

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2017-505314  
(P2017-505314A)

(43) 公表日 平成29年2月16日(2017.2.16)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 38/21 (2006.01)	A 6 1 K 37/66	G 4 C 0 8 4
A 6 1 P 31/20 (2006.01)	A 6 1 P 31/20	4 C 0 8 6
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	
A 6 1 K 31/445 (2006.01)	A 6 1 K 31/445	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 2 1

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 47 頁)

(21) 出願番号 特願2016-548313 (P2016-548313)  
 (86) (22) 出願日 平成27年2月5日 (2015.2.5)  
 (85) 翻訳文提出日 平成28年7月25日 (2016.7.25)  
 (86) 国際出願番号 PCT/US2015/014663  
 (87) 国際公開番号 W02015/120178  
 (87) 国際公開日 平成27年8月13日 (2015.8.13)  
 (31) 優先権主張番号 61/936, 242  
 (32) 優先日 平成26年2月5日 (2014.2.5)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 514139418  
 ノヴィラ・セラピューティクス・インコーポレイテッド  
 アメリカ合衆国・ペンシルベニア・18902・ドイルスタウン・オールド・イーストン・ロード・3805  
 (74) 代理人 100108453  
 弁理士 村山 靖彦  
 (74) 代理人 100110364  
 弁理士 実広 信哉  
 (74) 代理人 100133400  
 弁理士 阿部 達彦

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 HBV感染の治療のための併用療法

(57) 【要約】

式(I)の化合物及びペグインターフェロン - 2 a もしくは別のインターフェロン類似体を含む併用療法が本明細書に提供されている。当該併用療法は、HBV感染の治療に有用である。式Iの化合物及びペグインターフェロン - 2 a もしくは別のインターフェロン類似体を含む組成物も本明細書に提供される。

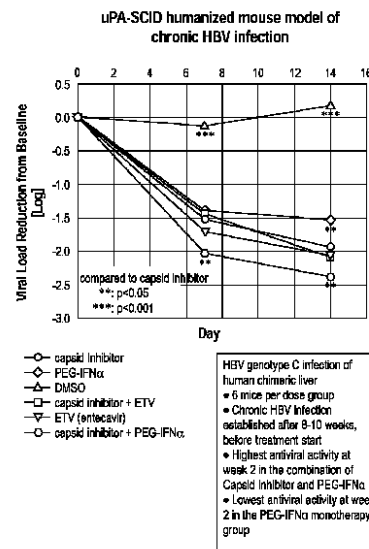


Figure 1

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

H B V 感染を治療する必要がある対象へ、カプシド集合阻害薬及びインターフェロンを投与することを含む、前記対象における H B V 感染の治療方法。

## 【請求項 2】

前記インターフェロンは、インターフェロン、インターフェロン - 2 a、組換えインターフェロン - 2 a、ペグインターフェロン 2 a、インターフェロン - 2 b、組換えインターフェロン - 2 b、インターフェロン - 2 b X L、ペグインターフェロン - 2 b、グリコシル化インターフェロン - 2 b、インターフェロン - 2 c、組換えインターフェロン - 2 c、インターフェロン、インターフェロン - 1 a、ペグインターフェロン - 1 a、インターフェロン、インターフェロン、ペグインターフェロン - 1、インターフェロン、インターフェロン、インターフェロン、インターフェロンアルファコン - 1、インターフェロン - n 1、インターフェロン - n 3、アルブインターフェロン - 2 b、B L X - 8 8 3、D A - 3 0 2 1、P E G - インファージェン、及び B E L E R O F O N からなる群から選択される、請求項 1 に記載の方法。

10

## 【請求項 3】

前記インターフェロンは、ペグインターフェロン - 2 a、ペグインターフェロン - 2 b、グリコシル化インターフェロン - 2 b、ペグインターフェロン - 1 a、及びペグインターフェロン - 1 からなる群から選択される、請求項 2 に記載の方法。

20

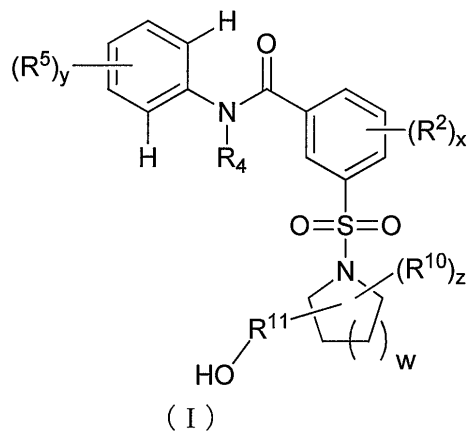
## 【請求項 4】

前記インターフェロンは、ペグインターフェロン - 2 a である、請求項 3 に記載の方法。

## 【請求項 5】

前記カプシド集合阻害薬は、式 I

## 【化 1】



30

(I)

40

の化合物またはその医薬として許容され得る塩であり、

式中、

$R^4$  は、H または  $C_1 \sim C_6$  アルキルであり、

式中、各  $R^5$  は独立して、各発生において、 $CH_3$ 、 $C_1 \sim C_6$  アルコキシ、ハロ、  
 $CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-(L)_m-SR^9$ 、 $-(L)_m-S(=O)R^9$ 、 $-(L)_m-S(=O)_2R^9$ 、 $-(L)_m-NHS(=O)_2R^9$ 、 $-(L)_m-C(=O)R^9$ 、 $-(L)_m-OC(=O)R^9$ 、 $-(L)_mCO_2R^8$ 、 $-(L)_m-OCO_2R^8$ 、 $-(L)_m-N(R^8)_2$ 、 $-(L)_m-C(=O)N(R^8)_2$ 、 $-(L)_m-OC(=O)N(R^8)_2$ 、 $-(L)_m-NHC(=O)NH(R^8)$ 、 $-(L)_m-NHC(=O)R^9$ 、 $-(L)_m-NHC(=O)OR^9$ 、 $-(L)_m-C(OH)(R^8)_2$ 、 $-(L)$

50

)<sub>m</sub> C (NH<sub>2</sub>) (R<sup>8</sup>)<sub>2</sub>、-C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub> ハロアルキル、-C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub> ジハロアルキル及び -C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub> トリハロアルキルからなる群から選択され、

L は独立して、各発生において、-(C<sub>1</sub>~C<sub>3</sub> アルキレン)-、-(C<sub>3</sub>~C<sub>7</sub> シクロアルキレン)-、-(C<sub>1</sub>~C<sub>3</sub> アルキレン)<sub>m</sub>-O-(C<sub>1</sub>~C<sub>3</sub> アルキレン)<sub>m</sub>-、または -(C<sub>1</sub>~C<sub>3</sub> アルキレン)<sub>m</sub>-NH-(C<sub>1</sub>~C<sub>3</sub> アルキレン)<sub>m</sub>- から選択される二価のラジカルであり、

各 R<sup>8</sup> は独立して、各発生において、H、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub> アルキル、-C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub> ハロアルキル、-C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub> ジハロアルキル、-C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub> トリハロアルキル、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub> ヘテロアルキル、C<sub>3</sub>~C<sub>10</sub> シクロアルキル、C<sub>3</sub>~C<sub>10</sub> ヘテロシクロアルキル、アリーール、ヘテロアリーール、-C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub> アルキル-(C<sub>3</sub>~C<sub>10</sub> シクロアルキル)、-C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub> アルキル-(C<sub>3</sub>~C<sub>10</sub> ヘテロシクロアルキル)、-C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub> アルキル-(アリーール)、または -C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub> アルキル(ヘテロアリーール)であり、かつこの中で、当該アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリーール及びヘテロアリーールは、R<sup>2</sup> から選択される 1~5 個の置換基で任意に置換され、

R<sup>9</sup> は、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub> アルキル、-C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub> ハロアルキル、-C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub> ジハロアルキル、-C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub> トリハロアルキル、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub> ヘテロアルキル、C<sub>3</sub>~C<sub>10</sub> シクロアルキル、C<sub>3</sub>~C<sub>10</sub> ヘテロシクロアルキル、アリーール、ヘテロアリーール、-C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub> アルキル-(C<sub>3</sub>~C<sub>10</sub> シクロアルキル)、-C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub> アルキル-(C<sub>3</sub>~C<sub>10</sub> ヘテロシクロアルキル)、-C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub> アルキル-(アリーール)、または -C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub> アルキル-(ヘテロアリーール)であり、かつこの中で、当該アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリーール及びヘテロアリーールは、R<sup>2</sup> から選択される 0~5 個の置換基で任意に置換され、

R<sup>10</sup> は、OH、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub> アルキル、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub> アルキル-OH、-C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub> ハロアルキル、-C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub> ジハロアルキル、-C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub> トリハロアルキル、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub> ヘテロアルキル、C<sub>3</sub>~C<sub>10</sub> シクロアルキル、C<sub>3</sub>~C<sub>10</sub> ヘテロシクロアルキル、アリーール、ヘテロアリーール、-C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub> アルキル-(C<sub>3</sub>~C<sub>10</sub> シクロアルキル)、-C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub> アルキル-(C<sub>3</sub>~C<sub>10</sub> ヘテロシクロアルキル)、-C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub> アルキル-(アリーール)、または -C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub> アルキル-(ヘテロアリーール)であり、かつこの中で、当該アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリーール環またはヘテロアリーール環は、R<sup>2</sup> から選択される 1~5 個の置換基で任意に置換され、

R<sup>11</sup> は、結合または C<sub>1</sub>~C<sub>3</sub> アルキレンであり、この中で、当該 C<sub>1</sub>~C<sub>3</sub> アルキレンは、R<sup>2</sup> から選択される 1~3 個の置換基で任意に置換され、

R<sup>2</sup> は独立して、各発生において、OH、ハロ、-CN、-NO<sub>2</sub>、-C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub> アルキル、-C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub> アルコキシ、-C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub> ハロアルキル、-C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub> ジハロアルキル、-C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub> トリハロアルキル、-C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub> ヘテロアルキル、及び C(O)-C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub> アルキルからなる群から選択され、

w は 0、1 または 2 であり、

x の各発生は独立して、0、1、2、3 及び 4 からなる群から選択され、

y の各発生は独立して、1、2、及び 3 からなる群から選択され、

z の各発生は独立して、0、1、2、及び 3 からなる群から選択され、

m の各発生は独立して、0、1 または 2 である、

請求項 1 に記載の方法。

【請求項 6】

H B V 感染を治療する必要がある対象へ、ペグインターフェロン - 2 a 及び式 I

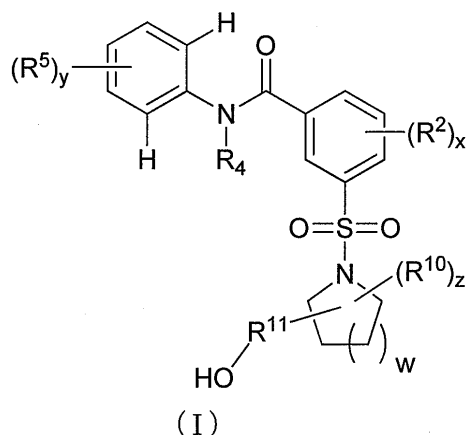
10

20

30

40

## 【化2】



10

(式中、

R<sup>4</sup>は、HまたはC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキルであり、

式中、各R<sup>5</sup>は独立して、各発生において、CH<sub>3</sub>、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルコキシ、ハロ、-CN、-NO<sub>2</sub>、-(L)<sub>m</sub>-SR<sup>9</sup>、-(L)<sub>m</sub>-S(=O)R<sup>9</sup>、-(L)<sub>m</sub>-S(=O)<sub>2</sub>R<sup>9</sup>、-(L)<sub>m</sub>-NHS(=O)<sub>2</sub>R<sup>9</sup>、-(L)<sub>m</sub>-C(=O)R<sup>9</sup>、-(L)<sub>m</sub>-OC(=O)R<sup>9</sup>、-(L)<sub>m</sub>CO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>、-(L)<sub>m</sub>-OCO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>、-(L)<sub>m</sub>-N(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub>、-(L)<sub>m</sub>-C(=O)N(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub>、-(L)<sub>m</sub>-OC(=O)N(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub>、-(L)<sub>m</sub>-NHC(=O)NH(R<sup>8</sup>)、-(L)<sub>m</sub>-NHC(=O)R<sup>9</sup>、-(L)<sub>m</sub>-NHC(=O)OR<sup>9</sup>、-(L)<sub>m</sub>-C(OH)(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub>、-(L)<sub>m</sub>C(NH<sub>2</sub>)(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub>、-C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>ハロアルキル、-C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>ジハロアルキル及び-C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>トリハロアルキルからなる群から選択され、

20

Lは独立して、各発生において、-(C<sub>1</sub>~C<sub>3</sub>アルキレン)-、-(C<sub>3</sub>~C<sub>7</sub>シクロアルキレン)-、-(C<sub>1</sub>~C<sub>3</sub>アルキレン)<sub>m</sub>-O-(C<sub>1</sub>~C<sub>3</sub>アルキレン)<sub>m</sub>-、または-(C<sub>1</sub>~C<sub>3</sub>アルキレン)<sub>m</sub>-NH-(C<sub>1</sub>~C<sub>3</sub>アルキレン)<sub>m</sub>-から選択される二価のラジカルであり、

30

各R<sup>8</sup>は独立して、各発生において、H、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル、-C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>ハロアルキル、-C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>ジハロアルキル、-C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>トリハロアルキル、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>ヘテロアルキル、C<sub>3</sub>~C<sub>10</sub>シクロアルキル、C<sub>3</sub>~C<sub>10</sub>ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、-C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルキル-(C<sub>3</sub>~C<sub>10</sub>シクロアルキル)、-C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルキル-(C<sub>3</sub>~C<sub>10</sub>ヘテロシクロアルキル)、-C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルキル-(アリール)、または-C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルキル-(ヘテロアリール)であり、かつこの中で、当該アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールは、R<sup>2</sup>から選択される1~5個の置換基で任意に置換され、

R<sup>9</sup>は、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル、-C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>ハロアルキル、-C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>ジハロアルキル、-C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>トリハロアルキル、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>ヘテロアルキル、C<sub>3</sub>~C<sub>10</sub>シクロアルキル、C<sub>3</sub>~C<sub>10</sub>ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、-C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルキル-(C<sub>3</sub>~C<sub>10</sub>シクロアルキル)、-C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルキル-(C<sub>3</sub>~C<sub>10</sub>ヘテロシクロアルキル)、-C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルキル-(アリール)、または-C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルキル-(ヘテロアリール)であり、かつこの中で、当該アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールは、R<sup>2</sup>から選択される0~5個の置換基で任意に置換され、

40

R<sup>10</sup>は、OH、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル-OH、-C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>ハロアルキル、-C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>ジハロアルキル、-C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>トリハロアルキル、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>ヘテロアルキル、C<sub>3</sub>~C<sub>10</sub>シクロアルキル、C<sub>3</sub>~C<sub>10</sub>ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、-C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルキル-(C<sub>3</sub>~C<sub>10</sub>シクロアルキル)、-C

50

$C_1 \sim C_4$  アルキル - ( $C_3 \sim C_{10}$  ヘテロシクロアルキル)、 $-C_1 \sim C_4$  アルキル - (アリール)、または  $-C_1 \sim C_4$  アルキル - (ヘテロアリール) であり、かつこの中で、当該アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール環またはヘテロアリール環は、 $R^2$  から選択される 1 ~ 5 個の置換基で任意に置換され、

$R^{11}$  は、結合または  $C_1 \sim C_3$  アルキレンであり、この中で、当該  $C_1 \sim C_3$  アルキレンは、 $R^2$  から選択される 1 ~ 3 個の置換基で任意に置換され、

$R^2$  は独立して、各発生において、OH、ハロ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C_1 \sim C_6$  アルキル、 $-C_1 \sim C_6$  アルコキシ、 $-C_1 \sim C_6$  ハロアルキル、 $-C_1 \sim C_6$  ジハロアルキル、 $-C_1 \sim C_6$  トリハロアルキル、 $-C_1 \sim C_6$  ヘテロアルキル、及び  $C(O)-C_1 \sim C_6$  アルキルからなる群から選択され、

w は 0、1 または 2 であり、

x の各発生は独立して、0、1、2、3 及び 4 からなる群から選択され、

y の各発生は独立して、1、2、及び 3 からなる群から選択され、

z の各発生は独立して、0、1、2、及び 3 からなる群から選択され、

m の各発生は独立して、0、1 または 2 である)

の化合物またはその医薬として許容され得る塩を投与することを含む、前記対象における HBV 感染の治療方法。

【請求項 7】

前記ペグインターフェロン - 2 a 及び式 I の化合物は、単一の製剤または単位剤形である、請求項 6 に記載の方法。

【請求項 8】

医薬として許容され得る担体をさらに含む、請求項 7 に記載の方法。

【請求項 9】

前記ペグインターフェロン - 2 a 及び式 I の化合物は、別個に投与される、請求項 6 または 7 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 10】

前記対象は、ヒトである、請求項 6 ~ 9 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 11】

前記治療は、前記ペグインターフェロン - 2 a 及び式 I の化合物を実質的に同時に投与することを含む、請求項 6 に記載の方法。

【請求項 12】

前記治療は、前記ペグインターフェロン - 2 a 及び式 I の化合物を異なる時点で投与することを含む、請求項 6 に記載の方法。

【請求項 13】

前記ペグインターフェロン - 2 a は、前記対象へ投与され、次いで式 I の化合物が投与される、請求項 12 に記載の方法。

【請求項 14】

式 I の化合物は、前記対象へ投与され、次いで前記ペグインターフェロン - 2 a が投与される、請求項 12 に記載の方法。

【請求項 15】

前記ペグインターフェロン - 2 a 及び式 I の化合物は、別個の製剤中にまたは単位剤形中にある、請求項 12 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 16】

前記ペグインターフェロン - 2 a 及び式 I の化合物は、前記ペグインターフェロン - 2 a 及び式 I の化合物の 1 つまたは両方が単独で投与される場合には有効ではないであろうが、その量が組み合わせにおいて有効である薬用量で投与される、請求項 6 ~ 15 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 17】

ペグインターフェロン - 2 a 及び式 I

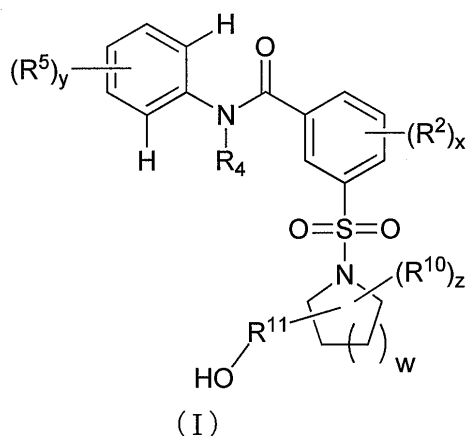
10

20

30

40

## 【化3】



10

(式中、

R<sup>4</sup>は、HまたはC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキルであり、

式中、各R<sup>5</sup>は独立して、各発生において、CH<sub>3</sub>、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルコキシ、ハロ、-CN、-NO<sub>2</sub>、-(L)<sub>m</sub>-SR<sup>9</sup>、-(L)<sub>m</sub>-S(=O)R<sup>9</sup>、-(L)<sub>m</sub>-S(=O)<sub>2</sub>R<sup>9</sup>、-(L)<sub>m</sub>-NHS(=O)<sub>2</sub>R<sup>9</sup>、-(L)<sub>m</sub>-C(=O)R<sup>9</sup>、-(L)<sub>m</sub>-OC(=O)R<sup>9</sup>、-(L)<sub>m</sub>CO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>、-(L)<sub>m</sub>-OCO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>、-(L)<sub>m</sub>-N(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub>、-(L)<sub>m</sub>-C(=O)N(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub>、-(L)<sub>m</sub>-OC(=O)N(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub>、-(L)<sub>m</sub>-NHC(=O)NH(R<sup>8</sup>)、-(L)<sub>m</sub>-NHC(=O)R<sup>9</sup>、-(L)<sub>m</sub>-NHC(=O)OR<sup>9</sup>、-(L)<sub>m</sub>-C(OH)(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub>、-(L)<sub>m</sub>C(NH<sub>2</sub>)(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub>、-C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>ハロアルキル、-C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>ジハロアルキル及び-C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>トリハロアルキルからなる群から選択され、

20

Lは独立して、各発生において、-(C<sub>1</sub>~C<sub>3</sub>アルキレン)-、-(C<sub>3</sub>~C<sub>7</sub>シクロアルキレン)-、-(C<sub>1</sub>~C<sub>3</sub>アルキレン)<sub>m</sub>-O-(C<sub>1</sub>~C<sub>3</sub>アルキレン)<sub>m</sub>-、または-(C<sub>1</sub>~C<sub>3</sub>アルキレン)<sub>m</sub>-NH-(C<sub>1</sub>~C<sub>3</sub>アルキレン)<sub>m</sub>-から選択される二価のラジカルであり、

30

各R<sup>8</sup>は独立して、各発生において、H、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル、-C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>ハロアルキル、-C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>ジハロアルキル、-C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>トリハロアルキル、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>ヘテロアルキル、C<sub>3</sub>~C<sub>10</sub>シクロアルキル、C<sub>3</sub>~C<sub>10</sub>ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、-C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルキル-(C<sub>3</sub>~C<sub>10</sub>シクロアルキル)、-C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルキル-(C<sub>3</sub>~C<sub>10</sub>ヘテロシクロアルキル)、-C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルキル-(アリール)、または-C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルキル-(ヘテロアリール)であり、かつこの中で、当該アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールは、R<sup>2</sup>から選択される1~5個の置換基で任意に置換され、

R<sup>9</sup>は、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル、-C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>ハロアルキル、-C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>ジハロアルキル、-C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>トリハロアルキル、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>ヘテロアルキル、C<sub>3</sub>~C<sub>10</sub>シクロアルキル、C<sub>3</sub>~C<sub>10</sub>ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、-C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルキル-(C<sub>3</sub>~C<sub>10</sub>シクロアルキル)、-C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルキル-(C<sub>3</sub>~C<sub>10</sub>ヘテロシクロアルキル)、-C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルキル-(アリール)、または-C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルキル-(ヘテロアリール)であり、かつこの中で、当該アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールは、R<sup>2</sup>から選択される0~5個の置換基で任意に置換され、

40

R<sup>10</sup>は、OH、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル-OH、-C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>ハロアルキル、-C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>ジハロアルキル、-C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>トリハロアルキル、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>ヘテロアルキル、C<sub>3</sub>~C<sub>10</sub>シクロアルキル、C<sub>3</sub>~C<sub>10</sub>ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、-C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルキル-(C<sub>3</sub>~C<sub>10</sub>シクロアルキル)、-C

50

$C_1 \sim C_4$  アルキル - ( $C_3 \sim C_{10}$  ヘテロシクロアルキル)、 $-C_1 \sim C_4$  アルキル - (アリール)、または  $-C_1 \sim C_4$  アルキル - (ヘテロアリール) であり、かつこの中で、当該アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール環またはヘテロアリール環は、 $R^2$  から選択される 1 ~ 5 個の置換基で任意に置換され、

$R^{11}$  は、結合または  $C_1 \sim C_3$  アルキレンであり、この中で、当該  $C_1 \sim C_3$  アルキレンは、 $R^2$  から選択される 1 ~ 3 個の置換基で任意に置換され、

$R^2$  は独立して、各発生において、OH、ハロ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C_1 \sim C_6$  アルキル、 $-C_1 \sim C_6$  アルコキシ、 $-C_1 \sim C_6$  ハロアルキル、 $-C_1 \sim C_6$  ジハロアルキル、 $-C_1 \sim C_6$  トリハロアルキル、 $-C_1 \sim C_6$  ヘテロアルキル、及び  $C(O)-C_1 \sim C_6$  アルキルからなる群から選択され、

w は 0、1 または 2 であり、

x の各発生は独立して、0、1、2、3 及び 4 からなる群から選択され、

y の各発生は独立して、1、2、及び 3 からなる群から選択され、

z の各発生は独立して、0、1、2、及び 3 からなる群から選択され、

m の各発生は独立して、0、1 または 2 である)

の化合物またはその医薬として許容され得る塩を含む、組成物。

#### 【請求項 18】

H B V 感染を治療する必要がある対象へ、有効量の請求項 17 に記載の組成物を投与することを含む、前記対象における H B V 感染の治療方法。

#### 【発明の詳細な説明】

#### 【技術分野】

#### 【0001】

##### 関連出願

本出願は、2014年2月5日出願の米国仮出願第61/936,242号に対する優先権を請求し、当該仮出願の全体の内容は、参照により本明細書に組み込まれる。

#### 【背景技術】

#### 【0002】

慢性 B 型肝炎ウイルス (H B V) 感染は、重要な地球規模の健康問題であり、世界の人口の 5 % 超 (世界中で 3 億 5 千万人超の人々及び米国内で 1 2 5 万人の個体) に影響を及ぼしている。

#### 【0003】

予防用 H B V ワクチンの入手可能性にもかかわらず、発展途上国のほとんどの部分における次善の治療選択肢及び持続した新たな感染の割合により、慢性 H B V 感染の負担は、重要ないまだ対処されていない世界規模の医療問題であり続けている。現行治療は、治療をまれにしか提供せず、2つのクラスの薬剤 (インターフェロン及びヌクレオシド類似体 / ウイルスポリメラーゼの阻害薬) にのみ制限されており、薬剤耐性、低い治癒率及び耐容性の問題は、当該薬剤の影響を制限している。H B V の低い治癒率は、H B V 複製の不完全な抑制及び感染した肝細胞の核における共有結合で閉じた環状 DNA (ccc DNA) の存在及び存続に少なくとも一部帰するとされることができる。しかしながら、H B V

DNA の持続的な抑制は、肝疾患の進行を遅延させ、肝細胞癌を予防するのを助ける。それゆえ、H B V 感染患者のための現行療法の実質的な目的は、低いまたは検出できないレベルまで血清 H B V DNA を減少させ、ならびに硬変症及び肝細胞癌の発症を究極的には低下または予防することに向けられる。

#### 【0004】

H I V 及び H C V などの他のウイルス疾患における組み合わせ投与計画から改善された効能の先例はあるが、既存の H B V 薬の組み合わせは、改善された効能を示し損ねてきた。インターフェロン (IFN) 及びヌクレオシド (ヌクレオチド) ポリメラーゼ阻害薬の組み合わせも、ヌクレオシド (ヌクレオチド) ポリメラーゼ阻害薬の組み合わせも単一療法と比較して H B V を治療する上で改善された効能を提供していない。

#### 【先行技術文献】

10

20

30

40

50

## 【特許文献】

【0005】

【特許文献1】米国特許第5,382,657号

【特許文献2】米国特許第5,762,923号

【特許文献3】WO08/145323

## 【非特許文献】

【0006】

【非特許文献1】Remington's Pharmaceutical Sciences, 第17版, Mack Publishing Company, ペンシルベニア州イーストン市, 1985, p.1418

【非特許文献2】Journal of Pharmaceutical Science, 66, 2(1977)

【非特許文献3】Holford, N.H.G.及びScheiner, L.B., Clin. Pharmacokinet. 6:429~453(1981)

【非特許文献4】Loewe, S.及びMuischnek, H., Arch. Exp. Pathol Pharmacol. 114:313~326(1926)

【非特許文献5】Chou, T.C.及びTalalay, P., Adv. Enzyme Regul. 22:27~55(1984)

## 【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0007】

それゆえ、HBV感染を治療するための改善された療法について当該技術分野における需要が残っている。

【課題を解決するための手段】

【0008】

カプシド集合体阻害薬及びインターフェロンを含む併用療法が本明細書に提供される。当該併用療法は、HBV感染の治療に有用である。この組み合わせは予期せぬことに、インターフェロン、エンテカビルまたは式Iの化合物を用いた単一療法と比較して追加のHBVウイルス複製抑制効能を提供する。

【0009】

したがって、一態様において、HBV感染を治療することを必要とする対象へ、カプシド集合阻害薬及びインターフェロンを投与することを含む、当該対象におけるHBV感染の治療方法が本明細書に提供される。一実施態様において、当該インターフェロンは、インターフェロン、インターフェロン-2a、組換えインターフェロン-2a、ペグインターフェロン-2a、インターフェロン-2b、組換えインターフェロン-2b、インターフェロン-2bXL、ペグインターフェロン-2b、グリコシル化インターフェロン-2b、インターフェロン-2c、組換えインターフェロン-2c、インターフェロン、インターフェロン-1a、ペグインターフェロン-1a、インターフェロン、インターフェロン、ペグインターフェロン-1、インターフェロン、インターフェロン、インターフェロン、インターフェロンアルファコン-1、インターフェロン-n1、インターフェロン-n3、アルブインターフェロン-2b、BLX-883、DA-3021、PEG-インファゲン、及びBELEROFONからなる群から選択される。別の実施形態において、当該インターフェロンは、ペグインターフェロン-2a、ペグインターフェロン-2b、グリコシル化インターフェロン-2b、ペグインターフェロン-1a、及びペグインターフェロン-1からなる群から選択される。特定の実施形態において、当該インターフェロンは、ペグインターフェロン-2aである。

【0010】

当該方法の一実施形態において、カプシド集合阻害薬は、式I

【0011】

10

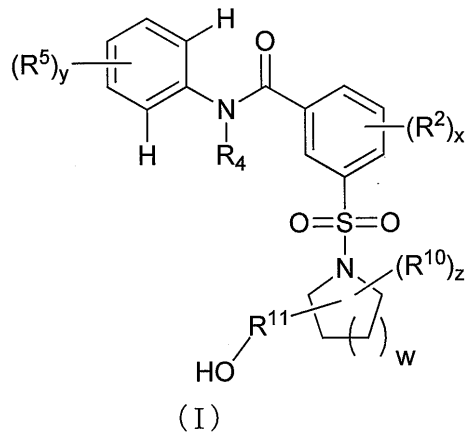
20

30

40

50

## 【化 1】



10

## 【0012】

の化合物またはその医薬として許容され得る塩である。

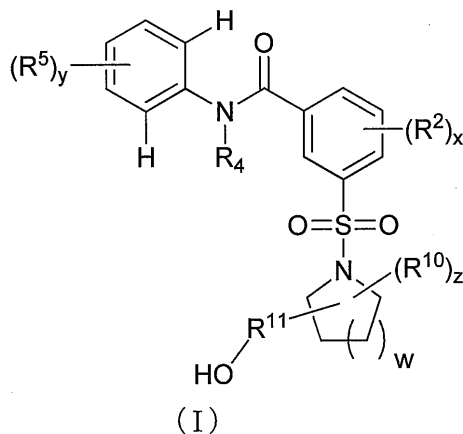
## 【0013】

別の態様において、HBV感染を治療することを必要とする対象へ、ペグインターフェロン - 2a 及び式 I

20

## 【0014】

## 【化 2】



30

## 【0015】

の化合物またはその医薬として許容され得る塩を投与することを含む、当該対象におけるHBV感染の治療方法が本明細書に提供される。

## 【0016】

一実施形態において、ペグインターフェロン - 2a 及び式 I の化合物は、単一の製剤または単位剤形にある。別の実施形態において、本方法はさらに、医薬として許容され得る担体を含む。さらに別の実施形態において、ペグインターフェロン - 2a 及び式 I の化合物は別個に投与される。なおも別の実施形態において、本方法は、ペグインターフェロン - 2a 及び式 I の化合物を実質的に同時に投与することを含む。

40

## 【0017】

別の実施形態において、当該治療は、ペグインターフェロン - 2a 及び式 I の化合物を異なる時点で投与することを含む。一実施形態において、ペグインターフェロン - 2a は、当該対象へ投与された後、式 I の化合物の投与が続く。別の実施形態において、式 I の化合物は当該対象へ投与されたのち、ペグインターフェロン - 2a の投与が続く。

50

なおも別の実施形態において、ペグインターフェロン - 2 a 及び式 I の化合物は別個の製剤または単位剤形にある。

【0018】

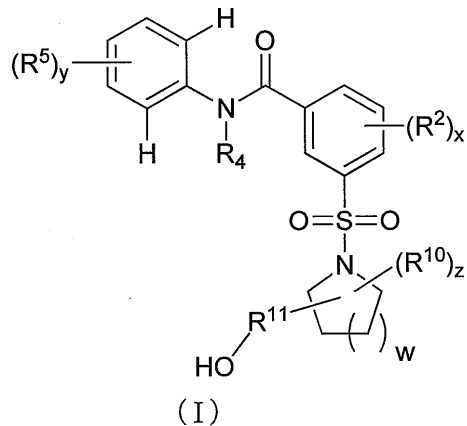
先の方法のいずれかの実施形態において、対象はヒトである。

【0019】

一態様において、ペグインターフェロン - 2 a 及び式 I

【0020】

【化3】



10

20

【0021】

の化合物またはその医薬として許容され得る塩を含む組成物が本明細書に提供される。

【図面の簡単な説明】

【0022】

【図1】図1は、HBV感染のuPa-SCIDヒト化マウスモデルにおける時間（日数、横軸）の関数として、基線からのウイルス量減少（ $\log_{10}$ 、縦軸）の線グラフである。ネズミ対象にカプシド阻害薬のみ、エンテカビル（ETV）のみ、ペグ化インターフェロン（IFN）（PEGASYS）のみ、カプシド阻害薬及びエンテカビルの混合物（カプシド阻害薬+ETV）、またはカプシド阻害薬及びインターフェロンの混合物（カプシド阻害薬+PEG-IFN）のいずれかの量を投与した。対照被験者にはジメチルスルホキシド（DMSO）のみを投与した。個体数は6とした。

30

【図2】図2は、ヒトキメラ肝のHBV遺伝子型C感染についてのネズミモデルにおける時間（日数、横軸）の関数としてのHBV DNA（ $\log_{10}$ コピー/mL、縦軸）の線グラフである。ネズミ被験者に、カプシド阻害薬のみ、ペグ化インターフェロン（PEG-IFN）（PEGASYS）、またはカプシド阻害薬及びペグ化インターフェロンの混合物（カプシド阻害薬+PEG-IFN）のいずれかの量を投与した。

【発明を実施するための形態】

【0023】

式Iの化合物またはその医薬として許容され得る塩とペグインターフェロン - 2 a（PEGASYS）または別のインターフェロン類似体との組み合わせを投与することは、対象におけるHBV感染を治療するための驚くべき改善された効果を提供することが発見された。このようなアプローチ、つまり、2つの種類の薬剤の組み合わせまたは同時投与は、現に利用可能な療法に対して応答しないまたは耐性のあるHBV感染に罹患している個体を治療するのに有用であり得る。本明細書に提供される式Iの化合物及びペグインターフェロン - 2 aまたは別のインターフェロン類似体を含む併用療法はまた、効能を改善し及び/またはこのような療法に応答しない個体に対して現に利用可能なHBV療法の副作用を低下させるために有用である。

40

【0024】

50

本明細書に使用するある一定の用語は下記に説明される。本発明の化合物は、標準的な命名法を用いて説明する。別段の定義がない限り、本明細書で使用する技術用語及び科学用語はすべて、本発明の属する技術分野の当業者によって通常理解されるのと同じ意味を有する。

**【0025】****併用療法**

H B V 感染を治療するための薬剤の組み合わせのための治療薬の組み合わせ及び投与方法が本明細書に提供される。本明細書で使用する場合、「薬剤の組み合わせ」及び類似の用語は、2種類の薬剤、すなわち(1)式Iの化合物またはその医薬として許容され得る塩と(2)及びペグインターフェロン - 2 a または別のインターフェロン類似体との組み合わせを指す。

10

**【0026】**

ペグ化インターフェロン 2 a またはペグインターフェロン - 2 a は、ポリ(エチレングリコール)(PEG)及びインターフェロン 2 a からなる複合体である。ペグ化インターフェロン 2 a のための1つの商標名は、PEGASYSである。ペグ化インターフェロン 2 a 組成物及び/またはペグ化インターフェロン - 2 a の生成方法は、例えば、米国特許第5,382,657号、米国特許第5,762,923号及びW O 0 8 / 1 4 5 3 2 3 に開示されており、これらはすべて、参照により本明細書に組み込まれる。ペグ化インターフェロン 2 a は、これらの参考文献において説明される手順を用いて調製され得る。

20

**【0027】**

式Iの化合物は、ヒトにおけるH B V の治療及び予防に有用である。一態様において、本発明の化合物は、H B V コアタンパク質へ結合すること、ならびにそれにより、正常なウイルスカプシド集合及び/または未成熟粒子もしくは成熟粒子の脱集合を崩壊させること、加速させること、遅延を低下させること及び/または阻害することなど、H B V の複製及び永続性においてH B V コアタンパク質が担っている機能の全部または部分セットを不能にし、それにより異常なカプシド形態を誘導して、ビリオン集合及び/もしくは脱集合ならびに/またはビリオン成熟などの崩壊、ならびに/あるいはウイルスの放出、ならびに/あるいはcccDNAの生成、維持、または転写、ならびに/あるいは宿主の生得的免疫応答の調節などの抗ウイルス効果をもたらすことによって、H B V 治療に有用である。

30

**【0028】**

カプシド集合は、H B V ゲノム複製において中心的な役割を担っている。H B V ポリメラーゼはプレゲノムH B V RNA (pgRNA)を結合し、pgRNAカプシド形成は、H B V DNA合成に先立って生じなければならない。その上、ヌクレオシド抑制療法の存在下で慢性H B V 複製の維持の原因となるcccDNA複製中間体の核蓄積は、当該核へのH B V DNAのシャットリングのためにカプシドを必要とすることは十分確立されている。それゆえ、本発明のH B V コア阻害薬またはカプシド集合崩壊薬は、単独で使用する場合またはインターフェロン及びヌクレオシド阻害薬(ヌクレオチド阻害薬)などの既存のH B V 薬と併用する場合、ウイルスゲノム複製の改良された抑制を通じて及びcccDNAの抑制を通じて、H B V の機能的な治癒速度を高める能力を有している。本発明のコア阻害薬またはカプシド集合崩壊薬は、正常なコアタンパク質の分解も変化させ得、変化したMHC-1抗原提示をもたらし、そのことは順に、免疫刺激活性を通じて抗体陽転/根絶速度を高め、感染した細胞をより効果的に取り除く。したがって、本発明の化合物は、H B V コアタンパク質へ結合する能力を有し得、H B V コアタンパク質を干渉し、H B V コアタンパク質と関係する機能を加速、減速、崩壊またはそうでなければ改変することによって、当該タンパク質の機能を変化させ得る。

40

**【0029】**

本発明内で有用な化合物は、有機合成の分野で周知の技術を用いて合成され得る。当該合成に必要とされる出発材料及び中間体は、商業的な源から得られ得、または当業者に公

50

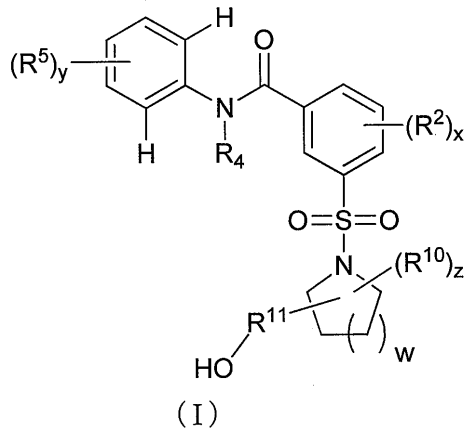
知の方法によって合成され得る。

【0030】

一態様において、当該併用療法は、式 I

【0031】

【化4】



10

【0032】

20

の化合物またはその医薬として許容され得る塩を含み、

式中、

$R^4$  は、Hまたは $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、

式中、各 $R^5$ は独立して、各発生において、 $CH_3$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、ハロ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-(L)_m-SR^9$ 、 $-(L)_m-S(=O)_2R^9$ 、 $-(L)_m-S(=O)_2R^9$ 、 $-(L)_m-NHS(=O)_2R^9$ 、 $-(L)_m-C(=O)R^9$ 、 $-(L)_m-OC(=O)R^9$ 、 $-(L)_mCO_2R^8$ 、 $-(L)_m-OCO_2R^8$ 、 $-(L)_m-N(R^8)_2$ 、 $-(L)_m-C(=O)N(R^8)_2$ 、 $-(L)_m-OC(=O)N(R^8)_2$ 、 $-(L)_m-NHC(=O)NH(R^8)$ 、 $-(L)_m-NHC(=O)R^9$ 、 $-(L)_m-NHC(=O)OR^9$ 、 $-(L)_m-C(OH)(R^8)_2$ 、 $-(L)_mC(NH_2)(R^8)_2$ 、 $-C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $-C_1 \sim C_6$ ジハロアルキル及び $-C_1 \sim C_6$ トリハロアルキルからなる群から選択され、

30

$L$ は独立して、各発生において、 $-(C_1 \sim C_3$ アルキレン) $-$ 、 $-(C_3 \sim C_7$ シクロアルキレン) $-$ 、 $-(C_1 \sim C_3$ アルキレン) $_m-O-(C_1 \sim C_3$ アルキレン) $_m-$ 、または $-(C_1 \sim C_3$ アルキレン) $_m-NH-(C_1 \sim C_3$ アルキレン) $_m-$ から選択される二価のラジカルであり、

各 $R^8$ は独立して、各発生において、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $-C_1 \sim C_6$ ジハロアルキル、 $-C_1 \sim C_6$ トリハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキル、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_{10}$ ヘテロシクロアルキル、アリーール、ヘテロアリーール、 $-C_1 \sim C_4$ アルキル $-(C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル)、 $-C_1 \sim C_4$ アルキル $-(C_3 \sim C_{10}$ ヘテロシクロアルキル)、 $-C_1 \sim C_4$ アルキル $-(アリーール)$ 、または $-C_1 \sim C_4$ アルキル $(ヘテロアリーール)$ であり、かつこの中で、当該アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリーール及びヘテロアリーールは、 $R^2$ から選択される1~5個の置換基で任意に置換され、

40

$R^9$ は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $-C_1 \sim C_6$ ジハロアルキル、 $-C_1 \sim C_6$ トリハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキル、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_{10}$ ヘテロシクロアルキル、アリーール、ヘテロアリーール、 $-C_1 \sim C_4$ アルキル $-(C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル)、 $-C_1 \sim C_4$ アルキル $-(C_3 \sim C_{10}$ ヘテロシクロアルキル)、 $-C_1 \sim C_4$ アルキル $-(アリーール)$ 、または $-C_1 \sim C_4$ アルキル $-(ヘテロアリーール)$ であり、かつこの中で、当該アルキル、ヘテロアルキル、シク

50

ロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールは、 $R^2$  から選択される 0 ~ 5 個の置換基で任意に置換され、

$R^{10}$  は、OH、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_1 \sim C_6$  アルキル-OH、 $-C_1 \sim C_6$  ハロアルキル、 $-C_1 \sim C_6$  ジハロアルキル、 $-C_1 \sim C_6$  トリハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$  ヘテロアルキル、 $C_3 \sim C_{10}$  シクロアルキル、 $C_3 \sim C_{10}$  ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $-C_1 \sim C_4$  アルキル- ( $C_3 \sim C_{10}$  シクロアルキル)、 $-C_1 \sim C_4$  アルキル- ( $C_3 \sim C_{10}$  ヘテロシクロアルキル)、 $-C_1 \sim C_4$  アルキル- (アリール)、または  $-C_1 \sim C_4$  アルキル- (ヘテロアリール) であり、かつこの中で、当該アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール環またはヘテロアリール環は、 $R^2$  から選択される 1 ~ 5 個の置換基で任意に置換され、

$R^{11}$  は、結合または  $C_1 \sim C_3$  アルキレンであり、この中で、当該  $C_1 \sim C_3$  アルキレンは、 $R^2$  から選択される 1 ~ 3 個の置換基で任意に置換され、

$R^2$  は独立して、各発生において、OH、ハロ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C_1 \sim C_6$  アルキル、 $-C_1 \sim C_6$  アルコキシ、 $-C_1 \sim C_6$  ハロアルキル、 $-C_1 \sim C_6$  ジハロアルキル、 $-C_1 \sim C_6$  トリハロアルキル、 $-C_1 \sim C_6$  ヘテロアルキル、及び  $C(O)-C_1 \sim C_6$  アルキルからなる群から選択され、

w は 0、1 または 2 であり、

x の各発生は独立して、0、1、2、3 及び 4 からなる群から選択され、

y の各発生は独立して、1、2、及び 3 からなる群から選択され、

z の各発生は独立して、0、1、2、及び 3 からなる群から選択され、

m の各発生は独立して、0、1 または 2 である。

【0033】

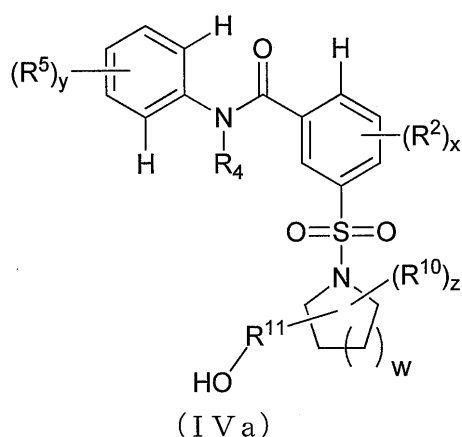
式 I の一実施形態において、 $R^2$  は独立して、各発生において、ハロ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C_1 \sim C_6$  アルキル、 $-C_1 \sim C_6$  アルコキシ、 $-C_1 \sim C_6$  ハロアルキル、 $-C_1 \sim C_6$  ジハロアルキル、 $-C_1 \sim C_6$  トリハロアルキル、 $-C_1 \sim C_6$  ヘテロアルキル、及び  $C(O)-C_1 \sim C_6$  アルキルからなる群から選択され、

【0034】

一実施形態において、式 I の化合物は、式 IV a

【0035】

【化 5】



【0036】

またはその医薬として許容され得る塩になる。

【0037】

式 I または式 IV a の実施形態において、

各  $R^5$  は独立して、各発生において、 $CH_3$ 、 $C_1 \sim C_6$  アルコキシ、ハロ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C_1 \sim C_6$  ハロアルキル、 $-C_1 \sim C_6$  ジハロアルキル、 $-C_1 \sim C_6$  及び

10

20

30

40

50

トリハロアルキルからなる群から選択され、

$R^{10}$  は、OH、ハロ、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_1 \sim C_6$  アルキル-OH、 $-C_1 \sim C_6$  クロロアルキル、 $-C_1 \sim C_6$  ジクロロアルキル、 $-C_1 \sim C_6$  トリクロロアルキル、 $-C_1 \sim C_6$  フルオロアルキル、 $-C_1 \sim C_6$  ジフルオロアルキル、 $-C_1 \sim C_6$  トリフルオロアルキル、 $C_3 \sim C_{10}$  シクロアルキル、 $C_3 \sim C_{10}$  ヘテロシクロアルキル、アリーール、ヘテロアリーール、 $-C_1 \sim C_4$  アルキル- ( $C_3 \sim C_{10}$  シクロアルキル)、 $-C_1 \sim C_4$  アルキル- ( $C_3 \sim C_{10}$  ヘテロシクロアルキル)、 $-C_1 \sim C_4$  アルキル- (アリーール)、または  $-C_1 \sim C_4$  アルキル- (ヘテロアリーール) であり、かつこの中で、当該アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリーール環またはヘテロアリーール環は任意に、 $R^2$  から選択される 1 ~ 5 個の置換基で置換され、

10

$R^{11}$  は、結合または  $C_1 \sim C_3$  アルキレンであり、この中で当該  $C_1 \sim C_3$  アルキレンは任意に、 $R^2$  から選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換され、

$R^2$  は独立して、各発生において、ハロ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C_1 \sim C_6$  アルキル、 $-C_1 \sim C_6$  アルコキシ、 $-C_1 \sim C_6$  フルオロアルキル、 $-C_1 \sim C_6$  ヘテロアルキル、 $C(O)-C_1 \sim C_6$  アルキル、及び  $C(O)-C_1 \sim C_6$  アルコキシからなる群から選択される。

【0038】

式 I または式 IV a の他の実施形態において、各  $R^5$  は独立して、各発生において、 $CH_3$ 、 $C_1 \sim C_6$  アルコキシ、ハロ、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、クロロメチル、ジクロロメチル、及びトリクロロメチルからなる群から選択され、

20

$R^{10}$  は、OH、ハロ、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_1 \sim C_6$  アルキル-OH、 $C_1 \sim C_6$  フルオロアルキル、 $C_1 \sim C_6$  ジフルオロアルキル、 $C_1 \sim C_6$  トリフルオロアルキル、 $C_3 \sim C_{10}$  シクロアルキル、 $C_3 \sim C_{10}$  ヘテロシクロアルキル、アリーール、ヘテロアリーール、 $-C_1 \sim C_4$  アルキル- ( $C_3 \sim C_{10}$  シクロアルキル)、 $-C_1 \sim C_4$  アルキル- ( $C_3 \sim C_{10}$  ヘテロシクロアルキル)、 $-C_1 \sim C_4$  アルキル- (アリーール)、または  $-C_1 \sim C_4$  アルキル- (ヘテロアリーール) であり、かつこの中で、当該アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリーール環またはヘテロアリーール環は任意に、 $R^2$  から選択される 1 ~ 5 個の置換基で置換され、

30

$R^{11}$  は、結合または  $C_1 \sim C_3$  アルキレンであり、

$R^2$  は独立して、各発生において、ハロ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C_1 \sim C_6$  アルキル、 $-C_1 \sim C_6$  アルコキシ、 $-C_1 \sim C_6$  フルオロアルキル、 $-C_1 \sim C_6$  ヘテロアルキル、及び  $C(O)-C_1 \sim C_6$ 、及び  $C(O)-C_1 \sim C_6$  アルコキシからなる群から選択される。

【0039】

式 I 及び式 IV a の他の実施形態において、 $R^5$  (すなわち、 $(R^5)_y$ ) は、3-F、3-Cl、3- $CH_3$ 、3- $CH_2F$ 、3- $CHF_2$ 、4-F、3- $CH_3$ -4-F、3-Cl-4-F、3-Br-4-F、3,4,5-トリフルオロ、3,4,5-トリクロロ、または 3-クロロ-4,5-ジフルオロである。別の実施形態において、w は 1 または 2 である。

40

【0040】

式 I 及び式 IV a のさらに他の実施形態において、

$R^{11}$  は、結合または  $C_1 \sim C_3$  アルキレンであり、

$R^{10}$  は、OH、ハロ、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_1 \sim C_6$  アルキル-OH、 $-C_1 \sim C_6$  クロロアルキル、 $-C_1 \sim C_6$  ジクロロアルキル、 $-C_1 \sim C_6$  トリクロロアルキル、 $-C_1 \sim C_6$  フルオロアルキル、 $-C_1 \sim C_6$  ジフルオロアルキル、 $-C_1 \sim C_6$  トリフルオロアルキル、 $C_3 \sim C_{10}$  シクロアルキル、 $C_3 \sim C_{10}$  ヘテロシクロアルキル、またはフェニルであり、この中で、当該  $C_3 \sim C_{10}$  シクロアルキル、 $C_3 \sim C_{10}$  ヘテロ

50

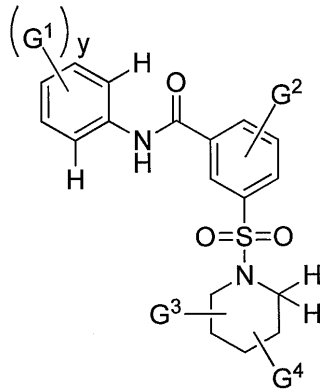
シクロアルキル、またはフェニル基は任意に、八口、 $-C_1 \sim C_6$ アルキル、及び $-C_1 \sim C_6$ アルコキシから選択される1~5個の置換基で置換され、かつ  
 $z$ は、0または1である。

【0041】

別の実施形態において、式Iの化合物は、式IVb

【0042】

【化6】



(IVb)

10

20

【0043】

またはその医薬として許容され得る塩になり、

式中、 $G^1$ は独立して、各発生において、 $CH_3$ 、 $OCH_3$ 、八口、 $CF_3$ 、 $CCl_3$ 、 $CH_2Cl$ 、 $CCl_2H$ 、 $CF_2H$ 、 $CH_2F$ 、及び $CF_3$ から選択され、

$G^2$ は、H、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、または八口であり、

$G^3$ は、OH、 $CH_2OH$ 、または $CH_2CH_2OH$ であり、

$G^4$ は、H、OH、八口、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル-OH、 $-C_1 \sim C_6$ クロロアルキル、 $-C_1 \sim C_6$ ジクロロアルキル、 $-C_1 \sim C_6$ トリクロロアルキル、 $-C_1 \sim C_6$ フルオロアルキル、 $-C_1 \sim C_6$ ジフルオロアルキル、 $-C_1 \sim C_6$ トリフルオロアルキル、またはフェニルであり、この中で、当該フェニル基は任意に、八口、 $-C_1 \sim C_6$ アルキル、及び $-C_1 \sim C_6$ アルコキシから選択される1~5個の置換基で置換され、かつ

30

$y$ は、1、2、または3である。

【0044】

式IVbの実施形態において、 $G^1$ は独立して、各発生において、八口、 $CF_3$ 、 $CCl_3$ 、 $CH_2Cl$ 、 $CCl_2H$ 、 $CF_2H$ 、 $CH_2F$ 、及び $CF_3$ から選択される。

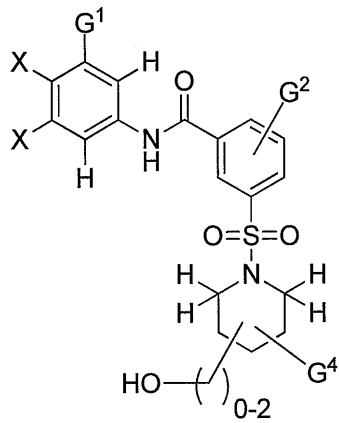
【0045】

別の実施形態において、式Iの化合物は、式IVc

40

【0046】

## 【化7】



(IVc)

10

## 【0047】

またはその医薬として許容され得る塩となり、

式中、Xはハロであり、

G<sup>1</sup>は、水素またはハロであり、

G<sup>2</sup>は、H、C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルキル、またはハロであり、かつ

G<sup>4</sup>は、H、ハロ、C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルキル、またはOHである。

20

## 【0048】

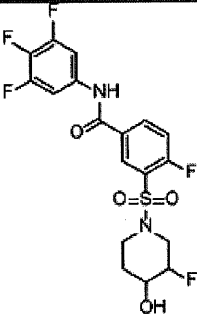
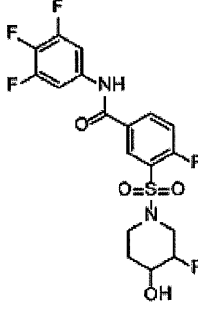
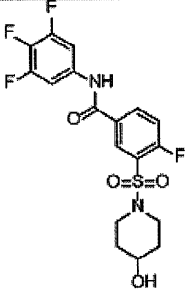
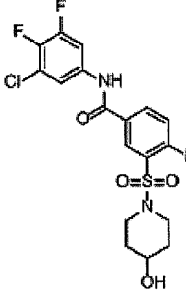
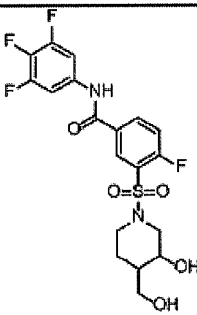
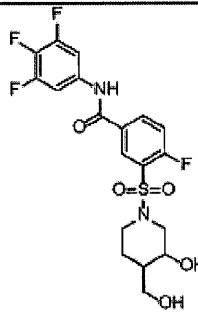
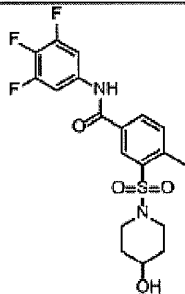
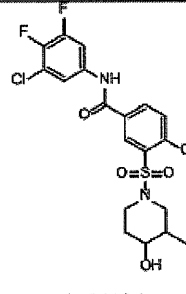
式IVcの一実施形態において、G<sup>2</sup>は、C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルキルまたはハロであり、かつこの中で、G<sup>2</sup>は、当該フェニル環の2位、3位、または4位にある。

## 【0049】

特定の実施形態において、式Iの化合物は、以下の表に提供される化合物、またはその医薬として許容され得る塩である。

## 【0050】

【表 1 A】

構造 MS(M+H) <sup>+</sup>	化合物ID	構造 MS(M+H) <sup>+</sup>	化合物ID
 <p>451</p>	960_D1	 <p>451</p>	960_D2
 <p>433</p>	890	 <p>449/451</p>	893
 <p>463</p>	946_D1	 <p>463</p>	946_D2
 <p>429</p>	925	 <p>479/481</p>	1080

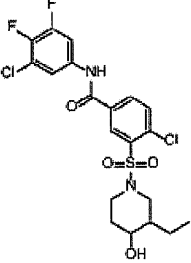
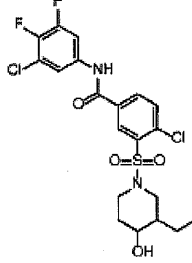
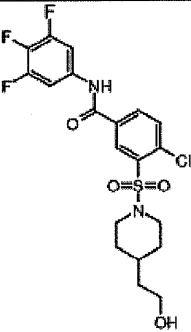
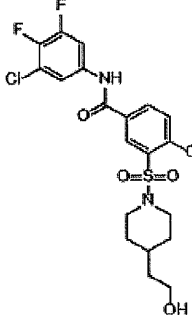
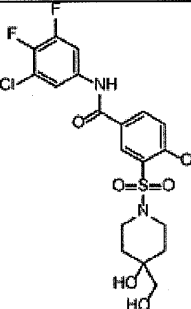
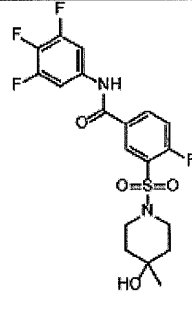
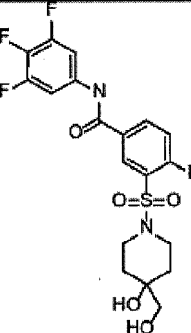
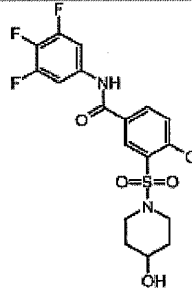
10

20

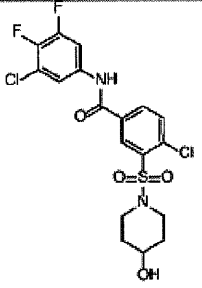
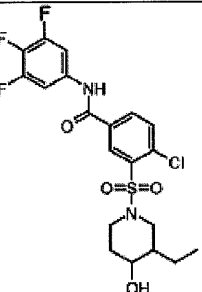
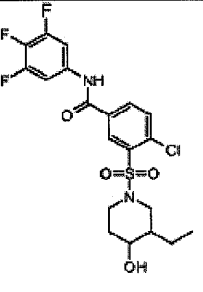
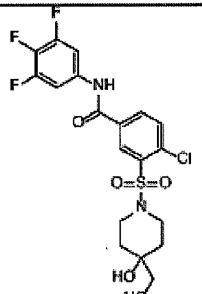
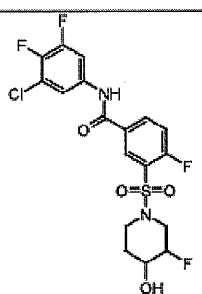
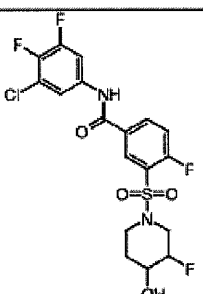
30

40

【表 1 B】

 <p>493/495</p>	1084_D1	 <p>493/495</p>	1084_D2	10
 <p>477/479</p>	1085	 <p>493/495</p>	1088	20
 <p>495/497</p>	1100	 <p>447</p>	1161	30
 <p>463</p>	916	 <p>449/451</p>	1057	40

【表 1 C】

 <p>465/467</p>	1060		
 <p>477/479</p>	1081_D1	 <p>477/479</p>	1081_D2
 <p>479/481</p>	1130		
 <p>467/469</p>	1135_D1	 <p>467/469</p>	1135_D2

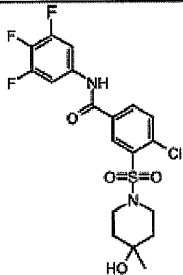
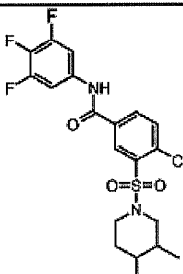
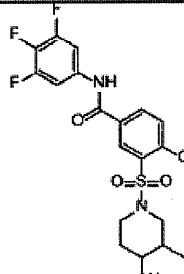
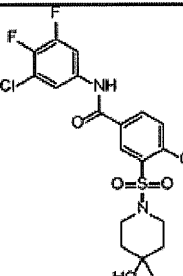
10

20

30

40

【表 1 D】

 <p>463/465</p>	1073		
 <p>463/465</p>	1077_D1	 <p>463/465</p>	1077_D2
 <p>461/463</p>	1076		

10

20

30

## 【 0 0 5 1 】

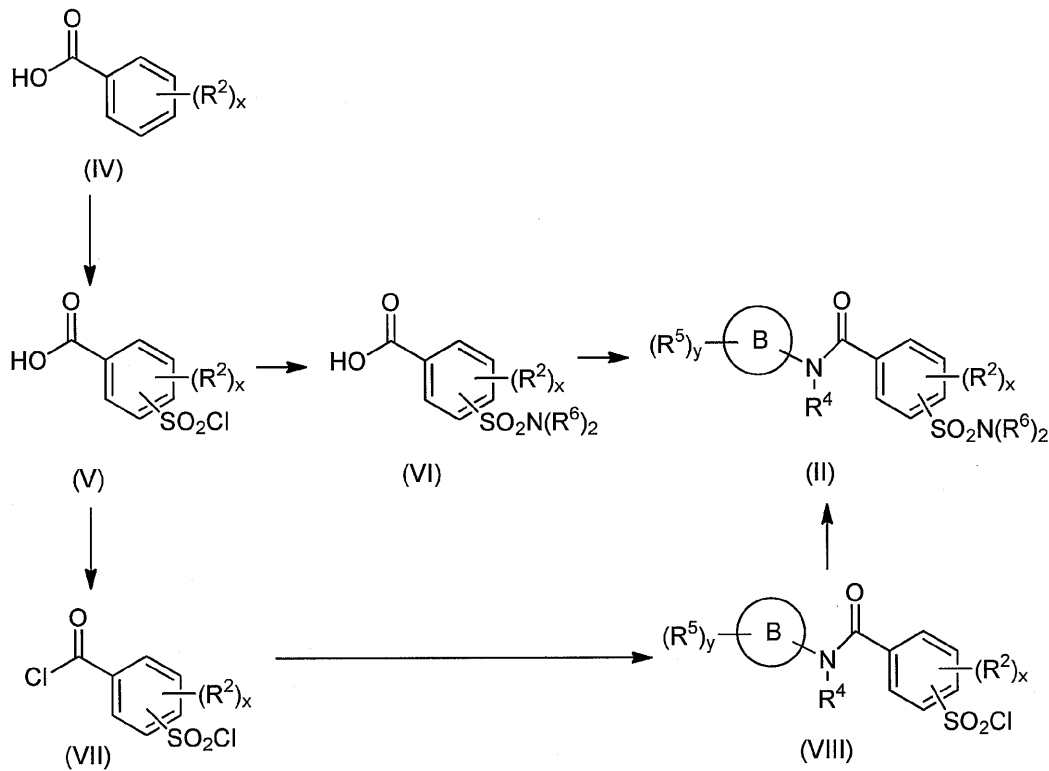
式 I の化合物の例としては、その全体が参照により本明細書に組み込まれる米国特許第 8,629,274 号に説明する化合物が挙げられる。先の表の化合物を含む式 I の化合物の製造方法は、米国特許第 8,629,274 号において認めることができる。

## 【 0 0 5 2 】

式 I の化合物は、スキーム 1 に示す反応シーケンスによって調製され得る。

## 【 0 0 5 3 】

## 【化 8】



スキーム1。

## 【 0 0 5 4】

スキーム1由来の式(IV)の化合物は、クロロスルホン酸と反応して式(V)の塩化スルホニルを生じ得る。式(V)の化合物は、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、エチルエーテルまたはこれらの混合物などだがそれらに限定しない溶媒中で、好ましくはトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンまたはピリジンなどだがこれらに限定しない三級塩基の存在下で、式 $HNR^6R^6$ の二級アミンまたは一級アミンと反応して、式(VI)の化合物を生じ得、これがアミド結合を介してアミンヘカップリングして、式(II)の化合物を生じ得る。アミドカップリングは、DCC(N,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド)、DIC(N,N'-ジイソプロピルカルボジイミド)、EDC(1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド)、HBTU(O-ベンゾトリアゾール-N,N,N',N'-テトラメチル-ウロニウム-ヘキサフルオロ-ホスファート)、HATU(2-(1H-7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスファートメタンアミニウム)、HCTU((2-(6-クロロ-1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルアミニウムヘキサフルオロホスファート)、TBTU(O-(ベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボラート)、またはPyBOP(ベンゾトリアゾール-1-イル-オキシトリピロリジノ-ホスホニウムヘキサフルオロホスファート)などだがこれらに限定しないカップリング剤の存在下で、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、またはこれらの混合物などだがそれらに限定しない溶媒中で、かつトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンまたはピリジンなどだがこれらに限定しない三級塩基の任意の存在下で実施され得る。あるいは、式(V)の塩化スルホニルは、塩化チオニル、ホスゲン、ジホスゲンまたはトリホスゲンなどだがこれらに限定しない塩素化試薬と反応して、式(VII)の塩化アシルを生じ得る。式(VII)の化合物は次に、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、エチルエーテ

ルまたはこれらの混合物などだがそれらに限定しない溶媒中で、当該塩化スルホニル基と当該アミンとの反応を促進しない条件下で反応して、式(VIII)の化合物を生じ得、これが次に、テトラヒドロフラン、トルエン、ジクロロメタン、またはこれらの混合物などだがそれらに限定しない溶媒中で、かつトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンまたはピリジンなどだがこれらに限定しない三級塩基の存在下でアミン $\text{HNR}^6\text{R}^6$ と反応して、式(II)の化合物を生じ得る。

#### 【0055】

本明細書で使用する場合、「 $\text{C}_x \sim \text{C}_y$ -アルキル」(式中、 $x$ は1~5でありかつ $y$ は2~10である)という表現は、特定の範囲の炭素の特定のアルキル基(直鎖または分枝鎖)を示す。例えば、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ -アルキルという表現には、メチル、エチル、プロピル、ブチル、イソプロピル、*tert*-ブチル及びイソブチルが含まれるが、これらに限定しない。

10

#### 【0056】

本明細書で使用する場合、「 $\text{C}_3 \sim 6$ シクロアルキル」という用語は、3~6個の炭素原子、好ましくは5個の炭素原子からなる飽和または不飽和の単環式または二環式炭化水素基を指す。実例となる単環式炭化水素基には、シクロプロピル、シクロブチル、及びシクロペンチルが含まれるが、これらに限定しない。

#### 【0057】

「ハロゲン」または「ハロ」という用語は、クロロ基、プロモ基、フルオロ基、及びヨード基を指す。

20

#### 【0058】

薬剤は、ステレオジェン中心またはステレオジェン軸、例えば不斉炭素原子などの1つ以上の不斉要素を含有し得、それにより当該化合物は、異なる立体異性形態で存在することができる。これらの化合物は例えば、ラセミ化合物または光学活性形態であることができる。2つ以上の不斉要素を有する化合物については、これらの化合物は追加的に、ジアステレオマーの混合物であることができる。不斉中心を有する化合物については、当該光学異性体全部及びこの混合物が包含されることは理解されるべきである。加えて、炭素間二重結合を有する化合物は、*Z*形態及び*E*形態で生じ得、当該化合物の異性体形態はすべて、本発明に含まれる。これらの状況において、単一の鏡像異性体(光学活性形態)は、不斉合成、光学的に純粋な前駆体からの合成によって、またはラセミ化合物の分割によって得ることができる。当該ラセミ体の分割は、例えば、分解剤の存在下での結晶化、または例えばキラルHPLCカラムを用いたクロマトグラフィーなどの従来法によって達成することもできる。

30

#### 【0059】

本文によって別段の具体的なまたは明確な記載がない限り、本発明の併用療法において有用な化合物に対する参照には、当該化合物の遊離塩基、及び当該化合物の医薬として許容され得る塩全部の両方が含まれる。

#### 【0060】

本明細書で使用する場合、「医薬として許容され得る塩」という用語は、開示した化合物の誘導体を指し、この中で、当該親化合物は、既存の酸部分または塩基部分をその塩形態へ転換することによって修飾される。医薬として許容され得る塩の例としては、アミンなどの塩基性残基の鉱酸塩または有機酸塩、カルボン酸などの酸性残基のアルカリ塩または有機塩、及びこれらに類するものなどが挙げられるが、それらに限定しない。本発明の医薬として許容され得る塩には、例えば非毒性無機酸または有機酸から形成される親化合物の従来非毒性塩が含まれる。本発明の医薬として許容され得る塩は、従来化学法によって塩基性部分または酸性部分を含有する親化合物から合成することができる。概して、このような塩は、水中でまたは有機溶媒中で、あるいはこれら2つの混合物中で、これらの化合物の遊離の酸形態または塩基形態を化学量論的な量の適切な塩基または酸と反応させることによって調製することができ、概して、エーテル、酢酸エチル、エタノール、イソプロパノール、またはアセトニトリルのような非水性媒体が好ましい。適切な塩のり

40

50

ストは、レミントンの医薬科学 (Remington's Pharmaceutical Sciences, 17. 付録第 版, Mack Publishing Company, ペンシルベニア州イーストン市, 1985, p. 1418 及び Journal of Pharmaceutical Science, 66, 2 (1977) において認められ、これらの各々は、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【0061】

式 I の化合物またはその医薬として許容され得る塩と、PEGASYS とを含む併用療法が本明細書に提供される。この組み合わせの投与には、単一製剤または単位剤形での組み合わせの投与、この組み合わせの個々の薬剤の同時だが個別の投与、または任意の適切な経路によるこの組み合わせの個々の薬剤の連続的な投与が含まれる。この組み合わせの個々の薬剤の薬用量は、この組み合わせにおける他の薬剤 (複数可) と比較して当該薬剤 (複数可) のうちの 1 つのより頻繁な投与を必要としてもよい。それゆえ、適切な投薬を許容するために、包装された医薬品は、薬剤の組み合わせを含有する 1 つ以上の剤形、及び薬剤の組み合わせのうちの 1 つを含有するがこの組み合わせの他の薬剤 (複数可) は含有しない 1 つ以上の剤形を含有してもよい。

10

【0062】

本明細書で使用する「単一製剤」という用語は、有効量の両治療薬を患者へ送達するために製剤化された単一の担体またはビヒクルを指す。単一のビヒクルは、有効量の当該薬剤の各々を、任意の医薬として許容され得る担体または賦形剤とともに送達するように設計されている。いくつかの実施形態において、当該ビヒクルは、錠剤、カプセル剤、丸剤、またはパッチ剤である。他の実施形態において、当該ビヒクルは、液剤または懸濁剤である。

20

【0063】

「単位用量」という用語は、治療中の患者へ、1 つの剤形で、両方の薬剤がともに同時に投与されることを意味するよう本明細書で使用する。いくつかの実施形態において、当該単位用量は、単一の製剤である。ある実施形態において、当該単位用量には、各ビヒクルが当該薬剤の少なくとも 1 つの有効量を医薬として許容され得る担体及び賦形剤とともに含むような 1 つ以上のビヒクルを含む。いくつかの実施形態において、当該単位用量は、患者へ同時に投与される 1 つ以上の錠剤、カプセル剤、丸剤、またはパッチ剤である。

30

【0064】

「治療する」という用語は、対象における疾患の少なくとも 1 つの症状を緩和、低下または緩解させるよう意味するために本明細書で使用する。本発明の意味内で、「治療する」という用語は、疾患の発症 (すなわち、疾患の臨床的発現または疾患の症状に先立つ期間) を捕捉、遅延させ、及び / または疾患の症状を発達もしくは悪化させる危険性を低下させることも示す。

【0065】

「対象」という用語は、動物を含むよう企図する。対象の例としては、哺乳類動物、例えば、ヒト、イヌ、ウシ、ウマ、ブタ、ヒツジ、ヤギ、ネコ、マウス、ウサギ、ラット、及びトランスジェニック非ヒト動物が挙げられる。ある実施形態において、当該対象はヒト、例えば、HBV 感染に罹患しているヒト、HBV 感染に罹患する危険にあるヒト、または HBV 感染に罹患することが潜在的に可能なヒトである。

40

【0066】

「約」または「およそ」という用語は通常、所与の値または範囲の 20% 以内、より好ましくは 10% 以内、及び最も好ましくはなおも 5% 以内を意味する。あるいは、特に生物学的な系において、「約」という用語は、好ましくは所与の値のうちの 2 つの因子内の約 1 対数 (すなわち、1 つの桁) 内を意味する。

【0067】

「カプシド集合阻害薬」、「カプシド阻害薬」、「カプシド集合崩壊薬」、及び「コア阻害薬」という用語は、同じ作用様式を指す。任意の理論的説明によって制限されることなく、この作用様式は、本発明の化合物の HBV コアタンパク質へ結合すること、ならび

50

にHBVコアタンパク質と関係する機能を干渉、加速、減速、崩壊またはそれに代わるものとして改変することによって当該タンパク質の機能を変化させることによって開始し得る。

【0068】

「併用療法」という用語は、本開示において説明した治療上の容態または障害を治療するための2つ以上の治療薬の投与を指す。このような投与は、固定した比の有効成分を有する単一カプセル中でのまたは複数での、あるいは各有効成分について個別の容器（例えば、カプセル）などにおける、実質的に同時の様式におけるこれらの治療薬の同時投与を包含する。加えて、このような投与は、ほぼ同時または異なる時点のいずれかでの連続的な様式における各種類の治療薬の使用も包含する。いずれの場合において、治療投与計画は、本明細書に説明する容態または障害を治療する上でこの薬剤の組み合わせの有益な効果を提供するであろう。

10

【0069】

本明細書に説明する薬剤の組み合わせは、個々の単一療法と比較して改善されたHBV抑制またはHBV治癒効果を提供する。ある実施形態において、本明細書に説明する薬剤の組み合わせは、相乗効果を示す。本明細書で使用する「相乗効果」という用語は、例えば式Iの化合物またはその医薬として許容され得る塩、及び例えば、単独で投与される各薬剤の効果の単純な相加よりも大きな、癌またはその症状の症候性進行を遅延させる効果を生じるPegasysなど、2つの薬剤の作用を指す。相乗効果は、例えばSigmoïd-Emax式(Holford, N. H. G. 及びScheiner, L. B., Clin. Pharmacokinetic. 6: 429~453 (1981))、Loewe相加性の式(Loewe, S. 及びMuischnek, H., Arch. Exp. Pathol. Pharmacol. 114: 313~326 (1926))及び中央値-効果式(Chou, T. C. 及びTalalay, P., Adv. Enzyme Regul. 22: 27~55 (1984))などの適切な方法を用いて算出することができる。先に参照した各式は、実験データへ適用して、対応するグラフを生じて、薬剤の組み合わせの効果を評価するのを支援することができる。先に参照する式と関係した対応するグラフはそれぞれ、濃度-効果曲線、アイソボグラム曲線及び併用指数曲線である。

20

【0070】

一実施形態において、有効量の式Iの化合物またはその医薬として許容され得る塩とPEGASYSとを含む併用療法が本明細書に提供される。薬剤の組み合わせの「有効量」とは、この組み合わせで治療される障害の臨床的に観察可能な徴候及び症状の基線を上回る観察可能な改善を提供するのに十分な量である。

30

【0071】

「経口剤形」には、経口投与のために処方または企図された単位剤形が含まれる。

【0072】

治療方法

本発明の一態様において、HBV感染を治療することを必要とする対象へ、カプシド集合阻害薬及びインターフェロンを投与することを含む、当該対象におけるHBV感染の治療方法が本明細書に提供される。

40

【0073】

一実施形態において、インターフェロンは、インターフェロン、インターフェロン-2a、組換えインターフェロン-2a、ペグインターフェロン-2a、インターフェロン-2b、組換えインターフェロン-2b、インターフェロン-2bXL、ペグインターフェロン-2b、グリコシル化インターフェロン-2b、インターフェロン-2c、組換えインターフェロン-2c、インターフェロン、インターフェロン-1a、ペグインターフェロン-1a、インターフェロン、インターフェロン、ペグインターフェロン-1、インターフェロン、インターフェロン、インターフェロン、インターフェロンアルファコン-1、インターフェロン-n1、インターフェロン-n3、アルブインターフェロン-2b、BLX-883、DA-3021、PE

50

G - インファーゲン、及び B E L E R O F O N からなる群から選択される。特定の実施形態において、当該インターフェロンは、ペグインターフェロン - 2 a、ペグインターフェロン - 2 b、グリコシル化インターフェロン - 2 b、ペグインターフェロン - 1 a、及びペグインターフェロン - 1 からなる群から選択される。具体的な実施形態において、当該インターフェロンは、ペグインターフェロン - 2 a である。

【 0 0 7 4 】

なおも別の実施形態において、当該カプシド集合阻害薬は、式 ( I ) の化合物である。

【 0 0 7 5 】

本発明には、H B V 感染の治療を必要とする個体へ、本発明の併用療法（すなわち、ペグインターフェロン - 2 a と組み合わせた式 I の化合物）を投与することを含む、当該個体における H B V 感染の治療方法が含まれる。

10

【 0 0 7 6 】

本発明には、H B V 感染と関係したウイルス量を減少させることを必要とする個体へ、本発明の併用療法を投与することを含む、当該個体における H B V 感染と関係したウイルス量の減少方法も含まれる。

【 0 0 7 7 】

本発明にはさらに、H B V 感染の再発を低下させることを必要とする個体へ、本発明の併用療法を投与することを含む、当該個体における H B V 感染の再発の低下方法が含まれる。

【 0 0 7 8 】

本発明には、H B V 感染の生理学的衝撃を低下させることを必要とする個体へ、本発明の併用療法を投与することを含む、当該個体における H B V 感染の生理学的衝撃の低下方法も含まれる。

20

【 0 0 7 9 】

本発明にはさらに、H B V 感染を低下、遅延、または阻害することを必要とする個体へ、本発明の併用療法を投与することを含む、当該個体における H B V 感染の低下、遅延、または阻害方法が含まれる。

【 0 0 8 0 】

本発明には、H B V 感染由来の肝損傷の緩解を誘導することを必要とする個体へ、本発明の併用療法を投与することを含む、当該個体における当該肝損傷の緩解の誘導方法も含まれる。

30

【 0 0 8 1 】

本発明にはさらに、H B V 感染についての長期抗ウイルス療法の生理学的衝撃を低下させることを必要とする個体へ、本発明の併用療法を投与することを含む、当該個体における当該生理学的衝撃の低下方法が含まれる。

【 0 0 8 2 】

本発明にはまた、H B V 感染を根絶することを必要とする個体へ、本発明の併用療法を投与することを含む、当該個体における H B V 感染の根絶方法も含まれる。

【 0 0 8 3 】

本発明にはさらに、H B V 感染を予防上治療する必要のある、潜伏性 H B V 感染に罹患している個体へ、本発明の併用療法を投与することを含む、当該個体における H B V 感染の予防上の治療方法が含まれる。

40

【 0 0 8 4 】

一実施形態において、当該個体は、他の治療クラスの H B V 薬（例えば、H B V ポリメラーゼ阻害薬、インターフェロン、ウイルス侵入阻害薬、ウイルス成熟阻害薬、文献に説明されているカプシド集合調節薬、異なるまたは未知の機序の抗ウイルス化合物、及びこれらに類するもの、あるいはそれらの組み合わせ）に対して不応性または非応答性である。別の実施形態において、本発明の方法は、H B V 感染に罹患している個体におけるウイルス量を、他の治療クラスの H B V 薬が当該個体におけるウイルス量を減少させる程度と比較して大きな程度まで減少させる。

50

## 【 0 0 8 5 】

一実施形態において、本発明の方法は、H B V 感染に罹患している個体におけるウイルス量を減少させ、したがって、使用することになっている併用療法のより少量の用量または変化する投与計画を可能にする。

## 【 0 0 8 6 】

一実施形態において、本発明の方法は、他のクラスのH B V 薬と比較してウイルス突然変異及び/またはウイルス耐性のより低い発生率を生じ、それにより長期療法を可能にし、かつ治療投与計画の変更についての必要性を最低限にする。

## 【 0 0 8 7 】

一実施形態において、本発明の方法は、現行治療投与計画の抗体陽転率を超えて抗体陽転率を高める。

## 【 0 0 8 8 】

一実施形態において、本発明の方法は、正常な健康を亢進及び/または正常化及び/または回復させ、正常な健康の完全な回復を誘発し、平均余命を回復させ、ならびに/あるいはウイルス感染を解決することを必要とする個体において、正常な健康を亢進及び/または正常化及び/または回復させ、正常な健康の完全な回復を誘発し、平均余命を回復させ、ならびに/あるいはウイルス感染を解決する。

## 【 0 0 8 9 】

一実施形態において、本発明の方法は、H B V に感染した個体からH B V を根絶し、それにより長期の及び/または生涯にわたる治療についての必要性を不要にし、あるいは治療の持続期間を短縮し、ならびに/あるいは他の抗ウイルス薬の投薬の減少を可能にする。

## 【 0 0 9 0 】

したがって、一実施形態において、H B V 感染を治療する必要のある個体へ、治療有効量の式 I の化合物またはその医薬として許容され得る塩と P E G A S Y S とを投与することを含む、当該個体におけるH B V 感染の治療方法が本明細書に提供される。

## 【 0 0 9 1 】

別の実施形態において、H B V 感染を治療する必要のある個体へ、治療有効量の式 I V a の化合物またはその医薬として許容され得る塩と P E G A S Y S とを投与することを含む、当該個体におけるH B V 感染の治療方法が本明細書に提供される。

## 【 0 0 9 2 】

別の実施形態において、H B V 感染を治療する必要のある個体へ、治療有効量の式 I V b の化合物、またはその医薬として許容され得る塩と P E G A S Y S とを投与することを含む、当該個体におけるH B V 感染の治療方法が本明細書に提供される。

## 【 0 0 9 3 】

別の実施形態において、H B V 感染を治療する必要のある個体へ、治療有効量の式 I V c の化合物、またはその医薬として許容され得る塩と P E G A S Y S とを投与することを含む、当該個体におけるH B V 感染の治療方法が本明細書に提供される。

## 【 0 0 9 4 】

別の実施形態において、H B V 感染を治療する必要のある個体へ、治療有効量の化合物 9 6 0、またはその医薬として許容され得る塩と P E G A S Y S とを投与することを含む、当該個体におけるH B V 感染の治療方法が本明細書に提供される。

## 【 0 0 9 5 】

別の実施形態において、H B V 感染を治療する必要のある個体へ、治療有効量の化合物 8 9 0、またはその医薬として許容され得る塩と P E G A S Y S とを投与することを含む、当該個体におけるH B V 感染の治療方法が本明細書に提供される。

## 【 0 0 9 6 】

別の実施形態において、H B V 感染を治療する必要のある個体へ、治療有効量の化合物 8 9 3、またはその医薬として許容され得る塩と P E G A S Y S とを投与することを含む、当該個体におけるH B V 感染の治療方法が本明細書に提供される。

10

20

30

40

50

## 【0097】

別の実施形態において、HBV感染を治療する必要のある個体へ、治療有効量の化合物946、またはその医薬として許容され得る塩とPEGASYSとを投与することを含む、当該個体におけるHBV感染の治療方法が本明細書に提供される。

## 【0098】

別の実施形態において、HBV感染を治療する必要のある個体へ、治療有効量の化合物925、またはその医薬として許容され得る塩とPEGASYSとを投与することを含む、当該個体におけるHBV感染の治療方法が本明細書に提供される。

## 【0099】

別の実施形態において、HBV感染を治療する必要のある個体へ、治療有効量の化合物1080、またはその医薬として許容され得る塩とPEGASYSとを投与することを含む、当該個体におけるHBV感染の治療方法が本明細書に提供される。

10

## 【0100】

別の実施形態において、HBV感染を治療する必要のある個体へ、治療有効量の化合物1084、またはその医薬として許容され得る塩とPEGASYSとを投与することを含む、当該個体におけるHBV感染の治療方法が本明細書に提供される。

## 【0101】

別の実施形態において、HBV感染を治療する必要のある個体へ、治療有効量の化合物1085、またはその医薬として許容され得る塩とPEGASYSとを投与することを含む、当該個体におけるHBV感染の治療方法が本明細書に提供される。

20

## 【0102】

別の実施形態において、HBV感染を治療する必要のある個体へ、治療有効量の化合物1088、またはその医薬として許容され得る塩とPEGASYSとを投与することを含む、当該個体におけるHBV感染の治療方法が本明細書に提供される。

## 【0103】

別の実施形態において、HBV感染を治療する必要のある個体へ、治療有効量の化合物1100、またはその医薬として許容され得る塩とPEGASYSとを投与することを含む、当該個体におけるHBV感染の治療方法が本明細書に提供される。

## 【0104】

別の実施形態において、HBV感染を治療する必要のある個体へ、治療有効量の化合物1161、またはその医薬として許容され得る塩とPEGASYSとを投与することを含む、当該個体におけるHBV感染の治療方法が本明細書に提供される。

30

## 【0105】

別の実施形態において、HBV感染を治療する必要のある個体へ、治療有効量の化合物916、またはその医薬として許容され得る塩とPEGASYSとを投与することを含む、当該個体におけるHBV感染の治療方法が本明細書に提供される。

## 【0106】

別の実施形態において、HBV感染を治療する必要のある個体へ、治療有効量の化合物1057、またはその医薬として許容され得る塩とPEGASYSとを投与することを含む、当該個体におけるHBV感染の治療方法が本明細書に提供される。

40

## 【0107】

別の実施形態において、HBV感染を治療する必要のある個体へ、治療有効量の化合物1060、またはその医薬として許容され得る塩とPEGASYSとを投与することを含む、当該個体におけるHBV感染の治療方法が本明細書に提供される。

## 【0108】

別の実施形態において、HBV感染を治療する必要のある個体へ、治療有効量の化合物1081、またはその医薬として許容され得る塩とPEGASYSとを投与することを含む、当該個体におけるHBV感染の治療方法が本明細書に提供される。

## 【0109】

別の実施形態において、HBV感染を治療する必要のある個体へ、治療有効量の化合物

50

1130、またはその医薬として許容され得る塩とPEGASYSとを投与することを含む、当該個体におけるHBV感染の治療方法が本明細書に提供される。

【0110】

別の実施形態において、HBV感染を治療する必要がある個体へ、治療有効量の化合物1135、またはその医薬として許容され得る塩とPEGASYSとを投与することを含む、当該個体におけるHBV感染の治療方法が本明細書に提供される。

【0111】

別の実施形態において、HBV感染を治療する必要がある個体へ、治療有効量の化合物1073、またはその医薬として許容され得る塩とPEGASYSとを投与することを含む、当該個体におけるHBV感染の治療方法が本明細書に提供される。

10

【0112】

別の実施形態において、HBV感染を治療する必要がある個体へ、治療有効量の化合物1077、またはその医薬として許容され得る塩とPEGASYSとを投与することを含む、当該個体におけるHBV感染の治療方法が本明細書に提供される。

【0113】

別の実施形態において、HBV感染を治療する必要がある個体へ、治療有効量の化合物1076、またはその医薬として許容され得る塩とPEGASYSとを投与することを含む、当該個体におけるHBV感染の治療方法が本明細書に提供される。

【0114】

薬用量

20

疾患の治療のための薬剤の組み合わせの最適な用量は、公知の方法を用いて各個体について経験的に判断することができ、疾患の進行の程度、個体の年齢、体重、全身の健康状態、性別及び食事、投与の回数及び経路、ならびに個体が服用している他の薬剤を含むがこれらに限定しない種々の因子によるであろう。最適な薬用量は、当該技術分野で周知の所定の検査及び手順を用いて確立してもよい。

【0115】

単回剤形を製造するために担体材料と組み合され得る薬剤の組み合わせの量は、治療する個体及び特定の投与様式に応じて変化するのである。いくつかの実施形態において、本明細書に説明する薬剤の組み合わせを含有する単位剤形は、当該薬剤を単独で投与する場合に典型的に投与される、当該組み合わせのうちの各薬剤の量を含有する。

30

【0116】

本明細書に提供する組み合わせの実施形態において、各薬剤は、当該薬剤のうちの1つまたは両方が単独で投与される場合には有効ではないであろうが、当該量が組み合わせでは有効である薬用量で投与される。例えば、一実施形態において、ペグインターフェロン-2a及び式Iの化合物は、ペグインターフェロン-2a及び式Iの化合物の1つまたは両方が単独で投与される場合には有効ではないであろうが、当該量が組み合わせでは有効である薬用量で投与される。

【0117】

投薬の頻度は、使用する化合物及び治療または予防する特定の容態に応じて変化し得る。概して、有効な療法を提供するのに十分な最低限の薬用量の使用が好ましい。患者は概して、治療または予防中の容態に適した圧政を用いて治療の有効性をモニターし得、このことは、当業者になじみがあるであろう。

40

【0118】

本明細書に提供する組み合わせの実施形態において、1つ以上の薬剤は、当該薬のいずれかが単独で投与される場合の持続期間と比較して短い持続期間で投与される。例えば、現行の治療指針は、12か月間のインターフェロン治療を推奨する。本明細書に提供する組み合わせの実施形態（例えば、式Iの化合物及びインターフェロン）において、インターフェロン治療の持続期間は、12か月以下、例えば、11か月以下、例えば、10か月以下、例えば9か月以下、例えば、8か月以下、例えば、7か月以下、例えば、6か月以下、例えば、5か月以下、例えば、4か月以下、例えば、3か月以下、例えば、2か月以

50

下、例えば、1か月以下である。別の実施形態において、ペグインターフェロン - 2 a 及び式 I の化合物の治療は、12か月以下、例えば、11か月以下、例えば、10か月以下、例えば、9か月以下、例えば、8か月以下、例えば、7か月以下、例えば、6か月以下、例えば、5か月以下、例えば、4か月以下、例えば、3か月以下、例えば、2か月以下、例えば、1か月以下の間投与される。

【0119】

剤形は、製剤の化学における当業者に容易に明白な種々の従来の混合、粉碎及び製造の技術によって調製することができる。

【0120】

薬事あの組み合わせをまたは薬剤の組み合わせの個々の薬剤を含有する経口剤形は、カプセル、例えば、ゼラチンカプセルの内側に封入されたマイクロ錠剤の形態であり得る。このため、Pfizerから入手可能なCAPSULEとして公知の硬質ゼラチンカプセルなど、医薬製剤において採用するようなゼラチンカプセルを使用することができる。

10

【0121】

本明細書で有用な経口剤形の多くは、粒子の形態の薬剤の組み合わせまたは薬剤の組み合わせの個々の薬剤を含有する。矯味剤形、圧縮コーティング剤形、または腸溶コーティング剤形などのコーティングした剤形の中心要素に存在するこのような粒子は、錠剤へと圧縮され得、またはカプセル剤、浸透圧ポンプ剤形、もしくは他の剤形に含有され得る。

【0122】

本発明の薬剤化合物は、100:1~1:100の範囲の比で、本明細書に開示する組み合わせ、剤形、医薬組成物及び医薬製剤中に存在する。例えば、式 I の化合物：ペグインターフェロン - 2 a（または別のインターフェロン類似体）の比は、1:100~1:1の範囲であることができ、例えば、1:100、1:90、1:80、1:70、1:60、1:50、1:40、1:30、1:20、1:10、1:5、1:2、または1:1の式 I：ペグインターフェロン - 2 aであり得る。別の例において、ペグインターフェロン - 2 a：式 I の化合物の比は、1:100~1:1の範囲であることができ、例えば、1:100、1:90、1:80、1:70、1:60、1:50、1:40、1:30、1:20、1:10、1:5、1:2、または1:1のペグインターフェロン - 2 a：式 I の化合物であり得る。

20

【0123】

毒性なしで効能を生じる薬剤化合物の最適比、個々の及び組み合わせられた薬用量、ならびに濃度は、標的部位への有効成分の利用可能性の動態に基づいており、当業者に公知の方法を用いて判断される。

30

【0124】

本明細書に提供する医薬組成物または組み合わせは、臨床試験において検査することができる。適切な臨床試験は例えば、増殖性疾患患者における非盲検の用量漸増試験であり得る。このような試験は、特に、本発明の組み合わせの有効成分の効能の改善を立証する。増殖性疾患に及ぼす有益な効果は、当業者にそれ自体公知のこれらの試験の結果を通じて直接判断され得る。このような試験は特に、当該有効成分を用いた単一療法の効果と本発明の組み合わせの効果とを比較するのに適し得る。

40

【0125】

本発明の併用療法の投与は結果的に、本発明の組み合わせにおいて使用する医薬有効成分のうちの一つを適用する単一療法と比較して、有益な効果、例えば、症状の進行の寛解、遅延または症状の阻害に関して改善された治療効果を生じ得るだけでなく、さらなる驚くべき有益な効果、例えば、より少ない副作用、改善された生活の質または死亡率の低下も生じ得る。

【0126】

さらなる利点は、本発明の組み合わせに関したより少量の有効成分が使用され得ることであり得、例えば、薬用量は、しばしばより少量を必要とするだけでなく、あまり頻りに適用され得ず、そのことが副作用の発症または重症度を低下させ得ることもあり得ること

50

であり得る。このことは、治療することになっている患者の要望及び必要条件に従っている。

【0127】

H B V 感染を標的にするまたは予防する上でともに治療効果のあり得る量を含む医薬組成物を提供することは、本発明の1つの目的である。この組成物において、式Iの化合物及びペグインターフェロン - 2 a (または別のインターフェロン類似体)は、1つの組み合わせられた単位剤形においてまたは2つの別個の単位剤形において、一緒に、順次または別個に投与され得る。この単位剤形は、固定した組み合わせでもあり得る。

【0128】

両方の化合物の個別の投与のための、または固定した組み合わせにおける投与のための医薬組成物、すなわち、本発明による両化合物を含む単一ガレン製薬組成物は、それ自体公知の様式で調製され得、ヒトを含む哺乳類動物(温血動物)への経口または直腸などの腸管投与、ならびに非経口投与に適した、先に示したような治療有効量の少なくとも1つの薬理的に有効な組み合わせパートナーを単独で、または腸管もしくは非経口適用に特に適した1つ以上の医薬として許容され得る担体もしくは希釈剤との組み合わせを含む医薬組成物である。

【0129】

製剤

本明細書に提供する薬剤の組み合わせは、医薬製剤の当業者に明白な種々の方法によって製剤化され得る。先に説明した種々の放出特性は、種々の異なる方法で達成され得る。適切な製剤には例えば、錠剤、カプセル剤、圧縮コート製剤、及び他の容易に投与される製剤が含まれる。

【0130】

適切な医薬製剤は例えば、約0.1%~約99.9%、好ましくは約1%~約60%の有効成分(複数可)を含有し得る。腸管投与または非経口投与のための併用療法のための医薬製剤は例えば、糖衣錠、錠剤、カプセル剤または坐剤、あるいはアンプル剤などの単位剤形中にある医薬製剤である。別段の記載がない場合、これらは、それ自体公知の様式で、例えば、従来混合、造粒、糖衣、溶解または凍結乾燥加工によって調製される。必要な有効量が複数の剤形の投与によって到達され得るので、各剤形の個々の用量に含有される組み合わせパートナーの単位含有量がそれ自体有効量を構成する必要がないことは明白であろう。

【0131】

特に、本発明の組み合わせの組み合わせパートナーの各々の治療有効量は、同時にまたは連続的にかつ任意の順序で投与され得、当該成分は、別個にまたは固定した組み合わせとして投与され得る。例えば、本発明による疾患の治療方法は、同時にまたは任意の順序で連続的に、ともに治療有効量で、好ましくは改善された治療有効量で、例えば、本明細書に説明する量に対応する日用量または間欠的な薬用量での(i)遊離のまたは医薬として許容され得る塩の形態の第一の薬剤の投与及び(ii)遊離のまたは医薬として許容され得る塩の形態の第二の薬剤の投与を含み得る。本発明の組み合わせの個々の組み合わせパートナーは、両方の時間経過の間の異なる時刻に別個に、または分割されたもしくは単回の組み合わせ形態で同時に投与され得る。さらに、投与することという用語は、それ自体組み合わせパートナーへインピボで転換する組み合わせパートナーのプロドラッグの使用も包含する。本発明はそれゆえ、同時のまたは交互の治療のこのような投与計画をすべて包含するものとして理解されることになっており、「投与すること」という用語は、それに応じて解釈されることになっている。

【0132】

本発明の組み合わせにおいて採用する組み合わせパートナーの各々の有効薬用量は、採用する特定の化合物または医薬組成物、投与様式、治療中の容態、治療中の容態の重症度に応じて変化し得る。したがって、本発明の組み合わせの薬用量投与計画は、投与経路ならびに患者の腎機能及び肝機能を含む種々の因子に従って選択される。当業の臨床医また

10

20

30

40

50

は内科医は、当該容態の進行を寛解、対抗または停止するのに必要な単一の有効成分の有効量を容易に判断及び処方することができる。

【0133】

本明細書に説明する治療において使用する化合物に好ましい適切な薬用量は、約1mg～約600mgのオーダーであり、好ましくは合計約3、5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、90、95、100、120、140、160、180、200、220、240、260、280、300、320、340、360、380、400、420、440、460、480、500、520、540、560、580～約600mgである。

【0134】

したがって、一実施形態において、インターフェロンと式Iの化合物とを含む組成物は本明細書に説明する。別の実施形態において、ペグインターフェロン - 2aと式Iの化合物とを含む組成物は本明細書に説明する。一実施形態において、式Iの化合物は、化合物960、化合物890、化合物893、化合物946、化合物925、化合物1080、化合物1084、化合物1085、化合物1088、化合物1100、化合物1161、化合物916、化合物1057、化合物1060、化合物1081、化合物1130、化合物1135、化合物1073、化合物1077、または化合物1076である。なおも別の実施形態において、当該組成物はさらに、医薬として許容され得る担体を含む。

【実施例】

【0135】

実験

図1は、HBV感染のuPa-SCIDヒト化マウスモデルにおける時間（日数、横軸）の関数としての基線からのウイルス量減少（ $\log_{10}$ 、縦軸）の線グラフである。ネズミ対象には、複数の量のカブシド阻害薬のみ、エンテカビル（ETV）のみ、インターフェロン（IFN）（PEGASYS）のみ、カブシド阻害薬及びエンテカビルからなる混合物（カブシド阻害薬+ETV）、またはカブシド阻害薬及びインターフェロンからなる混合物（カブシド阻害薬+IFN）のいずれかを投与した。対照対象には、ジメチルスルホキシド（DMSO）のみを投与した。個体数は6であった。驚くべきことに、PEGASYSとカブシド阻害薬との組み合わせは、PEGASYS、カブシド阻害薬、ETV、またはPEGASYSと組み合わせられたETVのいずれかをを用いた治療と比較して改善された効能を示した。

【0136】

図2は、ヒトキメラ肝のHBV遺伝子型C感染についてのネズミモデルにおける時間（日数、横軸）の関数としてのHBV DNA（ $\log_{10}$ コピー/ml、縦軸）の線グラフである。ネズミ対象に、複数量のカブシド阻害薬のみ、ペグ化インターフェロン（PEG-IFN）（PEGASYS）、またはカブシド阻害薬とペグ化インターフェロンからなる混合物（カブシド阻害薬+PEG-IFN）のいずれかを投与した。

【0137】

10

20

30

【表 2 A】

(マウス試験プロトコル)

試験題目	非PXB等級マウス及びPXBマウス（4週齢）におけるカプシド阻害薬のPK／耐容能試験
期待される試験スケジュール	投与前採血：6月21日（7日前） 群の割り当て：6月27日（1日前） 投与期間：6月28日（午後）（0日後～ ～7月26日（午前）27日後）（28 剖検：7月26日（午後）日後） 試験終了：8月30日

10

目的	本試験の目的は、非PXB等級マウス及びPXBマウスにおけるカプシド阻害薬の耐容能及び肝毒性を評価することとする。
検査化合物	識別： カプシド阻害薬 ロット： PCV-CRA1.113-6 性質： 固体 提供量： 35 g 保管条件： 25℃未満で保存 源： 試験依頼者

20

30

【表 2 B】

動物	<p>種： マウス</p> <p>系統：  PXB- マウス [ 遺 伝 子 型 : eDNA-uPA<sup>+/+</sup>/SCID、uPA<sup>+/+</sup>:  B6;129SvEv-Plau、SCID:  C.B-1711cr-scid lscid Jcl、マウスは、70%以上の概算置き換え指  数を有するヒト肝細胞を含有しており、これは、ヒトアルブミン  (h-Alb) の血中濃度を基に算出する]</p> <p>非 PXB 等級 マウス [ 遺 伝 子 型 : eDNAuPA<sup>+/+</sup>/SC1D, uPA<sup>+/+</sup>:  B6;129SvEv-Plau、SCID: C.B-17/1cr-scid /scid Jcl、マウスは 70%  未満の概算置き換え指数を有するヒト肝細胞を含有しており、これは、  h-Alb の血中濃度を基に算出する]</p> <p>個体数 : 16 (PXB マウス : 2、非 PXB 等級マウス : 14)  識別 : 耳パンチ</p>	10
順化	候補動物はすべて体重測定し、個々の健康状態をチェックす る。この後、マウスは試験室で少なくとも7日間順化させた後、 投与を開始する。順化期間の間、健康状態の観察及び体重測定 を1日1回、候補動物すべてについて実施する。	20
		30

## 【表 2 C】

群の割り当て及び動物選別の基準

7日前に、候補動物はすべて、血中 h-Alb 濃度及び血清 ALT/AST 活性の測定について投与前採血を受ける。これらの分析は、「観察、測定、採取及び他の方法」の節に説明する手順を用いて実施する。残りの血清は、治験依頼者へ搬送するまで-80°Cで保存する。

1日前に、健康な様相でかつ下記に指定する基準全部を満たす動物を複数の群へ割り当てる。群間の分散を最小限にするために、群の組成は、体重についての算術平均値及び血中 h-Alb 濃度についての幾何平均値を基に無作為化する。

10

齢：0日後で12～16週齢

体重：1日前で15.6g以上

血中 h-Alb レベル：7日前で7.0mg/mL以上（PXBマウスについて）7日前で7.0mg/mL未満（非PXB等級マウスについて）肝細胞のドナー

20

## 【0138】

【表 3】

## 投薬

## 1. 群の組成

群	系統	マウスの 番号 (ID)	検査化合 物	投薬				
				レベル ( <sup>111</sup> 8/k8)	濃度 (mg/mL)	容積 (mL/k8)	経路	頻度
1	非 PXB	4 (101-104)	カプシド 阻害薬	45	4.5	10	経口	1日2回, 28 粘土 0~27日後
2	非 PXB	4 (201-204)	カプシド 阻害薬	135	13.5	10	経口	1日2回, 28日間 0~27日後
3	PXB	2 (301-302)	カプシド 阻害薬	405	40.5	10	経口	1日2回, 28日間 0~27日後
	非 PXB	2 (303-304)	カプシド 阻害薬	405	40.5	10	経口	1日2回, 28日間 0~27日後
4	非 PXB	4 (401-404)	ビヒクル	0	0	10	経口	1日2回, 28日間 0~27日後

10

20

30

## 【0139】

## 2. 0.5% (w/v) メトセル E 50 分散液の調製

1) 1g のトゥイーン 80 をビーカー (容器 1) へと秤量し、70 ± 5 の範囲へ事前に加熱しておいた 40 mL の精製水を容器 1 へ添加し、当該容器をこの温度で保持する。

2) 容器 1 のトゥイーン 80 を 70 ± 5 の範囲で 3 分間溶解して、透明な溶液を得る。

3) 0.5g のメトセル E 50 を秤量して、容器 1 のトゥイーン 80 溶液へ 1 分間の期間にわたって添加し、この間、渦巻きを作るよう混合する。容器 1 中の内容物を 70 ± 5 の範囲で 5 分間混合して、メトセル E 50 の均質な分散液を形成する。

4) 大気温の 50 mL の精製水を容器 1 へ添加する。当該内容物を過剰の発泡を回避しながら混合して、透明なメトセル E 50 分散液を得る。その後、当該メトセル E 50 分散液を攪拌しながら 20 ± 3 の範囲へ冷却する。冷水浴を使用して、冷却速度を上げてよい。

5) 容器 1 の内容物をメスシリンダへと移し、水で 100 mL へと調整する。当該シリンダを密封し、内容物を 1 分間、当該メスシリンダの反復した転倒によって 1 分間混合する。

6) 0.5% (w/v) のメトセル E 50 分散液を 4 で最長 1 週間保存する。

40

50

## 【0140】

## 3. 投薬製剤の調製

- 1) C M P 薬剤物質を秤量して、乳鉢へ移す。
- 2) 1 mL の 0.5%メトセル E 50 分散液を滴下して添加し、カプシド阻害薬粉末を乳棒で混合してカプシド阻害薬ペーストを作る。
- 3) さらに 4 mL の 0.5%メトセル E 50 分散液を滴下して添加し、この間、乳棒で混合して、注ぐことのできるカプシド阻害薬スラリーを作る。当該スラリーをタールガラスバイアルへと移す。
- 4) 乳鉢及び乳棒を 3.0 mL 容積の 0.5%メトセル E 50 分散液ですすぎ、このすすぎ液を当該カプシド阻害薬スラリーへ添加する。
- 5) 最終重量を 0.5%メトセル E 50 分散液でタールガラスバイアル中で 9.33 g へ調整する。
- 6) ホモジナイザー (MH - 1000、アズワン、日本国大阪府) を用いて、白色カプシド阻害薬懸濁液を 8000 rpm で 2 分間混合する。
- 7) 投与製剤は室温で 24 時間保存し、投薬中に攪拌して、当該懸濁液の均質性を確実にする。

10

## 【0141】

## 4. 投薬投与

容量はすべて、投薬当日の初回 (第一) の投与の前に測定するマウスの個々の体重を基に算出する。投与容積因子は、10 mL / kg とする。対象マウスはすべて、経管栄養を介して 1 日 2 回 (およそ午後 8 時及び午前 8 時、投薬時刻は記録する)、0 ~ 27 日後の 28 日間、使い捨てプラスチック製ゾンデ (フチガミ器械、日本国京都府) 及び使い捨て 1.0 mL プラスチック製注射器 (テルモ、日本国東京都) を用いて投薬製剤の経口投与を受ける。

20

## 【0142】

## 5. 残余の投薬製剤についての保管条件

投薬製剤は、毎日調製する。投薬後、残余の投薬製剤の約 100  $\mu$ L の試料を、本試験由来の全データ分析の完了まで、25 未満で保存し、必要な場合、投薬したカプシド阻害薬の定量化を可能にする。任意の追加の未使用の投薬製剤は、Phoenix Bio で化学廃棄物廃棄規制により廃棄する。

30

## 【0143】

【表 4 A】

観察、測定、採取及び他の方法	投与初回日を0日後と設定する。以下の観察、測定及び採取を実施する：					
	<p>1. 全身容態の観察</p> <p>全身容態の詳細な観察は、初回投与前採血、投薬当日の初回投与及び末梢血採血の前に1日1回実施する。</p> <p>2. 体重測定</p> <p>個々の体重は、初回投与前採血、投薬当日における初回投与及び末梢血採血の前に1日1回測定する。</p> <p>3. 生活相試料収集</p> <p>詳細な採血スケジュールは次のとおりである：</p>					
日数	時点	対象動物	血液容積 (μL)	h-Alb (μL)	血清容積 (μL)	ALT/AST PK
0	初回投与前	全動物	100	2		40
7	初回投与前	1番及び3番の動物	150	2	20	40
	初回投与3時間後	2番及び4番の動物	150	2	20	40
14	初回投与前	1番及び3番の動物	150	2	20	40
	初回投与3時間後	2番及び4番の動物	150	2	20	40
21	初回投与前	1番及び3番の動物	100	2		40
	初回投与3時間後	2番及び4番の動物	100	2		40
27	2回目投与1時間後	1番の動物	≥400	2	20	≥140
	2回目投与3時間後	2番の動物	≥400	2	20	≥140
	2回目投与6時間後	3番の動物	≥400	2	20	≥140

10

20

30

40

【表 4 B】

28	2回目投与 12時間後	4番の動物	≥400	2	20	≥140	
	<p>0、7、14及び21日後の各時点で、標的容積の血液をイソフルラン（エスカイン、マイラン、日本国大阪府）麻酔下で全動物から、校正したピペット（Drummond Scientific Company、米国ペンシルベニア州）を用いて眼窩後叢／洞を介して収集する。収集した血液由来の2マイクロリットル（2μL）をこれらの測定に用いる。残余の血液は、血清を分離するために遠心分離する。</p>						10
	<p>27日後の2回目投与1時間後、3時間後及び6時間後ならびに27日後の2回目投与12時間後（28日後）に、対象動物すべてにイソフルランで麻酔し、最低400μLの血液を各動物から心臓を介して注射器へと収集した後、当該動物を心穿刺及び瀉血により屠殺する。収集した各血液試料由来の2マイクロリットル（2μL）を遠心分離して、血清を分離する。</p>						20
	<p>剖検は、屠殺時に全血を収集した後に実施する。個々の全肝臓を収集し、プロット乾燥させ、8つのほぼ等しい大きさの小片へと分け、秤量し、次にチューブへと移して、液体窒素中で瞬間凍結する。凍結した肝臓試料は、依頼者へ搬送するまで-80℃で保存する。</p>						20
	<p>4. 血清分離</p>						
	<p>動物の個々の血液試料を、標識した採血管へと移し、室温で少なくとも5分間凝固させておいた後、4℃、13200×gで3分間遠心分離して、血清を得る。</p>						30
	<p>分離した各血清試料由来の標的容積の血清を、個別の標識したマイクロチューブへと移す。</p>						
	<p>これらの血清試料は、使用及び依頼者へ搬送されるまで、-80℃で保存する。</p>						40

## 【0144】

## 5. 実験室での調査

血中h - Alb濃度は、ラテックス凝集免疫比濁法を用いてPhoenix Bioによって測定する（I . X 試薬「栄研」Alb II、栄研化学株式会社、日本国東京都）。血清ALT / AST活性は、Dri chem 7000（富士フィルム、日本国東京都）

を用いて測定する。

【 0 1 4 5 】

6 . 有害事象

開始体重の 2 0 % を超える体重減少、瀕死または死亡などの予期せぬ異常が生活相の間に観察された場合、 P h o e n i x B i o は、 へこのような事象の詳細を報告する。

【 0 1 4 6 】

【表 5 A】

付録

付録 1 : 試験スケジュール

日数	時点	スケジ ュール	対象動物	血液容 積 (μ L)					試料リスト (本)	
				h-Alb (μL)	血清容積 (μ L)			血清	肝臓	
					ALT/ AST	PK				
-7		投薬前採血	候補全部	150	2	60	20	40	16	
-1		群の割 り当て	候補全部							
0	初回投 与前	連続採血	全動物	100	2	40		40	16	
		初回投 与	全動物							
2		2回目 投与	全動物							
		初回投 与	全動物							
		2回目 投与	全動物							
		初回投 与	全動物							
3		2回目 投与	全動物							
		初回投 与	全動物							
4		2回目 投与	全動物							
		初回投 与	全動物							
5		2回目 投与	全動物							
		初回投 与	全動物							
		2回目 投与	全動物							

10

20

30

40

【表 5 B】

日数	時点	スケジュール	対象動物	血液容積 (μL)				試料リスト (本)			
				h-Alb (μL)	血清容積 (μL)			血清	肝臓		
					ALT/AST	PK					
	初回投与前	連続採血	1番及び3番の動物	150	2	60	20	40			10
		初回投与	全動物								
	初回投与3時間後	連続採血	2番及び4番の動物	150	2	60	20	40	8		
		2回目投与	全動物								
		初回投与	全動物								20
		2回目投与	全動物								
9		初回投与	全動物								
		2回目投与	全動物								
10		初回投与	全動物								
		2回目投与	全動物								30
11		初回投与	全動物								
		2回目投与	全動物								
12		初回投与	全動物								
		2回目投与	全動物								40
13		初回投与	全動物								
		2回目投与	全動物								



【表 6 B】

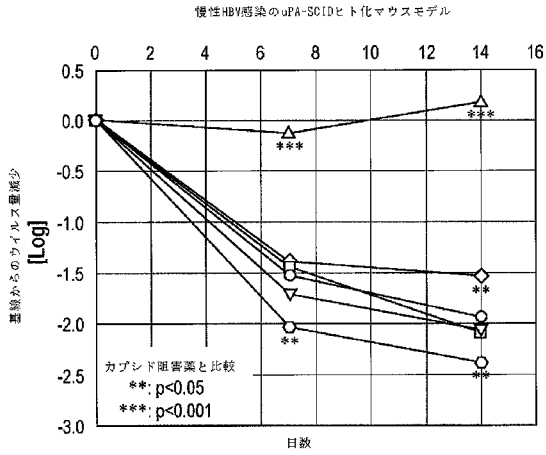
日数	時点	スケジュール	対象動物	血液容積 ( $\mu$ L)				試料リスト (本)	
				h-Alb ( $\mu$ L)	血清容積 ( $\mu$ L)			血清	肝臓
					ALT/AST	PK			
23		初回投与	全動物						
		2回目投与	全動物						
24		初回投与	全動物						
		2回目投与	全動物						
25		初回投与	全動物						
		2回目投与	全動物						
26		初回投与	全動物						
		2回目投与	全動物						
27	2回目投与1時間後	末梢血採血	1番の動物	$\geq 400$	2	$\geq 160$	20	$\geq 140$	
		剖検	4 I 動物						24
27	2回目投与3時間後	末梢血採血	2番の動物	$\geq 400$	2	$\geq 160$	20	$\geq 140$	
		剖検	2番の動物						24
27	2回目投与6時間後	末梢血採血	3番の動物	$\geq 400$	2	$\geq 160$	20	$\geq 140$	
		剖検	3番の動物						24
28	2回目投与12時間後	末梢血採血	4番の動物	$\geq 400$	2	$\geq 160$	20	$\geq 140$	
		剖検	4番の動物						24

10

20

30

【 図 1 】

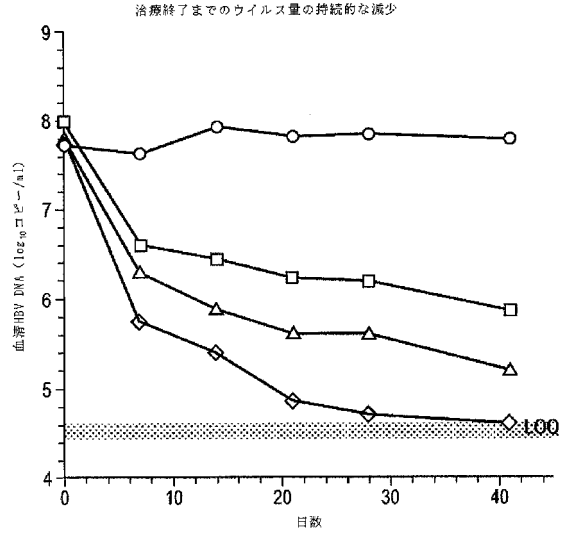


- カブシド阻害薬
- ◇ PEG-IFN $\alpha$
- △ DMSO
- カブシド阻害薬 + ETV
- ▽ ETV (エンテカビル)
- ◊ カブシド阻害薬 + PEG-IFN $\alpha$

ヒトキメラ肝のHBV遺伝子型C感染

- 投薬群あたりマウス6匹
- 治療を開始する前、慢性HBV感染を3~10週間後に確立した
- カブシド阻害薬及びPEG-IFN $\alpha$ の組み合わせにおける2週目の最大ウイルス活性
- PEG-IFN $\alpha$ 単一療法群における2週目の最小ウイルス活性

【 図 2 】



- △ カブシド阻害薬
- PEG-IFN $\alpha$
- ビヒクル
- ◇ カブシド阻害薬 + PEG-IFN $\alpha$

ヒトキメラ肝のHBV遺伝子型C感染

- カブシド阻害薬 + PEG-IFN $\alpha$ 組み合わせ群における最も顕著な応答: 8匹中8匹 (100%) のマウスは、ウイルス量BLQを除去した。

## 【 国際調査報告 】

<b>INTERNATIONAL SEARCH REPORT</b>		International application No. PCT/US 2015/014663
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
<i>A61K 38/21 (2006.01)</i> <i>A61K 31/167 (2006.01)</i> <i>A61K 31/18 (2006.01)</i> <i>A61K 31/395 (2006.01)</i> <i>A61P 31/20 (2006.01)</i>		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)		
A61K 38/21, 31/16-31/167, 31/18, 31/395, 45/00, A61P 31/20, A61K 45/06		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)		
PATENTSCOPE, Espacenet, PatFT & AppFT, USPTO, EAPATIS, CIPO, PAJ, KIPRIS, K-PION, SIPO, DWPI, PubMed, Scopus		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2013/096744 A1 (NOVIRA THERAPEUTICS, INC.) 27.06.2013, abstract, pp. 4-8, 23-24, 159, 160, 171-176	1-9, 11-15, 17, 18
A	WO 1998/023285 A1 (SMITHKLINE BEECHAM PLC et al.) 04.06.1998, claims 3, 12	1-9, 11-15, 17, 18
A	CAMPAGNA, Matthew R. et al. Sulfamoylbenzamide Derivatives Inhibit the Assembly of Hepatitis B Virus Nucleocapsids. Journal of Virology, Vol. 87, No. 12, pp. 6931-6942	1-9, 11-15, 17, 18
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents:		
"A"	document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"E"	earlier document but published on or after the international filing date	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"L"	document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"O"	document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family
"P"	document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
17 April 2015 (17.04.2015)		29 April 2015 (29.04.2015)
Name and mailing address of the ISA/RU: Federal Institute of Industrial Property, Berezhkovskaya nab., 30-1, Moscow, G-59, GSP-3, Russia, 125993 Facsimile No: (8-495) 531-63-18, (8-499) 243-33-37		Authorized officer  T. Babakova  Telephone No. 8(495)531-64-81

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 2015/014663

**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

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

1.  Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
  
2.  Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
  
3.  Claims Nos.: 10, 16  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)**

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

1.  As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2.  As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3.  As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4.  No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest**

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

## フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US

(72)発明者 ジョージ・ディー・ハートマン

アメリカ合衆国・ペンシルベニア・19446・ランズデール・テニス・サークル・1529

Fターム(参考) 4C084 AA19 BA37 BA44 DA21 DA22 DA23 NA05 NA14 ZB331

4C086 AA01 AA02 BC21 MA02 MA03 MA04 MA05 NA05 NA14 ZB33

ZC75