

(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2014-527061

(P2014-527061A)

(43) 公表日 平成26年10月9日 (2014. 10. 9)

(51) Int. Cl.	F 1	テーマコード (参考)
<b>A 6 1 K 31/4178 (2006. 01)</b>	A 6 1 K 31/4178	4 C 0 8 4
<b>A 6 1 K 45/00 (2006. 01)</b>	A 6 1 K 45/00	4 C 0 8 6
<b>A 6 1 P 31/14 (2006. 01)</b>	A 6 1 P 31/14	
<b>A 6 1 P 1/16 (2006. 01)</b>	A 6 1 P 1/16	
<b>A 6 1 P 43/00 (2006. 01)</b>	A 6 1 P 43/00 1 2 1	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 95 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2014-527322 (P2014-527322)	(71) 出願人	509329523
(86) (22) 出願日	平成24年8月24日 (2012. 8. 24)		グラクソスミスクライン エルエルシー
(85) 翻訳文提出日	平成26年4月15日 (2014. 4. 15)		アメリカ合衆国 1 9 1 1 2 ペンシルベ
(86) 国際出願番号	PCT/US2012/052216		ニア州, フィラデルフィア, クレセント
(87) 国際公開番号	W02013/028953		ドライブ 5
(87) 国際公開日	平成25年2月28日 (2013. 2. 28)	(74) 代理人	100091096
(31) 優先権主張番号	61/526, 798		弁理士 平木 祐輔
(32) 優先日	平成23年8月24日 (2011. 8. 24)	(74) 代理人	100118773
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 藤田 節
(31) 優先権主張番号	61/529, 358	(74) 代理人	100122389
(32) 優先日	平成23年8月31日 (2011. 8. 31)		弁理士 新井 栄一
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100111741
(31) 優先権主張番号	61/617, 813		弁理士 田中 夏夫
(32) 優先日	平成24年3月30日 (2012. 3. 30)	(74) 代理人	100169971
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 菊田 尚子

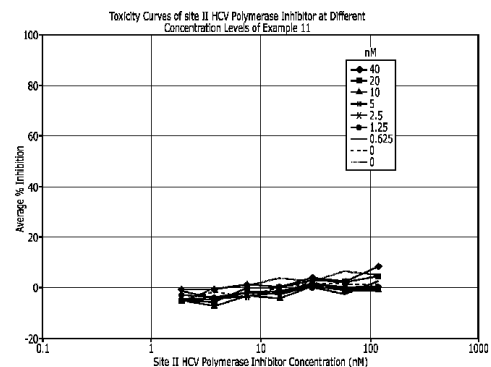
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 C型肝炎の組合せ治療

## (57) 【要約】

本発明は、本明細書に記載されている式 (I)、(II)、(III)、(IV)、(V) 又は (VI) の化合物又はその薬学的に許容される塩を、1種以上の追加のC型肝炎治療剤と組み合わせ投与することを含む、それを必要とするヒトにおけるC型肝炎の治療のための方法及び医薬品組成物を特色とする。

【選択図】 図 1

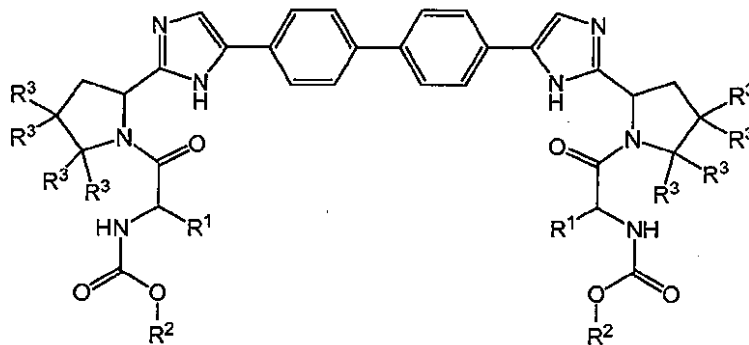


## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

式(III)

## 【化 1】



(III)

10

[式中、

各 $R^1$ は、独立して、H又は $C_1 \sim 3$ アルキルであり、各 $R^2$ は、独立して、 $C_1 \sim 3$ アルキルであり、

結合されている $R^3$ 基がある各炭素上で、両方の $R^3$ はHであるか、又は $R^3$ 基は、それらが結合されている炭素と一緒に4員、5員もしくは6員の飽和スピロ環を形成するかのいずれかであり、ただし、各飽和窒素含有環上に1個以下のスピロ環があり、

$R^3$ 基から形成される各飽和スピロは、独立してシクロアルキルであるか、あるいは1個もしくは2個の酸素原子、又は1個もしくは2個の硫黄原子、又は1個の $SO_2$ 、又は1個の $NR^4$ を含有することができ、

各 $R^4$ は、独立して、H、 $C(O)OC_{1-4}$ アルキル、 $C(O)C_{1-4}$ アルキル、 $C(O)NC_{1-4}$ アルキル、又は $SO_2C_{1-4}$ アルキルであり、

各スピロ環は、重水素、フッ素、又は1個もしくは2個のメチル基で場合により置換されてよい]

の化合物又はその薬学的に許容される塩の治療的に有効な量を、HCV NS2プロテアーゼ阻害剤、HCV NS3/4Aプロテアーゼ阻害剤、HCV NS3ヘリカーゼ阻害剤、HCV NS4B複製因子阻害剤、HCV NS5Bポリメラーゼ阻害剤、HCV侵入阻害剤、HCV内部リボソーム進入部位阻害剤、ミクロソームトリグリセリド輸送タンパク質阻害剤、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤、カスパーゼ阻害剤、シクロフィリン阻害剤、免疫モジュレーター、代謝経路阻害剤、インターフェロン、及びヌクレオシド類似体からなる群から選択される1種以上の追加の治療剤と組み合わせてヒトに投与することを含む、それを必要とするヒトにおけるC型肝炎の治療方法。

## 【請求項 2】

$R^3$ 基が、2個の表示されている飽和窒素含有環の各々の上にスピロ環を形成する、請求項 1 に記載の方法。

## 【請求項 3】

前記スピロ環の各々が、各飽和窒素含有環における同じ相対炭素原子に結合されている、請求項 2 に記載の方法。

## 【請求項 4】

$R^3$ 基が、2個の表示されている飽和窒素含有環の1個のみの上にスピロ環を形成する、請求項 1 に記載の方法。

## 【請求項 5】

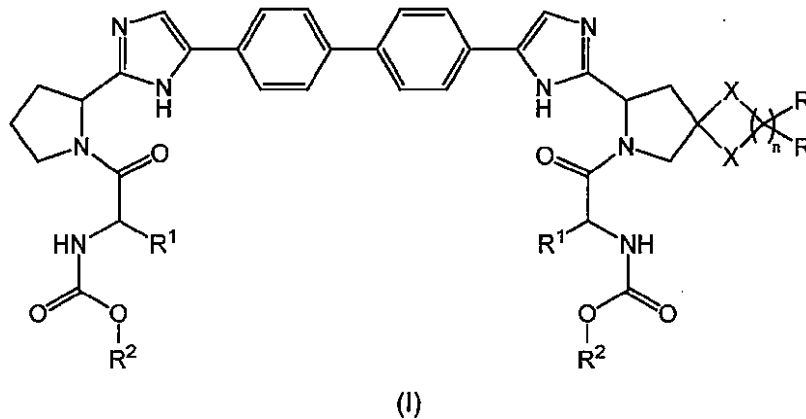
式(I)

20

30

40

## 【化2】



10

[式中、

nは、2又は3であり、

各R<sup>1</sup>は、独立して、H又はC<sub>1</sub>～<sub>3</sub>アルキルであり、各R<sup>2</sup>は、独立して、C<sub>1</sub>～<sub>3</sub>アルキルであり、

各Xは、独立して、CRR、O又はSであり、

各Rは、独立して、メチル、水素又は重水素である]

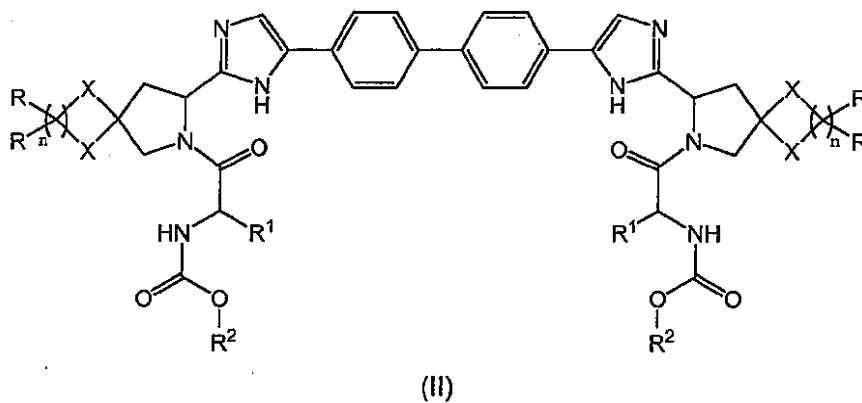
の化合物又はその薬学的に許容される塩の治療的に有効な量、並びにHCV NS2プロテアーゼ阻害剤、HCV NS3/4Aプロテアーゼ阻害剤、HCV NS3ヘリカーゼ阻害剤、HCV NS4B複製因子阻害剤、HCV NS5Bポリメラーゼ阻害剤、HCV侵入阻害剤、HCV内部リボソーム進入部位阻害剤、ミクロソームトリグリセリド輸送タンパク質阻害剤、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤、カスパーゼ阻害剤、シクロフィリン阻害剤、免疫モジュレーター、代謝経路阻害剤、インターフェロン、及びヌクレオシド類似体からなる群から選択される1種以上の追加の治療剤を投与することを含む、それを必要とするヒトにおけるC型肝炎ウイルスの処置の方法。

20

## 【請求項6】

式(II)

## 【化3】



30

[式中、

nは、2又は3であり、

各R<sup>1</sup>は、独立して、H又はC<sub>1</sub>～<sub>3</sub>アルキルであり、各R<sup>2</sup>は、独立して、C<sub>1</sub>～<sub>3</sub>アルキルであり、

各Xは、独立して、CRR、O又はSであり、

各Rは、独立して、メチル、水素又は重水素である]

の化合物又はその薬学的に許容される塩の治療的に有効な量、並びにHCV NS2プロテアーゼ阻害剤、HCV NS3/4Aプロテアーゼ阻害剤、HCV NS3ヘリカーゼ阻害剤、HCV NS4B複製因子阻害剤、HCV NS5Bポリメラーゼ阻害剤、HCV侵入阻害剤、HCV内部リボソーム進入部位阻害剤、ミクロソームトリグリセリド輸送タンパク質阻害剤、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤、

40

50

カスパーゼ阻害剤、シクロフィリン阻害剤、免疫モジュレーター、代謝経路阻害剤、インターフェロン、及びヌクレオシド類似体からなる群から選択される1種以上の追加の治療剤を投与することを含む、それを必要とするヒトにおけるC型肝炎ウイルスの処置の方法。

【請求項 7】

各Xが同一である、請求項 5 又は請求項 6 に記載の方法。

【請求項 8】

XがS又はOである、請求項 5 ～ 7 のいずれかに記載の方法。

【請求項 9】

あらゆるCRRがCH<sub>2</sub>である、請求項 5 ～ 8 のいずれかに記載の方法。

10

【請求項 10】

各スピロにおける2つ以下のRがメチルである、請求項 5 ～ 8 のいずれかに記載の方法。

【請求項 11】

各R<sup>1</sup>がイソプロピルである、請求項 1 ～ 10 のいずれかに記載の方法。

【請求項 12】

各R<sup>2</sup>がメチルである、請求項 1 ～ 11 のいずれかに記載の方法。

【請求項 13】

式(III)の化合物が、

メチル[(1S)-1-({(2S)-2-[4-(4'-{2-[(3S,7S,9S)-7,9-ジメチル-2-((2S)-3-メチル-2-[(メチルオキシ)カルボニル]アミノ}ブタノイル)-6,10-ジオキサ-2-アザスピロ[4.5]デカ-3-イル]-1H-イミダゾール-4-イル}-4-ピフェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-1-ピロリジニル}カルボニル)-2-メチルプロピル]カルバメート；

20

ジメチル(4,4'-ピフェニルジイルビス{1H-イミダゾール-4,2-ジイル[(3S,7S,9S)-7,9-ジメチル-6,10-ジオキサ-2-アザスピロ[4.5]デカン-3,2-ジイル][(2S)-3-メチル-1-オキソ-1,2-ブタンジイル]})ビスカルバメート；

ジメチル(4,4'-ピフェニルジイルビス{1H-イミダゾール-4,2-ジイル(8S)-1,4-ジオキサ-7-アザスピロ[4.4]ノナン-8,7-ジイル[(2S)-3-メチル-1-オキソ-1,2-ブタンジイル]})ビスカルバメート；

メチル((1S)-1-メチル-2-((3S)-3-[4-(4'-{2-[(2S)-1-((2S)-3-メチル-2-[(メチルオキシ)カルボニル]アミノ}ブタノイル)-2-ピロリジニル]-1H-イミダゾール-4-イル}-4-ピフェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-6,10-ジオキサ-2-アザスピロ[4.5]デカ-2-イル)-2-オキソエチル]カルバメート；

30

メチル[(1S)-2-メチル-1-((2S)-2-[4-(4'-{2-[(3S)-2-((2S)-3-メチル-2-[(メチルオキシ)カルボニル]アミノ}ブタノイル)-6,10-ジオキサ-2-アザスピロ[4.5]デカ-3-イル]-1H-イミダゾール-4-イル}-4-ピフェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-1-ピロリジニル}カルボニル)プロピル]カルバメート；

メチル[(1S)-1-({(2S)-2-[4-(4'-{2-[(3S)-8,8-ジメチル-2-((2S)-3-メチル-2-[(メチルオキシ)カルボニル]アミノ}ブタノイル)-6,10-ジオキサ-2-アザスピロ[4.5]デカ-3-イル]-1H-イミダゾール-4-イル}-4-ピフェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-1-ピロリジニル}カルボニル)-2-メチルプロピル]カルバメート；

40

メチル[(1S)-2-メチル-1-((2S)-2-[4-(4'-{2-[(3S)-2-((2S)-3-メチル-2-[(メチルオキシ)カルボニル]アミノ}ブタノイル)-6,10-ジオキサ-2-アザスピロ[4.5]デカ-3-イル]-1H-イミダゾール-4-イル}-4-ピフェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-1-ピロリジニル}カルボニル)プロピル]カルバメート-d<sub>6</sub>；

メチル[(1S)-2-メチル-1-((2S)-2-[4-(4'-{2-[(8S)-7-((2S)-3-メチル-2-[(メチルオキシ)カルボニル]アミノ}ブタノイル)-1,4-ジオキサ-7-アザスピロ[4.4]ノナ-8-イル]-1H-イミダゾール-4-イル}-4-ピフェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-1-ピロリジニル}カルボニル)プロピル]カルバメート-d<sub>4</sub>；

メチル[(1S)-1-({(2S)-2-[4-(4'-{2-[(2R,3R,8S)-2,3-ジメチル-7-((2S)-3-メチル-2-[(メチルオキシ)カルボニル]アミノ}ブタノイル)-1,4-ジオキサ-7-アザスピロ[4.4]ノナ-

50

8-イル]-1H-イミダゾール-5-イル}-4-ピフェニリル)-1H-イミダゾール-2-イル]-1-ピロリジニル}カルボニル)-2-メチルプロピル]カルバメート;

メチル[(1S)-1-((2S)-2-[4-(4'-{2-[(2S,3S,8S)-2,3-ジメチル-7-((2S)-3-メチル-2-[(メチルオキシ)カルボニル]アミノ}ブタノイル)-1,4-ジオキサ-7-アザスピロ[4.4]ノナ-8-イル]-1H-イミダゾール-5-イル}-4-ピフェニリル)-1H-イミダゾール-2-イル]-1-ピロリジニル}カルボニル)-2-メチルプロピル]カルバメート;

メチル[(1S)-2-メチル-1-((2S)-2-[4-(4'-{2-[(8S)-7-((2S)-3-メチル-2-[(メチルオキシ)カルボニル]アミノ}ブタノイル)-1,4-ジチア-7-アザスピロ[4.4]ノナ-8-イル]-1H-イミダゾール-4-イル}-4-ピフェニリル)-1H-イミダゾール-2-イル]-1-ピロリジニル}カルボニル)プロピル]カルバメート;

10

メチル[(1S)-2-メチル-1-((2S)-2-[4-(4'-{2-[(8S)-7-((2S)-2-[(メチルオキシ)カルボニル]アミノ}ブタノイル)-1,4-ジチア-7-アザスピロ[4.4]ノナ-8-イル]-1H-イミダゾール-4-イル}-4-ピフェニリル)-1H-イミダゾール-2-イル]-1-ピロリジニル}カルボニル)プロピル]カルバメート;

メチル[(1S)-2-メチル-1-((2S)-2-[4-(4'-{2-[(8S)-7-((メチルオキシ)カルボニル]アミノ}アセチル)-1,4-ジチア-7-アザスピロ[4.4]ノナ-8-イル]-1H-イミダゾール-4-イル}-4-ピフェニリル)-1H-イミダゾール-2-イル]-1-ピロリジニル}カルボニル)プロピル]カルバメート;

メチル[(1S)-2-メチル-1-((2S)-2-[4-(4'-{2-[(2S)-3-メチル-2-[(メチルオキシ)カルボニル]アミノ}ブタノイル)-8-オキサ-2-アザスピロ[4.5]デカ-3-イル]-1H-イミダゾール-4-イル}-4-ピフェニリル)-1H-イミダゾール-2-イル]-1-ピロリジニル}カルボニル)プロピル]カルバメート;

20

メチル[(1S)-2-メチル-1-((2S)-2-[4-(4'-{2-[(2S)-3-メチル-2-[(メチルオキシ)カルボニル]アミノ}ブタノイル)-8,8-ジオキシド-8-チア-2-アザスピロ[4.5]デカ-3-イル]-1H-イミダゾール-4-イル}-4-ピフェニリル)-1H-イミダゾール-2-イル]-1-ピロリジニル}カルボニル)プロピル]カルバメート;

メチル[(1S)-1-((2S)-2-[4-(4'-{2-[8,8-ジフルオロ-2-((2S)-3-メチル-2-[(メチルオキシ)カルボニル]アミノ}ブタノイル)-2-アザスピロ[4.5]デカ-3-イル]-1H-イミダゾール-4-イル}-4-ピフェニリル)-1H-イミダゾール-2-イル]-1-ピロリジニル}カルボニル)-2-メチルプロピル]カルバメート;

30

ジメチル(4,4'-ピフェニルジイルビス{1H-イミダゾール-4,2-ジイル(3S)-8-オキサ-2-アザスピロ[4.5]デカン-3,2-ジイル[(2S)-3-メチル-1-オキソ-1,2-ブタンジイル]})ビスカルバメート;

1,1-ジメチルエチル 2-{N-[(メチルオキシ)カルボニル]-L-バリル}-3-(4-{4'-[2-((2S)-1-{N-[(メチルオキシ)カルボニル]-L-バリル}-2-ピロリジニル)-1H-イミダゾール-4-イル]-4-ピフェニリル}-1H-イミダゾール-2-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボキシレート;

メチル[(1S)-2-メチル-1-((2S)-2-[4-(4'-{2-[(2S)-3-メチル-2-[(メチルオキシ)カルボニル]アミノ}ブタノイル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカ-3-イル]-1H-イミダゾール-4-イル}-4-ピフェニリル)-1H-イミダゾール-2-イル]-1-ピロリジニル}カルボニル)プロピル]カルバメート;

40

メチル[(1S)-1-((2S)-2-[4-(4'-{2-[8-アセチル-2-((2S)-3-メチル-2-[(メチルオキシ)カルボニル]アミノ}ブタノイル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカ-3-イル]-1H-イミダゾール-4-イル}-4-ピフェニリル)-1H-イミダゾール-2-イル]-1-ピロリジニル}カルボニル)-2-メチルプロピル]カルバメート;

メチル2-{N-[(メチルオキシ)カルボニル]-L-バリル}-3-(4-{4'-[2-((2S)-1-{N-[(メチルオキシ)カルボニル]-L-バリル}-2-ピロリジニル)-1H-イミダゾール-4-イル]-4-ピフェニリル}-1H-イミダゾール-2-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボキシレート;

1,1-ジメチルエチル 6-{N-[(メチルオキシ)カルボニル]-L-バリル}-7-(4-{4'-[2-((2S)-1-{N-[(メチルオキシ)カルボニル]-L-バリル}-2-ピロリジニル)-1H-イミダゾール-4-イ

50

ル]-4-ピフェニリル}-1H-イミダゾール-2-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-2-カルボキシレート;

メチル[(1S)-2-メチル-1-({(2S)-2-[4-(4'-{2-[6-((2S)-3-メチル-2-{{[(メチルオキシ)カルボニル]アミノ}ブタノイル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタ-7-イル]-1H-イミダゾール-4-イル}-4-ピフェニリル)-1H-イミダゾール-2-イル]-1-ピロリジニル}カルボニル)プロピル]カルバメート;

メチル[(1S)-1-({(2S)-2-[4-(4'-{2-[2-アセチル-6-((2S)-3-メチル-2-{{[(メチルオキシ)カルボニル]アミノ}ブタノイル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタ-7-イル]-1H-イミダゾール-4-イル}-4-ピフェニリル)-1H-イミダゾール-2-イル]-1-ピロリジニル}カルボニル)-2-メチルプロピル]カルバメート;

メチル6-{N-[(メチルオキシ)カルボニル]-L-パリル}-7-(4-{4'-[2-((2S)-1-{N-[(メチルオキシ)カルボニル]-L-パリル}-2-ピロリジニル)-1H-イミダゾール-4-イル]-4-ピフェニリル}-1H-イミダゾール-2-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-2-カルボキシレート;

メチル[(1S)-2-メチル-1-({(2S)-2-[4-(4'-{2-[2-[(メチルアミノ)カルボニル]-6-((2S)-3-メチル-2-{{[(メチルオキシ)カルボニル]アミノ}ブタノイル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタ-7-イル]-1H-イミダゾール-4-イル}-4-ピフェニリル)-1H-イミダゾール-2-イル]-1-ピロリジニル}カルボニル)プロピル]カルバメート;

メチル[(1S)-2-メチル-1-({(2S)-2-[4-(4'-{2-[6-((2S)-3-メチル-2-{{[(メチルオキシ)カルボニル]アミノ}ブタノイル)-2-(メチルスルホニル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタ-7-イル]-1H-イミダゾール-4-イル}-4-ピフェニリル)-1H-イミダゾール-2-イル]-1-ピロリジニル}カルボニル)プロピル]カルバメート;

メチル[(1S)-1-({(2S)-2-[4-(4'-{2-[7-((7S)-2,2-ジフルオロ-6-((2S)-3-メチル-2-{{[(メチルオキシ)カルボニル]アミノ}ブタノイル)-6-アザスピロ[3.4]オクタ-7-イル]-1H-イミダゾール-4-イル}-4-ピフェニリル)-1H-イミダゾール-2-イル]-1-ピロリジニル}カルボニル)-2-メチルプロピル]カルバメート;

メチル[(1S)-2-メチル-1-({(2S)-2-[4-(4'-{2-[1-((2S)-3-メチル-2-{{[(メチルオキシ)カルボニル]アミノ}ブタノイル)-8-オキサ-1-アザスピロ[4.5]デカ-2-イル]-1H-イミダゾール-4-イル}-4-ピフェニリル)-1H-イミダゾール-2-イル]-1-ピロリジニル}カルボニル)プロピル]カルバメート;

メチル((1S)-1-{{(2S)-2-(4-{4'-[2-(1-アセチル-8-オキサ-1-アザスピロ[4.5]デカ-2-イル)-1H-イミダゾール-4-イル]-4-ピフェニリル}-1H-イミダゾール-2-イル)-1-ピロリジニル}カルボニル)-2-メチルプロピル]カルバメート;

メチル[(1S)-1-({(2S)-2-[4-(4'-{2-[8,8-ジフルオロ-1-((2S)-3-メチル-2-{{[(メチルオキシ)カルボニル]アミノ}ブタノイル)-1-アザスピロ[4.5]デカ-2-イル]-1H-イミダゾール-4-イル}-4-ピフェニリル)-1H-イミダゾール-2-イル]-1-ピロリジニル}カルボニル)-2-メチルプロピル]カルバメート;

メチル[(1S)-1-({8,8-ジフルオロ-2-[4-(4'-{2-[(2S)-1-((2S)-3-メチル-2-{{[(メチルオキシ)カルボニル]アミノ}ブタノイル)-2-ピロリジニル]-1H-イミダゾール-4-イル}-4-ピフェニリル)-1H-イミダゾール-2-イル]-1-アザスピロ[4.5]デカ-1-イル}カルボニル)プロピル]カルバメート;

メチル((1S)-2-{8,8-ジフルオロ-2-[4-(4'-{2-[(2S)-1-((2S)-3-メチル-2-{{[(メチルオキシ)カルボニル]アミノ}ブタノイル)-2-ピロリジニル]-1H-イミダゾール-4-イル}-4-ピフェニリル)-1H-イミダゾール-2-イル]-1-アザスピロ[4.5]デカ-1-イル}-1-メチル-2-オキソエチル)カルバメート;

メチル[(1S)-1-({8,8-ジフルオロ-2-[4-(4'-{2-[(2S)-1-((2S)-3-メチル-2-{{[(メチルオキシ)カルボニル]アミノ}ブタノイル)-2-ピロリジニル]-1H-イミダゾール-4-イル}-4-ピフェニリル)-1H-イミダゾール-2-イル]-1-アザスピロ[4.5]デカ-1-イル}カルボニル)-3-メチルブチル]カルバメート;

メチル((1S)-1-{{(2S)-2-(4-{4'-[2-(1-アセチル-8,8-ジフルオロ-1-アザスピロ[4.5]

10

20

30

40

50

デカ-2-イル)-1H-イミダゾール-4-イル]-4-ピフェニル}-1H-イミダゾール-2-イル)-1-ピロリジニル]カルボニル}-2-メチルプロピル)カルバメート;及び

メチル[(1S)-2-メチル-1-((2S)-2-[4-(4'-{2-[1-((2S)-3-メチル-2-[(メチルオキシ)カルボニル]アミノ}ブタノイル)-8,8-ジオキシド-8-チア-1-アザスピロ[4.5]デカ-2-イル]-1H-イミダゾール-4-イル}-4-ピフェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-1-ピロリジニル]カルボニル)プロピル]カルバメート

又はその薬学的に許容される塩からなる群から選択される、請求項1に記載の方法。

【請求項14】

式(III)の化合物が、メチル[(1S)-2-メチル-1-((2S)-2-[4-(4'-{2-[(8S)-7-((2S)-3-メチル-2-[(メチルオキシ)カルボニル]アミノ}ブタノイル)-1,4-ジオキサ-7-アザスピロ[4.4]ノナ-8-イル]-1H-イミダゾール-4-イル}-4-ピフェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-1-ピロリジニル]カルボニル)プロピル]カルバメート又はその薬学的に許容される塩である、請求項1に記載の方法。

【請求項15】

第2治療剤がインターフェロンである、請求項1～14のいずれかに記載の方法。

【請求項16】

インターフェロンが、インターフェロンアルファ-2a、ペグインターフェロンアルファ-2a、インターフェロンアルファ-2b、ペグインターフェロンアルファ-2b、インターフェロンアルファ-2b類似体、インターフェロンアルファ-2b XL、インターフェロンアルファコン-1、インターフェロンアルファ-n1、インターフェロンオメガ、HDV-インターフェロン、ペグインターフェロンベータ、ペグインターフェロンラムダ、及びインターフェロンアルファ5からなる群から選択される、請求項15に記載の方法。

【請求項17】

インターフェロンが、インターフェロンアルファ-2a、ペグインターフェロンアルファ-2a、インターフェロンアルファ-2b、ペグインターフェロンアルファ-2b、インターフェロンアルファ-2b類似体、インターフェロンアルファコン-1、及びインターフェロンアルファ-n1からなる群から選択される、請求項15に記載の方法。

【請求項18】

ヌクレオシド類似体を投与することをさらに含む、請求項15～17のいずれかに記載の方法。

【請求項19】

ヌクレオシド類似体が一リバビリンである、請求項18に記載の方法。

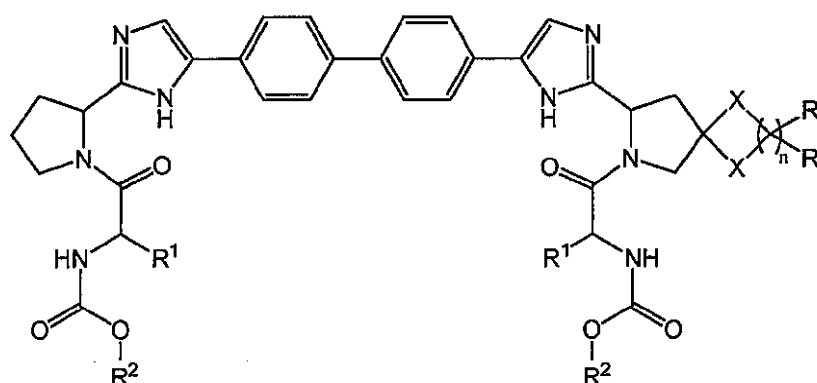
【請求項20】

1種以上の追加の治療剤が、表1に記載されている薬剤から選択される、請求項1に記載の方法。

【請求項21】

式(I)

【化4】



(I)

nは、2又は3であり、  
各R<sup>1</sup>は、独立して、H又はC<sub>1</sub> ~ <sub>3</sub>アルキルであり、  
各R<sup>2</sup>は、独立して、C<sub>1</sub> ~ <sub>3</sub>アルキルであり、  
各Xは、独立して、CRR、O又はSであり、  
各Rは、独立して、メチル、水素又は重水素である1

10

を含む医薬組成物。

式(11)

[illegible]

(11)

20

nは、2又は3であり、  
各R<sup>1</sup>は、独立して、H又はC<sub>1</sub> ~ <sub>3</sub>アルキルであり、  
各R<sup>2</sup>は、独立して、C<sub>1</sub> ~ <sub>3</sub>アルキルであり、  
各Xは、独立して、CRR、O又はSであり、  
各Rは、独立して、メチル、水素又は重水素である1

30

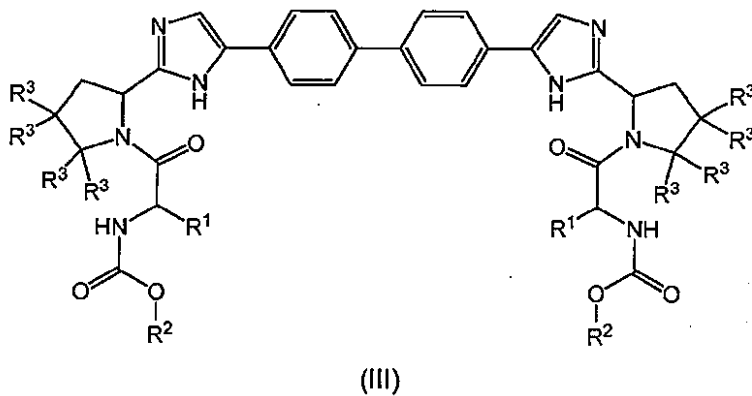
40

を含む医薬組成物。

式(111)



## 【化6】



10

【式中、

各 $R^1$ は、独立して、H又は $C_1 \sim 3$ アルキルであり、各 $R^2$ は、独立して、 $C_1 \sim 3$ アルキルであり、

結合された $R^3$ 基がある各炭素上で、両方の $R^3$ はHであるか、又は $R^3$ 基は、それらが結合されている炭素と一緒に4員、5員又は6員の飽和スピロ環を形成するかのいずれかであり、ただし、各飽和窒素含有環上に1個以下のスピロ環があり、

$R^3$ 基から形成される各飽和スピロは、独立してシクロアルキルであるか、あるいは1個もしくは2個の酸素原子、又は1個もしくは2個の硫黄原子、又は1個の $SO_2$ 、又は1個の $NR^4$ を含有することができ、

各 $R^4$ は、独立して、H、 $C(O)OC_{1-4}$ アルキル、 $C(O)C_{1-4}$ アルキル、 $C(O)NC_{1-4}$ アルキル、又は $SO_2C_{1-4}$ アルキルであり、

各スピロ環は、重水素、フッ素、又は1個もしくは2個のメチル基で場合により置換されているよい]

の化合物又はその薬学的に許容される塩、並びに

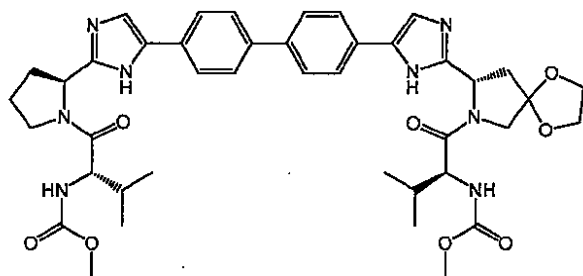
HCV NS2プロテアーゼ阻害剤、HCV NS3/4Aプロテアーゼ阻害剤、HCV NS3ヘリカーゼ阻害剤、HCV NS4B複製因子阻害剤、HCV NS5Bポリメラーゼ阻害剤、HCV侵入阻害剤、HCV内部リボソーム進入部位阻害剤、ミクロソームトリグリセリド輸送タンパク質阻害剤、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤、カスパーゼ阻害剤、シクロフィリン阻害剤、免疫モジュレーター、代謝経路阻害剤、インターフェロン、及びヌクレオシド類似体からなる群から選択される1種以上の追加のC型肝炎治療剤、並びに薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物。

30

## 【請求項24】

構造

## 【化7】



40

を有する化合物又はその薬学的に許容される塩を、

HCV NS2プロテアーゼ阻害剤、HCV NS3/4Aプロテアーゼ阻害剤、HCV NS3ヘリカーゼ阻害剤、HCV NS4B複製因子阻害剤、HCV NS5Bポリメラーゼ阻害剤、HCV侵入阻害剤、HCV内部リボソーム進入部位阻害剤、ミクロソームトリグリセリド輸送タンパク質阻害剤、 $\alpha$ -グルコ

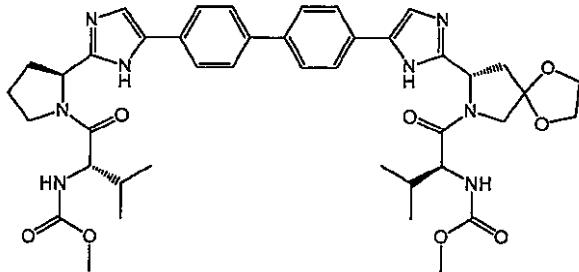
50

シダーゼ阻害剤、カスパーゼ阻害剤、シクロフィリン阻害剤、免疫モジュレーター、代謝経路阻害剤、インターフェロン、及びヌクレオシド類似体からなる群から選択される1種以上の追加のC型肝炎治療剤並びに薬学的に許容される賦形剤と組み合わせて含む医薬組成物。

【請求項 2 5】

構造

【化 8】



10

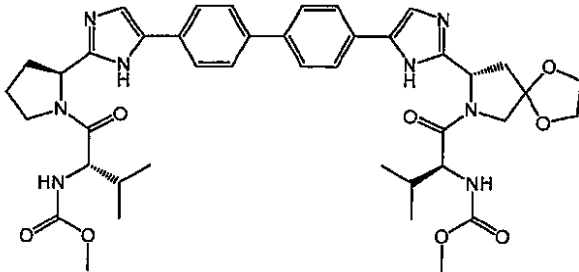
を有する化合物又はその薬学的に許容される塩を、表1に記載されている1種以上の化合物及び薬学的に許容される賦形剤と組み合わせて含む医薬組成物。

20

【請求項 2 6】

構造

【化 9】



30

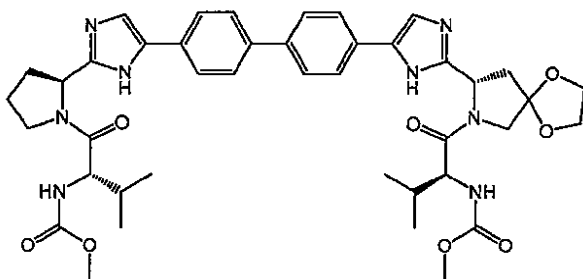
を有する化合物又はその薬学的に許容される塩を、以下の群

テラプレビル	Vertex
ボセプレビル	Merck
バニプレビル (MK-7009)	Merck
MK-5172	Merck
ダノプレビル (RG7227) (ITMN-191)	Roche
シメプレビル (TMC-435)	JNJ Tibotec
IDX-077	Idenix
IDX-791	Idenix
ACH-1625	Achillion
ACH-2684	Achillion
ABT-450	Abbott
VX-222	Vertex
セトロブビル (Setrobuvir) (RG-7790) (ANA-598)	Roche
TMC-647055	J&J
IDX-375	Idenix
ALS-2200	Vertex
ALS-2158	Vertex
メリシタピン (RG-7128)	Roche

40

50

IDX-184	I denix	
MK-4882	Merck	
IDX-719	I denix	
IDX-19370	I denix	
IDX-19368	I denix	
ACH-2928	Achillion	
ACH-3102	Achillion	
PPI-461	Presidio	
PPI-668	Presidio	
PPI-437	Presidio	10
EDP-239	Novartis	
MK-4882	Merck	
GS-5885	Gilead	
ダクラタスビル(BMS-790052)	BMS	
BMS-824393	BMS	
ABT-267	Abbott	
BI-201335	BI	
BI-207127	BI	
フィリブビル(PF-868554)	Pfizer	
BMS-791325	BMS	20
INX-189	BMS	
ABT-333	Abbott	
ABT-072	Abbott	
Debio-025	Novartis	
SCY-635	Scynexis	
テゴブビル(GS-9190)	Gilead	
GS-9669、及び	Gilead	
GS-7977	Gilead	
から選択される1種以上の化合物 並びに薬学的に許容される賦形剤 と組み合わせて含む医薬組成物。		30
【請求項 27】		
構造		
【化 10】		



40

を有する化合物又はその薬学的に許容される塩を、以下の群

ダノプレビル(RG7227) (ITMN-191)	Roche	
シメプレビル(TMC-435)	JNJ Tibotec	
セトロプレビル(RG-7790) (ANA-598)	Roche	
TMC-647055	J&J	
メリシタピン(RG-7128)	Roche	
GS-5885	Gilead	50

テゴビル(GS-9190)

Gilead

GS-9669、及び

Gilead

GS-7977

Gilead

から選択される1種以上の化合物

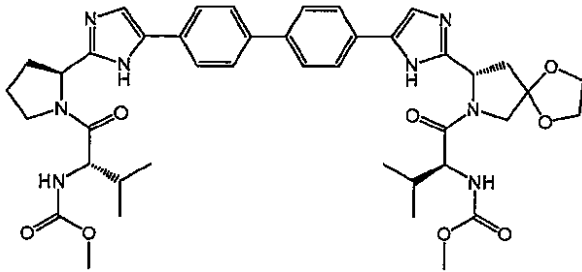
並びに薬学的に許容される賦形剤

と組み合わせて含む医薬組成物。

【請求項 28】

構造

【化 11】



10

を有する化合物又はその薬学的に許容される塩を、以下の群

ダノプレビル(RG7227) (ITMN-191)

Roche

シメプレビル(TMC-435)

JNJ Tibotec

セトロビル(RG-7790) (ANA-598)

Roche

TMC-647055、及び

J&J

メリシタピン(RG-7128)

Roche

から選択される1種以上の化合物

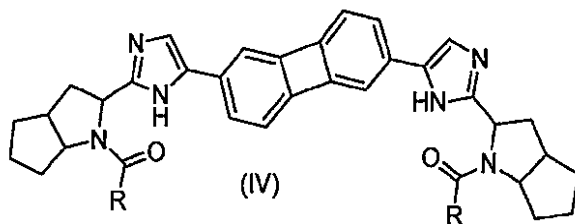
並びに薬学的に許容される賦形剤

と組み合わせて含む医薬組成物。

【請求項 29】

式(IV)

【化 12】



30

[式中、各Rは、独立して、 $-\text{CH}(\text{R}^1)-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^2$ であり、

式中、各 $\text{R}^1$ は、独立して、 $-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_3$ 又は $-\text{CH}(\text{OCH}_3)-\text{CH}_3$ であり、

各 $\text{R}^2$ は、独立して、 $\text{C}_1 \sim 3$ アルキルである]

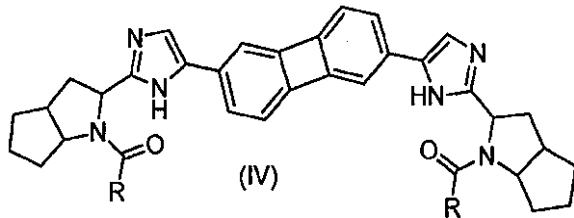
の化合物又はその薬学的に許容される塩を、HCV NS2プロテアーゼ阻害剤、HCV NS3/4Aプロテアーゼ阻害剤、HCV NS3ヘリカーゼ阻害剤、HCV NS4B複製因子阻害剤、HCV NS5Bポリメラーゼ阻害剤、HCV侵入阻害剤、HCV内部リボソーム進入部位阻害剤、ミクロソームトリグリセリド輸送タンパク質阻害剤、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤、カスパーゼ阻害剤、シクロフィリン阻害剤、免疫モジュレーター、代謝経路阻害剤、インターフェロン、及びヌクレオシド類似体からなる群から選択される1種以上の追加のC型肝炎治療剤と組み合わせて含む組成物。

40

【請求項 30】

式(IV)

## 【化 1 3】



[式中、各Rは、独立して、 $-\text{CH}(\text{R}^1)-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^2$ であり、

式中、各 $\text{R}^1$ は、独立して、 $-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_3$ 又は $-\text{CH}(\text{OCH}_3)-\text{CH}_3$ であり、

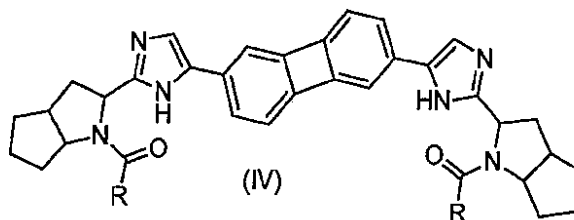
各 $\text{R}^2$ は、独立して、 $\text{C}_1 \sim 3$ アルキルである]

の化合物又はその薬学的に許容される塩を、HCV NS2プロテアーゼ阻害剤、HCV NS3/4Aプロテアーゼ阻害剤、HCV NS3ヘリカーゼ阻害剤、HCV NS4B複製因子阻害剤、HCV NS5Bポリメラーゼ阻害剤、HCV侵入阻害剤、HCV内部リボソーム進入部位阻害剤、ミクロソームトリグリセリド輸送タンパク質阻害剤、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤、カスパーゼ阻害剤、シクロフィリン阻害剤、免疫モジュレーター、代謝経路阻害剤、インターフェロン、及びヌクレオシド類似体からなる群から選択される1種以上の追加のC型肝炎治療剤と組み合わせてヒトに投与することを含む、それを必要とするヒトにおけるC型肝炎を予防又は治療する方法。

## 【請求項 31】

式(IV)

## 【化 1 4】



[式中、各Rは、独立して、 $-\text{CH}(\text{R}^1)-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^2$ であり、

式中、各 $\text{R}^1$ は、独立して、 $-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_3$ 又は $-\text{CH}(\text{OCH}_3)-\text{CH}_3$ であり、

各 $\text{R}^2$ は、独立して、 $\text{C}_1 \sim 3$ アルキルである]

の化合物又はその薬学的に許容される塩を、HCV NS2プロテアーゼ阻害剤、HCV NS3/4Aプロテアーゼ阻害剤、HCV NS3ヘリカーゼ阻害剤、HCV NS4B複製因子阻害剤、HCV NS5Bポリメラーゼ阻害剤、HCV侵入阻害剤、HCV内部リボソーム進入部位阻害剤、ミクロソームトリグリセリド輸送タンパク質阻害剤、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤、カスパーゼ阻害剤、シクロフィリン阻害剤、免疫モジュレーター、代謝経路阻害剤、インターフェロン、及びヌクレオシド類似体からなる群から選択される1種以上の追加のC型肝炎治療剤並びに薬学的に許容される担体と組み合わせて含む医薬組成物。

## 【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)等のウイルスのフラビウイルス(Flaviviridae)科ファミリーのメンバーによって媒介されるウイルス感染の治療のための方法、及びこうした治療のための組成物、並びにさらに特に、本明細書に記載されているNS5A阻害剤を1種以上のC型肝炎治療剤と組み合わせて投与することを含む、こうした治療を必要とする対象におけるC型肝炎の治療のための方法、及び本明細書に記載されているNS5A阻害剤を1種以上の代替のC型肝炎治療剤と組み合わせて含む組成物及び医薬組成物に関する。

## 【背景技術】

## 【0002】

10

20

30

40

50

HCVの慢性感染は、慢性肝疾患、硬変、肝細胞癌腫及び肝不全に関するリスクの増加に伴う主要な健康問題である。HCVは、動物及びヒトに影響するRNAウイルスのフラビウイルス科ファミリーのヘパシウイルス(hepacivirus)属メンバーである。該ゲノムは、RNAの約9.6キロベースの一本鎖であり、5'及び3'末端(5'-及び3'-UTR)の両方で非翻訳領域に隣接する約3000のアミノ酸のポリタンパク質をコードする一つのオープンリーディングフレームからなる。ポリタンパク質は、後代ウイルス粒子の複製及びアセンブリに重要である少なくとも10種の別々のウイルスタンパク質への前駆体として働く。HCVポリタンパク質における構造及び非構造タンパク質の構成は以下の通り:C-E1-E2-p7-NS2-NS3-NS4a-NS4b-NS5a-NS5bである。HCVの複製サイクルがいかなるDNA中間体にも関与しないとともウイルスが宿主ゲノム中に組み込まれないため、HCV感染は理論的には治癒することができる。HCV感染の症状が主に肝臓に影響する一方で、ウイルスは、末梢血液リンパ球を含める身体において他の細胞型で発見される。

10

#### 【0003】

HCVは、輸血後及び散発性肝炎に関する主要な原因病原体である。HCVによる感染は、慢性的に感染した(及び感染性)保菌者の高い割合で潜行性であり、該保菌者は臨床症状を多年の間経験しないことがある。世界中で推定170百万人の慢性保菌者が、肝臓疾患発生のリスクがある。例えば、(非特許文献1)及び(非特許文献2)を参照されたい。合衆国単独で、2.7百万人がHCVに慢性的に感染しており、2000年におけるHCV関連死の数は、向こう数年にわたり有意に増加すると予想される数である推定8,000から10,000の間であった。

20

#### 【0004】

歴史的に、慢性HCVの標準的処置は、リバビリンと組み合わせるインターフェロンアルファ(IFN-アルファ)、特に、ペグ化インターフェロン(PEG-IFN)アルファであったが、これは6ヶ月から12ヶ月の処置を必要とした。この組合せレジメンには、遺伝子型1ウイルスに感染したHCV患者に対する、48回のインターフェロンの週1回の注射及び経口リバビリンの日用量が含まれた。

#### 【0005】

IFN-アルファは、抗ウイルス活性、免疫調節活性及び抗腫瘍活性等の特徴的な生物学的影響を有する自然発生型の小さいタンパク質のファミリーに属する。インターフェロンは、いくつかの疾患、特にウイルス感染に应答して大部分の動物有核細胞によって生成及び分泌される。IFN-アルファは、細胞コミュニケーション及び免疫学的制御に影響する、成長及び分化の重要な調節因子である。インターフェロンを用いるHCVの処置は、疲労、発熱、悪寒、頭痛、筋肉痛、関節痛、軽度の脱毛症、精神的効果及び関連障害、自己免疫現象及び関連障害、並びに甲状腺機能不全等の悪い副作用を頻繁に伴う。

30

#### 【0006】

イノシン5'-モノホスフェートデヒドロゲナーゼ(IMPDH)の阻害剤であるリバビリンは、HCVの処置におけるIFN-アルファの効力を増強する。リバビリンの導入にもかかわらず、患者の50%超は、インターフェロン-アルファ(IFN)及びリバビリンの現在の標準的治療でウイルスを排除していない。その上、いくつかの患者は今でも、リバビリンに関連する重篤な副作用を有する。リバビリンは、現在推奨されている用量で治療された患者の10~20%において著しい溶血を引き起こし、該薬物は催奇性及び胎児毒性の両方である。

40

#### 【0007】

ウイルスを除去するためのいくつかの追加手法が探求されている。これらには、例えば、HCV複製を阻害するためのアンチセンスオリゴヌクレオチド又はリボザイムの適用が挙げられる。さらに、HCVタンパク質を直接阻害するとともにウイルス複製に干渉する低分子量化合物は、HCV感染を制御するための魅力的戦略として考えられている。ウイルスの標的の中で、NS3/4Aプロテアーゼ/ヘリカーゼ、NS5B RNA依存性RNAポリメラーゼ、及び非構造的NS5Aタンパク質は、新たな薬物のための最も有望なHCVウイルス標的と考えられている。実際に、HCV感染を治療するのに有用であると言われる化合物が、例えば、(特許文献1)(Chunduruら)及び(特許文献2)(Schmitzら)に開示されている。これらの文

50

献は、化合物を調製するための方法、該化合物を含む組成物、該化合物及び追加の化合物を含む組成物、並びにHCVを処置する方法を開示している。

【0008】

近年、2種のHCV治療薬が米国で承認され、各々がペグ化インターフェロン及びリバビリンと併せる3元組合せ治療として使用される。これらは、Vertex及びJohnson and JohnsonのNS3/4Aプロテアーゼ阻害剤、Incivek(登録商標)(テラプレビル)、並びにMerckのNS3/4Aプロテアーゼ阻害剤、VICTRELIS(登録商標)(ボセプレビル)である。HCVのためのより古い2元ペグ化インターフェロン及びリバビリン治療レジメンは、遺伝子型1感染患者の約40%しか治癒させなかった。そのレジメンにVICTRELIS(登録商標)を添加することで治療持続期間をいくぶん短くし、治癒率を60%超まで改善する。同様に、そのレジメンにIncivek(登録商標)を添加することで、治療を短くし、治癒率を80%にまでも高く押し上げる。残念ながら、VICTRELIS(登録商標)もIncivek(登録商標)も、ペグ化インターフェロン及びリバビリンレジメンをやはり含めることなく単独で使用することはできず、これが、それらの付随性の好ましくない副作用プロファイルをもたらす。これらのプロテアーゼ阻害剤は、発疹及び好中球減少症増加等の追加の副作用も伴う。こうした単一の活性薬剤薬物は、これらのプロテアーゼ阻害剤に耐性である、患者身体内の特別なHCV変異に関して選択するというリスクも増加させる。

10

【0009】

これらの近年の改善があっても、多くの患者は、ウイルス負荷の持続的低減に応答せず、HCV感染のより有効な抗ウイルス治療が明確に必要である。そのため、必要とされることは、問題のあるペグ化インターフェロン及びリバビリン治療法が含まれなければならないということなく、HCVウイルスを除去するための組合せ治療戦略である。1種を超える特別な型のHCVタンパク質を標的とする直接作用性抗ウイルス薬(DAA)が含まれる多重組合せ治療は、副作用の発生率を低減することができる。重要なことに、DAAは、患者身体内で変異するウイルスの能力を低減することができ、これがHCVウイルス価の回復に至り得る。

20

【先行技術文献】

【特許文献】

【0010】

【特許文献1】国際公開第2005/051318号

30

【特許文献2】国際公開第2009/023179号

【非特許文献】

【0011】

【非特許文献1】Szabo, et al., Pathol. Oncol. Res. 2003, 9:215-221

【非特許文献2】Hoofnagle JH, Hepatology 1997, 26:15S-20S

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0012】

HCVの世界的流行レベル、利用可能な処置選択肢の制限、及び全ての経口DAAレジメンへのアクセスを拡大する必要性の観点から、慢性のHCV感染を治療するための新たな有効薬物の必要がますます増加している。

40

【課題を解決するための手段】

【0013】

本発明の一実施形態によると、本明細書に記載されている式(I)、(II)もしくは(III)の化合物又はその薬学的に許容される塩を、1種以上の追加のC型肝炎治療剤と組み合わせて投与することを含む、それを必要とするヒトにおけるC型肝炎の治療のための方法が提供される。本発明の別の実施形態によると、本明細書に記載されている式(I)、(II)もしくは(III)の化合物又はその薬学的に許容される塩を、1種以上の追加のC型肝炎治療剤及び薬学的に許容される賦形剤と組み合わせて含む、C型肝炎の治療のための医薬組成物が提供される。

50

## 【図面の簡単な説明】

【0014】

【図1】 部位II HCVポリメラーゼ阻害剤を用いる実施例11の毒性を示す線グラフである。

【図2A】 部位II HCVポリメラーゼ阻害剤を用いる実施例11の毒性を示す線グラフである。

【図2B】 部位II HCVポリメラーゼ阻害剤を用いる実施例11の毒性を示す線グラフである。

【図3A】 HCVシクロフィリン阻害剤を用いる実施例11の毒性を示す線グラフである。

【図3B】 HCVシクロフィリン阻害剤を用いる実施例11の毒性を示す線グラフである。

【図4A】 HCVシクロフィリン阻害剤を用いる実施例11の毒性を示す線グラフである。

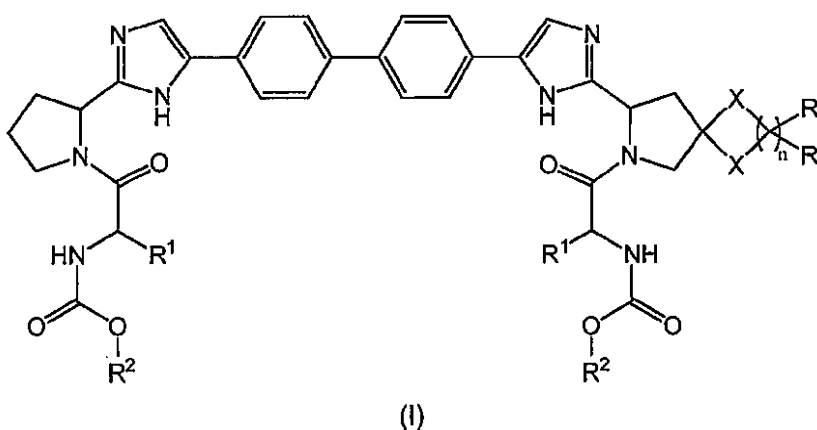
【図4B】 HCVシクロフィリン阻害剤を用いる実施例11の毒性を示す線グラフである。

## 【発明を実施するための形態】

【0015】

本発明は、ヒトに式(I)

【化1】



【0016】

[式中、

nは、2又は3であり、

各R<sup>1</sup>は、独立して、H又はC<sub>1</sub>~<sub>3</sub>アルキルであり、各R<sup>2</sup>は、独立して、C<sub>1</sub>~<sub>3</sub>アルキルであり、

各Xは、独立して、CRR、O又はSであり、

各Rは、独立して、メチル、水素又は重水素である]

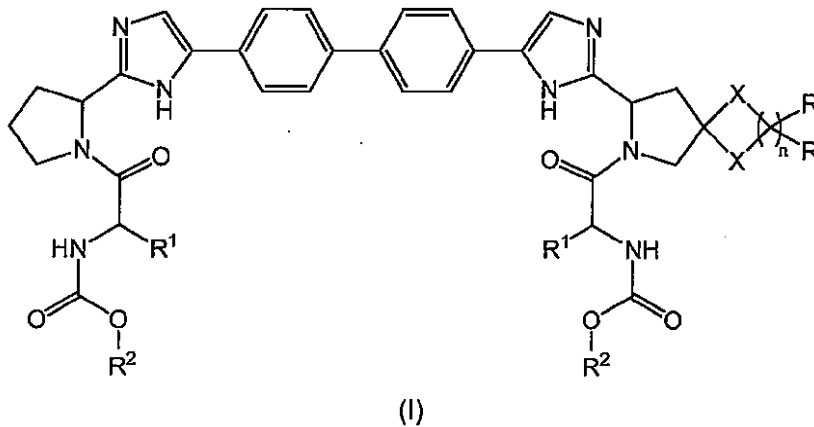
の化合物又はその薬学的に許容される塩を、HCV NS2プロテアーゼ阻害剤、HCV NS3/4Aプロテアーゼ阻害剤、HCV NS3ヘリカーゼ阻害剤、HCV NS4B複製因子阻害剤、HCV NS5Bポリメラーゼ阻害剤、HCV侵入阻害剤、HCV内部リボソーム進入部位阻害剤、ミクロソームトリグリセリド輸送タンパク質阻害剤、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤、カスパーゼ阻害剤、シクロフィリン阻害剤、免疫モジュレーター、代謝経路阻害剤、インターフェロン、及びヌクレオシド類似体からなる群から選択される1種以上の追加のC型肝炎治療剤と組み合わせて投与することを含む、それを必要とするヒトにおけるC型肝炎を予防又は治療する方法を提供する。

【0017】

本発明は、式(I)



## 【化2】



10

## 【0018】

[式中、

nは、2又は3であり、

各R<sup>1</sup>は、独立して、H又はC<sub>1</sub>～<sub>3</sub>アルキルであり、各R<sup>2</sup>は、独立して、C<sub>1</sub>～<sub>3</sub>アルキルであり、

各Xは、独立して、CRR、O又はSであり、

各Rは、独立して、メチル、水素又は重水素である]

20

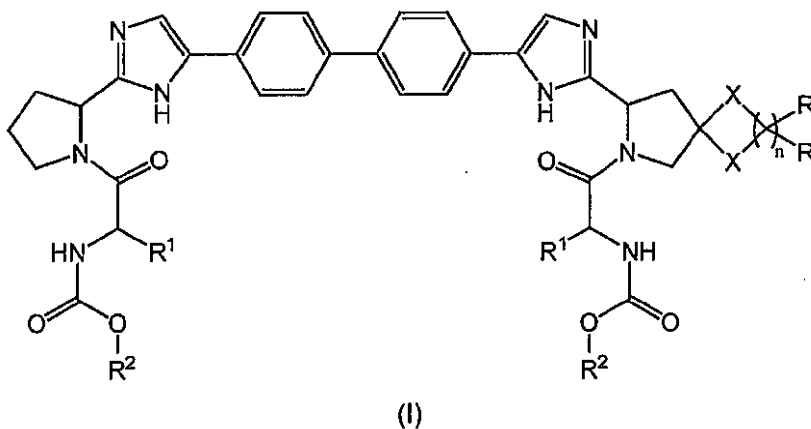
の化合物又はその薬学的に許容される塩を、HCV NS2プロテアーゼ阻害剤、HCV NS3/4Aプロテアーゼ阻害剤、HCV NS3ヘリカーゼ阻害剤、HCV NS4B複製因子阻害剤、HCV NS5Bポリメラーゼ阻害剤、HCV侵入阻害剤、HCV内部リボソーム進入部位阻害剤、ミクロソームトリグリセリド輸送タンパク質阻害剤、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤、カスパーゼ阻害剤、シクロフィリン阻害剤、免疫モジュレーター、代謝経路阻害剤、インターフェロン、及びヌクレオシド類似体からなる群から選択される1種以上の追加のC型肝炎治療剤と組み合わせて含む組成物も提供する。

## 【0019】

本発明は、式(I)

30

## 【化3】



40

## 【0020】

[式中、

nは、2又は3であり、

各R<sup>1</sup>は、独立して、H又はC<sub>1</sub>～<sub>3</sub>アルキルであり、各R<sup>2</sup>は、独立して、C<sub>1</sub>～<sub>3</sub>アルキルであり、

各Xは、独立して、CRR、O又はSであり、

各Rは、独立して、メチル、水素又は重水素である]

の化合物又はその薬学的に許容される塩を、HCV NS2プロテアーゼ阻害剤、HCV NS3/4Aプロ

50

ロテアーゼ阻害剤、HCV NS3ヘリカーゼ阻害剤、HCV NS4B複製因子阻害剤、HCV NS5Bポリメラーゼ阻害剤、HCV侵入阻害剤、HCV内部リボソーム進入部位阻害剤、ミクロソームトリグリセリド輸送タンパク質阻害剤、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤、カスパーゼ阻害剤、シクロフィリン阻害剤、免疫モジュレーター、代謝経路阻害剤、インターフェロン、及びヌクレオシド類似体からなる群から選択される1種以上の追加のC型肝炎治療剤

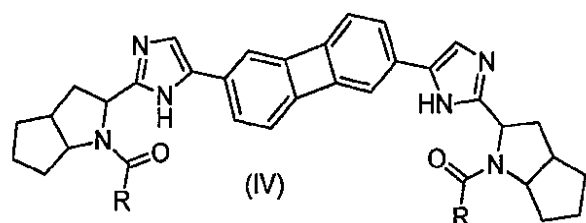
並びに薬学的に許容される担体

と組み合わせて含む医薬組成物も提供する。

【0021】

本発明は、式(IV)

【化4】



10

【0022】

[式中、各Rは、独立して、 $-\text{CH}(\text{R}^1)-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^2$ であり、

式中、各 $\text{R}^1$ は、独立して、 $-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_3$ 又は $-\text{CH}(\text{OCH}_3)-\text{CH}_3$ であり、

各 $\text{R}^2$ は、独立して、 $\text{C}_1 \sim 3$ アルキルである]

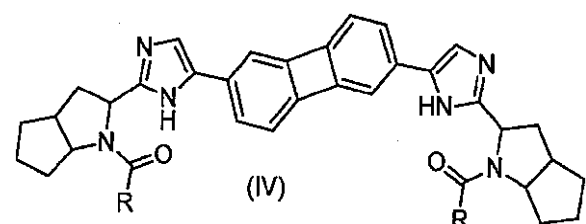
20

の化合物又はその薬学的に許容される塩を、HCV NS2プロテアーゼ阻害剤、HCV NS3/4Aプロテアーゼ阻害剤、HCV NS3ヘリカーゼ阻害剤、HCV NS4B複製因子阻害剤、HCV NS5Bポリメラーゼ阻害剤、HCV侵入阻害剤、HCV内部リボソーム進入部位阻害剤、ミクロソームトリグリセリド輸送タンパク質阻害剤、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤、カスパーゼ阻害剤、シクロフィリン阻害剤、免疫モジュレーター、代謝経路阻害剤、インターフェロン、及びヌクレオシド類似体からなる群から選択される1種以上の追加のC型肝炎治療剤と組み合わせて含む組成物も提供する。

【0023】

本発明は、ヒトに式(IV)

【化5】



30

【0024】

[式中、各Rは、独立して、 $-\text{CH}(\text{R}^1)-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^2$ であり、

式中、各 $\text{R}^1$ は、独立して、 $-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_3$ 又は $-\text{CH}(\text{OCH}_3)-\text{CH}_3$ であり、

各 $\text{R}^2$ は、独立して、 $\text{C}_1 \sim 3$ アルキルである]

40

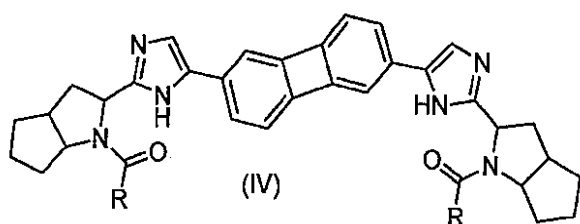
の化合物又はその薬学的に許容される塩を、HCV NS2プロテアーゼ阻害剤、HCV NS3/4Aプロテアーゼ阻害剤、HCV NS3ヘリカーゼ阻害剤、HCV NS4B複製因子阻害剤、HCV NS5Bポリメラーゼ阻害剤、HCV侵入阻害剤、HCV内部リボソーム進入部位阻害剤、ミクロソームトリグリセリド輸送タンパク質阻害剤、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤、カスパーゼ阻害剤、シクロフィリン阻害剤、免疫モジュレーター、代謝経路阻害剤、インターフェロン、及びヌクレオシド類似体からなる群から選択される1種以上の追加のC型肝炎治療剤と組み合わせて投与することを含む、それを必要とするヒトにおけるC型肝炎を予防又は治療する方法も提供する。

【0025】

50

本発明は、式(IV)

【化6】



【0026】

10

[式中、各Rは、独立して、 $-\text{CH}(\text{R}^1)-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^2$ であり、

式中、各 $\text{R}^1$ は、独立して、 $-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_3$ 又は $-\text{CH}(\text{OCH}_3)-\text{CH}_3$ であり、

各 $\text{R}^2$ は、独立して、 $\text{C}_1 \sim 3$ アルキルである]

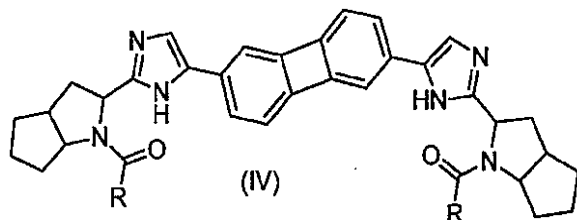
の化合物又はその薬学的に許容される塩を、HCV NS2プロテアーゼ阻害剤、HCV NS3/4Aプロテアーゼ阻害剤、HCV NS3ヘリカーゼ阻害剤、HCV NS4B複製因子阻害剤、HCV NS5Bポリメラーゼ阻害剤、HCV侵入阻害剤、HCV内部リボソーム進入部位阻害剤、ミクロソームトリグリセリド輸送タンパク質阻害剤、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤、カスパーゼ阻害剤、シクロフィリン阻害剤、免疫モジュレーター、代謝経路阻害剤、インターフェロン、及びヌクレオシド類似体からなる群から選択される1種以上の追加のC型肝炎治療剤と組み合わせて含む組成物も提供する。

20

【0027】

本発明は、ヒトに式(IV)

【化7】



30

【0028】

[式中、各Rは、独立して、 $-\text{CH}(\text{R}^1)-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^2$ であり、

式中、各 $\text{R}^1$ は、独立して、 $-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_3$ 又は $-\text{CH}(\text{OCH}_3)-\text{CH}_3$ であり、

各 $\text{R}^2$ は、独立して、 $\text{C}_1 \sim 3$ アルキルである]

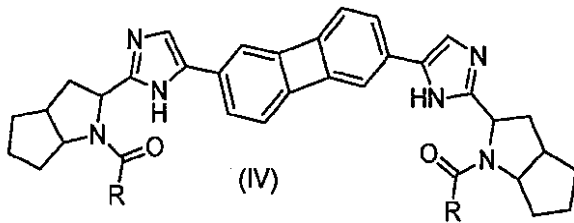
の化合物又はその薬学的に許容される塩を、HCV NS2プロテアーゼ阻害剤、HCV NS3/4Aプロテアーゼ阻害剤、HCV NS3ヘリカーゼ阻害剤、HCV NS4B複製因子阻害剤、HCV NS5Bポリメラーゼ阻害剤、HCV侵入阻害剤、HCV内部リボソーム進入部位阻害剤、ミクロソームトリグリセリド輸送タンパク質阻害剤、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤、カスパーゼ阻害剤、シクロフィリン阻害剤、免疫モジュレーター、代謝経路阻害剤、インターフェロン、及びヌクレオシド類似体からなる群から選択される1種以上の追加のC型肝炎治療剤と組み合わせて投与することを含む、それを必要とするヒトにおけるC型肝炎を予防又は治療する方法も提供する。

40

【0029】

本発明は、式(IV)

## 【化 8】



## 【 0 0 3 0 】

[式中、各Rは、独立して、 $-\text{CH}(\text{R}^1)-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^2$ であり、

式中、各 $\text{R}^1$ は、独立して、 $-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_3$ 又は $-\text{CH}(\text{OCH}_3)-\text{CH}_3$ であり、

各 $\text{R}^2$ は、独立して、 $\text{C}_1 \sim 3$ アルキルである]

の化合物又はその薬学的に許容される塩を、HCV NS2プロテアーゼ阻害剤、HCV NS3/4Aプロテアーゼ阻害剤、HCV NS3ヘリカーゼ阻害剤、HCV NS4B複製因子阻害剤、HCV NS5Bポリメラーゼ阻害剤、HCV侵入阻害剤、HCV内部リボソーム進入部位阻害剤、ミクロソームトリグリセリド輸送タンパク質阻害剤、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤、カスパーゼ阻害剤、シクロフィリン阻害剤、免疫モジュレーター、代謝経路阻害剤、インターフェロン、及びヌクレオシド類似体からなる群から選択される1種以上の追加のC型肝炎治療剤

並びに薬学的に許容される担体

と組み合わせて含む医薬組成物も提供する。

## 【 0 0 3 1 】

この出願の全体にわたって、化合物、組成物及び方法に関連する各種実施形態が言及されている。記載されている各種実施形態は、さまざまな例示的な例を提供すると意味され、代替種の記載として解釈されるべきではない。むしろ、本明細書において提供される各種実施形態の記載は範囲の重複であり得ることを留意するべきである。本明細書において考察されている実施形態は単に例示的なものであり、本発明の範囲を限定すると意味するものではない。

## 【 0 0 3 2 】

本明細書において使用される用語法は、特別な実施形態のみを記載する目的であり、本発明の範囲を限定すると意図されないことを理解するべきである。この明細書において、及びそれに続く請求項において、以下の意味を有すると定義されるべきいくつかの用語が言及される。

## 【 0 0 3 3 】

「アルキル」という用語は、指定数の炭素原子を含有する直鎖又は分岐の炭化水素鎖を指す。例えば、 $\text{C}_1 \sim 4$ アルキルは、少なくとも1個及び多くとも4個の炭素原子を含有する直鎖又は分岐のアルキルを意味する。本明細書で使用される場合の「アルキル」の例としては、これらに限定されないが、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、s-ブチル及びt-ブチルが挙げられる。

## 【 0 0 3 4 】

「シクロアルキル」という用語は、(別段の指定がない限り)3個から6個の炭素環原子を含有する飽和環状基を指す。例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル及びシクロヘキシルが挙げられる。

## 【 0 0 3 5 】

本発明は、式(I)もしくは式IVの化合物又はその薬学的に許容される塩を、当技術分野において知られている通りの有効量で投与される以下の治療剤:HCV NS2プロテアーゼ阻害剤、HCV NS3/4Aプロテアーゼ阻害剤、HCV NS3ヘリカーゼ阻害剤、HCV NS4B複製因子阻害剤、HCV NS5Bポリメラーゼ阻害剤、HCV侵入阻害剤、HCV配列内リボソーム進入部位(IRES)阻害剤、ミクロソームトリグリセリド輸送タンパク質(MTP)阻害剤、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤、カスパーゼ阻害剤、シクロフィリン阻害剤、免疫モジュレーター、代謝経路阻害剤、インターフェロン、及びヌクレオシド類似体の1種以上と組み合わせてヒトに投与することを含む、それを必要とするヒトにおけるC型肝炎の治療のための方法を提供する。

## 【 0 0 3 6 】

適当なHCV NS3/4Aプロテアーゼ阻害剤の例としては、ボセプレビル(Victrelis(商標)等)、テラプレビル(Incivek(商標)等)、シメプレビル(TMC-435350としても知られている)、ダノプレビル(RG7227又はITMN-191としても知られている)、BI-201335、ナラプレビル(narlaprevir)(SCH 900518としても知られている)、パニプレビル(MK-7009としても知られている)、アスナプレビル(BMS-650032としても知られている)、GS 9256、GS 9451、ACH-014 1625、VX-985、ABT-450、PHX1766、IDX320、MK-5172、GNS-227、AVL-192、ACH-2684及びACH-1095が挙げられる。

## 【 0 0 3 7 】

適当なHCV NS4B複製因子阻害剤の例としてはクレミゾールが挙げられる。

10

## 【 0 0 3 8 】

適当なHCV NS5Bポリメラーゼ阻害剤の例としては、シリビニン・ヘミコハク酸ナトリウム、テゴブビル(GS-9190としても知られている)、フィリブビル(PF-00868554としても知られている)、VX-222、VX-759、ANA598、BMS-791325、ABT-333、ABT-072、BI 207127、IDX375、メリシタピン(RG7128としても知られている)、RG7348(MB-11362としても知られている)、RG7432、PSI-7977、PSI-7851、PSI-352938、PSI-661、TMC 649128、IDX184、INX-08189、JTK-853、VCH-916、BILB 1941、GS-6620及びGS-9669が挙げられる。

## 【 0 0 3 9 】

適当なHCV侵入阻害剤の例としては、PRO-206、ITX-5061、ITX4520、REP 9C、SP-30及びJTK-652が挙げられる。

20

## 【 0 0 4 0 】

適当なマイクロソームトリグリセリド輸送タンパク質(MTP)阻害剤の例としては、BMS-201 038及びCP-346086が挙げられる。

## 【 0 0 4 1 】

適当な -グルコシダーゼ阻害剤の例としては、セルゴソビル(celgosovir)(MX-3253又はMBI-3253としても知られている)及びカスタノスベルミンが挙げられる。

## 【 0 0 4 2 】

適当なカスパーゼ阻害剤の例としては、IDN-6556が挙げられる。

## 【 0 0 4 3 】

適当なシクロフィリン阻害剤の例としては、アリスポリビル(DEB10-025としても知られている)、NIM811(N-メチル-4-イソロイシン シクロスポリンとしても知られている)、及びSCY-635([ (R)-2-(N,N-ジメチルアミノ)エチルチオ-Sar]<sup>3</sup>-[4'-ヒドロキシ-MeLeu]<sup>4</sup>-シクロスポリンAとしても知られている)が挙げられる。

30

## 【 0 0 4 4 】

適当な免疫モジュレーターの例としては、アロフェロン、IMN-6001、NOV-205、ME-3738、インターロイキン-7(CYT 107等)、ANA-773、IMO-2125及びGS 9620が挙げられる。

## 【 0 0 4 5 】

適当な代謝経路阻害剤の例としては、リトナビル(Norvir(登録商標)等)が挙げられる。

## 【 0 0 4 6 】

適当なインターフェロンの例としては、インターフェロンアルファ-2a(Roferon-A(登録商標)、Veldona(登録商標)、又はLBSI5535等)、ペグインターフェロンアルファ-2a(Pegasys(登録商標)等)、インターフェロンアルファ-2b(Intron A(登録商標)又はLocteron(登録商標)等)、ペグインターフェロンアルファ-2b(PEG Intron(登録商標)又はP1101等)、インターフェロンアルファ-2b類似体(Hanferon(商標)等)、インターフェロンアルファ-2b XL、インターフェロンアルファコン-1(Infergen(登録商標)等)、インターフェロンアルファ-n1(Wellferon(登録商標)等)、インターフェロンオメガ(Biomed 510等)、HDV-インターフェロン、ペグインターフェロンベータ(TRK-560等)、ペグインターフェロンラムダ(BMS-91 4143等)、及びインターフェロン-アルファ5が挙げられる。

40

## 【 0 0 4 7 】

適当なヌクレオシド類似体の例としては、リバビリン(Copegus(登録商標)、Ravanex(登

50

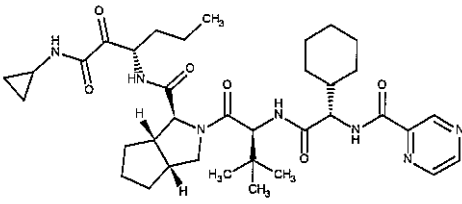
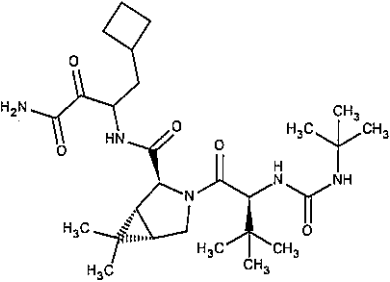
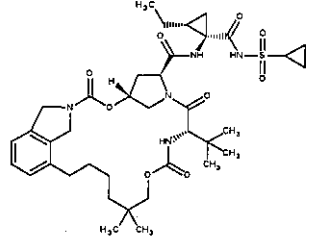
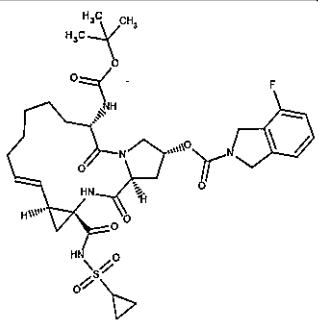
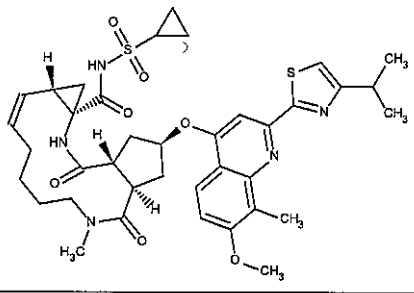
録商標)、Rebetol(登録商標)、RibaPak(商標)、Ribasphere(登録商標)、Vilona(登録商標)、及びVirazole(登録商標)等)、タリパビルン(ピラミジンとしても知られている)、並びにイサトリビン(ANA245としても知られている)及びそのプロドラッグANA971及びANA975が挙げられる。

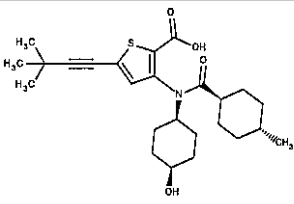
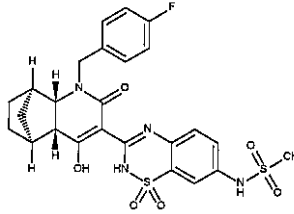
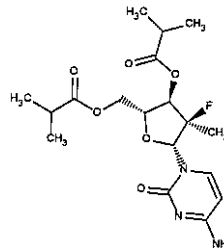
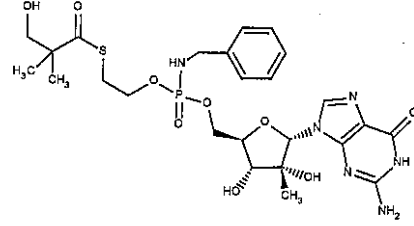
【 0 0 4 8 】

下記の表1で、本発明の式I又はIVの化合物と組み合わせて使用することができる追加の適当なC型肝炎治療剤を挙げる。

【表 1】

表1

名称	会社	クラス	相	構造	注記
テラプレビル	Vertex	PI	M		10
ボセプレビル	Merck	PI	M		20
バニプレビル MK-7009	Merck	PI	III		
MK-5172	Merck	PI	II	n/a	
ダノプレビル RG7227 ITMN-191	Roche	PI	II		30
シメプレビル TMC-435	JNJ Tibotec	PI	III		40
IDX-077	Idenix	PI	PC	n/a	
IDX-791	Idenix	PI	PC	n/a	

ACH-1625	Achillion	PI	II	n/a	
ACH-2684	Achillion	PI	I	n/a	
ABT-450	Abbott	PI	II	n/a	rtvが ブースト される
VX-222	Vertex	NNI	II b		部位2親指2
セトロブビル (Setrobuvir) RG-7790 ANA-598	Roche	NNI	II		部位3手掌1
TMC-647055	J&J	NNI	I	n/a	インドール 部位1
IDX-375	Idenix	NNI	II	n/a	手掌部位
ALS-2200	Vertex	NI	I	n/a	
ALS-2158	Vertex	NI	I	n/a	
メリシタビン RG-7128	Roche	NI	II		
IDX-184	Idenix	NI	II		
MK-4882	Merck	NS5A	PC	n/a	
IDX-719	Idenix	NS5A	II	n/a	第1世代?
IDX-19370	Idenix	NS5A	PC	n/a	
IDX-19368	Idenix	NS5A	PC	n/a	
ACH-2928	Achillion	NS5A	I	n/a	第1世代
ACH-3102	Achillion	NS5A	PC	n/a	第2世代
PPI-461	Presidio	NS5A	Ib	n/a	第1世代
PPI-668	Presidio	NS5A	Ib	n/a	
PPI-437	Presidio	NS5A	Ib	n/a	

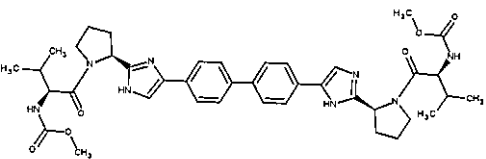
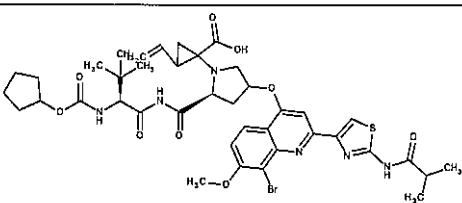
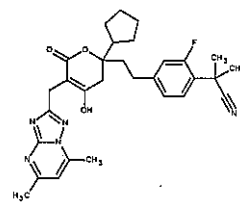
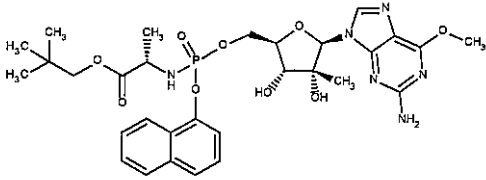
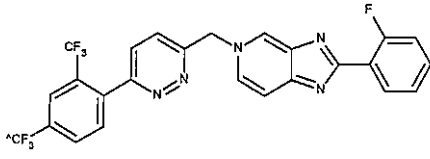
10

20

30

40



EDP-239	Novartis	NS5A	PC	n/a	Enantaから
MK-4882	Merck	NS5A	PhI	n/a	
GS-5885	Gilead	NS5A	II	n/a	第1世代
ダクラタスビル BMS-790052	BMS	NS5A	III		第1世代
BMS-824393	BMS	NS5A	I	n/a	
ABT-267	Abbott	NS5A	II	n/a	第1世代
BI-201335	BI	PI	III		
BI-207127	BI	NNI	II b	n/a	親指-部位1
フィリブビル PF-868554	Pfizer	NNI	II		部位2親指2
BMS-791325	BMS	NNI	II a	n/a	
INX-189	BMS	NI	II		
ABT-333	Abbott	NNI	II	n/a	部位4手掌2
ABT-072	Abbott	NNI	II	n/a	
Debio-025	Novartis	シクロ フィリン 類似体	III	n/a	
SCY-635	Scynexis	シクロ フィリン 類似体	II	n/a	
テゴブビル GS-9190	Gilead	NNI	II		部位4手掌2
GS-9669	Gilead	NNI	I	n/a	親指部位2

10

20

30

40



## 10



## 20

各Rは、独立して、メチル、水素又は重水素である]

30

本発明はさらに、ヒトに式(III)

## 40



## 50

R<sup>3</sup>基から形成される各飽和スピロは、独立してシクロアルキルであるか、あるいは1個もしくは2個の酸素原子、又は1個もしくは2個の硫黄原子、又は1個のSO<sub>2</sub>、又は1個のNR<sup>4</sup>

を含有することができ、

各 $R^4$ は、独立して、H、 $C(O)OC_{1-4}$ アルキル、 $C(O)C_{1-4}$ アルキル、 $C(O)NC_{1-4}$ アルキル、又は $SO_2C_{1-4}$ アルキルであり、

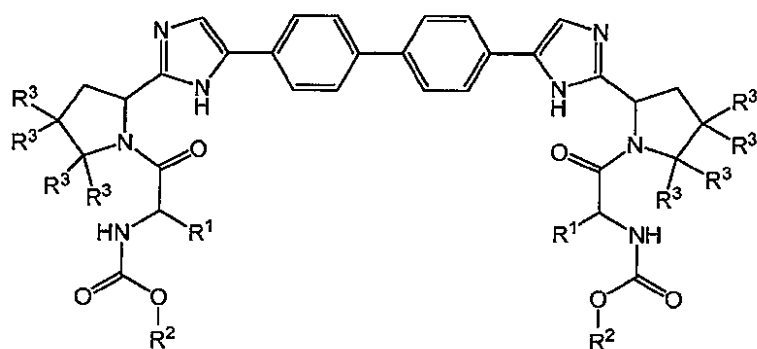
各スピロ環は、重水素、フッ素、又は1個もしくは2個のメチル基で場合により置換されてよい]

の化合物又はその薬学的に許容される塩を、HCV NS2プロテアーゼ阻害剤、HCV NS3/4Aプロテアーゼ阻害剤、HCV NS3ヘリカーゼ阻害剤、HCV NS4B複製因子阻害剤、HCV NS5Bポリメラーゼ阻害剤、HCV侵入阻害剤、HCV内部リボソーム進入部位阻害剤、ミクロソームトリグリセリド輸送タンパク質阻害剤、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤、カスパーゼ阻害剤、シクロフィリン阻害剤、免疫モジュレーター、代謝経路阻害剤、インターフェロン、及びヌクレオシド類似体からなる群から選択される1種以上の追加のC型肝炎治療剤と組み合わせて投与することを含む、それを必要とするヒトにおけるC型肝炎を予防又は治療する方法を提供する。

【0058】

本発明は、式(III)

【化12】



(III)

【0059】

[式中、

各 $R^1$ は、独立して、H又は $C_{1-3}$ アルキルであり、

各 $R^2$ は、独立して、 $C_{1-3}$ アルキルであり、

結合されている $R^3$ 基がある各炭素上で、両方の $R^3$ はHであるか、又は $R^3$ 基は、それらが結合されている炭素と一緒に4員、5員もしくは6員の飽和スピロ環を形成するかのいずれかであり、ただし、各飽和窒素含有環上に1個以下のスピロ環があり、

$R^3$ 基から形成される各飽和スピロは、独立してシクロアルキルであるか、あるいは1個もしくは2個の酸素原子、又は1個もしくは2個の硫黄原子、又は1個の $SO_2$ 、又は1個の $NR^4$ を含有することができ、

各 $R^4$ は、独立して、H、 $C(O)OC_{1-4}$ アルキル、 $C(O)C_{1-4}$ アルキル、 $C(O)NC_{1-4}$ アルキル、又は $SO_2C_{1-4}$ アルキルであり、

各スピロ環は、重水素、フッ素、又は1個もしくは2個のメチル基で場合により置換されてよい]

の化合物又はその薬学的に許容される塩を、HCV NS2プロテアーゼ阻害剤、HCV NS3/4Aプロテアーゼ阻害剤、HCV NS3ヘリカーゼ阻害剤、HCV NS4B複製因子阻害剤、HCV NS5Bポリメラーゼ阻害剤、HCV侵入阻害剤、HCV内部リボソーム進入部位阻害剤、ミクロソームトリグリセリド輸送タンパク質阻害剤、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤、カスパーゼ阻害剤、シクロフィリン阻害剤、免疫モジュレーター、代謝経路阻害剤、インターフェロン、及びヌクレオシド類似体からなる群から選択される1種以上の追加のC型肝炎治療剤

並びに薬学的に許容される賦形剤

と組み合わせて含む医薬組成物も提供する。

【0060】

10

20

30

40

50

本発明の一実施形態は、各Xが同一である式(I)又は(II)の化合物を特色とする。

【0061】

本発明の別の実施形態は、全てのRがHであるか又は全てのRが重水素(D)であるかのいずれかである、式(I)又は(II)の化合物を特色とする。言い換えると、本発明の一実施形態は、スピロにおけるあらゆるCRR基がCH<sub>2</sub>であるか又はスピロにおけるあらゆるCRR基がCD<sub>2</sub>であるかのいずれかである、式(I)又は(II)の化合物を特色とする。重水素は、水素化合物中に非常に少量で天然に存在する。重水素又はDとして置換基を指定することによって、出願人らは、重水素の天然同位体量が増加されたことで、Hと比較した場合にその特別な置換基の半分より多くがDであることを意味する。

【0062】

本発明の別の実施形態は、2つ以下のRがメチルである式(I)又は(II)の化合物を特色とする。

【0063】

本発明の別の実施形態において、R<sup>3</sup>基が各飽和窒素含有環上にスピロ環を形成する式(I)又は(II)の化合物で、前記スピロ基の各々は、各飽和窒素含有環において同じ相対炭素原子に結合される。

【0064】

本発明は、

メチル[(1S)-1-({(2S)-2-[4-(4'-{2-[(3S,7S,9S)-7,9-ジメチル-2-((2S)-3-メチル-2-[(メチルオキシ)カルボニル]アミノ}ブタノイル)-6,10-ジオキサ-2-アザスピロ[4.5]デカ-3-イル]-1H-イミダゾール-4-イル}-4-ピフェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-1-ピロリジニル}カルボニル)-2-メチルプロピル]カルバメート;

メチル[(1S)-2-メチル-1-({(2S)-2-[4-(4'-{2-[(8S)-7-((2S)-3-メチル-2-[(メチルオキシ)カルボニル]アミノ}ブタノイル)-1,4-ジオキサ-7-アザスピロ[4.4]ノナ-8-イル]-1H-イミダゾール-4-イル}-4-ピフェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-1-ピロリジニル}カルボニル)プロピル]カルバメート;

ジメチル (4,4'-ピフェニルジイルビス{1H-イミダゾール-4,2-ジイル[(3S,7S,9S)-7,9-ジメチル-6,10-ジオキサ-2-アザスピロ[4.5]デカン-3,2-ジイル][(2S)-3-メチル-1-オキソ-1,2-ブタンジイル]})ビスカルバメート;

ジメチル(4,4'-ピフェニルジイルビス{1H-イミダゾール-4,2-ジイル(8S)-1,4-ジオキサ-7-アザスピロ[4.4]ノナン-8,7-ジイル[(2S)-3-メチル-1-オキソ-1,2-ブタンジイル]})ビスカルバメート;

メチル((1S)-1-メチル-2-((3S)-3-[4-(4'-{2-[(2S)-1-((2S)-3-メチル-2-[(メチルオキシ)カルボニル]アミノ}ブタノイル)-2-ピロリジニル]-1H-イミダゾール-4-イル}-4-ピフェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-6,10-ジオキサ-2-アザスピロ[4.5]デカ-2-イル}-2-オキソエチル)カルバメート;

メチル[(1S)-2-メチル-1-({(2S)-2-[4-(4'-{2-[(3S)-2-((2S)-3-メチル-2-[(メチルオキシ)カルボニル]アミノ}ブタノイル)-6,10-ジオキサ-2-アザスピロ[4.5]デカ-3-イル]-1H-イミダゾール-4-イル}-4-ピフェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-1-ピロリジニル}カルボニル)プロピル]カルバメート;

メチル[(1S)-1-({(2S)-2-[4-(4'-{2-[(3S)-8,8-ジメチル-2-((2S)-3-メチル-2-[(メチルオキシ)カルボニル]アミノ}ブタノイル)-6,10-ジオキサ-2-アザスピロ[4.5]デカ-3-イル]-1H-イミダゾール-4-イル}-4-ピフェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-1-ピロリジニル}カルボニル)-2-メチルプロピル]カルバメート;

メチル[(1S)-2-メチル-1-({(2S)-2-[4-(4'-{2-[(3S)-2-((2S)-3-メチル-2-[(メチルオキシ)カルボニル]アミノ}ブタノイル)-6,10-ジオキサ-2-アザスピロ[4.5]デカ-3-イル]-1H-イミダゾール-4-イル}-4-ピフェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-1-ピロリジニル}カルボニル)プロピル]カルバメート-d<sub>6</sub>;

メチル[(1S)-2-メチル-1-({(2S)-2-[4-(4'-{2-[(8S)-7-((2S)-3-メチル-2-[(メチルオキシ)カルボニル]アミノ}ブタノイル)-1,4-ジオキサ-7-アザスピロ[4.4]ノナ-8-イル]-1H

10

20

30

40

50

-イミダゾール-4-イル}-4-ピフェニリル)-1H-イミダゾール-2-イル]-1-ピロリジニル}カルボニル)プロピル]カルバメート-d<sub>4</sub>;

メチル[(1S)-1-({(2S)-2-[4-(4'-{2-[(2R,3R,8S)-2,3-ジメチル-7-((2S)-3-メチル-2-[(メチルオキシ)カルボニル]アミノ}ブタノイル)-1,4-ジオキサ-7-アザスピロ[4.4]ノナ-8-イル]-1H-イミダゾール-5-イル}-4-ピフェニリル)-1H-イミダゾール-2-イル]-1-ピロリジニル}カルボニル)-2-メチルプロピル]カルバメート;

メチル[(1S)-1-({(2S)-2-[4-(4'-{2-[(2S,3S,8S)-2,3-ジメチル-7-((2S)-3-メチル-2-[(メチルオキシ)カルボニル]アミノ}ブタノイル)-1,4-ジオキサ-7-アザスピロ[4.4]ノナ-8-イル]-1H-イミダゾール-5-イル}-4-ピフェニリル)-1H-イミダゾール-2-イル]-1-ピロリジニル}カルボニル)-2-メチルプロピル]カルバメート;

10

メチル[(1S)-2-メチル-1-({(2S)-2-[4-(4'-{2-[(8S)-7-((2S)-3-メチル-2-[(メチルオキシ)カルボニル]アミノ}ブタノイル)-1,4-ジチア-7-アザスピロ[4.4]ノナ-8-イル]-1H-イミダゾール-4-イル}-4-ピフェニリル)-1H-イミダゾール-2-イル]-1-ピロリジニル}カルボニル)プロピル]カルバメート;

メチル[(1S)-2-メチル-1-({(2S)-2-[4-(4'-{2-[(8S)-7-((2S)-2-[(メチルオキシ)カルボニル]アミノ}ブタノイル)-1,4-ジチア-7-アザスピロ[4.4]ノナ-8-イル]-1H-イミダゾール-4-イル}-4-ピフェニリル)-1H-イミダゾール-2-イル]-1-ピロリジニル}カルボニル)プロピル]カルバメート;

メチル[(1S)-2-メチル-1-({(2S)-2-[4-(4'-{2-[(8S)-7-((メチルオキシ)カルボニル]アミノ}アセチル)-1,4-ジチア-7-アザスピロ[4.4]ノナ-8-イル]-1H-イミダゾール-4-イル}-4-ピフェニリル)-1H-イミダゾール-2-イル]-1-ピロリジニル}カルボニル)プロピル]カルバメート;

20

メチル[(1S)-2-メチル-1-({(2S)-2-[4-(4'-{2-[(2S)-3-メチル-2-[(メチルオキシ)カルボニル]アミノ}ブタノイル)-8-オキサ-2-アザスピロ[4.5]デカ-3-イル]-1H-イミダゾール-4-イル}-4-ピフェニリル)-1H-イミダゾール-2-イル]-1-ピロリジニル}カルボニル)プロピル]カルバメート;

メチル[(1S)-2-メチル-1-({(2S)-2-[4-(4'-{2-[(2S)-3-メチル-2-[(メチルオキシ)カルボニル]アミノ}ブタノイル)-8,8-ジオキシド-8-チア-2-アザスピロ[4.5]デカ-3-イル]-1H-イミダゾール-4-イル}-4-ピフェニリル)-1H-イミダゾール-2-イル]-1-ピロリジニル}カルボニル)プロピル]カルバメート;

30

メチル[(1S)-1-({(2S)-2-[4-(4'-{2-[8,8-ジフルオロ-2-((2S)-3-メチル-2-[(メチルオキシ)カルボニル]アミノ}ブタノイル)-2-アザスピロ[4.5]デカ-3-イル]-1H-イミダゾール-4-イル}-4-ピフェニリル)-1H-イミダゾール-2-イル]-1-ピロリジニル}カルボニル)-2-メチルプロピル]カルバメート;

ジメチル(4,4'-ピフェニルジイルビス{1H-イミダゾール-4,2-ジイル(3S)-8-オキサ-2-アザスピロ[4.5]デカン-3,2-ジイル[(2S)-3-メチル-1-オキソ-1,2-ブタンジイル]})ビスカルバメート;

1,1-ジメチルエチル 2-{N-[(メチルオキシ)カルボニル]-L-バリル}-3-(4-{4'-[2-((2S)-1-{N-[(メチルオキシ)カルボニル]-L-バリル}-2-ピロリジニル)-1H-イミダゾール-4-イル]-4-ピフェニリル}-1H-イミダゾール-2-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボキシレート;

40

メチル[(1S)-2-メチル-1-({(2S)-2-[4-(4'-{2-[(2S)-3-メチル-2-[(メチルオキシ)カルボニル]アミノ}ブタノイル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカ-3-イル]-1H-イミダゾール-4-イル}-4-ピフェニリル)-1H-イミダゾール-2-イル]-1-ピロリジニル}カルボニル)プロピル]カルバメート;

メチル[(1S)-1-({(2S)-2-[4-(4'-{2-[8-アセチル-2-((2S)-3-メチル-2-[(メチルオキシ)カルボニル]アミノ}ブタノイル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカ-3-イル]-1H-イミダゾール-4-イル}-4-ピフェニリル)-1H-イミダゾール-2-イル]-1-ピロリジニル}カルボニル)-2-メチルプロピル]カルバメート;

メチル2-{N-[(メチルオキシ)カルボニル]-L-バリル}-3-(4-{4'-[2-((2S)-1-{N-[(メチ

50

ルオキシ)カルボニル]-L-パリル}-2-ピロリジニル)-1H-イミダゾール-4-イル]-4-ピフェニリル}-1H-イミダゾール-2-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボキシレート;

1,1-ジメチルエチル 6-{N-[(メチルオキシ)カルボニル]-L-パリル}-7-(4-{4'-[2-((2S)-1-{N-[(メチルオキシ)カルボニル]-L-パリル}-2-ピロリジニル)-1H-イミダゾール-4-イル]-4-ピフェニリル}-1H-イミダゾール-2-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-2-カルボキシレート;

メチル[(1S)-2-メチル-1-((2S)-2-[4-(4'-{2-[6-((2S)-3-メチル-2-[(メチルオキシ)カルボニル]アミノ}ブタノイル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタ-7-イル]-1H-イミダゾール-4-イル}-4-ピフェニリル)-1H-イミダゾール-2-イル]-1-ピロリジニル}カルボニル)プロピル]カルバメート;

メチル[(1S)-1-((2S)-2-[4-(4'-{2-[2-アセチル-6-((2S)-3-メチル-2-[(メチルオキシ)カルボニル]アミノ}ブタノイル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタ-7-イル]-1H-イミダゾール-4-イル}-4-ピフェニリル)-1H-イミダゾール-2-イル]-1-ピロリジニル}カルボニル)-2-メチルプロピル]カルバメート;

メチル6-{N-[(メチルオキシ)カルボニル]-L-パリル}-7-(4-{4'-[2-((2S)-1-{N-[(メチルオキシ)カルボニル]-L-パリル}-2-ピロリジニル)-1H-イミダゾール-4-イル]-4-ピフェニリル}-1H-イミダゾール-2-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-2-カルボキシレート;

メチル[(1S)-2-メチル-1-((2S)-2-[4-(4'-{2-[2-[(メチルアミノ)カルボニル]-6-((2S)-3-メチル-2-[(メチルオキシ)カルボニル]アミノ}ブタノイル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタ-7-イル]-1H-イミダゾール-4-イル}-4-ピフェニリル)-1H-イミダゾール-2-イル]-1-ピロリジニル}カルボニル)プロピル]カルバメート;

メチル[(1S)-2-メチル-1-((2S)-2-[4-(4'-{2-[6-((2S)-3-メチル-2-[(メチルオキシ)カルボニル]アミノ}ブタノイル)-2-(メチルスルホニル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタ-7-イル]-1H-イミダゾール-4-イル}-4-ピフェニリル)-1H-イミダゾール-2-イル]-1-ピロリジニル}カルボニル)プロピル]カルバメート;

メチル[(1S)-1-((2S)-2-[4-(4'-{2-[(7S)-2,2-ジフルオロ-6-((2S)-3-メチル-2-[(メチルオキシ)カルボニル]アミノ}ブタノイル)-6-アザスピロ[3.4]オクタ-7-イル]-1H-イミダゾール-4-イル}-4-ピフェニリル)-1H-イミダゾール-2-イル]-1-ピロリジニル}カルボニル)-2-メチルプロピル]カルバメート;

メチル[(1S)-2-メチル-1-((2S)-2-[4-(4'-{2-[1-((2S)-3-メチル-2-[(メチルオキシ)カルボニル]アミノ}ブタノイル)-8-オキサ-1-アザスピロ[4.5]デカ-2-イル]-1H-イミダゾール-4-イル}-4-ピフェニリル)-1H-イミダゾール-2-イル]-1-ピロリジニル}カルボニル)プロピル]カルバメート;

メチル((1S)-1-[(2S)-2-(4-{4'-[2-(1-アセチル-8-オキサ-1-アザスピロ[4.5]デカ-2-イル)-1H-イミダゾール-4-イル]-4-ピフェニリル}-1H-イミダゾール-2-イル)-1-ピロリジニル]カルボニル)-2-メチルプロピル]カルバメート;

メチル[(1S)-1-((2S)-2-[4-(4'-{2-[8,8-ジフルオロ-1-((2S)-3-メチル-2-[(メチルオキシ)カルボニル]アミノ}ブタノイル)-1-アザスピロ[4.5]デカ-2-イル]-1H-イミダゾール-4-イル}-4-ピフェニリル)-1H-イミダゾール-2-イル]-1-ピロリジニル}カルボニル)-2-メチルプロピル]カルバメート;

メチル[(1S)-1-((8,8-ジフルオロ-2-[4-(4'-{2-[(2S)-1-((2S)-3-メチル-2-[(メチルオキシ)カルボニル]アミノ}ブタノイル)-2-ピロリジニル]-1H-イミダゾール-4-イル}-4-ピフェニリル)-1H-イミダゾール-2-イル)-1-アザスピロ[4.5]デカ-1-イル}カルボニル)プロピル]カルバメート;

メチル((1S)-2-{8,8-ジフルオロ-2-[4-(4'-{2-[(2S)-1-((2S)-3-メチル-2-[(メチルオキシ)カルボニル]アミノ}ブタノイル)-2-ピロリジニル]-1H-イミダゾール-4-イル}-4-ピフェニリル)-1H-イミダゾール-2-イル]-1-アザスピロ[4.5]デカ-1-イル}-1-メチル-2-オキソエチル)カルバメート;

メチル[(1S)-1-((8,8-ジフルオロ-2-[4-(4'-{2-[(2S)-1-((2S)-3-メチル-2-[(メチル

10

20

30

40

50

オキシ)カルボニル]アミノ}ブタノイル)-2-ピロリジニル]-1H-イミダゾール-4-イル}-4-  
 ビフェニリル)-1H-イミダゾール-2-イル]-1-アザスピロ[4.5]デカ-1-イル}カルボニル)-3  
 -メチルブチル]カルバメート;

メチル((1S)-1-{[(2S)-2-(4-{4'-[2-(1-アセチル-8,8-ジフルオロ-1-アザスピロ[4.5]  
 デカ-2-イル)-1H-イミダゾール-4-イル]-4-ビフェニリル}-1H-イミダゾール-2-イル)-1-  
 ピロリジニル]カルボニル}-2-メチルプロピル)カルバメート;及び

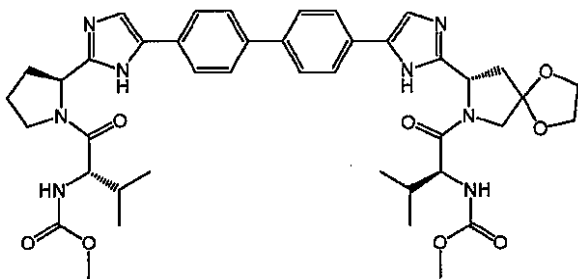
メチル[(1S)-2-メチル-1-((2S)-2-[4-(4'-{2-[1-((2S)-3-メチル-2-((メチルオキシ)  
 カルボニル]アミノ}ブタノイル)-8,8-ジオキシド-8-チア-1-アザスピロ[4.5]デカ-2-イル  
 ]-1H-イミダゾール-4-イル}-4-ビフェニリル)-1H-イミダゾール-2-イル]-1-ピロリジニル  
 )カルボニル)プロピル]カルバメート

及びそれらの薬学的に許容される塩からなる群から選択される式(I)、(II)又は(III)の化  
 合物も特色とする。

#### 【0065】

本発明はさらに、構造

#### 【化13】



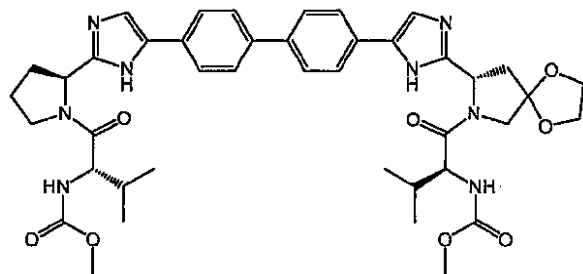
#### 【0066】

を有する化合物又はその薬学的に許容される塩を、HCV NS2プロテアーゼ阻害剤、HCV NS3  
 /4Aプロテアーゼ阻害剤、HCV NS3ヘリカーゼ阻害剤、HCV NS4B複製因子阻害剤、HCV NS5B  
 ポリメラーゼ阻害剤、HCV侵入阻害剤、HCV内部リボソーム進入部位阻害剤、ミクロソーム  
 トリグリセリド輸送タンパク質阻害剤、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤、カスパーゼ阻害剤、  
 シクロフィリン阻害剤、免疫モジュレーター、代謝経路阻害剤、インターフェロン、及び  
 ヌクレオシド類似体からなる群から選択される1種以上の追加のC型肝炎治療剤と組み合わ  
 せて投与することを含む、それを必要とするヒトにおけるC型肝炎ウイルス(HCV)の処置の  
 方法を提供する。

#### 【0067】

本発明は、構造

#### 【化14】



#### 【0068】

を有する化合物又はその薬学的に許容される塩を、HCV NS2プロテアーゼ阻害剤、HCV NS3  
 /4Aプロテアーゼ阻害剤、HCV NS3ヘリカーゼ阻害剤、HCV NS4B複製因子阻害剤、HCV NS5B  
 ポリメラーゼ阻害剤、HCV侵入阻害剤、HCV内部リボソーム進入部位阻害剤、ミクロソーム  
 トリグリセリド輸送タンパク質阻害剤、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤、カスパーゼ阻害剤、  
 シクロフィリン阻害剤、免疫モジュレーター、代謝経路阻害剤、インターフェロン、及び  
 ヌクレオシド類似体からなる群から選択される1種以上の追加のC型肝炎治療剤並びに薬学

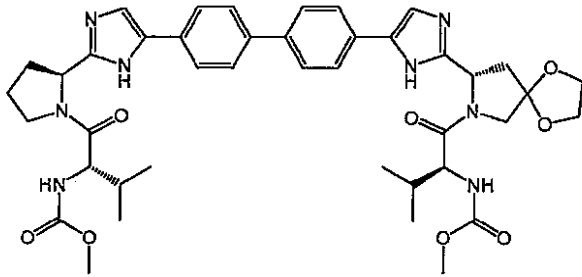


的に許容される賦形剤と組み合わせて含む医薬組成物も提供する。

【0069】

本発明はさらに、構造

【化15】



10

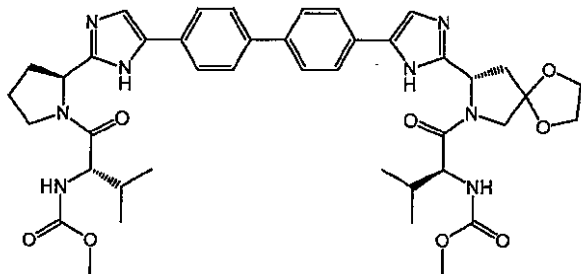
【0070】

を有する化合物又はその薬学的に許容される塩を、表1に記載されている1種以上の化合物と組み合わせて投与することを含む、それを必要とするヒトにおけるC型肝炎ウイルス(HCV)の処置の方法を提供する。

【0071】

本発明は、構造

【化16】



20

【0072】

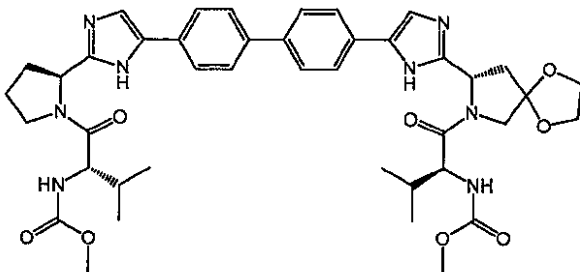
を有する化合物又はその薬学的に許容される塩を、表1に記載されている1種以上の化合物及び薬学的に許容される賦形剤と組み合わせて含む医薬組成物も提供する。

30

【0073】

本発明はさらに、構造

【化17】



40

【0074】

を有する化合物又はその薬学的に許容される塩を、以下の群

テラプレビル

Vertex

ボセプレビル

Merck

パニプレビル(MK-7009)

Merck

MK-5172

Merck

ダノプレビル(RG7227) (ITMN-191)

Roche

シメプレビル(TMC-435)

JNJ Tibotec

IDX-077

Idenix

50

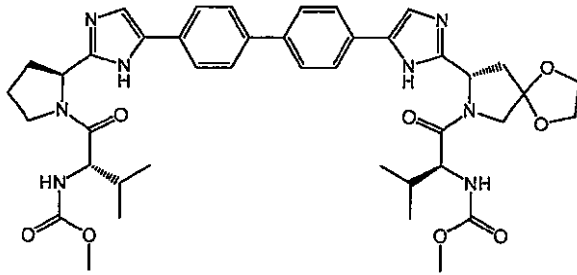
IDX-791	I denix	
ACH-1625	Achillion	
ACH-2684	Achillion	
ABT-450	Abbott	
VX-222	Vertex	
セトロブビル (Setrobuvir) (RG-7790) (ANA-598)	Roche	
TMC-647055	J&J	
IDX-375	I denix	
ALS-2200	Vertex	
ALS-2158	Vertex	10
メリシタピン (RG-7128)	Roche	
IDX-184	I denix	
MK-4882	Merck	
IDX-719	I denix	
IDX-19370	I denix	
IDX-19368	I denix	
ACH-2928	Achillion	
ACH-3102	Achillion	
PPI-461	Presidio	
PPI-668	Presidio	20
PPI-437	Presidio	
EDP-239	Novartis	
MK-4882	Merck	
GS-5885	Gilead	
ダクラタスビル (BMS-790052)	BMS	
BMS-824393	BMS	
ABT-267	Abbott	
BI-201335	BI	
BI-207127	BI	
フィリブビル (PF-868554)	Pfizer	30
BMS-791325	BMS	
INX-189	BMS	
ABT-333	Abbott	
ABT-072	Abbott	
Debio-025	Novartis	
SCY-635	Scynexis	
テゴブビル (GS-9190)	Gilead	
GS-9669、及び	Gilead	
GS-7977	Gilead	

から選択される1種以上の化合物と組み合わせて投与することを含む、それを必要とする  
ヒトにおけるC型肝炎ウイルス (HCV) の処置の方法を提供する。 40

【 0 0 7 5 】

本発明は、構造

## 【化 18】



## 【 0 0 7 6 】

10

を有する化合物又はその薬学的に許容される塩を、以下の群

テラプレビル	Vertex	
ボセプレビル	Merck	
パニプレビル (MK-7009)	Merck	
MK-5172	Merck	
ダノプレビル (RG7227) (ITMN-191)	Roche	
シメプレビル (TMC-435)	JNJ Tibotec	
IDX-077	Idenix	
IDX-791	Idenix	
ACH-1625	Achillion	20
ACH-2684	Achillion	
ABT-450	Abbott	
VX-222	Vertex	
セトロブビル (RG-7790) (ANA-598)	Roche	
TMC-647055	J&J	
IDX-375	Idenix	
ALS-2200	Vertex	
ALS-2158	Vertex	
メリシタピン (RG-7128)	Roche	
IDX-184	Idenix	30
MK-4882	Merck	
IDX-719	Idenix	
IDX-19370	Idenix	
IDX-19368	Idenix	
ACH-2928	Achillion	
ACH-3102	Achillion	
PPI-461	Presidio	
PPI-668	Presidio	
PPI-437	Presidio	
EDP-239	Novartis	40
MK-4882	Merck	
GS-5885	Gilead	
ダクラタスビル (BMS-790052)	BMS	
BMS-824393	BMS	
ABT-267	Abbott	
BI-201335	BI	
BI-207127	BI	
フィリブビル (PF-868554)	Pfizer	
BMS-791325	BMS	
INX-189	BMS	50

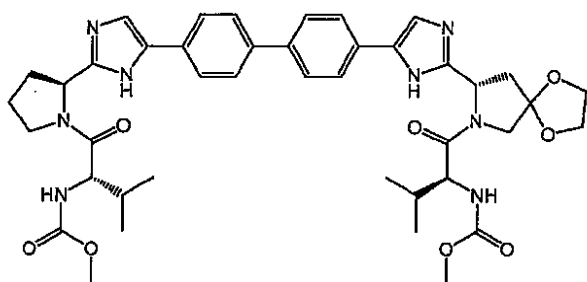
ABT-333	Abbott
ABT-072	Abbott
Debio-025	Novartis
SCY-635	Scynexis
テゴビル (GS-9190)	Gilead
GS-9669、及び	Gilead
GS-7977	Gilead

から選択される1種以上の化合物並びに薬学的に許容される賦形剤と組み合わせて含む医薬組成物も提供する。

【0077】

本発明はさらに、構造

【化19】



【0078】

を有する化合物又はその薬学的に許容される塩を、以下の群

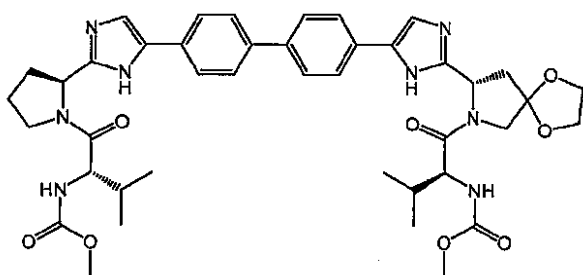
ダノプレビル (RG7227) (ITMN-191)	Roche
シメプレビル (TMC-435)	JNJ Tibotec
セトロビル (RG-7790) (ANA-598)	Roche
TMC-647055	J&J
メリシタピン (RG-7128)	Roche
GS-5885	Gilead
テゴビル (GS-9190)	Gilead
GS-9669、及び	Gilead
GS-7977	Gilead

から選択される1種以上の化合物と組み合わせて投与することを含む、それを必要とするヒトにおけるC型肝炎ウイルス (HCV) の処置の方法を提供する。

【0079】

本発明は、構造

【化20】



【0080】

を有する化合物又はその薬学的に許容される塩を、以下の群

ダノプレビル (RG7227) (ITMN-191)	Roche
シメプレビル (TMC-435)	JNJ Tibotec
セトロビル (RG-7790) (ANA-598)	Roche
TMC-647055	J&J

メリシタピン (RG-7128)

Roche

GS-5885

Gilead

テゴビル (GS-9190)

Gilead

GS-9669、及び

Gilead

GS-7977

Gilead

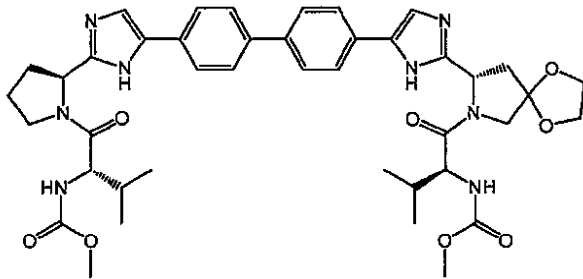
から選択される1種以上の化合物並びに薬学的に許容される賦形剤と組み合わせて含む医薬組成物も提供する。

【0081】

本発明はさらに、構造

【化21】

10



【0082】

を有する化合物又はその薬学的に許容される塩を、以下の群

20

ダノプレビル (RG7227) (ITMN-191)

Roche

シメプレビル (TMC-435)

JNJ Tibotec

セトロビル (RG-7790) (ANA-598)

Roche

TMC-647055、及び

J&J

メリシタピン (RG-7128)

Roche

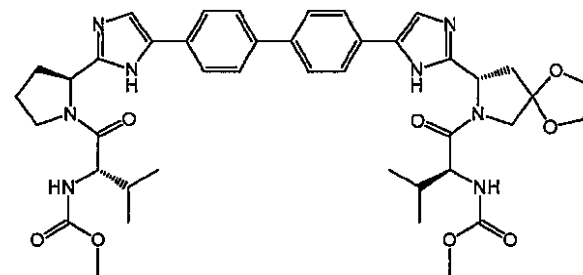
から選択される1種以上の化合物と組み合わせて投与することを含む、それを必要とするヒトにおけるC型肝炎ウイルス (HCV) の処置の方法を提供する。

【0083】

本発明は、構造

【化22】

30



【0084】

を有する化合物又はその薬学的に許容される塩を、以下の群

40

ダノプレビル (RG7227) (ITMN-191)

Roche

シメプレビル (TMC-435)

JNJ Tibotec

セトロビル (RG-7790) (ANA-598)

Roche

TMC-647055、及び

J&J

メリシタピン (RG-7128)

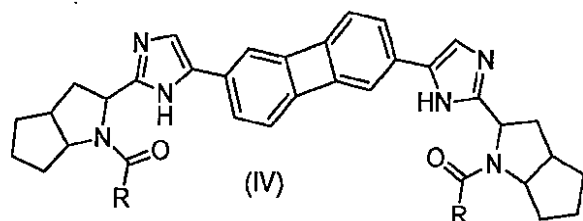
Roche

から選択される1種以上の化合物並びに薬学的に許容される賦形剤と組み合わせて含む医薬組成物も提供する。

【0085】

本発明は、式(IV)

## 【化 2 3】



## 【 0 0 8 6 】

[式中、各Rは、独立して、 $-\text{CH}(\text{R}^1)-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^2$ であり、

10

式中、各 $\text{R}^1$ は、独立して、 $-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_3$ 又は $-\text{CH}(\text{OCH}_3)-\text{CH}_3$ であり、

各 $\text{R}^2$ は、独立して、 $\text{C}_1 \sim 3$ アルキルである]

の化合物又はその薬学的に許容される塩を、HCV NS2プロテアーゼ阻害剤、HCV NS3/4Aプロテアーゼ阻害剤、HCV NS3ヘリカーゼ阻害剤、HCV NS4B複製因子阻害剤、HCV NS5Bポリメラーゼ阻害剤、HCV侵入阻害剤、HCV内部リボソーム進入部位阻害剤、ミクロソームトリグリセリド輸送タンパク質阻害剤、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤、カスパーゼ阻害剤、シクロフィリン阻害剤、免疫モジュレーター、代謝経路阻害剤、インターフェロン、及びヌクレオシド類似体からなる群から選択される1種以上の追加のC型肝炎治療剤と組み合わせて含む組成物も提供する。

20

## 【 0 0 8 7 】

特定の実施形態において、上記式(IV)の各R基は、エナンチオマーとエナンチオマー的に濃縮されており、ここで、 $\text{R}^1$ が結合されているキラル炭素はSの絶対配位を有する。

## 【 0 0 8 8 】

他の実施形態において、式(IV)の各 $\text{R}^1$ 基は、エナンチオマーとエナンチオマー的に濃縮されており、ここで、各 $\text{R}^1$ 基におけるキラル炭素はRの絶対配位を有する。

## 【 0 0 8 9 】

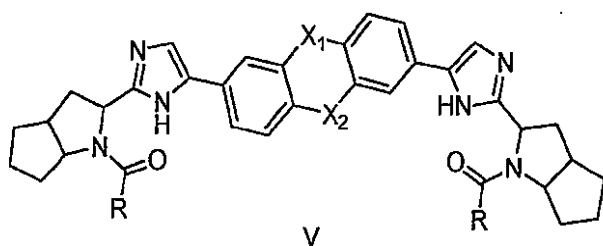
他の実施形態において、式(IV)の各 $\text{R}^2$ はメチルである。

## 【 0 0 9 0 】

また他の実施形態において、本発明は、式(V又はVI)

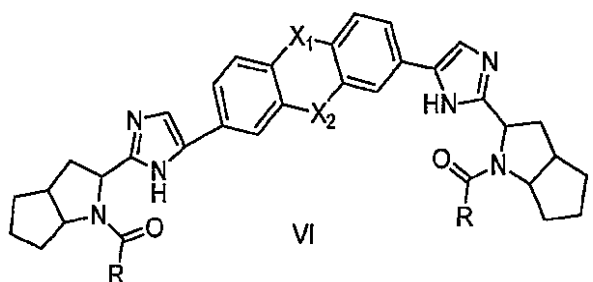
## 【化 2 4】

30



## 【 0 0 9 1 】

40



## 【 0 0 9 2 】

[式中、 $\text{X}^1$ 及び $\text{X}^2$ は、独立して、O、 $\text{SO}_2$ 、 $\text{NCH}_3$ 、 $\text{CF}_2$ 、 $\text{CH}_2$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2$ 、又は結合(即ち、存在

50

しない)であり、各Rは、独立して、 $-\text{CH}(\text{R}^1)-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^2$ であり、  
ここで、各 $\text{R}^1$ は、独立して、 $-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_3$ 又は $-\text{CH}(\text{OCH}_3)-\text{CH}_3$ であり、  
各 $\text{R}^2$ は、独立して、 $\text{C}_1 \sim 3$ アルキルである]

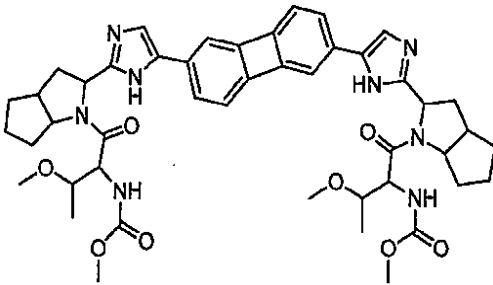
の化合物又はその薬学的に許容される塩を、HCV NS2プロテアーゼ阻害剤、HCV NS3/4Aプロテアーゼ阻害剤、HCV NS3ヘリカーゼ阻害剤、HCV NS4B複製因子阻害剤、HCV NS5Bポリメラーゼ阻害剤、HCV侵入阻害剤、HCV内部リボソーム進入部位阻害剤、ミクロソームトリグリセリド輸送タンパク質阻害剤、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤、カスパーゼ阻害剤、シクロフィリン阻害剤、免疫モジュレーター、代謝経路阻害剤、インターフェロン、及びヌクレオシド類似体からなる群から選択される1種以上の追加のC型肝炎治療剤と組み合わせて含む組成物も提供する。

10

#### 【0093】

一部の実施形態において、式IV、V又はVIのいずれかの化合物は、構造

#### 【化25】



20

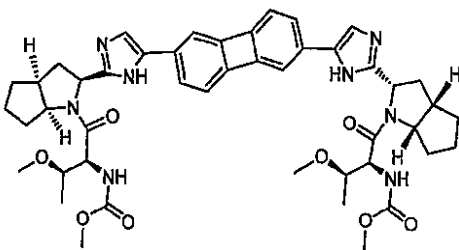
#### 【0094】

を有する化合物又はその薬学的に許容される塩である。

#### 【0095】

他の実施形態において、式IV、V又はVIのいずれかの化合物は、構造

#### 【化26】



30

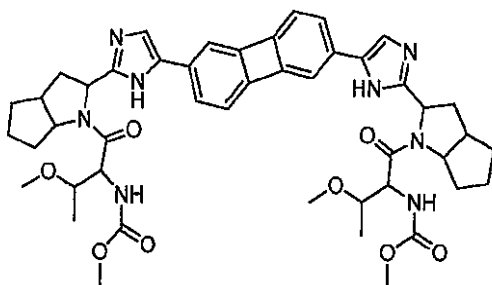
#### 【0096】

を有する化合物又はその薬学的に許容される塩である。

#### 【0097】

また他の実施形態において、本発明は、構造

#### 【化27】



40

#### 【0098】

を有する化合物又はその薬学的に許容される塩を、HCV NS2プロテアーゼ阻害剤、HCV NS3/4Aプロテアーゼ阻害剤、HCV NS3ヘリカーゼ阻害剤、HCV NS4B複製因子阻害剤、HCV NS5B

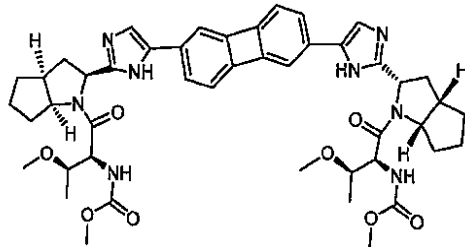
50

ポリメラーゼ阻害剤、HCV侵入阻害剤、HCV内部リボソーム進入部位阻害剤、ミクロソームトリグリセリド輸送タンパク質阻害剤、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤、カスパーゼ阻害剤、シクロフィリン阻害剤、免疫モジュレーター、代謝経路阻害剤、インターフェロン、及びヌクレオシド類似体からなる群から選択される1種以上の追加のC型肝炎治療剤と組み合わせる。含む組成物も提供する。

【0099】

また他の実施形態において、本発明は、構造

【化28】



10

【0100】

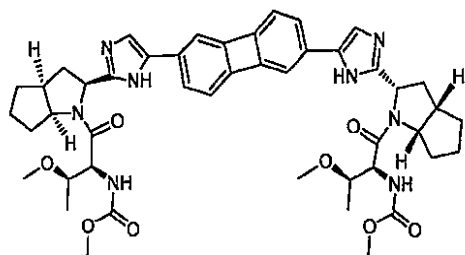
を有する化合物又はその薬学的に許容される塩を、HCV NS2プロテアーゼ阻害剤、HCV NS3/4Aプロテアーゼ阻害剤、HCV NS3ヘリカーゼ阻害剤、HCV NS4B複製因子阻害剤、HCV NS5Bポリメラーゼ阻害剤、HCV侵入阻害剤、HCV内部リボソーム進入部位阻害剤、ミクロソームトリグリセリド輸送タンパク質阻害剤、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤、カスパーゼ阻害剤、シクロフィリン阻害剤、免疫モジュレーター、代謝経路阻害剤、インターフェロン、及びヌクレオシド類似体からなる群から選択される1種以上の追加のC型肝炎治療剤と組み合わせる。含む組成物も提供する。

20

【0101】

本発明はさらに、構造

【化29】



30

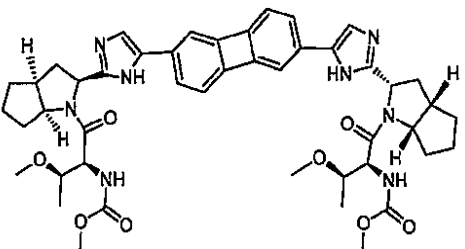
【0102】

を有する化合物又はその薬学的に許容される塩を、表1に記載されている1種以上の化合物と組み合わせて投与することを含む、それを必要とするヒトにおけるC型肝炎ウイルス(HCV)の処置の方法を提供する。

【0103】

本発明は、構造

【化30】



40

【0104】

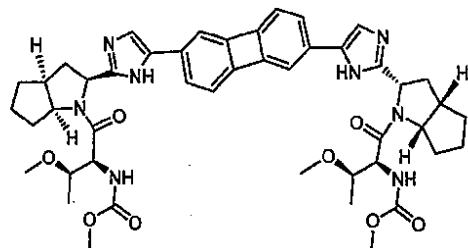
を有する化合物又はその薬学的に許容される塩を、表1に記載されている1種以上の化合物

50



【 0 1 0 5 】

【化 3 1】



10

【 0 1 0 6 】

Vertex

Merck

Merck

Merck

Roche

JNJ Tibotec

Idenix

Iden i x

Achillion

# Achillion

Abbot t t

Vertex

Roche

J&J

Iden i x

Vertex

Vertex

Roche

Iden i x

Merck

Idenix

Iden i x

Iden i x

# Achillion

# Achillion

Presidio

Presidio

Presidio

Novartis

Merck

G i l e a d

BMS

BMS

Abbot t t

BI

BI

Pfizer

50

BMS-791325  
 INX-189  
 ABT-333  
 ABT-072  
 Debio-025  
 SCY-635  
 テゴビル (GS-9190)  
 GS-9669、及び  
 GS-7977

BMS  
 BMS  
 Abbott  
 Abbott  
 Novartis  
 Scynexis  
 Gilead  
 Gilead  
 Gilead

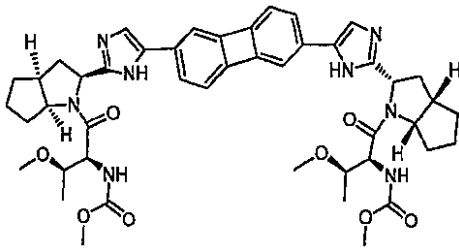
から選択される1種以上の化合物と組み合わせて投与することを含む、それを必要とする  
 ヒトにおけるC型肝炎ウイルス (HCV) の処置の方法を提供する。

10

【 0 1 0 7 】

本発明は、構造

【 化 3 2 】



20

【 0 1 0 8 】

を有する化合物又はその薬学的に許容される塩を、以下の群

テラプレビル

Vertex

ボセプレビル

Merck

パニプレビル (MK-7009)

Merck

MK-5172

Merck

ダノプレビル (RG7227) (ITMN-191)

Roche

シメプレビル (TMC-435)

JNJ Tibotec

IDX-077

Idenix

IDX-791

Idenix

ACH-1625

Achillion

ACH-2684

Achillion

ABT-450

Abbott

VX-222

Vertex

セトロビル (RG-7790) (ANA-598)

Roche

TMC-647055

J&J

IDX-375

Idenix

ALS-2200

Vertex

ALS-2158

Vertex

メリシタピン (RG-7128)

Roche

IDX-184

Idenix

MK-4882

Merck

IDX-719

Idenix

IDX-19370

Idenix

IDX-19368

Idenix

ACH-2928

Achillion

ACH-3102

Achillion

PPI-461

Presidio

PPI-668

Presidio

30

40

50

PPI-437	Presidio	
EDP-239	Novartis	
MK-4882	Merck	
GS-5885	Gilead	
ダクラタスビル (BMS-790052)	BMS	
BMS-824393	BMS	
ABT-267	Abbott	
BI-201335	BI	
BI-207127	BI	
フィリブビル (PF-868554)	Pfizer	10
BMS-791325	BMS	
INX-189	BMS	
ABT-333	Abbott	
ABT-072	Abbott	
Debio-025	Novartis	
SCY-635	Scynexis	
テゴブビル (GS-9190)	Gilead	
GS-9669、及び	Gilead	
GS-7977	Gilead	

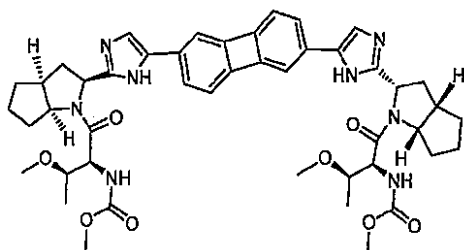
から選択される1種以上の化合物並びに薬学的に許容される賦形剤と組み合わせて含む医薬組成物も提供する。

20

【0109】

本発明はさらに、構造

【化33】



30

【0110】

を有する化合物又はその薬学的に許容される塩を、以下の群

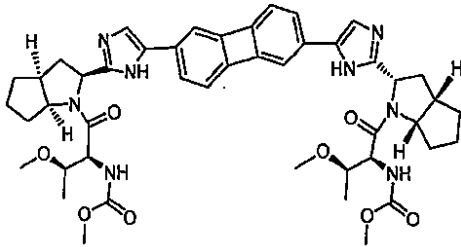
ダノプレビル (RG7227) (ITMN-191)	Roche	
シメプレビル (TMC-435)	JNJ Tibotec	
セトロプレビル (RG-7790) (ANA-598)	Roche	
TMC-647055	J&J	
メリシタピン (RG-7128)	Roche	
GS-5885	Gilead	
テゴブビル (GS-9190)	Gilead	40
GS-9669、及び	Gilead	
GS-7977	Gilead	

から選択される1種以上の化合物と組み合わせて投与することを含む、それを必要とするヒトにおけるC型肝炎ウイルス (HCV) の処置の方法を提供する。

【0111】

本発明は、構造

## 【化 3 4】



## 【 0 1 1 2 】

を有する化合物又はその薬学的に許容される塩を、以下の群

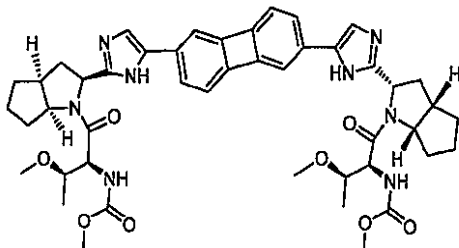
ダノプレビル(RG7227) (ITMN-191)	Roche	10
シメプレビル(TMC-435)	JNJ Tibotec	
セトロプレビル(RG-7790) (ANA-598)	Roche	
TMC-647055	J&J	
メリシタピン(RG-7128)	Roche	
GS-5885	Gilead	
テゴプレビル(GS-9190)	Gilead	
GS-9669、及び	Gilead	
GS-7977	Gilead	

から選択される1種以上の化合物並びに薬学的に許容される賦形剤と組み合わせて含む医薬組成物も提供する。

## 【 0 1 1 3 】

本発明はさらに、構造

## 【化 3 5】



## 【 0 1 1 4 】

を有する化合物又はその薬学的に許容される塩を、以下の群

ダノプレビル(RG7227) (ITMN-191)	Roche	
シメプレビル(TMC-435)	JNJ Tibotec	
セトロプレビル(RG-7790) (ANA-598)	Roche	
TMC-647055、及び	J&J	
メリシタピン(RG-7128)	Roche	

から選択される1種以上の化合物と組み合わせて投与することを含む、それを必要とするヒトにおけるC型肝炎ウイルス(HCV)の処置の方法を提供する。

## 【 0 1 1 5 】

本発明は、構造

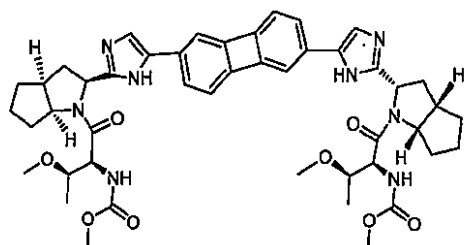
10

20

30

40

## 【化 3 6】



## 【 0 1 1 6 】

を有する化合物又はその薬学的に許容される塩を、以下の群

ダノプレビル(RG7227) (ITMN-191)

Roche

シメプレビル(TMC-435)

JNJ Tibotec

セトロプレビル(RG-7790) (ANA-598)

Roche

TMC-647055、及び

J&J

メリシタピン(RG-7128)

Roche

から選択される1種以上の化合物並びに薬学的に許容される賦形剤と組み合わせて含む医薬組成物も提供する。

## 【 0 1 1 7 】

式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)もしくは(VI)の化合物又はその薬学的に許容される塩が、1種以上の治療剤と組み合わせて使用される場合、各化合物の用量は、化合物が単独で使用される場合のものと異なってよい。適切な用量は当業者によって容易に認識される。治療における使用のために必要とされる本発明の化合物の量は、治療される状態の性質、並びに患者の年齢及び状態とともに変動し、最終的には付き添い医師の裁量によることが認識される。

## 【 0 1 1 8 】

こうした組合せの個々の構成成分は、逐次又は同時のいずれかで、別々又は組み合わされた医薬品組成物中において任意の好都合な経路によって投与することができる。投与が逐次である場合、式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)もしくは(VI)の化合物、又は1種以上の治療剤のいずれかを最初に投与することができる。投与が同時である場合、該組合せ(単数又は複数)は、同じ又は異なる医薬組成物中のいずれかで投与することができる。

## 【 0 1 1 9 】

本発明はさらに、式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)もしくは(VI)の化合物又はその薬学的に許容される塩、及び上記されている通りの1種以上の治療剤を含む医薬組成物を提供する。同じ処方物中に組み合わされる場合、該化合物は安定であり、互いに及び処方物の他の構成成分と適合性でなければならないことが認識される。別々に処方される場合、それらは、任意の好都合な処方物、好都合には当技術分野においてこうした化合物に関して知られているような方式で提供することができる。

## 【 0 1 2 0 】

式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)又は(VI)の特定の化合物は、立体異性体形態で存在することができる(例えば、それらは1個以上の不斉炭素原子を含有することができる)。

## 【 0 1 2 1 】

式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)又は(VI)の化合物は、該式に示されているもの以外の互変異性体形態で存在することができ、これらも本発明の範囲内に含まれることは理解されよう。

## 【 0 1 2 2 】

多形体及びそれらの混合物として存在する本発明の化合物は本発明の範囲内であることも認められよう。

## 【 0 1 2 3 】

本発明は、式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)もしくは(VI)の化合物又はその薬学的に許容される塩も特徴とする。本明細書で使用される場合、「薬学的に許容される塩」という

10

20

30

40

50

用語は、対象化合物の所望の生物学的活性を保持するとともに極小の所望でない毒物学的効果を呈する塩を指す。適当な塩の概説には、Bergeら、J.Pharm.Sci.、1977、66、1～19を参照されたい。「薬学的に許容される塩」という用語には、薬学的に許容される酸付加塩及び薬学的に許容される塩基付加塩の両方が含まれる。

#### 【0124】

特定の実施形態において、式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)又は(VI)の化合物は酸性官能基を含有することができ、そのため、適当な塩基での処理によって薬学的に許容される塩基付加塩を形成でき得る。薬学的に許容される塩基塩としては、アンモニウム塩(例えば、アンモニウム又はテトラアルキルアンモニウム)、金属塩、例えばアルカリ金属塩又はアルカリ土類金属塩(水酸化物、ナトリウム、カリウム、カルシウム又はマグネシウム等)、有機アミン(トリス[トロメタミン又はトリス(ヒドロキシメチル)アミノメタンとしても知られている]、エタノールアミン、ジエチルアミン、トリエタノールアミン、コリン、イソプロピルアミン、ジシクロヘキシルアミン又はN-メチル-D-グルカミン等)、カチオン性アミノ酸(アルギニン、リシン又はヒスチジン等)、又は不溶性塩用の塩基(プロカイン又はベンザチン等)が挙げられる。

10

#### 【0125】

特定の実施形態において、式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)又は(VI)による化合物は塩基性官能基を含有することができ、そのため、適当な酸での処理によって薬学的に許容される酸付加塩を形成でき得る。薬学的に許容される酸付加塩は、式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)もしくは(VI)の化合物と、適当な強無機酸(臭化水素酸、塩酸、硫酸、硝酸、リン酸又は過塩素酸等)又は適当な強有機酸、例えば、スルホン酸[p-トルエンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸、ナフタレンスルホン酸(例えば、2-ナフタレンスルホン酸)等]、カルボン酸(酢酸、プロピオン酸、フマル酸、マレイン酸、安息香酸、サリチル酸又はコハク酸等)、アニオン性アミノ酸(グルタミン酸又はアスパラギン酸等)、ヒドロキシ酸(クエン酸、乳酸、酒石酸又はグリコール等)、脂肪酸(カプロン酸、カプリル酸、デカン酸、オレイン酸又はステアリン酸等)、又は不溶性塩用の酸(パモン酸又は樹脂[例えば、ポリスチレンスルホネート]等)とを、場合により有機溶媒等の適当な溶媒中で反応させることで、通常例えば結晶化及び濾過によって単離される塩を与えることによって形成することができる。一実施形態において、式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)又は(VI)の化合物の薬学的に許容される酸付加塩は、強酸の塩、例えば臭化水素酸塩、塩酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、硝酸塩、過塩素酸塩、リン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩又はメタンスルホン酸塩である。

20

30

#### 【0126】

有機ボロン酸及び/又はそれらの有機ボロン酸エステルは、適当な求核性錯体化試薬の存在下、有機ボレート錯付加塩等の「エート」錯付加塩を形成することができることは、当業者によって認められよう。適当な求核性錯体化試薬としては、これらに限定されないが、アルカリ金属水酸化物、例えば水酸化リチウム、水酸化ナトリウムもしくは水酸化カリウム、又はフッ化物が挙げられる。有機ボレート錯付加塩の例及びそれらの調製のための方法は容易に明らかであろう。例えば、1種のこうした適当な有機ボレート錯付加塩は、トリヒドロキシ有機ホウ酸ナトリウム塩等のアルカリ金属トリヒドロキシ有機ボレート塩である。例示の目的で、トリヒドロキシアリールホウ酸ナトリウム及びトリヒドロキシアルキルホウ酸ナトリウムの錯付加塩並びにそれらの調製の方法は、Cambridge, A.N.ら、Org. Lett.、2006、8、4071～4074に記載されている。本明細書に記載されている通りの薬学的に許容される「エート」錯付加塩も、この発明の範囲内であると考えられる。

40

#### 【0127】

本発明は、酸性塩、例えばナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩、アンモニウム塩、テトラアルキルアンモニウム塩及びトリス(トロメタミン-トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン)塩等、又は適切な酸、例えば、酢酸、乳酸、酒石酸、リンゴ酸、イセチオン酸、ラクチオン酸及びコハク酸等の有機カルボン酸;メタンスルホン

50

酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸及びp-トルエンスルホン酸等の有機スルホン酸、並びに塩酸、硫酸、リン酸及びスルファミン酸等の無機酸とのモノもしくはジ塩基性塩を含めて、式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)又は(VI)の化合物の適当な薬学的に許容される塩を特徴とする。

【0128】

本発明は、強塩基、例えば、ナトリウム、リシン、アンモニウム、N-メチル-D-グルカミン、カリウム、コリン、アルギニン(例えば、L-アルギニン)又はマグネシウムの塩である、式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)もしくは(VI)の化合物の薬学的に許容される塩基付加塩を特徴とする。さらなる態様において、該塩は、ナトリウム、リシン、アンモニウム、N-メチル-D-グルカミン、カリウム、コリン又はアルギニン(例えば、L-アルギニン)である。

10

【0129】

本発明には、その範囲内に、式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)又は(VI)の化合物の塩の全ての可能な化学量論及び非化学量論の形態が含まれる。

【0130】

多くの有機化合物は、それらが反応するか又はそれらが沈殿もしくは結晶化される溶媒と複合体を形成することができることを、有機化学の当業者は認められよう。これらの複合体は「溶媒和物」として知られている。例えば、水との複合体は「水和物」として知られている。式(I)、(II)及び(III)の化合物の溶媒和物、及び式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)又は(VI)の化合物の塩の溶媒和物は、本発明の範囲内に含まれる。

20

【0131】

最終の脱保護段階より前に作製され得る式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)又は(VI)の化合物の特定の保護誘導体は、薬理活性をそのまま保有することができないが、特定の例において、経口又は非経口に投与され、その後身体中で代謝されることで、薬理的に活性である第1態様で定義されている化合物を形成することができることは、当業者によって認められよう。こうした誘導体は、そのため「プロドラッグ」と記載することができる。第1態様において定義されている化合物の全ての保護誘導体及びプロドラッグは、本発明の範囲内に含まれる。本発明の化合物のための適当なプロドラッグの例は、Drugs of Today、19巻、9号、1983年、499~538ページ及びTopics in Chemistry、31章、306~316ページ及びH.Bundgaardによる「Design of Prodrugs」、Elsevier、1985年、1章に記載されている(該文献の開示を参照により本明細書に組み込む)。例えばH.Bundgaardによって「Design of Prodrugs」(該文献の開示を参照により本明細書に組み込む)において記載されている通りの「プロ部分」として当業者に知られている特定の部分は、適切な官能性基が式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)又は(VI)の化合物内に存在する場合、こうした官能性基上に配置することができることも、さらに当業者によって認められよう。本発明の化合物のための適当なプロドラッグとしては、エステル、炭酸エステル、ヘミエステル、リン酸エステル、ニトロエステル、硫酸エステル、スルホキシド、アミド、カルバメート、アゾ化合物、ホスファミド、配糖体、エーテル、アセタール、ケタール、ボロン酸エステル及びボロン酸無水物が挙げられる。

30

【0132】

両方とも本出願にそれらの全体を本明細書によって組み込まれる国際特許出願公開第WO 2011/028596号及び国際特許出願第PCT/US2012/049681号に記載されている通り、式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)又は(VI)の化合物は抗ウイルス活性、具体的にはHCV阻害活性を呈することが見出され、そのため、HCV感染等のウイルス感染、又はこうした感染に伴う疾患を治療又は予防するのに有用であり得る。第2の治療剤と組み合わせて投与される場合に抗ウイルス剤として本明細書に記載されている化合物の有用性を実証するインビトロ研究を行った。

40

【0133】

本発明は、HCV感染等のウイルス感染又はこうした感染に伴う疾患を治療及び/又は予防するための方法を提供し、該方法は対象、例えばそれを必要とするヒトに、治療的に有効

50

な量の式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)もしくは(VI)の化合物又はその薬学的に許容される塩、並びにHCV NS2プロテアーゼ阻害剤、HCV NS3/4Aプロテアーゼ阻害剤、HCV NS3ヘリカーゼ阻害剤、HCV NS4B複製因子阻害剤、HCV NS5Bポリメラーゼ阻害剤、HCV侵入阻害剤、HCV配列内リボソーム進入部位阻害剤、ミクロソームトリグリセリド輸送タンパク質阻害剤、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤、カスパーゼ阻害剤、シクロフィリン阻害剤、免疫モジュレーター、代謝経路阻害剤、インターフェロン、及びヌクレオシド類似体からなる群から選択される1種以上の追加の治療剤を投与することを含む。本発明の別の実施形態は、HCV NS2プロテアーゼ阻害剤、HCV NS3/4Aプロテアーゼ阻害剤、HCV NS3ヘリカーゼ阻害剤、HCV NS4B複製因子阻害剤、HCV NS5Bポリメラーゼ阻害剤、HCV侵入阻害剤、HCV配列内リボソーム進入部位阻害剤、ミクロソームトリグリセリド輸送タンパク質阻害剤、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤、カスパーゼ阻害剤、シクロフィリン阻害剤、免疫モジュレーター、代謝経路阻害剤、インターフェロン、及びヌクレオシド類似体からなる群から独立して選択される第3の治療剤を投与することをさらに含む上記の方法を提供する。本発明の別の実施形態は、HCV NS2プロテアーゼ阻害剤、HCV NS3/4Aプロテアーゼ阻害剤、HCV NS3ヘリカーゼ阻害剤、HCV NS4B複製因子阻害剤、HCV NS5Bポリメラーゼ阻害剤、HCV侵入阻害剤、HCV配列内リボソーム進入部位阻害剤、ミクロソームトリグリセリド輸送タンパク質阻害剤、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤、カスパーゼ阻害剤、シクロフィリン阻害剤、免疫モジュレーター、代謝経路阻害剤、インターフェロン、及びヌクレオシド類似体からなる群から独立して選択される第4の治療剤を投与することをさらに含む上記の方法を提供する。本発明の別の実施形態は、HCV NS2プロテアーゼ阻害剤、HCV NS3/4Aプロテアーゼ阻害剤、HCV NS3ヘリカーゼ阻害剤、HCV NS4B複製因子阻害剤、HCV NS5Bポリメラーゼ阻害剤、HCV侵入阻害剤、HCV配列内リボソーム進入部位阻害剤、ミクロソームトリグリセリド輸送タンパク質阻害剤、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤、カスパーゼ阻害剤、シクロフィリン阻害剤、免疫モジュレーター、代謝経路阻害剤、インターフェロン、及びヌクレオシド類似体からなる群から独立して選択される第5の治療剤を投与することをさらに含む上記の方法を提供する。

10

20

30

40

50

#### 【0134】

本発明の一実施形態は、治療的に有効な量の式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)もしくは(VI)の化合物及びインターフェロンを投与することを含む、それを必要とするヒトにおけるC型肝炎ウイルスの処置の方法を提供する。本発明の別の実施形態は、治療的に有効な量の式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)もしくは(VI)の化合物、インターフェロン、及びヌクレオシド類似体を投与することを含む、それを必要とするヒトにおけるC型肝炎ウイルスの処置の方法を提供する。本発明の別の実施形態は、治療的に有効な量の式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)もしくは(VI)の化合物及び代謝経路阻害剤を投与することを含む、それを必要とするヒトにおけるC型肝炎ウイルスの処置の方法を提供する。本発明の別の実施形態は、治療的に有効な量の式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)もしくは(VI)の化合物、HCV NS3/4Aプロテアーゼ阻害剤、及びHCV NS5Bポリメラーゼ阻害剤を投与することを含む、それを必要とするヒトにおけるC型肝炎ウイルスの処置の方法を提供する。本発明の別の実施形態は、治療的に有効な量の式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)もしくは(VI)の化合物、HCV NS3/4Aプロテアーゼ阻害剤、及びHCV NS5Bポリメラーゼ阻害剤を投与することを含む、それを必要とするヒトにおけるC型肝炎ウイルスの処置の方法を提供する。本発明の別の実施形態は、治療的に有効な量の式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)もしくは(VI)の化合物、HCV NS3/4Aプロテアーゼ阻害剤、インターフェロン、及びヌクレオシド類似体を投与することを含む、それを必要とするヒトにおけるC型肝炎ウイルスの処置の方法を提供する。本発明の別の実施形態は、治療的に有効な量の式(I)、(



II)、(III)、(IV)、(V)もしくは(VI)の化合物、代謝経路阻害剤、HCV NS3/4Aプロテアーゼ阻害剤、インターフェロン、及びヌクレオシド類似体を投与することを含む、それを必要とするヒトにおけるC型肝炎ウイルスの処置の方法を提供する。本発明の別の実施形態は、治療的に有効な量の式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)又は(VI)の化合物、HCV NS5Bポリメラーゼ阻害剤、インターフェロン、及びヌクレオシド類似体を投与することを含む、それを必要とするヒトにおけるC型肝炎ウイルスの処置の方法を提供する。本発明の別の実施形態は、治療的に有効な量の式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)もしくは(VI)の化合物、HCV NS3/4Aプロテアーゼ阻害剤、HCV NS5Bポリメラーゼ阻害剤、インターフェロン、及びヌクレオシド類似体を投与することを含む、それを必要とするヒトにおけるC型肝炎ウイルスの処置の方法を提供する。

10

## 【0135】

本発明の具体的な実施形態において、インターフェロンは、インターフェロンアルファ-2a、ペグインターフェロンアルファ-2a、インターフェロンアルファ-2b、ペグインターフェロンアルファ-2b、インターフェロンアルファ-2b類似体、インターフェロンアルファ-2b XL、インターフェロンアルファコン-1、インターフェロンアルファ-n1、インターフェロンオメガ、HDV-インターフェロン、ペグインターフェロンベータ、ペグインターフェロンラムダ、及びインターフェロン-アルファ5からなる群から選択される。本発明の別の具体的な実施形態において、インターフェロンは、インターフェロンアルファ-2a、ペグインターフェロンアルファ-2a、インターフェロンアルファ-2b、ペグインターフェロンアルファ-2b、インターフェロンアルファ-2b類似体、インターフェロンアルファコン-1、及びインターフェロンアルファn1からなる群から選択される。

20

## 【0136】

本発明の別の具体的な実施形態において、代謝経路阻害剤はリトナビルである。本発明の別の具体的な実施形態において、代謝経路阻害剤は、100mgの日用量で投与されるリトナビルである。本発明の別の具体的な実施形態において、代謝経路阻害剤は、200mgの日用量で投与されるリトナビルである。

## 【0137】

本発明の別の具体的な実施形態において、ヌクレオシド類似体はリバビリンである。本発明の別の具体的な実施形態において、ヌクレオシド類似体は、800mgの日用量で投与されるリバビリンである。本発明の別の具体的な実施形態において、ヌクレオシド類似体は、1000mgの日用量で投与されるリバビリンである。本発明の別の具体的な実施形態において、ヌクレオシド類似体は、1200mgの日用量で投与されるリバビリンである。

30

## 【0138】

本発明の別の具体的な実施形態において、HCV NS3/4Aプロテアーゼ阻害剤は、ボセプレビル、テラプレビル、シメプレビル、ダノプレビル、ナルラプレビル、バニプレビル、及びアスナプレビルからなる群から選択される。本発明の別の具体的な実施形態において、HCV NS3/4Aプロテアーゼ阻害剤は、ボセプレビル及びテラプレビルからなる群から選択される。

## 【0139】

本発明の別の具体的な実施形態において、式(I)の化合物は、メチル[(1S)-2-メチル-1-((2S)-2-[4-(4'-{2-[(8S)-7-((2S)-3-メチル-2-[(メチルオキシ)カルボニル]アミノ}ブタノイル)-1,4-ジオキサ-7-アザスピロ[4.4]ノナ-8-イル]-1H-イミダゾール-4-イル}-4-ビフェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-1-ピロリジニル)カルボニル)プロピル]カルバメート、又はその薬学的に許容される塩である。

40

## 【0140】

本発明の別の具体的な実施形態において、式(IV)の化合物は、ジメチル((2S,2'S,3R,3'R)-((2S,2'S,3aS,3a'S,6aS,6a'S)-2,2'-(5,5'-(ビフェニレン-2,6-ジイル)ビス(1H-イミダゾール-5,2-ジイル))ビス(ヘキサヒドロシクロペンタ[b]ピロール-2,1(2H)-ジイル))ビス(3-メトキシ-1-オキソブタン-2,1-ジイル))ジカルバメート、又はその薬学的に許容される塩である。

50

## 【0141】

治療又は処置に対する本明細書における言及には、これらに限定されないが、該疾患の予防、遅延、予防法及び治癒が含まれ得ることを認められよう。本発明は、HCV感染等のウイルス感染、並びに生きている宿主におけるウイルス感染に伴う疾患の治療及び予防のための化合物及び医薬組成物を提供する。HCV感染の治療又は予防法に対する本明細書における言及には、肝線維症、硬変及び肝細胞癌腫等のHCV関連疾患の治療又は予防法が含まれることを、さらに認められよう。

## 【0142】

本発明の文脈内で、本明細書において使用される適応症を記載する用語は、Merck Manual of Diagnosis and Therapy、第17版及び/又はInternational Classification of Diseases 第10版(ICD-10)において分類されている。本明細書において記述されている障害のさまざまなサブタイプは本発明の一部として企図される。

## 【0143】

式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)又は(VI)の化合物は、本明細書に記載されているプロセスによって、又は当業者に知られている任意の方法によって作製することができる。

## 【0144】

本発明は、式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)もしくは(VI)の化合物(以下、化合物A)、並びにHCV NS2プロテアーゼ阻害剤、HCV NS3/4Aプロテアーゼ阻害剤、HCV NS3ヘリカーゼ阻害剤、HCV NS4B複製因子阻害剤、HCV NS5Bポリメラーゼ阻害剤、HCV侵入阻害剤、HCV配列内リボソーム進入部位阻害剤、ミクロソームトリグリセリド輸送タンパク質阻害剤、  
- グルコシダーゼ阻害剤、カスパーゼ阻害剤、シクロフィリン阻害剤、免疫モジュレーター、代謝経路阻害剤、インターフェロン、及びヌクレオシド類似体からなる群から選択される1種以上の追加の治療剤(以下、化合物B)、並びに1種以上の薬学的に許容される担体、希釈剤又は賦形剤を含む医薬組成物をさらに提供する。場合により、こうした医薬組成物は、HCV NS2プロテアーゼ阻害剤、HCV NS3/4Aプロテアーゼ阻害剤、HCV NS3ヘリカーゼ阻害剤、HCV NS4B複製因子阻害剤、HCV NS5Bポリメラーゼ阻害剤、HCV侵入阻害剤、HCV配列内リボソーム進入部位阻害剤、ミクロソームトリグリセリド輸送タンパク質阻害剤、  
- グルコシダーゼ阻害剤、カスパーゼ阻害剤、シクロフィリン阻害剤、免疫モジュレーター、代謝経路阻害剤、インターフェロン、及びヌクレオシド類似体からなる群から独立して選択される1種以上の追加の治療剤(単数又は複数)(以下、化合物C、化合物D等)をさらに含むことができる。担体(単数又は複数)、希釈剤(単数又は複数)又は賦形剤(単数又は複数)は、医薬配合ができるとともにそのレシピエントに有害でない、配合物の他の成分と適合性があるという意味で許容されなければならない。本発明の別の態様によると、化合物A及び化合物Bと、1種以上の薬学的に許容される担体、希釈剤又は賦形剤とを添加混合することを含む、医薬組成物の調製のためのプロセスも提供される。用いる医薬組成物のこうした構成要素は、別々の医薬組合せ中に存在するか、又は1種の医薬組成物中に一緒に配合することができる。したがって、本発明は、その1種には化合物A及び1種以上の薬学的に許容される担体、希釈剤又は賦形剤が含まれる医薬組成物、並びに化合物B及び1種以上の薬学的に許容される担体、希釈剤又は賦形剤を含有する医薬組成物の組合せをさらに提供する。場合により、医薬組成物の組合せは、その1種には化合物C及び1種以上の薬学的に許容される担体、希釈剤又は賦形剤が含まれる1種以上の追加の医薬組成物、並びに場合により化合物D及び1種以上の薬学的に許容される担体、希釈剤又は賦形剤が含まれる別の医薬組成物をさらに含むことができる。

## 【0145】

医薬組成物は、単位用量当たりの活性成分の所定量を含有する単位用量形態で存在することができる。当業者に知られている通り、用量当たりの活性成分の量は、治療される状態、投与の経路、並びに患者の年齢、体重及び状態に依存する。好ましい単位投与量組成物は、活性成分の日用量もしくはサブ用量、又はその適切な画分を含有するものである。さらに、こうした医薬組成物は、調剤技術においてよく知られている方法のいずれかによって調製することができる。

## 【0146】

化合物A、B、C、D等は、任意の適切な経路によって投与することができる。適当な経路としては、経口、直腸、経鼻、局所(頬側及び舌下を含める)、腔内、及び非経口(皮下、筋肉内、静脈内、皮内、くも膜下腔内、及び硬膜外を含める)が挙げられる。好ましい経路は、例えば組合せのレシピエントの状態とともに変動することができることを認められよう。投与される薬剤の各々は同じ又は異なる経路によって投与することができること、及び化合物の任意の組合せ(例えば、化合物A及びB;化合物A及びC;化合物A、B及びC)は医薬組成物中に一緒に化合することができることも認められよう。

## 【0147】

経口投与用に適応させた医薬組成物は、カプセル剤もしくは錠剤;散剤もしくは顆粒剤;水性又は非水性液体中の溶液もしくは懸濁液;食用の泡もしくはホイップ;又は水中油型液体エマルジョンもしくは油中水型液体エマルジョン等の個別の単位として存在することができる。

10

## 【0148】

例えば、錠剤又はカプセル剤の形態における経口投与に関して、活性薬物構成成分は、エタノール、グリセロール及び水等経口の無毒性の薬学的に許容される不活性な担体と組み合わせることができる。散剤は、化合物を適当な微細サイズに微粉碎すること、及び例えばデンプン又はマンニトールとしての食用炭水化物等同様に微粉碎された医薬担体と混合することによって調製される。香味剤、保存剤、分散化剤及び着色剤も存在することができる。

20

## 【0149】

カプセル剤は、上記されている通りの粉末混合物を調製すること、及び成型ゼラチンシースを充填することによって作製される。コロイド状シリカ、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム又は固体ポリエチレングリコール等流動促進剤及び滑沢剤は、充填作業前に粉末混合物に添加することができる。寒天、炭酸カルシウム又は炭酸ナトリウム等崩壊剤又は可溶化剤を添加することで、カプセル剤が経口摂取され場合に薬物の利用能を改善することもできる。

## 【0150】

錠剤は、例えば、粉末混合物を調製すること、造粒又はスラグ化すること、滑沢剤及び崩壊剤を添加すること、並びに錠剤に加圧することによって製剤化される。これらの剤形において使用される滑沢剤としては、オレイン酸ナトリウム、ステアリン酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、安息香酸ナトリウム、酢酸ナトリウム及び塩化ナトリウム等が挙げられる。崩壊剤としては、限定せずに、デンプン、メチルセルロース、寒天、ベントナイト及びキサンタンガム等が挙げられる。粉末混合物は、上記されている通りの希釈剤又は塩基、並びに場合により、カルボキシメチルセルロース、アルギン酸塩、ゼラチン又はポリビニルピロリドン等の結合剤、パラフィン等の溶解遅延剤、第四級塩等の再吸収促進剤、及び/又はベントナイト、カオリン又は第二リン酸カルシウム等の吸収薬剤と、適当に微粉碎された化合物とを混合することによって調製される。任意選択の成分としては、他の結合剤、例えばデンプン、天然糖、例えばグルコース又はベータ-ラクトース等、コーン甘味料、天然及び合成ガム、例えばアラビアゴム、トラガカント又はアルギン酸ナトリウム等、ポリエチレングリコール、並びにワックス等が挙げられる。粉末混合物は、シロップ、デンプンペースト、アラビアゴム粘液、又はセルロース性もしくはポリマー性材料の溶液等の結合剤を用いること、及びスクリーンに押し通すことで湿式造粒することができる。造粒の代替として、粉末混合物は錠剤機に通すことができ、その結果は顆粒に分解された不完全成型スラグである。顆粒は、滑沢化することで、ステアリン酸、ステアリン酸塩、タルク又は鉱物油の添加の手段によって錠剤形成ダイに張り付くのを防止することができる。滑沢化混合物は次いで錠剤に圧縮される。本発明の化合物は、自由流動性の不活性担体と組み合わせ、造粒又はスラグ化ステップを経ることなく直接錠剤に圧縮することもできる。セラックのシーリングコート、糖又はポリマー性材料のコーティング、及びワックスの光沢コーティングからなる透明又は不透明な保護コーティングが提供さ

30

40

50

れ得る。これらのコーティングに染料を添加することで、異なる単位投与量を区別することができる。

【0151】

溶液剤、シロップ剤及びエリキシル剤等の経口流体は、定められた分量が該化合物の所定量を含有するように投与単位形態で調製することができる。シロップ剤は、該化合物を好適には香味水溶液中に溶解させることによって調製することができ、一方エリキシルは、無毒性のアルコール性ビヒクルの使用を介して調製される。懸濁液剤は、該化合物を無毒性ビヒクル中に分散することによって製剤化することができる。エトキシ化イソステアリルアルコール及びポリオキシエチレンソルビトールエーテル等の可溶化剤及び乳化剤、保存剤、ペパーミント油もしくは天然甘味料等の香味添加物、又はサッカリンもしくは他の人工甘味料等も添加することができる。

10

【0152】

適切な場合、経口投与の組成物はマイクロカプセル化することができる。該組成物は、例えばポリマー又はワックス等の中に粒子状材料をコーティング又は包埋することによって、放出を延長又は持続するように調製することもできる。

【0153】

本発明による使用のための薬剤は、小さい単層小胞、大きい単層小胞及び多層小胞等リポソーム送達系の形態で投与することもできる。リポソームは、コレステロール、ステアリルアミン又はホスファチジルコリン等さまざまなリン脂質から形成することができる。

【0154】

経皮投与用に適応させた医薬組成物は、長期間レシピエントの表皮と密着したままであることを意図された個別のパッチとして存在することができる。例えば、該活性成分は、一般にPharmaceutical Research、3(6)、318(1986)に記載されている通り、イオントフォレーシスによってパッチから送達することができる。

20

【0155】

局所投与用に適応させた医薬組成物は、軟膏剤、クリーム剤、懸濁液剤、ローション剤、粉末剤、溶液剤、ペースト剤、ゲル剤、スプレー剤、エアゾール剤又は油剤として製剤化することができる。

【0156】

非経口投与用に適応させた医薬組成物としては、酸化防止剤、緩衝剤、静菌剤、及び目的のレシピエントの血液と等張の配合物を与える溶質を含有することができる水性及び非水性滅菌注射溶液剤；並びに懸濁化剤及び増粘化剤が含まれ得る水性及び非水性滅菌懸濁液剤が挙げられる。該組成物は、単位用量又は多用量の容器、例えば密封されたアンプル及びバイアル中に存在することができ、使用の直前に滅菌液体担体、例えば注射用の水の添加のみを必要とする凍結乾燥(凍結乾燥させた)状態で貯蔵することができる。即時注射溶液及び懸濁液剤は、滅菌の粉末、顆粒及び錠剤から調製することができる。

30

【0157】

特に上に記述されている成分に加えて、該組成物には、当該の配合物の型を考慮した当技術分野において従来の他の薬剤を含むことができ、例えば経口投与に適当なものとしては香味剤が挙げられることが理解されるべきである。

40

【0158】

化合物A及びBは、両化合物を含める単位医薬組成物中に同時に投与することによって、本発明による組合せ中に用いることができる。別法として、該組合せは、各々が化合物A及びBの一方を含めた別々の医薬組成物中で、例えば化合物A又は化合物Bが最初に投与され、他方が二番目に投与される逐次方式で、別々に投与することができる。こうした逐次投与は時間的に近い(例えば同時に)、又は時間的に離れていてよい。さらに、該化合物が同じ剤形で投与されるかどうかは問題ではなく、例えば1種の化合物は非経口に投与することができ、他方の化合物は経口的に投与することができる。好適には、両化合物は経口的に投与される。場合により、化合物Cは、化合物A及びBのいずれか又は両方と組み合わせて投与することができるか、又は別々の医薬組成物中で別々に投与することができる。

50

化合物Cは、化合物A及びBのいずれか又は両方と同時に投与することができるか、又は化合物A及びBのいずれか又は両方に対して逐次方式で投与することができる。場合により、化合物Dは、化合物A、B及びCのいずれか又は全てと組み合わせて投与することができるか、又は別々の医薬組成物中で別々に投与することができる。化合物Dは、化合物A、B及びCのいずれか又は全てと同時に投与することができるか、又は化合物A、B及びCのいずれか又は全てに対して逐次方式で投与することができる。

【0159】

したがって、一実施形態において、化合物Aの1以上の用量は、化合物Bの1以上の用量と同時に又は別々に投与される。別段に定義されていない限り、本明細書に記載されている全ての投薬プロトコールにおいて、投与される化合物のレジメンは治療の開始で始まり治療の終了で終えなければならないということはなく、両化合物が投与される連続日数及び構成成分化合物の1種のみが投与される任意選択の連続日数、又は投与される化合物の量を含める表示の投薬プロトコールが治療の過程中的ある時点で発生することのみが必要とされる。

10

【0160】

一実施形態において、化合物Aの複数用量は、化合物Bの複数用量と同時に又は別々に投与される。

【0161】

別の実施形態において、化合物Aの複数用量は、化合物Bの1用量と同時に又は別々に投与される。

20

【0162】

別の実施形態において、化合物Aの1用量は、化合物Bの複数用量と同時に又は別々に投与される。

【0163】

別の実施形態において、化合物Aの1用量は、化合物Bの1用量と同時に又は別々に投与される。

【0164】

全ての上記実施形態において、化合物Aが最初に投与されよいか、又は化合物Bが最初に投与されてよい。

【0165】

30

該組合せは、組合せキットとして存在することができる。本明細書で使用される場合の「組合せキット」又は「部分のキット」という用語によって、本発明による化合物A及び化合物Bを投与するために使用される単数又は複数の医薬組成物が意味される。場合により、該キットは、化合物C及び場合により化合物Dを投与するために使用される単数又は複数の医薬組成物をさらに含むことができる。化合物A及び化合物Bが同時に投与される場合、組合せキットは、化合物A及び化合物Bを錠剤等の単一の医薬組成物中に、又は別々の医薬組成物中に含有することができる。場合により、キットは、化合物A、B、及びCを錠剤等の単一の医薬組成物中に、又は化合物A、B及びCの任意の2種を単一の医薬組成物中に、又は化合物A、B及びCの各々を別々の医薬組成物中に含有することができる。場合により、キットは、化合物A、B、C及びDを錠剤等の単一の医薬組成物中に、又は化合物A、B、C及びDの任意の3種を単一の医薬組成物中に、又は化合物A、B、C及びDの任意の2種を単一の医薬組成物中に、又は化合物A、B、C及びDの各々を別々の医薬組成物中に含有することができる。化合物A及びBが同時に投与されない場合、組合せキットは、化合物A及び化合物Bを単一のパッケージ中の別々の医薬組成物中に、又は化合物A及び化合物Bを別々のパッケージ中の別々の医薬組成物中のいずれかに含有する。場合により、キットは、化合物A、B、及びCを、単一のパッケージ中又は別々のパッケージ中のいずれかの別々の医薬組成物中に含有することができる。場合により、キットは、化合物A、B、C及びDを、単一のパッケージ中又は別々のパッケージ中のいずれかの別々の医薬組成物中に含有することができる。

40

【0166】

50

本発明の一実施形態において、構成成分：

薬学的に許容される賦形剤、希釈剤又は担体と会合した化合物A、及び

薬学的に許容される賦形剤、希釈剤又は担体と会合した化合物B

を含む部分のキットが提供される。

【0167】

本発明の別の実施形態において、構成成分：

薬学的に許容される賦形剤、希釈剤又は担体と会合した化合物A、及び

薬学的に許容される賦形剤、希釈剤又は担体と会合した化合物B

を含む部分のキットが提供され、ここで、該構成成分は逐次投与、別投与及び/又は同時投与に相当である形態で提供される。

10

【0168】

本発明の別の実施形態において、構成成分：

薬学的に許容される賦形剤、希釈剤又は担体と会合した化合物Aを含む第1容器、並びに

薬学的に許容される賦形剤、希釈剤又は担体と会合した化合物Bを含む第2容器、及び前

記第1及び第2の容器を含有するための容器手段

を含む部分のキットが提供される。

【0169】

本発明の別の実施形態において、構成成分：

薬学的に許容される賦形剤、希釈剤又は担体と会合した化合物A、

薬学的に許容される賦形剤、希釈剤又は担体と会合した化合物B、及び

薬学的に許容される賦形剤、希釈剤又は担体と会合した化合物C

を含む部分のキットが提供される。

20

【0170】

本発明の別の実施形態において、構成成分：

薬学的に許容される賦形剤、希釈剤又は担体と会合した化合物A、

薬学的に許容される賦形剤、希釈剤又は担体と会合した化合物B、及び

薬学的に許容される賦形剤、希釈剤又は担体と会合した化合物C

を含む部分のキットが提供され、ここで、該構成成分は逐次投与、別投与及び/又は同時投与に相当である形態で提供される。

30

【0171】

本発明の別の実施形態において、構成成分：

薬学的に許容される賦形剤、希釈剤又は担体と会合した化合物Aを含む第1容器

薬学的に許容される賦形剤、希釈剤又は担体と会合した化合物Bを含む第2容器、及び

薬学的に許容される賦形剤、希釈剤又は担体と会合した化合物Cを含む第3容器、並びに

前記第1、第2及び第3の容器を含有するための容器手段

を含む部分のキットが提供される。

【0172】

本発明の別の実施形態において、構成成分：

薬学的に許容される賦形剤、希釈剤又は担体と会合した化合物A、

薬学的に許容される賦形剤、希釈剤又は担体と会合した化合物B、

薬学的に許容される賦形剤、希釈剤又は担体と会合した化合物C、及び

薬学的に許容される賦形剤、希釈剤又は担体と会合した化合物D

を含む部分のキットが提供される。

40

【0173】

本発明の別の実施形態において、構成成分：

薬学的に許容される賦形剤、希釈剤又は担体と会合した化合物A、

薬学的に許容される賦形剤、希釈剤又は担体と会合した化合物B、

薬学的に許容される賦形剤、希釈剤又は担体と会合した化合物C、及び

薬学的に許容される賦形剤、希釈剤又は担体と会合した化合物D

を含む部分のキットが提供され、ここで、該構成成分は逐次投与、別投与及び/又は同時

50

投与に相当である形態で提供される。

【0174】

本発明の別の実施形態において、構成成分：

薬学的に許容される賦形剤、希釈剤又は担体と会合した化合物Aを含む第1容器、

薬学的に許容される賦形剤、希釈剤又は担体と会合した化合物Bを含む第2容器、

薬学的に許容される賦形剤、希釈剤又は担体と会合した化合物Cを含む第3容器、及び

薬学的に許容される賦形剤、希釈剤又は担体と会合した化合物Dを含む第4容器、並びに前記第1、第2、第3及び第4の容器を含有する容器手段を含む部分のキットが提供される。

【0175】

好適には、この発明の組合せは、「指定期間」内に投与される。本明細書で使用される場合の「指定期間」という用語によって、例えば、化合物A及び化合物Bの一方の投与と化合物A及び化合物Bの他方の投与との間の時間間隔が意味される。別段に定義されていない限り、指定期間には同時投与が含まれ得る。化合物A及び化合物Bが1日1回投与される場合、指定期間は、単一の日のうちの化合物A及び化合物Bの投与を指す。一方又は両方の化合物が1日1回を超えて投与される場合の指定期間は、特定の日における各化合物の最初の投与に基づいて算出される。指定期間を算出する場合に、特定の日の中の最初の投与に続く本発明の化合物の全ての投与は考えられていない。

【0176】

好適には、該化合物が「指定期間」内に投与され、且つ同時に投与されないならば、それらは互いに約24時間以内に投与され、この場合、指定期間は約24時間であり；好適には、それらは互いに約12時間以内に投与され、この場合、指定期間は約12時間であり；好適には、それらは互いに約11時間以内に投与され、この場合、指定期間は約11時間であり；好適には、それらは互いに約10時間以内に投与され、この場合、指定期間は約10時間であり；好適には、それらは互いに約9時間以内に投与され、この場合、指定期間は約9時間であり；好適には、それらは互いに約8時間以内に投与され、この場合、指定期間は約8時間であり；好適には、それらは互いに約7時間以内に投与され、この場合、指定期間は約7時間であり；好適には、それらは互いに約6時間以内に投与され、この場合、指定期間は約6時間であり；好適には、それらは互いに約5時間以内に投与され、この場合、指定期間は約5時間であり；好適には、それらは互いに約4時間以内に投与され、この場合、指定期間は約4時間であり；好適には、それらは互いに約3時間以内に投与され、この場合、指定期間は約3時間であり；好適には、それらは互いに約2時間以内に投与され、この場合、指定期間は約2時間であり；好適には、それらは互いに約1時間以内に投与され、この場合、指定期間は約1時間である。本明細書で使用される場合、約45分未満離れる化合物A及び化合物Bの投与は同時投与と考えられている。

【0177】

好適には、本発明の組合せは「指定期間」の間に投与される場合、該化合物は「時間の持続期間」の間同時投与される。本明細書で使用される場合の「時間の持続期間」という用語によって、本発明の化合物の各々が、表示されている連続日数の間投与されることが意味される。

【0178】

「指定期間」投与に関し、好適には、該化合物の各々は指定期間内に少なくとも1日間投与され、この場合、時間の持続期間は少なくとも1日であり；好適には、治療の過程中、該化合物の各々は指定期間内に少なくとも連続3日間投与され、この場合、時間の持続期間は少なくとも3日であり；好適には、治療の過程中、該化合物の各々は指定期間内に少なくとも連続5日間投与され、この場合、時間の持続期間は少なくとも5日であり；好適には、治療の過程中、該化合物の各々は指定期間内に少なくとも連続7日間投与され、この場合、時間の持続期間は少なくとも7日であり；好適には、治療の過程中、該化合物の各々は指定期間内に少なくとも連続14日間投与され、この場合、時間の持続期間は少なくとも14日であり；好適には、治療の過程中、該化合物の各々は指定期間内に少なくとも連続30日

10

20

30

40

50

間投与され、この場合、時間の持続期間は少なくとも30日であり;好適には、治療の過程中、該化合物の各々は指定期間内に少なくとも連続60日間投与され、この場合、時間の持続期間は少なくとも60日であり;好適には、治療の過程中、該化合物の各々は指定期間内に少なくとも連続90日間投与され、この場合、時間の持続期間は少なくとも90日であり;好適には、治療の過程中、該化合物の各々は指定期間内に少なくとも連続180日間投与され、この場合、時間の持続期間は少なくとも180日であり;好適には、治療の過程中、該化合物の各々は指定期間内に少なくとも連続365日間投与され、この場合、時間の持続期間は少なくとも365日である。

【0179】

さらに「指定期間」投与に関し、好適には、治療の過程中、化合物A及び化合物Bは指定期間内に7日の期間をかけて1日から4日間投与され、7日の期間の他日中に、化合物Aは単独で、又は場合により化合物C及び場合により化合物Dとともに投与される。好適には、この7日プロトコールは、2サイクル又は14日間;好適には4サイクル又は28日間;好適には12サイクル又は84日間;好適には連続的投与の間反復される。

10

【0180】

好適には、治療の過程中、化合物A及び化合物Bは、指定期間内に7日の期間中1日間投与され、7日の期間の他日中に、化合物Aは単独で、又は場合により化合物C及び場合により化合物Dとともに投与される。好適には、この7日プロトコールは、2サイクル又は14日間;好適には4サイクル又は28日間;好適には12サイクル又は84日間;好適には連続的投与の間反復される。

20

【0181】

好適には、化合物が「指定期間」中に投与されないならば、それらは逐次に投与される。本明細書で使用される場合の「逐次投与」及びその派生語という用語によって、化合物A及び化合物Bの一方が連続2日間以上投与され、化合物A及び化合物Bの他方が引き続いて連続2日間以上投与されることが意味される。その上、本明細書において企図されるのは、化合物A及び化合物Bの一方及び化合物A及び化合物Bの他方の逐次投与の間に用いられる休薬日である。本明細書で使用される場合、休薬日は、化合物A及び化合物Bの一方の逐次投与後、並びに化合物A及び化合物Bの他方の投与前の数日の期間であり、ここでは化合物Aも化合物Bも投与されない。好適には、休薬日は、1日、2日、3日、4日、5日、6日、7日、8日、9日、10日、11日、12日、13日及び14日から選択される数日の期間である。

30

【0182】

逐次投与に関し、好適には、化合物A及び化合物Bの一方が連続2日から30日間投与され、続いて任意選択の休薬日、続いて化合物A及び化合物Bの他方が連続2日から30日間投与される。好適には、化合物A及び化合物Bの一方が連続2日から21日間投与され、続いて任意選択の休薬日、続いて化合物A及び化合物Bの他方が連続2日から21日間投与される。好適には、化合物A及び化合物Bの一方が連続2日から14日間投与され、続いて1日から14日の休薬日、続いて化合物A及び化合物Bの他方が連続2日から14日間投与される。好適には、化合物A及び化合物Bの一方が連続3日から7日間投与され、続いて3日から10日の休薬日、続いて化合物A及び化合物Bの他方が連続3日から7日間投与される。

40

【0183】

好適には、化合物Bが順序の最初に投与され、続いて任意選択の休薬日、続いて化合物Aが投与される。好適には、化合物Bが連続2日から21日間投与され、続いて任意選択の休薬日、続いて化合物Aが連続2日から21日間投与される。好適には、化合物Bが連続3日から21日間投与され、続いて1日から14日の休薬日、続いて化合物Aが連続3日から21日間投与される。好適には、化合物Bが連続3日から21日間投与され、続いて3日から14日の休薬日、続いて化合物Aが連続3日から21日間投与される。

【0184】

好適には、化合物Aが順序の最初に投与され、続いて任意選択の休薬日、続いて化合物Bが投与される。好適には、化合物Aが連続2日から21日間投与され、続いて任意選択の休薬日、続いて化合物Bが連続2日から21日間投与される。好適には、化合物Aが連続3日から21

50



日間投与され、続いて1日から14日の休薬日、続いて化合物Bが連続3日から21日間投与される。好適には、化合物Aが連続3日から21日間投与され、続いて3日から14日の休薬日、続いて化合物Bが連続3日から21日間投与される。

【0185】

「指定期間」投与及び「逐次」投与の後に反復投薬を続けることができるか、又は交互投薬プロトコルを続けることができ、休薬日は反復投薬もしくは交互投薬プロトコルに先行してもよいと理解される。

【0186】

好適には、本発明による組合せの一部として投与される(非塩/非溶媒和の量の重量に基づく)化合物Aの量は、1日当たりレシピエント(例えばヒト)の1キログラム体重当たり0.01 mgから100mgの範囲であり;好適には、該量は1日当たり1キログラム体重当たり0.1mgから30mgの範囲で選択され;好適には、該量は1日当たり1キログラム体重当たり0.1mgから10mgの範囲で選択され;好適には、該量は1日当たり1キログラム体重当たり0.5mgから10mgの範囲で選択される。所望の用量は、当日全体にわたり適切な間隔で投与される1、2、3、4、5、6又はそれ以上のサブ用量として存在することができる。一部の場合において、所望の用量は、隔日又は他の適切なスケジュール、例えば毎週又は毎月で与えることができる。これらのサブ用量は、例えば単位剤形当たり活性成分0.5mgから100mg、5mgから1000mgもしくは50mgから500mg、又は20mgから500mgを含有する単位剤形で投与することができる。

10

【0187】

以下の非限定的実施例は本発明を説明している。

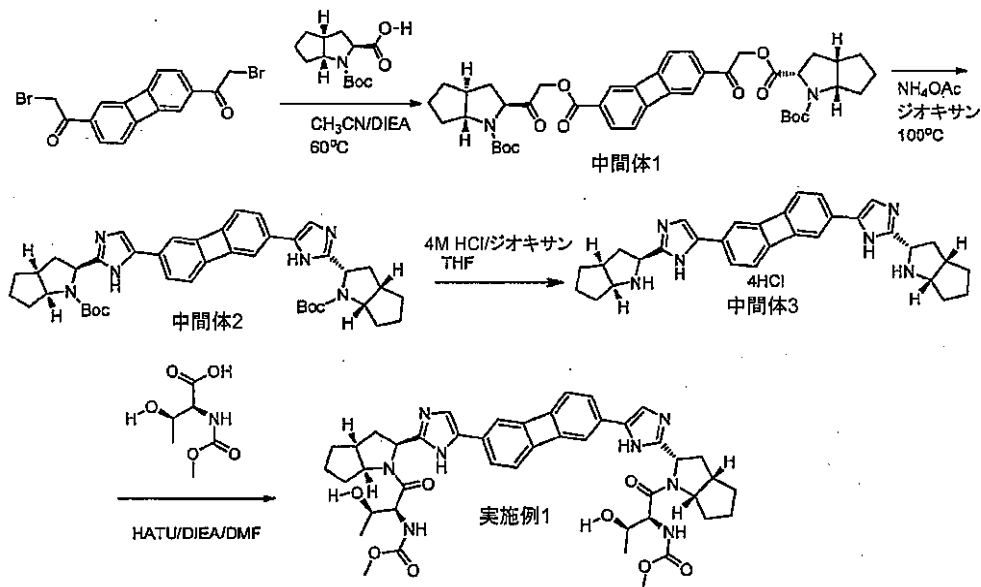
20

【実施例】

【0188】

実施例1の調製

【化37】



30

40

【0189】

中間体1: (2S,2'S,3aS,3a'S,6aS,6a'S)-0'2,02-(ピフェニレン-2,6-ジイルビス(2-オキソエタン-2,1-ジイル)) 1-ジ-tert-ブチルビス(ヘキサヒドロシクロペンタ[b]ピロール-1,2(2H)-ジカルボキシレート)

1,1'-(2,6-ジフェニレンジイル)ビス(2-プロモエタノン) (1.5g、1.90mmol)を、アセトニトリル(10mL)中に溶解させた。(2S,3aS,6aS)-1-(tert-ブトキシカルボニル)オクタヒドロシクロペンタ[b]ピロール-2-カルボン酸(1.215g、4.76mmol)及びDIEA (1mL、5.71mmol)を添加し、溶液を65 で4時間攪拌した。固体材料を濾過し、溶媒を蒸発させることで粗化合物が得られ、これを、シリカカートリッジ40gを使用する iscoカラムによって、ヘキ

50

サン/酢酸エチル(増加勾配0%から100%のEA)を用いて精製した。

【0190】

収率: 92%; ES LC-MS  $m/z = 743$  (M+H)<sup>+</sup>;

<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 7.70(m, 2H), 7.40(m, 2H), 7.06(m, 2H), 5.49(s, 4H), 4.39(m, 2H), 4.10(m, 2H), 2.67(m, 3H), 2.45(m, 1H), 2.33(m, 1H), 1.83-2.02(m, 3H), 1.73-1.82(m, 3H), 1.68(m, 4H), 1.37(m, 21H)。

【0191】

中間体2: (2S,2'S,3aS,3a'S,6aS,6a'S)-ジ-tert-ブチル2,2'-(5,5'-(ビフェニレン-2,6-ジイル)ビス(1H-イミダゾール-5,2-ジイル))ビス(ヘキサヒドロシクロペンタ[b]ピロール-1(2H)-カルボキシレート)

密封チューブ内における1,4-ジオキサン(10mL)中の(2S,2'S,3aS,3a'S,6aS,6a'S)-0'2,02-(ビフェニレン-2,6-ジイル)ビス(2-オキソエタン-2,1-ジイル))1-ジ-tert-ブチルビス(ヘキサヒドロシクロペンタ[b]ピロール-1,2(2H)-ジカルボキシレート)(1.3g、1.750mmol、92%の収率)の攪拌溶液に、酢酸アンモニウム(0.147g、1.904mmol)を添加した。反応混合物を100 で10時間還流した。冷ました後、底部の固体を濾別し、酢酸エチルで洗浄した。濾液を蒸発させ、シリカカートリッジ40gを使用するフラッシュカラムによって、ヘキサン/酢酸エチル(増加勾配0%から100%のEA)で残渣を精製することで、生成物が茶色の固体として得られた。

【0192】

収率: 45%; ES LC-MS  $m/z = 703$  (M+H)<sup>+</sup>;

<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 11.43-12.03(m, 2H), 7.40(m, 2H), 7.19-7.26(m, 2H), 7.09-7.17(m, 2H), 6.69-6.87(m, 2H), 4.81(m, 2H), 4.15(m, 2H), 2.68(m, 2H), 2.30-2.44(m, 2H), 1.87-2.02(m, 3H), 1.83(m, 3H), 1.63(m, 4H), 1.45(m, 9H), 1.28-1.38(m, 4H), 1.24(m, 9H)。

【0193】

中間体3: 2,6-ビス(2-((2S,3aS,6aS)-オクタヒドロシクロペンタ[b]ピロール-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)ビフェニレンテトラヒドロクロリド

テトラヒドロフラン(THF)(2mL)中の(2S,2'S,3aS,3a'S,6aS,6a'S)-ジ-tert-ブチル2,2'-(5,5'-(ビフェニレン-2,6-ジイル)ビス(1H-イミダゾール-5,2-ジイル))ビス(ヘキサヒドロシクロペンタ[b]ピロール-1(2H)-カルボキシレート)(500mg、0.711mmol)に、ジオキサン中のHCl(3.56mL、14.23mmol)をゆっくり添加した。溶液を12時間室温で攪拌し、溶媒を蒸発させ、エーテル(50mL)を添加し、暗茶色の固体を濾過し、ハウスバキューム(2時間)内で乾燥させ、これで該アミンのテトラHCl塩が得られ、これをさらに精製することなく次のステップで使用した。

【0194】

収率: 84%; ES LC-MS  $m/z = 503$  (M+H)<sup>+</sup>;

<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 10.39(m, 2H), 9.51(m, 2H), 7.98(s, 2H), 7.43(d, J=7.3Hz, 2H), 7.31(s, 2H), 6.96(d, J=7.3Hz, 2H), 4.84(m, 2H), 4.17(m, 4H), 2.99(m, 2H), 2.58-2.76(m, 2H), 2.06(m, 3H), 1.87-2.00(m, 1H), 1.75(m, 2H), 1.65(m, 6H)。

【0195】

実施例1: ジメチル((2S,2'S,3R,3'R)-((2S,2'S,3aS,3a'S,6aS,6a'S)-2,2'-(5,5'-(ビフェニレン-2,6-ジイル)ビス(1H-イミダゾール-5,2-ジイル))ビス(ヘキサヒドロシクロペンタ[b]ピロール-2,1(2H)-ジイル))ビス(3-ヒドロキシ-1-オキソブタン-2,1-ジイル))ジカルバメート

N,N-ジメチルホルムアミド(2mL)中の粗製2,6-ビス(2-((2S,3aS,6aS)-オクタヒドロシクロペンタ[b]ピロール-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)ビフェニレン(80mg、0.16mmol)に、(2S,3R)-3-ヒドロキシ-2-((メトキシカルボニル)アミノ)ブタン酸(71mg、0.4mmol)、HATU(60.5mg、0.16mmol)及びDIEA(0.06mL、0.32mmol)を添加し、溶液を室温で4時間攪拌した。反応物を酢酸エチル(5mL)と飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(2mL)との間で分配した。有機相を

10

20

30

40

50

分離し、硫酸ナトリウムで脱水し、真空中で蒸発させることで、粗製生成物が得られ、5%から80%のアセトニトリル/水(0.2%の $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ )で溶出するGilson-HPLC上にてこれを精製することで、純粋な生成物が得られた。

【0196】

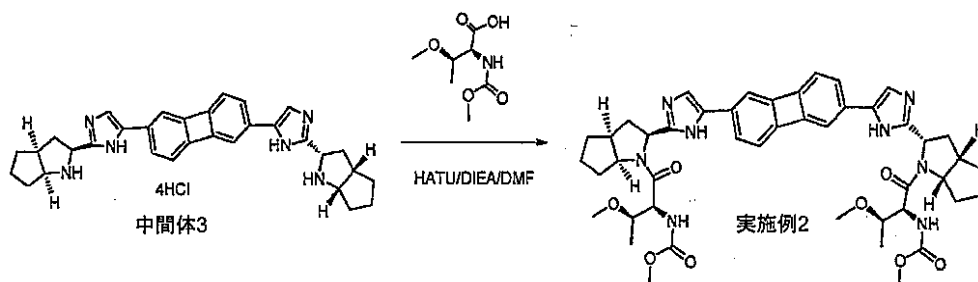
収率: 17%; ES LC-MS  $m/z = 821.3$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ );

$^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) ppm 12.05(m, 1H), 11.65(m, 1H), 7.40(s, 1H), 7.26(m, 2H), 7.20(m, 2H), 7.14(s, 1H), 7.09(s, 1H), 6.73(m, 2H), 5.54(m, 1H), 5.10(m, 2H), 4.80(m, 2H), 4.71(m, 2H), 4.32(m, 1H), 4.19(m, 2H), 3.74(m, 2H), 3.56(s, 6H), 2.77(m, 2H), 2.28-2.45(m, 2H), 2.05(m, 4H), 1.77(m, 4H), 1.53(m, 4H), 0.99-1.13(m, 7H)。

【0197】

実施例2の調製

【化38】



【0198】

実施例2: ジメチル((2S,2'S,3R,3'R)-((2S,2'S,3aS,3a'S,6aS,6a'S)-2,2'-(5,5'-(ピフェニレン-2,6-ジイル)ビス(1H-イミダゾール-5,2-ジイル))ビス(ヘキサヒドロシクロペンタ[b]ピロール-2,1(2H)-ジイル))ビス(3-メトキシ-1-オキソブタン-2,1-ジイル))ジカルバメート

この実施例は、(2S,3R)-3-メトキシ-2-((メトキシカルボニル)アミノ)ブタン酸を使用して、実施例1に関して説明されているものと同様に作製した。

【0199】

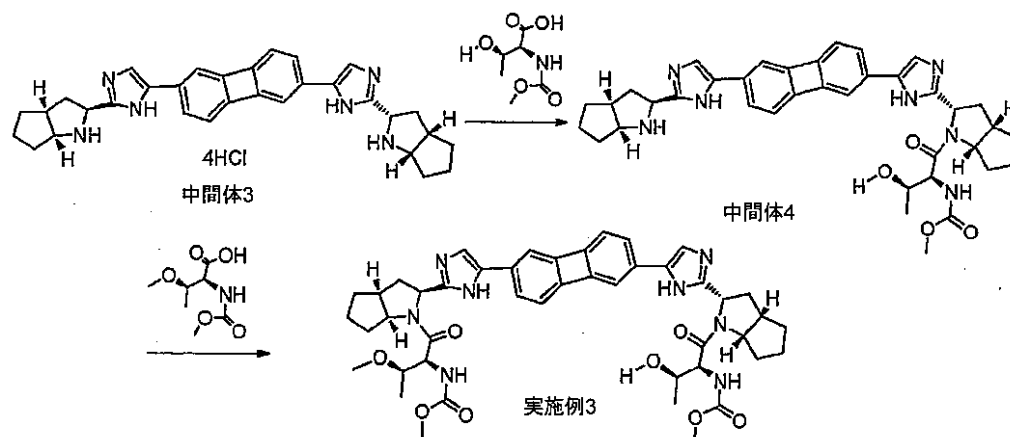
収率: 12%; ES LC-MS  $m/z = 849.4$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ );

$^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) ppm 11.60-12.11(m, 2H), 7.54(m, 2H), 7.39(s, 2H), 7.17(m, 2H), 7.05-7.13(m, 2H), 6.94-7.04(m, 1H), 6.72(m, 2H), 5.07(m, 2H), 4.78(m, 2H), 4.39(m, 1H), 4.25(m, 2H), 3.49-3.58(m, 7H), 3.44(m, 2H), 3.17-3.22(m, 6H), 2.75(m, 2H), 2.29-2.43(m, 2H), 2.09(m, 3H), 1.92-2.03(m, 1H), 1.80-1.89(m, 2H), 1.68-1.79(m, 2H), 1.51(m, 3H), 0.95-1.14(m, 6H)。

【0200】

実施例3の調製

【化39】



## 【0201】

中間体4: メチル((2S,3R)-3-ヒドロキシ-1-((2S,3aS,6aS)-2-(5-(6-(2-((2S,3aS,6aS)-オクタヒドロシクロペンタ[b]ピロール-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)ピフェニレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)ヘキサヒドロシクロペンタ[b]ピロール-1(2H)-イル)-1-オキソブタン-2-イル)カルバメート

この中間体は、(2S,3R)-3-ヒドロキシ-2-((メトキシカルボニル)アミノ)ブタン酸1当量を使用して、実施例1に関して説明されているものと同様に調製した。

## 【0202】

収率: 18%; ES LC-MS  $m/z = 662.3$  (M+H)<sup>+</sup>;

<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 11.53-12.09(m, 2H), 7.41(m, 1H), 7.19(m, 5H), 6.74(m, 2H), 5.10(s, 1H), 4.71(s, 1H), 4.19(s, 1H), 3.98(m, 1H), 3.80-3.93(m, 1H), 3.67-3.78(m, 1H), 3.60-3.68(m, 1H), 3.56(s, 3H), 2.69(m, 1H), 2.54-2.60(m, 2H), 2.35(m, 2H), 2.19-2.31(m, 1H), 2.07(m, 2H), 1.78(m, 3H), 1.48(m, 8H), 1.07(m, 4H)。

10

## 【0203】

実施例3: メチル[(1S,2R)-1-{[(2S,3aS,6aS)-2-[4-(6-{2-[(2S,3aS,6aS)-1-((2S,3R)-3-ヒドロキシ-2-[(メチルオキシ)カルボニル]アミノ]ブタノイル)オクタヒドロシクロペンタ[b]ピロール-2-イル]-1H-イミダゾール-4-イル}-2-ピフェニレン)-1H-イミダゾール-2-イル]ヘキサヒドロシクロペンタ[b]ピロール-1(2H)-イル]カルボニル}-2-(メチルオキシ)プロピル]カルバメート

20

この実施例は、(2S,3R)-3-メトキシ-2-((メトキシカルボニル)アミノ)ブタン酸を使用して、実施例1に関して説明されているものと同様に作製した。

## 【0204】

収率: 14%; ES LC-MS  $m/z = 835.4$  (M+H)<sup>+</sup>;

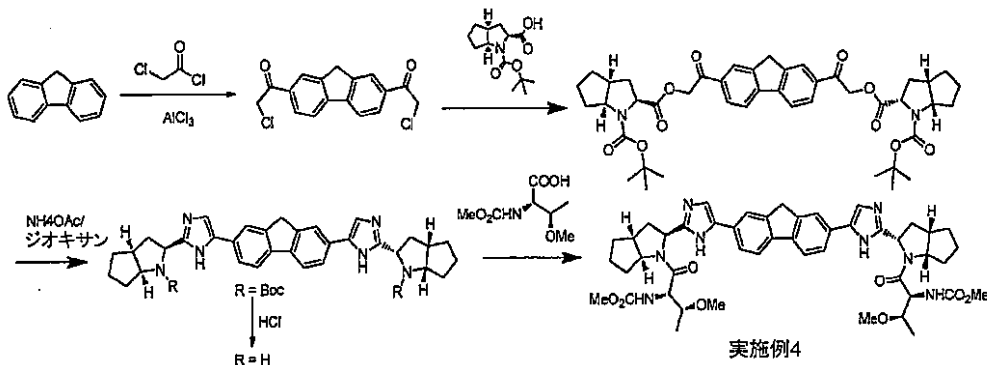
<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 11.50-12.15(m, 2H), 7.55(m, 1H), 7.41(s, 1H), 7.19-7.35(m, 3H), 7.09(s, 1H), 6.74(m, 2H), 5.09(m, 1H), 4.80(m, 1H), 4.65-4.76(m, 1H), 4.42(m, 1H), 4.28(s, 1H), 4.13-4.25(m, 1H), 3.82-4.10(m, 1H), 3.74(m, 1H), 3.56(s, 6H), 3.40(s, 2H), 3.36-3.38(m, 2H), 3.24-3.32(m, 2H), 3.17-3.24(m, 1H), 2.75(s, 2H), 2.57(m, 1H), 2.47(m, 1H), 2.35(m, 1H), 2.09(s, 3H), 2.01(s, 1H), 1.77(m, 4H), 1.54(m, 4H), 1.21(s, 1H), 1.07(m, 5H)。

30

## 【0205】

実施例4の調製

## 【化40】



40

## 【0206】

1,1'-(9H-フルオレン-2,7-ジイル)ビス(2-クロロエタン)

ジクロロメタン(DCM) (20mL)中の2-クロロアセチルクロリド(1.589mL、19.97mmol)及び三塩化アルミニウム(2.66g、19.97mmol)の攪拌溶液に、ジクロロメタン(DCM) (20mL)中の9H-フルオレン(0.83g、4.99mmol)を滴下により5分かけて室温で添加し、2時間攪拌したまま放置した。反応混合物を次いで、-5℃に冷蔵したメタノール(50mL)及びH<sub>2</sub>O (50mL)の混合物に添加した。スラリーを周囲温度に温め、30~60分間攪拌し、固体を回収した。固体

50

をH<sub>2</sub>Oでよく洗浄し、50～60 で恒量まで乾燥させた。

【0207】

収率：1g、54.6%；ES LC-MS m/z = 320.7 (M+H<sup>+</sup>)；

<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 8.26(s, 2H), 8.22(d, J=8.0Hz, 2H), 8.09(d, J=8.0Hz, 2H), 5.27(s, 4H), 4.14(s, 2H)。

【0208】

(2S,2'S,3aS,3a'S,6aS,6a'S)-O'2,02-((9H-フルオレン-2,7-ジイル)ビス(2-オキシエタン-2,1-ジイル)) 1-ジ-tert-ブチルビス(ヘキサヒドロシクロペンタ[b]ピロール-1,2(2H)-ジカルボキシレート)

1,1'-(9H-フルオレン-2,7-ジイル)ビス(2-クロロエタノン) (1g、2.73mmol)、アセトニトリル(45mL)中の(2S,3aS,6aS)-1-(tert-ブトキシカルボニル)オクタヒドロシクロペンタ[b]ピロール-2-カルボン酸(1.461g、5.72mmol)、及びDIPEA (2.86mL、16.35mmol)を混合し、6時間70 で攪拌した。反応混合物を次いで濾過することで、不溶性の固体を除去し、これを追加のアセトニトリル(2×5mL)で洗浄した。有機混合物を約20mLに低減し、素早く攪拌するH<sub>2</sub>O (100mL)に添加した。その結果として得られたスラリーを0～5 に冷却し、2時間熟成した。固体を濾過によって回収し、H<sub>2</sub>Oで洗浄し、50～60 で恒量まで乾燥させた。

10

【0209】

収率：2.1g、71.3%；ES LC-MS m/z = 755.4 (M-H<sup>+</sup>)。

【0210】

20

(2S,2'S,3aS,3a'S,6aS,6a'S)-ジ-tert-ブチル2,2'-(5,5'-(9H-フルオレン-2,7-ジイル)ビス(1H-イミダゾール-5,2-ジイル))ビス(ヘキサヒドロシクロペンタ[b]ピロール-1(2H)-カルボキシレート)

乾燥1,4-ジオキサン(18.50mL)中の(2S,2'S,3aS,3a'S,6aS,6a'S)-O'2,02-((9H-フルオレン-2,7-ジイル)ビス(2-オキシエタン-2,1-ジイル)) 1-ジ-tert-ブチルビス(ヘキサヒドロシクロペンタ[b]ピロール-1,2(2H)-ジカルボキシレート) (2g、1.850mmol)の攪拌溶液に、酢酸アンモニウム(3.56g、46.2mmol) (25当量)を添加した。反応物を6時間還流した。反応物をわずかに冷却し、次いで熱濾過し、濃縮した。DCM中のメタノール中0～7%の2Mアンモニアで溶出したシリカゲル上で、この粗原料を精製した。画分を濃縮することで、標題化合物が茶色の固体として得られた。

30

【0211】

収率：900mg、59%；ES LC-MS m/z = 715.4(M-H<sup>+</sup>)。

【0212】

2,7-ビス(2-((2S,3aS,6aS)-オクタヒドロシクロペンタ[b]ピロール-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)-9H-フルオレン、4塩酸塩

乾燥1,4-ジオキサン(10mL)及びメタノール(2mL)中の(2S,2'S,3aS,3a'S,6aS,6a'S)-ジ-tert-ブチル2,2'-(5,5'-(9H-フルオレン-2,7-ジイル)ビス(1H-イミダゾール-5,2-ジイル))ビス(ヘキサヒドロシクロペンタ[b]ピロール-1(2H)-カルボキシレート) (900mg、1.092mmol)の攪拌溶液に、HCl (1,4-ジオキサン中4M、7.59mL、30.4mmol)を添加した。反応物を1時間攪拌し、次いで固体を濾過によって回収した。固体を1,4-ジオキサンで2回及びエーテルで2回洗浄した。固体を乾燥させることで茶色の固体が得られた。

40

【0213】

収率：600mg、83%；ES LC-MS m/z = 517.4 (M+H<sup>+</sup>)；

<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 10.60(br. s., 2H), 10.01(br. s., 2H), 7.93-8.33(m, 8H), 4.97(br. s., 2H), 4.21(br. s. 2H), 4.10(s, 2H), 2.91-3.09(m, 2H), 2.62-2.79(m, 2H), 1.91-2.22(m, 6H), 1.73-1.84(m, 2H), 1.61-1.72(m, 6H)。

【0214】

実施例4: ジメチル((2S,2'S,3R,3'R)-((2S,2'S,3aS,3a'S,6aS,6a'S)-2,2'-(5,5'-(9H-フルオレン-2,7-ジイル)ビス(1H-イミダゾール-5,2-ジイル))ビス(ヘキサヒドロシクロペンタ[b]ピロール-2,1(2H)-ジイル))ビス(3-メトキシ-1-オキソブタン-2,1-ジイル))ジカル

50

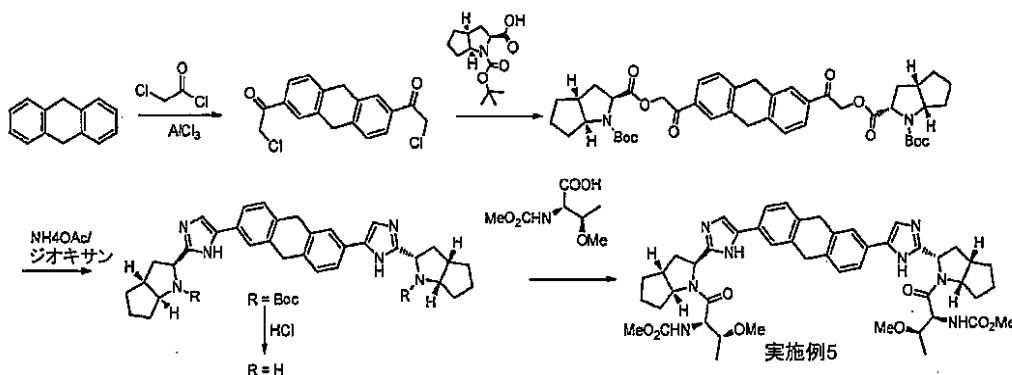
バメート:

エタノール(5.5mL)中の(2S,3R)-3-メトキシ-2-((メトキシカルボニル)アミノ)ブタン酸(177mg、0.928mmol)の攪拌溶液に、DIPEA (0.791mL、4.53mmol)及び2,7-ビス(2-((2S,3aS,6aS)-オクタヒドロシクロペンタ[b]ピロール-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)-9H-フルオレン、4塩酸塩(300mg、0.453mmol)を添加した。これを氷浴中に置き、反応温度を10℃未満に維持しながら酢酸エチル(1.078mL、1.811mmol)中T3P 50%を添加した。反応物を0℃で1時間攪拌した。反応物を濾過し、エタノールを濾液から回転蒸発によって除去した。残渣をEtOAc (20mL)中に溶解し、1M炭酸ナトリウムで2回、塩化アンモニウムで2回、及び次いでブラインで洗浄した。有機物をMg<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で脱水し、濃縮することで、茶色の固体が得られた。DCM中のメタノール中0~7%の2Mアンモニアで溶出したシリカゲル上で、この粗原料を精製した。所望の画分を合わせ、濃縮することで、茶色の固体が得られた。

【0215】

収率: 65mg、15.8%; ES LC-MS m/z = 861.6 (M-H<sup>+</sup>);

<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 11.30-12.49(m, 2H), 6.93-8.00(m, 10H), 5.10(t, J=7.5Hz, 2H), 4.80(q, J=7.6Hz, 2H), 4.33-4.49(m, 1H), 4.15-4.33(m, 2H), 3.83-4.03(m, 2H), 3.50-3.59(m, 8H), 3.12-3.27(m, 6H), 2.58-2.82(m, 2H), 2.30-2.45(m, 2H), 1.97-2.21(m, 4H), 1.69-1.95(m, 4H), 1.43-1.65(m, 4H), 0.95-1.28(m, 7H)。

【0216】実施例5の調製【化41】【0217】1,1'-((9,10-ジヒドロアントラセン-2,6-ジイル)ビス(2-クロロエタノン))

ジクロロメタン(DCM) (50mL)中の2-クロロアセチルクロリド(3.53mL、44.4mmol)及び三塩化アルミニウム(5.92g、44.4mmol)の攪拌溶液に、ジクロロメタン(DCM) (50mL)中の9,10-ジヒドロアントラセン(2g、11.10mmol)を滴下により5分かけて室温で添加し、1時間攪拌したまま放置した。反応混合物を次いで、-5℃に冷蔵されたメタノール(100mL)及びH<sub>2</sub>O (100mL)の混合物に添加した。スラリーを周囲温度に温め、30~60分間攪拌し、固体を回収し、H<sub>2</sub>Oで洗浄し、50~60℃で恒量まで乾燥させた。

【0218】

収率: 2.2g、58.9%; ES LC-MS m/z = 334.9 (M+H<sup>+</sup>);

<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 7.95(s, 2H), 7.83(d, J=7.8Hz, 2H), 7.52(d, 2H), 5.17(s, 4H), 4.08(s, 4H)。

【0219】

(2S,2'S,3aS,3a'S,6aS,6a'S)-1-ジ-tert-ブチル0'2,02-((9,10-ジヒドロアントラセン-2,6-ジイル)ビス(2-オキソエタン-2,1-ジイル))ビス(ヘキサヒドロシクロペンタ[b]ピロール-1,2(2H)-ジカルボキシレート)

1,1'-((9,10-ジヒドロアントラセン-2,6-ジイル)ビス(2-クロロエタノン)) (2g、6.00mmol)、(2S,3aS,6aS)-1-(tert-ブトキシカルボニル)オクタヒドロシクロペンタ[b]ピロール-2-カルボン酸(3.22g、12.60mmol)、及びDIPEA (6.29mL、36.0mmol)を、アセトニトリル(9

0mL) 中で混合し、6時間70 で攪拌した。反応混合物を次いで濾過することで、不溶性の固体を除去し、これを追加のアセトニトリル(2×10mL)で洗浄した。有機混合物を約40mLに低減し、H<sub>2</sub>O (200mL)に添加した。その結果として得られたスラリーを0~5 に冷却し、2時間熟成した。固体を濾過によって回収し、H<sub>2</sub>Oで洗浄し、50~60 で恒量まで乾燥させた。

【0220】

収率: 2.5g、49.2 %; ES LC-MS m/z = 769.3 (M-H<sup>+</sup>)。

【0221】

(2S,2'S,3aS,3a'S,6aS,6a'S)-ジ-tert-ブチル2,2'-(5,5'-(9,10-ジヒドロアントラセン-2,6-ジイル)ビス(1H-イミダゾール-5,2-ジイル))ビス(ヘキサヒドロシクロペンタ[b]ピロール-1(2H)-カルボキシレート)

10

乾燥1,4-ジオキサン(29.5mL)中の(2S,3aS,6aS)-2-(2-(6-(2-(((2R,3aS,6aS)-1-(tert-ブトキシカルボニル)オクタヒドロペンタレン-2-カルボニル)オキシ)アセチル)-9,10-ジヒドロアントラセン-2-イル)-2-オキソエチル) 1-tert-ブチルヘキサヒドロシクロペンタ[b]ピロール-1,2(2H)-ジカルボキシレート(2.5g、2.95mmol)の攪拌溶液に、酢酸アンモニウム(5.69g、73.9mmol)を添加した。反応物を6時間還流した。反応物をわずかに冷却し、次いで熱濾過し、濃縮した。DCM中のメタノール中0~7%の2Mアンモニアで溶出したシリカゲル上で、この粗原料を精製した。清浄した画分を合わせ、濃縮することで、茶色の固体が得られた。

20

【0222】

収率: 400mg、17.78%; ES LC-MS m/z = 731.4(M+H<sup>+</sup>)。

【0223】

2,6-ビス(2-(((2S,3aS,6aS)-オクタヒドロシクロペンタ[b]ピロール-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)-9,10-ジヒドロアントラセン、4塩酸塩

乾燥1,4-ジオキサン(5mL)及びメタノール(1mL)中の(2S,2'S,3aS,3a'S,6aS,6a'S)-ジ-tert-ブチル2,2'-(5,5'-(9,10-ジヒドロアントラセン-2,6-ジイル)ビス(1H-イミダゾール-5,2-ジイル))ビス(ヘキサヒドロシクロペンタ[b]ピロール-1(2H)-カルボキシレート)(400mg、0.547mmol)の攪拌溶液に、HCl (1,4-ジオキサン中4M、3.80mL、15.21mmol)を添加した。反応物を1時間攪拌し、次いで固体を濾過によって回収した。固体を1、4-ジオキサンで2回及びエーテルで2回洗浄した。固体を乾燥させることで、黄色の固体を得た。

30

【0224】

収率: 250mg、66.8%; ES LC-MS m/z = 531.4 (M+H<sup>+</sup>);

<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 10.53(br. s., 2H), 9.81(br. s., 2H), 8.12(s, 2H), 7.90(s, 2H), 7.76(d, J=8.2Hz, 2H), 7.45-7.58(m, 2H), 4.90(br. s., 2H), 4.19(br. s., 2H), 4.02(s, 4H), 2.90-3.04(m, 2H), 2.61-2.75(m, 2H), 1.93-2.17(m, 6H), 1.73-1.84(m, 2H), 1.61-1.71(m, 6H)。

【0225】

実施例5: ジメチル ((2S,2'S,3R,3'R)-((2S,2'S,3aS,3a'S,6aS,6a'S)-2,2'-(5,5'-(9,10-ジヒドロアントラセン-2,6-ジイル)ビス(1H-イミダゾール-5,2-ジイル))ビス(ヘキサヒドロシクロペンタ[b]ピロール-2,1(2H)-ジイル))ビス(3-メトキシ-1-オキソブタン-2,1-ジイル))ジカルバメート:

40

エタノール(5mL)中の(2S,3R)-3-メトキシ-2-((メトキシカルボニル)アミノ)ブタン酸(130mg、0.682mmol)の攪拌溶液に、DIPEA (0.581mL、3.33mmol)及び2,6-ビス(2-(((2S,3aS,6aS)-オクタヒドロシクロペンタ[b]ピロール-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)-9,10-ジヒドロアントラセン、4塩酸塩(225mg、0.333mmol)を添加した。これを氷浴中に置き、反応温度を10 未満に維持しながら酢酸エチル(0.792mL、1.330mmol)中のT3P 50%をゆっくり添加した。反応物を0 で1時間攪拌した。反応物を濾過し、エタノールを濾液から回転蒸発によって除去した。残渣をEtOAc (20mL)中に溶解さ、1M炭酸ナトリウムで2回、飽和塩化アンモニウムで2回、及び次いでブラインで洗浄した。有機物をMg<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で脱水し、濃縮することで、淡黄色の固体が得られた。DCM中のメタノール中0~7%の2Mアンモニアで溶

50

出したシリカゲル上で、この粗原料を精製した。所望の画分を合わせ、濃縮することで、淡黄色の固体が得られた。

【0226】

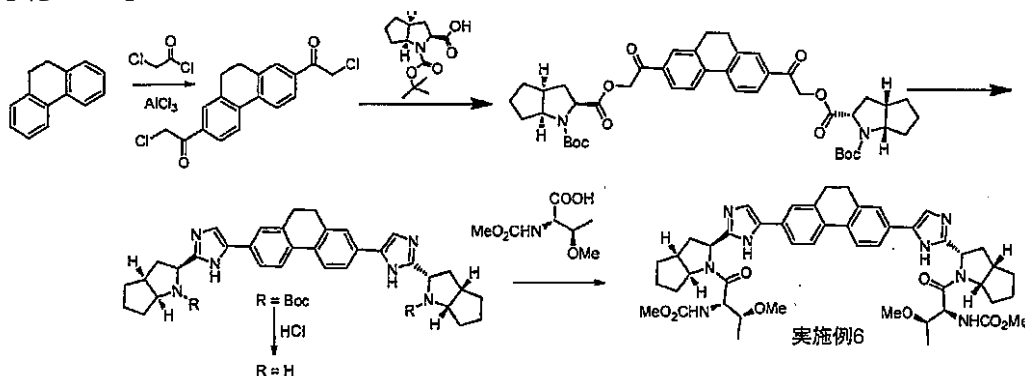
収率: 29mg - 9.45%; ES LC-MS  $m/z$  = 875.4 ( $M-H^+$ );

$^1H$  NMR(400MHz, DMSO- $d_6$ ) ppm 11.96-12.21(m, 1H), 11.66(br. s., 1H), 6.93-7.75(m, 10H), 5.06-5.18(m, 2H), 4.71-4.89(m, 2H), 4.16-4.34(m, 2H), 3.84-3.95(m, 4H), 3.65(s, 1H), 3.52-3.60(m, 9H), 3.24-3.27(m, 1H), 3.18-3.22(m, 4H), 2.75(br. s., 2H), 2.31-2.43(m, 2H), 1.97-2.20(m, 4H), 1.70-1.95(m, 4H), 1.41-1.68(m, 4H), 0.97-1.27(m, 7H)。

【0227】

実施例6の調製

【化42】



【0228】

1,1'-(9,10-ジヒドロフェナントレン-2,7-ジイル)ビス(2-クロロエタノン)

1,2-ジクロロエタン(DCE) (20mL)中の2-クロロアセチルクロリド(1.765mL、22.19mmol)及び三塩化アルミニウム(2.96g、22.19mmol)の攪拌溶液に、1,2-ジクロロエタン(DCE) (20mL)中の9,10-ジヒドロフェナントレン(1g、5.55mmol)を滴下により5分かけて室温で添加し、反応混合物を1時間室温で及び1時間60 で攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、次いでメタノール(50mL)及び $H_2O$  (50mL)の混合物に添加し、-5 に冷蔵した。スラリーを周囲温度に温め、30~60分間攪拌し、固体を回収した。固体を $H_2O$ でよく洗浄し、50~60 で恒量まで乾燥させた。

【0229】

収率: 500mg、26.5%; ES LC-MS  $m/z$  = 333.2 ( $M+H^+$ );

$^1H$  NMR(400MHz, DMSO- $d_6$ ) ppm 8.09-8.14(m, 2H), 7.92-7.99(m, 4H), 5.24(s, 4H), 2.95(s, 4H)。

【0230】

(2S,2'S,3aS,3a'S,6aS,6a'S)-1-ジ-tert-ブチル0'2,02-((9,10-ジヒドロフェナントレン-2,7-ジイル)ビス(2-オキソエタン-2,1-ジイル))ビス(ヘキサヒドロシクロペンタ[b]ピロール-1,2(2H)-ジカルボキシレート)

1,1'-(9,10-ジヒドロフェナントレン-2,7-ジイル)ビス(2-クロロエタノン) (500mg、1.501mmol)、(2S,3aS,6aS)-1-(tert-ブトキシカルボニル)オクタヒドロシクロペンタ[b]ピロール-2-カルボン酸(805mg、3.15mmol)及びDIPEA (1.572mL、9.00mmol)を、アセトニトリル(22mL)中で混合し、6時間70 で攪拌した。反応混合物を次いで濾過することで、不溶性の固体を除去し、これを追加のアセトニトリル(2×5mL)で洗浄した。有機混合物を約10mLに低減し、 $H_2O$  (50mL)に添加した。その結果として得られたスラリーを0~5 に冷却し、2時間熟成した。固体を濾過によって回収し、 $H_2O$ で洗浄し、50~60 で恒量まで乾燥させた。

【0231】

収率: 1g、86 %; ES LC-MS  $m/z$  = 771.3 ( $M+H^+$ )。

【0232】

10

20

30

40

50



(2S,2'S,3aS,3a'S,6aS,6a'S)-ジ-tert-ブチル2,2'-(5,5'-(9,10-ジヒドロフェナントレン-2,7-ジイル)ビス(1H-イミダゾール-5,2-ジイル))ビス(ヘキサヒドロシクロペンタ[b]ピロール-1(2H)-カルボキシレート)

乾燥1,4-ジオキサン(12.97mL)中の(2S,2'S,3aS,3a'S,6aS,6a'S)-1-ジ-tert-ブチル0'2,02-((9,10-ジヒドロフェナントレン-2,7-ジイル)ビス(2-オキソエタン-2,1-ジイル))ビス(ヘキサヒドロシクロペンタ[b]ピロール-1,2(2H)-ジカルボキシレート)(1.0g、1.297mmol)の攪拌溶液に、酢酸アンモニウム(2.500g、32.4mmol)(25当量)を添加した。反応物を6時間還流した。反応物をわずかに冷却し、次いで熱濾過し、濃縮することで、茶色の固体が得られた。DCM中のメタノール中0~7%の2Mアンモニアで溶出したシリカゲル上で、この粗原料を精製した。清浄した画分を合わせ、濃縮することで、茶色の固体が得られた。

10

【0233】

収率: 800mg - 81%; ES LC-MS  $m/z$  = 731.4( $M+H^+$ )。

【0234】

2,7-ビス(2-((2S,3aS,6aS)-オクタヒドロシクロペンタ[b]ピロール-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)-9,10-ジヒドロフェナントレン、4塩酸塩

乾燥1,4-ジオキサン(10mL)及びメタノール(2.000mL)中の(2S,2'S,3aS,3a'S,6aS,6a'S)-ジ-tert-ブチル2,2'-(5,5'-(9,10-ジヒドロフェナントレン-2,7-ジイル)ビス(1H-イミダゾール-5,2-ジイル))ビス(ヘキサヒドロシクロペンタ[b]ピロール-1(2H)-カルボキシレート)(800mg、1.094mmol)の攪拌溶液に、HCl(1,4-ジオキサン中4M、7.61mL、30.4mmol)を添加した。反応物を1時間攪拌し、次いで固体を濾過によって回収した。固体を1,4-ジオキサンで2回及びエーテルで2回洗浄し、固体を乾燥させることで、茶色の固体が得られた。

20

【0235】

収率: 600mg - 67.3%; ES LC-MS  $m/z$  = 529.3 ( $M+H^+$ );

<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO- $d_6$ ) ppm 10.36(br. s., 1H), 9.49(br. s., 1H), 8.05(br. s., 2H), 7.98(d,  $J=8.2$ Hz, 2H), 7.79-7.87(m, 4H), 4.83(br. s., 2H), 4.16(br. s., 4H), 2.96(br. s., 2H), 2.91(s, 4H), 2.62-2.74(m, 2H), 1.87-2.16(m, 6H), 1.75(br. s., 2H), 1.57-1.70(m, 6H)。

【0236】

実施例6: ジメチル((2S,2'S,3R,3'R)-((2S,2'S,3aS,3a'S,6aS,6a'S)-2,2'-(5,5'-(9,10-ジヒドロフェナントレン-2,7-ジイル)ビス(1H-イミダゾール-5,2-ジイル))ビス(ヘキサヒドロシクロペンタ[b]ピロール-2,1(2H)-ジイル))ビス(3-メトキシ-1-オキソブタン-2,1-ジイル))ジカルバメート

30

エタノール(6mL)中の(2S,3R)-3-メトキシ-2-((メトキシカルボニル)アミノ)ブタン酸(174mg、0.909mmol)の攪拌溶液に、DIPEA(0.774mL、4.43mmol)及び2,7-ビス(2-((2S,3aS,6aS)-オクタヒドロシクロペンタ[b]ピロール-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)-9,10-ジヒドロフェナントレン、4塩酸塩(300mg、0.443mmol)を添加した。これを氷浴中に置き、反応温度を10℃未満に維持しながら酢酸エチル(1.056mL、1.774mmol)中のT3P 50%をゆっくり添加した。反応物を0℃で1時間攪拌した。反応物を濾過し、エタノールを濾液から回転蒸発によって除去した。残渣をEtOAc(20mL)中に溶解させ、1M炭酸ナトリウムで2回、飽和塩化アンモニウムで2回、及び次いでブラインで洗浄した。有機物を $Mg_2SO_4$ で脱水し、濃縮することで、淡黄色の固体が得られた。DCM中のメタノール中0~7%の2Mアンモニアで溶出したシリカゲル上で、この粗原料を精製した。所望の画分を合わせ、濃縮することで、淡黄色の固体が得られた。

40

【0237】

収率: 39mg、11.96%; ES LC-MS  $m/z$  = 875.6 ( $M-H^+$ );

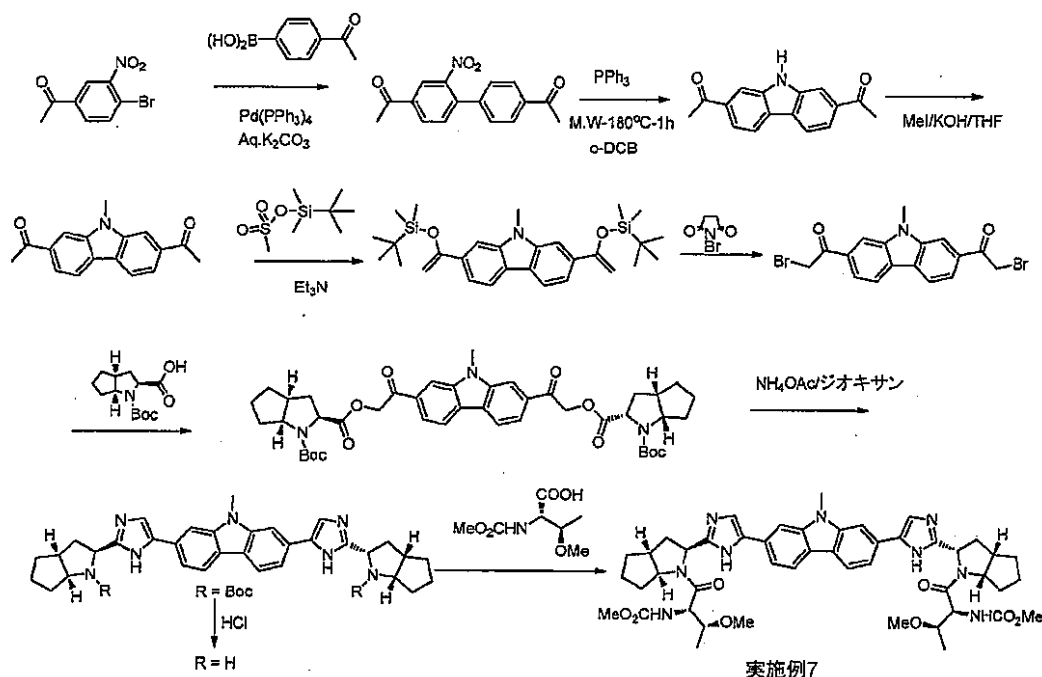
<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO- $d_6$ ) ppm 11.99-12.24(m, 1H), 11.70(br. s., 1H), 7.43-7.83(m, 10H), 5.03-5.17(m, 2H), 4.80(d,  $J=7.6$ Hz, 2H), 4.33-4.49(m, 1H), 4.16-4.33(m, 2H), 3.49-3.58(m, 9H), 3.17-3.25(m, 6H), 2.71-2.85(m, 5H), 2.29-2.43(m, 2H), 1.97-2.13(m, 4H), 1.67-1.93(m, 4H), 1.38-1.66(m, 4H), 0.95-1.15(m, 7H)。

50

## 【0238】

## 実施例7の調製

## 【化43】



10

20

## 【0239】

## 1,1'-(2-ニトロ-[1,1'-ビフェニル]-4,4'-ジイル)ジエタノン

1-(4-ブロモ-3-ニトロフェニル)エタノン (2g、8.20mmol) 及び (4-アセチルフェニル) ボロン酸 (2.016g、12.29mmol)、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 水溶液 (2M、12.08mL、24.17mmol) 及び Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0.33g、0.286mmol) を、トルエン (40mL) 中に溶解させ、110 で2日間加熱した。粗製生成物をDCMで抽出し、シリカゲル (0~100% EtOAc/ヘキサン) 上で精製した。画分を濃縮することで、標題化合物が白色の固体として得られた。

30

## 【0240】

収率: 1.5g、64%; ES LC-MS m/z = 284.1 (M+H<sup>+</sup>);

<sup>1</sup>H NMR (クロロホルム-d) ppm 8.45(d, J=1.8Hz, 1H), 8.20(dd, J=8.0, 1.8Hz, 1H), 8.00-8.05(m, 2H), 7.54-7.58(m, 1H), 7.39-7.44(m, 2H), 2.68(s, 3H), 2.63(s, 3H)。

## 【0241】

## 1,1'-(9H-カルバゾール-2,7-ジイル)ジエタノン

1,2-ジクロロベンゼン (o-DCB) (15.90mL) 中のトリフェニルホスフィン (3.47g、13.24mmol) 及び 1,1'-(2-ニトロ-[1,1'-ビフェニル]-4,4'-ジイル)ジエタノン (1.5g、5.30mmol) の混合物 180 にてマイクロ波照射下で1時間加熱した。反応混合物を冷却し、ヘキサン (50mL) に注いだ。不純物の大部分を沈殿によってヘキサンから除去した。化合物をさらに、シリカゲル ((0~100% EtOAc/ヘキサン) 上で精製した。画分を濃縮することで、標題化合物が黄色の固体として得られた。

40

## 【0242】

収率: 1g、74.4%; ES LC-MS m/z = 252.1 (M+H<sup>+</sup>);

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 11.79(s, 1H), 8.31(d, J=8.2Hz, 2H), 8.10-8.18(m, 2H), 7.81(dd, J=8.2, 1.4Hz, 2H), 2.68(s, 6H)。

## 【0243】

## 1,1'-(9-メチル-9H-カルバゾール-2,7-ジイル)ジエタノン

ヨードメタン (0.747mL、11.94mmol) を、THF (20mL) 中の 1,1'-(9H-カルバゾール-2,7-ジイル)ジエタノン (1g、3.98mmol) 及び 水酸化カリウム (0.223g、3.98mmol) の混合物に添加し、終夜室温で撹拌した。溶媒を次いで減圧下で除去し、粗製物をジクロロメタンで抽出

50

し、水で洗浄した。有機層を $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で脱水し、蒸発させることで、純粋な生成物が黄色の固体として得られた。

【 0 2 4 4 】

収率：1g、93%；ES LC-MS  $m/z$  = 266.1 ( $\text{M}+\text{H}^+$ )；

$^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) ppm 8.33(d,  $J=8.2\text{Hz}$ , 2H), 8.25(s, 2H), 7.79-7.87(m, 2H), 4.03(s, 3H), 2.71(s, 6H)。

【 0 2 4 5 】

2,7-ビス(1-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)ビニル)-9-メチル-9H-カルバゾール  
トルエン(12mL)中の1,1'-(9-メチル-9H-カルバゾール-2,7-ジイル)ジエタノン(400mg、1.508mmol)及びトリエチルアミン(848mL、6034mmol)の混合物に、tert-ブチルジメチルシリルトリフルオロメタンスルホネート(1.040mL、4.52mmol)を0 で添加した。反応混合物を10分間同じ温度で攪拌し、次いで3時間室温で攪拌した。反応混合物を次いで、酢酸エチルで抽出し、有機層を $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で脱水し、それを濃縮乾固させることで、所望の生成物が得られた。

10

【 0 2 4 6 】

収率：700mg - 94%；

$^1\text{H}$  NMR(クロロホルム-d) ppm 7.95-8.00(m, 2H), 7.66(d,  $J=1.0\text{Hz}$ , 2H), 7.47-7.51(m, 2H), 5.03(d,  $J=1.6\text{Hz}$ , 2H), 4.50(d,  $J=1.6\text{Hz}$ , 2H), 3.84(s, 3H), 1.05(s, 18H), 0.24(s, 12H)。

20

【 0 2 4 7 】

1,1'-(9-メチル-9H-カルバゾール-2,7-ジイル)ビス(2-プロモエタノン)

NBS (505mg、2.83mmol)を、THF (20mL)中の2,7-ビス(1-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)ビニル)-9-メチル-9H-カルバゾール(700mg、1.417mmol)に0 で添加し、反応混合物を同じ温度で30分間攪拌した。黄色の懸濁液を濾過し、乾燥させることで、所望の生成物が得られた。

【 0 2 4 8 】

収率：500mg、83%；

$^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) ppm 8.34-8.44(m, 4H), 7.89(dd,  $J=8.3$ , 1.3Hz, 2H), 5.10(s, 4H), 4.06(s, 4H)。

30

【 0 2 4 9 】

(2S,2'S,3aS,3a'S,6aS,6a'S)-1-ジ-tert-ブチル0'2,02-((9-メチル-9H-カルバゾール-2,7-ジイル)ビス(2-オキソエタン-2,1-ジイル))ビス(ヘキサヒドロシクロペンタ[b]ピロール-1,2(2H)-ジカルボキシレート)

1,1'-(9-メチル-9H-カルバゾール-2,7-ジイル)ビス(2-プロモエタノン) (500mg、1.182mmol)、(2S,3aS,6aS)-1-(tert-ブトキシカルボニル)オクタヒドロシクロペンタ[b]ピロール-2-カルボン酸(634mg、2.482mmol)及びDIPEA (1.238mL、7.09mmol)をアセトニトリル(20mL)中に取り入れ、3時間70 で攪拌した。反応混合物を濾過することで、不溶性の固体を除去し、これを追加のアセトニトリル(2×5mL)で洗浄した。有機混合物を約10mLに低減し、 $\text{H}_2\text{O}$  (50mL)に添加した。その結果として得られたスラリーは0~5 に冷却され、2時間熟成した。固体を濾過によって回収し、 $\text{H}_2\text{O}$ で洗浄し、50~60 で恒量まで乾燥させた。

40

【 0 2 5 0 】

収率：800mg、83%；ES LC-MS  $m/z$  = 772.6 ( $\text{M}+\text{H}^+$ )。

【 0 2 5 1 】

(2S,2'S,3aS,3a'S,6aS,6a'S)-ジ-tert-ブチル2,2'-(5,5'-(9-メチル-9H-カルバゾール-2,7-ジイル)ビス(1H-イミダゾール-5,2-ジイル))ビス(ヘキサヒドロシクロペンタ[b]ピロール-1(2H)-カルボキシレート)

乾燥1,4-ジオキサン(10mL)中の(2S,2'S,3aS,3a'S,6aS,6a'S)-1-ジ-tert-ブチル0'2,02-((9-メチル-9H-カルバゾール-2,7-ジイル)ビス(2-オキソエタン-2,1-ジイル))ビス(ヘキサヒドロシクロペンタ[b]ピロール-1,2(2H)-ジカルボキシレート) (800mg、0.985mmol)の

50

攪拌溶液に、酢酸アンモニウム(1897mg、24.61mmol) (25当量)を添加した。反応物を6時間還流した。反応物をわずかに冷却し、濾過し、濃縮した。DCM中のメタノール中0~7%の2Mアンモニアで溶出したシリカゲル上で、この粗原料を精製した。清浄した画分を合わせ、濃縮することで、茶色の固体が得られた。

【0252】

収率: 250mg、26.4%; ES LC-MS  $m/z$  = 732.7 ( $M+H^+$ )。

【0253】

9-メチル-2,7-ビス(2-((2S,3aS,6aS)-オクタヒドロシクロペンタ[b]ピロール-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)-9H-カルバゾール、4塩酸塩

乾燥1,4-ジオキサン(3mL)及びメタノール(0.600mL)中の(2S,2'S,3aS,3a'S,6aS,6a'S)-ジ-tert-ブチル2,2'-(5,5'-(9-メチル-9H-カルバゾール-2,7-ジイル)ビス(1H-イミダゾール-5,2-ジイル))ビス(ヘキサヒドロシクロペンタ[b]ピロール-1(2H)-カルボキシレート)(250mg、0.260mmol)の攪拌溶液に、HCl (1,4-ジオキサン中4M、1.804mL、7.22mmol)を添加した。反応物を1時間攪拌し、次いで固体を濾過によって回収した。固体を1,4-ジオキサンで2回及びエーテルで2回洗浄した。固体を乾燥させることで、茶色の固体が得られた。

10

【0254】

収率: 150mg、69.9%; ES LC-MS  $m/z$  = 532.3 ( $M+H^+$ );

$^1H$  NMR(400MHz, DMSO- $d_6$ ) ppm 10.39(br. s., 2H), 9.60(br. s., 2H), 8.20-8.29(m, 4H), 8.17(br. s., 2H), 7.71-7.76(m, 2H), 4.88(br. s., 2H), 4.18(br. s., 2H), 3.94-4.00(m, 3H), 2.98(br. s., 2H), 2.63-2.77(m, 2H), 1.89-2.21(m, 6H), 1.75(br. s., 2H), 1.58-1.70(m, 6H)。

20

【0255】

実施例7: ジメチル((2S,2'S,3R,3'R)-((2S,2'S,3aS,3a'S,6aS,6a'S)-2,2'-(5,5'-(9-メチル-9H-カルバゾール-2,7-ジイル)ビス(1H-イミダゾール-5,2-ジイル))ビス(ヘキサヒドロシクロペンタ[b]ピロール-2,1(2H)-ジイル))ビス(3-メトキシ-1-オキソブタン-2,1-ジイル))ジカルバメート

エタノール(3mL)中の(2S,3R)-3-メトキシ-2-((メトキシカルボニル)アミノ)ブタン酸(87mg、0.454mmol)の攪拌溶液に、DIPEA (0.387mL、2.214mmol)及び9-メチル-2,7-ビス(2-((2S,3aS,6aS)-オクタヒドロシクロペンタ[b]ピロール-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)-9H-カルバゾール、4塩酸塩(150mg、0.221mmol)を添加した。これを氷浴中に置き、反応温度を10℃未満に維持しながら酢酸エチル(0.527mL、0.886mmol)中のT3P 50%をゆっくり添加した。反応物を0℃で1時間攪拌した。反応物を濾過し、エタノールを濾液から回転蒸発によって除去した。残渣をEtOAc (10mL)中に溶解させ、1M炭酸ナトリウムで2回、飽和塩化アンモニウムで2回、及び次いでブラインで洗浄した。有機物を $Mg_2SO_4$ で脱水し、濃縮することで、茶色の固体が得られた。DCM中のメタノール中0~7%の2Mアンモニアで溶出したシリカゲル上で、この粗原料を精製した。所望の画分を合わせ、濃縮することで、淡黄色の固体が得られた。

30

【0256】

収率: 25mg - 15.53%; ES LC-MS  $m/z$  = 876.5 ( $M+H^+$ );

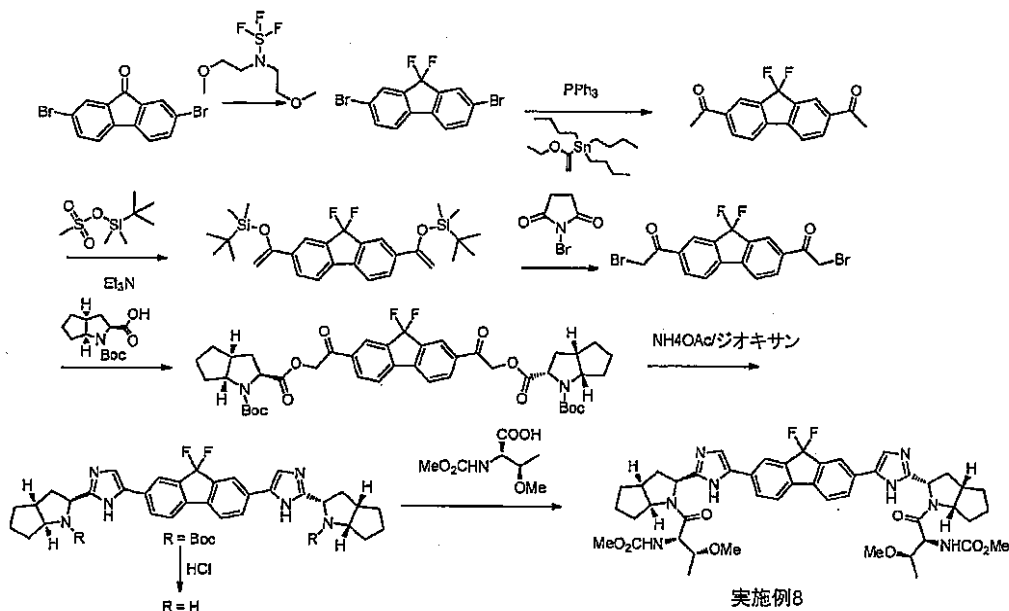
$^1H$  NMR(400MHz, DMSO- $d_6$ ) ppm 11.89-12.51(m, 1H), 11.68(br. s., 1H), 7.25-8.19(m, 10H), 4.98-5.22(m, 2H), 4.70-4.88(m, 2H), 4.34-4.45(m, 1H), 4.16-4.33(m, 2H), 3.77-3.93(m, 3H), 3.49-3.55(m, 8H), 3.13-3.24(m, 6H), 2.62-2.83(m, 2H), 2.28-2.42(m, 2H), 1.95-2.21(m, 4H), 1.66-1.93(m, 4H), 1.36-1.65(m, 4H), 0.94-1.19(m, 7H)。

40

【0257】

実施例8の調製

## 【化 4 4】



10

## 【 0 2 5 8 】

2,7-ジブromo-9,9-ジフルオロ-9H-フルオレン

20

デオキシフルオール(8mL、43.4mmol)を、2,7-ジブromo-9H-フルオレン-9-オン(1g、2.96mmol)に添加し、続いてエタノール2点を添加した。反応混合物を90℃で2日間加熱した。混合物を冷却し、氷水に注ぎ、次いで飽和重炭酸ナトリウム溶液で中和した。反応混合物を酢酸エチルで抽出し、飽和重炭酸ナトリウム溶液で洗浄した。有機層を乾燥させ(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濃縮した。ヘキサン中0~20%の酢酸エチルで溶出したシリカゲル上で、粗製物を精製した。所望の画分を濃縮することで、白色の固体が得られた。

## 【 0 2 5 9 】

収率：900mg、84%;

<sup>1</sup>H NMR(400MHz, クロロホルム-d) ppm 7.74(d, J=1.6Hz, 2H), 7.60(dd, J=7.7, 1.3Hz, 2H), 7.41(d, J=8.2Hz, 2H)。

30

## 【 0 2 6 0 】

1,1'-(9,9-ジフルオロ-9H-フルオレン-2,7-ジイル)ジエタノン

1,4-ジオキサラン(25mL)中の2,7-ジブromo-9,9-ジフルオロ-9H-フルオレン(900mg、2.500mmol)、トリブチル(1-エトキシビニル)スズ(3.38mL、10.00mmol)及びPd(Ph<sub>3</sub>P)<sub>4</sub>(289mg、0.250mmol)の混合物を、窒素で10分間脱ガスし、次いでそれを90℃で終夜の間窒素下で加熱した。反応混合物を室温に冷却し、15mLの10% HClを添加し、次いで1時間撹拌した。混合物を酢酸エチルで抽出し、有機層を水及びブラインで洗浄した。有機物を乾燥させ(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濃縮した。ヘキサン中0~100%の酢酸エチルを使用するシリカゲル上で、粗原料を精製した。所望の画分を濃縮することで、白色の固体が得られた。

## 【 0 2 6 1 】

40

収率：600mg、84%; ES LC-MS m/z = 287.1(M+H<sup>+</sup>);

<sup>1</sup>H NMR(クロロホルム-d) ppm 8.22(d, J=1.0Hz, 2H), 8.14(d, J=8.0Hz, 2H), 7.73(d, 2H), 2.65(s, 6H)。

## 【 0 2 6 2 】

((9,9-ジフルオロ-9H-フルオレン-2,7-ジイル)ビス(エテン-1,1-ジイル))ビス(オキシ))ビス(tert-ブチルジメチルシラン)

トルエン(20mL)中の1,1'-(9,9-ジフルオロ-9H-フルオレン-2,7-ジイル)ジエタノン(600mg、2.096mmol)及びトリエチルアミン(1.178mL、8.38mmol)の混合物に、tert-ブチルジメチルシリルトリフルオロメタンスルホネート(1.358mL、6.29mmol)を0℃で添加した。反応混合物を10分間同じ温度で撹拌し、次いで3時間室温で撹拌した。反応混合物を次いで酢

50

酸エチルで抽出し、有機層を $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で脱水し、それを濃縮乾固させることで、所望の生成物が得られた。

【0263】

収率：960mg、89%;

$^1\text{H}$  NMR(400MHz, クロロホルム-d) ppm 7.83(d,  $J=1.2\text{Hz}$ , 2H), 7.71(d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H), 7.49(d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H), 4.95(d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 2H), 4.47(d,  $J=2.1\text{Hz}$ , 2H), 1.00(s, 18H), 0.21(s, 12H)。

【0264】

1,1'-(9,9-ジフルオロ-9H-フルオレン-2,7-ジイル)ビス(2-プロモエタノン)

NBS (680mg、3.82mmol)を、THF (20mL)中の((9,9-ジフルオロ-9H-フルオレン-2,7-ジイル)ビス(エテン-1,1-ジイル))ビス(オキシ))ビス(tert-ブチルジメチルシラン) (0.800 mL、1.865mmol)に0 で添加し、反応混合物を同じ温度で1時間撹拌した。有機混合物を10 mLに低減し、次いで白色懸濁液を濾過し、乾燥させることで、所望の生成物が得られた。

10

【0265】

収率：500mg、60.4%;

$^1\text{H}$  NMR(400MHz, クロロホルム-d) ppm 7.95-8.00(m, 2H), 7.66(d,  $J=1.0\text{Hz}$ , 2H), 7.47-7.51(m, 2H), 5.03(d,  $J=1.6\text{Hz}$ , 2H), 4.50(d,  $J=1.6\text{Hz}$ , 2H), 3.84(s, 3H), 1.05(s, 18H), 0.24(s, 12H)。

【0266】

(2S,2'S,3aS,3a'S,6aS,6a'S)-1-ジ-tert-ブチル0'2,02-((9,9-ジフルオロ-9H-フルオレン-2,7-ジイル)ビス(2-オキソエタン-2,1-ジイル))ビス(ヘキサヒドロシクロペンタ[b]ピロール-1,2(2H)-ジカルボキシレート)

20

アセトニトリル(20mL)中の1,1'-(9,9-ジフルオロ-9H-フルオレン-2,7-ジイル)ビス(2-プロモエタノン) (500mg、1.126mmol), (2S,3aS,6aS)-1-(tert-ブトキシカルボニル)オクタヒドロシクロペンタ[b]ピロール-2-カルボン酸(604mg、2.365mmol)、及びDIPEA (1.180 mL、6.76mmol)を混合し、3時間70 で撹拌した。反応混合物を次いで濾過することで、不溶性の固体を除去し、これを追加のアセトニトリル(2×5mL)で洗浄した。有機混合物を10 mLに低減し、素早く撹拌する $\text{H}_2\text{O}$  (50mL)に添加した。その結果として得られたスラリーを0~5 に冷却し、2時間熟成した。固体を濾過によって回収し、 $\text{H}_2\text{O}$ で洗浄し、50~60 で恒量まで乾燥させた。

30

【0267】

収率：800mg、89%; ES LC-MS  $m/z$  = 791.4 ( $\text{M}-\text{H}^+$ )。

【0268】

(2S,2'S,3aS,3a'S,6aS,6a'S)-ジ-tert-ブチル2,2'-(5,5'-(9,9-ジフルオロ-9H-フルオレン-2,7-ジイル)ビス(1H-イミダゾール-5,2-ジイル))ビス(ヘキサヒドロシクロペンタ[b]ピロール-1(2H)-カルボキシレート)

乾燥1,4-ジオキサン(10mL)中の(2S,2'S,3aS,3a'S,6aS,6a'S)-1-ジ-tert-ブチル0'2,02-((9,9-ジフルオロ-9H-フルオレン-2,7-ジイル)ビス(2-オキソエタン-2,1-ジイル))ビス(ヘキサヒドロシクロペンタ[b]ピロール-1,2(2H)-ジカルボキシレート) (800mg、1.009mmol)の撹拌溶液に、酢酸アンモニウム(1.944g、25.2mmol) (25当量)を添加した。反応物を6時間還流した。反応物をわずかに冷却し、次いで熱濾過し、濃縮した。DCM中のメタノール中0~7%の2Mアンモニアで溶出したシリカゲル上で、この粗原料を精製した。清浄した画分を合わせ、濃縮することで、茶色の固体が得られた。

40

【0269】

収率：350 mg、41.5%; ES LC-MS  $m/z$  = 753.4 ( $\text{M}+\text{H}^+$ )。

【0270】

(2S,2'S,3aS,3a'S,6aS,6a'S)-2,2'-(5,5'-(9,9-ジフルオロ-9H-フルオレン-2,7-ジイル)ビス(1H-イミダゾール-5,2-ジイル))ビス(オクタヒドロシクロペンタ[b]ピロール)、4塩酸塩

乾燥1,4-ジオキサン(3mL)及びメタノール(0.600mL)中の(2S,2'S,3aS,3a'S,6aS,6a'S)-

50

ジ-tert-ブチル2,2'-(5,5'-(9,9-ジフルオロ-9H-フルオレン-2,7-ジイル)ビス(1H-イミダゾール-5,2-ジイル))ビス(ヘキサヒドロシクロペンタ[b]ピロール1(2H)-カルボキシレート) (350mg、0.465mmol)の攪拌溶液に、HCl (1,4-ジオキサン中4M、3.23mL、12.92mmol)を添加した。反応物を1時間攪拌し、次いで固体を濾過によって回収した。固体を1,4-ジオキサンで2回及びエーテルで2回洗浄した。固体を乾燥させることで、茶色の固体が得られた。

【0271】

収率：150mg、44.8 %; ES LC-MS  $m/z$  = 551.2 ( $M-H^+$ )。

【0272】

実施例8: ジメチル((2S,2'S,3R,3'R)-((2S,2'S,3aS,3a'S,6aS,6a'S)-2,2'-(5,5'-(9,9-ジフルオロ-9H-フルオレン-2,7-ジイル)ビス(1H-イミダゾール-5,2-ジイル))ビス(ヘキサヒドロシクロペンタ[b]ピロール-2,1(2H)-ジイル))ビス(3-メトキシ-1-オキソブタン-2,1-ジイル))ジカルバメート

エタノール(3mL)中の(2S,3R)-3-メトキシ-2-((メトキシカルボニル)アミノ)ブタン酸(46.0mg、0.241mmol)の攪拌溶液に、DIPEA (0.205mL、1.174mmol)及び(2S,2'S,3aS,3a'S,6aS,6a'S)-2,2'-(5,5'-(9,9-ジフルオロ-9H-フルオレン-2,7-ジイル)ビス(1H-イミダゾール-5,2-ジイル))ビス(オクタヒドロシクロペンタ[b]ピロール)、4塩酸塩(100mg、0.117mmol)を添加した。これを氷浴中に置き、反応温度を10℃未満に維持しながら酢酸エチル(0.279mL、0.470mmol)中のT3P 50%をゆっくり添加した。反応物を0℃で1時間攪拌した。反応物を濾過し、エタノールを濾液から回転蒸発によってを除去した。残渣をEtOAc (10mL)中に溶解させ、1M炭酸ナトリウムで2回、飽和塩化アンモニウムで2回、及び次いでブラインで洗浄した。有機物を $Mg_2SO_4$ で脱水し、濃縮することで、茶色の固体が得られた。DCM中のメタノール中0~7%の2Mアンモニアで溶出したシリカゲル上で、この粗原料を精製した。清浄した所望の画分を合わせ、濃縮することで、淡黄色の固体が得られた。

【0273】

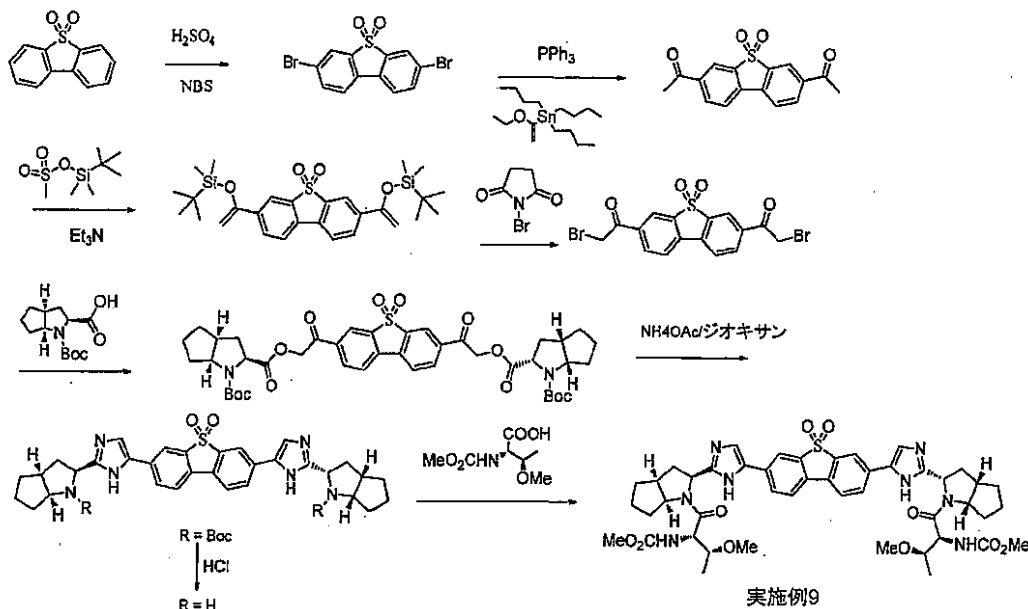
収率：8mg、6.97%; ES LC-MS  $m/z$  = 897.4 ( $M-H^+$ );

$^1H$  NMR(400MHz, DMSO- $d_6$ ) ppm 11.73-12.46(m, 2H), 7.36-8.04(m, 10H), 5.07(t,  $J=7.5$ Hz, 2H), 4.78(q,  $J=7.6$ Hz, 2H), 4.14-4.45(m, 2H), 3.46-3.54(m, 7H), 3.14-3.22(m, 6H), 2.60-2.83(m, 2H), 2.28-2.39(m, 2H), 2.01-2.19(m, 3H), 1.90-2.01(m, 2H), 1.66-1.90(m, 4H), 1.54(br. s., 3H), 1.38-1.47(m, 2H), 0.93-1.13(m, 7H)。

【0274】

実施例9の調製

【化45】



【0275】

10

20

30

40

50

3,7-ジブロモジベンゾ[b,d]チオフェン5,5-ジオキシド

濃 $\text{H}_2\text{SO}_4$  (60mL)中のジベンゾ[b,d]チオフェン5,5-ジオキシド(2g、9.25mmol)の溶液に、NBS (3.29g、18.50mmol)を室温で添加した。24時間後、溶液を氷水に慎重に注いだ。無色の固体を濾過し、水及びメタノールで洗浄した。得られた固体をクロロベンゼンから再結晶化させることで、無色の針状晶が得られた。

【0276】

収率：1.6g、44.9%;

$^1\text{H}$  NMR(400MHz, DMSO- $d_6$ ) ppm 8.33(d,  $J=1.8\text{Hz}$ , 2H), 8.11-8.16(m, 2H), 7.99(dd,  $J=8.2$ , 1.8Hz, 2H)。

【0277】

1,1'-(5,5-ジオキシドジベンゾ[b,d]チオフェン-3,7-ジイル)ジエタノン

1,4-ジオキサン(15mL)中の3,7-ジブロモジベンゾ[b,d]チオフェン5,5-ジオキシド(600mg、1.604mmol)、トリブチル(1-エトキシビニル)スズ(2.251mL、6.67mmol)及び $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$  (185mg、0.160mmol)の混合物を、窒素で10分間脱ガスし、次いでそれを90℃にて終夜窒素下で加熱した。反応混合物を室温に冷却し、15mLの10% HClを添加し、次いで1時間撹拌した。混合物を酢酸エチルで抽出し、有機層を水及びブラインで洗浄した。有機物を乾燥させ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、濃縮した。ヘキサン中0~100%の酢酸エチルを使用するシリカゲル上で、粗原料を精製した。所望の画分を濃縮することで、白色の固体が得られた。

【0278】

収率：400mg、81%;

$^1\text{H}$  NMR(クロロホルム- $d$ ) ppm 8.39(d,  $J=1.2\text{Hz}$ , 2H), 8.28(dd,  $J=8.0$ , 1.6Hz, 2H), 7.96(d, 2H), 2.68(s, 6H)。

【0279】

3,7-ビス(1-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)ビニル)ジベンゾ[b,d]チオフェン5,5-ジオキシド

トルエン(12mL)中の1,1'-(5,5-ジオキシドジベンゾ[b,d]チオフェン-3,7-ジイル)ジエタノン(350mg、1.165mmol)及びトリエチルアミン(0.655mL、4.66mmol)の混合物に、tert-ブチルジメチルシリルトリフルオロメタンスルホネート(0.804mL、3.50mmol)を0℃で添加した。反応混合物を10分間同じ温度で撹拌し、次いで3時間室温で撹拌した。反応混合物を次いで、酢酸エチルで抽出し、有機層を $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で脱水し、それを濃縮乾固させることで、所望の生成物が得られた。

【0280】

収率：600mg、95%; ES LC-MS  $m/z$  = 529.2( $\text{M}+\text{H}^+$ );

$^1\text{H}$  NMR(400MHz, クロロホルム- $d$ ) ppm 8.02(d,  $J=1.2\text{Hz}$ , 2H), 7.86(dd,  $J=8.1$ , 1.7Hz, 2H), 7.72(d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H), 5.01(d,  $J=2.3\text{Hz}$ , 2H), 4.56(d,  $J=2.3\text{Hz}$ , 2H), 1.01(s, 18H), 0.23(s, 12H)。

【0281】

1,1'-(5,5-ジオキシドジベンゾ[b,d]チオフェン-3,7-ジイル)ビス(2-プロモエタノン):

NBS (404mg、2.269mmol)を、THF (15mL)中の3,7-ビス(1-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)ビニル)ジベンゾ[b,d]チオフェン5,5-ジオキシド(600mg、1.135mmol)に0℃で添加し、反応混合物を同じ温度で1時間撹拌した。白色の懸濁液を濾過し、乾燥させることで、所望の生成物が得られた。生成物をさらに精製することはなかった。

【0282】

収率：350mg、68.7%;

$^1\text{H}$  NMR(400MHz, DMSO- $d_6$ ) ppm 8.34-8.44(m, 4H), 7.89(dd,  $J=8.3$ , 1.3Hz, 2H), 5.10(s, 4H), 4.06(s, 4H)。

【0283】

(2S,2'S,3aS,3a'S,6aS,6a'S)-1-ジ-tert-ブチル0'2,02-((5,5-ジオキシドジベンゾ[b,d]チオフェン-3,7-ジイル)ビス(2-オキソエタン-2,1-ジイル))ビス(ヘキサヒドロシクロペンタ[b]ピロール-1,2(2H)-ジカルボキシレート)

10

20

30

40

50



1,1'-(5,5-ジオキシドジベンゾ[b,d]チオフェン-3,7-ジイル)ビス(2-プロモエタノン)(350mg、0.764mmol)、アセトニトリル(15mL)中の(2S,3aS,6aS)-1-(tert-ブトキシカルボニル)オクタヒドロシクロペンタ[b]ピロール-2-カルボン酸(410mg、1.604mmol)、及びDIPEA(0.801mL、4.58mmol)を混合し、3時間70℃で撹拌した。反応混合物を次いで濾過することで、不溶性の固体を除去し、これを追加のアセトニトリル(2×5mL)で洗浄した。有機混合物を10mLに低減し、素早く撹拌するH<sub>2</sub>O(50mL)に添加した。その結果として得られたスラリーを0～5℃に冷却し、2時間熟成した。固体を濾過によって回収し、H<sub>2</sub>Oで洗浄し、50～60℃で恒量まで乾燥させた。

【0284】

収率: 600mg、92%; ES LC-MS m/z = 805.3 (M-H<sup>+</sup>);

<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 8.62(d, J=19.0Hz, 2H), 8.48(d, J=8.0Hz, 2H), 8.36(d, J=8.2Hz, 2H), 5.42-5.79(m, 4H), 4.31-4.46(m, 2H), 3.98-4.14(m, 2H), 2.66(br. s., 2H), 1.53-1.97(m, 12H), 1.34(d, J=9.6Hz, 22H)。

【0285】

(2S,2'S,3aS,3a'S,6aS,6a'S)-ジ-tert-ブチル 2,2'-(5,5'-(5,5-ジオキシドジベンゾ[b,d]チオフェン-3,7-ジイル)ビス(1H-イミダゾール-5,2-ジイル))ビス(ヘキサヒドロシクロペンタ[b]ピロール-1(2H)-カルボキシレート)

乾燥1,4-ジオキサン(10mL)中の(2S,2'S,3aS,3a'S,6aS,6a'S)-1-ジ-tert-ブチル0'2,02-((5,5-ジオキシドジベンゾ[b,d]チオフェン-3,7-ジイル)ビス(2-オキシエタン-2,1-ジイル))ビス(ヘキサヒドロシクロペンタ[b]ピロール-1,2(2H)-ジカルボキシレート)(600mg、0.706mmol)の撹拌溶液に、酢酸アンモニウム(1361mg、17.66mmol)(25当量)を添加した。反応物を6時間還流した。反応物をわずかに冷却し、次いで熱濾過し、濃縮した。DCM中のメタノール中0～7%の2Mアンモニアで溶出したシリカゲル上で、この粗原料を精製した。清浄した画分を合わせ、濃縮することで、淡黄色の固体が得られた。

【0286】

収率: 250mg、40.6%; ES LC-MS m/z = 765.3(M-H<sup>+</sup>)。

【0287】

3,7-ビス(2-((2S,3aS,6aS)-オクタヒドロシクロペンタ[b]ピロール-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)ジベンゾ[b,d]チオフェン5,5-ジオキシド、4塩酸塩

乾燥1,4-ジオキサン(3mL)及びメタノール(0.600mL)中の(2S,2'S,3aS,3a'S,6aS,6a'S)-ジ-tert-ブチル2,2'-(5,5'-(5,5-ジオキシドジベンゾ[b,d]チオフェン-3,7-ジイル)ビス(1H-イミダゾール-5,2-ジイル))ビス(ヘキサヒドロシクロペンタ[b]ピロール-1(2H)-カルボキシレート)(250mg、0.326mmol)の撹拌溶液に、HCl(1,4-ジオキサン中4M、2.265mL、9.06mmol)を添加した。反応物を1時間撹拌し、次いで固体を濾過によって回収した。固体を1,4-ジオキサンで2回及びエーテルで2回洗浄した。固体を乾燥させることで、淡黄色の固体が得られた。

【0288】

収率: 100mg、32.3%; ES LC-MS m/z = 565.2 (M-H<sup>+</sup>)。

【0289】

実施例9: ジメチル((2S,2'S,3R,3'R)-((2S,2'S,3aS,3a'S,6aS,6a'S)-2,2'-(5,5'-(5,5-ジオキシドジベンゾ[b,d]チオフェン-3,7-ジイル)ビス(1H-イミダゾール-5,2-ジイル))ビス(ヘキサヒドロシクロペンタ[b]ピロール-2,1(2H)-ジイル))ビス(3-メトキシ-1-オキソブタン-2,1-ジイル))ジカルバメート

エタノール(3mL)中の(2S,3R)-3-メトキシ-2-((メトキシカルボニル)アミノ)ブタン酸(55.0mg、0.288mmol)の撹拌溶液に、DIPEA(0.245mL、1.403mmol)及び3,7-ビス(2-((2S,3aS,6aS)-オクタヒドロシクロペンタ[b]ピロール-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)ジベンゾ[b,d]チオフェン5,5-ジオキシド、4塩酸塩(100mg、0.140mmol)を添加した。これを氷浴中に置き、反応温度を10℃未満に維持しながら酢酸エチル(0.334mL、0.561mmol)中のT3P 50%をゆっくり添加した。反応物を0℃で1時間撹拌した。反応物を濾過し、エタノールを濾液から回転蒸発によってを除去した。残渣をEtOAc(10mL)中に溶解させ、1M炭酸ナトリ

10

20

30

40

50

ウムで2回、飽和塩化アンモニウムで2回、及び次いでブラインで洗浄した。有機物を $Mg_2SO_4$ で脱水し、濃縮することで、茶色の固体が得られた。DCM中のメタノール中0~7%の2Mアンモニアで溶出したシリカゲル上で、この粗原料を精製した。所望の画分を合わせ、濃縮することで、淡黄色の固体が得られた。

【0290】

収率: 9mg、10.43%; ES LC-MS  $m/z$  = 911.2 ( $M-H^+$ );

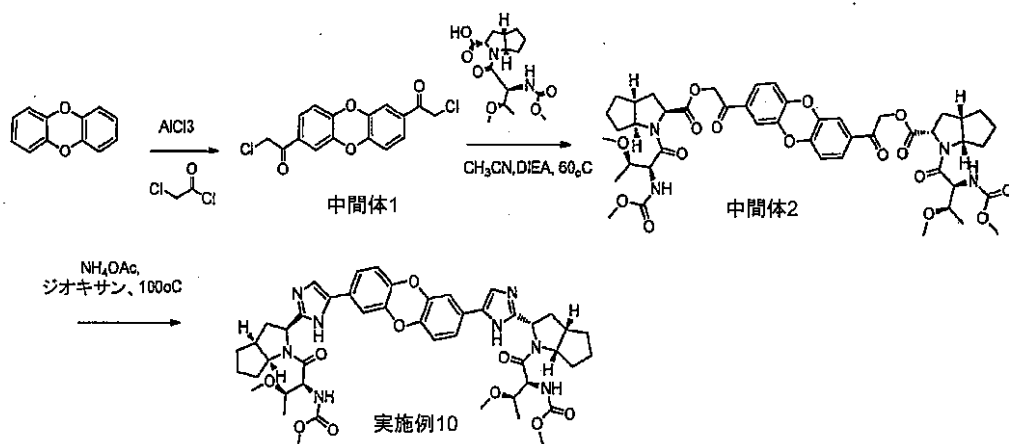
$^1H$  NMR(400MHz, DMSO- $d_6$ ) ppm 11.60-12.73(m, 2H), 7.46-8.38(m, 10H), 4.99-5.16(m, 2H), 4.72-4.84(m, 2H), 4.22-4.47(m, 2H), 3.49-3.54(m, 6H), 3.38-3.48(m, 2H), 3.14-3.24(m, 6H), 2.59-2.83(m, 2H), 2.31-2.42(m, 2H), 2.10(br. s., 3H), 1.90-2.00(m, 1H), 1.67-1.89(m, 4H), 1.35-1.66(m, 5H), 0.88-1.10(m, 7H)。

10

【0291】

実施例10の調製

【化46】



20

【0292】

中間体1: 1,1'-(ジベンゾ[b,e][1,4]ジオキシン-2,7-ジイル)ビス(2-クロロエタノン)

ジベンゾ[b,e][1,4]ジオキシン(2g、10.86mmol)を、ジクロロメタン(10ml)中に取り入れ、2-クロロアセチルクロリド(2.0ml、24.97mmol)を添加し、反応物を-78 に冷却した。塩化アルミニウム(5.79g、43.4mmol)を慎重に添加し、追加の2時間-78 で攪拌し、次いでゆっくり室温に達するまにし、追加の2時間攪拌した。0 に冷却し、氷を添加し、数分間攪拌し、白色沈殿が認められ、MeOH (5mL)を添加し、1時間攪拌した。沈殿物を濾過し、水で洗浄し、次のステップで使用した。収率: 1.8, 50%; ES LC-MS  $m/z$  = 337 ( $M-H^+$ )。

30

【0293】

中間体2: (S,R,2S,2'S,3aS,3a'S,6aS,6a'S)-ジベンゾ[b,e][1,4]ジオキシン-2,7-ジイルビス(2-オキソエタン-2,1-ジイル)ビス(1-((2S,3R)-3-メトキシ-2-((メトキシカルボニル)アミノ)ブタノイル)オクタヒドロシクロペンタ[b]ピロール-2-カルボキシレート)

$N_2$ 雰囲気下で、アセトニトリル(5.00mL)中の1,1'-(ジベンゾ[b,e][1,4]ジオキシン-2,7-ジイル)ビス(2-クロロエタノン) (130mg、0.270mmol)の攪拌懸濁液に、(2S,3aS,6aS)-1-((2S,3R)-3-メトキシ-2-((メトキシカルボニル)アミノ)ブタノイル)オクタヒドロシクロペンタ[b]ピロール-2-カルボン酸(177mg、0.540mmol)を添加し、続いてDIEA (0.094mL、0.540mmol)を添加した。混合物を60 で12時間攪拌した。溶媒の蒸発後、該材料を次のステップで使用した。少量をHPLC精製にかけることで、2種の生成物が約4:1比で、中間体2及び他のレジオマー(regiomer)の混合物として提供された。

40

【0294】

収率: 130mg、52%; ES LC-MS  $m/z$  = 921.3 ( $M-H^+$ );

$^1H$  NMR(400MHz, DMSO- $d_6$ ) : 7.65-7.76(m, 3H), 7.52-7.63(m, 2H), 7.07-7.29(m, 2H), 5.49-5.61(m, 2H), 5.39(d,  $J=16.9$ Hz, 2H), 4.77(d,  $J=6.1$ Hz, 2H), 4.59(t,  $J=8.3$ Hz,

50

2H), 4.23(t, J=8.5Hz, 2H), 3.33(s, 12H), 3.23(s, 6H), 2.80(br. s., 2H), 2.09(br. s., 2H), 1.85-1.94(m, 2H), 1.79(br. s., 5H), 1.55(br. s., 4H), 1.05(d, J=5.9Hz, 6H)。

【0295】

実施例10: ジメチル((2S,2'S,3R,3'R)-((2S,2'S,3aS,3a'S,6aS,6a'S)-2,2'-(5,5'-(ジベンゾ[b,e][1,4]ジオキシン-2,7-ジイル)ビス(1H-イミダゾール-5,2-ジイル))ビス(ヘキサヒドロシクロペンタ[b]ピロール-2,1(2H)-ジイル))ビス(3-メトキシ-1-オキソブタン-2,1-ジイル))ジカルバメート

密封チューブ内における1,4-ジオキサン(5mL)中の(S,R,2S,2'S,3aS,3a'S,6aS,6a'S)-ジベンゾ[b,e][1,4]ジオキシン-2,7-ジイルビス(2-オキソエタン-2,1-ジイル)ビス(1-((2S,3R)-3-メトキシ-2-((メトキシカルボニル)アミノ)ブタノイル)オクタヒドロシクロペンタ[b]ピロール-2-カルボキシレート)(130mg、0.141mmol)の攪拌溶液に、酢酸アンモニウム(416mg、5.40mmol)添加した。反応混合物を100℃で10時間還流した。室温に冷却した後、過剰の酢酸アンモニウムを濾別した。濾液を蒸発させ、カラム(ISCOシリカゲル、酢酸エチル中の0~15%メタノール)によって、及び次いでHPLC(ACN:H<sub>2</sub>O-0.1% NH<sub>4</sub>OH)によって残渣を精製することで、生成物が固体として得られた。

10

【0296】

収率: 30mg、25%; ES LC-MS m/z = 881.4 (M-H<sup>+</sup>);

<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 11.61-12.20(m, 2H), 7.52-7.65(m, 2H), 7.45(d, J=1.8Hz, 2H), 7.32-7.36(m, 2H), 7.27-7.31(m, 2H), 6.97(d, J=8.3Hz, 2H), 5.10(t, J=7.5Hz, 2H), 4.82(d, J=7.7Hz, 2H), 4.28(t, J=8.4Hz, 2H), 3.56(s, 5H), 3.43-3.50(m, 2H), 3.41(s, 1H), 3.31(s, 1H), 3.25-3.28(m, 2H), 3.22(s, 4H), 2.67-2.83(m, 2H), 2.39(dt, J=13.1, 8.8Hz, 2H), 2.14(br. s., 3H), 1.91-2.03(m, 2H), 1.86(d, J=12.2Hz, 2H), 1.69-1.81(m, 2H), 1.45-1.67(m, 3H), 1.20-1.32(m, 1H), 1.08(d, J=6.1Hz, 6H)。

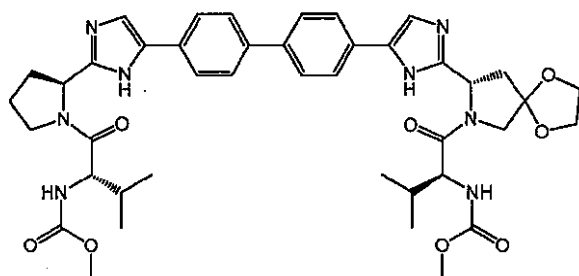
20

【0297】

実施例11: メチル[(1S)-2-メチル-1-({(2S)-2-[4-(4'-{2-[(8S)-7-((2S)-3-メチル-2-[(メチルオキシ)カルボニル]アミノ]ブタノイル)-1,4-ジオキサ-7-アザスピロ[4.4]ノナ-8-イル]-1H-イミダゾール-4-イル}-4-ピフェニリル)-1H-イミダゾール-2-イル]-1-ピロリジニル}カルボニル)プロピル]カルバメート

30

【化47】



【0298】

メチル[(1S)-2-メチル-1-({(2S)-2-[4-(4'-{2-[(8S)-7-((2S)-3-メチル-2-[(メチルオキシ)カルボニル]アミノ]ブタノイル)-1,4-ジオキサ-7-アザスピロ[4.4]ノナ-8-イル]-1H-イミダゾール-4-イル}-4-ピフェニリル)-1H-イミダゾール-2-イル]-1-ピロリジニル}カルボニル)プロピル]カルバメートは、国際特許出願公開第WO 2011/028596号に記載されている手順に従って調製することができる。

40

【0299】

実施例12: 医薬組成物

## 【表 2】

表2

成分	量(mg/錠剤)
実施例11の化合物、スプレー乾燥した分散液	14.00
微結晶セルロース(約100 $\mu$ m)	5.50
微結晶セルロース(約20 $\mu$ m)	4.31
クロスカルメロースナトリウム	0.752
コロイド状の二酸化ケイ素	0.25
ステアリン酸マグネシウム	0.188
合計錠剤重量(mg/錠剤)	25.0

10

## 【0300】

メチル[(1S)-2-メチル-1-({(2S)-2-[4-(4'-{2-[(8S)-7-((2S)-3-メチル-2-{{(メチルオキシ)カルボニル}アミノ}ブタノイル)-1,4-ジオキサ-7-アザスピロ[4.4]ノナ-8-イル]-1H-イミダゾール-4-イル}-4-ピフェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-1-ピロリジニル}カルボニル)プロピル]カルバメート及びヒプロメロースアセテートサクシネートの溶液は、スプレー乾燥のためのアセトン中で調製される。溶液はスプレー乾燥され、次いでその結果として得られた粉末を乾燥させることで、非晶質のスプレー乾燥分散液が得られる。スプレー乾燥した分散液を微結晶セルロース(約20 $\mu$ m粒径)とブレンドする。次いでクロスカルメロースナトリウム、コロイド状の二酸化ケイ素及び微結晶セルロース(約100 $\mu$ m粒径)を加え、ブレンドする。ステアリン酸マグネシウムを加え、さらにブレンドする。ブレンドを錠剤に圧縮する。

20

## 【0301】

## 実施例13: 医薬組成物

## 【表 3】

表3

成分	量(mg/錠剤)
実施例11の化合物、スプレー乾燥した分散液	420
微結晶セルロース(約100 $\mu$ m)	165
微結晶セルロース(約20 $\mu$ m)	129.3
クロスカルメロースナトリウム	22.56
コロイド状の二酸化ケイ素	7.5
ステアリン酸マグネシウム	5.64
合計錠剤重量(mg/錠剤)	750

30

## 【0302】

錠剤は、上記表の量を用い実施例2の手順に従って調製できる。

40

## 【0303】

## 実施例14: 医薬組成物

## 【表 4】

表4

成分	量(mg/錠剤)
実施例11の化合物、スプレー乾燥した分散液	420
リバビリン	400
微結晶セルロース(約100 $\mu$ m)	165
微結晶セルロース(約20 $\mu$ m)	129.3
クロスカルメロースナトリウム	22.56
コロイド状の二酸化ケイ素	7.5
ステアリン酸マグネシウム	5.64
合計錠剤重量(mg/錠剤)	1150

10

## 【0304】

さらにリバビリンを含む錠剤は、上記表の量を用い実施例12の手順に従って調製できる。

## 【0305】

## 実施例15: 医薬組成物

20

## 【表 5】

表5

成分	量(mg/錠剤)
実施例11の化合物、スプレー乾燥した分散液	420
リトナビル	100
微結晶セルロース(約100 $\mu$ m)	165
微結晶セルロース(約20 $\mu$ m)	129.3
クロスカルメロースナトリウム	22.56
コロイド状の二酸化ケイ素	7.5
ステアリン酸マグネシウム	5.64
合計錠剤重量(mg/錠剤)	850

30

## 【0306】

さらにリトナビルを含む錠剤は、上記表の量を用い実施例12の手順に従って調製できる。

## 【0307】

## 実施例16: 生物学的活性

これ以降ET細胞と称される遺伝子型1bレプリコン細胞は、ReBLikon GmbH (Mainz, Germany) からライセンスを受けた。該細胞は、適応con-1NS3-5Bバイシストロン性サブゲノムレプリコンを保有する。新鮮細胞を、10% FBSを含有するDMEM中に保持し、GlutaMAX(商標)-1、ペニシリン-ストレプトマイシン、ジェネテシン及び非必須アミノ酸(完全培地)をサブコンフルエントな培養物として補充し、週2回1:4~1:6に分けた。

40

## 【0308】

新鮮なET細胞を、アッセイより前にT225フラスコ内でサブコンフルエントに保持した。培地をフラスコから吸引し、2回のPBS洗浄を行った。細胞をトリプシン処理し、GlutaMAX(商標)-1、ペニシリン-ストレプトマイシン及び非必須アミノ酸(アッセイ培地)を補充した、5% FBSを含有する培地中に再懸濁した。細胞を次いでブールし、血球計上でカウントし、 $1.5 \times 10^5$ 細胞/mLに希釈した。アッセイ培地92  $\mu$ Lを、3つの96ウェル白色アッセイブ

50

レート及び3つの96ウェル黒色アッセイプレートの全てのウェルに添加した。第1及び第2の化合物プレートの両方から4  $\mu$ Lをアッセイプレートの各々に、Biomek FX (Beckman Coulter)を使用して添加した。アッセイプレートを次いで簡潔に10秒間3K rpmで遠心分離した。細胞懸濁液100  $\mu$ Lを、アッセイ培地を受けた8つのバックグラウンドウェルを除いてアッセイプレートの全てのウェルに添加した。プレートを通気性のある密封テープで覆い、37  $^{\circ}$ C、5% CO<sub>2</sub>で、およそ48時間インキュベートした。

#### 【0309】

培地をアッセイプレートから吸引し、100  $\mu$ Lの室温アッセイ培地を各ウェルに添加した。100  $\mu$ LのSteady-Glo(登録商標)試薬を次いで、アッセイプレートの各ウェルに添加した。プレートを密封し、600~700rpmで1分間振盪し、30分間暗闇でインキュベートした後、Envision Multilabel Reader (PerkinElmer)で発光を読み取った。

#### 【0310】

インターフェロン (IFN) 及びリバビリンをSigmaから購入した。IFN を除く固体化合物をDMSO中に溶解させた。BSAを補充したPBS中に、IFN を溶解させ、アリコットし、-80  $^{\circ}$ Cで貯蔵し、次いで実験当日に希釈した。

#### 【0311】

アッセイ応答の50%を阻害するのに必要とされる化合物の濃度EC<sub>50</sub>を、本明細書において、化合物を用いないで細胞を含有するウェル及び細胞を含有しないウェルの平均値の間の中間の応答を与える濃度と定義した。EC<sub>50</sub>を概算するため、全てのデータ分析を平方根(sqrt)変換データ値で行った。未処理コントロール及び無細胞コントロールの平均sqrt値を使用して、各組合せのためのsqrt変換応答のための3つの複製プレートの各々の上の阻害を算出した。曲線フィッティング及びEC<sub>50</sub>概算を、垂直希釈した化合物の各実験レベルで水平希釈化合物について、及びその逆も同様に行った。各場合において、4パラメータHill曲線(下記反応式を参照のこと)を、XLフィット5.1 (IDBS)を使用して3つの複製プレートの阻害データにフィットさせ、フィットさせた曲線からEC<sub>50</sub>を概算した。

#### 【0312】

$$y = a + [(b-a) / (1 + (x/c)^d)]$$

式中、y=応答、即ちsqrt変換データの阻害、a =下部漸近線、即ち最小応答(即ち、阻害なし)、b =上部漸近線、即ち最大応答、x =化合物濃度、c = EC<sub>50</sub>、即ち上部及び下部漸近線b及びaの間の中間の応答を与える濃度、及びd =ヒル係数。一部の例において、外れ値に見えたデータポイントを手動で除外し、曲線を再フィットさせた。

#### 【0313】

組合せ指数CIは、用量的相加性モデルに基づく。50%阻害で、それはCI = (d<sub>A</sub>/EC<sub>50A</sub>) + (d<sub>B</sub>/EC<sub>50B</sub>)として算出され、式中、EC<sub>50A</sub>及びEC<sub>50B</sub>は、化合物A及びBの濃度であって、各々それぞれの化合物に関して単独で50%阻害をもたらす濃度であり、(d<sub>A</sub>、d<sub>B</sub>)は、混合物中における各化合物の濃度であって、50%阻害をもたらす濃度である。CIは、2種の化合物A及びBの間の相互作用の型及び量を測定する。CI < 1は、化合物A及びBの間の用量的相乗性を暗示し、CI = 1は、用量的相加性を暗示し、CI > 1は、化合物A及びBの間の用量的拮抗作用を暗示する。プレートレイアウトにおける化合物Aの各固定濃度について、50%阻害を与えるのに必要とされる化合物Bの濃度、及びこれらの構成成分濃度に関する組合せ指数CIを算出した。同様の算出を化合物Bの各固定濃度について反復した。報告されているCIは、全ての個々のCIにわたる平均である。

#### 【0314】

表6

CI	用量的相加性結果 (CalcuSyn推奨)
<0.1	非常に強い相乗性
0.1~0.3	強い相乗性
0.3~0.7	相乗性
0.7~0.85	中程度の相乗性

10

20

30

40

50

0.85 ~ 0.9	わずかな相乗性
0.9 ~ 1.1	ほぼ相加的
1.1 ~ 1.2	わずかな拮抗作用
1.2 ~ 1.45	中程度の拮抗作用
1.45 ~ 3.3	拮抗作用
3.3 ~ 10	強い拮抗作用
>10	非常に強い拮抗作用

表1に報告されているデータは、IFN と実施例11の化合物との組合せを評価する三連で行われた3つの独立した研究、及びリバビリンと実施例11の化合物との組合せを評価する三連で行われた2つの独立した研究についてである。

10

【表 6】

表7

実施例11からの化合物と 組み合わせた化合物	CI	用量的相加性結果
IFN $\alpha$	0.98	ほぼ相加的
	1.09	ほぼ相加的
リバビリン	1.11	わずかな拮抗作用
	1.11	わずかな拮抗作用
	1.23	中程度の拮抗作用

20

【 0 3 1 5 】

相乗作用量及び拮抗作用量は、両方の化合物が異なる標的に独立して作用すると推定するBliss独立モデルに基づく。Bliss独立モデル下における一連の予測分画応答 $fa_{AB}$ を、 $fa_{AB} = fa_A + fa_B - fa_A \cdot fa_B$ として算出し、 $fa_A$ 及び $fa_B$ は、 $d_A$ 量及び $d_B$ 量それぞれの化合物A及びBの可能な応答、例えば%阻害の画分であり、 $fa_{AB}$ は、 $(d_A+d_B)$ 量での化合物A及びBの組合せの%阻害である。 $fa_{AB} > fa_A + fa_B - fa_A \cdot fa_B$ であるならば、Bliss相乗作用があり、 $fa_{AB} < fa_A + fa_B - fa_A \cdot fa_B$ であるならば、Bliss拮抗作用がある。95%の相乗作用量/拮抗作用量は、観察された阻害とBliss独立モデル下の $fa_{AB}$ の予測における95%信頼限界との間の差異の総和である。データ分析のためにMacSynergy IIを使用した。

30

【 0 3 1 6 】

表8

MacSynergy II相乗作用量/拮抗作用量概要@ 95%信頼  
量 量概要

<25	非有意な相乗/拮抗作用
25 ~ 50	微量であるが有意な相乗/拮抗作用
50 ~ 100	中程度の相乗/拮抗作用-インピボで重要であり得る
>100	強い相乗/拮抗作用-おそらくインピボで重要
>1000	おそらくエラー

表2に報告されているデータは、IFN と実施例11の化合物との組合せを評価する三連で行われた3つの独立研究、及びリバビリンと実施例11の化合物との組合せを評価する三連で行われた2つの独立研究についてである。

40

【表 7】

表9

実施例11からの化合物と 組み合わせた化合物	相乗 作用量	拮抗 作用量	Bliss独立分析結果 相乗性	Bliss独立分析結果 拮抗作用
IFN $\alpha$	21.72 54.6	-9.11 -4.14	非有意 中程度	非有意 非有意
リバビリン	55.1 17.63 77.24	-2.8 -0.17 0	中程度 非有意 中程度	非有意 非有意 非有意

10

## 【0317】

実施例17: 実施例11の化合物と代替のHCV治療剤との組合せを用いる活性

実施例11の化合物は、HCVレプリコン及びウイルスの強力な阻害剤である。それは、遺伝子型1a、1b及び2a(JFH-1)レプリコンにおいて、並びに遺伝子型2aウイルスにおいてピコモル活性を有する。HCVポリメラーゼの部位IIの阻害剤と及びシクロフィリン阻害剤と組み合わせるための実施例1の化合物の能力を判定した。細胞毒性も並行して評価した。

## 【0318】

20

この研究において、HCVレプリコンシステムを使用して、実施例11をHCVポリメラーゼの部位IIの阻害剤と及びシクロフィリン阻害剤と組み合わせる試験した。2つのモデルの用量的相加性及びBliss独立モデルを介して、データを分析した。用量的相加性モデルは、実施例11/シクロフィリン阻害剤の組合せでわずかな拮抗作用を認めたが、分析は、実施例11/部位II HCVポリメラーゼ阻害剤の組合せが、ほぼ相加的であることを示した。Bliss独立モデルは、試験した両方の組合せについて非有意な相乗性及び非有意な拮抗作用を認めた。このデータセットからの結論は、実施例11が試験化合物と拮抗性でないということである。細胞毒性を組合せ研究と並行して判定した。試験した組合せのいずれかを用いるこの研究において、認識可能な毒性は見られなかった。

## 【0319】

30

化合物プレート調製:

各化合物に関する出発濃度は、ETレプリコンアッセイにおいて決定されるEC<sub>50</sub>の約4Xである。化合物ストックを最終の所望濃度である400Xで調製した。第1化合物の400Xストック40  $\mu$ Lを、96ウェルV底プレートのカラム2の全ての8ウェル中で平板培養した。第2の化合物を組合せアッセイで試験するため、別々のプレートを同じ方式で調製した。Biomek 2000 (Beckman Coulter)を使用して、化合物をDMSO中で1:2に連続希釈することで、7ポイント用量応答プレートを作った。DMSOを適切な対照ウェルに添加し、化合物又はDMSOを含む全てのウェルに、140  $\mu$ Lのアッセイ培地を添加した。第2の化合物に関して、全てのウェル中の材料を、手動の多チャンネルピペッタで新たな96ウェルV底プレートに移動し、転置することで、7ポイント用量応答曲線を垂直に作った。

40

## 【0320】

細胞調製及び組合せ研究セットアップ:

新鮮なET細胞を、アッセイより前にT225フラスコ中でサブコンフルエントに保持した。培地をフラスコから吸引し、2回のPBS洗浄を行った。パーゼンプラス10%トリプシン(0.25%)の溶液を使用して、細胞を剥離し、5% FBS、GlutaMAX(商標)-1、ペニシリン-ストレプトマイシン、及び非必須アミノ酸(アッセイ培地)を補充したDMEM中に再懸濁した。細胞をプールし、血球計上でカウントし、 $1.5 \times 10^4$ 細胞/mLに希釈した。アッセイ培地92  $\mu$ Lを、3つの96ウェル白色アッセイプレート及び3つの96ウェル黒色アッセイプレートの全てのウェルに添加した。第1及び第2の化合物プレートの両方から4  $\mu$ Lを、アッセイプレートの各々に、Biomek FX (Beckman Coulter)を使用して添加した。アッセイプレートを次いで、1

50



0秒間3K rpmで簡潔に遠心分離した。細胞懸濁液100 µlを、アッセイ培地を受けた8つのバックグラウンドウェルを除いてアッセイプレートの全てのウェルに添加した。プレートを通気性のある密封テープで覆い、37 °C、5% CO<sub>2</sub>で、およそ48時間インキュベートした。

【0321】

#### ルシフェラーゼ及び細胞毒性アッセイ

培地をアッセイプレートから吸引し、100 µLの室温アッセイ培地を各ウェルに添加した。100 µLのSteady-Glo(商標)試薬を次いで、3つの白色アッセイプレートの各ウェルに添加した。細胞毒性判定のため、100 µLのCellTiter-Glo(商標)試薬を、3つの黒色アッセイプレートの各ウェルに添加した。プレートを密封し、600~700rpmで1分間振盪し、30分間暗闇でインキュベートした後、Envision Multilabel Reader (PerkinElmer)で発光を読み取った。

10

【0322】

#### 薬物及び材料

実施例11及びa(部位II HCVポリメラーゼ阻害剤)の化合物、並びにa(シクロフィリン阻害剤)を、内部化合物回収から粉末形態で得た。固体化合物を、方法セクションに記載されている通りに、DMSO中に溶解させ、希釈した。

【0323】

#### 材料

DMEM (Invitrogen #11965-092)

20

ウシ胎児血清(FBS) (SAFC #12176C)

MEM非必須アミノ酸(Invitrogen #1140-035)

ジェネティシン(Invitrogen #10131-027)

ペニシリン-ストレプトマイシン(Invitrogen #25030-024)

GlutaMAX(商標)-1(Invitrogen #35035-061)

リン酸緩衝生理食塩水(Invitrogen #14190)

トリプシン0.25% (Invitrogen #25200-056)

バーゼン(Invitrogen #15040~066)

Steady-Glo(商標)ルシフェラーゼアッセイ系(Promega #E2550)

CellTiter-Glo(商標)発光細胞生存性アッセイ(Promega #G7573)

30

96ウェル白色アッセイプレート(PerkinElmer #6005680)

96ウェル黒色アッセイプレート(Corning #3904)

96ウェルV底プレート(Corning #3357)

通気性のある密封テープ(Corning #3345)

トップシール(商標)-Aシーリングフィルム(PerkinElmer #6005185)

【0324】

#### EC<sub>50</sub>値の算出

用量的相加性モデルは、組合せ又は単独での各化合物に関するレプリコンEC<sub>50</sub>値の概算を必要とする。アッセイ応答の50%を阻害するのに必要とされる化合物の濃度EC<sub>50</sub>を、本明細書において、化合物を用いないで細胞を含有するウェル及び細胞を含有しないウェルの平均値の間の中間の応答を与える濃度と定義した。EC<sub>50</sub>を概算するため、全てのデータ分析を平方根(sqrt)変換データ値で行った。未処理コントロール及び無細胞コントロールの平均sqrt値を使用して、各組合せのためのsqrt変換応答のための3つの複製プレートの各々の上の阻害を算出した。曲線フィッティング及びEC<sub>50</sub>概算を、垂直希釈した化合物の各実験レベルで水平希釈化合物について、及びその逆も同様に行った。各場合において、4パラメータHill曲線(下記反応式を参照のこと)を、XLフィット5.1 (IDBS)を使用して3つの複製プレートの阻害データにフィットさせ、フィットさせた曲線からEC<sub>50</sub>を概算した。

40

【0325】

$$y = a + [(b-a) / (1 + (x/c)^d)]:$$

式中、y=応答、即ちsqrt変換データの阻害、a =下部漸近線、即ち最小応答(即ち、阻害な

50

し)、 $b$  = 上部漸近線、即ち最大応答、 $x$  = 化合物濃度、 $c$  =  $EC_{50}$ 、即ち上部及び下部漸近線 $b$ 及び $a$ の間の中間の応答を与える濃度、及び $d$  = ヒル係数。一部の例において、外れ値に見えたデータポイントを手動で除外し、曲線を再フィットさせた。

#### 【0326】

##### 組合せ指数算出

組合せ指数 $CI$ は、用量的相加性モデルに基づく。50%阻害で、それは $CI = (d_A/EC_{50A}) + (d_B/EC_{50B})$ として算出され、式中、 $EC_{50A}$ 及び $EC_{50B}$ は、化合物A及びBの濃度であって、各々それぞれの化合物に関して単独で50%阻害をもたらす濃度であり、 $(d_A, d_B)$ は、混合物中における各化合物の濃度であって、50%阻害をもたらす濃度である。 $EC_{50}$ 値の算出はセクション0に記載されている。 $CI$ は、2種の化合物A及びBの間の相互作用の型及び量を測定する。 $CI < 1$ は、化合物A及びBの間の用量的相乗性を暗示し、 $CI = 1$ は、用量的相加性を暗示し、 $CI > 1$ は、化合物A及びBの間の用量的拮抗作用を暗示する。プレートレイアウトにおける化合物Aの各固定濃度について、本発明者らは、50%阻害を与えるのに必要とされる化合物Bの濃度、及びこれらの構成成分濃度に関する組合せ指数 $CI$ を算出する。同様の算出を化合物Bの各固定濃度について反復する。本明細書に報告されている数 $CI$ は、全ての個々の $CI$ にわたる平均である。下記は、算出された $CI$ に関する相加性結果を示す表である。

【表8】

$CI$	用量的相加性結果(CalcuSyn推奨)
$< 0.1$	非常に強い相乗性
0.1-0.3	強い相乗性
0.3-0.7	相乗性
0.7-0.85	中程度の相乗性
0.85-0.9	わずかな相乗性
0.9-1.1	ほぼ相加的
1.1-1.2	わずかに拮抗性
1.2-1.45	中程度の拮抗性
1.45-3.3	拮抗作用
3.3-10	強い拮抗作用
$> 10$	非常に強い拮抗作用

#### 【0327】

##### 相乗作用量/拮抗作用量の算出(Bliss独立モデル):

相乗作用量及び拮抗作用量は、両方の化合物が異なる標的に独立して作用すると推定するBliss独立モデルに基づく。Bliss独立モデル下における一連の予測分画応答 $fa_{AB}$ を、 $fa_{AB} = fa_A + fa_B - fa_A \cdot fa_B$ として算出し、 $fa_A$ 及び $fa_B$ は、 $d_A$ 量及び $d_B$ 量それぞれの化合物A及びBの可能な応答、例えば%阻害の画分であり、 $fa_{AB}$ は、 $(d_A + d_B)$ 量での化合物A及びBの組合せの%阻害である。 $fa_{AB} > fa_A + fa_B - fa_A \cdot fa_B$ であるならば、本発明者らはBliss相乗作用を有し、 $fa_{AB} < fa_A + fa_B - fa_A \cdot fa_B$ であるならば、本発明者らはBliss拮抗作用を有する。95%の相乗作用量/拮抗作用量は、観察された阻害とBliss独立モデル下の $fa_{AB}$ の予測における95%信頼限界との間の差異の総和である。下記の表は、Bliss独立分析の結果に関する量及び対応する量の記載を示す。データ分析のためにMacSynergy IIを使用した。

【表 9】

MacSynergy II相乗作用量/拮抗作用量概要 @ 95%信頼	
量	量概要
<25	非有意な相乗/拮抗作用
25-50	微量であるが有意な相乗/拮抗作用
50-100	中程度の相乗/拮抗作用-インビボで重要であり得る
>100	強い相乗/拮抗作用-おそらくインビボで重要
>1000	おそらくエラー

10

## 【0328】

組合せ毒性の算出

組合せ毒性研究に関して、同一のチェッカーボードパターンレイアウトを、さまざまな濃度での単独及び組合せの各化合物の用量応答のために使用した。組合せにおける各化合物のあらゆる濃度で平均パーセント阻害を算出し、第2化合物の適切な濃度に相対的なグラフにした。

## 【0329】

用量的相加性モデルを使用して分析した実施例11と部位II HCVポリメラーゼ阻害剤又はシクロフィリン阻害剤との組合せ

20

部位II HCVポリメラーゼ阻害剤又はシクロフィリン阻害剤と組み合わせた実施例11の用量的相加性分析の結果を表11にリストする。

## 【0330】

Bliss独立モデルによって分析された実施例11と部位II HCVポリメラーゼ阻害剤又はシクロフィリン阻害剤との組合せ

部位II HCVポリメラーゼ阻害剤又はシクロフィリン阻害剤と組み合わせた実施例11のBliss独立分析の結果を表12にリストする。MacSynergy IIを使用してBliss独立分析を行った。

## 【0331】

実施例11と部位II HCVポリメラーゼ阻害剤との組合せ毒性

30

実施例11と部位II HCVポリメラーゼ阻害剤との組合せ毒性アッセイの結果を図1及び図2に示す。

## 【0332】

実施例11とシクロフィリン阻害剤との組合せ毒性

実施例11とシクロフィリン阻害剤との組合せ毒性アッセイの結果を図3及び図4に示す。

## 【0333】

行われたインビトロ組合せ研究は、実施例11が、HCVポリメラーゼの部位IIの阻害剤又はシクロフィリン阻害剤のいずれかとのHCV組合せ治療のための良好な候補であることを実証している。

## 【0334】

40

用量的相加性モデルを使用する分析は、部位II HCVポリメラーゼ阻害剤と組み合わせると、実施例11がほぼ相加的であることを示した。MacSynergy IIプログラムを介するBliss独立モデルも使用するデータ分析も行い、実施例11と部位II HCVポリメラーゼ阻害剤との組合せは、非有意な相乗性及び非有意な拮抗作用をもたらした。2つの分析方法は、実施例11と部位II HCVポリメラーゼ阻害剤との間に拮抗作用がないことで一致している。

## 【0335】

シクロフィリン阻害剤との実施例11組合せに関して、用量的相加性モデルを使用する分析は、わずかな拮抗作用をもたらした。しかしながら、MacSynergy IIプログラムを介するBliss独立モデルは、実施例11とシクロフィリン阻害剤との組合せが、非有意な相乗性及び非有意な拮抗作用を示すという結論に達した。データ分析の方法は異なり、それらは

50

同じ結論に達しなかった。

【0336】

どちらのモデルがインビボ結果を最も良く予測するかについての一般的一致はないが、本発明者は、両方のモデルが一般に、試験化合物と実施例11との間に有意な拮抗作用がないことで一致していると信じている。拮抗作用は、シクロフィリン組合せのための用量的相加性分析で検出されず、それを「わずか」として分類したが、この解釈は、同じセットのデータ上のBliss独立分析によって裏付けされなかった。前の研究において、本発明者らがHCVヌクレオシド阻害剤をリバビリンと組み合わせて投薬すると、両方の分析方法が拮抗作用又は強い拮抗作用を検出し、拮抗作用が本発明者らの方法で検出され得ることを実証した。

10

【0337】

組合せ毒性研究は、実施例11が、この研究で試験された2種の化合物のいずれかとともに投薬されると、細胞毒性ではないことを実証している。両方の組合せに関して、最大毒性は、試験した最高濃度で5~10%であった。これは、実施例11がそれ自体と組み合わせられる場合に見られる毒性に匹敵する。本発明者らは、この少量の見かけの毒性がプレートレイアウトの人為現象であり得ると仮定した。この問題に取り組むために複数の実験を行った後、本発明者らは、本発明者らがプレート効果を実際に観察しており、大部分の組合せで観察された少量の毒性は実験系の人為現象であるという結論に達した。

【0338】

本発明者らは、これら及び前の研究から、実施例11がHCV組合せ治療のための良好な候補であり、この薬剤の観察効果が毒性によるものではないという結論に達している。

20

【表10】

表11 用量的相加性モデルを使用して分析した実施例11とHCVポリメラーゼの部位II阻害剤又はシクロフィリン阻害剤との組合せ

実施例11と 組み合わせた化合物	CI	用量的相加性結果
NS5Bポリメラーゼ部位II阻害剤	1.08 1.06	ほぼ相加的 ほぼ相加的
シクロフィリン阻害剤	1.16 1.13	わずかな拮抗作用 わずかな拮抗作用

30

【表11】

表12 Bliss独立モデルを使用して分析した実施例11とHCVポリメラーゼの部位II阻害剤又はシクロフィリン阻害剤との組合せ

実施例11と 組み合わせた化合物	相乗 作用量	拮抗 作用量	Bliss独立分析結果 相乗性	Bliss独立分析結果 拮抗作用
NS5Bポリメラーゼ部位II 阻害剤	5.27 18.11	0 -8.08	非有意 非有意	非有意 非有意
シクロフィリン阻害剤	24.81 17.1	-5.78 -2.63	非有意 非有意	非有意 非有意

40

【0339】

実施例18: 組合せ活性

実施例11は、HCVレプリコン及びウイルスの強力な阻害剤である。それは、遺伝子型1a、1b及び2a(JFH-1)レプリコン並びに遺伝子型2aウイルスにおいてピコモル活性を有する。それは印象的な活性を有するが、HCVの高い変異速度が、単剤治療中のウイルス抵抗性

50

の急速な出現をもたらす(Sarrazin, 2010)。したがって、実施例11は、インターフェロン及びリバビリン(SOC)と、他の直接作用する抗ウイルス薬(DDA)と又は他のDAA及びSOCの組合せとのいずれかの組合せで使用される。

#### 【0340】

HCVレプリコン系を使用して、代表的なプロテアーゼ、ポリメラーゼ、レプリカーゼ及びNS4B阻害剤、並びにシクロスポリンA、インターフェロン及びリバビリンと組み合わせて、実施例11を試験した。2つのモデルの用量的相加性及びBliss独立モデルを介して、データを分析した。用量的相加性モデルは、1つの実施例11/リバビリンの組合せ及び両方の実施例11/NS4B阻害剤の組合せでわずかな拮抗作用を認めたが、該分析は、他の試験した組合せの全てが、ほぼ相加的又は中程度に相乗的であることを示した。Bliss独立モデルは、組合せの全てが強く相乗的であることを認めた。用量的相加性によって同定される拮抗作用は、Bliss独立分析によって裏付けされず、「わずかな拮抗作用」として分類した。拮抗作用が検出され得ることを実証するため、対照実験を行った。リバビリンをHCVヌクレオシド阻害剤と組み合わせ、用量的相加性モデルを使用するデータ分析は、該組合せが拮抗性である一方で、Bliss独立モデルが強い拮抗作用を認めたことを示し、拮抗作用はこのアッセイを使用して検出することができることを実証した。このデータセットからの結論は、実施例11は、試験された化合物のいずれとも拮抗性ではないということである。

10

#### 【0341】

遺伝子型1bレプリコン細胞-ET細胞

20

これ以降ET細胞と称される遺伝子型1bレプリコン細胞は、ReBLikon GmbH (Mainz, Germany) からライセンスを受けた。該細胞は、適応con-1NS3-5Bバイシストロン性サブゲノムレプリコンを保有する。グルタマックス、ペニシリン-ストレプトマイシン及び非必須アミノ酸(完全培地)をサブコンフルエントな培養物として補充した10% FBSを含有するDMEM中に、新鮮な細胞を保持し、週2回1:4~1:6に分割した。

#### 【0342】

実験プロトコール

化合物プレート調製

各化合物に関する出発濃度は、ETレプリコンアッセイにおいて決定される $EC_{50}$ である4Xである。化合物ストックを最終の所望濃度である400Xで調製した。第1化合物の400Xストック40  $\mu$ Lを、96ウェルV底プレートのカラム2の全ての8ウェル中で平板培養した。第2の化合物を組合せアッセイで試験するため、別々のプレートを同じ方式で調製した。Biomek 200を使用して、化合物をDMSO中で1:2に連続希釈することで、7ポイント用量応答プレートを作った。DMSOを適切な対照ウェルに添加し、化合物又はDMSOを含有する全てのウェルに、140  $\mu$ Lのアッセイ培地をに添加した。第2の化合物に関して、全てのウェル中の材料を、手動の多チャンネルピペッタで新たな96ウェルV底プレートに移動し、転置することで、7ポイント用量応答曲線を垂直に作った。

30

#### 【0343】

細胞調製及び組合せ研究設定

40

新鮮なET細胞を、アッセイより前にT225フラスコ内でサブコンフルエントに保持した。培地をフラスコから吸引し、2回のPBS洗浄を行った。細胞をトリプシン処理し、グルタマックス、ペニシリン-ストレプトマイシン及び非必須アミノ酸(アッセイ培地)を補充した5% FBSを含有する培地中に再懸濁した。細胞を次いでブールし、血球計上でカウントし、次いで $2 \times 10^5$ 細胞/mLに希釈した。再懸濁した細胞92  $\mu$ Lを、3つの96ウェルアッセイプレートの全てのウェルに、次いで第1及び第2の化合物プレートの両方から4  $\mu$ Lを、アッセイプレートの各々に、Biomek FXを使用して添加した。アッセイプレートを次いで、10秒間3K rpmで簡潔に遠心分離した。プレートを次いで、37℃、5% CO<sub>2</sub>で、およそ48時間インキュベートした。

#### 【0344】

ルシフェラーゼアッセイ

50

培地をアッセイプレートから吸引し、100  $\mu$ Lの室温細胞培養培地を各ウェルに添加した。100  $\mu$ LのSteady-Glo試薬を次いで各ウェルに添加し、プレートを密封し、600～700rpmで1分間振盪し、次いで暗闇で15分間インキュベートした後、Envision Multilabel Readerで発光を読み取った。

#### 【0345】

薬物及び材料

薬物

実施例11を内部化合物回収から粉末形態で得た。インターフェロン (IFN)、リバビリン及びシクロスポリンAをSigmaから購入した。全ての他の阻害剤を内部化合物回収から固体として得た。IFNを除く固体化合物を、方法セクションに記載されている通りに、DMSO中に溶解させ、希釈した。BSAを補充したPBS中にIFNを溶解させ、アリコットし、-80で貯蔵し、次いで実験当日に方法セクションに記載されている通りに希釈した。

#### 【0346】

材料

DMEM (Gibco #12430; Invitrogen 31053～028)

ウシ胎児血清、(SAFC #12176C)

MEM非必須アミノ酸 (Invitrogen #1140～035)

ペニシリン-ストレプトマイシン (Invitrogen #25030～024)

Glutamax (Invitrogen #35035～061)

リン酸緩衝生理食塩水 (Invitrogen #14190)

トリプシン0.25% (Gibco #25200～056)

バーゼン (Invitrogen #15040～066)

Steady Glo試薬 (Promega #E2548)

Perkin Elmer 96ウェルアッセイプレート (Perkin Elmer #6005680)

96ウェルV底トレイ (Costar #3357)

インターフェロン ヒトA/D (Sigma #I4401)

リバビリン (Sigma #R9644)

シクロスポリンA (Sigma #C3662)

ウシ血清アルブミン (Sigma #A7906)

#### 【0347】

データ分析

EC<sub>50</sub>値の算出

用量的相加性モデルは、組合せ又は単独での各化合物に関するレプリコンEC<sub>50</sub>値の概算を必要とする。アッセイ応答の50%を阻害するのに必要とされる化合物の濃度EC<sub>50</sub>を、本明細書において、化合物を用いないで細胞を含有するウェル及び細胞を含有しないウェルの平均値の間の中間の応答を与える濃度と定義した。EC<sub>50</sub>を概算するため、全てのデータ分析を平方根(sqrt)変換データ値で行った。未処理コントロール及び無細胞コントロールの平均sqrt値を使用して、各組合せのためのsqrt変換応答のための3つの複製プレートの各々の上の阻害を算出した。曲線フィッティング及びEC<sub>50</sub>概算を、垂直希釈した化合物の各実験レベルで水平希釈化合物について、及びその逆も同様に行った。各場合において、4パラメータHill曲線(下記反応式を参照のこと)を、XLフィット5.1 (IDBS)を使用して3つの複製プレートの阻害データにフィットさせ、フィットさせた曲線からEC<sub>50</sub>を概算した。

#### 【0348】

$$y = a + [(b-a) / (1 + (x/c)^d)]$$

式中、y=応答、即ちsqrt変換データの阻害、a=下部漸近線、即ち最小応答(即ち、阻害なし)、b=上部漸近線、即ち最大応答、x=化合物濃度、c=EC<sub>50</sub>、即ち上部及び下部漸近線b及びaの間の中間の応答を与える濃度、及びd=ヒル係数。一部の例において、外れ値に見えたデータポイントを手動で除外し、曲線を再フィットさせた。

#### 【0349】

## 組合せ指数算出

組合せ指数CIは、用量的相加性モデルに基づく。50%阻害で、それは $CI = (d_A/EC_{50A}) + (d_B/EC_{50B})$ として算出され、式中、 $EC_{50A}$ 及び $EC_{50B}$ は、化合物A及びBの濃度であって、各々それぞれの化合物に関して単独で50%阻害をもたらす濃度であり、 $(d_A, d_B)$ は、混合物中における各化合物の濃度であって、50%阻害をもたらす濃度である。 $EC_{50}$ 値の算出はセクション3.4.2に記載されている。CIは、2種の化合物A及びBの間の相互作用の型及び量を測定する。CI < 1は、化合物A及びBの間の用量的相乗性を暗示し、CI = 1は、用量的相加性を暗示し、CI > 1は、化合物A及びBの間の用量的拮抗作用を暗示する。プレートレイアウトにおける化合物Aの各固定濃度について、本発明者らは、50%阻害を与えるのに必要とされる化合物Bの濃度、及びこれらの構成成分濃度に関する組合せ指数CIを算出する。同様の算出を化合物Bの各固定濃度について反復する。本明細書に報告されているCIは、全ての個々のCIにわたる平均である。下記は、算出されたCIに関する相加性結果を示す表である。

【表 1 2】

CI	用量的相加性結果(CalculSyn推奨)
< 0.1	非常に強い相乗性
0.1-0.3	強い相乗性
0.3-0.7	相乗性
0.7-0.85	中程度の相乗性
0.85-0.9	わずかな相乗性
0.9-1.1	ほぼ相加的
1.1-1.2	わずかに拮抗性
1.2-1.45	中程度の拮抗性
1.45-3.3	拮抗作用
3.3-10	強い拮抗作用
>10	非常に強い拮抗作用

## 【 0 3 5 0 】

## 相乗作用量/拮抗作用量の算出(Bliss 独立モデル)

相乗作用量及び拮抗作用量は、両方の化合物が異なる標的に独立して作用すると推定するBliss独立モデルに基づく。Bliss独立モデル下における一連の予測分画応答 $fa_{AB}$ を、 $fa_{AB} = fa_A + fa_B - fa_A \cdot fa_B$ として算出し、 $fa_A$ 及び $fa_B$ は、 $d_A$ 量及び $d_B$ 量それぞれの化合物A及びBの可能な応答、例えば%阻害の画分であり、 $fa_{AB}$ は、 $(d_A+d_B)$ 量での化合物A及びBの組合せの%阻害である。 $fa_{AB} > fa_A + fa_B - fa_A \cdot fa_B$ であるならば、本発明者らはBliss相乗作用を有し、 $fa_{AB} < fa_A + fa_B - fa_A \cdot fa_B$ であるならば、本発明者らはBliss拮抗作用を有する。95%の相乗作用量/拮抗作用量は、観察された阻害とBliss独立モデル下の $fa_{AB}$ の予測における95%信頼限界との間の差異の総和である。下記の表は、Bliss独立分析の結果に関する量及び対応する量の記載を示す。データ分析のためにMacSynergy IIを使用した。

【表 1 3】

MacSynergy II相乗作用量/拮抗作用量概要 @ 95%信頼	
量	量概要
<25	非有意な相乗/拮抗作用
25-50	微量であるが有意な相乗/拮抗作用
50-100	中程度の相乗/拮抗作用-インビボで重要であり得る
>100	強い相乗/拮抗作用-おそらくインビボで重要
>1000	おそらくエラー

10

## 【 0 3 5 1】

結果

用量的相加性モデルを使用して分析した実施例11とIFN 又はリバビリン(SOC)との組合せ  
IFN 又はリバビリンと組み合わせた実施例11の用量的相加性分析の結果を表13にリストする。

## 【 0 3 5 2】

用量的相加性モデルを使用して分析した実施例11と他のDAAとの組合せ

それ自体又は他のDAAと組み合わせた実施例11の用量的相加性分析の結果を表14にリストする。

20

## 【 0 3 5 3】

Bliss独立モデルによって分析した実施例11とIFN 又はリバビリン(SOC)との組合せ

IFN 又はリバビリンと組み合わせた実施例11のBliss独立分析の結果を表15にリストする。MacSynergy IIを使用して、Bliss独立分析を行なった。

## 【 0 3 5 4】

Bliss独立モデルによって分析した実施例11と他のDAAとの組合せ

それ自体又は他のDAAと組み合わせた実施例11のBliss独立分析の結果を表16にリストする。MacSynergy IIを使用して、Bliss独立分析を行なった。

## 【 0 3 5 5】

用量的相加性モデルによって分析した拮抗作用制御

30

リバビリンと組み合わせたHCVヌクレオシド阻害剤の用量的相加性分析の結果を表17にリストする。

## 【 0 3 5 6】

Bliss独立モデルによって分析した拮抗作用制御

リバビリンを組み合わせたHCVヌクレオシド阻害剤のBliss独立分析の結果を表18にリストする。MacSynergy IIを使用して、Bliss独立分析を行なった。

## 【 0 3 5 7】

行われたインビトロ組合せ研究は、実施例11が、SOC、DAAの他のクラス、又はSOC及び他のDAAの両方との組合せのいずれかとのHCV組合せ治療のための良好な候補であることを実証している。

40

## 【 0 3 5 8】

用量的相加性モデルを使用する分析は、IFN 、シクロスポリンA、NS3プロテアーゼ阻害剤、レプリカーゼ阻害剤、2種のHCVヌクレオシド阻害剤、及びNS5Bポリメラーゼのアロステリック部位1、3及び4を標的とする阻害剤と、並びにそれ自体と組み合わせると、実施例11がほぼ相加的な又は中程度に相乗的であることを示した。実施例11とリバビリンとの組合せを2回の独立した時に三連で行い、1回はわずかな拮抗作用の分析に至り、1回はほぼ相加的な結果に至った。実施例11とNS4B阻害剤との組合せも2回の独立した場合に行い、わずかに拮抗性の結果を得た。Bliss独立モデルも使用し、MacSynergy IIプログラムを介してデータ分析を行った。試験した全ての組合せにおいて、組合せは強い相乗性及び非有意な拮抗作用を生じさせた。

50



## 【 0 3 5 9 】

データ分析の方法は異なり、それらは同じ結論に達しなかった。Bliss独立モデルは、試験したあらゆる組合せについて強い相乗性を示す一方で、用量的相加性モデルは、実施例11をIFN、シクロスポリンA、プロテアーゼ阻害剤、2つのヌクレオシド阻害剤及びNS5Bアロステリック阻害剤並びにそれ自体と組み合わせると、同じデータセットからほぼ相加性又は中程度の相乗性を認めた。用量的相加性モデルも、実施例11と組み合わせで、リバビリンを投薬した場合に1回及びNS4B阻害剤を使用した場合に2回、わずかな拮抗作用を認めた。

## 【 0 3 6 0 】

どちらのモデルがインビボ結果を最も良く予測するかについての一般的一致はないが、本発明者らは、両方のモデルが一般に、試験化合物と実施例11との間に有意な拮抗作用がないことで一致していると信じている。わずかな拮抗作用がNS4B組合せ及び1つのリバビリン組合せのための用量的相加性分析で検出されたが、それを「わずか」として分類し、この解釈は同じセットのデータ上のBliss独立分析によって裏付けされなかった。本発明者らが、リバビリンと組み合わせでHCVヌクレオシド阻害剤を投薬した場合、分析の両方法が拮抗作用又は強い拮抗作用を検出し、拮抗作用は本発明者らの方法で検出することができることを実証した。本発明者らは、これらの研究から、実施例11がHCV組合せ治療のための良好な候補であるという結論に達する。

## 【 表 1 4 】

表13 用量的相加性モデルを使用して分析した実施例11とIFNα又はリバビリン(SOC)との組合せ

実施例11と 組み合わせた化合物	CI	用量的相加性結果
IFNα	0.99	ほぼ相加的
リバビリン	1.12 1.01	わずかに拮抗性 ほぼ相加的

## 【 表 1 5 】

表14 用量的相加性モデルを使用して分析した実施例11と他のDAAとの組合せ

実施例11と 組み合わせたDAA	CI	用量的相加性結果
プロテアーゼ	1.02	ほぼ相加的
NS4B	1.11 1.16	わずかに拮抗性 わずかに拮抗性
実施例11	0.9	ほぼ相加的
HCVヌクレオシド-1	1.01	ほぼ相加的
HCVヌクレオシド-2	0.98	ほぼ相加的
NS5Bポリメラーゼ部位I	0.92	ほぼ相加的
NS5Bポリメラーゼ部位III	0.81	中程度の相乗性
NS5Bポリメラーゼ部位IV	1.01	ほぼ相加的
レプリカーゼ	0.94 0.94	ほぼ相加的 ほぼ相加的
シクロスポリンA	1.01	ほぼ相加的

【表 16】

表15 Bliss独立モデルによって分析した実施例11とIFNα又はリバビリン(SOC)との組合せ

実施例11と 組み合わせた化合物	相乗 作用量	拮抗 作用量	Bliss独立分析結果 相乗性	Bliss独立分析結果 拮抗作用
IFNα	172.88	-3.03	強い相乗性	非有意な拮抗作用
リバビリン	102.28	0	強い相乗性	非有意な拮抗作用
	256.71	0	強い相乗性	非有意な拮抗作用

【表 17】

表16 Bliss独立モデルによって分析した実施例11と他のDAAとの組合せ

実施例11と 組み合わせたDAA	相乗 作用量	拮抗 作用量	Bliss独立分析結果 相乗性	Bliss独立分析結果 拮抗作用
プロテアーゼ	110.6	-14.68	強い相乗性	非有意な拮抗作用
NS4B	121.49	-1.49	強い相乗性	非有意な拮抗作用
	196.46	-0.5	強い相乗性	非有意な拮抗作用
GSK2335805A	289.03	-4.36	強い相乗性	非有意な拮抗作用
ヌクレオシド-1	151.59	-6.03	強い相乗性	非有意な拮抗作用
ヌクレオシド-2	219.71	-2.01	強い相乗性	非有意な拮抗作用
NS5Bポリメラーゼ部位I	273.73	0	強い相乗性	非有意な拮抗作用
NS5Bポリメラーゼ部位III	214.65	-0.5	強い相乗性	非有意な拮抗作用
NS5Bポリメラーゼ部位IV	103.92	-3.57	強い相乗性	非有意な拮抗作用
レプリカーゼ	443.54	0	強い相乗性	非有意な拮抗作用
	245.05	0	強い相乗性	非有意な拮抗作用
シクロスポリンA	233.68	-1.34	強い相乗性	非有意な拮抗作用

【表 18】

表17 用量的相加性モデルによって分析した拮抗作用制御

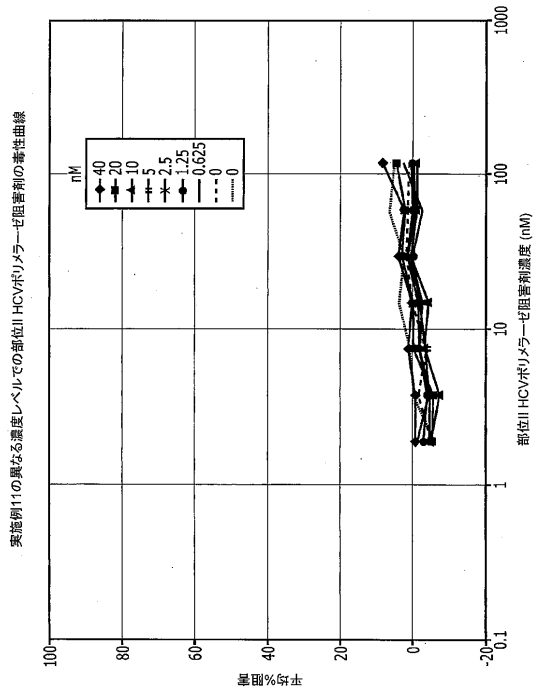
組み合わせた化合物	CI	用量的相加性結果
HCVヌクレオシド阻害剤+ リバビリン	2.77	拮抗作用

【表 19】

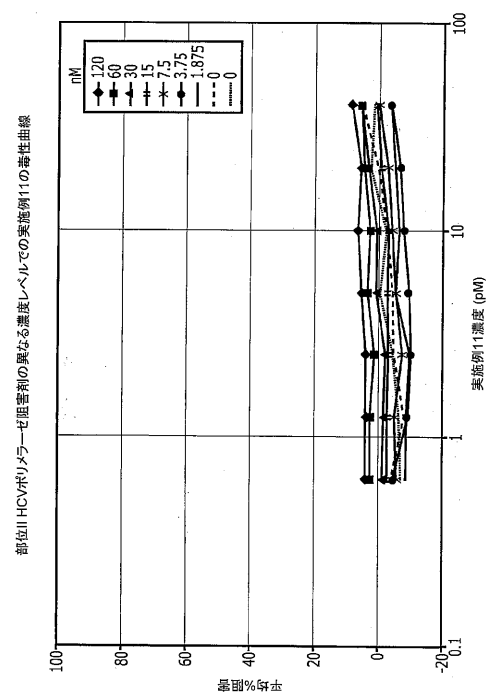
表18 Bliss独立モデルによって分析した拮抗作用制御

組み合わせた化合物	相乗 作用量	拮抗 作用量	Bliss独立分析結果 相乗性	Bliss独立分析結果 拮抗作用
HCVヌクレオシド阻害剤+ リバビリン	0	-394.2	非有意な相乗性	強い拮抗作用

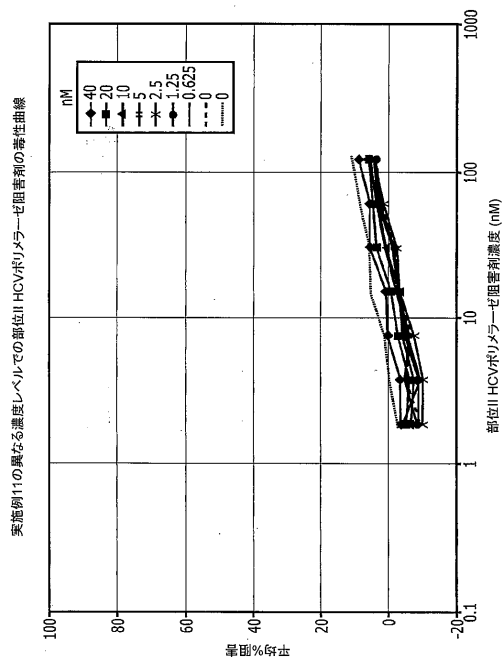
【図 1】



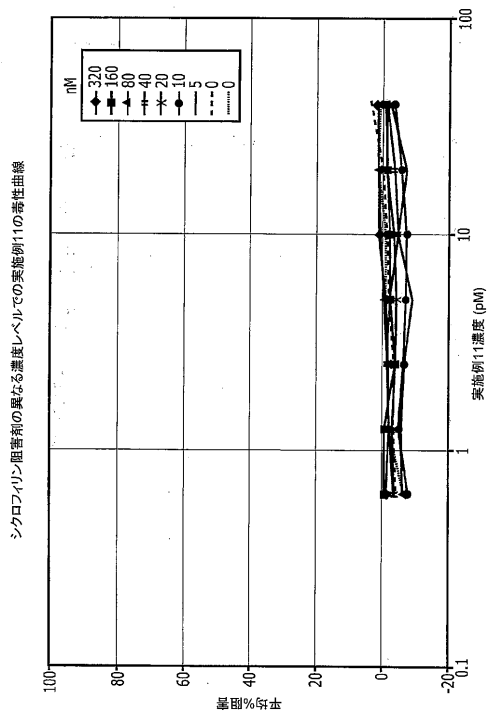
【図 2 A】



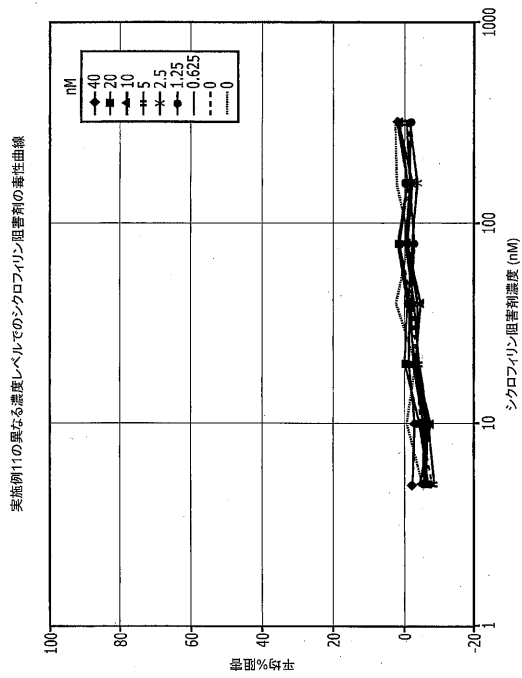
【図 2 B】



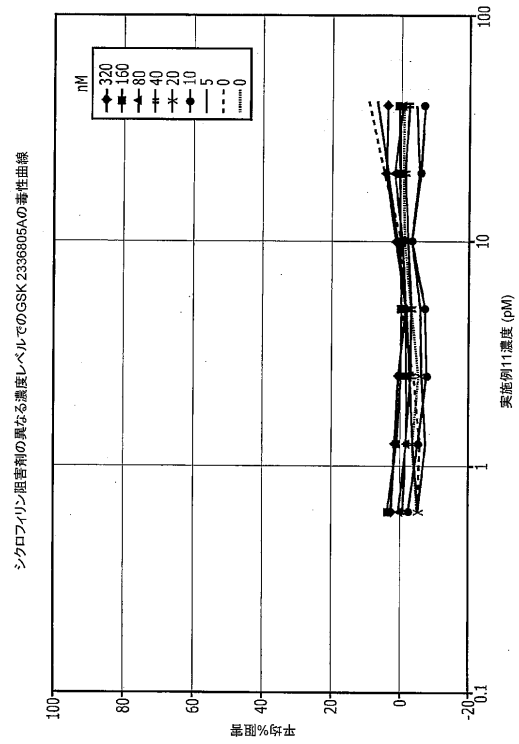
【図 3 A】



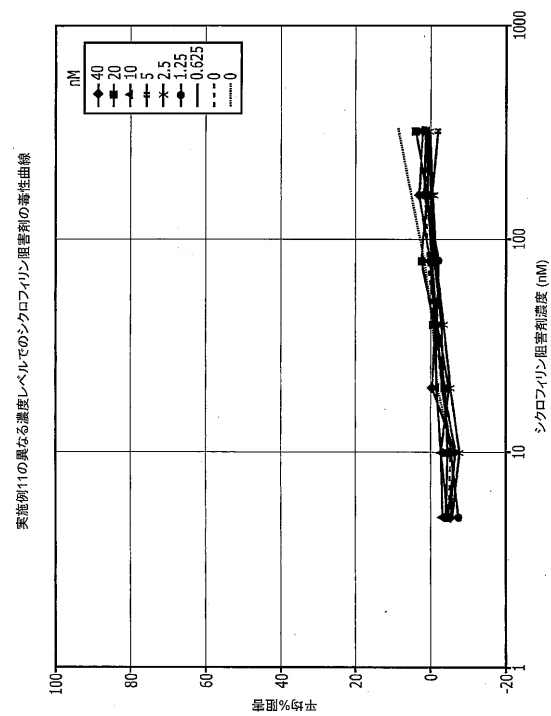
【図 3 B】



【図 4 A】



【図 4 B】



## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 12/52216

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC(8) - A01N 43/38, 37/18; A61K 31/40; A61P 1/16 (2012.01)

USPC - 514/4.3; 514/409

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)

IPC(8) -A01N 43/38, 37/18; A61K 31/40; A61P 1/16 (2012.01)

USPC -514/4.3; 514/409

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched  
USPC - 514/397, 412, 414, 422, 423, 428, 483, 484; 548/313.1, 314.7; 424/85.4, 94.63 (see search terms below)

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

PubWEST, Google Patents, Google Scholar, WIPO (danoprevir, simprevir, setobuvir, mericitaine, GS-7997, tegobuvir, NSS, inhibitor, spiro, azaspiro, aza, spirocyclic, carbamate, imidazole, formula, structure, cyclophilin, telaprevir, hepatitis C, HCV, dioxo, replication, ITMN-191, flaviviridae, arylene, combination, protease)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X --- Y	US 2009/0068140 A1 (BACHAND, et al.) 12 March 2009 (12.03.2009) entire document, especially para[0081]-[0087], [0173], [0178], [0201], [0453]	1, 20, 23 2-7, 13-14, 21-22, 24-28
Y	US 2009/0202483 A1 (BACHAND, et al.) 13 August 2009 (13.08.2009) entire document, especially para[0009], [0015]-[0020], [0044], [0049], [0147], [0167]	2-7, 21-22, 29-31
Y	WO 2010/062821 A1 (SCHMITZ, et al.) 03 June 2010 (03.06.2010) entire document, especially pg 5, 8, 21	13-14, 24-28
Y	US 2011/0150827 A1 (DOUSSON, et al.) 23 June 2011 (23.06.2011) entire document, especially para[0002], [0023]-[0024], [0120]	29-31
Y	US 2010/0173837 A1 (HOPKINS) 08 July 2010 (08.07.2010) entire document, especially para[0056]	27-28

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&amp;" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

01 October 2012 (01.10.2012)

Date of mailing of the international search report

24 OCT 2012

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

Authorized officer:

Lee W. Young

PCT Helpdesk: 571-272-4300  
PCT OSP: 571-272-7774

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 12/52216

**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.: 8-12 and 15-19  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

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

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

**Remark on Protest**

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

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード ( 参考 )
<b>A 6 1 K 38/21 (2006.01)</b>	A 6 1 K 37/66	G
<b>A 6 1 K 31/7056 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/7056	

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

(74)代理人 100187481

弁理士 小原 淳史

(72)発明者 ウォーカー, ジル

アメリカ合衆国 2 7 7 0 9 ノースカロライナ州, リサーチ トライアングル パーク, ピーオー  
ボックス 1 3 3 9 8, ファイブ ムーア ドライブ, グローバル パテンツ, グラクソスミ  
スクライン

(72)発明者 フォイテンライトナー, クリスティアン

アメリカ合衆国 2 7 7 0 9 ノースカロライナ州, リサーチ トライアングル パーク, ピーオー  
ボックス 1 3 3 9 8, ファイブ ムーア ドライブ, グローバル パテンツ, グラクソスミ  
スクライン

F ターム(参考) 4C084 AA02 AA19 DA21 DA22 DA23 MA02 NA14 ZA751 ZB331 ZC751  
4C086 AA01 AA02 BC38 CB22 EA16 GA02 GA04 GA07 MA02 MA03  
MA04 NA14 ZA75 ZB33 ZC75