

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局(43) 国際公開日  
2008年12月4日 (04.12.2008)

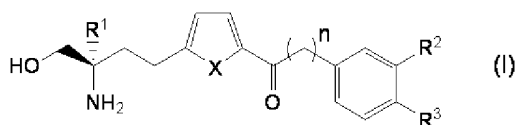
PCT

(10) 国際公開番号  
WO 2008/146691 A1

- (51) 国際特許分類:  
C07D 207/335 (2006.01) A61P 1/16 (2006.01)  
A61K 31/381 (2006.01) A61P 37/06 (2006.01)  
A61K 31/40 (2006.01) C07D 333/22 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2008/059414
- (22) 国際出願日: 2008年5月22日 (22.05.2008)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:  
特願2007-138771 2007年5月25日 (25.05.2007) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 第一三共株式会社 (DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED)  
[JP/JP]: 〒1038426 東京都中央区日本橋本町三丁目5番1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): 下里 隆一 (SHI-MOZATO, Takaichi). 明松 隆志 (KAGARI, Takashi). 土井 洋美 (DOI, Hiromi).
- (74) 代理人: 石橋 公樹, 外 (ISHIBASHI, Koki et al.); 〒1340081 東京都江戸川区北葛西一丁目16番13号 第一三共株式会社内 Tokyo (JP).
- (81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- 添付公開書類:  
— 国際調査報告書

(54) Title: PHARMACEUTICAL COMPOSITION FOR PREVENTION OR TREATMENT OF HEPATITIS

(54) 発明の名称: 肝炎の予防又は治療のための医薬組成物



(57) Abstract: Disclosed is a pharmaceutical composition for prevention or treatment of hepatitis. Specifically disclosed is a pharmaceutical composition for prevention or treatment of hepatitis, which contains a compound represented by the general formula (I) below or a pharmacologically acceptable salt thereof as an active ingredient. (In the formula, R<sup>1</sup> represents a C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl group; R<sup>2</sup> and R<sup>3</sup> may be the same or different and each represents a hydrogen atom, a C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl group or a C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkoxy group; X represents a sulfur atom or a nitrogen atom substituted by a methyl group; and n represents an integer of 3 or 4.)

(57) 要約: 本発明は、肝炎の予防又は治療のための医薬組成物を提供する。一般式 (I) 【化1】 (式中、R<sup>1</sup>は、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル基を示し、R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>は、同一又は異なって、水素原子、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル基又はC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルコキシ基を示し、Xは、硫黄原子又はメチル基が置換した窒素原子を示し、nは、3又は4の整数を示す。) を有する化合物又はその薬理上許容される塩を有効成分として含有する肝炎の予防又は治療のための医薬組成物。

## 明 細 書

肝炎の予防又は治療のための医薬組成物

技術分野

[0001] 本発明は、アミノアルコール化合物を有効成分として含有する肝炎の予防又は治療のための医薬組成物に関する。

背景技術

[0002] 本出願人は、臓器移植又は皮膚移植における拒絶反応、関節リウマチ、乾癬、炎症性腸炎、多発性硬化症やその他の自己免疫疾患等の免疫作用に関連する疾患の予防又は治療薬として優れた医薬組成物として、下に示したような化合物を開示している。

[0003] すなわち、(1)一般式(a)

[0004] [化1]



[0005] (式中、 $R_V^1$ 及び $R_V^2$ は、水素原子、アミノ基の保護基; $R_V^3$ は、水素原子、ヒドロキシ基の保護基; $R_V^4$ は、低級アルキル基; $n$ は1乃至6の整数; $X_V$ は、エチレン基等; $Y_V$ は、 $C_1-C_{10}$ アルキレン基等; $R_V^5$ は、アリール基、置換されたアリール基等; $R_V^6$ 及び $R_V^7$ は、水素原子等;但し、 $R_V^5$ が水素原子であるとき、 $Y_V$ は単結合及び直鎖の $C_1-C_{10}$ アルキレン基以外の基を示す。)を有する化合物(特許文献1参照)及び  
(2)一般式(b)

[0006] [化2]



[0007] (式中、 $R_T^1$ 及び $R_T^2$ は、水素原子、アミノ基の保護基等; $R_T^3$ は、水素原子、ヒドロキシ基の保護基等; $R_T^4$ は、低級アルキル基; $n$ は1乃至6の整数; $X_T$ は、酸素原子又は無置換若しくは低級アルキル基等により置換された窒素原子; $Y_T$ は、エチレン基等; $Z_T$ は、炭素数1乃至10個のアルキレン基等; $R_T^5$ は、アリール基、置換されたアリール

基等;  $R_T^6$  及び  $R_T^7$  は、水素原子等; 但し、 $R_T^5$  が水素原子であるとき、 $Z_T$  は単結合及び直鎖の炭素数1乃至10個のアルキレン基以外の基を示す。)を有する化合物(特許文献2参照)である。

特許文献1: 国際公開第2002/06228号パンフレット

特許文献2: 国際公開第2003/059880号パンフレット

## 発明の開示

### 発明が解決しようとする課題

[0008] 本発明は、肝炎の予防又は治療に有用な医薬組成物を提供することを課題としている。

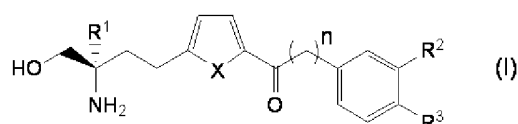
### 課題を解決するための手段

[0009] 本発明者らは、上記の課題を解決すべく長年にわたり鋭意研究を行った結果、上記アミノアルコール化合物の中でも特定の構造を有する化合物が肝炎の予防又は治療に高い有効性を有することを見出した。本発明は上記の知見を基にして完成されたものである。

[0010] すなわち、本発明は、肝炎の治療又は予防のための医薬組成物であって、特定のアミノアルコール化合物を有効成分として含有する医薬組成物を提供するものである。この発明の好ましい態様によれば、肝炎がT細胞依存性肝炎(ウイルス性肝炎又は自己免疫性肝炎)、アルコール性肝炎又は薬物性肝炎である(更に好適には、肝炎がT細胞依存性肝炎(ウイルス性肝炎又は自己免疫性肝炎)である)上記の医薬組成物が提供される。

[0011] すなわち、本発明は、(1)一般式(I)

[0012] [化3]



[0013] (式中、

$R^1$  は、 $C_1 - C_4$  アルキル基を示し、

$R^2$  及び  $R^3$  は、同一又は異なって、水素原子、 $C_1 - C_4$  アルキル基又は  $C_1 - C_4$  アルコ

キシ基を示し、

Xは、硫黄原子又はメチル基が置換した窒素原子を示し、

nは、3又は4の整数を示す。）

を有する化合物又はその薬理上許容される塩を有効成分として含有する肝炎の予防又は治療のための医薬組成物であり、好適には、

(2)  $R^1$ がメチル基であり、 $R^2$ 及び $R^3$ が、同一又は異なって、水素原子、メチル基又はメキシ基である(1)に記載の医薬組成物、

(3) 一般式(I)を有する化合物が、

(2R)-2-アミノ-2-メチル-4-{1-メチル-5-[4-(4-メチルフェニル)ブタノイル]ピロール-2-イル}ブタン-1-オール、

(2R)-2-アミノ-2-メチル-4-{1-メチル-5-[4-(3,4-ジメチルフェニル)ブタノイル]ピロール-2-イル}ブタン-1-オール、

(2R)-2-アミノ-2-メチル-4-{1-メチル-5-[4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)ブタノイル]ピロール-2-イル}ブタン-1-オール、

(2R)-2-アミノ-2-メチル-4-[1-メチル-5-(5-フェニルペンタノイル)ピロール-2-イル]ブタン-1-オール及び

(2R)-2-アミノ-2-メチル-4-[5-(5-フェニルペンタノイル)チオフェン-2-イル]ブタン-1-オール

からなる群から選択される1つの化合物である(1)に記載の医薬組成物、

(4) 肝炎が、T細胞依存性肝炎、アルコール性肝炎又は薬物性肝炎である(1)～(3)から選択されるいずれか1項に記載の医薬組成物及び

(5) 肝炎が、T細胞依存性肝炎である(1)～(3)から選択されるいずれか1項に記載の医薬組成物である。

## 発明の効果

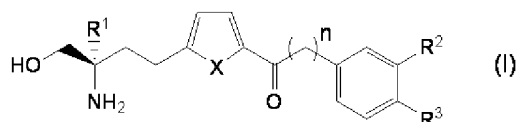
[0014] 本発明によれば、肝炎の予防又は治療に有用な医薬組成物を提供することが可能となる。本発明の医薬組成物は、T細胞依存性肝炎(ウイルス性肝炎又は自己免疫性肝炎)、アルコール性肝炎又は薬物性肝炎、好適には、T細胞依存性肝炎(ウイルス性肝炎又は自己免疫性肝炎)の予防又は治療に有用である。また、上記医薬組成

物は、好適には、温血動物用であり、更に好適には、ヒト用である。

発明を実施するための最良の形態

[0015] 本発明の有効成分であるアミノアルコール化合物は、一般式(I)

[0016] [化4]



[0017] を有する化合物又はその薬理上許容される塩である。

[0018] 式中、

$R^1$ は、 $C_1 - C_4$ アルキル基を示し、

$R^2$ 及び $R^3$ は、同一又は異なって、水素原子、 $C_1 - C_4$ アルキル基又は $C_1 - C_4$ アルコキシ基を示し、

Xは、硫黄原子又はメチル基が置換した窒素原子を示し、

nは、3又は4の整数を示す。

[0019]  $R^1$ 、 $R^2$ 又は $R^3$ の $C_1 - C_4$ アルキル基は、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル又はイソブチル基であり、 $R^1$ 、 $R^2$ 又は $R^3$ の $C_1 - C_4$ アルキル基として好適には、メチル又はエチル基であり、特に好適には、メチル基である。

[0020]  $R^2$ 又は $R^3$ の $C_1 - C_4$ アルコキシ基は、例えば、メキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ又はイソブトキシ基であり、 $R^2$ 又は $R^3$ の $C_1 - C_4$ アルコキシ基として好適には、メキシ又はエトキシ基であり、特に好適には、メキシ基である。

[0021] また、置換基の組み合わせとして、好適には、 $R^1$ として、メチル基であり、 $R^2$ として、水素原子、メチル基又はメキシ基であり、 $R^3$ として、水素原子、メチル基又はメキシ基である。さらに、 $R^2$ 及び $R^3$ は、異なっていることが好ましい。

[0022] 一般式(I)を有する化合物は、例えば、国際公開第2005/079788号パンフレットなどで開示されており、これらの公報に記載の方法によって製造することができる。

[0023] 一般式(I)を有する化合物は、所望により、常法に従って酸で処理することにより、相当する薬理上許容される塩に変えることができる。このような「薬理上許容される塩」は、例えば、フッ化水素酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩のようなハロゲン化水素酸塩、硝酸塩、過塩素酸塩、硫酸塩、リン酸塩等の無機酸塩；メタンスル

ホン酸塩、トリフルオロメタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩のような低級アルカンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩のようなアリールスルホン酸塩、酢酸塩、リンゴ酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩、クエン酸塩、アスコルビン酸塩、酒石酸塩、蔞酸塩、マレイン酸塩等の有機酸塩；及び、グリシン塩、リジン塩、アルギニン塩、オルニチン塩、グルタミン酸塩、アスパラギン酸塩のようなアミノ酸塩であり、好適には、無機酸塩又は有機酸塩であり、更に好適には、塩酸塩、マレイン酸塩又はフマル酸塩である。

- [0024] 一般式(I)を有する化合物又はその薬理上許容される塩等は、大気中に放置しておくことにより、水分を吸収し、吸着水が付いたり、水和物となったりする場合があります、そのような化合物又は塩も本発明に使用される。
- [0025] さらに、一般式(I)を有する化合物又はその薬理上許容される塩等は、他のある種の溶媒を吸収し、溶媒和物となる場合があるが、そのような化合物又は塩も本発明に利用される。
- [0026] 本発明における「予防又は治療」の用語には、疾患の改善又は治癒のほか、疾患の進行の抑制、発症の阻止、及び再発の予防などが包含される。「予防又は治療」の用語をいかなる意味においても限定的に解釈してはならず、この用語をもっとも広義に解釈する必要がある。
- [0027] 本発明の医薬組成物は、経口的に投与することが望ましい。もともと、本発明の医薬組成物の投与形態は経口投与に限定されることはなく、例えば静脈内投与、直腸内投与、経皮投与、経粘膜投与などの非経口的に投与することもできる。経口投与に適する単位投与形態としては、例えば、散剤、顆粒剤、錠剤、カプセル剤などを挙げることができるが、これらに限定されることはない。単位投与形態の調整にあたっては、適宜の薬理学的に許容される、賦形剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤、乳化剤、安定剤、矯味矯臭剤、希釈剤等の製剤用添加物を用いることができる。
- [0028] 使用される「賦形剤」としては、例えば、乳糖、白糖、葡萄糖、マンニトール若しくはソルビトールのような糖誘導体；トウモロコシデンプン、バレイショデンプン、 $\alpha$ -澱粉若しくはデキストリンのような澱粉誘導体；結晶セルロースのようなセルロース誘導体；アラビアゴム；デキストラン；又はプルランのような有機系賦形剤；或いは、軽質無水珪

酸、合成珪酸アルミニウム、珪酸カルシウム若しくはメタ珪酸アルミン酸マグネシウムのような珪酸塩誘導体；燐酸水素カルシウムのような燐酸塩；炭酸カルシウムのような炭酸塩；又は、硫酸カルシウムのような硫酸塩等の無機系賦形剤を挙げることができる。

[0029] 使用される「滑沢剤」としては、例えば、ステアリン酸；ステアリン酸カルシウム若しくはステアリン酸マグネシウムのようなステアリン酸金属塩；タルク；コロイドシリカ；ビーズワックス若しくはゲイ蠟のようなワックス類；硼酸；アジピン酸；硫酸ナトリウムのような硫酸塩；グリコール；フマル酸；安息香酸ナトリウム；D, L-ロイシン；ラウリル硫酸ナトリウム若しくはラウリル硫酸マグネシウムのようなラウリル硫酸塩；無水珪酸若しくは珪酸水和物のような珪酸類；又は、上記澱粉誘導体を挙げることができる。

[0030] 使用される「結合剤」としては、例えば、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、マクロゴール、又は、前記賦形剤と同様の化合物を挙げることができる。

[0031] 使用される「崩壊剤」としては、例えば、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、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若しくは内部架橋カルボキシメチルセルロースナトリウムのようなセルロース誘導体；架橋ポリビニルピロリドン；又は、カルボキシメチルスターチ若しくはカルボキシメチルスターチナトリウムのような化学修飾されたデンプン・セルロース類を挙げることができる。

[0032] 使用される「乳化剤」としては、例えば、ベントナイト若しくはビーガムのようなコロイド性粘土；水酸化マグネシウム若しくは水酸化アルミニウムのような金属水酸化物；ラウリル硫酸ナトリウム若しくはステアリン酸カルシウムのような陰イオン界面活性剤；塩化ベンザルコニウムのような陽イオン界面活性剤；又は、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル若しくはショ糖脂肪酸エステルのような非イオン界面活性剤を挙げることができる。

[0033] 使用される「安定剤」としては、例えば、メチルパラベン若しくはプロピルパラベンのようなパラヒドロキシ安息香酸エステル類；クロロブタノール、ベンジルアルコール若しくはフェニルエチルアルコールのようなアルコール類；塩化ベンザルコニウム；フェノール若しくはクレゾールのようなフェノール類；チメロサール；デヒドロ酢酸；又は、ソル

ビン酸を挙げることができる。

- [0034] 使用される「矯味矯臭剤」としては、例えば、サッカリンナトリウム若しくはアスパルテームのような甘味料；クエン酸、リンゴ酸若しくは酒石酸のような酸味料；又は、メントール、レモン若しくはオレンジのような香料を挙げることができる。
- [0035] 使用される「希釈剤」としては、例えば、ラクトース、マンニトール、グルコース、スクロース、硫酸カルシウム、リン酸カルシウム、ヒドロキシプロピルセルロース、微結晶性セルロース、水、エタノール、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、グリセロール、デンプン、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム又はこれらの混合物のような、通常、希釈剤として用いられるものを挙げることができる。
- [0036] 本発明の医薬組成物の投与量は、投与経路、有効成分の種類、患者の年齢、体重、若しくは症状、予防若しくは治療の目的など、種々の要因に応じて適宜選択することができるが、一般的には、ヒト成人(体重約60kgとして)の場合、一日あたり下限0.0005mg/kg(好適には、0.001mg/kg)、上限0.1mg/kg(好適には、0.02mg/kg)である。
- [0037] 本発明の医薬組成物の投与回数は、通常、一日一回であるが、症状に応じて、数日おきに数日間分をまとめて一度に投与することもできるし、一日分を数回に分けて、一日に複数回投与することもできる。

## 実施例

- [0038] 以下に、実施例及び製剤例をあげて本発明をさらに詳細に説明するが、本発明の範囲は

これらに限定されるものではない。

### (試験例)

#### ・ 目的

T細胞依存性の肝障害モデルとされるconcanavalinA(ConA)誘発マウス肝炎モデルを用いて、肝障害の指標として血清中のaspartate aminotransferase(AST)及びalanine aminotransferase(ALT)を計測し、本発明の化合物の肝障害に対する阻害効果について検討した。

- [0039] ・ 方法



雄性BALB/cマウスに化合物懸濁液を1 mg/kgの用量で経口投与し、経口投与24時間後にConAを20mg/kgの用量で尾静脈内投与した。ConA投与24時間後に採血し、血清中AST及びALTを測定した。

[0040] ・ 結果

AST値においては、投与した全ての化合物である化合物1～5の投与により上昇作用の有意な抑制効果が見られた。また、ALT値においては、化合物1、2、4及び5の投与により上昇作用の有意な抑制作用が認められ、化合物3の投与によっても上昇作用の抑制傾向が認められた。本発明の化合物の投与によって、肝障害の指標であるAST及びALTの両値の低下が示されているので、総合的に判断して肝障害を抑制したと判断できた。

[0041] (表1)

化合物番号	AST値(mean±S. E.、IU/L)
-------	-----------------------

陰性対照	105. 2±26. 1
溶媒	236. 9±52. 6
化合物1	97. 4±9. 1 <sup>**</sup>
化合物2	115. 4±14. 6 <sup>*</sup>
化合物3	123. 6±27. 9 <sup>*</sup>
化合物4	95. 2±11. 3 <sup>**</sup>
化合物5	109. 1±21. 0 <sup>**</sup>

[0042] (<sup>\*\*</sup>P<0. 01, <sup>\*</sup>P<0. 05; vs. 溶媒)

(表2)

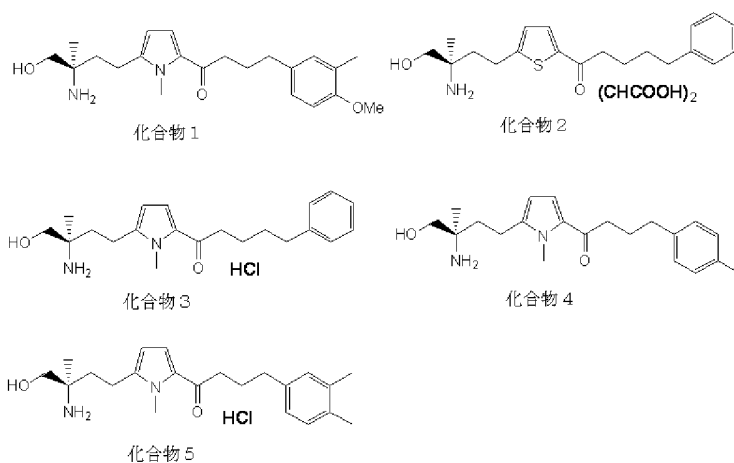
化合物番号	ALT値(mean±S. E.、IU/L)
-------	-----------------------

陰性対照	76. 4±14. 2
溶媒	454. 1±137. 8

化合物1	101.6 ± 19.6 <sup>**</sup>
化合物2	182.5 ± 33.8 <sup>*</sup>
化合物3	227.0 ± 91.4
化合物4	108.7 ± 22.2 <sup>**</sup>
化合物5	127.5 ± 27.4 <sup>**</sup>

[0043] (\*\*P<0.01, \*P<0.05; vs. 溶媒)

[0044] [化5]



[0045] (4) 考察

上記の結果を踏まえ、本発明の医薬組成物は肝障害を抑制することにより、T細胞依存性肝炎(ウイルス性肝炎又は自己免疫性肝炎)、アルコール性肝炎又は薬物性肝炎、好適には、T細胞依存性肝炎(ウイルス性肝炎又は自己免疫性肝炎)の予防又は治療に有効であると考えられる。また、その作用機序から、T細胞を主標的としな

[0046] (製剤例1)カプセル剤

有効成分である化合物	1.0mg
乳糖	158.7mg
トウモロコシデンプン	70.0mg
ステアリン酸マグネシウム	1.3mg
合計	250.0mg

上記処方の粉末を混合し、60メッシュのふるいを通した後、この粉末をゼラチンカプセルに入れ、カプセル剤とする。

[0047] (製剤例2)錠剤

有効成分である化合物	1. 0mg
乳糖	154. 0mg
トウモロコシデンプン	25. 0mg
ステアリン酸マグネシウム	1. 0mg
合計	200. 0mg

上記処方の粉末を混合し、打錠機により打錠して、1錠200mgの錠剤とする。この錠剤は必要に応じて糖衣を施すことができる。

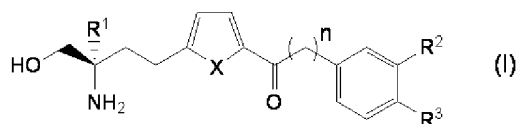
産業上の利用可能性

[0048] 本発明によれば、肝炎の予防又は治療に有用な医薬組成物を提供することが可能となる。本発明の医薬組成物は、T細胞依存性肝炎(ウイルス性肝炎又は自己免疫性肝炎)、アルコール性肝炎又は薬物性肝炎、好適には、T細胞依存性肝炎(ウイルス性肝炎又は自己免疫性肝炎)の予防又は治療に有用である。また、上記医薬組成物は、好適には、温血動物用であり、更に好適には、ヒト用である。

## 請求の範囲

[1] 一般式(I)

[化1]



(式中、

$R^1$ は、 $C_1-C_4$ アルキル基を示し、

$R^2$ 及び $R^3$ は、同一又は異なって、水素原子、 $C_1-C_4$ アルキル基又は $C_1-C_4$ アルコキシ基を示し、

Xは、硫黄原子又はメチル基が置換した窒素原子を示し、

nは、3又は4の整数を示す。)

を有する化合物又はその薬理上許容される塩を有効成分として含有する肝炎の予防又は治療のための医薬組成物。

[2]  $R^1$ がメチル基であり、 $R^2$ 及び $R^3$ が、同一又は異なって、水素原子、メチル基又はメトキシ基である請求項1に記載の医薬組成物。

[3] 一般式(I)を有する化合物が、

(2R)-2-アミノ-2-メチル-4-{1-メチル-5-[4-(4-メチルフェニル)ブタノイル]ピロール-2-イル}ブタン-1-オール、

(2R)-2-アミノ-2-メチル-4-{1-メチル-5-[4-(3,4-ジメチルフェニル)ブタノイル]ピロール-2-イル}ブタン-1-オール、

(2R)-2-アミノ-2-メチル-4-{1-メチル-5-[4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)ブタノイル]ピロール-2-イル}ブタン-1-オール、

(2R)-2-アミノ-2-メチル-4-[1-メチル-5-(5-フェニルペンタノイル)ピロール-2-イル]ブタン-1-オール及び

(2R)-2-アミノ-2-メチル-4-[5-(5-フェニルペンタノイル)チオフェン-2-イル]ブタン-1-オール

からなる群から選択される1つの化合物である請求項1に記載の医薬組成物。

- [4] 肝炎が、T細胞依存性肝炎、アルコール性肝炎又は薬物性肝炎である請求項1～3から選択されるいずれか1項に記載の医薬組成物。
- [5] 肝炎が、T細胞依存性肝炎である請求項1～3から選択されるいずれか1項に記載の医薬組成物。

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2008/059414

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D207/335(2006.01)i, A61K31/381(2006.01)i, A61K31/40(2006.01)i,  
A61P1/16(2006.01)i, A61P37/06(2006.01)i, C07D333/22(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)

C07D207/335, A61K31/381, A61K31/40, A61P1/16, A61P37/06, C07D333/22

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 1996-2008  
Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2008 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2008

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

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2006/137509 A1 (SANKYO CO., LTD.), 28 December, 2006 (28.12.06), Compounds 1, 15, 18, 21 (Par. No. [0051]); Par. No. [0022] (Family: none)	1-5
Y	JP 2003-267974 A (SANKYO CO., LTD.), 25 September, 2003 (25.09.03), Example 19; Par. No. [0408] (Family: none)	1-5
Y	Kazuaki INOUE, "C-gata Kan'en Virus to Cyclosporin A", Igaku no Ayumi, 2000, Vol.193, No.12, pages 951 to 954, page 951, left column, 11th line from the bottom to right column, line 5	1-5

☐ 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  
16 June, 2008 (16.06.08)

Date of mailing of the international search report  
24 June, 2008 (24.06.08)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (I P C))

Int.Cl. C07D207/335 (2006. 01) i, A61K31/381 (2006. 01) i, A61K31/40 (2006. 01) i, A61P1/16 (2006. 01) i, A61P37/06 (2006. 01) i, C07D333/22 (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. C07D207/335, A61K31/381, A61K31/40, A61P1/16, A61P37/06, C07D333/22

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 0 8 年
日本国実用新案登録公報	1 9 9 6 - 2 0 0 8 年
日本国登録実用新案公報	1 9 9 4 - 2 0 0 8 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 (STN), REGISTRY (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	WO 2006/137509 A1 (SANKYO CO. LTD.) 2006. 12. 28, 化合物 1、1 5、1 8、2 1 ([0 0 5 1])、[0 0 2 2] (ファミリーなし)	1-5
Y	JP 2003-267974 A (SANKYO CO. LTD.) 2003. 09. 25, 実施例 1 9、【0 4 0 8】 (ファミリーなし)	1-5

☒ 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

1 6 . 0 6 . 2 0 0 8

国際調査報告の発送日

2 4 . 0 6 . 2 0 0 8

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)

鳥居 福代

電話番号 0 3 - 3 5 8 1 - 1 1 0 1 内線 3 4 9 2

4 P

3 4 3 6

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	井上和明, C型肝炎ウイルスとシクロスポリンA, 医学のあゆみ, 2000, Vol. 193, No. 12, p. 951-954, 第 9 5 1 頁 左欄 下から 1 1 行目ー右欄 第 5 行目	1-5