

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2008-521934

(P2008-521934A)

(43) 公表日 平成20年6月26日(2008.6.26)

(51) Int.Cl.

A61K 45/00 (2006.01)
A61K 31/4402 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61P 31/18 (2006.01)

F 1

A 61 K 45/00
A 61 K 31/4402
A 61 P 43/00 121
A 61 K 31/506
A 61 P 31/18

テーマコード(参考)

4 C 08 4
4 C 08 6

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 51 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2007-544571 (P2007-544571)
(86) (22) 出願日 平成17年12月2日 (2005.12.2)
(85) 翻訳文提出日 平成19年7月26日 (2007.7.26)
(86) 國際出願番号 PCT/US2005/043782
(87) 國際公開番号 WO2006/060731
(87) 國際公開日 平成18年6月8日 (2006.6.8)
(31) 優先権主張番号 60/632,945
(32) 優先日 平成16年12月3日 (2004.12.3)
(33) 優先権主張国 米国(US)

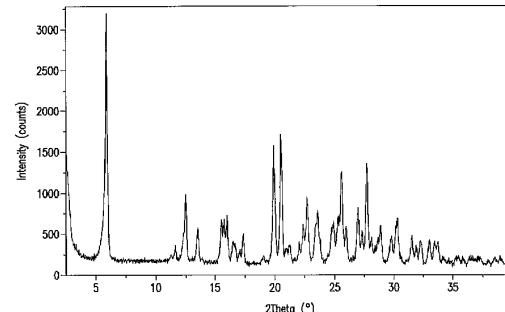
(71) 出願人 390023526
メルク エンド カムパニー インコーポ
レーテッド
M E R C K & C O M P A N Y I N C
O P O R A T E D
アメリカ合衆国、ニュージャージィ、ロー
ウエイ、イースト リンカーン アヴェニ
ュー 126
(74) 代理人 100062007
弁理士 川口 義雄
(74) 代理人 100114188
弁理士 小野 誠
(74) 代理人 100140523
弁理士 渡邊 千尋

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 U G T 1 A 1 によって代謝される薬物の薬物動態を改善するためのアタザナビルの使用

(57) 【要約】

UGT1A1によって直接代謝される経口投与薬の薬物動態を改善するために、薬物治療を必要とする哺乳動物に該薬物または医薬として許容されるその塩とアタザナビルまたは医薬として許容されるその塩との組合せを経口投与する段階を含む方法。



【特許請求の範囲】

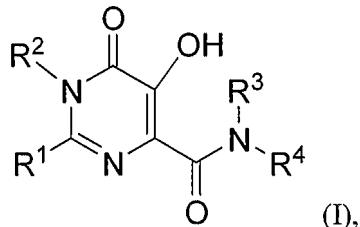
【請求項1】

薬物治療を必要とする哺乳動物に当該薬物または医薬的に許容されるその塩とアタザナビルまたは医薬的に許容されるその塩との組合せを有効量で投与する段階を含む、UGT1A1によって直接代謝される経口投与薬物の薬物動態の改善方法。

【請求項2】

UGT1A1によって直接代謝される薬物が式I:

【化1】



10

[式中、

R¹は、

- (1) N(R^A) - C(=O) - N(R^C) R^D、
- (2) N(R^A) - C(=O) - C₁₋₆アルキレン - N(R^C) R^D、
- (3) N(R^A) SO₂R^B、
- (4) N(R^A) SO₂N(R^C) R^D、
- (5) N(R^A) - C(=O) - C₁₋₆アルキレン - SO₂R^B、
- (6) N(R^A) - C(=O) - C₁₋₆アルキレン - SO₂N(R^C) R^D、
- (7) N(R^A) C(=O)C(=O)N(R^C) R^D、
- (8) N(R^A) - C(=O) - HetA、
- (9) N(R^A) C(=O)C(=O) - HetA、または、
- (10) HetB

20

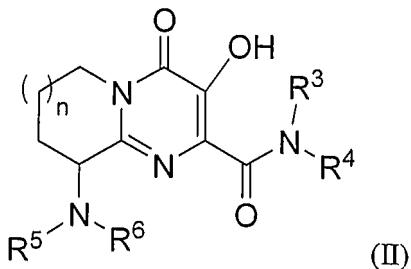
で置換されたC₁₋₆アルキルであり、

R²は-C₁₋₆であり、

30

あるいは、R¹とR²とが一緒に式Iの化合物が式II:

【化2】



40

の化合物となるように結合しており、

R³は-HまたはC₁₋₆アルキルであり、

R⁴はアリールで置換されたC₁₋₆アルキルであり、前記アリールは場合によっては、おののが独立にハロゲン、-OH、-C₁₋₄アルキル、-C₁₋₄アルキル-O-R^A、-C₁₋₄ハロアルキル、-O-C₁₋₄アルキル、-O-C₁₋₄ハロアルキル、-CN、-NO₂、-N(R^A)R^B、-C₁₋₄アルキル-N(R^A)R^B、-C(=O)N(R^A)R^B、-C(=O)R^A、-CO₂R^A、-C₁₋₄アルキル-CO₂R^A、-OCO₂R^A、-SR^A、-S(=O)R^A、-SO₂R^A、-N(R^A)SO₂R^B、-SO₂N(R^A)R^B、-N(R^A)C(=O)R^B、-N(R^A)CO₂R^B、

50

- C₁ - 4 アルキル - N (R^A) CO₂ R^B、隣り合う 2 個の環炭素原子に結合したメチレンジオキシ、フェニルまたは - C₁ - 4 アルキル - フェニルである 1 - 4 個の置換基で置換されており、

R⁵ は、

- (1) N (R^A) - C (= O) - N (R^C) R^D、
- (2) N (R^A) - C (= O) - C₁ - 6 アルキレン - N (R^C) R^D、
- (3) N (R^A) SO₂ R^B、
- (4) N (R^A) SO₂ N (R^C) R^D
- (5) N (R^A) - C (= O) - C₁ - 6 アルキレン - SO₂ R^B、
- (6) N (R^A) - C (= O) - C₁ - 6 アルキレン - SO₂ N (R^C) R^D、
- (7) N (R^A) C (= O) C (= O) N (R^C) R^D、
- (8) N (R^A) - C (= O) - Het A、または、
- (9) N (R^A) C (= O) C (= O) - Het A であり、

R⁶ は - H または - C₁ - 6 アルキルであり、

n は 1 または 2 に等しい整数であり、

R^A のおのののは独立に - H または - C₁ - 6 アルキルであり、

R^B のおのののは独立に - H または - C₁ - 6 アルキルであり、

R^C および R^D のおのののは独立に - H または - C₁ - 6 アルキルであるか、または、それらが結合した窒素と共に、R^C および R^D に結合した窒素に加えて N、O および S から選択されたヘテロ原子を場合によっては含有する 5 - または 6 - 員の飽和複素環を形成しており、S は場合によっては S (O) または S (O)₂ に酸化されており、飽和複素環は場合によっては 1 または 2 個のアルキル基で置換されており、

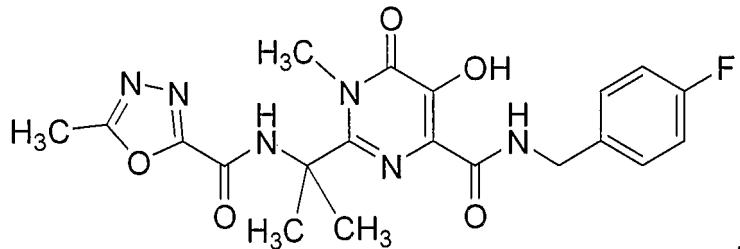
Het A は N、O および S から独立に選択された 1 - 4 個のヘテロ原子を含有する 5 - または 6 - 員の芳香族複素環であり、芳香族複素環は場合によっては、おののが独立に - C₁ - 4 アルキル、- C₁ - 4 ハロアルキル、- O - C₁ - 4 アルキル、- O - C₁ - 4 ハロアルキルまたは CO₂ R^A である 1 または 2 個の置換基で置換されており、

Het B は N、O および S から独立に選択された 1 - 4 個のヘテロ原子を含有する 5 - から 7 - 員の飽和複素環であり、S のおのののは場合によっては S (O) または S (O)₂ に酸化されており、複素環は場合によっては、おののが独立にハロゲン、- C₁ - 4 アルキル、- C₁ - 4 フルオロアルキル、- C (O) - C₁ - 4 アルキルまたは OH 置換 - C₁ - 4 アルキルである 1 - 3 個の置換基で置換されている】

の化合物または医薬的に許容されるその塩である請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

薬物が化合物 A であるかまたは医薬的に許容されるその塩であり、化合物 A が
【化 3】



である請求項 2 に記載の方法。

【請求項 4】

アタザナビルが、アタザナビル非存在下で投与された化合物 A の薬物動態に対して化合物 A の薬物動態を少なくとも約 10 % だけ改善するために十分な量で併用投与される請求項 3 に記載の方法。

【請求項 5】

併用投与される化合物 A の 1 日用量が体重 1 kg あたり約 5 mg / kg - 約 10 mg /

10

20

30

40

50

$k\ g$ の範囲であり、併用投与されるアタザナビルの 1 日用量が体重 $1\ k\ g$ あたり約 $2\ mg$ / $k\ g$ - 約 $10\ mg$ / $k\ g$ の範囲である請求項 3 に記載の方法。

【請求項 6】

アタザナビルは、単独投与されたときに H I V 感染または A I D S の治療有効量よりも少ない量で併用投与される請求項 3 に記載の方法。

【請求項 7】

併用投与される化合物 A の 1 日用量が体重 $1\ k\ g$ あたり約 $5\ mg$ / $k\ g$ - 約 $10\ mg$ / $k\ g$ の範囲であり、併用投与されるアタザナビルの 1 日用量が体重 $1\ k\ g$ あたり約 $2\ mg$ / $k\ g$ - 約 $5\ mg$ / $k\ g$ の範囲である請求項 3 に記載の方法。

【請求項 8】

併用投与される化合物 A の 1 日用量が約 $5\ mg$ / $k\ g$ - 約 $10\ mg$ / $k\ g$ の範囲であり、併用投与されるアタザナビルの 1 日用量が $400\ mg$ 未満である請求項 3 に記載の方法。

【請求項 9】

疾患または状態の治療または予防に有効であり U G T 1 A 1 によって直接代謝される医薬または医薬的に許容されるその塩と、アタザナビルまたは医薬的に許容されるその塩とを含み、前記薬物とアタザナビルとのおののが前記薬物の治療効果または予防効果を与える量で使用される哺乳動物に経口投与するための医薬組合せ。

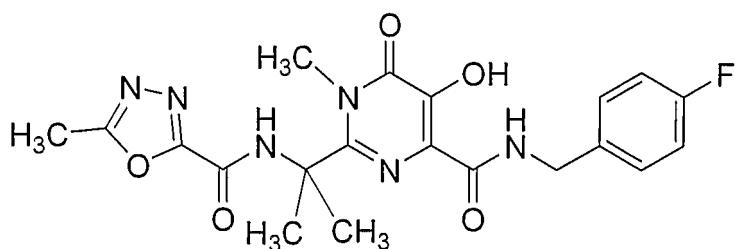
【請求項 10】

U G T 1 A 1 によって直接代謝される H I V インテグラーゼインヒビターが請求項 5 に記載の式 I の化合物または医薬的に許容されるその塩である請求項 9 に記載の組合せ。

【請求項 11】

U G T 1 A 1 によって直接代謝される H I V インテグラーゼインヒビターが化合物 A または医薬的に許容されるその塩であり、化合物 A が

【化 4】



である請求項 10 に記載の組合せ。

【請求項 12】

アタザナビルが、アタザナビル非存在下で投与された化合物 A の薬物動態に対して化合物 A の薬物動態を少なくとも約 10% だけ改善するために十分な量で併用投与される請求項 11 に記載の組合せ。

【請求項 13】

併用投与される化合物 A の 1 日用量が体重 $1\ k\ g$ あたり約 $5\ mg$ / $k\ g$ - 約 $10\ mg$ / $k\ g$ の範囲であり、併用投与されるアタザナビルの 1 日用量が体重 $1\ k\ g$ あたり約 $2\ mg$ / $k\ g$ - 約 $10\ mg$ / $k\ g$ の範囲である請求項 11 に記載の組合せ。

【請求項 14】

アタザナビルは、単独投与されたときに H I V 感染または A I D S の治療有効量よりも少ない量で併用投与される請求項 11 に記載の組合せ。

【請求項 15】

組合せが医薬的に許容される担体をさらに含む单一医薬組成物である請求項 9 から 14 のいずれか一項に記載の組合せ。

【発明の詳細な説明】

10

20

30

40

50

【技術分野】

【0001】

本発明は、UDP-グルクロノシル-トランスフェラーゼアイソフォーム1A1(UGT1A1)によって代謝される経口投与薬物の薬物動態を改善するために、薬物をアタザナビルと併用投与する方法を目的とする。本発明はまた、HIVインテグラーゼの阻害、HIV感染の治療および予防、AIDSの治療、予防および発症遅延のために、UGT1A1によって代謝されるHIVインテグラーゼインヒビターをアタザナビルと併用して経口投与する方法を目的とする。

【背景技術】

【0002】

UDP-グルクロノシルトランスフェラーゼ(UGT)は、内因性化学物質および非生体内化学物質のグルクロニデーションを触媒する酵素ファミリーである。すなわち、UGTは、グルクロン酸基が補因子ウリジンジホスフェート-グルクロン酸から基質に転移することを触媒する。一般に転移は求核性O、NまたはSヘテロ原子に対して生じる。基質はフェーズI反応(例えば、P450依存性酸化代謝)によって機能化された生体異物、ならびに、ビリルビン、ステロイドホルモンおよび甲状腺ホルモンのような内因性化合物を含む。グルクロニデーションは一般にはフェーズII代謝(P450依存性酸化代謝後に生じるフェーズ)と分類されるが、多くの化合物はグルクロニドを形成できる機能基をすでに所有しているので事前の酸化が不要である。グルクロニデーション産物は基質の分子量が小さいとき(約250グラム未満)は尿に排泄されるが、それ以上の大きさのグルクロニド化基質は胆汁に排泄される。

10

20

20

【0003】

UGTは、薬物除去(例えば、非ステロイド系抗炎症薬、オピオイド、抗ヒスタミン、抗精神病薬および抗鬱薬)、ベンゾ(ア)ピレンのような環境汚染物質の解毒、アンドロゲン、エストロゲン、プロゲスチンおよびレチノイドのホルモンレベルの調節、ヘム分解産物ビリルビンの除去、のようないくつかの重要な代謝機能に基幹的な役割を果たす。

【0004】

UGTは、肝臓、腎臓、腸、皮膚、脳、脾臓および鼻腔粘膜のミクロソームに局在し、それらの場所で小胞体膜に対してシトクロムP450酵素およびフラビン-含有モノオキシゲナーゼと同じ側に存在し、したがって、フェーズI薬物代謝産物に接近するため理想的な位置に存在する。薬物代謝に関するUGTは2つの遺伝子ファミリーUGT1およびUGT2によってコードされている。多くの生体異物代謝を行うヒト肝臓で発現されるUGT1ファミリーの構成員はUGT1A1、1A3、1A4、1A6および1A9である。UDP-グルクロノシル-トランスフェラーゼアイソフォーム1A1(UGT1A1)はビリルビンのグルクロニデーションを触媒する。

30

【0005】

ある種のHIVインテグラーゼインヒビターを含むいくつかの経口投与薬はUGT1A1によって直接代謝されるが、これは薬物動態に逆効果となるので、そうでないときに必要または好適であるよりも頻繁なおよび/または多量の投与が必要になる。頻繁な投与(例えば1日に3回以上の投与)が必要なとき、患者は意図的にまたは不注意で薬物の用法を守れないことがある。また多量の投与は副作用および/または中毒作用の増加という結果につながる。このような薬物がUGT1A1代謝作用を阻害する物質と共に投与されたときその薬物動態が改善されるので、薬物の投与頻度を削減できる。また、UTG1A1阻害物質との併用投与によって薬物動態の改善が得られるとより少ない用量で使用できるようになり、副作用および中毒作用が生じたりおよび/または重篤になったりする事態を減らしたり無くしたりできる。従って、UGT1A1によって代謝される薬物の薬物動態を改善できる化合物の発見が要望されている。

40

【0006】

以下の参考文献は背景技術として重要である。

【0007】

50

米国特許 U S 2 0 0 3 / 0 2 1 5 4 6 2 A 1 は、化合物を UDP - グルクロノシルトランスフェラーゼインヒビターと併用投与することによってある種の経口投与医薬化合物の体内利用率を向上させる方法を開示している。

【 0 0 0 8 】

国際特許 W O 0 3 / 3 5 0 7 6 およびその対応米国特許 U S 2 0 0 5 / 0 0 7 5 3 5 6 のおののは、ある種の 5 , 6 - ジヒドロキシピリミジン - 4 - カルボキサミドを H I V インテグラーゼインヒビターとして開示しており、国際特許 W O 0 3 / 3 5 0 7 7 およびその対応米国特許 U S 2 0 0 5 / 0 0 2 5 7 7 4 のおののは、ある種の N - 置換 5 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリミジン - 4 - カルボキサミドを H I V インテグラーゼインヒビターとして開示している。これらの参考文献のおののはまた、該文献に記載されたカルボキサミド化合物を H I V 感染または A I D S の治療に有用な 1 種類または複数の薬剤と併用することを開示しており、適正薬物のリストにアタザナビルが含まれている。10

【 0 0 0 9 】

国際特許 W O 2 0 0 4 / 0 5 8 7 5 6 はある種のヒドロキシ - テトラヒドロピリドピリミジノンカルボキサミドおよび近縁カルボキサミドを H I V インテグラーゼインヒビターとして開示している。この参考文献はまた、該文献に記載のカルボキサミド化合物を H I V 感染または A I D S の治療に有用な 1 種類または複数の薬剤と併用することを開示しており、適正薬剤は国際特許 W O 0 2 / 3 0 9 3 0 の表に挙げられた薬剤を含むと記載しており、この表にアタザナビルが含まれている。20

【 0 0 1 0 】

国際特許 W O 2 0 0 5 / 0 8 7 7 6 8 はある種のヒドロキシポリヒドロ - 2 , 6 - ナフチリジンジオン化合物を H I V インテグラーゼインヒビターとして開示している。この参考文献はまた、化合物を H I V 感染または A I D S の治療に有用な 1 種類または複数の薬剤と併用することを開示しており、アタザナビルが適正薬剤に含まれると記載している。

【 発明の開示 】

【 0 0 1 1 】

U G T 1 A 1 によって直接代謝される薬物とアタザナビルとの併用投与が該薬物の薬物動態を改善できることが知見された。より特定的に本発明は、U G T 1 A 1 によって直接代謝される経口投与薬の薬物動態を改善するために、薬物治療を必要とする哺乳動物（特に、ヒト）に該薬物または医薬的に許容されるその塩とアタザナビルまたは医薬的に許容されるその塩との組合せを有効量で経口投与する段階を含む方法を包含する。30

【 0 0 1 2 】

本発明の種々の実施態様、その形態および特徴は以下の記載、実施例および特許請求の範囲により詳細に記載されているかまたはそれらの記載から明らかであろう。

【 0 0 1 3 】

本発明は、U G T 1 A 1 によって直接代謝される薬物とアタザナビルとの組合せを有効量で経口投与する段階を含む。薬物およびアタザナビルを別々にまたは一緒に投与できることは理解されよう。別々に投与する場合、それらは同時に投与されてもよくまたは異なる時期に（例えば、交互に）投与されてもよい。一緒に投与する場合、それらは一つにまたは個別に包装された別々の組成物として投与されてもよく、あるいは、単一組成物として投与されてもよい。40

【 0 0 1 4 】

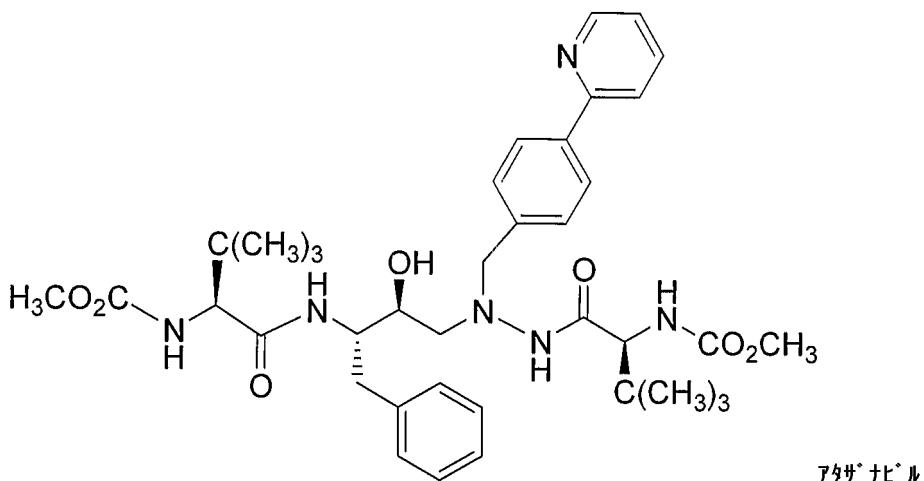
本発明に使用するための適當な薬物は、有意な U G T 1 A 1 介在代謝作用を生じる化合物である。本文中の、“有意な”という用語は、経口投与された薬物の少なくとも約 20 % が U G T 1 A 1 によって直接代謝されることを意味する。本発明方法に使用するため特に適當な薬物は、経口投与後の主要代謝経路が U G T 1 A 1 による直接代謝であるような薬物である。本文中の“直接代謝”という用語およびその変形（例えば、“直接代謝された”）は、代謝が薬物の直接グルクロニデーションを含むこと、すなわち、事前の薬物のフェーズ I 型酸化が本質的に存在しないこと、を意味する。50

【0015】

アタザナビル（BMS-232632とも呼称される）はHIV感染の治療に有効なHIV-1プロテアーゼのアザペプチドインヒビターである。アタザナビルは構造式：

【0016】

【化5】



20

30

30

を有しており、その化学名は、[3S-(3R*, 8'R*, 9'R*, 12R*)]-3, 12-ビス(1, 1-ジメチルエチル)-8-ヒドロキシ-4, 11-ジオキソ-9-(フェニルメチル)-6-[4-(2-ピリジニル)フェニルメチル]2, 5, 6, 10, 13-ペンタアザテトラデカンジオイック]酸、ジメチルエステルである。硫酸アタザナビルはHIV感染の治療に使用することが認可されており、商品名REYATAZTM(Bristol-Myers Squibb)としてカプセル形態で入手できる。アタザナビルは米国特許U.S.5849911に開示されており、硫酸アタザナビルは米国特許U.S.6087383に開示されている。Physician's Desk Referenceの2004年版(p. 1082参照)は、アタザナビルがUDP-グルクロノシルトランスクフェラーゼアイソフォーム1A1(UGT1A1)のインヒビターであると記載している。

【0017】

本文中で薬物の薬物動態(PK)の改善とは、薬物とアタザナビルとの併用投与の結果として以下のPKパラメーターの1つ以上がアタザナビル非存在下の薬物の投与によって得られた対応する値に比べて向上していることを意味する：最高血漿濃度(C_{max})、最低血漿濃度(C_{min})、血漿濃度対時間グラフの曲線下面積(AUC_{0-1ast}、ここに“last”は最終標本採取時間、例えば、24時間後を表す)によって測定した血流中の薬物の量、および、半減期(T_{1/2})。

【0018】

薬物およびアタザナビルは医薬的に許容される塩の形態でおのおの独立にまた交互に投与できる。“医薬的に許容される塩”という用語は、親薬剤の有効性を有しており、生物学的または他の面の不都合がない(例えば、そのレシピエントに毒性でなくまたは他の面でも害がない)塩を意味する。適当な塩は酸付加塩であり、これらは例えば、親薬剤の溶液を塩酸、硫酸、酢酸、トリフルオロ酢酸または安息香酸のような医薬的に許容される酸の溶液と混合することによって形成し得る。薬物が酸性部分(例えば、-COOHまたはフェノール基)を有しているならば、医薬的に許容されるその塩はアルカリ金属塩(例えば、ナトリウムまたはカリウム塩)、アルカリ土類金属塩(例えば、カルシウムまたはマグネシウム塩)、および、適当な有機配位子と共に形成された塩、例えば第四級アンモニウム塩などである。アタザナビルの好ましい塩形態は米国特許U.S.6087383に開示された硫酸アタザナビルである。

40

50

【0019】

異なる記述がない限り、本文中に示した薬物の量および／またはアタザナビルの量はそれらの遊離非塩形態の量を表す。

【0020】

本発明に使用された組合せに関する“有効量”という用語は、研究者、内科医または他の臨床医が求める薬物に対する生物学的または医学的応答を誘発するために適当なUGT1A1代謝薬物とアタザナビルとの併用投与量を表す。有効量は、“治療有効量”、すなわち、薬物によって治療される疾患または状態の症状を軽減する量のUGT1A1代謝薬物とアタザナビルとの併用投与量を表す。有効量はまた、“予防有効量”、すなわち、薬物によって予防される疾患または状態の症状を予防する量のUGT1A1代謝薬物とアタザナビルとの併用投与量を表す。本文中のこの用語はまた、酵素（例えば、HIVインテグラーーゼ）を阻害し、これによって求める応答を誘発するために十分な有効化合物の量（すなわち、“阻害有効量”）を含意する。

10

【0021】

本発明において、薬物とアタザナビルとは、薬物に対する所望の生物学的または医学的応答が得られる限り、いかなる割合で併用投与してもよい。例えば、薬物は、単独で投与されたときには所望の応答を得ることができないが（例えば、薬物のPK値が不十分であったりおよび／または薬物の循環レベルが不十分なので薬効がほとんどまたは全く得られなかつたりする）、アタザナビルとの併用投与の結果として所望の応答が得られるという量で併用投与できる。別の例では、薬物は、単独で投与されたときにも適正な応答を得ることができるが（例えば、薬効が得られるPK値および／または循環レベル）、アタザナビルとの併用投与の結果として有効性が向上する（例えば、AUC_{0-1_{last}}および／またはC_{max}の向上のようなPK値の向上または循環レベルの向上）という量で併用投与できる。

20

【0022】

本発明の第一の実施態様は、原型として上記に定義（すなわち発明の開示の項に説明）したUGT1A1によって直接代謝される経口投与薬のPK改善方法である。該方法では、薬物の薬物動態がアタザナビル非存在下で投与された薬物の薬物動態に対して少なくとも約10%改善（例えば、AUC_{0-1_{last}}またはC_{max}またはC_{min}またはT_{1/2}またはそれらの組合せの10%改善）するために十分な量のアタザナビルを併用投与する。

30

【0023】

本発明の第二の実施態様は、薬物による治療を必要とする哺乳動物がヒトであるような原型として上記に定義したまたは先行実施態様に説明したPK改善方法である。

【0024】

本発明の第三の実施態様は、薬物による治療を必要とする哺乳動物がヒトであり、UGT1A1によって直接代謝される薬物が、エゼチミベ、ラロキシフェン、エストラジオールおよび医薬的に許容されるそれらの塩から選択されるような原型として上記に定義したまたは第一実施態様に説明したPK改善方法である。エゼチミベは、コレステロールの腸吸収を選択的に阻害し、ZETIATM錠剤（Merck-Schering Plough Pharmaceuticalsから入手可能）の有効成分である。エゼチミベおよびシンバスタチンはVYTORINTM錠剤（Merck-Schering Plough Pharmaceuticalsから入手可能）の有効成分である。エゼチミベは、米国特許US5846966および米国再発行特許US Reissue 37721に開示されている。ラロキシフェンは選択的エストロゲン受容体モジュレーターである。ラロキシフェン塩酸塩は、閉経女性の骨粗鬆症の治療および予防に処方されるEVISTARTM錠剤（Eli Lillyから入手可能）の有効成分である。ラロキシフェンは米国特許US6458811に開示されている。エストラジオールは外陰および膣の萎縮症、骨粗鬆症および進行前立腺癌のような種々の疾患および状態を治療するために認可されたいくつかの製品中の有効成分である。

40

50

【0025】

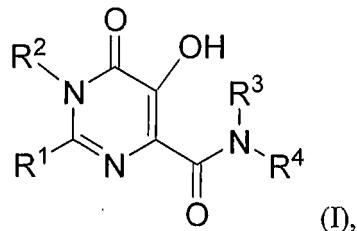
本発明の第四の実施態様は、UGT1A1によって直接代謝される薬物がHIVインテグラーゼインヒビターであるような原型として上記に定義したまたは第一もしくは第二の実施態様に説明したPK改善方法である。

【0026】

本発明の第五の実施態様は、UGT1A1によって直接代謝される薬物が式I:

【0027】

【化6】



10

20

30

40

の化合物または医薬的に許容されるその塩である原型として上記に定義したまたは第一もしくは第二の実施態様に記載したPK改善方法である。

【0028】

式中の、

R¹は、

- (1) N(R^A) - C(=O) - N(R^C)R^D、
- (2) N(R^A) - C(=O) - C₁₋₆アルキレン - N(R^C)R^D、
- (3) N(R^A)SO₂R^B、
- (4) N(R^A)SO₂N(R^C)R^D、
- (5) N(R^A) - C(=O) - C₁₋₆アルキレン - SO₂R^B、
- (6) N(R^A) - C(=O) - C₁₋₆アルキレン - SO₂N(R^C)R^D、
- (7) N(R^A)C(=O)C(=O)N(R^C)R^D、
- (8) N(R^A) - C(=O) - HetA、
- (9) N(R^A)C(=O)C(=O) - HetA、または、
- (10) HetB

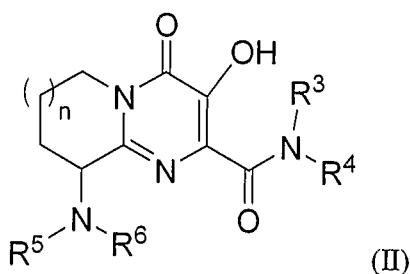
で置換されたC₁₋₆アルキルであり、

R²は-C₁₋₆であり、

あるいは、R¹とR²とが一緒に式Iの化合物が式II:

【0029】

【化7】



の化合物となるように結合しており、

R³は-HまたはC₁₋₆アルキルであり、

R⁴はアリール(例えばフェニル)で置換されたC₁₋₆アルキルであり、このアリール

50

は場合によっては、おののが独立にハロゲン、-OH、-C₁-₄アルキル、-C₁-₄アルキル-O R^A、-C₁-₄ハロアルキル、-O-C₁-₄アルキル、-O-C₁-₄ハロアルキル、-CN、-NO₂、-N(R^A)R^B、-C₁-₄アルキル-N(R^A)R^B、-C(=O)N(R^A)R^B、-C(=O)R^A、-CO₂R^A、-C₁-₄アルキル-CO₂R^A、-OCO₂R^A、-SR^A、-S(=O)R^A、-SO₂R^A、-N(R^A)SO₂R^B、-SO₂N(R^A)R^B、-N(R^A)C(=O)R^B、-N(R^A)CO₂R^B、-C₁-₄アルキル-N(R^A)CO₂R^B、隣り合う2個の環炭素原子に結合したメチレンジオキシ、フェニルまたは-C₁-₄アルキル-フェニルである1-4個の置換基で置換されており、

R⁵は、

10

- (1) N(R^A) - C(=O) - N(R^C)R^D、
- (2) N(R^A) - C(=O) - C₁-₆アルキレン - N(R^C)R^D、
- (3) N(R^A)SO₂R^B、
- (4) N(R^A)SO₂N(R^C)R^D
- (5) N(R^A) - C(=O) - C₁-₆アルキレン - SO₂R^B、
- (6) N(R^A) - C(=O) - C₁-₆アルキレン - SO₂N(R^C)R^D、
- (7) N(R^A)C(=O)C(=O)N(R^C)R^D、
- (8) N(R^A) - C(=O) - HetA、または、
- (9) N(R^A)C(=O)C(=O) - HetAであり、

R⁶は-Hまたは-C₁-₆アルキルであり、

20

nは1または2に等しい整数であり、

R^Aのおのは独立に-Hまたは-C₁-₆アルキルであり、

R^Bのおのは独立に-Hまたは-C₁-₆アルキルであり、

R^CおよびR^Dのおのは独立に-Hまたは-C₁-₆アルキルであるか、または、それらが結合した窒素と共に、R^CおよびR^Dに結合した窒素に加えてN、OおよびSから選択されたヘテロ原子を場合によっては含有する5-または6-員の飽和複素環を形成しており、Sは場合によってはS(O)またはS(O)₂に酸化されており、飽和複素環は場合によっては1または2個のアルキル基で置換されており、

HetAはN、OおよびSから独立に選択された1-4個のヘテロ原子を含有する5-または6-員の芳香族複素環であり、芳香族複素環は場合によっては、おののが独立に-C₁-₄アルキル、-C₁-₄ハロアルキル、-O-C₁-₄アルキル、-O-C₁-₄ハロアルキルまたはCO₂R^Aである1または2個の置換基で置換されており、

HetBはN、OおよびSから独立に選択された1-4個のヘテロ原子を含有する5-から7-員の飽和複素環であり、Sのおのは場合によってはS(O)またはS(O)₂に酸化されており、複素環は場合によっては、おののが独立にハロゲン、-C₁-₄アルキル、-C₁-₄フルオロアルキル、-C(O)-C₁-₄アルキルまたはOH置換-C₁-₄アルキルである1-3個の置換基で置換されている。

【0030】

上記実施態様の1つの形態では、式Iの化合物中の、R²がメチルであり、R³が-Hであり、R⁴がCH₂フェニルであり、このフェニルは、未置換であるかまたはおののが独立にプロモ、クロロ、フルオロ、CH₃、CF₃、C(O)NH₂、C(O)NH(CH₃)、C(O)N(CH₃)₂、SCH₃、SO₂CH₃またはSO₂N(CH₃)₂である1または2個の置換基で置換されており、その他のすべての選択要素は上記の定義通りである。この形態の1つの特徴によれば、R⁴が4-フルオロベンジル、3,4-ジクロロベンジル、3-クロロ-4-フルオロベンジルまたは4-フルオロ-3-メチルベンジルである。この形態の別の特徴によれば、R⁴が4-フルオロベンジルである。

【0031】

本文中に使用した“アルキル”という用語は、特定した範囲の炭素原子数をもつ直鎖状または分枝状アルキル基を意味する。従って例えば“C₁-₆アルキル”（またはC₁-C₆アルキル）は、ヘキシリアルキルおよびペンチルアルキルの異性体のいずれか、なら

40

50

びに、n - 、イソ - 、sec - およびt - プチル、n - およびイソプロピル、エチルおよびメチルを表す。別の例として、“C₁ - 4アルキル”は、n - 、イソ - 、sec - およびt - プチル、n - およびイソプロピル、エチルおよびメチルを表す。

【0032】

“アルキレン”という用語は、特定した範囲の炭素原子数をもつ直鎖状または分枝状アルキレン基（または“アルカンジイル”）を意味する。従って例えば“-C₁ - 6アルキレン-”はC₁ - C₆の直鎖状または分枝状アルキレンのいずれかを表す。本発明に関して特に重要なアルキレンのクラスは、-(CH₂)₁ - 6-であり、特に重要なサブクラスは、-(CH₂)₁ - 4-、-(CH₂)₁ - 3-、-(CH₂)₁ - 2-および-CH₂-である。アルキレン-CH(CH₃)-も重要である。10

【0033】

“ハロゲン”（または、“ハロ”）という用語は、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素を表す（あるいは、フルオロ、クロロ、ブロモおよびヨードと表す）。

【0034】

“ハロアルキル”という用語は、1つまたは複数の水素原子がハロゲン（すなわち、F、Cl、Brおよび/またはI）で置換された上記に定義のアルキル基を表す。従って例えば“C₁ - 6ハロアルキル”（または“C₁ - C₆ハロアルキル”）は、1つまたは複数のハロゲン置換基をもつ上記に定義のC₁ - C₆の直鎖状または分枝状アルキル基を表す。“フルオロアルキル”という用語は、ハロゲン置換基がフルオロに限定される以外は同様の意味を有している。適当なフルオロアルキルは、(CH₂)₀ - 4CF₃シリーズ（すなわち、トリフルオロメチル、2,2,2-トリフルオロエチル、3,3,3-トリフルオロ- n - プロピル、など）を含む。20

【0035】

“アリール”という用語は、(i)フェニル、または、(ii)少なくとも1つの環が芳香環である9-または10-員の二環式融合炭素環系を表す。アリールは典型的にはフェニルまたはナフチル、より典型的にはフェニルである。

【0036】

“Het A”という用語は、N、OおよびSから独立に選択された1 - 4個のヘテロ原子を含有する置換または未置換の5-または6-員の芳香族複素環を表す。1つの実施態様で、Het Aは、置換または未置換のピリジニル、ピロリル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、トリアジニル、フラニル、チエニル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリルおよびオキサジアゾリルから成るグループから選択された芳香族複素環であり、1または2個の置換基で置換されている場合、置換基はおのおの独立に-C₁ - 4アルキル、C₁ - 4ハロアルキル、-O-C₁ - 4アルキル、-O-C₁ - 4ハロアルキルまたは-CO₂-C₁ - 4アルキルである。安定な化合物が得られるならばHet Aがいずれかの環原子（すなわち、いずれかの炭素原子またはヘテロ原子）で式Iの化合物の残部に結合できることは理解されよう。30

【0037】

“Het B”という用語は、N、OおよびSから独立に選択された1 - 4個のヘテロ原子を含有している置換または未置換の5-から7-員の飽和複素環を表す。1つの実施態様ではHet Bは、置換または未置換のピロリジニル、イミダゾリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、チアジナニルおよびテトラヒドロピラニルから成るグループから選択された飽和複素環である。1または2個の置換基で置換されている場合、置換基はおのおの独立に、-C₁ - 4アルキル、-C₁ - 4ハロアルキル、-C(O)CF₃、-C(O)CH₃または-CH₂CH₂OHである。安定な化合物が得られるならばHet Bがいずれかの環原子（すなわち、いずれかの炭素原子またはヘテロ原子）で式Iの化合物の残部に結合できることは理解されよう。別の実施態様ではHet Bは、40

【0038】

10

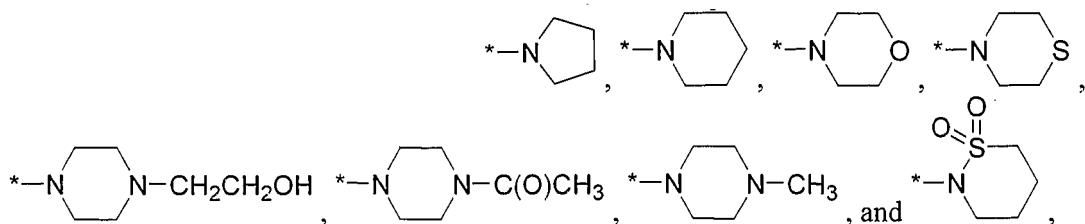
20

30

40

50

【化8】



から成るグループから選択される。式中の * は分子の残部への結合点を示す。

【0039】

10

式Iの化合物において、R^CおよびR^Dはそれらが結合している窒素と共に、R^CおよびR^Dに結合した窒素に加えてN、OおよびSから選択されたヘテロ原子を場合によっては含有している5-または6-員の飽和複素環を形成できる。この場合、Sが場合によってはS(=O)またはS(=O)₂に酸化されていてもよく、飽和複素環が場合によっては1または2個のC₁₋₆アルキル基で置換されていてもよい。1つの実施態様では、R^CおよびR^Dとそれらが結合した窒素とによって形成された飽和複素環は、4-モルホリニル、4-チオモルホリニル、1-ピペリジニル、C₁₋₄アルキル(例えばメチル)で置換されるかまたは未置換の1-ピペラジニルおよび1-ピロリジニルから成るグループから選択される。

【0040】

20

本発明に使用するための適当な化合物を図示および記述する式Iまたは他の式中に選択要素(例えば、R^AおよびR^B)が2回以上出現する場合、出現毎の選択要素の定義は他の出現の場合の該選択要素の定義から独立している。また、置換基および/または選択要素の組合せは、該組合せによって安定な化合物が得られる範囲まで許容できる。

【0041】

“安定な”化合物は、調製および単離することができ、その構造および特性が本文に記載の目的で化合物を使用するために十分な時間的期間は本質的に変化しないで維持されているかまたは維持させることができる化合物である。

【0042】

30

置換基および置換基パターンの選択次第では、塩として本発明に使用できる式Iの化合物のあるものは非対称中心を有することができ、立体異性体混合物または個々のジアステレオマーまたは鏡像異性体として生成し得る。これらの化合物のすべての異性体形態の塩は、個別であっても混合物であっても本発明の医薬組成物に使用できる。

【0043】

式Iの化合物はまた、ケト-エノール互変異性によって互変異性体として存在できる。式Iのヒドロキシピリミジノン化合物のすべての互変異性体の塩は単独であっても混合物であっても本発明の医薬組成物に使用できる。

【0044】

40

式Iに包含される化合物はHIVインテグラーゼインヒビターである。式IIの化合物以外の代表的な式Iの化合物は国際特許WO 03/035077に開示されている。式IIの化合物である代表的な式Iの化合物は国際特許WO 2004/058757およびWO 2004/058756に開示されている。

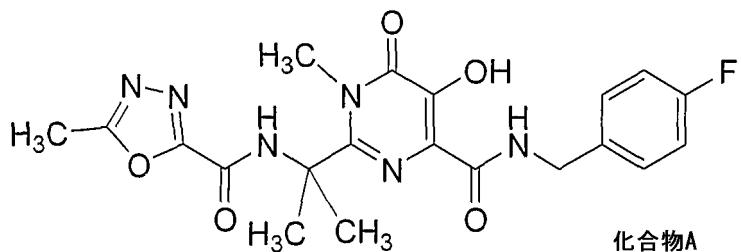
【0045】

本発明の第六の実施態様は、UGT1A1によって直接代謝される薬物が化合物Aまたは医薬的に許容されるその塩であり、化合物AがN-(4-フルオロベンジル)-5-ヒドロキシ-1-メチル-2-(1-メチル-1-{[(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)カルボニル]アミノ}エチル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-4-カルボキサミドであるような原型として上記に定義したまたは第一もしくは第二実施態様に説明したPK改善方法である。化合物Aは以下の構造を有している:

【0046】

50

【化9】



10

【0047】

国際公開WO03/035077に開示されている化合物Aは強力なHIVインテグラーゼインヒビターである。

【0048】

第六の実施態様は以下の形態を含む。これらの形態のおおのは第六実施態様の原型として定義したPK改善方法である：

(1)併用投与される化合物Aの1日用量は体重1kgあたり約5mg/kg-約10mg/kgの範囲であり、併用投与されるアタザナビルの1日用量は体重1kgあたり約2mg/kg-約10mg/kgの範囲である。

【0049】

(2)化合物Aの1日投与量は体重1kgあたり約5mg/kg-約10mg/kgの範囲であり、アタザナビルの1日投与量は体重1kgあたり約5mg/kg-約10mg/kgの範囲である。

【0050】

(3)アタザナビルは、単独で投与されたときにHIV感染またはAIDSの治療有効量よりも少ない量で投与される。

【0051】

(4)併用投与される化合物Aの1日用量は体重1kgあたり約5mg/kg-約10mg/kgの範囲であり、併用投与されるアタザナビルの1日用量は体重1kgあたり約2mg/kg-約5mg/kgの範囲である。

30

【0052】

(5)併用投与される化合物Aの1日用量は約5mg/kg-約10mg/kgの範囲であり、併用投与されるアタザナビルの1日用量は400mg未満(例えば、約100mg-約350mg/日、または約100mg-約250mg/日、または約100mg-約200mg/日)である。

【0053】

(6)併用投与される化合物Aの1日用量は約200mg-約1200mgの範囲(例えば、約100mg-約600mgを1日2回)であり、併用投与されるアタザナビルの1日用量は400mg未満(例えば、約100mg-約350mg/日、または、約100mg-約250mg/日、または、約100mg-約200mg/日)である。

40

【0054】

第六の実施態様の上述の形態では代替的に化合物Aおよびアタザナビルのいずれか一方または双方を医薬的に許容されるその塩の形態で使用できることは理解されよう。これらの形態で化合物Aおよびアタザナビルを示すとき、それらの量は非塩遊離フェノール形態の化合物Aの量および非塩遊離塩基形態のアタザナビルの量を表す。

【0055】

本発明の第七の実施態様は、UGT1A1によって直接代謝される薬物がカリウム塩の形態の化合物Aであるような原型として上記に定義したまたは第一もしくは第二の実施態様に説明したPK改善方法である。この実施態様の1つの形態は、第六の実施態様について上記に説明した形態(1)から(6)と同様の形態を含む。この実施態様およびその形

50

態において、化合物Aのカリウム塩は好ましくは化合物Aの結晶質カリウム塩であり、より好ましくは化合物Aの1形結晶質カリウム塩である。1形K塩は、K 輻射（すなわち、輻射源がCu K 1線とK 2線との組合せ）を使用して得られたX線粉末回折パターンの特性が5.9、12.5、20.0、20.6および25.6度という2値（すなわち、2値の反射）を有している無水結晶質塩である。

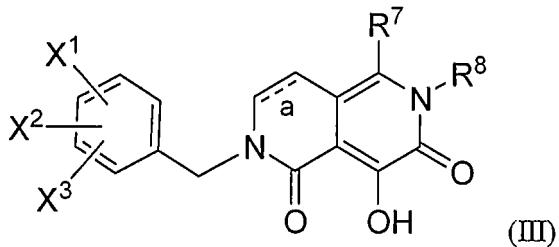
【0056】

本発明の第八の実施態様は、UGT1A1によって直接代謝される薬物が式III：

【0057】

【化10】

10



のヒドロキシポリヒドロ-2,6-ナフチリジンジオン化合物または医薬的に許容されるその塩であるような原型として上記に定義したまたは第一もしくは第二の実施態様に説明したPK改善方法である。化合物IIIの式中、

20

環の結合

【0058】

【化11】

20



は単結合または二重結合であり（例えば、単結合であり）、
X¹およびX²はおのおの独立に、

30

(1) - H、

(2) - C₁ - ₆ アルキル、

(3) - OH、

(4) - O - C₁ - ₆ アルキル、

(5) - C₁ - ₆ ハロアルキル、

(6) - O - C₁ - ₆ ハロアルキル、

(7) ハロゲン、

(8) - CN、

(9) - N (R^a) R^b、

(10) - C (=O) N (R^a) R^b、

(11) - SR^a

40

(12) - S (O) R^a

(13) SO₂ R^a、

(14) - N (R^a) SO₂ R^b、

(15) - N (R^a) SO₂ N (R^a) R^b、

(16) - N (R^a) C (=O) R^b、

(17) - N (R^a) C (=O) - C (=O) N (R^a) R^b、

(18) - HetK、

(19) - C (=O) - HetK または

(20) HetL であり、

HetKのおおののは独立に、C₄ - ₅ アザシクロアルキルまたはC₃ - ₄ ジアザシクロアルキルであり、これらは未置換であるか、または、おおのが独立にオキソまたはC₁

50

C_6 アルキルである 1 または 2 個の置換基で置換されており、ただし、 HetK が $-\text{C}(=\text{O})-$ 部分を介して化合物の残部に結合しているときは HetK は環 N 原子を介して $-\text{C}(=\text{O})-$ に結合しているという条件付であり、

HetL のおのおのは独立に、N、O および S から独立に選択された 1 - 4 個のヘテロ原子を含有している 5 - または 6 - 員の芳香族複素環であり、この芳香族複素環は、未置換であるか、または、おのおのが独立にハロゲン、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{C}_{1-6}$ ハロアルキル、 $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ ハロアルキルまたはヒドロキシである 1 - 4 個の置換基で置換されており、

あるいは、 X^1 および X^2 がそれぞれフェニル環の隣り合う炭素上に存在して一緒にメチレンジオキシまたはエチレンジオキシを形成しており、

X^3 は、

- (1) $-\text{H}$ 、
- (2) $-\text{C}_{1-6}$ アルキル、
- (3) $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ アルキル、
- (4) $-\text{C}_{1-6}$ ハロアルキル、
- (5) $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ ハロアルキル、または、
- (6) ハロゲンであり、

R^7 は、

- (1) $-\text{C}_{1-6}$ アルキル、
- (2) $-\text{CO}_2\text{R}^a$ 、
- (3) $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^a)\text{R}^b$ 、
- (4) $-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{R}^a)-(\text{CH}_2)_{2-3}-\text{OR}^b$ 、
- (5) $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(=\text{O})\text{R}^b$ 、
- (6) $-\text{N}(\text{R}^a)\text{SO}_2\text{R}^b$ 、
- (7) おのおのが独立にハロゲン、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ アルキルまたは $-\text{OCF}_3$ である 1 - 4 個の置換基で置換されるかまたは未置換の $-\text{C}_{3-6}$ シクロアルキル、

(8) $-\text{HetK}$ 、

(9) $-\text{C}(=\text{O})-\text{HetK}$ 、

(10) $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)-\text{HetK}$ 、

(11) シクロアルキルが未置換であるかまたはおのおのが独立にハロゲン、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ アルキルまたは $-\text{OCF}_3$ である 1 - 4 個の置換基で置換されている $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^a)-(\text{CH}_2)_{0-2}-(\text{C}_{3-6}$ シクロアルキル)、または、

(12) フェニルが未置換であるかまたはおのおのが独立に $-\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ またはハロゲンである 1 - 4 個の置換基で置換されている $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^a)-\text{CH}_2$ - フェニル、

(13) $-\text{HetL}$ 、

(14) $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^a)\text{R}^c$ 、または、

(15) ハロゲンであり、

HetK は、1 - 4 個の N 原子、0 - 2 個の O 原子および 0 - 2 個の S 原子から独立に選択された合計 1 - 4 個のヘテロ原子を含有している 5 - または 6 - 員の飽和複素環であり、該複素環は、未置換であるか、または、おのおのが独立に (i) $-\text{C}_{1-6}$ アルキル、オキソ、ハロゲン、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^a)\text{R}^b$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^a)\text{R}^b$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^a$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^a$ または $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^a)\text{R}^b$ である 1 - 4 個の置換基、および、(ii) 0 - 1 個の C_{3-6} シクロアルキルで置換されており、ただし、 HetK が $-\text{C}(=\text{O})-$ 部分を介して化合物の残部に結合しているときは HetK が環 N 原子を介して $-\text{C}(=\text{O})-$ に結合しているという条件付であり、

HetL は、N、O および S から独立に選択された 1 - 4 個のヘテロ原子を含有する 5 - または 6 - 員の芳香族複素環であり、該芳香族複素環は、未置換であるかまたはおのおの

10

20

30

40

50

が独立に - C₁ -₆ アルキルまたは - OH である 1 - 4 個の置換基で置換されており、 R⁸ は、

- (1) - H、
 - (2) - C₁ -₆ アルキル、
 - (3) - C₃ -₆ シクロアルキル、
 - (4) - (C_H₂)₁ -₂ - C₃ -₆ シクロアルキル、
 - (5) フェニルが未置換であるかまたはおののが独立にハロゲン、 - C₁ -₆ アルキル、 - C₁ -₆ ハロアルキル、 - O - C₁ -₆ アルキル、 - O - C₁ -₆ ハロアルキルである 1 - 4 個の置換基で置換されている - C_H₂ - フェニル、
 - (6) - (C_H₂)₁ -₂ - HetM であり、
- HetM は 1 - 2 個の N 原子、 0 - 1 個の O 原子および 0 - 1 個の S 原子から独立に選択された 1 または 2 個のヘテロ原子を含有している 4 - 7 員の飽和複素環であり、該複素環は環 N 原子を介して分子の残部に結合しており、該複素環は、未置換であるか、または、おののが独立に - C₁ -₆ アルキル、 - C₁ -₆ ハロアルキル、 - O - C₁ -₆ アルキル、 - O - C₁ -₆ ハロアルキル、オキソ、 - C(=O)N(R^a)R^b、 - C(=O)R^a、 - CO₂R^a、 - SO₂R^a または - SO₂N(R^a)R^b である 1 - 4 個の置換基で置換されており、
- (7) 未置換であるかまたはおののが独立に - C₁ -₆ アルキル、 - C₁ -₆ ハロアルキル、 - O - C₁ -₆ アルキル、 - O - C₁ -₆ ハロアルキル、 - OH、ハロゲン、 - CN、 - NO₂、 - C(=O)R^a、 - CO₂R^a、 - SO₂R^a、 - N(R^a)C(=O) - C₁ -₆ ハロアルキル、 - N(R^a)C(=O)R^b、 - N(R^a)C(=O)N(R^a)R^b、 - N(R^a)CO₂R^b、 - N(R^a)SO₂R^b、 - C(=O)N(R^d)R^e または - SO₂N(R^d)R^e である 1 - 4 個の置換基で置換されているフェニル、

- (8) N、O および S から独立に選択された 1 - 4 個のヘテロ原子を含有している 5 - または 6 - 員の芳香族複素環であり、該芳香族複素環は未置換であるかまたはおののが独立に - C₁ -₆ アルキル、 - C₁ -₆ ハロアルキル、 - O - C₁ -₆ アルキル、 - O - C₁ -₆ ハロアルキルまたは - OH から選択された 1 - 4 個の置換基で置換されており、
- (9) - O - C₁ -₆ アルキル、 - CN、 - N(R^a)R^b、 - C(=O)N(R^a)R^b、 - C(=O)R^a、 - CO₂R^a、 - SO₂R^a または - SO₂N(R^a)R^b で置換された C₁ -₆ アルキル、または、

- (10) - C₁ -₆ ハロアルキル、

であり、

R^a のおののは独立に H または C₁ -₆ アルキルであり、

R^b のおののは独立に H または C₁ -₆ アルキルであり、

R^c は

- CO₂R^a、 - SO₂R^a、 - SO₂N(R^a)R^b または N(R^a)R^b で置換された - C₁ -₆ ハロアルキルまたは - C₁ -₆ アルキルであり、

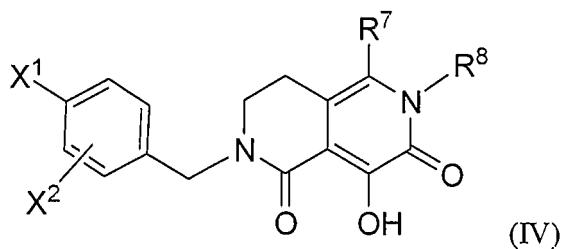
R^d および R^e のおののは独立に H または - C₁ -₆ アルキルであるか、または、それらが結合した N 原子と共に 4 - から 7 - 員の飽和複素環を形成しており、この複素環は場合によっては R^d および R^e に結合した窒素に加えて N、O および S から選択されたヘテロ原子を含有しており、S は場合によっては S(O) または S(O)₂ に酸化されており、この飽和複素環は未置換であるかまたはおののが独立にハロゲン、 - CN、 - C₁ -₆ アルキル、 - OH、オキソ、 - O - C₁ -₆ アルキル、 - C₁ -₆ ハロアルキル、 - C(=O)R^a、 CO₂R^a、 SO₂R^a、または - SO₂N(R^a)R^b である 1 - 4 個の置換基で置換されている。

【0059】

本発明の第九の実施態様は、UGT1A1 によって直接代謝される薬物が式IV：

【0060】

【化12】



10

のヒドロキシポリヒドロ - 2 , 6 - ナフチリジンジオン化合物または医薬的に許容されるその塩であるような原型として上記に定義したまたは第一もしくは第二の実施態様に説明した P K 改善方法である。化合物 IV の式中、

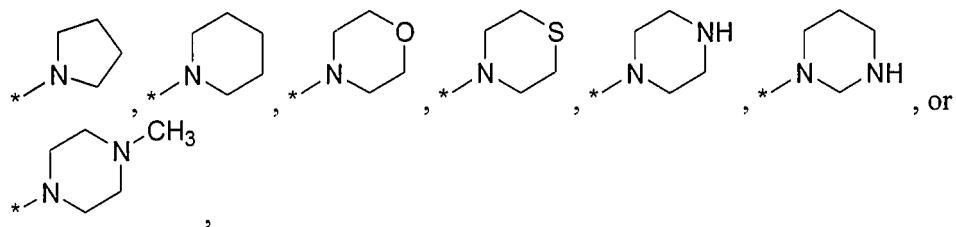
X¹ は、(1) - H、(2) ブロモ、(3) クロロ、(4) フルオロまたは(5) メトキシであり、

X² は、(1) - H、(2) ブロモ、(3) クロロ、(4) フルオロ、(5) メトキシ、(6) - C₁₋₄ アルキル、(7) - CF₃、(8) - OCF₃、(9) - CN または(10) - SO₂ (C₁₋₄ アルキル) であり；

R⁷ は、(1) - CO₂H、(2) - C(=O) - O - C₁₋₄ アルキル、(3) - C(=O)NH₂、(4) - C(=O)NH - C₁₋₄ アルキル、(5) - C(=O)N(C₁₋₄ アルキル)₂、(6) - C(=O) - NH - (CH₂)₂₋₃ - O - C₁₋₄ アルキル、(7) - C(=O) - N(C₁₋₄ アルキル) - (CH₂)₂₋₃ - O - C₁₋₄ アルキル、(8) - NHCO - C₁₋₄ アルキル、(9) - N(C₁₋₄ アルキル)C(=O) - C₁₋₄ アルキル、(10) - NHSO₂ - C₁₋₄ アルキル、(11) - N(C₁₋₄ アルキル)SO₂ - C₁₋₄ アルキル、(12) - C(=O) - HetK であり、HetK は

【0061】

【化13】



30

であり、式中の * は化合物の残部への結合点を表し、

(13) - C(=O)NH - (CH₂)₀₋₁ - (C₃₋₆ シクロアルキル)、(14) - C(=O)N(C₁₋₄ アルキル) - (CH₂)₀₋₁ - (C₃₋₆ シクロアルキル)、(15) - C(=O)NH - CH₂ - フェニル、または、(16) - C(=O)N(C₁₋₄ アルキル) - CH₂ - フェニルであり、

R⁸ は、(1) - H、(2) - C₁₋₄ アルキル、(3) シクロプロピル、(4) シクロブチル、(5) - CH₂ - シクロプロピル、(6) - CH₂ - シクロブチルまたは(7) - CH₂ - フェニルである。

40

【0062】

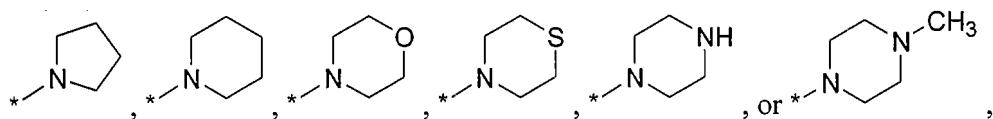
第九の実施態様の 1 つの形態では、X¹ がフルオロであり、X² が - H またはクロロであり、R⁷ が、

(1) - C(=O)N(C₁₋₃ アルキル)₂、または、

(2) - C(=O) - HetK であり、HetK は、

【0063】

【化14】



であり、式中の*は化合物の残部への結合点を表し、

(3)-C(=O)N(C₁-₃アルキル)-(CH₂)₀₋₁-シクロプロピル、または、

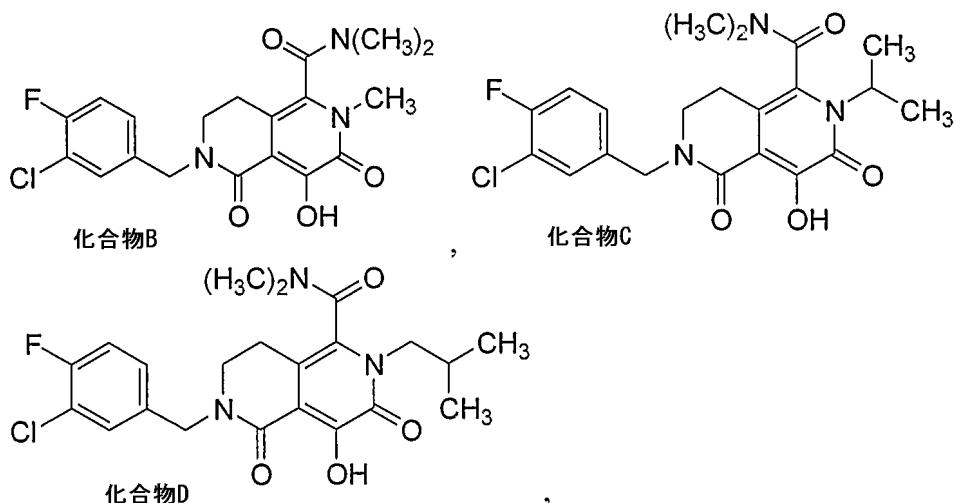
(4)-C(=O)N(C₁-₃アルキル)-(CH₂)₀₋₁-シクロブチルであり、
R⁸はC₁-₄アルキルである。 10

【0064】

本発明の第十の実施態様は、UGT1A1によって直接代謝される薬物が

【0065】

【化15】



20

30

から成るグループおよび医薬的に許容されるその塩から選択される原型として上記に定義したまたは第一もしくは第二の実施態様に説明したPK改善方法である。

【0066】

第十の実施態様の1つの形態では、化合物が化合物Bである。第十の実施態様の別の形態では、化合物が化合物Cである。第十の実施態様のまた別の形態では、化合物が化合物Dである。

【0067】

式II-Ⅳおよび式IVに包含される化合物、および、化合物B、CおよびDはHIVインテグラーゼインヒビターである。これらの化合物およびそれらの製造と使用に関しては国際特許WO2005/087768に詳細に記載されている。 40

【0068】

本発明はまた、薬物治療を必要とする哺乳動物に薬物または医薬的に許容されるその塩とアタザナビルまたは医薬的に許容されるその塩との組合せを有効量で経口投与する段階を含むUGT1A1によって直接代謝される経口投与薬の循環レベルの改善方法を含む。本文中の薬物の循環レベルの改善という表現は、全身循環中（例えはヒトの血流中）の薬物のレベルがアタザナビルの非存在下の薬物の投与によって得られた対応する値に比べて上昇することを意味する。この方法の実施態様は、以下の形態を含んでおり、おのおのがこの段落で定義した循環レベルの改善方法である。

(1)アタザナビルがアタザナビルの非存在下で投与された薬物の循環レベルに対して該薬物の循環レベルを少なくとも約10%だけ改善するために十分な量で併用投与される。 50

(2) 薬物治療を必要とする哺乳動物がヒトである。

(3) 薬物治療を必要とする哺乳動物がヒトであり、UGT1A1によって直接代謝される薬物がエゼチミベ、ラロキシフェン、エストラジオールおよび医薬的に許容されるそれらの塩から成るグループから選択される。

(4) UGT1A1によって直接代謝される薬物がHIVインテグラーゼインヒビターである。

(4a) 方法は、薬物治療を必要とする哺乳動物がヒトである(4)に記載の方法である。

(4b) 方法は、アタザナビルがアタザナビルの非存在下で投与された薬物の循環レベルに対して該薬物の循環レベルを少なくとも約10%だけ改善するために十分な量で併用投与される(4)に記載の方法である。

(4c) 方法は、アタザナビルが単独で投与されたときにHIV感染またはAIDSの治療有効量よりも少ない量で併用投与される(4)に記載の方法である。

(4d) 方法は特徴(4a)および特徴(4b)または(4c)を含む(4)に記載の方法である。

(4e) 方法は特徴(4a)、(4b)および(4c)を含む(4)に記載の方法である。

(5) UGT1A1によって直接代謝される薬物が上記に定義した式(I)の化合物または医薬的に許容されるその塩である。

(5a) 方法は、薬物治療を必要とする哺乳動物がヒトである(5)に記載の方法である。

(5b) 方法は、アタザナビルがアタザナビルの非存在下で投与された薬物の循環レベルに対して該薬物の循環レベルを少なくとも約10%だけ改善するために十分な量で併用投与される(5)に記載の方法である。

(5c) 方法は、アタザナビルが単独で投与されたときにHIV感染またはAIDSの治療有効量よりも少ない量で併用投与される(5)に記載の方法である。

(5d) 方法は特徴(5a)および特徴(5b)または(5c)を含む(5)に記載の方法である。

(5e) 方法は特徴(5a)、(5b)および(5c)を含む(5)に記載の方法である。

(6) UGT1A1によって直接代謝される薬物が上記に定義した化合物(A)または医薬的に許容されるその塩である。

(6a) 方法は、薬物治療を必要とする哺乳動物がヒトである(6)に記載の方法である。

(6b) 方法は、アタザナビルがアタザナビルの非存在下で投与された薬物の循環レベルに対して該薬物の循環レベルを少なくとも約10%だけ改善するために十分な量で併用投与される(6)に記載の方法である。

(6c) 方法は、併用投与される化合物Aの1日用量が体重1kgあたり約5mg/kg - 約10mg/kgの範囲であり、併用投与されるアタザナビルの1日用量が体重1kgあたり約2mg/kg - 約10mg/kg(または約5mg/kg - 約10mg/kg)の範囲である(6)に記載の方法である。

(6d) 方法は、アタザナビルが、単独で投与されたときにHIV感染またはAIDSの治療有効量よりも少ない量で併用投与される(6)に記載の方法である。

(6e) 方法は、併用投与される化合物Aの1日用量が体重1kgあたり約5mg/kg - 約10mg/kgの範囲であり、併用投与されるアタザナビルの1日用量が体重1kgあたり約2mg/kg - 約5mg/kgの範囲である(6)に記載の方法である。

(6f) 方法は、併用投与される化合物Aの1日用量が体重1kgあたり約5mg/kg - 約10mg/kgの範囲であり、併用投与されるアタザナビルの1日用量が400mg未満(または約100mg - 約350mg/day、または約100mg - 約250mg/day、または約100mg - 約200mg/day)の範囲である(6)に記載の方法である。

10

20

30

40

50

(6 g) 方法は、併用投与される化合物Aの1日用量が約200mg - 約1200mgの範囲(例えば、約100mg - 約600mgを1日2回)であり、併用投与されるアタザナビルの1日用量が400mg未満(または約100mg - 約350mg / 日、または約100mg - 約250mg / 日、または約100mg - 約200mg / 日)の範囲である(6)に記載の方法である。

(6 h) 方法は特徴(6 a)および特徴(6 b) - (6 g)のいずれかを含む(6)に記載の方法である。

(7) UGT1A1によって直接代謝される薬物が化合物Aのカリウム塩(好ましくは化合物Aの結晶質カリウム塩、より好ましくは化合物Aの1形結晶質カリウム塩)である。

(7 a) - (7 h) 各方法はおののが上記の特徴(6 a) - (6 h)と同様の特徴をそれぞれ含む(7)に記載の方法である。

(8) UGT1A1によって直接代謝される薬物が上記に定義の式IIIの化合物または医薬的に許容されるその塩である。

(8 a) - (8 e) 各方法はおののが上記の特徴(5 a) - (5 e)と同様の特徴をそれぞれ含む(8)に記載の方法である。

(9) UGT1A1によって直接代謝される薬物が上記に定義の式IVの化合物または医薬的に許容されるその塩である。

(9 a) - (9 e) 各方法はおののが上記の特徴(5 a) - (5 e)と同様の特徴をそれぞれ含む(9)に記載の方法である。

(10) UGT1A1によって直接代謝される薬物が、化合物B、化合物Cおよび化合物Dまたは医薬的に許容されるその塩から選択された化合物である。

(10 a) - (10 e) 各方法はおののが上記の特徴(5 a) - (5 e)と同様の特徴をそれぞれ含む(10)に記載の方法である。

【0069】

本発明はまた、HIVインテグラーゼの阻害を要する哺乳動物にUGT1A1によって直接代謝されるHIVインテグラーゼインヒビターまたは医薬的に許容されるその塩とアタザナビルまたは医薬的に許容されるその塩との組合せを有効量で投与する段階を含むHIVインテグラーゼの阻害方法を含む。この方法の実施態様を以下に挙げるが、これらの実施態様のおののは以下の特徴を含む上記HIVインテグラーゼ阻害方法である。

(1) アタザナビルは、HIVインテグラーゼインヒビターのPKをアタザナビルの非存在下で投与されたHIVインテグラーゼインヒビターのPKに対して少なくとも約10%だけ改善するために十分な量で併用投与される。

(2) HIVインテグラーゼインヒビターによる治療を必要とする哺乳動物がヒトである。

(3) UGT1A1によって直接代謝されるHIVインテグラーゼインヒビターが上記に定義の式Iの化合物または医薬的に許容されるその塩である。

(3 a) 方法は、薬物治療を必要とする哺乳動物がヒトである(3)に記載の方法である。

(3 b) 方法は、アタザナビルがHIVインテグラーゼインヒビターのPKをアタザナビルの非存在下で投与されたHIVインテグラーゼインヒビターのPKに対して少なくとも約10%だけ改善するために十分な量で併用投与される(3)に記載の方法である。

(3 c) 方法は、アタザナビルが単独で投与されたときにHIV感染またはAIDSの治療有効量よりも少ない量で併用投与される(3)に記載の方法である。

(3 d) 方法は特徴(3 a)および特徴(3 b)または(3 c)を含む(3)に記載の方法である。

(4) UGT1A1によって直接代謝されるHIVインテグラーゼインヒビターが上記に定義の化合物Aまたは医薬的に許容されるその塩である。

(4 a) 方法は、薬物治療を必要とする哺乳動物がヒトである(4)に記載の方法である。

(4 b) 方法は、アタザナビルがHIVインテグラーゼインヒビターのPKをアタザナ

10

20

30

40

50

ルの非存在下で投与されたHIVインテグラーゼインヒビターのPKに対して少なくとも約10%だけ改善するために十分な量で併用投与される(4)に記載の方法である。

(4c)方法は、併用投与される化合物Aの1日用量が体重1kgあたり約5mg/kg-約10mg/kgの範囲であり、併用投与されるアタザナビルの1日用量が体重1kgあたり約2mg/kg-約10mg/kg(または約5mg/kg-約10mg/kg)の範囲である(4)に記載の方法である。

(4d)方法は、アタザナビルが単独で投与されたときにHIV感染またはAIDSの治療有効量よりも少ない量で併用投与される(4)に記載の方法である。

(4e)方法は、併用投与される化合物Aの1日用量が体重1kgあたり約5mg/kg-約10mg/kgの範囲であり、併用投与されるアタザナビルの1日用量が体重1kgあたり約2mg/kg-約5mg/kgの範囲である(4)に記載の方法である。 10

(4f)方法は、併用投与される化合物Aの1日用量が体重1kgあたり約5mg/kg-約10mg/kgの範囲であり、併用投与されるアタザナビルの1日用量が400mg未満(例えば約100mg-約350mg/日、または約100mg-約250mg/日、または約100mg-約200mg/日)の範囲である(4)に記載の方法である。

(4g)方法は、併用投与される化合物Aの1日用量が約200mg-約1200mg(例えば約100mg-約600mgを1日2回)の範囲であり、併用投与されるアタザナビルの1日用量が400mg未満(例えば約100mg-約350mg/日、または約100mg-約250mg/日、または約100mg-約200mg/日)の範囲である(4)に記載の方法である。 20

(4h)方法が特徴(4a)および特徴(4b)-(4g)のいずれかを含む(4)に記載の方法である。

(5)UGT1A1によって直接代謝されるHIVインテグラーゼインヒビターが化合物Aのカリウム塩(好ましくは化合物Aの結晶質カリウム塩、より好ましくは化合物Aの1形結晶質カリウム塩)である。

(5a)-(5h)各方法は、おのおのが上記の特徴(4a)-(4h)と同様の特徴をそれぞれ含む(5)に記載の方法である。

(6)UGT1A1によって直接代謝されるHIVインテグラーゼインヒビターが上記に定義の式IIIの化合物または医薬的に許容されるその塩である。 30

(6a)-(6d)各方法は、おのおのが上記の特徴(3a)-(3d)と同様の特徴をそれぞれ含む(6)に記載の方法である。

(7)UGT1A1によって直接代謝されるHIVインテグラーゼインヒビターが上記に定義の式IVの化合物または医薬的に許容されるその塩である。

(7a)-(7d)各方法は、おのおのが上記の特徴(3a)-(3d)と同様の特徴をそれぞれ含む(7)に記載の方法である。

(8)UGT1A1によって直接代謝されるHIVインテグラーゼインヒビターが化合物B、化合物Cおよび化合物Dまたは医薬的に許容されるその塩である。

(8a)-(8d)各方法は、おのおのが上記の特徴(3a)-(3d)と同様の特徴をそれぞれ含む(8)に記載の方法である。 40

【0070】

本発明はまた、HIV感染またはAIDSを治療するため、HIV感染またはAIDSを予防するため、あるいは、AIDSの発症を遅延させるために、かかる治療、予防または遅延を必要とする哺乳動物に、UGT1A1によって直接代謝されるHIVインテグラーゼインヒビターまたは医薬的に許容されるその塩とアタザナビルまたは医薬的に許容されるその塩との組合せを有効量で経口投与する段階を含む方法を含む。この方法の実施態様は、HIVインテグラーゼの阻害方法に関して上記に説明した実施態様、(1)、(2)、(3)-(3d)、(4)-(4h)、(5)-(5h)、(6)-(6d)、(7)-(7d)、(8)-(8d)と同様の実施態様を含む。

【0071】

本発明はまた、疾患または状態の治療または予防に有効でありUGT1A1によって直

10

20

30

40

50

接代謝される医薬または医薬的に許容されるその塩とアタザナビルまたは医薬的に許容されるその塩とを含み、該薬物とアタザナビルとのおのが薬物の治療効果または予防効果を与える量で使用されている哺乳動物に経口投与するための医薬組合せを含む。この組合せの実施態様を以下に挙げる。これらの実施態様のおのが以下の特徴を有している上記の組合せである。

- (1) 組合せを投与する哺乳動物がヒトである。
- (2) アタザナビルは、アタザナビルの非存在下で投与された薬物の薬物動態に対して該薬物の薬物動態を少なくとも約10%だけ改善するために十分な量で併用投与される。
- (3) 組合せを投与する哺乳動物がヒトであり、薬物がエゼチミベ、ラロフェキシン、エストラジオールおよび医薬的に許容されるその塩から成るグループから選択される。
10
- (4) 組合せがさらに、医薬的に許容される担体を含む単一医薬組成物である。
- (5) 組合せが特徴(1)および特徴(2)および(4)のいずれかまたは双方を含む。
- (6) 組合せが特徴(2)および特徴(3)および(4)のいずれかまたは双方を含む。
- (7) 組合せが特徴(3)および(4)を含む。

【0072】

本発明はまた、UGT1A1によって直接代謝されるHIVインテグラーゼインヒビターまたは医薬的に許容されるその塩とアタザナビルまたは医薬的に許容されるその塩とを含み、HIVインテグラーゼインヒビターおよびアタザナビルのおのが、(i) HIV感染または AIDSの治療、(ii) HIV感染またはAIDSの予防、または、(iii) HIVインテグラーゼの阻害、に関するインテグラーゼインヒビターの効力を発揮させる量で使用される哺乳動物に経口投与するための医薬組合せを含む。この組合せの実施態様は、HIVインテグラーゼの阻害方法に関して上述した実施態様(1)、(2)、(3)-(3d)、(4)-(4h)、(5)-(5h)、(6)-(6d)、(7)-(7d)、(8)-(8d)に記載の組合せを含む。この組合せの別の実施態様は、原型として定義したまたは上記実施態様のおのに説明した組合せを含み、これらの組合せは医薬的に許容される担体をさらに含む単一医薬組成物である。
20

【0073】

本発明はまた、薬物治療を必要とする哺乳動物体内の該薬物の薬物動態(または循環レベル)を改善するための、UGT1A1によって直接代謝される経口投与薬または医薬的に許容されるその塩に組合せたアタザナビルまたは医薬的に許容されるその塩の使用を含む。本発明はさらに、薬物治療を必要とする哺乳動物体内の該薬物の薬物動態(または循環レベル)を改善する医薬を製造するための、UGT1A1によって直接代謝される経口投与薬または医薬的に許容されるその塩と組合せたアタザナビルまたは医薬的に許容されるその塩の使用を含む。これらの使用の実施態様は対応する特許請求の範囲に記載の方法に関して上述した実施態様と同様である。
30

【0074】

本発明はさらに、HIVインテグラーゼの阻害を要する哺乳動物のHIVインテグラーゼを阻害するための、UGT1A1によって直接代謝される経口投与HIVインテグラーゼインヒビターまたは医薬的に許容されるその塩と組合せたアタザナビルまたは医薬的に許容されるその塩の使用を含む。本発明はさらに、HIVインテグラーゼの阻害を要する哺乳動物のHIVインテグラーゼを阻害する医薬を製造するための、UGT1A1によって直接代謝される経口投与HIVインテグラーゼインヒビターまたは医薬的に許容されるその塩と組合せたアタザナビルまたは医薬的に許容されるその塩の使用を含む。これらの使用の実施態様は対応する特許請求の範囲に記載の方法に関して上述した実施態様と同様である。
40

【0075】

本発明はまた、当該治療、予防または遅延を要する哺乳動物のHIV感染またはAIDSを治療するため、HIV感染またはAIDSを予防するためまたはAIDSを発症遅延するための、UGT1A1によって直接代謝される経口投与HIVインテグラーゼまたは医薬的に許容されるその塩と組合せたアタザナビルまたは医薬的に許容されるその塩の使
50

用を含む。本発明はさらに、当該治療、予防または遅延をする哺乳動物のHIV感染またはAIDSの治療用、HIV感染またはAIDSの予防用またはAIDSの発症遅延用医薬を製造するための、UGT1A1によって直接代謝される経口投与HIVインテグラーゼインヒビターまたは医薬的に許容されるその塩と組合せたアタザナビルまたは医薬的に許容されるその塩の使用を含む。これらの使用の実施態様は対応する特許請求の範囲に記載の方法に関して上述した実施態様と同様である。

【0076】

アタザナビルとUGT1A1によって直接代謝される薬物との組合せは、单一組成物としてまたは個別の組成物として経口投与される。例えば、医薬的に許容されるエマルション、溶液、懸濁液、シロップおよびエリキシル剤のような液体組成物を使用できる。これらの液体組成物は当業界で公知の技術に従って調製でき、水、グリコール、油、アルコールなどのような常用の媒体のいずれかを使用できる。例えば、粉末、顆粒、丸剤、カプセルおよび錠剤のような固体組成物も使用できる。固体組成物は、当業界で公知の技術に従って調製でき、デンプン、糖、カオリン、滑沢剤、結合剤、崩壊剤などの固体賦形剤を使用できる。

10

【0077】

UGT1A1代謝薬と併用してヒトまたは他の哺乳動物に投与するアタザナビルの1日用量は典型的には、アタザナビルの非存在下で投与された薬物の薬物動態に対して該薬物の薬物動態を少なくとも約10%改善するために十分な量である。アタザナビルの適正経口用量を確定する指針は、米国特許US5849911および認可薬物製品REYATAZTM（硫酸アタザナビルカプセル；例えば、Physicians' Desk Reference, 2004年版, pp. 1080-1088参照）のラベルに見出される。アタザナビルと併用投与されるUGT1A1代謝薬の1日用量は、治療または予防の対象となる特定の疾患または状態に有効な量である。このような薬物の適正1日用量を確定する指針は当業界で公知である。多くの薬物に関する指針は例えばPhysicians' Desk Referenceの2004年版に見出される。用量レベルはまた、患者文献、例えば、米国特許USRE37721およびUS6458811にそれぞれ見出されるエゼチミベおよびラロキシフェンの用量レベルに関する情報に見出される。アタザナビルおよび薬物の個々の用量レベルは、(i)併用投与される個々の薬物の活性、(ii)投与対象（ヒトまたは他の哺乳動物）の年齢、体重、全身健康状態、性別および食事、(iii)経口投与の用法、(iv)排泄速度、および、(v)治療される個々の疾患または状態の重篤度、のような多様な要因に従属する。平均的な当業者は、個々の投与対象（すなわち、ヒトまたは哺乳動物）の個々の疾患または状態を治療または予防するためのアタザナビルおよび薬物の適正経口用量を過重な実験を行うことなく決定できる。

20

【0078】

式I、式IIおよび式IVに包含される化合物は、哺乳動物（例えばヒト）の体重1kgあたり約0.001-約1000mg/kgの1日用量範囲で全量または分割量で投与できる。好みしい1日用量範囲は体重1kgあたり約0.01-約500mg/kgの一回投与または分割投与である。別の好みしい1日用量範囲は体重1kgあたり約0.1-約100mg/kgの一回投与または分割投与である。式Iの化合物を含有している組成物は好みには経口投与錠剤またはカプセルの形態で提供され、これらの錠剤およびカプセルのおおのは、約1-約1000mgの有効成分、特に、薬用量を治療対象患者の症状に応じて調節できるように1、5、10、15、20、25、50、75、100、150、200、250、300、400、500、600、700、800、900および1000mgの有効成分を含有している。もちろん、特定の患者に対する特定の用量レベルおよび投与頻度は前段落に挙げた要因(i)-(v)のような多様な要因に従属する。

30

【0079】

化合物Aおよびアタザナビルの適正な合計1日用量を以下に示す。

【0080】

40

50

【表1】

化合物A	アタザナビル	
約5mg/kg - 約10mg/kg	約2mg/kg - 約10mg/kg	
約5mg/kg - 約10mg/kg	約5mg/kg - 約10mg/kg	
約5mg/kg - 約10mg/kg	約2mg/kg - 約5mg/kg	
(成人) 約5mg/kg - 約10mg/kg	400mg未満 (例えば、約100mg - 約350mg、 約100mg - 約250mg、または、 約100mg - 約200mg)	10
(成人) 約200mg - 約1200mg (例えば、約100mg - 約600mg、 1日2回投与)	400mg未満 (例えば、約100mg - 約350mg、 約100mg - 約250mg、または、 約100mg - 約200mg)	20
(成人) 約800mg (例えば、約400mg、1日2回投与)	400mg未満 (例えば、約100mg - 約350mg、 約100mg - 約250mg、または、 約100mg - 約200mg)	30

【0081】

化合物Aは好ましくはカリウム塩（特に1形結晶質K塩）の形態で投与される。好ましい実施態様では、化合物Aのカリウム塩が、化合物AのK塩とヒドロキシプロピルメチルセルロース（例えば、HPMC 2910）とを含み錠剤に圧縮された医薬組成物として経口投与される。別の好ましい実施態様では、化合物Aのカリウム塩が、化合物AのK塩とポロキサマー（例えば、ポロキサマー407）、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（例えば、HPMC K4M）およびラクトース（例えば含水ラクトース噴霧乾燥物）を含み錠剤に圧縮された医薬組成物として経口投与される。

【0082】

そうでないことが明記されている場合を除いて、本文中に引用したすべての範囲は両端値を含む。例えば、“1 - 4個のヘテロ原子”を含むと記載した複素環は、環が1、2、3または4個のヘテロ原子を含有できることを意味する。別の例として、体重1kgあたり約5mg/kg - 約10mg/kgの範囲の化合物Aの1日用量は、該用量を約5mg/kgまたは約10mg/kgまたはそれらの中間の任意の値にできることを意味する。

【0083】

本文中に以下の略号を使用した：
ACN = アセトニトリル； AIDS = 後天性免疫不全症候群； ARC = AIDS関連症候群； Bz = ベンゾイル； CBz = ベンジルオキシカルボニル； DIA = ジイソプロピル

エチルアミン；D M A D C = ジメチルアセチレンジカルボキシレート；D M F = N , N - デメチルホルムアミド；D M S O = ジメチルスルホキシド；D S C = 示差走査熱量測定法；E D T A = エチレンジアミン四酢酸；E q . = 当量；E t O H = エタノール；H T V = ヒト免疫不全ウイルス；H P L C = 高性能液体クロマトグラフィー；H P M C = ヒドロキシプロピルメチルセルロース；I P A = イソプロピルアルコール；K F = カールフィッシャーの水分滴定；L C = 液体クロマトグラフィー；L C A P = L C 面積パーセント；L C W P = L C 重量パーセント；M e = メチル；M e O H = メタノール；M S = マススペクトロスコピー；M S A = メタンスルホン酸；M T B E = メチルtertiaryブチルエーテル；M W = 分子量；N M M = N - メチルモルホリン；N M R = 核磁気共鳴；P K = 薬物動態学；T G = 热重量測定；T H F = テトラヒドロフラン；U D P G S = ウリジン - 5 ' - ジホスホノ - グルクロン酸；X R P D = X 線粉末回折。 10

【0084】

以下の実施例は本発明およびその実施を例示するだけである。実施例が本発明の範囲または要旨を限定すると解釈してはならない。実施例 4 および 5 の化合物 B は、米国特許 U S 2 0 0 3 / 0 5 5 0 7 1 に開示されている 5 - (1 , 1 - ジオキシド - 1 , 2 - チアジナン - 2 - イル) - N - (4 - フルオロベンジル) - 8 - ヒドロキシ - 1 , 6 - ナフチリジン - 7 - カルボキサミドである。

【0085】

(実施例 1)

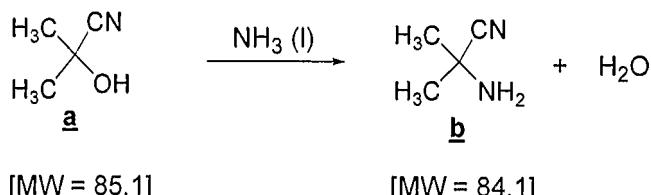
化合物 A およびその結晶質カリウム塩の製造

20

段階 1 : ストレッカーのアミン形成

【0086】

【化 1 6】



【0087】

【表 2】

材料	分子量	当量	モル数	質量	容量	密度
						(g/mL)
アセトンシアノヒドリン (a)	85.1	1.0	129.3	11.0kg	11.8L	0.932
MTBE			4.0		44L	
アンモニア (g)	17.03	1.5	193.9	3.30kg	4.9L	0.674

【0088】

アセトンシアノヒドリン (11 . 5 k g 、 12 . 3 L) を 5 - ガロン容のオートクレープに充填し、容器を 5 p s i の窒素圧力下に維持した。オートクレープを 10 °C に冷却し、30 p s i に加圧したアンモニアガス (~ 3 . 4 4 k g) を、G C アッセイによって反応が完全変換 (0 . 5 % 未満の a) に達するまで容器に供給した。得られた懸濁液をポリジャッグ (p o l y j u g) に移し、オートクレープを MTBE (約 17 L) ですすいだ。次いで反応混合物およびすぎ液を 100 L の抽出装置に充填し、次いで MTBE (15 L) を充填し、混合物を攪拌し、慎重に層を分離した。水層を MTBE (5 L) で逆抽 40

40

50

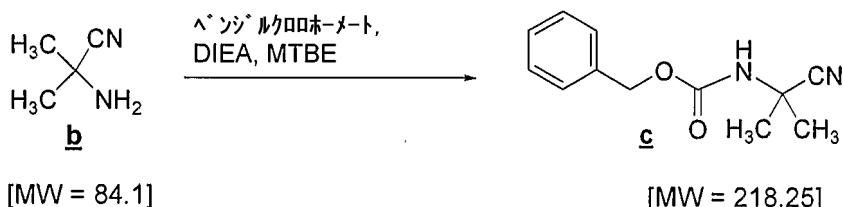
出し、層を慎重に分離した。有機層を集めてバッチ濃縮装置を備えた 100 L フラスコにインラインフィルターから充填し、バッチを約 20 L に濃縮して (15 - 20 、低真空) 余剰のアンモニアを完全に除去した。MTBE 中の溶液として NMR で測定するとアミノニトリルが検定収率 97 % (11.1 kg) で得られた。

【0089】

段階 2：ベンジルオキシカルボニル (CBz) 保護基の付加

【0090】

【化17】



【0091】

【表3】

材料	分子量	当量	モル数	質量	容量
アミノニトリル (<u>b</u>)	84.1		52.85	4.44 検定 kg	20
ベンジルクロロホーメート	170.6	1.2	63.4	10.8kg	
DIEA	129.25	1.3	68.7	8.88	
MTBE					62.5L

【0092】

5 L 容の添加漏斗、熱電対および窒素導入口を含む見た目に清潔な 100 L フラスコに、シアノアミン b の 5.9 重量% MTBE 溶液 (4.44 アッセイ kg) を充填した。溶液を MTBE (62.5 L) でさらに希釈して約 1.5 mL/g の濃度にした。次に添加漏斗からベンジルクロロホーメート (1.20 当量、10.42 kg、61.10 mol) をバッチ温度が 35 以下に維持されるような速度で 15 分を要して充填した。次いで、バッチ温度を 35 以下に維持しながら黄色スラリーに DIEA (1.3 当量、8.88 kg、68.70 mol) を 1.5 時間で添加した。DIEA の添加に伴ってスラリーは可溶性をある程度は増したが、攪拌を停止すると 2 つの相が観察された。反応混合物を 20 - 25 で 16 時間熟成し、その後、DI 水 (20 L、4.5 mL/g) をバッチに充填した。次にバッチを 100 L 容の抽出装置に移し、相を分離した。次いで有機相を 3 × 10 L の水および 15 L のブラインで順次に洗浄した。有機相を 10 μm のインラインフィルターから 100 L 丸底フラスコに移し、その後、溶媒を 90 : 10 のヘプタン : MTBE に交換した。溶媒交換中に結晶化が生じたので、得られた白色結晶質生成物を濾過し、3 × 5 L の 90 : 10 ヘプタン : MTBE で洗浄した。合計 10.1 kg の生成物 (収率 88%) が 99 HPLC A% 以上で得られた。3 つのバッチで合計 26.7 kg の生成物が平均単離収率 86% で得られた。

【0093】

段階 3：アミドキシム形成

【0094】

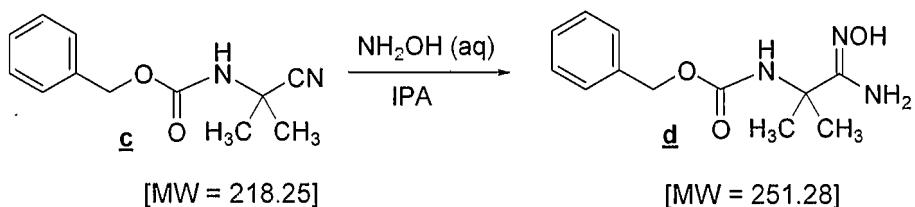
10

20

30

40

【化18】



10

【0095】

【表4】

材料	分子量	当量	質量	容量
保護アミノニトリル (<u>e</u>)	218.25	1	15g	
NH ₂ OH (水中に50重量%)		1.2		5.05mL
IPA				40mL+
n-ヘプタン				10mL
				40mL+
				50mL

20

30

【0096】

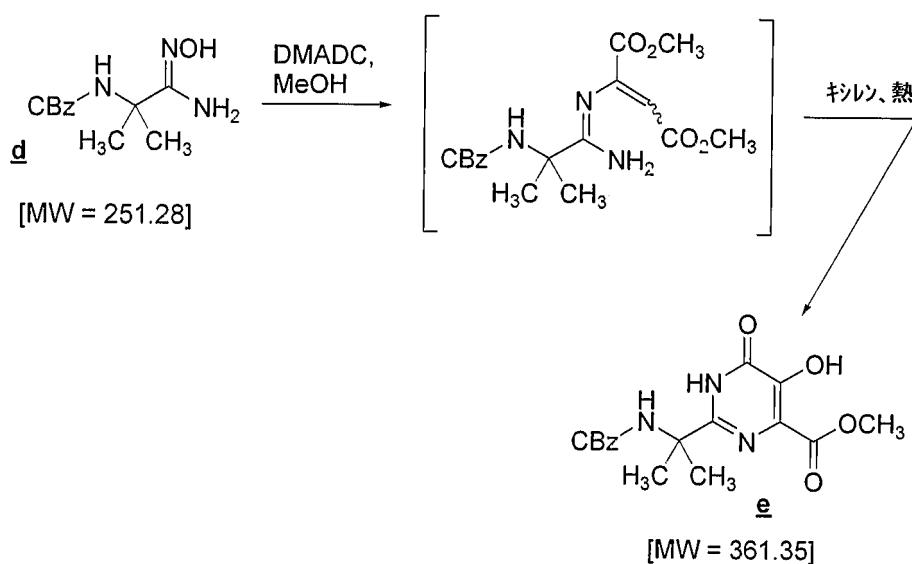
IPA (40mL) 中のアミノニトリル (15g) の溶液を攪拌しながら60℃に加温し、この温度でNH₂OH水溶液 (5.05mL) を20分を要して添加した。次いで透明な混合物を60℃で3時間熟成すると、この温度で2時間後に生成物が溶液から晶出した。次いでスラリーを0-5℃に冷却し、n-ヘプタン (40mL) を20分で滴下した。0-5℃で2時間攪拌後、スラリーを濾過し、ケーキをIPAの20%ヘプタン溶液 (60mL) で洗浄し、真空下で室温の窒素流を用いて乾燥すると純粋なアミドオキシムが收率88%で得られた。

【0097】

段階4：ヒドロキシピリミジノンの形成

【0098】

【化19】



【0099】

【表5】

20

材料	分子量	当量	質量	容量	密度
				(g/mL)	
アミドキシム (<u>d</u>)	251.28	1	2.9kg		
DMADC	142.11	1.08	1.77	1.16	
MeOH				12L+6L	
キシレン				15L	30
MTBE				9L	

【0100】

メタノール(12L)中のアミドキシム(2.90kg)のスラリーにジメチルアセチレンジカルボキシレート(1.77kg)を20分で添加した。ゆるやかな発熱が続き、スラリーの温度は15-20分で20から30に上昇した。1.5時間後、HPLCは、中間シス/トランスアダクトへの95%以上の変換を示した。次いで溶媒を減圧下でキシレンに交換した(最高温度=50)。2倍容[2×7.5L]を加え、最終容量7.5Lに減量した。次に反応混合物を90に加熱し、残留MeOHを窒素流で掃出しながらこの温度で2時間維持した。次いで温度を10ずつ上昇させながら3.5時間で125に上げ、この温度で2時間維持した。次に温度を最終的に135に上げ、5時間維持した。次いで反応混合物を60に冷却し、MeOH(2.5L)を添加した。30分後、MTBE(9L)をゆっくりと添加してシードベッドを形成した。次にバッチを0で14時間冷却し、次いでさらに-5に冷却して濾過前に1時間熟成した。固体を10%MeOH/MTBE(6L次いで4L;0に予冷)で置換洗浄し、窒素掃気下にフィルターポートで乾燥すると2.17kg(51.7%補正収率;99.5重量%)が得られた。

【0101】

50

HPLC法：カラム：Zorbax C-8 4.6mm×250mm；12分で40%ACN/60%の0.1%H₃PO₄から90%ACN/10%の0.1%H₃PO₄に交換し、3分間維持し、1分で40%ACNに戻す。保持時間：アミドキシムd-2.4分、DMAAD-6.7分、中間アダクト-8.4および8.6分(8.4分のピークのほうが迅速に環化する)、生成物e-5.26分、キシレン-10.4-10.7分近傍に複数ピーク。

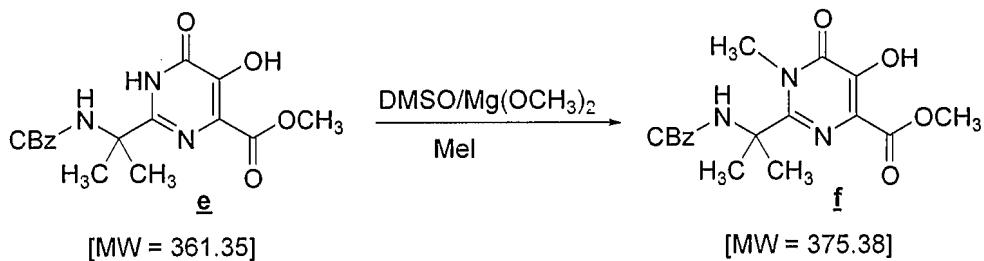
(0 1 0 2)

段階 5 : N - メチル化

[0 1 0 3]

【化 2 0】

10



[0 1 0 4]

【表6】

20

材料	分子量	当量	質量	容量
ピリミジンジオール (g)	361.35	1	2kg	
Mg (OMe) ₂ , MeOH中に8重量%		2	11.95kg	13.4L
Me I		4	3.14kg	1.38L
DMSO				16L
2M HCl				20L
MeOH				14L
Na ビスルフェート, 水中に5重量%				2L
水				60L

〔 0 1 0 5 〕

D M S O (1 6 L) 中のピリミジンジオール_e (2 k g) の溶液に、M e O H (1 1 . 9 5 k g) 中のM g (O M e)₂ の溶液を添加し、その後、余剰のM e O H を真空下 (3 0 m m H g) に 4 0 度で 3 0 分蒸発させた。次いで混合物を 2 0 度に冷却し、その後M e I (1 . 3 8 L) を添加し、混合物を密閉フラスコ中、圧力下に、2 0 - 2 5 度で 2 時間次いで 6 0 度で 5 時間攪拌した。H P L C は反応が完了したことを示した。次に混合物を 2 0 度に冷却し、その後、M e O H (1 4 L) を添加し、次いで 2 M のH C l (2 0 L) [発熱] を 6 0 分でゆっくりと添加した。次に亜硫酸水素ナトリウム (5 重量%、2 L) を添加して余剰のI₂ を反応停止させると、溶液が白色に変色した。次に 4 0 分を要して水 (4 0 L) を加え、スラリーを氷浴に入れて 4 0 分間攪拌し、次いで濾過した。フィルター-ケー-キを先ず水 (2 0 L) 、次いでM T B E : M e O H 9 / 1 (3 0 L) で洗浄して

40

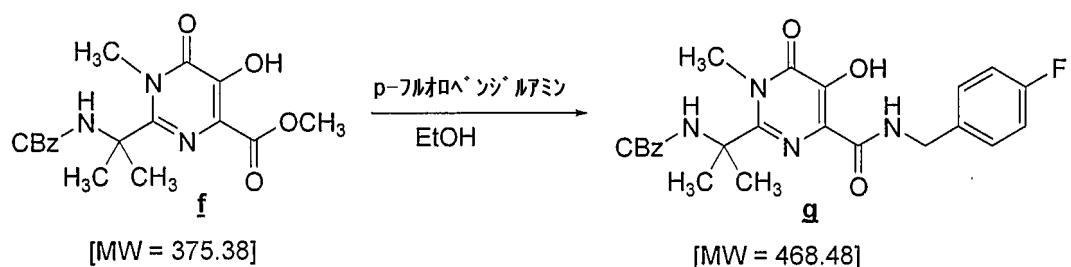
O - メチル化副生物を除去した。HPLC は、洗浄後の O - メチル化副生物が 0.5 A % 未満であることを示した。固体を減圧下、N₂ 流を用いて室温で一夜乾燥すると、1.49 g の N - メチルピリミドン（70% 収率、出発材料および生成物の純度に補正）が得られた。

[0 1 0 6]

段階 6 : アミン結合

【 0 1 0 7 】

【化 2 1】



【 0 1 0 8 】

【表7】

材料	分子量	当量	質量	容量
N-メチルピリミジノン (f)	375.38	1	1.4kg	
4-フルオロベンジルアミン	125.15	2.2	1.05kg	
E t OH				14L
水				14L
酢酸				0.55L

【 0 1 0 9 】

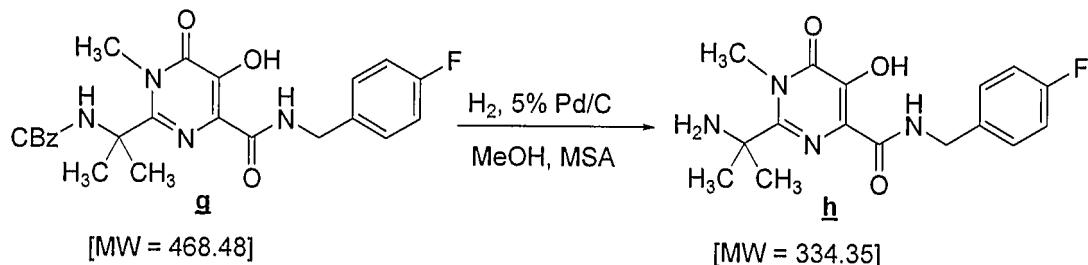
4 の E t O H (1 4 L) 中の N - メチル化ピリミジノン_f (1 . 4 k g) のスラリーに、 4 - フルオロベンジルアミン (1 . 0 5 k g) を 1 5 分間でゆっくりと添加した。最初の 1 モル当量のアミンの添加中に 9 までの発熱が観察された。スラリーは極めて濃厚になり、力強い攪拌が必要であった。反応混合物を 2 時間で 7 2 に加熱し、この温度で 1 時間 4 5 分維持した。溶液は 4 5 で極度に粘性になり、 5 0 までわずかな発熱が観察され、その後スラリーはゆっくりと流動性になり (f r e e d u p) 、 7 2 で 1 時間後に均質になった。反応終了後の H P L C サンプルアッセイ (H P L C 法は上記の段階 4 で使用したものと同じ) は、 N - メチル化ピリミジノンが 0 . 5 A % 未満であることを示した。次に反応混合物を 6 0 に冷却し、酢酸 (0 . 5 5 L) を 3 0 分で添加し、次いで水 (6 . 7 L) を 3 0 分で添加し、次いでシード (3 . 0 g) を加えて結晶化を開始させた。 6 0 で 3 0 分後、追加量の水 (7 . 3 L) を 3 0 分で添加し、反応混合物を一夜室温に放冷した。 1 3 時間後、温度は 2 0 であった。ここで反応混合物を濾過し、スラリーを 5 0 % 水 / E t O H (2 × 4 L) で洗浄した。固体を真空 / N₂ 流下、フィルターポットで一定重量まで乾燥すると、白色固体生成物が得られた (1 . 5 9 k g ; 9 0 % 補正収率 ; 9 9 % L C W P および 9 9 . 7 % L C A P 、上記段階 4 で使用したものと同様の H P L C 法によって定量) 。

【0110】

段階7：Cbz-アミドの水素化

【0111】

【化22】



10

【0112】

【表8】

材料	分子量	ミリモル	質量	容量
Cbzアミド(g)	468.48	21.33	10g	20
MeOH			80mL	
5%Pd/C(50%湿潤)		0.15g		
MSA	96.1	22.4		1.45mL
水			8mL	
ケイ洗浄液(4:1MeOH:H2O)			20mL	
1N NaOH		22.4		22.4mL
最終ケイ洗浄液(水)			30mL	30

【0113】

ステンレススチール水素化容器を以下に記載の反応条件下でMeOH、Pd/C触媒およびMSAでプレコンディショニングした。次にプレコンディショニングした容器でCbz-アミドg(10g)をMeOH(80mL)でスラリー化した。室温のMSA(1.45mL)を一回でスラリーに添加した。5%Pd/C(0.15g, 50%湿潤)も水素化容器に添加した。3回の連續真空/水素バージサイクルで容器に水素を充填し、その後、混合物を50、40psigで3-4時間水素化した。水素化後、反応混合物に水(8mL)を添加し、混合物を攪拌し、触媒を濾過し、4:1MeOH:水(20mL)で洗浄した。1NのNaOH(22.4mL)をゆっくりと添加することによって集めた濾液のpHを7-8.0に調整すると、固体が沈殿した。スラリーを0-5で4時間攪拌し、固体を濾過し、水(30mL)で洗浄し、収集し、真空下50で乾燥した。生成物アミン(水和物として)は白色結晶質固体(7.7g)として96%の収率で得られた(KFに補正)。89%LCWP、99.8%LCAP、KF=11重量%。

40

【0114】

HPLC法A(生成物検定)：カラム：25cm×4.6mm Zorbax RX-C8；移動相：A=0.1% H₃PO₄, B=CH₃CN, 0分(80%A/20%B)

50

) , 20分(20%A/80%B), 25分(20%A/80%B); 流速: 1.0mL/分; 波長: 210nm; カラム温度: 40; 保持時間: デス-フルオロアミン副生物 - 5.5分、アミン生成物 - 5.85分、トルエン - 16.5分、Cbz-アミド - 16.82分。

【0115】

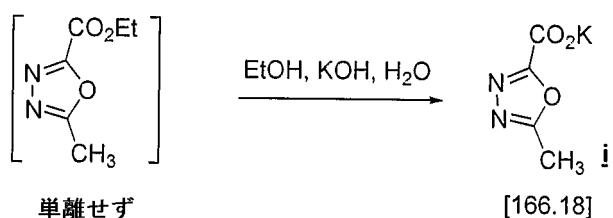
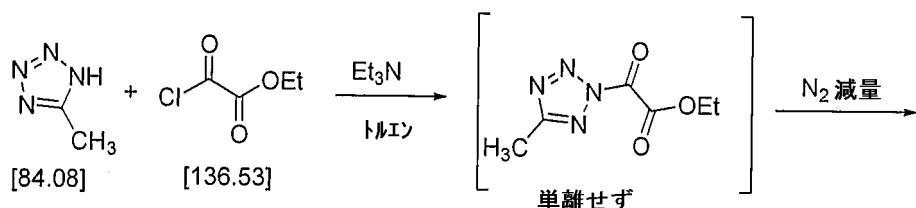
HPLC法B(生成物純度): カラム: 25cm×4.6mm YM C - basic; 移動相: A = pH = 6.1に調整した25ミリモルのKH₂PO₄、B = CH₃CN、0分(90%A/10%B), 30分(30%A/70%B), 35分(30%A/70%B); 流速: 1mL/分; 波長: 210nm; カラム温度: 30; 保持時間: デス-フルオロアミン - 9.1分、アミン - 10.1分、トルエン - 24.2分、Cbzアミド - 25.7分。 10

【0116】

段階8: オキサジアゾール結合パートA オキサジアゾールK塩の製造

【0117】

【化23】



【0118】

【表9】

材料	当量	モル数	質量	容量	密度	
5-メチルテトラゾール (9.6重量%)	1.0	28.54	2.5kg (2.4kg)			
エチルオキサリルクロリド	1.03	29.4	4.014kg	3.29L	1.22	
トリエチルアミン	1.05	29.97	3.033kg	4.21L	0.72	10
トルエン				74L		
E t O H (厳密に)				61L		
MTBE				15L		
KOH水溶液* 20重量%				8L		
10%ブライン				5L		

20

(注: 代替手順を括弧内に示す。括弧内の記載に注釈がない限り、代替手順は本来手順と本質的に同じである)。

【0119】

エチルオキサリルクロリド(4.01kg)を0のトルエン(32L)中の5-メチルテトラゾール(2.50kg)、トリエチルアミン(3.03kg)の混合物に、温度が5以下に維持される速度でゆっくりと添加した。得られたスラリーを0-5で1時間攪拌し、次いでトリエチルアミン/HCl塩を濾別した(注: 代替手順では1時間の攪拌後、スラリーを60-65で1時間加熱してN₂ガスを発生させ、次いで60-65で1時間熟成し、次いで20-25に冷却後にトリエチルアミン/HCl塩を回収した)。固体を27Lの低温トルエン(5)で洗浄した(注: 上記の代替手順ではトルエンを低温にしなかった)。集めた濾液を0に維持し、高温トルエン溶液(50、15L)に40-50分を要してゆっくりと添加し(N₂ガス発生)、次いで溶液を60-65で1時間熟成した。20に冷却後、トルエン溶液を5Lの10%ブラインで洗浄し(注: 代替手順では、集めた濾液をブラインで洗浄するだけにした)、次いで溶媒をエタノールに交換した(8Lに減量し、次いで17LのEtOHを添加し、次いで8Lに濃縮し、次いで33LのEtOHを添加して最終容量41Lに調整した)。エタノール溶液を10に冷却し、KOH水溶液(8.0L)を30分で添加し、得られた濃厚なスラリーを室温で40分間攪拌すると、この間にオキサジアゾールK塩が晶出した。固体を濾別し、11LのEtOHで洗浄し、最後に15LのMTBEで洗浄した。固体を真空下、窒素流を用いて20で一夜乾燥すると、4.48kg(90.8%)のK塩*i*が得られた。

30

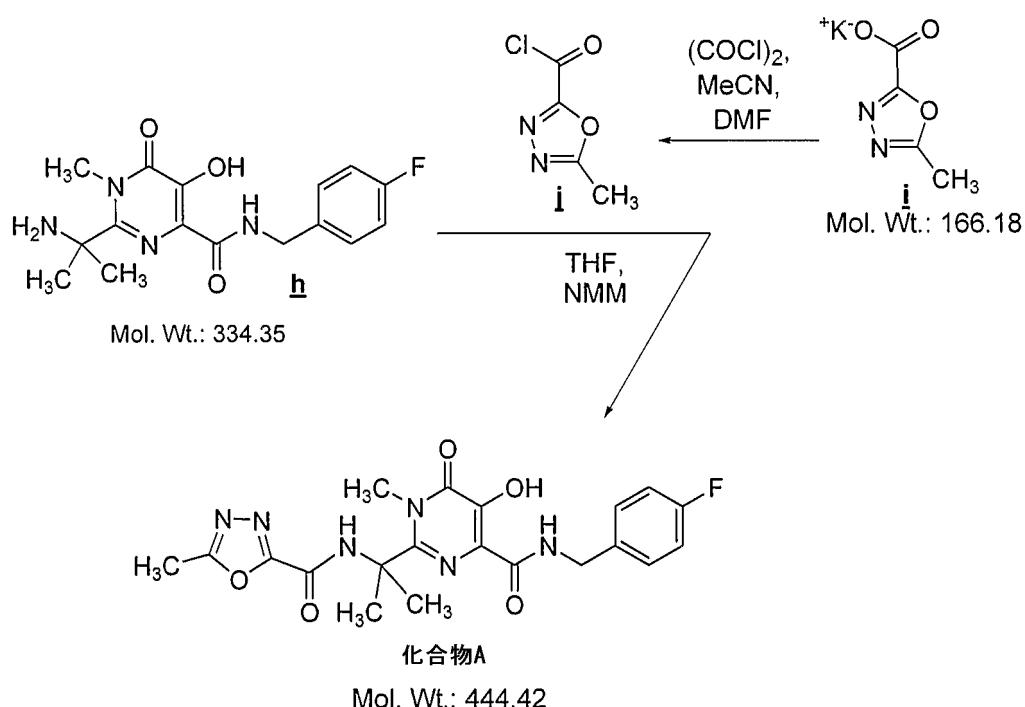
40

【0120】

パートB: オキサジアゾール結合

【0121】

【化24】



【0122】

【表10】

材料	質量	mL	モル数	当量
オキサジアゾールK塩 <i>i</i>	33.8g(96.1wt%)		0.20	2.2
ACN		280mL		30
DMF	0.33			
オキサリルクロリド	23.7g	16.3mL	0.19	2.1
遊離アミン <i>h</i>	30g(99wt%)		0.089	1
THF		821mL		
NMM	21.56g	23.4mL	0.21	2.4
NH ₄ OH (H ₂ O中に30%)	62.3g	69mL	0.53	6
HCl (2N)		500mL		40
IPA		920mL		
水		400mL		
MeOH		300mL		

(注：代替手順を括弧内に示す。括弧内の記載に注釈がない限り、代替手順は本来手順

50

と本質的に同じである)。

【0123】

500mLの丸底フラスコにオキサジアゾールK塩*i*(33.8g)、ACN(280mL)およびDMF(0.33mL)を強力に攪拌しながら順次に添加した。次に得られたスラリーを0-5に冷却し、オキサリルクロリド(23.7g)を、内部温度が5未満に維持されるように20分を要して添加した。得られたアシルクロリド含有スラリーを次に1時間熟成した。

【0124】

2Lの丸底フラスコに遊離アミン*h*(30g)、THF(821mL)を順次に添加した。得られたスラリーを0-5に冷却し、その後NMM(21.56g)を添加し、このようにして得られたスラリーを低温で10分間攪拌した。予め調製したアシルクロリド含有スラリーを遊離アミンスラリーに温度が5を超過しないように20分を要してゆっくりと添加した。次にスラリーを0-5で1.5時間熟成した。この時点でHPLCはアミン*h*がもはや存在しないことを示した(<0.5%LCAP、100%変換)。次に反応混合物にNH₄OH(水中に30%)(69mL)を3分間で添加して反応停止させた(代替手順では、NH₄OHの代わりにKOH水溶液を使用した)。得られた黄色スラリーを次に10未満の温度でさらに1時間攪拌した。次に黄色スラリーをHCl(2N)(500mL)でpH2-3に酸性化した。得られた赤紫色の溶液にIPA(920mL)を添加した。低沸点有機溶媒を減圧下(40torr)、室温で蒸発させて最終溶液容量1100mLとすると、この容量で結晶質化合物Aが沈殿を開始した。次に水(400mL)をこの新しいスラリーに10分間で添加し、スラリーを室温で一夜熟成した(代替手順では、スラリーを0-10に冷却し、次いで2時間熟成した)。熟成したスラリーを濾過し、得られた固体を水(170mL)で洗浄し、次いで低温MeOH(300mL、氷浴で予め冷却)ですすぎ洗浄し、最後に水(700mL)ですすぎ洗浄した(代替手順では、熟成スラリーの濾過によって得られた固体を水で2回洗浄した、すなわち、MeOHを使用しなかった)。このようにして得られた固体を真空および窒素流下で一夜乾燥すると、35.5gの化合物Aが得られた(91%収率)。(代替手順では化合物Aを95%の収率で提供した。)

【0125】

段階9：化合物Aの結晶質カリウム塩の形成

アセトニトリル(50mL)および無水化合物A(5.8g、97.4重量%)を室温で、機械的攪拌器を備えた窒素導入口(すなわち結晶化を窒素下で行った)を備えたジャケット付の125mL丸底フラスコに充填した。得られたスラリーを45で固体が完全に溶解するまで攪拌した。化合物Aの1形結晶質K塩をシードとして溶液に充填した(0.184g、理論的K塩に対して3重量%)。バッチを45に維持しながら30%w/vのKOH水溶液(0.98当量、2.33mL、0.0125モル)を以下の充填プロファイルで添加した：

0.466mLを5時間で、0.0932mL/時(20mol%)
1.864mLを7時間で、0.2663mL/時(80mol%)。

【0126】

得られたスラリーを20に冷却し、母液中の化合物Aの測定濃度が4g/L未満になるまで20で熟成した。バッチを濾過し、ケーキをACN(3×12mL)で洗浄し、熱重量分析によって測定したACNおよび水の存在量が1重量%未満になるまで少量の窒素掃引を用いた真空下に45で乾燥した。HPLC分析によれば化合物AのK塩が>99%Aで得られた。

【0127】

(実施例2)

化合物Aの1形結晶質カリウム塩

パートA：調製

エタノール(147mL)、水(147mL)および化合物A(97.9g、HPLC

10

20

30

40

50

検定量)を、機械的攪拌器、添加漏斗、窒素導入口(すなわち、窒素下処理)および熱電対を備えた1L丸底フラスコに充填した。KOH水溶液(45%w/w、0.98当量、18.5mL、216mmoles)を21で懸濁液に10分間で添加した。得られた懸濁液を0.5時間攪拌すると固体の大部分が溶解した。その後、バッヂを1μmフィルターから、機械的攪拌器、添加漏斗、窒素導入口および熱電対を備えた5L丸底フラスコに直接濾過した。1Lフラスコを1:1(v/v)の水/EtOH(48mL)ですすぎ、すすぎ液を5Lの結晶化容器に濾過した。濾過した溶液に室温で化合物Aの1形結晶質K塩をシードし、次いで1時間熟成して良好なシードベッドを形成させ、その後、懸濁液をEtOH(1.57L)によって20で1.5時間希釈した。次にバッヂを約4に冷却し、母液中の化合物Aの測定濃度が4.7g/Lになるまで熟成した。バッヂを濾過し、結晶化容器を50mLのEtOHでフィルターにすすぎ、ケーキをEtOH(4×100mL)で洗浄し、真空および窒素テント下でNMRによるEtOHの存在量がカリウム塩に対して約0.4mol%になるまで乾燥した。化合物Aのカリウム塩が88%の収率(HPLC検定量91.5g、HPLC分析で99面積%)。

10

【0128】

パートB:キャラクタリゼーション

パートAに記載の手順で調製したK塩のXRDパターンは、Philips Analytical X'Pert Pro X線粉末回折計で、約12分間の2.5度から-40度までの2の連続走査(すなわち、1段階0.02度のサイズで40秒/段階)、2RPSステージ回転および角走査軸を使用して作成した。銅K-アルファ1(K₁)およびK-アルファ2(K₂)輻射を光源として使用した。実験は周囲条件下で行つた。XRDパターンの特性2値(図1に示す)および対応するd-間隔を以下に示す:

20

【0129】

【表11】

30

ビーカーNo.	d-間隔(Å)	2シータ
1	14.9	5.9
2	7.1	12.5
3	4.4	20.0
4	4.3	20.6
5	3.5	25.6

【0130】

また、パートAに記載の手順で調製したK塩をTA Instruments DSC 2910示差走査熱量計に入れ、窒素雰囲気中、曲げ加工したピンホールアルミニウムパンで室温から350まで10/分の加熱速度で分析した。DSC曲線(図2に示す)は、約230.0J/gmの融合熱に対応するピーク温度約279の急激な単一発熱を示した。発熱は溶融に起因すると考えられる。

40

【0131】

熱重量分析はPerkin-Elmer Model TGA 7で、窒素下、室温から約350まで10/分の加熱速度で行った。TG曲線は250までの加熱中に0.3%の減量を示した。

【0132】

吸湿性データは、VTI Symmetrical Vapor Sorption Analyzer Model SGA-Iで得られた。室温で5-95%の相対湿度にし、段階あたり5%の相対湿度変化で元の値に戻すことによってデータを収集した。5分間で0.01重量%の変化を平衡条件とし、最長平衡時間を180分とした。データは、

50

材料が 25%、95%RH で平衡しているときに 1.8% の重量増があったことを示した。5%RH に戻して平衡したとき、材料はほぼその乾燥重量に戻った。吸湿試験後の材料の XRD 分析は、材料が相変化しなかったことを示した。

【0133】

また、パート A に記載の手順で調製した K 塩を Brinkmann Metrohm 716 DMS Titriino を使用する HCl 滴定によって検定した。アッセイ結果は、塩がモノカリウム塩であることを示した。

【0134】

(実施例 2-A)

化合物 A の 1 形結晶質カリウム塩

化合物 A (400 g) を 4 リットルの 60 : 40 エタノール : アセトニトリルに 45% で溶解し 95 g / L の濃度の化合物 A の溶液を調製した。エタノール (1201 g) を 300 g のカリウムエトキシドの 24 重量% エタノール溶液に加えて、KOEt の 4.8 重量% エタノール溶液を調製した。化合物 A の 1 形結晶質カリウム塩 (78 g) を 1.08 リットルの 70 : 30 エタノール : アセトニトリルに加えてシードベッドを形成した。Ultra Turrax IKA T-50 ミキサーを 10,000 rpm で 45 分間使用してシードベッドを湿式磨碎すると、粒子カウント数 (1-500 μm) は ~50,000 に達し、Lasentec FBRM Model S400 粒度分析装置で測定した平均粒度は 10 μm であった。

【0135】

ジャケット温度 35°C に設定した結晶化装置にシードスラリー (1.16 リットル) を充填した。次に結晶化装置のシードスラリーに 45% の化合物 A 溶液を充填した。化合物 A 溶液とシードスラリーとを 250 rpm で攪拌しながら KOEt 溶液を結晶化装置の溶液 - シードスラリーの表面上方に一定速度 4.7 mL / 分で 6 時間 40 分を要して充填した。結晶化装置のジャケット温度を最初の 6 時間は 35°C に設定し、次いで 20°C に変更してその間に残りの ~9% エトキシドを最後の 40 分で充填した。バッチを 20°C で 30 分間熟成し、濾過し、得られたフィルターケーキを 2.8 L のエタノールで洗浄した。次に洗浄したケーキを窒素で 1 時間掃気し、真空オーブンに移して 45°C で一夜乾燥すると標題塩が得られた。

【0136】

(実施例 3)

化合物 A のカリウム塩を含有する圧縮錠剤の調製

パート A

【0137】

10

20

30

【表12】

成分	量/錠	量/パッチ
	(mg)	(重量%)
化合物AのK塩 ¹ (遊離フェノール基準)	111.2 (100)	27.8 (25.0)
微結晶質セルロース(AVICEL PH-102)	189.6	47.4
ラクトース一水和物	63.2	15.8
クロスカルメロースナトリウム	12.0	3.0
HPMC 2910 (6センチポアズ)	20.0	5.0
ステアリン酸マグネシウム (顆粒内)	2.0	0.5
ステアリン酸マグネシウム (顆粒外)	2.0	0.5

¹化合物Aの1形結晶質モノカリウム塩；換算係数(純度含む) = 1.112

10

20

30

【0138】

遊離フェノール基準で100mgの化合物Aを含有している圧縮錠剤は、上の表に示した成分のうちで顆粒外ステアリン酸マグネシウム以外の全成分をブレンダー(Turbula R T M タイプT2Fシェーカー・ミキサー、Basel, Switzerland)で10分間ブレンドすることによって調製した。ブレンドした材料の約1gの分量をベンチトッププレス(Auto Carver Model Auto "C", Catalog No. 3888, Carver, Inc., Wabash, Indiana)に入れ、1×0.5インチの長方形ツールを12MPa(4KN)まで使用して成形体(またはスラグ)に圧縮した。次にスラグを1mm開孔の篩に通すことによって顆粒に粉碎した。顆粒を顆粒外ステアリン酸マグネシウムと共にTurbulaブレンダーで5分間ブレンドし、潤滑した顆粒を13/32インチの標準凹状円形ツールを備えたAuto Carverプレスを使用して錠剤に圧縮した。

【0139】

パートB

【0140】

【表13】

成分	量/錠	量/パック	
	(mg)	(重量%)	
化合物AのK塩 ¹	110	27.5	
(遊離フェノール基準)	(100)	(25.0)	
微結晶質セルロース(AVICEL PH-102)	175.2	43.8	10
微結晶質セルロース(AVICEL PH-105)	9.2	2.3	
ラクトース一水和物	61.6	15.4	
クロスカルメロースナトリウム	12.0	3.0	
HPMC 2910 (6センチポアズ)	20.0	5.0	
ステアリン酸マグネシウム(顆粒内)	4.0	1.0	20
ステアリン酸マグネシウム(顆粒外)	8.0	2.0	

¹化合物Aの1形結晶質モノカリウム塩；換算係数(純度含む) = 1.112

【0141】

上の表に示した組成を有している圧縮錠剤をパートAと同様の手順を使用して調製した。

【0142】

(実施例4)

化合物Aのカリウム塩を含有する圧縮錠剤の調製

【0143】

30

【表14】

成分	量/錠	量/バッチ	(mg)	(重量%)
	(mg)	(重量%)		
化合物AのK塩 ¹	434.4	50.0		
(遊離フェノール基準)	(400)	(46.0)		
微結晶質セルロース(AVICEL PH102)	112.9	13.0		10
含水ラクトース噴霧乾燥物	26.06	3.0		
無水二塩基性リン酸カルシウム	73.85	8.50		
HPMC K4M	26.06	3.0		
ポロキサマー407(微粉碎グレード) ²	173.8	20.0		
ナトリウムステアリルフマレート	8.69	1.0		
ステアリン酸マグネシウム	13.03	1.50		20

¹化合物Aの1形結晶質モノカリウム塩；換算係数=1.086²BASFから得られた値、平均粒度=50μm

【0144】

遊離フェノール基準で400mgの化合物Aを含有している圧縮錠剤をローラ圧縮および錠剤圧縮の連続方法によって調製した。No.30およびNo.60のメッシュサイズのスクリーンを順次用いてポロキサマー407、ステアリン酸マグネシウムおよびナトリウムステアリルフマレートを予め選別し、次いでPatterson-Kelly(PK) V-ブレンダーで顆粒外ステアリン酸マグネシウム以外の他の成分全部と5分間ブレンドした。次に凝塊を破壊するためにブレンド材料をNo.35スクリーンメッシュで篩別し、篩別材料を同じPKブレンダーで約15-20分間さらにブレンドした。次にブレンドをFreund Type TFミニローラ圧縮装置でロール圧力40kgf/cm²、ロール速度3rpmおよびスクリュー速度10rpmでローラ圧縮した。得られたりボンを、円形インペラを備えたスクリーンサイズ39R(すなわち、円形開孔サイズ0.039インチ；ほぼメッシュサイズNo.20)の小型Quadro Comilを1700rpmで作動させることによって粉碎した。得られた顆粒を次にPKブレンダーで0.5%の顆粒外ステアリン酸マグネシウムと5分間ブレンドして、最終ブレンドを調製した。次に、平滑な橜円形ツールを備えた回転錠剤プレスを使用し、KeyモデルHT-300硬度テスターで測定した錠剤硬度が16-20キロポンド(すなわち、156.9-196.1ニュートン)となるために必要な圧縮力で潤滑顆粒を錠剤に圧縮した。

【0145】

(実施例5)

in vivo試験

ヒト肝臓ミクロソームによる化合物Aのグルクロニデーションを阻害するアタザナビルのIC₅₀値を、ヒト肝臓ミクロソームのプール(Xenotech LLC, Lenexa, KSから入手)を使用して定量した。0.1Mリン酸カリウムバッファ(pH=7.4)、5mM塩化マグネシウム、10μg/mLアラメチシンおよび10mMのD-サツカリン酸1,4-ラクトンから成るバッファ中のヒト肝臓ミクロソーム(1.0mg/50

mL)に化合物Aを(カリウム塩として)加えた。化合物Aと緩衝ミクロソーム(0.5mL)との混合物を化合物AのK_m(200μM)でインキュベートした。インキュベートしたサンプルに濃度4mMまでUDPGAを加えてグルクロニデーション反応を開始させ、25分後(37)に、後のLC/MS分析用の内部標準として1.5μMの化合物Bを含有している2倍容(すなわち、1mL)のアセトニトリルを加えて反応を停止させた。次にサンプルのおのをおのを遠心分離し、得られた上清をギ酸の0.1%水溶液で1:1に希釈し、10μLのアリコートをLC/MSに注入してグルクロニド形成量を定量した。0.1-50μMの範囲の濃度のアタザナビルを含有する化合物Aの同様のサンプルを同様にして調製し、インキュベートし、試験した。

【0146】

10

ラット肝臓ミクロソームの存在下で化合物Aのグルクロニデーションを阻害するアタザナビルのIC₅₀値をヒト肝臓ミクロソームについて前段落に記載した手順と同様の手順を使用して定量した。

【0147】

ヒト肝臓ミクロソーム中の化合物Aを阻害するアタザナビルのIC₅₀は0.5μMであることが判明した。アタザナビルはまた、ラット肝臓ミクロソームによる化合物Aのグルクロニデーションを阻害することが知見された(50μMの濃度で41%)。

【0148】

(実施例6)

20

in vivoラット試験

体重約300グラムの雄のスプレーグ・ドーリーネズミ(4匹/グループ)のおのにおに、メチルセルロースの0.5%水溶液(対照グループ)または0.5%メチルセルロース中のアタザナビルを1日一回ずつ3日間経口投与した。アタザナビルの1日用量は50mg/kgであり、0.5%メチルセルロース中で5mL/kgの量で投与した。4日目に対照ラットには10mg/kgの化合物Aを0.5%メチルセルロース中のカリウム塩の形態で投与し、処置グループにはアタザナビル次いで0.5%メチルセルロース中の化合物Aを(カリウム塩として)10mg/kgの経口用量で投与した。4日目の投与の0、0.25、0.5、1、2、4、6、8および24時間後に処置グループおよび対照グループの全部のラットから血液サンプルを採取した。化合物Aの血漿レベルをLC-MS/MSによって以下の手順で定量した。

30

【0149】

UDP-グルクロノシルトランスクレアーゼ活性は化合物Aのグルクロニド形成を測定することによって定量した。HPLC分析は、Agilent HPLC 100勾配系で以下のパラメーターを使用して行った:カラム=Phenomenex Luna C18-2(2mm×150mm、5μm);移動相=ギ酸の0.1%水溶液(溶媒A)およびギ酸の0.1%アセトニトリル溶液(溶媒B);流速=0.2mL/分;手順=10%Bの初期溶媒組成を10分間で80%Bに増加させ、次いで溶媒Bを80%の一定値で3分間維持し、6分で初期条件に戻す。HPLC系はFinnigan TSQ Quantumタンデム質量分析計にインターフェースした。質量スペクトル分析は、エレクトロスプレーイオン化(ESI)を陽イオンモードで使用して行った。イオン移動管の温度は320とし、ESIイオン化電圧はすべての分析中に4.4kVに維持した。タンデム質量分析法(MS/MS)はrf-only八重極領域に入るイオンの衝突誘発解離(CID)に基づいて衝突ガスとしてアルゴンを圧力0.8mTorrで使用して測定した。MS/MS分析には-22eVの衝突オフセットを使用した。使用したCID遷移はm/z=621.1 445.1(化合物Aグルクロニド)および431.2 306.1(化合物B)であった。

40

【0150】

4日目にアタザナビル(50mg/kg)および化合物A(10mg/kg)を経口投与したラットのC_{max}およびAUC値はそれぞれ、7.2±6.1μMおよび9.9±3.7μM・時であった。化合物A対照グループの対応する値はそれぞれ2.3±0.9

50

μM および $2.9 \pm 0.9 \mu\text{M}$ 時であった。従って、アタザナビルは化合物 A の血漿レベルを約 3 倍に増加させた。

【0151】

(実施例 7)

in vivo ヒト試験

プロトコルは、化合物 A の単一用量に対して様々な用量のアタザナビルが与える影響を試験するために、有志の健康なヒト男性被験者に行った 2 期間、一定順序試験であった。期間 1 では、12 名の被験者に 100 mg の化合物 A (すなわち、実施例 3 のパート B に記載の錠剤) ($N = 10$) またはプラセーボ ($N = 2$) を一回経口投与した。期間 2 では、同じ 12 名の被験者に 400 mg のアタザナビルをオープンラベル方式 (カプセル) で 1 日一回ずつ 9 日間投与した。7 日目に被験者にアタザナビルと共に単一経口用量の 100 mg の化合物 A (錠剤) またはプラセーボ (双方の試験期間でプラセーボは同じ被験者に投与) を投与した。すべての投与は、普通脂肪食の摂取後に行なった。双方の期間で化合物 A の投与 72 時間後に血漿 PK サンプルを採取した。

10

【0152】

サンプルの調製および分析 : 96 ウェルの液液抽出を使用して血漿サンプルを抽出した。血漿抽出物を Ace C₁₈ ($50 \times 3.0 \text{ mm}$, $3 \mu\text{m}$, チタンrits) HPLC カラムに注入し、アイソクラチック条件下で $42.5 / 57.5$ (v/v%) 0.1 mM EDTA を含む 0.1% ギ酸 / メタノールから成る移動相を流速 0.5 mL / 分で使用して分析した。APCI インターフェースを使用してサンプル抽出物をイオン化し、MRM によって陽性イオン化モードでモニターした。LC/MS/MS アッセイのダイナミックレンジはヒト血漿の $200 \mu\text{L}$ アリコート基準で $2 - 1000 \text{ ng/mL}$ であった。

20

【0153】

PK 計算 : 最終検出可能濃度 ($AUC_{0-1 \text{ ast}}$) までの血漿濃度対時間プロットの曲線下方面積を非区画モデルおよび WinNonLin Version 4.1 の Linear Up / Log Down 計算法で計算した。WinNonlin v4.1 を使用して C_{max} 後のデータ点を二項指数方程式 (biexponential equation) ($A^* \exp(-t) + B^* \exp(-t)$) に適合させ、式 : $AUC_{0-} = AUC_{0-1 \text{ ast}} + C_{1 \text{ ast}} /$ に従って AUC 値を無限大に外挿した。ここに、 $C_{1 \text{ ast}}$ は最終検出可能濃度であり、 C_{max} は上の二項指数方程式から得られる。観察された最大血漿濃度 (C_{max})、 C_{max} 時間 (T_{max}) および投与 12 時間後の血漿濃度 ($C_{12 \text{ 時}}$) を検分によって決定した。

30

【0154】

結果

アタザナビルの非存在下に比べて存在下では化合物 A の血漿レベルが上昇していることが観察された。アタザナビルの存在下対非存在下の 12 時間後濃度の幾何平均比 (GMR) は 1.96 であった。アタザナビルの非存在下に比べて存在下では化合物 A の AUC および C_{max} の値も高いことが観察された [$AUC_{0-1 \text{ ast}}$ については $GMR = 1.73$; C_{max} については $GMR = 1.53$]。またアタザナビルの非存在下に比べて存在下では化合物 A のアルファフェーズ半減期がやや延長傾向であった (アタナビル存在下の 1.4 時間に對して化合物 A 単独の 1.1 時間)。

40

【0155】

上記の明細書は本発明の原理を開示しており、実施例は例示目的で示されているが、本発明の実施は、特許請求の範囲を逸脱しない通常の変更、応用および / または修正をすべて包含する。

【図面の簡単な説明】

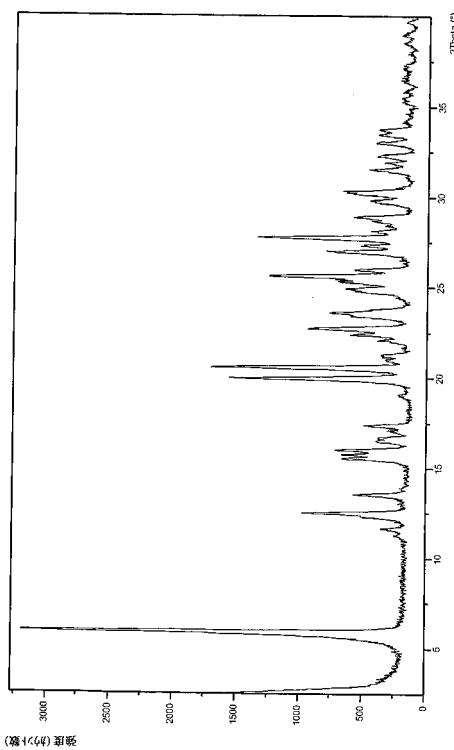
【0156】

【図 1】実施例 2 で製造した化合物 A のカリウム塩の X 線粉末回折パターンである。

【図 2】実施例 2 で製造した化合物 A のカリウム塩の DSC 曲線である。

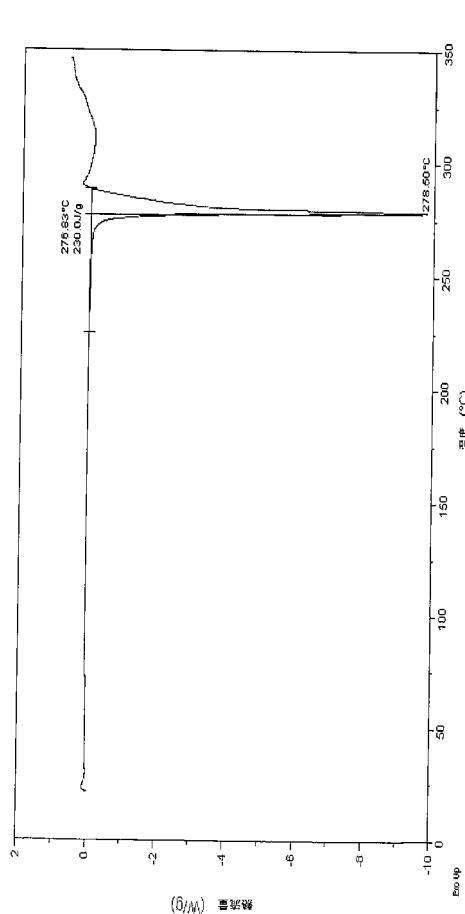
【図1】

FIGURE 1



【図2】

FIGURE 2



【手続補正書】

【提出日】平成19年9月28日(2007.9.28)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

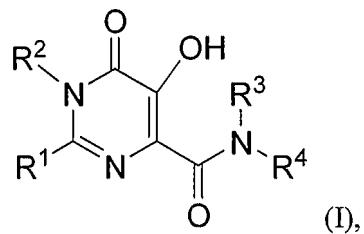
【請求項1】

薬物治療を必要とする哺乳動物に当該薬物または医薬的に許容されるその塩とアタザナビルまたは医薬的に許容されるその塩との組合せを有効量で投与する段階を含む、UGT1A1によって直接代謝される経口投与薬物の薬物動態の改善方法。

【請求項2】

UGT1A1によって直接代謝される薬物が式I:

【化1】



[式中、
R¹は、]

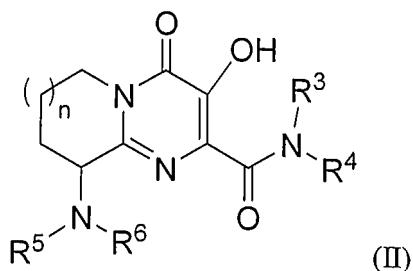
- (1) $N(R^A)-C(=O)-N(R^C)R^D$ 、
- (2) $N(R^A)-C(=O)-C_1-C_6$ アルキレン- $N(R^C)R^D$ 、
- (3) $N(R^A)SO_2R^B$ 、
- (4) $N(R^A)SO_2N(R^C)R^D$ 、
- (5) $N(R^A)-C(=O)-C_1-C_6$ アルキレン- SO_2R^B 、
- (6) $N(R^A)-C(=O)-C_1-C_6$ アルキレン- $SO_2N(R^C)R^D$ 、
- (7) $N(R^A)C(=O)C(=O)N(R^C)R^D$ 、
- (8) $N(R^A)-C(=O)-HetA$ 、
- (9) $N(R^A)C(=O)C(=O)-HetA$ 、または、
- (10) HetB

で置換された C_1-C_6 アルキルであり、

R^2 は $-C_1-C_6$ であり、

あるいは、 R^1 と R^2 とが一緒に式 I の化合物が式 II：

【化 2】



の化合物となるように結合しており、

R^3 は $-H$ または C_1-C_6 アルキルであり、

R^4 はアリールで置換された C_1-C_6 アルキルであり、前記アリールは場合によっては、おののが独立にハロゲン、 $-OH$ 、 $-C_1-C_4$ アルキル、 $-C_1-C_4$ アルキル- OR^A 、 $-C_1-C_4$ ハロアルキル、 $-O-C_1-C_4$ アルキル、 $-O-C_1-C_4$ ハロアルキル、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^A)R^B$ 、 $-C_1-C_4$ アルキル- $N(R^A)R^B$ 、 $-C(=O)N(R^A)R^B$ 、 $-C(=O)R^A$ 、 $-CO_2R^A$ 、 $-C_1-C_4$ アルキル- CO_2R^A 、 $-OCO_2R^A$ 、 $-SR^A$ 、 $-S(=O)R^A$ 、 $-SO_2R^A$ 、 $-N(R^A)SO_2R^B$ 、 $-SO_2N(R^A)R^B$ 、 $-N(R^A)C(=O)R^B$ 、 $-N(R^A)CO_2R^B$ 、 $-C_1-C_4$ アルキル- $N(R^A)CO_2R^B$ 、隣り合う 2 個の環炭素原子に結合したメチレンジオキシ、フェニルまたは $-C_1-C_4$ アルキル-フェニルである 1-4 個の置換基で置換されており、

R^5 は、

- (1) $N(R^A)-C(=O)-N(R^C)R^D$ 、
- (2) $N(R^A)-C(=O)-C_1-C_6$ アルキレン- $N(R^C)R^D$ 、
- (3) $N(R^A)SO_2R^B$ 、
- (4) $N(R^A)SO_2N(R^C)R^D$
- (5) $N(R^A)-C(=O)-C_1-C_6$ アルキレン- SO_2R^B 、
- (6) $N(R^A)-C(=O)-C_1-C_6$ アルキレン- $SO_2N(R^C)R^D$ 、
- (7) $N(R^A)C(=O)C(=O)N(R^C)R^D$ 、
- (8) $N(R^A)-C(=O)-HetA$ 、または、
- (9) $N(R^A)C(=O)C(=O)-HetA$ であり、

R^6 は $-H$ または $-C_1-C_6$ アルキルであり、

n は 1 または 2 に等しい整数であり、

R^A のおののは独立に $-H$ または $-C_1-C_6$ アルキルであり、

R^B のおののは独立に $-H$ または $-C_1-C_6$ アルキルであり、

R^C および R^D のおののは独立に $-H$ または $-C_1-C_6$ アルキルであるか、または、そ

れらが結合した窒素と共に、R^CおよびR^Dに結合した窒素に加えてN、OおよびSから選択されたヘテロ原子を場合によっては含有する5-または6-員の飽和複素環を形成しており、Sは場合によってはS(=O)またはS(=O)₂に酸化されており、飽和複素環は場合によっては1または2個のアルキル基で置換されており。

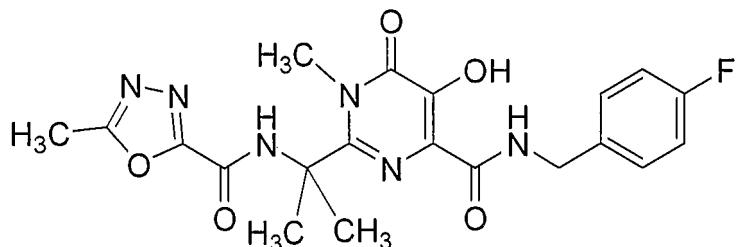
Het AはN、OおよびSから独立に選択された1-4個のヘテロ原子を含有する5-または6-員の芳香族複素環であり、芳香族複素環は場合によっては、おのおのが独立に-C₁₋₄アルキル、-C₁₋₄ハロアルキル、-O-C₁₋₄アルキル、-O-C₁₋₄ハロアルキルまたはCO₂R^Aである1または2個の置換基で置換されており、

Het BはN、OおよびSから独立に選択された1-4個のヘテロ原子を含有する5-から7-員の飽和複素環であり、Sのおおのは場合によってはS(=O)またはS(=O)₂に酸化されており、複素環は場合によっては、おのおのが独立にハロゲン、-C₁₋₄アルキル、-C₁₋₄フルオロアルキル、-C(=O)-C₁₋₄アルキルまたはOH置換-C₁₋₄アルキルである1-3個の置換基で置換されている】

の化合物または医薬的に許容されるその塩である請求項1に記載の方法。

【請求項3】

薬物が化合物Aであるかまたは医薬的に許容されるその塩であり、化合物Aが
【化3】



である請求項2に記載の方法。

【請求項4】

アタザナビルが、アタザナビル非存在下で投与された化合物Aの薬物動態に対して化合物Aの薬物動態を少なくとも約10%だけ改善するために十分な量で併用投与される請求項3に記載の方法。

【請求項5】

併用投与される化合物Aの1日用量が体重1kgあたり約5mg/kg-約10mg/kgの範囲であり、併用投与されるアタザナビルの1日用量が体重1kgあたり約2mg/kg-約10mg/kgの範囲である請求項3に記載の方法。

【請求項6】

アタザナビルは、単独投与されたときにHIV感染またはAIDSの治療有効量よりも少ない量で併用投与される請求項3に記載の方法。

【請求項7】

併用投与される化合物Aの1日用量が体重1kgあたり約5mg/kg-約10mg/kgの範囲であり、併用投与されるアタザナビルの1日用量が体重1kgあたり約2mg/kg-約5mg/kgの範囲である請求項3に記載の方法。

【請求項8】

併用投与される化合物Aの1日用量が約5mg/kg-約10mg/kgの範囲であり、併用投与されるアタザナビルの1日用量が400mg未満である請求項3に記載の方法。

【請求項9】

疾患または状態の治療または予防に有効でありUGT1A1によって直接代謝される医薬または医薬的に許容されるその塩と、アタザナビルまたは医薬的に許容されるその塩とを含み、前記薬物とアタザナビルとのおのが前記薬物の治療効果または予防効果を与える量で使用される哺乳動物に経口投与するための医薬組合せ。

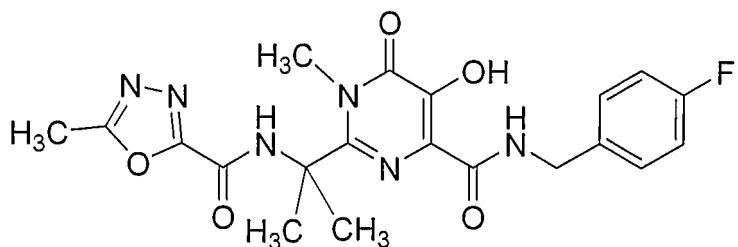
【請求項 10】

UGT1A1によって直接代謝されるHIVインテグラーゼインヒビターが請求項2に記載の式Iの化合物または医薬的に許容されるその塩である請求項9に記載の組合せ。

【請求項 11】

UGT1A1によって直接代謝されるHIVインテグラーゼインヒビターが化合物Aまたは医薬的に許容されるその塩であり、化合物Aが

【化4】



である請求項10に記載の組合せ。

【請求項 12】

アタザナビルが、アタザナビル非存在下で投与された化合物Aの薬物動態に対して化合物Aの薬物動態を少なくとも約10%だけ改善するために十分な量で併用投与される請求項11に記載の組合せ。

【請求項 13】

併用投与される化合物Aの1日用量が体重1kgあたり約5mg/kg - 約10mg/kgの範囲であり、併用投与されるアタザナビルの1日用量が体重1kgあたり約2mg/kg - 約10mg/kgの範囲である請求項11に記載の組合せ。

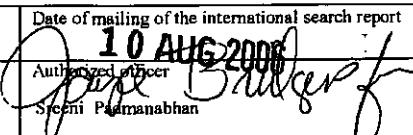
【請求項 14】

アタザナビルは、単独投与されたときにHIV感染またはAIDSの治療有効量よりも少ない量で併用投与される請求項11に記載の組合せ。

【請求項 15】

組合せが医薬的に許容される担体をさらに含む单一医薬組成物である請求項9から14のいずれか一項に記載の組合せ。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US05/43782															
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC: C11D 7/60(2006.01);C23G 1/08(2006.01);A61K 45/00(2006.01);C07D 211/72(2006.01),211/84(2006.01),213/62(2006.01),213/78(2006.01),213/73(2006.01)																	
USPC: 514/256,257,269,922,885;424/281.1;548/300.1,311.1 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC																	
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) U.S. : 514/256, 257, 269, 922, 885; 424/281.1; 548/300.1, 311.1																	
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched																	
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) Please See Continuation Sheet																	
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left;">Category *</th> <th style="text-align: left;">Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th style="text-align: left;">Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X</td> <td>US 2004/0192624 A1 (KEMPF et. al.) 30 September 2004 (30.9.2004), claims 7, 9 and 11; page 2, paragraph 17, 18, 23 and 24; page 3, paragraph 31, line 1, 3 and 4</td> <td>1, 9, 15</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>WO 03/035077 A1 (ISTITUTO DI RICERCHE DI BIOLOGIA MOLECARE P. ANGELETTI SPA) 01 May 2003 (01.05.2003), claim 1, 28, 31 and 33; page 62, lines 28-33; page 63, lines 31-35; page 64, lines 1-10; page 65, lines 24-25; page 161, compound 24.</td> <td>1-14</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>TABURET, A. et. al. Interaction between Atazanavir-Ritonavir and Tenosofvir in Heavily Pretreated Human Immunodeficiency Virus-Infected Patients. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. June 2004, Vol. 48, No. 6, pages 2091-2096; especially page 2095.</td> <td>1, 9, 15</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>FLETCHER, C.V. et. al. Competing drug-drug interaction among multidrug antiretroviral regimens used in the treatment of HIV-infected subjects: ACTG 884. AIDS. 10 November 2000, Vol. 14, No. 16, pages 2495-2501.</td> <td>1, 9, 15</td> </tr> </tbody> </table>			Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	X	US 2004/0192624 A1 (KEMPF et. al.) 30 September 2004 (30.9.2004), claims 7, 9 and 11; page 2, paragraph 17, 18, 23 and 24; page 3, paragraph 31, line 1, 3 and 4	1, 9, 15	Y	WO 03/035077 A1 (ISTITUTO DI RICERCHE DI BIOLOGIA MOLECARE P. ANGELETTI SPA) 01 May 2003 (01.05.2003), claim 1, 28, 31 and 33; page 62, lines 28-33; page 63, lines 31-35; page 64, lines 1-10; page 65, lines 24-25; page 161, compound 24.	1-14	A	TABURET, A. et. al. Interaction between Atazanavir-Ritonavir and Tenosofvir in Heavily Pretreated Human Immunodeficiency Virus-Infected Patients. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. June 2004, Vol. 48, No. 6, pages 2091-2096; especially page 2095.	1, 9, 15	A	FLETCHER, C.V. et. al. Competing drug-drug interaction among multidrug antiretroviral regimens used in the treatment of HIV-infected subjects: ACTG 884. AIDS. 10 November 2000, Vol. 14, No. 16, pages 2495-2501.	1, 9, 15
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.															
X	US 2004/0192624 A1 (KEMPF et. al.) 30 September 2004 (30.9.2004), claims 7, 9 and 11; page 2, paragraph 17, 18, 23 and 24; page 3, paragraph 31, line 1, 3 and 4	1, 9, 15															
Y	WO 03/035077 A1 (ISTITUTO DI RICERCHE DI BIOLOGIA MOLECARE P. ANGELETTI SPA) 01 May 2003 (01.05.2003), claim 1, 28, 31 and 33; page 62, lines 28-33; page 63, lines 31-35; page 64, lines 1-10; page 65, lines 24-25; page 161, compound 24.	1-14															
A	TABURET, A. et. al. Interaction between Atazanavir-Ritonavir and Tenosofvir in Heavily Pretreated Human Immunodeficiency Virus-Infected Patients. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. June 2004, Vol. 48, No. 6, pages 2091-2096; especially page 2095.	1, 9, 15															
A	FLETCHER, C.V. et. al. Competing drug-drug interaction among multidrug antiretroviral regimens used in the treatment of HIV-infected subjects: ACTG 884. AIDS. 10 November 2000, Vol. 14, No. 16, pages 2495-2501.	1, 9, 15															
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.		<input type="checkbox"/> See patent family annex.															
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "B" earlier application or patent published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed																	
Date of the actual completion of the international search 14 July 2006 (14.07.2006)		Date of mailing of the international search report  10 AUG 2006 Authorized Officer Sreeni Palamanabhan Telephone No. (571) 272-0629															
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US Commissioner for Patents P.O. Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. (571) 273-3201																	

Form PCT ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US05/43782

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

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

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

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

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

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

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:
Please See Continuation Sheet

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of any additional fees.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

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

- Remark on Protest**
- | | |
|--------------------------|---|
| <input type="checkbox"/> | The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee. |
| <input type="checkbox"/> | The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation. |
| <input type="checkbox"/> | No protest accompanied the payment of additional search fees. |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US05/43782

BOX III. OBSERVATIONS WHERE UNITY OF INVENTION IS LACKING

This application contains the following inventions or groups of inventions which are not so linked as to form a single general inventive concept under PCT Rule 13.1. In order for all inventions to be examined, the appropriate additional examination fees must be paid.

I. Group I, claim(s) 1-8, drawn to a method for improving the pharmacokinetics of an orally administered drug that is directly metabolized by UGT1A1 which comprises orally administering to a mammal a combination of the drug or a pharmaceutically acceptable salt thereof and atazanavir or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

II. Group II, claim(s) 10-15, drawn to a pharmaceutical composition comprising a drug that is useful for the treatment or prophylaxis of a disease or condition and that is directly metabolized by UGT1A1 or a pharmaceutically acceptable salt thereof and atazanavir or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein the drug and atazanavir are in an amount that provides therapeutic .

The inventions listed as Groups I and II do not relate to a single general inventive concept under PCT Rule 13.1 because, under PCT Rule 13.2, they lack the same or corresponding special technical features.

The common special technical feature in Group I and II is the combination of a drug directly metabolized by UGT1A1 or a pharmaceutically acceptable salt thereof and atazanavir or a pharmaceutically acceptable salt thereof. This element cannot be a special technical feature under PCT Rule 13.2 because the element is shown in the prior art.

In this case, Kempf et. al. (US 2004/0192624 A1) teaches a method for treating a disease, disorder or adverse effect caused by an elevated serum concentration of an UTG1A1 substrate comprising administration of the active pharmaceutical ingredient atazanavir (see claim 9) comprising the step of co-administering ritonavir (see claim 7). Ritonavir is known in the art to be metabolized by UTG1A1. As a result, no special technical features exist among Group I and II and therefore lack unity.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No. PCT/US05/43782

Continuation of B. FIELDS SEARCHED Item 3:
STIC, STN, Google, PubMed, EAST
search terms: compound, atzanavir, pharmacokinetics, UGT

フロントページの続き

(51) Int.CI.

F I

テーマコード(参考)

A 6 1 P 43/00 1 1 1

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

(74) 代理人 100119253

弁理士 金山 賢教

(74) 代理人 100103920

弁理士 大崎 勝真

(74) 代理人 100124855

弁理士 坪倉 道明

(72) 発明者 カサハン,ケレム

アメリカ合衆国、ニュージャージー・07065-0907、ローウエイ、イースト・リンカーン・アベニュー・126

F ターム(参考) 4C084 AA17 MA02 MA52 NA05 ZC202 ZC552

4C086 AA01 AA02 BC17 BC71 GA07 GA09 MA02 MA04 MA52 NA05
ZC20 ZC55