

(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
2014 年 9 月 25 日(25.09.2014)



(10) 国際公開番号
WO 2014/148438 A1

(51) 国際特許分類:

A61K 31/137 (2006.01) A61K 45/00 (2006.01)
A61K 31/167 (2006.01) A61P 1/16 (2006.01)
A61K 31/18 (2006.01) A61P 31/14 (2006.01)
A61K 31/7056 (2006.01) A61P 43/00 (2006.01)
A61K 38/21 (2006.01)

(21) 国際出願番号:

PCT/JP2014/057159

(22) 国際出願日:

2014 年 3 月 17 日(17.03.2014)

(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 2013-057583 2013 年 3 月 21 日(21.03.2013) JP

(71) 出願人: 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: 宮地弘幸(MIYACHI Hiroyuki); 〒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). 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). 池田正徳 (IKEDA Masanori); 〒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). 松野研司(MATSUNO Kenji); 〒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: 奥原康司, 外(OKUHARA Koji et al.); 〒1900022 東京都立川市錦町 3 丁目 1 番 2 号 701 ウインググリーン特許事務所 立川オフィス Tokyo (JP).

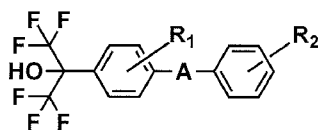
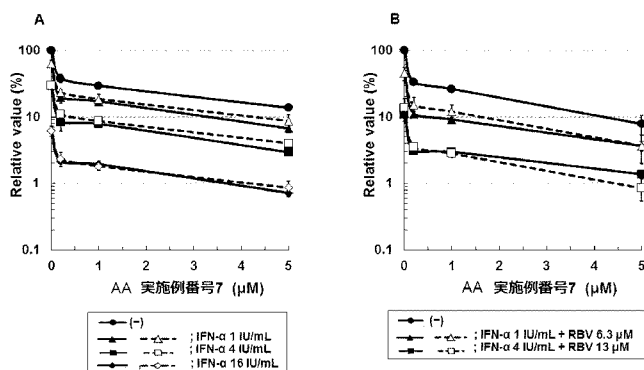
(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME,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

[続葉有]

(54) Title: THERAPEUTIC AGENT FOR HEPATITIS C WHICH COMPRISES 4-(1,1,1,3,3,3-HEXAFLUORO-2-HYDROXYPROPAN-2-YL)BENZENE DERIVATIVE

(54) 発明の名称: 4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンゼン誘導体を含有する C 型肝炎治療剤



(I)

(57) Abstract: The purpose of the present invention is to provide: a hepatitis C virus replication inhibitor; and a medicinal agent for treating hepatitis C virus infection. Specifically, the present invention is a hepatitis C virus replication inhibitor containing, as an active ingredient, a 4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hydroxypropan-2-yl)benzene derivative represented by general formula (I), a solvate of the derivative, or a hydrate of the derivative or the solvate. [In the formula, R₁ and R₂ may be the same as or different from each other and independently represent a hydrogen atom, a halogen atom, a linear or branched alkyl group having 1 to 6 carbon atoms, a linear or branched alkoxy group having 1 to 6 carbon atoms or a trifluoromethyl group; A represents a group NR₃CO, a group NR₃SO₂, a group NR₃CONH or a group NR₃CH₂; and R₃ represents a hydrogen atom or a linear or branched alkyl group having 1 to 6 carbon atoms, and R₃ may be bound to a left benzene ring to form a pentagonal to heptagonal structure.]

(57) 要約:

[続葉有]

AA Example No. 7

WO 2014/148438 A1



MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラ
シア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, 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))

本発明は、C型肝炎ウイルス複製阻害剤、及び、C型肝炎ウイルス感染症を治療するための医薬の提供を目的とする。具体的には、本発明は、一般式 (I) で表される 4- (1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル) ベンゼン誘導体及びそれらの溶媒和物若しくはそれらの水和物を有効成分として含む、C型肝炎ウイルス複製阻害剤である。 [式中、 R_1 及び R_2 は、同一又は相異なって、水素、ハロゲン原子、炭素数 1~6 の直鎖状又は分岐したアルキル基、炭素数 1~6 の直鎖状又は分岐したアルコキシ基、トリフルオロメチル基を表し、A は NR_3CO 基、 NR_3SO_2 基、 NR_3CONH 基、 NR_3CH_2 基を表し、 R_3 は、水素、あるいは、炭素数 1~6 の直鎖状又は分岐したアルキル基を表し、また、 R_3 は左ベンゼン環と結合して 5~7 角形を形成しても良い。]

明 細 書

発明の名称：

4－（１，１，１，３，３，３－ヘキサフルオロ－２－ヒドロキシプロパン－２－イル）ベンゼン誘導体を含むＣ型肝炎治療剤

技術分野

[0001] 本発明は、Ｃ型肝炎ウイルスＲＮＡの複製を抑制又は阻害するＣ型肝炎ウイルス複製阻害剤（若しくはＣ型肝炎ウイルスＲＮＡ（ＨＣＶＲＮＡ）複製阻害剤）、及び該Ｃ型肝炎ウイルス複製阻害剤を用いたＣ型肝炎の治療方法に関する。

背景技術

[0002] Ｃ型肝炎ウイルス（ＨＣＶ； hepatitis C virus）は、フラビウイルス科に属するＲＮＡウイルスで、Ｃ型肝炎を引き起こすウイルスである。ＨＣＶ感染者は、国内に２００万人以上、全世界で１億７０００万人以上いると言われており、感染者の７０～８０％は、慢性肝炎に陥る。感染者が慢性肝炎になると、ＨＣＶが排除されないかぎり肝硬変、さらには、肝癌を発症するに至る。現在、国内で毎年約３万人が肝癌の犠牲となっているが、その８割以上にＨＣＶ感染が認められる。このように、ＨＣＶは、重篤な感染症を引き起こすウイルスであると言える。

[0003] 今日、Ｃ型肝炎の抗ウイルス治療法として、ペグインターフェロン－リバビリン併用療法が用いられるようになり、治療効果も格段に上がってきた。しかし、ペグインターフェロン－リバビリン併用療法については、その有効性は５割程度に留まっているのが現状であり、また、副作用が強いなどの問題を有している。そのため、ＨＣＶ特異的抗ウイルス剤の新たな開発が囑望されている。最近、抗ＨＣＶ活性を有するフェナンスリジノン誘導体が報告され（非特許文献１）その効果に期待が持たれているが、依然として、治療効果の高い新規のＨＣＶ抗ウイルス剤の開発が当該研究分野における重要な課題となっている。

先行技術文献

非特許文献

- [0004] 非特許文献1: Salim ら, Biochem. Biophys. Res. Commun. 415: 714-719 2011

発明の概要

発明が解決しようとする課題

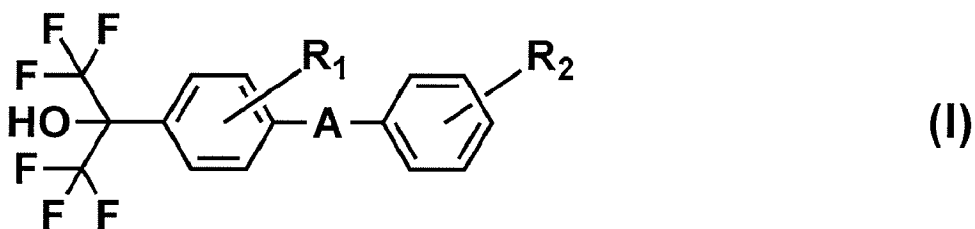
- [0005] 本発明は、C型肝炎ウイルス複製阻害剤、あるいは、C型肝炎ウイルス感染症治療のための医薬又は医薬組成物の提供を目的とする。

また、本発明は、これらの医薬又は医薬組成物を患者等に投与することを含む、C型肝炎の治療方法の提供を目的とする。

課題を解決するための手段

- [0006] 発明者らは、C型肝炎治療剤の現状に鑑み、4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンゼン誘導体のC型肝炎ウイルスのRNA複製に対する影響を検討した結果、4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンゼン誘導体が優れたC型肝炎ウイルスRNA複製抑制作用を有することを初めて見出し、本発明を完成させた。
- [0007] すなわち、本発明は、一般式(I)で表される4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンゼン誘導体及びそれらの溶媒和物若しくはそれらの水和物を有効成分として含む、C型肝炎ウイルス複製阻害剤である。

[化1]

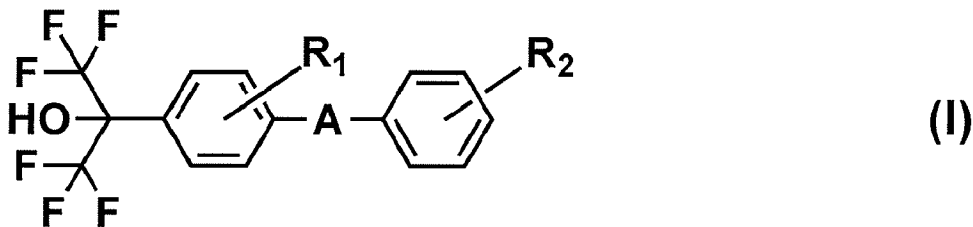


[式中、 R_1 及び R_2 は、同一又は相異なって、水素、ハロゲン原子、炭素数

1～6の直鎖状又は分岐したアルキル基、炭素数1～6の直鎖状又は分岐したアルコキシ基、トリフルオロメチル基を表し、Aは NR_3CO 基、 NR_3SO_2 基、 NR_3CONH 基、 NR_3CH_2 基を表し、 R_3 は、水素、あるいは、炭素数1～6の直鎖状又は分岐したアルキル基を表し、また、 R_3 は左ベンゼン環と結合して5～7角形を形成しても良い。]

[0008] また、本発明は、一般式(Ⅰ)で表される4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンゼン誘導体及びそれらの溶媒和物若しくはそれらの水和物を有効成分として含む、C型肝炎ウイルス感染症治療のための医薬又は医薬組成物である。

[化2]



[式中、 R_1 及び R_2 は、同一又は相異なって、水素、ハロゲン原子、炭素数1～6の直鎖状又は分岐したアルキル基、炭素数1～6の直鎖状又は分岐したアルコキシ基、トリフルオロメチル基を表し、Aは NR_3CO 基、 NR_3SO_2 基、 NR_3CONH 基、 NR_3CH_2 基を表し、 R_3 は、水素、炭素数1～6の直鎖状又は分岐したアルキル基を表し、また、 R_3 は左ベンゼン環と結合して5～7角形を形成しても良い。]

[0009] また、本発明は、上記C型肝炎ウイルス感染症治療のための医薬又は医薬組成物を患者等に投与することを含む、C型肝炎感染症の治療方法である。

さらに、本発明は、上記C型肝炎ウイルス複製阻害剤を使用した医療現場等における殺菌方法、あるいは、殺菌用具である。

発明の効果

[0010] 本発明のC型肝炎ウイルス複製阻害剤は、C型肝炎ウイルスRNAの複製を顕著に抑制又は阻害することができる。その結果、一般式(Ⅰ)で示され

る化合物、あるいは、本発明のC型肝炎ウイルス複製阻害剤を有効成分として含む医薬は、C型肝炎ウイルスによる感染疾患を有効に治癒せしめることができる。

図面の簡単な説明

[0011] [図1]図1 (A、B) は、実施例番号7の化合物と、IFN- α 、リバビリン(RBV)との2剤又は3剤併用した場合のHCV RNA複製活性に対する抑制効果を検討した結果である。Aは、IFN- α との2剤併用効果を、Bは、IFN- α 及びRBVとの3剤併用効果を示す。実施例番号7の化合物を単独で用いた場合の抑制効果を100とし、IFN- α 、RBVを併用した場合の効果を相対値で示した。

発明を実施するための形態

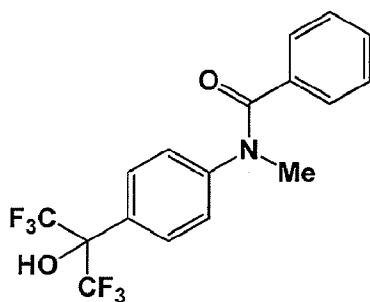
[0012] 本発明の実施態様の1つは、一般式(1)で表される4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンゼン誘導体及びそれらの溶媒和物若しくはそれらの水和物を有効成分として含む、C型肝炎ウイルス複製阻害剤である。

一般式(1)において、 R_1 は、ベンゼン環上の置換基で、水素、ハロゲン原子、炭素数1～6の直鎖状又は分岐したアルキル基、炭素数1～6の直鎖状又は分岐したアルコキシ基、トリフルオロメチル基である。好ましくは水素、炭素数1～6の直鎖状又は分岐したアルコキシ基であり、より好ましくは、水素又はメトキシ基である。 R_2 は、水素、ハロゲン原子、炭素数1～6の直鎖状又は分岐したアルキル基、炭素数1～6の直鎖状又は分岐したアルコキシ基、トリフルオロメチル基である。好ましくは水素、ハロゲン原子、メチル基、メトキシ基又はトリフルオロメチル基である。 A は NR_3CO 基、 NR_3SO_2 基、 NR_3CONH 基、 NR_3CH_2 基を表し、好ましくは、 R_3 は、水素、炭素数1～6の直鎖状又は分岐したアルキル基である。また、 R_3 は左ベンゼン環と結合して5～7角形を形成しても良い。好ましくは、 A は $NHCO$ 基、 $NMeCO$ 基、 $NHSO_2$ 基、 $NMeSO_2$ 基である。環状構造の場合は6～7角形が良い。

[0013] 一般式(1)で表される4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンゼン誘導体としては、限定はしないが、例えば、次のものが挙げられる。

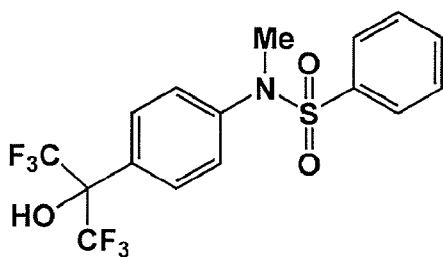
[0014] N-(4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)-N-メチルベンズアミド

[化3]



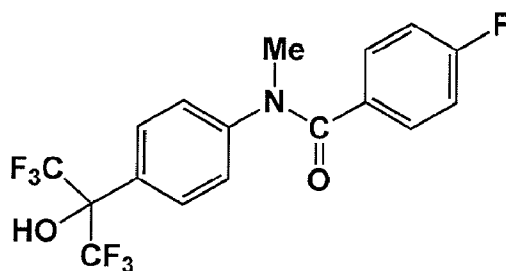
[0015] N-(4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)-N-メチルベンゼンスルホンアミド

[化4]

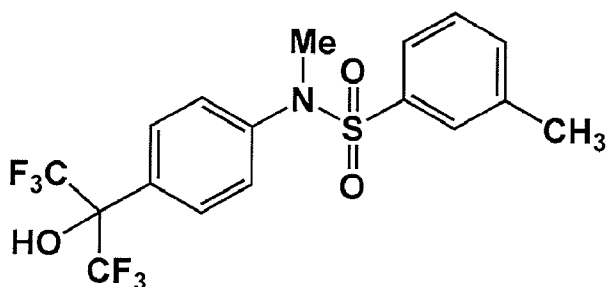


[0016] 4-フルオロ-N-(4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)-N-メチルベンズアミド

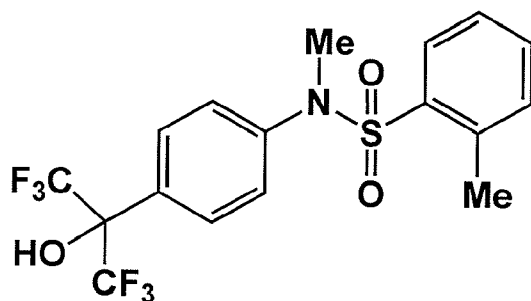
[化5]



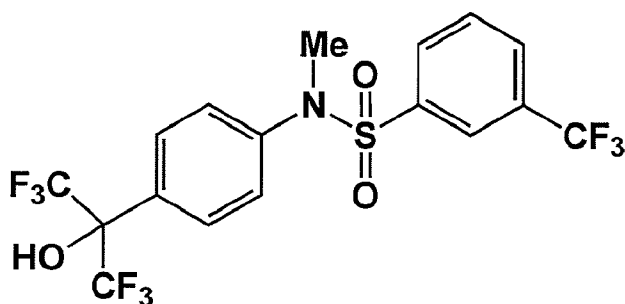
- [0017] N- (4- (1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル) フェニル) -N, 3-ジメチルベンゼンスルホンアミド
[化6]



- [0018] N- (4- (1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル) フェニル) -N, 2-ジメチルベンゼンスルホンアミド
[化7]



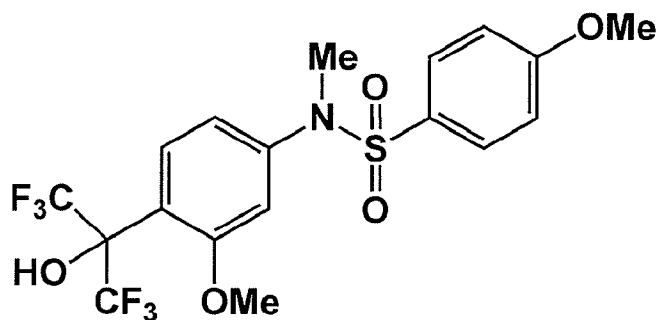
- [0019] N- (4- (1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル) フェニル) -N-メチル-3- (トリフルオロメチル) ベンゼンスルホンアミド
[化8]



- [0020] N- (4- (1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル) -3-メトキシフェニル) -4-メトキシ-N-メチル

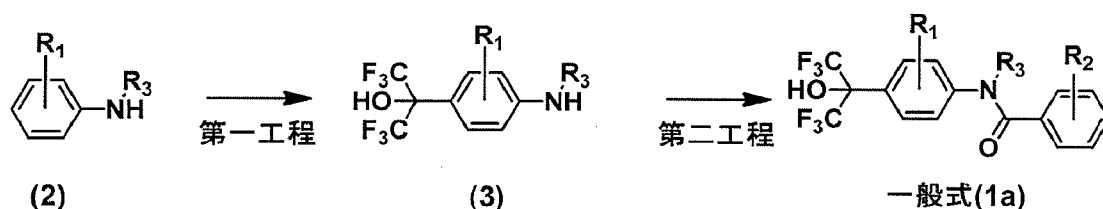
ベンゼンスルホンアミド

[化9]



[0021] 本発明の一般式(1)で表される4-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンゼン誘導体は、いずれも公知の化合物であり、通常の化学的合成方法を用いて得ることができる。例えば、学術論文であるBioorg. Med. Chem. Lett. 16(6), 1638-1642, 2006、国際公開公報のWO200054759 A2に記載された合成方法により合成することができる。すなわち、本発明の一般式(1)で表される化合物のうち、 R_1 及び R_2 は、同一又は相異なって、水素、ハロゲン原子、炭素数1～6の直鎖状又は分岐したアルキル基、炭素数1～6の直鎖状又は分岐したアルコキシ基、トリフルオロメチル基を表し、Aは NR_3CO 基を表し、 R_3 は、水素、炭素数1～6の直鎖状又は分岐したアルキル基で表される化合物(1a)は、以下の方法により製造することができる(スキーム1)。

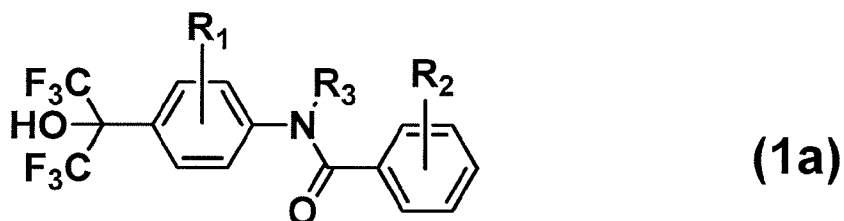
[化10]



スキーム1

[0022] すなわち、一般式(1a)：

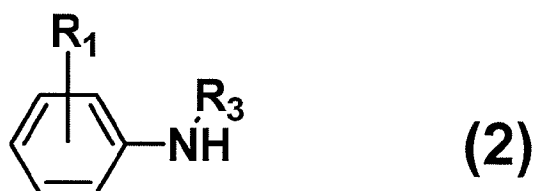
[化11]



〔式中、 R_1 及び R_2 は、同一又は相異なって、水素、ハロゲン原子、炭素数1～6の直鎖状又は分岐したアルキル基、炭素数1～6の直鎖状又は分岐したアルコキシ基、トリフルオロメチル基を表し、 R_3 は、水素、炭素数1～6の直鎖状又は分岐したアルキル基を表す〕

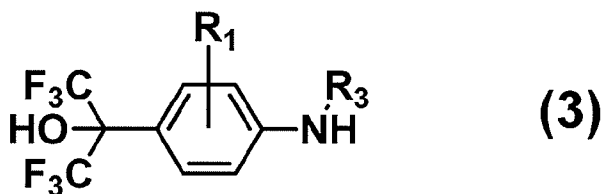
で表される化合物は、以下の：

[化12]



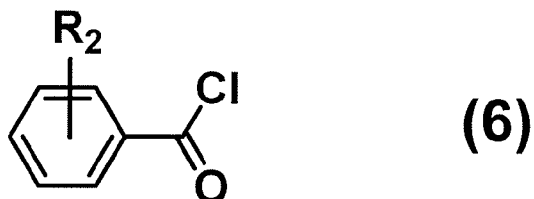
〔式中、 R_1 と R_3 は前記と同義である〕で表される化合物（2）と、トリフルオロアセトン水和物を反応されることにより合成することができる以下の：

[化13]



〔式中、 R_1 と R_3 は前記と同義である〕で表される化合物（3）と一般式（6）

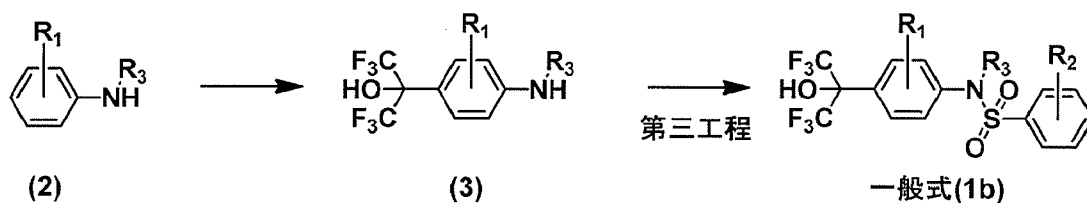
[化14]



[式中、 R_2 は前記と同義である]を反応させることにより合成することができる。

[0023] また、本発明の一般式(1)で表される化合物のうち、 R_1 及び R_2 は、同一又は相異なって、水素、ハロゲン原子、炭素数1～6の直鎖状又は分岐したアルキル基、炭素数1～6の直鎖状又は分岐したアルコキシ基、トリフルオロメチル基を表し、Aは NR_3SO_2 基、を表し、 R_3 は、水素、炭素数1～6の直鎖状又は分岐したアルキル基で表される化合物(1b)は、以下の方法により製造することができる(スキーム2)。

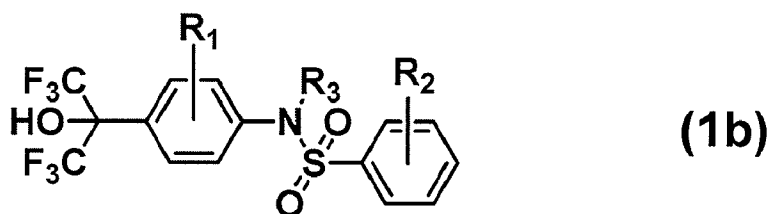
[化15]



スキーム2

[0024] すなわち、一般式(1b)：

[化16]

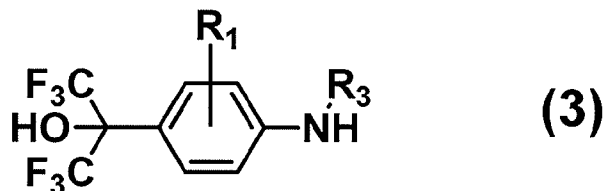


[式中、 R_1 及び R_2 は、同一又は相異なって、水素、ハロゲン原子、炭素数1～6の直鎖状又は分岐したアルキル基、炭素数1～6の直鎖状又は分岐し

たアルコキシ基、トリフルオロメチル基を表し、 R_3 は、水素、炭素数1～6の直鎖状又は分岐したアルキル基を表す]

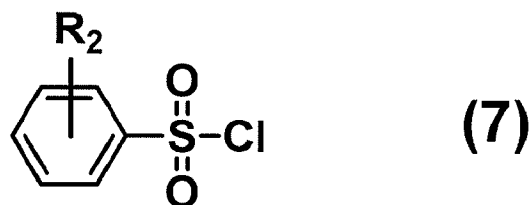
で表される化合物は、

[化17]



[式中、 R_1 と R_3 は前記と同義である]で表される化合物(3)と一般式(7)

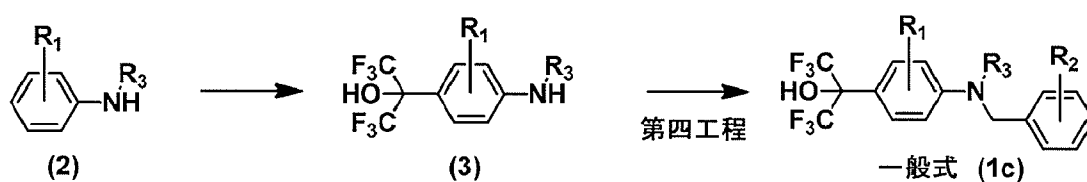
[化18]



[式中、 R_2 は前記と同義である]を反応させることにより合成することができる。

[0025] また、本発明の一般式(1)で表される化合物のうち、 R_1 及び R_2 は、同一又は相異なって、水素、ハロゲン原子、炭素数1～6の直鎖状又は分岐したアルキル基、炭素数1～6の直鎖状又は分岐したアルコキシ基、トリフルオロメチル基を表し、Aは NR_3CH_2 基で表される化合物(1c)は、以下の方法により製造することができる(スキーム3)。

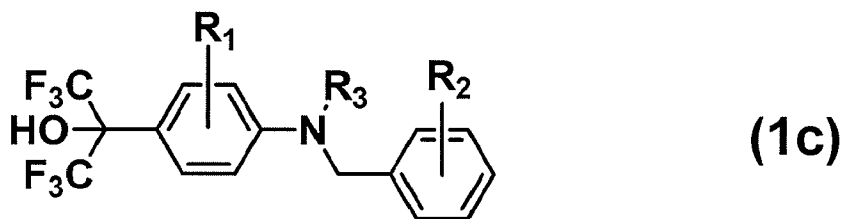
[化19]



スキーム3

[0026] すなわち、一般式（1c）：

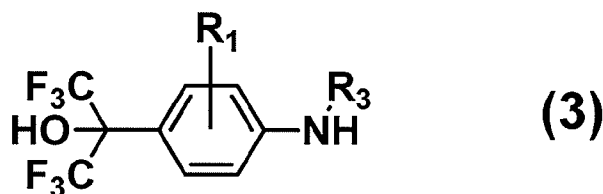
[化20]



[式中、 R_1 及び R_2 は、同一又は相異なって、水素、ハロゲン原子、炭素数1～6の直鎖状又は分岐したアルキル基、炭素数1～6の直鎖状又は分岐したアルコキシ基、トリフルオロメチル基を表し、 R_3 は、水素、炭素数1～6の直鎖状又は分岐したアルキル基を表す]

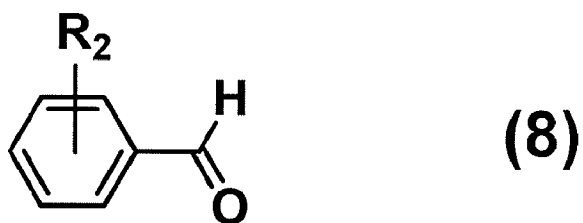
で表される化合物は、以下の：

[化21]



[式中、 R_1 と R_3 は前記と同義である] で表される化合物（3）と一般式（8）

[化22]

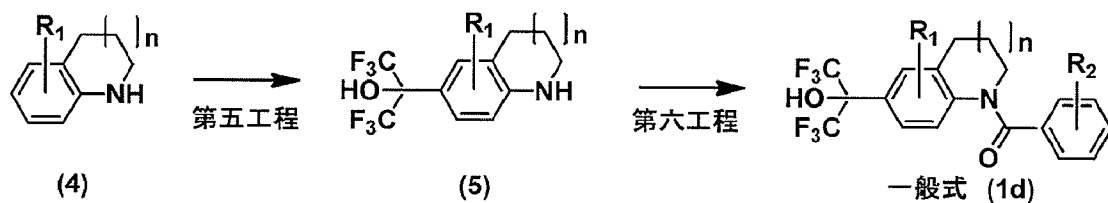


[式中、 R_2 は前記と同義である] を還元的アミノ化反応させることにより合成することができる。

[0027] さらに本発明の一般式（1）で表される化合物のうち、 R_1 及び R_2 は、同一又は相異なって、水素、ハロゲン原子、炭素数1～6の直鎖状又は分岐したアルキル基、炭素数1～6の直鎖状又は分岐したアルコキシ基、トリフルオ

ロメチル基を表し、Aは NR_3CO 基を表し、 R_3 は左ベンゼン環と結合して5～7角形を形成する化合物は、以下の方法により製造することができる（スキーム4）。

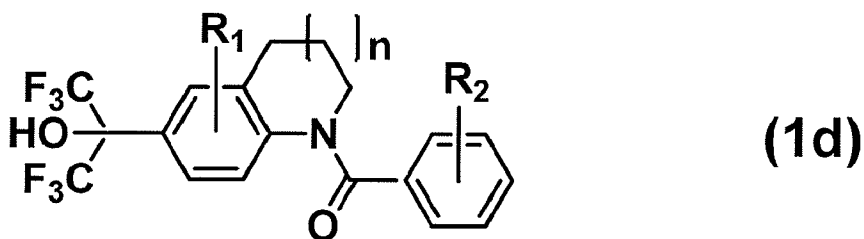
[化23]



スキーム4

[0028] すなわち、一般式（1d）：

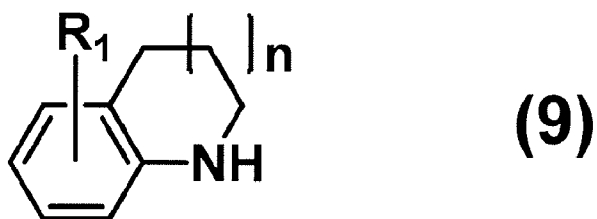
[化24]



[式中、 R_1 及び R_2 は、同一又は相異なって、水素、ハロゲン原子、炭素数1～6の直鎖状又は分岐したアルキル基、炭素数1～6の直鎖状又は分岐したアルコキシ基、トリフルオロメチル基を表し、 n は、炭素数1～3を表す]

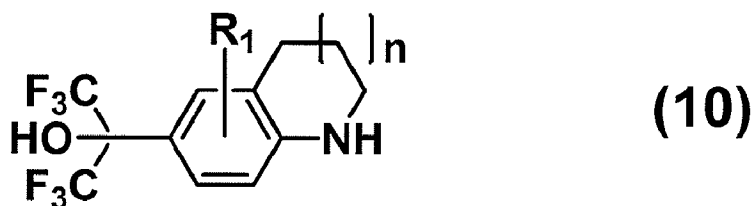
で表される化合物は、以下の：

[化25]



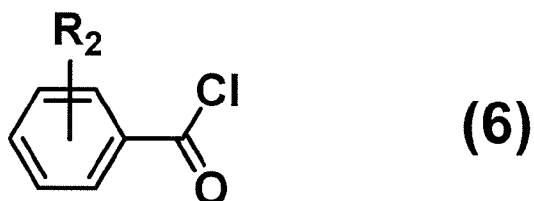
[式中、 R_1 と n は前記と同義である]で表される化合物（9）と、トリフルオロアセトン水和物を反応されることにより合成することができる以下の：

[化26]



[式中、 R_1 と n は前記と同義である]で表される化合物(10)と一般式(6)

[化27]



[式中、 R_2 は前記と同義である]を反応させることにより合成することができる。

[0029] 本発明の好ましい態様によれば、一般式(1)で表される4-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンゼン誘導体及びそれらの溶媒和物若しくはそれらの水和物を含む、C型肝炎ウイルス複製阻害剤が提供される。

[0030] また、本発明の医薬は、一般式(1)で表される化合物及びそれらの溶媒和物若しくはそれらの水和物自体であってよいが、一般的には、有効成分である一般式(1)で表される化合物と、1又は2以上の製剤用添加物(担体など)とを含む医薬組成物の形態が望ましい。

また、本発明の医薬の有効成分としては、上記一般式(1)で表される化合物の2種以上を組み合わせることもできる。

さらに、本発明の医薬は、一般式(1)で表される化合物の他、1又は複数の他のC型肝炎治療剤を組み合わせたものでもよい。ここで、C型肝炎治療剤とは、C型肝炎の症状を緩和するために使用される薬剤であれば、如何なるものであっても使用することができるが、例えば、インターフェロン α

及びその誘導体（例えば、ペグ化したインターフェロン α や他のタンパク質因子と融合したものなど、インターフェロン α の薬理作用を有する全ての誘導体）、リバビリン、HCVのプロテアーゼ阻害剤（例えば、テラプレビル（VX-950）（Vertex/Johnson & Johnson/Mitsubishi）、ボセプレビル（SCH503034）（Schering-Plough）、TMC435350（Tibotec/Medivir）、ITMN-191（InterMune/Roche）など）、あるいは、HCVのポリメラーゼ阻害剤（例えば、バロピシタビン（NM283）（Idenix）、R1626（Roche）、HCV-796（Viropharma）など）などが好ましい。また、本発明の医薬が1又は複数の一般式（I）で表される化合物と、1又は複数のC型肝炎治療剤を有効成分として併用するものである場合、各有効成分が同時に含有されるように調製されていてもよく、あるいは、各有効成分を、時間間隔をおいて使用されるように調製されてもよい。

複数の一般式（I）で表される化合物、あるいは、1又は複数の一般式（I）で表される化合物と1又は複数のC型肝炎治療剤を有効成分として併用する場合、各有効成分の使用量の比率は、使用目的や使用対象に応じて、当業者により容易に決定することができる。例えば、ある有効成分と他の有効成分の重量比（又はモル比）を、1/1000～1000の範囲で適宜決定することができる。

[0031] 医薬組成物の種類は特に限定されず、剤型としては、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、シロップ剤、懸濁剤、座剤、軟膏、クリーム剤、ゲル剤、貼付剤、吸入剤、注射剤等が挙げられる。これらの製剤は常法に従って調製される。尚、液体製剤にあっては、用時、水又は他の適当な溶媒に溶解又は懸濁する形であってもよい。また錠剤、顆粒剤は周知の方法でコーティングしてもよい。注射剤の場合には、一般式（I）で表される化合物を水や他の適当な溶媒に溶解させて調製されるが、必要に応じて生理食塩水或いはブドウ糖溶液に溶解させてもよく、また緩衝剤や保存剤を添加してもよい。経口投与用又は非経口投与用の任意の製剤形態で提供される。例えば、顆粒剤、細粒剤、散剤、硬カプセル剤、軟カプセル剤、シロップ剤、乳剤、懸濁剤又は

液剤等の形態の経口投与用医薬組成物、静脈内投与用、筋肉内投与用、若しくは皮下投与用などの注射剤、点滴剤、経皮吸収剤、経粘膜吸収剤、点鼻剤、吸入剤、坐剤などの形態の非経口投与用医薬組成物として調製することができる。注射剤や点滴剤などは、凍結乾燥形態などの粉末状の剤形として調製し、用時に生理食塩水などの適宜の水性媒体に溶解して用いることもできる。また、高分子などで被覆した徐放製剤を脳内に直接投与することも可能である。

[0032] 医薬組成物の製造に用いられる製剤用添加物の種類、有効成分に対する製剤用添加物の割合、又は医薬組成物の製造方法は、組成物の形態に応じて当業者が適宜選択することが可能である。製剤用添加物としては無機又は有機物質、あるいは固体又は液体の物質を用いることができ、一般的には、有効成分重量に対して1重量%から90重量%の間で配合することができる。具体的には、その様な物質の例として乳糖、ブドウ糖、マンニット、デキストリン、シクロデキストリン、デンプン、蔗糖、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、合成ケイ酸アルミニウム、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デンプン、カルボキシメチルセルロースカルシウム、イオン交換樹脂、メチルセルロース、ゼラチン、アラビアゴム、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、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、タルク、トラガント、ベントナイト、ビーガム、酸化チタン、ソルビタン脂肪酸エステル、ラウリル硫酸ナトリウム、グリセリン、脂肪酸グリセリンエステル、精製ラノリン、グリセロゼラチン、ポリソルベート、マクロゴール、植物油、ロウ、流動パラフィン、白色ワセリン、フルオロカーボン、非イオン性界面活性剤、プロピレングルコール、水等が挙げられる。

[0033] 経口投与用の固形製剤を製造するには、有効成分と賦形剤成分例えば乳糖、澱粉、結晶セルロース、乳酸カルシウム、無水ケイ酸などと混合して散剤とするか、さらに必要に応じて白糖、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドンなどの結合剤、カルボキシメチルセルロース、カルボキシ

メチルセルロースカルシウムなどの崩壊剤などを加えて湿式又は乾式造粒して顆粒剤とする。錠剤を製造するには、これらの散剤及び顆粒剤をそのまま或いはステアリン酸マグネシウム、タルクなどの滑沢剤を加えて打錠すればよい。これらの顆粒又は錠剤はヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、メタクリル酸－メタクリル酸メチルポリマーなどの腸溶剤基剤で被覆して腸溶剤製剤、或いはエチルセルロース 33、カルナウバロウ、硬化油などで被覆して持続性製剤とすることもできる。また、カプセル剤を製造するには、散剤又は顆粒剤を硬カプセルに充填するか、有効成分をそのまま或いはグリセリン、ポリエチレングリコール、ゴマ油、オリーブ油などに溶解した後ゼラチン膜で被覆し軟カプセルとすることができる。

[0034] 注射剤を製造するには、有効成分を必要に応じて塩酸、水酸化ナトリウム、乳糖、乳酸、ナトリウム、リン酸一水素ナトリウム、リン酸二水素ナトリウムなどの pH 調整剤、塩化ナトリウム、ブドウ糖などの等張化剤と共に注射用蒸留水に溶解し、無菌濾過してアンプルに充填するか、更にマンニトール、デキストリン、シクロデキストリン、ゼラチンなどを加えて真空凍結乾燥し、用事溶解型の注射剤としてもよい。また、有効成分にレチシン、ポリソルベート 80、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油などを加えて水中で乳化せしめ注射剤用乳剤とすることもできる。

[0035] 直腸投与剤を製造するには、有効成分をカカオ脂、脂肪酸のトリ、ジ及びモノグリセリド、ポリエチレングリコールなどの座剤用基材と共に加湿して溶解し型に流し込んで冷却するか、有効成分をポリエチレングリコール、大豆油などに溶解した後、ゼラチン膜で被覆すればよい。

[0036] 皮膚用外用剤を製造するには、有効成分を白色ワセリン、ミツロウ、流動パラフィン、ポリエチレングリコールなどに加えて必要ならば加湿して練合し軟膏剤とするか、ロジン、アクリル酸アルキルエステル重合体などの粘着剤と練合した後ポリアルキルなどの不織布に展延してテープ剤とする。

[0037] 本発明の医薬又は医薬組成物の投与量及び投与回数は特に限定されず、治療対象疾患の悪化・進展の防止及び／又は治療の目的、疾患の種類、患者の

体重や年齢などの条件に応じて、医師の判断により適宜選択することが可能である。一般的には、経口投与における成人一日あたりの投与量は0.01～1000mg（有効成分重量）程度であり、一日1回又は数回に分けて、あるいは数日ごとに投与することができる。注射剤として用いる場合には、成人に対して一日量0.001～100mg（有効成分重量）を連続投与又は間欠投与することが望ましい。

[0038] 本発明の医薬は、植込錠及びマイクロカプセルに封入された送達システムなどの徐放性製剤として、体内から即時に除去されることを防ぎ得る担体を用いて調製することができる。例えば、エチレンビニル酢酸塩、ポリ酸無水物、ポリグリコール酸、コラーゲン、ポリオルトエステル、及びポリ乳酸などの、生物分解性、生物適合性ポリマーを用いることができる。このような材料は、当業者によって容易に調製することができる。また、リポソームの懸濁液も薬剂的に受容可能な担体として使用することができる。有用なリポソームは、限定はしないが、ホスファチジルコリン、コレステロール及びPEG誘導ホスファチジルエタノール（PEG-P E）を含む脂質組成物として、使用に適するサイズになるように、適当なポアサイズのフィルターを通して調製され、逆相蒸発法によって精製される。

[0039] 本発明の医薬は、医薬組成物としてキットの形態で、容器、パック中に投与の説明書と共に含めることができる。本発明に係る医薬組成物がキットとして供給される場合、該医薬組成物のうち異なる構成成分が別々の容器中に包装され、使用直前に混合される。このように構成成分を別々に包装するのは、活性構成成分の機能を失うことなく長期間の貯蔵を可能にするためである。

[0040] さらに、本発明は、本発明の医薬を用いた疾患の治療又は予防方法を提供する。

本発明の治療又は予防方法には、C型肝炎による感染症の治療方法、あるいは、該感染を予防する方法が含まれる。より具体的には、本発明の疾患の治療又は予防方法は、一般式（1）で表される4-（1，1，1，3，3，

3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンゼン誘導体もしくはそれらの溶媒和物若しくはそれらの水和物を有効成分として含む医薬を、C型肝炎に感染した対象、又は感染が予想される対象に投与することを含む該感染症の治療又は予防方法である。

ここで「治療」とは、C型肝炎に感染した哺乳動物において、該感染によって引き起こされる諸症状の進行及び悪化を阻止又は緩和することを意味し、これによって該感染の諸症状等の進行及び悪化を阻止又は緩和することを目的とする治療的処置の意味として使用される。

治療の対象となる「哺乳動物」は、哺乳類に分類される任意の動物を意味し、特に限定はしないが、例えば、ヒトの他、イヌ、ネコ、ウサギなどのペット動物、ウシ、ブタ、ヒツジ、ウマなどの家畜動物などのことである。特に好ましい「哺乳動物」は、ヒトである。

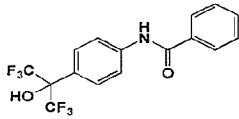
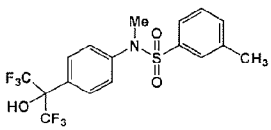
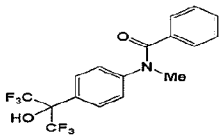
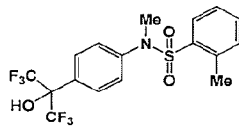
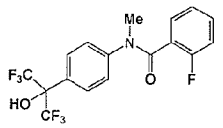
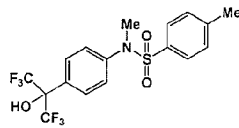
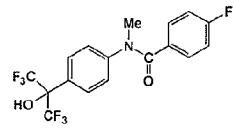
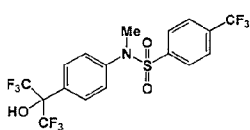
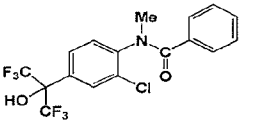
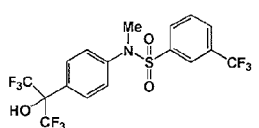
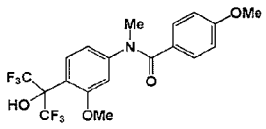
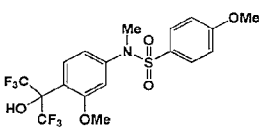
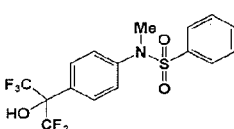
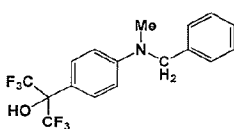
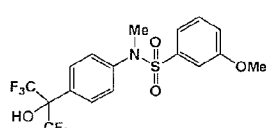
[0041] 本発明のC型肝炎ウイルス複製阻害剤は、液状又はゲル状の形態で使用し、医療器具や医療環境の消毒などに使用することもできる。あるいは、ウェットティッシュや患者等の体を拭くためのワイパーなどに含ませて使用してもよい。

[0042] 次に本発明を具体例によって説明するがこれらの例によって本発明が限定されるものではない。

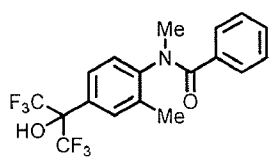
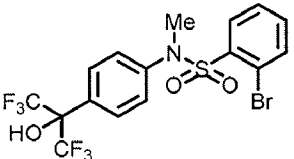
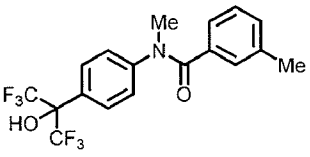
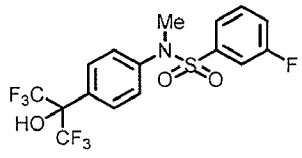
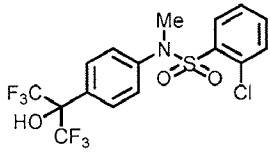
実施例

[0043] 1. 実験のために合成した、一般式(1)で表される4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンゼン誘導体を以下の表1及び表2に示した。

[表1]

実施例 No.	構造	実施例 No.	構造
1		9	
2		10	
3		11	
4		12	
5		13	
6		14	
7		15	
8			

[表2]

実施例 No.	構 造
16	
17	
18	
19	
20	

実施例の化合物名は、以下の通りである。

実施例番号1：N-（4-（1，1，1，3，3，3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル）フェニル）ベンズアミド

実施例番号2 : N-(4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)-N-メチルベンズアミド

実施例番号3 : 2-フルオロ-N-(4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)-N-メチルベンズアミド

実施例番号4 : 4-フルオロ-N-(4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)-N-メチルベンズアミド

実施例番号5 : N-(4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-2-クロロフェニル)-N-メチルベンズアミド

実施例番号6 : N-(4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-3-メトキシフェニル)-4-メトキシ-N-メチルベンズアミド

実施例番号7 : N-(4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)-N-メチルベンゼンスルホンアミド

実施例番号8 : N-(4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-3-メトキシフェニル)-3-メトキシ-N-メチルベンゼンスルホンアミド

実施例番号9 : N-(4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)-N, 3-ジメチルベンゼンスルホンアミド

実施例番号10 : N-(4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)-N, 2-ジメチルベンゼンスルホンアミド

実施例番号11 : N-(4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)-N, 4-ジメチルベンゼ

ンスルホンアミド

実施例番号 12 : N- (4- (1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル) フェニル) -N-メチル-4- (トリフルオロメチル) ベンゼンスルホンアミド

実施例番号 13 : N- (4- (1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル) フェニル) -N-メチル-3- (トリフルオロメチル) ベンゼンスルホンアミド

実施例番号 14 : N- (4- (1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル) -3-メトキシフェニル) -4-メトキシ-N-メチルベンゼンスルホンアミド

実施例番号 15 : 2- (4- (ベンジル (メチル) アミノ) フェニル) -1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロプロパン-2-オール、
である。

実施例番号 16 : N- (4- (1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル) -2-メチルフェニル) -N-メチルベンズアミド

実施例番号 17 : 2-ブロモ-N- (4- (1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル) フェニル) -N-メチルベンゼンスルホンアミド

実施例番号 18 : N- (4- (1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル) フェニル) -3-メチルベンズアミド

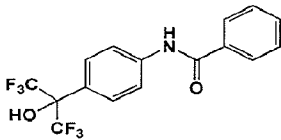
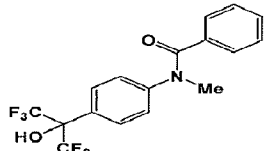
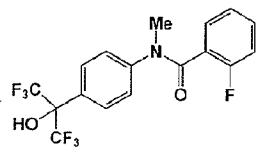
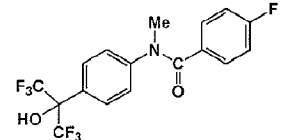
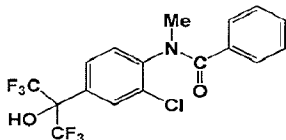
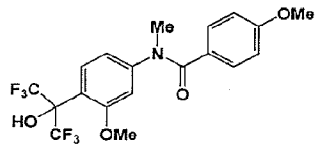
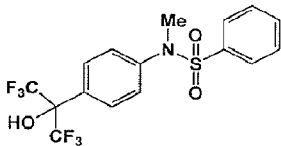
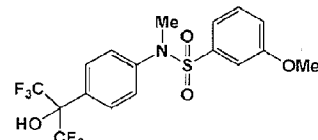
実施例番号 19 : 3-フルオロ-N- (4- (1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル) フェニル) -N-メチルベンゼンスルホンアミド

実施例番号 20 : 2-クロロ-N- (4- (1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル) フェニル) -N-メチルベンゼンスルホンアミド

[0044] 表 1 に示す化合物の¹H-NMRデータを表 3 及び表 4 に、表 2 に示す化合

物の¹H-NMRデータを表5に表示した。

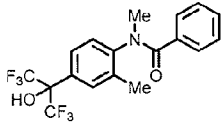
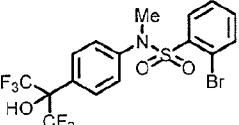
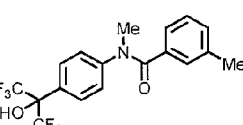
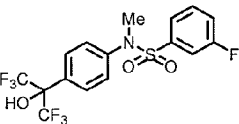
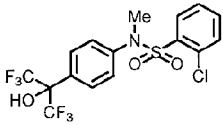
[表3]

実施例 No.	構造	¹ H-核磁気共鳴スペクトル (300MHz, CDCl ₃)
1		δ 7.88 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 7.87 (s, 1H), 7.75 (q, J = 8.7 Hz, 4H), 7.59 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.52 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 3.50 (s, 1H).
2		δ 7.57 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.30-7.20 (m, 3H), 7.17 (dd, J = 7.3 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 3.53 (s, 3H).
3		δ 7.69-7.55 (m, 2H), 7.45-7.28 (m, 2H), 7.24-7.05 (m, 3H), 6.91-6.82 (m, 1H), 3.49 (s, 3H)
4		δ 7.60 (d, 2H, J = 8.43 Hz), 7.31-7.28 (m, 2H), 7.11 (d, 2H, J = 8.80 Hz), 6.86 (t, 2H, J = 8.61 Hz), 3.52 (s, 3H)
5		δ 9.04 (bs, 1H), 7.63-7.53 (m, 3H), 7.42-7.18 (m, 5H), 3.27 (s, 3H).
6		δ 7.45 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.13 (bs, 1H), 6.85 (dd, J = 8.4 Hz, 1.2 Hz, 2H), 6.72 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.62 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.52 (s, 3H).
7		δ 7.67-7.43 (m, 7H), 7.24-7.19 (m, 2H), 3.20 (s, 3H)
8		δ 7.67 (d, 2H, J = 8.80 Hz), 7.38 (t, 2H, J = 7.88 Hz), 7.26-7.18 (m, 3H), 7.12-7.09 (m, 1H), 6.83 (t, 1H, J = 2.02 Hz), 3.63 (s, 3H), 3.19 (s, 3H)

[表4]

実施例 No.	構造	¹ H-核磁気共鳴スペクトル (300MHz, CDCl ₃)
9		δ 7.66 (d, 2H, J= 8.80 Hz), 7.40- 7.33 (m, 3H), 7.23- 7.18 (m, 3H), 3.18 (s, 3H), 2.31 (s, 3H)
10		δ 7.82 (d, 1H, J= 8.07 Hz), 7.66 (d, 2H, J= 8.80Hz), 7.48- 7.39 (m, 4H), 3.62 (s, 1H), 3.25 (s, 3H), 2.21 (s, 3H)
11		δ 7.65 (d, 2H, J= 8.80 Hz), 7.41 (d, 2H, J= 8.43 Hz), 7.26- 7.19 (m, 4H), 3.18 (s, 3H), 2.42 (s, 3H)
12		δ 7.75- 7.65 (m, 6H), 7.22 (d, 2H, J= 8.80 Hz), 3.54 (s, 1H), 3.23 (s, 3H)
13		δ 7.86- 7.60 (m, 6H), 7.20 (d, 2H, J= 8.80 Hz), 3.61 (s, 1H), 3.22 (s, 3H)
14		δ 7.66 (d, 2H, J= 8.80 Hz), 7.46 (d, 2H, J= 8.80 Hz), 7.23 (d, 2H, J= 8.80 Hz), 6.91 (d, 2H, J= 8.80 Hz), 3.86 (s, 3H), 3.17 (s, 3H)
15		δ 7.52 (d, 2H, J = 9.0 Hz), 7.37-7.33 (m, 2H), 7.30-7.23 (m, 3H), 6.77 (d, 2H, J = 9.0 Hz), 4.59 (s, 2H), 3.43 (br, 1H), 3.09 (s, 3H).

[表5]

実施例 No.	構 造	$^1\text{H-NMR}$
16		600MHz $^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3 + \text{MeOH}-d_4$) δ 7.53 (1H, s), 7.47 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.23–7.22 (3H, m), 7.14–6.99 (3H, m), 3.41 (3H, s), 2.24 (3H, s).
17		400MHz $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 8.76 (1H, s), 7.96 (1H, m), 7.88 (1H, m), 7.64 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.60–7.56 (2H, m), 7.42 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 3.33 (3H, s).
18		300MHz $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 8.74 (1H, s), 7.56 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.31 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.13–7.11 (2H, m), 7.09–7.02 (2H, m), 3.40 (3H, s), 2.15 (3H, s).
19		300MHz $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 8.82 (1H, s), 7.70–7.57 (4H, m), 7.40– 7.27 (4H, m), 3.21 (3H, s).
20		600MHz $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 8.77 (1H, s), 7.95 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.69–7.68 (2H, m), 7.64 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.54 (1H, m), 7.42 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 3.35 (3H, s).

[0045] 実験例 1 HCV RNA 複製阻害活性および細胞毒性測定。

一般式 (I) で示されるいくつかの化合物について、HCV RNA 複製阻害効果及び細胞毒性を評価した。

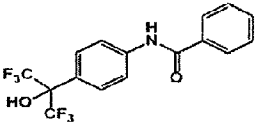
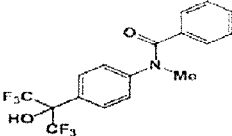
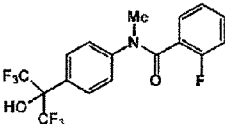
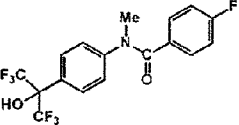
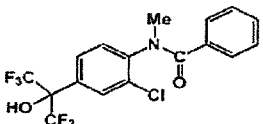
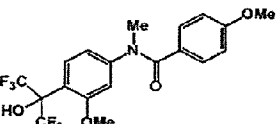
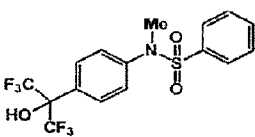
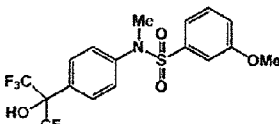
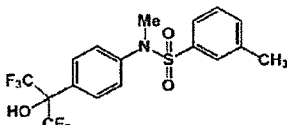
HCV RNA 複製阻害活性及び細胞毒性測定は、国際公開第 2010/026965、発明の名称「新規 HCV レプリコン複製細胞および全長 HCV RNA 複製細胞、ならびにこれらの利用」に記載の HCV RNA 複製阻害を評価するシステム (ORL8 アッセイシステム) を用いて行った。

具体的には、評価化合物の最大濃度を $20 \mu\text{M}$ と定め、ORL8細胞（全長HCV RNA（1b遺伝子型）の複製レベルを短時間にかつ簡便に定量評価できるLi23細胞株由来の細胞）を用いて7点の濃度（2倍希釈系列として7点）でのRLアッセイ（HCV RNA複製依存的に増加するルシフェラーゼ活性を指標にしたアッセイ）とWST-1アッセイを行った。

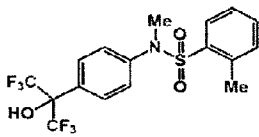
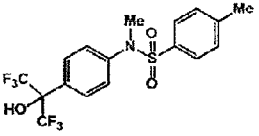
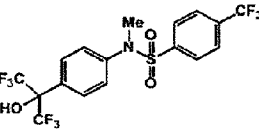
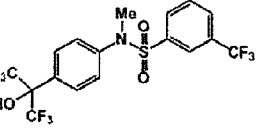
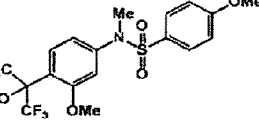
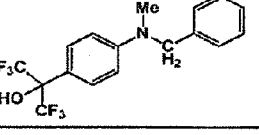
RLアッセイの詳細及びORL8細胞の詳細については、国際公開第2010/026965に記載されている。また、WST-1アッセイは、細胞の生存能力や増殖能力を測定する細胞毒性アッセイで、2-（4-インドフェニル）-3-（4-ニトロフェニル）-5-（2,4-ジスルホフェニル）-2H-テトラゾリウムモノナトリウム塩のホルマザン色素への変換を指標にして行うものである。

各測定の結果、 EC_{50} 値（HCV RNA複製を50%抑制する活性）および CC_{50} 値（細胞毒性を50%の細胞に与える活性）を算出した。陽性対照として、C型肝炎ウイルス治療薬のリバビリンを用いた。SIは安全係数（ CC_{50}/ED_{50} ）を示す。結果を表6～表8に示した。

[表6]

実施例 No.	構造	EC ₅₀	CC ₅₀	SI
1		4.1	12	2.93
2		0.32	6.4	203
3		3.8	>20	>5.26
4		1.7	8.6	5.06
5		3.1	12	3.87
6		4.5	18	4.00
7		0.19	16	84.2
8		2.1	13	6.19
9		0.35	11	31.4

[表7]

実施例 No.	構造	EC ₅₀	CC ₅₀	SI
10		0.36	12	33.3
11		0.44	15	34.1
12		2.2	7.5	3.41
13		0.42	5.4	12.9
14		1.4	7.9	5.64
15		3	13	4.33
リバビリン		5.6	100	17.9

[表8]

実施例 No.	構造	EC ₅₀	CC ₅₀	SI
16		1.7	9	5
17		0.5	9	18
18		5.8	20	3
19		0.36	19	53
20		0.17	15	88

[0046] 実験例 2 代表的実施例化合物と、インターフェロン及びリバビリンとの併用効果測定。

次に、一般式 (I) で示される化合物の代表的な化合物 (実施例番号 7) と、インターフェロン α (IFN- α)、あるいは、インターフェロン α + リバビリン (RBV) との併用効果について、前述の ORL 8 アッセイシステムを使用して検討を行った。

いくつかの濃度の実施例番号 7 の化合物と、1 IU/mL、4 IU/mL、16 IU/mL の IFN- α の存在下において、HCV RNA の複製阻害効果を検討した (図 1 A)。また、各濃度の実施例番号 7 の化合物と 1 IU/mL と 6.3 μ M のリバビリン、及び、4 IU/mL と 13 μ M のリバビリンの存在下における HCV RNA の複製阻害効果を検討した (図 1 B)。

その結果、いずれのアッセイにおいても、相加的 HCV RNA 複製阻害活性効果が認められ、相反効果は認められなかった。

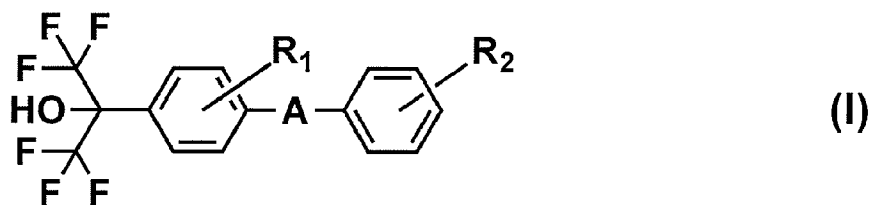
産業上の利用可能性

[0047] 本発明は、C型肝炎ウイルスに対して優れたRNA複製阻害活性を示す抗ウイルス剤を提供する。従って、本発明は、医療現場における深刻な問題とされているC型肝炎による感染症の治療薬を提供するものであり、感染症の治療予防等に大いに貢献するものである。

請求の範囲

〔請求項1〕 一般式（1）で表される4-（1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル）ベンゼン誘導体及びそれらの溶媒和物若しくはそれらの水和物を有効成分として含む、C型肝炎ウイルス複製阻害剤。

〔化1〕



〔式中、 R_1 及び R_2 は、同一又は相異なって、水素、ハロゲン原子、炭素数1～6の直鎖状又は分岐したアルキル基、炭素数1～6の直鎖状又は分岐したアルコキシ基、トリフルオロメチル基を表し、Aは NR_3CO 基、 NR_3SO_2 基、 NR_3CONH 基、 NR_3CH_2 基を表し、 R_3 は、水素、あるいは、炭素数1～6の直鎖状又は分岐したアルキル基を表し、また、 R_3 は左ベンゼン環と結合して5～7角形を形成しても良い。〕

〔請求項2〕 R_1 が水素又はメトキシ基である請求項1に記載のC型肝炎ウイルス複製阻害剤。

〔請求項3〕 R_2 が水素、フッ素、メチル基、メトキシ基又はトリフルオロメチル基である請求項1に記載のC型肝炎ウイルス複製阻害剤。

〔請求項4〕 Aが $NHCO$ 基、 NCH_3CO 基、 $NHSO_2$ 基、 NCH_3SO_2 基又は NCH_3CH_2 基である請求項1に記載のC型肝炎ウイルス複製阻害剤。

〔請求項5〕 前記一般式（1）で表される化合物が、
N-（4-（1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル）フェニル）ベンズアミド、
N-（4-（1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロ

キシプロパン-2-イル)フェニル)-N-メチルベンズアミド、
2-フルオロ-N-(4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオ
ロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)-N-メチルベ
ンズアミド、

4-フルオロ-N-(4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオ
ロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)-N-メチルベ
ンズアミド、

N-(4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロ
キシプロパン-2-イル)-2-クロロフェニル)-N-メチルベン
ズアミド、

N-(4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロ
キシプロパン-2-イル)-3-メトキシフェニル)-4-メトキシ
-N-メチルベンズアミド、

N-(4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロ
キシプロパン-2-イル)フェニル)-N-メチルベンゼンスルホン
アミド、

N-(4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロ
キシプロパン-2-イル)-3-メトキシフェニル)-3-メトキシ
-N-メチルベンゼンスルホンアミド、

N-(4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロ
キシプロパン-2-イル)フェニル)-N, 3-ジメチルベンゼンス
ルホンアミド、

N-(4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロ
キシプロパン-2-イル)フェニル)-N, 2-ジメチルベンゼンス
ルホンアミド、

N-(4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロ
キシプロパン-2-イル)フェニル)-N, 4-ジメチルベンゼンス
ルホンアミド、

N-(4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)-N-メチル-4-(トリフルオロメチル)ベンゼンスルホンアミド、

N-(4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)-N-メチル-3-(トリフルオロメチル)ベンゼンスルホンアミド、

N-(4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-3-メトキシフェニル)-4-メトキシ-N-メチルベンゼンスルホンアミド、

2-(4-(ベンジル(メチル)アミノ)フェニル)-1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロプロパン-2-オール、

N-(4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-2-メチルフェニル)-N-メチルベンズアミド、

2-ブロモ-N-(4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)-N-メチルベンゼンスルホンアミド、

N-(4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)-3-メチルベンズアミド、

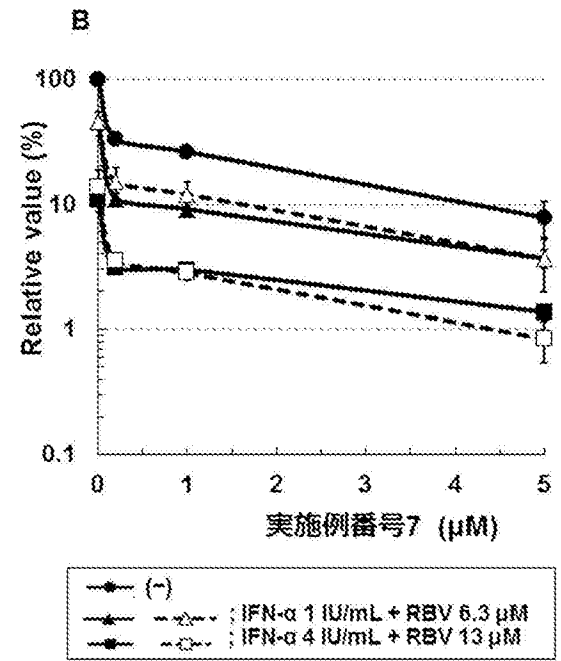
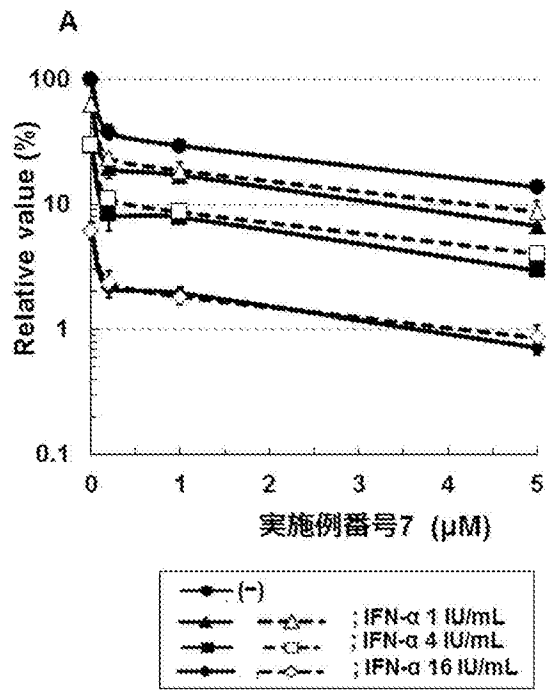
3-フルオロ-N-(4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)-N-メチルベンゼンスルホンアミド、

2-クロロ-N-(4-(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)-N-メチルベンゼンスルホンアミドからなるグループより選択させるものである請求項1に記載のC型肝炎ウイルス複製阻害剤。

[請求項6] 請求項1乃至5のいずれかに記載のC型肝炎ウイルス複製阻害剤を有効成分とする、C型肝炎ウイルス感染症治療のための医薬。

- [請求項7] C型肝炎治療剤をさらに含むことを特徴とする請求項6に記載の医薬。
- [請求項8] 前記C型肝炎治療剤が、インターフェロン α 及びその誘導体、リバビリン、HCVのプロテアーゼ阻害剤、HCVのポリメラーゼ阻害剤からなるグループより選択されものである請求項7に記載の医薬。

[図1]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2014/057159

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K31/137(2006.01)i, A61K31/167(2006.01)i, A61K31/18(2006.01)i, A61K31/7056(2006.01)i, A61K38/21(2006.01)i, A61K45/00(2006.01)i, A61P1/16(2006.01)i, A61P31/14(2006.01)i, A61P43/00(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)

A61K31/137, A61K31/167, A61K31/18, A61K31/7056, A61K38/21, A61K45/00, A61P1/16, A61P31/14, A61P43/00

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	1996-2014
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2014	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2014

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

CAPLUS/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN), JSTPlus/JMEDPlus (JDreamIII)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 00/54759 A2 (TULARIC INC.), 21 September 2000 (21.09.2000), abstract; claims & JP 2002-539155 A & US 6316503 B1 & EP 1161233 A & AU 3627300 A & CA 2367595 A	1-8
Y	LI, L. et al, Discovery and optimization of a novel series of liver X receptor- α agonists, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2006, Vol.16, No.6, p.1638-1642 Abstract; Table 1, 2 & 3	1-8
Y	ZENG, J. et al, Liver X receptors agonists impede hepatitis C virus infection in an Idol-dependent manner, Antiviral Research, 2012, Vol.95, No.3, p.245-256 ABSTRACT; Fig.6	1-8

☒ 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
03 June, 2014 (03.06.14)

Date of mailing of the international search report
10 June, 2014 (10.06.14)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2014/057159

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2010/069809 A1 (F.HOFFMANN-LA ROCHE AG), 24 June 2010 (24.06.2010), claims & JP 2012-512636 A & US 2010/0158866 A1 & EP 2379745 A & CA 2745284 A & CN 102257159 A & SG 172227 A	1-8
Y	AOYAMA, H. et al, Fused heterocyclic amido compounds as anti-hepatitis C virus agents, Bioorganic & Medicinal Chemistry, 2011, Vol.19, No.8, p.2675-2687 ABSTRACT; Table 1; 4.3. Bioassay	1-8
Y	NAKAMURA, M. et al, Structural development studies of anti-hepatitis C virus agents with a phenanthridinone skeleton, Bioorganic & Medicinal Chemistry, 2010, Vol.18, No.7, p.2402-2411 ABSTRACT; Figure 5; 4.39.Bioassay	1-8
P,A	CN 103054841 A (Wuhan Institute of Virology, Chinese Academy of Sciences), 24 April 2013 (24.04.2013), (Family: none)	1-8
P,A	CN 103063840 A (Wuhan Institute of Virology, Chinese Academy of Sciences), 24 April 2013 (24.04.2013), (Family: none)	1-8

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（I P C））

Int.Cl. A61K31/137(2006.01)i, A61K31/167(2006.01)i, A61K31/18(2006.01)i, A61K31/7056(2006.01)i, A61K38/21(2006.01)i, A61K45/00(2006.01)i, A61P1/16(2006.01)i, A61P31/14(2006.01)i, A61P43/00(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（I P C））

Int.Cl. A61K31/137, A61K31/167, A61K31/18, A61K31/7056, A61K38/21, A61K45/00, A61P1/16, A61P31/14, A61P43/00

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	1 9 2 2 - 1 9 9 6 年
日本国公開実用新案公報	1 9 7 1 - 2 0 1 4 年
日本国実用新案登録公報	1 9 9 6 - 2 0 1 4 年
日本国登録実用新案公報	1 9 9 4 - 2 0 1 4 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）

CAplus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS(STN), JSTPlus/JMEDPlus(JDreamIII)

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
Y	WO 00/54759 A2 (TULARIC INC.) 2000.09.21, Abstract; CLAIMS & JP 2002-539155 A & US 6316503 B1 & EP 1161233 A & AU 3627300 A & CA 2367595 A	1 - 8

☒ 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

0 3 . 0 6 . 2 0 1 4

国際調査報告の発送日

1 0 . 0 6 . 2 0 1 4

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁（I S A / J P）
郵便番号 1 0 0 - 8 9 1 5
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）

瀬下 浩一

電話番号 0 3 - 3 5 8 1 - 1 1 0 1 内線 3 4 3 9

4 U

9 2 8 4

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 請求項の番号
Y	LI, L. et al, Discovery and optimization of a novel series of liver X receptor- α agonists, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2006, Vol.16, No.6, p.1638-1642 Abstract; Table 1, 2 & 3	1 – 8
Y	ZENG, J. et al, Liver X receptors agonists impede hepatitis C virus infection in an Idol-dependent manner, Antiviral Research, 2012, Vol.95, No.3, p.245-256 ABSTRACT; Fig.6	1 – 8
Y	WO 2010/069809 A1 (F.HOFFMANN-LA ROCHE AG) 2010.06.24, Claims & JP 2012-512636 A & US 2010/0158866 A1 & EP 2379745 A & CA 2745284 A & CN 102257159 A & SG 172227 A	1 – 8
Y	AOYAMA, H. et al, Fused heterocyclic amido compounds as anti-hepatitis C virus agents, Bioorganic & Medicinal Chemistry, 2011, Vol.19, No.8, p.2675-2687 ABSTRACT; Table 1; 4.3.Bioassay	1 – 8
Y	NAKAMURA, M. et al, Structural development studies of anti-hepatitis C virus agents with a phenanthridinone skeleton, Bioorganic & Medicinal Chemistry, 2010, Vol.18, No.7, p.2402-2411 ABSTRACT; Figure 5; 4.39.Bioassay	1 – 8
P A	CN 103054841 A (中国科学院武汉病毒研究所) 2013.04.24, (ファミリーなし)	1 – 8
P A	CN 103063840 A (中国科学院武汉病毒研究所) 2013.04.24, (ファミリーなし)	1 – 8