

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2020年8月6日(06.08.2020)



(10) 国際公開番号

WO 2020/158951 A1

(51) 国際特許分類:

A61K 31/7068 (2006.01) A61P 31/12 (2006.01)
A61P 1/16 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2020/003821

(22) 国際出願日: 2020年1月31日(31.01.2020)

(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 2019-016867 2019年2月1日(01.02.2019) JP

(71) 出願人: ダイキン工業株式会社 (DAIKIN INDUSTRIES, LTD.) [JP/JP]; 〒5308323 大阪府大阪市北区中崎西2丁目4番12号 梅田センタービル Osaka (JP). 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). 国立大学法人 岡山大学 (NATIONAL UNIVERSITY CORPORATION OKAYAMA UNIVERSITY) [JP/JP]; 〒7008530 岡山県岡山市北区津島中一丁目1番1号 Okayama (JP).

(72) 発明者: 濱田 智仁 (HAMADA, Tomohito); 〒5308323 大阪府大阪市北区中崎西2丁目4番12号 梅田センタービル ダイキン工業株式会社内 Osaka (JP). 池内 秀幸 (IKEUCHI, Hideyuki); 〒5308323 大阪府大阪市北区中崎西2丁目4番12号 梅田センタービル ダイキン工業株式会社内 Osaka (JP). 稲生 佳菜子 (INO, Kanako); 〒5308323 大阪府大阪市北区中崎西2丁目4番12号 梅田センタービル ダイキン工業株

式会社内 Osaka (JP). 岸川 洋介 (KISHIKAWA, Yosuke); 〒5308323 大阪府大阪市北区中崎西2丁目4番12号 梅田センタービル ダイキン工業株式会社内 Osaka (JP). 池田 正徳 (IKEDA, Masanori); 〒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大学内 Kagoshima (JP). 武田 緑 (TAKEDA, Midori); 〒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大学内 Kagoshima (JP). 加藤 宣之 (KATO, Nobuyuki); 〒7008530 岡山県岡山市北区津島中一丁目1番1号 国立大学法人岡山大学内 Okayama (JP).

(74) 代理人: 特許業務法人三枝国際特許事務所 (SAEGUSA & PARTNERS); 〒5410045 大阪府大阪市中央区道修町1-7-1 北浜コニシビル Osaka (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, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, 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, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ,

(54) Title: ANTI-HEPATITIS C VIRUS AGENT

(54) 発明の名称: 抗C型肝炎ウイルス剤

(57) Abstract: The present invention addresses the problem of providing an anti-hepatitis C virus agent and a prophylactic or therapeutic agent for hepatitis C virus-related diseases, each agent comprising a nucleic acid analog as an active ingredient. This problem can be solved by an anti-hepatitis C virus agent and a prophylactic or therapeutic agent for hepatitis C virus-related diseases, each agent comprising, as an active ingredient, 2'-deoxy-2'-fluoro-β-D-cytidine, a prodrug thereof, a pharmacologically acceptable salt of the same or a solvate of the same.

(57) 要約: 核酸アナログを有効成分として含有する、抗C型肝炎ウイルス剤及びC型肝炎ウイルス関連疾患の予防又は治療剤の提供を課題とする。前記課題は、2'-デオキシ-2'-フルオロ-β-D-シチジン若しくはそのプロドラッグ、又はそれらの薬学的に許容される塩、或いはそれらの溶媒和物を有効成分として含有する抗C型肝炎ウイルス剤及びC型肝炎ウイルス関連疾患の予防又は治療剤により解決することができる。

TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類：

- 国際調査報告（条約第21条(3)）
- 明細書の別個の部分として表した配列リスト（規則5.2(a)）

明 細 書

発明の名称： 抗C型肝炎ウイルス剤

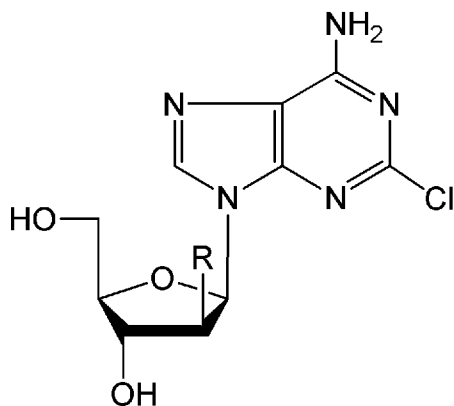
技術分野

[0001] 本開示は、例えば核酸アナログを有効成分として含有する、抗C型肝炎ウイルス剤及びC型肝炎ウイルス関連疾患の予防又は治療剤に関する。

背景技術

[0002] 抗肝腫瘍ウイルス剤及び肝腫瘍ウイルス関連疾患の予防又は治療剤の有効成分として、例えば次式：

[化1]



(当該式中、Rは、フッ素又は水素である。)

で表される核酸アナログが知られている（特許文献1）。

先行技術文献

特許文献

[0003] 特許文献1：国際公開第2017／155082号

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0004] 本開示は、核酸アナログを有効成分として含有する、抗C型肝炎ウイルス剤及びC型肝炎ウイルス関連疾患の予防又は治療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] 本開示は、次の態様を含む。

[0006] 項 1.

2'-デオキシ-2'-フルオロ- β -D-シチジン若しくはそのプロドラッグ、又はそれらの薬学的に許容される塩、或いはそれらの溶媒和物を有効成分として含有する、抗C型肝炎ウイルス剤。

項 2.

2'-デオキシ-2'-フルオロ- β -D-シチジン若しくはそのプロドラッグ、又はそれらの薬学的に許容される塩、或いはそれらの溶媒和物を有効成分として含有する、C型肝炎ウイルス関連疾患の予防又は治療剤。

項 3.

前記C型肝炎ウイルス関連疾患が、C型肝炎、C型肝硬変、及びC型肝炎癌からなる群より選択される1種以上である、項2に記載の予防又は治療剤。

[0007] 本開示は、さらに次の態様を含む。

- ・ C型肝炎ウイルス関連疾患の予防又は治療用の医薬としての使用のための、2'-デオキシ-2'-フルオロ- β -D-シチジン若しくはそのプロドラッグ、又はそれらの薬学的に許容される塩、或いはそれらの溶媒和物。
- ・ C型肝炎ウイルス関連疾患の予防又は治療用の医薬の製造のための、2'-デオキシ-2'-フルオロ- β -D-シチジン若しくはそのプロドラッグ、又はそれらの薬学的に許容される塩、或いはそれらの溶媒和物の使用。

発明の効果

[0008] 本開示によれば、核酸アナログを有効成分として含有する、抗C型肝炎ウイルス剤及びC型肝炎ウイルス関連疾患の予防又は治療剤が提供される。

発明を実施するための形態

[0009] 本開示の前記概要は、本開示の各々の開示された実施形態または全ての実装を記述することを意図するものではない。

本開示の後記説明は、実例の実施形態をより具体的に例示する。

本開示のいくつかの箇所では、例示を通してガイダンスが提供され、及び

この例示は、様々な組み合わせにおいて使用できる。

それぞれの場合において、例示の群は、非排他的な、及び代表的な群として機能できる。

本明細書で引用した全ての刊行物、特許及び特許出願はそのまま引用により本明細書に組み入れられる。

[0010] 用語

本明細書中の記号及び略号は、特に限定のない限り、本明細書の文脈に沿って、本開示が属する技術分野において通常用いられる意味に理解できる。

本明細書中、語句「含有する」は、語句「から本質的になる」、及び語句「からなる」を包含することを意図して用いられる。

特に限定されない限り、本明細書中に記載されている工程、処理、又は操作は、室温で実施され得る。

本明細書中、室温は、10～40℃の範囲内の温度を意味することができる。

本明細書中、表記「C_{n-m}」（ここで、n、及びmは、それぞれ、数である。）は、当業者が通常理解する通り、炭素数がn以上、且つm以下であることを表す。

[0011] 抗C型肝炎ウイルス剤

本開示において「抗C型肝炎ウイルス剤」とは、C型肝炎ウイルスの増殖を遅延させる、又は抑制する剤を意味する。

前記C型肝炎ウイルスは、既存の抗C型肝炎ウイルス剤（例：リバビリン）に対して、耐性を有する株であってもよい。

抗C型肝炎ウイルスに対する「耐性を有する株」とは、その抗C型肝炎ウイルス剤によって通常の株について発現する増殖遅延又は増殖抑制の効果が、発現しない株、又はその効果発現の程度が通常の株に比べて低い株を意味する。

本開示の一実施態様の抗C型肝炎ウイルス剤は、
2'-デオキシ-2'-フルオロ-β-D-シチジン〔別名：4-アミノ-

1 - ((2 R , 3 S , 4 R , 5 R) - 3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシ - 5 - (ヒドロキシメチル) テトラヒドロフラン - 2 - イル) ピリミジン - 2 (1 H) - オン]

若しくはそのプロドラッグ、又はそれらの薬学的に許容される塩、或いはそれらの溶媒和物を有効成分として含有する、抗C型肝炎ウイルス剤である。

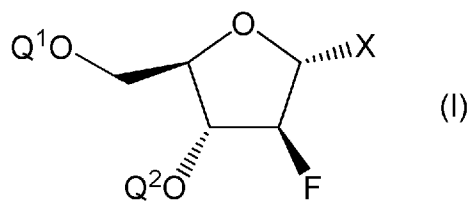
前記化合物は、C型肝炎ウイルスの増殖に対して高い阻害活性を有する。

[0012] < 2' - デオキシ - 2' - フルオロ - β - D - シチジン >

2' - デオキシ - 2' - フルオロ - β - D - シチジンの製造方法は、特に限定されるものではないが、例えば、

次式 (I) :

[化2]



(式中、 Q^1 及び Q^2 は、同一又は異なって、ヒドロキシル基の保護基であり、 X は、臭素又はヨウ素である。)

で表される化合物をシトシンと反応させる工程 A、及び

前記反応により得られた生成物のヒドロキシル基の保護基を脱保護する工程 B

を含む方法であることができる。

式 (I) において、 Q^1 及び Q^2 は、ヒドロキシル基を保護することが可能な官能基であれば特に制限されず、及びその例は、エーテル型保護基 (例 : t - ブチル、ベンジル、トリチル)、アセタール型保護基 (例 : テトラヒドロピラニル)、アシル型保護基 (例 : アセチル、ベンゾイル)、及びシリルエーテル型保護基 (例 : t - ブチルメチルシリル等) を包含する。

[0013] 式 (I) で表される化合物及びシトシンの各使用量は、反応が進行する限り、特に限定はないが、式 (I) で表される化合物及びシトシンのモル比は

、例えば 1 : 1 ~ 1 : 5 の範囲内であることができる。

工程 A の反応は、通常、塩基の存在下で行われる。当該塩基は、好ましくは非求核塩基であり、その例は、金属アルコキシド（例：t-ブトキシナトリウム、及びt-ブトキシカリウム）を包含する。

工程 A の反応は、通常、溶媒中で行われる。

当該溶媒の例は、

ハロゲン系溶媒（例：ジクロロメタン、クロロホルム、ジクロロエタン）、ニトリル系溶媒（例：アセトニトリル）、及びこれらの混合溶媒を包含する。

[0014] 工程 A の反応温度は、反応が進行する限り、特に限定されるものではないが、例えば 15 ~ 80 °C の範囲内の温度であることができる。

工程 A の反応時間としては、目的物が十分に得られる時間を採用でき、及び反応が終了するまで実施できる。

[0015] 工程 B において、反応により得られた生成物のヒドロキシ基の保護基を脱保護する方法及び条件は、保護基の種類に応じて適宜選択することができ、例えばベンゾイル基であれば、金属アルコキシド（ナトリウムメトキシド等）との反応等により脱保護することができる。

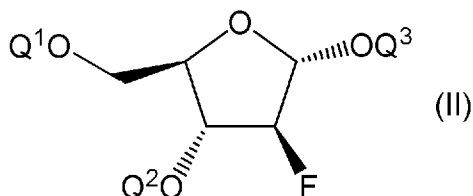
工程 B の反応温度は、反応が進行する限り、特に限定されるものではないが、例えば 15 ~ 80 °C の範囲内の温度であることができる。

工程 B の反応時間としては、目的物が十分に得られる時間を採用でき、及び反応が終了するまで実施できる。

[0016] 工程 A 及び B の反応により得られた生成物は、所望により、ろ過、カラムクロマトグラフィー等の手法により精製してもよい。

[0017] 式 (I) で表される化合物の製造方法は、特に限定されるものではないが、例えば、次式 (II) :

[化3]



(式中、 Q^1 及び Q^2 は、前記と同意義であり、 Q^3 は、ヒドロキシル基の保護基である。)

で表される化合物を、臭化水素又はヨウ化水素と反応させる工程を含む方法であることができる。

式(11)で表される化合物、及び臭化水素又はヨウ化水素の各使用量は、反応が進行する限り特に限定されないが、式(11)で表される化合物及び臭化水素又はヨウ化水素のモル比は、例えば1 : 1 ~ 1 : 5の範囲内である。

式(11)で表される化合物、及び臭化水素又はヨウ化水素の反応は、通常、溶媒中で行われる。

当該溶媒の例は、ハロゲン系溶媒(例：ジクロロメタン、クロロホルム、ジクロロエタン)、及び酢酸、これらの混合溶媒を包含する。

反応温度は、反応が進行する限り、特に限定されるものではないが、例えば15 ~ 30℃の範囲内の温度であることができる。

[0018] <プロドラッグ>

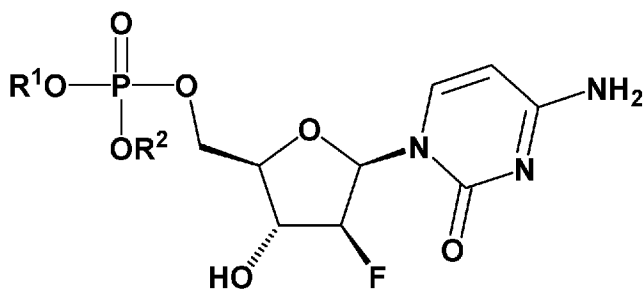
2'-デオキシ-2'-フルオロ-β-D-シチジンのプロドラッグは、生体内で、その活性代謝物又は2'-デオキシ-2'-フルオロ-β-D-シチジンに変換され得るものであれば特に制限されず、核酸アナログのプロドラッグとして利用されているものを任意に使用できる。

当該プロドラッグの代表的な例は、エステル、及びエステルアミドを包含する。

前記エステルの例は、リン酸エステルを包含する。その好適な例は、次式

:

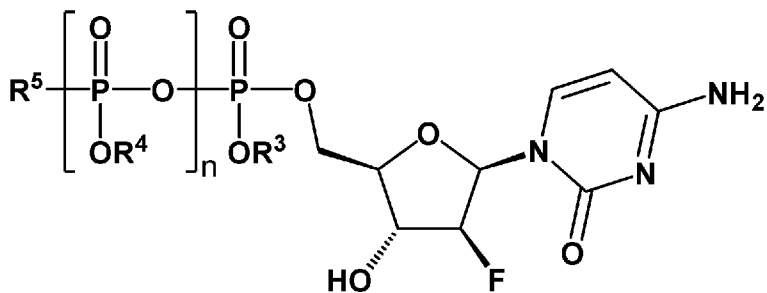
[化4]



(式中、 R^1 及び R^2 は、同一又は異なって、水素原子、1個以上の置換基を有していてもよいアルキル基、1個以上の置換基を有していてもよいシクロアルキル基、1個以上の置換基を有していてもよいアリール基、又は1個以上の置換基を有していてもよいアラルキル基であるか；或いは、互いに結合して、当該構造式中のリン酸エステル部を構成するリン原子及び酸素原子と共に、環を形成する。)

で表されるリン酸モノエステル、及び次式：

[化5]



(式中、
 R^3 、及び各出現における R^4 は、同一又は異なって、水素原子、1個以上の置換基を有していてもよいアルキル基、1個以上の置換基を有していてもよいシクロアルキル基、1個以上の置換基を有していてもよいアリール基、又は1個以上の置換基を有していてもよいアラルキル基であり、
 R^5 は、アルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルコキシ基、アシルオキシ基、又はステロイド基（シクロペンタフェナントレイン又は水素化シクロペンタフェナントレインを含有する基）であり、及び
 n は、1、又は2である。)

で表されるリン酸ジ-又はトリ-エステルを包含する。

本明細書中、アルキル基の例は、直鎖状又は分岐鎖状 C_{1-20} アルキル〔例：メチル、エチル、プロピル（*n*-プロピル、*i*-プロピル）、ブチル（*n*-ブチル、*s*-ブチル、*i*-ブチル、*t*-ブチル）、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、2-エチルヘキシル、ノニル、デシル、ウンデシル、ドデシル、トリデシル、テトラデシル、ペンタデシル、ヘキサデシル、ヘプタデシル、及びオクタデシル〕を包含する。

本明細書中、シクロアルキル基の例は、 C_{3-10} シクロアルキル〔例：シクロペンチル、及びシクロヘキシル〕を包含する。

本明細書中、アリール基の例は、 C_{6-10} アリール〔例：フェニル、及びナフチル〕を包含する。

本明細書中、アラルキル基の例は、 C_{6-10} アリール-直鎖状又は分岐鎖状 C_{1-10} アルキル〔例：ベンジル、及びフェネチル〕を包含する。

本明細書中、アルコキシ基の例は、直鎖状又は分岐鎖状 C_{1-10} アルキルオキシ〔例：メトキシ、エトキシ、及びプロポキシ〕を包含する。

本明細書中、アルコシアルコキシ基の例は、直鎖状又は分岐鎖状 C_{1-20} アルキルオキシ-直鎖状又は分岐鎖状 C_{1-} アルキルオキシ〔例：メトキシメトキシ、メトキシエトキシ、エトキシエトキシ、ヘキサデシルオキシプロポキシ、及びオクタデシルオキシエトキシ〕を包含する。

本明細書中、アシルオキシ基の例は、直鎖状又は分岐鎖状 C_{1-10} アルキルカルボニルオキシ〔例：メチルカルボニルオキシ、エチルカルボニルオキシ、及びプロピルカルボニルオキシ〕を包含する。

前記アルキル基、シクロアルキル基、アリール基、及びアラルキル基がそれぞれ有していてもよい置換基の例は、ハロゲン、及び有機基を包含し、及びその好適な例は、

フッ素、塩素、臭素、アルコキシ、アルキルカルボニルオキシ、アルキルカルボニルチオ、アルキルオキシカルボニル、及びアルキルジチオ

を包含し、及び

その更に好適な例は、

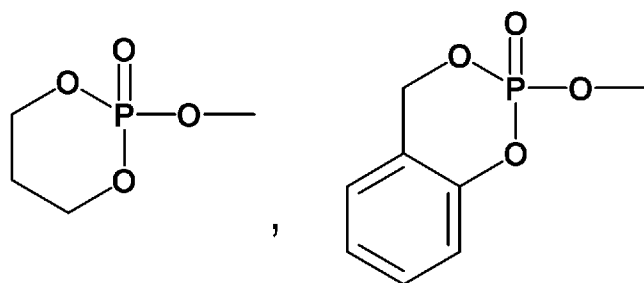
ハロゲン、直鎖状又は分岐鎖状 C_{1-20} アルキルオキシ、直鎖状又は分岐鎖状 C_{1-10} アルキルカルボニルオキシ、直鎖状又は分岐鎖状 C_{1-10} アルキルカルボニルチオ、直鎖状又は分岐鎖状 C_{1-10} アルキルオキシカルボニル、及び直鎖状又は分岐鎖状 C_{1-10} アルキルジチオを包含する。

R^1 及び R^2 が、互いに結合して、リン酸エステル部を構成するリン原子及び酸素原子と共に形成する前記環は、単環又は縮合環であることができる。

前記環の構成原子数は、例えば6～10の範囲内の整数である。

前記環の具体例は、次式：

[化6]

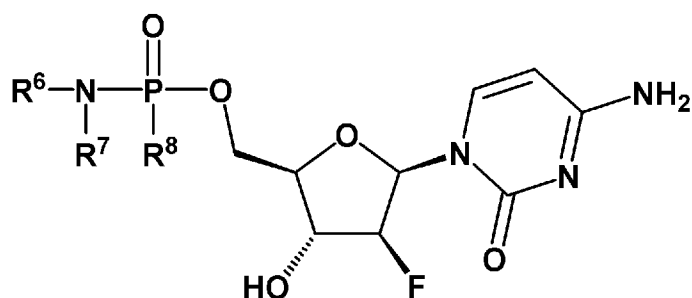


で表される環を包含する。

前記環は、置換基を有していてもよい。当該置換基の例は、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、アリール、及びアラルキルを包含する。

前記エステルアミドの具体例は、例えばリン酸エステルアミドを包含する。その好適な例は、次式：

[化7]



(式中、

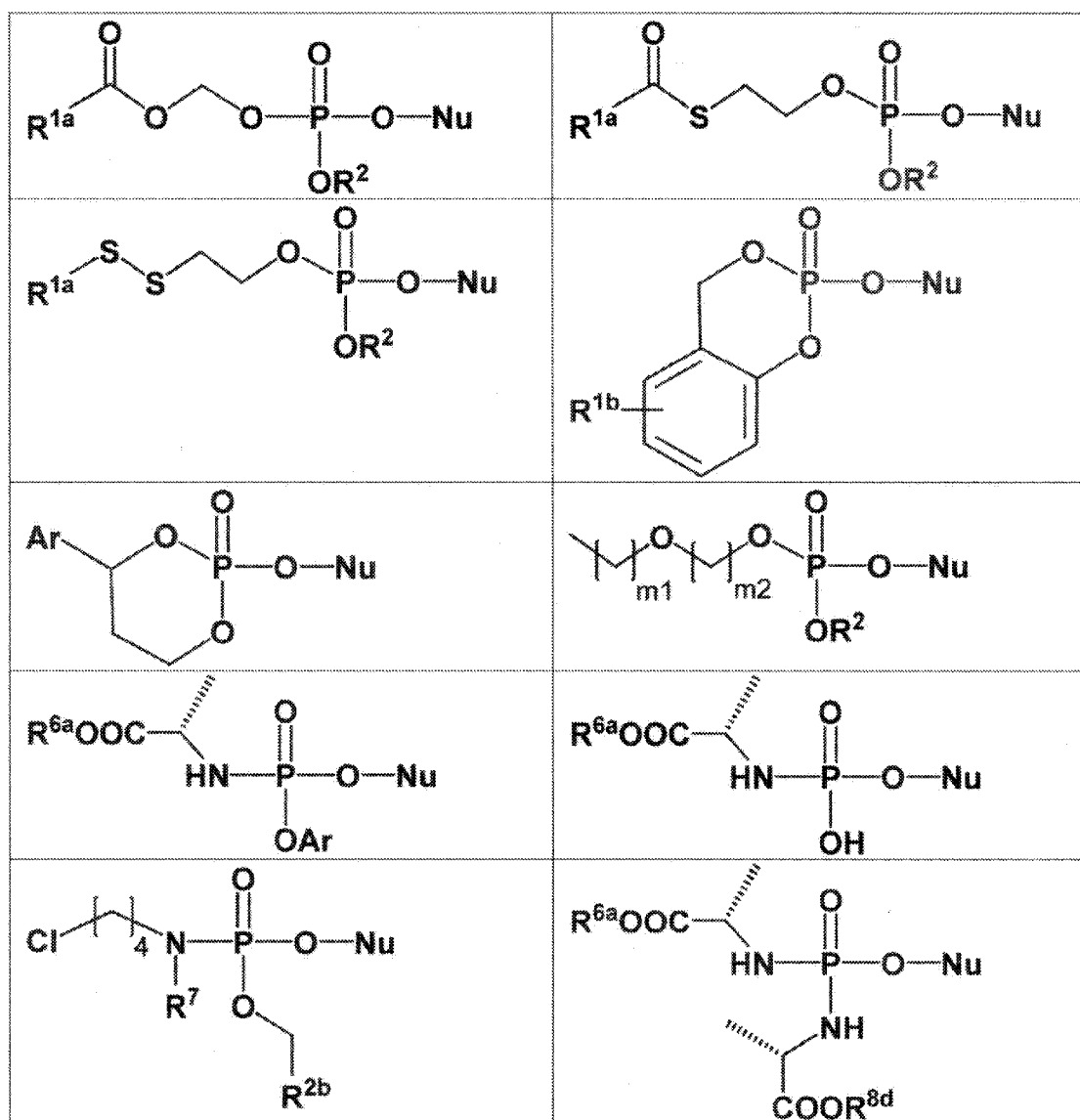
R^8 は、 $-NR^{8a}R^{8b}$ 、又は $-OR^{8c}$ であり、及び

R^6 、 R^7 、 R^{8a} 、 R^{8b} 、及び R^{8c} は、同一又は異なって、水素原子、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいシクロアルキル基、置換基を有していてもよいアリール基、又は置換基を有していてもよいアラルキル基である。）

で表される化合物を包含する。

前記プロドラッグの更に好適な例は、次式で表される化合物を包含する。

[化8]



(式中、

R^{1a} 、 R^{6a} 、及び R^{8d} は、それぞれ、アルキル基であり、

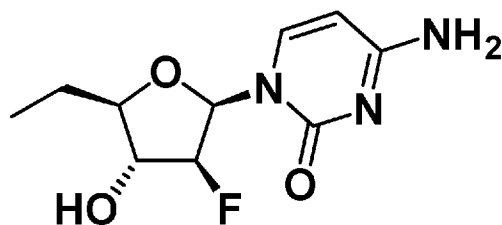
R^{1b}は、ハロゲン、又はアルキル基であり、

R²、及びR⁷は、前記と同意義であり、

A_rは、アリール基であり、

Nuは、次式：

[化9]



で表される基であり、

m₁は、1～18の範囲内の整数であり、及び

m₂は、1～10の範囲内の整数である。）

前記プロドラッグの製造は、その化学構造に応じて、公知の方法（例えばChemical Reviews 2014, 114, 9154-9218に記載の方法）を参照して、技術常識に基づき、実施可能である。

[0019] ＜塩＞

2'-デオキシ-2'-フルオロ-β-D-シチジン若しくはそのプロドラッグの薬学的に許容される塩の例は、

（1）無機酸〔例：塩酸、硫酸、リン酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硝酸、ピロ硫酸、及びメタリン酸等〕との塩；及び

（2）有機酸〔例：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、及びスルホン酸（例：メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、及びナフタレンスルホン酸）〕との、塩；並びに

（3）アルカリ金属塩〔例：ナトリウム塩、及びカリウム塩〕

を包含する。

[0020] ＜溶媒和物＞

2'-デオキシ-2'-フルオロ-β-D-シチジン若しくはそのプロドラッグ、又はそれらの薬学的に許容される塩の溶媒和物の例は、水和物、及

び有機溶媒和物（例：メタノール和物、エタノール和物、ジメチルスルホキシド和物等）を包含する。

[0021] ＜他の活性成分＞

抗C型肝炎ウイルス剤は、更に他の活性成分を含有し得る。

当該「他の活性成分」の例は、他の核酸アナログ（2´-デオキシ-2´-フルオロ-ヌクレオシド等）、及び他の抗C型肝炎ウイルス剤を包含する。

抗C型肝炎ウイルス剤は、2種以上の製剤を含有してもよい。

2´-デオキシ-2´-フルオロ-β-D-シチジン若しくはそのプロドラッグ、又はそれらの薬学的に許容される塩、或いはそれらの溶媒和物は、当該「他の活性成分」とは、それぞれ、別々の製剤へ製剤化されてもよい。

2´-デオキシ-2´-フルオロ-β-D-シチジン若しくはそのプロドラッグ、又はそれらの薬学的に許容される塩、或いはそれらの溶媒和物は、当該「他の活性成分」と同時に、逐次的に、又は交互に対象に投与してもよい。

[0022] ＜有効成分の含有量＞

有効成分の含有量の下限値は、活性の点から、抗C型肝炎ウイルス剤の全質量に対して、例えば0.001質量%、好ましくは0.01質量%、より好ましくは0.05質量%に設定することができる。有効成分の含有量の上限値は、特に限定されないが、抗C型肝炎ウイルス剤の全質量に対して、例えば99.99質量%、好ましくは90質量%、より好ましくは80質量%に設定することができる。有効成分の含有量は、前記下限値及び上限値を任意に選択した範囲内、例えば0.001～99.99質量%、好ましくは0.01～90質量%、より好ましくは0.05～80質量%の範囲内であることができる。

[0023] ＜添加剤＞

抗C型肝炎ウイルス剤は、薬学的に許容される添加剤を含有し得る。

抗C型肝炎ウイルス剤の形態の例は、固形製剤（例：顆粒剤、散剤、錠剤

、カプセル剤、ドライシロップ剤）、半固形製剤（例：クリーム剤、軟膏剤、ゲル剤）、及び液体製剤（例：溶液剤、懸濁剤）を包含する。

前記固形製剤は、例えば、有効成分及び添加剤（例：賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、着色剤）を混合し、及び所望により、造粒、整粒、圧縮、及び／又はコーティングすることにより製造することができる。

前記賦形剤の例は、乳糖、乳糖水和物、ショ糖、マンニトール、ソルビトール、結晶セルロース、デンプン（例：コーンスターチ）、含水二酸化ケイ素、並びにこれらの組み合わせを包含する。

前記結合剤の例は、寒天、アラビアゴム、ヒアルロン酸、ヒドロキシエチルセルロース、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、並びにこれらの組み合わせを包含する。

前記崩壊剤の例は、アルギン酸、カルボキシメチルセルロース（カルメロース）、クロスカルメロースナトリウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン（ポビドン）、クロスポビドン、並びにこれらの組み合わせを包含する。

前記滑沢剤の例は、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、並びにこれらの組み合わせを包含する。

前記着色剤の例は、三二酸化鉄、酸化チタン、並びにこれらの組み合わせを包含する。

[0024] 前記半固形製剤は、例えば、有効成分、半固形担体、及び所望による他の添加剤を混合することにより製造することができる。

[0025] 前記液体製剤は、例えば、有効成分、液状担体〔例：水性担体（例：精製水）、油性担体〕、及び所望による他の添加剤（例：乳化剤、分散剤、懸濁剤、緩衝剤、抗酸化剤、界面活性剤、浸透圧調節剤、キレート剤、抗菌剤）を混合し、及び必要により滅菌することにより、製造できる。

[0026] <投与の形態>

抗C型肝炎ウイルス剤の投与方法は、経口投与又は非経口投与（例：静脈投与、筋肉投与、皮下投与）であることができる。

抗C型肝炎ウイルス剤の投与方法は、局所投与であってもよい。

抗C型肝炎ウイルス剤の投与対象は、ヒト、非ヒト哺乳動物（例：サル、ヒツジ、イヌ、マウス、ラット）、及び非哺乳動物のいずれであってもよい。

抗C型肝炎ウイルス剤の投与回数は、投与対象の年齢、体重、病状等に応じて適宜選択することができ、例えば1日に1回、2回、若しくは3回、2日に1回、3日に1回、又は1週間に1回であることができる。

抗C型肝炎ウイルス剤の1回の投与量は、投与対象及び投与回数等に応じて、0.1mg～1000mgの範囲内であることができる。

抗C型肝炎ウイルス剤の好適な例は、経口投与製剤であり、その具体例は、

前記化合物、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポビドン、ステアリン酸マグネシウム、及び酸化チタンを含む錠剤；及び

硬ゼラチンカプセルに、前記化合物、ポビドン、及びステアリン酸マグネシウムが含まれるカプセル剤

を包含する。

[0027] C型肝炎ウイルス関連疾患の予防又は治療剤

「C型肝炎ウイルス関連疾患」とは、C型肝炎ウイルスの感染に起因して発症する疾患を意味する。

C型肝炎ウイルス関連疾患は、例えばC型肝炎（例：C型急性肝炎、C型慢性肝炎）、C型肝炎硬変、及びC型肝炎癌からなる群より選択される1種以上である。

本開示の一実施態様のC型肝炎ウイルス関連疾患の予防又は治療剤は、2'-デオキシ-2'-フルオロ- β -D-シチジン若しくはそのプロドラッグ、又はそれらの薬学的に許容される塩、或いはそれらの溶媒和物を有効成分として含有する。

前記予防又は治療剤に含まれ得る他の活性成分及び添加剤、並びに、前記予防又は治療剤の剤形、投与の形態（例：投与経路、投与対象、投与回数、

及び投与量)は、例えば前記抗C型肝炎ウイルス剤について述べたものから選択することができる。

[0028] C型肝炎ウイルスの増殖を遅延又は抑制する方法、或いは、C型肝炎ウイルス関連疾患を予防又は治療する方法

本開示の一実施態様のC型肝炎ウイルスの増殖を遅延又は抑制する方法、或いは、C型肝炎ウイルス関連疾患を予防又は治療する方法は、2'-デオキシ-2'-フルオロ- β -D-シチジン若しくはそのプロドラッグ、又はそれらの薬学的に許容される塩、或いはそれらの溶媒和物を、その必要において対象に投与する工程を含む。

その投与の形態(例:投与経路、投与対象、投与回数、及び投与量)は、例えば前記抗C型肝炎ウイルス剤について述べたものから選択することができる。

実施例

[0029] 以下、実施例によって本開示の一実施態様を更に詳細に説明するが、本開示はこれに限定されるものではない。

[0030] 実施例1 (合成例)

(1)

2-Deoxy-2-fluoro-1,3,5-tri-O-benzoyl- α -D-arabinofuranose 2 gをジクロロメタンに20 mL溶解させ、臭化水素酢酸溶液(5.1 mol/L)を4 mL加え、攪拌した。反応終了後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて未反応のHB rを中和した。

その後、分液し、ジクロロメタンで抽出した溶液を濃縮し、1.7 gの1-Bromo-2-deoxy-2-fluoro-3,5-di-O-benzoyl- α -D-arabinofuranoseの粗体を得た。

これを次工程に用いた。

(2) シトシンとの反応

シトシン1 gをジクロロエタン:アセトニトリルの共溶媒に分散させた。

これへ、t-ブトキシカリウムを加え、50℃に加温して、しばらく攪拌

して溶解させた。

これへ、1-Bromo-2-deoxy-2-fluoro-3,5-di-O-benzoyl- α -D-arabinofuranose 粗体 1. 7 g を滴下して、反応させた。

反応終了後、ジクロロエタンで希釈して固体成分を濾過した後に、濾液を濃縮し、及びカラムクロマトグラフィーにて精製した。

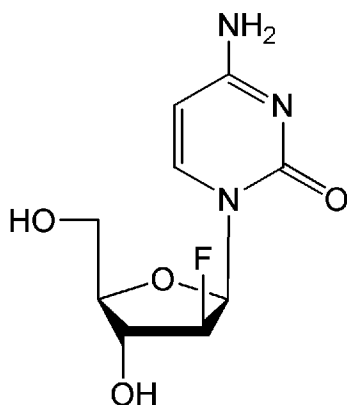
反応生成体 (2'-deoxy-2'-fluoro-3',5'-di-O-benzoyl- β -D-cytidine) を 170 mg 得た。

(3) 脱保護

2'-deoxy-2'-fluoro-3',5'-di-O-benzoyl- β -D-cytidine 170 mg をメタノールに溶解させ、ナトリウムメトキシドを 12 mg 加えて攪拌した。

反応終了後、反応生成物をプレパラティブTLCにて精製し、60 mg の2'-deoxy-2'-fluoro- β -D-cytidine (次式) を得た。

[化10]



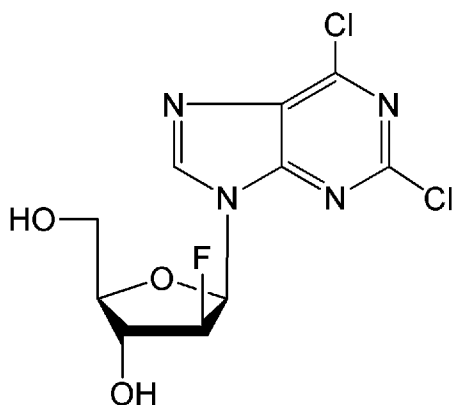
$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 400 MHz) δ 3.734–3.839 (2H, m), 3.950–3.985 (1H, m), 4.270–4.325 (1H, m), 4.972–5.115 (1H, m), 5.911 (1H, d, $J=7.6\text{ Hz}$), 6.208 (1H, dd, $J=18.4, 3.6\text{ Hz}$), 7.835 (1H, d, $J=7.6\text{ Hz}$)

[0031] 比較例 1 (合成例)

実施例 1 の工程 (2) において、シトシンの代わりに 2,6-ジクロロプリンを用いる点を除き、実施例 1 と同様に操作し、2,6-dichloro-9-((2R,3S,

4R, 5R)-3-fluoro-4-hydroxy-5-(hydroxymethyl) tetrahydrofuran-2-yl)-9H-purine (次式) を得た。

[化11]



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- D_6) δ 8.53 (s, 1H), 6.41 (dd, $J = 12.3, 4.6$ Hz, 1H), 5.97 (s, 1H), 5.25 (dt, $J = 52.8, 4.6$ Hz, 1H), 5.09 (t, $J = 5.5$ Hz, 1H), 4.38–4.43 (m, 1H), 3.81–3.91 (m, 1H), 3.58–3.68 (m, 2H)

[0032] 試験例 1 (抗HCV活性)

1 – 1. 抗HCV活性の測定

抗HCV活性の評価はヒト肝癌細胞株HuH-7由来のOR6細胞を用いて実施した。OR6細胞では、遺伝子型1b型の0株のゲノムにRenilla Luciferase遺伝子を組み込んでいるため、HCV RNA複製のレベルをRenilla Luciferase活性を測定することで簡便且つ正確に評価することができる。

OR6細胞を 1.5×10^4 cell/wellになるように播種した。24時間後に、実施例1の化合物を0、0.49、0.97、1.95、3.90、7.81、15.6、31.3、62.5、125、250、500、1000nMになるように希釈して前記細胞に添加した。前記細胞を3日間培養した後、回収し、Renilla Luciferase活性を測定した。

[0033] 試験例 2 (細胞毒性試験)

1 – 2. 細胞毒性の測定

OR6細胞は 3×10^3 cell/wellになるように播種した。24時間後に、実施例1の化合物を0、0.49、0.97、1.95、3.90、7.81、15.6、31.3、62.5、125、250、500、1000nMになるように希釈して前記細胞に添加した。OR6細胞は3日間培養

した。培養後、Premix WST-1 Cell Proliferation Assay System (TaKaRa)を10 μ l添加して37°Cで2時間培養後、450nmでマイクロプレートリーダーを用いて吸光度を測定した。

[0034] 2. 結果

2-1. 抗HCV活性

EC₅₀ (50%有効濃度)は、化合物の濃度及び抗HCV活性の関係を示すグラフから算出した。実施例1の化合物のEC₅₀は126 nMであり、比較例1の化合物のEC₅₀は10 μ Mより大であった。

2-2. 細胞毒性

CC₅₀ (50%細胞毒性濃度)は、化合物の濃度及び細胞毒性の関係を示すグラフから算出した。実施例1の化合物のOR6細胞に対するCC₅₀は100 μ M以上であった。

請求の範囲

- [請求項1] 2´-デオキシ-2´-フルオロ-β-D-シチジン若しくはそのプロドラッグ、又はそれらの薬学的に許容される塩、或いはそれらの溶媒和物を有効成分として含有する、抗C型肝炎ウイルス剤。
- [請求項2] 2´-デオキシ-2´-フルオロ-β-D-シチジン若しくはそのプロドラッグ、又はそれらの薬学的に許容される塩、或いはそれらの溶媒和物を有効成分として含有する、C型肝炎ウイルス関連疾患の予防又は治療剤。
- [請求項3] 前記C型肝炎ウイルス関連疾患が、C型肝炎、C型肝硬変、及びC型肝炎癌からなる群より選択される1種以上である、請求項2に記載の予防又は治療剤。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2020/003821

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl. A61K31/7068 (2006.01) i, A61P1/16 (2006.01) i, A61P29/00 (2006.01) i, A61P31/12 (2006.01) i, A61P35/00 (2006.01) i

FI: A61K31/7068, A61P31/12, A61P1/16, A61P35/00, A61P29/00

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)

Int.Cl. A61K31/7068, A61P1/16, A61P29/00, A61P31/12, A61P35/00

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

Published examined utility model applications of Japan 1922-1996

Published unexamined utility model applications of Japan 1971-2020

Registered utility model specifications of Japan 1996-2020

Published registered utility model applications of Japan 1994-2020

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

WPI, JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII),

CAplus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS/WPIDS (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	KLUMPP, K. et al., 2'-deoxy-4'-azido nucleoside analogs are highly potent inhibitors of hepatitis C virus replication despite the lack of 2'- α -hydroxyl groups., Journal of Biological Chemistry, 2008, vol. 283, no. 4, pp. 2167-2175, fig. 1, table 4, p. 2171, left column, second paragraph, p. 2174, right column, second paragraph	1-3
X	JP 2004-534769 A (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG) 28.11.2004 (2004-11-28), table 1, example 1, table 2, top row	1-3
X	JP 2005-522443 A (PHARMASSET LTD.) 28.07.2005 (2005-07-28), paragraphs [0785], [0786], examples 2, 3	1-3



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

05.03.2020

Date of mailing of the international search report

17.03.2020

Name and mailing address of the ISA/

Japan Patent Office

3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku,

Tokyo 100-8915, Japan

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2020/003821

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	PARRISH, J. P. et al., Evaluation of 2'- α -fluorine modified nucleoside phosphonates as potential inhibitors of HCV polymerase., Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2013, vol. 23, no. 11, pp. 3354-3357, scheme 1, compound 3, table 1, 2'- α -FdC(3)	1-3
X	CLARK, J. L. et al., Design, synthesis, and antiviral activity of 2'-deoxy-2'-fluoro-2'-C-methyl-cytidine, a potent inhibitor of hepatitis C virus replication., Journal of Medicinal Chemistry, 2005, vol. 48, no. 17, pp. 5504-5508, p. 5504, fig. 1, 2'-FdCyd, p. 5506, table 2, 2'-FdCyd	1-3
A	JP 2012-521359 A (ALIOS BIOPHARMA, INC.) 13.09.2012 (2012-09-13)	1-3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.

PCT/JP2020/003821

JP 2004-534769 A	18.11.2004	US 2003/0083307 A1 table 1, page 6, tables WO 2002/094289 A1 EP 1395266 A1 CA 2445744 A
JP 2005-522443 A	28.07.2005	US 2004/0002476 A1 851, scheme 1 WO 2003/068164 A2 EP 1482943 A1 CA 2476282 A CN 1646534 A KR 10-2004-0094692 A AU 2003217414 A
JP 2012-521359 A	13.09.2012	US 2010/0249068 A1 WO 2010/108140 A1 EP 2623104 A1 CA 2755642 A KR 10-2011-0128947 A AU 2010226466 A

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC）） A61K 31/7068(2006.01)i; A61P 1/16(2006.01)i; A61P 29/00(2006.01)i; A61P 31/12(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i FI: A61K31/7068; A61P31/12; A61P1/16; A61P35/00; A61P29/00		
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）） A61K31/7068; A61P1/16; A61P29/00; A61P31/12; A61P35/00		
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 1971-2020年 日本国実用新案登録公報 1996-2020年 日本国登録実用新案公報 1994-2020年		
国際調査で利用した電子データベース（データベースの名称、調査に利用した用語） WPI; JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII); CPlus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS/WPIDS (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 請求項の番号
X	KLUMPP, K. et al., 2'-deoxy-4'-azido nucleoside analogs are highly potent inhibitors of hepatitis C virus replication despite the lack of 2'- α -hydroxyl groups., Journal of Biological Chemistry, 2008, Vol. 283, No. 4, pp.2167-2175 FIGURE1、TABLE4、第2171頁左欄第2パラグラフ、第2174頁右欄第2パラグラフ	1-3
X	JP 2004-534769 A (エフ・ホフマン-ラ ロシュ アーゲー) 18.11.2004 (2004-11-18) 表1の実施例1、表2最上段	1-3
X	JP 2005-522443 A (ファーマセツト・リミテツド) 28.07.2005 (2005-07-28) 段落0785、0786、実施例2、3	1-3
X	PARRISH, J. P. et al., Evaluation of 2'- α -fluorine modified nucleoside phosphonates as potential inhibitors of HCV polymerase., Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2013, Vol.23, No.11, pp.3354-3357 Scheme1の化合物3、Table1の2'- α -FdC(3)	1-3
☒ 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、一般的な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抵触するものではなく、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 05.03.2020		国際調査報告の発送日 17.03.2020
名称及びあて先 日本国特許庁(ISA/JP) 〒100-8915 日本国 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号		権限のある職員（特許庁審査官） 六笠 紀子 4C 9735 電話番号 03-3581-1101 内線 3439

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 請求項の番号
X	CLARK, J. L. et al., Design, Synthesis, and Antiviral Activity of 2'-Deoxy-2'-fluoro-2'-C-methyl-cytidine, a Potent Inhibitor of Hepatitis C Virus Replication., Journal of Medicinal Chemistry, 2005, Vol.48, No.17, pp.5504-5508 p.5504 Figure1の2'-FdCyd、p.5506 Table2の2'-FdCyd	1-3
A	JP 2012-521359 A (アリオス バイオファーマ インク.) 13.09.2012 (2012 - 09 - 13)	1-3

国際調査報告
 パテントファミリーに関する情報

国際出願番号

PCT/JP2020/003821

引用文献			公表日	パテントファミリー文献			公表日
JP	2004-534769	A	18.11.2004	US	2003/0083307	A1	
					Table1, p. 6 Table		
				WO	2002/094289	A1	
				EP	1395266	A1	
				CA	2445744	A	
JP	2005-522443	A	28.07.2005	US	2004/0002476	A1	
					851, Scheme1		
				WO	2003/068164	A2	
				EP	1482943	A1	
				CA	2476282	A	
				CN	1646534	A	
				KR	10-2004-0094692	A	
				AU	2003217414	A	
JP	2012-521359	A	13.09.2012	US	2010/0249068	A1	
				WO	2010/108140	A1	
				EP	2623104	A1	
				CA	2755642	A	
				KR	10-2011-0128947	A	
				AU	2010226466	A	