であって、これを必要としている対象に、有効量の式

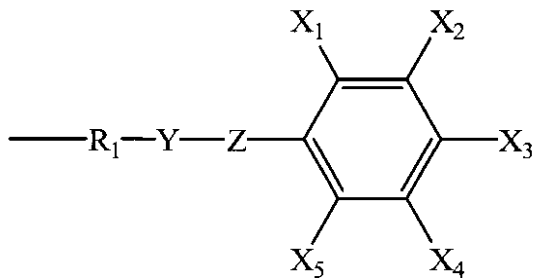
【 化 7 】



の化合物、または薬学的に許容可能なその塩

[式中、R は置換もしくは非置換アルキル基、置換もしくは非置換シクロアルキル基、置換もしくは非置換アリール基、または置換もしくは非置換オキサアルキル基から選択され；または式中、R は

【化 8】



10

であり、

R₁ は置換または非置換アルキル基であり；

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 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 C₁ アルキル基である）；

式中、W₁ ~ W₄ は、水素、置換もしくは非置換アルキル基、置換もしくは非置換ハロアルキル基、置換もしくは非置換アルカノイル基、置換もしくは非置換アロイル基、または置換もしくは非置換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方法

20

。

[2] W₁、W₂、W₃ および W₄ の各々が水素である、[1] に記載の方法。

[3] R が、置換もしくは非置換アルキル基、置換もしくは非置換シクロアルキル基、置換もしくは非置換アリール基、または置換もしくは非置換オキサアルキル基から選択される、[1] に記載の方法。

[4] R が C₂ ~ C₁₂ アルキル基である、[1] に記載の方法。

[5] 前記投与が、B - プチルデオキシノジリマイシンまたは薬学的に許容可能なその塩を投与することを含む、[1] に記載の方法。

30

[6] 前記投与が、B - ノニルデオキシノジリマイシンまたは薬学的に許容可能なその塩を投与することを含む、[1] に記載の方法。

[7] R がオキサアルキル基である、[1] に記載の方法。

[8] R が 1 から 3 個の酸素原子を含有する C₂ ~ C₁₆ オキサアルキル基である、[1] に記載の方法。

[9] R が 1 から 2 個の酸素原子を含有する C₆ ~ C₁₂ オキサアルキル基である、[1] に記載の方法。

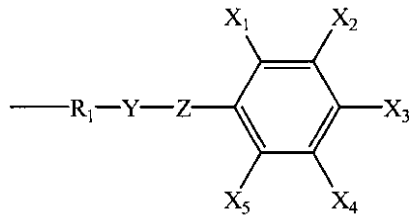
[10] 前記投与が、N - (7 - オキサデシル) デオキシノジリマイシンまたは薬学的に許容可能なその塩を投与することを含む、[1] に記載の方法。

40

[11] 前記投与が、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可能なその塩を投与することを含む、[1] に記載の方法。

[12] R が

【化 9】



10

である、[1] に記載の方法。

[1 3] X_1 が NO_2 であり、 X_3 が N_3 である、[1 2] に記載の方法。

[1 4] X_2 、 X_4 および X_5 の各々が水素である、[1 2] に記載の方法。

[1 5] 前記投与が、 $\text{N} - (\text{N} - \{4' - \text{アジド} - 2' - \text{ニトロフェニル}\} - 6 - \text{アミノヘキシル})$ デオキシノジリマイシンまたは薬学的に許容可能なその塩を投与することを含む、[1 2] に記載の方法。

[1 6] ウイルスがマールブルグウイルスである、[1 2] に記載の方法。

[1 7] ウイルスがエボラウイルス科に属する、[1 2] に記載の方法。

[1 8] ウイルスがザイルウイルスである、[1 7] に記載の方法。

[1 9] 対象が哺乳動物である、[1] に記載の方法。

20

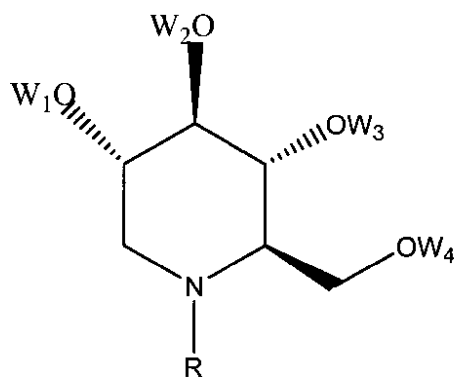
[2 0] 対象がヒトである、[1] に記載の方法。

[2 1] ウイルスがエボラウイルス科に属する、[1] に記載の方法。

[2 2] ウイルスがザイルウイルスである、[2 1] に記載の方法。

[2 3] フィロウイルス科に属するウイルスに感染した細胞の感染性を阻害する方法であって、フィロウイルス科に属するウイルスに感染した細胞を、有効量の式

【化 1 0】



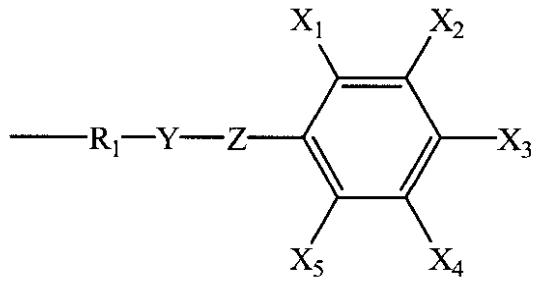
30

の化合物、または薬学的に許容可能なその塩

40

[式中、R は置換もしくは非置換アルキル基、置換もしくは非置換シクロアルキル基、置換もしくは非置換アリール基、または置換もしくは非置換オキサアルキル基から選択され；または式中、R は

【化 1 1】



10

であり、

R_1 は置換または非置換アルキル基であり；

$X_1 \sim 5$ 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、またはカルボニル以外の置換もしくは非置換 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 C_1 アルキル基である）；

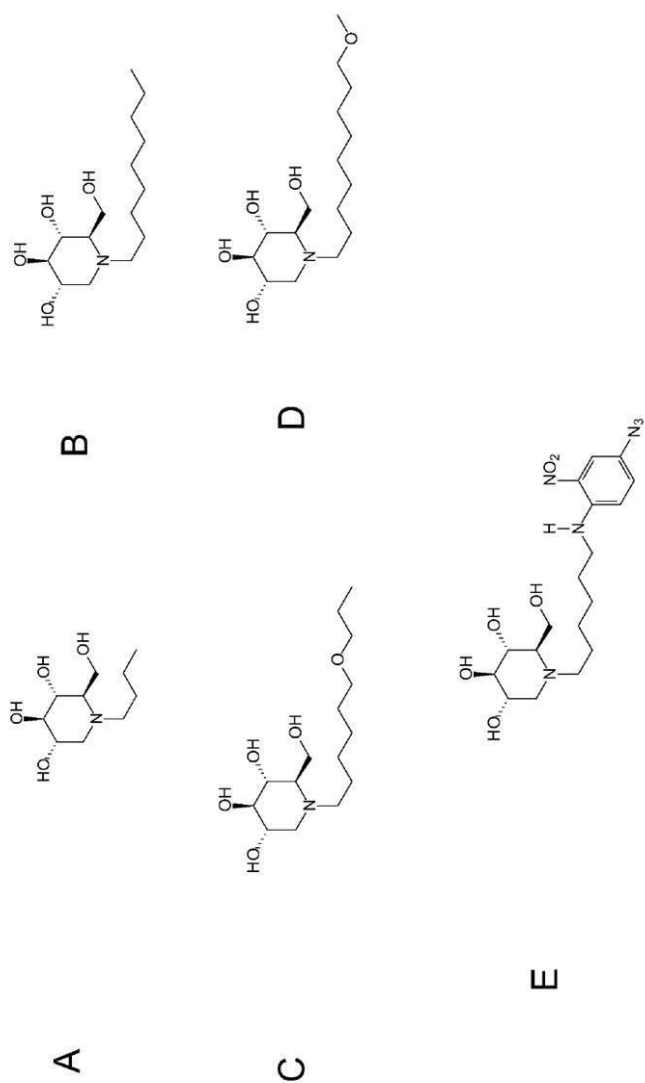
式中、 $W_1 \sim 4$ は、水素、置換もしくは非置換アルキル基、置換もしくは非置換ハロアルキル基、置換もしくは非置換アルカノイル基、置換もしくは非置換アロイル基、または置換もしくは非置換ハロアルカノイル基から独立に選択される]

20

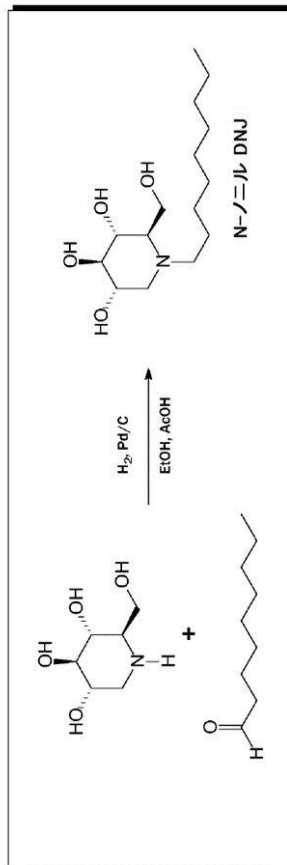
に接触させることを含み、

前記接触が細胞の感染性を低下させる方法。

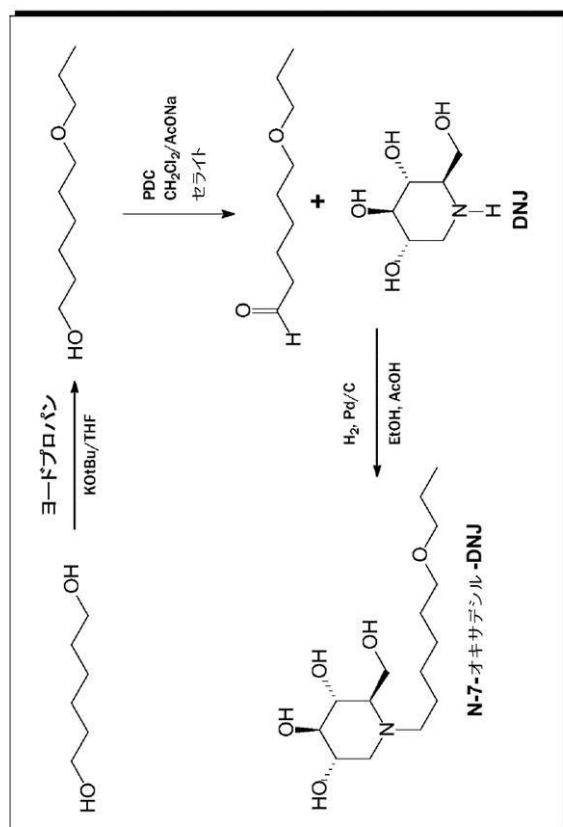
【図 1】



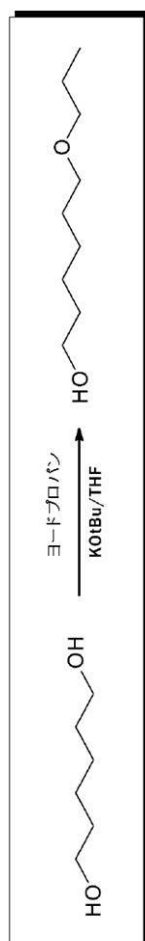
【 図 2 】



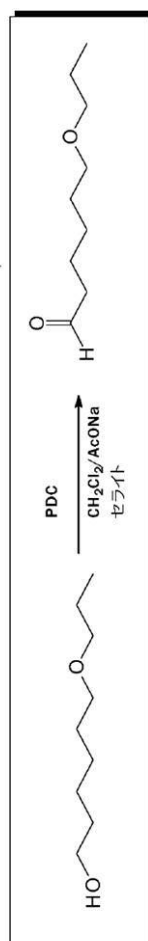
A



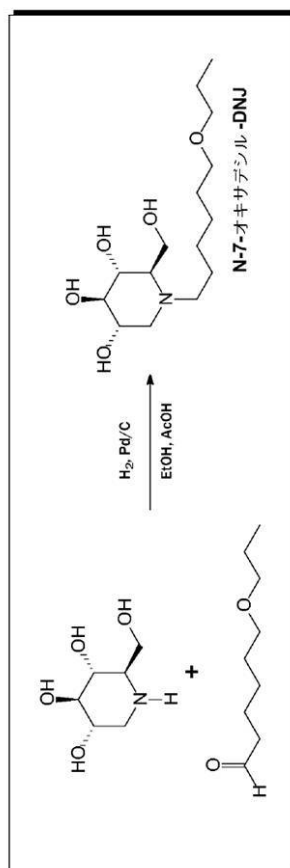
【 図 3 - 2 】



B

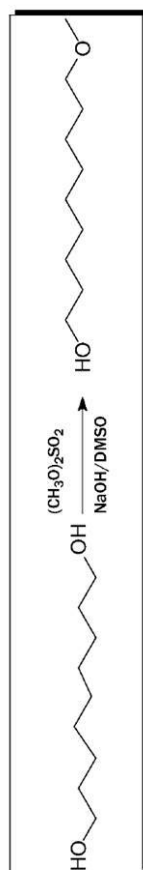


C

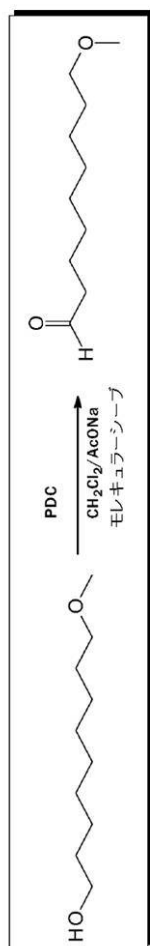


D

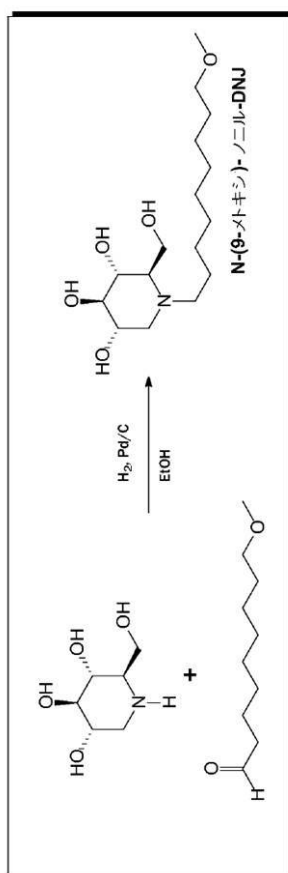
【 図 4 】



A

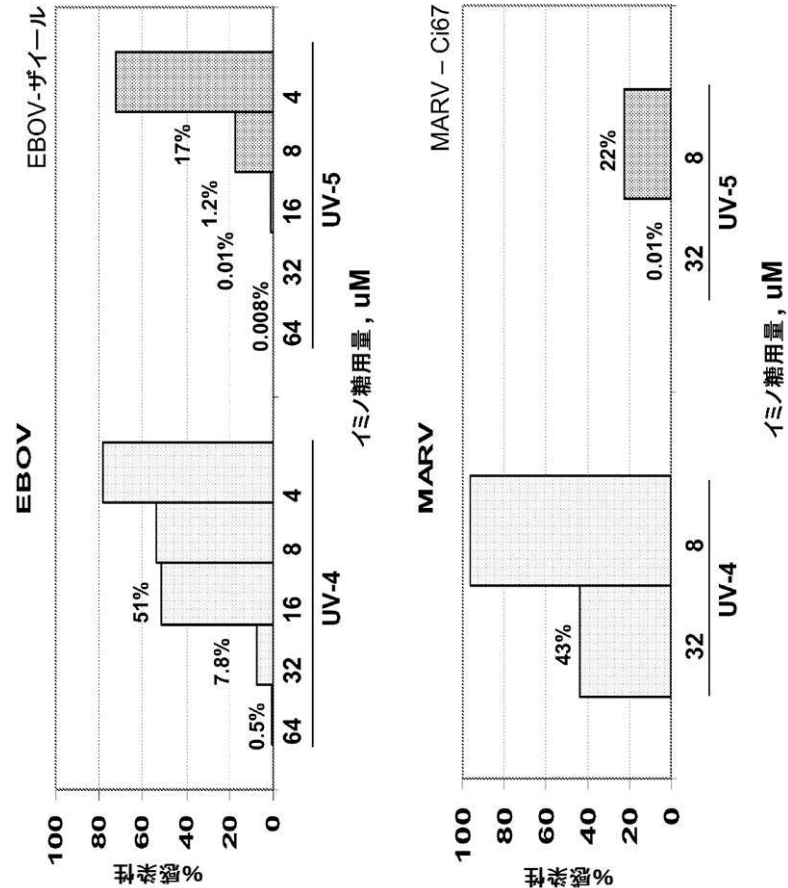


B

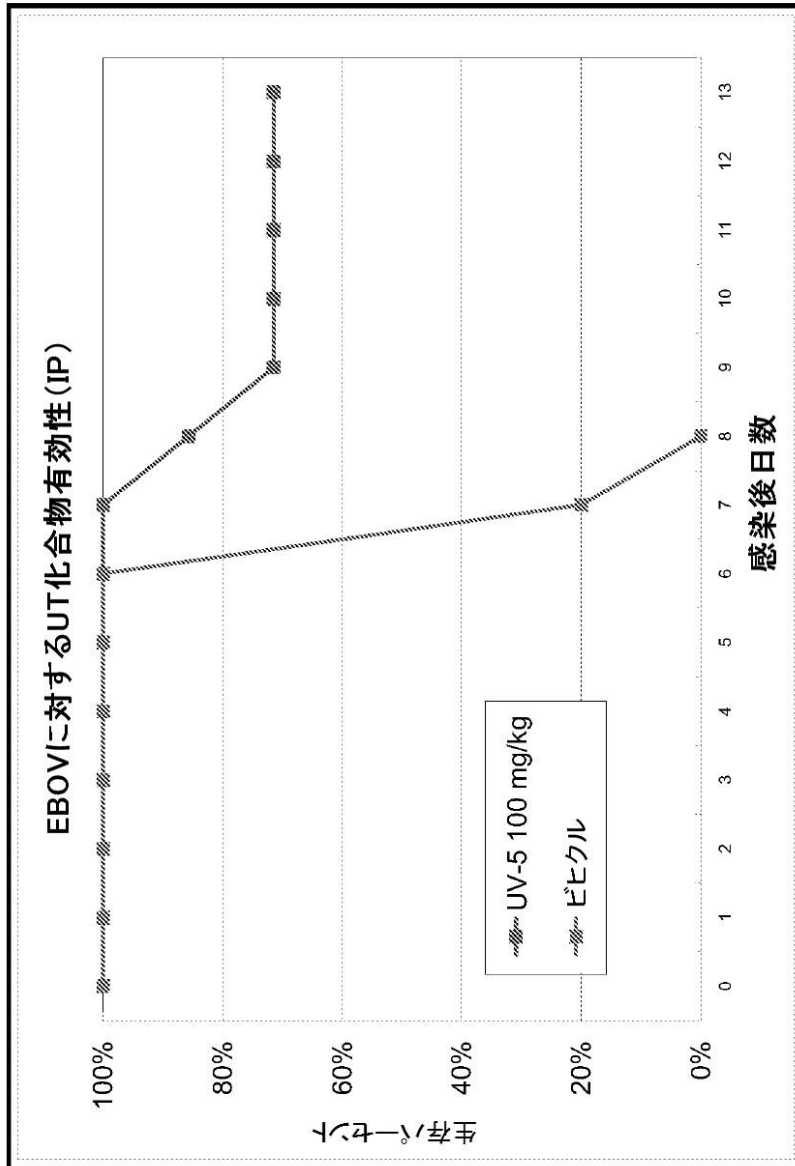


C

【 図 5 】



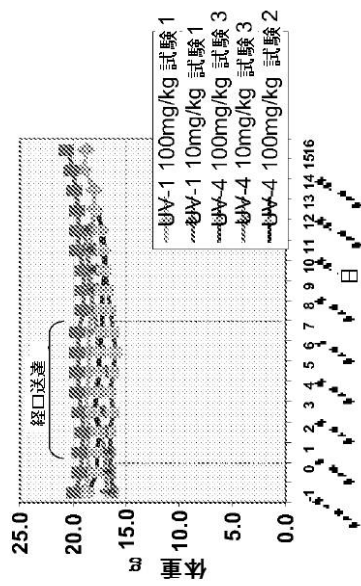
【図 6】



【図7】

UV-4

安全性: 7日間、UV-1及びUV-4、1日2回経口



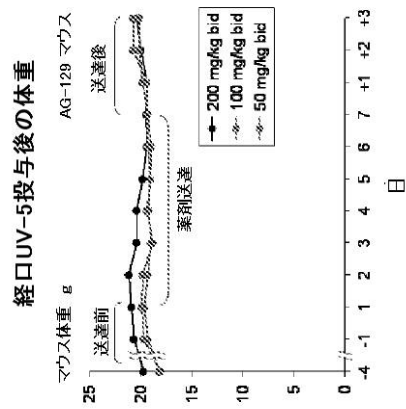
方法

化合物を7日間経口投与

結果

有意な体重減少なし
有害事象なし

UV-5



方法

化合物を7日間経口投与

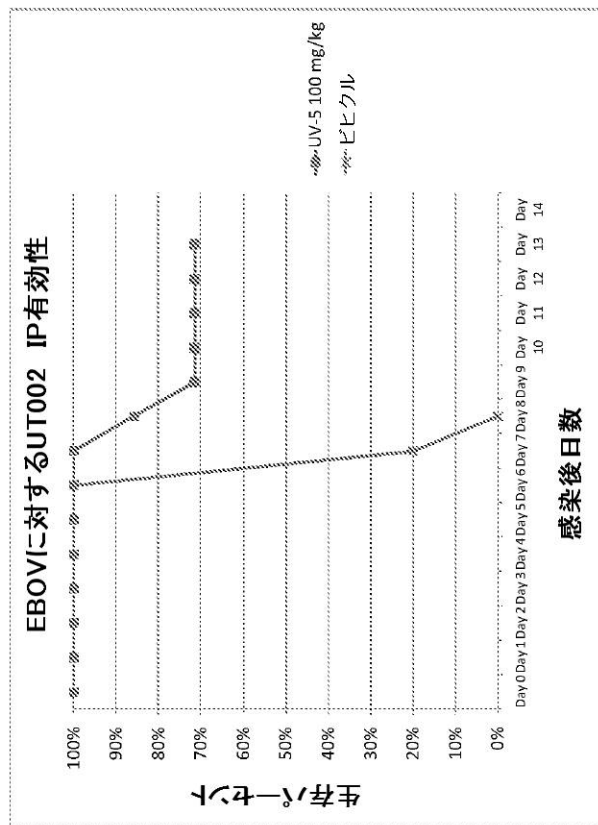
結果

有意な体重減少なし
有害事象なし

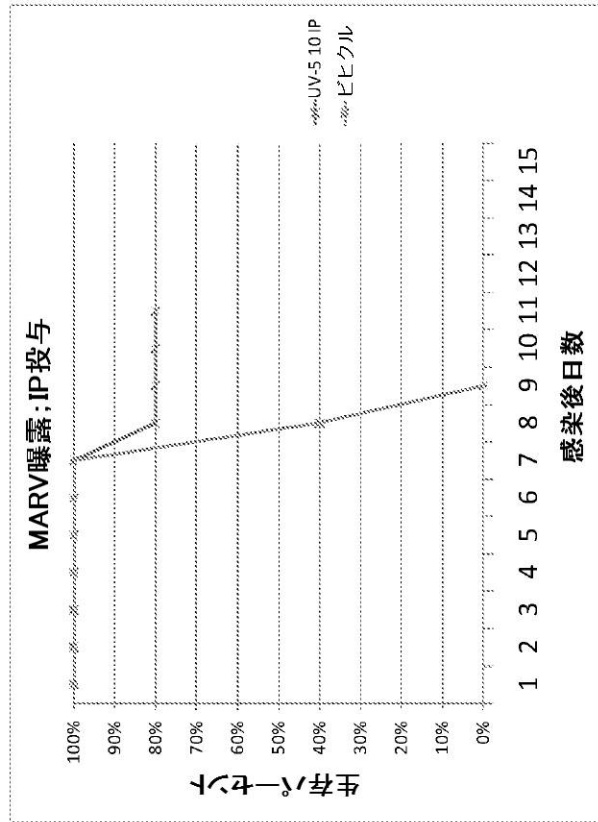
UV化合物はin vivoで安全である

【図 8】

エボラ



マールブルグ



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 ツイツマン,ニコル

イギリス国 オックスフォード オーエックス1 4ティエル, オズウェストリー ロード 12

(72)発明者 ドゥウェック,レイモンド,エー.

イギリス国 オックスフォード オーエックス2 9エーユー, バーノン アベニュー, アンブル
サイド

(72)発明者 バターズ,テリー,ディー.

イギリス国 オックスフォード オーエックス44 9ビーエス, ガーシントン, バイン クロー
ス 1

審査官 六笠 紀子

(56)参考文献 国際公開第2006/077427(WO, A1)

Antiviral Chemistry & Chemotherapy, 2002年, 13, p.299-304

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61K 31/33-33/44

CAplus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS(STN)