

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5653438号
(P5653438)

(45) 発行日 平成27年1月14日 (2015. 1. 14)

(24) 登録日 平成26年11月28日 (2014. 11. 28)

(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 31/16 (2006. 01)

A 6 1 P 31/16

請求項の数 16 (全 23 頁)

(21) 出願番号 特願2012-528002 (P2012-528002)
 (86) (22) 出願日 平成22年9月1日 (2010. 9. 1)
 (65) 公表番号 特表2013-503880 (P2013-503880A)
 (43) 公表日 平成25年2月4日 (2013. 2. 4)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2010/047488
 (87) 国際公開番号 W02011/028775
 (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16日 (2013. 8. 16)
 (31) 優先権主張番号 61/353, 935
 (32) 優先日 平成22年6月11日 (2010. 6. 11)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 61/282, 508
 (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)

(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】 オルトミクソウイルス感染の治療方法

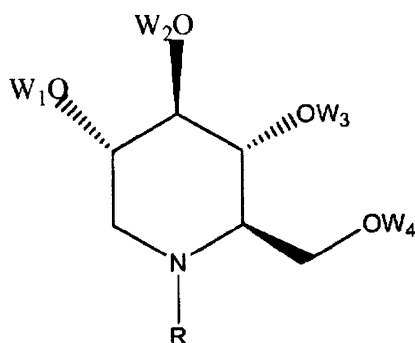
(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

対象において、オルトミクソ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
 たは病態を治療および／または予防するための医薬組成物であって、

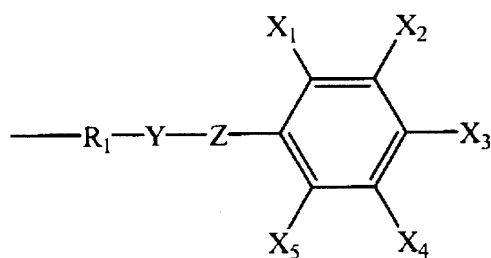
下記式：

【化 1】



[式中、R は $C_{1} \sim C_{16}$ オキサアルキル基であるか；または式中、R は

【化 2】



10

であり、

$R_1 - Y$ は、 $C_2 \sim C_{20}$ 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；

Z は NH であり；

W_1 、 W_2 、 W_3 および W_4 の各々が水素である。]

の化合物、または薬学的に許容可能なその塩を含む、
医薬組成物。

【請求項 2】

R が $C_1 \sim C_{16}$ オキサアルキル基である、請求項 1 に記載の医薬組成物。

20

【請求項 3】

R が $C_6 \sim C_{12}$ 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 4】

R が $C_8 \sim C_{10}$ 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 5】

前記化合物が、 $N - (7 - \text{オキサデシル})$ デオキシノジリマイシンもしく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】

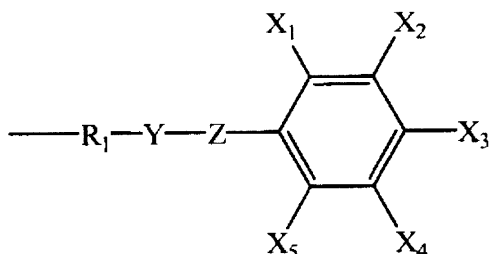
前記化合物が、 $N - (9 - \text{メトキシノニル})$ デオキシノジリマイシンもしくは薬学的に許容可能なその塩である、請求項 1 に記載の医薬組成物。

30

【請求項 7】

R が

【化 3】



40

[式中、

$R_1 - Y$ は、 $C_2 \sim C_{20}$ 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；

Z は NH である]

である、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 8】

X_1 が NO_2 であり、 X_3 が N_3 である、請求項 7 に記載の医薬組成物。

50

【請求項 9】

X₂、X₄ および X₅ の各々が水素である、請求項 7 に記載の医薬組成物。

【請求項 10】

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もしくは薬学的に許容可能なその塩である、請求項 7 に記載の医薬組成物。

【請求項 11】

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 12】

前記対象がヒトである、請求項 1 に記載の医薬組成物。

10

【請求項 13】

前記ウイルスが、インフルエンザ A、インフルエンザ B またはインフルエンザ C 属に属するインフルエンザウイルスである、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 14】

前記ウイルスがインフルエンザ A ウイルスである、請求項 13 に記載の医薬組成物。

【請求項 15】

前記ウイルスが (i) インフルエンザ A ウイルスの H 3 N 2 亜型 ; または (ii) インフルエンザ A ウイルスの H 1 N 1 亜型である、請求項 14 に記載の医薬組成物。

【請求項 16】

前記ウイルスがインフルエンザ A ウイルスの H 1 N 1 亜型であり、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 15 に記載の医薬組成物。

20

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願

本出願は、a) 2009 年 9 月 4 日に提出された米国仮出願第 61 / 272, 254 号、b) 2010 年 2 月 22 日に提出された米国仮出願第 61 / 282, 508 号および c) 2010 年 6 月 11 日に提出された米国仮出願第 61 / 353, 935 号の優先権を主張するものであり、該仮出願の各々はその全体が参照により本明細書に組み込まれる。

30

【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、オルトミクソ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 / または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】

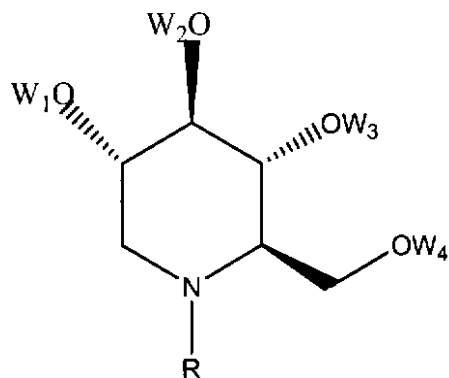
【0003】

1 つの実施形態は、オルトミクソ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病態を治療または予防する方法であり、当該方法は、これを必要としている対象に、有効量の下記式：

40

【0004】

【化 1】



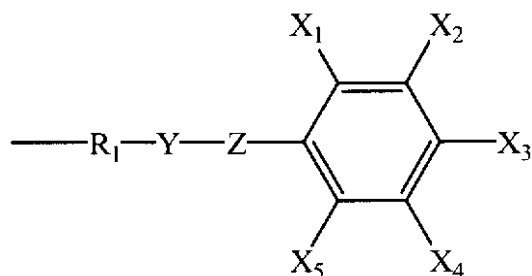
10

〔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、

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。〕

の化合物、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。

【 0 0 0 6 】

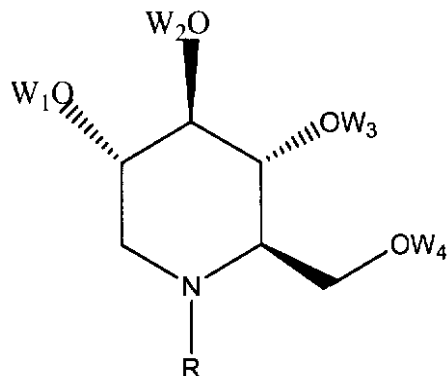
別の実施形態は、オルトミクソウイルス科に属するウイルスに感染した細胞の感染性を阻害する方法であって、当該方法は、オルトミクソウイルス科に属するウイルスに感染した細胞を、有効量の下記式：

【 0 0 0 7 】

30

40

【化 3】



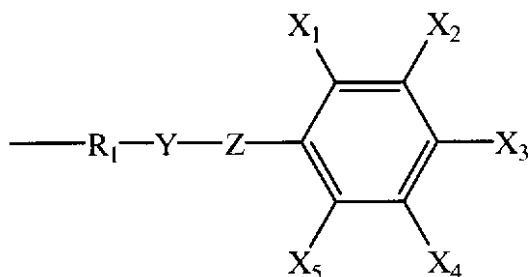
10

[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 8 】

【化 4】



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；

30

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。]

の化合物、または薬学的に許容可能なその塩に接触させることを含む。

【図面の簡単な説明】

【 0 0 0 9 】

【図 1】図 1 (A) ~ (E) は、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。

40

【図 2】NN - DNJ の合成スキームを示す図である。

【図 3】N7 - O - DNJ の合成を例示する図である。特に、図 3 A は、N7 - O - DNJ をもたらす一連の反応を示し、図 3 B は、6 - プロピルオキシ - 1 - ヘキサノールの調製を例示し、図 3 C は、6 - プロピルオキシ - 1 - ヘキサノールの調製を例示し、図 3 D

50

は、N 7 - O - D N J 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 4 A は、9 - メトキシ - 1 - ノナノールの調製を例示し、図 4 B は、9 - メトキシ - 1 - ノナノールの調製を例示し、図 4 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を例示する。

【図 5】インフルエンザ A H 1 N 1 に感染したマウスの生存に対する U V - 5 の 10 日間投与の効果を表す図である。

【図 6】U V - 4 および U V - 5 の *in vivo* での安全性データを表す図である。

【図 7】対照マウスと対比した U V - 4 で治療したマウスに関する H 1 / N 1 ウイルス曝露後の生存データを表す図である。

10

【発明を実施するための形態】

【 0 0 1 0 】

関連特許文献

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 , 5 4 5 , 0 2 1 号
- 2) 米国特許第 6 , 8 0 9 , 8 0 3 号
- 3) 米国特許第 6 , 6 8 9 , 7 5 9 号
- 4) 米国特許第 6 , 4 6 5 , 4 8 7 号
- 5) 米国特許第 5 , 6 2 2 , 9 7 2 号
- 6) 2 0 1 0 年 2 月 2 2 日に出願された米国特許出願第 1 2 / 6 5 6 , 9 9 2 号
- 7) 2 0 1 0 年 2 月 2 2 日に出願された米国特許出願第 1 2 / 6 5 6 , 9 9 3 号
- 8) 2 0 1 0 年 6 月 1 1 日に出願された米国特許出願第 1 2 / 8 1 3 , 8 8 2 号
- 9) 2 0 1 0 年 2 月 2 2 日に出願された米国特許仮出願第 6 1 / 2 8 2 , 5 0 7 号
- 1 0) 2 0 0 9 年 9 月 4 日に出願された米国特許仮出願第 6 1 / 2 7 2 , 2 5 2 号
- 1 1) 2 0 0 9 年 9 月 4 日に出願された米国仮出願第 6 1 / 2 7 2 , 2 5 3 号
- 1 2) 2 0 0 9 年 9 月 4 日に出願された米国仮出願第 6 1 / 2 7 2 , 2 5 4 号
- 1 3) 2 0 1 0 年 2 月 2 2 日に出願された米国仮出願第 6 1 / 2 8 2 , 5 0 8 号
- 1 4) 2 0 1 0 年 6 月 1 1 日に出願された米国仮出願第 6 1 / 3 5 3 , 9 3 5 号

20

【 0 0 1 1 】

30

用語の定義

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

【 0 0 1 2 】

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および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。

【 0 0 1 3 】

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。

40

【 0 0 1 4 】

I C 5 0 または I C 9 0 (阻止濃度 5 0 または 9 0) は、それぞれウイルス負荷の 5 0 % または 9 0 % 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。

【 0 0 1 5 】

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、オルトミクソ

50

ウイルスとしても知られているオルトミクソ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。

【 0 0 1 6 】

特に、イミノ糖は、オルトミクソ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病態を治療および / または予防するのに有用である可能性がある。

【 0 0 1 7 】

オルトミクソウイルス科は、5つの属、すなわち、インフルエンザウイルスA、インフルエンザウイルスB、インフルエンザウイルスC、イサウイルスおよびソゴトウイルスを含むRNAウイルスの科である。最初の3つの属は、トリ、ヒトおよび他の哺乳動物を含む脊椎動物においてインフルエンザを引き起こす可能性のあるウイルスを含有する。

10

【 0 0 1 8 】

インフルエンザウイルスA属は、トリならびにヒト、ブタ、ネコ科、イヌ科およびウマ科を含む特定の哺乳動物においてインフルエンザを引き起こす可能性のある単一種を含む。

【 0 0 1 9 】

インフルエンザAウイルスは、マイナスセンス、一本鎖、分節RNAウイルスである。Hの数（ヘマグルチニンの型に関する）およびNの数（ノイラミニダーゼの型に関する）により標識される、インフルエンザAウイルスの幾つかの亜型が存在する。現在16の異なるH抗原（H1からH16）および9つの異なるN抗原（N1からN9）が知られている。インフルエンザAの血清型および亜型には、H1N1インフルエンザA、H1N2インフルエンザA、H2N2インフルエンザA、H3N1インフルエンザA、H3N2インフルエンザA、H3N8インフルエンザA、H5N1インフルエンザA、H5N2インフルエンザA、H5N3インフルエンザA、H5N8インフルエンザA、H5N9インフルエンザA、H5N9インフルエンザA、H7N1インフルエンザA、H7N2インフルエンザA、H7N3インフルエンザA、H7N4インフルエンザA、H7N7インフルエンザA、H9N2インフルエンザA、H10N7インフルエンザAが含まれる。

20

【 0 0 2 0 】

インフルエンザウイルスB属は、ヒトおよびアザラシにおいてインフルエンザを引き起こす可能性のある単一種を含む。

【 0 0 2 1 】

インフルエンザウイルスC属は、ヒトおよびブタにおいてインフルエンザを引き起こす可能性のある単一種を含む。

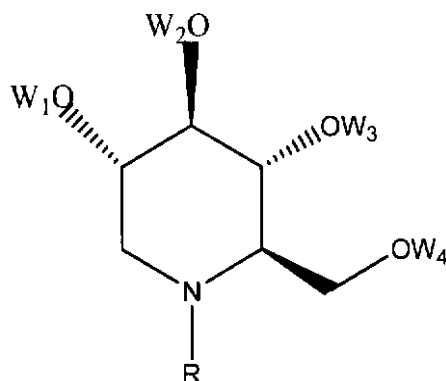
30

【 0 0 2 2 】

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、このようなN-置換デオキシノジリマイシンとして、下記式：

【 0 0 2 3 】

【 化 5 】



40

（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

50

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。) の化合物であってもよい。

【0024】

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。

【0025】

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炭素原子、4から12炭素原子または8から10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または1から3または1から2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。

【0026】

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。

【0027】

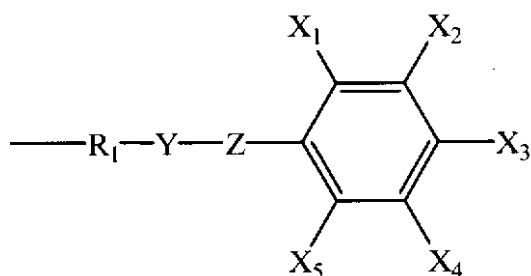
幾つかの実施形態では、Rは、分枝または非分枝、置換もしくは非置換アルキル基であってもよい。特定の実施形態では、アルキル基は、C6~C20アルキル基、C8~C16アルキル基、またはC8~C10アルキル基であり得る長鎖アルキル基であってもよい。幾つかの実施形態では、Rは、長鎖オキサアルキル基、すなわち1から5または1から3または1から2酸素原子を含有することができる長鎖アルキル基であってもよい。

【0028】

幾つかの実施形態では、Rは、下記式：

【0029】

【化6】



[式中、R₁は置換もしく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C₁アルキル基である）。]

【0030】

幾つかの実施形態では、ZはNHであり、およびR₁-Yは、C2~C20アルキル基またはC4~C12アルキル基またはC4~C10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。

【0031】

幾つかの実施形態では、X₁はNO₂であり、X₃はN₃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。

【0032】

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。

【0033】

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。

【0034】

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。

【0035】

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。

【0036】

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号および5,103,008号に開示されている。

【0037】

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。

【0038】

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、これは、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。

【0039】

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。

【0040】

幾つかの実施形態では、オルトミクソ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病態の治療または予防は、イミノ糖が投与されている対象に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。

【 0 0 4 1 】

幾つかの実施形態では、オルトミクソ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病態の治療または予防は、米国特許第 5 , 0 2 1 , 4 2 7 号および米国特許出願第 2 0 0 7 0 1 5 5 8 1 4 号に開示されている化合物などのピロリジジン化合物を対象に投与することなく行われてもよい。

【 0 0 4 2 】

幾つかの実施形態では、オルトミクソ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病態の治療または予防は、対象にオーストラリンを投与することなく行われてもよい。

【 0 0 4 3 】

幾つかの実施形態では、N - 置換デオキシノジリマイシンなどのイミノ糖は、米国特許公開第 2 0 0 8 / 0 1 3 8 3 5 1 号および 2 0 0 9 / 0 2 5 2 7 8 5 号ならびに 2 0 1 0 年 3 月 2 6 日に出版された米国特許出願第 1 2 / 7 3 2 6 3 0 号に開示されているものなどのリボソーム組成物において使用され得る。

【 0 0 4 4 】

N - 置換 DNA 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。

【 0 0 4 5 】

オルトミクソウイルス科に属するウイルスに感染し得る動物には、トリならびにヒトなどの霊長類、ネコ科、ウマ科、およびイヌ科を含む哺乳動物などの脊椎動物が含まれる。

【 0 0 4 6 】

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、細胞からのオルトミクソウイルス科に属する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こ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、またはオルトミクソウイルス科に属する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。

【 0 0 4 7 】

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可能性のある毒作用を誘発しない量である。

【 0 0 4 8 】

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

【 0 0 4 9 】

選択される用量レベルは、イミノ糖の活性、投与の経路、治療中の病態の重症度、ならびに治療中の患者の病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、ならびに治療中の病態または疾患の重症度を含むさまざま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

10

20

30

40

50

は約 10 mg から 100 mg 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、0.1 mg / kg 体重から 100 mg / kg 体重または 1 mg / kg 体重から 60 mg / kg 体重または 2 mg / kg 体重から 50 mg / kg 体重または 3 mg / kg 体重から 30 mg / 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 (B I D) の投与イベント、1 日 3 回の投与イベント (T I D) または 4 回の投与イベント (Q I D) にわたって分配されてもよい。特定の実施形態では、1 mg / kg 体重から 10 mg / kg 体重にわたる単回投与イベント用量は、B I D または T I D でヒトに投与され、2 mg / kg 体重から 20 mg / kg 体重または 3 mg / kg 体重から 30 mg / 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。

10

【0050】

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。

20

【0051】

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。オルトミクソウイルス科に属する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。

30

【0052】

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】

【0053】

N - ノニル D N J の合成

【0054】

【表 1】

40

表 1. NN-DNJ 合成のための材料

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

50

【 0 0 5 5 】

手順：マグネチックスターラーを備えた 5 0 m L、1 つ口、丸底フラスコに、D N J (5 0 0 m g)、エタノール (1 0 0 m L)、ノナール (5 3 0 m g)、および酢酸 (0 . 5 m L) を室温で加えた。反応混合物を 4 0 ~ 4 5 に加熱し、窒素下で 3 0 ~ 4 0 分間攪拌した。反応混合物を周囲温度に冷却し、P d / 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 T L C 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 (2 3 0 ~ 4 0 0 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 (1 0 ~ 2 5 %) 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 (4 2 0 m g)。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 (T L C) によりモニターした。

10

【実施例 2】

【 0 0 5 6 】

N - 7 - オキサデシル D N J の合成

(実施例 2 a) 6 - プロピルオキシ - 1 - ヘキサノールの合成

【 0 0 5 7 】

【表 2】

20

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

30

【 0 0 5 8 】

手順：マグネチックスターラーを備えた 5 0 0 m L、1 つ口、丸底フラスコに、1 , 6 - ヘキサンジオール (6 . 0 0 g)、カリウム t e r t - ブトキシド (5 . 4 1 3 g) 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 . 6 3 g) を添加した。反応混合物を 7 0 ~ 8 0 に加熱し、一晩攪拌した。反応の進行を T L C 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 x 1 0 0 m L) 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 2 3 0 ~ 4 0 0 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 (1 0 ~ 4 5 %) 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 - 1 0 2 9 - 0 4 8、1 . 9 g、2 5 %)。反応の終了は、薄層クロマトグラフィー (T L C) によりモニターした (溶離液 : ヘキサン中 6 0 % 酢酸エチル)。

40

【 0 0 5 9 】

(実施例 2 b) 6 - プロピルオキシ - 1 - ヘキサノールの調製

【 0 0 6 0 】

【表 3】

表3. 6-プロピルオキシ-1-ヘキサナ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

【0061】

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-ヘキサナールを得た(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

【0062】

(実施例2c) N-7-オキサデシル-DNJの合成

【0063】

【表 4】

30

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-ヘキサナール	585 mg
Pd/C	125 mg
エタノール	15 mL
酢酸	mL

40

【0064】

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-ヘキサナール(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℃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

50

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】

【００６５】

N-（９-メトキシ）-ノニルDNJの合成

10

（実施例３a）９-メトキシ-１-ノナノールの調製

【００６６】

【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

20

【００６７】

手順：マグネチックスターラーおよび攪拌棒を備えた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時間攪拌し、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攪拌した。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時間攪拌した。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時間攪拌し、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。

30

40

【００６８】

（実施例３b）９-メトキシ-１-ノナノールの調製

【００６９】

【表 6】

表 6. 9-メトキシ-1-ノナールの調製のための材料

名称	量
9-メトキシ-1-ノナール	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

【0070】

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、一晚攪拌した。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

【0071】

(実施例3c) N-(9-メトキシ)-ノニルDNJの合成

30

【0072】

【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-ノナール	476 mg
Pd/C	200 mg
エタノール	20 mL

40

【0073】

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

50

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。固体を酢酸エチル（20 mL）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-1027-158（165.3 mg、28.1％）〕。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50％メタノー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。

【実施例4】

【0074】

インフルエンザAウイルスに対するイミノ糖の効果

表は、NB-DNJ（UV-1）、NN-DNJ（UV-2）、N7-O-DNJ（UV-3）、N9-DNJ（UV-4）およびNAP-DNJ（UV-5）についてのインフルエンザAウイルスH3N2（香港）の感染性の阻害に関するデータを提供する。

【0075】

【表8】

化合物	IC ₉₀ 、μM
UV-1	20
UV-2	0.2
UV-3	0.2
UV-4	0.2
UV-5	0.2

【0076】

手順。感染性ウイルスの発生の阻害に関して、化合物をスクリーニングした。当該スクリーニングは、500 μMまでの濃度でUV化合物について行った。インフルエンザウイルス、インフルエンザA H3N2、Brisbane/10/2007株をウイルス阻害に関して評価した。MDCK細胞（イヌ腎臓尿細管細胞系）は、アメリカンタイプカルチャーコレクション（ATCC、マナッサス、バージニア）から得た。細胞を、アッセイ前に24時間または80％コンフルエントまで、5％CO₂インキュベーターにおいて、37℃、細胞培養処理24ウェル平底プレートで、2 mM L-グルタミン、1 μg/mL TPCK処理トリプシンおよび100 U/mL ペニシリン、100 μg/mL ストレプトマイシンを追加したUltra MDCKで培養した。細胞は0.5％DMSOの最終濃度で1時間、化合物により前処理した後、ウイルス接種物を添加した。1ウイルスあたり3ウェルを、ウイルスのみの対照に対して保存する。培地のみをこれらのウェルに化合物の代わりに添加し、ウイルスは最初の1時間のインキュベーション後に添加する。3日後上清を含有するウイルスを回収し、各ウェルからの凍結および解凍溶出液をMDCK感受性細胞の単分子層に連続希釈してウイルス力価についてアッセイすることにより、ウイルス収量の低下に対する効果をテストする。ウイルス収量を1 log₁₀に阻害するようなテスト薬物濃度である90％有効濃度（EC₉₀）を、これらのデータから判定する。

【0077】

in vivoインフルエンザ試験

UV-4は、酸性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、経口経路（強制経口投与による胃内-I G）により100 mg/kgおよび10 mg/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3

10

20

30

40

50

0 分後に、約 5 LD50 で INFLUENZA A H1N1 (株 A / テキサス) に鼻腔内感染させた。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。

【0078】

図 5 は、インフルエンザ A H1N1 に感染したマウスの生存に対する UV-4 の 10 日間投与の効果を示す。

【0079】

結果：100 mg / kg および 10 mg / kg BID を服用中の動物は、対照動物での 30 % 生存率に対して 90 % 生存率を示した。

10

【0080】

結論：これらの結果は、UV-4 がインフルエンザ A を治療するための宿主ベース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。

【0081】

イミノ糖安全性試験

方法および考察：BALB / c および C57 / BL / 6 マウスは、8 時間おきに 7 日間、100 および 10 mg / kg (それぞれ、2 mg および 0.2 mg / マウス) で 1 マウスあたり 100 μ l 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 6 にある。

20

【0082】

BALB / c マウスを最も高い濃度で 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 / BL / 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。

【0083】

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。

30

【0084】

第二の in vivo インフルエンザ試験

図 7 は、対照マウスと対比した UV-4 で治療したマウスに関する H1 / N1 (テキサス) ウイルス曝露後の生存データを表す。

【0085】

UV-4 は、10 日間、経口経路 (強制経口投与による胃内 - IG)、100 mg / kg、TID により、酸性水に溶解した遊離薬剤として治療マウスに投与した。対照マウスは、UV-4 の代わりに水を TID、経口服用した。BALB / c マウスを、治療マウスおよび対照マウスの両方に使用した。各マウスは、個体識別のためマイクロチップを埋めた。

40

【0086】

マウスを、約 1 LD90 で INFLUENZA A H1N1 (株 A / テキサス) に鼻腔内感染させた。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 日当たり 2 × の健康スコアを得た。重度の疾病 (30 % 体重減少、極度の無気力、くしゃくしゃの毛、または麻痺により判定した) を示す動物を麻酔した。エンドポイントは、動物の死または 30 % を超える体重減少と考えた。

【0087】

試験マウスは、以下の群 (1 群当たり 10 匹のマウス) を含む：

1) 治療 1 時間前。これらのマウスは、INFLUENZA A H1N1 (株 A / テキサス) への感染 1 時間前に最初の UV-4 投与を受けた。

50

2) 治療 24 時間後。これらのマウスは、INFLUENZA A H1N1 (株 A / テキサス) への感染 24 時間後に最初の UV - 4 投与を受けた。

3) 治療 48 時間後。これらのマウスは、INFLUENZA A H1N1 (株 A / テキサス) への感染 48 時間後に最初の UV - 4 を受けた。

4) 治療 96 時間後。これらのマウスは、INFLUENZA A H1N1 (株 A / テキサス) への感染 96 時間後に最初の UV - 4 を受けた。

【0088】

結果：治療 1 時間前群および治療 24 時間後群における動物が実験期間中 100% 生存を示したのに対し、治療後 48 時間群および治療後 96 時間群におけるマウスは 90% 生存を示した。対照マウスに関する生存率は 30% であった。

【0089】

結論：これらの結果は、UV - 4 がインフルエンザ A を治療および予防するための宿主ベース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。

【0090】

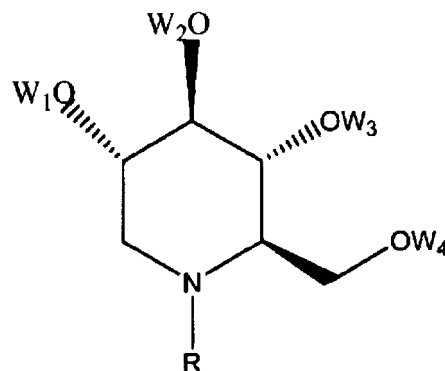
上述は特定の好ましい実施形態を指しているが、本発明がこれに限定されないことが理解されるであろう。開示された実施形態にさまざまな修正を行い得ること、およびこのような修正は本発明の範囲内であることが意図されることを当業者であれば思いつくであろう。

【0091】

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。

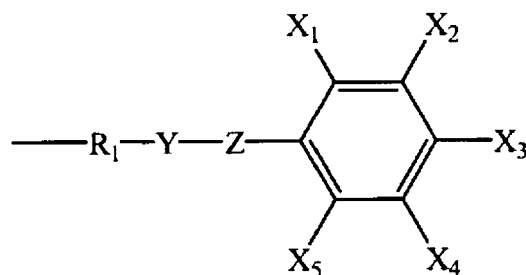
[1] オルトミクソウイルス科に属するウイルスに起因または関連する疾患および / または病態の治療または予防方法であって、これを必要としている対象に、有効量の下記式：

【化 7】



[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

20

30

40

50

であり、

R_1 は置換または非置換アルキル基であり；

$X_1 \sim X_5$ 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（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、 $W_1 \sim W_4$ 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。]

の化合物、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、

10

前記方法。

[2] W_1 、 W_2 、 W_3 および W_4 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 $C_6 \sim C_{12}$ アルキルまたはオキサアルキル基である、[1] に記載の方法

。

[5] R が $C_8 \sim C_{10}$ アルキルまたはオキサアルキル基である、[1] に記載の方法

。

[6] 前記投与が、 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を投与することを含む、[1] に記載の方法。

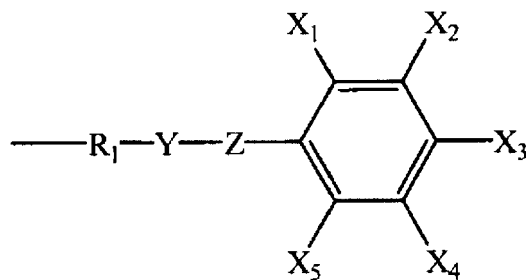
20

[7] 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。

[8] 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。

[9] R が

【化 9】



30

である、[1] に記載の方法。

[10] X_1 が NO_2 であり、 X_3 が N_3 である、[9] に記載の方法。

[11] X_2 、 X_4 および X_5 の各々が水素である、[9] に記載の方法。

[12] 前記投与が、 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を投与することを含む、[1] に記載の方法。

40

[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] ウイルスが、インフルエンザ A、インフルエンザ B またはインフルエンザ C 属に属するインフルエンザウイルスである、[1] に記載の方法。

[16] ウイルスがインフルエンザ A ウイルスである、[15] に記載の方法。

[17] ウイルスがインフルエンザ A ウイルスの H3N2 亜型である、[16] に記載の方法。

[18] ウイルスがインフルエンザ A ウイルスの H1N1 亜型である、[16] に記載

50

の方法。

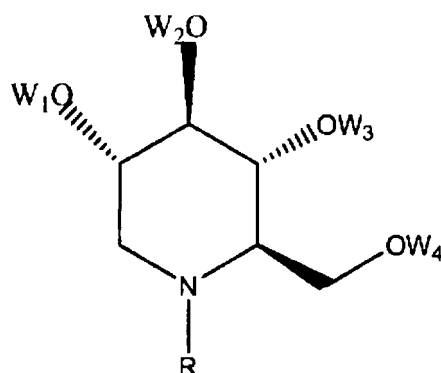
[1 9] 化合物が、N - (9 - メトキシノニル) デオキシノジリマイシン、または薬学的に許容可能なその塩である、[1 8] に記載の方法。

[2 0] 前記投与するステップが、対象における前記疾患または病態を予防する、[1 9] に記載の方法。

[2 1] オルトミクソ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、

オルトミクソウイルス科に属するウイルスに感染した細胞を、有効量の下記式：

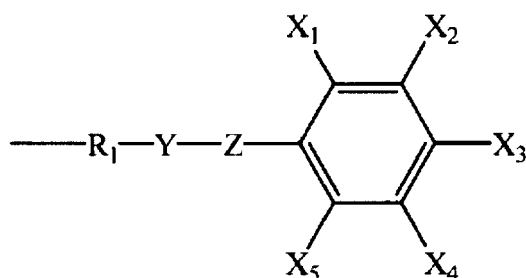
【化 1 0】



10

[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】



20

30

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；

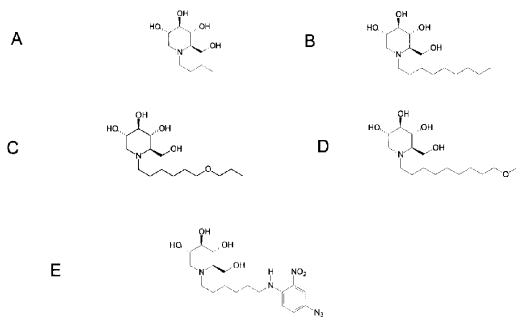
Z は、結合または NH から選択され（ただし、Z が結合である場合、Y は存在せず、Z が NH である場合、Y はカルボニル以外の置換もしくは非置換 C_1 アルキル基である）；

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。]

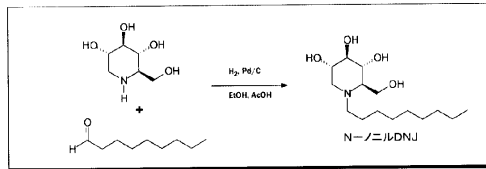
40

の化合物、または薬学的に許容可能なその塩に接触させることを含む、
前記方法。

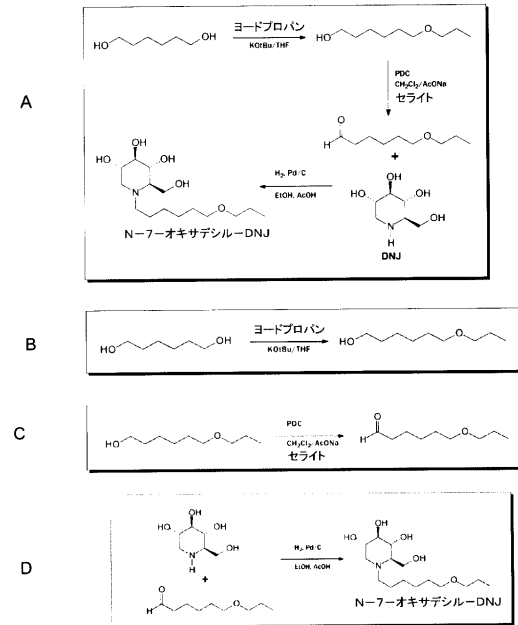
【図1】



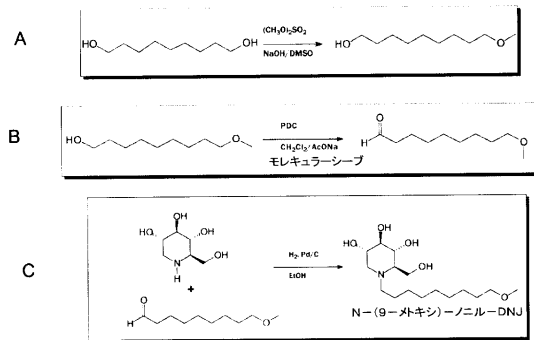
【図2】



【図3】

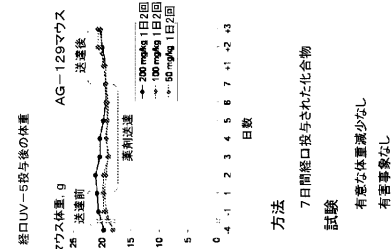


【図4】

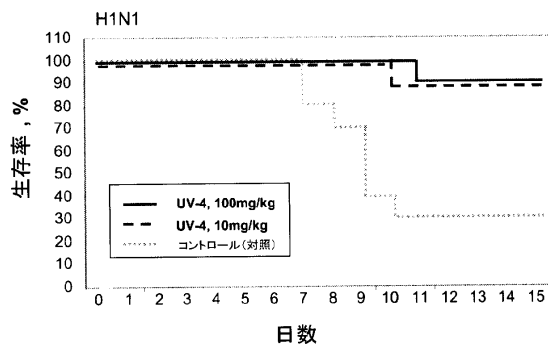


【図6】

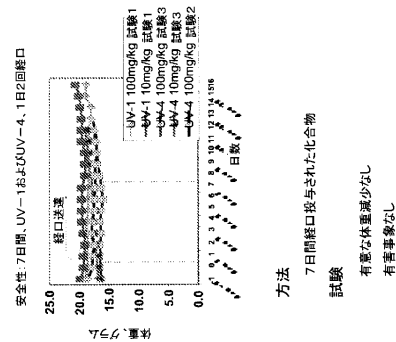
UV-5



【図5】

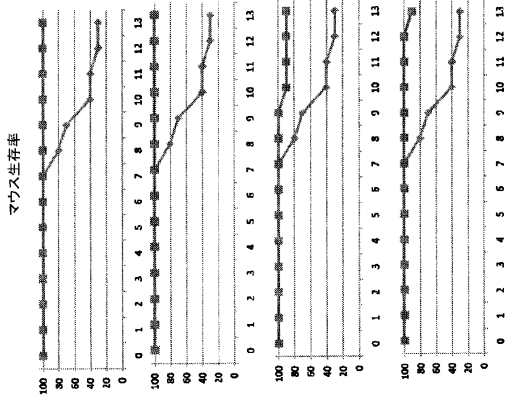


UV-4



UV化合物はin vivoで安全である

UV-4治療モードvsインフルエンザH1N1



【図 7】

フロントページの続き

- (31)優先権主張番号 61/272,254
(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

- (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 クロセ,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,ニコール
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,オズウェストリー ロード 1
2
(72)発明者 ドウェック,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,ガーシングトン,パイン クロ
ーズ 1

審査官 高 岡 裕美

- (56)参考文献 国際公開第2006/077427(WO,A1)
米国特許出願公開第2008/0138351(US,A1)
特表2003-506406(JP,A)
FEBS Letters, 1991年, Vol.291, No.2, p.199-202

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
A61K31/00-33/44
CAPLUS/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS(STN)
JSTPLUS/JMEDPLUS/JST7580(JDreamIII)