(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号

特許第6824434号
(P6824434)

(45)発行日　令和3年2月3日(2021.2.3)　(24)登録日　令和3年1月14日(2021.1.14)

(51)Int.Cl.　F I
A61K 31/706 (2006.01)　A61K 31/706
A61P 31/14 (2006.01)　A61P 31/14

請求項の数 10　(全 38 頁)

(21)出願番号　特願2019-550757(P2019-550757)
(86)(22)出願日　平成30年3月13日(2018.3.13)
(65)公表番号　特表2020-510070(P2020-510070A)
(43)公表日　令和2年4月2日(2020.4.2)
(86)国際出願番号　PCT/US2018/022166
(87)国際公開番号　WO2018/169946
(87)国際公開日　平成30年9月20日(2018.9.20)
審査請求日　令和1年11月8日(2019.11.8)
(31)優先権主張番号　62/470,944
(32)優先日　平成29年3月14日(2017.3.14)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

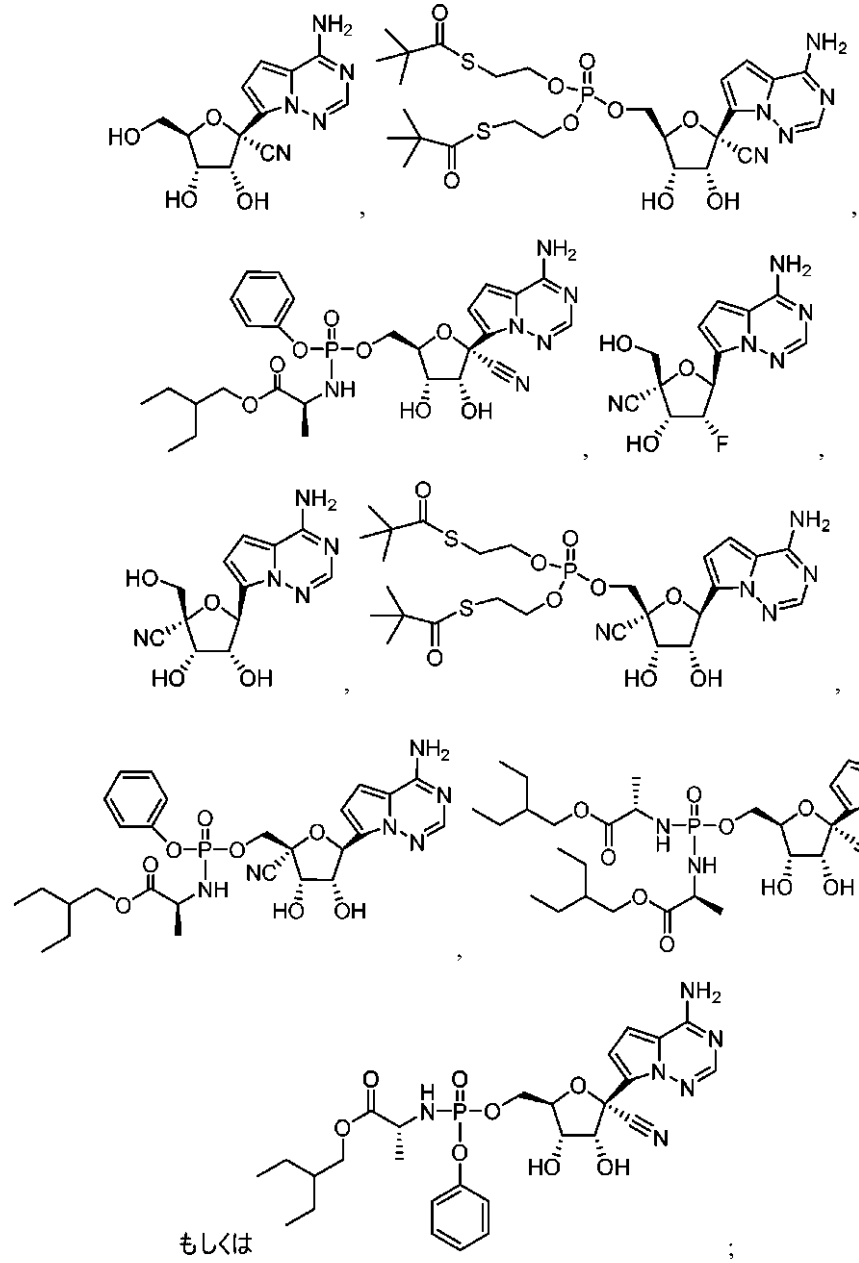
(73)特許権者　500029420
ギリアード　サイエンシーズ,　インコーポレイテッド
アメリカ合衆国　カリフォルニア　９４４０４，フォスター　シティ，　レイクサイド　ドライブ　３３３
(73)特許権者　506115514
ザ　リージェンツ　オブ　ザ　ユニバーシティ　オブ　カリフォルニア
アメリカ合衆国，カリフォルニア州　９４６０７－５２００，オークランド，フランクリン　ストリート　１１１１，１２番フロア
(74)代理人　100078282
弁理士　山本　秀策

最終頁に続く

(54)【発明の名称】ネココロナウイルス感染を処置する方法

(57)【特許請求の範囲】
【請求項１】
ネココロナウイルス感染を処置するための組成物であって、該組成物は、化合物：

【化２５】



またはその薬学的に許容される塩を含む、組成物。

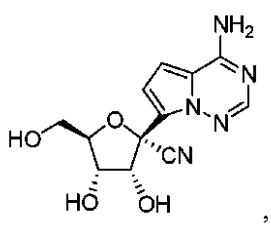
【請求項２】

前記コロナウイルスが、ネコ腸コロナウイルス（ＦＥＣＶ）またはネコ伝染性腹膜炎ウイルス（ＦＩＰＶ）である、請求項１に記載の組成物。

【請求項３】

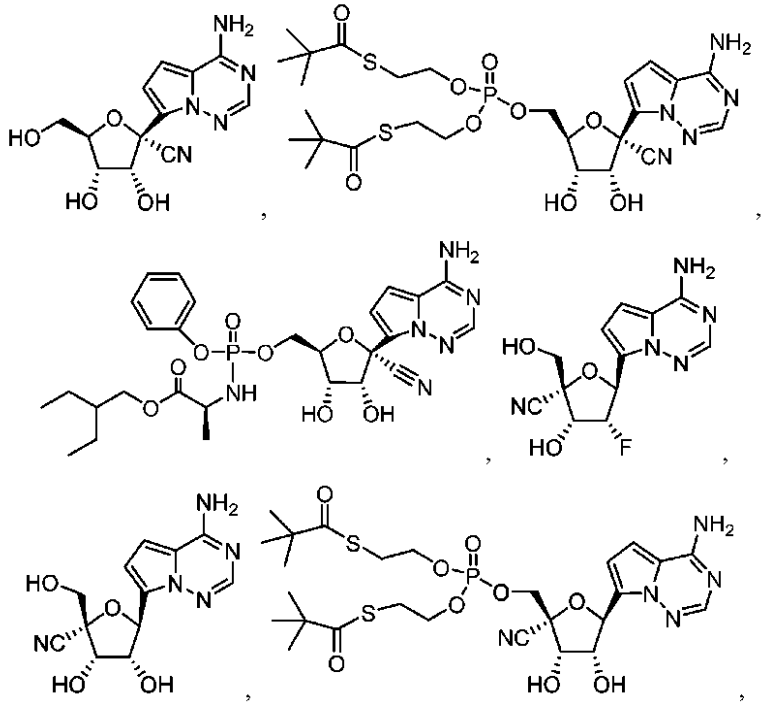
ネココロナウイルス感染を処置するための組成物であって、該組成物は、

【化２６】

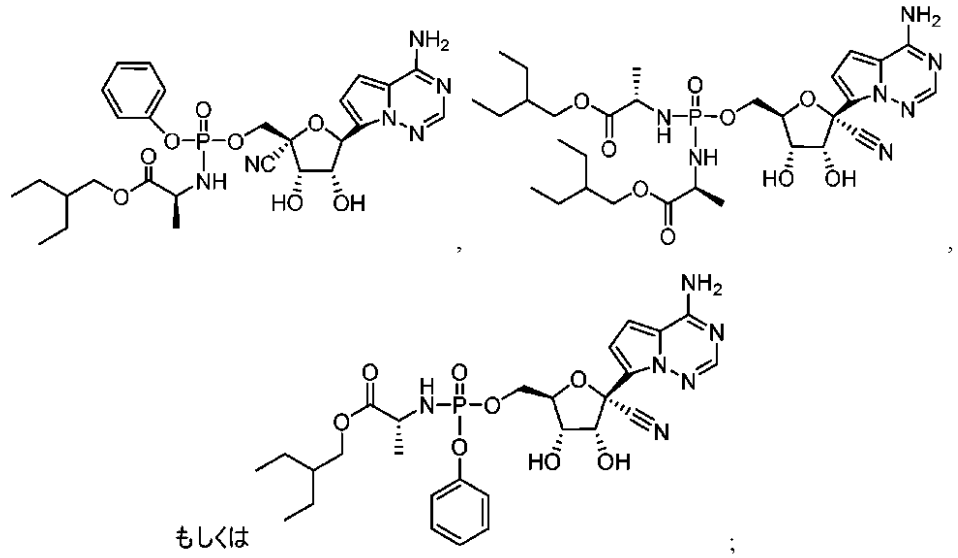


またはその薬学的に許容される塩を含む、組成物。

【請求項４】
前記コロナウイルスが、ネコ腸コロナウイルス（ＦＥＣＶ）またはネコ伝染性腹膜炎ウイルス（ＦＩＰＶ）である、請求項３に記載の組成物。
【請求項５】
ネコ腸コロナウイルス（ＦＥＣＶ）感染を処置するための組成物であって、該組成物は、化合物：
【化２７】



【化２８】

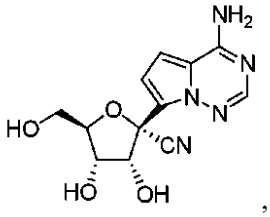


もしくは

;

またはその薬学的に許容される塩を含む、組成物。
【請求項６】
ネコ腸コロナウイルス（ＦＥＣＶ）感染を処置するための組成物であって、該組成物は、

【化２９】



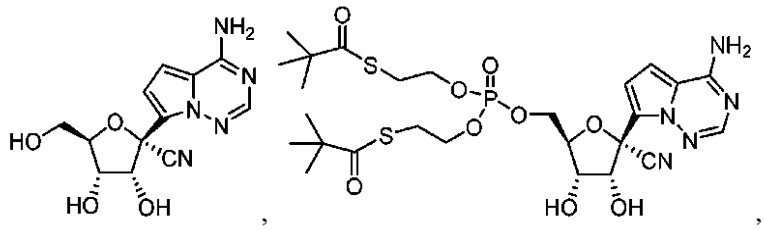
,

またはその薬学的に許容される塩を含む、組成物。

【請求項７】

ネコ伝染性腹膜炎ウイルス（ＦＩＰＶ）感染を処置するための組成物であって、該組成物は、化合物：

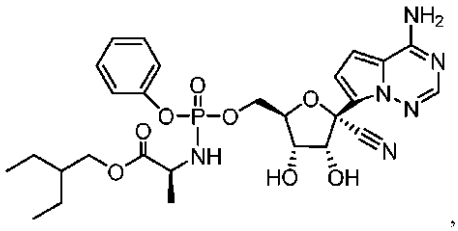
【化３０】



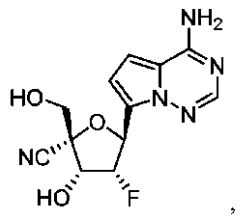
,

,

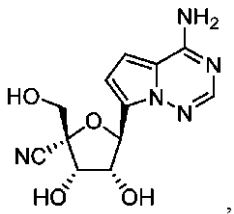
【化３１】



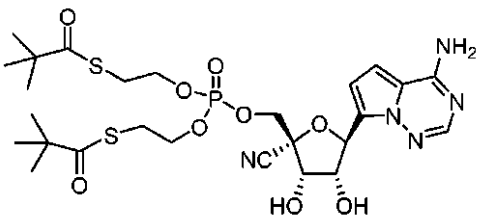
,



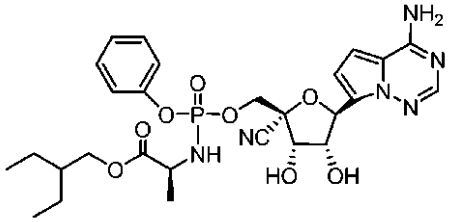
,



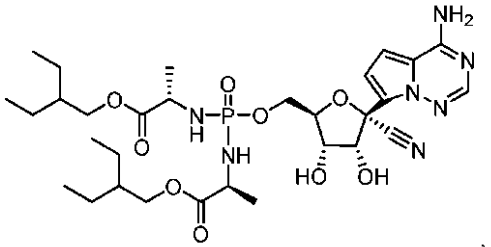
,



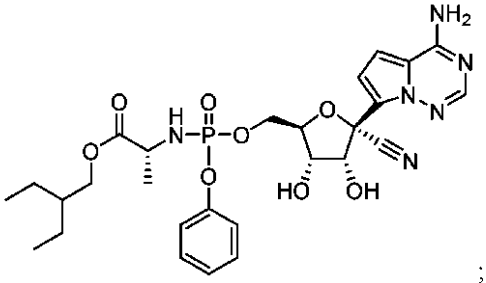
,



,



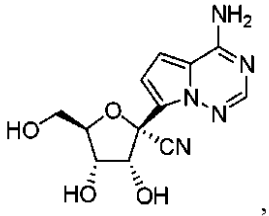
,



もしくは

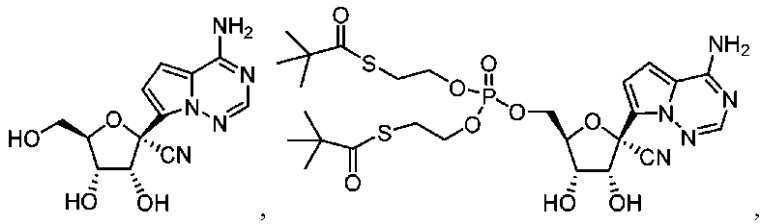
;

またはその薬学的に許容される塩を含む、組成物。
【請求項８】
ネコ伝染性腹膜炎ウイルス（ＦＩＰＶ）感染を処置するための組成物であって、該組成物は、
【化３２】

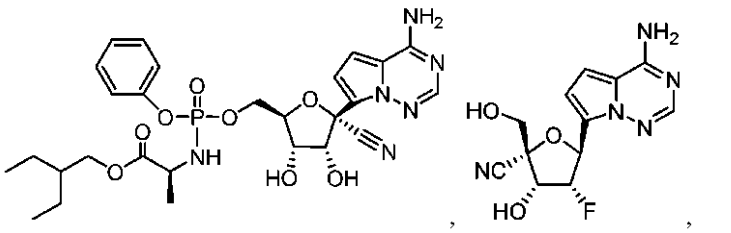


、

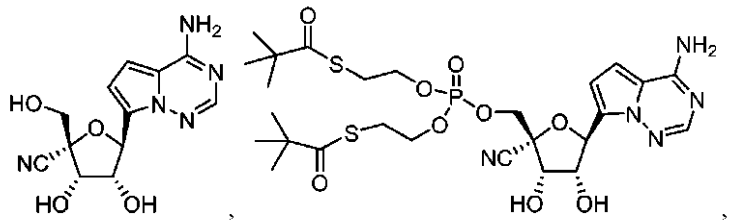
またはその薬学的に許容される塩を含む、組成物。
【請求項９】
ネコ伝染性腹膜炎（ＦＩＰ）を処置するための組成物であって、該組成物は、化合物：
【化３３】



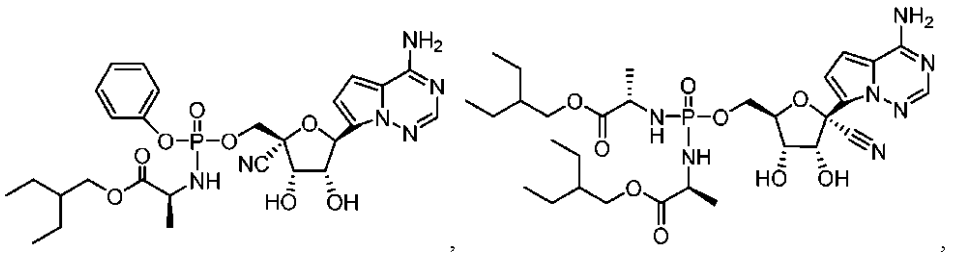
、



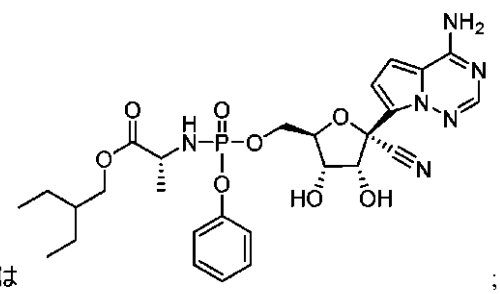
、



、



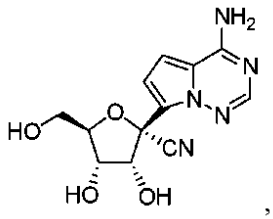
、



もしくは

;

またはその薬学的に許容される塩を含む、組成物。
【請求項１０】
ネコ伝染性腹膜炎（ＦＩＰ）を処置するための組成物であって、該組成物は、
【化３４】



，

またはその薬学的に許容される塩を含む、組成物。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
関連出願の相互参照
この出願は、２０１７年３月１４日に出願された米国仮出願第６２／４７０，９４４号の優先権を主張し、この仮出願は、あらゆる目的でその全体について本願明細書中に援用される。
【０００２】
分野
本願発明は概して、ネココロナウイルス感染を処置するための方法および化合物、特に、ネコ伝染性腹膜炎ウイルス（ＦＩＰＶ）を処置するための方法に関連する。
【背景技術】
【０００３】
背景
ネココロナウイルス（ＦＣｏＶ）は、コロナウイルス科（エンベロープを有する、ポジティブ鎖ＲＮＡのウイルスのグループ）に属し、一般にネコにおいて見出される。自然において、ＦＣｏＶは２つの異なるバイオタイプ：ネコ腸コロナウイルス（ＦＥＣＶ）、およびＦＥＣＶの変異型であるネコ伝染性腹膜炎ウイルス（ＦＩＰＶ）として存在する。
【０００４】
ＦＥＣＶ感染はネコにおいて広まっており、世界中で、ネコの推定４０～８０％がこのウイルスを排出している。ＦＥＣＶは、ネコの腸管上皮細胞に慢性的に感染し、典型的には糞口経路を介して伝染される。ネコにおけるＦＥＣＶ感染は主に無症状性であり、一部のネコが下痢、嘔吐、食欲の喪失、および熱を体験する。
【０００５】
ＦＩＰＶバイオタイプは、ＦＥＣＶ中のウイルス３ｃプロテアーゼ遺伝子を不活化する一塩基多型または欠失の結果として生じるが、もっとも、ウイルスのスパイクタンパク質中の変異も関与する。３ｃプロテアーゼの不活化は細胞のトロピズムを変え、ウイルスがマクロファージ中で複製されることを可能にし、ＦＩＰＶの全身播種およびネコ伝染性腹膜炎（ＦＩＰ）の発症を容易にする。
【０００６】
ＦＩＰは、ネコにおける進行性の免疫関連疾患である。ＦＩＰ疾患は、ウェットまたはドライなＦＩＰの形態を取り得る。ウェットＦＩＰは内臓の漿膜および網の炎症と関連し、腹腔および／または胸腔への流体の滲出をもたらす。ドライＦＩＰは、肝臓、中枢神経系、または眼などの実質性器官（ｐａｒａｃｎｃｈｙｍａｔｏｕｓ　ｏｒｇａｎ）の肉芽腫の関与により特徴づけられる。ＦＩＰのウェットまたはドライな形態のどちらの発達も、決まって致死的である。
【０００７】
ＦＩＰは、ネコ密度の高い環境（複数のネコのいる家庭、ネコ飼育所、収容所、および

ネコの救助施設）において、主要な問題である。この疾患はより若いネコ（＜３歳）、特に子猫においてもっとも流行し、これは、ＦＥＣＶを複製するレベルが高く、ＦＩＰＶバイオタイプへの変異の可能性を増加させることと、これらの変異を有するウイルスに対する抵抗性が低いこととのためである。ＦＩＰは、２歳未満のネコの死の主要な原因であり、世界中で、０．３から１％の間のネコを殺していると推定されている。

【０００８】

現在、ＦＩＰを処置するために、承認されたワクチンもなく、有効な抗ウイルス治療もない。したがって、ネコにおけるＦＩＰを処置するための化合物の開発が、非常に必要とされている。拘束されるものではないが、ＦＣｏＶまたはＦＩＰＶを処置することが、ＦＩＰを予防または処置することと仮定した。

【発明の概要】

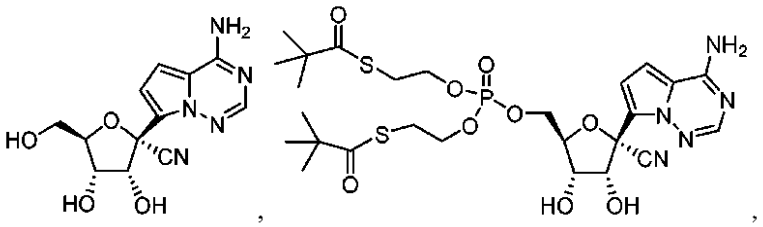
【課題を解決するための手段】

【０００９】

発明の概要

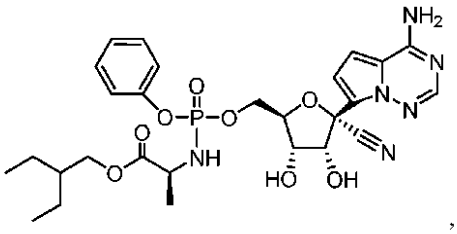
いくつかの実施形態において、本願発明は、ネココロナウイルス感染を処置する方法であって、治療上有効な量の化合物：

【化１】

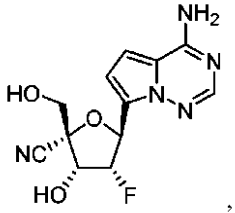


,

,

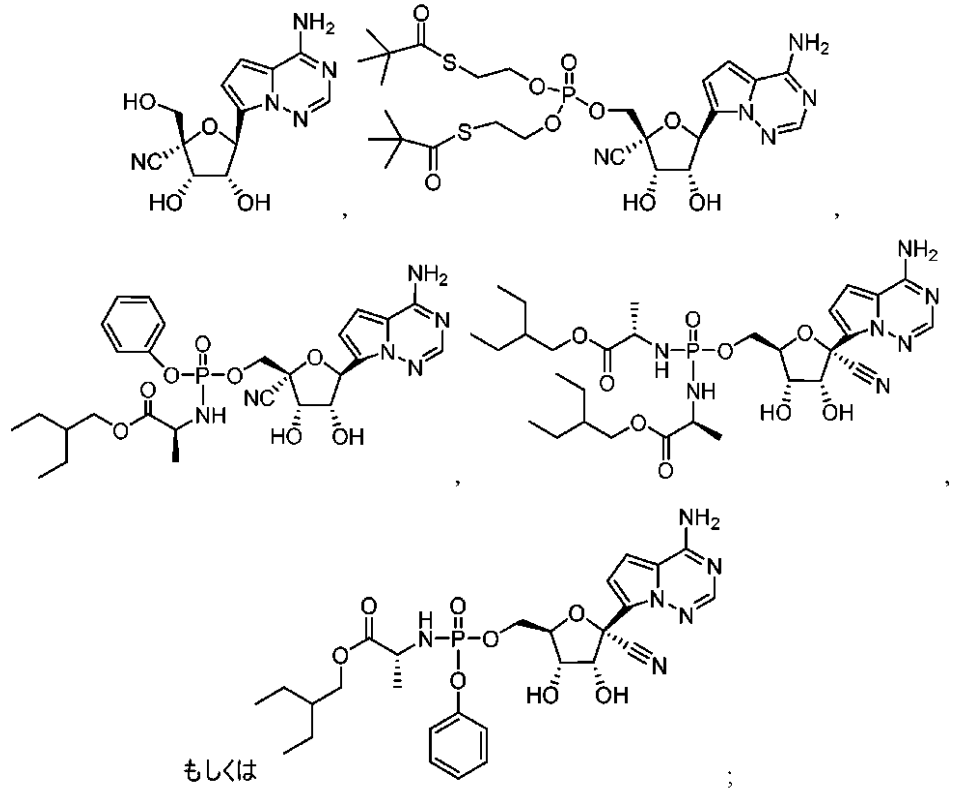


,



,

【化２】



もしくは

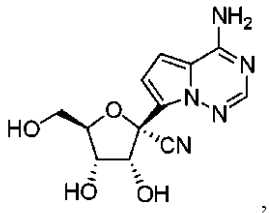
;

またはその薬学的に許容される塩を投与する工程を包含する方法を提供する。

【００１０】

ネココロナウイルス感染を処置する方法であって、治療上有効な量の

【化３】



,

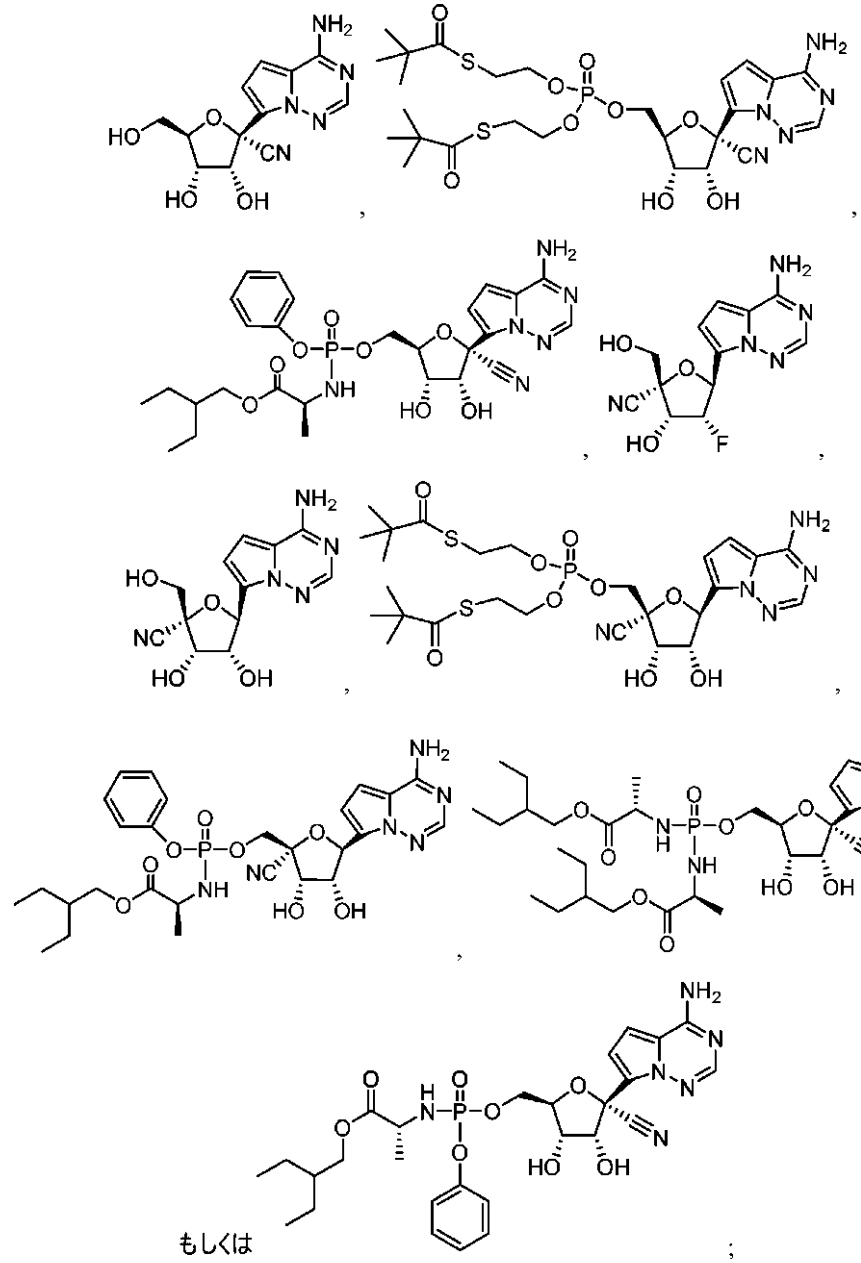
またはその薬学的に許容される塩を投与する工程を包含する方法が、提供される。

特定の実施形態では、例えば、以下が提供される：

（項目１）

ネココロナウイルス感染を処置する方法であって、治療上有効な量の化合物：

【化２５】



またはその薬学的に許容される塩を投与する工程を包含する、方法。

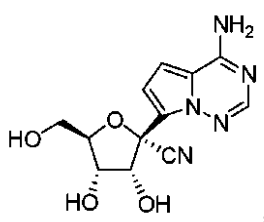
（項目２）

前記コロナウイルスが、ネコ腸コロナウイルス（ＦＥＣＶ）またはネコ伝染性腹膜炎ウイルス（ＦＩＰＶ）である、項目１に記載の方法。

（項目３）

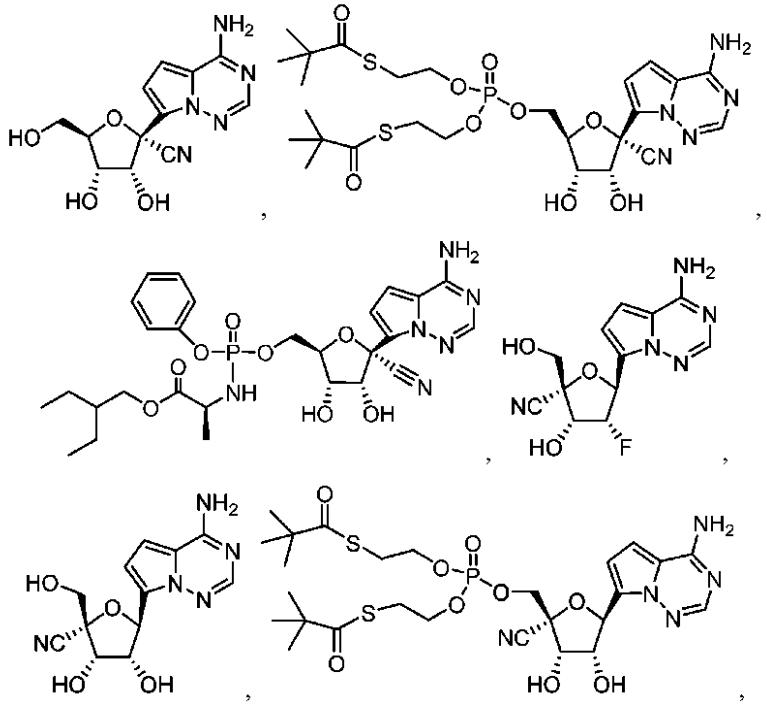
ネココロナウイルス感染を処置する方法であって、治療上有効な量の

【化２６】

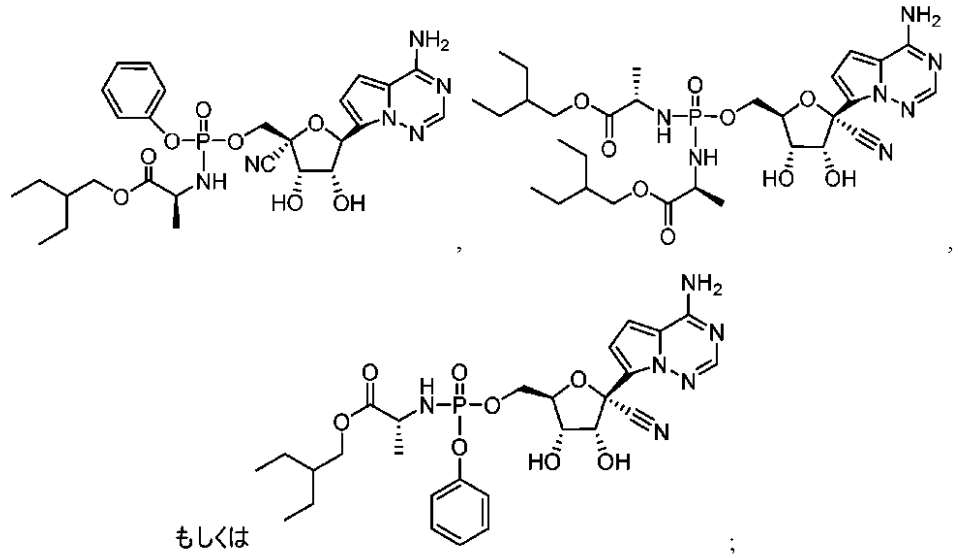


またはその薬学的に許容される塩を投与する工程を包含する、方法。

（項目４）
前記コロナウイルスが、ネコ腸コロナウイルス（ＦＥＣＶ）またはネコ伝染性腹膜炎ウイルス（ＦＩＰＶ）である、項目３に記載の方法。
（項目５）
ネコ腸コロナウイルス（ＦＥＣＶ）感染を処置する方法であって、治療上有効な量の化合物：
【化２７】

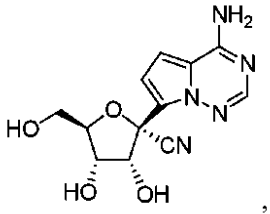


【化２８】



またはその薬学的に許容される塩を投与する工程を包含する、方法。
（項目６）
ネコ腸コロナウイルス（ＦＥＣＶ）感染を処置する方法であって、治療上有効な量の

【化２９】



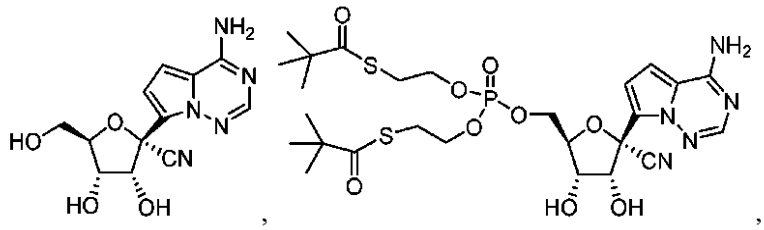
,

またはその薬学的に許容される塩を投与する工程を包含する、方法。

（項目７）

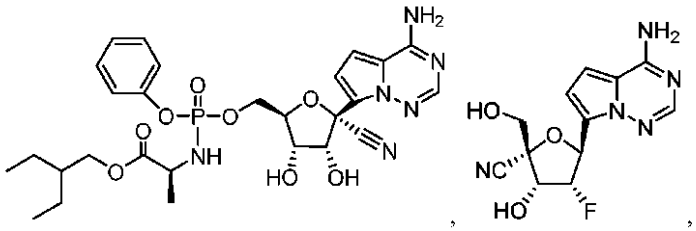
伝染性腹膜炎ウイルス（ＦＩＰＶ）感染を処置する方法であって、治療上有効な量の化合物：

【化３０】

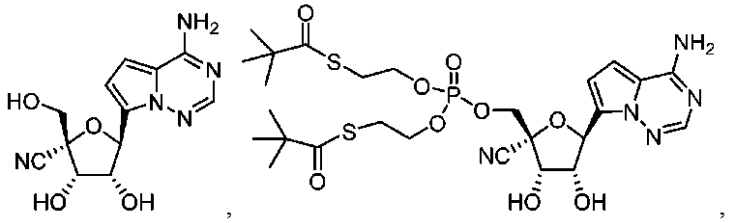


,

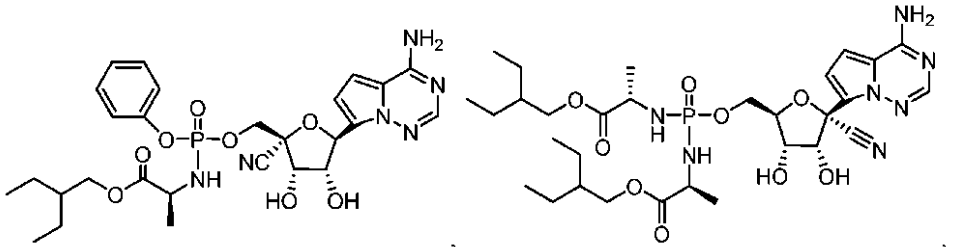
【化３１】



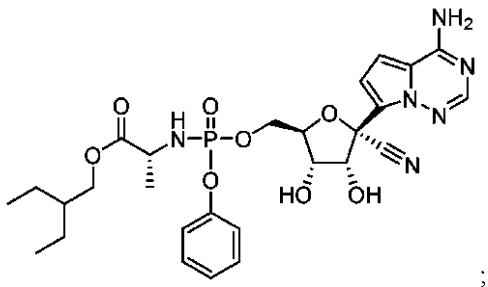
,



,



,



もしくは

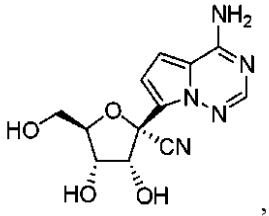
;

またはその薬学的に許容される塩を投与する工程を包含する、方法。

（項目８）

伝染性腹膜炎ウイルス（ＦＩＰＶ）感染を処置する方法であって、治療上有効な量の

【化３２】



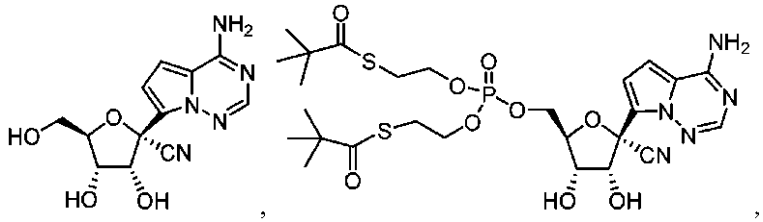
、

またはその薬学的に許容される塩を投与する工程を包含する、方法。

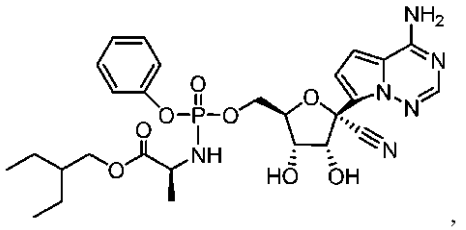
（項目９）

ネコ伝染性腹膜炎（ＦＩＰ）を処置する方法であって、治療上有効な量の化合物：

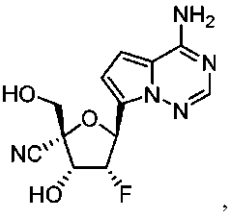
【化３３】



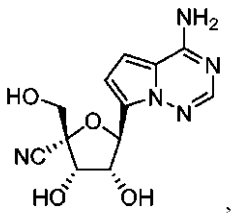
、



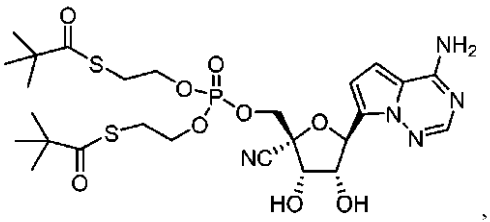
、



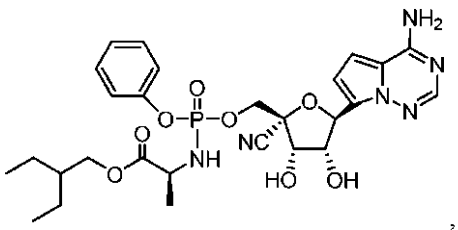
、



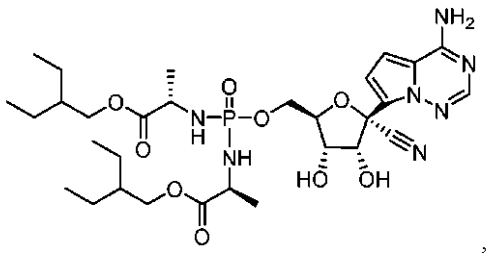
、



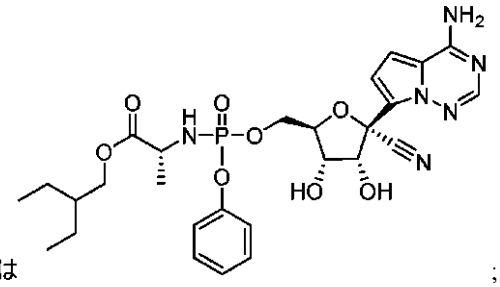
、



、



、

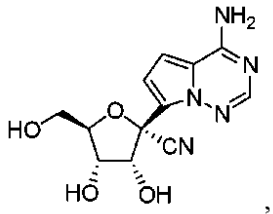


もしくは

;

またはその薬学的に許容される塩を投与する工程を包含する、方法。

（項目１０）
ネコ伝染性腹膜炎（ＦＩＰ）を処置する方法であって、治療上有効な量の
【化３４】



,

またはその薬学的に許容される塩を投与する工程を包含する、方法。
【図面の簡単な説明】
【００１１】
【図１】図１は、化合物１を用いた、ＣＲＦＫ細胞におけるネココロナウイルスの阻害を示し、３、２、および１μＭでほぼ１００％阻害；０．７５μＭのＥＣ５０であった。
【００１２】
【図２】図２は、ＣＲＦＫ細胞における、ＦＩＰＶに対する化合物１の抗ウイルス活性を示す。
【００１３】
【図３】図３は、ＣＲＦＫ細胞における、ＦＩＰＶに対する化合物１の抗ウイルス活性を示す。
【００１４】
【図４】図４は、ＣＲＦＫ細胞における、ＦＩＰＶに対する化合物２の抗ウイルス活性を示す。
【００１５】
【図５】図５は、ＣＲＦＫ細胞における、ＦＩＰＶに対する化合物９の抗ウイルス活性を示す。
【００１６】
【図６】図６は、ＣＲＦＫ細胞における、ＦＩＰＶに対する化合物３の抗ウイルス活性を示す。
【００１７】
【図７】図７は、ＣＲＦＫ細胞における、ＦＩＰＶに対する化合物６の抗ウイルス活性を示す。
【００１８】
【図８】図８は、ＣＲＦＫ細胞における、ＦＩＰＶに対する化合物１の抗ウイルス活性を示す。
【００１９】
【図９】図９は、ＣＲＦＫ細胞における、ＦＩＰＶに対する化合物４の抗ウイルス活性を示す。
【００２０】
【図１０】図１０は、ＣＲＦＫ細胞における、ＦＩＰＶに対する化合物５の抗ウイルス活性を示す。
【００２１】
【図１１】図１１は、ＣＲＦＫ細胞における、ＦＩＰＶに対する化合物３の抗ウイルス活性を示す。
【００２２】
【図１２】図１２は、ＣＲＦＫ細胞における、ＦＩＰＶに対する化合物２の抗ウイルス活性を示す。
【００２３】
【図１３】図１３は、ＣＲＦＫ細胞における、ＦＩＰＶに対する化合物７の抗ウイルス活

性を示す。
【００２４】
【図１４】図１４は、ＣＲＦＫ細胞における、ＦＩＰＶに対する化合物８の抗ウイルス活性を示す。
【００２５】
【図１５】図１５は、ＣＲＦＫ細胞における、ＦＩＰＶに対する化合物９の抗ウイルス活性を示す。
【発明を実施するための形態】
【００２６】
発明の詳細な説明
Ｉ．定義
別途述べない限り、本願明細書中で用いられる場合、以下の用語および句は、以下の意味を有することが意図される。
【００２７】
用語「処置する」または「処置」は、本願明細書中で用いられる場合、別途示さない限り、このような用語が適用される疾患もしくは状態、もしくはこのような疾患もしくは状態の１つもしくはそれより多くの症状の進行を、逆行させる、緩和する、または阻害すること、あるいは、このような用語が適用される疾患もしくは状態、もしくはこのような疾患もしくは状態の１つもしくはそれより多くの症状を予防することを意味する。
【００２８】
用語「治療上有効な量」は、本願明細書中で用いられる場合、本願明細書中に記載の組成物中に存在する化合物１またはその薬学的に許容される塩の量であって、処置される被験体の、気道および肺の分泌物および組織中または血液中で所望の薬物レベルを提供し、このような組成物が選択された投与経路で投与されたときに、予想される生理応答または所望の生物学的効果を与えるために必要な量である。その正確な量は、例えば、組成物の比活性、用いられる送達デバイス、組成物の物理特性、その意図される使用と、ならびに疾患状態の重症度などの動物の考慮事項、獣医の協力などの多数の因子に依存し、本願明細書中で提供される情報に基づき、当業者により容易に決定され得る。
【００２９】
本願明細書中に記載の、化合物１または化合物２から９への言及は、これらの薬学的に許容される塩への言及も含むことがある。薬学的に許容される塩の例として、アルカリ金属またはアルカリ土類（例えば、Na^+、Li^+、K^+、Ca^{+2}、およびMg^{+2}）、アンモニウム、およびNR_4^+（ここで、Ｒは本願明細書中で定義される）などの適切な塩基に由来する塩が挙げられる。窒素原子またはアミノ基の薬学的に許容される塩として、（ａ）例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、スルファミン酸、リン酸、硝酸など無機酸と形成される酸付加塩；（ｂ）例えば、酢酸、シュウ酸、酒石酸、コハク酸、マレイン酸、フマル酸、グルコン酸、クエン酸、リンゴ酸、アスコルビン酸、安息香酸、イセチオン酸、ラクトビオン酸、タンニン酸、パルミチン酸、アルギン酸、ポリグルタミン酸、ナフタレンスルホン酸、メタンスルホン酸、ｐ－トルエンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、ナフタレンジスルホン酸、ポリガラクツロン酸、マロン酸、スルホサリチル酸、グリコール酸、２－ヒドロキシ－３－ナフトエート、パモエート、サリチル酸、ステアリン酸、フタル酸、マンデル酸、乳酸、エタンスルホン酸、リシン、アルギニン、グルタミン酸、グリシン、セリン、スレオニン、アラニン、イソロイシン、ロイシンなどの有機酸と形成される塩；および（ｃ）例えば、塩素、臭素、およびヨウ素といったアニオン元素から形成される塩が挙げられる。化合物のヒドロキシル基の薬学的に許容される塩として、Na^+およびNR_4^+などの適切なカチオンと組み合わされた前記化合物のアニオンが挙げられる。
【００３０】
化合物１および化合物２から９、またはこれらの薬学的に許容される塩は、様々な多形または擬似多形として存在してよい。本願明細書中で用いられる場合、結晶多形とは、結

晶質の化合物が様々な結晶構造で存在する能力を意味する。結晶多形は、結晶充填の違い（充填多形）、または同一分子の異なるコンフォマー間での充填の違い（配座多形）から生じ得る。本願明細書中で用いられる場合、結晶擬似多形とは、化合物の水和物または溶媒和物が様々な結晶構造で存在する能力を意味する。本願発明の擬似多形は、結晶充填の違い（充填擬似多形）により、または同一分子の異なるコンフォマー間での充填の違い（配座擬似多形）により存在し得る。本願発明は、化合物１またはその薬学的に許容される塩についての、すべての多形および擬似多形を包含する。

【００３１】

化合物１および化合物２から９、ならびにこれらの薬学的に許容される塩は、アモルファス固体としても存在してよい。本願明細書中で用いられる場合、アモルファス固体とは、その固体中に原子の位置についての長距離秩序がない固体である。この定義は、結晶サイズが２ナノメートルまたはそれ未満である場合にも適用される。溶媒を含む添加剤を、本願発明のアモルファス形態を作るために用いてもよい。いくつかの実施形態において、本願発明は、化合物１またはその薬学的に許容される塩のすべてのアモルファス形態を包含する。

【００３２】

いくつかの実施形態において、化合物１および化合物２から９、またはこれらの薬学的に許容される塩は、化合物の非標識形態および同位体標識形態を表すことも意図される。同位体標識化合物は本願明細書中に与えられる式により記載される構造を有するが、ただし、１つまたはそれより多くの原子が、選択された原子質量または質量数を有する原子により置き換えられている。本開示の化合物に組み込まれ得る同位体の例として、水素、炭素、窒素、酸素、リン、フッ素、および塩素の同位体（限定されないが、^{2}Ｈ（重水素，Ｄ），^{3}Ｈ（トリチウム），^{11}Ｃ，^{13}Ｃ，^{14}Ｃ，^{15}Ｎ，^{18}Ｆ，^{31}Ｐ，^{32}Ｐ，^{35}Ｓ，^{36}Ｃｌ，および^{125}Ｉなど）が挙げられる。本開示の種々の同位体標識化合物、例えば、放射性同位体（^{3}Ｈ，^{13}Ｃ，および^{14}Ｃなど）が組み込まれた同位体標識化合物。このような同位体標識化合物は、薬物または基質の組織内分布アッセイを含む、代謝の研究、反応動態の研究、検出またはイメージングの技術（陽電子放出断層法（ＰＥＴ）もしくは単一光子放出コンピューター断層法（ＳＰＥＣＴ））に、あるいは放射性処置の領域（ｒａｄｉｏａｃｔｉｖｅ　ｔｒｅａｔｍｅｎｔａｒｅａｎ）に有用であり得る。

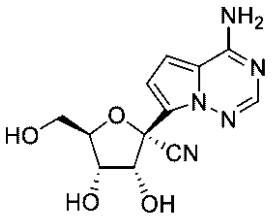
【００３３】

本開示は、化合物１および化合物２から９であって、炭素原子に結合している１からｎ個までの水素が重水素に置き換えられている化合物も含み、ここで、ｎはその分子中の水素数である。このような化合物は、哺乳動物に投与された場合、代謝に対する抵抗性の増大を示し、そのため、化合物１の半減期を延長するのに有用である。例えば、Ｆｏｓｔｅｒ，“Ｄｅｕｔｅｒｉｕｍ　Ｉｓｏｔｏｐｅ　Ｅｆｆｅｃｔｓ　ｉｎ　Ｓｔｕｄｉｅｓ　ｏｆ　Ｄｒｕｇ　Ｍｅｔａｂｏｌｉｓｍ”，Ｔｒｅｎｄｓ　Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．Ｓｃｉ．　５（１２）：５２４－５２７　（１９８４）を参照のこと。このような化合物は、本分野で周知の方法、例えば、１つまたはそれより多くの水素が重水素により置き換えられた出発物質を用いることにより合成される。

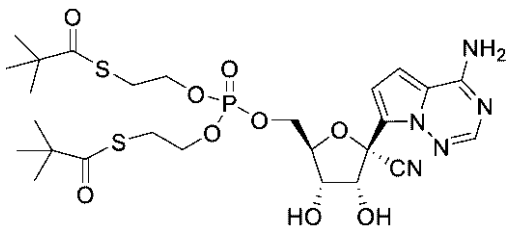
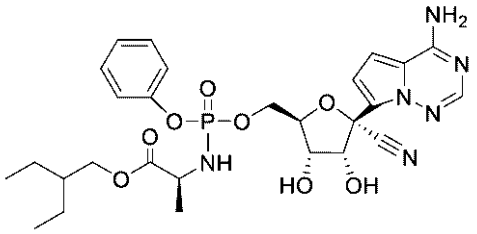
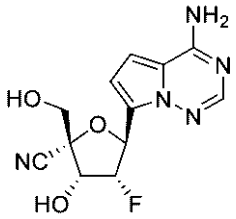
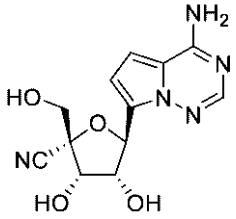
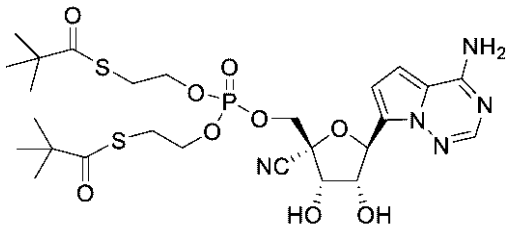
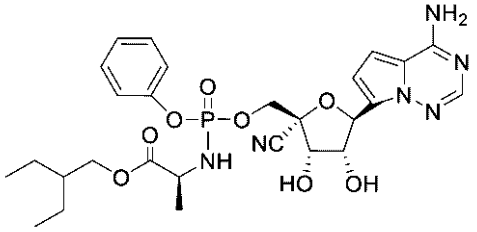
【００３４】

重水素により標識または置換された本開示の治療化合物は、改善されたＤＭＰＫ（薬物代謝および薬物動態）特性を有し得、このＤＭＰＫ特性は、分布、代謝、および排出（ＡＤＭＥ）に関連する。重水素などのより重い同位体との置換は、より大きな代謝安定性から生じるある特定の治療上の利点（例えば、ｉｎ　ｖｉｖｏ半減期の延長、必要用量の低減、および／または治療指数の改善）を提供し得る。^{18}Ｆ標識化合物は、ＰＥＴまたはＳＰＥＣＴの研究に有用かもしれない。本開示の同位体標識化合物およびこれらのプロドラッグは概して、下記のスキームまたは実施例および調製において開示される手順を行うことで、容易に入手可能な同位体標識試薬を非同位体標識試薬の代わりに用いることにより調製され得る。

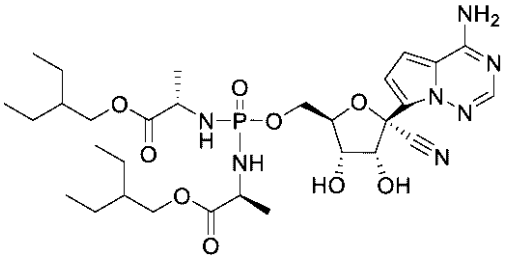
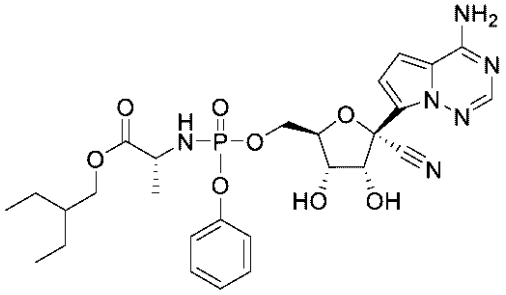
【００３５】
このような、より重たい同位体の濃度、特に重水素の濃度は、同位体富化係数により定められ得る。本開示の化合物中で特定の同位体として特に指定されないいずれの原子も、その原子の任意の安定な同位体を表すことが意図されている。別途述べない限り、ある位置が「Ｈ」または「水素」として特に指定される場合、その位置は、天然の存在比の同位体組成で水素を有すると理解される。
【００３６】
ＩＩ．ネココロナウイルスの処置
これから、特定の実施形態について詳細に言及し、その特定の実施形態の例を、付属の説明、構造、および式において示す。本願発明は列挙した実施形態と合わせて記載されるが、これらは、本願発明をこれらの実施形態に限定するよう意図されているものではないことが理解される。対して本願発明は、すべての代替物、改変物、および均等物に及ぶことが意図されており、これらは、本願発明の特許請求の範囲に含まれ得る。
【００３７】
Ａ．化合物
本願の方法に有用な化合物として、以下が挙げられる。
【表３－１】

化合物番号	構造	名称
1 (EV0984)		(2R,3R,4S,5R)-2-(4-アミノピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-7-イル)-3,4-ジヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニトリル

【表３－２】

化合物番号	構造	名称
2 (EV1102)		((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-アミノピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-7-イル)-5-シアノ-3,4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)(S,S'-(((ヒドロキシホスホリル)ビス(オキシ))ビス(エタン-2,1-ジイル)))ビス(2,2-ジメチルプロパンチオエート))
3 (EV1081)		2-エチルブチル((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-アミノピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-7-イル)-5-シアノ-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)-L-アラニナート
4 (EV0901)		(2R,3R,4R,5S)-5-(4-アミノピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-7-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニトリル
5 (EV0909)		(2R,3S,4R,5S)-5-(4-アミノピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-7-イル)-3,4-ジヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニトリル
6 (EV2290)		((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-アミノピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-7-イル)-2-シアノ-3,4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)(S,S'-(((ヒドロキシホスホリル)ビス(オキシ))ビス(エタン-2,1-ジイル)))ビス(2,2-ジメチルプロパンチオエート))
7 (EV2242)		2-エチルブチル((((2R,3S,4R,5S)-5-(4-アミノピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-7-イル)-2-シアノ-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)-L-アラニナート

【表３－３】

化合物番号	構造	名称
8 (EV2259)		((2R,3S,4R,5R)-5-(4-アミノピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-7-イル)-5-シアノ-3,4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メチルホスホロジアミダートビス(2-エチルブチル-L-アラニナート)
9 (EV2263)		2-エチルブチル((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-アミノピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-7-イル)-5-シアノ-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)-D-アラニナート

【００３８】

いくつかの実施形態において、本願発明の方法に有用な化合物は：

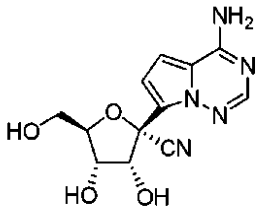
（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－２－（４－アミノピロロ［２，１－ｆ］［１，２，４］トリアジン－７－イル）－３，４－ジヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロフラン－２－カルボニトリル

である。

【００３９】

上記で提供された化合物名称は、ＣｈｅｍＢｉｏＤｒａｗ　Ｕｌｔｒａを用いて命名され、当業者は、一般的に認識される他の命名システムおよび記号を用いて、化合物の構造が命名されても同定されてもよいことを理解する。例として、化合物は、一般的な名称、系統名、または非系統名により命名されても同定されてもよい。化学の分野において一般的に認識される命名システムおよびシンボルとして、Ｃｈｅｍｉｃａｌ　Ａｂｓｔｒａｃｔ　Ｓｅｒｖｉｃｅ（ＣＡＳ）およびＩｎｔｅｒｎａｔｉｏｎａｌ　Ｕｎｉｏｎ　ｏｆ　Ｐｕｒｅ　ａｎｄ　Ａｐｐｌｉｅｄ　Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ（ＩＵＰＡＣ）が挙げられるが、これらに限定されない。したがって、化合物１は：

【化４】



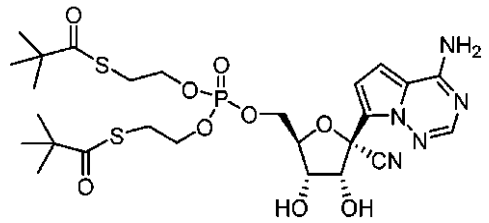
化合物1

ＩＵＰＡＣのもと（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－２－（４－アミノピロロ［２，１－ｆ］［１，２，４］トリアジン－７－イル）－３，４－ジヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロフラン－２－カルボニトリルと命名されても同定されてもよい。

【００４０】

いくつかの実施形態において、本願発明の方法に有用な化合物は、化合物２：

【化５】



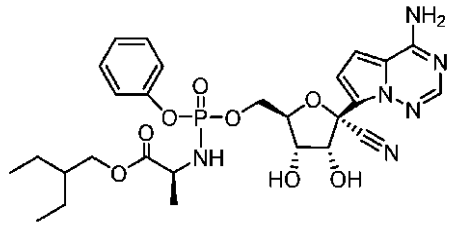
化合物２

である。化合物２は、（（（（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（４－アミノピロロ［２，１－ｆ］［１，２，４］トリアジン－７－イル）－５－シアノ－３，４－ジヒドロキシテトラヒドロフラン－２－イル）メトキシ）（Ｓ，Ｓ’－（（（ヒドロキシホスホリル）ビス（オキシ））ビス（エタン－２，１－ジイル））ビス（２，２－ジメチルプロパンチオエート））と命名されても同定されてもよい。

【００４１】

いくつかの実施形態において、本願発明の方法に有用な化合物は、化合物３：

【化６】



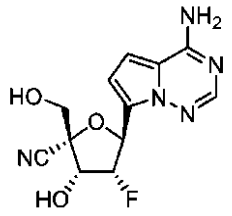
化合物３

である。化合物３は、ＩＵＰＡＣのもと２－エチルブチル（（（（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（４－アミノピロロ［２，１－ｆ］［１，２，４］トリアジン－７－イル）－５－シアノ－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）－Ｌ－アラニナートと命名されても同定されてもよい。

【００４２】

いくつかの実施形態において、本願発明の方法に有用な化合物は、化合物４：

【化７】



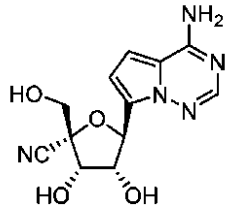
化合物４

である。化合物４は、ＩＵＰＡＣのもと（２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｓ）－５－（４－アミノピロロ［２，１－ｆ］［１，２，４］トリアジン－７－イル）－４－フルオロ－３－ヒドロキシ－２－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロフラン－２－カルボニトリルと命名されても同定されてもよい。

【００４３】

いくつかの実施形態において、本願発明の方法に有用な化合物は、化合物５：

【化８】



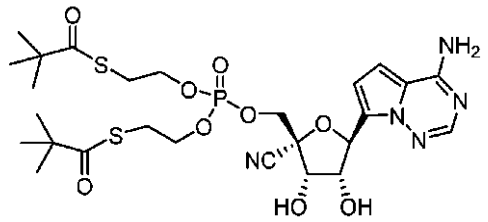
化合物５

である。化合物５は、ＩＵＰＡＣのもと（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｓ）－５－（４－アミノピロロ［２，１－ｆ］［１，２，４］トリアジン－７－イル）－３，４－ジヒドロキシ－２－（ヒドロキシメチル）テトラヒドロフラン－２－カルボニトリルと命名されても同定されてもよい。

【００４４】

いくつかの実施形態において、本願発明の方法に有用な化合物は、化合物６：

【化９】



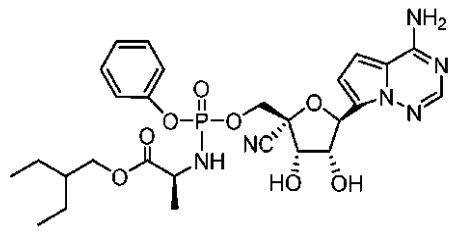
化合物６

である。化合物６は、（（（（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（４－アミノピロロ［２，１－ｆ］［１，２，４］トリアジン－７－イル）－２－シアノ－３，４－ジヒドロキシテトラヒドロフラン－２－イル）メトキシ）（Ｓ，Ｓ’－（（（ヒドロキシホスホリル）ビス（オキシ））ビス（エタン－２，１－ジイル））ビス（２，２－ジメチルプロパンチオエート））と命名されても同定されてもよい。

【００４５】

いくつかの実施形態において、本願発明の方法に有用な化合物は、化合物７：

【化１０】



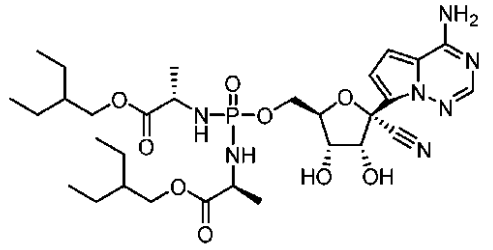
化合物７

である。化合物７は、ＩＵＰＡＣのもと２－エチルブチル（（（（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｓ）－５－（４－アミノピロロ［２，１－ｆ］［１，２，４］トリアジン－７－イル）－２－シアノ－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）－Ｌ－アラニナートと命名されても同定されてもよい。

【００４６】

いくつかの実施形態において、本願発明の方法に有用な化合物は、化合物８：

【化１１】



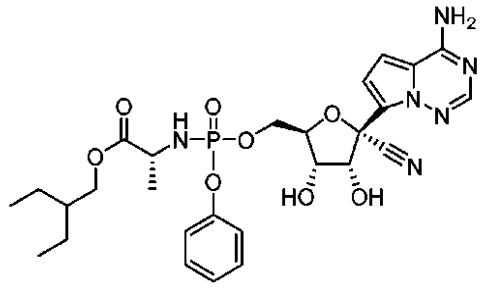
化合物８

である。化合物８は、（（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（４－アミノピロロ［２，１－ｆ］［１，２，４］トリアジン－７－イル）－５－シアノ－３，４－ジヒドロキシテトラヒドロフラン－２－イル）メチルホスホロジアミダートビス（２－エチルブチル－Ｌ－アラニナート）と命名されても同定されてもよい。

【００４７】

いくつかの実施形態において、本願発明の方法に有用な化合物は、化合物９：

【化１２】



化合物９

である。化合物９は、ＩＵＰＡＣのもと２－エチルブチル（（（（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（４－アミノピロロ［２，１－ｆ］［１，２，４］トリアジン－７－イル）－５－シアノ－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）－Ｄ－アラニナートと命名されても同定されてもよい。

【００４８】

Ｂ．方法

本願発明は、ネココロナウイルス感染を処置する方法であって、治療上有効な量の、化合物１から化合物９の化合物、またはその薬学的に許容される塩を投与する工程を包含する方法を提供する。

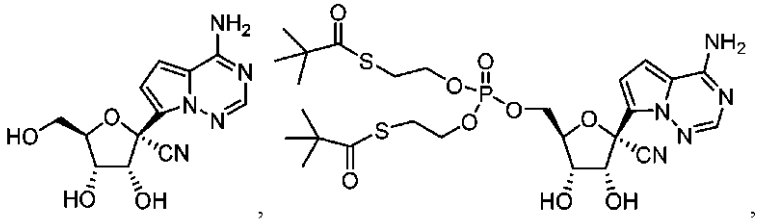
【００４９】

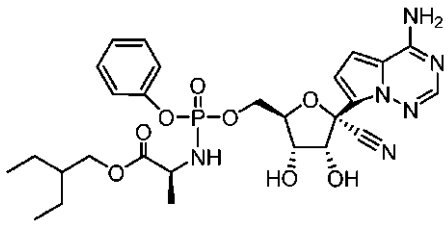
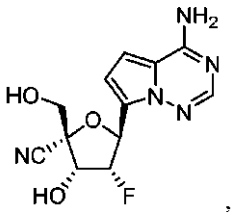
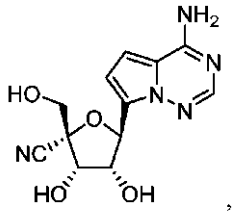
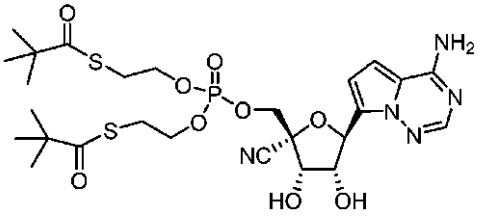
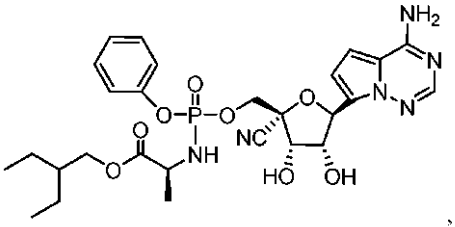
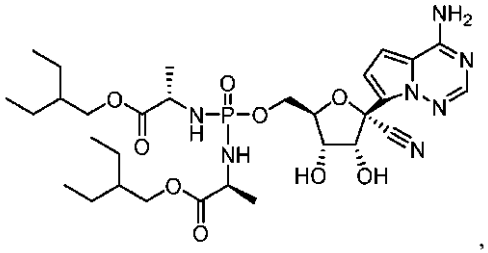
薬物動態の証拠から、イヌまたはヒトなどの他の種と比べて、ネコが異なる薬物代謝プロファイルを有することが実証されている。例えば、ネコは、より遅い薬物排除速度を有し、これは、多くの薬物コンジュゲート酵素（グルクロン酸化（ＣＹＰ）、メチル化（ＴＰＭＴ）、およびアセチル化（ＮＡＴ１およびＮＡＴ２）に関与する酵素を含む）が存在しないこと、またはその発現の低減に起因する。結果として、ヒトの薬物代謝および薬物排除は、ネコにおいて観察されるものとほとんど相関しない（Ｖｅｔ　Ｃｌｉｎ　Ｓｍａｌｌ　Ａｎｉｍ　２０１３，　４３，　１０３９－１０５４）。

【００５０】

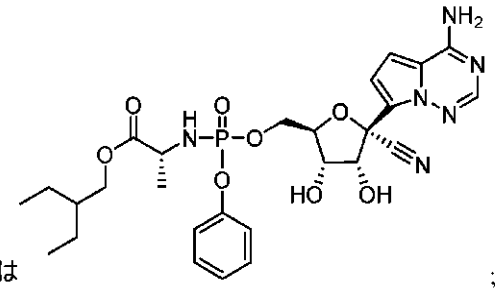
いくつかの実施形態において、本願発明は、ネココロナウイルス感染を処置する方法であって、治療上有効な量の化合物：

【化１３】


,

,

,

,

,

,

,

,

【化１４】

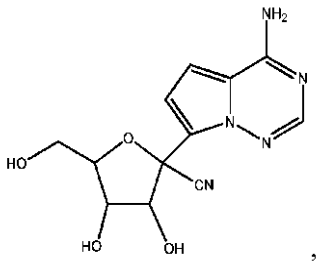

もしくは
;

またはその薬学的に許容される塩を投与する工程を包含する方法を提供する。

【００５１】

ネココロナウイルス感染を処置する方法であって、治療上有効な量の

【化１５】


,

またはその薬学的に許容される塩を投与する工程を包含する方法が、提供される。

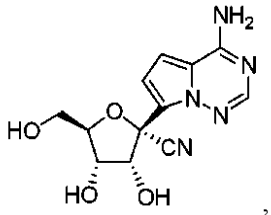
【００５２】

いくつかの実施形態において、コロナウイルスは、ネコ腸コロナウイルス（ＦＥＣＶ）またはネコ伝染性腹膜炎ウイルス（ＦＩＰＶ）である。

【００５３】

ネココロナウイルス感染を処置する方法であって、治療上有効な量の

【化１６】



,

またはその薬学的に許容される塩を投与する工程を包含する方法が、提供される。

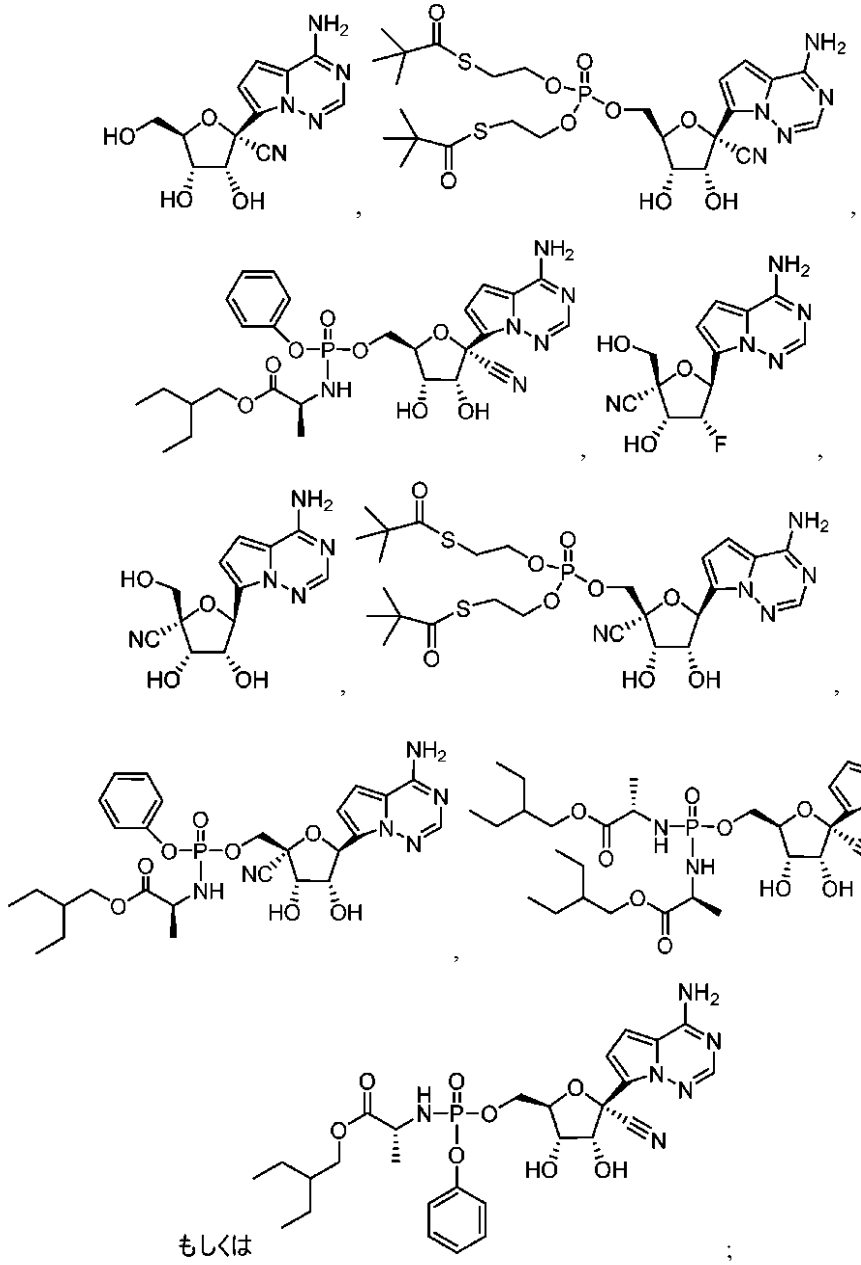
【００５４】

いくつかの実施形態において、コロナウイルスは、ネコ腸コロナウイルス（ＦＥＣＶ）またはネコ伝染性腹膜炎ウイルス（ＦＩＰＶ）である。

【００５５】

いくつかの実施形態において、本願発明は、ネコ腸コロナウイルス（ＦＥＣＶ）感染を処置する方法であって、治療上有効な量の化合物：

【化１７】

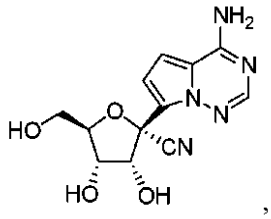


またはその薬学的に許容される塩を投与する工程を包含する方法を提供する。

【００５６】

いくつかの実施形態において、ネコ腸コロナウイルス（ＦＥＣＶ）感染を処置する方法であって、治療上有効な量の

【化１８】



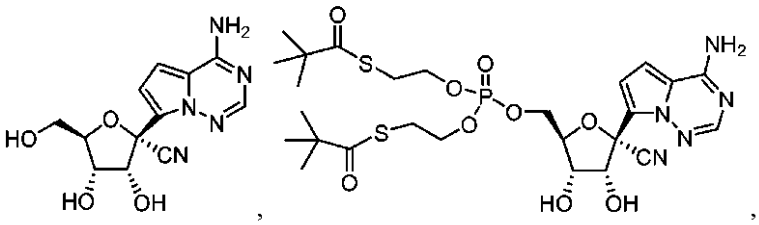
またはその薬学的に許容される塩を投与する工程を包含する、方法。

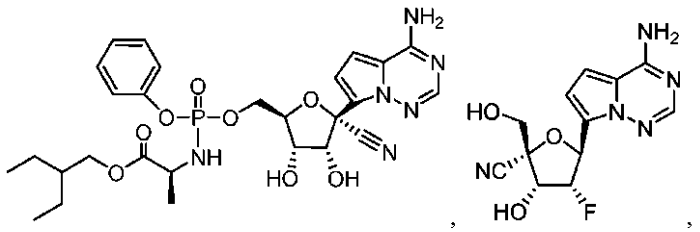
【００５７】

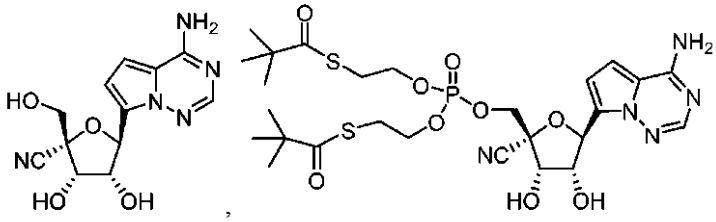
いくつかの実施形態において、本願発明は、伝染性腹膜炎ウイルス（ＦＩＰＶ）感染を

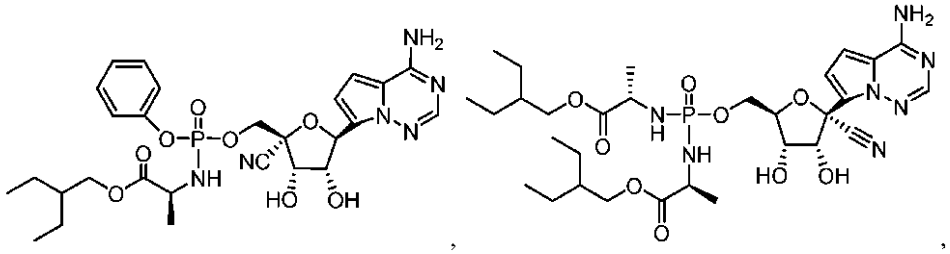
処置する方法であって、治療上有効な量の化合物：

【化１９】

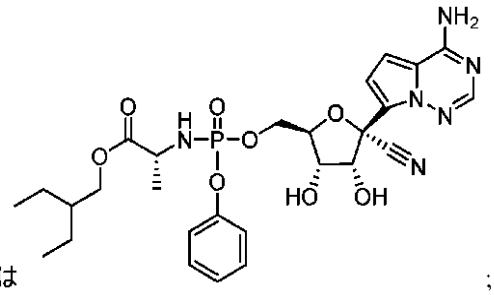

,


,


,


,

【化２０】


もしくは

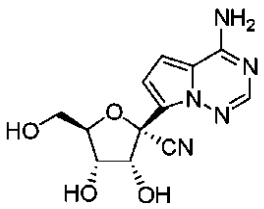
;

またはその薬学的に許容される塩を投与する工程を包含する方法を提供する。

【００５８】

いくつかの実施形態において、伝染性腹膜炎ウイルス（ＦＩＰＶ）感染を処置する方法であって、治療上有効な量の

【化２１】

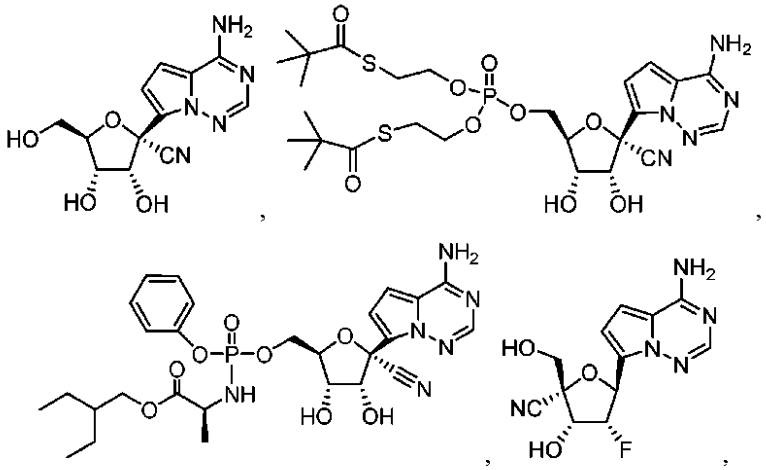

,

またはその薬学的に許容される塩を投与する工程を包含する、方法。

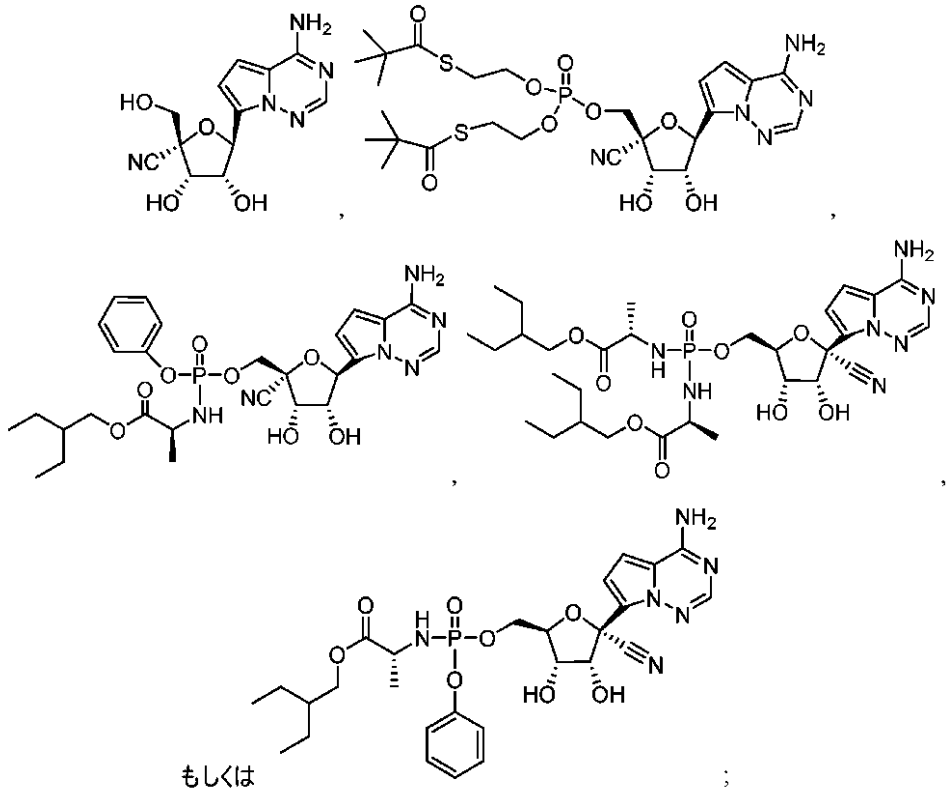
【００５９】

いくつかの実施形態において、本願発明は、ネコ伝染性腹膜炎（ＦＩＰ）を処置する方法であって、治療上有効な量の化合物：

【化２２】



【化２３】

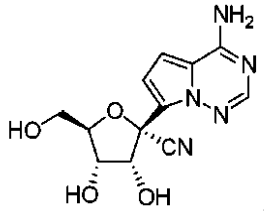


またはその薬学的に許容される塩を投与する工程を包含する方法を提供する。

【００６０】

いくつかの実施形態において、ネコ伝染性腹膜炎（ＦＩＰ）を処置する方法であって、治療上有効な量の

【化２４】



,

またはその薬学的に許容される塩を投与する工程を包含する、方法。

【００６１】

本願発明の化合物は、当業者に公知の方法により調製され得る。例えば、本願発明の化合物は、米国特許第８，００８，２６４号、および同第７，９７３，０１３号、ならびにＰＣＴ公開第ＷＯ２０１２／０１２７７６号、および同第ＷＯ２０１５／０６９９３９号に記載の方法にしたがって調製され得る。

【００６２】

ＩＩＩ．医薬製剤

本願発明の化合物は、従来のキャリアおよび賦形剤と製剤され、このキャリアおよび賦形剤は、通常の実施に合わせて選択される。錠剤は、賦形剤、流動化剤、フィラー、結合剤などを含有する。水性製剤は、無菌形態で調製され、経口投与以外の投与により送達されることが意図される場合、一般に水性製剤は等張である。すべての製剤は、必要に応じて賦形剤（“Ｈａｎｄｂｏｏｋ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｅｘｃｉｐｉｅｎｔｓ” （１９８６）に記載される賦形剤など）を含有する。賦形剤として、アスコルビン酸および他の抗酸化物質、ＥＤＴＡなどのキレート剤、デキストラン、ヒドロキシアルキルセルロース、ヒドロキシアルキルメチルセルロース、ステアリン酸などの炭水化物などが挙げられる。製剤のｐＨは約３から約１１までの範囲であるが、通常、約７から１０である。いくつかの実施形態において、製剤のｐＨは約２から約５までの範囲であるが、通常、約３から４である。

【００６３】

有効成分は単独で投与され得るが、医薬製剤として有効成分を与えることが好ましい場合がある。獣医のための製剤は、少なくとも１種の有効成分を、上記で定めたように、その有効成分のための１種またはそれより多種の許容されるキャリア、および必要に応じて他の治療成分、特に本願明細書中で議論されるような追加の治療成分と合わせて含有してもよい。キャリア（複数可）は、製剤の他の成分と適合性であり、かつ、そのキャリアの受容者に生理学的に無害であるという意味で「許容され」なければならない。

【００６４】

製剤は、前記の投与経路に適した製剤を含む。製剤は、単位剤形で便利よく与えられてよく、薬学の分野において周知の方法のいずれかにより調製されてよい。技術および製剤は概して、Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ’ｓ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ （Ｍａｃｋ Ｐｕｂｌｉｓｈｉｎｇ Ｃｏ．， Ｅａｓｔｏｎ， ＰＡ）において見出される。そのような方法は、１種またはそれより多種の副成分を構成するキャリアと有効成分を会合させる工程を含む。一般に、製剤は、液体キャリアもしくは微粉固体キャリア、またはその両方と有効成分を均一かつ密接に会合させる工程と、その後に、必要があれば製品を形作る工程とにより調製される。

【００６５】

経口投与に適した、本願発明の製剤は、それぞれが所定の量の有効成分を含有する別個の単位（カプセル剤、カシェ剤、または錠剤など）として；散剤または顆粒剤として；水性または非水性の液体中の溶液または懸濁剤として；あるいは、水中油型液体乳剤または油中水型液体乳剤として与えられてよい。有効成分は、ボーラス剤、舐剤、またはパスタ剤として投与されてもよい。

【００６６】

錠剤は、圧縮または成型により、必要に応じて１種またはそれより多種の副成分を用いて作られる。圧縮された錠剤は、粉剤または顆粒剤などの自由流動性形態の有効成分であって、必要に応じて結合剤、滑沢剤、不活性希釈剤、保存剤、界面活性剤、または分散剤と混合された有効成分を、適した機械で圧縮することにより調製されてよい。成型された錠剤は、不活性液体希釈剤で湿らせた粉末化有効成分の混合物を、適した機械で成型することにより作られてよい。錠剤は必要に応じて、コートされても割線をつけられてもよく、そして必要に応じて、錠剤からの有効成分の徐放または制御放出を提供するように製剤される。

【００６７】

眼または他の外部組織（例えば、口および皮膚）の感染症に対して、製剤は、好ましくは局所軟膏剤またはクリーム剤として塗布され、この局所軟膏剤またはクリーム剤は、有効成分（複数可）を、例えば、０．０７５から２０％ｗ／ｗ（有効成分（複数可）を、０．１％ｗ／ｗ刻みの０．１％と２０％との間の範囲内で、例えば、０．６％ｗ／ｗ、０．７％ｗ／ｗで含有する）、好ましくは０．２から１５％ｗ／ｗ、もっとも好ましくは０．５から１０％ｗ／ｗの量で含有する。軟膏剤として製剤される場合、有効成分は、パラフィン性または水混和性の軟膏基剤のいずれかと用いられてもよい。あるいは、有効成分は、水中油型クリーム基剤を有するクリーム剤に製剤されてもよい。

【００６８】

所望があれば、クリーム基剤の水相は、例えば、少なくとも３０％ｗ／ｗの多価アルコール、すなわち、２つまたはそれより多くのヒドロキシル基を有するアルコール（プロピレングリコール、ブタン１，３－ジオール、マンニトール、ソルビトール、グリセロール、およびポリエチレングリコール（ＰＥＧ４００を含む）、ならびにこれらの混合物など）を含有してもよい。局所製剤は、望ましくは、肌または他の病変部を通じての有効成分の吸収または浸透を増強する化合物を含有する。このような真皮浸透増強剤の例として、ジメチルスルホキシドおよび関連するアナログが挙げられる。

【００６９】

本願発明の乳剤の油相は、公知の成分から公知の方法で構成されてもよい。油相は、単に乳化剤（もしそうでなければ、エマルジェントとしても知られる）を含有しているにすぎない可能性があるが、それは、望ましくは、少なくとも１種の乳化剤と、脂肪もしくは油、または脂肪および油の両方との混合物を含有する。親水性乳化剤は、好ましくは、安定化剤として作用する親油性乳化剤と合わせて含有される。油と脂肪の両方を含有することも好ましい。合わせて、安定化剤（複数可）の有無にかかわらず、乳化剤（複数可）は、いわゆる乳化ワックスを構成し、この乳化ワックスは、油および脂肪と合わせてクリーム製剤の油分散相を形成するいわゆる乳化軟膏基剤を構成する。

【００７０】

本願発明の製剤における使用に適したエマルジェントおよび乳剤安定化剤として、Ｔｗｅｅｎ（登録商標）６０、Ｓｐａｎ（登録商標）８０、セトステアリルアルコール、ベンジルアルコール、ミリスチルアルコール、グリセリルモノステアレート、およびラウリル硫酸ナトリウムが挙げられる。本願発明の製剤における使用に適したさらなるエマルジェントおよび乳剤安定化剤として、Ｔｗｅｅｎ（登録商標）８０が挙げられる。

【００７１】

製剤に適した油または脂肪の選択は、所望のコスメティック特性の達成に基づく。クリーム剤は、好ましくは、油っぽくなく、シミにならず、かつ洗浄できる製品であって、チューブまたは他の容器からの漏れを避けるのに適した粘度の製品であるべきである。直鎖または分枝鎖の、一塩基性または二塩基性のアルキルエステル（ジイソアジペート、イソセチルステアレート、ヤシ脂肪酸のプロピレングリコールジエステル、イソプロピルミリステート、デシルオレエート、イソプロピルパルミテート、ブチルステアレート、２－エチルヘキシルパルミテート、またはＣｒｏｄａｍｏｌ　ＣＡＰとして知られる分枝鎖エステルのブレンドなど）が用いられてよく、最後の３つが好ましいエステルである。これらは、必要とされる特性により、単独で用いられても組み合わせて用いられてもよい。ある

いは、融点の高い脂質（白色軟パラフィン、および／もしくは流動パラフィン、または他の鉱油など）が用いられる。

【００７２】

本願発明による医薬製剤は、本願発明と、１種もしくはそれより多種の薬学的に許容されるキャリアまたは賦形剤と、必要に応じて他の治療剤とによる組み合わせを含む。有効成分を含有する医薬製剤は、意図される投与方法に適した任意の形態であってよい。経口使用に用いられる場合、例えば、錠剤、トローチ剤、ロゼンジ剤、水性または油性の懸濁剤、分散性の散剤または顆粒剤、乳剤、硬カプセル剤または軟カプセル剤、シロップ剤、またはエリクシル剤が調製されてよい。経口使用を意図される組成物は、医薬組成物の製造のための分野で公知の任意の方法により調製されてよく、このような組成物は、味の良い調製物を提供するために、１種またはそれより多種の薬剤（甘味剤、矯味矯臭剤、着色剤、および保存剤を含む）を含有してよい。有効成分を、錠剤の製造に適した非毒性の薬学的に許容される賦形剤との混合物で含有する錠剤が、許容される。これらの賦形剤は、例えば、不活性希釈剤（炭酸カルシウムまたは炭酸ナトリウム、ラクトース、リン酸カルシウムまたはリン酸ナトリウムなど）；造粒剤および崩壊剤（トウモロコシデンプンまたはアルギン酸など）；結合剤（デンプン、ゼラチン、またはアカシアなど）；および滑沢剤（ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、またはタルクなど）であり得る。錠剤はコートされてなくてもよく、また、消化器官中での崩壊および吸収を遅らせ、これにより、より長い期間に渡り持続性の活性を提供するために、マイクロカプセル化を含む公知の技術によりコートされてもよい。例えば、グリセリルモノステアレート、もしくはグリセリルジステアレートなどの時間遅延物質が、単独でまたはワックスと共に用いられてもよい。

【００７３】

経口使用の製剤は、有効成分が不活性固体希釈剤（例えば、リン酸カルシウム、もしくはカオリン）と混合される硬ゼラチンカプセル剤として提供されてもよく、また、有効成分が水もしくは油媒体（ピーナッツ油、流動パラフィン、もしくはオリーブ油など）と混合される軟ゼラチンカプセル剤として提供されてもよい。

【００７４】

本願発明の水性懸濁剤は、有効物質を、水性懸濁剤の製造に適した賦形剤との混合物として含有する。このような賦形剤として、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルピロリドン、トラガカントゴム、およびアラビアゴムなどの懸濁化剤、ならびに天然に存在するリン脂質（例えば、レシチン）、アルキレンオキシドと脂肪酸の縮合生成物（例えば、ポリオキシエチレンステアレート）、エチレンオキシドと長鎖脂肪族アルコールの縮合生成物（例えば、ヘプタデカエチレンオキシセタノール）、脂肪酸およびヘキシトール無水物に由来する部分エステルとエチレンオキシドとの縮合生成物（例えば、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレエート）などの分散剤または湿潤剤が挙げられる。水性懸濁剤は、１種またはそれより多種の保存剤（エチルｐ－ヒドロキシベンゾエート、またはｎ－プロピルｐ－ヒドロキシベンゾエートなど）、１種またはそれより多種の着色剤、１種またはそれより多種の矯味矯臭剤、および１種またはそれより多種の甘味剤（スクロースまたはサッカリンなど）を含有してもよい。さらに、懸濁化剤の非限定的な例として、シクロデキストリンおよびカプチゾール（＝スルホブチルエーテルベーターシクロデキストリン；ＳＥＢ－ベーター－ＣＤ）が挙げられる。

【００７５】

油性懸濁剤は、落花生油、オリーブ油、ごま油、またはヤシ油などの植物油中、または流動パラフィンなどの鉱油中で有効成分を懸濁させることにより製剤されてもよい。経口懸濁剤は、蜜蝋、固形パラフィン、またはセチルアルコールなどの増粘剤を含有してもよい。上記のような甘味剤、および矯味矯臭剤は、味の良い経口調製物を提供するために添加されてもよい。これらの組成物は、アスコルビン酸などの抗酸化物質の添加により保存されてもよい。

【００７６】
本願発明の、水の添加による水性懸濁剤の調製に適した分散性の粉末または顆粒は、有効成分を、分散剤または湿潤剤、懸濁化剤、および１種またはそれより多種の保存剤との混合物で提供する。適した分散剤または湿潤剤および懸濁化剤は、上で開示されたものにより例示される。追加の賦形剤、例えば、甘味剤、矯味矯臭剤剤、および着色剤が、存在してもよい。
【００７７】
本願発明の医薬組成物は、水中油型乳剤の形態であってもよい。油相は、オリーブ油もしくは落花生油などの植物油、流動パラフィンなどの鉱油、またはこれらの混合物であってよい。適した乳化剤として、アラビアゴムおよびトラガカントゴムなどの天然に存在するゴム、ダイズレシチンなどの天然由来のリン脂質、脂肪酸およびヘキシトール無水物に由来するエステルまたは部分エステル（ソルビタンモノオレエートなど）、ならびにこれらの部分エステルとエチレンオキシドとの縮合生成物（ポリオキシエチレンソルビタンモノオレエートなど）が挙げられる。乳剤は、甘味剤および矯味矯臭剤を含有してもよい。シロップ剤またはエリキシル剤は、グリセロール、ソルビトール、またはスクロースなどの甘味剤と製剤されてもよい。このような製剤は、さらに粘滑剤、保存剤、矯味矯臭剤、または着色剤を含有してもよい。
【００７８】
本願発明の医薬組成物は、注射可能な無菌調製物の形態（注射可能な無菌の、水性または油性の懸濁剤など）であってよい。この懸濁剤は、公知の技術により、上で言及された適切な分散剤または湿潤剤と懸濁化剤とを用いて製剤されてよい。注射可能な無菌調製物は、１，３－ブタンジオールの溶液など、非経口投与に許容される非毒性の希釈剤または溶媒の注射可能な無菌溶液または懸濁剤であってもよく、凍結乾燥粉末として調製されてもよい。用いられてもよい許容されるビヒクルおよび溶媒には、水、リンゲル液、および等張の塩化ナトリウム溶液がある。さらに、無菌の不揮発性油も、溶媒または懸濁媒質として慣習的に用いられる場合がある。この目的上、合成モノグリセリドまたは合成ジグリセリドを含む任意の無刺激の不揮発性油が用いられてもよい。さらに、同様に、オレイン酸などの脂肪酸が、注射剤の調製に用いられてもよい。用いられてもよい許容されるビヒクルおよび溶媒には、水、リンゲル液、等張塩化カリウム溶液、および高張塩化ナトリウム溶液がある。
【００７９】
単一剤形を生成するためにキャリア物質と組み合わせられ得る有効成分の量は、処置されるホストと投与の特定の様式とによって変わる。例えば、ネコへの経口投与を意図される時限放出製剤は、全組成物の約５から約９５％（重量：重量）までで変わり得る、適切かつ便利の良い量のキャリア物質と配合された、およそ１から１０００ｍｇの活性物質を含有してもよい。医薬組成物は、投与のために簡単に測定できる量を提供するように調製され得る。例えば、静脈注入を意図される水性溶液は、約３０ｍＬ／ｈｒの速度で適した容積の注入が起き得るように、溶液１ミリリットル当たり約３から５００μｇまでの有効成分を含有する場合がある。
【００８０】
眼への局所的な投与に適した製剤は点眼剤も含み、ここで、有効成分は、適したキャリア中に、特にその有効成分用の水性溶媒中に溶解または懸濁している。有効成分は、好ましくは、そのような製剤中で、０．５から２０％の、有利には０．５から１０％の、特には約１．５％ｗ／ｗの濃度で存在する。
【００８１】
口での局所的な投与に適した製剤として、矯味矯臭された基剤（通常、スクロース、およびアカシアまたはトラガカント）中に有効成分を含有するロゼンジ剤と；不活性基剤（ゼラチンおよびグリセリン、またはスクロースおよびアカシアなど）中に有効成分を含有するパステル剤と；適した液体キャリア中に有効成分を含有する口腔洗浄剤とが挙げられる。

【００８２】
直腸投与用の製剤は、適した基剤（例えば、ココアバターまたはサリチラートを含む）を有する坐薬として与えられてもよい。
【００８３】
肺内投与または鼻腔投与に適した製剤は、例えば、０．１から５００ミクロンの範囲内（０．５、１、３０、３５など）の粒径を有し、この製剤は、鼻孔を通した急速吸入により、または口を通した吸入により投与され、肺胞嚢に到達する。適した製剤として、有効成分の水性または油性の溶液が挙げられる。エアロゾール剤または乾燥粉末剤の投与に適した製剤は、従来の方法により調製されてよく、下記のような、今までにコロナウイルス感染の処置または予防に用いられてきた化合物などの他の治療剤と共に送達されてもよい。
【００８４】
膣内投与に適した製剤は、有効成分に加えて、本分野で適切であることが公知であるキャリアなどを含有する、ペッサリー、タンポン、クリーム剤、ゲル、パスタ剤、フォーム、または噴霧製剤として与えられてもよい。
【００８５】
非経口投与に適した製剤として、水性および非水性の無菌注射溶液（これは、抗酸化物質、緩衝液、静菌剤、および意図される受容者の血液と製剤を等張にする溶質を含有してもよい）と；水性および非水性の無菌懸濁剤（これは、懸濁化剤および増粘剤を含有してもよい）とが挙げられる。
【００８６】
製剤は、単位服用量または複数回服用量の容器中で、例えば密閉されたアンプルおよびバイアル中で提供され、そして、使用の直前にただ無菌液体キャリア（例えば注射用の水）の添加のみを要する、フリーズドライ（凍結乾燥された）条件で保存されてよい。即時型の注射の溶液および懸濁液は、上記に類する無菌の粉剤、顆粒剤、および錠剤から調製される。好ましい単位投薬量製剤は、本願明細書中で上述した、一日量もしくは単位一日分割用量（ｕｎｉｔ　ｄａｉｌｙ　ｓｕｂ－ｄｏｓｅ）、またはこれらの適切な一部分の有効成分を含有する製剤である。
【００８７】
上で特に言及した成分に加えて、本願発明の製剤は、当該製剤のタイプを考慮して、本分野で慣例の他の剤を含有してもよい（例えば、経口投与に適した製剤は、矯味矯臭剤を含有してもよい）と理解されるべきである。
【００８８】
本願発明はさらに、少なくとも１種の上で定められた有効成分を、それらの獣医用のキャリアと共に含有する、獣医用の組成物を提供する。
【００８９】
獣医用のキャリアは、組成物を投与するという目的に有用な物質であり、固体、液体、またはガス状の物質であってよく、この固体、液体、またはガス状の物質は、他の点では、不活性または獣医学の分野において許容され、有効成分と適合する物質である。これらの獣医用の組成剤は、経口で、非経口で、または任意の他の所望される経路で投与されてよい。
【００９０】
本願発明の化合物は、制御された放出の医薬製剤であって、有効成分として１種またはそれより多種の本願発明の化合物を含有する医薬製剤（「放出制御製剤」）を提供するために用いられ、この医薬製剤において、有効成分の放出が制御および調節され、服用頻度の減少を可能にするか、または所定の有効成分の薬物動態もしくは毒性プロファイルを改善する。
【００９１】
ＩＶ．投与経路
１種またはそれより多種の本願発明の化合物（本願明細書中では、有効成分として呼ぶ

）は、処置される状態に適した任意の経路で投与される。適切な経路として、経口、直腸、鼻腔、肺内、局所（頬側および舌下を含む）、膣内、および非経口（皮下、筋肉内、静脈内、皮内、髄腔内、および硬膜外を含む）などが挙げられる。好ましい経路は、例えば受容者の状態により様々であり得ると理解される。

【００９２】

コロナウイルス感染の処置のための本願発明の方法において、本願発明の化合物は任意の時点で、コロナウイルス感染症に罹患している他のネコと接触するかもしれないネコ、または既にコロナウイルス感染症に罹患しているネコに投与されてよい。いくつかの実施形態において、本願発明の化合物は、予防的に、コロナウイルス感染症に罹患している他のネコと接触することになるネコに投与され得る。いくつかの実施形態において、本願発明の化合物の投与は、コロナウイルス感染の試験で陽性であるがコロナウイルス感染症の症状をまだ示さないネコへの投与であり得る。いくつかの実施形態において、本願発明の化合物の投与は、コロナウイルス感染症の症状が出始めたときのネコへの投与であり得る。

【００９３】

有効成分の有効量は、少なくとも、処置される状態の性質、毒性、化合物が予防的（より低用量）に用いられているか、または活動性のウイルス感染に対して用いられているかどうか、送達の方法、および医薬製剤に依存し、そして従来の用量漸増研究を用いて臨床医により決定される。有効量は、一日当たり約０．０００１から約１００ｍｇ／ｋｇ体重まで；典型的には、一日当たり約０．０１から約１０ｍｇ／ｋｇ体重まで；さらに典型的には、一日当たり約０．０１から約５ｍｇ／ｋｇ体重まで；もっとも典型的には、一日当たり約０．０５から約０．５ｍｇ／ｋｇ体重まで、と予想され得る。

【００９４】

コロナウイルス感染を処置するための本願発明の化合物の有効量は、その有効量が予防的に用いられるか、または既にコロナウイルス感染症に罹患しているネコを処置するために用いられるかに依存し得る。さらに、その有効量は、コロナウイルス感染症に罹患しているネコが、まだコロナウイルス感染症の症状を示していないか、または既にその症状を示しているかに依存し得る。コロナウイルス感染の試験で陽性のネコ、およびコロナウイルス感染の症状を示しているネコを処置するためには、予防的処置を受けるネコと比較してより多くの服用量が必要であり得る。

【００９５】

本願発明の化合物の投与についての任意の適した期間が企図される。投与は、例えば、１日から１００日まで（２，３，４，５，６，７，８，９，１０，１５，２０，２５，３０，４０，５０，６０，７０，８０，または９０日を含む）にわたり得る。投与は、１週間から１５週間まで（２，３，４，５，６，７，８，９，１０，１１，１２，１３，または１４週間を含む）にもわたり得る。さらに長い投与期間も企図される。投与期間は、化合物が予防的に投与されているか、またはコロナウイルス感染症に罹患しているネコを処置するために投与されているかに依存し得る。例えば、予防的投与は、そのネコがコロナウイルス感染症に罹患している他のネコと定期的に接触する期間にわたり得、コロナウイルス感染症に罹患しているネコとの最後の接触後の適切な期間にわたり得る。すでにコロナウイルス感染症に罹患しているネコについて、投与期間は、その動物を処置するために必要な任意の長さの時間、およびコロナウイルス感染についての試験が陰性になった後に、コロナウイルス感染が再発しないことを確実にする適切な期間にわたり得る。

【実施例】

【００９６】

Ｖ．実施例

実施例１．ネココロナウイルスの処置

化合物１を、ネココロナウイルスに対する活性について、ｉｎ　ｖｉｔｒｏアッセイにおいてスクリーニングした。化合物１の段階希釈物を２．５×10^4コピーのネココロナウイルスと混合し、ＣＲＦＫ細胞を事前播種した９６ウェルプレートに６連で加えた。こ

のプレートを７２時間にわたってインキュベートし、続いて、クリスタルバイオレットを用いて細胞培養単層を染色した。ウイルスに誘導される細胞変性効果のレベルを、視覚的に、そしてプレートリーダーを用いて定量化した。陽性対照のウェルは、化合物１を伴わずにウイルスを含んだ。陰性対照のウェルは、ウイルスおよび化合物１の両方を欠いた。EC_{50}を、回帰分析により計算した。化合物１のEC_{50}を表１に示す。

【表１】

表1

	EC_{50}
化合物１	0.77 μM

【００９７】

化合物１を、非感染ＣＲＦＫ細胞での細胞毒性について、市販されているＣｅｌｌＴｉｔｅｒ Ｇｌｏ Ｃｙｔｏｔｏｘｉｃｉｔｙ Ａｓｓａｙ（Ｐｒｏｍｅｇａ）を用いてスクリーニングした。このアッセイを、９６ウェルプレートの形態（ｐｌａｃｅ ｆｏｒｍａｔｅ）で、化合物１の段階希釈物を用いて６連で行った。７２時間のインキュベーション後に、５０％細胞毒性（CC_{50}）と関連する化合物濃度を、回帰分析により計算した。化合物１のCC_{50}を表２に示す。図１を参照のこと。

【表２】

表2

	CC_{50}
化合物１	>100 μM

【００９８】

実施例２．処置アッセイ

Ｃｒａｎｄｅｌｌ Ｒｅｅｓ Ｆｅｌｉｎｅ Ｋｉｄｎｅｙ（ＣＲＦＫ）細胞におけるネコ伝染性腹膜炎ウイルス（ＦＩＰＶ）に対する抗ウイルス活性について、化合物を試験した。化合物の段階希釈物を、１０から１００$TCID_{50}$のＦＩＰＶに混合し、事前播種したＣＲＦＫ細胞を含む９６ウェルプレートに加えた。プレートを３７℃で４８時間にわたってインキュベートした。インキュベート後に、ＣＲＦＫ細胞単層をクリスタルバイオレットを用いて染色し、ＦＩＰＶに誘導される細胞変性効果のレベルを吸光プレートリーダーを用いて定量化した。EC_{50}の値を、非線形回帰分析を用いて定めた。図１から図１５を参照のこと。

【００９９】

参考として個別に援用されたかのように、本願明細書中の上文で引用されるすべての刊行物、特許、および特許文献が、参考として本願明細書中に援用される。

【０１００】

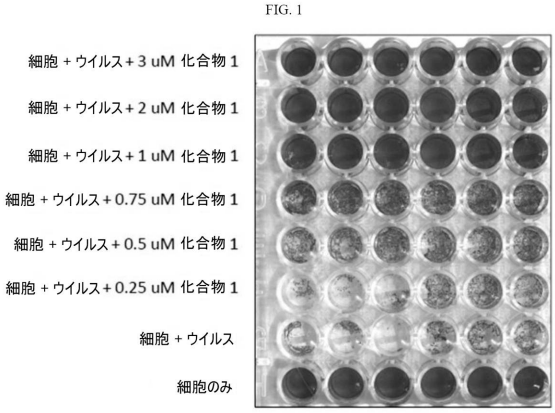
本願発明は、様々な、特定のおよび好ましい実施形態および技術を参照して記載された。しかし、当業者は、本願発明の趣旨および範囲内にとどまりながらも、多くの変更および改変がなされ得ると理解する。

【０１０１】

前記の発明は、理解の明確さのために、例証および例示によりいくぶん詳細に記載されたが、当業者は、特定の変化および改変が、添付の特許請求の範囲内で実施される可能性があると考える。さらに、本願明細書中で提供される各引用文献は、各引用文献が個別に参考として援用された場合と同じ程度まで、その全体が参考として援用される。本願と本願明細書中で提供される引用文献との間に矛盾がある場合、本願が優位となるものとする。

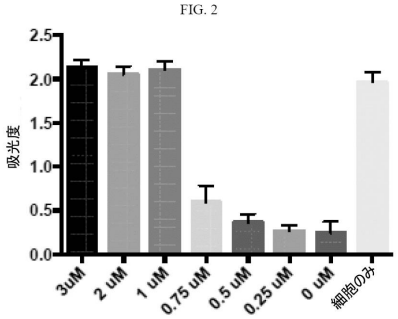
【図１】

FIG. 1



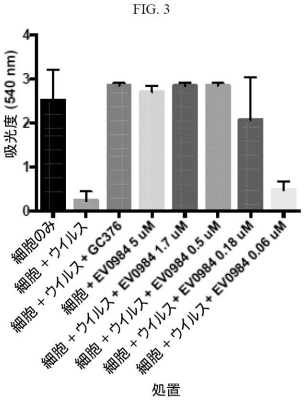
【図２】

FIG. 2



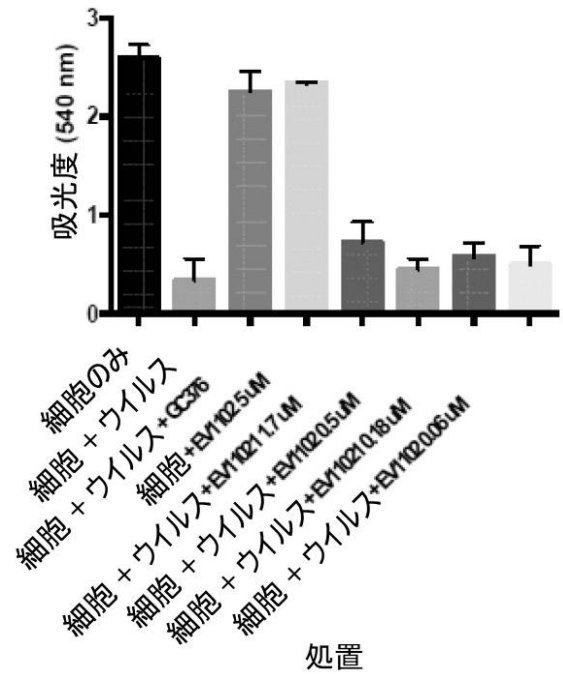
【図３】

FIG. 3



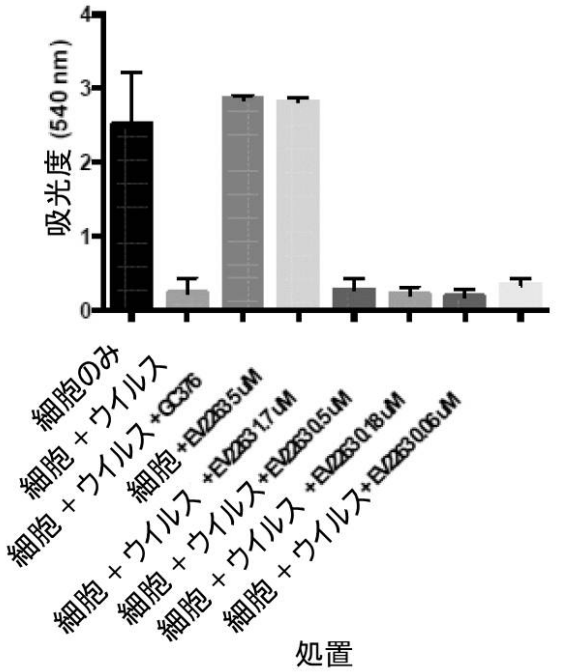
【図４】

FIG. 4



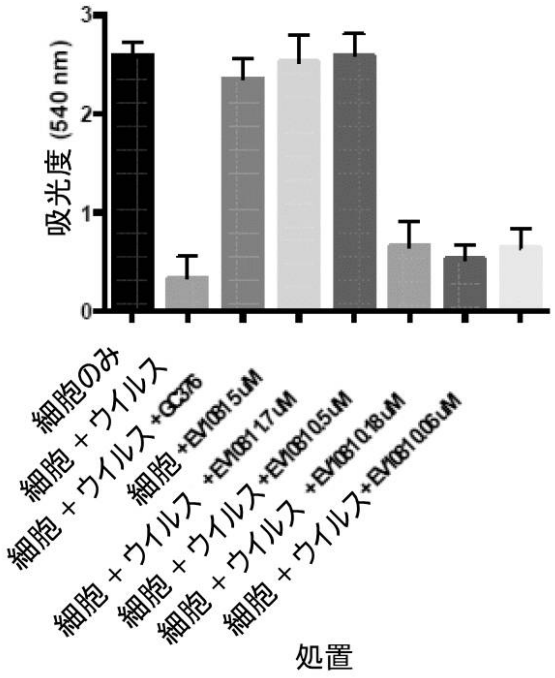
【図５】

FIG. 5



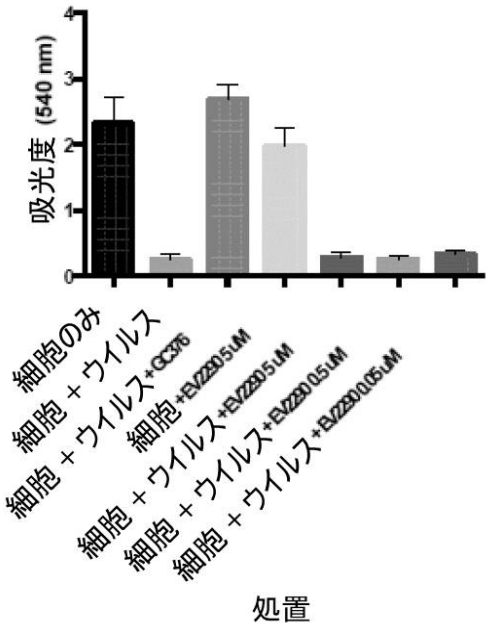
【図６】

FIG. 6



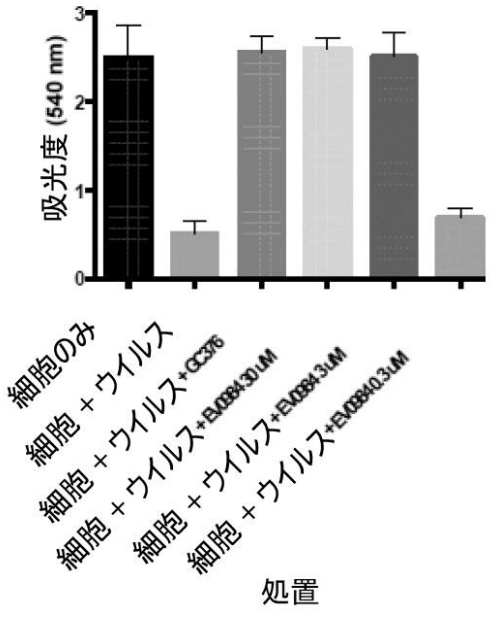
【図７】

FIG. 7



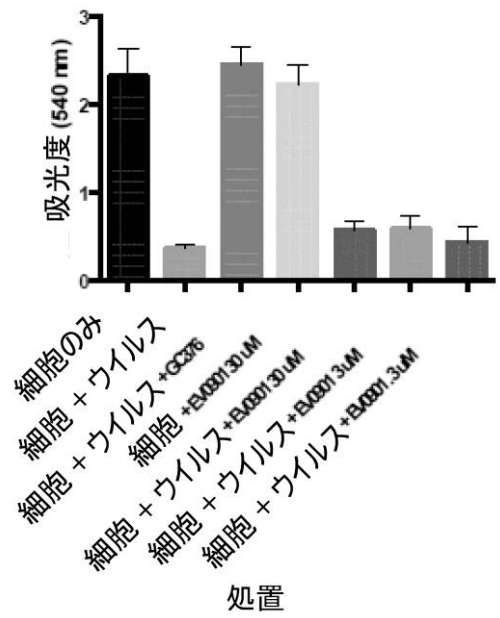
【図８】

FIG. 8



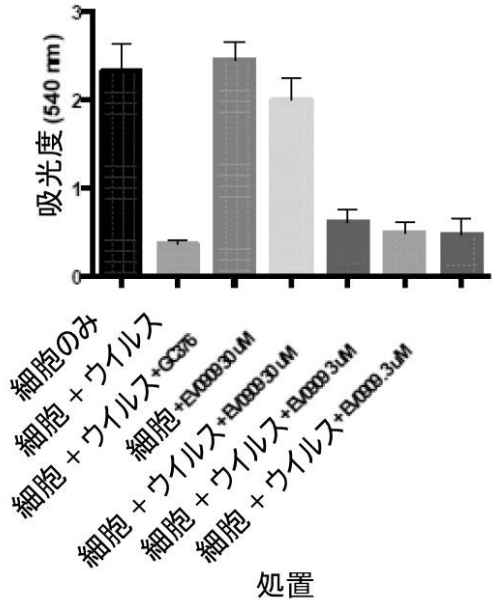
【図９】

FIG. 9



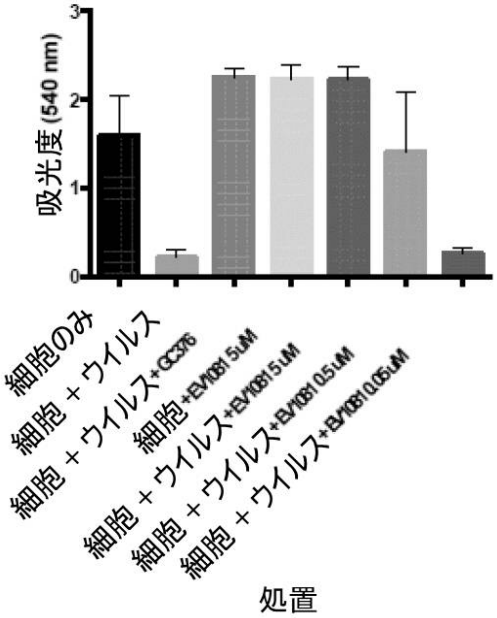
【図１０】

FIG. 10



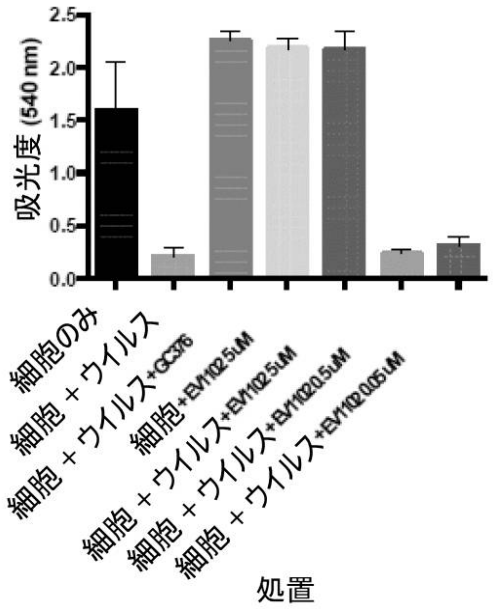
【図１１】

FIG. 11



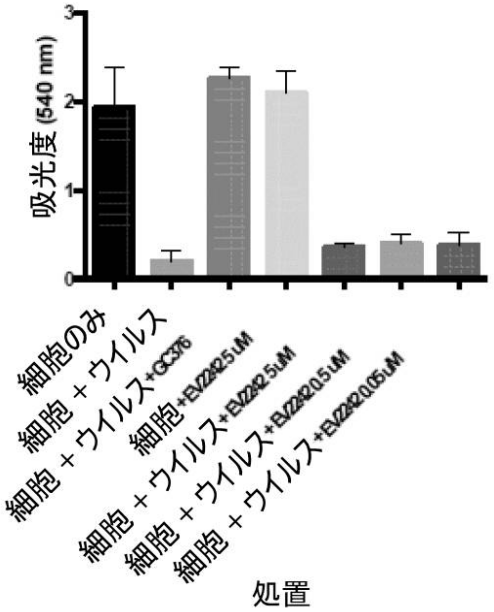
【図１２】

FIG. 12



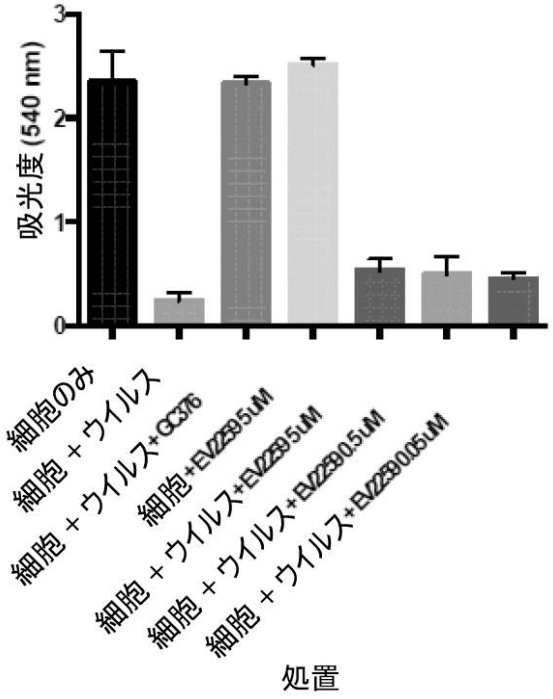
【図１３】

FIG. 13



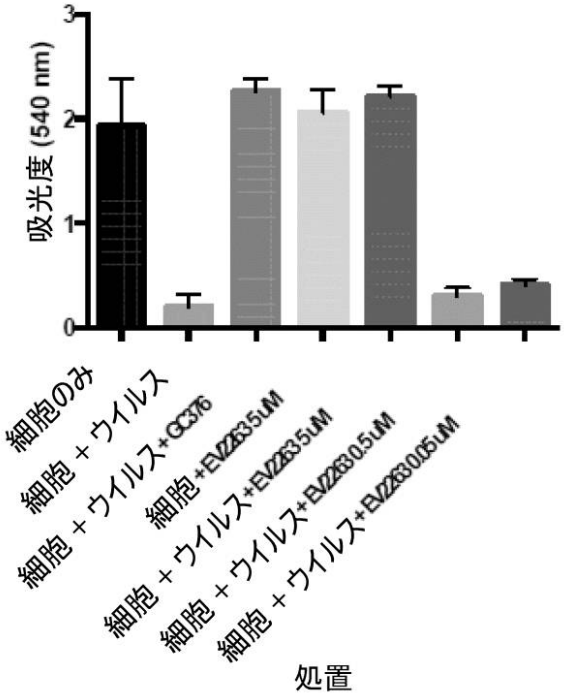
【図１４】

FIG. 14



【図１５】

FIG. 15



フロントページの続き

(74)代理人 100113413
弁理士 森下 夏樹
(72)発明者 ペロン, ミシェル ジョセフ
アメリカ合衆国 カリフォルニア ９５０３７, モーガン ヒル, ジャスティーノ ドライブ １８８５
(72)発明者 ペダーセン, ニールス シー.
アメリカ合衆国 カリフォルニア ９４６０７－５２００, オークランド, フランクリン ストリート １１１１, １２ティーエイチ フロア, オフィス オブ テクノロジー トランスファー, ザ リージェンツ オブ ザ ユニバーシティ オブ カリフォルニア 気付

審査官 伊藤 幸司

(56)参考文献 国際公開第２０１２／０１２７７６（WO, Ａ１）
国際公開第２０１５／０６９９３９（WO, Ａ１）
Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, ２０１５年, 25(12), pp.2484-2487
Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, ２０１２年, 22(8), pp.2705-2707

(58)調査した分野(Int.Cl., ＤＢ名)
Ａ６１Ｋ
Ａ６１Ｐ
ＣＡｐｌｕｓ／ＲＥＧＩＳＴＲＹ／ＭＥＤＬＩＮＥ／ＥＭＢＡＳＥ／ＢＩＯＳＩＳ（ＳＴＮ）