

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2009年4月30日 (30.04.2009)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2009/054401 A1

- (51) 国際特許分類:
A61K 31/437 (2006.01) *C07D 209/86* (2006.01)
A61K 31/403 (2006.01) *C07D 307/91* (2006.01)
A61P 31/12 (2006.01) *C07D 471/04* (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2008/069122
- (22) 国際出願日: 2008年10月22日 (22.10.2008)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
 特願2007-279648 2007年10月26日 (26.10.2007) JP
 特願2008-050771 2008年2月29日 (29.02.2008) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 国立
 大学法人鹿児島大学 (KAGOSHIMA UNIVERSITY)

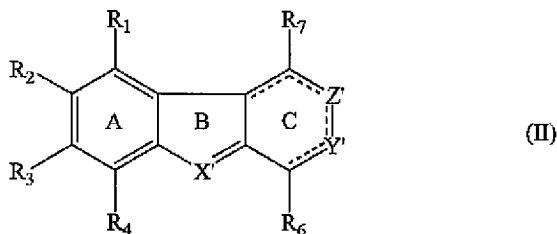
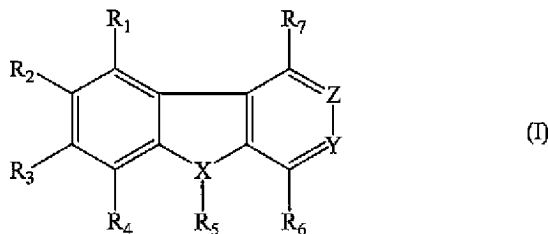
[JP/JP]; 〒8908580 鹿児島県鹿児島市郡元一丁目
 21番24号 Kagoshima (JP). オンコロスバイオ
 ファーマ株式会社 (ONCOLYS BIOPHARMA, INC.)
 [JP/JP]; 〒1060032 東京都港区六本木三丁目16番
 33号 Tokyo (JP).

- (72) 発明者; および
 (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 馬場 昌範
 (BABA, Masanori) [JP/JP]; 〒8908580 鹿児島県鹿児島
 市郡元一丁目21番24号 国立大学法人鹿児島
 島大学内 Kagoshima (JP). 橋本 祐一 (HASHIMOTO,
 Yuichi) [JP/JP]; 〒1138654 東京都文京区本郷七丁目
 3番1号 国立大学法人東京大学内 Tokyo (JP). 青山
 洋史 (AOYAMA, Hiroshi) [JP/JP]; 〒1138654 東京都
 文京区本郷七丁目3番1号 国立大学法人東京大
 学内 Tokyo (JP). 迫 久美子 (SAKO, Kumiko) [JP/JP];
 〒1138654 東京都文京区本郷七丁目3番1号 国立
 大学法人東京大学内 Tokyo (JP). 佐藤 伸一 (SATO,
 Shinichi) [JP/JP]; 〒1138654 東京都文京区本郷七丁
 目3番1号 国立大学法人東京大学内 Tokyo (JP). 永

[続葉有]

(54) Title: ANTI-VIRAL AGENT COMPRISING HETEROCYCLIC AROMATIC COMPOUND AS ACTIVE INGREDIENT

(54) 発明の名称: 複素芳香族化合物を有効成分とする抗ウイルス剤



(57) Abstract: Disclosed is an anti-viral agent comprising a compound represented by the formula (I) or (II) shown below or a pharmaceutically acceptable salt thereof. [Chemical formula 1] (I) wherein X represents CH, a nitrogen atom, an oxygen atom or a sulfur atom; Y and Z independently represent a nitrogen atom or C-R₈, provided that at least one of Y and Z represents a nitrogen atom; and R₁ to R₈ independently represent a hydrogen atom, a linear C₁₋₁₀-hydrocarbon group, a hydroxy group or a substituted or unsubstituted benzyl group; provided that R₅ is not present when X represents an oxygen atom or a sulfur atom. [Chemical formula 2] (II) wherein X' represents CH or a nitrogen atom; Y' and Z' independently represent a nitrogen atom, N-R₉ or C-R₈, provided that at least one of Y' and Z' represents a nitrogen atom or N-R₉; R₁ to R₄ and R₆ to R₈ are as defined above; R₉ represents a hydrogen atom, a linear C₁₋₁₀-hydrocarbon group, a hydroxy group or a substituted or unsubstituted benzyl group; and the ring C has the largest possible number of double bonds on the dotted lines.

(57) 要約: 本発明は、次式(I): 【化1】(式
 中、Xは、CH、窒素原子、酸素原子又は硫黄原子であり、Y及びZは、同一又は異なり、窒素原子又はC-R₈であ
 って、少なくとも一方は窒素原子であり、R₁~R₈は、同一又は異なり、水素原子、直鎖C₁₋₁₀-炭化水素基、水酸基又は
 置換若しくは非置換のベンジル基であり、ただし、Xが酸素原子又は硫黄原子の場合には、R₅は存在しない)、若し
 くは 次式(II): 【化2】(式中、X'は、CH又は窒素原子であり、Y'及びZ'は、同一又は異なり、窒素原子、N-R₉
 又はC-R₈であって、少なくとも一方は窒素原子又はN-R₉であり、R₁~R₄及びR₆~R₈は、前記と同一であり、R₉は、
 水素原子、直鎖C₁₋₁₀-炭化水素基、水酸基又は置換若しくは非置換のベンジル基であり、C環は、点線部分に最多二
 重結合を有する)で示される化合物又はその薬学的に許容される塩を含有する抗ウイルス剤に関する。

WO 2009/054401 A1



井 勝幸 (NAGAI, Katsuyuki) [JP/JP]; 〒1060032 東京都港区六本木 3-16-33 青葉六本木ビル 7 階
オンコリスバイオファーマ株式会社内 Tokyo (JP).

(74) 代理人: 平木 祐輔, 外 (HIRAKI, Yusuke et al.); 〒1050001 東京都港区虎ノ門 4 丁目 3 番 2 0 号 神谷町
M T ビル 1 9 階 Tokyo (JP).

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE,

SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

規則4.17に規定する申立て:

— 不利にならない開示又は新規性喪失の例外に関する申立て (規則4.17(v))

添付公開書類:

— 国際調査報告書

明 細 書

複素芳香族化合物を有効成分とする抗ウイルス剤

技術分野

[0001] 本発明は、例えば、フラビウイルス科 (Flaviviridae) に属するウイルス等のウイルスに対する抗ウイルス剤に関する。

背景技術

[0002] フラビウイルス科に属するウイルスとしては、黄熱病ウイルス(YFV)、デング熱ウイルス(DENV)、日本脳炎ウイルス(JEV)、西ナイルウイルス(WNV)等のフラビウイルス属に属するウイルス、ウシ下痢症ウイルス(BVDV)等のペステイウイルス属に属するウイルス、C型肝炎ウイルス(HCV)等のヘパシウイルス属に属するウイルスが挙げられる。これら列挙したフラビウイルス科に属するウイルスのうち、ウシ下痢症ウイルスを除くウイルスは、ヒトに深刻な感染症を引き起こすことが知られている。特に、デング熱ウイルス及びC型肝炎ウイルスがそれぞれ引き起こすデング熱又はC型肝炎を患う患者は、世界中で非常に多い。また、最近では西ナイル熱が北米を中心として流行している。西ナイル熱は、上述した西ナイルウイルスが引き起こす。

[0003] ところで、抗ウイルス化合物としては、例えばC型肝炎ウイルスに対する処置として使用されるピラノインドール誘導体(特許文献1~3)、C型肝炎ウイルス等のウイルスに対して抗ウイルス効果を有するユージストミン誘導体(特許文献4及び5)、C型肝炎ウイルス感染阻害剤に使用されるテトラゾロキノリン化合物(特許文献6)、及びフラビウイルス科ウイルスの感染の治療に使用される二環式イミダゾール誘導体(特許文献7)が知られている。しがしながら、このような従来の化合物の抗ウイルス活性は、十分なものではなかった。

特許文献1:特表2005-531572号公報

特許文献2:特表2007-526320号公報

特許文献3:特表2005-533031号公報

特許文献4:国際公開第2005/082373号パンフレット

特許文献5:国際公開第2006/088191号パンフレット

特許文献6:特表2007-506788号公報

特許文献7:特表2007-501189号公報

発明の開示

発明が解決しようとする課題

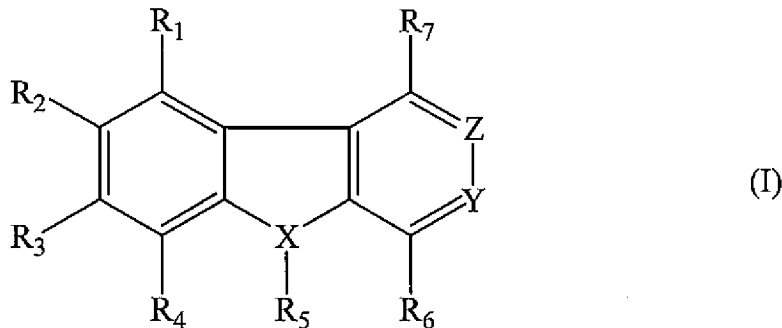
[0004] 本発明は、上述した実情に鑑み、フラビウイルス科に属するウイルスを含めたウイルスに対して抗ウイルス活性を示す化合物を含有する抗ウイルス剤を提供することを目的とする。

課題を解決するための手段

[0005] 上述した目的を達成するため、本発明者が鋭意検討した結果、特定の複素芳香族化合物が抗ウイルス活性を有することを見出し、本発明を完成するに至った。

[0006] 本発明は、次式(I):

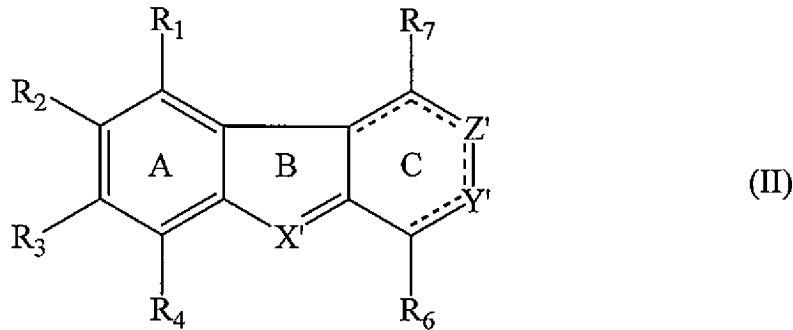
[化1]



[0007] (式中、Xは、CH、窒素原子、酸素原子又は硫黄原子であり、Y及びZは、同一又は異なり、窒素原子又はC-R₈であつて、少なくとも一方は窒素原子であり、R₁~R₈は、同一又は異なり、水素原子、直鎖C₁₋₁₀-炭化水素基、水酸基又は置換若しくは非置換のベンジル基であり、ただし、Xが酸素原子又は硫黄原子の場合には、R₅は存在しない)、若しくは

次式(II):

[化2]



[0008] (式中、X'は、CH又は窒素原子であり、Y'及びZ'は、同一又は異なり、窒素原子、N-R₉又はC-R₈であつて、少なくとも一方は窒素原子又はN-R₉であり、R₁～R₄及びR₆～R₈は、前記と同一であり、R₉は、水素原子、直鎖C₁₋₁₀-炭化水素基、水酸基又は置換若しくは非置換のベンジル基であり、C環は、点線部分に最多二重結合を有する)で示される化合物又はその薬学的に許容される塩を含有する抗ウイルス剤に関する。

[0009] 前記式(I)で示される化合物としては、Xが窒素原子であり、YがC-R₈であり、Zが窒素原子であり、R₁～R₈が同一又は異なり、水素原子又は直鎖C₁₋₁₀-炭化水素基である化合物が挙げられる。

[0010] 前記式(II)で示される化合物としては、X'が窒素原子であり、Y'がC-R₈であり、Z'がN-R₉であり、R₁～R₄及びR₆～R₉が同一又は異なり、水素原子又は直鎖C₁₋₁₀-炭化水素基である化合物が挙げられる。

[0011] また、前記直鎖C₁₋₁₀-炭化水素基としては、直鎖C₁₋₁₀-アルキル基が挙げられる。さらに、直鎖C₁₋₁₀-アルキル基としては、メチル基が挙げられる。

[0012] 本発明に係る抗ウイルス剤が対象とするウイルスとしては、フラビウイルス科に属するウイルスが挙げられる。

発明の効果

[0013] 本発明によれば、従来の抗ウイルス剤に比べて抗ウイルス活性が高い抗ウイルス剤を提供することができる。

[0014] 本明細書は本願の優先権の基礎である日本国特許出願2007-279648号及び2008-050771号の明細書に記載される内容を包含する。

発明を実施するための最良の形態

[0015] 以下、本発明を詳細に説明する。

[0016] 前記式(I)又は式(II)において $R_1 \sim R_9$ で表される直鎖 C_{1-10} -炭化水素基としては、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基、ヘプチル基、オクチル基、ノニル基及びデシル基の直鎖 C_{1-10} -アルキル基;ビニル基、1-プロペニル基、アリル基、1-ブテニル基、2-ブテニル基、ペンテニル基、ヘキセニル基等の直鎖 C_{2-10} -アルケニル基;エチニル基、1-プロピニル基、2-プロピニル(プロパルギル)基、3-ブチニル基、ペンチニル基、ヘキシニル基等の直鎖 C_{2-10} -アルキニル基が挙げられる。

[0017] 前記式(I)又は式(II)において $R_1 \sim R_9$ で表されるベンジル基は、ハロゲン原子、芳香族複素環基、アシル基、水酸基、カルボキシ基、 C_{1-12} -炭化水素-O-基等から選ばれる1以上の置換基で置換されていてもよい。

[0018] ここで、ハロゲン原子としては、例えばフッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子が挙げられる。

[0019] 芳香族複素環基としては、例えばフリル基、チエニル基、ピロリル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、ピリジル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基、ピラジニル基、キノリル基、イソキノリル基が挙げられる。

[0020] アシル基としては、例えばホルミル基、アセチル基、プロパノイル基、ブタノイル基、ペンタノイル基、ヘキサノイル基等の C_{1-6} -脂肪族アシル基;ベンゾイル基、トルオイル基等のアロイル基が挙げられる。

[0021] C_{1-12} -炭化水素-O-基としては、例えばメキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、sec-ブトキシ基、tert-ブトキシ基、ペンチルオキシ基、イソペンチルオキシ基、ヘキシルオキシ基、シクロプロピルオキシ基、シクロブチルオキシ基、シクロペンチルオキシ基、シクロヘキシルオキシ基等の C_{1-6} -アルコキシ基が挙げられる。

[0022] 前記式(I)で示される化合物としては、Xが窒素原子であり、Yが $C-R_8$ であり、Zが窒素原子である γ -カルボリン(又は5-カルボリンと呼ばれる)又はその誘導体であることが好ましい。その際、前記式(I)における $R_1 \sim R_8$ が同一又は異なり、水素原子又は直

鎖 C_{1-10} -炭化水素基であることが好ましく、直鎖 C_{1-10} -炭化水素基としては、直鎖 C_{1-10} -アルキル基が特に好ましい。さらに好ましくは、直鎖 C_{1-10} -アルキル基はメチル基である。

[0023] また、前記式(II)で示される化合物としては、 X' が窒素原子であり、 Y' が $C-R_8$ であり、 Z' が $N-R_9$ である化合物(上述の γ -カルボリンの互変異性体に相当する)又はその誘導体が好ましい。その際、前記式(II)における $R_1 \sim R_4$ 及び $R_6 \sim R_9$ が同一又は異なり、水素原子又は直鎖 C_{1-10} -炭化水素基であることが好ましく、直鎖 C_{1-10} -炭化水素基としては、直鎖 C_{1-10} -アルキル基が特に好ましい。さらに好ましくは、直鎖 C_{1-10} -アルキル基はメチル基である。

[0024] 前記式(I)又は式(II)で示される化合物の薬学的に許容される塩としては、例えば、塩酸、硫酸、リン酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硝酸、ピロ硫酸、メタリン酸等の無機酸、又はクエン酸、安息香酸、酢酸、プロピオン酸、フマル酸、マレイン酸、スルホン酸(例えば、メタンスルホン酸、*p*-トルエンスルホン酸、ナフタレンスルホン酸)等の有機酸との塩が挙げられる。また、フェノール性水酸基又はカルボキシル基を有する場合には、ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩として用いることもできる。

[0025] 前記式(I)で示される化合物については、例えば、 γ -カルボリンは、T. Iwakiら, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 1999年, 第11号, p. 1505-1510に記載の方法により製造することができる。 X 及び Y が窒素であり、 Z が CH であり、且つ $R_1 \sim R_7$ が水素原子である β -カルボリンは、例えば東京化成工業(株)から市販されている。また、前記式(I)中、 X が窒素原子であり、 Y が $C-R_8$ であり、 Z が窒素原子であり、 $R_1 \sim R_4$ 及び $R_6 \sim R_8$ のうち1つがメチル基であり、且つ当該メチル基以外の $R_1 \sim R_8$ が水素原子である化合物は、L. K. Daltonら, Aust. J. Chem., 1969年, 第22巻, p. 185-195に記載の方法により製造することができる。さらに、前記式(I)中、 X が窒素原子であり、 Y が $C-R_8$ であり、 Z が窒素原子であり、 R_5 がメチル基であり、且つ $R_1 \sim R_4$ 及び $R_6 \sim R_8$ が水素原子である化合物は、H. Zhang及びR. C. Larock, J. Org. Chem., 2002年, 第67巻, p. 7048-7056に記載の方法により製造することができる。

[0026] また、前記式(I)中、 X が窒素原子であり、 Y が $C-R_8$ であり、 Z が窒素原子であり、 R_5 がメチル基であり、 R_1, R_2, R_4 及び $R_6 \sim R_8$ のうちいずれか1つがメチル基であり、且つ当

該メチル基以外の $R_1 \sim R_4$ 及び $R_6 \sim R_8$ が水素原子である化合物は、X. Jiangら, Org. P. roc. Res. Develop., 2001年, 第5巻, p. 604-608に記載の方法により製造することができる。さらに、前記式(I)中、Xが窒素原子であり、Yが $C-R_8$ であり、Zが窒素原子であり、 R_3 及び R_5 がメチル基であり、且つ R_1, R_2, R_4 及び $R_6 \sim R_8$ が水素原子である化合物は、T. Tsunodaら, Chem. Lett., 1994年, 第23巻, p. 539-542に記載の方法により製造することができる。

- [0027] 一方、前記式(II)で示される化合物については、例えば、当該式中、X'が窒素原子であり、Y'が $C-R_8$ であり、Z'が $N-R_9$ であり、 R_9 がメチル基であり、且つ $R_1 \sim R_4$ 及び $R_6 \sim R_8$ が水素原子である化合物は、N. N. Smolyarら, Pharm. Chem. J., 2001年, 第35巻, p. 514-517に記載の方法により製造することができる。
- [0028] 以下、前記式(I)又は式(II)で示される化合物及びその薬学的に許容される塩(以下、「本発明に係る化合物」という)の投与量及び製剤化について説明する。
- [0029] 本発明に係る化合物は、そのまま、あるいは慣用の製剤担体と共に動物及びヒトに投与することができる。投与形態としては、特に限定がなく、必要に応じ適宜選択され、例えば錠剤、カプセル剤、顆粒剤、細粒剤、散剤等の経口剤、注射剤、坐剤等の非経口剤が挙げられる。
- [0030] 経口剤として所期の効果を発揮するためには、患者の年齢、体重、疾患の程度により異なるが、通常成人で本発明に係る化合物の重量として5~1,000mg、好ましくは10~600mgを、1日1回又は数回に分けての服用が適当である。
- [0031] 経口剤は、例えばデンプン、乳糖、白糖、マンニト、カルボキシメチルセルロース、コーンスターチ、無機塩類等を用いて常法に従って製造される。
- [0032] この種の製剤には、適宜前記賦形剤の他に、結合剤、崩壊剤、界面活性剤、滑沢剤、流動性促進剤、矯味剤、着色剤、香料等を使用することができる。
- [0033] 結合剤としては、例えばデンプン、デキストリン、アラビアゴム末、ゼラチン、ヒドロキシプロピルスターチ、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、ヒドロキシプロピルセルロース、結晶セルロース、エチルセルロース、ポリビニルピロリドン、マクロゴールが挙げられる。
- [0034] 崩壊剤としては、例えばデンプン、ヒドロキシプロピルスターチ、カルボキシメチルセ

ルロースナトリウム、カルボキシメチルセルロースカルシウム、カルボキシメチルセルロース、低置換ヒドロキシプロピルセルロースが挙げられる。

[0035] 界面活性剤としては、例えばラウリル硫酸ナトリウム、大豆レシチン、シヨ糖脂肪酸エステル、ポリソルベート80が挙げられる。

[0036] 滑沢剤としては、例えばタルク、ロウ類、水素添加植物油、シヨ糖脂肪酸エステル、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸アルミニウム、ポリエチレングリコールが挙げられる。

[0037] 流動性促進剤としては、例えば軽質無水ケイ酸、乾燥水酸化アルミニウムゲル、合成ケイ酸アルミニウム、ケイ酸マグネシウムが挙げられる。

[0038] また、本発明に係る化合物は、懸濁液、エマルジョン剤、シロップ剤、エリキシル剤としても投与することができ、これらの各種剤形には、矯味矯臭剤、着色剤を含有してもよい。

[0039] 非経口剤として所期の効果を発揮するためには、患者の年齢、体重、疾患の程度により異なるが、通常成人で本発明に係る化合物の重量として1日5～500mg、好ましくは10～300mgの静注、点滴静注、皮下注射、筋肉注射が適当である。

[0040] この非経口剤は常法に従って製造され、希釈剤として一般に注射用蒸留水、生理食塩水、ブドウ糖水溶液、オリーブ油、ゴマ油、ラッカセイ油、ダイズ油、トウモロコシ油、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール等を用いることができる。更に必要に応じて、殺菌剤、防腐剤、安定剤等を加えてもよい。また、この非経口剤は安定性の点から、バイアル等に充填後冷凍し、通常の凍結乾燥技術により水分を除去し、使用直前に凍結乾燥物から液剤を再調製することもできる。更に、必要に応じて適宜、等張化剤、安定剤、防腐剤、無痛化剤等を加えてもよい。

[0041] その他の非経口剤としては、パップ剤、外用液剤、軟膏等の塗布剤、直腸内投与のための坐剤等が挙げられ、常法に従って製造される。

[0042] 一方、本発明に係る化合物は、特に限定されないが、例えばフラビウイルス科、トガウイルス科 (Togaviridae)、レオウイルス科 (Reoviridae)、ピコルナウイルス科 (Picornaviridae)、ブニヤウイルス科 (Bunyaviridae)、オルソミクソウイルス科 (Orthomyxoviridae)、パラミクソウイルス科 (Paramyxoviridae)、コロナウイルス科 (Coronaviridae)、カリシ

ウイルス科(Caliciviridae)、アデノウイルス科(Adenoviridae)、パポーバウイルス科(Papovaviridae)、ポックスウイルス科(Poxviridae)、ラブドウイルス科(Rhabdoviridae)、ヘルペスウイルス科(Herpesviridae)、アレナウイルス科(Arenaviridae)及びレトロウイルス科(Retroviridae)等に属するウイルスによるウイルス感染を抑制するために使用することができる。特に、フラビウイルス科に属するウイルス感染を抑制するために、本発明に係る化合物を使用することができる。フラビウイルス科に属するウイルスとしては、例えば黄熱病ウイルス(YFV)、デング熱ウイルス(DENV)、日本脳炎ウイルス(JEV)、西ナイルウイルス(WNV)等のフラビウイルス属に属するウイルス;ウシ下痢症ウイルス(BVDV)等のペスティウイルス属に属するウイルス;C型肝炎ウイルス(HCV)等のヘパシウイルス属に属するウイルスが挙げられる。

[0043] 本発明に係る化合物の抗ウイルス活性は、例えばウイルスを細胞に感染させ、感染前、感染後、又は感染と同時に、本発明に係る化合物を培地に添加した後、ウイルス複製抑制率を測定する方法によって評価することができる。具体的には、例えばLDH cytotoxicity detection kit(Takara Biochemicals社)を用いてウイルス感染細胞の培養上清中の乳酸脱水素酵素(LDH)活性を測定することで、ウイルス複製抑制率を評価することができる。LDHは細胞質内に存在する酵素であり、通常、細胞膜の存在により細胞外へ放出されることはほとんどない。一方、ウイルスが細胞に感染し、細胞内で増殖すると、感染細胞は死滅する。ウイルス感染により、細胞の細胞膜が破壊され、LDHが培養上清中に放出されることとなる。本発明に係る化合物の存在下でのウイルス感染細胞の培養において、本発明に係る化合物の効果によってウイルスの感染や増殖が抑制されると、当該細胞の細胞膜は破壊されないため、培養上清中のLDHは上昇しない。すなわち、ウイルス増殖による細胞破壊の程度と培養上清中のLDH量が極めて良好な正の相関を示す。そこで、培養上清中のLDHを定量することで、本発明に係る化合物の抗ウイルス活性(ウイルス複製抑制)を測定することができる。

[0044] また、ウイルス非感染細胞を含む培地に本発明に係る化合物を添加した後、本発明に係る化合物の細胞増殖抑制率を測定する。例えば水溶性MTT液TetraColor One(登録商標)(Seikagaku Corporation社)等の生細胞測定用試薬を用いることで、細胞増殖抑制率を測定することができる。

[0045] 次いで、得られたウイルス複製抑制率から、50%のウイルス複製抑制率を付与することができる本発明に係る化合物の濃度(すなわち、50%有効濃度:EC₅₀)を求める。一方、得られた細胞増殖抑制率から、50%の細胞増殖抑制率を付与する本発明に係る化合物の濃度(すなわち、50%細胞毒性濃度:CC₅₀)を求める。さらに、選択係数(CC₅₀/EC₅₀)を求める。当該選択係数は、値が大きいほど、細胞を傷つけずにウイルス複製のみを抑制する効果が高いとみなすことができる。従って、当該選択係数を指標に本発明に係る化合物の抗ウイルス活性を評価することができる。また、本発明に係る化合物の抗ウイルス活性は、本発明に係る化合物を含む培地で培養したウイルス感染細胞におけるウイルス抗原量を測定するアッセイ(例えば、ウエスタンブロット分析、ELISAやフローサイトメトリー)、あるいはウイルス感染細胞におけるウイルス遺伝子(RNA)量を測定するアッセイ(例えば、ノーザンブロット分析や定量RT-PCR法)によって評価することができる。

[0046] 以上に説明したように、本発明に係る化合物を有効成分とする抗ウイルス剤をウイルス感染被験者に投与することで、ウイルスの増殖を抑制することができる。

実施例

[0047] 以下、実施例を用いて本発明をより詳細に説明するが、本発明の技術的範囲はこれら実施例に限定されるものではない。

[0048] [参考例]フルオレン、ジベンゾフラン及びカルバゾールの抗ウイルス活性

(1)材料

フルオレン、ジベンゾフラン及びカルバゾールの抗ウイルス活性を調べるために、以下の材料を使用した。

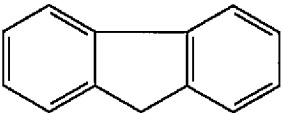
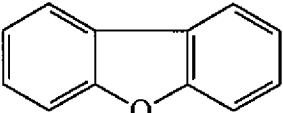
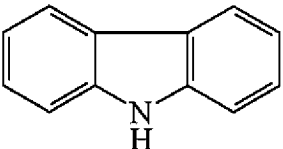
- [0049]
- 1) 細胞: Madin-Darby bovine kidney細胞(以下、「MDBK細胞」という)
 - 2) ウイルス: ウシ下痢症ウイルス(Bovine viral diarrhea virus: 以下、「BVDV」という)Nose株
 - 3) 培地: 100 unit/ml ペニシリンG、100 μg/mlストレプトマイシン及び3%ウマ血清を添加したDulbecco's Modified Eagle Medium
 - 4) 培養プレート: 96穴平底マイクロタイタープレート
 - 5) 測定用試薬又はキット: LDH cytotoxicity detection kit(Takara Biochemicals社)

及び水溶性MTT液TetraColor One(登録商標)(Seikagaku Corporation社)

6) 化合物

試験化合物は、以下の表1に示す化合物である。

[表1]

化合物	化学式
Ribavirin (1-β-D-リボフラノシル-1, 2, 4- トリアゾール-3-カルボキサミド)	-
シクロスポリンA	-
インターフェロン-α	-
フルオレン	
ジベンゾフラン	
カルバゾール	

[0050] RibavirinはSchering-Plough社製のものを使用した。シクロスポリンAは、Sigma社製のものを使用した。また、インターフェロン-αは、PBL Biochemical Laboratories社製のものを使用した。

[0051] 一方、フルオレンは、Aldrich社製のものを使用した。また、ジベンゾフラン及びカルバゾールは、関東化学(株)製のものを使用した。

[0052] 上記化合物のうち、Ribavirinは核酸誘導体で、抗BVDV効果及び抗C型肝炎ウイルス(以下、「HCV」という)効果を有することが知られており、現在インターフェロンとともにC型肝炎の治療薬として臨床で使用されているものである。また、シクロスポリンAは、その抗HCV効果がin vitroで証明されている。さらに、インターフェロン-αは、幅広いウイルスに対して抗ウイルス効果を有しており、その抗BVDV効果及び抗HCV効果が証明されている。本参考例では、Ribavirin、シクロスポリンA及びインターフェロン-αを陽性対照として使用した。

[0053] また、上記LDH cytotoxicity detection kitは、細胞から放出された乳酸脱水素酵素(LDH)を測定することにより細胞傷害を測定するキットである。本参考例では、当該キットをウイルス複製抑制率を求めるために使用した。さらに、水溶性MTT液TetraColor One(登録商標)は生細胞測定用試薬である。

[0054] (2)方法

以下に示す方法により、Ribavirin、シクロスポリンA及びインターフェロン- α 並びにフルオレン、ジベンゾフラン及びカルバゾールの抗ウイルス活性を測定した(Baba C. ら, Antiviral Chem. Chemother., 16: 33-39 (2005))。

[0055] MDBK細胞(2×10^5 cells/ml)に、BVDVを感染多重度(multiplicity of infection; MOI)=0.01で感染させた。次いで、BVDV感染細胞を含む溶液を96穴平底マイクロタイタープレートの各穴に100 μ lずつ分注し、同時に5倍段階希釈した化合物を添加し、37°C (5%CO₂)で3日間培養した。

[0056] 3日間の培養後、培養上清を50 μ l採取して別のマイクロタイタープレートに移し、LDH cytotoxicity detection kitの反応液を50 μ l添加した。室温で30分間培養した後、マイクロタイタープレートをマイクロプレートリーダー(BioRad Laboratories社)に供し、490 nm/690 nmで吸光度を測定した。

[0057] 得られた吸光度に基づいて、ウイルス複製の抑制率(%)を次の計算式で求めた。

$$[0058] \quad 100 - \left[\frac{(\text{OD})_{T_V} - (\text{OD})_{C_M}}{(\text{OD})_{C_V} - (\text{OD})_{C_M}} \right] \times 100 (\%)$$

この式において、各略称は以下の意味を示す。

[0059] (OD)_{T_V}: 化合物存在下におけるウイルス感染細胞上清の吸光度(LDH活性)

(OD)_{C_M}: 化合物非存在下におけるウイルス非感染細胞上清の吸光度(LDH活性)

(OD)_{C_V}: 化合物非存在下におけるウイルス感染細胞上清の吸光度(LDH活性)

さらに、得られたウイルス複製抑制率から、50%のウイルス複製抑制率を付与する化合物の濃度(50%有効濃度:EC₅₀)を求めた。

[0060] 同時に、化合物の毒性を測定するために、上述のようにウイルス非感染MDBK細胞を含むマイクロタイタープレートに化合物を添加し、3日間培養した。3日間の培養後、マイクロタイタープレートの各穴にTetraColor One(登録商標)を10 μ lずつ添加した。37°Cで1時間インキュベーションした後、マイクロタイタープレートをマイクロプレート

リーダーに供し、450 nm/690 nmで吸光度を測定した。

[0061] 得られた吸光度に基づいて、化合物による細胞増殖抑制率%を次の計算式で求めた。

$$[0062] \quad 100 - \left[\frac{(OD)_{TM}}{(OD)_{CM}} \right] \times 100 (\%)$$

この式において、各略称は以下の意味を表す。

[0063] $(OD)_{TM}$: 化合物存在下における非感染細胞培養液の吸光度(MTT活性)

$(OD)_{CM}$: 化合物非存在下における非感染細胞培養液の吸光度(MTT活性)

さらに得られた細胞増殖抑制率から、50%の細胞増殖抑制率を付与する化合物の濃度(50%細胞毒性濃度 CC_{50})を求めた。

[0064] (3)結果

各化合物の EC_{50} (μM)、 CC_{50} (μM)及び選択係数(CC_{50}/EC_{50})を表2に示す。なお、 EC_{50} (μM)及び CC_{50} (μM)の数値は、少なくとも2回、別々に行われた実験からの平均値である。

[表2]

化合物	EC_{50} (μM)	CC_{50} (μM)	選択係数(CC_{50}/EC_{50})
Ribavirin	3.9	15.1	3.9
シクロスポリンA	2.8	16.1	5.8
インターフェロン- α	5.5*	> 100*	> 18.2
フルオレン	> 100	> 100	< 1
ジベンゾフラン	> 100	> 100	< 1
カルバゾール	> 100	> 100	< 1

*インターフェロン- α の EC_{50} 及び CC_{50} の単位は、国際単位/ウェル(IU/ウェル)である。

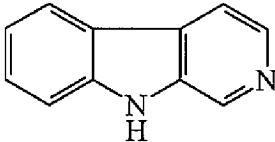
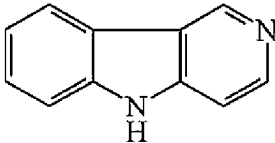
[0065] 表2から判るように、既存の薬剤であるRibavirinとシクロスポリンAは選択的な抗BVD V効果を示したが、それらの選択係数はいずれも10以下であり、それ程高いものではなかった。

[0066] [実施例1] β -カルボリン及び γ -カルボリンの抗ウイルス活性

上記参考例に記載の方法に準じて、以下の表3に示す β -カルボリン及び γ -カルボリンの抗ウイルス活性を測定した。 β -カルボリンは、東京化成工業(株)製のものを使用した。 γ -カルボリンは、T. Iwakiら, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 1999年, 第11号, p. 1505-1510に記載の方法に準じて製造した。

[0067] また、表3には、測定された β -カルボリン及び γ -カルボリンの EC_{50} (μM)、 CC_{50} (μM)及び選択係数(CC_{50}/EC_{50})も示す。

[表3]

化合物	化学式	EC_{50} (μM)	CC_{50} (μM)	選択係数 (CC_{50}/EC_{50})
β -カルボリン		8.5	87	10.2
γ -カルボリン		2.1	41	19.5

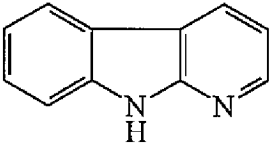
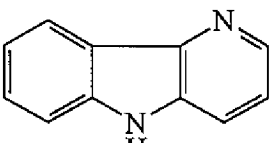
[0068] 表3から判るように、 β -カルボリン及び γ -カルボリンが選択的な抗BVDV効果を示し、とりわけ γ -カルボリンが強い効果を有していた。

[0069] [比較例]

上記参考例に記載の方法に準じて、以下の表4に示す α -カルボリン及び δ -カルボリンの抗ウイルス活性を測定した。これらカルボリンは、T. Iwakiら, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 1999年, 第11号, p. 1505-1510に記載の方法に準じて製造した。

[0070] また、表4には、測定された α -カルボリン及び δ -カルボリンの EC_{50} (μM)、 CC_{50} (μM)及び選択係数(CC_{50}/EC_{50})も示す。

[表4]

化合物	化学式	EC_{50} (μM)	CC_{50} (μM)	選択係数 (CC_{50}/EC_{50})
α -カルボリン		91	> 100	> 1.1
δ -カルボリン		> 100	> 100	< 1

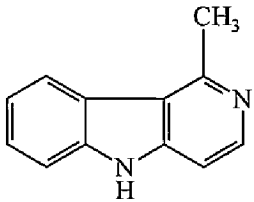
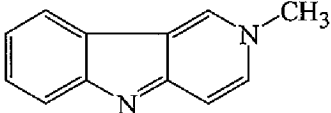
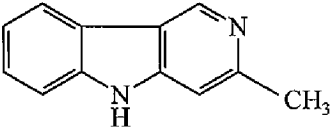
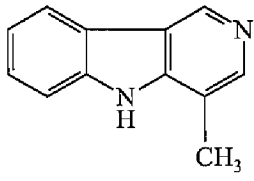
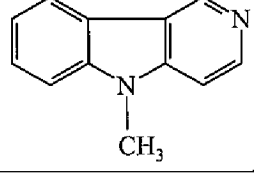
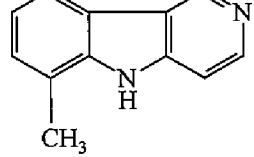
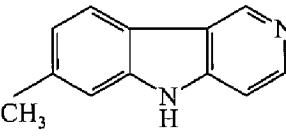
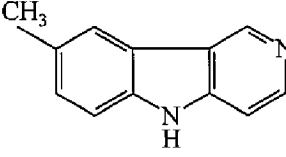
[0071] 表4から判るように、 β -カルボリン及び γ -カルボリン(表3)と比較して、 α -カルボリン及び δ -カルボリンの抗BVDV効果は低かった。

[0072] [実施例2] γ -カルボリン誘導体の抗ウイルス活性(1)

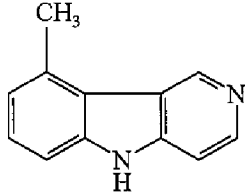
上記参考例に記載の方法に準じて、以下の表5に示すメチル- γ -カルボリンの抗ウイルス活性を測定した。表5に示す化合物1、3、4及び6~9は、L. K. Daltonら, *Aust. J. Chem.*, 1969年, 第22巻, p. 185-195に記載の方法に準じて製造した。また、表5に示す化合物5は、H. Zhang及びR. C. Larock, *J. Org. Chem.*, 2002年, 第67巻, p. 7048-7056に記載の方法に準じて製造した。さらに、表5に示す化合物2は、N. N. Smolyarら, *Pharm. Chem. J.*, 2001年, 第35巻, p. 514-517に記載の方法に準じて製造した。

[0073] また、表5には、測定された各メチル- γ -カルボリンの EC_{50} (μM)、 CC_{50} (μM)及び選択係数(CC_{50}/EC_{50})も示す。

[表5]

メチル- γ - カルボリン (化合物番号)	化学式	EC ₅₀ (μ M)	CC ₅₀ (μ M)	選択係数 (CC ₅₀ /EC ₅₀)
1		0.58	9.7	16.7
2		4.3	65	15.1
3		2.2	70	31.8
4		0.55	21	38.2
5		0.26	29	111.5
6		1.7	24	14.1
7		1.1	24	21.8
8		3.0	12	4

[0074]

9		1.2	16	13.3
---	---	-----	----	------

[0075] 表5から判るように、9種類全てのメチル- γ -カルボリンにおいて選択的な抗BVDV効果が認められたが、その中でも化合物5に最も強い活性と高い選択性が認められた。

[0076] [実施例3] γ -カルボリン誘導体の抗ウイルス活性(2)

上記参考例に記載の方法に準じて、以下の表6に示すジメチル- γ -カルボリンの抗ウイルス活性を測定した。表6に示す化合物10~13、15及び16は、X. Jiangら、Org. Proc. Res. Develop., 2001年, 第5巻, p. 604-608に記載の方法に準じて製造した。また、表6に示す化合物14は、T. Tsunodaら、Chem. Lett., 1994年, 第23巻, p. 539-542に記載の方法に準じて製造した。

[0077] また、表6には、測定された各ジメチル- γ -カルボリンの EC_{50} (μM)、 CC_{50} (μM)及び選択係数(CC_{50}/EC_{50})も示す。

[表6]

ジメチル- γ - カルボリン (化合物番号)	化学式	EC ₅₀ (μ M)	CC ₅₀ (μ M)	選択係数(CC ₅₀ /EC ₅₀)
10		0.20	5.2	26.0
11		0.062	21	338.7
12		0.043	9.6	223.2
13		0.30	11	36.7
14		0.30	40	133.3
15		0.35	7.7	22.0
16		0.29	6.4	22.1

[0078] 表6から判るように、7種類全てのジメチル- γ -カルボリンにおいて選択的な抗BVD V効果が認められたが、その中でも特に化合物12に最も強い活性と高い選択性が認められた。また、化合物11には、化合物12に匹敵する活性と最も高い選択性が認められた。

[0079] 本発明に係る化合物が標的とする分子は、フラビウイルス科に属するウイルスであれば、構造が同じ又は構造が極めて類似していることが容易に予測される。したがっ

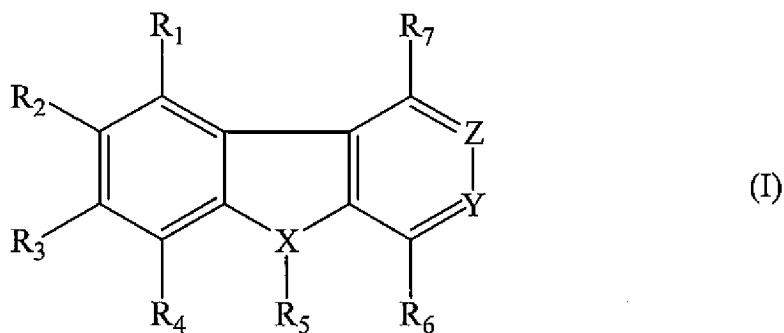
て、本発明に係る化合物は、BVDVと同様、フラビウイルス科に属する他のウイルスに対しても、強い抗ウイルス活性を示すことが期待できる。

[0080] 本明細書で引用した全ての刊行物、特許及び特許出願をそのまま参考として本明細書にとり入れるものとする。

請求の範囲

[1] 次式(I):

[化1]



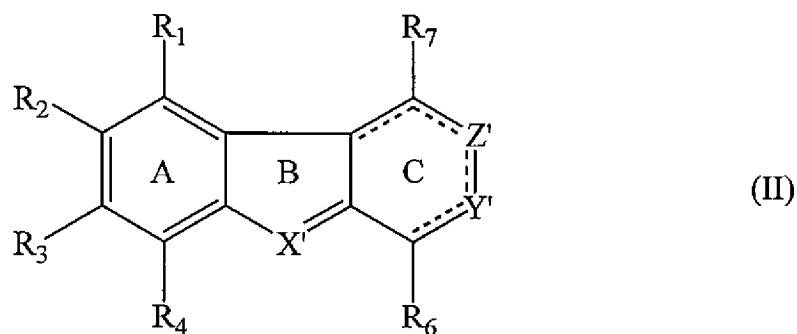
(式中、

Xは、CH、窒素原子、酸素原子又は硫黄原子であり、

Y及びZは、同一又は異なり、窒素原子又はC-R₈であって、少なくとも一方は窒素原子であり、R₁～R₈は、同一又は異なり、水素原子、直鎖C₁₋₁₀-炭化水素基、水酸基又は置換若しくは非置換のベンジル基であり、ただし、Xが酸素原子又は硫黄原子の場合には、R₅は存在しない)、若しくは

次式(II):

[化2]



(式中、

X'は、CH又は窒素原子であり、

Y'及びZ'は、同一又は異なり、窒素原子、N-R₉又はC-R₈であって、少なくとも一方は窒素原子又はN-R₉であり、

$R_1 \sim R_4$ 及び $R_6 \sim R_8$ は、前記と同一であり、

R_9 は、水素原子、直鎖 C_{1-10} -炭化水素基、水酸基又は置換若しくは非置換のベンジル基であり、

C環は、点線部分に最多二重結合を有する)

で示される化合物又はその薬学的に許容される塩を含有する抗ウイルス剤。

- [2] 前記式(I)において、Xが窒素原子であり、Yが $C-R_8$ であり、Zが窒素原子であり、 $R_1 \sim R_8$ が同一又は異なり、水素原子又は直鎖 C_{1-10} -炭化水素基である化合物又はその薬学的に許容される塩を含有する、請求項1記載の抗ウイルス剤。
- [3] 前記式(II)において、X'が窒素原子であり、Y'が $C-R_8$ であり、Z'が $N-R_9$ であり、 $R_1 \sim R_4$ 及び $R_6 \sim R_9$ が同一又は異なり、水素原子又は直鎖 C_{1-10} -炭化水素基である化合物又はその薬学的に許容される塩を含有する、請求項1記載の抗ウイルス剤。
- [4] 前記直鎖 C_{1-10} -炭化水素基が直鎖 C_{1-10} -アルキル基である、請求項1～3のいずれか1項記載の抗ウイルス剤。
- [5] 前記直鎖 C_{1-10} -アルキル基がメチル基である、請求項4記載の抗ウイルス剤。
- [6] 前記ウイルスがフラビウイルス科に属するウイルスである、請求項1～5のいずれか1項記載の抗ウイルス剤。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2008/069122

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K31/437(2006.01) i, A61K31/403(2006.01) i, A61P31/12(2006.01) i,
C07D209/86(2006.01) i, C07D307/91(2006.01) i, C07D471/04(2006.01) i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K31/437, A61K31/403, A61P31/12, C07D209/86, C07D307/91, C07D471/04

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2009
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2009	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2009

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

BIOSIS (STN), CA (STN), MEDLINE (STN), REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2006/121467 A2 (SMITHKLINE BEECHAM CORP.), 16 November, 2006 (16.11.06), Claims & EP 1824476 A2 & JP 2008-520675 A	1-6
A	WO 2006/121466 A2 (SMITHKLINE BEECHAM CORP.), 16 November, 2006 (16.11.06), Claims & EP 1817026 A2 & JP 2008-520674 A	1-6
A	WO 2006/118607 A2 (SMITHKLINE BEECHAM CORP.), 09 November, 2006 (09.11.06), Claims & EP 1819671 A2 & JP 2008-520673 A	1-6

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
09 January, 2009 (09.01.09)

Date of mailing of the international search report
27 January, 2009 (27.01.09)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2008/069122

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2005/037791 A1 (CHIRON CORP.), 28 April, 2005 (28.04.05), Claims & EP 1678137 A1 & JP 2007-509057 A & US 2007/276009 A1	1-6

Claims 1-6:

Claim 1 relates to an anti-viral agent comprising a compound represented by the formula (I) or (II) or a pharmaceutically acceptable salt thereof. However, those which are disclosed in the meaning within PCT Article 5 are limited to the compounds described in paragraphs [0066] to [0078] in the description [i.e., compounds represented by the formula (I), wherein X represents a nitrogen atom; Y and Z independently represent a nitrogen atom or C-R₈ and one of Y and Z represents a nitrogen atom; and R₁ to R₈ independently represent a hydrogen atom or a linear C₁₋₁₀-hydrocarbon group, or compounds represented by the formula (II), wherein X' represents a nitrogen atom; Y' represents C-R₈; Z' represents N-R₉; R₁ to R₄ and R₆ to R₈ independently represent a hydrogen atom or a linear C₁₋₁₀-hydrocarbon group; and R₉ represents a linear C₁₋₁₀-hydrocarbon group]. Therefore, claim 1 is not supported in the meaning within PCT Article 6.

Such being the case, the search was made on the scope which is supported by and disclosed in the description, namely the compounds specifically described in paragraphs [0066] to [0078] in the description.

With regard to claims 2-6 which depend on claim 1 directly or indirectly, similar comments apply.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl. A61K31/437(2006.01)i, A61K31/403(2006.01)i, A61P31/12(2006.01)i, C07D209/86(2006.01)i, C07D307/91(2006.01)i, C07D471/04(2006.01)i

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl. A61K31/437, A61K31/403, A61P31/12, C07D209/86, C07D307/91, C07D471/04

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1922-1996年
日本国公開実用新案公報	1971-2009年
日本国実用新案登録公報	1996-2009年
日本国登録実用新案公報	1994-2009年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

BIOSIS(STN), CA(STN), MEDLINE(STN), REGISTRY(STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	WO 2006/121467 A2 (SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION) 2006.11.16, 特許請求の範囲 & EP 1824476 A2 & JP 2008-520675 A	1-6
A	WO 2006/121466 A2 (SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION) 2006.11.16, 特許請求の範囲 & EP 1817026 A2 & JP 2008-520674 A	1-6

C欄の続きにも文献が列挙されている。

パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献
 「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
 「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

09.01.2009

国際調査報告の発送日

27.01.2009

国際調査機関の名称及びあて先
 日本国特許庁 (ISA/J P)
 郵便番号100-8915
 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)	4C	8930
佐々木 秀次		
電話番号 03-3581-1101 内線	3452	

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	WO 2006/118607 A2 (SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION) 2006. 11. 09, 特許請求の範囲 & EP 1819671 A2 & JP 2008-520673 A	1-6
A	WO 2005/037791 A1 (CHIRON CORPORATION) 2005. 04. 28, 特許請求の範 囲 & EP 1678137 A1 & JP 2007-509057 A & US 2007/276009 A1	1-6

・ 請求の範囲 1 - 6

請求の範囲 1 は、式 (I) 若しくは式(II)で示される化合物又はその薬学的に許容される塩を含有する抗ウイルス剤であるが、PCT 第 5 条の意味において開示されているものは、明細書段落 [0066] - [0078] に記載されたもの (式(I)における X が窒素原子、Y 及び Z は異なり窒素原子又は C-R₈ であって一方が窒素原子のもの、R₁ ~ R₈ は同一又は異なり、水素原子、直鎖 C₁₋₁₀ - 炭化水素基、若しくは式(II)における X' が窒素原子、Y' が C-R₈ 及び Z' が N-R₉ であり、R₁ ~ R₄、R₆ ~ R₈ が同一又は異なり、水素原子、直鎖 C₁₋₁₀ - 炭化水素基、R₉ が直鎖 C₁₋₁₀ - 炭化水素基) のみであり、PCT 第 6 条の意味での裏付けを欠いている。

よって、調査は、明細書に裏付けられ、開示されている範囲、すなわち、明細書段落 [0066] - [0078] に具体的に記載されたものについて行った。

請求の範囲 1 を直接あるいは間接的に引用する請求の範囲 2 - 6 についても同様である。