

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第6195902号
(P6195902)

(45) 発行日 平成29年9月13日(2017.9.13)

(24) 登録日 平成29年8月25日(2017.8.25)

(51) Int. Cl.

F 1

C 0 7 H 15/203	(2006.01)	C O 7 H 15/203	C S P
C 0 7 D 309/10	(2006.01)	C O 7 D 309/10	
C 0 7 H 15/26	(2006.01)	C O 7 H 15/26	
A 6 1 K 31/7048	(2006.01)	A 6 1 K 31/7048	
A 6 1 P 31/12	(2006.01)	A 6 1 P 31/12	

請求項の数 7 (全 27 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2015-506320 (P2015-506320)
 (86) (22) 出願日 平成25年4月16日(2013.4.16)
 (65) 公表番号 特表2015-514744 (P2015-514744A)
 (43) 公表日 平成27年5月21日(2015.5.21)
 (86) 国際出願番号 PCT/IB2013/001074
 (87) 国際公開番号 W02013/156858
 (87) 国際公開日 平成25年10月24日(2013.10.24)
 審査請求日 平成28年3月14日(2016.3.14)
 (31) 優先権主張番号 61/636, 184
 (32) 優先日 平成24年4月20日(2012.4.20)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 312016344
 バギ リサーチ リミテッド
 中華人民共和国 香港 セントラル コン
 ノート プレイス 1 ジャーディン ハ
 ウス スイート 4002
 (73) 特許権者 513082719
 バーシテック リミテッド
 中華人民共和国 香港 ポクフラム ロー
 ド ユニバーシティー オブ ホンコン
 ファイナンス オフィス
 (74) 代理人 100102978
 弁理士 清水 初志
 (74) 代理人 100102118
 弁理士 春名 雅夫

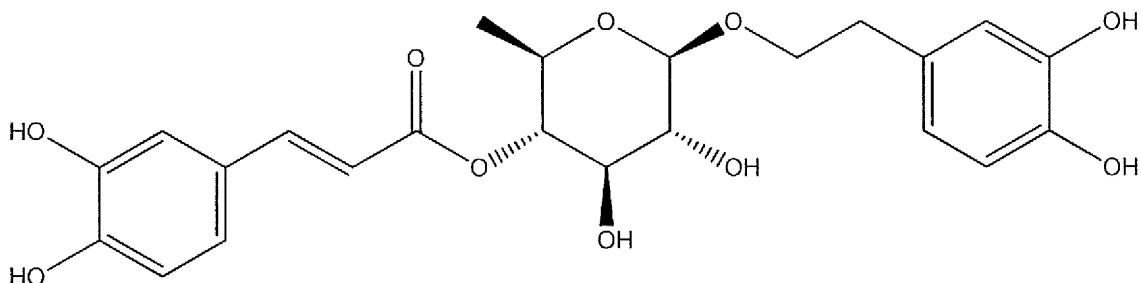
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ウイルス感染症の予防および治療のための材料および方法

(57) 【特許請求の範囲】

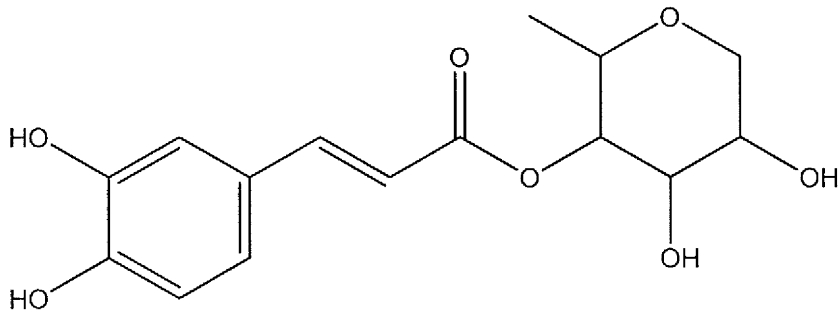
【請求項 1】

以下の構造を有する化合物、またはその塩：

(E)-(2R,3S,4R,5R,6R)-6-(3,4-ジヒドロキシフェネトキシ)-4,5-ジヒドロキシ-2-メチル
テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル3-(3,4-ジヒドロキシフェニル)アクリレート。

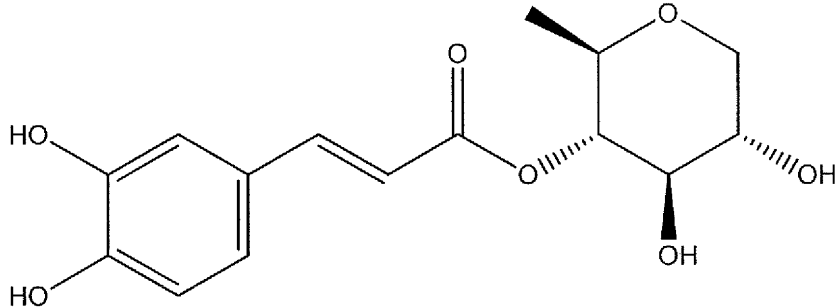
【請求項 2】

以下の構造を有する化合物、またはその塩：



【請求項 3】

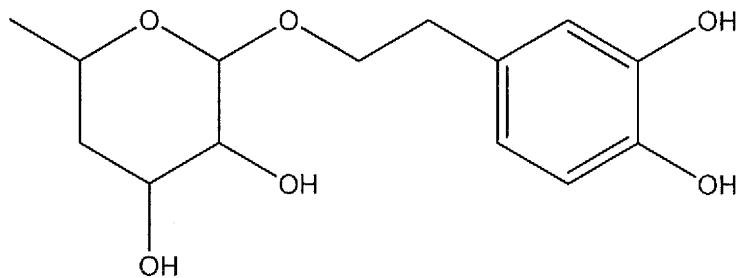
以下の構造を有する化合物、またはその塩：



(E)-(2R,3S,4R,5S)-4,5-ジヒドロキシ-2-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル3-(3,4-ジヒドロキシフェニル)アクリレート。

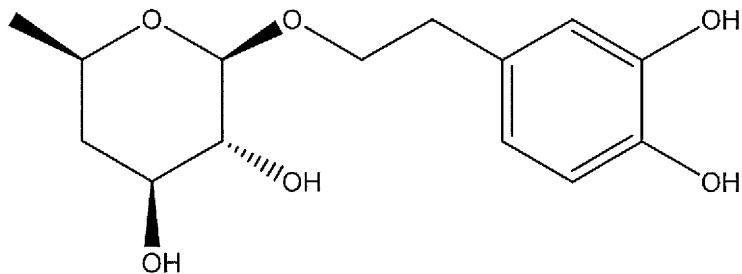
【請求項 4】

以下の構造を有する化合物、またはその塩：



【請求項 5】

以下の構造を有する化合物、またはその塩：



(2R,3R,4S,6R)-2-(3,4-ジヒドロキシフェネトキシ)-6-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-3,4-ジオール。

【請求項 6】

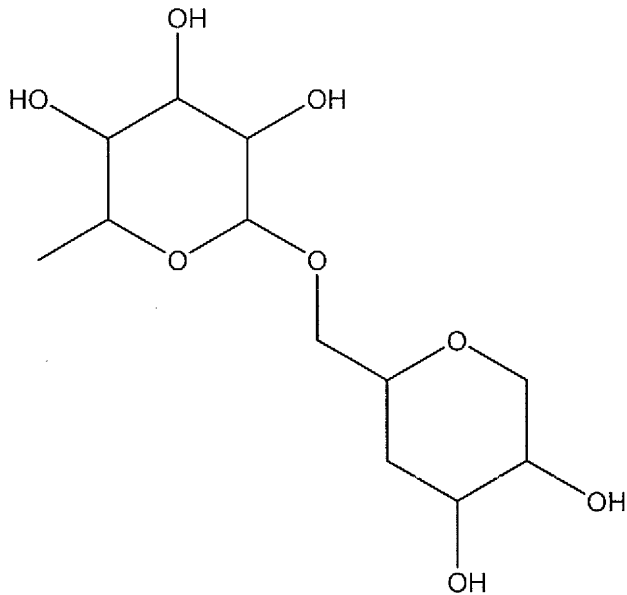
以下の構造を有する化合物、またはその塩：

10

20

30

40

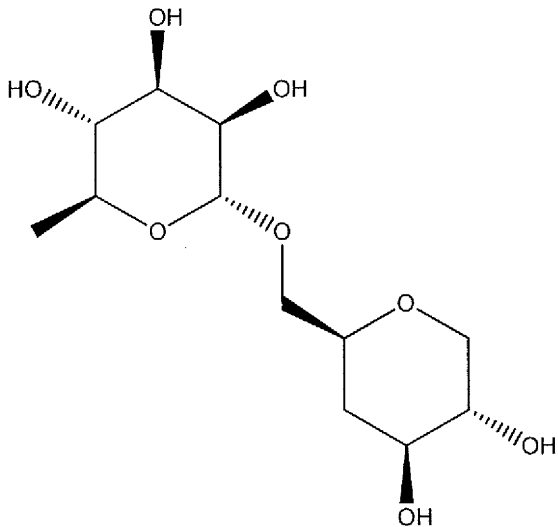


10

。 【請求項7】

以下の構造を有する化合物、またはその塩：

20



30

(2R,3R,4R,5R,6S)-2-(((2S,4S,5S)-4,5-ジヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)メトキシ)-6-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-3,4,5-トリオール。

【発明の詳細な説明】

【背景技術】

【0001】

発明の背景

ウイルス感染症は、命にかかわる多くの急性疾患および慢性疾患の原因となる。ヒト免疫不全ウイルス（HIV）を有する生存者は世界中で約3340万人いると推定されている。加えて、肝炎Bウイルスには推定20億人が感染しており、この感染症の急性または慢性の転帰として毎年600,000人が死亡している。インフルエンザは世界中に最も広く蔓延しているウイルス感染症の1つである。主なインフルエンザAの大流行としては、1957年のアジア風邪（Asian flu pandemic）（H2N2）、1968年の香港風邪（Hong Kong flu pandemic）（H3N2）、1970年のH1N1の再出現（ソ連風邪（Russian flu））、1997年および2003年のH5N1トリインフルエンザ、ならびに2009年4月のブタインフルエンザ（H1N1）の集団発生が挙げられる。

40

【0002】

大規模な取り組みにもかかわらず、有効な抗ウイルス薬の開発は主として経験的なもの

50

である。さらに、ウイルス株は時が経つにつれて変化するため、耐性のある突然変異体の出現により、既存の抗ウイルス薬の有効性はさらに低下する。このため、さらなる新規抗ウイルス治療薬の開発が必要とされている。

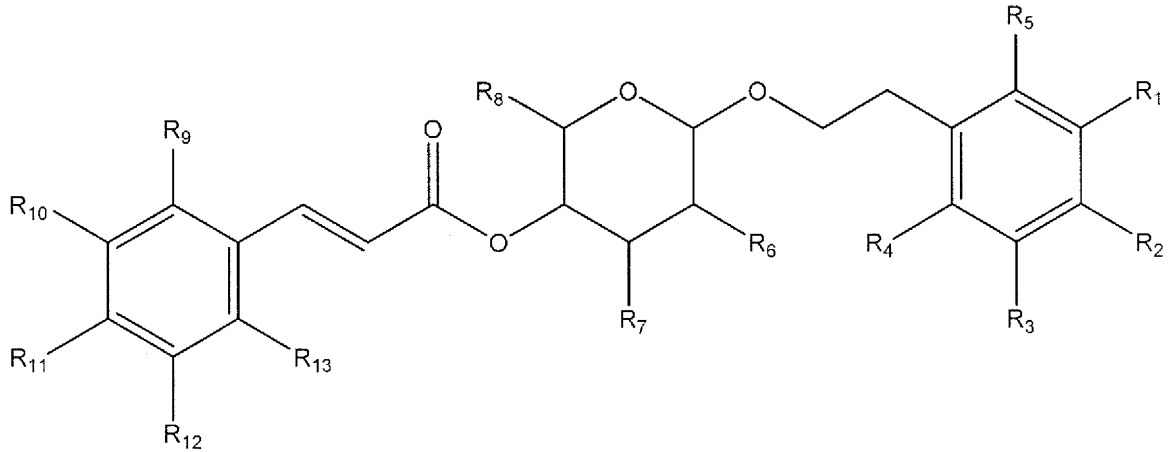
【発明の概要】

【0003】

本発明は、ウイルス感染症を予防および/または治療するための新規かつ有益な材料および方法を提供する。

【0004】

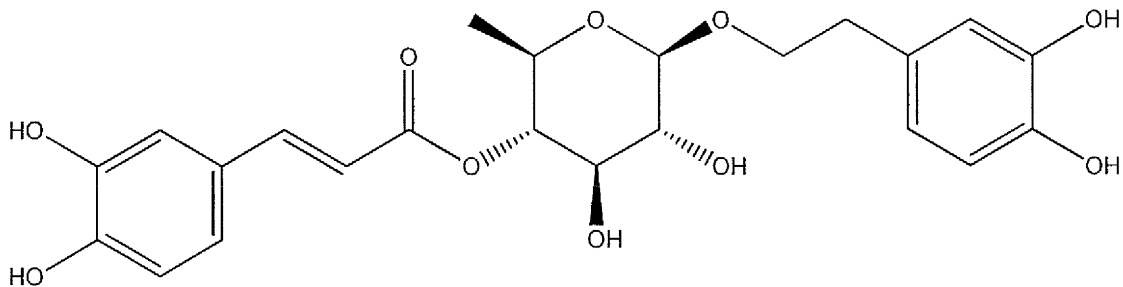
1つの態様において、本発明は、以下の構造を有する式Iの化合物を提供する：



式中、 $R_1 \sim R_{13}$ は独立に、-H、-OH、アシル、ハロ、ハロアルキル、アミノ、アルキルアミノ、ヒドロキシル、アルキル、ヒドロキシルアルキル、アルコキシ、チオール、シアノ、または-COOHである。

【0005】

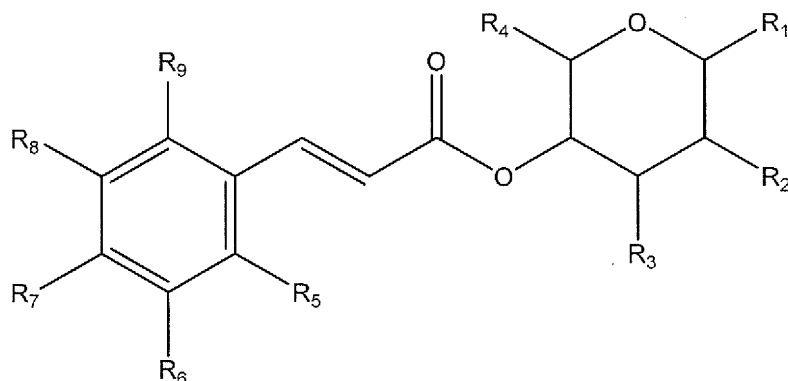
1つの具体的な態様において、式Iの化合物は以下である：



(E)-(2R,3S,4R,5R,6R)-6-(3,4-ジヒドロキシフェノキシ)-4,5-ジヒドロキシ-2-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル3-(3,4-ジヒドロキシフェニル)アクリレート。

【0006】

1つの態様において、本発明は、以下の構造を有する式IIの化合物を提供する：

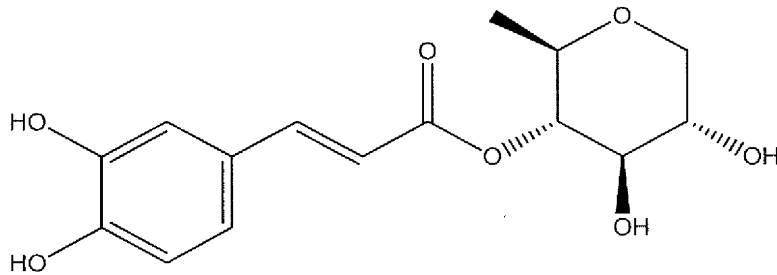


式中、 $R_1 \sim R_9$ は独立に、-H、-OH、アシル、ハロ、ハロアルキル、アミノ、アルキルアミノ、ヒドロキシル、アルキル、ヒドロキシルアルキル、アルコキシ、チオール、シアノ

、または-COOHである。

【0007】

1つの具体的な態様において、式IIの化合物は以下である：

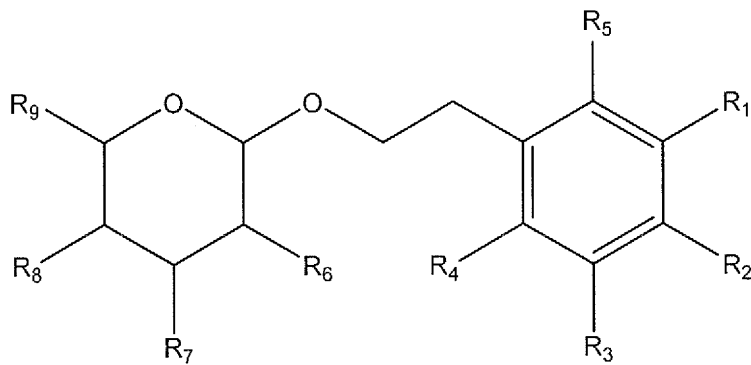


10

(E)-(2R,3S,4R,5S)-4,5-ジヒドロキシ-2-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル3-(3,4-ジヒドロキシフェニル)アクリレート。

【0008】

1つの態様において、本発明は、以下の構造を有する式IIIの化合物を提供する：

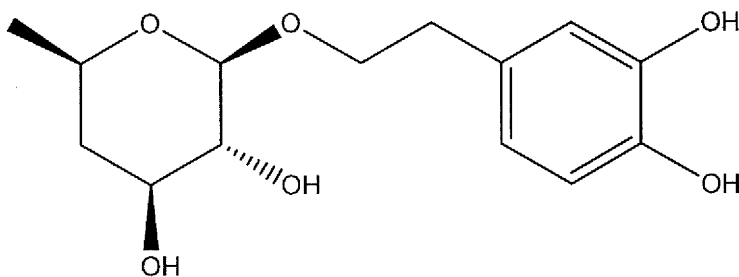


20

式中、 $R_1 \sim R_9$ は独立に、-H、-OH、アシル、ハロ、ハロアルキル、アミノ、アルキルアミノ、ヒドロキシル、アルキル、ヒドロキシルアルキル、アルコキシ、チオール、シアノ、または-COOHである。

【0009】

1つの具体的な態様において、式IIIの化合物は以下である：



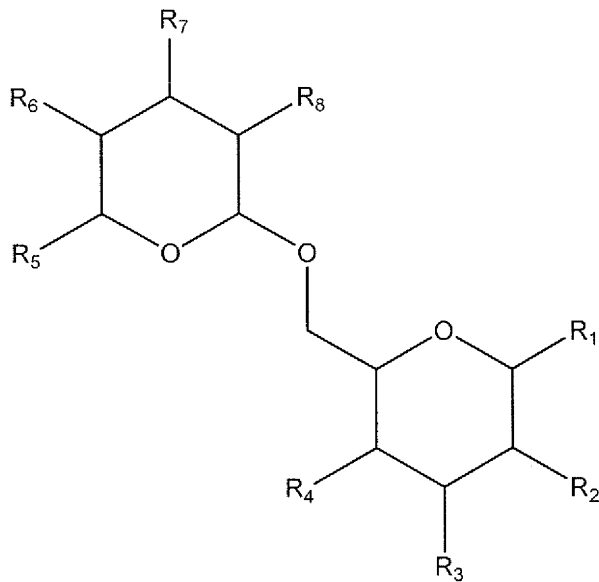
30

(2R,3R,4S,6R)-2-(3,4-ジヒドロキシフェンエトキシ)-6-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-3,4-ジオール。

40

【0010】

1つの態様において、本発明は、以下の構造を有する式IVの化合物を提供する：



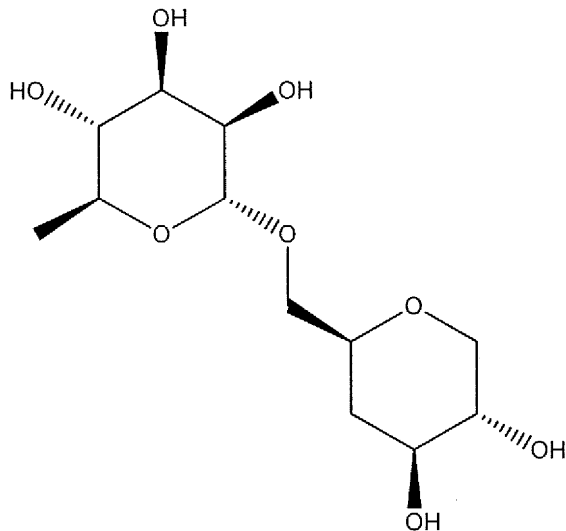
10

式中、 $R_1 \sim R_8$ は独立に、 $-H$ 、 $-OH$ 、アシル、ハロ、ハロアルキル、アミノ、アルキルアミノ、ヒドロキシル、アルキル、ヒドロキシルアルキル、アルコキシ、チオール、シアノ、または $-COOH$ である。

【0011】

1つの具体的な態様において、式IVの化合物は以下である：

20



30

(2R,3R,4R,5R,6S)-2-(((2S,4S,5S)-4,5-ジヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)メトキシ)-6-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-3,4,5-トリオール。

【0012】

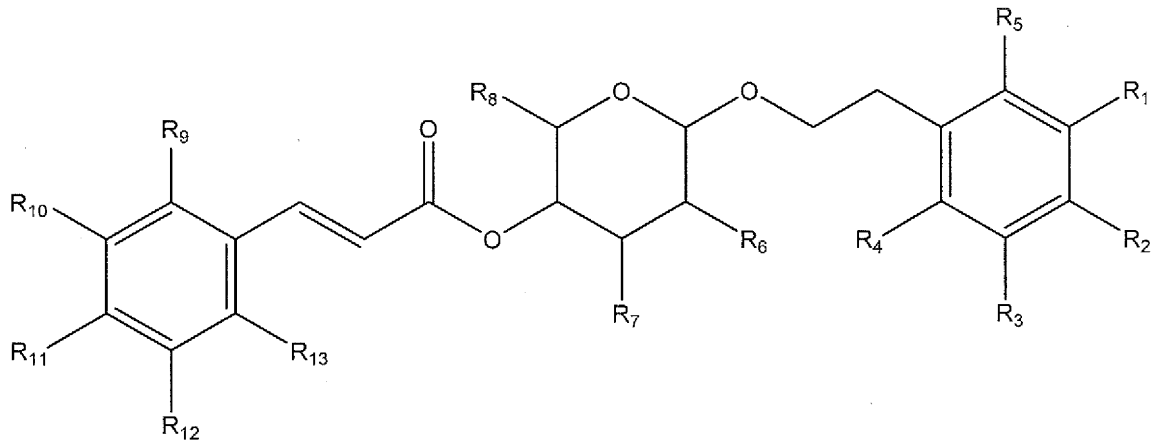
本発明はまた、式I～式IVから選択される単離されたもしくは実質的に純粋な化合物、またはその塩、および任意で、薬学的に許容される担体を含む、治療用組成物も提供する。また、ウイルス感染症の予防および/または治療のための、本発明の化合物および組成物の使用も提供する。

40

[本発明1001]

式I～式IVから選択される構造を有する化合物であって、その塩を含む、化合物：

(a) 式I：

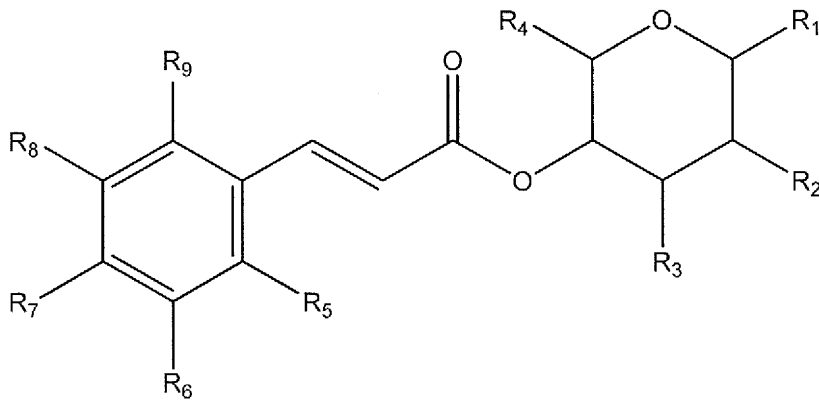


10

(I)

式中、 $R_1 \sim R_{13}$ は独立に、 $-H$ 、 $-OH$ 、アシル、ハロ、ハロアルキル、アミノ、アルキルアミノ、ヒドロキシル、アルキル、ヒドロキシルアルキル、アルコキシ、チオール、シアノ、または $-COOH$ である；

(b) 式II：



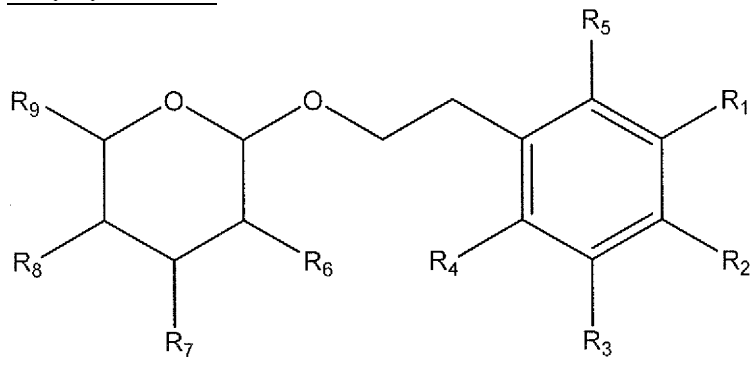
20

(II)

式中、 $R_1 \sim R_9$ は独立に、 $-H$ 、 $-OH$ 、アシル、ハロ、ハロアルキル、アミノ、アルキルアミノ、ヒドロキシル、アルキル、ヒドロキシルアルキル、アルコキシ、チオール、シアノ、または $-COOH$ である；

30

(c) 式III：

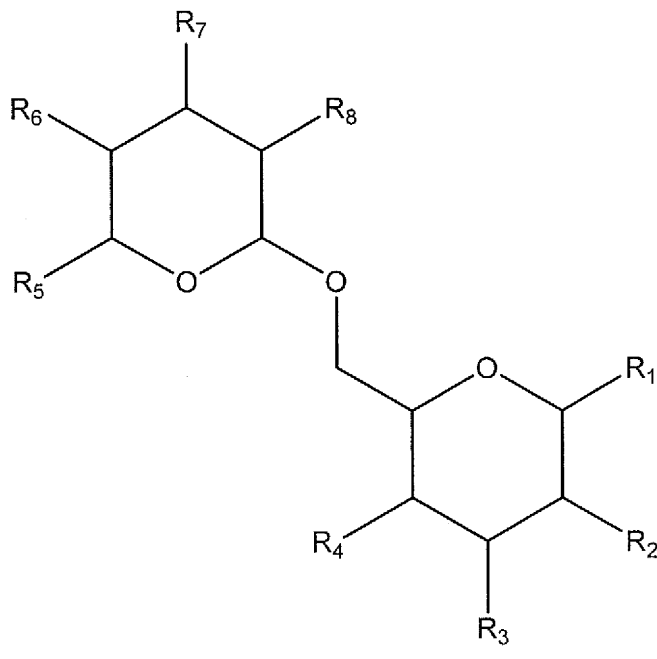


40

(III)

式中、 $R_1 \sim R_9$ は独立に、 $-H$ 、 $-OH$ 、アシル、ハロ、ハロアルキル、アミノ、アルキルアミノ、ヒドロキシル、アルキル、ヒドロキシルアルキル、アルコキシ、チオール、シアノ、または $-COOH$ である；

(d) 式IV：



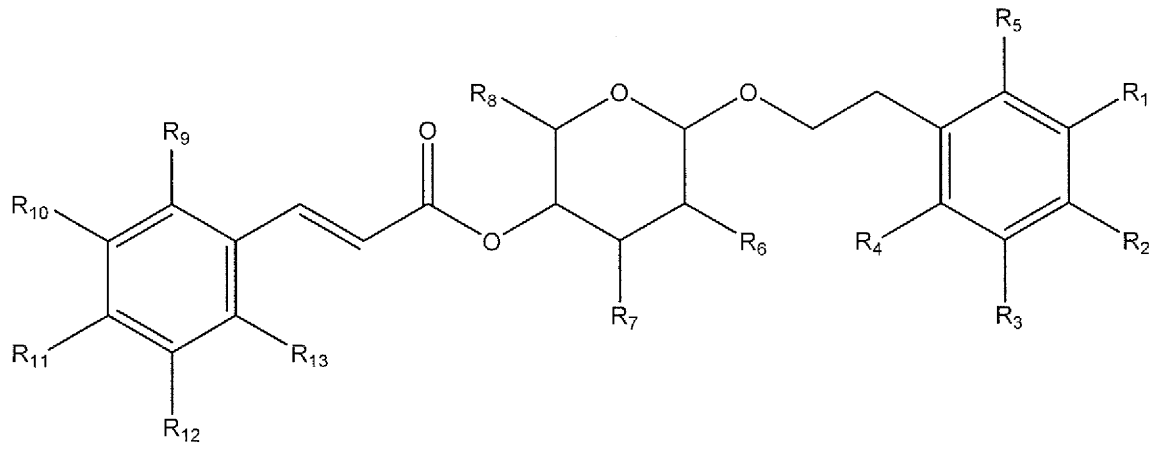
10

式中、 $R_1 \sim R_8$ は独立に、 $-H$ 、 $-OH$ 、アシル、ハロ、ハロアルキル、アミノ、アルキルアミノ、ヒドロキシル、アルキル、ヒドロキシルアルキル、アルコキシ、チオール、シアノ、または $-COOH$ である。

20

[本発明1002]

式Iの構造を有する、本発明1001の化合物：

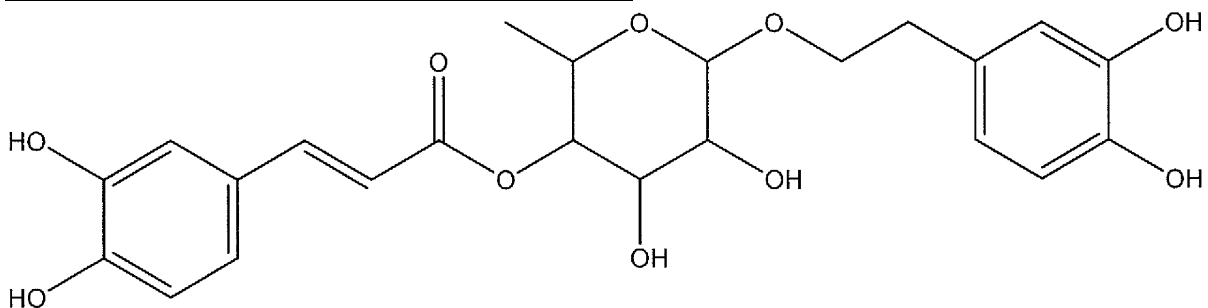


30

式中、 $R_1 \sim R_{13}$ は独立に、 $-H$ 、 $-OH$ 、アシル、ハロ、ハロアルキル、アミノ、アルキルアミノ、ヒドロキシル、アルキル、ヒドロキシルアルキル、アルコキシ、チオール、シアノ、または $-COOH$ である。

[本発明1003]

以下の構造を有する、本発明1002の化合物：

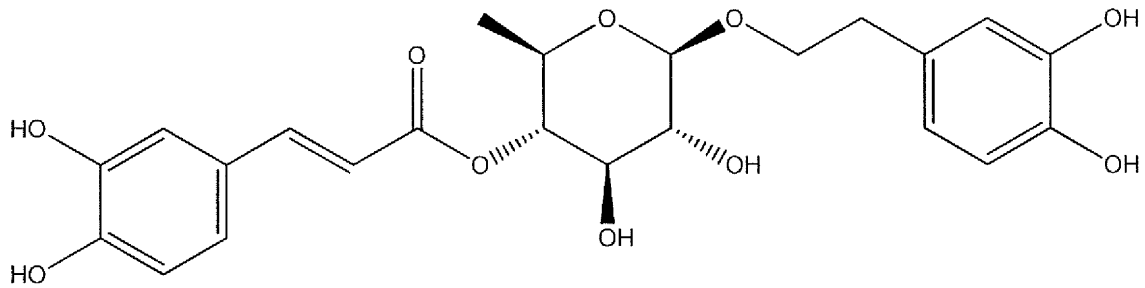


40

[本発明1004]

以下の構造を有する、本発明1003の化合物：

50

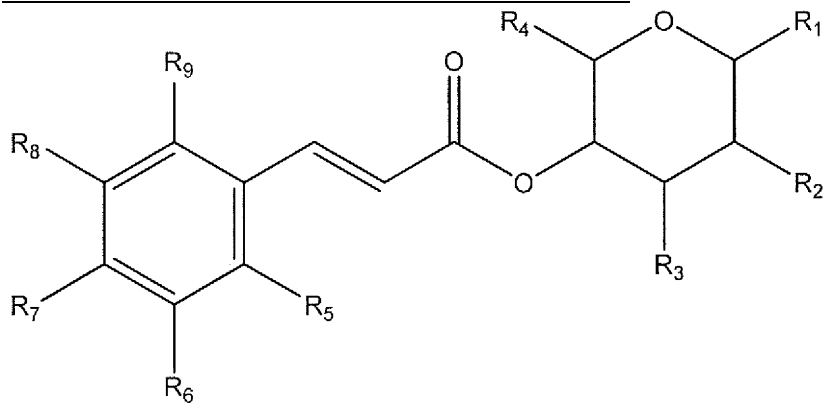


(E)-(2R,3S,4R,5R,6R)-6-(3,4-ジヒドロキシフェネトキシ)-4,5-ジヒドロキシ-2-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル3-(3,4-ジヒドロキシフェニル)アクリレート。

10

[本発明1005]

式IIの構造を有する、本発明1001の化合物：



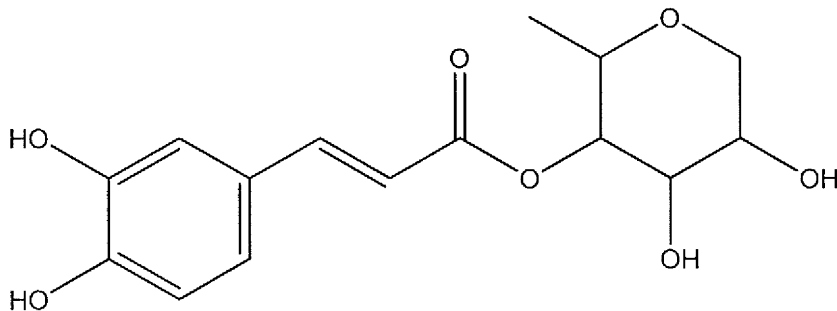
20

(II)

式中、 $R_1 \sim R_9$ は独立に、-H、-OH、アシル、ハロ、ハロアルキル、アミノ、アルキルアミノ、ヒドロキシル、アルキル、ヒドロキシルアルキル、アルコキシ、チオール、シアノ、または-COOHである。

[本発明1006]

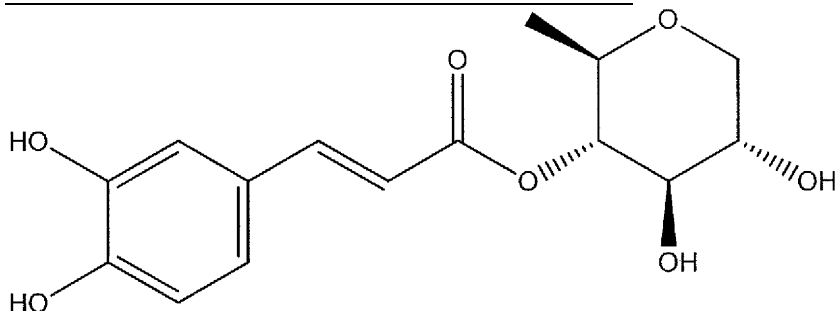
以下の構造を有する、本発明1005の化合物：



30

[本発明1007]

以下の構造を有する、本発明1006の化合物：



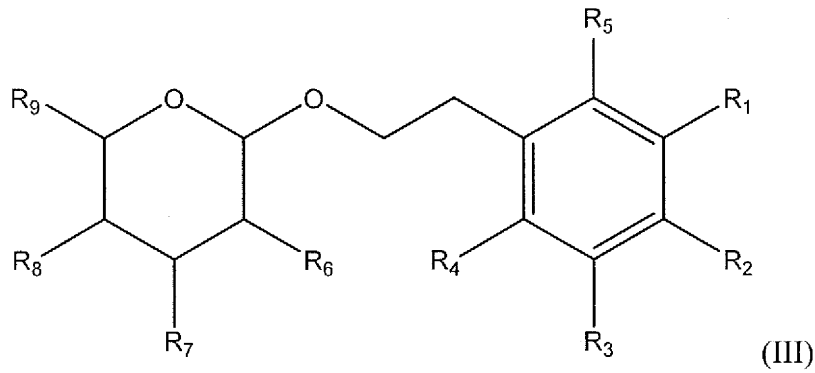
40

(E)-(2R,3S,4R,5S)-4,5-ジヒドロキシ-2-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル3-(3,4-ジヒドロキシフェニル)アクリレート。

[本発明1008]

50

式IIIの構造を有する、本発明1001の化合物：

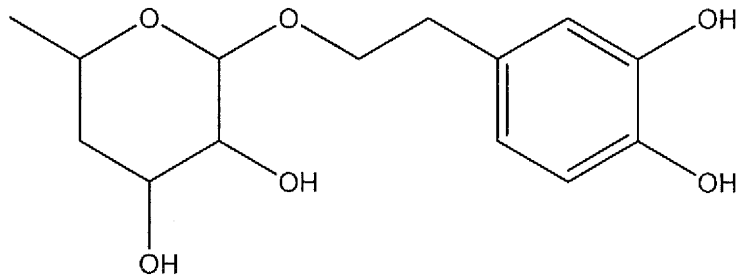


10

式中、 $R_1 \sim R_9$ は独立に、-H、-OH、アシル、ハロ、ハロアルキル、アミノ、アルキルアミノ、ヒドロキシル、アルキル、ヒドロキシルアルキル、アルコキシ、チオール、シアノ、または-COOHである。

[本発明1009]

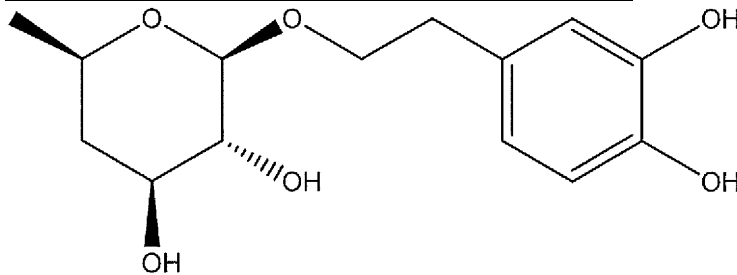
以下の構造を有する、本発明1008の化合物：



20

[本発明1010]

以下の構造を有する、本発明1009の化合物：

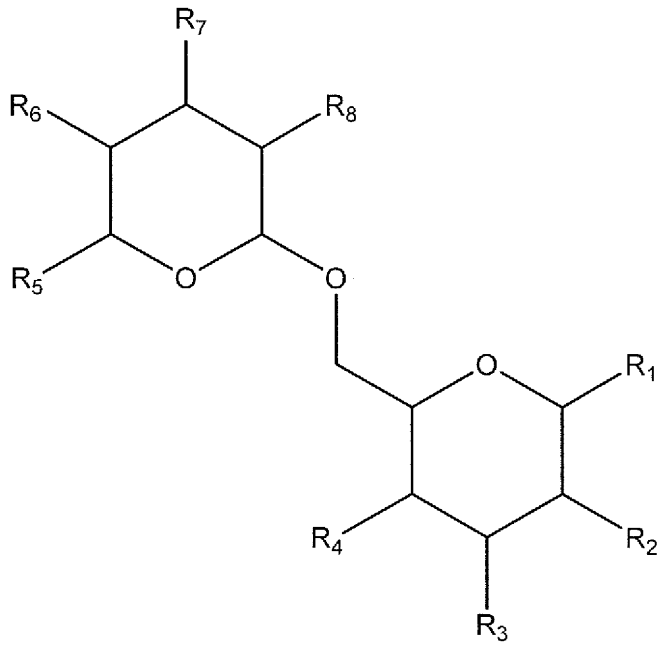


30

(2R,3R,4S,6R)-2-(3,4-ジヒドロキシフェネトキシ)-6-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-3,4-ジオール。

[本発明1011]

式IVの構造を有する、本発明1001の化合物：



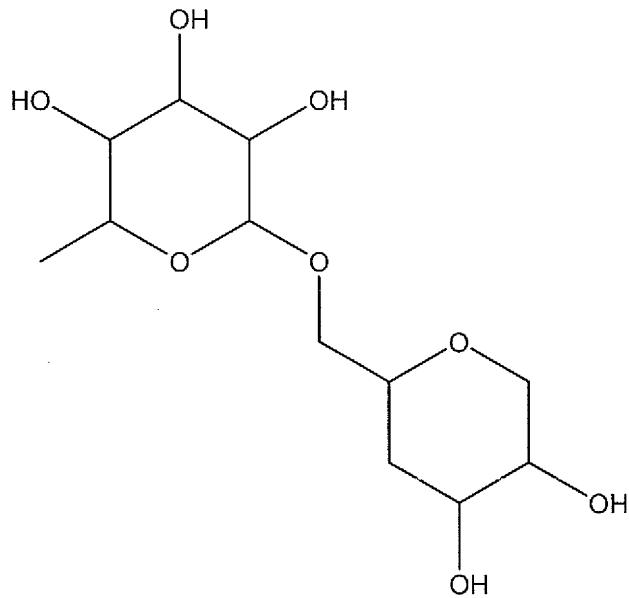
10

式中、 $R_1 \sim R_8$ は独立に、-H、-OH、アシル、ハロ、ハロアルキル、アミノ、アルキルアミノ、ヒドロキシル、アルキル、ヒドロキシルアルキル、アルコキシ、チオール、シアノ、または-COOHである。

20

[本発明1012]

以下の構造を有する、本発明1011の化合物：



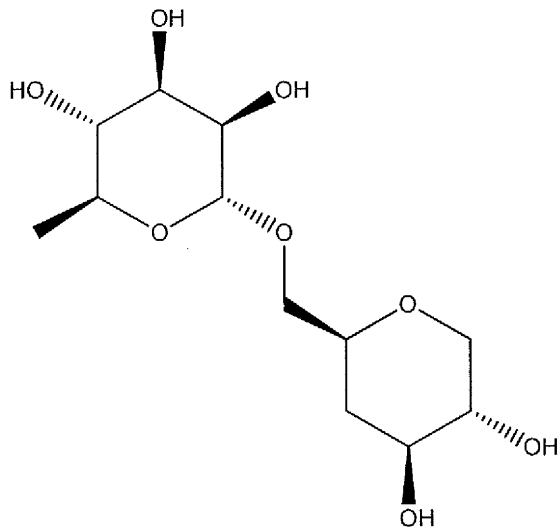
30

°

[本発明1013]

以下の構造を有する、本発明1012の化合物：

40



10

(2R,3R,4R,5R,6S)-2-(((2S,4S,5S)-4,5-ジヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)メトキシ)-6-メチルトetraヒドロ-2H-ピラン-3,4,5-トリオール。

[本発明1014]

その塩を含む本発明1001の化合物と、薬学的に許容される担体とを含む、治療用組成物

。

[本発明1015]

20

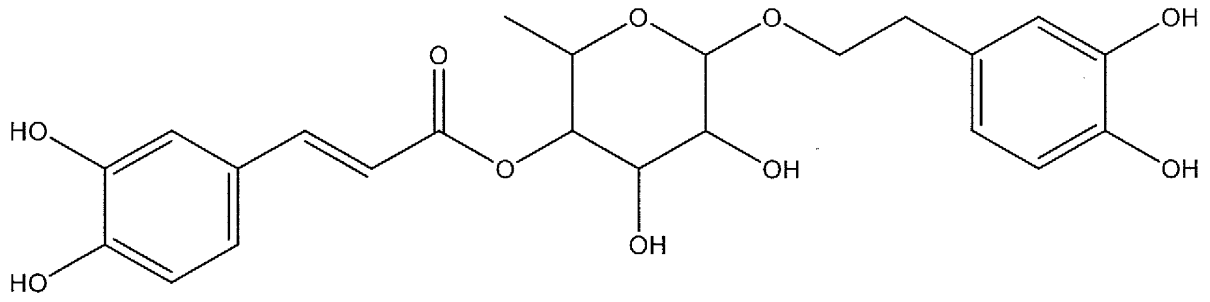
ウイルス感染症を予防および/または治療するための方法であって、そのような予防および/または治療を必要とする対象に、その塩を含む本発明1001の化合物の有効量を投与する段階を含む、方法。

[本発明1016]

インフルエンザウイルス感染症を予防または治療するために用いられる、本発明1015の方法。

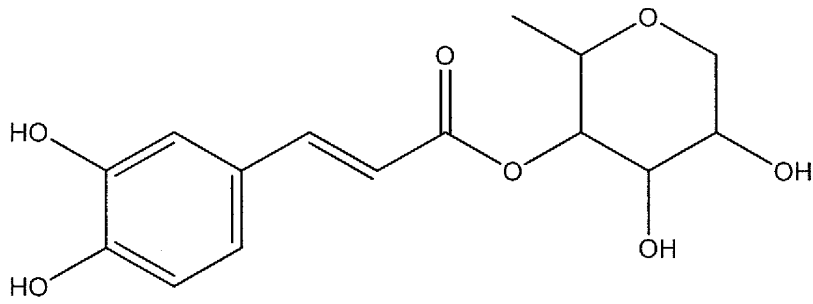
[本発明1017]

化合物が以下から選択される、本発明1015の方法：



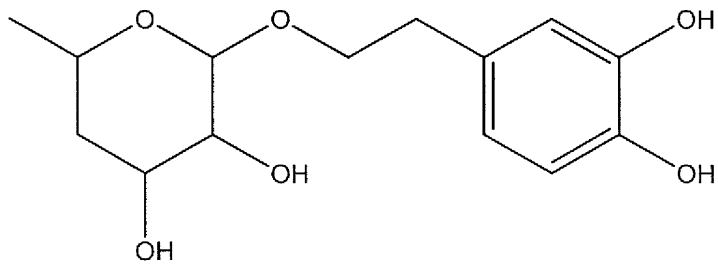
;

10



;

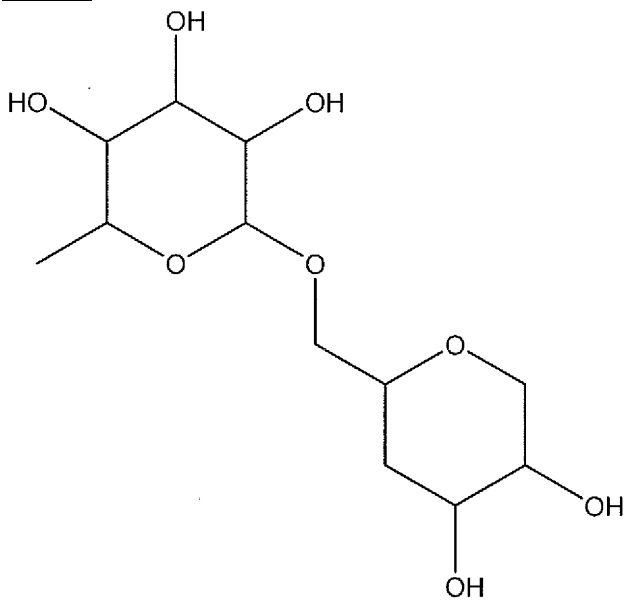
20



および

;

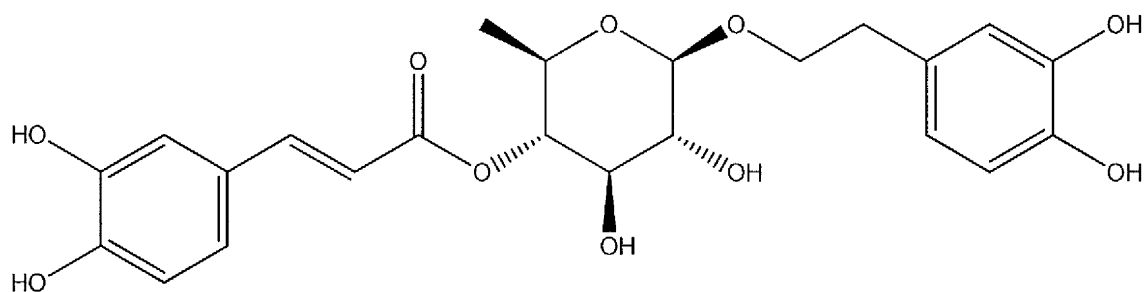
30



40

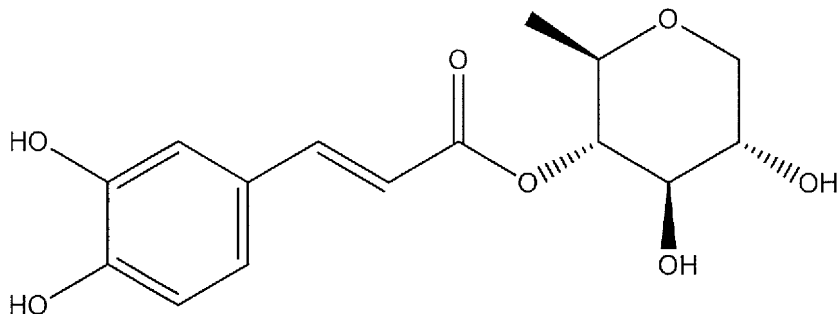
[本発明1018]

化合物が以下から選択される、本発明1015の方法：



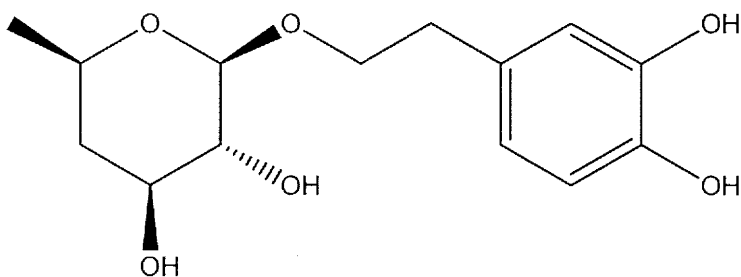
(E)- (2R,3S,4R,5R,6R)-6-(3,4-ジヒドロキシフェネトキシ)-4,5-ジヒドロキシ-2-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル3-(3,4-ジヒドロキシフェニル)アクリレート ;

10



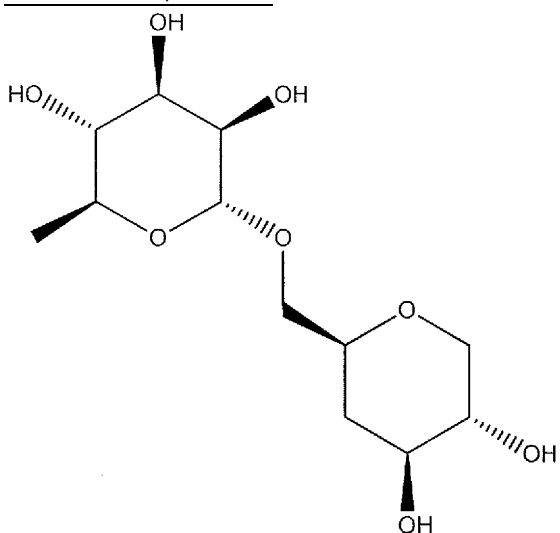
(E)- (2R,3S,4R,5S)-4,5-ジヒドロキシ-2-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル3-(3,4-ジヒドロキシフェニル)アクリレート ;

20



(2R,3R,4S,6R)-2-(3,4-ジヒドロキシフェネトキシ)-6-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-3,4-ジオール ; および

30



40

(2R,3R,4R,5R,6S)-2-(((2S,4S,5S)-4,5-ジヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)メトキシ)-6-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-3,4,5-トリオール。

【発明を実施するための形態】

【0013】

発明の詳細な説明

50

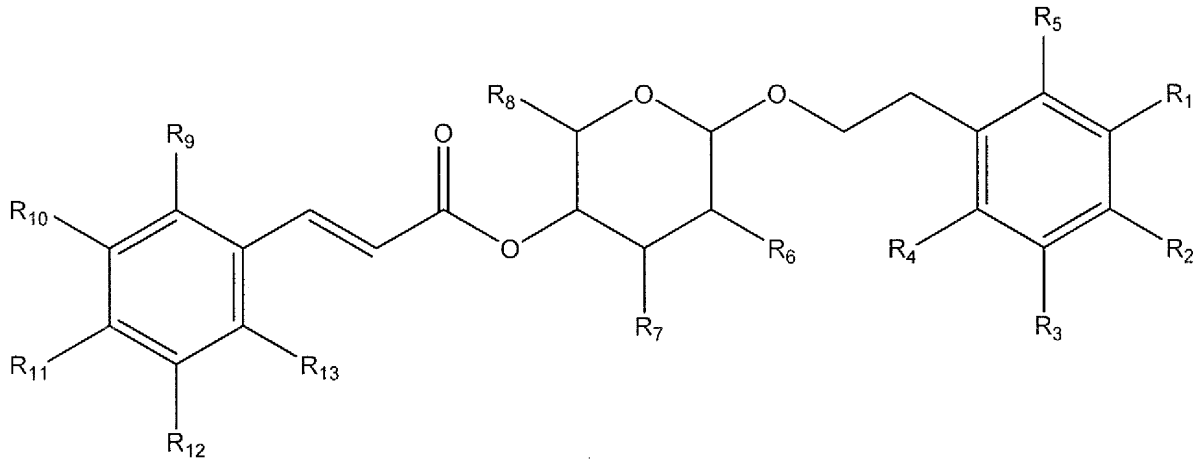
本発明は、対象におけるウイルス感染症を予防および/または治療するための新規かつ有益な材料および方法を提供する。好ましくは、本発明の化合物および組成物は経口投与用に製剤化される。

【0014】

1つの局面において、本発明は、式I~式IVによって表される化学構造を有する化合物を提供する。

【0015】

1つの態様において、本発明は、以下の構造を有する式Iの化合物を提供する：



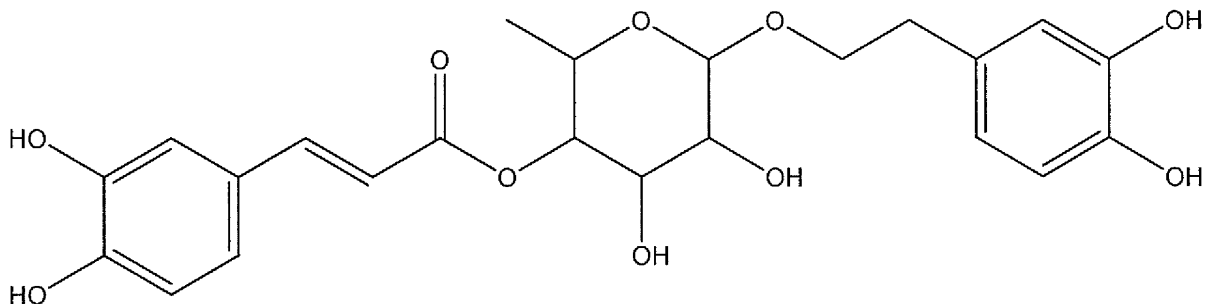
式中、 $R_1 \sim R_{13}$ は独立に、-H、-OH、アシル、ハロ、ハロアルキル、アミノ、アルキルアミノ、ヒドロキシル、アルキル、ヒドロキシルアルキル、アルコキシ、チオール、シアノ、または-COOHである。

【0016】

ある態様において、式Iの $R_1 \sim R_{13}$ のうち1つまたは複数は、-H、-OH、-CH₃、または-OCH₃から選択される。

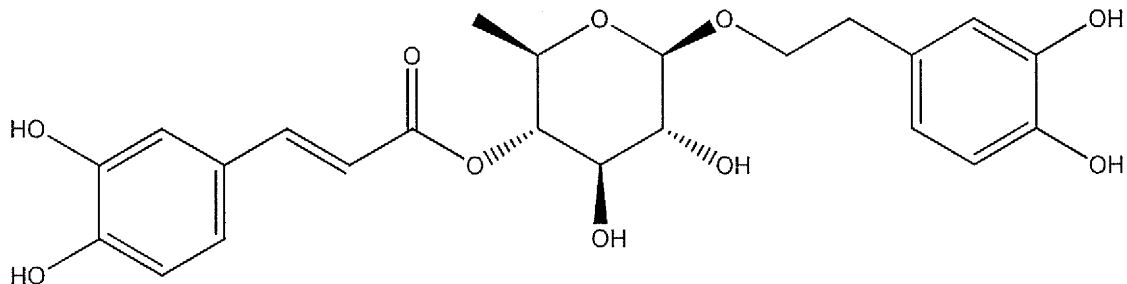
【0017】

1つの具体的な態様において、式Iの化合物は以下である。



【0018】

1つのさらなる具体的な態様において、式Iの化合物は以下である：



(E)-(2R,3S,4R,5R,6R)-6-(3,4-ジヒドロキシフェネトキシ)-4,5-ジヒドロキシ-2-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル3-(3,4-ジヒドロキシフェニル)アクリレート。

【0019】

1つの態様において、本発明は、以下の構造を有する式IIの化合物を提供する：

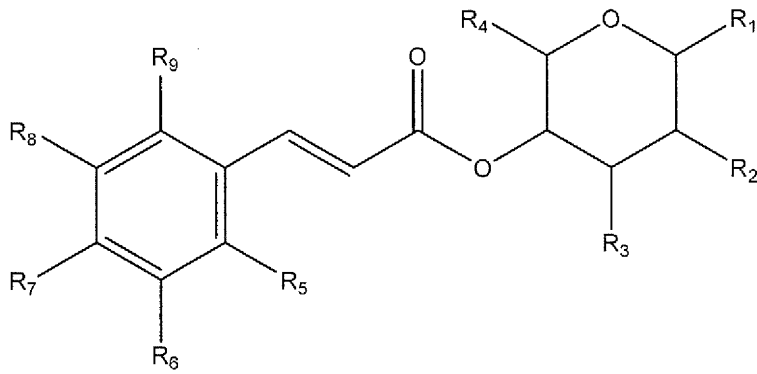
10

20

30

40

50



10

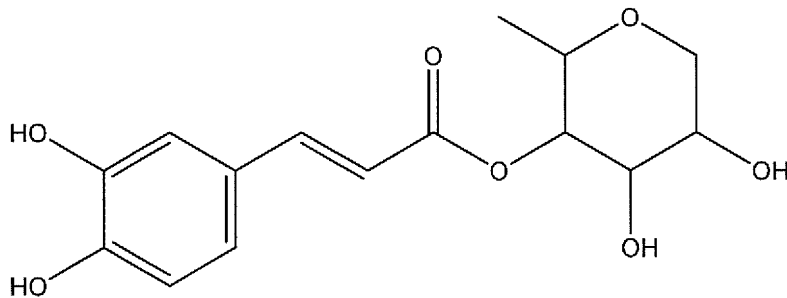
式中、 $R_1 \sim R_9$ は独立に、-H、-OH、アシル、ハロ、ハロアルキル、アミノ、アルキルアミノ、ヒドロキシル、アルキル、ヒドロキシルアルキル、アルコキシ、チオール、シアノ、または-COOHである。

【0020】

ある態様において、式IIの $R_1 \sim R_9$ のうち1つまたは複数は、-H、-OH、-CH₃、または-OCH₃から選択される。

【0021】

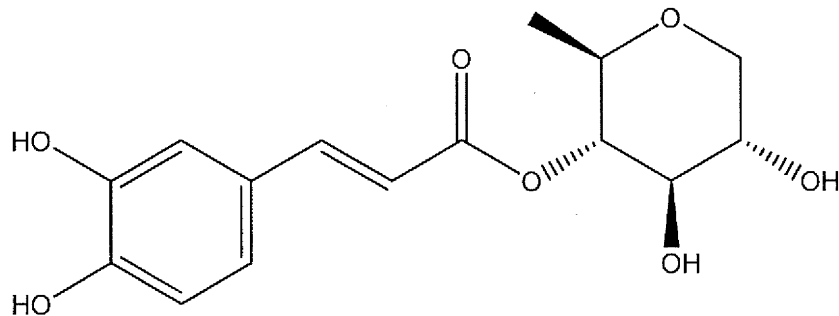
1つの具体的な態様において、式IIの化合物は以下である。



20

【0022】

1つのさらなる具体的な態様において、式IIの化合物は以下である：



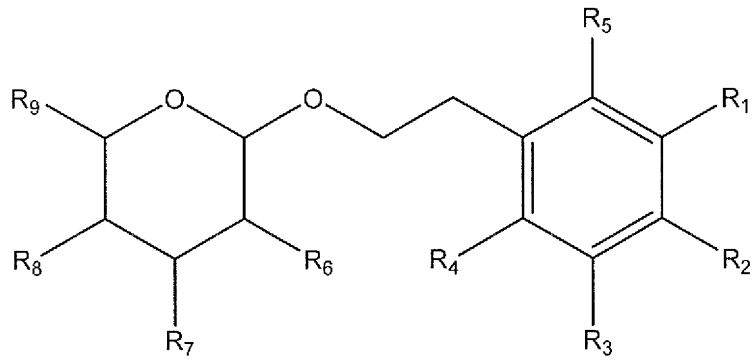
30

(E)-(2R,3S,4R,5S)-4,5-ジヒドロキシ-2-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル3-(3,4-ジヒドロキシフェニル)アクリレート。

【0023】

40

1つの態様において、本発明は、以下の構造を有する式IIIの化合物を提供する：



10

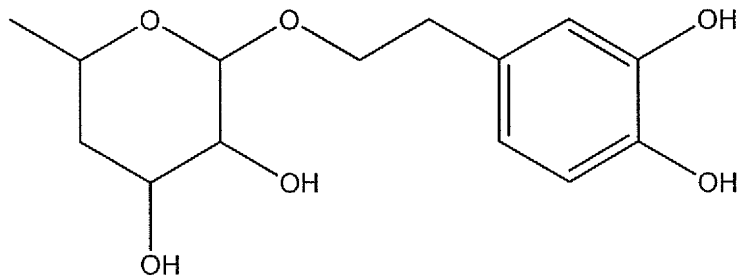
式中、R₁ ~ R₉は独立に、-H、-OH、アシル、ハロ、ハロアルキル、アミノ、アルキルアミノ、ヒドロキシル、アルキル、ヒドロキシルアルキル、アルコキシ、チオール、シアノ、または-COOHである。

【0024】

ある態様において、式IIIのR₁ ~ R₉のうち1つまたは複数は、-H、-OH、-CH₃、または-OC₂H₅から選択される。

【0025】

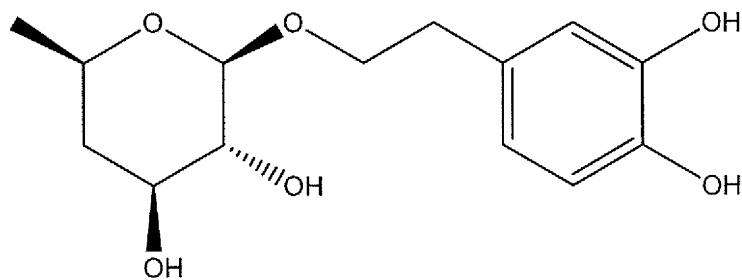
1つの具体的な態様において、式IIIの化合物は以下である。



20

【0026】

1つのさらなる具体的な態様において、式IIIの化合物は以下である：



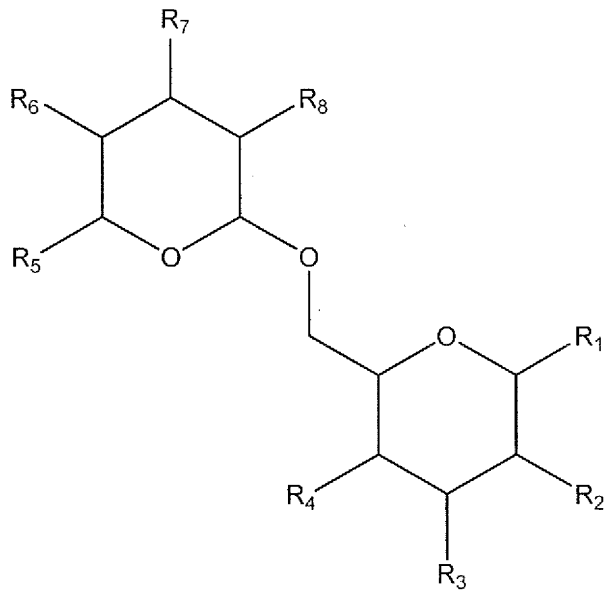
30

(2R,3R,4S,6R)-2-(3,4-ジヒドロキシフェンエトキシ)-6-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-3,4-ジオール。

【0027】

1つの態様において、本発明は、以下の構造を有する式IVの化合物を提供する：

40



10

式中、 $R_1 \sim R_8$ は独立に、 $-H$ 、 $-OH$ 、アシル、ハロ、ハロアルキル、アミノ、アルキルアミノ、ヒドロキシル、アルキル、ヒドロキシルアルキル、アルコキシ、チオール、シアノ、または $-COOH$ である。

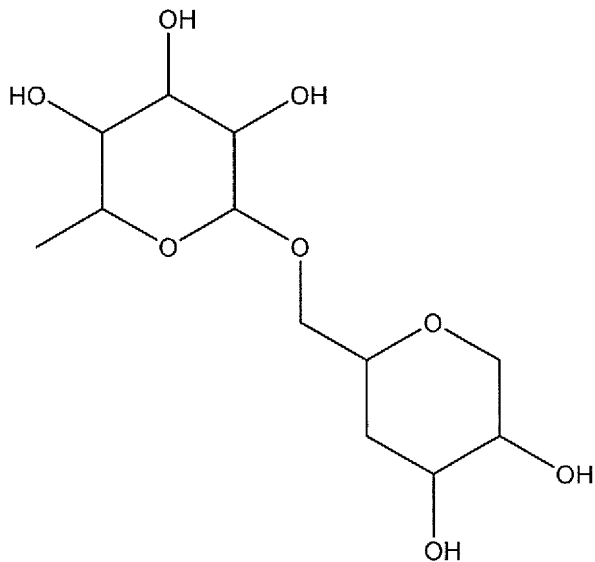
【0028】

20

ある態様において、式IVの $R_1 \sim R_8$ のうち1つまたは複数は、 $-H$ 、 $-OH$ 、 $-CH_3$ 、または $-OCH_3$ から選択される。

【0029】

1つの具体的な態様において、式IVの化合物は以下である。

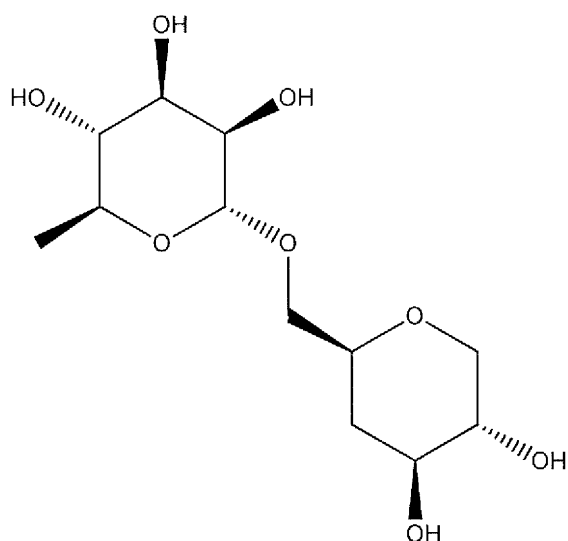


30

【0030】

40

1つのさらなる具体的な態様において、式IVの化合物は以下である：



(2R,3R,4R,5R,6S)-2-(((2S,4S,5S)-4,5-ジヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)メトキシ)-6-メチルトetraヒドロ-2H-ピラン-3,4,5-トリオール。

【0031】

「アルキル」は、炭素原子が1～8個の線状飽和一価基 (monovalent radical)、または炭素原子が3～8個の分枝飽和一価基を意味する。これには炭素原子が1～4個または1～3個の炭化水素基を含めることができ、それは線状であってもよい。その例には、メチル、エチル、プロピル、2-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソ-ブチル、tert-ブチル、ペンチルなどが含まれる。ある態様において、アルキル基は、線状または分枝鎖状のC₁～C₆アルキル基、C₁～C₅アルキル基、C₁～C₄アルキル基、C₁～C₃アルキル基、エチル、またはメチル基である。

【0032】

「炭化水素」または「ヒドロカルビル」という用語は、炭素および水素の元素のみからなる有機化合物または基のことを指す。ヒドロカルビルには、アルキル、アルケニル、およびアルキニル部分が含まれる。

【0033】

「アシル」という用語は、-C(O)Rという基 (radical) を意味し、式中、Rは水素、アルキルまたはシクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルである。1つの態様において、-C(O)Rという基のR基はC₁～C₄アルキルである。アシル基の例には、ホルミル、アセチル、およびエチルカルボニルが非限定的に含まれる。

【0034】

「ハロ」という用語は、フルオロ、クロロ、プロモ、およびヨードを意味する。

【0035】

「ヒドロキシ」という用語は、-OHという基を意味する。

【0036】

「置換された」という用語は、本明細書で用いる場合、化合物または化学部分の少なくとも1つの水素原子が、第2の化学部分によって置き換えられている態様を指す。置換基の非限定的な例には、本明細書に開示された例示的な化合物および態様に認められるもの、ならびにハロゲン；アルキル；アルケニル；アルキニル；ヒドロキシ；アルコキシル；アミノ；ハロアルキル（例えば、トリフルオロメチル）；および-COOHがある。本明細書に開示された化学基はすべて、そうでないことが明記されている場合を除き、置換可能である。例えば、本明細書に記載の「置換された」アルキル、アルケニル、またはアルキニル部分は、ヒドロカルビル部分、ハロ、アルコキシ、および-COOHなどの第2の化学部分によって置換された部分である。置換されたアルキル基には、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、カルボキシアルキル、およびアミノアルキルが非限定的に含まれる。

【0037】

「ハロアルキル」という用語は、1つまたは複数の同じまたは異なるハロ原子によって

10

20

30

40

50

置換されたアルキルを意味する。ハロアルキル基の代表的な例には、 $-\text{CH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{CH}_2\text{Br}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ 、および $-\text{CH}_2\text{CCl}_3$ が非限定的に含まれる。

【0038】

「アミノ」という用語は、本明細書で用いる場合、 $-\text{NH}_2$ のことを指す。

【0039】

「アルキルアミノ」という用語は、 $-\text{NHR}$ または $-\text{NR}_2$ という基を意味し、ここでRは独立にアルキル基である。ある態様において、アルキルアミノのアルキル基は $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキルである。アルキルアミノ基の代表的な例には、メチルアミノ、(1-メチルエチル)アミノ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、メチルエチルアミノ、およびジ(1-メチルエチル)アミノが非限定的に含まれる。

10

【0040】

「ヒドロキシアルキル」という用語は、1つまたは複数の、好ましくは1つ、2つ、または3つのヒドロキシ基によって置換された、本明細書に定義された通りのアルキル基を意味する。ある態様において、ヒドロキシアルキルは、1つまたは複数のヒドロキシ基によって置換された $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、または好ましくは $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキルである。ヒドロキシアルキルの代表的な例には、ヒドロキシメチル、2-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシプロピル、3-ヒドロキシプロピル、1-(ヒドロキシメチル)-2-メチルプロピル、2-ヒドロキシブチル、3-ヒドロキシブチル、4-ヒドロキシブチル、2,3-ジヒドロキシプロピル、2-ヒドロキシ-1-ヒドロキシメチルエチル、2,3-ジヒドロキシブチル、3,4-ジヒドロキシブチルおよび2-(ヒドロキシメチル)-3-ヒドロキシ-プロピル、好ましくは2-ヒドロキシエチル、2,3-ジヒドロキシプロピル、ならびに1-(ヒドロキシメチル)2-ヒドロキシエチルが非限定的に含まれる。

20

【0041】

「アルコキシ」という用語は、本明細書で用いる場合、 $-\text{OR}_x$ という基のことを指し、式中、 R_x は $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル基である。1つの態様において、 R_x は $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキル基である。例示的なアルコキシ基には、メトキシ、エトキシ、およびプロポキシが非限定的に含まれる。

【0042】

ある態様において、本発明は、式I～式IVによって表される単離されたまたは実質的に純粋な化合物に関する。「実質的に純粋な」という用語は、本明細書で用いる場合、純度が99%を上回ることを指す。

30

【0043】

本明細書で用いる場合、「単離された」とは、それらが天然に存在しうる任意の環境から取り出された化合物のことを指す。例えば、単離された化合物とは、化合物を単離することができる植物の中に存在している時の化合物のことは指さないと考えられる。好ましい態様において、本発明の化合物は、純度が少なくとも75%であり、好ましくは純度が少なくとも90%であり、より好ましくは純度が95%を上回り、最も好ましくは純度が99%を上回る(実質的に純粋である)。

【0044】

本発明はさらに、化合物の立体異性体を包含する。「立体異性体」という用語は、鏡像異性的に/立体異性的に純粋な、および鏡像異性的に/立体異性的に濃縮された、本明細書に開示された化合物のすべてを範囲に含む。

40

【0045】

1つの態様において、本発明は、化合物の鏡像異性体形態に関する。本発明の化合物の鏡像異性体形態は、互いを実質的に含まない(すなわち、鏡像異性体過剰の状態にある)。言い換えると、「R」型の化合物は「S」型の化合物を実質的に含まず、それ故に「S」型に対して鏡像異性体過剰の状態にある。逆に、「S」型の化合物は「R」型の化合物を実質的に含まず、それ故に「R」型に対して鏡像異性体過剰の状態にある。本発明の1つの態様において、鏡像異性体化合物は、鏡像異性体過剰率が少なくとも約80%である。1つの好ましい態様において、本化合物は鏡像異性体過剰率が少なくとも約90%である。1つの

50

より好ましい態様において、本化合物は鏡像異性体過剰率が少なくとも約95%である。1つのさらにより好ましい態様において、本化合物は鏡像異性体過剰率が少なくとも約97.5%である。1つの最も好ましい態様において、本化合物は鏡像異性体過剰率が少なくとも約99%である。

【0046】

本発明はまた、式I~式IVの化合物の塩、溶媒和物、水和物、および多形体、ならびにそれらの使用も範囲に含む。

【0047】

1つの態様において、本発明による有用な化合物には、「Materials and Methods for Prevention and Treatment of Viral Infections」と題する国際出願第PCT/IB2010/003482号に開示された化合物は含まれない。

【0048】

1つの態様において、式I~式IVの化合物は抗ウイルス活性を有する。

【0049】

別の局面において、本発明は、ウイルス感染症を予防および/または治療するための、式I~式IVの化合物、およびそれらの塩、溶媒和物、水和物、多形体、ならびにこれらの化合物を含む組成物の使用を提供する。1つの態様において、本方法は、そのような予防および/または治療を必要とする対象に、式Iもしくは式IVから選択される化合物、またはそれらの塩、溶媒和物、水和物、もしくは多形体を含む組成物の有効量を投与する段階を含む。

【0050】

「対象」という用語は、本明細書で用いる場合、本発明による組成物を用いた治療を施すことのできる、霊長類などの哺乳動物を含む生物のことを記載している。開示された治療方法によって利益を得ることのできる哺乳動物種には、類人猿、チンパンジー、オランウータン、ヒト、小型サル類；ならびにイヌ、ネコ、ウマ、ウシ、ブタ、ヒツジ、ヤギ、ニワトリ、マウス、ラット、モルモット、およびハムスターなどの他の動物が非限定的に含まれる。

【0051】

「抗ウイルス性の」という用語は、本明細書で用いる場合、ウイルスの増殖、生存、複製、機能および/または伝播を防止すること、阻害すること、抑制すること、低下させること、それに負の影響を及ぼすこと、および/またはそれに干渉することを非限定的に含む。

【0052】

「治療」という用語、またはそのあらゆる文法的変形物（例えば、治療する、治療すること、など）は、本明細書で用いる場合、疾患もしくは病態の症状を緩和もしくは改善すること、および/または疾患もしくは病態の重症度を低下させることを非限定的に含む。

【0053】

「予防」という用語、またはそのあらゆる文法的変形物（例えば、予防する、予防すること、など）は、本明細書で用いる場合、症状の開始を遅らせること、疾患の再発を防止すること、症状の再発の数もしくは頻度を減少させること、症状の発現間の潜伏期間を増大させること、またはそれらの組み合わせを非限定的に含む。

【0054】

「有効量」という用語は、本明細書で用いる場合、疾患または病状を治療すること、改善すること、もしくは予防することができる、または他の形で意図する治療効果を生じさせることができる量のことを指す。

【0055】

1つの態様において、本発明の化合物および組成物は、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のサブタイプのいずれかを非限定的に含むインフルエンザウイルスによって引き起こされる感染症を予防および/または治療するために有用である。

【0056】

10

20

30

40

50

1つの態様において、主題化合物、薬学的組成物、および治療方法は、H1N1、H1N2、H1N3、H1N4、H1N5、H1N6、H1N7、H1N8、H1N9、H2N1、H2N2、H2N3、H2N4、H2N5、H2N6、H2N7、H2N8、H2N9、H3N1、H3N2、H3N3、H3N4、H3N5、H3N6、H3N7、H3N8、H3N9、H4N1、H5N2、H5N3、H5N4、H5N5、H5N6、H5N7、H5N8、H5N9、H6N1、H6N2、H6N3、H6N4、H6N5、H6N6、H6N7、H6N8、H6N9、H7N1、H7N2、H7N3、H7N4、H7N5、H7N6、H7N7、H7N8、H7N9、H8N1、H8N2、H8N3、H8N4、H8N5、H8N6、H8N7、H8N8、H8N9、H9N1、H9N2、H9N3、H9N4、H9N5、H9N6、H9N7、H9N8、H9N9、H10N1、H10N2、H10N3、H10N4、H10N5、H10N6、H10N7、H10N8、H10N9、H11N1、H11N2、H11N3、H11N4、H11N5、H11N6、H11N7、H11N8、H11N9、H12N1、H12N2、H12N3、H12N4、H12N5、H12N6、H12N7、H12N8、H12N9、H13N1、H13N2、H13N3、H13N4、H13N5、H13N6、H13N7、H13N8、H13N9、H14N1、H14N2、H14N3、H14N4、H14N5、H14N6、H14N7、H14N8、H14N9、H15N1、H15N2、H15N3、H15N4、H15N5、H15N6、H15N7、H15N8、およびH15N9の株のいずれかを非限定的に含むインフルエンザAウイルスによって引き起こされる感染症を予防および/または治療するために有用である。

10

【0057】

別の具体的な態様において、本発明の化合物および組成物は、H1N1 (A/HK/54/98、オセルタミビル感受性株)、H1N1 (A/Vicotria/07159200/07、オセルタミビル耐性株)、H9N2 (A/Quail/HK/G1/97)、H3N2 (A/H3N2/1174/99)、H5N1 (A/H5N1/97)、H1N1 (A/54/98)、H9N2/G1およびH6N1 (A/Teal/HK/W312/97)を非限定的に含むインフルエンザAウイルスによって引き起こされる感染症を予防および/または治療するために有用である。

【0058】

20

別の具体的な態様において、本発明の化合物および組成物は、呼吸器合胞体ウイルス、ライノウイルス、HIVウイルス；A型肝炎ウイルス、B型肝炎ウイルス、C型肝炎ウイルス、D型肝炎ウイルス、E型肝炎ウイルス、F型肝炎ウイルス、およびG型肝炎ウイルスを含む肝炎ウイルス；オンコウイルス；ヒトパピローマウイルス (HPV)；ヒトTリンパ球向性ウイルスI型 (HTLV-1)；ウシ白血病ウイルス (BLV)；エプスタイン-バー (Epstein-Barr) ウイルス；単純ヘルペスウイルス1；単純ヘルペスウイルス2；コロナウイルス；およびポリオウイルスを含むウイルスによって引き起こされる感染症を予防および/または治療するために有用である。

【0059】

加えて、本発明の化合物および組成物は、細菌、真菌、寄生性微生物、および原生動物を非限定的に含む病原体によって引き起こされる感染症を予防および/または治療するためにも有用である。

30

【0060】

1つの態様において、本発明の化合物および組成物は、対象における発熱を治療するために有用である。

【0061】

本発明はまた、薬学的に許容される担体と組み合わせることのできる形態にある、治療用組成物または薬学的組成物を投与することによる治療方法も提供する。この文脈において、化合物は例えば、単離されているか、または実質的に純粋であってよい。「担体」という用語は、化合物をそれとともに投与する、希釈剤、補助剤、添加剤、または媒体のことを指す。そのような薬学的担体は、鉱油などの石油、ラッカセイ油、ダイズ油、およびゴマ油などの植物油、動物油、または合成由来の油のものを含む、水および油などの無菌液体でありうる。また、特に注射用溶液のためには、食塩液ならびに水性デキストロース溶液およびグリセロール溶液を液体担体として用いることもできる。

40

【0062】

適した投与方法には、経口的、吸入、または静脈内、皮下、局所的、経皮的、皮内、経粘膜的、腹腔内、筋肉内、嚢内、眼窩内、心臓内、経気管、皮下、表皮下、関節内、被膜下、クモ膜下、髄腔内、硬膜外、および胸骨内への注射、注入、およびエレクトロポレーションを含む非経口的投与、ならびに対象の体内に（一時的または永続的に）挿入される任意の医用デバイスまたは物体の構成成分としての同時投与が非限定的に含まれる。

50

【0063】

1つの態様において、本方法は、対象に対して、アダマンタン類およびノイラミニダーゼ阻害薬、ザナミビル、オセルタミビル、ペラミビルおよびセルタミビル (seltamivir) ; インターフェロン : ヌクレオチド ; siRNA ; またはそれらの任意の組み合わせなどの化合物を非限定的に含む第2の抗ウイルス薬を投与する段階をさらに含み、ここで第2の抗ウイルス薬は、本発明の化合物または薬学的組成物の前に、後に、またはそれらと同時に投与することができる。

【0064】

1つの具体的な態様において、本方法は、対象に、ザナミビル、オセルタミビル、ペラミビル、セルタミビル、およびそれらの任意の組み合わせからなる群より選択される第2の抗ウイルス薬を投与する段階をさらに含み、ここで第2の抗ウイルス薬は、本発明の化合物または薬学的組成物の前に、後に、またはそれらと同時に投与することができる。

10

【0065】

適した薬学的添加剤には、デンプン、グルコース、ラクトース、スクロース、ゼラチン、麦芽、コメ、小麦粉、白垂、シリカゲル、ステアリン酸ナトリウム、モノステアリン酸グリセリン、タルク、塩化ナトリウム、乾燥脱脂乳、グリセロール、プロピレングリコール、水、エタノールなどが含まれる。治療用組成物は、必要に応じて、少量の湿潤剤または乳化剤またはpH緩衝剤を含むこともできる。これらの組成物は、液体、溶液、懸濁液、乳濁液、錠剤、カプセル剤、粉末、持続放出製剤などの形態をとることができる。本組成物は、トリグリセリドなどの伝統的な結合剤および担体を用いて製剤化することができる。適した薬学的担体の例は、E. W. Martinによる「Remington's Pharmaceutical Sciences」に記載されている。そのような組成物は、治療用組成物の治療有効量を、患者に対する適正な投与のための形態が得られるような適した量の担体とともに含む。製剤は投与様式に適合しているべきである。

20

【0066】

1つの態様において、本組成物は、ヒトへの局所注射投与のために適している薬学的組成物として、定型的な手順に従って製剤化される。典型的には、局所注射投与のための組成物は、無菌等張水性緩衝液中の溶液である。必要であれば、組成物が、可溶化剤、および、注射部位の疼痛を和らげるためのリドカインなどの局所麻酔薬を含んでもよい。一般に、これらの成分は、例えば、有効物質の量を表示したアンプルなどの密封容器または薬袋 (sachette) などの中にある乾燥凍結粉末もしくは無水濃縮物として、別々に、または単位投薬形態として1つに混ぜ合わされるかのいずれかで供給される。組成物が注射によって投与される場合には、これらの成分を投与の前に混合されうるように、注射用滅菌水または食塩水のアンプルを用意することができる。

30

【0067】

本発明の治療用または薬学的組成物は、中性または塩の形態として製剤化することができる。薬学的に許容される塩には、ナトリウム、カリウム、マグネシウム、アンモニウム、カルシウム、水酸化第二鉄、イソプロピルアミン、トリエチルアミン、2-エチルアミノエタノール、ヒスチジン、プロカイン、酢酸塩、アスパラギン酸塩、クエン酸塩、フマル酸塩、ヒプル酸塩、塩酸塩、乳酸塩、リンゴ酸塩、リン酸塩、硫酸塩、ヘミ硫酸塩、酒石酸塩、グルコン酸塩、マレイン酸塩、およびコハク酸塩が含まれるがこれらに限定されない。

40

【0068】

本発明はまた、対象にいったん投与された場合に化合物がより安定になるようにする、すなわち、いったん投与された場合にそれが修飾されていない化合物と比較してより長期間にわたる有効性を有するようにする、化合物の修飾も提供する。そのような修飾は当業者に周知であり、例えば、マイクロカプセル化などがある。

【0069】

特定の疾患、状態、または障害の治療に有効な、本発明の治療用または薬学的組成物の量は、その疾患、状態、または障害の性質に依存すると考えられ、標準的な臨床的手法に

50

よって決定することができる。一般に、投与量は約0.001mg/kg～約2mg/kgの範囲にわたる。加えて、最適な投与量の範囲を同定する一助とするために、インビトロアッセイを任意で用いてもよい。製剤中に用いるべき正確な用量は、投与の経路、および疾患、状態、または障害の重篤度にも依存すると考えられ、それは臨床医の判断および各患者の状況に従って決定されるべきである。有効量を、インビトロまたは動物モデルの試験系から導き出された用量反応曲線から外挿することもできる。例えば、ヒトに対して有効なmg/kg用量を、ラット試験から生成されたデータに基づいて得るためには、ラットにおいて有効なmg/kg投与量を6で除算する。

【0070】

本発明はまた、投与に適した1つまたは複数の成分、例えば、化合物、担体などが充填された1つまたは複数の容器を含む、薬学的パックまたはキットも提供する。

10

【0071】

本明細書中に引用された刊行物、特許出願および特許を含むすべての参考文献は、それぞれの参考文献が参照により組み入れられることが個別にかつ具体的に示され、かつその全体が本明細書中に記載されている場合と同程度に、参照により本明細書に組み入れられる。

【0072】

「1つの(a)」および「1つの(an)」および「その(the)」、ならびに本発明を説明する文脈における類似の指示物は、本明細書において別の指定がない限り、または文脈によって明らかに否定されない限り、単数形および複数形の両方を範囲に含むものとみなされるべきである。

20

【0073】

本明細書における値の範囲に関する記述は、本明細書において別の指定がない限り、それぞれの別個の値がその範囲に収まることを個別に指すための簡潔な方法としての役割を果たすことを単に意図しており、それぞれの別個の値は、それらが本明細書において個別に記載されるのと同程度に本明細書に組み入れられる。別の指定がない限り、本明細書中に提供されたすべての厳密な値は、対応する大まかな値の代表物である(例えば、特定の因子または測定値に関して提供されるすべての例示的な厳密な値は、「約」によって適宜修飾される、対応する大まかな測定値を提供するものともみなすことができる)。

【0074】

本明細書中に提供される、いずれかおよびすべての例または例示的な言葉(例えば、「など(such as)」)は、本発明をより良く例示することのみを意図しており、別の指定がない限り、本発明の範囲に限定を課すものではない。本明細書中のいかなる言葉も、明示的に記載されていない限りは、いずれかの要素が本発明の実施のまえに必須であることを示すものとみなされるべきではない。

30

【0075】

1つまたは複数の要素に言及しての、「含む(comprising)」、「有する(having)」、「含む(including)」または「含む(containing)」などの用語を用いた、本発明の任意の態様の本明細書における記載は、本明細書において別の指定がない限り、または文脈によって他の様式で明らかに否定されない限り、その特定の1つまたは複数の要素「からなる」、「から本質的になる」、または「実質的に含む」、本発明の類似の態様に対する支持を提供することを意図している(例えば、特定の要素を含むとして本明細書中に記載された組成物は、別の指定がない限り、または文脈によって明らかに否定されない限り、その要素からなる組成物も記載するものと理解されるべきである)。

40

【0076】

本明細書に記載された実施例および態様が例示のみを目的とすること、ならびに当業者にはそれらに鑑みて種々の修正または変更が示唆されると考えられ、それらも本出願の趣旨および範囲に含まれることは了解されるであろう。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 P 31/16 (2006.01)		A 6 1 P 31/16
A 6 1 K 31/7024 (2006.01)		A 6 1 K 31/7024
A 6 1 K 31/7028 (2006.01)		A 6 1 K 31/7028

(74)代理人 100160923
弁理士 山口 裕孝

(74)代理人 100119507
弁理士 刑部 俊

(74)代理人 100142929
弁理士 井上 隆一

(74)代理人 100148699
弁理士 佐藤 利光

(74)代理人 100128048
弁理士 新見 浩一

(74)代理人 100129506
弁理士 小林 智彦

(74)代理人 100114340
弁理士 大関 雅人

(74)代理人 100114889
弁理士 五十嵐 義弘

(74)代理人 100121072
弁理士 川本 和弥

(72)発明者 ラウ アラン シク イン
中華人民共和国 香港 アバディーン ウォン チャック ハン ロード 125 シニア スタッフ クォーターズ グランサム ホスピタル フラット 15ピー

(72)発明者 ヤン レイ ハング シンディ
中華人民共和国 香港 ラム ティン ホン ワウ コート ブロック シー 30/エフ ルーム 6

審査官 伊佐地 公美

(56)参考文献 中国特許出願公開第101519457(CN,A)
特開平08-253494(JP,A)
米国特許出願公開第2007/0004011(US,A1)
中国特許出願公開第101897715(CN,A)
米国特許出願公開第2010/0016244(US,A1)
国際公開第2011/080593(WO,A2)
AWE, E. O. et al., Antinociceptive effect of *Russelia equisetiformis* leave extracts: Identification of its active constituents, *Phytomedicine*, 2008年, Vol. 15, No. 4, p. 301-305
CHEMINAT, A. et al., CAFFEYOYL CONJUGATES FROM ECHINACEA SPECIES: STRUCTURES AND BIOLOGICAL ACTIVITY, *Phytochemistry*, 1988年, Vol. 27, No. 9, pp. 2787-2794
ZHANG, S.-Q. et al., Total synthesis of the phenylpropanoid glycoside, grayanoside A, *Carbohydrate Research*, 1997年, Vol. 299, pp. 281-285
KIKUCHI, M. et al., Studies on the Constituents of *Syringa* Species. III. Isolation and Structures of Acylated Glycosides from the Leaves of *Syringa reticulata*(BLUME) HARA (3), *YAKUGAKU ZASSHI*, 1987年, Vol. 107, No. 5, pp. 350-354

- NONAKA, G. et al., BITTER PHENYLPROPANOID GLYCOSIDES FROM CONANDRON RAMOIIDIOIDES, *Phytochemistry*, 1977年, Vol. 16, pp. 1265-1267
- LIU, Y.-P. et al., Phenylpropanoid esters of rhamnose from *Buddleja asiatica*, *Helvetica Chimica Acta*, 2008年, Vol. 91, No. 7, pp. 1299-1304
- DUAN, Y.-H. et al., A new phenylpropanoid glucoside from the aerial parts of *Lygodium japonicum*, *Journal of Asian Natural Products Research*, 2012年, Vol. 14, No. 3-4, pp. 286-292
- YANG, X.-D. et al., Two new phenylpropanoid esters of rhamnose from *Lagotis yunnanensis*, *Journal of Asian Natural Products Research*, 2003年, Vol. 5, No. 3, pp. 223-226
- BIRKOFER, L. et al., NMR spectroscopic studies of O-acylglycoses, *Justus Liebig's Annalen der Chemie*, 1969年, Vol. 725, pp. 196-202
- LAI, Y.-C. et al., A comprehensive investigation of anti-inflammatory diarylheptanoids from the leaves of *Alnus formosana*, *Phytochemistry*, 2012年, Vol. 73, pp. 84-94
- ENDO, K. et al., STRUCTURE OF FORSYTHOSIDE A, AN ANTIBACTERIAL PRINCIPLE OF FORSYTHIA SUSPENSAL LEAVES, *HETEROCYCLES*, 1981年, Vol. 16, No. 8, pp. 1311-1314
- STN REGISTRY FILE, 1984年11月16日, RN: 38902-26-0, [online], [retrieved on 23 FEB 2017]
- ZHANG, X.-H. et al., A dipeptide and two glycosides from *Streptocaulon griffithii*, *Journal of Asian Natural Products Research*, 2008年, Vol. 10, No. 9-10, pp. 891-896
- UEDA, J. et al., Constituents of the Vietnamese Medicinal Plant *Streptocaulon juvenas* and Their Antiproliferative Activity against the Human HT-1080 Fibrosarcoma Cell Line, *Journal of Natural Products*, 2003年, Vol. 66, No. 11, pp. 1427-1433
- ZHANG, H.-S. et al., Chemical constituents from *Smilax davidiana*, *Zhongcaoyao*, 2009年, Vol. 40, No. 1, pp. 11-14
- YASUDA, T. et al., Rutin-degrading enzyme reaction in the presence of water-insoluble alcohols, *Nippon Shokuhin Kagaku Kogaku Kaishi*, 1997年, Vol. 44, No. 2, pp. 156-159
- LAFFITE, C. et al., Synthesis and NMR study of disaccharides and trisaccharides in the L-rhamnose series, *Carbohydrate Research*, 1978年, Vol. 67, No. 1, pp. 91-103
- DAIKOKU, S. et al., Discrimination of 16 structural isomers of fucosyl galactoside based on energy-resolved mass spectrometry, *Journal of the American Society for Mass Spectrometry*, 2007年, Vol. 18, No. 10, pp. 1873-1879
- JENNINGS, H. J., Synthesis of 6-O- β - and β -D-xylopyranosyl-D-mannopyranose. (Glycosidation of β - and β -D-xylopyranosyl chloride 2,3,4-tri(Chlorosulfate)), *CANADIAN JOURNAL OF CHEMISTRY*, 1968年, Vol. 46, pp. 2799-2805
- LOPEZ, R. et al., Enzymatic β -Galactosidation of Modified Monosaccharides: Study of the Enzyme Selectivity for the Acceptor and Its Application to the Synthesis of Disaccharides, *Journal of Organic Chemistry*, 1994年, Vol. 59, pp. 737-745
- ZHOU, L. et al., Syntheses of R- β -rutinosides by rutin-degrading reaction, *Journal of Asian Natural Products Research*, 2009年, Vol. 11, No. 1-2, pp. 18-23
- STN REGISTRY FILE, RN: 1050667-81-6(Entere date: 19 Sep 2008), 53485-90-8(Published year: 1974), [online], [retrieved on 24 FEB 2017]
- KIKUCHI, Y. et al., Studies on the Nepalese Crude Drugs. XII. On the Phenolic Compounds from the Root of *Scutellaria prostrata* JACQ. ex BENTH., *Chemical Pharmaceutical Bulletin*, 1991年, Vol. 39, No. 4, pp. 1047-1050
- NAZEMIYEH, H. et al., Phenolic Glycosides from *Phlomis lanceolata* (Lamiaceae), *Natural Product Communications*, 2008年, Vol. 3, No. 1, pp. 53-56
- KIKUCHI, M. et al., Isolation and Structures of New p-Coumaroyl Glycosides, Osmanthuside A, B and C from the Leaves of *Osmanthus fragrans*, *YAKUGAKU ZASSHI*, 1985年, Vol. 105, No. 4, pp. 411-414

KIKUCHI, M. et al. , Structural Analysis on the Construction of Syringa Species. VII, Structures of Phenylethanoid glycosides from the Leaves of Syringa vulgaris LINN. , Tohoku Yakka Daigaku Kenkyu Nempo , 1988年 , Vol. 35 , pp. 113-118

LEVAL, A. et al. , Preparation of 4- -rutinosyloxydeoxybenzoin and their conversion to 7- -rutinosyloxyisoflavones , Acta Chimica Academiae Scientiarum Hungaricae , 1974年 , Vol. 81, No. 1 , pp. 93-96

WADA, H. et al. , Chemical and Chemotaxonomical Studies of Ferns. LXXXVII. Constituents of Trichomanes reniforme , Chemical Pharmaceutical Bulletin , 1995年 , Vol. 43, No. 3 , pp. 461-465

(58)調査した分野(Int.Cl. , DB名)

C 07 H

C 07 D

A 61 K

A 61 P

C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)