

【公報種別】特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載

【部門区分】第 3 部門第 2 区分

【発行日】平成 19 年 6 月 21 日 (2007.6.21)

【公表番号】特表 2002-543144 (P2002-543144A)

【公表日】平成 14 年 12 月 17 日 (2002.12.17)

【出願番号】特願 2000-615025 (P2000-615025)

【国際特許分類】

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 K 31/4545 (2006.01)

A 6 1 K 31/496 (2006.01)

A 6 1 K 31/506 (2006.01)

A 6 1 K 31/7052 (2006.01)

A 6 1 K 39/395 (2006.01)

A 6 1 K 47/48 (2006.01)

A 6 1 P 31/14 (2006.01)

A 6 1 P 31/18 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 K 38/00 (2006.01)

A 6 1 K 38/21 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 45/00

A 6 1 K 31/4545

A 6 1 K 31/496

A 6 1 K 31/506

A 6 1 K 31/7052

A 6 1 K 39/395 S

A 6 1 K 47/48

A 6 1 P 31/14

A 6 1 P 31/18

A 6 1 P 43/00 1 1 1

A 6 1 P 43/00 1 2 1

A 6 1 K 37/02

A 6 1 K 37/66 F

A 6 1 K 37/66 G

【手続補正書】

【提出日】平成 19 年 4 月 27 日 (2007.4.27)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】特許請求の範囲

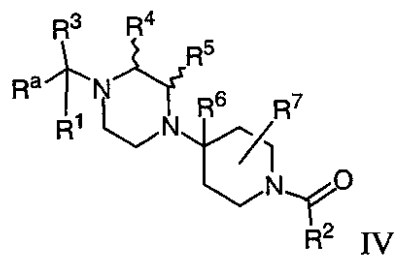
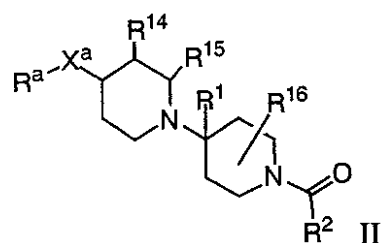
【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

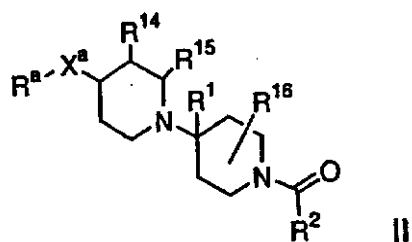
【請求項 1】患者における HIV - 1 感染を処置するための PEG 化インターフェロン - を CCR 5 アンタゴニストと組み合わせて含む薬学的組成物であって、ここで該 CCR 5 アンタゴニストが、構造式 II または IV で表されるか：

【化 1】



あるいは II または IV の薬学的に受容可能な塩であり、ここで該 CCR5 アンタゴニスト化合物が構造式 II で表され：

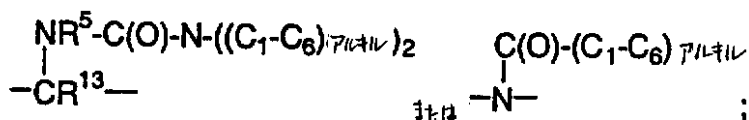
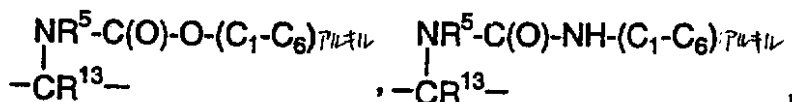
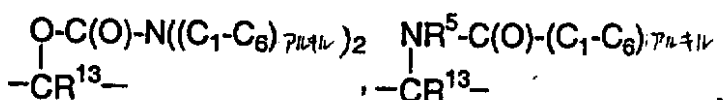
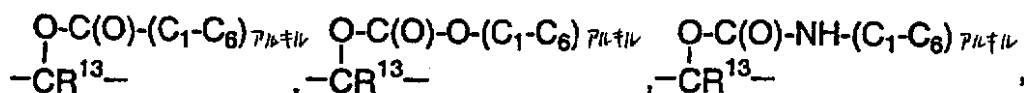
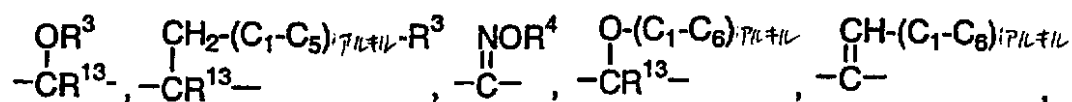
【化 7】



あるいは、その薬学的に受容可能な塩であり、ここで

(1) X^a は、 $-C(R^{13})_2-$ 、 $-C(R^{13})(R^{19})-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-O-$ 、 $-NH-$ 、 $-N((C_1-C_6)\text{アルキル})-$ 、

【化 8】

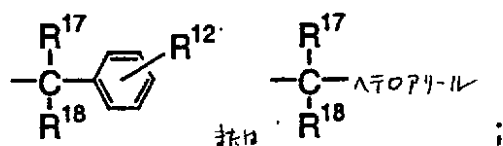


R^a は、 R^{6a} -フェニル、 R^{6a} -ピリジル、 R^{6a} -チオフェニルまたは R^6 -ナフチルであり；

R^1 は、水素、 C_1 - C_6 アルキルまたは C_2 - C_6 アルケニルであり；

R^2 は、 R^7 、 R^8 、 R^9 -フェニル； R^7 、 R^8 、 R^9 -置換6員ヘテロアリール； R^7 、 R^8 、 R^9 -置換6員ヘテロアリールN-オキシド； R^{10} 、 R^{11} -置換5員ヘテロアリール；ナフチル；フルオレニル；ジフェニルメチル

【化9】



であり；

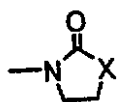
R^3 は、 R^{10} -フェニル、ピリジル、ピリミジル、ピラジニルまたはチアゾリルであり；

R^4 は、水素、 C_1 - C_6 アルキル、フルオロ- C_1 - C_6 アルキル、シクロプロピルメチル、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ アルキル、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ アルキル、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})-\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_6)$ アルキルまたは $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})-\text{N}((\text{C}_1-\text{C}_6)$ アルキル) $_2$ であり；

R^5 および R^{11} は、独立して、水素および (C_1-C_6) -アルキルからなる群から選択され；

R^{6a} は、水素、ハロゲン、 $-\text{CF}_3$ 、 $\text{CF}_3\text{O}-$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CF}_3\text{SO}_2-$ 、 $-\text{NHCOCF}_3$ 、5員ヘテロアリールおよび

【化10】



からなる群から独立して選択される、1個から3個の置換基であり、ここでXは-O-、-NH-または-N(CH₃)-であり；

R⁶は、独立して、R^{6a}およびCH₃SO₂-からなる群から選択され；

R⁷およびR⁸は、独立して、(C₁-C₆)アルキル、ハロゲン、-NR²⁰R²¹、-OH、-CF₃、-OCH₃、-O-アシル、および-OCF₃からなる群から選択され；

R⁹は、R⁷、水素、フェニル、-NO₂、-CN、-CH₂F、-CHF₂、-CHO、-CN=NR²⁰、ピリジル、ピリジルN-オキシド、ピリミジニル、ピラジニル、-N(R²⁰)CONR²¹R²²、-NHCONH(クロロ-(C₁-C₆)アルキル)、-NHCONH((C₃-C₁₀)シクロアルキル(C₁-C₆)アルキル)、-NHCO(C₁-C₆)アルキル、-NHCOCF₃、-NHOSO₂N((C₁-C₆)アルキル)₂、-NHOSO₂(C₁-C₆)アルキル、-N(SO₂CF₃)₂、-NHCO₂(C₁-C₆)アルキル、C₃-C₁₀シクロアルキル、-SR²³、-SOR²³、-SO₂R²³、-SO₂NH(C₁-C₆)アルキル)、-OSO₂(C₁-C₆)アルキル、-OSO₂CF₃、ヒドロキシ(C₁-C₆)アルキル、-CONR²⁰R²¹、-CON(CH₂CH₂-O-CH₃)₂、-OCONH(C₁-C₆)アルキル、-CO₂R²⁰、-Si(CH₃)₃または-B(OC(CH₃)₂)₂であり；

R¹⁰は、(C₁-C₆)アルキル、-NH₂またはR¹²-フェニルであり；

R¹²は、水素、(C₁-C₆)アルキル、-CF₃、-CO₂R₂₀、-CN、(C₁-C₆)アルコキシおよびハロゲンからなる群から独立して選択される、1個から3個の置換基であり；

R¹³、R¹⁴、R¹⁵およびR¹⁶は、独立して、水素および(C₁-C₆)アルキルからなる群から選択され；

R¹⁷およびR¹⁸は、独立して、水素およびC₁-C₆アルキルからなる群から選択され、あるいはR¹⁷およびR¹⁸は、一緒になって、C₂-C₅アルキレン基であり、そしてこれらが付加している炭素は3個から6個の炭素原子のスピロ環を形成し；

R¹⁹は、R⁶-フェニル、R⁶-ヘテロアリール、R⁶-ナフチル、C₃-C₁₀シクロアルキル、(C₃-C₁₀)シクロアルキル(C₁-C₆)アルキルまたは(C₁-C₆)アルコキシ(C₁-C₆)アルキルであり；

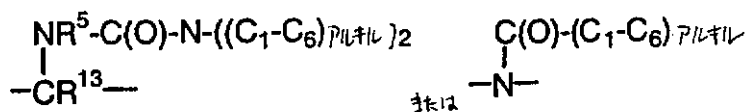
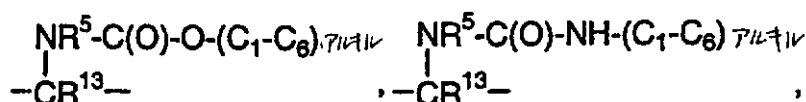
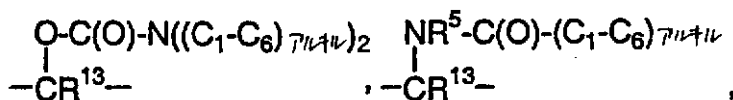
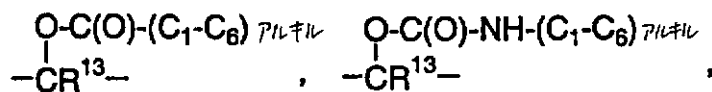
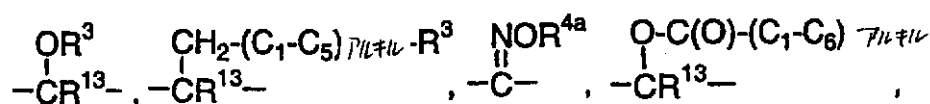
R²⁰、R²¹およびR²²は、独立して、HおよびC₁-C₆アルキルからなる群から選択され；そして

R²³は、C₁-C₆アルキルまたはフェニルであり；あるいは

(2)：

X^aは、-C(R¹³)(R¹⁹)、-C(O)-、-O-、-NH-、-N((C₁-C₆)アルキル)-、

【化11】



であり；

R^a は、 R^{6b} - フェニル、 R^{6b} - ピリジル、または R^{6b} - チオフェニルであり；

R^{4a} は、フルオロ - $\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルキル、シクロプロピルメチル、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ アルキル、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ アルキル、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})-\text{NH}-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ アルキルまたは $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})-\text{N}((\text{C}_1-\text{C}_6)\text{アルキル})_2$ であり；

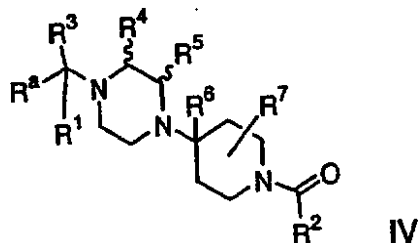
R^{6b} は、 CH_3SO_2- であり；そして

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^5 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} および R^{19} は I I (1) で定義した通りであり

；

そしてここで、該 CCR5 アンタゴニスト化合物は、構造式 I V で表され：

【化 16】



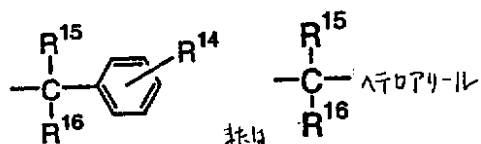
あるいは、その薬学的に受容可能な塩であり、ここで

(1) R^a は、 R^{8a} - フェニル、 R^{8b} - ピリジル、 R^{8b} - チオフェニルまたは R^8 - ナフチルであり；

R^1 は、水素または $\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルキルであり；

R^2 は、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} - フェニル； R^9 、 R^{10} 、 R^{11} - 置換 6 員ヘテロアリール； R^9 、 R^{10} 、 R^{11} - 置換 6 員ヘテロアリール N - オキシド； R^{12} 、 R^{13} - 置換 5 員ヘテロアリール；ナフチル；フルオレニル；ジフェニルメチル

【化 1 7】



であり；

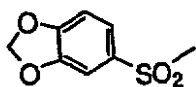
R^3 は、水素、 $C_1 - C_6$ アルキル、($C_1 - C_6$)アルコキシ($C_1 - C_6$)アルキル、 $C_3 - C_{10}$ シクロアルキル、 $C_3 - C_{10}$ シクロアルキル($C_1 - C_6$)アルキル、 R^8 -フェニル、 R^8 -フェニル($C_1 - C_6$)アルキル、 R^8 -ナフチル、 R^8 -ナフチル($C_1 - C_6$)アルキル、 R^8 -ヘテロアリーールまたは R^8 -ヘテロアリーール($C_1 - C_6$)アルキルであり；

R^4 、 R^5 、 R^7 および R^{13} は、独立して、水素および($C_1 - C_6$)-アルキルからなる群から選択され；

R^6 は、水素、 $C_1 - C_6$ アルキルまたは $C_2 - C_6$ アルケニルであり；

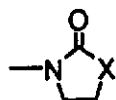
R^8 は、水素、ハロゲン、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $-CF_3$ 、 CF_3O- 、 $CH_3C(O)-$ 、 $-CN$ 、 CH_3SO_2- 、 CF_3SO_2- 、 R^{14} -フェニル、 R^{14} -ベンジル、 $CH_3C(=NOCH_3)$ 、 $CH_3C(=NOCH_2CH_3)$ 、

【化 1 8】



$-NH_2$ 、 $-NHCOCF_3$ 、 $-NHCONH(C_1 - C_6\text{アルキル})$ 、 $-NHCO(C_1 - C_6\text{アルキル})$ 、 $-NHOSO_2(C_1 - C_6\text{アルキル})$ 、5員ヘテロアリーールおよび

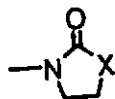
【化 1 9】



からなる群から独立して選択される、1個から3個の置換基であり、ここでXは $-O-$ 、 $-NH-$ または $-N(CH_3)-$ であり；

R^{8a} は、水素、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 CF_3O- 、 $-CN$ 、 CF_3SO_2- 、 R^{14} -フェニル、 $-NHCOCF_3$ 、5員ヘテロアリーールおよび

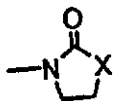
【化 2 0】



からなる群から独立して選択される、1個から3個の置換基であり、ここでXは上記定義の通りであり；

R^{8b} は、水素、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 CF_3O- 、 $CH_3C(O)-$ 、 $-CN$ 、 CF_3SO_2- 、 $CH_3C(=NOCH_3)$ 、 $CH_3C(=NOCH_2CH_3)$ 、 $-NHCOCF_3$ 、5員ヘテロアリアルおよび

【化22】



からなる群から独立して選択される、1個から3個の置換基であり、ここでXは上記定義の通りであり；

R^9 および R^{10} は、独立して、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、ハロゲン、 $-NR^{17}R^{18}$ 、 $-OH$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-O-$ アシル、 $-OCF_3$ および $-Si(CH_3)_3$ からなる群から選択され；

R^{11} は、 R^9 、水素、フェニル、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CHO$ 、 $-CH=NR^{17}$ 、ピリジル、ピリジルN-オキシド、ピリミジニル、ピラジニル、 $-N(R^{17})CONR^{18}R^{19}$ 、 $-NHCONH$ (クロロ- $(C_1 - C_6)$ アルキル)、 $-NHCONH$ ($(C_3 - C_1)$ シクロアルキル($C_1 - C_6$)アルキル)、 $-NHCO(C_1 - C_6)$ アルキル、 $-NHCOCF_3$ 、 $-NHOSO_2N$ ($(C_1 - C_6)$ アルキル) $_2$ 、 $-NHOSO_2(C_1 - C_6)$ アルキル、 $-N(SO_2CF_3)_2$ 、 $-NHCO_2(C_1 - C_6)$ アルキル、 $C_3 - C_{10}$ シクロアルキル、 $-SR^{20}$ 、 $-SOR^{20}$ 、 $-SO_2R^{20}$ 、 $-SO_2NH(C_1 - C_6)$ アルキル)、 $-OSO_2(C_1 - C_6)$ アルキル、 $-OSO_2CF_3$ 、ヒドロキシ($C_1 - C_6$)アルキル、 $-CONR^{17}R^{18}$ 、 $-CON(CH_2CH_2 - O - CH_3)_2$ 、 $-OCONH(C_1 - C_6)$ アルキル、 $-CO_2R^{17}$ 、 $-Si(CH_3)_3$ または $-B(OC(CH_3)_2)_2$ であり；

R^{12} は、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、 $-NH_2$ または R^{14} -フェニルであり；

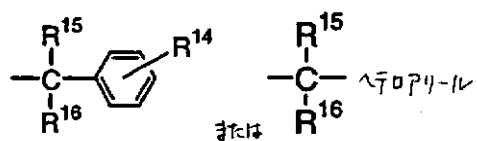
R^{14} は、水素、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、 $-CF_3$ 、 $-CO_2R^{17}$ 、 $-CN$ 、 $(C_1 - C_6)$ アルコキシおよびハロゲンからなる群から独立して選択される、1個から3個の置換基であり；

R^{15} および R^{16} は、独立して、水素および $C_1 - C_6$ アルキルからなる群から選択され、あるいは R^{15} および R^{16} は、一緒になって、 $C_2 - C_5$ アルキレン基であり、そしてこれらが付加している炭素は3個から6個の炭素原子のスピロ環を形成し；

R^{17} 、 R^{18} および R^{19} は、独立して、Hおよび $C_1 - C_6$ アルキルからなる群から選択され；そして

R^{20} は、 $C_1 - C_6$ アルキルまたはフェニルであり；または

- (2) R^a は、 R^8 -フェニル、 R^8 -ピリジルまたは R^8 -チオフェニルであり；
 R^2 は、フルオレニル、ジフェニルメチル
 【化23】

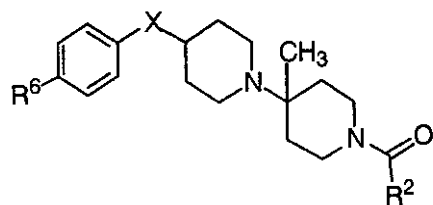


であり；

そして R^1 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} および R^{20} は、IV(1)で定義した通りである、薬学的組成物。

【請求項2】 請求項1に記載の薬学的組成物であって、前記CCR5アンタゴニストが、以下の式：

【化23A】



によって表され、 R^6 、X、および R^2 が、以下の表

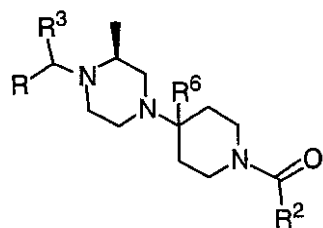
【化23B】

R ⁶	X	R ²
Br		
Br		
Br		
Br		
Br		
Br		
F ₃ C-		

に規定される通りである、薬学的組成物。

【請求項 3】 請求項 1 に記載の薬学的組成物であって、前記 CCR5 アンタゴニストが、以下の式：

【化 23C】



によって表され、R、R³、R⁶、および R² が、以下の表

【化 23D】

R	R ³	R ⁶	R ²
		-CH ₃	
		-CH ₃	
	H	-CH ₃	
		H	
		-CH ₃	
		-CH ₃	

に規定される通りである、薬学的組成物。

【請求項 4】 前記患者が、処置を受けたことがない、あるいは処置を経験した患者である、請求項 1 に記載の薬学的組成物。

【請求項 5】 前記患者が、処置を受けたことがない、あるいは処置を経験した、小児科の患者である、請求項 1 に記載の薬学的組成物。

【請求項 6】 前記処置が、このような患者における HIV - 1 - RNA レベルを下させるに十分な、治療有効量の CCR5 アンタゴニストと組み合わせた治療有効量の PEG 化インターフェロン - 2 a または PEG 化インターフェロン - 2 b を投与することを含む、請求項 1 に記載の薬学的組成物。

【請求項 7】 投与される PEG 化インターフェロン - 2 b が、PEG 化インターフェロン - 2 b であり、ここで投与される PEG 化インターフェロン - 2 b の量が、1 週間当たり 1 キログラム当たり約 0.1 から約 9.0 マイクログラムの範囲である、請求項 6 に記載の薬学的組成物。

【請求項 8】 投与される PEG 化インターフェロン - 2 b の量が、1 週間当たり 1 キログラム当たり約 0.5 から約 3.0 マイクログラムの範囲である、請求項 7 に記載の薬学的組成物。

【請求項 9】 投与される PEG 化インターフェロン - 2 b の量が、1 週間当たり 1 キログラム当たり約 0.75 から約 1.5 マイクログラムの範囲である、請求項 8 に記載の薬学的組成物。

【請求項 10】 投与される PEG 化インターフェロン - 2 a が、PEG 化インターフェロン - 2 a であり、投与される PEG 化インターフェロン - 2 a の量が、1 週間当たり 1 度に約 50 から約 500 マイクログラムの範囲である、請求項 6 に記載の薬学的組成物。

【請求項 11】 投与される PEG 化インターフェロン - 2 a の量が、1 週間当たり 1 度に約 150 から約 250 マイクログラムの範囲である、請求項 10 に記載の薬学的組成物。

【請求項 12】 投与される PEG 化インターフェロン - 2 a の量が、1 週間当たり 1 度に約 180 から約 250 マイクログラムの範囲である、請求項 11 に記載の薬学的組成物。

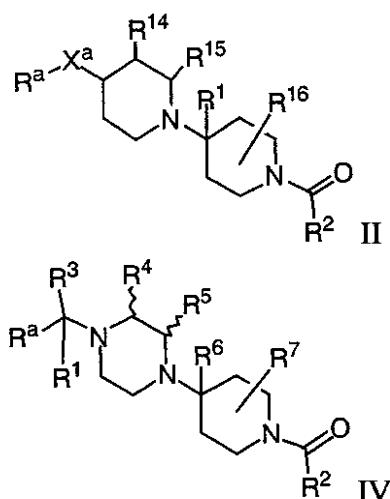
【請求項 13】 投与される PEG 化インターフェロン - 2a の量が、1 週間当たり一度に約 150 から約 180 マイクログラムの範囲である、請求項 10 に記載の薬学的組成物。

【請求項 14】 前記患者が HIV - 1 および HCV に共感染しており、そしてここで前記処置が、更に、治療有効量のリバビリンおよび治療有効量の抗 HIV - 1 薬物治療を含む、請求項 6 に記載の薬学的組成物。

【請求項 15】 前記抗 HIV - 1 薬物治療が HAART である、請求項 14 に記載の薬学的組成物。

【請求項 16】 患者における HIV - 1 および HCV の共感染を処置するための、PEG 化インターフェロン - を、CCR5 アンタゴニスト、リバビリンおよび HAART と組み合わせて含む薬学的組成物であって、ここで該処置が、このような患者における HCV レベルを下げるための量のリバビリンとともにその量の PEG 化インターフェロン - 2a または PEG 化インターフェロン - 2b を投与すること、およびこのような患者における HIV - 1 レベルを下げるのに十分な量の HAART とともにその量の CCR5 アンタゴニストを投与することを含み、該 CCR5 アンタゴニストが、構造式 II または IV で表されるか：

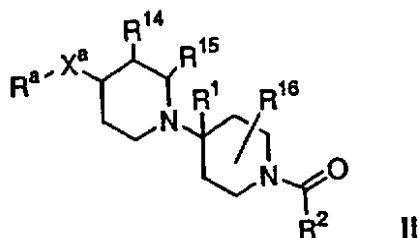
【化 24】



あるいは II または IV の薬学的に受容可能な塩であり；

ここで該 CCR5 アンタゴニスト化合物が構造式 II で表され：

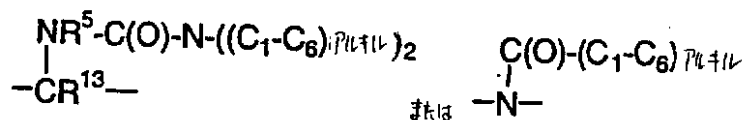
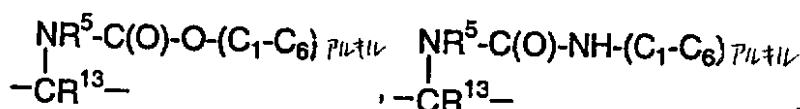
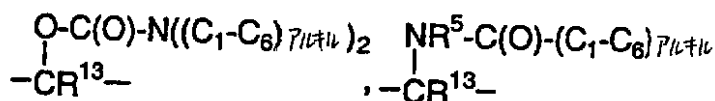
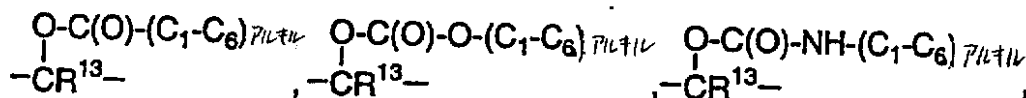
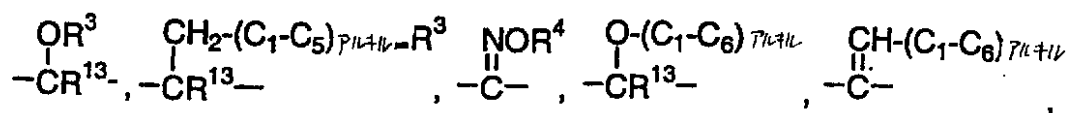
【化 30】



あるいは、その薬学的に受容可能な塩であり、ここで

(1) X^a は、-C(R¹³)₂-、-C(R¹³)(R¹⁹)、-C(O)-、-O-、-NH-、-N((C₁-C₆)アルキル)-、

【化 31】

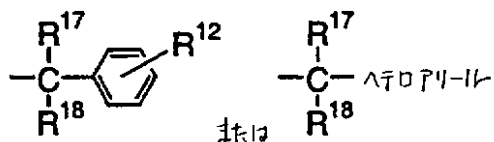


R^a は、 R^{6a} - フェニル、 R^{6a} - ピリジル、 R^{6a} - チオフェニルまたは R^6 - ナフチルであり；

R^1 は、水素、 $\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルキルまたは $\text{C}_2 - \text{C}_6$ アルケニルであり；

R^2 は、 R^7 、 R^8 、 R^9 - フェニル； R^7 、 R^8 、 R^9 - 置換 6 員ヘテロアリール； R^7 、 R^8 、 R^9 - 置換 6 員ヘテロアリール N - オキシド； R^{10} 、 R^{11} - 置換 5 員ヘテロアリール；ナフチル；フルオレニル；ジフェニルメチル

【化 3 2】



であり；

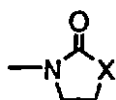
R^3 は、 R^{10} - フェニル、ピリジル、ピリミジル、ピラジニルまたはチアゾリルであり；

R^4 は、水素、 $\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルキル、フルオロ - $\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルキル、シクロプロピルメチル、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-(\text{C}_1 - \text{C}_6)$ アルキル、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})-\text{O}-(\text{C}_1 - \text{C}_6)$ アルキル、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})-\text{NH}(\text{C}_1 - \text{C}_6)$ アルキルまたは $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})-\text{N}((\text{C}_1 - \text{C}_6)$ アルキル) $_2$ であり；

R^5 および R^{11} は、独立して、水素および $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$ - アルキルからなる群から選択され；

R^{6a} は、水素、ハロゲン、 $-\text{CF}_3$ 、 $\text{CF}_3\text{O}-$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CF}_3\text{SO}_2-$ 、 $-\text{NHCOCF}_3$ 、5 員ヘテロアリールおよび

【化 3 3】



からなる群から独立して選択される、1個から3個の置換基であり、ここでXは-O-、-NH-または-N(CH₃)-であり；

R⁶は、独立して、R^{6a}およびCH₃SO₂-からなる群から選択され；

R⁷およびR⁸は、独立して、(C₁-C₆)アルキル、ハロゲン、-NR²⁰R²¹、-OH、-CF₃、-OCH₃、-O-アシル、および-OCF₃からなる群から選択され；

R⁹は、R⁷、水素、フェニル、-NO₂、-CN、-CH₂F、-CHF₂、-CHO、-CN=NOR²⁰、ピリジル、ピリジルN-オキシド、ピリミジニル、ピラジニル、-N(R²⁰)CONR²¹R²²、-NHCONH(クロロ-(C₁-C₆)アルキル)、-NHCONH((C₃-C₁₀)シクロアルキル(C₁-C₆)アルキル)、-NHCO(C₁-C₆)アルキル、-NHCOCF₃、-NH₂SO₂N((C₁-C₆)アルキル)₂、-NH₂SO₂(C₁-C₆)アルキル、-N(SO₂CF₃)₂、-NHCO₂(C₁-C₆)アルキル、C₃-C₁₀シクロアルキル、-SR²³、-SOR²³、-SO₂R²³、-SO₂NH(C₁-C₆)アルキル)、-OSO₂(C₁-C₆)アルキル、-OSO₂CF₃、ヒドロキシ(C₁-C₆)アルキル、-CONR²⁰R²¹、-CON(CH₂CH₂-O-CH₃)₂、-OCONH(C₁-C₆)アルキル、-CO₂R²⁰、-Si(CH₃)₃または-B(OC(CH₃)₂)₂であり；

R¹⁰は、(C₁-C₆)アルキル、-NH₂またはR¹²-フェニルであり；

R¹²は、水素、(C₁-C₆)アルキル、-CF₃、-CO₂R₂₀、-CN、(C₁-C₆)アルコキシおよびハロゲンからなる群から独立して選択される、1個から3個の置換基であり；

R¹³、R¹⁴、R¹⁵およびR¹⁶は、独立して、水素および(C₁-C₆)アルキルからなる群から選択され；

R¹⁷およびR¹⁸は、独立して、水素およびC₁-C₆アルキルからなる群から選択され、あるいはR¹⁷およびR¹⁸は、一緒になって、C₂-C₅アルキレン基であり、そしてこれらが付加している炭素は3個から6個の炭素原子のスピロ環を形成し；

R¹⁹は、R⁶-フェニル、R⁶-ヘテロアリール、R⁶-ナフチル、C₃-C₁₀シクロアルキル、(C₃-C₁₀)シクロアルキル(C₁-C₆)アルキルまたは(C₁-C₆)アルコキシ(C₁-C₆)アルキルであり；

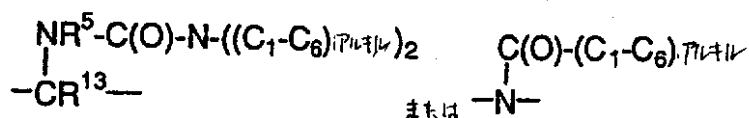
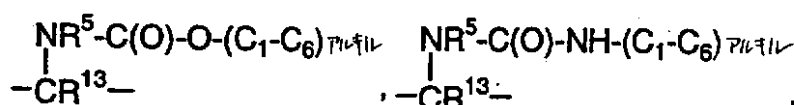
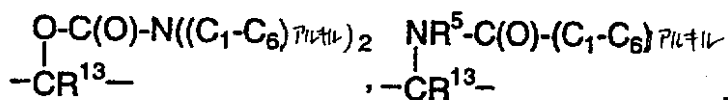
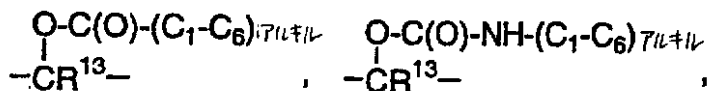
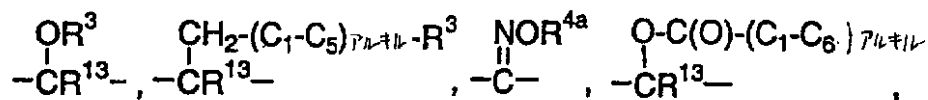
R²⁰、R²¹およびR²²は、独立して、HおよびC₁-C₆アルキルからなる群から選択され；そして

R²³は、C₁-C₆アルキルまたはフェニルであり；あるいは

(2)：

X^aは、-C(R¹³)(R¹⁹)-、-C(O)-、-O-、-NH-、-N((C₁-C₆)アルキル)-、

【化 3 4】



であり；

R^a は、 R^{6b} - フェニル、 R^{6b} - ピリジル、または R^{6b} - チオフェニルであり；

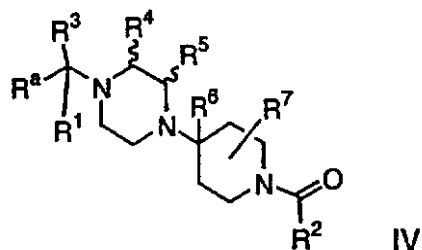
R^{4a} は、フルオロ - $\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルキル、シクロプロピルメチル、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ アルキル、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ アルキル、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})-\text{NH}-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ アルキルまたは $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})-\text{N}((\text{C}_1-\text{C}_6)$ アルキル) $_2$ であり；

R^{6b} は、 CH_3SO_2- であり；そして

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^5 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} および R^{19} は II (1) で定義した通りであり；

そしてここで、該 CCR5 アンタゴニスト化合物は、構造式 IV で表され：

【化 39】



あるいは、その薬学的に受容可能な塩であり、ここで

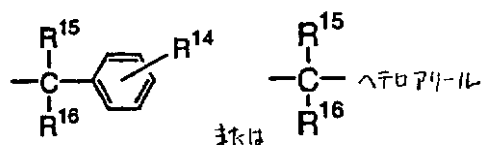
(1) R^a は、 R^{8a} - フェニル、 R^{8b} - ピリジル、 R^{8b} - チオフェニルまたは R^8 - ナフチルであり；

R^1 は、水素または $\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルキルであり；

R^2 は、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} - フェニル； R^9 、 R^{10} 、 R^{11} - 置換 6 員ヘテロアリール； R^9

、 R^{10} 、 R^{11} - 置換 6 員ヘテロアリール N - オキシド； R^{12} 、 R^{13} - 置換 5 員ヘテロアリール；ナフチル；フルオレニル；ジフェニルメチル

【化 4 0】



であり；

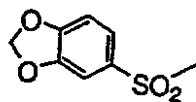
R^3 は、水素、 $C_1 - C_6$ アルキル、($C_1 - C_6$) アルコキシ ($C_1 - C_6$) アルキル、 $C_3 - C_{10}$ シクロアルキル、 $C_3 - C_{10}$ シクロアルキル ($C_1 - C_6$) アルキル、 R^8 - フェニル、 R^8 - フェニル ($C_1 - C_6$) アルキル、 R^8 - ナフチル、 R^8 - ナフチル ($C_1 - C_6$) アルキル、 R^8 - ヘテロアリールまたは R^8 - ヘテロアリール ($C_1 - C_6$) アルキルであり；

R^4 、 R^5 、 R^7 および R^{13} は、独立して、水素および ($C_1 - C_6$) - アルキルからなる群から選択され；

R^6 は、水素、 $C_1 - C_6$ アルキルまたは $C_2 - C_6$ アルケニルであり；

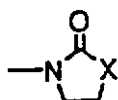
R^8 は、水素、ハロゲン、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $-CF_3$ 、 CF_3O- 、 $-CH_3C(O)-$ 、 $-CN$ 、 CH_3SO_2- 、 CF_3SO_2- 、 R^{14} - フェニル、 R^{14} - ベンジル、 $CH_3C(=NOCH_3)$ 、 $CH_3C(=NOCH_2CH_3)$ 、

【化 4 1】



$-NH_2$ 、 $-NHCOCF_3$ 、 $-NHCONH(C_1 - C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-NHCO(C_1 - C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-NHOSO_2(C_1 - C_6 \text{ アルキル})$ 、5 員ヘテロアリールおよび

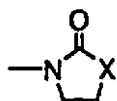
【化 4 2】



からなる群から独立して選択される、1 個から 3 個の置換基であり、ここで X は $-O-$ 、 $-NH-$ または $-N(CH_3)-$ であり；

R^{8a} は、水素、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 CF_3O- 、 $-CN$ 、 CF_3SO_2- 、 R^{14} - フェニル、 $-NHCOCF_3$ 、5 員ヘテロアリールおよび

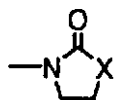
【化 4 3】



からなる群から独立して選択される、1個から3個の置換基であり、ここでXは上記定義の通りであり；

R^{8b} は、水素、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 CF_3O- 、 $CH_3C(O)-$ 、 $-CN$ 、 CF_3SO_2- 、 R^{14} -ベンジル、 $CH_3C(=NOCH_3)$ 、 $CH_3C(=NOCH_2CH_3)$ 、 $—NHCOCF_3$ 、5員ヘテロアリアルおよび

【化45】



からなる群から独立して選択される、1個から3個の置換基であり、ここでXは上記定義の通りであり；

R^9 および R^{10} は、独立して、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、ハロゲン、 $-NR^{17}R^{18}$ 、 $-OH$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-O$ -アシル、 $-OCF_3$ および $-Si(CH_3)_3$ からなる群から選択され；

R^{11} は、 R^9 、水素、フェニル、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CHO$ 、 $-CN=NOR^{17}$ 、ピリジル、ピリジンN-オキシド、ピリミジニル、ピラジニル、 $-N(R^{17})CONR^{18}R^{19}$ 、 $-NHCONH$ (クロロ- $(C_1 - C_6)$ アルキル)、 $-NHCONH$ ($(C_3 - C_1)$ シクロアルキル($C_1 - C_6$)アルキル)、 $-NHCO(C_1 - C_6)$ アルキル、 $-NHCOCF_3$ 、 $-NHOSO_2N$ ($(C_1 - C_6)$ アルキル) $_2$ 、 $-NHOSO_2(C_1 - C_6)$ アルキル、 $-N(SO_2CF_3)_2$ 、 $-NHCO_2(C_1 - C_6)$ アルキル、 $C_3 - C_{10}$ シクロアルキル、 $-SR^{20}$ 、 $-SOR^{20}$ 、 $-SO_2R^{20}$ 、 $-SO_2NH(C_1 - C_6)$ アルキル)、 $-OSO_2(C_1 - C_6)$ アルキル、 $-OSO_2CF_3$ 、ヒドロキシ($C_1 - C_6$)アルキル、 $-CONR^{17}R^{18}$ 、 $-CON(CH_2CH_2 - O - CH_3)_2$ 、 $-OCONH(C_1 - C_6)$ アルキル、 $-CO_2R^{17}$ 、 $-Si(CH_3)_3$ または $-B(OC(CH_3)_2)_2$ であり；

R^{12} は、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、 $-NH_2$ または R^{14} -フェニルであり；

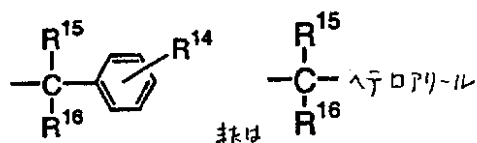
R^{14} は、水素、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、 $-CF_3$ 、 $-CO_2R^{17}$ 、 $-CN$ 、 $(C_1 - C_6)$ アルコキシおよびハロゲンからなる群から独立して選択される、1個から3個の置換基であり；

R^{15} および R^{16} は、独立して、水素および $C_1 - C_6$ アルキルからなる群から選択され、あるいは R^{15} および R^{16} は、一緒になって、 $C_2 - C_5$ アルキレン基であり、そしてこれらが付加している炭素は3個から6個の炭素原子のスピロ環を形成し；

R^{17} 、 R^{18} および R^{19} は、独立して、Hおよび $C_1 - C_6$ アルキルからなる群から選択され；そして

R^{20} は、 $C_1 - C_6$ アルキルまたはフェニルであり；または

- (2) R^a は、 R^8 -フェニル、 R^8 -ピリジルまたは R^8 -チオフェニルであり；
 R^2 は、フルオレニル、ジフェニルメチル
 【化46】



であり；

そして R^1 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} および R^{20} は、IV(1)で定義した通りである、薬学的組成物。

【請求項17】 投与されるPEG化インターフェロン- が、PEG化インターフェロン- 2bであり、投与されるPEG化インターフェロン- 2bの量が、1週間当たり1キログラム当たり約0.1から約9.0マイクログラムの範囲である、請求項16に記載の薬学的組成物。

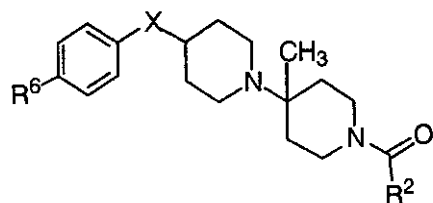
【請求項18】 投与されるPEG化インターフェロン- が、PEG化インターフェロン- 2aであり、投与されるPEG化インターフェロン- 2aの量が、1週間当たり1度に約50から約500マイクログラムの範囲である、請求項16に記載の薬学的組成物。

【請求項19】 前記患者が、小児科の患者であり、リバビリンの量が、分割した用量で、1日当たり1キログラム当たり約8から約15mgの範囲である、請求項16に記載の薬学的組成物。

【請求項20】 前記リバビリンの量が、1日当たり約400から約1500mgの範囲である、請求項16に記載の薬学的組成物。

【請求項21】 請求項16に記載の薬学的組成物であって、前記CCR5アンタゴニストが、以下の式：

【化46A】



によって表され、 R^6 、X、および R^2 が、以下の表

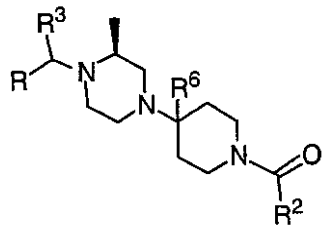
【化46B】

R ⁶	X	R ²
Br		
Br		
Br		
Br		
Br		
F ₃ C-		

に規定される通りである、薬学的組成物。

【請求項 2 2】 請求項 1 6 に記載の薬学的組成物であって、前記 C C R 5 アンタゴニストが、以下の式：

【化 4 6 C】



によって表され、R、R³、R⁶、および R² が、以下の表

【化 4 6 D】

R	R ³	R ⁶	R ²
		-CH ₃	
		-CH ₃	
	H	-CH ₃	
		H	
		-CH ₃	
		-CH ₃	

に規定される通りである、薬学的組成物。