

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6746776号
(P6746776)

(45) 発行日 令和2年8月26日(2020.8.26)

(24) 登録日 令和2年8月7日(2020.8.7)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 239/95	(2006.01)	C O 7 D 239/95	C S P
C O 7 D 471/04	(2006.01)	C O 7 D 471/04	1 1 7 Z
C O 7 D 495/04	(2006.01)	C O 7 D 471/04	1 1 8 Z
C O 7 D 475/08	(2006.01)	C O 7 D 471/04	1 1 7 N
A 6 1 K 31/517	(2006.01)	C O 7 D 495/04	1 0 5 Z

請求項の数 47 (全 131 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2019-512213 (P2019-512213)
(86) (22) 出願日	平成29年8月31日 (2017.8.31)
(65) 公表番号	特表2019-529379 (P2019-529379A)
(43) 公表日	令和1年10月17日 (2019.10.17)
(86) 国際出願番号	PCT/US2017/049562
(87) 国際公開番号	W02018/045144
(87) 国際公開日	平成30年3月8日 (2018.3.8)
審査請求日	平成31年4月25日 (2019.4.25)
(31) 優先権主張番号	62/383,162
(32) 優先日	平成28年9月2日 (2016.9.2)
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国 (US)

(73) 特許権者	500029420
	ギリアード サイエンス、 インコーポレイテッド
	アメリカ合衆国 カリフォルニア 94404, フォスター シティ, レイクサイド ドライブ 333
(74) 代理人	100078282
	弁理士 山本 秀策
(74) 代理人	100113413
	弁理士 森下 夏樹

最終頁に続く

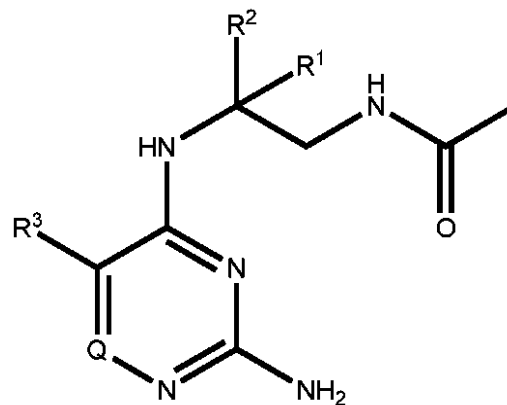
(54) 【発明の名称】 T o l l 様受容体調節剤化合物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I

【化 5 2】



式 I

の化合物、またはその薬学的に許容される塩であって、
式中、

R¹ は、-H、C₁-₄アルキル、またはC₁-₄ハロアルキルであり；

R² は、C₁-₆アルキル、またはC₁-₆ハロアルキルであり；

Qは、 CR^4 であり；

R^3 および R^4 は、一緒になって、 C_{5-6} シクロアルキル；酸素、窒素、および硫黄から選択される1から3個のヘテロ原子を有する5から6員ヘテロシクリル；フェニル；もしくは酸素、窒素、および硫黄から選択される1から3個のヘテロ原子を有する5から6員ヘテロアリアルを形成し；

C_{5-6} シクロアルキルおよびフェニルは、それぞれ独立して、1から3個の R^5 で必要に応じて置換されており；

各 R^5 は、独立して、ハロゲン； $-\text{OH}$ ； $-\text{NH}_2$ ； $-\text{CN}$ ；1から3個の R^2 で必要に応じて置換されている C_{1-4} アルキル； C_{1-4} ハロアルキル； C_{1-4} アルコキシ； $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ ； $-\text{C}(\text{O})\text{C}_{1-4}$ アルキル； $-\text{C}(\text{O})\text{OC}_{1-4}$ アルキル； $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ ； $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_{1-4}$ アルキル)； $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{C}_{1-4}$ アルキル) $_2$ ； $-\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})\text{C}_{1-4}$ アルキル； $-\text{S}(\text{O})_2\text{C}_{1-4}$ アルキル；または1から3個の R^2 で必要に応じて置換されている、酸素、窒素、および硫黄から選択される1から3個のヘテロ原子を有する5から6員ヘテロアリアルであり；

5から6員ヘテロアリアルは、1から3個の R^6 で必要に応じて置換されており；

各 R^6 は、独立して、ハロゲン； $-\text{OH}$ ； $-\text{NH}_2$ ； $-\text{CN}$ ；1から3個の R^2 で必要に応じて置換されている1個のフェニルで必要に応じて置換されている C_{1-4} アルキル； C_{1-4} ハロアルキル； C_{1-4} アルコキシ； $-\text{S}(\text{O})_2\text{C}_{1-4}$ アルキル；1から3個の R^2 で必要に応じて置換されている、酸素、窒素、および硫黄から選択される1から3個のヘテロ原子を有する5から6員ヘテロシクリル；1から3個の R^2 で必要に応じて置換されているフェニル；または1から3個の R^2 で必要に応じて置換されている、酸素、窒素、および硫黄から選択される1から3個のヘテロ原子を有する5から6員ヘテロアリアルであり；

5から6員ヘテロシクリルは、1から3個の R^7 で必要に応じて置換されており；

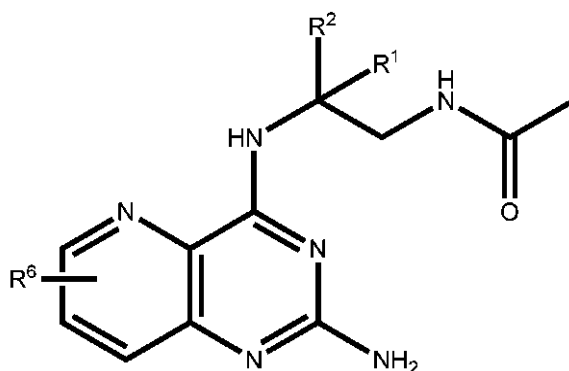
R^7 は、ハロゲン、 $-\text{OH}$ 、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、または $-\text{C}(\text{O})\text{R}^8$ であり；

各 R^8 は、独立して、 $-\text{CN}$ もしくは $-\text{NH}_2$ で必要に応じて置換されている C_{1-4} アルキル； C_{1-4} ハロアルキル； C_{5-6} シクロアルキル；1から3個の R^2 で必要に応じて置換されている、酸素、窒素、および硫黄から選択される1から3個のヘテロ原子を有する5から6員ヘテロシクリル；または1から3個の R^2 で必要に応じて置換されている、酸素、窒素、および硫黄から選択される1から3個のヘテロ原子を有する5から10員ヘテロアリアルであり；

各 R^2 は、独立して、 $-\text{NH}_2$ 、 C_{1-4} アルキル、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OC}_{1-4}$ アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、または $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ であり；

但し、式Iは、

【化53】



ではない、化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項2】

R^1 が、 $-\text{H}$ または C_{1-4} アルキルである、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

R¹ が、メチルである、請求項 1 または 2 に記載の化合物。

【請求項 4】

R² が、C₃ - 6 アルキルである、請求項 1 から 3 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 5】

R³ および R⁴ が、一緒になって、6 員シクロアルキルを形成する、請求項 1 から 4 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 6】

R³ および R⁴ が、一緒になって、1 から 3 個の、クロロ、フルオロ、または ブromo で必要に応じて置換されているフェニルを形成する、請求項 1 から 4 のいずれか一項に記載の化合物。

10

【請求項 7】

R³ および R⁴ が、一緒になって、1 から 3 個の C₁ - 2 アルキルで必要に応じて置換されている、ピラジニル、ピリジニル、またはチエニルを形成する、請求項 1 から 4 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 8】

R³ および R⁴ が、一緒になって、- C(O)R⁸ で必要に応じて置換されているテトラヒドロピリジニルを形成し、式中、R⁸ は、C₁ - 4 アルキルである、請求項 1 から 4 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 9】

R¹ が、- H または C₁ - 4 アルキルであり；

20

R² が、C₃ - 6 アルキルであり；

R³ および R⁴ が、一緒になって、C₅ - 6 シクロアルキル；酸素、窒素、および硫黄から選択される 1 から 3 個のヘテロ原子を有する 5 から 6 員ヘテロシクリル；フェニル；または酸素、窒素、および硫黄から選択される 1 から 3 個のヘテロ原子を有する 5 から 6 員ヘテロアリールを形成し；

フェニルが、1 から 3 個のハロゲンで必要に応じて置換されており；

5 から 6 員ヘテロアリールが、1 から 3 個の R⁶ で必要に応じて置換されており；

各 R⁶ が、独立して、ハロゲン、- OH、C₁ - 4 アルキル、または C₁ - 4 アルコキシであり；

5 から 6 員ヘテロシクリルが、1 から 3 個の - C(O)C₁ - 4 アルキルで必要に応じて置換されている、

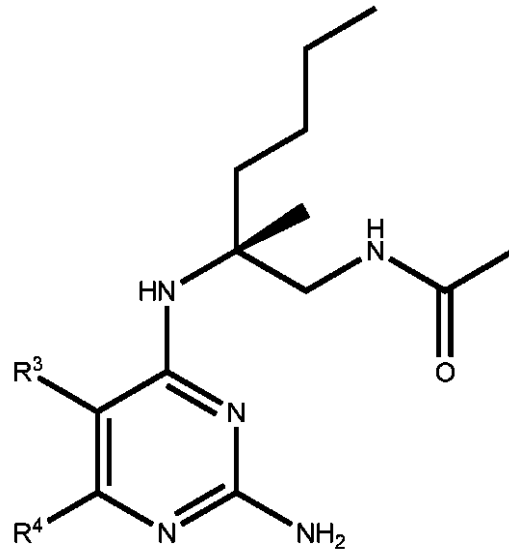
30

請求項 1 から 5 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 10】

式 I が、式 I I

【化54】



10

式 II

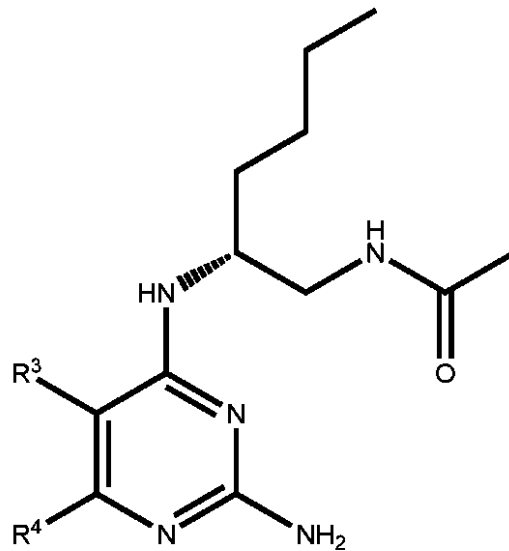
によって表される、請求項 1 から 9 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 11】

式 I が、式 I I I

20

【化55】



30

式 III

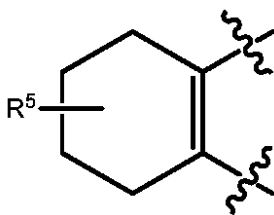
によって表される、請求項 1 から 9 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 12】

R³ および R⁴ が、一緒になって、

40

【化56】



を形成し、式中、R⁵ は、必要に応じて存在する、請求項 1 から 4 または 9 から 11 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 13】

50

R^3 および R^4 が、一緒になって、1 から 3 個の $C(O)C_{1-2}$ アルキルで必要に応じて置換されているテトラヒドロピリジニルを形成する、請求項 9 から 11 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 14】

R^3 および R^4 が、一緒になって、1 から 3 個のフルオロで必要に応じて置換されているフェニルを形成する、請求項 9 から 11 のいずれか一項に記載の化合物。

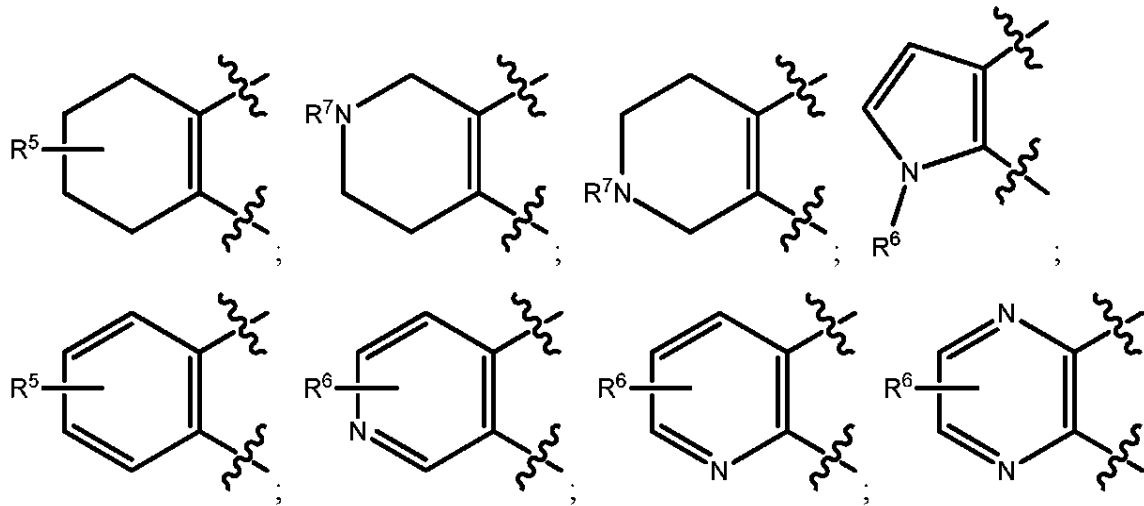
【請求項 15】

R^3 および R^4 が、一緒になって、ピラジニル、チエニル、またはピリジニルを形成する、請求項 9 から 11 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 16】

R^3 および R^4 が、一緒になって

【化 57】



または

を形成し、式中、各 R^5 、 R^6 、および R^6 は、必要に応じて存在する、請求項 1 から 4 または 9 から 11 のいずれか一項に記載の化合物。

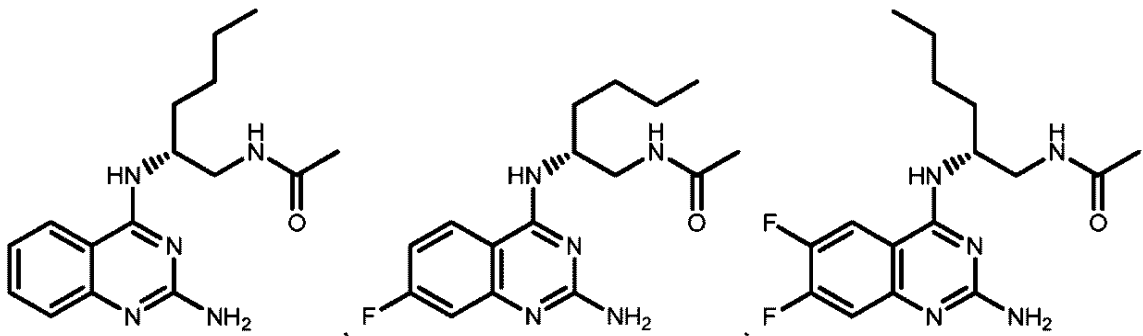
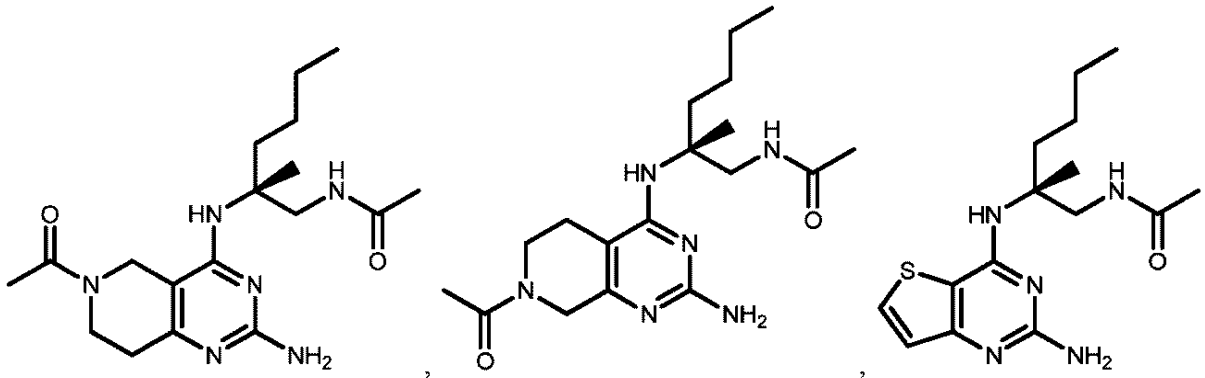
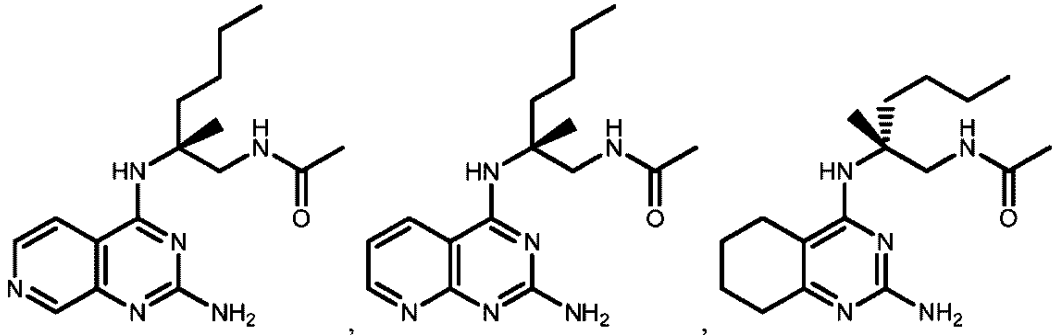
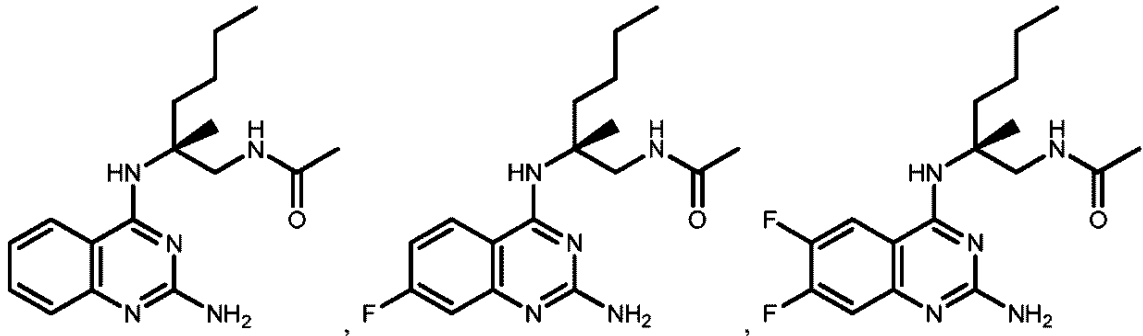
【請求項 17】

10

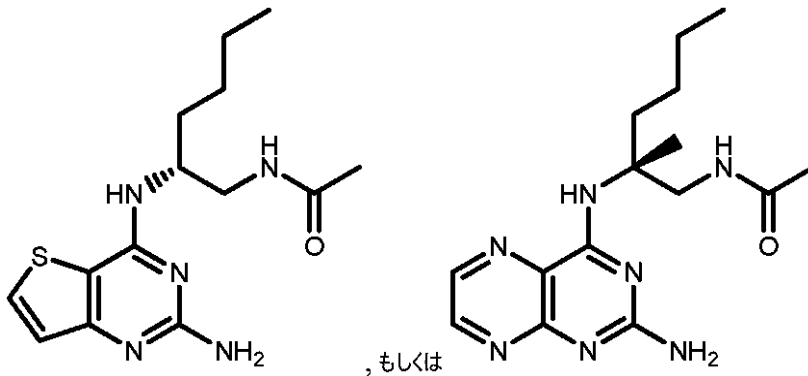
20

30

【化58-1】



【化58-2】



10

またはその薬学的に許容される塩から選択される、請求項1から4または9から11または16のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項18】

請求項1から17のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩および薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物。

【請求項19】

1種または複数種の追加の治療剤をさらに含む、請求項18に記載の医薬組成物。

【請求項20】

1種または複数種の追加の薬剤が、HBV DNAポリメラーゼ阻害剤、Toll様受容体7調節剤、Toll様受容体8調節剤、Toll様受容体7および8調節剤、Toll様受容体3調節剤、インターフェロンアルファリガンド、HBsAg阻害剤、HbcAgを標的とする化合物、シクロフィリン阻害剤、HBV治療ワクチン、HBV予防ワクチン、HBVウイルス侵入阻害剤、NTCP阻害剤、ウイルスmRNAを標的とするアンチセンスオリゴヌクレオチド、低分子干渉RNA (siRNA)、B型肝炎ウイルスE抗原阻害剤、HBx阻害剤、cccDNA阻害剤、B型肝炎ウイルスの表面抗原を標的とするHBV抗体を含むHBV抗体、チモシンアゴニスト、サイトカイン、核タンパク質阻害剤 (HBVコアまたはカプシドタンパク質阻害剤)、レチノイン酸誘導性遺伝子1の刺激剤、NOD2の刺激剤、組換えチモシンアルファ-1およびB型肝炎ウイルス複製阻害剤、B型肝炎表面抗原 (HBsAg) 分泌またはアセンブリ阻害剤、IDO阻害剤、ならびにこれらの組合せからなる群から選択される、請求項19に記載の医薬組成物。

20

30

【請求項21】

1種または複数種の追加の治療剤が、エンテカビル、アデホビル、テノホビルジソプロキシルフマル酸塩、テノホビルアラフェナミド、テノホビル、テノホビルジソプロキシル、テノホビルアラフェナミドフマル酸塩、テノホビルアラフェナミドヘミフマル酸塩、テルビブジン、およびラミブジンからなる群から選択される、請求項19または20に記載の医薬組成物。

【請求項22】

1種または複数種の追加の治療剤が、HIVプロテアーゼ阻害剤、逆転写酵素のHIV非ヌクレオシドまたは非ヌクレオチド阻害剤、逆転写酵素のHIVヌクレオシドまたはヌクレオチド阻害剤、HIVインテグラーゼ阻害剤、HIV非触媒部位 (またはアロステリック) インテグラーゼ阻害剤、薬物動態増強剤、およびこれらの組合せから選択される、請求項21に記載の組成物。

40

【請求項23】

請求項1から17のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩を含む、TLR8を調節するための組成物であって、該組成物は、ヒトに投与されることを特徴とする、組成物。

【請求項24】

請求項1から17のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩を含む、TLR8の調節にตอบสนองする疾患または状態を処置または予防するための組成物であって、

50

該組成物は、ヒトに投与されることを特徴とする、組成物。

【請求項 2 5】

1 種または複数種の追加の治療剤が、さらに投与されることを特徴とする、請求項 2 3 または 2 4 に記載の組成物。

【請求項 2 6】

請求項 1 から 1 7 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩を含む、ウイルス感染を処置または予防するための組成物であって、該組成物は、ウイルス感染の処置または予防を必要とする個体に投与されることを特徴とする、組成物。

【請求項 2 7】

請求項 1 から 1 7 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩を含む、B 型肝炎ウイルス感染を処置または予防するための組成物であって、該組成物は、B 型肝炎ウイルス感染の処置または予防を必要とする個体に投与されることを特徴とする、組成物。

【請求項 2 8】

1 種または複数種の追加の治療剤が、さらに投与されることを特徴とする、請求項 2 7 に記載の組成物。

【請求項 2 9】

HBV DNA ポリメラーゼ阻害剤、Toll 様受容体 7 調節剤、Toll 様受容体 8 調節剤、Toll 様受容体 7 および 8 調節剤、Toll 様受容体 3 調節剤、インターフェロンアルファリガンド、HBsAg 阻害剤、HbcAg を標的とする化合物、シクロフィリン阻害剤、HBV 治療ワクチン、HBV 予防ワクチン、HBV ウイルス侵入阻害剤、NTCP 阻害剤、ウイルス mRNA を標的とするアンチセンスオリゴヌクレオチド、低分子干渉 RNA (siRNA)、B 型肝炎ウイルス E 抗原阻害剤、HBx 阻害剤、cccDNA 阻害剤、B 型肝炎ウイルスの表面抗原を標的とする HBV 抗体を含む HBV 抗体、チモシンアゴニスト、サイトカイン、核タンパク質阻害剤 (HBV コアまたはカプシドタンパク質阻害剤)、レチノイン酸誘導性遺伝子 1 の刺激剤、NOD 2 の刺激剤、組換えチモシンアルファ - 1 および B 型肝炎ウイルス複製阻害剤、B 型肝炎表面抗原 (HBsAg) 分泌またはアセンブリ阻害剤、IDO 阻害剤、ならびにこれらの組合せからなる群から選択される、1、2、3、または 4 種の追加の治療剤が、投与されることを特徴とする、請求項 2 7 または 2 8 に記載の組成物。

【請求項 3 0】

アデホビル、テノホビルジソプロキシルフマル酸塩、テノホビルアラフェナミド、テノホビル、テノホビルジソプロキシル、テノホビルアラフェナミドフマル酸塩、テノホビルアラフェナミドヘミフマル酸塩、エンテカビル、テルビブジン、またはラミブジンから選択される、1、2、3、または 4 種の追加の治療剤が、投与されることを特徴とする、請求項 2 7 から 2 9 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 3 1】

請求項 1 から 1 7 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩を含む、HIV 感染を処置または予防するための組成物であって、該組成物は、HIV 感染の処置または予防を必要とする個体に投与されることを特徴とする、組成物。

【請求項 3 2】

1 種または複数種の追加の治療剤が投与されることを特徴とする、請求項 3 1 に記載の組成物。

【請求項 3 3】

HIV プロテアーゼ阻害化合物、逆転写酵素の HIV 非ヌクレオシド阻害剤、逆転写酵素の HIV ヌクレオシド阻害剤、逆転写酵素の HIV ヌクレチド阻害剤、HIV インテグラーゼ阻害剤、gp41 阻害剤、CXCR4 阻害剤、gp120 阻害剤、CCR5 阻害剤、カプシド重合阻害剤、および HIV を処置または予防するための他の薬物、ならびにこれらの組合せからなる群から選択される、1、2、3、または 4 種の追加の治療剤が投与されることを特徴とする、請求項 3 1 または 3 2 に記載の組成物。

10

20

30

40

50

【請求項 3 4】

ドルテグラビル + アバカビル + ラミブジン、ドルテグラビル + アバカビル硫酸塩 + ラミブジン、ラルテグラビル、テノホビルジソプロキシルフマル酸塩 + エムトリシタピン (T D F + F T C)、マラビロク、エンフビルチド、アバカビル硫酸塩 + ラミブジン (A B C + 3 T C)、アバカビル硫酸塩 + ジドブジン + ラミブジン (A B C + A Z T + 3 T C)、アデホビル、アデホビルジピボキシル、エルビテグラビル + コビシスタット + テノホビルジソプロキシルフマル酸塩 + エムトリシタピン、リルピピリン、リルピピリン塩酸塩、リルピピリン + テノホビルジソプロキシルフマル酸塩 + エムトリシタピン、コビシスタット、エファビレンツ + テノホビルジソプロキシルフマル酸塩 + エムトリシタピン、アタザナビル、アタザナビル硫酸塩、ドルテグラビル、エルビテグラビル、ロピナビル + リトナビル、リトナビル、エムトリシタピン、アタザナビル硫酸塩 + リトナビル、ダルナビル、ラミブジン、プロラスチン、ホスアンブレナビル、ホスアンブレナビルカルシウム、エファビレンツ、ジドブジン + ラミブジン (A Z T + 3 T C)、エトラビリン、ネルフィナビル、ネルフィナビルメシル酸塩、インターフェロン、ジダノシン、スタブジン、インジナビル、インジナビル硫酸塩、テノホビル + ラミブジン、ジドブジン、ネビラピン、サキナビル、サキナビルメシル酸塩、アルデスロイキン、ザルシタピン、チプラナビル、アンブレナビル、デラビルジン、デラビルジンメシル酸塩、Radha - 108 (Receptol)、H1vir1、ラミブジン + テノホビルジソプロキシルフマル酸塩、エファビレンツ + ラミブジン + テノホビルジソプロキシルフマル酸塩、ホスファジド、ラミブジン + ネビラピン + ジドブジン、(2 R, 5 S, 13 a R) - N - (2, 4 - ジフルオロベンジル) - 8 - ヒドロキシ - 7, 9 - ジオキソ - 2, 3, 4, 5, 7, 9, 13, 13 a - オクタヒドロ - 2, 5 - メタノピリド [1', 2' : 4, 5] ピラジノ [2, 1 - b] [1, 3] オキサゼピン - 10 - カルボキサミド、(2 S, 5 R, 13 a S) - N - (2, 4 - ジフルオロベンジル) - 8 - ヒドロキシ - 7, 9 - ジオキソ - 2, 3, 4, 5, 7, 9, 13, 13 a - オクタヒドロ - 2, 5 - メタノピリド [1', 2' : 4, 5] ピラジノ [2, 1 - b] [1, 3] オキサゼピン - 10 - カルボキサミド、(1 S, 4 R, 12 a R) - N - (2, 4 - ジフルオロベンジル) - 7 - ヒドロキシ - 6, 8 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 12 a - オクタヒドロ - 1, 4 - メタノジピリド [1, 2 - a : 1', 2' - d] ピラジン - 9 - カルボキサミド、(1 R, 4 S, 12 a R) - 7 - ヒドロキシ - 6, 8 - ジオキソ - N - (2, 4, 6 - トリフルオロベンジル) - 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 12 a - オクタヒドロ - 1, 4 - メタノジピリド [1, 2 - a : 1', 2' - d] ピラジン - 9 - カルボキサミド、(2 R, 5 S, 13 a R) - 8 - ヒドロキシ - 7, 9 - ジオキソ - N - (2, 4, 6 - トリフルオロベンジル) - 2, 3, 4, 5, 7, 9, 13, 13 a - オクタヒドロ - 2, 5 - メタノピリド [1', 2' : 4, 5] ピラジノ [2, 1 - b] [1, 3] オキサゼピン - 10 - カルボキサミド、および (1 R, 4 S, 12 a R) - N - (2, 4 - ジフルオロベンジル) - 7 - ヒドロキシ - 6, 8 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 12 a - オクタヒドロ - 1, 4 - メタノジピリド [1, 2 - a : 1', 2' - d] ピラジン - 9 - カルボキサミド、アバカビル、アバカビル硫酸塩、テノホビル、テノホビルジソプロキシルフマル酸塩、テノホビルアアラフェナミド、およびテノホビルアアラフェナミドヘミフマル酸塩 から選択される、1、2、3、または4種の追加の治療剤が投与されることを特徴とする、請求項 3 1 から 3 3 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 3 5】

請求項 1 から 1 7 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩を含む、過剰増殖性疾患を処置するための組成物であって、該組成物は、過剰増殖性疾患の処置を必要とする個体に投与されることを特徴とする、組成物。

【請求項 3 6】

1 種または複数種の追加の治療剤が、さらに投与されることを特徴とする、請求項 3 5 に記載の組成物。

【請求項 3 7】

10

20

30

40

50

前記過剰増殖性疾患が、がんである、請求項35または36に記載の組成物。

【請求項38】

前記がんが、前立腺がん、乳がん、卵巣がん、肝細胞癌、胃がん、結腸直腸がん、または再発性もしくは転移性の扁平上皮癌である、請求項37に記載の組成物。

【請求項39】

請求項1から17のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩を含むキット。

【請求項40】

請求項1から17のいずれかに記載の化合物の単位投薬量を含む、製造物品。

【請求項41】

医学的治療に使用される、請求項1から17のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩を含む組成物。

【請求項42】

ヒトのHBV感染を処置または予防するのに使用される、請求項1から17のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩を含む組成物。

【請求項43】

医学的治療に使用される医薬を製造するための、請求項1から17のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩の使用。

【請求項44】

*in vitro*でToll様受容体を調節するのに使用される、請求項1から17のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩を含む組成物。

【請求項45】

ヒトのHIV感染を処置または予防するのに使用される、請求項1から17のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩を含む組成物。

【請求項46】

ヒトの過剰増殖性疾患を処置するのに使用される、請求項1から17のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩を含む組成物。

【請求項47】

ヒトのがんを処置するのに使用される、請求項1から17のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩を含む組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本願は、2016年9月2日に出願された米国仮出願第62/383,162号の優先権の利益を主張し、その開示全体が、参照によって組み込まれる。

【0002】

分野

本出願は、一般に、Toll様受容体調節剤化合物、およびとりわけToll様受容体（例えば、TLR8）を調節する医薬組成物、ならびにそれらを作製し使用方法に関する。

【背景技術】

【0003】

Toll様受容体（TLR）ファミリーは、病原体の認識および先天性免疫の活性化において基本的な役割を演ずる。Toll様受容体8（TLR8）は、主に骨髄性免疫細胞によって発現し、この受容体の活性化は、広範な免疫学的応答を刺激する。TLR8のアゴニストは、骨髄性樹状細胞、単球、単球由来樹状細胞、およびクッパー細胞を活性化して、炎症促進性サイトカインおよびケモカイン、例えばインターロイキン-18（IL-18）、インターロイキン-12（IL-12）、腫瘍壊死因子-アルファ（TNF-）、およびインターフェロン-ガンマ（IFN-）の生成をもたらす。そのようなアゴ

10

20

30

40

50

ニストは、共刺激分子、例えばCD8⁺細胞、主要組織適合複合体分子(MAIT、NK細胞)、およびケモカイン受容体の、発現の増加も促進する。

まとめると、これらの先天性および適応性免疫応答の活性化は、免疫応答を誘導し、自己免疫、炎症、アレルギー、喘息、移植片拒絶、移植片対宿主疾患(GvHD)、感染、がん、および免疫不全を含む様々な状態で治療上の利益を提供する。例えば、B型肝炎に関しては、プロフェッショナル抗原提示細胞(pAPC)および他の肝内免疫細胞上でのTLR8の活性化は、IL-12および炎症促進性サイトカインの誘導と関連し、そのことがHBV特異的T細胞応答を増大させ、肝内NK細胞を活性化し、抗ウイルス免疫の再構成を駆動することが予測される。例えば、Wille-Reece, U.ら、J Exp Med 203巻、1249~1258頁(2006年); Peng, G.ら、Science 309巻、1380~1384頁(2005年); Jo, J.ら、PLoS Pathogens 10巻、e1004210頁(2014年)、およびWatashi, K.ら、J Biol Chem 288巻、31715~31727頁(2013年)を参照されたい。

【0004】

多種多様な疾患を処置する可能性を踏まえ潜在性を考慮すると、Toll様受容体、例えばTLR8の新規な調節剤が依然として求められている。オフターゲット傾向についての潜在性を低減した、強力で選択的なTLR8の調節剤が特に望ましい。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0005】

【非特許文献1】Wille-Reece, U.ら、J Exp Med 203巻、1249~1258頁(2006年)

【非特許文献2】Peng, G.ら、Science 309巻、1380~1384頁(2005年)

【非特許文献3】Jo, J.ら、PLoS Pathogens 10巻、e1004210頁(2014年)

【非特許文献4】Watashi, K.ら、J Biol Chem 288巻、31715~31727頁(2013年)

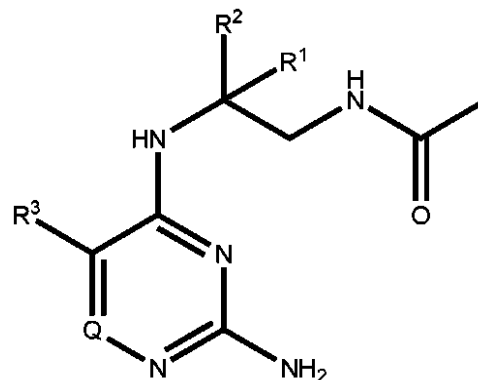
【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0006】

本開示は、式I

【化1】



式 I

の化合物、またはその薬学的に許容される塩であって、式中、

R¹ は、-H、C₁~₄アルキル、またはC₁~₄ハロアルキルであり；

R² は、C₁~₆アルキル、またはC₁~₆ハロアルキルであり；

R³ は、1個のR^xで必要に応じて置換されているC₁~₄アルコキシであり；

各 R^X は、独立して、 $-OR^Y$ 、1 から 3 個の R^Z で必要に応じて置換されている、酸素、窒素、および硫黄から選択される 1 から 3 個のヘテロ原子を有する 5 から 6 員ヘテロシクリル；1 から 3 個の R^Z で必要に応じて置換されているフェニル；または 1 から 3 個の R^Z で必要に応じて置換されている、酸素、窒素、および硫黄から選択される 1 から 3 個のヘテロ原子を有する 5 から 6 員ヘテロアリールであり；

R^Y は、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、または 1 から 3 個の R^Z で必要に応じて置換されている、酸素、窒素、および硫黄から選択される 1 から 3 個のヘテロ原子を有する 5 から 10 員ヘテロアリールであり；

Q は、 N 、 CH 、または CR^4 であり；

または R^3 および R^4 は、一緒になって、 C_{5-6} シクロアルキル；酸素、窒素、および硫黄から選択される 1 から 3 個のヘテロ原子を有する 5 から 6 員ヘテロシクリル；フェニル；もしくは酸素、窒素、および硫黄から選択される 1 から 3 個のヘテロ原子を有する 5 から 6 員ヘテロアリールを形成し、

C_{5-6} シクロアルキルおよびフェニルは、それぞれ独立して、1 から 3 個の R^5 で必要に応じて置換されており；

各 R^5 は、独立して、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、1 から 3 個の R^Z で必要に応じて置換されている C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)C_{1-4}$ アルキル、 $-C(O)OC_{1-4}$ アルキル、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH(C_{1-4}$ アルキル)、 $-C(O)N(C_{1-4}$ アルキル) $_2$ 、 $-N(H)C(O)C_{1-4}$ アルキル、 $-S(O)_2C_{1-4}$ アルキル、または 1 から 3 個の R^Z で必要に応じて置換されている、酸素、窒素、および硫黄から選択される 1 から 3 個のヘテロ原子を有する 5 から 6 員ヘテロアリールであり；

5 から 6 員ヘテロアリールは、1 から 3 個の R^6 で必要に応じて置換されており；

各 R^6 は、独立して、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、1 から 3 個の R^Z で必要に応じて置換されている 1 個のフェニルで必要に応じて置換されている C_{1-4} アルキル； C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 $-S(O)_2C_{1-4}$ アルキル；1 から 3 個の R^Z で必要に応じて置換されている、酸素、窒素、および硫黄から選択される 1 から 3 個のヘテロ原子を有する 5 から 6 員ヘテロシクリル；1 から 3 個の R^Z で必要に応じて置換されているフェニル；または 1 から 3 個の R^Z で必要に応じて置換されている、酸素、窒素、および硫黄から選択される 1 から 3 個のヘテロ原子を有する 5 から 6 員ヘテロアリールであり；

5 から 6 員ヘテロシクリルは、1 から 3 個の R^7 で必要に応じて置換されており；

R^7 は、ハロゲン、 $-OH$ 、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、または $-C(O)R^8$ であり；

各 R^8 は、独立して、 $-CN$ もしくは $-NH_2$ で必要に応じて置換されている C_{1-4} アルキル； C_{1-4} ハロアルキル； C_{5-6} シクロアルキル、1 から 3 個の R^Z で必要に応じて置換されている、酸素、窒素、および硫黄から選択される 1 から 3 個のヘテロ原子を有する 5 から 6 員ヘテロシクリル；または 1 から 3 個の R^Z で必要に応じて置換されている、酸素、窒素、および硫黄から選択される 1 から 3 個のヘテロ原子を有する 5 から 10 員ヘテロアリールであり；

各 R^Z は、独立して、 $-NH_2$ 、 C_{1-4} アルキル、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OC_{1-4}$ アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、または $-C(O)NH_2$ であり；

但し、式 I は、

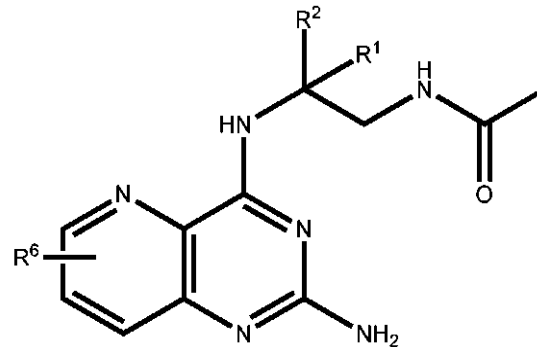
10

20

30

40

【化2】



10

ではない、化合物またはその薬学的に許容される塩を提供する。

【0007】

ある特定の実施形態では、本開示は、本開示の化合物またはその薬学的に許容される塩および薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物を提供する。ある特定の実施形態では、医薬組成物は、1種または複数種の追加の治療剤を含む。

【0008】

ある特定の実施形態では、TLR8を調節する方法であって、本開示の化合物またはその薬学的に許容される塩を個体（例えば、ヒト）に投与することを含む方法が提供される。

20

【0009】

ある特定の実施形態では、TLR8の調節にตอบสนองする疾患または状態を処置または予防する方法であって、それを必要とする個体（例えば、ヒト）に、治療有効量の、本開示の化合物またはその薬学的に許容される塩を投与することを含む方法が提供される。ある特定の実施形態では、TLR8の調節にตอบสนองする疾患または状態を処置または予防する方法は、1種または複数種の追加の治療剤を投与することを含む。

【0010】

ある特定の実施形態では、ウイルス感染を処置または予防する方法であって、それを必要とする個体（例えば、ヒト）に、治療有効量の、本開示の化合物またはその薬学的に許容される塩を投与することを含む方法が提供される。

30

【0011】

ある特定の実施形態では、B型肝炎ウイルス感染を処置または予防する方法であって、それを必要とする個体（例えば、ヒト）に、治療有効量の、本開示の化合物またはその薬学的に許容される塩を投与することを含む方法が提供される。ある特定の実施形態では、B型肝炎ウイルス感染を処置または予防する方法は、1種または複数種の追加の治療剤を投与することを含む。ある特定の実施形態では、上記個体は、B型肝炎に感染したヒトである。

【0012】

ある特定の実施形態では、HIV感染を処置または予防する方法であって、それを必要とする（in thereof）個体（例えば、ヒト）に、治療有効量の、本開示の化合物またはその薬学的に許容される塩を投与することを含む方法が提供される。ある特定の実施形態では、HIV感染を処置または予防する方法は、1種または複数種の追加の治療剤を投与することを含む。ある特定の実施形態では、上記個体は、HIV（例えば、HIV-1）に感染したヒトである。

40

【0013】

ある特定の実施形態では、過剰増殖性疾患（例えば、がん）を処置する方法であって、それを必要とする個体（例えば、ヒト）に、治療有効量の、本開示の化合物またはその薬学的に許容される塩を投与することを含む方法が提供される。ある特定の実施形態では、過剰増殖性疾患（例えば、がん）を処置する方法は、1種または複数種の追加の治療剤を投与することを含む。ある特定の実施形態では、上記個体はヒトである。

50

【 0 0 1 4 】

ある特定の実施形態では、医学的治療に使用される本開示の化合物またはその薬学的に許容される塩が提供される。

【 0 0 1 5 】

ある特定の実施形態では、TLR8の調節に応答する疾患または状態を処置または予防するのに使用される、本開示の化合物またはその薬学的に許容される塩が提供される。ある特定の実施形態では、上記疾患または状態はウイルス感染である。

【 0 0 1 6 】

ある特定の実施形態では、B型肝炎を処置または予防するのに使用される、本開示の化合物またはその薬学的に許容される塩が提供される。

10

【 0 0 1 7 】

ある特定の実施形態では、TLR8の調節に応答する疾患または状態を処置または予防するための医薬を製造するための、本開示の化合物またはその薬学的に許容される塩の使用が提供される。

【 0 0 1 8 】

ある特定の実施形態では、B型肝炎を処置または予防するための医薬を製造するための、本開示の化合物またはその薬学的に許容される塩の使用が提供される。

【 0 0 1 9 】

上記の化合物もしくはその薬学的に許容される塩または医薬組成物を含むキットも提供される。上記の化合物またはその薬学的に許容される塩の単位用量を含む製造物品も提供される。本開示の化合物を調製する方法も提供される。

20

【 発明を実施するための形態 】

【 0 0 2 0 】

以下の記述は、本開示が特許請求の範囲に記載された主題の具体例と見なされ、かつ添付される特許請求の範囲が例示される特定の実施形態に限定されるものではない、という理解の下で行われる。本開示の全体を通して使用される見出しは、便宜上提供されるものであり、特許請求の範囲を如何様にも限定するものではないと解釈されるべきである。任意の見出しの下で例示される実施形態は、任意の他の見出しの下で例示される実施形態と組み合わせてもよい。

I. 定義

30

【 0 0 2 1 】

他に定義されない限り、本明細書で使用される全ての技術および科学用語には、当業者により一般に理解されるものと同じ意味を有する。化学基の前または後にあるダッシュ記号は、親部分の結合点 (point of attachment) を示すための便宜上のものであり；化学基は、それらの通常の意味を失うことなく、1つまたは複数のダッシュ記号と共にまたはそのような記号なしで、示されてもよい。「 $C_u - v$ 」または $(C_u \sim C_v)$ などの接頭辞は、後に続く基がu個からv個の炭素原子を有することを示し、但し、uおよびvは整数である。例えば、「 C_{1-6} アルキル」は、アルキル基が1から6個の炭素原子を有することを示す。

【 0 0 2 2 】

40

「アルキル」は、直鎖状または分岐状飽和1価炭化水素である。例えば、アルキル基は、1から10個の炭素原子（即ち、 (C_{1-10}) アルキル）または1から8個の炭素原子（即ち、 (C_{1-8}) アルキル）または1から6個の炭素原子（即ち、 (C_{1-6}) アルキル）または1から4個の炭素原子（即ち、 (C_{1-4}) アルキル）を有することができる。アルキル基の例には、限定するものではないがメチル (Me、 $-CH_3$)、エチル (Et、 $-CH_2CH_3$)、1-プロピル (n-Pr、n-プロピル、 $-CH_2CH_2CH_3$)、2-プロピル (i-Pr、i-プロピル、 $-CH(CH_3)_2$)、1-ブチル (n-Bu、n-ブチル、 $-CH_2CH_2CH_2CH_3$)、2-メチル-1-プロピル (i-Bu、i-ブチル、 $-CH_2CH(CH_3)_2$)、2-ブチル (s-Bu、s-ブチル、 $-CH(CH_3)CH_2CH_3$)、2-メチル-2-プロピル (t-Bu、t-ブチル

50

、 $-C(CH_3)_3$ ）、1-ペンチル（ n -ペンチル、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$ ）、2-ペンチル（ $-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_3$ ）、3-ペンチル（ $-CH(CH_2CH_3)_2$ ）、2-メチル-2-ブチル（ $-C(CH_3)_2CH_2CH_3$ ）、3-メチル-2-ブチル（ $-CH(CH_3)CH(CH_3)_2$ ）、3-メチル-1-ブチル（ $-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$ ）、2-メチル-1-ブチル（ $-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$ ）、1-ヘキシル（ $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$ ）、2-ヘキシル（ $-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_2CH_3$ ）、3-ヘキシル（ $-CH(CH_2CH_3)(CH_2CH_2CH_3)$ ）、2-メチル-2-ペンチル（ $-C(CH_3)_2CH_2CH_2CH_3$ ）、3-メチル-2-ペンチル（ $-CH(CH_3)CH(CH_3)CH_2CH_3$ ）、4-メチル-2-ペンチル（ $-CH(CH_3)CH_2CH(CH_3)_2$ ）、3-メチル-3-ペンチル（ $-C(CH_3)(CH_2CH_3)_2$ ）、2-メチル-3-ペンチル（ $-CH(CH_2CH_3)CH(CH_3)_2$ ）、2,3-ジメチル-2-ブチル（ $-C(CH_3)_2CH(CH_3)_2$ ）、3,3-ジメチル-2-ブチル（ $-CH(CH_3)C(CH_3)_3$ ）、およびオクチル（ $-(CH_2)_7CH_3$ ）が含まれる。

【0023】

本明細書で使用される場合「ハロ」または「ハロゲン」という用語は、フルオロ（ $-F$ ）、クロロ（ $-Cl$ ）、ブロモ（ $-Br$ ）、およびヨード（ $-I$ ）を指す。

【0024】

本明細書で使用される場合「ハロアルキル」という用語は、本明細書で定義されるアルキルであって、アルキルの1個または複数個の水素原子が独立して、同じでも異なってもよいハロ置換基により置き換えられたアルキルを指す。例えば、 C_{1-8} ハロアルキルは、 C_{1-8} アルキルの水素原子の1個または複数個がハロ置換基により置き換えられている C_{1-8} アルキルである。ハロアルキル基の例には、限定するものではないがフルオロメチル、フルオロクロロメチル、ジフルオロメチル、ジフルオロクロロメチル、トリフルオロメチル、1,1,1-トリフルオロエチル、およびペンタフルオロエチルが含まれる。

【0025】

本明細書で使用される場合「アリール」という用語は、単一全炭素芳香環系、または炭素環の少なくとも1つが芳香族である多重縮合全炭素環系を指す。例えば、ある特定の実施形態では、アリール基が6から20個の炭素原子、6から14個の炭素原子、または6から12個の炭素原子を有する。アリールは、フェニルラジカルを含む。アリールは、少なくとも1つの環が芳香族でありその他の環が芳香族であっても芳香族でなくてもよい（即ち、炭素環）、約9から20個の炭素原子を有する多重縮合環系（例えば、2、3、または4つの環を含む環系）も含む。そのような多重縮合環系は、多重縮合環系の任意の炭素環部分上の1個または複数個（例えば、1、2、または3個）のオキソ基で、必要に応じて置換されている。多重縮合環系の環は、原子価要件によって可能とされたときに、縮合したスピロおよび架橋結合を介して互いに接続することができる。ある特定の原子範囲の員のアリール（a certain atom-range membered heteroaryl）（例えば、6～10員アリール）に言及するとき、原子範囲はアリールの合計環原子に関するものであることも理解されたい。例えば、6員アリールはフェニルを含み得、10員アリールはナフチルおよび1,2,3,4-テトラヒドロナフチルを含み得る。アリール基の非限定的な例には、限定するものではないがフェニル、インデニル、ナフチル、1,2,3,4-テトラヒドロナフチル、アントラセニルなどが含まれる。

【0026】

本明細書で使用される場合「ヘテロアリール」という用語は、単一芳香環内に炭素以外の少なくとも1個の原子を有し、その原子が酸素、窒素、および硫黄からなる群から選択される、単一芳香環を指し；「ヘテロアリール」は、少なくとも1つのそのような芳香環を有し、以下にさらに記載される、多重縮合環系も含む。このように、「ヘテロアリール」は、約1から6個の炭素原子と、酸素、窒素、および硫黄からなる群から選択される約1～4個のヘテロ原子との単一芳香環を含む。硫黄および窒素原子は、上記環が芳香族で

10

20

30

40

50

あることを前提に、酸化形態で存在し得る。例示的なヘテロアリール環系には、限定するものではないがピリジル、ピリミジニル、オキサゾリル、またはフリルが含まれる。「ヘテロアリール」は、多重縮合環系（例えば、2、3、または4つの環を含む環系）も含み、ここで、上記にて定義されたヘテロアリール基が、ヘテロアリール（例えば、1,8-ナフチリジニルを形成する）、複素環（例えば、1,2,3,4-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジニルを形成する）、炭素環（例えば、5,6,7,8-テトラヒドロキノリルを形成する）、およびアリール（例えば、インダゾリルを形成する）から選択される1つまたは複数の環と縮合して、多重縮合環系が形成される。このように、ヘテロアリール（単一芳香環または多重縮合環系）は、約1~20個の炭素原子および約1~6個のヘテロ原子をヘテロアリール環内に有する。そのような多重縮合環系は、縮合環の炭素環または複素環部分上で1個または複数個（例えば、1、2、3、または4個）のオキソ基で必要に応じて置換されていてもよい。上記多重縮合環系の環は、原子価要件によって可能とされたときに、縮合、スピロ、および架橋結合を介して互いに接続することができる。上記多重縮合環系の個々の環は、互いに対して任意の順序で接続されてもよいことを理解されたい。ヘテロアリールまたはヘテロアリール多重縮合環系に関する結合点（point of attachment）は、炭素原子およびヘテロ原子（例えば、窒素）を含む、ヘテロアリールまたはヘテロアリール多重縮合環系の任意の適切な原子にすることができることを理解されたい。ある特定の原子範囲の何員かのヘテロアリール（例えば、5から10員ヘテロアリール）に言及するとき、原子範囲は、ヘテロアリールの全環原子に関するものであり、炭素原子およびヘテロ原子を含むことも理解されたい。例えば、5員ヘテロアリールはチアゾリルを含み得、10員ヘテロアリールはキノリニルを含み得る。例示的なヘテロアリールには、限定するものではないがピリジル、ピロリル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラゾリル、チエニル、インドリル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、フリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、キノリル、イソキノリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、インダゾリル、キノキサリル、キナゾリル、5,6,7,8-テトラヒドロイソキノリニル、ベンゾフラニル、ベンゾイミダゾリル、チアナフテニル、ピロロ[2,3-b]ピリジニル、キナゾリニル-4(3H)-オン、トリアゾリル、4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾールおよび3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1H-シクロプロパ[3,4]シクロペンタ[1,2-c]ピラゾールが含まれる。

【0027】

「シクロアルキル」という用語は、3から20個の環状炭素原子（即ち、 C_{3-20} シクロアルキル）、例えば3から12個の環状原子、例えば3から10個の環状原子を有する単一飽和または部分不飽和全炭素環を指す。「シクロアルキル」という用語は、多重縮合飽和および部分不飽和全炭素環系（例えば、2、3、または4個の炭素環式環を含む環系）も含む。したがって、シクロアルキルは、二環式炭素環（例えば、ビスクロ[3.1.0]ヘキサンおよびビスクロ[2.1.1]ヘキサンなどの約6から12個の環状炭素原子を有する二環式炭素環）、および多環式炭素環（例えば、最大約20個の環状炭素原子を持つ三環式および四環式炭素環）などの、多環式炭素環を含む。多重縮合環系の環は、原子価要件によって可能とされたときに、縮合したスピロおよび架橋結合を介して互いに接続することができる。単環式シクロアルキルの非限定的な例には、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、1-シクロペンタ-1-エニル、1-シクロペンタ-2-エニル、1-シクロペンタ-3-エニル、シクロヘキシル、1-シクロヘキサ-1-エニル、1-シクロヘキサ-2-エニル、および1-シクロヘキサ-3-エニルが含まれる。

【0028】

本明細書で使用される場合「ヘテロシクリル」または「複素環」という用語は、単一飽和または部分不飽和非芳香環または非芳香複素環系であって、少なくとも1個のヘテロ原子を上記環内に有するもの（即ち、酸素、窒素、および硫黄から選択される少なくとも1個の環状ヘテロ原子）を指す。他に指定しない限り、ヘテロシクリル基は、5から約20

10

20

30

40

50

個の環状原子、例えば3から12個の環状原子、例えば5から10個の環状原子を有する。このように、上記用語は、約1から6個の環状炭素原子と、酸素、窒素、および硫黄からなる群から選択される約1から3個の環状ヘテロ原子とを上記環内に有する単一飽和または部分不飽和環（例えば、3、4、5、6、または7員環）を含む。上記多重縮合環系の環は、原子価要件によって可能とされたときに、縮合、スピロ、および架橋結合を介して互いに接続することができる。複素環には、限定するものではないがアゼチジン、アジリジン、イミダゾリジン、モルホリン、オキシラン（エポキシド）、オキセタン、ピペラジン、ピペリジン、ピラゾリジン、ピペリジン、ピロリジン、ピロリジノン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロチオフェン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、キヌクリジン、N-プロモピロリジン、N-クロロピペリジンなどが含まれる。

10

【0029】

本明細書で使用される場合、「処置」または「処置すること」は、有益なまたは所望の結果を得るための手法である。本開示の目的のため、有益なまたは所望の結果には、限定するものではないが、疾患または状態に関連付けられる症状の緩和、および/または症状の程度の低減、および/または症状の悪化の予防が含まれる。一実施形態では、「処置」または「処置すること」は、下記：a) 疾患または状態を阻害すること（例えば、疾患もしくは状態から生ずる1つもしくは複数の症状を低減させること、および/または疾患もしくは状態の程度を減じること）；b) 疾患または状態に関連付けられる1つまたは複数の症状の発症を遅くしまたは抑止すること（例えば、疾患または状態を安定化させ、疾患または状態の悪化または進行を遅延させること）；ならびにc) 疾患または状態を軽減させること、例えば、臨床症状の後退を引き起こすこと、疾患状態を寛解させること、疾患の進行を遅延させること、クオリティオブライフを増大させること、および/または生存期間を延ばすこと、1つまたは複数を含む。

20

【0030】

「本開示の化合物」は、本明細書に開示される化合物を含み、例えば本開示の化合物は、式(I)、(II)、(III)の化合物、および表1に列挙される化合物を含む。本開示の化合物は、式(I)、(II)、(III)の化合物、実施例1~14の化合物、および表1に列挙される化合物も含む。本開示の化合物は、実施例1~14の化合物も含む。

【0031】

本明細書で使用される場合、疾患または状態の発症を「遅延させること」は、該疾患または状態の発症を先延ばしし、妨げ、遅くし、抑制し、安定化し、かつ/または延期することを意味する。この遅延は、処置がなされる疾患および/または個体の病歴に応じて、様々な時間の長さにすることができる。当業者に明らかなように、十分なまたは有意な遅延は、個体が上記疾患または状態を発症しないという点で、事実上予防を包含することができる。例えば、AIDSの発症を「遅延させる」方法は、この方法を使用しないときに比べて、所与の時間枠での疾患発症の確率を低減し、かつ/または所与の時間枠での上記疾患の程度を低減する方法である。そのような比較は、統計的に有意な数の被験体を使用した臨床研究に基づいてもよい。例えばAIDSの発症は、個体のHIV⁺状態を確認すること、および該個体のT細胞数あるいはAIDS発症の他の徴候、例えば極度の疲労、体重減少、持続性下痢、高熱、首、腋窩、もしくは鼠径部におけるリンパ節の腫大、またはAIDSに関連付けられることが公知の日和見状態（例えば、機能する免疫系を持つ個体では一般に存在せずにAIDS患者で生ずる状態）の存在を評価することなど、公知の方法を使用して検出することができる。発症は、最初は検出不能であり得る疾患の進行を指してもよく、出現、再発、および発生を含む。

30

40

【0032】

本明細書で使用される場合、「予防」または「予防すること」は、疾患の臨床症状が発症しないように、疾患または障害の発生から保護するレジメンを指す。このように、「予防」は、被験体における上記疾患の兆候が検出可能になる前の、該被験体への療法の施行（例えば、治療物質の投与）（例えば、被験体において検出可能な感染因子（例えば、ウ

50

イルス)の不在下での、該被験体への治療物質の投与)に関する。上記被験体は、上記疾患または障害の発症または発生に関連付けられることが公知の1つまたは複数のリスク因子を有する個体など、上記疾患または障害を発症するリスクのある個体であってもよい。このように、ある特定の実施形態では、「HBV感染を予防すること」という用語は、検出可能なHBV感染のない被験体に、抗HBV治療物質を投与することを指す。抗HBV予防的治療を目的とする被験体は、HBVウイルスに罹るリスクのある個体であってもよいことが理解される。このように、ある特定の実施形態では、「HIV感染を予防すること」という用語は、検出可能なHIV感染のない被験体に、抗HIV治療物質を投与することを指す。抗HIV予防的治療を目的とする被験体は、HIVウイルスに罹るリスクのある個体であってもよいことが理解される。

10

【0033】

本明細書で使用される場合、「リスクのある」個体は、処置がなされる状態を発症するリスクのある個体である。「リスクのある」個体は、検出可能な疾患または状態があってもなくてもよく、本明細書に記載されている方法の処置の前に、検出可能な疾患を示しても示さなくてもよい。「リスクのある」は、個体が、疾患または状態の発症に相関する測定可能なパラメーターであり、当技術分野で公知の、1つまたは複数のいわゆるリスク因子を有することを示す。これらリスク因子の1つまたは複数を持つ個体は、これらのリスク因子(複数可)のない個体よりも、上記疾患または状態を発症するより高い確率を有する。例えば、AIDSのリスクのある個体は、HIVを有する個体である。

【0034】

本明細書で使用される場合、「治療有効量」または「有効量」という用語は、疾患を処置するために被験体に投与されるときにそのような疾患の処置を行うのに十分な化合物の量を含む、所望の生物学的または医学的応答を引き出すのに有効な量を指す。有効量は、化合物、疾患およびその重症度、ならびに処置がなされる被験体の年齢、体重などに応じて様々である。有効量は、ある範囲の量を含むことができる。当技術分野で理解されるように、有効量は、1つまたは複数の用量であってもよく、即ち、単回用量または複数回用量が、所望の処置の終点を実現するのに必要とされ得る。有効量は、1種または複数種の治療剤を投与する文脈で考慮されてもよく、単剤は、1種または複数種の他の薬剤と併せて所望のまたは有益な結果を実現することができまたは実現される場合に、有効量で与えられると見なされ得る。任意の共投与される化合物の適切な用量は、化合物の組み合わせられた作用(相加または相乗効果)に起因して、必要に応じて低下させてもよい。

20

30

【0035】

本明細書で使用される場合、「アゴニスト」は、その結合パートナー、典型的には受容体を刺激する物質である。刺激は、特定のアッセイの文脈で定義されるか、または当業者に理解されるものと実質的に類似の状況下で特定の結合パートナーの「アゴニスト」もしくは「アンタゴニスト」として受け入れられる因子もしくは物質との比較を行う本明細書の考察からの文献で明らかになってもよい。刺激は、アゴニストまたは部分アゴニストと結合パートナーとの相互作用によって誘導され、アロステリック効果を含むことができる、特定の効果または機能の増大に関して定義されてもよい。

【0036】

本明細書で使用される場合、「アンタゴニスト」は、その結合パートナー、典型的には受容体を阻害する物質である。阻害は、特定のアッセイの文脈で定義されるか、または当業者に理解されるものと実質的に類似の状況下で特定の結合パートナーの「アゴニスト」もしくは「アンタゴニスト」として受け入れられる因子もしくは物質との比較を行う本明細書の考察からの文献で明らかになってもよい。阻害は、アンタゴニストと結合パートナーとの相互作用によって誘導され、アロステリック効果を含むことができる、特定の効果または機能の低下に関して定義されてもよい。

40

【0037】

本明細書で使用される場合、「部分アゴニスト」または「部分アンタゴニスト」は、それぞれ十分にまたは完全にはアゴニスト的またはアンタゴニスト的でないその結合パート

50

ナーに、それぞれ刺激または阻害のレベルを提供する物質である。刺激、したがって阻害は、アゴニスト、アンタゴニスト、または部分アゴニストとして定義される任意の物質または物質のカテゴリーに関して本質的に定義されることが理解されよう。

【 0 0 3 8 】

本明細書で使用される場合、「固有活性 (intrinsic activity)」または「効力」は、結合パートナー複合体の生物学的有効性の一部の尺度に関する。受容体の薬理学に関し、固有活性または効力が定義されるべき文脈は、結合パートナー (例えば、受容体/リガンド) 複合体の文脈と、特定の生物学的結果に関係する活性の考察とに依存する。例えば、一部の状況では、固有活性は、関与する特定の第2のメッセンジャー系に応じて様々になり得る。そのような文脈的に特異的な評価がどこに関係し、それらが本開示の文脈にどのように関係し得るかは、当業者には明らかである。

10

【 0 0 3 9 】

「薬学的に許容される賦形剤」には、限定するものではないが、ヒトまたは飼育動物に使用することが許容されるとして米国食品医薬品局により認可されている、任意のアジュバント、担体、賦形剤、流動促進剤、甘味剤、希釈剤、保存剤、色素/着色剤、香味増強剤、界面活性剤、湿潤剤、分散剤、懸濁化剤、安定化剤、等張剤、溶媒、または乳化剤が含まれる。

【 0 0 4 0 】

本明細書で使用される場合、受容体の調節には、受容体のアゴニズム、部分アゴニズム、アンタゴニズム、部分アンタゴニズム、または逆アゴニズムが含まれる。

20

【 0 0 4 1 】

主題の化合物を名付けるのに本明細書で使用される命名法は、実施例および本明細書の他の箇所に示される。

【 0 0 4 2 】

本明細書で使用される場合、「共投与」は、1種または複数種の追加の治療剤の単位投薬量を投与する前または後での、本明細書に開示される化合物の単位投薬量の投与を含み、例えば、1種または複数種の追加の治療剤の投与から数秒、数分、または数時間以内での、本明細書に開示される化合物の投与を含む。例えば、一部の実施形態では、本開示の化合物の単位用量を最初に投与し、その後、数秒または数分以内に、1種または複数種の追加の治療剤の単位用量を投与する。あるいは、他の実施形態では、1種または複数種の追加の治療剤の単位用量を最初に投与し、その後、数秒または数分以内に本開示の化合物の単位用量を投与する。一部の実施形態では、本開示の化合物の単位用量を最初に投与し、その後、数時間過ぎた後 (例えば、1 ~ 12 時間)、1種または複数種の追加の治療剤の単位用量を投与する。他の実施形態では、1種または複数種の追加の治療剤の単位用量を最初に投与し、その後、数時間過ぎた後 (例えば、1 ~ 12 時間)、本開示の化合物の単位用量を投与する。

30

【 0 0 4 3 】

本明細書に記載されている化合物の、薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、互変異性型、多形、およびプロドラッグも提供される。「薬学的に許容される」または「生理学的に許容される」は、動物またはヒト用の医薬用途に適した医薬組成物を調製するのに有用な、化合物、塩、組成物、剤形、および他の材料を指す。

40

【 0 0 4 4 】

本明細書に記載されている化合物は、薬学的に許容される塩として調製および/または製剤化されてもよい。薬学的に許容される塩は、遊離塩基の所望の薬理学的活性を保有する化合物の遊離塩基形態の無毒性塩である。これらの塩は、無機または有機の酸または塩基に由来し得る。例えば、塩基性窒素を含有する化合物は、化合物と無機酸または有機酸とを接触させることにより、薬学的に許容される塩として調製され得る。薬学的に許容される塩の非限定的な例には、硫酸塩、ピロ硫酸塩、重硫酸塩、亜硫酸塩、重亜硫酸塩、リン酸塩、リン酸一水素塩、リン酸二水素塩、メタリン酸塩、ピロリン酸塩、塩化物、臭化物、ヨウ化物、酢酸塩、プロピオン酸塩、デカン酸塩、カプリル酸塩、アクリル酸塩、ギ

50

酸塩、イソ酪酸塩、カブロン酸塩、ヘプタン酸塩、プロピオール酸塩、シュウ酸塩、マロン酸塩、コハク酸塩、スベリン酸塩、セバシン酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、ブチン - 1, 4 - ジオエート、ヘキシン - 1, 6 - ジオエート、安息香酸塩、クロロ安息香酸塩、メチル安息香酸塩、ジニトロ安息香酸塩、ヒドロキシ安息香酸塩、メトキシ安息香酸塩、フタル酸塩、スルホン酸塩、メチルスルホン酸塩、プロピルスルホン酸塩、ベシル酸塩、キシレンスルホン酸塩、ナフタレン - 1 - スルホン酸塩、ナフタレン - 2 - スルホン酸塩、フェニル酢酸塩、フェニルプロピオン酸塩、フェニル酪酸塩、クエン酸塩、乳酸塩、
- ヒドロキシ酪酸塩、グリコール酸塩、酒石酸塩、およびマンデル酸塩が含まれる。他の適切な薬学的に許容される塩のリストは、Remington: The Science and Practice of Pharmacy、21版、Lippincott Williams and Wilkins、Philadelphia、Pa.、2006年に見出される。

10

【0045】

本明細書に開示される化合物の「薬学的に許容される塩」の例には、アルカリ金属（例えば、ナトリウム、カリウム）、アルカリ土類金属（例えば、マグネシウム）、アンモニウム、および NX_4^+ （式中、XはC₁～C₄アルキルである）など、適切な塩基に由来する塩も含まれる。ナトリウム塩またはカリウム塩などの、塩基付加塩も含まれる。

【0046】

本明細書に記載されている化合物またはその薬学的に許容される塩、異性体、もしくは混合物であって、炭素原子に結合している1からn個の水素原子が重水素原子またはDによって置き換えられていてもよく、nが分子中の水素原子の数であるものも提供される。当技術分野で公知のように、重水素原子は水素原子の非放射性同位体である。そのような化合物は、代謝に対する耐性を増大させ得、したがって、哺乳動物に投与したときに、本明細書に記載されている化合物またはその薬学的に許容される塩、異性体、もしくは混合物の半減期を延ばすのに有用であり得る。例えば、Foster、「Deuterium Isotope Effects in Studies of Drug Metabolism」、Trends Pharmacol. Sci.、5巻（12号）：524～527頁（1984年）を参照されたい。そのような化合物は、当技術分野で周知の手段によって、例えば1個または複数個の水素原子が重水素により置き換えられている出発材料を用いることによって、合成される。

20

【0047】

開示される化合物に組み込むことができる同位体の例には、水素、炭素、窒素、酸素、リン、フッ素、塩素、およびヨウ素の同位体、例えばそれぞれ²H、³H、¹¹C、¹³C、¹⁴C、¹³N、¹⁵N、¹⁵O、¹⁷O、¹⁸O、³¹P、³²P、³⁵S、¹⁸F、³⁶Cl、¹²³I、および¹²⁵Iも含まれる。¹¹C、¹⁸F、¹⁵O、および¹³Nなどの陽電子放出同位体での置換は、基質受容体占有率を検査するための陽電子放出断層撮影（PET）研究に役立てることができる。式（I）の同位体標識された化合物は、一般に、当業者に公知の従来の技法によって、または以下に示す実施例に記載されるものに類似したプロセスによって、これまで用いられてきた非標識試薬の代わりに適切な同位体標識試薬を使用して、調製することができる。

30

【0048】

本明細書に開示される実施形態の化合物、またはその薬学的に許容される塩は、1つまたは複数の不斉中心を含有していてもよく、したがってエナンチオマー、ジアステレオマー、および他の立体異性体形態であって、（R）-もしくは（S）-としてまたはアミノ酸に関しては（D）-もしくは（L）-として絶対立体化学の観点から定義され得るものが生じてもよい。本開示は、全てのそのような可能性ある異性体、ならびにそれらのラセミ体および光学的に純粋な形態を含むことを意味する。光学的に活性な（+）および（-）、（R）-および（S）-、または（D）-および（L）-異性体は、キラルシントムもしくはキラル試薬を使用して調製されてもよく、または従来の技法、例えばクロマトグラフィーおよび分別結晶化を使用して分割してもよい。個々のエナンチオマーを調製/単離するための従来の技法には、適切な光学的に純粋な前駆体からのキラル合成、または例えばキラル高圧液体クロマトグラフィー（HPLC）を使用したラセミ化合物（または塩も

40

50

しくは誘導体のラセミ化合物)の分割が含まれる。本明細書に記載されている化合物がオレフィン性二重結合または他の幾何学的非対称の中心を含有する場合、他に指定しない限り、化合物はEおよびZの両方の幾何異性体を含むことが意図される。同様に、全ての互変異性型も含まれることが意図される。化合物がそのキラリ形態で表される場合、実施形態は、限定するものではないが特定のジアステレオ異性的にまたは鏡像異性的に富化された形態を包含することが理解される。キラリティーが指定されずに存在する場合、実施形態は、特定のジアステレオ異性的にもしくは鏡像異性的に富化された形態；またはそのような化合物(複数可)のラセミもしくはスカレミック混合物(scalemic mixture)を対象とすることが理解される。本明細書で使用される場合、「スカレミック混合物」は、1 : 1以外の比にある立体異性体の混合物である。

10

【0049】

「立体異性体」は、同じ結合によって結合された同じ原子で構成されるが、相互に交換できない異なる三次元構造を有する化合物を指す。本開示は、様々な立体異性体およびその混合物を企図し、それらの分子が互いに重ね合わせることができない鏡像である2つの立体異性体を指す「エナンチオマー」を含む。

【0050】

「互変異性体」は、分子の1個の原子から同じ分子の別の原子へのプロトンシフトを指す。本開示は、任意の前記化合物の互変異性体を含む。

【0051】

「溶媒和物」は、溶媒および化合物の相互作用によって形成される。本明細書に記載されている化合物の塩の溶媒和物も提供される。本明細書に記載されている化合物の水和物も提供される。

20

【0052】

「プロドラッグ」という用語は、人体に投与したときに一部の化学的または酵素的経路により生物学的に活性な親薬物に変換される、薬物の生物学的に不活性な誘導体として、医薬分野では定義される。

【0053】

「抗レトロウイルス併用療法」(「cART」)という用語は、HIV感染症を含むヒトウイルス感染症を処置するのに使用される抗レトロウイルス薬物療法の、組合せまたは「カクテル」を指す。本明細書で使用される場合、「抗レトロウイルス併用療法」および「cART」という用語は、高活性抗レトロウイルス療法(HAART)としばしば呼ばれる組合せおよびレジメンを含む。HAARTおよびcARTの組合せおよびレジメンは、一般に、複数の、しばしば2種またはそれよりも多くの薬物、例えばヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤(NRTI)、非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤(NNRTI)、プロテアーゼ阻害剤(PI)、融合阻害剤、CCR5アゴニスト、および/またはインテグラーゼ阻害剤を含む。

30

【0054】

「潜伏HIVリザーバー」、「HIV潜伏リザーバー」、「HIVリザーバー」、「潜伏リザーバー」、および「潜伏HIV感染」という用語は、休止CD4+Tリンパ球または他の細胞がHIVに感染するがHIVを積極的に生成しない状態を指す。現在不活性なHIV感染細胞を、「潜伏感染細胞」と呼ぶ。抗レトロウイルス療法(ART)は、HIVの潜伏リザーバーが生存を継続しながら、血液中のHIVのレベルを検出不能なレベルにまで低減させることができる。潜伏感染細胞を再度活性化させると、該細胞はHIVを生成し始める(HIV複製)。

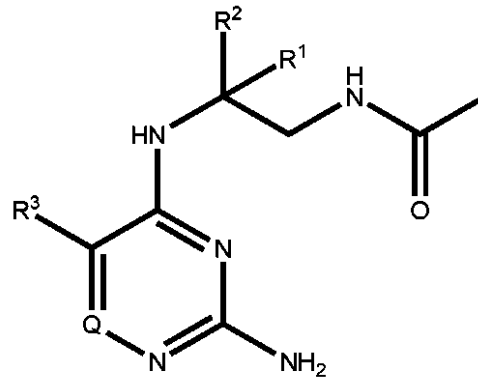
40

II. 化合物

【0055】

本開示は、式I

【化3】



式 I

の化合物またはその薬学的に許容される塩であって、
式中、

R^1 は、 $-H$ 、 C_{1-4} アルキル、または C_{1-4} ハロアルキルであり；

R^2 は、 C_{1-6} アルキル、または C_{1-6} ハロアルキルであり；

R^3 は、1 個の R^X で必要に応じて置換されている C_{1-4} アルコキシであり；

各 R^X は、独立して、 $-OR^Y$ 、1 から 3 個の R^Z で必要に応じて置換されている、酸素、窒素、および硫黄から選択される 1 から 3 個のヘテロ原子を有する 5 から 6 員ヘテロシクリル；1 から 3 個の R^Z で必要に応じて置換されているフェニル；または 1 から 3 個の R^Z で必要に応じて置換されている、酸素、窒素、および硫黄から選択される 1 から 3 個のヘテロ原子を有する 5 から 6 員ヘテロアリールであり；

R^Y は、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、または 1 から 3 個の R^Z で必要に応じて置換されている、酸素、窒素、および硫黄から選択される 1 から 3 個のヘテロ原子を有する 5 から 10 員ヘテロアリールであり；

Q は、 N 、 CH 、または CR^4 であり；

または R^3 および R^4 は、一緒になって、 C_{5-6} シクロアルキル；酸素、窒素、および硫黄から選択される 1 から 3 個のヘテロ原子を有する 5 から 6 員ヘテロシクリル；フェニル；もしくは酸素、窒素、および硫黄から選択される 1 から 3 個のヘテロ原子を有する 5 から 6 員ヘテロアリールを形成し、

C_{5-6} シクロアルキルおよびフェニルは、それぞれ独立して、1 から 3 個の R^5 で必要に応じて置換されており；

各 R^5 は、独立して、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、1 から 3 個の R^Z で必要に応じて置換されている C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)C_{1-4}$ アルキル、 $-C(O)OC_{1-4}$ アルキル、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH(C_{1-4}$ アルキル)、 $-C(O)N(C_{1-4}$ アルキル) $_2$ 、 $-N(H)C(O)C_{1-4}$ アルキル、 $-S(O)_2C_{1-4}$ アルキル、または 1 から 3 個の R^Z で必要に応じて置換されている、酸素、窒素、および硫黄から選択される 1 から 3 個のヘテロ原子を有する 5 から 6 員ヘテロアリールであり；

5 から 6 員ヘテロアリールは、1 から 3 個の R^6 で必要に応じて置換されており；

各 R^6 は、独立して、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、1 から 3 個の R^Z で必要に応じて置換されている 1 個のフェニルで必要に応じて置換されている C_{1-4} アルキル； C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 $-S(O)_2C_{1-4}$ アルキル；1 から 3 個の R^Z で必要に応じて置換されている、酸素、窒素、および硫黄から選択される 1 から 3 個のヘテロ原子を有する 5 から 6 員ヘテロシクリル；1 から 3 個の R^Z で必要に応じて置換されているフェニル；または 1 から 3 個の R^Z で必要に応じて置換されている、酸素、窒素、および硫黄から選択される 1 から 3 個のヘテロ原子を有する 5 から 6 員ヘテロアリールであり；

5 から 6 員ヘテロシクリルは、1 から 3 個の R^7 で必要に応じて置換されており；

10

20

30

40

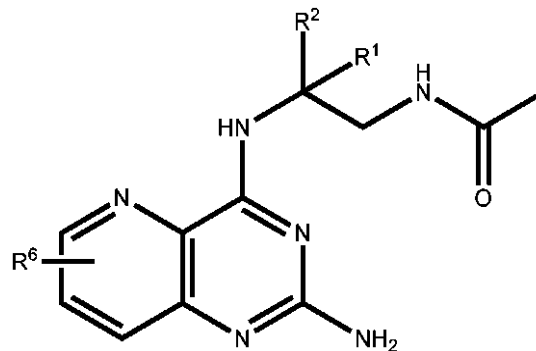
50

R^7 は、ハロゲン、 $-OH$ 、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、または $-C(O)R^8$ であり；

各 R^8 は、独立して、 $-CN$ もしくは $-NH_2$ で必要に応じて置換されている C_{1-4} アルキル； C_{1-4} ハロアルキル； C_{5-6} シクロアルキル、1 から 3 個の R^2 で必要に応じて置換されている、酸素、窒素、および硫黄から選択される 1 から 3 個のヘテロ原子を有する 5 から 6 員ヘテロシクリル；または 1 から 3 個の R^2 で必要に応じて置換されている、酸素、窒素、および硫黄から選択される 1 から 3 個のヘテロ原子を有する 5 から 10 員ヘテロアリールであり；

各 R^2 は、独立して、 $-NH_2$ 、 C_{1-4} アルキル、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OC_{1-4}$ アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、または $-C(O)NH_2$ であり；

但し、式 I は、
【化 4】



ではない、化合物またはその薬学的に許容される塩を提供する。

【0056】

式 (I) の、ある特定の実施形態では、 Q が、 N 、 CH 、または CR^4 である。式 (I) の、ある特定の実施形態では、 Q が、 N である。式 (I) の、ある特定の実施形態では、 Q が、 CH である。式 (I) の、ある特定の実施形態では、 Q が、 CR^4 である。式 (I) の、ある特定の実施形態では、 Q が、 CH または CR^4 である。

【0057】

式 (I) の、ある特定の実施形態では、 R^1 が、 $-H$ 、 C_{1-4} アルキル、または C_{1-4} ハロアルキルである。式 (I) の、ある特定の実施形態では、 R^1 が、 $-H$ または C_{1-4} アルキルである。式 (I) の、ある特定の実施形態では、 R^1 が、メチルである。式 (I) の、ある特定の実施形態では、 R^1 が、エチルである。式 (I) の、ある特定の実施形態では、 R^1 が、プロピルである。式 (I) の、ある特定の実施形態では、 R^1 が、トリフルオロメチルである。

【0058】

式 (I) の、ある特定の実施形態では、 R^2 が、 C_{1-6} アルキルまたは C_{1-6} ハロアルキルである。式 (I) の、ある特定の実施形態では、 R^2 が、 C_{3-6} アルキルである。式 (I) の、ある特定の実施形態では、 R^2 が、メチルである。式 (I) の、ある特定の実施形態では、 R^2 が、エチルである。式 (I) の、ある特定の実施形態では、 R^2 が、プロピルである。式 (I) の、ある特定の実施形態では、 R^2 が、ブチルである。式 (I) の、ある特定の実施形態では、 R^2 が、ペンチルである。式 (I) の、ある特定の実施形態では、 R^2 が、ヘキシルである。

【0059】

式 (I) の、ある特定の実施形態では、 R^1 が、 $-H$ または C_{1-4} アルキルであり； R^2 が、 C_{3-6} アルキルであり； Q が、 CR^4 であり； R^3 および R^4 が、一緒になって、 C_{5-6} シクロアルキル；酸素、窒素、および硫黄から選択される 1 から 3 個のヘテロ原子を有する 5 から 6 員ヘテロシクリル；フェニル；または酸素、窒素、および硫黄から選択される 1 から 3 個のヘテロ原子を有する 5 から 6 員ヘテロアリールを形成し、フェニルが、1 から 3 個のハロゲンで必要に応じて置換されており；5 から 6 員ヘテロアリー

10

20

30

40

50

ルが、1から3個の R^6 で必要に応じて置換されており；各 R^6 が、独立して、ハロゲン、 $-OH$ 、 C_{1-4} アルキル、または C_{1-4} アルコキシであり；5から6員ヘテロシクリルが、1から3個の $-C(O)C_{1-4}$ アルキルで必要に応じて置換されている。

【0060】

式(I)の、ある特定の実施形態では、 R^1 が、 $-H$ または C_{1-4} アルキルであり； R^2 が、 C_{3-6} アルキルであり； R^3 および R^4 が、一緒になって、 C_{5-6} シクロアルキル；酸素、窒素、および硫黄から選択される1から3個のヘテロ原子を有する5から6員ヘテロシクリル；フェニル；または酸素、窒素、および硫黄から選択される1から3個のヘテロ原子を有する5から6員ヘテロアリアルを形成し、フェニルが、1から3個のハロゲンで必要に応じて置換されており；5から6員ヘテロアリアルが、1から3個の R^6 で必要に応じて置換されており；各 R^6 が、独立して、ハロゲン、 $-OH$ 、 C_{1-4} アルキル、または C_{1-4} アルコキシであり；5から6員ヘテロシクリルが、1から3個の $-C(O)R^8$ で必要に応じて置換されており、式中、各 R^8 は、独立して、 $-CN$ もしくは $-NH_2$ で必要に応じて置換されている C_{1-4} アルキル、 C_{1-3} ハロアルキル、シクロプロピル、シクロブチル、テトラヒドロピラニル、チエニルであって、1から3個の C_{1-3} アルキルで必要に応じて置換されているもの；チアゾリル、イミダゾリルであって、1から3個の C_{1-2} アルキルで必要に応じて置換されているもの；オキサゾリル、イソオキサゾリルであって、1から3個の C_{1-2} アルキルで必要に応じて置換されているもの；チアジアゾリル、フェニル、ピラジニル、またはキノリニルである。

【0061】

式(I)の、ある特定の実施形態では、 R^1 が、 $-H$ または C_{1-4} アルキルであり； R^2 が、 C_{3-6} アルキルであり； R^3 および R^4 が、一緒になって、 C_{5-6} シクロアルキル；酸素、窒素、および硫黄から選択される1から3個のヘテロ原子を有する5から6員ヘテロシクリル；フェニル；または酸素、窒素、および硫黄から選択される1から3個のヘテロ原子を有する5から6員ヘテロアリアルを形成し、フェニルが、1から3個のハロゲンで必要に応じて置換されており；5から6員ヘテロアリアルが、1から3個の R^6 で必要に応じて置換されており；各 R^6 が、独立して、ハロゲン、 $-OH$ 、 C_{1-4} アルキル、または C_{1-4} アルコキシであり；5から6員ヘテロシクリルが、1から3個の $-C(O)C_{1-4}$ アルキルで必要に応じて置換されている。

【0062】

式(I)、(II)、または(III)の、ある特定の実施形態では、 R^3 が、1から3個の R^X で必要に応じて置換されている C_{1-4} アルコキシであり、 R^X は本出願で定義される。式(I)、(II)、または(III)の、ある特定の実施形態では、 R^3 が、1個の R^X で必要に応じて置換されている C_{1-4} アルコキシであり、 R^X は本出願で定義される。式(I)、(II)、または(III)の、ある特定の実施形態では、 R^3 が、1から3個の R^X で必要に応じて置換されている C_{1-2} アルコキシであり、 R^X は本出願で定義される。

【0063】

式(I)、(II)、または(III)の、ある特定の実施形態では、各 R^X が、独立して、 $-OR^Y$ 、1から3個の R^Z で必要に応じて置換されている、酸素、窒素、および硫黄から選択される1から3個のヘテロ原子を有する5から6員ヘテロシクリル；1から3個の R^Z で必要に応じて置換されているフェニル；または1から3個の R^Z で必要に応じて置換されている、酸素、窒素、および硫黄から選択される1から3個のヘテロ原子を有する5から6員ヘテロアリアルであり、 R^Y および R^Z は本出願で定義される。式(I)、(II)、または(III)の、ある特定の実施形態では、各 R^X が、独立して、 OR^Y 、モルホリノ、フェニル、ピリジニル、ピラゾリル、またはピリダジニルであり、各モルホリノ、フェニル、ピリジニル、ピラゾリル、およびピリダジニルが、独立して、 $-OCH_3$ 、 C_{1-3} アルキル、クロロ、またはフルオロで必要に応じて置換されており；式中、 R^Y は、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CF_3$ 、または $-OCH_3$ 、 C_{1-3} アルキル、クロロ、もしくはフルオロで必要に応じて置換されているキノリニルである。

【0064】

式(I)、(II)、または(III)の、ある特定の実施形態では、各R^Yが、独立して、C₁₋₄アルキル、C₁₋₄ハロアルキル、または1から3個のR^Zで必要に応じて置換されている、酸素、窒素、および硫黄から選択される1から3個のヘテロ原子を有する5から10員ヘテロアリールであり、R^Zは本出願で定義される。式(I)、(II)、または(III)の、ある特定の実施形態では、各R^Yが、独立して、-CH₃、-CH₂CF₃、または-OCH₃、C₁₋₃アルキル、クロロ、もしくはフルオロで必要に応じて置換されているキノリニルである。

【0065】

式(I)、(II)、または(III)の、ある特定の実施形態では、R³およびR⁴が、一緒になって、C₅₋₆シクロアルキル；酸素、窒素、および硫黄から選択される1から3個のヘテロ原子を有する5から6員ヘテロシクリル；フェニル；または酸素、窒素、および硫黄から選択される1から3個のヘテロ原子を有する5から6員ヘテロアリールを形成し、C₅₋₆シクロアルキルおよびフェニルが、それぞれ独立して、1から3個のR⁵で必要に応じて置換されており；5から6員ヘテロアリールが、1から3個のR⁶で必要に応じて置換されており；5から6員ヘテロシクリルが、1から3個のR⁷で必要に応じて置換されており；R⁵、R⁶、およびR⁷は本出願で定義される。

10

【0066】

式(I)、(II)、または(III)の、ある特定の実施形態では、R³およびR⁴が、一緒になって、1から3個のR⁵で必要に応じて置換されているC₅₋₆シクロアルキルを形成し、R⁵は本出願で定義される。式(I)、(II)、または(III)の、ある特定の実施形態では、R³およびR⁴が、一緒になって、C₅₋₆シクロアルキルを形成する。式(I)、(II)、または(III)の、ある特定の実施形態では、R³およびR⁴が、一緒になって、6員シクロアルキルを形成する。

20

【0067】

式(I)、(II)、または(III)の、ある特定の実施形態では、R³およびR⁴が、一緒になって、1から3個のR⁷で必要に応じて置換されている、酸素、窒素、および硫黄から選択される1から3個のヘテロ原子を有する5から6員ヘテロシクリルを形成し、R⁷は本出願で定義される。式(I)、(II)、または(III)の、ある特定の実施形態では、各R⁷が、-C(O)R⁸であり、式中、R⁸は、-CNもしくは-NH₂で必要に応じて置換されているC₁₋₄アルキル、C₁₋₃ハロアルキル、シクロプロピル、シクロブチル、テトラヒドロピラニル、チエニルであって、1~3個のC₁₋₃アルキルで必要に応じて置換されているもの；チアゾリル、イミダゾリルであって、1から3個のC₁₋₂アルキルで必要に応じて置換されているもの；オキサゾリル、イソオキサゾリルであって、1から3個のC₁₋₂アルキルで必要に応じて置換されているもの；チアジアゾリル、フェニル、ピラジニル、またはキノリニルである。式(I)、(II)、または(III)の、ある特定の実施形態では、R⁷が、-C(O)C₁₋₄アルキルである。式(I)、(II)、または(III)の、ある特定の実施形態では、R⁷が、-C(O)CH₃である。式(I)、(II)、または(III)の、ある特定の実施形態では、R³およびR⁴が、一緒になって、-C(O)R⁸で必要に応じて置換されているテトラヒドロピリジニルを形成し、式中、R⁸は、-CNもしくは-NH₂で必要に応じて置換されているC₁₋₄アルキル、C₁₋₃ハロアルキル、シクロプロピル、シクロブチル、テトラヒドロピラニル、チエニルであって、1~3個のC₁₋₃アルキルで必要に応じて置換されているもの；チアゾリル、イミダゾリルであって、1から3個のC₁₋₂アルキルで必要に応じて置換されているもの；オキサゾリル、イソオキサゾリルであって、1から3個のC₁₋₂アルキルで必要に応じて置換されているもの；チアジアゾリル、フェニル、ピラジニル、またはキノリニルである。

30

40

【0068】

式(I)、(II)、または(III)の、ある特定の実施形態では、R³およびR⁴が、一緒になって、1から3個のR⁵で必要に応じて置換されているフェニルを形成し、

50

R⁵ は本出願で定義される。式 (I)、(II)、または (III) の、ある特定の実施形態では、R³ および R⁴ が、一緒になってフェニルを形成する。式 (I)、(II)、または (III) の、ある特定の実施形態では、R³ および R⁴ が、一緒になって、1 から 3 個の、クロロ、フルオロ、プロモ、-CN、C₁₋₂ アルキルであって -OH で必要に応じて置換されているもの、C₁₋₂ アルコキシ、-C(O)C₁₋₂ アルキル、-C(O)OC₁₋₂ アルキル、もしくは 1 から 3 個の C₁₋₂ アルキルで必要に応じて置換されているピラゾリル；または 1 から 3 個の C₁₋₂ アルキルで必要に応じて置換されているイミダゾリルで必要に応じて置換されているフェニルを形成する。

【0069】

式 (I)、(II)、または (III) の、ある特定の実施形態では、各 R⁵ が、独立して、ハロゲン、-OH、-NH₂、-CN、C₁₋₄ アルキル、C₁₋₂ ハロアルキル、C₁₋₄ アルコキシ、-C(O)OH、-C(O)C₁₋₄ アルキル、-C(O)OC₁₋₄ アルキル、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C₁₋₄ アルキル)、-C(O)N(C₁₋₄ アルキル)₂、-N(H)C(O)C₁₋₄ アルキル、-S(O)₂C₁₋₄ アルキルである。式 (I)、(II)、または (III) の、ある特定の実施形態では、各 R⁵ が、独立して、クロロ、フルオロ、プロモ、-CN、C₁₋₂ アルキルであって -OH で必要に応じて置換されているもの、C₁₋₂ アルコキシ、-C(O)C₁₋₂ アルキル、-C(O)OC₁₋₂ アルキル、もしくは 1 から 3 個の C₁₋₂ アルキルで必要に応じて置換されているピラゾリル；または 1 から 3 個の C₁₋₂ アルキルで必要に応じて置換されているイミダゾリルである。式 (I)、(II)、または (III) の、ある特定の実施形態では、各 R⁵ が、独立して、クロロ、フルオロ、プロモ、-CN、-CH₃、-CF₃、-OCH₃、-C(O)CH₃、または -C(O)OCH₃ である。式 (I)、(II)、または (III) の、ある特定の実施形態では、各 R⁵ が、独立して、クロロ、フルオロ、プロモ、-CN、-CH₃、-OCH₃、-C(O)CH₃、または -C(O)OCH₃ である。

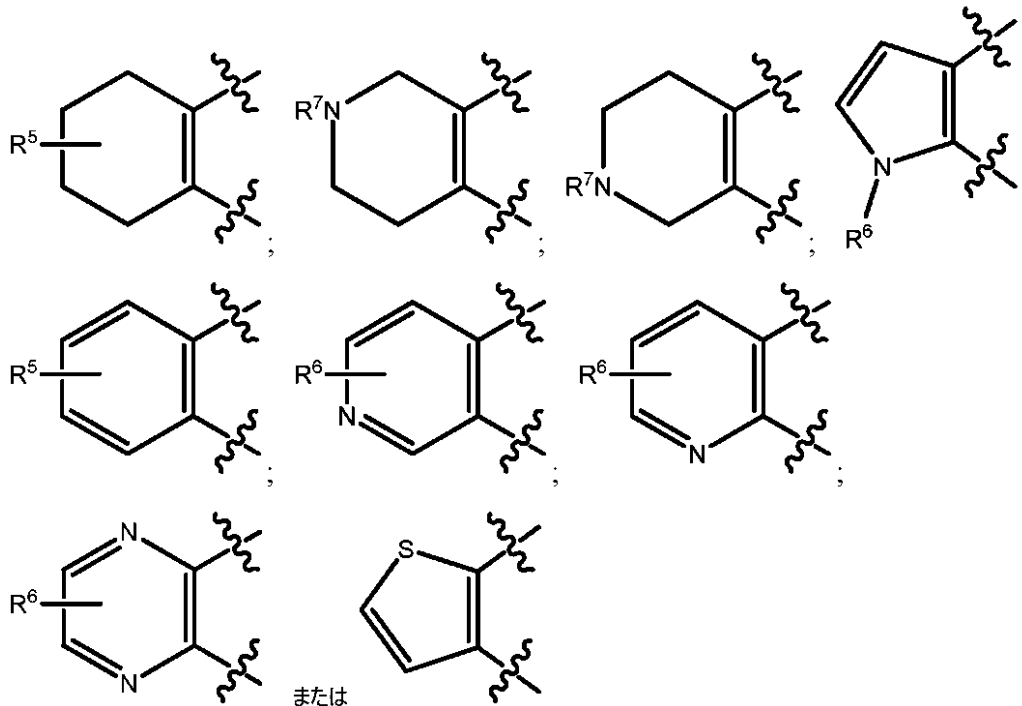
【0070】

式 (I)、(II)、または (III) の、ある特定の実施形態では、R³ および R⁴ が、一緒になって、1 から 3 個の R⁶ で必要に応じて置換されている、酸素、窒素、および硫黄から選択される 1 から 3 個のヘテロ原子を有する 5 から 6 員ヘテロアリアルを形成し、R⁶ は本出願で定義される。式 (I)、(II)、または (III) の、ある特定の実施形態では、各 R⁶ が、独立して、ハロゲン、-OH、-C₁₋₄ アルキル、または C₁₋₄ アルコキシである。式 (I)、(II)、または (III) の、ある特定の実施形態では、各 R⁶ が、独立して、ハロゲン、-OH、-CH₃、または -OCH₃ である。式 (I)、(II)、または (III) の、ある特定の実施形態では、R³ および R⁴ が、一緒になって、酸素、窒素、および硫黄から選択される 1 から 3 個のヘテロ原子を有する 5 から 6 員ヘテロアリアルを形成する。式 (I)、(II)、または (III) の、ある特定の実施形態では、R³ および R⁴ が、一緒になって、1 から 3 個の C₁₋₂ アルキルで必要に応じて置換されている、ピラジニル、ピリジニル、またはチエニルを形成する。

【0071】

式 (I)、(II)、または (III) の化合物の、ある特定の実施形態では、R³ および R⁴ が、一緒になって

【化5】



10

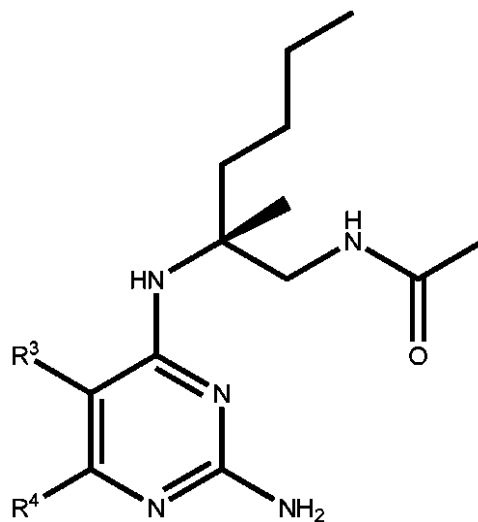
20

を形成し、式中、各 R^5 、 R^6 、または R^7 は、必要に応じて存在し、本明細書で定義された通りである。

【0072】

ある特定の実施形態では、式(I)の化合物は、式(II)

【化6】



30

式 II

40

の化合物である。

【0073】

式(I)、(II)、または(III)の化合物の、ある特定の実施形態では、 R^3 および R^4 が、一緒になって、6員シクロアルキルを形成する。式(I)、(II)、または(III)の化合物の、ある特定の実施形態では、 R^3 および R^4 が、一緒になって、1から3個の $C(O)C_{1-2}$ アルキルで必要に応じて置換されているテトラヒドロピリジニルを形成する。式(I)、(II)、または(III)の化合物の、ある特定の実施形態では、 R^3 および R^4 が、一緒になって、1から3個のフルオロで必要に応じて置換されているフェニルを形成する。式(I)、(II)、または(III)の化合物の、あ

50

る特定の実施形態では、 R^3 および R^4 が、一緒になって、ピラジニル、チエニル、またはピリジニルを形成する。

【0074】

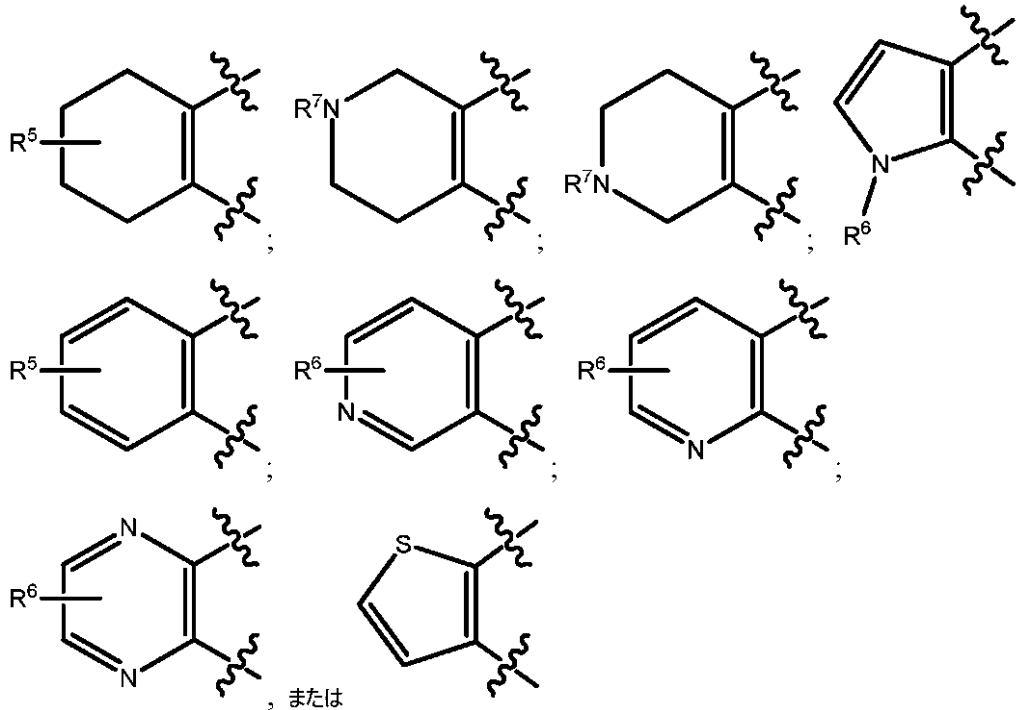
式(I)、(II)、または(III)の化合物の、ある特定の実施形態では、 R^3 および R^4 が、一緒になって、1から3個の、クロロ、フルオロ、ブロモ、 $-CN$ 、 C_{1-2} アルキルであって $-OH$ で必要に応じて置換されているもの、 C_{1-2} アルコキシ、 $-C(O)C_{1-2}$ アルキル、または $-C(O)OC_{1-2}$ アルキルで必要に応じて置換されているフェニルを形成する。

【0075】

式(II)の化合物の、ある特定の実施形態では、 R^3 および R^4 が、一緒になって

10

【化7】



20

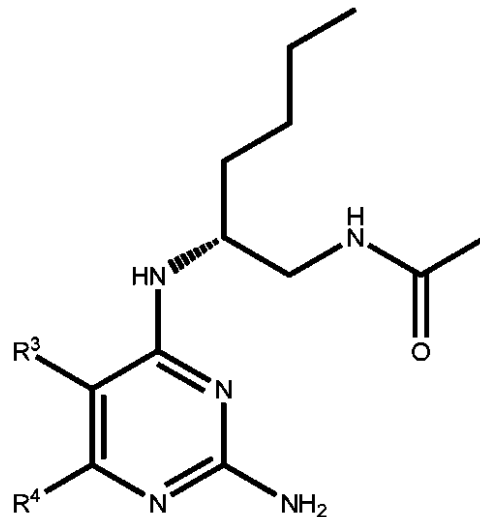
30

を形成し、式中、各 R^5 、 R^6 、または R^7 は、必要に応じて存在し、本明細書で定義された通りである。

【0076】

式(I)の化合物の、ある特定の実施形態では、化合物は、式(III)

【化8】



式 (III)

の化合物である。

【0077】

R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R^X、R^Y、およびR^Z基は、上記式(I)に
 20 関して定義された通りであり、または下記に定義する通りであり、またはそれらの任意の
 組合せである。したがって、式(I)、(II)、または(III)の、ある特定の実施
 形態では、R³が、1から3個のR^Xで必要に応じて置換されているC₁-₄アルコキシ
 であり、R^Xは本出願で定義される。したがって、式(I)、(II)、または(III)
)の、ある特定の実施形態では、R³が、1個のR^Xで必要に応じて置換されているC₁
 -₄アルコキシであり、R^Xは本出願で定義される。式(I)、(II)、または(III)
)の、ある特定の実施形態では、R³が、1から3個のR^Xで必要に応じて置換されて
 いるC₁-₂アルコキシであり、R^Xは本出願で定義される。

【0078】

式(I)、(II)、または(III)の、ある特定の実施形態では、各R^Xが、独立
 30 して、-OR^Y、1から3個のR^Zで必要に応じて置換されている、酸素、窒素、および
 硫黄から選択される1から3個のヘテロ原子を有する5から6員ヘテロシクリル；1から
 3個のR^Zで必要に応じて置換されているフェニル；または1から3個のR^Zで必要に
 応じて置換されている、酸素、窒素、および硫黄から選択される1から3個のヘテロ原子を
 有する5から6員ヘテロアリアルであり、R^YおよびR^Zは本出願で定義される。式(I)
)、(II)、または(III)の、ある特定の実施形態では、各R^Xが、独立して、O
 R^Y、モルホリノ、フェニル、ピリジニル、ピラゾリル、またはピリダジニルであり、各
 モルホリノ、フェニル、ピリジニル、ピラゾリル、およびピリダジニルが、独立して、-
 OCH₃、C₁-₃アルキル、クロロ、またはフルオロで必要に応じて置換されており；
 40 式中、R^Yは、-CH₃、-CH₂CF₃、または-OCH₃、C₁-₃アルキル、クロ
 ロ、もしくはフルオロで必要に応じて置換されているキノリニルである。

【0079】

式(I)、(II)、または(III)の、ある特定の実施形態では、各R^Yが、独立
 して、C₁-₄アルキル、C₁-₄ハロアルキル、または1から3個のR^Zで必要に
 50 応じて置換されている、酸素、窒素、および硫黄から選択される1から3個のヘテロ原子を有
 する5から10員ヘテロアリアルであり、R^Zは本出願で定義される。式(I)、(II)
)、または(III)の、ある特定の実施形態では、各R^Yが、独立して、-CH₃、-
 CH₂CF₃、または-OCH₃、C₁-₃アルキル、クロロ、もしくはフルオロで必要
 に応じて置換されているキノリニルである。

【0080】

10

20

30

40

50

式 (I)、(II)、または(III)の、ある特定の実施形態では、 R^3 および R^4 が、一緒になって、 C_{5-6} シクロアルキル；酸素、窒素、および硫黄から選択される 1 から 3 個のヘテロ原子を有する 5 から 6 員ヘテロシクリル；フェニル；または酸素、窒素、および硫黄から選択される 1 から 3 個のヘテロ原子を有する 5 から 6 員ヘテロアリアルを形成し、 C_{5-6} シクロアルキルおよびフェニルが、それぞれ独立して、1 から 3 個の R^5 で必要に応じて置換されており、5 から 6 員ヘテロアリアルが、1 から 3 個の R^6 で必要に応じて置換されており；5 から 6 員ヘテロシクリルが、1 から 3 個の R^7 で必要に応じて置換されており； R^5 、 R^6 、および R^7 は本出願で定義される。

【0081】

式 (I)、(II)、または(III)の、ある特定の実施形態では、 R^3 および R^4 が、一緒になって、1 から 3 個の R^5 で必要に応じて置換されている C_{5-6} シクロアルキルを形成し、 R^5 は本出願で定義される。式 (I)、(II)、または(III)の、ある特定の実施形態では、 R^3 および R^4 が、一緒になって、 C_{5-6} シクロアルキルを形成する。式 (I) の、ある特定の実施形態では、 R^3 および R^4 が、一緒になって、6 員シクロアルキルを形成する。

【0082】

式 (I)、(II)、または(III)の、ある特定の実施形態では、 R^3 および R^4 が、一緒になって、1 から 3 個の R^7 で必要に応じて置換されている、酸素、窒素、および硫黄から選択される 1 から 3 個のヘテロ原子を有する 5 から 6 員ヘテロシクリルを形成し、 R^7 は本出願で定義される。式 (I)、(II)、または(III)の、ある特定の実施形態では、 R^3 および R^4 が、一緒になって、1 から 3 個の $-C(O)R^8$ で必要に応じて置換されている、酸素、窒素、および硫黄から選択される 1 から 3 個のヘテロ原子を有する 5 から 6 員ヘテロシクリルを形成し、式中、 R^8 は、 $-CN$ もしくは $-NH_2$ で必要に応じて置換されている C_{1-4} アルキル、 C_{1-3} ハロアルキル、シクロプロピル、シクロブチル、テトラヒドロピラニル、チエニルであって、1 から 3 個の C_{1-3} アルキルで必要に応じて置換されているもの；チアゾリル、イミダゾリルであって、1 から 3 個の C_{1-2} アルキルで必要に応じて置換されているもの；オキサゾリル、イソオキサゾリルであって、1 から 3 個の C_{1-2} アルキルで必要に応じて置換されているもの；チアジアゾリル、フェニル、ピラジニル、またはキノリニルである。式 (I)、(II)、または(III)の、ある特定の実施形態では、 R^3 および R^4 が、一緒になって、 $-C(O)R^8$ で必要に応じて置換されているテトラヒドロピリジニルを形成し、式中、 R^8 は、 $-CN$ もしくは $-NH_2$ で必要に応じて置換されている C_{1-4} アルキル、 C_{1-3} ハロアルキル、シクロプロピル、シクロブチル、テトラヒドロピラニル、チエニルであって、1 から 3 個の C_{1-3} アルキルで必要に応じて置換されているもの；チアゾリル、イミダゾリルであって、1 から 3 個の C_{1-2} アルキルで必要に応じて置換されているもの；オキサゾリル、イソオキサゾリルであって、1 から 3 個の C_{1-2} アルキルで必要に応じて置換されているもの；チアジアゾリル、フェニル、ピラジニル、またはキノリニルである。

【0083】

式 (I)、(II)、または(III)の、ある特定の実施形態では、 R^3 および R^4 が、一緒になって、1 から 3 個の R^5 で必要に応じて置換されているフェニルを形成し、 R^5 は本出願で定義される。式 (I)、(II)、または(III)の、ある特定の実施形態では、 R^3 および R^4 が、一緒になってフェニルを形成する。式 (I)、(II)、または(III)の、ある特定の実施形態では、 R^3 および R^4 が、一緒になって、1 から 3 個の、クロロ、フルオロ、プロモ、 $-CN$ 、 C_{1-2} アルキルであって $-OH$ で必要に応じて置換されているもの、 C_{1-2} アルコキシ、 $-C(O)C_{1-2}$ アルキル、 $-C(O)OC_{1-2}$ アルキル、もしくは 1 から 3 個の C_{1-2} アルキルで必要に応じて置換されているピラゾリル；または 1 から 3 個の C_{1-2} アルキルで必要に応じて置換されているイミダゾリルで、必要に応じて置換されているフェニルを形成する。

【0084】

10

20

30

40

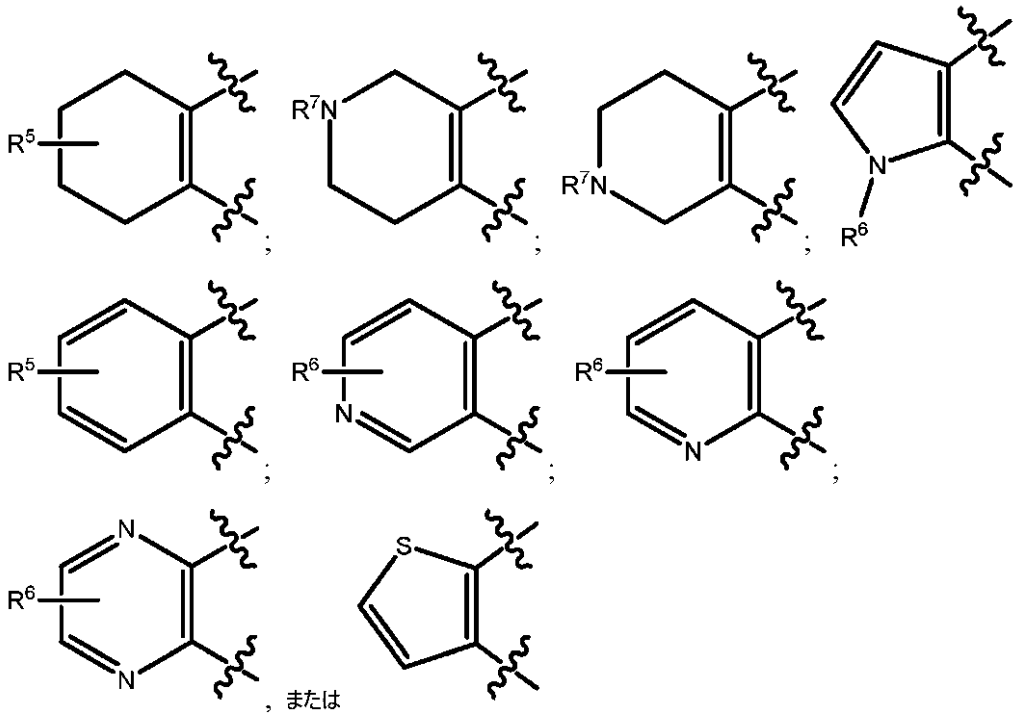
50

式(I)、(II)、または(III)の、ある特定の実施形態では、 R^3 および R^4 が、一緒になって、1から3個の R^6 で必要に応じて置換されている、酸素、窒素、および硫黄から選択される1から3個のヘテロ原子を有する5から6員ヘテロアリアルを形成し、 R^6 は本出願で定義される。式(I)、(II)、または(III)の、ある特定の実施形態では、 R^3 および R^4 が、一緒になって、酸素、窒素、および硫黄から選択される1から3個のヘテロ原子を有する5から6員ヘテロアリアルを形成する。式(I)、(II)、または(III)の、ある特定の実施形態では、 R^3 および R^4 が、一緒になって、1から3個の C_{1-2} アルキルで必要に応じて置換されている、ピラジニル、ピリジニル、またはチエニルを形成する。

【0085】

式(I)、(II)、または(III)の化合物の、ある特定の実施形態では、 R^3 および R^4 が、一緒になって

【化9】

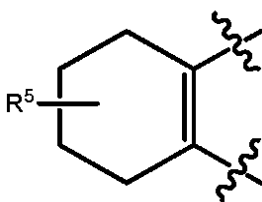


を形成し、式中、各 R^5 、 R^6 、または R^7 は、必要に応じて存在し、本明細書で定義された通りである。

【0086】

式(I)、(II)、または(III)の化合物の、ある特定の実施形態では、 R^3 および R^4 が、一緒になって

【化10】



を形成し、式中、 R^5 は、必要に応じて存在し、本明細書で定義された通りである。

【0087】

式(I)、(II)、または(III)の化合物の、ある特定の実施形態では、 R^3 および R^4 が、一緒になって

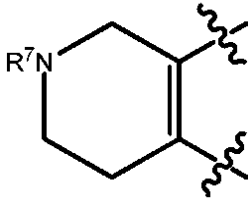
10

20

30

40

【化 1 1】

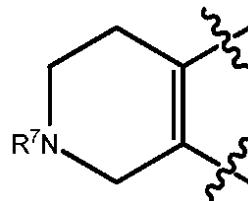


を形成し、式中、 R^7 は、必要に応じて存在し、本明細書で定義された通りである。

【0088】

式 (I)、(II)、または (III) の化合物の、ある特定の実施形態では、 R^3 および R^4 が、一緒になって

【化 1 2】

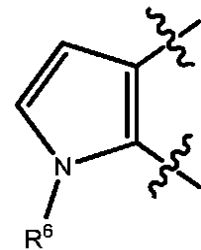


を形成し、式中、 R^7 は、必要に応じて存在し、本明細書で定義された通りである。

【0089】

式 (I)、(II)、または (III) の化合物の、ある特定の実施形態では、 R^3 および R^4 が、一緒になって

【化 1 3】

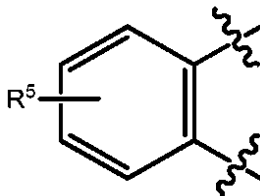


を形成し、式中、 R^6 は、必要に応じて存在し、本明細書で定義された通りである。

【0090】

式 (I)、(II)、または (III) の化合物の、ある特定の実施形態では、 R^3 および R^4 が、一緒になって

【化 1 4】



を形成し、式中、 R^5 は、必要に応じて存在し、本明細書で定義された通りである。

【0091】

式 (I)、(II)、または (III) の化合物の、ある特定の実施形態では、 R^3 および R^4 が、一緒になって

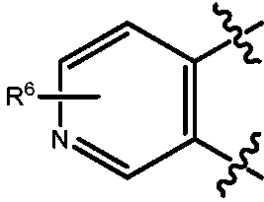
10

20

30

40

【化15】



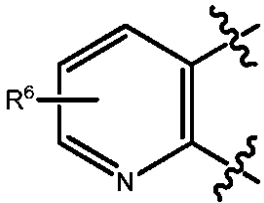
を形成し、式中、 R^6 は、必要に応じて存在し、本明細書で定義された通りである。

【0092】

式(I)、(II)、または(III)の化合物の、ある特定の実施形態では、 R^3 および R^4 が、一緒になって

10

【化16】



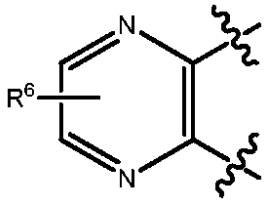
を形成し、式中、 R^6 は、必要に応じて存在し、本明細書で定義された通りである。

【0093】

式(I)、(II)、または(III)の化合物の、ある特定の実施形態では、 R^3 および R^4 が、一緒になって

20

【化17】



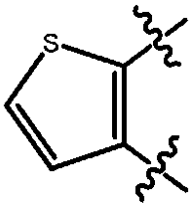
を形成し、式中、 R^6 は、必要に応じて存在し、本明細書で定義された通りである。

【0094】

式(I)、(II)、または(III)の化合物の、ある特定の実施形態では、 R^3 および R^4 が、一緒になって

30

【化18】



を形成する。

【0095】

式(I)、(II)、または(III)の化合物の、ある特定の実施形態では、各 R^5 が、独立して、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、1から3個の R^Z で必要に応じて置換されている C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)C_{1-4}$ アルキル、 $-C(O)OC_{1-4}$ アルキル、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH(C_{1-4}$ アルキル)、 $-C(O)N(C_{1-4}$ アルキル) $_2$ 、 $-N(H)C(O)C_{1-4}$ アルキル、 $-S(O)_2C_{1-4}$ アルキル、または1から3個の R^Z で必要に応じて置換されている、酸素、窒素、および硫黄から選択される1から3個のヘテロ原子を有する5から6員ヘテロアールであり、 R^Z は本出願で定義される。

40

50

式 (I)、(II)、または(III)の化合物の、ある特定の実施形態では、各 R^5 が、独立して、クロロ、フルオロ、プロモ、 $-CN$ 、 C_{1-2} アルキルであって $-OH$ で必要に応じて置換されているもの、 C_{1-2} アルコキシ、 $-C(O)C_{1-2}$ アルキル、 $-C(O)OC_{1-2}$ アルキル、もしくは 1 から 3 個の C_{1-2} アルキルで必要に応じて置換されているピラゾリル；または 1 から 3 個の C_{1-2} アルキルで必要に応じて置換されているイミダゾリルである。

【0096】

式 (I)、(II)、または(III)の化合物の、ある特定の実施形態では、各 R^6 が、独立して、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、1 から 3 個の R^2 で必要に応じて置換されている 1 個のフェニルで必要に応じて置換されている C_{1-4} アルキル； C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 $-S(O)_2C_{1-4}$ アルキル；1 から 3 個の R^2 で必要に応じて置換されている、酸素、窒素、および硫黄から選択される 1 から 3 個のヘテロ原子を有する 5 から 6 員ヘテロシクリル；1 から 3 個の R^2 で必要に応じて置換されているフェニル；または 1 から 3 個の R^2 で必要に応じて置換されている、酸素、窒素、および硫黄から選択される 1 から 3 個のヘテロ原子を有する 5 から 6 員ヘテロアリアルであり、 R^2 は本出願で定義される。式 (I)、(II)、または(III)の化合物の、ある特定の実施形態では、各 R^6 が、独立して、 C_{1-2} アルキルである。

【0097】

式 (I)、(II)、または(III)の化合物の、ある特定の実施形態では、各 R^7 が、独立して、ハロゲン、 $-OH$ 、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、または $-C(O)R^8$ であり、 R^8 は本出願で定義される。式 (I)、(II)、または(III)の化合物の、ある特定の実施形態では、各 R^7 が、独立して、 $-C(O)R^8$ であり、式中、 R^8 は、 $-CN$ もしくは $-NH_2$ で必要に応じて置換されている C_{1-4} アルキル； C_{1-3} ハロアルキル、シクロプロピル、シクロブチル、テトラヒドロピラニル、チエニルであって、1 から 3 個の C_{1-3} アルキルで必要に応じて置換されているもの；チアゾリル、イミダゾリルであって、1 から 3 個の C_{1-2} アルキルで必要に応じて置換されているもの；オキサゾリル、イソオキサゾリルであって、1 から 3 個の C_{1-2} アルキルで必要に応じて置換されているもの；チアジアゾリル、フェニル、ピラジニル、またはキノリニルである。

【0098】

式 (I)、(II)、または(III)の化合物の、ある特定の実施形態では、各 R^8 が、独立して、 $-CN$ もしくは $-NH_2$ で任意選択して置換されている C_{1-4} アルキル； C_{1-4} ハロアルキル； C_{5-6} シクロアルキル、1 から 3 個の R^2 で必要に応じて置換されている、酸素、窒素、および硫黄から選択される 1 から 3 個のヘテロ原子を有する 5 から 6 員ヘテロシクリル；または 1 から 3 個の R^2 で必要に応じて置換されている、酸素、窒素、および硫黄から選択される 1 から 3 個のヘテロ原子を有する 5 から 10 員ヘテロアリアルであり、 R^2 は本出願で定義される。式 (I)、(II)、または(III)の化合物の、ある特定の実施形態では、各 R^8 が、独立して、 $-CN$ もしくは $-NH_2$ で必要に応じて置換されている C_{1-4} アルキル、 C_{1-3} ハロアルキル、シクロプロピル、シクロブチル、テトラヒドロピラニル、チエニルであって、1 から 3 個の C_{1-3} アルキルで必要に応じて置換されているもの；チアゾリル、イミダゾリルであって、1 から 3 個の C_{1-2} アルキルで必要に応じて置換されているもの；オキサゾリル、イソオキサゾリルであって、1 から 3 個の C_{1-2} アルキルで必要に応じて置換されているもの；チアジアゾリル、フェニル、ピラジニル、またはキノリニルである。

【0099】

式 (I)、(II)、または(III)の化合物の、ある特定の実施形態では、各 R^2 が、独立して、 $-NH_2$ 、 C_{1-4} アルキル、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OC_{1-4}$ アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、または $-C(O)NH_2$ である。

【0100】

ある特定の実施形態では、式 (I) の化合物が

10

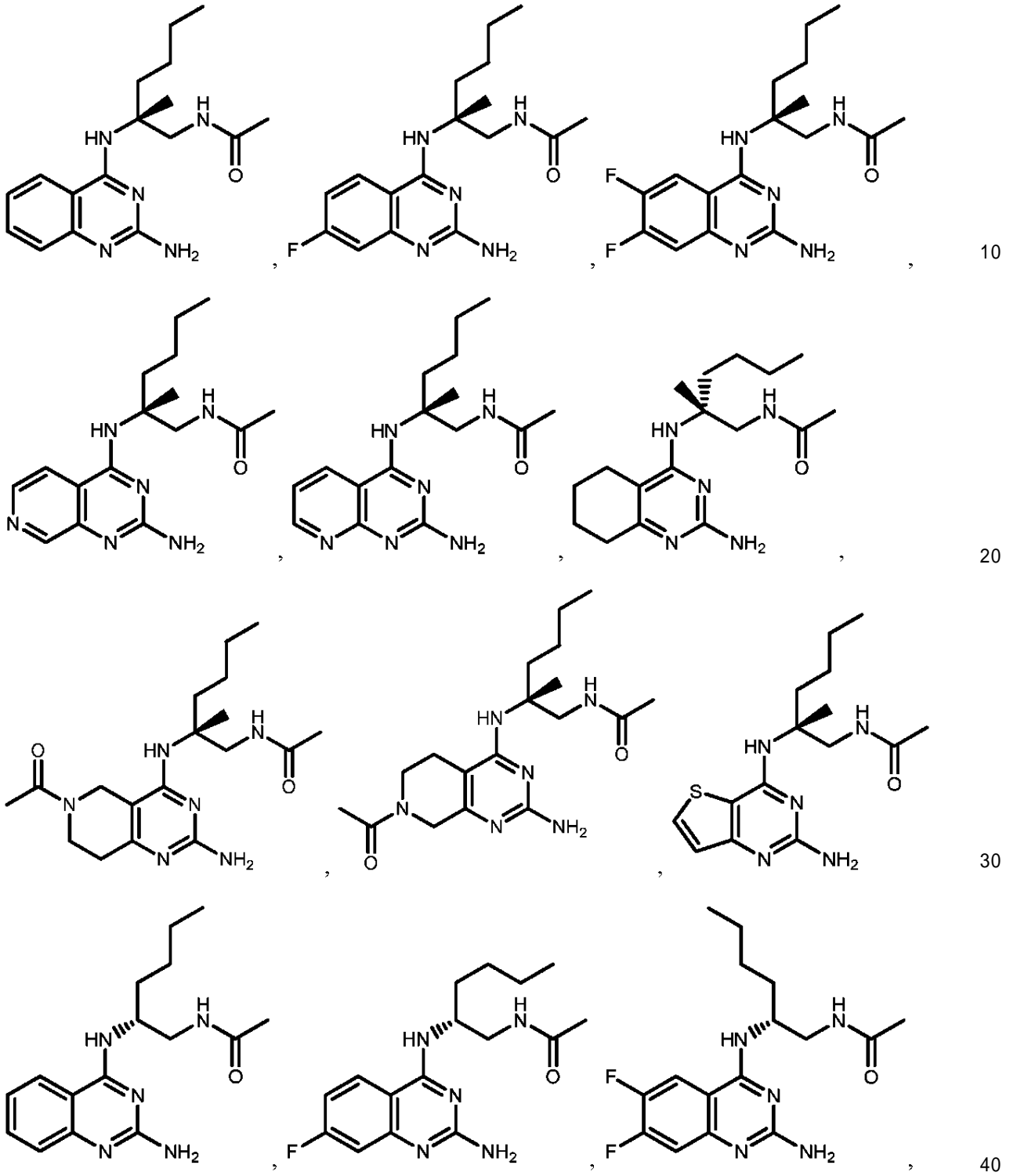
20

30

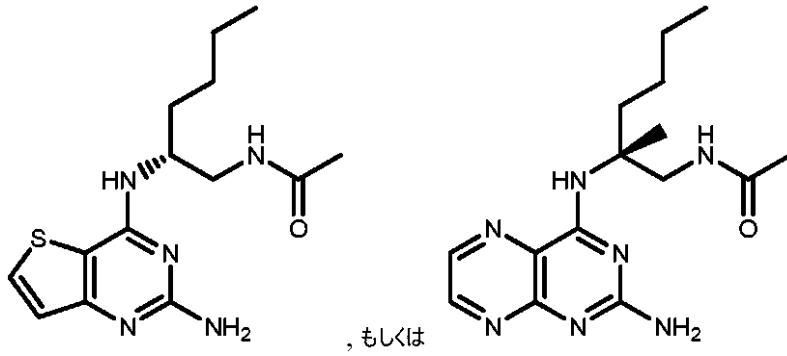
40

50

【化 19 - 1】



【化19-2】



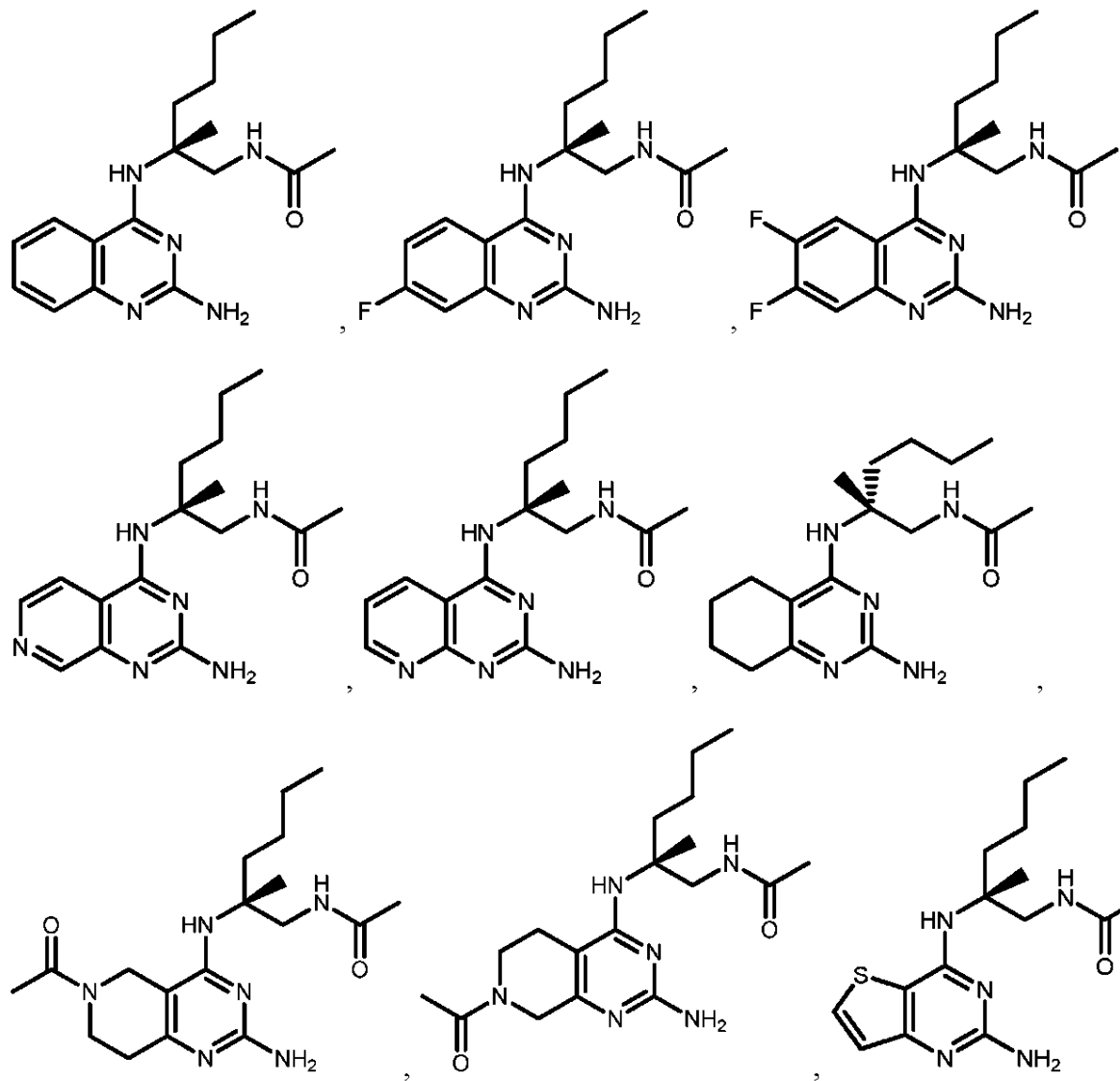
10

またはその薬学的に許容される塩から選択される。

【0101】

ある特定の実施形態では、式(II)の化合物が

【化20-1】

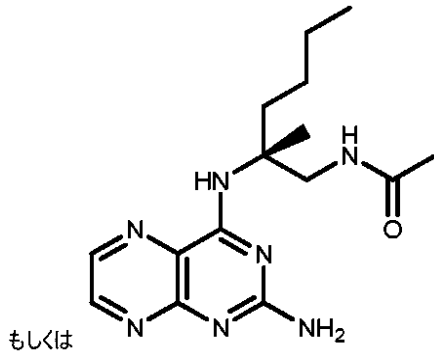


20

30

40

【化20-2】



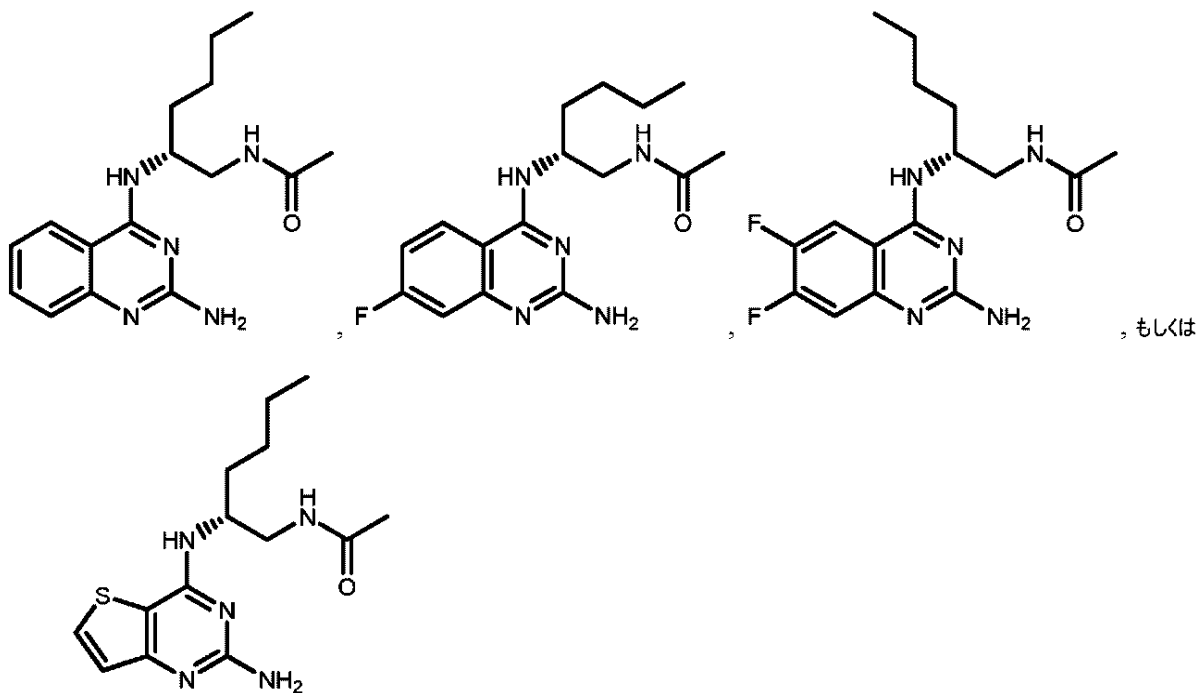
10

またはその薬学的に許容される塩から選択される。

【0102】

ある特定の実施形態では、式(III)の化合物が

【化21】



20

またはその薬学的に許容される塩から選択される。

【0103】

本明細書で使用される場合、「式(I)の化合物」は、式(II)または(III)に関する化合物を含む。

III. 組成物

【0104】

ある特定の実施形態では、本開示は、本開示の化合物(例えば、式(I)、(II)、または(III)の化合物)またはその薬学的に許容される塩および薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物を提供する。

【0105】

ある特定の実施形態では、医薬組成物は、以下に、より十分に示す1種または複数種の追加の治療剤を含む。

【0106】

本明細書に開示される化合物またはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物は、通常の慣行に従って選択され得る1種または複数種の薬学的に許容される賦形剤を用いて調製されてもよい。錠剤は、流動促進剤、充填剤、結合剤などを含む賦形剤を含有して

50

もよい。水性組成物は、滅菌形態で調製されてもよく、経口投与以外による送達が意図されるときは、一般に等張性であってもよい。全ての組成物は、Roweら、Handbook of Pharmaceutical Excipients、6版、American Pharmacists Association、2009年で示されたものなどの賦形剤を、必要に応じて含有していてもよい。賦形剤は、アスコルビン酸および他の抗酸化剤、EDTAなどのキレート化剤、炭水化物、例えばデキストリン、ヒドロキシアルキルセルロース、ヒドロキシアルキルメチルセルロース、ステアリン酸などを含むことができる。ある特定の実施形態では、組成物は、固体経口剤形を含む固体剤形として提供される。

【0107】

組成物は、経口投与を含む様々な投与経路に適したものを含む。組成物は、単位剤形で提示されてもよく、薬学の分野で周知の方法のいずれかによって調製されてもよい。そのような方法は、活性成分（例えば、本開示の化合物またはその医薬としての塩）と1種または複数種の薬学的に許容される賦形剤と組み合わせることを行うステップを含む。組成物は、活性成分と、液体賦形剤もしくは微粉化された固体賦形剤またはこれらの両方とを、均一にかつ密接に組み合わせることがなされるようにし、次いで必要な場合生成物を成形することによって、調製されてもよい。技法および製剤は一般に、Remington: The Science and Practice of Pharmacy、21版、Lippincott Williams and Wilkins、Philadelphia, Pa.、2006年に見出される。

10

【0108】

経口投与に適した本明細書に記載されている組成物は、活性成分の所定量をそれぞれが含有する、カプセル、カシェ、または錠剤を含むがこれらに限定されない個別の単位（単位剤形）として、提示されてもよい。一実施形態では、医薬組成物が錠剤である。

20

【0109】

本明細書に開示される医薬組成物は、本明細書に開示される1種もしくは複数の化合物、またはその薬学的に許容される塩を、薬学的に許容される賦形剤、および必要に応じて他の治療剤と一緒に含む。活性成分を含有する医薬組成物は、意図される投与方法に適した任意の形をとってもよい。例えば経口使用のために使用される場合、錠剤、トローチ、ロゼンジ、水性もしくは油性懸濁液、分散性粉末もしくは顆粒、エマルジョン、硬質もしくは軟質カプセル、シロップ、またはエリキシルが調製されてもよい。経口使用が意図される組成物は、医薬組成物を製造するための当技術分野で公知の任意の方法により調製されてもよく、そのような組成物は、味の良い調製物を提供するために、甘味剤、着香剤、着色剤、および保存剤を含む1種または複数種の賦形剤を含有していてもよい。錠剤の製造に適した無毒性の薬学的に許容される賦形剤と混合した、活性成分を含有する錠剤が、許容可能である。これらの賦形剤は、例えば、炭酸カルシウムまたは炭酸ナトリウム、ラクトース、ラクトース水和物、クロスカルメロースナトリウム、ポビドン、リン酸カルシウムまたはリン酸ナトリウムなどの不活性希釈剤；トウモロコシデンプンまたはアルギン酸などの造粒剤および崩壊剤；セルロース、微結晶セルロース、デンプン、ゼラチン、またはアカシアなどの結合剤；ならびにステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、またはタルクなどの滑沢剤であってもよい。錠剤は、コーティングされていなくてもよく、または胃腸管での崩壊および吸着を遅延させ、それによって長期間にわたる持続作用が提供されるよう、マイクロカプセル化を含む公知の技法によってコーティングされていてもよい。例えば、モノステアリン酸グリセリルまたはジステアリン酸グリセリルなどの時間遅延材料を、単独でまたは蠟と共に、用いてもよい。

30

40

【0110】

剤形を生成するのに不活性成分と組み合わせてもよい活性成分の量は、意図される処置被験体および特定の投与形態に応じて変えてよい。例えば、一部の実施形態では、ヒトに経口投与するための剤形は、適切で使いやすい量の薬学的に許容される賦形剤と共に製剤化されたおよそ1から1000mgの活性材料を含有していてもよい。ある特定の実施形態では、薬学的に許容される賦形剤は、全組成物の約5から約95%（重量：重量）まで様々である。

50

【0111】

ある特定の実施形態では、本開示の化合物（例えば、式（I）、（II）、または（III）の化合物）またはその薬学的に許容される塩を、一変形態で含む組成物は、活性成分が代謝される速度に影響を及ぼす剤を含有しない。このように、一態様で本開示の化合物を含む組成物は、本開示の化合物、または本開示の化合物とは別々に、逐次、もしくは同時に投与される任意の他の活性成分の代謝に、影響を及ぼし得る（例えば、遅くし、妨げ、または遅延させる）剤を含まないことが理解される。一態様で本明細書に詳述される方法、キット、製造物品などのいずれかは、本開示の化合物、または本開示の化合物とは別々に、逐次、もしくは同時に投与される任意の他の活性成分の代謝に、影響を及ぼし得る（例えば、遅くし、妨げ、または遅延させる）剤を含まないことも理解される。

10

IV. 方法

【0112】

本開示は、Toll様受容体（例えば、TLR8受容体）の調節に応答する疾患または状態を処置する方法を提供する。いかなる理論にも拘泥するものではないが、本発明で開示される化合物は、アゴニストとしてTLR8受容体を調節することが考えられる。当業者に理解されるように、TLR8の調節剤は、ある程度まで、他のToll様受容体（例えば、TLR7）を調節し得る。したがって、ある特定の実施形態では、本明細書に開示される化合物は、測定可能な程度までTLR7も調節し得る。ある特定の実施形態では、TLR7よりも高い程度までTLR8を調節するような化合物は、TLR8の選択的調節剤と見なされる。各化合物のTLR7およびTLR8のそれぞれの調節を測定する例示的な方法は、本明細書で提供される実施例に記載する。ある特定の実施形態では、本明細書に開示される化合物は、TLR8の選択的調節剤である。

20

【0113】

ある特定の実施形態では、本開示の化合物またはその薬学的に許容される塩を個体（例えば、ヒト）に投与することを含む、TLR8を調節する方法が提供される。

【0114】

ある特定の実施形態では、TLR8を*in vitro*で調節する方法が提供される。

【0115】

ある特定の実施形態では、本開示は、研究ツールとして使用される、例えばTLR8の調節剤の同定に使用される、本開示の化合物またはその薬学的に許容される塩を提供する。

30

【0116】

ある特定の実施形態では、本開示は、それを必要とする個体（例えば、ヒト）の疾患または状態を処置または予防するための方法であって、本開示の化合物またはその薬学的に許容される塩を投与することを含む方法を提供する。ある特定の実施形態では、本方法は、1種または複数種の追加の治療剤を投与することを含む。本開示の化合物による処置は、典型的には、処置がなされる特定の疾患または状態に対して免疫応答の刺激をもたらす。本開示により企図される疾患または状態には、Toll様受容体（例えば、TLR8）の調節によって影響を受けるものが含まれる。ある特定の実施形態では、TLR8の調節に応答する疾患または状態を処置または予防する方法であって、ヒトに、治療有効量の、本開示の化合物またはその薬学的に許容される塩を投与することを含む方法が提供される。例示的な疾患、障害、および状態には、限定するものではないが、自己免疫、炎症、アレルギー、喘息、移植片拒絶、移植片対宿主疾患（GVHD）、感染性疾患、がん、および免疫不全を含む状態が含まれる。

40

【0117】

ある特定の実施形態では、感染性疾患には、A型肝炎、B型肝炎（HBV）、C型肝炎（HCV）、D型肝炎（HDV）、HIV、ヒトパピローマウイルス（HPV）、呼吸器合胞体ウイルス（RSV）、重症急性呼吸器症候群（SARS）、インフルエンザ、パラインフルエンザ、サイトメガロウイルス、デング、単純ヘルペスウイルス-1、単純ヘルペスウイルス-2、リーシュマニア感染、および呼吸器合胞体ウイルスなどの疾患が含ま

50

れる。ある特定の実施形態では、感染性疾患には、A型肝炎、B型肝炎(HBV)、D型肝炎(HDV)、HIV、ヒトパピローマウイルス(HPV)、呼吸器合胞体ウイルス(RSV)、重症急性呼吸器症候群(SARS)、インフルエンザ、パラインフルエンザ、サイトメガロウイルス、デング、単純ヘルペスウイルス-1、単純ヘルペスウイルス-2、リーシュマニア感染、および呼吸器合胞体ウイルスなどの疾患が含まれる。

【0118】

ある特定の実施形態では、ウイルス感染を処置または予防する方法であって、個体(例えば、ヒト)に、治療有効量の、本開示の化合物またはその薬学的に許容される塩を投与することを含む方法が提供される。一実施形態では、本方法は、ヒトにおけるウイルス感染の複数のエピトープに対して免疫応答を誘導するのに使用することができる。ウイルス感染に対する免疫応答の誘導は、免疫応答が生じたかどうかを決定するための、当業者に公知の任意の技法を使用して評価することができる。本開示に関して免疫応答を検出する適切な方法には、とりわけ、被験体の血清中のウイルス負荷または抗原の低下を検出すること、IFN-ガンマ分泌ペプチド特異的T細胞の検出、ならびにアラニントランスフェラーゼ(ALT)およびアスパラギン酸トランスフェラーゼ(AST)など、1種または複数種の高レベルの肝酵素の検出が含まれる。一実施形態では、IFN-ガンマ分泌ペプチド特異的T細胞の検出は、ELISPOTアッセイを使用して実現される。別の実施形態は、PCR試験により測定した場合の低減を含む、HBV感染に関連したウイルス負荷を低減させることを含む。

【0119】

ある特定の実施形態では、本発明は、ワクチンと、治療有効量の、本開示の化合物またはその薬学的に許容される塩を、個体(例えば、ヒト)に共投与することによって、ワクチンの効力を高めるための方法を提供する。ある特定の実施形態では、本開示の化合物またはその薬学的に許容される塩は、より多量の抗体を生成させることによってまたはより長く持続する保護を可能にすることによって免疫応答を上昇させるように、ワクチンと共投与されてもよい。ある特定の実施形態では、本開示の化合物またはその薬学的に許容される塩は、特定の抗原での免疫化に対する効力および応答が増大するように、ワクチンアジュバントとして使用されてもよい。ある特定の実施形態では、本開示の化合物またはその薬学的に許容される塩をワクチンと共投与することは、ワクチンの抗原が免疫系に提示される手段に影響を及ぼし、ワクチンの効力を高め得る。

【0120】

ある特定の実施形態では、医学的治療に使用される本開示の化合物またはその薬学的に許容される塩が提供される。ある特定の実施形態では、TLR8の調節に応答する疾患または状態を処置または予防するのに使用される本開示の化合物またはその薬学的に許容される塩が提供される。ある特定の実施形態では、上記疾患または状態が、本明細書に記述されるウイルス感染である。

【0121】

ある特定の実施形態では、TLR8の調節に応答する疾患または状態を処置または予防するための医薬を製造するための、本開示の化合物またはその薬学的に許容される塩の使用が提供される。

【0122】

ある特定の実施形態では、本開示は、B型肝炎ウイルス感染を処置するための方法であって、B型肝炎ウイルスに感染した個体(例えば、ヒト)に、治療有効量の、本開示の化合物またはその薬学的に許容される塩を投与することを含む方法も提供する。典型的には、上記個体は慢性B型肝炎感染に罹っているが、HBVに急性感染した人を処置することも本開示の範囲内にある。

【0123】

本開示は、C型肝炎ウイルス感染を処置するための方法であって、C型肝炎ウイルスに感染した個体(例えば、ヒト)に、治療有効量の、本開示の化合物またはその薬学的に許容される塩を投与することを含む方法も提供する。典型的には、上記個体は慢性C型肝炎

10

20

30

40

50

感染に罹っているが、H C Vに急性感染した人を処置することも本開示の範囲内にある。

【 0 1 2 4 】

本開示によるH B VまたはH C Vの処置は、典型的には、それぞれH B VまたはH C Vに感染した個体（例えば、ヒト）におけるH B VまたはH C Vに対して免疫応答の刺激をもたらし、その結果、感染した個体におけるH B VまたはH C Vのウイルス負荷が低減する。免疫応答の例には、抗体（例えば、I g G抗体）の生成および/またはインターフェロンなどのサイトカインの生成であって免疫系の活性を調節するものが含まれる。上記免疫系応答は、新たに誘導された応答であり得、または既存の免疫応答の上昇であり得る。特に、上記免疫系応答は、1種または複数種のH B VまたはH C V抗原に対するセロコンバージョンであり得る。

10

【 0 1 2 5 】

より十分に本明細書に記載されるように、本開示の化合物は、H B VまたはH C Vに感染した個体（例えば、ヒト）に、1種または複数種の追加の治療剤と共に投与することができる。追加の治療剤（複数可）は、本開示の化合物と同時に、または本開示の化合物の投与の前もしくは後に、上記感染した個体（例えば、ヒト）に投与することができる。例えば、ある特定の実施形態では、H C Vを処置または予防するのに使用されるとき、本開示の化合物は、インターフェロン、リバビリンもしくはその類似体、H C V NS3プロテアーゼ阻害剤、H C V NS4プロテアーゼ阻害剤、H C V NS3/NS4プロテアーゼ阻害剤、アルファ-グルコシダーゼ1阻害剤、肝臓保護剤、H C V NS5Bポリメラーゼのヌクレオシドもしくはヌクレオチド阻害剤、H C V NS5Bポリメラーゼの非ヌクレオチド阻害剤、H C V NS5A阻害剤、TLR7アゴニスト、シクロフィリン阻害剤、H C V IRES阻害剤、薬物動態増強剤、およびH C Vを処置するための他の薬物、またはこれらの混合物からなる群から選択される1種または複数種の追加の治療剤と共に投与されてもよい。具体的な例について、より十分に以下に記載する。

20

【 0 1 2 6 】

さらに、ある特定の実施形態では、H B Vを処置または予防するのに使用されるとき、本開示の化合物は、H B V DNAポリメラーゼ阻害剤、Toll様受容体7調節剤、Toll様受容体8調節剤、Toll様受容体7および8調節剤、Toll様受容体3調節剤、インターフェロンアルファリガンド、H B s A g阻害剤、H b c A gを標的とする化合物、シクロフィリン阻害剤、H B V治療ワクチン、H B V予防ワクチン、H B Vウイルス侵入阻害剤、N T C P阻害剤、ウイルスmRNAを標的とするアンチセンスオリゴヌクレオチド、低分子干渉RNA (s i RNA)、B型肝炎ウイルスE抗原阻害剤、H B x阻害剤、c c c DNA阻害剤、B型肝炎ウイルスの表面抗原を標的とするH B V抗体を含むH B V抗体、チモシンアゴニスト、サイトカイン、核タンパク質阻害剤（H B Vコアまたはカプシドタンパク質阻害剤）、レチノイン酸誘導性遺伝子1の刺激剤、N O D 2の刺激剤、組換えチモシンアルファ-1およびB型肝炎ウイルス複製阻害剤、ならびにこれらの組合せからなる群から選択される1種または複数種の追加の治療剤と共に投与されてもよい。具体的な例について、より十分に以下に記載する。

30

【 0 1 2 7 】

ある特定の実施形態では、本開示は、H B V感染またはH C V感染に関連した症状を改善するための方法であって、該方法は、B型肝炎ウイルスまたはC型肝炎ウイルスに感染した個体（例えば、ヒト）に、治療有効量の、本開示の化合物またはその薬学的に許容される塩を投与することを含み、該治療有効量は、H B V感染またはH C V感染に関連した症状を改善するのに十分なものである、方法を提供する。そのような症状には、血液中のH B Vウイルス粒子（またはH C Vウイルス粒子）の存在、肝炎、黄疸、筋肉痛、虚弱、および疲労が含まれる。

40

【 0 1 2 8 】

ある特定の実施形態では、本開示は、個体（例えば、ヒト）のB型肝炎ウイルス感染またはC型肝炎ウイルス感染の進行速度を低減させるための方法であって、該方法は、治療有効量の、本開示の化合物またはその薬学的に許容される塩を、B型肝炎ウイルスまたは

50

C型肝炎ウイルスに感染した個体（例えば、ヒト）に投与することを含み、該治療有効量は、B型肝炎ウイルス感染またはC型肝炎ウイルス感染の進行速度を低減させるのに十分なものである、方法を提供する。上記感染の進行速度は、血液中のHBVウイルス粒子またはHCVウイルス粒子の量を測定することによって追跡することができる。

【0129】

ある特定の実施形態では、本開示は、HBV感染またはHCV感染に関連したウイルス負荷を低減させるための方法であって、該方法は、治療有効量の、本開示の化合物またはその薬学的に許容される塩を、HBVまたはHCVに感染した個体（例えば、ヒト）に投与することを含み、該治療有効量は、該個体におけるHBVウイルス負荷またはHCVウイルス負荷を低減させるのに十分なものである、方法を提供する。

10

【0130】

ある特定の実施形態では、本開示は、個体（例えば、ヒト）におけるB型肝炎ウイルスまたはC型肝炎ウイルスに対する免疫応答を誘導するまたは上昇させる方法であって、該方法は、治療有効量の、本開示の化合物またはその薬学的に許容される塩を該個体に投与することを含み、B型肝炎ウイルスもしくはC型肝炎ウイルスに対する新しい免疫応答が該個体において誘導され、またはB型肝炎ウイルスもしくはC型肝炎ウイルスに対する既存の免疫応答が該個体において上昇する、方法を提供する。HBVまたはHCVに対するセロコンバージョンを、上記個体において誘導することができる。免疫応答の例には、IgG抗体分子などの抗体の生成、および/またはヒト免疫系の1つまたは複数の成分の活性を調節するサイトカイン分子の生成が含まれる。

20

【0131】

ある特定の実施形態では、免疫応答は、HBVまたはHCVの1種または複数種の抗原に対して誘導することができる。例えば、免疫応答は、HBV表面抗原(HBsAg)に対して、またはHBV表面抗原の小さい形(スモールS抗原)に対して、またはHBV表面抗原の中程度の形(ミディウムS抗原)に対して、またはこれらの組合せに対して誘導することができる。この場合も例として、免疫応答はHBV表面抗原(HBsAg)に対して、同様に他のHBV由来抗原、例えばコアポリメラーゼまたはxタンパク質に対して誘導することができる。

【0132】

HCVまたはHBVに対する免疫応答の誘導は、免疫応答が生じたかどうかを決定するための、当業者に公知の任意の技法を使用して評価することができる。本開示に関する免疫応答を検出する適切な方法には、とりわけ、例えば、PCRアッセイを使用して被験体の血液中のHBV DNAもしくはHCV DNAの量を測定することにより、かつ/またはELISAなどの方法を使用して被験体の血液中の抗HBV抗体もしくは抗HCV抗体の量を測定することにより、個体の血清中のウイルス負荷の低下を検出することが含まれる。

30

【0133】

ある特定の実施形態では、HBV感染を処置または予防するのに使用される本開示の化合物（例えば、式(I)の化合物）またはその薬学的に許容される塩が提供される。ある特定の実施形態では、HCV感染を処置または予防するのに使用される本開示の化合物（例えば、式(I)の化合物）またはその薬学的に許容される塩が提供される。ある特定の実施形態では、HBV感染を処置または予防するための医薬を製造するための、本開示の化合物（例えば、式(I)の化合物）またはその薬学的に許容される塩が提供される。ある特定の実施形態では、HCV感染を処置または予防するための医薬を製造するための、本開示の化合物（例えば、式(I)の化合物）またはその薬学的に許容される塩が提供される。

40

【0134】

ある特定の実施形態では、本開示は、個体（例えば、ヒト）のRetroviridaeウイルス感染（例えば、HIVウイルス感染）を処置するための方法であって、本開示の化合物またはその薬学的に許容される塩を該個体に投与することを含む方法も提供する

50

【 0 1 3 5 】

ある特定の実施形態では、本開示は、H I V感染（例えば、H I V - 1感染）を処置するための方法であって、H I Vウイルスに感染した個体（例えば、ヒト）に、治療有効量の、本開示の化合物またはその薬学的に許容される塩を投与することを含む方法も提供する。ある特定の実施形態では、それを必要とする上記個体は、H I Vに感染しているヒトである。ある特定の実施形態では、それを必要とする上記個体は、H I Vに感染しているがA I D Sを発症していないヒトである。ある特定の実施形態では、それを必要とする上記個体は、A I D Sを発症するリスクのある個体である。ある特定の実施形態では、それを必要とする個体は、H I Vに感染しておりA I D Sを発症したヒトである。

10

【 0 1 3 6 】

ある特定の実施形態では、個体（例えば、ヒト）のH I Vウイルス感染を処置または予防するための方法であって、本開示の化合物またはその薬学的に許容される塩を該個体に投与することを含む方法が提供される。

【 0 1 3 7 】

ある特定の実施形態では、個体（例えば、ヒト）のH I Vウイルスの複製を阻害し、A I D Sを処置し、またはA I D Sの発生を遅延させるための方法であって、本開示の化合物またはその薬学的に許容される塩を該個体に投与することを含む方法が提供される。

【 0 1 3 8 】

ある特定の実施形態では、個体（例えば、ヒト）のH I V感染を予防するための方法であって、本開示の化合物またはその薬学的に許容される塩を該個体に投与することを含む方法が提供される。ある特定の実施形態では、上記個体はH I Vウイルスに罹るリスクがあり、例えば個体は、H I Vウイルスへの罹患に関連することが公知の1つまたは複数のリスク因子を有する。

20

【 0 1 3 9 】

ある特定の実施形態では、個体（例えば、ヒト）のH I V感染を処置するための方法であって、本開示の化合物またはその薬学的に許容される塩を該個体に投与することを含む方法が提供される。

【 0 1 4 0 】

ある特定の実施形態では、個体（例えば、ヒト）のH I V感染を処置するための方法であって、それを必要とする該個体に、治療有効量の、本開示の化合物またはその薬学的に許容される塩を、H I Vプロテアーゼ阻害化合物、逆転写酵素のH I V非ヌクレオシド阻害剤、逆転写酵素のH I Vヌクレオシド阻害剤、逆転写酵素のH I Vヌクレオチド阻害剤、H I Vインテグラーゼ阻害剤、g p 4 1阻害剤、C X C R 4阻害剤、g p 1 2 0阻害剤、C C R 5阻害剤、カプシド重合阻害剤、およびH I Vを処置するための他の薬物、ならびにこれらの組合せからなる群から選択される、治療有効量の、1種または複数種の追加の治療剤と組み合わせて投与することを含む方法が提供される。

30

【 0 1 4 1 】

ある特定の実施形態では、本発明の化合物は患者に投与され、抗レトロウイルス療法（併用抗レトロウイルス療法または「c A R T」を含む）の投与によって活発なH I V遺伝子発現が抑制されている。

40

【 0 1 4 2 】

ある特定の実施形態では、H I Vに感染したヒトにおける潜伏H I Vリザーバーを低減させる方法であって、該ヒトに、薬学的に有効な量の本開示の化合物を投与することを含む方法が提供される。ある特定の実施形態では、本方法はさらに、1種または複数種の抗H I V剤を投与することを含む。ある特定の実施形態では、本方法はさらに、抗レトロウイルス療法（併用抗レトロウイルス療法または「c A R T」を含む）を投与することを含む。ある特定の実施形態では、上記ヒトにおける活発なH I V遺伝子発現は、抗レトロウイルス療法（併用抗レトロウイルス療法または「c A R T」を含む）の投与によって抑制されている。

50

【 0 1 4 3 】

ある特定の実施形態では、H I Vウイルス感染の医学的治療（例えば、個体（例えば、ヒト）におけるH I V - 1またはH I Vウイルス（例えば、H I V - 1）の複製またはA I D SまたはA I D Sの発生の遅延）に使用される、本開示の化合物またはその薬学的に許容される塩が、提供される。

【 0 1 4 4 】

ある特定の実施形態では、個体（例えば、ヒト）におけるH I Vウイルス感染もしくはH I Vウイルスの複製もしくはA I D Sの処置またはA I D Sの発生の遅延を行うための医薬の製造に使用される、本開示の化合物またはその薬学的に許容される塩。一実施形態は、H I V感染もしくはA I D Sの予防的もしくは治療的処置に使用される、またはA I D Sの治療的処置もしくはその発生を遅延させるのに使用される、本開示の化合物またはその薬学的に許容される塩を提供する。

10

【 0 1 4 5 】

ある特定の実施形態では、個体（例えば、ヒト）におけるH I Vウイルス感染用の医薬を製造するための、本開示の化合物（例えば、式（ I ）の化合物）またはその薬学的に許容される塩の使用が提供される。ある特定の実施形態では、H I Vウイルス感染の予防的または治療的処置で使用される、本開示の化合物（例えば、式（ I ）の化合物）またはその薬学的に許容される塩が提供される。

【 0 1 4 6 】

ある特定の実施形態では、使用方法において、上記投与は、上記処置を必要とする個体（例えば、ヒト）に対するものである。ある特定の実施形態では、使用方法において、上記投与は、A I D Sを発症するリスクのある個体（例えば、ヒト）に対するものである。

20

【 0 1 4 7 】

本明細書では、治療に使用される、本開示の化合物（例えば、式（ I ）の化合物）またはその薬学的に許容される塩が、提供される。一実施形態では、本開示の化合物またはその薬学的に許容される塩は、個体（例えば、ヒト）におけるH I Vウイルス感染もしくはH I Vウイルスの複製もしくはA I D Sを処置し、またはA I D Sの発生を遅延させる方法で使用される。

【 0 1 4 8 】

本明細書では、それを必要とする個体のH I Vを処置または予防する方法で使用される、本開示の化合物（例えば、式（ I ）の化合物）またはその薬学的に許容される塩も提供される。ある特定の実施形態では、それを必要とする上記個体は、H I Vに感染しているヒトである。ある特定の実施形態では、それを必要とする上記個体は、H I Vに感染しているがA I D Sを発症していないヒトである。ある特定の実施形態では、それを必要とする上記個体は、A I D Sを発症するリスクのある個体である。ある特定の実施形態では、それを必要とする上記個体は、H I Vに感染しておりA I D Sを発症したヒトである。

30

【 0 1 4 9 】

本明細書では、A I D Sの治療的処置またはその発生の遅延に使用される、本開示の化合物（例えば、式（ I ）の化合物）またはその薬学的に許容される塩も提供される。

40

【 0 1 5 0 】

本明細書では、H I V感染の予防的または治療的処置に使用される、本開示の化合物（例えば、式（ I ）の化合物）またはその薬学的に許容される塩も提供される。

【 0 1 5 1 】

ある特定の実施形態では、H I V感染は、H I V - 1感染である。

【 0 1 5 2 】

さらに、本開示の化合物は、がんまたは腫瘍（子宮異形成などの異形成を含む）の処置に有用である。これらには、血液系悪性腫瘍、口腔癌（例えば、唇、舌、または咽頭の）、消化器官（例えば、食道、胃、小腸、結腸、大腸、または直腸）、腹膜、肝臓および胆道（biliary passage）、膵臓、喉頭または肺（小細胞および非小細胞）などの呼吸器系

50

、骨、結合組織、皮膚（例えば、メラノーマ）、胸部、生殖器官（卵管、子宮、頸部、睾丸、卵巣、または前立腺）、尿路（例えば、膀胱または腎臓）、脳、および甲状腺などの内分泌腺が含まれる。まとめると、本開示の化合物は、血液系悪性腫瘍だけではなく全ての種類の固形腫瘍も含む、任意の新生物を処置するのに用いられる。ある特定の実施形態では、上記化合物は、卵巣がん、乳がん、頭頸部がん、腎がん、膀胱がん、肝細胞がん、および結腸直腸がんから選択される、ある形のがんを処置するのに有用である。

【0153】

血液系悪性腫瘍は、血液細胞および/またはその前駆体の増殖性障害であって、これらの細胞が非制御的に増殖する障害として広く定義される。解剖学的に、血液系悪性腫瘍は、2つの主なグループ：リンパ腫 - 排他的ではないが主としてリンパ節におけるリンパ系細胞の悪性腫瘍と、白血病 - リンパ系細胞または骨髄性細胞から典型的に生じ、主として骨髄および末梢血に影響を及ぼす新生物とに分けられる。リンパ腫は、ホジキン病および非ホジキンリンパ腫（NHL）に細分することができる。後者のグループは、臨床的に（例えば、アグレッシブリンパ腫、インドレントリンパ腫）、組織学的に（例えば、濾胞性リンパ腫、マントル細胞リンパ腫）、または悪性細胞の起源に基づいて（例えば、Bリンパ球、Tリンパ球）区別することができる、いくつかの全く異なる実体を含む。白血病および関連する悪性腫瘍には、急性骨髄性白血病（AML）、慢性骨髄性白血病（CML）、急性リンパ芽球性白血病（ALL）、および慢性リンパ球性白血病（CLL）が含まれる。他の血液系悪性腫瘍には、多発性骨髄腫を含む形質細胞異形成（plasma cell dyscrasia）、および骨髄異形成症候群が含まれる。

【0154】

ある特定の実施形態では、本開示の化合物は、B細胞リンパ腫、リンパ形質細胞性リンパ腫、卵巣がん、頭頸部がん、卵巣がん、および腹膜がんの処置に有用である。

【0155】

ある特定の実施形態では、本開示の化合物は、肝細胞癌、胃がん、および/または結腸直腸がんの処置に有用である。ある特定の実施形態では、本開示の化合物は、前立腺がん、乳がん、および/または卵巣がんの処置に有用である。ある特定の実施形態では、本開示の化合物は、再発性または転移性扁平上皮癌の処置に有用である。

【0156】

ある特定の実施形態では、治療有効量の、本開示の化合物またはその薬学的に許容される塩を、それを必要とする個体（例えば、ヒト）に投与することを含む、過剰増殖性疾患を処置する方法が提供される。ある特定の実施形態では、上記過剰増殖性疾患は、がんである。ある特定の実施形態では、上記がんは、固形腫瘍である。ある特定の実施形態では、上記がんは、卵巣がん、乳がん、頭頸部がん、腎がん、膀胱がん、肝細胞がん、および結腸直腸がんから選択される。ある特定の実施形態では、上記がんは、リンパ腫である。ある特定の実施形態では、上記がんは、ホジキンリンパ腫である。ある特定の実施形態では、上記がんは、非ホジキンリンパ腫である。ある特定の実施形態では、上記がんは、B細胞リンパ腫である。ある特定の実施形態では、上記がんは、B細胞リンパ腫；卵巣がん、頭頸部がん、卵巣がん、および腹膜がんから選択される。ある特定の実施形態では、上記方法はさらに、本明細書でより十分に記載される1種または複数種の追加の治療剤を投与することを含む。

【0157】

ある特定の実施形態では、上記がんは、前立腺がん、乳がん、卵巣がん、肝細胞癌、胃がん、結腸直腸がん、および/または再発性もしくは転移性扁平上皮癌である。ある特定の実施形態では、上記がんは、前立腺がん、乳がん、および/または卵巣がんである。ある特定の実施形態では、上記がんは、肝細胞癌、胃がん、および/または結腸直腸がんである。ある特定の実施形態では、上記がんは、再発性または転移性の扁平上皮癌である。

【0158】

ある特定の実施形態では、使用方法において、上記投与は、上記処置を必要とする個体（例えば、ヒト）に対するものである。

10

20

30

40

50

【 0 1 5 9 】

疾患、障害、または状態の追加の例には、乾癬、全身性エリテマトーデス、およびアレルギー性鼻炎が含まれる。

【 0 1 6 0 】

一実施形態では、本開示の化合物またはその薬学的に許容される塩は、個体（例えば、ヒト）の過剰増殖性疾患（例えば、がん）を処置する方法で使用される。

【 0 1 6 1 】

本明細書では、過剰増殖性疾患（例えば、がん）を処置するための医薬を製造するための、本開示の化合物（例えば、式（I）の化合物）またはその薬学的に許容される塩の使用も提供される。

V. 投与

【 0 1 6 2 】

本開示の化合物（本明細書では、活性成分とも呼ばれる）の1種または複数種は、処置がなされる状態に適切な任意の経路によって投与することができる。適切な経路には、経口、直腸、鼻、局所（口腔内頬側（buccal）および舌下を含む）、経皮、膺、および非経口（皮下、筋肉内、静脈内、皮内、髄腔内（intrathecal）、および硬膜外を含む）などが含まれる。好ましい経路は、例えばレシピエントの状態によって変えてもよいことが理解されよう。本明細書に開示される、ある特定の化合物の利点は、経口によって生物学的に利用可能であり、経口的に投薬できることである。

【 0 1 6 3 】

式（I）の化合物などの本開示の化合物は、少なくとも約1カ月、少なくとも約2カ月、少なくとも約3カ月、少なくとも約6カ月、もしくは少なくとも約12カ月、またはそれよりも長いなどの所望の期間または持続時間にわたり、効果的な投薬レジメンに従って個体に投与されてもよい。一変形態では、上記化合物は、毎日または間欠的スケジュールで、上記個体の生涯にわたって投与される。

【 0 1 6 4 】

本開示の化合物の投薬量または投与頻度は、投与する医師の判断に基づいて、処置の期間中に調整されてもよい。

【 0 1 6 5 】

上記化合物は、有効量で個体（例えば、ヒト）に投与されてもよい。ある特定の実施形態では、上記化合物は、毎日1回投与される。

【 0 1 6 6 】

ある特定の実施形態では、ヒトの疾患または状態を処置または予防するための方法であって、治療有効量の、本開示の化合物またはその薬学的に許容される塩を、治療有効量の、1種または複数種（例えば、1、2、3、4種、1もしくは2種、1から3種、または1から4種）の追加の治療剤と組み合わせて該ヒトに投与することを含む方法が提供される。TLR8の調節剤は、様々な疾患または状態の処置に使用することができるので、上記追加の治療剤の特定の实体（identity）は、処置がなされる特定の疾患または状態に依存する。

【 0 1 6 7 】

式（I）、（II）、または（III）の化合物は、経口または非経口（例えば、静脈内）投与によるなど、任意の有用な経路および手段によって投与することができる。式（I）、（II）、または（III）の化合物の治療有効量は、1日当たり約0.00001 mg/kg体重から1日当たり約10 mg/kg体重、例えば1日当たり約0.00001 mg/kg体重から1日当たり約10 mg/kg体重、または例えば1日当たり約0.001 mg/kg体重から1日当たり約1 mg/kg体重、または例えば1日当たり約0.01 mg/kg体重から1日当たり約1 mg/kg体重、または例えば1日当たり約0.05 mg/kg体重から1日当たり約0.5 mg/kg体重、または例えば1日当たり約0.3 μgから約30 mg、または例えば1日当たり約30 μgから約300 μgである。

10

20

30

40

50

【0168】

本開示の化合物は、本開示の化合物の任意の投薬量（例えば、化合物 1 mg から 1000 mg）で、1種または複数種の追加の治療剤と組み合わせてもよい。式（I）、（II）、または（III）の化合物の治療有効量は、用量当たり約 0.01 mg から用量当たり約 1000 mg、例えば用量当たり約 0.01 mg から用量当たり約 100 mg、または例えば用量当たり約 0.1 mg から用量当たり約 100 mg、または例えば用量当たり約 1 mg から用量当たり約 100 mg、または例えば用量当たり約 1 mg から用量当たり約 10 mg である。式（I）、（II）、または（III）の化合物の他の治療有効量は、用量当たり約 1 mg、または用量当たり約 2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、もしくは約 100 mg である。式（I）、（II）、または（III）の化合物の他の治療有効量は、用量当たり約 100 mg、または用量当たり約 125、150、175、200、225、250、275、300、350、400、450、もしくは約 500 mg である。単回用量は、毎時間、毎日、または毎週投与することができる。例えば、単回用量は、1時間、2、3、4、6、8、12、16時間ごとに1回、または24時間ごとに1回投与することができる。単回用量は、1日、2、3、4、5、6日ごとに1回、または7日ごとに1回投与することもできる。単回用量は、1週、2、3週ごとに1回、または4週ごとに1回投与することもできる。ある特定の実施形態では、単回用量を、毎週1回投与することができる。単回用量は、毎月1回投与することもできる。

10

20

【0169】

式（I）、（II）、または（III）の化合物の投薬の頻度は、個々の患者の必要性によって決定され、例えば、1日当たり1回、または1日当たり2回もしくはそれよりも多くすることができる。上記化合物の投与は、HBVまたはHCV感染を処置するため必要な限り継続する。例えば、化合物Iは、HBVまたはHCVに感染したヒトに、20日から180日の期間にわたり、または例えば20日から90日の期間にわたり、または例えば30日から60日の期間にわたり投与することができる。

【0170】

投与は、間欠的であり得、数日またはそれよりも長い期間の間に、患者は式（I）、（II）、または（III）の化合物の日用量を受け、その後の数日またはそれよりも長い期間中、患者は上記化合物の日用量を受けない。例えば、患者は、化合物の用量を1日おきに、または1週当たり3回受けることができる。やはり例として、患者は、ある用量の上記化合物を、1から14日の期間にわたり毎日受けることができ、その後の7から21日の期間中、該患者はある用量の該化合物を受けず、その後の次の期間（例えば、1から14日）中、該患者は再び該化合物の日用量を受ける。上記化合物の投与期間とそれに続く該化合物の非投与期間を交互にすることは、上記患者を処置するため臨床的に必要な場合に繰り返すことができる。

30

【0171】

一実施形態では、本開示の化合物またはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物を1種または複数種（例えば、1、2、3、4種、1もしくは2種、1から3種、または1から4種）の追加の治療剤、および薬学的に許容される賦形剤と組み合わせて提供する。

40

【0172】

一実施形態では、本開示の化合物またはその薬学的に許容される塩を1種または複数種（例えば、1、2、3、4種、1もしくは2種、1から3種、または1から4種）の追加の治療剤と組み合わせて含むキットが提供される。

【0173】

ある特定の実施形態では、本開示の化合物またはその薬学的に許容される塩を、1、2、3、4種、またはそれよりも多くの追加の治療剤と組み合わせる。ある特定の実施形態では、本開示の化合物またはその薬学的に許容される塩を2種の追加の治療剤と組み合わせる。他の実施形態では、本開示の化合物またはその薬学的に許容される塩を3種の追加

50

の治療剤と組み合わせる。さらなる実施形態では、本開示の化合物またはその薬学的に許容される塩を4種の追加の治療剤と組み合わせる。1、2、3、4種、またはそれよりも多くの追加の治療剤は、同じクラスの治療剤から選択される異なる治療剤とすることができ、ならびに/または治療剤は、異なるクラスの治療剤から選択することができる。

【0174】

ある特定の実施形態では、本開示の化合物を、本明細書に記載されている1種または複数種の追加の治療剤と組み合わせる場合、組成物の構成成分は、同時または逐次レジメンとして投与される。逐次投与する場合、組合せは、2回またはそれよりも多くの投与で投与されてもよい。

【0175】

ある特定の実施形態では、本開示の化合物を、患者への同時投与のための単一剤形で、例えば経口投与のための固体剤形として、1種または複数種の追加の治療剤と組み合わせる。

【0176】

ある特定の実施形態では、本開示の化合物は、1種または複数種の追加の治療剤と共に投与される。本開示の化合物と1種または複数種の追加の治療剤との共投与は、一般に、治療有効量の、本明細書に開示される化合物および1種または複数種の追加の治療剤が、共に上記患者の体内に存在するように、本開示の化合物と1種または複数種の追加の治療剤との同時または逐次投与を指す。

【0177】

共投与は、1種または複数種の追加の治療剤の単位投薬量を投与する前または後の、本明細書に開示される化合物の単位投薬量の投与を含み、例えば、1種または複数種の追加の治療剤の投与から数秒、数分、または数時間以内での、本明細書に開示される化合物の投与を含む。例えば、一部の実施形態では、本開示の化合物の単位用量が最初に投与され、その後、数秒または数分以内に1種または複数種の追加の治療剤の単位用量が投与される。あるいは、他の実施形態では、1種または複数種の追加の治療剤の単位用量を最初に投与し、その後、数秒または数分以内に本開示の化合物の単位用量を投与する。一部の実施形態では、本開示の化合物の単位用量を最初に投与し、その後、数時間の期間の後（例えば、1～12時間）、1種または複数種の追加の治療剤の単位用量を投与する。他の実施形態では、1種または複数種の追加の治療剤の単位用量を最初に投与し、その後、数時間の期間の後（例えば、1～12時間）、本開示の化合物の単位用量を投与する。

VI. HBVに関する併用療法

【0178】

ある特定の実施形態では、HBV感染しているまたはHBV感染のリスクがあるヒトのHBV感染を処置または予防するための方法であって、治療有効量の本明細書に開示される化合物またはその薬学的に許容される塩を、治療有効量の1種または複数種（例えば、1、2、3、4種、1もしくは2種、1から3種、または1から4種）の追加の治療剤と組み合わせて、ヒトに投与することを含む方法が提供される。一実施形態では、HBV感染しているまたはHBV感染のリスクがあるヒトのHBV感染を処置するための方法であって、治療有効量の本明細書に開示される化合物またはその薬学的に許容される塩を、治療有効量の1種または複数種（例えば、1、2、3、4種、1もしくは2種、1から3種、または1から4種）の追加の治療剤と組み合わせて、ヒトに投与することを含む方法が提供される。

【0179】

ある特定の実施形態では、本開示は、治療有効量の本明細書に開示される化合物またはその薬学的に許容される塩を、治療有効量のHBV感染の処置に適した1種または複数種（例えば、1、2、3、4種、1もしくは2種、1から3種、または1から4種）の追加の治療剤と組み合わせて、それを必要とする患者に投与することを含む、HBV感染を処置するための方法を提供する。

【0180】

ある特定の実施形態では、本明細書に開示される化合物またはその薬学的に許容される塩を、1、2、3、4種、またはそれよりも多くの追加の治療剤と組み合わせる。ある特定の実施形態では、本明細書に開示される化合物またはその薬学的に許容される塩を、2種の追加の治療剤と組み合わせる。他の実施形態では、本明細書に開示される化合物またはその薬学的に許容される塩を、3種の追加の治療剤と組み合わせる。さらなる実施形態では、本明細書に開示される化合物またはその薬学的に許容される塩を、4種の追加の治療剤と組み合わせる。1、2、3、4種、またはそれよりも多くの追加の治療剤は、同じクラスの治療剤から選択される異なる治療剤とすることができ、ならびに/または治療剤は、異なるクラスの治療剤から選択することができる。

H B V併用療法の施行

【0181】

ある特定の実施形態では、本明細書に開示される化合物を、上記の1種または複数種の追加の治療剤と組み合わせる場合、組成物の構成成分は、同時または逐次レジメンとして投与される。逐次投与される場合、組合せは、2回またはそれよりも多くの投与で施行されてもよい。

【0182】

1種または複数種の追加の治療剤との、本明細書に開示される化合物の共投与は、一般に、治療有効量の各薬剤が上記患者の体内に存在するように、本明細書に開示される化合物と1種または複数種の追加の治療剤との同時または逐次投与を指す。

【0183】

共投与は、1種または複数種の追加の治療剤の単位投薬量を投与する前または後の、本明細書に開示される化合物の単位投薬量の投与を含む。本明細書に開示される化合物は、1種または複数種の追加の治療剤の投与から数秒、数分、または数時間以内に投与されてもよい。例えば、一部の実施形態では、本明細書に開示される化合物の単位用量を最初に投与し、その後、数秒または数分以内に、1種または複数種の追加の治療剤の単位用量を投与する。あるいは、他の実施形態では、1種または複数種の追加の治療剤の単位用量を最初に投与し、その後、数秒または数分以内に本明細書に開示される化合物の単位用量を投与する。一部の実施形態では、本明細書に開示される化合物の単位用量を最初に投与し、その後、数時間の期間の後（例えば、1～12時間）、1種または複数種の追加の治療剤の単位用量を投与する。他の実施形態では、1種または複数種の追加の治療剤の単位用量を最初に投与し、その後、数時間の後（例えば、1～12時間）、本明細書に開示される化合物の単位用量を投与する。

【0184】

ある特定の実施形態では、本明細書に開示される化合物を、患者への同時投与のための単一剤形で、例えば経口投与のための固体剤形として、1種または複数種の追加の治療剤と組み合わせる。

【0185】

ある特定の実施形態では、式(I)の化合物を、H B Vを処置するのに有用な1種または複数種の他の化合物を必要に応じて含有してもよい錠剤として製剤化する。ある特定の実施形態では、錠剤は、H B Vを処置するための別の活性成分を含有することができる。

【0186】

ある特定の実施形態では、そのような錠剤は、毎日1回の投薬に適している。

H B V併用療法

【0187】

上記実施形態では、追加の治療剤が抗H B V剤であってもよい。例えば、追加の治療剤は、H B V併用薬、H B Vを処置するための他の薬物、3-ジオキシゲナーゼ(I D O)阻害剤、ウイルスm R N Aを標的とするアンチセンスオリゴヌクレオチド、アポリポタンパク質A1調節剤、アルギナーゼ阻害剤、BおよびTリンパ球アテニューエーター阻害剤、ブルトン型チロシンキナーゼ(B T K)阻害剤、C C R 2ケモカインアンタゴニスト、C

10

20

30

40

50

D 1 3 7 阻害剤、C D 1 6 0 阻害剤、C D 3 0 5 阻害剤、C D 4 アゴニストおよび調節剤、H B c A g を標的とする化合物、B 型肝炎コア抗原 (H B c A g) を標的とする化合物、H B V 完全閉環二本鎖 DNA (c c c DNA) 阻害剤、シクロフィリン阻害剤、サイトカイン、細胞傷害性 T リンパ球関連タンパク質 4 (i p i 4) 阻害剤、DNA ポリメラーゼ阻害剤、エンドヌクレアーゼ調節剤、後成的発現修飾剤 (epigenetic modifier)、ファルネソイド X 受容体アゴニスト、遺伝子修飾剤または編集剤、H B s A g 阻害剤、H B s A g 分泌またはアセンブリ阻害剤、H B V 抗体、H B V DNA ポリメラーゼ阻害剤、H B V 複製阻害剤、H B V RNA se 阻害剤、H B V ワクチン、H B V ウイルス侵入阻害剤、H B x 阻害剤、B 型肝炎大型エンベロプタンパク質調節剤、B 型肝炎大型エンベロプタンパク質刺激剤、B 型肝炎構造タンパク質調節剤、B 型肝炎表面抗原 (H B s A g) 阻害剤、B 型肝炎表面抗原 (H B s A g) 分泌またはアセンブリ阻害剤、B 型肝炎ウイルス E 抗原阻害剤、B 型肝炎ウイルス複製阻害剤、肝炎ウイルス構造タンパク質阻害剤、H I V - 1 逆転写酵素阻害剤、ヒアルロニダーゼ阻害剤、I A P 阻害剤、I L - 2 アゴニスト、I L - 7 アゴニスト、免疫グロブリンアゴニスト、免疫グロブリン G 調節剤、免疫調節剤、インドールアミン - 2、リボヌクレオチドレダクターゼの阻害剤、インターフェロンアゴニスト、インターフェロンアルファ 1 リガンド、インターフェロンアルファ 2 リガンド、インターフェロンアルファ 5 リガンド調節剤、インターフェロンアルファリガンド、インターフェロンアルファリガンド調節剤、インターフェロンアルファ受容体リガンド、インターフェロンベータリガンド、インターフェロンリガンド、インターフェロン受容体調節剤、インターロイキン - 2 リガンド、i p i 4 阻害剤、リシンデメチラーゼ阻害剤、ヒストンデメチラーゼ阻害剤、K D M 5 阻害剤、K D M 1 阻害剤、キラー細胞レクチン様受容体サブファミリー G メンバー 1 阻害剤、リンパ球活性化遺伝子 3 阻害剤、リンホトキシンベータ受容体活性化剤、マイクロ RNA (m i R N A) 遺伝子療法剤、A x 1 の調節剤、B 7 - H 3 の調節剤、B 7 - H 4 の調節剤、C D 1 6 0 の調節剤、C D 1 6 1 の調節剤、C D 2 7 の調節剤、C D 4 7 の調節剤、C D 7 0 の調節剤、G I T R の調節剤、H E V E M の調節剤、I C O S の調節剤、M e r の調節剤、N K G 2 A の調節剤、N K G 2 D の調節剤、O X 4 0 の調節剤、S I R P アルファの調節剤、T I G I T の調節剤、T i m - 4 の調節剤、T y r o の調節剤、N a + ・ タウロコール酸共輸送ポリペプチド (N T C P) 阻害剤、ナチュラルキラー細胞受容体 2 B 4 阻害剤、N O D 2 遺伝子刺激剤、核タンパク質阻害剤、核タンパク質調節剤、P D - 1 阻害剤、P D - L 1 阻害剤、P E G - インターフェロンラムダ、ペプチジルプロリルイソメラーゼ阻害剤、ホスファチジルイノシトール - 3 キナーゼ (P I 3 K) 阻害剤、組換えスカベンジャー受容体 A (S R A) タンパク質、組換えチモシンアルファ - 1、レチノイン酸誘導性遺伝子 1 刺激剤、逆転写酵素阻害剤、リボヌクレアーゼ阻害剤、RNA DNA ポリメラーゼ阻害剤、低分子干渉 RNA (s i R N A)、短縮合成ヘアピン RNA (s s h R N A)、S L C 1 0 A 1 遺伝子阻害剤、S M A C ミメティクス、S r c チロシンキナーゼ阻害剤、インターフェロン遺伝子の刺激因子 (S T I N G) アゴニスト、N O D 1 の刺激剤、T 細胞表面糖タンパク質 C D 2 8 阻害剤、T 細胞表面糖タンパク質 C D 8 調節剤、チモシンアゴニスト、チモシンアルファ 1 リガンド、T i m - 3 阻害剤、T L R 3 アゴニスト、T L R 7 アゴニスト、T L R 9 アゴニスト、T L R 9 遺伝子刺激剤、T o l l 様受容体 (T L R) 調節剤、ウイルスリボヌクレオチドレダクターゼ阻害剤、ジンクフィンガーヌクレアーゼ、または合成ヌクレアーゼ (T A L E N)、ならびにこれらの組合せからなる群から選択されてもよい。

【 0 1 8 8 】

ある特定の実施形態では、式 (I) の化合物は、H B V の処置に有用な 1 種または複数種の他の化合物を必要に応じて含有していてもよい錠剤として、製剤化される。ある特定の実施形態では、錠剤は、H B V を処置するための別の活性成分、例えば 3 - ジオキシゲナーゼ (I D O) 阻害剤、アポリタンパク質 A 1 調節剤、アルギナーゼ阻害剤、B および T リンパ球アテニューエーター阻害剤、ブルトン型チロシンキナーゼ (B T K) 阻害剤、C C R 2 ケモカインアンタゴニスト、C D 1 3 7 阻害剤、C D 1 6 0 阻害剤、C D 3 0 5 阻害剤、C D 4 アゴニストおよび調節剤、H B c A g を標的とする化合物、B 型肝炎コア

10

20

30

40

50

抗原 (HBcAg) を標的とする化合物、コアタンパク質アロステリック調節剤、HBV 完全閉環二本鎖DNA (cccDNA) 阻害剤、シクロフィリン阻害剤、細胞傷害性Tリンパ球関連タンパク質4 (ipi4) 阻害剤、DNAポリメラーゼ阻害剤、エンドヌクレアーゼ調節剤、後成的発現修飾剤、ファルネソイドX受容体アゴニスト、HBsAg阻害剤、HBsAg分泌またはアセンブリ阻害剤、HBV DNAポリメラーゼ阻害剤、HBV複製阻害剤、HBV RNAse阻害剤、HBVウイルス侵入阻害剤、HBx阻害剤、B型肝炎大型エンベロープタンパク質調節剤、B型肝炎大型エンベロープタンパク質刺激剤、B型肝炎構造タンパク質調節剤、B型肝炎表面抗原 (HBsAg) 阻害剤、B型肝炎表面抗原 (HBsAg) 分泌またはアセンブリ阻害剤、B型肝炎ウイルスE抗原阻害剤、B型肝炎ウイルス複製阻害剤、肝炎ウイルス構造タンパク質阻害剤、HIV-1逆転写酵素阻害剤、ヒアルロニダーゼ阻害剤、IAP阻害剤、IL-2アゴニスト、IL-7アゴニスト、免疫調節剤、インドールアミン-2阻害剤、リボヌクレオチドレダクターゼの阻害剤、インターロイキン-2リガンド、ipi4阻害剤、リシンデメチラーゼ阻害剤、ヒストンデメチラーゼ阻害剤、KDM1阻害剤、KDM5阻害剤、キラー細胞レクチン様受容体サブファミリーGメンバー1阻害剤、リンパ球活性化遺伝子3阻害剤、リンホトキシンベータ受容体活性化剤、Ax1の調節剤、B7-H3の調節剤、B7-H4の調節剤、CD160の調節剤、CD161の調節剤、CD27の調節剤、CD47の調節剤、CD70の調節剤、GITRの調節剤、HEVEMの調節剤、ICOSの調節剤、Merの調節剤、NKG2Aの調節剤、NKG2Dの調節剤、OX40の調節剤、SIRPアルファの調節剤、TIGITの調節剤、Tim-4の調節剤、Tyroの調節剤、Na⁺・タウロコール酸共輸送ポリペプチド (NTCP) 阻害剤、ナチュラルキラー細胞受容体2B4阻害剤、NOD2遺伝子刺激剤、核タンパク質阻害剤、核タンパク質調節剤、PD-1阻害剤、PD-L1阻害剤、ペプチジルプロリルイソメラーゼ阻害剤、ホスファチジルイノシトール-3キナーゼ (PI3K) 阻害剤、レチノイン酸誘導性遺伝子1刺激剤、逆転写酵素阻害剤、リボヌクレアーゼ阻害剤、RNA DNAポリメラーゼ阻害剤、SLC10A1遺伝子阻害剤、SMACミメティクス、Srcチロシンキナーゼ阻害剤、インターフェロン遺伝子の刺激因子 (STING) アゴニスト、NOD1の刺激剤、T細胞表面糖タンパク質CD28阻害剤、T細胞表面糖タンパク質CD8調節剤、チモシンアゴニスト、チモシナルファ1リガンド、Tim-3阻害剤、TLR3アゴニスト、TLR7アゴニスト、TLR9アゴニスト、TLR9遺伝子刺激剤、Toll様受容体 (TLR) 調節剤、ウイルスリボヌクレオチドレダクターゼ阻害剤、ならびにこれらの組合せを含有することができる。

【0189】

ある特定の実施形態では、本開示の化合物またはその薬学的に許容される塩は、HBV併用薬、HBVワクチン、HBV DNAポリメラーゼ阻害剤、免疫調節剤、Toll様受容体 (TLR) 調節剤、インターフェロンアルファ受容体リガンド、ヒアルロニダーゼ阻害剤、B型肝炎表面抗原 (HBsAg) 阻害剤、細胞傷害性Tリンパ球関連タンパク質4 (ipi4) 阻害剤、シクロフィリン阻害剤、HBVウイルス侵入阻害剤、ウイルスmRNAを標的とするアンチセンスオリゴヌクレオチド、低分子干渉RNA (siRNA) およびddRNAiエンドヌクレアーゼ調節剤、リボヌクレオチドレダクターゼ阻害剤、HBV E抗原阻害剤、HBV完全閉環二本鎖DNA (cccDNA) 阻害剤、ファルネソイドX受容体アゴニスト、HBV抗体、CCR2ケモカインアンタゴニスト、チモシンアゴニスト、サイトカイン、核タンパク質調節剤、レチノイン酸誘導性遺伝子1刺激剤、NOD2刺激剤、ホスファチジルイノシトール3-キナーゼ (PI3K) 阻害剤、インドールアミン-2, 3-ジオキシゲナーゼ (IDO) 経路阻害剤、PD-1阻害剤、PD-L1阻害剤、組換えチモシナルファ-1、ブルトン型チロシンキナーゼ (BTK) 阻害剤、KDM阻害剤、HBV複製阻害剤、アルギナーゼ阻害剤、ならびに他のHBV薬から選択される1、2、3、4種、またはそれよりも多くの追加の治療剤と組み合わせられる。

HBV併用薬

【0190】

HBVを処置するための併用薬の例には、TRUVADA（登録商標）（テノホビルジソプロキシルフルマル酸塩およびエムトリシタピン）；ABX-203、ラミブジン、およびPEG-IFN-アルファ；ABX-203アデホビル、およびPEG-IFNアルファ；ならびにINO-1800（INO-9112およびRG7944）が含まれる。

他のHBV薬物

【0191】

HBVを処置するための他の薬物の例には、アルファ-ヒドロキシトロポロン、アムドキシビル、ベータ-ヒドロキシシトシンヌクレオシド、CCC-0975、エルブシタピン、エゼチミブ、シクロスポリンA、ゲンチオピクリン（ゲンチオピクロシド）、JNJ-56136379、ニタゾキサニド、ビリナパント、NOV-205（モリキサン、BAM-205）、オリゴチド（oligotide）、ミボチレート（mivotilate）、フェロン（feron）、GST-HG-131、レバミソール、Ka Shu Ning、アロフェロン（alloferon）、WS-007、Y-101（Ti Fen Tai）、rSIFN-co、PEG-IIFNm、KW-3、BP-Inter-014、オレアノール酸、HepB-nRNA、cTP-5（rTP-5）、HSK-II-2、HEISCO-106-1、HEISCO-106、Hepbarna、IBPB-006IA、Hepuyinfen、Daskloster 0014-01、ISA-204、Jiangantai（Ganxikang）、MIV-210、OB-AI-004、PF-06、ピクロシド（picroside）、Daskloster-0039、ヘプランタイ（hepulantai）、IMB-2613、TCM-800B、還元グルタチオン、RO-6864018、RG-7834、UB-551、およびZH-2N、ならびにUS20150210682、（Roche）、US2016/0122344（Roche）、WO2015173164、WO2016023877、US2015252057A（Roche）、WO16128335A1（Roche）、WO16120186A1（Roche）、US2016237090A（Roche）、WO16107833A1（Roche）、WO16107832A1（Roche）、US2016176899A（Roche）、WO16102438A1（Roche）、WO16012470A1（Roche）、US2016220586A（Roche）、およびUS2015031687A（Roche）に開示される化合物が含まれる。

HBVワクチン

【0192】

HBVワクチンは、予防および治療用ワクチンの両方を含む。HBV予防ワクチンの例には、Vaxelis、Hexaxim、HepLisav、Mosquirix、DTwP-HBVワクチン、Bio-Hep-B、D/T/P/HBV/M（LBVP-0101；LBVW-0101）、DTwP-Hepb-Hib-IPVワクチン、Heberpenta L、DTwP-HepB-Hib、V-419、CVI-HBV-001、Tetrabhay、B型肝炎予防ワクチン（Advax Super D）、Hepatrol-07、GSK-223192A、ENGERIX B（登録商標）、組換えB型肝炎ワクチン（筋肉内、Kangtai Biological Products）、組換えB型肝炎ワクチン（Hansensual polymorpha酵母、筋肉内、Hualan Biological Engineering）、組換えB型肝炎表面抗原ワクチン、Bimmugen、Euforavac、Eutravac、anrix-DTaP-IPV-Hep B、HBAI-20、Infanrix-DTaP-IPV-Hep B-Hib、Pentabio Vaksin DTP-HB-Hib、Comvac 4、Twinrix、Euvax-B、Tritanrix HB、Infanrix Hep B、Comvax、DTP-Hib-HBVワクチン、DTP-HBVワクチン、Yi Tai、Heberbiovac HB、Trivac HB、GerVax、DTwP-Hep B-Hibワクチン、Bilive、Hepavax-Gene、SUPERVAX、Comvac 5、Shanvac-B、Hebsul

in、Recombivax HB、Revac B mcf、Revac B+、Fendrix、DTWP-HepB-Hib、DNA-001、Shan6、rhHBsAGワクチン、およびDTaP-rHB-Hibワクチンが含まれる。

【0193】

HBV治療用ワクチンの例には、HBsAG-HBIG複合体、ARB-1598、Bio-Hep-B、NASVAC、abi-HB（静脈内）、ABX-203、Tetrabhay、GX-110E、GS-4774、ペプチドワクチン（epsilonPA-44）、Hepatrol-07、NASVAC（NASTERAP）、IMP-321、BEVAC、Revac B mcf、Revac B+、MGN-1333、KW-2、CVI-HBV-002、AltraHepB、VGX-6200、FP-02、FP-02.2、TG-1050、NU-500、HBVax、im/TriGrid/抗原ワクチン、Mega-CD40L-アジュバントワクチン、HepB-v、RG7944（INO-1800）、組換えVLPベースの治療用ワクチン（HBV感染、VLP Biotech）、AdTG-17909、AdTG-17910 AdTG-18202、ChronVac-B、TG-1050、およびLm HBVが含まれる。

HBV DNAポリメラーゼ阻害剤

【0194】

HBV DNAポリメラーゼ阻害剤の例には、アデホビル（HEPSERA（登録商標））、エムトリシタピン（EMTRIVA（登録商標））、テノホビルジソプロキシルフマル酸塩（VIREAD（登録商標））、テノホビルアラフェナミド、テノホビル、テノホビルジソプロキシル、テノホビルアラフェナミドフマル酸塩、テノホビルアラフェナミドヘミフマル酸塩、テノホビルジピボキシル、テノホビルジピボキシルフマル酸塩、テノホビルオクタデシルオキシエチルエステル、CMX-157、ベシホビル、エンテカビル（BARACLUDE（登録商標））、エンテカビルマレイン酸塩、テルビブジン（TYZEKA（登録商標））、プラデホビル、クレブジン、リバビリン、ラミブジン（EPIVIR-HBV（登録商標））、ホスファジド、ファムシクロビル、フソリン（fusolin）、メタカビル、SNC-019754、FMCA、AGX-1009、AR-II-04-26、HIP-1302、テノホビルジソプロキシルアスパラギン酸塩、テノホビルジソプロキシルオロチン酸塩、およびHS-10234が含まれる。

免疫調節剤

【0195】

免疫調節剤の例には、リントリモド、イミドール塩酸塩、ingarone、dermaVir、plaquenil（ヒドロキシクロロキン）、proleukin、ヒドロキシ尿素、ミコフェノール酸モフェチル（MPA）およびそのエステル誘導体ミコフェノール酸モフェチル（MMF）、WF-10、リバビリン、IL-12、INO-9112、ポリマーポリエチレンイミン（PEI）、Gepone、VGV-1、MOR-22、BMS-936559、RO-7011785、RO-6871765、ならびにIR-103が含まれる。

Toll様受容体（TLR）調節剤

【0196】

TLR調節剤には、TLR1、TLR2、TLR3、TLR4、TLR5、TLR6、TLR7、TLR8、TLR9、TLR10、TLR11、TLR12、およびTLR13の調節剤が含まれる。TLR3調節剤の例には、リントリモド、ポリ-ICLC、RIBOXXON（登録商標）、Apoxxim、RIBOXXIM（登録商標）、IPH-33、MCT-465、MCT-475、およびND-1.1が含まれる。

【0197】

TLR7調節剤の例には、GS-9620、GSK-2245035、イミキモド、レシキモド、DSR-6434、DSP-3025、IMO-4200、MCT-465、MEDI-9197、3M-051、SB-9922、3M-052、Limtop、TMX-30X、TMX-202、RG-7863、RG-7795、ならびにUS201

10

20

30

40

50

00143301 (Gilead Sciences)、US20110098248 (Gilead Sciences)、およびUS20090047249 (Gilead Sciences) に開示される化合物が含まれる。

【0198】

TLR8調節剤の例には、モトリモド、レシキモド、3M-051、3M-052、MCT-465、IMO-4200、VTX-763、VTX-1463、ならびにUS20140045849 (Janssen)、US20140073642 (Janssen)、WO2014/056953 (Janssen)、WO2014/076221 (Janssen)、WO2014/128189 (Janssen)、US20140350031 (Janssen)、WO2014/023813 (Janssen)、US20080234251 (Array Biopharma)、US20080306050 (Array Biopharma)、US20100029585 (Ventirx Pharma)、US20110092485 (Ventirx Pharma)、US20110118235 (Ventirx Pharma)、US20120082658 (Ventirx Pharma)、US20120219615 (Ventirx Pharma)、US20140066432 (Ventirx Pharma)、US20140088085 (Ventirx Pharma)、US20140275167 (Novira Therapeutics)、およびUS20130251673 (Novira Therapeutics) に開示される化合物が含まれる。

10

【0199】

TLR9調節剤の例には、BB-001、BB-006、CYT-003、IMO-2055、IMO-2125、IMO-3100、IMO-8400、IR-103、IMO-9200、アガトリモド、DIMS-9054、DV-1079、DV-1179、AZD-1419、レフトリモド (MGN-1703)、リテニモド、およびCYT-003-QbG10が含まれる。

20

インターフェロンアルファ受容体リガンド

【0200】

インターフェロンアルファ受容体リガンドの例には、インターフェロンアルファ-2b (INTRON A (登録商標))、ペグ化インターフェロンアルファ-2a (PEGASYS (登録商標))、PEG化インターフェロンアルファ-1b、インターフェロンアルファ1b (HAPGEN (登録商標))、Veldona、Infradure、Roferon-A、YPEG-インターフェロンアルファ-2a (YPEG-rhIFNalpha-2a)、P-1101、Algeron、Alfarona、Ingaron (インターフェロンガンマ)、rSIFN-co (組換えスーパー化合物インターフェロン (recombinant super compound interferon))、YPEG-インターフェロンアルファ-2b (YPEG-rhIFNalpha-2b)、MOR-22、ペグインターフェロンアルファ-2b (PEG-INTRON (登録商標))、Bioferon、Novoferon、Inmutag (Inferon)、MULTIFERON (登録商標)、インターフェロンアルファ-n1 (HUMOFERON (登録商標))、インターフェロンベータ-1a (AVONEX (登録商標))、Shaferon、インターフェロンアルファ-2b (Axxo)、アルファフェロン、インターフェロンアルファ-2b (BioGeneric Pharma)、インターフェロン-アルファ2 (CJ)、Laferonum、VIPEG、BLAUFERON-A、BLAUFERON-B、インターマックスアルファ、Realdiron、Lanstion、Pegaferon、PDferon-B PDferon-B、インターフェロンアルファ-2b (IFN、Laboratorios Bioprofarma)、alfainterferona 2b、Kalferon、Pegnano、Feron sure、PegiHep、インターフェロンアルファ2b (Zydus-Cadila)、インターフェロンアルファ2a、Optipeg A、Realfa 2B、Reliferon、インターフェロンアルファ-2b (Amega)、インターフェロンアルファ-2b (Virchow)、

30

40

50

ロペグインターフェロンアルファ - 2 b、rHSA - IFNアルファ - 2 a (組換えヒト血清アルブミンインターフェロンアルファ 2 a 融合タンパク質)、rHSA - IFNアルファ 2 b、組換えヒトインターフェロンアルファ - (1 b、2 a、2 b)、ペグインターフェロンアルファ - 2 b (Amega)、ペグインターフェロンアルファ - 2 a、Reaferon - EC、Proquiferon、Uniferon、Urifron、インターフェロンアルファ - 2 b (Changchun Institute of Biological Products)、Anterferon、Shanferon、Layfferon、Shang Sheng Lei Tai、INTEFEN、SIN OGEN、Fukangtai、Pegstat、rHSA - IFNアルファ - 2 b、および Interapo (Interapa) が含まれる。

10

ヒアルロニダーゼ阻害剤

【0201】

ヒアルロニダーゼ阻害剤の例には、アストドリマーが含まれる。

B型肝炎表面抗原 (HBsAg) 阻害剤

【0202】

HBsAg 阻害剤の例には、HBF - 0259、PBHBV - 001、PBHBV - 2 - 15、PBHBV - 2 - 1、REP - 9AC、REP - 9C、REP - 9、REP - 2139、REP - 2139 - Ca、REP - 2165、REP - 2055、REP - 2163、REP - 2165、REP - 2053、REP - 2031、および REP - 006、および REP - 9AC' が含まれる。

20

【0203】

HBsAg 分泌阻害剤の例には、BM601が含まれる。

細胞傷害性Tリンパ球関連タンパク質4 (ipi4) 阻害剤

【0204】

細胞傷害性Tリンパ球関連タンパク質4 (ipi4) 阻害剤の例には、AGEN - 2041、AGEN - 1884、イピルミマブ、ベラタセプト、PSI - 001、PRS - 010、Probody mAb、トレメリムマブ、および JHL - 1155 が含まれる。

シクロフィリン阻害剤

【0205】

シクロフィリン阻害剤の例には、CPI - 431 - 32、EDP - 494、OCB - 030、SCY - 635、NVP - 015、NVP - 018、NVP - 019、STG - 175、ならびに US8513184 (Gilead Sciences)、US20140030221 (Gilead Sciences)、US20130344030 (Gilead Sciences)、および US20130344029 (Gilead Sciences) に開示される化合物が含まれる。

30

HBVウイルス侵入阻害剤

【0206】

HBVウイルス侵入阻害剤の例には、Myrccludex Bが含まれる。

ウイルスmRNAを標的とするアンチセンスオリゴヌクレオチド

【0207】

ウイルスmRNAを標的とするアンチセンスオリゴヌクレオチドの例には、ISIS - HBVRx、IONIS - HBVRx、IONIS - GSK6 - LRx、GSK - 3389404 が含まれる。

40

低分子干渉RNA (siRNA) および ddRNAi

【0208】

siRNAの例には、TKM - HBV (TKM - HepB)、ALN - HBV、SR - 008、HepB - nRNA、および ARC - 520、ARC - 521、ARB - 1740、ARB - 1467 が含まれる。

【0209】

DNA指向性RNA干渉 (ddRNAi) の例には、BB - HB - 331が含まれる。

50

エンドヌクレアーゼ調節剤

【0210】

エンドヌクレアーゼ調節剤の例には、PGN-514が含まれる。

リボヌクレオチドレダクターゼ阻害剤

【0211】

リボヌクレオチドレダクターゼの阻害剤の例には、Trimidoxが含まれる。

HBV E抗原阻害剤

【0212】

HBV E抗原阻害剤の例には、オウゴニンが含まれる。

完全閉環二本鎖DNA(cccDNA)阻害剤

【0213】

cccDNA阻害剤の例には、BSBI-25およびCHR-101が含まれる。

ファルネソイドX受容体アゴニスト

【0214】

EYP-001などのファルネソイドX受容体アゴニストの例。

HBV抗体

【0215】

B型肝炎ウイルスの表面抗原を標的とするHBV抗体の例には、GC-1102、XTL-17、XTL-19、KN-003、IV Hepabulin SN、および完全ヒトモノクローナル抗体療法(B型肝炎ウイルス感染、Humabs BioMed)が含まれる。

【0216】

モノクローナル抗体およびポリクローナル抗体を含むHBV抗体の例には、Zutectra、Shang Sheng Gan Di、Uman Big(B型肝炎高免疫)、Omri-Hep-B、Nabi-HB、Hepatect CP、HepaGam B、igantibe、Niuliva、CT-P24、B型肝炎免疫グロブリン(静脈内、pH4、HBV感染、Shanghai RAAS Blood Products)、およびFovepta(BT-088)が含まれる。

【0217】

HBC-34などの完全ヒトモノクローナル抗体。

CCR2ケモカインアンタゴニスト

【0218】

CCR2ケモカインアンタゴニストの例には、プロパゲルマニウムが含まれる。

チモシンアゴニスト

【0219】

チモシンアゴニストの例には、チマルファシン、組換えチモシンアルファ1(Gene Science)が含まれる。

サイトカイン

【0220】

サイトカインの例には、組換えIL-7、CYT-107、インターロイキン-2(IL-2、Immunex)、組換えヒトインターロイキン-2(Shenzhen Neptunus)、IL-15、IL-21、IL-24、およびセルモロイキンが含まれる。

核タンパク質調節剤

【0221】

核タンパク質調節剤は、HBVコアまたはカプシドタンパク質阻害剤のいずれかであってもよい。核タンパク質調節剤の例には、AT-130、GLS4、NVR-1221、NVR-3778、BAY 41-4109、メシル酸モルホチアジン、JNJ-379、およびDVR-23が含まれる。

AB-423などのカプシドアセンブリ阻害剤。

10

20

30

40

50

【0222】

カプシド阻害剤の例には、US20140275167 (Novira Therapeutics)、US20130251673 (Novira Therapeutics)、US20140343032 (Roche)、WO2014037480 (Roche)、US20130267517 (Roche)、WO2014131847 (Janssen)、WO2014033176 (Janssen)、WO2014033170 (Janssen)、WO2014033167 (Janssen)、WO2015/059212 (Janssen)、WO2015118057 (Janssen)、WO2015011281 (Janssen)、WO2014184365 (Janssen)、WO2014184350 (Janssen)、WO2014161888 (Janssen)、WO2013096744 (Novira)、US20150225355 (Novira)、US20140178337 (Novira)、US20150315159 (Novira)、US20150197533 (Novira)、US20150274652 (Novira)、US20150259324 (Novira)、US20150132258 (Novira)、US9181288 (Novira)、WO2014184350 (Janssen)、WO2013144129 (Roche) に開示される化合物が含まれる。

10

レチノイン酸誘導性遺伝子1刺激剤

【0223】

レチノイン酸誘導性遺伝子1の刺激剤の例には、SB-9200、SB-44、SB-44、ORI-7246、ORI-9350、ORI-7537、ORI-9020、ORI-9198、およびORI-7170、RGT-100が含まれる。

20

NOD2刺激剤

【0224】

NOD2の刺激剤の例には、SB-9200が含まれる。

ホスファチジルイノシトール3-キナーゼ (PI3K) 阻害剤

【0225】

PI3K阻害剤の例には、イデラリシブ、ACP-319、AZD-8186、AZD-8835、プパルリシブ、CDZ-173、CLR-457、ピクチリシブ、ネラチニブ、リゴセルチブ、リゴセルチブナトリウム、EN-3342、TGR-1202、アルペリシブ、デュベリシブ、IPI-549、UCB-5857、タセリシブ (taselisib)、XL-765、ゲダトリシブ (gedatolisib)、ME-401、VS-5584、コパンリシブ、CAIオロチン酸塩、ペリホシン、RG-7666、GSK-2636771、DS-7423、パヌリシブ (panulisib)、GSK-2269557、GSK-2126458、CUDC-907、PQR-309、INCB-40093、ピララリシブ (pilaralisib)、BAY-1082439、プキチニブ (puquitinib) メシル酸塩、SAR-245409、AMG-319、RP-6530、ZSTK-474、MLN-1117、SF-1126、RV-1729、ソノリシブ (sonolisib)、LY-3023414、SAR-260301、TAK-117、HMPL-689、テナリシブ (tenalisib)、ボクスタリシブ (voxtalisib)、およびCLR-1401が含まれる。

30

40

インドールアミン-2,3-ジオキシゲナーゼ (IDO) 経路阻害剤

【0226】

IDO阻害剤の例には、エパカドスタット (INCB24360)、レスミノスタット (4SC-201)、インドキシモド、F-001287、SN-35837、NLG-919、GDC-0919、GBV-1028、GBV-1012、NKTR-218、ならびにUS20100015178 (Incyte)、US2016137652 (Flexus Biosciences, Inc.)、WO2014073738 (Flexus Biosciences, Inc.)、およびWO2015188085 (Flexus Biosciences, Inc.) に開示される化合物が含まれる。

50

PD - 1 阻害剤

【0227】

PD - 1 阻害剤の例には、ニボルマブ、ペンブロリズマブ、ピジリズマブ、BGB - 108、SHR - 1210、PDR - 001、PF - 06801591、IBI - 308、GB - 226、STI - 1110、およびmDX - 400が含まれる。

PD - L1 阻害剤

【0228】

PD - L1 阻害剤の例には、アテゾリズマブ、アベルマブ、AMP - 224、MEDI - 0680、RG - 7446、GX - P2、ズルバルマブ、KY - 1003、KD - 033、MSB - 0010718C、TSR - 042、ALN - PDL、STI - A1014、CX - 072、およびBMS - 936559が含まれる。

10

組換えチモシナルファ - 1

【0229】

組換えチモシナルファ - 1の例には、NL - 004およびPEG化チモシナルファ - 1が含まれる。

ブルトン型チロシンキナーゼ (BTK) 阻害剤

【0230】

BTK阻害剤の例には、ABBV - 105、アカラブルチニブ (ACP - 196)、ARQ - 531、BMS - 986142、ダサチニブ、イブルチニブ、GDC - 0853、PRN - 1008、SNS - 062、ONO - 4059、BGB - 3111、ML - 319、MSC - 2364447、RDX - 022、X - 022、AC - 058、RG - 7845、スペルチニブ、TAS - 5315、TP - 0158、TP - 4207、HM - 71224、KBP - 7536、M - 2951、TAK - 020、AC - 0025、ならびにUS20140330015 (小野薬品工業)、US20130079327 (小野薬品工業)、およびUS20130217880 (小野薬品工業) に開示される化合物が含まれる。

20

KDM 阻害剤

【0231】

KDM5阻害剤の例には、WO2016057924 (Genentech/Constellation Pharmaceuticals)、US20140275092 (Genentech/Constellation Pharmaceuticals)、US20140371195 (Epitherapeutics)、およびUS20140371214 (Epitherapeutics)、US20160102096 (Epitherapeutics)、US20140194469 (Quanticel)、US20140171432、US20140213591 (Quanticel)、US20160039808 (Quanticel)、US20140275084 (Quanticel)、WO2014164708 (Quanticel) に開示される化合物が含まれる。

30

【0232】

KDM1阻害剤の例には、US9186337B2 (Oryzon Genomics) に開示される化合物、およびGSK - 2879552、RG - 6016、ORY - 2001が含まれる。

40

HBV 複製阻害剤

【0233】

B型肝炎ウイルス複製阻害剤の例には、イソチアフルジン、IQP - HBV、RM - 5038、およびXingantieが含まれる。

アルギナーゼ阻害剤

【0234】

アルギナーゼ阻害剤の例には、CB - 1158、C - 201、およびレスミノスタットが含まれる。

50

HBV併用療法

【0235】

特定の実施形態では、本明細書に開示される化合物またはその薬学的に許容される塩は、アデホビル（HEPSERA（登録商標））、テノホビルジソプロキシルフマル酸塩（VIREAD（登録商標））、テノホビルアラフェナミド、テノホビル、テノホビルジソプロキシル、テノホビルアラフェナミドフマル酸塩、テノホビルアラフェナミドヘミフマル酸塩、エンテカビル（BARACLUDE（登録商標））、テルビブジン（TYZEKA（登録商標））、またはラミブジン（EPIVIR-HBV（登録商標））からなる群から選択される1、2、3、または4種の追加の治療剤と組み合わせられる。特定の実施形態では、本明細書に開示される化合物またはその薬学的に許容される塩は、アデホビル（HEPSERA（登録商標））、テノホビルジソプロキシルフマル酸塩（VIREAD（登録商標））、テノホビルアラフェナミド、テノホビル、テノホビルジソプロキシル、テノホビルアラフェナミドフマル酸塩、テノホビルアラフェナミドヘミフマル酸塩、エンテカビル（BARACLUDE（登録商標））、テルビブジン（TYZEKA（登録商標））、またはラミブジン（EPIVIR-HBV（登録商標））からなる群から選択される第1の追加の治療剤と組み合わせられる。一実施形態では、本明細書に開示される化合物またはその薬学的に許容される塩を、1種または複数種（例えば、1、2、3、4種、1もしくは2種、または1から3種、または1から4種）の追加の治療剤および薬学的に許容される担体、希釈剤、または賦形剤と組み合わせる。医薬組成物が提供される。

10

HBV DNAポリメラーゼ阻害剤併用療法

20

【0236】

特定の実施形態では、本明細書に開示される化合物またはその薬学的に許容される塩は、HBV DNAポリメラーゼ阻害剤と組み合わせられる。別の特定の実施形態では、本明細書に開示される化合物またはその薬学的に許容される塩は、HBV DNAポリメラーゼ阻害剤と、免疫調節剤、TLR調節剤、インターフェロンアルファ受容体リガンド、ヒアルロニダーゼ阻害剤、組換えIL-7、HBsAg阻害剤、HBsAg分泌またはアセンブリ阻害剤、HBcAgを標的とする化合物、シクロフィリン阻害剤、HBVワクチン、HBVウイルス侵入阻害剤、NTCP阻害剤、ウイルスmRNAを標的とするアンチセンスオリゴヌクレオチド、siRNA、miRNA遺伝子療法剤、エンドヌクレアーゼ調節剤、リボヌクレオチドレダクターゼの阻害剤、B型肝炎ウイルスE抗原阻害剤、組換えSRAタンパク質、srcキナーゼ阻害剤、HBx阻害剤、cccDNA阻害剤、sshRNA、B型肝炎ウイルスの表面抗原を標的とするHBV抗体および二重特異的抗体および「抗体様」治療用タンパク質（DART（登録商標）、DUOBODIES（登録商標）、BITES（登録商標）、XmAb（登録商標）、TandAb（登録商標）、Fab誘導体、またはTCR様抗体など）を含むHBV抗体、CCR2ケモカインアンタゴニスト、チモシンアゴニスト、サイトカイン、核タンパク質調節剤（HBVコアまたはカプシドタンパク質調節剤）、レチノイン酸誘導性遺伝子1の刺激剤、RIG-I様受容体の刺激剤、NOD2の刺激剤、NOD1の刺激剤、アルギナーゼ阻害剤、STINGアゴニスト、PI3K阻害剤、リンホトキシンベータ受容体活性化剤、ナチュラルキラー細胞受容体2B4阻害剤、リンパ球活性化遺伝子3阻害剤、CD160阻害剤、細胞傷害性Tリンパ球関連タンパク質4（ipi4）阻害剤、CD137阻害剤、キラー細胞レクチン様受容体サブファミリーGメンバー1阻害剤、TIM-3阻害剤、BおよびTリンパ球アテニエーター阻害剤、CD305阻害剤、PD-1阻害剤、PD-L1阻害剤、PEG-インターフェロンラムダ、組換えチモシンアルファ-1、BTK阻害剤、TIGITの調節剤、CD47の調節剤、SIRPアルファの調節剤、ICOSの調節剤、CD27の調節剤、CD70の調節剤、OX40の調節剤、後成的発現修飾剤、NKG2Dの調節剤、Tim-4の調節剤、B7-H4の調節剤、B7-H3の調節剤、NKG2Aの調節剤、GITRの調節剤、CD160の調節剤、HEVEMの調節剤、CD161の調節剤、Ax1の調節剤、Merの調節剤、Tyroの調節剤、遺伝子修飾剤または編集剤、例えばCRISPR（CRISPR Cas9を含む）、ジンクフィンガーヌクレアーゼまたは

30

40

50

合成ヌクレアーゼ (T A L E N)、 I A P 阻害剤、 S M A C ミメティクス、 K D M 5 阻害剤、 I D O 阻害剤、ならびに B 型肝炎ウイルス複製阻害剤からなる群から選択される少なくとも 1 種の追加の治療剤と組み合わせられる。

【 0 2 3 7 】

別の特定の実施形態では、本明細書に開示される化合物またはその薬学的に許容される塩は、 H B V D N A ポリメラーゼ阻害剤と、免疫調節剤、 T L R 調節剤、 H B s A g 阻害剤、 H B s A g 分泌またはアセンブリ阻害剤、 H B V 治療用ワクチン、 B 型肝炎ウイルスの表面抗原を標的とする H B V 抗体および二重特異的抗体および「抗体様」治療用タンパク質 (D A R T (登録商標)、 D U O B O D I E S (登録商標)、 B I T E S (登録商標)、 X m A b (登録商標)、 T a n d A b (登録商標)、 F a b 誘導体、または T C R - 様抗体など) を含む H B V 抗体、シクロフィリン阻害剤、レチノイン酸誘導性遺伝子 1 の刺激剤、 R I G - I 様受容体の刺激剤、 P D - 1 阻害剤、 P D - L 1 阻害剤、アルギナーゼ阻害剤、 P I 3 K 阻害剤、 I D O 阻害剤、ならびに N O D 2 の刺激剤からなる群から選択される 1 または 2 種の追加の治療剤と、 H B V ウイルス侵入阻害剤、 N T C P 阻害剤、 H B x 阻害剤、 c c c D N A 阻害剤、 B 型肝炎ウイルスの表面抗原を標的とする H B V 抗体、 s i R N A、 m i R N A 遺伝子療法剤、 s s h R N A、 K D M 5 阻害剤、および核タンパク質調節剤 (H B V コアまたはカプシドタンパク質調節剤) からなる群から選択される 1 または 2 種の追加の治療剤と組み合わせられる。

10

【 0 2 3 8 】

別の特定の実施形態では、本明細書に開示される化合物またはその薬学的に許容される塩は、 H B V D N A ポリメラーゼ阻害剤、ならびに H B V ウイルス侵入阻害剤、 N T C P 阻害剤、 H B x 阻害剤、 c c c D N A 阻害剤、 B 型肝炎ウイルスの表面抗原を標的とする H B V 抗体、 s i R N A、 m i R N A 遺伝子療法剤、 s s h R N A、 K D M 5 阻害剤、および核タンパク質調節剤 (H B V コアまたはカプシドタンパク質阻害剤) からなる群から選択される少なくとも第 2 の追加の治療剤と組み合わせられる。

20

H B V 薬物併用療法

【 0 2 3 9 】

特定の実施形態では、本明細書に開示される化合物またはその薬学的に許容される塩は、アデホビル (H E P S E R A (登録商標))、テノホビルジソプロキシル fumarate 塩 (V I R E A D (登録商標))、テノホビルアラフェナミド、テノホビル、テノホビルジソプロキシル、テノホビルアラフェナミド fumarate 塩、テノホビルアラフェナミドヘミ fumarate 塩、エンテカビル (B A R A C L U D E (登録商標))、テルビブジン (T Y Z E K A (登録商標))、またはラミブジン (E P I V I R - H B V (登録商標)) からなる群から選択される第 1 の追加の治療剤と、免疫調節剤、 T L R 調節剤、インターフェロンアルファ受容体リガンド、ヒアルロニダーゼ阻害剤、組換え I L - 7、 H B s A g 阻害剤、 H B s A g 分泌またはアセンブリ阻害剤、 H B c A g を標的とする化合物、シクロフィリン阻害剤、 H B V ワクチン、 H B V ウイルス侵入阻害剤、 N T C P 阻害剤、ウイルス m R N A を標的とするアンチセンスオリゴヌクレオチド、 s i R N A、 m i R N A 遺伝子療法剤、エンドヌクレアーゼ調節剤、リボヌクレオチドレダクターゼの阻害剤、 B 型肝炎ウイルス E 抗原阻害剤、組換え S R A タンパク質、 s r c キナーゼ阻害剤、 H B x 阻害剤、 c c c D N A 阻害剤、 s s h R N A、 B 型肝炎ウイルスの表面抗原を標的とする H B V 抗体および二重特異的抗体および「抗体様」治療用タンパク質 (D A R T (登録商標)、 D U O B O D I E S (登録商標)、 B I T E S (登録商標)、 X m A b (登録商標)、 T a n d A b (登録商標)、 F a b 誘導体、および T C R 様抗体など) を含む H B V 抗体、 C C R 2 ケモカインアンタゴニスト、チモシンアゴニスト、サイトカイン、核タンパク質調節剤 (H B V コアまたはカプシドタンパク質調節剤)、レチノイン酸誘導性遺伝子 1 の刺激剤、 R I G - I 様受容体の刺激剤、 N O D 2 の刺激剤、 N O D 1 の刺激剤、 I D O 阻害剤、組換えチモシンアルファ - 1、アルギナーゼ阻害剤、 S T I N G アゴニスト、 P I 3 K 阻害剤、リンホトキシンベータ受容体活性化剤、ナチュラルキラー細胞受容体 2 B 4 阻害剤、リンパ球活性化遺伝子 3 阻害剤、 C D 1 6 0 阻害剤、 i p i 4 阻害剤、 C D 1 3 7 阻

30

40

50

害剤、キラー細胞レクチン様受容体サブファミリーGメンバー1阻害剤、TIM-3阻害剤、BおよびTリンパ球アテニューエーター阻害剤、後成的発現修飾剤、CD305阻害剤、PD-1阻害剤、PD-L1阻害剤、PEG-インターフェロンラムダ(Lambda)、BTK阻害剤、TIGITの調節剤、CD47の調節剤、SIRPアルファの調節剤、ICOSの調節剤、CD27の調節剤、CD70の調節剤、OX40の調節剤、NKG2Dの調節剤、Tim-4の調節剤、B7-H4の調節剤、B7-H3の調節剤、NKG2Aの調節剤、GITRの調節剤、CD160の調節剤、HEVEMの調節剤、CD161の調節剤、Ax1の調節剤、Merの調節剤、Tyroの調節剤、遺伝子修飾剤または編集剤、例えばCRISPR(CRISPR Cas9を含む)、ジンクフィンガーヌクレアーゼまたは合成ヌクレアーゼ(TALEN)、IAP阻害剤、SMACミメティクス、KDM5阻害剤、ならびにB型肝炎ウイルス複製阻害剤からなる群から選択される少なくとも第2の追加の治療剤と組み合わせられる。

10

【0240】

特定の実施形態では、本明細書に開示される化合物またはその薬学的に許容される塩は、アデホビル(HEPSERA(登録商標))、テノホビルジソプロキシルフマル酸塩(VIREAD(登録商標))、テノホビルアラフェナミド、テノホビル、テノホビルジソプロキシル、テノホビルアラフェナミドフマル酸塩、テノホビルアラフェナミドヘミフマル酸塩、エンテカビル(BARACLUDE(登録商標))、テルビブジン(TYZEK A(登録商標))、またはラミブジン(EPIVIR-HBV(登録商標))からなる群から選択される第1の追加の治療剤と、ペグインターフェロンアルファ-2b(PEG-INTRON(登録商標))、MULTIFERON(登録商標)、インターフェロンアルファ1b(HAPGEN(登録商標))、インターフェロンアルファ-2b(INTRON A(登録商標))、ペグ化インターフェロンアルファ-2a(PEGASYS(登録商標))、インターフェロンアルファ-n1(HUMOFERON(登録商標))、リバビリン、インターフェロンベータ-1a(AVONEX(登録商標))、Bioferon、Ingaron、Inmutag(Inferon)、Algeron、Roferon-A、Oligotide、Zutectra、Shaferon、インターフェロンアルファ-2b(AXXO)、Alfaferone、インターフェロンアルファ-2b(BioGeneric Pharma)、Feron、インターフェロン-アルファ2(CJ)、BEVAC、Laferonum、VIPEG、BLAUFERON-B、BLAUFERON-A、Intermax Alpha、Realdiron、Lanstion、Pegaferon、PDferon-B、インターフェロンアルファ-2b(IFN、Laboratorios Bioprofarma)、alfainterferona 2b、Kalferon、Pegnano、Feron sure、PegiHep、インターフェロンアルファ2b(Zydus-Cadila)、Optipeg A、Realfa 2B、Reliferon、インターフェロンアルファ-2b(Amega)、インターフェロンアルファ-2b(Virchow)、ペグインターフェロンアルファ-2b(Amega)、Reaferon-EC、Proquiferon、Uniferon、Urifron、インターフェロンアルファ-2b(Changchun Institute of Biological Products)、Anterferon、Shanferon、MOR-22、インターロイキン-2(IL-2、Immunex)、組換えヒトインターロイキン-2(Shenzhen Neptunus)、Layferon、Ka Shu Ning、Shang Sheng Lei Tai、INTEFEN、SINOGEN、Fukangtai、Alloferon、およびセルモロイキンからなる群から選択される少なくとも第2の追加の治療剤と組み合わせられる。

20

30

40

【0241】

特定の実施形態では、本明細書に開示される化合物またはその薬学的に許容される塩は、アデホビル(HEPSERA(登録商標))、テノホビルジソプロキシルフマル酸塩(VIREAD(登録商標))、テノホビルアラフェナミド、テノホビル、テノホビルジソ

50

プロキシル、テノホビルアラフェナミドフマル酸塩、テノホビルアラフェナミドヘミフマル酸塩、エンテカビル（BARACLUDE（登録商標））、テルビブジン（TYZEKA（登録商標））、またはラミブジン（EPIVIR-HBV（登録商標））からなる群から選択される第1の追加の治療剤、ならびにHBVウイルス侵入阻害剤、NTCP阻害剤、HBx阻害剤、cccDNA阻害剤、B型肝炎ウイルスの表面抗原を標的とするHBV抗体、siRNA、miRNA遺伝子療法剤、sshRNA、KDM5阻害剤、および核タンパク質調節剤（HBVコアまたはカプシドタンパク質調節剤）からなる群から選択される少なくとも第2の追加の治療剤と組み合わせられる。

【0242】

特定の実施形態では、本明細書に開示される化合物またはその薬学的に許容される塩は、アデホビル（HEPSERA（登録商標））、テノホビルジソプロキシルフマル酸塩（VIREAD（登録商標））、テノホビルアラフェナミド、テノホビル、テノホビルジソプロキシル、テノホビルアラフェナミドフマル酸塩、テノホビルアラフェナミドヘミフマル酸塩、エンテカビル（BARACLUDE（登録商標））、テルビブジン（TYZEKA（登録商標））、またはラミブジン（EPIVIR-HBV（登録商標））からなる群から選択される第1の追加の治療剤と；免疫調節剤、TLR調節剤、HBsAg阻害剤、HBsAg分泌またはアセンブリ阻害剤、HBV治療用ワクチン、B型肝炎ウイルスの表面抗原を標的とするHBV抗体および二重特異的抗体および「抗体様」治療用タンパク質（DART（登録商標）、DUOBODIES（登録商標）、BITES（登録商標）、XmAb（登録商標）、TandAb（登録商標）、Fab誘導体、またはTCR様抗体など）を含むHBV抗体、シクロフィリン阻害剤、レンチニン酸誘導性遺伝子1の刺激剤、RIG-I様受容体の刺激剤、PD-1阻害剤、PD-L1阻害剤、アルギナーゼ阻害剤、PI3K阻害剤、IDO阻害剤、ならびにNOD2の刺激剤からなる群から選択される1、2、または3種の追加の治療剤と；HBVウイルス侵入阻害剤、NTCP阻害剤、HBx阻害剤、cccDNA阻害剤、B型肝炎ウイルスの表面抗原を標的とするHBV抗体、siRNA、miRNA遺伝子療法剤、sshRNA、KDM5阻害剤、および核タンパク質調節剤（HBVコアまたはカプシドタンパク質調節剤）からなる群から選択される1または2種の追加の治療剤とを組み合わせられる。

【0243】

特定の実施形態では、本明細書に開示される化合物またはその薬学的に許容される塩は、アデホビル（HEPSERA（登録商標））、テノホビルジソプロキシルフマル酸塩（VIREAD（登録商標））、テノホビルアラフェナミド、テノホビル、テノホビルジソプロキシル、テノホビルアラフェナミドフマル酸塩、テノホビルアラフェナミドヘミフマル酸塩、エンテカビル（BARACLUDE（登録商標））、テルビブジン（TYZEKA（登録商標））、またはラミブジン（EPIVIR-HBV（登録商標））からなる群から選択される第1の追加の治療剤と；免疫調節剤、TLR調節剤、HBsAg阻害剤、HBsAg分泌またはアセンブリ阻害剤、HBV治療用ワクチン、B型肝炎ウイルスの表面抗原を標的とするHBV抗体および二重特異的抗体および「抗体様」治療用タンパク質（DART（登録商標）、DUOBODIES（登録商標）、BITES（登録商標）、XmAb（登録商標）、TandAb（登録商標）、Fab誘導体、またはTCR様抗体など）を含むHBV抗体、シクロフィリン阻害剤、レンチニン酸誘導性遺伝子1の刺激剤、RIG-I様受容体の刺激剤、PD-1阻害剤、PD-L1阻害剤、アルギナーゼ阻害剤、PI3K阻害剤、IDO阻害剤、ならびにNOD2の刺激剤からなる群から選択される1または2種の追加の治療剤と；HBVウイルス侵入阻害剤、NTCP阻害剤、HBx阻害剤、cccDNA阻害剤、B型肝炎ウイルスの表面抗原を標的とするHBV抗体、siRNA、miRNA遺伝子療法剤、sshRNA、KDM5阻害剤、および核タンパク質調節剤（HBVコアまたはカプシドタンパク質調節剤）からなる群から選択される1または2種の追加の治療剤とを組み合わせられる。

【0244】

特定の実施形態では、本明細書に開示される化合物またはその薬学的に許容される塩は

10

20

30

40

50

、アデホビル（HEPSERA（登録商標））、テノホビルジソプロキシルフマル酸塩（VIREAD（登録商標））、テノホビルアラフェナミド、テノホビル、テノホビルジソプロキシル、テノホビルアラフェナミドフマル酸塩、テノホビルアラフェナミドヘミフマル酸塩、エンテカビル（BARACLUDE（登録商標））、テルビブジン（TYZEK A（登録商標））、またはラミブジン（EPIVIR - HBV（登録商標））からなる群から選択される第1の追加の治療剤と；免疫調節剤、TLR7調節剤、TLR8調節剤、HBsAg阻害剤、HBsAg分泌またはアセンブリ阻害剤、HBV治療用ワクチン、B型肝炎ウイルスの表面抗原を標的とするHBV抗体および二重特異的抗体および「抗体様」治療用タンパク質（DART（登録商標）、DUOBODIES（登録商標）、BITES（登録商標）、XmAb（登録商標）、TandAb（登録商標）、Fab誘導体、またはTCR様抗体など）を含むHBV抗体、シクロフィリン阻害剤、レチノイン酸誘導性遺伝子1の刺激剤、RIG-I様受容体の刺激剤、PD-1阻害剤、PD-L1阻害剤、アルギナーゼ阻害剤、PI3K阻害剤、IDO阻害剤、NOD2の刺激剤、HBVウイルス侵入阻害剤、NTCP阻害剤、HBx阻害剤、cccDNA阻害剤、siRNA、miRNA遺伝子療法剤、sshRNA、KDM5阻害剤、ならびに核タンパク質調節剤（HBVコアまたはカプシドタンパク質調節剤）からなる群から選択される1、2、3、または4種の追加の治療剤とを組み合わせられる。

【0245】

特定の実施形態では、本明細書に開示される化合物またはその薬学的に許容される塩は、
 20
 、米国特許出願公開第2010/0143301号（Gilead Sciences）
 、米国特許出願公開第2011/0098248号（Gilead Sciences）
 、米国特許出願公開第2009/0047249号（Gilead Sciences）
 、米国特許第8722054号（Gilead Sciences）、米国特許出願公開
 第2014/0045849号（Janssen）、米国特許出願公開第2014/00
 73642号（Janssen）、WO2014/056953（Janssen）、W
 O2014/076221（Janssen）、WO2014/128189（Jans
 sen）、米国特許出願公開第2014/0350031号（Janssen）、WO2
 014/023813（Janssen）、米国特許出願公開第2008/023425
 1号（Array Biopharma）、米国特許出願公開第2008/030605
 0号（Array Biopharma）、米国特許出願公開第2010/002958
 5号（Ventirx Pharma）、米国特許出願公開第2011/0092485
 30
 号（Ventirx Pharma）、US2011/0118235（Ventirx
 Pharma）、米国特許出願公開第2012/0082658号（Ventirx
 Pharma）、米国特許出願公開第2012/0219615号（Ventirx P
 harma）、米国特許出願公開第2014/0066432号（Ventirx Ph
 arma）、米国特許出願公開第2014/0088085号（Ventirx Pha
 rma）、米国特許出願公開第2014/0275167号（Novira Thera
 peutics）、米国特許出願公開第2013/0251673号（Novira T
 herapeutics）、米国特許第8513184号（Gilead Scienc
 es）、米国特許出願公開第2014/0030221号（Gilead Scienc
 es）、米国特許出願公開第2013/0344030号（Gilead Scienc
 es）、米国特許出願公開第2013/0344029号（Gilead Scienc
 es）、US20140275167（Novira Therapeutics）、U
 S20130251673（Novira Therapeutics）、米国特許出願
 公開第2014/0343032号（Roche）、WO2014037480（Roc
 he）、米国特許出願公開第2013/0267517号（Roche）、WO2014
 131847（Janssen）、WO2014033176（Janssen）、WO
 2014033170（Janssen）、WO2014033167（Janssen
 ）、WO2015/059212（Janssen）、WO2015118057（Ja
 ns sen）、WO2015011281（Janssen）、WO201418436
 50

10

20

30

40

50

5 (J a n s s e n)、 W O 2 0 1 4 1 8 4 3 5 0 (J a n s s e n)、 W O 2 0 1 4 1
6 1 8 8 8 (J a n s s e n)、 W O 2 0 1 3 0 9 6 7 4 4 (N o v i r a)、 U S 2 0
1 5 0 2 2 5 3 5 5 (N o v i r a)、 U S 2 0 1 4 0 1 7 8 3 3 7 (N o v i r a)、
U S 2 0 1 5 0 3 1 5 1 5 9 (N o v i r a)、 U S 2 0 1 5 0 1 9 7 5 3 3 (N o v i
r a)、 U S 2 0 1 5 0 2 7 4 6 5 2 (N o v i r a)、 U S 2 0 1 5 0 2 5 9 3 2 4 (N o v i r a)、 U S 2 0 1 5 0 1 3 2 2 5 8 (N o v i r a)、 U S 9 1 8 1 2 8 8 (N o v i r a)、 W O 2 0 1 4 1 8 4 3 5 0 (J a n s s e n)、 W O 2 0 1 3 1 4 4 1 2 9 (R o c h e)、 U S 2 0 1 0 0 0 1 5 1 7 8 (I n c y t e)、 U S 2 0 1 6 1 3 7 6 5 2 (F l e x u s B i o s c i e n c e s , I n c .)、 W O 2 0 1 4 0 7 3 7 3 8 (F l e x u s B i o s c i e n c e s , I n c .)、 W O 2 0 1 5 1 8 8 0 8 5 (F l e x u s B i o s c i e n c e s , I n c .)、 米 国 特 許 出 願 公 開 第 2 0 1 4 / 0 3 3 0 0 1 5 号 (小 野 薬 品 工 業)、 米 国 特 許 出 願 公 開 第 2 0 1 3 / 0 0 7 9 3 2 7 号 (小 野 薬 品 工 業)、 米 国 特 許 出 願 公 開 第 2 0 1 3 / 0 2 1 7 8 8 0 号 (小 野 薬 品 工 業)、 W O 2 0 1 6 0 5 7 9 2 4 (G e n e n t e c h / C o n s t e l l a t i o n P h a r m a c e u t i c a l s)、 U S 2 0 1 4 0 2 7 5 0 9 2 (G e n e n t e c h / C o n s t e l l a t i o n P h a r m a c e u t i c a l s)、 U S 2 0 1 4 0 3 7 1 1 9 5 (E p i t h e r a p e u t i c s) お よ び U S 2 0 1 4 0 3 7 1 2 1 4 (E p i t h e r a p e u t i c s)、 U S 2 0 1 6 0 1 0 2 0 9 6 (E p i t h e r a p e u t i c s)、 U S 2 0 1 4 0 1 9 4 4 6 9 (Q u a n t i c e l)、 U S 2 0 1 4 0 1 7 1 4 3 2、 U S 2 0 1 4 0 2 1 3 5 9 1 (Q u a n t i c e l)、 U S 2 0 1 6 0 0 3 9 8 0 8 (Q u a n t i c e l)、 U S 2 0 1 4 0 2 7 5 0 8 4 (Q u a n t i c e l)、 W O 2 0 1 4 1 6 4 7 0 8 (Q u a n t i c e l)、 U S 9 1 8 6 3 3 7 B 2 (O r y z o n G e n o m i c s) に 開 示 さ れ る も の な の 化 合 物、 な ら び に H B V を 処 置 す る た め の 他 の 薬 物、 な ら び に こ れ ら の 組 合 せ と 組 み 合 わ さ れ る。

【 0 2 4 6 】

ある特定の実施形態では、本明細書に開示される化合物（例えば、式Iの任意の化合物）は、1種または複数種（例えば、1、2、3、4種、1もしくは2種、1から3種、または1から4種）の追加の治療剤と、式Iの化合物の任意の投薬量（例えば、化合物10mgから1000mg）で組み合わせられてもよい。

【 0 2 4 7 】

ある特定の実施形態では、本明細書に開示される化合物またはその薬学的に許容される塩は、5～30mgのテノビルアラフェナミドフマル酸塩、テノビルアラフェナミドヘミフマル酸塩、またはテノビルアラフェナミドと組み合わせられる。ある特定の実施形態では、本明細書に開示される化合物またはその薬学的に許容される塩は、5～10；5～15；5～20；5～25；25～30；20～30；15～30；または10～30mgのテノビルアラフェナミドフマル酸塩、テノビルアラフェナミドヘミフマル酸塩、またはテノビルアラフェナミドと組み合わせられる。ある特定の実施形態では、本明細書に開示される化合物またはその薬学的に許容される塩は、10mgのテノビルアラフェナミドフマル酸塩、テノビルアラフェナミドヘミフマル酸塩、またはテノビルアラフェナミドと組み合わせられる。ある特定の実施形態では、本明細書に開示される化合物またはその薬学的に許容される塩は、25mgのテノビルアラフェナミドフマル酸塩、テノビルアラフェナミドヘミフマル酸塩、またはテノビルアラフェナミドと組み合わせられる。本明細書に開示される化合物（例えば、式Iの化合物）は、投薬量の各組み合わせが具体的かつ個別に列挙されている場合と同じ、化合物の任意の投薬量（例えば、化合物50mgから500mg）で本明細書に提供される薬剤と組み合わせることができる。

【 0 2 4 8 】

ある特定の実施形態では、本明細書に開示される化合物またはその薬学的に許容される塩は、100～400mgのテノビルジソプロキシルフマル酸塩、テノビルジソプロキシルヘミフマル酸塩、またはテノビルジソプロキシルと組み合わせられる。ある特定の実施形態では、本明細書に開示される化合物またはその薬学的に許容される塩は、100

10

20

30

40

50

～ 150 ; 100～200、100～250 ; 100～300 ; 100～350 ; 150
 ～ 200 ; 150～250 ; 150～300 ; 150～350 ; 150～400 ; 200
 ～ 250 ; 200～300 ; 200～350 ; 200～400 ; 250～350 ; 250
 ～ 400 ; 350～400、または300～400 mg のテノビルジソプロキシルフマル
 酸塩、テノビルジソプロキシルヘミフマル酸塩、またはテノビルジソプロキシルと
 組み合わせられる。ある特定の実施形態では、本明細書に開示される化合物またはその薬学
 的に許容される塩は、300 mg のテノビルジソプロキシルフマル酸塩、テノビルジ
 ソプロキシルヘミフマル酸塩、またはテノビルジソプロキシルと組み合わせられる。ある
 特定の実施形態では、本明細書に開示される化合物またはその薬学的に許容される塩は、
 250 mg のテノビルジソプロキシルフマル酸塩、テノビルジソプロキシルヘミフマル
 酸塩、またはテノビルジソプロキシルと組み合わせられる。ある特定の実施形態では、
 本明細書に開示される化合物またはその薬学的に許容される塩は、150 mg のテノビ
 ルジソプロキシルフマル酸塩、テノビルジソプロキシルヘミフマル酸塩、またはテノビ
 ルジソプロキシルと組み合わせられる。本明細書に開示される化合物（例えば、式 I の化
 合物）は、投薬量の各組み合わせが具体的かつ個別に列挙されている場合と同じ、化合物
 の任意の投薬量（例えば、化合物 50 mg から 500 mg）で本明細書に提供される薬剤
 と組み合わせることができる。

10

【0249】

一実施形態では、本明細書に開示される化合物またはその薬学的に許容される塩を、1
 種または複数種（例えば、1、2、3、4種、1もしくは2種、または1から3種、また
 は1から4種）の追加の治療剤と組み合わせて含むキットが提供される。

20

VII . HCV に関する併用療法

【0250】

ある特定の実施形態では、HCV 感染しておりまたは HCV 感染のリスクがあるヒトの
 HCV 感染を処置または予防するための方法であって、該ヒトに、治療有効量の、本開示
 の化合物またはその薬学的に許容される塩を、治療有効量の、1種または複数種（例
 えば、1、2、3種、1もしくは2種、または1から3種）の追加の治療剤と組み合わせて投
 与することを含む方法が提供される。一実施形態では、HCV 感染しておりまたは HCV
 感染のリスクがあるヒトの HCV 感染を処置するための方法であって、該ヒトに、治療有
 効量の、本開示の化合物またはその薬学的に許容される塩を、治療有効量の、1種また
 は複数種（例えば、1、2、3種、1もしくは2種、または1から3種）の追加の治療剤と
 組み合わせて投与することを含む方法が提供される。

30

【0251】

ある特定の実施形態では、本開示は、HCV 感染を処置するための方法であって、それ
 を必要とする患者に、治療有効量の、本開示の化合物またはその薬学的に許容される塩を
 、治療有効量の、HCV 感染の処置に適した1種または複数種の追加の治療剤と組み合わ
 せて投与することを含む方法を提供する。

【0252】

上記実施形態では、上記追加の治療剤は、抗 HCV 剤であってもよい。例えば、一部の
 実施形態では、上記追加の治療剤は、インターフェロン、リバビリンもしくはその類似体
 、HCV NS3 プロテアーゼ阻害剤、HCV NS4 プロテアーゼ阻害剤、HCV NS
 3 / NS4 プロテアーゼ阻害剤、アルファ - グルコシダーゼ 1 阻害剤、肝臓保護剤、H
 CV NS5B ポリメラーゼのヌクレオシドもしくはヌクレオチド阻害剤、HCV NS
 5B ポリメラーゼの非ヌクレオシド阻害剤、HCV NS5A 阻害剤、TLR7 アゴニ
 スト、シクロフィリン阻害剤、HCV IRES 阻害剤、および薬物動態増強剤、ならびに
 US2010/0310512、US2013/0102525、および WO2013/
 185093 に開示されるものなどの化合物、またはこれらの組合せからなる群から選択
 される。

40

【0253】

ある特定の実施形態では、本開示の化合物（例えば、式 (I) の化合物）は、HCV を

50

処置するのに有用な1種または複数種の他の化合物を必要に応じて含有していてもよい錠剤として製剤化される。ある特定の実施形態では、上記錠剤は、HCVを処置するための別の活性成分、例えばインターフェロン、リバビリンもしくはその類似体、HCV NS3プロテアーゼ阻害剤、HCV NS4プロテアーゼ阻害剤、HCV NS3/NS4プロテアーゼ阻害剤、アルファ-グルコシダーゼ1阻害剤、肝臓保護剤、HCV NS5Bポリメラーゼのヌクレオシドもしくはヌクレオチド阻害剤、HCV NS5Bポリメラーゼの非ヌクレオシド阻害剤、HCV NS5A阻害剤、TLR7アゴニスト、シクロフィリン阻害剤、HCV IRES阻害剤、および薬物動態増強剤、またはこれらの組合せを含有することができる。

【0254】

10

ある特定の実施形態では、そのような錠剤は、毎日1回の投薬に適している。

【0255】

ある特定の実施形態では、上記追加の治療剤は

(1) ペグ化rIFN-アルファ2b (PEG-Intron)、ペグ化rIFN-アルファ2a (Pegasys)、rIFN-アルファ2b (Intron A)、rIFN-アルファ2a (Roferon-A)、インターフェロンアルファ (MOR-22、OPC-18、Alfaferone、Alfanative、Multiferon、スバリン (subalin))、インターフェロンアルファコン-1 (Infergen)、インターフェロンアルファ-n1 (Wellferon)、インターフェロンアルファ-n3 (Alferon)、インターフェロン-ベータ (Avonex、DL-8234)、インターフェロン-オメガ (omega DUROS、Biomed 510)、アルブインターフェロンアルファ-2b (Albupheron)、IFNアルファXL、BLX-883 (Locteron)、DA-3021、グリコシル化インターフェロンアルファ-2b (AVI-005)、PEG-Infergen、ペグ化インターフェロンラムダ (ペグ化IL-29)、またはベレロフォン (belerofon)、IFNアルファ-2b XL、rIFN-アルファ2a、コンセンサスIFNアルファ、インフェルゲン (infergen)、レビフ (rebif)、ペグ化IFN-ベータ、経口インターフェロンアルファ、フェロン (feron)、リアフェロン (reaferon)、インターマックスアルファ (intermax alpha)、r-IFN-ベータ、ならびにインフェルゲン+アクチムーンリバビリン (actimmuneribavirin) およびリバビリン類似体、例えばレベトール、コペガス、VX-497、およびピラミジン (viramidine) (タリバビリン) からなる群から選択されるインターフェロン；

20

30

(2) リバビリン (Rebetol、Copegus) およびタリバビリン (Viramidine) からなる群から選択される、リバビリンおよびその類似体；

(3) 化合物A.1 (以下に記載される)、化合物A.2 (以下に記載される)、化合物A.3 (以下に記載される)、ABT-267、化合物A.4 (以下に記載される)、JNJ-47910382、ダクラタスビル (BMS-790052)、ABT-267、Samatasvir、MK-8742、MK-8404、EDP-239、IDX-719、PPI-668、GSK-2336805、ACH-3102、A-831、A-689、AZD-2836 (A-831)、AZD-7295 (A-689)、およびBMS-790052 からなる群から選択されるNS5A阻害剤；

40

(4) ソホスブビル (GS-7977)、化合物A.5 (以下に記載される)、化合物A.6 (以下に記載される)、ABT-333、化合物A.7 (以下に記載される)、ABT-072、化合物A.8 (以下に記載される)、テゴブビル (GS-9190)、GS-9669、TMC647055、ABT-333、ABT-072、セトロブビル (ANA-598)、IDX-21437、フィリブビル (PF-868554)、VX-222、IDX-375、IDX-184、IDX-102、BI-207127、パロピシタピン (NM-283)、PSI-6130 (R1656)、PSI-7851、BCX-4678、ネスブビル (nesbuvir) (HCV-796)、BILB 1941、MK

50

- 0608、NM-107、R7128、VCH-759、GSK625433、XTL-2125、VCH-916、JTK-652、MK-3281、VBY-708、A848837、GL59728、A-63890、A-48773、A-48547、BC-2329、BMS-791325、BILB-1941、AL-335、AL-516、およびACH-3422からなる群から選択されるNS5Bポリマーゼ阻害剤；

(5) 化合物A.9、化合物A.10、化合物A.11、ABT-450、化合物A.12(以下に記載される)、シメプレビル(TMC-435)、ボセプレビル(SCH-503034)、ナルラプレビル(SCH-900518)、バニプレビル(MK-7009)、MK-5172、ダノプレビル(ITMN-191)、ソパプレビル(ACH-1625)、ネセプレビル(ACH-2684)、テラプレビル(VX-950)、VX-813、VX-500、ファルダプレビル(BI-201335)、アスナプレビル(BMS-650032)、BMS-605339、VBY-376、PHX-1766、YH5531、BILN-2065、およびBILN-2061からなる群から選択されるプロテアーゼ(NS3、NS3-NS4)阻害剤；

10

(6) セルゴシビル(MX-3253)、ミグリトール(Miglitol)、およびUT-231Bからなる群から選択されるアルファ-グルコシダーゼ1阻害剤；

(7) エメリカサン(IDN-6556)、ME-3738、GS-9450(LB-84451)、シリピリン、およびMitOQからなる群から選択される肝臓保護剤；

(8) イミキモド、852A、GS-9524、ANA-773、ANA-975、AZD-8848(DSP-3025)、およびSM-360320からなる群から選択されるTLR7アゴニスト；

20

(9) DEBIO-025、SCY-635、およびNIM811からなる群から選択されるシクロフィリン阻害剤；

(10) MCI-067からなる群から選択されるHCV IRES阻害剤；

(11) BAS-100、SPI-452、PF-4194477、TMC-41629、GS-9350、GS-9585、およびロキシスロマイシンからなる群から選択される薬物動態増強剤；ならびに

(12) チモシナルファ1(Zadaxin)、ニタゾキサニド(Alinea、NTZ)、BIVN-401(virostat)、PYN-17(altirex)、KPE02003002、アクチロン(actilon)(CPG-10101)、GS-9525、KRN-7000、シバシル(civacir)、GI-5005、XTL-6865、BIT225、PTX-111、ITX2865、TT-033i、ANA971、NOV-205、タルバシン(tarvacin)、EHC-18、VGX-410C、EMZ-702、AVI4065、BMS-650032、BMS-791325、パビツキシマブ、MDX-1106(ONO-4538)、Oglufanide、VX-497(メリメポディブ)、NIM811、ベンゾイミダゾール誘導体、ベンゾ-1,2,4-チアジアジン誘導体、およびフェニルアラニン誘導体からなる群から選択される他の抗HCV剤

30

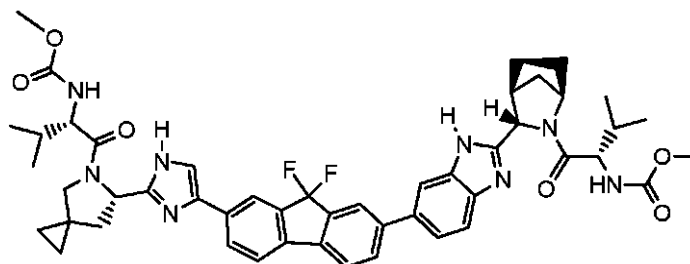
の、1種または複数種から選択される。

【0256】

40

化合物A.1は、HCV NS5Aタンパク質の阻害剤であり、下記の化学構造：

【化22】



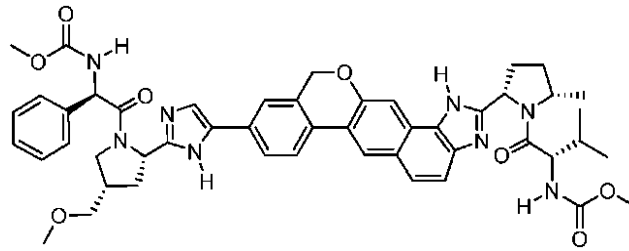
50

によって表される（例えば、米国特許出願公開第 2 0 1 0 0 3 1 0 5 1 2 A 1 号参照）。

【 0 2 5 7 】

化合物 A . 2 は、NS5A 阻害剤であり、下記の化学構造：

【化 2 3】



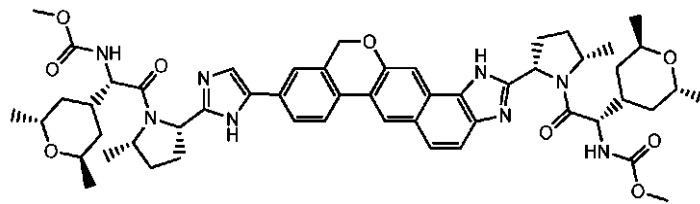
10

によって表される。

【 0 2 5 8 】

化合物 A . 3 は、NS5A 阻害剤であり、下記の化学構造：

【化 2 4】



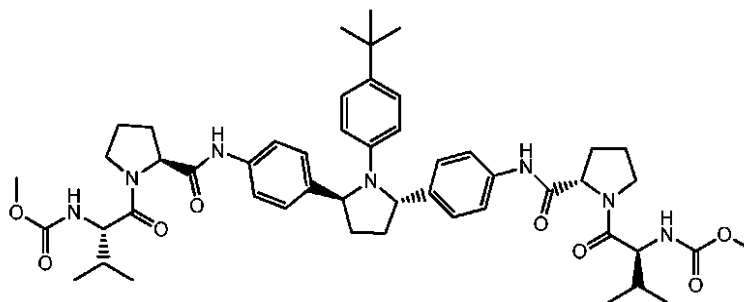
20

によって表される。

【 0 2 5 9 】

化合物 A . 4 は、NS5A 阻害剤であり、下記の化学構造：

【化 2 5】



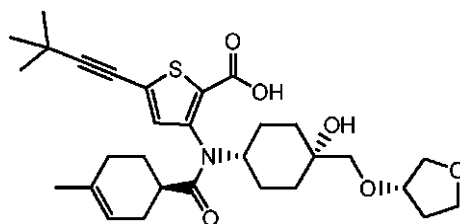
30

によって表される（米国特許出願公開第 2 0 1 3 / 0 1 0 2 5 2 5 号およびその中の参考文献参照）。

【 0 2 6 0 】

化合物 A . 5 は、NS5B Thumb II ポリメラーゼ阻害剤であり、下記の化学構造：

【化 2 6】



40

によって表される。

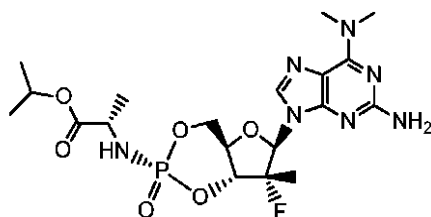
【 0 2 6 1 】

化合物 A . 6 は、HCV NS5B ポリメラーゼによるウイルス性 RNA の複製を阻害

50

するように設計された、ヌクレオチド阻害剤プロドラッグであり、下記の化学構造：

【化27】



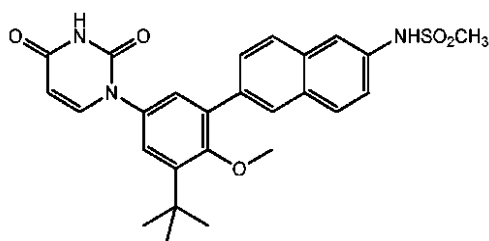
によって表される。

【0262】

10

化合物A. 7は、HCVポリメラーゼ阻害剤であり、下記の構造：

【化28】



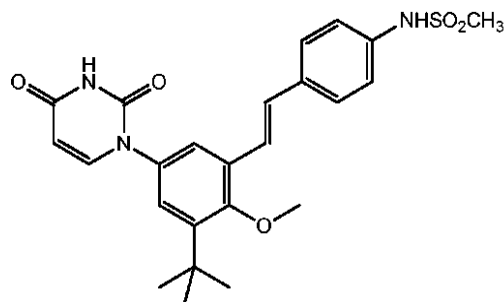
によって表される（米国特許出願公開第2013/0102525号およびその中の参考文献参照）。

20

【0263】

化合物A. 8は、HCVポリメラーゼ阻害剤であり、下記の構造：

【化29】



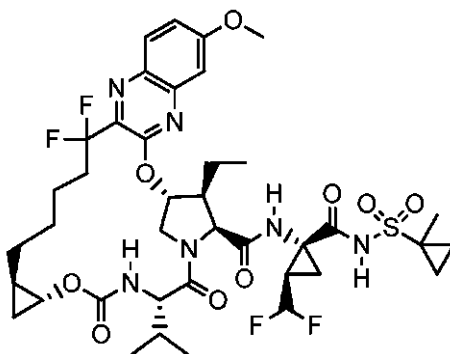
30

によって表される（米国特許出願公開第2013/0102525号およびその中の参考文献参照）。

【0264】

化合物A. 9は、HCVプロテアーゼ阻害剤であり、下記の化学構造：

【化30】



40

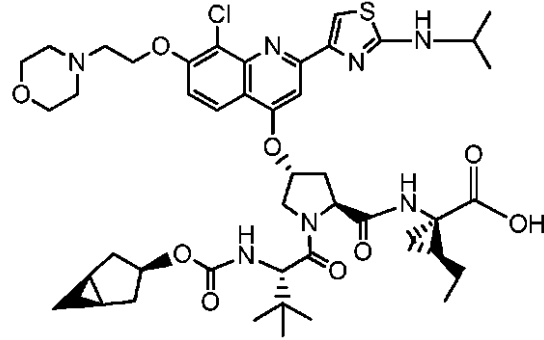
によって表される。

【0265】

化合物A. 10は、HCVプロテアーゼ阻害剤であり、下記の化学構造：

50

【化31】



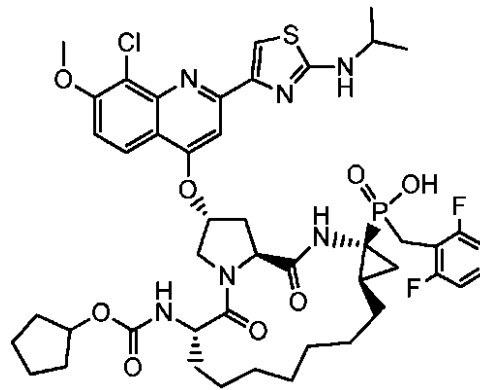
10

によって表される。

【0266】

化合物A.11は、HCVプロテアーゼ阻害剤であり、下記の化学構造：

【化32】



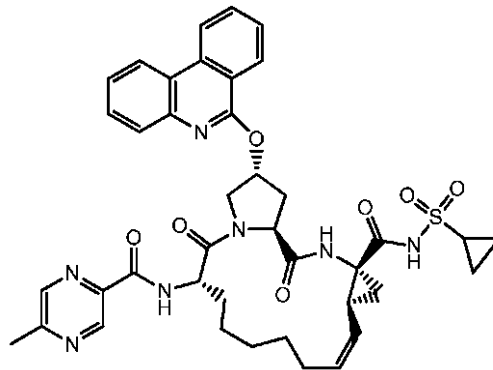
20

によって表される。

【0267】

化合物A.12は、HCVプロテアーゼ阻害剤であり、下記の化学構造：

【化33】



30

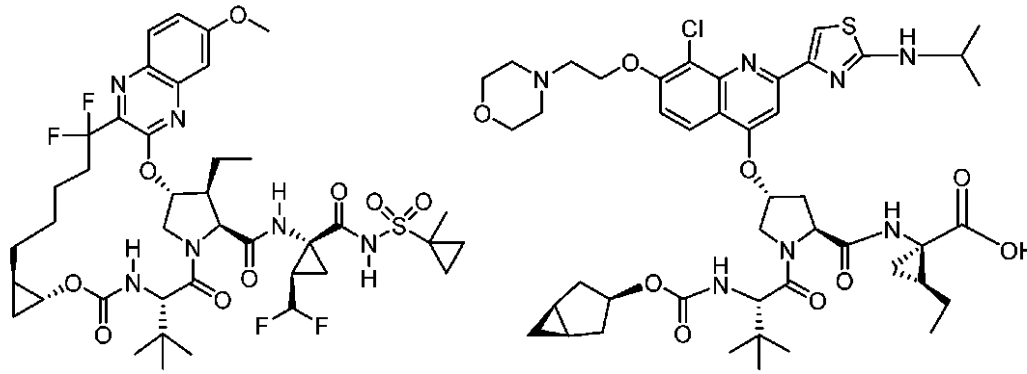
によって表される（米国特許出願公開第2013/0102525号およびその中の参考文献参照）。

40

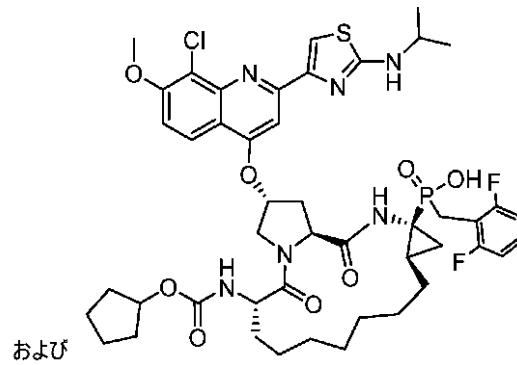
【0268】

一実施形態では、本明細書に記載される医薬組成物と組み合わせて使用される上記追加の治療剤は、HCV NS3プロテアーゼ阻害剤である。非限定的な例には、下記：

【化34】



10



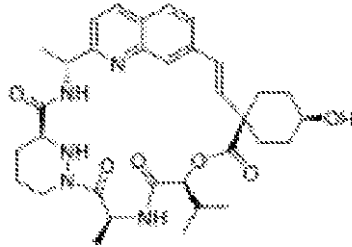
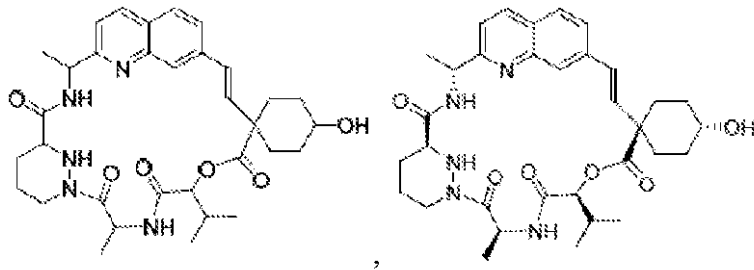
20

が含まれる。

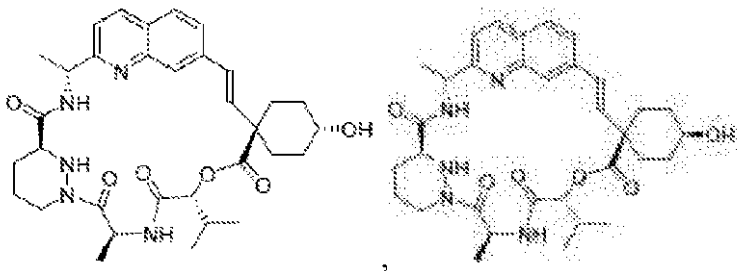
【0269】

別の実施形態では、本明細書に記載される医薬組成物と組み合わせて使用される上記追加の治療剤は、例えば、WO2013/185093に開示されるシクロフィリン阻害剤を含むシクロフィリン阻害剤である。上記列挙されたものに加えて非限定的な例には、下記：

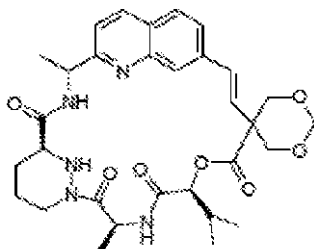
【化 3 5】



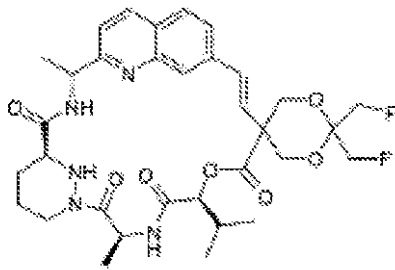
10



20



30



40

および

と、その立体異性体および立体異性体の混合物とが含まれる。

【 0 2 7 0】

特定の実施形態では、本開示の化合物またはその薬学的に許容される塩は、HCV NS5Bポリメラーゼ阻害剤と組み合わされる。特定の実施形態では、本開示の化合物またはその薬学的に許容される塩は、HCV NS5Bポリメラーゼ阻害剤およびHCV NS5A阻害剤と組み合わされる。別の特定の実施形態では、本開示の化合物またはその薬学的に許容される塩は、HCV NS5Bポリメラーゼ阻害剤、HCV NS3プロテアーゼ阻害剤、およびHCV NS5A阻害剤と組み合わされる。別の特定の実施形態では

50

、本開示の化合物またはその薬学的に許容される塩は、H C V NS 5 B ポリメラーゼ阻害剤、H C V NS 4 プロテアーゼ阻害剤、およびH C V NS 5 A 阻害剤と組み合わせられる。別の特定の実施形態では、本開示の化合物またはその薬学的に許容される塩は、H C V NS 5 B ポリメラーゼ阻害剤、H C V NS 3 / NS 4 プロテアーゼ阻害剤、およびH C V NS 5 A 阻害剤と組み合わせられる。別の特定の実施形態では、本開示の化合物またはその薬学的に許容される塩は、H C V NS 3 プロテアーゼ阻害剤およびH C V NS 5 A 阻害剤と組み合わせられる。別の特定の実施形態では、本開示の化合物またはその薬学的に許容される塩は、H C V NS 4 プロテアーゼ阻害剤およびH C V NS 5 A 阻害剤と組み合わせられる。別の特定の実施形態では、本開示の化合物またはその薬学的に許容される塩は、H C V NS 3 / NS 4 プロテアーゼ阻害剤およびH C V NS 5 A 阻害剤と組み合わせられる。別の特定の実施形態では、本開示の化合物またはその薬学的に許容される塩は、H C V NS 3 プロテアーゼ阻害剤、薬物動態増強剤、およびH C V NS 5 A 阻害剤と組み合わせられる。別の特定の実施形態では、本開示の化合物またはその薬学的に許容される塩は、H C V NS 4 プロテアーゼ阻害剤、薬物動態増強剤、およびH C V NS 5 A 阻害剤と組み合わせられる。別の特定の実施形態では、本開示の化合物またはその薬学的に許容される塩は、H C V NS 3 / NS 4 プロテアーゼ阻害剤、薬物動態増強剤、およびH C V NS 5 A 阻害剤と組み合わせられる。

【 0 2 7 1 】

特定の実施形態では、本開示の化合物またはその薬学的に許容される塩は、シメプレビル、MK - 8 7 4 2、MK - 8 4 0 8、MK - 5 1 7 2、A B T - 4 5 0、A B T - 2 6 7、A B T - 3 3 3、ソホスブビル、ソホスブビル+レジパスビル、ソホスブビル+GS - 5 8 1 6、ソホスブビル+GS - 9 8 5 7+レジパスビル、A B T - 4 5 0 + A B T - 2 6 7 + リトナビル、A B T - 4 5 0 + A B T - 2 6 7 + リバビリン+リトナビル、A B T - 4 5 0 + A B T - 2 6 7 + リバビリン+ A B T - 3 3 3 + リトナビル、A B T - 5 3 0 + A B T - 4 9 3、MK - 8 7 4 2 + MK - 5 1 7 2、MK - 8 4 0 8 + MK - 3 6 8 2 + MK - 5 1 7 2、MK - 8 7 4 2 + MK - 3 6 8 2 + MK - 5 1 7 2、ダクラタスビル、インターフェロン、ペグ化インターフェロン、リバビリン、サマタスビル、MK - 3 6 8 2、A C H - 3 4 2 2、A L - 3 3 5、I D X - 2 1 4 3 7、I D X - 2 1 4 5 9、テゴブビル、セトロブビル、パロピシタピン、ボセプレビル、ナルラプレビル、バニプレビル、ダノプレビル、ソバプレビル、ネセプレビル、テラプレビル、ファルダプレビル、アスナプレビル、レジパスビル、GS - 5 8 1 6、GS - 9 8 5 7、A C H - 3 1 0 2、A C H - 3 4 2 2 + A C H - 3 1 0 2、A C H - 3 4 2 2 + ソバプレビル+ A C H - 3 1 0 2、アスナプレビル、アスナプレビル+ダクラタスビル、A L - 5 1 6、およびベドロプレビルから選択される、1、2、3、4種、またはそれよりも多くの追加の治療剤と組み合わせられる。

【 0 2 7 2 】

ある特定の実施形態では、本開示の化合物またはその薬学的に許容される塩は、シメプレビルと共投与される。ある特定の実施形態では、本開示の化合物またはその薬学的に許容される塩は、MK - 8 7 4 2 またはMK - 8 4 0 8 と共投与される。ある特定の実施形態では、本開示の化合物またはその薬学的に許容される塩は、MK - 5 1 7 2 と共投与される。ある特定の実施形態では、本開示の化合物またはその薬学的に許容される塩は、A B T - 4 5 0、A B T - 2 6 7、またはA B T - 3 3 3 と共投与される。ある特定の実施形態では、本開示の化合物またはその薬学的に許容される塩は、ビーキラト (Viekirat) (A B T - 4 5 0、A B T - 2 6 7、およびリトナビルの組合せ) と共投与される。ある特定の実施形態では、本開示の化合物またはその薬学的に許容される塩は、ダクラタスビルと共投与される。ある特定の実施形態では、本開示の化合物またはその薬学的に許容される塩は、ソホスブビルと共投与される。ある特定の実施形態では、本開示の化合物またはその薬学的に許容される塩は、ハルボニ (Harvoni) (ソホスブビル+レジパスビル) と共投与される。ある特定の実施形態では、本開示の化合物またはその薬学的に許容される塩は、ソホスブビルおよびGS - 5 8 1 6 と共投与される。ある特定の実施形態では、

本開示の化合物またはその薬学的に許容される塩は、ソホスブビル + GS - 9857 + レジパスビルと共投与される。ある特定の実施形態では、本開示の化合物またはその薬学的に許容される塩は、ABT - 450 + ABT - 267 + リバビリン + リトナビルと共投与される。ある特定の実施形態では、本開示の化合物またはその薬学的に許容される塩は、ABT - 450 + ABT - 267 + リバビリン + ABT - 333 + リトナビルと共投与される。ある特定の実施形態では、本開示の化合物またはその薬学的に許容される塩は、ABT - 530 + ABT - 493 と共投与される。ある特定の実施形態では、本開示の化合物またはその薬学的に許容される塩は、MK - 8408 + MK - 3682 + MK - 5172 と共投与される。ある特定の実施形態では、本開示の化合物またはその薬学的に許容される塩は、MK - 8742 + MK - 5172 と共投与される。ある特定の実施形態では、本開示の化合物またはその薬学的に許容される塩は、MK - 3682 と共投与される。ある特定の実施形態では、本開示の化合物またはその薬学的に許容される塩は、ACH - 3422 と共投与される。ある特定の実施形態では、本開示の化合物またはその薬学的に許容される塩は、AL - 335 と共投与される。ある特定の実施形態では、本開示の化合物またはその薬学的に許容される塩は、ACH - 3422 + ACH - 3102 と共投与される。ある特定の実施形態では、本開示の化合物またはその薬学的に許容される塩は、ACH - 3422 + ソバプレビル + ACH - 3102 と共投与される。ある特定の実施形態では、本開示の化合物またはその薬学的に許容される塩は、GS - 5816 と共投与される。ある特定の実施形態では、本開示の化合物またはその薬学的に許容される塩は、GS - 9857 と共投与される。ある特定の実施形態では、本開示の化合物またはその薬学的に許容される塩は、IDX - 21459 と共投与される。ある特定の実施形態では、本開示の化合物またはその薬学的に許容される塩は、ボセプレビルと共投与される。ある特定の実施形態では、本開示の化合物またはその薬学的に許容される塩は、レジパスビルと共投与される。ある特定の実施形態では、本開示の化合物またはその薬学的に許容される塩は、AL - 516 と共投与される。

10

20

【0273】

様々な方法では、化合物 A . 1 は、約 10 mg / 日から約 200 mg / 日に及ぶ量で投与される。例えば、化合物 A . 1 の量は、約 30 mg / 日、約 45 mg / 日、約 60 mg / 日、約 90 mg / 日、約 120 mg / 日、約 135 mg / 日、約 150 mg / 日、約 180 mg / 日にすることができる。一部の方法では、化合物 A . 1 は、約 90 mg / 日

30

【0274】

様々な方法では、ソホスブビルは、約 10 mg / 日から約 1000 mg / 日に及ぶ量で投与される。例えば、ソホスブビルの量は、約 100 mg / 日、約 200 mg / 日、約 300 mg / 日、約 400 mg / 日、約 500 mg / 日、約 600 mg / 日、約 700 mg / 日、約 800 mg / 日にすることができる。一部の方法では、ソホスブビルは約 400 mg / 日

40

【0275】

本明細書には、HCV を処置または予防する方法で使用される、本開示の化合物（例えば、式 (I) の化合物）またはその薬学的に許容される塩、および HCV を処置するための 1 種または複数種の追加の治療剤も提供される。

【0276】

本明細書には、HCV を処置または予防する方法で使用される、本開示の化合物（例えば、式 (I) の化合物）またはその薬学的に許容される塩であって、HCV を処置するための 1 種または複数種の追加の治療剤と同時に、別々に、または逐次投与される、化合物

50

またはその薬学的に許容される塩も提供される。

V I I I . H I Vに関する併用療法

【 0 2 7 7 】

ある特定の実施形態では、H I V感染しておりまたはH I V感染のリスクがあるヒトのH I V感染を処置または予防するための方法であって、治療有効量の、本開示の化合物またはその薬学的に許容される塩を、治療有効量の、1種または複数種（例えば1、2、3種、1もしくは2種、または1から3種）の追加の治療剤と組み合わせて、該ヒトに投与することを含む方法が提供される。一実施形態では、H I V感染しておりまたはH I V感染のリスクがあるヒトのH I V感染を処置するための方法であって、治療有効量の、本開示の化合物またはその薬学的に許容される塩を、治療有効量の、1種または複数種（例え

10

【 0 2 7 8 】

ある特定の実施形態では、本開示は、H I V感染を処置するための方法であって、治療有効量の、本開示の化合物またはその薬学的に許容される塩を、治療有効量の、H I V感染を処置するのに適した1種または複数種の追加の治療剤と組み合わせて、それを必要とする患者に投与することを含む方法を提供する。ある特定の実施形態では、1種または複数種の追加の治療剤は、例えば、1、2、3、4種、1もしくは2種、1から3種、または1から4種の追加の治療剤を含む。

【 0 2 7 9 】

上記実施形態では、上記追加の治療剤は、抗H I V剤であってもよい。例えば、一部の実施形態では、上記追加の治療剤は、H I Vプロテアーゼ阻害剤、逆転写酵素のH I V非ヌクレオシドまたは非ヌクレオチド阻害剤、逆転写酵素のH I Vヌクレオシドまたはヌクレオチド阻害剤、H I Vインテグラーゼ阻害剤、H I V非触媒部位（またはアロステリック）インテグラーゼ阻害剤、H I V侵入阻害剤（例えば、C C R 5阻害剤、g p 4 1阻害剤（即ち、融合阻害剤）、およびC D 4付着阻害剤）、C X C R 4阻害剤、g p 1 2 0阻害剤、G 6 P DおよびN A D H - オキシダーゼ阻害剤、H I Vワクチン、H I V成熟阻害剤、潜伏反転剤（例えば、ヒストンデアセチラーゼ阻害剤、プロテアソーム阻害剤、タンパク質キナーゼC（P K C）活性化因子、およびB R D 4阻害剤）、H I Vカプシドを標的とする化合物（「カプシド阻害剤」；例えば、カプシド重合阻害剤またはカプシド崩壊化合物、H I Vヌクレオカプシドp 7（N C p 7）阻害剤、H I V p 2 4カプシドタンパク質阻害剤）、薬物動態増強剤、免疫をベースにした治療（例えば、P d - 1調節剤、P d - L 1調節剤、T o l l様受容体調節剤、I L - 1 5アゴニスト）、H I V抗体、二重特異的抗体、および「抗体様」治療タンパク質（例えば、D A R T（登録商標）、D u o b o d y（登録商標）、B i t e（登録商標）、X m A b（登録商標）、T a n d A b（登録商標）、F a b誘導体）であってH I V g p 1 2 0またはg p 4 1を標的とするものを含むもの、H I V用の併用薬物、H I V p 1 7マトリックスタンパク質阻害剤、I L - 1 3アンタゴニスト、ペプチジル - プロリルc i s - t r a n sイソメラーゼA調節剤、タンパク質ジスルフィドイソメラーゼ阻害剤、補体C 5 a受容体アンタゴニスト、D N Aメチルトランスフェラーゼ阻害剤、H I V v i f 遺伝子調節剤、H I V - 1ウイルス感染性因子阻害剤、T A Tタンパク質阻害剤、H I V - 1 N e f調節剤、H c kチロシンキナーゼ調節剤、混合系統キナーゼ - 3（M L K - 3）阻害剤、H I V - 1スプライシング阻害剤、R e vタンパク質阻害剤、インテグリンアンタゴニスト、核タンパク質阻害剤、スプライシング因子調節剤、C O M Mドメイン含有タンパク質1調節剤、H I VリボヌクレアーゼH阻害剤、レトロサイクリン調節剤、C D K - 9阻害剤、樹状I C A M - 3結合ノンインテグリン1阻害剤、H I V G A Gタンパク質阻害剤、H I V P O Lタンパク質阻害剤、補体因子H調節剤、ユビキチンリガーゼ阻害剤、デオキシシチジンキナーゼ阻害剤、サイクリン依存性キナーゼ阻害剤、前駆タンパク質転換酵素P C 9刺激剤、A T P依存性R N AヘリカーゼD D X 3 X阻害剤、逆転写酵素プライミング複合体阻害剤、P I 3 K阻害剤、W O 2 0 1 3 / 0 0 6 7 3 8（G i l e a d S c i e n c e s）

20

30

40

50

、US2013/0165489 (University of Pennsylvania)、WO2013/091096A1 (Boehringer Ingelheim)、WO 2009/062285 (Boehringer Ingelheim)、US20140221380 (日本タバコ)、US20140221378 (日本タバコ)、WO2010/130034 (Boehringer Ingelheim)、WO2013/159064 (Gilead Sciences)、WO2012/145728 (Gilead Sciences)、WO2012/003497 (Gilead Sciences)、WO2014/100323 (Gilead Sciences)、WO2012/145728 (Gilead Sciences)、WO2013/159064 (Gilead Sciences)、およびWO2012/003498 (Gilead Sciences)、ならびにWO 2013/006792 (Pharma Resources)に開示されるものなどの化合物、ならびにHIVを処置するための他の薬物、ならびにこれらの組合せからなる群から選択される。一部の実施形態では、上記追加の治療剤はさらに、Vif二量体化アンタゴニストおよびHIV遺伝子治療から選択される。

10

【0280】

ある特定の実施形態では、追加の治療剤は、HIVプロテアーゼ阻害剤、逆転写酵素のHIV非ヌクレオシドまたは非ヌクレオチド阻害剤、逆転写酵素のHIVヌクレオシドまたはヌクレオチド阻害剤、HIVインテグラーゼ阻害剤、HIV非触媒部位(またはアロステリック)インテグラーゼ阻害剤、薬物動態増強剤およびこれらの組合せからなる群から選択される。

20

【0281】

ある特定の実施形態では、本開示の化合物は、HIVを処置するのに有用な1種または複数種の他の化合物を必要に応じて含有してもよい錠剤として、製剤化される。ある特定の実施形態では、上記錠剤は、HIVを処置するための別の活性成分、例えばHIVプロテアーゼ阻害剤、逆転写酵素のHIV非ヌクレオシドまたは非ヌクレオチド阻害剤、逆転写酵素のHIVヌクレオシドまたはヌクレオチド阻害剤、HIVインテグラーゼ阻害剤、HIV非触媒部位(またはアロステリック)インテグラーゼ阻害剤、薬物動態増強剤、およびこれらの組合せを含有することができる。

30

【0282】

ある特定の実施形態では、そのような錠剤は、毎日1回の投薬に適している。

【0283】

ある特定の実施形態では、上記追加の治療剤は

(1) ATRIPLA (登録商標) (エファビレンツ+テノホビルジソプロキシル fumarate + エムトリシタピン)、COMPLERA (登録商標) (EVIPLERA (登録商標)、リルピピリン+テノホビルジソプロキシル fumarate + エムトリシタピン)、STRIBILD (登録商標) (エルビテグラビル+コビシスタット+テノホビルジソプロキシル fumarate + エムトリシタピン)、ドルテグラビル+アバカビル硫酸塩+ラミブジン、TRIUMEQ (登録商標) (ドルテグラビル+アバカビル+ラミブジン)、ラミブジン+ネビラピン+ジドブジン、ドルテグラビル+リルピピリン、アタザナビル硫酸塩+コビシスタット、ダルナビル+コビシスタット、エファビレンツ+ラミブジン+テノホビルジソプロキシル fumarate、テノホビルアラフェナミドヘミ fumarate + エムトリシタピン+コビシスタット+エルビテグラビル、Vacc-4x+ロミデブシン、ダルナビル+テノホビルアラフェナミドヘミ fumarate + エムトリシタピン+コビシスタット、APH-0812、ラルテグラビル+ラミブジン、KALETRA (登録商標) (ALUVIA (登録商標)、ロピナビル+リトナビル)、アタザナビル硫酸塩+リトナビル、COMBIVIR (登録商標) (ジドブジン+ラミブジン、AZT+3TC)、EPZICOM (登録商標) (LiveXa (登録商標)、アバカビル硫酸塩+ラミブジン、ABC+3TC)、TRIZIVIR (登録商標) (アバカビル硫酸塩+ジドブジン+ラミブジン、ABC+AZT+3TC)、TRUVADA (登録商標) (テノホビルジソプロキシル fumarate

40

50

ル酸塩+エムトリシタピン、TDF+FTC)、テノビル+ラミブジン、およびラミブジン+テノビルジソプロキシルフマル酸塩からなる群から選択される併用薬物、ならびにドルテグラビル+リルピピリン塩酸塩、アタザナビル+コビスタット、テノビルアラフェナミドヘミフマル酸塩+エムトリシタピン、テノビルアラフェナミド+エムトリシタピン、テノビルアラフェナミドヘミフマル酸塩+エムトリシタピン+リルピピリン、テノビルアラフェナミド+エムトリシタピン+リルピピリン、ドラビリン+ラミブジン+テノビルジソプロキシルフマル酸塩、ドラビリン+ラミブジン+テノビルジソプロキシルから選択される併用薬物；

(2) アンブレナビル、アタザナビル、ホスアンブレナビル、ホスアンブレナビルカルシウム、インジナビル、インジナビル硫酸塩、ロピナビル、リトナビル、ネルフィナビル、ネルフィナビルメシル酸塩、サキナビル、サキナビルメシル酸塩、チプラナビル、プレカナビル、ダルナビル、DG-17、TMB-657(PPL-100)、およびTMC-310911からなる群から選択されるHIVプロテアーゼ阻害剤；

10

(3) デラビルジン、デラビルジンメシル酸塩、ネビラピン、エトラピリン、ダピピリン、ドラビリン、リルピピリン、エファビレンツ、KM-023、VM-1500、レンチナン、およびAIC-292からなる群から選択される逆転写酵素のHIV非ヌクレオシドまたは非ヌクレオチド阻害剤；

(4) VIDEX(登録商標)およびVIDEX(登録商標)EC(ジダノシン、ddI)、ジドブジン、エムトリシタピン、ジダノシン、スタブジン、ザルシタピン、ラミブジン、センサブジン、アバカビル、アバカビル硫酸塩、アムドキシビル、エルブシタピン、アロブジン、ホスファジド、ホジブジンチドキシル、アプリシタピン、アムドキシビル、KP-1461、ホサルブジンチドキシル、テノビル、テノビルジソプロキシル、テノビルジソプロキシルフマル酸塩、テノビルジソプロキシルヘミフマル酸塩、テノビルアラフェナミド、テノビルアラフェナミドヘミフマル酸塩、テノビルアラフェナミドフマル酸塩、アデホビル、アデホビルジピボキシル、およびフェスチナビルからなる群から選択される逆転写酵素のHIVヌクレオシドまたはヌクレオチド阻害剤；

20

(5) クルクミン、クルクミンの誘導体、チコリ酸、チコリ酸の誘導体、3,5-ジカフェオイルキナ酸、3,5-ジカフェオイルキナ酸の誘導体、アウリントリカルボン酸、アウリントリカルボン酸の誘導体、カフェイン酸フェネチルエステル、カフェイン酸フェネチルエステルの誘導体、チルホスチン、チルホスチンの誘導体、ケルセチン、ケルセチンの誘導体、ラルテグラビル、エルビテグラビル、ドルテグラビル、およびカボテグラビルからなる群から選択されるHIVインテグラーゼ阻害剤、ならびにJTK-351から選択されるHIVインテグラーゼ阻害剤；

30

(6) CX-05168、CX-05045、およびCX-14442からなる群から選択されるHIV非触媒部位、またはアロステリック、インテグラーゼ阻害剤(NCINI)；

(7) エンフビルチド、シフビルチド、およびアルプビルチドからなる群から選択されるHIV gp41阻害剤；

(8) センクリピロクからなる群から選択されるHIV侵入阻害剤；

(9) Radha-108(Receptol)およびBMS-663068からなる群から選択されるHIV gp120阻害剤；

40

(10) アプラビロク、ピクリピロク、マラビロク、センクリピロク、PRO-140、アダプタビル(RAP-101)、TBR-220(TAK-220)、ニフェビロク(TD-0232)、TD-0680、およびvMIP(Haimipu)からなる群から選択されるCCR5阻害剤；

(11) イバリズマブからなる群から選択されるCD4付着阻害剤；

(12) プレリキサホル、ALT-1188、vMIP、およびHaimipuからなる群から選択されるCXCR4阻害剤；

(13) コビスタットおよびリトナビルからなる群から選択される薬物動態増強剤；

(14) dermaVir、インターロイキン-7、プラケニル(ヒドロキシクロロキン

50

)、プロロイキン (proleukin) (アルデスロイキン、IL-2)、インターフェロナルファ、インターフェロナルファ-2b、インターフェロナルファ-n3、ペグ化インターフェロナルファ、インターフェロンガンマ、ヒドロキシ尿素、ミコフェノール酸モフェチル (MPA) およびそのエステル誘導体ミコフェノール酸モフェチル (MMF)、WF-10、リバピリン、IL-2、IL-12、ポリマーポリエチレンイミン (PEI)、Gepon、VGV-1、MOR-22、BMS-936559、Toll様受容体調節剤 (TLR1、TLR2、TLR3、TLR4、TLR5、TLR6、TLR7、TLR8、TLR9、TLR10、TLR11、TLR12、およびTLR13)、リントリモド、ならびにIR-103からなる群から選択される免疫ベースの治療;

10

(15) ペプチドワクチン、組換えサブユニットタンパク質ワクチン、生ベクターワクチン、DNAワクチン、ウイルス様粒子ワクチン (偽ウイルス粒子ワクチン)、CD4由来ペプチドワクチン、ワクチンの組合せ、rgp120 (AIDSVAX)、ALVACHIV (vCP1521) / AIDSVAX B/E (gp120) (RV144)、Remune、ITV-1、ContreVir、Ad5-ENVA-48、DCVax-001 (CDX-2401)、PEP-6409、Vacc-4x、Vacc-C5、VAC-3S、マルチクレードDNA組換えアデノウイルス-5 (rAd5)、Pennvax-G、VRC-HIV MAB060-00-AB、AVX-101、TatOyi ワクチン、AVX-201、HIV-LAMP-vax、Ad35、Ad35-GRIN、NacGM3/VSSP ISA-51、ポリ-ICLCアジュバントワクチン、TatImmune、GTU-multiHIV (FIT-06)、AGS-004、gp140 [デルタ] V2.TV1+MF-59、rVSVIN HIV-1 gag ワクチン、SeV-Gag ワクチン、AT-20、DNK-4、Ad35-GRIN/ENV、TBC-M4、HIVAX、HIVAX-2、NYVAC-HIV-PT1、NYVAC-HIV-PT4、DNA-HIV-PT123、Vichrepol、rAAV1-PG9DP、GOVX-B11、GOVX-B21、ThV-01、TUTI-16、VGX-3300、TVI-HIV-1、Ad-4 (Ad4-env Clade C+Ad4-mGag)、EN41-UGR7C、EN41-FPA2、PreVaxTat、TL-01、SAV-001、AE-H、MYM-V101、CombiHIVvac、ADVAX、MYM-V201、MVA-CMDR、ETV-01、およびDNA-Ad5 gag/pol/nef/nev (HVTN505) からなる群から選択されるHIV ワクチン、ならびにモノマーgp120 HIV-1サブタイプCワクチン (Novartis)、HIV-TriMix-mRNA、MVATG-17401、ETV-01、CDX-1401、およびrcAd26.MOS1.HIV-Envから選択されるHIV ワクチン;

20

30

(16) HIV抗体、二重特異的抗体、および「抗体様」治療タンパク質 (DART (登録商標)、Duobody (登録商標)、Bite (登録商標)、XmAb (登録商標)、TandAb (登録商標)、Fab誘導体など) であって、BMS-936559、TMB-360、およびHIV gp120またはgp41を標的とするものを含み、パビツキシマブ、UB-421、C2F5、C2G12、C4E10、C2F5+C2G12+C4E10、3-BNC-117、PGT145、PGT121、MDX010 (イピリムマブ)、VRC01、A32、7B2、10E8、およびVRC07からなる群から選択されるもの、ならびにVRC-07-523などのHIV抗体;

40

(17) ヒストンデアセチラーゼ阻害剤、例えばロミデプシン、ポリノスタット、パノビノスタット; プロテアソーム阻害剤、例えばVelcade; タンパク質キナーゼC (PKC) 活性化因子、例えばインドラクタム、プロストラチン、インゲノールB、およびDAG-ラクトン、イオノマイシン、GSK-343、PMA、SAHA、BRD4阻害剤、IL-15、JQ1、ジスルフラム、ならびにアンホテリシンBからなる群から選択される潜伏反転剤;

(18) アゾジカルボンアミドからなる群から選択されるHIVヌクレオカプシドp7 (

50

NCp7)阻害剤；

(19)BMS-955176およびGSK-2838232からなる群から選択されるHIV成熟阻害剤；

(20)イデラリシブ、AZD-8186、ブパルリシブ、CLR-457、ピクチリシブ、ネラチニブ、リゴセルチブ、リゴセルチブナトリウム、EN-3342、TGR-1202、アルペリシブ、ズベリシブ、UCB-5857、タセリシブ、XL-765、ゲダトリシブ、VS-5584、コパンリシブ、CAIオロテート、ペリホシン、RG-7666、GSK-2636771、DS-7423、パヌリシブ、GSK-2269557、GSK-2126458、CUDC-907、PQR-309、INCB-040093、ピララリシブ、BAY-1082439、ブキチニブメシル酸塩、SAR-245409、AMG-319、RP-6530、ZSTK-474、MLN-1117、SF-1126、RV-1729、ソノリシブ、LY-3023414、SAR-260301、およびCLR-1401からなる群から選択されるPI3K阻害剤；

(21)WO 2004/096286(Gilead Sciences)、WO 2006/110157(Gilead Sciences)、WO 2006/015261(Gilead Sciences)、WO 2013/006738(Gilead Sciences)、US 2013/0165489(University of Pennsylvania)、US 20140221380(日本タバコ)、US 20140221378(日本タバコ)、WO 2013/006792(Pharma Resources)、WO 2009/062285(Boehringer Ingelheim)、WO 2010/130034(Boehringer Ingelheim)、WO 2013/091096A1(Boehringer Ingelheim)、WO 2013/159064(Gilead Sciences)、WO 2012/145728(Gilead Sciences)、WO 2012/003497(Gilead Sciences)、WO 2014/100323(Gilead Sciences)、WO 2012/145728(Gilead Sciences)、WO 2013/159064(Gilead Sciences)、およびWO 2012/003498(Gilead Sciences)に開示される化合物；ならびに

(22)BanLec、MK-8507、AG-1105、TR-452、MK-8591、REP 9、CYT-107、アリスポリビル、NOV-205、IND-02、メテンケファリン、PGN-007、Acemannan、Gamimune、Prolastin、1,5-ジカフェオイルキナ酸、BIT-225、RPI-MN、VSSP、Hlviral、IMO-3100、SB-728-T、RPI-MN、VIR-576、HGTV-43、MK-1376、rHIV7-sh1-TAR-CCR5RZ、MazF遺伝子治療、BlockAide、ABX-464、SCY-635、ナルトレキソン、およびPA-1050040(PA-040)からなる群から選択される、HIVを処置するための他の薬物；ならびにAAV-eCD4-Ig遺伝子治療、TEV-90110、TEV-90112、TEV-90111、TEV-90113、デフェリブロン、およびHS-10234から選択される、HIVを処置するための他の薬物の1種または複数種から選択される。

【0284】

ある特定の実施形態では、上記追加の治療剤は、US 2014-0221356(Gilead Sciences, Inc.)に開示される化合物、例えば(2R, 5S, 13aR)-N-(2,4-ジフルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-7,9-ジオキソ-2,3,4,5,7,9,13,13a-オクタヒドロ-2,5-メタノピリド[1',2':4,5]ピラジノ[2,1-b][1,3]オキサゼピン-10-カルボキサミド、(2S, 5R, 13aS)-N-(2,4-ジフルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-7,9-ジオキソ-2,3,4,5,7,9,13,13a-オクタヒドロ-2,5-メタノピリド[1',2':4,5]ピラジノ[2,1-b][1,3]オキサゼピン-10-カルボキサミド、(1S, 4R, 12aR)-N-(2,4-ジフルオロベンジル

10

20

30

40

50

) - 7 - ヒドロキシ - 6 , 8 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 , 6 , 8 , 1 2 , 1 2 a - オクタヒドロ - 1 , 4 - メタノジピリド [1 , 2 - a : 1 ' , 2 ' - d] ピラジン - 9 - カルボキサミド、 (1 R , 4 S , 1 2 a R) - 7 - ヒドロキシ - 6 , 8 - ジオキソ - N - (2 , 4 , 6 - トリフルオロベンジル) - 1 , 2 , 3 , 4 , 6 , 8 , 1 2 , 1 2 a - オクタヒドロ - 1 , 4 - メタノジピリド [1 , 2 - a : 1 ' , 2 ' - d] ピラジン - 9 - カルボキサミド、 (2 R , 5 S , 1 3 a R) - 8 - ヒドロキシ - 7 , 9 - ジオキソ - N - (2 , 4 , 6 - トリフルオロベンジル) - 2 , 3 , 4 , 5 , 7 , 9 , 1 3 , 1 3 a - オクタヒドロ - 2 , 5 - メタノピリド [1 ' , 2 ' : 4 , 5] ピラジノ [2 , 1 - b] [1 , 3] オキサゼピン - 1 0 - カルボキサミド、および (1 R , 4 S , 1 2 a R) - N - (2 , 4 - ジフルオロベンジル) - 7 - ヒドロキシ - 6 , 8 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 , 6 , 8 , 1 2 , 1 2 a - オクタヒドロ - 1 , 4 - メタノジピリド [1 , 2 - a : 1 ' , 2 ' - d] ピラジン - 9 - カルボキサミド、 US 2 0 1 5 - 0 0 1 8 2 9 8 (G i l e a d S c i e n c e s , I n c .) ならびに US 2 0 1 5 - 0 0 1 8 3 5 9 (G i l e a d S c i e n c e s , I n c .) に開示される化合物である。

10

【 0 2 8 5 】

ある特定の実施形態では、本開示の化合物またはその薬学的に許容される塩は、 1、 2、 3、 4 種、またはそれよりも多くの追加の治療剤と組み合わせられる。ある特定の実施形態では、本開示の化合物またはその薬学的に許容される塩は、 2 種の追加の治療剤と組み合わせられる。他の実施形態では、本開示の化合物またはその薬学的に許容される塩は、 3 種の追加の治療剤と組み合わせられる。さらなる実施形態では、本開示の化合物またはその薬学的に許容される塩は、 4 種の追加の治療剤と組み合わせられる。上記 1、 2、 3、 4 種、またはそれよりも多くの追加の治療剤は、同じ種類の治療剤から選択される異なる治療剤とすることができ、および / またはそれらは異なる種類の治療剤から選択することができる。

20

【 0 2 8 6 】

特定の実施形態では、本開示の化合物またはその薬学的に許容される塩は、逆転写酵素の HIV ヌクレオシドまたはヌクレオチド阻害剤、および逆転写酵素の HIV 非ヌクレオシド阻害剤と組み合わせられる。別の特定の実施形態では、本開示の化合物またはその薬学的に許容される塩は、逆転写酵素の HIV ヌクレオシドまたはヌクレオチド阻害剤、および HIV プロテアーゼ阻害化合物と組み合わせられる。さらなる実施形態では、本開示の化合物またはその薬学的に許容される塩は、逆転写酵素の HIV ヌクレオシドまたはヌクレオチド阻害剤、逆転写酵素の HIV 非ヌクレオシド阻害剤、および HIV プロテアーゼ阻害化合物と組み合わせられる。追加の実施形態では、本開示の化合物またはその薬学的に許容される塩は、逆転写酵素の HIV ヌクレオシドまたはヌクレオチド阻害剤、逆転写酵素の HIV 非ヌクレオシド阻害剤、および薬物動態増強剤と組み合わせられる。ある特定の実施形態では、本開示の化合物またはその薬学的に許容される塩は、逆転写酵素の HIV ヌクレオシド阻害剤、インテグラーゼ阻害剤、および薬物動態増強剤から選択される、 1 種または複数種の追加の治療剤と組み合わせられる。別の実施形態では、本開示の化合物またはその薬学的に許容される塩は、逆転写酵素の 2 種の HIV ヌクレオシドまたはヌクレオチド阻害剤と組み合わせられる。

30

40

【 0 2 8 7 】

特定の実施形態では、本開示の化合物またはその薬学的に許容される塩は、 Triumeq (登録商標) (ドルテグラビル + アバカビル + ラミブジン)、ドルテグラビル + アバカビル硫酸塩 + ラミブジン、ラルテグラビル、 Truvada (登録商標) (テノホビルジソプロキシルフマル酸塩 + エムトリシタピン、 TDF + FTC)、マラビロク、エンフビルチド、 Epzicom (登録商標) (Liveixa (登録商標)、アバカビル硫酸塩 + ラミブジン、 ABC + 3TC)、 Trizivir (登録商標) (アバカビル硫酸塩 + ジドブジン + ラミブジン、 ABC + AZT + 3TC)、アデホビル、アデホビルジピボキシル、 Stribild (登録商標) (エルビテグラビル + コビシスタット + テノホビルジソプロキシルフマル酸塩 + エムトリシタピン)、リルピビリン、リルピビリン塩酸塩、

50

Complera (登録商標) (Eviplera (登録商標)、リルピビリン+テノホビルジソプロキシルフマル酸塩+エムトリシタピン)、コビシスタット (Cobicistat)、Atripla (登録商標) (エファビレンツ+テノホビルジソプロキシルフマル酸塩+エムトリシタピン)、アタザナビル、アタザナビル硫酸塩、ドルテグラビル、エルビテグラビル、Aluvia (登録商標) (Kaletra (登録商標)、ロピナビル+リトナビル)、リトナビル、エムトリシタピン、アタザナビル硫酸塩+リトナビル、ダルナビル、ラミブジン、Prolastin、ホスアンブレナビル、ホスアンブレナビルカルシウム、エファビレンツ、Combivir (登録商標) (ジドブジン+ラミブジン、AZT+3TC)、エトラビリン、ネルフィナビル、ネルフィナビルメシル酸塩、インターフェロン、ジダノシン、スタブジン、インジナビル、インジナビル硫酸塩、テノホビル+ラミブジン、ジドブジン、ネビラピン、サキナビル、サキナビルメシル酸塩、アルデスロイキン、ザルシタピン、チプラナビル、アンブレナビル、デラビルジン、デラビルジンメシル酸塩、Radha-108 (Receptol)、Hiviral、ラミブジン+テノホビルジソプロキシルフマル酸塩、エファビレンツ+ラミブジン+テノホビルジソプロキシルフマル酸塩、ホスファジド、ラミブジン+ネビラピン+ジドブジン、アバカビル、アバカビル硫酸塩、テノホビル、テノホビルジソプロキシルフマル酸塩、テノホビルアラフェナミド、およびテノホビルアラフェナミドヘミフマル酸塩から選択される1、2、3、4種、またはそれよりも多くの追加の治療剤と組み合わせられる。ある特定の実施形態では、上記1、2、3、4種、またはそれよりも多くの追加の治療剤は、さらに、ラルテグラビル+ラミブジン、アタザナビル硫酸塩+コビシスタット、アタザナビル+コビシスタット、ダルナビル+コビシスタット、ダルナビル+コビシスタット、アタザナビル硫酸塩+コビシスタット、アタザナビル+コビシスタットから選択される。

10

20

【0288】

特定の実施形態では、本開示の化合物またはその薬学的に許容される塩は、Triumeq (登録商標) (ドルテグラビル+アバカビル+ラミブジン)、ドルテグラビル+アバカビル硫酸塩+ラミブジン、ラルテグラビル、Truvada (登録商標) (テノホビルジソプロキシルフマル酸塩+エムトリシタピン、TDF+FTC)、マラビロク、エンフビルチド、Epzicom (登録商標) (Livexa (登録商標)、アバカビル硫酸塩+ラミブジン、ABC+3TC)、Trizivir (登録商標) (アバカビル硫酸塩+ジドブジン+ラミブジン、ABC+AZT+3TC)、アデホビル、アデホビルジピボキシル、Stribild (登録商標) (エルビテグラビル+コビシスタット+テノホビルジソプロキシルフマル酸塩+エムトリシタピン)、リルピビリン、リルピビリン塩酸塩、Complera (登録商標) (Eviplera (登録商標)、リルピビリン+テノホビルジソプロキシルフマル酸塩+エムトリシタピン)、コビシスタット、Atripla (登録商標) (エファビレンツ+テノホビルジソプロキシルフマル酸塩+エムトリシタピン)、アタザナビル、アタザナビル硫酸塩、ドルテグラビル、エルビテグラビル、Aluvia (登録商標) (Kaletra (登録商標)、ロピナビル+リトナビル)、リトナビル、エムトリシタピン、アタザナビル硫酸塩+リトナビル、ダルナビル、ラミブジン、プロラスチン、ホスアンブレナビル、ホスアンブレナビルカルシウム、エファビレンツ、Combivir (登録商標) (ジドブジン+ラミブジン、AZT+3TC)、エトラビリン、ネルフィナビル、ネルフィナビルメシル酸塩、インターフェロン、ジダノシン、スタブジン、インジナビル、インジナビル硫酸塩、テノホビル+ラミブジン、ジドブジン、ネビラピン、サキナビル、サキナビルメシル酸塩、アルデスロイキン、ザルシタピン、チプラナビル、アンブレナビル、デラビルジン、デラビルジンメシル酸塩、Radha-108 (Receptol)、Hiviral、ラミブジン+テノホビルジソプロキシルフマル酸塩、エファビレンツ+ラミブジン+テノホビルジソプロキシルフマル酸塩、ホスファジド、ラミブジン+ネビラピン+ジドブジン、(2R, 5S, 13aR)-N-(2, 4-ジフルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-7, 9-ジオキソ-2, 3, 4, 5, 7, 9, 13, 13a-オクタヒドロ-2, 5-メタノピリド[1', 2': 4, 5]ピラジ

30

40

50

ノ [2 , 1 - b] [1 , 3] オキサゼピン - 10 - カルボキサミド、 (2 S , 5 R , 1 3 a S) - N - (2 , 4 - ジフルオロベンジル) - 8 - ヒドロキシ - 7 , 9 - ジオキソ - 2 , 3 , 4 , 5 , 7 , 9 , 1 3 , 1 3 a - オクタヒドロ - 2 , 5 - メタノピリド [1 ' , 2 ' : 4 , 5] ピラジノ [2 , 1 - b] [1 , 3] オキサゼピン - 10 - カルボキサミド、 (1 S , 4 R , 1 2 a R) - N - (2 , 4 - ジフルオロベンジル) - 7 - ヒドロキシ - 6 , 8 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 , 6 , 8 , 1 2 , 1 2 a - オクタヒドロ - 1 , 4 - メタノジピリド [1 , 2 - a : 1 ' , 2 ' - d] ピラジン - 9 - カルボキサミド、 (1 R , 4 S , 1 2 a R) - 7 - ヒドロキシ - 6 , 8 - ジオキソ - N - (2 , 4 , 6 - トリフルオロベンジル) - 1 , 2 , 3 , 4 , 6 , 8 , 1 2 , 1 2 a - オクタヒドロ - 1 , 4 - メタノジピリド [1 , 2 - a : 1 ' , 2 ' - d] ピラジン - 9 - カルボキサミド、 (2 R , 5 S , 1 3 a R) - 8 - ヒドロキシ - 7 , 9 - ジオキソ - N - (2 , 4 , 6 - トリフルオロベンジル) - 2 , 3 , 4 , 5 , 7 , 9 , 1 3 , 1 3 a - オクタヒドロ - 2 , 5 - メタノピリド [1 ' , 2 ' : 4 , 5] ピラジノ [2 , 1 - b] [1 , 3] オキサゼピン - 10 - カルボキサミド、および (1 R , 4 S , 1 2 a R) - N - (2 , 4 - ジフルオロベンジル) - 7 - ヒドロキシ - 6 , 8 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 , 6 , 8 , 1 2 , 1 2 a - オクタヒドロ - 1 , 4 - メタノジピリド [1 , 2 - a : 1 ' , 2 ' - d] ピラジン - 9 - カルボキサミド、アバカビル、アバカビル硫酸塩、テノホビル、テノホビルジソプロキシル、テノホビルジソプロキシルフマル酸塩、テノホビルアラフェナミド、ならびにテノホビルアラフェナミドヘミフマル酸塩から選択される 1、2、3、4種、またはそれよりも多くの追加の治療剤と組み合わせられる。

10

20

【 0 2 8 9 】

特定の実施形態では、本開示の化合物またはその薬学的に許容される塩は、アバカビル硫酸塩、テノホビル、テノホビルジソプロキシル、テノホビルジソプロキシルフマル酸塩、テノホビルジソプロキシルヘミフマル酸塩、テノホビルアラフェナミド、またはテノホビルアラフェナミドヘミフマル酸塩と組み合わせられる。

【 0 2 9 0 】

ある特定の実施形態では、本開示の化合物またはその薬学的に許容される塩は、テノホビル、テノホビルジソプロキシル、テノホビルジソプロキシルフマル酸塩、テノホビルアラフェナミド、またはテノホビルアラフェナミドヘミフマル酸塩と組み合わせられる。

【 0 2 9 1 】

特定の実施形態では、本開示の化合物またはその薬学的に許容される塩は、アバカビル硫酸塩、テノホビル、テノホビルジソプロキシル、テノホビルジソプロキシルフマル酸塩、テノホビルアラフェナミド、およびテノホビルアラフェナミドヘミフマル酸塩からなる群から選択される第 1 の追加の治療剤と、エムトリシタピンおよびラミブジンからなる群から選択される第 2 の追加の治療剤と組み合わせられる。

30

【 0 2 9 2 】

特定の実施形態では、本開示の化合物またはその薬学的に許容される塩は、テノホビル、テノホビルジソプロキシル、テノホビルジソプロキシルフマル酸塩、テノホビルアラフェナミド、およびテノホビルアラフェナミドヘミフマル酸塩からなる群から選択される第 1 の追加の治療剤と、エムトリシタピンである第 2 の追加の治療剤と組み合わせられる。

40

【 0 2 9 3 】

ある特定の実施形態では、本開示の化合物またはその薬学的に許容される塩は、5 ~ 30 mg のテノホビルアラフェナミドフマル酸塩、テノホビルアラフェナミドヘミフマル酸塩、またはテノホビルアラフェナミド、および 200 mg のエムトリシタピンと組み合わせられる。ある特定の実施形態では、本開示の化合物またはその薬学的に許容される塩は、5 ~ 10 ; 5 ~ 15 ; 5 ~ 20 ; 5 ~ 25 ; 25 ~ 30 ; 20 ~ 30 ; 15 ~ 30 ; または 10 ~ 30 mg のテノホビルアラフェナミドフマル酸塩、テノホビルアラフェナミドヘミフマル酸塩、またはテノホビルアラフェナミド、および 200 mg のエムトリシタピンと組み合わせられる。ある特定の実施形態では、本開示の化合物またはその薬学的に許容される塩は、10 mg のテノホビルアラフェナミドフマル酸塩、テノホビルアラフェナミド

50

ヘミフマル酸塩、またはテノホビルアラフェナミド、および200mgのエムトリシタピンと組み合わされる。ある特定の実施形態では、本開示の化合物またはその薬学的に許容される塩は、25mgのテノホビルアラフェナミドフマル酸塩、テノホビルアラフェナミドヘミフマル酸塩、またはテノホビルアラフェナミド、および200mgのエムトリシタピンと組み合わされる。本開示の化合物（例えば、式（I）の化合物）は、投薬の各組合せが具体的かつ個々に列挙された場合と同じである該化合物の任意の投薬量で（例えば、化合物1mgから500mg）、本明細書で提供される上記薬剤と組み合わされてもよい。

【0294】

ある特定の実施形態では、本開示の化合物またはその薬学的に許容される塩が、200~400mgのテノホビルジソプロキシルフマル酸塩、テノホビルジソプロキシルヘミフマル酸塩、またはテノホビルジソプロキシル、および200mgのエムトリシタピンと組み合わされる。ある特定の実施形態では、本開示の化合物またはその薬学的に許容される塩は、200~250；200~300；200~350；250~350；250~400；350~400；300~400；または250~400mgのテノホビルジソプロキシルフマル酸塩、テノホビルジソプロキシルヘミフマル酸塩、またはテノホビルジソプロキシル、および200mgのエムトリシタピンと組み合わされる。ある特定の実施形態では、本開示の化合物またはその薬学的に許容される塩は、300mgのテノホビルジソプロキシルフマル酸塩、テノホビルジソプロキシルヘミフマル酸塩、またはテノホビルジソプロキシル、および200mgのエムトリシタピンと組み合わされる。本開示の化合物（例えば、式（I）の化合物）は、投薬の各組合せが具体的かつ個々に列挙された場合と同じである該化合物の任意の投薬量で（例えば、化合物50mgから500mg）、本明細書で提供される上記薬剤と組み合わされてもよい。本開示の化合物（例えば、式（I）の化合物）は、投薬の各組合せが具体的かつ個々に列挙された場合と同じである該化合物の任意の投薬量で（例えば、化合物約1mgから約150mg）、本明細書で提供される上記薬剤と組み合わされてもよい。

【0295】

ある特定の実施形態では、本開示の化合物またはその薬学的に許容される塩は、(2R, 5S, 13aR) - N - (2, 4 - ジフルオロベンジル) - 8 - ヒドロキシ - 7, 9 - ジオキソ - 2, 3, 4, 5, 7, 9, 13, 13a - オクタヒドロ - 2, 5 - メタノピリド [1', 2' : 4, 5] ピラジノ [2, 1 - b] [1, 3] オキサゼピン - 10 - カルボキサミド、(2S, 5R, 13aS) - N - (2, 4 - ジフルオロベンジル) - 8 - ヒドロキシ - 7, 9 - ジオキソ - 2, 3, 4, 5, 7, 9, 13, 13a - オクタヒドロ - 2, 5 - メタノピリド [1', 2' : 4, 5] ピラジノ [2, 1 - b] [1, 3] オキサゼピン - 10 - カルボキサミド、(1S, 4R, 12aR) - N - (2, 4 - ジフルオロベンジル) - 7 - ヒドロキシ - 6, 8 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 12a - オクタヒドロ - 1, 4 - メタノジピリド [1, 2 - a : 1', 2' - d] ピラジン - 9 - カルボキサミド、(1R, 4S, 12aR) - 7 - ヒドロキシ - 6, 8 - ジオキソ - N - (2, 4, 6 - トリフルオロベンジル) - 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 12a - オクタヒドロ - 1, 4 - メタノジピリド [1, 2 - a : 1', 2' - d] ピラジン - 9 - カルボキサミド、(2R, 5S, 13aR) - 8 - ヒドロキシ - 7, 9 - ジオキソ - N - (2, 4, 6 - トリフルオロベンジル) - 2, 3, 4, 5, 7, 9, 13, 13a - オクタヒドロ - 2, 5 - メタノピリド [1', 2' : 4, 5] ピラジノ [2, 1 - b] [1, 3] オキサゼピン - 10 - カルボキサミド、または(1R, 4S, 12aR) - N - (2, 4 - ジフルオロベンジル) - 7 - ヒドロキシ - 6, 8 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 12a - オクタヒドロ - 1, 4 - メタノジピリド [1, 2 - a : 1', 2' - d] ピラジン - 9 - カルボキサミドと組み合わされる。

【0296】

本明細書では、HIVを処置または予防する方法で使用される、本開示の化合物（例えば、式（I）の化合物）、またはその薬学的に許容される塩、およびHIVを処置するた

10

20

30

40

50

めの1種または複数種の追加の治療剤も提供される。

【0297】

本明細書では、HIVを処置または予防する方法で使用される、本開示の化合物（例えば、式(I)の化合物）、またはその薬学的に許容される塩であって、HIVを処置するための1種または複数種の追加の治療剤と同時に、別々に、または逐次投与される、該化合物またはその薬学的に許容される塩も提供される。

【0298】

ある特定の実施形態では、ヒトのがんなどの過剰増殖性障害を処置するための方法であって、治療有効量の、本開示の化合物またはその薬学的に許容される塩を、治療有効量の、1種または複数種（例えば、1、2、3種、1もしくは2種、または1から3種）の追加の治療剤と組み合わせて、該ヒトに投与することを含む方法が提供される。一実施形態では、ヒトのがんなどの過剰増殖性障害を処置するための方法であって、治療有効量の、本開示の化合物またはその薬学的に許容される塩を、治療有効量の、1種または複数種（例えば、1、2、3種、1もしくは2種、または1から3種）の追加の治療剤と組み合わせて、該ヒトに投与することを含む方法が提供される。

IX. がんに関する併用療法

【0299】

ある特定の実施形態では、本開示は、がんなどの過剰増殖性障害を処置するための方法であって、治療有効量の、本開示の化合物またはその薬学的に許容される塩を、治療有効量の、がんなどの過剰増殖性障害を処置するのに適した1種または複数種の追加の治療剤と組み合わせて、それを必要とする患者に投与することを含む方法を提供する。

【0300】

上記実施形態では、上記追加の治療剤が抗がん剤であってもよい。例えば、一部の実施形態では、上記追加の治療剤は、化学療法剤、免疫療法剤、放射線治療剤、抗新生物剤、抗ホルモン剤、抗血管新生剤、抗線維症剤、治療抗体、チロシンキナーゼ阻害剤、JAK阻害剤、Hedgehog阻害剤、HDAC阻害剤、ジスコイジンドメイン受容体(DDR)阻害剤、MMP9阻害剤、LOXL阻害剤、ASK1阻害剤、PI3K阻害剤、BTK阻害剤、SYK阻害剤、mTOR阻害剤、AKT阻害剤、マイトジェンまたは細胞外調節キナーゼ(MEK)阻害剤、Rafキナーゼ(rafk)の遮断剤、CDK阻害剤、JNK阻害剤、MAPK阻害剤、Raf阻害剤、ROCK阻害剤、Tie2阻害剤、ミオシノシトールシグナル伝達阻害剤、ホスホリパーゼC遮断剤、抗CD19抗体、抗CD20抗体、抗MN-14抗体、抗TRAIL DR4およびDR5抗体、抗CD74抗体、個々の患者の腫瘍の遺伝子構造に基づいたがんワクチン、IDH1阻害剤、BRD4阻害剤、TPL2阻害剤；A2B阻害剤；TBK1阻害剤；IKK阻害剤；BCR阻害剤、RAS/RAF/ERK経路を阻害する薬剤、タンパク質キナーゼC(PKC)調節剤、増殖因子受容体の調節剤、例えば表皮増殖因子受容体(EGFr)、血小板由来増殖因子受容体(PDGFr)、erbB2、erbB4、ret、血管内皮増殖因子受容体(VEGFr)、免疫グロブリン様および表皮増殖因子相同ドメインを持つチロシンキナーゼ(TIE-2)、インスリン増殖因子-I(IGFI)受容体、マクロファージコロニー刺激因子(cfms)、BTK、ckit、cmet、線維芽細胞増殖因子(FGF)受容体、Trk受容体(TrkA、TrkB、およびTrkC)、エフリン(eph)受容体、ならびにRETプロトオンコジンの調節剤、cSrc、Lck、Fyn、Yes、cAbl、FAK(接着斑キナーゼ)、およびBcr-Ablを含むチロシンキナーゼの調節剤、PKBファミリーキナーゼの調節剤、TGFベータ受容体キナーゼの調節剤、ファルネシルトランスフェラーゼ、ゲラニル-ゲラニルトランスフェラーゼ、およびCAAXプロテアーゼの阻害剤を含むRasオンコジンの阻害剤、アンチセンスオリゴヌクレオチド、リボザイム、Bcl-2ファミリータンパク質阻害剤、プロテアソーム阻害剤、熱ショックタンパク質HSP90阻害剤、組合せ薬物および免疫療法、ならびにがんなどの過剰増殖性障害を処置するための他の薬物、ならびにこれらの組合せからなる群から選択される。

10

20

30

40

50

【0301】

ある特定の実施形態では、本開示の化合物は、がんを処置するのに有用な1種または複数種の他の化合物を必要に応じて含有していてもよい錠剤として製剤化される。ある特定の実施形態では、上記錠剤は、がんを処置するための別の活性成分、例えば化学療法剤、免疫療法剤、放射線治療剤、抗新生物剤、抗線維症剤、抗ホルモン剤、抗血管新生剤、チロシンキナーゼ阻害剤、JAK阻害剤、Hedgehog阻害剤、HDAC阻害剤、ジスコイジンドメイン受容体(DDR)阻害剤、MMP9阻害剤、LOXL阻害剤、ASK1阻害剤、PI3K阻害剤、BTK阻害剤、SYK阻害剤、mTOR阻害剤、AKT阻害剤、マイトジェンまたは細胞外調節キナーゼ(MEK)阻害剤、Rafキナーゼ(rafk)の遮断剤、CDK阻害剤、JNK阻害剤、MAPK阻害剤、Raf阻害剤、ROCK阻害剤、Tie2阻害剤、ミオイノシトールシグナル伝達阻害剤、ホスホリパーゼC遮断剤、IDH1阻害剤、BRD4阻害剤、TPL2阻害剤；A2B阻害剤；TBK1阻害剤；IKK阻害剤；BCR阻害剤、RAS/RAF/ERK経路を阻害する薬剤、タンパク質キナーゼC(PKC)調節剤、増殖因子受容体の調節剤、例えば表皮増殖因子受容体(EGFr)、血小板由来増殖因子受容体(PDGFr)、erbB2、erbB4、ret、血管内皮増殖因子受容体(VEGFr)、免疫グロブリン様および表皮増殖因子相同ドメインを持つチロシンキナーゼ(TIE-2)、インスリン増殖因子-I(IGFI)受容体、マクロファージコロニー刺激因子(cfms)、BTK、ckit、cmet、線維芽細胞増殖因子(FGF)受容体、Trk受容体(TrkA、TrkB、およびTrkC)、エフリン(eph)受容体、ならびにRETプロトオンコジンの調節剤、cSrc、Lck、Fyn、Yes、cAbl、FAK(接着斑キナーゼ)、およびBcr-Ablを含むチロシンキナーゼの調節剤、PKBファミリーキナーゼの調節剤、TGFベータ受容体キナーゼの調節剤、ファルネシルトランスフェラーゼ、ゲラニル-ゲラニルトランスフェラーゼ、およびCAAXプロテアーゼの阻害剤を含むRasオンコジンの阻害剤、アンチセンスオリゴヌクレオチド、リボザイム、Bcl-2ファミリータンパク質阻害剤、プロテアソーム阻害剤、熱ショックタンパク質HSP90阻害剤、組合せ薬物および免疫療法、ならびにがんなどの過剰増殖性障害を処置するための他の薬物、ならびにこれらの組合せを含有することができる。

10

20

【0302】

ある特定の実施形態では、そのような錠剤は、毎日1回の投与に適している。ある特定の実施形態では、上記追加の治療剤は、

30

(1) 代謝拮抗剤/抗がん剤、例えばピリミジン類似体(フロクスウリジン、カベシタピン、およびシタラピン)；プリン類似体、葉酸アンタゴニスト、および関連する阻害剤、抗増殖剤/抗有糸分裂剤であって、ピンカアルカロイド(ピンブラスチン、ピンクリスチン)などの天然生成物、ならびにタキサン(パクリタキセル、ドセタキセル)、ピンブラスチン、ノコダゾール、エポチロン、およびナベルピン、エピジポドフィロトキシ(エトポシド、テニポシド)などの微小管を含むもの；DNA損傷剤(アクチノマイシン、アムサクリン、ブスルファン、カルボプラチン、クロラムブシル、シスプラチン、シクロホスファミド、シトキサン、ダクチノマイシン、ダウノルビシン、ドキシソルビシン、エピルピシン、イホスファミド、メルファラン、メルクロレタミン、マイトマイシン、ミトキサントロン、ニトロソ尿素、プロカルバジン、タキソール、タキソテール、テニポシド、エトポシド、トリエチレンチオホスホルアミド)；抗生剤、例えばダクチノマイシン(アクチノマイシンD)、ダウノルビシン、ドキシソルビシン(アドリアマイシン)、イダルピシン、アントラサイクリン、ミトキサントロン、プレオマイシン、プリカマイシン(ミトラマイシン)、およびマイトマイシン；酵素(L-アスパラギンを全身的に代謝し、それ自体アスパラギンを合成する能力を持たない細胞を欠乏させる、L-アスパラギナーゼ)；抗血小板剤；抗増殖/抗有糸分裂アルキル化剤、例えばナイトロジェンマスタード、シクロホスファミドおよび類似体、メルファラン、クロラムブシル)、および(ヘキサメチルメラミンおよびチオテパ)、アルキルニトロソ尿素(BCNU)および類似体、ストレプトゾシン、トラゼン-ダカルバジニン(DTIC)；抗増殖/抗有糸分裂代謝拮抗剤、例

40

50

えば葉酸類似体（メトトレキサート）；白金配位錯体（シスプラチン、オキシロプラチニ
 ム、カルボプラチン）、プロカルバジン、ヒドロキシ尿素、ミトタン、アミノグルテチミ
 ド；ホルモン、ホルモン類似体（エストロゲン、タモキシフェン、ゴセレリン、ピカルタ
 ミド、ニルタミド）、およびアロマトーゼ阻害剤（レトロゾール、アナストロゾール）；
 抗凝固剤（ヘパリン、合成ヘパリン塩、およびトロンビンの他の阻害剤）；線維素溶解剤
 （例えば、組織プラスミノゲン活性化因子、ストレプトキナーゼ、およびウロキナーゼ）
 、アスピリン、ジピリダモール、チクロピジン、クロピドグレル；抗移行剤（antimigr
 atory agent）；抗分泌剤（プレベルジン）；免疫抑制剤 タクロリムス、シロリムス、
 アザチオプリン、ミコフェノレート；化合物（TNP - 470、ゲニステイン）、および
 増殖因子阻害剤（血管内皮増殖因子阻害剤、線維芽細胞増殖因子阻害剤）；アンジオテン
 シン受容体遮断剤、一酸化窒素供与体；アンチセンスオリゴヌクレオチド；細胞周期阻害
 剤、および分化誘導剤（トレチノイン）；阻害剤、トポイメラーゼ阻害剤（ドキソルピシ
 ン（アドリアマイシン）、ダウノルピシン、ダクチノマイシン、エニボシド、エピルピシ
 ン、イダルピシン、イリノテカン、およびミトキサントロン、トポテカン、イリノテカン
 ）、コルチコステロイド（コルチゾン、デキサメタゾン、ヒドロコルチゾン、メチルプレ
 ドニゾロン（methylprednisolone）、プレドニゾン、およびプレドニゾロン）；増殖因子シ
 グナル伝達キナーゼ阻害剤；機能障害誘発剤（dysfunction inducer）、毒素、例えばコレ
 レラ毒素、リシン、シュードモナス外毒素、*Bordetella pertussis*
 アデニル酸シクラーゼ毒素、またはジフテリア毒素、およびカスパーゼ活性化因子、クロ
 マチン、アルキル化剤、例えばチオテパおよびシクロホスファミド（Cytosan、E
 ndoxan、Endoxana、Cyclostin）、アルキルスルホネート、例え
 ばブスルファン、インプロスルファン、およびビボスルファン；アジリジン、例えばベン
 ゴドーパ、カルボコン、メツレドーパ、およびウレドーパ；エミレルミンおよびメミラメ
 ラミン（methylmelamine）であって、アルフレタミン、トリエミレンメラミン（triemyle
 nemelamine）、トリエチレンホスホルアミド、トリエチレンチオホスホルアミド、および
 トリメミロロメラミンを含むもの；アセトゲニン（特に、プラタシンおよびプラタシノ
 ン）；カンプトテシン（合成類似体のトポテカンを含む）；プリオスタチン；カリスタチン
 ；CC - 1065（そのアドゼレシン、カルゼレシン、およびビゼレシン合成類似体を含
 む）；クリプトフィシン（関節性クリプトフィシン1およびクリプトフィシン8）；ドラ
 スタチン；デュオカルマイシン（その合成類似体、KW - 2189およびCBI - TMI
 を含む）；エロイテロピン；パンクラチスタチン；サルコジクチン（sarcodictyin）；
 スポンジスタチン；ナイトロジェンマスタード、例えばクロラムブシル、クロルナファジ
 ン、クロロホスファミド（cholophosphamide）、エストラムスチン、イホスファミド、メ
 クロレタミン、メクロレタミンオキシド塩酸塩、メルファラン、ノベムピシン（novembic
 hin）、フェネステリン、プレドニムスチン、トロホスファミド、ウラシルマスタード；
 ニトロソ尿素、例えばカルムスチン、クロロゾトシン、ホレムスチン、ロムスチン、ニム
 スチン、ラニムスチン；抗生剤、例えばエンジン抗生剤（例えば、カリケアマイシン、
 特にカリケアマイシガンマIIおよびカリケアマイシンファイI1、例えば、Agnew、C
 hem. Intl. Ed. Engl. 33巻：183～186頁（1994年）参照；ダイネマイシ
 ンAを含むダイネマイシン；ビスホスホネート、例えばクロドロネート；エスペラマイシ
 ン；ならびにネオカルジノスタチン発色団、および関連する色素タンパク質エンジン抗
 生剤発色団）、アクラシノマイシン、アクチノマイシン、オースラマイシン（authramyci
 n）、アザセリン、プレオマイシン、カクチノマイシン、カラピシン、カルミノマイシン
 、カルジノフィリン、クロモマイシン、ダクチノマイシン、ダウノルピシン、デトルピシ
 ン、6 - ジアゾ - 5 - オキソ - L - ノルロイシン、ドキソルピシン（モルホリノ - ドキシ
 ルピシン、シアノモルホリノ - ドキシソルピシン、2 - ピロリノ - ドキシソルピシン、ペグ化
 リポソーマルドキシソルピシン、およびデオキシドキシソルピシンを含む）、エピルピシン、
 エソルピシン、イダルピシン、マルセロマイシン、マイトマイシン、例えばマイトマイシ
 ンC、ミコフェノール酸、ノガラマイシン、オリボマイシン、ペプロマイシン、ポトフィ
 ロマイシン、ピューロマイシン、ケラマイシン、ロドルピシン、ストレプトニグリン、ス

10

20

30

40

50

トレプトゾシン、ツベルシジン、ウベニメクス、ジノスタチン、ゾルピシン；代謝拮抗剤、例えばメトトレキセートおよび5 - フルオロウラシル (5 - F U)；葉酸類似体、例えばデモプテリン、メトトレキセート、プテロプテリン、トリメトトレキセート；プリン類似体、例えばフルダラビン、6 - メルカプトプリン、チアミプリン、チオグアニン；ピリミジン類似体、例えばアンシタピン、アザシチジン、6 - アザウリジン、カルモフル、ジデオキシウリジン、ドキシフルリジン、エノシタピン、フロクスウリジン；アンドロゲン、例えばカルステロン、プロピオン酸ドロモスタノロン、エピチオスタノール、メピチオスタン、テストラクトン；抗副腎剤、例えばアミノグルテチミド、ミトタン、トリロスタン；葉酸補給剤、例えばフロリン酸；アセグラトン；アルドホスファミドグリコシド；アミノレプリン酸；エニルウラシル；アムサクリン；ヘストラブシル；ピサントレン；エダトラキセート；デホファミン；デメコルシン；ジアジコン；エルホルムチン (elformthin e)；酢酸エリブチニウム；エポチロン；エトグルシド；硝酸ガリウム；ヒドロキシ尿素；レンチナン；ロイコボリン；ロニダミン；メイタンシノイド、例えばメイタンシンおよびアンサミトシン；ミトグアゾン；ミトキサントロン；モピダモール；ニトラクリン；ペントスタチン；フェナメット；ピラルピシン；ロソキサントロン；フルオロピリミジン；フォリン酸；ポドフィリン酸；2 - エチルヒドラジド；プロカルバジン；P S K (r)；ラゾキサン；リゾキシン；シゾフィラン；スピロゲルマニウム；テヌアゾン酸；トリアジコン；2 , 2 ' , 2 " - トリクロロトリエミルアミン (2,2',2''-trichlorotriemylamine)；トリコテセン (特に、T - 2トキシン、ベルラクリンA、ロリジンA、およびアングイジン)；ウレタン；ピンデシン；ダカルバジン；マンノムスチン；ミトブロニトール；ミトラクトール；ピポプロマン；ガシトシン；アラビノシド (「Ara - C」)；シクロホスファミド；チオペタ (thiopeta)；タキソイド、パクリタキセル (Taxol) およびドセタキセル (Taxotere)；クロラムブシル；ゲムシタピン (Gemzar)；6 - チオグアニン；メルカプトプリン；メトトレキセート；白金類似体、例えばシスプラチンおよびカルボプラチン；白金；イホスファミド；ミトロキサントロン；バンクリスチン；ビノレルピン (Navelbine)；ノバントロン；テニボシド；エダトレキセート；ダウノマイシン；アミノプテリン；ゼオローダ (xeoloda)；イバンドロネート；C P T - 1 1；トポイソメラーゼ阻害剤 R F S 2 0 0 0；ジフルオロメチルオルニチン (DMFO)；レチノイド、例えばレチノイン酸；カペシタピン、および F O L F I R I (フルオロウラシル、ロイコボリン、およびイリノテカン) からなる群から選択される化学療法剤；

10

20

30

(2) 例えばタモキシフェン (Nolvadexを含む)、ラロキシフェン、ドロロキシフェン、4 - ヒドロキシタモキシフェン、トリオキシフェン、ケオキシフェン、L Y 1 1 7 0 1 8、オナプリストン、およびトレミフェンを含む、抗エストロゲン剤および選択的エストロゲン受容体調節剤 (S E R M)；副腎でのエストロゲン産生を制御する酵素アロマトラーゼの阻害剤、例えば4 (5) - イミダゾール、アミノグルテチミド、酢酸メゲストロール、エキセメスタン、ホルメスタン、ファドロゾール、ポロゾール、レトロゾール、およびアナストロゾールなど、ならびに抗アンドロゲン剤、例えばフルタミド、ニルタミド、ピカルタミド、ロイプロリド、およびゴセレリンからなる群から選択される抗ホルモン剤；

40

(3) レチノイド酸 (retinoid acid) およびその誘導体、2 - メトキシエストラジオール、A N G I O S T A T I N、E N D O S T A T I N、スラミン、スクアラミン、メタロプロテイナーゼ - 1 の組織阻害剤、メタロプロテイナーゼ - 2 の組織阻害剤、プラスミノゲン活性化因子阻害剤 - 1、プラスミノゲン活性化因子阻害剤 - 2、軟骨由来の阻害剤、パクリタキセル (nab - パクリタキセル)、血小板因子4、プロタミン硫酸塩 (クルペイン)、硫酸化キチン誘導体 (ズワイ蟹の殻から調製される)、硫酸化多糖ペプチドグリカン複合体 (s p - p g)、スタウロスポリン、マトリックス代謝の調節剤、例えば、プロリン類似体 ((1 - アゼチジン - 2 - カルボン酸 (L A C A)、シスヒドロキシプロリン、d , I - 3 , 4 - デヒドロプロリン、チアプロリン、 - ジピリジル、フマル酸ベータ - アミノプロピオニトリル、4 - プロピル - 5 - (4 - ピリジニル) - 2 (3 h)

50

- オキサゾロン；メトトレキセート、ミトキサントロン、ヘパリン、インターフェロン、2マクログロブリン - 血清、チンプ - 3 (chimp-3)、キモスタチン、ベータ - シクロデキストリンテトラデカスルフェート、エポネマイシン；フマギリン、金チオリンゴ酸ナトリウム、d - ペニシラミン (CDPT)、ベータ - 1 - 抗コラーゲナーゼ - 血清、アルファ - 2 - 抗プラスミン、ピサントレン、ロベンザリット二ナトリウム、n - 2 - カルボキシフェニル - 4 - クロロアントロニル酸二ナトリウム (n-2-carboxyphenyl-4-chloroanthronilic acid disodium)、または「CCA」、サリドマイド；血管新生抑制ステロイド、カルグボキシシアミノルミダゾール (cargboxynaminolmidazole)；メタロプロテイナーゼ阻害剤、例えばBB94、抗体、好ましくはこれらの血管新生増殖因子に対するモノクローナル抗体：ベータ - FGF、アルファ - FGF、FGF - 5、VEGFイソフォーム、VEGF - C、HGF/SF、Ang - 1 / Ang - 2、ならびにFerrara N.およびAlitalo, K.「Clinical application of angiogenic growth factors and their inhibitors」(1999年)Nature Medicine 5巻：1359 ~ 1364頁に開示される化合物などからなる群から選択される抗血管新生剤；

(4) ベータ - アミノプロリオニトリル (BAPN)、リシルオキシダーゼの活性部位のカルボニル基と反応する第一級アミン、およびより特別には、カルボニルと結合した後に、共鳴によって安定化した生成物を生成するもの、例えば以下の第一級アミン：エミレンマミン (emlynenamine)、ヒドラジン、フェニルヒドラジン、およびそれらの誘導体、セミカルバジド、ならびに尿素誘導体、アミノニトリル、例えばベータ - アミノプロリオニトリル (BAPN)、または2 - ニトロエチルアミン、不飽和もしくは飽和ハロアミン、例えば2 - ブロモ - エチルアミン、2 - クロロエチルアミン、2 - トリフルオロエチルアミン、3 - ブロモプロピルアミン、p - ハロベンジルアミン、セレノホモシステインラクトン、銅キレート化剤、リシルオキシダーゼによりリシルおよびヒドロキシリシル残基の酸化的脱アミノ化から生ずるアルデヒド誘導体を遮断する化合物などの間接的阻害剤、例えばチオールアミン、特にD - ペニシラミン、またはその類似体、例えば2 - アミノ - 5 - メルカプト - 5 - メチルヘキサン酸、D - 2 - アミノ - 3 - メチル - 3 - ((2 - アセトアミドエチル)ジチオ)ブタン酸、p - 2 - アミノ - 3 - メチル - 3 - ((2 - アミノエチル)ジチオ)ブタン酸、ナトリウム - 4 - ((p - 1 - ジメチル - 2 - アミノ - 2 - カルボキシエチル)ジチオ)ブタンスルフェート (butane sulphurate)、2 - アセトアミドエチル - 2 - アセトアミドエタンチオールスルファネート、4 - メルカプトブタンスルフィン酸ナトリウム三水和物、米国特許第4,965,288号、米国特許第4,997,854号、米国特許第4,943,593号、米国特許第5,021,456号；米国特許第5,5059,714号；米国特許第5,120,764号；米国特許第5,182,297号；米国特許第5,252,608号、および米国特許出願公開第2004/0248871号に開示される化合物からなる群から選択される抗線維症剤；

(5) アバゴボマブ、アデカツムマブ、アフツズマブ、アレムツズマブ、アルツモマブ、アマツキシマブ、アナツモマブ、アルシツモマブ、バビツキシマブ、ベクツモマブ、ベバシズマブ、ピバツズマブ、プリナツモマブ、ブレンツキシマブ、カンツズマブ、カツマキソマブ、セツキシマブ、シタツズマブ、シクスツムマブ、クリバツズマブ、コナツムマブ、ダラツムマブ、ドロジツマブ、ズリゴツマブ、ズシギツマブ、デツモマブ、ダセツズマブ、ダロツズマブ、エクロメキシマブ、エロツズマブ、エンシツキシマブ、エルツマキソマブ、エタラシズマブ、ファリエツズマブ、フィクラツズマブ、フィギツムマブ、フランボツマブ、フツキシマブ、ガニツマブ、ゲムツズマブ、ギレンツキシマブ、グレムバツムマブ、イブリツモマブ、イゴボマブ、イムガツズマブ、インダツキシマブ、イノツズマブ、インテツムマブ、イピリムマブ、イラツムマブ、ラベツズマブ、レキサツムマブ、リンツズマブ、ロルボツズマブ、ルカツムマブ、マバツムマブ、マツズマブ、ミラツズマブ、ミンレツモマブ、ミツモマブ、モキセツモマブ、ナルナツマブ、ナブツモマブ、ネシツムマブ、ニモツズマブ、ノフェツモマブ (nofetumomabn)、オカラツズマブ、オフアツムマブ、オララツマブ、オナルツズマブ、オポルツズマブ、オレゴボマブ、パニツムマブ、パルサツズマブ、パトリツマブ、ペムツモマブ、ペルツズマブ、ピンツモマブ、プリツムマ

10

20

30

40

50

ブ、ラコツモマブ、ラドレツマブ、リロツムマブ、リツキシマブ、ロバツムマブ、サツモマブ、シブロツズマブ、シルツキシマブ、シムツズマブ、ソリトマブ、タカツズマブ、タブリツモマブ、テナツモマブ、テプロツムマブ、チガツズマブ、トシツモマブ、トラスツズマブ、ツコツズマブ、ウブリツキシマブ、ベルツズマブ、ボルセツズマブ、ボツムマブ、ザルツムマブ、アレムツズマブ、ベルツズマブ、アポリズマブ、ベバシズマブ、エブラツズマブ、トシツモマブ、ガリキシマブ、イブリツモマブ、ルミリキシマブ、ミラツズマブ、オビヌツズマブ、オフアツムマブ、C C 4 9、および3 F 8からなる群から選択される治療抗体であって、さらに、インジウムIn 111、イットリウムY 90、ヨウ素I - 131などの放射性同位体粒子で標識されまたは組み合わされ得る抗体；

(6) ルキシリチニブ、フェドラチニブ、トファシチニブ、バリシチニブ、レスタウルチニブ、パクリチニブ、モメロチニブ、X L 0 1 9、A Z D 1 4 8 0、I N C B 0 3 9 1 1 0、L Y 2 7 8 4 5 4 4、B M S 9 1 1 5 4 3、およびN S 0 1 8からなる群から選択されるJ A K阻害剤；

(7) サリデギブからなる群から選択されるH e d g e h o g阻害剤；

(8) プラシノスタット、ロミデプシン、ポリノスタット、およびパノピノスタットからなる群から選択されるヒストンデアセチラーゼ(H D A C)阻害剤；

(9) レスタウルチニブ、ゲフィチニブ、エルロチニブ、およびスニチニブからなる群から選択されるチロシンキナーゼ阻害剤；

(10) U S 2 0 0 9 / 0 1 4 2 3 4 5、U S 2 0 1 1 / 0 2 8 7 0 1 1、W O 2 0 1 3 / 0 2 7 8 0 2、W O 2 0 1 3 / 0 3 4 9 3 3、および米国仮出願第61 / 7 0 5 , 0 4 4号に開示される阻害剤からなる群から選択されるジスコイジンドメイン受容体(D D R)阻害剤；

(11) マリマスタット(B B - 2 5 1 6)、シペマスタット(R o 3 2 - 3 5 5 5)、およびW O 2 0 1 2 / 0 2 7 7 2 1に記載されている阻害剤からなる群から選択されるM M P 9阻害剤；

(12) W O 2 0 0 9 / 0 1 7 8 3 3に記載されている抗体、W O 2 0 0 9 / 0 1 7 8 3 3、W O 2 0 0 9 / 0 3 5 7 9 1、およびW O / 2 0 1 1 / 0 9 7 5 1 3に記載されている抗体からなる群から選択されるL O X L阻害剤；

(13) W O 2 0 1 1 / 0 0 8 7 0 9およびW O / 2 0 1 3 / 1 1 2 7 4 1に記載されている化合物からなる群から選択されるA S K 1阻害剤；

(14) 米国特許第7, 932, 260号、米国仮出願第61 / 543, 176号；第61 / 581, 528号；第61 / 745, 429号；第61 / 745, 437号；および第61 / 835, 333号に記載されている化合物、P I 3 K I I、T G R - 1 2 0 2、A M G - 3 1 9、G S K 2 2 6 9 5 5 7、X - 3 3 9、X - 4 1 4、R P 5 0 9 0、K A R 4 1 4 1、X L 4 9 9、O X Y 1 1 1 A、ズベリシブ、I P I - 4 4 3、G S K 2 6 3 6 7 7 1、B A Y 1 0 8 2 4 3 9 1、T G X 2 2 1、R G - 7 6 6 6、C U D C - 9 0 7、P Q R - 3 0 9、D S - 7 4 2 3、パヌリシブ、A Z D - 8 1 8 6、C L R - 4 5 7、ピクチリシブ、ネラチニブ、リゴセルチブ、リゴセルチブナトリウム、E N - 3 3 4 2、U C B - 5 8 5 7、タセリシブ、I N C B - 0 4 0 0 9 3、ピララリシブ、B A Y - 1 0 8 2 4 3 9、プキチニブメシル酸塩、X L - 7 6 5、ゲダトリシブ、V S - 5 5 8 4、コパンリシブ、C A Iオロテート、アルベリシブ、ブパルリシブ、B A Y 8 0 - 6 9 4 6、B Y L 7 1 9、P X - 8 6 6、R G 7 6 0 4、M L N 1 1 1 7、W X - 0 3 7、A E Z S - 1 2 9、P A 7 9 9、Z S T K 4 7 4、R P - 6 5 3 0、A S 2 5 2 4 2 4、L Y 2 9 4 0 0 2、T G 1 0 0 1 1 5、L Y 2 9 4 0 0 2、B E Z 2 3 5、X L 1 4 7 (S A R 2 4 5 4 0 8)、S A R - 2 4 5 4 0 9、G D C - 0 9 4 1、B K M 1 2 0、C H 5 1 3 2 7 9 9、X L 7 5 6、M L N - 1 1 1 7、S F - 1 1 2 6、R V - 1 7 2 9、ソノリシブ、G D C - 0 9 8 0、C L R - 1 4 0 1、ペリホシン、ならびにウォルトマンニンからなる群から選択されるP I 3 K阻害剤；

(15) イブルチニブ、H M 7 1 2 2 4、O N O - 4 0 5 9、およびC C - 2 9 2からなる群から選択されるB T K阻害剤；

10

20

30

40

50

(16) タマチニブ (R406)、ホスタマチニブ (R788)、PRT062607、BAY-61-3606、NVP-QAB 205 AA、R112、R343、および米国特許第8,450,321号に記載されている化合物からなる群から選択されるSYK阻害剤；

(17) テムシロリムス、エペロリムス、リダホロリムス、デホロリムス、OSI-027、AZD2014、CC-223、RAD001、LY294002、BEZ235、ラパマイシン、Ku-0063794、およびPP242からなる群から選択されるmTOR阻害剤；

(18) ペリホシン、MK-2206、GDC-0068、およびGSK795からなる群から選択されるAKT阻害剤；

(19) ترامチニブ、セルメチニブ、コビメチニブ、MEK162、PD-325901、PD-035901、AZD6244、およびCI-1040からなる群から選択されるMEK阻害剤；

(20) AT-7519、アルボシジブ、パルボシクリブ、およびSNS-032からなる群から選択されるCDK阻害剤；

(21) CC-401からなる群から選択されるJNK阻害剤；

(22) VX-702、SB203580、およびSB202190からなる群から選択されるMAPK阻害剤；

(23) PLX4720からなる群から選択されるRaf阻害剤；

(24) Rho-15からなる群から選択されるROCK阻害剤；

(25) AMG-Tie2-1からなる群から選択されるTie2阻害剤；

(26) ホスホリパーゼC遮断剤およびPowis, G.およびKozikowski A., (1994年) New Molecular Targets for Cancer Chemotherapy, Paul WorkmanおよびDavid Kerr編、CRC press 1994年、Londonに記載されているミオイノシトール類似体などのミオイノシトールシグナル伝達阻害剤；

(27) ABT-263、ABT-199、およびABT-737からなる群から選択されるBcl-2ファミリータンパク質阻害剤；

(28) BMS-345541からなる群から選択されるIKK阻害剤；

(29) ボルテゾミブからなる群から選択されるプロテアソーム阻害剤；

(30) プリオスタチン1およびエンザスタウリンからなる群から選択されるタンパク質キナーゼC (PKC) 阻害剤；

(31) ゲルダナマイシンからなる群から選択される熱ショックタンパク質HSP90阻害剤；

(32) FR (フルダラビン、リツキシマブ)、FCR (フルダラビン、シクロホスファミド、リツキシマブ)、R-CHOP (リツキシマブ+CHOP)、R-CVP (リツキシマブ+CVP)、R-FCM (リツキシマブ+FCM)、R-ICE (リツキシマブ-ICE)、CHOP (シクロホスファミド、ドキシソルピシン、ピンクリスチン、プレドニゾン)、CVP (シクロホスファミド、ピンクリスチン、およびプレドニゾン)、FCM (フルダラビン、シクロホスファミド、ミトキサントロン)、hyperCVAD (多分割された、シクロホスファミド、ピンクリスチン、ドキシソルピシン、デキサメタゾン、メトトレキセート、シタラビン)、ICE (イホスファミド、カルボプラチン、およびエトポシド)、MCP (ミトキサントロン、クロラムブシル、およびプレドニゾン)、およびRMCP (RMCP) からなる群から選択される併用薬物；ならびに

(33) アルデスロイキン、アルボシジブ、CHIR-12.12、ha20、チウキセタン、PRO131921、SGN-40、WT-1類似体ペプチドワクチン、WT1126-134ペプチドワクチン、自己ヒト腫瘍由来HSPPC-96、GTOP-99 (MyVax (登録商標))、アンチネオプラストンAS2-1、アンチネオプラストンA10、抗胸腺細胞グロブリン、ベータアレチン、三酸化ヒ素、アミホスチン、アミノカンプトテシン、レナリドミド、カスポファンギン、クロファラビン、イキサベピロン、クラドリピン、クロラムブシル、クルクミン、ピノレルピン、チピファルニブ、タネスピマ

10

20

30

40

50

イシン、シルデナフィルクエン酸塩、デニロイキンジフチトクス、シンバスタチン、エポエチンアルファ、フェンレチニド、フィルグラスチム、メスナ、ミトキサントロン、レナリドミド、フルダラビン、ミコフェノール酸モフェチル、ネララビン、オクトレオチド、オキサリプラチン、ペグフィルグラスチム、組換えインターロイキン - 12、組換えインターロイキン - 11、組換え f l t 3 リガンド、組換えヒトトロノボポイエチン、サルグラモスチム、リンホカイン活性化キラー細胞、オメガ - 3 脂肪酸、組換えインターフェロンアルファ、治療用同種異系リンパ球、およびシクロスポリン類似体からなる群から選択される、がんを処置するための他の薬物の 1 種または複数種から選択される。

【0303】

特定の実施形態では、本開示の化合物またはその薬学的に許容される塩は、イブルチニブ、アルデスロイキン、アルボシジブ、アンチネオプラストン A S 2 - 1、アンチネオプラストン A 1 0、抗胸腺細胞グロブリン、アミホスチン三水和物、アミノカンプトテシン、三酸化ヒ素、ベータアレチン、A B T - 2 6 3、A B T - 1 9 9、A B T - 7 3 7、B M S - 3 4 5 5 4 1、ボルテゾミブ、プリオスタチン 1、ブスルファン、カルボプラチン、カンパス - 1 H、C C - 5 1 0 3、カルムスチン、カスポファンギン酢酸塩、クロファラビン、シスプラチン、C l a d r i b i n e (L e u s t a r i n)、C h l o r a m b u c i l (L e u k e r a n)、C u r c u m i n、シクロスポリン、C y c l o p h o s p h a m i d e (C y l o x a n、E n d o x a n、E n d o x a n a、C y c l o s t i n)、デニロイキンジフチトクス、デキサメタゾン、D T P A C E、ドセタキセル、ドラスタチン 1 0、ドキシソルピシン (A d r i a m y c i n (登録商標)、A d r i b l a s t i n e)、ドキシソルピシン塩酸塩、エンザスタウリン、エポエチンアルファ、エトポシド、エベロリムス (R A D 0 0 1)、フェンレチニド、フィルグラスチム、メルファラン、メスナ、フラボピリドール、フルダラビン (F l u d a r a)、ゲルダナマイシン (1 7 A A G)、イホスファミド、イリノテカン塩酸塩、イキサベピロン、レナリドミド (R e v l i m i d (登録商標))、リンホカイン活性化キラー細胞、メルファラン、メトトレキセート、ミトキサントロン塩酸塩、モテキサフィンガドリニウム、ミコフェノール酸モフェチル、ネララビン、オプリメルセン、O b a t o c l a x、オプリメルセン、オクトレオチド酢酸塩、オメガ - 3 脂肪酸、オキサリプラチン、パクリタキセル、P D 0 3 3 2 9 9 1、ペグ化リポソーマルドキシソルピシン塩酸塩、ペグフィルグラスチム、P e n t s t a t i n (N i p e n t)、ペリホシン、P r e d n i s o l o n e、P r e d n i s o n e、セリシリブ、組換えインターフェロンアルファ、組換えインターロイキン - 12、組換えインターロイキン - 11、組換え f l t 3 リガンド、組換えヒトトロノボポイエチン、リツキシマブ、サルグラモスチム、シルデナフィルクエン酸塩、シンバスタチン、シロリムス、スチリルスルホン、タクロリムス、タネスピマイシン、テムシロリムス、サリドマイド、治療用同種異系リンパ球、チオテパ、チピファルニブ、ピンクリスチン、ピンクリスチン硫酸塩、ビノレルピン二酒石酸塩、V o r i n o s t a t (S A H A)、ボリノスタット、F R (フルダラビン、リツキシマブ)、C H O P (シクロホスファミド、ドキシソルピシン、ピンクリスチン、ブレドニゾン)、C V P (シクロホスファミド、ピンクリスチン、およびブレドニゾン)、F C M (フルダラビン、シクロホスファミド、ミトキサントロン)、F C R (フルダラビン、シクロホスファミド、リツキシマブ)、ハイパーC V A D (多分割せれた、シクロホスファミド、ピンクリスチン、ドキシソルピシン、デキサメタゾン、メトトレキセート、シタラビン)、I C E (イホスファミド、カルボプラチン、およびエトポシド)、M C P (ミトキサントロン、クロラムブシル、およびブレドニゾン)、R - C H O P (リツキシマブ + C H O P)、R - C V P (リツキシマブ + C V P)、R - F C M (リツキシマブ + F C M)、R - I C E (リツキシマブ - I C E)、および R M C P (R M C P) から選択される 1、2、3、4 種、またはそれよりも多くの追加の治療剤と組み合わせられる。

【0304】

提供される処置の方法のいずれかは、様々な病期のがんを処置するのに使用され得る。

10

20

30

40

50

例として、上記がんの病期には、限定するものではないが初期、進行（advanced）、局所進行、寛解、不応、寛解後の再発、および進行（progressive）が含まれる。

【0305】

さらに、被験体は、化学療法、放射線治療、免疫療法、外科処置、またはこれらの組合せなど、1つまたは複数の標準治療を受けているヒトであってもよい。したがって、1種または複数種の抗がん剤は、化学療法、放射線治療、免疫療法、外科処置、またはこれらの組合せの投与の前、最中、または後に投与されてもよい。

【0306】

治療的処置は、幹細胞移植または処置を用いて上述の治療のいずれかを補うことができまたは組み合わせることができる。修正された手段の一例は、モノクローナル抗体をインジウム¹¹¹、イットリウム⁹⁰、ヨウ素¹³¹などの放射性同位体粒子と組み合わせる放射免疫治療である。併用療法の例には、限定するものではないがヨウ素¹³¹トシツモマブ（Bexxar（登録商標））、イットリウム⁹⁰イブリツモブチウキセタン（Zevalin（登録商標））、Bexxar（登録商標）をCHOPと共に用いたものが含まれる。

10

【0307】

他の治療手順には、末梢血幹細胞移植、自家造血幹細胞移植、自家骨髄移植、抗体治療、生物学的治療、酵素阻害剤治療、全身照射、幹細胞の注入、幹細胞サポートによる骨髄アブレーション、*in vitro*処置末梢血幹細胞移植、臍帯血移植、免疫酵素技法、薬理学的研究、低LETコバルト⁶⁰ガンマ線療法、ブレオマイシン、従来の外科処置、放射線治療、および骨髄非破壊同種造血幹細胞移植が含まれる。

20

【0308】

本明細書では、がんを処置する方法で使用される、本開示の化合物（例えば、式（I）の化合物）またはその薬学的に許容される塩、およびがんを処置するための1種または複数種の追加の治療剤も提供される。

【0309】

本明細書では、がんを処置する方法で使用される、本開示の化合物（例えば、式（I）の化合物）またはその薬学的に許容される塩であって、がんを処置するための1種または複数種の追加の治療剤と同時に、別々に、または逐次投与される、化合物またはその薬学的に許容される塩も提供される。

30

X．キット

【0310】

本開示は、本開示の化合物またはその薬学的に許容される塩を含むキットを提供する。キットはさらに、疾患、障害、または状態を処置するのに使用するためなど、例えばToll様受容体（例えば、TLR8）を調節するのに使用するための、取扱説明書を含んでいてもよい。ある特定の実施形態では、上記使用は、HIV、HBV、またはHCV感染を処置するためである。ある特定の実施形態では、上記使用は、HBV感染を処置するためである。上記取扱説明書は一般に、書面にした指示であるが、指示を包含する電子記憶媒体（例えば、磁気ディスクまたは光ディスク）も許容される。

40

【0311】

本開示は、本開示の化合物またはその薬学的に許容される塩が入っている1つまたは複数のコンテナを含む、医薬キットも提供する。必要に応じて、そのようなコンテナ（複数可）には、医薬品の製造、使用、または販売を規制する政府機関により規定された形の通知であって、ヒトへの投与に合わせた製造、使用、または販売に関する政府機関による承認を反映させたものを添付することができる。各構成成分（複数の構成成分が存在する場合は、別々のコンテナに包装することができ、または交差反応および貯蔵寿命が許容される場合には、いくつかの構成成分を組み合わせる1つのコンテナに入れることができる。キットは、単位剤形、バルクパッケージ（例えば、複数回用量パッケージ）、またはサブユニット用量にしてもよい。キットは、化合物の複数の単位用量と、取扱説明書とを含んでいてもよく、薬局（例えば、院内薬局および調剤薬局）での貯蔵および使用に十分な

50

量で包装されてもよい。

X I . 化合物の調製

【 0 3 1 2 】

本開示の化合物またはその薬学的に許容される塩の単位投薬量を、本明細書に記載されている方法で使用するのに適切なパッケージに含む、製造物品も提供される。適切なパッケージは、当技術分野で公知であり、例えば、バイアル、容器、アンプル、ボトル、ジャー、フレキシブル包装などを含む。製造物品はさらに、滅菌および/または密封されてもよい。

【 0 3 1 3 】

実施形態は、主題の化合物またはその薬学的に許容される塩を調製するのに有用なプロセスおよび中間体も対象とする。

【 0 3 1 4 】

開示される化合物を合成するのに有用な、一般に公知の化学合成スキームおよび条件を提供する、多くの一般的な参考文献が、利用可能である(例えば、Smith、March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure、7版、Wiley-Interscience、2013年参照)。

【 0 3 1 5 】

本明細書に記載されている化合物は、高速液体クロマトグラフィー(HPLC)、分取薄層クロマトグラフィー、フラッシュカラムクロマトグラフィー、およびイオン交換クロマトグラフィーなどのクロマトグラフィー手段を含む、当技術分野で公知の手段のいずれかによって精製することができる。順および逆相ならびにイオン樹脂を含む、任意の適切な固定相を使用することができる。最も典型的には、開示される化合物は、シリカゲルクロマトグラフィーおよび/またはアルミナクロマトグラフィーを介して精製される。例えば、Introduction to Modern Liquid Chromatography、2版、L. R. SnyderおよびJ. J. Kirkland編、John Wiley and Sons、1979年;ならびにThin Layer Chromatography、E. Stahl(編)、Springer-Verlag、New York、1969年を参照されたい。

【 0 3 1 6 】

主題の化合物を調製するためのプロセスのいずれかの最中、考慮される分子のいずれかの感受性基または反応性基を保護することが必要および/または望ましい場合がある。このことは、T. W. GreeneおよびP. G. M. Wuts、「Protective Groups in Organic Synthesis」、4版、Wiley、New York、2006年などの標準的な論文に記載されている、従来の保護基によって実現され得る。保護基は、当技術分野から公知の方法を使用して、都合の良い後続の段階で除去されてもよい。

【実施例】

【 0 3 1 7 】

X I I . 実施例

次に実施形態の方法に有用な例示的な化学実体について、本明細書のそれらの概略的調製のための例示的な合成スキーム、および後に続く特定の実施例を参照しながら記載する。当業者なら、本明細書の様々な化合物を得るために、出発材料は、所望の生成物を得るよう適宜保護を行いながらまたは保護を行わずに、最終的に望ましい置換基が反応スキーム全体を通して保持されるように、適切に選択され得ることを理解する。あるいは、最終的に望ましい置換基の代わりに、反応スキーム全体を通して保持され、適宜所望の置換基と置き換えられ得る適切な基を用いることが必要または望ましい場合がある。さらに、当業者なら、以下のスキームに示される変換を、特定の側基の官能性に適合する任意の順序で行ってもよいことを理解されよう。概略的スキームに示される反応のそれぞれは、好ましくは約0 から使用される有機溶媒の還流温度までの温度で実行される。他に指定されない限り、変数は、式(I)または(J)に関して上記で定義された通りである。

【 0 3 1 8 】

本開示の化合物の代表的な合成を、以下のスキーム、および後に続く特定の実施例に記

10

20

30

40

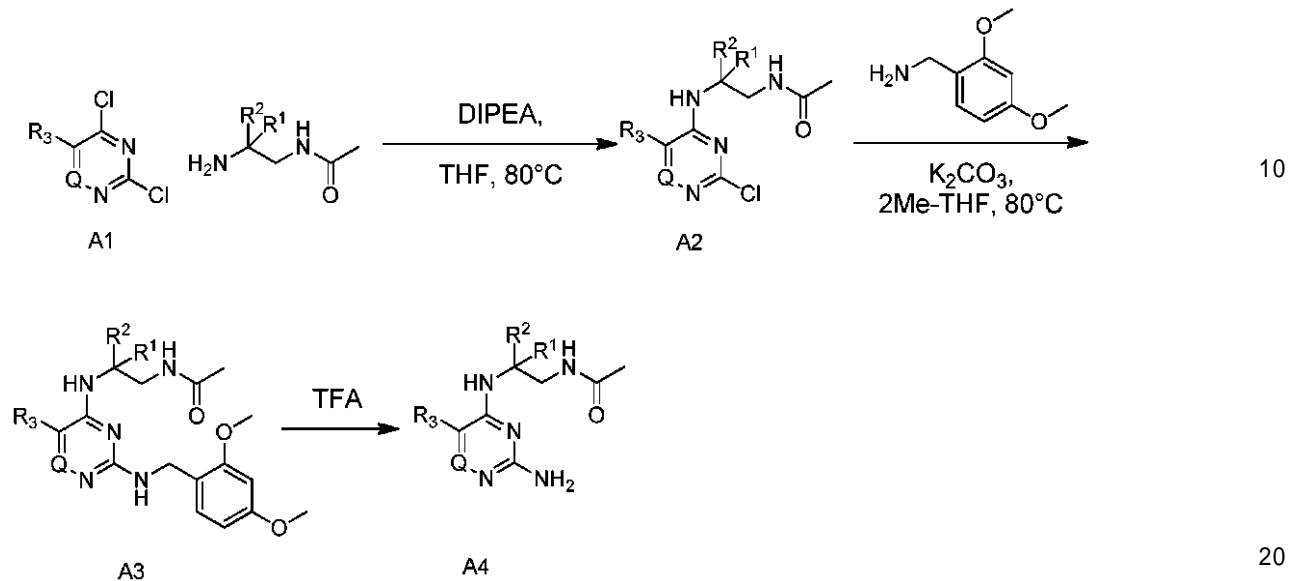
50

載する。

【0319】

スキーム1は、上記実施形態の化合物の代表的な合成を示す。その方法は、広く様々な官能基に適合する。

【化36】



【0320】

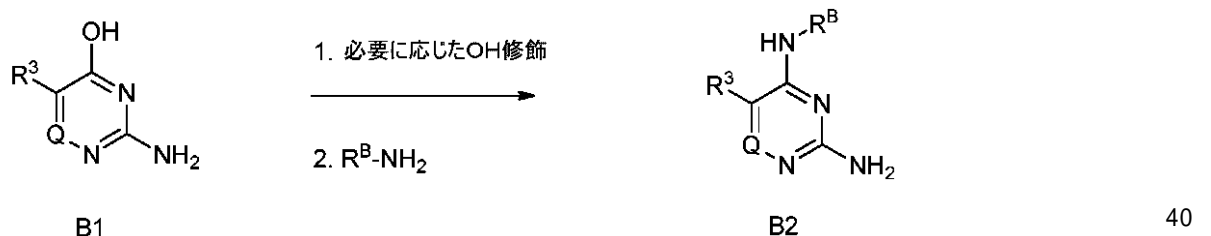
スキーム1において、適切な溶媒（テトラヒドロフランなど）中の式A1の化合物（式中、 R^3 および Q は、本明細書で定義された通りであり、または R^3 および Q の、適切に保護された誘導体である）、および（ R ）- N -（2-アミノ-2-メチルヘキシル）アセトアミドを、 N,N -ジイソプロピルエチルアミンで、約80℃で処理して、式A2の化合物を形成する。2-メチル-テトラヒドロフラン中の式A2の化合物を、炭酸カリウムで処理し、その後、2,4-ジメトキシベンジルアミンで処理して、式A3の化合物を形成する。次いで溶媒（ジクロロメタンなど）中の式A3の化合物を、トリフルオロ酢酸で処理して、式A4の化合物を形成する。

30

【0321】

スキーム2は、上記実施形態の化合物の代表的な合成を示す。その方法は、広く様々な官能基に適合する。

【化37】



【0322】

式B1の化合物（式中、 Q および R^3 は、本明細書で定義された通りであり、または適切に保護された Q の誘導体である）は、適切な反応条件下、式B2の化合物に変換される。例えば、式B1の化合物を、適切な条件下でクロロホルムアミジン塩酸塩と接触させて、B2を得る。ヒドロキシル基を、例えばトシル基などの任意の適切な離脱基を導入することによってさらに修飾し、その後、 R^B-NH_2 と接触させてもよい。さらに、 $POCl_3$ などの適切な試薬の使用を通して、 $-OH$ 基をクロロ基に変換し、さらに R^B-NH_2 と接触させてもよい。あるいは、適切な条件下、適切なカップリング剤、例えばBOP試薬の存在下、 R^B-NH_2 をB2に直接カップリングしてもよい。

50

【0323】

式A1またはB1の特定の実施形態は、ここで本出願に見出すことができ、さらにWO 2012/156498、WO 2012/136834、WO 2014/056953、WO 2014/076221、WO 2015/014815、WO 2014/128189、WO 2013/117615、およびWO 2014/023813などの参考文献に見出すことができる。A1に対応する中間体またはその類似体（式Iの変数の外にある化合物を含む）は、それら参考文献に従い調製されてもよく、本開示の化合物を調製するのに使用してもよい。

【0324】

他に注記される場合を除き、本実施形態の方法および技法は、一般に、当技術分野で周知の従来の方法により、および本明細書の全体を通して引用され論じられる様々な概略的およびより特定の参考文献に記載されるように、行われる。例えば、Loudon、Organic Chemistry、第5版、New York: Oxford University Press、2009年；Smith、March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure、第7版、Wiley-Interscience、2013年を参照されたい。

10

【0325】

本明細書で提供される実施例は、本明細書に開示される化合物ならびにその化合物を調製するのに使用される中間体の合成について記載する。本明細書に記載されている個々のステップは、組み合わせてもよいことを理解されたい。化合物の個別のバッチを組み合わせ、次いで次の合成ステップに進めてもよいことも理解されたい。

20

【0326】

実施例の以下の記述では、特定の実施形態について記載される。これらの実施形態は、当業者が本開示のある特定の実施形態を実施できるように、十分詳細に記載される。他の実施形態を利用してもよく、論理的および他の変更を、本開示の範囲から逸脱することなく行ってもよい。したがって以下の記述は、本開示の範囲を限定するものではない。

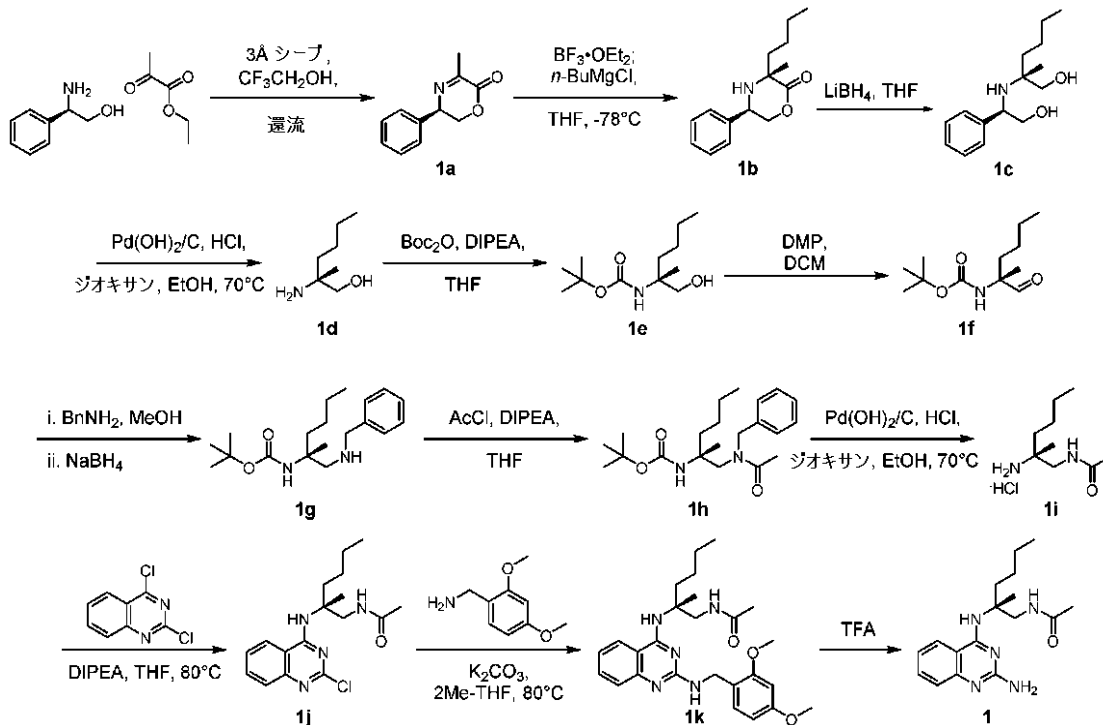
【0327】

本発明の方法は、一般に、所望の生成物として特定のエナンチオマーまたはジアステレオマーを提供するが、エナンチオマーまたはジアステレオマーの立体化学は、全ての場合において決定されなかった。エナンチオマーまたはジアステレオマーにおける特定の立体中心の立体化学が決定されない場合、化合物は、この化合物が実質的に鏡像異性的にまたはジアステレオ異性的に（disatereomerically）純粋であり得るとしても、その特定の立体中心でいかなる立体化学も示さずに描かれる。

30

（実施例1）

【化38】



10

20

【0328】

(R)-3-メチル-5-フェニル-5,6-ジヒドロ-2H-1,4-オキサジン-2-オン(1a)の合成

2,2,2-トリフルオロエタノール(500 mL)中の(R)-(-)-2-フェニルグリシノール(23.6 g、172 mmol、Sigma-Aldrichによって供給された、99% ee)およびモレキュラーシブ(86 g)の混合物に、ピルビン酸エチル(19.2 mL、172 mmol、Sigma Aldrichによって供給された)を添加し、混合物を加熱還流した。24時間後、反応物を室温まで冷却し、セライトを通して濾過し、EtOAcで洗浄し、真空中で濃縮した。残渣を、ELSDを備えたシリカゲルクロマトグラフィーに供し、ヘキサン-EtOAcで溶離して、1aを得た。LC/MS(ESI) $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{NO}_2$ の計算値： m/z 190.08、実測値189.92 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ； $t_R = 0.88$ 分、LC/MS方法Aで。 ^1H NMR(400 MHz, クロロホルム-d) 7.45 - 7.38 (m, 2H), 7.38 - 7.32 (m, 3H), 4.85 (dd, $J = 10.9, 4.6, 2.4$ Hz, 1H), 4.57 (dd, $J = 11.6, 4.5$ Hz, 1H), 4.26 (dd, $J = 11.6, 10.9$ Hz, 1H), 2.41 (d, $J = 2.4$ Hz, 3H).

30

【0329】

(3R,5R)-3-ブチル-3-メチル-5-フェニルモルホリン-2-オン(1b)の合成

THF(500 mL)中の化合物1a(14.84 g、78.43 mmol)に、 -78°C においてアルゴン下で、三フッ化ホウ素ジエチルエーテル(20.5 mL、161.11 mmol)を30分間にわたり添加した。90分後、塩化n-ブチルマグネシウム溶液(83.0 mL、166 mmol、THF中の2.0 M)を30分間にわたり添加した。2時間後、反応物を室温まで加温し、飽和 NH_4Cl (aq)(300 mL)でクエンチした。混合物を水(200 mL)で希釈し、EtOAc(300 mL \times 3回)で抽出した。有機抽出物を、水(500 mL \times 3回)、ブライン(300 mL)で洗浄し、 Na_2SO_4 で脱水し、真空中で濃縮した。残渣をDCM(150 mL)に溶解し、加熱し、不溶性物質を濾過により除去した。濾液を真空中で濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーに供し、ヘキサン-EtOAcで溶離して、化合物1bを得た。LC/MS(ESI) $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{NO}_2$ の計算値： m/z 248.16、実測値248.02 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ； $t_R = 1.07$ 分、LC/MS方法Aで。 ^1H NMR(400 MHz, クロロホルム-d)

40

50

7.51 - 7.28 (m, 5H), 4.44 - 4.31 (m, 2H), 4.27 (t, J = 11.5 Hz, 1H), 2.03 (ddd, J = 13.8, 11.4, 4.7 Hz, 1H), 1.74 (td, J = 12.2, 11.2, 4.1 Hz, 2H), 1.46 (s, 3H), 1.43 - 1.20 (m, 4H), 0.99 - 0.85 (m, 3H).

【0330】

(R)-2-((R)-2-ヒドロキシ-1-フェニルエチル)アミノ)-2-メチルヘキサン-1-オール(1c)の合成

THF(100 mL)中の化合物1b(14.01 g、56.64 mmol)に、0において、LiBH₄溶液(57 mL、114 mmol、THF中の2.0 M)を添加し、反応物を室温まで加温した。2時間後、混合物を0まで冷却し、水(500 mL)でクエンチした。混合物を分離し、水性相をEtOAc(300 mL×3回)で抽出した。合わせた有機相を水(500 mL)およびブライン(100 mL)で洗浄し、Na₂SO₄で脱水し、減圧下で濃縮して、1cを得た。LC/MS(ESI)C₁₅H₂₆NO₂の計算値:m/z 252.19、実測値252.05[M+H]⁺; t_R = 0.68分、LC/MS方法Aで。¹H NMR(400 MHz, クロロホルム-d) 7.33 - 7.22 (m, 5H), 3.85 (dd, J = 9.4, 4.6 Hz, 1H), 3.60 (dd, J = 10.5, 4.6 Hz, 1H), 3.43 (dd, J = 10.5, 9.4 Hz, 1H), 3.37 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.14 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 2.31 (s, 3H), 1.37 - 1.23 (m, 1H), 1.23 - 1.00 (m, 4H), 0.96 (s, 1H), 0.78 (t, J = 6.9 Hz, 3H).

【0331】

(R)-2-アミノ-2-メチルヘキサン-1-オール(1d)の合成

EtOH(210 mL)中の化合物1c(14.24 g、56.65 mmol)および20%のPd(OH)₂炭素(2.85 g)の混合物に、HCl溶液(21.5 mL、86.0 mmol、ジオキサン中の4 M)を添加した。得られた混合物をH₂ガスでパージし、次にH₂雰囲気下で70において攪拌した。10時間後、反応混合物を室温まで冷却し、セライトを通して濾過し、EtOH(50 mL)ですすぎ、真空中で濃縮した。残渣をトルエン(50 mL×1回)と共に蒸発させ、化合物1dをHCl塩として得た。LC/MS(ESI)C₇H₁₈NOの計算値:m/z 132.13、実測値131.90[M+H]⁺; t_R = 0.42分、LC/MS方法Aで。¹H NMR(400 MHz, メタノール-d₄) 3.54 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 3.46 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 1.65 (ddd, J = 14.0, 11.0, 5.8 Hz, 1H), 1.57 (dt, J = 13.8, 5.4 Hz, 1H), 1.44 - 1.26 (m, 4H), 1.24 (s, 3H), 0.95 (t, J = 7.0 Hz, 3H).

【0332】

(R)-tert-ブチル(1-ヒドロキシ-2-メチルヘキサン-2-イル)カルバメート(1e)の合成

THF(35 mL)中の1d(1 g、7.6 mmol)の溶液に、飽和NaHCO₃(aq)(35 mL)、続いて二炭酸ジ-tert-ブチル(3.33 g、15.24 mmol)を添加した。24時間後、有機溶媒を真空中で除去した。得られたスラリーを水(50 mL)で希釈し、EtOAc(100 mL)で抽出し、ブライン(10 mL)で洗浄し、Na₂SO₄で脱水し、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーに供し、ヘキサン-EtOAcで溶離して、1eを得た。LC/MS(ESI)C₁₂H₂₅NO₃の計算値:m/z 232.18、実測値231.61[M+H]⁺; t_R = 1.09分、LC/MS方法Aで。¹H NMR(400 MHz, クロロホルム-d) 3.64 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 3.59 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 1.75 - 1.65 (m, 1H), 1.56 - 1.45 (m, 1H), 1.43 (s, 9H), 1.37 - 1.27 (m, 4H), 1.16 (s, 3H), 0.91 (t, J = 7.0 Hz, 3H).

【0333】

(R)-tert-ブチル(2-メチル-1-オキソヘキサン-2-イル)カルバメート(1f)の合成

10

20

30

40

50

DCM (100 mL) 中の 1e (2.1 g、9.0 mmol) の溶液に、デス-マーチンペルヨージナン (5.7 g、14 mmol) を添加した。2 時間後、反応物を飽和 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (aq) (75 mL) でクエンチした。混合物を分離し、水性相を DCM (100 mL) で抽出した。合わせた有機相を水 (100 mL) およびブライン (100 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で脱水し、次に濾過し、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーに供し、ヘキサン-EtOAc で溶離して、1f を得た。LC/MS (ESI) $\text{C}_8\text{H}_{15}\text{NO}_3$ の計算値: m/z 231.17、実測値 173.75 [$\text{M} + \text{H} - (\text{t} - \text{Bu})$]⁺; $t_R = 1.18$ 分、LC/MS 方法 A で。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 9.36 (s, 1H), 1.98 - 1.78 (m, 1H), 1.70 - 1.61 (m, 1H), 1.44 (s, 9H), 1.35 (s, 3H), 1.34 - 1.26 (m, 4H), 0.89 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

10

【0334】

(R)-tert-ブチル(1-(ベンジルアミノ)-2-メチルヘキサン-2-イル)カルバメート(1g)の合成

乾燥 MeOH (50 mL) 中の 1f (1.9 g、8.4 mmol) の溶液に、ベンジルアミン (1.0 mL、8.35 mmol) を添加した。18 時間後、水素化ホウ素ナトリウム (500 mg、13 mmol) を少しずつ添加した。60 分後、混合物を真空中で濃縮した。得られた残渣を EtOAc (50 mL) に溶解し、1 M の NaOH (aq) (50 mL)、10% のロッシェル塩水溶液 (50 mL、Sigma-Aldrich によって供給された固体)、およびブライン (50 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で脱水し、次に濾過し、真空中で濃縮して、1g を得た。LC/MS (ESI) $\text{C}_{19}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_2$ の計算値: m/z 321.25、実測値 321.03 [$\text{M} + \text{H}$]⁺; $t_R = 0.94$ 分、LC/MS 方法 A で。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 7.35 - 7.31 (m, 5H), 3.86 - 3.78 (m, 2H), 2.82 - 2.69 (m, 1H), 2.66 - 2.54 (m, 1H), 1.42 (s, 9H), 1.33 - 1.26 (m, 3H), 1.25 (s, 3H), 1.21 - 1.17 (m, 1H), 0.89 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

20

【0335】

(R)-tert-ブチル(1-(N-ベンジルアセトアミド)-2-メチルヘキサン-2-イル)カルバメート(1h)の合成

THF (50 mL) 中の 1g (2.2 g、6.9 mmol) の溶液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (2.4 mL、14 mmol)、続いて塩化アセチル (0.75 mL、11 mmol) を添加した。60 分後、混合物を EtOAc (150 mL) で希釈し、飽和 NaHCO_3 (aq) (100 mL) およびブライン (100 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で脱水し、次に濾過し、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーに供し、ヘキサン-EtOAc で溶離して、1h を得た。LC/MS (ESI) $\text{C}_{21}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_3$ の計算値: m/z 363.26、実測値 362.82 [$\text{M} + \text{H}$]⁺; $t_R = 1.32$ 分、LC/MS 方法 A で。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 7.39 - 7.32 (m, 2H), 7.32 - 7.28 (m, 1H), 7.13 - 7.08 (m, 2H), 4.64 (dd, J = 17.4, 8.1 Hz, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.78 - 1.65 (m, 2H), 1.41 (s, 9H), 1.34 - 1.22 (m, 7H), 0.89 (t, J = 7.0 Hz, 3H).

30

40

【0336】

(R)-N-(2-アミノ-2-メチルヘキシル)アセトアミド(1i)の合成

EtOH (55 mL) および HCl 溶液 (2 mL、ジオキサン中の 4 M) 中の 1h (2.0 g、5.4 mmol) の、Ar でパーズした溶液に、水酸化パラジウム炭素 (2.0 g、20 wt%) を添加した。混合物を H_2 でパーズし、70 °C まで加熱した。24 時間後、反応混合物を、セライトを通して濾過し、EtOAc ですすぎ、真空中で濃縮し、1i を HCl 塩として得た。LC/MS (ESI) $\text{C}_9\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}$ の計算値: m/z 173.16、実測値 172.92 [$\text{M} + \text{H}$]⁺; $t_R = 0.50$ 分、LC/MS 方法 A で。¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) 3.34 (d, J = 4.1 Hz, 2H), 2.02 (s, 3H), 1.66 - 1.57 (m, 2H), 1.45 - 1.33 (m, 4H), 1.29 (s, 3H),

50

0.98 (t, J = 6.9 Hz, 3H).

【0337】

(R)-N-(2-((2-クロロキナゾリン-4-イル)アミノ)-2-メチルヘキシル)アセトアミド(1j)の合成

THF(4 mL)中の1i(202 mg、0.97 mmol)および2,4-ジクロロキナゾリン(500 mg、0.97 mmol、AstaTech, Inc.によって供給された)の溶液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.67 mL、3.87 mmol)を添加した。75 °Cで22時間攪拌した後、反応物を室温まで冷却し、EtOAc(10 mL)で希釈し、水(10 mL)およびブライン(10 mL)で洗浄し、Na₂SO₄で脱水し、次に濾過し、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーに供し、ヘキサン-EtOAcで溶離して、1jを異性体の混合物として得た。LC/MS(ESI)C₁₇H₂₃ClN₄Oの計算値:m/z 335.15、実測値335.20 [M+H]⁺; t_R = 1.08分、LC/MS方法Aで。¹H NMR(400 MHz, クロロホルム-d) 9.27 (s, 1H), 7.96 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.76 - 7.67 (m, 4H), 7.48 (ddt, J = 8.4, 5.3, 2.6 Hz, 3H), 6.59 (s, 1H), 5.65 (s, 1H), 3.83 (dd, J = 14.0, 5.0 Hz, 2H), 3.69 (dd, J = 14.1, 4.1 Hz, 1H), 3.20 (dd, J = 14.5, 6.1 Hz, 1H), 2.25 (t, J = 12.7 Hz, 1H), 2.13 (s, 2H), 2.09 (s, 3H), 2.02 - 1.88 (m, 2H), 1.77 - 1.64 (m, 2H), 1.57 (d, J = 4.6 Hz, 5H), 1.39 (s, 4H), 1.36 - 1.27 (m, 10H), 0.88 (td, J = 7.2, 6.8, 2.8 Hz, 9H).

10

20

【0338】

(R)-N-(2-((2-((2,4-ジメトキシベンジル)アミノ)キナゾリン-4-イル)アミノ)-2-メチルヘキシル)アセトアミド(1k)の合成

2-MeTHF(2 mL)中の1j(40.6 mg、0.12 mmol)の溶液に、炭酸カリウム(34.5 mg、0.24 mmol)、続いて2,4-ジメトキシベンジルアミン(0.04 mL、0.24 mmol、Sigma-Aldrichによって供給された)を添加した。80 °Cで18時間攪拌した後、反応物を室温まで冷却し、EtOAc(10 mL)で希釈し、水(10 mL)およびブライン(10 mL)で洗浄し、Na₂SO₄で脱水し、次に濾過し、真空中で濃縮した。残渣を分取HPLC(Gemini 10 u C18 110 A, Axia; 25%のアセトニトリル水溶液~70%のアセトニトリル水溶液、20分間にわたる勾配)により精製して、1kをTFA塩として得た。LC/MS(ESI)C₂₆H₃₅N₅O₃の計算値:m/z 466.27、実測値466.39 [M+H]⁺; t_R = 0.99分、LC/MS方法Aで。¹H NMR(400 MHz, クロロホルム-d) 9.51 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 7.85 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.65 - 7.57 (m, 1H), 7.53 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 7.8, 2.6 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.43 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.37 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.29 (s, 1H), 4.63 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 3.91 - 3.83 (m, 1H), 3.82 (d, J = 2.2 Hz, 3H), 3.76 (d, J = 2.2 Hz, 3H), 3.01 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 2.19 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 2.11 (d, J = 2.8 Hz, 3H), 1.79 (t, J = 13.1 Hz, 1H), 1.47 (d, J = 2.8 Hz, 3H), 1.21 - 1.06 (m, 4H), 0.83 (t, J = 6.7 Hz, 3H). ¹⁹F NMR(377 MHz, クロロホルム-d) -76.19.

30

40

【0339】

(R)-N-(2-((2-アミノキナゾリン-4-イル)アミノ)-2-メチルヘキシル)アセトアミド(1)の合成

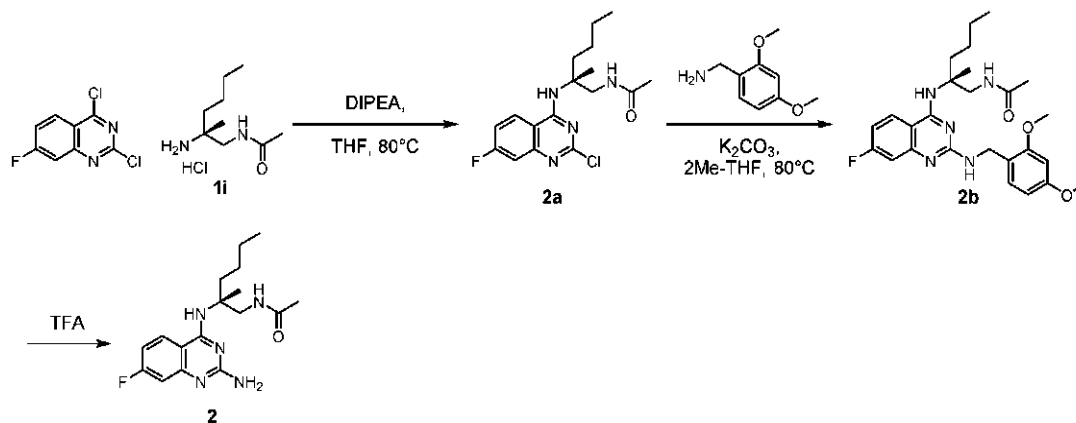
DCM(1 mL)中の1k(3.3 mg、0.01 mmol)に、TFA(1.5 mL)を添加した。4時間後、反応混合物を真空中で濃縮し、MeOH(20 mL x 3回)を用いて共蒸発させた。残渣をMeOH中で懸濁させ、濾過した。溶液を真空中で濃縮し、1をそのTFA塩として得た。LC/MS(ESI)C₁₇H₂₅N₅Oの計算値:m/

50

z 316.21、実測値 316.22 [M+H]⁺; t_R = 0.76分、LC/MS方法Aで。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) 8.57 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.18 - 8.01 (m, 1H), 7.78 (ddd, J = 8.4, 7.4, 1.2 Hz, 1H), 7.42 (ddd, J = 20.7, 9.8, 4.6 Hz, 2H), 3.89 (dd, J = 14.3, 5.8 Hz, 1H), 3.34 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 2.23 - 2.10 (m, 2H), 2.03 (s, 3H), 1.57 (s, 3H), 1.36 - 1.31 (m, 4H), 0.91 (t, J = 7.0 Hz, 3H). ¹⁹F NMR (377 MHz, メタノール-d₄) -77.51.

(実施例2)

【化39】



【0340】

(R)-N-(2-((2-(2-chloro-7-fluoroquinazolin-4-yl)amino)-2-methylhexyl)acetamide (2a)の合成

THF (1.6 mL)中の1i (80.8 mg、0.39 mmol)および2,4-ジクロロ-7-フルオロキナゾリン (84.8 mg、0.39 mmol、AstaTech, Inc.によって供給された)の溶液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.27 mL、1.55 mmol)を添加した。75 で18時間攪拌した後、反応物を室温まで冷却し、EtOAc (10 mL)で希釈し、水 (10 mL)およびブライン (10 mL)で洗浄し、Na₂SO₄で脱水し、次に濾過し、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーに供し、ヘキサン-EtOAcで溶離して、2aを得た。LC/MS (ESI) C₁₇H₂₂ClFN₄Oの計算値: m/z 353.15、実測値 353.17 [M+H]⁺; t_R = 1.36分、LC/MS方法Aで。

【0341】

(R)-N-(2-((2-(2-(2,4-ジメトキシベンジル)amino)-7-フルオロキナゾリン-4-yl)amino)-2-methylhexyl)acetamide (2b)の合成

2-MeTHF (2 mL)中の2a (64 mg、0.18 mmol)の溶液に、炭酸カリウム (52.7 mg、0.36 mmol)、続いて2,4-ジメトキシベンジルアミン (0.06 mL、0.36 mmol)を添加した。80 で4日間攪拌した後、反応物を室温まで冷却し、EtOAc (10 mL)で希釈し、水 (10 mL)およびブライン (10 mL)で洗浄し、Na₂SO₄で脱水し、次に濾過し、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーに供し、ヘキサン-EtOAcで溶離して、2bを得た。LC/MS (ESI) C₂₆H₃₄FN₅O₃の計算値: m/z 484.27、実測値 484.19 [M+H]⁺; t_R = 1.29分、LC/MS方法Aで。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 7.59 (dd, J = 9.0, 5.9 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 6.80 (td, J = 8.6, 2.6 Hz, 1H), 6.45 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.39 (dd, J = 8.3, 2.4 Hz, 1H), 4.63 - 4.51 (m, 2H), 3.86 - 3.79 (m, 4H), 3.78 (s, 3H), 3.21 (dd, J = 14.1, 6.4 Hz, 1H), 2.10 - 2.04 (m, 1H), 2.03 (s, 3H), 1.95 - 1.83 (m, 1H), 1.45 (s, 3H), 1.25 - 1.17 (m, 4H), 0.84 (t, J = 7.1 Hz, 3H). ¹⁹F NMR (377 MHz, クロロホルム-d) -108.10.

10

20

30

40

50

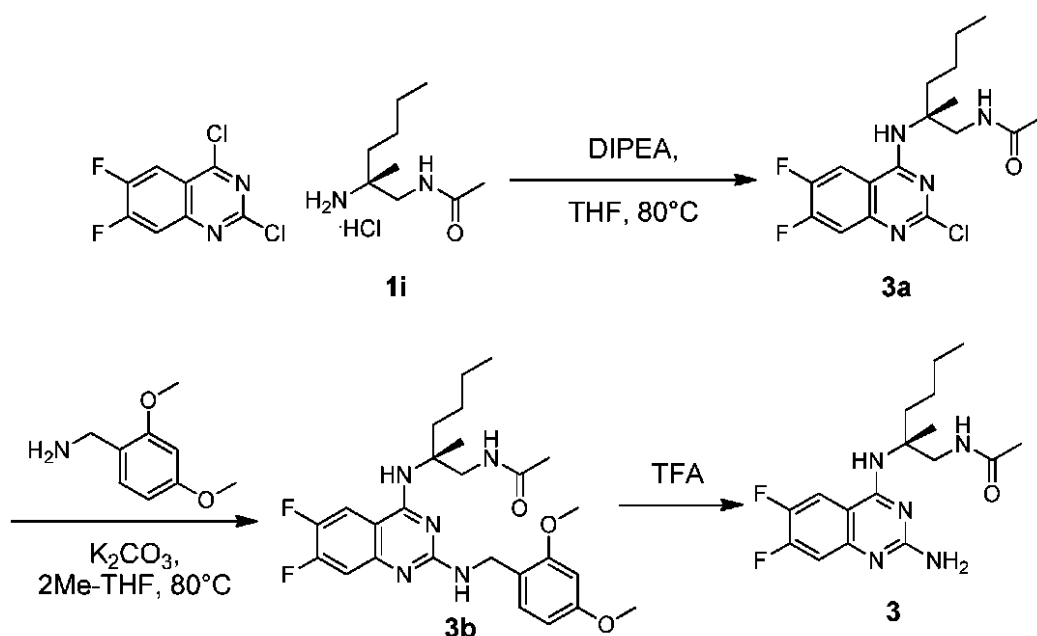
【0342】

(R)-N-(2-(2-(2-アミノ-7-フルオロキナゾリン-4-イル)アミノ)-2-メチルヘキシル)アセトアミド(2)の合成

2b(36.5mg、0.08mmol)に、TFA(3mL)を添加した。90分後、反応混合物を真空中で濃縮し、MeOH(20mL×3回)を用いて共蒸発させた。残渣をMeOH中で懸濁させ、濾過した。溶液を真空中で濃縮し、2をそのTFA塩として得た。LC/MS(ESI)C₁₇H₂₄FN₅Oの計算値:m/z 334.20、実測値334.19[M+H]⁺; t_R = 0.99分、LC/MS方法Aで。¹H NMR(400 MHz, メタノール-d₄) 8.77(s, 1H), 8.18(dd, J = 9.1, 5.4 Hz, 1H), 7.22 - 7.11(m, 2H), 3.86(d, J = 14.2 Hz, 1H), 3.33(d, J = 14.1 Hz, 1H), 2.12(t, J = 7.9 Hz, 2H), 2.02(s, 3H), 1.55(s, 3H), 1.37 - 1.26(m, 4H), 0.90(t, J = 7.0 Hz, 3H).

(実施例3)

【化40】



【0343】

(R)-N-(2-(2-(2-クロロ-6,7-ジフルオロキナゾリン-4-イル)アミノ)-2-メチルヘキシル)アセトアミド(3a)の合成

THF(1.6mL)中の1i(80.8mg、0.39mmol)および2,4-ジクロロ-6,7-ジフルオロキナゾリン(90.1mg、0.39mmol、Matrix Scientificによって供給された)の溶液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.27mL、0.15mmol)を添加した。75で18時間攪拌した後、反応物を室温まで冷却し、EtOAc(10mL)で希釈し、水(10mL)およびブライン(10mL)で洗浄し、Na₂SO₄で脱水し、次に濾過し、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーに供し、ヘキサン-EtOAcで溶離して、3aを得た。LC/MS(ESI)C₁₇H₂₁ClF₂N₄Oの計算値:m/z 371.14、実測値371.12[M+H]⁺; t_R = 1.51分、LC/MS方法Aで。

【0344】

(R)-N-(2-(2-(2-(2,4-ジメトキシベンジル)アミノ)-6,7-ジフルオロキナゾリン-4-イル)アミノ)-2-メチルヘキシル)アセトアミド(3b)の合成

2-MeTHF(2mL)中の3a(78.9mg、0.21mmol)の溶液に、炭酸カリウム(61.5mg、0.43mmol)、続いて2,4-ジメトキシベンジルアミン(0.06mL、0.43mmol)を添加した。80で4日間攪拌した後、反応

物を室温まで冷却し、EtOAc (10 mL) で希釈し、水 (10 mL) およびブライン (10 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で脱水し、次に濾過し、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーに供し、ヘキサン - EtOAc で溶離して、3b を得た。LC/MS (ESI) C₂₆H₃₃F₂N₅O₃ の計算値: m/z 502.26、実測値 502.25 [M+H]⁺; t_R = 1.32 分、LC/MS 方法 A で。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 7.44 (dd, J = 10.9, 8.4 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 11.5, 7.8 Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.45 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.40 (dd, J = 8.3, 2.4 Hz, 1H), 6.09 (s, 1H), 5.29 (s, 1H), 4.56 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.85 - 3.78 (m, 4H), 3.78 (s, 3H), 3.17 (dd, J = 14.2, 6.4 Hz, 1H), 2.12 - 2.06 (m, 1H), 2.05 (s, 3H), 1.94 - 1.83 (m, 1H), 1.46 (s, 3H), 1.27 - 1.19 (m, 4H), 0.85 (t, J = 6.4 Hz, 3H). ¹⁹F NMR (377 MHz, クロロホルム-d) -131.08, -144.04.

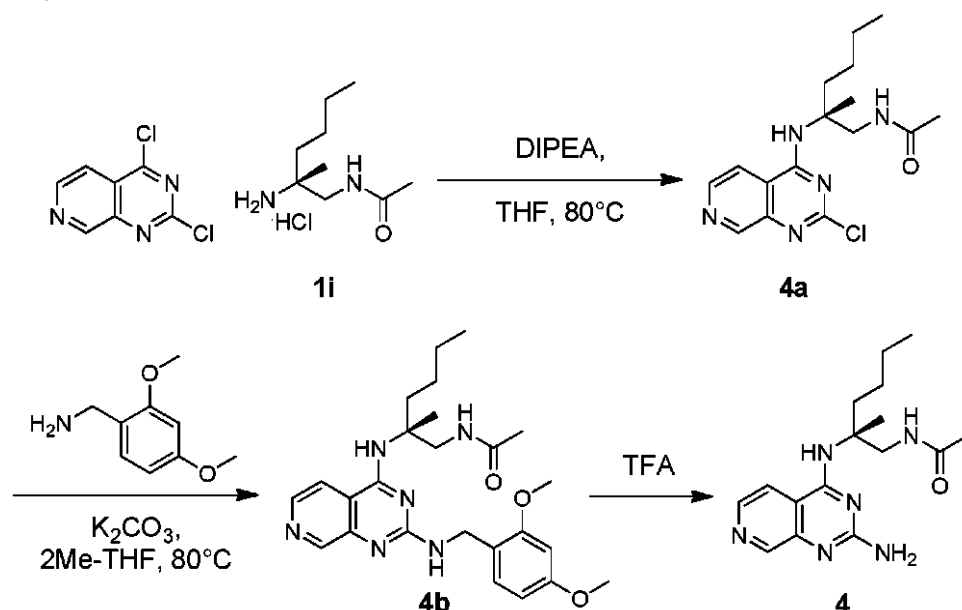
【0345】

(R)-N-(2-(2-(2-アミノ-6,7-ジフルオロキナゾリン-4-イル)アミノ)-2-メチルヘキシル)アセトアミド(3)の合成

3b (32.9 mg, 0.07 mmol) に、TFA (3 mL) を添加した。1 時間後、反応混合物を真空中で濃縮し、MeOH (20 mL x 3 回) を用いて共蒸発させた。残渣を MeOH 中で懸濁させ、濾過した。溶液を真空中で濃縮し、3 をその TFA 塩として得た。LC/MS (ESI) C₁₇H₂₃F₂N₅O の計算値: m/z 352.19、実測値 352.17 [M+H]⁺; t_R = 1.03 分、LC/MS 方法 A で。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) 8.70 (s, 1H), 8.17 (dd, J = 11.0, 7.8 Hz, 1H), 7.36 (dd, J = 10.6, 6.9 Hz, 1H), 3.87 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 3.38 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 2.17 (ddd, J = 13.8, 9.7, 6.3 Hz, 1H), 2.06 (dd, J = 10.7, 5.3 Hz, 1H), 2.02 (s, 3H), 1.54 (s, 3H), 1.35 - 1.27 (m, 4H), 0.91 (t, J = 6.9 Hz, 3H). ¹⁹F NMR (377 MHz, メタノール-d₄) -77.84, -127.42 - -129.14 (m), -141.96 (ddd, J = 21.6, 10.9, 6.8 Hz).

(実施例 4)

【化 4 1】



【0346】

(R)-N-(2-(2-(2-クロロピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-メチルヘキシル)アセトアミド(4a)の合成

THF (1.6 mL) 中の 1i (80.8 mg, 0.39 mmol) および 2,4-ジ

10

20

30

40

50

クロロピリド[3,4-d]ピリミジン(78.1 mg、0.39 mmol、AstaTech, Inc. によって供給された)の溶液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.27 mL、1.5 mmol)を添加した。75 で18時間攪拌した後、反応物を室温まで冷却し、EtOAc(10 mL)で希釈し、水(10 mL)およびブライン(10 mL)で洗浄し、Na₂SO₄で脱水し、次に濾過し、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーに供し、ヘキサン-EtOAcで溶離して、4aを得た。LC/MS(ESI)C₁₆H₂₂ClN₅Oの計算値:m/z 336.15、実測値336.12[M+H]⁺; t_R = 1.14分、LC/MS方法Aで。

【0347】

(R)-N-(2-((2-(4-ジメトキシベンジル)アミノ)ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-メチルヘキシル)アセトアミド(4b)の合成

2-MeTHF(2 mL)中の4a(43.7 mg、0.13 mmol)の溶液に、炭酸カリウム(36.3 mg、0.26 mmol)、続いて2,4-ジメトキシベンジルアミン(0.04 mL、0.26 mmol)を添加した。80 で18時間攪拌した後、反応物を室温まで冷却し、EtOAc(10 mL)で希釈し、水(10 mL)およびブライン(10 mL)で洗浄し、Na₂SO₄で脱水し、次に濾過し、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーに供し、ヘキサン-EtOAcで溶離して、4bを得た。LC/MS(ESI)C₂₅H₃₄N₆O₃の計算値:m/z 467.27、実測値467.21[M+H]⁺; t_R = 1.11分、LC/MS方法Aで。¹H NMR(400 MHz, クロロホルム-d) 8.80 (s, 1H), 8.24 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 6.46 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.40 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.16 (s, 1H), 4.60 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.83 (s, 5H), 3.78 (s, 3H), 3.14 (dd, J = 14.5, 6.3 Hz, 1H), 2.13 (t, J = 14.2 Hz, 1H), 2.08 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 1.93 - 1.82 (m, 2H), 1.48 (s, 3H), 1.23 (m, 4H), 0.85 (t, J = 6.7 Hz, 3H).

【0348】

(R)-N-(2-((2-アミノピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-メチルヘキシル)アセトアミド(4)の合成

4b(16.8 mg、0.04 mmol)に、TFA(3 mL)を添加した。24時間後、反応混合物を真空中で濃縮し、MeOH(20 mL × 3回)を用いて共蒸発させた。残渣をMeOH中で懸濁させ、濾過した。溶液を真空中で濃縮し、4をそのTFA塩として得た。LC/MS(ESI)C₁₆H₂₄N₆Oの計算値:m/z 317.20、実測値317.17[M+H]⁺; t_R = 0.85分、LC/MS方法Aで。¹H NMR(400 MHz, メタノール-d₄) 9.17 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.56 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 3.87 (d, J = 14.3 Hz, 1H), 3.36 (d, J = 14.3 Hz, 1H), 2.23 - 2.07 (m, 2H), 2.02 (s, 3H), 1.57 (s, 3H), 1.38 - 1.31 (m, 4H), 0.91 (t, J = 6.8 Hz, 3H). ¹⁹F NMR(377 MHz, メタノール-d₄) -77.93.

(実施例5)

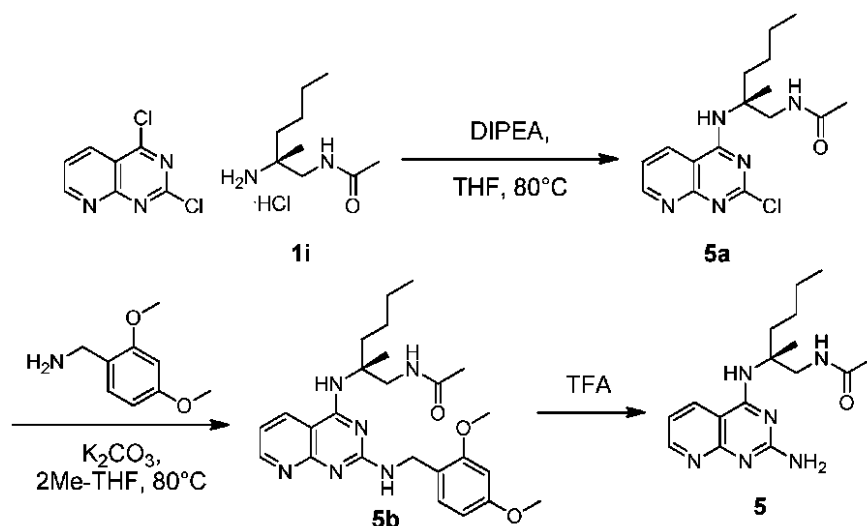
10

20

30

40

【化42】



10

【0349】

(R)-N-(2-((2-クロロピリド[2,3-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-メチルヘキシル)アセトアミド(5a)の合成

THF(2mL)中の1i(106mg、0.50mmol)および2,4-ジクロロピリド[2,3-d]ピリミジン(100mg、0.50mmol、Combi-Blocksによって供給された)の溶液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.35mL、2.0mmol)を添加した。80で2時間攪拌した後、反応物を室温まで冷却し、EtOAc(15mL)で希釈し、水(15mL)およびブライン(15mL)で洗浄し、Na₂SO₄で脱水し、次に濾過し、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーに供し、ヘキサン-EtOAcで溶離して、5aを得た。LC/MS(ESI)C₁₆H₂₂ClN₅Oの計算値:m/z 336.15、実測値336.21[M+H]⁺; t_R = 0.94分、LC/MS方法Aで。¹H NMR(400 MHz, クロロホルム-d) 8.96(dd, J = 4.4, 1.8 Hz, 1H), 8.49(s, 1H), 8.38(dd, J = 8.2, 1.8 Hz, 1H), 7.41(dd, J = 8.2, 4.5 Hz, 1H), 6.72(t, J = 6.9 Hz, 1H), 3.85(dd, J = 14.5, 6.7 Hz, 1H), 3.14(dd, J = 14.5, 6.3 Hz, 1H), 2.36(td, J = 13.4, 12.7, 4.4 Hz, 1H), 2.16(s, 3H), 1.92(td, J = 13.8, 12.8, 3.9 Hz, 1H), 1.59(s, 3H), 1.41 - 1.22(m, 4H), 0.86(t, J = 7.2 Hz, 3H).

20

30

【0350】

(R)-N-(2-((2-((2,4-ジメトキシベンジル)アミノ)ピリド[2,3-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-メチルヘキシル)アセトアミド(5b)の合成

2-MeTHF(2.5mL)中の5a(128.5mg、0.38mmol)の溶液に、炭酸カリウム(107mg、0.77mmol)、続いて2,4-ジメトキシベンジルアミン(0.12mL、0.77mmol)を添加した。80で18時間攪拌した後、反応物を室温まで冷却し、EtOAc(15mL)で希釈し、水(15mL)およびブライン(15mL)で洗浄し、Na₂SO₄で脱水し、次に濾過し、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーに供し、ヘキサン-EtOAcで溶離して、5bを得た。LC/MS(ESI)C₂₅H₃₄N₆O₃の計算値:m/z 467.27、実測値467.40[M+H]⁺; t_R = 0.90分、LC/MS方法Aで。¹H NMR(400 MHz, クロロホルム-d) 8.36(s, 1H), 8.17(s, 1H), 7.17(s, 1H), 7.00(dd, J = 8.1, 4.6 Hz, 1H), 6.46(d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.41(d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.76 - 4.48(m, 2H), 3.85 - 3.80(m, 1H), 3.79(s, 6H), 3.15(dd, J = 14.3, 6.1 Hz, 1H), 2.18(s, 1H), 2.11(s, 3H), 1.84(s, 1H), 1.51(s, 3H), 1.17(s, 4H), 0.83(s, 3H).

40

50

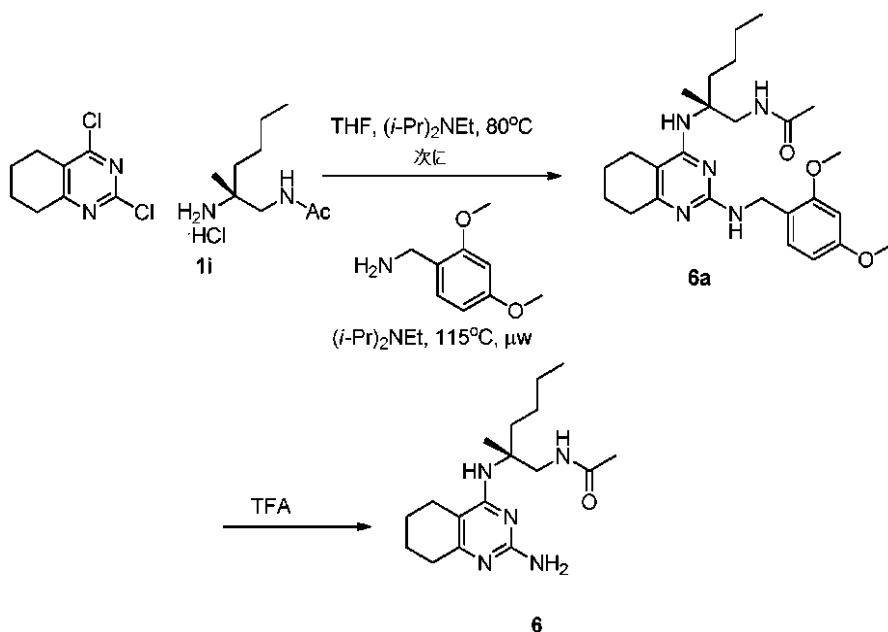
【0351】

(R)-N-(2-((2-アミノピリド[2,3-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-メチルヘキシル)アセトアミド(5)の合成

5b(168.5mg、0.36mmol)に、TFA(3mL)を添加した。24時間後、反応混合物を真空中で濃縮し、MeOH(20mL×3回)を用いて共蒸発させた。残渣をMeOH中で懸濁させ、濾過した。溶液を真空中で濃縮し、5をそのTFA塩として得た。LC/MS(ESI)C₁₆H₂₄N₆Oの計算値:m/z 317.20、実測値317.24[M+H]⁺; t_R = 0.64分、LC/MS方法Aで。¹H NMR(400 MHz, メタノール-d₄) 9.05(s, 1H), 8.73(dd, J = 4.7, 1.6 Hz, 1H), 8.55(dd, J = 8.2, 1.6 Hz, 1H), 7.46(dd, J = 8.2, 4.7 Hz, 1H), 3.87(dd, J = 14.3, 5.3 Hz, 1H), 3.40 - 3.33(m, 1H), 2.23 - 2.04(m, 2H), 2.02(s, 3H), 1.57(s, 3H), 1.39 - 1.28(m, 4H), 0.92(t, J = 6.9 Hz, 3H). ¹⁹F NMR(377 MHz, メタノール-d₄) -77.93.

(実施例6)

【化43】



【0352】

(R)-N-(2-((2-((2-(2,4-ジメトキシベンジル)アミノ)-5,6,7,8-テトラヒドロキナゾリン-4-イル)アミノ)-2-メチルヘキシル)アセトアミド(6a)の合成

THF(10mL)中の2,4-ジクロロ-5,6,7,8-テトラヒドロキナゾリン(Astatech, Inc.によって供給された)(100mg、0.49mmol)の溶液を、1i(200mg、0.95mmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.25mL、1.15mmol)で処理した。混合物を還流下で12時間攪拌した後、2,4-ジメトキシベンジルアミン(0.38mL、2.5mmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.13mL、0.75mmol)を添加し、混合物をマイクロ波反応器中で115℃まで2時間加熱した。この時間の後、反応物を室温まで冷却し、EtOAc(100mL)で希釈し、水(100mL)、ブライン(100mL)で洗浄し、Na₂SO₄で脱水し、濾過し、真空中で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーに供し、ヘキサン中の0~100%のEtOAcで溶離して、6aを得た。LCMS(m/z): 470.21[M+H]⁺.

【0353】

(R)-N-(2-((2-アミノ-5,6,7,8-テトラヒドロキナゾリン-4-

イル)アミノ)-2-メチルヘキシル)アセトアミド(6)の合成

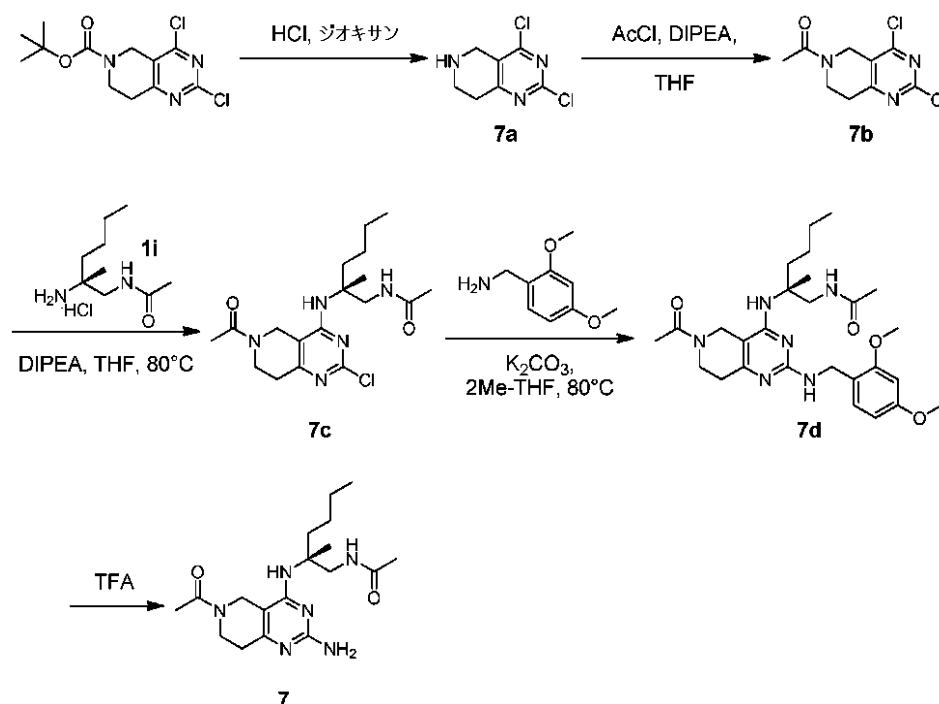
6a(60mg、0.133mmol)をTFA(3mL)に溶解した。60分後、混合物を真空中で濃縮した。残渣をMeOH中に入れ、濾過し、真空中で濃縮して、表題化合物6をそのTFA塩として得た。¹H NMR(400 MHz, MeOH-d₄) 8.65(dd, J = 4.3, 1.5 Hz, 1H), 7.86 - 7.73(m, 2H), 4.68 - 4.55(m, 4H), 3.59(dd, J = 13.9, 4.3 Hz, 4H), 3.34 - 3.23(m, 3H), 1.88(s, 3H), 1.78 - 1.67(m, 2H), 1.39(ddd, J = 7.7, 5.1, 2.4 Hz, 4H), 0.91(ddd, J = 8.3, 4.7, 3.0 Hz, 3H).

¹⁹F NMR(377 MHz, MeOH-d₄) -77.7.

LC/MS 320.15[M+H]⁺; t_R = 0.91分。(LC/MS HPLC方法A)。

(実施例7)

【化44】



【0354】

2,4-ジクロロ-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン(7a)の合成

DCM(10mL)中のtert-ブチル2,4-ジクロロ-7,8-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-6(5H)-カルボキシレート(500mg、1.64mmol、AstaTech, Inc.によって供給された)の溶液に、HCl溶液(1mL、4.0mmol、ジオキサソ中の4M)を添加した。3日後、反応物を真空中で濃縮して、7aをHCl塩として得た。LC/MS(ESI)C₇H₇Cl₂N₃の計算値:m/z 204.00、実測値204.00[M+H]⁺; t_R = 0.25分、LC/MS方法Aで。

【0355】

1-(2,4-ジクロロ-7,8-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-6(5H)-イル)エタン-1-オン(7b)の合成

THF(20mL)中の7a(401.9mg、1.64mmol)に、トリエチルアミン(0.55mL、3.95mmol)、続いて塩化アセチル(0.15mL、2.11mmol)を添加した。60分後、混合物を真空中で濃縮した。残渣をEtOAc(30mL)で希釈し、飽和NaHCO₃(aq)(30mL)およびブライン(30mL)で洗浄した。合わせた水性相をEtOAc(50mL)で抽出した。合わせた有機相をN

10

20

30

40

50

a_2SO_4 で脱水し、真空中で濃縮して、7bを得た。LC/MS (ESI) $C_9H_9Cl_2N_3O$ の計算値: m/z 246.01、実測値 246.14 [M+H]⁺; t_R = 0.68分、LC/MS方法Aで。

【0356】

(R)-N-(2-((6-アセチル-2-クロロ-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-メチルヘキシル)アセトアミド(7c)の合成

NMP (6.5 mL) 中の7b (420.7 mg, 1.64 mmol) および1i (363.9 mg, 1.64 mmol) の溶液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.60 mL, 3.29 mmol) を添加した。150 で18時間攪拌した後、反応物を室温まで冷却し、EtOAc (30 mL) で希釈し、水 (30 mL) で洗浄した。水性相をEtOAc (30 mL) で抽出した。合わせた有機相をブライン (50 mL × 3回) で洗浄し、 Na_2SO_4 で脱水し、次に濾過し、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーに供し、EtOAc-MeOHで溶離して、7cを生成物の混合物として得た。LC/MS (ESI) $C_{18}H_{28}ClN_5O_2$ の計算値: m/z 382.19、実測値 382.29 [M+H]⁺; t_R = 0.88分、LC/MS方法Aで。

【0357】

(R)-N-(2-((6-アセチル-2-((2,4-ジメトキシベンジル)アミノ)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-メチルヘキシル)アセトアミド(7d)の合成

2-MeTHF (10 mL) 中の7c (418.1 mg, 1.10 mmol) の溶液に、密封した容器中で、炭酸カリウム (303.9 mg, 2.19 mmol)、続いて2,4-ジメトキシベンジルアミン (0.82 mL, 5.47 mmol) を添加した。150

で18時間攪拌した後、反応物を室温まで冷却し、EtOAc (20 mL) で希釈し、水 (15 mL) およびブライン (15 mL) で洗浄した。合わせた水性相をEtOAc (50 mL) で抽出した。合わせた有機相を Na_2SO_4 で脱水し、次に濾過し、真空中で濃縮した。残渣を分取HPLC (Gemini 10u C18 110A, Axia; 25%のアセトニトリル水溶液 ~ 45%のアセトニトリル水溶液、12分間にわたる勾配) により精製して、7dをTFA塩として得た。LC/MS (ESI) $C_{27}H_{40}N_6O_4$ の計算値: m/z 513.31、実測値 513.46 [M+H]⁺; t_R = 0.88分、LC/MS方法Aで。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 9.12 (dt, J = 70.2, 5.8 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 168.2 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.46 - 6.40 (m, 1H), 6.37 (dt, J = 8.3, 2.1 Hz, 1H), 6.16 (dt, J = 72.4, 6.6 Hz, 1H), 4.52 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 4.41 - 4.22 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.69 (dt, J = 21.6, 6.8 Hz, 3H), 2.97 (ddd, J = 38.6, 14.6, 6.3 Hz, 1H), 2.82 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 2.73 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 2.21 (d, J = 34.6 Hz, 3H), 2.07 (d, J = 2.4 Hz, 3H), 2.05 - 1.97 (m, 1H), 1.81 - 1.67 (m, 1H), 1.39 (d, J = 11.7 Hz, 3H), 1.21 - 0.98 (m, 4H), 0.85 (t, J = 6.6 Hz, 3H). ¹⁹F NMR (377 MHz, クロロホルム-d) -76.33.

【0358】

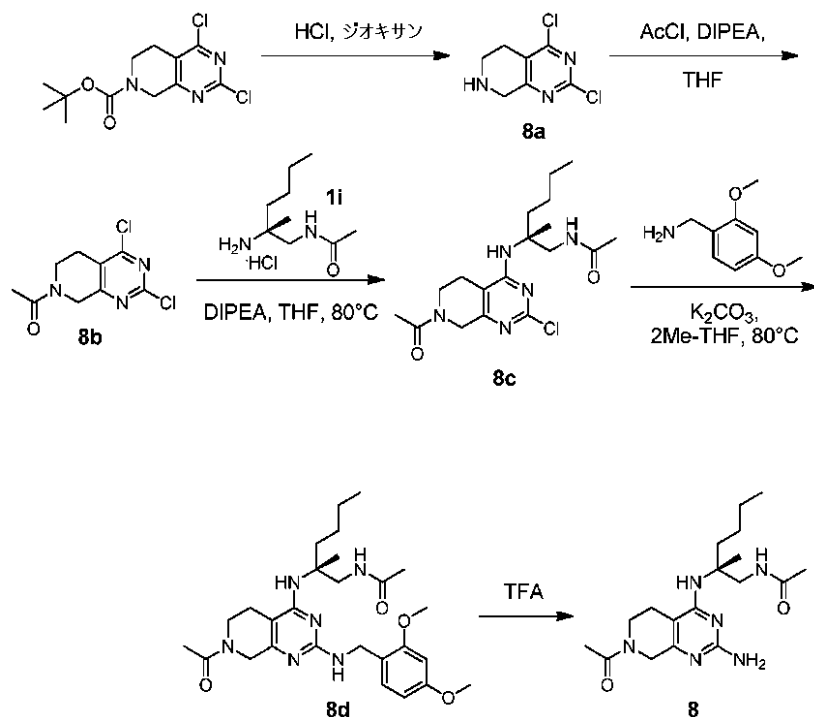
(R)-N-(2-((6-アセチル-2-アミノ-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-メチルヘキシル)アセトアミド(7)の合成

7d (53.6 mg, 0.11 mmol) に、TFA (3 mL) を添加した。3時間後、反応混合物を真空中で濃縮し、MeOH (20 mL × 3回) を用いて共蒸発させた。残渣をMeOH中で懸濁させ、濾過した。溶液を真空中で濃縮し、7をそのTFA塩として得た。LC/MS (ESI) $C_{18}H_{30}N_6O_2$ の計算値: m/z 363.24、実測値 363.36 [M+H]⁺; t_R = 0.65分、LC/MS方法Aで。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) 7.53 (d, J = 154.6 Hz, 1H), 4.41 - 4.20 (

m, 2H), 4.02 - 3.60 (m, 5H), 3.20 (dd, $J = 31.3, 14.2$ Hz, 1H), 2.70 (dt, $J = 47.8, 5.9$ Hz, 2H), 2.22 (d, $J = 18.5$ Hz, 3H), 2.17 - 2.07 (m, 1H), 2.02 (d, $J = 5.5$ Hz, 3H), 2.00 - 1.92 (m, 1H), 1.49 (d, $J = 15.4$ Hz, 3H), 1.38 - 1.15 (m, 4H), 0.91 (td, $J = 7.1, 3.3$ Hz, 3H). ^{19}F NMR (377 MHz, メタノール- d_4) -77.86.

(実施例 8)

【化 4 5】



10

20

【0359】

2,4-ジクロロ-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン(8a)の合成

DCM (10 mL) 中の tert-ブチル 2,4-ジクロロ-5,6-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-7(8H)-カルボキシレート (500 mg、1.64 mmol、AstaTech, Inc. によって供給された) の溶液に、HCl 溶液 (2 mL、8.0 mmol、ジオキサソ中の 4 M) を添加した。18 時間後、反応物を真空中で濃縮して、8a を HCl 塩として得た。LC/MS (ESI) $\text{C}_7\text{H}_7\text{Cl}_2\text{N}_3$ の計算値: m/z 204.00、実測値 204.00 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $t_R = 0.38$ 分、LC/MS 方法 A で。

30

【0360】

1-(2,4-ジクロロ-5,8-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-7(6H)-イル)エタン-1-オン(8b)の合成

THF (20 mL) 中の 8a に、トリエチルアミン (0.55 mL、3.95 mmol)、続いて塩化アセチル (0.14 mL、1.97 mmol) を添加した。60 分後、混合物を真空中で濃縮した。残渣を EtOAc (30 mL) で希釈し、飽和 NaHCO_3 (aq) (30 mL) およびブライン (30 mL) で洗浄した。合わせた水性相を EtOAc (50 mL) で抽出した。合わせた有機相を Na_2SO_4 で脱水し、真空中で濃縮して、8b を得た。LC/MS (ESI) $\text{C}_9\text{H}_9\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}$ の計算値: m/z 246.01、実測値 246.76 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $t_R = 0.74$ 分、LC/MS 方法 A で。

40

【0361】

(R)-N-(2-(7-アセチル-2-クロロ-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-メチルヘキシル)アセトアミド(8c)の合成

50

NMP (6.5 mL) 中の 8b (550.1 mg、1.64 mmol) および 1i (360.4 mg、1.64 mmol) の溶液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.60 mL、3.29 mmol) を添加した。150 で18時間攪拌した後、反応物を室温まで冷却し、EtOAc (30 mL) で希釈し、水 (30 mL) で洗浄した。水性相を EtOAc (30 mL) で抽出した。合わせた有機相をブライン (50 mL × 3回) で洗浄し、Na₂SO₄ で脱水し、次に濾過し、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーに供し、EtOAc-MeOH で溶離して、8c を生成物の混合物として得た。LC/MS (ESI) C₁₈H₂₈ClN₅O₂ の計算値：m/z 382.19、実測値 382.29 [M+H]⁺；t_R = 0.88 分、LC/MS 方法 A で。

【0362】

(R)-N-(2-((7-アセチル-2-(2,4-ジメトキシベンジル)アミノ)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-メチルヘキシル)アセトアミド(8d)の合成

2-MeTHF (4.5 mL) 中の 8c (173.9 mg、0.46 mmol) の溶液に、密封した容器中で、炭酸カリウム (131.7 mg、0.91 mmol)、続いて 2,4-ジメトキシベンジルアミン (0.35 mL、2.28 mmol) を添加した。150 で18時間攪拌した後、反応物を室温まで冷却し、EtOAc (30 mL) で希釈し、水 (25 mL) およびブライン (25 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で脱水し、次に濾過し、真空中で濃縮した。残渣を分取 HPLC (Gemini 10u C18 110 A, Axia; 25%のアセトニトリル水溶液 ~ 45%のアセトニトリル水溶液、15分間にわたる勾配) により精製して、8d を TFA 塩として得た。LC/MS (ESI) C₂₇H₄₀N₆O₄ の計算値：m/z 513.31、実測値 513.41 [M+H]⁺；t_R = 0.89 分、LC/MS 方法 A で。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d)

7.93 - 7.68 (m, 1H), 7.36 (d, J = 39.2 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 8.3, 4.7 Hz, 1H), 6.45 (dd, J = 4.4, 2.3 Hz, 1H), 6.38 (dd, J = 8.2, 2.7 Hz, 1H), 4.51 (dd, J = 12.8, 7.0 Hz, 4H), 3.80 (d, J = 6.1 Hz, 3H), 3.78 (d, J = 3.4 Hz, 3H), 3.76 - 3.66 (m, 2H), 3.07 (dd, J = 14.6, 6.2 Hz, 1H), 2.47 - 2.29 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.13 (d, J = 16.1 Hz, 3H), 2.09 - 2.01 (m, 1H), 1.85 - 1.72 (m, 1H), 1.45 (d, J = 2.3 Hz, 3H), 1.32 - 1.16 (m, 4H), 0.87 (td, J = 7.0, 3.7 Hz, 3H). ¹⁹F NMR (377 MHz, クロロホルム-d) -76.44.

【0363】

(R)-N-(2-((7-アセチル-2-アミノ-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-メチルヘキシル)アセトアミド(8)の合成

8d (65.5 mg、0.13 mmol) に、TFA (3 mL) を添加した。3時間後、反応混合物を真空中で濃縮し、MeOH (20 mL × 3回) を用いて共蒸発させた。残渣を MeOH 中で懸濁させ、濾過した。溶液を真空中で濃縮し、7 をその TFA 塩として得た。LC/MS (ESI) C₁₈H₃₀N₆O₂ の計算値：m/z 363.33、実測値 363.36 [M+H]⁺；t_R = 0.65 分、LC/MS 方法 A で。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) 7.55 (d, J = 23.4 Hz, 1H), 4.50 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 3.93 - 3.70 (m, 5H), 3.18 (dd, J = 14.2, 4.7 Hz, 1H), 2.41 (dt, J = 38.3, 6.0 Hz, 2H), 2.19 (d, J = 12.0 Hz, 3H), 2.13 - 2.05 (m, 1H), 2.01 (d, J = 5.8 Hz, 3H), 2.00 - 1.90 (m, 1H), 1.48 (d, J = 3.0 Hz, 3H), 1.41 - 1.15 (m, 4H), 0.90 (t, J = 7.0 Hz, 3H). ¹⁹F NMR (377 MHz, メタノール-d₄) -77.91.

(実施例 9)

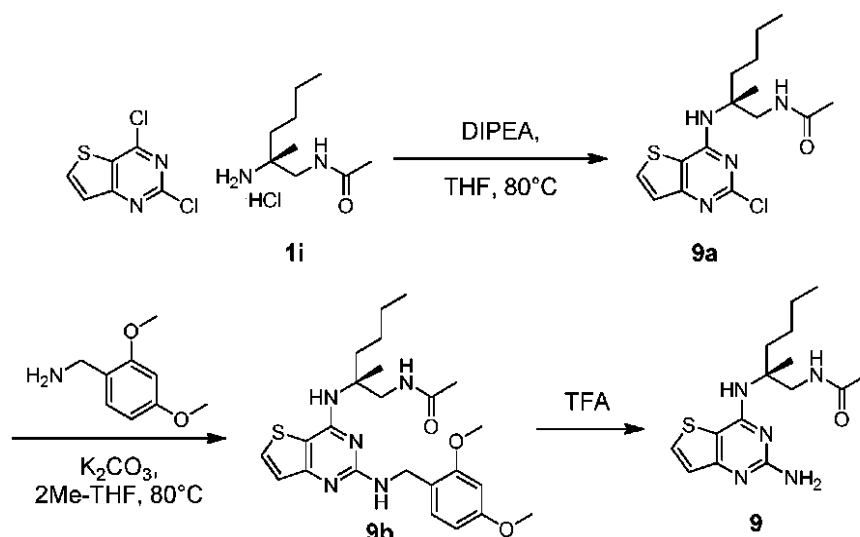
10

20

30

40

【化46】



10

【0364】

(R)-N-(2-((2-クロロチエノ[3,2-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)ヘキシル)アセトアミド(9a)の合成

2,4-ジオキサソ(4mL)中の1i(204mg、0.98mmol)および2,4-ジクロロチエノ[3,2-d]ピリミジン(200mg、0.975mmol、Synthonixによって供給された)の溶液に、Na₂CO₃(420mg、3.90mmol)を添加した。85で3日間攪拌した後、反応物を室温まで冷却し、EtOAc(20mL)で希釈し、水(20mL)およびブライン(20mL)で洗浄し、Na₂SO₄で脱水し、次に濾過し、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーに供し、ヘキサン-EtOAcで溶離して、9aを得た。LC/MS(ESI)C₁₅H₂₁ClN₄O₅の計算値:m/z 341.11、実測値341.12[M+H]⁺; t_R = 1.26分、LC/MS方法Aで。¹H NMR(400 MHz, クロロホルム-d) 7.71(d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.32(d, J = 5.3 Hz, 1H), 5.72(s, 1H), 3.84(dd, J = 13.9, 5.4 Hz, 1H), 3.70(dd, J = 13.9, 4.8 Hz, 1H), 1.88(td, J = 13.1, 11.6, 3.2 Hz, 1H), 1.66(td, J = 14.2, 12.3, 4.4 Hz, 1H), 1.35(s, 3H), 1.31(tt, J = 6.2, 3.3 Hz, 4H), 0.90(t, J = 6.7 Hz, 3H).

20

30

【0365】

(R)-N-(2-((2-((2,4-ジメトキシベンジル)アミノ)チエノ[3,2-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)ヘキシル)アセトアミド(9b)の合成

2-MeTHF(4mL)中の9a(188.7mg、0.55mmol)の溶液に、炭酸カリウム(158mg、0.11mmol)、続いて2,4-ジメトキシベンジルアミン(0.17mL、1.11mmol)を添加した。85で18時間攪拌した後、反応物を室温まで冷却し、水(10mL)およびブライン(10mL)で洗浄し、Na₂SO₄で脱水し、次に濾過し、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーに供し、ヘキサン-EtOAcで溶離して、9bを得た。LC/MS(ESI)C₂₄H₃₃N₅O₃Sの計算値:m/z 472.23、実測値472.23[M+H]⁺; t_R = 1.23分、LC/MS方法Aで。¹H NMR(400 MHz, クロロホルム-d) 7.55(d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.24(s, 1H), 7.12(d, J = 5.3 Hz, 1H), 6.45(d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.40(dd, J = 8.2, 2.4 Hz, 1H), 4.57(d, J = 5.9, 1.5 Hz, 4H), 3.88(dd, J = 14.0, 6.0 Hz, 1H), 3.82(s, 3H), 3.78(s, 3H), 3.56(dd, J = 14.1, 5.8 Hz, 1H), 1.92(s, 3H), 1.78(dq, J = 15.1, 8.6, 7.8 Hz, 1H), 1.35(s, 4H), 1.34-1.25(m, 7H), 0.94-0.86(m, 3H).

40

【0366】

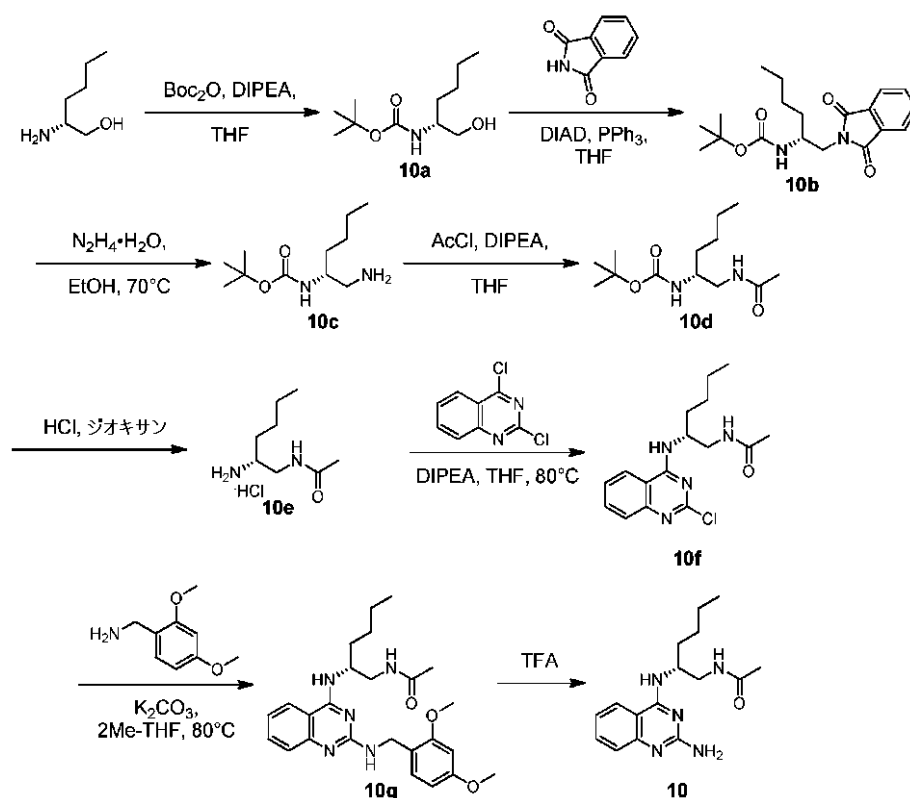
50

(R)-N-(2-(2-アミノチエノ[3,2-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)ヘキシル)アセトアミド(9)の合成

9b(12.9mg、0.03mmol)に、TFA(3mL)を添加した。2時間後、反応混合物を真空中で濃縮し、MeOH(20mL×3回)を用いて共蒸発させた。残渣をMeOH中で懸濁させ、濾過した。溶液を真空中で濃縮し、9をそのTFA塩として得た。LC/MS(ESI)C₁₅H₂₃N₅O₅の計算値:m/z 322.16、実測値322.16[M+H]⁺; t_R = 0.92分、LC/MS方法Aで。¹H NMR(400 MHz, メタノール-d₄) 8.09(d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.19(d, J = 5.4 Hz, 1H), 4.08(d, J = 13.7 Hz, 1H), 3.77(d, J = 13.7 Hz, 1H), 2.09 - 2.01(m, 1H), 1.91(s, 3H), 1.58 - 1.47(m, 1H), 1.35 - 1.29(m, 4H), 1.28(s, 3H), 0.92(t, J = 6.8 Hz, 3H). ¹⁹F NMR(377 MHz, メタノール-d₄) -77.85.

(実施例10)

【化47】



【0367】

tert-ブチル(R)-(1-ヒドロキシヘキサン-2-イル)カルバメート(18a)の合成

DCM(150mL)中の(R)-ノルロイシノール(4.0g、34.1mmol、Astatech Inc.によって供給された)の溶液に、二炭酸ジ-tert-ブチル(14.9g、68.3mmol)、続いてN,N-ジイソプロピルエチルアミン(6.0mL、34.1mmol)を添加した。40℃で18時間攪拌した後、反応物を周囲温度まで冷却し、水(75mL)およびブライン(75mL)で洗浄し、Na₂SO₄で脱水し、真空中で濃縮した。残渣を、ELSDを備えたシリカゲルクロマトグラフィーに供し、ヘキサン-EtOAcで溶離して、10aを得た。LC/MS(ESI)C₁₁H₂₃NO₃の計算値:m/z 218.17、実測値217.70[M+H]⁺; t_R = 0.93分、LC/MS方法Aで。¹H NMR(400 MHz, クロロホルム-d) 4.59(s, 1H), 3.67(dd, J = 10.5, 3.4 Hz, 1H), 3.61(s, 1H), 3.53(dd, J = 10.5, 5.7 Hz, 1H), 2.18(s, 1H), 1.57 - 1.47(m, 1H), 1.45(s, 9H), 1.43 - 1.38(m, 1H), 1.39 - 1.29(m, 4H), 0.97 - 0.83(m

, 3H).

【0368】

tert - ブチル (R) - (1 - (1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 2 - イル) ヘキサン - 2 - イル) カルバメート (10 b) の合成

THF (33 mL) 中の 10 a (7.10 g、32.1 mmol) の溶液に、トリフェニルホスフィン (10.5 g、42.5 mmol)、続いてフタルイミド (6.3 g、42.5 mmol) およびジイソプロピルアゾジカルボキシレート (8.4 mL、42.5 mmol) を添加した。周囲温度で 18 時間攪拌した後、反応物を EtOAc (75 mL) で希釈し、水 (75 mL) およびブライン (100 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で脱水し、次に濾過し、真空中で濃縮した。次に残渣をエーテルを用いて摩砕し、濾過し、真空中で数回濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーに供し、ヘキサン - EtOAc で溶離して、10 b を得た。LC / MS (ESI) C₁₉H₂₆N₂O₄ の計算値 : m / z 347.19、実測値 346.37 [M + H]⁺ ; t_R = 1.01 分、LC / MS 方法 A で。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 7.84 (dd, J = 5.5, 3.1 Hz, 2H), 7.70 (dd, J = 5.3, 3.0 Hz, 2H), 4.52 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 3.97 (s, 1H), 3.79 - 3.53 (m, 2H), 1.64 - 1.27 (m, 6H), 1.22 (s, 9H), 0.91 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

10

【0369】

tert - ブチル (R) - (1 - アミノヘキサン - 2 - イル) カルバメート (10 c) の合成

EtOH (35 mL) 中の 10 b (1.21 g、3.49 mmol) の溶液に、ヒドラジン - 水和物 (0.34 mL、6.98 mmol) を添加した。80 で 18 時間攪拌した後、反応物を周囲温度まで冷却し、エーテル (50 mL) で希釈し、濾過し、エーテル (30 mL) ですすぎ、真空中で濃縮して、10 c を得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 3.52 (s, 1H), 2.78 (dd, J = 13.1, 4.5 Hz, 1H), 2.63 (dd, J = 13.1, 6.8 Hz, 1H), 1.44 (s, 9H), 1.40 - 1.27 (m, J = 3.7 Hz, 6H), 0.89 (t, J = 6.3 Hz, 3H).

20

【0370】

tert - ブチル (R) - (1 - アセトアミドヘキサン - 2 - イル) カルバメート (10 d) の合成

THF (100 mL) 中の 10 c (0.68 g、3.15 mmol) の溶液に、N, N - ジイソプロピルエチルアミン (0.88 mL、6.31 mmol)、続いて塩化アセチル (0.337 mL、4.72 mmol) を添加した。周囲温度で 1 時間攪拌した後、反応物を EtOAc (120 mL) で希釈し、飽和重炭酸ナトリウム溶液 (150 mL) およびブライン (75 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で脱水し、次に濾過し、真空中で濃縮して、粗製の 10 d を得た。LC / MS (ESI) C₁₃H₂₆N₂O₃ の計算値 : m / z 259.19、実測値 258.81 [M + H]⁺ ; t_R = 0.90 分、LC / MS 方法 A で。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 3.72 - 3.50 (m, 1H), 3.30 - 3.09 (m, 2H), 1.90 (s, 3H), 1.38 (s, 9H), 1.34 - 1.09 (m, 6H), 0.83 (t, J = 6.8, 6.1 Hz, 3H).

30

40

【0371】

(R) - N - (2 - アミノヘキシル) アセトアミド (10 e) の合成

DCM (6 mL) 中の 10 d (813 mg、3.15 mmol) の溶液に、HCl 溶液 (3.2 mL、ジオキサン中の 4 M) を添加した。周囲温度で 18 時間攪拌した後、溶液を真空中で濃縮して、粗製の 10 e を HCl 塩として得た。LC / MS (ESI) C₈H₁₈N₂O の計算値 : m / z 159.14、実測値 159.98 [M + H]⁺ ; t_R = 0.49 分、LC / MS 方法 A で。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 3.14 - 3.04 (m, 1H), 2.10 (s, 3H), 1.80 - 1.61 (m, 2H), 1.29 - 1.23 (m, 4H), 0.96 - 0.82 (m, 3H).

【0372】

50

(R)-N-(2-(2-(2,4-ジメトキシベンジル)アミノ)キナゾリン-4-イル)アミノ)ヘキシル)アセトアミド(10g)の合成
 THF(2mL)中の2,4-ジクロロキナゾリン(100mg、0.502mmol)および10e(107.6mg、0.502mmol)の溶液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.18mL、1.0mmol)を添加した。75℃で18時間攪拌した後、2,4-ジメトキシベンジルアミン(0.17mL、1.1mmol)、続いてN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.20mL、1.1mmol)を添加した。反応物をマイクロ波反応器中で125℃において30分間加熱し、溶液をEtOAc(60mL)で希釈し、水(50mL)およびブライン(60mL)で洗浄し、Na₂SO₄で脱水し、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーに供し、ヘキサン-EtOAcで、続いてEtOAc-MeOHで溶離して、異性体混合物として10gを得た。LC/MS(ESI)C₂₅H₃₃N₅O₃の計算値:m/z 452.26、実測値452.37[M+H]⁺; t_R = 1.01分、LC/MS方法Aで。¹H NMR(400 MHz, クロロホルム-d) 7.62 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.21 (t, J = 9.3 Hz, 1H), 7.12 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.44 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.39 (dd, J = 8.1, 2.3 Hz, 1H), 4.59 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 4.41 - 4.13 (m, 1H), 3.84 (d, J = 2.8 Hz, 3H), 3.77 (d, J = 1.5 Hz, 3H), 3.66 - 3.51 (m, 1H), 3.37 (dt, J = 15.0, 4.2 Hz, 1H), 1.94 (dd, J = 29.2, 2.2 Hz, 3H), 1.75 - 1.64 (m, 1H), 1.63 - 1.52 (m, 1H), 1.47 - 1.34 (m, 2H), 1.33 - 1.28 (m, 2H), 0.90 (dt, J = 29.0, 7.1 Hz, 3H).

10

20

【0373】

(R)-N-(2-(2-アミノキナゾリン-4-イル)アミノ)ヘキシル)アセトアミド(10)の合成
 10g(67.3mg、0.15mmol)に、TFA(3mL)を添加した。90分後、反応混合物を真空中で濃縮し、MeOH(20mL×3回)を用いて共蒸発させた。残渣を分取HPLC(Gemini 10u C18 110A、Axia; 20%のアセトニトリル水溶液~40%のアセトニトリル水溶液、10分間にわたる勾配)により精製して、10をそのTFA塩として得た。LC/MS(ESI)C₁₆H₂₃N₅Oの計算値:m/z 302.19、実測値302.24[M+H]⁺; t_R = 0.64分、LC/MS方法Aで。¹H NMR(400 MHz, メタノール-d₄) 8.03 (dt, J = 8.4, 1.0 Hz, 1H), 7.77 (ddt, J = 8.4, 7.2, 1.1 Hz, 1H), 7.42 (tdd, J = 7.2, 2.4, 1.2 Hz, 2H), 4.23 (tt, J = 9.1, 4.6 Hz, 1H), 3.82 (dd, J = 13.4, 4.6 Hz, 1H), 3.58 (dd, J = 13.6, 8.4 Hz, 1H), 1.92 (s, 3H), 1.63 (ddt, J = 14.0, 9.3, 4.8 Hz, 1H), 1.51 (dtd, J = 13.8, 9.3, 4.1 Hz, 1H), 1.46 - 1.28 (m, 4H), 0.93 (t, J = 6.6 Hz, 3H). ¹⁹F NMR(377 MHz, メタノール-d₄) -77.86.

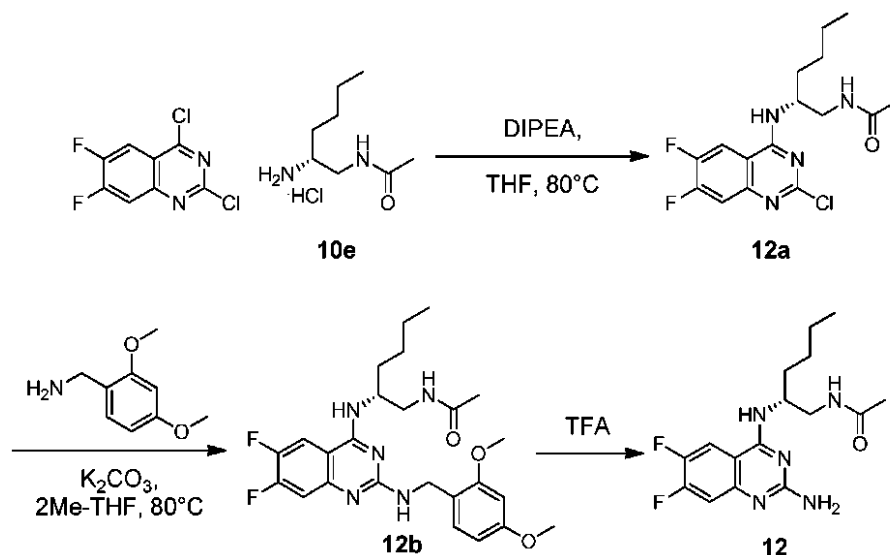
30

(実施例11)

- 1.45 (m, 1H), 1.45 - 1.29 (m, 4H), 0.93 (t, J = 7.0 Hz, 3H). ¹
⁹F NMR (377 MHz, メタノール-d₄) -77.85, -103.53 -104.38 (m).

(実施例 12)

【化 49】



10

【0376】

(R)-N-(2-((2-(2-クロロ-6,7-ジフルオロキナゾリン-4-イル)アミノ)ヘキシル)アセトアミド(12a)の合成

THF(2.4 mL)中の2,4-ジクロロ-6,7-ジフルオロキナゾリン(1.00 g、0.43 mmol)および10e(91 mg、0.47 mmol)の溶液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.15 mL、0.85 mmol)を添加した。周囲温度で18時間攪拌した後、その溶液をEtOAc(75 mL)で希釈し、水(50 mL)およびブライン(60 mL)で洗浄し、Na₂SO₄で脱水し、濾過し、真空中で濃縮して、粗製の12aを得た。LC/MS(ESI)C₁₆H₁₉ClF₂N₄Oの計算値：m/z 357.12、実測値357.23[M+H]⁺；t_R=1.09分、LC/MS方法Aで。¹H NMR(400 MHz, クロロホルム-d) 7.46 (dd, J = 10.7, 7.6 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 15.2, 8.7 Hz, 1H), 4.47 - 4.30 (m, 1H), 3.66 (dt, J = 9.2, 2.9 Hz, 1H), 3.39 (ddd, J = 14.4, 5.1, 3.1 Hz, 1H), 1.99 (s, 3H), 1.74 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 1.59 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 1.40 - 1.31 (m, 4H), 0.86 - 0.77 (m, 3H).

20

30

【0377】

(R)-N-(2-((2-((2,4-ジメトキシベンジル)アミノ)-6,7-ジフルオロキナゾリン-4-イル)アミノ)ヘキシル)アセトアミド(12b)の合成

THF(3 mL)中の12a(152 mg、0.43 mmol)の溶液に、2,4-ジメトキシベンジルアミン(0.19 mL、1.28 mmol)、続いてN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.22 mL、1.28 mmol)を添加した。反応物をマイクロ波反応器中で140 °Cにおいて1時間加熱し、溶液をヘキサン-EtOAc(1:3、75 mL)で希釈し、水(50 mL x 2回)およびブライン(75 mL)で洗浄し、Na₂SO₄で脱水し、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーに供し、ヘキサン-EtOAcで、続いてEtOAc-MeOHで溶離して、12bを得た。LC/MS(ESI)C₂₅H₃₁F₂N₅O₃の計算値：m/z 488.24、実測値488.33[M+H]⁺；t_R=1.16分、LC/MS方法Aで。¹H NMR(400 MHz, クロロホルム-d) 7.45 (dt, J = 10.8, 7.7 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.18 - 7.07 (m, 1H), 6.45 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.40 (dd, J = 8.2, 2.4 Hz, 1H), 4.56 (dd, J = 5.9, 3.0 Hz, 2H), 4.41 - 4.30 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.56 - 3.45 (m,

40

50

1H), 3.33 (dt, $J = 14.0, 4.1$ Hz, 1H), 1.83 (s, 3H), 1.76 - 1.61 (m, 1H), 1.60 - 1.49 (m, 1H), 1.36 - 1.28 (m, 4H), 0.87 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H).

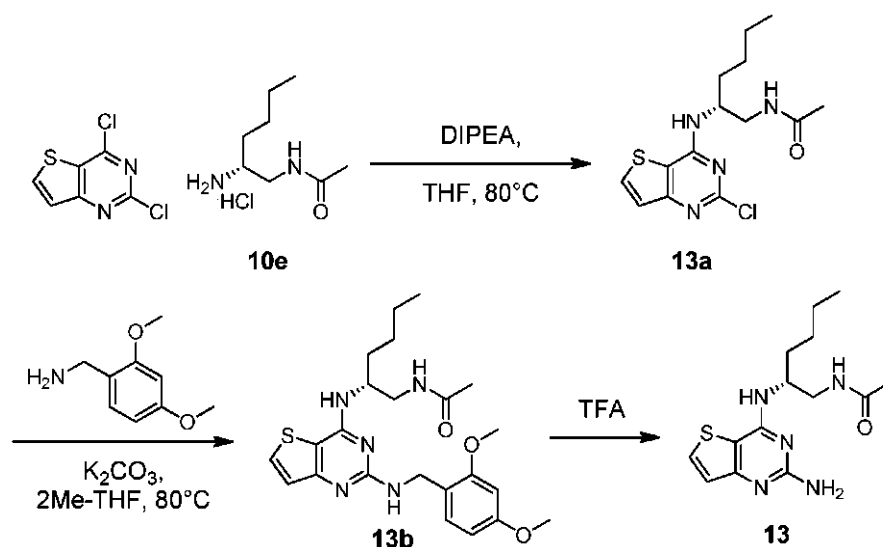
【0378】

(R)-N-(2-(2-(2-アミノ-6,7-ジフルオロキナゾリン-4-イル)アミノ)ヘキシル)アセトアミド(12)の合成

12b(26.0mg、0.05mmol)に、TFA(3mL)を添加した。90分後、反応混合物を真空中で濃縮し、MeOH(20mL×3回)を用いて共蒸発させた。残渣をMeOH中で懸濁させ、濾過した。溶液を真空中で濃縮し、12をそのTFA塩として得た。LC/MS(ESI) $C_{16}H_{21}F_2N_5O$ の計算値： m/z 338.17、実測値338.30 $[M+H]^+$ ； $t_R = 0.74$ 分、LC/MS方法Aで。 1H NMR(400 MHz, メタノール- d_4) 8.21 (dd, $J = 10.9, 7.9$ Hz, 1H), 7.37 (dd, $J = 10.6, 6.8$ Hz, 1H), 4.66 (qd, $J = 7.4, 4.1$ Hz, 1H), 3.57 (dd, $J = 13.9, 4.2$ Hz, 1H), 3.30 - 3.20 (m, 1H), 1.88 (s, 3H), 1.70 (pd, $J = 7.8, 6.9, 3.2$ Hz, 2H), 1.46 - 1.31 (m, 4H), 0.99 - 0.85 (m, 3H). ^{19}F NMR(377 MHz, メタノール- d_4) -77.76, -126.95 - -128.53 (m), -142.19 (ddd, $J = 21.6, 11.0, 7.0$ Hz).

(実施例13)

【化50】



【0379】

(R)-N-(2-(2-(2-(2,4-ジメトキシベンジル)アミノ)チエノ[3,2-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)ヘキシル)アセトアミド(13b)の合成
THF(3mL)中の2,4-ジクロロチエノ[3,2-d]ピリミジン(100mg、0.49mmol)および10a(77mg、0.49mmol)の溶液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.340mL、1.951mmol)を添加した。80
で18時間攪拌した後、2,4-ジメトキシベンジルアミン(0.293mL、1.951mmol)、続いてN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.255mL、1.45mmol)を添加した。反応物をマイクロ波反応器中で155において2時間加熱し、EtOAc(60mL)で希釈し、水(60mL)で洗浄した。水性相をEtOAc(50mL)で抽出し、合わせた有機層をブライン(60mL)で洗浄し、 Na_2SO_4 で脱水し、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーに供し、ヘキサン-EtOAcで、続いてEtOAc-MeOHで溶離して、異性体混合物として13bを得た。LC/MS(ESI) $C_{23}H_{31}N_5O_3S$ の計算値： m/z 458.22、実測値458.30 $[M+H]^+$ ； $t_R = 0.93$ 分、LC/MS方法Aで。 1H NMR(400 MHz, クロロホルム-d) 7.56 - 7.49 (m, 1H), 7.25 - 7.21 (m, 1H), 7.

09 (dd, $J = 5.4, 2.5$ Hz, 1H), 6.45 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.40 (dd, $J = 8.2, 2.4$ Hz, 1H), 4.67 - 4.46 (m, 2H), 4.45 - 4.29 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.75 - 3.63 (m, 1H), 3.46 - 3.34 (m, 1H), 1.80 (s, 3H), 1.65 - 1.43 (m, 2H), 1.40 - 1.29 (m, 4H), 0.94 - 0.84 (m, 3H).

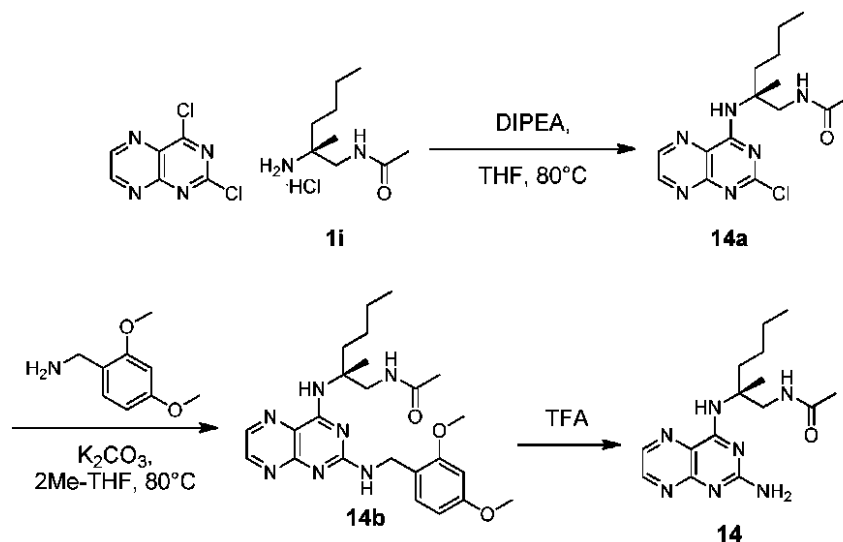
【0380】

(R)-N-(2-(2-(2-アミノチエノ[3,2-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)ヘキシル)アセトアミド(13)の合成

13b(46.4mg、0.10mmol)に、TFA(3mL)を添加した。90分後、反応混合物を真空中で濃縮し、MeOH(20mL×3回)を用いて共蒸発させた。残渣を分取HPLC(Gemini 10u C18 110A、Axia; 20%のアセトニトリル水溶液~40%のアセトニトリル水溶液、10分間にわたる勾配)により精製して、13をそのTFA塩として得た。LC/MS(ESI) $C_{14}H_{21}N_5O_5$ の計算値: m/z 308.15、実測値308.20 $[M+H]^+$; $t_R = 0.65$ 分、LC/MS方法Aで。 1H NMR(400 MHz, メタノール- d_4) 8.07 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 7.17 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 4.17 (ddt, $J = 9.5, 7.7, 4.7$ Hz, 1H), 3.79 (dd, $J = 13.5, 4.8$ Hz, 1H), 3.50 (dd, $J = 13.5, 7.7$ Hz, 1H), 1.91 (s, 3H), 1.60 (ddd, $J = 13.8, 9.3, 4.5$ Hz, 1H), 1.53 - 1.44 (m, 1H), 1.44 - 1.27 (m, 5H), 0.92 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H). ^{19}F NMR(377 MHz, メタノール- d_4) -77.89.

(実施例14)

【化51】



【0381】

(R)-N-(2-(2-(2-(2,4-ジメトキシベンジル)アミノ)プテリジン-4-イル)アミノ)-2-メチルヘキシル)アセトアミド(14b)の合成

THF(2.5mL)中の1i(100mg、0.58mmol)および2,4-ジクロロプテリジン(96mg、0.58mmol、AstaTech, Inc.によって供給された)の溶液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.25mL、1.9mmol)を添加した。混合物をマイクロ波反応器中で100において30分間加熱した。次に混合物に2,4-ジメトキシベンジルアミン(0.15mL、0.96mmol)を添加し、マイクロ波反応器中で120において30分間加熱した。反応物をEtOAc(15mL)で希釈し、水(15mL)およびブライン(15mL)で洗浄し、 Na_2SO_4 で脱水し、次に濾過し、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーに供し、ヘキサン-EtOAcで、続いてEtOAc-MeOHで溶離して、14bを得た。LC/MS(ESI) $C_{24}H_{33}N_7O_3$ の計算値: m/z 468.26、実測値4

6.8 - 3.5 [M + H]⁺; t_R = 0.96分、LC/MS方法Aで。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 8.75 - 8.25 (m, 1H), 8.10 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 7.24 (dd, J = 83.8, 8.2 Hz, 1H), 7.08 - 6.86 (m, 1H), 6.52 - 6.29 (m, 2H), 4.63 (d, J = 26.6 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.77 (d, J = 8.0 Hz, 3H), 3.74 - 3.64 (m, 2H), 1.95 (d, J = 24.8 Hz, 3H), 1.63 (t, J = 12.8 Hz, 1H), 1.39 (s, 3H), 1.34 - 1.16 (m, 5H), 0.90 - 0.81 (m, 3H).

【0382】

(R)-N-(2-((2-アミノプテリジン-4-イル)アミノ)-2-メチルヘキシル)アセトアミド(14)の合成

14b (52.2 mg, 0.11 mmol)に、TFA (3 mL)を添加した。5時間後、反応混合物を真空中で濃縮し、MeOH (20 mL × 3回)を用いて共蒸発させた。残渣をMeOH中で懸濁させ、濾過した。溶液を真空中で濃縮し、そのTFA塩として得た。LC/MS (ESI) C₁₅H₂₃N₇Oの計算値: m/z 318.20、実測値 318.45 [M + H]⁺; t_R = 0.67分、LC/MS方法Aで。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) 8.77 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 8.65 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 3.93 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 3.52 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 2.25 - 2.12 (m, 1H), 1.96 (s, 4H), 1.56 (s, 3H), 1.36 (td, J = 8.4, 6.9, 4.8 Hz, 4H), 0.96 - 0.87 (m, 3H).

HPLC法

【0383】

LC/MS HPLCに関する方法(方法A): HPLC LC/MSクロマトグラムを、Thermo Scientific LCQ LC/MSシステムを使用し、0.1%のギ酸調整剤を含む、2%のアセトニトリル水溶液 ~ 98%のアセトニトリル水溶液の1.85分間の勾配溶離を使用して、Kinetex 2.6u C18 100A、5 × 30 mm HPLCカラムで溶離することにより、生成した。

【0384】

LC/MS HPLCに関する方法(方法B): HPLC LC/MSクロマトグラムを、Thermo Scientific LCQ LC/MSシステムを使用し、0.1%のギ酸調整剤を含む、2%のアセトニトリル水溶液 ~ 98%のアセトニトリル水溶液の2.85分間の勾配溶離を使用して、Kinetex 2.6u C18 100A、5 × 30 mm HPLCカラムで溶離することにより、生成した。

細胞および試薬

【0385】

健康なドナーから単離された、凍結保存したヒトPBMCを、StemCell Technologies (Vancouver, Canada)から購入した。使用した細胞培養培地は、10%ウシ胎児血清(Hyclone, GE Healthcare, Logan, UT)およびベニシリン-ストレプトマイシン(Mediatech)が補充されたL-グルタミン(Mediatech, Manassas, VA)を含む、RPMIであった。ヒトTNF、IL12p40、およびIFN 2a 384 ウェルアッセイ捕捉プレート、標準物質、バッファ、および前処理試薬(processing reagent)を、MesoScale Discovery Technologies (MSD; Rockville, MD)から入手した。

【0386】

凍結保存したヒトPBMC (1 × 10⁸個の細胞/mL)を37 °Cで解凍し、25 mLの温かい細胞培養培地に再懸濁した。細胞を200 × g (Beckman Avanti J-E)で5分間ベレット化し、新鮮な培養培地20 mLに再懸濁した。Cellometer (Nexcelcom Bioscience)を使用して細胞を計数し、2 × 10⁶個の細胞に調整し、37 °C、5% CO₂に設定されたインキュベーター内で2時間インキュベートして、凍結保存から回復させた。化合物をDMSO中で、半対数段階

10

20

30

40

50

(half log step)での段階希釈を行うことにより、10点用量範囲を作成した。384ウェルヘッドを備えたBravoピペット(Agilent)を使用して、化合物0.4 μ Lを、細胞培養培地30 μ Lを含有する384ウェルの黒色クリアボトムプレート(Greiner Bio-One, Germany)の各ウェルに移した。次いで回収したPBMCを、MicroFlowマルチチャンネルディスペンサー(Biotek)を使用して、1ウェル当たり50 μ L(100k細胞/ウェル)でアッセイプレートに分配した。最終DMSO濃度は0.5%であった。DMSOを陰性対照として使用した。プレートを37 $^{\circ}$ Cで24時間インキュベートした。アッセイプレート中のPBMCを200 \times gで5分間の遠心分離(Beckman Avanti J-E)によりペレット化した。

10

【0387】

Biomek FX 384ウェルピペット分注ステーション(Beckman)を使用して、アッセイプレートからの馴化培地(CCM)を、各サイトカインにカスタマイズしたMSD捕捉プレートに移した。IFN α およびIL12-p40検出の場合、CCM 25 μ Lおよび20 μ Lを、それぞれ各捕捉プレートに直接添加した。TNF α 検出の場合、CCMを新鮮な培養培地に1:9に希釈し、希釈したCCM 20 μ Lを使用した。各サイトカインについて段階希釈した較正標準を使用して、標準曲線を作成し、アッセイの直線性を確立した。プレートを密封し、200rpmに設定したプレート振盪機(Titer Plate)内で、4 $^{\circ}$ Cで一晩インキュベートした。翌日、各サイトカインに特異的な抗体を、MSD Diluent 100抗体希釈緩衝液中で1:50に希釈した。希釈した抗体を10 μ L/ウェルで、対応する捕捉プレートに添加し、振盪機内で、RTで1~2時間インキュベートした。プレートを、Biotek Microflowプレートウォッシャーを使用して、PBST緩衝液で洗浄した(3 \times 、60 μ L/ウェル)。脱イオン水で2倍に希釈したMSD Read Buffer 35 μ L/ウェルを、Biomek FX機器を介して添加した。プレートをMSD6000リーダーですぐに読み取った。データを各アッセイプレートにおいて陽性および陰性対照に対して正規化した。AC₅₀値は、正規化された活性化パーセントに基づき、Pipeline Pilotソフトウェア(Accelrys, San Diego, CA)を用いた非線形回帰により計算した、最大半数効果での化合物濃度を表す。

20

【0388】

サイトカインプロファイリングアッセイの結果を、表1に報告する。

30

【表1-1】

実施例番号	TNF α AC ₅₀ (nM)	IL12p40 AC ₅₀ (nM)	IFN α AC ₅₀ (nM)
1	62.95	52.19	>50000

【表 1 - 2】

2	40.87	8.83	>50000
3	811.93	703.37	>50000
4	110.35	131.73	>50000
5	542.65	363.52	>50000
6	10177	9580.7	>50000
7	2496	2323.2	>50000
8	4612.3	3628	>50000
9	1100	854.68	>50000
10	1674	1315	>50000
11	561	433	>50000
12	10192	11998	>50000
13	9519	8288	>50000
14	1914	1896	>50000

10

20

【0389】

本開示では、様々な実施形態および技法への参照を提供する。しかし、本開示の精神および範囲内に含まれる限り多くの変更および修正を行ってもよいことが、理解されるべきである。

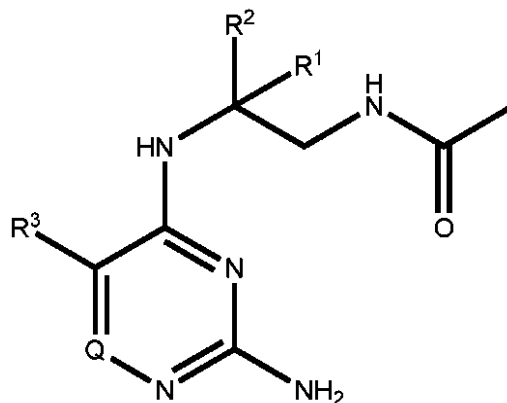
特定の実施形態では、例えば以下の項目が提供される。

30

(項目 1)

式 I

【化 5 2】



40

式 I

の化合物、またはその薬学的に許容される塩であって、

式中、

R^1 は、-H、 C_{1-4} アルキル、または C_{1-4} ハロアルキルであり；

R^2 は、 C_{1-6} アルキル、または C_{1-6} ハロアルキルであり；

R^3 は、1 個の R^x で必要に応じて置換されている C_{1-4} アルコキシであり；

50

各 R^X は、独立して、 $-OR^Y$ 、1 から 3 個の R^Z で必要に応じて置換されている、酸素、窒素、および硫黄から選択される 1 から 3 個のヘテロ原子を有する 5 から 6 員ヘテロシクリル；1 から 3 個の R^Z で必要に応じて置換されているフェニル；または 1 から 3 個の R^Z で必要に応じて置換されている、酸素、窒素、および硫黄から選択される 1 から 3 個のヘテロ原子を有する 5 から 6 員ヘテロアリールであり；

R^Y は、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、または 1 から 3 個の R^Z で必要に応じて置換されている、酸素、窒素、および硫黄から選択される 1 から 3 個のヘテロ原子を有する 5 から 10 員ヘテロアリールであり；

Q は、N、CH、または CR^4 であり；

または R^3 および R^4 は、一緒になって、 C_{5-6} シクロアルキル；酸素、窒素、および硫黄から選択される 1 から 3 個のヘテロ原子を有する 5 から 6 員ヘテロシクリル；フェニル；もしくは酸素、窒素、および硫黄から選択される 1 から 3 個のヘテロ原子を有する 5 から 6 員ヘテロアリールを形成し、

C_{5-6} シクロアルキルおよびフェニルは、それぞれ独立して、1 から 3 個の R^5 で必要に応じて置換されており；

各 R^5 は、独立して、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、1 から 3 個の R^Z で必要に応じて置換されている C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)C_{1-4}$ アルキル、 $-C(O)OC_{1-4}$ アルキル、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH(C_{1-4}$ アルキル)、 $-C(O)N(C_{1-4}$ アルキル) $_2$ 、 $-N(H)C(O)C_{1-4}$ アルキル、 $-S(O)_2C_{1-4}$ アルキル、または 1 から 3 個の R^Z で必要に応じて置換されている、酸素、窒素、および硫黄から選択される 1 から 3 個のヘテロ原子を有する 5 から 6 員ヘテロアリールであり；

5 から 6 員ヘテロアリールは、1 から 3 個の R^6 で必要に応じて置換されており；

各 R^6 は、独立して、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、1 から 3 個の R^Z で必要に応じて置換されている 1 個のフェニルで必要に応じて置換されている C_{1-4} アルキル； C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 $-S(O)_2C_{1-4}$ アルキル；1 から 3 個の R^Z で必要に応じて置換されている、酸素、窒素、および硫黄から選択される 1 から 3 個のヘテロ原子を有する 5 から 6 員ヘテロシクリル；1 から 3 個の R^Z で必要に応じて置換されているフェニル；または 1 から 3 個の R^Z で必要に応じて置換されている、酸素、窒素、および硫黄から選択される 1 から 3 個のヘテロ原子を有する 5 から 6 員ヘテロアリールであり；

5 から 6 員ヘテロシクリルは、1 から 3 個の R^7 で必要に応じて置換されており；

R^7 は、ハロゲン、 $-OH$ 、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、または $-C(O)R^8$ であり；

各 R^8 は、独立して、 $-CN$ もしくは $-NH_2$ で必要に応じて置換されている C_{1-4} アルキル； C_{1-4} ハロアルキル； C_{5-6} シクロアルキル、1 から 3 個の R^Z で必要に応じて置換されている、酸素、窒素、および硫黄から選択される 1 から 3 個のヘテロ原子を有する 5 から 6 員ヘテロシクリル；または 1 から 3 個の R^Z で必要に応じて置換されている、酸素、窒素、および硫黄から選択される 1 から 3 個のヘテロ原子を有する 5 から 10 員ヘテロアリールであり；

各 R^Z は、独立して、 $-NH_2$ 、 C_{1-4} アルキル、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OC_{1-4}$ アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、または $-C(O)NH_2$ であり；

但し、式 I は、

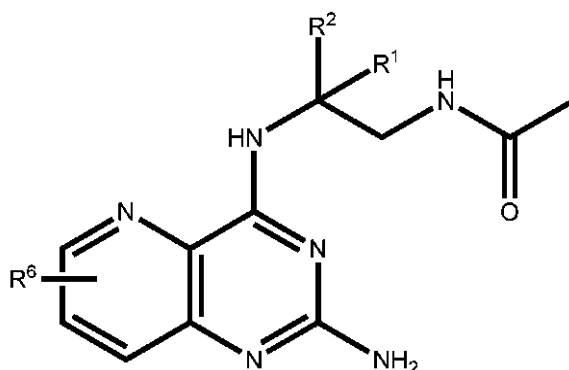
10

20

30

40

【化53】



10

ではない、化合物またはその薬学的に許容される塩。

(項目2)

Qが、CHまたはCR⁴である、項目1に記載の化合物。

(項目3)

R¹が、-HまたはC₁₋₄アルキルである、項目1または2に記載の化合物。

(項目4)

R¹が、メチルである、項目1または3のいずれか一項に記載の化合物。

(項目5)

R²が、C₃₋₆アルキルである、項目1から4のいずれか一項に記載の化合物。

20

(項目6)

R³が、1個のR^xで必要に応じて置換されているC₁₋₂アルコキシである、項目1から5のいずれか一項に記載の化合物。

(項目7)

各R^xが、独立して、OR^y、モルホリノ、フェニル、ピリジニル、ピラゾリル、またはピリダジニルであり、各モルホリノ、フェニル、ピリジニル、ピラゾリル、およびピリダジニルが、独立して、-OCH₃、C₁₋₃アルキル、クロロ、またはフルオロで必要に応じて置換されており；式中、R^yは、-CH₃、-CH₂CF₃、または-OCH₃、C₁₋₃アルキル、クロロ、もしくはフルオロで必要に応じて置換されているキノリルである、項目1から6のいずれか一項に記載の化合物。

30

(項目8)

R³およびR⁴が、一緒になって、6員シクロアルキルを形成する、項目1から5のいずれか一項に記載の化合物。

(項目9)

R³およびR⁴が、一緒になって、1から3個の、クロロ、フルオロ、ブromo、-CN、C₁₋₂アルキルであって-OHで必要に応じて置換されているもの、C₁₋₂アルコキシ、-C(O)C₁₋₂アルキル、-C(O)OC₁₋₂アルキル、1から3個のC₁₋₂アルキルで必要に応じて置換されているピラゾリル；または1から3個のC₁₋₂アルキルで必要に応じて置換されているイミダゾリルで必要に応じて置換されているフェニルを形成する、項目1から5のいずれか一項に記載の化合物。

40

(項目10)

R³およびR⁴が、一緒になって、1から3個のC₁₋₂アルキルで必要に応じて置換されている、ピラジニル、ピリジニル、またはチエニルを形成する、項目1から5のいずれか一項に記載の化合物。

(項目11)

R³およびR⁴が、一緒になって、-C(O)R⁸で必要に応じて置換されているテトラヒドロピリジニルを形成し、式中、R⁸は、-CNもしくは-NH₂で必要に応じて置換されているC₁₋₄アルキル、C₁₋₃ハロアルキル、シクロプロピル、シクロブチル、テトラヒドロピラニル、チエニルであって、1から3個のC₁₋₃アルキルで必要に応じて置換されているもの；チアゾリル、イミダゾリルであって、1から3個のC₁₋₂ア

50

ルキルで必要に応じて置換されているもの；オキサゾリル、イソオキサゾリルであって、1から3個のC₁₋₂アルキルで必要に応じて置換されているもの；チアジアゾリル、フェニル、ピラジニル、またはキノリルである、項目1から5のいずれか一項に記載の化合物。

(項目12)

R¹が、-HまたはC₁₋₄アルキルであり；

R²が、C₃₋₆アルキルであり；

R³およびR⁴が、一緒になって、C₅₋₆シクロアルキル；酸素、窒素、および硫黄から選択される1から3個のヘテロ原子を有する5から6員ヘテロシクリル；フェニル；または酸素、窒素、および硫黄から選択される1から3個のヘテロ原子を有する5から6員ヘテロアリアルを形成し、

フェニルが、1から3個のハロゲンで必要に応じて置換されており；

5から6員ヘテロアリアルが、1から3個のR⁶で必要に応じて置換されており；

各R⁶が、独立して、ハロゲン、-OH、C₁₋₄アルキル、またはC₁₋₄アルコキシであり；

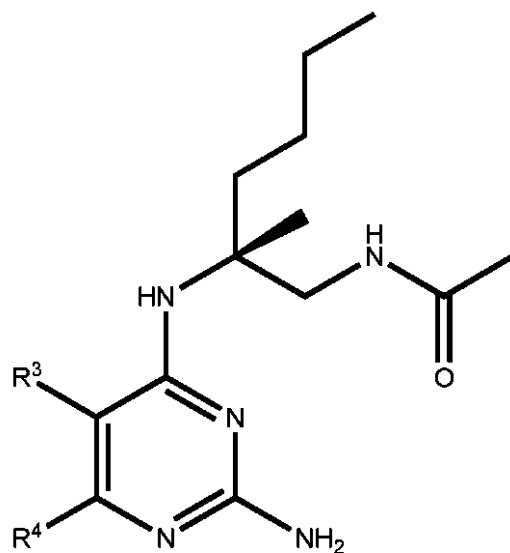
5から6員ヘテロシクリルが、1から3個の-C(O)C₁₋₄アルキルで必要に応じて置換されている、

項目1から11のいずれか一項に記載の化合物。

(項目13)

式Iが、式II

【化54】



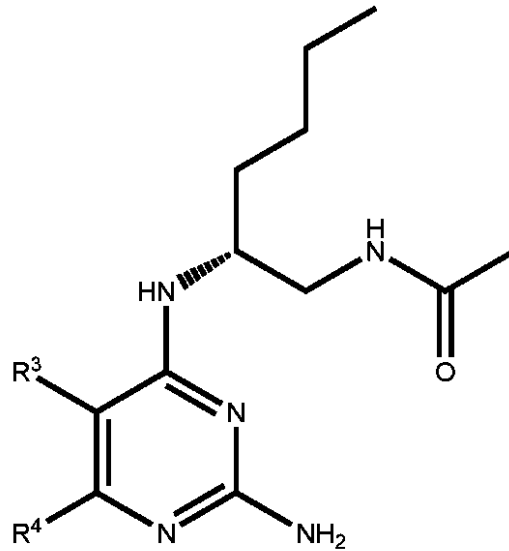
式 II

によって表される、項目1から12のいずれか一項に記載の化合物。

(項目14)

式Iが、式III

【化 5 5】



10

式 III

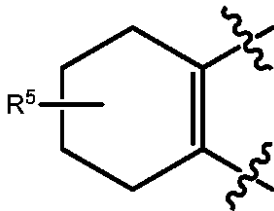
によって表される、項目 1 から 1 2 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 1 5)

R^3 および R^4 が、一緒になって、

20

【化 5 6】



を形成し、式中、 R^5 は、必要に応じて存在する、項目 1 から 5 または 1 2 から 1 4 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 1 6)

30

R^3 および R^4 が、一緒になって、1 から 3 個の $C(O)C_{1-2}$ アルキルで必要に応じて置換されているテトラヒドロピリジニルを形成する、項目 1 2 から 1 4 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 1 7)

R^3 および R^4 が、一緒になって、1 から 3 個のフルオロで必要に応じて置換されているフェニルを形成する、項目 1 2 から 1 4 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 1 8)

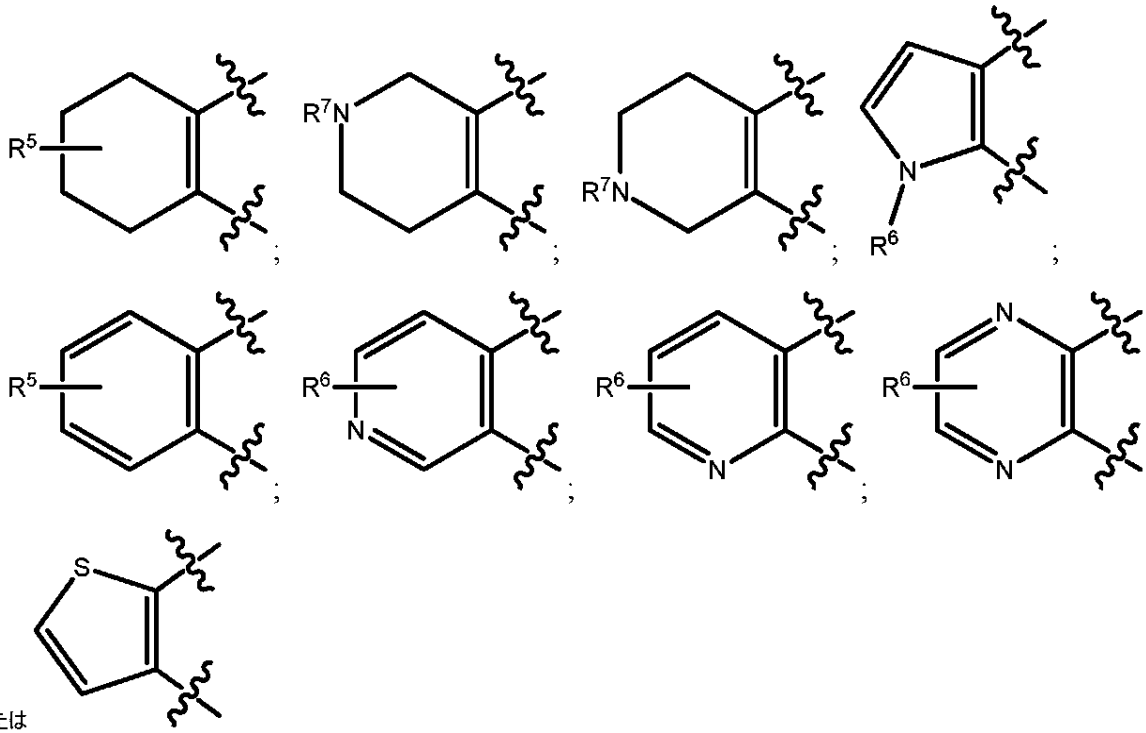
R^3 および R^4 が、一緒になって、ピラジニル、チエニル、またはピリジニルを形成する、項目 1 2 から 1 4 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 1 9)

40

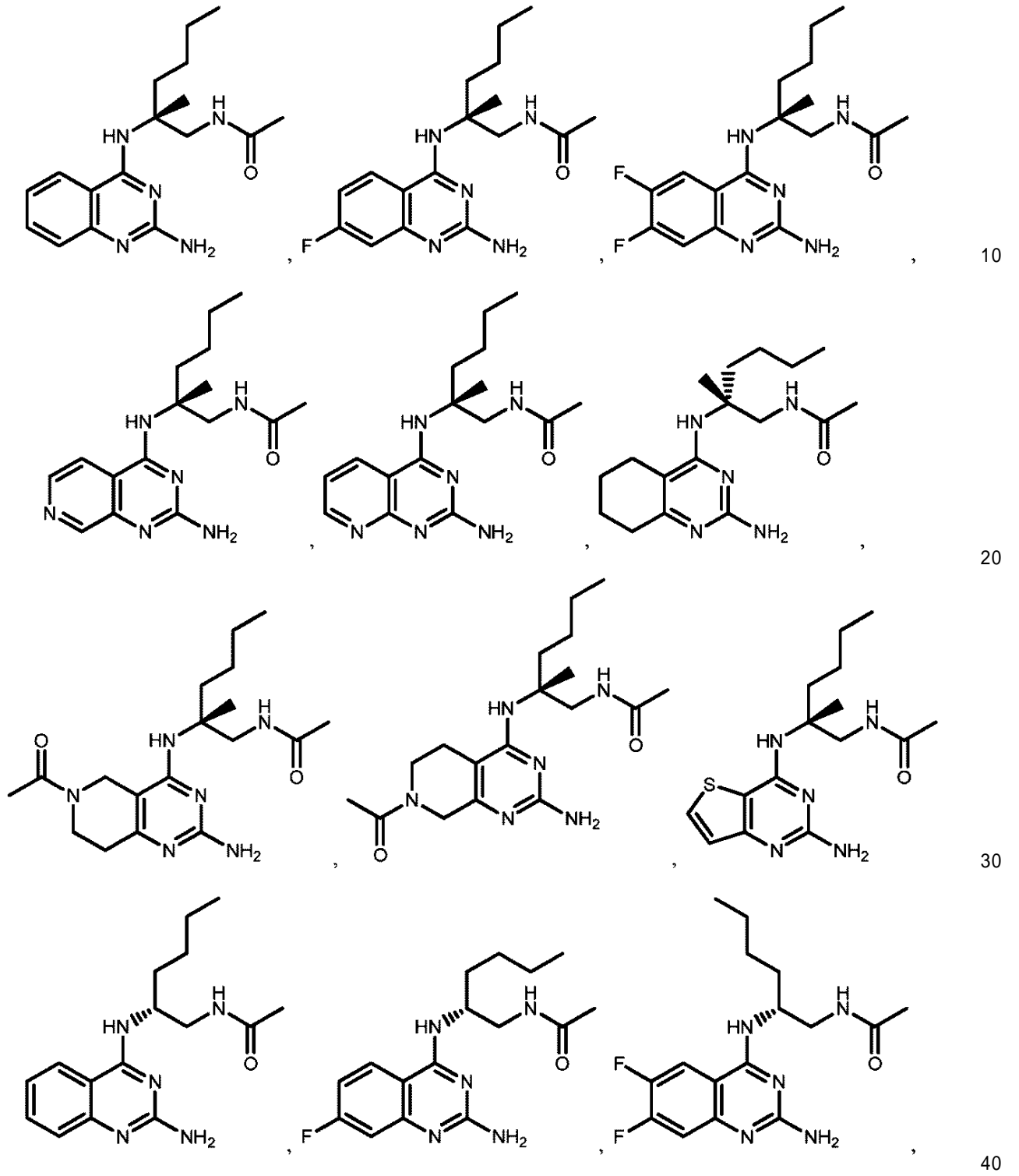
R^3 および R^4 が、一緒になって

【化 5 7】

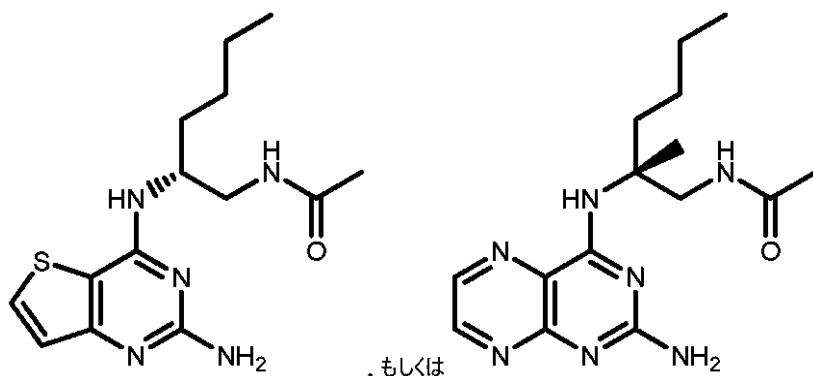


を形成し、式中、各 R^5 、 R^6 、および R^6 は、必要に応じて存在する、項目 1 から 5 または 12 から 14 のいずれか一項に記載の化合物。
 (項目 20)

【化58-1】



【化58-2】



10

またはその薬学的に許容される塩から選択される、項目1から5または12から14または19のいずれか一項に記載の化合物。

(項目21)

項目1から20のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩および薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物。

(項目22)

1種または複数種の追加の治療剤をさらに含む、項目21に記載の医薬組成物。

(項目23)

1種または複数種の追加の薬剤が、HBV DNAポリメラーゼ阻害剤、Toll様受容体7調節剤、Toll様受容体8調節剤、Toll様受容体7および8調節剤、Toll様受容体3調節剤、インターフェロンアルファリガンド、HBsAg阻害剤、HbcAgを標的とする化合物、シクロフィリン阻害剤、HBV治療ワクチン、HBV予防ワクチン、HBVウイルス侵入阻害剤、NTCP阻害剤、ウイルスmRNAを標的とするアンチセンスオリゴヌクレオチド、低分子干渉RNA (siRNA)、B型肝炎ウイルスE抗原阻害剤、HBx阻害剤、cccDNA阻害剤、B型肝炎ウイルスの表面抗原を標的とするHBV抗体を含むHBV抗体、チモシンアゴニスト、サイトカイン、核タンパク質阻害剤 (HBVコアまたはカプシドタンパク質阻害剤)、レチノイン酸誘導性遺伝子1の刺激剤、NOD2の刺激剤、組換えチモシンアルファ-1およびB型肝炎ウイルス複製阻害剤、B型肝炎表面抗原 (HBsAg) 分泌またはアセンブリ阻害剤、IDO阻害剤、ならびにこれらの組合せからなる群から選択される、項目22に記載の医薬組成物。

20

30

(項目24)

1種または複数種の追加の治療剤が、エンテカビル、アデホビル、テノホビルジソプロキシルフマル酸塩、テノホビルアラフェナミド、テノホビル、テノホビルジソプロキシル、テノホビルアラフェナミドフマル酸塩、テノホビルアラフェナミドヘミフマル酸塩、テルビブジン、およびラミブジンからなる群から選択される、項目22または23に記載の医薬組成物。

(項目25)

1種または複数種の追加の治療剤が、HIVプロテアーゼ阻害剤、逆転写酵素のHIV非ヌクレオシドまたは非ヌクレオチド阻害剤、逆転写酵素のHIVヌクレオシドまたはヌクレオチド阻害剤、HIVインテグラーゼ阻害剤、HIV非触媒部位 (またはアロステリック) インテグラーゼ阻害剤、薬物動態増強剤、およびこれらの組合せから選択される、項目22に記載の組成物。

40

(項目26)

TLR8を調節する方法であって、ヒトに、項目1から20のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩を投与することを含む方法。

(項目27)

TLR8の調節に応答する疾患または状態を処置または予防する方法であって、ヒトに、治療有効量の、項目1から20のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩を投与することを含む方法。

50

(項目28)

1種または複数種の追加の治療剤を投与することをさらに含む、項目26または27に記載の方法。

(項目29)

ウイルス感染を処置または予防する方法であって、それを必要とする個体に、治療有効量の、項目1から20のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩を投与することを含む方法。

(項目30)

B型肝炎ウイルス感染を処置または予防する方法であって、それを必要とする個体に、治療有効量の、項目1から20のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩を投与することを含む方法。

10

(項目31)

1種または複数種の追加の治療剤を投与することをさらに含む、項目30に記載の方法。

(項目32)

HBV DNAポリメラーゼ阻害剤、Toll様受容体7調節剤、Toll様受容体8調節剤、Toll様受容体7および8調節剤、Toll様受容体3調節剤、インターフェロンアルファリガンド、HBsAg阻害剤、HbcAgを標的とする化合物、シクロフィリン阻害剤、HBV治療ワクチン、HBV予防ワクチン、HBVウイルス侵入阻害剤、NTCP阻害剤、ウイルスmRNAを標的とするアンチセンスオリゴヌクレオチド、低分子干渉RNA (siRNA)、B型肝炎ウイルスE抗原阻害剤、HBx阻害剤、cccDNA阻害剤、B型肝炎ウイルスの表面抗原を標的とするHBV抗体を含むHBV抗体、チモシンAゴニスト、サイトカイン、核タンパク質阻害剤 (HBVコアまたはカプシドタンパク質阻害剤)、レチノイン酸誘導性遺伝子1の刺激剤、NOD2の刺激剤、組換えチモシンアルファ-1およびB型肝炎ウイルス複製阻害剤、B型肝炎表面抗原 (HBsAg) 分泌またはアセンブリ阻害剤、IDO阻害剤、ならびにこれらの組合せからなる群から選択される、1、2、3、または4種の追加の治療剤を投与することを含む、項目30または31に記載の方法。

20

(項目33)

アデホビル (HEPSERA (登録商標))、テノホビルジソプロキシル fumarate 塩 (VIREAD (登録商標))、テノホビルアラフェナミド、テノホビル、テノホビルジソプロキシル、テノホビルアラフェナミド fumarate 塩、テノホビルアラフェナミドヘミ fumarate 塩、エンテカビル (BARACLUDE (登録商標))、テルビブジン (TYZEK A (登録商標))、またはラミブジン (EPIVIR - HBV (登録商標)) から選択される、1、2、3、または4種の追加の治療剤を投与することを含む、項目30から32のいずれか一項に記載の方法。

30

(項目34)

HIV感染を処置または予防する方法であって、それを必要とする個体に、治療有効量の、項目1から20のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩を投与することを含む方法。

40

(項目35)

1種または複数種の追加の治療剤を投与することを含む、項目34に記載の方法。

(項目36)

HIVプロテアーゼ阻害化合物、逆転写酵素のHIV非ヌクレオシド阻害剤、逆転写酵素のHIVヌクレオシド阻害剤、逆転写酵素のHIVヌクレチド阻害剤、HIVインテグラーゼ阻害剤、gp41阻害剤、CXCR4阻害剤、gp120阻害剤、CCR5阻害剤、カプシド重合阻害剤、およびHIVを処置または予防するための他の薬物、ならびにこれらの組合せからなる群から選択される、1、2、3、または4種の追加の治療剤を投与することを含む、項目34または35に記載の方法。

(項目37)

50

Triumeq (登録商標) (ドルテグラビル+アバカビル+ラミブジン)、ドルテグラビル+アバカビル硫酸塩+ラミブジン、ラルテグラビル、Truvada (登録商標) (テノホビルジソプロキシルフマル酸塩+エムトリシタピン、TDF+FTC)、マラビロク、エンビルチド、Epzicom (登録商標) (Livexa (登録商標)、アバカビル硫酸塩+ラミブジン、ABC+3TC)、Trizivir (登録商標) (アバカビル硫酸塩+ジドブジン+ラミブジン、ABC+AZT+3TC)、アデホビル、アデホビルジビボキシル、Stribild (登録商標) (エルビテグラビル+コビシスタット+テノホビルジソプロキシルフマル酸塩+エムトリシタピン)、リルピピリン、リルピピリン塩酸塩、Complera (登録商標) (Eviplera (登録商標)、リルピピリン+テノホビルジソプロキシルフマル酸塩+エムトリシタピン)、コビシスタット、Atripia (登録商標) (エファビレンツ+テノホビルジソプロキシルフマル酸塩+エムトリシタピン)、アタザナビル、アタザナビル硫酸塩、ドルテグラビル、エルビテグラビル、Aluvia (登録商標) (Kaletra (登録商標)、ロピナビル+リトナビル)、リトナビル、エムトリシタピン、アタザナビル硫酸塩+リトナビル、ダルナビル、ラミブジン、プロラスチン、ホスアンプレナビル、ホスアンプレナビルカルシウム、エファビレンツ、Combivir (登録商標) (ジドブジン+ラミブジン、AZT+3TC)、エトラピリン、ネルフィナビル、ネルフィナビルメシル酸塩、インターフェロン、ジダノシン、スタブジン、インジナビル、インジナビル硫酸塩、テノホビル+ラミブジン、ジドブジン、ネビラピン、サキナビル、サキナビルメシル酸塩、アルデスロイキン、ザルシタピン、チプラナビル、アンプレナビル、デラビルジン、デラビルジンメシル酸塩、Radha-108 (Receptol)、Hiviral、ラミブジン+テノホビルジソプロキシルフマル酸塩、エファビレンツ+ラミブジン+テノホビルジソプロキシルフマル酸塩、ホスファジド、ラミブジン+ネビラピン+ジドブジン、(2R, 5S, 13aR)-N-(2, 4-ジフルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-7, 9-ジオキソ-2, 3, 4, 5, 7, 9, 13, 13a-オクタヒドロ-2, 5-メタノピリド[1', 2': 4, 5]ピラジノ[2, 1-b][1, 3]オキサゼピン-10-カルボキサミド、(2S, 5R, 13aS)-N-(2, 4-ジフルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-7, 9-ジオキソ-2, 3, 4, 5, 7, 9, 13, 13a-オクタヒドロ-2, 5-メタノピリド[1', 2': 4, 5]ピラジノ[2, 1-b][1, 3]オキサゼピン-10-カルボキサミド、(1S, 4R, 12aR)-N-(2, 4-ジフルオロベンジル)-7-ヒドロキシ-6, 8-ジオキソ-1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 12a-オクタヒドロ-1, 4-メタノジピリド[1, 2-a: 1', 2'-d]ピラジン-9-カルボキサミド、(1R, 4S, 12aR)-7-ヒドロキシ-6, 8-ジオキソ-N-(2, 4, 6-トリフルオロベンジル)-1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 12a-オクタヒドロ-1, 4-メタノジピリド[1, 2-a: 1', 2'-d]ピラジン-9-カルボキサミド、(2R, 5S, 13aR)-8-ヒドロキシ-7, 9-ジオキソ-N-(2, 4, 6-トリフルオロベンジル)-2, 3, 4, 5, 7, 9, 13, 13a-オクタヒドロ-2, 5-メタノピリド[1', 2': 4, 5]ピラジノ[2, 1-b][1, 3]オキサゼピン-10-カルボキサミド、および(1R, 4S, 12aR)-N-(2, 4-ジフルオロベンジル)-7-ヒドロキシ-6, 8-ジオキソ-1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 12a-オクタヒドロ-1, 4-メタノジピリド[1, 2-a: 1', 2'-d]ピラジン-9-カルボキサミド、アバカビル、アバカビル硫酸塩、テノホビル、テノホビルジソプロキシル、テノホビルジソプロキシルフマル酸塩、テノホビルアラフェナミド、およびテノホビルアラフェナミドヘミフマル酸塩から選択される、1、2、3、または4種の追加の治療剤を投与することを含む、項目34から36のいずれか一項に記載の方法。

(項目38)

過剰増殖性疾患を処置する方法であって、それを必要とする個体に、治療有効量の、項目1から20のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩を投与することを含む方法。

(項目39)

10

20

30

40

50

1種または複数種の追加の治療剤を投与することをさらに含む、項目38に記載の方法。

(項目40)

前記過剰増殖性疾患が、がんである、項目38または39に記載の方法。

(項目41)

前記がんが、前立腺がん、乳がん、卵巣がん、肝細胞癌、胃がん、結腸直腸がん、または再発性もしくは転移性の扁平上皮癌である、項目40に記載の方法。

(項目42)

項目1から20のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩を含むキット。

10

(項目43)

項目1から20のいずれかに記載の化合物の単位投薬量を含む、製造物品。

(項目44)

医学的治療に使用される、項目1から20のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

(項目45)

ヒトのHBV感染を処置または予防するのに使用される、項目1から20のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

(項目46)

医学的治療に使用される医薬を製造するための、項目1から20のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩の使用。

20

(項目47)

in vitroでToll様受容体を調節するのに使用される、項目1から20のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

(項目48)

ヒトのHIV感染を処置または予防するのに使用される、項目1から20のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

(項目49)

ヒトの過剰増殖性疾患を処置するのに使用される、項目1から20のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

30

(項目50)

ヒトのがんを処置するのに使用される、項目1から20のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 K	31/519	(2006.01)	C 0 7 D 475/08
A 6 1 K	45/00	(2006.01)	A 6 1 K 31/517
A 6 1 P	31/12	(2006.01)	A 6 1 K 31/519
A 6 1 P	31/20	(2006.01)	A 6 1 K 45/00
A 6 1 P	35/00	(2006.01)	A 6 1 P 31/12
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P 31/20
			A 6 1 P 35/00
			A 6 1 P 43/00 1 1 1
			A 6 1 P 43/00 1 0 5

- (72)発明者 チン, グレゴリー
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 4 0 4, フォスター シティ, レイクサイド ドライブ 3 3 3, ギリアード サイエンスーズ, インコーポレイテッド 気付
- (72)発明者 マックマン, リチャード エル.
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 4 0 4, フォスター シティ, レイクサイド ドライブ 3 3 3, ギリアード サイエンスーズ, インコーポレイテッド 気付
- (72)発明者 ミッシュ, マイケル アール.
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 4 0 4, フォスター シティ, レイクサイド ドライブ 3 3 3, ギリアード サイエンスーズ, インコーポレイテッド 気付
- (72)発明者 ザブロッキ, ジェフ
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 0 2 2, ロス アルトス, ラクエル コート 4 9 0

審査官 早川 裕之

- (56)参考文献 国際公開第2012/156498(WO, A1)
 国際公開第2013/117615(WO, A1)
 国際公開第2016/141092(WO, A1)
 国際公開第2017/048727(WO, A1)