世界知的所有権機関
国際事務局

PCT

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(51) 国際特許分類6
A61K 31/505, 31/52, 31/675, 31/70

A1

(11) 国際公開番号 WO98/33505

(43) 国際公開日 1998年8月6日(06.08.98)

(21) 国際出願番号 PCT/JP98/00361

(22) 国際出願日 1998年1月29日(29.01.98)

(30) 優先権データ
特願平9/18384 1997年1月31日(31.01.97) JP

(71) 出願人（米国を除くすべての指定国について）
三菱化学株式会社
(MITSUBISHI CHEMICAL CORPORATION)[JP/JP]
〒100 東京都千代田区丸の内2丁目5番2号 Tokyo, (JP)
(72) 発明者；および
(75) 発明者／出願人（米国についてのみ）
湯浅 聡(YUASA, Satoshi)[JP/JP]
〒227 神奈川県横浜市青葉区鴨志田町1000番地
三菱化学株式会社 横浜総合研究所内 Kanagawa, (JP)
(74) 代理人
弁理士 今村正純, 外(IMAMURA, Masazumi et al.)
〒103 東京都中央区八重洲1丁目8番12号
藤和八重洲一丁目ビル7階 Tokyo, (JP)

(81) 指定国 AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, GM, GW, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO特許 (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧州特許 (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類
国際調査報告書

(54)Title: **ANTIVIRAL AGENTS**

(54)発明の名称 抗ウイルス剤

(57) **Abstract**

Antiviral agents containing as the active ingredients at least two substances selected from the group consisting of 6-benzyl-1-ethoxymethyl-5-substituted uracil derivatives such as 6-benzyl-1-ethoxymethyl-5-isopropyluracil and nucleoside-base reverse transcriptase inhibitors such as 3'-azido-3'-deoxythymidine and 2'-deoxy-3'-thiacytidine and esters thereof and exerting synergistic antiviral effects on retroviruses, etc.

（５７）要約

６－ベンジル－１－エトキシメチル－５－イソプロピルウラシルなどの６－ベンジル－１－エトキシメチル－５－置換ウラシル誘導体と、３′－アジド－３′－デオキシチミジン又は２′－デオキシ－３′チアシチジンなどのヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤及びそれらのエステルからなる群から選ばれる２種以上の物質とを有効成分として含み、レトロウイルスなどに対して相乗的な抗ウイルス作用を発揮する抗ウイルス剤。

ＰＣＴに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたＰＣＴ加盟国を同定するために使用されるコード（参考情報）

AL	アルバニア	FI	フィンランド	LT	リトアニア	SN	セネガル
AM	アルメニア	FR	フランス	LU	ルクセンブルグ	SZ	スワジランド
AT	オーストリア	GA	ガボン	LV	ラトヴィア	TD	チャード
AU	オーストラリア	GB	英国	MC	モナコ	TG	トーゴー
AZ	アゼルバイジャン	GE	グルジア	MD	モルドヴァ	TJ	タジキスタン
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	GH	ガーナ	MG	マダガスカル	TM	トルクメニスタン
BB	バルバドス	GM	ガンビア	ML	マリ	TR	トルコ
BE	ベルギー	GN	ギニア	MN	モンゴル	TT	トリニダッド・トバゴ
BF	ブルキナ・ファソ	GR	ギリシャ	MR	モーリタニア	UA	ウクライナ
BG	ブルガリア	HU	ハンガリー	MW	マラウイ	UG	ウガンダ
BJ	ベナン	ID	インドネシア	MX	メキシコ	US	米国
BR	ブラジル	IE	アイルランド	NE	ニジェール	UZ	ウズベキスタン
BY	ベラルーシ	IL	イスラエル	NL	オランダ	VN	ヴィエトナム
CA	カナダ	IS	アイスランド	NO	ノルウェー	YU	ユーゴースラヴィア
CF	中央アフリカ	IT	イタリア	NZ	ニュージーランド	ZW	ジンバブエ
CG	コンゴー共和国	JP	日本	PL	ポーランド		
CH	スイス	KE	ケニア	PT	ポルトガル		
CI	コートジボアール	KG	キルギス	RO	ルーマニア		
CM	カメルーン	KP	北朝鮮	RU	ロシア		
CN	中国	KR	韓国	SD	スーダン		
CU	キューバ	KZ	カザフスタン	SE	スウェーデン		
CY	キプロス	LC	セントルシア	SG	シンガポール		
CZ	チェッコ	LI	リヒテンシュタイン	SI	スロヴェニア		
DE	ドイツ	LK	スリランカ	SK	スロヴァキア		
DK	デンマーク	LR	リベリア	SL	シエラ・レオーネ		
EE	エストニア	LS	レソト				
ES	スペイン						

明 細 書

抗 ウ イ ル ス 剤

技術分野

本発明は抗ウイルス剤に関するものである。より詳細には、それぞれ抗ウイルス作用を有することが既知の３種以上の化合物を有効成分として含み、相乗的効果を発揮できる抗ウイルス剤に関するものである。

背景技術

近年、レトロウイルスの一種であるヒト後天性免疫不全ウイルス（ＨＩＶ）の感染症がその病態の深刻さと致死性の高さから大きな社会問題となっている。最近になって、ＨＩＶ感染者の血中ウイルス量が低い場合ほど生存率が高いことが明らかにされており、ＨＩＶ感染者の治療として体内のウイルス量をできるだけ低下させることを目標に抗ウイルス剤を投与する方法が行われている。現在では、抗ウイルス剤の薬効強度を高めるため、複数の薬剤を同時に用いる治療法が色々と試みられている。

ＨＩＶに対する抗ウイルス剤として臨床に供されている薬剤は、現時点で 11 薬剤ある。それらのうち、逆転写酵素阻害剤としては、3′－アジド－3′－デオキシチミジン（ＡＺＴ，一般名ジドブジン）、2′，3′－ダイデオキシイノシン（ｄｄＩ，一般名ダイダノシン）、2′，3′－ダイデオキシシチジン（ｄｄＣ，一般名ザルシタビン），2′，3′－ダイデヒドロ－3′－デオキシチミジン（ｄ４Ｔ、一般名スタブジン）、2′－デオキシ－3′－チアシチジン（３ＴＣ、一般名ラミブジン）のヌクレオシド系５剤と非ヌクレオシド系のネビラピンとデラビルディンが用いられている。またプロテアーゼ阻害剤として４剤が最近から使われるようになっている。

ヌクレオシド系の逆転写酵素阻害剤はいずれもＨＩＶの逆転写酵素に対する

拮抗阻害剤であり、優れた抗ウイルス作用を示すものの、宿主細胞に対しても強い毒性を示すことから、その副作用が問題化している。例えばＡＺＴの場合には骨髄抑制による高度の貧血や白血球減少症が、ｄｄＩ，ｄｄＣ，ｄ４Ｔには末梢神経障害や急性膵炎が報告されている。また、これらのヌクレオシド系薬剤を単独で長期的に連用していると耐性ウイルス変異株が出現することが報告されており、臨床上の大きな問題となっている。特に３ＴＣでは耐性ウイルスの増殖により薬効が早期に失われることが分かっているため、薬剤の単独使用は認可されておらず、ＡＺＴとの併用で使われている。

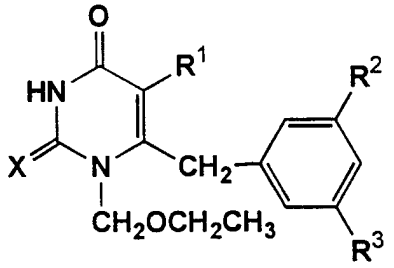
最近になってＨＩＶの逆転写酵素の基質結合部位以外の部分に結合して同酵素の働きを阻害する『アロステリック阻害剤』と呼ばれる新しい作用機序を有する化合物がいくつか報告されている（欧州公開特許第３８４５２２号公報、同第４２９９８７号公報、同４６２８００号公報、同第４２０７６３号公報等）。これらの化合物は、強いＨＩＶ阻害作用を示すと同時に、前記のヌクレオシド系薬剤に比べＨＩＶに対する特異性が高く、細胞毒性も極めて低いものである。

発明の開示

前述のヌクレオシド系薬剤とアロステリック阻害剤との併用により、同一の酵素に対して作用機序が異なる２つの薬剤の阻害効果が相乗的に作用し、ひいては投与量の軽減、副作用の回避、耐性株出現の機会の減少などを達成できる可能性がある。本発明者らは、以前に種々のアロステリック阻害剤と2′，3′－ダイデオキシリボヌクレオシドとの併用効果を検討し、アロステリック阻害剤として６－ベンジル－１－エトキシメチル－５－置換ウラシル誘導体を用いると強力な相乗効果を発揮することを見出した（特開平７－９７３２４号公報）。前述の様に、ＨＩＶに対する薬剤の併用療法は、薬効強度を高めるだけでなく、薬剤耐性ウイルスが出現して薬効が喪失されることを防ぐ意義がある。

本発明者は、６－ベンジル－１－エトキシメチル－５－置換ウラシル誘導体とヌクレオシド系の逆転写酵素阻害剤との組み合わせにおいて、特開平７－９７

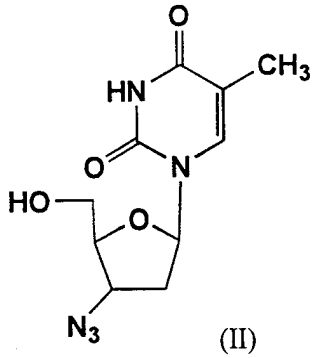
３２４号公報に記載の２剤の併用よりも３剤を併用した方が薬剤耐性ウイルスの出現を抑制する上で極めて有利であることを見出し、本発明を完成するに至った。すなわち本発明は、下記一般式（Ｉ）：



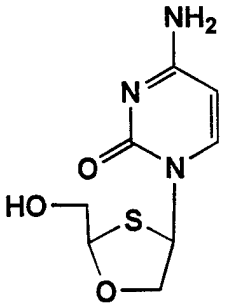
(I)

（上記式中で、Ｘは酸素原子または硫黄原子を表し、Ｒ^{1}はエチル基またはイソプロピル基を表し、Ｒ^{2}およびＲ^{3}はそれぞれ独立して水素原子、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$のアルキル基またはハロゲン原子を表す。）で表される６－ベンジル－１－エトキシメチル－５－置換ウラシル誘導体と、ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤及びそれらのエステルからなる群から選ばれる２種以上の物質とを有効成分として含む抗ウイルス剤を提供するものである。

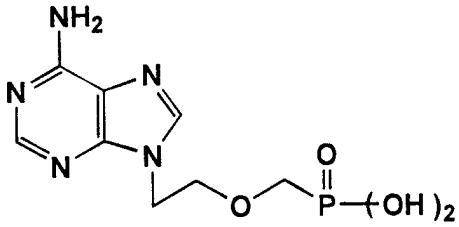
上記発明の好ましい態様によれば、ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤及びそれらのエステルからなる群から選ばれる２種以上の物質が、下記式（II）で表される化合物［３′－アジド－３′－デオキシチミジン（ＡＺＴ）］、式（III）で表される化合物［２′デオキシ－３′－チアシチジン（３ＴＣ）］、式（IV）で表される化合物［ＰＭＥＡ］、式（Ｖ）で表される化合物［ＰＭＰＡ］、式（ＶＩ）で表される化合物［１５９２Ｕ８９ｓｕｃｃｉｎａｔｅ］、式（ＶＩＩ）で表される化合物［２′，３′－ジデオキシイノシン（ｄｄＩ）］、及び式（ＶＩＩＩ）で表される化合物［３′－デオキシ－２′，３′－ジデヒドロチミジン（ｄ４Ｔ）］並びにそれらのエステル（例えばリン酸エステルなど）からなる群から選ばれる２種以上の物質である前記抗ウイルス剤；



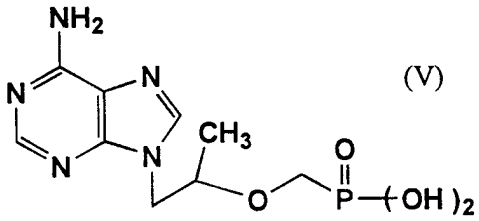
(II)



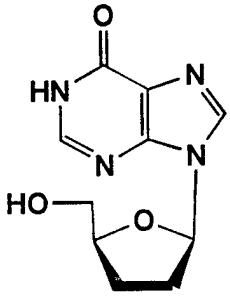
(III)



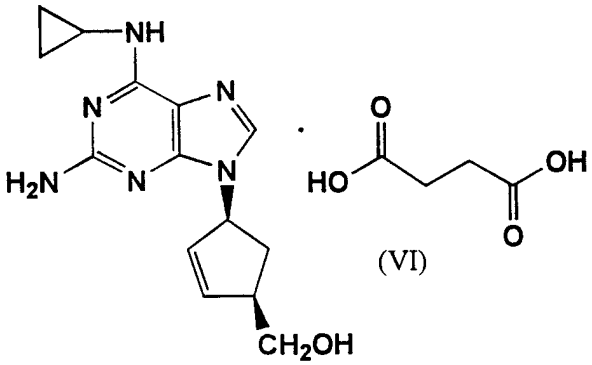
(IV)



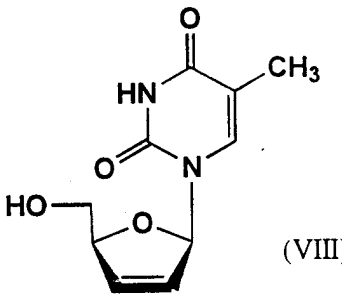
(V)



(VII)



(VI)



(VIII)

6－ベンジル－１－エトキシメチル－５－置換ウラシル誘導体が６－ベンジル－１－エトキシメチル－５－イソプロピルウラシルである前記抗ウイルス剤；２種のヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤が、３′－アジド－３′－デオキシチミジン、２′－デオキシ－３′チアシチジン、２′，３′－ジデオキシイノシン、および３′－デオキシ－２′，３′－ジデヒドロチミジンからなる群から選ばれる前記抗ウイルス剤；ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤が３′－アジド－３′－デオキシチミジン及び２′－デオキシ－３′－チアシチジンの組み合わせである前記抗

ウイルス剤；抗レトロウイルス剤である前記抗ウイルス剤；および抗ヒト免疫不全ウイルス剤である前記抗ウイルス剤が提供される。

また、上記抗ウイルス剤の好ましい形態として、前記６－ベンジル－１－エトキシメチル－５－置換ウラシル誘導体、ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤及びそれらのエステル（例えばリン酸エステル）からなる群から選ばれる２種以上の物質、および薬理学的に許容される製剤用添加物を含む医薬用組成物の形態の抗ウイルス剤が提供される。

本発明の別の観点からは、上記抗ウイルス剤又は抗ウイルス剤組成物の製造方法；ウイルス感染症の治療及び／又は予防方法であって、上記一般式（Ｉ）で表される６－ベンジル－１－エトキシメチル－５－置換ウラシル誘導体、並びにヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤及びそれらのエステル（例えばリン酸エステル）からなる群から選ばれる２種以上の物質の治療及び／又は予防量を患者に投与する工程を含む方法；並びに、上記一般式（Ｉ）で表される６－ベンジル－１－エトキシメチル－５－置換ウラシル誘導体と、ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤及びそれらのエステル（例えばリン酸エステル）からなる群から選ばれる２種以上の物質とを有効成分として含む抗ウイルス剤の製造のための上記一般式（Ｉ）で表される６－ベンジル－１－エトキシメチル－５－置換ウラシル誘導体の使用、又は上記製造のためのヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤及びそれらのエステル（例えばリン酸エステル）からなる群から選ばれる物質の使用が提供される。

図面の簡単な説明

第１図は、ＨＩＶに感染したＭＴ－４細胞を種々の薬剤の組み合わせで長期間継代培養した時のウイルス抗原量の測定結果である。

発明を実施するための最良の形態

本発明の抗ウイルス剤は、前記一般式（Ｉ）で表される６－ベンジル－１－エ

トキシメチル－５－置換ウラシル誘導体と、ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤およびそれらのエステル（例えばリン酸エステル）からなる群から選ばれる２種以上の物質とを有効成分として含んでいる。

６－ベンジル－１－エトキシメチル－５－置換ウラシル誘導体は欧州公開特許第４２０７６３号公報に記載の化合物であり、同文献に記載の方法、またはそれに準じた方法により合成することができる。R^2およびR^3で定義されるC_1～C_3のアルキル基としては、例えばメチル基、エチル基、プロピル基またはイソプロピル基が挙げられ、ハロゲン原子としては、例えばフッ素原子、塩素原子、臭素原子等が挙げられる。本発明の抗ウイルス剤には、Ｘが酸素原子を表し、R^2およびR^3が共に水素原子を表す化合物を好適に用いることができ、これらのうちR^1 がイソプロピル基を表す化合物をより好適に用いることができる。

ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤としては、前記式（II）で表される３´－アジド－３´－デオキシチミジン（ＡＺＴ）、前記式（III）で表される２´－デオキシ－３´－チアシチジン（３ＴＣ）、前記式（IV）で表されるＰＭＥＡ、前記式（Ｖ）で表されるＰＭＰＡ、前記式（ＶＩ）で表される１５９２Ｕ８９ｓｕｃｃｉｎａｔｅ、前記式（ＶＩＩ）で表される２´，３´－ジデオキシイノシン（ｄｄＩ）、及び前記式（ＶＩＩＩ）で表される３´－デオキシ－２´，３´－ジデヒドロチミジン（ｄ４Ｔ）、並びにこれらのリン酸エステルや、ｂｉｓ－Ｐｏｍ ＰＭＥＡ、ｂｉｓ－Ｐｏｃ ＰＭＰＡなどに代表されるような生理的に加水分解できるそれらのエステルが挙げられる。もっとも、ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤およびそれらのエステルに分類される物質はいずれも使用可能であり、上記の特定の例に限定されるものではない。

上記のヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤は、ＡＺＴの場合、Ｊ．Ｏｒｇ．Ｃｈｅｍ．，２９，２０７６－２０７８（１９６４）、Ｊ．Ｏｒｇ．Ｃｈｅｍ．，３２，８１７－８１８（１９６７）、Ｊ．Ａｍ．Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．，８６，３５８５－３５８６（１９６４）、有機合成化学，４８，９０７－９２０（１９９０）、有機合成化学，５０，５３５－５４４（１９９２）等の文献に記載の方法、

あるいはそれらに準じた方法に従って合成することができる。また３ＴＣの場合はＪ．Ｏｒｇ．Ｃｈｅｍ．，５７，２２１７－２２１９（１９９２）、Ｔｅｔｒａｈｅｄｒｏｎ　Ｌｅｔｔ．，３３，４６２９－４６３２（１９９２）、ＷＯ９１／１１１８６号公報等の文献に記載の方法、あるいはそれらに準じた方法に従って合成することができる。ＰＭＥＡおよびｂｉｓ－ＰＯＭ　ＰＭＥＡは特開平４－２３０６９４号公報等に記載の方法、あるいはそれに準じた方法に従って合成することができる。ＰＭＰＡ及びｂｉｓ－Ｐｏｃ　ＰＭＰＡは、Ｃｏｌｌｅｃｔ．Ｃｚｅｃｈ．Ｃｈｅｍ．Ｃｏｍｍｕｎ．，６０，１１９６－１２１２（１９９５）などに記載の方法、あるいはそれに準じた方法に従って合成することができる。１５９２Ｕ８９ｓｕｃｃｉｎａｔｅはＷＯ９６／０６８４４号公報等に記載の方法、あるいはそれに準じた方法に従って合成することができる。また、ＡＺＴおよびｄ４ＴはＳｉｇｍａ社等から購入することができ、ｄｄＩはＰ．Ｌ．Ｂｉｏｃｈｅｍｉｃａｌｓ社から購入することができる。

本発明の抗ウイルス剤は、各種ウイルスの感染に対する予防及び／又は治療のための薬剤として適用される。対象とするウイルスは、オンコウイルス、レンチウイルス、スプーマウイルス等のレトロウイルスが挙げられ、特にＨＩＶが対象ウイルスとして好適である。

本発明の抗ウイルス剤は、ヒトに対して経口的に投与することができ、又は血管内投与、直腸内投与、又は局所投与などの非経口経路によって投与することができる。投与量は患者の年齢、健康状態、体重等に応じて適宜決定される。一般的には、上記式（Ｉ）で表される６－ベンジル－１－エトキシメチル－５－置換ウラシル誘導体の単剤としての投与量は１日あたり１～１００ｍｇ／ｋｇ体重、好ましくは５～５０ｍｇ／ｋｇ体重であり、ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤又はそのエステルの単剤としての投与量は１日あたり１～１００ｍｇ／ｋｇ体重、好ましくは５～５０ｍｇ／ｋｇ体重である。従って、本発明の抗ウイルス剤では、上記の各成分について前記投与量又はそれ以下となるように適宜配合量を決定することができる。本発明の抗ウイルス剤は一日あたり１回あるいはそれ以上投与

することができる。

６－ベンジル－１－エトキシメチル－５－置換ウラシル誘導体とヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤およびそのエステルからなる群から選ばれる２種以上の物質との組成比は、１００：１～１：１００であることが好ましく、より好ましくは３０：１～１：３０である。ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤およびそのエステルからなる群から選ばれる２種以上の物質の組成比は、それぞれの物質の薬効強度に応じて決めることができる。

本発明のウイルス疾患の治療及び／又は予防方法としては、本発明の上記抗ウイルス剤を投与する方法のほか、６－ベンジル－１－エトキシメチル－５－置換ウラシル誘導体を含有する薬剤と、ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤およびそれらのエステルからなる群から選ばれる２種以上の物質を含有する薬剤を同時または逐次に投与する方法；並びに、６－ベンジル－１－エトキシメチル－５－置換ウラシル誘導体を含有する薬剤、ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤およびそれらのエステルからなる群から選ばれる１の物質を含有する薬剤、およびヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤およびそれらのエステルからなる群から選ばれ、上記物質とは異なる１の物質を含有する薬剤を同時または逐次に投与する方法などを採用することができる。

本発明の抗ウイルス剤およびその製造方法、並びにウイルス疾患の治療及び／又は予防方法において好適に利用可能なヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤とヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤およびそれらのエステルからなる群から選ばれる２以上の物質との組み合わせの例として、下記の組み合わせを挙げることができる。もっとも、本発明において利用可能な組み合わせは下記のものに限定されることはない。

６－ベンジル－１－エトキシメチル－５－置換ウラシル誘導体＋ＡＺＴ＋３ＴＣ；

６－ベンジル－１－エトキシメチル－５－置換ウラシル誘導体＋ＡＺＴ＋ＰＭＥＡ又はｂｉｓ－Ｐｏｍ ＰＭＥＡ；

６－ベンジル－１－エトキシメチル－５－置換ウラシル誘導体＋ＡＺＴ＋ＰＭＰＡ又はｂｉｓ－Ｐｏｃ　ＰＭＰＡ；

６－ベンジル－１－エトキシメチル－５－置換ウラシル誘導体＋ＡＺＴ＋１５９２Ｕ８９；

６－ベンジル－１－エトキシメチル－５－置換ウラシル誘導体＋ｄｄＩ＋３ＴＣ；

６－ベンジル－１－エトキシメチル－５－置換ウラシル誘導体＋ｄｄＩ＋ＰＭＥＡ又はｂｉｓ－Ｐｏｍ　ＰＭＥＡ；

６－ベンジル－１－エトキシメチル－５－置換ウラシル誘導体＋ｄｄＩ＋ＰＭＰＡ又はｂｉｓ－Ｐｏｃ　ＰＭＰＡ；

６－ベンジル－１－エトキシメチル－５－置換ウラシル誘導体＋ｄｄＩ＋１５９２Ｕ８９；

６－ベンジル－１－エトキシメチル－５－置換ウラシル誘導体＋ｄｄＣ＋３ＴＣ；

６－ベンジル－１－エトキシメチル－５－置換ウラシル誘導体＋ｄｄＣ＋ＰＭＥＡ又はｂｉｓ－Ｐｏｍ　ＰＭＥＡ；

６－ベンジル－１－エトキシメチル－５－置換ウラシル誘導体＋ｄｄＣ＋ＰＭＰＡ又はｂｉｓ－Ｐｏｃ　ＰＭＰＡ；

６－ベンジル－１－エトキシメチル－５－置換ウラシル誘導体＋ｄｄＣ＋１５９２Ｕ８９ｓｕｃｃｉｎａｔｅ；

６－ベンジル－１－エトキシメチル－５－置換ウラシル誘導体＋ｄ４Ｔ＋３ＴＣ；

６－ベンジル－１－エトキシメチル－５－置換ウラシル誘導体＋ｄ４Ｔ＋ＰＭＥＡ又はｂｉｓ－Ｐｏｍ　ＰＭＥＡ；

６－ベンジル－１－エトキシメチル－５－置換ウラシル誘導体＋ｄ４Ｔ＋ｄｄＩ；

６－ベンジル－１－エトキシメチル－５－置換ウラシル誘導体＋ｄ４Ｔ＋ＰＭ

ＰＡ又はｂｉｓ－Ｐｏｃ　ＰＭＰＡ；

６－ベンジル－１－エトキシメチル－５－置換ウラシル誘導体＋ｄ４Ｔ＋１５９２Ｕ８９ｓｕｃｃｉｎａｔｅ；

６－ベンジル－１－エトキシメチル－５－置換ウラシル誘導体＋３ＴＣ＋ＰＭＥＡ又はｂｉｓ－Ｐｏｍ　ＰＭＥＡ；

６－ベンジル－１－エトキシメチル－５－置換ウラシル誘導体＋３ＴＣ＋ＰＭＰＡ又はｂｉｓ－Ｐｏｃ　ＰＭＰＡ；

６－ベンジル－１－エトキシメチル－５－置換ウラシル誘導体＋３ＴＣ＋１５９２Ｕ８９ｓｕｃｃｉｎａｔｅ；

６－ベンジル－１－エトキシメチル－５－置換ウラシル誘導体＋ＡＺＴ＋３ＴＣ＋ＰＭＥＡ又はｂｉｓ－Ｐｏｍ　ＰＭＥＡ；

６－ベンジル－１－エトキシメチル－５－置換ウラシル誘導体＋ＡＺＴ＋３ＴＣ＋ＰＭＰＡ又はｂｉｓ－Ｐｏｃ　ＰＭＰＡ；および

６－ベンジル－１－エトキシメチル－５－置換ウラシル誘導体＋ＡＺＴ＋３ＴＣ＋１５９２Ｕ８９ｓｕｃｃｉｎａｔｅ。

本発明の抗ウイルス剤は、上記の有効成分とともに通常使用される製剤用担体、賦形剤等の薬学的に許容される製剤用添加物を含む医薬用組成物の形態で提供されることが好ましい。経口投与又は非経口投与に適する製剤は当業者が適宜選択可能である。本発明の抗ウイルス剤の製造に用いられる担体は、固体又は液体のいずれでもよい。固体担体としては、例えば乳糖、白陶土（カオリン）、ショ糖、結晶セルロース、コーンスターチ、タルク、寒天、ペクチン、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、レシチン、塩化ナトリウム等が挙げられ、液状の担体としては、例えばグリセリン、落花生油、ポリビニルピロリドン、オリーブ油、エタノール、ベンジルアルコール、プロピレングリコール、生理食塩水、水等が挙げられる。

本発明の抗ウイルス剤の製剤形態は特に限定されず、当業者に利用可能なものであればいかなるものであってもよい。製剤形態としては、固体担体を用いる場

合の製剤形態としては、例えば、錠剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤、坐剤、トローチ剤等の形態を挙げることができる。また液状の担体を用いる場合の製剤形態としては、シロップ剤、乳剤、軟ゼラチンカプセル剤、クリーム、ゲル、ペースト、スプレー、注射液、点滴剤などを挙げることができる。

以下、本発明を実施例によりさらに具体的に説明するが、本発明の範囲は下記の実施例に限定されることはない。

参考例１　６－ベンジル－１－エトキシメチル－５－イソプロピルウラシル（以下、「ＭＫＣ－４４２」と略記する）の合成

５－イソプロピルウラシル１８ｇをジクロロメタン２３０ｍｌに懸濁し、ビストリメチルシリルアセトアミドを６０．７ｍｌ加え、室温で１時間撹拌した。得られた溶液に、テトラノルマルブチルアンモニウムアイオダイド０．４６ｇおよびクロロメチルエチルエーテル１０．７ｍｌを室温で加え、１．５時間撹拌した。冷水５０ｍｌを加え、洗浄、分液操作を２回行い、有機層を減圧濃縮し、残留物にｎ－ヘプタン１００ｍｌを加えて室温で結晶化し、１－エトキシメチル－５－イソプロピルウラシル２２．２ｇを得た。融点７８．４℃。

１Ｎ－リチウムジイソプロピルアミドのテトラヒドロフラン溶液３５７ｍｌを窒素気流下－１０～－１５℃に冷却し、１－エトキシメチル－５－イソプロピルウラシル２２．２ｇのテトラヒドロフラン溶液（１００ｍｌ）を反応内温度が－１０～－１５℃に保たれる速度で滴下した。滴下後、－１０～－１５℃で１時間撹拌した。次に、ベンズアルデヒドを反応内温度が－１０～－１５℃に保たれる速度で滴下した。その後－１０～－１５℃で１時間撹拌した。酢酸４０．８ｍｌを加えて反応を止め、反応液を室温まで昇温し、半飽和食塩水１００ｍｌを加えて洗浄、分液した。有機層にヘキサン２２０ｍｌを加え、１Ｎ－水酸化ナトリウム溶液１５０ｍｌで２回抽出した。水層を塩酸で中和し、トルエン２００ｍｌで抽出した。トルエンを減圧濃縮した残留物をピリジン１００ｍｌに溶かし、無水酢酸２７０ｇを加えて室温で１６時間放置した。その後冷水１００ｍｌを加えて、

室温で１６時間放置した。ピリジン水溶液を減圧で濃縮し、得られた結晶をろ取し、６－（α－アセトキシベンジル）－１－エトキシメチル－５－イソプロピルウラシル１３．３ｇを得た。融点１５８℃。

６－（α－アセトキシベンジル）－１－エトキシメチル－５－イソプロピルウラシル１３．３ｇをジオキサン５３ｍｌに溶かし、５％パラジウムカーボン０．６６ｇを加え、常圧の水素雰囲気下、５０℃で４時間撹拌した。パラジウムカーボンを除去し、ジオキサンを減圧で留去し、残留物にエタノール５０ｍｌを加えて冷蔵庫内で結晶化して、６－ベンジル－１－エトキシメチル－５－イソプロピルウラシル（ＭＫＣ－４４２）１０ｇを得た。融点１０９～１１０℃。

参考例２　ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤

３ＴＣ：ＷＯ　９１／１１１８６号公報に記載の方法に基づき（＋－）ｃｉｓ体であるＢＨＣ－１８９を合成した。これを、光学活性分割カラム、ＡＳ（ダイセル）により、ヘキサン：エタノール　６：４を展開液として分割し、保持時間が短い、旋光度が負の３ＴＣを得た。なお、ＡＺＴはＳｉｇｍａ社から購入して以下の試験に用いた。

実施例１：ＨＩＶ－１感染細胞の長期培養における薬剤耐性株出現の抑制効果

ＨＩＶ感染者の治療では、抗ウイルス剤の長期投与が行なわれているが、単独の薬剤では薬剤耐性ウイルスの出現によりウイルスが再び増殖してしまうことが知られている。この現象を防いで長期にわたって薬剤の有効性を維持するために、最近では併用療法が試みられており、２種のヌクレオシド系の逆転写酵素阻害剤の組み合わせや、ヌクレオシド系の逆転写酵素阻害剤とプロテアーゼ阻害剤との組み合わせなどが実施されている。本発明者らは、６－ベンジル－１－エトキシメチル－５－置換ウラシル誘導体について、ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤との併用で薬効強度が相乗的に高まることを見出し、２剤併用療法が単剤の療法より優れていることを見出した。本実験では、ＭＫＣ－４４２をヌクレオシド系逆

転写酵素阻害剤２剤とともに合計３剤で併用使用した場合と、それらの薬剤のうち２剤を使用した場合について、ＨＩＶ－１感染細胞の長期継代培養系を用いてその薬効がどの程度の期間維持されるかについて比較した。

１０％ 熱処理牛胎児血清および１００Ｕ／ｍｌ ペニシリンＧ、１００μｇ／ｍｌ ストレプトマイシンを含むＲＰＭＩ１６４０培地で培養したＭＴ－４細胞（ＨＩＶの感染を受けると死滅するヒトＴ細胞クローン）に感染多重度０．１量のＨＩＶ－１を感染させ、２時間後に細胞を培地で洗浄した。感染細胞を２４穴のプレートに1×10^{5}個／ｍｌで１００μｌ植え、ジメチルスルフォキシドで調製した薬剤の混合液を所定量添加し、３７℃で培養した。薬剤の組成比は、別の試験において求めたおのおのの薬剤単独使用時の５０％阻害濃度に準じて設定した。すなわち、ＭＫＣ－４４２、３ＴＣ、ＡＺＴの場合の組成比は１０：１００：１とした。さらに別の試験において、その組成比で作成した薬剤の混合液を用いて５０％阻害濃度を求め、実際の長期培養ではその５倍濃度と１０倍濃度の薬剤混合液を用いた。すなわち２薬剤併用の場合、ＭＫＣ－４４２／３ＴＣ（１／１０）では０．６および１．２μＭ、ＭＫＣ－４４２／ＡＺＴ（１０／１）では０．０７５および０．１５μＭ、３ＴＣ／ＡＺＴ（１００／１）では１．１および２．２μＭであった。３薬剤併用の場合には、ＭＫＣ－４４２／３ＴＣ／ＡＺＴ（１０／１００／１）で０．５および１．０μＭであった。培養開始から４日後に、同量の薬剤を含む新鮮な培地で継代培養し、以後４日おきに継代培養をくりかえした。ウイスルの増殖により細胞が完全に死滅した時には以後の培養を中止した。継代培養時に細胞上清を回収し、ＨＩＶのｐ２４抗原量は測定キットを用いて定量した。

薬剤のない場合には、ＨＩＶは２回の継代で細胞を完全に死滅させた。２薬剤の組み合わせのうち、ＭＫＣ－４４２／３ＴＣの場合には５０％阻害濃度の５倍濃度ではウイルス増殖の抑制効果が弱かったが、１０倍濃度では細胞が５代（２０日）まで生存した。ＭＫＣ－４４２／ＡＺＴと３ＴＣ／ＡＺＴの組合せでは、いずれの場合も５倍濃度ではウイルスの増殖は継続していたが、細胞は２４日間

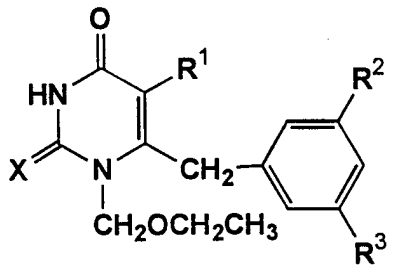
生存した。また１０倍濃度では培地中のウイルス量は徐々に減少し、５倍濃度よりも明らかに増殖抑制効果が高かった。３剤併用の場合は、２剤併用の場合よりウイルス増殖を強く抑制しており、５倍濃度では３６日間に渡って細胞が生存していた。特に１０倍濃度では１６日以降ウイルス量が検出限界以下にまで低下し、ＰＣＲによるゲノム検索の結果、培養系から完全にＨＩＶが排除されたことが分かった。これらの結果から、３剤併用療法は２剤併用療法と比較して、薬剤耐性ウイルスの出現を抑制し、薬剤の有効性を長期間維持するためには極めて有効な治療法であることが明らかになった。

産業上の利用可能性

３種以上の有効成分を含む本発明の抗ウイルス剤は、相乗的な抗ウイルス効果を発揮することができるので、それぞれの薬剤の投与量を減ずることができ、長期にわたって薬剤耐性ウイルスの出現を抑制することが期待される。

請 求 の 範 囲

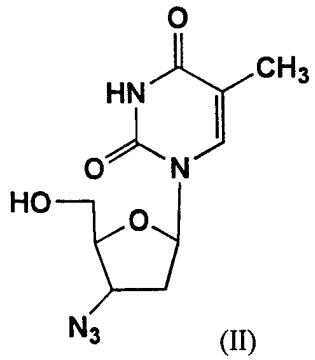
1．下記一般式（Ｉ）：



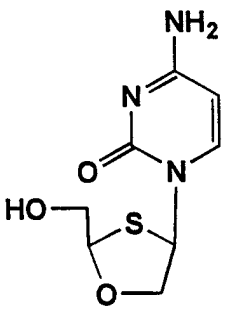
(I)

（上記式中で、Ｘは酸素原子または硫黄原子を表し、Ｒ^{1}はエチル基またはイソプロピル基を表し、Ｒ^{2}およびＲ^{3}はそれぞれ独立して水素原子、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$のアルキル基またはハロゲン原子を表す。）で表される６－ベンジル－１－エトキシメチル－５－置換ウラシル誘導体と、ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤及びそれらのエステルからなる群から選ばれる２種以上の物質とを有効成分として含む抗ウイルス剤。

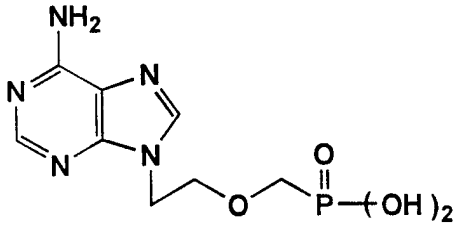
２．ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤及びそれらのエステルからなる群から選ばれる２種以上の物質が、下記式（II）、式（III）、式（IV）、式（Ｖ）、式（ＶＩ）、式（ＶＩＩ）、及び式（ＶＩＩＩ）：



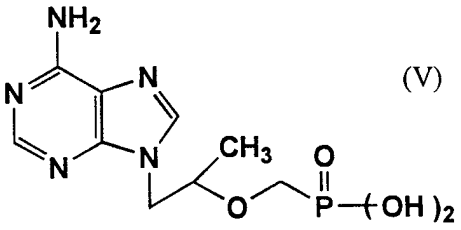
(II)



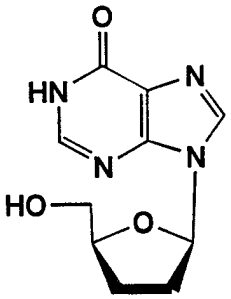
(III)



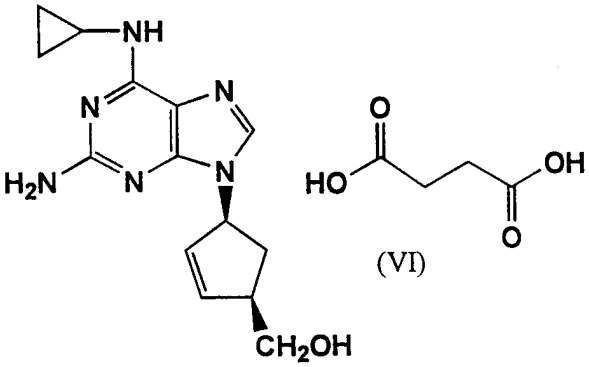
(IV)



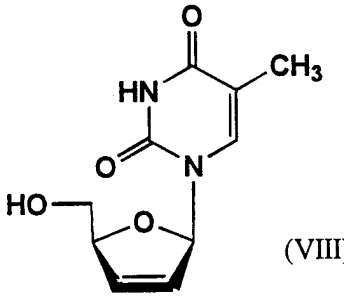
(V)



(VII)



(VI)



(VIII)

で表される化合物およびそれらのエステルからなる群から選ばれる２種以上の物質である請求の範囲第１項に記載の抗ウイルス剤。

３．６－ベンジル－１－エトキシメチル－５－置換ウラシル誘導体が６－ベンジル－１－エトキシメチル－５－イソプロピルウラシルである請求の範囲第１項又は第２項に記載の抗ウイルス剤。

４．２種のヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤が、３′－アジド－３′－デオキシチミジン、２′－デオキシ－３′チアシチジン、２′，３′－ジデオキシイノシン、および３′－デオキシ－２′，３′－ジデヒドロチミジンからなる群から選ばれる請求の範囲第１項ないし第３項のいずれか１項に記載の抗ウイルス剤。

５．２種のヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤が３′－アジド－３′－デオキシチミジン及び２′－デオキシ－３′チアシチジンの組み合わせである請求の範囲第１項ないし第３項のいずれか１項に記載の抗ウイルス剤。

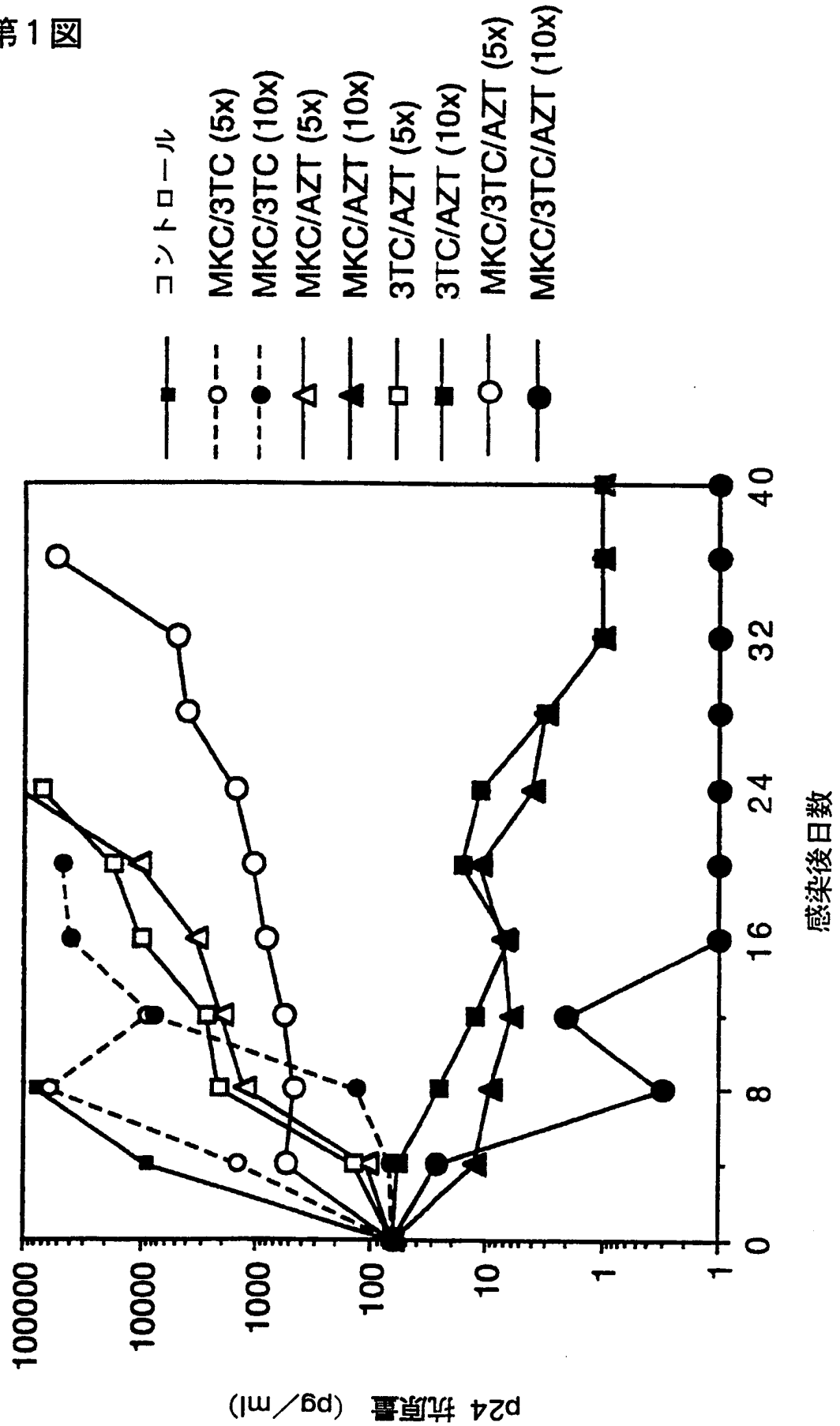
６．抗レトロウイルス剤である請求の範囲第１項ないし第５項のいずれか１項に記載の抗ウイルス剤。

7．抗ヒト免疫不全ウイルス剤である請求の範囲第１項ないし第６項のいずれか１項に記載の抗ウイルス剤。

8．前記６－ベンジル－１－エトキシメチル－５－置換ウラシル誘導体、ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤及びそれらのエステルからなる群から選ばれる２種以上の物質、並びに薬理学的に許容される製剤用添加物を含む医薬組成物の形態の請求の範囲第１項ないし第７項のいずれか１項に記載の抗ウイルス剤。

9．ウイルス感染症の治療及び／又は予防方法であって、請求の範囲第１項に記載の一般式（Ｉ）で表される６－ベンジル－１－エトキシメチル－５－置換ウラシル誘導体、並びにヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤及びそれらのエステルからなる群から選ばれる２種以上の物質の治療及び／又は予防有効量を患者に投与する工程を含む方法。

第1図


コントロール
MKC/3TC (5x)
MKC/3TC (10x)
MKC/AZT (5x)
MKC/AZT (10x)
3TC/AZT (5x)
3TC/AZT (10x)
MKC/3TC/AZT (5x)
MKC/3TC/AZT (10x)
100000
10000
1000
100
10
1
1
0
8
16
24
32
40
p24 抗原量 (pg/ml)
感染後日数

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP98/00361

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
Int.Cl^6 A61K31/505, A61K31/52, A61K31/675, A61K31/70

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^6 A61K31/505, A61K31/52, A61K31/675, A61K31/70

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

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	Tara M Brennan et al., "The inhibition of human imminodeficiency virus type 1 in vitro by a non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor MKC-442,	1, 3, 6-8
Y	alone and in combination with other anti-HIV compounds", Antiviral Research, (1995), Vol. 26, p.173-187	1-8
Y	Hiroaki Mitsuya, "Trend of Development of Remedies for Aids 1995/1996 (in Japanese), Strides of Medicine, Vol. 176, No. 1, January 1996 (Tokyo), p.108-113	1-8
Y	Hiroaki Mitsuya, "Drug Therapy for AIDS-Chemotherapy using Reverse Transcriptase Inhibitors (in Japanese)", Kaneo Yamada, "Concurrent Treatment and BRM (in Japanese)", Seiji Kageyama, Takashi Kurimura, "Drugs Expectable as Remedies in Future (in Japanese)", Masanori Baba, "New Drug Development - Recent Trend and Problems to be Solved (in Japanese)", "HIV Infection/AIDS 1993 (in Japanese)", The Japanese Journal of Clinical Medicine, 1993 special issue	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 document 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	Date of mailing of the international search report
April 9, 1998 (09. 04. 98)	April 21, 1998 (21. 04. 98)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP98/00361

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. [x] Claims Nos.: 9

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claim 9 pertains to methods for treatment of the human body by therapy.

2. [ ] Claims Nos.:

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. [ ] Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. [ ] As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. [ ] As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

3. [ ] As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. [ ] No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

[ ] The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

[ ] No protest accompanied the payment of additional search fees.

国際調査報告

国際出願番号　ＰＣＴ／ＪＰ９８／００３６１

Ａ．　発明の属する分野の分類（国際特許分類（ＩＰＣ））

Int.Cl^{6}　A61K31/505, A61K31/52, A61K31/675, A61K31/70

Ｂ．　調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（ＩＰＣ））

Int.Cl^{6}　A61K31/505, A61K31/52, A61K31/675, A61K31/70

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

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）

ＣＡ（ＳＴＮ）

Ｃ．　関連すると認められる文献

引用文献のカテゴリー＊	引用文献名　及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する請求の範囲の番号
X	Tara M Brennan et.al., "The inhibition of human imminodeficiency virus type 1 in vitro by a non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor MKC-442, alone and in combination with other anti-HIV compounds", Antiviral Research, (1995), Vol.26, p.173-187	1，3，6－8
Y		1－8
Y	満屋裕明，「ＡＩＤＳ治療薬の開発動向　１９９５／１９９６」，医学のあゆみ，第１７６巻，第１号，１月．１９９６（東京），ｐ．１０８－１１３	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」先行文献ではあるが、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	国際調査報告の発送日
０９．０４．９８	21.04.98

国際調査機関の名称及びあて先	特許庁審査官（権限のある職員）		
日本国特許庁（ＩＳＡ／ＪＰ） 郵便番号１００－８９１５ 東京都千代田区霞が関三丁目４番３号	上條　のぶよ	４Ｃ	９４５４
	電話番号　０３－３５８１－１１０１　内線　３４５２		

様式ＰＣＴ／ＩＳＡ／２１０（第２ページ）（１９９２年７月）

国際調査報告

国際出願番号　ＰＣＴ／ＪＰ９８／００３６１

Ｃ（続き）．　関連すると認められる文献

引用文献のカテゴリー＊	引用文献名　及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する請求の範囲の番号
Ｙ	満屋裕明「ＡＩＤＳに対する薬物療法　－逆転写酵素阻害剤を用いた化学療法」，山田兼雄「併用療法とＢＲＭ」，景山誠二，栗村敬「今後、治療薬として期待される薬物」，馬場昌範「新薬開発－最近の動向と問題点－」，日本臨床　１９９３年増刊号［ＨＩＶ感染症・ＡＩＤＳ　１９９３］，ｐ．３１６－３２６，３４３－３６３	１－８

国際調査報告

国際出願番号　ＰＣＴ／ＪＰ９８／００３６１

第Ⅰ欄　請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第１ページの１の続き）

法第８条第３項（ＰＣＴ１７条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1．[X] 請求の範囲 9 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
つまり、

請求の範囲９は、人の治療による処置方法である。

2．[ ] 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、

3．[ ] 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってＰＣＴ規則6.4(a)の第２文及び第３文の規定に従って記載されていない。

第Ⅱ欄　発明の単一性が欠如しているときの意見（第１ページの２の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1．[ ] 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。

2．[ ] 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。

3．[ ] 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。

4．[ ] 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

[ ] 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。

[ ] 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。