

(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2011-513317

(P2011-513317A)

(43) 公表日 平成23年4月28日 (2011.4.28)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/4545 (2006.01)	A 6 1 K 31/4545	4 C 0 7 6
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1	4 C 0 8 4
A 6 1 K 47/14 (2006.01)	A 6 1 K 47/14	4 C 0 8 6
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	
A 6 1 P 31/18 (2006.01)	A 6 1 P 31/18	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 71 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2010-548820 (P2010-548820)	(71) 出願人	596129215
(86) (22) 出願日	平成21年2月24日 (2009.2.24)		シェーリング コーポレイション
(85) 翻訳文提出日	平成22年10月18日 (2010.10.18)		Schering Corporation
(86) 国際出願番号	PCT/US2009/034990		アメリカ合衆国 ニュージャージー 07
(87) 国際公開番号	W02009/111218		033-0530, ケニルワース, ギャロ
(87) 国際公開日	平成21年9月11日 (2009.9.11)		ッピング ヒル ロード 2000
(31) 優先権主張番号	61/032, 539	(74) 代理人	100078282
(32) 優先日	平成20年2月29日 (2008.2.29)		弁理士 山本 秀策
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100062409
			弁理士 安村 高明
		(74) 代理人	100113413
			弁理士 森下 夏樹

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 H I V 感染を防止するための予防薬としての C C R 5 アンタゴニストおよび H I V の伝播を抑制する方法

(57) 【要約】

局所クリーム剤、軟膏剤、ローション剤、ゲル剤、発泡体調合物および緩徐放出調合物またはデバイスは、ヒトからヒトへのヒト免疫不全ウイルス (H I V) 感染の伝播の予防、遅延または抑制のための予防薬としてのいくつかの C C R 5 アンタゴニストを含めて提供される。いくつかの実施形態では、本発明は、(a) 式 I ~ X I の少なくとも1種の化合物；(b) 少なくとも1種の潤滑剤；および(c) 少なくとも1種のアジュバント（アジュバントは、抗菌薬、酸化防止剤、湿潤剤もしくは乳化剤、または2つ以上のそれらの混合物である）を含む、局所クリーム剤、軟膏剤またはローション調合物を提供する。

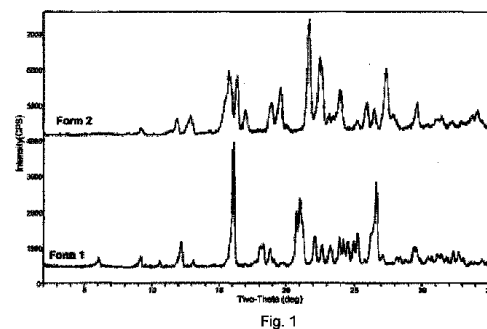


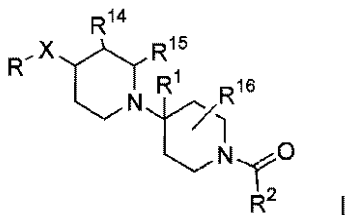
Fig. 1

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

(i) 構造式 I によって表される化合物：

【化 6 3】



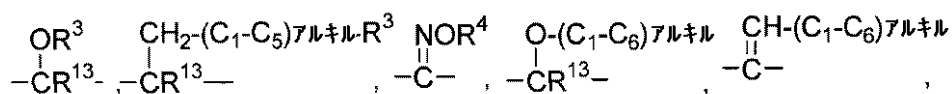
10

または薬学的に許容されるその塩

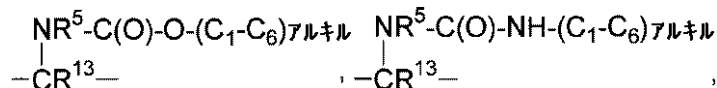
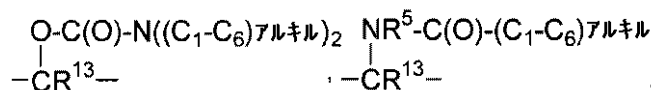
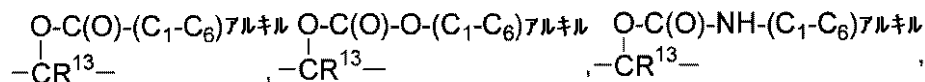
〔式中、

X は、 $-\text{C}(\text{R}^{13})_2-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^{13})(\text{R}^{19})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{N}((\text{C}_1 \sim \text{C}_6)\text{アルキル})-$ 、

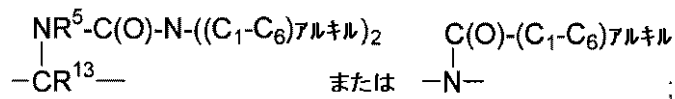
【化 6 4】



20



30



であり、

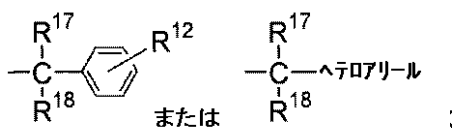
R は、R⁶-フェニル、R⁶-ピリジル、R⁶-チオフェニルまたは R⁶-ナフチルであり；

R¹ は、水素、C₁～C₆アルキルまたは C₂～C₆アルケニルであり；

R² は、R⁷、R⁸、R⁹-フェニル；R⁷、R⁸、R⁹置換 6 員ヘテロアリール；R⁷、R⁸、R⁹置換 6 員ヘテロアリール N-オキシド；R¹⁰、R¹¹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

40

【化 6 5】



であり、

R³ は、R⁶-フェニル、R⁶-ヘテロアリールまたは R⁶-ナフチルであり；

R⁴ は、水素、C₁～C₆アルキル、フルオロ-C₁～C₆アルキル、シクロプロピル

50

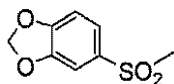
メチル、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-$ ($\text{C}_1 \sim \text{C}_6$) アルキル、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})-\text{O}-$ ($\text{C}_1 \sim \text{C}_6$) アルキル、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})-\text{NH}(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキルまたは $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})-\text{N}((\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキル) $_2$ であり；

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

R^6 は、水素、ハロゲン、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルコキシ、 $-\text{CF}_3$ 、 $\text{CF}_3\text{O}-$ 、 $\text{CH}_3\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{CN}$ 、 CH_3SO_2- 、 CF_3SO_2- 、 R^{14} -フェニル、 R^{14} -ベンジル、 $\text{CH}_3\text{C}(=\text{NOCH}_3)-$ 、 $\text{CH}_3\text{C}(=\text{NOCH}_2\text{CH}_3)-$ 、

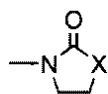
10

【化 6 6】



、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHCOCF}_3$ 、 $-\text{NHCONH}(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキル)、 $-\text{NHCO}(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキル)、 $-\text{NHSO}_2(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキル)、5員ヘテロアリアルおよび

【化 6 7】



20

(式中、Xは $-\text{O}-$ 、 $-\text{NH}-$ または $-\text{N}(\text{CH}_3)-$ である) からなる群から独立に選択される1～3個の置換基であり；

R^7 および R^8 は、独立に、($\text{C}_1 \sim \text{C}_6$) アルキル、ハロゲン、 $-\text{NR}^{20}\text{R}^{21}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{O}-$ アシル、および $-\text{OCF}_3$ からなる群から選択され；

R^9 は、 R^7 、水素、フェニル、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CHO}$ 、 $-\text{CH}=\text{NOR}^{20}$ 、ピリジル、ピリジルN-オキシド、ピリミジニル、ピラジニル、 $-\text{N}(\text{R}^{20})\text{CONR}^{21}\text{R}^{22}$ 、 $-\text{NHCONH}(\text{クロロ}-(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキル)、 $-\text{NHCONH}((\text{C}_3 \sim \text{C}_{10})-\text{シクロアルキル}(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキル)、 $-\text{NHCO}(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキル、 $-\text{NHCOCF}_3$ 、 $-\text{NHSO}_2\text{N}((\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキル) $_2$ 、 $-\text{NHSO}_2(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキル、 $-\text{N}(\text{SO}_2\text{CF}_3)_2$ 、 $-\text{NHCO}_2(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキル、 $\text{C}_3 \sim \text{C}_{10}$ シクロアルキル、 $-\text{SR}^{23}$ 、 $-\text{SOR}^{23}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{23}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキル)、 $-\text{OSO}_2(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキル、 $-\text{OSO}_2\text{CF}_3$ 、ヒドロキシ($\text{C}_1 \sim \text{C}_6$) アルキル、 $-\text{CONR}^{20}\text{R}^{21}$ 、 $-\text{CON}(\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{OCONH}(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキル、 $-\text{CO}_2\text{R}^{20}$ 、 $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ または $-\text{B}(\text{O}(\text{CH}_3)_2)_2$ であり；

30

R^{10} は ($\text{C}_1 \sim \text{C}_6$) アルキル、 $-\text{NH}_2$ または R^{12} -フェニルであり；

R^{12} は、水素、($\text{C}_1 \sim \text{C}_6$) アルキル、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{20}$ 、 $-\text{CN}$ 、($\text{C}_1 \sim \text{C}_6$) アルコキシおよびハロゲンからなる群から独立に選択される1～3個の置換基であり；

40

R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} および R^{16} は、独立に、水素および ($\text{C}_1 \sim \text{C}_6$) アルキルからなる群から選択され；

R^{17} および R^{18} は、独立に、水素および $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルからなる群から選択される、あるいは R^{17} および R^{18} は、共に $\text{C}_2 \sim \text{C}_5$ アルキレン基であり、それらが結合する炭素と一緒に3～6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 -ヘテロアリアル、 R^6 -ナフチル、 $\text{C}_3 \sim \text{C}_{10}$ シクロアルキル、($\text{C}_3 \sim \text{C}_{10}$) シクロアルキル($\text{C}_1 \sim \text{C}_6$) アルキルまたは($\text{C}_1 \sim \text{C}_6$) アルコキシ($\text{C}_1 \sim \text{C}_6$) アルキルであり；

R^{20} 、 R^{21} および R^{22} は、独立に、Hおよび $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルからなる群から

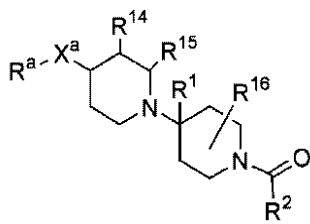
50

選択され；

R^{23} は、 $C_1 \sim C_6$ アルキルまたはフェニルである]；

(ii) 構造式 II によって表される化合物

【化 68】



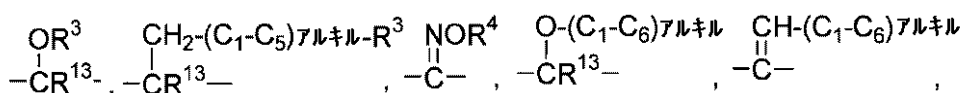
10

または薬学的に許容されるその塩

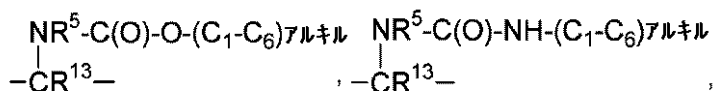
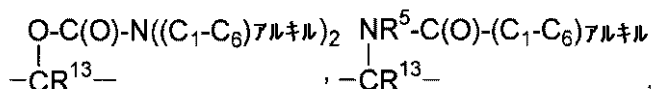
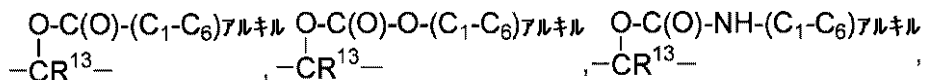
[式中、

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

【化 69】

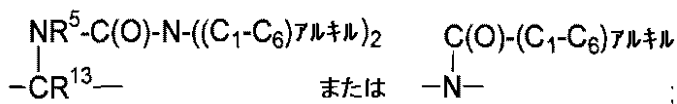


20



30

【化 70】



であり；

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；

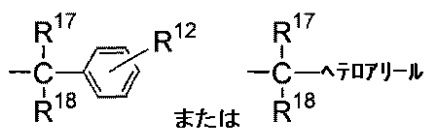
40

R^1 は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキルまたは $C_2 \sim C_6$ 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 71】



50

であり；

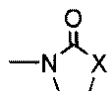
R^3 は、 R^{10} -フェニル、ピリジル、ピリミジル、ピラジニルまたはチアゾリルであり；

R^4 は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、フルオロ- $C_1 \sim C_6$ アルキル、シクロプロピルメチル、 $-CH_2CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2-O-(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-CH_2C(O)-O-(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-CH_2C(O)NH_2$ 、 $-CH_2C(O)-NH(C_1 \sim C_6)$ アルキルまたは $-CH_2C(O)-N((C_1 \sim C_6)$ アルキル) $_2$ であり；

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

R^{6a} は、水素、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 CF_3O- 、 $-CN$ 、 $-CF_3SO_2-$ 、 R^{12} -フェニル、 $-NHCOCF_3$ 、5員ヘテロアリアルおよび

【化72】



(式中、Xは $-O-$ 、 $-NH-$ または $-N(CH_3)-$ である) からなる群から独立に選択される1~3個の置換基であり；

R^6 は、独立に、 R^{6a} および CH_3SO_2- からなる群から選択され；

R^7 および R^8 は、独立に、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、ハロゲン、 $-NR^{20}R^{21}$ 、 $-OH$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-O-$ アシル、および $-OCF_3$ からなる群から選択され；

R^9 は、 R^7 、水素、フェニル、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CHO$ 、 $-CH=NO R^{20}$ 、ピリジル、ピリジンN-オキシド、ピリミジニル、ピラジニル、 $-N(R^{20})CONR^{21}R^{22}$ 、 $-NHCONH$ (クロロ- $(C_1 \sim C_6)$ アルキル)、 $-NHCONH((C_3 \sim C_{10})$ シクロアルキル $(C_1 \sim C_6)$ アルキル)、 $-NHCO(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-NHCOCF_3$ 、 $-NH SO_2 N((C_1 \sim C_6)$ アルキル) $_2$ 、 $-NH SO_2 (C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-N(SO_2 CF_3)_2$ 、 $-NHCO_2(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、 $-SR^{23}$ 、 $-SOR^{23}$ 、 $-SO_2 R^{23}$ 、 $-SO_2 NH(C_1 \sim C_6)$ アルキル)、 $-OSO_2(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-OSO_2 CF_3$ 、ヒドロキシ $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-CONR^{20}R^{21}$ 、 $-CON(CH_2CH_2-O-CH_3)_2$ 、 $-OCONH(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-CO_2 R^{20}$ 、 $-Si(CH_3)_3$ または $-B(OC(CH_3)_2)_2$ であり；

R^{10} は、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-NH_2$ または R^{12} -フェニルであり；

R^{12} は、水素、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-CF_3$ 、 $-CO_2 R^{20}$ 、 $-CN$ 、 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシおよびハロゲンからなる群から独立に選択される1~3個の置換基であり；

R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} および R^{16} は、独立に、水素および $(C_1 \sim C_6)$ アルキルからなる群から選択され；

R^{17} および R^{18} は、独立に、水素および $C_1 \sim C_6$ アルキルからなる群から選択される、あるいは R^{17} および R^{18} は、共に $C_2 \sim C_5$ アルキレン基であり、それらが結合する炭素と一緒に3~6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 -ヘテロアリアル、 R^6 -ナフチル、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、 $(C_3 \sim C_{10})$ シクロアルキル $(C_1 \sim C_6)$ アルキルまたは $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ $(C_1 \sim C_6)$ アルキルであり；

R^{20} 、 R^{21} および R^{22} は、独立に、Hおよび $C_1 \sim C_6$ アルキルからなる群から選択され；

R^{23} は、 $C_1 \sim C_6$ アルキルもしくはフェニルであり；または、

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

10

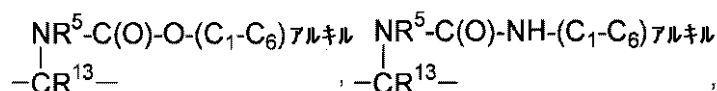
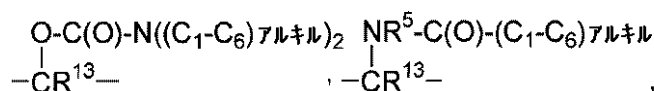
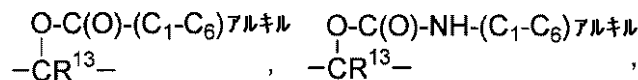
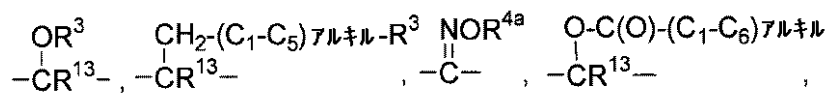
20

30

40

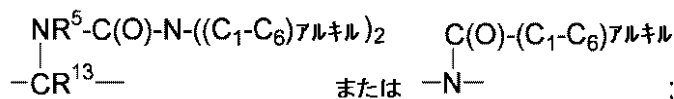
50

【化 7 3】



10

【化 7 4】



20

であり；

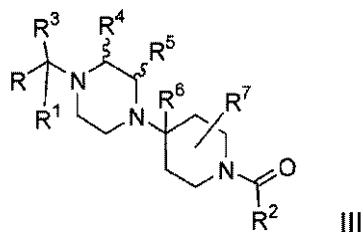
R^a は、R^{6b} -フェニル、R^{6b} -ピリジルまたはR^{6b} -チオフェニルであり；R^{4a} は、フルオロ-C₁～C₆アルキル、シクロプロピルメチル、-CH₂CH₂OH、-CH₂CH₂-O-(C₁～C₆)アルキル、-CH₂C(O)-O-(C₁～C₆)アルキル、-CH₂C(O)NH₂、-CH₂C(O)-NH-(C₁～C₆)アルキル
または-CH₂C(O)-N((C₁～C₆)アルキル)₂であり；

30

R^{6b} は、CH₃SO₂-であり；R¹、R²、R³、R⁵、R¹⁴、R¹⁵、R¹⁶およびR¹⁹は、上記(1)で定義した通りである；

(iii) 構造式 III によって表される化合物；

【化 7 5】



40

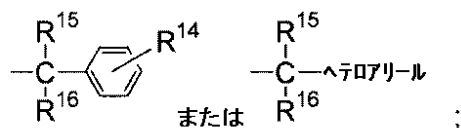
または薬学的に許容されるその塩

〔式中、

R は、R⁸ -フェニル、R⁸ -ピリジル、R⁸ -チオフェニルまたはR⁸ -ナフチルであり；R¹ は、水素またはC₁～C₆アルキルであり；R² は、R⁹、R¹⁰、R¹¹ -フェニル；R⁹、R¹⁰、R¹¹ 置換6員ヘテロアリール；R⁹、R¹⁰、R¹¹ 置換6員ヘテロアリールN-オキシド；R¹²、R¹³ 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

50

【化 7 6】



であり；

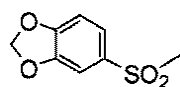
R³ は、水素、C₁～C₆ アルキル、(C₁～C₆) アルコキシ (C₁～C₆) アルキル、C₃～C₁₀ シクロアルキル、C₃～C₁₀ シクロアルキル (C₁～C₆) アルキル、R⁸-フェニル、R⁸-フェニル (C₁～C₆) アルキル、R⁸-ナフチル、R⁸-ナフチル (C₁～C₆) アルキル、R⁸-ヘテロアリールまたは R⁸-ヘテロアリール (C₁～C₆) アルキルであり；

R⁴、R⁵、R⁷ および R¹³ は、独立に、水素および (C₁～C₆) -アルキルからなる群から選択され；

R⁶ は、水素、C₁～C₆ アルキルまたは C₂～C₆ アルケニルであり；

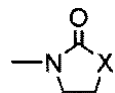
R⁸ は、水素、ハロゲン、C₁～C₆ アルキル、C₁～C₆ アルコキシ、-CF₃、CF₃O-、CH₃C(O)-、-CN、CH₃SO₂-、CF₃SO₂-、R¹⁴-フェニル、R¹⁴-ベンジル、CH₃C(=NOCH₃)、CH₃C(=NOCH₂CH₃)

【化 7 7】



、-NH₂、-NHCOCF₃、-NHCONH(C₁～C₆ アルキル)、-NHCO(C₁～C₆ アルキル)、-NHSO₂(C₁～C₆ アルキル)、5員ヘテロアリールおよび

【化 7 8】



(式中、Xは-O-、-NH-または-N(CH₃)-である) からなる群から独立に選択される 1～3 個の置換基であり；

R⁹ および R¹⁰ は、-(C₁～C₆) アルキル、ハロゲン、-NR¹⁷R¹⁸、-OH、-CF₃、-OCH₃、-O-アシル、-OCF₃ および -Si(CH₃)₃ からなる群から独立に選択され；

R¹¹ は、R⁹、水素、フェニル、-NO₂、-CN、-CH₂F、-CHF₂、-CHO、-CH=NO¹⁷、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(R¹⁷)CONR¹⁸R¹⁹、-NHCONH(クロロ-(C₁～C₆) アルキル)、-NHCONH((C₃～C₁) シクロアルキル (C₁～C₆) アルキル)、-NHCO(C₁～C₆) アルキル、-NHCOCF₃、-NHSO₂N((C₁～C₆) アルキル)₂、-NHSO₂(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、-CONR¹⁷R¹⁸、-CON(CH₂CH₂-O-CH₃)₂、-OCONH(C₁～C₆) アルキル、-CO₂R¹⁷、-Si(CH₃)₃ または -B(OC(CH₃)₂)₂ であり；

R¹² は、(C₁～C₆) アルキル、-NH₂ または R¹⁴-フェニルであり；

R¹⁴ 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に選択される 1～3 個の置換基であり；

R¹⁵ および R¹⁶ は、独立に、水素および C₁～C₆ アルキルからなる群から選択さ

10

20

30

40

50

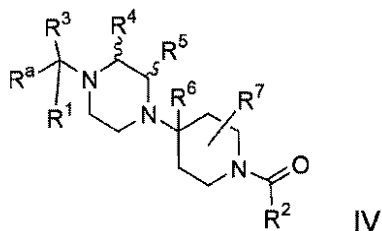
れる、あるいは R^{15} および R^{16} は、共に $C_2 \sim C_5$ アルキレン基であり、それらが結合する炭素と一緒にあって3～6個の炭素原子のスピロ環を形成し；

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

R^{20} は、 $C_1 \sim C_6$ アルキルまたはフェニルである]；

(iv) 構造式IVによって表される化合物

【化79】



10

または薬学的に許容されるその塩

[式中、

(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；

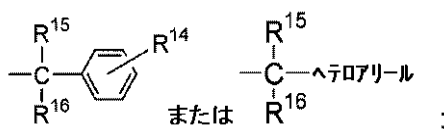
R^1 は、水素または $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

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

20

ジフェニルメチル、

【化80】



であり；

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

30

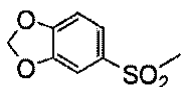
R^4 、 R^5 、 R^7 および R^{13} は、独立に、水素および($C_1 \sim C_6$)-アルキルからなる群から選択され；

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

R^8 は、水素、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ 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、 $CH_3C(=NOCH_3)$ 、 $CH_3C(=NOCH_2CH_3)$

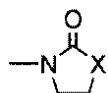
40

、
【化81】



、 $-NH_2$ 、 $-NHCOCF_3$ 、 $-NHCONH(C_1 \sim C_6 \text{アルキル})$ 、 $-NHCO(C_1 \sim C_6 \text{アルキル})$ 、 $-NH SO_2(C_1 \sim C_6 \text{アルキル})$ 、5員ヘテロアリアルおよび

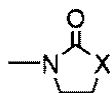
【化 8 2】



(式中、Xは $-\text{O}-$ 、 $-\text{NH}-$ または $-\text{N}(\text{CH}_3)-$ である) からなる群から独立に選択される 1～3 個の置換基であり；

R^{8a} は、水素、ハロゲン、 $-\text{CF}_3$ 、 $\text{CF}_3\text{O}-$ 、 $-\text{CN}$ 、 CF_3SO_2- 、 R^{14} －フェニル、 $-\text{NHCOCF}_3$ 、5員ヘテロアリールおよび

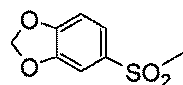
【化 8 3】



(式中、Xは上記で定義した通りである) からなる群から独立に選択される 1～3 個の置換基であり；

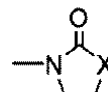
R^{8b} は、水素、ハロゲン、 $-\text{CF}_3$ 、 $\text{CF}_3\text{O}-$ 、 $\text{CH}_3\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{CN}$ 、 CF_3SO_2- 、 R^{14} －ベンジル、 $\text{CH}_3\text{C}(\text{=NOCH}_3)$ 、 $\text{CH}_3\text{C}(\text{=NOCH}_2\text{CH}_3)$ 、

【化 8 4】



、 $-\text{NHCOCF}_3$ 、5員ヘテロアリールおよび

【化 8 5】



(式中、Xは上記で定義した通りである) からなる群から独立に選択される 1～3 個の置換基であり；

R^9 および R^{10} は、独立に、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキル、ハロゲン、 $-\text{NR}^{17}\text{R}^{18}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{O}-$ アシル、 $-\text{OCF}_3$ および $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ からなる群から選択され；

R^{11} は、 R^9 、水素、フェニル、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CHO}$ 、 $-\text{CH}=\text{NOR}^{17}$ 、ピリジル、ピリジン N -オキシド、ピリミジニル、ピラジニル、 $-\text{N}(\text{R}^{17})\text{CONR}^{18}\text{R}^{19}$ 、 $-\text{NHCONH}$ (クロロ $-(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキル)、 $-\text{NHCONH}$ ($(\text{C}_3 \sim \text{C}_1)$ シクロアルキル ($\text{C}_1 \sim \text{C}_6$) アルキル)、 $-\text{NHCO}(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキル、 $-\text{NHCOCF}_3$ 、 $-\text{NHSO}_2\text{N}((\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキル) $_2$ 、 $-\text{NHSO}_2(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキル、 $-\text{N}(\text{SO}_2\text{CF}_3)_2$ 、 $-\text{NHCO}_2(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキル、 $\text{C}_3 \sim \text{C}_{10}$ シクロアルキル、 $-\text{SR}^{20}$ 、 $-\text{SOR}^{20}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{20}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキル)、 $-\text{OSO}_2(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキル、 $-\text{OSO}_2\text{CF}_3$ 、ヒドロキシ $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキル、 $-\text{CONR}^{17}\text{R}^{18}$ 、 $-\text{CON}(\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{OCONH}(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキル、 $-\text{CO}_2\text{R}^{17}$ 、 $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ または $-\text{B}(\text{OC}(\text{CH}_3)_2)_2$ であり；

R^{12} は、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキル、 $-\text{NH}_2$ または R^{14} －フェニルであり；

R^{14} は、水素、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキル、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{17}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルコキシおよびハロゲンからなる群から独立に選択される 1～3 個の置換基であり；

R^{15} および R^{16} は、独立に、水素および $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルからなる群から選択される、あるいは、 R^{15} および R^{16} は、共に $\text{C}_2 \sim \text{C}_5$ アルキレン基であり、それらが結合する炭素と一緒にあって 3～6 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、独立に、 H および $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルからなる群から

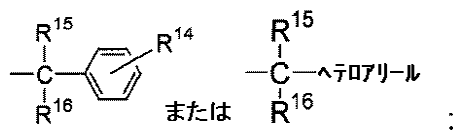
選択され；

R^{20} は、 $C_1 \sim C_6$ アルキルまたはフェニルである]；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 8 6】

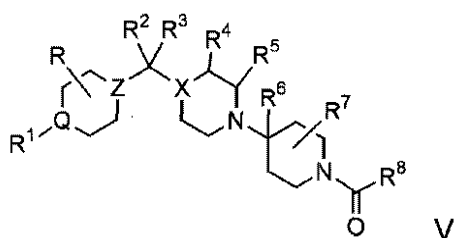


であり；

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、(1) で定義した通りである]；または

(v) 構造式 V によって表される化合物

【化 8 7】



または薬学的に許容されるその塩もしくは異性体

[式中、

Q、X および Z は、独立に、CH および N からなる群から選択され、ただし、Q および Z の一方または両方は N であり；

R、 R^4 、 R^5 、 R^6 および R^7 は、独立に、H および ($C_1 \sim C_6$) アルキルからなる群から選択され；

R^1 は、H、($C_1 \sim C_6$) アルキル、フルオロ- ($C_1 \sim C_6$) アルキル-、 R^9 -アリール ($C_1 \sim C_6$) アルキル-、 R^9 -ヘテロアリール- ($C_1 \sim C_6$) アルキル-、($C_1 \sim C_6$) アルキル-SO₂-、($C_3 \sim C_6$) シクロアルキル-SO₂-、フルオロ- ($C_1 \sim C_6$) アルキル-SO₂-、 R^9 -アリール-SO₂-、 R^9 -ヘテロアリール-SO₂-、N(R^{22})(R^{23})-SO₂-、($C_1 \sim C_6$) アルキル-C(O)-、($C_3 \sim C_6$) シクロアルキル-C(O)-、フルオロ- ($C_1 \sim C_6$) アルキル-C(O)-、 R^9 -アリール-C(O)-、NH- ($C_1 \sim C_6$) アルキル-C(O)-または R^9 -アリール-NH-C(O)-であり；

R^2 は、H または ($C_1 \sim C_6$) アルキルであり、 R^3 は H、($C_1 \sim C_6$) アルキル、($C_1 \sim C_6$) アルコキシ ($C_1 \sim C_6$) アルキル-

($C_3 \sim C_{10}$)-シクロアルキル-、($C_3 \sim C_{10}$) シクロアルキル ($C_1 \sim C_6$) アルキル-、 R^9 -アリール、 R^9 -アリール ($C_1 \sim C_6$) -アルキル-、 R^9 -ヘテロアリール、または R^9 -ヘテロアリール ($C_1 \sim C_6$) アルキル-であり、ただし、X および Z は両方、それぞれ N でなく；

あるいは、 R^2 および R^3 は、共に =O、=NOR¹⁰、=N-NR¹¹R¹² または =CH ($C_1 \sim C_6$) アルキルであり、ただし、X および Z の一方または両方が N であるとき、 R^2 および R^3 は共に、

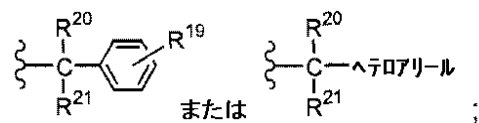
=CH ($C_1 \sim C_6$) アルキルでなく；

X および Z がそれぞれ CH であるとき、 R^3 はまた、($C_1 \sim C_6$) アルコキシ、 R^9 -アリールオキシ、 R^9 -ヘテロアリールオキシ、($C_1 \sim C_6$) アルキル-C(O)O-、($C_1 \sim C_6$) アルキル-NH-C(O)O-、N(($C_1 \sim C_6$) アルキル)₂-C(O)O-、($C_1 \sim C_6$) アルキル-C(O)-NR¹³-、($C_1 \sim C_6$) アルキ

ル-O-C(O)-NR¹³-, (C₁~C₆) アルキル-NH-C(O)-NR¹³-
またはN((C₁~C₆) アルキル)₂-C(O)-NR¹³-となり得;

R⁸ は、(R¹⁴、R¹⁵、R¹⁶) 置換フェニル、(R¹⁴、R¹⁵、R¹⁶) 置換
6員ヘテロアリール、(R¹⁴、R¹⁵、R¹⁶) 置換6員ヘテロアリールN-オキシド
、(R¹⁷、R¹⁸) 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88】



10

であり

R⁹ は、H、ハロゲン、(C₁~C₆) アルキル、(C₁~C₆) アルコキシ、-CF₃、
-OCF₃、CH₃C(O)-、-CN、CH₃SO₂-、CF₃SO₂-および
N(R²²)(R²³) からなる群から独立に選択される1、2または3個の置換基であ
り;

R¹⁰ は、H、(C₁~C₆) アルキル、フルオロ(C₁~C₆) アルキル、(C₃~
C₁₀) シクロアルキル(C₁~C₆) アルキル、ヒドロキシ(C₂~C₆) アルキ
ル、(C₁~C₆) アルキル-O-(C₂~C₆) アルキル、(C₁~C₆) アルキ
ル-O-C(O)-(C₁~C₆) アルキルまたはN(R²²)(R²³)-C(O)-
-(C₁~C₆) アルキルであり;

20

R¹¹ および R¹² は、独立に、H、(C₁~C₆) アルキルおよび(C₃~C₁₀)
シクロアルキルからなる群から選択される、あるいは、R¹¹ および R¹² は、共に C₂
~C₆ アルキレンであり、それらが結合する窒素と一緒に環を形成し;

R¹⁴ および R¹⁵ は、独立に、(C₁~C₆) アルキル、ハロゲン、-NR²²R²³、
-OH、-CF₃、-OCH₃、-O-アシルおよび-OCF₃ からなる群から選択
され;

R¹⁶ は、R¹⁴、水素、フェニル、-NO₂、-CN、-CH₂F、-CHF₂、-
CHO、-CH=NR²⁴、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(R²⁴)CONR²⁵R²⁶、-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(R²²)(
R²³)、-NH₂SO₂(C₁~C₆) アルキル、-N(SO₂CF₃)₂、-NHCO
₂-(C₁~C₆) アルキル、C₃~C₁₀ シクロアルキル、-SR²⁷、-SOR²⁷
、-SO₂R²⁷、-SO₂NH(R²²)、-OSO₂(C₁~C₆) アルキル、-O
SO₂CF₃、ヒドロキシ(C₁~C₆) アルキル、-CONR²⁴R²⁵、-CON
(CH₂CH₂OCH₃)₂、-OCO₂NH(C₁~C₆) アルキル、-CO₂R²⁴、
-Si(CH₃)₃ または -B(OC(CH₃)₂)₂ であり;

30

R¹⁷ は、(C₁~C₆) アルキル、-N(R²²)(R²³) または R¹⁹-フェニ
ルであり;

40

R¹³、R¹⁸、R²²、R²³、R²⁴、R²⁵ および R²⁶ は、独立に、H および
(C₁~C₆) アルキルからなる群から選択され;

R¹⁹ は、H、(C₁~C₆) アルキル、-CF₃、-CO₂R²⁵、-CN、(C₁
~C₆) アルコキシおよびハロゲンからなる群から独立に選択される1、2または3個の
置換基であり;

R²⁰ および R²¹ は、独立に、H および (C₁~C₆) アルキルからなる群から選択
される、あるいは R²⁰ および R²¹ は、共にそれらが結合する炭素と一緒に環を形成し;
6個の炭素原子のスピロ環を形成し;

R²⁷ は、(C₁~C₆) アルキルまたはフェニルである]

である少なくとも1種の小分子CCR5受容体アンタゴニストおよび薬学的に許容される

50

担体を含む、腔投与用もしくは直腸投与用の局所調合物または緩徐放出デバイス。

【請求項 2】

(a) 式 I ～ X I の少なくとも 1 種の C C R 5 アンタゴニスト；
(b) 少なくとも 1 種の潤滑剤；および
(c) 少なくとも 1 種のアジュバント（前記アジュバントは抗菌薬、酸化防止剤、湿潤剤、もしくは乳化剤、またはその 2 つ以上の混合物である）
を含む、請求項 1 に記載の調合物。

【請求項 3】

クリーム剤である、請求項 2 に記載の調合物。

【請求項 4】

(a) 式 I ～ X I の少なくとも 1 種の C C R 5 受容体アンタゴニスト；
(b) 少なくとも 1 種の抗菌薬；および
(c) 少なくとも 1 種のゲル化剤を含む、
腔ゲル剤もしくは直腸ゲル剤である、請求項 1 に記載の腔調合物もしくは直腸調合物。

【請求項 5】

少なくとも 1 種の潤滑剤をさらに含む、請求項 4 に記載の調合物。

【請求項 6】

(a) 式 I ～ X I の少なくとも 1 種の C C R 5 受容体アンタゴニスト；
(b) 少なくとも 1 種の抗菌薬；
(c) 少なくとも 1 種の乳化剤；および
(d) 少なくとも 1 種の噴射剤
を含む、腔発泡体もしくは直腸発泡体である、請求項 1 に記載の調合物。

【請求項 7】

少なくとも 1 種の潤滑剤をさらに含む、請求項 6 に記載の調合物。

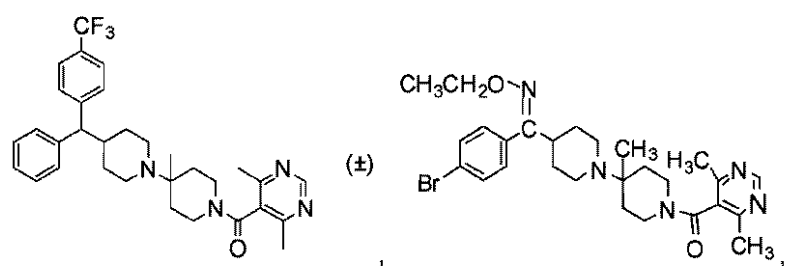
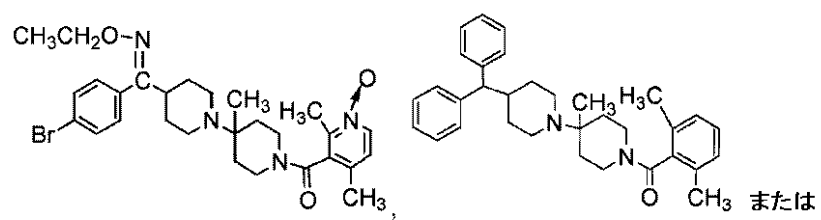
【請求項 8】

前記少なくとも 1 種の C C R 5 受容体アンタゴニストが

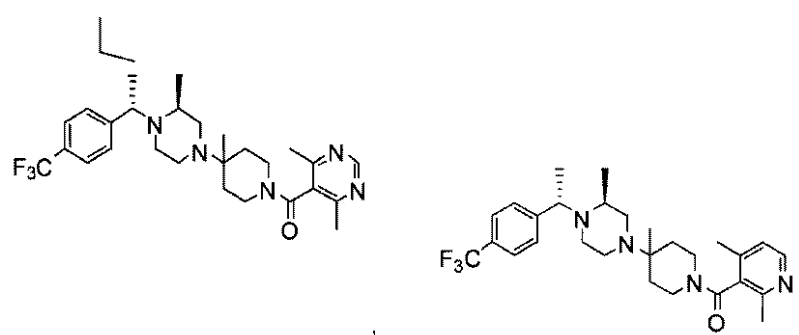
10

20

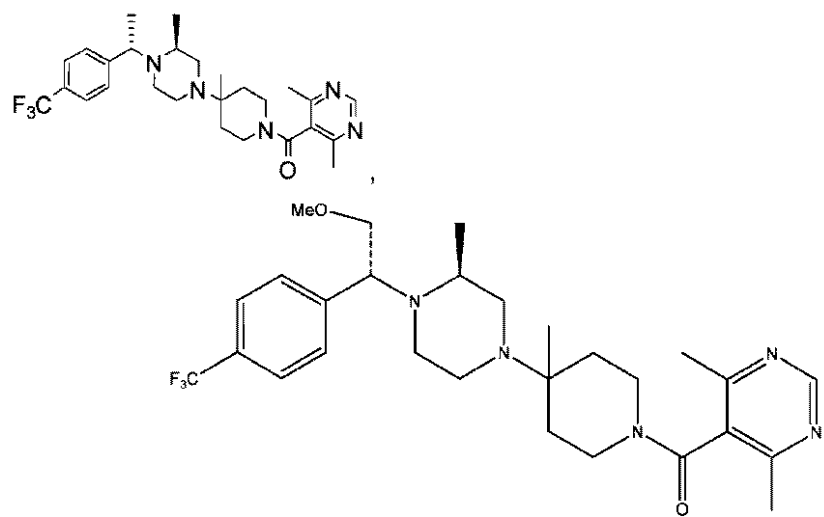
【化 8 9】



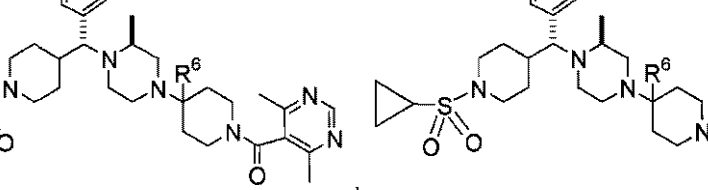
10



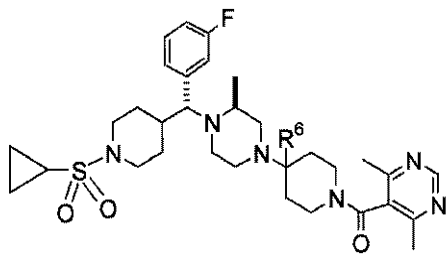
20



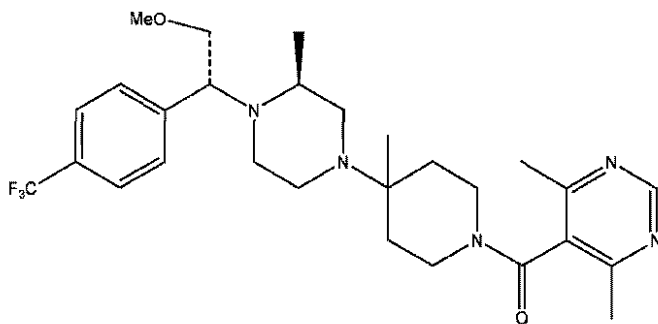
30



【化 9 1】



【化 9 2】



【請求項 1 2】

50

【請求項 13】

少なくとも1種の酸化防止剤を含む、請求項2に記載の局所調合物。

【請求項 14】

前記酸化防止剤が、ブチル化ヒドロキシアニソール、ブチル化ヒドロキシトルエン、もしくはエデト酸二ナトリウム、またはその2つ以上の混合物である、請求項13に記載の局所調合物。

【請求項 15】

少なくとも1種の湿潤剤を含む、請求項2に記載の局所調合物。

【請求項 16】

前記湿潤剤が、エチレングリコール、グリセリン、もしくはソルビトール、またはその2つ以上の混合物である、請求項15に記載の局所調合物。

10

【請求項 17】

少なくとも1種の乳化剤を含む、請求項2に記載の局所調合物。

【請求項 18】

前記乳化剤が、カルボマー、ポリオキシエチレン-10-ステアリルエーテル、ポリオキシエチレン-20-ステアリルエーテル、セトステアリルアルコール、セチルアルコール、コレステロール、ステアリン酸ジグリコール、モノステアリン酸グリセリン、ステアリン酸グリセリン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ラノリン、ポリオキシエチレンラウリルエーテル、メチルセルロース、ステアリン酸ポリオキシエチレン、ポリソルベート、モノステアリン酸プロピレングリコール、ソルビタンエステルもしくはステアリン酸、またはその2つ以上の混合物である、請求項2に記載の局所調合物。

20

【請求項 19】

少なくとも1種のCCR5受容体アンタゴニスト、セチルエステルワックス、セチルアルコール、白ろう、モノステアリン酸グリセリン、モノステアリン酸プロピレングリコール、ステアリン酸メチル、ベンジルアルコール、ラウリル硫酸ナトリウム、グリセリンおよび鉱油を含む膾クリーム剤である、請求項1に記載の局所調合物。

【請求項 20】

少なくとも1種のCCR5受容体アンタゴニスト、エデト酸二ナトリウム、モノイソステアリン酸グリセリン、メチルパラベン、鉱油、3-オレイン酸ポリグリセリル、プロピレングリコール、プロピルパラベン、コロイド状二酸化ケイ素、ソルビトール溶液、精製水および微結晶性ワックスを含む膾クリーム剤である、請求項1に記載の局所調合物。

30

【請求項 21】

少なくとも1種のCCR5受容体アンタゴニスト、カルボマー、エデト酸二ナトリウム、メチルパラベン、プロピルパラベン、プロピレングリコール、および水酸化ナトリウムを含む膾ゲル剤である、請求項1に記載の局所ゲル剤調合物。

【請求項 22】

少なくとも1種のCCR5受容体アンタゴニスト、プロピレングリコール、乳化ろう、ポリオキシエチレン-10-ステアリルエーテル、セチルアルコール、メチルパラベン、プロピルパラベン、トリエタノールアミン、精製水、および不活性噴射剤イソブテンおよびプロパンを含む直腸発泡体調合物である、請求項1に記載の調合物。

40

【請求項 23】

膾リングデバイスである、請求項1に記載の緩徐放出デバイス。

【請求項 24】

局所クリーム剤、ゲル剤、軟膏剤、ローション剤または発泡体調合物である、請求項1に記載の調合物。

【請求項 25】

薬学的に許容される担体と組み合わせたHIVを治療するのに有用な1種もしくは複数の他の抗ウイルス薬または他の薬剤をさらに含む、請求項1に記載の調合物。

【請求項 26】

50

ヒト免疫不全ウイルスの伝播を遅延させるまたは抑制することを必要とするヒトに請求項1に記載の調合物の有効量を投与する工程を含む、ヒト免疫不全ウイルスの伝播を遅延させるまたは抑制する方法。

【請求項27】

ヒトのHIV感染を予防的に抑制することを必要とする前記ヒトに請求項1に記載の調合物の抗ウイルス性の有効量を局所投与することによって前記ヒトのHIV感染を予防的に抑制する方法。

【請求項28】

前記CCR5受容体アンタゴニストとは異なるヒト免疫不全ウイルスの治療に有用な1種もしくは複数の他の抗ウイルス薬または他の薬剤の有効量を投与する工程をさらに含む、請求項26に記載の方法。

【請求項29】

前記CCR5受容体アンタゴニストとは異なるヒト免疫不全ウイルスの治療に有用な1種もしくは複数の他の抗ウイルス薬または他の薬剤の有効量を投与する工程をさらに含む、請求項27に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、HIV感染を防止するまたはHIVの伝播を抑制するのに用いるための膣もしくは直腸の局所製剤など、ヒト免疫不全ウイルス（「HIV」）感染の予防薬としてある種のCCR5アンタゴニストを含む局所調合物または製剤に関する。

【背景技術】

【0002】

本出願における本節または任意の他の節のいかなる参照文献の引用も、かかる参照文献が従来技術として本出願に利用できることを認めるものとみなすものではない。

【0003】

性的パートナーの間のHIVの広がり防止するおよび／または停止させるための適切な医薬品の欠如について、文書で十分に証明されてきた。例えば、(1) J. Cohen、Science、(2004年10月15日) 306巻、387頁（「殺菌薬は、AIDSの研究分野において長い間継子扱いの状態にあった。産業界は膣もしくは直腸でHIVを停止することができる局所ゲル剤またはクリーム剤を開発することにほとんど関心がなく、ヒトの研究において最大限に進んでいる製品はウイルスを特異的に標的としていない石けんおよび他の物質である。(Microbicides have long had a stepchild status in the AIDS research community. Industry has had little interest in developing a topical gel or cream that can stop HIV at the vagina or rectum, and the products that have moved furthest in human studies are soaps and other substances that do not specifically target the virus.)」)；(2) J. Turpin、Expert. Opin. Investig. Drugs、(2002年8月) 11巻(8号)、1077～1097頁（「15～49歳の女性におけるHIV/AIDS疾患の発生率の増加は、女性によって制御される、有効かつ安全な膣局所殺菌薬が急務であることが確認されている。(The increased incidence of HIV/AIDS disease in women aged 15-49 years has identified the urgent need for a female-controlled, efficacious and safe vaginal topical microbicide.)」)；(3) R. Trager、Science、(2003年1月3日)、299巻、39頁（「研究者は性交前に用い

10

20

30

40

50

ることができる病原体阻止ゲル剤またはクリーム剤を創出することを望んでいる。これらはコンドームの代用ではなく、低コストで、特に開発途上国において重要な、特別な保護をすることができる。そして、男性の協力に依存しない疾患を遮断する新規な方法を女性に提供することができる。長年このような考えが存在しているが、殺菌薬はHIVに対して臨床的に有効であるといまだ証明されていない。(Researchers hope to create pathogen-stopping gels or creams that can be used before sexual intercourse. They would not be a substitute for condoms, but they might give extra protection at low cost — particularly important in the developing world. And they might offer women a new method of blocking disease that doesn't depend on male cooperation. Although the idea has been around for many years, no microbicide has yet proved clinically effective against HIV.)」)を参照のこと。

【0004】

HIVによる感染は、10年以内に未治療の感染した個体の90%以上に後天性免疫不全症候群(「AIDS」)またはAIDS関連症候群(「ARC」)をもたらす。HIVの流行が世界中で数百万の人々を脅かし続けているため、ウイルスの広がりを防止するための新たな戦略が切実に求められている。有効な予防ワクチンがないため、HIV感染を予防する代替方法が、現在、探索されている。これらの中でもとりわけ、汚染された体液中で感染性因子を不活化することも伝播部位で感受性のある細胞の感染を遮断することもできる局所殺菌製剤の使用である。これまでに、様々なペプチドおよびポリマーに基づいた殺菌薬がin vitro感染系において活性であるということが証明されており、これらのいくつかはin vivo感染モデルにおいて活性を示している。

【0005】

したがって、例えば、上記Science(2004年7月8日)の記事は、試験されたまたは試験される過程にある、ある種の洗剤に基づく殺菌薬、炭水化物に基づく殺菌薬またはポリマーに基づく殺菌薬ならびにこれらの利点および欠点に関する。

【0006】

非特許文献1には、SHIVウイルスの直腸伝播を予防する局所殺菌薬としてのシアノピリン-Nゲル剤の試験が記載されている。

【0007】

非特許文献2には、HIV侵入妨害物としてのPunica granatum(ザクロ)の液汁の使用が記載されている。

【0008】

HIVは、通常、白血球においてCD4受容体に結合し、次いで、普通ならケモカインと呼ばれる免疫化学物質に応答する、CCケモカイン受容体5(「CCR5」)として公知の第2の受容体を取り込むことによって感染を確立する。疫学のおよびウイルスの伝播の研究により、CCR5受容体を用いるウイルスがしばしば個体間のHIV感染の伝播に関連することが示されてきた。したがって、特定のCCR5抑制薬での予防的治療によってこれらのウイルスを遮断することにより、感受性のある集団においてHIV伝播を予防する有効な方法を証明するべきである。例えば、非特許文献3には、N^a-(n-ノナイル)-des-Ser¹-[L-チオプロリン², L-α-シクロヘキシル-グリシン³]RANTES(「PSC-RANTES」)の、粘膜でSHIV感染の獲得を防止する能力の研究が記載されている。非特許文献4には、感染を予防するためのCCR5およびCXCR4の遮断効果が記載されている。

【0009】

しかし、これらの初期に開発された殺菌薬のいくつかは、粘膜組織の限られた吸収性、粘膜組織への刺激性もしくは破壊、薬剤の安定性またはコストなどの要因によって制限され得る。したがって、より良好な薬物動態学的安定性および毒性プロファイルを有する小分子抑制薬は、ペプチドもしくはポリマーに基づく殺菌薬に対するより魅力的な代替となるものを提供することができる。Veazeyら、Nature (2005年11月3日) 438巻、99～102頁)「Protection of Macaques from vaginal SHIV challenge by vaginally delivered inhibitors of virus-cell fusion」を参照のこと。

【0010】

したがって、HIVの伝播を予防するまたは抑制するための、容易に適用できる、好ましくはそれだけには限らないが、女性によって制御される、調合物および小分子CCR5受容体アンタゴニストに基づく局部もしくは全身治療の方法を提供することが急務である。また、パートナーの同意なしで用いることができるかかる予防もしくは抑制方法を提供する必要がある。理解することができるように、適当な方法は、膣もしくは直腸でまたは両方でウイルス感染を予防するために有用となり得る。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0011】

【非特許文献1】C. C. Tsaiら、AIDS Res. Hum. Retroviruses (2003年7月) 19巻 (7号) 535～541頁

【非特許文献2】A. Neurathら、BMC Infect. Dis. (2004年10月14日) 4巻 (1号)、41頁

【非特許文献3】M. Ledermanら、Science (2004年10月15日) 306巻、485～487頁

【非特許文献4】Q. Huら、J. Exp. Med. (2004年4月19日) 199巻 (8号)、1065～1075頁

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0012】

本発明は、少なくとも1種の小分子CCR5受容体アンタゴニストを含む、例えば、クリーム剤、ゲル剤、軟膏剤、ローション剤、発泡体、錠剤またはフィルムなどの局所調合物もしくは調製品、または膣デバイス（膣リングデバイス、IUDまたはスポンジなど）などを提供する。

【課題を解決するための手段】

【0013】

いくつかの実施形態では、局所調合物は膣、直腸もしくは口腔投与に適している。

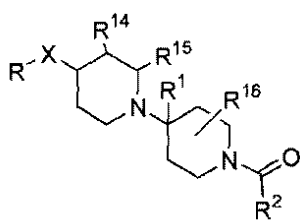
【0014】

本発明のいくつかの実施形態では、CCR5受容体アンタゴニストは、

(i) 構造式Iによって表される化合物：

【0015】

【化1】



または薬学的に許容されるその塩

【式中、

10

20

30

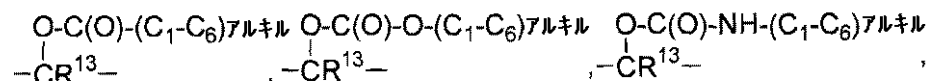
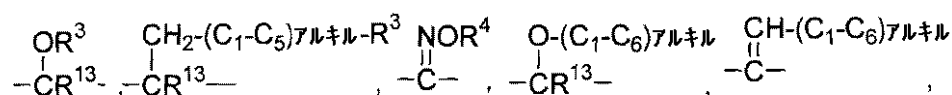
40

50

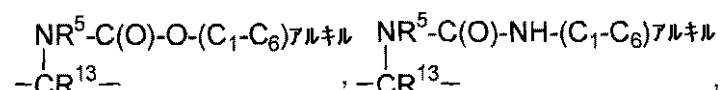
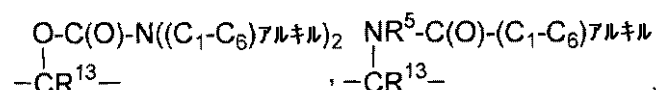
X は、 $-\text{C}(\text{R}^{13})_2-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^{13})(\text{R}^{19})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{N}((\text{C}_1 \sim \text{C}_6)\text{アルキル})-$ 、

【0016】

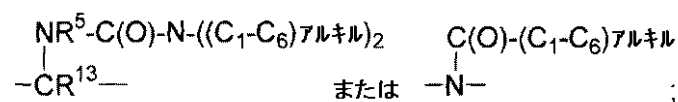
【化2】



10



20



であり；

R は、R⁶-フェニル、R⁶-ピリジル、R⁶-チオフェニルまたはR⁶-ナフチルであり；

R¹ は、水素、C₁～C₆アルキルまたはC₂～C₆アルケニルであり；

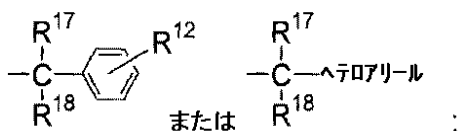
R² は、R⁷、R⁸、R⁹-フェニル；R⁷、R⁸、R⁹置換6員ヘテロアリール；R⁷、R⁸、R⁹置換6員ヘテロアリールN-オキシド；R¹⁰、R¹¹置換5員ヘテロアリール；ナフチル；フルオレニル；

30

ジフェニルメチル

【0017】

【化3】



であり；

R³ は、R⁶-フェニル、R⁶-ヘテロアリールまたはR⁶-ナフチルであり；

R⁴ は、水素、C₁～C₆アルキル、フルオロ-C₁～C₆アルキル、シクロプロピルメチル、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)\text{アルキル}$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})-\text{O}-(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)\text{アルキル}$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})-\text{NH}(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)\text{アルキル}$ または $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})-\text{N}((\text{C}_1 \sim \text{C}_6)\text{アルキル})_2$ であり；

40

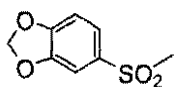
R⁵ および R¹¹ は、独立に、水素および(C₁～C₆)-アルキルからなる群から選択され；

R⁶ は、水素、ハロゲン、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆アルコキシ、 $-\text{CF}_3$ 、 $\text{CF}_3\text{O}-$ 、 $\text{CH}_3\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{CN}$ 、 CH_3SO_2- 、 CF_3SO_2- 、R¹⁴-フェニル、R¹⁴-ベンジル、 $\text{CH}_3\text{C}(=\text{NOCH}_3)-$ 、 $\text{CH}_3\text{C}(=\text{NOCH}_2\text{CH}_3)-$ 、

50

【0018】

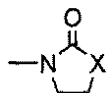
【化4】



、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHCOCF}_3$ 、 $-\text{NHCONH}(\text{C}_1 \sim \text{C}_6 \text{ アルキル})$ 、 $-\text{NHCO}(\text{C}_1 \sim \text{C}_6 \text{ アルキル})$ 、 $-\text{NHSO}_2(\text{C}_1 \sim \text{C}_6 \text{ アルキル})$ 、5員ヘテロアリアルおよび

【0019】

【化5】



(式中、Xは $-\text{O}-$ 、 $-\text{NH}-$ または $-\text{N}(\text{CH}_3)-$ である)からなる群から独立に選択される1～3個の置換基であり；

R^7 および R^8 は、独立に、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキル、ハロゲン、 $-\text{NR}^{20}\text{R}^{21}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{O}-$ アシル、および $-\text{OCF}_3$ からなる群から選択され；

R^9 は、 R^7 、水素、フェニル、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CHO}$ 、 $-\text{CH}=\text{NOR}^{20}$ 、ピリジル、ピリジルN-オキシド、ピリミジニル、ピラジニル、 $-\text{N}(\text{R}^{20})\text{CONR}^{21}\text{R}^{22}$ 、 $-\text{NHCONH}(\text{クロロ}-(\text{C}_1 \sim \text{C}_6) \text{ アルキル})$ 、 $-\text{NHCONH}((\text{C}_3 \sim \text{C}_{10}) \text{ シクロアルキル}(\text{C}_1 \sim \text{C}_6) \text{ アルキル})$ 、 $-\text{NHCO}(\text{C}_1 \sim \text{C}_6) \text{ アルキル}$ 、 $-\text{NHCOCF}_3$ 、 $-\text{NHSO}_2\text{N}((\text{C}_1 \sim \text{C}_6) \text{ アルキル})_2$ 、 $-\text{NHSO}_2(\text{C}_1 \sim \text{C}_6) \text{ アルキル}$ 、 $-\text{N}(\text{SO}_2\text{CF}_3)_2$ 、 $-\text{NHCO}_2(\text{C}_1 \sim \text{C}_6) \text{ アルキル}$ 、 $\text{C}_3 \sim \text{C}_{10}$ シクロアルキル、 $-\text{SR}^{23}$ 、 $-\text{SOR}^{23}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{23}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}(\text{C}_1 \sim \text{C}_6 \text{ アルキル})$ 、 $-\text{OSO}_2(\text{C}_1 \sim \text{C}_6) \text{ アルキル}$ 、 $-\text{OSO}_2\text{CF}_3$ 、ヒドロキシ $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6) \text{ アルキル}$ 、 $-\text{CONR}^{20}\text{R}^{21}$ 、 $-\text{CON}(\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{OCONH}(\text{C}_1 \sim \text{C}_6) \text{ アルキル}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{20}$ 、 $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ または $-\text{B}(\text{OC}(\text{CH}_3)_2)_2$ であり；

R^{10} は $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキル、 $-\text{NH}_2$ または R^{12} フェニルであり；

R^{12} は、水素、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキル、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{20}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルコキシおよびハロゲンからなる群から独立に選択される1～3個の置換基であり；

R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} および R^{16} は、独立に、水素および $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキルからなる群から選択され；

R^{17} および R^{18} は、独立に、水素および $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルからなる群から選択される、あるいは R^{17} および R^{18} は、共に $\text{C}_2 \sim \text{C}_5$ アルキレン基であり、それらが結合する炭素と一緒にあって3～6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 -ヘテロアリアル、 R^6 -ナフチル、 $\text{C}_3 \sim \text{C}_{10}$ シクロアルキル、 $(\text{C}_3 \sim \text{C}_{10})$ シクロアルキル $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキルまたは $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルコキシ $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキルであり；

R^{20} 、 R^{21} および R^{22} は、独立に、Hおよび $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルからなる群から選択され；

R^{23} は、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルまたはフェニルである]

(ii) 構造式IIによって表される化合物

【0020】

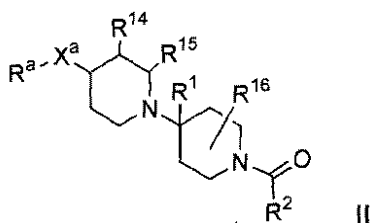
10

20

30

40

【化 6】



または薬学的に許容されるその塩

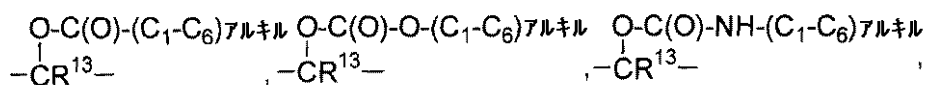
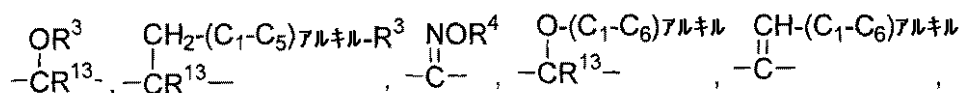
[式中、

10

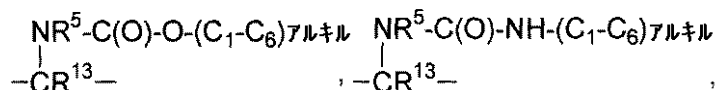
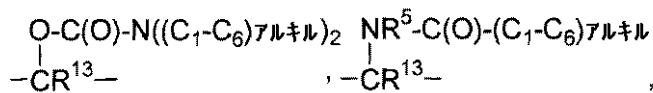
(1) X^a は、 $-C(R^{13})_2-$ 、 $-C(R^{13})(R^{19})-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-O-$ 、 $-NH-$ 、 $-N((C_1 \sim C_6) \text{ アルキル })-$ 、

【0021】

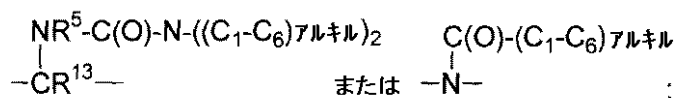
【化 7】



20



30



であり；

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、 $C_1 \sim C_6$ アルキルまたは $C_2 \sim C_6$ アルケニルであり；

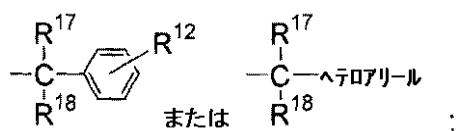
R^2 は、 R^7 、 R^8 、 R^9 フェニル； R^7 、 R^8 、 R^9 置換 6 員ヘテロアリール； R^7 、 R^8 、 R^9 置換 6 員ヘテロアリール N-オキシド； R^{10} 、 R^{11} 置換 5 員ヘテロアリール；ナフチル；フルオレニル；

40

ジフェニルメチル

【0022】

【化 8】



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

50

り；

R^4 は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、フルオロ- $C_1 \sim C_6$ アルキル、シクロプロピルメチル、

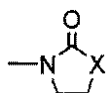
$-CH_2CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2-O-(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-CH_2C(O)-O-(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-CH_2C(O)NH_2$ 、 $-CH_2C(O)-NH(C_1 \sim C_6)$ アルキルまたは $-CH_2C(O)-N((C_1 \sim C_6)$ アルキル) $_2$ であり； R^5 および R^{11} は、独立に、水素および $(C_1 \sim C_6)$ -アルキルからなる群から選択され；

R^{6a} は、水素、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 CF_3O- 、 $-CN$ 、 $-CF_3SO_2-$ 、 R^{12} -フェニル、 $-NHCOCF_3$ 、5員ヘテロアリールおよび

10

【0023】

【化9】



(式中、Xは $-O-$ 、 $-NH-$ または $-N(CH_3)-$ である) からなる群から独立に選択される1～3個の置換基であり；

R^6 は、独立に、 R^{6a} および CH_3SO_2- からなる群から選択され；

R^7 および R^8 は、独立に、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、ハロゲン、 $-NR^{20}R^{21}$ 、 $-OH$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-O-$ アシル、および $-OCF_3$ からなる群から選択され；

20

R^9 は、 R^7 、水素、フェニル、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CHO$ 、 $-CH=NO R^{20}$ 、ピリジル、ピリジンN-オキシド、ピリミジニル、ピラジニル、 $-N(R^{20})CONR^{21}R^{22}$ 、 $-NHCONH$ (クロロ- $(C_1 \sim C_6)$ アルキル)、 $-NHCONH((C_3 \sim C_{10})$ シクロアルキル $(C_1 \sim C_6)$ アルキル)、 $-NHCO(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-NHCOCF_3$ 、 $-NH SO_2 N((C_1 \sim C_6)$ アルキル) $_2$ 、 $-NH SO_2 (C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-N(SO_2 CF_3)_2$ 、 $-NHCO_2(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、 $-SR^{23}$ 、 $-SOR^{23}$ 、 $-SO_2 R^{23}$ 、 $-SO_2 NH(C_1 \sim C_6)$ アルキル)、 $-OSO_2(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-OSO_2 CF_3$ 、ヒドロキシ $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-CONR^{20}R^{21}$ 、 $-CON(CH_2CH_2-O-CH_3)_2$ 、 $-OCONH(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-CO_2 R^{20}$ 、 $-Si(CH_3)_3$ または $-B(OC(CH_3)_2)_2$ であり；

30

R^{10} は、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-NH_2$ または R^{12} -フェニルであり；

R^{12} は、水素、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-CF_3$ 、 $-CO_2 R^{20}$ 、 $-CN$ 、 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシおよびハロゲンからなる群から独立に選択される1～3個の置換基であり；

R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} および R^{16} は、独立に、水素および $(C_1 \sim C_6)$ アルキルからなる群から選択され；

R^{17} および R^{18} は、独立に、水素および $C_1 \sim C_6$ アルキルからなる群から選択される、あるいは R^{17} および R^{18} は、共に $C_2 \sim C_5$ アルキレン基であり、それらが結合する炭素と一緒に3～6個の炭素原子のスピロ環を形成し；

40

R^{19} は、 R^6 -フェニル、 R^6 -ヘテロアリール、 R^6 -ナフチル、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、 $(C_3 \sim C_{10})$ シクロアルキル $(C_1 \sim C_6)$ アルキルまたは $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ $(C_1 \sim C_6)$ アルキルであり；

R^{20} 、 R^{21} および R^{22} は、独立に、Hおよび $C_1 \sim C_6$ アルキルからなる群から選択され；

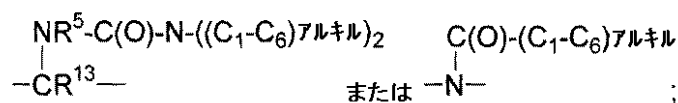
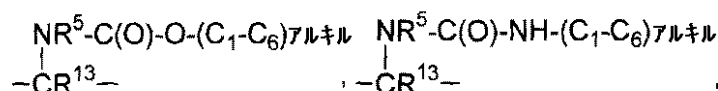
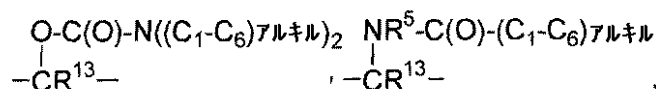
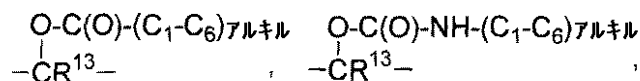
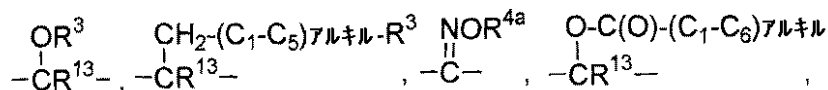
R^{23} は、 $C_1 \sim C_6$ アルキルまたはフェニルであり；あるいは、

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

【0024】

50

【化 10】



10

20

であり；

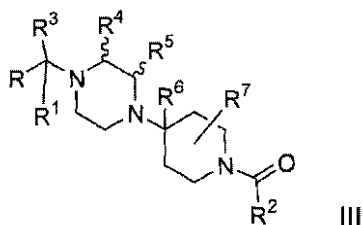
R^a は、R^{6b} -フェニル、R^{6b} -ピリジルまたはR^{6b} -チオフェニルであり；R^{4a} は、フルオロ-C₁~C₆アルキル、シクロプロピルメチル、-CH₂CH₂OH、-CH₂CH₂-O-(C₁~C₆)アルキル、-CH₂C(O)-O-(C₁~C₆)アルキル、-CH₂C(O)NH₂、-CH₂C(O)-NH-(C₁~C₆)アルキル
または-CH₂C(O)-N((C₁~C₆)アルキル)₂であり；R^{6b} は、CH₃SO₂-であり；R¹、R²、R³、R⁵、R¹⁴、R¹⁵、R¹⁶およびR¹⁹は、上記(1)で定義
した通りである；

30

(iii) 構造式 III によって表される化合物：

【0025】

【化 11】



III

40

または薬学的に許容されるその塩

〔式中、

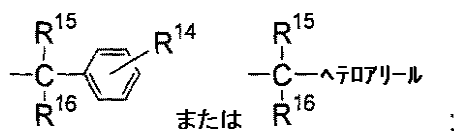
R は、R⁸ -フェニル、R⁸ -ピリジル、R⁸ -チオフェニルまたはR⁸ -ナフチルで
あり；R¹ は、水素またはC₁~C₆アルキルであり；R² は、R⁹、R¹⁰、R¹¹-フェニル；R⁹、R¹⁰、R¹¹置換6員ヘテロアリ
ール；R⁹、R¹⁰、R¹¹置換6員ヘテロアリールN-オキシド；R¹²、R¹³置換
5員ヘテロアリール；ナフチル；フルオレニル；

ジフェニルメチル

50

【0026】

【化12】



であり；

R^3 は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 R^8 -フェニル、 R^8 -フェニル $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 R^8 -ナフチル、 R^8 -ナフチル $(C_1 \sim C_6)$ 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 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルであり；

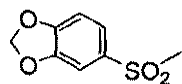
R^4 、 R^5 、 R^7 および R^{13} は、独立に、水素および $(C_1 \sim C_6)$ -アルキルからなる群から選択され；

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

R^8 は、水素、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ 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、 $CH_3C(=NOCH_3)$ 、 $CH_3C(=NOCH_2CH_3)$

、
【0027】

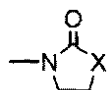
【化13】



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

【0028】

【化14】



(式中、Xは $-O-$ 、 $-NH-$ または $-N(CH_3)-$ である) からなる群から独立に選択される1～3個の置換基であり；

R^9 および R^{10} は、独立に、 $(C_1 \sim C_6)$ 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、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CHO$ 、 $-CH=NO R^{17}$ 、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- $(C_1 \sim C_6)$ アルキル)、 $-NHCONH((C_3 \sim C_1)$ シクロアルキル $(C_1 \sim C_6)$ アルキル)、 $-NHCO(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-NHCOCF_3$ 、 $-NHOSO_2N((C_1 \sim C_6)$ アルキル) $_2$ 、 $-NHOSO_2(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-N(SO_2CF_3)_2$ 、 $-NHCO_2(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、 $-SR^{20}$ 、 $-SOR^{20}$ 、 $-SO_2R^{20}$ 、 $-SO_2NH(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-OSO_2(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-OSO_2CF_3$ 、ヒドロキシ $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-CONR^{17}R^{18}$ 、 $-CON(CH_2CH_2-O-CH_3)_2$ 、 $-OCONH(C_1 \sim C_6)$ 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、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-NH_2$ または R^{14} -フェニルであり；

R^{14} は、水素、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-CF_3$ 、 $-CO_2R^{17}$ 、 $-CN$ 、 $(C$

10

20

30

40

50

$C_1 \sim C_6$) アルコキシおよびハロゲンからなる群から独立に選択される 1 ～ 3 個の置換基であり；

R^{15} および R^{16} は、独立に、水素および $C_1 \sim C_6$ アルキルからなる群から選択される、あるいは R^{15} および R^{16} は、共に $C_2 \sim C_5$ アルキレン基であり、それらが結合する炭素と一緒に 3 ～ 6 個の炭素原子のスピロ環を形成し；

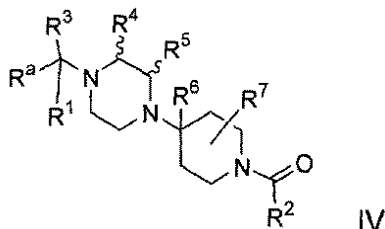
R^{17} 、 R^{18} および R^{19} は、独立に、H および $C_1 \sim C_6$ アルキルからなる群から選択され；

R^{20} は、 $C_1 \sim C_6$ アルキルまたはフェニルである] ；

(iv) 構造式 IV によって表される化合物

【0029】

【化15】



または薬学的に許容されるその塩

[式中、

(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；

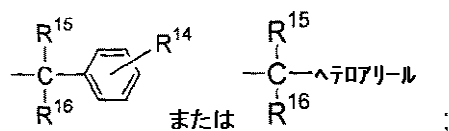
R^1 は、水素または $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

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、

【0030】

【化16】



であり；

R^3 は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、($C_1 \sim C_6$) アルコキシ ($C_1 \sim C_6$) アルキル、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル ($C_1 \sim C_6$) アルキル、 R^8 -フェニル、 R^8 -フェニル ($C_1 \sim C_6$) アルキル、 R^8 -ナフチル、 R^8 -ナフチル ($C_1 \sim C_6$) 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 ($C_1 \sim C_6$) アルキルであり；

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

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

R^8 は、水素、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ 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、

$CH_3C(=NOCH_3)$ 、 $CH_3C(=NOCH_2CH_3)$ 、

【0031】

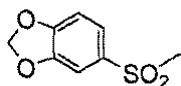
10

20

30

40

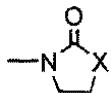
【化 17】



、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHCOCF}_3$ 、 $-\text{NHCONH}(\text{C}_1 \sim \text{C}_6 \text{ アルキル})$ 、 $-\text{NHCO}(\text{C}_1 \sim \text{C}_6 \text{ アルキル})$ 、 $-\text{NHSO}_2(\text{C}_1 \sim \text{C}_6 \text{ アルキル})$ 、5員ヘテロアリールおよび

【0032】

【化 18】



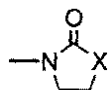
10

(式中、Xは $-\text{O}-$ 、 $-\text{NH}-$ または $-\text{N}(\text{CH}_3)-$ である) からなる群から独立に選択される1～3個の置換基であり；

R^{8a} は、水素、ハロゲン、 $-\text{CF}_3$ 、 $\text{CF}_3\text{O}-$ 、 $-\text{CN}$ 、 CF_3SO_2- 、 R^{14} −フェニル、 $-\text{NHCOCF}_3$ 、5員ヘテロアリールおよび

【0033】

【化 19】



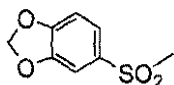
20

(式中、Xは上記で定義した通りである) からなる群から独立に選択される1～3個の置換基であり；

R^{8b} は、水素、ハロゲン、 $-\text{CF}_3$ 、 $\text{CF}_3\text{O}-$ 、 $\text{CH}_3\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{CN}$ 、 CF_3SO_2- 、 R^{14} −ベンジル、 $\text{CH}_3\text{C}(=\text{NOCH}_3)$ 、 $\text{CH}_3\text{C}(=\text{NOCH}_2\text{CH}_3)$ 、

【0034】

【化 20】

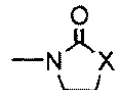


30

、 $-\text{NHCOCF}_3$ 、5員ヘテロアリールおよび

【0035】

【化 21】



(式中、Xは上記で定義した通りである) からなる群から独立に選択される1～3個の置換基であり；

40

R^9 および R^{10} は、独立に、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキル、ハロゲン、 $-\text{NR}^{17}\text{R}^{18}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{O}-$ アシル、 $-\text{OCF}_3$ および $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ からなる群から選択され；

R^{11} は、 R^9 、水素、フェニル、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CHO}$ 、 $-\text{CH}=\text{NOR}^{17}$ 、ピリジル、ピリジルN-オキシド、ピリミジニル、ピラジニル、 $-\text{N}(\text{R}^{17})\text{CONR}^{18}\text{R}^{19}$ 、 $-\text{NHCONH}(\text{クロロ}-(\text{C}_1 \sim \text{C}_6) \text{ アルキル})$ 、 $-\text{NHCONH}((\text{C}_3 \sim \text{C}_1) \text{ シクロアルキル}(\text{C}_1 \sim \text{C}_6) \text{ アルキル})$ 、 $-\text{NHCO}(\text{C}_1 \sim \text{C}_6) \text{ アルキル}$ 、 $-\text{NHCOCF}_3$ 、 $-\text{NHSO}_2\text{N}((\text{C}_1 \sim \text{C}_6) \text{ アルキル})_2$ 、 $-\text{NHSO}_2(\text{C}_1 \sim \text{C}_6) \text{ アルキル}$ 、 $-\text{N}(\text{SO}_2\text{CF}_3)_2$ 、 $-\text{NHCO}_2(\text{C}_1 \sim \text{C}_6) \text{ アルキル}$ 、 $\text{C}_3 \sim \text{C}_{10}$ シクロアルキル、 $-\text{SR}^{20}$ 、 $-\text{SOR}^{20}$

50

⁰、 $-\text{SO}_2\text{R}^{20}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}(\text{C}_1\sim\text{C}_6\text{アルキル})$ 、 $-\text{OSO}_2(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ アルキル、 $-\text{OSO}_2\text{CF}_3$ 、ヒドロキシ $(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ アルキル、 $-\text{CONR}^{17}\text{R}^{18}$ 、 $-\text{CON}(\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{OCONH}(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ アルキル、 $-\text{CO}_2\text{R}^{17}$ 、 $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ または $-\text{B}(\text{OC}(\text{CH}_3)_2)_2$ であり；

R^{12} は、 $(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ アルキル、 $-\text{NH}_2$ または R^{14} -フェニルであり；

R^{14} は、水素、 $(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ アルキル、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{17}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ アルコキシおよびハロゲンからなる群から独立に選択される1～3個の置換基であり；

R^{15} および R^{16} は、独立に、水素および $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキルからなる群から選択される、あるいは、 R^{15} および R^{16} は、共に $\text{C}_2\sim\text{C}_5$ アルキレン基であり、それらが結合する炭素と一緒に3～6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、独立に、Hおよび $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキルからなる群から選択され；

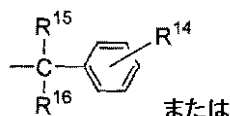
R^{20} は、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキルまたはフェニルであり；あるいは、

(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；

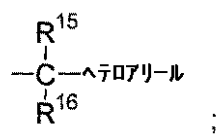
R^2 は、フルオレニル、ジフェニルメチル、

【0036】

【化22】



20



であり；

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、(1)で定義した通りである

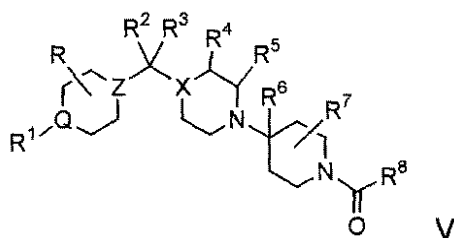
】；

30

(v) 構造式Vによって表される化合物

【0037】

【化23】



40

または薬学的に許容されるその塩もしくは異性体

[式中、

Q、XおよびZは、独立に、CHおよびNからなる群から選択され、ただし、QおよびZの一方または両方がNであり；

R 、 R^4 、 R^5 、 R^6 および R^7 は、独立に、Hおよび $(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ アルキルからなる群から選択され；

R^1 は、H、 $(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ アルキル、フルオロー $(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ アルキル、 R^9 -アリール $(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ アルキル、 R^9 -ヘテロアリール

$(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ アルキル、 $(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ アルキル- SO_2 -、 $(\text{C}_3\sim\text{C}_6)$ シクロ

50

アルキル-SO₂-、フルオロ-(C₁~C₆)アルキル-SO₂-、R⁹-アリール-SO₂-、R⁹-ヘテロアリール-SO₂-、N(R^{2 2})(R^{2 3})-SO₂-、(C₁~C₆)アルキル-C(O)-、(C₃~C₆)シクロアルキル-C(O)-、フルオロ-(C₁~C₆)アルキル-C(O)-、R⁹-アリール-C(O)-、NH-(C₁~C₆)アルキル-C(O)-またはR⁹-アリール-NH-C(O)-であり；

R²は、Hまたは(C₁~C₆)アルキルであり、R³はH、(C₁~C₆)アルキル、(C₁~C₆)アルコキシ(C₁~C₆)アルキル、

(C₃~C₁₀)-シクロアルキル、(C₃~C₁₀)シクロアルキル(C₁~C₆)アルキル、R⁹-アリール、R⁹-アリール(C₁~C₆)-アルキル、R⁹-ヘテロアリール、またはR⁹-ヘテロアリール(C₁~C₆)アルキルであり、ただし、XおよびZは両方、それぞれNではなく；

10

あるいは、R²およびR³は、共に=O、=NOR^{1 0}、=N-NR^{1 1}R^{1 2}または=CH(C₁~C₆)アルキルであり、ただし、XおよびZの一方または両方がNであるとき、R²およびR³は共に、

=CH(C₁~C₆)アルキルでなく；

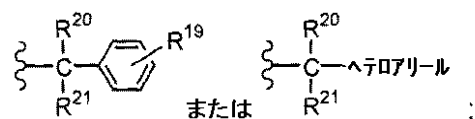
XおよびZがそれぞれCHであるとき、R³はまた、(C₁~C₆)アルコキシ、R⁹-アリールオキシ、R⁹-ヘテロアリールオキシ、(C₁~C₆)アルキル-C(O)O-、(C₁~C₆)アルキル-NH-C(O)O-、N((C₁~C₆)アルキル)₂-C(O)O-、(C₁~C₆)アルキル-C(O)-NR^{1 3}-、(C₁~C₆)アルキル-O-C(O)-NR^{1 3}-、(C₁~C₆)アルキル-NH-C(O)-NR^{1 3}-またはN((C₁~C₆)アルキル)₂-C(O)-NR^{1 3}-となり得；

20

R⁸は、(R^{1 4}、R^{1 5}、R^{1 6})置換フェニル、(R^{1 4}、R^{1 5}、R^{1 6})置換6員ヘテロアリール、(R^{1 4}、R^{1 5}、R^{1 6})置換6員ヘテロアリールN-オキシド、(R^{1 7}、R^{1 8})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、

【0038】

【化24】



30

であり；

R⁹は、H、ハロゲン、(C₁~C₆)アルキル、(C₁~C₆)アルコキシ、-CF₃、-OCF₃、CH₃C(O)-、-CN、CH₃SO₂-、CF₃SO₂-およびN(R^{2 2})(R^{2 3})からなる群から独立に選択される1、2または3個の置換基であり；

R^{1 0}は、H、(C₁~C₆)アルキル、フルオロ(C₁~C₆)アルキル、(C₃~C₁₀)シクロアルキル(C₁~C₆)アルキル、ヒドロキシ(C₂~C₆)アルキル、(C₁~C₆)アルキル-O-(C₂~C₆)アルキル、(C₁~C₆)アルキル-O-C(O)-(C₁~C₆)アルキルまたはN(R^{2 2})(R^{2 3})-C(O)-(C₁~C₆)アルキルであり；

40

R^{1 1}およびR^{1 2}は、独立に、H、(C₁~C₆)アルキルおよび(C₃~C₁₀)シクロアルキルからなる群から選択される、あるいは、R^{1 1}およびR^{1 2}は、共にC₂~C₆アルキレンであり、それらが結合する窒素と一緒に環を形成し；

R^{1 4}およびR^{1 5}は、独立に、(C₁~C₆)アルキル、ハロゲン、-NR^{2 2}R^{2 3}、-OH、-CF₃、-OCH₃、-O-アシルおよび-OCF₃からなる群から選択され；

R^{1 6}は、R^{1 4}、水素、フェニル、-NO₂、-CN、-CH₂F、-CHF₂、-CHO、-CH=NOR^{2 4}、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^{2 4})CONR^{2 5}R^{2 6}、-NHCONH(クロロ-(C₁~C₆)ア

50

ルキル)、 $-\text{NHCONH}$ ($(\text{C}_3 \sim \text{C}_{10})$ シクロアルキル ($\text{C}_1 \sim \text{C}_6$) アルキル)、 $-\text{NHCO}$ ($\text{C}_1 \sim \text{C}_6$) アルキル、 $-\text{NHCOCF}_3$ 、 $-\text{NHSO}_2\text{N}(\text{R}^{22})(\text{R}^{23})$ 、 $-\text{NHSO}_2$ ($\text{C}_1 \sim \text{C}_6$) アルキル、 $-\text{N}(\text{SO}_2\text{CF}_3)_2$ 、 $-\text{NHCO}_2$ ($\text{C}_1 \sim \text{C}_6$) アルキル、 $\text{C}_3 \sim \text{C}_{10}$ シクロアルキル、 $-\text{SR}^{27}$ 、 $-\text{SOR}^{27}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{27}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}(\text{R}^{22})$ 、 OSO_2 ($\text{C}_1 \sim \text{C}_6$) アルキル、 $-\text{OSO}_2\text{CF}_3$ 、ヒドロキシ ($\text{C}_1 \sim \text{C}_6$) アルキル、 $-\text{CONR}^{24}\text{R}^{25}$ 、 $-\text{CON}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3)_2$ 、 $-\text{OCONH}$ ($\text{C}_1 \sim \text{C}_6$) アルキル、 $-\text{CO}_2\text{R}^{24}$ 、 $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ または $-\text{B}(\text{OC}(\text{CH}_3)_2)_2$ であり；

R^{17} は、($\text{C}_1 \sim \text{C}_6$) アルキル、 $-\text{N}(\text{R}^{22})(\text{R}^{23})$ または R^{19} -フェニルであり；

R^{13} 、 R^{18} 、 R^{22} 、 R^{23} 、 R^{24} 、 R^{25} および R^{26} は、独立に、H および ($\text{C}_1 \sim \text{C}_6$) アルキルからなる群から選択され；

R^{19} は、H、($\text{C}_1 \sim \text{C}_6$) アルキル、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{25}$ 、 $-\text{CN}$ 、($\text{C}_1 \sim \text{C}_6$) アルコキシおよびハロゲンからなる群から独立に選択される 1、2 または 3 個の置換基であり；

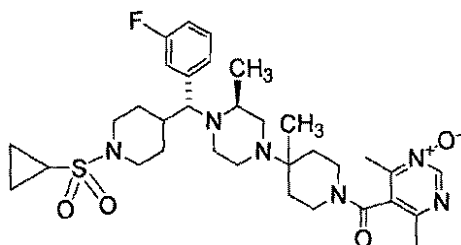
R^{20} および R^{21} は、独立に、H および ($\text{C}_1 \sim \text{C}_6$) アルキルからなる群から選択される、あるいは R^{20} および R^{21} は、共にそれらが結合する炭素と一緒にあって 3 ～ 6 個の炭素原子のスピロ環を形成し；

R^{27} は、($\text{C}_1 \sim \text{C}_6$) アルキルまたはフェニルである]

(v i) 構造式 V I によって表される化合物：

【0039】

【化25】

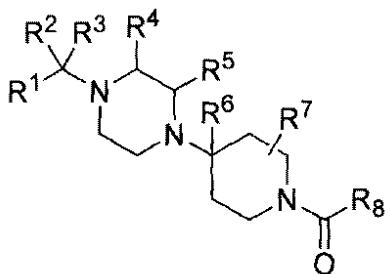


または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物；

(v i i) 構造式 V I I によって表される化合物

【0040】

【化26】



または薬学的に許容されるその塩、溶媒和物もしくはエステル；

[式中、

R^1 は、 R^9 -フェニル、 R^9 -ピリジル、 R^9 -チオフェニル、 R^9 -ナフチルおよび

【0041】

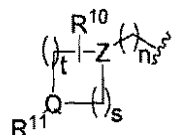
10

20

30

40

【化 27】



からなる群から選択され、

R^2 は、H および アルキル からなる群から選択され；

R^3 は、H、アルキル、アルコキシアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、 R^9 -アリール、 R^9 -アリールアルキル、 R^9 -ヘテロアリール、および R^9 -ヘテロアリールアルキル からなる群から選択され；

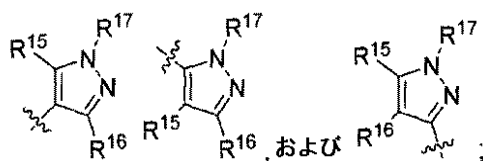
あるいは、 R^2 および R^3 は共に、 $=O$ 、 $=N(OR^{12})$ 、または $=N-N(R^{13})(R^{14})$ であり；

R^4 、 R^5 、 R^6 および R^7 は、独立に、H および アルキル からなる群から選択され；

R^8 は、

【0042】

【化 28】



からなる群から選択され；

R^9 は、H、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $CH_3C(O)-$ 、 $-CN$ 、 $CH_3S(O_2)-$ 、 $CF_3S(O_2)-$ 、 $-N(R^{18})(R^{19})$ からなる群から独立に選択される 1、2 または 3 個の置換基であり；

R^{10} は、H および アルキル からなる群から選択され；

R^{11} は、H、アルキル、フルオロアルキル、 R^9 -アリールアルキル、 R^9 -ヘテロアリール、アルキル、アルキル- $S(O_2)-$ 、シクロアルキル- $S(O_2)-$ 、フルオロアルキル- $S(O_2)-$ 、 R^9 -アリール- $S(O_2)-$ 、 R^9 -ヘテロアリール- $S(O_2)-$ 、 $N(R^{18})(R^{19})-S(O_2)-$ 、アルキル- $C(O)-$ 、シクロアルキル- $C(O)-$ 、フルオロアルキル- $C(O)-$ 、 R^9 -アリール- $C(O)-$ 、アルキル- $NH-C(O)-$ および R^9 -アリール- $NH-C(O)-$ からなる群から選択され；

R^{12} は、H、アルキル、フルオロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヒドロキシアルキル、アルキル- O -アルキル、アルキル- $O-C(O)-$ アルキル または $N(R^{18})(R^{19})-C(O)-$ アルキル であり；

R^{13} および R^{14} は、独立に、H、アルキル および シクロアルキル からなる群から選択される、あるいは R^{13} および R^{14} は、共に $(C_2 \sim C_6)$ アルキレン であり、それらが結合することが示される窒素原子と一緒になって環を形成し；

R^{15} および R^{16} は、独立に、アルキル、ハロゲン、 $-NR^{18}R^{19}$ 、 $-OH$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-O$ -アシル および $-OCF_3$ からなる群から選択され；

R^{17} は、 $R^{20}O-$ 、 H_2N- および $R^{20}R^{21}N-$ からなる群から選択され；

R^{18} および R^{19} は、独立に、H および アルキル からなる群から選択され；

R^{20} は、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アラールキル、アルキルアリール、アリール、およびヘテロアリール からなる群から選択され；

R^{21} は、H、アルキル、フルオロアルキル、 R^9 -アリールアルキル、 R^9 -ヘテロアリール、アルキル、アルキル- $S(O_2)-$ 、シクロアルキル- $S(O_2)-$ 、フルオロアルキル- $S(O_2)-$ 、 R^9 -アリール- $S(O_2)-$ 、 R^9 -ヘテロアリール- $S(O_2)-$ 、 $N(R^{18})(R^{19})-S(O_2)-$ 、アルキル- $C(O)-$ 、

シクロアルキル-C(O)-、フルオロアルキル-C(O)-、R⁹-アリール-C(O)-、アルキル-NH-C(O)-およびR⁹-アリール-NH-C(O)-からなる群から選択され；

QおよびZは、独立に、CHおよびNからなる群から選択され；

nは0、1、2、3または4であり；

sは0、1、2、3または4であり；

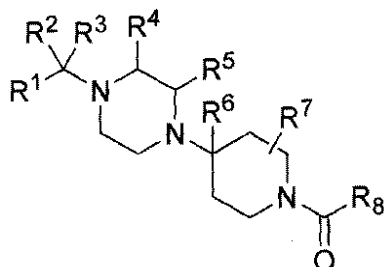
tは、1、2、3または4であり；

ただし、nが0であるとき、ZはCHである；

(viii) 構造式VIIIIによって表される化合物

【0043】

【化29】



10

または薬学的に許容されるその塩、溶媒和物もしくはエステル；

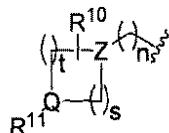
20

〔式中、

R¹は、R⁹-フェニル、R⁹-ピリジル、R⁹-チオフェニル、R⁹-ナフチル、および

【0044】

【化30】



からなる群から選択され、

30

R²は、Hおよびアルキルからなる群から選択され；

R³は、H、アルキル、アルコキシアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、R⁹-アリール、R⁹-アリールアルキル、R⁹-ヘテロアリール、およびR⁹-ヘテロアリールアルキルからなる群から選択され；

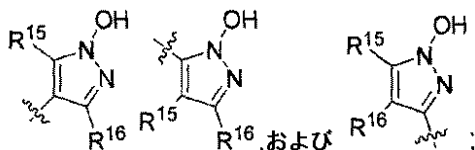
あるいは、R²およびR³は共に、=O、=NOR¹²、または=N-N(R¹³)(R¹⁴)であり；

R⁴、R⁵、R⁶およびR⁷は、独立に、Hおよびアルキルからなる群から選択され；

R⁸は、

【0045】

【化31】



からなる群から選択され、

R⁹は、H、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、-CF₃、-OCF₃、CH₃C(O)-、-CN、CH₃S(O₂)-、CF₃S(O₂)-、-N(R¹⁸)(R¹⁹)からなる群から独立に選択される1、2または3個の置換基であり；

R¹⁰は、Hおよびアルキルからなる群から選択され；

50

R^{11} は、H、アルキル、フルオロアルキル、 R^9 -アリールアルキル、 R^9 -ヘテロアリール、アルキル、アルキル-S(O_2)-、シクロアルキル-S(O_2)-、フルオロアルキル-S(O_2)-、 R^9 -アリール-S(O_2)-、 R^9 -ヘテロアリール-S(O_2)-、N(R^{18})(R^{19})-S(O_2)-、アルキル-C(O)-、シクロアルキル-C(O)-、フルオロアルキル-C(O)-、 R^9 -アリール-C(O)-、アルキル-NH-C(O)-および R^9 -アリール-NH-C(O)-からなる群から選択され；

R^{12} は、H、アルキル、フルオロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヒドロキシアルキル、アルキル-O-アルキル、アルキル-O-C(O)-アルキルまたはN(R^{17})(R^{18})-C(O)-アルキルであり；

R^{13} および R^{14} は、独立に、H、アルキルおよびシクロアルキルからなる群から選択される、あるいは R^{13} および R^{14} は、共に ($C_2 \sim C_6$) アルキルであり、それらが結合することが示される窒素原子と一緒に環を形成し；

R^{15} および R^{16} は、独立に、アルキル、ハロゲン、-NR¹⁷R¹⁸、-OH、-CF₃、-OCH₃、-O-アシルおよび-OCF₃ からなる群から選択され；

R^{17} および R^{18} は、独立に、Hおよびアルキルからなる群から選択され；

QおよびZは、独立に、CHおよびNからなる群から選択され；

nは0、1、2、3または4であり；

sは0、1、2、3または4であり；

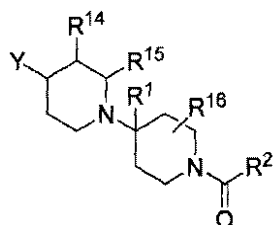
tは1、2、3または4であり；

ただし、nが0であるとき、ZはCHである]；

(ix) 構造式 IX によって表される化合物：

【0046】

【化32】



または薬学的に許容されるその塩、溶媒和物もしくはエステル

[式中、

Yは、R-X-および-N(R^{20})(R^{21})からなる群から選択され；

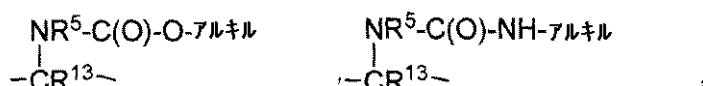
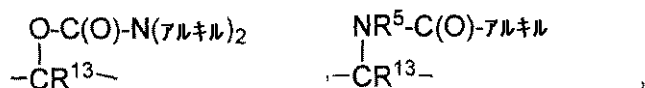
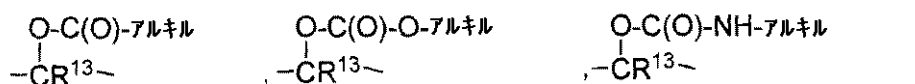
Xは、-C(R^{13})₂-, -C(R^{13})(R^{19})-、-C(O)-、-O-

【0047】

10

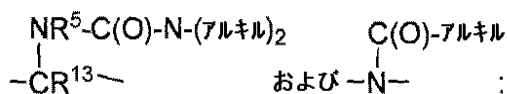
20

30

$$\begin{array}{ccccccc} \text{OR}^3 & & \text{CH}_2\text{アルキル}-\text{R}^3 & & \text{NOR}^4 & & \text{O-アルキル} & & \text{CH-アルキル} \\ | & & | & & || & & | & & | \\ -\text{CR}^{13}- & , & -\text{CR}^{13}- & , & -\text{C}- & , & -\text{CR}^{13}- & , & -\text{C}- \end{array}$$


10

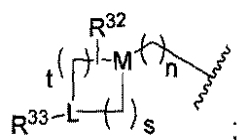
【化 3 4】



20

R は、R⁶-フェニル、R⁶-ピリジル、R⁶-チオフェニル、R⁶-ナフチル、および

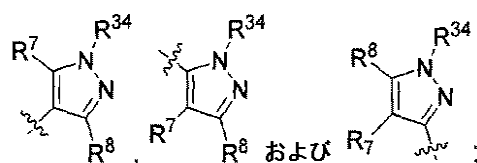
【化 3 5】



30

 $\mathbb{R}^2$ は、

【化 3 6】



40

NH₂、-CH₂C(O)-NHアルキル、および-CH₂C(O)-N(アルキル)₂

50

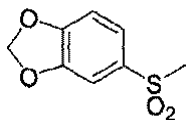
からなる群から選択され；

R^5 は、水素およびアルキルからなる群から選択され；

R^6 は、水素、ハロゲン、アルキル、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、 $CH_3C(=NOCH_3)-$ 、 $CH_3C(=NOCH_2CH_3)-$ 、

【0051】

【化37】

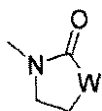


10

、 $-NH_2$ 、 $-NHCOCF_3$ 、 $NHCONH$ アルキル、 $-NHC(O)$ アルキル、 $-NHS(O_2)$ アルキル、5員ヘテロアリールおよび

【0052】

【化38】



(式中、 W は $-O-$ 、 $-NH-$ または $-N(CH_3)-$ である) からなる群から独立に選択される1～3個の置換基であり；

20

各 R^7 および R^8 は、独立に、水素、アルキル、ハロアルキル、ハロゲン、 $-NR^{11}R^{12}$ 、 $-OH$ 、 $-CF_3$ 、 $-O-$ アルキル、 $-O-$ アシル、および $-O-$ ハロアルキルからなる群から選択され；

R^9 は、水素、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、アリール、アシル、ヘテロアリール、アリールアルキル、およびヘテロシクリルからなる群から選択され；

R^{11} 、 R^{12} 、各 R^{13} 、各 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、および R^{32} は、独立に、水素およびアルキルからなる群から選択され；

R^{19} は、 R^6 -フェニル、 R^6 -ヘテロアリール、 R^6 -ナフチル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、およびアルコキシアルキルからなる群から選択され；

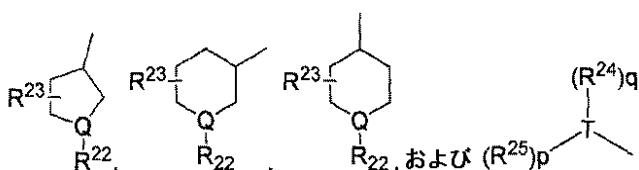
30

R^{20} は、水素、アルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルキル $-C(O)-$ 、アリール $-C(O)-$ 、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、シクロアルキルアルキル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、アルコキシスルホニル、アルコキシアルキル、および $-N(R^{13})C(O)$ アルキルからなる群から選択され；

R^{21} は、

【0053】

【化39】



40

からなる群から選択され；

p は0～4の数であり；

q は0～4の数であり；

T は、アリールおよびヘテロアリールからなる群から選択され、前記アリールおよびヘテロアリールのそれぞれが、場合によっては、 R^{24} および R^{25} で独立に置換され；

R^{22} は、水素、アリールアルキル、アルキル、 R^{26} -アリールアルキル、 R^{26} -ヘテロアリールアルキル、アルキルスルホニル、シクロアルキルスルホニル、アリー

50

ルスルホニル、 $R^{2,6}$ -アリールスルホニル、 $-C(O)-$ アルキル、 $-C(O)-$ シクロアルキル、 $R^{2,6}$ -アリール- $C(O)-$ 、 $-C(O)NR^{2,7}R^{2,8}$ 、および $-SO_2NR^{2,7}R^{2,8}$ からなる群から選択され；

$R^{2,3}$ は、水素、アルキル、およびハロアルキルからなる群から選択され；

$R^{2,4}$ は、水素、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルキル- $C(O)-$ 、アリール- $C(O)-$ 、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、アルコキシアルキル、 $-N(R^{1,3})C(O)$ アルキル、および $-C(O)N(R^{1,3})_2$ からなる群から選択され、

$R^{2,5}$ は、アルキル- $C(O)-$ ヘテロシクリル、 $-アルキル-CN$ 、 $-アルキル-N(R^{1,3})C(O)-$ アルキル- $NR^{2,9}R^{3,0}$ 、 $-アルキル-N(R^{1,3})C(O)-$ アルキル(アリール)- $NR^{2,9}R^{3,0}$ 、 $-アルキル-N(R^{1,3})C(O)-$ ヘテロシクリル、 $-アルキル-N(R^{1,3})C(O)-$ ヘテロアルキル、 $-アルキル-N(R^{1,3})C(O)-$ アリールヒドロキシアルキル、 $-アルキル-N(R^{1,3})C(O)-C(O)$ (アリール)、 $-アルキル-N(R^{1,3})C(O)-C(O)$ アルキル、 $-アルキル-N(R^{1,3})C(O)-C(O)-$ ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-アルキル-O-C(O)Z$ 、 $-アルキル-S(O_2)-$ アルキル- $NR^{2,9}R^{3,0}$ 、 $-ハロアルキル-C(O)OR^{3,0}$ 、 $-ハロアルキル-C(O)N(R^{3,0}R^{3,1})$ 、 $-アルキル-S(O_2)R^{3,0}$ 、 $-S(O_2)-(ヒドロキシアルキル)$ 、 $-アルキル-C(O)R^{3,0}$ 、 $-アルキル-C(R^{3,0})(=N-OR^{3,1})$ 、 $-N(R^{1,3})C(O)-アルキル-N(CH_2R^{2,9}R^{3,0})$ 、および $-S(O_2)$ ヘテロシクリルからなる群から選択され；

Zは、ヘテロシクリル、 $NR^{3,0}R^{3,1}$ 、 $-O$ (アルキル)、 $-O$ (シクロアルキル)および $-OH$ からなる群から選択され；

$R^{2,6}$ は、水素、ハロ、アルキル、アルコキシ、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $CH_3C(O)-$ 、 $-CN$ 、 CH_3SO_2- 、 CF_3SO_2- 、および $-NH_2$ からなる群から独立に選択される1、2または3個の置換基であり；

$R^{2,7}$ は、H、アルキルおよびシクロアルキルからなる群から選択され；

$R^{2,8}$ は、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、シクロアルキル、アリールおよびアリールアルキルからなる群から選択され；

あるいは、 $R^{2,7}$ および $R^{2,8}$ は、共に($C_2 \sim C_6$)アルキルであり、それらが結合することが示される窒素原子と一緒になって環を形成し；

$R^{2,9}$ は、水素、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヒドロキシアルキル、アリール、ヘテロアリール、アルキルオキシ、アルキルスルホニル、シクロアルキルスルホニル、アルキルアリールスルホニル、アリールスルホニル、 $C(O)$ アルキル、 $C(O)$ アリール、 $C(O)$ アリールアルキル、 $C(O)$ シクロアルキル($C(O)cyclical$)および $-C(O)NR^{3,0}R^{3,1}$ からなる群から選択され；

各 $R^{3,0}$ および $R^{3,1}$ は、独立に、水素、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、アリールアルキル、およびヘテロアリールからなる群から選択され；

$R^{3,3}$ および $R^{3,6}$ は、独立に、水素、 $-アルキル$ 、フルオロアルキル、 R^9 -アリールアルキル、 R^9 -ヘテロアリール、アルキルスルホニル、シクロアルキルスルホニル、フルオロアルキルスルホニル、 R^9 -アリールスルホニル、 R^9 -ヘテロアリールスルホニル、 $N(R^{2,2})(R^{2,3})-SO_2-$ 、アルキル- $C(O)-$ 、シクロアルキル $C(O)-$ 、フルオロアルキル- $C(O)-$ 、 R^9 -アリール- $C(O)-$ 、 $NH-アルキル- $C(O)-$ または R^9 -アリール- $NH-C(O)-$ からなる群から選択され；$

$R^{3,4}$ は、 $R^{3,5}O-$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^{3,5}$ 、および $R^{3,5}R^{3,6}N-$ からなる群から選択され；

各 $R^{3,5}$ は、独立に、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アルキル、アルキルアリール、アリール、およびヘテロアリールからなる群から選択される]；

10

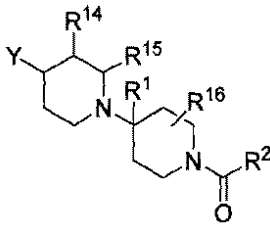
20

30

40

50

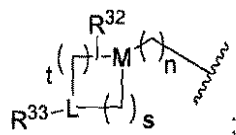
【化 4 0】



【化 4 1】

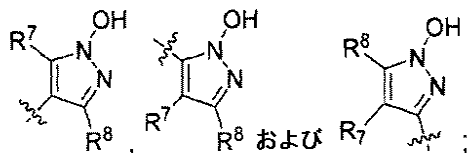


【化 4 2】



【 0 0 5 7 】

【化 4 3】



からなる群から選択され；

R^3 は、 R^6 -フェニル、 R^6 -ヘテロアリールおよび R^6 -ナフチルからなる群から選択され；

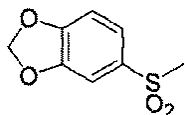
R^4 は、水素、アルキル、フルオロアルキル、シクロプロピルメチル、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ アルキル、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})-\text{O}$ -アルキル、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})-\text{NH}$ アルキル、および $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{アルキル})_2$ からなる群から選択され；

R^5 は、水素およびアルキルからなる群から選択され；

R^6 は、水素、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、 $-\text{CF}_3$ 、 $\text{CF}_3\text{O}-$ 、 $\text{CH}_3\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{CN}$ 、 CH_3SO_2- 、 CF_3SO_2- 、 R^{14} -フェニル、 R^{14} -ベンジル、 $\text{CH}_3\text{C}(=\text{NOCH}_3)-$ 、 $\text{CH}_3\text{C}(=\text{NOCH}_2\text{CH}_3)-$ 、

【0058】

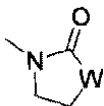
【化 4 4】



、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHCOCF}_3$ 、 NHCONH アルキル、 $-\text{NHC}(\text{O})$ アルキル、 $-\text{NHS}(\text{O}_2)$ アルキル、5員ヘテロアリールおよび

【0059】

【化 4 5】



(式中、Wは $-\text{O}-$ 、 $-\text{NH}-$ または $-\text{N}(\text{CH}_3)-$ である) からなる群から独立に選択される1～3個の置換基であり；

各 R^7 および R^8 は、独立に、水素、アルキル、ハロアルキル、ハロゲン、 $-\text{NR}^{11}$ 、 R^{12} 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{O}$ -アルキル、 $-\text{O}$ -アシル、および $-\text{O}$ -ハロアルキルからなる群から選択され；

R^9 は、水素、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、アリール、アシル、ヘテロアリール、アリールアルキル、およびヘテロシクリルからなる群から選択され；

R^{11} 、 R^{12} 、各 R^{13} 、各 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、および R^{32} は、独立に、水素およびアルキルからなる群から選択され；

R^{19} は、 R^6 -フェニル、 R^6 -ヘテロアリール、 R^6 -ナフチル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、およびアルコキシアルキルからなる群から選択され；

R^{20} は、水素、アルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルキル $-\text{C}(\text{O})-$ 、アリール $-\text{C}(\text{O})-$ 、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、シクロアルキルアルキル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、アルコキシスルホニル、アルコキシアルキル、および $-\text{N}(R^{13})\text{C}(\text{O})$ アルキルからなる群から選択され；

R^{21} は、

【0060】

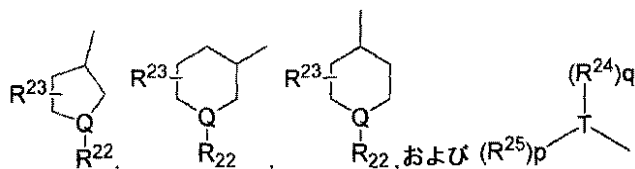
10

20

30

40

【化 4 6】



からなる群から選択され、

p は 0 ～ 4 の数であり；

q は 0 ～ 4 の数であり；

T は、アリールおよびヘテロアリールからなる群から選択され、前記アリールおよびヘテロアリールのそれぞれが、場合によっては、 R^{24} および R^{25} で独立に置換され；

R^{22} は、水素、アリールアルキル、アルキル、 R^{26} -アリールアルキル、 R^{26} -ヘテロアリールアルキル、アルキルスルホニル、シクロアルキルスルホニル、アリールスルホニル、 R^{26} -アリールスルホニル、 $-C(O)-$ アルキル、 $-C(O)-$ シクロアルキル、 R^{26} -アリール- $C(O)-$ 、 $-C(O)NR^{27}R^{28}$ 、および $-SO_2NR^{27}R^{28}$ からなる群から選択され；

R^{23} は、水素、アルキル、およびハロアルキルからなる群から選択され；

R^{24} は、水素、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルキル- $C(O)-$ 、アリール- $C(O)-$ 、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、アルコキシアルキル、 $-N(R^{13})C(O)$ アルキル、および $-C(O)N(R^{13})_2$ からなる群から選択され；

R^{25} は、アルキル- $C(O)-$ ヘテロシクリル、 $-$ アルキル- CN 、 $-$ アルキル- $N(R^{13})C(O)-$ アルキル- $NR^{29}R^{30}$ 、 $-$ アルキル- $N(R^{13})C(O)-$ アルキル(アリール)- $NR^{29}R^{30}$ 、 $-$ アルキル- $N(R^{13})C(O)-$ ヘテロシクリル、 $-$ アルキル- $N(R^{13})C(O)-$ ヘテロアルキル、 $-$ アルキル- $N(R^{13})C(O)-$ アリールヒドロキシアルキル、 $-$ アルキル- $N(R^{13})C(O)-C(O)$ (アリール)、 $-$ アルキル- $N(R^{13})C(O)-C(O)$ アルキル、 $-$ アルキル- $N(R^{13})C(O)-C(O)-$ ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-$ アルキル- $O-C(O)Z$ 、 $-$ アルキル- $S(O_2)-$ アルキル- $NR^{29}R^{30}$ 、 $-$ ハロアルキル- $C(O)OR^{30}$ 、 $-$ ハロアルキル- $C(O)N(R^{30}R^{31})$ 、 $-$ アルキル- $S(O_2)R^{30}$ 、 $-S(O_2)-($ ヒドロキシアルキル $)$ 、 $-$ アルキル- $C(O)R^{30}$ 、 $-$ アルキル- $C(R^{30})(=N-OR^{31})$ 、 $-N(R^{13})C(O)-$ アルキル- $N(CH_2R^{29}R^{30})$ 、および $-S(O_2)$ ヘテロシクリルからなる群から選択され；

Z は、ヘテロシクリル、 $NR^{30}R^{31}$ 、 $-O$ (アルキル)、 $-O$ (シクロアルキル)および $-OH$ からなる群から選択され；

R^{26} は、水素、ハロ、アルキル、アルコキシ、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $CH_3C(O)-$ 、 $-CN$ 、 CH_3SO_2- 、 CF_3SO_2- 、および $-NH_2$ からなる群から独立に選択される 1、2 または 3 個の置換基であり；

R^{27} は、H、アルキルおよびシクロアルキルからなる群から選択され；

R^{28} は、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、シクロアルキル、アリールおよびアリールアルキルからなる群から選択され；

あるいは、 R^{27} および R^{28} は、共に $(C_2 \sim C_6)$ アルキルであり、それらが結合することが示される窒素原子と一緒に環を形成し；

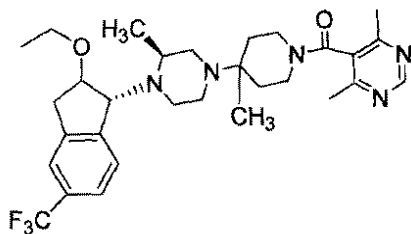
R^{29} は、水素、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヒドロキシアルキル、アリール、ヘテロアリール、アルキルオキシ、アルキルスルホニル、シクロアルキルスルホニル、アルキルアリールスルホニル、アリールスルホニル、 $C(O)$ アルキル、 $C(O)$ アリール、 $C(O)$ アリールアルキル、 $C(O)$ シクロアルキルおよび $-C(O)NR^{30}R^{31}$ からなる群から選択され；

各 R^{30} および R^{31} は、独立に、水素、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル

$R^{3\ 3}$ は、水素、－アルキル、フルオロアルキル－、 R^9 －アリールアルキル－、 R^9 －ヘテロアリール－、アルキルスルホニル－、シクロアルキルスルホニル、フルオロアルキルスルホニル、 R^9 －アリールスルホニル－、 R^9 －ヘテロアリールスルホニル－、 $N(R^{2\ 2})(R^{2\ 3})-SO_2-$ 、アルキル－ $C(O)-$ 、シクロアルキル $C(O)-$ 、フルオロアルキル－ $C(O)-$ 、 R^9 －アリール－ $C(O)-$ 、アルキル－ $NH-C(O)-$ または R^9 －アリール－ $NH-C(O)-$ からなる群から選択される]；または、

【化 4 7】

10



または式 I ~ X I の 2 つ以上の化合物の混合物である。

20

【 0 0 6 3 】

(c) 少なくとも1種のアジュバント（アジュバントは、抗菌薬、酸化防止剤、湿潤剤もしくは乳化剤、または2つ以上のそれらの混合物である）を含む、局所クリーム剤、軟膏剤またはローション調合物を提供する。

30

【 0 0 6 4 】

【 0 0 6 5 】

(c) 少なくとも1種のゲル化剤を含む局所ゲル調合物を提供する。

40

【 0 0 6 6 】

【 0 0 6 7 】

を含む局所発泡体調合物を提供する。

50

いくつかの実施形態では、発泡体は、膣または直腸投与に適している。

【0069】

他の実施形態では、本発明は、膣もしくは直腸坐剤、口腔もしくは膣錠、または口腔もしくは膣フィルムを提供する。

【0070】

他の実施形態では、本発明は、かかる予防を必要とするもしくはかかる伝播の危険性があるヒトに上記調合物のいずれかの有効量を局所に投与することを含む、H I Vによる感染を予防するまたはH I Vの伝播を抑制する方法を提供する。

【0071】

他の実施形態では、本発明は、その中もしくはその上にC C R 5アンタゴニストを含むまたは含浸させている膣デバイス、好ましくは膣リングデバイスを挿入することによって、かかる予防を必要とするまたはかかる伝播の危険性があるヒトにC C R 5アンタゴニストを投与することを含む、H I Vによる感染を予防するまたはH I Vの伝播を抑制する方法を提供する。

【0072】

他の実施形態では、本発明は、上記調合物いずれかの抗ウイルス性の有効量を局所適用することによって対象のH I V感染を予防的に抑制する方法を提供する。他の抗ウイルス薬は、上記調合物またはデバイスと共に同時投与することができる。

【0073】

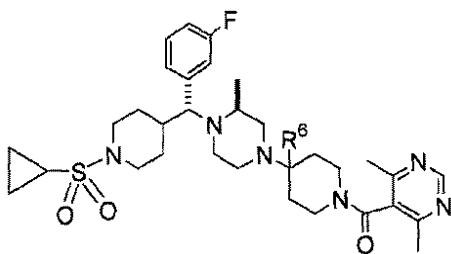
他の実施形態では、本発明は、ヒト免疫不全ウイルスによる感染を予防するまたはヒト免疫不全ウイルスの伝播を抑制するために組み合わせて使用するための、単一包装で1種もしくは複数の別々のまたは組み合わせた容器に医薬組成物を含むキットを提供し、キットは1つの容器にC C R 5アンタゴニストを含む上記医薬調合物の1つを含み、1つまたは複数の別々の容器には、ヒト免疫不全ウイルスの感染または伝播の予防に有用な有効量の別の抗ウイルス薬または他の薬剤を薬学的に許容される担体中に含む1種または複数の医薬調合物を含む。

【0074】

本発明の局所調合物または製剤（例えば、膣リングなど）のC C R 5アンタゴニストのいくつかの具体的な実施形態は、以下の構造の化合物

【0075】

【化48】



または以下の構造の化合物

【0076】

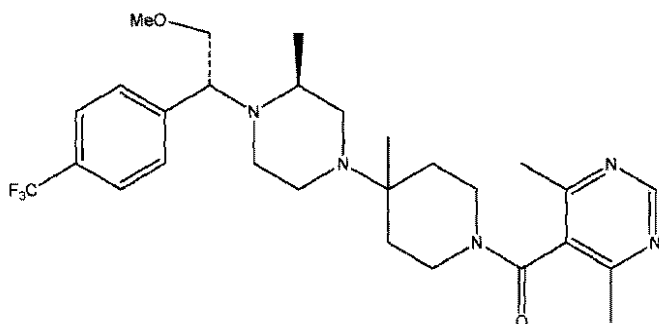
10

20

30

40

【化 4 9】



10

または前記化合物のいずれかの薬学的に許容される塩である。

【0077】

実施する例における以外に、または別段の指示がない場合、本明細書および特許請求の範囲で用いられる、成分の量、反応条件などを表すすべての数字は、すべての例において「約」という用語により修飾されるものとして理解される。

【図面の簡単な説明】

【0078】

【図1】図1は、化合物5Lの形態1および形態2のPXRDを図示している。

【図2】図2は、化合物5Lの形態1および形態2のDSCを図示している。

20

【図3】図3は、化合物5Lの形態1および形態2の熱重量分析(TGA)を図示している。

【発明を実施するための形態】

【0079】

本発明は、膣クリーム剤、膣軟膏剤、膣ローション剤、膣ゲル剤、膣発泡体、膣坐剤、膣錠、膣フィルム、直腸クリーム剤、直腸軟膏剤、直腸ローション剤、直腸ゲル剤、直腸発泡体、直腸坐剤、口腔クリーム剤、口腔ゲル剤、口腔軟膏剤、口腔ローション剤、口腔錠または口腔フィルムなどのような局所製剤を提供する。

【0080】

本発明はまた、膣リング、IUD、スポンジまたは膣ダイヤフラムなどの膣デバイスのような形態で少なくとも1種のCCR5アンタゴニストを提供する。

30

【0081】

本発明の局所製剤は、ヒトにおけるHIV感染を予防するまたは感染したヒトから別のヒトへのHIVウイルスの伝播を抑制するために用いることができる。本発明の局所製剤は、レトロウイルス、具体的には、ヒト免疫不全ウイルス、特にHIV-1およびHIV-2などの、ウイルスの増殖または複製を抑制することができる。局所製剤は、ウイルス感染の危険性があるヒトの予防的治療に有用である。局所製剤はまた、ヒトのウイルス感染を予防するまたは抑制するための、避妊具（例えば、コンドームまたは子宮内器具）、医療機器、供給材料、または血液などの生体液を含めた液体、血液製剤および組織などの、物体または物質を処理するために用いることができる。かかる局所調合物はまた、例えば、HIVなどのウイルス感染の性行為による伝播を予防するのに有用であり、性行為による伝播は、HIVが地球規模で伝播する主な方法である。

40

【0082】

本発明による、例えば、HIV感染などのウイルス感染の性行為による伝播の予防もしくは抑制もしくは遅延の方法は、単独のまたは本明細書に記載した他の抗ウイルス化合物と併用した、本発明の抗ウイルス性の有効量の局所製剤による膣、直腸、ペニスもしくは他の局所治療を含む。

【0083】

本発明の局所製剤は、式I~XIの上記化合物の1種または複数を含み、これらはCCR5アンタゴニストであり、それぞれその全体を参照により本明細書に組み込まれる、米

50

国特許第 6, 387, 930 号 (式 I および I I)、米国特許第 6, 391, 865 号 (式 I I I および I V)、米国特許第 6, 720, 325 号 (式 V)、米国特許出願公開第 2007/0203149 号 (式 V I)、米国特許出願公開第 2006/0223821 号 (式 V I I および V I I I)、米国特許出願公開第 2006/02238656 号 (式 I X および X)、および米国特許出願公開第 2005/0261310 号 (式 X I) に開示される。かかる化合物を製造する方法は上記で参照した特許に開示されている。

【0084】

式 I の化合物のいくつかの実施形態では、R は R⁶-フェニルであり、特に、R⁶ は単一の置換基であり、特に R⁶ 置換基は 4 位にある。いくつかの実施形態では、R¹³、R¹⁴、R¹⁵ および R¹⁶ は、それぞれ水素またはメチルであり、特に水素である。また、式 I の化合物が好ましく、X は -CHOR³、-C(R¹³)(R¹⁹)-または -C(=NOR⁴)-であり；R³ の好ましい定義は、ピリジル、特に 2-ピリジルであり、R⁴ の好ましい定義は (C₁~C₆) アルキル、特にメチル、エチルまたはイソプロピルであり、R¹³ の好ましい定義は水素であり、R¹⁹ の好ましい定義は R⁶-フェニルである。式 I の化合物について、R¹ は、好ましくは (C₁~C₆) アルキル、特にメチルである。

10

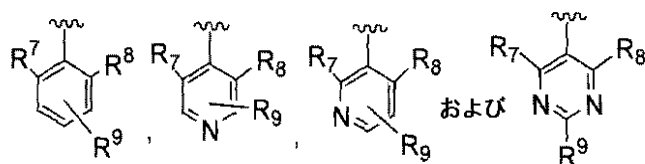
【0085】

式 I の化合物では、R² は、好ましくは R⁷、R⁸、R⁹-フェニル、R⁷、R⁸、R⁹-ピリジルもしくはその N-オキシド、または R⁷、R⁸、R⁹-ピリミジルである。R² がピリジルであるとき、これは好ましくは 3-もしくは 4-ピリジルであり、ピリミジルであるとき、これは好ましくは 5-ピリミジルである。R⁷ および R⁸ 置換基は、好ましくは、分子の残りの部分に環を結合する炭素に隣接する炭素環員に結合され、R⁹ 置換基は、例えば以下の構造で示すように残りの非置換の炭素環員のいずれかに結合することができる。

20

【0086】

【化 50】



30

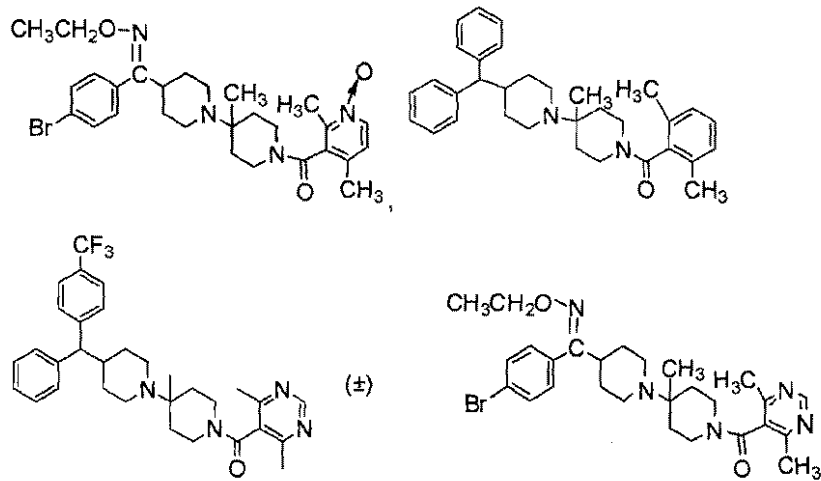
好ましい R⁷ および R⁸ 置換基は、(C₁~C₆) アルキル、特にメチル；ハロゲン、特にクロロ；および -NH₂ である。好ましい R⁹ 置換基は水素である。

【0087】

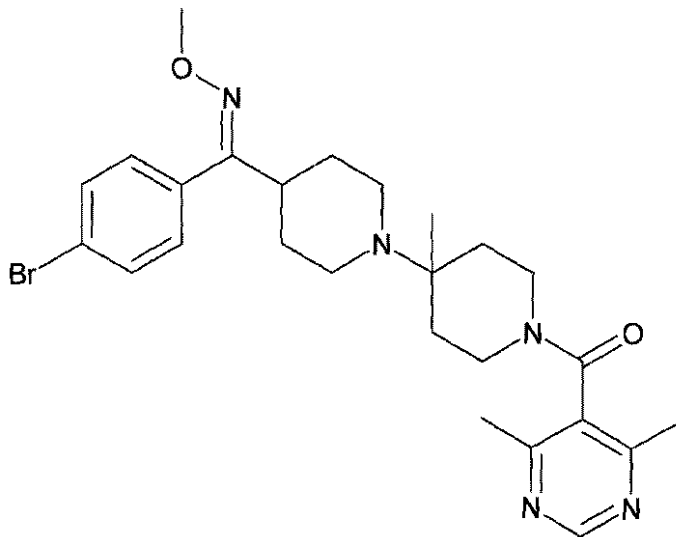
式 I の化合物のいくつかの実施形態の限定しない例には、

【0088】

【化 5 1】



および化合物 5L



が含まれる。

【0089】

化合物 5 L は、参照により本明細書に組み込まれる米国特許第 6, 387, 930 号のコル (col) 53~69 で実施例 5 に記載されており、特に、コル 59 を参照のこと。

【0090】

式 I I (1) の化合物のいくつかの実施形態では、 R^a は、 R^{6a} -フェニルであり、特に、式中、 R^{6a} は単一の置換基であり、特に R^{6a} 置換基は 4 位にある。また、式 I I (1) の化合物が好ましく、 X^a は $-CHOR^3$ 、 $-C(R^{13})(R^{19})-$ または $-C(=NOR^4)-$ であり； R^3 の好ましい定義は、ピリジル、特に 2-ピリジルであり、 R^4 の好ましい定義は、($C_1 \sim C_6$) アルキル、特にメチル、エチルまたはイソプロピルであり、 R^{13} の好ましい定義は水素であり、 R^{19} の好ましい定義は R^6 -フェニルである。式 I I (1) の化合物について、 R^1 は好ましくは ($C_1 \sim C_6$) アルキル、特にメチルである。また、式 I I (1) の化合物について、 R^{14} 、 R^{15} および R^{16} は好ましくは水素である。

【0091】

式 I I (2) の化合物が好ましく、 R^a は R^{6b} -フェニルであり、特に、 R^{6b} は単一の置換基であり、特に R^{6b} 置換基が 4 位にある。また、式 I I (2) の化合物が好ま

10

20

30

40

50

しく、 X^a は $-CHOR^3$ 、 $-C(R^{13})(R^{19})-$ または $-C(=NOR^{4a})-$ であり； R^3 の好ましい定義はピリジル、特に 2-ピリジルであり、 R^{4a} の好ましい定義は、シクロプロピルメチルおよびトリフルオロエチルであり、 R^{13} の好ましい定義は水素であり、 R^{19} の好ましい定義は R^6 -フェニルである。式 I I (2) の化合物について、 R^1 は好ましくは $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、特にメチルである。また、式 I I (2) の化合物についてもまた、 R^{14} 、 R^{15} および R^{16} は好ましくは水素である。

【0092】

式 I I (1) および (2) の化合物では、 R^2 は、好ましくは R^7 、 R^8 、 R^9 -フェニル； R^7 、 R^8 、 R^9 -ピリジルもしくはその N-オキシド；または R^7 、 R^8 、 R^9 -ピリミジルである。 R^2 がピリジルであるとき、これは好ましくは 3-もしくは 4-ピリジルであり、ピリミジルであるとき、これは好ましくは 5-ピリミジルである。 R^7 および R^8 置換基は、好ましくは、分子の残りの部分に環を結合する炭素に隣接する炭素環員に結合され、 R^9 置換基は、式 I の化合物について上記で示すように残りの非置換の炭素環員のいずれかに結合することができる。式 I I の化合物の好ましい R^7 および R^8 置換基は、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、特にメチル；ハロゲン、特にクロロ；および $-NH_2$ であり；好ましい R^9 置換基は水素である。

【0093】

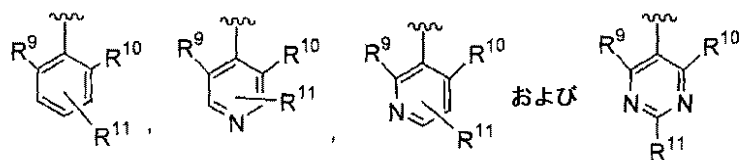
式 I I I の化合物のいくつかの実施形態では、 R は R^8 -フェニルまたは R^8 -ナフチルであり、特に、 R^8 は単一の置換基であり、特に、 R^8 置換基は 4 位にある。 R^8 -フェニルについて、好ましい R^8 置換基は、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 CH_3SO_2- 、 CH_3CO- 、 $CH_3C(=NOCH_3)-$ 、 Br および I である。 R^8 -ナフチルについて、 R^8 は好ましくは $C_1 \sim C_6$ アルコキシである。また、式 I I I の化合物が好ましく、 R^3 は水素、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 R^8 -フェニル、 R^8 -ベンジルまたは R^8 -ピリジルであり； R^3 のより好ましい定義は、メチル、エチル、フェニル、ベンジルおよびピリジルである。 R^1 は、好ましくは水素である。式 I I I の化合物について、 R^6 は好ましくは水素またはメチル、特にメチルである。 R^4 は好ましくはメチルであり； R^5 および R^7 はそれぞれ好ましくは水素である。

【0094】

式 I I I の化合物では、 R^2 は好ましくは R^9 、 R^{10} 、 R^{11} -フェニル、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} -ピリジルもしくはその N-オキシド、または R^9 、 R^{10} 、 R^{11} -ピリミジルである。 R^2 がピリジルであるとき、これは好ましくは 3-もしくは 4-ピリジルであり、ピリミジルのとき、これは好ましくは 5-ピリミジルである。 R^9 および R^{10} 置換基は、好ましくは、分子の残りの部分に環を結合する炭素に隣接する炭素環員に結合され、 R^{11} 置換基は、例えば以下の構造で示すように残りの非置換の炭素環員のいずれかに結合することができる。

【0095】

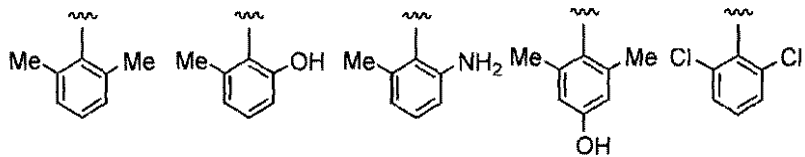
【化 5 2】



好ましい R^9 および R^{10} 置換基は、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、特にメチル；ハロゲン、特にクロロもしくはブロモ、 $-OH$ および $-NH_2$ である。 R^2 がフェニルであるとき、 R^{11} は好ましくは水素もしくは $-OH$ であり； R^2 がピリジルであるとき、 R^{11} は、好ましくは水素であり； R^2 がピリミジルであるとき、 R^{11} は好ましくは水素、メチルまたはフェニルである。特に好ましい R^2 基の例は以下の通りである。

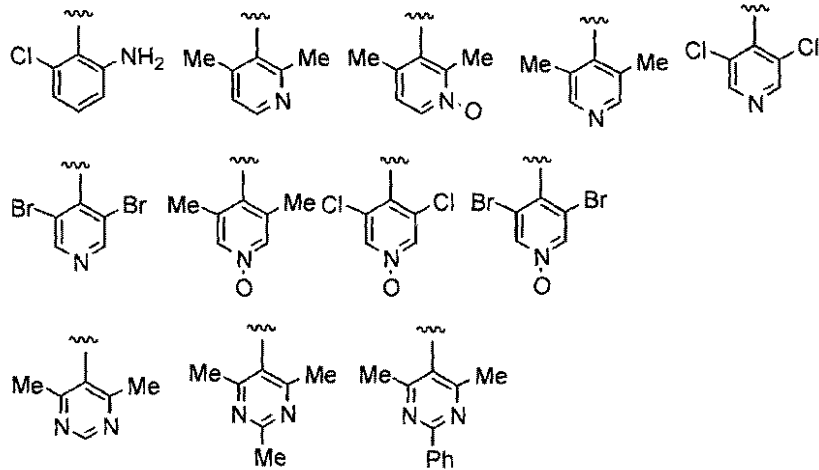
【0096】

【化 5 3】



【0097】

【化 5 4】



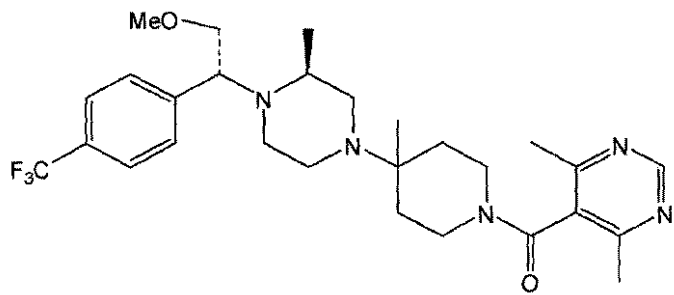
10

20

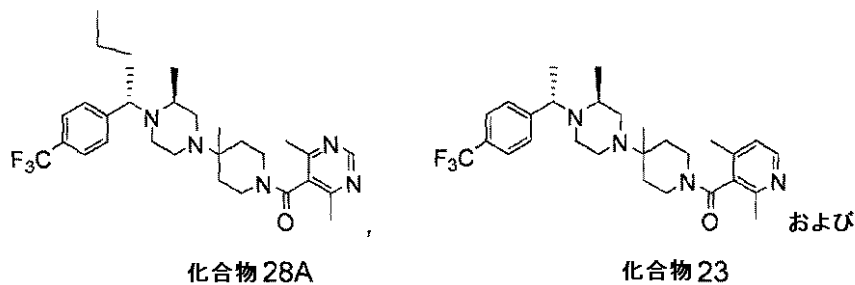
式 I I I の化合物の限定しない例は、

【0098】

【化 5 5】



30

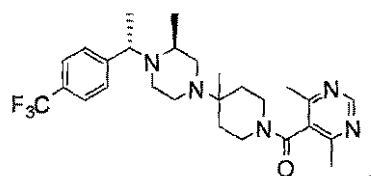


化合物 28A

化合物 23

および

40



である。

化合物 28A は、参照により本明細書に組み込まれる米国特許第 6, 391, 865 号の
 コル 109~111 の実施例 28 に記載されている。化合物 23 および塩酸塩は、参照に
 より本明細書に組み込まれる米国特許第 6, 391, 865 号のコル 85~87、12 行

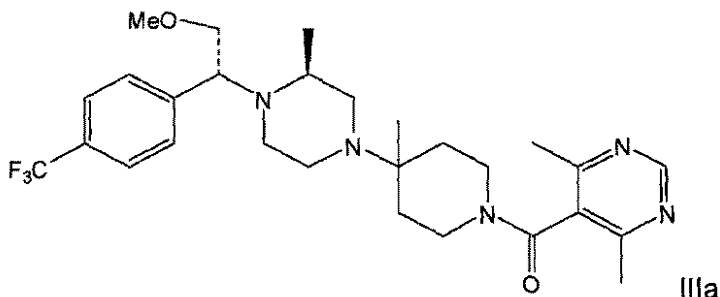
50

目、実施例 23 に記載されている。

式 III a の化合物は、参照により本明細書に組み込まれる米国特許第 6, 391, 865 号のコル 114 ~ 116 の実施例 29、特に化合物 29A に記載のビクリビロク (vicriviroc) :

【0099】

【化 56】



10

として公知である。

【0100】

いくつかの実施形態では、式 IV の化合物は、 R^a が R^{8a} -フェニルまたは R^8 -ナフチルであり、 R^{8a} は $-CF_3$ 、 CF_3O- またはハロゲンであり、 R^8 は $C_1 \sim C_6$ アルコキシであるものである。 R^{8a} もしくは R^8 置換基は好ましくは単一の置換基であり； R^{8a} もしくは R^8 置換基が 4 位にあることが特に好ましい。また、式 IV (1) の化合物が好ましく、 R^3 は水素、($C_1 \sim C_6$) アルキル、 R^8 -フェニル、 R^8 -ベンジルまたは R^8 -ピリジルであり； R^3 のより好ましい定義は、メチル、エチル、フェニル、ベンジルおよびピリジルである。 R^1 は、好ましくは水素である。式 IV (1) の化合物について、 R^6 は好ましくは水素またはメチル、特にメチルである。 R^4 は好ましくはメチルであり； R^5 および R^7 は、それぞれ、好ましくは水素である。

20

【0101】

式 IV (1) 中の R^2 は、好ましくは、式 I について定義される通りである、すなわち、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} -フェニル、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} -ピリジルもしくはその N-オキシド、または R^9 、 R^{10} 、 R^{11} -ピリミジルであり、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 置換は、式 III の好ましい化合物について上記に定義した通りである。

30

【0102】

いくつかの実施形態では、式 V の化合物には、Z が CH であり、Q および X がそれぞれ N であるものが含まれる。また、式 V の化合物が好ましく、 R^1 は R^9 -アリール ($C_1 \sim C_6$) アルキル、 R^9 -ヘテロアリール ($C_1 \sim C_6$) アルキル、($C_1 \sim C_6$) アルキル- SO_2 -、($C_3 \sim C_6$) シクロアルキル- SO_2 -、フルオロ- ($C_1 \sim C_6$) -アルキル- SO_2 -、 R^9 -アリール- SO_2 -、または R^9 -アリール-NH-C(O)- である。より好ましくは、 R^1 は ($C_1 \sim C_6$) アルキル- SO_2 -、($C_3 \sim C_6$) シクロアルキル- SO_2 - または R^9 -アリール- SO_2 - である。好ましくは、 R^2 は水素であり、 R^3 は ($C_1 \sim C_6$) アルキル、 R^9 -アリール、 R^9 -アリール ($C_1 \sim C_6$) -アルキル、 R^9 -ヘテロアリール、または R^9 -ヘテロアリール ($C_1 \sim C_6$) アルキルである。 R^2 がアリールアルキルまたはヘテロアリールアルキル基を含むとき、アリールアルキルもしくはヘテロアリールアルキルのアルキル部分は、好ましくはメチルである。 R 、 R^5 および R^7 は好ましくは水素である。X が N であるとき、 R^4 は、好ましくは ($C_1 \sim C_6$) アルキル、より好ましくはメチルであり；X が CH であるとき、 R^4 は好ましくは H である。 R^6 は好ましくは $-CH_3$ である。 R^9 は、好ましくは H、ハロゲン、($C_1 \sim C_6$) アルキルまたは ($C_1 \sim C_6$) アルコキシである。 R^1 または R^3 がアリールもしくはヘテロアリール基を含むとき、好ましいアリール基はフェニルであり、好ましいヘテロアリール基は、チエニル、ピリジルおよびピリミジルである。

40

。

50

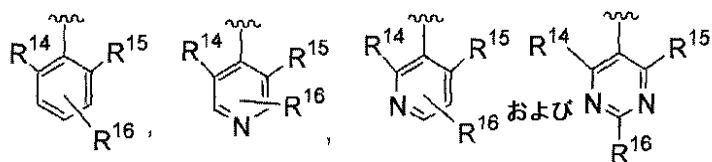
【0103】

式Vの化合物中で、 R^8 は、好ましくは(R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16})-フェニル；(R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16})-ピリジルもしくはそのN-オキシド；または(R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16})-ピリミジルである。 R^8 がピリジルであるとき、これは好ましくは3-もしくは4-ピリジルであり、ピリミジルであるとき、それは好ましくは5-ピリミジルである。 R^{14} および R^{15} 置換基は、好ましくは、分子の残りの部分に環を結合する炭素に隣接する炭素環員に結合され、 R^{16} 置換基は残りの非置換の炭素環員のいずれかに結合することができる。したがって、好ましい R^8 置換基の構造は次の通りに示される。

【0104】

【化57】

10



式Vの化合物の好ましい R^{14} および R^{15} 置換基は、($C_1 \sim C_6$)アルキル、特にメチル；ハロゲン、特にクロロ；および $-NH_2$ であり；好ましい R^{16} 置換基は水素である。

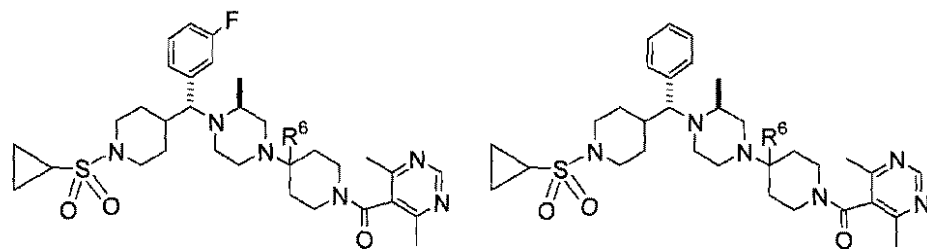
【0105】

いくつかの限定しない実施形態では、式Vの化合物は

20

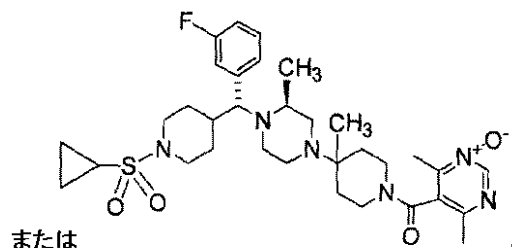
【0106】

【化58】



化合物 Va

30



である。

【0107】

40

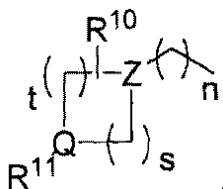
構造式VIIまたはVIIIのいくつかの限定しない実施形態では、 R^1 は R^9 -フェニルである。

【0108】

構造式VIIまたはVIIIの化合物の他の実施形態では、 R^1 は

【0109】

【化 5 9】



である。

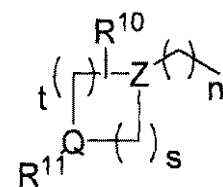
【0 1 1 0】

他の実施形態では、構造式 V I I または V I I I について、 R^1 は

10

【0 1 1 1】

【化 6 0】



であり、

Z は C H であり、Q は N である。

20

【0 1 1 2】

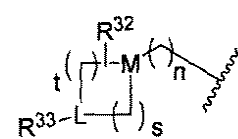
他の実施形態では、構造式 V I I または V I I I については、 R^2 は水素であり、 R^3 は $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 R^9 -アリーールからなる群から選択される。

【0 1 1 3】

式 I X および X の化合物の限定しない実施形態では、 R^1 は R^9 -フェニルである。
式 I X および X の化合物の他の実施形態では、R は

【0 1 1 4】

【化 6 1】



30

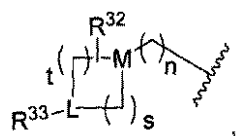
である。

【0 1 1 5】

他の実施形態では、式 I X および X については、R は

【0 1 1 6】

【化 6 2】



40

であり、

M は C H であり、L は N である。

【0 1 1 7】

式 I X および式 X の化合物の他の実施形態では、X は $-C(R^{13})_2-$ および $-C(R^{13})(R^{19})-$ からなる群から選択される。

【0 1 1 8】

式 I X および式 X の化合物の他の実施形態では、X は $-C(R^{13})_2-$ である。

【0 1 1 9】

50

式 I X および X の化合物の他の実施形態では、X は $-C(R^{13})(R^{19})-$ である。

【0120】

本明細書で使用する、以下の用語は、別段の指示がない限り、下記に定義される通りである：

「活性化合物」は、CCR5 受容体アンタゴニストを意味する。

【0121】

「少なくとも 1 種の」CCR5 受容体アンタゴニストは、1～3 種の、好ましくは 1～2 種の、より好ましくは 1 種の CCR5 受容体アンタゴニストが存在し得ることを意味する。様々な調合物（例えば、潤滑剤、乳化剤）の残りの任意選択の成分については、「少なくとも 1 種の」という用語は、1～5 種を意味する。

10

【0122】

アルキル（アルコキシ、アルキルアミノおよびジアルキルアミノのアルキル部分を含めて）は、直鎖および分枝状の炭素鎖を表し、1～6 個の炭素原子を含む。

【0123】

フルオロアルキルは、1 種または複数のフッ素原子によって置換される、定義されたアルキル基を表す。例としては、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CF_2CF_3$ などである。

【0124】

ヒドロシアルキルは、1～3 個のヒドロキシ基で置換される、定義されたアルキル基を表す。

20

【0125】

アルケニルは、1 もしくは 2 つの不飽和結合を有する $C_2 \sim C_6$ 炭素鎖を表す、ただし、2 つの不飽和結合は互いに隣接しない。

【0126】

置換フェニルは、フェニル基がフェニル環上の任意の利用可能な位置で置換できることを意味する。

【0127】

アシルは、式 $アルキル-C(O)-$ 、 $アリール-C(O)-$ 、 $アラルキル-C(O)-$ 、 $(C_3 \sim C_7)シクロアルキル-C(O)-$ 、 $(C_3 \sim C_7)シクロアルキル-(C_1 \sim C_6)アルキル-C(O)-$ 、およびヘテロアリール $-C(O)-$ （アルキルおよびヘテロアリールは、本明細書で定義する通りである）を有するカルボン酸の基を意味する。

30

【0128】

アリールは、フェニルまたはナフチルである。

【0129】

ヘテロアリールは、O、S または N から独立に選択される 1 もしくは 2 個のヘテロ原子を有する、5 もしくは 6 個の原子の環式芳香族基または 11～12 個の原子の二環式基を表し、前記 1 個（または複数）のヘテロ原子は、炭素環構造を遮断し、芳香族特性をもたらすために十分な数の非局在化した π 電子を有し、ただし、これらの環は隣接した酸素および／または硫黄原子を含まない。窒素原子は N-オキシドを形成することができる。 R^8 が 6 員ヘテロアリール環の場合には、利用可能な炭素原子は、 R^{14} 、 R^{15} もしくは R^{16} 基で置換することができる。すべての位置異性体は、例えば、2-ピリジル、3-ピリジルおよび 4-ピリジルを意図する。典型的な 6 員ヘテロアリール基は、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニルおよびその N-オキシドである。 R^8 が 5 員ヘテロアリール環の場合には、利用可能な炭素原子は、 R^{17} もしくは R^{18} 基で置換することができる。 R^9 置換ヘテロアリール環は、利用可能な炭素原子上で 1、2 または 3 個の独立に選択された R^9 基によって置換することができる。典型的な 5 員ヘテロアリール環は、フリル、チエニル、ピロリル、チアゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリルおよびイソオキサゾリルである。1 個のヘテロ原子を有する 5 員環は、2 もしくは 3 位で結合することができ；2 個のヘテロ原子を有する 5 員環は、好ましくは 4 位で結合

40

50

される。二環式基は通常、上記で名付けられたヘテロアリール基に由来するベンゾ縮合環系、例えば、キノリル、フタラジニル、キナゾリニル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニルおよびインドリルなどである。

【0130】

ハロゲンは、フルオロ、クロロ、ブロモおよびヨードを表す。

【0131】

本明細書で使用する、「CCR5アンタゴニスト」および「CCR5受容体アンタゴニスト」という用語は、置換え可能である。

【0132】

本発明の調合物および方法に適したいくつかのCCR5アンタゴニスト化合物は、異なる異性体の形態（例えば、鏡像異性体、ジアステレオ異性体およびアトロプ異性体）で存在し得る。本発明は、純粋な形態のおよびラセミ混合物を含めた混合物の両方のかかる異性体全てを包含する。

10

【0133】

本発明の調合物または製剤および方法に適したいくつかの化合物は、性質上酸性であり、例えば、カルボキシルもしくはフェノール性ヒドロキシル基を有する化合物である。これらの化合物は、本発明にやはり適している薬学的に許容される塩を形成することができる。かかる塩の例としては、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、アルミニウム塩、金塩および銀塩を含むことができる。また、アンモニア、アルキルアミン、ヒドロキシアルキルアミン、N-メチルグルカミンなどの薬学的に許容されるアミンで形成された塩が包含される。

20

【0134】

本発明の調合物または製剤および方法に適したいくつかの塩基性化合物はまた、例えば、酸付加塩などの薬学的に許容される塩を形成する。例えば、ピリド窒素原子は、強酸と塩を形成することができ、一方、アミノ基などの塩基性置換基を有する化合物はまた、弱酸と塩を形成する。本発明に適した塩を形成するための適当な酸の例は、当業者に周知の塩酸、硫酸、リン酸、酢酸、クエン酸、シュウ酸、マロン酸、サリチル酸、リンゴ酸、フマル酸、コハク酸、アスコルビン酸、マレイン酸、メタンスルホン酸および他の鉱酸およびカルボン酸である。塩は、従来の方式で塩を生成するのに十分な量の所望の酸に遊離塩基の形態を接触させることによって調製される。遊離塩基の形態は、希薄水性NaOH、炭酸カリウム、アンモニアおよび炭酸水素ナトリウムなどの適当な希薄水性塩基溶液で塩を処理することによって再生することができる。遊離塩基の形態は、極性溶媒中での溶解性などある種の物理的特性においてそのそれぞれの塩の形態と若干異なるが、酸塩および塩基塩は、本発明の目的にとってのそのそれぞれの遊離塩基の形態とその他の点では同等である。

30

【0135】

例えば、腔リング調合物など、いくつかの実施形態のために、CCR5アンタゴニストの遊離塩基が好ましい。

【0136】

好ましくは、医薬調合物は単位剤形である。かかる形態において、製剤は、有効成分の適当な量、例えば所望の目的を達成するのに有効な量を含む適当な大きさの単位用量に小分けされる。

40

【0137】

使用される活性化合物の実際の投薬量は、患者の要件および剤形のタイプに応じて変わり得る。例えば、しばしば適用され得るが長期間患者と接触させたままにしない局所調合物中に存在するCCR5アンタゴニストの投薬量は、緩徐放出腔リングデバイス中の投薬量レベルよりも低いことがある。個々の状態のための適切な投薬レジメンの決定は当技術分野の範囲内である。

【0138】

使用される活性化合物および／または薬学的に許容されるその塩の用量および投与頻度

50

は、患者の年齢、状態およびサイズのようなかかる因子を考慮する主治医の判断に従って調節される。典型的な推奨投薬レジメンは、約10mg/用量～約100mg/用量、好ましくは約10～約50mg/用量、より好ましくは約20～約25mg/用量の範囲となり得；腔リングデバイスなどの制御放出デバイスから投与されるとき、CCR5アンタゴニストの放出は1日約10～約100mgの速度となるべきである。

【0139】

本発明のクリーム剤または軟膏剤の実施形態では、局所調合物は、1種または複数の潤滑剤を含む。本発明のゲル剤および発泡体は、場合によっては、1種または複数の潤滑剤を含むことができる。

【0140】

有用な潤滑剤の限定しない例には、セチルエステルワックス、水素化された植物油、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸メチル、鉱油、ポリオキシエチレンーポリオキシプロピレンコポリマー、ポリエチレングリコール、ポリビニルアルコール、ラウリル硫酸ナトリウム、白ろう、または上記の2つ以上の混合物が含まれる。

【0141】

局所調合物中の潤滑剤の量は、約0～約95重量パーセントの範囲でよい。典型的なクリーム剤および軟膏剤調合物は、0.1～95重量パーセントの潤滑剤を含む。

【0142】

局所調合物は1種または複数のアジュバントを含むことができ、アジュバントは、抗菌薬、酸化防止剤、湿潤剤もしくは乳化剤、またはその2つ以上の混合物である。本発明のゲル剤および発泡体には、1種または複数の抗菌薬を含むことができ、場合によっては、酸化防止剤、湿潤剤および乳化剤の1種または複数を含んでよい。

【0143】

有用な抗菌薬の限定しない例は、ベンジルアルコール、プロピレングリコール、プロピルパラベン、メチルパラベン、またはその2つ以上の混合物である。

【0144】

局所調合物中の抗菌薬の量は、局所調合物の全重量に基づいて、約0.01～約10重量パーセント、いくつかの実施形態では、約0.2～約10重量パーセントの範囲でよい。

【0145】

有用な酸化防止剤の限定しない例には、ブチル化ヒドロキシアニソール、ブチル化ヒドロキシトルエン、エデト酸二ナトリウムまたはその2つ以上の混合物が含まれる。

【0146】

局所調合物中の酸化防止剤の量は、局所調合物の全重量に基づいて、約0.01～約1重量パーセント、いくつかの実施形態では、約0.01～約0.1重量パーセントの範囲でよい。

【0147】

有用な湿潤剤の限定しない例には、エチレングリコール、グリセリン、ソルビトールまたはその2つ以上の混合物が含まれる。

【0148】

局所調合物中の湿潤剤の量は、局所調合物の全重量に基づいて、約1～約30重量パーセント、いくつかの実施形態では、約2～約20重量パーセントの範囲でよい。

【0149】

有用な乳化剤の限定しない例には、カルボマー（Voveon, inc. によって製造されたCarbomer 934Pなど）、ポリオキシエチレンー10-ステアリルエーテル、ポリオキシエチレンー20-ステアリルエーテル、セトステアリルアルコール、セチルアルコール、コレステロール、ステアリン酸ジグリコール、モノステアリン酸グリセリン、ステアリン酸グリセリン、3-オレイン酸ポリグリセリン（polyglyceryl）、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ラノリン、ポリオキシエチレンラウリルエーテル、メチルセルロース、ステアリン酸ポリオキシ

10

20

30

40

50

エチレン、ポリソルベート、モノステアリン酸プロピレングリコール、ソルビタンエステル、ステアリン酸またはその2つ以上の混合物が含まれる。

【0150】

局所調合物中の乳化剤の量は、局所調合物の全重量に基づいて、約1～約40重量パーセント、いくつかの実施形態では、約5～約30重量パーセントの範囲でよい。

【0151】

本発明のゲル剤調合物は1種または複数のゲル化剤を含む。有用なゲル化剤の限定しない例には、カルボマー、セトステアリルアルコール、ヒドロキシメチルセルロース、ポリオキシエチレンーポリオキシプロピレンコポリマー、カルボキシメチルセルロースナトリウム、またはその2つ以上の混合物が含まれる。

10

【0152】

局所ゲル剤調合物中のゲル化剤の量は、局所調合物の全重量に基づいて、約0.1～約10重量パーセント、いくつかの実施形態では、約0.1～約1重量パーセントの範囲でよい。

【0153】

本発明のゲル剤調合物は、1種または複数のアルカリ化剤、例えば、水酸化ナトリウムを約2重量パーセント未満の量でさらに含むことができる。

【0154】

これらの調合物は、例えば、水およびコロイド状二酸化ケイ素などの増粘剤など、当技術分野で周知の1種または複数の追加の賦形剤を含むことができる。

20

【0155】

本発明の調合物は、薬学的に許容される担体と組み合わせた、HIVによる感染を治療するもしくは予防するまたはHIVの伝播を抑制するのに有用な1種もしくは複数の他の抗ウイルス薬または他の薬剤と併用して投与することができる。

【0156】

抗HIV-1療法に有用な1種または複数の、好ましくは1種から4種の抗ウイルス薬は、本発明の調合物中の少なくとも1種（すなわち、1～4種、好ましくは1種）のCCR5アンタゴニストと併用して用いることができる。抗ウイルス薬または薬剤は、単一の剤形でCCR5アンタゴニストと併用することができ、またはCCR5アンタゴニストおよび1つまたは複数の抗ウイルス薬は、別々の剤形として同時にもしくは順次投与することができる。例えば、CCR5調合物は、HIVに感染した性的パートナーが全身的抗ウイルス療法により治療を受ける間、非感染の性的パートナーへのHIVの伝播を予防するために膣リングデバイスに用いることも、コンドームの外側をコーティングするために用いることもできる。本発明のCCR5アンタゴニスト調合物と併用しての使用を意図する抗ウイルス薬は、ヌクレオシドおよびヌクレオチド逆転写酵素阻害薬、非ヌクレオシド逆転写酵素阻害薬、プロテアーゼ阻害薬およびこれらの分類の中に属さない下記に挙げた他の抗ウイルス薬を含む。具体的には、HAARTとして公知の合剤は、本発明のCCR5アンタゴニスト調合物と併用しての使用を意図する。

30

【0157】

本明細書で使用する、「ヌクレオシドおよびヌクレオチド逆転写酵素阻害薬」（「NRTI」）という用語は、ウイルスゲノムのHIV-1RNAのプロウイルスのHIV-1DNAへの転換を触媒する酵素である、HIV-1逆転写酵素の活性を阻害するヌクレオシドおよびヌクレオチドおよびその類似体を意味する。

40

【0158】

典型的な適当なNRTIには、Glaxo-Wellcome Inc.、Research Triangle、NC 27709からRETROVIRという商品名で入手可能なジドブジン（AZT）；Bristol-Myers Squibb Co.、Princeton、NJ 08543からVIDEXという商品名で入手可能なジダノシン（ddI）；Roche Pharmaceuticals、Nutley、NJ 07110からHIVIDという商品名で入手可能なザルシタビン（ddC）；Brist

50

ol-Myers Squibb Co., Princeton, NJ 08543からZERITという商標で入手可能なスタブジン(d4T); Glaxo-Smith Kline Triangle, NC 27709からEPIVIRという商品名で入手可能なラミブジン(3TC); 国際公開第96/30025号で開示され、Glaxo-Wellcome Research Triangle, NC 27709からZIAGENという商標で入手可能なアバカビル(1592U89); Gilead Sciences, Foster City, CA 94404からPREVONという商品名で入手可能なアデホビルジピボキシル[ビス(POM)-PMEA]; 欧州特許第0358154号および欧州特許第0736533号に開示され、Bristol-Myers Squibb, Princeton, NJ 08543により開発中のヌクレオシド逆転写酵素阻害薬であるロブカビル(BMS-180194); Biochem Pharma, Laval, Quebec H7V, 4A7, Canadaにより開発中の(BCH-10618およびBCH-10619のラセミ混合物の形態の)逆転写酵素阻害薬であるBCH-10652; Emory UniversityからEmory Univ.の米国特許第5,814,639号の使用許諾を受けており、Gilead社からEmitrivia(商標)という商品名で入手可能なエムトリシタビン(emitricitabine)[(-)-FTC]; Yale UniversityによりVion Pharmaceuticals, New Haven CT 06511に使用許諾を付与された(またβ-L-D4Cと呼ばれ、β-L-2',3'-ジクレオキシ-5-フルオロ-シチジンと名付けられた)β-L-FD4; 欧州特許第0656778号に開示され、Emory UniversityおよびUniversity of GeorgiaによりTriangle Pharmaceuticals, Durham, NC 27707に使用許諾を付与された、プリンヌクレオシドであるDAPD、すなわち(-)-β-D-2,6,7-ジアミノ-プリンジオキソラン; およびNIHによって発見され、U.S. Bioscience Inc., West Conshohocken, PA 19382により開発中の酸安定性のプリンに基づく逆転写酵素阻害薬である、ロデノシン(FddA)、すなわち、9-(2,3-ジデオキシ-2-フルオロ-b-D-トリオ-ペンチフラノシル)アデニンが含まれる。

【0159】

本明細書で使用する、「非ヌクレオシド逆転写酵素阻害薬」(「NNRTI」)という用語は、HIV-1逆転写酵素の活性を阻害する非ヌクレオシドを意味する。

【0160】

典型的な適当なNNRTIには、Roxane Laboratories, Columbus, OH 43216の製造業者であるBoehringer IngelheimからVIRAMUNEという商品名で入手可能なネビラピン(BI-RG-587); Pharmacia & Upjohn Co., Bridgewater NJ 08807からRESCRIPTORという商品名で入手可能なデラビルジン(delavirdine)(BHAP, U-90152); 国際公開第94/03440号に開示され、米国のBristol Myers Squibb社および欧州のMerck社からSUSTIVAという商品名で入手可能なエファビレンツ(DMP-266)、すなわちベンゾオキサジン-2-オン; Pharmacia and Upjohn, Bridgewater NJ 08807により開発中のPNU-142721、すなわちフロピリジン-チオ-ピリミド; AG-1549(元はShionogi #S-1153); 国際公開第96/10019号に開示され、Agouron Pharmaceuticals, Inc., La Jolla CA 92037-1020によって臨床開発中の5-(3,5-ジクロロフェニル)-チオ-4-イソプロピル-1-(4-ピリジル)メチル-IH-イミダゾール-2-イルメチルカルボネート; 三菱化学株式会社によって発見され、Triangle Pharmaceuticals, Durham, NC 27707により開発中のMKC-442(1-(エトキシ-メチル)-5-(1-メチルエチル)-6-(フェニルメチル)-(2,4(1H,3H)-ピリミジンジオン); NIH

の米国特許第 5, 489, 697 号に開示され、(+) カラノリド A を経口投与可能な生成物として Vita-Invest と共同開発している Med Chem Research に使用許諾を付与された (+) -カラノリド A (NSC-675451) および B、クマリン誘導体；および Tibotec 社によって販売されているエトラビリン (TMC-125、Intelence) が含まれる。

【0161】

本明細書で使用する、「プロテアーゼ阻害薬」(「PI」) という用語は、ウイルスポリタンパク質前駆体 (例えば、ウイルス GAG および GAG Pol ポリタンパク質) の、感染性 HIV-1 中に見出される個々の機能タンパク質へのタンパク質切断に必要とされる酵素である HIV-1 プロテアーゼの阻害薬を意味する。HIV プロテアーゼ阻害薬には、例えば、(Merck 社から入手可能な) CRIXIVAN などのペプチド模倣構造の、高分子量 (7600 ダルトン) で実質的なペプチド特性を有する化合物ならびに例えば、(Agouron 社から入手可能な) VIRACEPT などの非ペプチドプロテアーゼ阻害薬が含まれる。

【0162】

典型的な適当な PI には、Roche Pharmaceuticals、Nutley, NJ 07110-1199 から INVIRASE という商品名で硬ゲルカプセル剤の形で入手可能なおよび FORTOVASE という商品名で軟ゲルカプセル剤として入手可能なサキナビル (Ro 31-8959) ; Abbott Laboratories、Abbott Park, IL 60064 から NORVIR という商品名で入手可能なリトナビル (ABT-538) ; Merck & Co., Inc., West Point, PA 19486-0004 から CRIXIVAN という商品名で入手可能なインジナビル (MK-639) ; Agouron Pharmaceuticals, Inc., La Jolla CA 92037-1020 から VIRACEPT という商品名で入手可能なネルフィナビル (nelnavigir) (AG-1343) ; Vertex Pharmaceuticals, Inc., Cambridge, MA 02139-4211 により開発中であり、拡大アクセスプログラムで Glaxo-Wellcome, Research Triangle, NC から入手可能な非ペプチドプロテアーゼ阻害薬であり、AGENERASE という商品名のアンブレナビル (141W94) ; Bristol-Myers Squibb, Princeton, NJ 08543 から入手可能な (元々は Novartis, Basel, Switzerland (CGP-61755) によって発見された) ラシナビル (BMS-234475) ; Dupont 社によって発見され、Triangle Pharmaceuticals 社により開発中の環式尿素である、DMP-450 ; 第 2 世代 HIV-1 PI として Bristol-Myers Squibb, Princeton, NJ 08543 により開発中のアザペプチドである、BMS-2322623 ; Abbott, Abbott Park, IL 60064 により開発中の ABT-378 ; 塩野義製薬株式会社によって開発され (Shionogi #S-1153)、Agouron Pharmaceuticals, Inc., La Jolla CA 92037-1020 により開発中の経口で有効なイミダゾールカルバメートである、AG-1549 ; アタザナビル ; チブラナビル ; およびダルナビルが含まれる。

【0163】

他の抗ウイルス薬には、CXCR4 アンタゴニスト、エンフビルチド、ヒドロキシ尿素、リバビリン、IL-2、IL-12、ペンタフシドおよび Yissum Project No. 11607 が含まれる。T 細胞の活性化に関与する酵素である、リボヌクレオシド三リン酸還元酵素の阻害薬のヒドロキシ尿素 (Droxia) は、NCI で発見され Bristol-Myers Squibb 社により開発中であり ; 前臨床試験において、これはジダノシンの活性に相乗効果をもたらすことが示され、スタブジンで試験されている。IL-2 は、味の素株式会社の欧州特許第 0142268 号、武田薬品工業株式会社の欧州特許第 0176299 号、および Chiron 社の米国特許第 RE 3365

10

20

30

40

50

3号、第4530787号、第4569790号、第4604377号、第4748234号、第4752585号、および第4949314号に開示されており、Chiron Corp.、Emeryville、CA 94608-2997から水で再構成し水で希釈して静脈内注入するまたは皮下投与するための凍結乾燥粉末としてPROLEUKIN（アルデスロイキン）という商品名で入手可能であり；約100万～約2000万IU／日の用量の、皮下投与が好ましく；約1500万IU／日の用量の、皮下投与がより好ましい。IL-12は、国際公開第96/25171号に開示されており、Roche Pharmaceuticals、Nutley、NJ 07110-1199およびAmerican Home Products、Madison、NJ 07940から入手可能であり；約0.5マイクログラム／kg／日～約10マイクログラム／kg／日の投薬量、皮下投与が好ましい。36-合成アミノ酸ペプチドであるエンフビルチド（DP-178、T-20）は、Duke UniversityからエンフビルチドをDuke UniversityおよびRoche社と協力して開発したTrimerisに使用許諾を付与された米国特許第5,464,933号に開示されている；エンフビルチドは、HIV-1の標的膜への融合を阻害することによって作用する。エンフビルチド（3～100mg／日）は、エファビレンツおよび2つのPIと共に持続皮下注入もしくは注射として3剤併用療法に不応性のHIV-1陽性患者に投与され；100mg／日の使用が好ましい。HIV-1 Vifタンパク質に基づく合成タンパク質である、Yissum Project No. 11607は、Yissum Research Development Co.、Jerusalem 91042、Israelにより前臨床開発中である。1-β-D-リボフラノシル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキサミドである、リバビリンは、ICN Pharmaceuticals, Inc.、Costa Mesa、CAから入手可能であり；その製造および調合物は、米国特許第4,211,771号に記載されており；Merck社からIsentress（商標）という商品名で入手可能なインテグラーゼ阻害薬のラルテグラビル；Gilead Sciences社により開発中のインテグラーゼ阻害薬のエルビテグラビル；HIV-1 Gag成熟阻害薬のベビリマト（berivimat）はPanacos Pharmaceuticals社により開発中（第I Ib相）である。

【0164】

本明細書で使用する、「抗HIV-1療法」という用語は、ヒトにおいて単独で、または多剤併用療法、特にHAART 3剤および4剤併用療法の一部としてHIV-1感染を治療するのに有用であることが見出された任意の抗HIV-1薬を意味する。典型的な適当な公知の抗HIV-1療法には、それだけには限らないが、(i) 2種のNRTI、1種のPI、第2のPI、および1種のNNRTIから選択される少なくとも3種の抗HIV-1薬；および(ii) NNRTIおよびPIから選択される少なくとも2種の抗HIV-1薬などの多剤併用療法が含まれる。典型的な適当なHAART多剤併用療法には、以下のものが含まれる。

【0165】

すなわち、(a) 2種のNRTIおよび1種のPIなどの3剤併用療法；または(b) 2種のNRTIおよび1種のNNRTI；および(c) 2種のNRTI、1種のPIおよび第2のPIまたは1種のNNRTIなどの4剤併用療法である。未処置の患者(naive patient)の治療では、3剤併用療法による抗HIV-1治療を開始することが好ましい；NNRTIに不耐性がある場合に2種のNRTIおよび1種のNNRTIまたは2種のNRTIおよび1種のPIの使用が好ましい。薬物コンプライアンスは必須である。CD4⁺およびHIV-1-RNA血漿レベルは3～6ヵ月毎にモニターすべきである。ウイルス量がプラトーの場合、第4の薬物、例えば、1種のPI、1種のNNRTIまたはインテグラーゼ阻害薬を加えることができる。典型的な療法がさらに記載されている以下の表を参照のこと。

【0166】

抗HIV-1多剤併用療法

A. 3剤併用療法

1. 2種のNRTI¹ + 1種のPI²
2. 2種のNRTI¹ + 1種のNNRTI³

B. 4剤併用療法⁴

2種のNRTI + 1種のPI + 第2のPIまたは1種のNNRTI

C. 代替療法：⁵

- 2種のNRTI¹
- 1種のNRTI⁵ + 1種のPI²
- 2種のPI⁶ ± 1種のNRTI⁷ またはNNRTI³
- 1種のPI² + 1種のNRTI⁷ + 1種のNNRTI³

10

表の脚注

1. 以下のうち1種：ジドブジン+ラミブジン；ジドブジン+ジダノシン；スタブジン+ラミブジン；スタブジン+ジダノシン；ジドブジン+ザルシタビン
2. インジナビル、ネルフィナビル、リトナビルまたはサキナビルの軟ゲルカプセル剤。
3. ネビラピンまたはデラビルジン。
4. A-M. Vandamneら、Antiviral Chemistry & Chemotherapy 9:187、193～197頁および図1+2を参照のこと。
5. 代替レジメンは、コンプライアンスの問題または毒性のため、推奨されるレジメンを行うことができない患者用、および推奨されるレジメンでうまくいかないまたは再発する患者用である。2剤のヌクレオシドの組合せは、多くの患者においてHIV-耐性および臨床的失敗をもたらす恐れがある。
6. サキナビルおよびリトナビル（各400mg 1日2回）で取得した最も多いデータ。
7. ジドブジン、スタブジンまたはジダノシン。

20

【0167】

CCR5アンタゴニスト調合物と併用して用いられるNRTI、NNRTI、PIおよび他の薬剤の用量および投薬レジメンは、添付文書中のまたはプロトコールで説明した通りの認可された用量および投薬レジメンに鑑みて、患者の年齢、性別および状態ならびに治療される状態の重症度を考慮して、主治医により決定される。

【0168】

本発明のいくつかの実施形態では、本発明の調合物の目標は、感染または感染の伝播が遅くなる、予防されるまたは抑制されるように、HIV-1-RNAウイルス量を検出限界以下に低減することである。本発明と関連して「HIV-1-RNAの検出限界（detectable limit）」は、定量的、多サイクル逆転写酵素PCR方法論によって測定された患者の血漿のml当たりのHIV-1-RNAが約200コピー未満～約500コピー未満であることを意味する。HIV-1-RNAは、好ましくは、本発明においてAmplacor-1 モニター1.5（Roche Diagnostics社から入手可能）の方法論またはNucLisens HIV-1 QT-1の方法論によって測定される。

30

【0169】

いくつかの実施形態では、本発明の調合物は、HIVの性行為感染に対して保護するだけでなく、産道を通過中のベビーの感染を予防するために有用である。したがって、膣投与は、性交前、性交中、分娩の直前または分娩中に行うことができる。かかる局所剤形は、HIV感染した母親の新生児に適用するとき特に有用となり得る。

40

【0170】

したがって、本方法は、膣性交の結果としてのHIV感染を予防する、遅くするまたは抑制するための膣への局所適用を含むことができる。通常、局所適用は、膣性交の開始前に行い、適切には膣性交の開始前の0～60分、好ましくは0～5分に行われる。適切には、調合物は、膣全体に1種（または複数）のCCR5アンタゴニストが0.5mM～1M、好ましくは0.5mM～500mM、最も好ましくは25mM～50mMの局所濃度

50

になる量で適用される。より高濃度では、ウイルスのCCR5受容体への結合を妨げることにより優れた抗HIV効果をもたらす。

【0171】

さらに、女性のみがHIVに感染しているとき、疾患の性行為伝播を予防するために精子を死滅させる必要がない。調合物は任意の従来の方式で腔に適用することができる。組成物を腔に適用するための適当なデバイスは、参照により本明細書に組み込まれる、先に引用した米国特許第5,989,581号、ならびに米国特許第3,826,828号、第4,108,309号、第4,360,013号、および第4,589,880号に開示されている。

【0172】

他の実施形態では、本発明は、局所調合物の肛門への局所投与を含む。適切には、調合物は、1種（または複数）のCCR5アンタゴニストが0.5mM~1M、好ましくは0.5mM~500mM、最も好ましくは25mM~50mMの局所肛門濃度になる量で適用される。肛門に投与される組成物は、適切には、腔適用に関して前述したものなどの発泡体またはゲル剤などである。肛門適用の場合では、肛門全体に組成物を実質的に均等に分布させるアプリケーターを用いることが好ましいこともある。例えば、適当なアプリケーターは、その長さに沿って規則的に分布させた孔を有する長さで、2.5~25cm、好ましくは5~10cmの管である。

【0173】

組成物が水溶性腔クリーム剤またはゲル剤であるとき、適当には0.1~4グラム、好ましくは約0.5~2グラムが適用される。組成物が腔スプレー発泡体であるとき、適当には0.1~2グラム、好ましくは約0.5~1グラムのスプレー発泡体が適用される。組成物が肛門クリーム剤またはゲル剤であるとき、適当には0.1~4グラム、好ましくは約0.5~2グラムのクリーム剤またはゲル剤が適用される。組成物が肛門スプレー発泡体であるとき、適当には0.1~2グラム、好ましくは約0.5~1グラムのスプレー発泡体が適用される。

【0174】

腔調合物として、有効成分は、殺精子薬と併せて用いることも、コンドーム、腔ダイヤフラム、スポンジまたは他の避妊具と共に使用することもできる。適当な殺精子薬の例には、ノニルフェノキシポリオキシエチレングリコール（ノンオキシノール9）、ベンゼトニウム塩化物、およびクロリンダノールが含まれる。適当には、組成物のpHは4.5~8.5である。腔組成物は、好ましくはpH4.5~6、最も好ましくは約5を有する。

【0175】

腔調合物にはまた、坐剤（例えば、ゲルで保護されたクリーム剤）、錠剤およびフィルムが含まれる。坐剤は、当技術分野で周知の方法を用いてアプリケーターで挿入することによって投与することができる。

【0176】

典型的な口腔調合物は、口腔を介して投与されるときに安全である成分を含む、クリーム剤、軟膏剤、ゲル剤、錠剤またはフィルムである。口腔調合物は、テイストマスキング剤または香味料を含むこともできる。

【0177】

本組成物は、経時放出組成物の形態となり得る。この実施形態では、CCR5受容体アンタゴニストは、前述の腔もしくは肛門濃度になる速度で活性化化合物を放出する組成物に組み込まれる。経時放出組成物は、Controlled Release of Pesticides and Pharmaceuticals、D. H. Lew編、Plenum Press、New York、1981年；および米国特許第5,185,155号；第5,248,700号；第4,011,312号；第3,887,699号；第5,143,731号；第3,640,741号；第4,895,724号；第4,795,642号；Bodmeierら、Journal of Pharmaceutical Sciences、78巻（1989年）；Amies、Journal o

10

20

30

40

50

f Pathology and Bacteriology、77巻(1959年)；およびPfisterら、Journal of Controlled Release、3巻、229～233頁(1986年)に開示されており、それらの開示すべてを参照により本明細書に組み込む。

【0178】

本発明のCCR5アンタゴニスト調合物は、例えば、1種または複数の他の抗ウイルス化合物などの、1種(または複数)の他の薬物を含む1種または複数の別々の調合物と併用して投与されるとき、合剤の個別の成分は、別々のもしくは組み合わせた医薬調合物で順次または同時の何れかで投与することができる。本明細書に記載したCCR5アンタゴニスト調合物を他の活性と併用して用いるとき、CCR5アンタゴニストおよび1種(または複数)の他の活性の用量は、CCR5アンタゴニストまたは他の活性を単独で用いるときと同一であっても異なってもよい。適当な用量は、当業者には容易に理解されよう。

10

【0179】

本組成物はまた、膣もしくは肛門性交などのいくつかのイベントに応答してCCR5受容体アンタゴニストを放出する形態となり得る。例えば、組成物は、性交の機械的な作用によって崩壊されるベシクルまたはリポソームにCCR5受容体アンタゴニストを含むことができる。リポソームを含む組成物は、参照により本明細書に組み込まれる、米国特許第5,231,112号およびLiposomes、27～51頁(1983年)のDemerおよびUster、「Liposome Preparation: Methods and Mechanisms」、; Sessaら、J. Biol. Chem.、245巻、3295～3300頁(1970年)；Journal of Pharmaceutics and Pharmacology、34巻、473～474頁(1982年)；およびPharmaceutical Sciences、D. D. BreimerおよびP. Speiser編、Elsevier、New York、345～358頁(1985年)のトピックに記載されている。

20

【0180】

本組成物は、膣リングデバイス、子宮内器具(IUD)、膣ダイヤフラム、膣スポンジ、ペッサリー、コンドームなどのような避妊具または避妊用品に関連し得ることが理解されるべきである。IUDまたは膣ダイヤフラムの場合では、経時放出組成物および／または機械的放出組成物が好ましい場合があり、一方、コンドームの場合では、機械的放出組成物が好ましい。

30

【0181】

CCR5アンタゴニストの緩徐放出のための適当な膣リング薬物送達系は、参照により本明細書に組み込まれる米国特許第5,989,581号に開示される。米国特許第5,989,581号に記載されている通り、膣リングは避妊のために2つの活性を送達する。開示された薬物送達系は、熱可塑性ポリマーコアに溶解した薬物およびこのコアを被覆する熱可塑性皮膚を含む、少なくとも1つのコンパートメントを含む。コアおよび皮膚用の好ましい熱可塑性ポリマーは、エチレンービニルアセテートコポリマーである。当業者によって理解されるように、本発明においては、開示された送達系は、HIVの感染または伝播を予防する、抑制するまたは遅くするのに有用な少なくとも1種のCCR5アンタゴニストを含む。いくつかの実施形態では、前記膣リングデバイスは1種または複数の追加の薬物、例えば、ステロイド系プロゲステゲン化合物および／またはステロイド系エストロゲン化合物などの避妊薬を含むこともできる。さらに別の実施形態では、CCR5アンタゴニストを含む膣リング系はまた、膣上皮によるHIVの感染または伝播の予防を増強するためにOvestin(商標)などの局所エストロールを含むこともそれと併用して用いることもできる。

40

【0182】

他の実施形態では、本発明は、HIV感染の予防もしくは遅延に有用である新規な用品を提供する。具体的には、本用品は、適当な体の部位にまたは適当な体腔に配置するとき

50

、CCR5受容体アンタゴニストを放出するものである。したがって、本用品は、上記の膣リングデバイスでもIUDでもよい。適当なIUDは、参照により本明細書に組み込まれる米国特許第3,888,975号および第4,283,325号に開示されている。

【0183】

本用品は、CCR5受容体アンタゴニストを含み、時間制御のやり方でそれを放出する膣内スポンジとなり得る。膣内スポンジは、参照により本明細書に組み込まれる米国特許第3,916,898号および第4,360,013号に開示されている。本用品はまた、CCR5受容体アンタゴニストを放出する膣ディスペンサーとなり得る。膣ディスペンサーは、参照により本明細書に組み込まれる米国特許第4,961,931号に開示されている。

10

【0184】

本用品は、CCR5受容体アンタゴニストでコーティングされているコンドームとなり得る。一実施形態では、コンドームは、CCR5受容体アンタゴニストを含む潤滑剤または浸透増強剤でコーティングされる。潤滑剤または浸透増強剤は、性交するとCCR5受容体アンタゴニストがリボソームから放出されるような、リボソームに被包されるCCR5受容体アンタゴニストを含むことができる。潤滑剤および浸透増強剤は、参照により本明細書に組み込まれる米国特許第4,537,776号；第4,552,872号；第4,557,934号；第4,130,667号；第3,989,816号；第4,017,641号；第4,954,487号；第5,208,031号；および第4,499,154号に記載されている。他の実施形態では、本発明の局所調合物は、コンドームの内側に、例えば、コンドームの先端の溜まりに含まれる。

20

【0185】

In vivoでの使用の場合には、本発明と関連するヒトに投与するCCR5受容体アンタゴニストの用量は、妥当な時間枠で個体における予防もしくは阻害反応に影響を与えるのに十分であるべきである。具体的な実施形態では、CCR5アンタゴニストの用量は、1日1～1000mgまたは適用につき1～1000mgの範囲になるべきである。in vivoにおける所望の抗ウイルス濃度（例えば、0.1～1000nM）を達成するために用いられる用量は、使用する個々のCCR5受容体アンタゴニストの効力によって決定される。

【実施例】

30

【0186】

調合物の実施例

（実施例1）

膣クリーム剤調合物を、以下の表1に挙げた成分を混合することによって調製する。それぞれの適用の場合には、クリーム剤1～4グラムを注射器などの適当なアプリーケーターで膣投与する。

【0187】

【表 1】

表1

成分	重量パーセント
化合物Va	10-40
セチルエステルワックス	1-15
セチルアルコール	2-5
白ろう	5-20
モノステアリン酸グリセリン	10-30
モノステアリン酸プロピレン グリコール	10-15
ステアリン酸メチル	5-90
ベンジルアルコール	3-10
ラウリル硫酸ナトリウム	0.5-2.5
グリセリン	5-30
鉱油	0.1-95

10

20

(実施例 2)

膾クリーム剤調合物を、以下の表 2 に挙げた成分を混合することによって調製する。それぞれの適用の場合には、クリーム剤 1 ～ 4 グラムを注射器などの適当なアプリケーションで膾投与する。

【 0 1 8 8 】

【表 2】

表2

成分	重量パーセント
化合物IIIa	10-40
エデト酸二ナトリウム	0.01-0.10
モノイソステアリン酸 グリセリン	0.5-10
メチルパラベン	0.18-0.20
鉱油	0.1-95
3-オレイン酸ポリグリセリン	2-3.5
プロピレングリコール	5-15
プロピルパラベン	0.02-0.10
コロイド状二酸化ケイ素	1-5
ソルビトール溶液	2-18
精製水	10-20
微結晶性ワックス	2-20

30

40

(実施例 3)

膾ゲル剤調合物を、以下の表 3 に挙げた成分を混合することによって調製する。それぞれの適用の場合には、ゲル剤 4 グラムを注射器などの適当なアプリケーションで膾投与する。

50

【0189】

【表3】

表3

成分	重量パーセント
任意の式I～XIのCCR5 アンタゴニスト	10-40
カルボマー934P	0.1-0.5
エデト酸二ナトリウム	0.01-0.10
メチルパラベン	0.18-0.20
プロピルパラベン	0.02-0.10
プロピレングリコール	5-15
水酸化ナトリウム	0.01-0.05

10

(実施例4)

直腸発泡体調合物を、以下の表4に挙げた成分、不活性噴射剤イソブテンおよびプロパンを混合することによって調製する。発泡体を直腸アプリケーターを有するエアゾール容器に供給する。それぞれの適用の場合には、発泡体900ミリグラムは、アプリケーター

20

【0190】

【表4】

表4

成分	重量パーセント
任意の式I～XIのCCR5 アンタゴニスト	10-40
プロピレングリコール	5-15
乳化ろう	10-15
ポリオキシエチレン-10- ステアリルエーテル	0.1-0.5
セチルアルコール	2-5
メチルパラベン	0.18-0.20
プロピルパラベン	0.02-0.10
トリエタノールアミン	2-4
精製水	10-30

30

(実施例5)

例示的なCCR5アンタゴニスト化合物の選択的抗ウイルス活性を、以下に修正された、その全体が参照により本明細書に組み込まれるFletcherら、2009年、Antimicrobiol Agents & Chemother. 53巻(2号): 487～495頁に記載されるTZM-bl (TZM-bi) 感染アッセイを用いて試験した。

【0191】

細胞およびウイルス培養。すべての「完全」培地に、別段の記載がない限り10%ウシ胎仔血清、ペニシリン(100U/ml)、ストレプトマイシン(100μg/ml)、およびL-グルタミン(2mM)を補充した。PM-1細胞(AIDS Reagent

40

50

Project、NIBSC、英国）およびMT-4細胞を、完全RPMI培地中で継続培養で増殖させた。TZM-bl細胞（NIH AIDS Research and Reference Reagent Program）を完全ダルベッコ変法イーグル培地で継続培養で増殖させ、細胞の継代のために1×トリプシン-EDTAで処理した。初代ヒトマクロファージを末梢血単核球から調製し精製し、20%ウシ胎仔血清を含む完全RPMI培地で培養した。

【0192】

HIV-1の野生型株で、CCR（R5）を利用するHIV-1の野生型株の両方、HIV-1の野生型株で、CCR5（R5）を利用する（HIV-1_{BAL}）およびCXCR4（X4）を利用する（HIV-1_{RF}およびHIV-1_{IIIB}）の両方を、フィトヘマグルチニン刺激末梢血単核球中またはPM-1細胞中で増殖させた。

10

【0193】

(i) TZM-blルシフェラーゼレポーターアッセイ。終夜培養したTZM-bl細胞（ 5×10^4 ／ウェル）をHIV-1_{BAL}またはHIV-1_{IIIB}への曝露前1時間化合物の希釈の範囲で処理した（1ml当たりの50%組織培養感染量〔TCID₅₀〕200）。24時間後、細胞を洗浄し溶解し、ルシフェラーゼ単位をルシフェラーゼアッセイキット（Stratagene、英国）を用いて決定した。

【0194】

化合物の毒性の決定。細胞（TZM-bl）の生存率および化合物による以下の処理を、MTT色素還元の原理によって決定した（Fletcherらで引用した参考文献を参照のこと）。すべてのデータを、未処理細胞の対照ウェルに比べて化合物で処理したウェルにおける生存率の百分率として示し、50%細胞毒性濃度（CC₅₀）を、細胞／組織生存率が薬物なしの対照の値を50%まで減少させた薬物の濃度として定義した。

20

【0195】

得られた結果を以下の表に示す。

【0196】

【表5】

表

化合物	HIV感染の抑制 (ルシフェラーゼレポーターを用いたTZM-bl細胞)		細胞毒性 CC50 (TZM-bl)
	IC50-RS	IC50-X4	
化合物5L 酒石酸塩	118.9 ± 92.4 nM (3)	ND	476 ± 117 uM (3)
化合物28A 塩酸塩	2.4 ± 1.7 nM (3)	**より高濃度は増強し得る (約62.6 μM)	73.5 ± 58.6 uM (5)
化合物23 二塩酸塩	53.6 ± 45.1 nM (5)	**より高濃度は増強し得る (約62.6 μM)	44.8 ± 11.5 uM (4)

30

データは、独立した実験(n=X)の平均値±Dを表し、それぞれの条件を3回試験した。

結果により、CCR5アンタゴニストの活性を確認する。

【0197】

腔デバイスを製造するのに有用な様々な溶媒の相溶性を評価するために化合物28A、23および5Lの初期の溶解性評価をした。得られた結果を以下の表に示す。

【0198】

40

【表 6】

表

#	溶媒	溶解性			備考
		化合物5L	化合物23	化合物28A	
1	DI H ₂ O	≥1.32	≥1.44	≥3.85	
2	pH4.4 クエン酸緩衝液	≥12.6	≥15.2	≥11.4	
3	pH7.5 リン酸緩衝液	~0.75	<0.24	<0.33	
5	PG(プロピレングリコール)	≥45 (4.2%)	≥56.2 (5.1%)	≥38.4 (3.6%)	1.038 g/cm ³
6	PEG 400	≥43.2(3.7%)	≥48.2 (4.1%)	≥39 (3.4%)	1.12 g/cm ³

10

全体的に、3つの化合物はすべて、クエン酸緩衝液中でpH 4.4で適正な溶解性を示し、プロピレングリコールおよびPEG 400に非常に優れた溶解性を示す。

【0199】

腔デバイスのいくつかの実施形態について、CCR5アンタゴニストの結晶形が好ましい可能性があると考えられる。溶液に基づく結晶の技法を使用し、化合物5Lの2つの無水結晶形を単離した。

20

【0200】

粉末X線回折(PXRD)、示差走査熱分析(DSC)、および熱重量分析(TGA)を含めた分析技法を用いて、非晶質物質のガラス転移温度、結晶質物質の融解温度、および熱分解の開始温度を含めたいくつかのCCR5アンタゴニストの固体状態の特性を特徴付けた。

【0201】

粉末X線回折(PXRD)を、30kVおよび15mAで銅K α 放射線を生成するように働くRigaku MiniFlexで実施した。スリット寸法は、発散に関する変数であり、散乱を4.2°に受光を0.3mmに設定した。データを、サンプル間隔0.02°および毎分2°の速度で2 θ で2°~35°まで収集した。物質を、分析用のアルミニウムもしくはケイ素バックグラウンドホルダーに置いた。

30

【0202】

熱重量分析(TGA)をTA Instruments社からのTGA Q500で実施した。典型的な実験は、白金製の皿の中で25°C~350°Cまでの窒素パージ下で毎分10°Cで物質を加熱するものである。データを、TA Instruments社からのUniversal Analysisソフトウェアプログラムを用いて分析した。

【0203】

示差走査熱分析(DSC)をTA Instruments社からのDSC Q100で実施した。物質の約1~2mgを、蓋に2個のピンホールを有するアルミニウム製の密封皿の中に置いた。サンプルを、窒素パージ下でTGA社によって定義された25°Cから分解開始付近の温度まで毎分10°Cの加熱速度で加熱した。データを、TA Instruments社からのUniversal Analysisソフトウェアプログラムを用いて分析した。

40

【0204】

ガラスバイアル中に物質約100mgを秤量し、続いて、溶媒1~2mLを加えることによって、化合物の結晶化を試みた。物質が完全に溶解した場合には、バイアルを1個の小さい孔を開けたアルミ箔で覆うことで1週間にわたって緩徐な溶媒の蒸発を可能にした。物質が完全に溶解しなかった場合には、攪拌子を加え、バイアルに蓋を被せ、懸濁液を10日間攪拌した。攪拌後、攪拌子を除去し、バイアルを遠心し、上澄みを捨てた。蒸発

50

により単離した固形物およびスラリー実験を P X R D によって結晶性について分析した。

【0205】

結果

結晶性。

【0206】

調べた化合物のうち、化合物 5 L のみがこれらの方法を用いて結晶化することができた。残りの化合物については、非晶質物質のみを各溶媒から回収した。使用した溶媒には、酢酸エチル、イソプロパノール、MTBE、アセトン、塩化メチレン、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、n-ヘプタン、水が含まれた。

【0207】

化合物 5 L の結晶質物質を、P X R D によって決定した各溶媒から回収した。2 つの結晶形（形態 1 および形態 2）を P X R D によって識別し、その後示差走査熱分析（D S C）によって識別した。以下の表に、化合物 5 L の結晶形スクリーニングの結果をまとめて示す。

【0208】

【表 7】

表
溶媒および化合物 5 L の結晶化の方法の要約

化合物 5 L		
溶媒	方法	結果
酢酸エチル	蒸発	形態 1
イソプロパノール	スラリー	形態 1
MTBE	スラリー	形態 2
アセトン	蒸発	形態 1 + 2
塩化メチレン	蒸発	形態 2
アセトニトリル	蒸発	形態 1
テトラヒドロフラン	蒸発	形態 1
n-ヘプタン	スラリー	形態 2
水	スラリー	形態 2

特徴付け

P X R D を用いて化合物 5 L（形態 1 および形態 2）の 2 つの結晶形を同定し、各形態のデータを図 1 に示す。示差走査熱分析（D S C）を用いて各形態の融点を特定し、アセトンなどの一部の場合では、物質は、P X R D パターンによって明らかのように両方の形態の混合物から構成されていた。これらの混合物の D S C による痕跡は、各形態の溶融に対応する 2 つの吸熱イベントを示している（データ未掲載）。2-プロパノールおよび M T B E の場合では、D S C による痕跡で唯一の融解吸熱（melting endotherm）の存在によって明らかのように純粋な形態 1 および 2 を回収した。各形態の D S C サーマグラムを図 2 に示す。D S C データの分析により、形態 1 は融点 168℃ および融解エンタルピー 99.7 J/g を有し、形態 2 は融点 152℃ および 72.0 J/g の融解エンタルピーを有することが示される。

【0209】

熱重量分析（T G A）を、サンプル中の熱安定性および任意の揮発性物質の存在を評価するために各形態で実施した（図 3）。熱分解の開始を、重量損失曲線の導関数を用いて推定し、それぞれ形態 1 が 276℃ および形態 2 が 270℃ として測定した。形態 1 の重量損失曲線は、約 165℃ で 0.4% の重量損失を示し、これは溶融すると遊離する結晶

に閉じ込められている残留溶媒による可能性が高い。形態 2 は、熱分解までの加熱において無視できる重量損失を示す。

【0210】

形態 1 および 2 の熱力学的安定性

形態 1 および 2 の相対的熱力学的安定性を評価するために、競合のスラリー実験を実施した。この実験では、入手した通りに、非晶質物質を 2-プロパノールを含む一方のバイアルおよび MTBE を含む別のバイアル中でスラリーにした。形態 1 および形態 2 の両方の種を両方のバイアルに加え、攪拌を 1 週間続けた。固形物質を各バイアルからろ過し、PXRD および DSC で分析した。両方のバイアルから回収した物質を PXRD および DSC によって純粋な形態 1 として同定し、したがって、形態 1 がより熱力学的に安定した形態であることが示された。この結果は、DSC データおよびより高い融解温度を有する形態がより高い融解熱を有する場合、それがより熱力学的に安定した形態であり、2 つの形態は単变的に関連していることを示す融解熱の法則と整合している。

【0211】

ガラス転移温度。ガラス転移温度 (T_g) を DSC を用いて測定した。典型的な実験では、非晶質物質を DSC の皿の中に置き、窒素パージ下で 200 °C まで加熱した後、0 °C に冷却し再び 200 °C まで加熱した。第 1 のサイクルは、任意の水また可塑化し得る揮発性物質を除去し、 T_g をその乾燥値から減じるのに役立つ。第 2 の加熱サイクルを用いて T_g を記録した。化合物 5 L について、結晶質物質を 200 °C まで加熱して融解し、次いで、0 °C に急冷し、非晶質物質を生成した後再び加熱し、化合物 5 L のガラス転移温度 (T_g) を測定し、これは 64 °C であった。

【0212】

本発明は、上記に記載の具体的な実施形態と関連して記載されているが、それらの多くの代替、修正形態および他の変形形態は、当業者には明らかである。すべてのかかる代替、修正形態および変形形態は、本発明の精神および範囲に属するものとする。

【図 1】

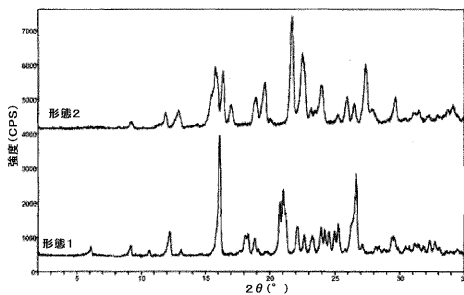


Fig. 1

【図 2】

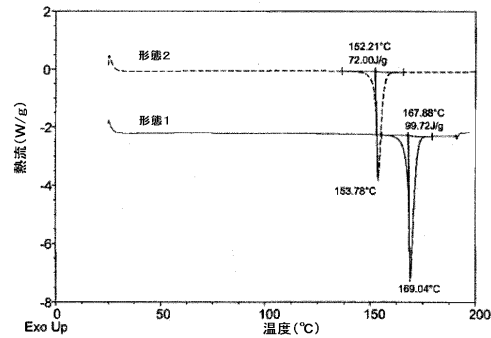


Fig 2

【図 3】

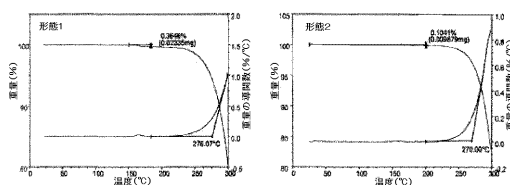


Fig 3

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2009/034990

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
INV. A61K9/00	A61K9/06	A61K9/12
A61K31/18	A61K31/44	A61K31/4425
A61K31/506	A61P31/18	A61K31/15
		A61K31/4545
		A61K31/497
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)		
A61K A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)		
EPO-Internal, WPI Data, EMBASE, BIOSIS		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	KETAS T J ET AL: "ENTRY INHIBITORS SCH-C, RANTES, AND T-20 BLOCK HIV TYPE 1 REPLICATION IN MULTIPLE CELL TYPES" AIDS RESEARCH AND HUMAN RETROVIRUSES, MARY ANN LIEBERT, US, vol. 19, no. 3, 1 January 2003 (2003-01-01), pages 177-186, XP008059886 ISSN: 0889-2229 abstract page 185, left-hand column, lines 30-55 ----- -/-	1-29
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document 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 "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
27 August 2009		11/09/2009
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Tullberg, Erik

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2009/034990

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2007/035515 A (UMD INC [US]) 29 March 2007 (2007-03-29) pages 39-43 table 4 page 50, lines 3-23 page 53, line 4 - page 68, line 21 claims 1-4, 7-23	1-29
Y	WO 01/90106 A (PFIZER LTD [GB]; PFIZER [US]; PERROS MANOUSSOS [GB]; PRICE DAVID ANTHO) 29 November 2001 (2001-11-29) page 20, line 1 - page 21, line 9 page 24, line 26 - page 25, line 4 page 25, line 20 - page 29, line 2	1-29
Y	US 2004/157854 A1 (MILLER MICHAEL W [US]) 12 August 2004 (2004-08-12) page 1, paragraph 2 claims 1-17	1-29
Y	WO 2006/074269 A (SCHERING CORP [US]; WU WENXUE [US]; TRAN LOC THANH [US]; D SA BOSCO [U]) 13 July 2006 (2006-07-13) page 1, line 1 - page 5, line 2	1-29
A	US 2005/276836 A1 (WILSON MICHELLE [US] ET AL) 15 December 2005 (2005-12-15) the whole document	1-29
A	WO 2007/033208 A (UNIV MARYLAND BIOTECH INST [US]; REDFIELD ROBERT [US]; HEREDIA ALONSO) 22 March 2007 (2007-03-22) page 2, lines 21-31 page 9, lines 10-29 page 13, line 21 - page 15, line 16	1-29
A	WO 2006/017044 A (GILEAD SCIENCES INC [US]; DAHL TERRENCE C [US]) 16 February 2006 (2006-02-16) the whole document	1-29
A	VEAZEY RONALD S ET AL: "Protection of macaques from vaginal SHIV challenge by vaginally delivered inhibitors of virus-cell fusion." NATURE 3 NOV 2005, vol. 438, no. 7064, 3 November 2005 (2005-11-03), pages 99-102, XP002542937 ISSN: 1476-4687 the whole document	1-29

-/-

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2009/034990

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	KLASSE PER JOHAN ET AL: "Which topical microbicides for blocking HIV-1 transmission will work in the real world?" PLOS MEDICINE, vol. 3, no. 9, September 2006 (2006-09), pages 1501-1507, XP002542938 ISSN: 1549-1277(print) 1549-1676(ele the whole document -----	1-29
A	US 6 387 930 B1 (BAROUDY BAHIGE M [US] ET AL) 14 May 2002 (2002-05-14) the whole document -----	1-29
A	US 6 391 865 B1 (BAROUDY BAHIGE M [US] ET AL) 21 May 2002 (2002-05-21) the whole document -----	1-29

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2009/034990

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2007035515	A	29-03-2007	AU 2006292507 A1	29-03-2007
			CA 2622746 A1	29-03-2007
			EP 1948103 A2	30-07-2008
			JP 2009508869 T	05-03-2009
WO 0190106	A	29-11-2001	AP 1965 A	30-04-2009
			AR 028622 A1	14-05-2003
			AR 060159 A2	28-05-2008
			AT 260914 T	15-03-2004
			AT 407134 T	15-09-2008
			AU 5248201 A	03-12-2001
			AU 2001252482 B2	19-01-2006
			BG 107140 A	30-05-2003
			BR 0110955 A	03-06-2003
			CA 2408909 A1	29-11-2001
			CN 1437599 A	20-08-2003
			CN 1680371 A	12-10-2005
			CZ 20023806 A3	14-01-2004
			DE 60102233 D1	08-04-2004
			DE 60102233 T2	27-01-2005
			DE 122008000011 I1	05-06-2008
			DK 1284974 T3	07-06-2004
			DK 1526134 T3	17-11-2008
			EE 200200656 A	15-06-2004
			EG 24137 A	06-08-2008
			EP 1284974 A2	26-02-2003
			EP 1526134 A2	27-04-2005
			EP 1990341 A1	12-11-2008
			ES 2215129 T3	01-10-2004
			ES 2311126 T3	01-02-2009
			HK 1054927 A1	23-02-2007
			HK 1078573 A1	02-05-2008
			HR 20020938 A2	28-02-2005
			HU 0302474 A2	28-11-2003
			IS 6565 A	24-09-2002
			JP 3693957 B2	14-09-2005
			JP 2003534343 T	18-11-2003
			JP 2005194283 A	21-07-2005
			KR 20050046743 A	18-05-2005
			LU 91417 A9	22-04-2008
			MA 26902 A1	20-12-2004
			MX PA02011631 A	27-03-2003
			NL 300338 I1	01-05-2008
			NO 20025227 A	31-10-2002
			NZ 521477 A	30-07-2004
			OA 12264 A	10-11-2003
			PA 8517101 A1	24-10-2002
			PL 359267 A1	23-08-2004
			PT 1284974 E	30-06-2004
			PT 1526134 E	28-10-2008
			SI 1284974 T1	31-08-2004
			SI 1526134 T1	31-12-2008
			SK 16432002 A3	08-01-2004
			TR 200400541 T4	21-04-2004
US 2004157854	A1	12-08-2004	US 2003008877 A1	09-01-2003
WO 2006074269	A	13-07-2006	AR 052865 A1	11-04-2007

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2009/034990

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date	
WO 2006074269	A	CA 2594109 A1 CN 101133048 A EP 1836190 A2 JP 2008526862 T ZA 200705514 A	13-07-2006 27-02-2008 26-09-2007 24-07-2008 25-09-2008	
US 2005276836	A1	15-12-2005	NONE	
WO 2007033208	A	22-03-2007	NONE	
WO 2006017044	A	16-02-2006	AR 050424 A1 AU 2005272032 A1 BR PI0513196 A CA 2570877 A1 CN 1984640 A EP 1773296 A2 HR 20070040 A2 IS 8584 A JP 2008505902 T KR 20070041537 A US 2008035155 A1 ZA 200700932 A	25-10-2006 16-02-2006 29-04-2008 16-02-2006 20-06-2007 18-04-2007 30-04-2007 21-12-2006 28-02-2008 18-04-2007 14-02-2008 30-07-2008
US 6387930	B1	14-05-2002	US 2003004185 A1 02-01-2003	
US 6391865	B1	21-05-2002	NONE	

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/506 (2006.01)	A 6 1 K 31/506	
A 6 1 K 47/44 (2006.01)	A 6 1 K 47/44	
A 6 1 K 47/30 (2006.01)	A 6 1 K 47/30	
A 6 1 K 47/32 (2006.01)	A 6 1 K 47/32	
A 6 1 K 47/10 (2006.01)	A 6 1 K 47/10	
A 6 1 K 47/20 (2006.01)	A 6 1 K 47/20	
A 6 1 K 47/08 (2006.01)	A 6 1 K 47/08	
A 6 1 K 47/18 (2006.01)	A 6 1 K 47/18	
A 6 1 K 47/38 (2006.01)	A 6 1 K 47/38	
A 6 1 K 47/28 (2006.01)	A 6 1 K 47/28	

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LS,MW,MZ,NA,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,SE,SI,S K,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,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,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,K E,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,PG,PH,PL ,PT,RO,RS,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,ZA,ZM,ZW

(72)発明者 ストリツキー, ジュリー エム.
アメリカ合衆国 ペンシルバニア 1 9 0 6 7, ヤードレー, ジュディス プレイス 1 5 0
6

(72)発明者 ガンディー, ラウル ラヤン
アメリカ合衆国 ニュージャージー 0 8 8 2 3, フランクリン パーク, ハドソン コート
2 2

F ターム(参考) 4C076 AA16 AA24 BB29 BB30 CC35 DD02 DD34 DD37F DD38F DD38R
DD38X DD39F DD39S DD41F DD43R DD44 DD46F DD51S DD62 DD70F
EE02 EE06 EE09F EE32F EE57F EE58 FF31 FF39
4C084 AA19 MA02 MA55 MA60 NA05 ZB332
4C086 AA01 AA02 AA03 BC21 BC42 GA07 GA08 MA01 MA03 MA04
MA05 MA13 MA17 MA27 MA28 MA55 MA60 NA14 ZC42