

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4493337号
(P4493337)

(45) 発行日 平成22年6月30日(2010.6.30)

(24) 登録日 平成22年4月16日(2010.4.16)

(51) Int.Cl.		F I		
C 0 7 H	19/24	(2006.01)	C 0 7 H	19/24 C S P
A 6 1 K	31/708	(2006.01)	A 6 1 K	31/708
A 6 1 P	37/02	(2006.01)	A 6 1 P	37/02

請求項の数 18 (全 45 頁)

(21) 出願番号	特願2003-547417 (P2003-547417)	(73) 特許権者	504204443
(86) (22) 出願日	平成14年11月27日(2002.11.27)		アナディス ファーマシューティカルズ
(65) 公表番号	特表2005-515196 (P2005-515196A)		インク
(43) 公表日	平成17年5月26日(2005.5.26)		アメリカ合衆国 カルフォルニア州 92
(86) 国際出願番号	PCT/US2002/038001		121, サンディエゴ, スイート 2
(87) 国際公開番号	W02003/045968	(74) 代理人	110000914
(87) 国際公開日	平成15年6月5日(2003.6.5)		特許業務法人 安富国際特許事務所
審査請求日	平成17年11月17日(2005.11.17)	(74) 代理人	100086586
(31) 優先権主張番号	60/333,460		弁理士 安富 康男
(32) 優先日	平成13年11月27日(2001.11.27)	(74) 代理人	100115141
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 野田 慎二

最終頁に続く

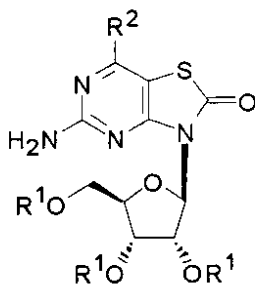
(54) 【発明の名称】 3-β-D-リボフラノシルチアゾロ [4, 5-d] ピリミジンヌクレオシド及びその使用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

化学式 I の化合物、又は、薬学的に許容される塩：

【化1】



I

式中、 R^1 は独立に H、 $-C(O)R^3$ 、又は、ラセミ、L-若しくは D-体のアミノ酸基 $-C(O)CH(R^4)NH_2$ であって、このうち R^3 は置換された又は無置換のアルキル基であり、 R^4 は H、又は、置換若しくは無置換のアルキル基である；

R^2 は H、又は、 OR^5 であり、このうち R^5 は H 又はアルキル基であり、 R^2 が $-OH$ である場合、少なくとも一つの R^1 基はラセミ、L-又は D-体のアミノ酸基 $-C(O)$

$\text{CH}(\text{R}^4)\text{NH}_2$ である。

【請求項2】

R^1 基のうち少なくとも一つはラセミ、L-又はD-体のアミノ酸基 - $\text{C}(\text{O})\text{CH}(\text{R}^4)\text{NH}_2$ であり、そのうち R^4 は置換又は無置換のアルキル基であり、残りの R^1 基はHである； R^2 は OR^5 である請求項1に記載の化合物又は薬学的に許容される塩。

【請求項3】

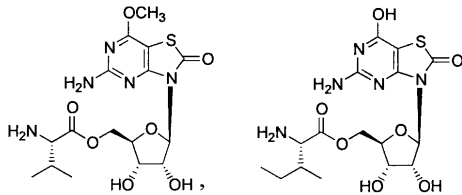
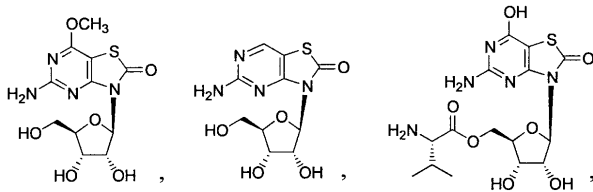
R^5 はアルキル基である請求項2に記載の化合物又は薬学的に許容される塩。

【請求項4】

R^4 は - $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 基であり、 R^2 はOHである請求項2に記載の化合物又は薬学的に許容される塩。

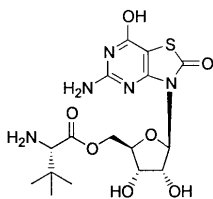
【請求項5】

【化2】



及び

【化3】



からなる群から選択される請求項1に記載の化合物又は薬学的に許容される塩。

【請求項6】

R^2 はHである請求項1に記載の化合物又は薬学的に許容される塩。

【請求項7】

R^1 はHであり、 R^2 はHである請求項1に記載の化合物又は薬学的に許容される塩。

【請求項8】

薬学的に許容される担体と化学式Iによって表される化合物又は薬学的に許容される塩を含有する医薬組成物：

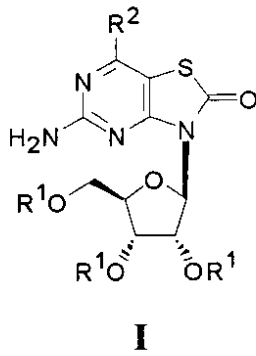
10

20

30

40

【化4】



10

式中、 R^1 は独立に H 、 $-C(O)R^3$ 、又は、ラセミ、 L -若しくは D -体のアミノ酸基- $C(O)CH(R^4)NH_2$ であって、このうち R^3 は置換された又は無置換のアルキル基であり、 R^4 は H 、又は、置換若しくは無置換のアルキル基である；

R^2 は H 、又は、 OR^5 であり、このうち R^5 は H 又はアルキル基であり、 R^2 が $-OH$ である場合、少なくとも一つの R^1 基はラセミ、 L -又は D -体のアミノ酸基- $C(O)CH(R^4)NH_2$ である。

【請求項9】

R^1 基のうち少なくとも一つはラセミ、 L -又は D -体のアミノ酸基- $C(O)CH(R^4)NH_2$ であり、このうち R^4 は置換又は無置換のアルキル基であり、残りの R^1 基は H である； R^2 は OR^5 である請求項8に記載の医薬組成物。

20

【請求項10】

R^5 はアルキル基である請求項9に記載の医薬組成物。

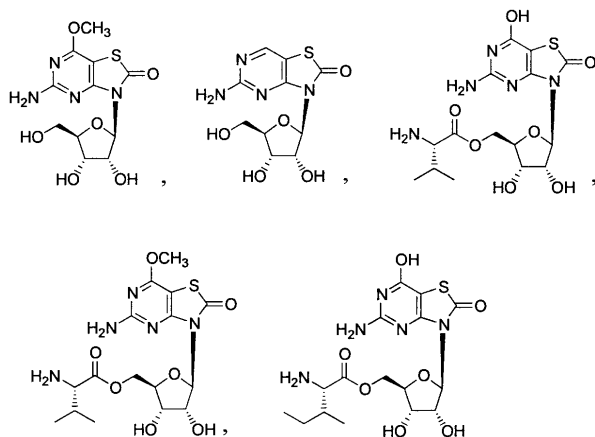
【請求項11】

R^4 は $-CH(CH_3)_2$ 基であり、 R^2 は OH である請求項9に記載の医薬組成物。

【請求項12】

前記化合物が

【化5】

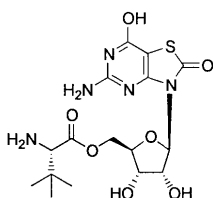


30

40

及び

【化6】



からなる群から選択される請求項8に記載の医薬組成物。

50

【請求項 13】

R² は H である請求項 8 に記載の医薬組成物。

【請求項 14】

R¹ は H であり、R² は H である請求項 8 に記載の医薬組成物。

【請求項 15】

請求項 1～7 のいずれか 1 項に記載の化合物を含有することを特徴とする、インターフェロン反応誘発剤。

【請求項 16】

請求項 1～7 のいずれか 1 項に記載の化合物を含有することを特徴とする、抗ウイルス剤又は抗腫瘍剤。

10

【請求項 17】

治療する疾患が、アデノウイルス、サイトメガロウイルス、A 型肝炎ウイルス (H A V)、B 型肝炎ウイルス (H B V)、黄熱ウイルス、C 型肝炎ウイルス (H C V)、単純ヘルペスウイルス 1 型若しくは 2 型、帯状疱疹、ヒトヘルペスウイルス 6、ヒト免疫不全ウイルス (H I V)、ヒト乳頭腫ウイルス (H P V)、A 型インフルエンザウイルス、B 型インフルエンザウイルス、はしか、パラインフルエンザウイルス、ポリオウイルス、痘ウイルス、天然痘ウイルス、サル痘ウイルス、ライノウイルス、呼吸器多核体ウイルス (R S V)、出血熱の原因となるウイルス、アレナウイルス、ブニヤウイルス、フィロウイルス、脳炎ウイルス、西ナイルウイルス、ラクロスウイルス、カリフォルニア脳炎ウイルス、ベネズエラウマ脳炎ウイルス、東部ウマ脳炎ウイルス、西部ウマ脳炎ウイルス、日本脳炎ウイルス、キャサヌール森林ウイルス、又は、ダニ媒介ウイルスが原因となる感染症であることを特徴とする請求項 16 に記載の抗ウイルス剤又は抗腫瘍剤。

20

【請求項 18】

治療する疾患が、C 型肝炎ウイルス (H C V) が原因となる感染症であることを特徴とする請求項 17 に記載の抗ウイルス剤又は抗腫瘍剤。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本願は、Devron R. Averett 及び Stephen E. Webber (両者とも米国国民でもあり且つ米国の居住者でもある) の名で、PCT 国際特許出願として米国を除く全ての国を領域指定して 2002 年 11 月 27 日に出願されたものである。

30

【0002】

本発明は 3'-D-リボフラノシルチアゾロ[4,5-d]ピリミジンヌクレオシド及び免疫調節活性を有する上記化合物を含有する医薬組成物に関する。本発明は上記化合物及び組成物の治療上又は予防上の使用に関し、更に上記化合物の有効量を投与することによる、本明細書で述べる疾患及び異常の治療方法に関する。

【背景技術】

【0003】

ここ 2、30 年の間、D-及び L-プリンヌクレオシド類似体の治療上の用途の可能性を探索するのに多大な努力が払われてきた。数多くのヌクレオシド類似体が現在抗ウイルス剤として市販されており、その中には HIV 逆転写酵素阻害剤 (AZT、ddI、ddC、d4T 及び 3TC) も含まれる。

40

【0004】

免疫調節因子の探索において種々の D-及び L-プリンヌクレオシド類似体が開拓されてきた。例えば 7-及び/又は 8-位に置換基を有するグアノシン類似体は免疫系を刺激することが示されている (非特許文献 1、2)。他のリサーチでは、Krenitsky らの特許文献 1 に腫瘍の治療に有用なアラビノフラノシルプリン誘導体の 6-アルコキシ誘導体が開示されている。さらに、Krenitsky らの特許文献 2 には水痘-帯状疱疹ウイルスの阻害剤、例えば 2-アミノ-6-メトキシ-9-(D-アラビノフラノシル)-9H-プリン の 5'-O-プロピオニル及び 5'-O-ブチリルエステル等が報告

50

されている。7 - デアザグアノシン及び類似体は、細胞培養ではウィルス活性特性が無かったにもかかわらず、マウス中で種々のRNAウィルスに対して抗ウィルス活性を発揮することが示されている。さらに3 - デアザグアニンヌクレオシド及びヌクレオチドはある種のDNA及びRNAウィルスに対してかなり広い範囲の抗ウィルス活性を示すことが実証されている（非特許文献3）。ある種の7 - 及び9 - デアザグアニンC - ヌクレオシドはセムリキ森林ウィルスの破壊的な攻撃を防御する能力を発揮する（非特許文献4）。選択した6 - スルフェンアミド及び6 - スルフィンアミドプリンヌクレオシドは、重要な抗腫瘍活性を有するものとしてRobinsonらの特許文献3に開示されている。

【0005】

ある種のピリミド[4, 5 - d]ピリミジンヌクレオシドは、BDF1マウス中のL1210に対する治療において有効であるとして、Robinsonらの特許文献4に開示されている。免疫調節因子としての役割の結果、これらの特定のヌクレオシドがそのようになるものと提案された。非特許文献5を参照のこと。またWangら（特許文献5）はプリンL - ヌクレオシド化合物及びその類似体は、伝染病、侵襲、新生物、自己免疫疾患の治療、又は、免疫系の様相の調節のために使用したことが報告されている。また、ネズミ脾臓細胞増殖及びセムリキ森林ウィルスに対する生体内（インビボ）活性等の重要な免疫活性を発揮する3 - D - リボフラノシルチアゾロ[4, 5 - d]ピリミジンはRobinsonらの特許文献6及び特許文献7に記載されている。

10

【0006】

免疫調節の一つの可能性のあるターゲットはTh1及びTh2リンフォカインの刺激及び抑制に関するものである。I型（Th1）細胞はインターロイキン2（IL - 2）、腫瘍壊死因子（TNF）及びインターフェロン（IFN）を生成し、主に遅延型知覚過敏及び抗ウィルス免疫等の細胞が媒介する免疫を担う。2型（Th2）細胞はインターロイキン類であるIL - 4、IL - 5、IL - 6、IL - 9、IL - 10及びIL - 13を生成し、主にアレルギーに対する応答において見られるような体液免疫応答をアシストすることに関与する（例えば非特許文献6等）。D - グアノシン類似体は、リンフォカイン類IL - 1、IL - 6 INF 及びTNF [インビトロ（非特許文献7、Goodmanの特許文献8）及びインビボ（非特許文献8、非特許文献9）]への種々の効果を（間接的に）顕在化させることが示されている。しかしながら、7 - チオ - 8 - オキソグアノシン等のD - グアノシン類似体が1型又は2型サイトカインを直接的にT細胞中で調節する能力は効果がないか、或いは述べられていない。

20

30

【0007】

さらに、酸性若しくはアルカリ性条件、酵素の作用、及び/又はこれらの事象の組合せの結果として、低吸収性、低溶解度、または消化管における分解が原因で多くのプリンヌクレオシド類似体の経口投与は困難であることが知られている。このように、免疫系の状況を調節するために使用される、経口投与性、許容性が改善されたプリンヌクレオシド類似体及び投与に対するニーズは残ったままである。

【特許文献1】米国特許第5821236号明細書

【特許文献2】米国特許第5539098号明細書

【特許文献3】米国特許第4328336号明細書

【特許文献4】米国特許第5041542号明細書

【特許文献5】国際公開第98/16184号パンフレット

【特許文献6】米国特許第5041426号明細書

【特許文献7】米国特許第4880784号明細書

【特許文献8】米国特許第4746651号明細書

【非特許文献1】Reitzら、J. Med. Chem., 37, 3561 - 78 (1994)

【非特許文献2】Michaelら、J. Med. Chem., 36, 3431 - 36 (1993)

【非特許文献3】Revankarら、J. Med. Chem., 27, 1489 - 96

40

50

(1984)

【非特許文献4】 Girgisら、J. Med. Chem., 33, 2750-55 (1990)

【非特許文献5】 Bonnetら、J. Med. Chem., 36, 635-53 (1993)

【非特許文献6】 Mosmann, Annu. Rev. Immunol, 7, 145-73 (1989)

【非特許文献7】 Goodman, Int. J. Immunopharmacol, 10, 579-88 (1988)

【非特許文献8】 Smeets, Antiviral Res., 15, 229 (1991) 10

【非特許文献9】 Smeets, Antimicroviral Agents and Chemotherapy, 33, 1487-92 (1989)

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0008】

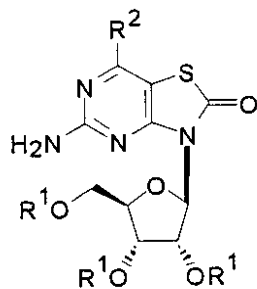
本発明は免疫調節因子として有用な、以下に述べる3- -D-リボフラノシルチアゾロ [4, 5-d]ピリミジンヌクレオシド、薬学的に許容されるプロドラッグ、薬学的に活性な代謝産物及びそれらの薬学的に許容される塩(このような化合物、プロドラッグ、代謝産物及び塩をまとめて「薬剤」(“agents”)と呼ぶ)の発見によってこのニ- 20

【課題を解決するための手段】

【0009】

一般的な態様において、本発明は化学式Iの化合物に関する：

【化1】



I

【0010】

[式中、R¹は独立にH、-C(O)R³、又は、ラセミ、L-若しくはD-体のアミノ酸基-C(O)CHNH₂R⁴であって、このうちR³は置換された又は無置換のアルキル基であり、R⁴はH、又は、置換若しくは無置換のアルキル基である；

R²はH、OR⁵又はN(R⁶)₂であり、このうちR⁵は独立にH又はアルキル基であり、R⁶は独立にH、又は、置換若しくは無置換のアルキル基、シクロアルキル基若しくは窒素と共に置換又は無置換のヘテロシクロアルキル環を形成している；R²が-OHである場合、少なくとも一つのR¹基はラセミ、L-又はD-体の-C(O)CHNH₂R⁴である]。 40

【0011】

好ましい実施形態においては、本発明は、R¹基のうち少なくとも一つはラセミ、L-又はD-体のアミノ酸基-C(O)CHNH₂R⁴であり、そのうちR⁴は置換又は無置換のアルキル基であり、残りのR¹基はHである；R²はOR⁵又はN(R⁶)₂であって、このうちR⁵は独立にH又はアルキル基であり、R⁶は独立にH、又は、置換若しくは無置換のアルキル基、シクロアルキル基若しくは窒素と共に置換又は無置換のヘテロシク 50

ロアルキル環を形成している、化学式 I の構造を有する化合物に関する。

【0012】

他の好ましい実施形態においては、本発明は、 R^1 基のうち少なくとも一つは L - アミノ酸基 - $C(O)CHNH_2R^4$ であり、そのうち R^4 は置換又は無置換のアルキル基であり、また残りの R^1 基は H である； R^2 は OR^5 又は $N(R^6)_2$ であって、 R^4 は置換アルキル基であり、 R^6 は独立に H 又は置換若しくは無置換のアルキル基である、化学式 I の構造を有する化合物に関する。

【0013】

また他の好ましい実施形態においては、本発明は、 R^1 基のうち少なくとも一つは L - アミノ酸基 - $C(O)CHNH_2R^4$ であり、そのうち R^4 は - $CH(CH_3)_2$ 基であり、また、残りの R^1 基は H である；且つ R^2 は OH である、化学式 I の構造を有する化合物に関する。

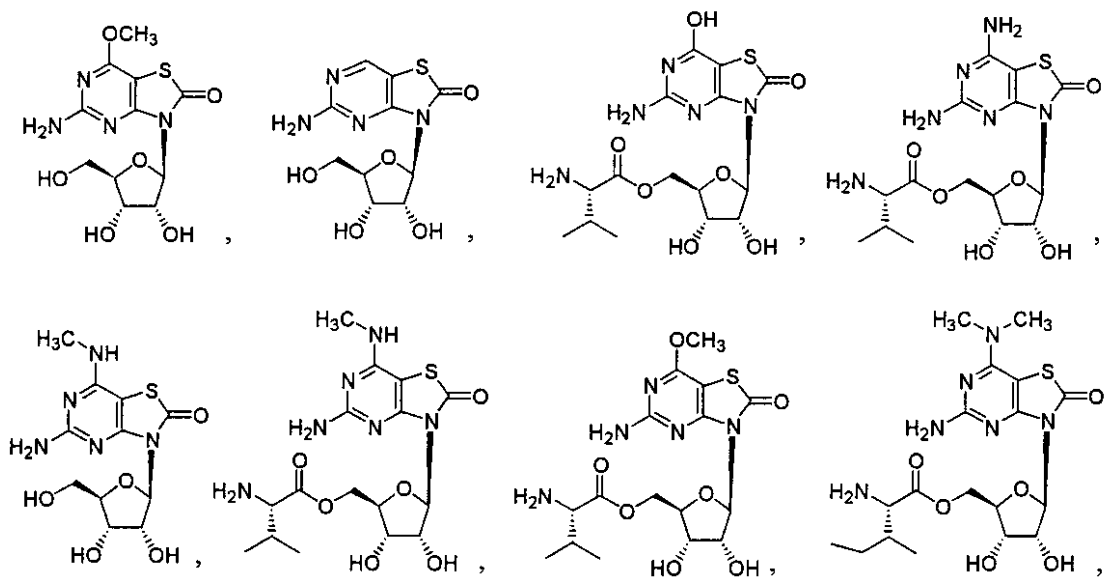
10

【0014】

本発明の他の態様においては、本発明の化合物は以下のものから選択される。

【0015】

【化 2】

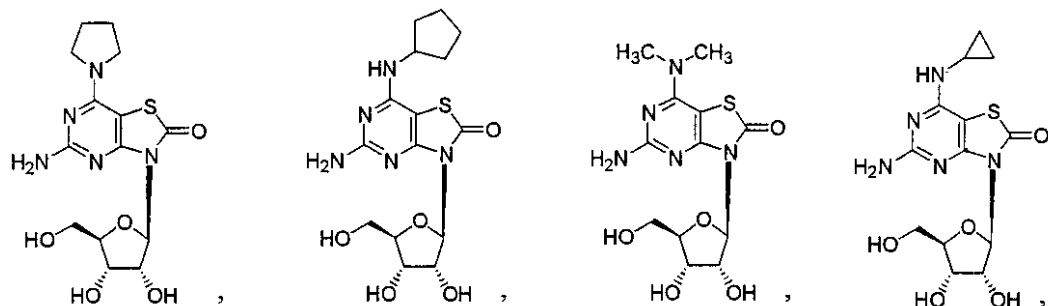


20

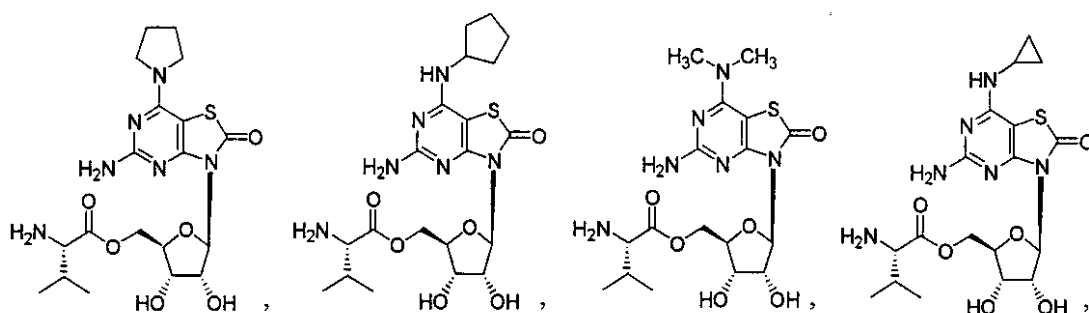
30

【0016】

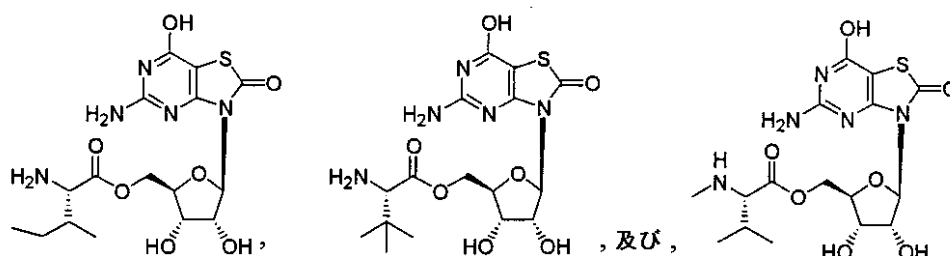
【化3】



10



20



30

【0017】

本発明はさらに、薬学的に許容されるプロドラッグ、薬学的に活性な代謝産物、及び、化学式 I の化合物、プロドラッグ又は代謝産物の薬学的に許容される塩に関する。化学式 I の化合物を作るための有利な方法も述べる。

【0018】

化学式 I の化合物は免疫系増強剤として有用であり、調節、有糸分裂促進性、増加及び/又は増強等のある種の免疫系特性を有しているか、或いはこれらの特性を有する化合物の中間体となるものである。上記化合物は、宿主の免疫系の天然のキラー、マクロファージ及びリンフォサイト細胞に対して効果を発揮することが期待されている。これらの特性により、上記化合物は抗ウイルス剤及び抗腫瘍剤として、又は、抗ウイルス剤及び抗腫瘍剤の中間体として有用である。好適な医薬組成物の活性成分として働くことにより、病気に冒された宿主の治療を行なうことができる。

40

【0019】

本発明のある態様において、化学式 I の化合物は、哺乳動物に対しその化合物の治療上有効な量を投与することにより、哺乳動物のウイルス性疾患全般を治療するのに利用することができる。化学式 I の化合物での治療が想定されるウイルス性疾患としては、RNA 及び DNA ウイルスの両方が原因で起こる急性・慢性感染症等が挙げられる。治療することのできるウイルス性感染症の範囲を決して限定するものではないが、アデノウイルス、サイトメガロウイルス、A 型肝炎ウイルス (HAV)、B 型肝炎ウイルス (HBV)；黄熱ウイルス及び C 型肝炎ウイルス (HCV) 等のフラビウイルス；単純ヘルペスウイルス 1

50

型及び2型、帯状疱疹、ヒトヘルペスウイルス6、ヒト免疫不全ウイルス(HIV)、ヒト乳頭腫ウイルス(HPV)、A型インフルエンザウイルス、B型インフルエンザウイルス、はしか、パラインフルエンザウイルス、ポリオウイルス、痘ウイルス(天然痘ウイルス及びサル痘ウイルス等)、ライノウイルス、呼吸器多核体ウイルス(RSV);アレナウイルス(LCM、フニンウイルス、マチュポウイルス、グアナリトウイルス及びラッサ熱)、ブニヤウイルス(ハンタウイルス及びリフトバレー熱)及びフィロウイルス(エボラ及びマールブルクウイルス)等の出血熱の原因となるウイルスの多彩なファミリー;西ナイルウイルス、ラクロスウイルス、カリフォルニア脳炎ウイルス、ベネズエラウマ脳炎ウイルス、東部ウマ脳炎ウイルス、西部ウマ脳炎ウイルス、日本脳炎ウイルス、キャサヌール森林ウイルス、及び、クリミア-コンゴ出血熱ウイルス等のダニ媒介ウイルス等の種々のウイルス性脳炎等が原因となる感染症の治療に化学式Iの化合物は特に有用である。

10

【0020】

本発明の他の態様においては、化学式Iの化合物は、哺乳動物に上記化合物の治療上有効な量を投与することにより、哺乳動物における細菌感染、真菌感染及び原虫感染の治療を行なうのに利用される。病原性微生物は全般的に本発明の化合物によって処置できるものと想定されており、限定される訳ではないが、抗生物質に耐性のある微生物等が含まれる。化学式Iの化合物が免疫系の多様な成分を活性化することができることから、一般的に抗生物質に対する感受性を下げることが分かっている耐性メカニズムは回避される。このように、上記耐性微生物が原因の哺乳動物における感染症の、化学式Iの化合物による治療は本発明の特に有用な点である。

20

【0021】

本発明の他の態様においては、化学式Iの化合物は、その治療上有効な量を哺乳動物に投与することにより哺乳動物における腫瘍の治療に利用できる。治療されることが想定される腫瘍又は癌にはウイルスが原因となるものが含まれ、その作用には、ウイルスに感染した細胞の新生物形成状態への形質変換を阻害し、形質変換された細胞から他の正常細胞へのウイルスの拡散を阻害し、且つ/又は、ウイルスにより形質変換された細胞の増殖を阻止することが関与しているものと思われる。化学式Iの化合物は、限定されるわけではないが、癌腫、肉腫、白血病等の広範囲の腫瘍に対して有用であるものと期待される。そのようなクラスには、乳癌、結腸癌、肺癌、前立腺癌、胃癌及び膵臓癌、並びに、リンパ芽球性白血病及び骨髄性白血病が含まれる。

30

【0022】

本発明の他の態様は、本発明の化合物を含有する薬剤の治療上及び/又は予防上有効な量を投与することからなる哺乳動物の治療方法である。この態様において、その作用は哺乳動物の免疫系のある部分の調節、特に、限定されるわけではないが、例えばIL-1からIL-12までのインターロイキンファミリー、及び、TNF等の他のサイトカイン、インターフェロン、インターフェロン及びインターフェロン等のインターフェロン類、並びに、それらの下流にあるエフェクター等を含むTh1及びTh2のサイトカイン活性の調節に関連があるものと思われる。Th1及びTh2サイトカインの調節が起こるところにおいて、上記調節には、Th1及びTh2の両方の刺激、Th1及びTh2の両方の抑制、Th1若しくはTh2のいずれかの刺激と他方の抑制、又は、Th1/Th2量へのある作用(例えば全体的な抑制等)は高濃度で生じ、一方他の作用(例えばTh1又はTh2のいずれかの刺激と他方の抑制等)は低濃度で起こる二方式(bimodal)の調節等が含まれるものと想定される。

40

【0023】

本発明の他の態様においては、化学式Iの化合物を含む医薬組成物は、化学式Iに含まれない抗感染症薬を服用している哺乳動物に対し治療上有効な量で投与される。本発明のより好ましい態様においては、化学式Iの化合物を含有する医薬組成物は感染源に直接的に作用させて感染源の成長を阻害するか、或いは感染源を死滅させる抗感染症薬と共に治療上有効な量を投与される。

【0024】

50

本発明の好ましい態様においては、化学式 I の化合物の治療上有効な量を含有する医薬組成物により免疫調節因子としての経口での利用性及び投与性が改善される。本発明の他の好ましい態様では、治療上有効な量の化学式 I の化合物を含有する医薬組成物により、薬剤が胃を覆っているリンパ組織を通過するよう活性な構造がマスクされ、それによりこの組織の活性化を最小化し、経口許容性を改善される。

【発明を実施するための最良の形態】

【0025】

[本発明の詳細な説明及び好ましい実施態様]

本発明において以下の用語が使用されているところでは、その用語は以下に定義するように使用されている。

【0026】

「含有する」、「含まれる(含む)」等(“comprising”、“including”)の用語は開かれた(オープン)、非限定的な意味で本明細書では使用されている。

【0027】

「ヌクレオシド」という語は、ヘテロ環の特定の部位若しくはプリン(9-位)若しくはピリミジン(1-位)の通常的位置、又は、類似体の等価な位置に結合しているペントース又は改変ペントース部位のいずれかから構成される化合物をいう。

【0028】

「プリン」という語は窒素系二環式ヘテロ環を指す。

【0029】

「ピリミジン」という語は窒素系単環式ヘテロ環を指す。

【0030】

「D-ヌクレオシド」とは、D-リボース糖部位を有するヌクレオシド化合物をいう(例えばアデノシン等)。

【0031】

「L-ヌクレオシド」とは、L-リボース糖部位を有するヌクレオシド化合物をいう。

【0032】

この明細書にて使用する「アルキル基」という語は、1から12の炭素を有する直鎖又は分枝鎖のアルキル基をいう。典型的なアルキル基には、メチル基(Me、構造上”/”によって描かれていることもある)、エチル基(Et)、n-プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基(tBu)、ペンチル基、イソペンチル基、tert-ペンチル基、ヘキシル基、イソヘキシル基等が含まれる。

【0033】

「アルコキシ基」とは、-O-アルキル基のことをいう。实例にはメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基等が含まれる。

【0034】

「ハロゲン」とは、塩素、フッ素、臭素又はヨウ素のことをいう。「ハロ」とは、クロロ、フルオロ、プロモ又はヨードのことを指す。

【0035】

「シクロアルキル基」とは、飽和又は部分的に飽和の単環、縮合環又はスピロ多環の、一つの環あたり3~12個の環原子を有する炭素環のことをいう。シクロアルキル基の实例には以下のようなものが含まれる。

【0036】

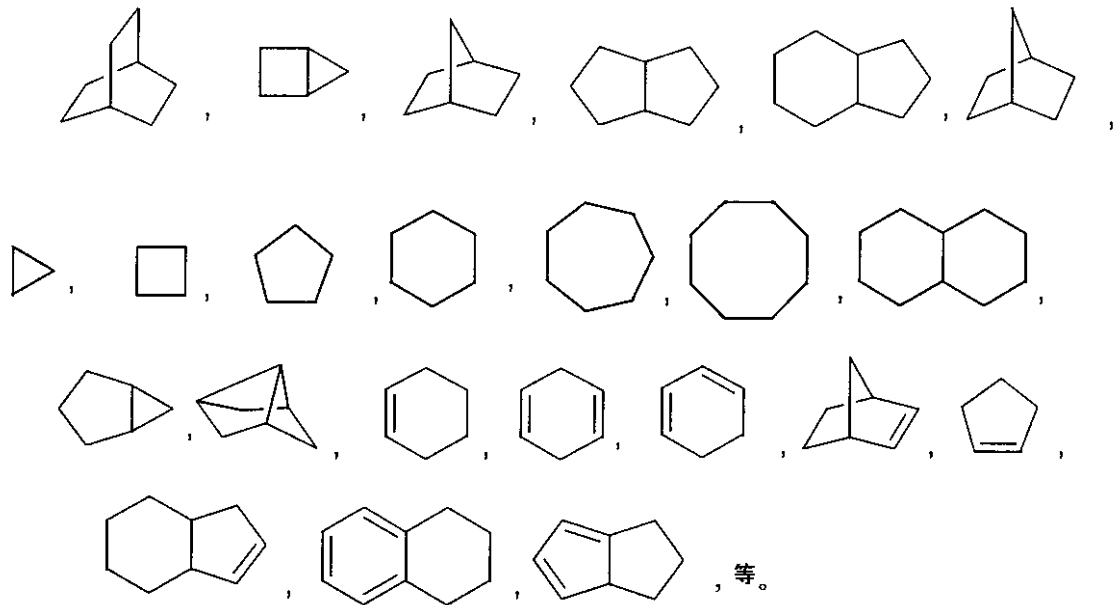
10

20

30

40

【化4】



10

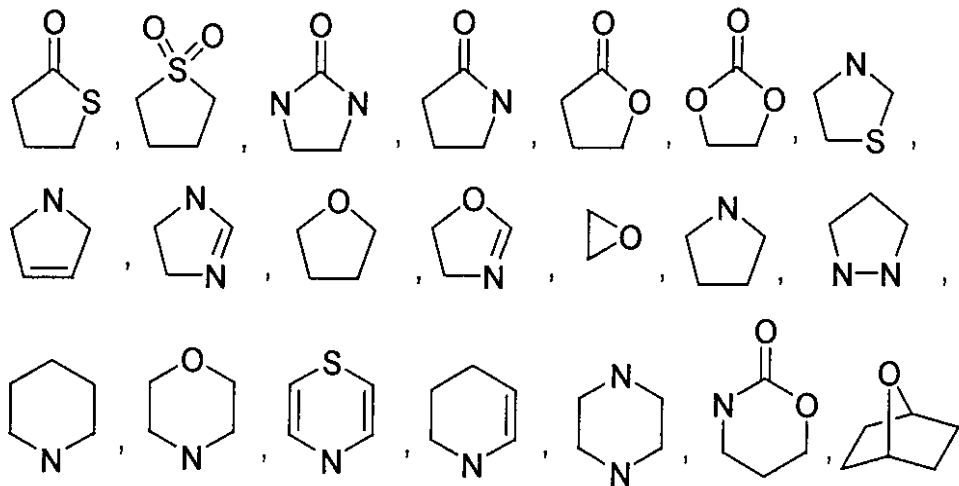
【0037】

「ヘテロシクロアルキル基」とは、飽和又は部分的に飽和の単環、縮合環又はスピロ多環の環状構造であって、C原子、並びに、N、O及びSのヘテロ原子から選択される、一つの環あたり3～12個の環原子を有するものをいう。ヘテロシクロアルキル基の実例には以下のようなものが含まれる。

20

【0038】

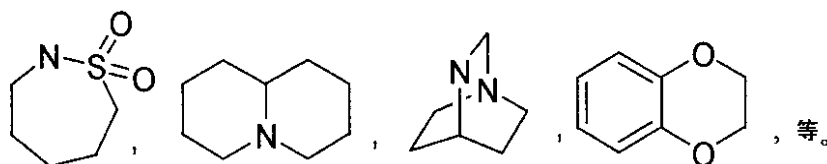
【化5】



30

【0039】

【化6】



40

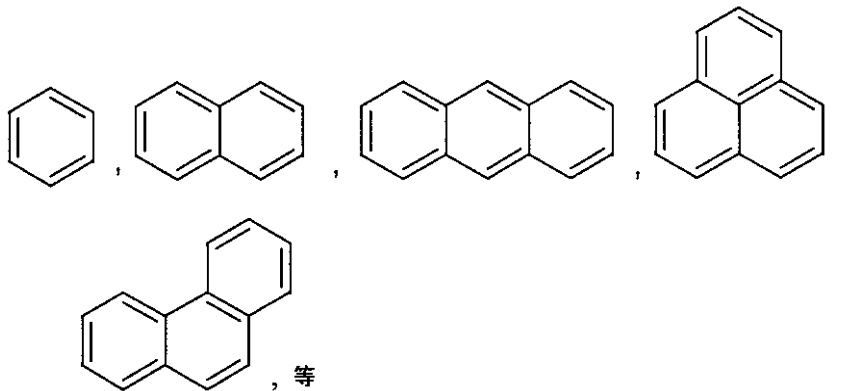
【0040】

「アリール基」(Ar)とは、単環、縮合環又はスピロ多環の芳香族炭素環(環原子は全て炭素である環状構造)であって、一つの環あたり3～12個の環原子を有するものをいう。アリール基の実例には以下のようなものが含まれる。

50

【0041】

【化7】



10

【0042】

「置換(された)」とは、指定の基又は部位が一以上の置換基を保有していることを意味する。「無置換(の)」とは、指定の基が置換基を保有していないことを意味する。

【0043】

置換アルキル基、置換シクロアルキル基又は置換ヘテロアルキル基は、ハロゲン(F、Cl、Br又はI)、低級アルキル基(C₁-6)、-OH、-NO₂、-CN、-CO₂H、-O-低級アルキル、-アリール、-アリール-低級アルキル、-CO₂CH₃、-CONH₂、-OCH₂CONH₂、-NH₂、-SO₂NH₂、ハロアルキル基(例えば-CF₃、-CH₂CF₃)、-O-ハロアルキル基(例えば-OCF₃、-OCHF₂)等の一以上の置換基によって置換されている。

20

【0044】

「免疫調節因子」とは、刺激又は抑制を通して正常型又は異常型の免疫系を改変することのできる天然又は合成生成物をいう。

【0045】

「防止する、妨げる(preventing)」とは、本明細書に記載の疾患を有すると診断されたか、或いはそのような疾患が発生するリスクがあると診断された患者における、上記疾患を防止する本発明の化合物又は組成物の能力のことをいう。この語には上記疾患に既に冒されている、又は、上記疾患の兆候を有している患者における疾患のそれ以上の進行を防止することも含まれている。

30

【0046】

「治療(する)(treating)」とは、
 (i) 疾患、異常及び/又は病的状態に対する素因があるかも知れないが、まだ疾患、異常又は病的状態であるとは診断されていない動物において、疾患、異常及び/又は病的状態にならないように防止すること
 (ii) 疾患、異常又は病的状態を抑制すること、すなわちその発生を阻止すること
 (iii) 疾患、異常又は病的状態を軽減すること、すなわち疾患、異常又は病的状態の退縮を起こさせること
 をいう。

40

【0047】

「」及び「」という語は、描かれている化学構造における、不斉炭素での置換基の特定の立体化学配置を示す。本明細書で述べる化合物はすべてD-フラノシル配置である。

【0048】

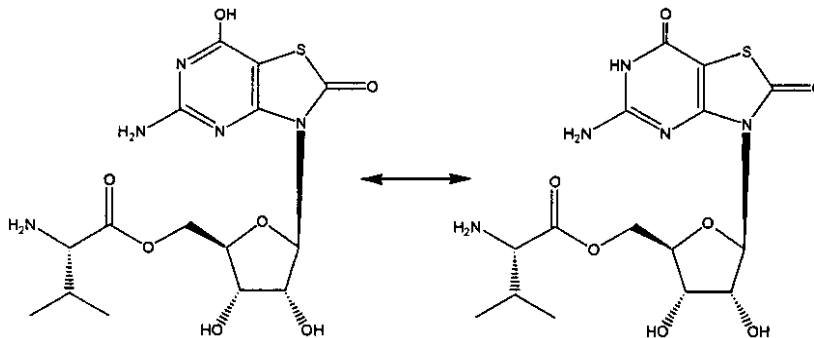
本発明の化合物は互変異性化現象を生じることがある。化学式Iの化合物について全てのとり得る互変異性体を明示的に描くことはできないが、化学式Iは描かれた化合物のいかなる互変異性体をも表すものであることを意図しており、単に化学式によって描かれている特定の化合物のみに限定されないことを意図しているものとして理解されるべきものである。例えば置換基がエノール体で描かれているか或いはそのケト体で描かれているかに

50

関わらず、それらは同一の化合物を表しているものとして理解される（下の例に示す通りである）。

【0049】

【化8】



10

【0050】

本発明の化合物は、単一の立体異性体（即ち、本質的に他の立体異性体がないもの）、ラセミ化合物、及び／又は、エナンチオマー及び／又はジアステレオマーの混合物として存在してもよい。上記単一立体異性体、ラセミ化合物及び混合物は本発明の範囲内にあることが意図されている。光学的に活性な本発明の化合物は光学的に純粋な形で使用するのが好ましい。

【0051】

当業者が一般的に理解するように、一つのキラル中心（即ち一つの不斉炭素）を有する光学的に純粋な化合物は、二つのあり得るエナンチオマーのうちの一つから本質的になるもの（即ちエナンチオマー的に純粋）であり、二以上のキラル中心を有する光学的に純粋な化合物はジアステレオマー的にもエナンチオマー的にも純粋なものである。本発明の化合物は90%以上の光学純度で使用するのが好ましい。即ち、単一の異性体を90%以上含有する（80%以上のエナンチオマー過剰率（“e.e.”）又はジアステレオマー過剰率（“d.e.”）である）のが好ましく、95%以上含有する（90% e.e. 又は d.e. 以上である）のがより好ましく、97.5%以上含有する（95% e.e. 又は d.e. 以上である）のがさらにより好ましく、99%以上含有する（98% e.e. 又は d.e. 以上である）のが最も好ましい。

20

【0052】

さらに、化学式Iは指定の構造の溶媒和体及び非溶媒和体も含むことを意図している。例えば、化学式Iには、指定した構造の化合物の水和物及び非水和物の両方の形態が含まれる。溶媒和物の他の例には、イソプロパノール、エタノール、DMSO、酢酸エチル、酢酸又はエタノールアミンと結びついた構造等が含まれる。

【0053】

化学式Iの化合物に加え、本発明には薬学的に許容されるプロドラッグ、薬学的に活性な代謝産物、並びに、上記化合物及び代謝産物の薬学的に許容される塩が含まれる。

【0054】

「薬学的に許容されるプロドラッグ」とは、その薬理学的効果を発揮する前に生理学的条件下で又は加溶媒分解によって上記指定化合物又は上記化合物の薬学的に許容される塩に転換することのできる化合物である。典型的には、プロドラッグは化学的安定性を改良するため、患者の許容性及び服薬遵守性（コンプライアンス）を改善するため、生物学的利用能を改善するため、作用の持続時間を長くするため、臓器選択性を改善するため、処方性を改善するため（例えば水への溶解性を高める等）及び／又は副作用（例えば毒性等）を減らすために配合される。プロドラッグは、公知の方法、例えばBurger's Medical Chemistry and Drug Chemistry, 1, 172-178, 949-982 (1995)等に記述されている方法を用いて化学式Iの化合物から容易に調製することができる。さらにBertoliniら、J. Med. Chem., 40, 2011-2016 (1997); Shanら、J., Pharm. Sc

30

40

50

i. , 86 (7) , 765 - 767 ; Bagshawe , Drug Dev . Res . , 34 , 220 - 230 (1995) ; Bodor , Advances in Drug Res . , 13 , 224 - 331 (1984) ; Bundgaard , Design of Prodrugs (Elsevier Press 1985) ; Larsen , Design and Application of Prodrugs , Drug Design and Development (Krosgaard - Larsen & eds . , Harwood Academic Publishers , 1991) ; Dear & J . Chromatogr . B , 748 , 281 - 293 (2000) ; Spraul & J . Pharmaceutical & Biomedical Analysis , 10 , 601 - 605 (1992) ; 及び Prox & Xenobiol . , 3 , 103 - 112 (1992) も参照のこと。

【 0055 】

「薬学的に許容される代謝産物」とは、指定の化合物又はその塩の、体内での代謝を通して作られる薬学的に活性な生成物を意味することを意図したものである。体内に取り込んだ後は、ほとんどの薬はその物理的特性及び生物学的作用を変化させるかも知れない化学反応に対する基質である。化学式 I の化合物の極性に通常影響を与えるこれらの代謝性変換は、薬の分散のされ方及び体からの排泄のされ方を変える。しかし、あるケースにおいては薬の代謝産物には治療学的効果が要求される。例えば、抗代謝産物クラスの抗癌剤は癌細胞に輸送された後で活性体に転換されなければならない。

【 0056 】

ほとんどの薬剤において何らかの代謝転換が起こるから、薬剤の代謝において役割を演ずる生化学反応は非常に多く且つ多様性に富むものであるだろう。薬剤代謝の主な部位は肝臓である。但し他の組織も関与する。

【 0057 】

確かに時折極性の高い薬剤がより極性の低い生成物を生み出すこともあるものの、これらの転換の多くの特徴的な特性は代謝生成物又は「代謝産物」が親薬剤よりも極性が高いことである。さらに膜を容易に通過することができる脂肪 / 水分配係数が高い物質は、尿管から管状の腎臓細胞を通して血漿中へ容易に逆拡散する。このように上記物質は腎臓でのクリアランスは低くなりやすく、長い間体内に留まりやすい。もし薬剤がより極性が高く、分配係数の低い化合物に代謝されれば、管での再吸収は大きく減少するであろう。また腎近位尿細管及び肝実質細胞でのアニオン及びカチオンに対する特定の分泌メカニズムは極性の高い物質に作用する。

【 0058 】

典型例としては、フェナセチン（アセトフェネチジン）及びアセトアニリドはいずれも効き目の緩やかな鎮痛剤であり且つ解熱剤であるが、より極性が高くより効果の高い代謝産物であり、今日広く使用されている p - ヒドロキシアセトアニリド（アセトアミノフェン）に体内で変換される。アセトアニリドをヒトが服用した場合、血漿中における最高値への到達と減少が連続して段階的におこる。最初の 1 時間、アセトアニリドは血漿中の主要成分である。2 時間目はアセトアニリドの量が減少するにつれて、代謝産物であるアセトアミノフェンの濃度が最高値に達する。最終的に、2 ~ 3 時間後、血漿中の主要成分は、不活性で且つ体外に排出できる更に代謝が進んだ生成物である。このように 1 以上の代謝産物の血漿濃度は、薬剤そのものの濃度と共に薬学的に重要である可能性がある。

【 0059 】

「薬学的に許容される塩」とは、指定の化合物の遊離酸及び遊離塩基の生理学的な機能を保持し、且つ生物学的に又は他の点で有害でない塩を意味することを意図している。本発明の化合物は十分に酸性の基、十分に塩基性の基又はその両方の官能基を有していてもよく、従って数々の無機又は有機塩基及び無機又は有機酸のいずれかと反応して薬学的に許容される塩を作る。薬学的に許容される塩の典型的なものには、本発明の化合物と鉱酸若しくは有機酸、又は、無機塩基との反応により調製される塩基が含まれ、そのような塩には、硫酸塩、ピロ硫酸塩、硫酸水素塩、亜硫酸塩、亜硫酸水素塩、リン酸塩、一水素リン

酸塩、二水素リン酸塩、メタリン酸塩、ピロリン酸塩、塩化物、臭化物、ヨウ化物、酢酸塩、プロピオン酸塩、デカン酸塩、カプリル酸塩、アクリル酸塩、ギ酸塩、イソ酪酸塩、カプロン酸塩、ヘプタン酸塩、プロピオール酸塩、シュウ酸塩、マロン酸塩、コハク酸塩、スペリン酸塩、セバシン酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、ブチン - 1, 4 - ジオエート、ヘキシン - 1, 6 - ジオエート、安息香酸塩、クロロ安息香酸塩、メチル安息香酸塩、ジニトロ安息香酸塩、ヒドロキシ安息香酸塩、メトキシ安息香酸塩、フタル酸塩、スルホン酸塩、キシレンスルホン酸塩、フェニル酢酸塩、フェニルプロピオン酸塩、フェニル酪酸塩、クエン酸塩、乳酸塩、 α -ヒドロキシ酪酸塩、グリコール酸塩、酒石酸塩、メタンスルホン酸塩、プロパンスルホン酸塩、ナフタレン - 1 - スルホン酸塩、ナフタレン - 2 - スルホン酸塩及びマンデル酸塩等が含まれる。

10

【0060】

本発明の化合物が塩基の場合、所望の薬学的に許容される塩は従来技術において利用できる適当ないずれかの方法により調製することができる。そのような方法としては、例えば、無機酸（塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸及びリン酸等）又は有機酸（酢酸、マレイン酸、コハク酸、マンデル酸、フマル酸、マロン酸、ピルビン酸、シュウ酸、グリコール酸、サリチル酸；グルクロン酸若しくはガラクトン酸等のピラノシジル酸；クエン酸若しくは酒石酸等の α -ヒドロキシ酸；アスパラギン酸若しくはグルタミン酸等のアミノ酸；安息香酸若しくはケイ皮酸等の芳香族酸；又は、*p*-トルエンスルホン酸若しくはエタンスルホン酸等のスルホン酸等）を用いた遊離塩基の処理が挙げられる。

【0061】

本発明の化合物が酸の場合、所望の薬学的に許容される塩は適当ないずれかの方法により調製することができる。そのような方法としては、例えばアミン（1級、2級及び3級）、アルカリ金属の水酸化物、アルカリ土類金属の水酸化物等の無機又は有機塩基を用いた遊離酸の処理が挙げられる。好適な塩の実例には、グリシン及びアルギニン等のアミノ酸、アンモニア、1級、2級及び3級アミン、及び、ペペリジン、モルホリン及びピペラジン等の環状アミンに由来する有機塩、並びに、ナトリウム、カルシウム、カリウム、マグネシウム、マンガン、鉄、銅、亜鉛、アルミニウム及びリチウム等に由来する無機塩が含まれる。

20

【0062】

固体の薬剤の場合、本発明の化合物又は塩は種々の結晶状又は多形状であってもよく、その全てが本発明及び指定した化学式の範囲に含まれるよう意図していることは当業者により理解されるものである。

30

【0063】

本発明の更に他の態様は、薬学的に許容される担体又は希釈剤、及び、治療上有効な量の化学式 I の化合物、薬学的に許容される塩、水和物、エステル、溶媒和物、プロドラッグ、代謝産物又は立体異性体を含有する医薬組成物である。

【0064】

化学式 I の化合物は、経腸投与又は非経口投与のいずれかに好適な賦形剤又は担体と共に、又は、賦形剤又は担体との混合物としてその有効量を含有する医薬製剤の製造に有用である。そのようなものとして、経口投与に好適な本発明の製剤は、それぞれ所定量の活性成分を含むカプセル、カシェ剤、錠剤、トローチ又は薬用キャンディー等の分離した単位剤形のものでもよく、粉末又は顆粒状でもよく、水性液体若しくは非水性液体の溶液又は懸濁液でもよく、水中油エマルジョン又は油中水エマルジョン状でもよい。活性成分は丸薬状、舐剤状又はペースト状でもよい。

40

【0065】

通常、組成物は錠剤、カプセル、水性懸濁液又は溶液等の単位剤形に製剤される。そのような製剤には典型的なものとして固体、半固体又は液体の担体等が含まれる。担体の例には、ラクトース、デキストロース、スクロース、ソルビトール、マンニトール、デンプン（スターチ）、アラビアゴム、リン酸カルシウム、鉱油、カカオバター、カカオ脂、アルギン酸塩、トラガカントゴム、ゼラチン、シロップ、メチルセルロース、ポリオキシエチ

50

レンソルピタンモノラウレート、ヒドロキシ安息香酸メチル、ヒドロキシ安息香酸プロピル、タルク及びステアリン酸マグネシウム等が含まれる。

【0066】

特に好ましい製剤にはラクトース、デキストロース、スクロース、マンニトール、ソルビトール、セルロース、乾燥コーンスターチ及びグリシン等の希釈剤（a）及び／又はシリカ、タルク、ステアリン酸、そのマグネシウム塩又はカルシウム塩及びポリエチレングリコール等の潤滑剤（b）を活性成分と共に含む錠剤及びゼラチンカプセルが含まれる。

【0067】

錠剤はさらにケイ酸アルミニウムマグネシウム、デンプンペースト、ゼラチン、トラガカントゴム、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム及びポリビニルピロリドン等の結合剤；ラクトース及びコーンスターチ等の担体；デンプン、寒天、アルギン酸又はそのナトリウム塩、及び、発泡性の混合物等の崩壊剤；及び／又は吸収剤、着色剤、香料及び甘味料等を含んでよい。本発明の組成物は滅菌されていてもよく、且つ／又は、保存剤、安定化剤、膨張剤、乳化剤、溶液促進剤、浸透圧調製用塩及び／又は緩衝剤などの補助薬（アジュバント）を含んでいてもよい。また、上記組成物は他の治療上有効な物質をさらに含んでいてもよい。水性懸濁液は上記活性成分と共に乳化剤及び懸濁剤を含んでいてもよい。経口用の服用薬は全て、更に甘味料及び／又は香料及び／又は着色剤を含んでいてもよい。

10

【0068】

これらの組成物はそれぞれ従来の混合法、顆粒化法又はコーティング法により調製してもよく、且つ、活性成分を約0.1～75%、好ましくは約1～50%含んでいる。錠剤は、活性成分と必要な補助成分を打錠又は成形することにより作ることができる。打錠錠剤は、

20

粉末又は顆粒等の流動可能な形状の活性成分と、必要に応じて結合剤、潤滑剤、不活性な希釈剤、表面活性剤又は分散剤を混合して、適当な機械で打錠することにより作ることができる。成形錠剤は、粉末の活性成分と不活性な液体希釈剤で湿らせた適当な担体の混合物を、適当な機械にて成形することにより作ることができる。

【0069】

非経口的に投与する場合、組成物は通常薬学的に許容される担体と共に滅菌された注射可能な単位剤形（水性等張性溶液、懸濁液又はエマルジョン）にされる。上記担体としては無毒性の非経口的に許容されるもので、且つ、非治療用希釈剤又は溶媒を含むものが好ましい。上記担体の例には、水；生理食塩水（等張性塩化ナトリウム溶液）、リンガー溶液、デキストロース溶液及びハンクス溶液等の水溶性溶液；1,3-ブタンジオール、不揮発性油（例えば、トウモロコシ油、綿実油、ピーナッツ油、ゴマ油、及び、合成モノ-又はジ-グリセリド）、オレイン酸エチル及びミリスチン酸イソプロピル等の非水性溶液等が含まれる。

30

【0070】

油状の懸濁液は、適当な分散剤又は湿潤剤及び懸濁剤を用いて従来公知の技術に従って配合することができる。許容される溶媒又は懸濁媒体の中でも特に滅菌した不揮発性油である。この目的のためにどの無菌の不揮発性油を使用してもよい。オリーブ油及びヒマシ油など、特にそのポリオキシエチル化体が含まれる、オレイン酸又はそのグリセリド誘導体等の脂肪酸もまた注射用の調剤において有用である。これらの油状溶液又は懸濁液は長鎖アルコール希釈剤又は分散剤を含んでいてもよい。

40

【0071】

滅菌生理食塩水は好ましい担体であり、全ての予見可能なニーズに対する解決策となるよう、多くの場合上記化合物は十分に水溶性が高い。担体は、溶解性、等張性及び化学的安定性を高める物質、例えば抗酸化剤、緩衝剤及び保存料等の少量の添加剤を含んでいてもよい。

【0072】

直腸投与の場合、組成物は通常坐薬やカシエ剤などの単位剤形に製剤されるであろう。こ

50

これらの組成物は、室温で固体であるが腸内温度では液体の好適な非刺激性賦形剤と共に混合し、賦形剤が腸内で溶けて上記化合物が放出されるよう調製することができる。一般的な賦形剤としてはカカオバター、蜜蝋及びポリエチレングリコール、又は、他の脂肪性エマルジョン若しくは懸濁液等が含まれる。

【0073】

鼻腔内投与又は口腔内投与に好適な製剤（噴射式粉末調剤（self-propelling powder dispensing formulations）等）は、約0.1～約5% w/wの活性成分を含んでいてもよく、又は、例えば約1% w/wである。さらに、舌下トローチ又は薬用ドロップ中に混合された製剤でもよい。

【0074】

さらに、化合物は局所的に投与してもよく、特に治療を目指している病的状態が、目、皮膚又は下部腸管の異常等の、局所適用が容易に利用できる領域又は器官に関わる場合に局所的に投与してもよい。

【0075】

目への局所投与又は眼病用の使用のために、上記化合物は、塩化ベンザルコニウム等の保存料と共に、又は、それを用いずに、等張性のpHが調整された滅菌生理食塩水中の微粉化懸濁液として、又は、好ましくは等張性のpHが調整された滅菌生理食塩水中の溶液として配合してもよい。別の態様としては、上記化合物をペトロラタム等の軟膏中に配合してもよい。

【0076】

皮膚への局所投与のために、例えば以下のうちの1又はそれ以上との混合物中に上記化合物を懸濁又は溶解させた適当な軟膏として配合することもできる；鉱油、液体ペトロラタム、白色ペトロラタム、プロピレングリコール、ポリオキシエチレン化合物、ポリオキシプロピレン化合物、乳化ワックス及び水等。別の態様としては、例えば以下のうちの1又はそれ以上の混合物中に活性成分を懸濁又は溶解させた適当なローション又はクリーム中に上記化合物を処方することもできる；鉱油、ソルビタンモノステアレート、ポリソルベート60、セチルエステルワックス、セテアリアルアルコール、2-オクチルドデカノール、ベンジルアルコール又は水。

【0077】

下部腸管に対する局所投与は直腸用坐薬製剤（上記参照）又は適当な浣腸用製剤により行なうことができる。

【0078】

製剤は単位剤形（unit dosage form）であるのが便利であり、薬学の分野で公知のいずれかの方法により調製することができる。全ての方法には1又はそれ以上の付属成分を構成する担体を活性成分と結び付ける工程が含まれる。一般的には、均一且つ密接に液体担体又は微細化固体担体又はその両方と活性成分を結び付け、次に必要であれば生成物を所望の製剤に成形することにより製剤を調製する。

【0079】

本発明の医薬組成物は治療上有効な量で使用され、その使用量は、所望の放出プロファイル、増感効果に必要な医薬組成物の濃度、及び、医薬組成物が治療のために放出されていなければならない時間の長さ等に依存し得る。

【0080】

本発明の化学式Iの化合物は、化合物の服用量一回分又はそれを分割した量を含むカプセル又は錠剤として、又は、化合物の服用量一回分又はそれを分割した量で非経口的に投与するための滅菌溶液、懸濁液又はエマルジョンとして投与するのが好ましい。

【0081】

本発明の化合物は治療上有効な量で上記組成物中において使用される。化学式Iの化合物の有効量は使用される個々の化合物によって変わるが、これらの化合物は約1%から約65%までの様々な量で、容易に液体又は固体担体輸送系中に取り入れられている。

【0082】

10

20

30

40

50

医療での使用のために、化学式 I の化合物の治療上の効果を達成するために必要な量は投与する個々の化合物によって、投与経路によって、治療する哺乳動物によって、及び、関連する疾患における個々の異常によって異なる。本明細書で述べる病的状態のいずれかに冒されているか或いは冒されそうな哺乳動物に対する、化学式 I の化合物の全身に対する好ましい服用量は、典型的には体重 1 キログラムあたり塩基が約 0.1 から約 100 mg の範囲である。通常の当該分野の内科医又は獣医であれば所望の予防用又は治療用処置のために有効な化合物の量を容易に決定し処方することができることは理解できる。

【0083】

そのような処置において、上記内科医又は獣医が、ふさわしいと考えられる方法で静脈用丸薬を使用した後に静脈への点滴を行い、繰り返し投与してもよい。本発明の方法において、上記化合物は、例えば、経口投与、非経口投与、吸入スプレーによる投与、局所投与、直腸投与、鼻腔内投与、口腔内投与、舌下投与、膻内投与、脳室内投与、又は、従来の無毒性の薬学的に供される担体、補助薬及び賦形剤（ベヒクル）を含む服用製剤中に埋め込まれた貯蔵器を解しての投与を行なってもよい。

10

【0084】

限定されるわけでは無いが、非経口投与には静脈内、皮下、筋肉内、髄腔内、骨内、腹膜内、くも膜下、脳室内、胸骨内又は頭蓋内注射及び点滴技術、例えば硬膜下ポンプ等による投与例が含まれる。侵襲性技術が好ましく、障害を受けたニューロン組織に対する直接投与が特に好ましい。化学式 I の化合物を単独で投与することも可能ではあるが、医薬組成物の一部として供給するのが好ましい。

20

【0085】

中枢神経系へのターゲットとして治療上有効であるよう、本発明の方法において使用される上記化合物は、末梢血管から投与された場合に容易に血液脳関門を通過できるべきである。しかし血液脳関門を通過できない化合物であっても脳室内経路によって効果的に投与することができる。

【0086】

本発明の方法において使用される化合物は単回投与でもよく、多数回にわたる分別投与でもよく、又は、連続的な点滴での投与でもよい。上記化合物は小さく、容易に拡散でき且つ比較的安定であるので連続的な点滴に適したものである。ポンプ手段、特に皮下又は硬膜下ポンプ手段は連続的な点滴に好ましい。

30

【0087】

本発明の方法のためには、服用のタイミング及び順序を調節する効果的などのような投薬計画でも使用することができる。上記化合物の服用として好ましいものには、活性化合物の有効量を含む単位剤形の薬が含まれる。有効量とは、単位剤形の薬を 1 種以上投薬した場合に応答を高める免疫を供給し、所望の有益な効果を誘導するのに十分な量の意味である。

【0088】

脊椎動物の宿主への一日あたりの典型的な服用単位には約 0.001 mg / kg から約 50 mg / kg の量が含まれている。典型的には、活性化合物が約 0.1 mg から約 10,000 mg のオーダーである服用量が上記病的状態の治療に有用であり、約 0.5 mg から約 2,000 mg であるのが好ましい。各患者に対する特有の服用量は、様々な因子、例えば用いられる個々の化合物の活性、年齢、体重、全身の健康、性別、患者の日常の食事、投与のタイミング、排出率、他の薬剤と上記化合物の組合せ、治療しようとする個々の病気の重症度、並びに、投与形態及び投与経路等により変わる。典型的には、生体外（インビトロ）での服用効果は患者への投与に適した服用に関する有用な見本を示す。動物モデルでの研究もまた有用である。適した服用量を決定するに考慮すべき事項は当該技術分野でよく知られている。

40

【0089】

上記化合物及び組成物は 1 種以上の治療用薬剤と共に、(i) 単一の製剤として一緒に、又は、(ii) それぞれの活性成分の最適な放出率を得るためにデザインされた個々の製

50

剤として別個に、併せて投与することができる。製剤はそれぞれ約0.01重量%から約99.99重量%、好ましくは約3.5重量%から約60重量%の本発明の化合物を、湿潤剤、乳化剤又はpH緩衝剤等の製薬用賦形剤と共に含んでも良い。本発明の方法において使用される上記化合物が他の1種以上の治療用薬剤と組み合わせて投与される場合、これらの薬剤の個々の服用量は一般的に本発明の組成物及び方法に対する上述の考慮すべき事項等に依存する。

【0090】

本発明の方法に対して、化合物の送達のタイミング及び順序を調節する投薬計画はどのようなものでも使用することができ、治療を行なう必要に応じて繰り返すことができる。そのような投薬計画には予備処置及び/又は追加の治療用薬剤との併用投与等が含まれる。

10

【0091】

本発明の薬剤は、容易に入手可能な出発原料を用いて、従来技術において公知の一般的な方法を使用して、下記に述べる反応経路及び合成スキームを用いて調製することができる。本発明の例示されていない化合物の合成は当業者にとっては明らかな改法、例えば、妨害する基を適切に保護したり、当該技術分野において公知の他の適当な試薬に変更したり、又は、反応条件の通常の変更を行なったりすること等により首尾よく行なうことができる。それ以外にも、本明細書で開示した他の反応又は当該技術分野において一般的に知られている他の反応は、本発明の他の化合物を調製するために適用できるものとして認識されているであろう。

【0092】

20

[化合物の調製]

下記に述べる合成スキームにおいては、特に示していない限り全ての温度は摂氏()で示し、全ての部及び百分率は重量により示してある。試薬はアルドリッチ・ケミカル・カンパニーやランカスター・シンセシス・リミテッド等の市販品提供業者から購入し、特に示していない限り更に精製することなく使用した。テトラヒドロフラン(THF)及びN,N-ジメチルホルムアミド(DMF)はアルドリッチから密封瓶(シュア・シール・ボトル)で購入し、そのまま使用した。特に示していない限り、以下の溶媒及び試薬は、乾燥窒素雰囲気下で蒸留した。THF及びEt₂OはNa-ベンゾフェノン=ケチルから蒸留した。CH₂Cl₂、ジイソプロピルアミン、ピリジン及びEt₃NはCaH₂から蒸留した。MeCNはまずP₂O₅から蒸留し、次にCaH₂から蒸留した。MeOHはMgから蒸留した。PhMe、EtOAc及びi-PrOAcはCaH₂から蒸留した。TFAAは乾燥アルゴン下で単純に大気圧蒸留することにより精製した。

30

【0093】

下記に述べる反応は、通常は無水溶媒中にて(特に示してない限り)アルゴンの加圧下、常温で行なった。反应用フラスコには、シリンジで基質及び試薬を入れるためのゴムセプタムを付けた。ガラス製品はオープンにて乾燥させたか、及び/又は、熱により乾燥させた。反応はTLCによって評価し、出発原料が消費されたと判定した時に反応を停止させた。分析用薄層クロマトグラフィー(TLC)は裏面がアルミニウムのシリカゲル60 F₂₅₄ 0.2mmプレート(EMサイエンス)上で行い、UV光(254nm)で可視化して、市販のリンモリブデン酸エタノール溶液と共に加熱した。分取薄層クロマトグラフィー(TLC)は裏面がアルミニウムのシリカゲル60 F₂₅₄ 1.0mmプレート(EMサイエンス)上で行い、UV光(254nm)で可視化した。

40

【0094】

後処理(ワークアップ)は典型的には反応溶媒又は抽出溶媒を用いて反応体積を2倍にし、その後特に他に示さない限り抽出体積の25容量%を用いて指定の水性溶液で洗浄することにより行なった。生成物の溶液を、無水Na₂SO₄及び/又はMg₂SO₄で乾燥させ、その後濾過してロータリーエバポレーターで減圧下溶媒を蒸発させ、真空下で溶媒を除去した。カラムクロマトグラフィーは、230-400メッシュシリカゲル又は50-200メッシュ中性アルミナを用いて加圧下で行なった。水素添加分解は実施例に示された圧力又は常圧で行なった。

50

【0095】

^1H -NMRスペクトルはVarian Mercury-VX400にて、400 MHzにて操作し記録したものであり、 ^{13}C -NMRスペクトルは75 MHzにて操作し記録したものである。NMRスペクトル(ppmにて報告)は、参照標準としてクロロホルム(7.27 ppm及び77.00 ppm)、 CD_3OD (3.4及び4.8 ppm並びに49.3 ppm)、 $\text{DMSO}-d_6$ 、或いは適切な場合内部標準としてテトラメチルシラン(0.00 ppm)を用いて、 CDCl_3 溶液として得た。他のNMR溶媒は必要に応じて使用した。ピークの多重度が報告されている場合には、次の略号を用いている。s(シングレット:一重項)、d(ダブルット:二重項)、t(トリプレット:三重項)、q(カルテット:四重項)、m(マルチプレット:多重項)、br(ブロードなピーク)、dd(ダブル・ダブルット)、dt(ダブル・トリプレット)。カップリング定数が示されている場合はヘルツ(Hz)で報告している。

10

【0096】

赤外スペクトル(IR)は未希釈(neat)の油状で、KBrペレットとして、又は、 CDCl_3 溶液としてFT-IRスペクトロメーターで記録し、記載がある場合は波数(cm^{-1})で報告されている。報告されている質量スペクトルはアナディーズ・ファーマセウティカルズ・インク(Anadys Pharmaceuticals, Inc.)の分析化学部門によって行なわれた(+)-ES LC/MSである。元素分析はジョージア州ノークロス(Norcross, GA)にある、アトランティック・マイクロラブ・インク(Atlantic MicroLab, Inc.)で行なった。融点(mp)はオープンキャピラリー型装置で決定したものであり、補正は行っていない。

20

【0097】

記載の合成経路及び実験手順においては多くの一般的な化学の略号を用いている。例えばTHF(テトラヒドロフラン)、DMF(N,N-ジメチルホルムアミド)、EtOAc(酢酸エチル)、DMSO(ジメチルスルホキシド)、DMAP(4-ジメチルアミノピリジン)、DBU(1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン)、DCM(4-(ジシアノメチレン)-2-メチル-6-(4-ジメチルアミノ-スチリル)-4H-ピラン)、MCPBA(3-クロロペルオキシ安息香酸)、EDC(1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩)、HATU(O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル))-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート)、HOBT(1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物)、TFAA(無水トリフルオロ酢酸)、pyBOP(ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ)トリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスフェート、DIEA(ジイソプロピルエチルアミン)、等である。

30

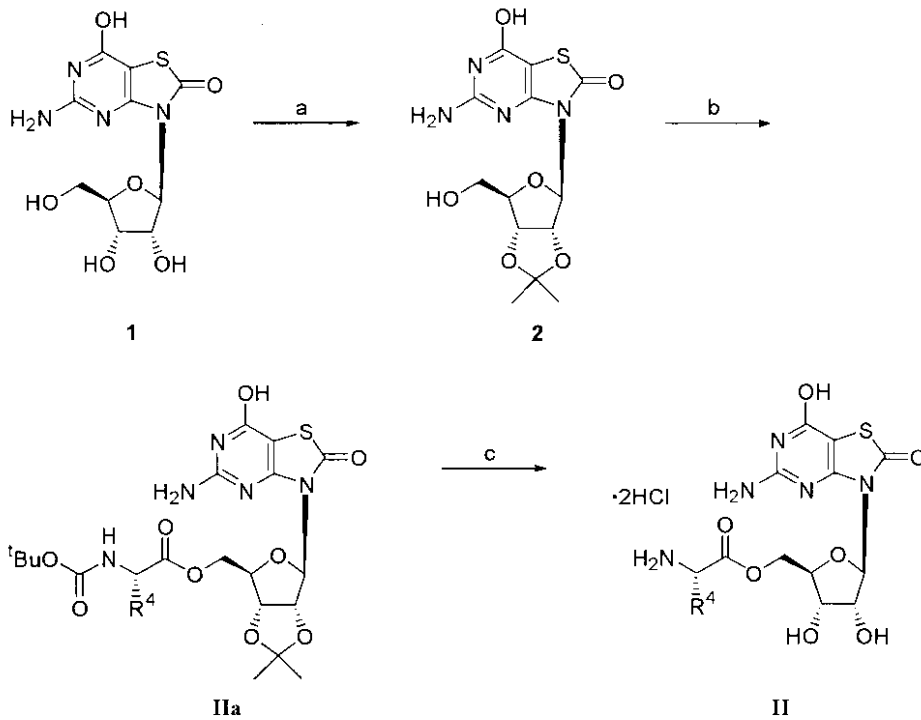
【0098】

スキーム1は5-アミノ-3-D-リボフラノシルチアゾロ[4,5-d]ピリミジン-2,7-ジオンの5'-アミノ酸エステルを調製するための一般的な手順を示している。

【0099】

【化9】

スキーム1



10

20

- a) 2,2-ジメチキシプロパン, アセトン, DMSO, MeSO₃H, 0 °C
 b) BOC-NHCHR⁴CO₂H, EDC, DMAP, PhMe, 0 °C - 室温
 c) 無水 HCl, *i*PrOAc, *i*PrOH

【0100】

典型的な合成経路においては、5 - アミノ - 3 - (2,2 - ジメチキシプロパン - D - リボフラノシルチアゾロ [4 , 5 - d] ピリミジン - 2 , 7 - ジオンの - D - リボース部分の 2 ' , 3 ' - ヒドロキシ基をまず保護する (2 で示されているようにアセトニドで保護するのが好ましい)。次に保護されていない状態の 5 ' - ヒドロキシ基に N - 保護アミノ酸を用いた種々のエステル化法を施し、II a とする。次にアミノ酸エステルの窒素及びリボースユニットの 2 ' , 3 ' - ヒドロキシ基は (好ましくは同時に) 種々の脱保護条件下に置かれ、II で表されるアミノ酸エステルの、遊離アミンの塩を形成する。

30

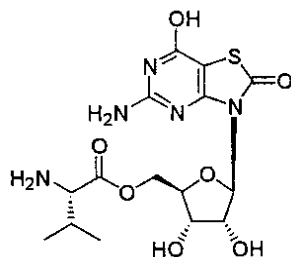
【実施例1】

【0101】

5 - アミノ - 3 - (5 ' - O - L - バリニル - D - リボフラノシル) チアゾロ [4 , 5 - d] ピリミジン - 2 , 7 - ジオン二塩酸塩 (3)

【0102】

【化10】



40

【0103】

工程 1 : 5 - アミノ - 3 - (2 ' , 3 ' - O - イソプロピリデン - D - リボフラノシ

50

ル)チアゾロ[4,5-d]ピリミジン-2,7-ジオンの調製

【0104】

容量250mLのモートンフラスコ中に入れられた1(5.37g、17.0mmol、米国特許第5041426号公報(実施例2)に示された手順にしたがって調製されたもの(当該特許はその全体が参照として組み込まれている))のアセトン中(40mL)の不均一な混合物に、室温で2,2-DMP(6.26mL、50.9mmol)、DMSO(6.6mL)及びMeSO₃H(220μL、3.39mmol)を次々に加えた。反応混合物を激しく攪拌すると、ジオールが消費されて均一で黄金色の混合物になった。TLC分析(SiO₂、10%MeOH-CHCl₃)によって、反応の完了が6時間後であることが示された。未溶解の固体を溝付きのワットマン1型濾紙を用いて重力濾過により除去した。この後、濾液を10倍量の氷水(~400mL)中に注ぎ込むとすぐに白色固体が沈澱した。短時間の攪拌の後、水(10mL)に溶解させたNaHCO₃(285mg、3.39mmol)を加えて上記MeSO₃Hを中和した。モートン反応器中で勢いよく15分間攪拌を続け、その後目の粗い焼結ガラス漏斗を通じて混合物を濾過した。固体物質を氷水(100mL)で洗浄し、風乾させ、その後更に高真空下65で乾燥させ、5.36g(88%)のアセトニド2を白色固体として得た。

融点280~281、¹H(DMSO-d₆) 1.28(s,3H),1.47(s,3H),3.43-3.55(m,2H),3.95-3.99(m,1H),4.77-4.80(m,1H),4.88-4.91(m,1H),5.24-5.26(m,1H),5.99(s,1H),6.97(brs,2H),11.25(s,1H)。

【0105】

工程2:5-アミノ-3-(2',3'-O-イソプロピリデン-5'-N-tert-ブトキシカルボニル-L-バリニル)-D-リボフラノシル)-チアゾロ[4,5-d]ピリミジン-2,7-ジオン(4)の調製

【0106】

N-ブトキシカルボニル-(L)-バリン(671mg、2.81mmol)のTHF(9mL)溶液に、0でEDC(588mg、3.07mmol)を加えた。得られた不均一の混合物を0で45分攪拌するとその時点で均一になり、次に上記工程1の固体のアセトニド2(1.00g、2.81mmol)を一度に加えた。その後固体のDMAP(522mg、4.27mmol)を加えた。反応混合物を室温にし、更に5時間攪拌し、その後25にてロータリーエバポレーターで濃縮して黄色シロップ状液体とした。残渣をEtOAc(50mL)中に溶解させ、1N HCl(10mL)で分液し、飽和NaHCO₃水溶液(10mL)で酸を中和した。酸性の水相を更にEtOAc(2x50mL)で抽出し、その後塩基性水相で分液した。集めた有機相をNa₂SO₄で乾燥させ、SiO₂の短いパッドを通して濾過し、濃縮することにより1.480g(96%)の泡状(フォーム)のBoc-保護アミノ酸エステル4を得た。

融点158(分解(dec));¹H(CDC1₃) 0.86(d,J=7.0,3H),0.95(d,J=7.0,3H),1.35(s,3H),1.44(s,9H),1.56(s,3H),1.75(brs,1H),2.08-2.19(m,1H),4.20-4.24(m,2H),4.30-4.37(m,1H),4.56(dd,J=11.0,5.9,1H),4.96(dd,J=6.2,3.7,1H),5.11(brd,J=8.8,1H),5.29(brd,J=6.6,1H),5.88(brs,2H),6.23(s,1H)。

【0107】

工程3:5-アミノ-3-(5'-O-L-バリニル)-D-リボフラノシル)チアゾロ[4,5-d]ピリミジン-2,7-ジオン二塩酸塩(3)の調製

【0108】

HClガスを濃H₂SO₄のバブラーを通して流し、次に0で飽和溶液が得られるまで(フリット製の散布管を介して)乾燥酢酸イソプロピル(80mL)の入っている250

10

20

30

40

50

ml の三口モートンフラスコ中へと向けた。これに、上記工程 2 で得られた Boc - アミノ酸エステル (5 . 5 3 g , 9 . 9 5 mmol) の酢酸イソプロピル (3 0 mL) 溶液を加えると、5 分以内に白色沈澱が生じた。これに 1 0 % (v / v) IPA (1 1 mL) を加えた。反応混合物を室温まで昇温し、その後 1 2 時間攪拌した。不均一な反応混合物を乾燥トルエン (1 0 0 mL) で希釈した。N₂ 下で、中程度の空孔を有する焼結ガラス漏斗を用いて濾過することによりオフホワイトの非晶性固体を得た。乾燥 THF 中での固体の粉碎の後濾過及び 6 5 °C での真空乾燥により 3 . 6 7 7 g (8 1 %) の表題の化合物 3 を白色固体として得た。

融点 1 6 6 - 6 8 °C (分解 (dec)) ; ¹H (DMSO - d₆) 0 . 9 0 (d , J = 7 . 0 , 3 H) , 0 . 9 4 (d , J = 7 . 0 , 3 H) , 2 . 1 4 - 2 . 1 8 (m , 1 H) , 3 . 8 3 - 3 . 8 5 (m , 1 H) , 3 . 9 6 - 4 . 0 0 (m , 1 H) , 4 . 2 3 - 4 . 2 8 (m , 2 H) , 4 . 4 2 (dd , J = 1 1 . 7 , 3 . 4 , 1 H) , 4 . 7 5 (dd , J = 1 0 . 3 , 5 . 5 , 1 H) , 5 . 8 1 (br d , J = 4 . 4 , 1 H) , 6 . 4 6 (br s , 3 H) , 7 . 2 3 (br s , 2 H) , 8 . 4 7 (s , 3 H) , 1 1 . 5 (br s , 1 H) .

C₁₅H₂₁N₅O₇S · 2 HCl に対する元素分析 : 計算値 : C , 3 6 . 8 9 ; H , 4 . 7 5 ; Cl , 1 4 . 5 2 ; N , 1 4 . 3 4 ; S , 6 . 5 7 ; 実測値 : C , 3 7 . 0 3 ; H , 4 . 7 4 ; Cl , 1 4 . 2 6 ; N , 1 4 . 2 4 ; S , 6 . 4 2 .

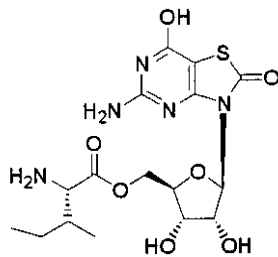
【実施例 2】

【0109】

5 - アミノ - 3 - (5 ' - O - L - イソロイシル - D - リボフラノシル) チアゾロ [4 , 5 - d] ピリミジン - 2 , 7 - ジオン 3 / 2 塩酸塩 (5)

【0110】

【化 1 1】



【0111】

工程 1 : 5 - アミノ - 3 - (2 ' , 3 ' - O - イソプロピリデン - 5 ' - N - tert - ブトキシカルボニル - L - イソロイシル) - D - リボフラノシル) - チアゾロ [4 , 5 - d] ピリミジン - 2 , 7 - ジオン (6) の調製

【0112】

実施例 1 の工程 2 と同様の方法により、5 - アミノ - 3 - (2 ' , 3 ' - O - イソプロピリデン - D - リボフラノシル) - チアゾロ [4 , 5 - d] ピリミジン - 2 , 7 - ジオン 2 及び N - tert - ブトキシ - L - イソロイシン 7 から、5 - アミノ - 3 - (2 ' , 3 ' - O - イソプロピリデン - 5 ' - N - tert - ブトキシカルボニル - L - イソロイシル) - D - リボフラノシル) - チアゾロ [4 , 5 - d] ピリミジン - 2 , 7 - ジオン 6 を収率 9 3 % でオフホワイトの泡状体 (フォーム) として調製した。

¹H NMR (4 0 0 MHz , d₆ - DMSO) 1 1 . 2 9 (s , 1 H) , 7 . 0 9 (d , J = 8 . 0 , 1 H) , 7 . 0 2 (br s , 1 H) , 6 . 0 2 (s , 1 H) , 5 . 2 8 (d , J = 6 . 2 , 1 H) , 5 . 0 6 (br s , 1 H) , 4 . 1 6 - 4 . 2 2 (m , 2 H) , 3 . 8 5 (dd , J = 8 . 0 , 6 . 6 , 1 H) , 1 . 6 8 (br s , 1 H) , 1 . 4 7 (s , 3 H) , 1 . 3 4 (s , 9 H) , 1 . 2 9 (s , 3 H) , 0 . 7 1 - 0 . 8 9 (m , 5 H) .

【0113】

工程 2 : 5 - アミノ - 3 - (5 ' - O - L - イソロイシル - - D - リボフラノシル) チアゾロ [4 , 5 - d] ピリミジン - 2 , 7 - ジオン二塩酸塩 (5) の調製

【 0 1 1 4 】

実施例 2 の工程 3 と同様の方法にて、表題の化合物を上記中間体から 8 0 % の収率で白色固体として調製した。

融点 1 7 3 - 1 7 4 (分解 (d e c)) ; ^1H NMR (4 0 0 \text{MHz} , d₆ - DMSO) 1 1 . 4 1 (b r s , 1 \text{H}) , 8 . 4 1 (b r s , 3 \text{H}) , 7 . 1 5 (b r s , 2 \text{H}) , 5 . 8 2 (d , J = 4 . 8 , 1 \text{H}) , 4 . 5 0 - 5 . 0 0 (m , 2 \text{H}) , 4 . 4 0 (d d , J = 1 1 . 7 , 3 . 3 , 1 \text{H}) , 4 . 2 1 - 4 . 3 0 (m , 2 \text{H}) , 3 . 9 1 - 4 . 0 (m , 2 \text{H}) , 1 . 8 4 - 1 . 9 1 (m , 1 \text{H}) , 1 . 3 7 - 1 . 4 4 (m , 1 \text{H}) , 1 . 1 9 - 1 . 2 7 (m , 1 \text{H}) , 0 . 8 0 - 0 . 8 7 (m , 6 \text{H}) .

10

C₁₆H₂₃N₅O₇S · 3 / 2 HCl に対する元素分析 : 計算値 : C , 3 9 . 6 9 ; H , 5 . 1 0 ; N , 1 4 . 4 7 ; Cl , 1 0 . 9 8 ; S , 6 . 6 2 ; 実測値 : C , 3 9 . 0 5 ; H , 5 . 1 3 ; N , 1 3 . 7 3 ; Cl , 1 1 . 0 8 ; S , 6 . 0 2 .

【 実施例 3 】

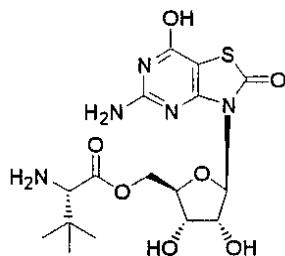
【 0 1 1 5 】

5 - アミノ - 3 - (5 ' - O - [- L - tert - ブチルグリシニル] - - D - リボフラノシル) チアゾロ [4 , 5 - d] ピリミジン - 2 , 7 - ジオン塩酸塩 (8)

【 0 1 1 6 】

20

【 化 1 2 】



【 0 1 1 7 】

工程 1 : 5 - アミノ - 3 - (2 ' , 3 ' - O - イソプロピリデン - 5 ' - N - tert - ブトキシカルボニル - [- L - tert - ブチルグリシニル] - - D - リボフラノシル) - チアゾロ [4 , 5 - d] ピリミジン - 2 , 7 - ジオン (9) の調製

30

【 0 1 1 8 】

実施例 1 の工程 2 と同様の方法にて、5 - アミノ - 3 - (2 , 3 - O - イソプロピリデン - - D - リボフラノシル) - チアゾロ [4 , 5 - d] ピリミジン - 2 , 7 - ジオン 2 及び N - - L - tert - ブトキシグリシンから、5 - アミノ - 3 - (2 ' , 3 ' - O - イソプロピリデン - 5 ' - N - tert - ブトキシカルボニル - [- L - tert - ブチルグリシニル] - - D - リボフラノシル) - チアゾロ [4 , 5 - d] ピリミジン - 2 , 7 - ジオン 1 0 を収率 6 6 % でオフホワイトの泡状体 (フォーム) として調製した。

^1H NMR (4 0 0 \text{MHz} , d₆ - DMSO) 1 1 . 2 8 (b r s , 1 \text{H}) , 6 . 7 0 - 7 . 4 0 (m , 3 \text{H}) , 6 . 0 2 (s , 1 \text{H}) , 5 . 3 0 (d , J = 6 . 2 , 1 \text{H}) , 5 . 0 5 (b r s , 1 \text{H}) , 4 . 1 7 - 4 . 2 4 (m , 3 \text{H}) , 3 . 7 7 (d , J = 8 . 4 , 1 \text{H}) , 1 . 4 7 (s , 3 \text{H}) , 1 . 3 3 (s , 9 \text{H}) , 1 . 2 9 (s , 3 \text{H}) , 0 . 8 5 (s , 9 \text{H}) .

40

【 0 1 1 9 】

工程 2 : 5 - アミノ - 3 - (5 ' - O - [- L - tert - ブチルグリシニル] - - D - リボフラノシル) - チアゾロ [4 , 5 - d] ピリミジン - 2 , 7 - ジオン (8) の調製

【 0 1 2 0 】

実施例 1 の工程 3 と同様の方法にて表題の化合物 8 を上記中間体から 8 0 % の収率で白色固体として調製した。

50

融点 202 - 203 (分解 (dec)); ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) 11.35 (br s, 1H), 8.31 (br s, 3H), 7.08 (br s, 2H), 5.83 (d, $J = 4.0$, 1H), 5.45 (br s, 1H), 5.21 (br s, 1H), 4.77 - 4.82 (m, 1H), 4.42 (dd, $J = 11.4, 2.6$, 1H), 4.23 - 4.28 (m, 1H), 3.96 - 4.04 (m, 1H), 3.74 (s, 1H), 0.97 (s, 9H).

$\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_7\text{S} \cdot \text{HCl}$ に対する元素分析: 計算値: C, 41.25; H, 5.19; N, 15.03; Cl, 7.61; S, 6.88; 実測値: C, 40.41; H, 5.41; N, 14.16; Cl, 7.01; S, 6.23.

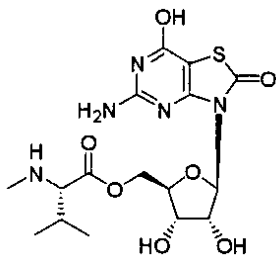
【実施例 4】

【0121】

5 - アミノ - 3 - (5' - O - [- L - N - メチルバリニル] - - D - リボフラノシル) チアゾロ [4, 5 - d] ピリミジン - 2, 7 - ジオン塩酸塩 (11)

【0122】

【化 13】



【0123】

工程 1: 5 - アミノ - 3 - (2', 3' - O - イソプロピリデン - 5' - N - tert - ブトキシカルボニル - [- L - N - メチルバリニル] - - D - リボフラノシル) - チアゾロ [4, 5 - d] ピリミジン - 2, 7 - ジオン (12) の調製

【0124】

実施例 1 の工程 2 と同様の方法にて、5 - アミノ - 3 - (2', 3' - O - イソプロピリデン - - D - リボフラノシル) - チアゾロ [4, 5 - d] ピリミジン - 2, 7 - ジオン 2 及び N - tert - ブトキシ - L - N - メチルバリン 13 から、5 - アミノ - 3 - (2', 3' - O - イソプロピリデン - 5' - N - tert - ブトキシカルボニル - [- L - N - メチルバリニル] - - D - リボフラノシル) - チアゾロ [4, 5 - d] ピリミジン - 2, 7 - ジオン 12 を収率 63% でオフホワイトの泡状体 (フォーム) として調製した。

^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) 回転異性体のカルバメート 11.28 (br s, 1H), 7.00 (br s, 2H), 6.02 (s, 1H), 5.27 (d, $J = 6.6$, 1H), 5.04 (br s, 1H), 4.14 - 4.28 (m, 3H), 3.91 (d, $J = 9.5$, 1H), 2.79 (br s, 3H), 2.09 (br s, 1H), 1.46 (s, 3H), 1.36 (s, 4.5H), 1.32 (s, 4.5H), 1.28 (s, 3H), 0.78 - 0.89 (m, 6H).

【0125】

工程 2: 5 - アミノ - 3 - (5' - O - [- L - N - メチルバリニル] - - D - リボフラノシル) チアゾロ [4, 5 - d] ピリミジン - 2, 7 - ジオン塩酸塩 (11) の調製

【0126】

実施例 1 の工程 3 と同様の方法にて表題の化合物 11 を上記中間体から 60% の収率でわずかに不純物を含んだ白色固体として調製した。

融点 > 180 (分解 (dec)); ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) 11.31 (br s, 1H), 9.05 (br s, 2H), 7.05 (br s, 2H), 5.83 (d, $J = 4.4$, 1H), 5.46 (br s, 1H), 5.21 (br s, 1H), 4.76 - 4.82 (m, 1H), 4.42 - 4.48 (m, 1H),

10

20

30

40

50

4.28 - 4.38 (m, 1H), 4.22 - 4.28 (m, 1H), 3.94 - 4.04 (m, 2H), 2.54 (br s, 3H), 2.23 (br s, 1H), 0.98 (d, J = 7.0, 3H), 0.88 (d, J = 7.0, 3H).

C₁₆H₂₃N₅O₇S · HCl に対する元素分析：計算値：C, 41.25; H, 5.02; N, 15.03; S, 6.88; Cl, 7.61; 実測値：C, 40.57; H, 5.37; N, 13.57; S, 6.16; Cl, 7.29.

【0127】

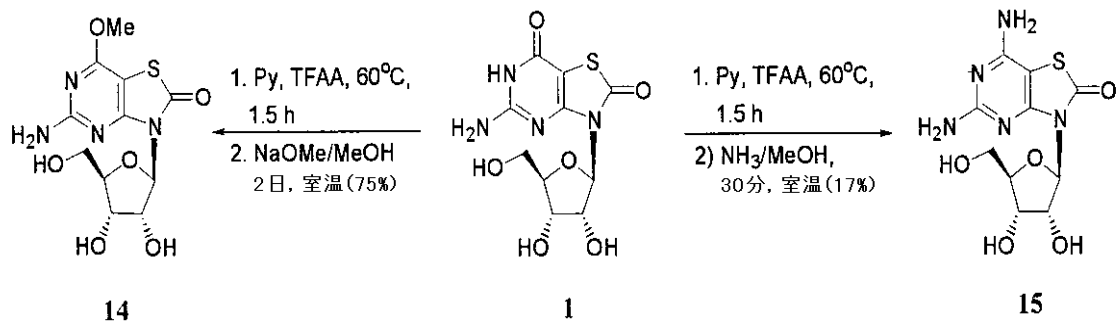
[スキーム2]

スキーム2は5-アミノ-7-メトキシ-3-β-D-リボフラノシルチアゾロ[4,5-d]ピリミジン-2-オン及び5,7-ジアミノ-3-β-D-リボフラノシルチアゾロ[4,5-d]ピリミジン-2-オンを調製するための一般的な手順を示している。

10

【0128】

【化14】



20

【実施例5】

【0129】

5-アミノ-3-β-D-リボフラノシル-7-メトキシ-チアゾロ[4,5-d]ピリミジン-2-オン(14)

【0130】

無水の1(2.0g, 6.3mmol)をアルゴン雰囲気下で乾燥ピリジン中に溶解させた。溶液を0℃に冷却し、混合物にTFAA(13.3g, 63mmol)を滴下して加えた。5分後、反応容器を60℃の油浴中に1.5時間入れ、TLC(SiO₂, 20% MeOH-CHCl₃)でピリジニウムカチオンが形成されているかを調べた。254nmのUV光を当てると、0.2R_fの出発原料は青の蛍光を発するベースライン上のスポットに変換されていた。活性化された中間体への変換時、調製したてのナトリウムメトキシド(1.8g Na, 78mmol, 300mlメタノール)溶液を0℃で反応系に加えた。反応系を室温まで昇温し、2日間反応を進行させた。その後混合物に1M NH₄Cl(100ml)を加えて反応を終了させ、25%IPA-CHCl₃(5×100ml)で抽出した。粗製物質をシリカゲル栓(プラグ)を通して濾過し、その後濃縮して1.6g(75%)の表題の化合物14を得た。分析用試料は分取TLC(SiO₂; 水:メタノール:酢酸エチル 5:10:85)によって白色固体として得た。

30

融点 > 160 (分解(dec)); [M+H]⁺ 330.9, [2M+H]⁺ 661.1, [3M+H]⁺ 991.0; R_f = 0.6 (20% MeOH-CHCl₃); 融点 200.4 - 200.9; ¹H NMR (400MHz, d₆-DMSO) 6.92 (s, 2H), 5.86 (d, J = 5.2, 1H), 5.28 (d, J = 5.6, 1H), 4.96 (d, J = 5.2, 1H), 4.78 (dd, J = 10.8, 5.6, 1H), 4.67 (t, J = 6.0, 1H), 4.07 - 4.10 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.70 - 3.80 (m, 1H), 3.55 - 3.60 (m, 1H), 3.40 - 3.45 (m, 1H).

40

C₁₁H₁₄N₄O₆S に対する元素分析：計算値：C, 40.00; H, 4.27; N, 16.96; S, 9.71; 実測値：C, 40.07; H, 4.43; N, 16.71; S, 9.53.

50

【実施例 6】

【0131】

5,7-ジアミノ-3-D-リボフラノシルチアゾロ[4,5-d]ピリミジン-2-オン(15)

【0132】

無水の1(0.3g、0.9mmol)をアルゴン雰囲気下で乾燥ピリジン中に溶解させた。溶液を0℃に冷却し、混合物にTFAA(1.2mL、9.5mmol)を滴下して加えた。5分後、反応容器を60℃の油浴中に1.5時間入れ、TLC(20%MeOH-CHCl₃)でピリジニウムカチオンが形成されているかを調べた。254nmのUV光を当てると、0.2R_fの出発原料は青の蛍光を発するベースライン上のスポットに変換されていた。活性化された中間体への変換に際し、フラスコを氷浴中においた。温度が平衡状態になった後、30%NH₃水溶液(25mL)を、発熱が終わるまで滴下して加え、その後残りを加えた。2、3分以内に、分析TLC R_f0.25(SiO₂、20%MeOH-CHCl₃)によって示された通り生成物が生じていた。フラスコを室温まで30分かけて昇温し、その後水溶液を、回転させながら真空下で脱気して、その後25%IPA-CHCl₃(5×100mL)で抽出した。生成物をフラッシュクロマトグラフィー(SiO₂、10%MeOH-CHCl₃)にかけることにより、55mg(17%)の、わずかに不純物を含んだ表題の化合物15を得た。分析用試料は分取TLC(SiO₂;水-MeOH-EtOAc、5:10:85)により白色固体として得た。

融点>155℃(分解(dec)); [M+H]⁺ 316.0; R_f=0.25(SiO₂、20%MeOH-CHCl₃); ¹H NMR(400MHz, d₆-DMSO) 6.76(s, 2H), 6.14(s, 2H), 5.85(d, J=5.2, 1H), 5.22(d, J=4.8, 1H), 4.92(d, J=2.8, 1H), 4.70-4.83(m, 2H), 4.05-4.10(m, 1H), 3.65-3.80(m, 1H), 3.52-3.62(m, 1H), 3.40-3.50(m, 1H).
C₁₀H₁₃N₅O₅S·1/2H₂Oに対する元素分析: 計算値: C, 37.03; H, 4.35; N, 21.59; S, 9.89; 実測値: C, 37.27; H, 4.32; N, 20.43; S, 10.11.

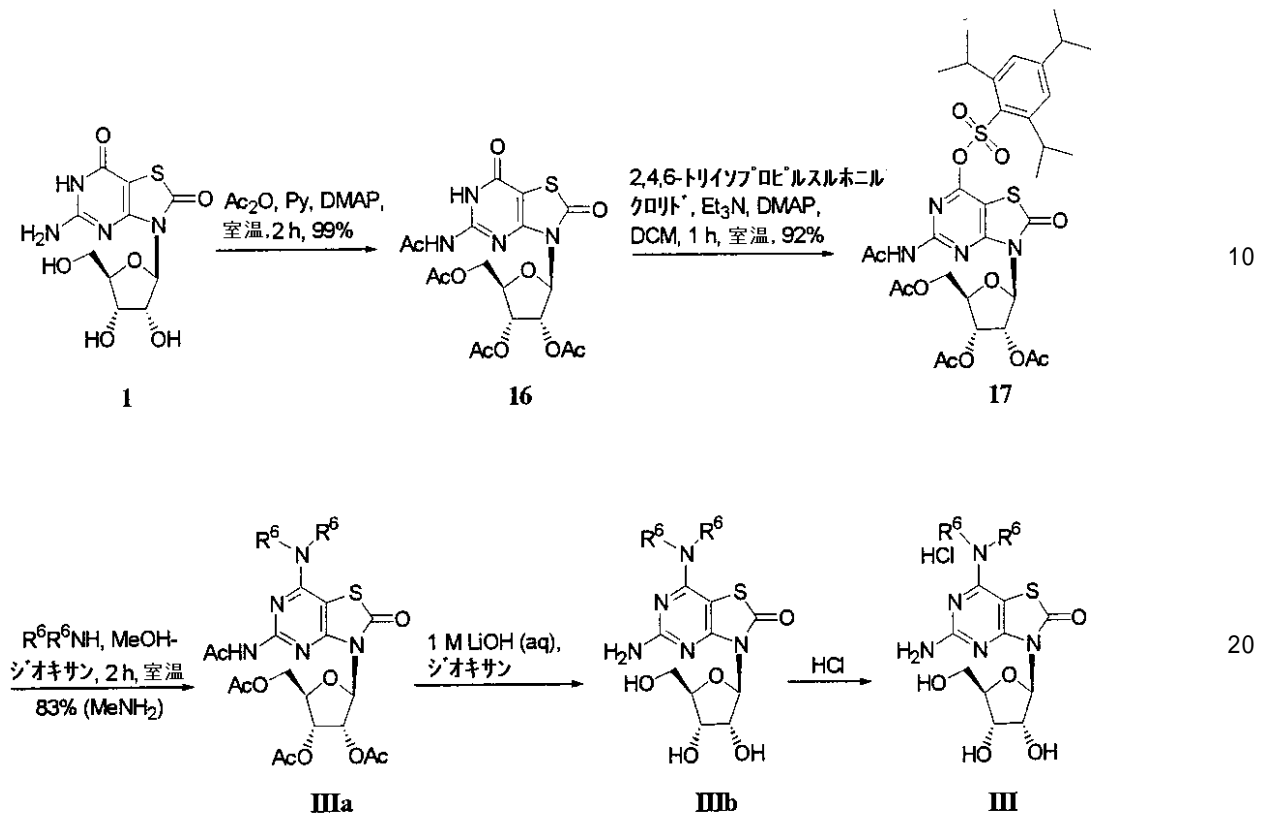
【0133】

10

20

【化15】

スキーム 3



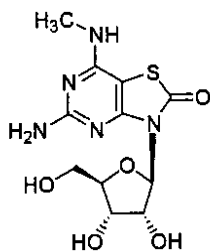
【実施例 7】

【0134】

5 - アミノ - 7 - メチルアミノ - 3 - (2', 3', 5' - トリ - O - アセチル - D - リボフラノシル) チアゾロ [4, 5 - d] ピリミジン - 2 - オン (18)

【0135】

【化16】



【0136】

工程 1 : 5 - アセチルアミノ - 3 - (2', 3', 5' - トリ - O - アセチル - D - リボフラノシル) チアゾロ [4, 5 - d] ピリミジン - 2, 7 (6 H) - ジオン (16) の調製

【0137】

無水の 1 (8.0 g, 39.5 mmol) を乾燥ピリジン (65 mL) 中に溶解させた。DMAP (3.1 g, 25.3 mmol) 及び酢酸 (19.1 mL, 202.4 mmol) を順番に加えた。室温で反応を 2 時間進行させ、飽和 NaHCO₃ (100 mL) で反応を終了させ、DCM (3 × 200 mL) で抽出した。有機相を濃縮し、その後エーテルを用いて粉碎した。これにより 12.5 g (103%) のわずかに不純物を含む 5 - アセチルアミノ - 3 - (2, 3, 5 - トリ - O - アセチル - D - リボフラノシル) チアゾロ -

10

20

30

40

50

[4 , 5 - d] ピリミジン - 2 , 7 (6 H) - ジオン (1 6) を白色固体として得た。
融点 2 4 6 . 7 - 2 4 8 . 1 ; $R_f = 0 . 2 0$ (SiO_2 , 5 0 % EtOAc - $CHCl_3$) ; 1H NMR (4 0 0 MHz , d_6 - DMSO) 1 2 . 2 3 (s , 1 H) , 1 1 . 8 5 (s , 1 H) , 5 . 9 7 (m , 2 H) , 5 . 4 8 (t , $J = 6$, 1 H) , 4 . 3 5 - 4 . 4 0 (m , 1 H) , 4 . 2 5 - 4 . 3 1 (m , 1 H) , 4 . 0 8 - 4 . 1 8 (m , 1 H) , 2 . 4 9 (s , 3 H) , 2 . 0 7 (s , 3 H) , 2 . 0 1 (s , 3 H) , 2 . 0 0 (s , 3 H) .

【 0 1 3 8 】

工程 2 : 5 - アセチルアミノ - 7 - (2 , 4 , 6 - トリイソプロピル - ベンゼンスルホニルオキシ) - 3 - (2 , 3 , 5 - トリ - O - アセチル - - D - リボフラノシル) チアゾロ [4 , 5 - d] ピリミジン - 2 - オン (1 7) の調製

10

【 0 1 3 9 】

上述の工程 1 から得られる中間体 (5 0 0 mg , 0 . 9 8 mmol) を DCM (1 5 mL) 中に室温で溶解させた。DMAP (7 . 3 mg , 0 . 0 6 mmol) 及び TEA (1 6 mL , 1 1 mmol) を溶液に加え、その後 2 , 4 , 6 - トリイソプロピルベンゼンスルホニルクロリド (4 5 4 mg , 1 . 5 mmol) を加えた。1 時間後反応は完了し、粗製の混合物を濃縮し、次にフラッシュクロマトグラフィー (SiO_2 , 1 0 % EtOAc - $CHCl_3$) により精製して 6 9 0 mg (9 2 %) の 5 - アセチルアミノ - 7 - (2 , 4 , 6 - トリイソプロピル - ベンゼンスルホニルオキシ) - 3 - (2 ' , 3 ' , 5 ' - トリ - O - アセチル - - D - リボフラノシル) チアゾロ [4 , 5 - d] ピリミジン - 2 - オンを泡 (フォーム) 状白色固体 1 7 として得た。

20

7 4 . 5 - 7 6 . 3 ; $R_f = 0 . 7$ (SiO_2 , 2 0 % EtOAc - $CHCl_3$) ; 1H NMR (4 0 0 MHz , d_6 - DMSO) 1 0 . 8 3 (s , 1 H) , 7 . 3 9 (s , 2 H) , 6 . 0 3 (d , $J = 4 . 0$, 1 H) , 5 . 9 1 - 5 . 9 6 (m , 1 H) , 5 . 6 9 (t , $J = 6 . 4$, 1 H) , 4 . 3 0 - 4 . 7 0 (m , 1 H) , 4 . 2 2 - 4 . 2 6 (m , 1 H) , 4 . 1 6 - 4 . 2 0 (m , 1 H) , 3 . 9 0 - 4 . 0 0 (m , 2 H) , 2 . 9 7 - 3 . 0 1 (m , 1 H) , 2 . 0 7 (s , 3 H) , 2 . 0 6 (s , 3 H) , 2 . 0 4 (s , 3 H) , 1 . 8 8 (s , 3 H) , 1 . 1 7 - 1 . 2 5 (m , 1 8 H) .

【 0 1 4 0 】

工程 3 : 5 - アセチルアミノ - 7 - メチルアミノ - 3 - (2 ' , 3 ' , 5 ' - トリ - O - アセチル - - D - リボフラノシル) チアゾロ [4 , 5 - d] ピリミジン - 2 - オン (1 9) の調製

30

【 0 1 4 1 】

上述の工程 2 から得られる中間体 (1 . 7 g , 2 . 2 7 mmol) をジオキサン (2 0 mL) 中に室温で溶解させた。これにメチルアミンの 2 . 0 M メタノール溶液 (3 . 4 mL , 6 . 8 mmol) を加えた。2 時間後出発原料が消費された。反応混合物を濃縮し、その後フラッシュクロマトグラフィー (SiO_2 、勾配溶離液、2 0 - 8 0 % EtOAc - $CHCl_3$) で精製し、9 4 5 mg (8 3 %) の表題化合物を黄色油状液体として得た。

[M + H] $^+$ 4 9 8 . 2 , [2 M + H] $^+$ 9 9 5 . 4 ; $R_f = 0 . 5 5$ (1 0 % CH_3O H - $CHCl_3$) ; 1H NMR (4 0 0 MHz , d_6 - DMSO) 1 0 . 1 3 (s , 1 H) , 7 . 7 0 (d , $J = 4 . 4 1$, 1 H) , 5 . 9 5 - 6 . 0 2 (m , 2 H) , 5 . 6 9 (s , 1 H) , 4 . 3 5 - 4 . 3 9 (m , 1 H) , 4 . 1 6 - 4 . 2 3 (m , 2 H) , 2 . 9 0 (d , $J = 4 . 8$, 3 H) , 2 . 2 0 (s , 3 H) , 2 . 0 7 (s , 3 H) , 2 . 0 2 (s , 3 H) , 2 . 0 0 (s , 3 H) .

40

【 0 1 4 2 】

工程 4 : 5 - アミノ - 7 - メチルアミノ - 3 - - D - リボフラノシル) チアゾロ [4 , 5 - d] ピリミジン - 2 - オン (1 8) の調製

【 0 1 4 3 】

上述の工程 3 から得られる中間体 (4 2 0 mg , 0 . 8 5 mmol) をジオキサン (4 m

50

L) 中に溶解させ、1 M LiOH (8.5 mL, 8.5 mmol) をその溶液に加えた。O - アセチル基を40分以内に除去し、 $R_f = 0.15$ (SiO₂, 5% MeOH - EtOAc) で中間体を得た。2時間後 TLC $R_f = 0.20$ (SiO₂, 5% MeOH - EtOAc) に示された通り、N - アセチル基が除去されていた。反応混合物は化学量論量の酢酸で中和し、25% IPA - CHCl₃ で抽出し、その後濃縮して195 mg (70%) の18を得た。表記化合物18の分析用試料は分取 TLC (SiO₂; 水 - MeOH - EtOAc, 10:20:70) によって白色固体として得た。

[M+H]⁺ 330.0; $R_f = 0.20$ (5% MeOH - EtOAc); 融点 > 108; ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) 7.06 (d, J = 3.6, 1H), 6.24 (s, 2H), 5.85 (d, J = 5.2, 1H), 5.22 (d, J = 4.8, 1H), 4.93 (d, J = 5.2, 1H), 4.70 - 4.80 (m, 2H), 4.07 (d, J = 4.8, 1H), 3.75 (d, J = 4.4, 1H), 3.5 - 3.6 (m, 1H), 3.40 - 3.50 (m, 1H), 2.82 (d, J = 4.4, 3H) .

10

【実施例8】

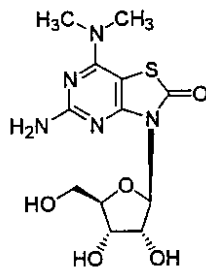
【0144】

5 - アミノ - 7 - ジメチルアミノ - 3 - - D - リボフラノシルチアゾロ [4, 5 - d] ピリミジン - 2 - オン (20)

【0145】

【化17】

20



【0146】

工程1: 5 - アセチルアミノ - 7 - ジメチルアミノ - 3 - (2', 3', 5' - トリ - O - アセチル - - D - リボフラノシル) - チアゾロ [4, 5 - d] ピリミジン - 2 - オンの調製

30

【0147】

実施例7の工程2と同様の方法で、5 - アセチルアミノ - 7 - ジメチルアミノ - 3 - (2', 3', 5' - トリ - O - アセチル - - D - リボフラノシル) - チアゾロ [4, 5 - d] ピリミジン - 2 - オンを収率80%で黄色油状液体として得た。

M⁺ 511.14; $R_f = 0.70$ (SiO₂, 10% MeOH - CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) 10.15 (s, 1H), 6.10 - 6.15 (m, 1H), 5.98 - 6.09 (m, 1H), 5.56 - 5.70 (m, 1H), 4.35 - 4.40 (m, 1H), 4.22 - 4.27 (m, 1H), 4.14 - 4.08 (m, 1H), 3.18 (s, 6H), 2.19 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 1.99 (s, 3H) .

40

【0148】

工程2: 5 - アミノ - 7 - ジメチルアミノ - 3 - - D - リボフラノシルチアゾロ [4, 5 - d] ピリミジン - 2 - オン (20) の調製

【0149】

実施例7の工程3と同様の方法で化合物20を収率82%で得た。分取 TLC (SiO₂; 水 - MeOH - EtOAc, 10:20:70) により分析用試料を白色固体として得た。

[M+H]⁺ 344.0; [2M+H]⁺ 687.4; 融点 > 112; $R_f = 0.$

50

20 (5% MeOH - EtOAc); ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) 6.27 (s, 2H), 5.91 (d, $J = 4.8$, 1H), 5.22 (d, $J = 6.0$, 1H), 4.93 (d, $J = 5.2$, 1H), 4.71 - 4.76 (m, 2H), 4.07 - 4.09 (m, 1H), 3.7 - 3.8 (m, 1H), 3.5 - 3.6 (m, 1H), 3.5 - 3.6 (m, 1H), 3.09 (s, 6H).

$\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_5\text{S}$ に対する元素分析: 計算値: C, 41.98; H, 4.99; N, 20.40; 測定値: C, 41.32; H, 5.14; N, 18.59.

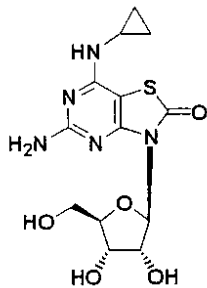
【実施例9】

【0150】

5 - アミノ - 7 - シクロプロピルアミノ - 3 - β - D - リボフラノシルチアゾロ [4, 5 - d] ピリミジン - 2 - オン - 塩酸塩 (21) 10

【0151】

【化18】



20

【0152】

工程1: 5 - アセチルアミノ - 7 - シクロプロピルアミノ - 3 - (2', 3', 5' - トリ - O - アセチル - β - D - リボフラノシル) チアゾロ [4, 5 - d] ピリミジン - 2 - オンの調製

【0153】

実施例3の工程2と同様の方法にて、5 - アセチルアミノ - 7 - シクロプロピルアミノ - 3 - (2', 3', 5' - トリ - O - アセチル - β - D - リボフラノシル) チアゾロ [4, 5 - d] ピリミジン - 2 - オンを収率80%で黄色油状液体として得た。

$R_f = 0.45$ (SiO_2 , 75% EtOAc - CHCl_3); ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) 10.11 (s, 1H), 7.87 (d, $J = 2.8$, 1H), 5.98 - 6.01 (m, 1H), 5.70 - 5.76 (s, 1H), 4.32 - 4.39 (m, 1H), 4.16 - 4.30 (m, 2H), 3.85 (s, 1H), 2.87 (s, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 1.98 (s, 3H), 0.73 - 0.76 (m, 2H), 0.57 - 0.60 (m, 2H).

30

【0154】

工程2: 5 - アミノ - 7 - シクロプロピルアミノ - 3 - β - D - リボフラノシルチアゾロ [4, 5 - d] ピリミジン - 2 - オンの調製

【0155】

実施例7の工程3と同様の方法にて、5 - アミノ - 7 - シクロプロピルアミノ - 3 - β - D - リボフラノシルチアゾロ [4, 5 - d] ピリミジン - 2 - オンを収率79%で得た。分取 TLC (SiO_2 ; 水 - MeOH - EtOAc, 10:20:70) により分析用試料を白色固体として得た。

$R_f = 0.20$ (5% MeOH - EtOAc); 融点 > 100; $[\text{M} + \text{H}]^+ 356.0$; ^1H (400 MHz, d_6 -DMSO) 7.24 (s, 1H), 6.28 (s, 2H), 5.86 (d, $J = 5.6$, 1H), 5.22 (d, $J = 6.0$, 1H), 4.92 (d, $J = 5.2$, 1H), 4.70 - 4.80 (m, 2H), 4.05 - 4.10 (m, 1H), 3.7 - 3.8 (m, 1H), 3.5 - 3.6 (m, 1H), 3.45 - 3.50 (m, 1H), 2.8 (s, 1H), 0.68 - 0.70 (m, 2H), 0.54

50

- 0.57 (m, 2H).

【0156】

工程3：5-アミノ-7-シクロプロピルアミノ-3-β-D-リボフラノシルチアゾロ[4,5-d]ピリミジン-2-オン塩酸塩(21)

激しく攪拌している4M HCl/ジオキサン溶液に上記工程2で調製した固体物質を添加することにより表題の化合物を白色固体として得た。

融点 > 99 ; ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) 7.25 (d, 1H, J = 2.8, 1H), 6.23 (s, 2H), 5.87 (d, J = 5.2, 1H), 5.21 (bs, 1H), 4.98 (bs, 1H), 4.73 - 4.79 (m, 2H), 4.09 (t, J = 5.6, 1H), 3.72 - 3.79 (m, 1H), 3.55 - 3.60 (m, 1H), 3.45 - 3.37 (m, 1H), 2.75 - 2.82 (m, 1H), 0.72 - 0.79 (m, 2H), 0.55 - 0.63 (m, 2H).

C₁₃H₁₇N₅O₅S·HCl に対する元素分析：計算値：C, 39.85; H, 4.63; N, 17.87; Cl, 9.05; 測定値：C, 39.66; H, 4.85; N, 16.57; Cl, 8.13.

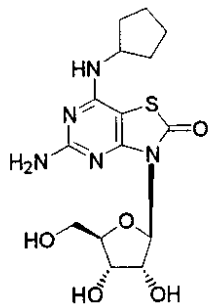
【実施例10】

【0157】

5-アミノ-7-シクロペンチルアミノ-3-β-D-リボフラノシルチアゾロ[4,5-d]ピリミジン-2-オン(22)

【0158】

【化19】



【0159】

工程1：5-アセチルアミノ-7-ピロリジノ-3-(2',3',5'-トリ-O-アセチル-β-D-リボフラノシル)-チアゾロ[4,5-d]ピリミジン-2-オンの調製

【0160】

実施例7の工程2と同様の方法により、5-アセチルアミノ-7-ピロリジノ-3-(2',3',5'-トリ-O-アセチル-β-D-リボフラノシル)-チアゾロ[4,5-d]ピリミジン-2-オンを収率70%で得た。分取TLC(SiO₂;水-MeOH-EtOAc, 10:20:70)によって分析用試料を白色固体として得た。

融点 > 108 (分解(dec)); R_f = 0.80 (10%水及び20%メタノール in 酢酸エチル); [M+H]⁺ 384.0; ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) 7.00 (d, J = 7.2, 1H), 6.17 (s, 2H), 5.18 (d, J = 5.2, 1H), 5.21 (d, J = 5.6, 1H), 4.92 (d, J = 5.6, 1H), 4.74 - 4.80 (m, 2H), 4.30 - 4.35 (m, 1H), 4.05 - 4.10 (m, 1H), 3.70 - 3.80 (m, 1H), 3.55 - 3.60 (m, 1H), 3.30 - 3.45 (m, 1H), 1.40 - 2.0 (m, 8H).

【0161】

工程2：5-アミノ-7-シクロペンチルアミノ-3-β-D-リボフラノシルチアゾロ[4,5-d]ピリミジン-2-オンの調製

【0162】

実施例 7 の工程 3 と同様の方法により表題の化合物 2 2 を収率 7 0 % で得た。分析用試料は分取 T L C (S i O ₂ ; 水 - M e O H - E t O A c , 1 0 : 2 0 : 7 0) によって白色固体として得た。

融点 > 1 0 8 (分解 (d e c)) ; R f = 0 . 8 0 (1 0 % 水及び 2 0 % メタノール i n 酢酸エチル) ; [M + H] ⁺ 3 8 4 . 0 ; ¹ H N M R (4 0 0 M H z , d ₆ - D M S O) 7 . 0 0 (d , J = 7 . 2 , 1 H) , 6 . 1 7 (s , 2 H) , 5 . 1 8 (d , J = 5 . 2 , 1 H) , 5 . 2 1 (d , J = 5 . 6 , 1 H) , 4 . 9 2 (d , J = 5 . 6 , 1 H) , 4 . 7 4 - 4 . 8 0 (m , 2 H) , 4 . 3 0 - 4 . 3 5 (m , 1 H) , 4 . 0 5 - 4 . 1 0 (m , 1 H) , 3 . 7 0 - 3 . 8 0 (m , 1 H) , 3 . 5 5 - 3 . 6 0 (m , 1 H) , 3 . 3 0 - 3 . 4 5 (m , 1 H) , 1 . 4 0 - 2 . 0 (m , 8 H) .

10

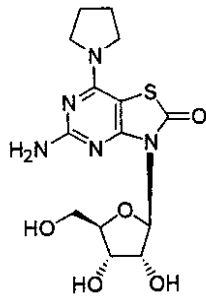
【実施例 1 1】

【 0 1 6 3 】

5 - アミノ - 7 - ピロリジノ - 3 - - D - リボフラノシルチアゾロ [4 , 5 - d] ピリミジン - 2 - オン (2 3)

【 0 1 6 4 】

【化 2 0】



20

【 0 1 6 5 】

工程 1) : 5 - アセチルアミノ - 7 - ピロリジノ - 3 - (2 ' , 3 ' , 5 ' - トリ - O - アセチル - - D - リボフラノシル) チアゾロ [4 , 5 - d] ピリミジン - 2 - オン

【 0 1 6 6 】

実施例 7 の工程 2 と同様の方法により、5 - アセチルアミノ - 7 - ピロリジノ - 3 - (2 , 3 , 5 - トリ - O - アセチル - - D - リボフラノシル) チアゾロ [4 , 5 - d] ピリミジン - 2 - オンを収率 7 9 % で黄色油状液体として得た。

30

[M + H] ⁺ 5 3 8 . 1 ; R f = 0 . 8 0 (S i O ₂ , 水 - M e O H - E t O A c , 1 0 : 2 0 : 7 0) ; ¹ H (4 0 0 M H z , d ₆ - D M S O) 1 0 . 0 4 (s , 1 H) , 5 . 9 7 - 6 . 0 2 (m , 2 H) , 5 . 6 8 (s , 1 H) , 4 . 3 8 (d d , J = 1 1 . 6 , 3 . 6 , 1 H) , 4 . 1 5 - 4 . 2 3 (m , 2 H) , 3 . 5 8 (s , 4 H) , 2 . 2 3 (s , 3 H) , 2 . 0 8 (s , 3 H) , 2 . 0 5 (s , 3 H) , 1 . 9 8 (s , 3 H) , 1 . 8 9 (s , 4 H) .

【 0 1 6 7 】

工程 2 : 5 - アミノ - 7 - ピロリジノ - 3 - - D - リボフラノシルチアゾロ [4 , 5 - d] ピリミジン - 2 - オン

40

【 0 1 6 8 】

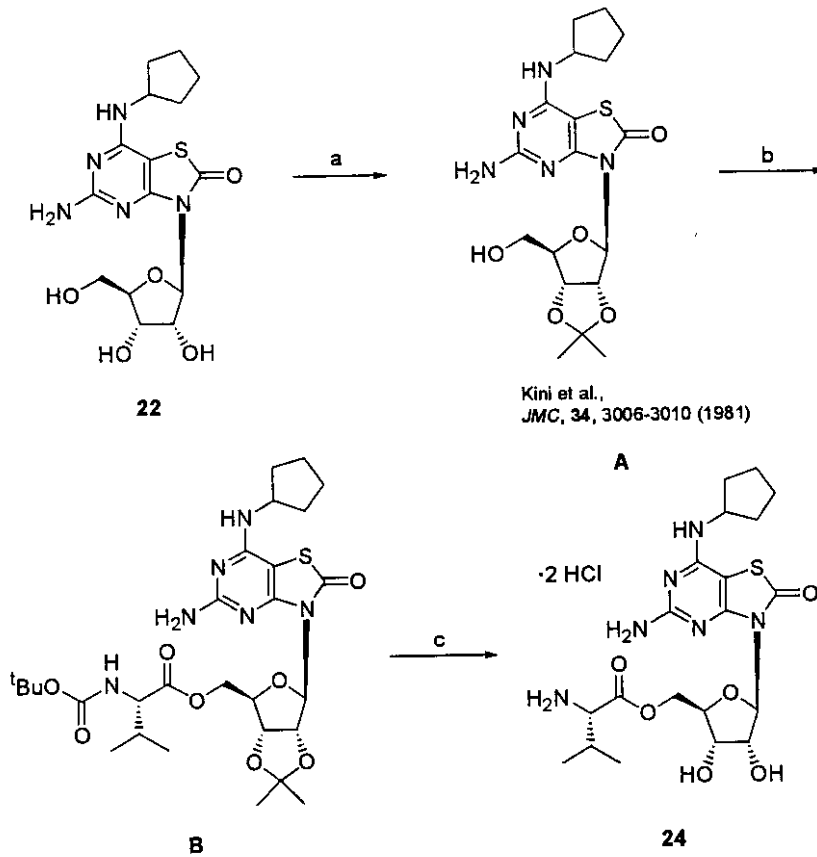
実施例 7 の工程 3 と同様の方法で表題の化合物 2 3 を収率 8 1 % で得た。分取 T L C (S i O ₂ ; 水 - M e O H - E t O A c , 1 0 : 2 0 : 7 0) によって、表題の化合物 2 2 を白色固体として得た。

融点 > 1 1 2 . 4 (分解 (d e c)) ; [M + H] ⁺ 3 7 0 . 3 ; ¹ H N M R (4 0 0 M H z , d ₆ - D M S O) 6 . 2 2 (s , 2 H) , 5 . 9 0 (d , J = 4 . 8 , 1 H) , 5 . 2 3 (d , J = 5 . 2 , 1 H) , 4 . 9 4 (d , J = 4 . 4 , 1 H) , 4 . 6 8 - 4 . 7 5 (m , 2 H) , 4 . 0 8 (d , J = 4 . 8 , 1 H) , 3 . 7 1 - 3 . 7 6 (m , 1 H) , 3 . 5 5 (b s , 5 H) , 3 . 3 8 - 3 . 5 4 (m , 1 H) , 1 . 8 7

50

(s , 4 H) .
 【 0 1 6 9 】
 【 化 2 1 】

スキーム 4



a) 2,2-ジメチルシクロヘキサン, アセトン, DMSO, MeSO₃H, 0 °C
 b) BOC-L-プロリン, EDC, DMAP, PhMe, 0 °C - rt
 c) 無水 HCl, *i*PrOAc, *i*PrOH

【実施例 12】

【0170】

5 - アミノ - 7 - シクロペンチルアミノ - 3 - (5 ' - O - L - パリニル) - D - リボフラノシルチアゾロ [4 , 5 - d] ピリミジン - 2 - オン塩酸塩 (2 4)

【0171】

激しく攪拌しながら、中間体 B を無水塩酸の酢酸イソプロピル溶液中に 0 で溶解させ、室温にまで昇温させた。不均一な混合物にさらに追加の酢酸イソプロピルを加える。反応混合物をさらに 12 時間攪拌する。トルエンを加え、生成物を濾過し、真空中で乾燥させて所望の二塩酸塩 2 4 を得る。

【0172】

中間体は次のように調製する。

5 - アミノ - 7 - シクロペンチルアミノ - 3 - (2 ' , 3 ' - O - イソプロピリデン - D - リボフラノシル) チアゾロ [4 , 5 - d] ピリミジン - 2 - オン (A)

化合物 A は K i n i らの方法に従い、5 - アミノ - 7 - シクロペンチルアミノ - 3 - D - リボフラノシルチアゾロ [4 , 5 - d] ピリミジン - 2 - オン 2 2 とアセトン、DMSO、メタンスルホン酸及び過剰量のジメトキシプロパンの混合物を出発原料が消費されるまで 0 で攪拌することにより調製する。反応混合物を氷水に加え、飽和 NaCO₃ で pH 7 にまで中和し、EtOAc で抽出する。有機層を濃縮し、シリカでカラムクロマト

10

20

30

40

50

グラフィーを行なって、2' , 3' - 保護ジオール生成物を得る。

【0173】

5 - アミノ - 7 - シクロペンチルアミノ - 3 - (5' - O - (N - (t e r t - ブトキシカルボニル) - L - バリニル) - 2' , 3' - O - イソプロピリデン - D - リボフラノシル) チアゾロ [4 , 5 - d] ピリミジン - 2 - オン (B)

1 . 0 当量の (N - t e r t - ブトキシカルボニル) - L - バリンの T H F 溶液に 0 で 1 . 1 当量の E D C を加える。30 分の攪拌後、1 . 0 当量の 5 - アミノ - 7 - シクロペンチルアミノ - 3 - (2' , 3' - O - イソプロピリデン - D - リボフラノシル) チアゾロ [4 , 5 - d] ピリミジン - 2 - オン、A、と 1 . 5 当量の D M A P を加える。反応混合物を室温にまで昇温し、5 時間攪拌して濃縮する。残渣を E t O A c 中に溶解させ、1 N H C l で分液し、飽和 N a H C O ₃ 水溶液 (1 0 m L) で中和する。水相を更に E t O A c で抽出する。集めた有機層を N a ₂ S O ₄ で乾燥し、濾過し、減圧下で溶媒を蒸発させて、シリカでのカラムクロマトグラフィーにより精製して中間体 B を得る。

10

【0174】

[動物実験]

化学式 I の化合物の、有利な経口送達特性を発揮する能力及び選択した経路で投与した場合の免疫反応を誘導する能力は、マウスおよびビーグル犬での実験で容易に実証できた。化学式 I の化合物に対する測定結果は、薬物動態学的性質及び薬力学的性質に関しての化学式 I の化合物の有利な点を明らかにするために、本明細書の開示の中で参照している文献 (例えば米国特許第 5 0 4 1 4 2 6 号明細書及び米国特許第 4 8 8 0 7 8 4 号明細書等) に記載の化合物を用いた同様の実験の結果と比較することができる。

20

【0175】

マウスにおけるインターフェロン (M u - I F N -) 濃度

標準マウスは、本明細書に述べられている発明が 1 (イサトリピン (i s a t o r i b i n e)) の経口送達においてどの程度の物質改善をもたらすかを評価するのに有用な系を提供するものである。上記プロドラッグを経口投与することで生じるイサトリピンの血漿濃度を測定することができるばかりでなく、マウスにおいて行なわれる広範囲にわたる免疫学的調査によってイサトリピンの所望の生物活性の一つを反映する、関心の高いインターフェロン、サイトカインの量を測定するのに最適な試薬が提供されてきた。

【0176】

我々は、3、即ち 1 の 5' - バリンエステル (v a l - イサトリピン) を用いれば、イサトリピンそのものの投与の結果生じるインターフェロン反応よりも本質的に改善されることが顕在化する、ということを実証する一連の実験においてマウスの系を用いた。

30

【0177】

表 1 には、経口経路によって、炭酸水素塩中に配合されたイサトリピンを 5 0 m g / k g の量で 2 回服用させたマウスの血漿中のマウスインターフェロンに関する検定の結果が記録されている。4 時間の間隔の後に服用を繰り返してもインターフェロンは全く測定できなかったことが明らかである。

【0178】

【表 1】

イサトリピンを50 mg/kgの量で2回、4時間間隔で服用した後の
マウスにおけるインターフェロン α (Mu-IFN- α) 血漿濃度 (pg/mL)

時間、h	個別の値			平均	標準偏差
1回目の服用					
0.00	BQL ⁵⁰	BQL ¹²⁵	BQL ⁵⁰	0.00	0.00
0.03	BQL ²⁵	BQL ²⁵⁰	BQL ²⁵	0.00	0.00
0.08	BQL ²⁵	BQL ²⁵	BQL ²⁵	0.00	0.00
0.25	BQL ⁵⁰	BQL ²⁵	BQL ²⁵	0.00	0.00
0.50	BQL ²⁵	BQL ²⁵	BQL ²⁵	0.00	0.00
1.00	BQL ²⁵	BQL ²⁵	BQL ²⁵	0.00	0.00
1.50	BQL ¹⁰⁰	BQL ²⁵	BQL ²⁵	0.00	0.00
2.00	BQL ²⁵	BQL ⁷⁵	BQL ²⁵	0.00	0.00
3.00	BQL ²⁵	BQL ²⁵	BQL ²⁵	0.00	0.00
4.00	BQL ²⁵	BQL ²⁵	BQL ²⁵	0.00	0.00
2回目の服用					
4.03	BQL ²⁵	BQL ²⁵	BQL ²⁵	0.00	0.00
4.08	BQL ²⁵	BQL ²⁵	BQL ²⁵	0.00	0.00
4.25	BQL ²⁵	BQL ²⁵	BQL ²⁵	0.00	0.00
4.50	BQL ⁵⁰	BQL ^{37.5}	BQL ⁵⁰	0.00	0.00
5.00	BQL ⁵⁰	BQL ⁵⁰	BQL ⁵⁰	0.00	0.00
5.50	BQL ^{37.5}	BQL ^{37.5}	BQL ^{37.5}	0.00	0.00
6.00	BQL ⁵⁰	BQL ^{41.3}	BQL ^{37.5}	0.00	0.00
7.00	BQL ⁵⁰	BQL ⁵⁰	BQL ⁵⁰	0.00	0.00
8.00	BQL ⁵⁰	BQL ²⁵	BQL ⁵⁰	0.00	0.00

BQLⁿ - 引き上げた (Elevated) 定量限界未満 < n pg/mL.

【0179】

表 2 は、まず炭酸水素塩を服用し、それから 4 時間後に経口経路によって、炭酸水素塩中に配合されたイサトリピンを 50 mg/kg の量で服用したマウスの血漿中におけるマウスインターフェロンの検定結果が記録されている。インターフェロンは 4 匹 (炭酸水素塩賦形剤を服用した 2 匹を含む) のマウスから得た血漿中における記録である。この実験で報告されている値は全て低く、報告されたインターフェロン量は各時点で評価された 3 匹のマウスの全てについて常に報告するものではなく、これらのシグナルが検定下限に近い測定により生じるものかもしれないことを示唆するものである。

【0180】

10

20

30

40

【表 2】

賦形剤を1回服用した後、及び、その4時間後に
50 mg/kgのイサトリピンを服用した後の、マウスにおける
インターフェロン α (Mu-IFN- α) 血漿濃度 (pg/mL)

時間、h	個別の値			平均	標準偏差
1回目の服用					
0.00	BQL ⁵⁰	BQL ¹⁰⁰	BQL ^{62.5}	0.00	0.00
0.03	BQL ⁵⁰	BQL ⁵⁰	BQL ^{37.5}	0.00	0.00
0.08	BQL ⁵⁰	BQL ⁵⁰	BQL ⁵⁰	0.00	0.00
0.25	BQL ⁵⁰	BQL ^{62.5}	BQL ⁵⁰	0.00	0.00
0.50	BQL ⁵⁰	BQL ⁵⁰	BQL ⁵⁰	0.00	0.00
1.00	BQL ⁵⁰	BQL ⁵⁰	BQL ¹⁰⁰	0.00	0.00
1.50	BQL ⁵⁰	BQL ¹⁰⁰	BQL ⁵⁰	0.00	0.00
2.00	34.9	BQL ²⁵	BQL ²⁵	11.6	20.15
3.00	BQL ²⁵	BQL ²⁵	BQL ²⁵	0.00	0.00
4.00	BQL ²⁵	35.4	BQL ¹⁰⁰	11.8	20.44
2回目の服用					
4.03	BQL ²⁵	BQL ²⁵	BQL ²⁵	0.00	0.00
4.08	BQL ²⁵	BQL ²⁵	BQL ²⁵	0.00	0.00
4.25	BQL ²⁵	BQL ²⁵	BQL ²⁵	0.00	0.00
4.50	BQL ¹⁰⁰	BQL ²⁵	133.2	44.4	76.90
5.00	74.9	BQL ⁵⁰	NR	37.5	52.96
5.50	BQL ²⁵⁰	BQL ⁷⁵	BQL ²⁵	0.00	0.00
6.00	BQL ²⁵	BQL ⁷⁵	BQL ⁷⁵	0.00	0.00
7.00	BQL ⁵⁰	BQL ⁵⁰	BQL ²⁵	0.00	0.00
8.00	BQL ²⁵	BQL ²⁵	BQL ²⁵	0.00	0.00

BQLⁿ - 引き上げた (Elevated) 定量限界未満 < n pg/mL.

NR - 報告不可

【0181】

表3は、炭酸水素塩中に溶解されたval-イサトリピンを、モル基準でイサトリピン50 mg/kgと等量の服用量で経口服用したマウスの血漿中のマウスインターフェロンに対する測定結果である。服用の1.0時間後、1.5時間後、2.0時間後においてインターフェロンが容易に測定できたのは明らかである。各時点で測定した全てのマウスにおいてインターフェロンが検出されており、これによりval-イサトリピン投与後の効果の信頼性が示されている。このようにval-イサトリピンの単回投与はイサトリピンの単回服用又は反復服用よりも優れている。

【0182】

10

20

30

40

【表 3】

73.0 mg/kgのVal-イサトリピンを単回服用した後の
マウスにおけるインターフェロン α (Mu-IFN- α)血漿濃度(pg/mL)

時間、h	個別の値			平均	標準偏差
0.00	BQL	BQL ¹²⁵	BQL ²⁵	0.00	0.00
0.25	BQL	BQL	BQL	0.00	0.00
0.50	BQL ²⁵	BQL ²⁵	BQL	0.00	0.00
0.75	BQL	BQL	BQL ²⁵	0.00	0.00
1.00	173.2	125.1	89.0	129.1	42.24
1.50	202.9	145.9	294.8	214.5	75.13
2.00	49.2	137.9	138.3	108.5	51.33
3.00	BQL ²⁵	NR	NR	0.00	0.00
4.00	BQL ²⁵	27.6	BQL	9.20	15.90
5.00	BQL	BQL ²⁵	BQL ²⁵	0.00	0.00

BQL - 定量限界未満 < 12.5 pg/mL

BQLⁿ - 引き上げた(Elevated)定量限界未満 < n pg/mL.

NR - 報告不可

10

20

【0183】

表1、2及び3に記載されたデータは測定可能なインターフェロン量の発生率の観点から考慮されたものであってもよい。イサトリピンの検討においてインターフェロンが血漿中において検出されたのは用いられた114匹のマウスのうちたった4匹であったのに対し、val-イサトリピンを服用した場合血漿中においてインターフェロンが検出可能であったのは30匹のマウスのうち10匹であった。このように、プロドラッグはインターフェロン反応を示すマウスの比率を4%から30%に増加させ、平均反応値及び最大反応値の大きさを両方とも2倍に増加させた。

30

【0184】

他の実験においては、イサトリピン及びインターフェロンの血漿中量は静脈注射経路によりイサトリピンを投薬したマウス中で測定し、これらの量をval-イサトリピンの経口投与後に生じるイサトリピンとインターフェロンの量と比較した。これらのデータは図1にまとめてある。この図において、経口投与したval-イサトリピン(“val-isator”) (50 mg/kgのイサトリピンと等量のモルでの服用)によって誘導されたインターフェロンの量は、25 mg/kgの量を静脈注射したイサトリピン(“isator”)から生じるものと似ていた。このように、val-イサトリピンの経口投与は、イサトリピンそのものの静脈注射による投与後に観察されるイサトリピン及びインターフェロンの量のおおよそ50%の量を与える。

40

【0185】

ビーグル犬

プロドラッグ(val-イサトリピン、3)をビーグル犬への経口投与した後の、イサトリピン(1)への全身曝露に関する効果を調べた。イサトリピンを炭酸水素ナトリウム溶液中で調製した。val-イサトリピン及びイサトリピンは、溶解性を確保するために選択された次の処方によって調製した。

処方1：イサトリピンの炭酸水素ナトリウム溶液、1 mg/mL及び4 mg/mL。

処方2：リン酸緩衝生理食塩水中のval-イサトリピン、1.62 mg/mL及び6.48 mg/mL (それぞれ1 mg/mL及び4 mg/mLのイサトリピンとモル基準で等量)。

50

【 0 1 8 6 】

4匹のオス成体ビーグル犬と4匹のメス成体ビーグル犬の体重は15～27kgの間であって、検討の始まりの時点でほぼ1～2歳のものを用いた。ビーグル犬をそれぞれ2匹のオスと2匹のメスからなる2つのグループに分けた。試験用物質は強制飼養により1日目と8日目に投与し、投与の間に7日間の洗浄期間を設けた。血液試料(2mL)は各被検体から服用前、15及び30分後、並びに、1、2、3、4、6、8及び10時間後において、各服用後にリチウムヘパリン管中に採取した。血漿は分析後-70℃で凍結させた。血漿はHPLC-MS/MSアッセイによってイサトリピンを分析した。

【 0 1 8 7 】

イサトリピン又はval-イサトリピンから生じる、各犬におけるイサトリピンに対する薬物動態学のパラメータは表4及び表5にまとめてある。50mg/kgでの服用時のプロドラッグ及び炭酸水素塩溶液に対する最大濃度(Cmax)と時間-濃度カーブ下の面積(AUC)によって測定される合計曝露を決定する基本的な薬物動態学パラメータに対する比率は表6にまとめてある。プロドラッグ3に対し、Cmaxの比率は 2.98 ± 0.695 で、AUCの比率は 2.38 ± 0.485 であった。この結果は、50mg/kgの服用ではイサトリピンの炭酸水素塩溶液よりもプロドラッグであるval-イサトリピンを用いた方が本質的にCmaxがより高く、生物学的利用能はより大きくなったことを示している。

10

【 0 1 8 8 】

10mg/kgで服用した時の炭酸水素塩溶液に対するプロドラッグのCmaxとAUCの比率は表7にまとめてある。プロドラッグに対し、Cmaxの比率は 2.24 ± 0.249 で、AUCの比率は 1.82 ± 0.529 であった。この結果は、10mg/kgの服用ではイサトリピンの炭酸水素塩溶液よりもプロドラッグであるval-イサトリピンを用いた方が本質的にCmaxがより高く、生物学的利用能はより大きくなったことを示している。

20

【 0 1 8 9 】

このように10mg/kgでの服用においても50mg/kgでの服用においても、イサトリピンそのものと比較して、プロドラッグであるval-イサトリピンの経口投与の後には、経口服用後に達するイサトリピンの最大濃度は少なくとも2倍であり、イサトリピンに対する全身曝露量は約2倍に高められる。

30

【 0 1 9 0 】

【表4】

50 mg/kgの量を服用した犬におけるイサトリビンの薬物動態学パラメータ

動物/番号	服用期間		1	2
	配合	イサトリビン	Val- イサトリビン	
	服用量、mg/kg モル当量イサトリビン	50	50	
犬 3517322	Cmax, ng/mL	3038.7	11741.5	
	Tmax, h	0.50	0.50	
	AUC(0-inf), ng·h/mL	15227.0	33038.1	
	T _{1/2} , h	6.4	2.4	
犬 3521451	Cmax, ng/mL	3354.0	10652.1	
	Tmax, h	1.00	1.00	
	AUC(0-inf), ng·h/mL	9422.2	26552.7	
	T _{1/2} , h	1.9	1.6	
犬 3528707	Cmax, ng/mL	8915.3	20340.6	
	Tmax, h	0.50	0.50	
	AUC(0-inf), ng·h/mL	29701.7	53273.0	
	T _{1/2} , h	2.2	2.3	
犬 3532828	Cmax, ng/mL	6134.7	15987.9	
	Tmax, h	0.50	0.50	
	AUC(0-inf), ng·h/mL	12069.7	32987.0	
	T _{1/2} , h	1.4	1.6	

10

20

30

【0191】

【表5】

10 mg/kgの量を服用した犬におけるイサトリピンの薬物動態学パラメータ

動物/番号	服用期間	1	2	
	配合	イサトリピン	Val- イサトリピン	
	服用量、mg/kg モル当量イサトリピン	10	10	
犬 3524523	Cmax, ng/mL	4091.5	8594.6	10
	Tmax, h	1.00	0.50	
	AUC(0-inf), ng·h/mL	13305.8	17166.2	
	T _{1/2} , h	2.1	1.7	
犬 3526402	Cmax, ng/mL	1859.5	4047.0	20
	Tmax, h	1.00	1.00	
	AUC(0-inf), ng·h/mL	5774.4	10548.9	
	T _{1/2} , h	1.6	2.2	
犬 357450	Cmax, ng/mL	1620.3	4228.7	30
	Tmax, h	0.50	1.00	
	AUC(0-inf), ng·h/mL	4387.3	11158.0	
	T _{1/2} , h	1.5	2.3	
犬 354708	Cmax, ng/mL	2781.2	5784.8	40
	Tmax, h	0.50	0.50	
	AUC(0-inf), ng·h/mL	7522.1	12259.1	
	T _{1/2} , h	1.6	2.0	

【表 6】

50 mg/kgの量を服用した犬におけるイサトリビンの薬物動態学パラメータの比率

動物/番号	配合	イサトリビン	Val- イサトリビン	
犬 3517322	Cmax比率	1.00	3.86	10
	AUC比率	1.00	2.17	
犬 3521451	Cmax比率	1.00	3.18	
	AUC比率	1.00	2.82	
犬 3528707	Cmax比率	1.00	2.28	20
	AUC比率	1.00	1.79	
犬 3532828	Cmax比率	1.00	2.61	
	AUC比率	1.00	2.73	
	平均Cmax比率	N/A	2.98	
	標準偏差Cmax比率	N/A	0.695	
	平均AUC比率	N/A	2.38	30
	標準偏差AUC比率	N/A	0.485	

【 0 1 9 3 】

【表 7】

10 mg/kgの量を服用した犬におけるイサトリピンの薬物動態学パラメータの比率

動物/番号	配合	イサトリピン	Val- イサトリピン	
犬 3524523	Cmax比率	1.00	2.10	10
	AUC比率	1.00	1.29	
犬 3526402	Cmax比率	1.00	2.18	
	AUC比率	1.00	2.20	
犬 3527450	Cmax比率	1.00	2.61	20
	AUC比率	1.00	2.54	
犬 355708	Cmax比率	1.00	2.08	
	AUC比率	1.00	1.63	
	平均Cmax比率	N/A	2.24	
	標準偏差Cmax比率	N/A	0.249	
	平均AUC比率	N/A	1.82	30
	標準偏差AUC比率	N/A	0.529	

【0194】

上記プロドラッグはいくつかの理由から好まれる。第一に、上記プロドラッグは高い割合で活性成分を投与できるように配合するのが容易である。これにより、決められた服用量を
 40
 得るのに小さなカプセルサイズで済み、経口投与用製品としては有利である。第二に、
 上記プロドラッグは薬剤が腸を覆っているリンパ組織を通過するように活性化構造をマスク
 する見通しを提供するものであり、これによってこの組織の活性化を最小限にし、それ
 によって経口許容性を改善されるであろう。最後に、試験を行なった服用量においては、
 val-イサトリピンにより、経口投与後の血漿中イサトリピン量は生物学的効果にとっ
 て望ましい範囲になる。これはイサトリピンそのものの場合とは異なるものである。

【0195】

上述の例示化合物は以下の一般的な実施例に従って医薬組成物に配合することができる。

【0196】

例 1：非経口投与用組成物

注射により投与するのに好適な非経口投与用医薬組成物を調製するために、化学式 I の化合物の水溶性の塩 100 mg を DMSO 中に溶解させ、その後 10 mL の 0.9% 滅菌生理食塩水と共に混合する。その混合物を注射での投与に好適な単位剤形に入れる。

【0197】

例 2：経口投与用組成物

経口送達用の医薬組成物を調製するのに、化学式 I の化合物 100 mg を 750 mg のラクトースと混合する。その混合物を、例えば硬質ゼラチンカプセル等の経口投与に適した単位剤形に入れる。

【0198】

上記記述は例示的且つ説明的な性質のものであり、本発明とその好ましい実施態様を説明することを意図しているものとして理解されるべきものである。通常の実験を通して、当業者は本発明の真意から離れることなく行なわれる明白な改法や変法を認識できるであろう。このように、本発明は上記記述によってではなく、請求項及びその均等物によって定められることを意図したものである。

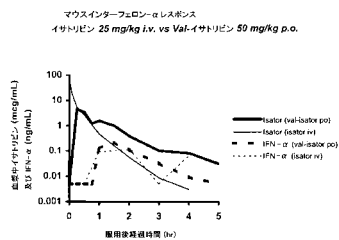
【図面の簡単な説明】

【0199】

【図 1】 マウスにおけるイサトリピンとインターフェロン の血漿中量のグラフである。

10

【図 1】



フロントページの続き

- (72)発明者 アベレット デブロン アール
アメリカ合衆国 カルフォルニア州 92007, カーディフ バイ ザ シー, ニューポ
ート アベニュー 2529
- (72)発明者 ウェバー スティーブン イー
アメリカ合衆国 カルフォルニア州 92122, サンディエゴ, ミリキン アベニュー 3
531
- (72)発明者 レノックス ジョセフ アール
アメリカ合衆国 カルフォルニア州 92007, カーディフ バイ ザ シー, クロル ビ
ュー ドライブ 2212, アパートメント 315
- (72)発明者 ルーデン エリック ジェー
アメリカ合衆国 カルフォルニア州 92071, サンティー, カールトン オークス ドラ
イブ 9249

審査官 瀬下 浩一

- (56)参考文献 特表平03-504122(JP,A)
Broad-spectrum in vivo antiviral activity of 7-thia-8-oxoguanosine, a novel immunopote
ntiating agent, Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 1989年, Vol.33, No.9, p.148
7-92

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
C07H 19/24
A61K 31/708
A61P 37/02
CAplus/REGISTRY(STN)