

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4584260号
(P4584260)

(45) 発行日 平成22年11月17日 (2010.11.17)

(24) 登録日 平成22年9月10日 (2010.9.10)

(51) Int.Cl.		F I
C 0 7 K	5/08	(2006.01)
A 6 1 K	38/00	(2006.01)
A 6 1 P	1/16	(2006.01)
A 6 1 P	31/14	(2006.01)

C O 7 K	5/08
A 6 1 K	37/02
A 6 1 P	1/16
A 6 1 P	31/14

請求項の数 28 (全 218 頁)

(21) 出願番号	特願2006-535671 (P2006-535671)	(73) 特許権者	506125960
(86) (22) 出願日	平成16年10月13日 (2004.10.13)		インターミューン・インコーポレーテッド
(65) 公表番号	特表2007-533642 (P2007-533642A)		アメリカ合衆国・カリフォルニア・940
(43) 公表日	平成19年11月22日 (2007.11.22)		05・プリズベン・ベイショア・ブルヴァ
(86) 国際出願番号	PCT/US2004/033970		ード・3280
(87) 国際公開番号	W02005/037214	(73) 特許権者	506125971
(87) 国際公開日	平成17年4月28日 (2005.4.28)		アレイ・バイオフィーマ・インコーポレー
審査請求日	平成18年8月15日 (2006.8.15)		テッド
(31) 優先権主張番号	60/511,541		アメリカ合衆国・コロラド・80301・
(32) 優先日	平成15年10月14日 (2003.10.14)		ボウルダー・ウォルナット・ストリート・
(33) 優先権主張国	米国 (US)		3200
(31) 優先権主張番号	60/612,460	(74) 代理人	100064908
(32) 優先日	平成16年9月22日 (2004.9.22)		弁理士 志賀 正武
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100089037
			弁理士 渡邊 隆

最終頁に続く

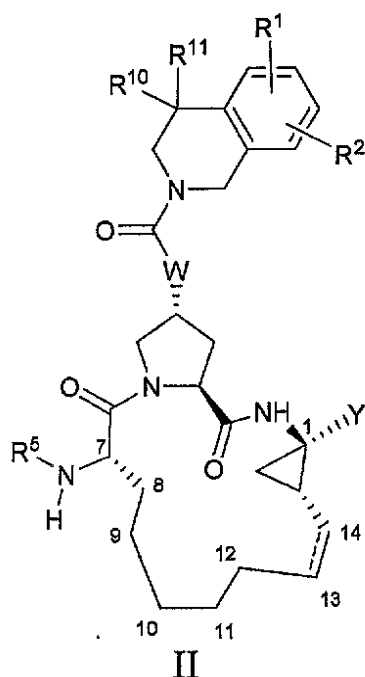
(54) 【発明の名称】 HCV複製阻害剤としての大環状カルボン酸およびアシルスルホンアミド

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

下記式IIの化合物、または薬剤として許容されるその塩。

【化 1】



[式中、

(a) R^1 および R^2 は、それぞれ独立に、H、ハロ、シアノ、ヒドロキシ、 $C_1 \sim 3$ アルキル、または $C_1 \sim 3$ アルコキシであり；

(b) R^5 は、 $C(O)NR^6R^7$ 、 $C(O)R^8$ 、または $C(O)OR^8$ であり；

(c) R^6 および R^7 は、それぞれ独立に、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、または $C_3 \sim 7$ シクロアルキルであり；

(d) R^8 は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $C_4 \sim 10$ アルキルシクロアルキル、または 3-テトラヒドロフリルであり；

(e) Y は、式 $-C(O)NHS(O)_2R^9$ のスルホンイミドであり、 R^9 は、最高で 2 個までのハロ、シアノ、ニトロ、 $C_1 \sim 3$ アルキル、または $C_1 \sim 3$ アルコキシによって任意選択で置換されている $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、またはフェニルであり、あるいは Y は、カルボン酸またはその溶媒和化合物であり；

(f) R^{10} および R^{11} は、それぞれ独立に、H または $C_1 \sim 3$ アルキルであるか、あるいは R^{10} および R^{11} は、これらの結合相手である炭素と一緒に、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、またはシクロヘキシルを形成しており；

(g) W は、O または NH であり；

(h) 破線は、任意選択で二重結合を表す。]

【請求項 2】

下記一般式 III の化合物、または薬剤として許容されるその塩。

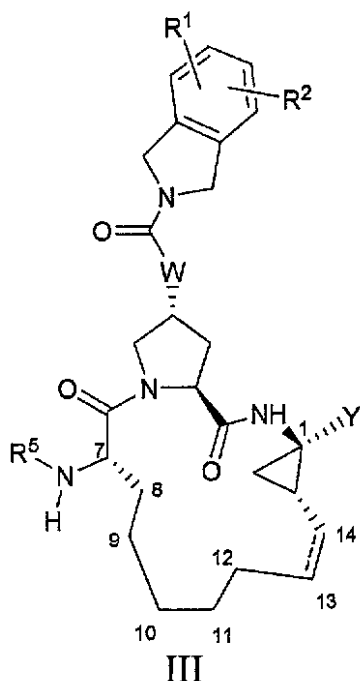
10

20

30

40

【化 2】



[式中、

(a) R^1 および R^2 は、それぞれ独立に、H、ハロ、シアノ、ヒドロキシ、 $C_1 \sim 3$ アルキル、または $C_1 \sim 3$ アルコキシであり；

(b) R^5 は、 $C(O)NR^6R^7$ 、 $C(O)R^8$ 、または $C(O)OR^8$ であり；

(c) R^8 は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $C_4 \sim 10$ アルキルシクロアルキル、または 3-テトラヒドロフリルであり；

(d) Y は、式 $-C(O)NHS(O)_2R^9$ のスルホンイミドであり、 R^9 は、最高で 2 個までのハロ、シアノ、ニトロ、 $C_1 \sim 3$ アルキル、または $C_1 \sim 3$ アルコキシによって任意選択で置換されている $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、またはフェニルであり；あるいは Y は、カルボン酸または薬剤として許容されるその塩もしくは溶媒和化合物であり；

(e) W は、O または NH であり；

(f) R^6 および R^7 は、それぞれ独立に、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、または $C_4 \sim 10$ アルキルシクロアルキルであり；あるいは R^6 および R^7 は、これらの結合相手である窒素と一緒に、インドリニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、またはモルホリニルを形成しており；

(g) 破線は、任意選択で二重結合を表す。]

【請求項 3】

下記一般式 IV の化合物、または薬剤として許容されるその塩。

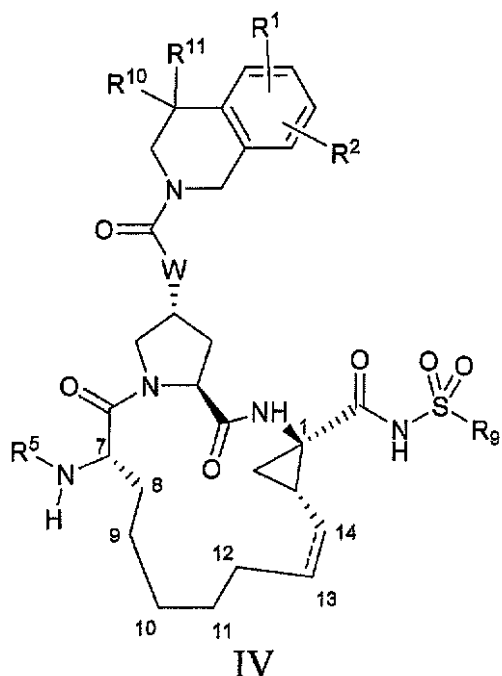
10

20

30

40

【化 3】



10

20

[式中、

(a) R^1 および R^2 は、それぞれ独立に、H、ハロ、シアノ、ヒドロキシ、 $C_1 \sim 3$ アルキル、または $C_1 \sim 3$ アルコキシであり；

(b) R^5 は、 $C(O)OR^8$ または $C(O)NHR^8$ であり；

(c) R^8 は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_5 \sim 6$ シクロアルキル、または 3-テトラヒドロフリルであり；

(d) R^9 は、最高で 2 個までのハロ、シアノ、 $C_1 \sim 3$ アルキル、または $C_1 \sim 3$ アルコキシによって任意選択で置換されている $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_3 \sim 4$ シクロアルキル、またはフェニルであり；

(e) R^{10} および R^{11} は、それぞれ独立に、H または $C_1 \sim 3$ アルキルであるか、あるいは R^{10} および R^{11} は、これらの結合相手である炭素と一緒に、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、またはシクロヘキシルを形成しており；

30

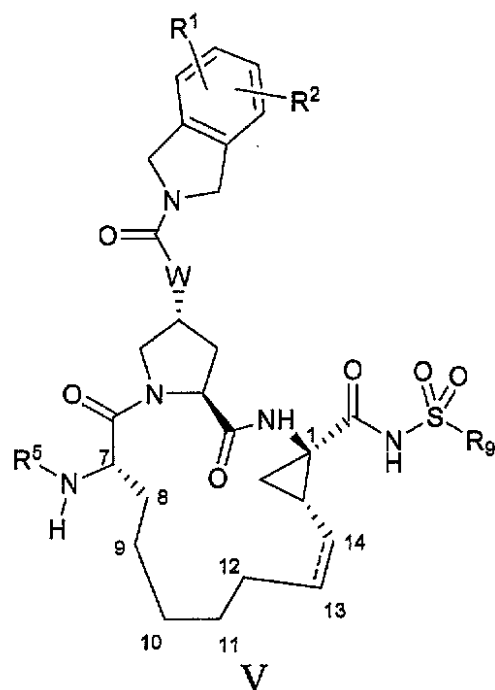
(f) W は、O または NH であり；

(g) 破線は、任意選択で二重結合を表している。]

【請求項 4】

下記一般式 V の化合物、または薬剤として許容されるその塩。

【化 4】



[式中、

(a) R^1 および R^2 は、それぞれ独立に、H、ハロ、シアノ、ヒドロキシ、 $C_1 \sim 3$ アルキル、または $C_1 \sim 3$ アルコキシであり；

(b) R^5 は、 $C(O)OR^8$ または $C(O)NHR^8$ であり；

(c) R^8 は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_5 \sim 6$ シクロアルキル、または 3-テトラヒドロフリルであり；

(d) R^9 は、最高で 2 個までのハロ、シアノ、 $C_1 \sim 3$ アルキル、または $C_1 \sim 3$ アルコキシによって任意選択で置換されている $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_3 \sim 5$ シクロアルキル、またはフェニルであり；

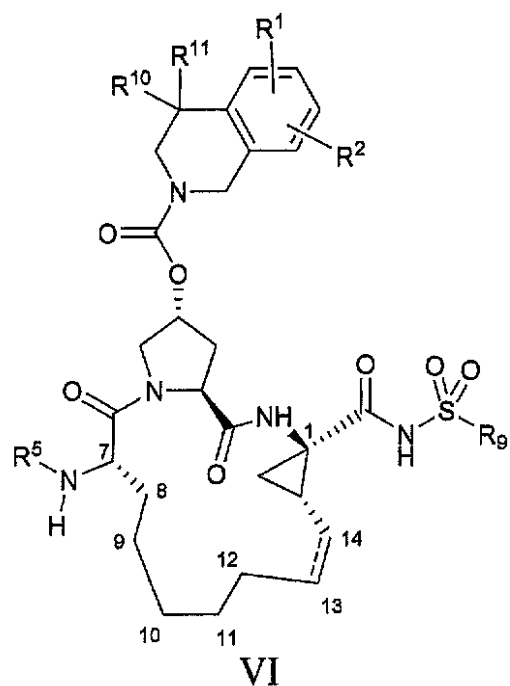
(e) W は、O または NH であり；

(f) 破線は、任意選択で二重結合を表す。]

【請求項 5】

下記一般式 VI の化合物、または薬剤として許容されるその塩。

【化 5】



[式中、

(a) R^1 および R^2 は、それぞれ独立に、H、クロロ、フルオロ、シアノ、ヒドロキシ、 $C_1 \sim 3$ アルキル、または $C_1 \sim 3$ アルコキシであり；

(b) R^5 は、 $C(O)OR^8$ または $C(O)NHR^8$ であり；

(c) R^8 は、 $C_1 \sim 6$ アルキルまたは $C_5 \sim 6$ シクロアルキルであり；

(d) R^9 は、最高で2個までのハロ、シアノ、ヒドロキシ、 $C_1 \sim 3$ アルキル、または $C_1 \sim 3$ アルコキシによって任意選択で置換されている $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_3 \sim 4$ シクロアルキル、またはフェニルであり；

(e) R^{10} および R^{11} は、それぞれ独立に、H、 $C_1 \sim 3$ アルキルであるか、あるいは R^{10} および R^{11} は、これらの結合相手である炭素と一緒に、シクロプロピル、またはシクロブチルを形成しており；

(f) 破線は、任意選択で二重結合を表す。]

【請求項 6】

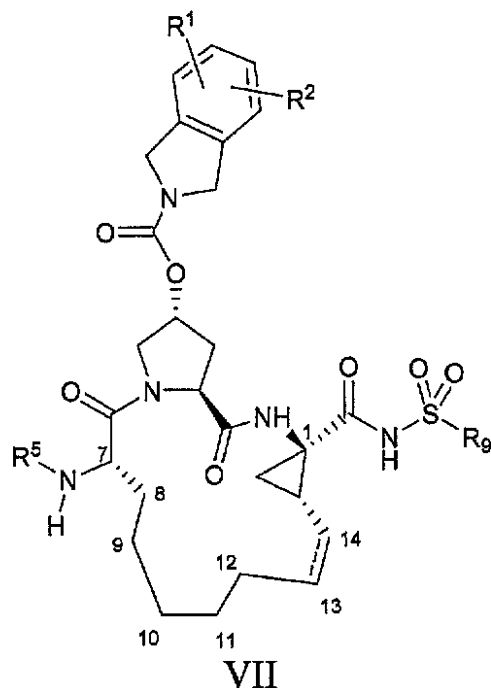
下記一般式VIIの化合物、または薬剤として許容されるその塩。

10

20

30

【化 6】



[式中、

(a) R^1 および R^2 は、それぞれ独立に、H、クロロ、フルオロ、シアノ、ヒドロキシ、 $C_1 \sim 3$ アルキル、または $C_1 \sim 3$ アルコキシであり；

(b) R^5 は、 $C(=O)OR^8$ または $C(=O)NHR^8$ であり；

(c) R^8 は、 $C_1 \sim 6$ アルキルまたは $C_5 \sim 6$ シクロアルキルであり；

(d) R^9 は、最高で2個までのハロ、シアノ、 $C_1 \sim 3$ アルキル、または $C_1 \sim 3$ アルコキシによって任意選択で置換されている $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_3 \sim 4$ シクロアルキル、またはフェニルであり；

(e) 破線は、任意選択で二重結合を表す。]

【請求項 7】

a) 請求項 1 ～ 6 のいずれか一項に記載の化合物の有効量と、

b) 薬剤として許容される担体と

を含む C 型肝炎ウイルス感染を治療するための医薬組成物。

【請求項 8】

持続型ウイルス応答が実現される、請求項 7 に記載の医薬組成物。

【請求項 9】

a) 請求項 1 ～ 6 のいずれか一項に記載の化合物の有効量と、

b) 薬剤として許容される担体と

を含む肝線維症を治療するための医薬組成物。

【請求項 10】

a) 請求項 1 ～ 6 のいずれか一項に記載の化合物の有効量と、

b) 薬剤として許容される担体と

を含む C 型肝炎ウイルスに感染している個体の肝機能を増強するための医薬組成物。

【請求項 11】

請求項 7 ～ 10 のいずれか一項に記載の医薬組成物と、個体への有効量のヌクレオシド類似体とを含む、医薬キット。

【請求項 12】

前記ヌクレオシド類似体が、リバビリン、レボビリン、ビラミジン、L-ヌクレオシド、およびイサトリビンから選択される、請求項 11 に記載の医薬キット。

【請求項 1 3】

請求項 7 ～ 1 0 のいずれか一項に記載の医薬組成物と、個体に400mg～3600mgの量を毎日経口投与するためのパーフェニドンまたはパーフェニドン類似体とを含む、医薬キット。

【請求項 1 4】

請求項 7 ～ 1 0 のいずれか一項に記載の医薬組成物と、個体への有効量のNS5B RNA依存性RNAポリメラーゼ阻害剤とを含む、医薬キット。

【請求項 1 5】

請求項 7 ～ 1 0 のいずれか一項に記載の医薬組成物と、エタネルセプト、インフリキシマブ、およびアダリムマブからなる群から選択される腫瘍壊死因子アンタゴニストの有効量とを含む、医薬キット。

10

【請求項 1 6】

請求項 7 ～ 1 0 のいずれか一項に記載の医薬組成物と、有効量のチモシン α とを含む、医薬キット。

【請求項 1 7】

前記チモシン α が1.0mg～1.6mgの量を週2回皮下投与するためのものである、請求項 1 6 に記載の医薬キット。

【請求項 1 8】

請求項 7 ～ 1 0 のいずれか一項に記載の医薬組成物と、有効量のインターフェロン γ (IFN- γ) とを含む、医薬キット。

20

【請求項 1 9】

前記IFN- γ が、10 μ g～300 μ gの量を皮下投与するためのものである、請求項 1 8 に記載の医薬キット。

【請求項 2 0】

請求項 7 ～ 1 0 のいずれか一項に記載の医薬組成物と、有効量のインターフェロン α (IFN- α) とを含む、医薬キット。

【請求項 2 1】

前記IFN- α が、8日～14日毎に投与間隔を挟んで投与するためのモノPEG(30kD、直鎖状)化コンセンサスIFN- α である、請求項 2 0 に記載の医薬キット。

【請求項 2 2】

前記IFN- α が、7日に1回の投与間隔を挟んで投与するためのモノPEG(30kD、直鎖状)化コンセンサスIFN- α である、請求項 2 0 に記載の医薬キット。

30

【請求項 2 3】

IFN- α がインターフェロン α con-1コンセンサスIFN- α である、請求項 2 0 ～ 2 2 のいずれか一項に記載の医薬キット。

【請求項 2 4】

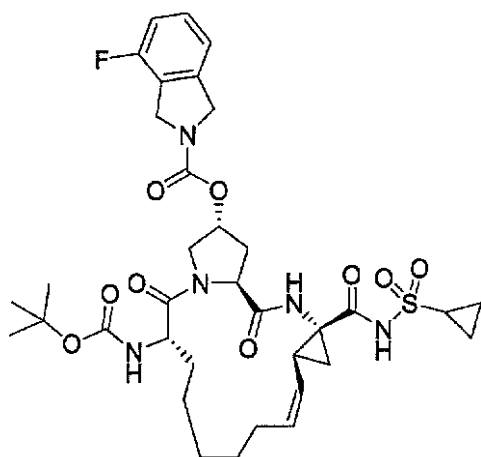
請求項 7 ～ 1 0 のいずれか一項に記載の医薬組成物と、3'-アジドチミジン、2',3'-ジデオキシイノシン、2',3'-ジデオキシシチジン、2-,3-ジデヒドロ-2',3'-ジデオキシチミジン、コンビビル、アバカビル、アデフォビルジボキシル、シドフォビル、およびイノシンーリン酸脱水素酵素阻害剤から選択される薬剤の治療有効量とを含む、医薬キット。

40

【請求項 2 5】

下記式 の 化合物、または薬剤として許容されるその塩。

【化 7】



10

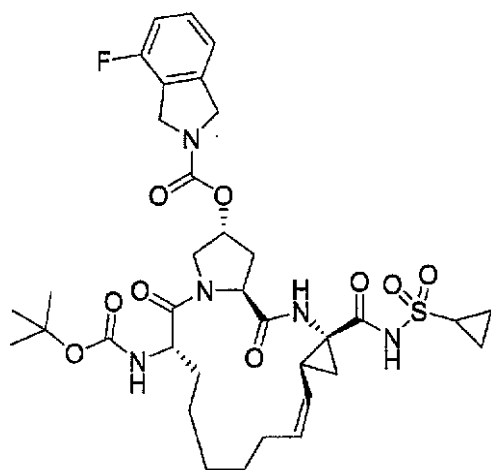
【請求項 2 6】

- a) 請求項 2 5 に記載の化合物の有効量と、
 b) 薬剤として許容される担体と
 を含む C 型肝炎ウイルス感染を治療するための医薬組成物。

【請求項 2 7】

個体の肝線維症を治療するための医薬組成物の製造における、下記式：

【化 8】



30

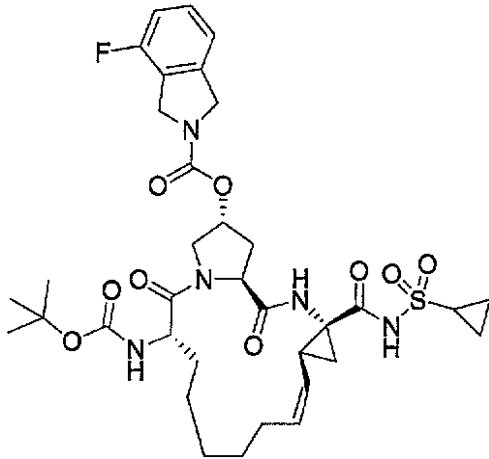
を有する有効量の化合物または薬剤として許容されるその塩の使用。

【請求項 2 8】

C 型肝炎ウイルスに感染している個体の肝機能を増強するための医薬組成物の製造における、下記式：

40

【化 9】



10

を有する有効量の化合物または薬剤として許容されるその塩の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、C型肝炎ウイルス(HCV)感染を治療するための化合物、その合成方法、組成物、および方法に関する。詳細には、本発明は、新規なペプチド類似体、そのような類似体を含む医薬組成物、およびそうした類似体のHCV感染治療での使用方法を提供する。

20

【背景技術】

【0002】

C型肝炎ウイルス(HCV)感染は、米国で最も一般的な慢性の血液媒介感染症である。新たな感染数は下向きになったが、慢性感染による負担は相当なものであり、米国疾病予防管理センターは、米国では390万人(1.8%)が感染していると推測している。慢性肝疾患は、米国の成人において10番目に数えられる指折りの死因であり、毎年約25,000件の死亡の原因となっており、または全死亡例の約1%を占めている。調査では、慢性肝疾患の40%がHCVに関連するものであり、推定8,000~10,000件の死をもたらしていることが示されている。HCVに随伴する末期肝疾患は、成人で最もよくある肝臓移植の適応症である。

30

【0003】

慢性C型肝炎の抗ウイルス療法は、ここ10年間で急速に発展し、治療効力にかなりの進歩が見られる。それにもかかわらず、PEG化IFN- α +リバビリンを使用する併用療法でさえ、40%~50%の患者が治療に失敗し、すなわち、非応答者または再発者となる。このような患者は、現時点では別の有効な治療選択肢をもたない。特に、肝生検に進行した線維化または肝硬変を伴う患者は、腹水、黄疸、静脈瘤出血(variceal bleeding)、脳症、および進行性肝不全を含む進行肝疾患の合併症を発症する相当のリスクを負うばかりでなく、肝細胞癌のリスクも著しく高くなっている。

【0004】

慢性HCV感染の有病率が高いことは、慢性肝疾患による米国の将来の負担という公衆衛生上の重要な意味を含んでいる。米国健康栄養調査(NHANES III)から得られるデータは、特に20~40歳の者の間で、1960年代後期から1980年代前記までに新たなHCV感染の比率が大幅に増大していることを示している。20年以上の長期継続HCV感染の罹患者の数は、1990年から2015年までに4倍、すなわち75万人から300万人になり得ると予測される。30年間または40年間感染している者の割合の増加は、より一層大きくなるはずである。HCV関連慢性肝疾患のリスクは感染期間と関係しており、20年より長い間感染している者で硬変のリスクが累進的に増大するので、このことが、1965年~1985年の間に感染した患者において、硬変に関連した病的状態および死亡をかなり増大させることになる。

40

【0005】

HCVは、フラビウイルス科ファミリーの、外被を有するプラス鎖RNAウイルスである。1

50

本鎖HCV RNAゲノムは、長さが約9500ヌクレオチドであり、約3000アミノ酸からなる単一の大きなポリタンパク質をコードする唯一のオープンリーディングフレーム(ORF)を有する。感染細胞中では、このポリタンパク質が細胞およびウイルスのプロテアーゼによっていくつもの部位で切断されて、ウイルスの構造タンパク質および非構造(NS)タンパク質が産生される。HCVの場合では、2種のウイルスプロテアーゼによって成熟非構造タンパク質(NS2、NS3、NS4、NS4A、NS4B、NS5A、およびNS5B)が生成される。第一のウイルスプロテアーゼは、ポリタンパク質のNS2-NS3接合点を切断する。第二のウイルスプロテアーゼは、NS3のN末端領域内に含まれるセリンプロテアーゼ(本明細書では、「NS3プロテアーゼ」と呼ぶ)である。NS3プロテアーゼは、ポリタンパク質中のNS3の位置より下流の部位(すなわち、NS3のC末端とポリタンパク質のC末端の間に位置する部位)での後続の全切断事象を媒介する。NS3プロテアーゼは、NS3-NS4切断部位でシス、残りのNS4A-NS4B、NS4B-NS5A、およびNS5A-NS5Bの各部位ではトランスの、どちらでも活性を示す。NS4Aタンパク質は、NS3プロテアーゼの補因子として働き、またともするとNS3および他のウイルスレプリカーゼ成分の膜局在化を援助するかもしれないので、いくつもの機能に役立つと考えられている。どうやら、NS3とNS4Aの間での複合体の形成が、NS3を媒介とするプロセッシング事象に必要であり、NS3によって認識されるすべての部位でタンパク質分解効率を高めると思われる。NS3プロテアーゼは、ヌクレオシドトリホスファターゼおよびRNAヘリカーゼの活性も示す。NS5Bは、HCV RNAの複製に関与するRNA依存性なRNAポリメラーゼである。

10

【0006】

【特許文献1】 米国特許第4695623号

20

【特許文献2】 米国特許第4897471号

【特許文献3】 米国特許第5382657号

【特許文献4】 米国特許第5981709号

【特許文献5】 米国特許第5951974号

【特許文献6】 米国特許第5672662号

【特許文献7】 WO 97/03106

【特許文献8】 米国特許第5985265号

【特許文献9】 米国特許第5643575号

【特許文献10】 米国特許第6046305号

【特許文献11】 米国特許第6497871号

30

【特許文献12】 米国特許第5690925号

【特許文献13】 国際特許出願第WO 01/36001号

【特許文献14】 米国特許第3974281号

【特許文献15】 米国特許第3839346号

【特許文献16】 米国特許第4042699号

【特許文献17】 米国特許第4052509号

【特許文献18】 米国特許第5310562号

【特許文献19】 米国特許第5518729号

【特許文献20】 米国特許第5716632号

【特許文献21】 米国特許第6090822号

40

【特許文献22】 米国特許第4211771号

【特許文献23】 米国特許第6277830号

【特許文献24】 米国特許第5559101号

【特許文献25】 米国特許第6423695号

【特許文献26】 米国特許公開第2002/0058635号

【特許文献27】 WO 01/90121 A2

【特許文献28】 WO 02/069903 A2

【特許文献29】 WO 02/057287 A2

【特許文献30】 WO 02/057425 A2

【特許文献32】 米国特許第5605690号

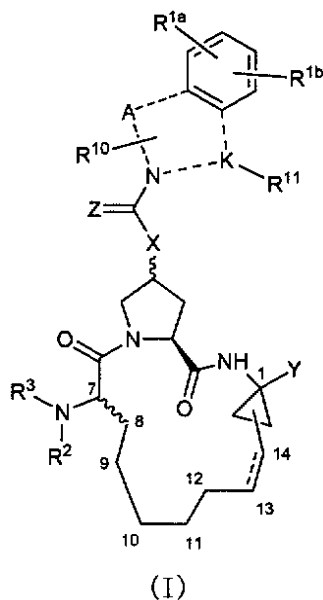
50

- 【特許文献 3 3】 米国特許第5395760号
- 【特許文献 3 4】 WO 90/10077
- 【特許文献 3 5】 WO 90/04036
- 【特許文献 3 6】 WO 92/02190
- 【特許文献 3 7】 米国特許第6548520号
- 【特許文献 3 8】 米国特許第6489325号
- 【特許文献 3 9】 米国特許第6569871号
- 【特許文献 4 0】 公開米国特許出願第2003/0073832号
- 【特許文献 4 1】 米国特許第6288089号
- 【特許文献 4 2】 米国特許第6432962号 10
- 【特許文献 4 3】 米国特許出願公開第2003/0149041号
- 【特許文献 4 4】 米国特許第6214854号
- 【特許文献 4 5】 米国特許第6479508号
- 【特許文献 4 6】 国際特許出願PCT/CA02/01127
- 【特許文献 4 7】 PCT/CA02/01128
- 【特許文献 4 8】 PCT/CA02/01129
- 【特許文献 4 9】 米国特許第6440985号
- 【特許文献 5 0】 WO 01/47883
- 【特許文献 5 1】 WO 02/100846 A1
- 【特許文献 5 2】 WO 02/100851 A2 20
- 【特許文献 5 3】 WO 01/85172 A1
- 【特許文献 5 4】 WO 02/098424 A1
- 【特許文献 5 5】 WO 00/06529
- 【特許文献 5 6】 WO 02/06246 A1
- 【特許文献 5 7】 WO 03/000254
- 【特許文献 5 8】 EP 1 256628 A2
- 【特許文献 5 9】 米国特許第3547119号
- 【特許文献 6 0】 米国特許第4755173号
- 【特許文献 6 1】 米国特許第4531937号
- 【特許文献 6 2】 米国特許第4311137号 30
- 【特許文献 6 3】 米国特許第6017328号
- 【特許文献 6 4】 国際公開特許第0059929号
- 【特許文献 6 5】 国際公開特許第03/053349号
- 【非特許文献 1】 A. Gennaro(2000年)の「Remington: The Science and Practice of Pharmacy」、第20版、Lippincott, Williams, & Wilkins
- 【非特許文献 2】 「Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems」(1999年)、H.C. Anselら編、第7版、Lippincott, Williams, & Wilkins
- 【非特許文献 3】 「Handbook of Pharmaceutical Excipients」(2000年)、A.H. Kibbeら編、第3版、Amer. Pharmaceutical Assoc.
- 【非特許文献 4】 Brunt(2000年)、Hepatol. 第31巻:241～246ページ 40
- 【非特許文献 5】 METAVIR(1994年)、Hepatology第20巻:15～20ページ
- 【非特許文献 6】 Knodell(1981年)、Hepatol. 第1巻:431ページ
- 【非特許文献 7】 Scheuer(1991年)、J. Hepatol. 第13巻:372ページ
- 【非特許文献 8】 Ishak(1995年)、J. Hepatol. 第22巻:696～699ページ
- 【非特許文献 9】 Osbornら、(2002年)、J. Pharmacol. Exp. Therap. 第303巻:540～548ページ
- 【非特許文献 1 0】 Masciら(2003年)、Curr. Oncol. Rep. 第5巻:108～113ページ
- 【非特許文献 1 1】 Parkら、Anticancer Res.、第1巻:373～376ページ(1981年)
- 【非特許文献 1 2】 ZaplinskyおよびLee、「Polyethylene Glycol Chemistry: Biotechnical and Biomedical Applications」、J. M. Harris編、Plenum Press、米国ニューヨーク 50

ク、第21章(1992年)

- 【非特許文献 1 3】Chamowら(1994年)、Bioconj. Chem.第5巻:133～140ページ
- 【非特許文献 1 4】Sheppardら(2003年)、Nature第4巻:63～68ページ
- 【非特許文献 1 5】Friedlerら(2000年)、J. Biol. Chem.第275巻:23783～23789ページ
- 【非特許文献 1 6】Grayら(1982年)、Nature第295巻:501ページ
- 【非特許文献 1 7】Rinderknechtら(1984年)、J.B.C.第259巻:6790ページ
- 【非特許文献 1 8】Merck Index、化合物番号8199、第11版
- 【非特許文献 1 9】Mohlerら、1993年、J. Immunol.、第151巻:1548～1561ページ
- 【非特許文献 2 0】Smithら(1990年)、Science第248巻:1019～1023ページ
- 【非特許文献 2 1】Elliottら(1993年)、Arthritis Rheum.第36巻:1681～1690ページ 10
- 【非特許文献 2 2】Elliottら(1994年)、Lancet第344巻:1105～1110ページ
- 【非特許文献 2 3】Baertら(1999年)、Gastroenterology第116巻:22～28ページ
- 【非特許文献 2 4】Piascik(2003年)、J. Am. Pharm. Assoc.第43巻:327～328ページ
- 【非特許文献 2 5】Leeら(1994年)、Nature第372巻:739ページ
- 【非特許文献 2 6】Zhongら(2003年)、Antimicrob. Agents Chemother.第47巻:2674～2681ページ
- 【非特許文献 2 7】Dhanakら(2002年)、J. Biol Chem.第277巻(41):38322～7ページ
- 【非特許文献 2 8】Marklandら、(2000年)、Antimicrob. Agents Chemother.第44巻:859～866ページ
- 【非特許文献 2 9】Watson(2002年)、Curr Opin Investig Drugs第3巻(5):680～3ページ 20
- 【非特許文献 3 0】Stokker,G E.、Tetrahedron Lett.、1996年、37巻(31号)、5453～5456号
- 【非特許文献 3 1】Chan,N W.、Bioorganic & Medicinal Chemistry、2000年、8巻、2085～2094頁
- 【非特許文献 3 2】Vecchiotti,V.ら、J.Med.Chem.、1991年、34巻、2624～2633頁
- 【非特許文献 3 3】Caron,S.;Vazquez,E.;Wojcik,J.M.、J.Am.Chem.Soc.、2000年、122巻、712～713頁
- 【非特許文献 3 4】Grunewald,G.L.;Sall,D.J.;Monn,J.A.、J.Med.Chem.、1988年、31巻、433～444頁
- 【非特許文献 3 5】J.Med.Chem.、2002年、45巻、26号、5771頁 30
- 【非特許文献 3 6】Bioorg.Med.Chem.Lett.、11巻(2001年)685～688頁
- 【非特許文献 3 7】Khanら、Bioorg.& Med.Chem.Lett.、1997年、7巻(23号)、3017～3022頁
- 【非特許文献 3 8】JOC、53巻、22号、1988年、5381～5383頁
- 【非特許文献 3 9】Org.Letters、2003年、5巻、6号、793～796頁
- 【非特許文献 4 0】J.Org.Chem.、2000年、65巻、1144～1157頁
- 【非特許文献 4 1】J.Org.Chem.、1998年、63巻、8224～8228頁
- 【非特許文献 4 2】Lohmannら、Science、285巻、110～113頁、1999年
- 【発明の開示】
- 【課題を解決するための手段】 40
- 【0 0 0 7】
- 本発明の範囲には、下記式Iの化合物が含まれる。
- 【0 0 0 8】

【化 1】



【0009】

[式中、

(a) R^1 は、それぞれ独立に、H、ハロ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $C_4 \sim 10$ アルキルシクロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、ヒドロキシ- $C_1 \sim 6$ アルキル、最高で5個までのフルオロによって任意選択で置換されている $C_1 \sim 6$ アルキル、最高で5個までのフルオロによって任意選択で置換されている $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 C_6 もしくは 10 アリール、ピリダール、ピリミダール、チエニル、フラニル、チアゾリル、オキサゾリル、フェノキシ、チオフェノキシ、 $SO_2NR^5R^6$ 、 $NHC(O)R^5$ 、 $NHC(O)NR^5R^6$ 、 $NHC(S)NR^5R^6$ 、 NR^5R^6 、 $C(O)R^5$ 、 $C(O)OR^5$ 、 $C(O)NR^5R^6$ 、 SO_mR^5 、 $NHSO_2R^5$ であり、前記チエニル、ピリミダール、フラニル、チアゾリル、およびオキサゾリルは、 R^{1a} および R^{1b} の規定では、最高で2個までのハロ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $C_4 \sim 10$ アルキルシクロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、ヒドロキシ- $C_1 \sim 6$ アルキル、最高で5個までのフルオロによって任意選択で置換されている $C_1 \sim 6$ アルキル、最高で5個までのフルオロによって任意選択で置換されている $C_1 \sim 6$ アルコキシによって任意選択で置換されており；前記 C_6 もしくは 10 アリール、ピリダール、フェノキシ、およびチオフェノキシは、 R^1 の規定では、最高で3個までのハロ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $C_4 \sim 10$ アルキルシクロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、ヒドロキシ- $C_1 \sim 6$ アルキル、最高で5個までのフルオロによって任意選択で置換されている $C_1 \sim 6$ アルキル、最高で5個までのフルオロによって任意選択で置換されている $C_1 \sim 6$ アルコキシによって任意選択で置換されており；

(b) R^2 は、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $C_4 \sim 10$ アルキルシクロアルキル、またはフェニルであり、前記フェニルは、最高で3個までのハロ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $C_4 \sim 10$ アルキルシクロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、ヒドロキシ- $C_1 \sim 6$ アルキル、最高で5個までのフルオロによって任意選択で置換されている $C_1 \sim 6$ アルキル、最高で5個までのフルオロによって任意選択で置換されている $C_1 \sim 6$ アルコキシによって任意選択で置換されており；

(c) R^3 は、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $-C(O)R^5$ 、 $C(O)OR^5$ 、 $C(O)NR^5R^6$ 、 $C(S)NR^5R^6$ 、 $S(O)_2R^5$ であり；

(d) R^5 および R^6 は、それぞれ独立に、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $C_4 \sim 10$ アルキルシクロアルキル、またはフェニルであり、前記フェニルは、最高で3個までのハロ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $C_4 \sim 10$ アルキルシクロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、ヒドロキシ- $C_1 \sim 6$ アルキル、最高で5個までのフルオ

10

20

30

40

50

ロによって任意選択で置換されている $C_1 \sim 6$ アルキル、最高で5個までのフルオロによって任意選択で置換されている $C_1 \sim 6$ アルコキシによって任意選択で置換されており；

(e)Yは、式- $C(=O)NHS(O)_2R^4$ のスルホンイミドであり、 R^4 は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $C_4 \sim 10$ アルキルシクロアルキルであり、これらはどれもハロ、シアノ、ニトロ、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、アミド、もしくはフェニルによって任意選択で1回～3回置換されており、または R^4 は、最高で3個までのハロ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $C_4 \sim 10$ アルキルシクロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、ヒドロキシ- $C_1 \sim 6$ アルキル、最高で5個までのフルオロによって任意選択で置換されている $C_1 \sim 6$ アルキル、最高で5個までのフルオロによって任意選択で置換されている $C_1 \sim 6$ アルコキシによって任意選択で置換されている C_6 もしくは10アリールであり；あるいはYは、カルボン酸または薬剤として許容できるその塩もしくはエステルであり；

(f)m=0、1、または2であり；

(g)X=O、NH、またはNRであり；

(h)Z=OまたはSである]。

【0010】

本発明の範囲には、式I(たとえば、式I～VII)の化合物であるNS3阻害剤または治療上許容されるその塩もしくはエステルを医薬として許容される担体と混和したものを含む医薬組成物が含まれる。式I(たとえば、式I～VII)の化合物の薬剤として許容される任意のプロドラッグ誘導体も含まれるが、プロドラッグは、胃腸または肝臓での吸収を増大させることができるものである。

【0011】

C型肝炎ウイルス感染の患者の治療方法であって、その患者に治療有効量の式Iの化合物または治療上許容されるその塩もしくはエステル、あるいは上述のような医薬組成物を投与することを含む方法も提供する。

【0012】

さらに、C型肝炎ウイルス感染の患者の治療方法であって、その患者に、式Iの化合物または治療上許容されるその塩もしくはエステル、あるいは式Iの化合物と合わせて1種または複数の追加の抗ウイルス剤を含む医薬組成物を、患者の持続型ウイルス応答を実現するのに有効な量だけ投与することを含む方法も提供する。

【0013】

定義

本明細書では、用語「肝線維症(hepatic fibrosis)」は、ここでは「肝線維化(liver fibrosis)」と区別なく用い、慢性肝炎感染において起こることのある肝臓での癒痕組織の成長を指す。

【0014】

用語「個体」、「宿主」、「対象」、および「患者」は、本明細書では区別なく用い、その限りでないが、類人猿およびヒトを含む霊長類を含めて哺乳動物を指す。

【0015】

本明細書では、用語「肝機能」とは、その限りでないが、血清タンパク質(たとえば、アルブミン、凝固因子、アルカリホスファターゼ、アミノトランスフェラーゼ(たとえば、アラントランスアミナーゼ、アスパラギン酸トランスアミナーゼ)、5'-ヌクレオシダーゼ、 γ -グルタミニルトランスペプチダーゼなど)などのタンパク質の合成、ビリルビンの合成、コレステロールの合成、および胆汁酸の合成を含む合成機能；炭水化物代謝、アミノ酸およびアンモニアの代謝、ホルモン代謝、および脂質代謝を含むがこの限りでない肝臓代謝機能；外来薬物の解毒；内臓および門脈の血行力学を含む血行力学的機能などを含む肝臓の標準な機能を指す。

【0016】

用語「持続型ウイルス応答」(SVR、「持続型応答」または「永続的応答」とも呼ぶ)とは、本明細書では、HCV感染の治療計画に対する、血清HCV力価の点から見た個体の応答を指す。一般に、「持続型ウイルス応答」とは、治療を休止してから少なくとも約1カ月、

10

20

30

40

50

少なくとも約2カ月、少なくとも約3カ月、少なくとも約4カ月、少なくとも約5カ月、または少なくとも約6カ月間は患者の血清中に検出可能なHCV RNAが見出されない(たとえば、血清1ミリリットルあたり約500個未満、約200個未満、または約100個未満のゲノム複製物しか見出されない)ことを指す。

【0017】

「治療失敗患者」とは、本明細書では、一般に、以前のHCV治療に応答しなかったHCV感染患者(「非応答者」とも呼ぶ)または以前の治療に最初は応答したが、その治療応答が維持されていないHCV感染患者(「応答者」とも呼ぶ)を指す。以前の治療には、一般に、IFN- α 単一療法またはIFN- α 併用療法による治療を含めることができ、その併用療法は、IFN- α とリバビリンなどの抗ウイルス剤の投与を含む場合がある。

10

【0018】

本明細書では、用語「治療」、「治療する」などとは、所望の薬理学的効果および/または生理学的効果を得ることを指す。効果は、その疾患もしくは症状を完全もしくは部分的に予防するという点で予防的なものでもよく、かつ/または疾患および/もしくは疾患が原因で生じる不都合な結果を部分的もしくは完全に治癒させるという点で治療的なものでもよい。「治療」は、本明細書では、哺乳動物、特にヒトにおける疾患のどんな治療も含み、(a)疾患の素因があるかもしれないがまだそうであると診断されていない対象において疾患を発生させないようにすること、(b)疾患を抑制、すなわち、その進展を阻止すること、および(c)疾患を緩和、すなわち、疾患を後退させることがそれとして挙げられる。

20

【0019】

用語「個体」、「宿主」、「対象」、および「患者」は、本明細書では区別なく用い、その限りでないが、ネズミ、類人猿、ヒト、家畜哺乳動物、競技用哺乳動物、および愛玩哺乳動物を含む哺乳動物を指す。

【0020】

「特異的パーフェニドン類似体」およびそのすべての変形語は、表1に示すパーフェニドン類似体のどれをも総じて指し、それだけに限る。

【0021】

本明細書では、用語「I型インターフェロン受容体アゴニスト」とは、受容体に結合し、それを介してシグナル伝達を引き起こす、自然に存在するまたは自然に存在しない任意のヒトI型インターフェロン受容体リガンドを指す。I型インターフェロン受容体アゴニストには、自然に存在するインターフェロン、改変型インターフェロン、合成インターフェロン、PEG化インターフェロン、インターフェロンと異種タンパク質を含む融合タンパク質、混合型インターフェロンを含むインターフェロン;インターフェロン受容体に特異的な抗体;非ペプチド化学アゴニストなどが含まれる。

30

【0022】

本明細書では、用語「II型インターフェロン受容体アゴニスト」とは、受容体に結合し、それを介してシグナル伝達を引き起こす、自然に存在するまたは自然に存在しない任意のヒトII型インターフェロン受容体リガンドを指す。II型インターフェロン受容体アゴニストには、天然型のヒトインターフェロン γ 、組換え型のIFN- γ 種、グリコシル化IFN- γ 種、PEG化IFN- γ 種、改変型または変異体のIFN- γ 種、IFN- γ 融合タンパク質、この受容体に特異的な抗体、非ペプチドアゴニストなどが含まれる。

40

【0023】

本明細書では、用語「III型インターフェロン受容体アゴニスト」とは、受容体に結合し、それを介してシグナル伝達を引き起こす、自然に存在するまたは自然に存在しない任意のヒトIL-28受容体 α (「IL-28R」)リガンドを指し、そのアミノ酸配列は、Sheppardらの後掲書に記載されている。

【0024】

本明細書では、用語「インターフェロン受容体アゴニスト」とは、I型インターフェロン受容体アゴニスト、II型インターフェロン受容体アゴニスト、またはIII型インターフ

50

ェロン受容体アゴニストのどれをも指す。

【0025】

用語「投与事象」とは、本明細書では、その必要のある患者への抗ウイルス剤の投与を指し、薬物計量投与装置からの抗ウイルス剤の1回または複数の放出を含む場合もある。したがって、用語「投与事象」は、本明細書では、その限りでないが、持続放出装置(たとえば、ポンプまたは他の注射用制御放出系)の設置、および1回の皮下注射の後の持続送達系の設置を含む。

【0026】

「持続送達」とは、本明細書では、(たとえば、「組織への物質の持続送達」に関して、)所望の量の物質を選択された時間をかけて組織に送達し、選択された時間中は毎分ほぼ同じ量の薬物を患者が受け取るようにする方式で、薬物が送達部位、たとえば組織へと動くことをいう意味である。

10

【0027】

「制御放出」とは、本明細書では、(たとえば、「薬物の制御放出」に関して、)物質(たとえば、I型またはIII型インターフェロン受容体アゴニスト、たとえばIFN- α)が、選択され、または別な方法で制御される速度、間隔、および/または量で、使用環境による影響をほとんど受けずに放出されることを含む意味である。したがって、「制御放出」は、必ずしも限定するものでないが、実質的に持続的な送達、およびパターン送達(たとえば、規則的または不規則な間隔を差し挟んだ一定期間に渡る断続的な送達)を含む。

【0028】

20

「パターン」または「時間的」とは、薬物送達に関して使用するとき、薬物を、(たとえば、たとえば大量注射にかかる時間以外の)予め選択された時間をかけて、あるパターン、一般にほぼ規則的なパターンで送達することを意味する。「パターン」または「時間的」薬物送達とは、増大傾向、低下傾向、ほぼ一定、または脈動性の速度または速度範囲(たとえば、単位時間あたりの量の薬物または単位時間中の薬物製剤体積)での薬物の送達を含み、さらに持続的もしくは実質的に持続的、または長期間の送達を含む意味である。

【0029】

用語「制御薬物送達装置」とは、その中に含まれる薬物または他の所望の物質の放出(たとえば、速度、放出時機)が装置それ自体によって制御または決定される任意の装置で、その使用環境による影響を実質的に受けないもの、またはその使用環境内で再現可能な速度で放出するものを含む意味である。

30

【0030】

「実質的に持続的」とは、たとえば、「実質的に持続的な注入」または「実質的に持続的な送達」に関して使用するとき、予め選択された薬物送達期間中、実質的に中断されず、患者が受け取る薬物量が、予め選択された期間中の8時間のどの間隔の間も決して0にならないようにして送達することを指す意味である。また、「実質的に持続的」な薬物送達は、予め選択された薬物送達期間中は実質的に中断されない、ほぼ一定な予め選択された速度または速度範囲(たとえば、単位時間あたりの量の薬物、または単位時間中の薬物製剤体積)での薬物送達を含む場合もある。

【0031】

40

「実質的に安定した状態」とは、時間に応じて変動し得る生物学的パラメーターに関して使用するとき、生物学的パラメーターが、時間経過と共に、時間経過中の任意の8時間にかけての時間に対する生物学的パラメーターの値によって規定される曲線下面積(AUC8hr)が、その生物学的パラメーターの時間経過中の8時間の平均曲線下面積(AUC8hr平均)の約20%を超えず、または約20%を下回らない、好ましくは約15%を超えず、または約15%を下回らない、より好ましくは約10%を超えず、約10%を下回らないようなほぼ一定の値を示すことを意味する。AUC8hr平均は、生物学的パラメーターの時間経過全体にかけての曲線下面積(AUC合計)を時間経過中の8時間間隔の数(t合計1/3日)で割った商(q)、すなわち、 $q = (\text{AUC合計}) / (t\text{合計}1/3\text{日})$ であると定める。たとえば、血清薬物濃度に関して、時間経過中の任意の8時間の経時的な血清薬物濃度の曲線下面積(AUC8hr)が、血清薬物濃度のその時

50

間経過中の8時間の平均曲線下面積(AUC8hr平均)の約20%を超えず、または約20%を下回らないとき、すなわち、AUC8hrが血清薬物濃度のその時間経過中のAUC8hr平均の20%を超えず、または20%を下回らないとき、血清薬物濃度は、時間経過と共に実質的に安定した状態に保たれている。

【0032】

本発明についてさらに記述する前に、本発明は、記載する特定の実施形態に限定されず、それなりに当然変わり得ることを理解されたい。本発明の範囲は、添付の特許請求の範囲によってしか限定されないもので、本明細書で使用する用語は、特定の実施形態について述べる目的のためのものに過ぎず、限定するものではないことも理解されたい。

【0033】

値の範囲を示す場合、その範囲の上限と下限の間にある各値、ならびにその記述された範囲の中で記述される他の値、またはその間にある値は、文脈による別段の明らかな規定がない限り、下限の単位の10分の1まで、本発明の範囲内に含まれることを理解されたい。より小さい範囲に独立に含めてよい、より小さい範囲の上限および下限も、記述された範囲に特別に除外される区域があることを仮定して、本発明の範囲に含まれる。記述した範囲が境界値の一方または両方を含む場合では、その含まれる双方の境界値のどちらかを除外する範囲も本発明に含まれる。

【0034】

別段の規定がない限り、本明細書で使用するすべての科学技術用語は、本発明が属する分野の技術者によって一般に理解されているのと同じ意味を有する。本明細書に記載のものと同様または同等な方法および材料が本発明の実施または実験でも使用できるが、好ましい方法および材料をここで記載する。本明細書で言及するすべての刊行物は、刊行物が引用される関連した方法および/または材料を開示し記載するために、参照により本明細書に援用する。

【0035】

本明細書および添付の特許請求の範囲では、単数形の「a」、「an」、および「the」は、文脈による別段の明らかな規定がない限り、複数の指示物を含むことを理解しなければならない。すなわち、たとえば、「a method」への言及は、複数のそのような方法を含み、「a dose」への言及は、1回または複数の用量および当業者に知られているその同等物への言及を含む等々である。

【0036】

本明細書で論じる刊行物は、単にその開示が本出願の出願日より以前であるために載せているに過ぎない。本明細書では、本発明が、事前の発明によってそのような刊行物に先行する資格がないことを何ら許可するものではないと解釈される。また、示した公開日は、自主的に確認する必要があるであろう実際の公開日とは異なる場合がある。

【発明を実施するための最良の形態】

【0037】

本発明は、式Iの化合物、ならびに式Iの任意の化合物を含む医薬組成物および製剤を提供する。対象化合物は、以下で論じるように、HCV感染および他の障害の治療に有用である。

【0038】

組成物

本発明は、下記一般式Iの化合物を提供する。

【0039】

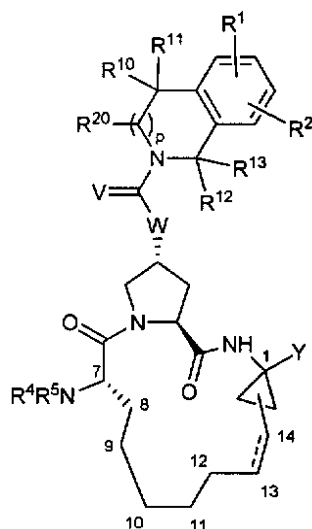
10

20

30

40

【化 2】



10

【0040】

[式中、

(a) R^1 および R^2 は、それぞれ独立に、H、ハロ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $C_4 \sim 10$ アルキルシクロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、ヒドロキシ- $C_1 \sim 6$ アルキル、最高で5個までのフルオロによって任意選択で置換されている $C_1 \sim 6$ アルキル、最高で5個までのフルオロによって任意選択で置換されている $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 C_6 もしくは 10 アリール、ピリダール、ピリミダール、チエニル、フラニル、チアゾリル、オキサゾリル、フェノキシ、チオフェノキシ、 $S(O)_2NR^6R^7$ 、 $NHC(O)NR^6R^7$ 、 $NHC(S)NR^6R^7$ 、 $C(O)NR^6R^7$ 、 NR^6R^7 、 $C(O)R^8$ 、 $C(O)OR^8$ 、 $NHC(O)R^8$ 、 $NHC(O)OR^8$ 、 SO_mR^8 、 $NHS(O)_2R^8$ 、 $CH_nNR^6R^7$ 、 $OCH_nNR^6R^7$ 、または OCH_nR^{16} (R^{16} は、イミダゾリルまたはピラゾリルである) であり、前記チエニル、ピリミダール、フラニル、チアゾリル、およびオキサゾリルは、 R^1 および R^2 の規定では、最高で2個までのハロ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $C_4 \sim 10$ アルキルシクロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、ヒドロキシ- $C_1 \sim 6$ アルキル、最高で5個までのフルオロによって任意選択で置換されている $C_1 \sim 6$ アルキル、最高で5個までのフルオロによって任意選択で置換されている $C_1 \sim 6$ アルコキシによって任意選択で置換されており、前記 C_6 もしくは 10 アリール、ピリダール、フェノキシ、およびチオフェノキシは、 R^1 および R^2 の規定では、最高で3個までのハロ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $C_4 \sim 10$ アルキルシクロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、ヒドロキシ- $C_1 \sim 6$ アルキル、最高で5個までのフルオロによって任意選択で置換されている $C_1 \sim 6$ アルキル、最高で5個までのフルオロによって任意選択で置換されている $C_1 \sim 6$ アルコキシによって任意選択で置換されており；

20

30

(b) $m=0, 1$ 、または2であり；

(c) R^4 は、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $C_4 \sim 10$ アルキルシクロアルキル、フェニル、またはベンジルであり、前記フェニルまたはベンジルは、最高で3個までのハロ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $C_4 \sim 10$ アルキルシクロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、ヒドロキシ- $C_1 \sim 6$ アルキル、最高で5個までのフルオロによって任意選択で置換されている $C_1 \sim 6$ アルキル、最高で5個までのフルオロによって任意選択で置換されている $C_1 \sim 6$ アルコキシによって任意選択で置換されており；

40

(d) R^5 は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C(O)NR^6R^7$ 、 $C(S)NR^6R^7$ 、 $C(O)R^8$ 、 $C(O)OR^8$ 、 $S(O)_2R^8$ 、または $C(O)CHR^{21}NH(CO)R^{22}$ であり；

(e) R^6 および R^7 は、それぞれ独立に、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $C_4 \sim 10$ アルキルシクロアルキル、またはフェニルであり、前記フェニルは、最高で3個までのハロ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $C_4 \sim 10$ アルキル

50

シクロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、ヒドロキシ- $C_1 \sim 6$ アルキル、最高で5個までのフルオロによって任意選択で置換されている $C_1 \sim 6$ アルキル、最高で5個までのフルオロによって任意選択で置換されている $C_1 \sim 6$ アルコキシによって任意選択で置換されており；あるいは R^6 および R^7 は、これらの結合相手である窒素と一緒に、インドリニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、またはモルホリニルを形成しており；

(f) R^8 は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $C_4 \sim 10$ アルキルシクロアルキルであり、これらはどれもハロ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、またはフェニルによって任意選択で1回～3回置換されており；あるいは R^8 は、最高で3個までのハロ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $C_4 \sim 10$ アルキルシクロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、ヒドロキシ- $C_1 \sim 6$ アルキル、最高で5個までのフルオロによって任意選択で置換されている $C_1 \sim 6$ アルキル、最高で5個までのフルオロによって任意選択で置換されている $C_1 \sim 6$ アルコキシによって任意選択で置換されている C_6 もしくは 10 アリールであり；あるいは R^8 は、最高で5個までのフルオロ基によって任意選択で置換されている $C_1 \sim 6$ アルキルであり；あるいは R^8 は、テトラヒドロフラン環の C_3 位または C_4 位を介して結合しているテトラヒドロフラン環であり；あるいは R^8 は、テトラピラニル環の C_4 位を介して結合しているテトラピラニル環であり；

(g) Y は、式- $C(O)NHS(O)_2R^9$ のスルホンイミドであり、 R^9 は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $C_4 \sim 10$ アルキルシクロアルキルであり、これらはどれもハロ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、もしくはフェニルによって任意選択で1回～3回置換されており、または R^9 は、最高で3個までのハロ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $C_4 \sim 10$ アルキルシクロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、ヒドロキシ- $C_1 \sim 6$ アルキル、最高で5個までのフルオロによって任意選択で置換されている $C_1 \sim 6$ アルキル、最高で5個までのフルオロによって任意選択で置換されている $C_1 \sim 6$ アルコキシによって任意選択で置換されている C_6 もしくは 10 アリールであり、または R^9 は、最高で5個までのフルオロ基によって任意選択で置換されている $C_1 \sim 6$ アルキル、 NR^6R^7 、もしくは $(CO)OH$ であり、または R^9 は、ハロ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシル、もしくは $C_1 \sim 6$ アルコキシによって任意選択で最高で2回置換されている芳香族複素環であり；あるいは Y は、カルボン酸または薬剤として許容されるその塩、溶媒和化合物、もしくはプロドラッグであり；

(h) R^{10} および R^{11} は、それぞれ独立に、 H 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $C_4 \sim 10$ アルキルシクロアルキル、 C_6 もしくは 10 アリール、ヒドロキシ- $C_1 \sim 6$ アルキル、最高で5個までのフルオロによって任意選択で置換されている $C_1 \sim 6$ アルキル、 $(CH_2)_nNR^6R^7$ 、 $(CH_2)_nC(O)OR^{14}$ であり、 R^{14} は、 H 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $C_4 \sim 10$ アルキルシクロアルキルであり、これらはどれもハロ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、もしくはフェニルによって任意選択で1回～3回置換されており；または R^{14} は、最高で3個までのハロ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $C_4 \sim 10$ アルキルシクロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、ヒドロキシ- $C_1 \sim 6$ アルキル、最高で5個までのフルオロによって任意選択で置換されている $C_1 \sim 6$ アルキル、最高で5個までのフルオロによって任意選択で置換されている $C_1 \sim 6$ アルコキシによって任意選択で置換されている C_6 もしくは 10 アリールであり；前記 C_6 もしくは 10 アリールは、 R^{10} および R^{11} の規定では、最高で3個までのハロ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $C_4 \sim 10$ アルキルシクロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、ヒドロキシ- $C_1 \sim 6$ アルキル、最高で5個までのフルオロによって任意選択で置換されている $C_1 \sim 6$ アルキル、最高で5個までのフルオロによって任意選択で置換されている $C_1 \sim 6$ アルコキシによって任意選択で置換されており；あるいは R^{10} および R^{11} は、これらの結合相手である炭素と一緒に、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、またはシクロヘキシルを形成しており；あるいは R^{10} および R^{11} は、 O として合体しており；

(i) $p=0$ または 1 であり；

(j) R^{12} および R^{13} は、それぞれ独立に、 H 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $C_4 \sim 10$

10

20

30

40

50

アルキルシクロアルキル、 C_6 もしくは 10 アリール、ヒドロキシ- $C_1 \sim 6$ アルキル、最高で5個までのフルオロによって任意選択で置換されている $C_1 \sim 6$ アルキル、 $(CH_2)_n NR^6 R^7$ 、 $(CH_2)_n C(O)OR^{14}$ であり、 R^{14} は、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $C_4 \sim 10$ アルキルシクロアルキルであり、これらはどれもハロ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、もしくはフェニルによって任意選択で1回～3回置換されており；または R^{14} は、最高で3個までのハロ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $C_4 \sim 10$ アルキルシクロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、ヒドロキシ- $C_1 \sim 6$ アルキル、最高で5個までのフルオロによって任意選択で置換されている $C_1 \sim 6$ アルキル、最高で5個までのフルオロによって任意選択で置換されている $C_1 \sim 6$ アルコキシによって任意選択で置換されている C_6 もしくは 10 アリールであり；前記 C_6 もしくは 10 アリールは、 R^{12} および R^{13} の規定では、最高で3個までのハロ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $C_4 \sim 10$ アルキルシクロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、ヒドロキシ- $C_1 \sim 6$ アルキル、最高で5個までのフルオロによって任意選択で置換されている $C_1 \sim 6$ アルキル、最高で5個までのフルオロによって任意選択で置換されている $C_1 \sim 6$ アルコキシによって任意選択で置換されており；あるいは R^{12} および R^{13} は、これらの結合相手である炭素と一緒に、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、またはシクロヘキシルを形成しており、あるいは R^{12} および R^{13} は、それぞれ独立に、 $(CH_2)_n OR^8$ によって任意選択で置換されている $C_1 \sim 6$ アルキルであり；

(k) R^{20} は、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $C_4 \sim 10$ アルキルシクロアルキル、 C_6 もしくは 10 アリール、ヒドロキシ- $C_1 \sim 6$ アルキル、最高で5個までのフルオロによって任意選択で置換されている $C_1 \sim 6$ アルキル、 $(CH_2)_n NR^6 R^7$ 、 $(CH_2)_n C(O)OR^{14}$ であり、 R^{14} は、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $C_4 \sim 10$ アルキルシクロアルキルであり、これらはどれもハロ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、もしくはフェニルによって任意選択で1回～3回置換されており；または R^{14} は、最高で3個までのハロ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $C_4 \sim 10$ アルキルシクロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、ヒドロキシ- $C_1 \sim 6$ アルキル、最高で5個までのフルオロによって任意選択で置換されている $C_1 \sim 6$ アルキル、最高で5個までのフルオロによって任意選択で置換されている $C_1 \sim 6$ アルコキシによって任意選択で置換されている C_6 もしくは 10 アリールであり；前記 C_6 もしくは 10 アリールは、 R^{12} および R^{13} の規定では、最高で3個までのハロ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $C_4 \sim 10$ アルキルシクロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、ヒドロキシ- $C_1 \sim 6$ アルキル、最高で5個までのフルオロによって任意選択で置換されている $C_1 \sim 6$ アルキル、最高で5個までのフルオロによって任意選択で置換されている $C_1 \sim 6$ アルコキシによって任意選択で置換されており；

(l) $n=1 \sim 4$ であり；

(m)Vは、O、S、またはNHから選択され；

(n)VがOまたはSであるとき、WはO、 NR^{15} 、または CR^{15} から選択され；VがNHであるとき、Wは NR^{15} または CR^{15} から選択され、 R^{15} は、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $C_4 \sim 10$ アルキルシクロアルキル、または最高で5個までのフルオロによって任意選択で置換されている $C_1 \sim 6$ アルキルであり；

(o)破線は、任意選択で二重結合を表し；

(p) R^{21} は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $C_4 \sim 10$ アルキルシクロアルキルであり、これらはどれもハロ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、最高で5個までのフルオロによって任意選択で置換されている $C_1 \sim 6$ アルキル、またはフェニルによって任意選択で1回～3回置換されており；あるいは R^{21} は、最高で3個までのハロ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $C_4 \sim 10$ アルキルシクロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、ヒドロキシ- $C_1 \sim 6$ アルキル、最高で5個までのフルオロによって任意選択で置換されている $C_1 \sim 6$ アルキル、最高で5個までのフルオロによって任意選択で置換されている $C_1 \sim 6$ アルコキシによって任意選択で置換されている C_6 もしくは 10 アリールであり；あるいは R^{21} は、ピリダール、ピリミダール、ピラジニル、

10

20

30

40

50

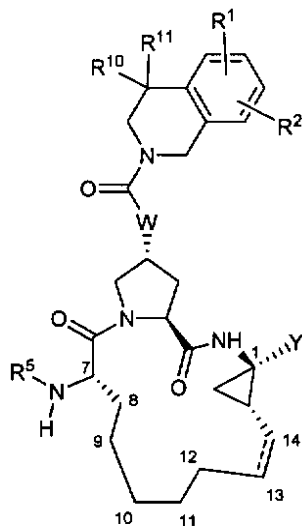
チエニル、フラニル、チアゾリル、オキサゾリル、フェノキシ、チオフェノキシであり；
 (q)R²²は、C₁～₆アルキル、C₃～₇シクロアルキル、C₄～₁₀アルキルシクロアルキルであり、
 これらはどれもハロ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、最高で5個までのフルオロによって
 任意選択で置換されているC₁～₆アルキル、またはフェニルによって任意選択で1回～3
 回置換されている。]

【0041】

本発明は、下記一般式IIの化合物を提供する。

【0042】

【化3】



II

【0043】

[式中、

(a)R¹およびR²は、それぞれ独立に、H、ハロ、シアノ、ヒドロキシ、C₁～₃アルキル、C₁～₃アルコキシであり；

(b)R⁵は、C(O)NR⁶R⁷、C(O)R⁸、C(O)OR⁸であり；

(c)R⁶およびR⁷は、それぞれ独立に、H、C₁～₆アルキル、C₃～₇シクロアルキル、C₄～₁₀アルキルシクロアルキル、またはフェニルであり；

(d)R⁸は、C₁～₆アルキル、C₃～₇シクロアルキル、C₄～₁₀アルキルシクロアルキル、または3-テトラヒドロフリルであり；

(e)Yは、式-C(O)NHS(O)₂R⁹のスルホンイミドであり、R⁹は、最高で2個までのハロ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、C₁～₃アルキル、C₃～₇シクロアルキル、C₁～₃アルコキシによって任意選択で置換されているC₁～₃アルキル、C₃～₇シクロアルキル、またはフェニルであり、あるいはYは、カルボン酸または薬剤として許容されるその塩、溶媒和化合物、もしくはプロドラッグであり；

(f)R¹⁰およびR¹¹は、それぞれ独立に、H、C₁～₃アルキルであり、あるいはR¹⁰およびR¹¹は、これらの結合相手である炭素と一緒に、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、またはシクロヘキシルを形成しており；

(g)Wは、OまたはNHから選択され；

(h)破線は、任意選択で二重結合を表す。]

【0044】

本発明は、下記一般式IIIの化合物を提供する。

【0045】

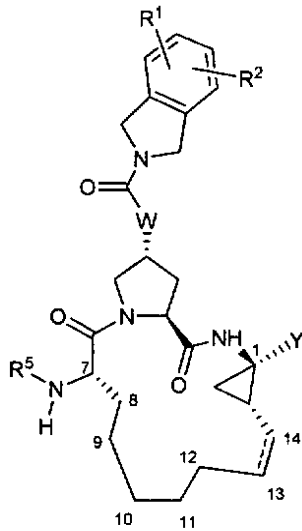
10

20

30

40

【化 4】



III

【 0 0 4 6 】

[式中、

(a) R^1 および R^2 は、それぞれ独立に、H、ハロ、シアノ、ヒドロキシ、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ アルコキシであり；

(b) R^4 はHであり；

(c) R^5 は、 $C(O)NR^6R^7$ 、 $C(O)R^8$ 、 $C(O)OR^8$ であり；

(d) R^8 は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $C_4 \sim 10$ アルキルシクロアルキル、または3-テトラヒドロフリルであり；

(e) Y は、式- $C(O)NHS(O)_2R^9$ のスルホンイミドであり、 R^9 は、最高で2個までのハロ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $C_1 \sim 3$ アルコキシによって任意選択で置換されている $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、またはフェニルであり、あるいはYは、カルボン酸、または薬剤として許容されるその塩、溶媒和化合物、もしくはプロドラッグであり；

(f) W は、OまたはNHから選択され；

(g) 破線は、任意選択で二重結合を表す。]

【 0 0 4 7 】

本発明は下記一般式IVの化合物を提供する。

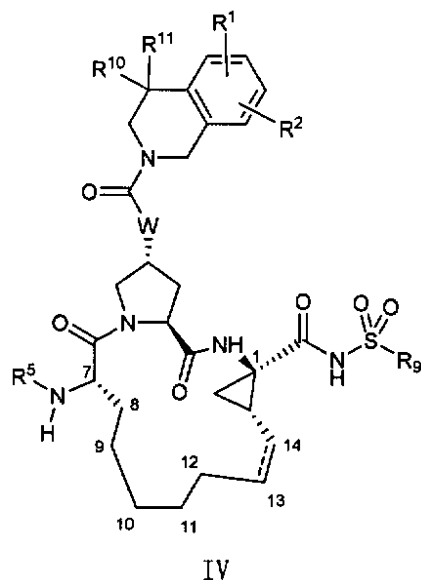
【 0 0 4 8 】

10

20

30

【化 5】



10

【 0 0 4 9 】

[式中、

(a) R^1 および R^2 は、それぞれ独立に、H、ハロ、シアノ、ヒドロキシ、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ アルコキシであり；

20

(b) R^5 は、 $C(O)OR^8$ または $C(O)NHR^8$ であり；

(c) R^8 は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_5 \sim 6$ シクロアルキル、または3-テトラヒドロフリルであり；

(d) R^9 は、最高で2個までのハロ、シアノ、ヒドロキシ、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ アルコキシによって任意選択で置換されている $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_3 \sim 4$ シクロアルキル、またはフェニルであり；

(e) R^{10} および R^{11} は、それぞれ独立に、H、 $C_1 \sim 3$ アルキルであるか、あるいは R^{10} および R^{11} は、これらの結合相手である炭素と一緒に、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、またはシクロヘキシルを形成しており；

(f) W は、O または NH から選択され；

30

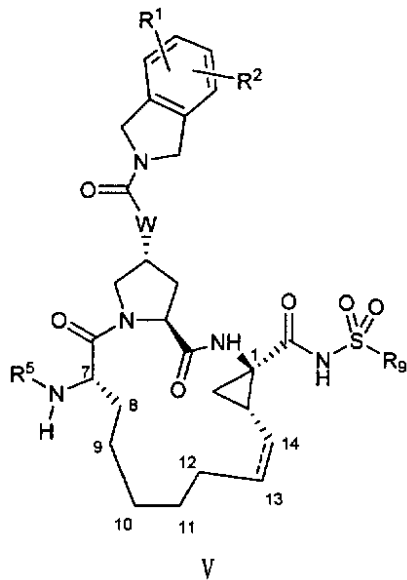
(g) 破線は、任意選択で二重結合を表している。]

【 0 0 5 0 】

本発明は、下記一般式Vの化合物を提供する。

【 0 0 5 1 】

【化 6】



10

【 0 0 5 2】

[式中、

(a) R^1 および R^2 は、それぞれ独立に、H、ハロ、シアノ、ヒドロキシ、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ アルコキシであり；

20

(b) R^5 は、 $C(=O)OR^8$ または $C(=O)NHR^8$ であり；

(c) R^8 は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_5 \sim 6$ シクロアルキル、または3-テトラヒドロフリルであり；

(d) R^9 は、最高で2個までのハロ、シアノ、ヒドロキシ、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ アルコキシによって任意選択で置換されている $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_3 \sim 5$ シクロアルキル、またはフェニルであり；

(e) R^{10} および R^{11} は、それぞれ独立に、H、 $C_1 \sim 3$ アルキル、または $C_4 \sim 5$ シクロアルキルであり；

(f) W は、O または NH から選択され；

(g) 破線は、任意選択で二重結合を表す。]

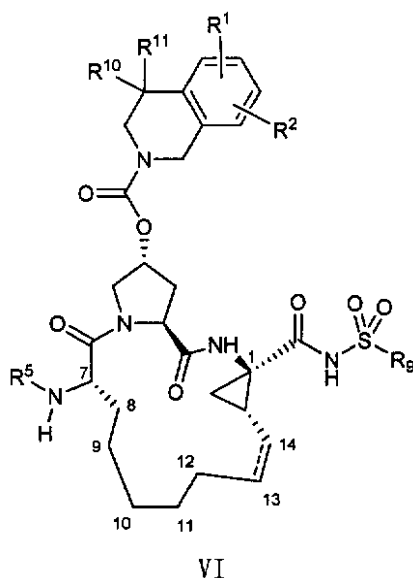
30

【 0 0 5 3】

本発明は、下記一般式VIの化合物を提供する。

【 0 0 5 4】

【化 7】



40

【 0 0 5 5】

50

[式中、

(a) R^1 および R^2 は、それぞれ独立に、H、クロロ、フルオロ、シアノ、ヒドロキシ、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ アルコキシであり；

(b) R^5 は、 $C(O)OR^8$ または $C(O)NHR^8$ であり；

(c) R^8 は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_5 \sim 6$ シクロアルキルであり；

(d) R^9 は、最高で2個までのハロ、シアノ、ヒドロキシ、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ アルコキシによって任意選択で置換されている $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_3 \sim 4$ シクロアルキル、またはフェニルであり；

(e) R^{10} および R^{11} は、それぞれ独立に、H、 $C_1 \sim 3$ アルキルであり、あるいは R^{10} および R^{11} は、これらの結合相手である炭素と一緒に、シクロプロピル、シクロブチルを形成しており；

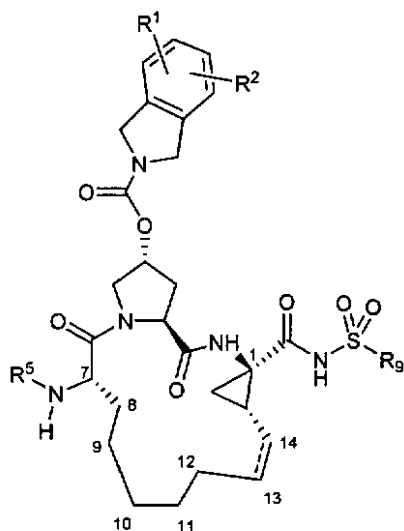
(f) 破線は、任意選択で二重結合を表す。]

【0056】

本発明は、下記一般式VIIの化合物を提供する。

【0057】

【化8】



VII

【0058】

[式中、

(a) R^1 および R^2 は、それぞれ独立に、H、クロロ、フルオロ、シアノ、ヒドロキシ、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ アルコキシであり；

(b) R^5 は、 $C(O)OR^8$ または $C(O)NHR^8$ であり；

(c) R^8 は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_5 \sim 6$ シクロアルキルであり；

(d) R^9 は、最高で2個までのハロ、シアノ、ヒドロキシ、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ アルコキシによって任意選択で置換されている $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_3 \sim 4$ シクロアルキル、またはフェニルであり；

(e) 破線は、任意選択で二重結合を表す。]

【0059】

本発明は、下記一般式VIIIの化合物を提供する。

【0060】

10

[式中、

20

20

20

20

20

30

40

40

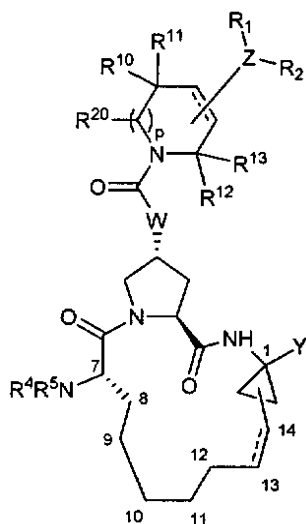
40

50

本発明は、下記一般式IXの化合物を提供する。

【0063】

【化10】



【0064】

[式中、

(a) R^1 および R^2 は、それぞれ独立に、H、ハロ、シアノ、ヒドロキシ、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ アルコキシであり；

(b) R^4 はHであり；

(c) R^5 は、 $C(O)NR^6R^7$ 、 $C(O)R^8$ 、 $C(O)OR^8$ であり；

(d) R^8 は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $C_4 \sim 10$ アルキルシクロアルキル、または3-テトラヒドロフリルであり；

(e) Y は、式- $C(O)NHS(O)_2R^9$ のスルホンイミドであり、 R^9 は、最高で2個までのハロ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $C_1 \sim 3$ アルコキシによって任意選択で置換されている $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、またはフェニルであるか、あるいはYは、カルボン酸または薬剤として許容されるその塩、溶媒和化合物、もしくはプロドラッグであり；

(f) R^{10} および R^{11} は、それぞれ独立に、H、 $C_1 \sim 3$ アルキルであるか、あるいは R^{10} および R^{11} は、これらの結合相手である炭素と一緒に、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、またはシクロヘキシルを形成しており；

(g) R^{20} は、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $C_4 \sim 10$ アルキルシクロアルキル、 C_6 もしくは 10 アリール、ヒドロキシ- $C_1 \sim 6$ アルキル、最高で5個までのフルオロによって任意選択で置換されている $C_1 \sim 6$ アルキル、 $(CH_2)_nNR^6R^7$ 、 $(CH_2)_nC(O)OR^{14}$ であり、 R^{14} は、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $C_4 \sim 10$ アルキルシクロアルキルであり、これらはどれもハロ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、もしくはフェニルによって任意選択で1回～3回置換されており；または R^{14} は、最高で3個までのハロ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $C_4 \sim 10$ アルキルシクロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、ヒドロキシ- $C_1 \sim 6$ アルキル、最高で5個までのフルオロによって任意選択で置換されている $C_1 \sim 6$ アルキル、最高で5個までのフルオロによって任意選択で置換されている $C_1 \sim 6$ アルコキシによって任意選択で置換されている C_6 もしくは 10 アリールであり；前記 C_6 もしくは 10 アリールは、 R^{12} および R^{13} の規定では、最高で3個までのハロ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $C_4 \sim 10$ アルキルシクロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、ヒドロキシ- $C_1 \sim 6$ アルキル、最高で5個までのフルオロによって任意選択で置換されている $C_1 \sim 6$ アルキル、最高で5個までのフルオロによって任意選択で置換されている $C_1 \sim 6$ アルコキシによって任意選択で置換されており；

(h) W は、OまたはNHから選択され；

(i)破線は、任意選択で二重結合を表し；

(j)Zは、縮合または付加アリールヘテロアリール環系である。]

【0065】

本発明はさらに、一般式I～VIIの化合物、その塩、エステル、もしくは他の誘導体を含む医薬組成物を含む組成物を提供する。対象医薬組成物は、対象化合物と、医薬として許容される賦形剤とを含む。医薬として許容される広範な種類の賦形剤が当業界で知られており、本明細書で詳細に論述する必要はない。医薬として許容される賦形剤は、たとえば、A. Gennaro(2000年)の「Remington: The Science and Practice of Pharmacy」、第20版、Lippincott, Williams, & Wilkins; 「Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems」(1999年)、H.C. Anselら編、第7版、Lippincott, Williams, & Wilkins; および「Handbook of Pharmaceutical Excipients」(2000年)、A.H. Kibbeら編、第3版、Amer. Pharmaceutical Assoc.を含む様々な刊行物に存分に記載されている。

10

【0066】

媒体、佐剤、担体、希釈剤などの医薬として許容される賦形剤は、誰にでも容易に入手することができる。さらに、pH調整剤、緩衝剤、等張性調整剤、安定化剤、湿潤剤などの薬剤として許容される補助物質も、誰にでも容易に入手できるものである。

【0067】

多くの実施形態では、対象化合物は、C型肝炎ウイルス(HCV)プロテアーゼNS3の酵素活性を阻害する。対象化合物がHCV NS3を阻害するかどうかは、既知の方法を使用して容易に判定することができる。典型的な方法は、HCVポリタンパク質、またはNS3認識部位を含む他のポリペプチドが、その薬剤の存在下でNS3によって切断されるかどうかを判定するものである。多くの実施形態では、対象化合物は、その化合物なしでのNS3酵素活性の少なくとも約10%、少なくとも約15%、少なくとも約20%、少なくとも約25%、少なくとも約30%、少なくとも約40%、少なくとも約50%、少なくとも約60%、少なくとも約70%、少なくとも約80%、または少なくとも約90%まで、あるいはそれ以上にNS3酵素活性を阻害する。

20

【0068】

多くの実施形態では、対象化合物は、約50 μ M未満のIC₅₀でHCV NS3プロテアーゼの酵素活性を阻害し、たとえば、対象化合物は、約40 μ M未満、約25 μ M未満、約10 μ M未満、約1 μ M未満、約100nM未満、約80nM未満、約60nM未満、約50nM未満、約25nM未満、約10nM未満、または約1nM未満、あるいはそれ以下のIC₅₀でHCV NS3プロテアーゼを阻害する。

30

【0069】

多くの実施形態では、対象化合物は、HCVのウイルス複製を阻害する。たとえば、対象化合物は、化合物なしでのHCVウイルス複製の少なくとも約10%、少なくとも約15%、少なくとも約20%、少なくとも約25%、少なくとも約30%、少なくとも約40%、少なくとも約50%、少なくとも約60%、少なくとも約70%、少なくとも約80%、または少なくとも約90%まで、あるいはそれ以上にHCVウイルス複製を阻害する。対象化合物がHCVのウイルス複製を阻害するかどうかは、ウイルス複製アッセイを含む当業界で知られている方法を使用して判定することができる。

【0070】

[肝炎ウイルス感染の治療]

40

本明細書に記載の方法および組成物は、一般にHCV感染の治療に有用である。

【0071】

対象方法がHCV感染の治療で有効であるかどうかは、ウイルス負荷の軽減、抗体陽転(ウイルスが患者血清中で検出されない)までの時間の短縮、治療に対する持続型ウイルス応答の比率の増加、臨床成果における病的状態もしくは死亡の減少、または他の疾患応答指標によって決定することができる。

【0072】

一般に、式Iの化合物、および自由選択の1種または複数の追加抗ウイルス剤の有効量は、ウイルス負荷を軽減し、または治療に対する持続型ウイルス応答を実現するのに有効な量である。

50

【0073】

対象方法がHCV感染の治療で有効であるかどうかは、ウイルス負荷の測定、または肝線維化、血清トランスアミナーゼレベルの上昇、および肝臓での壊死炎症活性を含むがこの限りでない、HCV感染に関連するパラメーターの測定によって判定することができる。肝臓繊維化の指標は、以下で詳述する。

【0074】

その方法は、任意選択で1種または複数の有効量の追加抗ウイルス剤と組み合わせた有効量の式Iの化合物の投与を含む。一部の実施形態では、式Iの化合物および自由選択の1種または複数の追加抗ウイルス剤の有効量は、ウイルス力価を検出不可能なレベル、たとえば、約1000～約5000、約500～約1000、または約100～約500ゲノム複製物/血清mLに低下させるのに有効な量である。一部の実施形態では、式Iの化合物および自由選択の1種または複数の追加抗ウイルス剤の有効量は、ウイルス負荷を100ゲノム複製物/血清mLより低く減少させるのに有効な量である。

10

【0075】

一部の実施形態では、式Iの化合物および自由選択の1種または複数の追加抗ウイルス剤の有効量は、個体血清中のウイルス力価の対数減少を1.5、2、2.5、3、3.5、4、4.5、または5にするのに有効な量である。

【0076】

多くの実施形態では、式Iの化合物および自由選択の1種または複数の追加抗ウイルス剤の有効量は、持続型ウイルス応答を実現するのに有効な量、たとえば、治療休止後少なくとも約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4カ月、少なくとも約5カ月、または少なくとも約6カ月の間、患者の血清中に検出可能なHCV RNAが見られない(たとえば、血清1ミリリットルあたりのゲノム複製物が約500未満、約400未満、約200未満、または約100未満である)量である。

20

【0077】

上述のように、対象方法がHCV感染の治療で有効であるかどうかは、肝線維化など、HCV感染に関連するパラメーターの測定によって判定できる。肝線維化の程度を決定する方法は、以下で詳述する。一部の実施形態では、肝線維化の血清マーカーレベルが肝線維化度の指標となる。

【0078】

非限定的な一例として、標準の検定法を使用して血清アラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT)レベルが測定される。一般に、ALTレベルが約45国際単位より低いと正常であるとみなされる。一部の実施形態では、式Iの化合物および自由選択の1種または複数の追加抗ウイルス剤の有効量は、ALTレベルを45IU/血清mLより下に低下させるのに有効な量である。

30

【0079】

式Iの化合物および自由選択の1種または複数の追加抗ウイルス剤の治療有効量は、未処置の個体のマーカーレベル、または偽薬で治療した個体の少なくとも約10%、少なくとも約20%、少なくとも約25%、少なくとも約30%、少なくとも約35%、少なくとも約40%、少なくとも約45%、少なくとも約50%、少なくとも約55%、少なくとも約60%、少なくとも約65%、少なくとも約70%、少なくとも約75%、または少なくとも約80%まで、あるいはそれ以下に肝線維化マーカーの血清レベルを低下させるのに有効な量である。血清マーカーの測定法としては、所与の血清マーカーに特異的な抗体を使用する免疫法、たとえば、酵素免疫検定法(ELISA)、ラジオイムノアッセイなどが挙げられる。

40

【0080】

多くの実施形態では、式Iの化合物および追加の抗ウイルス剤の有効量は、相乗的な量である。本明細書では、式Iの化合物および追加の抗ウイルス剤の「相乗的な組合せ」または「相乗的な量」とは、(i)単一療法と同じ投与量で投与したときの式Iの化合物の治療利益または予防利益と(ii)単一療法と同じ投与量で投与したときの追加の抗ウイルス剤の治療利益または予防利益とを単に付加的に合わせることから予測または推測できる治療成

50

果の漸進的な向上よりもHCV感染の治療または予防処置で有効な複合投与である。

【0081】

本発明の一部の実施形態では、選択された量の式Iの化合物と選択された量の追加の抗ウイルス剤は、疾患の併用療法で使用すると有効であるが、その選択された量の式Iの化合物および/またはその選択された量の追加の抗ウイルス剤をその疾患の単一療法で使用しても有効でない。したがって、本発明は、(1)疾患の併用療法で使用する時、選択された量の追加の抗ウイルス剤が、選択された量の式Iの化合物の治療利益を高め、その選択された量の追加の抗ウイルス剤が、その疾患の単一療法で使用しても治療利益をもたらさない投与計画、(2)疾患の併用療法で使用する時、選択された量の式Iの化合物が、選択された量の追加の抗ウイルス剤の治療利益を高め、その選択された量の式Iの化合物が、その疾患の単一療法で使用しても治療利益をもたらさない投与計画、および(3)疾患の併用療法で使用する時、選択された量の式Iの化合物と選択された量の追加の抗ウイルス剤が治療利益をもたらす、そのそれぞれの選択された量の式Iの化合物および追加の抗ウイルス剤が、その疾患の単一療法で使用してもそれぞれ治療利益をもたらさない投与計画を含む。本明細書では、式Iの化合物および追加の抗ウイルス剤の「相乗的有效量」、ならびにその同義語は、上記(1)～(3)のいずれかに含まれる任意の投与計画を含むものとする。

10

【0082】

[線維化]

本発明は、一般に、治療量の式Iの化合物および自由選択の1種または複数の追加抗ウイルス剤を投与するものである、(HCV感染のために生じ、またはそれに関連した肝線維化の形を含む)肝線維化の治療方法を提供する。1種または複数の追加の抗ウイルス剤存在下およびそれなしの式Iの化合物の有効量、ならびに投与計画は、以下で論述するとおりである。

20

【0083】

式Iの化合物および自由選択の1種または複数の追加抗ウイルス剤による治療が肝線維化の軽減に有効であるかどうかは、肝線維化および肝機能測定のためのいくつかの十分に確立された技術のいずれかによって判定する。肝線維化の軽減は、肝生検サンプルを分析して決定する。肝生検の分析は、重症度および進行中の疾患活動性の尺度として「段階」によって評価される壊死炎症と、長期間の疾患の進行を反映するものとして「病期」によって評価される線維化病変および実質もしくは血管のリモデリングである2大構成要素の評価を含む。たとえば、Brunt(2000年)、Hepatology.第31巻:241～246ページ;およびMETAVIR(1994年)、Hepatology第20巻:15～20ページを参照されたい。肝生検の分析に基づき、スコアを割り振る。線維化の段階および重症度の量的評価を提供する標準得点方式がいくつか存在する。これらには、METAVIR、Knodell、Scheuer、Ludwig、およびIshakの得点方式が含まれる。

30

【0084】

METAVIR得点方式は、線維化(門脈の線維化、小葉中心の線維化、硬変)、壊死(断片および小葉の壊死、好酸球の後退、気球状変性)、炎症(門脈路の炎症、門脈でのリンパ球凝集、門脈炎症の分布)、胆管の変化、およびKnodell指標(門脈周囲の壊死、小葉の壊死、門脈の炎症、線維化、および全般的な疾患活動性の各スコア)を含む肝生検の様々な特徴の分析に基づくものである。METAVIRシステムの各病期の定義は次のとおりである。すなわち、スコア0:線維化なし、スコア1:門脈路の星状の肥大があるが中隔形成なし、スコア2:門脈路の星状の肥大と共にまれに中隔形成あり、スコア3:多数の中隔があるが硬変なし、スコア4:硬変あり。

40

【0085】

Knodellの得点方式は、肝炎活動性指数とも呼ばれ、標本をスコアに基づき次の4部門の組織学的特徴に分類する。すなわち、I.門脈周囲壊死および/または架橋壊死、II.小葉内変性および巣状壊死、III.門脈の炎症、およびIV.線維化。Knodellの病期設定方式では、スコアは次のとおりであり。すなわち、スコア0:線維化なし、スコア1:軽度の線維化(線

50

維性の門脈拡大)、スコア2:中程度の線維化、スコア3:重度の線維化(架橋性線維化)、およびスコア4:硬変。スコアが高いほど、肝組織の損傷は重症である。Knodell(1981年)、Hepatol.第1巻:431ページ。

【0086】

Scheuer得点方式のスコアは次のとおりである。すなわち、スコア0:線維化なし、スコア1:肥大し線維化した門脈路、スコア2:門脈周囲中隔または門脈-門脈中隔があるが構造は無傷、スコア3:構造の歪みを伴う線維化があるが明らかな硬変はなし、スコア4:確度の高いまたは明確な硬変。Scheuer(1991年)、J. Hepatol.第13巻:372ページ。

【0087】

Ishak得点方式は、Ishak(1995年)、J. Hepatol.第22巻:696~699ページに記載されている。第0期:線維化なし、第1期:短い線維性中隔があるまたはない一部門脈域の線維性拡大、第2期:短い線維性中隔があるまたはない大部分の門脈域の線維性拡大、第3期:時折門脈-門脈(P-P)架橋の見られる大部分の門脈域の線維性拡大、第4期:(P-P)だけでなく門脈-中心(P-C)架橋の著しい門脈域の線維性拡大、第5期:時折結節(不完全な硬変)の見られる著しい架橋(P-Pおよび/またはP-C)、第6期:確度の高いまたは明確な硬変。

10

【0088】

血清ビリルビンレベル、血清アルブミンレベル、プロトロンビン時間の異常、腹水の存在および重症度、ならびに脳症の存在および重症度に基づく多重成分点数方式を含むChild-Pugh得点方式を使用して、抗線維化療法の利益を測定および評価することもできる。これらのパラメーターの異常の存在および重症度に基づき、3部門の昇順の臨床疾患重症度、すなわちA、B、またはCのいずれか1部門に患者を配分することができる。

20

【0089】

一部の実施形態では、式Iの化合物および自由選択の1種または複数の追加抗ウイルス剤の治療有効量は、治療前および治療後の肝生検に基づく線維化病期の1単位以上の変化をもたらす量である。特定の実施形態では、式Iの化合物および自由選択の1種または複数の追加抗ウイルス剤の治療有効量は、METAVIR、Knodell、Scheuer、Ludwig、またはIshakの各得点方式で少なくとも1単位だけ肝線維化を軽減する量である。

【0090】

肝機能の二次的または間接的な指数を使用して、式Iの化合物による治療の有効性を評価することもできる。コラーゲンおよび/または肝線維化の血清マーカーの染色に基づく量的な肝線維化度を、形態計測式のコンピューター化された半自動評価によって、対象治療方法の有効性の指標として測定することもできる。肝機能の二次的な指数には、その限りでないが、血清トランスアミナーゼレベル、プロトロンビン時間、ビリルビン、血小板数、門脈圧、アルブミンレベル、およびChild-Pughスコア評価が含まれる。

30

【0091】

式Iの化合物および自由選択の1種または複数の追加抗ウイルス剤の有効量は、未処置個体の肝機能指数または偽薬で治療した個体の少なくとも約10%、少なくとも約20%、少なくとも約25%、少なくとも約30%、少なくとも約35%、少なくとも約40%、少なくとも約45%、少なくとも約50%、少なくとも約55%、少なくとも約60%、少なくとも約65%、少なくとも約70%、少なくとも約75%、または少なくとも約80%まで、あるいはそれ以上に肝機能指数を増大させるのに有効な量である。当業者ならば、その多くが市販品になっており、臨床現場で日常的に使用されている標準の検定法を使用して、こうした肝機能指数を容易に測定することができる。

40

【0092】

肝線維化の血清マーカーを、対象治療方法の有効性の指標として測定することもできる。肝線維化の血清マーカーには、その限りでないが、ヒアルロン酸、III型プロコラーゲンN末端ペプチド、IV型コラーゲン7Sドメイン、I型プロコラーゲンC末端ペプチド、およびラミニンが含まれる。肝線維化の追加の生化学マーカーには、 α -2-マクログロブリン、ハプトグロビン、 γ グロブリン、アポリポタンパク質A、および γ グルタミルトランスぺプチダーゼが含まれる。

50

【0093】

式Iの化合物および自由選択の1種または複数の追加抗ウイルス剤の治療有効量は、未処置の個体のマーカーレベル、または偽薬で治療した個体の少なくとも約10%、少なくとも約20%、少なくとも約25%、少なくとも約30%、少なくとも約35%、少なくとも約40%、少なくとも約45%、少なくとも約50%、少なくとも約55%、少なくとも約60%、少なくとも約65%、少なくとも約70%、少なくとも約75%、または少なくとも約80%まで、あるいはそれ以下に血清肝線維化マーカーレベルを低下させるのに有効な量である。当業者ならば、その多くが市販品になっており、臨床現場で日常的に使用されている標準の検定法を使用して、こうした肝線維化血清マーカーを容易に測定することができる。血清マーカーの測定法としては、所与の血清マーカーに特異的な抗体を使用する免疫法、たとえば、酵素免疫検定法(ELISA)、ラジオイムノアッセイなどが挙げられる。

10

【0094】

肝臓予備能力の定量試験を使用して、インターフェロン受容体アゴニストおよびパーフェニドン(もしくはパーフェニドン類似体)による治療の有効性を評価することもできる。これら方法には、インドシアニンググリーンクリアランス(ICG)、ガラクトース排泄能(GEC)、アミノピリン呼吸試験(ABT)、アンチピリンクリアランス、モノエチルグリシン-キシリジン(MEG-X)クリアランス、およびカフェインクリアランスが含まれる。

【0095】

本明細書では、「肝硬変の合併症」とは、非代償性肝疾患の続発症である障害、すなわち、肝線維化に続いて、かつそれが進展した結果として生じる障害を指し、これには、その限りでないが、腹水の発生、静脈瘤出血、門脈高血圧、黄疸、進行性肝不全、脳症、肝細胞癌、肝臓移植を要する肝不全、および肝臓に関係のある死が含まれる。

20

【0096】

式Iの化合物および自由選択の1種または複数の追加抗ウイルス剤の治療有効量は、肝硬変に伴伴する障害の発生率(たとえば、個体がそうなる見込み)を、未処置の個体または偽薬で治療した個体の少なくとも約10%、少なくとも約20%、少なくとも約25%、少なくとも約30%、少なくとも約35%、少なくとも約40%、少なくとも約45%、少なくとも約50%、少なくとも約55%、少なくとも約60%、少なくとも約65%、少なくとも約70%、少なくとも約75%、または少なくとも約80%まで、あるいはそれ以下に低下させるのに有効な量である。

【0097】

式Iの化合物および自由選択の1種または複数の追加抗ウイルス剤による治療が、肝硬変に伴伴する障害の軽減に有効であるかどうかは、当業者によって容易に判定することができる。

30

【0098】

肝線維化の軽減は肝機能を増強する。したがって、本発明は、一般に、治療有効量の式Iの化合物および自由選択の1種または複数の追加抗ウイルス剤を投与するものである、肝機能の増強方法を提供する。肝機能には、その限りでないが、血清タンパク質(たとえば、アルブミン、凝固因子、アルカリホスファターゼ、アミノトランスフェラーゼ(たとえば、アラニントランスアミナーゼ、アスパラギン酸トランスアミナーゼ)、5'-ヌクレオシダーゼ、 γ -グルタミニルトランスペプチダーゼなど)などのタンパク質の合成、ビリルビンの合成、コレステロールの合成、および胆汁酸の合成を含む合成機能;炭水化物代謝、アミノ酸およびアンモニアの代謝、ホルモン代謝、および脂質代謝を含むがこの限りでない肝臓代謝機能;外来薬物の解毒;内臓および門脈の血行力学を含む血行力学的機能などが含まれる。

40

【0099】

肝機能が増強されたかどうかは、十分に確立された肝機能試験を使用して、当業者によって容易に確かめられることができる。たとえば、アルブミン、アルカリホスファターゼ、アラニントランスアミナーゼ、アスパラギン酸トランスアミナーゼ、ビリルビンなどの肝機能マーカーの合成は、標準の免疫検定法および酵素検定法を使用し、血清中のこれらのマーカーのレベルを測定することで評価できる。内臓の循環および門脈の血行力学は、

50

標準の方法を使用して門脈楔部の圧力および/または抵抗によって測定することができる。代謝機能は、血清中のアンモニアレベルの測定によって測定することができる。

【0100】

肝臓によって通常分泌される血清蛋白質が正常な範囲にあるかどうかは、標準の免疫検定法および酵素検定法を使用してそのようなタンパク質のレベルを測定することで判定できる。当業者は、そうした血清蛋白質の正常範囲をわかっているものである。以下は、非限定的な例である。アラニントランスアミナーゼの正常レベルは、血清1ミリリットルあたり約45IUである。アスパラギン酸トランスアミナーゼの正常範囲は、血清1リットルあたり約5～約40単位である。ビリルビンは、標準の検定法を使用して測定する。正常なビリルビンレベルは、普通は約1.2mg/dL未満である。血清アルブミンレベルは、標準の検定法を使用して測定する。血清アルブミンの正常レベルは、約35～約55g/Lの範囲である。プロトロンビン時間の延長は、標準の検定法を使用して測定する。正常なプロトロンビン時間は、対照より約4秒間未満しか延長されない。

10

【0101】

式Iの化合物および自由選択の1種または複数の追加抗ウイルス剤の治療有効量は、肝機能を少なくとも約10%、少なくとも約20%、少なくとも約30%、少なくとも約40%、少なくとも約50%、少なくとも約60%、少なくとも約70%、少なくとも約80%、またはそれ以上に増強させるのに有効な量である。たとえば、式Iの化合物および自由選択の1種または複数の追加抗ウイルス剤の治療有効量は、肝機能血清マーカーの高められたレベルを少なくとも約10%、少なくとも約20%、少なくとも約30%、少なくとも約40%、少なくとも約50%、少なくとも約60%、少なくとも約70%、少なくとも約80%、またはそれ以下に低下させ、あるいはその肝機能血清マーカーレベルを正常範囲内に低下させるのに有効な量である。式Iの化合物および自由選択の1種または複数の追加抗ウイルス剤の治療有効量は、肝機能血清マーカーの低下したレベルを少なくとも約10%、少なくとも約20%、少なくとも約30%、少なくとも約40%、少なくとも約50%、少なくとも約60%、少なくとも約70%、少なくとも約80%、またはそれ以上に増大させ、あるいはその肝機能血清マーカーレベルを正常範囲内に増大させるのに有効な量でもある。

20

【0102】

[I型インターフェロン受容体アゴニスト]

上述の方法のいずれかにおいて、一部の実施形態では、I型インターフェロン受容体アゴニストを投与する。I型インターフェロン受容体アゴニストには、IFN- α 、IFN- β 、IFN- τ 、IFN- ω ;I型インターフェロン受容体に特異的な抗体アゴニスト;および非ポリペプチドアゴニストを含む他の任意のI型インターフェロン受容体アゴニストが含まれる。

30

【0103】

[インターフェロン α]

本発明では既知のどのIFN- α を使用してもよい。用語「インターフェロン α 」とは、本明細書では、ウイルスの複製および細胞の増殖を阻害し、免疫応答をモジュレートする同類のポリペプチドのファミリーを指す。用語「IFN- α 」は、自然に存在するIFN- α 、合成IFN- α 、誘導体化されたIFN- α (たとえば、PEG化IFN- α 、グリコシル化IFN- α など)、および自然に存在するIFN- α もしくは合成IFN- α の類似体を含み、本質的に、どのIFN- α も、自然に存在するIFN- α について述べるような抗ウイルス特性を有する。

40

【0104】

適切な α インターフェロンには、(その限りでないが、自然に存在するIFN- α 2a、IFN- α 2bを含む)自然に存在するIFN- α ;Schering Corporation(米国ニュージャージー州Kenilworth)から入手可能なイントロンAインターフェロンなどの組換え型インターフェロン α -2b;Hoffmann-La Roche(米国ニュージャージー州ナトリー)から入手可能なロフェロンインターフェロンなどの組換え型インターフェロン α -2a;Boehringer Ingelheim Pharmaceutical, Inc.(米国コネティカット州リッジフィールド)から入手可能なBerofor α 2インターフェロンなどの組換え型インターフェロン α -2C;住友製薬から入手可能なスミフェロンなどのインターフェロン α -n1、すなわち天然 α インターフェロン精製ブレンド、またはGla

50

xo-Wellcome Ltd.(英国ロンドン)から入手可能なWellferonインターフェロン α -n1(INS)としてのもの;ならびにInterferon Sciences社製でPurdue Frederick Co.(米国コネティカット州ノーウォーク)から商品名Alferonで入手可能なインターフェロン α -n3、すなわち天然 α インターフェロン混合物が含まれるがこの限りでない。

【0105】

用語「IFN- α 」は、コンセンサスIFN- α も含む。コンセンサスIFN- α (「CIFN」および「IFN-con」および「コンセンサスインターフェロン」とも呼ばれる)は、その限りでないが、米国特許第4695623号および同第4897471号で開示されているIFN-con1、IFN-con2、およびIFN-con3と呼ばれるアミノ酸配列;および自然に存在するインターフェロン α のコンセンサス配列の決定によって画定されるコンセンサスインターフェロン(たとえば、Infergen(登録商標)、InterMune, Inc.、米国カリフォルニア州Brisbane)を含む。IFN-con1は、Infergen(登録商標)alphacon-1製品中のコンセンサスインターフェロン剤である。Infergen(登録商標)コンセンサスインターフェロン製品については、本明細書ではそのブランド名(Infergen(登録商標))またはその一般名(インターフェロン α con-1)で呼ぶ。IFN-conをコードするDNA配列は、前述の特許に記載されているとおりに、または標準の方法によって合成することができる。CIFNの使用は、特に関心の的である。

10

【0106】

本発明での使用には、IFN- α と異種ポリペプチドを含む融合ポリペプチドも適する。適切なIFN- α 融合ポリペプチドには、その限りでないが、Albuferon-alpha(商標)(ヒトアルブミンとIFN- α の融合産物、Human Genome Sciences、たとえば、Osbornら、(2002年)、J. Pharmacol. Exp. Therap.第303巻:540~548ページを参照のこと)が含まれる。IFN- α の遺伝子混合形態も本発明での使用に適する。たとえば、Masciら(2003年)、Curr. Oncol. Rep.第5巻:108~113ページを参照されたい。

20

【0107】

[PEG化インターフェロン α]

用語「IFN- α 」は、誘導体化(たとえば、化学的に修飾)されて、血清半減期などのある種の特性が変更されているIFN- α 誘導体も含む。それとして、用語「IFN- α 」は、グリコシル化IFN- α 、およびポリエチレングリコールによって誘導体化したIFN- α (「PEG化IFN- α 」)などを含む。PEG化IFN- α およびその製法は、たとえば、米国特許第5382657号、同第5981709号、および同第5951974号で論述されている。PEG化IFN- α は、PEGをインターフェロン α -2a(ロフェロン、Hoffman La-Roche、米国ニュージャージー州ナトリー)、インターフェロン α 2b(イントロン、Schering-Plough、米国ニュージャージー州マディソン)、インターフェロン α -2c(Berofor α 、Boehringer Ingelheim、ドイツIngelheim);および自然に存在するインターフェロン α のコンセンサス配列の決定によって画定されるコンセンサスインターフェロン(Infergen(登録商標)、InterMune, Inc.、米国カリフォルニア州Brisbane)に結合させたものを含むがこの限りでない、PEGと上述のIFN- α 分子のいずれかとのコンジュゲートを含む。

30

【0108】

上で挙げたIFN- α ポリペプチドはいずれも、1個または複数のポリエチレングリコール部分で修飾する、すなわちPEG化することができる。PEG化IFN- α ポリペプチドのPEG分子は、IFN- α ポリペプチドの1本または複数のアミノ酸側鎖に結合している。一部の実施形態では、PEG化IFN- α は、1個のアミノ酸上にのみPEG部分を含む。他の実施形態では、PEG化IFN- α は、2個以上のアミノ酸上にPEG部分を含んでおり、たとえば、IFN- α は、2、3、4、5、6、7、8、9、または10個の異なるアミノ酸残基に結合したPEG部分を含む。

40

【0109】

IFN- α は、アミノ基、スルフヒドリル基、ヒドロキシル基、またはカルボキシル基を通してPEGに直接に(すなわち、連結基なしに)結合してよい。

【0110】

一部の実施形態では、PEG化IFN- α は、IFN- α ポリペプチドのアミノ末端(N-末端)またはその付近の箇所でPEG化されており、たとえば、PEG部分は、アミノ酸1からアミノ酸4、

50

またはアミノ酸5からアミノ酸10の1個または複数のアミノ酸残基の所でIFN- α ポリペプチドに結合している。

【0111】

他の実施形態では、PEG化IFN- α は、10付近から28付近までの1個または複数のアミノ酸残基の所でPEG化されている。

【0112】

他の実施形態では、PEG化IFN- α は、IFN- α ポリペプチドのカルボキシル末端(C末端)またはその付近の箇所、たとえば、アミノ酸156~166、またはアミノ酸150~155の1個または複数の残基の所でPEG化されている。

【0113】

他の実施形態では、PEG化IFN- α は、アミノ酸100~114の1個または複数の残基の所でPEG化されている。

【0114】

IFN- α タンパク質の受容体結合部位ドメインおよび/もしくは活性部位ドメインまたはその付近の箇所のアミノ酸残基をポリエチレングリコールで誘導体化すると、これらのドメインの機能が妨害されかねない。本発明の特定の実施形態では、そこでのPEG化を避けるべきアミノ酸として、アミノ酸30~アミノ酸40のアミノ酸残基、およびアミノ酸113~アミノ酸149のアミノ酸残基が挙げられる。

【0115】

一部の実施形態では、PEGは、連結基を介してIFN- α に結合している。連結基は、生体適合性のある任意の連結基とし、「生体適合性」とは、化合物または基が非毒性であり、傷害、病気、疾患、または死を引き起こすことなくin vitroまたはin vivoで利用してよいことを示すものである。PEGは、連結基に、たとえば、エーテル結合、エステル結合、チオール結合、またはアミド結合によって結合させることができる。生体適合性のある適切な連結基には、その限りでないが、エステル基、アミド基、イミド基、カルバメート基、カルボキシル基、ヒドロキシル基、炭水化物、スクシンイミド基(たとえば、コハク酸スクシンイミジル(SS)、プロピオン酸スクシンイミジル(SPA)、ブタン酸スクシンイミジル(SBA)、スクシンイミジルカルボキシメチレート(SCM)、スクシンイミジルスクシンアミド(SSA)、またはN-ヒドロキシスクシンイミド(NHS)が含まれる)、エポキシド基、オキシカルボニルイミダゾール基(たとえば、カルボニルジイミダゾール(CDI)が含まれる)、ニトロフェニル基(たとえば、炭酸ニトロフェニル(NPC)や炭酸トリクロロフェニル(TPC)が含まれる)、トリシレート基、アルデヒド基、イソシアネート基、ビニルスルホン基、チロシン基、システイン基、ヒスチジン基、または第一級アミンが含まれる。

【0116】

プロピオン酸スクシンイミジル(SPA)およびブタン酸スクシンイミジル(SBA)エステルによって活性化されるPEGの製法は、米国特許第5672662号(Harrisら)およびWO 97/03106に記載されている。

【0117】

PEGをIFN- α ポリペプチドに結合させる方法は、当業界で知られており、知られているどんな方法も使用できる。たとえば、Parkら、Anticancer Res.、第1巻:373~376ページ(1981年);ZaplipskyおよびLee、「Polyethylene Glycol Chemistry: Biotechnical and Biomedical Applications」、J. M. Harris編、Plenum Press、米国ニューヨーク、第21章(1992年);米国特許第5985265号;米国特許第5672662号(Harrisら);およびWO 97/03106を参照されたい。

【0118】

PEG化IFN- α およびその製法は、たとえば、米国特許第5382657号、同第5981709号、同第5985265号、および同第5951974号で論述されている。PEG化IFN- α は、PEGをインターフェロン α -2a(ロフェロン、Hoffman La-Roche、米国ニュージャージー州ナトリー)に結合させたもの[PEG化ロフェロンは、ペガシス(Hoffman LaRoche)として知られている];インターフェロン α 2b(イントロン、Schering-Plough、米国ニュージャージー州マディソン)

10

20

30

40

50

に結合させたもの[PEG化イントロンは、PEG-イントロン(Schering-Plough)として知られている];インターフェロン α -2c(Berofor α 、Boehringer Ingelheim、ドイツIngelheim);および自然に存在するインターフェロン α のコンセンサス配列の決定によって画定されるコンセンサスインターフェロン(CIFN)(Infergen(登録商標)、InterMune, Inc.、米国カリフォルニア州Brisbane)に結合させたもの[PEG化Infergenは、PEG-Infergenと呼ばれる]を含むがこの限りでない、PEGと上述のIFN- α 分子のいずれかとのコンジュゲートを含む。

【0119】

多くの実施形態では、PEGは、IFN- α ポリペプチド上の第一級アミン基と反応するモノメトキシPEG分子である。ポリペプチドを還元アルキル化によってモノメトキシPEGで修飾する方法は、当業界で知られている。たとえば、Chamowら(1994年)、Bioconj. Chem. 第5巻:133~140ページを参照されたい。

10

【0120】

非限定的な一例では、PEGは、SPA連結基を介してIFN- α に連結される。PEGのSPAエステルおよびその製法は、米国特許第5672662号に記載されている。SPA結合は、IFN- α ポリペプチド上の遊離アミン基への結合に備えるものである。

【0121】

たとえば、PEG分子は、PEG部分のプロピオニル基とIFN- α ポリペプチド中の表面に露出したリジン残基の ϵ アミノ基とのアミド結合からなる結合によって共有結合させる。このような結合は、 ω プロピオン酸によって活性化された α -メトキシPEGエステル(mPEGspa)の縮合によって作ることができる。

20

【0122】

非限定的な一例では、ここでの使用に好ましい1個のモノPEG化CIFNコンジュゲートは、その約30kDの直鎖状PEG部分が共有結合によってCIFNポリペプチドに結合しており、その共有結合は、PEG部分のプロピオニル基とCIFNポリペプチド中の表面に露出したリジン残基の ϵ アミノ基とのアミド結合であり、その表面に露出したレジン残基は、lys³¹、lys⁵⁰、lys⁷¹、lys⁸⁴、lys¹²¹、lys¹²²、lys¹³⁴、lys¹³⁵、およびlys¹⁶⁵から選択され、アミド結合は、 ω プロピオン酸によって活性化された α -メトキシPEGエステルの縮合によってできている。

【0123】

[ポリエチレングリコール]

30

IFN- α ポリペプチドに結合させるのに適するポリエチレングリコールは、室温で水溶性であり、一般式 $R(O-CH_2-CH_2)_nO-R$ (式中、Rは、水素、またはアルキルやアルカノール基などの保護基であり、nは、1から1000までの整数である)を有する。Rが保護基である場合には、一般に1~8個の炭素を有する。

【0124】

多くの実施形態では、PEGは、少なくとも1個のヒドロキシル基、たとえば末端ヒドロキシル基を有し、そのヒドロキシル基を改変して、アミノ基、たとえば、リジン残基の ϵ アミノ基、ポリペプチドN末端の遊離アミノ基、またはアスパラギン、グルタミン、アルギニン、ヒスチジンのアミノ基など、他の任意のアミノ基と反応性の官能基を生成する。

【0125】

40

他の実施形態では、PEGは、IFN- α ポリペプチド中の遊離カルボキシル基、たとえば、IFN- α ポリペプチドのカルボキシル末端側にある遊離カルボキシル基と反応性になるように誘導体化する。IFN- α のカルボキシル末端側にある遊離カルボキシル基と反応性の適切なPEG誘導体としては、その限りでないが、PEG-アミン、およびPEGのヒドラジン誘導体(たとえば、PEG-NH-NH₂)が挙げられる。

【0126】

他の実施形態では、PEGは、アミノ基と選択的に反応してアミド誘導体を作る末端チオカルボン酸基-COSHを含むように誘導体化する。チオ酸の反応性の性質のために、他のものに優る特定のアミノ基に対する選択性が実現される。たとえば、-SHは、適切なpH条件でのN末端アミノ基との反応において十分な脱離基能を示すので、リジン残基中の ϵ アミ

50

ノ基はプロトン化され、非求核性のままになる。一方、適切なpH条件下で反応を実施すると、接触可能なリジン残基の一部を選択的に反応させることができる。

【0127】

他の実施形態では、PEGは、PEG鎖の末端にN-ヒドロキシスクシンイミダートなどの反応性エステルを含む。そのようなN-ヒドロキシスクシンイミダートを含むPEG分子は、中性の6.5~7.5などの特定のpH条件下で、選択したアミノ基と反応する。たとえば、N末端アミノ基は、中性pH条件下で選択的に修飾される。しかし、試薬の反応性が度を越えていれば、リジンの接触可能なNH₂基も反応し得る。

【0128】

PEGは、IFN- α ポリペプチドに直接に結合させることも、またはリンカーを通して結合させることもできる。一部の実施形態では、IFN- α ポリペプチドにリンカーを付して、リンカー修飾IFN- α ポリペプチドを生成する。このようなリンカーは、そのリンカー修飾IFN- α ポリペプチドにPEG試薬を結合させるための、様々な官能性、たとえば、スルフヒド

10

【0129】

一部の実施形態では、IFN- α ポリペプチドに結合させたPEGは直鎖状である。他の実施形態では、IFN- α ポリペプチドに結合させたPEGは分枝状である。米国特許第5643575号に記載のものなどの分枝状PEG誘導体、「star-PEG」、およびShearwater Polymers, Inc.のカatalog「Polyethylene Glycol Derivatives 1997-1998」に記載されているものなどの多数のアームをもったPEG。star PEGは、たとえば、米国特許第6046305号を含めて当業界

20

【0130】

分子量が約2kDa~約100kDaの範囲にあるPEGが一般に使用されるが、用語「約」とは、PEGに関しては、ポリエチレングリコール調製物の中に、記述された分子量よりも大きい分子もあり、小さい分子もあることを示す。たとえば、IFN- α に結合させるのに適するPEGは、分子量が約2kDa~約5kDa、約5kDa~約10kDa、約10kDa~約15kDa、約15kDa~約20kDa、約20kDa~約25kDa、約25kDa~約30kDa、約30kDa~約40kDa、約40kDa~約50kDa、約50kDa~約60kDa、約60kDa~約70kDa、約70kDa~約80kDa、約80kDa~約90kDa、または約90kDa~約100kDaである。

【0131】

[PEG-IFN- α コンジュゲートの調製]

上で論じたように、PEG部分は、IFN- α ポリペプチドのN末端もしくはその付近、内部、またはC末端もしくはその付近の箇所で、直接またはリンカーを介してアミノ酸残基に結合させることができる。結合は、溶液中または固相で実施することができる。

30

【0132】

<N末端での連結>

IFN- α ポリペプチドのN末端またはその付近の箇所でPEG部分をアミノ酸残基に結合させる方法は、当業界で知られている。たとえば、米国特許第5985265号を参照されたい。

【0133】

一部の実施形態では、N末端で化学修飾されたIFN- α を選択的に得るための既知の方法を使用する。たとえば、特定のタンパク質の誘導体化に利用可能な異なる種類の第一級アミノ基(リジン対N末端)の反応性の差異を活用する還元アルキル化によるタンパク質修飾法を使用することができる。適切な反応条件下で、カルボニル基含有ポリマーによるN末端での実質的に選択的なタンパク質の誘導体化を実現する。反応は、タンパク質のリジン残基の ϵ アミノ基とN末端残基の α アミノ基のpK_aの差が利用できるようになるpHで実施する。このような選択的な誘導体化によって、PEG部分のIFN- α への結合が制御される。すなわち、ポリマーとの結合が主にIFN- α のN末端で行われ、リジン側鎖アミノ基などの他の反応性基の修飾はほとんど起こらない。

40

【0134】

<C末端での連結>

50

米国特許第5985265号に記載のものなどのN末端に特異的な結合手順では、主にモノPEG化生成物が得られる。しかし、過剰な試薬および少量の多重PEG化生成物を除去することを狙った精製手順では、N末端が封鎖されたポリペプチドが除去される。治療に関しては、このような方法は、製造コストをかなり増大させる。たとえば、十分に特徴付けがなされたInfergen(登録商標)Alfacon-1 C1FNポリペプチドのアミノ酸配列の構造を調べると、カルボキシル末端側でのクリッピングは約5%であり、したがって1種のための主要なC末端配列があることが明らかになる。そこで、一部の実施形態では、N末端をPEG化したIFN- α を使用せず、その代わりにIFN- α ポリペプチドのC末端をPEG化する。

【0135】

したがって、モノPEG化Infergen製品を得るのに有効な合成手法ならびに治療手法を次のように構想する。

【0136】

C末端に選択的なPEG試薬は、スペーサーを入れて調製しても入れずに調製してもよい。たとえば、一方の端でメチルエーテルとして修飾され、他方の端にアミノ官能基を有するポリエチレングリコールを出発材料として使用することができる。

【0137】

縮合試薬として水溶性カルボジイミドを調製または入手することができる。IFN- α (たとえば、Infergen(登録商標)Alfacon-1 C1FNまたはコンセンサスインターフェロン)と縮合試薬としての水溶性カルボジイミドとの結合は、一般に、適切な緩衝系を含む水性媒質中で、アミド結合をもたらすのに最適なpHで実施する。タンパク質に高分子量のPEGを共有結合によって付けると、分子量を増大させることができる。

【0138】

選択される試薬は、工程最適化調査に応じて決まる。適切な試薬の非限定的な例は、EDACまたは1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミドである。EDACは水に溶解するので、前もって有機溶媒に溶解させる必要なしに反応液に直接加えることができる。過剰の試薬および架橋反応の副生物として生成したイソ尿素は、どちらも水溶性であり、透析またはゲル濾過によって容易に除去することができる。少ないモル量を反応液に加えやすくするために、EDACの濃縮水溶液を調製する。保存液を調製し、試薬が水に対して不安定な性質であることを考慮して直ちに使用する。文献にある合成プロトコルの大半は、最適な反応媒質が4.7と6.0の間のpH範囲にあることを提唱している。しかし、この縮合反応は、最高でpH7.5でも収量をそれほど損なうことなく進行する。水を溶媒として使用してよい。Infergenの企図される用途を考慮して、媒質は、予め滴定して4.7と6.0の間のpHにした2-(N-モルホリノ)エタンスルホン酸緩衝液にすることが好ましい。しかし、製品がその同じ緩衝液に入っていることを考えると、pH7~7.5の0.1Mリン酸を使用してもよい。PEGアミン対IFN- α 分子の比は、C末端カルボキシル残基が選択的にPEG化されてモノPEG化誘導体を得られるように最適化する。

【0139】

PEGアミンの使用を名称または構造を挙げて言及したが、そうした誘導体は、具体例に過ぎないものであり、PEG-NH-NH₂のヒドラジン誘導体など、同じくIFN- α タンパク質のカルボキシル基と縮合する他の基を使用してもよい。水相に加えて、反応を固相で実施することもできる。ポリエチレングリコールは、分子量が300~40000の範囲である化合物のリストから選択することができる。種々のポリエチレングリコールの選択は、結合効率、および精製された誘導体のin vitroおよびin vivoでの生物学的性能、すなわち、循環時間、抗ウイルス活性などによって決まるものでもある。

【0140】

さらに、タンパク質のC末端に適切なスペーサーを加えることもできる。スペーサーは、SH、NH₂、COOHなどの反応性基をもち、相応しいPEG試薬と結合して、高分子量のIFN- α 誘導体をもたらす得る。C末端PEG化インターフェロンの調製に向けて、固相/溶液相複合法を考案することができる。たとえば、Gly-Gly-Cys-NH₂スペーサーを使用して、固相でIFN- α のC末端を伸ばし、次いで適切なモル量の活性化ジチオピリジル-PEG試薬を使用して

10

20

30

40

50

[IFN- β]

用語インターフェロン β (「IFN- β 」)は、自然に存在するIFN- β ポリペプチド、自然に存在しないIFN- β ポリペプチド、および自然に存在するもしくは自然に存在しない親IFN- β の抗ウイルス活性を保持している自然に存在するもしくは自然に存在しないIFN- β の類似体を含む。

【0148】

種々の β インターフェロンのいずれもが、本発明の持続送達法によって送達できる。適切な β インターフェロンには、その限りでないが、自然に存在するIFN- β ; IFN- β 1a、たとえば、Avonex(登録商標)(Biogen, Inc.)やRebif(登録商標)(Serono, SA); IFN- β 1b(Betaseron(登録商標)); Berlexなどが含まれる。

10

【0149】

IFN- β 製剤は、N末端アミノ酸がホルミル基、アセチル基、マロニル基などのアシル基でアシル化されている、Nが封鎖された種を含むものでもよい。コンセンサスIFN- β も使用に適する。

【0150】

IFN- β ポリペプチドは、既知のどんな方法によって生成することもできる。IFN- β をコードするDNA配列は、標準の方法を使用して合成できる。多くの実施形態では、IFN- β ポリペプチドは、製造されたDNA配列を細菌宿主、たとえば大腸菌、または真核宿主細胞(たとえば、酵母、CHO細胞などの哺乳動物細胞など)に入れて形質転換し、またはこれらの中に形質移入したものの発現産物である。これらの実施形態では、IFN- β は、「組換えIFN- β 」である。宿主細胞が細菌宿主細胞である場合では、IFN- β は、N末端メチオニンを含むように改変される。

20

【0151】

本明細書に記載のIFN- β は、1個または複数の修飾アミノ酸残基、たとえば、グリコシル化、化学修飾などを含む場合もあることを理解されたい。

【0152】

[IFN- τ]

用語インターフェロン- τ は、自然に存在するIFN- τ ポリペプチド、自然に存在しないIFN- τ ポリペプチド、および自然に存在するもしくは自然に存在しない親IFN- τ の抗ウイルス活性を保持している自然に存在するもしくは自然に存在しないIFN- τ の類似体を含む。

30

【0153】

適切な τ インターフェロンには、その限りでないが、自然に存在するIFN- τ 、Tauferon(登録商標)(Pepgen Corp.)などが含まれる。

【0154】

IFN- τ は、GenBank寄託番号P15696、P56828、P56832、P56829、P56831、Q29429、Q28595、Q28594、S08072、Q08071、Q08070、Q08053、P56830、P28169、P28172、およびP28171のいずれかで示されるアミノ酸配列を含むものでよい。既知のどのIFN- τ ポリペプチドの配列も、当業界で知られている様々な手段で変更して、配列に目的の変化をもたらすことができる。変異体ポリペプチドは、通常はここで示した配列とほぼ類似したものになり、すなわち、少なくとも1個のアミノ酸が異なり、2個以上約10個未満のアミノ酸が異なってもよい。配列の変化は、置換、挿入、または欠失でよい。保存的なアミノ酸置換には、通常、(グリシン、アラニン)、(バリン、イソロイシン、ロイシン)、(アスパラギン酸、グルタミン酸)、(アスパラギン、グルタミン)、(セリン、スレオニン)、(リジン、アルギニン)、または(フェニルアラニン、チロシン)の各群の範囲内での置換が含まれる。

40

【0155】

重要な改変には、第一級アミノ酸配列を変更する場合もしない場合もあるが、ポリペプチドの化学的誘導体化、たとえば、アセチル化またはカルボキシ化;グリコシル化部位を導入または除去するアミノ酸配列の変更;PEG化を受けやすいタンパク質にするアミノ酸の変更などが含まれる。グリコシル化の変更、たとえば、ポリペプチドを、哺乳動物のグリ

50

コシル化酵素や脱グリコシル酵素などのグリコシル化に影響を及ぼす酵素に曝して、その合成およびプロセッシングの間、またはその先の処理ステップでポリペプチドのグリコシル化パターンを変更してなされるものも含まれる。リン酸化されたアミノ酸残基、たとえば、ホスホチロシン、ホスホセリン、ホスホスレオニンを有する配列も含まれる。

【0156】

IFN- τ 製剤は、N末端アミノ酸がホルミル基、アセチル基、マロニル基などのアシル基でアシル化されている、Nが封鎖された種を含むものでもよい。コンセンサスIFN- τ も使用に適する。

【0157】

IFN- τ ポリペプチドは、既知のどんな方法によって生成することもできる。IFN- τ をコードするDNA配列は、標準の方法を使用して合成できる。多くの実施形態では、IFN- τ ポリペプチドは、製造されたDNA配列を細菌宿主、たとえば大腸菌、または真核宿主細胞(たとえば、酵母、CHO細胞などの哺乳動物細胞など)に入れて形質転換し、またはこれらの中に形質移入したものの発現産物である。これらの実施形態では、IFN- τ は、「組換えIFN- τ 」である。宿主細胞が細菌宿主細胞である場合では、IFN- τ は、N末端メチオニンを含むように改変される。

【0158】

本明細書に記載のIFN- τ は、1個または複数の修飾アミノ酸残基、たとえば、グリコシル化、化学修飾などを含む場合もあることを理解されたい。

【0159】

[IFN- ω]

用語インターフェロン- ω (「IFN- ω 」)は、自然に存在するIFN- ω ポリペプチド;自然に存在しないIFN- ω ポリペプチド;および自然に存在するもしくは自然に存在しない親IFN- ω の抗ウイルス活性を保持している自然に存在するもしくは自然に存在しないIFN- ω の類似体を含む。

【0160】

既知のどの ω インターフェロンも、本発明の持続送達法によって送達できる。適切なIFN- ω には、その限りでないが、自然に存在するIFN- ω ;組換え型IFN- ω 、たとえばBiomed 510(BioMedicines)などが含まれる。

【0161】

IFN- ω は、GenBank寄託番号NP_002168またはAAA70091で示されるアミノ酸配列を含むものでよい。既知のどのIFN- ω ポリペプチドの配列も、当業界で知られている様々な手段で変更して、配列に目的の変化をもたらすことができる。変異体ポリペプチドは、通常はここで示した配列とほぼ類似したものになり、すなわち、少なくとも1個のアミノ酸が異なり、2個以上約10個未満のアミノ酸が異なってもよい。配列の変化は、置換、挿入、または欠失でよい。保存的なアミノ酸置換には、通常、(グリシン、アラニン)、(バリン、イソロイシン、ロイシン)、(アスパラギン酸、グルタミン酸)、(アスパラギン、グルタミン)、(セリン、スレオニン)、(リジン、アルギニン)、または(フェニルアラニン、チロシン)の各群の範囲内での置換が含まれる。

【0162】

重要な改変には、第一級アミノ酸配列を変更する場合もしない場合もあるが、ポリペプチドの化学的誘導体化、たとえば、アセチル化またはカルボキシ化;グリコシル化部位を導入または除去するアミノ酸配列の変更;PEG化を受けやすいタンパク質にするアミノ酸の変更などが含まれる。グリコシル化の変更、たとえば、ポリペプチドを、哺乳動物のグリコシル化酵素や脱グリコシル酵素などのグリコシル化に影響を及ぼす酵素に曝して、その合成およびプロセッシングの間、またはその先の処理ステップでポリペプチドのグリコシル化パターンを変更してなされるものも含まれる。リン酸化されたアミノ酸残基、たとえば、ホスホチロシン、ホスホセリン、ホスホスレオニンを有する配列も含まれる。

【0163】

IFN- ω 製剤は、N末端アミノ酸がホルミル基、アセチル基、マロニル基などのアシル基

10

20

30

40

50

でアシル化されている、Nが封鎖された種を含むものでもよい。コンセンサスIFN- ω も使用に適する。

【0164】

IFN- ω ポリペプチドは、既知のどんな方法によって生成することもできる。IFN- ω をコードするDNA配列は、標準の方法を使用して合成できる。多くの実施形態では、IFN- ω ポリペプチドは、製造されたDNA配列を細菌宿主、たとえば大腸菌、または真核宿主細胞(たとえば、酵母、CHO細胞などの哺乳動物細胞など)に入れて形質転換し、またはこれらの中に形質移入したものの発現産物である。これらの実施形態では、IFN- ω は、「組換えIFN- ω 」である。宿主細胞が細菌宿主細胞である場合では、IFN- ω は、N末端メチオニンを含むように改変される。

10

【0165】

本明細書に記載のIFN- ω は、1個または複数の修飾アミノ酸残基、たとえば、グリコシル化、化学修飾などを含む場合もあることを理解されたい。

【0166】

[III型インターフェロン受容体アゴニスト]

上述の方法のいずれにおいても、一部の実施形態で、インターフェロン受容体アゴニストは、III型インターフェロン受容体のアゴニスト(たとえば、「III型インターフェロンアゴニスト」)である。III型インターフェロンアゴニストとしては、IL-28bポリペプチド、IL-28aポリペプチド、IL-29ポリペプチド;III型インターフェロン受容体に特異的な抗体;および非ポリペプチドアゴニストを含むIII型インターフェロン受容体の他の任意のアゴニストが挙げられる。

20

【0167】

IL-28A、IL-28B、およびIL-29(本明細書では、一括して「III型インターフェロン」または「III型IFN」と呼ぶ)は、Sheppardら(2003年)、Nature第4巻:63~68ページに記載されている。各ポリペプチドは、IL-10受容体 β 鎖とIL-28受容体 α とからなるヘテロ二量体の受容体を結合する。Sheppardら(2003年)前掲書。IL-28A、IL-28B、およびIL-29のアミノ酸配列は、それぞれ、GenBank寄託番号NP_742150、NP_742151、およびNP_742152で見つけられる。

【0168】

III型IFNポリペプチドのアミノ酸配列は、当業界で知られている様々な手段で変更して、配列に目的の変化をもたらすことができる。変異体ポリペプチドは、通常はここで示した配列とほぼ類似したものになり、すなわち、少なくとも1個のアミノ酸が異なり、2個以上約10個未満のアミノ酸が異なってもよい。配列の変化は、置換、挿入、または欠失でよい。鍵となるアミノ酸の決定には、意図的にアラニンまたは他の残基を挿入する走査変異を使用することができる。問題となる詳細なアミノ酸置換には、保存的変更および非保存的変更が含まれる。保存的なアミノ酸置換には、通常、(グリシン、アラニン)、(バリン、イソロイシン、ロイシン)、(アスパラギン酸、グルタミン酸)、(アスパラギン、グルタミン)、(セリン、スレオニン)、(リジン、アルギニン)、または(フェニルアラニン、チロシン)の各群の範囲内での置換が含まれる。

30

【0169】

重要な改変には、第一級アミノ酸配列を変更する場合もしない場合もあるが、ポリペプチドの化学的誘導体化、たとえば、アセチル化またはカルボキシ化;グリコシル化部位を導入または除去するアミノ酸配列の変更;PEG化を受けやすいタンパク質にするアミノ酸の変更などが含まれる。グリコシル化の変更、たとえば、ポリペプチドを、哺乳動物のグリコシル化酵素や脱グリコシル酵素などのグリコシル化に影響を及ぼす酵素に曝して、その合成およびプロセッシングの間、またはその先の処理ステップでポリペプチドのグリコシル化パターンを変更してなされるものも含まれる。リン酸化されたアミノ酸残基、たとえば、ホスホチロシン、ホスホセリン、ホスホスレオニンを有する配列も含まれる。

40

【0170】

対象発明には、通常の化学的技術を使用して、タンパク質分解による分解に対するその

50

抵抗性を向上させるように改変して溶解特性を最適化し、またはそれを治療薬剤としてより好適なものにしたポリペプチドが含まれる。たとえば、ペプチドの主鎖を環化して、安定性を高めることができる(Friedlerら(2000年)、J. Biol. Chem.第275巻:23783~23789ページを参照のこと)。自然に存在するL-アミノ酸以外の残基、たとえば、D-アミノ酸や自然に存在しない合成アミノ酸を含む類似体を使用してもよい。タンパク質をPEG化して、安定性を高めることもできる。ポリペプチドをアルブミンと融合させてもよい。

【0171】

このポリペプチドは、当業界で知られている従来の方法を使用する、すなわち組換え法によるin vitro合成によって調製してもよいし、あるいは誘導された細胞または自然にタンパク質を産生する細胞から単離してもよい。特定の配列および調製方式は、便宜、経済的側面、必要な純度などによって決められる。所望であれば、合成または発現の際、他の分子、または表面への結合を可能にする様々な基をポリペプチドに導入することもできる。たとえば、チオエーテルの生成にはシステイン、金属イオン錯体に結合させるためにはヒスチジン、アミドもしくはエステル生成にはカルボキシル基、アミドの生成にはアミノ基等々を使用することができる。

【0172】

[II型インターフェロン受容体アゴニスト]

II型インターフェロン受容体アゴニストには、受容体に結合し、それを介してシグナル伝達を引き起こす、自然に存在するまたは自然に存在しない任意のヒトII型インターフェロン受容体リガンドが含まれる。II型インターフェロン受容体アゴニストとしては、自然に存在するインターフェロン、改変型インターフェロン、合成インターフェロン、PEG化インターフェロン、インターフェロンと異種タンパク質とを含む融合タンパク質、混合型インターフェロンを含むインターフェロン;インターフェロン受容体に特異的な抗体;非ペプチド化学アゴニストなどが挙げられる。

【0173】

II型インターフェロン受容体アゴニストの詳細な例が、IFN- γ およびその変異体である。本発明は、IFN- γ ポリペプチドの使用を例示するが、どのII型インターフェロン受容体アゴニストも対象方法で使用できることは言うまでもない。

【0174】

[インターフェロン- γ]

IFN- γ ポリペプチドをコードする核酸配列は、たとえば、Genbank、雑誌刊行物などの公共のデータベースから入手することができる。ヒト疾患の治療では様々な哺乳動物IFN- γ ポリペプチドが興味の対象になるが、一般にヒトタンパク質を使用する。ヒトIFN- γ のコード配列は、Genbank寄託番号X13274、V00543、およびNM_000619で見つけることができる。対応するゲノム配列は、Genbank寄託番号J00219、M37265、およびV00536で見つけることができる。たとえば、Grayら(1982年)、Nature第295巻:501ページ(Genbank X13274);およびRinderknechtら(1984年)、J.B.C.第259巻:6790ページを参照されたい。

【0175】

IFN- γ 1b(Actimmune(登録商標)、ヒトインターフェロン)は、140アミノ酸からなる1本鎖ポリペプチドである。このポリペプチドは、大腸菌中で組換えによって作られ、グリコシル化されていない。Rinderknechtら(1984年)、J. Biol. Chem.第259巻:6790~6797ページ。米国特許第6497871号で論じられている組換え型IFN- γ もここでの使用に適する。

【0176】

本発明の方法で使用するようになるIFN- γ は、IFN- γ 活性、特にヒトIFN- γ 活性を有する限り、天然IFN- γ 、組換え型IFN- γ 、およびこれらの誘導体のいずれでもよい。ヒトIFN- γ は、インターフェロンに特有な抗ウイルス特性および抗増殖特性だけでなく、当業界で知られている他のいくつかの免疫調節活性も示す。IFN- γ は、上で示した配列に基づくものではあるが、タンパク質産生およびタンパク質分解プロセッシングによって、そのプロセッシング変異体もたらされることがある。Grayらの前掲書によって得られる、プロセッシングを受けていないアミノ酸は、166アミノ酸(aa)からなる。大腸菌中で産生された組換

えIFN- γ は、当初は(アミノ酸20から始めて)146アミノ酸であると考えられていたが、後に、天然型ヒトIFN- γ は、残基23の後ろで切断されて、143aaのタンパク質、または細菌中での発現に必要な末端メチオニンが存在すれば144aaのタンパク質を生じることが判明した。精製の際、成熟タンパク質を、(Grayらの配列について)残基162の後ろのC末端側でさらに切断して、139アミノ酸、または最初のメチオニンが存在すれば、たとえば細菌による発現のために必要となるなら140アミノ酸からなるタンパク質を得ることができる。N末端メチオニンは、大腸菌での発現という特定の場合ではプロセッシングによって除去されない、mRNAからの翻訳の「開始」シグナルAUGによってコードされる人工産物である。他の微生物系または真核生物発現系では、メチオニンが除去されることもある。

【0177】

対象方法での使用については、天然型IFN- γ ペプチド、その改変形態、および変異体のいずれか、または1種または複数のペプチドの組合せを使用することができる。問題となるIFN- γ ペプチドには、断片も含まれ、全長配列からカルボキシル末端側を様々に切り詰めることができる。このような断片は、(プロセッシングを受けないポリペプチドの残基から数えて)アミノ酸24~約149が存在する限り、ヒト γ インターフェロンに特有の特性を示し続ける。無関係の配列は、活性を損なうことなく、アミノ酸155に続くアミノ酸を置換することができる。たとえば、米国特許第5690925号を参照されたい。天然型IFN- γ 部分には、アミノ酸残基24~150、24~151、24~152、24~153、24~155、および24~157から様々に伸張する分子が含まれる。これら変異体、および当業界で知られ、IFN- γ 活性を有する他の変異体のいずれかを、本発明の方法で使用するすることができる。

【0178】

IFN- γ ポリペプチドの配列は、当業界で知られている様々な手段で変更して、配列に目的の変化をもたらすことができる。変異体ポリペプチドは、通常はここで示した配列とはほぼ類似したものになり、すなわち、少なくとも1個のアミノ酸が異なり、2個以上約10個未満のアミノ酸が異なってもよい。配列の変化は、置換、挿入、または欠失でよい。鍵となるアミノ酸の決定には、意図的にアラニンまたは他の残基を挿入する走査変異を使用することができる。問題となる詳細なアミノ酸置換には、保存的変更および非保存的変更が含まれる。保存的なアミノ酸置換には、通常、(グリシン、アラニン)、(バリン、イソロイシン、ロイシン)、(アスパラギン酸、グルタミン酸)、(アスパラギン、グルタミン)、(セリン、スレオニン)、(リジン、アルギニン)、または(フェニルアラニン、チロシン)の各群の範囲内での置換が含まれる。

【0179】

重要な改変には、第一級アミノ酸配列を変更する場合もしない場合もあるが、ポリペプチドの化学的誘導体化、たとえば、アセチル化またはカルボキシ化;グリコシル化部位を導入または除去するアミノ酸配列の変更;PEG化を受けやすいタンパク質にするアミノ酸の変更などが含まれる。一実施形態では、本発明は、国際特許出願第WO 01/36001号に記載されているIFN- γ ポリペプチド変異体など、血清クリアランスが低下しているグリコシルおよび/またはPEG誘導体化ポリペプチドをもたらすように操作された、1箇所または複数の自然に存在しないグリコシル化部位および/またはPEG化部位を有するIFN- γ 変異体の使用を企図する。グリコシル化の変更、たとえば、ポリペプチドを、哺乳動物のグリコシル化酵素や脱グリコシル酵素などのグリコシル化に影響を及ぼす酵素に曝して、その合成およびプロセッシングの間、またはその先の処理ステップでポリペプチドのグリコシル化パターンを変更してなされるものも含まれる。リン酸化されたアミノ酸残基、たとえば、ホスホチロシン、ホスホセリン、ホスホスレオニンを有する配列も含まれる。

【0180】

対象発明には、通常の化学的技術を使用して、タンパク質分解による分解に対するその抵抗性を向上させるように改変して溶解特性を最適化し、またはそれを治療薬剤としてより好適なものにしたポリペプチドが含まれる。たとえば、ペプチドの主鎖を環化して、安定性を高めることができる(Friedlerら(2000年)、J. Biol. Chem. 第275巻:23783~23789ページを参照のこと)。自然に存在するL-アミノ酸以外の残基、たとえば、D-アミノ酸や

自然に存在しない合成アミノ酸を含む類似体を使用してもよい。タンパク質をPEG化して、安定性を高めることもできる。

【0181】

このポリペプチドは、当業界で知られている従来の方法を使用する、すなわち組換え法によるin vitro合成によって調製してもよいし、あるいは誘導された細胞または自然にタンパク質を産生する細胞から単離してもよい。特定の配列および調製方式は、便宜、経済的側面、必要な純度などによって決められる。所望であれば、合成または発現の際、他の分子、または表面への結合を可能にする様々な基をポリペプチドに導入することもできる。たとえば、チオエーテルの生成にはシステイン、金属イオン錯体に結合させるためにはヒスチジン、アミドもしくはエステル生成にはカルボキシル基、アミドの生成にはアミノ基等々を使用することができる。

10

【0182】

ポリペプチドは、従来の組換え合成法に従って単離および精製してもよい。発現宿主の可溶化液を調製し、その可溶化液を、HPLC、除外クロマトグラフィー、ゲル電気泳動、アフィニティークロマトグラフィー、または他の精製技術を使用して精製することができる。使用される組成物は、生成物の調製法およびその精製法に関係した混入物と比較して、所望の生成物を少なくとも20重量%、より普通には少なくとも約75重量%、好ましくは少なくとも約95重量%、さらに治療目的では通常は少なくとも約99.5重量%含む。通常、パーセント量は合計タンパク質に対するものになる。

20

【0183】

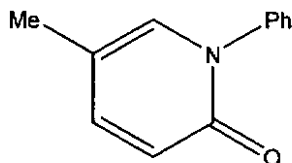
[パーフェニドンおよびその類似体]

パーフェニドン(5-メチル-1-フェニル-2-(1H)-ピリドン)および特定のパーフェニドン類似体が、線維性状態の治療用に開示されている。「線維性状態」とは、抗線維化活性を有する化合物の投与による治療の影響を受けやすい状態である。

【0184】

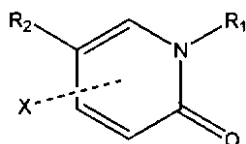
【化12】

パーフェニドン



30

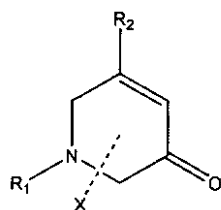
パーフェニドン類似体



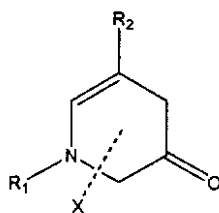
40

I.

II. A



II. B



【0185】

50

[置換基 R_1 、 R_2 、Xの説明]

R_1 :炭素環(飽和および不飽和)、複素環(飽和または不飽和)、アルキル(飽和および不飽和)。例には、フェニル、ベンジル、ピリミジル、ナフチル、インドリル、ピロリル、フリル、チエニル、イミダゾリル、シクロヘキシル、ピペリジル、ピロリジル、モルホリニル、シクロヘキセニル、ブタジエニル、などが含まれる。

【0186】

R_1 には、炭素環または複素環部分が、ハロゲン、ニトロ、アミノ、ヒドロキシル、アルコキシ、カルボキシル、シアノ、チオ、アルキル、アリール、ヘテロアルキル、ヘテロアリール、これらの組合せなどの置換基で置換されているもの、たとえば、4-ニトロフェニル、3-クロロフェニル、2,5-ジニトロフェニル、4-メトキシフェニル、5-メチル-ピロリル、2,5-ジクロロシクロヘキシル、グアニジニル-シクロヘキセニルなどをさらに含めることができる。

10

【0187】

R_2 :アルキル、炭素環、アリール、複素環。例には、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、フェニル、4-ニトロフェニル、チエニルなどが含まれる。

【0188】

Xは、炭素環または複素環上の任意の数(1~3個)の置換基でよい。この置換基は、同じでも異なるものでもよい。置換基には、水素、アルキル、ヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ハロ、ニトロ、カルボキシル、ヒドロキシル、シアノ、アミノ、チオ、アルキルアミノ、ハロアリールなどを含めることができる。

20

【0189】

置換基は、アルキル、アリール、ニトロ、アルコキシ、ヒドロキシル、およびハロの各基からなる群からの1~3個の置換基によって任意選択でさらに置換されていてもよい。例には、メチル、2,3-ジメチル、フェニル、p-トルイル、4-クロロフェニル、4-ニトロフェニル、2,5-ジクロロフェニル、フリル、チエニルなどが含まれる。

【0190】

詳細な例には、表1に記載の化合物が含まれる。

【0191】

【表 1】

表1

IA	IIB
5-メチル-1-(2'-ピリジル)-2-(1H)ピリジン,	6-メチル-1-フェニル-3-(1H)ピリドン,
6-メチル-1-フェニル-2-(1H)ピリドン,	5-メチル-1-p-トリル-3-(1H)ピリドン,
5-メチル-3-フェニル-1-(2'-チエニル)-2-(1H)ピリドン,	5-メチル-1-(2'-ナフチル)-3-(1H)ピリドン,
5-メチル-1-(2'-ナフチル)-2-(1H)ピリドン,	5-メチル-1-フェニル-3-(1H)ピリドン,
5-メチル-1-p-トリル-2-(1H)ピリドン,	5-メチル-1-(5'-キノリル)-3-(1H)ピリドン,
5-メチル-1-(1'-ナフチル)-2-(1H)ピリドン,	5-エチル-1-フェニル-3-(1H)ピリドン,
5-エチル-1-フェニル-2-(1H)ピリドン,	5-メチル-1-(4'-メトキシフェニル)-3-(1H)ピリドン,
5-メチル-1-(5'-キノリル)-2-(1H)ピリドン,	4-メチル-1-フェニル-3-(1H)ピリドン,
5-メチル-1-(4'-キノリル)-2-(1H)ピリドン,	5-メチル-1-(3'-ピリジル)-3-(1H)ピリドン,
5-メチル-1-(4'-ピリジル)-2-(1H)ピリドン,	5-メチル-1-(2'-チエニル)-3-(1H)ピリドン,
3-メチル-1-フェニル-2-(1H)ピリドン,	5-メチル-1-(2'-ピリジル)-3-(1H)ピリドン,
5-メチル-1-(4'-メトキシフェニル)-2-(1H)ピリドン,	5-メチル-1-(2'-キノリル)-3-(1H)ピリドン,
1-フェニル-2-(1H)ピリドン,	1-フェニル-3-(1H)ピリジン,
1,3-ジフェニル-2-(1H)ピリドン,	1-(2'-フリル)-5-メチル-3-(1H)ピリドン,
1,3-ジフェニル-5-メチル-2-(1H)ピリドン,	1-(4'-クロロフェニル)-5-メチル-3-(1H)ピリジン,
5-メチル-1-(3'-トリフルオロメチルフェニル)-2-(1H)ピリドン,	
3-エチル-1-フェニル-2-(1H)ピリドン,	
5-メチル-1-(3'-ピリジル)-2-(1H)ピリドン,	
5-メチル-1-(3-ニトロフェニル)-2-(1H)ピリドン,	
3-(4'-クロロフェニル)-5-メチル-1-フェニル-2-(1H)ピリドン,	
5-メチル-1-(2'-チエニル)-2-(1H)ピリドン,	
5-メチル-1-(2'-チアゾリル)-2-(1H)ピリドン,	
3,6-ジメチル-1-フェニル-2-(1H)ピリドン,	
1-(4'-クロロフェニル)-5-メチル-2-(1H)ピリドン,	
1-(2'-イミダゾリル)-5-メチル-2-(1H)ピリドン,	
1-(4'-ニトロフェニル)-2-(1H)ピリドン,	
1-(2'-フリル)-5-メチル-2-(1H)ピリドン,	
1-フェニル-3-(4'-クロロフェニル)-2-(1H)ピリジン,	

【0192】

米国特許第3974281号、同第3839346号、同第4042699号、同第4052509号、同第5310562号、同第5518729号、同第5716632号、および同第6090822号は、本発明の方法での使用に適する医薬組成物の形のパーフェニドンおよび特定のパーフェニドン類似体の合成および製剤の方法を記載している。

【0193】

[チモシンα]

チモシン α (Zadaxin(商標)、SciClone Pharmaceuticals, Inc.、米国カリフォルニア州サンマテオから入手可能)は、血液循環中に自然に見い出され、胸腺によって産生されるホルモンであるチモシン α 1の合成型である。チモシン α は、T細胞およびNK細胞の活性を増大させる。皮下注射用に製剤されたZadaxin(商標)は、ヒトチモシン α 1と同一の化学的に合成されたチモシン α 1を精製し凍結乾燥した無菌調製物である。チモシン α 1は、次の配列、すなわちAc-Ser-Asp-Ala-Ala-Val-Asp-Thr-Ser-Ser-Glu-Ile-Thr-Thr-Lys-Asp-Leu-Lys-Glu-Lys-Lys-Glu-Val-Val-Glu-Glu-Ala-Glu-Asn-OHを有し、分子量が3108ダルトンであるアセチル化ポリペプチドである。凍結乾燥調製物は、1.6mgの合成チモシン- α 、50mgのマニトール、およびpHを6.8に調整するためのリン酸ナトリウム緩衝液を含有する。

10

【0194】

[リバビリン]

リバビリン、すなわち、1- β -D-リボフラノシル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキサミドは、ICN Pharmaceuticals, Inc.、米国カリフォルニア州コスタメサから入手可能なヌクレオシド類似体であり、Merck Index、化合物番号8199、第11版に記載されている。その製造および製剤は、米国特許第4211771号に記載されている。本発明は、リバビリンの誘導体の使用も企図する(たとえば、米国特許第6277830号を参照のこと)。リバビリンは、カプセル剤または錠剤の形で経口投与することができる。当然、経鼻スプレーによる投与、経皮投与、坐剤による投与、徐放剤形による投与など、利用可能になる他の種類のリバビリン投与も企図する。活性成分を破壊することなく適正な投与量が送達される限り、どの投与形態もうまくいく。

20

【0195】

リバビリンは、一般に、1日約400mg～約1200mg、約600mg～約1000mg、または約700～約900mgの範囲の量で投与される。一部の実施形態では、リバビリンは、NS3阻害剤療法の全過程の間始終投与する。

【0196】

[レボビリン]

レボビリンは、リバビリンのL-鏡像異性体であり、Th2免疫応答以上にTh1免疫応答を増強する特性を示す。レボビリンは、ICN Pharmaceuticalsによって製造されている。

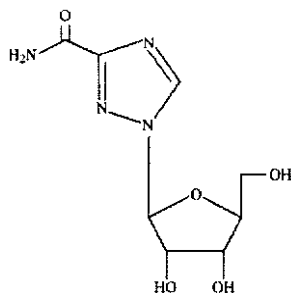
【0197】

レボビリンは、次の構造を有する。

30

【0198】

【化13】



40

【0199】

[ビラミジン(Viramidine)]

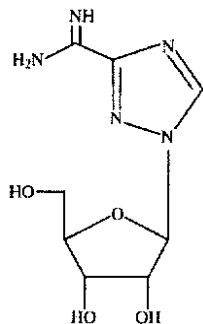
ビラミジンは、リバビリンの3-カルボキサミジン誘導体であり、リバビリンのプロドラッグとして働く。これは、アデノシンデアミナーゼによって効率よくリバビリンに変換される。

【0200】

ビラミジンは、次の構造を有する。

【0201】

【化 1 4】



【0 2 0 2】

[ヌクレオシド類似体]

対象併用療法での使用に適するヌクレオシド類似体には、その限りでないが、リバビリン、レボピリン、ピラミジン、イサトリビン(isatoribine)、米国特許第5559101号で開示され、米国特許第5559101号の式Iに含まれるL-リボフラノシルヌクレオシド(たとえば、1-β-リボフラノシルウラシル、1-β-L-リボフラノシル-5-フルオロウラシル、1-β-L-リボフラノシルシトシン、9-β-L-リボフラノシルアデニン、9-β-L-リボフラノシルヒポキサンチン、9-β-L-リボフラノシルグアニン、9-β-L-リボフラノシル-6-チオグアニン、2-アミノ-α-L-リボフラニル[1',2':4,5]オキサゾリン、0²,0²-無水-1-α-L-リボフラノシルウラシル、1-α-L-リボフラノシルウラシル、1-(2,3,5-トリ-O-ベンゾイル-α-リボフラノシル)-4-チオウラシル、1-α-L-リボフラノシルシトシン、1-α-L-リボフラノシル-4-チオウラシル、1-α-L-リボフラノシル-5-フルオロウラシル、2-アミノ-β-L-アラビノフラノ[1',2':4,5]オキサゾリン、0²,0²-無水-β-L-アラビノフラノシルウラシル、2'-デオキシ-β-L-ウリジン、3'5'-ジ-O-ベンゾイル-2'-デオキシ-4-チオβ-L-ウリジン、2'-デオキシ-β-L-シチジン、2'-デオキシ-β-L-4-チオウリジン、2'-デオキシ-β-L-チミジン、2'-デオキシ-β-L-5-フルオロウリジン、2',3'-ジデオキシ-β-L-ウリジン、2'-デオキシ-β-L-5-フルオロウリジン、および2'-デオキシ-β-L-イノシン);米国特許第6423695号で開示され、米国特許第6423695号の式Iに含まれる化合物;米国特許公開第2002/0058635号で開示され、米国特許公開第2002/0058635号の式Iに含まれる化合物;WO 01/90121 A2(I denix)で開示されているようなヌクレオシド類似体;WO 02/069903 A2(Biocrypt Pharmaceuticals Inc.)で開示されているようなヌクレオシド類似体;WO 02/057287 A2またはWO 02/057425 A2(共にMerck/Isis)で開示されているようなヌクレオシド類似体などが含まれる。

【0 2 0 3】

[TNFアンタゴニスト]

一部の実施形態では、対象方法は、有効量のNS3阻害剤および有効量の腫瘍壊死因子α(TNF-α)アンタゴニストの投与を含む。ここでの使用に適するTNF-αアンタゴニストには、TNF-α合成のレベルを低下させる薬剤、TNF-αのTNF-α受容体(TNFR)への結合を遮断もしくは阻害する薬剤、およびTNFR-を媒介とするシグナル伝達を遮断もしくは阻害する薬剤が含まれる。別段に特記しない限り、「TNF-αアンタゴニスト」または「TNFアンタゴニスト」へのあらゆる言及は、本明細書では、パーフェニドンまたはパーフェニドン類似体以外のTNF-αアンタゴニストを意味すると理解される。

【0 2 0 4】

本明細書では、用語「TNF受容体ポリペプチド」および「TNFRポリペプチド」とは、TNFに結合することのできる(任意の種に由来する)TNFRから派生するポリペプチドを指す。II型TNFR(またはp75 TNFRもしくはTNFRII)およびI型TNFR(またはp55 TNFRもしくはTNFRI)の2種の異なる細胞表面TNFRが記載されている。成熟した全長ヒトp75 TNFRは、分子量が約75~80キロダルトン(kD)の糖タンパク質である。成熟した全長ヒトp55 TNFRは、分子量が約55~60kDの糖タンパク質である。好例となるTNFRポリペプチドは、TNFR I型および/またはTNFR II型から派生するものである。可溶性TNFRには、p75 TNFRポリペプチド;p75 TN

10

20

30

40

50

FRと異種の融合パートナー、たとえば、免疫グロブリンのFc部分との融合物が含まれる。

【0205】

TNFRポリペプチドは、無処置のTNFRでも、適切なTNFR断片でもよい。米国特許第5605690号には、可溶性TNFRポリペプチドを含む、本発明での使用に相応しいTNFRポリペプチドの例が示されている。多くの実施形態では、TNFRポリペプチドは、TNFRの細胞外ドメインを含む。一部の実施形態では、TNFRポリペプチドは、免疫グロブリン分子の定常ドメインに連結されたTNFRの細胞外ドメインを含む融合ポリペプチドである。他の実施形態では、TNFRポリペプチドは、IgG1分子の定常ドメインに連結されたp75 TNFRの細胞外ドメインを含む融合ポリペプチドである。一部の実施形態では、ヒトへの投与を企図するとき、融合タンパク質に使用するIgは、ヒト、たとえばヒトIgG1である。

10

【0206】

本発明では、一価および多価の形のTNFRポリペプチドを使用することができる。多価の形のTNFRポリペプチドは、1個を超えるTNF結合部位を有する。一部の実施形態では、TNFRは、二価または二量体の形のTNFRである。たとえば、米国特許第5605690号、およびMohlerら、1993年、J. Immunol.、第151巻:1548~1561ページに記載されているように、免疫グロブリン重鎖または軽鎖のどちらかまたは両方の可変ドメインの代わりにTNFR細胞外ドメインが用いられているキメラ抗体ポリペプチドは、本発明のためのTNFRポリペプチドとなるはずである。一般に、そのようなTNFR:抗体キメラポリペプチドは、細胞によって産生されるとき、免疫グロブリンドメイン間のジスルフィド結合を介して二量体を形成している。このようなTNFR:抗体キメラポリペプチドをTNFR:Fcと呼ぶ。

20

【0207】

一実施形態では、対象方法は、可溶性TNFRであるENBREL(登録商標)を有効量投与するものである。ENBREL(登録商標)は、ヒト75キロダルトン(p75)TNFRの細胞外リガンド結合部分がヒトIgG1のFc部分に連結されたものからなる二量体の融合タンパク質である。ENBREL(登録商標)のFc成分は、IgG1のCH2ドメイン、CH3ドメイン、およびヒンジ領域を含むが、CH1ドメインは含まない。ENBREL(登録商標)は、チャイニーズハムスター卵巣(CHO)哺乳動物細胞発現系で産生される。このタンパク質は、934アミノ酸からなり、見かけの分子量が約150キロダルトンである。Smithら(1990年)、Science第248巻:1019~1023ページ;Mohlerら(1993年)、J. Immunol.第151巻:1548~1561ページ;米国特許第5395760号;および米国特許第5605690号。

30

【0208】

TNF- α を結合するモノクローナル抗体も使用に適する。モノクローナル抗体には、「ヒト化」マウスモノクローナル抗体;キメラ抗体;アミノ酸配列の少なくとも約80%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、または100%がヒトのものであるモノクローナル抗体などが含まれる。たとえば、WO 90/10077、WO 90/04036、およびWO 92/02190を参照されたい。適切なモノクローナル抗体としては、Fv、F(ab')₂、Fabなどの抗体断片;合成抗体;人工抗体;ファージディスプレイ抗体などが挙げられる。

【0209】

適切なモノクローナル抗体の例として、インフリキシマブ(REMICADE(登録商標)、Centocor)およびアダリムマブ(HUMIRA(商標)、Abbott)が挙げられる。REMICADE(登録商標)は、約25%のマウスアミノ酸配列と約75%のヒトアミノ酸配列とを含むキメラモノクローナル抗TNF- α 抗体である。REMICADE(登録商標)は、ヒトIgG1の定常領域に融合させたマウスモノクローナル抗TNF- α 抗体の可変領域を含む。Elliottら(1993年)、Arthritis Rheum.第36巻:1681~1690ページ;Elliottら(1994年)、Lancet第344巻:1105~1110ページ;Baertら(1999年)、Gastroenterology第116巻:22~28ページ。HUMIRA(商標)は、ファージディスプレイ法を使用して同定されたヒト全長IgG1モノクローナル抗体である。Piascik(2003年)、J. Am. Pharm. Assoc.第43巻:327~328ページ。

40

【0210】

ストレス活性化プロテインキナーゼ(SAPK)阻害剤も、用語「TNFアンタゴニスト」に含まれ、したがって対象方法での使用に適する。SAPK阻害剤は、当業界で知られており、そ

50

の限りでないが、米国特許第6548520号で開示されている2-アルキルイミダゾール;米国特許第6489325号で開示されている、1,4,5位が置換されたイミダゾール化合物;米国特許第6569871号で開示されている、1,4,5位が置換されたイミダゾール化合物;公開米国特許出願第2003/0073832号で開示されているヘテロアリールアミノフェニルケトン化合物;米国特許第6288089号で開示されているピリジルイミダゾール化合物;および米国特許第6432962号で開示されているヘテロアリールアミノベンゾフェノンがこれに含まれる。米国特許出願公開第2003/0149041号および米国特許第6214854号で開示されている化合物も重要である。ストレス活性化プロテインキナーゼは、ストレス刺激に応答して活性化されるマイトジェン活性化プロテインキナーゼのファミリーの一員である。SAPKには、その限りでないが、p38(Leeら(1994年)、Nature第372巻:739ページ)およびc-jun N末端キナーゼ(JNK)が含まれる。

10

【0211】

TNFアンタゴニスト活性の評価方法は、当業界で知られており、本明細書でも例示する。たとえば、TNFアンタゴニスト活性は、細胞競合結合アッセイによって評価することができる。このような検定法では、放射標識TNFを、連続希釈したTNFアンタゴニスト、および細胞膜結合型TNFRを発現させる細胞と混合する。少量ずつに分けた懸濁液を遠心分離にかけて、遊離TNFと結合されたTNFを分離し、遊離画分と結合画分の放射能の量を測定する。TNFアンタゴニスト活性は、TNFアンタゴニスト存在下でTNFの細胞への結合が阻害されたかどうかによって評価する。

【0212】

20

別の例として、TNFの細胞障害活性の影響を受けやすい細胞を標的細胞として使用する生物検定で、TNFアンタゴニストがin vitroでTNF活性を中和し得るかどうかを分析してもよい。このような検定法では、TNFと共に培養した標的細胞を様々な量のTNFアンタゴニストで処理し、その後細胞溶解があるかどうか調べる。TNFアンタゴニスト活性は、TNFアンタゴニスト存在下で、TNFによって誘発される標的細胞の細胞溶解が減少したかどうかによって評価する。

【0213】

[NS5B阻害剤]

一部の実施形態では、本発明は、それを必要とするHCV患者への、有効量の対象NS3阻害剤および有効量のHCV非構造タンパク質5(NS5、RNA依存性RNAポリメラーゼ)阻害剤の投与を含む方法を提供する。適切なNS5B阻害剤には、その限りでないが、米国特許第6479508号で開示されている化合物(Boehringer-Ingelheim);国際特許出願PCT/CA02/01127、PCT/CA02/01128、およびPCT/CA02/01129(すべて2002年7月18日にBoehringer Ingelheimが出願)のいずれかで開示されている化合物;米国特許第6440985号で開示されている化合物(Viro Pharma);WO 01/47883で開示されている化合物、たとえばJTK-003(日本たばこ産業);Zhongら(2003年)、Antimicrob. Agents Chemother.第47巻:2674~2681ページで開示されているジヌクレオチド類似体;Dhanakら(2002年)、J. Biol. Chem.第277巻(41):38322~7ページで開示されているベンゾチアジジン化合物;WO 02/100846 A1またはWO 02/100851 A2で開示されているNS5B阻害剤(共にShire);WO 01/85172 A1またはWO 02/098424 A1で開示されているNS5B阻害剤(共にGlaxo SmithKline);WO 00/06529またはWO 02/06246 A1で開示されているNS5B阻害剤(共にMerck);WO 03/000254で開示されているNS5B阻害剤(日本たばこ産業);EP 1 256628 A2で開示されているNS5B阻害剤(Agouron);JTK-002(日本たばこ産業);JTK-109(日本たばこ産業)などが含まれる。

30

40

【0214】

多くの実施形態の中で特に重要なものは、特異的なNS5阻害剤、たとえば、NS5 RNA依存性RNAポリメラーゼを阻害し、他のRNA依存性RNAポリメラーゼおよびDNA依存性RNAポリメラーゼに対する有意な阻害効果のないNS5阻害剤である。

【0215】

[追加の抗ウイルス剤]

対象NS3阻害化合物と併せて投与することができる追加の抗ウイルス治療薬には、その

50

限りでないが、イノシンーリン酸脱水素酵素(IMPDH)阻害剤、ウイルスヌクレオチド配列に相補的なリボザイム、アンチセンスRNA阻害剤などが含まれる。

【0216】

[IMPDH阻害剤]

対象併用療法での使用に適するIMPDH阻害剤としては、その限りでないが、VX-497((S)-N-3-[3-(3-メトキシ-4-オキサゾール-5-イル-フェニル)-ウレイド]-ベンジル-カルバミン酸テトラヒドロフラン-3-イル-エステル、Vertex Pharmaceuticals;たとえば、Marklandら、(2000年)、Antimicrob. Agents Chemother.第44巻:859~866ページを参照のこと)、リバピリン、レボピリン(Ribapharm;たとえば、Watson(2002年)、Curr Opin Investig Drugs第3巻(5):680~3ページを参照のこと)、ピラミジン(Ribapharm)などが挙げられる。

10

【0217】

[リボザイムおよびアンチセンス]

対象併用療法での使用に適するリボザイムおよびアンチセンス抗ウイルス剤としては、その限りでないが、ISIS 14803(ISIS Pharmaceuticals/Elan Corporation;たとえば、Wit herell(2001)、Curr Opin Investig Drugs.第2巻(11):1523~9ページを参照のこと)、Hep tazyme(商標)などが挙げられる。

【0218】

一部の実施形態では、追加の抗ウイルス剤は、NS3阻害化合物による治療の全過程の間始終投与する。他の実施形態では、追加の抗ウイルス剤は、NS3阻害化合物による治療と重なり合う期間の間投与するが、たとえば、追加の抗ウイルス剤による治療を、NS3阻害化合物による治療が始まる前に始め、NS3阻害化合物での治療が終わる前に終えることもでき;追加の抗ウイルス剤による治療を、NS3阻害化合物による治療が始まった後に始め、NS3阻害化合物による治療が終わった後に終えることもでき;追加の抗ウイルス剤による治療を、NS3阻害化合物による治療が始まった後に始め、NS3阻害化合物による治療が終わる前に終えることもでき;または追加の抗ウイルス剤による治療を、NS3阻害化合物による治療が始まる前に始め、NS3阻害化合物による治療が終わった後に終えることもできる。

20

【0219】

[投与量、製剤、および投与経路]

対象方法では、活性薬剤(たとえば、式Iの化合物および自由選択の1種また複数の追加抗ウイルス剤)は、所望の治療効果をもたらす得る従来のどんな手段を使用して宿主に投与してもよい。すなわち、薬剤は、治療での投与に向けて様々な配合物に混ぜられていてよい。より詳細には、本発明の薬剤は、薬剤として許容される適切な担体または希釈剤と配合して医薬組成物にすることができ、さらに錠剤、カプセル剤、粉末、顆粒、軟膏、溶液、坐剤、注射剤、吸入剤、エアロゾルなど、固体、半固体、液体、または気体の形態の製剤にすることができる。

30

【0220】

[製剤]

上で論じた活性薬剤は、周知の試薬および方法を使用して製剤することができる。組成物は、薬剤として許容される賦形剤との配合物にして提供される。薬剤として許容される広範な種類の賦形剤が当業界で知られており本明細書で詳細に論じる必要はない。薬剤として許容される賦形剤は、たとえば、A. Gennaro(2000年)、「Remington: The Science and Practice of Pharmacy」、第20版、Lippincott, Williams, & Wilkins;「Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems」(1999年)、H.C. Anselら編、第7版、Lippincott, Williams, & Wilkins;および「Handbook of Pharmaceutical Excipients」(2000年)、A.H. Kibbeら編、第3版、Amer. Pharmaceutical Assoc.を含む種々の刊行物に十分に記載されている。

40

【0221】

媒体、佐剤、担体、希釈剤などの薬剤として許容される賦形剤は、誰にでも容易に入手することができる。さらに、pH調整剤、緩衝剤、等張性調整剤、安定化剤、湿潤剤などの薬剤として許容される補助物質も、誰にでも容易に入手できるものである。

50

【0222】

一部の実施形態では、薬剤を水性緩衝液中に製剤することができる。適切な水性緩衝液には、その限りでないが、5mM~100mMの様々な強度の酢酸、コハク酸、クエン酸、およびリン酸の緩衝液が含まれる。一部の実施形態では、水性緩衝液は、溶液を等張性にする試薬を含む。そのような試薬には、その限りでないが塩化ナトリウムや、たとえば、マンニトール、デキストロース、スクロースなどの糖類が含まれる。一部の実施形態では、水性緩衝液は、ポリソルベート20もしくは80などの非イオン性界面活性剤をさらに含む。任意選択で、配合物は保存剤をさらに含んでもよい。適切な保存剤には、その限りでないが、ベンジルアルコール、フェノール、クロロブタノール、塩化ベンザルコニウムなどが含まれる。多くの場合では、配合物は約4℃で貯蔵される。配合物を凍結乾燥してもよいが、その場合、配合物は一般に、スクロース、トレハロース、ラクトース、マルトース、マンニトールなどの凍結保護物質を含む。凍結乾燥配合物は、周囲温度でも長期間貯蔵することができる。

10

【0223】

それに応じて、経口、頬側、直腸、非経口、腹腔内、皮内、皮下、筋肉内、経皮、気管内などの投与を含む様々な手段で薬剤の投与を実現することができる。多くの実施形態では、投与は、大量注射、たとえば、皮下大量注射、筋肉内大量注射などによって行う。

【0224】

本発明の医薬組成物は、経口的に、非経口的に、または植込貯蔵器(implanted reservoir)によって投与することができる。経口投与または注射による投与が好ましい。

20

【0225】

本発明の医薬組成物の皮下投与は、標準の方法および装置、たとえば、針とシリンジ、皮下注射ポート送達系(subcutaneous injection port delivery system)などを使用してなされる。たとえば、米国特許第3547119号、同第4755173号、同第4531937号、同第4311137号、および同第6017328号を参照されたい。皮下注射ポートと、本発明の医薬組成物をそのポートを通して患者に投与する装置を合体させたものを、本明細書では「皮下注射ポート送達系」と呼ぶ。多くの実施形態では、針とシリンジによる大量送達によって皮下投与を実現する。

【0226】

薬剤用の剤形にした薬剤は、薬剤として許容されるその塩の形で投与してもよいし、あるいは単独で、または薬剤として活性のある他の化合物との適切な合剤にして使用するだけでなく、そうした化合物と併用してもよい。以下の方法および賦形剤は、例示的なものに過ぎず、決して限定するものではない。

30

【0227】

経口製剤については、薬剤は、単独で使用することも、または錠剤、粉末、顆粒、もしくはカプセル剤にするのに相応しい添加剤、たとえば、ラクトース、マンニトール、コーンスターチ、ジャガイモデンプンなどの従来の添加剤;微結晶性セルロース、セルロース誘導体、アカシア、コーンスターチ、ゼラチンなどの結合剤;コーンスターチ、ジャガイモデンプン、カルボキシメチルセルロースナトリウムなどの崩壊剤;タルクやステアリン酸マグネシウムなどの滑沢剤;および所望であれば、希釈剤、緩衝剤、湿潤剤、保存剤、および着香剤を配合して使用することもできる。

40

【0228】

薬剤は、所望であれば、可溶化剤、等張化剤、懸濁化剤、乳化剤、安定化剤、保存剤などの従来の添加剤を加えた植物油もしくは類似した他の油、合成の脂肪酸グリセリド、高級脂肪酸もしくはプロピレングリコールのエステルなどの水性または非水性の溶媒にこれを溶解、懸濁、または乳化させることで、注射用製剤に製剤することができる。

【0229】

また、薬剤は、乳化基剤や水溶性基剤などの様々な基剤と混合して坐剤にすることもできる。本発明の化合物は、坐剤によって直腸投与することができる。坐剤は、カカオ脂、カーボワックス、ポリエチレングリコールなどの、体温で融解するが室温では凝固する媒

50

体を含んでいてよい。

【0230】

各投与単位、たとえば、茶さじ1杯、テーブルスプーン1杯、錠剤、または坐剤が、1種または複数の阻害剤を含有する所定の量の組成物を含んでいるシロップ、エリキシル、懸濁液など、経口または直腸投与用の単位剤形を提供することもできる。同様に、注射または静脈内投与用の単位剤形は、無菌水、規定の生理食塩水、または薬剤として許容される他の担体中の溶液としての組成物中に阻害剤を含んでいてよい。

【0231】

用語「単位剤形」とは、本明細書では、ヒトおよび動物の対象のための単位投与量として適する物理的に別個の単位を指し、各単位は、所望の効果をもたらすのに十分な量に算出された所定の量の本発明の化合物を薬剤として許容される希釈剤、担体、または媒体と共に含有する。本発明の新規な単位剤形についての詳細は、使用する特定の化合物、得ようとする効果、および宿主中での各化合物に関連する薬力学に応じて変わるものである。

10

【0232】

媒体、佐剤、担体、希釈剤などの薬剤として許容される賦形剤は、誰にでも容易に入手することができる。さらに、pH調整剤、緩衝剤、等張性調整剤、安定化剤、湿潤剤などの薬剤として許容される補助物質も、誰にでも容易に入手できるものである。

【0233】

[他の抗ウイルス剤]

上で論じたように、対象方法は、一部の実施形態では、NS3阻害剤、すなわち式Iの化合物と自由選択の1種または複数の追加抗ウイルス剤の投与によって実施する。

20

【0234】

一部の実施形態では、方法は、1種または複数のインターフェロン受容体アゴニストの投与をさらに含む。インターフェロン受容体アゴニストについては上で述べている。

【0235】

他の実施形態では、方法は、パーフェニドンまたはパーフェニドン類似体の投与をさらに含む。パーフェニドンおよびパーフェニドン類似体については上で述べている。

【0236】

併用療法での使用に適する追加の抗ウイルス剤には、その限りでないが、ヌクレオチドおよびヌクレオシド類似体が含まれる。非限定的な例としては、アジドチミジン(AZT)(ジドブジン)とその類似体および誘導体;2',3'-ジデオキシイノシン(DDI)(ジダノシン)とその類似体および誘導体;2',3'-ジデオキシシチジン(DDC)(ジデオキシシチジン)とその類似体および誘導体;2',3'-ジデオキシヒドロ-2',3'-ジデオキシチミジン(D4T)(スタブジン)とその類似体および誘導体;コンビビル;アバカビル;アデフォビルジボキシル;シドフォビル;リバビリン;リバビリン類似体などが挙げられる。

30

【0237】

一部の実施形態では、方法は、リバビリンの投与をさらに含む。リバビリン、すなわち1-β-D-リボフラノシル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキサミドは、ICN Pharmaceuticals, Inc., 米国カリフォルニア州コストメーサから入手可能であり、Merck Index、化合物番号8199、第11版に記載されている。その製造および製剤は、米国特許第4211771号に記載されている。本発明は、リバビリンの誘導体の使用も企図する(たとえば、米国特許第6277830号を参照のこと)。リバビリンは、カプセル剤もしくは錠剤の形で経口的に、あるいはインターフェロン受容体アゴニストと同じまたは異なる投与形態にしてそれと同じまたは異なる経路で投与することができる。当然、利用可能となる限り、経鼻スプレーによる投与、経皮投与、静脈内投与、坐剤による投与、徐放剤形による投与など、両方の医薬の他の種類の投与も企図する。活性成分を破壊することなく適正な投与量が送達される限り、どの投与形態もうまくいく。

40

【0238】

一部の実施形態では、追加の抗ウイルス剤は、NS3阻害化合物による治療の全過程の間始終投与する。他の実施形態では、追加の抗ウイルス剤は、NS3阻害化合物による治療と

50

重なり合う期間の間投与するが、たとえば、追加の抗ウイルス剤による治療を、NS3阻害化合物による治療が始まる前に始め、NS3阻害化合物での治療が終わる前に終えることもでき;追加の抗ウイルス剤による治療を、NS3阻害化合物による治療が始まった後に始め、NS3阻害化合物による治療が終わった後に終えることもでき;追加の抗ウイルス剤による治療を、NS3阻害化合物による治療が始まった後に始め、NS3阻害化合物による治療が終わる前に終えることもでき;または追加の抗ウイルス剤による治療を、NS3阻害化合物による治療が始まる前に始め、NS3阻害化合物による治療が終わった後に終えることもできる。

【0239】

[治療方法]

[単一療法]

本発明のNS3阻害化合物は、急性または慢性のHCV疾患治療で使用する事ができる。多くの実施形態では、NS3阻害化合物は、約1日～約7日、または約1週間～約2週間、または約2週間～約3週間、または約3週間～約4週間、または約1カ月～約2カ月、または約3カ月～約4カ月、または約4カ月～約6カ月、または約6カ月～約8カ月、または約8カ月～約12カ月の期間、あるいは少なくとも1年間にわたって投与するが、より長い期間にわたって投与してもよい。NS3阻害化合物は、1日5回、1日4回、1日3回、1日2回、毎日、隔日、週2回、週3回、毎週、隔週、月3回、または月1回投与することができる。他の実施形態では、NS3阻害化合物を持続輸液として投与する。

【0240】

多くの実施形態では、本発明のNS3阻害化合物を経口投与する。

【0241】

患者におけるHCV疾患の上述の治療方法に関して、本発明のNS3阻害化合物は、患者の体重1kgあたり1日約0.01mg～約100mgの投与量を1日に1回～5回に分けて患者に投与することができる。一部の実施形態では、NS3阻害化合物は、患者の体重kgあたり1日約0.5mg～約75mgの投与量を1日1回～5回に分けて投与する。

【0242】

剤形を作るために担体材料に配合することのできる活性成分の量は、治療を受ける宿主および特定の投与方式に応じて様々となり得る。典型的な薬剤製剤は、約5%～約95%(w/w)の活性成分を含むことができる。他の実施形態では、薬剤製剤は、約20%～約80%の活性成分を含むことができる。

【0243】

当業者ならば、用量レベルが、特定のNS3阻害化合物、症状の重傷度、および対象の副作用の受けやすさに応じて変わり得ることは容易に理解されよう。所与のNS3阻害化合物の好ましい投与量は、当業者によって様々な手段で容易に決定できる。好ましい手段は、所与のインターフェロン受容体アゴニストの生理的効力を測定することである。

【0244】

多くの実施形態では、NS3阻害化合物は複数回投与する。たとえば、NS3阻害化合物は、約1日～約1週間、約2週間～約4週間、約1カ月～約2カ月、約2カ月～約4カ月、約4カ月～約6カ月、約6カ月～約8カ月、約8カ月～約1年、約1年～約2年、または約2年～約4年間、あるいはそれ以上の範囲の期間にわたり、月1回、月2回、月3回、隔週、週1回、週2回、週3回、週4回、週5回、週6回、隔日、毎日、1日2回(qid)、または1日3回(tid)投与する。

【0245】

[リバビリンとの併用療法]

一部の実施形態では、方法は、上述のとりのNS3阻害化合物および有効量のリバビリンの投与を含む併用療法となる。リバビリンは、1日約400mg、約800mg、約1000mg、または約1200mgの投与量で投与することができる。

【0246】

一実施形態では、本発明は、NS3阻害化合物による治療の所望の経過の期間中に治療有効量のリバビリンを患者に同時投与することを含むよう、上述の方法のいずれかを変更したものを提供する。

【0247】

別の実施形態では、本発明は、NS3阻害化合物による治療の所望の経過の期間中に1日約800mg～約1200mgのリバビリンを患者に経口的に同時投与することを含むよう、上述の方法のいずれかを変更したものを提供する。

【0248】

別の実施形態では、本発明は、NS3阻害化合物による治療の所望の経過の期間中に(a)患者の体重が75kg未満であれば1日1000mgのリバビリン、または(b)患者の体重が75kg以上であれば1日1200mgのリバビリンを患者に経口的に同時投与することを含み、リバビリンの1日投与量を、任意選択で2回にまでに分けるよう、上述の方法のいずれかを変更したものを提供する。

10

【0249】

[レボピリンとの併用療法]

一部の実施形態では、方法は、上述のとおりNS3阻害化合物および有効量のレボピリンの投与を含む併用療法となる。レボピリンは、一般に、1日約30mg～約60mg、約60mg～約125mg、約125mg～約200mg、約200mg～約300mg、約300mg～約400mg、約400mg～約1200mg、約600mg～約1000mg、または約700～約900mgの範囲の量で、あるいは体重1kgあたり1日約10mgが投与される。一部の実施形態では、レボピリンは、NS3阻害化合物による治療の所望の経過の間に1日約400、約800、約1000、または約1200mgの投与量で経口投与する。

【0250】

[ピラミジンとの併用療法]

一部の実施形態では、方法は、上述のとおりNS3阻害化合物および有効量のピラミジンの投与を含む併用療法となる。ピラミジンは、一般に、1日約30mg～約60mg、約60mg～約125mg、約125mg～約200mg、約200mg～約300mg、約300mg～約400mg、約400mg～約1200mg、約600mg～約1000mg、または約700～約900mgの範囲の量で、あるいは体重1kgあたり約10mgが投与される。一部の実施形態では、ピラミジンは、NS3阻害化合物による治療の所望の経過の間に1日約800または約1600mgの投与量で経口投与する。

20

【0251】

[チモシンαとの併用療法]

一部の実施形態では、方法は、上述のとおりNS3阻害化合物および有効量のチモシンαの投与を含む併用療法となる。チモシンα (Zadaxin(商標))は、一般に、皮下注射によって投与する。チモシンαは、NS3阻害化合物による治療の所望の経過の間1日3回、1日2回、毎日、隔日、週2回、週3回、毎週、隔週、月3回、または月1回、ほぼ連続的または連続的に投与することができる。多くの実施形態では、チモシンαは、NS3阻害化合物による治療の所望の期間の間週2回投与する。

30

【0252】

チモシンαの有効投与量は、約0.5mg～約5mg、たとえば、約0.5mg～約1.0mg、約1.0mg～約1.5mg、約1.5mg～約2.0mg、約2.0mg～約2.5mg、約2.5mg～約3.0mg、約3.0mg～約3.5mg、約3.5mg～約4.0mg、約4.0mg～約4.5mg、または約4.5mg～約5.0mgの範囲をとる。特定の実施形態では、チモシンαは、1.0mgまたは1.6mgの量の投与量で投与する。

【0253】

チモシンαは、約1日～約1週間、約2週間～約4週間、約1カ月～約2カ月、約2カ月～約4カ月、約4カ月～約6カ月、約6カ月～約8カ月、約8カ月～約1年、約1年～約2年、もしくは約2年～約4年の範囲、またはそれ以上の期間にわたって投与することができる。一実施形態では、チモシンαは、NS3阻害化合物による治療の所望の経過の間投与する。

40

【0254】

[インターフェロンとの併用療法]

多くの実施形態では、方法は、上述のとおりNS3阻害化合物および有効量のインターフェロン受容体アゴニストの投与を含む併用療法となる。一部の実施形態では、式Iの化合物とI型もしくはIII型インターフェロン受容体アゴニストを本発明の治療方法で同時投与する。本発明での使用に適するI型インターフェロン受容体アゴニストには、任意のイ

50

インターフェロン α (IFN- α)が含まれる。ある実施形態では、インターフェロン α はPEG化インターフェロン α である。他のある実施形態では、インターフェロン α は、INFERGEN(登録商標)インターフェロンalfaon-1などのコンセンサスインターフェロンである。さらに別の実施形態では、インターフェロン α は、モノPEG(30kD、直鎖状)化コンセンサスインターフェロンである。

【0255】

IFN- α の有効投与量は、約3 μ g～約27 μ g、約3MU～約10MU、約90 μ g～約180 μ g、または約18 μ g～約90 μ gの範囲をとる。Infergen(登録商標)コンセンサスIFN- α の有効投与量は、1回につき約3 μ g、約6 μ g、約9 μ g、約12 μ g、約15 μ g、約18 μ g、約21 μ g、約24 μ g、約27 μ g、または約30 μ gの薬物を含む。IFN- α 2aおよびIFN- α 2bの有効投与量は、1回につき3百万単位(MU)～10MUの範囲をとる。PEGASYS(登録商標)PEG化IFN- α 2aの治療投与量は、1回につき約90 μ g～270 μ gまたは約180 μ gの量の薬物を含む。PEG-INTRON(登録商標)PEG化IFN- α 2bの有効投与量は、1回につき体重1kgあたり約0.5 μ g～3.0 μ gの量の薬物を含む。PEG化コンセンサスインターフェロン(PEG-CIFN)の有効投与量は、1回につきCIFNアミノ酸重量約18 μ g～約90 μ g、または約27 μ g～約60 μ g、または約45 μ gの量のPEG-CIFNを含む。モノPEG(30kD、直鎖状)化CIFNの有効投与量は、1回につき約45 μ g～約270 μ g、または約60 μ g～約180 μ g、または約90 μ g～約120 μ gの量の薬物を含む。IFN- α は、毎日、隔日、週1回、週3回、隔週、月3回、月1回、ほぼ連続的または連続的に投与することができる。

【0256】

多くの実施形態では、I型もしくはIII型インターフェロン受容体アゴニストおよび/またはII型インターフェロン受容体アゴニストは、約1日～約7日、または約1週間～約2週間、または約2週間～約3週間、または約3週間～約4週間、または約1カ月～約2カ月、または約3カ月～約4カ月、または約4カ月～約6カ月、または約6カ月～約8カ月、または約8カ月～約12カ月の期間、あるいは少なくとも1年間にわたって投与するが、より長い期間にわたって投与してもよい。投与計画には、1日3回、1日2回、毎日、隔日、週2回、週3回、毎週、隔週、月3回、または月1回の投与を含めることができる。一部の実施形態では、本発明は、上述の方法のいずれかにおいて、所望の投与量のIFN- α を、所望の治療期間中に、大量送達によって毎日、隔日、週3回、週2回、毎週、隔週、月3回、もしくは毎月患者に皮下投与し、または1日当たりで、ほぼ連続的もしくは連続的な送達によって患者に皮下投与する方法を提供する。他の実施形態では、本発明は、上述の方法のいずれかにおいて、所望の投与量のPEG化IFN- α (PEG-IFN- α)を、所望の治療期間中に、大量送達によって毎週、隔週、月3回、または毎月患者に皮下投与する方法を提供する。

【0257】

他の実施形態では、本発明の治療方法においてNS3阻害化合物とII型インターフェロン受容体アゴニストを同時投与する。ここでの使用に適するII型インターフェロン受容体アゴニストとしては、任意のインターフェロン γ (IFN- γ)が挙げられる。

【0258】

IFN- γ の有効投与量は、患者のサイズに応じて約0.5 μ g/m²～約500 μ g/m²、通常は約1.5 μ g/m²～200 μ g/m²の範囲をとり得る。この活性は、タンパク質50 μ gあたりの10⁶国際単位(U)に基づく。IFN- γ は、毎日、隔日、週3回、またはほぼ連続的もしくは連続的に投与することができる。

【0259】

重要な特定の実施形態では、IFN- γ は、約25 μ g～約500 μ g、約50 μ g～約400 μ g、または約100 μ g～約300 μ gの単位剤形にして個体に投与する。重要な詳細な実施形態では、その用量は約200 μ gのIFN- γ である。重要な多くの実施形態では、IFN- γ 1bを投与する。

【0260】

投与量が1回につき200 μ gのIFN- γ である場合では、体重あたりのIFN- γ の量は、(約45kg～約135kgの体重範囲を想定して)体重1kgあたり約4.4 μ gのIFN- γ ～体重1kgあたり約1.48 μ gのIFN- γ の範囲である。

【0261】

対象個体の体表面積は、一般に、約 1.33m^2 ～約 2.50m^2 の範囲をとる。したがって、多くの実施形態では、IFN- γ 投与量は、約 $150\mu\text{g}/\text{m}^2$ ～約 $20\mu\text{g}/\text{m}^2$ の範囲となる。たとえば、IFN- γ の投与量は、約 $20\mu\text{g}/\text{m}^2$ ～約 $30\mu\text{g}/\text{m}^2$ 、約 $30\mu\text{g}/\text{m}^2$ ～約 $40\mu\text{g}/\text{m}^2$ 、約 $40\mu\text{g}/\text{m}^2$ ～約 $50\mu\text{g}/\text{m}^2$ 、約 $50\mu\text{g}/\text{m}^2$ ～約 $60\mu\text{g}/\text{m}^2$ 、約 $60\mu\text{g}/\text{m}^2$ ～約 $70\mu\text{g}/\text{m}^2$ 、約 $70\mu\text{g}/\text{m}^2$ ～約 $80\mu\text{g}/\text{m}^2$ 、約 $80\mu\text{g}/\text{m}^2$ ～約 $90\mu\text{g}/\text{m}^2$ 、約 $90\mu\text{g}/\text{m}^2$ ～約 $100\mu\text{g}/\text{m}^2$ 、約 $100\mu\text{g}/\text{m}^2$ ～約 $110\mu\text{g}/\text{m}^2$ 、約 $110\mu\text{g}/\text{m}^2$ ～約 $120\mu\text{g}/\text{m}^2$ 、約 $120\mu\text{g}/\text{m}^2$ ～約 $130\mu\text{g}/\text{m}^2$ 、約 $130\mu\text{g}/\text{m}^2$ ～約 $140\mu\text{g}/\text{m}^2$ 、または約 $140\mu\text{g}/\text{m}^2$ ～約 $150\mu\text{g}/\text{m}^2$ の範囲をとる。一部の実施形態では、投与量群は、約 $25\mu\text{g}/\text{m}^2$ ～約 $100\mu\text{g}/\text{m}^2$ の範囲をとる。他の実施形態では、投与量群は、約 $25\mu\text{g}/\text{m}^2$ ～約 $50\mu\text{g}/\text{m}^2$ の範囲をとる。

10

【0262】

一部の実施形態では、I型またはIII型インターフェロン受容体アゴニストは、第一の投与計画で投与した後、第二の投与計画で投与する。I型またはIII型インターフェロン受容体アゴニストの第一の投与計画(「導入投与計画」とも呼ぶ)は、一般に、より多い投与量のI型またはIII型インターフェロン受容体アゴニストを投与するものである。たとえば、Infergen(登録商標)コンセンサスIFN- α (CIFN)の場合では、第一の投与計画は、約 $9\mu\text{g}$ 、約 $15\mu\text{g}$ 、約 $18\mu\text{g}$ 、または約 $27\mu\text{g}$ でのCIFNの投与を含む。第一の投与計画は、単一の投与事象を含んでもよいし、または少なくとも2回もしくはそれ以上の投与事象を含んでもよい。I型またはIII型インターフェロン受容体アゴニストの第一の投与計画の投与は、毎日、隔日、週3回、隔週、月3回、月1回、ほぼ連続的または連続的に行うことができる。

20

【0263】

I型またはIII型インターフェロン受容体アゴニストの第一の投与計画の投与は、少なくとも約4週間、少なくとも約8週間、または少なくとも約12週間となり得る第一の期間中に行う。

【0264】

I型またはIII型インターフェロン受容体アゴニストの第二の投与計画(「維持投与」とも呼ぶ)は、一般に、より少ない量のI型またはIII型インターフェロン受容体アゴニストを投与するものである。たとえば、CIFNの場合では、第二の投与計画は、少なくとも約 $3\mu\text{g}$ 、少なくとも約 $9\mu\text{g}$ 、少なくとも約 $15\mu\text{g}$ 、または少なくとも約 $18\mu\text{g}$ の用量でのCIFNの投与を含む。第二の投与計画は、単一の投与事象、または少なくとも2回もしくはそれ以上の投与事象を含んでよい。

30

【0265】

I型またはIII型インターフェロン受容体アゴニストの第二の投与計画の投与は、隔日、週3回、隔週、月3回、月1回、ほぼ連続的または連続的に行うことができる。

【0266】

I型またはIII型インターフェロン受容体アゴニストの「導入」/「維持」投与計画を実施する一部の実施形態には、「準備」用量のII型インターフェロン受容体アゴニスト(たとえば、IFN- γ)が含まれる。これらの実施形態では、IFN- γ は、I型またはIII型インターフェロン受容体アゴニストによる治療を始める前に約1日～約14日、約2日～約10日、または約3日～約7日の期間にわたって投与する。この期間を「準備」期と呼ぶ。

40

【0267】

これらの実施形態の一部では、II型インターフェロン受容体アゴニスト治療を、I型またはIII型インターフェロン受容体アゴニストによる治療の全期間中始終続ける。他の実施形態では、II型インターフェロン受容体アゴニスト治療は、I型またはIII型インターフェロン受容体アゴニストによる治療が終わる前に中止する。これらの実施形態では、II型インターフェロン受容体アゴニスト治療の(「準備」期を含む)合計時間は、約2日～約30日、約4日～約25日、約8日～約20日、約10日～約18日、または約12日～約16日である。さらに別の実施形態では、II型インターフェロン受容体アゴニスト治療は、I型またはIII型インターフェロン受容体アゴニスト治療が始まったら中止する。

50

【0268】

他の実施形態では、I型またはIII型インターフェロン受容体アゴニストを単一の投与計画で投与する。たとえば、CIFNの場合では、CIFNの用量は、一般に、約3 μ g～約15 μ g、または約9 μ g～約15 μ gの範囲である。その用量のI型またはIII型インターフェロン受容体アゴニストが、一般に、毎日、隔日、週3回、隔週、月3回、月1回、またはほぼ連続的に投与される。その用量のI型またはIII型インターフェロン受容体アゴニストを、たとえば、少なくとも約24週間～少なくとも約48週間、またはそれ以上となり得る期間にわたり投与する。

【0269】

I型またはIII型インターフェロン受容体アゴニストの単一投与計画を実施する一部の実施形態には、IIインターフェロン受容体アゴニスト(たとえば、IFN- γ)の「準備」用量が含まれる。これらの実施形態では、IFN- γ は、I型またはIII型インターフェロン受容体アゴニストにより治療を始める前に約1日～約14日、約2日～約10日、または約3日～約7日の期間にわたって投与する。この期間を「準備」期と呼ぶ。これらの実施形態の一部では、II型インターフェロン受容体アゴニスト治療を、I型またはIII型インターフェロン受容体アゴニストによる治療の全期間中始終続ける。他の実施形態では、II型インターフェロン受容体アゴニスト治療は、I型またはIII型インターフェロン受容体アゴニストによる治療が終わる前に中止する。これらの実施形態では、II型インターフェロン受容体アゴニストによる治療の(「準備」期を含む)合計時間は、約2日～約30日、約4日～約25日、約8日～約20日、約10日～約18日、または約12日～約16日である。さらに別の実施形態では、II型

【0270】

追加の実施形態では、NS3阻害化合物、I型またはIII型インターフェロン受容体アゴニスト、およびII型インターフェロン受容体アゴニストを、本発明の方法の所望の治療期間中に同時投与する。一部の実施形態では、NS3阻害化合物、インターフェロン α 、およびインターフェロン γ を、本発明の方法の所望の治療期間中に同時投与する。

【0271】

一部の実施形態では、本発明は、患者のHCV感染治療に有効な量のI型またはIII型インターフェロン受容体アゴニスト、II型インターフェロン受容体アゴニスト、およびNS3阻害化合物の使用法を提供する。一部の実施形態では、本発明は、患者のHCV感染治療における有効量のIFN- α 、IFN- γ 、およびNS3阻害化合物の使用法を提供する。一実施形態では、本発明は、患者のHCV感染治療における有効量のコンセンサスIFN- α 、IFN- γ 、およびNS3阻害化合物の使用法を提供する。

【0272】

一般に、本発明の方法での使用に適するコンセンサスインターフェロン(CIFN)およびIFN- γ の有効量は、CIFNおよびIFN- γ が共に非PEG化かつ非グリコシル化種である場合では、1 μ gのCIFN:10 μ gのIFN- γ の投与量比で提供される。

【0273】

一実施形態では、本発明は、患者のHCV感染治療に有効量のINFERGEN(登録商標)コンセンサスIFN- α およびIFN- γ を使用するために上述の方法のいずれかを変更したものであって、NS3阻害化合物による所望の治療期間中に、IFN- γ の用量1回分あたり約10 μ g～約300 μ gの量の薬物を含むIFN- γ 投与量の、毎日、隔日、週3回、週2回、毎週、隔週、月3回、月1回、または1日当たりでほぼ連続的もしくは連続的な皮下投与と併せて、INFERGEN(登録商標)の用量1回分あたり約1 μ g～約30 μ gの量の薬物を含むINFERGEN(登録商標)投与量を、毎日、隔日、週3回、週2回、毎週、隔週、月3回、月1回、または1日当たりでほぼ連続的もしくは連続的に患者に皮下投与することを含む方法を提供する。

【0274】

別の実施形態では、本発明は、患者のウイルス感染治療に有効量のINFERGEN(登録商標)コンセンサスIFN- α およびIFN- γ を使用するために上述の方法のいずれかを変更したもの

であって、NS3阻害化合物による所望の治療期間中に、IFN- γ の用量1回分あたり約10 μ g～約100 μ gの量の薬物を含むIFN- γ 投与量の、毎日、隔日、週3回、週2回、毎週、隔週、月3回、月1回、または1日当たりでほぼ連続的もしくは連続的な皮下投与と併せて、INFERGEN(登録商標)の用量1回分あたり約1 μ g～約9 μ gの量の薬物を含むINFERGEN(登録商標)投与量を、毎日、隔日、週3回、週2回、毎週、隔週、月3回、月1回、または1日当たりでほぼ連続的もしくは連続的に患者に皮下投与することを含む方法を提供する。

【0275】

別の実施形態では、本発明は、患者のウイルス感染治療に有効量のINFERGEN(登録商標)コンセンサスIFN- α およびIFN- γ を使用するために上述の方法のいずれかを変更したものであって、NS3阻害化合物による所望の治療期間中に、IFN- γ の用量1回分あたり約10 μ g～約50 μ gの量の薬物を含むIFN- γ 投与量の、毎日、隔日、週3回、週2回、毎週、隔週、月3回、月1回、または1日当たりでほぼ連続的もしくは連続的な皮下投与と併せて、INFERGEN(登録商標)の用量1回分あたり約1 μ gの量の薬物を含むINFERGEN(登録商標)投与量を、毎日、隔日、週3回、週2回、毎週、隔週、月3回、月1回、または1日当たりでほぼ連続的もしくは連続的に患者に皮下投与することを含む方法を提供する。

10

【0276】

別の実施形態では、本発明は、患者のウイルス感染治療に有効量のINFERGEN(登録商標)コンセンサスIFN- α およびIFN- γ を使用するために上述の方法のいずれかを変更したものであって、NS3阻害化合物による所望の治療期間中に、IFN- γ の用量1回分あたり約90 μ g～約100 μ gの量の薬物を含むIFN- γ 投与量の、毎日、隔日、週3回、週2回、毎週、隔週、月3回、月1回、または1日当たりでほぼ連続的もしくは連続的な皮下投与と併せて、INFERGEN(登録商標)の用量1回分あたり約9 μ gの量の薬物を含むINFERGEN(登録商標)投与量を、毎日、隔日、週3回、週2回、毎週、隔週、月3回、月1回、または1日当たりでほぼ連続的もしくは連続的に患者に皮下投与することを含む方法を提供する。

20

【0277】

別の実施形態では、本発明は、患者のウイルス感染治療に有効量のINFERGEN(登録商標)コンセンサスIFN- α およびIFN- γ を使用するために上述のいずれか方法を変更したものであって、NS3阻害化合物による所望の治療期間中に、IFN- γ の用量1回分あたり約200 μ g～約300 μ gの量の薬物を含むIFN- γ 投与量の、毎日、隔日、週3回、週2回、毎週、隔週、月3回、月1回、または1日当たりでほぼ連続的もしくは連続的な皮下投与と併せて、INFERGEN(登録商標)の用量1回分あたり約30 μ gの量の薬物を含むINFERGEN(登録商標)投与量を、毎日、隔日、週3回、週2回、毎週、隔週、月3回、月1回、または1日当たりでほぼ連続的もしくは連続的に患者に皮下投与することを含む方法を提供する。

30

【0278】

別の実施形態では、本発明は、患者のウイルス感染治療に有効量のPEG化コンセンサスIFN- α およびIFN- γ を使用するために上述の方法のいずれかを変更したものであって、NS3阻害化合物による所望の治療期間中に、1週あたり約30 μ g～約1,000 μ gの量の薬物を含むIFN- γ の合計週間投与量の数回分に分けての毎日、隔日、週3回、週2回の皮下投与、またはほぼ連続的もしくは連続的な投与と併せて、PEG-CIFNの用量1回分あたり約4 μ g～約60 μ gの量のCIFNアミノ酸重量を含むPEG化コンセンサスIFN- α (PEG-CIFN)の投与量を、毎週、隔週、月3回、または毎月患者に皮下投与することを含む方法を提供する。

40

【0279】

別の実施形態では、本発明は、患者のウイルス感染治療において有効量のPEG化コンセンサスIFN- α およびIFN- γ を使用するために上述の方法のいずれかを変更したものであって、NS3阻害化合物による所望の治療期間中に、1週あたり約100 μ g～約300 μ gの量の薬物を含むIFN- γ の合計週間投与量の数回分に分けての毎日、隔日、週3回、週2回、またはほぼ連続的もしくは連続的な皮下投与と併せて、PEG-CIFNの用量1回分あたり約18 μ g～約24 μ gの量のCIFNアミノ酸重量を含むPEG化コンセンサスIFN- α (PEG-CIFN)の投与量を、毎週、隔週、月3回、または毎月患者に皮下投与することを含む方法を提供する。

【0280】

50

一般に、本発明の方法での使用に適するIFN- α 2aもしくは2bもしくは2cおよびIFN- γ の有効量は、IFN- α 2aもしくは2bもしくは2cおよびIFN- γ が共に非PEG化かつ非グリコシル化種である場合では、1百万単位(MU)のIFN- α 2aもしくは2bもしくは2c:30 μ gのIFN- γ の投与量比で提供される。

【0281】

別の実施形態では、患者のウイルス感染治療において有効量のIFN- α 2aもしくは2bもしくは2cとIFN- γ を使用するために上述の方法のいずれかを変更したものであって、NS3阻害化合物による所望の治療期間中に、IFN- γ の用量1回分あたり約30 μ g～約600 μ gの量の薬物を含むIFN- γ 投与量の毎日、隔日、週2回、または1日当たりでほぼ連続的もしくは連続的な皮下投与と併せて、IFN- α 2a、2b、または2cの用量1回分あたり約1MU～約20MUの量の薬物を含むIFN- α 2a、2b、または2cの投与量を、毎日、隔日、週3回、週2回、または1日当たりでほぼ連続的もしくは連続的に患者に皮下投与することを含む方法を提供する。

10

【0282】

別の実施形態では、患者のウイルス感染治療において有効量のIFN- α 2aもしくは2bもしくは2cとIFN- γ を使用するために上述の方法のいずれかを変更したものであって、NS3阻害化合物による所望の治療期間中に、IFN- γ の用量1回分あたり約100 μ gの量の薬物を含むIFN- γ 投与量の毎日、隔日、週2回、または1日当たりでほぼ連続的もしくは連続的な皮下投与と併せて、IFN- α 2a、2b、または2cの用量1回分あたり約3MUの量の薬物を含むIFN- α 2a、2b、または2cの投与量を、毎日、隔日、週3回、週2回、または1日当たりでほぼ連続的もしくは連続的に患者に皮下投与することを含む方法を提供する。

20

【0283】

別の実施形態では、患者のウイルス感染治療において有効量のIFN- α 2aもしくは2bもしくは2cとIFN- γ を使用するために上述の方法のいずれかを変更したものであって、NS3阻害化合物による所望の治療期間中に、IFN- γ の用量1回分あたり約300 μ gの量の薬物を含むIFN- γ 投与量の毎日、隔日、週2回、または1日当たりでほぼ連続的もしくは連続的な皮下投与と併せて、IFN- α 2a、2b、または2cの用量1回分あたり約10MUの量の薬物を含むIFN- α 2a、2b、または2cの投与量を、毎日、隔日、週3回、週2回、または1日当たりでほぼ連続的もしくは連続的に患者に皮下投与することを含む方法を提供する。

30

【0284】

別の実施形態では、本発明は、患者のウイルス感染治療において有効量のPEGASYS(登録商標)PEG化IFN- α 2aおよびIFN- γ を使用するために上述の方法のいずれかを変更したものであって、NS3阻害化合物の所望の治療期間中に、1週あたり約30 μ g～約1,000 μ gの量の薬物を含むIFN- γ の合計週間投与量の数回分に分けての毎日、隔日、週3回、もしくは週2回の皮下投与、またはほぼ連続的もしくは連続的な投与と併せて、PEGASYS(登録商標)の用量1回分あたり約90 μ g～約360 μ gの量の薬物を含むPEGASYS(登録商標)の投与量を、毎週、隔週、月3回、または毎月患者に皮下投与することを含む方法を提供する。

【0285】

別の実施形態では、本発明は、患者のウイルス感染治療において有効量のPEGASYS(登録商標)PEG化IFN- α 2aおよびIFN- γ を使用するために上述の方法のいずれかを変更したものであって、NS3阻害化合物の所望の治療期間中に、1週あたり約100 μ g～約300 μ gの量の薬物を含むIFN- γ の合計週間投与量の数回分に分けての毎日、隔日、週3回、もしくは週2回の皮下投与、またはほぼ連続的もしくは連続的な投与と併せて、PEGASYS(登録商標)の用量1回分あたり約180 μ gの量の薬物を含むPEGASYS(登録商標)の投与量を、毎週、隔週、月3回、または毎月患者に皮下投与することを含む方法を提供する。

40

【0286】

別の実施形態では、本発明は、患者のウイルス感染治療において有効量のPEG-INTRON(登録商標)PEG化IFN- α 2bおよびIFN- γ を使用するために上述の方法のいずれかを変更したものであって、NS3阻害化合物の所望の治療期間中に、1週あたり約30 μ g～約1000 μ gの量の薬物を含むIFN- γ の合計週間投与量の数回分に分けての毎日、隔日、週3回、もしくは

50

週2回の皮下投与、またはほぼ連続的もしくは連続的な投与と併せて、体重1kg当たりPEG-INTRON(登録商標)の用量1回分当たり約0.75 μ g～約3.0 μ gの量の薬物を含むPEG-INTRON(登録商標)投与量を、毎週、隔週、週3回、または毎月患者に皮下投与することを含む方法を提供する。

【0287】

別の実施形態では、本発明は、患者のウイルス感染治療において有効量のPEG-INTRON(登録商標)PEG化IFN- α 2bおよびIFN- γ を使用するために上述の方法のいずれかを変更したものであって、NS3阻害化合物の所望の治療期間中に、1週当たり約100 μ g～約300 μ gの量の薬物を含むIFN- γ の合計週間投与量の数回分に分けての毎日、隔日、週3回、もしくは週2回の皮下投与、またはほぼ連続的もしくは連続的な投与と併せて、体重1kg当たり、PEG-INTRON(登録商標)の用量1回当たり約1.5 μ gの量の薬物を含むPEG-INTRON(登録商標)投与量を、毎週、隔週、週3回、または毎月患者に皮下投与することを含む方法を提供する。

10

【0288】

一実施形態では、本発明は、有効量のNS3阻害剤およびINFERGEN(登録商標)コンセンサスIFN- α 9 μ gを毎日または週3回皮下投与し、リバビリンを毎日経口投与する投与計画を、HCV感染症に罹患した人に、48週の治療期間中に投与することを含むために上述の方法のいずれかを変更したものを提供する。本実施形態では、リバビリンは、1000mg量が体重75kg未満の人に、および1200mg量が体重75kg以上の人に投与される。

【0289】

20

一実施形態では、本発明は、有効量のNS3阻害剤およびINFERGEN(登録商標)コンセンサスIFN- α 9 μ gを毎日または週3回皮下投与し、アクトイムン(Actimmune)(登録商標)ヒトIFN- γ 1b 50 μ gを週3回皮下投与し、リバビリンを毎日経口投与する投与計画を、HCV感染症に罹患した人に、48週の治療期間中に投与することを含むために上述の方法のいずれかを変更したものを提供する。本実施形態では、リバビリンは、1000mg量が体重75kg未満の人に、および1200mg量が体重75kg以上の人に投与される。

【0290】

一実施形態では、本発明は、有効量のNS3阻害剤およびINFERGEN(登録商標)コンセンサスIFN- α 9 μ gを毎日または週3回皮下投与し、アクトイムン(Actimmune)(登録商標)ヒトIFN- γ 1b 100 μ gを週3回皮下投与し、リバビリンを毎日経口投与する投与計画を、HCV感染症に罹患した人に、48週の治療期間中に投与することを含むために上述の方法のいずれかを変更したものを提供する。本実施形態では、リバビリンは、1000mg量が体重75kg未満の人に、および1200mg量が体重75kg以上の人に投与される。

30

【0291】

一実施形態では、本発明は、有効量のNS3阻害剤およびINFERGEN(登録商標)コンセンサスIFN- α 9 μ gを毎日または週3回皮下投与し、アクトイムン(Actimmune)(登録商標)ヒトIFN- γ 1b 50 μ gを週3回皮下投与する投与計画を、HCV感染症に罹患した人に、48週の治療期間中に投与することを含むために上述の方法のいずれかを変更したものを提供する。

【0292】

一実施形態では、本発明は、有効量のNS3阻害剤およびINFERGEN(登録商標)コンセンサスIFN- α 9 μ gを毎日または週3回皮下投与し、アクトイムン(Actimmune)(登録商標)ヒトIFN- γ 1b 100 μ gを週3回皮下投与する投与計画を、HCV感染症に罹患した人に、48週の治療期間中に投与することを含むために上述の方法のいずれかを変更したものを提供する。

40

【0293】

一実施形態では、本発明は、有効量のNS3阻害剤およびINFERGEN(登録商標)コンセンサスIFN- α 9 μ gを毎日または週3回皮下投与し、アクトイムン(Actimmune)(登録商標)ヒトIFN- γ 1b 25 μ gを週3回皮下投与し、リバビリンを毎日経口投与する投与計画を、HCV感染症に罹患した人に、48週の治療期間中に投与することを含むために上述の方法のいずれかを変更したものを提供する。本実施形態では、リバビリンは、1000mg量が体重75kg未満の人に、および1200mg量が体重75kg以上の人に投与される。

50

【0294】

一実施形態では、本発明は、有効量のNS3阻害剤およびINFERGEN(登録商標)コンセンサスIFN- α 9 μ gを毎日または週3回皮下投与し、アクトイムン(Actimmune)(登録商標)ヒトIFN- γ 1b 200 μ gを週3回皮下投与し、リバビリンを毎日経口投与する投与計画を、HCV感染症に罹患した人に、48週の治療期間中に投与することを含むために上述の方法のいずれかを変更したものを提供する。本実施形態では、リバビリンは、1000mg量が体重75kg未満の人に、および1200mg量が体重75kg以上の人に投与される。

【0295】

一実施形態では、本発明は、有効量のNS3阻害剤およびINFERGEN(登録商標)コンセンサスIFN- α 9 μ gを毎日または週3回皮下投与し、アクトイムン(Actimmune)(登録商標)ヒトIFN- γ 1b 25 μ gを週3回皮下投与する投与計画を、HCV感染症に罹患した人に、48週の治療期間中に投与することを含むために上述の方法のいずれかを変更したものを提供する。

10

【0296】

一実施形態では、本発明は、有効量のNS3阻害剤およびINFERGEN(登録商標)コンセンサスIFN- α 9 μ gを毎日または週3回皮下投与し、アクトイムン(Actimmune)(登録商標)ヒトIFN- γ 1b 200 μ gを週3回皮下投与する投与計画を、HCV感染症に罹患した人に、48週の治療期間中に投与することを含むために上述の方法のいずれかを変更したものを提供する。

【0297】

一実施形態では、本発明は、有効量のNS3阻害剤およびモノPEG(30kD、直鎖状)化コンセンサスIFN- α 100 μ gを10日毎または毎週皮下投与し、リバビリンを毎日経口投与する投与計画を、HCV感染症に罹患した人に、48週の治療期間中に投与することを含むために上述の方法のいずれかを変更したものを提供する。本実施形態では、リバビリンは、1000mg量が体重75kg未満の人に、および1200mg量が体重75kg以上の人に投与される。

20

【0298】

一実施形態では、本発明は、有効量のNS3阻害剤およびモノPEG(30kD、直鎖状)化コンセンサスIFN- α 100 μ gを10日毎または毎週皮下投与し、アクトイムン(Actimmune)(登録商標)ヒトIFN- γ 1b 50 μ gを週3回皮下投与し、リバビリンを毎日経口投与する投与計画を、HCV感染症に罹患した人に、48週の治療期間中に投与することを含むために上述の方法のいずれかを変更したものを提供する。本実施形態では、リバビリンは、1000mg量が体重75kg未満の人に、および1200mg量が体重75kg以上の人に投与される。

30

【0299】

一実施形態では、本発明は、有効量のNS3阻害剤およびモノPEG(30kD、直鎖状)化コンセンサスIFN- α 100 μ gを10日毎または毎週皮下投与し、アクトイムン(Actimmune)(登録商標)ヒトIFN- γ 1b 100 μ gを週3回皮下投与し、リバビリンを毎日経口投与する投与計画を、HCV感染症に罹患した人に、48週の治療期間中に投与することを含むために上述の方法のいずれかを変更したものを提供する。本実施形態では、リバビリンは、1000mg量が体重75kg未満の人に、および1200mg量が体重75kg以上の人に投与される。

【0300】

一実施形態では、本発明は、有効量のNS3阻害剤およびモノPEG(30kD、直鎖状)化コンセンサスIFN- α 100 μ gを10日毎または毎週皮下投与し、アクトイムン(Actimmune)(登録商標)ヒトIFN- γ 1b 50 μ gを週3回皮下投与する投与計画を、HCV感染症に罹患した人に、48週の治療期間中に投与することを含むために上述の方法のいずれかを変更したものを提供する。

40

【0301】

一実施形態では、本発明は、有効量のNS3阻害剤およびモノPEG(30kD、直鎖状)化コンセンサスIFN- α 100 μ gを10日毎または毎週皮下投与し、アクトイムン(Actimmune)(登録商標)ヒトIFN- γ 1b 100 μ gを週3回皮下投与する投与計画を、HCV感染症に罹患した人に、48週の治療期間中に投与することを含むために上述の方法のいずれかを変更したものを提供する。

【0302】

50

一実施形態では、本発明は、有効量のNS3阻害剤およびモノPEG(30kD、直鎖状)化コンセンサスIFN- α 150 μ gを10日毎または毎週に皮下投与し、リバビリンを毎日経口投与する投与計画を、HCV感染症に罹患した人に、48週の治療期間中に投与することを含むために上述の方法のいずれかを変更したものを提供する。本実施形態では、リバビリンは、1000mg量が体重75kg未満の人に、および1200mg量が体重75kg以上の人に投与される。

【0303】

一実施形態では、本発明は、有効量のNS3阻害剤およびモノPEG(30kD、直鎖状)化コンセンサスIFN- α 150 μ gを10日毎または毎週皮下投与し、アクトイムン(Actimmune)(登録商標)ヒトIFN- γ 1b 50 μ gを週3回皮下投与し、リバビリンを毎日経口投与する投与計画を、HCV感染症に罹患した人に、48週の治療期間中に投与することを含むために上述の方法のいずれかを

10

【0304】

一実施形態では、本発明は、有効量のNS3阻害剤およびモノPEG(30kD、直鎖状)化コンセンサスIFN- α 150 μ gを10日毎または毎週皮下投与し、アクトイムン(Actimmune)(登録商標)ヒトIFN- γ 1b 100 μ gを週3回皮下投与し、リバビリンを毎日経口投与する投与計画を、HCV感染症に罹患した人に、48週の治療期間中に投与することを含むために上述の方法のいずれかを

【0305】

一実施形態では、本発明は、有効量のNS3阻害剤およびモノPEG(30kD、直鎖状)化コンセンサスIFN- α 150 μ gを10日毎または毎週皮下投与し、アクトイムン(Actimmune)(登録商標)ヒトIFN- γ 1b 50 μ gを週3回皮下投与する投与計画を、HCV感染症に罹患した人に、48週の治療期間中に投与することを含むために上述の方法のいずれかを

20

【0306】

一実施形態では、本発明は、有効量のNS3阻害剤およびモノPEG(30kD、直鎖状)化コンセンサスIFN- α 150 μ gを10日毎または毎週皮下投与し、アクトイムン(Actimmune)(登録商標)ヒトIFN- γ 1b 100 μ gを週3回皮下投与する投与計画を、HCV感染症に罹患した人に、48週の治療期間中に投与することを含むために上述の方法のいずれかを

30

【0307】

一実施形態では、本発明は、有効量のNS3阻害剤およびモノPEG(30kD、直鎖状)化コンセンサスIFN- α 200 μ gを10日毎または毎週皮下投与し、リバビリンを毎日経口投与する投与計画を、HCV感染症に罹患した人に、48週の治療期間中に投与することを含むために上述の方法のいずれかを

【0308】

一実施形態では、本発明は、有効量のNS3阻害剤およびモノPEG(30kD、直鎖状)化コンセンサスIFN- α 200 μ gを10日毎または毎週皮下投与し、アクトイムン(Actimmune)(登録商標)ヒトIFN- γ 1b 50 μ gを週3回皮下投与し、リバビリンを毎日経口投与する投与計画を、HCV感染症に罹患した人に、48週の治療期間中に投与することを含むために上述の方法のいずれかを

40

【0309】

一実施形態では、本発明は、有効量のNS3阻害剤およびモノPEG(30kD、直鎖状)化コンセンサスIFN- α 200 μ gを10日毎または毎週皮下投与し、アクトイムン(Actimmune)(登録商標)ヒトIFN- γ 1b 100 μ gを週3回皮下投与し、リバビリンを毎日経口投与する投与計画を、HCV感染症に罹患した人に、48週の治療期間中に投与することを含むために上述の方法のいずれかを

50

75kg未満の人に、および1200mg量が体重75kg以上に人に投与される。

【0310】

一実施形態では、本発明は、有効量のNS3阻害剤およびモノPEG(30kD、直鎖状)化コンセンサスIFN- α 200 μ gを10日毎または毎週皮下投与し、アクトイムン(Actimmune)(登録商標)ヒトIFN- γ 1b 50 μ gを週3回皮下投与する投与計画を、HCV感染症に罹患した人に、48週の治療期間中に投与することを含むために上述の方法のいずれかを変更したものを提供する。

【0311】

一実施形態では、本発明は、有効量のNS3阻害剤およびモノPEG(30kD、直鎖状)化コンセンサスIFN- α 200 μ gを10日毎または毎週皮下投与し、アクトイムン(Actimmune)(登録商標)ヒトIFN- γ 1b 100 μ gを週3回皮下投与する投与計画を、HCV感染症に罹患した人に、48週の治療期間中に投与することを含むために上述の方法のいずれかを変更したものを提供する。

10

【0312】

NS3阻害剤、I型インターフェロン受容体アゴニスト(例えばIFN- α)、およびII型インターフェロン受容体アゴニスト(例えばIFN- γ)を投与することを含む上述の方法のいずれかは、TNF- α アンタゴニスト(例えば、ピルフェニドンやピルフェニドン類似物以外のTNF- α アンタゴニスト)の有効量を投与することによって増強することができる。典型的には、そのような併用療法での使用に好適なTNF- α アンタゴニスト類に限定するものではなく、ENBREL(登録商標)、REMICADE(登録商標)、およびHUMIRA(商標)を含む。

20

【0313】

一実施形態では、本発明は、患者におけるHCV感染症の治療に、有効量のENBREL(登録商標);有効量のIFN- α ;有効量のINF- γ ;および有効量のNS3阻害剤を、所望の治療期間中に、約0.1 μ g~約23mg、約0.1 μ g~約1 μ g、約1 μ g~約10 μ g、約10 μ g~約100 μ g、約100 μ g~約1mg、約1mg~約5mg、約5mg~約10mg、約10mg~約15mg、約15mg~約20mg、または約20mg~約23mgの量のENBREL(登録商標)を含むENBREL(登録商標)投与量を毎日、隔日、週3回、週2回、毎週、隔週、週3回、月1回、または隔月に1回、あるいは1日当たりでほぼ連続的または連続的に患者に皮下投与することを含む使用方法を提供する。

【0314】

一実施形態では、本発明は、患者におけるHCV感染症の治療に、有効量のREMICADE(登録商標);有効量のIFN- α ;有効量のINF- γ ;および有効量のNS3阻害剤を、所望の治療期間中に、約0.1mg/kg~約4.5mg/kg、約0.1mg/kg~約0.5mg/kg、約0.5mg/kg~約1.0mg/kg、約1.0mg/kg~約1.5mg/kg、約1.5mg/kg~約2.0mg/kg、約2.0mg/kg~約2.5mg/kg、約2.5mg/kg~約3.0mg/kg、約3.0mg/kg~約3.5mg/kg、約3.5mg/kg~約4.0mg/kg、または約4.0mg/kg~約4.5mg/kgの量のREMICADE(登録商標)を含むREMICADE(登録商標)投与量を毎日、隔日、週3回、週2回、毎週、隔週、週3回、月1回、または隔月に1回、あるいは1日当たりでほぼ連続的または連続的に毎日、患者に静脈に投与することを含む使用方法を提供する。

30

【0315】

一実施形態では、本発明は、患者におけるHCV感染症の治療に、有効量のHUMIRA(商標);有効量のIFN- α ;有効量のINF- γ ;および有効量のNS3阻害剤を、所望の治療期間中に、約0.1 μ g~約35mg、約0.1 μ g~約1 μ g、約1 μ g~約10 μ g、約10 μ g~約100 μ g、約100 μ g~約1mg、約1mg~約5mg、約5mg~約10mg、約10mg~約15mg、約15mg~約20mg、約20mg~約25mg、約25mg~約30mg、または約30mg~約35mgの量のHUMIRA(商標)を含むHUMIRA(商標)投与量を毎日、隔日、週3回、週2回、毎週、隔週、週3回、月1回、または隔月に1回、あるいは1日当たりでほぼ連続的または連続的に毎日、患者に皮下投与することを含む使用方法を提供する。

40

【0316】

[ピルフェニドンとの併用療法]

多くの実施形態では、本方法は、前記のようにNS3阻害化合物と、ピルフェニドンまたはピルフェニドン類似物の有効量とを投与することを含む、併用療法を提供する。いくつ

50

かの実施形態では、NS3阻害化合物、1つまたは複数のI型インターフェロン受容体アゴニスト(類)、およびピルフェニドンまたはピルフェニドン類似物は、本発明の治療方法で併用投与される。ある種の実施形態では、1つのNS3阻害化合物、I型インターフェロン受容体アゴニスト、およびピルフェニドン(またはピルフェニドン類似物)が併用投与される。他の実施形態では、NS3阻害化合物、I型インターフェロン受容体アゴニスト、II型インターフェロン受容体アゴニスト、およびピルフェニドン(またはピルフェニドン類似物)が併用投与される。本願明細書での使用に好適なI型インターフェロン受容体アゴニスト類は、インターフェロン α 2a、インターフェロン α 2b、インターフェロンアルファコン-1、ならびにPEG化IFN- α 類などのいずれのIFN- α をも含有し、PEG化IFN- α 類はPEG化インターフェロン- α 2a、PEG化インターフェロン- α 2b、およびPEG化コンセンサスインターフェロン類などであり、PEG化コンセンサスインターフェロン類はモノPEG(30kD、直鎖状)化コンセンサスインターフェロンなどである。本願明細書での使用に好適なII型インターフェロン受容体アゴニスト類は、いずれのインターフェロン γ をも含有する。

10

【0317】

ピルフェニドンまたはピルフェニドン類似物は、月1回、月2回、月3回、週1回、週2回、週3回、週4回、週5回、週6回、毎日、または1日用量を1日1回～1日5回に分割して約1日～約1週、約2週～約4週、約1月～約2月、約2月～約4カ月、約4カ月～約6カ月、約6カ月～約8カ月、約8カ月～約1年、約1年～約2年、または約2年～約4年の間あるいはそれ以上の期間に投与することが可能である。

【0318】

20

ピルフェニドンまたは特別のピルフェニドン類似物の有効投与量は、1日当たり1回から5回に分割した用量で経口投与される、約5mg/kg/日～約125mg/kg/日の範囲の体重に基づいた用量、あるいは1日当たり約400mg～約3600mg、または1日当たり約800mg～約2400mg、または1日当たり約1000mg～約1800mg、または1日当たり約1200mg～約1600mgの固定投与量を、含む。線維症の治療に使用に好適な、ピルフェニドンおよび特別のピルフェニドン類似物で、他の用量および剤型のものは、米国特許第5310562号、第5518729号、第5716632号、および第6090822号に記載される。

【0319】

一実施形態では、本発明は、治療有効量のピルフェニドンまたはピルフェニドン類似物を、NS3阻害化合物治療による所望の治療単位の期間中に患者に並行投与することを含有するために上述の方法のいずれかを変更したものを提供する。

30

【0320】

[TNF- α アンタゴニスト類との併用療法]

多くの実施形態では、本方法は、HCV感染症の治療のための併用療法に、有効量の前記NS3阻害化合物と有効量のTNF- α アンタゴニストとを投与することを含む併用療法を提供する。

【0321】

TNF- α アンタゴニストの有効用量は、用量1回分当たり0.1 μ g～40mgであり、例えば用量1回分当たり約0.1 μ g～約0.5 μ g、用量1回分当たり約0.5 μ g～約1.0 μ g、用量1回分当たり約1.0 μ g～約5.0 μ g、用量1回分当たり約5.0 μ g～約10 μ g、用量1回分当たり約10 μ g～約20 μ g、用量1回分当たり約20 μ g～約30 μ g、用量1回分当たり約30 μ g～約40 μ g、用量1回分当たり約40 μ g～約50 μ g、用量1回分当たり約50 μ g～約60 μ g、用量1回分当たり約60 μ g～約70 μ g、用量1回分当たり約70 μ g～約80 μ g、用量1回分当たり約80 μ g～100 μ g、用量1回分当たり約100 μ g～約150 μ g、用量1回分当たり約150 μ g～約200 μ g、用量1回分当たり約200 μ g～約250 μ g、用量1回分当たり約250 μ g～約300 μ g、用量1回分当たり約300 μ g～約400 μ g、用量1回分当たり約400 μ g～500 μ g、用量1回分当たり約500 μ g～約600 μ g、用量1回分当たり約600 μ g～約700 μ g、用量1回分当たり約700 μ g～約800 μ g、用量1回分当たり約800 μ g～約900 μ g、用量1回分当たり約900 μ g～約1000 μ g、用量1回分当たり約1mg～約10mg、用量1回分当たり約10mg～約15mg、用量1回分当たり約15mg～約20mg、用量1回分当たり約20mg～約25mg、用量1回分当たり約25mg～約30mg、用量1回分当たり約3

40

50

0mg～約35mg、または用量1回分当たり約35mg～約40mgである。

【0322】

いくつかの実施形態では、TNF- α アンタゴニストの有効投与量は、mg/kg体重として表す。これらの実施形態では、TNF- α アンタゴニストの有効投与量は、約0.1mg/kg体重～約10mg/kg体重であり、例えば約0.1mg/kg体重～約0.5mg/kg体重、約0.5mg/kg体重～1.0mg/kg体重、約1.0mg/kg体重～約2.5mg/kg体重、約2.5mg/kg体重～約5.0mg/kg体重、約5.0mg/kg体重～約7.5mg/kg体重、または約7.5mg/kg体重～約10 mg/kg体重である。

【0323】

多くの実施形態では、TNF- α アンタゴニストは、約1日から7日間、または約1週間～約2週間、または約2週間～約3週間、または約3週間～約4週間、または約1カ月～約2カ月、または約3カ月～約4カ月、または約4カ月～約6カ月、または約6カ月～約8カ月、または約8月～約12カ月、または少なくとも1年の間投与されるが、さらに長期間投与できる。TNF- α アンタゴニストは、1日3回、1日2回、毎日、隔日、週2回、週3回、毎週、隔週、週3回、月1回、ほぼ連続的または連続的に投与可能である。

【0324】

多くの実施形態では、TNF- α アンタゴニストを多重用量で投与する。例えば、TNF- α アンタゴニストは、月1回、月2回、週3回、隔週、毎週、週2回、週3回、週4回、週5回、週6回、隔日、毎日、1日2回、または1日3回、実質的に継続的か、あるいは継続的に、約1日～約1週、約2週～約4週、約1月～約2月、約2月～約4月、約4月～約6月、約6月～約8月、約8月～約1年、約1年～約2年、または約2年～約4年あるいはそれ以上の期間投与する。

【0325】

TNF- α アンタゴニストおよびNS3阻害剤は、一般的に別々の製剤が投与される。TNF- α アンタゴニストおよびNS3阻害剤は、ほぼ同時に、あるいは、約30分、約1時間、約2時間、約4時間、約8時間、約16時間、約24時間、約36時間、約72時間、約4日、約7日、または約2週以内に、相互に投与できる。

【0326】

一実施形態では、本発明は、患者のHCV感染治療に有効量のTNF- α アンタゴニストと有効量のNS3阻害剤とを、NS3阻害化合物による所望の治療期間中に、TNF- α アンタゴニスト用量1回分当たり約0.1 μ g～約40mgの量を含むTNF- α アンタゴニスト投与量を毎日、隔日、週3回、または週2回、あるいは1日当たりでのほぼ連続的または連続的に、患者に皮下投与することを含む使用方法を提供する。

【0327】

一実施形態では、本発明は、患者のHCV感染治療に有効量のENBREL(登録商標)と有効量のNS3阻害剤とを、NS3阻害化合物による所望の治療期間中に、ENBREL(登録商標)用量1回分当たり約0.1 μ g～約23mg、約0.1 μ g～約1 μ g、約1 μ g～約10 μ g、約10 μ g～約100 μ g、約100 μ g～約1mg、約1mg～約5mg、約5mg～約10mg、約10mg～約15mg、約15mg～約20mg、または約20mg～約23mgの量を含むENBREL(登録商標)投与量を毎日、隔日、週3回、週2回、毎週、隔週、週3回、月1回、または隔月に1回、あるいは1日当たりでほぼ連続的または連続的に、患者に皮下投与することを含む使用方法を提供する。

【0328】

一実施形態では、本発明は、患者のHCV感染治療に有効量のREMICADE(登録商標)と有効量のNS3阻害剤とを、NS3阻害化合物による所望の治療期間中に、REMICADE(登録商標)用量1回分当たり約0.1mg/kg～約4.5mg/kg、約0.1mg/kg～約0.5mg/kg、約0.5mg/kg～約1.0mg/kg、約1.0mg/kg～約1.5mg/kg、約1.5mg/kg～約2.0mg/kg、約2.0mg/kg～約2.5mg/kg、約2.5mg/kg～約3.0mg/kg、約3.0mg/kg～約3.5mg/kg、約3.5mg/kg～約4.0mg/kg、または約4.0mg/kg～約4.5mg/kgの量を含むREMICADE(登録商標)投与量を毎日、隔日、週3回、週2回、毎週、隔週、週3回、月1回、または隔月に1回、あるいは1日当たりでほぼ連続的または連続的に、患者に静脈投与することを含む使用方法を提供する。

【0329】

一実施形態では、本発明は、患者のHCV感染治療に有効量のHUMIRA(商標)と有効量のNS3

10

20

30

40

50

阻害剤とを、NS3阻害化合物による所望の治療期間中に、HUMIRA(商標)用量1回分当たり約0.1 μ g～約35mg、約0.1 μ g～約1 μ g、約1 μ g～約10 μ g、約10 μ g～約100 μ g、約100 μ g～約1mg、約1mg～約5mg、約5mg～約10mg、約10mg～約15mg、約15mg～約20mg、約20mg～約25mg、約25mg～約30mg、または約30mg～約35mgの量を含むHUMIRA(商標)投与量を毎日、隔日、週3回、週2回、毎週、隔週、週3回、月1回、または隔月に1回、あるいは1日当たりでほぼ連続的または連続的に、患者に皮下投与することを含む使用方法を提供する。

【0330】

[サイモシン α との併用療法]

多くの実施形態では、本方法は、HCV感染症の治療に有効量の前記NS3阻害化合物と有効量のサイモシン α とを投与することを含む、HCV感染症の併用療法を提供する。

10

【0331】

サイモシン α の有効量は、約0.5mg～約5mg、例えば約0.5mg～約1.0mg、約1.0mg～約1.5mg、約1.5mg～約2.0mg、約2.0mg～約2.5mg、約2.5mg～約3.0mg、約3.0mg～約3.5mg、約3.5mg～約4.0mg、約4.0mg～約4.5mg、または約4.5mg～約5.0mgの範囲にある。特別の実施形態では、サイモシン α は、1.0mgまたは1.6mgの量を含む用量で投与される。

【0332】

一実施形態では、本発明は、患者のHCV感染治療に有効量のZADAXIN(商標)サイモシン α と有効量のNS3阻害剤とを、NS3阻害化合物による所望の治療期間中に、用量1回分当たり約1.0mg～約1.6mgの量を含むZADAXIN(商標)投与量を週2回患者に皮下投与することを含む使用方法を提供する。

20

【0333】

[TNF- α アンタゴニストおよびインターフェロンとの併用療法]

いくつかの実施形態では、本発明は、HCV感染症の人に、有効量のNS3阻害剤、ならびに有効量のTNF- α アンタゴニスト、および有効量の1つまたは複数のインターフェロン類を投与することを含む治療方法を提供する。

【0334】

一実施形態では、本発明は、患者のHCV感染治療に有効量のIFN- γ と有効量のTNF- α アンタゴニストとを使用するために上述の方法のいずれかを変更したものであって、NS3阻害化合物による所望の治療期間中に、TNF- α アンタゴニストの用量1回分当たり約0.1 μ g～約40mg量を含むTNF- α アンタゴニスト投与量の毎日、隔日、週3回、もしくは週2回の皮下投与、または1日当たりでのほぼ連続的または連続的な投与と併せて、IFN- γ の用量1回分当たり約10 μ g～約300 μ gの量の薬物を含むIFN- γ 投与量を毎日、隔日、週3回、週2回、毎週、隔週、週3回、月1回、または1日当たりでほぼ連続的または連続的に患者に皮下投与することを含む方法を提供する。

30

【0335】

一実施形態では、本発明は、患者のHCV感染治療に有効量のIFN- γ と有効量のTNF- α アンタゴニストとを使用するために上述の方法のいずれかを変更したものであって、NS3阻害化合物による所望の治療期間中に、TNF- α アンタゴニストの用量1回分当たり約0.1 μ g～約40mg量を含むTNF- α アンタゴニスト投与量の毎日、隔日、週3回、もしくは週2回の皮下投与、または1日当たりでのほぼ連続的または連続的な投与と併せて、IFN- γ 投与の用量1回分当たり10 μ g～約100 μ gの量の薬物を含むIFN- γ 投与量を毎日、隔日、週3回、週2回、毎週、隔週、週3回、月1回、または1日当たりでほぼ連続的または連続的に患者に皮下投与することを含む方法を提供する。

40

【0336】

別の実施形態では、本発明は、患者のウイルス感染治療に有効量のIFN- γ と有効量のTNF- α アンタゴニストとを使用するために上述の方法のいずれかを変更したものであって、NS3阻害化合物による所望の治療期間中に、TNF- α アンタゴニストの用量1回分当たり約0.1 μ g～約40mgの量を含むTNF- α アンタゴニスト投与量の毎日、隔日、週3回、もしくは週2回の皮下投与、または1日当たりでのほぼ連続的もしくは連続的な投与を併せて、1週当たり約30 μ g～約1000 μ gの量の薬物を含むIFN- γ の合計週間投与量の数回分に分けての毎日

50

、隔日、週3回、月3回皮下投与するか、または1日当たりでほぼ連続的もしくは連続的に患者に投与することを含む方法を提供する。

【0337】

別の実施形態では、本発明は、患者のウイルス感染治療に有効量のIFN- γ と有効量のTNF- α アンタゴニストとを使用するために上述の方法のいずれかを変更したものであって、NS3阻害化合物による所望の治療期間中に、TNF- α アンタゴニストの用量1回分当たり約0.1 μ g～約40mgの量を含むTNF- α アンタゴニスト投与量の毎日、隔日、週3回、もしくは週2回の皮下投与、または1日当たりでのほぼ連続的もしくは連続的な投与を併せて、1週当たり約100 μ g～約300 μ gの量の薬物を含むIFN- γ の合計週間投与量の数回分に分けての毎日、隔日、週3回、週2回皮下投与するか、または1日当たりでほぼ連続的もしくは連続的に患者に投与することを含む方法を提供する。

10

【0338】

一実施形態では、本発明は、患者のHCV感染治療に有効量のINFERGEN(登録商標)コンセンサスIFN- α と有効量のTNF- α アンタゴニストとを使用するために上述の方法のいずれかを変更したものであって、NS3阻害化合物による所望の治療期間中に、TNF- α アンタゴニストの用量1回分当たり約0.1 μ g～約40mgの量を含むTNF- α アンタゴニスト投与量の毎日、隔日、週3回、もしくは週2回の投与、または1日当たりでのほぼ連続的もしくは連続的な投与と併せて、INFERGEN(登録商標)の用量1回分当たり約1 μ g～約30 μ gの量の薬物を含むINFERGEN(登録商標)の投与量を、毎日、隔日、週3回、週2回、毎週、隔週、月3回、月1回皮下投与するか、または1日当たりでほぼ連続的または連続的に患者に投与することを含む方法を提供する。

20

【0339】

一実施形態では、本発明は、患者のHCV感染治療に有効量のINFERGEN(登録商標)コンセンサスIFN- α と有効量のTNF- α アンタゴニストとを使用するために上述の方法のいずれかを変更したものであって、NS3阻害化合物による所望の治療期間中に、TNF- α アンタゴニスト用量1回分当たり約0.1 μ g～約40mgの量を含むTNF- α アンタゴニスト投与量の毎日、隔日、週3回、もしくは週2回の皮下投与、または1日当たりでのほぼ連続的もしくは連続的な投与と併せて、INFERGEN(登録商標)の用量1回分当たり約1 μ g～約9 μ gの量の薬物を含むINFERGEN(登録商標)の投与量を、毎日、隔日、週3回、週2回、毎週、隔週、月3回、月1回皮下投与するか、または1日当たりでほぼ連続的もしくは連続的に患者に投与することを含む方法を提供する。

30

【0340】

別の実施形態では、本発明は、患者のウイルス感染治療に有効量のPEG化コンセンサスIFN- α と有効量のTNF- α アンタゴニストとを使用するために上述の方法のいずれかを変更したものであって、NS3阻害化合物による所望の治療期間中に、TNF- α アンタゴニストの用量1回分当たり約0.1 μ g～約40mgの量を含むTNF- α アンタゴニスト投与量の毎日、隔日、週3回、もしくは週2回の皮下投与、または1日当たりでほぼ連続的もしくは連続的な投与と併せて、PEG-CIFNの用量1回分当たり約4 μ g～約60 μ gの量のCIFNアミノ酸を含むPEG化コンセンサスIFN- α (PEG-CIFN)の投与量を毎週、隔週、月3回、または毎月患者に皮下投与することを含む方法を提供する。

40

【0341】

別の実施形態では、本発明は、患者のウイルス感染治療に有効量のPEG化コンセンサスIFN- α と有効量のTNF- α アンタゴニストとを使用するために上述の方法のいずれかを変更したものであって、NS3阻害化合物による所望の治療期間中に、TNF- α アンタゴニストの用量1回分当たり約0.1 μ g～約40mg量を含むTNF- α アンタゴニスト投与量の毎日、隔日、週3回、もしくは週2回の皮下投与、または1日当たりでのほぼ連続的もしくは連続的な投与と併せて、PEG-CIFNの用量1回分当たり約18 μ g～約24 μ gの量のCIFNアミノ酸を含むPEG化コンセンサスIFN- α (PEG-CIFN)の投与量を毎週、隔週、月3回、または毎月患者に皮下投与することを含む方法を提供する。

【0342】

50

別の実施形態では、本発明は、患者のウイルス感染治療に有効量のIFN- α 2aまたはIFN- α 2bまたはIFN- α 2cおよび有効量のTNF- α アンタゴニストを使用するために上述の方法のいずれかを変更したものであって、NS3阻害化合物による所望の治療期間中に、TNF- α アンタゴニストの用量1回分当たり約0.1 μ g～約40mgの量を含むTNF- α アンタゴニスト投与量の毎日、隔日、週3回、もしくは週2回の皮下投与、または1日当たりでのほぼ連続的または連続的な投与と併せて、IFN- α 2a、IFN- α 2bまたはIFN- α 2cの用量1回分当たり約1MU～約20MUの量の薬物を含むIFN- α 2a、IFN- α 2bまたはIFN- α 2cの投与量を毎日、隔日、週3回、週2回皮下投与するか、または1日当たりでほぼ連続的または連続的に患者に投与することを含む方法を提供する。

【0343】

10

別の実施形態では、本発明は、患者のウイルス感染の治療に有効量のIFN- α 2aまたはIFN- α 2bまたはIFN- α 2cおよび有効量のTNF- α アンタゴニストを使用するために上述の方法のいずれかを変更したものであって、NS3阻害化合物による所望の治療期間中に、TNF- α アンタゴニスト用量1回分当たり約0.1 μ g～約40mgの量を含むTNF- α アンタゴニスト投与量の毎日、隔日、週3回、もしくは週2回の皮下投与、または1日当たりでのほぼ連続的または連続的な投与と併せて、IFN- α 2a、IFN- α 2bまたはIFN- α 2cの用量1回分当たり約3MUの量の薬物を含むIFN- α 2a、IFN- α 2bまたはIFN- α 2cの投与量を毎日、隔日、週3回、週2回皮下投与するか、または、1日当たりでほぼ連続的または連続的に患者に投与することを含む方法を提供する。

【0344】

20

別の実施形態では、本発明は、患者のウイルス感染治療に有効量のIFN- α 2aまたはIFN- α 2bまたはIFN- α 2cおよび有効量のTNF- α アンタゴニストを使用するために上述の方法のいずれかを変更したものであって、NS3阻害化合物の所望の治療期間中に、TNF- α アンタゴニスト用量1回分当たり約0.1 μ g～約40mgの量を含むTNF- α アンタゴニスト投与量の毎日、隔日、週3回、もしくは週2回の皮下投与、または1日当たりでのほぼ連続的または連続的な投与と併せて、IFN- α 2a、IFN- α 2bまたはIFN- α 2cの用量1回分当たり約10MUの量の薬物を含むIFN- α 2a、IFN- α 2bまたはIFN- α 2cの投与量を毎日、隔日、週3回、週2回皮下投与するか、または1日当たりでほぼ連続的または連続的に患者に投与することを含む方法を提供する。

【0345】

30

別の実施形態では、本発明は、患者のウイルス感染治療に有効量のPEGASYS(登録商標)PEG化IFN- α 2aおよび有効量のTNF- α アンタゴニストを使用するために上述の方法のいずれかを変更したものであって、NS3阻害化合物による所望の治療期間中に、TNF- α アンタゴニスト用量1回分当たり約0.1 μ g～約40mgの量を含むTNF- α アンタゴニスト投与量の毎日、隔日、週3回、もしくは週2回の皮下投与、または1日当たりでのほぼ連続的または連続的な投与と併せて、PEGASYS(登録商標)用量1回分当たり約90 μ g～約360 μ gの量の薬物を含むPEGASYS(登録商標)の投与量を毎週、隔週、月3回、または毎月患者に皮下投与することを含む方法を提供する。

【0346】

40

別の実施形態では、本発明は、患者のウイルス感染の治療に有効量のPEGASYS(登録商標)PEG化IFN- α 2aおよび有効量のTNF- α アンタゴニストを使用するために上述の方法のいずれかを変更したものであって、NS3阻害化合物による所望の治療期間中に、PEGASYS(登録商標)用量1回分当たり約180 μ gの量の薬物を含むPEGASYS(登録商標)投与量を毎週、隔週、月3回、または毎月患者に皮下投与することを含む、TNF- α アンタゴニスト用量1回分当たり約0.1 μ g～約40mg量を含むTNF- α アンタゴニスト投与量の毎日、隔日、週3回、もしくは週2回の皮下投与、または1日当たりでのほぼ連続的または連続的な投与と併せて、PEGASYS(登録商標)用量1回分当たり約180 μ gの量の薬物を含むPEGASYS(登録商標)投与量を毎週、隔週、月3回、または毎月患者に皮下投与することを含む方法を提供する。

【0347】

別の実施形態では、本発明は、患者のウイルス感染治療に有効量のPEG-INTRON(登録商

50

標)PEG化IFN- α 2bおよび有効量のTNF- α アンタゴニストを使用するために上述の方法のいずれかを変更したものであって、NS3阻害化合物による所望の治療期間中に、TNF- α アンタゴニスト用量1回分当たり約0.1 μ g～約40mgの量を含むTNF- α アンタゴニスト投与量の毎日、隔日、週3回、もしくは週2回の皮下投与、または1日当たりでのほぼ連続的もしくは連続的な投与と併せて、体重1kg、PEG-INTRON(登録商標)の用量1回分当たり約0.75 μ g～約3.0 μ gの量の薬物を含むPEG-INTRON(登録商標)の投与量を毎週、隔週、月3回、または毎月患者に皮下投与することを含む方法を提供する。

【0348】

別の実施形態では、本発明は、患者のウイルス感染治療に有効量のPEG-INTRON(登録商標)PEG化IFN- α 2bおよび有効量のTNF- α アンタゴニストとを使用するために上述の方法のいずれかを変更したものであって、NS3阻害化合物による所望の治療期間中に、TNF- α アンタゴニストの用量1回分当たり約0.1 μ g～約40mgの量を含むTNF- α アンタゴニスト投与量の毎日、隔日、週3回、もしくは週2回の皮下投与、または1日当たりでのほぼ連続的もしくは連続的な投与と併せて、体重1kg、PEG-INTRON(登録商標)の用量1回分当たり約1.5 μ gの量の薬物を含むPEG-INTRON(登録商標)の投与量を毎週、隔週、月3回、または毎月患者に皮下投与することを含む方法を提供する。

【0349】

[他の抗ウイルス薬との併用療法]

HCVのNS3ヘリカーゼ阻害剤類など他の薬剤も、併用療法で興味ある薬物であり、本明細書に記載する併用療法での使用が考慮される。HCVタンパク配列に相補的であってウイルスのコアタンパク質の発現を阻害する、ヘプタザイム(Heptazyme)(商標)などのリボザイムやホスホロチオエートオリゴヌクレオチドも、本明細書に記載する併用療法での使用に好適である。

【0350】

いくつかの実施形態では、追加の抗ウイルス薬(類)は、本発明のNS3阻害化合物による治療の全治療単位期間に投与され、治療の開始および終了の時期を一致させる。他の実施形態では、追加の抗ウイルス薬(類)は、NS3阻害化合物による治療と重複する期間に投与され、例えば追加の抗ウイルス薬(類)治療は、NS3阻害化合物による治療開始前に開始され、NS3阻害化合物による治療の終了前に終了;追加の抗ウイルス薬(類)による治療は、NS3阻害化合物による治療の開始後に開始され、NS3阻害化合物治療の終了後に終了;追加の抗ウイルス薬(類)による治療は、NS3阻害化合物による治療開始後に開始され、NS3阻害化合物による治療終了前に終了;または追加の抗ウイルス薬(類)による治療は、NS3阻害化合物による治療の開始前に開始され、NS3阻害化合物終了後に終了される。

【0351】

NS3阻害化合物は、1つまたは複数の抗ウイルス薬と一緒に(すなわち別個の製剤を同時に;同一の製剤を同時に;別個の製剤を約48時間以内に、約36時間以内に、約24時間以内に、約16時間以内に、約12時間以内に、約8時間以内に、約4時間以内に、約2時間以内に、約1時間以内に、約30分以内に、または約15分以内に投与)投与することが可能である。

【0352】

限定するものではない実施例として、IFN- α 投与計画を特徴とする上述の方法のいずれかは、対象であるIFN- α 投与計画を、NS3阻害化合物による所望の治療期間中に、用量1回分当たり100 μ gの量の薬物を含むモノPEG(30kD、直鎖状)化コンセンサスIFN- α 投与量を週1回、8日に1回、または10日に1回で皮下投与するモノPEG(30kD、直鎖状)化コンセンサスIFN- α 投与計画に置き換えるように変更することが可能である。

【0353】

限定するものではない実施例として、IFN- α 投与計画を特徴とする上述の方法のいずれかは、対象であるIFN- α 投与計画を、NS3阻害化合物による所望の治療期間中に、用量1回分当たり150 μ gの量の薬物を含むモノPEG(30kD、直鎖状)化コンセンサスIFN- α 投与量を週1回、8日に1回、または10日に1回で皮下投与するモノPEG(30kD、直鎖状)化コンセンサスIFN- α 投与計画に置き換えるように変更することが可能である。

【0354】

限定するものではない実施例として、IFN- α 投与計画を特徴とする上述の方法のいずれかは、対象であるIFN- α 投与計画を、NS3阻害化合物による所望の治療期間中に、用量1回分当たり200 μ gの量の薬物を含むモノPEG(30kD、直鎖状)化コンセンサスIFN- α 投与量を週1回、8日に1回、または10日に1回で皮下投与するモノPEG(30kD、直鎖状)化コンセンサスIFN- α 投与計画に置き換えるように変更することが可能である。

【0355】

限定するものではない実施例として、IFN- α 投与計画を特徴とする上述の方法のいずれかは、対象であるIFN- α 投与計画を、NS3阻害化合物による所望の治療期間中に、用量1回分当たり9 μ gの量の薬物を含むインターフェロンアルファコン-1であるINFERGEN(登録商標)投与量を1日1回または週3回で皮下投与するインターフェロンアルファコン-1であるINFERGEN(登録商標)投与計画に置き換えるように変更することが可能である。

10

【0356】

限定するものではない実施例として、IFN- α 投与計画を特徴とする上述の方法のいずれかは、対象であるIFN- α 投与計画を、NS3阻害化合物による所望の治療期間中に、用量1回分当たり15 μ gの量の薬物を含むインターフェロンアルファコン-1であるINFERGEN(登録商標)投与量を1日1回または週3回で皮下投与するインターフェロンアルファコン-1であるINFERGEN(登録商標)投与計画に置き換えるように変更することが可能である。

【0357】

限定するものではない実施例として、IFN- γ の投与計画を特徴とする上述の方法のいずれかは、対象であるIFN- γ の投与計画を、NS3阻害化合物による所望の治療期間中に、用量1回分当たり25 μ gの量の薬物を含むIFN- γ 投与量を週3回で皮下投与するIFN- γ 投与計画に置き換えるように変更することが可能である。

20

【0358】

限定するものではない実施例として、IFN- γ の投与計画を特徴とする上述の方法のいずれかは、対象であるIFN- γ の投与計画を、NS3阻害化合物による所望の治療期間中に、用量1回分当たり50 μ gの量の薬物を含むIFN- γ 投与量を週3回で皮下投与するIFN- γ 投与計画に置き換えるように変更することが可能である。

【0359】

限定するものではない実施例として、IFN- γ の投与計画を特徴とする上述の方法のいずれかは、対象であるIFN- γ の投与計画を、NS3阻害化合物による所望の治療期間中に、用量1回分当たり100 μ gの量の薬物を含むIFN- γ 投与量を週3回で皮下投与するIFN- γ 投与計画に置き換えるように変更することが可能である。

30

【0360】

限定するものではない実施例として、IFN- α およびIFN- γ の併用投与計画を特徴とする上述の方法のいずれかは、対象であるIFN- α およびIFN- γ の併用投与計画を、NS3阻害化合物による所望の治療期間中に、(a)用量1回分当たり100 μ gの量の薬物を含むモノPEG(30kD、直鎖状)化コンセンサスIFN- α 投与量を皮下に週1回、8日に1回、または10日に1回投与すること;および(b)用量1回分当たり50 μ gの量の薬物を含むIFN- γ 投与量を週3回で皮下投与すること;を含むIFN- α およびIFN- γ の併用投与計画に置き換えるように変更することが可能である。

40

【0361】

限定するものではない実施例として、TNFアンタゴニストの投与計画を特徴とする上述の方法のいずれかは、対象であるTNFアンタゴニスト投与計画を、NS3阻害化合物による所望の治療期間中に、(a)エタネルセプト用量1回分当たり25mgの量の薬物を、皮下に週2回、(b)体重1kg、インフリキシマブ用量1回分当たり3mgの量の薬物を静脈中に0、2および6週目に、ならびにその後8週毎に、または(c)アダリムマブ用量1回分当たり40mgの量の薬物を皮下に週1回または2週に1回;のグループから選択されるTNFアンタゴニスト投与量を投与することをを含むTNFアンタゴニスト投与計画に置き換えるように変更することが可能である。

50

【0362】

限定するものではない実施例として、IFN- α およびIFN- γ の併用投与計画を特徴とする上述の方法のいずれかは、対象であるIFN- α およびIFN- γ の併用投与計画を、NS3阻害化合物による所望の治療期間中に、(a)用量1回分当たり100 μ gの量の薬物を含むモノPEG(30 kD、直鎖状)化コンセンサスIFN- α の投与量を週1回、8日に1回、または10日に1回で皮下投与すること;および(b)用量1回分当たり100 μ gの量の薬物を含むIFN- γ 投与量を、週3回で皮下投与すること;を含むIFN- α およびIFN- γ の併用投与計画に置き換えるように変更することが可能である。

【0363】

限定するものではない実施例として、IFN- α およびIFN- γ の併用投与計画を特徴とする上述の方法のいずれかは、対象であるIFN- α およびIFN- γ の併用投与計画を、NS3阻害化合物による所望の治療期間中に、(a)用量1回分当たり150 μ gの量の薬物を含むモノPEG(30 kD、直鎖状)化コンセンサスIFN- α 投与量を週1回、8日に1回、または10日に1回で皮下投与すること;および(b)用量1回分当たり50 μ gの量の薬物を含むIFN- γ 投与量を週3回で皮下投与すること;を含むIFN- α およびIFN- γ の併用投与計画に置き換えるように変更することが可能である。

10

【0364】

限定するものではない実施例として、IFN- α およびIFN- γ の併用投与計画を特徴とする上述の方法のいずれかは、対象であるIFN- α およびIFN- γ の併用投与計画を、NS3阻害化合物による所望の治療期間中に、(a)用量1回分当たり150 μ gの量の薬物を含むモノPEG(30 kD、直鎖状)化コンセンサスIFN- α 投与量を週1回、8日に1回、または10日に1回で皮下投与すること;および(b)用量1回分当たり100 μ gの量の薬物を含むIFN- γ 投与量を週3回で皮下投与すること;を含むIFN- α およびIFN- γ の併用投与計画に置き換えるように変更することが可能である。

20

【0365】

限定するものではない実施例として、IFN- α およびIFN- γ の併用投与計画を特徴とする上述の方法のいずれかは、対象であるIFN- α およびIFN- γ の併用投与計画を、NS3阻害化合物による所望の治療期間中に、(a)用量1回分当たり200 μ gの量の薬物を含むモノPEG(30 kD、直鎖状)化コンセンサスIFN- α 投与量を週1回、8日に1回、または10日に1回で皮下投与すること;および(b)用量1回分当たり50 μ gの量の薬物を含むIFN- γ 投与量を週3回で皮下投与すること;を含むIFN- α およびIFN- γ の併用投与計画に置き換えるように変更することが可能である。

30

【0366】

限定するものではない実施例として、IFN- α およびIFN- γ の併用投与計画を特徴とする上述の方法のいずれかは、対象であるIFN- α およびIFN- γ の併用投与計画を、NS3阻害化合物による所望の治療期間中に、(a)用量1回分当たり200 μ gの量の薬物を含むモノPEG(30 kD、直鎖状)化コンセンサスIFN- α 投与量を週1回、8日に1回、または10日に1回で皮下投与すること;および(b)用量1回分当たり100 μ gの量の薬物を含むIFN- γ 投与量を週3回で皮下投与すること;を含むIFN- α およびIFN- γ の併用投与計画に置き換えるように変更することが可能である。

40

【0367】

限定するものではない実施例として、IFN- α およびIFN- γ の併用投与計画を特徴とする上述の方法のいずれかは、対象であるIFN- α およびIFN- γ の併用投与計画を、NS3阻害化合物による所望の治療期間中に、(a)用量1回分当たり9 μ gの量の薬物を含むインターフェロナルファコン-1であるINFERGEN(登録商標)投与量を週3回で皮下投与すること;および(b)用量1回分当たり25 μ gの量の薬物を含むIFN- γ 投与量を週3回で皮下投与すること;を含むIFN- α およびIFN- γ の併用投与計画に置き換えるように変更することが可能である。

【0368】

限定するものではない実施例として、IFN- α およびIFN- γ の併用投与計画を特徴とする上述の方法のいずれかは、対象であるIFN- α およびIFN- γ の併用投与計画を、NS3阻害化

50

合物による所望の治療期間中に、(a)用量1回分当たり9 μ gの量の薬物を含むインターフェロンアルファコン-1であるINFERGEN(登録商標)投与量を週3回で皮下投与すること;および(b)用量1回分当たり50 μ gの量の薬物を含むIFN- γ 投与量を週3回で皮下投与すること;を含むIFN- α およびIFN- γ の併用投与計画に置き換えるように変更することが可能である。

【0369】

限定するものではない実施例として、IFN- α およびIFN- γ の併用投与計画を特徴とする上述の方法のいずれかは、対象であるIFN- α およびIFN- γ の併用投与計画を、NS3阻害化合物による所望の治療期間中に、(a)用量1回分当たり9 μ gの量の薬物を含むインターフェロンアルファコン-1であるINFERGEN(登録商標)投与量を週3回で皮下投与すること;および(b)用量1回分当たり100 μ gの量の薬物を含むIFN- γ 投与量を週3回で皮下投与すること;を含むIFN- α およびIFN- γ の併用投与計画に置き換えるように変更することが可能である。

10

【0370】

限定するものではない実施例として、IFN- α およびIFN- γ の併用投与計画を特徴とする上述の方法のいずれかは、対象であるIFN- α およびIFN- γ の併用投与計画を、NS3阻害化合物による所望の治療期間中に、(a)用量1回分当たり9 μ gの量の薬物を含むインターフェロンアルファコン-1であるINFERGEN(登録商標)投与量を1日1回で皮下投与すること;および(b)用量1回分当たり25 μ gの量の薬物を含むIFN- γ 投与量を週3回で皮下投与すること;を含むIFN- α およびIFN- γ の併用投与計画に置き換えるように変更することが可能である。

【0371】

20

限定するものではない実施例として、IFN- α およびIFN- γ の併用投与計画を特徴とする上述の方法のいずれかは、対象であるIFN- α およびIFN- γ の併用投与計画を、NS3阻害化合物による所望の治療期間中に、(a)用量1回分当たり9 μ gの量の薬物を含むインターフェロンアルファコン-1であるINFERGEN(登録商標)投与量を1日1回で皮下投与すること;および(b)用量1回分当たり50 μ gの量の薬物を含むIFN- γ 投与量を週3回で皮下投与すること;を含むIFN- α およびIFN- γ の併用投与計画に置き換えるように変更することが可能である。

【0372】

限定するものではない実施例として、IFN- α およびIFN- γ の併用投与計画を特徴とする上述の方法のいずれかは、対象であるIFN- α およびIFN- γ の併用投与計画を、NS3阻害化合物による所望の治療期間中に、(a)用量1回分当たり9 μ gの量の薬物を含むインターフェロンアルファコン-1であるINFERGEN(登録商標)投与量を1日1回で皮下投与すること;および(b)用量1回分当たり100 μ gの量の薬物を含むIFN- γ 投与量を週3回で皮下投与すること;を含むIFN- α およびIFN- γ の併用投与計画に置き換えるように変更することが可能である。

30

【0373】

限定するものではない実施例として、IFN- α およびIFN- γ の併用投与計画を特徴とする上述の方法のいずれかは、対象であるIFN- α およびIFN- γ の併用投与計画を、NS3阻害化合物による所望の治療期間中に、(a)用量1回分当たり15 μ gの量の薬物を含むインターフェロンアルファコン-1であるINFERGEN(登録商標)投与量を週3回で皮下投与すること;および(b)用量1回分当たり25 μ gの量の薬物を含むIFN- γ 投与量を週3回で皮下投与すること;を含むIFN- α およびIFN- γ の併用投与計画に置き換えるように変更することが可能である。

40

【0374】

限定するものではない実施例として、IFN- α およびIFN- γ の併用投与計画を特徴とする上述の方法のいずれかは、対象であるIFN- α およびIFN- γ の併用投与計画を、NS3阻害化合物による所望の治療期間中に、(a)用量1回分当たり15 μ gの量の薬物を含むインターフェロンアルファコン-1であるINFERGEN(登録商標)投与量を週3回で皮下投与すること;および(b)用量1回分当たり50 μ gの量の薬物を含むIFN- γ 投与量を週3回で皮下投与すること;を含むIFN- α およびIFN- γ の併用投与計画に置き換えるように変更することが可能である。

50

。

【0375】

限定するものではない実施例として、IFN- α およびIFN- γ の併用投与計画を特徴とする上述の方法のいずれかは、対象であるIFN- α およびIFN- γ の併用投与計画を、NS3阻害化合物による所望の治療期間中に、(a)用量1回分当たり15 μ gの量の薬物を含むインターフェロンアルファコン-1であるINFERGEN(登録商標)投与量を週3回で皮下投与すること;および(b)用量1回分当たり100 μ gの量の薬物を含むIFN- γ 投与量を週3回で皮下投与すること;を含むIFN- α およびIFN- γ の併用投与計画に置き換えるように変更することが可能である。

。

【0376】

10

限定するものではない実施例として、IFN- α およびIFN- γ の併用投与計画を特徴とする上述の方法のいずれかは、対象であるIFN- α およびIFN- γ の併用投与計画を、NS3阻害化合物による所望の治療期間中に、(a)用量1回分当たり15 μ gの量の薬物を含むインターフェロンアルファコン-1であるINFERGEN(登録商標)投与量を1日1回で皮下投与すること;および(b)用量1回分当たり25 μ gの量の薬物を含むIFN- γ 投与量を週3回で皮下投与すること;を含むIFN- α およびIFN- γ の併用投与計画に置き換えるように変更することが可能である。

【0377】

限定するものではない実施例として、IFN- α およびIFN- γ の併用投与計画を特徴とする上述の方法のいずれかは、対象であるIFN- α およびIFN- γ の併用投与計画を、NS3阻害化合物による所望の治療期間中に、(a)用量1回分当たり15 μ gの量の薬物を含むインターフェロンアルファコン-1であるINFERGEN(登録商標)投与量を1日1回で皮下投与すること;および(b)用量1回分当たり50 μ gの量の薬物を含むIFN- γ 投与量を週3回で皮下投与すること;を含むIFN- α およびIFN- γ の併用投与計画に置き換えるように変更することが可能である。

20

【0378】

限定するものではない実施例として、IFN- α およびIFN- γ の併用投与計画を特徴とする上述の方法のいずれかは、対象であるIFN- α およびIFN- γ の併用投与計画を、NS3阻害化合物による所望の治療期間中に、(a)用量1回分当たり15 μ gの量の薬物を含むインターフェロンアルファコン-1であるINFERGEN(登録商標)投与量を1日1回で皮下投与すること;および(b)用量1回分当たり100 μ gの量の薬物を含むIFN- γ 投与量を週3回で皮下投与すること;を含むIFN- α およびIFN- γ の併用投与計画に置き換えるように変更することが可能である。

30

【0379】

限定するものではない実施例として、IFN- α 、IFN- γ 、およびTNFアンタゴニストの併用投与計画を特徴とする上述の方法のいずれかは、対象であるIFN- α 、IFN- γ 、およびTNFアンタゴニストの併用投与計画を、NS3阻害化合物による所望の治療期間中に、(a)用量1回分当たり100 μ gの量の薬物を含むモノPEG(30kD、直鎖状)化コンセンサスIFN- α 投与量を週1回、8日に1回、または10日に1回で皮下投与すること;(b)用量1回分当たり100 μ gの量の薬物を含むIFN- γ 投与量を週3回で皮下投与すること;および(c)(i)エタネルセプト25mgの量の薬物を皮下に週2回、(ii)体重1kg当たりインフリキシマブ3mgの量の薬物を静脈内に0、2および6週目に、ならびにその後8週おきに、または(iii)アダリムマブ40mg量を皮下に週1回または1週おきに、から選択したTNFアンタゴニスト投与量を投与すること;を含むIFN- α 、IFN- γ 、およびTNFアンタゴニストの併用投与計画に置き換えるように変更することが可能である。

40

【0380】

限定するものではない実施例として、IFN- α 、IFN- γ 、およびTNFアンタゴニストの併用投与計画を特徴とする上述の方法のいずれかは、対象であるIFN- α 、IFN- γ 、およびTNFアンタゴニストの併用投与計画を、NS3阻害化合物による所望の治療期間中に、(a)用量1回分当たり100 μ gの量の薬物を含むモノPEG(30kD、直鎖状)化コンセンサスIFN- α 投与量

50

を週1回、8日に1回、または10日に1回で皮下投与すること；(b)用量1回分当たり50 μ gの量の薬物を含むIFN- γ 投与量を週3回で皮下投与すること；および(c)(i)エタネルセプト25mgの量の薬物を皮下に週2回、(ii)体重1kg当たりインフリキシマブ3mgの量の薬物を静脈内に0、2および6週目に、ならびにその後8週おきに、または(iii)アダリムマブ40mg量を皮下に週1回または1週おきに、から選択したTNFアンタゴニスト投与量を投与すること；を含むIFN- α 、IFN- γ 、およびTNFアンタゴニストの併用投与計画に置き換えるように変更することが可能である。

【0381】

限定するものではない実施例として、IFN- α 、IFN- γ 、およびTNFアンタゴニストの併用投与計画を特徴とする上述の方法のいずれかは、対象であるIFN- α 、IFN- γ 、およびTNFアンタゴニストの併用投与計画を、NS3阻害化合物による所望の治療期間中に、(a)用量1回分当たり150 μ gの量の薬物を含むモノPEG(30kD、直鎖状)化コンセンサスIFN- α 投与量を週1回、8日に1回、または10日に1回で皮下投与すること；(b)用量1回分当たり50 μ gの量の薬物を含むIFN- γ 投与量を週3回で皮下投与すること；および(c)(i)エタネルセプト25mgの量の薬物を皮下に週2回、(ii)体重1kg当たりインフリキシマブ3mgの量の薬物を静脈内に0、2および6週目に、ならびにその後8週おきに、または(iii)アダリムマブ40mg量を皮下に週1回または1週おきに、から選択したTNFアンタゴニスト投与量を投与すること；を含むIFN- α 、IFN- γ 、およびTNFアンタゴニストの併用投与計画に置き換えるように変更することが可能である。

【0382】

限定するものではない実施例として、IFN- α 、IFN- γ 、およびTNFアンタゴニストの併用投与計画を特徴とする上述の方法のいずれかは、対象であるIFN- α 、IFN- γ 、およびTNFアンタゴニストの併用投与計画を、NS3阻害化合物による所望の治療期間中に、(a)用量1回分当たり150 μ gの量の薬物を含むモノPEG(30kD、直鎖状)化コンセンサスIFN- α 投与量を週1回、8日に1回、または10日に1回で皮下投与すること；(b)用量1回分当たり100 μ gの量の薬物を含むIFN- γ 投与量を週3回で皮下投与すること；および(c)(i)エタネルセプト25mgの量の薬物を皮下に週2回、(ii)体重1kg当たりインフリキシマブ3mgの量の薬物を静脈内に0、2および6週目に、ならびにその後8週おきに、または(iii)アダリムマブ40mg量を皮下に週1回または1週おきに、から選択したTNFアンタゴニスト投与量を投与すること；を含むIFN- α 、IFN- γ 、およびTNFアンタゴニストの併用投与計画に置き換えるように変更することが可能である。

【0383】

限定するものではない実施例として、IFN- α 、IFN- γ 、およびTNFアンタゴニストの併用投与計画を特徴とする上述の方法のいずれかは、対象であるIFN- α 、IFN- γ 、およびTNFアンタゴニストの併用投与計画を、NS3阻害化合物による所望の治療期間中に、(a)用量1回分当たり200 μ gの量の薬物を含むモノPEG(30kD、直鎖状)化コンセンサスIFN- α 投与量を週1回、8日に1回、または10日に1回で皮下投与すること；(b)用量1回分当たり50 μ gの量の薬物を含むIFN- γ 投与量を週3回で皮下投与すること；および(c)(i)エタネルセプト25mgの量の薬物を皮下に週2回、(ii)体重1kg当たりインフリキシマブ3mgの量の薬物を静脈内に0、2および6週目に、ならびにその後8週おきに、または(iii)アダリムマブ40mg量を皮下に週1回または1週おきに、から選択したTNFアンタゴニスト投与量を投与すること；を含むIFN- α 、IFN- γ 、およびTNFアンタゴニストの併用投与計画に置き換えるように変更することが可能である。

【0384】

限定するものではない実施例として、IFN- α 、IFN- γ 、およびTNFアンタゴニストの併用投与計画を特徴とする上述の方法のいずれかは、対象であるIFN- α 、IFN- γ 、およびTNFアンタゴニストの併用投与計画を、NS3阻害化合物による所望の治療期間中に、(a)用量1回分当たり200 μ gの量の薬物を含むモノPEG(30kD、直鎖状)化コンセンサスIFN- α 投与量を週1回、8日に1回、または10日に1回で皮下投与すること；(b)用量1回分当たり100 μ gの量の薬物を含むIFN- γ 投与量を週3回で皮下投与すること；および(c)(i)エタネルセプト25

mgの量の薬物を皮下に週2回、(ii)体重1kg当たりインフリキシマブ3mgの量の薬物を静脈内に0、2および6週目に、ならびにその後8週おきに、または(iii)アダリムマブ40mg量を皮下に週1回または1週おきに、から選択したTNFアンタゴニスト投与量を投与すること；を含むIFN- α 、IFN- γ 、およびTNFアンタゴニストの併用投与計画に置き換えるように変更することが可能である。

【0385】

限定するものではない実施例として、IFN- α 、IFN- γ 、およびTNFアンタゴニストの併用投与計画を特徴とする上述の方法のいずれかは、対象であるIFN- α 、IFN- γ 、およびTNFアンタゴニストの併用投与計画を、NS3阻害化合物による所望の治療期間中に、(a)用量1回分当たり9 μ gの量の薬物を含むインターフェロンアルファコン-1であるINFERGEN(登録商標)投与量を週3回で皮下投与すること；(b)用量1回分当たり25 μ gの量の薬物を含むIFN- γ 投与量を週3回で皮下投与すること；および(c)(i)エタネルセプト25mgの量の薬物を、皮下に週2回、(ii)体重1kg当たりインフリキシマブ3mgの量の薬物を静脈内に0、2および6週目に、ならびにその後8週おきに、または(iii)アダリムマブ40mg量を、皮下に週1回または1週おきに、から選択されるTNFアンタゴニスト投与量を投与すること；を含むIFN- α 、IFN- γ 、およびTNFアンタゴニストの併用投与計画に置き換えるように変更することが可能である。

【0386】

限定するものではない実施例として、IFN- α 、IFN- γ 、およびTNFアンタゴニストの併用投与計画を特徴とする上述の方法のいずれかは、対象であるIFN- α 、IFN- γ 、およびTNFアンタゴニストの併用投与計画を、NS3阻害化合物による所望の治療期間中に、(a)用量1回分当たり9 μ gの量の薬物を含むインターフェロンアルファコン-1であるINFERGEN(登録商標)投与量を週3回で皮下投与すること；(b)用量1回分当たり50 μ gの量の薬物を含むIFN- γ 投与量を週3回で皮下投与すること；および(c)(i)エタネルセプト25mgの量の薬物を、皮下に週2回、(ii)体重1kg当たりインフリキシマブ3mgの量の薬物を静脈内に0、2および6週目に、ならびにその後8週おきに、または(iii)アダリムマブ40mg量を、皮下に週1回または1週おきに、から選択されるTNFアンタゴニスト投与量を投与すること；を含むIFN- α 、IFN- γ 、およびTNFアンタゴニストの併用投与計画に置き換えるように変更することが可能である。

【0387】

限定するものではない実施例として、IFN- α 、IFN- γ 、およびTNFアンタゴニストの併用投与計画を特徴とする上述の方法のいずれかは、対象であるIFN- α 、IFN- γ 、およびTNFアンタゴニストの併用投与計画を、NS3阻害化合物による所望の治療期間中に、(a)用量1回分当たり9 μ gの量の薬物を含むインターフェロンアルファコン-1であるINFERGEN(登録商標)投与量を週3回で皮下投与すること；(b)用量1回分当たり100 μ gの量の薬物を含むIFN- γ 投与量を週3回で皮下投与すること；および(c)(i)エタネルセプト25mgの量の薬物を、皮下に週2回、(ii)体重1kg当たりインフリキシマブ3mgの量の薬物を静脈内に0、2および6週目に、ならびにその後8週おきに、または(iii)アダリムマブ40mg量を、皮下に週1回または1週おきに、から選択されるTNFアンタゴニスト投与量を投与すること；を含むIFN- α 、IFN- γ 、およびTNFアンタゴニストの併用投与計画に置き換えるように変更することが可能である。

【0388】

限定するものではない実施例として、IFN- α 、IFN- γ 、およびTNFアンタゴニストの併用投与計画を特徴とする上述の方法のいずれかは、対象であるIFN- α 、IFN- γ 、およびTNFアンタゴニストの併用投与計画を、NS3阻害化合物による所望の治療期間中に、(a)用量1回分当たり9 μ gの量の薬物を含むインターフェロンアルファコン-1であるINFERGEN(登録商標)投与量を1日1回で皮下投与すること；(b)用量1回分当たり25 μ gの量の薬物を含むIFN- γ 投与量を週3回で皮下投与すること；および(c)(i)エタネルセプト25mgの量の薬物を皮下に週2回、(ii)体重1kg当たりインフリキシマブ3mgの量の薬物を静脈内に0、2および6週目に、ならびにその後8週おきに、または(iii)アダリムマブ40mg量を皮下に週1回または1

週おきに、から選択されるTNFアンタゴニスト投与量を投与すること;を含むIFN- α 、IFN- γ 、およびTNFアンタゴニストの併用投与計画に置き換えるように変更することが可能である。

【0389】

限定するものではない実施例として、IFN- α 、IFN- γ 、およびTNFアンタゴニストの併用投与計画を特徴とする上述の方法のいずれかは、対象であるIFN- α 、IFN- γ 、およびTNFアンタゴニストの併用投与計画を、NS3阻害化合物による所望の治療期間中に、(a)用量1回分当たり9 μ gの量の薬物を含むインターフェロンアルファコン-1であるINFERGEN(登録商標)投与量を1日1回で皮下投与すること;(b)用量1回分当たり50 μ gの量の薬物を含むIFN- γ 投与量を週3回で皮下投与すること;および(c)(i)エタネルセプト25mgの量の薬物を皮下に週2回、(ii)体重1kg当たりインフリキシマブ3mgの量の薬物を静脈内に0、2および6週目に、ならびにその後8週おきに、または(iii)アダリムマブ40mg量を皮下に週1回または1週おきに、から選択されるTNFアンタゴニスト投与量を投与すること;を含むIFN- α 、IFN- γ 、およびTNFアンタゴニストの併用投与計画に置き換えるように変更することが可能である。

【0390】

限定するものではない実施例として、IFN- α 、IFN- γ 、およびTNFアンタゴニストの併用投与計画を特徴とする上述の方法のいずれかは、対象であるIFN- α 、IFN- γ 、およびTNFアンタゴニストの併用投与計画を、NS3阻害化合物による所望の治療期間中に、(a)用量1回分当たり9 μ gの量の薬物を含むインターフェロンアルファコン-1であるINFERGEN(登録商標)投与量を1日1回で皮下投与すること;(b)用量1回分当たり100 μ gの量の薬物を含むIFN- γ 投与量を週3回で皮下投与すること;および(c)(i)エタネルセプト25mgの量の薬物を皮下に週2回、(ii)体重1kg当たりインフリキシマブ3mgの量の薬物を静脈内に0、2および6週目に、ならびにその後8週おきに、または(iii)アダリムマブ40mg量を皮下に週1回または1週おきに、から選択されるTNFアンタゴニスト投与量を投与すること;を含むIFN- α 、IFN- γ 、およびTNFアンタゴニストの併用投与計画に置き換えるように変更することが可能である。

【0391】

限定するものではない実施例として、IFN- α 、IFN- γ 、およびTNFアンタゴニストの併用投与計画を特徴とする上述の方法のいずれかは、対象であるIFN- α 、IFN- γ 、およびTNFアンタゴニストの併用投与計画を、NS3阻害化合物による所望の治療期間中に、(a)用量1回分当たり15 μ gの量の薬物を含むインターフェロンアルファコン-1であるINFERGEN(登録商標)投与量を週3回で皮下投与すること;(b)用量1回分当たり25 μ gの量の薬物を含むIFN- γ 投与量を週3回で皮下投与すること;および(c)(i)エタネルセプト25mgの量の薬物を皮下に週2回、(ii)体重1kg当たりインフリキシマブ3mgの量の薬物を静脈内に0、2および6週目に、ならびにその後8週おきに、または(iii)アダリムマブ40mg量を皮下に週1回または1週おきに、から選択されるTNFアンタゴニスト投与量を投与すること;を含むIFN- α 、IFN- γ 、およびTNFアンタゴニストの併用投与計画に置き換えるように変更することが可能である。

【0392】

限定するものではない実施例として、IFN- α 、IFN- γ 、およびTNFアンタゴニストの併用投与計画を特徴とする上述の方法のいずれかは、対象であるIFN- α 、IFN- γ 、およびTNFアンタゴニストの併用投与計画を、NS3阻害化合物による所望の治療期間中に、(a)用量1回分当たり15 μ gの量の薬物を含むインターフェロンアルファコン-1であるINFERGEN(登録商標)投与量を週3回で皮下投与すること;(b)用量1回分当たり50 μ gの量の薬物を含むIFN- γ 投与量を週3回で皮下投与すること;および(c)(i)エタネルセプト25mgの量の薬物を皮下に週2回、(ii)体重1kg当たりインフリキシマブ3mgの量の薬物を静脈内に0、2および6週目に、ならびにその後8週おきに、または(iii)アダリムマブ40mg量を皮下に週1回または1週おきに、から選択されるTNFアンタゴニスト投与量を投与すること;を含むIFN- α 、IFN- γ 、およびTNFアンタゴニストの併用投与計画に置き換えるように変更することが可能であ

る。

【0393】

限定するものではない実施例として、IFN- α 、IFN- γ 、およびTNFアンタゴニストの併用投与計画を特徴とする上述の方法のいずれかは、対象であるIFN- α 、IFN- γ 、およびTNFアンタゴニストの併用投与計画を、NS3阻害化合物による所望の治療期間中に、(a)用量1回分当たり15 μ gの量の薬物を含むインターフェロンアルファコン-1であるINFERGEN(登録商標)投与量を週3回で皮下投与すること；(b)用量1回分当たり100 μ gの量の薬物を含むIFN- γ 投与量を週3回で皮下投与すること；および(c)(i)エタネルセプト25mgの量の薬物を皮下に週2回、(ii)体重1kg当たりインフリキシマブ3mgの量の薬物を静脈内に0、2および6週目に、ならびにその後8週おきに、または(iii)アダリムマブ40mg量を皮下に週1回または1週おきに、から選択されるTNFアンタゴニスト投与量を投与すること；を含むIFN- α 、IFN- γ 、およびTNFアンタゴニストの併用投与計画に置き換えるように変更することが可能である。

10

【0394】

限定するものではない実施例として、IFN- α 、IFN- γ 、およびTNFアンタゴニストの併用投与計画を特徴とする上述の方法のいずれかは、対象であるIFN- α 、IFN- γ 、およびTNFアンタゴニストの併用投与計画を、NS3阻害化合物による所望の治療期間中に、(a)用量1回分当たり15 μ gの量の薬物を含むインターフェロンアルファコン-1であるINFERGEN(登録商標)投与量を1日1回で皮下投与すること；(b)用量1回分当たり25 μ gの量の薬物を含むIFN- γ 投与量を週3回で皮下投与すること；および(c)(i)エタネルセプト25mgの量の薬物を皮下に週2回、(ii)体重1kg当たりインフリキシマブ3mgの量の薬物を静脈内に0、2および6週目に、ならびにその後8週おきに、または(iii)アダリムマブ40mg量を皮下に週1回または1週おきに、から選択されるTNFアンタゴニスト投与量を投与すること；を含むIFN- α 、IFN- γ 、およびTNFアンタゴニストの併用投与計画に置き換えるように変更することが可能である。

20

【0395】

限定するものではない実施例として、IFN- α 、IFN- γ 、およびTNFアンタゴニストの併用投与計画を特徴とする上述の方法のいずれかは、対象であるIFN- α 、IFN- γ 、およびTNFアンタゴニストの併用投与計画を、NS3阻害化合物による所望の治療期間中に、(a)用量1回分当たり15 μ gの量の薬物を含むインターフェロンアルファコン-1であるINFERGEN(登録商標)投与量を1日1回で皮下投与すること；(b)用量1回分当たり50 μ gの量の薬物を含むIFN- γ 投与量を週3回で皮下投与すること；および(c)(i)エタネルセプト25mgの量の薬物を皮下に週2回、(ii)体重1kg当たりインフリキシマブ3mgの量の薬物を静脈内に0、2および6週目に、ならびにその後8週おきに、または(iii)アダリムマブ40mg量を皮下に週1回または1週おきに、から選択されるTNFアンタゴニスト投与量を投与すること；を含むIFN- α 、IFN- γ 、およびTNFアンタゴニストの併用投与計画に置き換えるように変更することが可能である。

30

【0396】

限定するものではない実施例として、IFN- α 、IFN- γ 、およびTNFアンタゴニストの併用投与計画を特徴とする上述の方法のいずれかは、対象であるIFN- α 、IFN- γ 、およびTNFアンタゴニストの併用投与計画を、NS3阻害化合物による所望の治療期間中に、(a)用量1回分当たり15 μ gの量の薬物を含むインターフェロンアルファコン-1であるINFERGEN(登録商標)投与量を1日1回で皮下投与すること；(b)用量1回分当たり100 μ gの量の薬物を含むIFN- γ 投与量を週3回で皮下投与すること；および(c)(i)エタネルセプト25mgの量の薬物を皮下に週2回、(ii)体重1kg当たりインフリキシマブ3mgの量の薬物を静脈内に0、2および6週目に、ならびにその後8週おきに、または(iii)アダリムマブ40mg量を皮下に週1回または1週おきに、から選択されるTNFアンタゴニスト投与量を投与すること；を含むIFN- α 、IFN- γ 、およびTNFアンタゴニストの併用投与計画に置き換えるように変更することが可能である。

40

【0397】

50

限定するものではない実施例として、IFN- α およびTNFアンタゴニストの併用投与計画を特徴とする上述の方法のいずれかは、対象であるIFN- α およびTNFアンタゴニストの併用投与計画を、NS3阻害化合物による所望の治療期間中に、(a)用量1回分当たり100 μ gの量の薬物を含むモノPEG(30kD、直鎖状)化コンセンサスIFN- α 投与量を週1回、8日に1回、または10日に1回で皮下投与すること;および(b)(i)エタネルセプト25mgの量の薬物を、皮下に週2回、(ii)体重1kg当たりインフリキシマブ3mgの量の薬物を静脈内に0、2および6週目に、ならびにその後8週おきに、または(iii)アダリムマブ40mg量を皮下に週1回または1週おきに、から選択されるTNFアンタゴニスト投与量を投与すること;を含むIFN- α およびTNFアンタゴニストの併用投与計画に置き換えるように変更することが可能である。

【0398】

10

限定するものではない実施例として、IFN- α およびTNFアンタゴニストの併用投与計画を特徴とする上述の方法のいずれかは、対象であるIFN- α およびTNFアンタゴニストの併用投与計画を、NS3阻害化合物による所望の治療期間中に、(a)用量1回分当たり150 μ gの量の薬物を含むモノPEG(30kD、直鎖状)化コンセンサスIFN- α 投与量を、週1回、8日に1回、または10日に1回で皮下投与すること;および(b)(i)エタネルセプト25mgの量の薬物を皮下に週2回、(ii)体重1kg当たりインフリキシマブ3mgの量の薬物を静脈内に0、2および6週目に、ならびにその後8週おきに、または(iii)アダリムマブ40mg量を皮下に週1回または1週おきに、から選択されるTNFアンタゴニスト投与量を投与すること;を含むIFN- α およびTNFアンタゴニストの併用投与計画に置き換えるように変更することが可能である。

【0399】

20

限定するものではない実施例として、IFN- α およびTNFアンタゴニストの併用投与計画を特徴とする上述の方法のいずれかは、対象であるIFN- α およびTNFアンタゴニストの併用投与計画を、NS3阻害化合物による所望の治療期間中に、(a)用量1回分当たり200 μ gの量の薬物を含むモノPEG(30kD、直鎖状)化コンセンサスIFN- α 投与量を週1回、8日に1回、または10日に1回で皮下投与すること;および(b)(i)エタネルセプト25mgの量の薬物を皮下に週2回、(ii)体重1kg当たりインフリキシマブ3mgの量の薬物を静脈内に0、2および6週目に、ならびにその後8週おきに、または(iii)アダリムマブ40mg量を皮下に週1回または1週おきに、から選択されるTNFアンタゴニスト投与量を投与すること;を含むIFN- α およびTNFアンタゴニストの併用投与計画に置き換えるように変更することが可能である。

【0400】

30

限定するものではない実施例として、IFN- α およびTNFアンタゴニストの併用投与計画を特徴とする上述の方法のいずれかは、対象であるIFN- α およびTNFアンタゴニストの併用投与計画を、NS3阻害化合物による所望の治療期間中に:(a)用量1回分当たり9 μ gの量の薬物を含むインターフェロンアルファコン-1であるINFERGEN(登録商標)投与量を1日1回または週3回で皮下投与すること;および(b)(i)エタネルセプト25mgの量の薬物を皮下に週2回、(ii)体重1kg当たりインフリキシマブ3mgの量の薬物を静脈内に0、2および6週目に、ならびにその後8週おきに、または(iii)アダリムマブ40mg量を皮下に週1回または1週おきに、から選択されるTNFアンタゴニスト投与量を投与すること;を含むIFN- α およびTNFアンタゴニストの併用投与計画に置き換えるように変更することが可能である。

【0401】

40

限定するものではない実施例として、IFN- α およびTNFアンタゴニストの併用投与計画を特徴とする上述の方法のいずれかは、対象であるIFN- α およびTNFアンタゴニストの併用投与計画を、NS3阻害化合物による所望の治療期間中に:(a)用量1回分当たり15 μ gの量の薬物を含むインターフェロンアルファコン-1であるINFERGEN(登録商標)投与量を1日1回または週3回で皮下投与すること;および(b)(i)エタネルセプト25mgの量の薬物を皮下に週2回、(ii)体重1kg当たりインフリキシマブ3mgの量の薬物を静脈内に0、2および6週目に、ならびにその後8週おきに、または(iii)アダリムマブ40mg量を皮下に週1回または1週おきに、から選択されるTNFアンタゴニスト投与量を投与すること;を含むIFN- α およびTNFアンタゴニストの併用投与計画に置き換えるように変更することが可能である。

【0402】

50

限定するものではない実施例として、IFN- γ およびTNFアンタゴニストの併用投与計画を特徴とする上述の方法のいずれかは、対象であるIFN- γ およびTNFアンタゴニストの併用投与計画を、NS3阻害化合物による所望の治療期間中に、(a)用量1回分当たり25 μ gの量の薬物を含むIFN- γ 投与量を週3回皮下投与すること;および(b)(i)エタネルセプト25mgの量の薬物を皮下に週2回、(ii)体重1kg当たりインフリキシマブ3mgの量の薬物を静脈内に0、2および6週目に、ならびにその後8週おきに、または(iii)アダリムマブ40mg量を皮下に週1回または1週おき、から選択されるTNFアンタゴニスト投与量を投与すること;を含むIFN- γ およびTNFアンタゴニストの併用投与計画に置き換えるように変更することが可能である。

【0403】

10

限定するものではない実施例として、IFN- γ およびTNFアンタゴニストの併用投与計画を特徴とする上述の方法のいずれかは、対象であるIFN- γ およびTNFアンタゴニストの併用投与計画を、NS3阻害化合物による所望の治療期間中に、(a)用量1回分当たり50 μ gの量の薬物を含むIFN- γ 投与量を週3回皮下投与すること;および(b)(i)エタネルセプト25mgの量の薬物を皮下に週2回、(ii)体重1kg当たりインフリキシマブ3mgの量の薬物を静脈内に0、2および6週目に、ならびにその後8週おきに、または(iii)アダリムマブ40mg量を皮下に週1回または1週おき、から選択されるTNFアンタゴニスト投与量を投与すること;を含むIFN- γ およびTNFアンタゴニストの併用投与計画に置き換えるように変更することが可能である。

【0404】

20

限定するものではない実施例として、IFN- γ およびTNFアンタゴニストの併用投与計画を特徴とする上述の方法のいずれかは、対象であるIFN- γ およびTNFアンタゴニストの併用投与計画を、NS3阻害化合物による所望の治療期間中に、(a)用量1回分当たり100 μ gの量の薬物を含むIFN- γ 投与量を週3回皮下投与すること;および(b)(i)エタネルセプト25mgの量の薬物を皮下に週2回、(ii)体重1kg当たりインフリキシマブ3mgの量の薬物を静脈内に0、2および6週目に、ならびにその後8週おきに、または(iii)アダリムマブ40mg量を皮下に週1回または1週おき、から選択されるTNFアンタゴニスト投与量を投与すること;を含むIFN- γ およびTNFアンタゴニストの併用投与計画に置き換えるように変更することが可能である。

【0405】

30

限定するものではない実施例として、モノPEG(30kD、直鎖状)化コンセンサスIFN- α 投与計画を含む上述の方法のいずれかは、モノPEG(30kD、直鎖状)化コンセンサスIFN- α 投与計画を、NS3阻害化合物による所望の治療期間中に、用量1回分当たり180 μ gの量の薬物を含むペグインターフェロン α -2a投与量を週1回で皮下投与することを含むペグインターフェロン α -2aの投与計画に置き換えるように変更することが可能である。

【0406】

限定するものではない実施例として、モノPEG(30kD、直鎖状)化コンセンサスIFN- α 投与計画を含む上述の方法のいずれかは、モノPEG(30kD、直鎖状)化コンセンサスIFN- α 投与計画を、NS3阻害化合物による所望の治療期間中に、体重1kg、用量1回分当たり1.0 μ g~1.5 μ gの量の薬物を含むペグインターフェロン α -2b投与量を週1回または2回で皮下投与することを含むペグインターフェロン α -2bの投与計画に置き換えるように変更することが可能である。

40

【0407】

限定するものではない実施例として、上述の方法のいずれかは、NS3阻害化合物による所望の治療期間中に、1日当たり400mg、800mg、1000mg、または1200mgの量の薬物を含むリバビリン投与量を経口で、場合によっては2回以上に分割した1日当たりの用量で投与することを含有するように変更することが可能である。

【0408】

限定するものではない実施例として、上述の方法のいずれかは、NS3阻害化合物による所望の治療期間中に、(i)体重75kg未満の患者に経口で1日当たり1000mgの量の薬物、また

50

は(ii)体重75kg以上の患者に経口で1日当たり1200mgの量の薬物を含むリバビリン投与量を、場合によっては2回以上に分割した1日当たりの用量で投与することを含有するように変更することが可能である。

【0409】

限定するものではない実施例として、上述の方法のいずれかは、対象であるNS3阻害剤投与計画を、本NS3阻害化合物による所望の治療期間中に、体重1kg当たり0.01mg～0.1mgの薬剤投与量を経口で毎日、場合によっては2回以上に分割した1日当たりの用量で投与することを含むNS3阻害剤投与計画に置き換えるように変更することが可能である。

【0410】

限定するものではない実施例として、上述の方法のいずれかは、対象であるNS3阻害剤投与計画を、本NS3阻害化合物による所望の治療期間中に、体重1kg当たり0.1mg～1mgの薬剤投与量を経口で毎日、場合によっては2回以上に分割した1日当たりの用量で投与することを含むNS3阻害剤投与計画に置き換えるように変更することが可能である。

10

【0411】

限定するものではない実施例として、上述の方法のいずれかは、対象であるNS3阻害剤投与計画を、本NS3阻害化合物による所望の治療期間中に、体重1kg当たり1mg～10mgの薬剤投与量を経口で毎日、場合によっては2回以上に分割した1日当たりの用量で投与することを含むNS3阻害剤投与計画に置き換えるように変更することが可能である。

【0412】

限定するものではない実施例として、上述の方法のいずれかは、対象であるNS3阻害剤投与計画を、本NS3阻害化合物による所望の治療期間中に、体重1kg当たり10mg～100mgの薬剤投与量を経口で毎日、場合によっては2回以上に分割した1日当たりの用量で投与することを含むNS3阻害剤投与計画に置き換えるように変更することが可能である。

20

【0413】

限定するものではない実施例として、NS5B阻害剤投与計画を特徴とする上述の方法のいずれかは、対象であるNS5B阻害剤投与計画を、NS3阻害化合物による所望の治療期間中に、体重1kg当たり0.01mg～0.1mgの薬剤投与量を経口で毎日、場合によっては2回以上に分割した1日当たりの用量で投与することを含むNS5B阻害剤投与計画に置き換えるように変更することが可能である。

【0414】

限定するものではない実施例として、NS5B阻害剤投与計画を特徴とする上述の方法のいずれかは、対象であるNS5B阻害剤投与計画を、NS3阻害化合物による所望の治療期間中に、体重1kg当たり0.1mg～1mgの薬剤投与量を経口で毎日、場合によっては2回以上に分割した1日当たりの用量で投与することを含むNS5B阻害剤投与計画に置き換えるように変更することが可能である。

30

【0415】

限定するものではない実施例として、NS5B阻害剤投与計画を特徴とする上述の方法のいずれかは、対象であるNS5B阻害剤投与計画を、NS3阻害化合物による所望の治療期間中に、体重1kg当たり1mg～10mgの薬剤投与量を経口で毎日、場合によっては2回以上に分割した1日当たりの用量で投与することを含むNS5B阻害剤投与計画に置き換えるように変更することが可能である。

40

【0416】

限定するものではない実施例として、NS5B阻害剤投与計画を特徴とする上述の方法のいずれかは、対象であるNS5B阻害剤投与計画を、NS3阻害化合物による所望の治療期間中に、体重1kg当たり10mg～100mgの薬剤投与量を経口で毎日、場合によっては2回以上に分割した1日当たりの用量で投与することを含むNS5B阻害剤投与計画に置き換えるように変更することが可能である。

【0417】

[患者の同定]

ある種の実施形態では、HCV患者の治療に使用される薬物療法の特別の投与計画は、初

50

回のウイルス負荷量、患者におけるHCV感染症の遺伝子型、肝臓組織学、および/または患者の肝線維化の段階などの患者が示す、ある種の疾患パラメーターにしたがって選択される。

【0418】

次に、いくつかの実施形態では、本発明は、HCV感染症の治療のための対象方法が治療失敗患者を48週の治療単位で治療するように変更された上述の方法のいずれかを提供する。

【0419】

他の実施形態では、本発明は、対象方法が無反応性の患者を治療するために、患者が48週の治療単位の治療を受けるように変更されたHCVのための上述の方法のいずれかを提供

10

【0420】

他の実施形態では、本発明は、再発患者を治療するために、患者が48週の治療単位の治療を受けるように変更されたHCV感染症の治療のための上述の方法のいずれかを提供する。

【0421】

他の実施形態では、本発明は、HCVの遺伝子型1に感染したナীব患者を治療するために、患者が48週の治療単位の治療を受けるように変更されたHCV感染症の治療のための上述の方法のいずれかを提供する。

【0422】

20

他の実施形態では、本発明は、HCVの遺伝子型4に感染したナীব患者を治療するために、患者が48週の治療単位の治療を受けるように変更されたHCV感染症の治療のための上述の方法のいずれかを提供する。

【0423】

他の実施形態では、本発明は、HCVの遺伝子型1に感染したナীব患者を治療するために、患者が高ウイルス負荷量(HVL)であって、ただし「HVL」は血清1mL当たり 2×10^6 以上のHCV遺伝子コピーのHCVウイルス負荷量を意味し、患者が48週の治療単位の治療を受けるように変更されたHCV感染症の治療のための上述の方法のいずれかを提供する。

【0424】

一実施形態では、本発明は、(1)Knodelスコアで3または4と測定される、進行性または重症段階の肝線維化の患者を同定するステップ、次に(2)対象方法の薬物療法を約24週～約60週、または約30週～約1年、または約36週～約50週、または約40週～約48週、または少なくとも約24週、または少なくとも約30週、または少なくとも約36週、または少なくとも約40週、または少なくとも約48週、または少なくとも約60週の期間、患者に投与するステップを含むように変更された、HCV感染症の治療のための前記方法のいずれかを提供する。

30

【0425】

別の実施形態では、本発明は、(1)Knodelスコアで3または4と測定される、進行性または重症段階の肝線維化の患者を同定するステップ、次に(2)対象方法の薬物療法を約40週～約50週、または約48週の期間、患者に投与するステップを含有するように変更された、HCV感染症の治療のための上述の方法のいずれかを提供する。

40

【0426】

別の実施形態では、本発明は、(1)HCV遺伝子型1感染症であって初回ウイルス負荷量が患者血清1ml当たり2百万を超えるウイルス遺伝子コピーを有する患者を同定するステップ、次に(2)対象方法の薬物療法を約24週～約60週、または約30週～約1年、または36週～約50週、または約40週～約48週、または少なくとも約24週、または少なくとも約30週、または少なくとも約36週、または少なくとも約40週、または少なくとも約48週、または少なくとも約60週の期間、患者に投与するステップを含むように変更された、HCV感染症の治療のための上述の方法のいずれかを提供する。

【0427】

50

別の実施形態では、本発明は、(1)HCV遺伝子型1感染症であって初回ウイルス負荷量が患者血清1ml当たり2百万を超えるウイルス遺伝子コピーを有する患者を同定するステップ、次に(2)対象方法の薬物療法を約40週～約50週または約48週の期間、患者に投与するステップを含むように変更された、HCV感染症の治療のための上述の方法のいずれかを提供

【0428】

別の実施形態では、本発明は、(1)HCV遺伝子型1感染症であって初回ウイルス負荷量が患者血清1ml当たり2百万を超えるウイルス遺伝子コピーを有し、肝線維症化ないかKnode11スコアが0、1、または2と測定される初期段階である患者を同定するステップ、次に(2)対象である方法の薬物療法を約24週～約60週、または約30週～1年、または約36週～約50週、または約40週～約48週、または少なくとも約24週、または少なくとも約30週、または少なくとも約36週、または少なくとも約40週、または少なくとも約48週、または少なくとも約60週の期間、患者に投与するステップを含むように変更された、HCV感染症の治療のための上述の方法のいずれかを提供

10

【0429】

別の実施形態では、本発明は、(1)HCV遺伝子型1感染症であって初回ウイルス負荷量が患者血清1ml当たり2百万を超えるウイルス遺伝子コピーを有し、肝線維化がないかKnode11スコアが0、1、または2と測定される初期段階である患者を同定するステップ、次に(2)対象方法の薬物療法を約40週～約50週、または約48週の期間、患者に投与するステップを含むように変更された、HCV感染症の治療のための上述の方法のいずれかを提供

20

【0430】

別の実施形態では、本発明は、(1)HCV遺伝子型1感染症であって初回ウイルス負荷量が患者血清1ml当たり2百万以下のウイルス遺伝子コピーである患者を同定するステップ、次に(2)対象方法の薬物療法を約20週～約50週、または約24週～約48週、または約30週～約40週、または約20週まで、または約24週まで、または約30週まで、または約36週まで、または約48週までの期間、患者に投与するステップを含むように変更された、HCV感染症の治療のための上述の方法のいずれかを提供

【0431】

別の実施形態では、本発明は、(1)HCV遺伝子型1感染症であって初回ウイルス負荷量が患者血清1ml当たり2百万以下のウイルス遺伝子コピーである患者を同定するステップ、次に(2)対象方法の薬物療法を約20週～約24週の期間、患者に投与するステップを含むように変更された、HCV感染症の治療のための上述の方法のいずれかを提供

30

【0432】

別の実施形態では、本発明は、(1)HCV遺伝子型1感染症であって初回ウイルス負荷量が患者血清1ml当たり2百万以下のウイルス遺伝子コピーである患者を同定するステップ、次に(2)対象である方法の薬物療法を約24週～約48週の期間、患者に投与するステップを含むように変更された、HCV感染症の治療のための上述の方法のいずれかを提供

【0433】

別の実施形態では、本発明は、(1)HCV遺伝子型2または3の感染症を有する患者を同定するステップ、次に(2)対象方法の薬物療法を約24週～約60週、または約30週～約1年、または約36週～約50週、または約40週～約48週、または少なくとも約24週、または少なくとも約30週、または少なくとも約36週、または少なくとも約40週、または少なくとも約48週、または少なくとも約60週の期間、患者に投与するステップを含むように変更された、HCV感染症の治療のための上述の方法のいずれかを提供

40

【0434】

別の実施形態では、本発明は、(1)HCV遺伝子型2または3の感染症を有する患者を同定するステップ、次に(2)対象方法の薬物療法を約20週～約50週、または約24週～約48週、または約30週～約40週、または約20週まで、または約24週まで、または約30週まで、または約36週まで、または約48週までの期間、患者に投与するステップを含むように変更された、HCV感染症の治療のための上述の方法のいずれかを提供

50

【0435】

別の実施形態では、本発明は、(1)HCV遺伝子型2または3の感染症を有する患者を同定するステップ、次に(2)対象方法の薬物療法を約20週～約24週の期間、患者に投与するステップを含むように変更された、HCV感染症の治療のための上述の方法のいずれかを提供する。

【0436】

別の実施形態では、本発明は、(1)HCV遺伝子型2または3の感染症を有する患者を同定するステップ、次に(2)対象方法の薬物療法を少なくとも約24週の期間、患者に投与するステップを含むように変更された、HCV感染症の治療のための上述の方法のいずれかを提供

10

【0437】

別の実施形態では、本発明は、(1)HCV遺伝子型1または4の感染症を有する患者を同定するステップ、次に(2)対象方法の薬物療法を約24週～約60週、または約30週～約1年、または約36週～約50週、または約40週～約48週、または少なくとも約24週、または少なくとも約30週、または少なくとも約36週、または少なくとも約40週、または少なくとも約48週、または少なくとも約60週の期間、患者に投与するステップを含むように変更された、HCV感染症の治療のための上述の方法のいずれかを提供する。

【0438】

別の実施形態では、本発明は、対象方法が、(1)HCV遺伝子型5、6、7、8および9のいずれかを特徴とするHCV感染症を有する患者を同定するステップ、次に(2)対象である方法の薬物療法を、約20週～約50週の期間、患者に投与するステップを含むように変更された、HCV感染症の治療のための上述の方法のいずれかを提供する。

20

【0439】

別の実施形態では、本発明は、(1)HCV遺伝子型5、6、7、8および9のいずれかを特徴とするHCV感染症を有する患者を同定するステップ、次に(2)対象方法の薬物療法を、少なくとも約24週および約48までの期間、患者に投与するステップを含むように変更された、HCV感染症の治療のための上述の方法のいずれかを提供する。

【0440】

[治療に適した患者]

前記治療の投与計画のいずれかは、HCV感染症と診断されている人に投与することが可能である。前記治療の投与計画のいずれかは、以前のHCV感染症の治療に失敗した人に投与することが可能である(「治療失敗患者」は、無反応患者および再発患者を含む)。

30

【0441】

多くの実施形態で、HCV感染と臨床的に診断された人は殊に興味深い。HCVに感染した人は、血液中にHCVのRNAを有することおよび/または血清中に抗HCV抗体を有することが確認されている。このような人には、抗HCV ELISA陽性の人およびリコンビナント免疫ブロット検査(RIBA)陽性の人が含まれる。このような人は、血清のアラニンアミノトランスフェラーゼが上昇することもあるが、必ず上昇するものではない。

【0442】

HCV感染であると臨床的に診断された人には、ナイーブな人(すなわちHCVの治療を以前に受けていない人であって、特に、IFN- α を基本とした治療および/またはリバビリンを基本とした治療を以前に受けていない人)および以前のHCV治療に失敗した人(「治療失敗」患者)が含まれる。治療失敗患者には、無反応者(すなわち以前のHCV治療、例えば以前のIFN- α 単剤治療、以前のIFN- α およびリバビリンの併用療法、または以前のPEG化IFN- α およびリバビリンの併用療法によってHCV力価が、有意にまたは十分には低下しなかった人);および再発者(すなわち以前にHCVの治療、例えば以前のIFN- α 単剤治療、以前のIFN- α およびリバビリンの併用療法、または以前のPEG化IFN- α およびリバビリンの併用療法を受けHCV力価が低下したが、徐々に上昇した人)が含まれる。

40

【0443】

ある実施形態では、人は、血清1mL当たり少なくとも約 10^5 、少なくとも約 5×10^5 、また

50

は少なくとも約 10^6 、または少なくとも約 2×10^6 のHCV遺伝子コピーのHCV力価を有する。その患者はHCV遺伝子型(遺伝子型1、遺伝子型1aおよび1b、2、3、4、6など、ならびにサブタイプ(例えば2a、2b、3cなど))、特に、HCV遺伝子型1ならびに特別なHCVサブタイプおよびクワジスピーシーズなどの治療が困難な遺伝子型のいずれかに感染していることがある

【0444】

また、患者は、慢性HCV感染症を原因とする、重症線維症あるいは初期肝硬変(代償不全ではない、チャイルドピュー分類でAまたはそれ以下)またはより進行した肝硬変(代償不全、チャイルドピュー分類でBまたはC)を示すHCV陽性の人(前記)、およびIFN- α 基本治療による以前の抗ウイルス治療にもかかわらずウイルス血症であるHCV陽性の人(前記)、あるいはIFN- α 基本治療に耐えられないHCV陽性の人(前記)、またはそういった治療が禁忌であるHCV陽性の人(前記)である。実施形態では、METAVIRスコアシステムにしたがった肝線維化の段階が3または4であるHCV陽性の人、本発明の方法による治療に好適である。他の実施形態では、本発明の方法による治療に好適な人は、臨床症状が発現した代償不全の肝硬変の患者であって、遙かに進行した肝硬変の患者や肝臓移植の待機患者が含まれる。他の実施形態では、本発明の方法による治療に好適な人には、初期線維症を含む線維症(METAVIR、Ludwig、およびScheurのスコアリングシステム類で段階1および2;あるいはIshakスコアリングシステムで段階1、2、または3)の患者が含まれる。

10

【0445】

[NS3阻害剤の調製]

式Iの化合物は、以下に記載した方法に従って合成できる。

20

【0446】

[方法論]

[一般構造Iを有する化合物の調製]

一般構造Iを有する化合物を調製するために、2種の方法を使用した。両方法において、国際特許出願PCT/CA00/00353(発行番号W000/59929)に記載した手順に従って、中間体1および4を調製した。中間体4はRSP Amino Acidsから購入もできる。

【0447】

(実施例)

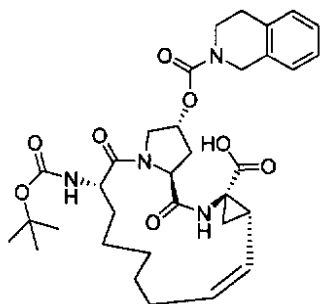
(実施例1-1)

方法Aによる化合物番号101(化合物AR00220042)の合成:

30

【0448】

【化15】



40

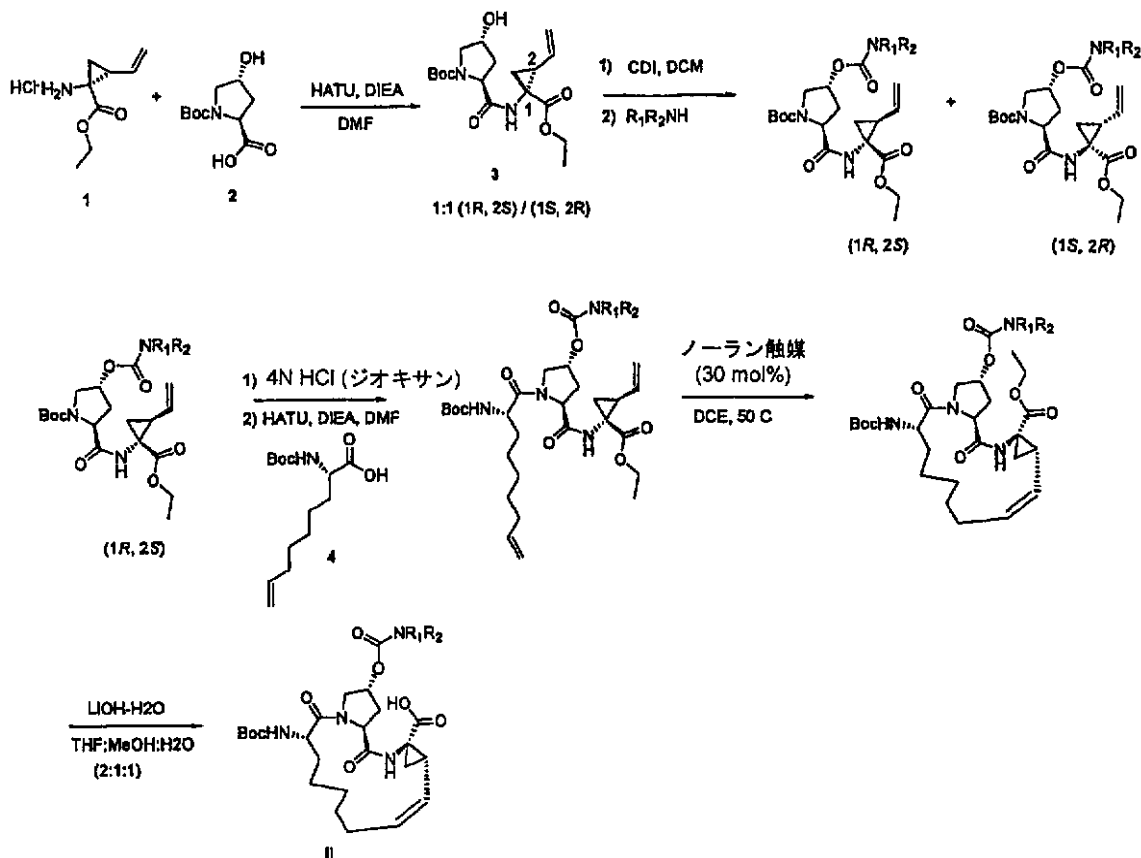
化合物番号101(化合物AR00220042)

【0449】

方法A:

【0450】

【化16】

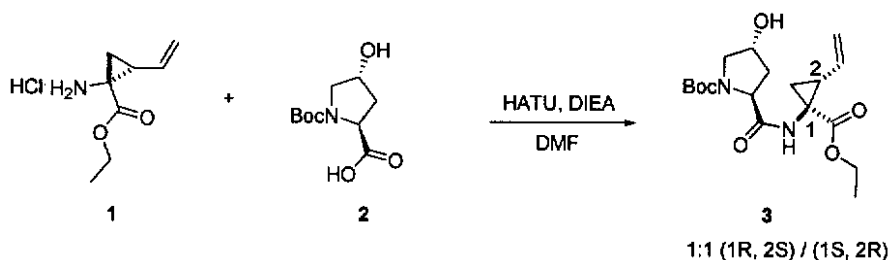


【0451】

[ステップ1: 2S-(1-エトキシカルボニル-2-ビニル-シクロプロピルカルバモイル)-4R-ヒドロキシ-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(3)の合成]

【0452】

【化17】



【0453】

エチル-(1R,2S)/(1S,2R)-1-アミノ-2-ビニルシクロプロピルカルボキシレート(1、1.0g、5.2mmol)、トランス-N-(tert-ブトキシカルボニル)-4-ヒドロキシ-L-プロリン(2、1.3g、1.1当量)、およびHATU(2.7g、1.1当量)を仕込んだフラスコに、DMF(30mL)を加えて溶液にした。氷水浴中で0°Cに冷却し、続いて攪拌しながらDIEA(4.4mL、4当量)のDMF(15mL)溶液をゆっくり加えた。反応物を室温に加温し、終夜攪拌した。

【0454】

16時間後、HPLCで監視したところ反応は完結していた。EtOAc(100mL)で希釈し、水(3×40mL)、飽和NaHCO₃(2×40mL)、およびブライン(2×40mL)で洗浄し、次いでNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮すると、暗銅色油が得られた。粗生成物をシリカゲル(溶離液:アセトン/ヘキサン3:7)上で精製すると、純粋な3が黄褐色泡状粉体として得られた(770mg、32%)。

【0455】

[ステップ2: 3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボン酸1-tert-ブトキシカルボニル-5-(1R-エトキシカルボニル-2S-ビニル-シクロプロピルカルバモイル)-ピロリジン-3R-イ

10

20

30

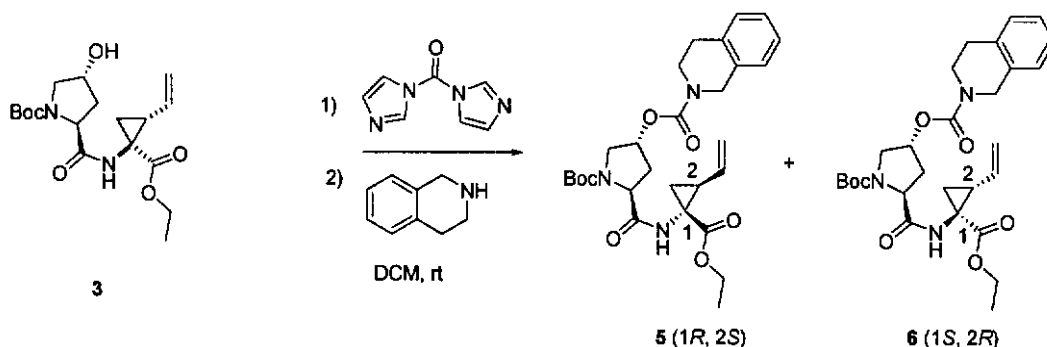
40

50

ルエステル(5)、および3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボン酸1-tert-ブトキシカルボニル-5-(1S-エトキシカルボニル-2R-ビニル-シクロプロピルカルバモイル)-ピロリジン-3R-イルエステル(6)の合成]

【0456】

【化18】



10

【0457】

ジペプチド3(300mg、0.81mmol)をDCM(8mL)に溶解し、続いてCDI(163mg、1.2当量)を一度に加えた。反応物を室温で終夜攪拌した。15時間後、TLC(DCM/MeOH 9:1)で監視したところ反応は完結していた。1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン(0.32mL、3当量)を反応物に一部ずつ加え、反応物を室温で終夜攪拌した。

20

【0458】

22時間後、TLCは反応が完結していることを示した。反応物をDCM(15mL)で希釈し、1NのHCl水溶液(15mL)、ブライン(15mL)で洗浄し、乾燥(Na_2SO_4)させ、濃縮した。粗生成物をシリカゲル(溶離液:DCM/ Et_2O /アセトン30:10:1)上で精製した。単離したトップスポット(5)は白色泡状粉体(169mg、40%)であり、ボトムスポット(6)は白色固体(156mg、38%)であった。MS m/e 550($\text{M}^+ + \text{Na}$)。

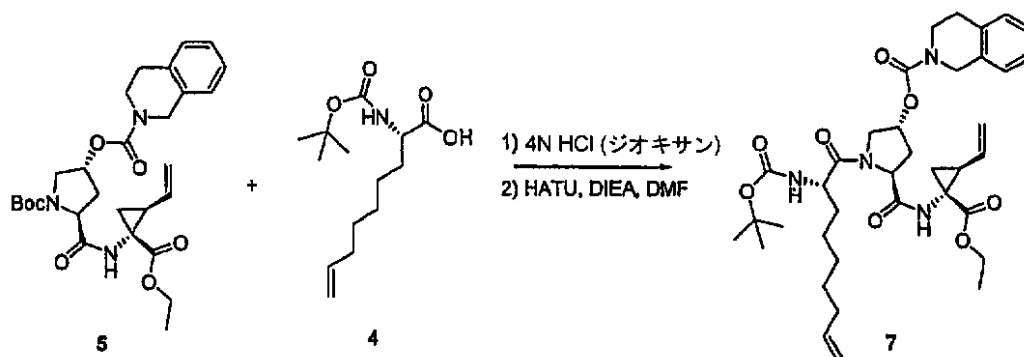
【0459】

[ステップ3:3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボン酸1-(2S-tert-ブトキシカルボニルアミノ-ノナ-8-エノイル)-5-(1R-エトキシカルボニル-2S-ビニル-シクロプロピルカルバモイル)-ピロリジン-3R-イルエステル(7)の合成]

30

【0460】

【化19】



40

【0461】

トップ異性体5(118mg、0.22mmol)を4NのHCl(ジオキサン、8mL)に溶解し、室温で90分間置いてBOC保護基を除去した。次いで濃縮し、アセトニトリルに溶解し、再び2回濃縮した。この薄茶色残渣に、4(66.8mg、1.1当量)およびHATU(93.5mg、1.1当量)を、続いて窒素下でDMF(2mL)を加えた。反応物を氷水浴で15分間冷却し、その後DIEA(0.13mL、4当量)のDMF(0.5mL)溶液を攪拌しながら反応物に滴下した。氷浴を除去して室温にゆっくり上げ、反応物を終夜攪拌した。

【0462】

50

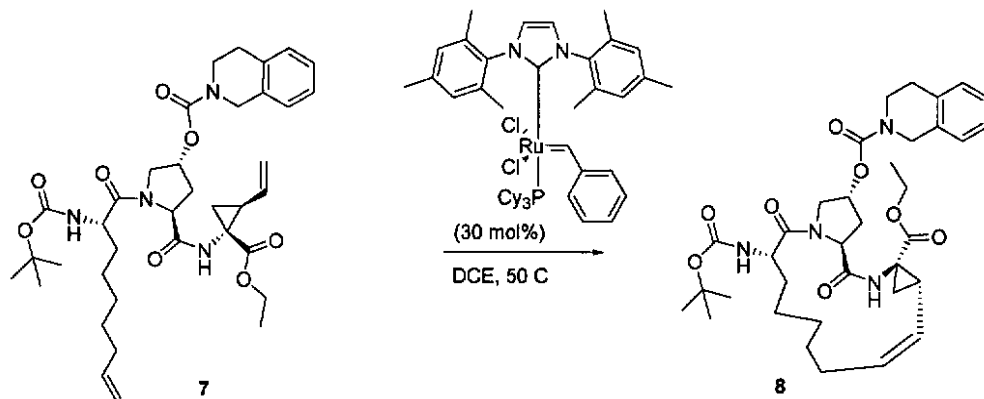
24時間後、反応物は暗茶色に変色していた。サンプルの一部について調べたTLCは反応が完結していることを示す。反応物をEtOAc(30mL)で希釈し、水(3×15mL)、飽和NaHCO₃(2×15mL)、ブライン(15mL)で洗浄し、乾燥(Na₂SO₄)させ、濃縮すると、7がオレンジ色油状残渣として得られた(156mg)。更に精製せずに次のステップに直接使用した。MS m/e 703(M⁺+Na)。

【0463】

[ステップ4: (1S,4R,6S,14S,18R)-14-tert-ブトキシカルボニルアミノ-18-(3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボニルオキシ)-2,15-ジオキソ-3,16-ジアザ-トリシクロ[14.3.0.0^{4,6}]ノナデカ-7-エン-4-カルボン酸エチルエステル(8)の合成]

【0464】

【化20】



【0465】

粗生成物7(135mg、0.2mmol)をDriSolve DCE(20mL)に溶解して溶液にし、続いて窒素下に室温でノーラン触媒(5mg、0.3当量)を加えた。溶液は紫がかった色に変色した。反応物を予め加熱しておいた油浴(50℃)に置き、終夜攪拌した。

【0466】

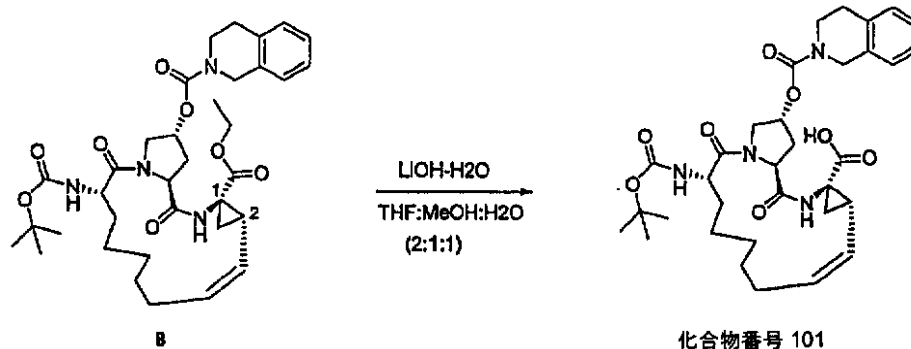
10時間後、反応物は暗茶色に変色した。TLC(DCM/EtOAc 1:1)は、僅かに低いR_f値の新規なスポットにきれいに変換していることを示した。反応物を濃縮し、シリカゲル(溶離液: DCM/EtOAc 5:1から2:1の濃度勾配)上で精製すると、生成物8が黄褐色泡状粉体(75mg、58%)が得られた。MS m/e 653.1(M⁺+1)。

【0467】

[ステップ5: (1S,4R,6S,14S,18R)-14-tert-ブトキシカルボニルアミノ-18-(3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボニルオキシ)-2,15-ジオキソ-3,16-ジアザ-トリシクロ[14.3.0.0^{4,6}]ノナデカ-7-エン-4-カルボン酸(化合物番号101)の合成]

【0468】

【化21】



【0469】

大環状エステル8(60mg、0.092mmol)を混合溶媒(THF/MeOH/H₂O 2:1:1)0.9mLに溶解し、続いてLiOH-H₂O(23mg、6当量)を加えた。混合物を室温で終夜攪拌した。18時間後、TLC(D

10

20

30

40

50

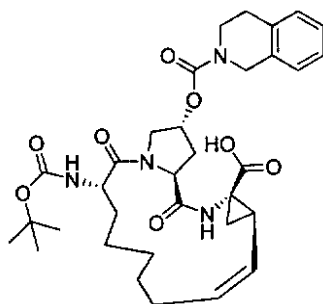
CM/MeOH 9:1)は、低いRf値のきれいな新規なスポットを示した。反応物をほぼ濃縮乾固し、1NのHCl水溶液(15mL)とDCM(20mL)との間で分配した。水層をDCM(2×10mL)で抽出した。有機層を合わせ、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮すると、化合物番号101が薄茶色泡状粉体(50mg、87%)が得られた。¹H NMR (CD₃OD, 400MHz) δ 1.20~1.67 (m, 21H)、1.70~1.83 (m, 1H)、1.88~2.10 (m, 1H)、2.12~2.58 (m, 4H)、2.82 (m, 2H)、3.60~3.80 (m, 2H)、3.86 (m, 1H)、4.20 (m, 1H)、4.35 (m, 1H)、4.54 (s, 7H)、4.58 (m, 3H)、5.29~5.41 (m, 2H)、5.57 (m, 1H)、7.0~7.24 (m, 4H)。MS m/e 625.1 (M⁺+1)。

【0470】

(実施例1-1a)

【0471】

【化22】



化合物AR00220122

【0472】

ステップ3における化合物5を6に代え、実施例1-1に記載した手順に従い、(1S,4S,6R,14S,18R)-14-tert-ブトキシカルボニルアミノ-18-(3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボニルオキシ)-2,15-ジオキソ-3,16-ジアザ-トリシクロ[14.3.0.0^{4,6}]ノナデカ-7-エン-4-カルボン酸(化合物AR00220122)を同様に調製した。MS m/e 625(M⁺+1)。

【0473】

(実施例1-2)

方法Bによる化合物番号101(化合物AR00220042)の合成:

方法B:

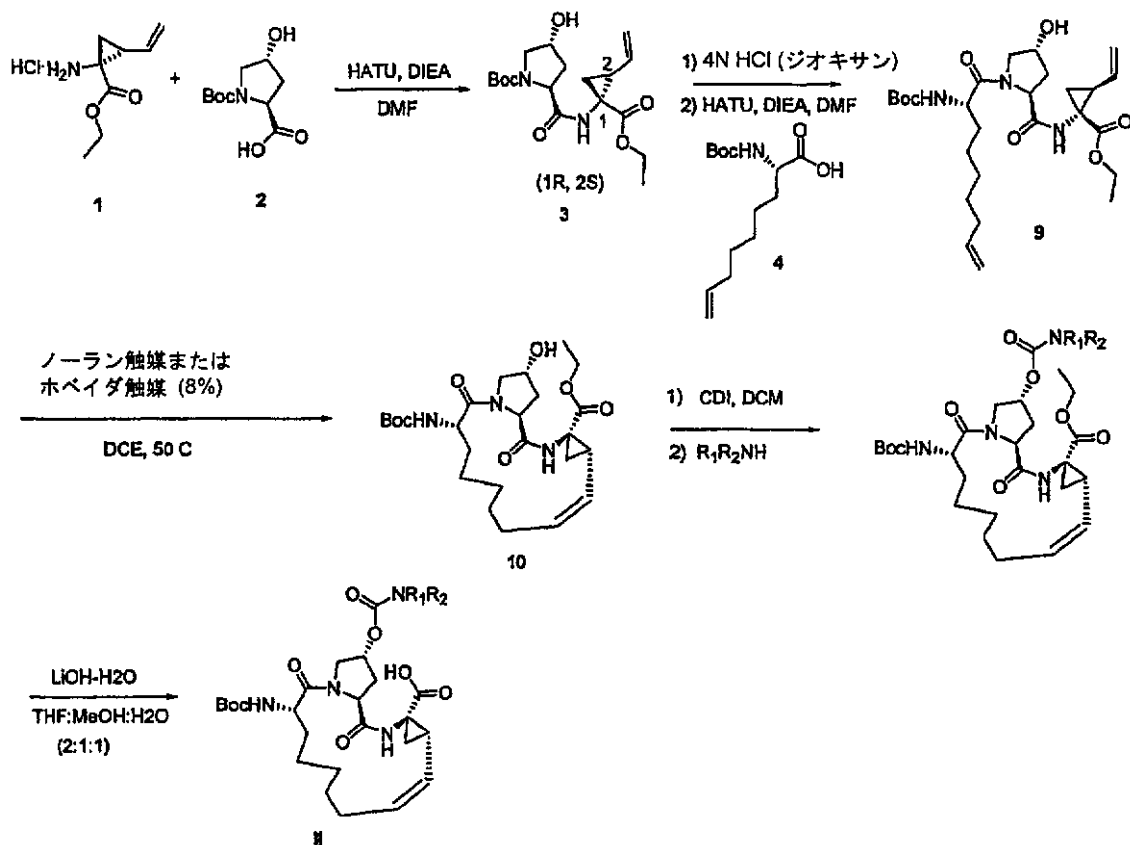
【0474】

10

20

30

【化 2 3】



【 0 4 7 5】

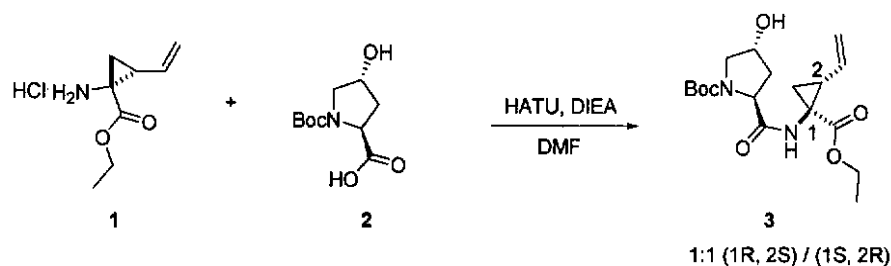
上記手順に従い、化合物番号101も調製した。本明細書に記載した大環状中間体10の合成は、国際特許出願PCT/CA00/00353(公開番号W000/59929)に記載した合成と同様である。

【 0 4 7 6】

[ステップ1: 2S-(1-エトキシカルボニル-2-ビニル-シクロプロピルカルバモイル)-4R-ヒドロキシ-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(3)の合成]

【 0 4 7 7】

【化 2 4】



【 0 4 7 8】

エチル-(1R,2S)/(1S,2R)-1-アミノ-2-ビニルシクロプロピルカルボキシレート(1、1.0g、5.2mmol)、トランス-N-(tert-ブトキシカルボニル)-4-ヒドロキシ-L-プロリン(2、1.3g、1.1当量)、およびHATU(2.7g、1.1当量)を仕込んだフラスコに、DMF(30mL)を加えて溶液にした。氷水浴中で0°Cに冷却し、続いて攪拌しながらDIEA(4.4mL、4当量)のDMF(15mL)溶液をゆっくり加えた。反応物を室温に加温し、終夜攪拌した。

【 0 4 7 9】

16時間後、HPLCで監視したところ反応は完結していた。EtOAc(100mL)で希釈し、水(3×40mL)、飽和NaHCO₃(2×40mL)、およびブライン(2×40mL)で洗浄し、次いでNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮すると、暗銅色油が得られた。粗生成物をシリカゲル(溶離液:アセトン/ヘキサン3:7)上で精製すると、純粋な3が黄褐色泡状粉体として得られた(770mg、32%)。

10

20

30

40

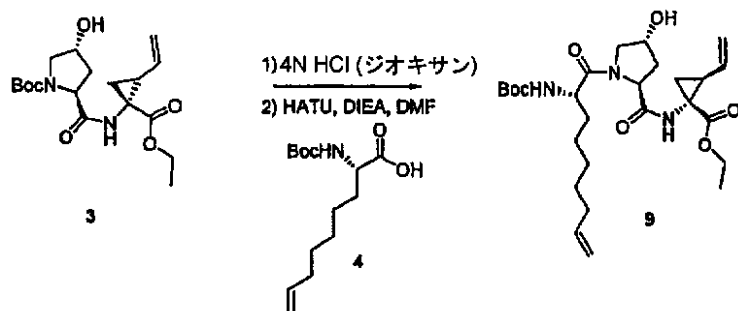
50

【0480】

[ステップ2: 1R-{[1-(2S-tert-ブトキシカルボニルアミノ-ノナ-8-エノイル)-4R-ヒドロキシ-ピロリジン-2S-カルボニル]-アミノ}-2S-ビニル-シクロプロパンカルボン酸エチルエステル(9)の合成]

【0481】

【化25】



10

【0482】

化合物3(2.85g、7.7mmol)を4NのHCl(ジオキサン、10mL)に溶解し、室温で90分間置いてBoc保護基を除去した。次いで濃縮し、アセトニトリルに溶解し、再び2回濃縮した。この薄茶色残渣に、4(2.2g、8.1mmol)およびHATU(3.2g、8.5mmol)を、続いて窒素下でDMF(80mL)を加えた。反応物を氷水浴で15分間冷却し、その後DIEA(5.4mL、30.9mmol)のDMF(5mL)溶液を攪拌しながら反応物に滴下した。氷浴を除去して室温にゆっくり上げ、反応物を終夜攪拌した。

20

【0483】

18時間後、TLCは反応が完結していることを示した。反応物をEtOAc(300mL)で希釈し、水(3×150mL)、飽和NaHCO₃(2×150mL)、ブライン(150mL)で洗浄し、乾燥(Na₂SO₄)させ、溶媒を除去した。Biotage40M(溶離液:DCM中3%から5%MeOH)上でのシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより粗生成物を精製すると、9が茶色泡状固体(3.5g、87%)として得られた。

【0484】

[ステップ3: (1S,4R,6S,14S,18R)-14-tert-ブトキシカルボニルアミノ-18-ヒドロキシ-2,15-ジオキソ-3,16-ジアザ-トリシクロ[14.3.0.0^{4,6}]ノナデカ-7-エン-4-カルボン酸エチルエステル(10)の合成]

【0485】

【化26】



40

【0486】

化合物9(2.6g、5.0mmol)を1Lの丸底フラスコ中DriSolve DCE(500mL)に溶解して溶液にした。1時間かけて窒素を吹き込むことにより脱ガスした。次いで、ホベイダ触媒(0.25当量)を窒素下に室温で加えた。反応物を予め加熱しておいた油浴(50°C)に置き、終夜攪拌した。16時間後、反応物は暗茶色に変色していた。TLC(DCM/EtOAc 1:1)は、僅かに低いR_f値の新規なスポットにきれいに変換していることを示した。反応物を濃縮し、シリカゲル(Biotage40M、溶離液=DCM/EtOAc 1:1から1:2の濃度勾配)上で精製すると、生成物10が黄褐色泡状粉体(0.64g、52%)として得られた。¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 1.21 (t, J = 7.

50

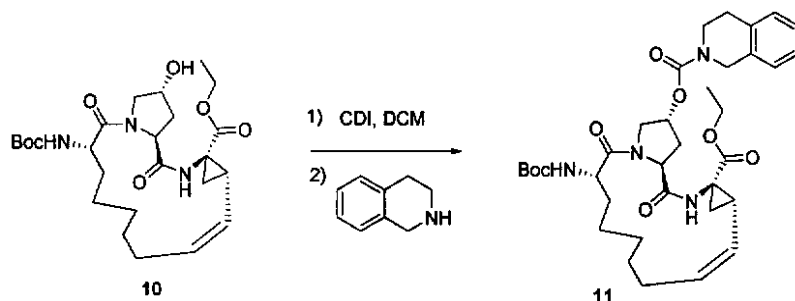
0Hz, 3H)、1.43 (s, 9H)、1.20~1.50 (m, 6H)、1.53~1.68 (m, 2H)、1.83~1.96 (m, 2H)、1.98~2.28 (m, 4H)、2.60 (m, 1H)、3.13 (brs, 1H)、3.68 (m, 1H)、3.94 (m, 1H)、4.01~4.19 (m, 2H)、4.48 (m, 1H)、4.56 (brs, 1H)、4.79 (m, 1H)、5.26 (t, J = 9.4Hz, 1H)、5.36 (d, J = 7.8Hz, 1H)、5.53 (m, 1H)、7.19 (brs, 1H)。MS m/e 494.0 ($M^+ + 1$)。

【0487】

[ステップ4: (1S,4R,6S,14S,18R)-14-tert-ブトキシカルボニルアミノ-18-(3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボニルオキシ)-2,15-ジオキソ-3,16-ジアザ-トリシクロ[14.3.0.0^{4,6}]ノナデカ-7-エン-4-カルボン酸エチルエステル(11)の合成]

【0488】

【化27】



【0489】

大環状中間体10(110mg、0.22mmol)をDCM(2.2mL)に溶解し、続いてCDI(45mg、0.27mmol)を一度に加えた。反応物を室温で終夜攪拌した。15時間後、TLC(DCM/MeOH 9:1)で監視したところ反応は完結していた。1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン(0.14mL、1.1mmol)を反応物に滴下し、反応物を室温で終夜攪拌した。22時間後、TLCは反応が完結していることを示した。反応物をDCM(6mL)で希釈し、1NのHCl水溶液(2×2mL)、飽和炭酸水素ナトリウム(2mL)、ブライン(2mL)で洗浄し、乾燥(Na_2SO_4)させ、濃縮した。粗生成物をシリカゲル(Biotage40S、溶離液:DCM中2から4%MeOH)上で精製すると、11が淡黄色泡末状粉体として得られた(131mg、90%)。

【0490】

[ステップ5: 実施例1-1のステップ5に記載した方法と同様の方法で化合物11を加水分解すると、化合物番号101が得られた。]

【0491】

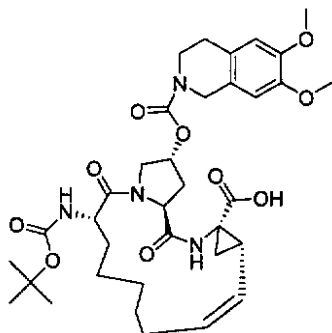
1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリンを多くの他の二級アミン類に代えて、上記した方法Bに従い、以下の化合物も調製した。これらのアミン類のほとんどは、市販されているか、または知られている文献化合物であり、それゆえ本明細書に示した手順を用いて調製した(1.Stokker,G E.、Tetrahedron Lett.、1996年、37巻(31号)、5453~5456号。2.Chan,N W.、Bioorganic & Medicinal Chemistry、2000年、8巻、2085~2094頁。3.Vecchiotti,V.ら、J.Med.Chem.、1991年、34巻、2624~2633頁。)。文献の手順に従っては直接調製しなかったこれらのアミンインプット、または本発明者らが知りうる前に報告されていなかった特異的なアミンインプットについては、これらの合成はそれぞれの実施例中に示している。

【0492】

(実施例1-3)

【0493】

【化 2 8】



化合物AR00226824

10

【 0 4 9 4 】

ステップ4において、6,7-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリンを代わりに使用した以外は方法Bに従い、(1S,4R,6S,14S,18R)-14-tert-ブトキシカルボニルアミノ-18-(6,7-ジメトキシ-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボニルオキシ)-2,15-ジオキソ-3,16-ジアザ-トリシクロ[14.3.0.0^{4,6}]ノナデカ-7-エン-4-カルボン酸(化合物AR00226824)を合成した。MS m/e 585.2(M⁺+1-100)。

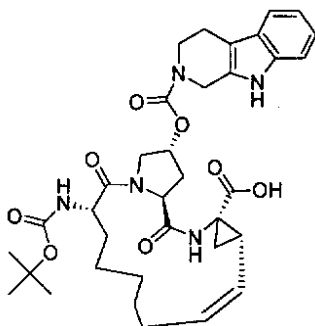
【 0 4 9 5 】

(実施例1-4)

20

【 0 4 9 6 】

【化 2 9】



化合物AR00226825

30

【 0 4 9 7 】

ステップ4において、2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-b-カルボリンを代わりに使用した以外は方法Bに従い、(1S,4R,6S,14S,18R)-14-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2,15-ジオキソ-18-(1,3,4,9-テトラヒドロ-b-カルボリン-2-カルボニルオキシ)-3,16-ジアザ-トリシクロ[14.3.0.0^{4,6}]ノナデカ-7-エン-4-カルボン酸(化合物AR00226825)を合成した。MS m/e 564.2(M⁺+1-100)。

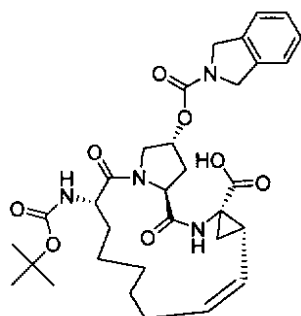
【 0 4 9 8 】

(実施例1-5)

40

【 0 4 9 9 】

【化 3 0】



化合物AR00291871

10

【 0 5 0 0】

ステップ4において、2,3-ジヒドロ-1H-イソインドールを代わりに使用した以外は方法Bに従い、(1S,4R,6S,14S,18R)-14-tert-ブトキシカルボニルアミノ-18-(1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-カルボニルオキシ)-2,15-ジオキソ-3,16-ジアザ-トリシクロ[14.3.0.0^{4,6}]ノナデカ-7-エン-4-カルボン酸(化合物AR00291871)を合成した。¹H NMR (CDCl₃, 500MHz) δ 1.21~1.44 (m, 8H)、1.32 (s, 9H)、1.54~1.62 (m, 2H)、1.78~1.88 (m, 2H)、2.04~2.13 (m, 1H)、2.16~2.23 (m, 1H)、2.24~2.36 (m, 2H)、2.66~2.74 (m, 1H)、3.87~3.90 (m, 1H)、4.15 (d, J = 11.0Hz, 1H)、4.37~4.43 (m, 1H)、4.61~4.77 (m, 5H)、5.18 (t, J = 10.3Hz, 1H)、5.24~5.31 (m, 1H)、5.40~5.45 (m, 1H)、5.58~5.66 (m, 1H)、7.11~7.30 (m, 4H)。MS m/e 611.0 (M⁺+1)。

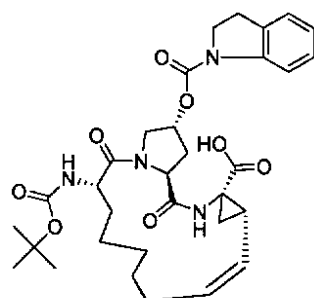
20

【 0 5 0 1】

(実施例1-6)

【 0 5 0 2】

【化 3 1】



化合物AR00291875

30

【 0 5 0 3】

ステップ4において、2,3-ジヒドロ-1H-インドールを代わりに使用した以外は方法Bに従い、(1S,4R,6S,14S,18R)-14-tert-ブトキシカルボニルアミノ-18-(2,3-ジヒドロ-インドール-1-カルボニルオキシ)-2,15-ジオキソ-3,16-ジアザ-トリシクロ[14.3.0.0^{4,6}]ノナデカ-7-エン-4-カルボン酸(化合物AR00291875)を合成した。MS m/e 610.9(M⁺+1)。

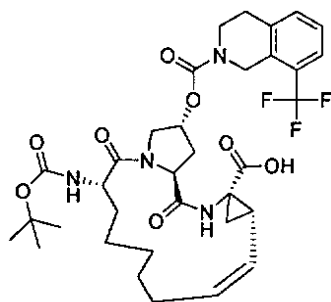
40

【 0 5 0 4】

(実施例1-7)

【 0 5 0 5】

【化 3 2】



化合物AR00294382

10

【 0 5 0 6】

ステップ4において、8-トリフルオロメチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリンを代わりに使用した以外は方法Bに従い、(1S,4R,6S,14S,18R)-14-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2,15-ジオキソ-18-(8-トリフルオロメチル-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボニルオキシ)-3,16-ジアザ-トリシクロ[14.3.0.0^{4,6}]ノナデカ-7-エン-4-カルボン酸(化合物AR00294382)を合成した。MS m/e 693.0(M⁺)。

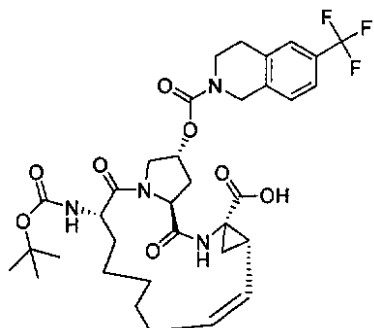
【 0 5 0 7】

(実施例1-8)

【 0 5 0 8】

20

【化 3 3】



化合物AR00294383

30

【 0 5 0 9】

ステップ4において、6-トリフルオロメチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリンを代わりに使用した以外は方法Bに従い、(1S,4R,6S,14S,18R)-14-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2,15-ジオキソ-18-(6-トリフルオロメチル-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボニルオキシ)-3,16-ジアザ-トリシクロ[14.3.0.0^{4,6}]ノナデカ-7-エン-4-カルボン酸(化合物AR00294383)を合成した。¹H NMR (500MHz, CDCl₃): δ 7.46~7.38 (m, 2H)、7.26~7.18 (m, 1H)、6.98 (s, 1H)、5.62 (q, 1H)、5.42 (s, 1H)、5.21~5.15 (m, 2H)、4.78~4.60 (m, 3H)、4.40 (s, 1H)、4.16~4.00 (m, 1H)、3.92~3.81 (m, 1H)、3.80~3.60 (m, 2H)、3.00~2.85 (m, 2H)、2.72~2.64 (br s, 1H)、2.40~1.18 (m, 20H)。MS: m/e 693.0 (M⁺)。

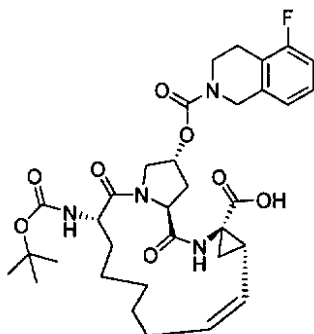
40

【 0 5 1 0】

(実施例1-9)

【 0 5 1 1】

【化 3 4】



化合物AR00294384

10

【 0 5 1 2 】

ステップ4において、5-フルオロメチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリンを代わりに使用した以外は方法Bに従い、(1S,4R,6S,14S,18R)-14-tert-ブトキシカルボニルアミノ-18-(5-フルオロ-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボニルオキシ)-2,15-ジオキソ-3,16-ジアザ-トリシクロ[14.3.0.0^{4,6}]ノナデカ-7-エン-4-カルボン酸(化合物AR00294384)を合成した。¹H NMR (500MHz, CDCl₃): δ 7.19~7.11 (m, 1H)、7.05 (m, 1H)、6.91 (t, 2H)、5.62 (q, 1H)、5.40 (s, 1H)、5.24 (d, 1H)、5.20 (t, 1H)、4.78 (s, 1H)、4.64~4.56 (m, 2H)、4.42 (s, 1H)、4.12~4.02 (m, 1H)、3.92~3.81 (m, 1H)、3.78~3.61 (m, 2H)、2.84~2.80 (m, 2H)、2.74~2.64 (m, 1H)、2.36~2.18 (m, 2H)、1.91~1.81 (m, 2H)、1.64~1.54 (m, 2H)、1.48~1.10 (m, 15H)。MS: m/e 643.0 (M⁺)

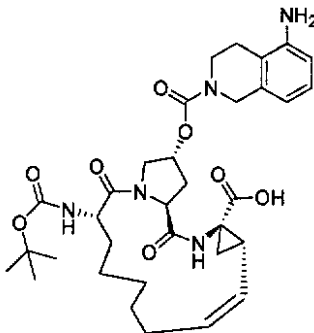
20

【 0 5 1 3 】

(実施例1-10)

【 0 5 1 4 】

【化 3 5】



化合物AR00301745

30

【 0 5 1 5 】

ステップ4において、5-アミノ-1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリンを代わりに使用した以外は方法Bに従い、(1S,4R,6S,14S,18R)-18-(5-アミノ-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボニルオキシ)-14-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2,15-ジオキソ-3,16-ジアザ-トリシクロ[14.3.0.0^{4,6}]ノナデカ-7-エン-4-カルボン酸(化合物AR00301745)を合成した。MS: m/e 640.1(M⁺)。

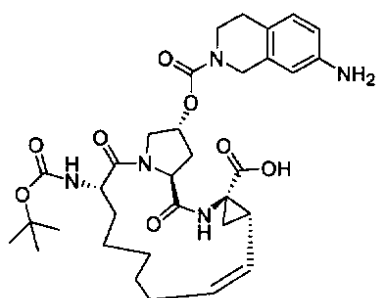
40

【 0 5 1 6 】

(実施例1-11)

【 0 5 1 7 】

【化 3 6】



化合物AR00301749

10

【 0 5 1 8 】

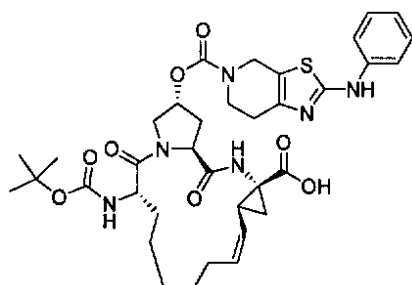
ステップ4において、7-アミノ-1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリンを代わりに使用した以外は方法Bに従い、(1S,4R,6S,14S,18R)-18-(7-アミノ-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボニルオキシ)-14-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2,15-ジオキソ-3,16-ジアザ-トリシクロ[14.3.0.0^{4,6}]ノナデカ-7-エン-4-カルボン酸(化合物AR00301749)を合成した。MS: m/e 640.1(M⁺)、641.1(M⁺+1)。

【 0 5 1 9 】

(実施例1-12)

【 0 5 2 0 】

【化 3 7】



化合物AR00304000

30

【 0 5 2 1 】

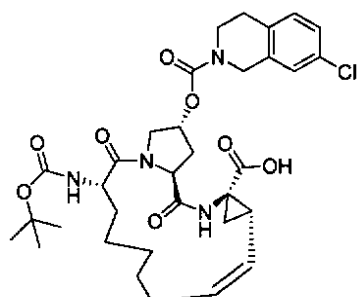
ステップ4において、フェニル-(4,5,6,7-テトラヒドロ-チアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)-アミンを代わりに使用した以外は方法Bに従い、(1S,4R,6S,14S,18R)-14-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2,15-ジオキソ-18-(2-フェニルアミノ-6,7-ジヒドロ-4H-チアゾロ[5,4-c]ピリジン-5-カルボニルオキシ)-3,16-ジアザ-トリシクロ[14.3.0.0^{4,6}]ノナデカ-7-エン-4-カルボン酸(化合物AR00304000)を合成した。MS m/e 721.2(M-1)。

【 0 5 2 2 】

(実施例1-13)

【 0 5 2 3 】

【化 3 8】



化合物AR00304062

40

50

【0524】

ステップ4において、7-クロロ-1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリンを代わりに使用した以外は方法Bに従い、(1S,4R,6S,14S,18R)-14-tert-ブトキシカルボニルアミノ-18-(7-クロロ-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボニルオキシ)-2,15-ジオキソ-3,16-ジアザ-トリシクロ[14.3.0.0^{4,6}]ノナデカ-7-エン-4-カルボン酸(化合物AR00304062)を合成した。MS m/e 659.0(M⁺)、661.0(M⁺+2)。

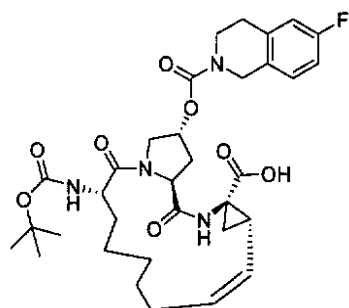
【0525】

(実施例1-14)

【0526】

【化39】

10



化合物AR00304063

20

【0527】

ステップ4において、6-フルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリンを代わりに使用した以外は方法Bに従い、(1S,4R,6S,14S,18R)-14-tert-ブトキシカルボニルアミノ-18-(6-フルオロ-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボニルオキシ)-2,15-ジオキソ-3,16-ジアザ-トリシクロ[14.3.0.0^{4,6}]ノナデカ-7-エン-4-カルボン酸(化合物AR00304063)を合成した。MS m/e 643.0(M⁺)、644.0(M⁺+1)。

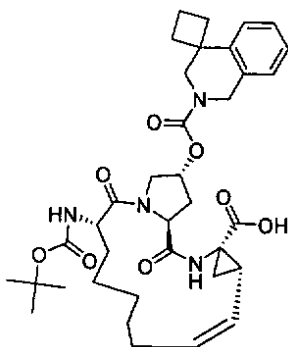
【0528】

(実施例1-15)

【0529】

【化40】

30



化合物AR00304065

40

【0530】

ステップ4において、4,4-スピロシクロブチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリンを代わりに使用した以外は方法Bに従い、(1S,4R,6S,14S,18R)-14-tert-ブトキシカルボニルアミノ-18-(4,4-スピロシクロブチル-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボニルオキシ)-2,15-ジオキソ-3,16-ジアザ-トリシクロ[14.3.0.0^{4,6}]ノナデカ-7-エン-4-カルボン酸(化合物AR00304065)を合成した。¹H NMR (400MHz, d₆-アセトン) δ 7.99 (d, 1H)、7.57~7.66 (m, 1H)、7.27 (t, 1H)、7.09~7.22 (m, 2H)、5.99 (bs, 1H)、5.56 (dd, 1H)、5.42 (bs, 1H)、5.19~5.30 (m, 1H)、4.52~4.70 (m, 1H)、4.27~4.42 (m, 1H)、4.17~4.27 (m, 1H)、3.91 (dd, 1H)、3.63~3.82 (m, 2H)、2.22~2.51 (m, 6H)、1.93~2. 50

20 (m, 3H)、1.79~1.91 (m, 1H)、1.52~1.66 (m, 1H)、1.16~1.50 (m, 19H)。MS m/z 665.1 ($M^{+}+1$)

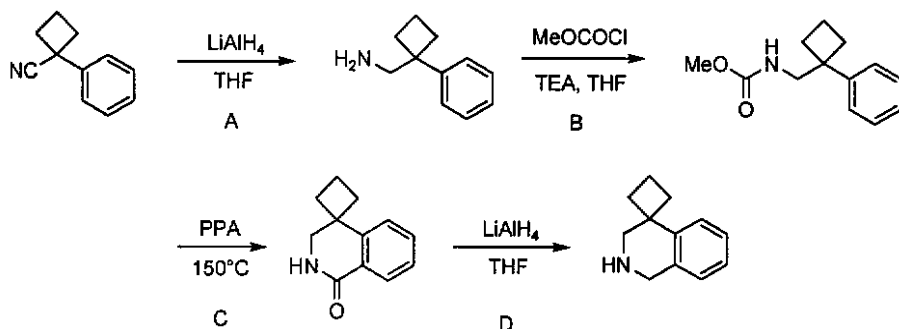
【0531】

(実施例1-15a)

4,4-スピロシクロブチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリンの調製

【0532】

【化41】



10

【0533】

A: 1-フェニル-1-シクロプロパンカルボニトリル(2.00g、12.7mmol)のTHF(100mL)溶液に、LiAlH(19.1mL、19.1mmol)の1.0M溶液を室温で滴下した。反応物を室温で15時間攪拌し、次いでH₂O(10mL)を次いで1.0NのNaOH(10mL)を用いて0℃でゆっくりクエンチし、室温で1.5時間攪拌した。溶液を濾過し、回転蒸発によりTHFを除去した。水溶液をEtOAcで抽出し、有機抽出物をH₂Oおよびブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮すると、透明オイル0.70g(34%)が得られ、これを更に精製せずに次のステップに使用した。

20

【0534】

B: C-(1-フェニル-シクロブチル)-メチルアミン(0.70g、4.34mmol)およびTEA(0.67mL、4.78mmol)のTHF(40mL)溶液に、0℃でクロロギ酸メチルを滴下した。反応物を室温で15時間攪拌した。翌日、水およびEtOAcを加え、有機層を分離し、1NのHClおよびブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮して油とし、更に精製せずに次のステップに直接使用した。

【0535】

C: (1-フェニル-シクロブチルメチル)-カルバミン酸メチルエステル(0.95g、4.34mmol)およびPPA(20mL)の混合物を、150℃に予め加熱した砂浴に加えた。30分後、反応物を室温に冷却した。冷却後、水を滴下し、溶液をDCMで2回抽出した。有機抽出物をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮して透明オイルとし、更に精製せずに次のステップに直接使用した。

30

【0536】

D: 3,4-ジヒドロ-2H-イソキノリン-1-オン(0.406g、2.17mmol)のTHF(20mL)溶液に、LiAlH(3.26mL、3.26mmol)の1.0M溶液を0℃で滴下した。反応物を室温に加熱し、15時間攪拌し、次いでH₂O(5mL)を次いで1.0NのNaOH(5mL)を用いて0℃でゆっくりクエンチし、室温で1.5時間攪拌した。溶液を濾過し、回転蒸発によりTHFを除去した。水溶液をEtOAcで抽出し、有機抽出物をH₂Oおよびブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮すると、透明油0.21g(56%)が得られ、これを更に精製せずに次のステップに使用した。

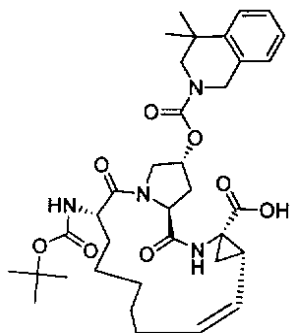
40

【0537】

(実施例1-16)

【0538】

【化 4 2】



化合物AR00304066

10

【 0 5 3 9 】

ステップ4において、4,4-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリンを代わりに使用した以外は方法Bに従い、(1S,4R,6S,14S,18R)-14-tert-ブトキシカルボニルアミノ-18-(4,4-ジメチル-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボニルオキシ)-2,15-ジオキソ-3,16-ジアザ-トリシクロ[14.3.0.0^{4,6}]ノナデカ-7-エン-4-カルボン酸(化合物AR00304066)を合成した。¹H NMR (400MHz, d₆-アセトン) δ 7.98 (d, 1H)、7.39 (bs, 1H)、7.09~7.24 (m, 3H)、5.99 (bs, 1H)、5.57 (dd, 1H)、5.37~5.46 (bs, 1H)、5.24 (dd, 1H)、4.55~4.69 (m, 1H)、4.26~4.36 (m, 1H)、4.16~4.26 (m, 1H)、3.90 (dd, 1H)、3.40~3.49 (m, 1H)、2.28~2.50 (m, 4H)、1.98~2.09 (2H)、1.79~1.92 (m, 1H)、1.52~1.65 (m, 3H)、1.16~1.51 (m, 22H)。MS m/z 653.0 (M⁺+1)

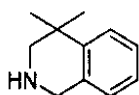
20

【 0 5 4 0 】

(実施例1-16a)

【 0 5 4 1 】

【化 4 3】



【 0 5 4 2 】

実施例1-15aにおけるステップAからDの実験に従い、2-メチル-2-フェニル-プロピオニトリル(Caron, S.; Vazquez, E.; Wojcik, J.M., J. Am. Chem. Soc., 2000年, 122巻, 712~713頁に従い調製)を表題化合物に変換して、4,4-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリンを調製した。

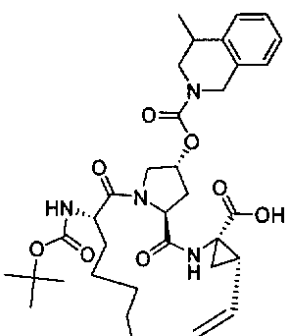
30

【 0 5 4 3 】

(実施例1-17)

【 0 5 4 4 】

【化 4 4】



化合物AR00304067

40

【 0 5 4 5 】

ステップ4において、4-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリンを代わりに使用し

50

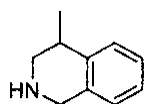
た以外は方法Bに従い、(1S,4R,6S,14S,18R)-14-tert-ブトキシカルボニルアミノ-18-(4-メチル-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボニルオキシ)-2,15-ジオキソ-3,16-ジアザ-トリシクロ[14.3.0.0^{4,6}]ノナデカ-7-エン-4-カルボン酸(化合物AR00304067)を合成した。¹H NMR (400MHz, d₆-アセトン) δ 7.93~8.03 (m, 1H)、7.04~7.28 (m, 4H)、6.02 (bs, 1H)、5.56 (dd, 1H)、5.40 (m, 1H)、5.23 (dd, 1H)、4.66~4.85 (m, 1H)、4.54~4.64 (m, 1H)、4.34~4.54 (m, 1H)、4.17~4.34 (m, 1H)、3.91 (dd, 1H)、3.57~3.78 (m, 1H)、3.42~3.57 (m, 1H)、2.26~2.52 (m, 4H)、1.96~2.09 (m, 2.0)、1.77~1.92 (m, 1.0)、1.50~1.64 (m, 3.0)、1.13~1.50 (m, 17h)。MS m/z 639.0 (M⁺+1)

【0546】

(実施例1-17a)

【0547】

【化45】



【0548】

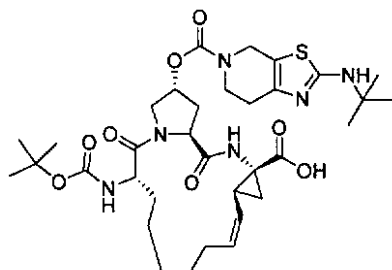
Grunewald, G.L.; Sall, D.J.; Monn, J.A., J. Med. Chem., 1988年、31巻、433~444頁に従い、2-フェニル-プロピルアミンから4-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリンを調製した。

【0549】

(実施例1-18)

【0550】

【化46】



化合物AR00304103

【0551】

tert-ブチル-(4,5,6,7-テトラヒドロ-チアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)-アミンを代わりにステップ4に使用した以外は方法Bに従い、(1S,4R,6S,14S,18R)-14-tert-ブトキシカルボニルアミノ-18-(2-tert-ブチルアミノ-6,7-ジヒドロ-4H-チアゾロ[5,4-c]ピリジン-5-カルボニルオキシ)-2,15-ジオキソ-3,16-ジアザ-トリシクロ[14.3.0.0^{4,6}]ノナデカ-7-エン-4-カルボン酸(化合物AR00304103)を合成した。MS m/e 731.2(M⁺+1)

【0552】

(実施例1-19)

【0553】

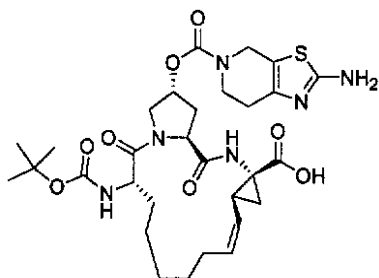
10

20

30

40

【化 4 7】



化合物AR00304154

10

【 0 5 5 4】

4,5,6,7-テトラヒドロ-チアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イルアミンを代わりにステップ4に使用した以外は方法Bに従い、(1S,4R,6S,14S,18R)-18-(2-アミノ-6,7-ジヒドロ-4H-チアゾロ[5,4-c]ピリジン-5-カルボニルオキシ)-14-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2,15-ジオキソ-3,16-ジアザ-トリシクロ[14.3.0.0^{4,6}]ノナデカ-7-エン-4-カルボン酸(化合物AR00304154)を合成した。MS m/e 675.1(M⁺+1)。

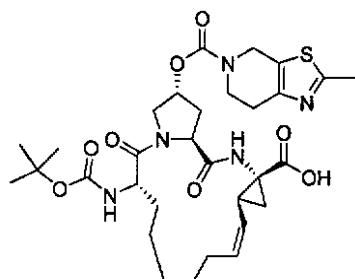
【 0 5 5 5】

(実施例1-20)

【 0 5 5 6】

【化 4 8】

20



化合物AR00304158

【 0 5 5 7】

30

ステップ4において、2-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-チアゾロ[5,4-c]ピリジンを代わりに使用した以外は方法Bに従い、(1S,4R,6S,14S,18R)-14-tert-ブトキシカルボニルアミノ-18-(2-メチル-6,7-ジヒドロ-4H-チアゾロ[5,4-c]ピリジン-5-カルボニルオキシ)-2,15-ジオキソ-3,16-ジアザ-トリシクロ[14.3.0.0^{4,6}]ノナデカ-7-エン-4-カルボン酸(化合物AR00304158)を合成した。MS m/e 546.2(M⁺+1-100)。

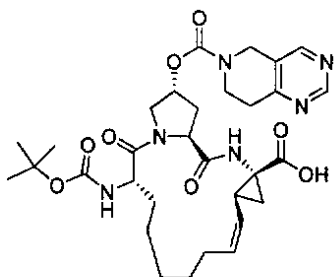
【 0 5 5 8】

(実施例1-21)

【 0 5 5 9】

【化 4 9】

40



化合物AR00304183

【 0 5 6 0】

ステップ4において、5,6,7,8-テトラヒドロ-ピリド[4,3-d]ピリミジンを代わりに使用

50

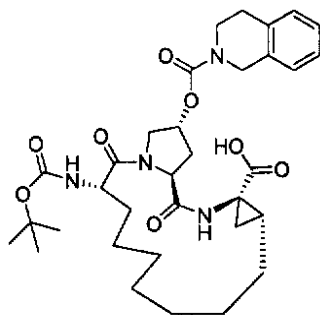
した以外は方法Bに従い、(1S,4R,6S,14S,18R)-14-tert-ブトキシカルボニルアミノ-18-(7,8-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-6-カルボニルオキシ)-2,15-ジオキソ-3,16-ジアザ-トリシクロ[14.3.0.0^{4,6}]ノナデカ-7-エン-4-カルボン酸(化合物AR00304183)を合成した。MS m/e 625.2(M-1)。

【0561】

(実施例1-22)

【0562】

【化50】



化合物AR00312023

【0563】

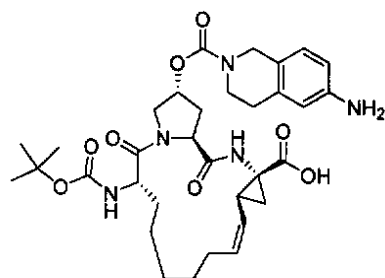
ステップ3からの閉環メタセシス生成物10を、H₂/Rh-Al₂O₃で更に還元した後に次のカップリングステップを行った(国際公開特許第0059929号、76~77頁)以外は方法Bに従い、(1S,4R,6S,14S,18R)-14-tert-ブトキシカルボニルアミノ-18-(3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボニルオキシ)-2,15-ジオキソ-3,16-ジアザ-トリシクロ[14.3.0.0^{4,6}]ノナデカン-4-カルボン酸(化合物AR00312023)を合成した。MS m/e 625.3(M-1)。

【0564】

(実施例1-23)

【0565】

【化51】



化合物AR00314578

【0566】

ステップ4において、1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリン-6-イルアミンを代わりに使用した以外は方法Bに従い、(1S,4R,6S,14S,18R)-18-(6-アミノ-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボニルオキシ)-14-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2,15-ジオキソ-3,16-ジアザ-トリシクロ[14.3.0.0^{4,6}]ノナデカ-7-エン-4-カルボン酸(化合物AR00314578)を合成した。MS(POS ESI)m/z 540.2 [親、(M⁺+1)-100(Boc基)]。

【0567】

(実施例1-24)

【0568】

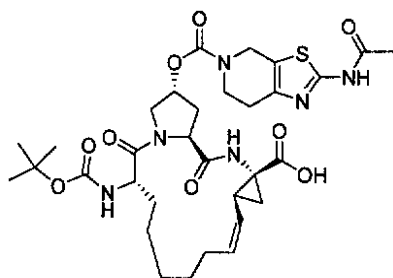
10

20

30

40

【化 5 2】



化合物AR00314685

10

【 0 5 6 9 】

ステップ4において、N-(4,5,6,7-テトラヒドロ-チアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)-アセトアミドを代わりに使用した以外は方法Bに従い、(1S,4R,6S,14S,18R)-18-(2-アセチルアミノ-6,7-ジヒドロ-4H-チアゾロ[5,4-c]ピリジン-5-カルボニルオキシ)-14-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2,15-ジオキソ-3,16-ジアザ-トリシクロ[14.3.0.0^{4,6}]ノナデカ-7-エン-4-カルボン酸(化合物AR00314685)を合成した。MS m/e 589.2(M⁺+1-100)。

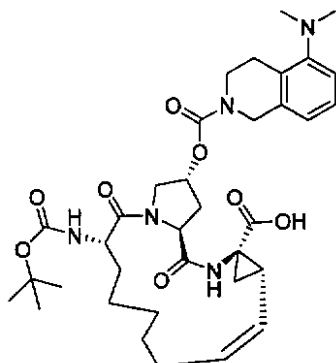
【 0 5 7 0 】

(実施例1-25)

【 0 5 7 1 】

【化 5 3】

20



化合物AR00315997

30

【 0 5 7 2 】

ステップ4において、ジメチル-(1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリン-5-イル)-アミン(実施例1-25a)を代わりに使用した以外は方法Bに従い、(1S,4R,6S,14S,18R)-14-tert-ブトキシカルボニルアミノ-18-(5-ジメチルアミノ-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボニルオキシ)-2,15-ジオキソ-3,16-ジアザ-トリシクロ[14.3.0.0^{4,6}]ノナデカ-7-エン-4-カルボン酸(化合物AR00315997)を合成した。MS m/e 668.0(M⁺)。

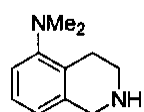
【 0 5 7 3 】

(実施例1-25a)

【 0 5 7 4 】

40

【化 5 4】

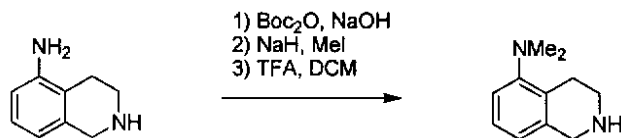


【 0 5 7 5 】

ジメチル-(1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリン-5-イル)-アミンの合成を以下のスキームに記載する。

【 0 5 7 6 】

【化 5 5】



【 0 5 7 7 】

5-アミノテトラヒドロイソキノリン(3.68g、24.8mmol)の1,4-ジオキサン(100mL)溶液に、3Nの NaOH (8.27mL、24.8mmol)を加えた。0℃に冷却後、1,4-ジオキサン(10mL)中の $(\text{Boc})_2\text{O}$ (5.42g、24.8mmol)を滴下し、室温で終夜攪拌した。反応混合物を水に注ぎ入れ、 EtOAc (2回)で抽出した。合わせた有機層を飽和 NaHCO_3 水溶液、水、およびブラインで洗浄し、
10

【 0 5 7 8 】

上記した前ステップからの生成物(0.2g、0.81mmol)のTHF(5mL)溶液に、 NaH を0℃で加えた。15分後、 CH_3I を加え、室温で終夜攪拌を続けた。反応完結後、反応混合物を氷水でクエンチし、 EtOAc (25mL)で抽出し、乾燥(Na_2SO_4)させ、濃縮した。60% TFA-DCM (2mL)を用いて0℃で Boc 基を除去すると、最終生成物110mg(77.5%)が薄緑色固体として得られた。MS:177.1(MH^+)。

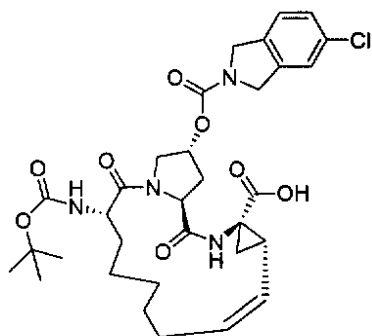
【 0 5 7 9 】

(実施例1-26)

20

【 0 5 8 0 】

【化 5 6】



化合物AR00315998

30

【 0 5 8 1 】

ステップ4において、5-クロロ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドールを代わりに使用した以外は方法Bに従い、(1S,4R,6S,14S,18R)-14-tert-ブトキシカルボニルアミノ-18-(5-クロロ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-カルボニルオキシ)-2,15-ジオキソ-3,16-ジアザ-トリシクロ[14.3.0.0^{4,6}]ノナデカ-7-エン-4-カルボン酸(化合物AR00315998)を合成した。¹H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 7.24~7.02 (m, 3H)、6.82 (s, 1H)、5.68~5.51 (m, 1H)、5.36 (s, 1H)、5.11~4.96 (m, 2H)、4.67~4.44 (m, 5H)、4.29~4.20 (m, 1H)、4.20~4.11(m, 1H)、3.82~3.74 (m, 1H)、2.69~2.55 (m, 1H)、2.31~2.15 (m, 1H)、2.14~2.06 (m, 1H)、2.03 (s, 1H)、2.01~1.86 (m, 1H)、1.86~1.24 (m, 11H)、1.22 (s, 9H)。
MS: m/e 644.9 (M^+)、646.9 (M^++2)

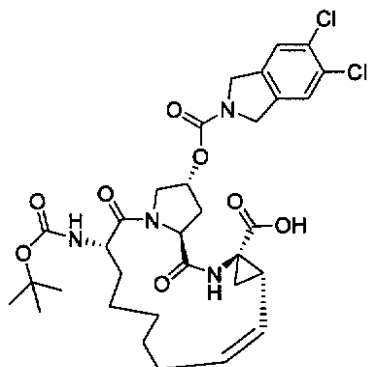
40

【 0 5 8 2 】

(実施例1-27)

【 0 5 8 3 】

【化 5 7】



化合物AR00315999

10

【0 5 8 4】

ステップ4において、5,6-ジクロロ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドールを代わりに使用した以外は方法Bに従い、(1S,4R,6S,14S,18R)-14-tert-ブトキシカルボニルアミノ-18-(5,6-ジクロロ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-カルボニルオキシ)-2,15-ジオキソ-3,16-ジアザ-トリシクロ[14.3.0.0^{4,6}]ノナデカ-7-エン-4-カルボン酸(化合物AR00315999)を合成した。¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 7.29 (s, 1H)、7.22 (s, 1H)、7.06 (s, 1H)、5.57~5.50 (m, 1H)、5.33 (s, 1H)、5.23~5.09 (m, 2H)、4.73~4.65 (m, 1H)、4.64~4.48 (m, 5H)、4.33~4.29 (m, 1H)、4.11~4.02 (m, 1H)、3.82~3.74 (m, 1H)、2.73~2.61 (m, 1H)、2.29~2.08 (m, 3H)、2.01 (s, 1H)、1.83~1.65 (m, 2H)、1.63~1.46 (m, 2H)、1.40~1.12 (m, 15H)。MS: m/e 678.9 (M⁺)、681 (M⁺+2)

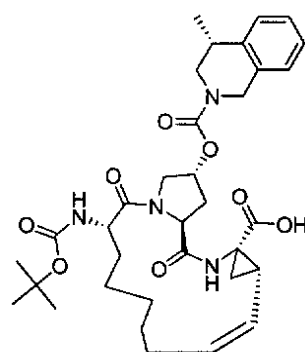
20

【0 5 8 5】

(実施例1-28)

【0 5 8 6】

【化 5 8】



化合物AR00320122

30

【0 5 8 7】

ステップ4において、4R-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリンを代わりに使用した以外は方法Bに従い、(1S,4R,6S,14S,18R)-14-tert-ブトキシカルボニルアミノ-18-(4R-メチル-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボニルオキシ)-2,15-ジオキソ-3,16-ジアザ-トリシクロ[14.3.0.0^{4,6}]ノナデカ-7-エン-4-カルボン酸(化合物AR00320122)を合成した。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.02~7.24 (m, 3H)、5.59 (dd, 1H)、5.30~5.44 (m, 2H)、4.66~4.81 (m, 1H)、4.14~4.64 (m, 3H)、3.83~3.92 (m, 1H)、3.58~3.81 (m, 1H)、3.44~3.56 (m, 1H)、2.86~3.86 (m, 1H)、2.23~2.58 (m, 4H)、1.87~2.13 (m, 2H)、1.70~1.87 (m, 1H)、1.50~1.70 (m, 3H)、1.07~1.51 (m, 19H)、0.80~0.96 (m, 2H)。MS m/z 639.0 (M⁺+1)

40

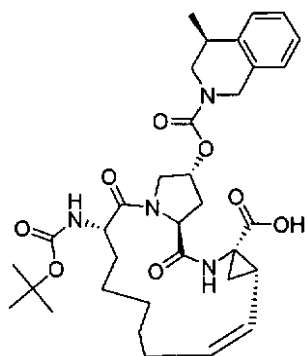
【0 5 8 8】

(実施例1-29)

【0 5 8 9】

50

【化 5 9】



化合物AR00320123

10

【 0 5 9 0】

ステップ4において、4S-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリンを代わりに使用した以外は方法Bに従い、(1S,4R,6S,14S,18R)-14-tert-ブトキシカルボニルアミノ-18-(4S-メチル-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボニルオキシ)-2,15-ジオキソ-3,16-ジアザ-トリシクロ[14.3.0.0^{4,6}]ノナデカ-7-エン-4-カルボン酸(化合物AR00320123)を合成した。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.01~7.23 (m, 3H)、5.58 (dd, 1H)、5.32~5.45 (m, 2H)、4.66~4.82 (m, 1H)、4.12~4.64 (m, 3H)、3.86~3.94 (m, 1H)、3.52~3.74 (m, 1H)、3.43~3.56 (m, 1H)、2.88~3.85 (m, 1H)、2.24~2.60 (m, 4H)、1.87~2.15 (m, 2H)、1.71~1.87 (m, 1H)、1.52~1.70 (m, 3H)、1.07~1.52 (m, 19H)、0.80~0.96 (m, 2H)。MS m/z 639.0 (M⁺+1)

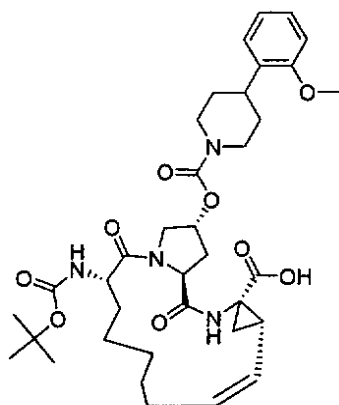
20

【 0 5 9 1】

(実施例1-30)

【 0 5 9 2】

【化 6 0】



化合物AR00320576

30

【 0 5 9 3】

ステップ4において、4-(2-メトキシ-フェニル)-ピペリジンを代わりに使用した以外は方法Bに従い、(1S,4R,6S,14S,18R)-14-tert-ブトキシカルボニルアミノ-18-[4-(2-メトキシ-フェニル)-ピペリジン-1-カルボニルオキシ]-2,15-ジオキソ-3,16-ジアザ-トリシクロ[14.3.0.0^{4,6}]ノナデカ-7-エン-4-カルボン酸(化合物AR00320576)を合成した。MS m/e 583.3(M⁺+1-100)。

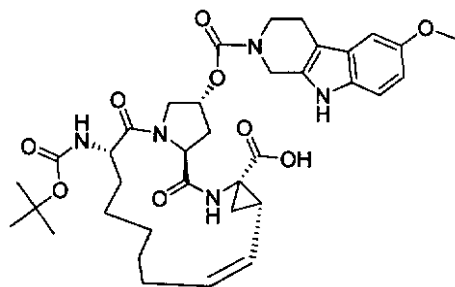
40

【 0 5 9 4】

(実施例1-31)

【 0 5 9 5】

【化 6 1】



化合物AR00320577

10

【 0 5 9 6 】

ステップ4において、6-メトキシ-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-b-カルボリンを代わりに使用した以外は方法Bに従い、(1S,4R,6S,14S,18R)-14-tert-ブトキシカルボニルアミノ-18-(6-メトキシ-1,3,4,9-テトラヒドロ-b-カルボリン-2-カルボニルオキシ)-2,15-ジオキソ-3,16-ジアザ-トリシクロ[14.3.0.0^{4,6}]ノナデカ-7-エン-4-カルボン酸(化合物AR00320577)を合成した。MS m/e 594.2(M⁺+1-100)。

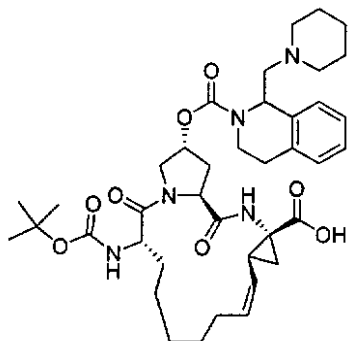
【 0 5 9 7 】

(実施例1-32)

【 0 5 9 8 】

【化 6 2】

20



化合物AR00301383

30

【 0 5 9 9 】

ステップ4において、1-ピペリジン-1-イルメチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリンを代わりに使用した以外は方法Bに従い、(1S,4R,6S,14S,18R)-14-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2,15-ジオキソ-18-(1-ピペリジン-1-イルメチル-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボニルオキシ)-3,16-ジアザ-トリシクロ[14.3.0.0^{4,6}]ノナデカ-7-エン-4-カルボン酸(化合物AR00301383)を合成した。¹H NMR (500MHz, CD₃OD) δ 7.33~7.24 (m, 4H)、7.20 (br s, 1H)、6.61 (br s, 1H)、5.75~5.52 (m, 2H)、5.50~5.33 (m, 2H)、4.63~4.43 (m, 2H)、4.42~4.07 (m, 4H)、3.96 (br s, 1H)、3.67~3.11 (m, 5H)、3.06~2.88 (m, 2H)、2.86~2.74 (m, 2H)、2.56~2.35 (m, 3H)、2.23 (q, 1H)、2.04~1.90 (m, 2H)、1.89~1.52 (m, 10H)、1.51~1.32 (m, 12H); MS (POS APCI) m/z 722.3 (M⁺+1)。

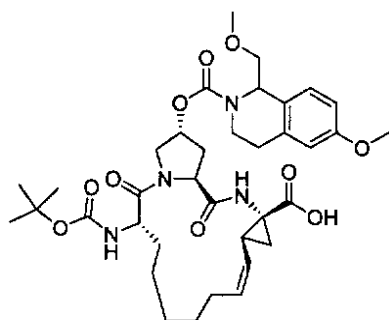
40

【 0 6 0 0 】

(実施例1-33)

【 0 6 0 1 】

【化 6 3】



化合物AR00333842

10

【 0 6 0 2 】

ステップ4において1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリンの代わりに6-メトキシ-1-メトキシメチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリニウムクロリドを用いた以外は、実施例1-2に記載した手順に従い、(1S,4R,6S,14S,18R)-14-tert-ブトキシカルボニルアミノ-18-(6-メトキシ-1-メトキシメチル-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボニルオキシ)-2,15-ジオキソ-3,16-ジアザ-トリシクロ[14.3.0.0^{4,6}]ノナデカ-7-エン-4-カルボン酸(化合物AR00333842)を合成した。MS(APCI-)：m/z 697.2(M-1)。

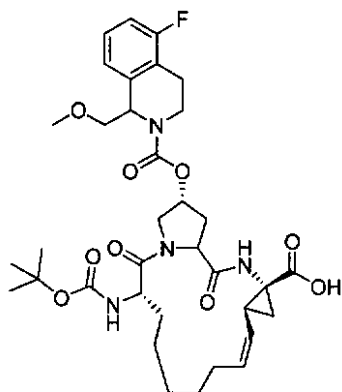
【 0 6 0 3 】

(実施例1-34)

20

【 0 6 0 4 】

【化 6 4】



化合物AR00365349

30

【 0 6 0 5 】

ステップ4において1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリンの代わりに5-フルオロ-1-メトキシメチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリニウムクロリドを用いた以外は、実施例1-2に記載した手順に従い、(1S,4R,6S,14S,18R)-14-tert-ブトキシカルボニルアミノ-18-(5-フルオロ-1-メトキシメチル-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボニルオキシ)-2,15-ジオキソ-3,16-ジアザ-トリシクロ[14.3.0.0^{4,6}]ノナデカ-7-エン-4-カルボン酸(化合物AR00365349)を合成した。MS(APCI-)：m/z 685.3(M-1)。

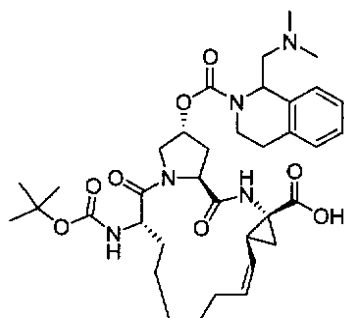
40

【 0 6 0 6 】

(実施例1-35)

【 0 6 0 7 】

【化 6 5】



化合物AR00333224

10

【 0 6 0 8 】

ステップ4において1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリンの代わりにジメチル-(1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリン-1-イルメチル)-アミン(実施例1-35aに従って合成した)を用いた以外は、実施例1-2に記載した手順に従い、(1S,4R,6S,14S,18R)-14-tert-ブトキシカルボニルアミノ-18-(1-ジメチルアミノメチル-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボニルオキシ)-2,15-ジオキソ-3,16-ジアザ-トリシクロ[14.3.0.0^{4,6}]ノナデカ-7-エン-4-カルボン酸(化合物AR00333224)を合成した。MS(APCI+): m/z 582.3(MH⁺-Boc)。

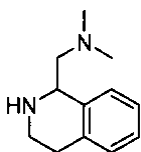
【 0 6 0 9 】

(実施例1-35a)

20

【 0 6 1 0 】

【化 6 6】



【 0 6 1 1 】

ステップ1において2-(3-メトキシ-フェニル)-エチルアミンの代わりにフェネチルアミンを使用し、ステップ3の最初の部分において求核剤としてナトリウムメトキシドの代わりにジメチル-アミンを用いた以外は、実施例3-76aに示した方法と同様の方法により、ジメチル-(1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリン-1-イルメチル)-アミンを合成した。粗生成物を更に精製せずに次のカップリングステップに直接使用した。

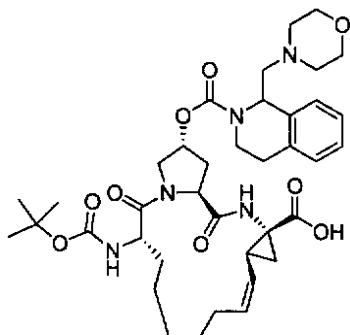
30

【 0 6 1 2 】

(実施例1-36)

【 0 6 1 3 】

【化 6 7】



化合物AR00333225

40

【 0 6 1 4 】

ステップ4において1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリンの代わりに1-モルホリン-4-イ

50

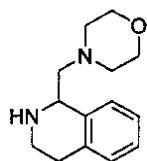
ルメチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリン(実施例1-36aに従って合成した)を用いた以外は、実施例1-2に記載した手順に従い、(1S,4R,6S,14S,18R)-14-tert-ブトキシカルボニルアミノ-18-(1-モルホリン-4-イルメチル-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボニルオキシ)-2,15-ジオキソ-3,16-ジアザ-トリシクロ[14.3.0.0^{4,6}]ノナデカ-7-エン-4-カルボン酸(化合物AR00333225)を合成した。MS(APCI-)： m/z 722.3(M-1)。

【0615】

(実施例1-36a)

【0616】

【化68】



10

【0617】

ステップ1において2-(3-メトキシ-フェニル)-エチルアミンの代わりにフェネチルアミンを使用し、ステップ3の最初の部分において求核剤としてナトリウムメトキシドの代わりにモルホリンを用いた以外は、実施例3-76aに示した方法と同様の方法により、1-モルホリン-4-イルメチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリンを合成した。粗生成物を更に精製せずに次のカップリングステップに直接使用した。

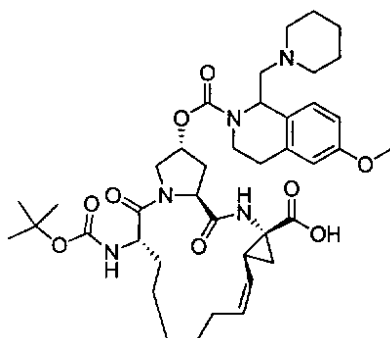
20

【0618】

(実施例1-37)

【0619】

【化69】



30

化合物AR00333248

【0620】

ステップ4において1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリンの代わりに6-メトキシ-1-ピペリジン-1-イルメチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリン(実施例1-37aに従って合成した)を用いた以外は、実施例1-2に記載した手順に従い、(1S,4R,6S,14S,18R)-14-tert-ブトキシカルボニルアミノ-18-(6-メトキシ-1-ピペリジン-1-イルメチル-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボニルオキシ)-2,15-ジオキソ-3,16-ジアザ-トリシクロ[14.3.0.0^{4,6}]ノナデカ-7-エン-4-カルボン酸(化合物AR00333248)を合成した。MS(APCI-)： m/z 750.4(M-1)。

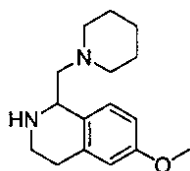
40

【0621】

(実施例1-37a)

【0622】

【化 7 0】



【0 6 2 3】

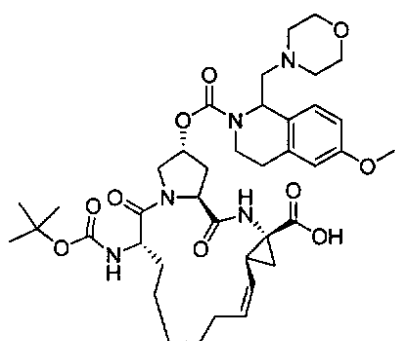
ステップ3の最初の部分において求核剤としてナトリウムメトキシドの代わりにピペリジンを用いた以外は、実施例3-76aに示した方法と同様の方法により、6-メトキシ-1-ピペリジン-1-イルメチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリンを合成した。粗生成物を更に 10

【0 6 2 4】

(実施例1-38)

【0 6 2 5】

【化 7 1】



化合物AR00333276

【0 6 2 6】

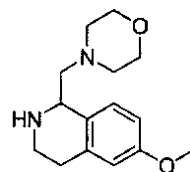
ステップ4において1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリンの代わりに6-メトキシ-1-モルホリン-4-イルメチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリン(実施例1-38aに従って合成した)を用いた以外は、実施例1-2に記載した手順に従い、(1S,4R,6S,14S,18R)-14-tert-ブ 30
トキシカルボニルアミノ-18-(6-メトキシ-1-モルホリン-4-イルメチル-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボニルオキシ)-2,15-ジオキソ-3,16-ジアザ-トリシクロ[14.3.0.0^{4,6}]ノナデカ-7-エン-4-カルボン酸(化合物AR00333276)を合成した。MS(APCI⁻): m/z 750.3 (M-1)。

【0 6 2 7】

(実施例1-38a)

【0 6 2 8】

【化 7 2】



【0 6 2 9】

ステップ3の最初の部分において求核剤としてナトリウムメトキシドの代わりにモルホリンを用いた以外は、実施例3-76aに示した方法と同様の方法により、6-メトキシ-1-モルホリン-4-イルメチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリンを合成した。粗生成物を更に 40
精製せずに次のカップリングステップに直接使用した。

【0 6 3 0】

(実施例1-39)

10

20

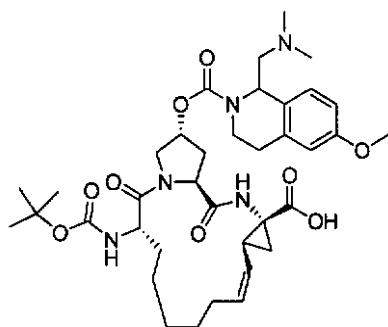
30

40

50

【0631】

【化73】



化合物AR00333277

10

【0632】

ステップ4において1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリンの代わりに(6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリン-1-イルメチル)-ジメチル-アミン(実施例1-39aに従って合成した)を用いた以外は、実施例1-2に記載した手順に従い、(1S,4R,6S,14S,18R)-14-tert-ブトキシカルボニルアミノ-18-(1-ジメチルアミノメチル-6-メトキシ-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボニルオキシ)-2,15-ジオキソ-3,16-ジアザ-トリシクロ[14.3.0.0^{4,6}]ノナデカ-7-エン-4-カルボン酸(化合物AR00333277)を合成した。MS(APCI+): m/z 712.3 (MH⁺)。

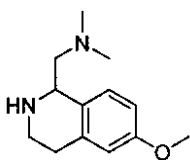
20

【0633】

(実施例1-39a)

【0634】

【化74】



【0635】

ステップ3の最初の部分において求核剤としてナトリウムメトキシドの代わりにジメチルアミンを用いた以外は、実施例3-76aに示した方法と同様の方法により、(6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリン-1-イルメチル)-ジメチル-アミンを合成した。粗生成物を更に精製せずに次のカップリングステップに直接使用した。

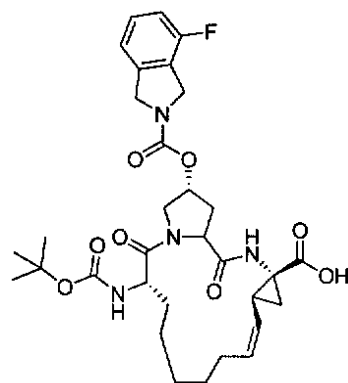
30

【0636】

(実施例1-40)

【0637】

【化75】



化合物AR00365369

40

50

【0638】

ステップ4において1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリンの代わりに4-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール(実施例3-55aに従って合成した)を用いた以外は、実施例1-2に記載した手順に従い、(1S,4R,6S,14S,18R)-14-tert-ブトキシカルボニルアミノ-18-(4-フルオロ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-カルボニルオキシ)-2,15-ジオキソ-3,16-ジアザ-トリシクロ[14.3.0.0^{4,6}]ノナデカ-7-エン-4-カルボン酸(化合物AR00365369)を合成した。¹H NMR (500MHz, DMSO) δ 12.21 (br s, 1H)、8.66 (br s, 1H)、7.35 (q, 1H)、7.19 (d, 1H)、7.11 (q, 2H)、7.03 (br s, 1H)、5.51 (q, 1H)、5.33~5.21 (m, 2H)、4.66 (s, 4H)、4.22 (q, 1H)、4.24 (t, 1H)、3.99~3.89 (m, 1H)、3.73~3.64 (m, 1H)、2.65~2.55 (m, 1H)、2.28~2.08 (m, 3H)、1.77~1.61 (m, 2H)、1.54~1.42 (m, 1H)、1.42~1.03 (m, 16H); MS (APCI-): m/z 627.3 (M-1)。

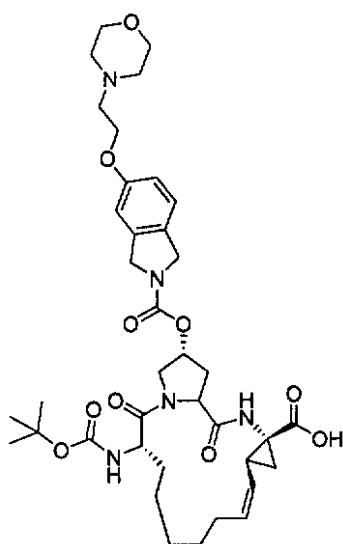
10

【0639】

(実施例1-41)

【0640】

【化76】



20

化合物AR00371946

30

【0641】

ステップ4において1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリンの代わりに5-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール[J. Med. Chem., 2002年、45巻、26号、5771頁、調製方法D、およびBioorg. Med. Chem. Lett., 11巻(2001年)685~688頁に記載した手順に従い調製した。N-Boc保護化アミンインプットとして、¹H NMR(500MHz, CDCl₃) δ 7.13 (dd, 1H), 6.85-6.74 (m, 2H), 4.61 (t, 4H), 4.10 (t, 2H), 3.73 (t, 4H), 2.81 (t, 2H), 2.61-2.54 (m, 4H), 1.51 (s, 9H); MS (APCI+): m/z 349.1 (M+1)]を用いた以外は、実施例1-2に記載した手順に従い、(1S,4R,6S,14S,18R)-14-tert-ブトキシカルボニルアミノ-18-[5-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-カルボニルオキシ]-2,15-ジオキソ-3,16-ジアザ-トリシクロ[14.3.0.0^{4,6}]ノナデカ-7-エン-4-カルボン酸(化合物AR00371946)を合成した。MS (APCI+): m/z 640.3 [(M+1)-Boc]。

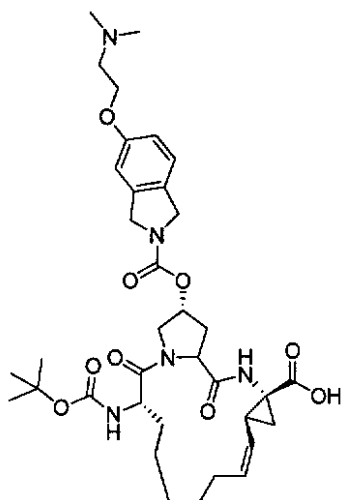
40

【0642】

(実施例1-42)

【0643】

【化 7 7】



化合物AR00371947

【 0 6 4 4】

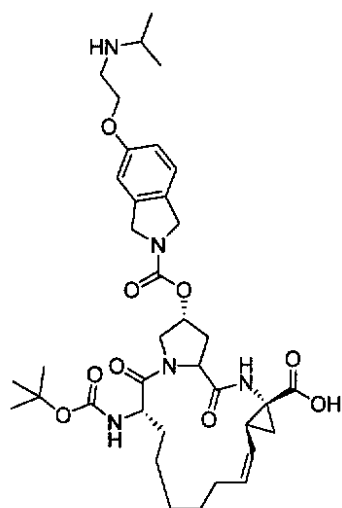
ステップ4において1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリンの代わりに[2-(2,3-ジヒドロ-1 H-イソインドール-5-イルオキシ)-エチル]-ジメチル-アミン[J. Med. Chem., 2002年、45巻、26号、5771頁、調製方法D、およびBioorg. Med. Chem. Lett., 11巻(2001年)685~688頁に記載した手順に従い調製した。N-Boc保護化アミンインプットとして、¹H NMR(500 MHz, CDCl₃) δ 7.14(dd, 1H), 6.88-6.76(m, 2H), 4.61(t, 4H), 4.04(t, 2H), 2.72(t, 2H), 2.34(s, 6H), 1.50(s, 9H); MS(APCI+): m/z 307.1(M+1)]を用いた以外は、実施例1-2に記載した手順に従い、(1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-14-tert-ブトキシカルボニルアミノ-18-[5-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-カルボニルオキシ]-2,15-ジオキソ-3,16-ジアザ-トリシクロ[14.3.0.0^{4,6}]ノナデカ-7-エン-4-カルボン酸(化合物AR00371947)を合成した。MS(APCI+): m/z 698.2(M+1)。

【 0 6 4 5】

(実施例1-43)

【 0 6 4 6】

【化 7 8】



化合物AR00371948

【 0 6 4 7】

ステップ4において1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリンの代わりに[2-(2,3-ジヒドロ-1 H-イソインドール-5-イルオキシ)-エチル]-イソプロピル-アミン[J. Med. Chem., 2002年、45巻、26号、5771頁、調製方法D、およびBioorg. Med. Chem. Lett., 11巻(2001年)、685~6

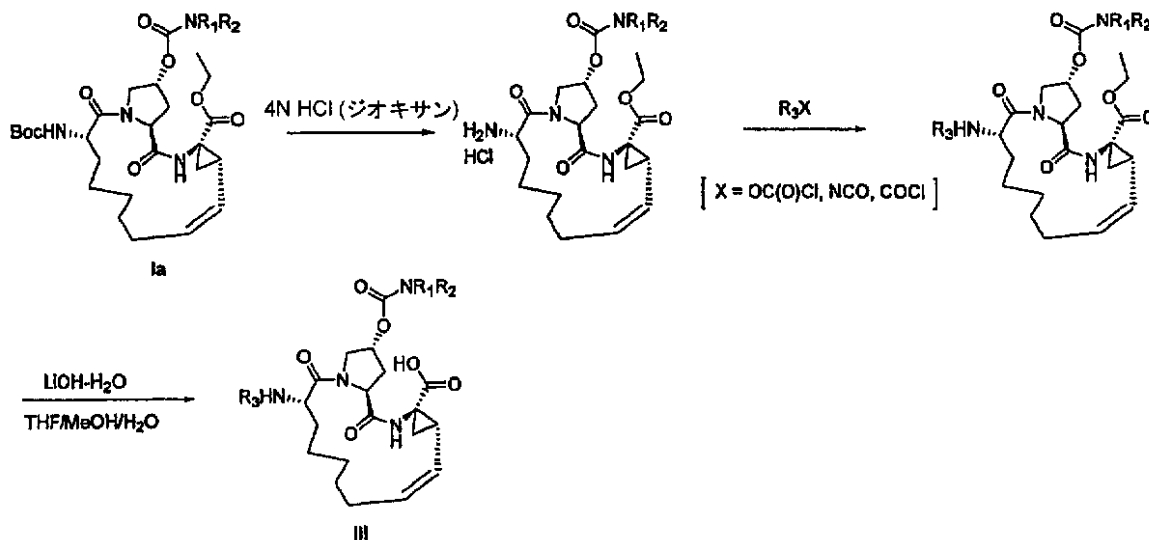
88頁に記載した手順に従い調製した。N-Boc保護化アミンインプットとして、 ^1H NMR(500 MHz, CDCl_3) δ 7.13(dd, 1H), 6.86-6.75(m, 2H), 4.62(t, 4H), 4.06(t, 2H), 2.99(t, 2H), 2.88(7重項, 1H), 1.62(br s, 1H), 1.51(s, 9H), 1.10(d, 6H); MS(APCI+): m/z 321.2(M+1)]を用いた以外は、実施例1-2に記載した手順に従い、(1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-14-tert-ブトキシカルボニルアミノ-18-[5-(2-イソプロピルアミノ-エトキシ)-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-カルボニルオキシ]-2,15-ジオキソ-3,16-ジアザ-トリシクロ[14.3.0.0^{4,6}]ノナデカ-7-エン-4-カルボン酸(化合物AR00371948)を合成した。MS(APCI-): m/z 710.3(M-1)。

【0648】

2. 一般構造IIIを有する化合物の調製

【0649】

【化79】



【0650】

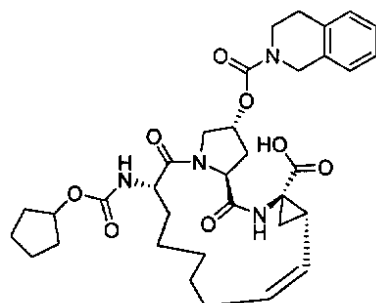
上に示した一般スキームに従い、一般構造IIを有する化合物を調製した。構造Iaを有する化合物から、最初にBoc保護基を除去し、続いて求電子剤へのアミノ基の求核攻撃を行うことにより、カルバメート、アミド、または尿素を形成した。

【0651】

(実施例2-1)

【0652】

【化80】



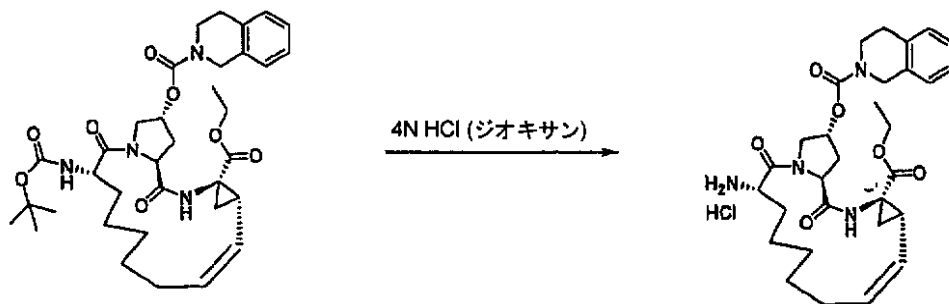
化合物AR00247310

【0653】

[ステップ1: (1S, 4R, 6S, 14S, 18R)-14-アミノ-18-(3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボニルオキシ)-2,15-ジオキソ-3,16-ジアザ-トリシクロ[14.3.0.0^{4,6}]ノナデカ-7-エン-4-カルボン酸エチルエステルの調製]

【0654】

【化 8 1】



10

【0 6 5 5】

N-Boc保護化出発物質(102mg、0.16mmol)を4NのHCl(ジオキサン)6mLに溶解し、室温で90分間静置した。HPLCは、Boc保護基が完全に除去されていることを示した。次いで反応混合物を濃縮し、アセトニトリルに溶解し、再び2回濃縮した。得られた薄茶色泡状粉体を次のステップに使用した。

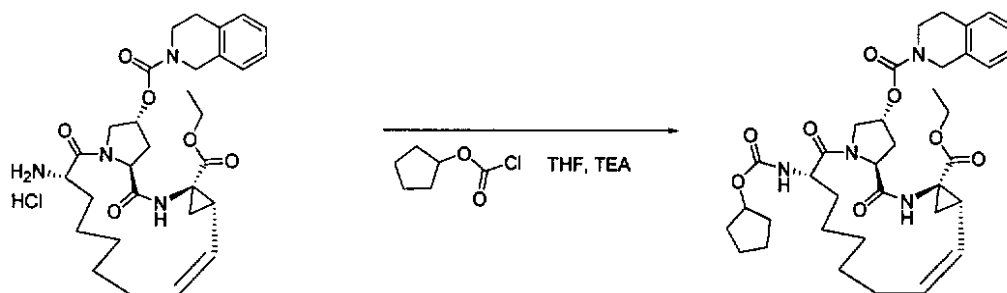
【0 6 5 6】

[ステップ2: (1S,4R,6S,14S,18R)-14-シクロペンチルオキシカルボニルアミノ-18-(3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボニルオキシ)-2,15-ジオキソ-3,16-ジアザ-トリシクロ[14.3.0.0^{4,6}]ノナデカ-7-エン-4-カルボン酸エチルエステルの調製]

【0 6 5 7】

20

【化 8 2】



【0 6 5 8】

30

シクロペンタノール(42mg、0.48mmol)のTHF(16mL)溶液に、ホスゲンのトルエン溶液(0.42mL、1.9M、0.80mmol)を滴下した。混合物を室温で2時間攪拌すると、クロロギ酸シクロペンチル試薬が得られた。次いで反応物を約半量に濃縮した。次いでDCMで元の容量に希釈し、過剰のホスゲンを完全に除去するために半量に再び濃縮した。このクロロギ酸シクロペンチル溶液を、THF(16mL)で更に希釈し、0℃に冷却し、上記ステップ1からの固体残渣(0.16mmol)に0℃で加えた。次いでTEA(0.11mL、0.81mmol)を反応混合物に加え、反応物を0℃で2時間攪拌した。HPLCによると反応は完結していた。濃縮し、EtOAc(15mL)に溶解し、次いで水、飽和炭酸水素ナトリウム、水、およびブライン(それぞれ10mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。Biotage40S(溶離液=ヘキサン/EtOAc 1:1)上でのフラッシュクロマトグラフィーにより、粗製の黄色濃厚油残渣を精製すると、所望の生成物が白色のバリバリした泡状粉体(65.2mg、63%)として得られた。MS(MH⁺665.2)。

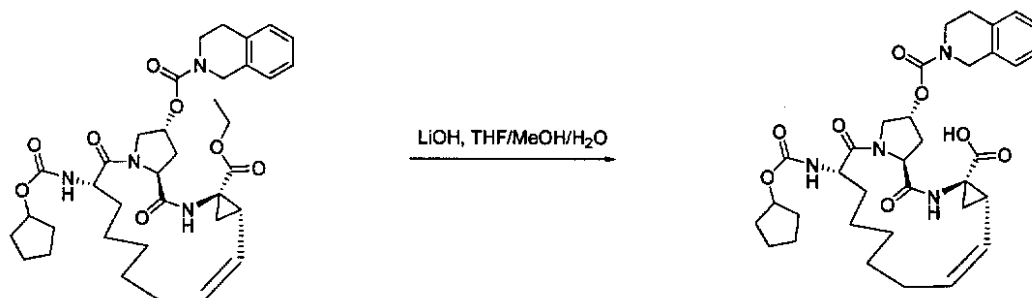
40

【0 6 5 9】

[ステップ3: (1S,4R,6S,14S,18R)-14-シクロペンチルオキシカルボニルアミノ-18-(3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボニルオキシ)-2,15-ジオキソ-3,16-ジアザ-トリシクロ[14.3.0.0^{4,6}]ノナデカ-7-エン-4-カルボン酸(化合物AR00247310)の調製]

【0 6 6 0】

【化 8 3】



10

実施例1-1のステップ5における手順と同様の加水分解手順に従った。

【0 6 6 1】

実施例1-2の方法Bステップ4に説明した、他の求電子剤により置換されているクロロギ酸シクロペンチル、および/または他のアミンインプットにより置換されているP2-テトラヒドロイソキノリンのいずれかを用いて、実施例2-1に既述した手順と同様の手順に従い、以下の化合物も調製した。

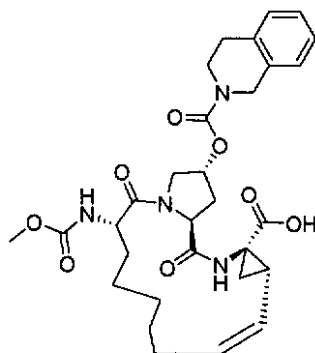
【0 6 6 2】

(実施例2-2)

【0 6 6 3】

【化 8 4】

20



化合物AR00294376

30

【0 6 6 4】

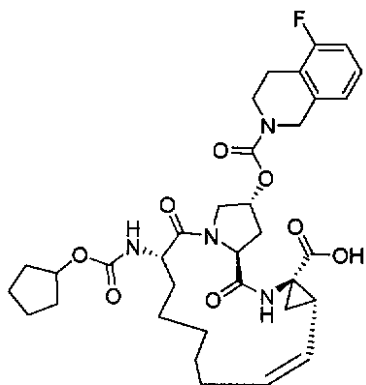
ステップ2においてクロロギ酸メチルを代わりに使用した以外は、実施例2-1に記載した手順に従い、(1S,4R,6S,14S,18R)-18-(3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボニルオキシ)-14-メトキシカルボニルアミノ-2,15-ジオキソ-3,16-ジアザ-トリシクロ[14.3.0.0^{4,6}]ノナデカ-7-エン-4-カルボン酸(化合物AR00294376)を合成した。

【0 6 6 5】

(実施例2-3)

【0 6 6 6】

【化 8 5】



化合物AR00304074

10

【 0 6 6 7 】

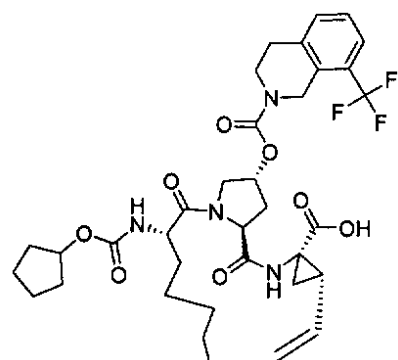
実施例1-2のステップ4において5-フルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリンを代わりに使用した以外は、実施例1-2および2-1に記載した手順に従い、(1S,4R,6S,14S,18R)-14-シクロペンチルオキシカルボニルアミノ-18-(5-フルオロ-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボニルオキシ)-2,15-ジオキソ-3,16-ジアザ-トリシクロ[14.3.0.0^{4,6}]ノナデカ-7-エン-4-カルボン酸(化合物AR00304074)を合成した。MS m/e 583.2(M⁺+1)。

【 0 6 6 8 】

(実施例2-4)

【 0 6 6 9 】

【化 8 6】



化合物AR00304075

30

【 0 6 7 0 】

実施例1-2のステップ4において8-トリフルオロメチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリンを代わりに使用した以外は、実施例1-2および2-1に記載した手順に従い、(1S,4R,6S,14S,18R)-14-シクロペンチルオキシカルボニルアミノ-2,15-ジオキソ-18-(8-トリフルオロメチル-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボニルオキシ)-3,16-ジアザ-トリシクロ[14.3.0.0^{4,6}]ノナデカ-7-エン-4-カルボン酸(化合物AR00304075)を合成した。MS m/e 705.1(M⁺+1)。

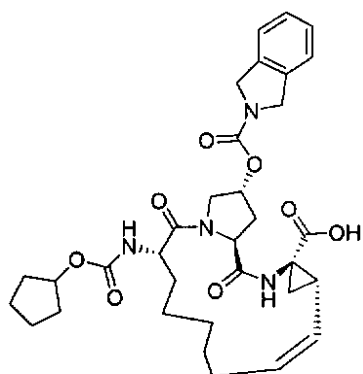
【 0 6 7 1 】

(実施例2-5)

【 0 6 7 2 】

40

【化 8 7】



化合物AR00304076

10

【 0 6 7 3】

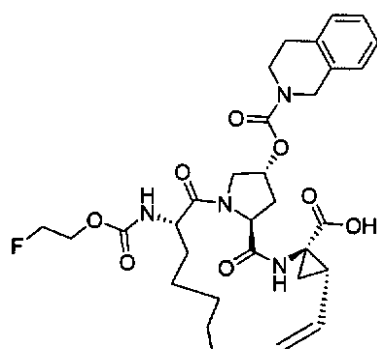
実施例1-2のステップ4において2,3-ジヒドロ-1H-イソインドールを代わりに使用した以外は、実施例1-2および2-1に記載した手順に従い、(1S,4R,6S,14S,18R)-14-シクロペンチルオキシカルボニルアミノ-18-(1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-カルボニルオキシ)-2,15-ジオキソ-3,16-ジアザ-トリシクロ[14.3.0.0^{4,6}]ノナデカ-7-エン-4-カルボン酸(化合物AR00304076)を合成した。MS m/e 623.2(M⁺+1)。

【 0 6 7 4】

(実施例2-6)

【 0 6 7 5】

【化 8 8】



化合物AR00304125

30

【 0 6 7 6】

ステップ2においてクロロギ酸塩試薬を形成するために、シクロペンタノールの代わりに2-フルオロエタノールを使用した以外は、実施例2-1に記載した手順に従い、(1S,4R,6S,14S,18R)-18-(3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボニルオキシ)-14-(2-フルオロ-エトキシカルボニルアミノ)-2,15-ジオキソ-3,16-ジアザ-トリシクロ[14.3.0.0^{4,6}]ノナデカ-7-エン-4-カルボン酸(化合物AR00304125)を合成した。MS m/e 615.1(M⁺+1)。

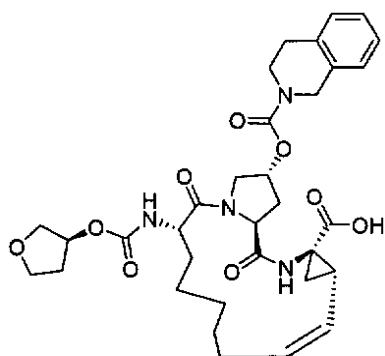
【 0 6 7 7】

(実施例2-7)

【 0 6 7 8】

40

【化 8 9】



化合物AR00304126

10

【 0 6 7 9】

ステップ2においてクロロギ酸塩試薬を形成するために、シクロペンタノールの代わりにテトラヒドロ-フラン-3S-オールを使用した以外は、実施例2-1に記載した手順に従い、(1S,4R,6S,14S,18R)-18-(3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボニルオキシ)-2,15-ジオキソ-14-(テトラヒドロ-フラン-3S-イルオキシカルボニルアミノ)-3,16-ジアザ-トリシクロ[14.3.0.0^{4,6}]ノナデカ-7-エン-4-カルボン酸(化合物AR00304126)を合成した。MS m/e 639.2(M⁺+1)。

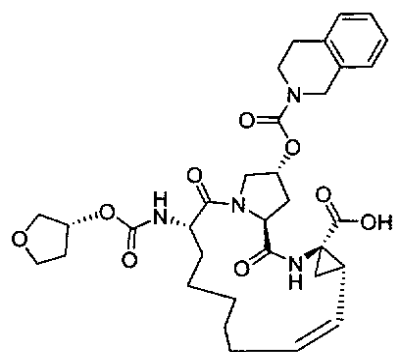
【 0 6 8 0】

20

(実施例2-8)

【 0 6 8 1】

【化 9 0】



化合物AR00304127

30

【 0 6 8 2】

ステップ2においてクロロギ酸塩試薬を形成するために、シクロペンタノールの代わりにテトラヒドロ-フラン-3R-オールを使用した以外は、実施例2-1に記載した手順に従い、(1S,4R,6S,14S,18R)-18-(3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボニルオキシ)-2,15-ジオキソ-14-(テトラヒドロ-フラン-3R-イルオキシカルボニルアミノ)-3,16-ジアザ-トリシクロ[14.3.0.0^{4,6}]ノナデカ-7-エン-4-カルボン酸(化合物AR00304127)を合成した。MS m/e 639.2(M⁺+1)。

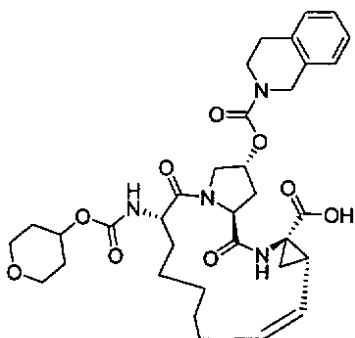
40

【 0 6 8 3】

(実施例2-9)

【 0 6 8 4】

【化 9 1】



化合物AR00320002

10

【 0 6 8 5】

ステップ2においてクロロギ酸塩試薬を形成するために、シクロペンタノールの代わりにテトラヒドロ-ピラン-4-オールを使用した以外は、実施例2-1に記載した手順に従い、(1S,4R,6S,14S,18R)-18-(3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボニルオキシ)-2,15-ジオキソ-14-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルオキシカルボニルアミノ)-3,16-ジアザ-トリシクロ[14.3.0.0^{4,6}]ノナデカ-7-エン-4-カルボン酸(化合物AR00320002)を合成した。MS m/e 653.2(M⁺+1)。

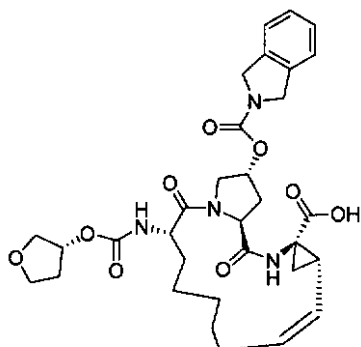
【 0 6 8 6】

20

(実施例2-10)

【 0 6 8 7】

【化 9 2】



化合物AR00320074

30

【 0 6 8 8】

実施例1-2のステップ4において2,3-ジヒドロ-1H-イソインドールを代わりに使用し、実施例2-1のステップ2においてクロロギ酸塩試薬を形成するために、シクロペンタノールの代わりにテトラヒドロ-フラン-3R-オールを使用した以外は、実施例1-2および2-1に記載した手順に従い、(1S,4R,6S,14S,18R)-18-(1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-カルボニルオキシ)-2,15-ジオキソ-14-(テトラヒドロ-フラン-3R-イルオキシカルボニルアミノ)-3,16-ジアザ-トリシクロ[14.3.0.0^{4,6}]ノナデカ-7-エン-4-カルボン酸(化合物AR00320074)を合成した。MS m/e 625.2(M⁺+1)。

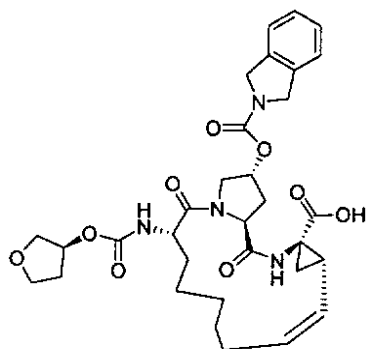
40

【 0 6 8 9】

(実施例2-11)

【 0 6 9 0】

【化 9 3】



化合物AR00320075

10

【 0 6 9 1】

実施例1-2のステップ4において2,3-ジヒドロ-1H-イソインドールを代わりに使用し、実施例2-1のステップ2においてクロロギ酸塩試薬を形成するために、シクロペンタノールの代わりにテトラヒドロ-フラン-3S-オールを使用した以外は、実施例1-2および2-1に記載した手順に従い、(1S,4R,6S,14S,18R)-18-(1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-カルボニルオキシ)-2,15-ジオキソ-14-(テトラヒドロ-フラン-3S-イルオキシカルボニルアミノ)-3,16-ジアザ-トリシクロ[14.3.0.0^{4,6}]ノナデカ-7-エン-4-カルボン酸(化合物AR00320075)を合成した。MS m/e 625.2(M⁺+1)。

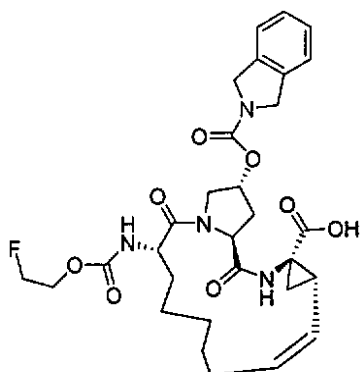
20

【 0 6 9 2】

(実施例2-12)

【 0 6 9 3】

【化 9 4】



化合物AR00320076

30

【 0 6 9 4】

実施例1-2のステップ4において2,3-ジヒドロ-1H-イソインドールを代わりに使用し、実施例2-1のステップ2においてクロロギ酸塩試薬を形成するために、シクロペンタノールの代わりに2-フルオロエタノールを使用した以外は、実施例1-2および2-1に記載した手順に従い、(1S,4R,6S,14S,18R)-18-(1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-カルボニルオキシ)-2,15-ジオキソ-14-(テトラヒドロ-フラン-3S-イルオキシカルボニルアミノ)-3,16-ジアザ-トリシクロ[14.3.0.0^{4,6}]ノナデカ-7-エン-4-カルボン酸(化合物AR00320076)を合成した。MS m/e 601.1(M⁺+1)。

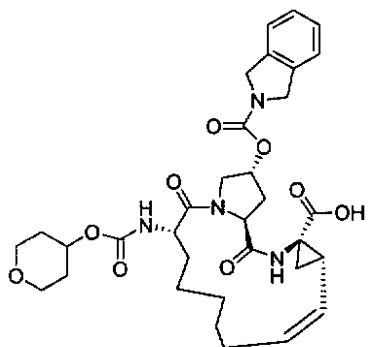
40

【 0 6 9 5】

(実施例2-13)

【 0 6 9 6】

【化 9 5】



化合物AR00320077

10

【 0 6 9 7】

実施例1-2のステップ4において2,3-ジヒドロ-1H-イソインドールを代わりに使用し、実施例2-1のステップ2においてクロロギ酸塩試薬を形成するために、シクロペンタノールの代わりにテトラヒドロ-ピラン-4-オールを使用した以外は、実施例1-2および2-1に記載した手順に従い、(1S,4R,6S,14S,18R)-18-(1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-カルボニルオキシ)-2,15-ジオキソ-14-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルオキシカルボニルアミノ)-3,16-ジアザ-トリシクロ[14.3.0.0^{4,6}]ノナデカ-7-エン-4-カルボン酸(化合物AR00320077)を合成した。MS m/e 601.1(M⁺+1)。

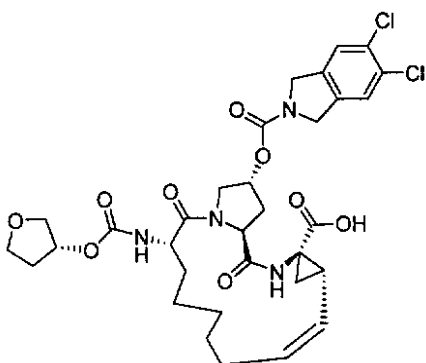
20

【 0 6 9 8】

(実施例2-14)

【 0 6 9 9】

【化 9 6】



化合物AR00320445

30

【 0 7 0 0】

実施例1-2のステップ4において5,6-ジクロロ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドールを代わりに使用し、実施例2-1のステップ2においてクロロギ酸塩試薬を形成するために、シクロペンタノールの代わりにテトラヒドロ-フラン-3R-オールを使用した以外は、実施例1-2および2-1に記載した手順に従い、(1S,4R,6S,14S,18R)-18-(5,6-ジクロロ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-カルボニルオキシ)-2,15-ジオキソ-14-(テトラヒドロ-フラン-3R-イルオキシカルボニルアミノ)-3,16-ジアザ-トリシクロ[14.3.0.0^{4,6}]ノナデカ-7-エン-4-カルボン酸(化合物AR00320445)を合成した。MS:m/e 693.0(M⁺)、695.1(M⁺+2)。

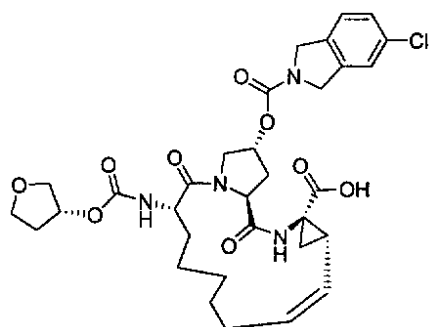
40

【 0 7 0 1】

(実施例2-15)

【 0 7 0 2】

【化 9 7】



化合物AR00320448

10

【0703】

実施例1-2のステップ4において5-ジクロロ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドールを代わりに使用し、実施例2-1のステップ2においてクロロギ酸塩試薬を形成するために、シクロペンタノールの代わりにテトラヒドロ-フラン-3R-オールを使用した以外は、実施例1-2および2-1に記載した手順に従い、(1S,4R,6S,14S,18R)-18-(5-クロロ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-カルボニルオキシ)-2,15-ジオキソ-14-(テトラヒドロ-フラン-3R-イルオキシカルボニルアミノ)-3,16-ジアザ-トリシクロ[14.3.0.0^{4,6}]ノナデカ-7-エン-4-カルボン酸(化合物AR00320448)を合成した。¹H NMR (500MHz, CD₃OD): δ 7.38 (s, 1H)、7.32~7.28 (m, 2H)、7.22 (d, 1H)、7.10 (br s, 1H)、5.56~5.50 (q, 1H)、5.42~5.38 (t, 1H)、5.35 (br s, 1H)、4.80~4.48 (m, 6H)、4.44 (m, 1H)、4.16 (d, 1H)、3.84 (dd, 1H)、3.78~3.69 (m, 1H)、3.68~3.60 (m, 1H)、3.50 (t, 1H)、2.55~2.36 (m, 3H)、2.21~2.12 (m, 1H)、1.98~1.85 (m, 1H)、1.72~1.62 (m, 2H)、1.61~1.51 (m, 2H)、1.50~1.20 (m, 9H)。MS: m/e 659.1 (M⁺)、661.1 (M⁺+2)

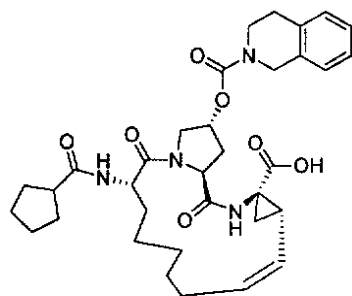
20

【0704】

(実施例2-16)

【0705】

【化 9 8】



化合物AR00248689

30

【0706】

(1S,4R,6S,14S,18R)-14-(シクロペンタンカルボニル-アミノ)-18-(3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボニルオキシ)-2,15-ジオキソ-3,16-ジアザ-トリシクロ[14.3.0.0^{4,6}]ノナデカ-7-エン-4-カルボン酸(化合物AR248689)の合成

40

【0707】

シクロペンタンカルボン酸を最初にPS-TFP樹脂(Argonaut Technologiesから購入)上に導入して、活性エステルを形成させた。樹脂上の活性エステル(26mg、1.16mmol/g、0.03mmol)を最初にクロロホルム0.5mL中で膨潤させ、続いてMP-カーボネート樹脂(Argonaut Technologiesから購入、300mg、2.5mmol/g、0.75mmol)を加えた。次いでこの樹脂混合物に、上記大環状物(15mg、0.02mmol)の0.5Mクロロホルム溶液を加え、反応物を室温で終夜振盪した。16時間後、HPLCにより反応は完結していた。次いで濾過し、濃縮すると、透明なN-アシル化生成物が得られた。次いで実施例1-1のステップ5における手順と同様の加水分

50

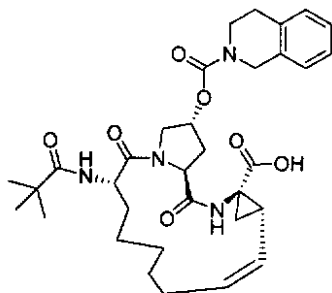
解手順に従って加水分解すると、所望の生成物AR248689が白色固体として得られた(12.5mg、88%)。MS(APCI+): m/z 621.3(MH^+)。

【0708】

(実施例2-17)

【0709】

【化99】



化合物AR00248687

【0710】

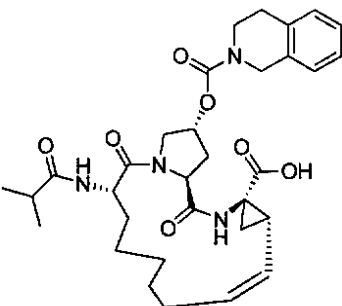
tert-ブチルカルボン酸を最初にPS-TFP樹脂に導入した以外は、実施例2-16に記載した手順と同様の手順に従い、(1S,4R,6S,14S,18R)-18-(3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボニルオキシ)-14-(2,2-ジメチル-プロピオニルアミノ)-2,15-ジオキソ-3,16-ジアザ-トリシクロ[14.3.0.0^{4,6}]ノナデカ-7-エン-4-カルボン酸(化合物AR00248687)を合成した。MS(APCI+): m/z 609.3(MH^+)。

【0711】

(実施例2-18)

【0712】

【化100】



化合物AR00248688

【0713】

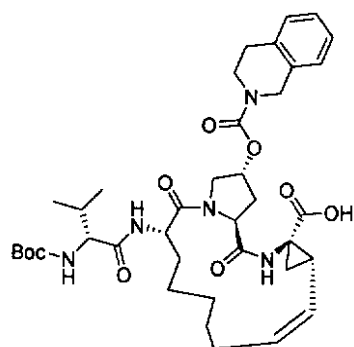
イソプロピルカルボン酸を最初にPS-TFP樹脂に導入した以外は、実施例2-16に記載した手順と同様の手順に従い、(1S,4R,6S,14S,18R)-18-(3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボニルオキシ)-14-イソブチリルアミノ-2,15-ジオキソ-3,16-ジアザ-トリシクロ[14.3.0.0^{4,6}]ノナデカ-7-エン-4-カルボン酸(化合物AR00248688)を合成した。MS(APCI+): m/z 595.3(MH^+)。

【0714】

(実施例2-19)

【0715】

【化 1 0 1】



化合物AR00298989

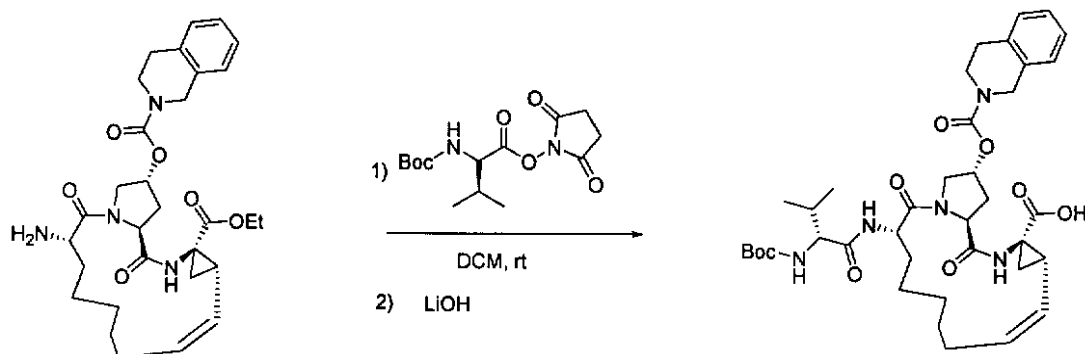
10

【 0 7 1 6】

[(1S,4R,6S,14S,18R)-14-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチルアミノ)-18-(3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボニルオキシ)-2,15-ジオキソ-3,16-ジアザ-トリシクロ[14.3.0.0^{4,6}]ノナデカ-7-エン-4-カルボン酸(化合物AR298989)の合成]

【 0 7 1 7】

【化 1 0 2】



20

【 0 7 1 8】

14-アミノ-18-(3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボニルオキシ)-2,15-ジオキソ-3,16-ジアザ-トリシクロ[14.3.0.0^{4,6}]ノナデカ-7-エン-4-カルボン酸エチルエステル(120 mg、217 μ mol)およびN- α -t-Boc-L-バリンN-ヒドロキシコハク酸アミドエステル(96mg、300 μ mol)を、ジクロロメタン1.1mL中で14時間共に攪拌した。溶媒を真空下に除去し、水および酢酸エチルをそれぞれ1mLずつ加えた。相を分離し、水層を酢酸エチル500 μ Lで2回洗浄した。合わせた有機物をMgSO₄で乾燥させ、溶媒を真空下に除去すると、所望の化合物が白色固体として得られた(132mg、81%)。MS m/z 752.2(MH⁺)。

30

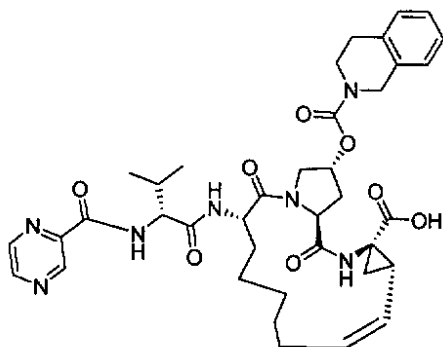
【 0 7 1 9】

(実施例2-20)

【 0 7 2 0】

40

【化 1 0 3】



化合物AR00301338

10

【 0 7 2 1】

N- α -t-Boc-L-バリンN-ヒドロキシコハク酸アミドエステルの代わりに3-メチル-2-[(ピラジン-2-カルボニル)-アミノ]-酪酸2,5-ジオキソ-ピロリジン-1-イルエステルを使用した以外は、実施例2-19に記載した手順と同様の手順に従い、(1S,4R,6S,14S,18R)-18-(3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボニルオキシ)-14-{3-メチル-2-[(ピラジン-2-カルボニル)-アミノ]-ブチリルアミノ}-2,15-ジオキソ-3,16-ジアザ-トリシクロ[14.3.0.0^{4,6}]ノナデカ-7-エン-4-カルボン酸(化合物AR00301338)を合成した。MS m/e 730.3(M⁺+1)。

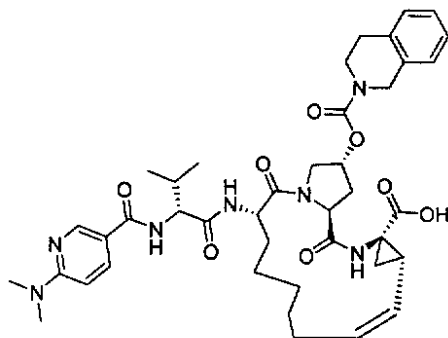
【 0 7 2 2】

20

(実施例2-21)

【 0 7 2 3】

【化 1 0 4】



化合物AR00304072

30

【 0 7 2 4】

N- α -t-Boc-L-バリンN-ヒドロキシコハク酸アミドエステルの代わりに2-[(6-ジメチルアミノ-ピリジン-3-カルボニル)-アミノ]-3-メチル-酪酸2,5-ジオキソ-ピロリジン-1-イルエステルを使用した以外は、実施例2-19に記載した手順と同様の手順に従い、(1S,4R,6S,14S,18R)-18-(3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボニルオキシ)-14-{2-[(6-ジメチルアミノ-ピリジン-3-カルボニル)-アミノ]-3-メチル-ブチリルアミノ}-2,15-ジオキソ-3,16-ジアザ-トリシクロ[14.3.0.0^{4,6}]ノナデカ-7-エン-4-カルボン酸(化合物AR00304072)を合成した。¹H NMR (CD₃OD, 500MHz): δ 8.69 (s, 1H)、8.46 (s, 1H)、8.37~8.39 (m, 1H)、8.14~8.21 (m, 2H)、7.07~7.18 (m, 5H)、5.63 (q, 1H)、5.36~5.42 (m, 2H)、4.49~4.56 (m, 3H)、4.42~4.45 (m, 1H)、4.31~4.32 (m, 1H)、3.92~3.95 (m, 1H)、3.65~3.72 (m, 2H)、2.85~2.91 (m, 2H)、2.33~2.55 (m, 4H)、1.93~2.03 (m, 3H)、1.61~1.68 (m, 3H)、1.27~1.52 (m, 12H)、0.86~0.96 (m, 8H)。MS m/e 770.4 (M-1)。

40

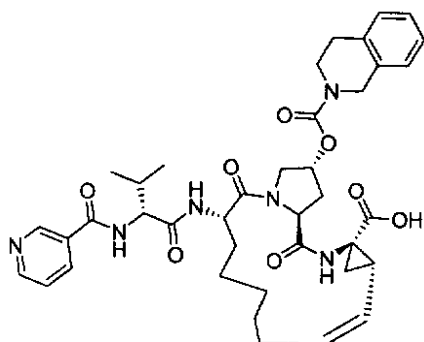
【 0 7 2 5】

(実施例2-22)

【 0 7 2 6】

50

【化 1 0 5】



化合物AR00304073

10

【 0 7 2 7】

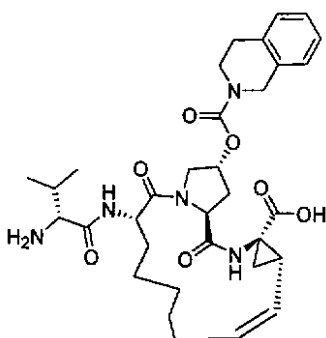
N- α -t-Boc-L-バリンN-ヒドロキシコハク酸アミドエステルの代わりに3-メチル-2-[(ピリジン-3-カルボニル)-アミノ]-酪酸2,5-ジオキソ-ピロリジン-1-イルエステルを使用した以外は、実施例2-19に記載した手順と同様の手順に従い、(1S,4R,6S,14S,18R)-18-(3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボニルオキシ)-14-{3-メチル-2-[(ピリジン-3-カルボニル)-アミノ]-ブチリルアミノ}-2,15-ジオキソ-3,16-ジアザ-トリシクロ[14.3.0.0^{4,6}]ノナデカ-7-エン-4-カルボン酸(化合物AR00304073)を合成した。MS m/e 729.2(M⁺+1)。

【 0 7 2 8】

(実施例2-23)

【 0 7 2 9】

【化 1 0 6】



化合物AR00298990

30

【 0 7 3 0】

実施例2-1のステップ1と同様の手順に従うことにより、(1S,4R,6S,14S,18R)-14-(2-アミノ-3-メチル-ブチリルアミノ)-18-(3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボニルオキシ)-2,15-ジオキソ-3,16-ジアザ-トリシクロ[14.3.0.0^{4,6}]ノナデカ-7-エン-4-カルボン酸(化合物298990)を調製した。MS m/e 624.2(M⁺+1)。

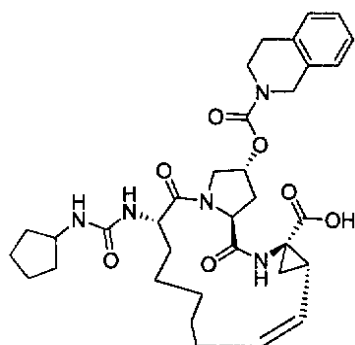
【 0 7 3 1】

(実施例2-24)

【 0 7 3 2】

40

【化 1 0 7】



化合物AR00294378

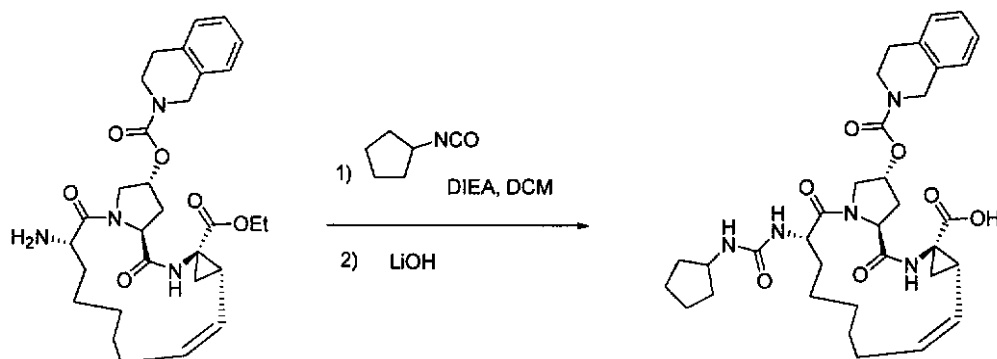
10

【 0 7 3 3】

[(1S,4R,6S,14S,18R)-14-(3-シクロペンチル-ウレイド)-18-(3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボニルオキシ)-2,15-ジオキソ-3,16-ジアザ-トリシクロ[14.3.0.0^{4,6}]ノナデカ-7-エン-4-カルボン酸(化合物AR294378)の合成]

【 0 7 3 4】

【化 1 0 8】



20

【 0 7 3 5】

14-アミノ-2,15-ジオキソ-18-(8-トリフルオロメチル-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボニルオキシ)-3,16-ジアザ-トリシクロ[14.3.0.0^{4,6}]ノナデカ-7-エン-4-カルボン酸エチルエステル塩酸塩(49mg、74 μ mol)、ジイソプロピルエチルアミン(29mg、222 μ mol)、およびシクロペンチルイソシアネート(25mg、222 μ mol)を、ジクロロメタン375 μ Lに溶解し、19℃で1時間攪拌した。反応物をC18フラッシュカラム上に直接導入し、0.1%TFAを含む水/アセトリル(10から100%)で溶離すると、表題生成物が白色固体として得られた(42mg、77%)。MS m/z 732.2(MH⁺)。

30

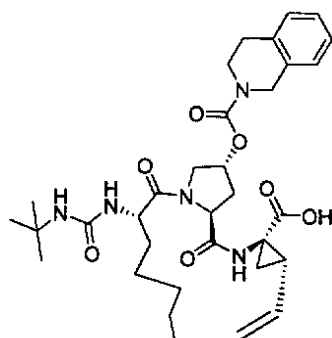
【 0 7 3 6】

(実施例2-25)

【 0 7 3 7】

40

【化 1 0 9】



化合物AR00294377

10

【 0 7 3 8】

実施例2-24の手順においてシクロペンチルイソシアネートの代わりにtert-ブチルイソシアネートを使用した以外は、実施例1-2および2-24に記載した手順に従い、(1S,4R,6S,14S,18R)-14-(3-tert-ブチル-ウレイド)-18-(3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボニルオキシ)-2,15-ジオキソ-3,16-ジアザ-トリシクロ[14.3.0.0^{4,6}]ノナデカ-7-エン-4-カルボン酸(化合物AR00294377)を合成した。MS m/e 624.1(M⁺+1)。

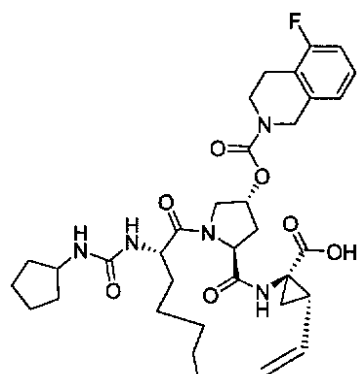
【 0 7 3 9】

(実施例2-26)

20

【 0 7 4 0】

【化 1 1 0】



化合物AR00304077

30

【 0 7 4 1】

実施例1-2のステップ4において1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリンの代わりに5-フルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリンを使用した以外は、実施例1-2および2-24に記載した手順に従い、(1S,4R,6S,14S,18R)-14-(3-シクロペンチル-ウレイド)-18-(5-フルオロ-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボニルオキシ)-2,15-ジオキソ-3,16-ジアザ-トリシクロ[14.3.0.0^{4,6}]ノナデカ-7-エン-4-カルボン酸(化合物AR00304077)を合成した。MS m/e 654.2(M⁺+1)。

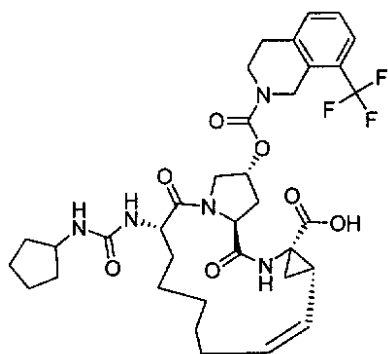
40

【 0 7 4 2】

(実施例2-27)

【 0 7 4 3】

【化 1 1 1】



化合物AR00304078

10

【 0 7 4 4】

実施例1-2のステップ4において1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリンの代わりに8-トリフルオロメチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリンを使用した以外は、実施例1-2および2-24に記載した手順に従い、(1S,4R,6S,14S,18R)-14-(3-シクロペンチル-ウレイド)-2,15-ジオキソ-18-(8-トリフルオロメチル-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボニルオキシ)-3,16-ジアザ-トリシクロ[14.3.0.0^{4,6}]ノナデカ-7-エン-4-カルボン酸(化合物AR00304078)を合成した。MS m/e 704.1(M⁺+1)。

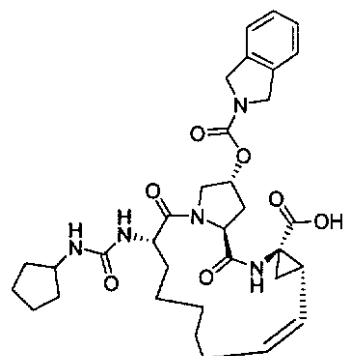
【 0 7 4 5】

20

(実施例2-28)

【 0 7 4 6】

【化 1 1 2】



化合物AR00304079

30

【 0 7 4 7】

実施例1-2のステップ4において1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリンの代わりに2,3-ジヒドロ-1H-イソインドールを使用した以外は、実施例1-2および2-24に記載した手順に従い、(1S,4R,6S,14S,18R)-14-(3-シクロペンチル-ウレイド)-18-(1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-カルボニルオキシ)-2,15-ジオキソ-3,16-ジアザ-トリシクロ[14.3.0.0^{4,6}]ノナデカ-7-エン-4-カルボン酸(化合物AR00304079)を合成した。MS m/e 622.2(M⁺+1)。

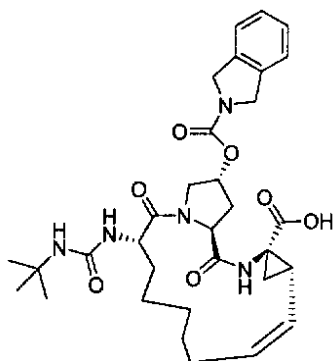
40

【 0 7 4 8】

(実施例2-29)

【 0 7 4 9】

【化 1 1 3】



化合物AR00320078

10

【 0 7 5 0】

実施例1-2のステップ4において1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリンの代わりに2,3-ジヒドロ-1H-イソインドールを使用し、実施例2-24の手順においてシクロペンチルイソシアネートの代わりにtert-ブチルイソシアネートを使用した以外は、実施例1-2および2-24に記載した手順に従い、(1S,4R,6S,14S,18R)-14-(3-tert-ブチル-ウレイド)-18-(1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-カルボニルオキシ)-2,15-ジオキソ-3,16-ジアザ-トリシクロ[14.3.0.^{04,6}]ノナデカ-7-エン-4-カルボン酸(化合物AR00320078)を合成した。MS m/e 610.1($M^+ + 1$)。

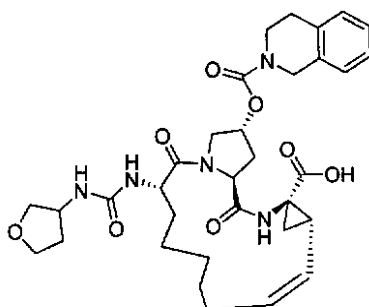
20

【 0 7 5 1】

(実施例2-30)

【 0 7 5 2】

【化 1 1 4】



化合物AR00320221

30

【 0 7 5 3】

実施例2-24の手順においてシクロペンチルイソシアネートの代わりに3-イソシアネート-テトラヒドロ-フランを使用した以外は、実施例1-2および2-24に記載した手順に従い、(1S,4R,6S,14S,18R)-18-(3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボニルオキシ)-2,15-ジオキソ-14-[3-(テトラヒドロ-フラン-3-イル)-ウレイド]-3,16-ジアザ-トリシクロ[14.3.0.^{04,6}]ノナデカ-7-エン-4-カルボン酸(化合物AR00320221)を合成した。MS m/e 638.2($M^+ + 1$)。

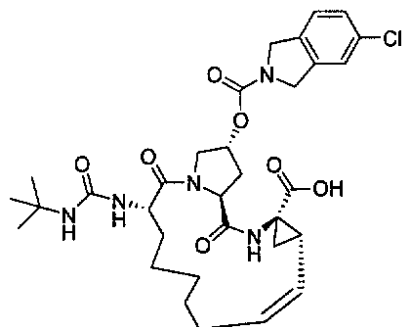
40

【 0 7 5 4】

(実施例2-31)

【 0 7 5 5】

【化 1 1 5】



化合物AR00320449

10

【0 7 5 6】

実施例1-2のステップ4において1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリンの代わりに5-クロロ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドールを使用し、実施例2-24の手順においてシクロペンチルイソシアネートの代わりにtert-ブチルイソシアネートを使用した以外は、実施例1-2および2-24に記載した手順に従い、(1S,4R,6S,14S,18R)-14-(3-tert-ブチル-ウレイド)-18-(5-クロロ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-カルボニルオキシ)-2,15-ジオキソ-3,16-ジアザ-トリシクロ[14.3.0.0^{4,6}]ノナデカ-7-エン-4-カルボン酸(化合物AR00320449)を合成した。¹H NMR (500MHz, CD₃OD): δ 7.34 (s, 1H)、7.28~7.25 (m, 2H)、7.24 (s, 1H)、7.20 (s, 1H)、5.51 (m, 2H)、5.40 (s, 1H)、4.73~4.60 (m, 3H)、4.53 (t, 1H)、4.38 (d, 1H)、4.28 (d, 1H)、3.98 (dd, 1H)、2.43 (m, 2H)、2.38~2.30 (m, 1H)、2.12~2.00 (m, 2H)、1.81~1.70 (m, 1H)、1.64~1.56 (m, 3H)、1.48~1.20 (m, 8H)、1.18 (s, 9H)。MS: m/e 644.0 (M⁺)、645.9 (M⁺+2)

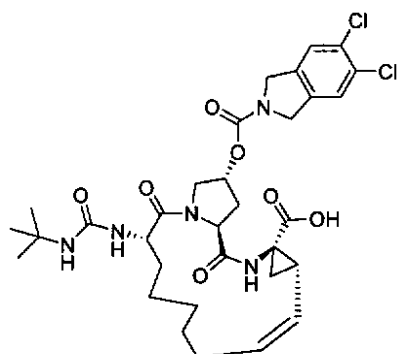
20

【0 7 5 7】

(実施例2-32)

【0 7 5 8】

【化 1 1 6】



化合物AR00320450

30

【0 7 5 9】

実施例1-2のステップ4において1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリンの代わりに5,6-ジクロロ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドールを使用し、実施例2-24の手順においてシクロペンチルイソシアネートの代わりにtert-ブチルイソシアネートを使用した以外は、実施例1-2および2-24に記載した手順に従い、(1S,4R,6S,14S,18R)-14-(3-tert-ブチル-ウレイド)-18-(5,6-ジクロロ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-カルボニルオキシ)-2,15-ジオキソ-3,16-ジアザ-トリシクロ[14.3.0.0^{4,6}]ノナデカ-7-エン-4-カルボン酸(化合物AR00320450)を合成した。¹H NMR (500MHz, CD₃OD): δ 7.50 (s, 1H)、7.38 (s, 1H)、5.56 (q, 1H)、5.42~5.38 (m, 2H)、4.72~4.61 (m, 4H)、4.55 (t, 1H)、4.34 (dd, 1H)、4.28 (d, 1H)、3.92 (dd, 1H)、2.45~2.32 (m, 2H)、2.32~2.18 (m, 1H)、2.08~2.00 (m, 1H)、1.75~1.68 (m, 1H)、1.63~1.54 (m, 3H)、1.50~1.22 (m, 8H)、1.18 (s, 9H)。MS: m/e 678.0 (M⁺)、680.0 (M⁺+2)。

40

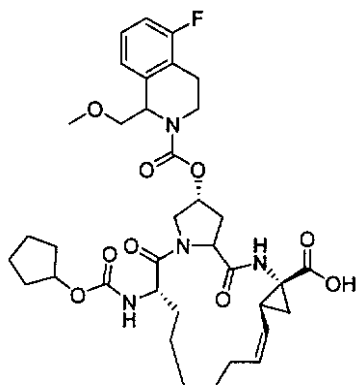
50

【0760】

(実施例2-33)

【0761】

【化117】



化合物AR00365381

10

【0762】

実施例1-2のステップ4において1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリンの代わりに5-フルオロ-1-メトキシメチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリニウムクロリドを使用した以外は、実施例1-2および2-1に記載した手順に従い、(1S,4R,6S,14S,18R)-14-シクロペンチルオキシカルボニルアミノ-18-(5-フルオロ-1-メトキシメチル-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボニルオキシ)-2,15-ジオキソ-3,16-ジアザ-トリシクロ[14.3.0.0^{4,6}]ノナデカ-7-エン-4-カルボン酸(化合物AR00365381)を合成した。MS(APCI-)：m/z 697.4(M-1)

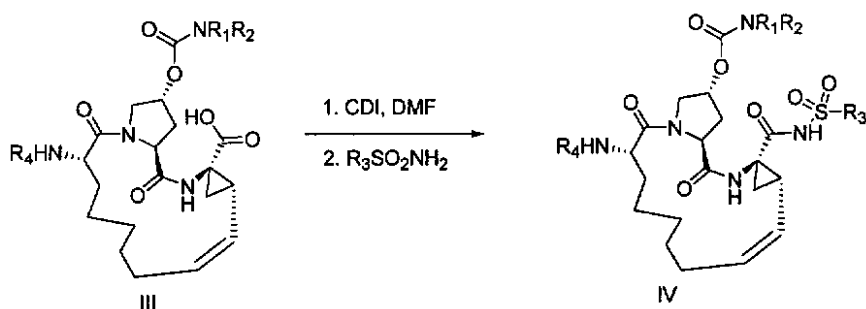
20

【0763】

3. 一般構造IVを有する化合物の調製

【0764】

【化118】



30

【0765】

上に示したスキームに従って、一般構造IVを有する化合物を調製した(1.Khanら、Bioorg. & Med. Chem. Lett., 1997年、7巻(23号)、3017~3022頁。2. 国際特許出願PCT/US02/39926、国際公開第03/053349号パンフレット)。

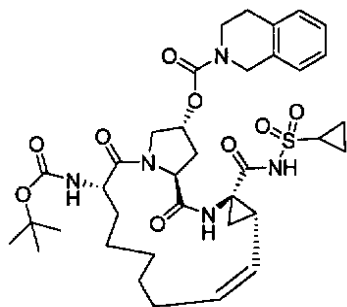
40

【0766】

(実施例3-1)

【0767】

【化 1 1 9】



化合物AR00261408

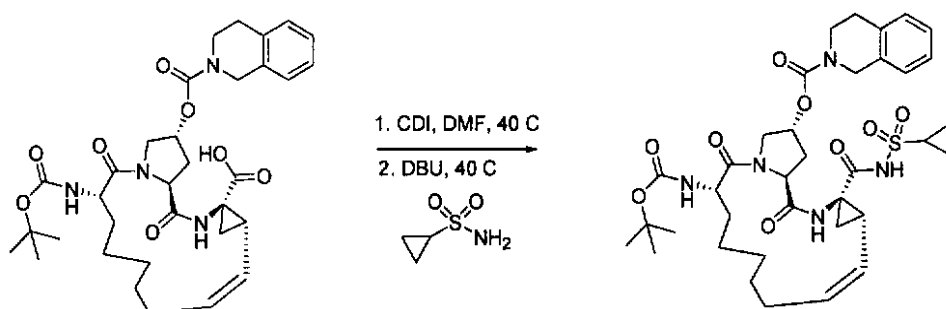
10

【0 7 6 8】

[(1S,4R,6S,14S,18R)-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボン酸14-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-シクロプロパンスルホニルアミノカルボニル-2,15-ジオキソ-3,16-ジアザ-トリシクロ[14.3.0.0^{4,6}]ノナデカ-7-エン-18-イルエステル(AR00261408)の合成]

【0 7 6 9】

【化 1 2 0】



20

【0 7 7 0】

大環状酸化合物番号101(7mg、0.011mmol)をDMF0.1mLに溶解し、続いてCDI(1.8mg、0.011mmol)を加えた。混合物を40℃の油浴中で1時間攪拌した。次いでシクロプロピルスルホンアミド(2.0mg、0.017mmol)を反応物に加え、続いてDBU(1.7mg、0.011mmol)を加えた。反応物を40℃で終夜攪拌した。14時間後、LCMSは反応が完結したことを示した。反応物を室温に冷却し、EA(2mL)と5%HCl(水溶液、2mL)との間で分配した。有機層を水、炭酸水素塩水(それぞれ2mL)で洗浄し、次いで乾燥(Na_2SO_4)させた。Biotage12M(溶離液=DCM:MeOH 20:1)上で粗生成物をフラッシュクロマトすると、AR00261408が得られた(4.2mg、52%)。¹H NMR (CDCl_3 , 500MHz): δ 0.80~2.10 (m, 25H)、2.20~2.27 (m, 1H)、2.37~2.59 (m, 3H)、2.84 (m, 1H)、3.60~3.70 (m, 1H)、3.82~3.90 (m, 1H)、4.20~4.30 (m, 2H)、4.45~4.70 (m, 5H)、4.95~5.05 (m, 2H)、5.30~5.48 (m, 2H)、5.74 (m, 1H)、6.74 (m, 1H)、7.0~7.23 (m, 4H)。MS m/e 728.0 ($\text{M}^+\text{+H}$)。

30

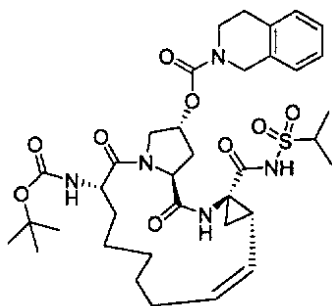
【0 7 7 1】

(実施例3-2)

40

【0 7 7 2】

【化 1 2 1】



化合物AR00261407

10

【0 7 7 3】

カップリングステップにおいてシクロプロピルスルホンアミドの代わりにイソプロピルスルホンアミドを使用した以外は、実施例3-1に記載した手順に従い、(1S,4R,6S,14S,18R)-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボン酸14-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2,15-ジオキソ-4-(プロパン-2-スルホニルアミノカルボニル)-3,16-ジアザ-トリシクロ[14.3.0.0^{4,6}]ノナデカ-7-エン-18-イルエステル(化合物AR00261407)を合成した。MS m/e 728.4 (M-1)。

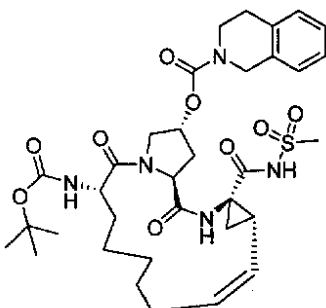
【0 7 7 4】

(実施例3-3)

20

【0 7 7 5】

【化 1 2 2】



化合物AR00254906

30

【0 7 7 6】

カップリングステップにおいてシクロプロピルスルホンアミドの代わりにメチルスルホンアミドを使用した以外は、実施例3-1に記載した手順に従い、(1S,4R,6S,14S,18R)-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボン酸14-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-メタンスルホニルアミノカルボニル-2,15-ジオキソ-3,16-ジアザ-トリシクロ[14.3.0.0^{4,6}]ノナデカ-7-エン-18-イルエステル(化合物AR00254906)を合成した。¹H NMR (CDCl₃, 500MHz): δ 1.20~1.52 (m, 16H)、1.54~1.98 (m, 5H)、2.20~2.30 (m, 1H)、2.38~2.46 (m, 1H)、2.47~2.59 (m, 3H)、2.84 (m, 1H)、3.18 (s, 3H)、3.56~3.70 (m, 1H)、3.82~3.90 (m, 1H)、4.22~4.33 (m, 2H)、4.47~4.69 (m, 4H)、4.90~5.10 (m, 2H)、5.47 (brs, 1H)、5.74 (m, 1H)、6.74 (m, 1H)、7.03~7.23 (m, 4H)。MS m/e 701.9 (M⁺)、602.2 (親, MH⁺-Boc基)。

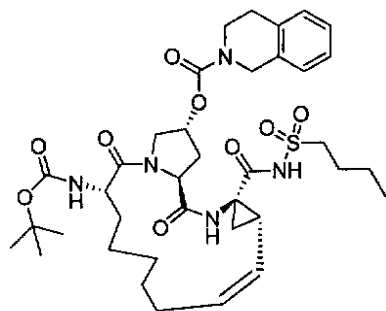
40

【0 7 7 7】

(実施例3-4)

【0 7 7 8】

【化 1 2 3】



化合物AR00261409

10

【0 7 7 9】

カップリングステップにおいてシクロプロピルスルホンアミドの代わりにn-ブチルスルホンアミドを使用した以外は、実施例3-1に記載した手順に従い、(1S,4R,6S,14S,18R)-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボン酸4-(ブタン-1-スルホニルアミノカルボニル)-14-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2,15-ジオキソ-3,16-ジアザ-トリシクロ[14.3.0.0^{4,6}]ノナデカ-7-エン-18-イルエステル(化合物AR00261409)を合成した。¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 0.80~1.03 (m, 7H)、1.20~2.10 (m, 22H)、2.20~2.60 (m, 4H)、2.84 (m, 1H)、3.20 (m, 1H)、3.44 (m, 1H)、3.65 (m, 1H)、3.80~3.95 (m, 1H)、4.20~4.34 (m, 2H)、4.50~4.65 (m, 4H)、4.95~5.05 (m, 1H)、5.30~5.39 (m, 1H)、5.44~5.49 (m, 1H)、5.74 (m, 1H)、6.74 (m, 1H)、7.0~7.23 (m, 4H)。MS m/e 743.3 (M⁺, APCI-)。

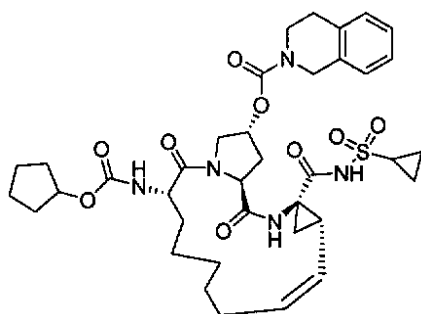
20

【0 7 8 0】

(実施例3-5)

【0 7 8 1】

【化 1 2 4】



化合物AR00282131

30

【0 7 8 2】

実施例2-1および3-1に記載した手順に従い、(1S,4R,6S,14S,18R)-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボン酸14-シクロペンチルオキシカルボニルアミノ-4-シクロプロパンスルホニルアミノカルボニル-2,15-ジオキソ-3,16-ジアザ-トリシクロ[14.3.0.0^{4,6}]ノナデカ-7-エン-18-イルエステル(化合物AR00282131)を合成した。MS m/e 738.4(M-1)。

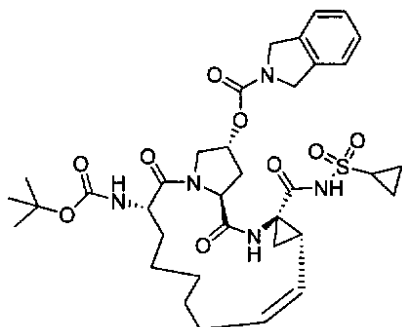
40

【0 7 8 3】

(実施例3-6)

【0 7 8 4】

【化 1 2 5】



化合物AR00294381

10

【 0 7 8 5】

実施例1-5および3-1に記載した手順に従い、(1S,4R,6S,14S,18R)-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-カルボン酸14-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-シクロプロパンスルホニルアミノカルボニル-2,15-ジオキソ-3,16-ジアザ-トリシクロ[14.3.0.0^{4,6}]ノナデカ-7-エン-18-イルエステル(化合物AR00294381)を合成した。¹H NMR (CDCl₃, 500MHz): δ 0.89~2.08 (m, 25H)、2.21~2.28 (m, 1H)、2.41~2.49 (m, 1H)、2.51~2.61 (m, 2H)、2.91 (m, 1H)、3.83 (m, 1H)、4.21 (m, 1H)、4.40 (d, J = 11.7Hz, 1H)、4.53~4.80 (m, 5H)、4.95~5.04 (m, 2H)、5.47 (brs, 1H)、5.72 (m, 1H)、6.77 (m, 1H)、7.16 (m, 1H)、7.23~7.31 (m, 3H)。MS m/e 712.3 (APCI-, M-H)。

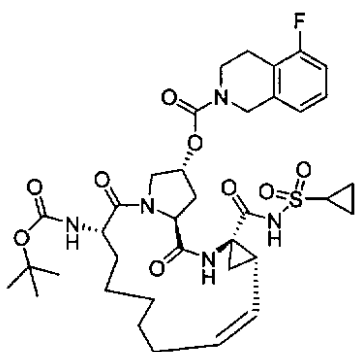
20

【 0 7 8 6】

(実施例3-7)

【 0 7 8 7】

【化 1 2 6】



化合物AR00298996

30

【 0 7 8 8】

実施例1-2のステップ4において1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリンの代わりに5-フルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリンを使用した以外は、実施例1-2および3-1に記載した手順に従い、(1S,4R,6S,14S,18R)-5-フルオロ-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボン酸14-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-シクロプロパンスルホニルアミノカルボニル-2,15-ジオキソ-3,16-ジアザ-トリシクロ[14.3.0.0^{4,6}]ノナデカ-7-エン-18-イルエステル(化合物AR00298996)を合成した。¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 10.05 (s, 1H)、8.12 (s, 1H)、7.04 (s, 1H)、6.84~6.73 (m, 2H)、6.70 (s, 1H)、5.65 (q, 1H)、5.40 (s, 1H)、4.59 (m, 2H)、4.54~4.40 (m, 3H)、4.30~4.10 (m, 2H)、3.82~3.74 (m, 1H)、3.72~3.51 (m, 2H)、2.92~2.68 (m, 3H)、2.55~2.30 (m, 3H)、2.21~2.15 (m, 1H)、2.00~1.60 (m, 3H)、1.40~0.75 (m, 18H)。MS: m/e 746.0 (M⁺)。

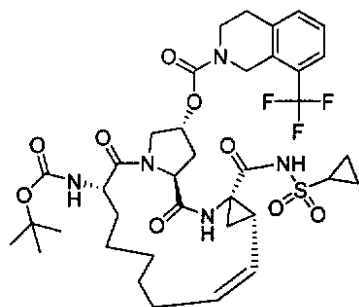
40

【 0 7 8 9】

(実施例3-8)

【 0 7 9 0】

【化 1 2 7】



化合物AR00298997

10

【0 7 9 1】

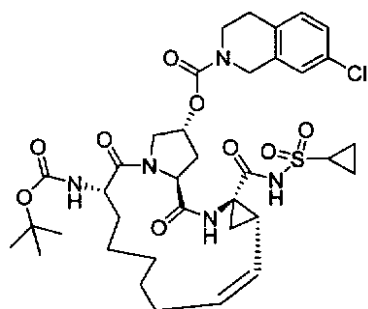
実施例1-2のステップ4において1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリンの代わりに8-トリフルオロメチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリンを使用した以外は、実施例1-2および3-1に記載した手順に従い、(1S,4R,6S,14S,18R)-8-トリフルオロメチル-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボン酸14-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-シクロプロパンスルホニルアミノカルボニル-2,15-ジオキソ-3,16-ジアザ-トリシクロ[14.3.0.0^{4,6}]ノナデカ-7-エン-18-イルエステル(化合物AR00298997)を合成した。¹H NMR (500MHz, CD₃OD): δ 7.55 (dd, 1H)、7.42 (dd, 1H)、7.35 (t, 1H)、5.71~5.61 (m, 1H)、5.40 (m, 1H)、4.60 (s, 1H)、4.52 (m, 1H)、4.42 (m, 1H)、4.15 (m, 1H)、3.91 (m, 1H)、3.78~3.62 (m, 2H)、3.00~2.82 (m, 3H)、2.58~2.52 (m, 3H)、2.51~2.32 (m, 2H)、1.86~1.56 (m, 3H)、1.41 (m, 2H)、1.32~1.21 (m, 5H)、1.04~0.98 (m, 14H)。MS: m/e 795.9 (M⁺)。 20

【0 7 9 2】

(実施例3-9)

【0 7 9 3】

【化 1 2 8】



化合物AR00301746

30

【0 7 9 4】

実施例1-2のステップ4において1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリンの代わりに7-クロロ-1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリンを使用した以外は、実施例1-2および3-1に記載した手順に従い、(1S,4R,6S,14S,18R)-7-クロロ-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボン酸14-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-シクロプロパンスルホニルアミノカルボニル-2,15-ジオキソ-3,16-ジアザ-トリシクロ[14.3.0.0^{4,6}]ノナデカ-7-エン-18-イルエステル(化合物AR00301746)を合成した。¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 10.10 (s, 1H)、7.08 (d, 1H)、7.02~6.96 (m, 2H)、6.60 (d, 1H)、5.64 (q, 1H)、5.40 (s, 1H)、4.92~4.41 (m, 2H)、4.55~4.40 (m, 3H)、4.28~4.12 (m, 2H)、3.82~3.75 (m, 1H)、3.65~3.46 (m, 3H)、2.88~2.80 (m, 1H)、2.78~2.56 (m, 2H)、2.52~2.42 (m, 1H)、2.38~2.30 (m, 1H)、2.21~2.12 (q, 1H)、1.82~1.74 (m, 2H)、1.45~1.12 (m, 16H)、1.10~0.98 (m, 2H)、0.90~0.75 (m, 2H)。MS m/e 761.9 (M⁺) 40

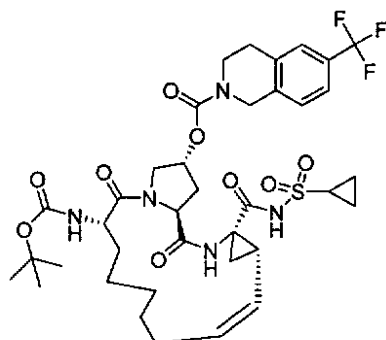
【0 7 9 5】

50

(実施例3-10)

【0796】

【化129】



化合物AR00301747

【0797】

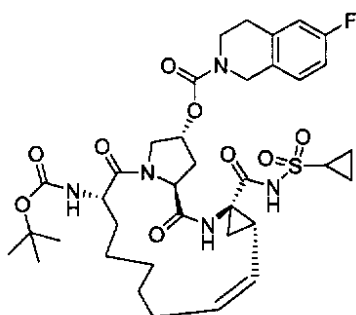
実施例1-2のステップ4において1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリンの代わりに6-トリフルオロメチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリンを使用した以外は、実施例1-2および3-1に記載した手順に従い、(1S,4R,6S,14S,18R)-6-トリフルオロメチル-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボン酸14-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-シクロプロパンスルホニルアミノカルボニル-2,15-ジオキソ-3,16-ジアザ-トリシクロ[14.3.0.0^{4,6}]ノナデカ-7-エン-18-イルエステル(化合物AR00301747)を合成した。¹H NMR (500MHz, CD₃OD): δ 7.44 (m, 2H)、7.38~7.30 (m, 1H)、7.28~7.24 (m, 1H)、5.65 (q, 1H)、5.40 (m, 1H)、5.08 (m, 1H)、4.56 (brs, 2H)、4.60~4.50 (m, 1H)、4.48 (m, 1H)、4.15 (d, 1H)、3.88 (d, 1H)、3.75~3.67 (m, 2H)、2.93~2.82 (m, 3H)、2.66~2.54 (m, 1H)、2.52~2.44 (m, 1H)、2.42~2.40 (m, 2H)、1.91~1.76 (m, 2H)、1.74~1.70 (dd, 1H)、1.64~1.58 (m, 1H)、1.54~1.36 (m, 4H)、1.34~1.25 (m, 12H)、1.50~1.20 (m, 2H)、1.00~0.70 (m, 1H)、0.52~0.34 (m, 1H)。MS: m/e 795.9 (M⁺)

【0798】

(実施例3-11)

【0799】

【化130】



化合物AR00301751

【0800】

実施例1-2のステップ4において1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリンの代わりに6-フルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリンを使用した以外は、実施例1-2および3-1に記載した手順に従い、(1S,4R,6S,14S,18R)-6-フルオロ-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボン酸14-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-シクロプロパンスルホニルアミノカルボニル-2,15-ジオキソ-3,16-ジアザ-トリシクロ[14.3.0.0^{4,6}]ノナデカ-7-エン-18-イルエステル(化合物AR00301751)を合成した。¹H NMR (500MHz, CD₃OD): δ 7.21~7.02 (m, 1H)、6.92 (m, 2H)、6.92 (m, 2H)、5.68 (q, 1H)、5.40 (m, 1H)、5.08 (t, 1H)、4.58 (m, 2H)、4.45 (m, 1H)、4.12 (d, 1H)、3.88 (d, 1H)、3.78~3.60 (m, 3H)、2.86~2.72 (

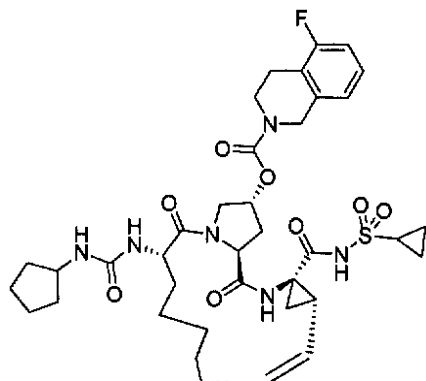
m, 3H)、2.71~2.61 (m, 1H)、2.52~2.42 (m, 1H)、2.41~2.34 (m, 1H)、1.88~1.76 (m, 2H)、1.74~1.70 (m, 1H)、1.64~1.58 (m, 1H)、1.56~1.38 (m, 2H)、1.37~1.24 (m, 14H)、1.13~1.04 (m, 2H)、1.02~0.89 (m, 1H)、0.88~0.82 (m, 1H)。MS: m/e 746.0 (M^+)。MS m/e 757.2 (M^++1)。

【0801】

(実施例3-12)

【0802】

【化131】



化合物AR00304080

【0803】

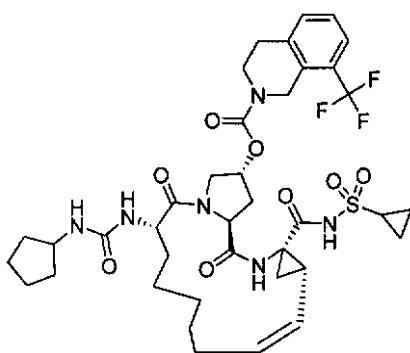
実施例1-2のステップ4において1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリンの代わりに5-フルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリンを使用した以外は、実施例1-2、2-24および3-1に記載した手順に従い、(1S,4R,6S,14S,18R)-5-フルオロ-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボン酸14-(3-シクロペンチル-ウレイド)-4-シクロプロパンスルホニルアミノカルボニル-2,15-ジオキソ-3,16-ジアザ-トリシクロ[14.3.0.0^{4,6}]ノナデカ-7-エン-18-イルエステル(化合物AR00304080)を合成した。

【0804】

(実施例3-13)

【0805】

【化132】



化合物AR00304081

【0806】

実施例1-2のステップ4において1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリンの代わりに8-トリフルオロメチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリンを使用した以外は、実施例1-2、2-24および3-1に記載した手順に従い、(1S,4R,6S,14S,18R)-8-トリフルオロメチル-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボン酸14-(3-シクロペンチル-ウレイド)-4-シクロプロパンスルホニルアミノカルボニル-2,15-ジオキソ-3,16-ジアザ-トリシクロ[14.3.0.0^{4,6}]ノナデカ-7-エン-18-イルエステル(化合物AR00304081)を合成した。MS m/e 807.2(M^++1)。

【0807】

10

20

30

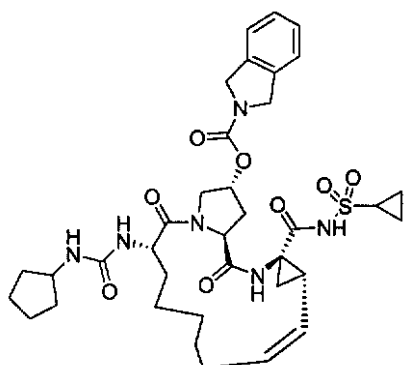
40

50

(実施例3-14)

【0808】

【化133】



化合物AR00304082

10

【0809】

実施例1-2のステップ4において1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリンの代わりに2,3-ジヒドロ-1H-イソインドールを使用した以外は、実施例1-2、2-24および3-1に記載した手順に従い、(1S,4R,6S,14S,18R)-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-カルボン酸14-(3-シクロペンチル-ウレイド)-4-シクロプロパンスルホニルアミノカルボニル-2,15-ジオキソ-3,16-ジアザ-トリシクロ[14.3.0.0^{4,6}]ノナデカ-7-エン-18-イルエステル(化合物AR00304082)を合成した。MS m/e 725.2(M⁺+1)。

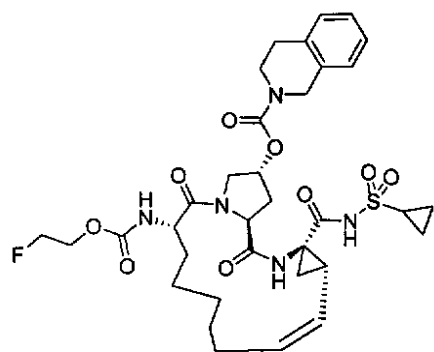
20

【0810】

(実施例3-15)

【0811】

【化134】



化合物AR00304161

30

【0812】

実施例2-1のステップ2においてクロロギ酸塩試薬を形成するために、シクロペンタノールの代わりに2-フルオロエタノールを使用した以外は、実施例1-2、2-1および3-1に記載した手順に従い、(1S,4R,6S,14S,18R)-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボン酸4-シクロプロパンスルホニルアミノカルボニル-14-(2-フルオロ-エトキシカルボニルアミノ)-2,15-ジオキソ-3,16-ジアザ-トリシクロ[14.3.0.0^{4,6}]ノナデカ-7-エン-18-イルエステル(化合物AR00304161)を合成した。MS m/e 718.1(M⁺+1)。

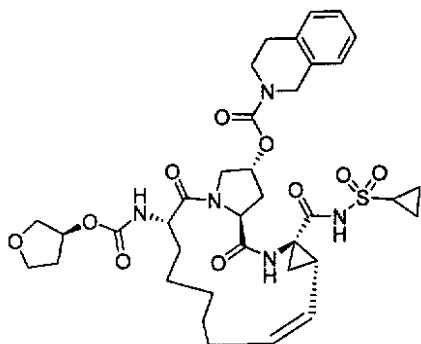
40

【0813】

(実施例3-16)

【0814】

【化 1 3 5】



化合物AR00304162

10

【0 8 1 5】

実施例2-1のステップ2においてクロロギ酸塩試薬を形成するために、シクロペンタノールの代わりにテトラヒドロ-フラン-3S-オールを使用した以外は、実施例1-2、2-1および3-1に記載した手順に従い、(1S,4R,6S,14S,18R)-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボン酸4-シクロプロパンスルホニルアミノカルボニル-2,15-ジオキソ-14-(テトラヒドロ-フラン-3-イルオキシカルボニルアミノ)-3,16-ジアザ-トリシクロ[14.3.0.0^{4,6}]ノナデカ-7-エン-18-イルエステル(化合物AR00304162)を合成した。MS m/e 742.1(M⁺+1)。

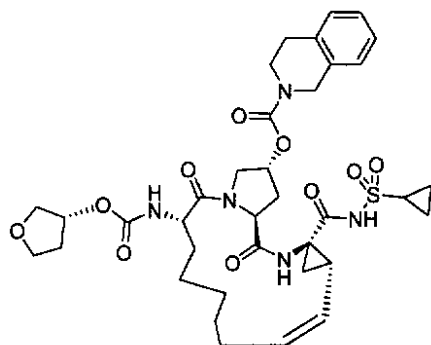
【0 8 1 6】

20

(実施例3-17)

【0 8 1 7】

【化 1 3 6】



化合物AR00304163

30

【0 8 1 8】

実施例2-1のステップ2においてクロロギ酸塩試薬を形成するために、シクロペンタノールの代わりにテトラヒドロ-フラン-3R-オールを使用した以外は、実施例1-2、2-1および3-1に記載した手順に従い、(1S,4R,6S,14S,18R)-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボン酸4-シクロプロパンスルホニルアミノカルボニル-2,15-ジオキソ-14-(テトラヒドロ-フラン-3R-イルオキシカルボニルアミノ)-3,16-ジアザ-トリシクロ[14.3.0.0^{4,6}]ノナデカ-7-エン-18-イルエステル(化合物AR00304163)を合成した。¹H NMR (d⁶-ベンゼン, 500MHz) : δ 10.53 (s, 1H)、6.78~6.96 (m, 4H)、5.83~5.90 (m, 1H)、5.66 (q, 1H)、5.18~5.21 (m, 1H)、5.13 (brs, 1H)、5.04 (brs, 1H)、4.41~4.87 (m, 3H)、3.85~4.05 (m, 4H)、3.67~3.74 (m, 1H)、3.46~3.53 (m, 3H)、3.23~3.34 (m, 1H)、2.80~2.85 (m, 1H)、2.34~2.59 (m, 4H)、1.84~1.99 (m, 4H)、0.98~1.60 (m, 14H)、0.42~0.47 (m, 1H)、0.27~0.32 (m, 1H)。MS m/e 741.2 (M-1)。

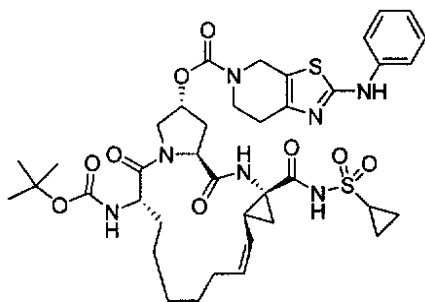
40

【0 8 1 9】

(実施例3-18)

【0 8 2 0】

【化 1 3 7】



化合物AR00311814

10

【 0 8 2 1】

実施例1-2のステップ4において1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリンの代わりにフェニル-(4,5,6,7-テトラヒドロ-チアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)-アミンを使用した以外は、実施例1-2および3-1に記載した手順に従い、(1S,4R,6S,14S,18R)-2-フェニルアミノ-6,7-ジヒドロ-4H-チアゾロ[5,4-c]ピリジン-5-カルボン酸14-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-シクロプロパンスルホニルアミノカルボニル-2,15-ジオキソ-3,16-ジアザ-トリシクロ[14.3.0.0^{4,6}]ノナデカ-7-エン-18-イルエステル(化合物AR00311814)を合成した。MS m/e 826.2(M⁺+1)。

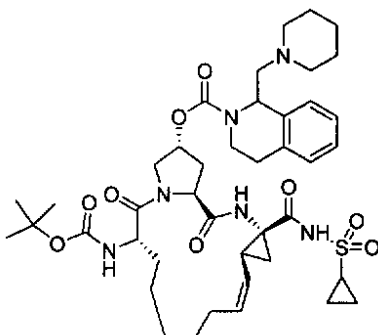
【 0 8 2 2】

20

(実施例3-19)

【 0 8 2 3】

【化 1 3 8】



化合物AR00311815

30

【 0 8 2 4】

実施例1-2のステップ4において1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリンの代わりに1-ピペリジン-1-イルメチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリンを使用した以外は、実施例1-2および3-1に記載した手順に従い、(1S,4R,6S,14S,18R)-1-ピペリジン-1-イルメチル-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボン酸14-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-シクロプロパンスルホニルアミノカルボニル-2,15-ジオキソ-3,16-ジアザ-トリシクロ[14.3.0.0^{4,6}]ノナデカ-7-エン-18-イルエステル(化合物AR00311815)を合成した。¹H NMR (500MHz, C D₃OD) δ 8.94 (d, 1H)、7.59 (s, 1H)、7.31~7.23 (m, 3H)、7.22~7.15 (m, 2H)、5.74~5.64 (m, 2H)、5.47 (br s, 1H)、5.06 (t, 1H)、4.54 (dt, 1H)、4.40~4.17 (m, 4H)、4.11~4.04 (m, 1H)、3.96~3.88 (m, 1H)、3.75~3.40 (m, 5H)、3.14~2.32 (m, 7H)、2.05 (dd, 1H)、1.99~1.68 (m, 5H)、1.65~0.95 (m, 24H); MS (POS ESI) m/z 825.4 (M⁺)。

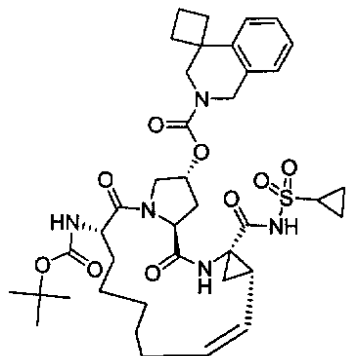
40

【 0 8 2 5】

(実施例3-20)

【 0 8 2 6】

【化 1 3 9】



化合物AR00312024

10

【0 8 2 7】

実施例1-2のステップ4において1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリンの代わりに4,4-スピロシクロブチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリンを使用した以外は、実施例1-2および3-1に記載した手順に従い、(1S,4R,6S,14S,18R)-4,4-スピロシクロブチル-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボン酸14-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-シクロプロパンスルホニルアミノカルボニル-2,15-ジオキソ-3,16-ジアザ-トリシクロ[14.3.0.0^{4,6}]ノナデカ-7-エン-18-イルエステル(化合物AR00312024)を合成した。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.54~7.60 (m, 1H)、7.26 (dd, 1H)、6.97~7.21 (m, 1H)、5.66 (dd, 1H)、5.37~5.48 (m, 1H)、5.11 (dd, 1H)、4.58 (s, 2H)、4.39 (t, 3H)、4.11~4.26 (m, 1H)、3.77~3.96 (m, 1H)、3.87 (t, 3H)、3.60~3.70 (m, 1H)、2.83~2.93 (m, 1H)、2.23~2.68 (m, 6H)、1.70~2.23 (m, 7H)、1.18~1.69 (m, 18H)、0.81~1.12 (m, 3H)。MS m/z 767.9 (M⁺+1)

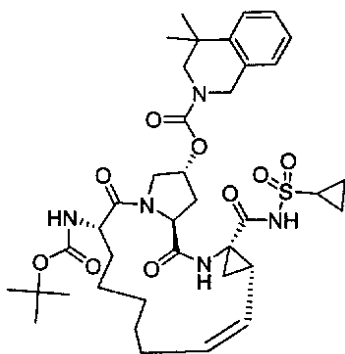
20

【0 8 2 8】

(実施例3-21)

【0 8 2 9】

【化 1 4 0】



化合物AR00312025

30

【0 8 3 0】

実施例1-2のステップ4において1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリンの代わりに4,4-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリンを使用した以外は、実施例1-2および3-1に記載した手順に従い、(1S,4R,6S,14S,18R)-4,4-ジメチル-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボン酸14-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-シクロプロパンスルホニルアミノカルボニル-2,15-ジオキソ-3,16-ジアザ-トリシクロ[14.3.0.0^{4,6}]ノナデカ-7-エン-18-イルエステル(化合物AR00312025)を合成した。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.31~7.40 (m, 1H)、6.97~7.23 (m, 3H)、5.67 (dd, 1H)、5.34~5.49 (m, 1H)、5.09 (dd, 1H)、4.64 (s, 1H)、4.50~4.61 (m, 1H)、4.33~4.44 (m, 3H)、4.11~4.24 (m, 1.0)、3.82~3.95 (m, 3H)、3.36~3.55 (m, 2H)、2.84~2.94 (m, 1H)、2.25~2.69 (m, 4H)、1.68~2.24 (m, 4H)、1.15~1.68 (m, 23H)、0.81~1.15 (m, 3H)。MS m/z 756.0 (M⁺+1)

40

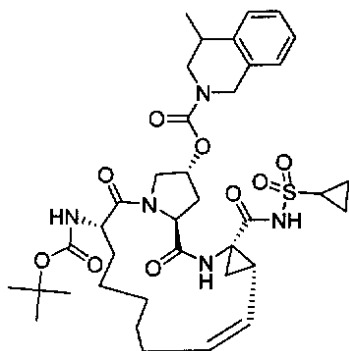
50

【0831】

(実施例3-22)

【0832】

【化141】



化合物AR00312026

【0833】

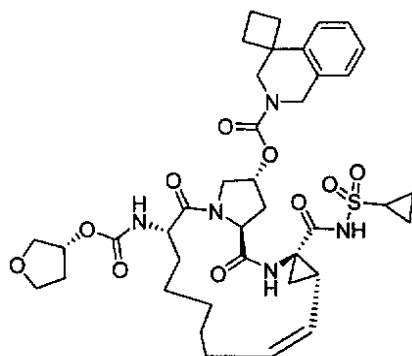
実施例1-2のステップ4において1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリンの代わりに4-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリンを使用した以外は、実施例1-2および3-1に記載した手順に従い、(1S,4R,6S,14S,18R)-4-メチル-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボン酸14-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-シクロプロパンスルホニルアミノカルボニル-2,15-ジオキソ-3,16-ジアザ-トリシクロ[14.3.0.0^{4,6}]ノナデカ-7-エン-18-イルエステル(化合物AR00312026)を合成した。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.76 (s, 1H)、6.98~7.24 (m, 3H)、5.67 (dd, 1H)、5.2~5.51 (m, 1H)、5.04~5.15 (dd, 1H)、4.28~4.63 (m, 5H)、4.10~4.24 (m, 1H)、3.81~3.96 (m, 3H)、3.37~3.78 (m, 2H)、2.83~3.06 (m, 2H)、2.54~2.71 (m, 1H)、2.25~2.54 (m, 3H)、1.69~1.94 (m, 3H)、1.16~1.69 (m, 2OH)、0.81~1.15 (3H)。MS m/z 742.0 (M⁺+1)

【0834】

(実施例3-23)

【0835】

【化142】



化合物AR00314635

【0836】

実施例1-2のステップ4において1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリンの代わりに4,4-スピロシクロブチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリンを使用し、実施例2-1のステップ2においてクロロギ酸塩試薬を形成するために、シクロペンタノールの代わりにテトラヒドロ-フラン-3R-オールを使用した以外は、実施例1-2、2-1および3-1に記載した手順に従い、(1S,4R,6S,14S,18R)-4,4-スピロシクロブチル-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボン酸4-シクロプロパンスルホニルアミノカルボニル-2,15-ジオキソ-14-(テトラヒドロ-フラン-3-イルオキシカルボニルアミノ)-3,16-ジアザ-トリシクロ[14.3.0.0^{4,6}]ノナデカ-7-エン-18-イルエステル(化合物AR00314635)を合成した。¹H NMR (500MHz, CD₂Cl₂) δ 1

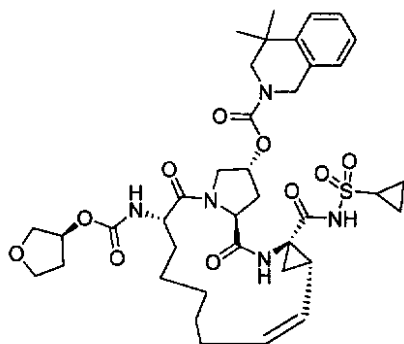
0.24~10.29 (s, 1H)、7.49~7.55 (m, 1H)、7.24 (dd, 1H)、7.14 (dd, 1H)、7.04 (dd, 1H)、6.81 (d 1H)、5.71 (dd, 1H)、4.95 (dd, 1H)、4.90 (bs, 1H)、4.48~4.59 (m, 3H)、4.17~4.30 (m, 2H)、3.51~3.74 (m, 3H)、3.51~3.72 (6H)、2.80~2.86 (m, 1H)、2.36~2.54 (m, 3H)、2.10~2.33 (m, 4H)、1.80~2.10 (m, 6H)、1.24~1.80 (m, 7H)、0.65~1.24 (m, 10H)。MS m/z 741.2 ($M^{+}+1$)

【0837】

(実施例3-24)

【0838】

【化143】



化合物AR00314654

【0839】

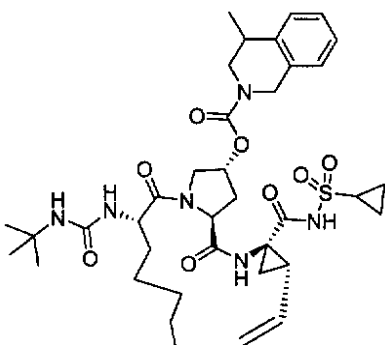
実施例1-2のステップ4において1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリンの代わりに4,4-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリンを使用し、実施例2-1のステップ2においてクロロギ酸塩試薬を形成するために、シクロペンタノールの代わりにテトラヒドロ-フラン-3S-オールを使用した以外は、実施例1-2、2-1および3-1に記載した手順に従い、(1S,4R,6S,14S,18R)-4,4-ジメチル-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボン酸4-シクロプロパンスルホニルアミノカルボニル-2,15-ジオキソ-14-(テトラヒドロ-フラン-3S-イルオキシカルボニルアミノ)-3,16-ジアザ-トリシクロ[14.3.0.0^{4,6}]ノナデカ-7-エン-18-イルエステル(化合物AR00314654)を合成した。¹H NMR (500MHz, CD₂Cl₂) δ 8.51~8.64 (bs, 1H)、7.26~7.36 (m, 1H)、7.09~7.19 (m, 2H)、6.98~7.08 (m, 1H)、5.70 (dd, 1H)、4.95 (dd, 1H)、4.83 (d, 1H)、4.44~4.72 (m, 3H)、4.17~4.30 (m, 2H)、3.25~3.91 (m, 9H)、2.80~2.86 (m, 1H)、2.35~2.55 (m, 4H)、2.13~2.34 (m, 4H)、1.91~2.07 (m, 2H)、1.80~1.90 (m, 2H)、1.66~1.80 (m, 2H)、1.51~1.63 (m, 2H)、1.30~1.51 (m, 2H)、0.96~1.15 (m, 3H)、0.65~0.95 (m, 9H)。MS m/z 770.1 ($M^{+}+1$)

【0840】

(実施例3-25)

【0841】

【化144】



化合物AR00314656

【0842】

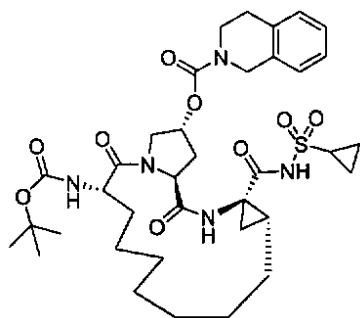
実施例1-2のステップ4において1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリンの代わりに4-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリンを使用し、実施例2-24においてシクロペンチルイソシアネートの代わりにt-ブチルイソシアネートを使用した以外は、実施例1-2、2-24および3-1に記載した手順に従い、(1S,4R,6S,14S,18R)-4-メチル-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボン酸14-(3-tert-ブチル-ウレイド)-4-シクロプロパンスルホニルアミノカルボニル-2,15-ジオキソ-3,16-ジアザ-トリシクロ[14.3.0.0^{4,6}]ノナデカ-7-エン-18-イルエステル(化合物AR00314656)を合成した。¹H NMR (500MHz, CD₂Cl₂) δ 7.60~7.72 (m, 1H)、7.06~7.48 (m, 4H)、5.73 (dd, 1H)、5.39~5.48 (m 1H)、5.18~5.27 (bs 1H)、4.98 (dd, 1H)、4.79~4.90 (bs, 1H)、4.30~4.72 (m, 4H)、3.40~3.77 (m, 5H)、2.97 (d, 1H)、2.83~2.90 (m, 1H)、2.37~2.58 (m, 3H)、2.17~2.30 (dt, 1H)、2.22~2.35 (dt, 1H)、1.97~2.07 (m, 1H)、1.82~1.95 (m, 2H)、1.68~1.79 (m, 1H)、1.55~1.66 (m, 2H)、1.05~1.55 (m, 15H)、0.83~0.98 (m, 3H)。MS m/z 741.2 (M⁺+1)

【0843】

(実施例3-26)

【0844】

【化145】



化合物AR00314719

【0845】

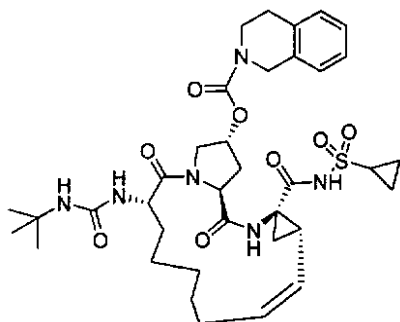
実施例1-22および3-1に記載した手順に従い、(1S,4R,6S,14S,18R)-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボン酸14-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-シクロプロパンスルホニルアミノカルボニル-2,15-ジオキソ-3,16-ジアザ-トリシクロ[14.3.0.0^{4,6}]ノナデカ-18-イルエステル(化合物AR00314719)を合成した。MS m/e 630.2(M⁺+1-100)。

【0846】

(実施例3-27)

【0847】

【化146】



化合物AR00320001

【0848】

実施例2-24においてシクロペンチルイソシアネートの代わりにt-ブチルイソシアネートを使用した以外は、実施例1-2、2-24および3-1に記載した手順に従い、(1S,4R,6S,14S,18R)-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボン酸14-(3-tert-ブチル-ウレイド)-4-シクロプロパンスルホニルアミノカルボニル-2,15-ジオキソ-3,16-ジアザ-トリシクロ[14.3.0.0

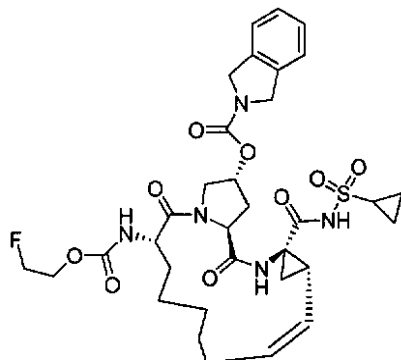
^{4,6}]ノナデカ-7-エン-18-イルエステル(化合物AR00320001)を合成した。MS m/e 725.7(M-1)。

【0849】

(実施例3-28)

【0850】

【化147】



化合物AR00320073

【0851】

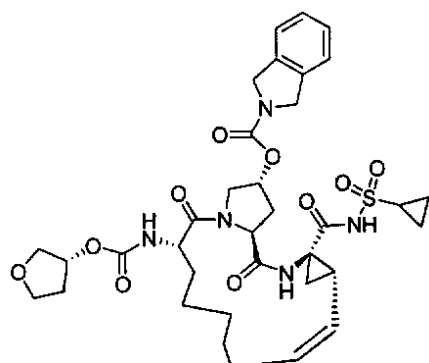
実施例1-2のステップ4において1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリンの代わりに2,3-ジヒドロ-1H-イソインドールを使用し、実施例2-1のステップ2においてクロロギ酸塩試薬を形成するために、シクロペンタノールの代わりに、2-フルオエタノールを使用した以外は、実施例1-2、2-1および3-1に記載した手順に従い、(1S,4R,6S,14S,18R)-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-カルボン酸4-シクロプロパンスルホニルアミノカルボニル-14-(2-フルオロ-エトキシカルボニルアミノ)-2,15-ジオキソ-3,16-ジアザ-トリシクロ[14.3.0.0^{4,6}]ノナデカ-7-エン-18-イルエステル(化合物AR00320073)を合成した。MS m/e 704.0(M⁺+1)。

【0852】

(実施例3-29)

【0853】

【化148】



化合物AR00320079

【0854】

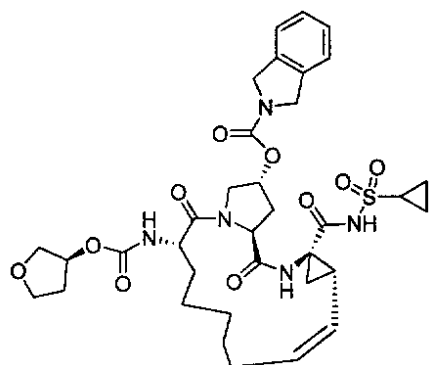
実施例1-2のステップ4において1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリンの代わりに2,3-ジヒドロ-1H-イソインドールを使用し、実施例2-1のステップ2においてクロロギ酸塩試薬を形成するために、シクロペンタノールの代わりにテトラヒドロ-フラン-3R-オールを使用した以外は、実施例1-2、2-1および3-1に記載した手順に従い、(1S,4R,6S,14S,18R)-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-カルボン酸4-シクロプロパンスルホニルアミノカルボニル-2,15-ジオキソ-14-(テトラヒドロ-フラン-3-イルオキシカルボニルアミノ)-3,16-ジアザ-トリシクロ[14.3.0.0^{4,6}]ノナデカ-7-エン-18-イルエステル(化合物AR00320079)を合成した。MS m/e 728.1(M⁺+1)。

【0855】

(実施例3-30)

【0856】

【化149】



化合物AR00320080

10

【0857】

実施例1-2のステップ4において1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリンの代わりに2,3-ジヒドロ-1H-イソインドールを使用し、実施例2-1のステップ2においてクロロギ酸塩試薬を形成するために、シクロペンタノールの代わりにテトラヒドロ-フラン-3S-オールを使用した以外は、実施例1-2、2-1および3-1に記載した手順に従い、(1S,4R,6S,14S,18R)-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-カルボン酸4-シクロプロパンスルホニルアミノカルボニル-2,15-ジオキソ-14-(テトラヒドロ-フラン-3S-イルオキシカルボニルアミノ)-3,16-ジアザ-トリシクロ[14.3.0.0^{4,6}]ノナデカ-7-エン-18-イルエステル(化合物AR00320080)を合成した。MS m/e 728.1(M⁺+1)。

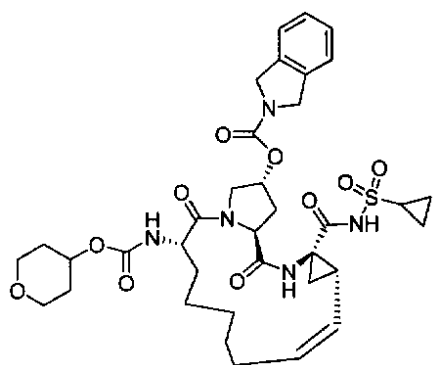
20

【0858】

(実施例3-31)

【0859】

【化150】



化合物AR00320081

30

【0860】

実施例1-2のステップ4において1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリンの代わりに2,3-ジヒドロ-1H-イソインドールを使用し、実施例2-1のステップ2においてクロロギ酸塩試薬を形成するために、シクロペンタノールの代わりにテトラヒドロ-ピラン-4-オールを使用した以外は、実施例1-2、2-1および3-1に記載した手順に従い、(1S,4R,6S,14S,18R)-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-カルボン酸4-シクロプロパンスルホニルアミノカルボニル-2,15-ジオキソ-14-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルオキシカルボニルアミノ)-3,16-ジアザ-トリシクロ[14.3.0.0^{4,6}]ノナデカ-7-エン-18-イルエステル(化合物AR00320081)を合成した。MS m/e 742.1(M⁺+1)。

40

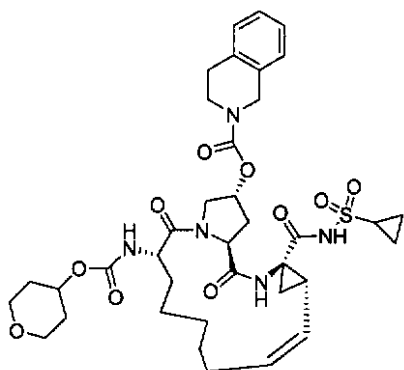
【0861】

(実施例3-32)

50

【0862】

【化151】



化合物AR00320082

10

【0863】

実施例2-1のステップ2においてクロロギ酸塩試薬を形成するために、シクロペンタノールの代わりにテトラヒドロ-ピラン-4-オールを使用した以外は、実施例1-2、2-1および3-1に記載した手順に従い、(1S,4R,6S,14S,18R)-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボン酸4-シクロプロパンスルホニルアミノカルボニル-2,15-ジオキソ-14-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルオキシカルボニルアミノ)-3,16-ジアザ-トリシクロ[14.3.0.0^{4,6}]ノナデカ-7-エン-18-イルエステル(化合物AR00320082)を合成した。MS m/e 756.1(M⁺+1)。

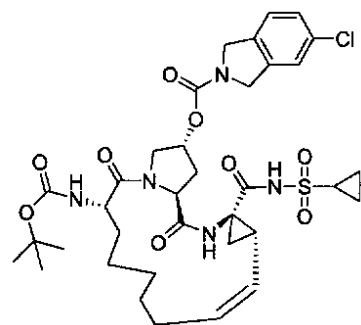
20

【0864】

(実施例3-33)

【0865】

【化152】



化合物AR00320119

30

【0866】

実施例1-2のステップ4において1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリンの代わりに5-クロロ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドールを使用した以外は、実施例1-2および3-1に記載した手順に従い、(1S,4R,6S,14S,18R)-5-クロロ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-カルボン酸14-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-シクロプロパンスルホニルアミノカルボニル-2,15-ジオキソ-3,16-ジアザ-トリシクロ[14.3.0.0^{4,6}]ノナデカ-7-エン-18-イルエステル(化合物AR00320119)を合成した。¹H NMR (500MHz, CD₃OD): δ 7.36 (s, 1H)、7.30 (s, 1H)、7.28 (s, 1H)、7.22 (s, 1H)、7.12~7.20 (m, 1H)、6.64 (br s, 1H)、5.72~5.64 (m, 1H)、5.41 (s, 1H)、5.14~5.04 (m, 1H)、4.80~4.62 (m, 2H)、4.61~4.56 (t, 1H)、4.54~4.48 (m, 1H)、4.10 (d, 1H)、3.85 (d, 1H)、2.90 (m, 1H)、2.65 (br s, 1H)、2.54~2.48 (m, 1H)、2.46~2.32 (m, 2H)、1.91~1.72 (m, 2H)、1.64~1.56 (m, 2H)、1.56~1.21 (m, 8H)、1.18 (s, 9H)、1.12~1.05 (m, 1H) 1.00 (m, 1H)、0.94~0.82 (m, 2H)。MS m/e 747.9 (M⁺)

40

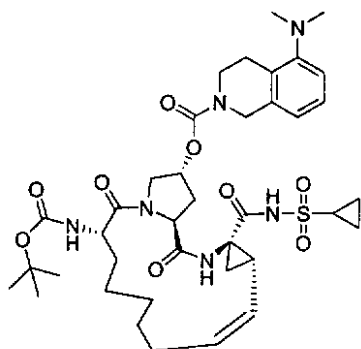
【0867】

(実施例3-34)

【0868】

50

【化 1 5 3】



化合物AR00320120

10

【 0 8 6 9】

実施例1-2のステップ4において1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリンの代わりにジメチル-(1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリン-5-イル)-アミン(実施例1-25a)を使用した以外は、実施例1-2および3-1に記載した手順に従い、(1S,4R,6S,14S,18R)-5-ジメチルアミノ-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボン酸14-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-シクロプロパンスルホニルアミノカルボニル-2,15-ジオキソ-3,16-ジアザ-トリシクロ[14.3.0.0^{4,6}]ノナデカ-7-エン-18-イルエステル(化合物AR00320120)を合成した。¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 10.08 (s, 1H)、7.13~7.05(m, 1H)、6.88~6.81 (d, 1H)、6.77 (d, 1H)、6.68 (d, 1H)、6.61~6.53 (s, 1H)、5.71~5.60 (q, 1H)、5.40 (s, 1H)、5.00~4.88 (m, 2H)、4.55~4.38 (m, 3H)、4.24~4.16 (m, 2H)、3.88~3.77 (d, 1H)、3.64~3.41 (m, 3H)、2.91~2.69 (m, 3H)、2.61 (s, 6H)、2.53~2.41 (m, 2H)、2.40~2.39 (m, 1H)、2.22~2.11 (m, 1H)、1.89~1.72 (m, 1H)、1.61~1.22 (m, 10H)、1.18 (s, 9H)、1.09~0.97 (m, 2H)、0.91~0.76 (m, 2H)。MS: 771.1 (M⁺)、772.1 (M⁺+1)、773.1 (M⁺+2)

20

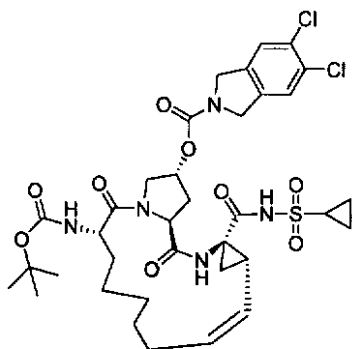
【 0 8 7 0】

(実施例3-35)

【 0 8 7 1】

【化 1 5 4】

30



化合物AR00320121

40

【 0 8 7 2】

実施例1-2のステップ4において1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリンの代わりに5,6-ジクロロ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドールを使用した以外は、実施例1-2および3-1に記載した手順に従い、(1S,4R,6S,14S,18R)-5,6-ジクロロ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-カルボン酸14-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-シクロプロパンスルホニルアミノカルボニル-2,15-ジオキソ-3,16-ジアザ-トリシクロ[14.3.0.0^{4,6}]ノナデカ-7-エン-18-イルエステル(化合物AR00320121)を合成した。¹H NMR (500MHz, CD₃OD): δ 7.52 (s, 1H)、7.38 (s, 1H)、6.61 (br s, 1H)、5.72~5.65 (q, 1H)、5.40 (s, 1H)、5.08 (t, 1H)、4.78~4.62 (m, 3H)、4.63~4.57 (t, 1H)、4.50 (d, 1H)、4.20 (d, 1H)、3.65 (d, 1H)、2.

50

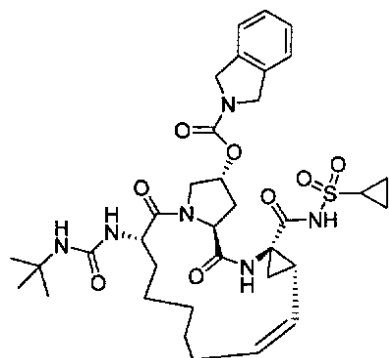
90 (m, 1H)、2.55 (m, 1H)、2.52~2.45 (m, 1H)、2.46~2.31 (m, 2H)、1.91~1.75 (m, 3H)、1.67~1.60 (m, 1H)、1.58~1.25 (m, 8H)、1.18 (s, 9H)、1.12~1.05 (m, 2H)、1.04~0.81 (m, 2H)。MS: m/e 781.9 (M⁺)

【0873】

(実施例3-36)

【0874】

【化155】



化合物AR00320220

【0875】

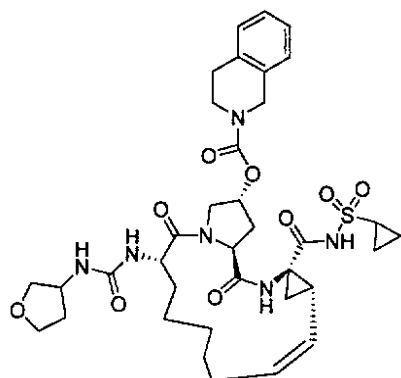
実施例1-2のステップ4において1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリンの代わりに2,3-ジヒドロ-1H-イソインドールを使用し、実施例2-24においてシクロペンチルイソシアネートの代わりにt-ブチルイソシアネートを使用した以外は、実施例1-2、2-24および3-1に記載した手順に従い、(1S,4R,6S,14S,18R)-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-カルボン酸14-(3-tert-ブチル-ウレイド)-4-シクロプロパンスルホニルアミノカルボニル-2,15-ジオキソ-3,16-ジアザ-トリシクロ[14.3.0.0^{4,6}]ノナデカ-7-エン-18-イルエステル(化合物AR00320220)を合成した。MS m/e 713.1(M⁺+1)。

【0876】

(実施例3-37)

【0877】

【化156】



化合物AR00320222

【0878】

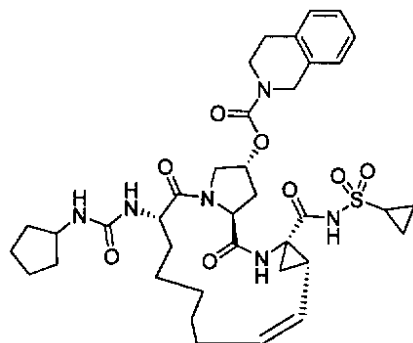
実施例2-24においてシクロペンチルイソシアネートの代わりに3-イソシアネート-テトラヒドロ-フランを使用した以外は、実施例1-2、2-24および3-1に記載した手順に従い、(1S,4R,6S,14S,18R)-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボン酸4-シクロプロパンスルホニルアミノカルボニル-2,15-ジオキソ-14-[3-(テトラヒドロ-フラン-3-イル)-ウレイド]-3,16-ジアザ-トリシクロ[14.3.0.0^{4,6}]ノナデカ-7-エン-18-イルエステル(化合物AR00320222)を合成した。MS m/e 740.8(M⁺+1)。

【0879】

(実施例3-38)

【0880】

【化157】



化合物AR00320403

10

【0881】

実施例1-2、2-24および3-1に記載した手順に従い、(1S,4R,6S,14S,18R)-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボン酸14-(3-シクロペンチル-ウレイド)-4-シクロプロパンスルホニルアミノカルボニル-2,15-ジオキソ-3,16-ジアザ-トリシクロ[14.3.0.0^{4,6}]ノナデカ-7-エン-18-イルエステル(化合物AR00320403)を合成した。MS m/e 739.2(M⁺+1)。

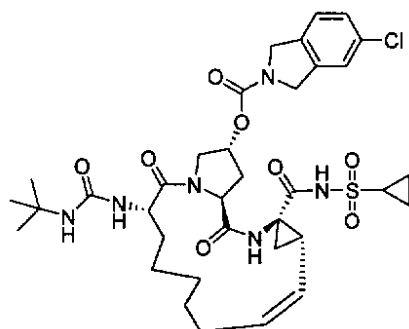
【0882】

20

(実施例3-39)

【0883】

【化158】



化合物AR00320446

30

【0884】

実施例1-2のステップ4において1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリンの代わりに5-クロロ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドールを使用し、実施例2-24においてシクロペンチルイソシアネートの代わりにt-ブチルイソシアネートを使用した以外は、実施例1-2、2-24および3-1に記載した手順に従い、(1S,4R,6S,14S,18R)-5-クロロ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-カルボン酸14-(3-tert-ブチル-ウレイド)-4-シクロプロパンスルホニルアミノカルボニル-2,15-ジオキソ-3,16-ジアザ-トリシクロ[14.3.0.0^{4,6}]ノナデカ-7-エン-18-イルエステル(化合物AR00320446)を合成した。¹H NMR (500MHz, CD₃OD): δ 7.35 (s, 1H)、7.28 (s, 1H)、7.26 (s, 1H)、7.02 (s, 1H)、7.18 (s, 1H)、5.65~5.72 (q, 1H)、5.45 (s, 1H)、5.06 (t, 1H)、4.74~4.60 (m, 4H)、4.56 (t, 1H)、4.46 (m, 1H)、4.22 (d, 1H)、3.87~3.91 (dd, 1H)、2.86~2.94 (m, 1H)、2.65~2.54 (m, 1H)、2.52~2.45 (m, 1H)、2.42~2.34 (m, 2H)、1.92~1.83 (m, 1H)、1.78~1.70 (m, 2H)、1.62~1.56 (m, 1H)、1.54~3.92 (m, 4H)、1.39~1.23 (m, 7H)、1.12 (s, 9H)、1.02~0.98 (m, 1H)、0.94~0.86 (m, 1H)。MS: m/e 747.1 (M⁺)、749.1 (M⁺+2)

40

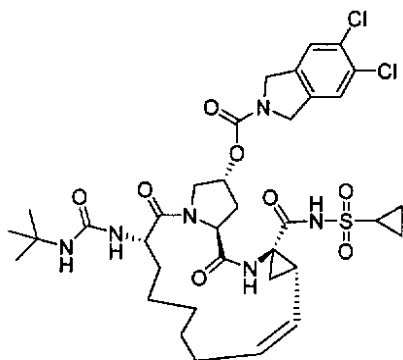
【0885】

(実施例3-40)

【0886】

50

【化 1 5 9】



化合物AR00320447

【 0 8 8 7】

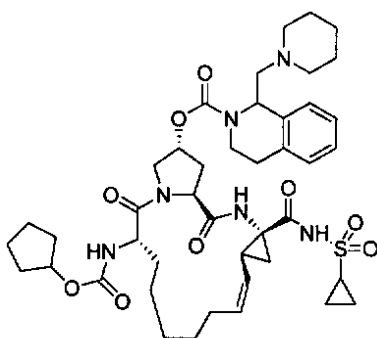
実施例1-2のステップ4において1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリンの代わりに5,6-ジクロロ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドールを使用し、実施例2-24においてシクロペンチルイソシアネートの代わりにt-ブチルイソシアネートを使用した以外は、実施例1-2、2-24および3-1に記載した手順に従い、(1S,4R,6S,14S,18R)-5,6-ジクロロ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-カルボン酸14-(3-tert-ブチル-ウレイド)-4-シクロプロパンスルホニルアミノカルボニル-2,15-ジオキソ-3,16-ジアザ-トリシクロ[14.3.0.0^{4,6}]ノナデカ-7-エン-18-イルエステル(化合物AR00320447)を合成した。MS: m/e 781.1(M⁺)。783.1(M⁺+2)。

【 0 8 8 8】

(実施例3-41)

【 0 8 8 9】

【化 1 6 0】



化合物AR00320506

【 0 8 9 0】

実施例1-2のステップ4において1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリンの代わりに1-ピペリジン-1-イルメチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリンを使用した以外は、実施例1-2、2-1および3-1に記載した手順に従い、(1S,4R,6S,14S,18R)-1-ピペリジン-1-イルメチル-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボン酸14-シクロペンチルオキシカルボニルアミノ-4-シクロプロパンスルホニルアミノカルボニル-2,15-ジオキソ-3,16-ジアザ-トリシクロ[14.3.0.0^{4,6}]ノナデカ-7-エン-18-イルエステル(化合物AR00320506)を合成した。MS(P OS ESI)m/z 837.4(M⁺)。

【 0 8 9 1】

(実施例3-42)

【 0 8 9 2】

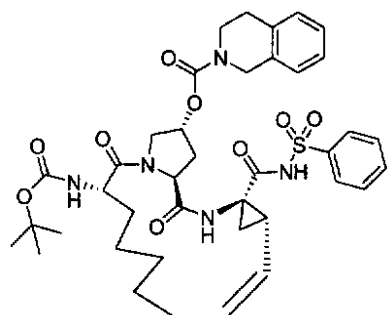
10

20

30

40

【化 1 6 1】



化合物AR00320547

10

【 0 8 9 3】

実施例3-1のカップリングステップにおいてシクロプロピルスルホンアミドの代わりにベンゼンスルホンアミドを使用した以外は、実施例1-2および3-1に記載した手順に従い、(1S,4R,6S,14S,18R)-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボン酸4-ベンゼンスルホニルアミノカルボニル-14-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2,15-ジオキソ-3,16-ジアザ-トリシクロ[14.3.0.0^{4,6}]ノナデカ-7-エン-18-イルエステル(化合物AR00320547)を合成した。MS m/e 762.3(M-1)。

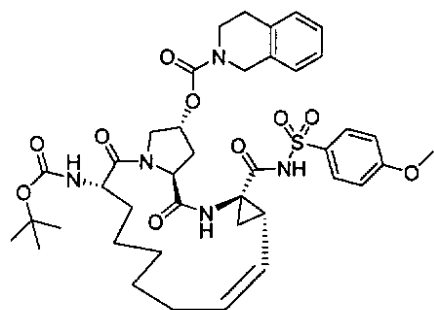
【 0 8 9 4】

(実施例3-43)

20

【 0 8 9 5】

【化 1 6 2】



化合物AR00320548

30

【 0 8 9 6】

実施例3-1のカップリングステップにおいてシクロプロピルスルホンアミドの代わりに4-メトキシ-ベンゼンスルホンアミドを使用した以外は、実施例1-2および3-1に記載した手順に従い、(1S,4R,6S,14S,18R)-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボン酸14-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-(4-メトキシ-ベンゼンスルホニルアミノカルボニル)-2,15-ジオキソ-3,16-ジアザ-トリシクロ[14.3.0.0^{4,6}]ノナデカ-7-エン-18-イルエステル(化合物AR00320548)を合成した。MS m/e 792.3(M-1)。

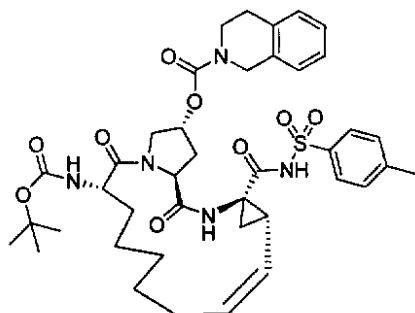
【 0 8 9 7】

(実施例3-44)

40

【 0 8 9 8】

【化 1 6 3】



化合物AR00320549

10

【 0 8 9 9 】

実施例3-1のカップリングステップにおいてシクロプロピルスルホンアミドの代わりに4-メチル-ベンゼンスルホンアミドを使用した以外は、実施例1-2および3-1に記載した手順に従い、(1S,4R,6S,14S,18R)-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボン酸14-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2,15-ジオキソ-4-(トルエン-4-スルホニルアミノカルボニル)-3,16-ジアザ-トリシクロ[14.3.0.0^{4,6}]ノナデカ-7-エン-18-イルエステル(化合物AR00320549)を合成した。MS m/e 776.3(M⁺+1)。

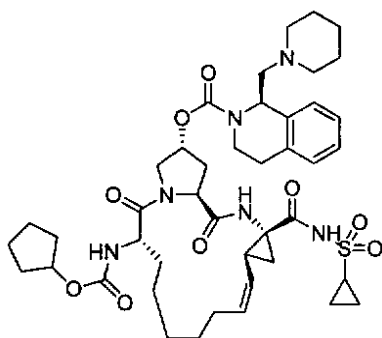
【 0 9 0 0 】

(実施例3-45)

20

【 0 9 0 1 】

【化 1 6 4】



化合物AR00320556

30

【 0 9 0 2 】

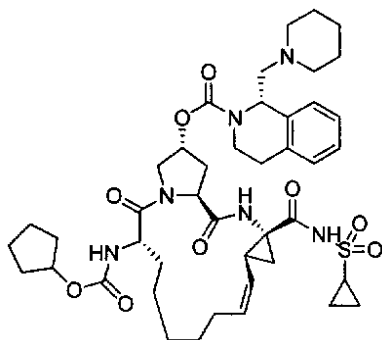
実施例1-2のステップ4において1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリンの代わりに1-ピペリジン-1R-イルメチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリンを使用した以外は、実施例1-2、2-1および3-1に記載した手順に従い、(1S,4R,6S,14S,18R)-1-ピペリジン-1R-イルメチル-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボン酸14-シクロペンチルオキシカルボニルアミノ-4-シクロプロパンスルホニルアミノカルボニル-2,15-ジオキソ-3,16-ジアザ-トリシクロ[14.3.0.0^{4,6}]ノナデカ-7-エン-18-イルエステル(化合物AR00320556)を合成した。¹H NMR (500MHz, CD₃OD) δ 8.99 (br s, 1H)、7.34~7.13 (m, 6H)、5.75~5.65 (m, 2H)、5.44 (br s, 1H)、5.06 (t, 1H)、4.60 (t, 1H)、4.51 (d, 1H)、4.44~4.16 (m, 2H)、4.12~3.97 (m, 2H)、3.86 (d, 1H)、3.75~3.38 (m, 2H)、3.07 (t, 2H)、2.96~2.86 (m, 1H)、2.78 (d, 1H)、2.66 (br s, 1H)、2.56~2.26 (m, 3H)、2.06 (d, 1H)、1.99~1.66 (m, 10H)、1.65~1.21 (m, 18H)、1.15~0.95 (m, 3H); MS (POS ESI) m/z 837.4 (M⁺)。 40

【 0 9 0 3 】

(実施例3-46)

【 0 9 0 4 】

【化 1 6 5】



化合物AR00320557

10

【0 9 0 5】

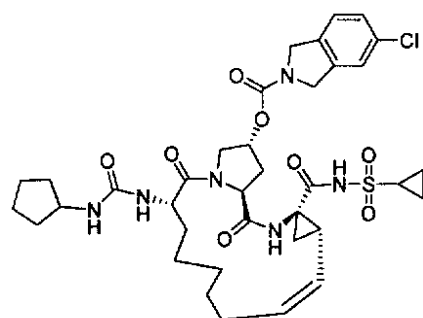
実施例1-2のステップ4において1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリンの代わりに1-ピペリジン-1S-イルメチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリンを使用した以外は、実施例1-2、2-1および3-1に記載した手順に従い、(1S,4R,6S,14S,18R)-1-ピペリジン-1S-イルメチル-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボン酸14-シクロペンチルオキシカルボニルアミノ-4-シクロプロパンスルホニルアミノカルボニル-2,15-ジオキソ-3,16-ジアザ-トリシクロ[14.3.0.0^{4,6}]ノナデカ-7-エン-18-イルエステル(化合物AR00320557)を合成した。¹H NMR (500MHz, CD₃OD) δ 7.32~7.14 (m, 6H)、6.87 (br s, 1H)、5.72~5.60 (m, 2H)、5.47~5.39 (m, 1H)、5.11 (br s, 1H)、4.58 (t, 1H) 4.53~3.86 (m, 8H)、3.67~3.40 (m, 2H)、3.08~2.85 (m, 1H)、2.78 (d, 1H)、2.65~2.24 (m, 4H)、2.10~1.22 (m, 27H)、1.19 (dt, 1H)、1.10~1.02 (m, 2H)、1.01~0.93 (m, 1H)、0.89 (q, 1H); MS (POS ESI) m/z 837.4 (M⁺)。 20

【0 9 0 6】

(実施例3-47)

【0 9 0 7】

【化 1 6 6】



化合物AR00320574

30

【0 9 0 8】

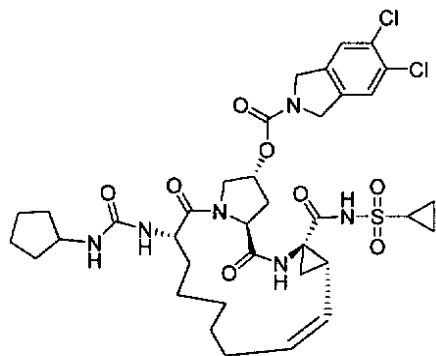
実施例1-2のステップ4において1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリンの代わりに5-クロロ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドールを使用した以外は、実施例1-2、2-24および3-1に記載した手順に従い、(1S,4R,6S,14S,18R)-5-クロロ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-カルボン酸14-(3-シクロペンチル-ウレイド)-4-シクロプロパンスルホニルアミノカルボニル-2,15-ジオキソ-3,16-ジアザ-トリシクロ[14.3.0.0^{4,6}]ノナデカ-7-エン-18-イルエステル(化合物AR00320574)を合成した。MS: m/e 759.1(M⁺)、761.1(M⁺+2)。 40

【0 9 0 9】

(実施例3-48)

【0 9 1 0】

【化 1 6 7】



化合物AR00320575

10

【0 9 1 1】

実施例1-2のステップ4において1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリンの代わりに5,6-ジクロロ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドールを使用した以外は、実施例1-2、2-24および3-1に記載した手順に従い、(1S,4R,6S,14S,18R)-5,6-ジクロロ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-カルボン酸14-(3-シクロペンチル-ウレイド)-4-シクロプロパンスルホニルアミノカルボニル-2,15-ジオキソ-3,16-ジアザ-トリシクロ[14.3.0.0^{4,6}]ノナデカ-7-エン-18-イルエステル(化合物AR00320575)を合成した。MS: m/e 793.1(M⁺)。

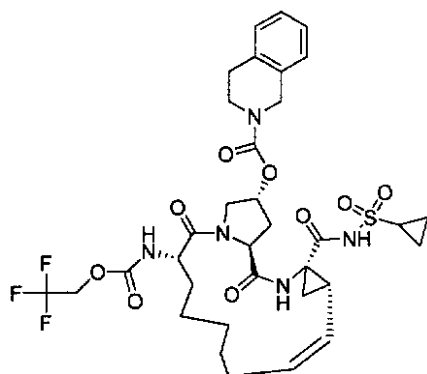
【0 9 1 2】

(実施例3-49)

20

【0 9 1 3】

【化 1 6 8】



化合物AR00320578

30

【0 9 1 4】

実施例2-1のステップ2においてクロロギ酸塩試薬を形成するために、シクロペンタノールの代わりに2,2,2-トリフルオロ-エタノールを使用した以外は、実施例1-2、2-1および3-1に記載した手順に従い、(1S,4R,6S,14S,18R)-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボン酸4-シクロプロパンスルホニルアミノカルボニル-2,15-ジオキソ-14-(2,2,2-トリフルオロ-エトキシカルボニルアミノ)-3,16-ジアザ-トリシクロ[14.3.0.0^{4,6}]ノナデカ-7-エン-18-イルエステル(化合物AR00320578)を合成した。MS: m/e 754.0(M⁺+1)。

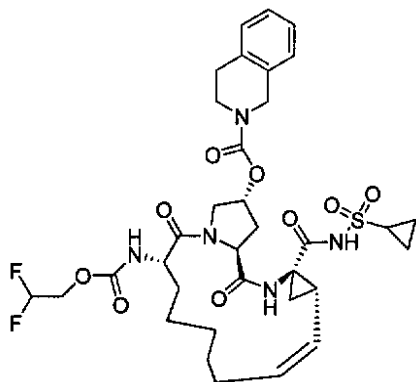
40

【0 9 1 5】

(実施例3-50)

【0 9 1 6】

【化 1 6 9】



化合物AR00320579

10

【 0 9 1 7】

実施例2-1のステップ2においてクロロギ酸塩試薬を形成するために、シクロペンタノールの代わりに2,2-ジフルオロ-エタノールを使用した以外は、実施例1-2、2-1および3-1に記載した手順に従い、(1S,4R,6S,14S,18R)-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボン酸4-シクロプロパンスルホニルアミノカルボニル-14-(2,2-ジフルオロ-エトキシカルボニルアミノ)-2,15-ジオキソ-3,16-ジアザ-トリシクロ[14.3.0.0^{4,6}]ノナデカ-7-エン-18-イルエステル(化合物AR00320579)を合成した。MS: m/e 736.0(M⁺+1)。

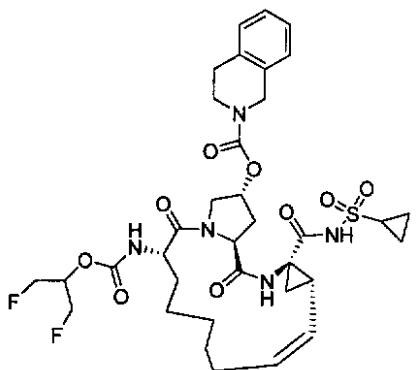
20

【 0 9 1 8】

(実施例3-51)

【 0 9 1 9】

【化 1 7 0】



化合物AR00320580

30

【 0 9 2 0】

実施例2-1のステップ2においてクロロギ酸塩試薬を形成するために、シクロペンタノールの代わりに1,3-ジフルオロ-プロパン-2-オールを使用した以外は、実施例1-2、2-1および3-1に記載した手順に従い、(1S,4R,6S,14S,18R)-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボン酸4-シクロプロパンスルホニルアミノカルボニル-14-(2-フルオロ-1-フルオロメチル-エトキシカルボニルアミノ)-2,15-ジオキソ-3,16-ジアザ-トリシクロ[14.3.0.0^{4,6}]ノナデカ-7-エン-18-イルエステル(化合物AR00320580)を合成した。MS: m/e 750.1(M⁺+1)。

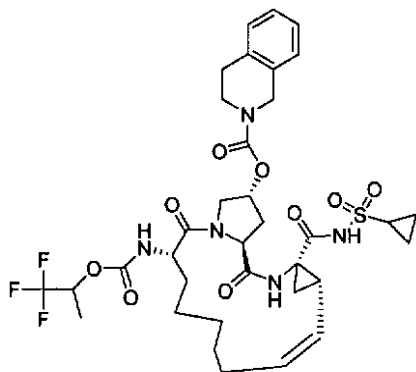
40

【 0 9 2 1】

(実施例3-52)

【 0 9 2 2】

【化 1 7 1】



化合物AR00320581

10

【0 9 2 3】

実施例2-1のステップ2においてクロロギ酸塩試薬を形成するために、シクロペンタノールの代わりに1,1,1-トリフルオロ-プロパン-2-オールを使用した以外は、実施例1-2、2-1および3-1に記載した手順に従い、(1S,4R,6S,14S,18R)-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボン酸4-シクロプロパンスルホニルアミノカルボニル-2,15-ジオキソ-14-(2,2,2-トリフルオロ-1-メチル-エトキシカルボニルアミノ)-3,16-ジアザ-トリシクロ[14.3.0.0^{4,6}]ノナデカ-7-エン-18-イルエステル(化合物AR00320581)を合成した。MS m/e 768.1(M⁺+1)。

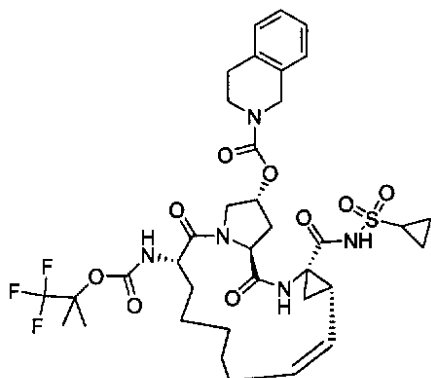
20

【0 9 2 4】

(実施例3-53)

【0 9 2 5】

【化 1 7 2】



化合物AR00320582

30

【0 9 2 6】

実施例2-1のステップ2においてクロロギ酸塩試薬を形成するために、シクロペンタノールの代わりに1,1,1-トリフルオロ-2-メチル-プロパン-2-オールを使用した以外は、実施例1-2、2-1および3-1に記載した手順に従い、(1S,4R,6S,14S,18R)-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボン酸4-シクロプロパンスルホニルアミノカルボニル-2,15-ジオキソ-14-(2,2,2-トリフルオロ-1,1-ジメチル-エトキシカルボニルアミノ)-3,16-ジアザ-トリシクロ[14.3.0.0^{4,6}]ノナデカ-7-エン-18-イルエステル(化合物AR00320582)を合成した。MS:m/e 782.1(M⁺+1)。

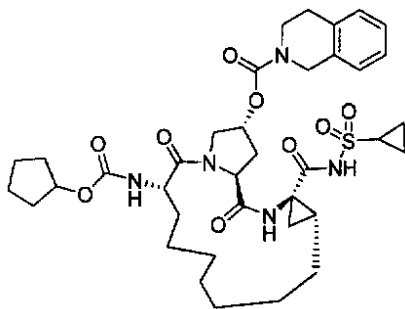
40

【0 9 2 7】

(実施例3-54)

【0 9 2 8】

【化 1 7 3】



化合物AR00324375

10

【0 9 2 9】

実施例1-22、2-1および3-1に記載した手順に従い、(1S,4R,6S,14S,18R)-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボン酸14-シクロペンチルオキシカルボニルアミノ-4-シクロプロパンスルホニルアミノカルボニル-2,15-ジオキソ-3,16-ジアザ-トリシクロ[14.3.0.0^{4,6}]ノナデカ-18-イルエステル(化合物AR00324375)を合成した。MS m/e 740.5(M⁺+1)。

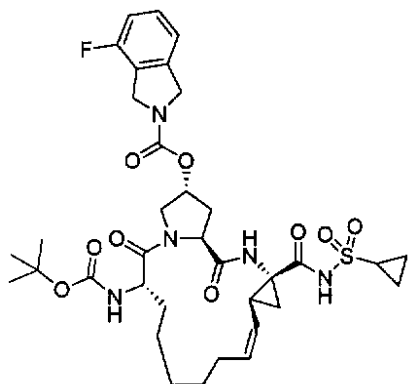
【0 9 3 0】

(実施例3-55)

【0 9 3 1】

【化 1 7 4】

20



化合物AR00334191

30

【0 9 3 2】

実施例1-2のステップ4において1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリンの代わりに4-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドールを使用した以外は、実施例1-2および3-1に記載した手順に従い、(1S,4R,6S,14S,18R)-4-フルオロ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-カルボン酸14-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-シクロプロパンスルホニルアミノカルボニル-2,15-ジオキソ-3,16-ジアザ-トリシクロ[14.3.0.0^{4,6}]ノナデカ-7-エン-18-イルエステル(化合物AR00334191)を合成した。¹H NMR (500MHz, d₆-アセトン) δ 10.70 (br s, 1H)、8.34 (d, 1H)、7.39~7.33 (m, 1H)、7.20 (d, 1H)、7.10~7.02 (m, 2H)、6.13 (d, 1H)、5.70 (q, 1H)、5.44 (br s, 1H)、4.99 (t, 1H)、4.78~4.59 (m, 5H)、4.18~4.08 (m, 1H)、3.88~3.81 (m, 1H)、2.86~2.78 (m, 3H)、2.71~2.60 (m, 1H)、2.52~2.35 (m, 3H)、1.92~1.81 (m, 2H)、1.75 (t, 1H)、1.61~1.14 (m, 17H)、1.04~0.95 (m, 2H); - APCI MS m/z 730.4 (M-1)。

40

【0 9 3 3】

(実施例3-55a)

実施例3-55に使用した4-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドールを、以下の2ステップで調製した。

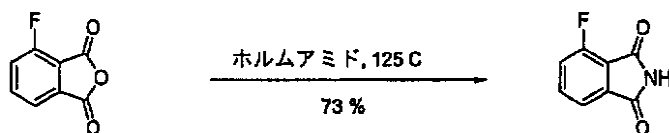
【0 9 3 4】

ステップ1:

50

【0935】

【化175】



【0936】

出発物質をホルムアミド中0.5M使用し、スケールに応じて1から5時間125℃に加熱した際に、最も良い結果が得られる。出発物質は、温度が60℃を超えるまでホルムアミドに溶解しない。LC/MS(apcineg)により監視して反応が完結した時点で、熱を除去し、反応物の3倍容量の水を加える。次に、反応物を室温に加熱し、淡黄色沈殿物が形成するまで攪拌する。黄色固体生成物を濾別し、水で洗浄後、終夜乾燥させると、70～77%の収率で得られる。

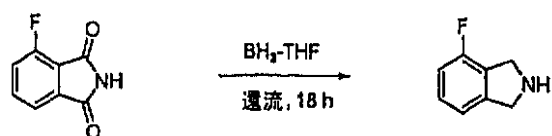
10

【0937】

ステップ2:

【0938】

【化176】



20

【0939】

丸底フラスコ中の出発物質に、滴下漏斗を用いて4当量の1M $\text{BH}_3\text{-THF}$ を滴下すると、金色の溶液が得られ、これを加熱し、攪拌すると、色が銅色に変色した。次いで反応物を18時間加熱還流させた。

【0940】

次いで反応物を室温に、次いで氷浴中0℃に冷却する。4当量のMeOHを滴下し、氷浴を除去して室温に加熱して反応物をクエンチする。この加熱プロセスの間、反応物の色が暗色に変色する。次に、反応物が酸性になったことをpH試験紙が示すまで、6NのHClを室温で滴下し、反応物を1時間還流(63℃)させた。次いで反応物を室温に冷却した。この時点で、反応物を濃縮し、 Et_2O (2回)およびDCM(2回)で洗浄した。次いで水層をNaOHペレットを用いてpH=11にした。更に水を加え、水層をエーテル(4回)で抽出した。合わせた抽出物を Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮すると、薄黄褐色油生成物が得られ、これを直接使用した。質量回収は常に理論値より僅かに高いが、このような粗生成物を使用すると、次のステップで80%を超える収率が得られる。

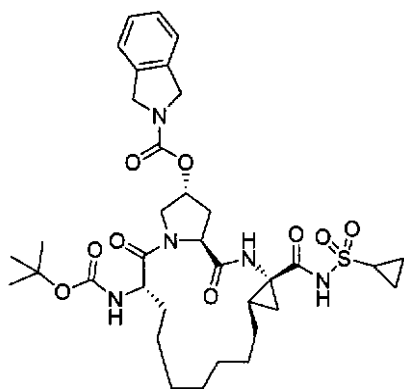
30

【0941】

(実施例3-56)

【0942】

【化 1 7 7】



化合物AR00333833

10

【 0 9 4 3】

実施例1-2と同様のステップにおいて、ステップ4において2,3-ジヒドロ-1H-イソインドールを代わりに使用し、実施例1-2のステップ3からの閉環メタセシス生成物10を $H_2/Rh-Al_2O_3$ で更に還元した後、文献手順(国際公開第0059929号パンフレット、76～77頁)に従い次のカップリングステップに使用した以外は、実施例1-2および3-1に従い、(1S,4R,6S,14S,18R)-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-カルボン酸14-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-シクロプロパンスルホニルアミノカルボニル-2,15-ジオキソ-3,16-ジアザ-トリシクロ[14.3.0.0^{4,6}]ノナデカ-18-イルエステル(化合物AR00333833)を合成した。¹H NMR (400MHz, CD_3SOCD_3) δ 11.11 (s, 1H)、8.89 (s, 1H)、7.16～7.29 (m, 4H)、6.95 (d, 1H)、5.25 (bs, 1H)、4.50～4.60 (bs, 4H)、4.40 (dd, 1H)、4.23 (d, 1H)、3.93 (m, 1H)、3.68 (d, 1H)、2.92 (m, 1H)、2.32 (dd, 1H)、2.11 (m, 1H)、1.40～1.68 (m, 2H)、0.92～1.40 (m, 19H)。MS m/z 717.0 (M+1)。

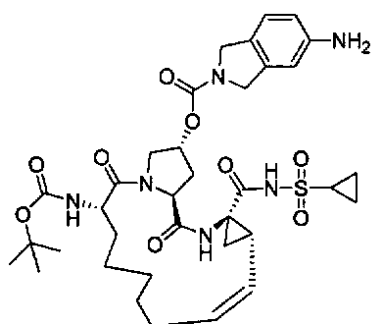
20

【 0 9 4 4】

(実施例3-57)

【 0 9 4 5】

【化 1 7 8】



化合物AR00334286

30

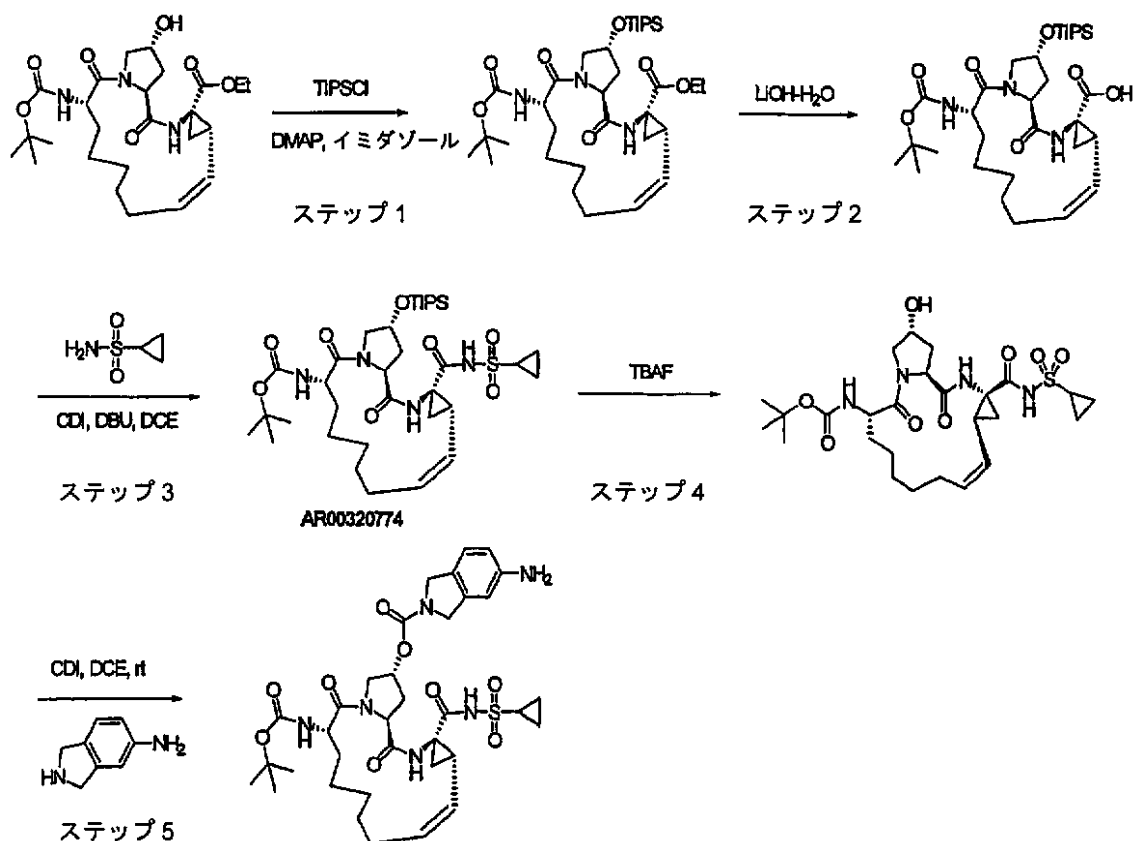
【 0 9 4 6】

以下のスキームに示した手順に従い、(1S,4R,6S,14S,18R)-5-アミノ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-カルボン酸14-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-シクロプロパンスルホニルアミノカルボニル-2,15-ジオキソ-3,16-ジアザ-トリシクロ[14.3.0.0^{4,6}]ノナデカ-7-エン-18-イルエステル(化合物AR00334286)を合成した。

40

【 0 9 4 7】

【化 179】



【0948】

ステップ1. (1S,4R,6S,14S,18R)-14-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2,15-ジオキソ-18-トリイソプロピルシランニルオキシ-3,16-ジアザ-トリシクロ[14.3.0.0^{4,6}]ノナデカ-7-エン-4-カルボン酸エチルエステルの合成。遊離のヒドロキシ大環状中間体(実施例1-2の化合物10、5.0g、10.1mmol)のDriSolve DCM(30mL)溶液に、イミダゾール(827mg、1.2当量)およびTIPSCl(2.15g、1.1当量)を加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌した。TLC(5% eOH-DCM)は、相当量のSMがまだ残っていることを示した。この反応混合物に、更にイミダゾール(410mg)、TIPSCl(1g)およびDMAP(121mg)を加えた。終夜攪拌後、反応混合物は、少量のSMが残っていることを示した。反応混合物を水(2×25mL)で洗浄した。合わせた有機層をDCM(25mL)で逆洗浄した。合わせた有機層を乾燥させ、濃縮すると、薄黄色オイルが得られた。粗生成物を更に精製せずに次のステップに使用した。

【0949】

ステップ2: (1S,4R,6S,14S,18R)-14-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2,15-ジオキソ-18-トリイソプロピルシランニルオキシ-3,16-ジアザ-トリシクロ[14.3.0.0^{4,6}]ノナデカ-7-エン-4-カルボン酸の合成。

ステップ1からのエステルSMを、最初にTHF(20mL)とMeOH(20mL)との混合物に溶解した。次いでこの混合物に、水(10mL)中のLiOH·H₂O(2.1g、50mmol)を加え、室温で12時間攪拌した。LCMSは、反応が完結していることを示した。反応混合物をほぼ濃縮乾固した。次いで固体残渣を水(50mL)に溶解し、2NのHClで酸性化し、EtOAc(2×50mL)で抽出した。合わせた有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。粗生成物を更に精製せずに次のステップに使用した。

【0950】

ステップ3: (1S,4R,6S,14S,18R)-(4-シクロプロパンスルホニルアミノカルボニル-2,15-ジオキソ-18-トリイソプロピルシランニルオキシ-3,16-ジアザ-トリシクロ[14.3.0.0^{4,6}]ノナデカ-7-エン-14-イル)-カルバミン酸tert-ブチルエステルの合成。

上記ステップ2からの酸SMを、最初にDriSolveの1,2-ジクロロエタン25mLに溶解した。この溶液に、CDI(2.2g、13.8mmol)を一度に加え、反応物を50℃で3時間攪拌した。次いで

シクロプロピルスルホンアミド(3.3g、27.5mmol)を反応物に加え、続いてDBU(4.2g、27.5mmol)を加え、反応物を50℃で4時間攪拌した。LCMSは、反応が完結していることを示した。処理のため、反応混合物を水(2×50mL)で洗浄し、有機層を乾燥(無水Na₂SO₄)させ、濃縮した。粗生成物を更に精製せずに次のステップに使用した。

【0951】

ステップ4: (1S,4R,6S,14S,18R)-(4-シクロプロパンスルホニルアミノカルボニル-18-ヒドロキシ-2,15-ジオキソ-3,16-ジアザ-トリシクロ[14.3.0.0^{4,6}]ノナデカ-7-エン-14-イル)-カルバミン酸tert-ブチルエステルの合成

上記ステップ3からの粗生成物を、最初にTHF(40mL)に溶解した。次いでこの溶液に、TB AF(3.6g、13.7mmol、1.5当量)を加え、室温で2時間攪拌した。TLCは、反応が完結していることを示した。次いで反応混合物を濃縮乾固し、EtOAcに再溶解し、水で洗浄した。有機層を乾燥(無水Na₂SO₄)させ、濃縮した。精製のため、粗生成物をDCM(50mL)に溶解し、3NのNaOH溶液で洗浄した。水層を2NのHClで中和し、DCM(2×25mL)で抽出した。合わせた有機層を乾燥(無水Na₂SO₄)させ、濃縮すると、純粋な白色固体が得られた(2.4g、46%)。MS m/z(APCI⁺)469.1(MH⁺-Boc)。

【0952】

ステップ5: (1S,4R,6S,14S,18R)-5-アミノ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-カルボン酸14-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-シクロプロパンスルホニルアミノカルボニル-2,15-ジオキソ-3,16-ジアザ-トリシクロ[14.3.0.0^{4,6}]ノナデカ-7-エン-18-イルエステル(化合物AR00334286)の合成。

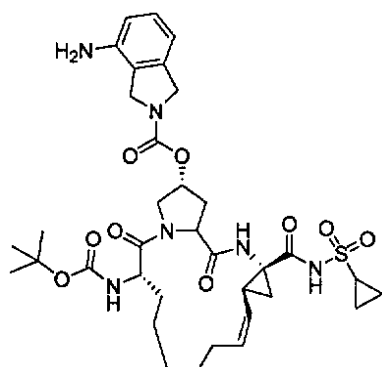
上記ステップ4からの生成物(19mg、33μmol)のDCE溶液に、CDI(7mg、1.3当量)を加え、反応物を室温で終夜攪拌した。LCMSは、反応が完結していることを示した。次いで2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イルアミン(18mg、4当量)を加えた。室温で4時間後、LCMSは、反応が完結していることを示した。反応混合物をシリカゲル上に直接導入し、1から5%メタノール/DCMで溶離した。純粋な生成物が白色固体として単離された。MS m/z(APCI⁺): 629.2(MH⁺-Boc)。

【0953】

(実施例3-58)

【0954】

【化180】



化合物AR00334385

【0955】

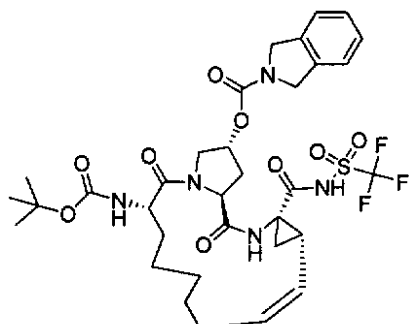
ステップ5において、2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イルアミンを2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルアミンに代え、実施例3-57に記載した方法と同様の方法により、(1S,4R,6S,14S,18R)-4-アミノ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-カルボン酸14-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-シクロプロパンスルホニルアミノカルボニル-2,15-ジオキソ-3,16-ジアザ-トリシクロ[14.3.0.0^{4,6}]ノナデカ-7-エン-18-イルエステル(化合物AR00334385)を合成した。また、逆相カラムクロマトグラフィー(溶離液=水中5から100%アセトニトリル)上で最終の生成物精製を行うと、最終生成物がベージュ色泡状固体として得られた。MS m/z(APCI⁺): 728.2(M⁺)。

【0956】

(実施例3-59)

【0957】

【化181】



化合物AR00340479

10

【0958】

シクロプロパンスルホンアミドの代わりにトリフルオロ-メタンスルホンアミドを使用した以外は、実施例3-6に記載した手順に従い、(1S,4R,6S,14S,18R)-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-カルボン酸14-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2,15-ジオキソ-4-トリフルオロメタンスルホニルアミノカルボニル-3,16-ジアザ-トリシクロ[14.3.0.0^{4,6}]ノナデカ-7-エン-18-イルエステル(化合物AR00340479)を合成した。¹H NMR (400MHz, d⁶-アセトン): δ 7.98 (brs, 1H)、7.23~7.35 (m, 4H)、6.13 (brd, 1H)、5.70 (q, 1H)、5.44 (brs, 1H)、4.98~5.02 (m, 1H)、4.61~4.72 (m, 5H)、4.49 (d, 1H)、4.16~4.18 (m, 1H)、3.87~3.90 (m, 1H)、2.57~2.59 (m, 2H)、2.38~2.51 (m, 2H)、1.82~1.92 (m, 2H)、1.72~1.79 (m, 2H)、1.21~1.59 (m, 8H)、1.21 (s, 9H)。MS m/z (APCI-): 741.1 (M⁺)

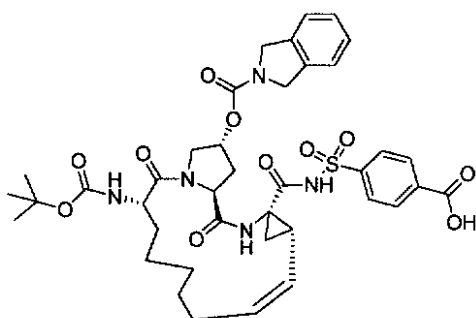
20

【0959】

(実施例3-60)

【0960】

【化182】



化合物AR00365387

30

【0961】

シクロプロパンスルホンアミドの代わりに4-スルファモイル-安息香酸を使用した以外は、実施例3-6に記載した手順に従い、(1S,4R,6S,14S,18R)-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-カルボン酸14-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-(4-カルボキシ-ベンゼンスルホニルアミノカルボニル)-2,15-ジオキソ-3,16-ジアザ-トリシクロ[14.3.0.0^{4,6}]ノナデカ-7-エン-18-イルエステル(化合物AR00365387)を合成した。MS m/z (APCI-): 792.3 (M-1)。

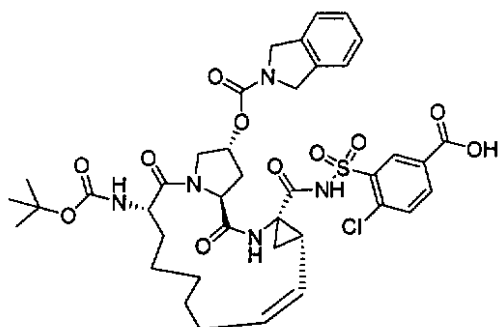
40

【0962】

(実施例3-61)

【0963】

【化 1 8 3】



化合物AR00365388

10

【0 9 6 4】

シクロプロパンスルホンアミドの代わりに4-クロロ-3-スルファモイル-安息香酸を使用した以外は、実施例3-6に記載した手順に従い、(1S,4R,6S,14S,18R)-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-カルボン酸14-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-(5-カルボキシ-2-クロロ-ベンゼンスルホニルアミノカルボニル)-2,15-ジオキソ-3,16-ジアザ-トリシクロ[14.3.0.0^{4,6}]ノナデカ-7-エン-18-イルエステル(化合物AR00365388)を合成した。MS m/z(APCI-) : 826.2(M-2)。

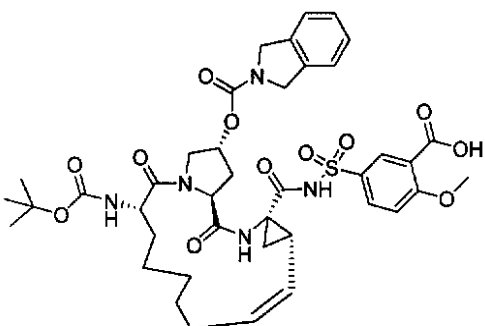
【0 9 6 5】

(実施例3-62)

20

【0 9 6 6】

【化 1 8 4】



化合物AR00365425

30

【0 9 6 7】

シクロプロパンスルホンアミドの代わりに2-メトキシ-5-スルファモイル-安息香酸を使用した以外は、実施例3-6に記載した手順に従い、(1S,4R,6S,14S,18R)-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-カルボン酸14-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-(3-カルボキシ-4-メトキシ-ベンゼンスルホニルアミノカルボニル)-2,15-ジオキソ-3,16-ジアザ-トリシクロ[14.3.0.0^{4,6}]ノナデカ-7-エン-18-イルエステル(化合物AR00365425)を合成した。MS m/z(APCI-) : 822.3(M-1)。

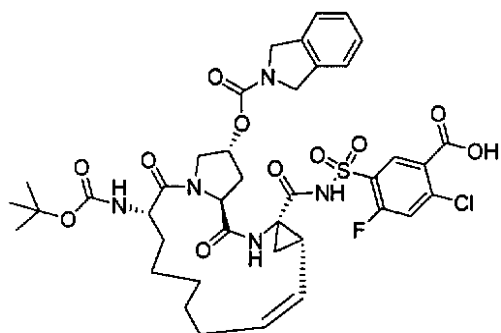
【0 9 6 8】

(実施例3-63)

40

【0 9 6 9】

【化 1 8 5】



化合物AR00365426

10

【0 9 7 0】

シクロプロパンスルホンアミドの代わりに2-クロロ-4-フルオロ-5-スルファモイル-安息香酸を使用した以外は、実施例3-6に記載した手順に従い、(1S,4R,6S,14S,18R)-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-カルボン酸14-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-(5-カルボキシ-4-クロロ-2-フルオロ-ベンゼンスルホニルアミノカルボニル)-2,15-ジオキソ-3,16-ジアザ-トリシクロ[14.3.0.0^{4,6}]ノナデカ-7-エン-18-イルエステル(化合物AR00365426)を合成した。MS m/z(APCI-) : 844.2(M-2)。

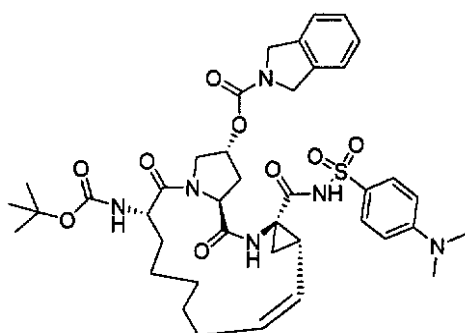
【0 9 7 1】

(実施例3-64)

20

【0 9 7 2】

【化 1 8 6】



化合物AR00365572

30

【0 9 7 3】

シクロプロパンスルホンアミドの代わりに4-ジメチルアミノ-ベンゼンスルホンアミドを使用した以外は、実施例3-6に記載した手順に従い、(1S,4R,6S,14S,18R)-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-カルボン酸14-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-(4-ジメチルアミノ-ベンゼンスルホニルアミノカルボニル)-2,15-ジオキソ-3,16-ジアザ-トリシクロ[14.3.0.0^{4,6}]ノナデカ-7-エン-18-イルエステル(化合物AR00365572)を合成した。MS m/z(APCI-) : 791.3(M-1)。

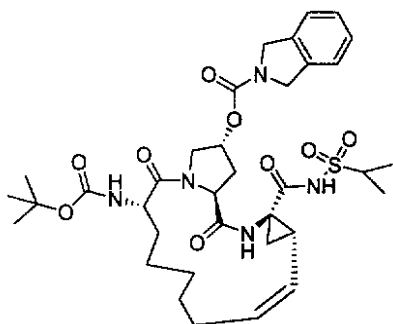
【0 9 7 4】

(実施例3-65)

40

【0 9 7 5】

【化 1 8 7】



化合物AR00333801

10

【0 9 7 6】

シクロプロパンスルホンアミドの代わりにプロパン-2-スルホン酸アミドを使用した以外は、実施例3-6に記載した手順に従い、(1S,4R,6S,14S,18R)-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-カルボン酸14-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2,15-ジオキソ-4-(プロパン-2-スルホニルアミノカルボニル)-3,16-ジアザ-トリシクロ[14.3.0.0^{4,6}]ノナデカ-7-エン-18-イルエステル(化合物AR00333801)を合成した。MS m/z(APCI-)：714.4(M-1)。

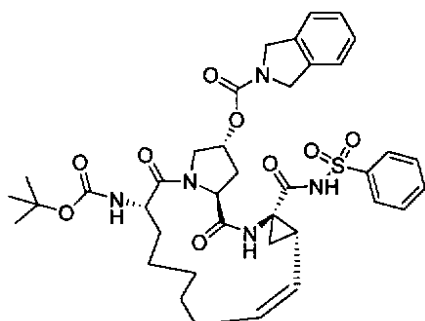
【0 9 7 7】

(実施例3-66)

【0 9 7 8】

20

【化 1 8 8】



化合物AR00333802

30

【0 9 7 9】

シクロプロパンスルホンアミドの代わりにベンゼンスルホンアミドを使用した以外は、実施例3-6に記載した手順に従い、(1S,4R,6S,14S,18R)-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-カルボン酸4-ベンゼンスルホニルアミノカルボニル-14-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2,15-ジオキソ-3,16-ジアザ-トリシクロ[14.3.0.0^{4,6}]ノナデカ-7-エン-18-イルエステル(化合物AR00333802)を合成した。MS m/z(APCI-)：748.3(M-1)。

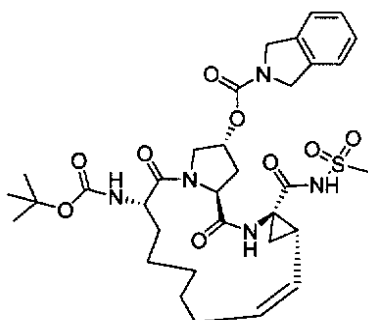
【0 9 8 0】

(実施例3-67)

【0 9 8 1】

40

【化 1 8 9】



化合物AR00333803

10

【 0 9 8 2】

シクロプロパンスルホンアミドの代わりにメタンスルホンアミドを使用した以外は、実施例3-6に記載した手順に従い、(1S,4R,6S,14S,18R)-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-カルボン酸14-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-メタンスルホニルアミノカルボニル-2,15-ジオキソ-3,16-ジアザ-トリシクロ[14.3.0.0^{4,6}]ノナデカ-7-エン-18-イルエステル(化合物AR00333803)を合成した。MS m/z(APCI-) : 686.4(M-1)。

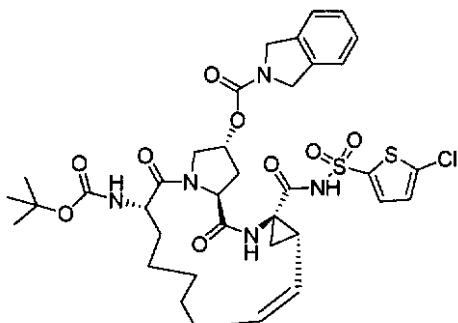
【 0 9 8 3】

(実施例3-68)

【 0 9 8 4】

20

【化 1 9 0】



化合物AR00334188

30

【 0 9 8 5】

シクロプロパンスルホンアミドの代わりに5-クロロ-チオフエン-2-スルホン酸アミドを使用した以外は、実施例3-6に記載した手順に従い、(1S,4R,6S,14S,18R)-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-カルボン酸14-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-(5-クロロ-チオフエン-2-スルホニルアミノカルボニル)-2,15-ジオキソ-3,16-ジアザ-トリシクロ[14.3.0.0^{4,6}]ノナデカ-7-エン-18-イルエステル(化合物AR00334188)を合成した。MS m/z(APCI-) : 788.3(M-2)。

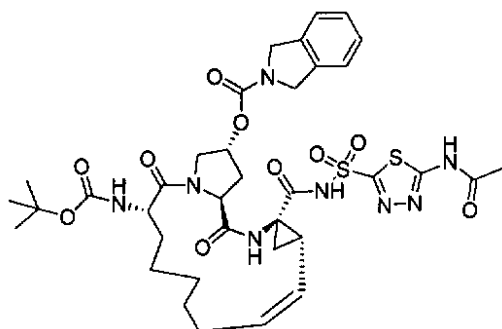
【 0 9 8 6】

(実施例3-69)

【 0 9 8 7】

40

【化 1 9 1】



化合物AR00334247

10

【0 9 8 8】

シクロプロパンスルホンアミドの代わりにN-(5-スルファモイル-[1,3,4]チアジアゾール-2-イル)-アセトアミドを使用した以外は、実施例3-6に記載した手順に従い、(1S,4R,6S,14S,18R)-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-カルボン酸4-(5-アセチルアミノ-[1,3,4]チアジアゾール-2-スルホニルアミノカルボニル)-14-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2,15-ジオキソ-3,16-ジアザ-トリシクロ[14.3.0.0^{4,6}]ノナデカ-7-エン-18-イルエステル(化合物AR00334247)を合成した。¹H NMR (400MHz, d⁶-アセトン): δ 7.24~7.31 (m, 4H)、5.96 (brd, 1H)、5.42 (brs 1H)、5.28 (m, 1H)、5.15 (m, 1H)、4.68 (m, 6H)、4.49 (m, 1H)、4.14 (m, 2H)、2.60 (m, 1H)、2.25~2.36 (m, 5H)、1.70~2.19 (m, 8H)、1.19~1.48 (m, 4H)、1.30 (s, 9H)。MS m/z (APCI-): 813.3 (M-1)。

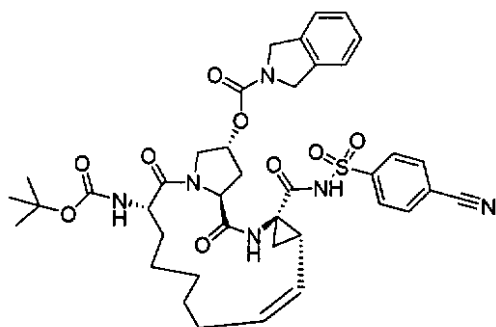
20

【0 9 8 9】

(実施例3-70)

【0 9 9 0】

【化 1 9 2】



化合物AR00334248

30

【0 9 9 1】

シクロプロパンスルホンアミドの代わりに4-シアノ-ベンゼンスルホンアミドを使用した以外は、実施例3-6に記載した手順に従い、(1S,4R,6S,14S,18R)-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-カルボン酸14-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-(4-シアノ-ベンゼンスルホニルアミノカルボニル)-2,15-ジオキソ-3,16-ジアザ-トリシクロ[14.3.0.0^{4,6}]ノナデカ-7-エン-18-イルエステル(化合物AR00334248)を合成した。¹H NMR (400MHz, d⁶-アセトン): δ 11.32 (brs, 1H)、8.36 (brs, 1H)、8.04~8.15 (m, 4H)、7.22~7.35 (m, 4H)、6.12 (brd, 1H)、5.47 (brs 1H)、5.28 (q, 1H)、4.60~4.72 (m, 5H)、4.48~4.54 (m, 2H)、4.14~4.17 (m, 1H)、3.86~3.90 (m, 1H)、2.37~2.52 (m, 4H)、1.72~1.85 (m, 2H)、1.59~1.62 (m, 1H)、1.20~1.55 (m, 8H)、1.20 (s, 9H)。MS m/z (APCI-): 773.3 (M-1)。

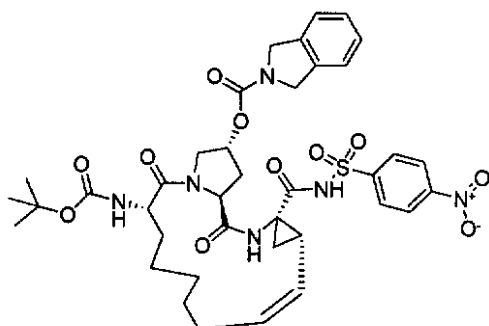
40

【0 9 9 2】

(実施例3-71)

【0 9 9 3】

【化 1 9 3】



化合物AR00334249

10

【0 9 9 4】

シクロプロパンスルホンアミドの代わりに4-ニトロ-ベンゼンスルホンアミドを使用した以外は、実施例3-6に記載した手順に従い、(1S,4R,6S,14S,18R)-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-カルボン酸14-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-(4-ニトロ-ベンゼンスルホニルアミノカルボニル)-2,15-ジオキソ-3,16-ジアザ-トリシクロ[14.3.0.0^{4,6}]ノナデカ-7-エン-18-イルエステル(化合物AR00334249)を合成した。¹H NMR (400MHz, d⁶-アセトン) : δ 11.39 (brs, 1H)、8.46 (d, 2H)、8.35 (brs, 1H)、8.23 (d, 2H)、7.23~7.36 (m, 4H)、6.11 (brd, 1H)、5.47 (brs 1H)、5.23 (q, 1H)、4.59~4.72 (m, 5H)、4.49~4.54 (m, 2H)、4.15 (m, 1H)、3.86~3.90 (m, 1H)、2.40~2.53 (m, 4H)、1.72~1.85 (m, 2H)、1.59~1.62 (m, 1H)、1.20~1.56 (m, 8H)、1.20 (s, 9H)。MS m/z (APCI-) : 793.3 (M-1)。

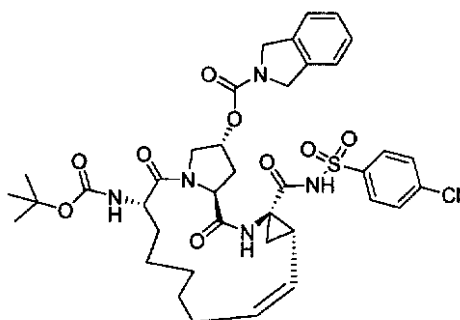
20

【0 9 9 5】

(実施例3-72)

【0 9 9 6】

【化 1 9 4】



化合物AR00334250

30

【0 9 9 7】

シクロプロパンスルホンアミドの代わりに4-クロロ-ベンゼンスルホンアミドを使用した以外は、実施例3-6に記載した手順に従い、(1S,4R,6S,14S,18R)-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-カルボン酸14-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-(4-クロロ-ベンゼンスルホニルアミノカルボニル)-2,15-ジオキソ-3,16-ジアザ-トリシクロ[14.3.0.0^{4,6}]ノナデカ-7-エン-18-イルエステル(化合物AR00334250)を合成した。¹H NMR (400MHz, d⁶-アセトン) : δ 11.16 (brs, 1H)、8.34 (brs, 1H)、7.96 (d, 2H)、7.65 (d, 2H)、7.22~7.36 (m, 4H)、6.13 (brd, 1H)、5.46 (brs 1H)、5.27 (q, 1H)、4.59~4.71 (m, 5H)、4.48~4.54 (m, 2H)、4.14~4.18 (m, 1H)、3.87~3.89 (m, 1H)、2.35~2.52 (m, 4H)、1.75~1.85 (m, 2H)、1.58~1.61 (m, 1H)、1.20~1.53 (m, 8H)、1.20 (s, 9H)。MS m/z (APCI-) : 782.3 (M-2)。

40

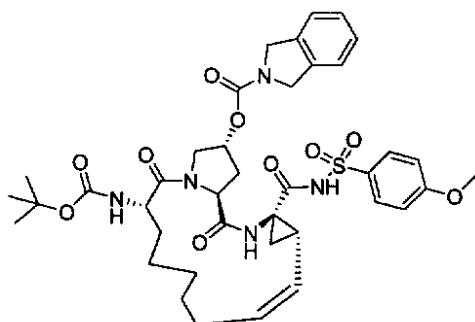
【0 9 9 8】

(実施例3-73)

【0 9 9 9】

50

【化 1 9 5】



化合物AR00334341

10

【1 0 0 0】

シクロプロパンスルホンアミドの代わりに4-メトキシ-ベンゼンスルホンアミドを使用した以外は、実施例3-6に記載した手順に従い、(1S,4R,6S,14S,18R)-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-カルボン酸14-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-(4-メトキシ-ベンゼンスルホニルアミノカルボニル)-2,15-ジオキソ-3,16-ジアザ-トリシクロ[14.3.0.0^{4,6}]ノナデカ-7-エン-18-イルエステル(化合物AR00334341)を合成した。¹H NMR (400MHz, d⁶-アセトン): δ 8.26 (brs, 1H)、7.84 (d, 2H)、7.19~7.32 (m, 4H)、7.05 (d, 2H)、6.08 (brd, 1H)、5.43 (brs 1H)、5.25 (q, 1H)、4.55~4.67 (m, 5H)、4.48 (q, 2H)、4.10~4.14 (m, 1H)、3.87 (s, 3H)、3.82~3.87 (m, 1H)、2.29~2.47 (m, 4H)、1.74~1.84 (m, 2H)、1.51~1.55 (m, 1H)、1.37~1.47 (m, 4H)、1.20~1.32 (m, 5H)、1.17 (s, 9H)。MS m/z (APCI-): 779.1 (M-1)。

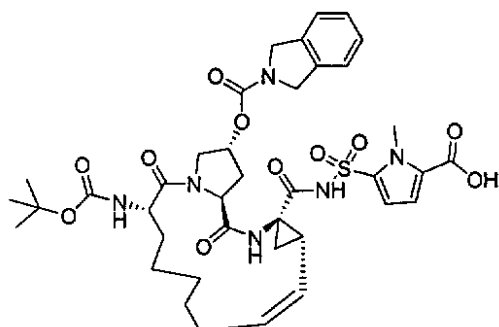
20

【1 0 0 1】

(実施例3-74)

【1 0 0 2】

【化 1 9 6】



化合物AR00364266

30

【1 0 0 3】

シクロプロパンスルホンアミドの代わりに1-メチル-5-スルファモイル-1H-ピロール-2-カルボン酸を使用した以外は、実施例3-6に記載した手順に従い、(1S,4R,6S,14S,18R)-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-カルボン酸14-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-(5-カルボキシ-1-メチル-1H-ピロール-2-スルホニルアミノカルボニル)-2,15-ジオキソ-3,16-ジアザ-トリシクロ[14.3.0.0^{4,6}]ノナデカ-7-エン-18-イルエステル(化合物AR00364266)を合成した。¹H NMR (400MHz, d⁶-アセトン): δ 10.84 (brs, 1H)、8.27 (brs, 1H)、7.59 (d, 1H)、7.24~7.35 (m, 4H)、7.18 (d, 1H)、6.10 (brd, 1H)、5.50 (br, 1H)、5.46 (m 1H)、5.36 (q, 1H)、4.59~4.71 (m, 6H)、4.48 (d, 1H)、4.13~4.17 (m, 1H)、4.00 (s, 3H)、3.85~3.89 (m, 1H)、2.35~2.59 (m, 4H)、1.71~1.90 (m, 2H)、1.62~1.65 (m, 1H)、1.20~1.51 (m, 8H)、1.20 (s, 9H)。MS m/z (APCI-): 795.4 (M-1)。

40

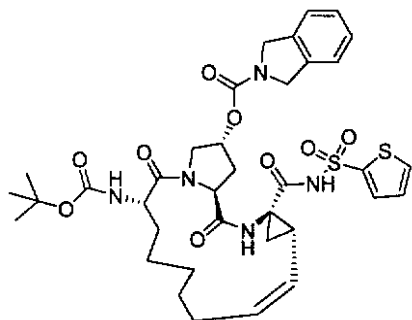
【1 0 0 4】

(実施例3-75)

【1 0 0 5】

50

【化 1 9 7】



化合物AR00365427

10

【1 0 0 6】

シクロプロパンスルホンアミドの代わりにチオフエン-2-スルホン酸アミドを使用した以外は、実施例3-6に記載した手順に従い、(1S,4R,6S,14S,18R)-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-カルボン酸14-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2,15-ジオキソ-4-(チオフエン-2-スルホニルアミノカルボニル)-3,16-ジアザ-トリシクロ[14.3.0.0^{4,6}]ノナデカ-7-エン-18-イルエステル(化合物AR00365427)を合成した。MS m/z(APCI-)：754.4(M-1)。

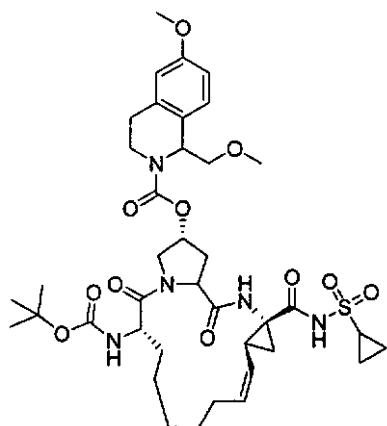
【1 0 0 7】

(実施例3-76)

【1 0 0 8】

20

【化 1 9 8】



化合物AR00334339

30

【1 0 0 9】

2,3-ジヒドロ-1H-イソインドールの代わりに6-メトキシ-1-メトキシメチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリン(合成は実施例3-76a参照のこと)を使用した以外は、実施例3-6に記載した手順に従い、(1S,4R,6S,14S,18R)-6-メトキシ-1-メトキシメチル-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボン酸14-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-シクロプロパンスルホニルアミノカルボニル-2,15-ジオキソ-3,16-ジアザ-トリシクロ[14.3.0.0^{4,6}]ノナデカ-7-エン-18-イルエステル(化合物AR00334339)を合成した。MS m/z(APCI-)：800.5(M-1)。

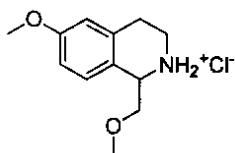
40

【1 0 1 0】

(実施例3-76a)

【1 0 1 1】

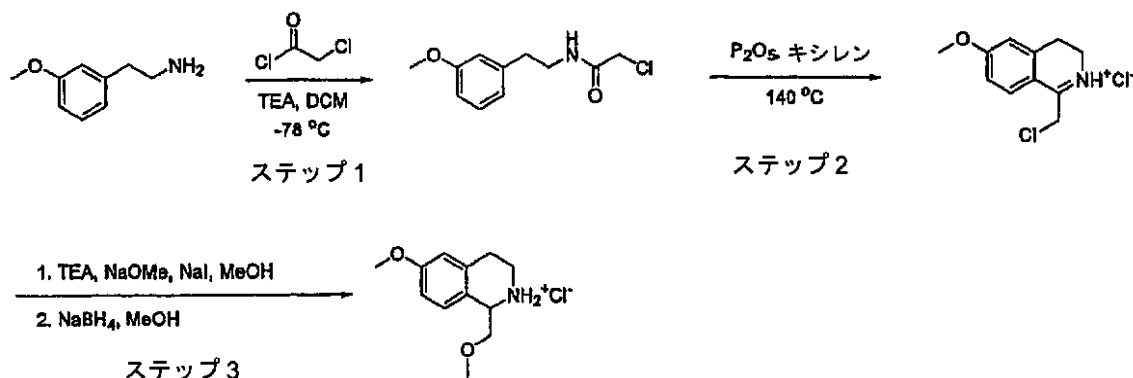
【化 1 9 9】



6-メトキシ-1-メトキシメチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリニウムクロリドの合成を、以下のスキームに示す。

【1 0 1 2】

【化 2 0 0】



【1 0 1 3】

ステップ1: 2-クロロ-N-[2-(3-メトキシ-フェニル)-エチル]-アセトアミドの合成。
アミンである2-(3-メトキシ-フェニル)-エチルアミンを、DCM中で0.6M溶液となるように溶解し、続いてTEA(2当量)を加えた。次いで混合物をIPA/ドライアイス浴中で冷却した。反応温度が-60℃に達した際、クロロアセチルクロリドのDCM溶液(2.6M)を、温度が-60℃より低く保たれるように滴下した。添加完了後、反応物を-60℃で1時間攪拌した。次いで反応物を-20℃に加温し、GF濾紙により濾過していくらかのTEA-HCl塩を除去した。残りの濾液を室温に加温し、分液漏斗に移液して、1NのHCl(2回)およびブラインで洗浄した。有機層をMgSO₄で乾燥させ、濃縮すると、暗紫色固体が得られた。この粗生成物を、更に精製せずに次のステップに直接使用した。

【1 0 1 4】

ステップ2: 1-クロロメチル-6-メトキシ-3,4-ジヒドロ-イソキノリニウムクロリドの合成。

2当量のP₂O₅(12.9g)をキシレン(180ml)中で沸騰させて0.25M溶液とした。上記ステップ1からの粗生成物も、最初にキシレン(45mL)中で沸騰させて0.5M溶液とし、次いでP₂O₅溶液に滴下漏斗を用いて滴下した。混合物を攪拌し、1時間加熱還流させた。次いで反応物を室温に冷却し、この時点でキシレンをデカンテーション除去した。次いでフラスコを氷浴中に置き、攪拌しながら氷、水、EtOAc、および最終的には4MのNaOHをpH>12になるまで注意深く加えた。PH=12になるまで、反応物を<25℃に維持した。次いで反応物をEtOAc(3回)で抽出した。合わせた有機抽出物をMgSO₄で乾燥させ、濃縮すると、暗色溶液が得られた。これを氷浴中で冷却しながら、冷Et₂O(400mL)を、続いて冷HCl/Et₂O(100mL)を加えた。沈殿物が生成し、濾別し、Et₂Oで洗浄した。固体を素早く2時間高真空に置くと、目標生成物が有色の泡状固体として得られた。この粗生成物を更に精製せずに次のステップに直接使用した。

【1 0 1 5】

ステップ3: 6-メトキシ-1-メトキシメチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリニウムクロリドの合成。

上記ステップ2からの粗製生成物を、MeOH中のTEA(5当量)およびNaI(0.1当量)に0℃で一度に加えた。次に、2.2当量のNaOMeを加えると、均一な反応物が濁ってきた。次いで反応物を0℃で1時間攪拌した。LC/MSは、イミンが完全に遊離塩基になったことを示した。

【1016】

次いで反応物を再び氷浴中で0℃に冷却し、NaBH₄(1.5当量)を注意深く加えた。次いで反応物を再び室温に加温し、2時間攪拌した。LC/MSにより監視して反応が完結した後に、濃縮し、1NのNaOHで処理し、EtOAcで抽出した。有機層をMgSO₄で乾燥させ、濃縮した。得られた残渣をMeOHに溶解し、氷浴中で冷却した。HClガスを10分間ここに吹き込んだ。反応混合物を濃縮し、MeOHに再溶解した。2度濃縮した後、反応物を高真空下に終夜静置した。次いで粗生成物をEtOAc(3回)で摩砕し、高真空下で終夜放置すると、生成物が茶色泡状固体として得られた。この粗生成物を、更に精製せずに次のステップに直接使用した。MS m/z(POSESI): 208.1(MH⁺)。

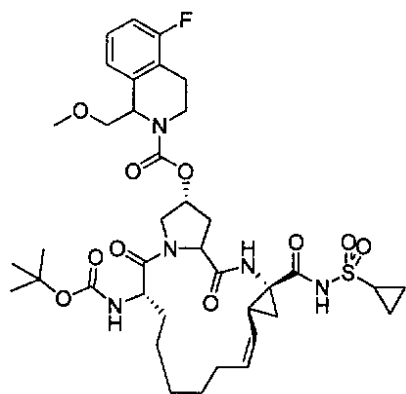
【1017】

10

(実施例3-77)

【1018】

【化201】



20

化合物AR00365193

【1019】

6-メトキシ-1-メトキシメチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリニウムクロリドの代わりに5-フルオロ-1-メトキシメチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリニウムクロリド(合成は実施例3-77a参照のこと)を使用した以外は、実施例3-76に記載した手順に従い、(1S,4R,6S,14S,18R)-5-フルオロ-1-メトキシメチル-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボン酸14-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-シクロプロパンスルホニルアミノカルボニル-2,15-ジオキソ-3,16-ジアザ-トリシクロ[14.3.0.0^{4,6}]ノナデカ-7-エン-18-イルエステル(化合物AR00365193)を合成した。¹H NMR (500MHz, CD₃OD) δ 8.99~8.91 (m, 1H)、7.23~7.15 (m, 1H)、7.13~6.99 (m, 2H)、6.99~6.90 (m, 1H)、5.68 (q, 1H)、5.41 (br s, 1H)、5.35~5.21 (m, 1H)、5.06 (t, 1H)、4.60~4.31 (m, 3H)、4.30~4.05 (m, 3H)、3.96~3.81 (m, 1H)、3.80~3.56 (m, 3H)、3.35 (d, 3H)、2.98~2.30 (m, 9H)、1.91~1.68 (m, 4H)、1.64~0.95 (m, 16H); MS (APCI-) m/z 788.3 (M-1)。

30

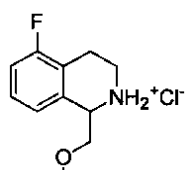
【1020】

(実施例3-77a)

【1021】

40

【化202】



【1022】

ステップ1において2-(3-メトキシ-フェニル)-エチルアミンの代わりに2-(2-フルオロ-フェニル)-エチルアミンを使用した以外は、実施例3-76aに示した方法と同様の方法で、5-フルオロ-1-メトキシメチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリニウムクロリドの合成を

50

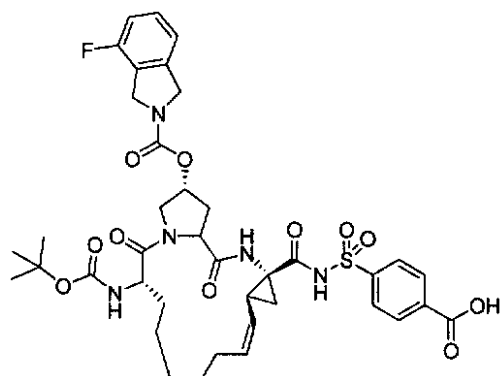
行った。

【1023】

(実施例3-78)

【1024】

【化203】



化合物AR00365438

【1025】

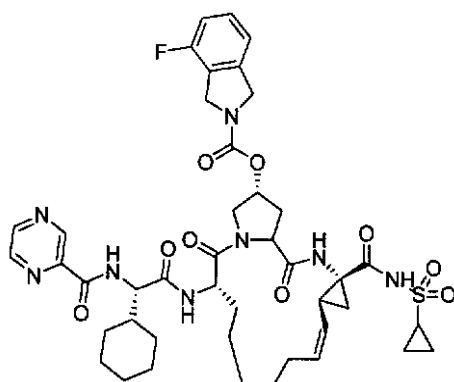
シクロプロパンスルホンアミドの代わりに4-スルファモイル-安息香酸を使用した以外は、実施例3-55に記載した手順に従い、(1S,4R,6S,14S,18R)-4-フルオロ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-カルボン酸14-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-(4-カルボキシ-ベンゼンスルホニルアミノカルボニル)-2,15-ジオキソ-3,16-ジアザ-トリシクロ[14.3.0.0^{4,6}]ノナデカ-7-エン-18-イルエステル(化合物AR00365438)を合成した。¹H-NMR (500MHz, CD₃OD) δ 8.92 (d, 1H)、8.25~8.19 (m, 1H)、8.15 (d, 2H)、8.04 (d, 2H)、7.36~7.27 (m, 1H)、7.14 (d, 1H)、7.05~6.95 (m, 2H)、5.42 (br s, 1H)、5.26 (q, 1H)、4.82~4.50 (m, 8H)、4.10~4.00 (m, 1H)、3.85 (d, 1H)、3.75~3.69 (m, 1H)、2.60~2.39 (m, 4H)、2.26 (p, 2H)、1.89~1.84 (m, 1H)、1.81~1.05 (m, 15H); MS (APCI-): m/z 810.2 (M-1)。

【1026】

(実施例3-79)

【1027】

【化204】



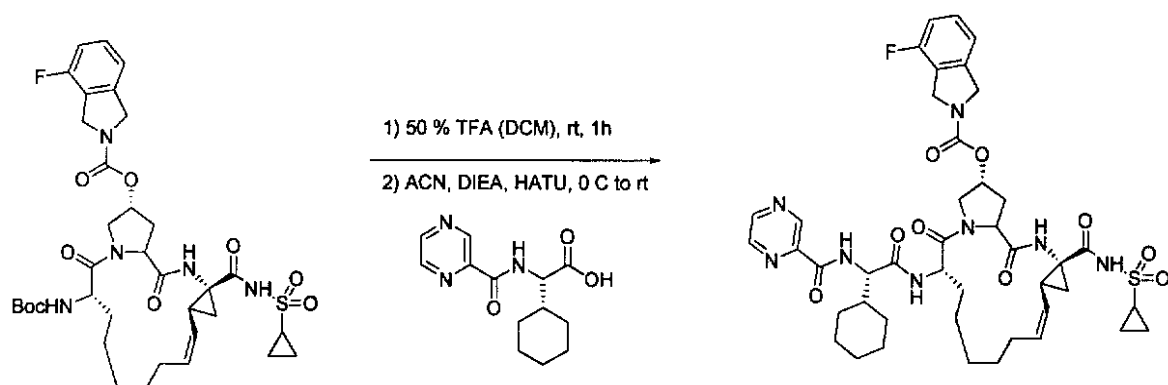
化合物AR00340303

【1028】

[(1S,4R,6S,14S,18R)-4-フルオロ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-カルボン酸14-{2-シクロヘキシル-2-[(ピラジン-2-カルボニル)-アミノ]-アセチルアミノ}-4-シクロプロパンスルホニルアミノカルボニル-2,15-ジオキソ-3,16-ジアザ-トリシクロ[14.3.0.0^{4,6}]ノナデカ-7-エン-18-イルエステル(化合物AR00340303)の合成]

【1029】

【化 2 0 5】



10

【1 0 3 0】

出発物質(AR00334191、実施例3-55、10mg、13.7 μ mol)を50%TFA(DCM)1mLに溶解し、室温で1時間攪拌した。次いで反応混合物を濃縮乾固し、アセトニトリルに溶解し、再び濃縮した。過剰のTFAを除去するために、上記プロセスをもう一度繰り返した。次いで、得られた固体残渣をDCE(137 μ L)に溶解し、氷浴中で0°Cに冷却し、続いてアミノ酸であるシクロヘキシル-[(ピラジン-2-カルボニル)-アミノ]-酢酸(1.05当量)、HATU(10mg)およびDIEA(4滴)を加えた。混合物を室温にゆっくり加温し、終夜攪拌した。処理のため、反応混合物をC-18カラム上に直接導入し、逆相カラムクロマトグラフィーで精製すると、標的化合物が白色固体として得られた。MS(APCI-) : m/z 876.1(M-1)。

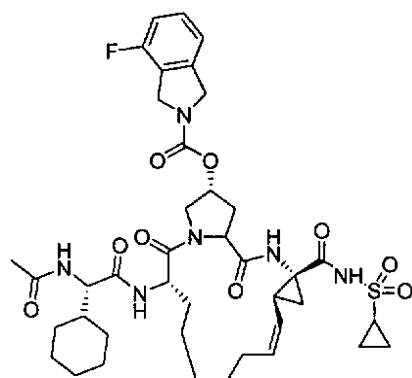
20

【1 0 3 1】

(実施例3-80)

【1 0 3 2】

【化 2 0 6】



化合物AR00340122

30

【1 0 3 3】

シクロヘキシル-[(ピラジン-2-カルボニル)-アミノ]-酢酸の代わりにアセチルアミノ-シクロヘキシル-酢酸を使用した以外は、実施例3-79に記載した手順に従い、(1S,4R,6S,14S,18R)-4-フルオロ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-カルボン酸14-(2-アセチルアミノ-2-シクロヘキシル-アセチルアミノ)-4-シクロプロパンスルホニルアミノカルボニル-2,15-ジオキソ-3,16-ジアザ-トリシクロ[14.3.0.0^{4,6}]ノナデカ-7-エン-18-イルエステル(化合物AR00340122)を合成した。MS(APCI-) : m/z 811.3(M-1)。

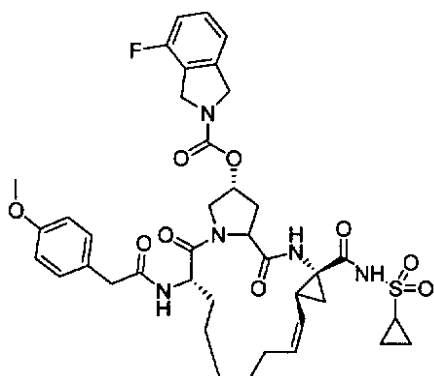
40

【1 0 3 4】

(実施例3-81)

【1 0 3 5】

【化 2 0 7】



化合物AR00340156

10

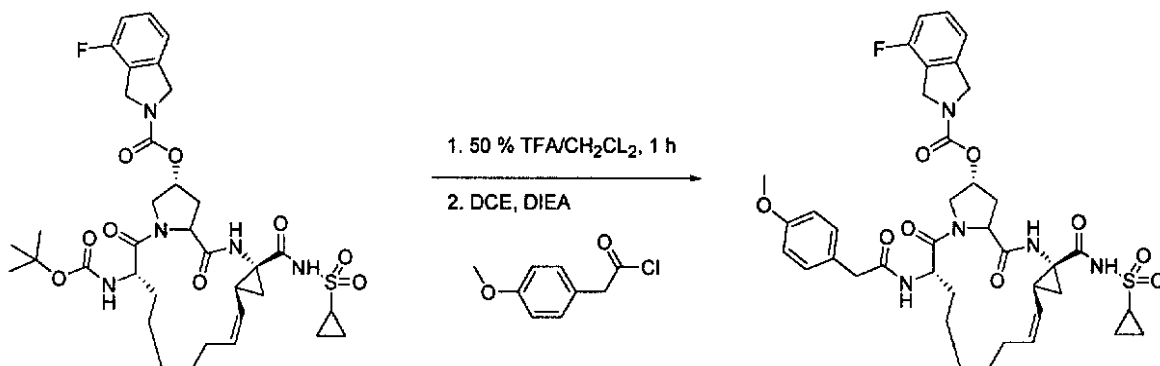
【1 0 3 6】

[(1S,4R,6S,14S,18R)-4-フルオロ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-カルボン酸4-シクロプロパンスルホニルアミノカルボニル-14-[2-(4-メトキシ-フェニル)-アセチルアミノ]-2,15-ジオキソ-3,16-ジアザ-トリシクロ[14.3.0.0^{4,6}]ノナデカ-7-エン-18-イルエステル(化合物AR00340156)の合成]

【1 0 3 7】

【化 2 0 8】

20



30

【1 0 3 8】

出発物質(AR00334191、実施例3-55、10mg、13.7 μ mol)を50%TFA(DCM)1mLに溶解し、室温で1時間攪拌した。次いで反応混合物を濃縮乾固し、アセトニトリルに溶解し、再び濃縮した。過剰のTFAを除去するために、上記プロセスをもう一度繰り返した。次いで、得られた固体残渣をDCE(137 μ L)に溶解し、続いて酸塩化物である(4-メトキシ-フェニル)-アセチルクロリド(2滴)およびDIEA(4滴)を加えた。混合物を室温で終夜攪拌した。完結後、反応物をC-18カラム上に直接導入し、逆相カラムクロマトグラフィーで精製した。化合物を順相シリカゲルクロマトグラフィー(溶離液=1%ギ酸を含む40%EtOAc/ヘキサン)で精製すると、標的化合物が白色固体として得られた。¹H NMR (500MHz, CD₃OD) δ 7.33 (p, 1H)、7.15 (d, 1H)、7.05~6.92 (m, 3H)、6.65 (dd, 2H)、5.68 (q, 1H)、5.40 (br s, 1H)、5.09 (t, 1H)、4.78~4.46 (m, 7H)、4.43~4.24 (m, 2H)、3.89~3.80 (m, 1H)、3.68 (d, 3H)、3.21 (d, 1H)、2.69~2.57 (m, 1H)、2.52~2.30 (m, 5H)、2.06~0.80 (m, 15H); MS (APCI-): m/z 778.3 (M-1)。

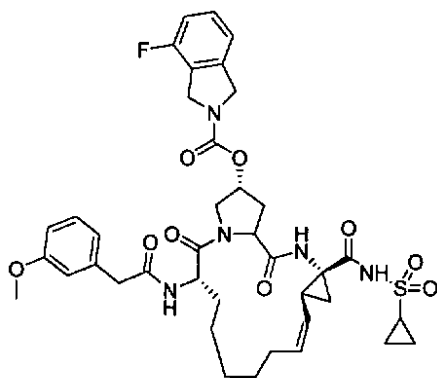
40

【1 0 3 9】

(実施例3-82)

【1 0 4 0】

【化 2 0 9】



化合物AR00340178

10

【1 0 4 1】

(4-メトキシ-フェニル)-アセチルクロリドの代わりに(3-メトキシ-フェニル)-アセチルクロリドを使用した以外は、実施例3-81に記載した手順に従い、(1S,4R,6S,14S,18R)-4-フルオロ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-カルボン酸4-シクロプロパンスルホニルアミノカルボニル-14-[2-(3-メトキシ-フェニル)-アセチルアミノ]-2,15-ジオキソ-3,16-ジアザ-トリシクロ[14.3.0.0^{4,6}]ノナデカ-7-エン-18-イルエステル(化合物AR00340178)を合成した。¹H NMR (500MHz, CD₃OD) δ 7.32 (p, 1H)、7.14 (d, 1H)、7.05~6.92 (m, 3H)、6.76~6.58 (m, 2H)、5.68 (q, 1H)、5.41 (br s, 1H)、5.09 (t, 1H)、4.76~4.46 (m, 7H)、4.43~4.26 (m, 2H)、3.91~3.82 (m, 1H)、3.69 (d, 3H)、2.94~2.85 (m, 1H)、2.70~2.57 (m, 1H)、2.52~2.30 (m, 5H)、2.06~0.80 (m, 15H); MS (APCI-) m/z 778.3 (M-1)。

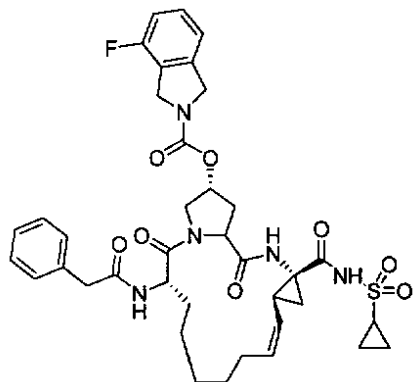
20

【1 0 4 2】

(実施例3-83)

【1 0 4 3】

【化 2 1 0】



化合物AR00340188

30

【1 0 4 4】

(4-メトキシ-フェニル)-アセチルクロリドの代わりにフェニル-アセチルクロリドを使用した以外は、実施例3-81に記載した手順に従い、(1S,4R,6S,14S,18R)-4-フルオロ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-カルボン酸4-シクロプロパンスルホニルアミノカルボニル-2,15-ジオキソ-14-フェニルアセチルアミノ-3,16-ジアザ-トリシクロ[14.3.0.0^{4,6}]ノナデカ-7-エン-18-イルエステル(化合物AR00340188)を合成した。MS(APCI-)m/z 748.4(M-1)。

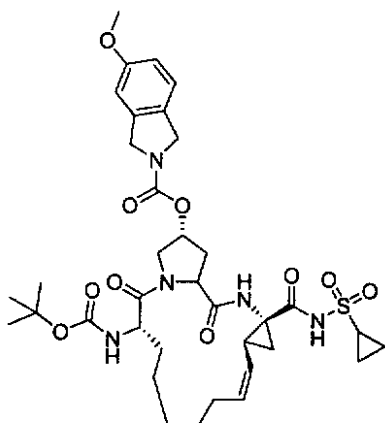
【1 0 4 5】

(実施例3-84)

【1 0 4 6】

40

【化 2 1 1】



化合物AR00334314

【1 0 4 7】

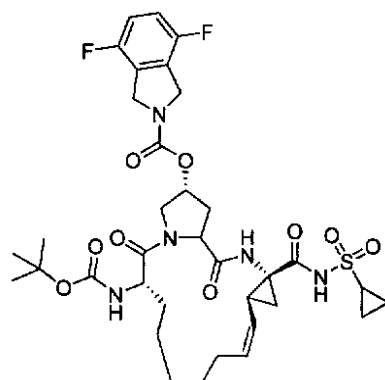
2,3-ジヒドロ-1H-イソインドールの代わりに5-メトキシ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール(JOC、53巻、22号、1988年、5381～5383頁に記載されている方法と同様の方法により調製)を使用した以外は、実施例3-6に記載した手順に従い、(1S,4R,6S,14S,18R)-5-メトキシ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-カルボン酸14-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-シクロプロパンスルホニルアミノカルボニル-2,15-ジオキソ-3,16-ジアザ-トリシクロ[14.3.0.0^{4,6}]ノナデカ-7-エン-18-イルエステル(化合物AR00334314)を合成した。MS(APCI-) m/z 742.3(M-1)。

【1 0 4 8】

(実施例3-85)

【1 0 4 9】

【化 2 1 2】



化合物AR00334399

【1 0 5 0】

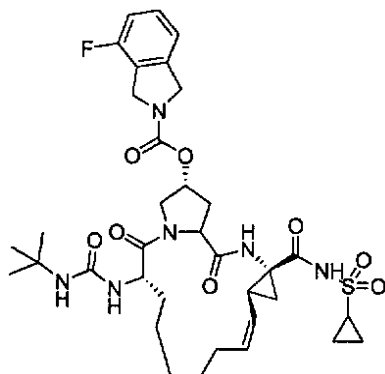
2,3-ジヒドロ-1H-イソインドールの代わりに4,7-ジフルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール(JOC、53巻、22号、1988年、5381～5383頁に記載されている方法と同様の方法により調製)を使用した以外は、実施例3-6に記載した手順に従い、(1S,4R,6S,14S,18R)-4,7-ジフルオロ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-カルボン酸14-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-シクロプロパンスルホニルアミノカルボニル-2,15-ジオキソ-3,16-ジアザ-トリシクロ[14.3.0.0^{4,6}]ノナデカ-7-エン-18-イルエステル(化合物AR00334399)を合成した。¹H NMR (500MHz, CD₃OD) δ 8.97 (s, 1H)、6.99～6.85 (m, 2H)、5.69 (q, 1H)、5.42 (br s, 1H)、5.07 (t, 1H)、4.83～4.57 (m, 6H)、4.51 (d, 1H)、4.13～4.02 (m, 1H)、3.85 (t, 1H)、2.94～2.86 (m, 1H)、2.73～2.59 (m, 1H)、2.55～2.28 (m, 4H)、1.89～1.70 (m, 3H)、1.65～1.22 (m, 10H)、1.18～0.96 (m, 10H)、MS m/z (APCI-) : 746.1 (M-1)。

【1051】

(実施例3-86)

【1052】

【化213】



化合物AR00338066

10

【1053】

2,3-ジヒドロ-1H-イソインドールの代わりに4-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドールを使用した以外は、実施例3-36に記載した手順に従い、(1S,4R,6S,14S,18R)-4-フルオロ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-カルボン酸14-(3-tert-ブチル-ウレイド)-4-シクロプロパンスルホニルアミノカルボニル-2,15-ジオキソ-3,16-ジアザ-トリシクロ[14.3.0.0^{4,6}]ノナデカ-7-エン-18-イルエステル(化合物AR00338066)を合成した。¹H NMR (500MHz, CD₃OD) δ 7.38~7.28 (m, 1H)、7.13 (d, 1H)、7.01 (p, 1H)、5.69 (q, 1H)、5.45 (br s, 1H)、5.07 (t, 1H)、4.83~4.66 (m, 4H)、4.59 (q, 1H)、4.49 (d, 1H)、4.37~4.17 (m, 2H)、3.94~3.84 (m, 1H)、3.72 (t, 1H)、2.95~2.87 (m, 1H)、2.68~2.29 (m, 5H)、2.09~1.22 (m, 11H)、1.12~0.95 (m, 12H); MS (APCI-): m/z 729.3 (M-1)。

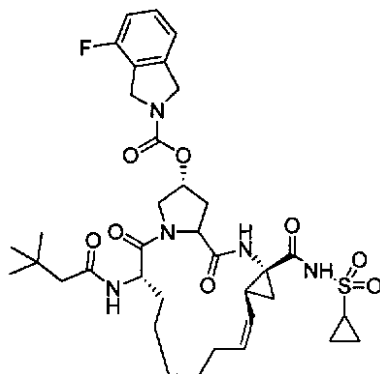
20

【1054】

(実施例3-87)

【1055】

【化214】



化合物AR00338070

30

40

【1056】

(4-メトキシ-フェニル)-アセチルクロリドの代わりに3,3-ジメチル-ブチリルクロリドを使用した以外は、実施例3-81に記載した手順に従い、(1S,4R,6S,14S,18R)-4-フルオロ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-カルボン酸4-シクロプロパンスルホニルアミノカルボニル-14-(3,3-ジメチル-ブチリルアミノ)-2,15-ジオキソ-3,16-ジアザ-トリシクロ[14.3.0.0^{4,6}]ノナデカ-7-エン-18-イルエステル(化合物AR00338070)を合成した。MS(APCI-)m/z 728.3(M-1)。

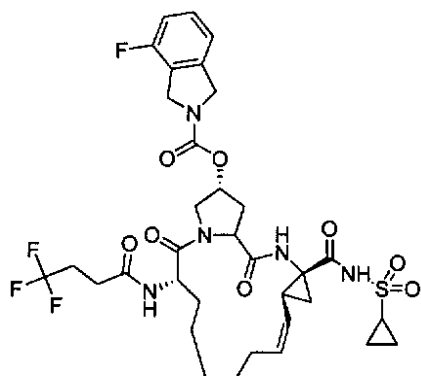
【1057】

50

(実施例3-88)

【1058】

【化215】



化合物AR00338071

10

【1059】

(4-メトキシ-フェニル)-アセチルクロリドの代わりに4,4,4-トリフルオロ-ブチリルクロリドを使用した以外は、実施例3-81に記載した手順に従い、(1S,4R,6S,14S,18R)-4-フルオロ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-カルボン酸4-シクロプロパンスルホニルアミノカルボニル-2,15-ジオキソ-14-(4,4,4-トリフルオロ-ブチリルアミノ)-3,16-ジアザ-トリシクロ[14.3.0.0^{4,6}]ノナデカ-7-エン-18-イルエステル(化合物AR00338071)を合成した。MS(APCI-)m/z 754.3(M-1)。

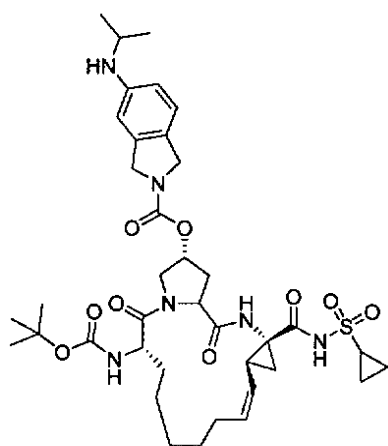
20

【1060】

(実施例3-89)

【1061】

【化216】



化合物AR00341649

30

【1062】

2,3-ジヒドロ-1H-イソインドールの代わりに(2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル)-イソプロピル-アミン(Org.Letters、2003年、5巻、6号、793~796頁に記載されている方法と同様の方法により調製)を使用した以外は、実施例3-6に記載した手順に従い、(1S,4R,6S,14S,18R)-5-イソプロピルアミノ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-カルボン酸14-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-シクロプロパンスルホニルアミノカルボニル-2,15-ジオキソ-3,16-ジアザ-トリシクロ[14.3.0.0^{4,6}]ノナデカ-7-エン-18-イルエステル(化合物AR00341649)を合成した。¹H NMR (500MHz, CD₃OD) δ 8.94 (br d, 1H)、7.52 (s, 1H)、7.48 (d, 1H)、7.41~7.32 (m, 2H)、7.32~7.24 (m, 2H)、5.69 (q, 1H)、5.41 (br s, 1H)、5.07 (t, 1H)、4.82~4.66 (m, 3H)、4.60 (t, 1H)、4.52 (t, 1H)、4.08 (d, 1H)、3.85 (d, 1H)、3.80~3.68 (m, 1H)、2.94~2.87 (m, 1H)、2.71~2.59 (m, 1H)、2.55~

40

50

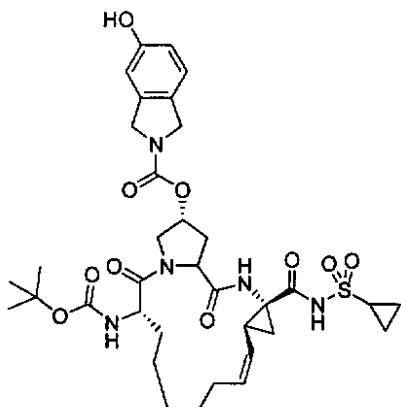
2.45 (m, 1H)、2.45~2.30 (m, 3H)、1.88~1.69 (m, 3H)、1.61 (t, 1H)、1.58~0.94 (m, 25H); MS (APCI-): m/z 770.1 (M-1)。

【1063】

(実施例3-90)

【1064】

【化217】



化合物AR00364936

【1065】

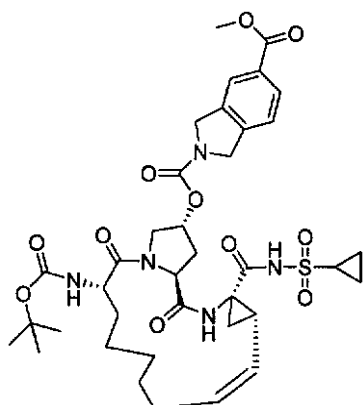
2,3-ジヒドロ-1H-イソインドールの代わりに2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-オール(JOC、53巻、22号、1988年、5381~5383頁に記載されている方法と同様の方法により調製)を使用した以外は、実施例3-6に記載した手順に従い、(1S,4R,6S,14S,18R)-5-ヒドロキシ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-カルボン酸14-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-シクロプロパンスルホニルアミノカルボニル-2,15-ジオキソ-3,16-ジアザ-トリシクロ[14.3.0.0^{4,6}]ノナデカ-7-エン-18-イルエステル(化合物AR00364936)を合成した。MS m/z(APCI-): 728.2(M-1)。

【1066】

(実施例3-91)

【1067】

【化218】



化合物AR00365083

【1068】

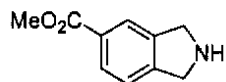
ステップ5において2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イルアミンの代わりに2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-カルボン酸メチルエステル(実施例3-91aに示した通りに調製)を使用した以外は、実施例3-57に記載した手順に従い、(1S,4R,6S,14S,18R)-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2,5-ジカルボン酸2-(14-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-シクロプロパンスルホニルアミノカルボニル-2,15-ジオキソ-3,16-ジアザ-トリシクロ[14.3.0.0^{4,6}]ノナデカ-7-エン-18-イル)エステル5-メチルエステル(化合物AR00365083)を合成した。MS m/z(APCI+): 672.2(MH⁺-Boc)。

【1069】

(実施例3-91a)

【1070】

【化219】

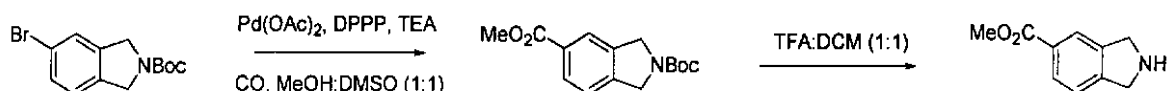


【1071】

以下のスキームに従い、2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-カルボン酸メチルエステルを合成した。

【1072】

【化220】



【1073】

5-ブロモ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-カルボン酸tert-ブチルエステル(200mg、0.67mmol)、Pd(OAc)₂(30mg、0.2当量)、DPPP(55mg、0.2当量)、TEA(0.93mL、10当量)およびMeOH:DMSO(1:1、4mL)の混合物を、CO(バルーン)下80℃で16時間攪拌した。LC-MSおよびTLC(20%EtOAc-ヘキサン)は、反応が完結していることを示した。反応混合物を濃縮してMeOHを除去し、EtOAc(10mL)で希釈し、水(2×25mL)で洗浄した。有機層を乾燥(Na₂SO₄)させ、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離液=20%EtOAc-ヘキサン)により精製すると、純粋な1,3-ジヒドロ-イソインドール-2,5-ジカルボン酸2-tert-ブチルエステル5-メチルエステル(150mg、81%)が得られた。MS(APCI+): m/z 178.1(MH⁺-Boc)。

【1074】

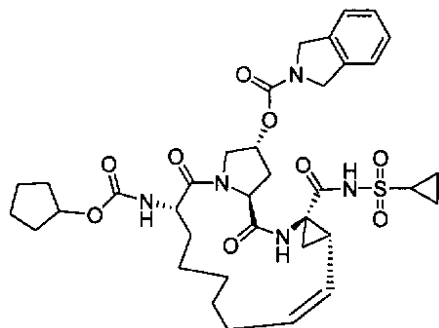
50%TFA-DCMを用いて0℃～室温で1時間処理することにより、上記生成物から保護基を除去した。反応混合物を濃縮乾固し、DCMに再溶解し、飽和NaHCO₃溶液中で中和した。有機層を分離し、乾燥させ、濃縮すると、標的化合物が遊離塩基として得られ、これを更に精製せずに次のカップリングステップに直接使用した。

【1075】

(実施例3-92)

【1076】

【化221】



化合物AR00333831

【1077】

1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリンの代わりに2,3-ジヒドロ-1H-イソインドールを使用した以外は、実施例3-5に記載した手順に従い、(1S,4R,6S,14S,18R)-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-カルボン酸14-シクロペンチルオキシカルボニルアミノ-4-シクロプロパンスルホニルアミノカルボニル-2,15-ジオキソ-3,16-ジアザ-トリシクロ[14.3.0.0^{4,6}]ノナデカ-7-エン-18-イルエステル(化合物AR00333831)を合成した。¹HNMR (400MHz, CD₃OD): δ 7.36~7.22 (m, 3H)、7.21~7.16 (m, 1H)、5.74~5.60 (m, 1H)、5.40 (s, 1H)、5.

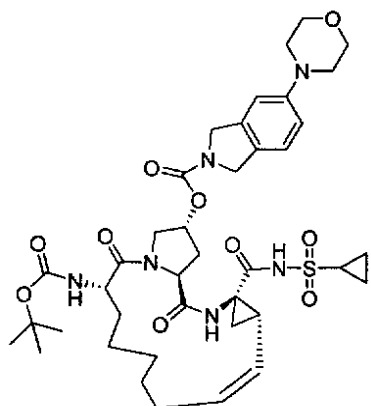
20~5.03 (m, 1H)、4.80~4.54 (m, 6H)、4.38~4.28 (m, 1H)、4.18 (m, 1H)、3.90~3.80 (m, 1H)、2.96~2.85 (m, 1H)、2.70~2.31 (m, 4H)、1.92~0.98 (m, 24H)。MS m/z (APCI-) : 724.4 (M-1)。

【1078】

(実施例3-93)

【1079】

【化222】



化合物AR00340494

【1080】

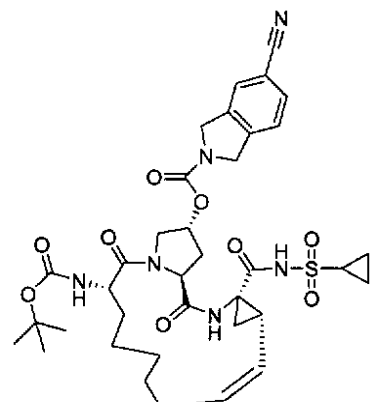
2,3-ジヒドロ-1H-イソインドールの代わりに5-モルホリン-4-イル-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール(J.Org.Chem., 2000年、65巻、1144~1157頁に記載されている方法と同様の方法により調製)を使用した以外は、実施例3-6に記載した手順に従い、(1S,4R,6S,14S,18R)-5-モルホリン-4-イル-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-カルボン酸14-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-シクロプロパンスルホニルアミノカルボニル-2,15-ジオキソ-3,16-ジアザ-トリシクロ[14.3.0.0^{4,6}]ノナデカ-7-エン-18-イルエステル(化合物AR00340494)を合成した。¹HNMR (400MHz, DMSO-d⁶): δ 7.80~7.22 (m, 1H)、7.22~7.15 (m, 1H)、7.00~6.81 (m, 2H)、5.45-(m, 1H)、5.26 (m, 1H)、4.62~4.50 (m, 4H)、4.42 (m, 1H)、4.28~4.10 (m, 2H)、3.98 (m, 1H)、3.76 (m, 4H)、3.12 (m, 4H)、2.71~2.60 (m, 1H)、2.40~1.45 (m, 3H)、1.40~1.21 (m, 10H)、0.98~0.61 (m, 4H)。MS m/z (APCI+): 699.2 (MH⁺-Boc)。

【1081】

(実施例3-94)

【1082】

【化223】



化合物AR00365082

【1083】

2,3-ジヒドロ-1H-イソインドールの代わりに2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-カルボニトリル(J.Org.Chem., 1998年、63巻、8224~8228頁に記載されている方法と同様の方

10

20

30

40

50

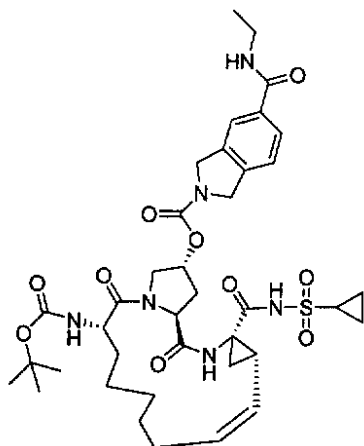
法により調製)を使用した以外は、実施例3-6に記載した手順に従い、(1S,4R,6S,14S,18R)-5-シアノ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-カルボン酸14-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-シクロプロパンスルホニルアミノカルボニル-2,15-ジオキソ-3,16-ジアザ-トリシクロ[14.3.0.0^{4,6}]ノナデカ-7-エン-18-イルエステル(化合物AR00365082)を合成した。MS m/z(APCI+): 639.1(MH⁺-Boc)。

【1084】

(実施例3-95)

【1085】

【化224】



化合物AR00365252

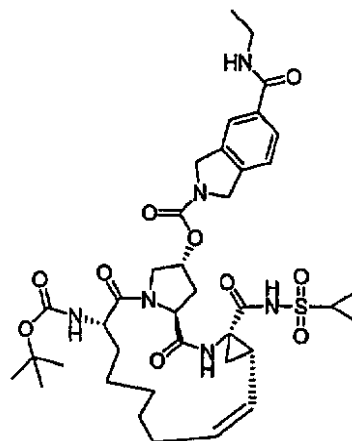
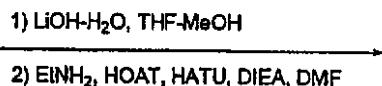
【1086】

以下のスキームに記載した手順に従い、(1S,4R,6S,14S,18R)-5-エチルカルバモイル-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-カルボン酸14-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-シクロプロパンスルホニルアミノカルボニル-2,15-ジオキソ-3,16-ジアザ-トリシクロ[14.3.0.0^{4,6}]ノナデカ-7-エン-18-イルエステル(化合物AR00365252)を合成した。

【1087】

【化225】

化合物 AR00365083



【1088】

その合成を本明細書に既述した化合物AR00365083(70mg、91 μmol)を、THF:MeOH(2:1、3 mL)混合物に溶解し、続いてLiOH·H₂O水溶液1mLを加えた。反応物を室温で1時間攪拌した。LC-MSは、加水分解が完結していることを示し、反応を更に30分間続けた後、濃縮し、0.1NのHClで中和し、EtOAc(5mL)で抽出した。有機層を乾燥(Na₂SO₄)させ、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離液=5~7%MeOH-DCM)により精製すると、加水分解生成物が白色固体として得られた。MS(APCI+): m/z 658.1(MH⁺-Boc)。

【1089】

上記ステップからの生成物(23mg、30 μmol)を、最初に無水DMF(2mL)に溶解し、続いて

10

20

30

40

50

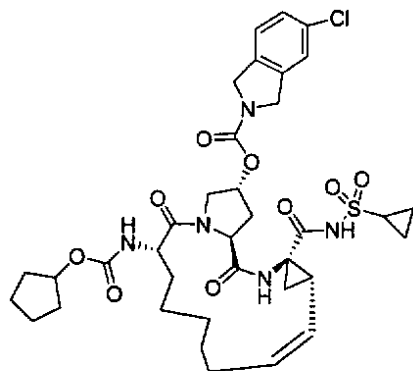
エチルアミン(3当量)、HOAT(3当量)、およびHATU(3当量)を加え、最終的にDIEA(6当量)を滴下した。反応混合物を室温で終夜攪拌した。LC-MSは、反応が完結していることを示した。反応混合物をEtOAc(5mL)で希釈し、水(2×10mL)で洗浄した。有機層を乾燥させ、濃縮し、粗生成物を分取TLCにより精製した。MS(APCI⁺): 685.2(MH⁺-Boc)。

【1090】

(実施例3-96)

【1091】

【化226】



化合物AR00334218

【1092】

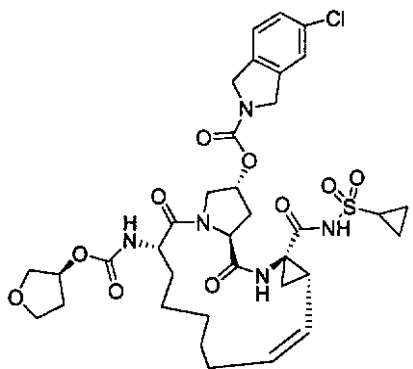
1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリンの代わりに5-クロロ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドールを使用した以外は、実施例3-5に記載した手順に従い、(1S,4R,6S,14S,18R)-5-クロロ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-カルボン酸14-シクロペンチルオキシカルボニルアミノ-4-シクロプロパンスルホニルアミノカルボニル-2,15-ジオキソ-3,16-ジアザ-トリシクロ[14.3.0.0^{4,6}]ノナデカ-7-エン-18-イルエステル(化合物AR00334218)を合成した。¹H NMR (400MHz, CD₃CN) δ 7.55 (bs, 1H)、7.19~7.33 (m, 3H)、5.63~5.73 (m, 2H)、5.27~5.34 (m, 1H)、4.98 (t, 1H)、4.52~4.72 (m, 5H)、4.48 (t, 1H)、4.34~4.44 (m, 1H)、4.06~4.15 (m, 1H)、2.77~2.90 (m, 2H)、2.54 (bs, 1H)、2.24~2.44 (m, 3H)、1.64~1.75 (m, 2H)、1.13~1.57 (m, 18H)、0.91~1.09 (m, 4H)。MS m/z 759.9 (M+1)。

【1093】

(実施例3-97)

【1094】

【化227】



化合物AR00334220

【1095】

1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリンの代わりに5-クロロ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドールを使用した以外は、実施例3-16に記載した手順に従い、(1S,4R,6S,14S,18R)-5-クロロ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-カルボン酸4-シクロプロパンスルホニルアミノカルボニル-2,15-ジオキソ-14-(テトラヒドロ-フラン-3-イルオキシカルボニルアミノ)-3,16-ジアザ-トリシクロ[14.3.0.0^{4,6}]ノナデカ-7-エン-18-イルエステル(化合物AR00334220)

を合成した。¹H NMR (400MHz, CD₃CN) δ 7.57 (bs, 1H)、7.20~7.34 (m, 3H)、5.87~5.93 (m, 1H)、5.65 (q, 1H)、5.31 (bs, 1H)、5.23~5.29 (m, 1H)、4.98 (t, 1H)、4.44~4.71 (m, 5H)、4.29~4.39 (m, 1H)、4.07~4.18 (m, 1H)、3.70~3.87 (m, 4H)、3.61~3.70 (m, 1H)、3.44~3.55 (m, 2H)、3.30~3.42 (m, 1H)、2.76~2.89 (m, 2H)、2.54 (bs, 1H)、2.36~2.46 (m, 1H)、2.24~2.36 (m, 2H)、1.69~1.76 (m, 1H)、1.59~1.69 (m, 1H)、1.13~1.56 (m, 8H)、0.90~1.10 (m, 4H)。MS m/z 762.0 (M+1)

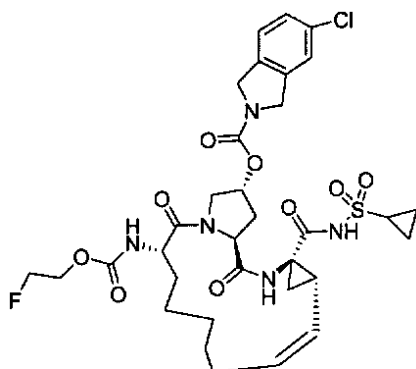
【1096】

(実施例3-98)

【1097】

【化228】

10



化合物AR00334222

20

【1098】

2,3-ジヒドロ-1H-イソインドールの代わりに5-クロロ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドールを使用した以外は、実施例3-28に記載した手順に従い、(1S,4R,6S,14S,18R)-5-クロロ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-カルボン酸4-シクロプロパンスルホニルアミノカルボニル-14-(2-フルオロ-エトキシカルボニルアミノ)-2,15-ジオキソ-3,16-ジアザ-トリシクロ[14.3.0.0^{4,6}]ノナデカ-7-エン-18-イルエステル(化合物AR00334222)を合成した。¹H NMR (400MHz, CD₃CN) δ 7.53 (bs, 1H)、7.20~7.33 (m, 3H)、5.93 (d, 1H)、5.67 (q, 1H)、5.32 (bs, 1H)、4.93~5.05 (m, 1H)、4.52~4.72 (m, 5H)、4.47 (t, 1H)、4.39 (t, 1H)、4.25~4.36 (m, 2H)、4.12~4.25 (m, 2H)、3.65~3.96 (m, 2H)、2.76~2.89 (m, 2H)、2.54 (bs, 1H)、2.22~2.44 (m, 3H)、1.67~1.76 (m, 1H)、1.13~1.60 (m, 10H)、0.91~1.13 (m, 4H).. MS m/z 737.9 (M+1)

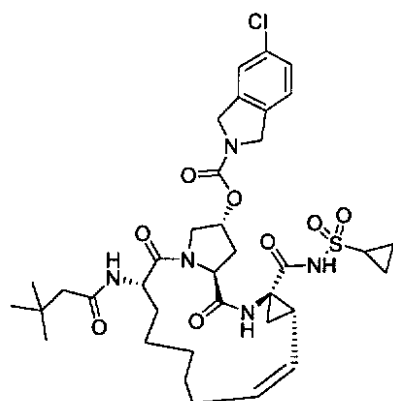
30

【1099】

(実施例3-99)

【1100】

【化229】



化合物AR00334225

40

【1101】

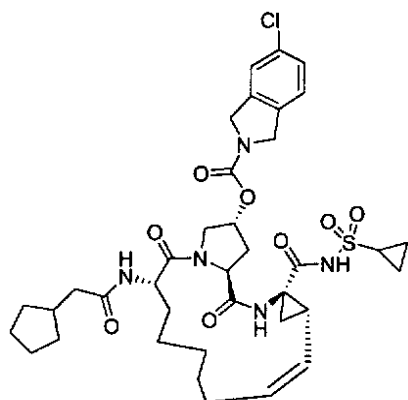
(4-メトキシ-フェニル)-アセチルクロリドの代わりに3,3-ジメチル-ブチリルクロリド

50

10

(实施例3-100)

【化 2 3 0】



20

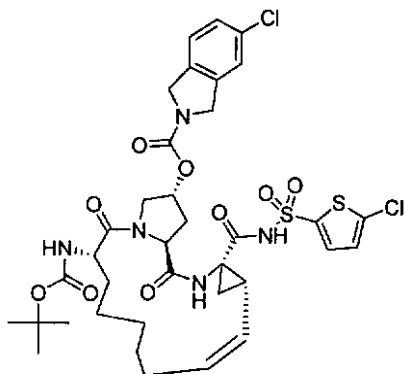
30

40

(实施例3-101)

【 1 1 0 6 】

【化 2 3 1】



化合物AR00340173

10

【 1 1 0 7 】

シクロプロパンスルホンアミドの代わりに5-クロロ-チオフエン-2-スルホン酸アミドを使用し、2,3-ジヒドロ-1H-イソインドールの代わりに5-クロロ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドールを使用した以外は、実施例3-6に記載した手順に従い、(1S,4R,6S,14S,18R)-5-クロロ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-カルボン酸14-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-(5-クロロ-チオフエン-2-スルホニルアミノカルボニル)-2,15-ジオキソ-3,16-ジアザ-トリシクロ[14.3.0.0^{4,6}]ノナデカ-7-エン-18-イルエステル(化合物AR00340173)を合成した。

¹H NMR (400MHz, CD₃CN) δ 8.07 (d, 1H)、7.50 (d, 1H)、7.16~7.32 (m, 3H)、6.98 (d, 1H)、5.86 (bs, 1H)、5.27~5.39 (m, 2H)、4.81~4.92 (m, 1H)、4.58~4.64 (m, 2H)、4.51~4.58 (m, 2H)、4.44 (t, 1H)、4.33 (d, 1H)、4.10~4.20 (m, 1H)、3.73~3.81 (m, 1H)、2.47 (bs, 1H)、2.16~2.41 (m, 3H)、1.63~1.77 (m, 2H)、1.47~1.57 (m, 2H)、1.07~1.47 (m, 17H)。MS m/z 724.1 (M+1-Boc)

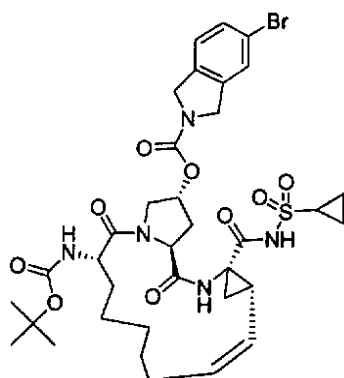
20

【 1 1 0 8 】

(実施例3-102)

【 1 1 0 9 】

【化 2 3 2】



化合物AR00340526

30

【 1 1 1 0 】

2,3-ジヒドロ-1H-イソインドールの代わりに5-ブロモ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドールを使用した以外は、実施例3-6に記載した手順に従い、1S,4R,6S,14S,18R)-5-ブロモ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-カルボン酸14-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-シクロプロパンスルホニルアミノカルボニル-2,15-ジオキソ-3,16-ジアザ-トリシクロ[14.3.0.0^{4,6}]ノナデカ-7-エン-18-イルエステル(化合物AR00340526)を合成した。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 10.31 (bs, 1H)、7.36~7.44 (m, 1H)、6.99~7.32 (m, 3H)、5.70 (q, 1H)、5.42~5.49 (m, 1H)、5.06~5.13 (m, 1H)、4.99 (t, 1H)、4.52~4.78 (m, 5H)、4.32~4.44 (m, 1H)、4.16~4.27 (m, 1H)、3.78~3.89 (m, 1H)、3.33~3.42 (m, 1H)、2.85~

50

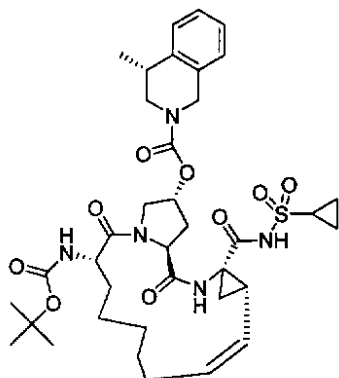
2.94 (m, 1H)、2.40~2.64 (m, 3H)、2.20~2.32 (m, 1H)、1.68~1.97 (m, 4H)、1.17~1.67 (m, 16H)、1.01~1.17 (m, 3H)、0.80~0.98 (m, 2H)。MS m/z 694.0 (M+1-Boc)。

【1 1 1 1】

(実施例3-103)

【1 1 1 2】

【化 2 3 3】



化合物AR00333462

【1 1 1 3】

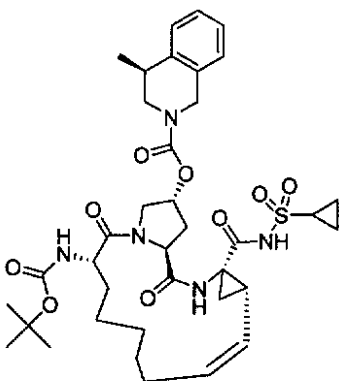
1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリンの代わりに4R-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリン(ラセミ体の代わりに鏡像異性的に純粋な出発物質を使用した以外は、実施例1-1 7aにおける手順と同様の手順に従い調製した)を使用した以外は、実施例3-1に記載した手順に従い、(1S,4R,6S,14S,18R)-4R-メチル-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボン酸 14-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-シクロプロパンスルホニルアミノカルボニル-2,15-ジオキソ-3,16-ジアザ-トリシクロ[14.3.0.0^{4,6}]ノナデカ-7-エン-18-イルエステル(化合物AR00333462)を合成した。MS m/z 642.2(M+1-Boc)

【1 1 1 4】

(実施例3-104)

【1 1 1 5】

【化 2 3 4】



化合物AR00333463

【1 1 1 6】

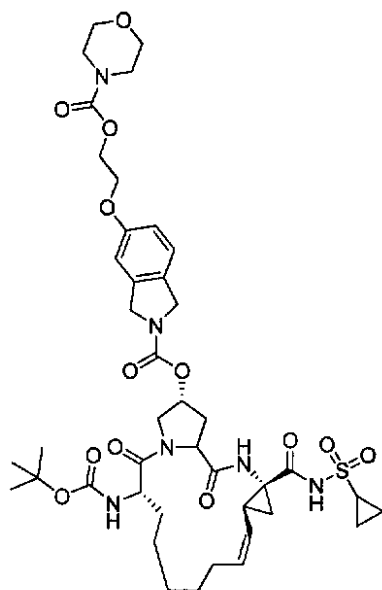
1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリンの代わりに4S-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリン(ラセミ体の代わりに鏡像異性的に純粋な出発物質を使用した以外は、実施例1-1 7aにおける手順と同様の手順に従い調製した)を使用した以外は、実施例3-1に記載した手順に従い、(1S,4R,6S,14S,18R)-4S-メチル-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボン酸 14-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-シクロプロパンスルホニルアミノカルボニル-2,15-ジオキソ-3,16-ジアザ-トリシクロ[14.3.0.0^{4,6}]ノナデカ-7-エン-18-イルエステル(化合物AR00333463)を合成した。MS m/z 642.2(M+1-Boc)

【 1 1 1 7 】

(実施例3-105)

【 1 1 1 8 】

【化 2 3 5】



化合物AR00345032

【 1 1 1 9 】

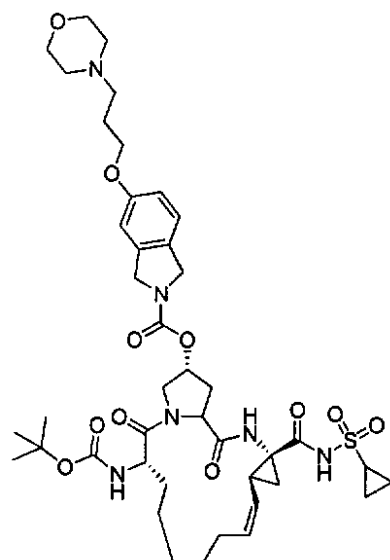
2,3-ジヒドロ-1H-イソインドールの代わりにモルホリン-4-カルボン酸2-(2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イルオキシ)-エチルエステル(J.Med.Chem.、2002年、45巻、26号、5771頁、調製方法D、およびBioorg.Med.Chem.Lett.、11巻、2001年、685～688頁に記載されている手順に従い調製した)を使用した以外は、実施例3-6に記載した手順に従い、(1S,4R,6S,14S,18R)-5-[2-(モルホリン-4-カルボニルオキシ)-エトキシ]-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-カルボン酸14-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-シクロプロパンスルホンルアミノカルボニル-2,15-ジオキソ-3,16-ジアザ-トリシクロ[14.3.0.0^{4,6}]ノナデカ-7-エン-18-イルエステル(化合物AR00345032)を合成した。MS(APCI-)：m/z 885.4(M-1)。

【 1 1 2 0 】

(実施例3-106)

【 1 1 2 1 】

【化 2 3 6】



化合物AR00345075

【1122】

2,3-ジヒドロ-1H-イソインドールの代わりに5-(3-モルホリン-4-イル-プロポキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール(J.Med.Chem., 2002年、45巻、26号、5771頁、調製方法D、およびBioorg.Med.Chem.Lett., 11巻、2001年、685~688頁に記載されている手順に従い調製した)を使用した以外は、実施例3-6に記載した手順に従い、(1S,4R,6S,14S,18R)-5-(3-モルホリン-4-イル-プロポキシ)-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-カルボン酸14-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-シクロプロパンスルホニルアミノカルボニル-2,15-ジオキソ-3,16-ジアザ-トリシクロ[14.3.0.0^{4,6}]ノナデカ-7-エン-18-イルエステル(化合物AR00345075)を合成した。MS(APCI-): m/z 855.6(M-1)。

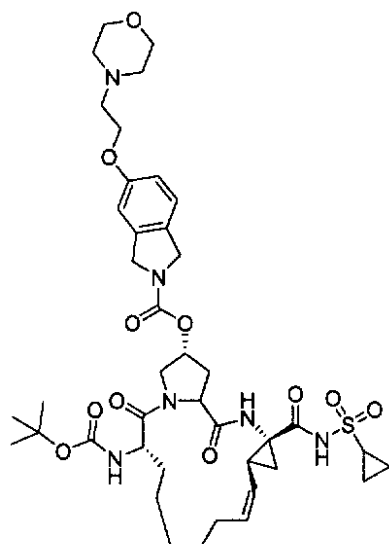
【1123】

10

(実施例3-107)

【1124】

【化237】



20

化合物AR00345090

【1125】

30

2,3-ジヒドロ-1H-イソインドールの代わりに5-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール(J.Med.Chem., 2002年、45巻、26号、5771頁、調製方法D、およびBioorg.Med.Chem.Lett., 11巻、2001年、685~688頁に記載されている手順に従い調製した)を使用した以外は、実施例3-6に記載した手順に従い、(1S,4R,6S,14S,18R)-5-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-カルボン酸14-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-シクロプロパンスルホニルアミノカルボニル-2,15-ジオキソ-3,16-ジアザ-トリシクロ[14.3.0.0^{4,6}]ノナデカ-7-エン-18-イルエステル(化合物AR00345090)を合成した。MS(APCI-): m/z 841.5(M-1)。

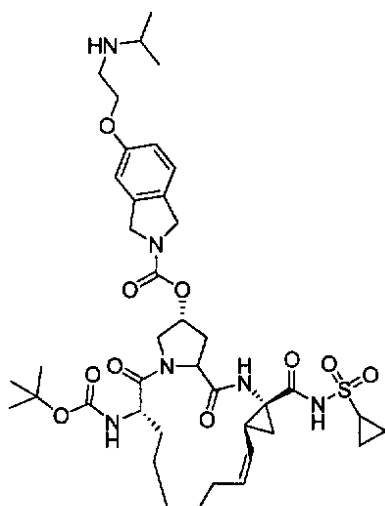
【1126】

(実施例3-108)

40

【1127】

【化 2 3 8】



化合物AR00345094

【1 1 2 8】

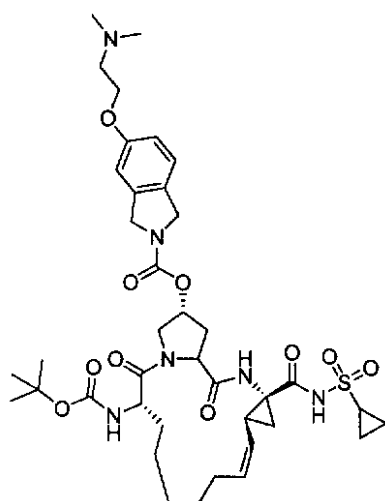
2,3-ジヒドロ-1H-イソインドールの代わりに[2-(2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イルオキシ)-エチル]-イソプロピル-アミン(J.Med.Chem., 2002年、45巻、26号、5771頁、調製方法D、およびBioorg.Med.Chem.Lett., 11巻、2001年、685～688頁に記載されている手順に従い調製した)を使用した以外は、実施例3-6に記載した手順に従い、(1S,4R,6S,14S,18R)-5-(2-イソプロピルアミノ-エトキシ)-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-カルボン酸14-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-シクロプロパンスルホニルアミノカルボニル-2,15-ジオキソ-3,16-ジアザ-トリシクロ[14.3.0.0^{4,6}]ノナデカ-7-エン-18-イルエステル(化合物AR00345094)を合成した。MS(APCI-)：m/z 813.5(M-1)。

【1 1 2 9】

(実施例3-109)

【1 1 3 0】

【化 2 3 9】



化合物AR00345095

【1 1 3 1】

2,3-ジヒドロ-1H-イソインドールの代わりに[2-(2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イルオキシ)-エチル]-ジメチル-アミン(J.Med.Chem., 2002年、45巻、26号、5771頁、調製方法D、およびBioorg.Med.Chem.Lett., 11巻、2001年、685～688頁に記載されている手順に従い調製した)を使用した以外は、実施例3-6に記載した手順に従い、(1S,4R,6S,14S,18R)-5-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-カルボン酸14-te

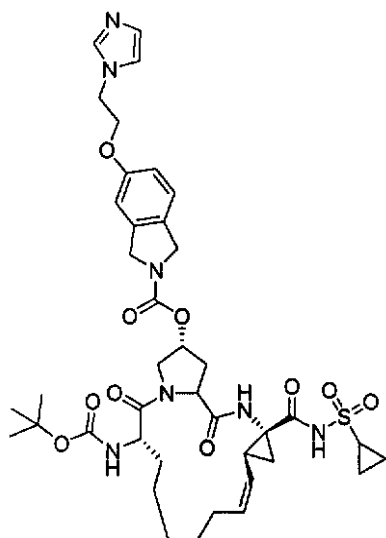
rt-ブトキシカルボニルアミノ-4-シクロプロパンスルホニルアミノカルボニル-2,15-ジオキソ-3,16-ジアザ-トリシクロ[14.3.0.0^{4,6}]ノナデカ-7-エン-18-イルエステル(化合物AR00345095)を合成した。MS(APCI-)：m/z 799.5(M-1)。

【1 1 3 2】

(実施例3-110)

【1 1 3 3】

【化 2 4 0】



化合物AR00345096

【1 1 3 4】

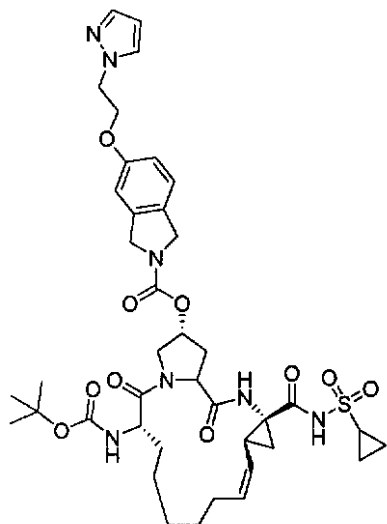
2,3-ジヒドロ-1H-イソインドールの代わりに5-(2-イミダゾール-1-イル-エトキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール(J.Med.Chem., 2002年、45巻、26号、5771頁、調製方法D、およびBioorg.Med.Chem.Lett., 11巻、2001年、685～688頁に記載されている手順に従い調製した)を使用した以外は、実施例3-6に記載した手順に従い、(1S,4R,6S,14S,18R)-5-(2-イミダゾール-1-イル-エトキシ)-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-カルボン酸14-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-シクロプロパンスルホニルアミノカルボニル-2,15-ジオキソ-3,16-ジアザ-トリシクロ[14.3.0.0^{4,6}]ノナデカ-7-エン-18-イルエステル(化合物AR00345096)を合成した。MS(APCI-)：m/z 822.5(M-1)。

【1 1 3 5】

(実施例3-111)

【1 1 3 6】

【化 2 4 1】



化合物AR00364924

【1137】

2,3-ジヒドロ-1H-イソインドールの代わりに5-(2-ピラゾール-1-イル-エトキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール(J.Med.Chem., 2002年、45巻、26号、5771頁、調製方法D、およびBioorg.Med.Chem.Lett., 11巻、2001年、685~688頁に記載されている手順に従い調製した)を使用した以外は、実施例3-6に記載した手順に従い、(1S,4R,6S,14S,18R)-5-(2-ピラゾール-1-イル-エトキシ)-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-カルボン酸14-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-シクロプロパンスルホニルアミノカルボニル-2,15-ジオキソ-3,16-ジアザ-トリシクロ[14.3.0.0^{4,6}]ノナデカ-7-エン-18-イルエステル(化合物AR00364924)を合成した。MS(APCI-): m/z 742.1 [(M-100)+18]。

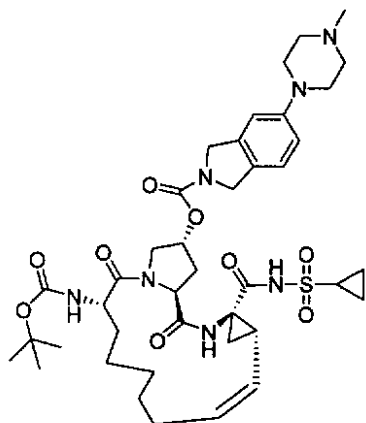
【1138】

10

(実施例3-112)

【1139】

【化242】



20

化合物AR00340495

【1140】

ステップ5における2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イルアミンを5-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール(J.Org.Chem., 2000年、65巻、1144~1157頁に記載した方法と同様の方法により調製した)に代え、実施例3-57に記載した方法と同様の方法により、(1S,4R,6S,14S,18R)-5-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-カルボン酸14-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-シクロプロパンスルホニルアミノカルボニル-2,15-ジオキソ-3,16-ジアザ-トリシクロ[14.3.0.0^{4,6}]ノナデカ-7-エン-18-イルエステル(化合物AR00340495)を合成した。¹H-NMR (400MHz, DMSO-d⁶): 7.72~7.40 (m, 1H)、7.22~7.05 (m, 1H)、6.95~6.70 (m, 2H)、5.55~5.45 (m, 1H)、5.35~5.22 (m, 2H)、4.62~4.50 (m, 4H)、4.40 (m, 1H)、4.30~4.08 (m, 2H)、4.0~3.89 (m, 1H)、3.10 (m, 3H)、2.65 (m, 1H)、2.42 (m, 3H)、2.33~2.20 (m, 6H)、1.85~1.50 (m, 5H)、1.42~1.0 (m, 14H)、0.82~0.55 (m, 4H)。MS (APCI+): 712.3 (MH⁺ - Boc)

30

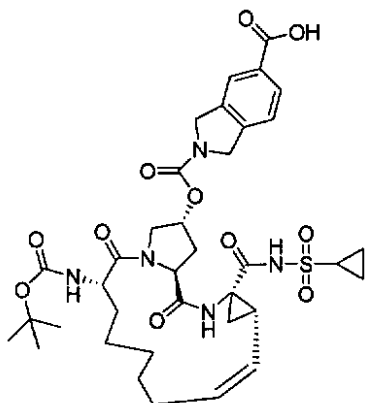
【1141】

40

(実施例3-113)

【1142】

【化 2 4 3】



化合物AR00365084

10

【 1 1 4 3】

本実施例からの生成物AR00365083を、THF-MeOH-H₂O混合物中でLiOHを用いて更に加水分解してAR00365084を得た以外は、実施例3-91に記載した手順と同様の手順に従い、(1S,4R,6S,14S,18R)-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2,5-ジカルボン酸2-(14-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-シクロプロパンスルホニルアミノカルボニル-2,15-ジオキソ-3,16-ジアザ-トリシクロ[14.3.0.0^{4,6}]ノナデカ-7-エン-18-イル)エステル(化合物AR00365084)を合成した。MS: 658(M - Boc)。

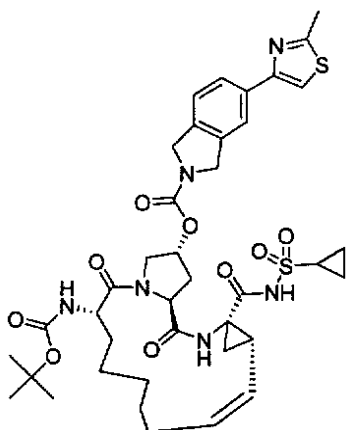
20

【 1 1 4 4】

(実施例3-114)

【 1 1 4 5】

【化 2 4 4】



化合物AR00364989

30

【 1 1 4 6】

ステップ5における2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イルアミンを5-(2-メチル-チアゾール-4-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドールに代え、実施例3-57に記載した方法と同様の方法により、(1S,4R,6S,14S,18R)-5-(2-メチル-チアゾール-4-イル)-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-カルボン酸14-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-シクロプロパンスルホニルアミノカルボニル-2,15-ジオキソ-3,16-ジアザ-トリシクロ[14.3.0.0^{4,6}]ノナデカ-7-エン-18-イルエステル(化合物AR00364989)を合成した。¹H NMR (400MHz, CD₃COCD₃) δ 10.69 (bs, 1H) 8.32 (bs, 1H)、7.94 (d, 1H) 7.88 (d, 1H) 7.70 (d, 1H) 7.34 (dd, 1H) 6.08~6.16 (m, 1H)、5.69 (q, 1H) 5.45 (bs, 1H) 5.00 (t, 1H) 4.58~4.81 (m, 5H)、4.44~4.53 (m, 1H)、4.12~4.21 (m, 1H)、3.83~3.91 (m, 1H)、2.86~2.97 (m, 1H)、2.57~2.71 (m, 1H)、2.33~2.54 (m, 3H)、1.81~1.96 (m, 2H)、1.75 (dd, 1H) 1.17~1.63 (m, 20H)、1.06~1.17 (m, 1H)、0.94~1.06 (m, 2H)。MS m/z 711.2 (M+1~100)。

40

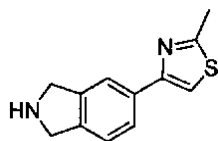
50

【 1 1 4 7 】

(実施例3-114a)

【 1 1 4 8 】

【化 2 4 5 】



【 1 1 4 9 】

ステップEにおいて代わりにチオアセトアミドを使用し、実施例3-115aのステップAからFの実験に従い、5-(2-メチル-チアゾール-4-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドールの合成を行った。

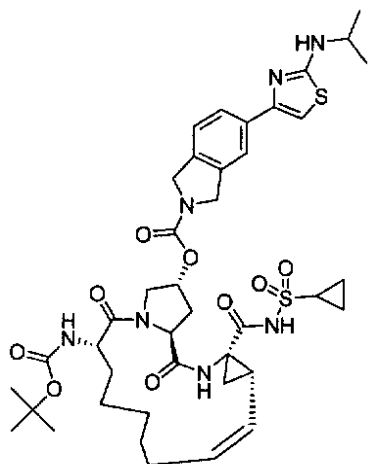
10

【 1 1 5 0 】

(実施例3-115)

【 1 1 5 1 】

【化 2 4 6 】



20

化合物AR00365019

30

【 1 1 5 2 】

ステップ5における2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イルアミンを[4-(2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル)-チアゾール-2-イル]-イソプロピル-アミンに代え、実施例3-57に記載した方法と同様の方法により、(1S,4R,6S,14S,18R)-5-(2-イソプロピルアミノ-チアゾール-4-イル)-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-カルボン酸14-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-シクロプロパンスルホニルアミノカルボニル-2,15-ジオキソ-3,16-ジアザ-トリシクロ[14.3.0.0^{4,6}]ノナデカ-7-エン-18-イルエステル(化合物AR00365019)を合成した。¹H NMR (400MHz, CD₃COCD₃) δ 10.69 (bs, 1H)、8.27~8.36 (m, 1H)、7.28~7.50 (m, 2H) 7.01~7.20 (m, 1H)、6.08~6.15 (m, 1H)、5.70 (q, 1H) 4.45 (bs, 1H) 4.94~5.05 (m, 1H)、4.68~4.76 (m, 4H)、4.59~4.64 (m, 1H) 4.45~4.53 (m, 1H)、4.10~4.20 (m, 1H)、3.81~3.90 (m, 1H) 3.65~3.76 (m, 1H)、2.86~2.98 (m, 1H)、2.63 (bs, 1H)、2.32~2.54 (m, 3H)、1.80~1.94 (m, 2H)、1.70~1.79 (m, 1H) 1.05~1.65 (m, 19H) 0.95~1.05 (m, 2H)。MS m/z 754.2 (M+1~100)。

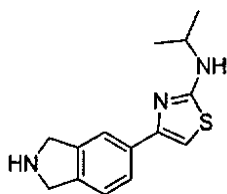
40

【 1 1 5 3 】

(実施例3-115a)

【 1 1 5 4 】

【化 2 4 7】



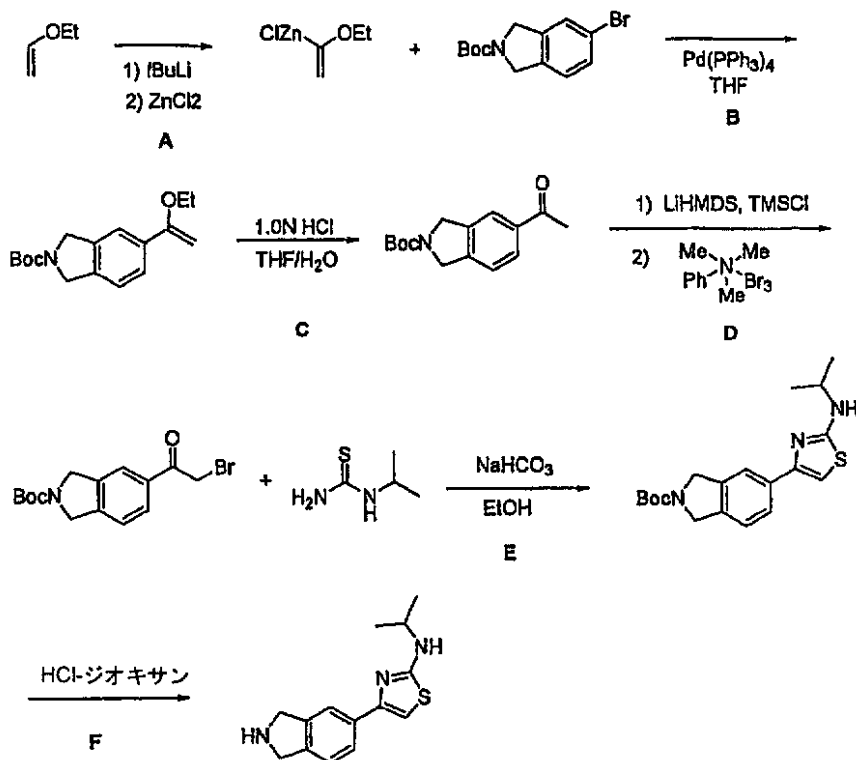
【 1 1 5 5】

[4-(2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-チアゾール-2-イル]-イソプロピル-アミンの合成を以下のスキームに示す。

10

【 1 1 5 6】

【化 2 4 8】



20

30

【 1 1 5 7】

A. THF(4mL)およびエチルビニルエーテル1mLの溶液に、 -78°C でt-BuLi(0.79mL、1.34mmol)を滴下した。溶液を室温に加熱し、30分間攪拌した。ZnCl₂のTHF0.5M溶液(3.02mL、1.51mmol)を滴下し、反応物を室温で30分間攪拌した。この混合物を更に精製せずに使用した。

【 1 1 5 8】

B. N₂下でTHFに溶解したアリールブロミド(0.200g、0.67mmol)およびPd(PPh₃)₄(39mg、0.33mmol)の溶液に、ステップAからの粗製のビニル亜鉛種をカヌーレ注入した。反応物を50 $^{\circ}\text{C}$ で36時間加熱し、次いでEtOAcを用いてAl₂O₃プラグを通して濾過し、濃縮すると、オイルが得られ、これを更に精製せずに使用した。

40

【 1 1 5 9】

C. ステップBからの粗製のオイルをTHF(2mL)および1.0NのHCl(2mL)に溶解し、1時間攪拌した。反応物をEtOAcに溶解し、分離し、有機層を飽和NaHCO₃およびブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮すると、オレンジ色のオイルが得られた。このオイルを5:1ヘキサン:EtOAcでクロマトグラフィーにかけると、白色固体が得られた(95mg、54%)。

【 1 1 6 0】

D. 1.0MのLiHMDS(4.0mL、4.0mmol)溶液に、N₂下、 -78°C でTMSCl(3.38mL、26.6mmol)を滴下した。この溶液に、THF(3mL)中のステップCからのケトンを加えた。反応物を -78°C で

50

30分間攪拌し、0℃に加温した。PTTB(1.10g、2.93mmol)を加え、反応物を0℃で30分間攪拌し、濃縮して固体とし、EtOAcおよび水に溶解した。有機物を水およびブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮し、5:1ヘキサン:EtOAcでオイルを精製すると、黄色固体が得られた(0.64g、71%)。

【1161】

E. プロモケトン(75mg、0.22mmol)、Na₂CO₃(37mg、0.44mmol)および1-イソプロピルチオ尿素(26mg、22mmol)のEtOHスラリー液を、30分間加熱還流させた。反応物をEtOAcに溶解し、分離し、有機層を飽和NaHCO₃およびブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、黄色オイルに濃縮した。3:1ヘキサン:MTBEでオイルを精製すると、透明オイルが得られた(77mg、97%)。

【1162】

F. ステップEからのBoc-アミンを、4NのHCl/ジオキサン(2.0mL)中で1時間攪拌し、濃縮して白色固体とした。この固体を0.1NのHClに溶解し、DCMで洗浄した。水層を1.0NのNaOHで塩基性化し、DCMで抽出し、乾燥させ、濃縮し、更に精製せずに使用した。

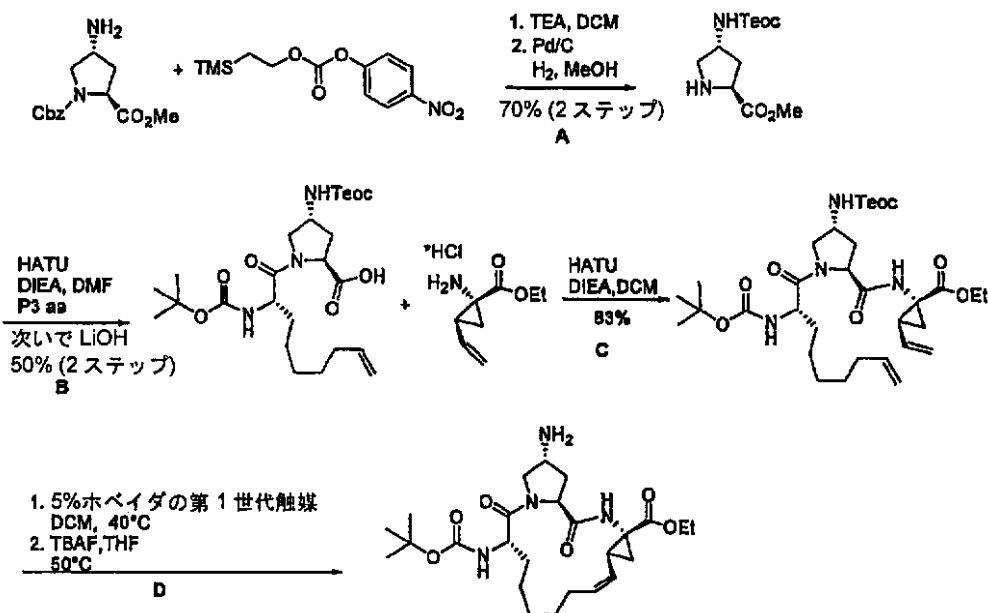
【1163】

4. 大環状アミノプロリン中間体の調製
(実施例4-1)

[(1S,4R,6S,14S,18R)-18-アミノ-14-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2,15-ジオキソ-3,16-ジアザ-トリシクロ[14.3.0.0^{4,6}]ノナデカ-7-エン-4-カルボン酸エチルエステルの合成]

【1164】

【化249】



【1165】

A. (2S,4R)-4-アミノ-1-[ベンジルオキシカルボニル]ピロリジン-2-メチルカルボキシレート塩酸塩(2.00g、2.34mmol)の塩化メチレン(25mL)溶液に、2-(トリメチルシリル)エチルp-ニトロフェニルカーボネート(1.98g、6.99mmol)およびトリエチルアミン(1.81mL、13.34mmol)を加えた。反応物を3日間攪拌し、シリカゲル上に置き、生成物を40%EtOAc/ヘキサンで溶離すると、無色オイルが得られた。このオイルをメタノール(20mL)に溶解し、水素ガスのバルーン下に炭素担持10%パラジウムと共に攪拌した。4時間攪拌後、反応物を濾過し、濃縮した。得られた固体を1NのHCl水溶液(75mL)に溶解し、塩化メチレン(75mL)で抽出した。水酸化ナトリウムを加えることにより水層を塩基性化し、塩化メチレン(100mL)で再び抽出した。両方の有機抽出物を合わせ、濃縮し、10%メタノール/塩化メチレンで溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより、得られた残渣を精製すると、茶色があった固体が得られた(1.29g、70%)。LCMS=289(H⁺)。

【1166】

B. 4(R)-(2-トリメチルシリルエチルカルボニルアミノ)-ピロリジン-2(S)-カルボン酸メチルエステル(1.29g、4.50mmol)、2(S)-tert-ブトキシカルボニルアミノ-ノナ-8-エン酸(1.22g、4.51mmol)、HATU(2.06g、5.41mmol)およびジイソプロピルエチルアミン(1.18mL、6.76mmol)のジメチルホルムアミド(10mL)溶液を終夜攪拌した。反応物を酢酸エチル(150mL)で希釈し、1NのHCl水溶液(2×100mL)で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィーにかけるとオイルが得られ、これをメタノール(5mL)中の水酸化リチウム(0.28g、6.76mmol)と共に2時間攪拌した。反応物を塩化メチレンで希釈し、1NのHCl水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濃縮すると、生成物1.2g(49%)が得られた。

10

【1167】

C. 1(R)-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2(S)-ビニル-シクロプロパンカルボン酸エチルエステル(0.70g、2.75mmol)に、4NのHCl/ジオキサン溶液(2.87mL、11.46mmol)を加えた。2時間攪拌後、反応物を濃縮すると、固体が得られた。この固体に、1-(2(S)-tert-ブトキシカルボニルアミノ-ノナ-8-エノイル)-4(R)-(2-トリメチルシリルエチルカルボニルアミノ)-ピロリジン-2(S)-カルボン酸(1.21g、2.29mmol)、HATU(1.05g、2.75mmol)およびジイソプロピルエチルアミン(1.60mL、9.17mmol)および塩化メチレン(10mL)を加え、反応物を室温で18時間攪拌した。反応物をシリカゲル上に導入し、50%酢酸エチル/ヘキサン溶液で溶離すると、生成物が無色オイルとして得られた(1.27g、83%)。665(H⁺)。

【1168】

20

D: 1-{[1-(2(S)-tert-ブトキシカルボニルアミノ-ノナ-8-エノイル)-4(R)-(2-トリメチルシリルエチルカルボニルアミノ)-ピロリジン-2(S)-カルボニル]-アミノ}-2(S)-ビニル-シクロプロパン-1-(R)-カルボン酸エチルエステル(1.27g、1.91mmol)の塩化メチレン(195mL)溶液を、溶液にN₂を吹き込むことにより1時間脱ガスした。ジクロロ(o-イソプロポキシフェニル-メチエン)(トリシクロヘキシルホスフィン)ルテニウム(II)(0.057g、0.096mmol)を加え、反応物を40℃で16時間攪拌した。反応物を濃縮し、シリカゲル上に導入し、50%酢酸エチル/ヘキサンで溶離した。得られたオイルをTBAF(THF中1.0M、2.87mL)で処理し、50℃に4時間加熱した。反応物をシリカゲル上に導入し、20%メタノール/塩化メチレンで溶離すると、黄褐色固体が得られた(0.65g、69%)。¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ 1.06~1.66 (m, 17H)、1.85~1.95 (m, 2H)、2.0~2.1 (m, 1H)、2.1~2.2 (m, 1H)、2.2~2.3 (m, 1H)、2.65~2.75 (M, 1H)、3.40 (m, 1H)、3.73~3.83 (m, 2H)、4.08~4.19 (m, 2H)、4.56 (m, 1H)、4.78 (d, J = 5.5Hz, 1H)、5.20 (t, J = 8.1Hz, 1H)、5.34 (d, J = 8.1Hz, 1H)、5.47 (dt, J = 4.5, 10.8Hz, 1H)、7.08 (s, 1H)。493(H⁺)。

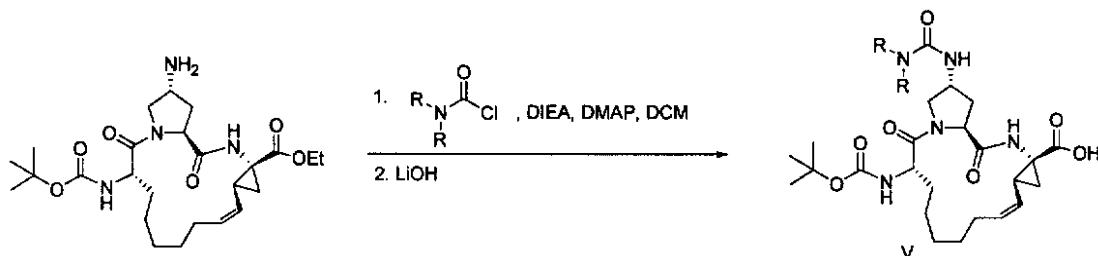
30

【1169】

5. 一般構造Vを有する化合物の調製

【1170】

【化250】



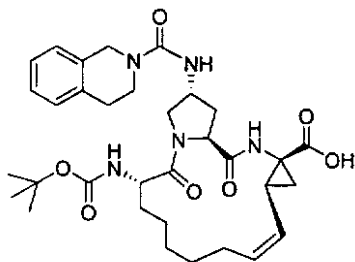
40

【1171】

(実施例5-1)

【1172】

【化 2 5 1】



化合物AR00287262

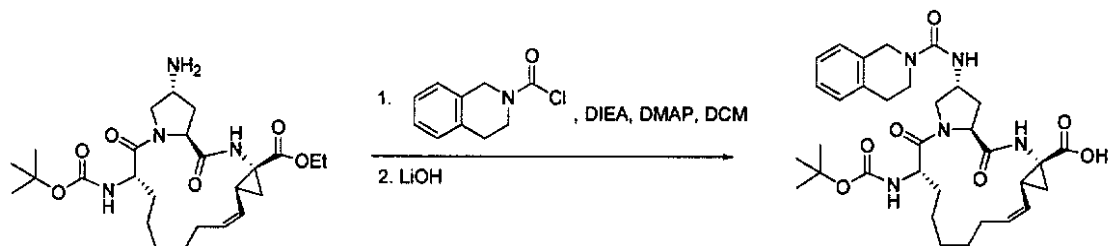
10

【 1 1 7 3】

[(1S,4R,6S,14S,18R)-14-tert-ブトキシカルボニルアミノ-18-[(3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボニル)-アミノ]-2,15-ジオキソ-3,16-ジアザ-トリシクロ[14.3.0.0^{4,6}]ノナデカ-7-エン-4-カルボン酸(化合物AR00287262)の合成]

【 1 1 7 4】

【化 2 5 2】



20

【 1 1 7 5】

3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボニルクロリド(0.030g、0.152mmol)、(1S,4R,6S,14S,18R)-18-アミノ-14-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2,15-ジオキソ-3,16-ジアザ-トリシクロ[14.3.0.0^{4,6}]ノナデカ-7-エン-4-カルボン酸エチルエステル(0.025g、0.050mmol)、DIEA(0.027mL、0.153mmol)および触媒量のDMAPの溶液を、塩化メチレン(0.3mL)中で18時間共に攪拌した。反応物をシリカゲル上に導入し、生成物を40%アセトン/ヘキサンで溶離し、白色固体として単離した。固体をメタノールに溶解し、水酸化リチウム(0.011g、0.254mmol)および1滴の水で処理した。5時間攪拌後、反応物を塩化メチレン(30mL)で希釈し、1NのHCl水溶液(30mL)、ブライン(30mL)で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濃縮すると、表題化合物が白色固体として得られた。LCMS =624(MH⁺)。 30

【 1 1 7 6】

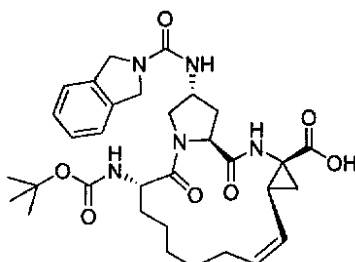
3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボニルクロリドを1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-カルボニルクロリドに代えて、実施例5-1に記載した手順を用いて、以下の化合物をさらに調製した。LCMS=610(H⁺)。

【 1 1 7 7】

(実施例5-2)

【 1 1 7 8】

【化 2 5 3】



化合物AR00298980

40

50

【1179】

3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボニルクロリドを1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-カルボニルクロリドに代えて、実施例5-1に記載した手順に従い、(1S,4R,6S,14S,18R)-14-tert-ブトキシカルボニルアミノ-18-[(1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-カルボニル)-アミノ]-2,15-ジオキソ-3,16-ジアザ-トリシクロ[14.3.0.0^{4,6}]ノナデカ-7-エン-4-カルボン酸(化合物AR00298980)を調製した。MS m/e 608.2(M-1)。

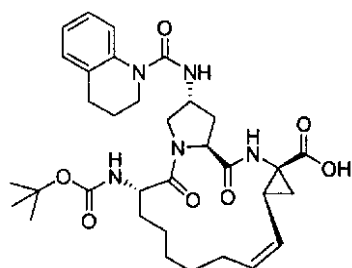
【1180】

(実施例5-3)

【1181】

【化254】

10



化合物AR00304160

【1182】

20

3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボニルクロリドを3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-カルボニルクロリドに代えて、実施例5-1に記載した手順に従い、(1S,4R,6S,14S,18R)-14-tert-ブトキシカルボニルアミノ-18-[(3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-カルボニル)-アミノ]-2,15-ジオキソ-3,16-ジアザ-トリシクロ[14.3.0.0^{4,6}]ノナデカ-7-エン-4-カルボン酸(化合物AR00304160)を調製した。MS m/e 524.3(M⁺+1-100)。

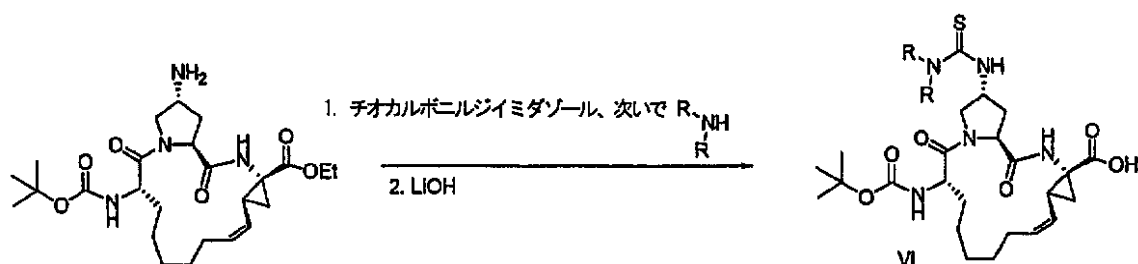
【1183】

6. 一般構造VIを有する化合物の調製

【1184】

【化255】

30



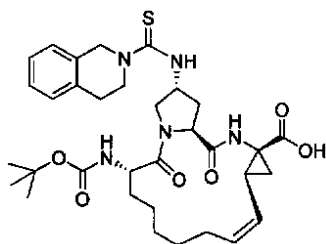
【1185】

(実施例6-1)

【1186】

【化256】

40



化合物AR00304010

【1187】

50

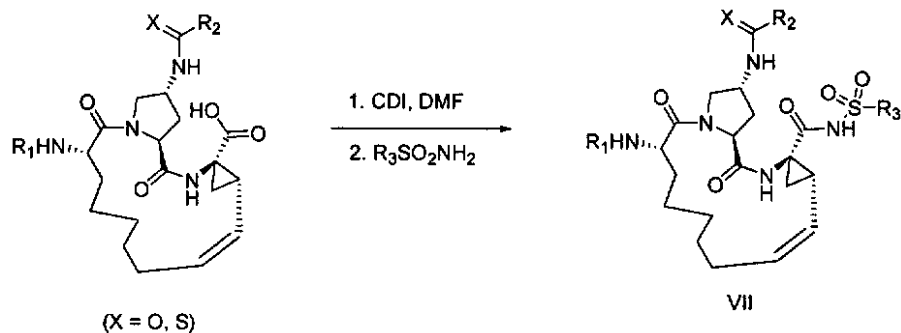
カルボニルジイミダゾールをチオカルボニルジイミダゾールに代えた以外は、実施例1-2のステップ4に記載した手順と同様の手順を用いて、(1S,4R,6S,14S,18R)-14-tert-ブトキシカルボニルアミノ-18-[(3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボチオイル)-アミノ]-2,15-ジオキソ-3,16-ジアザ-トリシクロ[14.3.0.0^{4,6}]ノナデカ-7-エン-4-カルボン酸(化合物AR00304010)を調製した。LCMS=640(H⁺)、MS m/e 640.1(M⁺+1)。

【1188】

7. 一般構造VIIを有する化合物の調製

【1189】

【化257】



10

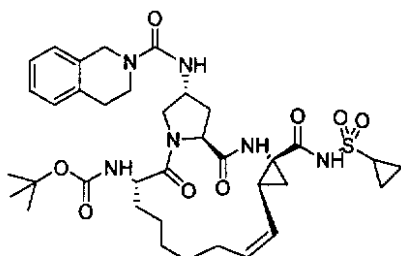
【1190】

(実施例7-1)

20

【1191】

【化258】



化合物AR00287266

30

【1192】

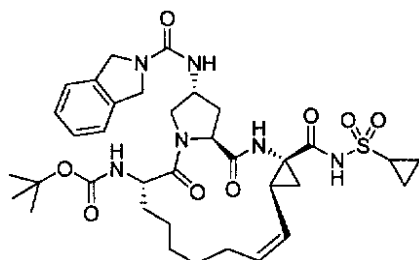
実施例5-1に記載した手順により調製した酸を出発物質として、実施例3-1に記載した手順と同様の手順に従い、(1S,4R,6S,14S,18R)-{4-シクロプロパンスルホニルアミノカルボニル-18-[(3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボニル)-アミノ]-2,15-ジオキソ-3,16-ジアザ-トリシクロ[14.3.0.0^{4,6}]ノナデカ-7-エン-14-イル}-カルバミン酸tert-ブチルエステル(化合物AR00287266)の合成を調製した。MS m/e 727.0(M⁺+1)。

【1193】

(実施例7-2)

【1194】

【化259】



化合物AR00304008

40

50

【1195】

実施例5-2に記載した手順により調製した酸を出発物質として、実施例3-1に記載した手順と同様の手順に従い、(1S,4R,6S,14S,18R)-{4-シクロプロパンスルホニルアミノカルボニル-18-[(1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-カルボニル)-アミノ]-2,15-ジオキソ-3,16-ジアザ-トリシクロ[14.3.0.0^{4,6}]ノナデカ-7-エン-14-イル}-カルバミン酸tert-ブチルエステル(化合物AR00304008)を調製した。MS m/e 613.2(M⁺+1-100)。

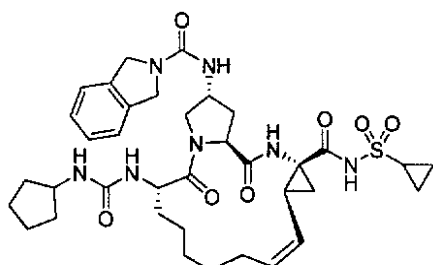
【1196】

(実施例7-3)

【1197】

【化260】

10



化合物AR00304014

【1198】

実施例7-4に記載した手順により調製したアシルスルホンアミドを出発物質として、実施例2-24に記載した手順と同様の手順に従い、(1S,4R,6S,14S,18R)-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-カルボン酸[14-(3-シクロペンチル-ウレイド)-4-シクロプロパンスルホニルアミノカルボニル-2,15-ジオキソ-3,16-ジアザ-トリシクロ[14.3.0.0^{4,6}]ノナデカ-7-エン-18-イル]-アミド(化合物AR00304014)を調製した。MS m/e 724.2(M⁺+1)。

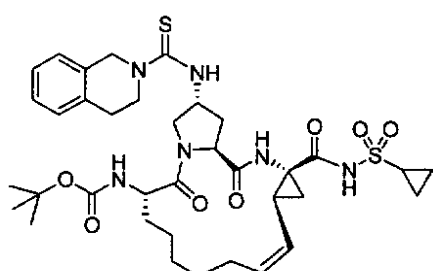
【1199】

(実施例7-4)

【1200】

【化261】

30



化合物AR00304012

【1201】

実施例6-1に記載した手順により調製した酸を出発物質として、実施例3-1に記載した手順と同様の手順に従い、(1S,4R,6S,14S,18R)-{4-シクロプロパンスルホニルアミノカルボニル-18-[(3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボチオイル)-アミノ]-2,15-ジオキソ-3,16-ジアザ-トリシクロ[14.3.0.0^{4,6}]ノナデカ-7-エン-14-イル}-カルバミン酸tert-ブチルエステル(化合物AR00304012)を調製した。MS m/e 743.0(M⁺+1)。

【1202】

(実施例8)

[NS3-NS4Aタンパク質分解酵素アッセイ]

NS4A-2とのNS3複合物形成

組換え型大腸菌またはバキュロウイルス完全長NS3をアッセイ緩衝液で3.33 μMに希釈し、この物質をエッペンドルフチューブに移液し、4℃の冷蔵庫内で水浴中に静置した。ア

50

ッセイ緩衝液中で8.3mMにしたNS4A-2の適切な量を、ステップ2.1.1における等容量のNS3(変換因子-3.8mg/272 μ Lアッセイ緩衝液)に加えた。この物質をエッペンドルフチューブに移液し、4°Cの冷蔵庫内で水浴中に静置した。

【1203】

4°Cに平衡後、等容量のNS3溶液とNS4A-2溶液とをエッペンドルフチューブ中で合わせ、手動のピペッターで穏やかに混合し、4°Cの水浴中で15分間混合物をインキュベートした。混合物中の最終濃度は、1.67 μ MのNS3、4.15mMのNS4A-2(NS4A-2が2485倍モル過剰)であった。

【1204】

4°Cで15分後、NS3/NS4A-2エッペンドルフチューブを除去し、室温の水浴中に10分間静置した。NS3/NS4A-2を適切な容量に等分し、-80°Cで貯蔵した(大腸菌NS3は2nMでアッセイに使用し、25 μ Lに等分し、BV NS3は3nMでアッセイに使用し、30 μ Lに等分した)。

【1205】

[NS3阻害アッセイ]

(ステップ2.2.5) 試料化合物をDMSOに溶解して10mMとし、次いでDMSO中2.5mM(1:4)になるよう希釈した。通常、2.5mM濃度で化合物をアッセイプレートに加え、希釈してアッセイ阻害曲線中50 μ Mの開始濃度を得た。化合物をアッセイ緩衝液中に連続的に希釈して、低濃度での試験溶液を得た。

【1206】

(ステップ2.2.6) 大腸菌NS3/NS4A-2を希釈して4nMのNS3にした(1:417.5の1.67 μ Mストックであり、1.67 μ Mストック18 μ L+アッセイ緩衝液7497 μ L)。

【1207】

BV NS3/NS4A-2を希釈して6nMのNS3にした(1:278.3の1.67 μ Mストックであり、1.67 μ Mストック24 μ L+アッセイ緩衝液6655 μ L)。

【1208】

(ステップ2.2.7) 手動のマルチチャンネルピペッターを用い、プレートに気泡が導入されないように注意しながら、黒色コスター96ウェルポリプロピレン製貯蔵プレートのウェルA01~H01に、アッセイ緩衝液50 μ Lを加えた。

【1209】

(ステップ2.2.8) 手動のマルチチャンネルピペッターを用い、プレートに気泡が導入されないように注意しながら、ステップ2.2.6からの希釈されたNS3/NS4A-2(50 μ L)をステップ2.2.7におけるプレートのウェルA02~H12に加えた。

【1210】

(ステップ2.2.9) 手動のマルチチャンネルピペッターを用い、プレートに気泡が導入されないように注意しながら、ステップ2.2.5における薬剤希釈プレート中のウェル25 μ Lを、ステップ2.2.8におけるアッセイプレート中の対応するウェルに移液した。マルチチャンネルピペッターの先端を、移液する化合物のそれぞれの列で交換した。

【1211】

(ステップ2.2.10) 手動のマルチチャンネルピペッターを用い、プレートに気泡が導入されないように注意しながら、それぞれのウェルにおいて75 μ Lの35 μ Lを5回吸引し分配することにより、ステップ2.2.9におけるアッセイプレートからのウェルを混合した。マルチチャンネルピペッターの先端を、混合するウェルのそれぞれの列で交換した。

【1212】

(ステップ2.2.11) プレートをポリスチレン製プレート蓋で覆い、NS3タンパク質分解酵素および試料化合物を含むステップ2.2.10からのプレートを、室温で10分間プレインキュベートした。

【1213】

ステップ2.2.11からのプレートをプレインキュベートしている間に、RETS1基質を15mLのポリプロピレン製遠心分離管中で希釈した。RETS1基質を8 μ Mに希釈した(1:80.75の646 μ Mストックであり、646 μ Mストック65 μ L+アッセイ緩衝液5184 μ L)。

10

20

30

40

50

【1 2 1 4】

ステップ2.2.11におけるプレートをプレインキュベートした後、手動の多重チャンネルを用いて、基質25 μ Lをプレート上の全てのウェルに加えた。ウェル内容物を、ウェル中の100 μ Lの65 μ Lを混合した以外は、ステップ2.2.10に示したように素早く混合した。

【1 2 1 5】

Molecular Devices SpectraMax Gemini XSプレートリーダーを用いて動力学モードでプレートを読み取った。読取機設定:読取時間:30分、間隔:36秒、読取:51、励起 λ :335nm、発光 λ :495nm、カットオフ:475nm、オートミックス:オフ、較正:一度、PMT:高、読取/ウェル:6、Vmax pts:21または28/51、反応の直線性の長さに依存して。

【1 2 1 6】

4パラメーターカーブフィッティング式を用いて IC_{50} を決定し、以下の K_m を用いて K_i に変換した。

完全長大腸菌NS3-2.03 μ M

完全長BVNS3-1.74 μ M

ここで、 $K_i = IC_{50} / (1 + [S] / K_m)$

【1 2 1 7】

[HCVサブゲノムレプリコンGS4.3中、選択可能な標識タンパク質であるネオマイシンリン酸転移酵素II(NPTII)のELISAによる定量化]

HuH-7肝臓癌細胞中で安定に維持されるHCVサブゲノムレプリコン(I377/NS3-3'、アクセッション番号.AJ242652)は、Lohmannら、Science、285巻、110~113頁、1999年により作成された。GS4.3と命名されたレプリコン含有細胞培養は、Dr. Christoph Seeger, the Institute for Cancer Research, Fox Chase Cancer Center, Philadelphia, Pennsylvaniaより得られた。

【1 2 1 8】

GS4.3細胞を、37°C、5%CO₂で、L-グルタミン200mM(100X)(Gibco25030-081)、非必須アミノ酸(NEAA)(Biowhittaker 13-114E)、熱失活した(HI) ウシ胎仔血清(FBS)(Hyclone SH3007.03)および750 μ g/mlのゲネチシン(G418)(Gibco10131-035)で補足したDMEM(Gibco11965-092)中で維持した。2~3日毎に細胞を1:3または4に再分割した。

【1 2 1 9】

アッセイの24時間前に、GS4.3細胞を集め、計数し、100 μ L標準維持培地(上記)中7500細胞/ウェルで96-ウェルプレート(コスター3585)にプレーティングし、上記条件でインキュベートした。アッセイを開始するために、培地を除去し、細胞をPBS(Gibco10010-023)で一度洗浄し、90 μ Lのアッセイ培地(DMEM、L-グルタミン、NEAA、10%HI FBS、非G418)を加えた。アッセイ培地中に10倍保存液(10 μ Mから56pMの最終濃度への3倍希釈、最終DMSO濃度1%)として阻害剤を作成し、10 μ Lを加えてウェルを複製し、プレートを振動混合し、72時間上記の通りにインキュベートした。

【1 2 2 0】

NPTII ELISAキットをAGDIA社より得た(ネオマイシンリン酸転移酵素IIのための化合物直接ELISA試験システム、PSP73000/4800)。いくつかの修飾を行い、製造業者使用説明書に従った。10倍のPEB-1溶解緩衝液を、500 μ MのPMSF(シグマP7626、イソプロパノール中50mMストック液)を含むように作成した。72時間のインキュベーション後、細胞をPBSで一度洗浄し、PMSFを含む150 μ LのPEB-1をウェル毎に加えた。プレートを室温で15分間激しく攪拌し、次いで-70°Cで凍結した。プレートを解凍し、溶液を完全に混合し、100 μ LをNPTII Elisaプレートに塗布した。標準曲線を作成した。DMSOで処理したコントロール細胞からの可溶化液をプールし、PMSFを含むPEB-1で連続的に希釈し、ELISAプレートのウェルを複製するために初期可溶化液量150 μ L~2.5 μ Lの範囲で塗布した。加えて、ブランクとして複製するために100 μ Lの緩衝液のみを塗布した。プレートをシールし、室温で2時間穏やかに攪拌した。捕捉インキュベーションに引き続き、プレートを300 μ LのPBS-T(0.5% Tween-20、PBS-TはELISAキット中で提供されていた)で5回洗浄した。検出のため、酵素コンジュゲート希釈剤MRS-2の希釈(5倍)をPBS-T中で1回行い、これに酵素コンジュゲート

10

20

30

40

50

AおよびBの1:100希釈液を使用説明書の通りに加えた。プレートを再度シールし、室温で2時間覆いながら攪拌してインキュベートした。次いで洗浄を繰り返し、室温のTMB基質100 μ Lを加えた。およそ30分間インキュベート(室温、攪拌、被覆)後、3M硫酸50 μ Lを用いて反応を停止した。Molecular Devices Versamaxプレートリーダー上450nmでプレートを読み取った。

【1 2 2 1】

DMSOで処理したコントロールのシグナルの百分率として阻害剤効果を表し、4変数式を用いて阻害曲線を計算した: $y=A+((B-A)/(1+((C/x)^D)))$ 、ここでCは最大半量活性または $E_{C_{50}}$ である。

【1 2 2 2】

[活性の例]

式中、

AはIC50またはEC50を示し、示すように50 μ M未満であり、
BはIC50またはEC50を示し、示したように10 μ M未満であり、
CはIC50またはEC50を示し、示したように1 μ M未満であり、
DはIC50またはEC50を示し、示したように0.1 μ M未満である。

【1 2 2 3】

【表 2 A】

表2

化合物	NS3-NS4A IC ₅₀	レプリコン EC ₅₀	化合物	NS3-NS4A IC ₅₀	レプリコン EC ₅₀
AR00220042	C	B	AR00301383	B	該当無し
AR00220122	A	該当無し	AR00301745	C	B
AR00226824	B	該当無し	AR00301746	D	D
AR00226825	B	該当無し	AR00301747	D	D
AR00247310	C	該当無し	AR00301749	C	B
AR00248687	C	該当無し	AR00301751	D	D
AR00248688	B	該当無し	AR00304000	C	B
AR00248689	C	該当無し	AR00304008	D	D
AR00254906	D	C	AR00304010	C	B
AR00261407	D	C	AR00304012	D	C
AR00261408	D	D	AR00304014	D	D
AR00261409	D	B	AR00304062	B	該当無し
AR00282131	D	D	AR00304063	C	B
AR00287262	B	該当無し	AR00304065	C	B
AR00287266	D	C	AR00304066	C	B
AR00291871	D	C	AR00304067	C	B
AR00291875	C	B	AR00304072	C	B
AR00294376	B	該当無し	AR00304073	C	B
AR00294377	C	B	AR00304074	C	B
AR00294378	C	B	AR00304075	C	B
AR00294381	D	D	AR00304076	D	C
AR00294382	C	該当無し	AR00304077	D	B
AR00294383	B	該当無し	AR00304078	D	C
AR00294384	C	B	AR00304079	D	C
AR00294980	B	該当無し	AR00304080	D	D
AR00298989	B	該当無し	AR00304081	D	C
AR00298990	B	該当無し	AR00304082	D	D
AR00298996	D	D	AR00304103	B	B
AR00298997	D	D	AR00304125	C	B
AR00301338	D	B	AR00304126	C	B
AR00304183	A	該当無し	AR00304127	C	B
AR00311814	D	B	AR00304154	B	該当無し
AR00311815	D	C	AR00304158	A	該当無し
AR00312023	C	該当無し	AR00304160	A	該当無し
AR00312024	D	D	AR00304161	D	D
AR00312025	D	D	AR00304162	D	D
AR00312026	D	D	AR00304163	D	D
AR00314578	C	該当無し	AR00320123	C	B
AR00314635	D	D	AR00320220	D	D
AR00314654	D	D	AR00320221	C	該当無し
AR00314656	D	D	AR00320222	D	B

10

20

30

40

【表 2 B】

表 2 続き

化合物	NS3-NS4A IC ₅₀	レプリコン EC ₅₀	化合物	NS3-NS4A IC ₅₀	レプリコン EC ₅₀
AR00314685	A	該当無し	AR00320403	D	C
AR00314719	D	D	AR00320445	B	該当無し
AR00315997	C	B	AR00320446	D	D
AR00315998	C	B	AR00320447	D	C
AR00315999	C	B	AR00320448	C	B
AR00320001	D	D	AR00320449	D	B
AR00320002	C	B	AR00320450	C	B
AR00320073	D	D	AR00320506	D	D
AR00320074	D	B	AR00320547	D	D
AR00320075	C	B	AR00320548	D	D
AR00320076	C	B	AR00320549	D	D
AR00320077	C	B	AR00320556	D	D
AR00320078	D	B	AR00320557	D	D
AR00320079	D	D	AR00320574	D	D
AR00320080	D	C	AR00320575	D	C
AR00320081	D	D	AR00320576	B	該当無し
AR00320082	D	D	AR00320577	C	B
AR00320119	D	D	AR00320578	D	D
AR00320120	D	D	AR00320579	D	D
AR00320121	D	D	AR00320580	D	D
AR00320122	C	B	AR00320581	D	D
AR00324375	C	C	AR00320582	D	D
AR00334286	D	D	AR00320774	D	C
AR00334385	D	D	AR00333833	D	D
AR00365387	D	D	AR00334191	D	D
AR00365425	D	該当無し	AR00340479	D	D
AR00365572	D	D	AR00365388	D	該当無し
AR00333802	D	D	AR00365426	D	B
AR00334188	D	C	AR00333801	D	D
AR00334248	D	C	AR00333803	D	C
AR00334250	D	D	AR00334247	D	C
AR00364266	D	C	AR00334249	D	C
AR00334339	D	D	AR00334341	D	D
AR00365438	D	D	AR00365427	D	D
AR00365349	C	C	AR00365193	D	D
AR00340303	D	C	AR00333842	C	B
AR00340156	D	C	AR00365381	C	C
AR00340188	D	C	AR00340122	D	C
AR00334399	D	D	AR00340178	D	D
AR00338070	D	D	AR00334314	D	D
AR00341649	D	D	AR00338066	D	D
AR00333224	B	該当無し	AR00338071	D	D
AR00333248	B	該当無し	AR00364936	D	C
AR00333277	B	該当無し	AR00333225	B	該当無し

10

20

30

40

【表 2 C】

表 2 続き

化合物	NS3-NS4A IC ₅₀	レプリコン EC ₅₀	化合物	NS3-NS4A IC ₅₀	レプリコン EC ₅₀
AR00365083	D	D	AR00333276	B	該当無し
AR00340494	D	D	AR00365369	D	C
AR00365252	D	C	AR00333831	D	D
AR00334220	D	C	AR00365082	D	C
AR00334225	D	C	AR00334218	D	D
AR00340173	D	B	AR00334222	D	D
AR00333462	D	D	AR00334226	D	D
AR00333463	D	D	AR00340526	D	D
AR00345032	D	D	AR00345075	D	C
AR00345090	D	D	AR00345094	D	D
AR00345095	D	D	AR00345096	D	D
AR00364924	D	D	AR00371946	D	該当無し
AR00371947	C	該当無し	AR00371948	D	該当無し
AR00340495	D	D	AR00365084	D	B
AR00364989	D	D	AR00365019	D	D

【 1 2 2 4 】

[特異性のアッセイ]

特異性アッセイで化合物を評価した際、式Iの化合物は、カテプシンB、キモトリプシン、トロンビン、または白血球エラスターゼには有効な阻害を示さない点で、選択的であることが見出された。

【 1 2 2 5 】

(実施例9)

[化合物の薬物動態分析]

[方法]

最初に化合物を合成し、上記実施例8に記載した通りに、蛍光発生的NS3/4タンパク質分解酵素アッセイおよび細胞に基づくHCVレプリコンシステムにおける有効性(IC₅₀)を試験した。次いで、20nM未満で有効性を有する化合物から代謝的に安定な化合物を設計する方向づけのためのインビトロでのヒト肝ミクロソーム(HLM)と肝細胞安定性研究とあわせて、ラットにおけるIV投与とそれに続く血漿薬物動態分析を用いた。次に、これらの情報は、薬剤様物理的性質のために更に最適化され、肝臓、心臓および血漿濃度を評価するために経口用量でラットに投与された。

【 1 2 2 6 】

ラットへの単一の3mg/kg経口用量に続けて長時間の肝臓クリアランスについて、化合物を試験した。投与後8時間での肝臓中の濃度が、レプリコンアッセイ(レプリコンEC₅₀)において最大阻害の50%を阻害するために有効な化合物の濃度よりも少なくとも100倍高いことを示した全ての化合物に関して、7日間で30mg/kgまでの経口BIDの用量を用いて、追加の毒性試験をラットに行った。

【 1 2 2 7 】

[結果]

化合物AR294381、AR261408、AR333833およびAR334191では、およそ2nMのレプリコンEC₅₀値が得られ、ラット、イヌおよびヒト肝細胞インキュベーションアッセイにおいてインビトロで安定性を示し、このデータより、肝臓からのクリアランスが低度から中程度であると予測される。加えて、これらの化合物は、他のセリンタンパク質分解酵素のパネルに対して高い選択性を示し、最高濃度での試験(10 μM)においてさえ、チトクロムP450イソ型またはhERGチャンネル活性に対して有意な阻害を示さなかった。

【 1 2 2 8 】

化合物AR294381、AR261408、AR333833およびAR334191では、ラットに対して30mg/kgの単一経口用量で、それぞれのレプリコンEC₅₀値よりも少なくとも200倍を超える濃度が、投与後24時間で肝臓中に得られた。

【1 2 2 9】

化合物AR334191では、同一動物における肝臓濃度よりも、これらと動態学的に関連して、2桁低い心臓および血漿濃度が得られた。臨床学的により適切な経口用量(3mg/kg)において、化合物AR334191では、投薬後8時間での肝臓中の濃度が、その化合物のレプリコンEC₅₀値よりも100倍以上であった。7日間30mg/kgの経口BID用量で化合物AR334191に曝露させた後でも、臨床化学において死亡、体重変化、または異常が、処置された動物には観測されなかった。

10

【1 2 3 0】

[結論]

HCV NS3タンパク質分解酵素の有効で、代謝的に安定で、経口可能な小分子阻害剤を開発した。中程度の経口用量濃度(3mg/kg)で、これらの化合物は、投薬後8時間で高い肝臓濃度(それぞれのレプリコンEC₅₀値よりも100倍高い)を示す。血漿および心臓への曝露は、肝臓中で観測される曝露よりも最大2桁低い程度であり、このような低い濃度は潜在的な全身性毒性問題を最小化する。

【1 2 3 1】

化合物AR334191は、7日間30mg/kgBIDで投薬した際にラットに毒性を示さず、本化合物のレプリコンEC₅₀値よりも100倍多い肝臓濃度をもたらす推定上の有効用量(3mg/kg)よりも少なくとも10倍高い安全マージンを提供する。

20

フロントページの続き

- (74)代理人 100108453
弁理士 村山 靖彦
- (74)代理人 100110364
弁理士 実広 信哉
- (72)発明者 ローレンス・エム・ブラット
アメリカ合衆国・カリフォルニア・94121・サンフランシスコ・ショアビュー・10
- (72)発明者 スティーブン・マーク・ウェングロースキー
アメリカ合衆国・コロラド・80301・ボウルダー・オニール・パークウェイ・#35S・3035
- (72)発明者 スティーブン・ウェイド・アンドリュース
アメリカ合衆国・コロラド・80501・ロングモント・ケントメア・ドライブ・2020
- (72)発明者 ユートン・ジャン
アメリカ合衆国・コロラド・80501・ロングモント・バトン・ロック・ドライブ・1147
- (72)発明者 エイプリル・レイン・ケネディ
アメリカ合衆国・コロラド・80218・デンバー・エマーソン・ストリート・1225・アパートメント・エー
- (72)発明者 ケヴィン・ロナルド・コンドロスキー
アメリカ合衆国・コロラド・80020・ブルームフィールド・フォックス・リッジ・ドライブ・13892
- (72)発明者 ジョン・アンソニー・ジョシー
アメリカ合衆国・コロラド・80503・ロングモント・バーガンディー・ドライブ・7173
- (72)発明者 ピーター・ジョン・ステンゲル
アメリカ合衆国・コロラド・80503・ロングモント・ケンブリッジ・ドライブ・1525
- (72)発明者 マチエンダー・アール・マドゥル
アメリカ合衆国・コロラド・80516・エリー・ハウク・ストリート・1842
- (72)発明者 ジョージ・アンドリュース・ドハーティー
アメリカ合衆国・コロラド・80027・スペリオール・ケオタ・レーン・1830
- (72)発明者 ベンジャミン・ティー・ウッダード
アメリカ合衆国・コロラド・80403・ゴールデン・イーグル・コート・109

審査官 高堀 栄二

- (56)参考文献 特表2002-542160 (JP, A)
国際公開第03/053349 (WO, A1)
国際公開第03/064455 (WO, A1)
国際公開第03/066103 (WO, A1)
Angew. Chem. Int. Ed. Engl., Vol. 42, No. 12 (2003. Mar.) p. 1356-1360

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
CA/REGISTRY(STN)
BIOSIS/WPIDS(STN)