

【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

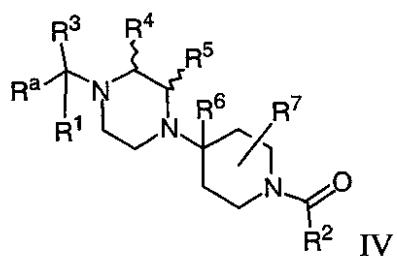
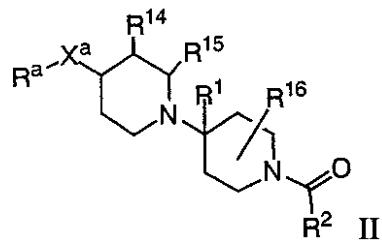
【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

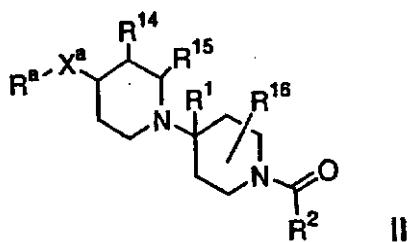
【請求項1】 患者におけるHIV-1感染を処置するためのPEG化インターフェロン-αをCCR5アンタゴニストと組み合わせて含む薬学的組成物であつて、ここで該CCR5アンタゴニストが、構造式IIまたはIVで表されるか：

【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：

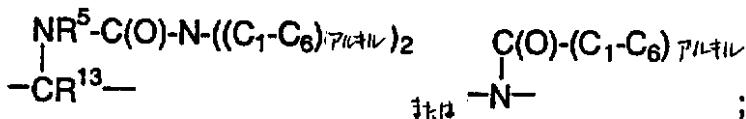
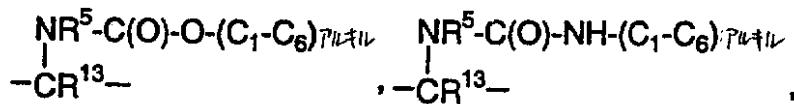
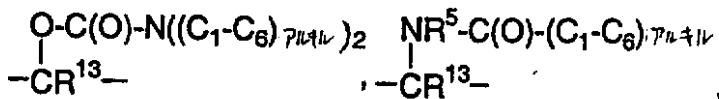
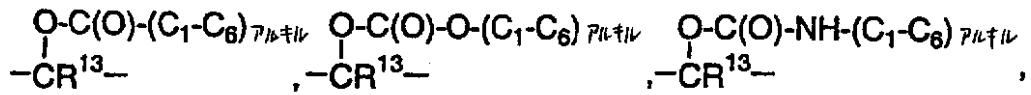
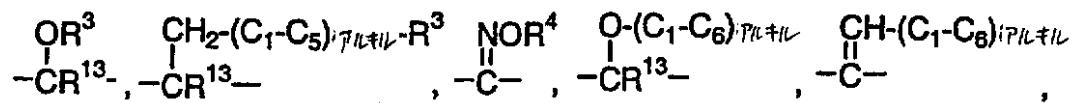
【化 7】



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】

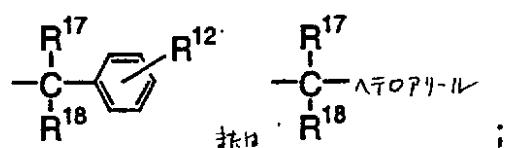


R^a は、 R^{6a} - フェニル、 R^{6a} - ピリジル、 R^{6a} - チオフェニルまたは R^6 - ナフチルであり；

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；

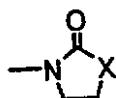
R^3 は、 R^{10} - フェニル、 ピリジル、 ピリミジル、 ピラジニルまたはチアゾリルであり；

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、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-$ (C_1 - C_6) アルキル、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})-\text{O}-$ (C_1 - C_6) アルキル、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})-\text{NH}$ (C_1 - 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^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、 $-\text{CF}_3$ 、 $\text{CF}_3\text{O}-$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CF}_3\text{SO}_2-$ 、 $-\text{NHCO}$ C_6F_5 、 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 (C H ₃) - であり；

R ⁶は、独立して、R ^{6a}およびC H ₃ S O ₂ - からなる群から選択され；

R ⁷およびR ⁸は、独立して、(C ₁ - C ₆) アルキル、ハロゲン、- N R ²⁰ R ²¹ 、- O H 、- C F ₃ 、- O C H ₃ 、- O - アシル、および- O C F ₃ からなる群から選択され；

R ⁹は、R ⁷、水素、フェニル、- N O ₂ 、- C N 、- C H ₂ F 、- C H F ₂ 、- C H O 、- C N = N O R ²⁰ 、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 ²⁰) C O N R ²¹ R ²² 、- N H C O N H (クロロ - (C ₁ - C ₆) アルキル) 、- N H C O N H ((C ₃ - C ₁₀) シクロアルキル (C ₁ - C ₆) アルキル) 、- N H C O (C ₁ - C ₆) アルキル、- N H C O C F ₃ 、- N H S O ₂ N ((C ₁ - C ₆) アルキル) ₂ 、- N H S O ₂ (C ₁ - C ₆) アルキル、- N (S O ₂ C F ₃) ₂ 、- N H C O ₂ (C ₁ - C ₆) アルキル、C ₃ - C ₁₀ シクロアルキル、- S R ²³ 、- S O R ²³ 、- S O ₂ R ²³ 、- S O ₂ N H (C ₁ - C ₆ アルキル) 、- O S O ₂ (C ₁ - C ₆) アルキル、- O S O ₂ C F ₃ 、ヒドロキシ (C ₁ - C ₆) アルキル、- C O N R ²⁰ R ²¹ 、- C O N (C H ₂ C H ₂ - O - C H ₃) ₂ 、- O C O N H (C ₁ - C ₆) アルキル、- C O ₂ R ²⁰ 、- S i (C H ₃) ₃ または- B (O C (C H ₃) ₂) ₂ であり；

R ¹⁰は、(C ₁ - C ₆) アルキル、- N H ₂ またはR ¹² - フェニルであり；

R ¹²は、水素、(C ₁ - C ₆) アルキル、- C F ₃ 、- C O ₂ R ₂₀ 、- C N 、(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 ¹³、R ¹⁴、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；

R ¹⁷およびR ¹⁸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 ¹⁷およびR ¹⁸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；

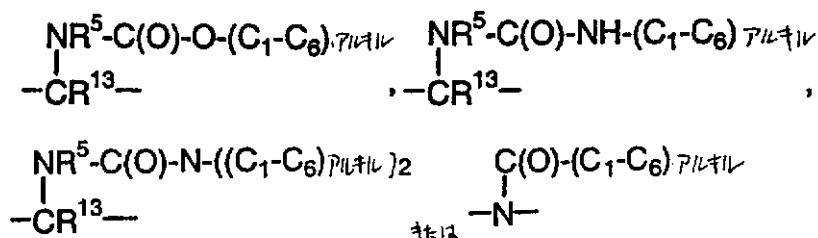
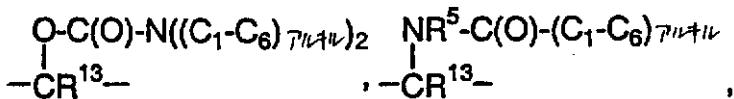
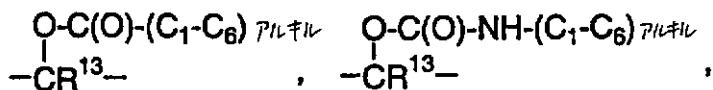
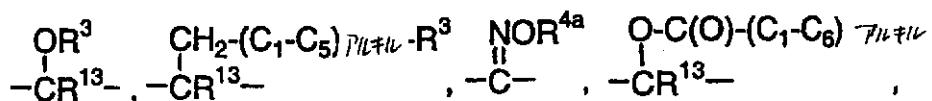
R ¹⁹は、R ⁶ - フェニル、R ⁶ - ヘテロアリール、R ⁶ - ナフチル、C ₃ - C ₁₀ シクロアルキル、(C ₃ - C ₁₀) シクロアルキル (C ₁ - C ₆) アルキルまたは(C ₁ - C ₆) アルコキシ (C ₁ - C ₆) アルキルであり；

R ²⁰、R ²¹およびR ²²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 ²³は、C ₁ - C ₆ アルキルまたはフェニルであり；あるいは(2) ；

X ^aは、- C (R ¹³) (R ¹⁹) 、- C (O) - 、- O - 、- N H - 、- N ((C ₁ - C ₆) 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；

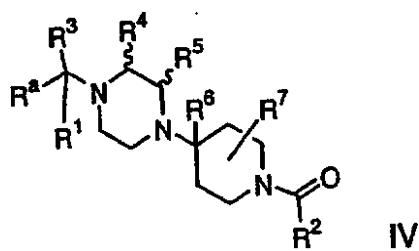
R^{4a} は、フルオロ - C_1-C_6 アルキル、シクロプロピルメチル、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-$ (C_1-C_6)アルキル、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})-\text{O}-$ (C_1-C_6)アルキル、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})-\text{NH}-$ (C_1-C_6)アルキルまたは $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})-\text{N}((\text{C}_1-\text{C}_6)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



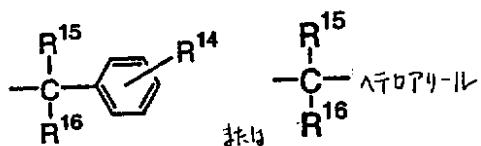
あるいは、その薬学的に受容可能な塩であり、ここで

(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 C_1-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17】



であり；

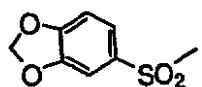
R^3 は、水素、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $(C_1 - C_6)$ アルコキシ($C_1 - C_6$)アルキル、 $C_3 - C_{10}$ シクロアルキル、 $C_3 - C_{10}$ シクロアルキル($C_1 - C_6$)アルキル、 R^8 -フェニル、 R^8 -フェニル($C_1 - C_6$)アルキル、 R^8 -ナフチル、 R^8 -ナフチル($C_1 - C_6$)アルキル、 R^8 -ヘテロアリールまたは R^8 -ヘテロアリール($C_1 - C_6$)アルキルであり；

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；

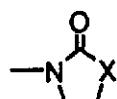
R^8 は、水素、ハロゲン、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $-CF_3$ 、 CF_3O 、 $-CH_3C(O)-$ 、 $-CN$ 、 CH_3SO_2- 、 CF_3SO_2- 、 R^{14} -フェニル、 R^{14} -ベンジル、 $CH_3C(=NOCH_3)$ 、 $CH_3C(=NOCH_2CH_3)$ 、

【化18】



$-NH_2$ 、 $-NHCOCF_3$ 、 $-NHCONH$ ($C_1 - C_6$ アルキル)、 $-NHC(O)(C_1 - C_6$ アルキル)、 $-NHSO_2$ ($C_1 - C_6$ アルキル)、5員ヘテロアリールおよび

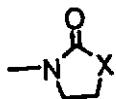
【化19】



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

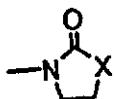
【化20】



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、-CF₃、CF₃O-、CH₃C(O)-、-CN、CF₃SO₂-、CH₃C(=NOCH₃)、CH₃C(=NOCH₂CH₃)、-NHCOCF₃、5員ヘテロアリールおよび

【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、(C₁-C₆)アルキル、ハロゲン、-NR¹⁷R¹⁸、-OH、-CF₃、-OC₂H₅、-O-アシル、-OCF₃および-Si(CH₃)₃からなる群から選択され；

R^{11} は、R⁹、水素、フェニル、-NO₂、-CN、-CH₂F、-CHF₂、-CHO、-CH=NO R¹⁷、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(R¹⁷)CONR¹⁸R¹⁹、-NHCONH(クロロ-(C₁-C₆)アルキル)、-NHC(=O)(C₁-C₆)シクロアルキル(C₁-C₆)アルキル)、-NHC(=O)(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、-NHC(=O)₂(C₁-C₆)アルキル、C₃-C₁₀シクロアルキル、-SR²⁰、-SOR²⁰、-SO₂R²⁰、-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、-CONR¹⁷R¹⁸、-CON(C₂CH₂-O-C₂H₅)₂、-OC(=O)NH(C₁-C₆)アルキル、-CO₂R¹⁷、-Si(CH₃)₃または-B(OC(C₂H₅)₂)₂であり；

R^{12} は、(C₁-C₆)アルキル、-NH₂またはR¹⁴-フェニルであり；

R^{14} は、水素、(C₁-C₆)アルキル、-CF₃、-CO₂R₁₇、-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；

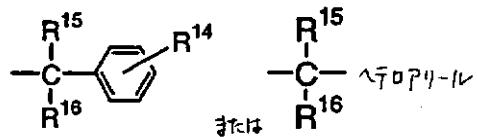
R^{15} および R^{16} は、独立して、水素およびC₁-C₆アルキルからなる群から選択され、あるいはR¹⁵およびR¹⁶は、一緒にになって、C₂-C₅アルキレン基であり、そしてこれらが付加している炭素は3個から6個の炭素原子のスピロ環を形成し；

R^{17} 、 R^{18} および R^{19} 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

R^{20} は、C₁-C₆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 2 3】

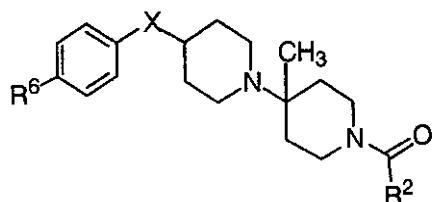


であり；

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。

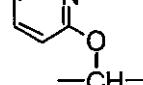
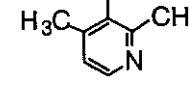
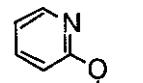
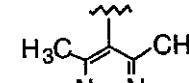
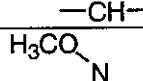
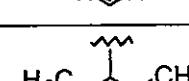
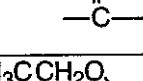
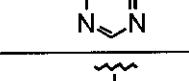
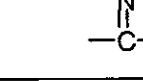
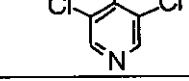
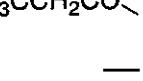
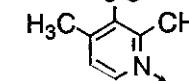
【請求項 2】 請求項 1 に記載の薬学的組成物であって、前記 CCR5 アンタゴニストが、以下の式：

【化 2 3 A】



によって表され、 R^6 、 X 、 および R^2 が、以下の表

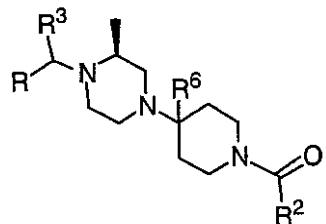
【化 2 3 B】

R_6	X	R^2
Br		
Br		
Br		
Br		
Br		
F_3C-		

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 2 3 C】



によって表され、 R 、 R^3 、 R^6 、および R^2 が、以下の表

【化 2 3 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。

【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H I V - 1 - R N A レベルを低下させるに十分な、治療有効量の C C R 5 アンタゴニストと組み合わせた治療有効量の P E G 化インターフェロン - - 2 a または P E G 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 - が、PEG 化インターフェロン - 2b であり、ここで投与される 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 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 - 2b 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 - 2b 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 - 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 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 - 2a の量が、1 週間当たり一度に約 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-2aの量が、1週間当たり一度に約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。

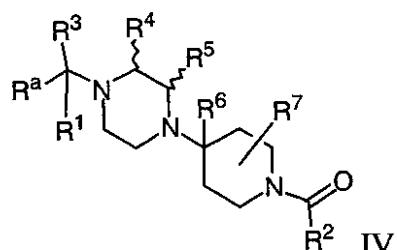
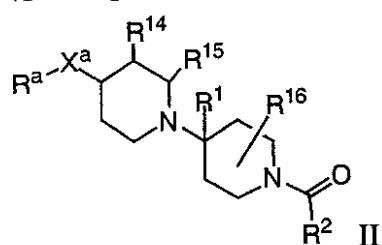
【請求項 13】 投与される PEG 化インターフェロン - 2a の量が、1 週間当たり一度に約 150 から約 180 マイクログラムの範囲である、請求項 10 に記載の薬学的組成物。

【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。

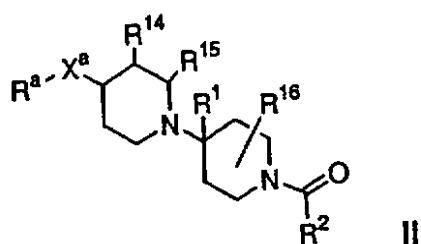
【請求項 16】 患者における HIV - 1 および HCV の共感染を処置するための、PEG 化インターフェロン - を、CCR5 アンタゴニスト、リバビリンおよび HAART と組み合わせて含む薬学的組成物であって、ここで該処置が、このような患者における HCV レベルを下げるための量のリバビリンとともにその量の PEG 化インターフェロン - 2a または PEG 化インターフェロン - 2b を投与すること、およびこのような患者における HIV - 1 レベルを下げるのに十分な量の HAART とともにその量の CCR5 アンタゴニストを投与することを含み、該 CCR5 アンタゴニス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

【化 24】



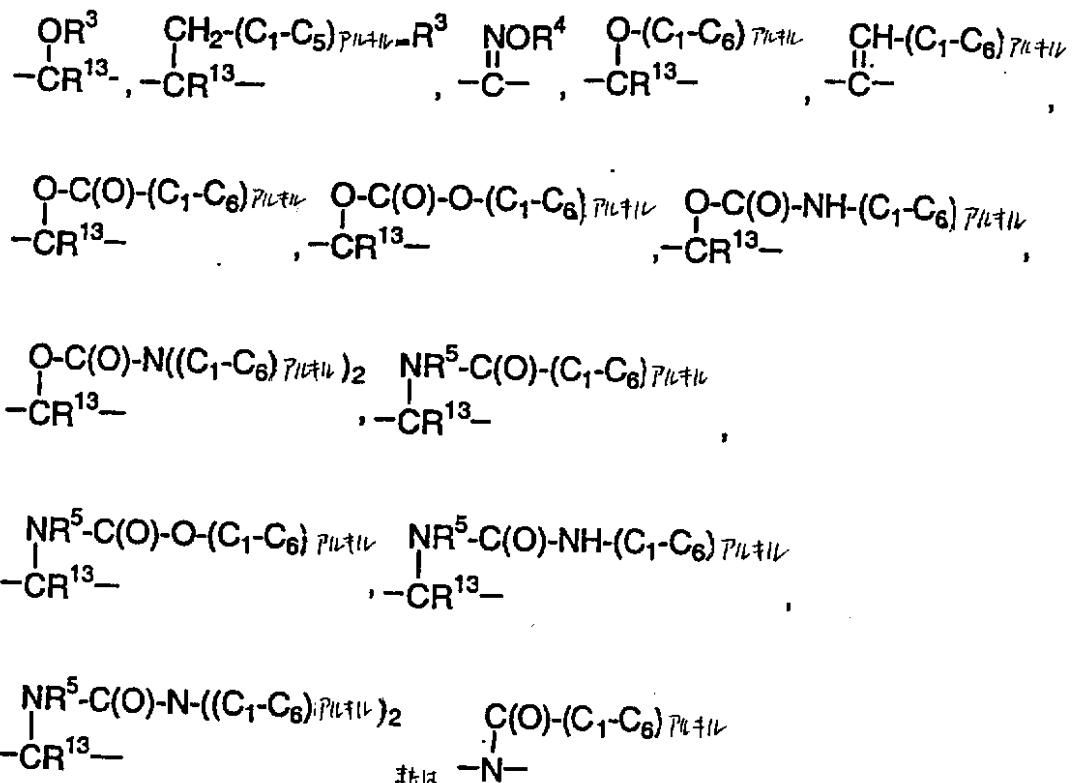
あるいは I I または I V の薬学的に受容可能な塩であり；
ここで該 CCR5 アンタゴニスト化合物が構造式 I I で表され：

【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(R^13)2-、-C(R^13)(R^19)、-C(O)-、-O-、-NH-、-N((C1-C6)アルキル)-、

【化 31】

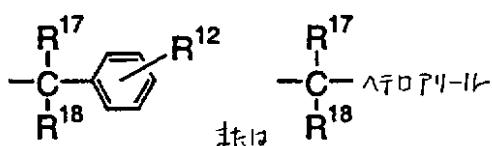


R^a は、 R^{6a} - フェニル、 R^{6a} - ピリジル、 R^{6a} - チオフェニルまたは R^6 - ナフチルであり；

R^1 は、 水素、 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 3 2】



であり；

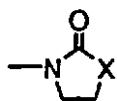
R^3 は、 R^{10} - フェニル、 ピリジル、 ピリミジル、 ピラジニルまたはチアゾリルであり；

R^4 は、 水素、 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、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-O-}(\text{C}_1\text{-}\text{C}_6)$ アルキル、 $-\text{CH}_2\text{C(O)-O-}(\text{C}_1\text{-}\text{C}_6)$ アルキル、 $-\text{CH}_2\text{C(O)NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{C(O)-NH(C}_1\text{-}\text{C}_6)$ アルキルまたは $-\text{CH}_2\text{C(O)-N((C}_1\text{-}\text{C}_6)$ 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 $(\text{C}_1\text{-}\text{C}_6)$ - アルキルからなる群から選択され；

R^{6a} は、 水素、 ハロゲン、 $-\text{CF}_3$ 、 $\text{CF}_3\text{O-}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CF}_3\text{SO}_2-$ 、 $-\text{NHCO}$ CF_3 、 5 員ヘテロアリールおよび

【化33】



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 (C H ₃) - であり；

R ⁶は、独立して、R ^{6a}およびC H ₃ S O ₂ - からなる群から選択され；

R ⁷およびR ⁸は、独立して、(C ₁ - C ₆) アルキル、ハロゲン、- N R ²⁰ R ²¹ 、- O H 、- C F ₃ 、- O C H ₃ 、- O - アシル、および- O C F ₃ からなる群から選択され；

R ⁹は、R ⁷、水素、フェニル、- N O ₂ 、- C N 、- C H ₂ F 、- C H F ₂ 、- C H O 、- C N = N O R ²⁰ 、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 ²⁰) C O N R ²¹ R ²² 、- N H C O N H (クロロ - (C ₁ - C ₆) アルキル) 、- N H C O N H ((C ₃ - C ₁₀) シクロアルキル (C ₁ - C ₆) アルキル) 、- N H C O (C ₁ - C ₆) アルキル、- N H C O C F ₃ 、- N H S O ₂ N ((C ₁ - C ₆) アルキル) ₂ 、- N H S O ₂ (C ₁ - C ₆) アルキル、- N (S O ₂ C F ₃) ₂ 、- N H C O ₂ (C ₁ - C ₆) アルキル、C ₃ - C ₁₀ シクロアルキル、- S R ²³ 、- S O R ²³ 、- S O ₂ R ²³ 、- S O ₂ N H (C ₁ - C ₆ アルキル) 、- O S O ₂ (C ₁ - C ₆) アルキル、- O S O ₂ C F ₃ 、ヒドロキシ (C ₁ - C ₆) アルキル、- C O N R ²⁰ R ²¹ 、- C O N (C H ₂ C H ₂ - O - C H ₃) ₂ 、- O C O N H (C ₁ - C ₆) アルキル、- C O ₂ R ²⁰ 、- S i (C H ₃) ₃ または- B (O C (C H ₃) ₂) ₂ であり；

R ¹⁰は、(C ₁ - C ₆) アルキル、- N H ₂ またはR ¹² - フェニルであり；

R ¹²は、水素、(C ₁ - C ₆) アルキル、- C F ₃ 、- C O ₂ R ₂₀ 、- C N 、(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 ¹³、R ¹⁴、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；

R ¹⁷およびR ¹⁸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 ¹⁷およびR ¹⁸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；

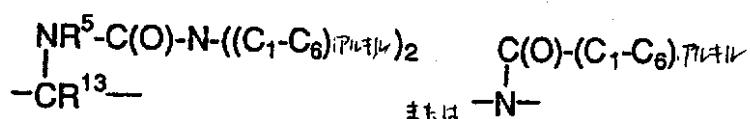
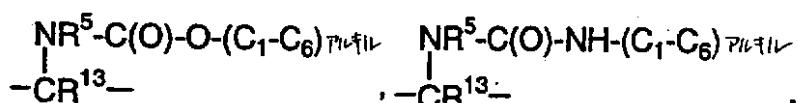
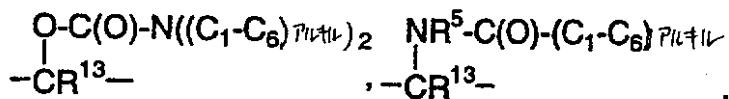
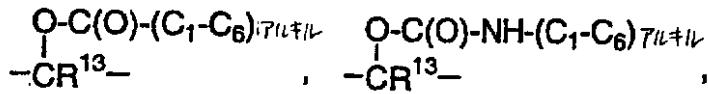
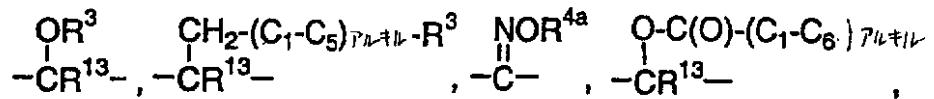
R ¹⁹は、R ⁶ - フェニル、R ⁶ - ヘテロアリール、R ⁶ - ナフチル、C ₃ - C ₁₀ シクロアルキル、(C ₃ - C ₁₀) シクロアルキル (C ₁ - C ₆) アルキルまたは(C ₁ - C ₆) アルコキシ (C ₁ - C ₆) アルキルであり；

R ²⁰、R ²¹およびR ²²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 ²³は、C ₁ - C ₆ アルキルまたはフェニルであり；あるいは(2)：

X ^aは、- C (R ¹³) (R ¹⁹) - 、- C (O) - 、- O - 、- N H - 、- N ((C ₁ - C ₆) アルキル) - 、

【化34】



であります；

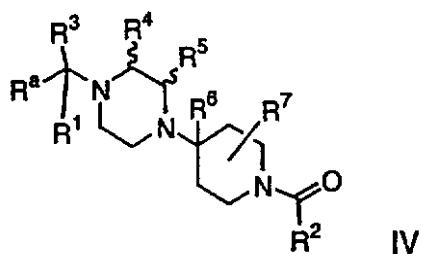
R^a は、 R^{6b} -フェニル、 R^{6b} -ピリジル、または R^{6b} -チオフェニルであり；
 R^{4a} は、フルオロ- C_1-C_6 アルキル、シクロプロピルメチル、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-$ (C_1-C_6)アルキル、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})-\text{O}-$ (C_1-C_6)アルキル、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})-\text{NH}-$ (C_1-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

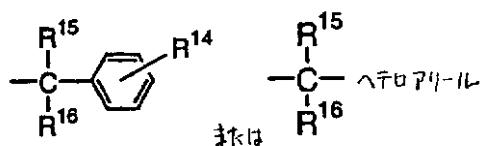
(1) R^a は、 R^{8a} -フェニル、 R^{8b} -ピリジル、 R^{8b} -チオフェニルまたは R^8 -ナフチルであり；

R^1 は、水素または C_1-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；

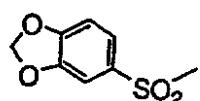
R^3 は、水素、 C_1 - C_6 アルキル、 $(C_1$ - $C_6)$ アルコキシ (C_1 - C_6) アルキル、 C_3 - C_{10} シクロアルキル、 C_3 - C_{10} シクロアルキル (C_1 - C_6) アルキル、 R^8 - フェニル、 R^8 - フェニル (C_1 - C_6) アルキル、 R^8 - ナフチル、 R^8 - ナフチル (C_1 - C_6) アルキル、 R^8 - ヘテロアリールまたは R^8 - ヘテロアリール (C_1 - C_6) アルキルであり；

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；

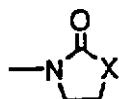
R^8 は、水素、ハロゲン、 C_1 - C_6 アルキル、 C_1 - C_6 アルコキシ、 $-CF_3$ 、 CF_3O - 、 $CH_3C(O)$ - 、 $-CN$ 、 CH_3SO_2 - 、 CF_3SO_2 - 、 R^{14} - フェニル、 R^{14} - ベンジル、 $CH_3C(=NOCH_3)$ 、 $CH_3C(=NOCH_2CH_3)$ 、

【化 4 1】



- NH_2 、 $-NHCOCF_3$ 、 $-NHCONH$ (C_1 - C_6 アルキル) 、 $-NHC(O)(C_1$ - C_6 アルキル) 、 $-NHSO_2$ (C_1 - C_6 アルキル) 、 5 員ヘテロアリールおよび

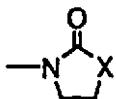
【化 4 2】



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 品ヘテロアリールおよび

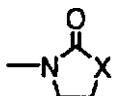
【化 4 3】



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、-CF₃、CF₃O-、CH₃C(O)-、-CN、CF₃SO₂-、R¹⁴-ベンジル、CH₃C(=NOCH₃)、CH₃C(=NOCH₂CH₃)、-NHCOCH₃、5員ヘテロアリールおよび

【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、(C₁-C₆)アルキル、ハロゲン、-NR¹⁷R¹⁸、-OH、-CF₃、-OCCH₃、-O-アシル、-OCF₃および-Si(CH₃)₃からなる群から選択され；

R^{11} は、R⁹、水素、フェニル、-NO₂、-CN、-CH₂F、-CHF₂、-CHO、-C≡NOR¹⁷、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(R¹⁷)CONR¹⁸R¹⁹、-NHCONH(クロロ-(C₁-C₆)アルキル)、-NHC(=O)(C₁-C₆)アルキル、-NHC(=O)OCF₃、-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、-SR²⁰、-SOR²⁰、-SO₂R²⁰、-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、-CONNR¹⁷R¹⁸、-CON(C₂-C₆)-O-C(=O)R¹⁷、-OC(=O)N(C₁-C₆)アルキル、-CO₂R¹⁷、-Si(CH₃)₃または-B(OC(C₁-C₆)₂)₂であり；

R^{12} は、(C₁-C₆)アルキル、-NH₂またはR¹⁴-フェニルであり；

R^{14} は、水素、(C₁-C₆)アルキル、-CF₃、-CO₂R₁₇、-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；

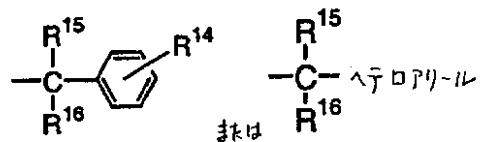
R^{15} および R^{16} は、独立して、水素およびC₁-C₆アルキルからなる群から選択され、あるいはR¹⁵およびR¹⁶は、一緒にになって、C₂-C₅アルキレン基であり、そしてこれらが付加している炭素は3個から6個の炭素原子のスピロ環を形成し；

R^{17} 、 R^{18} および R^{19} 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

R^{20} は、C₁-C₆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- γ 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。

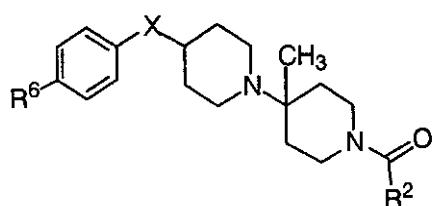
【請求項18】 投与されるPEG化インターフェロン- γ が、PEG化インターフェロン-2aであり、投与されるPEG化インターフェロン-2aの量が、1週間当たり1度に約50から約500マイクログラムの範囲である、請求項16に記載の薬学的組成物。

【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

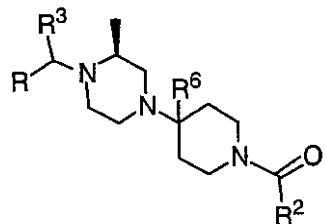
【化46B】

R^6	X	R^2
Br		
F_3C^-		

に規定される通りである、薬学的組成物。

【請求項 22】 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46C】



によって表され、 R 、 R^3 、 R^6 、および R^2 が、以下の表

【化46D】

R	R ³	R ⁶	R ²
<chem>F3CO-c1ccc(cc1)-c2ccccc2</chem>	<chem>c1ccccc1</chem>	-CH ₃	<chem>CN1C=NC2=C1C(C)=C(C)N2</chem>
<chem>F3C-c1ccc(cc1)-c2ccccc2</chem>	<chem>CC</chem>	-CH ₃	<chem>CN1C=NC2=C1C(C)=C(C)N2</chem>
<chem>CCOC(=O)c1ccc(cc1)-c2ccccc2</chem>	H	-CH ₃	<chem>CN1C=NC2=C1C(C)=C(C)N2</chem>
<chem>c1ccccc1</chem>	<chem>c1ccccc1</chem>	H	<chem>CN1C=NC2=C1C(C)=C(C)N2</chem>
<chem>CCOC(=O)c1ccc(cc1)-c2ccccc2</chem>	<chem>CC</chem>	-CH ₃	<chem>Cc1ccc(cc1)C</chem>
<chem>F3CO-c1ccc(cc1)-c2ccccc2</chem>	<chem>CC</chem>	-CH ₃	<chem>CN1C=NC2=C1C(C)=C(C)N2</chem>

に規定される通りである、薬学的組成物。