

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2013-189413

(P2013-189413A)

(43) 公開日 平成25年9月26日(2013.9.26)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07D 217/04 (2006.01)	C07D 217/04 C S P	4C034
A61K 31/472 (2006.01)	A61K 31/472	4C063
C07D 295/12 (2006.01)	C07D 295/12 Z	4C086
A61K 31/395 (2006.01)	A61K 31/395	
C07D 401/12 (2006.01)	C07D 401/12	

審査請求 未請求 請求項の数 21 O L (全 35 頁) 最終頁に続く

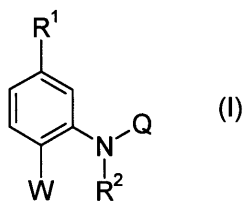
(21) 出願番号	特願2012-58340 (P2012-58340)	(71) 出願人	504132272 国立大学法人京都大学 京都府京都市左京区吉田本町36番地1
(22) 出願日	平成24年3月15日 (2012.3.15)	(71) 出願人	504179255 国立大学法人 東京医科歯科大学 東京都文京区湯島1-5-45
		(71) 出願人	505272984 株式会社キノファーマ 東京都文京区本郷三丁目6番13号
		(74) 代理人	110000040 特許業務法人池内・佐藤アンドパートナーズ
		(72) 発明者	萩原 正敏 京都市左京区吉田近衛町 国立大学法人京都大学大学院医学研究科内 最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 抗ウイルス組成物

(57) 【要約】 (修正有)

【課題】 抗ウイルス組成物の提供。

【解決手段】 下記一般式(I)で表される化合物、又はその製薬上許容される塩を含有する抗ウイルス組成物。



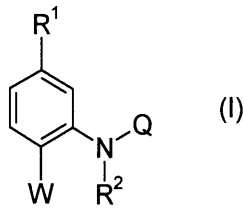
(式中、 R^1 は、ハロゲン原子、又はハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基を示す。 R^2 は、水素原子又は C_{1-6} アルキル基を示す。 Q は、 $-C(O/S)-C=C-R^3$ 、 $-C(O/S)-NH-CH_2-R^3$ 、及び、 $-C(O/S)-R^4$ から選択される基を示す。 R^3 は、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、水酸基、若しくはハロゲン原子で置換されていてもよいフェニル基又は単環式複素芳香環基を示す。 R^4 は、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、水酸基、若しくはハロゲン原子で置換されたフェニル基又は単環式複素芳香環基を示す。 W は、環原子として窒素1個と炭素5~9個とを含む飽和単環式又は二環式含窒素複素環基を示す。)

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

以下の一般式 (I)

【化 1】



10

(式 (I) 中、

R^1 は、ハロゲン原子、又はハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基を示し；

R^2 は、水素原子又は C_{1-6} アルキル基を示し；

Q は、 $-C(O/S)-C=C-R^3$ 、 $-C(O/S)-NH-CH_2-R^3$ 、及び、 $-C(O/S)-R^4$ からなる群から選択される基を示し；

R^3 は、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、水酸基、若しくはハロゲン原子で置換されていてもよいフェニル基又は単環式複素芳香環基を示し；

R^4 は、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、水酸基、若しくはハロゲン原子で置換されたフェニル基又は単環式複素芳香環基を示し；

20

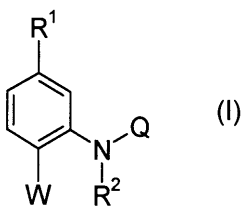
W は、環原子として窒素 1 個と炭素 5 ~ 9 個とを含む飽和単環式又は二環式含窒素複素環基を示す。))

で表される化合物又はその製薬上許容される塩を有効成分として含有する、抗ウイルス組成物。

【請求項 2】

以下の一般式 (I)

【化 2】



30

(式 (I) 中、

R^1 は、ハロゲン原子、又はハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基を示し；

R^2 は、水素原子又は C_{1-6} アルキル基を示し；

Q は、 $-C(O/S)-C=C-R^3$ を示し；

40

R^3 は、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、水酸基、若しくはハロゲン原子で置換されていてもよいフェニル基又は単環式複素芳香環基を示し；

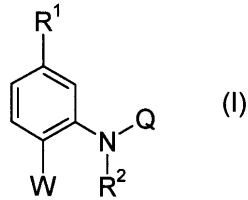
W は、環原子として窒素 1 個と炭素 5 ~ 9 個とを含む飽和単環式又は二環式含窒素複素環基を示す。))

で表される化合物又はその製薬上許容される塩を有効成分として含有する、抗ウイルス組成物。

【請求項 3】

以下の一般式 (I)

【化 3】



(式 (I) 中、

R^1 は、フッ素、又はトリフルオロメチル基を示し；

R^2 は、水素原子であり；

Q は、 $-C(O/S)-C=C-R^3$ 、 $-C(O/S)-NH-CH_2-R^3$ 、及び、 $-C(O/S)-R^4$ からなる群から選択される基を示し；

R^3 は、メチル基、メトキシ基、水酸基、フッ素若しくは塩素で置換されていてもよいフェニル基又は単環式複素芳香環基を示し；

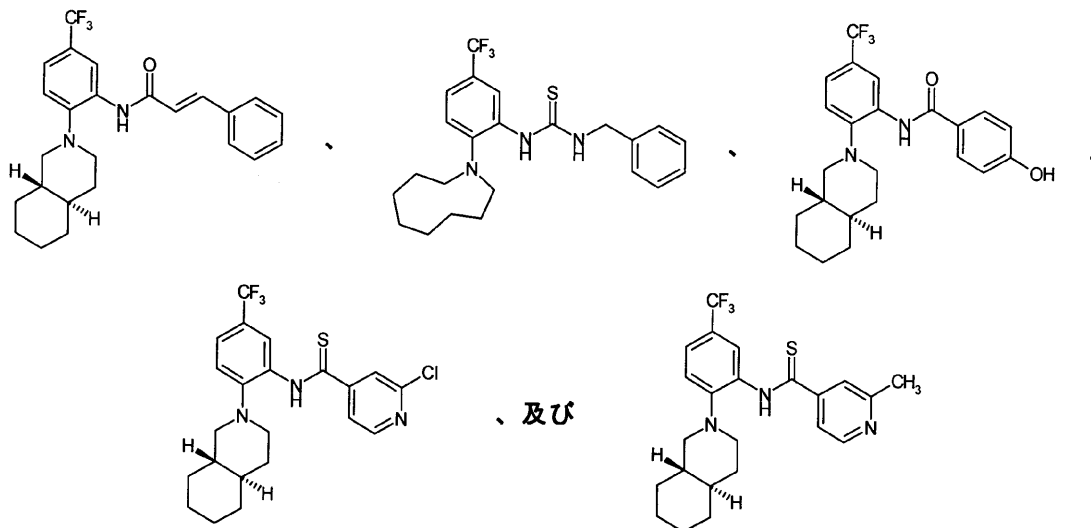
R^4 は、メチル基、メトキシ基、水酸基、フッ素若しくは塩素で置換されたフェニル基又は単環式複素芳香環基を示し；

W は、環原子として窒素 1 個と炭素 5 ~ 9 個とを含む飽和単環式又は二環式含窒素複素環基を示す。))

で表される化合物又はその製薬上許容される塩を有効成分として含有する、抗ウイルス組成物。

【請求項 4】

【化 4】



からなる群から選択される化合物又はその製薬上許容される塩を有効成分として含有する、抗ウイルス組成物。

【請求項 5】

ウイルスの増殖を抑制するための、請求項 1 から 4 のいずれかに記載の抗ウイルス組成物。

【請求項 6】

ウイルス感染症の予防、改善、進行抑制、及び / 又は、治療のための、請求項 1 から 4 のいずれかに記載の抗ウイルス組成物。

【請求項 7】

前記ウイルスが、RNA ウイルスである、請求項 5 又は 6 に記載の抗ウイルス組成物。

【請求項 8】

10

20

30

40

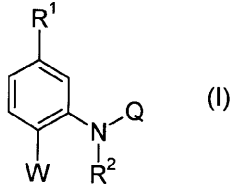
50

前記ウイルスが、H5N1亜型インフルエンザウイルス、H1N1亜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、及び、C型肝炎ウイルスからなる群から選択されるウイルスである、請求項5又は6に記載の抗ウイルス組成物。

【請求項9】

下記式(I)で表される化合物又はその製薬上許容される塩。

【化5】



10

(式(I)中、

R¹は、ハロゲン原子、又はハロゲン原子で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基を示し；

R²は、水素原子又はC₁₋₆アルキル基を示し；

Qは、-C(O/S)-C=C-R³、-C(O/S)-NH-CH₂-R³、及び、-C(O/S)-R⁴からなる群から選択される基を示し；

R³は、C₁₋₆アルキル基、C₁₋₆アルコキシ基、水酸基、若しくはハロゲン原子で置換されていてもよいフェニル基又は単環式複素芳香環基を示し；

20

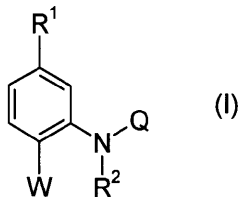
R⁴は、C₁₋₆アルキル基、C₁₋₆アルコキシ基、水酸基、若しくはハロゲン原子で置換されたフェニル基又は単環式複素芳香環基を示し；

Wは、環原子として窒素1個と炭素5～9個とを含む飽和単環式又は二環式含窒素複素環基を示す。)

【請求項10】

下記式(I)で表される化合物又はその製薬上許容される塩。

【化6】



30

(式(I)中、

R¹は、ハロゲン原子、又はハロゲン原子で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基を示し；

R²は、水素原子又はC₁₋₆アルキル基を示し；

Qは、-C(O/S)-C=C-R³を示し；

R³は、C₁₋₆アルキル基、C₁₋₆アルコキシ基、水酸基、若しくはハロゲン原子で置換されていてもよいフェニル基又は単環式複素芳香環基を示し；

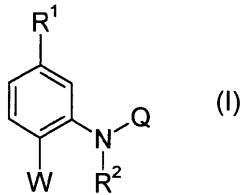
40

Wは、環原子として窒素1個と炭素5～9個とを含む飽和単環式又は二環式含窒素複素環基を示す。)

【請求項11】

下記式(I)で表される化合物又はその製薬上許容される塩。

【化 7】



(式 (I) 中、

R¹は、フッ素、又はトリフルオロメチル基を示し；

R²は、水素原子であり；

Qは、 $-C(O/S)-C=C-R^3$ 、 $-C(O/S)-NH-CH_2-R^3$ 、及び、 $-C(O/S)-R^4$ からなる群から選択される基を示し；

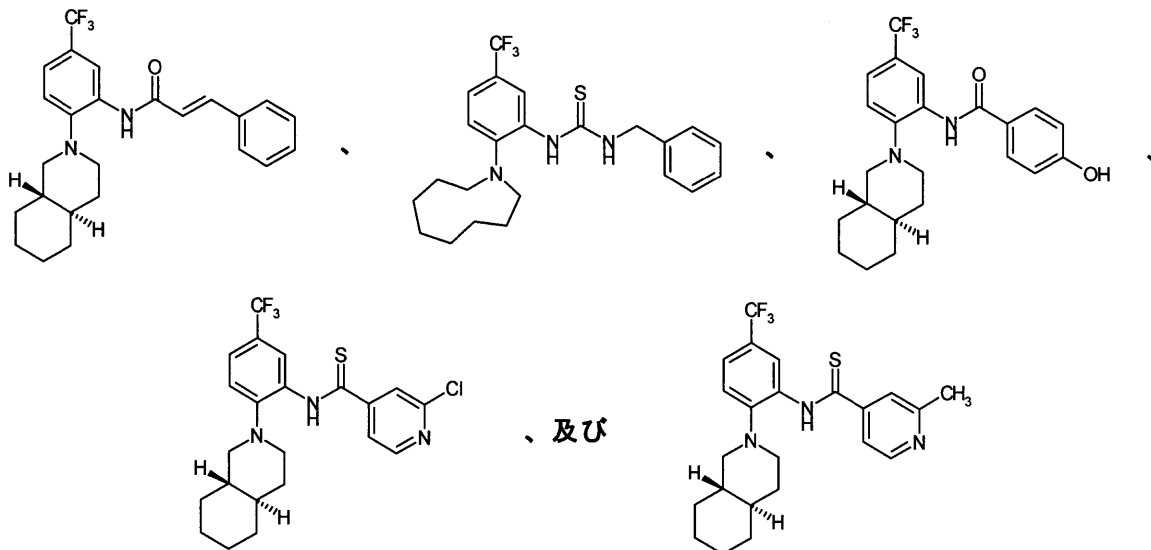
R³は、メチル基、メトキシ基、水酸基、フッ素若しくは塩素で置換されていてもよいフェニル基又は単環式複素芳香環基を示し；

R⁴は、メチル基、メトキシ基、水酸基、フッ素若しくは塩素で置換されたフェニル基又は単環式複素芳香環基を示し；

Wは、環原子として窒素 1 個と炭素 5 ~ 9 個とを含む飽和単環式又は二環式含窒素複素環基を示す。))

【請求項 1 2】

【化 8】



からなる群から選択される化合物又はその製薬上許容される塩。

【請求項 1 3】

ウイルスの増殖を抑制するために用いる、請求項 9 から 1 2 のいずれかに記載の化合物又はその製薬上許容される塩。

【請求項 1 4】

ウイルス感染症の予防、改善、進行抑制、及び / 又は、治療のために用いる、請求項 9 から 1 2 のいずれかに記載の化合物又はその製薬上許容される塩。

【請求項 1 5】

前記ウイルスが、RNA ウイルスである、請求項 1 3 又は 1 4 に記載の化合物又はその製薬上許容される塩。

【請求項 1 6】

前記ウイルスが、H5N1 亜型インフルエンザウイルスである、請求項 1 3 又は 1 4 に記載の化合物又はその製薬上許容される塩。

【請求項 1 7】

10

20

30

40

50

ウイルス感染症の予防、改善、進行抑制、及び/又は、治療のための医薬組成物を製造するための、請求項 9 から 12 のいずれかに記載の化合物又はその製薬上許容される塩の使用。

【請求項 18】

前記ウイルスが、RNAウイルスである、請求項 17 記載の化合物又はその製薬上許容される塩の使用。

【請求項 19】

前記ウイルスが、H5N1 亜型インフルエンザウイルス、H1N1 亜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、及び、C 型肝炎ウイルスからなる群から選択されるウイルスである、請求項 17 記載の化合物又はその製薬上許容される塩の使用。

10

【請求項 20】

請求項 1 から 8 のいずれかに記載の抗ウイルス組成物又は請求項 9 から 16 のいずれかに記載の化合物若しくはその製薬上許容される塩を、ウイルスが感染した細胞に接触させることを含む、ウイルスの増殖を抑制する方法。

【請求項 21】

請求項 1 から 8 のいずれかに記載の抗ウイルス組成物又は請求項 9 から 16 のいずれかに記載の化合物若しくはその製薬上許容される塩を、必要とする対象に投与することを含む、ウイルス感染症の予防、改善、進行抑制、及び/又は治療方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

20

【0001】

本開示は、抗ウイルス組成物、化合物若しくはその製薬上許容される塩、それらの使用、ウイルスの増殖抑制方法、及び、ウイルス感染症の予防、改善、進行抑制、及び/又は治療方法に関する。

【背景技術】

【0002】

抗ウイルス剤としては、ウイルスプロテアーゼやウイルスの持つ逆転写酵素などを標的としたものが多く知られている。

【0003】

一方で、宿主細胞のスプライシングの調節に関与するリン酸化酵素である SRPK を阻害する活性を示す化合物を有効成分とする抗ウイルス剤が報告されている（引用文献 1）。また、宿主細胞の蛋白質リン酸化酵素を阻害する活性を示す化合物を有効成分とする抗ウイルス剤も報告されている（引用文献 2）。

30

【先行技術文献】

【特許文献】

【0004】

【特許文献 1】WO 2009 / 119167 明細書

【特許文献 2】特開 2011 - 121948 号公報

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

40

【0005】

ウイルス性疾患に対する治療薬は、現状で用いられているものでは副作用や有効性の点で問題が指摘されるなど、未だ開発途上にある。また、有効とされてきた抗ウイルス剤に対しても耐性を有するウイルスが発生するという問題が生じる場合もある。したがって、現在も、新規な抗ウイルス剤の開発が望まれている。

【0006】

そこで、本発明は、一又は複数の実施形態において、抗ウイルス組成物を提供する。

【課題を解決するための手段】

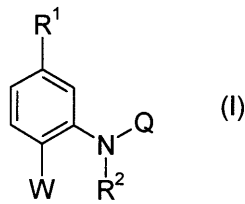
【0007】

本発明は、一又は複数の実施形態において、下記一般式 (I) で表される化合物又はそ

50

の製薬上許容される塩を有効成分として含有する、抗ウイルス組成物に関する。

【化1】



前記一般式 (I) において、 R^1 は、ハロゲン原子、又はハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基を示す。 R^2 は、水素原子又は C_{1-6} アルキル基を示し、 Q は、 $-C(O/S)-C=C-R^3$ 、 $-C(O/S)-NH-CH_2-R^3$ 、及び、 $-C(O/S)-R^4$ からなる群から選択される基を示す。 R^3 は、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、水酸基、若しくはハロゲン原子で置換されていてもよいフェニル基又は単環式複素芳香環基を示す。 R^4 は、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、水酸基、若しくはハロゲン原子で置換されたフェニル基又は単環式複素芳香環基を示す。 W は、環原子として窒素 1 個と炭素 5 ~ 9 個とを含む飽和単環式又は二環式含窒素複素環基を示す。

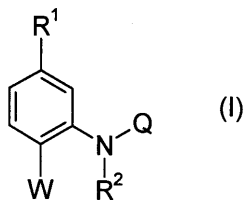
10

【0008】

本発明は、一又は複数の実施形態において、下記式 (I) で表される化合物若しくはその製薬上許容される塩、又はそれらの使用に関する。

20

【化2】



前記一般式 (I) において、 R^1 は、ハロゲン原子、又はハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基を示す。 R^2 は、水素原子又は C_{1-6} アルキル基を示し、 Q は、 $-C(O/S)-C=C-R^3$ 、 $-C(O/S)-NH-CH_2-R^3$ 、及び、 $-C(O/S)-R^4$ からなる群から選択される基を示す。 R^3 は、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、水酸基、若しくはハロゲン原子で置換されていてもよいフェニル基又は単環式複素芳香環基を示す。 R^4 は、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、水酸基、若しくはハロゲン原子で置換されたフェニル基又は単環式複素芳香環基を示す。 W は、環原子として窒素 1 個と炭素 5 ~ 9 個とを含む飽和単環式又は二環式含窒素複素環基を示す。

30

【0009】

本発明は、一又は複数の実施形態において、抗ウイルス組成物又は化合物若しくはその製薬上許容される塩を、ウイルスが感染した細胞に接触させることを含む、ウイルスの増殖を抑制する方法に関する。

40

【0010】

本発明は、一又は複数の実施形態において、抗ウイルス組成物又は化合物若しくはその製薬上許容される塩を、必要とする対象に投与することを含む、ウイルス感染症の予防、改善、進行抑制、及び / 又は治療方法に関する。

【図面の簡単な説明】

【0011】

【図1】図1は、A (H1N1) 型インフルエンザウイルス (PR8株) 及びB型インフルエンザウイルス (Lee40株) に対する化合物1、化合物6、及びリバビリンの抗ウイルス活性 (増殖抑制効果) を評価したグラフである。

【図2】図2は、A (H1N1) 型インフルエンザウイルス (PR8株) に対する化合物

50

1の抗ウイルス活性（NS1蛋白質の発現抑制効果）を評価した結果を示す写真である。

【図3】図3は、A（H5N1）型インフルエンザウイルスに対する化合物1及びリバビリンの抗ウイルス活性（NPの発現抑制効果）を評価したグラフである。

【図4】図4は、A（H5N1）型インフルエンザウイルスに対する化合物1、化合物6、及びリバビリンのウイルス活性（NPの発現抑制効果）を評価したグラフである。

【発明を実施するための形態】

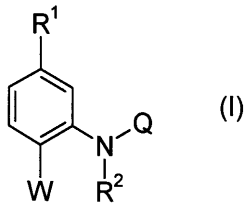
【0012】

本発明は、一又は複数の実施形態において、抗ウイルス活性を示す新たな化合物を見出したことに基づく。すなわち、本発明の一又は複数の実施形態は、以下のいずれか又はそれらの組み合わせに関する；

10

〔1〕 以下の一般式（I）で表される化合物又はその製薬上許容される塩を有効成分として含有する、抗ウイルス組成物；

【化3】



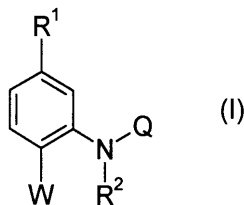
20

（式（I）中、 R^1 は、ハロゲン原子、又はハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基を示し； R^2 は、水素原子又は C_{1-6} アルキル基を示し； Q は、 $-C(O/S)-C=C-R^3$ 、 $-C(O/S)-NH-CH_2-R^3$ 、及び、 $-C(O/S)-R^4$ からなる群から選択される基を示し； R^3 は、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、水酸基、若しくはハロゲン原子で置換されていてもよいフェニル基又は単環式複素芳香環基を示し； R^4 は、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、水酸基、若しくはハロゲン原子で置換されたフェニル基又は単環式複素芳香環基を示し； W は、環原子として窒素1個と炭素5～9個とを含む飽和単環式又は二環式含窒素複素環基を示す。）

〔2〕 以下の一般式（I）で表される化合物又はその製薬上許容される塩を有効成分として含有する、抗ウイルス組成物；

30

【化4】

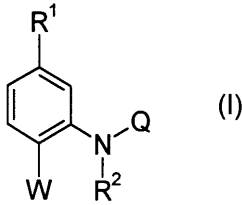


40

（式（I）中、 R^1 は、ハロゲン原子、又はハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基を示し； R^2 は、水素原子又は C_{1-6} アルキル基を示し； Q は、 $-C(O/S)-C=C-R^3$ を示し； R^3 は、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、水酸基、若しくはハロゲン原子で置換されていてもよいフェニル基又は単環式複素芳香環基を示し； W は、環原子として窒素1個と炭素5～9個とを含む飽和単環式又は二環式含窒素複素環基を示す。）

〔3〕 以下の一般式（I）で表される化合物又はその製薬上許容される塩を有効成分として含有する、抗ウイルス組成物；

【化5】

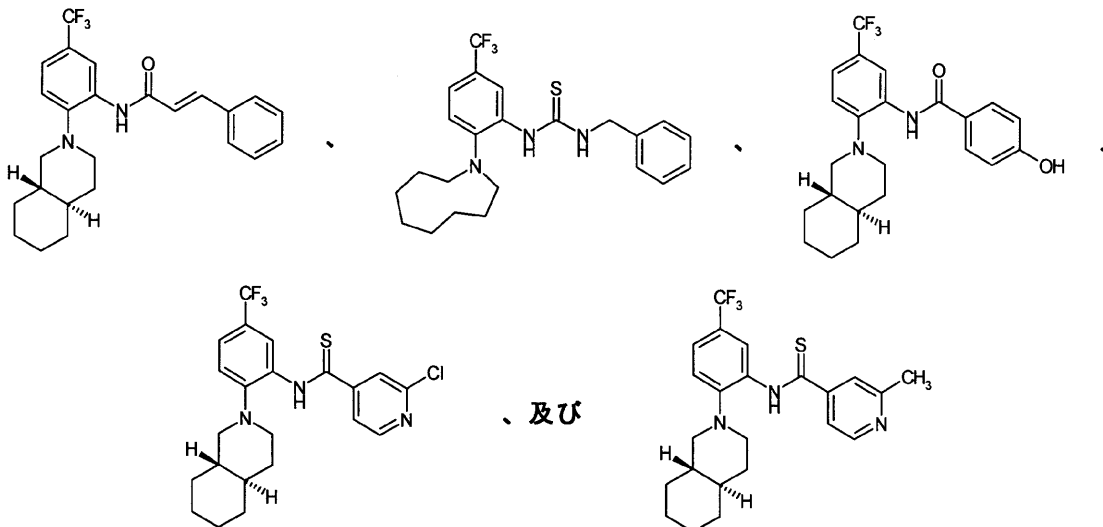


(式(I)中、 R^1 は、フッ素、又はトリフルオロメチル基を示し； R^2 は、水素原子であり； Q は、 $-C(O/S)-C=C-R^3$ 、 $-C(O/S)-NH-CH_2-R^3$ 、及び、 $-C(O/S)-R^4$ からなる群から選択される基を示し； R^3 は、メチル基、メトキシ基、水酸基、フッ素若しくは塩素で置換されていてもよいフェニル基又は単環式複素芳香環基を示し、

R^4 は、メチル基、メトキシ基、水酸基、フッ素若しくは塩素で置換されたフェニル基又は単環式複素芳香環基を示し； W は、環原子として窒素1個と炭素5～9個とを含む飽和単環式又は二環式含窒素複素環基を示す。)

〔4〕

【化6】



からなる群から選択される化合物又はその製薬上許容される塩を有効成分として含有する、抗ウイルス組成物；

〔5〕 ウイルスの増殖を抑制するための、〔1〕から〔4〕のいずれかに記載の抗ウイルス組成物；

〔6〕 ウイルス感染症の予防、改善、進行抑制、及び/又は、治療のための、〔1〕から〔4〕のいずれかに記載の抗ウイルス組成物；

〔7〕 前記ウイルスが、RNAウイルスである、〔5〕又は〔6〕に記載の抗ウイルス組成物；

〔8〕 前記ウイルスが、H5N1亜型インフルエンザウイルス、H1N1亜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、及び、C型肝炎ウイルスからなる群から選択されるウイルスである、〔5〕又は〔6〕に記載の抗ウイルス組成物；

〔9〕 下記式(I)で表される化合物又はその製薬上許容される塩；

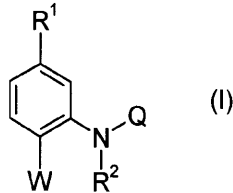
10

20

30

40

【化 7】

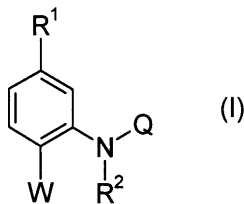


(式 (I) 中、 R^1 は、ハロゲン原子、又はハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基を示し； R^2 は、水素原子又は C_{1-6} アルキル基を示し； Q は、 $-C(O/S)-C=C-R^3$ 、 $-C(O/S)-NH-CH_2-R^3$ 、及び、 $-C(O/S)-R^4$ からなる群から選択される基を示し； R^3 は、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、水酸基、若しくはハロゲン原子で置換されていてもよいフェニル基又は単環式複素芳香環基を示し； R^4 は、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、水酸基、若しくはハロゲン原子で置換されたフェニル基又は単環式複素芳香環基を示し； W は、環原子として窒素 1 個と炭素 5 ~ 9 個を含む飽和単環式又は二環式含窒素複素環基を示す。)

10

〔10〕 下記式 (I) で表される化合物又はその製薬上許容される塩；

【化 8】



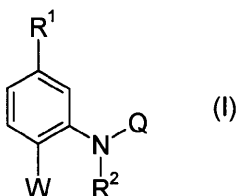
20

(式 (I) 中、 R^1 は、ハロゲン原子、又はハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基を示し； R^2 は、水素原子又は C_{1-6} アルキル基を示し； Q は、 $-C(O/S)-C=C-R^3$ を示し； R^3 は、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、水酸基、若しくはハロゲン原子で置換されていてもよいフェニル基又は単環式複素芳香環基を示し； W は、環原子として窒素 1 個と炭素 5 ~ 9 個を含む飽和単環式又は二環式含窒素複素環基を示す。)

〔11〕 下記式 (I) で表される化合物又はその製薬上許容される塩；

30

【化 9】

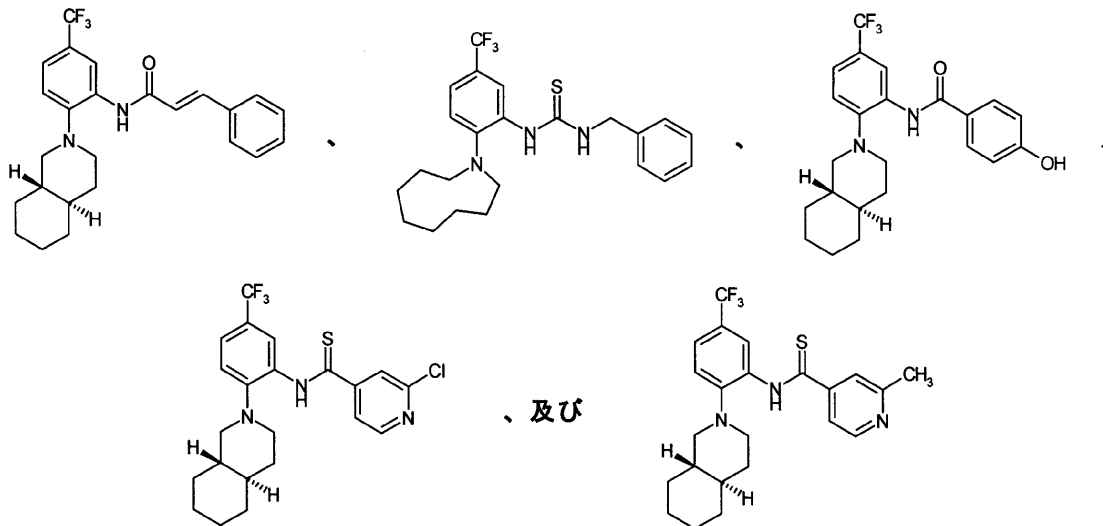


(式 (I) 中、 R^1 は、フッ素、又はトリフルオロメチル基を示し； R^2 は、水素原子であり； Q は、 $-C(O/S)-C=C-R^3$ 、 $-C(O/S)-NH-CH_2-R^3$ 、及び、 $-C(O/S)-R^4$ からなる群から選択される基を示し； R^3 は、メチル基、メトキシ基、水酸基、フッ素若しくは塩素で置換されていてもよいフェニル基又は単環式複素芳香環基を示し； R^4 は、メチル基、メトキシ基、水酸基、フッ素若しくは塩素で置換されたフェニル基又は単環式複素芳香環基を示し； W は、環原子として窒素 1 個と炭素 5 ~ 9 個を含む飽和単環式又は二環式含窒素複素環基を示す。)

40

〔12〕

【化 1 0】



10

からなる群から選択される化合物又はその製薬上許容される塩；

〔 1 3 〕 ウイルスの増殖を抑制するために用いる、〔 9 〕から〔 1 2 〕のいずれかに記載の化合物又はその製薬上許容される塩；

〔 1 4 〕 ウイルス感染症の予防、改善、進行抑制、及び / 又は、治療のために用いる、〔 9 〕から〔 1 2 〕のいずれかに記載の化合物又はその製薬上許容される塩；

20

〔 1 5 〕 前記ウイルスが、RNAウイルスである、〔 1 3 〕又は〔 1 4 〕に記載の化合物又はその製薬上許容される塩；

〔 1 6 〕 前記ウイルスが、H 5 N 1 亜型インフルエンザウイルス、H 1 N 1 亜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、及び、C 型肝炎ウイルスからなる群から選択されるウイルスである、〔 1 3 〕又は〔 1 4 〕に記載の化合物又はその製薬上許容される塩；

〔 1 7 〕 ウイルス感染症の予防、改善、進行抑制、及び / 又は、治療のための医薬組成物を製造するための、〔 9 〕から〔 1 2 〕のいずれかに記載の化合物又はその製薬上許容される塩の使用；

30

〔 1 8 〕 前記ウイルスが、RNAウイルスである、〔 1 7 〕記載の化合物又はその製薬上許容される塩の使用；

〔 1 9 〕 前記ウイルスが、H 5 N 1 亜型インフルエンザウイルス、H 1 N 1 亜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、及び、C 型肝炎ウイルスからなる群から選択されるウイルスである、〔 1 7 〕記載の化合物又はその製薬上許容される塩の使用；

〔 2 0 〕 〔 1 〕から〔 8 〕のいずれかに記載の抗ウイルス組成物又は〔 9 〕から〔 1 6 〕のいずれかに記載の化合物若しくはその製薬上許容される塩を、ウイルスが感染した細胞に接触させることを含む、ウイルスの増殖を抑制する方法；

〔 2 1 〕 〔 1 〕から〔 8 〕のいずれかに記載の抗ウイルス組成物又は〔 9 〕から〔 1 6 〕のいずれかに記載の化合物若しくはその製薬上許容される塩を、必要とする対象に投与することを含む、ウイルス感染症の予防、改善、進行抑制、及び / 又は治療方法。

40

【 0 0 1 3 〕

以下に、本明細書において記載する用語、記号等の意義を説明し、本発明を詳細に説明する。

【 0 0 1 4 〕

本明細書において「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子を意味する。

【 0 0 1 5 〕

本明細書において「C₁₋₆アルキル基」とは、炭素数 1 ~ 6 個の脂肪族炭化水素から任

50

意の水素原子を1個除いて誘導される一価の基である、炭素数1～6個の直鎖状又は分枝鎖状のアルキル基を意味し、具体的には例えば、メチル基、エチル基、1-プロピル基、2-プロピル基、2-メチル-1-プロピル基、2-メチル-2-プロピル基、1-ブチル基、2-ブチル基、1-ペンチル基、2-ペンチル基、3-ペンチル基、2-メチル-1-ブチル基、3-メチル-1-ブチル基、2-メチル-2-ブチル基、3-メチル-2-ブチル基、2,2-ジメチル-1-プロピル基、1-ヘキシル基、2-ヘキシル基、3-ヘキシル基、2-メチル-1-ペンチル基、3-メチル-1-ペンチル基、4-メチル-1-ペンチル基、2-メチル-2-ペンチル基、3-メチル-2-ペンチル基、4-メチル-2-ペンチル基、2-メチル-3-ペンチル基、3-メチル-3-ペンチル基、2,3-ジメチル-1-ブチル基、3,3-ジメチル-1-ブチル基、2,2-ジメチル-1-ブチル基、2-エチル-1-ブチル基、3,3-ジメチル-2-ブチル基、2,3-ジメチル-2-ブチル基等が挙げられる。

10

【0016】

本明細書において「 C_{1-6} アルコキシ基」とは前記定義の「 C_{1-6} アルキル基」が結合したオキシ基であることを意味し、具体的には例えば、メトキシ基、エトキシ基、1-プロピルオキシ基、2-プロピルオキシ基、2-メチル-1-プロピルオキシ基、2-メチル-2-プロピルオキシ基、1-ブチルオキシ基、2-ブチルオキシ基、1-ペンチルオキシ基、2-ペンチルオキシ基、3-ペンチルオキシ基、2-メチル-1-ブチルオキシ基、3-メチル-1-ブチルオキシ基、2-メチル-2-ブチルオキシ基、3-メチル-2-ブチルオキシ基、2,2-ジメチル-1-プロピルオキシ基、1-ヘキシルオキシ基、2-ヘキシルオキシ基、3-ヘキシルオキシ基、2-メチル-1-ペンチルオキシ基、3-メチル-1-ペンチルオキシ基、4-メチル-1-ペンチルオキシ基、2-メチル-2-ペンチルオキシ基、3-メチル-2-ペンチルオキシ基、4-メチル-2-ペンチルオキシ基、2-メチル-3-ペンチルオキシ基、3-メチル-3-ペンチルオキシ基、2,3-ジメチル-1-ブチルオキシ基、3,3-ジメチル-1-ブチルオキシ基、2,2-ジメチル-1-ブチルオキシ基、2-エチル-1-ブチルオキシ基、3,3-ジメチル-2-ブチルオキシ基、2,3-ジメチル-2-ブチルオキシ基等が挙げられる。

20

【0017】

本明細書において「複素環」とは、環を構成する原子中に1～2個のヘテロ原子を含有し、環中に二重結合を含んでいてもよく、非芳香族性の環又は芳香族性の環を意味する。本明細書において「複素芳香環」とは、芳香族性の複素環を意味する。本明細書において「ヘテロ原子」とは、硫黄原子、酸素原子又は窒素原子を意味する。また、本明細書において「含窒素複素環」とは、環を構成する原子中に1～2個の窒素原子を含有し、環中に二重結合を含んでいてもよく、非芳香族性の環又は芳香族性の環を意味する。

30

【0018】

本明細書において「製薬上許容される塩」とは、薬理上及び/又は医薬上許容される塩を含有し、例えば、無機酸塩、有機酸塩、無機塩基塩、有機塩基塩、酸性又は塩基性アミノ酸塩などが挙げられる。

【0019】

前記無機酸塩の好ましい例としては、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩などが挙げられ、有機酸塩の好ましい例としては、例えば酢酸塩、コハク酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、乳酸塩、ステアリン酸塩、安息香酸塩、メタンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩などが挙げられる。

40

【0020】

前記無機塩基塩の好ましい例としては、例えばナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩、カルシウム塩、マグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩、アルミニウム塩、アンモニウム塩などが挙げられる。前記有機塩基塩の好ましい例としては、例えばジエチルアミン塩、ジエタノールアミン塩、メグルミン塩、N,N'-ジベンジルエチレンジアミン塩などが挙げられる。

【0021】

50

前記酸性アミノ酸塩の好ましい例としては、例えばアスパラギン酸塩、グルタミン酸塩などが挙げられる。前記塩基性アミノ酸塩の好ましい例としては、例えばアルギニン塩、リジン塩、オルニチン塩などが挙げられる。

【0022】

本明細書において「化合物の塩」には、化合物が大気中に放置されることにより、水分を吸収して形成されうる水和物が包含され得る。また、本明細書において「化合物の塩」には、化合物が他のある種の溶媒を吸収して形成されうる溶媒和物も包含され得る。

【0023】

本明細書において「抗ウイルス活性」とは、ウイルスの増殖を抑制する活性、ウイルスの感染を低減する活性、感染したウイルスを減少又は排除する活性、ウイルス感染を予防若しくは治療するための機構として有用な活性、又はこれらの組み合わせを含みうると理解される。前記「抗ウイルス活性」には、ウイルス蛋白質の発現を抑制する活性も含まれ得る。ウイルス蛋白質の発現の抑制には、該蛋白質のmRNAの転写抑制、該蛋白質の翻訳抑制、又は該蛋白質のmRNAの不安定化、該蛋白質の不安定化が含まれ得る。ウイルス蛋白質の発現抑制には、宿主細胞の因子への作用（例えば、機能阻害、又は機能亢進）の結果もたらされるものも含まれ得る。

10

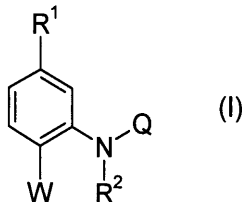
【0024】

[抗ウイルス組成物]

本発明は、一態様において、抗ウイルス組成物に関する。前記抗ウイルス組成物は、下記一般式(I)で表される化合物又はその製薬上許容される塩を有効成分として含有する。本明細書において抗ウイルス組成物における有効成分とは、抗ウイルス活性を発揮する成分をいう。

20

【化11】



30

【0025】

前記一般式(I)中、 R^1 は、ハロゲン原子、又はハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基を示す。一又は複数の実施形態において、 R^1 は、フッ素、又はトリフルオロメチル基である。前記一般式(I)中、 R^2 は、水素原子又は C_{1-6} アルキル基を示す。一又は複数の実施形態において、 R^2 は、水素原子である。前記一般式(I)中、 Q は、 $-C(O/S)-C=C-R^3$ 、 $-C(O/S)-NH-CH_2-R^3$ 、及び、 $-C(O/S)-R^4$ から選択される基を示す。本明細書において「 $-C(O/S)-$ 」は、「 $-C(=O)-$ 」及び/又は「 $-C(=S)-$ 」を意味する。一又は複数の実施形態において、 Q は、 $-C(O/S)-C=C-R^3$ であり、その他の一又は複数の実施形態において、 Q は、 $-C(O/S)-C=C-R^3$ 及び $-C(O/S)-NH-CH_2-R^3$ から選択される基であり、さらにその他の一又は複数の実施形態において、 Q は、 $-C(O/S)-R^4$ である。前記 R^3 は、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、水酸基、若しくはハロゲン原子で置換されていてもよいフェニル基又は単環式複素芳香環基を示す。一又は複数の実施形態において、 R^3 は、メチル基、メトキシ基、水酸基、フッ素若しくは塩素で置換されていてもよいフェニル基又は単環式複素芳香環基を示す。前記 R^4 は、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、水酸基、若しくはハロゲン原子で置換されたフェニル基又は単環式複素芳香環基を示す。一又は複数の実施形態において、 R^4 は、メチル基、メトキシ基、水酸基、フッ素若しくは塩素で置換されたフェニル基又は単環式複素芳香環基を示す。前記一般式(I)中、 W は、環原子として窒素1個と炭素5~9個とを含む飽和単環式又は二環式含窒素複素環基を示す。一又は複数の実施形態において、 W は、環原子として窒素1個と炭素7~9個とを含む飽和単環式又は二環式含窒

40

50

素複素環基を示す。

【0026】

抗ウイルス組成物は、一又は複数の実施形態として、前記一般式(I)中、 R^1 は、ハロゲン原子、又はハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基であり、 R^2 は、水素原子又は C_{1-6} アルキル基であり、 Q は、 $-C(O/S)-C=C-R^3$ であり、 R^3 は、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、水酸基、若しくはハロゲン原子で置換されていてもよいフェニル基又は単環式複素芳香環基であり、 W は、環原子として窒素1個と炭素5~9個とを含む飽和単環式又は二環式含窒素複素環基である抗ウイルス組成物に関する。

【0027】

抗ウイルス組成物は、一又は複数の実施形態において、前記一般式(I)中、 R^1 は、フッ素、又はトリフルオロメチル基であり、 R^2 は、水素原子であり、 Q は、 $-C(O/S)-C=C-R^3$ 、 $-C(O/S)-NH-CH_2-R^3$ 、及び、 $-C(O/S)-R^4$ から選択される基であり、 R^3 は、メチル基、メトキシ基、水酸基、フッ素若しくは塩素で置換されていてもよいフェニル基又は単環式複素芳香環基であり、 R^4 は、メチル基、メトキシ基、水酸基、フッ素若しくは塩素で置換されたフェニル基又は単環式複素芳香環基であり、 W は、環原子として窒素1個と炭素5~9個とを含む飽和単環式又は二環式含窒素複素環基である抗ウイルス組成物に関する。

10

【0028】

抗ウイルス組成物は、一又は複数の実施形態において、前記一般式(I)中、 R^1 は、フッ素、又はトリフルオロメチル基であり、 R^2 は、水素原子であり、 Q は、 $-C(O/S)-C=C-R^3$ であり、 R^3 は、メチル基、メトキシ基、水酸基、フッ素若しくは塩素で置換されていてもよいフェニル基又は単環式複素芳香環基であり、 W は、環原子として窒素1個と炭素7~9個とを含む飽和単環式又は二環式含窒素複素環基である抗ウイルス組成物に関する。

20

【0029】

抗ウイルス組成物は、一又は複数の実施形態において、前記一般式(I)中、 R^1 は、フッ素、又はトリフルオロメチル基であり、 R^2 は、水素原子であり、 Q は、 $-C(O/S)-NH-CH_2-R^3$ であり、 R^3 は、メチル基、メトキシ基、水酸基、フッ素若しくは塩素で置換されていてもよいフェニル基又は単環式複素芳香環基であり、 W は、環原子として窒素1個と炭素7~9個とを含む飽和単環式又は二環式含窒素複素環基である抗ウイルス組成物に関する。

30

【0030】

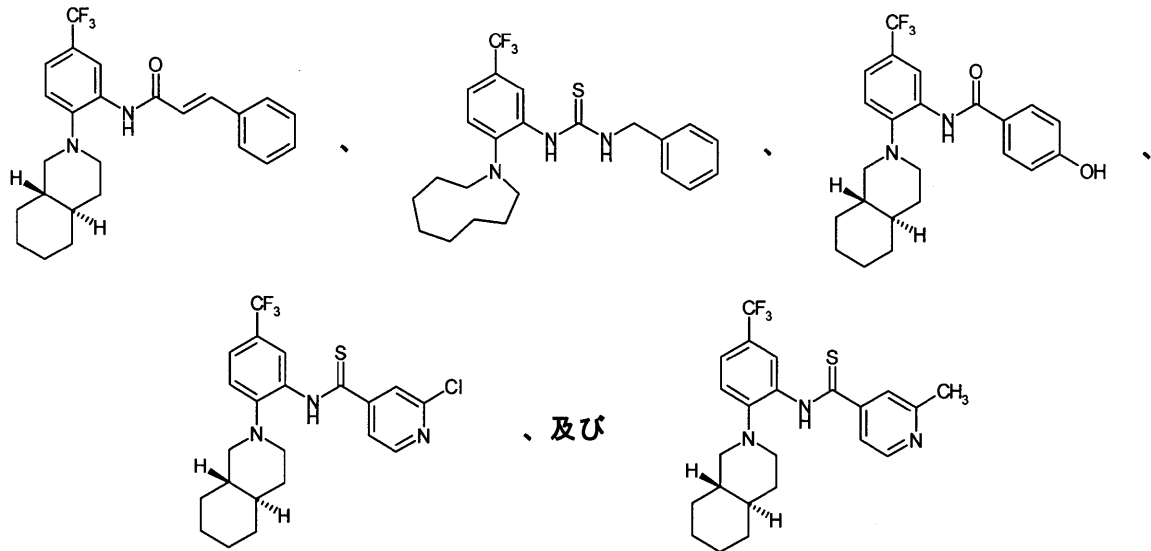
抗ウイルス組成物は、一又は複数の実施形態において、前記一般式(I)中、 R^1 は、フッ素、又はトリフルオロメチル基であり、 R^2 は、水素原子であり、 Q は、 $-C(O/S)-R^4$ であり、 R^4 は、メチル基、メトキシ基、水酸基、フッ素若しくは塩素で置換されたフェニル基又は単環式複素芳香環基であり、 W は、環原子として窒素1個と炭素7~9個とを含む飽和単環式又は二環式含窒素複素環基である抗ウイルス組成物に関する。

【0031】

抗ウイルス組成物は、一又は複数の実施形態において、前記一般式(I)で表される化合物又はその製薬上許容される塩として

40

【化 1 2】



10

から選択される化合物又はその製薬上許容される塩を有効成分として含有する抗ウイルス組成物に関する。

【0032】

20

[抗ウイルス組成物の用途]

抗ウイルス組成物は、一又は複数の実施形態において、ウイルスの増殖を抑制する目的で使用できる。したがって、本発明は、その他の態様において、抗ウイルス組成物を用いるウイルスの増殖を抑制する方法に関する。ウイルス増殖を抑制する方法は、一又は複数の実施形態において、抗ウイルス組成物をウイルスが感染した細胞に接触させること含む。

【0033】

抗ウイルス組成物は、一又は複数の実施形態において、ウイルス感染症を予防、改善、進行抑制、及び/又は、治療する目的で使用できる。したがって、本発明は、その他の態様において、医薬組成物としての抗ウイルス組成物に関する。本発明は、さらにその他の態様において、抗ウイルス組成物を、必要とする対象に投与することを含むウイルス感染症の予防、改善、進行抑制、及び/又は治療方法に関する。対象としては、ヒト、ヒト以外の動物が挙げられる。前記動物としては、ウイルスが感染し得る動物が挙げられる。

30

【0034】

抗ウイルス組成物は、一又は複数の実施形態において、有効成分である前記一般式 (I) で表される化合物につき、生体内において、医薬組成物として実用的で有利な消失半減期の長さ、及び/又は、医薬組成物として実用的で有利な最高血中濃度の高さを達成し得る。

【0035】

抗ウイルス組成物の使用の対象となるウイルス、すなわち、抗ウイルス活性の対象となるウイルスは、一又は複数の実施形態において特に制限されず、一又は複数の実施形態において DNA ウイルス又は RNA ウイルスであり、一又は複数の実施形態において RNA ウイルスである。RNA ウイルスとしては、オルソミクソウイルス科 (Orthomyxoviridae)、フィロウイルス科 (Filoviridae)、パラミクソウイルス科 (Paramyxoviridae)、フラビウイルス科 (Flaviviridae) 及びレンチウイルス (Lentivirus) が挙げられる。オルソミクソウイルス科のウイルスとしては、A型インフルエンザウイルス (Influenza A virus)、B型インフルエンザウイルス (Influenza B virus)、C型インフルエンザウイルス (Influenza C virus)、ソゴトウイルス (Thogotovirus)、イサウイルス (Isavirus) などが挙げられる。フィロウイルス科のウイルスとしては、エボラウイルス (Zaire Ebola virus) が挙げられる。パラミクソウイルス科のウイルスとしては、麻疹ウイルス (Mea

40

50

Ises virus)、呼吸器症候群ウイルス(respiratory syndrome virus)、パラインフルエンザウイルス(Parainfluenza virus)が挙げられる。フラビウイルス科のウイルスとしては、C型肝炎ウイルス、デング熱ウイルス(dengue fever virus)、黄熱病ウイルス(yellow fever virus)、ウエストナイルウイルス(west nile virus)、日本脳炎ウイルス(Japanese encephalitis virus)が挙げられる。レンチウイルスとしては、HIVが挙げられる。

【0036】

抗ウイルス組成物は、一又は複数の実施形態において、周知の製剤技術を適用し、投与形態に適した剤形とすることができる。その投与形態としては、これらに限定されないが、例えば、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、丸剤、トローチ剤、シロップ剤、液剤等の剤形による経口投与が挙げられる。或いは、注射剤、液剤、エアゾール剤、座剤、貼布剤、パップ剤、ローション剤、リニメント剤、軟膏剤、点眼剤等の剤形による非経口投与を挙げることができる。これらの製剤は、これらに限定されないが、賦形剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤、安定化剤、矯味矯臭剤、希釈剤などの添加剤を用いて周知の方法で製造される。

10

【0037】

前記賦形剤としては、これらに限定されないがデンプン、バレイショデンプン、トウモロコシデンプン等のデンプン、乳糖、結晶セルロース、リン酸水素カルシウム等を挙げることができる。前記コーティング剤としては、これらに限定されないが、エチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、セラック、タルク、カルナウバロウ、パラフィン等を挙げることができる。前記結合剤としては、これらに限定されないが、ポリビニルピロリドン、マクロゴール及び前記賦形剤と同様の化合物を挙げることができる。前記崩壊剤としては、これらに限定されないが、前記賦形剤と同様の化合物及びクロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、架橋ポリビニルピロリドンのような化学修飾されたデンプン・セルロース類を挙げることができる。前記安定化剤としては、これらに限定されないが、メチルパラベン、プロピルパラベンのようなパラオキシ安息香酸エステル類；クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェニルエチルアルコールのようなアルコール類；塩化ベンザルコニウム；フェノール、クレゾールのフェエノール類；チメロサール；デヒドロ酢酸；及びソルビン酸を挙げることができる。前記矯味矯臭剤としては、これらに限定されないが、通常使用される、甘味料、酸味料、香料等を挙げることができる。

20

30

【0038】

また、液剤の製造には、溶媒として、これらに限定されないが、エタノール、フェノール、クロロクレゾール、精製水、蒸留水等を使用することができ、必要に応じて界面活性剤又は乳化剤等も使用できる。前記界面活性剤又は乳化剤としては、これらに限定されないが、ポリソルベート80、ステアリン酸ポリオキシシル40、ラウロマクロゴール等を挙げることができる。

【0039】

抗ウイルス組成物の使用方法は、症状、年齢、投与方法等により異なりうる。使用方法は、これらに限定されないが、有効成分である前記一般式(I)で表される化合物の体内濃度が100 nM ~ 1 mMの間のいずれかになるように、間欠的若しくは持続的に、経口、経皮、粘膜下、皮下、筋肉内、血管内、脳内、又は腹腔内に投与することができる。限定されない実施形態として、経口投与の場合、対象(ヒトであれば成人)に対して1日あたり、前記一般式(I)で表される化合物に換算して、下限として0.01 mg(好ましくは0.1 mg)、上限として、2000 mg(好ましくは500 mg、より好ましくは100 mg)を1回又は数回に分けて、症状に応じて投与することが挙げられる。限定されない実施形態として、静脈内投与の場合には、対象(ヒトであれば成人)に対して1日当たり、下限として0.001 mg(好ましくは0.01 mg)、上限として、500 mg(好ましくは50 mg)を1回又は数回に分けて、症状に応じて投与することが挙げられる。

40

50

【 0 0 4 0 】

〔抗インフルエンザウイルス組成物〕

抗ウイルス組成物は、一又は複数の実施形態において、抗インフルエンザウイルス組成物に関する。前記抗インフルエンザウイルス組成物は、前記一般式（I）で表される化合物又はその製薬上許容される塩を有効成分として含有する。抗インフルエンザウイルス組成物は、一又は複数の実施形態として、上述した抗ウイルス組成物の実施形態をとり得る。

【 0 0 4 1 】

抗インフルエンザウイルス組成物は、一又は複数の実施形態において、A型及びB型のインフルエンザウイルスに対して抗ウイルス活性を発揮することができ、該インフルエンザウイルス感染症の予防、改善、症状の進行抑制及び/又は治療を目的として使用できる。また、抗インフルエンザウイルス組成物は、一又は複数の実施形態において、A型の複数種類の亜型（限定されないが、例えば、H1N1型、H5N1型等を含む）や複数種類の株のインフルエンザウイルスに対して抗ウイルス活性を発揮することができ、インフルエンザウイルス感染症の予防、改善、症状の進行抑制及び/又は治療を目的として使用できる。さらにまた、抗インフルエンザウイルス組成物は、一又は複数の実施形態において、A（H5N1）型又はA（H1N1）型インフルエンザウイルスに対して抗ウイルス活性を発揮することができ、A（H5N1）型又はA（H1N1）型インフルエンザウイルス感染症の予防、改善、症状の進行抑制及び/又は治療を目的として使用できる。A型の複数種類の亜型や複数種類の株に対して抗ウイルス活性を発揮することができるメカニズムは、前記一般式（I）で表される化合物又はその製薬上許容される塩が、宿主因子を標的とするからであると考えられるが、本発明はこのメカニズムに限定して解釈されなくてもよい。

【 0 0 4 2 】

抗インフルエンザウイルス組成物は、一又は複数の実施形態において、上述した抗ウイルス組成物の実施形態のうち、前記一般式（I）におけるQが、 $-C(O/S)-C=C-R^3$ 及び/又は $-C(O/S)-NH-CH_2-R^3$ である実施形態が挙げられる。抗インフルエンザウイルス組成物は、一又は複数の実施形態において、上述した抗ウイルス組成物の実施形態のうち、前記一般式（I）におけるQが $-C(O/S)-C=C-R^3$ である実施形態が挙げられる。

【 0 0 4 3 】

〔抗C型肝炎ウイルス組成物〕

抗ウイルス組成物は、一又は複数の実施形態において、抗C型肝炎ウイルス組成物に関する。前記抗C型肝炎ウイルス組成物は、前記一般式（I）で表される化合物又はその製薬上許容される塩を有効成分として含有する。抗C型肝炎ウイルス組成物は、一又は複数の実施形態として、上述した抗ウイルス組成物の実施形態をとり得る。

【 0 0 4 4 】

抗C型肝炎ウイルス組成物は、一又は複数の実施形態において、C型肝炎ウイルスに対して抗ウイルス活性を発揮することができ、C型肝炎ウイルス感染症の予防、改善、症状の進行抑制及び/又は治療を目的として使用できる。

【 0 0 4 5 】

抗インフルエンザウイルス組成物は、一又は複数の実施形態において、上述した抗ウイルス組成物の実施形態のうち、前記一般式（I）におけるQが、 $-C(O/S)-R^4$ 及び/又は $-C(O/S)-NH-CH_2-R^3$ である実施形態が挙げられる。抗インフルエンザウイルス組成物は、一又は複数の実施形態において、上述した抗ウイルス組成物の実施形態のうち、前記一般式（I）におけるQが $-C(O/S)-R^4$ である実施形態が挙げられる。

【 0 0 4 6 】

〔化合物〕

本発明は、一態様において、下記一般式（I）で表される化合物又はその製薬上許容される塩（以下、単に「一般式（I）で表される化合物」ともいう）に関する。

10

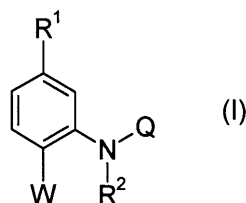
20

30

40

50

【化 1 3】



【 0 0 4 7】

前記一般式 (I) 中、 R^1 は、ハロゲン原子、又はハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基を示す。—又は複数の実施形態において、 R^1 は、フッ素、又はトリフルオロメチル基である。前記一般式 (I) 中、 R^2 は、水素原子又は C_{1-6} アルキル基を示す。—又は複数の実施形態において、 R^2 は、水素原子である。前記一般式 (I) 中、 Q は、 $-C(O/S)-C=C-R^3$ 、 $-C(O/S)-NH-CH_2-R^3$ 、及び、 $-C(O/S)-R^4$ から選択される基を示す。本明細書において「 $-C(O/S)-$ 」は、「 $-C(=O)-$ 」及び/又は「 $-C(=S)-$ 」を意味する。—又は複数の実施形態において、 Q は、 $-C(O/S)-C=C-R^3$ であり、その他の—又は複数の実施形態において、 Q は、 $-C(O/S)-C=C-R^3$ 及び $-C(O/S)-NH-CH_2-R^3$ から選択される基であり、さらにその他の—又は複数の実施形態において、 Q は、 $-C(O/S)-R^4$ である。前記 R^3 は、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、水酸基、若しくはハロゲン原子で置換されていてもよいフェニル基又は単環式複素芳香環基を示す。—又は複数の実施形態において、 R^3 は、メチル基、メトキシ基、水酸基、フッ素若しくは塩素で置換されていてもよいフェニル基又は単環式複素芳香環基を示す。前記 R^4 は、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、水酸基、若しくはハロゲン原子で置換されたフェニル基又は単環式複素芳香環基を示す。—又は複数の実施形態において、 R^4 は、メチル基、メトキシ基、水酸基、フッ素若しくは塩素で置換されたフェニル基又は単環式複素芳香環基を示す。前記一般式 (I) 中、 W は、環原子として窒素 1 個と炭素 5 ~ 9 個とを含む飽和単環式又は二環式含窒素複素環基を示す。—又は複数の実施形態において、 W は、環原子として窒素 1 個と炭素 7 ~ 9 個とを含む飽和単環式又は二環式含窒素複素環基を示す。

10

20

【 0 0 4 8】

一般式 (I) で表される化合物は、—又は複数の実施形態として、前記一般式 (I) 中、 R^1 は、ハロゲン原子、又はハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基であり、 R^2 は、水素原子又は C_{1-6} アルキル基であり、 Q は、 $-C(O/S)-C=C-R^3$ であり、 R^3 は、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、水酸基、若しくはハロゲン原子で置換されていてもよいフェニル基又は単環式複素芳香環基であり、 W は、環原子として窒素 1 個と炭素 5 ~ 9 個とを含む飽和単環式又は二環式含窒素複素環基である化合物又はその製薬上許容される塩に関する。

30

【 0 0 4 9】

化合物は、—又は複数の実施形態において、前記一般式 (I) 中、 R^1 は、フッ素、又はトリフルオロメチル基であり、 R^2 は、水素原子であり、 Q は、 $-C(O/S)-C=C-R^3$ 、 $-C(O/S)-NH-CH_2-R^3$ 、及び、 $-C(O/S)-R^4$ から選択される基であり、 R^3 は、メチル基、メトキシ基、水酸基、フッ素若しくは塩素で置換されていてもよいフェニル基又は単環式複素芳香環基であり、 R^4 は、メチル基、メトキシ基、水酸基、フッ素若しくは塩素で置換されたフェニル基又は単環式複素芳香環基であり、 W は、環原子として窒素 1 個と炭素 5 ~ 9 個とを含む飽和単環式又は二環式含窒素複素環基である化合物又はその製薬上許容される塩に関する。

40

【 0 0 5 0】

一般式 (I) で表される化合物は、—又は複数の実施形態において、前記一般式 (I) 中、 R^1 は、フッ素、又はトリフルオロメチル基であり、 R^2 は、水素原子であり、 Q は、 $-C(O/S)-C=C-R^3$ であり、 R^3 は、メチル基、メトキシ基、水酸基、フッ素若しくは

50

塩素で置換されていてもよいフェニル基又は単環式複素芳香環基であり、Wは、環原子として窒素1個と炭素7～9個とを含む飽和単環式又は二環式含窒素複素環基である化合物又はその製薬上許容される塩に関する。

【0051】

一般式(I)で表される化合物は、一又は複数の実施形態において、前記一般式(I)中、 R^1 は、フッ素、又はトリフルオロメチル基であり、 R^2 は、水素原子であり、Qは、 $-C(O/S)-NH-CH_2-R^3$ であり、 R^3 は、メチル基、メトキシ基、水酸基、フッ素若しくは塩素で置換されていてもよいフェニル基又は単環式複素芳香環基であり、Wは、環原子として窒素1個と炭素7～9個とを含む飽和単環式又は二環式含窒素複素環基である化合物又はその製薬上許容される塩に関する。

10

【0052】

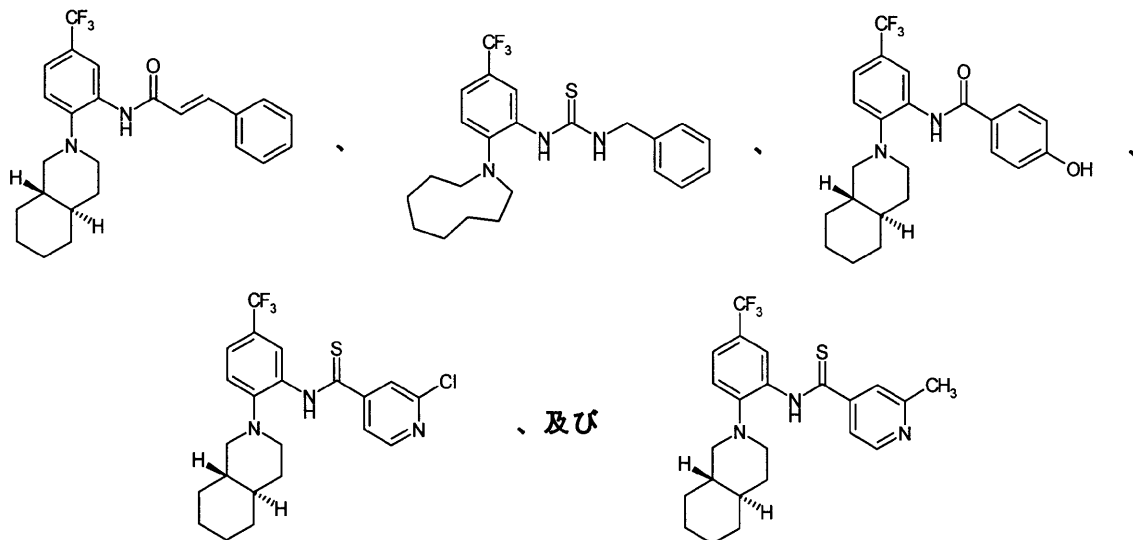
一般式(I)で表される化合物は、一又は複数の実施形態において、前記一般式(I)中、 R^1 は、フッ素、又はトリフルオロメチル基であり、 R^2 は、水素原子であり、Qは、 $-C(O/S)-R^4$ であり、 R^4 は、メチル基、メトキシ基、水酸基、フッ素若しくは塩素で置換されたフェニル基又は単環式複素芳香環基であり、Wは、環原子として窒素1個と炭素7～9個とを含む飽和単環式又は二環式含窒素複素環基である化合物又はその製薬上許容される塩に関する。

【0053】

一般式(I)で表される化合物は、一又は複数の実施形態において、

【化14】

20



30

から選択される化合物又はその製薬上許容される塩に関する。

【0054】

[化合物の製造方法]

一般式(I)で表される化合物又はその製薬上許容される塩は、例えば、後述する実施例の製造例、必要に応じて、WO2009/119167及び特開2011-121948号の記載を参照して合成できる。

40

【0055】

[一般式(I)で表される化合物の用途]

一般式(I)で表される化合物又はその製薬上許容される塩は、上述した抗ウイルス組成物の有効成分として使用できる。

【0056】

一般式(I)で表される化合物又はその製薬上許容される塩は、一又は複数の実施形態において、上述した抗ウイルス組成物と同様に、ウイルスの増殖を抑制する目的で使用できる。したがって、本発明は、その他の態様において、一般式(I)で表される化合物又

50

はその製薬上許容される塩を用いるウイルスの増殖を抑制する方法に関する。ウイルス増殖を抑制する方法は、一又は複数の実施形態において、一般式（I）で表される化合物又はその製薬上許容される塩をウイルスが感染した細胞に接触させること含む。本発明は、さらにその他の態様において、ウイルスの増殖を抑制するために用いる一般式（I）で表される化合物又はその製薬上許容される塩に関する。

【0057】

一般式（I）で表される化合物又はその製薬上許容される塩は、一又は複数の実施形態において、上述した抗ウイルス組成物と同様に、ウイルス感染症を予防、改善、進行抑制、及び/又は、治療する目的で使用できる。したがって、本発明は、その他の態様において、ウイルス感染症の予防、改善、進行抑制、及び/又は、治療のための医薬組成物を製造するための一般式（I）で表される化合物又はその製薬上許容される塩の使用に関する。本発明は、さらにその他の態様において、一般式（I）で表される化合物又はその製薬上許容される塩を、必要とする対象に投与することを含むウイルス感染症の予防、改善、進行抑制、及び/又は治療方法に関する。対象としては、ヒト、ヒト以外の動物が挙げられる。前記動物としては、ウイルスが感染し得る動物が挙げられる本発明は、さらにその他の態様において、ウイルス感染症の予防、改善、進行抑制、及び/又は、治療のために用いる一般式（I）で表される化合物又はその製薬上許容される塩に関する。

10

【0058】

一般式（I）で表される化合物又はその製薬上許容される塩の使用の対象となるウイルスは、上述した抗ウイルス組成物の使用対象となるウイルスと同様とすることができる。

20

【実施例】

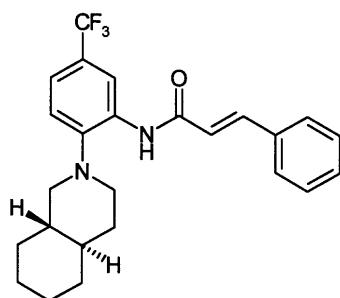
【0059】

以下、実施例により本発明をさらに詳細に説明するが、これらは例示的なものであって、本発明はこれら実施例に制限されるものではない。なお、本明細書中に引用された文献は、すべて本明細書の一部として組み入れられる。

【0060】

[製造例1] 化合物1の製造

【化15】



30

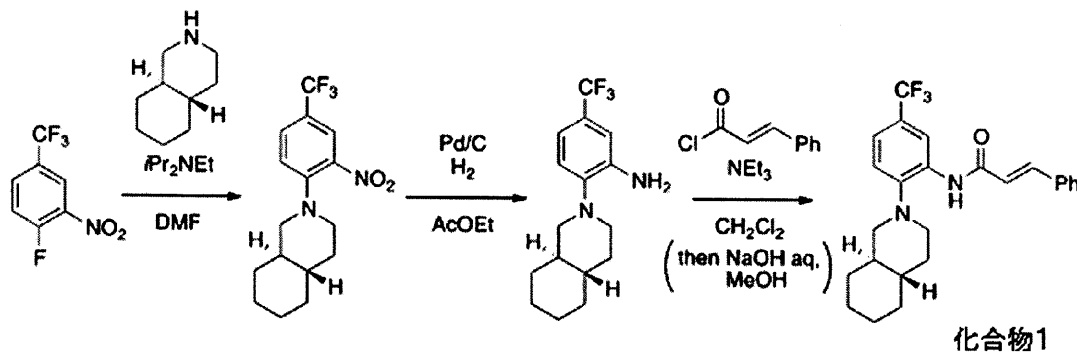
化合物1

【0061】

前記化合物1を以下のように製造した。

40

【化16】



10

1-フルオロ-2-ニトロ-4-(トリフルオロメチル)ベンゼン (1-fluoro-2-nitro-4-(trifluoromethyl)benzene) (100 g, 478 mmol、商用品) のN,N-ジメチルホルムアミド (N,N-dimethylformamide (DMF)) (300 mL) 溶液を0 に冷却し、順次、trans-デカヒドロイソキノリン (trans-decahydroisoquinoline) (78.8 mL, 526 mmol、商用品) 及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン (N,N-diisopropylethylamine) (100 mL, 575 mmol、商用品) を加えた。混合物を室温まで昇温した後、3時間攪拌した。この混合溶液を減圧下で加熱し、N,N-ジメチルホルムアミドを留去した後、酢酸エチルで希釈した。この混合物を、塩化アンモニウム飽和水溶液 (×5)、水 (×3)、飽和食塩水 (×1) で順次洗浄し、薄い層のシリカゲル (30 g) を通した後、減圧下で濃縮し、4-(trans-3-アザビシクロ[4.4.0]デカン-3-イル)-3-ニトロベンゾトリフルオリド (4-(trans-3-azabicyclo[4.4.0]decan-3-yl)-3-nitrobenzotrifluoride) (156 g, 476 mmol, 99.5%) を橙色油状物質として得た。

20

TLC Rf 0.56 (n-ヘキサン/酢酸エチル = 9/1); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) 0.90-1.18 (m, 3H), 1.18-1.63 (m, 6H), 1.63-1.72 (m, 1H), 1.72-1.84 (m, 2H), 2.64 (dd, 1H, $J = 11.3, 12.3$ Hz), 3.00 (ddd, 1H, $J = 2.8, 12.6, 12.6$ Hz), 3.14 (ddd, 1H, $J = 2.4, 3.7, 12.3$ Hz), 3.35 (dddd, 1H, $J = 2.4, 2.4, 4.5, 12.6$ Hz), 7.13 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz), 7.60 (dd, 1H, $J = 1.7, 8.8$ Hz), 8.04 (d, 1H, $J = 1.7$ Hz); IR (KBr, cm^{-1}) 642, 683, 791, 824, 885, 907, 972, 1086, 1123, 1159, 1177, 1206, 1217, 1242, 1263, 1300, 1325, 1391, 1447, 1508, 1533, 1560, 1624, 2851, 2922, 3447.

30

【0062】

アルゴン雰囲気下、4-(trans-3-アザビシクロ[4.4.0]デカン-3-イル)-3-ニトロベンゾトリフルオリド (31.0 g, 95.2 mmol) の酢酸エチル (300 mL) 溶液に、パラジウム-炭素 (10%Pd) (palladium/charcoal activated (10%Pd)) (400 mg、商用品) を室温にて添加し、反応容器内を水素雰囲気に置換後、室温にて48時間攪拌した。反応雰囲気を再びアルゴンに置換した後、セライト濾過によりパラジウム-炭素を除去し、濾液を減圧濃縮した。同じ反応を5度行い、得られた残渣を合わせ、シリカゲルカラムクロマトグラフィ (山善、5L-S、n-ヘキサン/酢酸エチル = 20/1、5/1) で精製し、2-(trans-3-アザビシクロ[4.4.0]デカン-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)アニリン (2-(trans-3-azabicyclo[4.4.0]decan-3-yl)-5-(trifluoromethyl)aniline) (92.0 g, 309 mmol, 64.9%) を無色の固体として得た。

40

TLC Rf 0.50 (n-ヘキサン/酢酸エチル = 9/1); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) 0.93-1.15 (m, 3H), 1.20-1.50 (m, 4H), 1.53-1.63 (m, 1H), 1.63-1.84 (m, 4H), 2.28 (dd, 1H, $J = 11.2, 11.2$ Hz), 2.61 (ddd, 1H, $J = 2.5, 11.9, 11.9$ Hz), 3.01 (ddd, 1H, $J = 2.1, 3.5, 11.2$ Hz), 3.17 (dddd, 1H, $J = 2.1, 2.1, 4.1, 11.9$ Hz), 3.98-4.12 (br s, 2H), 6.92 (d, 1H, $J = 1.8$ Hz), 6.96 (d, 1H, $J = 1.8, 8.2$ Hz), 7.01 (d, 1H, $J = 7.0$ Hz); IR (KBr, cm^{-1}) 656, 669, 741, 818, 874, 895, 935, 972, 1121, 1152, 1169, 1200, 1217, 1236, 1254, 1294, 1335, 1381, 1439, 1460, 1514, 1568, 1593, 1612, 2783, 2851, 2920, 3331, 3428.

50

【0063】

アルゴン雰囲気下、0 において2-(trans-3-アザビシクロ[4.4.0]デカン-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)アニリン (2-(trans-3-azabicyclo[4.4.0]decan-3-yl)-5-(trifluoromethyl)aniline) (92.0 g, 309 mmol) のジクロロメタン (600 mL) 溶液に対して、塩化シンナモイル (78.0 g, 467 mmol、商用品)、トリエチルアミン (130 mL, 940 mmol、商用品) を順次加えた。混合物を攪拌しながら室温にまで昇温し、12時間攪拌した。この反応混合物を塩化アンモニウム飽和水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。これを濾過した後、濾液を減圧下で濃縮した。

【0064】

得られた残渣には、化合物1に加え、二度のアミド化が進行した化合物が含まれていたため、以下に示すように一方のアミド結合のみをアルカリ加水分解することで化合物1へと導いた。

10

【0065】

得られた残渣をメタノール (500 mL) に溶解し、これに対して室温で10%水酸化ナトリウム水溶液 (200 mL) を加えた後、65 で6時間攪拌した。この反応混合物を減圧下、濃縮し、メタノールを留去した後、塩化アンモニウム飽和水溶液を加え酸性とし、酢酸エチル (×3) で抽出した。有機層を合わせ、炭酸カリウム水溶液 (×3) 及び飽和食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。これを濾過した後、濾液を減圧下で濃縮した。得られた反応粗成生物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (山善、5L-S、n-ヘキサン/酢酸エチル = 50/1、20/1) で精製した後、ヘキサンで再結晶し、N-シンナモイル

20

-2-(trans-3-アザビシクロ[4.4.0]デカン-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)アニリン (N-cinnamoyl-2-(trans-3-azabicyclo[4.4.0]decan-3-yl)-5-(trifluoromethyl)aniline) (71.6 g, 167 mmol, 54.1%) (化合物1) を無色の固体として得た。
融点 121-122 ; TLC Rf 0.77 (n-ヘキサン/酢酸エチル = 5/1); ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) 1.11-1.79 (m, 12H), 2.44 (dd, 1H, J = 11.0, 11.0 Hz), 2.72 (ddd, 1 H, J = 2.4, 11.9, 11.9 Hz), 2.85-2.90 (m, 1H), 3.02-3.07 (m, 1H), 6.54 (d, 1H, J = 15.5 Hz), 7.22 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.32 (dd, 1H, J = 2.0, 8.0 Hz), 7.40-7.45 (m, 3 H), 7.59 (dd, 2H, J = 2.0, 8.0 Hz), 7.77 (d, 1H, J = 15.5 Hz), 8.62 (br s, 1H), 8.83 (br s, 1H); IR (KBr, cm⁻¹) 732, 905, 1118, 1161, 1263, 1332, 1439, 1529, 1628, 1670, 2922, 3298.

30

【0066】

小スケールの反応においては、水酸化ナトリウムを用いる加水分解反応の工程を経ずに、化合物1を得ることができる。

【0067】

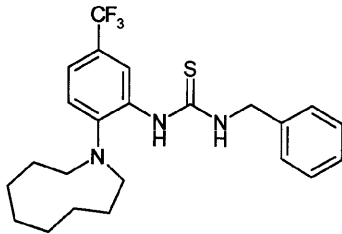
アルゴン雰囲気下、0 において2-(trans-3-アザビシクロ[4.4.0]デカン-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)アニリン (2-(trans-3-azabicyclo[4.4.0]decan-3-yl)-5-(trifluoromethyl)aniline) (250 mg, 0.837 mmol) のジクロロメタン (8.0 mL) 溶液に対してトリエチルアミン (280 mL, 2.01 mmol、商用品)、塩化シンナモイル (167 mg, 1.00 mmol、商用品) を順次加えた。混合物を攪拌しながら室温にまで昇温し、16時間攪拌した。この反応混合物に水を加えた後、酢酸エチル (×3) で抽出した。有機層を合わせ、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。これを濾過した後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (30 g、n-ヘキサン/酢酸エチル = 15/1) で精製した後、n-ヘキサンで再結晶し、N-シンナモイル-2-(trans-3-アザビシクロ[4.4.0]デカン-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)アニリン (N-cinnamoyl-2-(trans-3-azabicyclo[4.4.0]decan-3-yl)-5-(trifluoromethyl)aniline) (101 mg, 28.1%) (化合物1) を無色の固体として得た。

40

【0068】

[製造例 2] 化合物 2 の製造

【化 17】



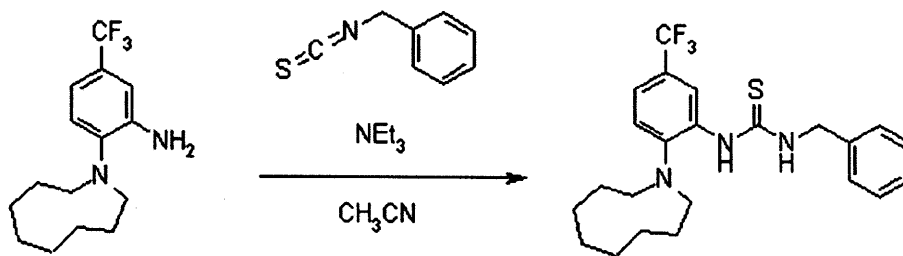
化合物 2

10

【0069】

前記化合物 2 を以下のように製造した。

【化 18】



化合物 2

20

アルゴン雰囲気下、2-(アザシクロノナン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)アニリン (2-(Azacyclononan-1-yl)-5-(trifluoromethyl)aniline) (287 mg, 1.00 mmol) のアセトニトリル (5.0 mL) 溶液に対して、室温においてトリエチルアミン (280 μ L, 2.01 mmol、商用品)、イソチアン酸ベンジル (170 μ L, 1.28 mmol、商用品) を順次加えた。混合物を 50 (油浴温度) に加熱し、14 時間攪拌した。室温まで放冷後、この反応混合物に水を加え、酢酸エチル ($\times 3$) で抽出した。有機層を合わせ、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。これを濾過した後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (30 g、n-ヘキサン/酢酸エチル = 9/1) で精製した後、n-ヘキサンで再結晶することで、N-ベンジル-N'-[2-(アザシクロノナン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル]チオウレア (N-benzyl-N'-[2-(azacyclononan-1-yl)-5-(trifluoromethyl)phenyl]thiourea) (化合物 2) (340 mg, 0.781 mmol, 77.9%) を無色結晶として得た。

30

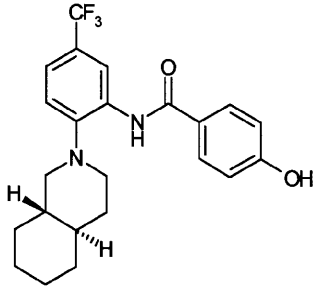
融点 92-93 ; TLC Rf 0.24 (n-ヘキサン/酢酸エチル = 9/1); ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) 1.00-1.79 (m, 12H), 2.46 (dd, 1H, J = 11.0, 11.0 Hz), 2.73 (ddd, 1H, J = 2.0, 12.0, 12.0 Hz), 2.87-2.92 (m, 1H), 3.03-3.07 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 7.02 (AA'BB', 2H), 7.24 (d, 1H, J = 8.5 Hz), 7.31 (d, 1H, J = 8.5 Hz), 7.89 (AA'BB', 2H), 8.89 (s, 1H), 9.31 (br s, 1H); IR (KBr, cm^{-1}) 738, 912, 1086, 1117, 1157, 1227, 1260, 1267, 1333, 1485, 1614, 2851, 2926.

40

【0070】

[製造例 3] 化合物 3 の製造

【化 1 9】



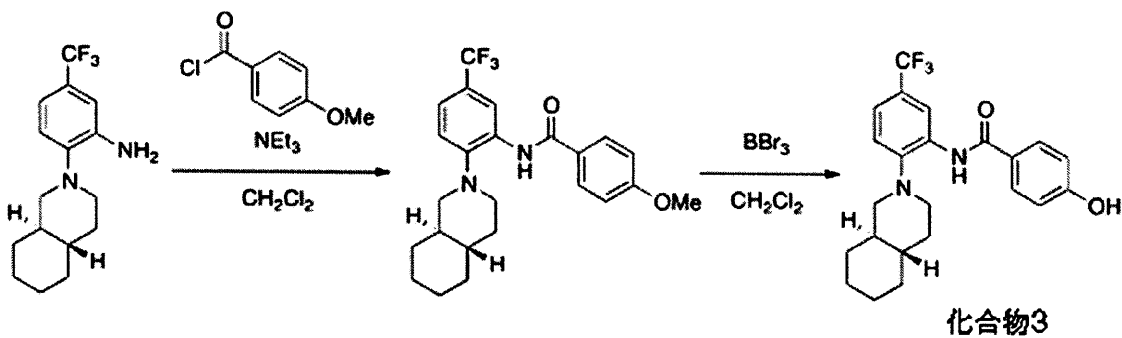
化合物 3

10

【 0 0 7 1】

前記化合物 3 を以下のように製造した。

【化 2 0】



化合物3

20

【 0 0 7 2】

塩化カルシウム管を取り付けた反応容器を用い、0 において2-(trans-3-アザビシクロ [4.4.0]デカン-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)アニリン (2-(trans-3-azabicyclo[4.4.0]decan-3-yl)-5-(trifluoromethyl)aniline) (200 mg, 0.670 mmol) のジクロロメタン (10.0 mL) 溶液に対してトリエチルアミン (280 mL, 2.01 mmol、商用品)、4-メトキシ安息香酸クロリド (137 mg, 0.804 mmol、商用品) を順次加えた。混合物を攪拌しながら室温にまで昇温し、16時間攪拌した。この反応混合物に水を加えた後、酢酸エチル (×3) で抽出した。有機層を合わせ、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。これを濾過した後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (20 g、n-ヘキサン/酢酸エチル = 15/1) で精製し、N-4-メトキシベンゾイル-2-(trans-3-アザビシクロ [4.4.0]デカン-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)アニリン (N-4-methoxybenzoyl-2-(trans-3-azabicyclo[4.4.0]decan-3-yl)-5-(trifluoromethyl)aniline) (230 mg, 0.532 mmol, 79.3%) を無色の固体として得た。

30

融点 132-133 ; TLC Rf 0.37 (n-ヘキサン/酢酸エチル = 9/1); ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) 1.00-1.79 (m, 12H), 2.46 (dd, 1H, J = 11.0, 11.0 Hz), 2.73 (ddd, 1 H, J = 2.0, 12.0, 12.0 Hz), 2.87-2.92 (m, 1H), 3.03-3.07 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 7.02 (A A'BB', 2H), 7.24 (d, 1H, J = 8.5 Hz), 7.31 (d, 1H, J = 8.5 Hz), 7.89 (AA'BB', 2H), 8.89 (s, 1H), 9.31 (br s, 1H); IR (KBr, cm⁻¹) 511, 662, 735, 760, 841, 1030, 1173, 1242, 1256, 1333, 1381, 1439, 1510, 1533, 1587, 1607, 1670, 2816, 2851, 2922, 3337.

40

【 0 0 7 3】

アルゴン雰囲気下、N-(4-メトキシベンゾイル)-2-(trans-3-アザビシクロ [4.4.0]デカン-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)アニリン (N-4-methoxybenzoyl-2-(trans-3-azabicyclo[4.4.0]decan-3-yl)-5-(trifluoromethyl)aniline) (200 mg, 0.462 mmol) のジクロロメタン (5.0 mL) 溶液に対して、0 において三臭化ホウ素のジクロロメタン溶液 (1.0 M, 1.85 mL, 1.85 mmol、商用品) を加えた。混合物を攪拌しながら室温まで昇温し、15

50

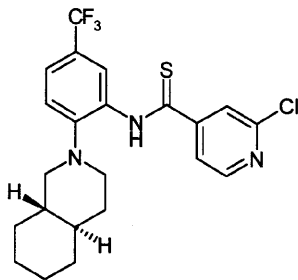
時間攪拌した。この反応混合物に水を加えた後、酢酸エチル（×3）で抽出した。有機層を合わせ、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。これを濾過した後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（50 g、n-ヘキサン/酢酸エチル = 5/1）で精製し、N-(4-ヒドロキシベンゾイル)-2-(trans-3-アザビシクロ[4.4.0]デカン-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)アニリン（N-4-hydroxybenzoyl-2-(trans-3-azabicyclo[4.4.0]decan-3-yl)-5-(trifluoromethyl)aniline）（化合物3）（183 mg, 0.437 mmol, 94.5%）を無色の固体として得た。

融点 192-194 ; TLC Rf 0.14 (n-ヘキサン/酢酸エチル = 5/1); ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) 0.99-1.81 (m, 12H), 2.47 (dd, 1H, J = 11.0, 11.0 Hz), 2.74 (ddd, 1H, J = 2.5, 12.0, 12.0 Hz), 2.88-2.92 (m, 1H), 3.04-3.08 (m, 1H), 6.38 (br s, 1H), 6.98 (AA'BB', 2H), 7.26 (d, 1H, J = 8.5 Hz), 7.33 (d, 1H, J = 8.5 Hz), 7.83 (AA'BB', 2H), 8.86 (s, 1H), 9.34 (br s, 1H); IR (KBr, cm⁻¹) 663, 743, 829, 912, 1101, 1123, 1173, 1207, 1246, 1290, 1333, 1379, 1441, 1470, 1514, 1537, 1585, 1607, 1643, 2814, 2849, 2924, 3221.

【 0 0 7 4 】

[製造例 4] 化合物 4 の製造

【 化 2 1 】

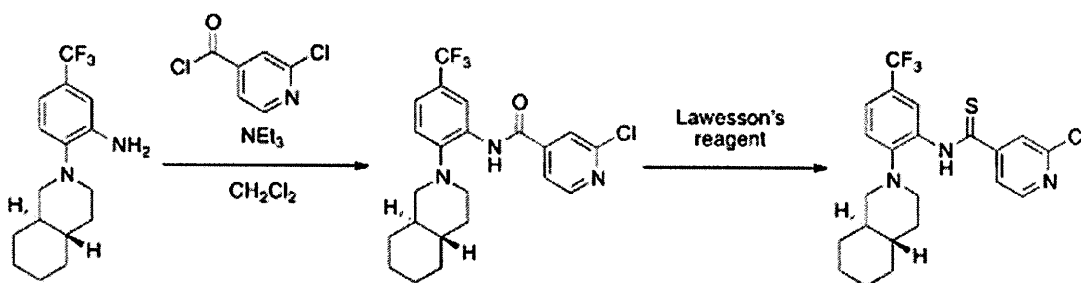


化合物 4

【 0 0 7 5 】

前記化合物 4 を以下のように製造した。

【 化 2 2 】



化合物 4

【 0 0 7 6 】

2-クロロイソニコチン酸（633 mg, 4.02 mmol、商用品）のジクロロメタン（30 mL）溶液に対して、0 において二塩化オキサリル（680 μL, 8.04 mmol、商用品）、DMF（パスツールピペットを用いて5滴滴下）を順次加え、室温まで昇温後、2時間攪拌した。この反応混合物を減圧濃縮し、得られた残渣に対して、0 において2-(trans-3-アザビシクロ[4.4.0]デカン-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)アニリン（2-(trans-3-azabicyclo[4.4.0]decan-3-yl)-5-(trifluoromethyl)aniline）（1.00 g, 3.35 mmol）のジクロロメタン（30 mL）溶液、トリエチルアミン（1.12 mL, 8.04 mmol、商用品）を順次加えた。この反応混合物を室温まで昇温し、3時間攪拌した後、水を加え、酢酸エチル（×3）で抽出した。

有機層を合わせ、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。これを濾過した後、濾液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（50 g、n-ヘキサン/酢酸エチル = 9/1）で精製し、2-クロロ-N-[2-[オクタヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]-5-(トリフルオロメチル)フェニル]イソニコチン酸アミド（2-chloro-N-[2-[octahydroisoquinolin-2(1H)-yl]-5-(trifluoromethyl)phenyl]isonicotinamide）（791 mg、1.81 mmol、53.9%）を橙色固体として得た。

融点 109-112 ; TLC R_f 0.30 (n-ヘキサン/酢酸エチル = 9/1); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 0.98-1.22 (m, 3H), 1.26-1.50 (m, 4H), 1.57-1.63 (m, 1H), 1.70-1.85 (m, 4H), 2.49 (dd, 1H, $J = 11.0, 11.0$ Hz), 2.81 (ddd, 1H, $J = 2.6, 12.1, 12.1$ Hz), 2.86-2.92 (m, 1H), 2.99-3.07 (m, 1H), 7.30 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 7.41 (dd, 1H, $J = 1.4, 8.4$ Hz), 7.68 (dd, 1H, $J = 1.6, 5.2$ Hz), 7.78 (dd, 1H, $J = 0.76, 1.6$ Hz), 8.63 (dd, 1H, $J = 0.76, 5.2$ Hz), 8.82 (d, 1H, $J = 1.4$ Hz), 9.54 (s, 1H, NH); ^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3) 99.5 (s, 3F); IR (KBr, cm^{-1}) 601, 660, 742, 789, 829, 898, 930, 970, 1074, 1122, 1166, 1244, 1269, 1332, 1365, 1446, 1530, 1587, 1614, 1685, 2852, 2922, 3088, 3311; HRMS (FAB⁺/NBA) m/z 438.1566 (M+H, $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{ClF}_3\text{N}_3\text{O}$ requires 438.1560)。

10

【 0 0 7 7 】

2-クロロ-N-[2-[オクタヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]-5-(トリフルオロメチル)フェニル]イソニコチン酸アミド（2-chloro-N-[2-[octahydroisoquinolin-2(1H)-yl]-5-(trifluoromethyl)phenyl]isonicotinamide）（786 mg、1.79 mmol）のトルエン（18 mL）溶液に対して、室温においてLawesson's試薬（433 mg、1.07 mmol、商用品）を加えた。混合物を120（油浴温度）に加熱し、13時間攪拌した。室温まで放冷後、減圧濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル 50 g、ヘキサン/酢酸エチル = 12/1）で精製し、2-クロロ-N-[2-[オクタヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]-5-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリジン-4-カルボチオアミド（2-chloro-N-[2-[octahydroisoquinolin-2(1H)-yl]-5-(trifluoromethyl)phenyl]pyridine-4-carbothioamide）（化合物4）（115 mg、253 μmol 、14.1%）を黄色固体として得た。

20

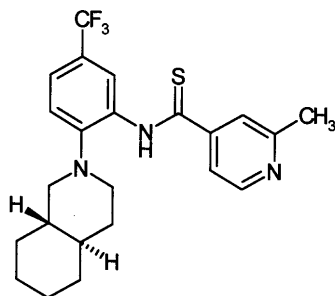
融点 35-38 TLC R_f 0.21 (n-ヘキサン/酢酸エチル = 9/1); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 0.98-1.20 (m, 3H, CH), 1.22-1.44 (m, 4H), 1.53-1.59 (m, 1H), 1.68-1.84 (m, 4H), 2.51 (dd, 1H, $J = 11.1, 11.1$ Hz), 2.83 (ddd, 1H, $J = 2.4, 12.1, 12.1$ Hz), 2.83-2.90 (m, 1H), 2.97-3.04 (m, 1H), 7.35 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 7.53 (dd, 1H, $J = 1.6, 8.4$ Hz), 7.68 (dd, 1H, $J = 0.60, 5.0$ Hz), 7.70 (d, 1H, $J = 0.60$ Hz), 8.53 (d, 1H, $J = 5.0$ Hz), 9.60 (d, 1H, $J = 1.6$ Hz), 10.69 (s, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3) 99.4 (s, 3F); IR (KBr, cm^{-1}) 654, 729, 771, 792, 831, 899, 928, 1018, 1084, 1125, 1167, 1217, 1238, 1271, 1331, 1379, 1454, 1530, 1585, 1616, 2852, 2922, 3200; HRMS (FAB⁺/NBA) m/z 454.1336 (M+H, $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{ClF}_3\text{S}$ requires 454.1332)。

30

【 0 0 7 8 】

[製造例 5] 化合物 5 の製造

【 化 2 3 】



40

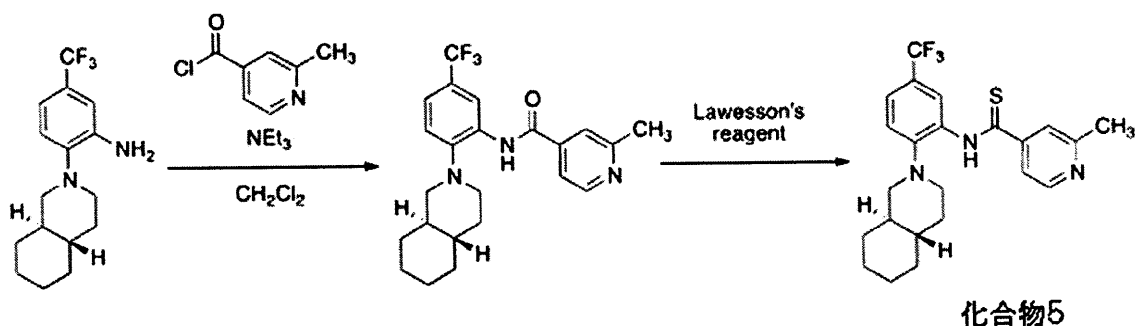
化合物 5

【 0 0 7 9 】

50

前記化合物 5 を以下のように製造した。

【化 2 4】



10

【 0 0 8 0】

アルゴン雰囲気下、2-メチルイソニコチン酸 (273 mg、1.99 mmol、商用品) のジクロロメタン (20 mL) 溶液に対して、0 において二塩化オキサリル (337 μ L、3.98 mmol、商用品)、DMF (パスツールピペットを用いて1滴滴下) を順次加えた。混合物を攪拌しながら室温まで昇温し、2時間攪拌した。この反応混合物を減圧濃縮し、得られた残渣に対して、0 において2-(trans-3-アザビシクロ[4.4.0]デカン-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)アニリン (2-(trans-3-azabicyclo[4.4.0]decan-3-yl)-5-(trifluoromethyl)aniline) (500 mg、1.66 mmol) のジクロロメタン (20 mL) 溶液、トリエチルアミン (555 μ L、3.98 mmol、商用品) を順次加えた。この反応混合物を室温まで昇温し、3時間攪拌した後、水を加え、酢酸エチル ($\times 3$) で抽出した。有機層を合わせ、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。これを濾過した後、濾液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (30 g、n-ヘキサン/酢酸エチル = 4/1) で精製し、2-メチル-N-[2-[オクタヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]-5-(トリフルオロメチル)フェニル]イソニコチン酸アミド (2-methyl-N-[2-[octahydroisoquinolin-2(1H)-yl]-5-(trifluoromethyl)phenyl]isonicotinamide) (510 mg、1.22 mmol、72.9%) を橙色個体として得た。融点 77-82 ; TLC R_f 0.15 (n-ヘキサン/酢酸エチル = 4/1); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3)

20

1.00-1.20 (m, 3H), 1.24-1.50 (m, 4H), 1.54-1.59 (m, 1H), 1.72-1.85 (m, 4H), 2.49 (dd, 1H, $J = 11.0, 11.0$ Hz), 2.70 (s, 3H), 2.79 (ddd, 1H, $J = 2.4, 11.9, 11.9$ Hz), 2.87-2.93 (m, 1H), 3.01-3.08 (m, 1H), 7.28 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz), 7.38 (dd, 1H, $J = 1.8, 8.1$ Hz), 7.53 (dd, 1H, $J = 0.61, 5.2$ Hz), 7.63 (d, 1H, $J = 0.61$ Hz), 8.73 (d, 1H, $J = 5.2$ Hz), 8.86 (d, 1H, $J = 1.8$ Hz), 9.50 (s, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3) 99.5 (s, 3F); IR (KBr, cm^{-1}) 592, 660, 692, 750, 829, 904, 930, 970, 1016, 1037, 1072, 1123, 1166, 1238, 1259, 1333, 1381, 1440, 1531, 1587, 1601, 1681, 2852, 3053, 3327; HRMS (FAB^+/NBA) m/z 418.2097 ($\text{M}+\text{H}$, $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}$ requires 418.2106)。

30

【 0 0 8 1】

2-メチル-N-[2-[オクタヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]-5-(トリフルオロメチル)フェニル]イソニコチン酸アミド (2-methyl-N-[2-[octahydroisoquinolin-2(1H)-yl]-5-(trifluoromethyl)phenyl]isonicotinamide) (456 mg、1.09 mmol) のトルエン (10 mL) 溶液に対して、室温においてLawesson's試薬 (265 mg、654 μ mol、商用品) を加えた。混合物を120 (油浴温度) に加熱し、14時間攪拌した。室温まで放冷後、水を加え、酢酸エチル ($\times 3$) で抽出した。有機層を合わせ、1 M塩酸水溶液 ($\times 2$)、飽和炭酸水素ナトリウム ($\times 3$) 及び飽和食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。これを濾過した後、濾液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (30 g、n-ヘキサン/酢酸エチル/ジクロロメタン = 6/1/3) で精製し、2-メチル-N-[2-[オクタヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]-5-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリジン-4-カルボチオアミド (2-methyl-N-[2-[octahydroisoquinolin-2(1H)-yl]-5-(trifluoromethyl)phenyl]pyridine-4-carbothioamide) (化合物 5) (369 mg、851 μ mol、77.9%) を黄色固体として

40

50

得た。

融点 45-47 ; TLC R_f 0.19 (n-ヘキサン/酢酸エチル/ジクロロメタン = 6/1/3); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 0.92-1.18 (m, 3H), 1.18-1.38 (m, 4H), 1.50-1.58 (m, 1H), 1.66-1.81 (m, 4H), 2.50 (dd, 1H, J = 11.0, 11.0 Hz), 2.68 (s, 3H), 2.81 (ddd, 1H, J = 2.3, 12.2, 12.2 Hz), 2.83-2.90 (m, 1H), 2.98-3.05 (m, 1H), 7.33 (d, 1H, J = 8.2 Hz), 7.50 (dd, 1H, J = 2.6, 8.2 Hz), 7.51 (dd, 1H, J = 0.61, 5.2 Hz), 7.58 (d, 1H, J = 0.61 Hz), 8.64 (d, 1H, J = 5.2 Hz), 9.62 (d, 1H, J = 2.6 Hz), 10.58 (s, 1H); ¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) 99.4 (s, 3F); IR (KBr, cm⁻¹) 654, 750, 773, 893, 907, 932, 970, 1016, 1040, 1123, 1167, 1240, 1261, 1331, 1395, 1439, 1528, 1595, 1614, 2852, 2922, 3211; HRMS (FAB⁺/NBA) m/z 434.1872 (M+H, C₂₃H₂₇F₃N₃S requires 434.1878)。

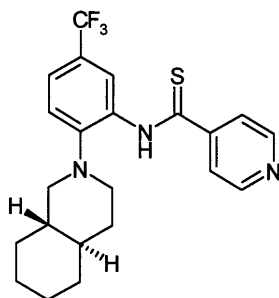
10

【 0 0 8 2 】

[製造例 6] 化合物 6 の製造

化合物 6 は、WO 2 0 0 9 / 1 1 9 1 6 7 に開示される方法で、すなわち、以下のように合成した。

【 化 2 5 】



化合物 6

20

【 0 0 8 3 】

1-フルオロ-2-ニトロ-4-(トリフルオロメチル)ベンゼン (1-fluoro-2-nitro-4-(trifluoromethyl)benzene) (2.00 g, 9.56 mmol、商用品) のN,N-ジメチルホルムアミド (N,N-dimethylformamide (DMF)) (5.0 mL) 溶液に順次、trans-デカヒドロイソキノリン (trans-decahydroisoquinoline) (1.58 mL、10.6 mmol、商用品) 及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン (N,N-diisopropylethylamine) (2.00 mL、11.5 mmol、商用品) を室温で添加した。混合物を室温にて24時間攪拌した。この混合溶液を水へ注ぎ込み、混合物をジエチルエーテル (×3) で抽出した。有機層を合わせ、水 (×3)、飽和食塩水 (×1) で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。これを濾過した後、濾液を減圧濃縮した。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (50 g、n-ヘキサン/ジエチルエーテル = 50/1) で精製し、4-(trans-3-アザビシクロ[4.4.0]デカン-3-イル)-3-ニトロベンゾトリフルオリド (4-(trans-3-azabicyclo[4.4.0]decan-3-yl)-3-nitrobenzotrifluoride) (3.06 g、9.32 mmol、97.4%) を橙色油状物質として得た。

30

40

【 0 0 8 4 】

アルゴン雰囲気下、4-(trans-3-アザビシクロ[4.4.0]デカン-3-イル)-3-ニトロベンゾトリフルオリド (2.93 g、8.92 mmol) の酢酸エチル (17 mL) 溶液に、パラジウム-炭素 (10%Pd) (palladium/charcoal activated (10%Pd)) (100 mg、商用品) を室温にて添加し、反応容器内を水素雰囲気に置換後、室温にて22.5時間攪拌した。反応雰囲気を再びアルゴンに置換した後、ジクロロメタン (200 mL) を添加し、室温にて30分間攪拌した。セライト濾過によりパラジウム-炭素を除去し、濾液を減圧濃縮した。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (100 g、n-ヘキサン/ジエチルエーテル = 50/1) で精製し、2-(trans-3-アザビシクロ[4.4.0]デカン-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)アニリン (2-(trans-3-azabicyclo[4.4.0]decan-3-yl)-5-(trifluoromethyl)aniline) (2.58 g、8.65

50

mmol、96.9%)を無色固体として得た。

【0085】

2-(trans-3-アザビシクロ[4.4.0]デカン-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)アニリン(784 mg、2.63 mmol)のジクロロメタン(14 mL)溶液に対して、0においてトリエチルアミン(triethylamine)(1.10 mL、7.89 mmol、商用品)及びイソニコチン酸クロリド塩酸塩(isonicotinoyl chloride hydrochloride)(2.10 g、11.8 mmol、商用品)を順次加えた。混合物を攪拌しながら室温まで昇温し、20時間攪拌した。反応混合物を水へ注ぎ込み、ジクロロメタン(x3)で抽出した。有機層を合わせ、水(x1)で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。これを濾過した後、濾液を減圧濃縮した。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(50 g、n-ヘキサン/酢酸エチル=7/2)で精製し、N-[2-(trans-3-アザビシクロ[4.4.0]デカン-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル]イソニコチン酸アミド(N-[2-(trans-3-azabicyclo[4.4.0]decan-3-yl)-5-(trifluoromethyl)phenyl]isonicotinamide)(574 mg、1.42 mmol、98.7%)を無色固体として得た。

10

【0086】

N-[2-(trans-3-アザビシクロ[4.4.0]デカン-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル]イソニコチン酸アミド(261 mg、647 μmol)のトルエン(10.0 mL)溶液に対して、室温においてLawesson's試薬(158 mg、391 μmol、商用品)を加えた。混合物を120(油浴温度)に加熱し、14時間攪拌した。室温まで放冷後、減圧下で濃縮した。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(30 g、n-ヘキサン/ジクロロメタン/酢酸エチル=4/3/1)で精製し、N-[2-(trans-3-アザビシクロ[4.4.0]デカン-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル]イソニコチン酸チオアミド(N-[2-(trans-3-azabicyclo[4.4.0]decan-3-yl)-5-(trifluoromethyl)phenyl]isonicotinthioamide)(化合物6)(173 mg、412 μmol、63.7%)を黄色固体として得た。

20

【0087】

[実験例1]

A型及びB型インフルエンザウイルスに対する抗ウイルス活性評価(ブランクアッセイ)

化合物1(製造例1で合成されたもの、以下同様)、化合物6(製造例6で合成されたもの、以下同様)及びリバビリン(ribavirin:東京化成工業社製、以下同様)を用いて、A(H1N1)型(PR8株)及びB型(Lee 40株)のインフルエンザウイルスに対する抗ウイルス活性をブランクアッセイ法にて評価した。具体的には以下のように行った。その結果を図1に示す。

30

【0088】

MDCK細胞(CCL 34)を6ウェルプレートに 1×10^6 細胞/ウェルの割合で播種し、2日間インキュベートした。試験化合物はジメチルスルホキシド(DMSO、Sigma)に溶解し、必要に応じてDMSOを用いて希釈系列を作成した。MDCK細胞播種の2日後、細胞をMEM(ナカライテスク)で2回洗浄し、1% BSA(Sigma)を含有するMEMで希釈した各インフルエンザウイルスを接種し、室温で1時間感染させた。1時間の感染の後、接種したウイルス液を除き、細胞をMEMで2回洗浄した。MEMでの洗浄の後、10 μMの化合物、及び0.01% vitamin(invitrogen)、0.1% BSA、0.000625% Trypsin(ナカライテスク)、1.6% Agar(ナカライテスク)を含有するMEM培養液を細胞に静かに重層し、46時間、37、5% CO₂の培養条件下で静かに培養した。その後、83%エタノール(ナカライテスク)、17%酢酸(ナカライテスク)混合液で細胞を固定し、クリスタルバイオレットを含有する染色液で染色を行った。余剰な染色液を水で洗い流した後、ウイルス感染により細胞死したブランク数をカウントした(ブランクアッセイ)。

40

【0089】

図1に示すとおり、化合物1及び6ともに、A(H1N1)型インフルエンザウイルス及びB型インフルエンザウイルスに対して増殖抑制効果を示し、その効果は、リバビリンよりも優れていた。また、A(H1N1)型及びB型インフルエンザウイルスに対する増殖抑制効果は、化合物1が化合物6よりも優れていた。

【0090】

50

[実験例 2]

H1N1型インフルエンザウイルスに対する抗ウイルス活性評価（蛋白発現抑制）

10 μ M化合物 1 存在下でのA (H1N1)型インフルエンザウイルスPR8株のNS1蛋白質の発現を、イムノプロットで解析した。具体的には以下のように行った。その結果を図 2 に示す。

【 0 0 9 1 】

A549細胞を6ウェルプレートに播種し、一晚インキュベートした。試験化合物はジメチルスルホキシド（DMSO）に溶解し、必要に応じてDMSOを用いて希釈系列を作成した。A549細胞播種の翌日、細胞をMEMで2回洗浄し、10 μ Mの化合物、及び0.01% vitamin、0.1% BSA、0.000625% Trypsinを含有するMEM培養液へ交換した後、A型インフルエンザウイルス（PR8株）を添加し、37 $^{\circ}$ C、5% CO₂の培養条件下で静かに培養した。ウイルス添加6時間後に細胞を回収した。細胞溶解液（50mM Tris-HCl（pH7.5）、150mM NaCl、1% NP-40、0.5% Sodium deoxycholate、0.1% SDS、プロテアーゼインヒビターカクテル（ナカライテスク）、フォスファターゼインヒビターカクテル（ナカライテスク））を用いて細胞を溶解し、細胞抽出液を得た。得られたそれぞれの細胞抽出液各10 μ gを用いて、ウエスタンブロッティング法にてNS1蛋白質（抗体販売元：Santa Cruz）、及び、 α -アクチン（抗体販売元：Sigma）の発現解析を行った。

10

【 0 0 9 2 】

図 2 に示すとおり、化合物 1 は、A (H1N1)型インフルエンザウイルスPR8株のNS1蛋白質の発現を強く抑制した。

20

【 0 0 9 3 】

[実験例 3]

H5N1型インフルエンザウイルスに対する抗ウイルス活性評価（蛋白発現抑制）

化合物 1 及びリバビリンを用い、A (H5N1)型インフルエンザウイルスに対する抗ウイルス活性をELISAで解析した。具体的には以下のように行った。その結果を図 3 に示す。

【 0 0 9 4 】

MDCK細胞（7,500 cells/ウェル）をH5N1ウイルス（10TCID₅₀/ウェル）及び化合物 1 又はリバビリンとともに96ウェルプレートに播種した。細胞を37 $^{\circ}$ C、5% CO₂の培養条件下で18~22時間培養した。培養後、細胞をPBSで2回洗浄し、80%氷冷アセトンで10分間固定し、その後プレートをドライアップした。プレートを洗浄バッファ（PBS+0.1% Tween20）で3回洗浄した。第1抗体としてマウス抗NPモノクローナル抗体（CDCより提供、ブロッキングバッファ（PBS+0.1% Tween20+1% BSA）で1/1000希釈）を使用し、1時間室温で反応させた。洗浄バッファで3回洗浄後、第2抗体としてヤギ抗マウス抗体（HRPコンジュゲート、ブロッキングバッファで1/2000希釈）を室温で1時間反応させた。プレートを洗浄バッファ（PBS+0.1% Tween20）で5回洗浄後、o-フェニレンジアミン（Sigma）をHRPの基質として使用し、10分間発色させた。ストップ溶液（3M H₂SO₄）を添加して反応を停止させた後、490 nmの吸収（OD）を測定した。NPの相対量は下記式で算出した。値は、4回の実験（各実験は8ウェルの平均）の平均を使用した。

30

NPの相対量 = (薬剤有、感染のOD490 - DMSO、非感染のOD490) \times 100 / (薬剤無、感染のOD490 - DMSO、非感染のOD490)

40

【 0 0 9 5 】

図 3 に示すとおり、化合物 1 はA (H5N1)型インフルエンザウイルスに対して増殖抑制効果を示した。また、化合物 1 は、リバビリンに比べてより低濃度でウイルス増殖を阻害した。なお、化合物 1 のH5N1ウイルスに対するIC₅₀は、948 nMであった。

【 0 0 9 6 】

[実験例 4]

H5N1型インフルエンザウイルスに対する抗ウイルス活性評価（蛋白発現抑制）

5 μ Mの化合物 1、化合物 6、及びリバビリン存在下でのH5N1型インフルエンザウイルスのNPの発現をELISAで解析した。具体的には以下のように行った。その結果を図 4 に示す。

50

【 0 0 9 7 】

MDCK細胞（7,500 cells/ウェル）をH5N1ウイルス（10TCID₅₀/ウェル）及び化合物 1、6 又はリバビリンとともに96ウェルプレートに播種した。細胞を37℃、5% CO₂の培養条件下で18～22時間培養した。培養後、細胞をPBSで2回洗浄し、80%氷冷アセトンで10分間固定し、その後プレートをドライアップした。プレートを洗浄バッファ（PBS + 0.1% Tween20）で3回洗浄した。第1抗体としてマウス抗NPモノクローナル抗体（CDCより提供、ブロッキングバッファ（PBS + 0.1% Tween20 + 1% BSA）で1/1000希釈）を使用し、1時間室温で反応させた。洗浄バッファで3回洗浄後、第2抗体としてヤギ抗マウス抗体（HRPコンジュゲート、ブロッキングバッファで1/2000希釈）を室温で1時間反応させた。プレートを洗浄バッファ（PBS + 0.1% Tween20）で5回洗浄後、o-フェニレンジアミン（Sigma）をHRPの基質として使用し、10分間発色させた。ストップ溶液（3M H₂SO₄）を添加して反応を停止させた後、490 nmの吸収（OD）を測定した。NPの相対量は下記式で算出した。値は、2回の実験（各実験は8ウェルの平均）の平均を使用した。

NPの相対量 = (薬剤有、感染のOD490 - DMSO、非感染のOD490) × 100 / (薬剤無、感染のOD490 - DMSO、非感染のOD490)

【 0 0 9 8 】

図 4 に示すとおり、化合物 1 は、A (H5N1) 型インフルエンザウイルスのNPの発現も強く抑制し、その抑制効果は化合物 6 よりも著しく優れ、また、リバビリンよりも優れていた。

【 0 0 9 9 】

[実験例 5]

in vivo薬物動態試験

化合物 1 及び化合物 6 について、ラットを用いて下記の条件で薬物動態試験を行った。その結果を表 1 に示す。

【 0 1 0 0 】

[製剤の調製と投与]

(化合物 1 : クレモホールEL (商品名) 溶解群)

化合物 1 を溶媒であるポリオキシエチレンヒマシ油 (商品名 : クレモホールEL) で溶解し、得られた溶液を前記溶媒の濃度が10%になるよう生理食塩水で希釈し、注射液とした。この注射液を投与量が10 mg/kgとなるようwister rat雄7週齢へ尾静脈から投与し (N=5)、投与5分、15分、30分、1時間、2時間、4時間、24時間後に尾動脈から採血し、血清を得た。得られた血清に5倍量のアセトニトリル:メタノール= 1:1を加え化合物を抽出し、HPLCによる分析をおこなった。

(化合物 1 : コーンオイル分散群)

化合物 1 をcorn oilに均一に分散させ、投与液を作成した。この作成した投与液を、100 mg/kgとなるようwister rat雄7週齢へ経口投与し (N=5)、投与30分、1時間、2時間、4時間、8時間、24時間後に尾動脈から採血し、血清を得た。得られた血清に、血清の5倍量のアセトニトリル:メタノール= 1:1を加え化合物を抽出し、HPLCによる分析をおこなった。

(化合物 6 : クレモホールEL (商品名) 溶解群)

化合物 6 を溶媒であるポリオキシエチレンヒマシ油 (商品名 : クレモホールEL) で溶解し、得られた溶液を前記溶媒の濃度が10%になるよう生理食塩水で希釈し、注射液とした。この注射液を投与量が7.2 mg/kgとなるようwister rat雄7週齢へ尾静脈から投与し (N=5)、投与5分、15分、30分、1時間、2時間、4時間後に尾動脈から採血し、血漿を得た。得られた血漿に、血漿の2倍量のアセトニトリル:メタノール= 1:1を加え化合物を抽出し、HPLCによる分析をおこなった。

(化合物 6 : コーンオイル分散群)

化合物 6 をcorn oilに均一に分散させ、投与液を作成した。この作成した投与液を、100 mg/kgとなるようwister rat雄8週齢へ経口投与し (N=5)、投与1時間、2時間、4時間、6時間、12時間、24時間後に尾動脈から採血し、血清を得た。得られた血清に、血清の2

10

20

30

40

50

倍量のアセトニトリルを加え化合物を抽出し、HPLCによる分析をおこなった。

【 0 1 0 1 】

[分析方法]

(化合物 1 の分析)

化合物 1 の分析はCOSMOSIL 5C₁₈-MS-II (ナカライテスク社製) を用い、カラムの温度は40 に設定した。移動相は、分析初期には100%メタノールを送液し、濃度勾配をかけることにより、分析開始15分後には80%アセトニトリルに置き換わるよう設定、その後5分間は80%アセトニトリル溶液を送液した。移動相の流速は0.8 mL/分とし、286 nmの波長で検出を行った。この分析により得られた結果をまとめ、化合物投与後時間と化合物濃度との関係をモーメント解析により検討した。

10

(化合物 6 の分析)

化合物 6 の分析はCOSMOSIL 5C₁₈-MS-II (ナカライテスク社製) を用い、カラムの温度は40 に設定した。移動相は、分析初期には100%メタノールを送液し、濃度勾配をかけることにより、分析開始15分後には80%アセトニトリルに置き換わるよう設定、その後5分間は80%アセトニトリル溶液を送液した。移動相の流速は0.8 mL/分とし、246 nmの波長で検出を行った。この分析により得られた結果をまとめ、化合物投与後時間と化合物濃度との関係をモーメント解析により検討した。

【 0 1 0 2 】

【 表 1 】

20

定量物質	化合物1		化合物6	
	ラット(wister)	ラット(wister)	ラット(wister)	ラット(wister)
動物種	ラット(wister)	ラット(wister)	ラット(wister)	ラット(wister)
性別 (雄/雌) / 匹数	雄5	雄5	雄5	雄5
給餌	非絶食	絶食	非絶食	絶食
溶媒 / 投与形態	10% Cremophor EL 生理食塩水	Corn oil	10% Cremophor EL 生理食塩水	Corn oil
投与方法	単回尾静脈	単回経口	単回尾静脈	単回経口
投与量 (mg/kg)	10 mg/kg	100 mg/kg	7.2 mg/kg	100 mg/kg
試料 (全血、血漿、血清、その他)	血清	血清	血漿	血清
定量法	UV-HPLC	UV-HPLC	UV-HPLC	UV-HPLC
KP パラメーター				
Tmax (h)	-	8	-	4
Cmax (ng/mL)	-	6858±2320	-	1121.3±655
T1/2 (h)	3.5	-	0.49	-

30

40

【 0 1 0 3 】

表 1 に示す薬物動態試験結果のとおり、化合物 1 は、C max (最高血中濃度) が化合物 6 より高く、また、T1/2 (半減期) も化合物 6 より長かった。したがって、化合物 1 は化合物 6 よりも in vivo における抗ウイルス効果が期待できるといえる。

【 0 1 0 4 】

[実験例 6]

HCV (C型肝炎ウイルス) に対する抗ウイルス活性評価

HCVウイルスタンパク質発現アッセイとして、ルシフェラーゼの活性を測定することで

50

、細胞内のHCVタンパク質（NS3-NS4-NS5A-NS5B）の複製及び発現を評価することができるヒト肝細胞（以下、LuHCVと記す。）を用い、試験化合物（化合物1～6）のHCVに対する抗ウイルス活性を評価した。具体的には以下のように行った。その結果を表2に示す。

【0105】

LuHCV細胞を96ウェルプレートに 5×10^3 細胞/50 μ L/ウェルの割合で播種し、一晚インキュベートした。試験化合物はジメチルスルホキシド（DMSO）に溶解し、必要に応じてDMSOを用いて希釈系列を作成した。LuHCV細胞播種の翌日、最終試験濃度の2倍濃度の試験化合物を含む培地を50 μ L/ウェルで添加し、48時間、37 $^{\circ}$ C、5% CO₂の培養条件下で静かに培養した（各試験化合物最終濃度0、10 μ M）。その際、試験ウェルとして各試験化合物、各濃度について、3ウェルずつ用いて解析した。48時間後に培養液を除去し、Glo Lysisバッファ（Promega社）を各ウェルに100 μ L加え、細胞を破碎することにより、細胞抽出液を得た。得られた細胞抽出液50 μ Lを用い、Bright-GloTM Luciferase Assay System（Promega社）試薬を50 μ L添加した。抽出液中のルシフェラーゼ活性を、測定装置ARVO（パーキンエルマー社製）を用いる1秒間の発光強度の測定により行った。得られた発光強度の数値から、各試験化合物、各濃度の平均値を算出した。試験化合物の対照として用いたDMSOの発光強度を100%としたそれぞれの試験化合物の発光強度の割合を算出した。下記表2に化合物1～6の発光強度の割合を示す

10

【0106】

【表2】

HCVレプリコンアッセイ

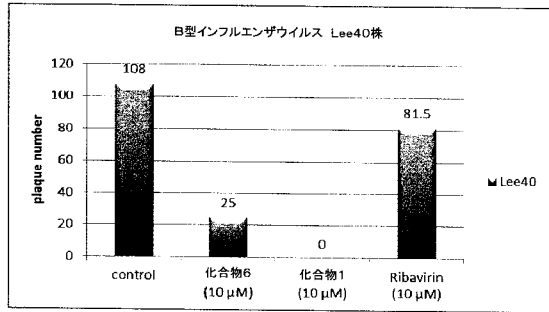
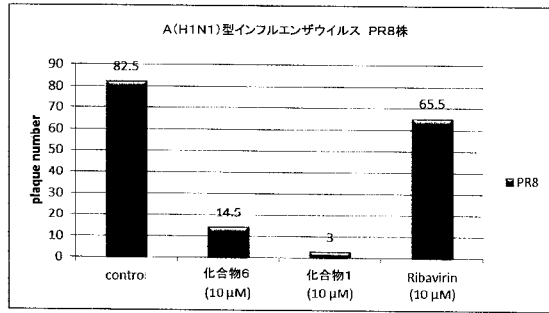
化合物濃度: 10 μ M	化合物1	化合物2	化合物3	化合物4	化合物5	化合物6
luciferase activity (% control)	67.4	43.1	19.2	42.9	51.5	31.1

20

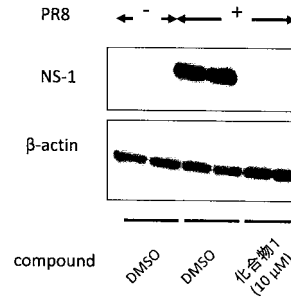
【0107】

表2に示すとおり、化合物1～6はいずれもHCVに対して抗ウイルス活性を示した。なかでも、化合物3は、他の化合物と比較して優れた抗ウイルス活性を示した。

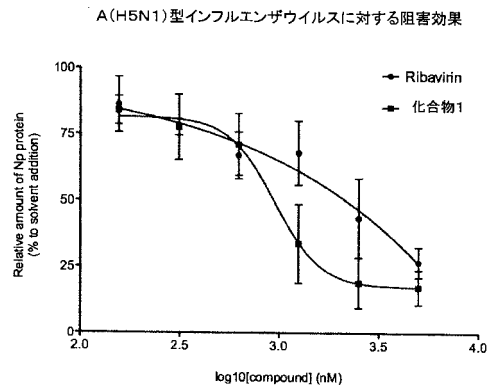
【 図 1 】



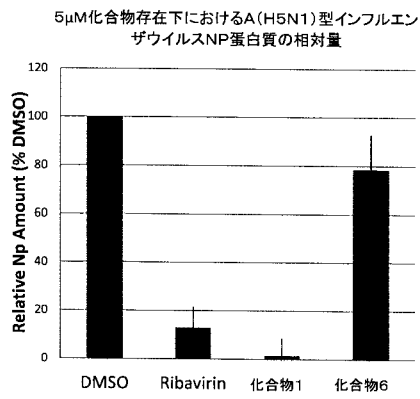
【 図 2 】



【 図 3 】



【 図 4 】



フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 31/4725 (2006.01)	A 6 1 K 31/4725	
A 6 1 P 31/12 (2006.01)	A 6 1 P 31/12	
A 6 1 P 31/16 (2006.01)	A 6 1 P 31/16	
A 6 1 P 31/14 (2006.01)	A 6 1 P 31/14	

- (72)発明者 奥野 友紀子
京都市左京区吉田近衛町 国立大学法人京都大学大学院医学研究科内
- (72)発明者 細谷 孝充
東京都文京区湯島一丁目5番45号 国立大学法人東京医科歯科大学内
- (72)発明者 小野木 博
東京都世田谷区三軒茶屋2-8-9 株式会社キノファーマ内
- (72)発明者 吉田 優
東京都文京区湯島一丁目5番45号 国立大学法人東京医科歯科大学内

Fターム(参考) 4C034 AB15

4C063 AA01 BB09 CC15 DD12 EE01
4C086 AA01 AA02 AA03 BC30 BC33 GA07 GA08 MA01 MA04 MA13
MA17 MA23 MA28 MA31 MA32 MA35 MA36 MA37 MA41 MA43
MA52 MA58 MA66 NA14 ZB33

【要約の続き】

【選択図】なし