

(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2011-516610

(P2011-516610A)

(43) 公表日 平成23年5月26日 (2011.5.26)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C 0 7 D 285/24 (2006.01)	C 0 7 D 285/24 C S P	4 C 0 3 6
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 2 3	4 C 0 5 0
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	4 C 0 6 3
A 6 1 P 1/16 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1	4 C 0 6 5
A 6 1 P 31/14 (2006.01)	A 6 1 P 1/16	4 C 0 8 4
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 197 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2011-505149 (P2011-505149)	(71) 出願人	506125960
(86) (22) 出願日	平成21年4月14日 (2009.4.14)		インターミューン・インコーポレーテッド
(85) 翻訳文提出日	平成22年11月22日 (2010.11.22)		アメリカ合衆国・カリフォルニア・940
(86) 国際出願番号	PCT/US2009/040567		05・プリズベン・ベイショア・ブルヴ
(87) 国際公開番号	W02009/134616		アード・3280
(87) 国際公開日	平成21年11月5日 (2009.11.5)	(74) 代理人	100108453
(31) 優先権主張番号	61/045, 214		弁理士 村山 靖彦
(32) 優先日	平成20年4月15日 (2008.4.15)	(74) 代理人	100064908
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 志賀 正武
(31) 優先権主張番号	61/148, 337	(74) 代理人	100089037
(32) 優先日	平成21年1月29日 (2009.1.29)		弁理士 渡邊 隆
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100110364
(31) 優先権主張番号	61/109, 856		弁理士 実広 信哉
(32) 優先日	平成20年10月30日 (2008.10.30)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 C型肝炎ウイルス複製の新規な阻害剤

(57) 【要約】

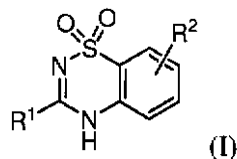
本実施形態は、一般式 I の化合物、ならびに対象化合物を含む医薬組成物を含む組成物を提供する。本実施形態は、C型肝炎ウイルス感染症の治療方法および肝線維症の治療方法を含む治療方法であって、それを必要とする個体に有効量の対象化合物または組成物を投与することを一般に含む方法をさらに提供する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式Iの構造を有する化合物または薬剤として許容されるその塩もしくはプロドラッグ

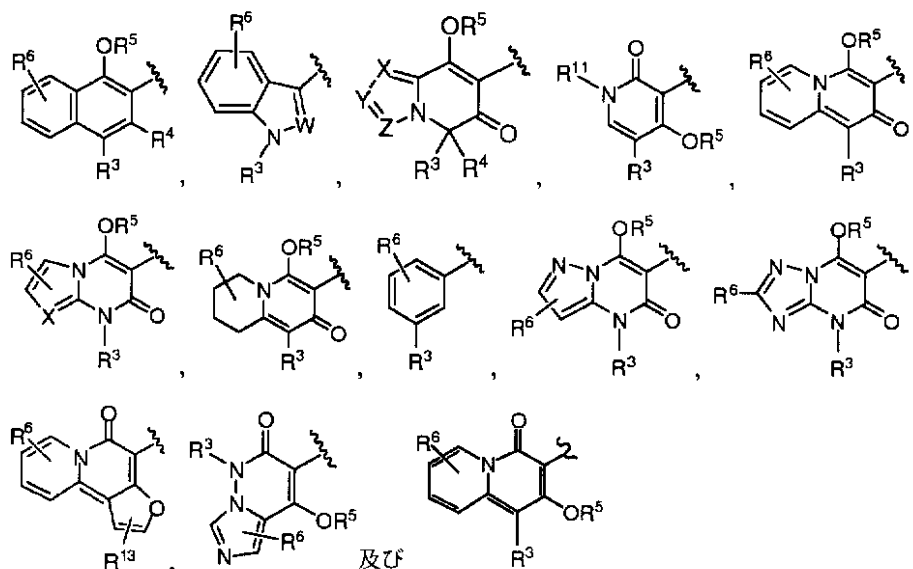
【化 1】



(式中、

R¹は、

【化 2】



からなる群から選択され、

式中、X、YおよびZはそれぞれNまたはCR⁷であり、各R⁷は、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、任意選択で置換されたアルキル、任意選択で置換されたアルコキシ、任意選択で置換されたシクロアルキル、任意選択で置換されたヘテロシクリル、任意選択で置換されたアリール、任意選択で置換されたヘテロアリールおよび任意選択で置換されたアミノからなる群から独立に選択され、

WはNまたはCR¹²であり、R¹²は、水素、ヒドロキシル、任意選択で置換されたアルキル、任意選択で置換されたアルコキシおよび任意選択で置換されたアミノからなる群から選択され、

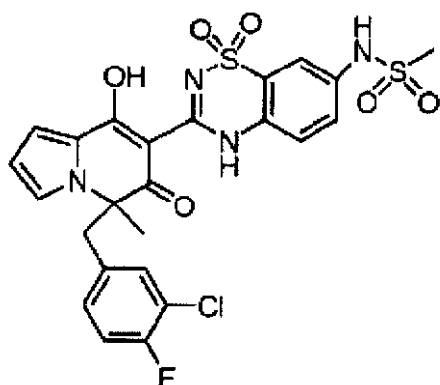
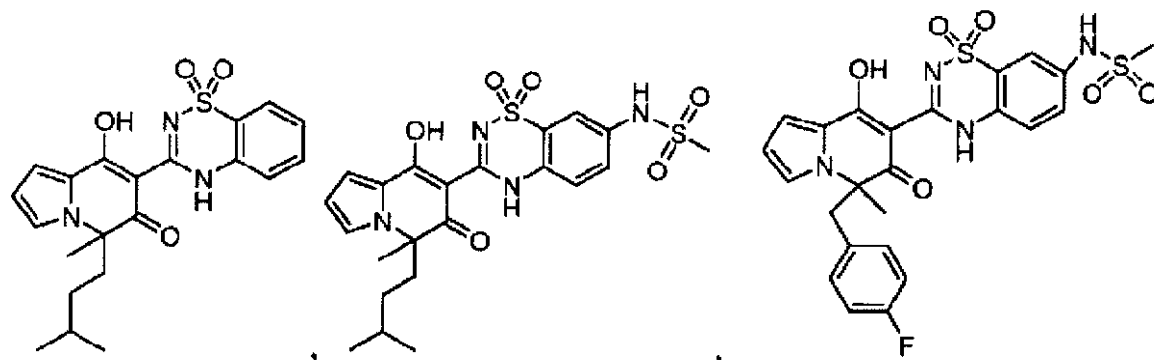
R²は0~4個存在し、各R²は、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、任意選択で置換されたアルキル、任意選択で置換されたアルコキシ、任意選択で置換されたシクロアルキル、任意選択で置換されたヘテロシクリル、任意選択で置換されたアリール、任意選択で置換されたヘテロアリール、任意選択で置換されたアミノおよび-NH(SO₂R⁸)からなる群から独立に選択され、各R⁸は、任意選択で置換されたアルキルおよび任意選択で置換されたシクロアルキルからなる群から独立に選択され、

R³は、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、任意選択で置換されたアルキル、任意選択で置換されたアルコキシ、任意選択で置換されたシクロアルキル、任意選択で置換されたヘテロシクリル、任意選択で置換されたアリール、任意選択で置換されたヘテロアリール、任意選択で置換されたアリールアルキル、任意選択で置換されたヘテロアリールアルキル、任意選択で置換されたアミノおよびハロアルキルからなる群から選択され、R⁴は、水素、ヒドロキシル、任意選択で置換されたアルキル、任意選択で置換されたアルコキシおよび任意選択で置換されたアミノからなる群から選択され、

R^5 は、水素および任意選択で置換されたアルキルからなる群から選択され、
 R^6 は0~4個存在し、各 R^6 は、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、任意選択で置換されたアルキル、任意選択で置換されたアルコキシ、任意選択で置換されたシクロアルキル、任意選択で置換されたヘテロシクリル、任意選択で置換されたアリール、任意選択で置換されたヘテロアリールおよび任意選択で置換されたアミノからなる群から独立に選択され、

R^{11} は、任意選択で置換されたアリール、任意選択で置換されたヘテロアリール、任意選択で置換されたアリシクリル、任意選択で置換されたヘテロシクリル、任意選択で置換されたアルキル、任意選択で置換されたアルケニル、任意選択で置換されたアルキニル、アルキル-CO-およびアルケニル-CO-からなる群から選択され、

R^{13} は、水素、ヒドロキシル、任意選択で置換されたアルキル、任意選択で置換されたアルコキシおよび任意選択で置換されたアミノからなる群から選択され、ただし、式Iは【化3】



であることはない)。

【請求項2】

X、YおよびZがCHである場合、 R^3 と R^4 はどちらも任意選択で置換されたアルキルであることはない、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

R^3 が $-NR^9R^{10}$ であり、 R^9 および R^{10} は、水素および任意選択で置換されたアルキルからなる群から独立に選択される、請求項1に記載の化合物。

【請求項4】

R^3 が、ハロゲン、任意選択で置換されたアリールアルキルおよび任意選択で置換されたアルキルからなる群から選択される、請求項1に記載の化合物。

【請求項5】

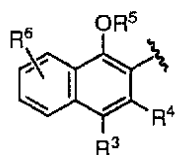
R^6 が存在しない、請求項1に記載の化合物。

【請求項6】

R^2 が存在しない、請求項1に記載の化合物。

【請求項7】

R¹が
【化 4】



である、請求項1に記載の化合物。

【請求項 8】

10

R²が存在しない、請求項7に記載の化合物。

【請求項 9】

R²が-NH(SO₂R⁸)であり、各R⁸は、任意選択で置換されたアルキルおよび任意選択で置換されたシクロアルキルからなる群から独立に選択される、請求項7に記載の化合物。

【請求項 10】

R⁸が任意選択で置換されたアルキルである、請求項9に記載の化合物。

【請求項 11】

R³が任意選択で置換されたアルキルである、請求項7から10のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 12】

20

R³がハロゲンである、請求項7から10のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 13】

R⁴がヒドロキシルである、請求項7から12のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 14】

R⁴が任意選択で置換されたアルコキシである、請求項7から12のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 15】

R⁵が水素である、請求項7から14のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 16】

R⁵が任意選択で置換されたアルキルである、請求項7から14のいずれか一項に記載の化合物。

30

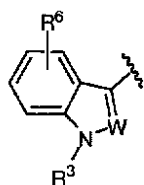
【請求項 17】

R⁶が存在しない、請求項7から16のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 18】

R¹が

【化 5】



40

である、請求項1に記載の化合物。

【請求項 19】

WがNである、請求項18に記載の化合物。

【請求項 20】

WがCR¹²であり、R¹²は、水素、ヒドロキシル、任意選択で置換されたアルキル、任意選択で置換されたアルコキシおよび任意選択で置換されたアミノからなる群から選択される、請求項18に記載の化合物。

【請求項 21】

50

R^{12} が水素である、請求項20に記載の化合物。

【請求項 2 2】

R^2 が存在しない、請求項18から21のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 2 3】

R^2 が $-\text{NH}(\text{SO}_2\text{R}^8)$ であり、各 R^8 は、任意選択で置換されたアルキルおよび任意選択で置換されたシクロアルキルからなる群から独立に選択される、請求項18から21のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 2 4】

R^8 が任意選択で置換されたアルキルである、請求項23に記載の化合物。

【請求項 2 5】

R^3 が任意選択で置換されたアルキルである、請求項18から24のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 2 6】

R^6 が存在しない、請求項18から25のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 2 7】

R^6 が1個存在し、各 R^6 は、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、任意選択で置換されたアルキル、任意選択で置換されたアルコキシ、任意選択で置換されたシクロアルキル、任意選択で置換されたヘテロシクリル、任意選択で置換されたアリール、任意選択で置換されたヘテロアリールおよび任意選択で置換されたアミノからなる群から独立に選択される、請求項18から25のいずれか一項に記載の化合物。

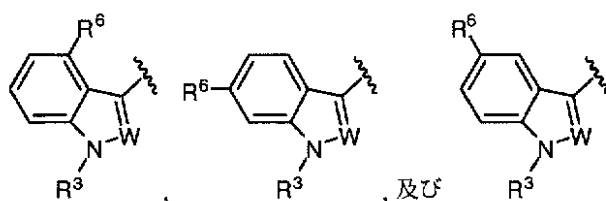
【請求項 2 8】

R^6 が、ハロゲン、ヒドロキシ、任意選択で置換されたアルキルおよび任意選択で置換されたアルコキシからなる群から独立に選択される、請求項27に記載の化合物。

【請求項 2 9】

R^1 が、

【化 6】



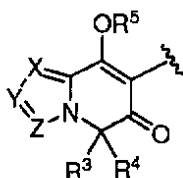
30

からなる群から選択される構造を有する、請求項27に記載の化合物。

【請求項 3 0】

R^1 が、

【化 7】



40

である、請求項1に記載の化合物。

【請求項 3 1】

X、YおよびZが CR^7 であり、各 R^7 は、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、任意選択で置換されたアルキル、任意選択で置換されたアルコキシ、任意選択で置換されたシクロアルキル、任意選択で置換されたヘテロシクリル、任意選択で置換されたアリール、任意選択で置換されたヘテロアリールおよび任意選択で置換されたアミノからなる群から独立に選択される、請求項30に記載の化合物。

50

【請求項 3 2】

XがNであり、YおよびZがCR⁷であり、各R⁷は、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、任意選択で置換されたアルキル、任意選択で置換されたアルコキシ、任意選択で置換されたシクロアルキル、任意選択で置換されたヘテロシクリル、任意選択で置換されたアリール、任意選択で置換されたヘテロアリールおよび任意選択で置換されたアミノからなる群から独立に選択される、請求項30に記載の化合物。

【請求項 3 3】

YがNであり、XおよびZがCR⁷であり、各R⁷は、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、任意選択で置換されたアルキル、任意選択で置換されたアルコキシ、任意選択で置換されたシクロアルキル、任意選択で置換されたヘテロシクリル、任意選択で置換されたアリール、任意選択で置換されたヘテロアリールおよび任意選択で置換されたアミノからなる群から独立に選択される、請求項30に記載の化合物。

10

【請求項 3 4】

ZがNであり、XおよびYがCR⁷であり、各R⁷は、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、任意選択で置換されたアルキル、任意選択で置換されたアルコキシ、任意選択で置換されたシクロアルキル、任意選択で置換されたヘテロシクリル、任意選択で置換されたアリール、任意選択で置換されたヘテロアリールおよび任意選択で置換されたアミノからなる群から独立に選択される、請求項30に記載の化合物。

【請求項 3 5】

XおよびZがNであり、YがCR⁷であり、各R⁷は、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、任意選択で置換されたアルキル、任意選択で置換されたアルコキシ、任意選択で置換されたシクロアルキル、任意選択で置換されたヘテロシクリル、任意選択で置換されたアリール、任意選択で置換されたヘテロアリールおよび任意選択で置換されたアミノからなる群から独立に選択される、請求項30に記載の化合物。

20

【請求項 3 6】

R⁷が水素である、請求項31から35のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 3 7】

R²が存在しない、請求項30から36のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 3 8】

R²が-NH(SO₂R⁸)であり、各R⁸は、任意選択で置換されたアルキルおよび任意選択で置換されたシクロアルキルからなる群から独立に選択される、請求項30から36のいずれか一項に記載の化合物。

30

【請求項 3 9】

R⁸が任意選択で置換されたアルキルである、請求項38に記載の化合物。

【請求項 4 0】

R³が任意選択で置換されたアルキルである、請求項30から39のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 4 1】

R⁴が任意選択で置換されたアルキルである、請求項30から40のいずれか一項に記載の化合物。

40

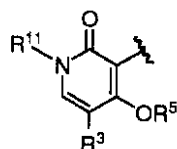
【請求項 4 2】

R⁵が水素である、請求項30から41のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 4 3】

R¹が

【化 8】



50

である、請求項1に記載の化合物。

【請求項44】

R^2 が $-\text{NH}(\text{SO}_2\text{R}^8)$ であり、各 R^8 は、任意選択で置換されたアルキルおよび任意選択で置換されたシクロアルキルからなる群から独立に選択される、請求項43に記載の化合物。

【請求項45】

R^8 が任意選択で置換されたアルキルである、請求項44に記載の化合物。

【請求項46】

R^3 が任意選択で置換されたアルキルである、請求項43から45のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項47】

R^5 が水素である、請求項43から46のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項48】

R^{11} が任意選択で置換されたヘテロアリールである、請求項43から47のいずれか一項に記載の化合物。

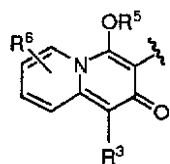
【請求項49】

前記ヘテロアリールがチアゾールである、請求項48に記載の化合物。

【請求項50】

R^1 が、

【化9】



である、請求項1に記載の化合物。

【請求項51】

R^2 が $-\text{NH}(\text{SO}_2\text{R}^8)$ であり、各 R^8 は、任意選択で置換されたアルキルおよび任意選択で置換されたシクロアルキルからなる群から独立に選択される、請求項50に記載の化合物。

【請求項52】

R^8 が任意選択で置換されたアルキルである、請求項51に記載の化合物。

【請求項53】

R^8 が任意選択で置換されたシクロアルキルである、請求項51に記載の化合物。

【請求項54】

R^3 が任意選択で置換されたアルキルである、請求項50から53のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項55】

前記任意選択で置換されたアルキルが $\text{C}_3 \sim \text{C}_6$ シクロアルキルで置換されている、請求項54に記載の化合物。

【請求項56】

R^3 が任意選択で置換されたアリールアルキルである、請求項50から53のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項57】

前記任意選択で置換されたアリールアルキルが、ハロゲン、スルホニル、アルコキシ、モノ- $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキルアミノおよびジ- $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキルアミノからなる群から選択される置換基で置換されている、請求項56に記載の化合物。

【請求項58】

R^3 が任意選択で置換されたヘテロアリールアルキルである、請求項50から53のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項59】

前記任意選択で置換されたヘテロアリールアルキルが、任意選択で置換されたフリル、任意選択で置換されたチオフェンおよび任意選択で置換されたピロリルからなる群から選択される、請求項58に記載の化合物。

【請求項60】

R^5 が水素である、請求項50から59のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項61】

R^6 が存在しない、請求項50から60のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項62】

R^6 が1個存在し、各 R^6 は、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、任意選択で置換されたアルキル、任意選択で置換されたアルコキシ、任意選択で置換されたシクロアルキル、任意選択で置換されたヘテロシクリル、任意選択で置換されたアリール、任意選択で置換されたヘテロアリールおよび任意選択で置換されたアミノからなる群から独立に選択される、請求項50から61のいずれか一項に記載の化合物。

10

【請求項63】

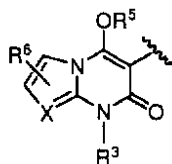
R^6 が1個存在し、各 R^6 は、ハロゲンおよび任意選択で置換されたアルキルからなる群から独立に選択される、請求項62に記載の化合物。

【請求項64】

R^1 が

【化10】

20



である、請求項1に記載の化合物。

【請求項65】

XがNである、請求項64に記載の化合物。

【請求項66】

R^2 が存在しない、請求項64から65のいずれか一項に記載の化合物。

30

【請求項67】

R^2 が $-NH(SO_2R^8)$ であり、各 R^8 は、任意選択で置換されたアルキルおよび任意選択で置換されたシクロアルキルからなる群から独立に選択される、請求項64から65のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項68】

R^8 が任意選択で置換されたアルキルである、請求項67に記載の化合物。

【請求項69】

R^3 が任意選択で置換されたアルキルである、請求項64から68のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項70】

40

R^5 が水素である、請求項64から69のいずれか一項に記載の化合物。

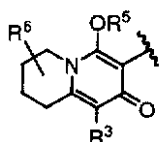
【請求項71】

R^6 が存在しない、請求項64から70のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項72】

R^1 が

【化 1 1】



である、請求項1に記載の化合物。

【請求項 7 3】

R^2 が $-\text{NH}(\text{SO}_2\text{R}^8)$ であり、各 R^8 は、任意選択で置換されたアルキルおよび任意選択で置換されたシクロアルキルからなる群から独立に選択される、請求項72に記載の化合物。

10

【請求項 7 4】

R^8 が任意選択で置換されたアルキルである、請求項73に記載の化合物。

【請求項 7 5】

R^3 が任意選択で置換されたアルキルである、請求項72から74のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 7 6】

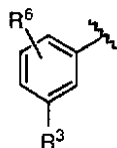
R^5 が水素である、請求項72から75のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 7 7】

R^1 が

【化 1 2】

20



である、請求項1に記載の化合物。

【請求項 7 8】

R^2 が $-\text{NH}(\text{SO}_2\text{R}^8)$ であり、各 R^8 は、任意選択で置換されたアルキルおよび任意選択で置換されたシクロアルキルからなる群から独立に選択される、請求項77に記載の化合物。

30

【請求項 7 9】

R^8 が任意選択で置換されたアルキルである、請求項78に記載の化合物。

【請求項 8 0】

R^3 がハロアルキルである、請求項77から79のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 8 1】

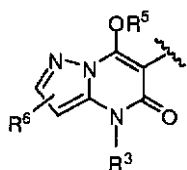
R^6 が存在しない、請求項77から80のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 8 2】

R^1 が

【化 1 3】

40



である、請求項1に記載の化合物。

【請求項 8 3】

R^2 が $-\text{NH}(\text{SO}_2\text{R}^8)$ であり、各 R^8 は、任意選択で置換されたアルキルおよび任意選択で置換されたシクロアルキルからなる群から独立に選択される、請求項82に記載の化合物。

【請求項 8 4】

50

R⁸が任意選択で置換されたアルキルである、請求項83に記載の化合物。

【請求項 8 5】

R³が任意選択で置換されたアルキルである、請求項82から84のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 8 6】

R³が任意選択で置換されたアリールアルキルである、請求項82から84のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 8 7】

前記任意選択で置換されたアリールアルキルが、ハロゲン、スルホニル、アルコキシ、モノ-(C₁~C₆)アルキルアミノおよびジ-(C₁~C₆)アルキルアミノからなる群から選択される置換基で置換されている、請求項86に記載の化合物。

10

【請求項 8 8】

前記任意選択で置換されたアリールアルキルがハロゲンで置換されている、請求項86に記載の化合物。

【請求項 8 9】

R⁵が水素である、請求項82から88のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 9 0】

R⁶が存在しない、請求項82から89のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 9 1】

R⁶が1個存在し、各R⁶は、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、任意選択で置換されたアルキル、任意選択で置換されたアルコキシ、任意選択で置換されたシクロアルキル、任意選択で置換されたヘテロシクリル、任意選択で置換されたアリール、任意選択で置換されたヘテロアリールおよび任意選択で置換されたアミノからなる群から独立に選択される、請求項82から89のいずれか一項に記載の化合物。

20

【請求項 9 2】

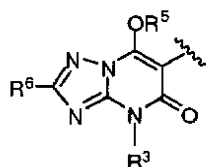
R⁶が、任意選択で置換されたアルキルまたは任意選択で置換されたシクロアルキルである、請求項91に記載の化合物。

【請求項 9 3】

R¹が

【化 1 4】

30



である、請求項1に記載の化合物。

【請求項 9 4】

R²が-NH(SO₂R⁸)であり、各R⁸は、任意選択で置換されたアルキルおよび任意選択で置換されたシクロアルキルからなる群から独立に選択される、請求項93に記載の化合物。

【請求項 9 5】

40

R⁸が任意選択で置換されたアルキルである、請求項94に記載の化合物。

【請求項 9 6】

R³が任意選択で置換されたアルキルである、請求項93から95のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 9 7】

R⁵が水素である、請求項93から96のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 9 8】

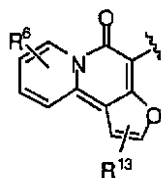
R⁶が存在しない、請求項93から97のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 9 9】

R¹が

50

【化 1 5】



である、請求項1に記載の化合物。

【請求項 1 0 0】

10

R^2 が $-\text{NH}(\text{SO}_2\text{R}^8)$ であり、各 R^8 は、任意選択で置換されたアルキルおよび任意選択で置換されたシクロアルキルからなる群から独立に選択される、請求項99に記載の化合物。

【請求項 1 0 1】

R^8 が任意選択で置換されたアルキルである、請求項100に記載の化合物。

【請求項 1 0 2】

R^6 が存在しない、請求項99から101のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 1 0 3】

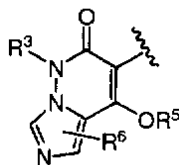
R^{13} が任意選択で置換されたアルキルである、請求項99から102のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 1 0 4】

20

R^1 が

【化 1 6】



である、請求項1に記載の化合物。

【請求項 1 0 5】

30

R^2 が $-\text{NH}(\text{SO}_2\text{R}^8)$ であり、各 R^8 は、任意選択で置換されたアルキルおよび任意選択で置換されたシクロアルキルからなる群から独立に選択される、請求項104に記載の化合物。

【請求項 1 0 6】

R^8 が任意選択で置換されたアルキルである、請求項105に記載の化合物。

【請求項 1 0 7】

R^3 が任意選択で置換されたアルキルである、請求項104から106のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 1 0 8】

R^5 が水素である、請求項104から107のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 1 0 9】

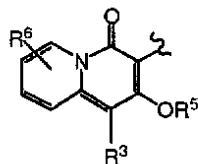
40

R^6 が存在しない、請求項104から108のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 1 1 0】

R^1 が

【化 1 7】



50

である、請求項1に記載の化合物。

【請求項 1 1 1】

R^2 が $-NH(SO_2R^8)$ であり、各 R^8 は、任意選択で置換されたアルキルおよび任意選択で置換されたシクロアルキルからなる群から独立に選択される、請求項110に記載の化合物。

【請求項 1 1 2】

R^8 が任意選択で置換されたアルキルである、請求項111に記載の化合物。

【請求項 1 1 3】

R^3 が任意選択で置換されたアルキルである、請求項110から112のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 1 1 4】

前記任意選択で置換されたアルキルが $C_3 \sim 6$ シクロアルキルで置換されている、請求項113に記載の化合物。

【請求項 1 1 5】

R^5 が水素である、請求項110から114のいずれか一項に記載の化合物。

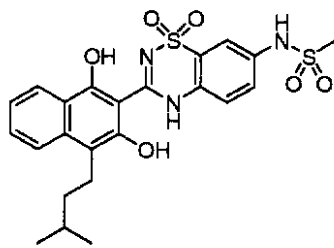
【請求項 1 1 6】

R^6 が存在しない、請求項110から115のいずれか一項に記載の化合物。

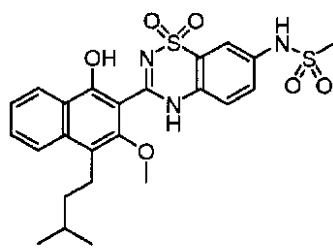
【請求項 1 1 7】

以下の

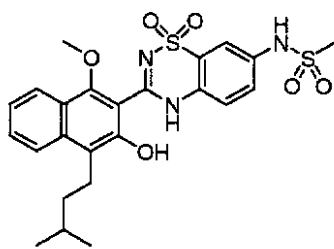
【化 1 8】



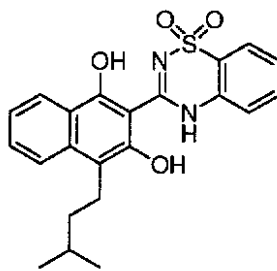
(101),



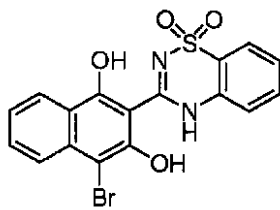
(102),



(103),



(104), 及び



(105)

からなる群から選択される構造の1つを有する、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 1 1 8】

以下の

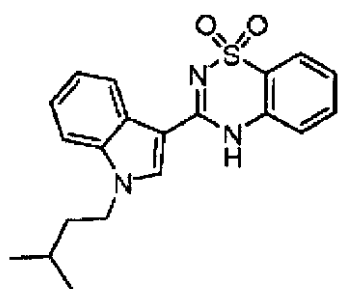
10

20

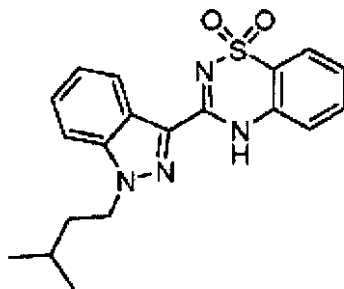
30

40

【化 1 9】

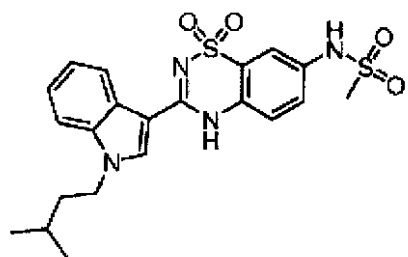


(201),

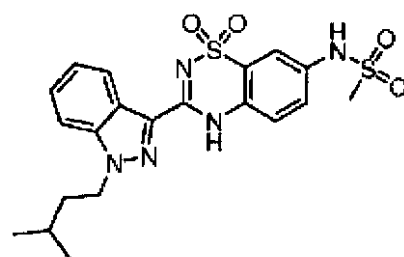


(202),

10

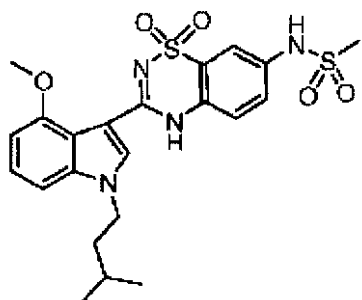


(203),

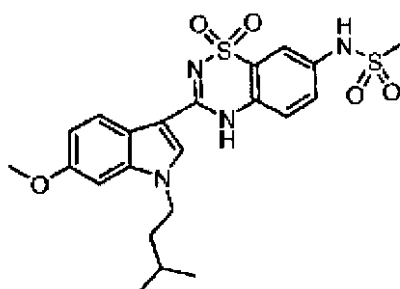


(204),

20

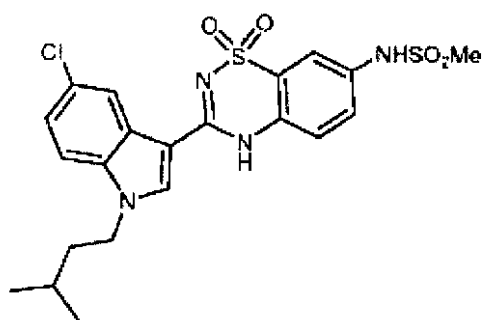


(205),



(206), 及び

30



(207)

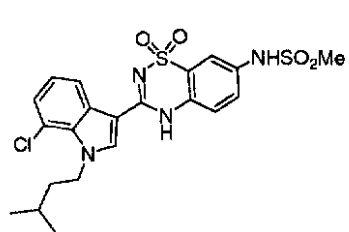
からなる群から選択される構造の1つを有する、請求項1に記載の化合物。

【請求項 1 1 9】

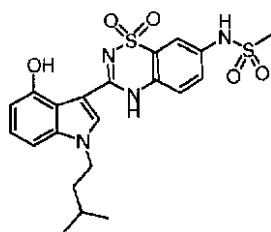
以下の

40

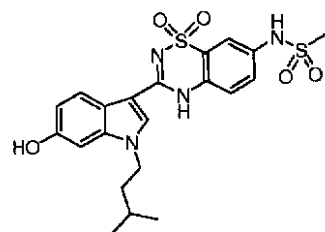
【化 2 0】



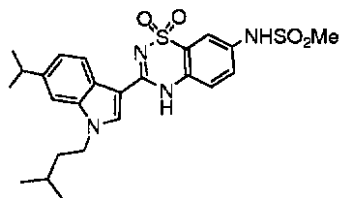
(208),



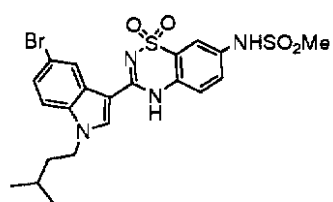
(209),



(210),



(211), 及び



(212)

10

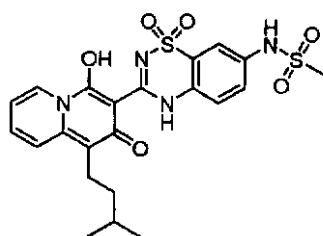
20

からなる群から選択される構造の1つを有する、請求項1に記載の化合物。

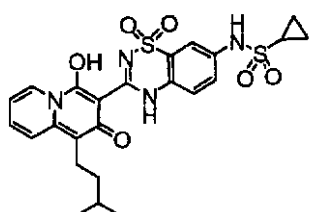
【請求項 1 2 0】

以下の

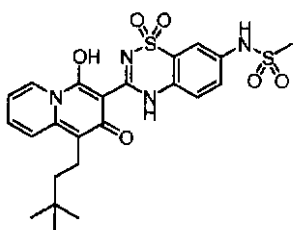
【化 2 1】



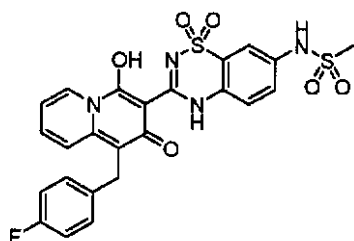
(225),



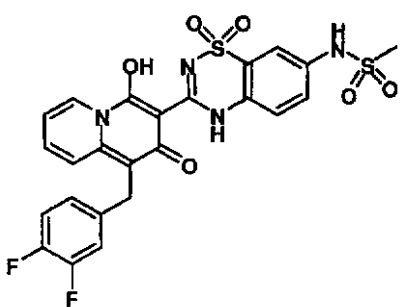
(226),



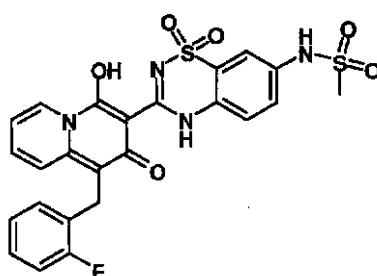
(227),



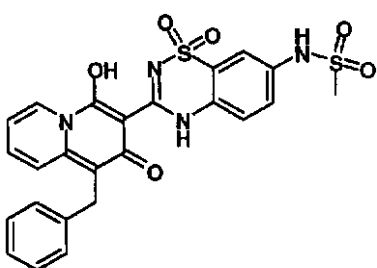
(228),



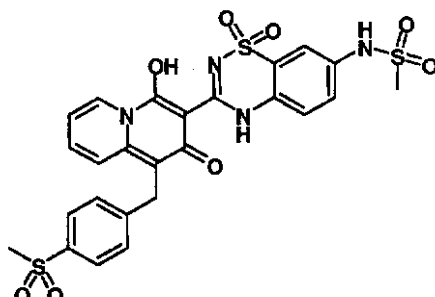
(236),



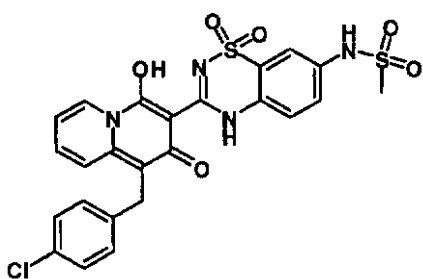
(237),



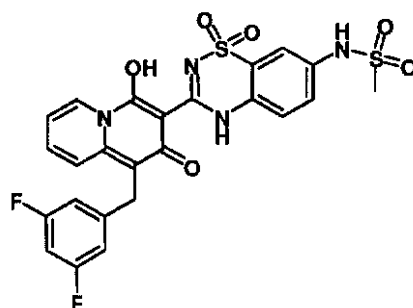
(238),



(239),



(240),



(241),

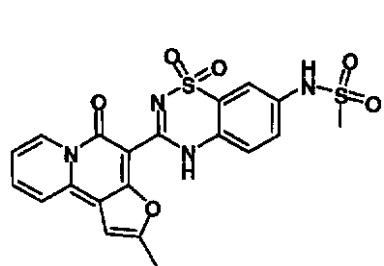
10

20

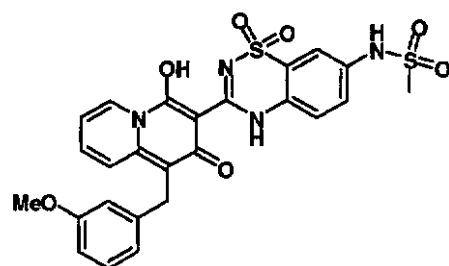
30

40

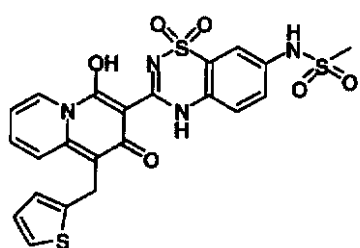
【化 2 1 A】



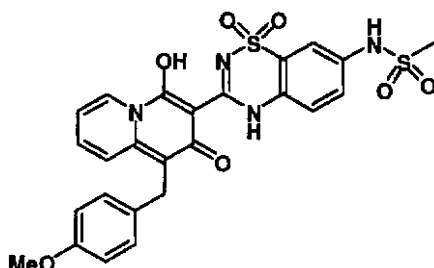
(242),



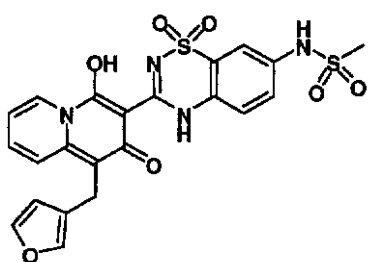
(243),



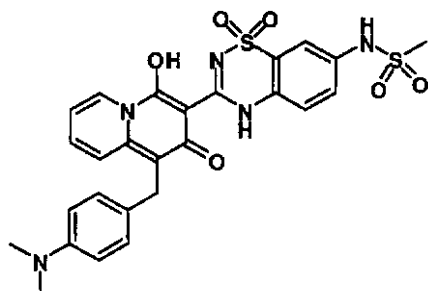
(244),



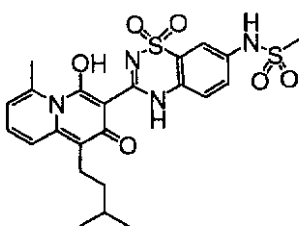
(245),



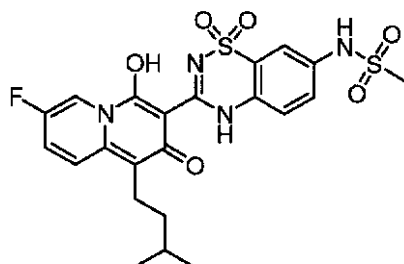
(246),



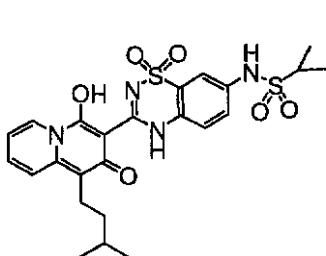
(247),



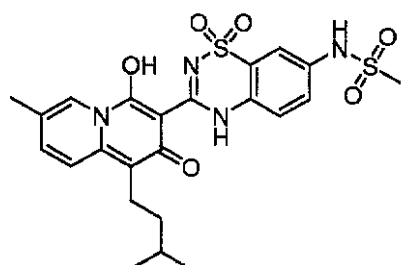
(249),



(250),

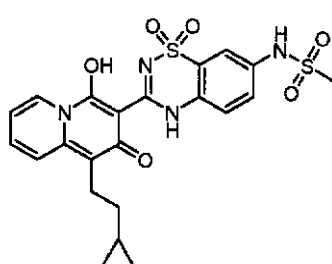


(251),

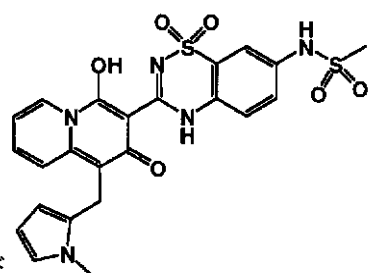


(252),

【化 2 1 B】



(253) 及び



(255).

10

20

30

40

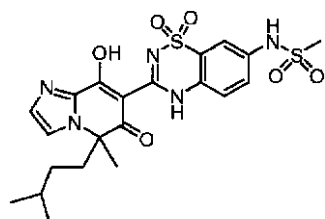
50

からなる群から選択される構造の1つを有する、請求項1に記載の化合物。

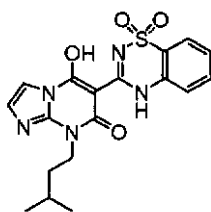
【請求項121】

以下の

【化22】

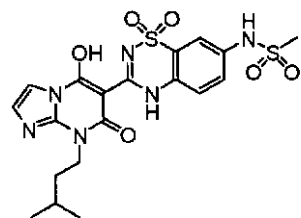


(215),

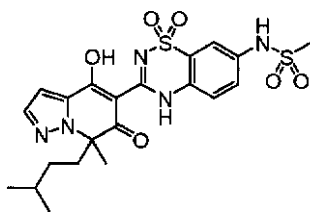


(221),

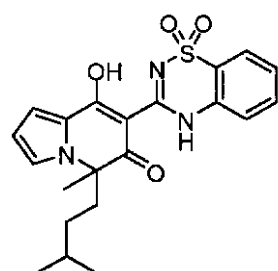
10



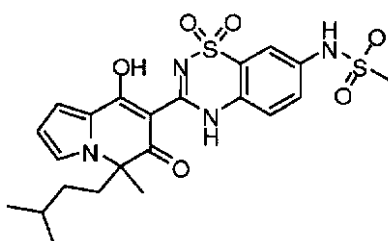
(222),



(223),

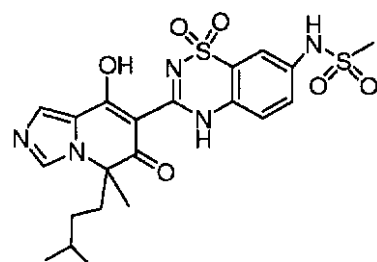


(213),

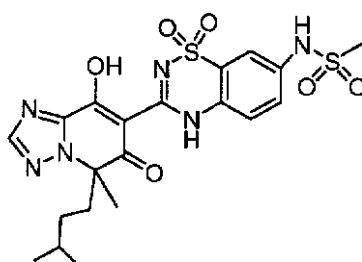


(214),

20



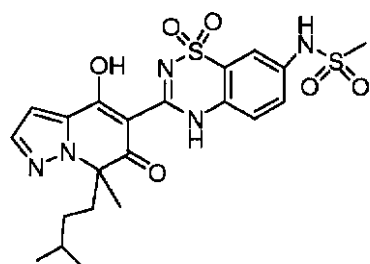
(216),



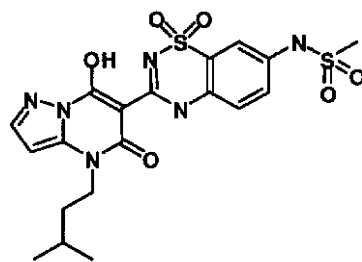
(217),

30

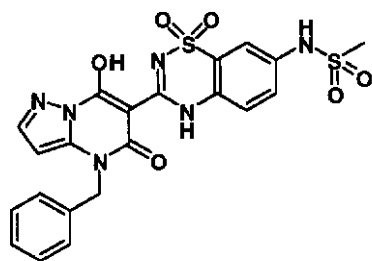
【化 2 2 A】



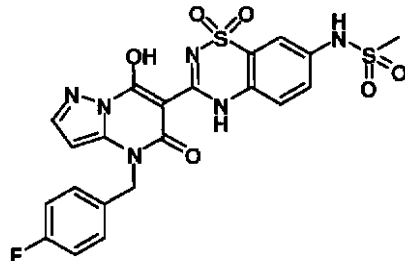
(218),



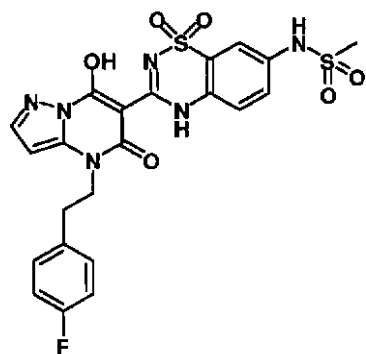
(229),



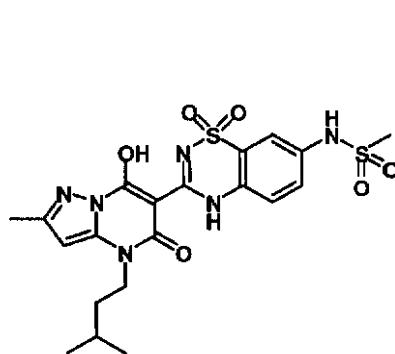
(230),



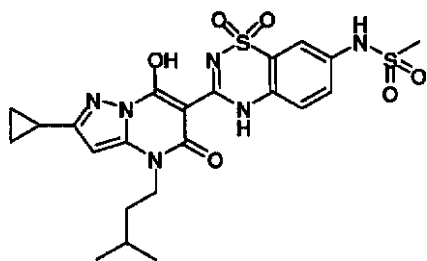
(231),



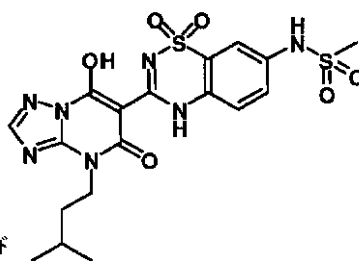
(232),



(233),



(234), 及び



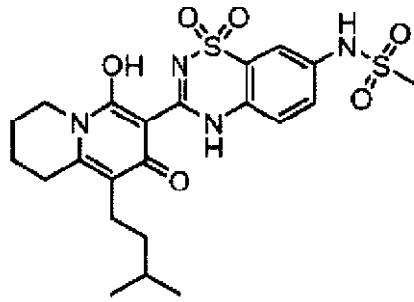
(235).

からなる群から選択される構造の1つを有する、請求項1に記載の化合物。

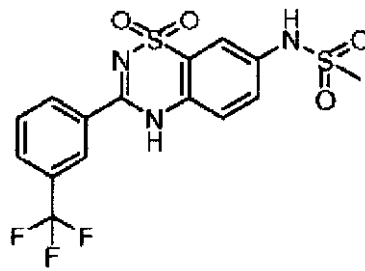
【請求項122】

以下の

【化 2 3】

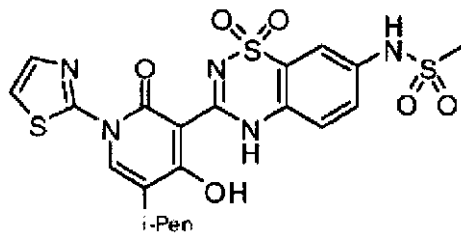


(220),

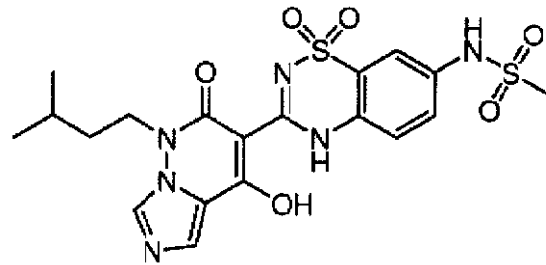


(224),

10

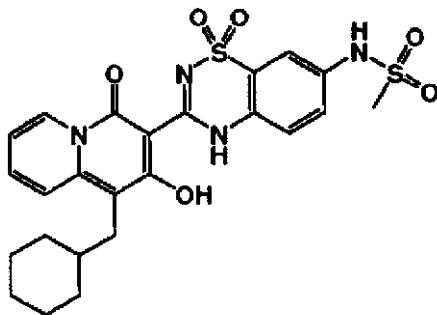


(219),



(248) 及び

20



(254).

からなる群から選択される構造の1つを有する、請求項1に記載の化合物。

【請求項123】

30

薬剤として許容される賦形剤および請求項1から122のいずれか一項に記載の1つまたは複数の化合物を含む医薬組成物。

【請求項124】

NS5Bポリメラーゼを、請求項1から122のいずれか一項に記載の化合物または請求項123に記載の組成物と接触させることを含むNS5Bポリメラーゼ活性の阻害方法。

【請求項125】

前記接触をインビボで実施する、請求項124に記載の方法。

【請求項126】

C型肝炎感染症に罹患した対象を特定する段階と、前記化合物を前記対象に、前記感染症を治療するのに有効な量で投与する段階とをさらに含む、請求項125に記載の方法。

40

【請求項127】

個体に有効量のヌクレオシド類似体を投与する段階をさらに含む、請求項126に記載の方法。

【請求項128】

前記ヌクレオシド類似体が、リバビリン、レボビリン、ビラミジン、L-ヌクレオシドおよびイサトリビンから選択される、請求項127に記載の方法。

【請求項129】

有効量のヒト免疫不全ウイルス1型プロテアーゼ阻害剤を個体に投与する段階をさらに含む、請求項126に記載の方法。

【請求項130】

50

前記プロテアーゼ阻害剤がリトナビルである、請求項129に記載の方法。

【請求項131】

有効量のNS3プロテアーゼ阻害剤を個体に投与する段階をさらに含む、請求項126に記載の方法。

【請求項132】

有効量のインターフェロン- γ (IFN- γ)を個体に投与する段階をさらに含む、請求項126に記載の方法。

【請求項133】

前記IFN- γ を約10 μ g～約300 μ gの量で皮下投与する、請求項132に記載の方法。

【請求項134】

有効量のインターフェロン- α (IFN- α)を個体に投与する段階をさらに含む、請求項126に記載の方法。

【請求項135】

前記IFN- α が、8日間～14日間ごとの投与間隔で投与されるモノPEG化コンセンサスIFN- α である、請求項134に記載の方法。

【請求項136】

前記IFN- α が、7日間に1回の投与間隔で投与されるモノPEG化コンセンサスIFN- α である、請求項134に記載の方法。

【請求項137】

前記IFN- α がINFERGENコンセンサスIFN- α である、請求項134に記載の方法。

【請求項138】

3'-アジドチミジン、2',3'-ジデオキシイノシン、2',3'-ジデオキシシチジン、2',3'-ジデオキシデオキシチミジン、コンビビル、アバカビル、アデホビルジピボキシル(adeфовir dipoxil)、シドホビルおよびイノシンーリン酸デヒドロゲナーゼ阻害剤から選択される有効量の薬剤を投与する段階をさらに含む、請求項126に記載の方法。

【請求項139】

持続性ウイルス応答が達成される、請求項126に記載の方法。

【請求項140】

前記接触をエキスピボで実施する、請求項124に記載の方法。

【請求項141】

個体の肝線維症を治療する方法であって、前記個体に有効量の請求項1から122のいずれか一項に記載の化合物または請求項123に記載の組成物を投与する段階を含む方法。

【請求項142】

個体に有効量のヌクレオシド類似体を投与する段階をさらに含む、請求項141に記載の方法。

【請求項143】

前記ヌクレオシド類似体が、リバビリン、レボビリン、ビラミジン、L-ヌクレオシドおよびイサトリビンから選択される、請求項142に記載の方法。

【請求項144】

有効量のヒト免疫不全ウイルス1型プロテアーゼ阻害剤を個体に投与する段階をさらに含む、請求項141に記載の方法。

【請求項145】

前記プロテアーゼ阻害剤がリトナビルである、請求項144に記載の方法。

【請求項146】

有効量のNS3プロテアーゼ阻害剤を個体に投与する段階をさらに含む、請求項141に記載の方法。

【請求項147】

有効量のインターフェロン- γ (IFN- γ)を個体に投与する段階をさらに含む、請求項141に記載の方法。

【請求項148】

10

20

30

40

50

前記IFN- γ を約10 μ g～約300 μ gの量で皮下投与する、請求項147に記載の方法。

【請求項149】

有効量のインターフェロン- α (IFN- α)を個体に投与する段階をさらに含む、請求項141に記載の方法。

【請求項150】

前記IFN- α が、8日間～14日間ごとの投与間隔で投与されるモノPEG化コンセンサスIFN- α である、請求項149に記載の方法。

【請求項151】

前記IFN- α が、7日間に1回の投与間隔で投与されるモノPEG化コンセンサスIFN- α である、請求項149に記載の方法。

【請求項152】

前記IFN- α がINFERGENコンセンサスIFN- α である、請求項149に記載の方法。

【請求項153】

3'-アジドチミジン、2',3'-ジデオキシイノシン、2',3'-ジデオキシシチジン、2',3'-ジデヒドロ-2',3'-ジデオキシチミジン、コンビビル、アバカビル、アデフォビルジピボキシル、シドホビルおよびイノシンーリン酸デヒドロゲナーゼ阻害剤から選択される有効量の薬剤を投与する段階をさらに含む、請求項141に記載の方法。

【請求項154】

C型肝炎ウイルス感染症を有する個体の肝機能を高める方法であって、有効量の請求項1から122のいずれか一項に記載の化合物または請求項123に記載の組成物を個体に投与する段階を含む方法。

【請求項155】

個体に有効量のヌクレオシド類似体を投与する段階をさらに含む、請求項154に記載の方法。

【請求項156】

前記ヌクレオシド類似体が、リバビリン、レボビリン、ビラミジン、L-ヌクレオシドおよびイサトリビンから選択される、請求項155に記載の方法。

【請求項157】

有効量のヒト免疫不全ウイルス1型プロテアーゼ阻害剤を個体に投与する段階をさらに含む、請求項154に記載の方法。

【請求項158】

前記プロテアーゼ阻害剤がリトナビルである、請求項157に記載の方法。

【請求項159】

有効量のNS3プロテアーゼ阻害剤を個体に投与する段階をさらに含む、請求項154に記載の方法。

【請求項160】

有効量のインターフェロン- γ (IFN- γ)を個体に投与する段階をさらに含む、請求項154に記載の方法。

【請求項161】

前記IFN- γ を約10 μ g～約300 μ gの量で皮下投与する、請求項160に記載の方法。

【請求項162】

有効量のインターフェロン- α (IFN- α)を個体に投与する段階をさらに含む、請求項154に記載の方法。

【請求項163】

前記IFN- α が、8日間～14日間ごとの投与間隔で投与されるモノPEG化コンセンサスIFN- α である、請求項162に記載の方法。

【請求項164】

前記IFN- α が、7日間に1回の投与間隔で投与されるモノPEG化コンセンサスIFN- α である、請求項162に記載の方法。

【請求項165】

10

20

30

40

50

前記IFN- α がINFERGENコンセンサスIFN- α である、請求項162に記載の方法。

【請求項166】

3'-アジドチミジン、2',3'-ジデオキシイノシン、2',3'-ジデオキシシチジン、2',3'-ジデヒドロ-2',3'-ジデオキシチミジン、コンビビル、アバカビル、アデフォビルジピボキシル、シドホビルおよびイノシンーリン酸デヒドロゲナーゼ阻害剤から選択される有効量の薬剤を投与する段階をさらに含む、請求項154に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

(関連出願)

本出願は、2008年4月15日出願の米国仮出願番号第61/045219号、2008年4月15日出願の米国仮出願番号第61/045214号、2008年10月30日出願の米国仮出願番号第61/109856号、2008年11月25日出願の米国仮出願番号第61/117916号、および2009年1月29日出願の米国仮出願番号第61/148337号に関する利益を請求するものである。このすべての出願の全体を参照により本明細書に組み込む。

【0002】

本出願は、C型肝炎ウイルス(HCV)感染症を治療するための化合物、その合成方法、組成物および方法に関する。

【背景技術】

【0003】

C型肝炎ウイルス(HCV)感染症は、米国における最も一般的な血液による慢性的感染症である。新たな感染の数は減少しているが、慢性感染症による負担は相当なものであり、疾病対策センター(Centers for Disease Control)によれば、米国における感染者数は3.9百万人(1.8%)と推定されている。慢性肝臓疾患は、米国内での成人における主な死亡原因の第10位にあり、年間約25,000人の死者数があり、全死者数の約1%を占めている。研究によれば、慢性肝臓疾患の40%はHCV関連のものであり、結果的に毎年8,000~10,000人の死者数となっていると報告されている。HCV関連の末期肝臓疾患は、成人における肝臓移植のための最も多く見られる適応症である。

【0004】

C型慢性肝炎の抗ウイルス療法は過去十年にわたって急速に進歩しており、治療効能における相当な改善が見られている。それでもなお、ペグ化IFN- α に加えてリバビリンを用いた併用療法であっても、患者の40%~50%について治療は失敗している、すなわち、応答がないかまたは再発している。こうした患者に対して現在、効果的な代替治療法が見当たらない。特に、肝生検で進行した線維症または肝硬変に罹患している患者は、腹水症、黄疸、静脈瘤出血、脳障害および進行性の肝不全を含む進行した肝臓疾患の合併症を発現する著しいリスク、ならびに著しく高い肝細胞癌のリスクを有している。

【0005】

慢性C型肝炎の有病率が高いことは、米国における慢性肝臓疾患の将来の負担のために、公衆衛生が重要であることを示している。国民健康栄養調査(National Health and Nutrition Examination Survey)(NHANES III)から得られるデータによれば、1960年代後半から1980年代前半に発生した新規なHCV感染症の割合が、特に20歳~40歳において、大幅に増大していることが示されている。20年以上の長年にわたるHCV感染症を有する患者の数は、1990年から2015年の間に、750,000人から3百万人超へと4倍超になる可能性があることと推定されている。30年または40年間感染している人の割合の増加はさらに大きくなるであろう。HCV関連慢性肝臓疾患のリスクは、感染期間と関係しており、20年を超えて感染している患者について肝硬変のリスクが次第に増大するので、それは、1965年から1985年の間に感染した患者の肝硬変関連疾病率および死亡率の大幅な増大をもたらすことになる。

【0006】

HCVは、フラビウイルス科(Flaviviridae family)の中の包膜プラス鎖RNAウイルスであ

10

20

30

40

50

る。一本鎖HCV RNAゲノムは長さが約9500ヌクレオチドであり、約3000のアミノ酸からなる単一の大きなポリタンパク質をコードする、単一のオープンリーディングフレーム(ORF)を有する。感染細胞において、このポリタンパク質は、細胞およびウイルスのプロテアーゼによって複数の部位で切断されて、ウイルスの構造および非構造(NS)タンパク質を産生する。HCVの場合、成熟した非構造タンパク質(NS2、NS3、NS4、NS4A、NS4B、NS5AおよびNS5B)の生成は、2つのウイルスプロテアーゼによってもたらされる。第1のウイルスプロテアーゼは、ポリタンパク質のNS2-NS3接合点で切断する。第2のウイルスプロテアーゼは、NS3のN末端領域内に含まれるセリンプロテアーゼである(以下「NS3プロテアーゼ」と称する)。NS3プロテアーゼは、ポリタンパク質中のNS3の位置に対して下流の位置(すなわち、NS3のC末端とポリタンパク質のC末端との間に位置する部位)でのその後の切断イベントのすべてを媒介する。NS3プロテアーゼは、NS3-NS4切断部位でのシスと、残るNS4A-NS4B、NS4B-NS5AおよびNS5A-NS5B部位についてのトランスの両方において活性を示す。NS4Aタンパク質は複数の機能を果たしており、NS3プロテアーゼに対して共同因子として作用し、NS3および他のウイルスレプリカーゼ成分の膜局在を助けている可能性があると考えられる。明らかに、NS3とNS4Aとの間での複合体の形成は、NS3媒介プロセシングイベントのために必要であり、かつ、NS3によって認識されるすべての部位におけるタンパク質分解効率を高める。NS3プロテアーゼは、ヌクレオシド三リン酸およびRNAヘリカーゼ活性も示す。

10

【0007】

NS5Bは、HCV RNAの複製に関わるRNA依存性RNAポリメラーゼである。NS5Bポリメラーゼの阻害には2つの主要な機序が存在する。第1の機序には、修飾ヌクレオチドとしてのNS5Bポリメラーゼによる基質として受け入れられ得るリン酸化ヌクレオシド阻害剤が関与する。新生RNA鎖中への修飾ヌクレオチドの取り込みは、RNAポリマー鎖の伸長を終結させることができる。これらの阻害剤は、プロドラッグとしてリン酸化されていない形態で一般に合成され、感染細胞の細胞質中の細胞キナーゼによって、活性な三リン酸の形態に転換される。第2の作用機序には、鎖延長反応に先行した段階でNS5Bポリメラーゼを阻害する非ヌクレオシド阻害剤が関与する。RNA依存性RNA-ポリメラーゼ表面上に、非ヌクレオシド阻害剤のいくつかの異なる結合部位が存在する。

20

【先行技術文献】

【特許文献】

30

【0008】

【特許文献1】米国仮出願番号第61/045219号

【特許文献2】米国仮出願番号第61/045214号

【特許文献3】米国仮出願番号第61/109856号

【特許文献4】米国仮出願番号第61/117916号

【特許文献5】米国仮出願番号第61/148337号

【特許文献6】米国特許第3547119号

【特許文献7】米国特許第4755173号

【特許文献8】米国特許第4531937号

【特許文献9】米国特許第4311137号

40

【特許文献10】米国特許第6017328号

【特許文献11】米国特許第4211771号

【特許文献12】米国特許第6277830号

【特許文献13】米国特許第5541206号

【特許文献14】米国特許第5635523号

【特許文献15】米国特許第5648497号

【特許文献16】米国特許第5846987号

【特許文献17】米国特許第6232333号

【特許文献18】米国特許公開番号2004/0110795

【特許文献19】米国特許第5310562号

50

【特許文献 20】 米国特許第5518729号

【特許文献 21】 米国特許第5716632号

【特許文献 22】 米国特許第6090822号

【非特許文献】

【0009】

【非特許文献 1】 Greene and Wuts Protective Groups in Organic Synthesis; John Wiley and Sons: New York、1999

【非特許文献 2】 A. Gennaro (2000) 「Remington: The Science and Practice of Pharmacy」、20th edition、Lippincott、Williams、& Wilkins

【非特許文献 3】 Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems (1999) H.C . Anselら編、第7版、Lippincott、Williams、& Wilkins 10

【非特許文献 4】 Handbook of Pharmaceutical Excipients (2000) A.H. Kibbeら編、第3版、Amer. Pharmaceutical Assoc

【非特許文献 5】 Brunt(2000) Hepatol. 31:241~246頁

【非特許文献 6】 METAVIR (1994) Hepatology 20:15~20頁

【非特許文献 7】 Knodell (1981) Hepatol. 1:431頁

【非特許文献 8】 Scheuer (1991) J. Hepatol. 13:372頁

【非特許文献 9】 Ishak(1995) J. Hepatol. 22:696~699頁

【非特許文献 10】 J.Heterocycl.Chem.、2003年、487

【発明の概要】 20

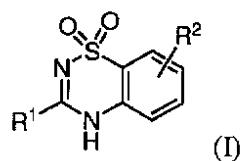
【課題を解決するための手段】

【0010】

本発明の実施形態は式Iの構造を有する化合物、または薬剤として許容されるその塩もしくはプロドラッグ

【0011】

【化1】



30

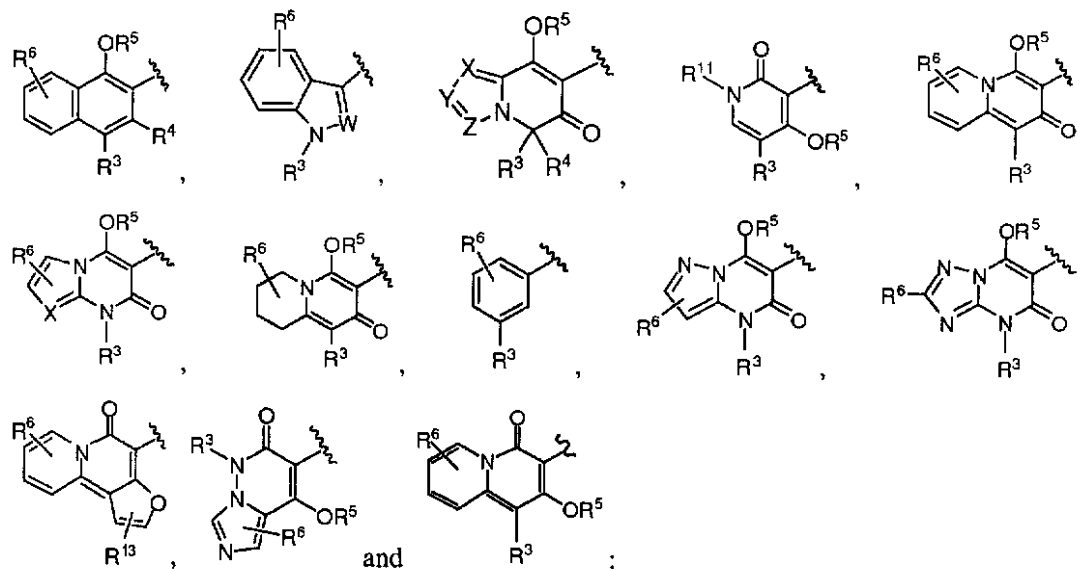
【0012】

(式中、

R¹は、

【0013】

【化 2】



10

【0014】

から選択され、

式中、X、YおよびZはそれぞれN(窒素)またはCR⁷であってよく、各R⁷は、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、任意選択で置換されたアルキル、任意選択で置換されたアルコキシ、任意選択で置換されたシクロアルキル、任意選択で置換されたヘテロシクリル、任意選択で置換されたアリール、任意選択で置換されたヘテロアリールおよび任意選択で置換されたアミノから独立に選択されてよく、WはNまたはCR¹²であってよく、R¹²は、水素、ヒドロキシル、任意選択で置換されたアルキル、任意選択で置換されたアルコキシおよび任意選択で置換されたアミノから選択されてよく、R²は0~4個存在していてよく、各R²は、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、任意選択で置換されたアルキル、任意選択で置換されたアルコキシ、任意選択で置換されたシクロアルキル、任意選択で置換されたヘテロシクリル、任意選択で置換されたアリール、任意選択で置換されたヘテロアリール、任意選択で置換されたアミノおよび-NH(SO₂R⁸)から独立に選択されてよく、各R⁸は、任意選択で置換されたアルキルおよび任意選択で置換されたシクロアルキルから独立に選択されてよく、R³は、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、任意選択で置換されたアルキル、任意選択で置換されたアルコキシ、任意選択で置換されたシクロアルキル、任意選択で置換されたヘテロシクリル、任意選択で置換されたアリール、任意選択で置換されたヘテロアリール、任意選択で置換されたアリールアルキルおよび任意選択で置換されたアミノから選択され、R⁴は、水素、ヒドロキシル、任意選択で置換されたアルキル、任意選択で置換されたアルコキシおよび任意選択で置換されたアミノから選択されてよく、R⁵は水素および任意選択で置換されたアルキルから選択されてよく、R⁶は0~4個存在していてよく、各R⁶は、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、任意選択で置換されたアルキル、任意選択で置換されたアルコキシ、任意選択で置換されたシクロアルキル、任意選択で置換されたヘテロシクリル、任意選択で置換されたアリール、任意選択で置換されたヘテロアリールおよび任意選択で置換されたアミノから独立に選択されてよく、R¹¹は、任意選択で置換されたアリール、任意選択で置換されたヘテロアリール、任意選択で置換されたアリシクリル(alicyclic)、任意選択で置換されたヘテロシクリル、任意選択で置換されたアルキル、任意選択で置換されたアルケニル、任意選択で置換されたアルキニル、アルキル-CO-およびアルケニル-CO-から選択されてよく、R¹³は、水素、ヒドロキシル、任意選択で置換されたアルキル、任意選択で置換されたアルコキシおよび任意選択で置換されたアミノから選択されてよく、ただし、式Iは

20

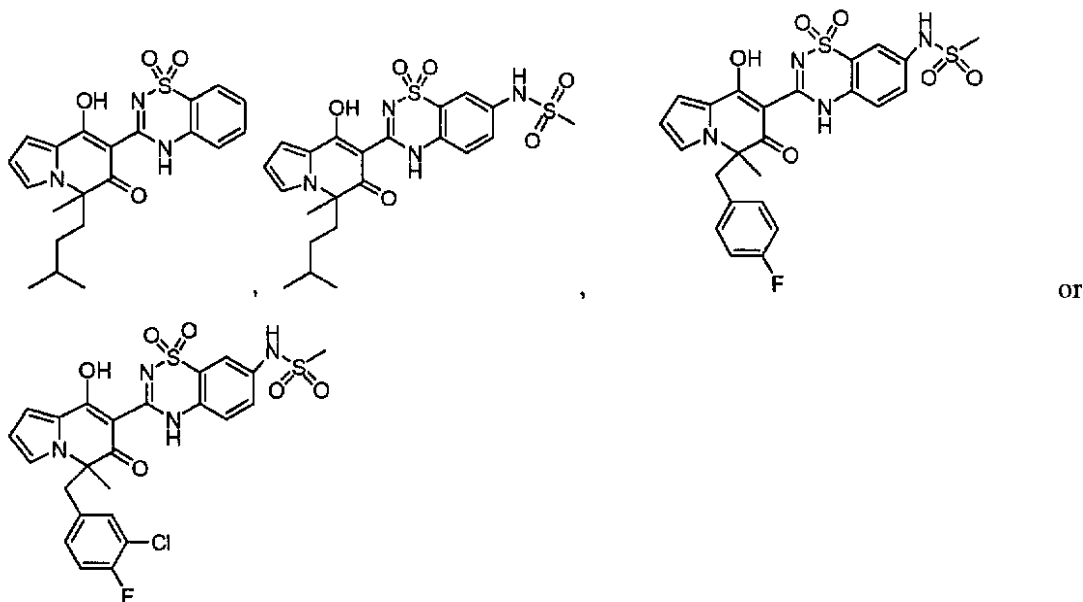
30

40

【0015】

50

【化 3】



【 0 0 1 6 】

であることはない)

を提供する。

【 0 0 1 7 】

本実施形態は、NS5Bポリメラーゼを本発明で開示する化合物と接触させることを含む、NS5Bポリメラーゼ活性を阻害する方法を提供する。

【 0 0 1 8 】

本実施形態は、NS5Bポリメラーゼを本発明で開示する化合物と接触させることを含むNS5Bポリメラーゼ活性を調節することによって肝炎を治療する方法を提供する。

【 0 0 1 9 】

好ましい実施形態は、a)好ましい化合物およびb)薬剤として許容される担体を含む医薬組成物を提供する。

【 0 0 2 0 】

好ましい実施形態は、個体のC型肝炎ウイルス感染症を治療する方法であって、好ましい化合物を含む有効量の組成物を個体に投与することを含む方法を提供する。

【 0 0 2 1 】

好ましい実施形態は、個体の肝臓線維症を治療する方法であって、有効量の好ましい化合物を含む組成物を個体に投与することを含む方法を提供する。

【 0 0 2 2 】

好ましい実施形態は、C型肝炎ウイルス感染症を有する個体の肝臓機能を増進させる方法であって、有効量の好ましい化合物を含む組成物を個体に投与することを含む方法を提供する。

【発明を実施するための形態】

【 0 0 2 3 】

定義

本明細書で用いる共通する基本的略語(organic abbreviation)を以下の通り定義する:

Ac アセチル

Ac₂O 無水酢酸

aq. 水性

Bn ベンジル

Bz ベンゾイル

BOCまたはBoc tert-ブトキシカルボニル

Bu	n-ブチル	
cat.	触媒(の)	
Cbz	カルボベンジルオキシ	
CDI	1,1'-カルボニルジイミダゾール	
Cy(c-C ₆ H ₁₁)	シクロヘキシル	
°C	摂氏での温度	
d	密度	
DBU	1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン	
DCE	1,2-ジクロロエタン	
DCM	ジクロロメタン	10
DIEA	ジイソプロピルエチルアミン	
DMA	ジメチルアセトアミド	
DMAP	N,N-ジメチルアミノピリジン	
DME	ジメトキシエタン	
DMF	N,N'-ジメチルホルムアミド	
DMSO	ジメチルスルホキシド	
Et	エチル	
EtOAc	酢酸エチル	
g	グラム	
h	時間	20
HATU	2-(1H-7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロ ニウムヘキサフルオロホスフェート	
HMPA	ヘキサメチルホスホラミド	
HPLC	高速液体クロマトグラフィー	
iPr	イソプロピル	
LCMS	液体クロマトグラフィー-質量分析	
LDA	リチウムジイソプロピルアミド	
mCPBA	メタ-クロロペルオキシ安息香酸	
min	分	
MeOH	メタノール	30
MeCN	アセトニトリル	
mL	ミリリットル	
MTBE	メチルtert-ブチルエーテル	
NBS	N-ブロモスクシンイミド	
NH ₄ OAc	酢酸アンモニウム	
PE:EA	石油エーテル:酢酸エチル	
PG	保護基	
Pd/C	活性炭担持パラジウム	
PPSE	ポリリン酸トリメチルシリルエステル	
ppt	沈殿物	40
RCM	閉環メタセシス	
rtまたはr.t.	室温	
sBuLi	sec-ブチルリチウム(sec-Butyllithium)	
TEA	トリエチルアミン	
TCDI	1,1'-チオカルボニルジイミダゾール	
Tert、t	第3級	
TFA	トリフルオロ酢酸(Trifluoroacetic acid)	
THF	テトラヒドロフラン	
TLC	薄層クロマトグラフィー	
TMEDA	テトラメチルエチレンジアミン	50

TMS トリメチルシリル
μL マイクロリットル

【0024】

本明細書で「肝臓線維症」と互換的に用いられる「肝線維症」という用語は、慢性肝炎感染症の関連で起こる可能性のある、肝臓における瘢痕組織の成長を指す。

【0025】

「個体」、「宿主」、「対象」および「患者」という用語は本明細書では互換的に用いられ、これらに限定されないが、サルおよびヒトを含む霊長類を含む哺乳動物を指す。

【0026】

本明細書で用いる「肝臓機能」という用語は、これらに限定されないが、血清タンパク質などのタンパク質(例えば、アルブミン、凝固因子、アルカリホスファターゼ、アミノトランスフェラーゼ(例えば、アラニントランスアミナーゼ、アスパラギン酸トランスアミナーゼ)、5'-ヌクレオシダーゼ、γ-グルタミニルペプチド転移酵素等)の合成、ビリルビンの合成、コレステロールの合成、および胆汁酸の合成を含む合成機能;これらに限定されないが、炭水化物代謝、アミノ酸およびアンモニア代謝、ホルモン代謝ならびに脂質代謝を含む肝臓代謝機能;外来薬物の解毒;内臓および門脈の血行動態を含む血行動態機能などの(これらに限定されないが)肝臓の通常の機能を指す。

【0027】

本明細書で用いる「持続的ウイルス応答」(SVR;「持続性応答」または「持続的応答」とも称する)という用語は、血清HCVタイターに関連する、HCV感染症のための治療レジメンに対する個体の応答を指す。一般に、「持続的ウイルス応答」は、治療停止に続いて、少なくとも約1カ月間、少なくとも約2カ月間、少なくとも約3カ月間、少なくとも約4カ月間、少なくとも約5カ月間または少なくとも約6カ月間、患者の血清中に検出可能なHCV RNAが存在しないこと(例えば、血清ミリリットル当たり約500未満、約200未満、または約100未満のゲノムコピー)を指す。

【0028】

本明細書で用いる「治療失敗患者」は一般に、HCVに対する従来の治療法への応答に失敗したHCV感染患者(「非応答患者」と称する)か、または当初は従来の治療法に応答したが、その治療応答が維持されなかったHCV感染患者(「再発患者」と称する)を指す。従来の治療法は一般に、IFN-α単剤療法またはIFN-α併用療法を用いた治療を含み、その併用療法は、IFN-αやリバビリンなどの抗ウイルス剤の投与を含むことができる。

【0029】

本明細書で用いる「治療(treatment)」、「治療する(treating)」などの用語は、所望の薬理学的および/または生理学的効果を得ることを指す。その効果は、疾患またはその症状を完全かまたは部分的に防止するという点で予防的であってよく、かつ/または、疾患および/またはその疾患に起因する悪影響を部分的または完全に治癒させるという点で治療的であってよい。本明細書で用いる「治療」は、哺乳動物、特にヒトの疾患のすべての治療を包含し、それには、(a)その疾患にかかりやすい状態ではあるが、まだそうとは診断されていない対象がその疾患にかかるのを阻止すること、(b)その疾患を阻止する、すなわちその進行を停止させること、(c)その疾患を軽減する、すなわちその疾患の後退をもたらすことが含まれる。

【0030】

「個体」、「宿主」、「対象」および「患者」という用語は本明細書では互換的に用いられ、これらに限定されないが、ネズミ科の動物、サル、ヒト、家畜用哺乳動物、スポーツ用哺乳動物および愛玩用哺乳動物を含む哺乳動物を指す。

【0031】

本明細書で用いる「I型インターフェロン受容体アゴニスト」という用語は、受容体と結合し、それを介して情報伝達を引き起こすヒトI型インターフェロン受容体の天然由来または非天然由来の任意のリガンドを指す。I型インターフェロン受容体アゴニストには、天然由来のインターフェロン、修飾されたインターフェロン、合成インターフェロン、

10

20

30

40

50

ペグ化インターフェロン、インターフェロンと異種タンパク質を含む融合タンパク質、組み換えられたインターフェロンを含むインターフェロン;インターフェロン受容体に対して特異的な抗体;非ペプチドの化学的アゴニスト(chemical agonist)などが含まれる。

【0032】

本明細書で用いる「II型インターフェロン受容体アゴニスト」という用語は、受容体と結合し、それを介して情報伝達を引き起こすヒトII型インターフェロン受容体の天然由来または非天然由来の任意のリガンドを指す。II型インターフェロン受容体アゴニストには、天然のヒトインターフェロン- γ 、遺伝子組み換えIFN- γ 種、グリコシル化IFN- γ 種、ペグ化IFN- γ 種、修飾または変形IFN- γ 種、IFN- γ 融合タンパク質、受容体に対して特異的な抗体アゴニスト、非ペプチドアゴニストなどが含まれる。

10

【0033】

本明細書で用いる「III型インターフェロン受容体アゴニスト」という用語は、受容体と結合し、それを介して情報伝達を引き起こすヒトIL-28受容体 α (「IL-28R」)の天然由来または非天然由来の任意のリガンドを指し、そのアミノ酸配列はSheppardら(以下)に記載されている。

【0034】

本明細書で用いる「インターフェロン受容体アゴニスト」という用語は、任意のI型インターフェロン受容体アゴニスト、II型インターフェロン受容体アゴニストまたはIII型インターフェロン受容体アゴニストを指す。

【0035】

本明細書で用いる「投薬イベント」という用語は、それを必要とする患者への抗ウイルス剤の投与を指し、そのイベントは、薬物分注装置からの抗ウイルス剤の1つまたは複数の放出を包含することができる。したがって、本明細書で用いる「投薬イベント」という用語は、これらに限定されないが、連続送達装置(例えば、ポンプまたは他の制御放出型注入システム)の設置;および単一の皮下注射に続く連続送達系の設置を含む。

20

【0036】

本明細書で用いる「連続送達」(例えば、「組織への物質の連続送達」の関連で)は、ある選択された期間にわたって所望量の物質を組織中へ送達させる仕方(そこでは、選択された期間の各1分間で各患者によっておおよそ同じ量の薬物が受け入れられる)での送達部位、例えば組織への薬物の移動を指すことを意味する。

30

【0037】

本明細書で用いる「制御放出」(例えば、「制御薬物放出」の関連で)は、使用環境によってほとんど影響を受けない、選択されるかまたは制御できる速度、間隔および/または量で物質(例えば、I型またはIII型インターフェロン受容体アゴニスト、例えばIFN- α)を放出することを包含することを意味する。したがって、「制御放出」は、必ずしもこれらに限定されないが、実質的に連続した送達、およびパターン化された送達(例えば、規則的または不規則な時間間隔で中断される、ある期間にわたる断続的な送達)を包含する。

【0038】

薬物送達の関連で用いられる「パターン化された(Patterned)」または「一時的」という用語は、予め選択された期間にわたる(例えば、例えばボラス注入法に伴う期間以外の)パターン、通常ほぼ規則的なパターンでの薬物の送達を意味する。「パターン化された」または「一時的」薬物送達は、漸増的、漸減的、実質一定またはパルス型の速度または速度範囲(例えば、単位時間当たりの薬物量、または単位時間の薬剤処方物の容積)での薬物の送達を包含することを意味し、連続的もしくはほぼ連続的、または長期的な送達をさらに包含する。

40

【0039】

「制御された薬物送達装置」という用語は、薬物またはそこに含まれる他の所望物質の放出(例えば、放出の速度、タイミング)が、その装置自体によって制御されるかもしくは決定され、かつ使用環境によってほとんど影響を受けないか、または使用環境内で再現性のある速度で放出する任意の装置を包含することを意味する。

50

【0040】

例えば「実質的に連続的な注入」または「実質的に連続的な送達」の関連で用いられる「実質的に連続的な」という用語は、薬物送達の予め選択された期間、実質的に途切れない仕方での薬物の送達を指すことを意味し、予め選択された期間の任意の8時間の間隔の間、患者が受け入れるその薬物の量は決してゼロにはならない。さらに、「実質的に連続的な」薬物送達は、薬物送達の予め選択された期間実質的に途切れない、実質的に一定の予め選択された速度または速度範囲(例えば、単位時間当たりの薬物量、または単位時間の薬剤処方物の容積)での薬物の送達も包含することができる。

【0041】

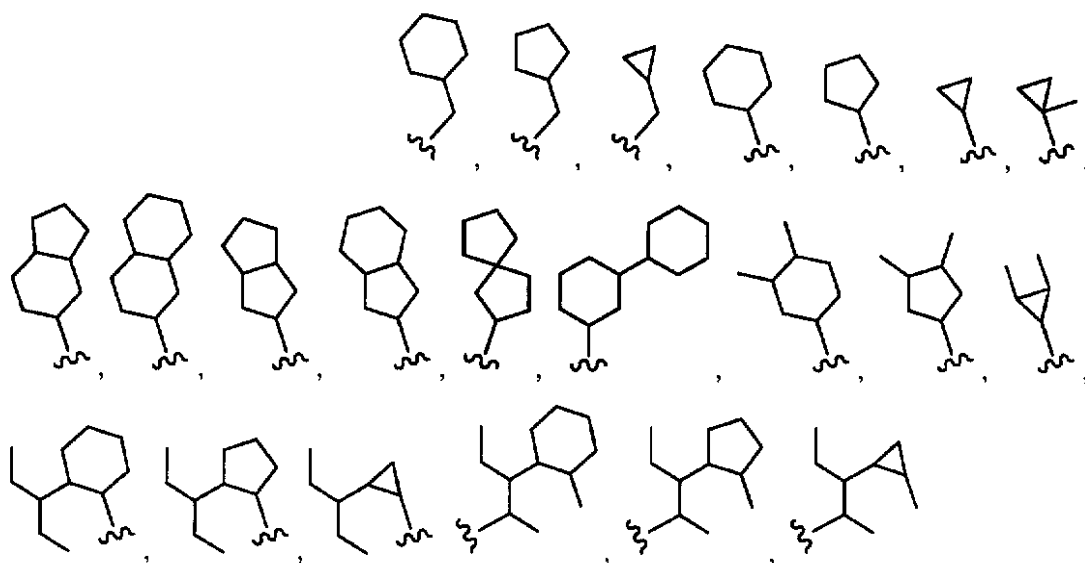
時間の関数として変化する生物学的パラメーターの関連で用いられる「実質的に定常的な状態」という用語は生物学的パラメーターがある時間的経過にわたってほぼ一定の値を示し、その結果、時間的経過の間の任意の8時間(AUC8時間)、時間の関数として生物学的パラメーター値によって規定される曲線下の面積が、時間的経過の間の8時間(AUC8時間平均)にわたる生物学的パラメーターの曲線下の平均面積のせいぜい約20%しか超えないかまたは約20%しか下まわらず、好ましくはせいぜい約15%しか超えないかまたは約15%しか下まわらず、より好ましくはせいぜい約10%しか超えないかまたは約10%しか下まわらないことを意味する。AUC8時間平均は、時間的経過全体(AUC合計)にわたる生物学的パラメーターの曲線下の面積を、時間的経過における8時間間隔の数(合計/3日間)で除した商、すなわち $q = (\text{AUC合計}) / (\text{合計/3日間})$ と定義される。例えば、薬物の血清濃度の関連では、時間的経過の間の任意の8時間(AUC8時間)にわたる薬物の血清濃度の曲線下の面積が、時間的経過の間の8時間(AUC8時間平均)にわたる薬物の血清濃度曲線下の平均面積のせいぜい約20%しか超えないかまたは約20%しか下まわらない、すなわち、AUC8時間が、時間的経過にわたる薬物の血清濃度についてのAUC8時間平均のせいぜい約20%しか超えないかまたは約20%しか下まわらない場合、時間的経過の間、薬物の血清濃度は実質的に定常的な状態に維持される。

【0042】

本明細書で使用する「アルキル」という用語は、これらに限定されないが、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、tert-ブチル、n-ヘキシル、

【0043】

【化4】



【0044】

などを含む完全に飽和した炭化水素の基を指す。例えば、本明細書で使用する「アルキル」という用語は、以下の一般式によって定義される完全に飽和した炭化水素の基を含む。すなわち：環状構造を含まない直鎖状または分岐状の完全に飽和した炭化水素についての一般式は C_nH_{2n+2} であり；1つの環を含む完全に飽和した炭化水素についての一般式は C_nH_{2n}

であり;2つの環を含む完全に飽和した炭化水素についての一般式は $C_nH_{2(n-1)}$ であり;3つの環を含む飽和炭化水素についての一般式は $C_nH_{2(n-2)}$ である。

【0045】

本明細書で用いる「ハロ」という用語は、フルオロ、クロロ、プロモまたはヨードを指す。

【0046】

本明細書で用いる「アルコキシ」という用語は、-O-結合を介して親分子と共有結合している直鎖または分鎖アルキルラジカルを指す。アルコキシ基の例には、これらに限定されないが、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、n-ブトキシ、sec-ブトキシ、t-ブトキシなどが含まれる。

10

【0047】

本明細書で用いる「アルケニル」という用語は、これらに限定されないが、1-プロペニル、2-プロペニル、2-メチル-1-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニルなどを含む、炭素の二重結合を含む2~20個の炭素原子の一価の直鎖または分鎖ラジカルを指す。

【0048】

本明細書で用いる「アルキニル」という用語は、これらに限定されないが、1-プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニルなどを含む、炭素の三重結合を含む2~20個の炭素原子の一価直鎖または分鎖ラジカルを指す。

【0049】

本明細書で用いる「アリール」という用語は、1つの環でも複数の縮合環であってもよい単素環式芳香族ラジカルを指す。アリール基の例には、これらに限定されないが、フェニル、ナフチル、ビフェニル、フェナントレニル、ナфтаセニルなどが含まれる。

20

【0050】

本明細書で用いる「シクロアルキル」という用語は、これらに限定されないが、シクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなどを含む、3~20個の炭素原子を有する飽和脂肪族環系ラジカルを指す。

【0051】

本明細書で用いる「シクロアルケニル」という用語は、その環中に少なくとも1つの炭素-炭素の二重結合をもつ3~20個の炭素原子を有する脂肪族環系ラジカルを指す。シクロアルケニル基の例には、これらに限定されないが、シクロプロペニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニルなどが含まれる。

30

【0052】

本明細書で用いる「ポリシクロアルキル」という用語は、橋頭炭素をもつかもたないで縮合している少なくとも2つの環を有する飽和脂肪族環系ラジカルを指す。ポリシクロアルキル基の例には、これらに限定されないが、ビシクロ[4.4.0]デカニル、ビシクロ[2.2.1]ヘプタニル、アダマンチル、ノルボルニルなどが含まれる。

【0053】

本明細書で用いる「ポリシクロアルケニル」という用語は、橋頭炭素をもつかもたないで縮合している少なくとも2つの環を有し、その環の少なくとも1つが炭素-炭素の二重結合を有する脂肪族環系ラジカルを指す。ポリシクロアルケニル基の例には、これらに限定されないが、ノルボルニレニル、1,1'-ビシクロペンテニルなどが含まれる。

40

【0054】

本明細書で用いる「多環式炭化水素」という用語は、環員のすべてが炭素原子である環系ラジカルを指す。多環式炭化水素において1つまたは複数の環は芳香族であってもよく、または非累積的な二重結合の最大数より少ない数の二重結合を含んでもよい。多環式炭化水素の例には、これらに限定されないが、ナフチル、ジヒドロナフチル、インデニル、フルオレニルなどが含まれる。

【0055】

本明細書で用いる「複素環(の)」または「ヘテロシクリル」という用語は、そのうちの1つまたは複数の環原子が炭素ではないすなわちヘテロ原子である少なくとも1つの非芳香

50

族環を有する環系ラジカルを指す。複素環基の例には、これらに限定されないが、モルホリニル、テトラヒドロフラニル、ジオキサニル、ピロリジニル、ピラニルなどが含まれる。

【0056】

本明細書で使用する「ヘテロアリアル」という用語は、1つもしくは複数のヘテロ原子を含む単環式または多環式の芳香環系(完全に非局在化した π 電子系を有する環系)を指す。縮合環系では、その1つまたは複数のヘテロ原子は、その環のうちの1つだけに存在してよい。ヘテロアリアル基の例には、これらに限定されないが、ベンゾチアジル、ベンゾオキサジル(benzoxazyl)、キナゾリニル、キノリニル、イソキノリニル、キノキサリニル、ピリジニル、ピロリル、オキサゾリル、インドリルなどが含まれる。

10

【0057】

本明細書で用いる「アリアルアルキル」という用語は、アルキルラジカルと付加した1つまたは複数のアリアル基を指す。アリアルアルキル基の例には、これらに限定されないが、ベンジル、フェネチル、フェンプロピル、フェンブチルなどが含まれる。

【0058】

本明細書で用いる「シクロアルキルアルキル」という用語は、アルキルラジカルと付加した1つまたは複数のシクロアルキル基を指す。シクロアルキルアルキルの例には、これらに限定されないが、シクロヘキシルメチル、シクロヘキシルエチル、シクロペンチルメチル、シクロペンチルエチルなどが含まれる。

【0059】

本明細書で用いる「ヘテロアリアルアルキル」という用語は、アルキルラジカルと付加した1つまたは複数のヘテロアリアル基を指す。ヘテロアリアルアルキルの例には、これらに限定されないが、ピリジルメチル、フラニルメチル、チオフェニルエチルなどが含まれる。

20

【0060】

本明細書で用いる「ヘテロシクリルアルキル」という用語は、アルキルラジカルと付加した1つまたは複数のヘテロシクリル基を指す。ヘテロシクリルアルキルの例には、これらに限定されないが、モルホリニルメチル、モルホリニルエチル、モルホリニルプロピル、テトラヒドロフラニルメチル、ピロリジニルプロピルなどが含まれる。

【0061】

本明細書で使用する「脂環式」という用語は、これらに限定されないが、シクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロヘキセニル、シクロヘキサジエンなどを含む1つもしくは複数の環を有する飽和または不飽和の脂肪族環系基を指す。

30

【0062】

本明細書で用いる「アリアルオキシ」という用語は、-O-結合を介して親分子と共有結合しているアリアルラジカルを指す。

【0063】

本明細書で用いる「アルキルチオ」という用語は、-S-結合を介して親分子と共有結合している直鎖または分鎖アルキルラジカルを指す。アルコキシ基の例には、これらに限定されないが、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、n-ブトキシ、sec-ブトキシ、t-ブトキシなどが含まれる。

40

【0064】

本明細書で用いる「アリアルチオ」という用語は、-S-結合を介して親分子と共有結合しているアリアルラジカルを指す。

【0065】

本明細書で用いる「アルキルアミノ」という用語は、それと結合した1つまたは複数のアルキル基を有する窒素ラジカルを指す。したがって、モノアルキルアミノはそれと結合した1つのアルキル基を有する窒素ラジカルを指し、ジアルキルアミノはそれと結合した2つのアルキル基を有する窒素ラジカルを指す。

50

【0066】

本明細書で用いる「シアノアミノ」という用語は、それと結合したニトリル基を有する窒素ラジカルを指す。

【0067】

本明細書で用いる「カルバミル」という用語はRNHCOO-を指す。

【0068】

本明細書で用いる「ケト」および「カルボニル」という用語はC=Oを指す。

【0069】

本明細書で用いる「カルボキシ」という用語は-COOHを指す。

【0070】

本明細書で用いる「スルファミル」という用語は-SO₂NH₂を指す。

【0071】

本明細書で用いる「スルホニル」という用語は-SO₂-を指す。

【0072】

本明細書で用いる「スルフィニル」という用語は-SO-を指す。

【0073】

本明細書で用いる「チオカルボニル」という用語はC=Sを指す。

【0074】

本明細書で用いる「チオカルボキシ」という用語はCSOHを指す。

【0075】

本明細書で用いる「シアノ」という用語は-CNを指す。

【0076】

本明細書で用いる「ヒドロキシル」という用語は-ONを指す。

【0077】

本明細書で用いる「ニトロ」という用語は-NO₂を指す。

【0078】

本明細書で用いる「アミノ」という用語は-NH₂を指す。

【0079】

本明細書で用いるラジカルは、単一の不対電子を有しており、その結果、ラジカルを含むその種が別の種と共有結合することができる種を表す。したがって、ラジカルは必ずしも遊離ラジカルではない。むしろ、ラジカルは、より大きな分子の特定の部分を表す。「ラジカル」という用語は、「基」という用語と互換的に用いることができる。

【0080】

本明細書で用いる置換された基は、1つもしくは複数の水素原子と別の原子または基とが交換されている非置換親構造から誘導される。置換されている場合、その置換基は、C₁~C₆アルキル、C₁~C₆アルケニル、C₁~C₆アルキニル、C₃~C₆シクロアルキル(ハロ、アルキル、アルコキシ、カルボキシル、CN、-SO₂-アルキル、-CF₃および-OCF₃で任意選択で置換された)、C₃~C₆ヘテロシクロアルキル(例えば、テトラヒドロフリル)(ハロ、アルキル、アルコキシ、カルボキシル、CN、-SO₂-アルキル、-CF₃および-OCF₃で任意選択で置換された)、アリール(ハロ、アルキル、アルコキシ、カルボキシル、CN、-SO₂-アルキル、-CF₃および-OCF₃で任意選択で置換された)、ヘテロアリール(アルキル、アルコキシ、カルボキシル、CN、-SO₂-アルキル、-CF₃および-OCF₃で任意選択で置換された)、ハロ(例えば、クロロ、ブロモ、ヨードおよびフルオロ)、シアノ、ヒドロキシ、C₁~C₆アルコキシ、アリールオキシ、スルフヒドリル(メルカプト)、C₁~C₆アルキルチオ、アリールチオ、モノ-およびジ-(C₁~C₆)アルキルアミノ、第四アンモニウム塩、アミノ(C₁~C₆)アルコキシ、ヒドロキシ(C₁~C₆)アルキルアミノ、アミノ(C₁~C₆)アルキルチオ、シアノアミノ、ニトロ、カルバミル、ケト(オキシ)、カルボニル、カルボキシ、グリコリル、グリシル、ヒドラジノ、グアニル、スルファミル、スルホニル、スルフィニル、チオカルボニル、チオカルボキシおよびその組合せから個別にかつ独立に選択される1つまたは複数の基である。上記置換基の保護誘導体を形成できる保護基は当業者によく知られており、それらは、

10

20

30

40

50

Greene and Wuts Protective Groups in Organic Synthesis; John Wiley and Sons: New York, 1999などの文献に見ることができる。置換基が「任意選択で置換された」と記載されているときはどの場合も、その置換基は、上記置換基で置換されていてよい。

【0081】

記載されている化合物中には不斉炭素原子が存在することができる。ジアステレオマーおよび鏡像異性体ならびにその混合物を含むそうしたすべての異性体は、言及された化合物の範囲に包含されるものとする。特定の場合、化合物は互変異性体で存在することができる。すべての互変異性体はその範囲に包含されるものとする。同様に、化合物がアルケニルまたはアルケニレン基を含む場合、その化合物のシスおよびトランス異性体である可能性がある。シス異性体とトランス異性体の両方ならびにシスおよびトランス異性体の混合物を考慮する。したがって、本明細書でのある化合物への言及は、文脈による明らかな別段の指定のない限り、上記異性体のすべてを包含する。

10

【0082】

本発明の実施形態では、多形体、溶媒和物、水和物、配座異性体、塩およびプロドラッグ誘導体を含む様々な形態が包含される。多形体は、同じ化学式を有するが、構造が異なっている組成物である。溶媒和物は、溶媒和(溶媒分子と溶質の分子またはイオンの組合せ)によって形成された組成物である。水和物は、水の取り込みによって形成された化合物である。配座異性体は、立体配座異性体である構造である。立体配座異性は、構造式は同じであるが、回転結合周りの原子の立体配座(配座異性体)が異なる分子の現象である。化合物の塩は、当業者に知られている方法で調製することができる。例えば、化合物の塩は、適切な塩基または酸を、化学量論的に等量の化合物と反応させることによって調製することができる。プロドラッグは、生体内変化(化学変換)を受け、次いでその薬理学的効果を示す化合物である。よって、例えば、プロドラッグは、親分子の望ましくない特性を変えるかまたは排除するために一過性の形で用いられる特殊化した保護基を含む薬物と見なすことができる。したがって、本明細書での化合物への言及は、文脈による明らかな別段の指定のない限り、上記形態のすべてを含むものとする。

20

【0083】

ある値の範囲が示されている場合、文脈による明らかな別段の指定のない限り、その範囲の上限と下限との間での下限の単位の1/10までの各媒介値、および、記載された範囲での任意の他の記載値または媒介値は、実施形態に包含されることを理解されたい。記載された範囲内の何らかの特に排除される限界があり得ることを条件として、これらのより小さい範囲の上限および下限がそのより小さい範囲に独立に含まれることがあり、これも本発明に包含される。記載された範囲がその限界の1つまたは両方を含む場合、これらの含まれる両方の限界のどちらかを排除した範囲も実施形態に包含される。

30

【0084】

別段の定義のない限り、本明細書で使用するすべての技術的および科学的用語は、本発明の実施形態が属する技術分野の技術者によって通常理解されているのと同じ意味を有するものとする。本明細書に記載したものと類似しているかまたは同等の任意の方法および材料も実施形態の実施および試験において用いることができるが、好ましい方法および材料についてはここで説明する。その出版物が引用しているものとの関連でその方法および/または材料を開示しかつ説明するために、本明細書で挙げるすべての出版物を参照により本明細書に組み込む。

40

【0085】

本明細書および添付の特許請求の範囲で用いられるような単数形の「1つ(a)」、「および(and)」および「the」は、文脈による明らかな別段の指定のない限り、複数の指示対象を含むことに留意すべきである。したがって、例えば「(1つの)方法(a method)」という言葉及は複数のそうした方法を含み、「(1つの)用量(a dose)」という言葉及は1つまたは複数の用量および当業者に知られているその同等量のものへの言及を含む等々である。

【0086】

本実施形態は、式Iの化合物、ならびに式Iの任意の化合物を含む医薬組成物および処方

50

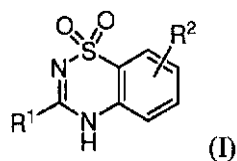
物を提供する。以下に論じるように、対象化合物はHCV感染症および他の疾患の治療に有用である。

【0087】

その実施形態は、式Iの構造を有する化合物または薬剤として許容されるその塩もしくはプロドラッグ

【0088】

【化5】



10

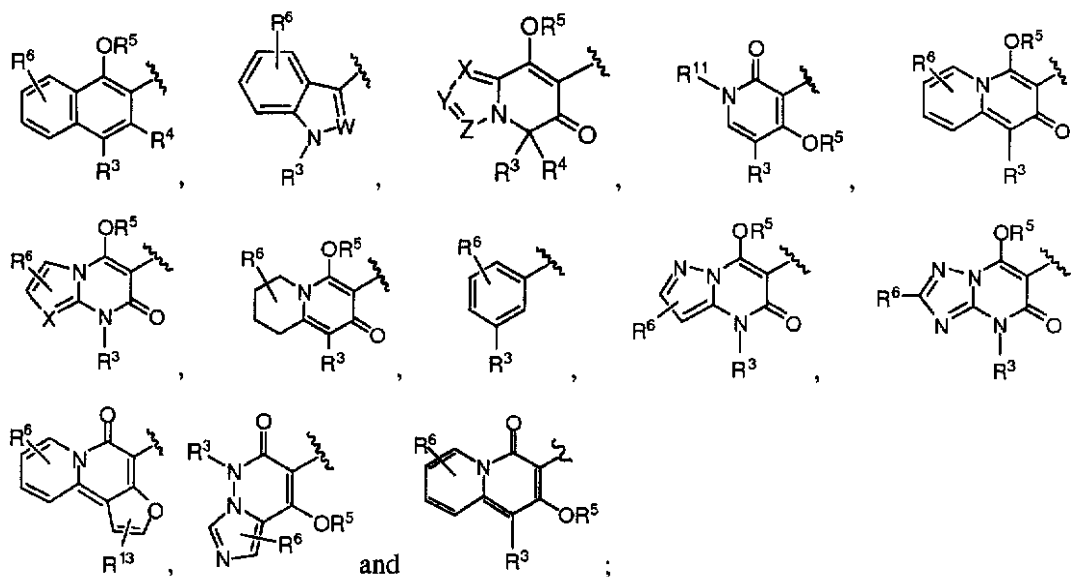
【0089】

(式中、

R¹は、

【0090】

【化6】



20

30

【0091】

から選択され、

式中、X、YおよびZはそれぞれNまたはCR⁷であり、各R⁷は、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、任意選択で置換されたアルキル、任意選択で置換されたアルコキシ、任意選択で置換されたシクロアルキル、任意選択で置換されたヘテロシクリル、任意選択で置換されたアリール、任意選択で置換されたヘテロアリールおよび任意選択で置換されたアミノから独立に選択されてよく、WはN(窒素)またはCR¹²であってよく、R¹²は、水素、ヒドロキシル、任意選択で置換されたアルキル、任意選択で置換されたアルコキシおよび任意選択で置換されたアミノから選択されてよく、R²は0~4個存在していてよく、各R²は、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、任意選択で置換されたアルキル、任意選択で置換されたアルコキシ、任意選択で置換されたシクロアルキル、任意選択で置換されたヘテロシクリル、任意選択で置換されたアリール、任意選択で置換されたヘテロアリール、任意選択で置換されたアミノおよび-NH(SO₂R⁸)から独立に選択されてよく、各R⁸は、任意選択で置換されたアルキルおよび任意選択で置換されたシクロアルキルから独立に選択されてよく、R³は、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、任意選択で置換されたアルキル、任意選択で置換されたアルコキシ、任意選択で置換されたシクロアルキル、任意選択で置換されたヘテロシクリル、任意選択で置換されたアリール、任意選択

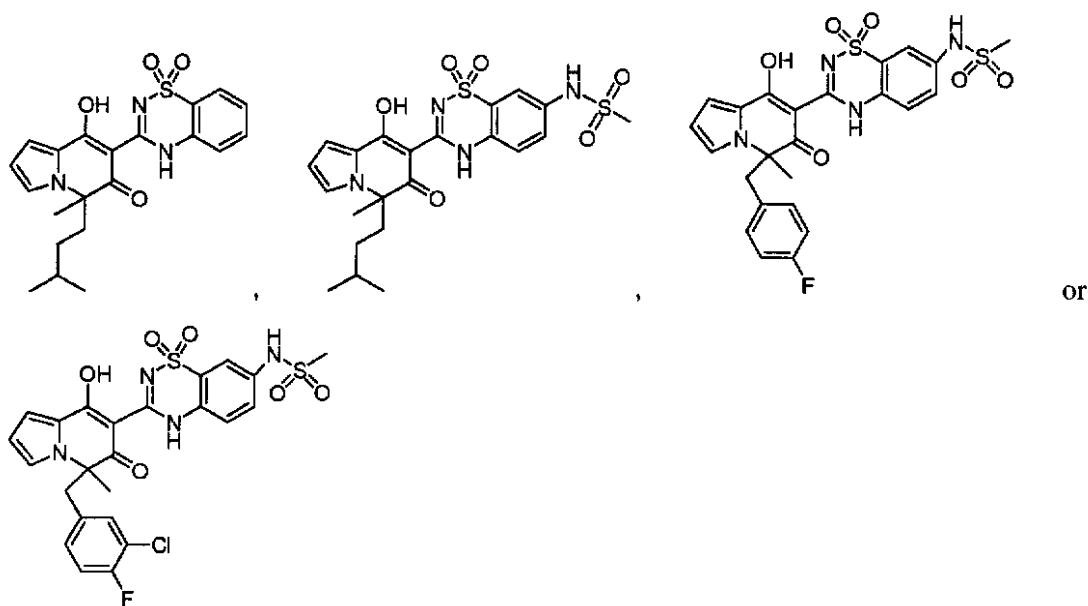
40

50

で置換されたヘテロアリール、任意選択で置換されたアリールアルキルおよび任意選択で置換されたアミノから選択されてよく、 R^4 は、水素、ヒドロキシル、任意選択で置換されたアルキル、任意選択で置換されたアルコキシおよび任意選択で置換されたアミノから選択されてよく、 R^5 は水素および任意選択で置換されたアルキルから選択されてよく、 R^6 は0~4個存在していてよく、各 R^6 は、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、任意選択で置換されたアルキル、任意選択で置換されたアルコキシ、任意選択で置換されたシクロアルキル、任意選択で置換されたヘテロシクリル、任意選択で置換されたアリール、任意選択で置換されたヘテロアリールおよび任意選択で置換されたアミノから独立に選択されてよく、 R^{11} は、任意選択で置換されたアリール、任意選択で置換されたヘテロアリール、任意選択で置換されたアリシクリル、任意選択で置換されたヘテロシクリル、任意選択で置換されたアルキル、任意選択で置換されたアルケニル、任意選択で置換されたアルケニル、アルキル-CO-およびアルケニル-CO-から選択されてよく、 R^{13} は、水素、ヒドロキシル、任意選択で置換されたアルキル、任意選択で置換されたアルコキシおよび任意選択で置換されたアミノから選択されてよく、ただし、式Iは

【0092】

【化7】



【0093】

であることはない)

を提供する。

【0094】

いくつかの実施形態では、X、YおよびZがすべて CR^7 であり、 R^7 が水素である場合、 R^3 と R^4 はどちらも任意選択で置換されたアルキルであることはない。いくつかの実施形態では、X、YおよびZがすべてCHである場合、 R^3 と R^4 はどちらもアルキルであることはない。いくつかの実施形態では、X、YおよびZがすべて CR^7 であり、 R^7 が水素である場合、 R^4 はどちらも任意選択で置換されたアルキルであることはない。いくつかの実施形態では、X、YおよびZがすべて CR^7 であり、 R^7 が水素である場合、 R^3 は任意選択で置換されたアリールアルキルであることはなく、 R^4 はどちらも任意選択で置換されたアルキルであることはない。

【0095】

好ましい実施形態では、実施形態は、 R^3 が $-NR^9R^{10}$ (式中、 R^9 および R^{10} は、水素および任意選択で置換されたアルキルから独立に選択される)である式Iの化合物を提供する。

【0096】

好ましい実施形態では、実施形態は、 R^3 がハロゲンおよび任意選択で置換されたアルキル

ルから選択される式Iの化合物を提供する。他の好ましい実施形態では、実施形態は、 R^3 が任意選択で置換されたアリールアルキルである式Iの化合物を提供する。さらに他の好ましい実施形態では、実施形態は、 R^3 が任意選択で置換されたヘテロアリールアルキルである式Iの化合物を提供する。

【0097】

好ましい実施形態では、実施形態は、 R^6 が存在しない式Iの化合物を提供する

【0098】

好ましい実施形態では、実施形態は、 R^2 が存在しない式Iの化合物を提供する。

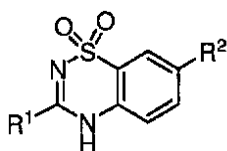
【0099】

一実施形態では、式Iの化合物は式I-1の構造:

10

【0100】

【化8】



【0101】

を有することができる。式中、 R^1 および R^2 は上記されており、式Iに関して上記したただし書きと同じである。

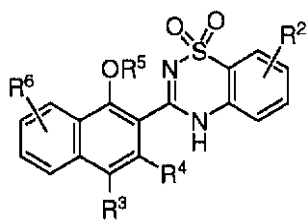
20

【0102】

他の実施形態は式Iaの構造を有する化合物または薬剤として許容されるその塩もしくはプロドラッグ

【0103】

【化9】



(Ia)

30

【0104】

(式中、 R^2 は0~4個存在していてよく、各 R^2 は、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、任意選択で置換されたアルキル、任意選択で置換されたアルコキシ、任意選択で置換されたシクロアルキル、任意選択で置換されたヘテロシクリル、任意選択で置換されたアリール、任意選択で置換されたヘテロアリール、任意選択で置換されたアミノおよび-NH(SO₂R⁸)から独立に選択されてよく、各 R^8 は、任意選択で置換されたアルキルおよび任意選択で置換されたシクロアルキルから独立に選択されてよく、 R^3 は、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、任意選択で置換されたアルキル、任意選択で置換されたアルコキシ、任意選択で置換されたシクロアルキル、任意選択で置換されたヘテロシクリル、任意選択で置換されたアリール、任意選択で置換されたヘテロアリール、任意選択で置換されたアリールアルキルおよび任意選択で置換されたアミノから選択されてよく、 R^4 は、水素、ヒドロキシル、任意選択で置換されたアルキル、任意選択で置換されたアルコキシおよび任意選択で置換されたアミノから選択されてよく、 R^5 は水素および任意選択で置換されたアルキルから選択されてよく、 R^6 は0~4個存在していてよく、各 R^6 は、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、任意選択で置換されたアルキル、任意選択で置換されたアルコキシ、任意選択で置換されたシクロアルキル、任意選択で置換されたヘテロシクリル

40

50

ル、任意選択で置換されたアリール、任意選択で置換されたヘテロアリールおよび任意選択で置換されたアミノから独立に選択されてよい)を提供する。

【0105】

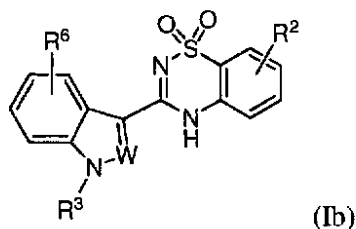
式Iaの化合物におけるいくつかの実施形態では、 R^2 は存在しなくてよい(can be present 0 times)。他の実施形態では、 R^2 は $-\text{NH}(\text{SO}_2\text{R}^8)$ であってよく、各 R^8 は、任意選択で置換されたアルキルおよび任意選択で置換されたシクロアルキルから独立に選択されてよい。一実施形態では、 R^2 が $-\text{NH}(\text{SO}_2\text{R}^8)$ である場合、 R^8 はメチルなどの任意選択で置換されたアルキルである。いくつかの実施形態では、 R^3 は任意選択で置換されたアルキルであってよい。一実施形態では、 R^3 はイソペンチルであってよい。他の実施形態では、 R^3 はハロゲン
10
であってよい。いくつかの実施形態では、 R^4 はヒドロキシルであってよい。いくつかの実施形態では、 R^5 は水素であってよい。他の実施形態では、 R^5 は任意選択で置換されたアルキルであってよい。一実施形態では、 R^5 はメチルであってよい。いくつかの実施形態では、 R^6 は存在しなくてよい。いくつかの実施形態では、 R^2 は存在しなくてよく、 R^3 はハロゲン
20
であってよく、 R^4 はヒドロキシルであってよく、 R^5 は水素であってよく、 R^6 は存在しなくてよい。他の実施形態では、 R^2 は $-\text{NH}(\text{SO}_2\text{R}^8)$ であってよく、 R^3 はイソペンチルであってよく、 R^4 はヒドロキシルであってよく、 R^5 は水素または任意選択で置換されたアルキルであってよく、 R^6 は存在しなくてよい。いくつかの実施形態では、 R^2 は $-\text{NH}(\text{SO}_2\text{R}^8)$ であってよく、かつ式I-1に示したのと同じ位置に配置されていてよい。

【0106】

他の実施形態は式Ibの構造を有する化合物または薬剤として許容されるその塩もしくはプロドラッグ

【0107】

【化10】



【0108】

(式中、

WはNまたは CR^{12} であってよく、 R^{12} は、水素、ヒドロキシル、任意選択で置換されたアルキル、任意選択で置換されたアルコキシおよび任意選択で置換されたアミノから選択されてよく、 R^2 は0~4個存在していてよく、各 R^2 は、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、任意選択で置換されたアルキル、任意選択で置換されたアルコキシ、任意選択で置換されたシクロアルキル、任意選択で置換されたヘテロシクリル、任意選択で置換されたアリール、任意選択で置換されたヘテロアリール、任意選択で置換されたアミノおよび
40
 $-\text{NH}(\text{SO}_2\text{R}^8)$ から独立に選択されてよく、各 R^8 は、任意選択で置換されたアルキルおよび任意選択で置換されたシクロアルキルから独立に選択されてよく、 R^3 は、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、任意選択で置換されたアルキル、任意選択で置換されたアルコキシ、任意選択で置換されたシクロアルキル、任意選択で置換されたヘテロシクリル、任意選択で置換されたアリール、任意選択で置換されたヘテロアリール、任意選択で置換されたアリールアルキルおよび任意選択で置換されたアミノから選択されてよく、 R^6 は0~4個存在していてよく、各 R^6 は、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、任意選択で置換されたアルキル、任意選択で置換されたアルコキシ、任意選択で置換されたシクロアルキル、任意選択で置換されたヘテロシクリル、任意選択で置換されたアリール、任意選択で置換されたヘテロアリールおよび任意選択で置換されたアミノから独立に選択されて
50
よい)

を提供する。

【0109】

好ましい実施形態では、実施形態は、 R^3 がハロゲンおよび任意選択で置換されたアルキルから選択される式Ibの化合物を提供する。

【0110】

好ましい実施形態では、実施形態は、 R^6 が、ハロゲン、ヒドロキシル、任意選択で置換されたアルコキシおよび任意選択で置換されたアルキルから選択される式Ibの化合物を提供する。

【0111】

好ましい実施形態では、実施形態は、 R^2 が存在しない式Ibの化合物を提供する。

10

【0112】

式Ibの化合物についてのいくつかの実施形態では、WはN(窒素)であってよい。他の実施形態では、Wは CR^{12} であってよく、 R^{12} は、水素、ヒドロキシル、任意選択で置換されたアルキル、任意選択で置換されたアルコキシおよび任意選択で置換されたアミノから選択されてよい。一実施形態では、 R^{12} は水素であってよい。

【0113】

いくつかの実施形態では、 R^2 は式Ibの化合物中に存在しなくてよい。他の実施形態では、 R^2 は $-NH(SO_2R^8)$ であってよく、各 R^8 は、任意選択で置換されたアルキルおよび任意選択で置換されたシクロアルキルから独立に選択されてよい。一実施形態では、 R^8 は任意選択で置換されたアルキル(例えば、メチル)である。いくつかの実施形態では、 R^3 は任意選択で置換されたアルキルであってよい。一実施形態では、 R^3 はイソペンチルであってよい。いくつかの実施形態では、 R^6 は存在しなくてよい。他の実施形態では、 R^6 は1個存在してよく、各 R^6 は、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、任意選択で置換されたアルキル、任意選択で置換されたアルコキシ、任意選択で置換されたシクロアルキル、任意選択で置換されたヘテロシクリル、任意選択で置換されたアリール、任意選択で置換されたヘテロアリールおよび任意選択で置換されたアミノからなる群から独立に選択される。いくつかの実施形態では、 R^6 は、ハロゲン、ヒドロキシ、任意選択で置換されたアルキルおよび任意選択で置換されたアルコキシから独立に選択されてよい。

20

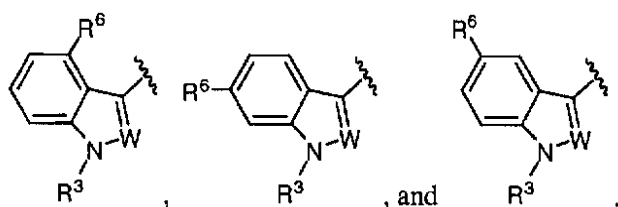
【0114】

いくつかの実施形態では、 R^1 は

30

【0115】

【化11】



【0116】

40

から選択される構造を有することができる。

【0117】

式Ibの化合物についてのいくつかの実施形態では、WはNであってよく、 R^2 は存在しなくてよく、 R^3 は任意選択で置換されたアルキルであってよく、 R^6 は0~1個存在してよい。式Ibの化合物についての他の実施形態では、WはNであってよく、 R^2 は $-NH(SO_2R^8)$ であってよく、 R^3 は任意選択で置換されたアルキルであってよく、 R^6 は0~1個存在してよい。本段落で記載したいくつかの実施形態では、 R^6 が存在する場合、 R^6 は、ハロゲン、ヒドロキシ、任意選択で置換されたアルキルおよび任意選択で置換されたアルコキシから独立に選択されてよい。いくつかの実施形態では、 R^2 は $-NH(SO_2R^8)$ であってよく、かつ式I-1に示したのと同じ位置に配置されていてよい。

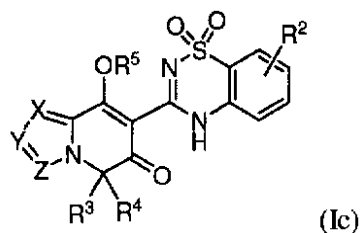
50

【0118】

他の実施形態は式Icの構造を有する化合物または薬剤として許容されるその塩もしくはプロドラッグ

【0119】

【化12】



10

【0120】

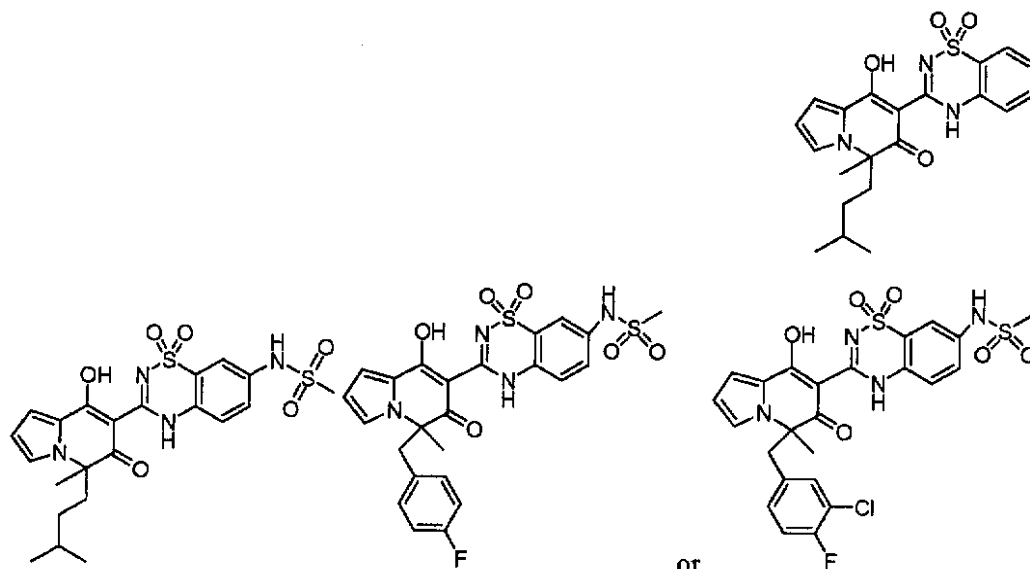
(式中、X、YおよびZはそれぞれNまたはCR⁷であってよく、各R⁷は、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、任意選択で置換されたアルキル、任意選択で置換されたアルコキシ、任意選択で置換されたシクロアルキル、任意選択で置換されたヘテロシクリル、任意選択で置換されたアリール、任意選択で置換されたヘテロアリールおよび任意選択で置換されたアミノから独立に選択されてよく、R²は0~4個存在していてよく、各R²は、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、任意選択で置換されたアルキル、任意選択で置換されたアルコキシ、任意選択で置換されたシクロアルキル、任意選択で置換されたヘテロシクリル、任意選択で置換されたアリール、任意選択で置換されたヘテロアリール、任意選択で置換されたアミノおよび-NH(SO₂R⁸)から独立に選択されてよく、各R⁸は、任意選択で置換されたアルキルおよび任意選択で置換されたシクロアルキルから独立に選択されてよく、R³は、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、任意選択で置換されたアルキル、任意選択で置換されたアルコキシ、任意選択で置換されたシクロアルキル、任意選択で置換されたヘテロシクリル、任意選択で置換されたアリール、任意選択で置換されたヘテロアリール、任意選択で置換されたアリールアルキルおよび任意選択で置換されたアミノから選択されてよく、R⁴は、水素、ヒドロキシ、任意選択で置換されたアルキル、任意選択で置換されたアルコキシおよび任意選択で置換されたアミノから選択されてよく、R⁵は水素および任意選択で置換されたアルキルから選択されてよく、ただし、式Icは

20

30

【0121】

【化13】



40

or

【0122】

50

であることはない)
を提供する。

【0123】

いくつかの実施形態では、X、YおよびZはすべてCR⁷である。いくつかの実施形態では、YおよびZがそれぞれCR⁷である場合、XはNである。いくつかの実施形態では、YがNである場合、XおよびZはそれぞれCR⁷である。いくつかの実施形態では、YがCR⁷である場合、XおよびZはそれぞれNである。いくつかの実施形態では、ZがNである場合、XおよびYはそれぞれCR⁷である。本段落の実施形態のいくつかでは、R⁷は水素であってよい。

【0124】

いくつかの実施形態では、X、YおよびZがすべてCR⁷であり、R⁷が水素である場合、R³とR⁴はどちらも任意選択で置換されたアルキルであることはない。いくつかの実施形態では、X、YおよびZがすべてCHである場合、R³とR⁴はどちらもアルキルであることはない。いくつかの実施形態では、X、YおよびZがすべてCR⁷であり、R⁷が水素である場合、R⁴はどちらもアルキルであることはない。いくつかの実施形態では、X、YおよびZがすべてCR⁷であり、R⁷が水素である場合、R³は任意選択で置換されたアリールアルキルであることはなく、R⁴はどちらもアルキルであることはない。

【0125】

いくつかの実施形態では、R²は式Icの化合物中に存在していなくてよい。他の実施形態では、R²は-NH(SO₂R⁸)であってよく、各R⁸は、任意選択で置換されたアルキルおよび任意選択で置換されたシクロアルキルから独立に選択されてよい。実施形態では、R⁸は任意選択で置換されたアルキル、例えばメチルであってよい。いくつかの実施形態では、R³は任意選択で置換されたアルキル(例えば、イソペンチル)であってよい。いくつかの実施形態では、R⁴は任意選択で置換されたアルキルであってよい。一実施形態では、R⁴はメチルであってよい。いくつかの実施形態では、R⁵は水素であってよい。

【0126】

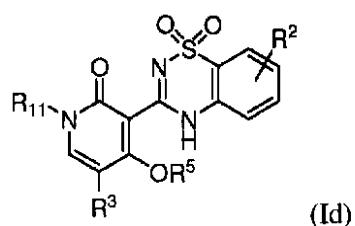
いくつかの実施形態では、R²は存在しなくてよく、R³は任意選択で置換されたアルキルであってよく、R⁴は任意選択で置換されたアルキルであってよく、R⁵は水素であってよい。他の実施形態では、いくつかの実施形態では、R²は-NH(SO₂R⁸)であってよく、R³は任意選択で置換されたアルキルであってよく、R⁴は任意選択で置換されたアルキルであってよく、R⁵は水素であってよい。本段落で記載したいくつかの実施形態では、YおよびZがそれぞれCR⁷である場合、XはNである。本段落で記載した他の実施形態では、YがNである場合、XおよびZはそれぞれCR⁷である。本段落で記載したさらに他の実施形態では、YがCR⁷である場合、XおよびZはそれぞれNである。本段落で記載したさらに他の実施形態では、ZがNである場合、XおよびYはそれぞれCR⁷である。いくつかの実施形態では、R²は-NH(SO₂R⁸)であってよく、かつ式I-1に示したのと同じ位置に配置されていてよい。

【0127】

他の実施形態は式Idの構造を有する化合物または薬剤として許容されるその塩もしくはプロドラッグ

【0128】

【化14】



【0129】

(式中、R²は0~4個存在していてよく、各R²は、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、任意選択で置換されたアルキル、任意選択で置換されたアルコキシ、任意選択で

10

20

30

40

50

置換されたシクロアルキル、任意選択で置換されたヘテロシクリル、任意選択で置換されたアリール、任意選択で置換されたヘテロアリール、任意選択で置換されたアミノおよび-NH(SO₂R⁸)から独立に選択されてよく、各R⁸は、任意選択で置換されたアルキルおよび任意選択で置換されたシクロアルキルから独立に選択されてよく、R³は、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、任意選択で置換されたアルキル、任意選択で置換されたアルコキシ、任意選択で置換されたシクロアルキル、任意選択で置換されたヘテロシクリル、任意選択で置換されたアリール、任意選択で置換されたヘテロアリール、任意選択で置換されたアリールアルキルおよび任意選択で置換されたアミノから選択されてよく、R⁵は水素および任意選択で置換されたアルキルから選択されてよく、R¹¹は、任意選択で置換されたアリール、任意選択で置換されたヘテロアリール、任意選択で置換されたアリシクリル、任意選択で置換されたヘテロシクリル、任意選択で置換されたアルキル、任意選択で置換されたアルケニル、任意選択で置換されたアルキニル、アルキル-CO-およびアルケニル-CO-から選択されてよい)

を提供する。

【0130】

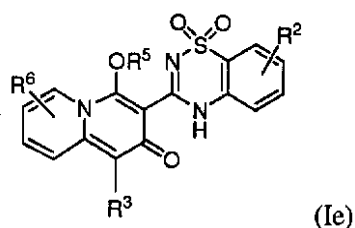
いくつかの実施形態では、R²は-NH(SO₂R⁸)であってよく、各R⁸は、式Idの化合物について、任意選択で置換されたアルキルおよび任意選択で置換されたシクロアルキルから独立に選択される。本段落に記載されているものを含めて、いくつかの実施形態では、R³は任意選択で置換されたアルキル(イソペンチルなど)であってよい。実施形態では、R⁵は水素であってよい。いくつかの実施形態では、R¹¹は、任意選択で置換されたヘテロアリール、例えばチアゾールであってよい。一実施形態では、R²は-NH(SO₂R⁸)であってよく、R³は任意選択で置換されたアルキルであってよく、R⁵は水素であってよい。いくつかの実施形態では、R²は-NH(SO₂R⁸)であってよく、かつ式I-1に示したのと同じ位置に配置されている。

【0131】

他の実施形態は式Ieの構造を有する化合物または薬剤として許容されるその塩もしくはプロドラッグ

【0132】

【化15】



【0133】

(式中、R²は0~4個存在していてよく、各R²は、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、任意選択で置換されたアルキル、任意選択で置換されたアルコキシ、任意選択で置換されたシクロアルキル、任意選択で置換されたヘテロシクリル、任意選択で置換されたアリール、任意選択で置換されたヘテロアリール、任意選択で置換されたアミノおよび-NH(SO₂R⁸)から独立に選択されてよく、各R⁸は、任意選択で置換されたアルキルおよび任意選択で置換されたシクロアルキルから独立に選択されてよく、R³は、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、任意選択で置換されたアルキル、任意選択で置換されたアルコキシ、任意選択で置換されたシクロアルキル、任意選択で置換されたヘテロシクリル、任意選択で置換されたアリール、任意選択で置換されたヘテロアリール、任意選択で置換されたアリールアルキルおよび任意選択で置換されたアミノから選択されてよく、R⁵は水素および任意選択で置換されたアルキルから選択されてよく、R⁶は0~4個存在していてよく、各R⁶は、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、任意選択で置換されたアルキル、任意選択で置換されたアルコキシ、任意選択で置換されたシクロアルキル、任意選択で

置換されたヘテロシクリル、任意選択で置換されたアリール、任意選択で置換されたヘテロアリールおよび任意選択で置換されたアミノから独立に選択されてよい)を提供する。

【0134】

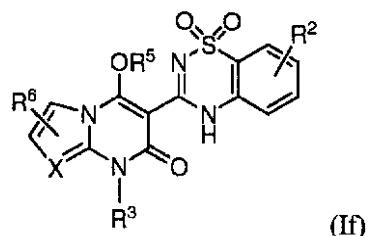
いくつかの実施形態では、 R^2 は $-\text{NH}(\text{SO}_2\text{R}^8)$ であってよく、各 R^8 は、式Ieの化合物について、任意選択で置換されたアルキルおよび任意選択で置換されたシクロアルキルから独立に選択される。一実施形態では、 R^2 は $-\text{NH}(\text{SO}_2\text{R}^8)$ であってよく、 R^8 は、任意選択で置換されたアルキル(例えば、メチル)または任意選択で置換されたシクロアルキル(例えば、シクロプロピル)であってよい。いくつかの実施形態では、 R^3 は、イソペンチルなどの任意選択で置換されたアルキルであってよい。他の実施形態では、 R^3 は、 $\text{C}_3 \sim 6$ シクロアルキルで置換された任意選択で置換のアルキルであってよい。一実施形態では、 R^3 は、シクロプロピル基で置換されたエチル基であってよい。他の実施形態では、 R^3 は任意選択で置換されたアリールアルキルであってよい。適切な任意選択で置換されたアリールアルキルの一例は任意選択で置換されたベンジル基である。いくつかの実施形態では、任意選択で置換されたアリールアルキルは、ハロゲン、スルホニル、アルコキシ、モノ- $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキルアミノおよびジ- $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキルアミノから選択される置換基で置換されていてよい。例えば、 R^3 は、パラ、メタおよび/またはオルト位で、ハロゲン、スルホニル、アルコキシ、モノ- $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキルアミノおよびジ- $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキルアミノから選択される置換基で置換されたベンジル基であってよい。一実施形態では、 R^3 はパラ置換ベンジル基であってよい。他の実施形態では、 R^3 はメタ置換ベンジル基であってよい。さらに他の実施形態では、 R^3 はオルト置換ベンジル基であってよい。さらに他の実施形態では、 R^3 はジ置換ベンジル基であってよい。いくつかの実施形態では、 R^3 は任意選択で置換されたヘテロアリールアルキルであってよい。 R^3 が任意選択で置換されたヘテロアリールアルキルである場合、任意選択で置換されたヘテロアリールアルキルのヘテロアリール基は、任意選択で置換されたフリル、任意選択で置換されたチオフエンおよび任意選択で置換されたピロリルから選択されてよい。一実施形態では、任意選択で置換されたピロリルはアルキル置換ピロリルであってよい。本段落に記載されているものを含めて、いくつかの実施形態では、 R^5 は水素であってよい。さらに、本段落に記載されているものを含めて、いくつかの実施形態では、 R^6 は存在しなくてよい。本段落に記載されているものを含めて、他の実施形態では、 R^6 は1個存在していてよく、各 R^6 は、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、任意選択で置換されたアルキル、任意選択で置換されたアルコキシ、任意選択で置換されたシクロアルキル、任意選択で置換されたヘテロシクリル、任意選択で置換されたアリール、任意選択で置換されたヘテロアリールおよび任意選択で置換されたアミノから独立に選択されてよい。例えば、 R^6 は1個存在していてよく、かつ、ハロゲンおよび任意選択で置換されたアルキル(例えば、メチル)から独立に選択されてよい。いくつかの実施形態では、 R^2 は $-\text{NH}(\text{SO}_2\text{R}^8)$ であってよく、かつ式I-1に示したのと同じ位置に配置されていてよい。

【0135】

他の実施形態は式Ifの構造を有する化合物または薬剤として許容されるその塩もしくはプロドラッグ

【0136】

【化16】



10

20

30

40

50

【0137】

(式中、XはNまたはCR⁷であってよく、各R⁷は、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、任意選択で置換されたアルキル、任意選択で置換されたアルコキシ、任意選択で置換されたシクロアルキル、任意選択で置換されたヘテロシクリル、任意選択で置換されたアリール、任意選択で置換されたヘテロアリールおよび任意選択で置換されたアミノから独立に選択されてよく、R²は0~4個存在していてよく、各R²は、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、任意選択で置換されたアルキル、任意選択で置換されたアルコキシ、任意選択で置換されたシクロアルキル、任意選択で置換されたヘテロシクリル、任意選択で置換されたアリール、任意選択で置換されたヘテロアリール、任意選択で置換されたアミノおよび-NH(SO₂R⁸)から独立に選択されてよく、R³は、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、任意選択で置換されたアルキル、任意選択で置換されたアルコキシ、任意選択で置換されたシクロアルキル、任意選択で置換されたヘテロシクリル、任意選択で置換されたアリール、任意選択で置換されたヘテロアリール、任意選択で置換されたアリールアルキルおよび任意選択で置換されたアミノから選択されてよく、R⁵は水素および任意選択で置換されたアルキルから選択されてよく、R⁶は0~2個存在していてよく、各R⁶は、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、任意選択で置換されたアルキル、任意選択で置換されたアルコキシ、任意選択で置換されたシクロアルキル、任意選択で置換されたヘテロシクリル、任意選択で置換されたアリール、任意選択で置換されたヘテロアリールおよび任意選択で置換されたアミノから独立に選択されてよく、各R⁸は、任意選択で置換されたアルキルおよび任意選択で置換されたシクロアルキルから独立に選択されてよい)を提供する。

10

20

【0138】

いくつかの実施形態では、式Ifの化合物において、XはN(窒素)であってよい。他の実施形態では、XはCR⁷であってよく、各R⁷は水素または任意選択で置換されたアルキルであってよい。いくつかの実施形態では、R²は存在しなくてよい。他の実施形態では、R²は-NH(SO₂R⁸)であってよく、各R⁸は、任意選択で置換されたアルキルおよび任意選択で置換されたシクロアルキルからなる群から独立に選択される。一実施形態では、R⁸はメチルなどの任意選択で置換されたアルキルであってよい。本段落に記載されているものを含めて、いくつかの実施形態では、R³は任意選択で置換されたアルキルであってよい。一実施形態では、R³はイソペンチルであってよい。いくつかの実施形態では、R⁵は水素であってよい。いくつかの実施形態では、R⁶は存在しなくてよい。一実施形態では、XはNであってよく、R²は存在しなくてよく、R³は任意選択で置換されたアルキルであってよく、R⁵は水素であってよく、R⁶は存在しなくてよい。他の実施形態では、XはNであってよく、R²は-NH(SO₂R⁸)であってよく、R³は任意選択で置換されたアルキルであってよく、R⁵は水素であってよく、R⁶は存在しなくてよい。いくつかの実施形態では、R²は-NH(SO₂R⁸)であってよく、かつ式I-1に示したのと同じ位置に配置されていてよい。

30

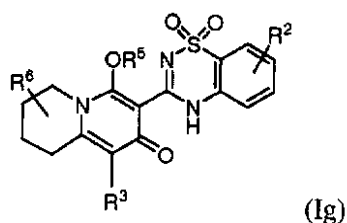
【0139】

他の実施形態は式Igの構造を有する化合物または薬剤として許容されるその塩もしくはプロドラッグ

【0140】

40

【化17】



(Ig)

【0141】

(式中、R²は0~4個存在していてよく、各R²は、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、

50

ニトロ、任意選択で置換されたアルキル、任意選択で置換されたアルコキシ、任意選択で置換されたシクロアルキル、任意選択で置換されたヘテロシクリル、任意選択で置換されたアリール、任意選択で置換されたヘテロアリール、任意選択で置換されたアミノおよび-NH(SO₂R⁸)から独立に選択されてよく、各R⁸は、任意選択で置換されたアルキルおよび任意選択で置換されたシクロアルキルから独立に選択されてよく、R³は、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、任意選択で置換されたアルキル、任意選択で置換されたアルコキシ、任意選択で置換されたシクロアルキル、任意選択で置換されたヘテロシクリル、任意選択で置換されたアリール、任意選択で置換されたヘテロアリール、任意選択で置換されたアリールアルキルおよび任意選択で置換されたアミノから選択されてよく、R⁵は水素および任意選択で置換されたアルキルから選択されてよく、R⁶は0~4個存在していてよく、各R⁶は、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、任意選択で置換されたアルキル、任意選択で置換されたアルコキシ、任意選択で置換されたシクロアルキル、任意選択で置換されたヘテロシクリル、任意選択で置換されたアリール、任意選択で置換されたヘテロアリールおよび任意選択で置換されたアミノから独立に選択されてよい)を提供する。

10

【0142】

いくつかの実施形態では、R²は-NH(SO₂R⁸)であってよく、各R⁸は、式Igの化合物について、任意選択で置換されたアルキルおよび任意選択で置換されたシクロアルキルから独立に選択される。R²が-NH(SO₂R⁸)である場合、いくつかの実施形態では、R⁸は、メチルなどの任意選択で置換されたアルキルであってよい。いくつかの実施形態では、式Igの化合物について、R³は任意選択で置換されたアルキルであってよい。一実施形態では、R³はイソペンチルであってよい。本段落に記載されているものを含めて、いくつかの実施形態では、R⁵は水素であってよい。いくつかの実施形態では、R²は-NH(SO₂R⁸)であってよく、かつ式I-1に示したのと同じ位置に配置されていてよい。

20

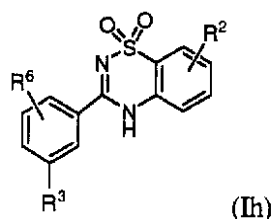
【0143】

他の実施形態は式Ihの構造を有する化合物または薬剤として許容されるその塩もしくはプロドラッグ

【0144】

【化18】

30



【0145】

(式中、R²は0~4個存在していてよく、各R²は、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、任意選択で置換されたアルキル、任意選択で置換されたアルコキシ、任意選択で置換されたシクロアルキル、任意選択で置換されたヘテロシクリル、任意選択で置換されたアリール、任意選択で置換されたヘテロアリール、任意選択で置換されたアミノおよび-NH(SO₂R⁸)から独立に選択されてよく、各R⁸は、任意選択で置換されたアルキルおよび任意選択で置換されたシクロアルキルから独立に選択されてよく、R³は、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、任意選択で置換されたアルキル、任意選択で置換されたアルコキシ、任意選択で置換されたシクロアルキル、任意選択で置換されたヘテロシクリル、任意選択で置換されたアリール、任意選択で置換されたヘテロアリール、任意選択で置換されたアリールアルキルおよび任意選択で置換されたアミノから選択されてよく、R⁶は0~4個存在していてよく、各R⁶は、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、任意選択で置換されたアルキル、任意選択で置換されたアルコキシ、任意選択で置換されたシクロアルキル、任意選択で置換されたヘテロシクリル、任意選択で置換されたアリール、任意選

40

50

択で置換されたヘテロアリールおよび任意選択で置換されたアミノから独立に選択されてよい)
を提供する。

【0146】

いくつかの実施形態では、 R^2 は $-\text{NH}(\text{SO}_2\text{R}^8)$ であってよく、各 R^8 は、式Ihの化合物について、任意選択で置換されたアルキルおよび任意選択で置換されたシクロアルキルから独立に選択される。 R^2 が $-\text{NH}(\text{SO}_2\text{R}^8)$ である場合、いくつかの実施形態では、 R^8 は、メチルなどの任意選択で置換されたアルキルであってよい。いくつかの実施形態では、 R^3 は、モノ-ハロアルキル、ジ-ハロアルキルまたはトリ-ハロアルキルを含むハロアルキルであってよい。一実施形態では、 R^3 はトリフルオロメチルであってよい。本段落のものを含めて、いくつかの実施形態では、 R^6 は存在しなくてよい。いくつかの実施形態では、 R^2 は $-\text{NH}(\text{SO}_2\text{R}^8)$ であってよく、かつ式I-1に示したのと同じ位置に配置されていてよい。

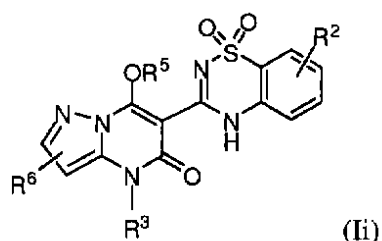
10

【0147】

実施形態は式Iiの構造を有する化合物または薬剤として許容されるその塩もしくはプロドラッグ

【0148】

【化19】



20

【0149】

(式中、 R^2 は0~4個存在していてよく、各 R^2 は、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、任意選択で置換されたアルキル、任意選択で置換されたアルコキシ、任意選択で置換されたシクロアルキル、任意選択で置換されたヘテロシクリル、任意選択で置換されたアリール、任意選択で置換されたヘテロアリール、任意選択で置換されたアミノおよび $-\text{NH}(\text{SO}_2\text{R}^8)$ から独立に選択されてよく、各 R^8 は、任意選択で置換されたアルキルおよび任意選択で置換されたシクロアルキルから独立に選択されてよく、 R^3 は、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、任意選択で置換されたアルキル、任意選択で置換されたアルコキシ、任意選択で置換されたシクロアルキル、任意選択で置換されたヘテロシクリル、任意選択で置換されたアリール、任意選択で置換されたヘテロアリール、任意選択で置換されたアリールアルキル、任意選択で置換されたヘテロアリールアルキルおよび任意選択で置換されたアミノから選択されてよく、 R^5 は水素および任意選択で置換されたアルキルから選択されてよく、 R^6 は0~4個存在していてよく、各 R^6 は、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、任意選択で置換されたアルキル、任意選択で置換されたアルコキシ、任意選択で置換されたシクロアルキル、任意選択で置換されたヘテロシクリル、任意選択で置換されたアリール、任意選択で置換されたヘテロアリールおよび任意選択で置換されたアミノから独立に選択されてよい)
を提供する。

30

40

【0150】

いくつかの実施形態では、 R^2 は $-\text{NH}(\text{SO}_2\text{R}^8)$ であってよく、各 R^8 は、式Iiの化合物の化合物について、任意選択で置換されたアルキルおよび任意選択で置換されたシクロアルキルから独立に選択される。 R^2 が $-\text{NH}(\text{SO}_2\text{R}^8)$ である場合、いくつかの実施形態では、 R^8 は任意選択で置換されたアルキルであってよい。一実施形態では、 R^8 はメチルであってよい。いくつかの実施形態では、 R^3 は、任意選択で置換されたアルキル、例えばイソペンチルであってよい。他の実施形態では、 R^3 は任意選択で置換されたアリールアルキルであってよい

50

。適切な任意選択で置換されたアリールアルキルの例は、任意選択で置換されたベンジル基である。いくつかの実施形態では、 R^3 が任意選択で置換されたアリールアルキルである場合、任意選択で置換されたアリールアルキルは、ハロゲン、スルホニル、アルコキシ、モノ- $(C_1 \sim C_6)$ アルキルアミノおよびジ- $(C_1 \sim C_6)$ アルキルアミノからなる群から選択される置換基で置換されていてよい。一実施形態では、任意選択で置換されたアリールアルキルが任意選択で置換されたベンジル基である場合、上記置換基は、パラ、メタおよび/またはオルト位に存在していてよい。いくつかの実施形態では、任意選択で置換されたアリールアルキルは、パラ置換ベンジル基、例えば、ハロゲンで置換されたパラ置換ベンジル基である。本段落に記載されているものを含めて、いくつかの実施形態では、 R^5 は水素であってよい。いくつかの実施形態では、 R^6 は存在しなくてよい。他の実施形態では、 R^6 は1個存在していてよく、各 R^6 は、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、任意選択で置換されたアルキル、任意選択で置換されたアルコキシ、任意選択で置換されたシクロアルキル、任意選択で置換されたヘテロシクリル、任意選択で置換されたアリール、任意選択で置換されたヘテロアリールおよび任意選択で置換されたアミノから独立に選択されてよい。一実施形態では、 R^6 は、任意選択で置換されたアルキル(例えば、メチル)または任意選択で置換されたシクロアルキル(例えば、シクロプロピル)であってよい。いくつかの実施形態では、 R^2 は $-\text{NH}(\text{SO}_2\text{R}^8)$ であってよく、 R^3 は、任意選択で置換されたアルキルまたは任意選択で置換されたアリールアルキルであってよく、 R^5 は水素であってよく、 R^6 は0~1個存在してよい。いくつかの実施形態では、 R^2 は $-\text{NH}(\text{SO}_2\text{R}^8)$ であってよく、かつ式I-1に示したのと同じ位置に配置されていてよい。

10

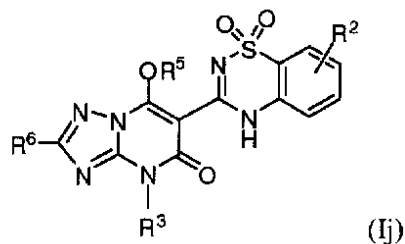
20

【0151】

他の実施形態は式Ijの構造を有する化合物または薬剤として許容されるその塩もしくはプロドラッグ

【0152】

【化20】



30

【0153】

(式中、 R^2 は0~4個存在していてよく、各 R^2 は、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、任意選択で置換されたアルキル、任意選択で置換されたアルコキシ、任意選択で置換されたシクロアルキル、任意選択で置換されたヘテロシクリル、任意選択で置換されたアリール、任意選択で置換されたヘテロアリール、任意選択で置換されたアミノおよび $-\text{NH}(\text{SO}_2\text{R}^8)$ から独立に選択されてよく、各 R^8 は、任意選択で置換されたアルキルおよび任意選択で置換されたシクロアルキルから独立に選択されてよく、 R^3 は、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、任意選択で置換されたアルキル、任意選択で置換されたアルコキシ、任意選択で置換されたシクロアルキル、任意選択で置換されたヘテロシクリル、任意選択で置換されたアリール、任意選択で置換されたヘテロアリール、任意選択で置換されたアリールアルキル、任意選択で置換されたヘテロアリールアルキルおよび任意選択で置換されたアミノから選択されてよく、 R^5 は水素および任意選択で置換されたアルキルから選択されてよく、 R^6 は0~4個存在していてよく、各 R^6 は、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、任意選択で置換されたアルキル、任意選択で置換されたアルコキシ、任意選択で置換されたシクロアルキル、任意選択で置換されたヘテロシクリル、任意選択で置換されたアリール、任意選択で置換されたヘテロアリールおよび任意選択で置換されたアミノから独立に選択されてよい)

40

50

を提供する。

【0154】

いくつかの実施形態では、式Ijの構造を有する化合物は以下のものであってよい： R^2 は $-\text{NH}(\text{SO}_2\text{R}^8)$ であってよく、各 R^8 は、任意選択で置換されたアルキルおよび任意選択で置換されたシクロアルキルから独立に選択される。一実施形態では、 R^2 は $-\text{NH}(\text{SO}_2\text{R}^8)$ であってよく、 R^8 は任意選択で置換されたアルキル(例えば、メチル)であってよい。いくつかの実施形態では、式Ijの化合物において、 R^3 は任意選択で置換されたアルキルであってよい。一実施形態では、 R^3 の任意選択で置換されたアルキルはイソペンチルであってよい。本段落に記載されているものを含めて、いくつかの実施形態では、 R^5 は水素であってよい。いくつかの実施形態では、式Ijの化合物において、 R^6 は存在しなくてよい。一実施形態では、 R^2 は $-\text{NH}(\text{SO}_2\text{R}^8)$ であってよく、 R^3 は任意選択で置換されたアルキルであってよく、 R^5 は水素であってよく、 R^6 は存在しなくてよい。いくつかの実施形態では、 R^2 は $-\text{NH}(\text{SO}_2\text{R}^8)$ であってよく、かつ式I-1に示したのと同じ位置に配置されていてよい。

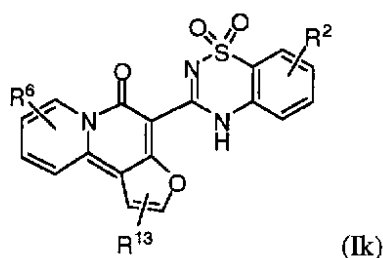
10

【0155】

実施形態は式Ikの構造を有する化合物または薬剤として許容されるその塩もしくはプロドラッグ

【0156】

【化21】



20

【0157】

(式中、

R^2 は0~4個存在していてよく、各 R^2 は、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、任意選択で置換されたアルキル、任意選択で置換されたアルコキシ、任意選択で置換されたシクロアルキル、任意選択で置換されたヘテロシクリル、任意選択で置換されたアリール、任意選択で置換されたヘテロアリール、任意選択で置換されたアミノおよび $-\text{NH}(\text{SO}_2\text{R}^8)$ から独立に選択されてよく、各 R^8 は、任意選択で置換されたアルキルおよび任意選択で置換されたシクロアルキルから独立に選択されてよく、 R^6 は0~4個存在していてよく、各 R^6 は、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、任意選択で置換されたアルキル、任意選択で置換されたアルコキシ、任意選択で置換されたシクロアルキル、任意選択で置換されたヘテロシクリル、任意選択で置換されたアリール、任意選択で置換されたヘテロアリールおよび任意選択で置換されたアミノから独立に選択され、 R^{13} は、水素、ヒドロキシル、任意選択で置換されたアルキル、任意選択で置換されたアルコキシおよび任意選択で置換されたアミノから選択されてよい)

30

を提供する。

40

【0158】

いくつかの実施形態では、 R^2 は $-\text{NH}(\text{SO}_2\text{R}^8)$ であってよく、各 R^8 は、式Ikの化合物において、任意選択で置換されたアルキルおよび任意選択で置換されたシクロアルキルから独立に選択されてよい。一実施形態では、 R^8 は、任意選択で置換されたアルキル、例えばメチルであってよい。いくつかの実施形態では、 R^6 は式Ikの化合物中に存在していなくてよい。一実施形態では、 R^2 は $-\text{NH}(\text{SO}_2\text{R}^8)$ であってよく、 R^6 は式Ikの化合物中に存在していなくてよい。本段落に記載されているものを含めて、いくつかの実施形態では、 R^{13} は、メチルなどの任意選択で置換されたアルキルであってよい。いくつかの実施形態では、 R^2 は $-\text{NH}(\text{SO}_2\text{R}^8)$ であってよく、かつ式I-1に示したのと同じ位置に配置されていてよい。

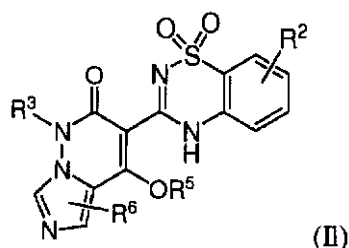
50

【0159】

実施形態は式I1の構造を有する化合物または薬剤として許容されるその塩もしくはプロドラッグ

【0160】

【化22】



10

【0161】

(式中、

R^2 は0～4個存在してよく、各 R^2 は、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、任意選択で置換されたアルキル、任意選択で置換されたアルコキシ、任意選択で置換されたシクロアルキル、任意選択で置換されたヘテロシクリル、任意選択で置換されたアリール、任意選択で置換されたヘテロアリール、任意選択で置換されたアミノおよび $-NH(SO_2R^8)$ から独立に選択されてよく、各 R^8 は、任意選択で置換されたアルキルおよび任意選択で置換されたシクロアルキルから独立に選択されてよく、 R^3 は、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、任意選択で置換されたアルキル、任意選択で置換されたアルコキシ、任意選択で置換されたシクロアルキル、任意選択で置換されたヘテロシクリル、任意選択で置換されたアリール、任意選択で置換されたヘテロアリール、任意選択で置換されたアリールアルキル、任意選択で置換されたヘテロアリールアルキルおよび任意選択で置換されたアミノから選択されてよく、 R^5 は水素および任意選択で置換されたアルキルから選択されてよく、 R^6 は0～4個存在してよく、各 R^6 は、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、任意選択で置換されたアルキル、任意選択で置換されたアルコキシ、任意選択で置換されたシクロアルキル、任意選択で置換されたヘテロシクリル、任意選択で置換されたアリール、任意選択で置換されたヘテロアリールおよび任意選択で置換されたアミノから独立に選択される)

20

30

を提供する。

【0162】

いくつかの実施形態では、 R^2 は $-NH(SO_2R^8)$ であってよく、各 R^8 は、式I1の化合物において、任意選択で置換されたアルキルおよび任意選択で置換されたシクロアルキルから独立に選択されてよい。一実施形態では、 R^8 は、任意選択で置換されたアルキル、例えばメチルであってよい。いくつかの実施形態では、 R^3 は任意選択で置換されたアルキル(例えば、メチル)であってよい。一実施形態では、 R^5 は水素であってよい。いくつかの実施形態では、 R^6 は存在しなくてよい。一実施形態では、 R^2 は $-NH(SO_2R^8)$ であってよく、 R^3 は任意選択で置換されたアルキルであってよく、 R^5 は水素であってよく、 R^6 は存在しなくてよい。いくつかの実施形態では、 R^2 は $-NH(SO_2R^8)$ であってよく、かつ式I-1に示したのと同じ位置に配置されていてよい。

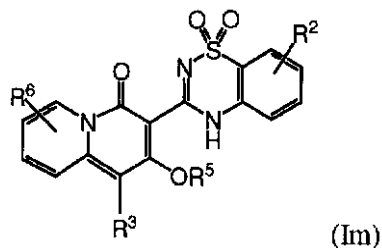
40

【0163】

他の実施形態は式Imの構造を有する化合物または薬剤として許容されるその塩もしくはプロドラッグ

【0164】

【化 2 3】



【0165】

10

(式中、 R^2 は0~4個存在していてよく、各 R^2 は、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、任意選択で置換されたアルキル、任意選択で置換されたアルコキシ、任意選択で置換されたシクロアルキル、任意選択で置換されたヘテロシクリル、任意選択で置換されたアリール、任意選択で置換されたヘテロアリール、任意選択で置換されたアミノおよび $-NH(SO_2R^8)$ から独立に選択されてよく、各 R^8 は、任意選択で置換されたアルキルおよび任意選択で置換されたシクロアルキルから独立に選択されてよく、 R^3 は、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、任意選択で置換されたアルキル、任意選択で置換されたアルコキシ、任意選択で置換されたシクロアルキル、任意選択で置換されたヘテロシクリル、任意選択で置換されたアリール、任意選択で置換されたヘテロアリール、任意選択で置換されたアリールアルキル、任意選択で置換されたヘテロアリールアルキルおよび任意選択で置換されたアミノから選択されてよく、 R^5 は水素および任意選択で置換されたアルキルから選択されてよく、 R^6 は0~4個存在していてよく、各 R^6 は、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、任意選択で置換されたアルキル、任意選択で置換されたアルコキシ、任意選択で置換されたシクロアルキル、任意選択で置換されたヘテロシクリル、任意選択で置換されたアリール、任意選択で置換されたヘテロアリールおよび任意選択で置換されたアミノから独立に選択される)

20

を提供する。

【0166】

いくつかの実施形態では、 R^2 は $-NH(SO_2R^8)$ であってよく、各 R^8 は、式Imの化合物において、任意選択で置換されたアルキルおよび任意選択で置換されたシクロアルキルから独立に選択されてよい。一実施形態では、 R^8 は、任意選択で置換されたアルキル、例えばメチルであってよい。いくつかの実施形態では、 R^3 は任意選択で置換されたアルキルであってよい。例えば、 R^3 は、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル(例えば、シクロヘキシル)で置換された任意選択で置換されたアルキルであってよい。一実施形態では、 R^5 は水素であってよい。いくつかの実施形態では、 R^6 は存在しなくてよい。一実施形態では、 R^2 は $-NH(SO_2R^8)$ であってよく、 R^3 は任意選択で置換されたアルキルであってよく、 R^5 は水素であってよく、 R^6 は存在しなくてよい。いくつかの実施形態では、 R^2 は $-NH(SO_2R^8)$ であってよく、かつ式I-1に示したのと同じ位置に配置されていてよい。

30

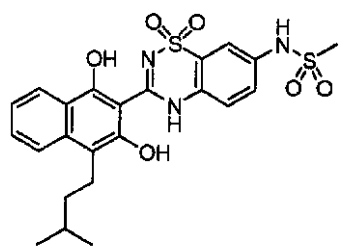
【0167】

好ましい実施形態は以下の式の1つを有する化合物を提供する：

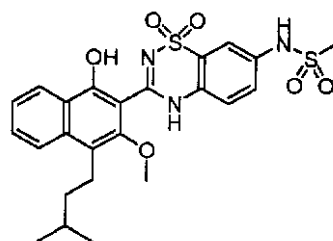
40

【0168】

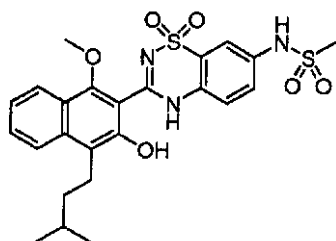
【化 2 4】



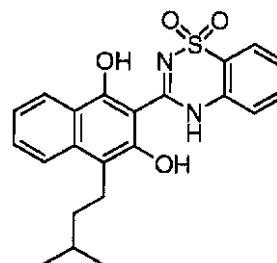
(101),



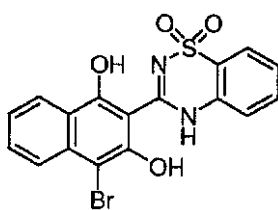
(102),



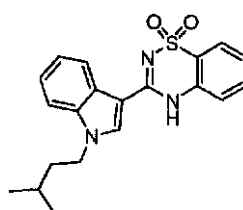
(103),



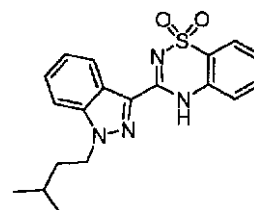
(104),



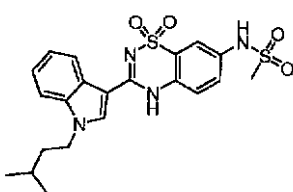
(105),



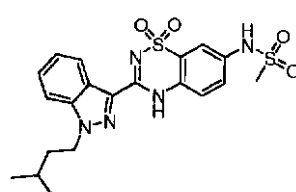
(201),



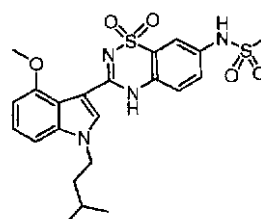
(202),



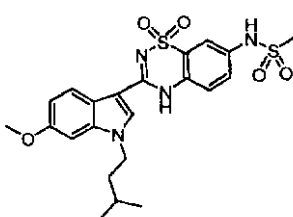
(203),



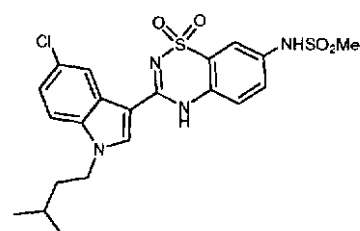
(204),



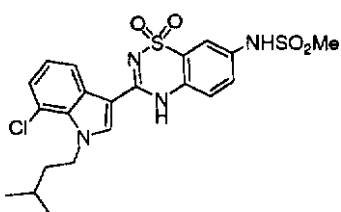
(205),



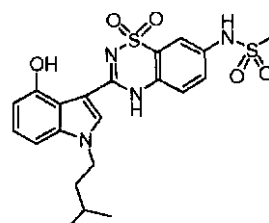
(206),



(207),



(208),



(209),

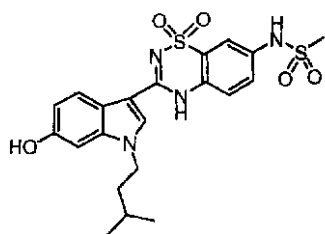
10

20

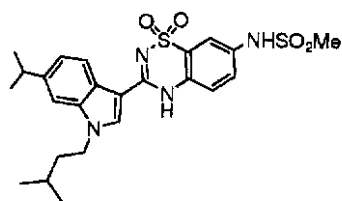
30

40

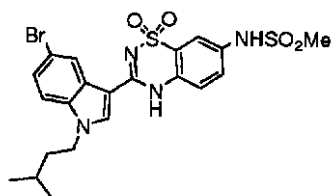
【化 2 4 A】



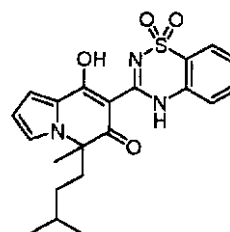
(210),



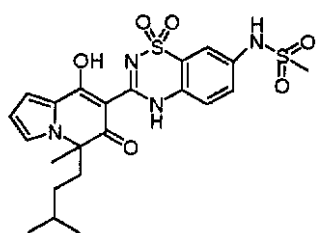
(211),



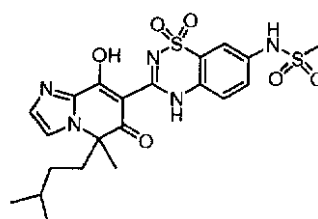
(212),



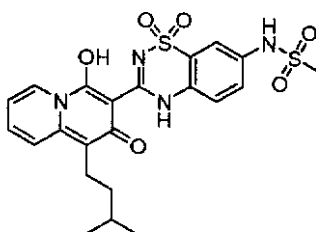
(213),



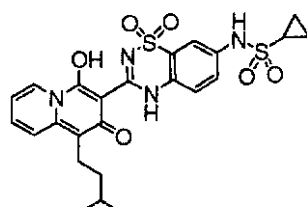
(214),



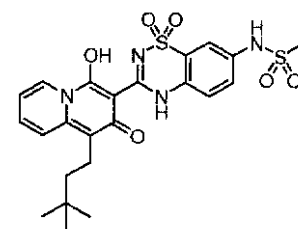
(215),



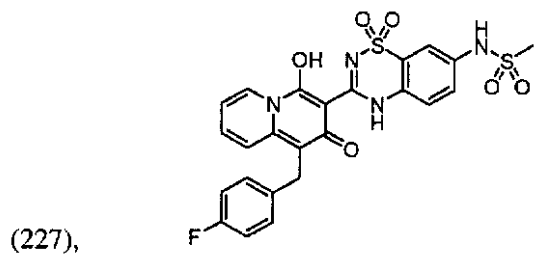
(225),



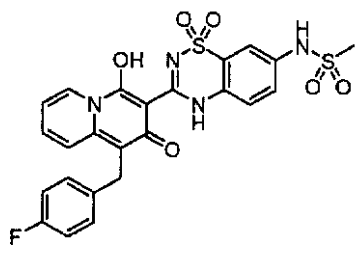
(226),



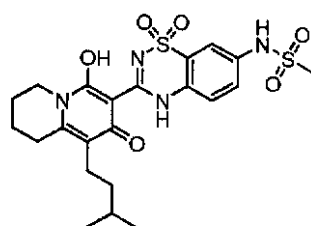
(220),



(227),

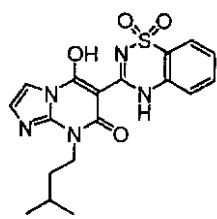


(228),

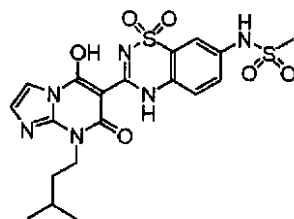


(222),

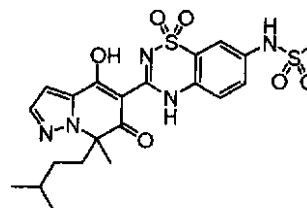
【化 2 4 B】



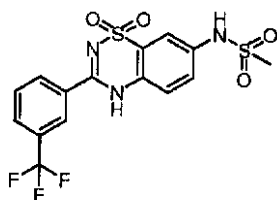
(221),



(222),



(223),



(224).

10

20

30

40

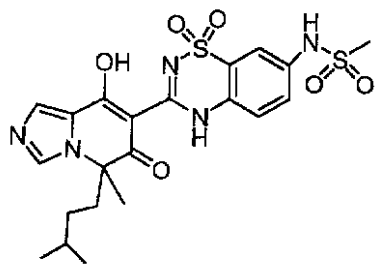
50

【 0 1 6 9 】

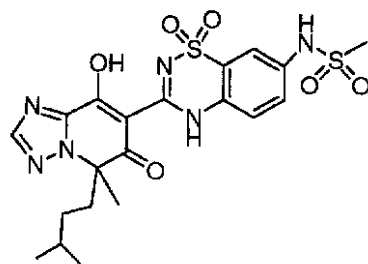
他の好ましい実施形態は以下の式の1つを有する化合物を提供する：

【 0 1 7 0 】

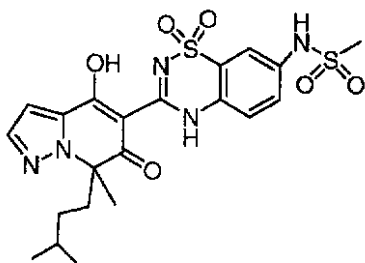
【 化 2 5 】



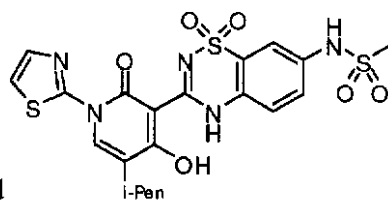
(216),



(217),



(218), and



(219)

10

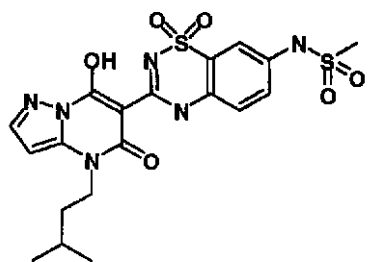
20

【 0 1 7 1 】

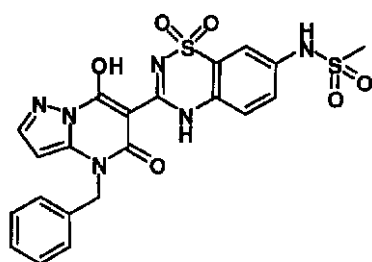
さらに他の好ましい実施形態は以下の式の1つを有する化合物を提供する：

【 0 1 7 2 】

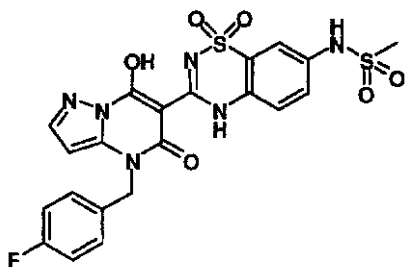
【化 2 6】



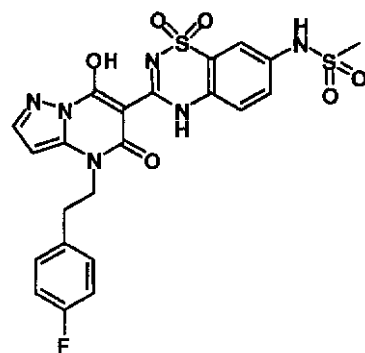
(229),



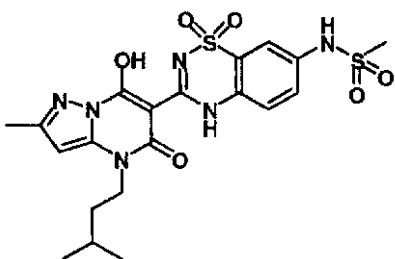
(230),



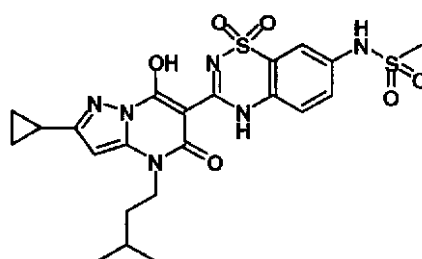
(231),



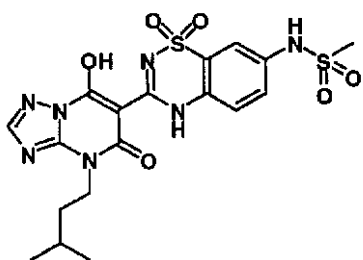
(232),



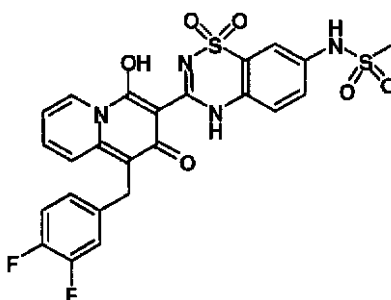
(233),



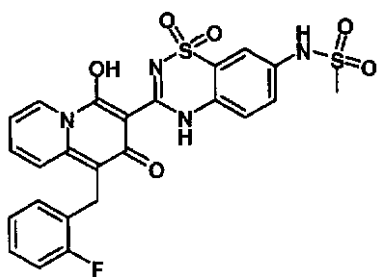
(234),



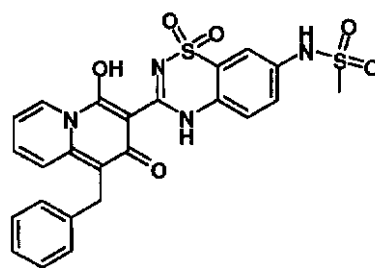
(235),



(236),

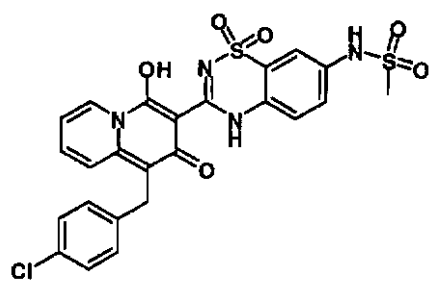
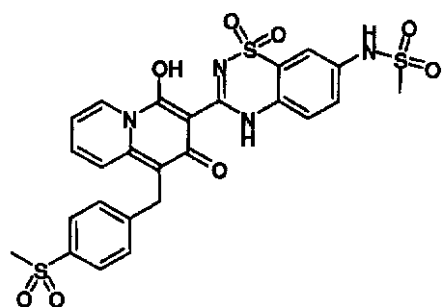


(237),

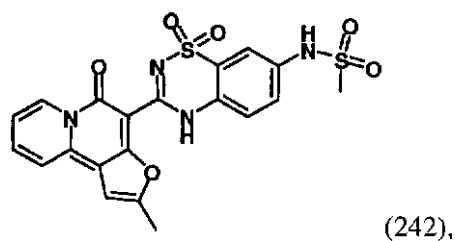
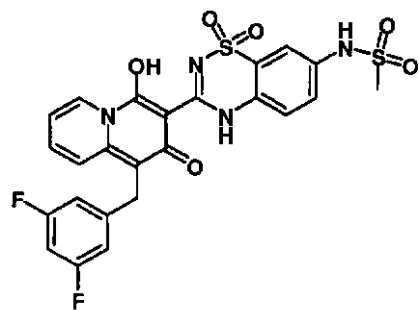


(238),

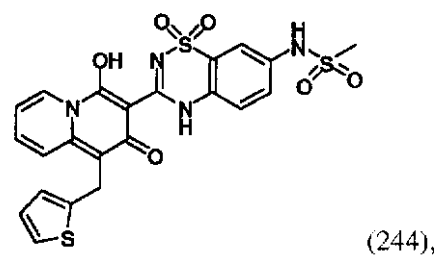
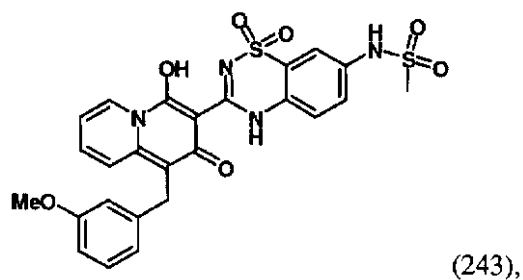
【化 2 6 A】



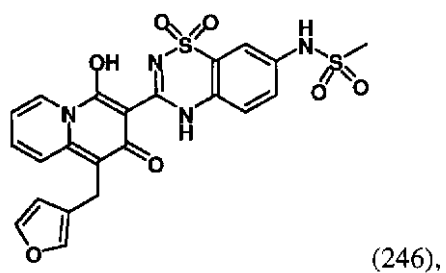
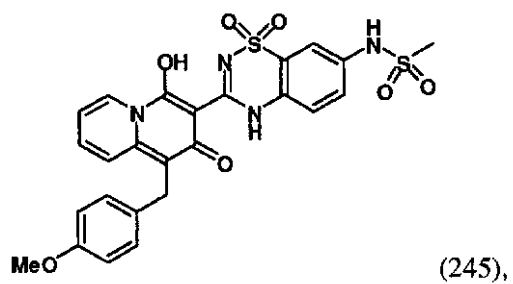
10



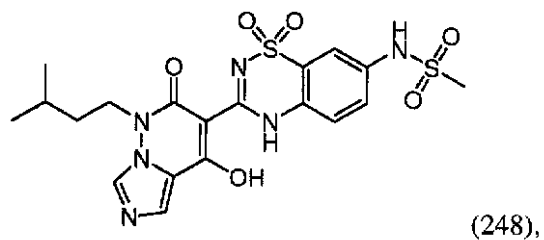
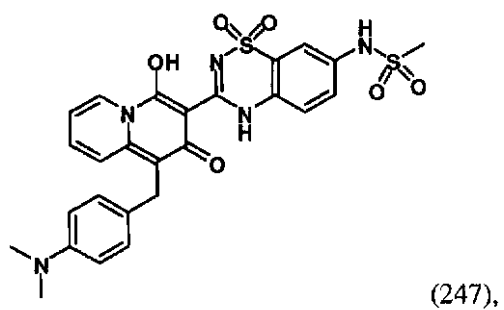
20



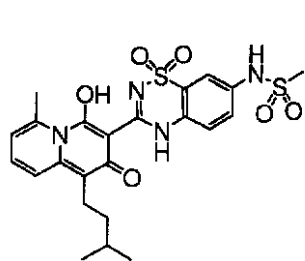
30



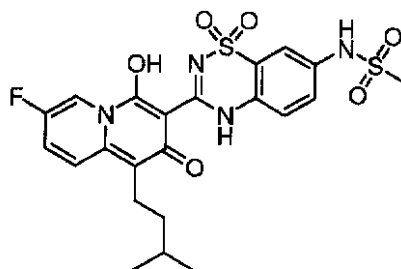
40



【化 2 6 B】

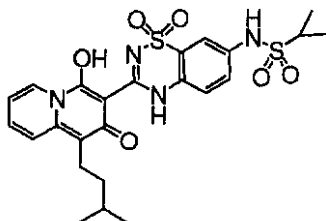


(249),

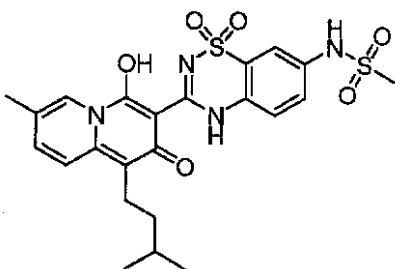


(250),

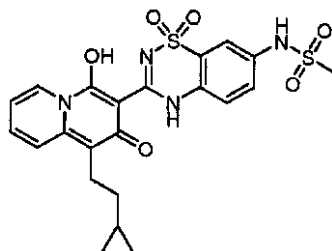
10



(251),

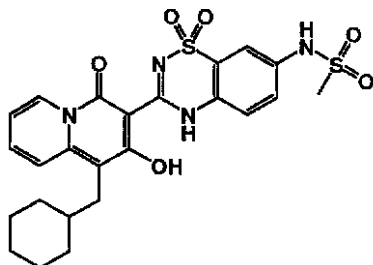


(252),

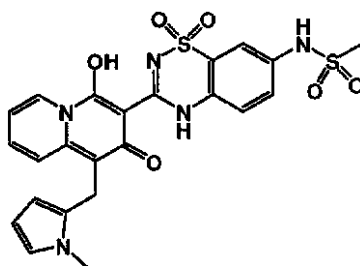


(253),

20



(254) and



(255),

30

【 0 1 7 3 】

上記したすべての実施形態は、示した構造式のすべての異性体および互変異性体を包含するものとする。

【 0 1 7 4 】

組成物

本発明の実施形態は、一般式Iの化合物を含む医薬組成物を含む組成物をさらに提供する。

【 0 1 7 5 】

対象医薬組成物は対象化合物および薬剤として許容される賦形剤を含む。様々な薬剤として許容される賦形剤が当業界で知られており、本明細書では詳しく論じる必要はない。薬剤として許容される賦形剤は、例えば、A. Gennaro (2000) 「Remington: The Science and Practice of Pharmacy」、20th edition、Lippincott、Williams、& Wilkins; Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems (1999) H.C. Anselら編、第7版、Lippincott、Williams、& Wilkins; および Handbook of Pharmaceutical Excipients (2000) A.H. Kibbeら編、第3版、Amer. Pharmaceutical Assocを含む様々な出版物に十分記載されている。

40

【 0 1 7 6 】

媒体、補助剤、担体または希釈剤などの薬剤として許容される賦形剤は容易に入手できる。さらに、pH調節剤および緩衝剤、等張性調節剤、安定剤、湿潤剤などの薬剤として許

50

容される補助物質も容易に入手できる(readily available to the public)。

【0177】

本発明の実施形態は、NS5Bポリメラーゼを本発明で開示する化合物と接触させることを含むNS5Bポリメラーゼ活性を阻害する方法を提供する。

【0178】

本発明の実施形態は、NS5Bポリメラーゼを本発明で開示する化合物と接触させることを含む、NS5Bポリメラーゼを調節することによって肝炎を治療する方法を提供する。

【0179】

式Iの好ましい化合物には、化合物番号101~105、201~216、217~218、219、220~247、248~255が含まれる。

10

【0180】

好ましい実施形態は、個体のC型肝炎ウイルス感染症を治療する方法であって、個体に好ましい化合物を含む有効量の組成物を投与することを含む方法を提供する。

【0181】

好ましい実施形態は、個体の肝臓線維症を治療する方法であって、個体に好ましい化合物を含む有効量の組成物を投与することを含む方法を提供する。

【0182】

好ましい実施形態は、C型肝炎ウイルス感染症を有する個体の肝臓機能を増進させる方法であって、個体に好ましい化合物を含む有効量の組成物を投与することを含む方法を提供する。

20

【0183】

多くの実施形態では、対象化合物は、C型肝炎ウイルス(HCV)NS5Bポリメラーゼの酵素活性を阻害する。対象化合物がHCV NS5Bポリメラーゼを阻害するかどうかは、既知の任意の方法で容易に判断することができる。一般的な方法には、NS5Bポリメラーゼ媒介RNA複製が、その薬剤の存在下で阻害されているかどうかの判定を含む。多くの実施形態では、対象化合物は、その化合物の不存在的下でのNS5Bの酵素活性に対して、少なくとも約10%、少なくとも約15%、少なくとも約20%、少なくとも約25%、少なくとも約30%、少なくとも約40%、少なくとも約50%、少なくとも約60%、少なくとも約70%、少なくとも約80%もしくは少なくとも約90%、またはそれ以上NS5Bポリメラーゼ活性を阻害する。

【0184】

多くの実施形態では、対象化合物は、HCV NS5Bポリメラーゼの酵素活性を約50 μ M未満のIC₅₀で阻害し、例えば対象化合物は、HCV NS5Bポリメラーゼを約40 μ M未満、約25 μ M未満、約10 μ M未満、約1 μ M未満、約100nM未満、約80nM未満、約60nM未満、約50nM未満、約25nM未満、約10nM未満もしくは約1 nM未満、またはそれ以下のIC₅₀で阻害する。

30

【0185】

多くの実施形態では、対象化合物は、C型肝炎ウイルス(HCV) NS5Bポリメラーゼの酵素活性を阻害する。対象化合物がHCV NS5Bポリメラーゼを阻害するかどうかは、既知の任意の方法で容易に判断することができる。多くの実施形態では、対象化合物は、その化合物の不存在的下でのNS5Bの酵素活性に対して、少なくとも約10%、少なくとも約15%、少なくとも約20%、少なくとも約25%、少なくとも約30%、少なくとも約40%、少なくとも約50%、少なくとも約60%、少なくとも約70%、少なくとも約80%もしくは少なくとも約90%、またはそれ以上NS5B酵素活性を阻害する。

40

【0186】

多くの実施形態では、対象化合物はHCVウイルス複製を阻害する。例えば、対象化合物は、その化合物の不存在的下でのHCVウイルス複製に対して、少なくとも約10%、少なくとも約15%、少なくとも約20%、少なくとも約25%、少なくとも約30%、少なくとも約40%、少なくとも約50%、少なくとも約60%、少なくとも約70%、少なくとも約80%もしくは少なくとも約90%、またはそれ以上HCVウイルス複製を阻害する。対象化合物がHCVウイルス複製を阻害するかどうかは、インピトロでのウイルス複製アッセイを含む当業界で周知の方法で判定することができる。

50

【0187】

肝炎ウイルス感染症の治療

本明細書で説明する方法および組成物は一般にHCV感染症の治療に有用である。

【0188】

対象の方法がHCV感染症の治療に有効であるかどうかは、ウイルス量の減少、セロコンバージョン(患者血清においてウイルスが検出されない)までの時間の短縮、治療に対する持続的ウイルス応答の速度の増大、臨床的結果における疾病率もしくは死亡率の低下、または疾患応答の他のインジケーターによって判断することができる。

【0189】

一般に、式Iの化合物、および任意選択の1つまたは複数の追加抗ウイルス剤の有効量は、ウイルス量を減少させるか、または治療に対する持続的ウイルス応答を達成するのに有効な量である。

10

【0190】

対象の方法がHCV感染症を治療するのに有効であるかどうかは、ウイルス量を測定するかまたは、これらに限定されないが、肝臓線維症、血清トランスアミナーゼ値の増加、肝臓における壊死性炎症性(necroinflammatory)活性を含むHCV感染症に付随するパラメーターを測定することによって判断することができる。肝臓線維症のインジケーターは以下で詳細に論じる。

【0191】

その方法は、任意選択で有効量の1つまたは複数の追加の抗ウイルス剤と併用して、有効量の式Iの化合物を投与することを含む。いくつかの実施形態では、式Iの化合物および1つまたは複数の任意選択の追加の抗ウイルス剤の有効量は、ウイルス価を、検出できないレベル、例えば約1000～約5000、約500～約1000または約100～約500ゲノムコピー/mL血清に低減させるのに有効な量である。いくつかの実施形態では、式Iの化合物および1つまたは複数の他の任意選択の抗ウイルス剤の有効量は、ウイルス量を100ゲノムコピー/mL血清未満に低減させるのに有効な量である。

20

【0192】

いくつかの実施形態では、式Iの化合物および1つまたは複数の任意選択の追加の抗ウイルス剤の有効量は、個体の血清中のウイルス価の1.5-log、2-log、2.5-log、3-log、3.5-log、4-log、4.5-logまたは5-logの低減を達成するのに有効な量である。

30

【0193】

多くの実施形態では、式Iの化合物および1つまたは複数の任意選択の追加の抗ウイルス剤の有効量は、持続的ウイルス応答を達成するのに有効な量、例えば、治療の停止に続いて、患者の血清中に、少なくとも約1カ月間、少なくとも約2カ月間、少なくとも約3カ月間、少なくとも約4カ月間、少なくとも約5カ月間または少なくとも約6カ月間、HCV RNAが検出されないかまたは実質的に検出されない量(例えば、約500未満、約400未満、約200未満または約100未満のゲノムコピー/mL血清)である。

【0194】

上記したように、対象の方法がHCV感染症を治療するのに有効であるかどうかは、肝臓線維症などのHCV感染症に付随するパラメーターを測定することによって判断することができる。肝臓線維症の程度を判断するための方法は以下で詳細に論じる。いくつかの実施形態では、肝臓線維症の血清マーカーのレベルは肝臓線維症の程度を示している。

40

【0195】

1つの非限定的な例として、標準的アッセイを用いて血清アラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT)のレベルを測定する。一般に、約45国際単位未満のALTレベルが正常であると考えられている。いくつかの実施形態では、式Iの化合物および1つまたは複数の任意選択の追加の抗ウイルス剤の有効量は、ALTレベルを約45IU/ml血清未満に低下させるのに有効な量である。

【0196】

式Iの化合物および1つまたは複数の任意選択の追加の抗ウイルス剤の治療有効量は、肝

50

臓線維症のマーカーの血清レベルを、未治療の個体またはプラセボ治療個体のマーカーレベルに対して、少なくとも約10%、少なくとも約20%、少なくとも約25%、少なくとも約30%、少なくとも約35%、少なくとも約40%、少なくとも約45%、少なくとも約50%、少なくとも約55%、少なくとも約60%、少なくとも約65%、少なくとも約70%、少なくとも約75%もしくは少なくとも約80%またはそれ以上低減させるのに有効な量である。血清マーカーを測定する方法には、所与の血清マーカーに対して特異的である抗体を用いる免疫学にもとづく方法、例えば酵素結合免疫吸着剤アッセイ(ELISA)、ラジオイムノアッセイなどが含まれる。

【0197】

多くの実施形態では、式Iの化合物および追加の抗ウイルス剤の有効量は相乗的な量である。本明細書で用いる式Iの化合物および追加の抗ウイルス剤の「相乗的併用」または「相乗的な量」という用語は、HCV感染症の治療的または予防的処置において、(i)単剤療法の場合と同じ投薬量で投与した場合の式Iの化合物の治療的または予防的利益と、(ii)単剤療法の場合と同じ投薬量で投与した場合の追加の抗ウイルス剤の治療的または予防的利益との単なる加法的併用から予測または期待される治療成果の増分的改善より効果的である併用投薬量である。

【0198】

いくつかの実施形態では、選択された量の式Iの化合物、および選択された量の追加の抗ウイルス剤は、疾患のための併用療法で用いたときには有効であるが、選択された量の式Iの化合物および/または選択された量の追加の抗ウイルス剤を、疾患のために単剤療法で用いた場合には有効ではない。したがって、本発明の実施形態は、(1)疾患のための単剤療法で用いたときには選択された量の追加の抗ウイルス剤が治療利益をもたらさないが、疾患のための併用療法で用いたときに、選択された量の追加の抗ウイルス剤が、選択された量の式Iの化合物の治療利益を高めるレジメン、(2)疾患のための単剤療法で用いたときには選択された量の式Iの化合物が治療利益をもたらさないが、疾患のための併用療法で用いたときに、選択された量の式Iの化合物が、選択された量の追加の抗ウイルス剤の治療利益を高めるレジメン、(3)疾患のための単剤療法で用いたときには選択された量の式Iの化合物および追加の抗ウイルス剤のそれぞれはそれぞれ治療利益をもたらさないが、疾患のための併用療法で用いたとき、選択された量の式Iの化合物および選択された量の追加の抗ウイルス剤が治療利益を提供するレジメンを包含する。本明細書で用いる「相乗的に有効な量」の式Iの化合物および追加の抗ウイルス剤およびその同義語(grammatical equivalent)は、上記(1)~(3)のいずれかに包含される任意のレジメンを含むものと理解すべきである。

【0199】

線維症

本発明の実施形態は、通常治療量の式Iの化合物および任意選択の1つまたは複数の追加の抗ウイルス剤を投与することを含む、肝臓線維症(HCV感染症からもたらされるかまたはそれに付随する肝臓線維症の形態を含む)を治療する方法を提供する。1つもしくは複数の追加の抗ウイルス剤を含むかまたは含まない、有効量の式Iの化合物ならびに投与レジメンは以下に論じる通りである。

【0200】

式Iの化合物および任意選択の1つまたは複数の追加の抗ウイルス剤を用いた治療が、肝臓線維症を軽減するのに有効であるかどうかは、肝臓線維症や肝臓機能を測定するためのいくつかの十分確立された技術のいずれかによって判断する。肝臓線維症の軽減は、肝生検試料を分析することによって測定する。肝生検の分析は、2つの主要な要素、すなわち：重篤度および進行疾患の活動性の尺度としての「悪性度(grade)」によって評価される壊死性炎症と、長期的な疾患の増悪を反映する「病期(stage)」によって評価される線維症の病変および実質性リモデリングまたは血管リモデリングの評価を含む。例えば、Brunt(2000) Hepatol. 31:241~246頁;およびMETAVIR (1994) Hepatology 20:15~20頁を参照されたい。肝生検の分析にもとづいて、スコアを割り当てる。線維症の程度および重篤度の

定量的評価を提供するいくつかの標準化された採点システムが存在している。これらには、METAVIR、Knodel1、Scheuer、LudwigおよびIshakの採点システムが含まれる。

【0201】

METAVIRの採点システムは、線維症(門脈線維症、小葉中心性線維症および肝硬変);壊死(ピースミール壊死および小葉壊死、好酸性退縮および風船様変性(ballooning degeneration));炎症(門脈路炎症、門脈リンパ球凝集および門脈炎症の分布);胆管の変化;ならびにKnodel1指数(門脈周囲性壊死、小葉壊死、門脈炎症、線維症および全体的疾患活動性のスコア)を含む肝生検の様々な特徴の分析にもとづくものである。METAVIRシステムにおける各病期の定義は以下の通りである。スコア:0、線維症ではない;スコア:1、門脈路の星形拡大はあるが、中隔形成はなし;スコア:2、門脈路の拡大あり、中隔形成はほとんどなし;スコア:3、肝硬変ではないが、多くの中隔あり;およびスコア:4、肝硬変。

10

【0202】

肝炎活性指標とも称されるKnodel1の採点システムは、組織学的特徴の4つのカテゴリー、すなわち、I.門脈周囲性および/または架橋壊死;II.小葉内変性および巣状壊死;III.門脈炎症;ならびにIV.線維症のスコアにもとづいて検査サンプルを分類する。Knodel1の病期分類システム(staging system)では、スコアは以下の通りである。スコア:0、線維症ではない;スコア:1、軽度の線維症(線維門脈拡張);スコア:2、中程度の線維症;スコア:3、重度の線維症(架橋線維症);およびスコア:4、肝硬変。スコアが高ければ高いほど、肝組織の損傷はより重篤である。Knodel1(1981) Hepatol. 1:431頁。

20

【0203】

Scheuerの採点システムでは、スコアは以下の通りである。スコア:0、線維症ではない;スコア:1、拡大した線維門脈路;スコア:2、門脈周囲性または門脈-門脈中隔。ただし、構造は損なわれていない;スコア:3、構造的ひずみを伴う線維症。ただし、明らかな肝硬変ではない;スコア:4、多分肝硬変であるかまたは明確な肝硬変。Scheuer (1991) J. Hepatol. 13:372頁。

【0204】

Ishakの採点システムはIshak(1995) J. Hepatol. 22:696~699頁に記載されている。病期0、線維症ではない;病期1、いくつかの門脈域での線維拡張。短い線維中隔を伴うかまたは伴わない;病期2、大部分の門脈域での線維拡張。短い線維中隔を伴うかまたは伴わない;病期3、大部分の門脈域での線維拡張。たまに門脈と門脈(P-P)架橋を伴う;病期4、(P-P)ならびに門脈-中心静脈間(P-C)での著しい架橋を伴う門脈域の線維拡張;病期5、たまに小結節(不完全肝硬変)を伴う著しい架橋(P-Pおよび/またはP-C);病期6、多分肝硬変であるかまたは明確な肝硬変。

30

【0205】

抗線維化治療の利益は、血清ビリルビンレベル、血清アルブミンレベル、プロトロンビン時間の異常性、腹水症の存在およびその重篤度ならびに脳障害の存在およびその重篤度をもとにした複数要素のポイントシステムを含む、チャイルドピュー(Child-Pugh)採点システムを用いて測定または評価することもできる。これらのパラメーターの異常性の存在および重大さにもとづいて、患者を、臨床疾患の重篤度の増進に従って3つのカテゴリー、すなわちA、BまたはCのうちの1つに当てはめることができる。

40

【0206】

いくつかの実施形態では、式Iの化合物および1つまたは複数の任意選択の追加の抗ウイルス剤の治療有効量は、治療前および治療後の肝生検をもとにして、線維症病期における1単位またはそれ以上の変化をもたらす量である。特定の実施形態では、治療有効量の式Iの化合物および1つまたは複数の任意選択の追加の抗ウイルス剤は、METAVIR、Knodel1、Scheuer、LudwigまたはIshakの採点システムで少なくとも1単位肝臓線維症を軽減する。

【0207】

式Iの化合物を用いた治療の効能を評価するために肝臓機能の二次的かまたは間接的な指数を用いることも可能である。コラーゲンの特異的染色法および/または肝臓線維症の血清マーカーにもとづく、肝臓線維症の定量的度合のコンピュータ化された形態学的な半

50

自動評価(Morphometric computerized semi-automated assessment)を、対象の治療方法の効能の指標として行うこともできる。肝臓機能の二次的指数には、これらに限定されないが、血清トランスアミナーゼ値、プロトロンビン時間、ビリルビン、血小板数、門脈圧、アルブミンレベルおよびチャイルドピュースコアの評価が含まれる。

【0208】

式Iの化合物および1つまたは複数の任意選択の追加の抗ウイルス剤の有効量は、肝臓機能の指数を、未治療の個体またはプラセボ治療個体の肝臓機能の指数に対して、少なくとも約10%、少なくとも約20%、少なくとも約25%、少なくとも約30%、少なくとも約35%、少なくとも約40%、少なくとも約45%、少なくとも約50%、少なくとも約55%、少なくとも約60%、少なくとも約65%、少なくとも約70%、少なくとも約75%もしくは少なくとも約80%またはそれ以上増大させるのに有効な量である。当業者は、標準的アッセイ法を用いて肝臓機能のそうした指数を容易に測定することができ、このようなアッセイ法の多くは市販されており、臨床的状况で普通に用いられる。

10

【0209】

肝臓線維症の血清マーカーも、対象治療方法の効能の目安として測定することができる。肝臓線維症の血清マーカーには、これらに限定されないが、ヒアルロン酸塩、N末端プロコラーゲンIIIペプチド、IV型コラーゲンの7Sドメイン、C末端プロコラーゲンIペプチドおよびラミニンが含まれる。肝臓線維症の他の生化学的マーカーには、 α -2-マクログロブリン、ハプトグロビン、 γ グロブリン、アポリポタンパク質Aおよび γ グルタミルペプチド転移酵素が含まれる。

20

【0210】

式Iの化合物および1つまたは複数の任意選択の追加の抗ウイルス剤の治療有効量は、未治療の個体またはプラセボ治療個体のマーカーのレベルに対して、肝臓線維症のマーカーの血清レベルを、少なくとも約10%、少なくとも約20%、少なくとも約25%、少なくとも約30%、少なくとも約35%、少なくとも約40%、少なくとも約45%、少なくとも約50%、少なくとも約55%、少なくとも約60%、少なくとも約65%、少なくとも約70%、少なくとも約75%もしくは少なくとも約80%またはそれ以上低減させるのに有効な量である。当業者は、標準的アッセイ法を用いてそうした肝臓線維症の血清マーカーを容易に測定することができ、このようなアッセイ法の多くは市販されており、臨床的状况で普通に用いられる。血清マーカーを測定する方法には、所与の血清マーカーに対して特異的な抗体を用いる、免疫学をベースとした方法、例えば酵素結合免疫吸着剤アッセイ(ELISA)、ラジオイムノアッセイなどが含まれる。

30

【0211】

インターフェロン受容体アゴニストおよびピルフェニドン(またはピルフェニドン類似体)での治療効能を評価するために、機能的な肝臓リザーブ(liver reserve)の定量試験を用いることもできる。これらには、インドシアニンググリーンクリアランス法(ICG)、ガラクトース除去能法(GEC)、アミノピリン呼吸検査法(ABT)、アンチピリンクリアランス法、モノエチルグリシン-キシリジン法(MEGX)クリアランス法およびカフェインクリアランス法が含まれる。

【0212】

本明細書で用いる「肝臓の肝硬変に伴う合併症」は、非代償性肝臓疾患の続発症である、すなわち、肝臓線維症の進行に続いて、かつその結果として起こる障害を指し、それらには、これらに限定されないが、腹水症の進行、静脈瘤出血、門脈圧亢進症、黄疸、進行性の肝機能不全、脳障害、肝細胞癌、肝臓移植を必要とする肝不全および肝臓に関連した死亡が含まれる。

40

【0213】

式Iの化合物および1つまたは複数の任意選択の追加の抗ウイルス剤の治療有効量は、肝臓の肝硬変に付随する障害の発生率(例えば、個体が発現する可能性)を、未治療の個体またはプラセボ治療個体に対して、少なくとも約10%、少なくとも約20%、少なくとも約25%、少なくとも約30%、少なくとも約35%、少なくとも約40%、少なくとも約45%、少なくとも

50

約50%、少なくとも約55%、少なくとも約60%、少なくとも約65%、少なくとも約70%、少なくとも約75%もしくは少なくとも約80%またはそれ以上低減させるのに有効な量である。

【0214】

当業者は、式Iの化合物および任意選択の1つまたは複数の追加の抗ウイルス剤を用いた治療が、肝臓の肝硬変に付随する障害の発生率を低減させるのに有効であるかどうかを容易に判断することができる。

【0215】

肝臓線維症の軽減は肝臓機能を増進させる。したがって、本発明の実施形態は、一般に、治療有効量の式Iの化合物および1つまたは複数の任意選択の追加の抗ウイルス剤を投与することを含む肝臓機能を増進させる方法を提供する。肝臓機能には、これらに限定されないが、血清タンパク質(例えば、アルブミン、凝固因子、アルカリホスファターゼ、アミノトランスフェラーゼ(例えば、アラニントランスアミナーゼ、アスパラギン酸トランスアミナーゼ)、5'-ヌクレオシダーゼ、 γ -グルタミニルペプチド転移酵素等)などのタンパク質の合成、ビリルビンの合成、コレステロールの合成および胆汁酸の合成;これらに限定されないが、炭水化物代謝、アミノ酸およびアンモニア代謝、ホルモン代謝、および脂質代謝を含む肝臓代謝機能;外来薬物の解毒;内臓および門脈血行動態を含む血行動態機能;などが含まれる。

【0216】

当業者は、肝臓機能が増進しているかどうかを、十分確立された肝臓機能の試験法を用いて容易に確認することができる。したがって、アルブミン、アルカリホスファターゼ、アラニントランスアミナーゼ、アスパラギン酸トランスアミナーゼ、ビリルビンなどの肝臓機能のマーカーの合成は、標準的な免疫学的および酵素的アッセイを用いて、血清中のこれらのマーカーのレベルを測定することによって評価することができる。内臓循環および門脈血行動態は、標準的な方法を用いた門脈楔入圧および/または抵抗により測定することができる。代謝機能は、血清中のアンモニア濃度を測定することによって判断することができる。

【0217】

肝臓によって通常分泌される血清タンパク質が正常な範囲内であるかどうかは、標準的な免疫学的および酵素的アッセイを用いて、そうしたタンパク質のレベルを測定することによって判断することができる。そうした血清タンパク質の正常な範囲は当業者に周知である。以下に非限定的な例を示す。アラニントランスアミナーゼの正常レベルは血清ミリリットル当たり約45IUである。アスパラギン酸トランスアミナーゼの正常な範囲は血清ミリットル当たり約5~約40単位である。ビリルビンは標準的アッセイを用いて測定される。正常なビリルビンレベルは通常約1.2mg/dL未満である。血清アルブミンレベルは標準的アッセイを用いて測定される。血清アルブミンの正常なレベルは約35~約55g/Lの範囲である。プロトロンビン時間の延長は標準的アッセイを用いて測定される。正常なプロトロンビン時間は、その時間が対照より約4秒未満だけ長い。

【0218】

式Iの化合物および1つまたは複数の任意選択の追加の抗ウイルス剤の治療有効量は、肝臓機能を、少なくとも約10%、少なくとも約20%、少なくとも約30%、少なくとも約40%、少なくとも約50%、少なくとも約60%、少なくとも約70%、少なくとも約80%またはそれ以上増進させるのに有効な量である。例えば、式Iの化合物および1つまたは複数の任意選択の追加の抗ウイルス剤の治療有効量は、高いレベルの肝臓機能の血清マーカーを、少なくとも約10%、少なくとも約20%、少なくとも約30%、少なくとも約40%、少なくとも約50%、少なくとも約60%、少なくとも約70%、少なくとも約80%またはそれ以上低減させるか、または肝臓機能の血清マーカーのレベルを正常な範囲内まで低減させるのに有効な量である。式Iの化合物および1つまたは複数の任意選択の追加の抗ウイルス剤の治療有効量はまた、低いレベルの肝臓機能の血清マーカーを、少なくとも約10%、少なくとも約20%、少なくとも約30%、少なくとも約40%、少なくとも約50%、少なくとも約60%、少なくとも約70%、少なくとも約80%またはそれ以上増大させるか、または肝臓機能の血清マーカーのレベルを正

常な範囲内まで増大させるのに有効な量でもある。

【0219】

投薬、処方および投与経路

対象の方法では、活性薬剤(例えば、式Iの化合物および任意選択の1つまたは複数の追加の抗ウイルス剤)は、所望の治療効果をもたらすことができる好都合な任意の手段を用いて宿主に投与することができる。したがってその活性薬剤は、治療用投与のための様々な処方物中に混ぜ込むことができる。より具体的には、本発明の実施形態の薬剤は、適切な薬剤として許容される担体または希釈剤と一緒にすることによって医薬組成物に処方することができ、錠剤、カプセル剤、粉剤、顆粒剤、軟膏、液剤、坐剤、注入剤、吸入剤およびエアロゾルなどの固体、半固体、液体またはガス状の製剤に処方することができる。

10

【0220】

処方物

先に論じた活性薬剤は周知の試薬および方法を用いて処方することができる。組成物は、薬剤として許容される賦形剤と処方して提供される。薬剤として許容される様々な賦形剤が当業界で知られており、本明細書では詳しく論じる必要はないであろう。薬剤として許容される賦形剤は、例えば、A. Gennaro (2000) 「Remington: The Science and Practice of Pharmacy」、20th edition、Lippincott、Williams、& Wilkins; Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems (1999) H.C. Anselら編、第7版、Lippincott、Williams、& Wilkins; および Handbook of Pharmaceutical Excipients (2000) A.H. Kibbeら編、第3版、Amer. Pharmaceutical Assocを含む様々な出版物に多く記載されている。

20

【0221】

媒体、補助剤、担体または希釈剤などの薬剤として許容される賦形剤は容易に入手できる。さらに、pH調節剤および緩衝剤、等張性調節剤、安定剤、湿潤剤などの薬剤として許容される補助物質も容易に入手できる。

【0222】

いくつかの実施形態では、薬剤を水性緩衝液で処方する。適切な水性緩衝液には、これらに限定されないが、約5mM~約100mMで強度を変えた酢酸塩、コハク酸塩、クエン酸塩およびリン酸塩緩衝液が含まれる。いくつかの実施形態では、水性緩衝液は等張液を提供する試薬を含む。そうした試薬には、これらに限定されないが、塩化ナトリウム; 糖類、例えばマンニトール、デキストロース、スクロースなどが含まれる。いくつかの実施形態では、水性緩衝液には、ポリソルベート20または80などの非イオン性界面活性剤がさらに含まれる。任意選択で、処方物は保存剤をさらに含むことができる。適切な保存剤には、これらに限定されないが、ベンジルアルコール、フェノール、クロロブタノール、塩化ベンザルコニウムなどが含まれる。多くの場合、処方物は約4°Cで保存される。処方物は凍結乾燥することもでき、その場合、それらは一般に、スクロース、トレハロース、ラクトース、マルトース、マンニトールなどの抗凍結剤を含有する。凍結乾燥した処方物は、周囲温度でも長期間保存することができる。

30

【0223】

したがって、薬剤の投与は、経口、頬側、経直腸、非経口、腹腔内、皮内、皮下、筋肉内、経皮、気管内等での投与を含む様々な仕方を実施することができる。多くの実施形態では、投与は、ボーラス注入法、例えば皮下ボーラス注入法、筋肉内ボーラス注入法などによる。

40

【0224】

本発明の実施形態の医薬組成物は、経口、非経口または埋め込みリザーバーで投与することができる。経口投与または注入による投与が好ましい。

【0225】

本発明の実施形態の医薬組成物の皮下投与は、標準的な方法および器具、例えば針および注射器、皮下注射ポート送達系などを用いて実施される。例えば、米国特許第3547119号、同第4755173号、同第4531937号、同第4311137号および同第6017328号を参照されたい

50

。そのポートを介した皮下注射ポートと、患者への本発明の実施形態の医薬組成物の投与のための器具の組合せを、本明細書では「皮下注射ポート送達系」と称する。多くの実施形態では、皮下投与は針と注射器によるボーラス送達によって実施される。

【0226】

薬剤用剤形では、薬剤は、その薬剤として許容される塩の形態で投与することができ、またそれらを単独で用いるか、他の薬剤として活性な化合物と適当に一緒にすることも、また同時に用いることもできる。以下の方法および賦形剤は単なる例示に過ぎず、それを限定しようとするものではない。

【0227】

経口製剤のためには、薬剤を、単独で用いるか、または、適切な添加剤、例えば、ラク
トース、マンニトール、トウモロコシでんぷんまたはジャガイモでんぷんなどの通常の添
加剤;結晶セルロース、セルロース誘導体、アカシア、トウモロコシでんぷんまたはゼラ
チンなどの結合剤;トウモロコシでんぷん、ジャガイモでんぷんまたはカルボキシメチ
ルセルロースナトリウムなどの崩壊剤;タルクまたはステアリン酸マグネシウムなどの滑
剤;ならびに、望むなら、希釈剤、緩衝剤、湿潤剤、保存剤および香味剤と共に用いて錠
剤、粉剤、顆粒剤またはカプセル剤を作製することができる。

【0228】

薬剤は、それらを、植物油または同様の油類、合成脂肪酸グリセリド、より高次の脂肪
酸のエステルまたはプロピレングリコールなどの水溶性もしくは非水溶性溶媒中に、望む
なら、可溶化剤、等張剤、懸濁化剤、乳化剤、安定剤および保存剤などの通常の添加剤と
共に、溶解、懸濁または乳化させることによって注入用製剤に処方することができる。

【0229】

さらに、薬剤は、乳化用ベースまたは水溶性ベースなどの様々なベースと混合すること
によって坐剤にすることができる。本発明の実施形態の化合物は坐剤を用いて経直腸で投
与することができる。坐剤は、体温で溶融するが室温では固化するココアバター、カルボ
ワックス(carbowax)およびポリエチレングリコールなどの媒体を含むことができる。

【0230】

各投薬単位、例えば茶さじ1杯分、テーブルスプーン1杯分の錠剤または坐剤が所定量の
1種もしくは複数の阻害剤を含む組成物を含む、シロップ剤、エリキシル剤および懸濁剤
などの経口または経直腸投与用の単位剤形を提供することができる。同様に、注入または
静脈内投与用の単位剤形は、滅菌水、生理食塩水または他の薬剤として許容される担体の
溶液として組成物中に阻害剤を含むことができる。

【0231】

本明細書で用いる「単位剤形」という用語は、ヒトおよび動物対象のための単位投薬に
適している物理的に離散した単位を指し、各単位は、薬剤として許容される希釈剤、担体
または媒体と共に、所望の効果をもたらすのに十分なように計算された、予め決められた
量の本発明の実施形態の化合物を含む。本発明の実施形態の新規な単位剤形仕様は、使用
する具体的な化合物、得ようとする効果、および宿主中での各化合物に伴う薬力学に依存
する。

【0232】

媒体、補助剤、担体または希釈剤などの薬剤として許容される賦形剤は容易に入手でき
る。さらに、pH調節剤および緩衝剤、等張性調節剤、安定剤、湿潤剤などの薬剤として許
容される補助物質も、容易に入手できる。

【0233】

他の抗ウイルス剤または抗線維化剤

先に論じたように、いくつかの実施形態では、対象の方法は、式Iの化合物および任意
選択の1つまたは複数の追加の抗ウイルス剤であるNS5B阻害剤を投与することによって実
施されよう。

【0234】

いくつかの実施形態では、その方法は、1種または複数のインターフェロン受容体アゴ

10

20

30

40

50

ニストを投与することをさらに含む。インターフェロン受容体アゴニストは本明細書で説明した通りである。

【0235】

他の実施形態では、その方法は、ピルフェニドンまたはピルフェニドン類似体を投与することをさらに含む。ピルフェニドンおよびピルフェニドン類似体は本明細書で説明した通りである。

【0236】

併用療法で使用するのに適した追加の抗ウイルス剤には、これらに限定されないが、ヌクレオチドおよびヌクレオシド類似体が含まれる。非限定的な例には、アジドチミジン(AZT)(ジドブジン)ならびにその類似体および誘導体、2',3'-ジデオキシイノシン(DDI)(ディダノシン)ならびにその類似体および誘導体、2',3'-ジデオキシシチジン(DDC)(ジデオキシシチジン)ならびにその類似体および誘導体、2',3'-ジデオキシ-2',3'-ジデオキシチミジン(D4T)(スタブジン)ならびにその類似体および誘導体、コンビビル；アバカビル；アデホビルジボキシル(adefovir dipoxil)；シドホビル；リバビリン；リバビリン類似体などが含まれる。

【0237】

いくつかの実施形態では、その方法は、リバビリンを投与することをさらに含む。ICN Pharmaceuticals, Inc., Costa Mesa, Calif.から入手することができるリバビリン、1-β-D-リボフラノシル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキサミドは、Merck Index、化合物番号8199、Eleventh Editionに記載されている。その製造および処方 は米国特許第4211771号に記載されている。いくつかの実施形態はリバビリンの誘導体の使用も含む(例えば、米国特許第6277830号を参照されたい)。リバビリンは、カプセル剤もしくは錠剤の形態で経口投与するか、あるいは、NS-3阻害剤化合物と同じかまたは異なる投与形態、および同じかまたは異なる経路で投与することができる。もちろん、それが入手できるようになってきているため、鼻腔用スプレー、経皮、静脈内、坐剤、持続放出剤形等による両方の薬剤の他の種類の投与が考えられる。活性成分が破壊されることなく適切な投薬量が送達される限り、どんな形態の投与でも機能する。

【0238】

いくつかの実施形態では、その方法は、リトナビルを投与することをさらに含む。Abbott Laboratoriesから入手することができるリトナビル、10-ヒドロキシ-2-メチル-5-(1-メチルエチル)-1-[2-(1-メチルエチル)-4-チアゾリル]-3,6-ジオキソ-8,11-ビス(フェニルメチル)-2,4,7,12-テトラアザトリデカン-13-酸、5-チアゾリルメチルエステル[5S-(5R^{*}、8R^{*}、10R^{*}、11R^{*})]はヒト免疫不全ウイルスのプロテアーゼの阻害剤であり、また、ヒトにおける治療用分子の肝代謝としばしば関わるシトクロムP4503AおよびP4502D6肝臓酵素の阻害剤でもある。その強いシトクロムP4503Aに対する阻害作用、およびシトクロムP4502D6に対する阻害作用のため、必要な投薬単位数、投薬頻度またはその両方を減らしても、正規の治療用量以下の用量のリトナビルをポリメラーゼ阻害剤と併用して、ポリメラーゼ阻害剤の治療レベルを達成することができる。

【0239】

リトナビルの構造、合成、製造および処方は、米国特許第5541206号、同第5635523号、同第5648497号、同第5846987号および同第6232333号に記載されている。リトナビルは、経口によりカプセル剤もしくは錠剤で、または経口液剤で投与することができ、あるいは、NS5B阻害剤化合物と同じかまたは異なる投与形態、および同じかまたは異なる経路で投与することができる。もちろん、それが入手できるようになってきているため、鼻腔用スプレー、経皮、静脈内、坐剤、持続放出剤形等による両方の薬剤の他の種類の投与が考えられる。活性成分が破壊されることなく適切な投薬量が送達される限り、どんな形態の投与でも機能する。

【0240】

いくつかの実施形態では、NS5B阻害剤化合物による治療の全過程の間に、追加の抗ウイルス剤を投与する。他の実施形態では、追加の抗ウイルス剤を、NS5B阻害剤化合物による

治療の期間と重なる期間で投与する、例えば、追加の抗ウイルス剤による治療を、NS5B阻害剤化合物による治療を開始する前に開始し、NS5B阻害剤化合物による治療を完了する前に完了することができるか、追加の抗ウイルス剤による治療を、NS5B阻害剤化合物による治療を開始した後に開始し、NS5B阻害剤化合物による治療を完了した後に完了することができるか、追加の抗ウイルス剤による治療を、NS5B阻害剤化合物による治療を開始した後に開始し、NS5B阻害剤化合物による治療を完了する前に完了することができるか、あるいは、追加の抗ウイルス剤による治療を、NS5B阻害剤化合物による治療を開始する前に開始し、NS5B阻害剤化合物による治療した後に完了することができる。

【0241】

治療方法

単剤治療

本明細書で説明するNS5B阻害剤化合物は、HCV疾患のための短期または長期治療で用いることができる。多くの実施形態では、NS5B阻害剤化合物を、約1日間～約7日間、約1週間～約2週間、約2週間～約3週間、約3週間～約4週間、約1カ月～約2カ月、約3カ月～約4カ月、約4カ月～約6カ月、約6カ月～約8カ月もしくは約8カ月～約12カ月、または少なくとも1年の期間で投与することができ、また、より長期間にわたって投与することもできる。NS5B阻害剤化合物は、日に5回、日に4回、日に3回(tid)、日に2回(bid)、日に1回(qd)、隔日ごとに1回(qod)、週2回(biw)、週3回(tiw)、週1回(qw)、隔週1回(qow)、月に3回または月に1回投与することができる。他の実施形態では、NS5B阻害剤化合物を連続的注入剤として投与する。

【0242】

多くの実施形態では、本発明の実施形態のNS5B阻害剤化合物を経口で投与する。

【0243】

患者におけるHCV疾患を治療するための上記方法に関連して、本明細書で説明するNS5B阻害剤化合物を、1日当たり1～5分割用量で、1日に約0.01mg～約100mg/kg患者体重の投薬量で患者に投与することができる。いくつかの実施形態では、NS5B阻害剤化合物を、1日当たり1～5分割用量で、1日に約0.5mg～約75mg/kg患者体重の投薬量で患者に投与する。

【0244】

剤形を作製するために担体材料と混ぜることができる活性成分の量は、治療を受ける宿主や具体的な投与方式に応じて変えることができる。典型的な医薬製剤は約5%～約95%(重量/重量)の活性成分を含むことができる。他の実施形態では、医薬製剤は約20%～約80%の活性成分を含むことができる。

【0245】

当業者は、用量レベルを、具体的なNS5B阻害剤化合物、その症状の重篤度および副作用に対する対象の感受性に応じて変えることができることを容易に理解されよう。所与のNS5B阻害剤化合物のための好ましい投薬量は、様々な手段を用いて当業者により容易に決定される。好ましい手段は、所与のインターフェロン受容体アゴニストの生理学的効能を測定するためのものである。

【0246】

多くの実施形態では、複数用量のNS5B阻害剤化合物を投与する。例えば、NS5B阻害剤化合物を、約1日～約1週間、約2週間～約4週間、約1カ月間～約2カ月間、約2カ月間～約4カ月間、約4カ月間～約6カ月間、約6カ月間～約8カ月間、約8カ月間～約1年間、約1年間～約2年間もしくは約2年間～約4年間の範囲またはそれ以上の期間にわたって、月に1回、月に2回、月に3回、隔週1回、週に1回、週に2回、週に3回、週に4回、週に5回、週に6回、隔日ごとに1回、日に1回、日に2回(qid)または日に3回投与する。

【0247】

リバビリンとの併用治療

いくつかの実施形態では、その方法は、上記したようなNS5B阻害剤化合物および有効量のリバビリンを投与することを含む併用療法を提供する。リバビリンは、一日当たり約400mg、約800mg、約1000mgまたは約1200mgの用量で投与することができる。

【0248】

一実施形態は、所望のコースのNS5B阻害剤化合物による治療の間に、治療有効量のリバビリンを患者に同時投与することを含むように改変した上記方法のいずれかを提供する。

【0249】

他の実施形態は、所望のコースのNS5B阻害剤化合物による治療の間に、経口で1日当たり約800mg～約1200mgのリバビリンを患者に同時投与することを含むように改変した上記方法のいずれかを提供する。他の実施形態では、上記方法のいずれかを、所望のコースのNS5B阻害剤化合物による治療の間に、(a)患者の体重が75kg未満である場合、経口で1日当たり1000mgのリバビリンを、また(b)患者の体重が75kg以上である場合、経口で1日当たり1200mgのリバビリンを患者に同時投与することを含むように改変することができる。ただし、リバビリンの日量は任意選択で2つの用量に分割される。

10

【0250】

レボピリンとの併用治療

いくつかの実施形態では、その方法は、上記したようなNS5B阻害剤化合物および有効量のレボピリンを投与することを含む併用療法を提供する。レボピリンは一般に、1日当たり約30mg～約60mg、約60mg～約125mg、約125mg～約200mg、約200mg～約300mg、約300mg～約400mg、約400mg～約1200mg、約600mg～約1000mgもしくは約700～約900mg、または1日当たり約10mg/kg体重の範囲の量で投与する。いくつかの実施形態では、レボピリンは、所望のコースのNS5B阻害剤化合物による治療の間に、1日当たり約400、約800、約1000または約1200mgの投薬量で経口投与する。

20

【0251】

ビラミジンとの併用治療

いくつかの実施形態では、その方法は、上記したようなNS5B阻害剤化合物および有効量のビラミジンを投与することを含む併用療法を提供する。ビラミジンは一般に、1日当たり約30mg～約60mg、約60mg～約125mg、約125mg～約200mg、約200mg～約300mg、約300mg～約400mg、約400mg～約1200mg、約600mg～約1000mgもしくは約700～約900mg、または1日当たり約10mg/kg体重の範囲の量で投与する。いくつかの実施形態では、ビラミジンは、所望のコースのNS5B阻害剤化合物による治療の間に、1日当たり約800または約1600mgの投薬量で経口投与する。

30

【0252】

リトナビルとの併用治療

いくつかの実施形態では、その方法は、上記したようなNS5B阻害剤化合物および有効量のリトナビルを投与することを含む併用療法を提供する。リトナビルは一般に、日に2回、約50mg～約100mg、約100mg～約200mg、約200mg～約300mg、約300mg～約400mg、約400mg～約500mgまたは約500mg～約600mgの範囲の量で投与する。いくつかの実施形態では、リトナビルは、所望のコースのNS5B阻害剤化合物による治療の間に、日に2回約300mg、約400mg、または約600mgの投薬量で経口投与する。

【0253】

α -グルコシダーゼ阻害剤との併用治療

適切な α -グルコシダーゼ阻害剤は、米国特許公開番号2004/0110795に開示のようなイミノ糖の長アルキル鎖誘導体を含む上記のイミノ糖;小胞体関連 α -グルコシダーゼの阻害剤;膜結合 α -グルコシダーゼの阻害剤;ミグリトール(Glyset(登録商標))およびその活性誘導体や類似体;ならびにアカルボース(Precose(登録商標))およびその活性誘導体や類似体のいずれかをを含む。

40

【0254】

多くの実施形態では、その方法は、上記したようなNS5B阻害剤化合物および有効量の α -グルコシダーゼ阻害剤を投与することを含む併用療法を提供する。それらは、約1日間～約7日間、約1週間～約2週間、約2週間～約3週間、約3週間～約4週間、約1カ月～約2カ月、約3カ月～約4カ月、約4カ月～約6カ月、約6カ月～約8カ月もしくは約8カ月間～約12カ月、または少なくとも1年間の期間投与され、またそれ以上の期間投与することもできる

50

。

【0255】

α -グルコシダーゼ阻害剤は、日に5回、日に4回、日に3回、日に2回、日に1回、隔日ごとに1回、週2回、週3回、週1回、隔週1回、月に3回または月に1回投与することができる。他の実施形態では、 α -グルコシダーゼ阻害剤は連続注入で投与される。

【0256】

多くの実施形態では、 α -グルコシダーゼ阻害剤は経口で投与される。

【0257】

フラビウイルス感染症の治療、HCV感染症の治療、およびHCV感染症の結果として起こる肝臓線維症の治療のための上記方法の関連では、その方法は、上記したようなNS5B阻害剤化合物および有効量の α -グルコシダーゼ阻害剤を投与することを含む併用療法を提供する。その α -グルコシダーゼ阻害剤は、患者に分割用量で、約10mg/日～約600mg/日の投薬量、例えば約10mg/日～約30mg/日、約30mg/日～約60mg/日、約60mg/日～約75mg/日、約75mg/日～約90mg/日、約90mg/日～約120mg/日、約120mg/日～約150mg/日、約150mg/日～約180mg/日、約180mg/日～約210mg/日、約210mg/日～約240mg/日、約240mg/日～約270mg/日、約270mg/日～約300mg/日、約300mg/日～約360mg/日、約360mg/日～約420mg/日、約420mg/日～約480mg/日または約480mg～約600mg/日で投与される。

【0258】

いくつかの実施形態では、その方法は、上記したようなNS5B阻害剤化合物および有効量の α -グルコシダーゼ阻害剤を投与することを含む併用療法を提供する。その α -グルコシダーゼ阻害剤は、日に3回約10mgの投薬量で投与される。いくつかの実施形態では、 α -グルコシダーゼ阻害剤は、日に3回約15mgの投薬量で投与される。いくつかの実施形態では、 α -グルコシダーゼ阻害剤は、日に3回約20mgの投薬量で投与される。いくつかの実施形態では、 α -グルコシダーゼ阻害剤は、日に3回約25mgの投薬量で投与される。いくつかの実施形態では、 α -グルコシダーゼ阻害剤は、日に3回約30mgの投薬量で投与される。いくつかの実施形態では、 α -グルコシダーゼ阻害剤は、日に3回約40mgの投薬量で投与される。いくつかの実施形態では、 α -グルコシダーゼ阻害剤は、日に3回約50mgの投薬量で投与される。いくつかの実施形態では、 α -グルコシダーゼ阻害剤は、日に3回約100mgの投薬量で投与される。いくつかの実施形態では、 α -グルコシダーゼ阻害剤は、個体の体重が60kg以下である場合、2～3分割用量で、約75mg/日～約150mg/日の投薬量で投与される。いくつかの実施形態では、 α -グルコシダーゼ阻害剤は、個体の体重が60kg以上である場合、2～3分割用量で、約75mg/日～約300mg/日の投薬量で投与される。

【0259】

剤形を作製するために担体材料と混ぜることができる活性成分(例えば、 α -グルコシダーゼ阻害剤)の量は、治療を受ける宿主および具体的な投与方式に応じて変えることができる。典型的な医薬製剤は、約5%～約95%の活性成分(重量/重量)を含むことができる。他の実施形態では、医薬製剤は約20%～約80%の活性成分を含むことができる。

【0260】

当業者は、用量レベルを、具体的な α -グルコシダーゼ阻害剤、その症状の重篤度および副作用に対する対象の感受性に応じて変えることができることを容易に理解されよう。所与の α -グルコシダーゼ阻害剤のための好ましい投薬量は、様々な手段を用いて当業者により容易に決定される。典型的な手段は、所与の活性薬剤の生理学的効能を測定するためのものである。

【0261】

多くの実施形態では、複数用量の α -グルコシダーゼ阻害剤を投与する。例えば、その方法は、上記したようなNS5B阻害剤化合物および有効量の α -グルコシダーゼ阻害剤を投与することを含む併用療法を提供する。その α -グルコシダーゼ阻害剤は、約1日～約1週間、約2週間～約4週間、約1カ月間～約2カ月間、約2カ月間～約4カ月間、約4カ月間～約6カ月間、約6カ月間～約8カ月間、約8カ月間～約1年間、約1年間～約2年間または約2年間～約4年間の範囲またはそれ以上の期間にわたって、月に1回、月に2回、月に3回、隔週1

回、週に1回、週に2回、週に3回、週に4回、週に5回、週に6回、隔日ごとに1回、日に1回、日に2回または日に3回投与される。

【0262】

サイモシン-αとの併用治療

いくつかの実施形態では、その方法は、上記したようなNS5B阻害剤化合物および有効量のサイモシン-αを投与することを含む併用療法を提供する。サイモシン-α (Zadaxin(商標))は一般に皮下注射で投与される。サイモシン-αは、所望のコースのNS5B阻害剤化合物による治療の間に、日に3回、日に2回、日に1回、隔日ごとに1回、週2回、週3回、週1回、隔週1回、月に3回、月に1回、実質的に連続的にまたは連続的に投与することができる。多くの実施形態では、サイモシン-αは、所望のコースのNS5B阻害剤化合物による治療の間に、週に2回投与する。サイモシン-αの有効な投薬量は、約0.5mg～約5mg、例えば約0.5mg～約1.0mg、約1.0mg～約1.5mg、約1.5mg～約2.0mg、約2.0mg～約2.5mg、約2.5mg～約3.0mg、約3.0mg～約3.5mg、約3.5mg～約4.0mg、約4.0mg～約4.5mgまたは約4.5mg～約5.0mgの範囲である。特定の実施形態では、サイモシン-αは1.0mgまたは1.6mgの量を含む用量で投与する。

10

【0263】

サイモシン-αは、約1日～約1週間、約2週間～約4週間、約1カ月間～約2カ月間、約2カ月間～約4カ月間、約4カ月間～約6カ月間、約6カ月間～約8カ月間、約8カ月間～約1年間、約1年間～約2年間または約2年間～約4年間の範囲の期間、またはそれ以上にわたって投与することができる。一実施形態では、サイモシン-αは、所望のコースのNS5B阻害剤化合物による治療の間に投与される。

20

【0264】

インターフェロンとの併用治療

多くの実施形態では、その方法は、上記したようなNS5B阻害剤化合物、および有効量のインターフェロン受容体アゴニストを投与することを含む併用療法を提供する。いくつかの実施形態では、本明細書で説明する治療方法において、式Iの化合物およびI型またはII型インターフェロン受容体アゴニストを同時投与する。本明細書で使用するのに適したI型インターフェロン受容体アゴニストには、任意のインターフェロン-α (IFN-α)が含まれる。特定の実施形態では、インターフェロン-αはペグ化インターフェロン-αである。特定の他の実施形態では、インターフェロン-αはINFERGEN(登録商標)インターフェロンアルファコン-1などのコンセンサスインターフェロンである。さらに他の実施形態では、インターフェロン-αはモノPEG(30kD、直鎖)化コンセンサスインターフェロンである。

30

【0265】

IFN-αの有効な投薬量は約3μg～約27μg、約3MU～約10MU、約90μg～約180μgまたは約18μg～約90μgの範囲である。Infergen(登録商標)コンセンサスIFN-αの有効な投薬量は、用量当たり約3μg、約6μg、約9μg、約12μg、約15μg、約18μg、約21μg、約24μg、約27μgまたは約30μgの薬物を含む。IFN-α 2aおよびIFN-α 2bの有効な投薬量は、用量当たり3百万単位(MU)～10MUの範囲である。PEGASYS(登録商標)ペグ化IFN-α 2aの有効な投薬量は、用量当たり約90μg～270μgまたは約180μgの薬物量を含む。PEGINTRON(登録商標)ペグ化IFN-α 2bの有効な投薬量は、用量当たり約0.5μg～3.0μg/kg体重の薬物量を含む。ペグ化コンセンサスインターフェロン(PEG-CIFN)の有効な投薬量は、PEG-CIFNの用量当たり約18μg～約90μgまたは約27μg～約60μgまたは約45μgのCIFNアミノ酸重量の量を含む。モノPEG(30kD、直鎖)化CIFNの有効な投薬量は、用量当たり約45μg～約270μg、約60μg～約180μgまたは約90μg～約120μgの薬物量を含む。IFN-αは日に1回、隔日ごとに1回、週に1回、週に3回、隔週1回、月に3回、月に1回、実質的に連続的にまたは連続的に投与することができる。

40

【0266】

多くの実施形態では、I型またはIII型インターフェロン受容体アゴニストおよび/またはII型インターフェロン受容体アゴニストは約1日間～約7日間、約1週間～約2週間、約2週間～約3週間、約3週間～約4週間、約1カ月～約2カ月、約3カ月～約4カ月、約4カ月～約

50

6カ月、約6カ月～約8カ月もしくは約8カ月間～約12カ月、または少なくとも1年の期間投与し、より長い期間投与することもできる。投薬レジメンは、日に3回、日に2回、日に1回、隔日ごとに1回、週2回、週3回週1回、隔週1回、月に3回または月に1回の投与を含むことができる。いくつかの実施形態は、所望投薬量のIFN- α を、所望の治療期間、ポーラス送達により患者に皮下で、日に1回、隔日ごとに1回、週3回、週2回、週1回、隔週1回、月に3回もしくは月に1回投与するか、または、実質的に連続的もしくは連続的な送達により、患者に1日当たり皮下で投与する上記方法のいずれかを提供する。他の実施形態では、上記方法のいずれかを、所望の治療期間、所望投薬量のペグ化IFN- α (PEG-IFN- α)を、ポーラス送達により患者に皮下で週1回、隔週1回、月に3回または月に1回投与する方法で実施することができる。

10

【0267】

他の実施形態では、NS5B阻害剤化合物およびII型インターフェロン受容体アゴニストを、本発明の実施形態の治療方法において同時投与する。本明細書で使用するのに適したII型インターフェロン受容体アゴニストには、任意のインターフェロン- γ (IFN- γ)が含まれる。

【0268】

IFN- γ の有効な投薬量は、患者の大きさに応じて、約0.5 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ ～約500 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ の範囲であってよく、通常約1.5 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ ～200 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ の範囲であってよい。この活性はタンパク質50 μg 当たり 10^6 国際単位(U)をベースとしている。IFN- γ は日に1回、隔日ごとに1回、週に3回または実質的に連続的にもしくは連続的に投与することができる。

20

【0269】

関心のある特定の実施形態では、IFN- γ を、約25 μg ～約500 μg 、約50 μg ～約400 μg または約100 μg ～約300 μg の単位剤形で個体に投与する。所望の特定の実施形態では、その用量は約200 μg IFN- γ である。所望の多くの実施形態では、IFN- γ 1bを投与する。

【0270】

投薬量が用量当たり200 μg IFN- γ である場合、体重当たり(約45kg～約135kgの体重の範囲を想定)のIFN- γ の量は、約4.4 μg IFN- γ /kg体重～約1.48 μg IFN- γ /kg体重の範囲である。

【0271】

対象個体の体表面積は一般に約1.33 m^2 ～約2.50 m^2 の範囲である。したがって、多くの実施形態では、IFN- γ 投薬量は約150 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ ～約20 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ の範囲である。例えば、IFN- γ 投薬量は約20 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ ～約30 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ 、約30 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ ～約40 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ 、約40 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ ～約50 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ 、約50 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ ～約60 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ 、約60 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ ～約70 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ 、約70 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ ～約80 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ 、約80 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ ～約90 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ 、約90 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ ～約100 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ 、約100 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ ～約110 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ 、約110 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ ～約120 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ 、約120 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ ～約130 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ 、約130 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ ～約140 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ または約140 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ ～約150 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ の範囲である。いくつかの実施形態では、投薬量グループは約25 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ ～約100 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ の範囲である。他の実施形態では、投薬量グループは約25 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ ～約50 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ の範囲である。

30

【0272】

いくつかの実施形態では、I型またはIII型インターフェロン受容体アゴニストを第1投薬レジメンで投与し、続いて第2投薬レジメンで投与する。I型またはIII型インターフェロン受容体アゴニストの第1投薬レジメン(「導入レジメン」とも称する)は一般に、より多くの投薬量のI型またはIII型インターフェロン受容体アゴニストの投与を伴う。例えば、Infergen(登録商標)コンセンサスIFN- α (CIFN)の場合、第1投薬レジメンは、約9 μg 、約15 μg 、約18 μg または約27 μg でCIFNを投与することを含む。第1投薬レジメンは単一の投薬イベントまたは少なくとも2つ以上の投薬イベントを含むことができる。I型またはII型インターフェロン受容体アゴニストの第1投薬レジメンは日に1回、隔日ごとに1回、週に3回、隔週1回、月に3回、月に1回、実質的に連続的にまたは連続的に投与することができる。

40

【0273】

50

I型またはIII型インターフェロン受容体アゴニストの第1投薬レジメンは第1の期間で投与する。その期間は、少なくとも約4週間、少なくとも約8週間または少なくとも約12週間であってよい。

【0274】

I型またはIII型インターフェロン受容体アゴニストの第2投薬レジメン(「維持用量」とも称する)は一般に、より少ない量のI型またはIII型インターフェロン受容体アゴニストの投与を伴う。例えば、CIFNの場合、第2投薬レジメンは、少なくとも約3 μ g、少なくとも約9 μ g、少なくとも約15 μ g、または少なくとも約18 μ gの用量でCIFNを投与することを含む。第2投薬レジメンは単一の投薬イベントまたは少なくとも2つ以上の投薬イベントを含むことができる。

10

【0275】

I型またはIII型インターフェロン受容体アゴニストの第2投薬レジメンは日に1回、隔日ごとに1回、週に3回、隔週1回、月に3回、月に1回、実質的に連続的にまたは連続的に投与することができる。

【0276】

いくつかの実施形態では、I型またはIII型インターフェロン受容体アゴニストの「導入」/「維持」投薬レジメンで投与する場合、「プライミング」用量のII型インターフェロン受容体アゴニスト(例えば、IFN- γ)が含まれる。これらの実施形態では、IFN- γ を約1日間～約14日間、約2日間～約10日間または約3日間～約7日間の期間投与し、続いて、I型またはIII型インターフェロン受容体アゴニストでの治療を開始する。この期間を「プライミング」段階と称する。

20

【0277】

これらの実施形態のいくつかにおいては、I型またはIII型インターフェロン受容体アゴニストを用いた治療期間全体を通して、II型インターフェロン受容体アゴニスト治療を継続する。他の実施形態では、I型またはIII型インターフェロン受容体アゴニストを用いた治療の終了前に、II型インターフェロン受容体アゴニスト治療を停止する。これらの実施形態では、II型インターフェロン受容体アゴニストを用いる治療の全時間(「プライミング」段階を含む)は約2日間～約30日間、約4日間～約25日間、約8日間～約20日間、約10日間～約18日間または約12日間～約16日間である。さらに他の実施形態では、I型またはIII型インターフェロン受容体アゴニスト治療が始まったらII型インターフェロン受容体アゴニスト治療を停止する。

30

【0278】

他の実施形態では、I型またはIII型インターフェロン受容体アゴニストを単一投薬レジメンで投与する。例えば、CIFNの場合、CIFNの用量は一般に、約3 μ g～約15 μ gまたは約9 μ g～約15 μ gの範囲である。I型またはIII型インターフェロン受容体アゴニストの用量は通常、日に1回、隔日ごとに1回、週に3回、隔週1回、月に3回、月に1回または実質的に連続的に投与する。I型またはIII型インターフェロン受容体アゴニストの用量はある期間で投与する。その期間は、例えば少なくとも約24週間～少なくとも約48週間またはそれ以上であってよい。

【0279】

単一投薬レジメンのI型またはIII型インターフェロン受容体アゴニストを投与するいくつかの実施形態では、II型インターフェロン受容体アゴニスト(例えば、IFN- γ)の「プライミング」用量が含まれる。これらの実施形態では、I型またはIII型インターフェロン受容体アゴニストを用いた治療の開始前に、IFN- γ を約1日間～約14日間、約2日間～約10日間または約3日間～約7日間の期間投与する。この期間を「プライミング」段階と称する。これらの実施形態のいくつかにおいては、II型インターフェロン受容体アゴニスト治療を、I型またはIII型インターフェロン受容体アゴニストを用いた治療期間全体を通して継続する。他の実施形態では、I型またはIII型インターフェロン受容体アゴニストを用いた治療の終了前に、II型インターフェロン受容体アゴニスト治療を停止する。これらの実施形態では、II型インターフェロン受容体アゴニストを用いる治療の全時間(「プライミング

40

50

」段階を含む)は約2日間～約30日間、約4日間～約25日間、約8日間～約20日間、約10日間～約18日間または約12日間～約16日間である。さらに他の実施形態では、I型またはIII型インターフェロン受容体アゴニスト治療が始まったらII型インターフェロン受容体アゴニスト治療を停止する。

【0280】

他の実施形態では、本明細書で説明する方法での所望の治療期間中に、NS5B阻害剤化合物、I型またはIII型インターフェロン受容体アゴニストおよびII型インターフェロン受容体アゴニストを同時投与する。いくつかの実施形態では、本明細書で説明する方法での所望の治療期間中に、NS5B阻害剤化合物、インターフェロン- α およびインターフェロン- γ を同時投与する。

【0281】

いくつかの実施形態は、I型またはIII型インターフェロン受容体アゴニスト、II型インターフェロン受容体アゴニストおよびNS5B阻害剤化合物を、患者のHCV感染症を治療するのに有効な量で使用方法を提供する。いくつかの実施形態は、患者のHCV感染症の治療で有効量のIFN- α 、IFN- γ およびNS5B阻害剤化合物を使用する方法を提供する。一実施形態は、患者のHCV感染症の治療で有効量のコンセンサスIFN- α 、IFN- γ およびNS5B阻害剤化合物を使用する方法を提供する。

【0282】

一般に、本発明の実施形態の方法で用いるのに適した有効量のコンセンサスインターフェロン(CIFN)およびIFN- γ は、 $1\mu\text{g}$ CIFN: $10\mu\text{g}$ IFN- γ の投薬量比で提供する。ただし、CIFNとIFN- γ はどちらもペグ化されておらず、かつグリコシル化されていない種である。

【0283】

一実施形態は、患者のHCV感染症の治療において、有効量のINFERGEN(登録商標)コンセンサスIFN- α およびIFN- γ を使用するように改変した上記のいずれかの方法であって、NS5B阻害剤化合物による所望の治療期間中に、IFN- γ の用量当たり約 $10\mu\text{g}$ ～約 $300\mu\text{g}$ の量の薬物を含むIFN- γ の投薬量を日に1回、隔日ごとに1回、週3回、週2回、週1回、隔週1回、月に3回、月に1回、または1日当たり実質的に連続的もしくは連続的に皮下で患者に投与すると合わせて、INFERGEN(登録商標)の用量当たり約 $1\mu\text{g}$ ～約 $30\mu\text{g}$ の量の薬物を含むINFERGEN(登録商標)の投薬量を日に1回、隔日ごとに1回、週3回、週2回、週1回、隔週1回、月に3回、月に1回、または1日当たり実質的に連続的もしくは連続的に患者に皮下で投与することを含む方法を提供する。

【0284】

他の実施形態は、患者のウイルス感染症の治療において、有効量のINFERGEN(登録商標)コンセンサスIFN- α およびIFN- γ を使用するように改変した上記のいずれかの方法であって、NS5B阻害剤化合物による所望の治療期間中に、IFN- γ の用量当たり約 $10\mu\text{g}$ ～約 $100\mu\text{g}$ の量の薬物を含むIFN- γ の投薬量を日に1回、隔日ごとに1回、週3回、週2回、週1回、隔週1回、月に3回、月に1回、または1日当たり実質的に連続的もしくは連続的に皮下で患者に投与すると合わせて、INFERGEN(登録商標)の用量当たり約 $1\mu\text{g}$ ～約 $9\mu\text{g}$ の量の薬物を含むINFERGEN(登録商標)の投薬量を日に1回、隔日ごとに1回、週3回、週2回、週1回、隔週1回、月に3回、月に1回、または1日当たり実質的に連続的もしくは連続的に患者に皮下で投与することを含む方法を提供する。

【0285】

他の実施形態は、患者のウイルス感染症の治療において、有効量のINFERGEN(登録商標)コンセンサスIFN- α およびIFN- γ を使用するように改変した上記のいずれかの方法であって、NS5B阻害剤化合物による所望の治療期間中に、IFN- γ の用量当たり約 $10\mu\text{g}$ ～約 $50\mu\text{g}$ の量の薬物を含むIFN- γ の投薬量を日に1回、隔日ごとに1回、週3回、週2回、週1回、隔週1回、月に3回、月に1回、または1日当たり実質的に連続的もしくは連続的に皮下で患者に投与すると合わせて、INFERGEN(登録商標)の用量当たり約 $1\mu\text{g}$ の量の薬物を含むINFERGEN(登録商標)の投薬量を日に1回、隔日ごとに1回、週3回、週2回、週1回、隔週1回、月に3回、月に1回、または1日当たり実質的に連続的もしくは連続的に患者に皮下で

投与することを含む方法を提供する。

【0286】

他の実施形態は、患者のウイルス感染症の治療において、有効量のINFERGEN(登録商標)コンセンサスIFN- α およびIFN- γ を使用するように改変した上記のいずれかの方法であって、NS5B阻害剤化合物による所望の治療期間中に、IFN- γ の用量当たり約90 μ g～約100 μ gの量の薬物を含むIFN- γ の投薬量を日に1回、隔日ごとに1回、週3回、週2回、週1回、隔週1回、月に3回、月に1回、または1日当たり実質的に連続的もしくは連続的に皮下で患者に投与すると合わせて、INFERGEN(登録商標)の用量当たり約9 μ gの量の薬物を含むINFERGEN(登録商標)の投薬量を日に1回、隔日ごとに1回、週3回、週2回、週1回、隔週1回、月に3回、月に1回、または1日当たり実質的に連続的もしくは連続的に患者に皮下で投与することを含む方法を提供する。 10

【0287】

他の実施形態は、患者のウイルス感染症の治療において、有効量のINFERGEN(登録商標)コンセンサスIFN- α およびIFN- γ を使用するように改変した上記のいずれかの方法であって、NS5B阻害剤化合物による所望の治療期間中に、IFN- γ の用量当たり約200 μ g～約300 μ gの量の薬物を含むIFN- γ の投薬量を日に1回、隔日ごとに1回、週3回、週2回、週1回、隔週1回、月に3回、月に1回、または1日当たり実質的に連続的もしくは連続的に皮下で患者に投与すると合わせて、INFERGEN(登録商標)の用量当たり約30 μ gの量の薬物を含むINFERGEN(登録商標)の投薬量を日に1回、隔日ごとに1回、週3回、週2回、週1回、隔週1回、月に3回、月に1回、または1日当たり実質的に連続的もしくは連続的に患者に皮下で投与することを含む方法を提供する。 20

【0288】

他の実施形態は、患者のウイルス感染症の治療において、有効量のペグ化コンセンサスIFN- α およびIFN- γ を使用するように改変した上記のいずれかの方法であって、NS5B阻害剤化合物による所望の治療期間中に、1週間当たり約30 μ g～約1,000 μ gの量の薬物を含むIFN- γ の1週間分の合計投薬量を、分割用量で日に1回、隔日ごとに1回、週3回、週2回または実質的に連続的もしくは連続的に皮下で患者に投与すると合わせて、PEG-CIFNの用量当たり約4 μ g～約60 μ gの量のCIFNアミノ酸重量を含むペグ化コンセンサスIFN- α (PEG-CIFN)の投薬量を週1回、隔週1回、月に3回または月に1回患者に皮下で投与することを含む方法を提供する。 30

【0289】

他の実施形態は、患者のウイルス感染症の治療において、有効量のペグ化コンセンサスIFN- α およびIFN- γ を使用するように改変した上記のいずれかの方法であって、NS5B阻害剤化合物による所望の治療期間中に、1週間当たり約100 μ g～約300 μ gの量の薬物を含むIFN- γ の1週間分の合計投薬量を、分割用量で日に1回、隔日ごとに1回、週3回、週2回または実質的に連続的もしくは連続的に皮下で患者に投与すると合わせて、PEG-CIFNの用量当たり約18 μ g～約24 μ gの量のCIFNアミノ酸重量を含むペグ化コンセンサスIFN- α (PEG-CIFN)の投薬量を週1回、隔週1回、月に3回または月に1回患者に皮下で投与することを含む方法を提供する。 40

【0290】

一般に、本発明の実施形態の方法で用いるのに適した有効量のIFN- α 2a、2bまたは2cおよびIFN- γ を、百万単位(MU)のIFN- α 2a、2bまたは2c:30 μ gのIFN- γ の投薬量比で提供する。ただし、IFN- α 2a、2bまたは2cおよびIFN- γ はどちらもペグ化されておらず、かつグリコシル化されていない種である。

【0291】

他の実施形態は、患者のウイルス感染症の治療において、有効量のIFN- α 2a、2bまたは2cおよびIFN- γ を使用するように改変した上記のいずれかの方法であって、NS5B阻害剤化合物による所望の治療期間中に、IFN- γ の用量当たり約30～約600 μ gの量の薬物を含むIFN- γ の投薬量を日に1回、隔日ごとに1回、週3回、週2回、または1日当たり実質的に連続的もしくは連続的に皮下で患者に投与すると合わせて、IFN- α 2a、2bまたは2cの用量当 50

たり約1MU～約20MUの量の薬物を含むIFN- α 2a、2bまたは2cの投薬量を日に1回、隔日ごとに1回、週3回、週2回、または1日当たり実質的に連続的もしくは連続的に患者に皮下で投与することを含む方法を提供する。

【0292】

他の実施形態は、患者のウイルス感染症の治療において、有効量のIFN- α 2a、2bまたは2cおよびIFN- γ を使用するように改変した上記のいずれかの方法であって、NS5B阻害剤化合物による所望の治療期間中に、IFN- γ の用量当たり約100 μ gの量の薬物を含むIFN- γ の投薬量を日に1回、隔日ごとに1回、週3回、週2回、または1日当たり実質的に連続的もしくは連続的に皮下で患者に投与すると合わせて、IFN- α 2a、2bまたは2cの用量当たり約3MUの量の薬物を含むIFN- α 2a、2bまたは2cの投薬量を日に1回、隔日ごとに1回、週3回、週2回、または1日当たり実質的に連続的もしくは連続的に患者に皮下で投与することを含む方法を提供する。

10

【0293】

他の実施形態は、患者のウイルス感染症の治療において、有効量のIFN- α 2a、2bまたは2cおよびIFN- γ を使用するように改変した上記のいずれかの方法であって、NS5B阻害剤化合物による所望の治療期間中に、IFN- γ の用量当たり約300 μ gの量の薬物を含むIFN- γ の投薬量を日に1回、隔日ごとに1回、週3回、週2回、または1日当たり実質的に連続的もしくは連続的に皮下で患者に投与すると合わせて、IFN- α 2a、2bまたは2cの用量当たり約10MUの量の薬物を含むIFN- α 2a、2bまたは2cの投薬量を日に1回、隔日ごとに1回、週3回、週2回、または1日当たり実質的に連続的もしくは連続的に患者に皮下で投与することを含む方法を提供する。

20

【0294】

他の実施形態は、患者のウイルス感染症の治療において、有効量のPEGASYS(登録商標)ペグ化IFN- α 2aおよびIFN- γ を使用するように改変した上記のいずれかの方法であって、NS5B阻害剤化合物による所望の治療期間中に、1週間当たり約30 μ g～約1,000 μ gの量の薬物を含むIFN- γ の1週間分の合計投薬量を、分割用量で日に1回、隔日ごとに1回、週3回もしくは週2回または実質的に連続的もしくは連続的に皮下で患者に投与すると合わせて、PEGASYS(登録商標)の用量当たり約90 μ g～約360 μ gの量の薬物を含むPEGASYS(登録商標)の投薬量を週1回、隔週1回、月に3回または月に1回患者に皮下で投与することを含む方法を提供する。

30

【0295】

他の実施形態は、患者のウイルス感染症の治療において、有効量のPEGASYS(登録商標)ペグ化IFN- α 2aおよびIFN- γ を使用するように改変した上記のいずれかの方法であって、NS5B阻害剤化合物による所望の治療期間中に、1週間当たり約100 μ g～約300 μ gの量の薬物を含むIFN- γ の1週間分の合計投薬量を、分割用量で日に1回、隔日ごとに1回、週3回もしくは週2回または実質的に連続的もしくは連続的に皮下で患者に投与すると合わせて、PEGASYS(登録商標)の用量当たり約180 μ gの量の薬物を含むPEGASYS(登録商標)の投薬量を週1回、隔週1回、月に3回または月に1回患者に皮下で投与することを含む方法を提供する。

【0296】

他の実施形態は、患者のウイルス感染症の治療において、有効量のPEG-INTRON(登録商標)ペグ化IFN- α 2bおよびIFN- γ を使用するように改変した上記のいずれかの方法であって、NS5B阻害剤化合物による所望の治療期間中に、1週間当たり約30 μ g～約1,000 μ gの量の薬物を含むIFN- γ の1週間分の合計投薬量を、分割用量で日に1回、隔日ごとに1回、週3回もしくは週2回、または実質的に連続的もしくは連続的に皮下で患者に投与すると合わせて、PEG-INTRON(登録商標)の用量当たり約0.75 μ g～約3.0 μ g/kg体重の量の薬物を含むPEG-INTRON(登録商標)の投薬量を週1回、隔週1回、月に3回または月に1回患者に皮下で投与することを含む方法を提供する。

40

【0297】

他の実施形態は、患者のウイルス感染症の治療において、有効量のPEG-INTRON(登録商

50

標)ペグ化IFN- α 2bおよびIFN- γ を使用するように改変した上記のいずれかの方法であって、NS5B阻害剤化合物による所望の治療期間中に、1週間当たり約100 μ g～約300 μ gの量の薬物を含むIFN- γ の1週間分の合計投薬量を、分割用量で日に1回、隔日ごとに1回、週3回もしくは週2回、または実質的に連続的にもしくは連続的に皮下で患者に投与すると合わせて、PEGINTRON(登録商標)の用量当たり約1.5 μ g/kg体重の量の薬物を含むPEG-INTRON(登録商標)の投薬量を週1回、隔週1回、月に3回または月に1回患者に皮下で投与することを含む方法を提供する。

【0298】

一実施形態は、HCV感染症を有する個体に、48週の治療期間で、有効量のNS5B阻害剤を投与することと;日に1回または週3回皮下で投与される9 μ gのINFERGEN(登録商標)コンセンサスIFN- α および日に1回経口で投与されるリバビリンのレジメンとを含むように改変された上記方法のいずれかを提供する。この実施形態では、リバビリンを、75kg未満の体重の個体に対して1000mgの量、75kg以上の体重の個体に対して1200mgの量で投与する。

10

【0299】

一実施形態は、HCV感染症を有する個体に、48週の治療期間で、有効量のNS5B阻害剤を投与することと;日に1回または週3回皮下で投与される9 μ gのINFERGEN(登録商標)コンセンサスIFN- α ;週3回皮下で投与される50 μ gのActimmune(登録商標)ヒトIFN- γ 1b;および日に1回経口で投与されるリバビリンのレジメンとを含むように改変された上記方法のいずれかを提供する。この実施形態では、リバビリンを、75kg未満の体重の個体に対して1000mgの量、75kg以上の体重の個体に対して1200mgの量で投与する。

20

【0300】

一実施形態は、HCV感染症を有する個体に、48週の治療期間で、有効量のNS5B阻害剤を投与することと;日に1回または週3回皮下で投与される9 μ gのINFERGEN(登録商標)コンセンサスIFN- α ;週3回皮下で投与される100 μ gのActimmune(登録商標)ヒトIFN- γ 1b;および日に1回経口で投与されるリバビリンのレジメンとを含むように改変された上記方法のいずれかを提供する。この実施形態では、リバビリンを、75kg未満の体重の個体に対して1000mgの量、75kg以上の体重の個体に対して1200mgの量で投与する。

【0301】

一実施形態は、HCV感染症を有する個体に、48週の治療期間で、有効量のNS5B阻害剤を投与することと;日に1回または週3回皮下で投与される9 μ gのINFERGEN(登録商標)コンセンサスIFN- α ;および週3回皮下で投与される50 μ gのActimmune(登録商標)ヒトIFN- γ 1bのレジメンとを含むように改変された上記方法のいずれかを提供する。

30

【0302】

一実施形態は、HCV感染症を有する個体に、48週の治療期間で、有効量のNS5B阻害剤を投与することと;日に1回または週3回皮下で投与される9 μ gのINFERGEN(登録商標)コンセンサスIFN- α ;および週3回皮下で投与される100 μ gのActimmune(登録商標)ヒトIFN- γ 1bのレジメンとを含むように改変された上記方法のいずれかを提供する。

【0303】

一実施形態は、HCV感染症を有する個体に、48週の治療期間で、有効量のNS5B阻害剤を投与することと;日に1回または週3回皮下で投与される9 μ gのINFERGEN(登録商標)コンセンサスIFN- α ;週3回皮下で投与される25 μ gのActimmune(登録商標)ヒトIFN- γ 1b;および日に1回経口で投与されるリバビリンのレジメンとを含むように改変された上記方法のいずれかを提供する。この実施形態では、リバビリンを、75kg未満の体重の個体に対して1000mgの量、75kg以上の体重の個体に対して1200mgの量で投与する。

40

【0304】

一実施形態は、HCV感染症を有する個体に、48週の治療期間で、有効量のNS5B阻害剤を投与することと;日に1回または週3回皮下で投与される9 μ gのINFERGEN(登録商標)コンセンサスIFN- α ;週3回皮下で投与される200 μ gのActimmune(登録商標)ヒトIFN- γ 1b;および日に1回経口で投与されるリバビリンのレジメンとを含むように改変された上記方法のいずれかを提供する。この実施形態では、リバビリンを、75kg未満の体重の個体に対して10

50

00mgの量、75kg以上の体重の個体に対して1200mgの量で投与する。

【0305】

一実施形態は、HCV感染症を有する個体に、48週の治療期間で、有効量のNS5B阻害剤を投与することと；日に1回または週3回皮下で投与される9 μ gのINFERGEN(登録商標)コンセンサスIFN- α ；および週3回皮下で投与される25 μ gのActimmune(登録商標)ヒトIFN- γ 1bのレジメンとを含むように改変された上記方法のいずれかを提供する。

【0306】

一実施形態は、HCV感染症を有する個体に、48週の治療期間で、有効量のNS5B阻害剤を投与することと；日に1回または週3回皮下で投与される9 μ gのINFERGEN(登録商標)コンセンサスIFN- α ；および週3回皮下で投与される200 μ gのActimmune(登録商標)ヒトIFN- γ 1bのレジメンとを含むように改変された上記方法のいずれかを提供する。

10

【0307】

一実施形態は、HCV感染症を有する個体に、48週の治療期間で、有効量のNS5B阻害剤を投与することと；10日に1回または週1回皮下で投与される100 μ gのモノPEG(30kD、直鎖)化コンセンサスIFN- α および日に1回経口で投与されるリバビリンのレジメンとを含むように改変された上記方法のいずれかを提供する。この実施形態では、リバビリンを、75kg未満の体重の個体に対して1000mgの量、75kg以上の体重の個体に対して1200mgの量で投与する。

【0308】

一実施形態は、HCV感染症を有する個体に、48週の治療期間で、有効量のNS5B阻害剤を投与することと；10日に1回または週1回皮下で投与される100 μ gのモノPEG(30kD、直鎖)化コンセンサスIFN- α ；週3回皮下で投与される50 μ gのActimmune(登録商標)ヒトIFN- γ 1b；および日に1回経口で投与されるリバビリンのレジメンとを含むように改変された上記方法のいずれかを提供する。この実施形態では、リバビリンを、75kg未満の体重の個体に対して1000mgの量、75kg以上の体重の個体に対して1200mgの量で投与する。

20

【0309】

一実施形態は、HCV感染症を有する個体に、48週の治療期間で、有効量のNS5B阻害剤を投与することと；10日に1回または週1回皮下で投与される100 μ gのモノPEG(30kD、直鎖)化コンセンサスIFN- α ；週3回皮下で投与される100 μ gのActimmune(登録商標)ヒトIFN- γ 1b；日に1回経口で投与されるリバビリンのレジメンとを含むように改変された上記方法のいずれかを提供する。この実施形態では、リバビリンを、75kg未満の体重の個体に対して1000mgの量、75kg以上の体重の個体に対して1200mgの量で投与する。

30

【0310】

一実施形態は、HCV感染症を有する個体に、48週の治療期間で、有効量のNS5B阻害剤を投与することと；10日に1回または週1回皮下で投与される100 μ gのモノPEG(30kD、直鎖)化コンセンサスIFN- α ；および週3回皮下で投与される50 μ gのActimmune(登録商標)ヒトIFN- γ 1bのレジメンとを含むように改変された上記方法のいずれかを提供する。

【0311】

一実施形態は、HCV感染症を有する個体に、48週の治療期間で、有効量のNS5B阻害剤を投与することと；10日に1回または週1回皮下で投与される100 μ gのモノPEG(30kD、直鎖)化コンセンサスIFN- α ；および週3回皮下で投与される100 μ gのActimmune(登録商標)ヒトIFN- γ 1bのレジメンとを含むように改変された上記方法のいずれかを提供する。

40

【0312】

一実施形態は、HCV感染症を有する個体に、48週の治療期間で、有効量のNS5B阻害剤を投与することと；10日に1回または週1回皮下で投与される150 μ gのモノPEG(30kD、直鎖)化コンセンサスIFN- α 、および日に1回経口で投与されるリバビリンのレジメンとを含むように改変された上記方法のいずれかを提供する。この実施形態では、リバビリンを、75kg未満の体重の個体に対して1000mgの量、75kg以上の体重の個体に対して1200mgの量で投与する。

【0313】

50

一実施形態は、HCV感染症を有する個体に、48週の治療期間で、有効量のNS5B阻害剤を投与することと;10日に1回または週1回皮下で投与される150 μ gのモノPEG(30kD、直鎖)化コンセンサスIFN- α ;週3回皮下で投与される50 μ gのActimmune(登録商標)ヒトIFN- γ 1b;および日に1回経口で投与されるリバビリンのレジメンとを含むように改変された上記方法のいずれかを提供する。この実施形態では、リバビリンを、75kg未満の体重の個体に対して1000mgの量、75kg以上の体重の個体に対して1200mgの量で投与する。

【0314】

一実施形態は、HCV感染症を有する個体に、48週の治療期間で、有効量のNS5B阻害剤を投与することと;10日に1回または週1回皮下で投与される150 μ gのモノPEG(30kD、直鎖)化コンセンサスIFN- α ;週3回皮下で投与される100 μ gのActimmune(登録商標)ヒトIFN- γ 1b;および日に1回経口で投与されるリバビリンのレジメンとを含むように改変された上記方法のいずれかを提供する。この実施形態では、リバビリンを、75kg未満の体重の個体に対して1000mgの量、75kg以上の体重の個体に対して1200mgの量で投与する。

【0315】

一実施形態は、HCV感染症を有する個体に、48週の治療期間で、有効量のNS5B阻害剤を投与することと;10日に1回または週1回皮下で投与される150 μ gのモノPEG(30kD、直鎖)化コンセンサスIFN- α ;および週3回皮下で投与される50 μ gのActimmune(登録商標)ヒトIFN- γ 1bのレジメンとを含むように改変された上記方法のいずれかを提供する。

【0316】

一実施形態は、HCV感染症を有する個体に、48週の治療期間で、有効量のNS5B阻害剤を投与することと;10日に1回または週1回皮下で投与される150 μ gのモノPEG(30kD、直鎖)化コンセンサスIFN- α ;および週3回皮下で投与される100 μ gのActimmune(登録商標)ヒトIFN- γ 1bのレジメンとを含むように改変された上記方法のいずれかを提供する。

【0317】

一実施形態は、HCV感染症を有する個体に、48週の治療期間で、有効量のNS5B阻害剤を投与することと;10日に1回または週1回皮下で投与される200 μ gのモノPEG(30kD、直鎖)化コンセンサスIFN- α 、および日に1回経口で投与されるリバビリンのレジメンとを含むように改変された上記方法のいずれかを提供する。この実施形態では、リバビリンを、75kg未満の体重の個体に対して1000mgの量、75kg以上の体重の個体に対して1200mgの量で投与する。

【0318】

一実施形態は、HCV感染症を有する個体に、48週の治療期間で、有効量のNS5B阻害剤を投与することと;10日に1回または週1回皮下で投与される200 μ gのモノPEG(30kD、直鎖)化コンセンサスIFN- α ;週3回皮下で投与される50 μ gのActimmune(登録商標)ヒトIFN- γ 1b;および日に1回経口で投与されるリバビリンのレジメンとを含むように改変された上記方法のいずれかを提供する。この実施形態では、リバビリンを、75kg未満の体重の個体に対して1000mgの量、75kg以上の体重の個体に対して1200mgの量で投与する。

【0319】

一実施形態は、HCV感染症を有する個体に、48週の治療期間で、有効量のNS5B阻害剤を投与することと;10日に1回または週1回皮下で投与される200 μ gモノPEG(30kD、直鎖)化コンセンサスIFN- α ;週3回皮下で投与される100 μ gのActimmune(登録商標)ヒトIFN- γ 1b;および日に1回経口で投与されるリバビリンのレジメンとを含むように改変された上記方法のいずれかを提供する。この実施形態では、リバビリンを、75kg未満の体重の個体に対して1000mgの量、75kg以上の体重の個体に対して1200mgの量で投与する。

【0320】

一実施形態は、HCV感染症を有する個体に、48週の治療期間で、有効量のNS5B阻害剤を投与することと;10日に1回または週1回皮下で投与される200 μ gのモノPEG(30kD、直鎖)化コンセンサスIFN- α ;および週3回皮下で投与される50 μ gのActimmune(登録商標)ヒトIFN- γ 1bのレジメンとを含むように改変された上記方法のいずれかを提供する。

【0321】

一実施形態は、HCV感染症を有する個体に、48週の治療期間で、有効量のNS5B阻害剤を投与することと;10日に1回または週1回皮下で投与される200 μ gのモノPEG(30kD、直鎖)化コンセンサスIFN- α ;および週3回皮下で投与される100 μ gのActimmune(登録商標)ヒトIFN- γ 1bのレジメンとを含むように改変された上記方法のいずれかを提供する。

【0322】

NS5B阻害剤、I型インターフェロン受容体アゴニスト(例えば、IFN- α)およびII型インターフェロン受容体アゴニスト(例えば、IFN- γ)を投与することを含む上記方法のいずれかを、有効量のTNF- α アンタゴニスト(例えば、ピルフェニドンまたはピルフェニドン類似体以外のTNF- α アンタゴニスト)を投与することによって増強させることができる。そうした併用治療で使用するのに適したTNF- α アンタゴニストの非限定的な例には、ENBREL(登録商標)、REMICADE(登録商標)およびHUMIRA(商標)が含まれる。

10

【0323】

一実施形態は、患者のHCV感染症の治療において、有効量のENBREL(登録商標);有効量のIFN- α ;有効量のIFN- γ ;および有効量のNS5B阻害剤を用いる方法であって、所望の治療期間中に、用量当たり約0.1 μ g~約23mg、約0.1 μ g~約1 μ g、約1 μ g~約10 μ g、約10 μ g~約100 μ g、約100 μ g~約1mg、約1mg~約5mg、約5mg~約10mg、約10mg~約15mg、約15mg~約20mgまたは約20mg~約23mgの量のENBREL(登録商標)を含むENBREL(登録商標)の投薬量を日に1回、隔日ごとに1回、週3回、週2回、週1回、隔週1回、月に3回、月に1回もしくは隔月1回、または1日当たり実質的に連続的もしくは連続的に患者に皮下で投与することを含む方法を提供する。

20

【0324】

一実施形態は、患者のHCV感染症の治療において、有効量のREMICADE(登録商標)、有効量のIFN- α ;有効量のIFN- γ ;および有効量のNS5B阻害剤を用いる方法であって、所望の治療期間中に、REMICADE(登録商標)の用量当たり約0.1mg/kg~約4.5mg/kg、約0.1mg/kg~約0.5mg/kg、約0.5mg/kg~約1.0mg/kg、約1.0mg/kg~約1.5mg/kg、約1.5mg/kg~約2.0mg/kg、約2.0mg/kg~約2.5mg/kg、約2.5mg/kg~約3.0mg/kg、from約3.0mg/kg~約3.5mg/kg、約3.5mg/kg~約4.0mg/kgまたは約4.0mg/kg~約4.5mg/kgの量を含むREMICADE(登録商標)の投薬量を日に1回、隔日ごとに1回、週3回、週2回、週1回、隔週1回、月に3回、月に1回もしくは隔月1回、または1日当たり実質的に連続的もしくは連続的に静脈内で患者に投与することを含む方法を提供する。

30

【0325】

一実施形態は、患者のHCV感染症の治療において、有効量のHUMIRA(商標)、有効量のIFN- α ;有効量のIFN- γ および有効量のNS5B阻害剤を用いる方法であって、所望の治療期間中に、HUMIRA(商標)の用量当たり約0.1 μ g~約35mg、約0.1 μ g~約1 μ g、約1 μ g~約10 μ g、約10 μ g~約100 μ g、約100 μ g~約1mg、約1mg~約5mg、約5mg~約10mg、約10mg~約15mg、約15mg~約20mg、約20mg~約25mg、約25mg~約30mgまたは約30mg~約35mgの量のHUMIRA(商標)の投薬量を日に1回、隔日ごとに1回、週3回、週2回、週1回、隔週1回、月に3回、月に1回もしくは隔月1回、または1日当たり実質的に連続的もしくは連続的に患者に皮下で投与することを含む方法を提供する。

【0326】

40

ピルフェニドンとの併用治療

多くの実施形態では、その方法は、上記したようなNS5B阻害剤化合物および有効量のピルフェニドンまたはピルフェニドン類似体を投与することを含む併用療法を提供する。いくつかの実施形態では、本発明の実施形態の治療方法において、NS5B阻害剤化合物、1つまたは複数のインターフェロン受容体アゴニストおよびピルフェニドンまたはピルフェニドン類似体を同時投与する。特定の実施形態では、NS5B阻害剤化合物、I型インターフェロン受容体アゴニストおよびピルフェニドン(またはピルフェニドン類似体)を同時投与する。他の実施形態では、NS5B阻害剤化合物、I型インターフェロン受容体アゴニスト、II型インターフェロン受容体アゴニストおよびピルフェニドン(またはピルフェニドン類似体)を同時投与する。本明細書で使用するのに適したI型インターフェロン受容体アゴニス

50

トには、インターフェロン α -2a、インターフェロン α -2b、インターフェロンアルファコン-1などの任意のIFN- α 、およびペグインターフェロン α -2a、ペグインターフェロン α -2bなどのペグ化IFN- α 、およびモノPEG(30kD、直鎖)化コンセンサスインターフェロンなどのペグ化コンセンサスインターフェロンが含まれる。本明細書で使用するのに適したII型インターフェロン受容体アゴニストには、任意のインターフェロン- γ が含まれる。

【0327】

ビルフェニドンまたはビルフェニドン類似体は、月に1回、月に2回、月に3回、週に1回、週に2回、週に3回、週に4回、週に5回、週に6回、日に1回、または日に1回～日に5回の範囲の分割した日量で、約1日～約1週間、約2週間～約4週間、約1カ月間～約2カ月間、約2カ月間～約4カ月間、約4カ月間～約6カ月間、約6カ月間～約8カ月間、約8カ月間～約1年間、約1年間～約2年間または約2年間～約4年間の範囲の期間、またはそれ以上にわたって投与することができる。

10

【0328】

ビルフェニドンまたは特定のビルフェニドン類似体の有効な投薬量は、約5mg/kg/日～約125mg/kg/日の範囲の重量ベースの投薬量、または約400mg～約3600mg/日、約800mg～約2400mg/日、約1000mg～約1800mg/日または約1200mg～約1600mg/日の固定投薬量を含み、1日当たり1～5分割用量で経口投与する。線維症の治療で用いるのに適したビルフェニドンおよび特定のビルフェニドン類似体の他の用量および処方は、米国特許第5310562号、同第5518729号、同第5716632号および同第6090822号に記載されている。

【0329】

一実施形態は、所望のコースのNS5B阻害剤化合物による治療の間に、患者に治療有効量のビルフェニドンまたはビルフェニドン類似体を同時投与することを含むように改変した上記方法のいずれかを提供する。

20

【0330】

TNF- α アнтаゴニストとの併用治療

多くの実施形態では、その方法は、HCV感染症の治療との併用療法において、有効量の上記したようなNS5B阻害剤化合物および有効量のTNF- α アнтаゴニストを投与することを含む併用療法を提供する。

【0331】

TNF- α アнтаゴニストの有効な投薬量は、0.1 μ g～40mg/用量、例えば約0.1 μ g～約0.5 μ g/用量、約0.5 μ g～約1.0 μ g/用量、約1.0 μ g/用量～約5.0 μ g/用量、約5.0 μ g～約10 μ g/用量、約10 μ g～約20 μ g/用量、約20 μ g/用量～約30 μ g/用量、約30 μ g/用量～約40 μ g/用量、約40 μ g/用量～約50 μ g/用量、約50 μ g/用量～約60 μ g/用量、約60 μ g/用量～約70 μ g/用量、約70 μ g～約80 μ g/用量、約80 μ g/用量～約100 μ g/用量、約100 μ g～約150 μ g/用量、約150 μ g～約200 μ g/用量、約200 μ g/用量～約250 μ g/用量、約250 μ g～約300 μ g/用量、約300 μ g～約400 μ g/用量、約400 μ g～約500 μ g/用量、約500 μ g～約600 μ g/用量、約600 μ g～約700 μ g/用量、約700 μ g～約800 μ g/用量、約800 μ g～約900 μ g/用量、約900 μ g～約1000 μ g/用量、約1mg～約10mg/用量、約10mg～約15mg/用量、約15mg～約20mg/用量、約20mg～約25mg/用量、約25mg～約30mg/用量、約30mg～約35mg/用量または約35mg～約40mg/用量の範囲である。

30

40

【0332】

いくつかの実施形態では、TNF- α アнтаゴニストの有効な投薬量は、mg/kg体重で表される。これらの実施形態では、TNF- α アнтаゴニストの有効な投薬量は、約0.1mg/kg体重～約10mg/kg体重、例えば約0.1mg/kg体重～約0.5mg/kg体重、約0.5mg/kg体重～約1.0mg/kg体重、約1.0mg/kg体重～約2.5mg/kg体重、約2.5mg/kg体重～約5.0mg/kg体重、約5.0mg/kg体重～約7.5mg/kg体重または約7.5mg/kg体重～約10mg/kg体重である。

【0333】

多くの実施形態では、TNF- α アнтаゴニストを、約1日～約7日間、約1週間～約2週間、約2週間～約3週間、約3週間～約4週間、約1カ月～約2カ月、約3カ月～約4カ月、約4カ月～約6カ月、約6カ月～約8カ月もしくは約8カ月～約12カ月、または少なくとも1年の期間

50

投与し、より長い期間投与することもできる。TNF- α アнтаゴニストは日に3回、日に2回、日に1回、隔日ごとに1回、週2回、週3回、週1回、隔週1回、月に3回、月に1回、実質的に連続的にまたは連続的に投与することができる。

【0334】

多くの実施形態では、複数用量のTNF- α アнтаゴニストを投与する。例えば、TNF- α アнтаゴニストを、月に1回、月に2回、月に3回、隔週1回、週に1回、週に2回、週に3回、週に4回、週に5回、週に6回、隔日ごとに1回、日に1回、日に2回または日に3回、実質的に連続的にもしくは連続的に、約1日～約1週間、約2週間～約4週間、約1カ月間～約2カ月間、約2カ月間～約4カ月間、約4カ月間～約6カ月間、約6カ月間～約8カ月間、約8カ月間～約1年間、約1年間～約2年間もしくは約2年間～約4年間の範囲の期間、またはそれ以上にわたって投与する。

10

【0335】

TNF- α アнтаゴニストおよびNS5B阻害剤は一般に、別個の処方物で投与する。TNF- α アнтаゴニストおよびNS5B阻害剤はほぼ同時に投与するか、または互いに、約30分間、約1時間、約2時間、約4時間、約8時間、約16時間、約24時間、約36時間、約72時間、約4日間、約7日間もしくは約2週間以内に投与することができる。

【0336】

一実施形態は、患者のHCV感染症の治療において、NS5B阻害剤化合物による所望の治療期間中に、有効量のTNF- α アнтаゴニストおよび有効量のNS5B阻害剤を用いる方法であって、用量当たり約0.1 μ g～約40mgのTNF- α アнтаゴニスト量を含むTNF- α アнтаゴニスト投薬量を、日に1回、隔日ごとに1回、週3回もしくは週2回、または1日当たり実質的に連続的もしくは連続的に患者に皮下で投与することを含む方法を提供する。

20

【0337】

一実施形態は、患者のHCV感染症の治療において、NS5B阻害剤化合物による所望の治療期間中に、有効量のENBREL(登録商標)および有効量のNS5B阻害剤を用いる方法であって、用量当たり約0.1 μ g～約23mg、約0.1 μ g～約1 μ g、約1 μ g～約10 μ g、約10 μ g～約100 μ g、約100 μ g～約1mg、約1mg～約5mg、約5mg～約10mg、約10mg～約15mg、約15mg～約20mgまたは約20mg～約23mgの量のENBREL(登録商標)を含むENBREL(登録商標)の投薬量を日に1回、隔日ごとに1回、週3回、週2回、週1回、隔週1回、月に3回、月に1回もしくは隔月1回、または1日当たり実質的に連続的もしくは連続的に患者に皮下で投与することを含む方法を提供する。

30

【0338】

一実施形態は、患者のHCV感染症の治療において、NS5B阻害剤化合物による所望の治療期間中に、有効量のREMICADE(登録商標)および有効量のNS5B阻害剤を用いる方法であって、用量当たり約0.1mg/kg～約4.5mg/kg、約0.1mg/kg～約0.5mg/kg、約0.5mg/kg～約1.0mg/kg、約1.0mg/kg～約1.5mg/kg、約1.5mg/kg～約2.0mg/kg、約2.0mg/kg～約2.5mg/kg、約2.5mg/kg～約3.0mg/kg、約3.0mg/kg～約3.5mg/kg、約3.5mg/kg～約4.0mg/kgまたは約4.0mg/kg～約4.5mg/kgの量のREMICADE(登録商標)を含むREMICADE(登録商標)の投薬量を日に1回、隔日ごとに1回、週3回、週2回、週1回、隔週1回、月に3回、月に1回もしくは隔月1回、または1日当たり実質的に連続的もしくは連続的に患者に静脈内で投与することを含む方法を提供する。

40

【0339】

一実施形態は、患者のHCV感染症の治療において、NS5B阻害剤化合物による所望の治療期間中に、有効量のHUMIRA(商標)および有効量のNS5B阻害剤を用いる方法であって、用量当たり約0.1 μ g～約35mg、約0.1 μ g～約1 μ g、約1 μ g～約10 μ g、約10 μ g～約100 μ g、約100 μ g～約1mg、約1mg～約5mg、約5mg～約10mg、約10mg～約15mg、約15mg～約20mg、約20mg～約25mg、約25mg～約30mgまたは約30mg～約35mgの量のHUMIRA(商標)を含むHUMIRA(商標)の投薬量を日に1回、隔日ごとに1回、週3回、週2回、週1回、隔週1回、月に3回、月に1回もしくは隔月1回、または1日当たり実質的に連続的もしくは連続的に患者に皮下で投与することを含む方法を提供する。

50

【0340】

サイモシン- α との併用治療

多くの実施形態では、その方法は、HCV感染症の治療との併用療法において、有効量の上記したようなNS5B阻害剤化合物および有効量のサイモシン- α を投与することを含む併用療法を提供する。

【0341】

サイモシン- α の有効な投薬量は、約0.5mg～約5mg、例えば約0.5mg～約1.0mg、約1.0mg～約1.5mg、約1.5mg～約2.0mg、約2.0mg～約2.5mg、約2.5mg～約3.0mg、約3.0mg～約3.5mg、約3.5mg～約4.0mg、約4.0mg～約4.5mgまたは約4.5mg～約5.0mgの範囲である。特定の
10

【0342】

一実施形態は、患者のHCV感染症の治療において、有効量のZADAXIN(商標)サイモシン- α と有効量のNS5B阻害剤を用いる方法であって、NS5B阻害剤化合物による所望の治療期間に、用量当たり約1.0mg～約1.6mgの量を含むZADAXIN(商標)の投薬量を、皮下で週に2回患者に投与することを含む方法を提供する。

【0343】

TNF- α アンタゴニストおよびインターフェロンとの併用治療

いくつかの実施形態は、HCV感染症を有する個体のHCV感染症を治療する方法であって、有効量のNS5B阻害剤と、有効量のTNF- α アンタゴニストおよび有効量の1つまたは複数の
20

【0344】

一実施形態は、患者のHCV感染症の治療において、有効量のIFN- γ および有効量のTNF- α アンタゴニストを使用するように改変した上記のいずれかの方法であって、NS5B阻害剤化合物による所望の治療期間中に、用量当たり約0.1 μ g～約40mgのTNF- α アンタゴニストを含むTNF- α アンタゴニストの投薬量を日に1回、隔日ごとに1回、週3回もしくは週2回、または1日当たり実質的に連続的もしくは連続的に皮下で患者に投与するのと合わせて、IFN- γ の用量当たり約10 μ g～約300 μ gの量の薬物を含むIFN- γ の投薬量を日に1回、隔日ごとに1回、週3回、週2回、週1回、隔週1回、月に3回、月に1回、または1日当たり実質的に連続的もしくは連続的に患者に皮下で投与することを含む方法を提供する。

【0345】

一実施形態は、患者のHCV感染症の治療において、有効量のIFN- γ および有効量のTNF- α アンタゴニストを使用するように改変した上記のいずれかの方法であって、NS5B阻害剤化合物による所望の治療期間中に、用量当たり約0.1 μ g～約40mgの量のTNF- α アンタゴニストを含むTNF- α アンタゴニストの投薬量を日に1回、隔日ごとに1回、週3回もしくは週2回、または1日当たり実質的に連続的もしくは連続的に皮下で患者に投与するのと合わせて、IFN- γ の用量当たり約10 μ g～約100 μ gの量の薬物を含むIFN- γ の投薬量を日に1回、隔日ごとに1回、週3回、週2回、週1回、隔週1回、月に3回、月に1回、または1日当たり実質的に連続的もしくは連続的に患者に皮下で投与することを含む方法を提供する。
30

【0346】

他の実施形態は、患者のウイルス感染症の治療において、有効量のIFN- γ および有効量のTNF- α アンタゴニストを使用するように改変した上記のいずれかの方法であって、NS5B阻害剤化合物による所望の治療期間中に、用量当たり約0.1 μ g～約40の量のTNF- α アンタゴニストを含むTNF- α アンタゴニストの投薬量を日に1回、隔日ごとに1回、週3回もしくは週2回、または1日当たり実質的に連続的もしくは連続的に皮下で患者に投与するのと合わせて、1週間当たり約30 μ g～約1,000 μ gの量の薬物を含むIFN- γ の1週間分の合計投薬量を、分割用量で日に1回、隔日ごとに1回、週3回、週2回、または実質的に連続的もしくは連続的に患者に皮下で投与することを含む方法を提供する。
40

【0347】

他の実施形態は、患者のウイルス感染症の治療において、有効量のIFN- γ および有効量のTNF- α アンタゴニストを使用するように改変した上記のいずれかの方法であって、NS5B
50

阻害剤化合物による所望の治療期間中に、用量当たり約0.1 μg ～約40mgの量のTNF- α アンタゴニストを含むTNF- α アンタゴニストの投薬量を日に1回、隔日ごとに1回、週3回もしくは週2回、または1日当たり実質的に連続的もしくは連続的に皮下で患者に投与すると合わせて、1週間当たり約100 μg ～約300 μg の量の薬物を含むIFN- γ の1週間分の合計投薬量を、分割用量で日に1回、隔日ごとに1回、週3回、週2回、または実質的に連続的もしくは連続的に患者に皮下で投与することを含む方法を提供する。

【0348】

一実施形態は、患者のHCV感染症の治療において、有効量のINFERGEN(登録商標)コンセンサスIFN- α およびTNF- α アンタゴニストを使用するように改変した上記のいずれかの方法であって、NS5B阻害剤化合物による所望の治療期間中に、用量当たり約0.1 μg ～約40mgの量のTNF- α アンタゴニストを含むTNF- α アンタゴニストの投薬量を日に1回、隔日ごとに1回、週3回もしくは週2回、または1日当たり実質的に連続的もしくは連続的に皮下で患者に投与すると合わせて、INFERGEN(登録商標)の用量当たり約1 μg ～約30 μg の量の薬物を含むINFERGEN(登録商標)の投薬量を日に1回、隔日ごとに1回、週3回、週2回、週1回、隔週1回、月に3回、月に1回、または1日当たり実質的に連続的もしくは連続的に患者に皮下で投与することを含む方法を提供する。

10

【0349】

一実施形態は、患者のHCV感染症の治療において、有効量のINFERGEN(登録商標)コンセンサスIFN- α およびTNF- α アンタゴニストを使用するように改変した上記のいずれかの方法であって、NS5B阻害剤化合物による所望の治療期間中に、用量当たり約0.1 μg ～約40mgの量のTNF- α アンタゴニストを含むTNF- α アンタゴニストの投薬量を日に1回、隔日ごとに1回、週3回もしくは週2回、または1日当たり実質的に連続的もしくは連続的に皮下で患者に投与すると合わせて、INFERGEN(登録商標)の用量当たり約1 μg ～約9 μg の量の薬物を含むINFERGEN(登録商標)の投薬量を日に1回、隔日ごとに1回、週3回、週2回、週1回、隔週1回、月に3回、月に1回、または1日当たり実質的に連続的もしくは連続的に患者に皮下で投与することを含む方法を提供する。

20

【0350】

他の実施形態は、患者のウイルス感染症の治療において、有効量のペグ化コンセンサスIFN- α および有効量のTNF- α アンタゴニストを使用するように改変した上記のいずれかの方法であって、NS5B阻害剤化合物による所望の治療期間中に、用量当たり約0.1 μg ～約40mgの量のTNF- α アンタゴニストを含むTNF- α アンタゴニストの投薬量を日に1回、隔日ごとに1回、週3回もしくは週2回、または1日当たり実質的に連続的もしくは連続的に皮下で患者に投与すると合わせて、PEG-CIFNの用量当たり約4 μg ～約60 μg の量のCIFNアミノ酸重量を含むペグ化コンセンサスITN- α (PEG-CIFN)の投薬量を週1回、隔週1回、月に3回または月に1回患者に皮下で投与することを含む方法を提供する。

30

【0351】

他の実施形態は、患者のウイルス感染症の治療において、有効量のペグ化コンセンサスIFN- α および有効量のTNF- α アンタゴニストを使用するように改変した上記のいずれかの方法であって、NS5B阻害剤化合物による所望の治療期間中に、用量当たり約0.1 μg ～約40mgの量のTNF- α アンタゴニストを含むTNF- α アンタゴニストの投薬量を日に1回、隔日ごとに1回、週3回もしくは週2回、または1日当たり実質的に連続的もしくは連続的に皮下で患者に投与すると合わせて、PEG-CIFNの用量当たり約18 μg ～約24 μg の量のCIFNアミノ酸重量を含むペグ化コンセンサスIFN- α (PEG-CIFN)の投薬量を週1回、隔週1回、月に3回または月に1回患者に皮下で投与することを含む方法を提供する。

40

【0352】

他の実施形態は、患者のウイルス感染症の治療において、有効量のIFN- α 2a、2bまたは2cおよび有効量のTNF- α アンタゴニストを使用するように改変した上記のいずれかの方法であって、NS5B阻害剤化合物による所望の治療期間中に、用量当たり約0.1 μg ～約40mgの量のTNF- α アンタゴニストを含むTNF- α アンタゴニストの投薬量を日に1回、隔日ごとに1回、週3回もしくは週2回、または1日当たり実質的に連続的もしくは連続的に皮下で患者

50

に投与すると合わせて、IFN- α 2a、2bまたは2cの用量当たり約1MU～約20MUの量の薬物を含むIFN- α 2a、2bまたは2cの投薬量を日に1回、隔日ごとに1回、週3回、週2回、または1日当たり実質的に連続的もしくは連続的に患者に皮下で投与することを含む方法を提供する。

【0353】

他の実施形態は、患者のウイルス感染症の治療において、有効量のIFN- α 2a、2bまたは2cおよび有効量のTNF- α アンタゴニストを使用するように改変した上記のいずれかの方法であって、NS5B阻害剤化合物による所望の治療期間中に、用量当たり約0.1 μ g～約40mgの量のTNF- α アンタゴニストを含むTNF- α アンタゴニストの投薬量を日に1回、隔日ごとに1回、週3回もしくは週2回、または1日当たり実質的に連続的もしくは連続的に皮下で患者に投与すると合わせて、IFN- α 2a、2bまたは2cの用量当たり約3MUの量の薬物を含むIFN- α 2a、2bまたは2cの投薬量を日に1回、隔日ごとに1回、週3回、週2回、または1日当たり実質的に連続的もしくは連続的に患者に皮下で投与することを含む方法を提供する。

【0354】

他の実施形態は、患者のウイルス感染症の治療において、有効量のIFN- α 2a、2bまたは2cおよび有効量のTNF- α アンタゴニストを使用するように改変した上記のいずれかの方法であって、NS5B阻害剤化合物による所望の治療期間中に、用量当たり約0.1 μ g～約40mgの量のTNF- α アンタゴニストを含むTNF- α アンタゴニストの投薬量を日に1回、隔日ごとに1回、週3回もしくは週2回、または1日当たり実質的に連続的もしくは連続的に皮下で患者に投与すると合わせて、IFN- α 2a、2bまたは2cの用量当たり約10MUの量の薬物を含むIFN- α 2a、2bまたは2cの投薬量を日に1回、隔日ごとに1回、週3回、週2回、または1日当たり実質的に連続的もしくは連続的に患者に皮下で投与することを含む方法を提供する。

【0355】

他の実施形態は、患者のウイルス感染症の治療において、有効量のPEGASYS(登録商標)ペグ化IFN- α 2aおよび有効量のTNF- α アンタゴニストを使用するように改変した上記のいずれかの方法であって、NS5B阻害剤化合物による所望の治療期間中に、用量当たり約0.1 μ g～約40mgの量のTNF- α アンタゴニストを含むTNF- α アンタゴニストの投薬量を日に1回、隔日ごとに1回、週3回もしくは週2回、または1日当たり実質的に連続的もしくは連続的に皮下で患者に投与すると合わせて、PEGASYS(登録商標)の用量当たり約90 μ g～約360 μ gの量の薬物を含むPEGASYS(登録商標)の投薬量を週1回、隔週1回、月に3回または月に1回患者に皮下で投与することを含む方法を提供する。

【0356】

他の実施形態は、患者のウイルス感染症の治療において、有効量のPEGASYS(登録商標)ペグ化IFN- α 2aおよび有効量のTNF- α アンタゴニストを使用するように改変した上記のいずれかの方法であって、NS5B阻害剤化合物による所望の治療期間中に、用量当たり約0.1 μ g～約40mgの量のTNF- α アンタゴニストを含むTNF- α アンタゴニストの投薬量を日に1回、隔日ごとに1回、週3回もしくは週2回、または1日当たり実質的に連続的もしくは連続的に皮下で患者に投与すると合わせて、PEGASYS(登録商標)の用量当たり約180 μ gの量の薬物を含むPEGASYS(登録商標)の投薬量を週1回、隔週1回、月に3回または月に1回患者に皮下で投与することを含む方法を提供する。

【0357】

他の実施形態は、患者のウイルス感染症の治療において、有効量のPEG-INTRON(登録商標)ペグ化IFN- α 2bおよび有効量のTNF- α アンタゴニストを使用するように改変した上記のいずれかの方法であって、NS5B阻害剤化合物による所望の治療期間中に、用量当たり約0.1 μ g～約40mgの量のTNF- α アンタゴニストを含むTNF- α アンタゴニストの投薬量を日に1回、隔日ごとに1回、週3回もしくは週2回、または1日当たり実質的に連続的もしくは連続的に皮下で患者に投与すると合わせて、PEG-INTRON(登録商標)の用量当たり約0.75 μ g～約3.0 μ g/kg体重の量の薬物を含むPEG-INTRON(登録商標)の投薬量を週1回、隔週1回、月に3回または月に1回患者に皮下で投与することを含む方法を提供する。

【0358】

10

20

30

40

50

他の実施形態は、患者のウイルス感染症の治療において、有効量のPEG-INTRON(登録商標)ペグ化IFN- α 2bおよび有効量のTNF- α アンタゴニストを使用するように改変した上記のいずれかの方法であって、NS5B阻害剤化合物による所望の治療期間中に、用量当たり約0.1 μ g～約40mgの量のTNF- α アンタゴニストを含むTNF- α アンタゴニストの投薬量を日に1回、隔日ごとに1回、週3回もしくは週2回、または1日当たり実質的に連続的もしくは連続的に皮下で患者に投与すると合わせて、PEG-INTRON(登録商標)の用量当たり約1.5 μ g/kg体重の量の薬物を含むPEG-INTRON(登録商標)の投薬量を週1回、隔週1回、月に3回または月に1回患者に皮下で投与することを含む方法を提供する。

【0359】

他の抗ウイルス剤との併用治療

HCV NS3ヘリカーゼの阻害剤などの他の薬剤も併用療法に魅力的な薬物であり、それらを、本明細書で説明する併用治療で使用することを考慮する。HCVタンパク質配列に対して相補的であり、ウイルスコアタンパク質の発現を阻害するHeptazyme(商標)およびホスホロチオエートオリゴヌクレオチドなどのリボザイムも、本明細書で説明する併用治療で使用するのに適している。NS3プロテアーゼの阻害剤などの他の薬剤は、併用療法のための魅力的な薬物であり、本明細書で説明する併用療法でそれを使用することが考えられる。

【0360】

いくつかの実施形態では、追加の抗ウイルス剤は、本明細書で説明するNS5B阻害剤化合物による治療の全コースの間に投与され、治療期間の最初と最後は一致する。他の実施形態では、追加の抗ウイルス剤を、NS5B阻害剤化合物による治療の期間と重なる期間に投与する。例えば、その追加の抗ウイルス剤による治療を、NS5B阻害剤化合物による治療を開始する前に開始し、NS5B阻害剤化合物による治療を完了する前に完了するか、追加の抗ウイルス剤による治療を、NS5B阻害剤化合物による治療を開始した後に開始し、NS5B阻害剤化合物による治療を完了した後に完了するか、追加の抗ウイルス剤による治療を、NS5B阻害剤化合物による治療を開始した後に開始し、NS5B阻害剤化合物による治療を完了する前に完了するか、あるいは、追加の抗ウイルス剤による治療を、NS5B阻害剤化合物による治療を開始する前に開始し、NS5B阻害剤化合物による治療を完了した後に完了する。

【0361】

NS5B阻害剤化合物を、1つまたは複数の追加の抗ウイルス剤と一緒に投与する(すなわち、別個の処方物と同時に;同じ処方物で同時に;別個の処方物で、約48時間以内、約36時間以内、約24時間以内、約16時間以内、約12時間以内、約8時間以内、約4時間以内、約2時間以内、約1時間以内、約30分間以内または約15分間以内もしくはそれ以下で投与する)ことができる。

【0362】

非限定的な例として、IFN- α レジメンを特徴とする上記方法のいずれかを、対象IFN- α レジメンを、NS5B阻害剤化合物による所望の治療期間に、用量当たり100 μ gの量の薬物を含むモノPEG(30kD、直鎖)化コンセンサスIFN- α の投薬量を週1回、8日に1回または10日に1回皮下で投与することを含むモノPEG(30kD、直鎖)化コンセンサスIFN- α のレジメンで置き換えるように改変することができる。

【0363】

非限定的な例として、IFN- α レジメンを特徴とする上記方法のいずれかを、対象IFN- α レジメンを、NS5B阻害剤化合物による所望の治療期間に、用量当たり150 μ gの量の薬物を含むモノPEG(30kD、直鎖)化コンセンサスIFN- α の投薬量を週1回、8日に1回または10日に1回皮下で投与することを含むモノPEG(30kD、直鎖)化コンセンサスITN- α のレジメンで置き換えるように改変することができる。

【0364】

非限定的な例として、IFN- α レジメンを特徴とする上記方法のいずれかを、対象IFN- α レジメンを、NS5B阻害剤化合物による所望の治療期間に、用量当たり200 μ gの量の薬物を含むモノPEG(30kD、直鎖)化コンセンサスIFN- α の投薬量を週1回、8日に1回または10日に

1回皮下で投与することを含むモノPEG(30kD、直鎖)化コンセンサスIFN- α のレジメンで置き換えるように改変することができる。

【0365】

非限定的な例として、IFN- α レジメンを特徴とする上記方法のいずれかを、対象IFN- α レジメンを、NS5B阻害剤化合物による所望の治療期間に、用量当たり9 μ gの量の薬物を含むINFERGEN(登録商標)インターフェロンアルファコン-1の投薬量を日に1回または週に3回皮下で投与することを含むINFERGEN(登録商標)インターフェロンアルファコン-1のレジメンで置き換えるように改変することができる。

【0366】

非限定的な例として、IFN- α レジメンを特徴とする上記方法のいずれかを、対象IFN- α レジメンを、NS5B阻害剤化合物による所望の治療期間に、用量当たり15 μ gの量の薬物を含むINFERGEN(登録商標)インターフェロンアルファコン-1の投薬量を日に1回または週に3回皮下で投与することを含むINFERGEN(登録商標)インターフェロンアルファコン-1のレジメンで置き換えるように改変することができる。

【0367】

非限定的な例として、IFN- γ レジメンを特徴とする上記方法のいずれかを、対象IFN- γ レジメンを、NS5B阻害剤化合物による所望の治療期間に、用量当たり25 μ gの量の薬物を含むIFN- γ の投薬量を週に3回皮下で投与することを含むIFN- γ のレジメンで置き換えるように改変することができる。

【0368】

非限定的な例として、IFN- γ レジメンを特徴とする上記方法のいずれかを、対象IFN- γ レジメンを、NS5B阻害剤化合物による所望の治療期間に、用量当たり50 μ gの量の薬物を含むIFN- γ の投薬量を週に3回皮下で投与することを含むIFN- γ のレジメンで置き換えるように改変することができる。

【0369】

非限定的な例として、IFN- γ レジメンを特徴とする上記方法のいずれかを、対象IFN- γ レジメンを、NS5B阻害剤化合物による所望の治療期間に、用量当たり100 μ gの量の薬物を含むIFN- γ の投薬量を週に3回皮下で投与することを含むIFN- γ のレジメンで置き換えるように改変することができる。

【0370】

非限定的な例として、IFN- α およびIFN- γ 併用レジメンを特徴とする上記方法のいずれかを、対象IFN- α およびIFN- γ 併用レジメンを、NS5B阻害剤化合物による所望の治療期間に、(a)用量当たり100 μ gの量の薬物を含むモノPEG(30kD、直鎖)化コンセンサスIFN- α の投薬量を週1回、8日に1回または10日に1回皮下で投与すること;および、(b)用量当たり50 μ gの量の薬物を含むIFN- γ の投薬量を週に3回皮下で投与することを含むIFN- α およびIFN- γ 併用レジメンで置き換えるように改変することができる。

【0371】

非限定的な例として、TNFアンタゴニストレジメンを特徴とする上記方法のいずれかを、対象TNFアンタゴニストレジメンを:NS5B阻害剤化合物による所望の治療期間に、(a)皮下で週に2回の用量当たり25mgの薬物量のエタネルセプト、(b)静脈内で週間0週目、2週目および6週目、その後8週間ごとの用量当たり3mg/kg体重の薬物量のインフリキシマブ、または、(c)皮下で週1回もしくは隔週1回の用量当たり40mgの薬物量のアダリムマブの群から選択されるTNFアンタゴニストの投薬量を投与することを含むTNFアンタゴニストレジメンで置き換えるように改変することができる。

【0372】

非限定的な例として、IFN- α およびIFN- γ 併用レジメンを特徴とする上記方法のいずれかを、対象IFN- α およびIFN- γ 併用レジメンを、NS5B阻害剤化合物による所望の治療期間に、(a)用量当たり100 μ gの薬物量を含むモノPEG(30kD、直鎖)化コンセンサスIFN- α の投薬量を週1回、8日に1回または10日に1回皮下で投与すること;および(b)用量当たり100 μ gの薬物量を含むIFN- γ の投薬量を週に3回皮下で投与することを含むIFN- α およびIFN- γ

10

20

30

40

50

併用レジメンで置き換えるように改変することができる。

【0373】

非限定的な例として、IFN- α およびIFN- γ 併用レジメンを特徴とする上記方法のいずれかを、対象IFN- α およびIFN- γ 併用レジメンを:NS5B阻害剤化合物による所望の治療期間に、(a)用量当たり150 μ gの薬物量を含むモノPEG(30kD、直鎖)化コンセンサスIFN- α の投薬量を週1回、8日に1回または10日に1回皮下で投与すること;ならびに、(b)用量当たり50 μ gの薬物量を含むIFN- γ の投薬量を週に3回皮下で投与することを含むIFN- α およびIFN- γ 併用レジメンで置き換えるように改変することができる。

【0374】

非限定的な例として、IFN- α およびIFN- γ 併用レジメンを特徴とする上記方法のいずれかを、対象IFN- α およびIFN- γ 併用レジメンを:NS5B阻害剤化合物による所望の治療期間に、(a)用量当たり150 μ gの薬物量を含むモノPEG(30kD、直鎖)化コンセンサスIFN- α の投薬量を週1回、8日に1回または10日に1回皮下で投与すること;ならびに、(b)用量当たり100 μ gの薬物量を含むIFN- γ の投薬量を週に3回皮下で投与することを含むIFN- α およびIFN- γ 併用レジメンで置き換えるように改変することができる。

【0375】

非限定的な例として、IFN- α およびIFN- γ 併用レジメンを特徴とする上記方法のいずれかを、対象IFN- α およびIFN- γ 併用レジメンを:NS5B阻害剤化合物による所望の治療期間に、(a)用量当たり200 μ gの薬物量を含むモノPEG(30kD、直鎖)化コンセンサスIFN- α の投薬量を週1回、8日に1回または10日に1回皮下で投与すること;ならびに、(b)用量当たり50 μ gの薬物量を含むIFN- γ の投薬量を週に3回皮下で投与することを含むIFN- α およびIFN- γ 併用レジメンで置き換えるように改変することができる。

【0376】

非限定的な例として、IFN- α およびIFN- γ 併用レジメンを特徴とする上記方法のいずれかを、対象IFN- α およびIFN- γ 併用レジメンを:NS5B阻害剤化合物による所望の治療期間に、(a)用量当たり200 μ gの薬物量を含むモノPEG(30kD、直鎖)化コンセンサスIFN- α の投薬量を週1回、8日に1回または10日に1回皮下で投与すること;ならびに、(b)用量当たり100 μ gの薬物量を含むIFN- γ の投薬量を週に3回皮下で投与することを含むIFN- α およびIFN- γ 併用レジメンで置き換えるように改変することができる。

【0377】

非限定的な例として、IFN- α およびIFN- γ 併用レジメンを特徴とする上記方法のいずれかを、対象IFN- α およびIFN- γ 併用レジメンを:NS5B阻害剤化合物による所望の治療期間に、(a)用量当たり9 μ gの薬物量を含むINFERGEN(登録商標)インターフェロンアルファコン-1の投薬量を週に3回皮下で投与すること;ならびに、(b)用量当たり25 μ gの薬物量を含むIFN- γ の投薬量を週に3回皮下で投与することを含むIFN- α およびIFN- γ 併用レジメンで置き換えるように改変することができる。

【0378】

非限定的な例として、IFN- α およびIFN- γ 併用レジメンを特徴とする上記方法のいずれかを、対象IFN- α およびIFN- γ 併用レジメンを:NS5B阻害剤化合物による所望の治療期間に、(a)用量当たり9 μ gの薬物量を含むINFERGEN(登録商標)インターフェロンアルファコン-1の投薬量を週に3回皮下で投与すること;ならびに、(b)用量当たり50 μ gの薬物量を含むIFN- γ の投薬量を週に3回皮下で投与することを含むIFN- α およびIFN- γ 併用レジメンで置き換えるように改変することができる。

【0379】

非限定的な例として、IFN- α およびIFN- γ 併用レジメンを特徴とする上記方法のいずれかを、対象IFN- α およびIFN- γ 併用レジメンを:NS5B阻害剤化合物による所望の治療期間に、(a)用量当たり9 μ gの薬物量を含むINFERGEN(登録商標)インターフェロンアルファコン-1の投薬量を週に3回皮下で投与すること;および、(b)用量当たり100 μ gの薬物量を含むIFN- γ の投薬量を週に3回皮下で投与することを含むIFN- α およびIFN- γ 併用レジメンで置き換えるように改変することができる。

【0380】

非限定的な例として、IFN- α およびIFN- γ 併用レジメンを特徴とする上記方法のいずれかを、対象IFN- α およびIFN- γ 併用レジメンを:NS5B阻害剤化合物による所望の治療期間に、(a)用量当たり9 μ gの薬物量を含むINFERGEN(登録商標)インターフェロンアルファコン-1の投薬量を日に1回皮下で投与すること;ならびに、(b)用量当たり25 μ gの薬物量を含むIFN- γ の投薬量を週に3回皮下で投与することを含むIFN- α およびIFN- γ 併用レジメンで置き換えるように改変することができる。

【0381】

非限定的な例として、IFN- α およびIFN- γ 併用レジメンを特徴とする上記方法のいずれかを、対象IFN- α およびIFN- γ 併用レジメンを:NS5B阻害剤化合物による所望の治療期間に、(a)用量当たり9 μ gの薬物量を含むINFERGEN(登録商標)インターフェロンアルファコン-1の投薬量を日に1回皮下で投与すること;ならびに、(b)用量当たり50 μ gの薬物量を含むIFN- γ の投薬量を週に3回皮下で投与することを含むIFN- α およびIFN- γ 併用レジメンで置き換えるように改変することができる。

10

【0382】

非限定的な例として、IFN- α およびIFN- γ 併用レジメンを特徴とする上記方法のいずれかを、対象IFN- α およびIFN- γ 併用レジメンを:NS5B阻害剤化合物による所望の治療期間に、(a)用量当たり9 μ gの薬物量を含むINFERGEN(登録商標)インターフェロンアルファコン-1の投薬量を日に1回皮下で投与すること;ならびに、(b)用量当たり100 μ gの薬物量を含むIFN- γ の投薬量を週に3回皮下で投与することを含むIFN- α およびIFN- γ 併用レジメンで置き換えるように改変することができる。

20

【0383】

非限定的な例として、IFN- α およびIFN- γ 併用レジメンを特徴とする上記方法のいずれかを、対象IFN- α およびIFN- γ 併用レジメンを:NS5B阻害剤化合物による所望の治療期間に、(a)用量当たり15 μ gの薬物量を含むINFERGEN(登録商標)インターフェロンアルファコン-1の投薬量を週に3回皮下で投与すること;ならびに、(b)用量当たり25 μ gの薬物量を含むIFN- γ の投薬量を週に3回皮下で投与することを含むIFN- α およびIFN- γ 併用レジメンで置き換えるように改変することができる。

【0384】

非限定的な例として、IFN- α およびIFN- γ 併用レジメンを特徴とする上記方法のいずれかを、対象IFN- α およびIFN- γ 併用レジメンを:NS5B阻害剤化合物による所望の治療期間に、(a)用量当たり15 μ gの薬物量を含むINFERGEN(登録商標)インターフェロンアルファコン-1の投薬量を週に3回皮下で投与すること;ならびに、(b)用量当たり50 μ gの薬物量を含むIFN- γ の投薬量を週に3回皮下で投与することを含むIFN- α およびIFN- γ 併用レジメンで置き換えるように改変することができる。

30

【0385】

非限定的な例として、IFN- α およびIFN- γ 併用レジメンを特徴とする上記方法のいずれかを、対象IFN- α およびIFN- γ 併用レジメンを:NS5B阻害剤化合物による所望の治療期間に、(a)用量当たり15 μ gの薬物量を含むINFERGEN(登録商標)インターフェロンアルファコン-1の投薬量を週に3回皮下で投与すること;ならびに、(b)用量当たり100 μ gの薬物量を含むIFN- γ の投薬量を週に3回皮下で投与することを含むIFN- α およびIFN- γ 併用レジメンで置き換えるように改変することができる。

40

【0386】

非限定的な例として、IFN- α およびIFN- γ 併用レジメンを特徴とする上記方法のいずれかを、対象IFN- α およびIFN- γ 併用レジメンを:NS5B阻害剤化合物による所望の治療期間に、(a)用量当たり15 μ gの薬物量を含むINFERGEN(登録商標)インターフェロンアルファコン-1の投薬量を日に1回皮下で投与すること;ならびに、(b)用量当たり25 μ gの薬物量を含むIFN- γ の投薬量を週に3回皮下で投与することを含むIFN- α およびIFN- γ 併用レジメンで置き換えるように改変することができる。

【0387】

50

非限定的な例として、IFN- α およびIFN- γ 併用レジメンを特徴とする上記方法のいずれかを、対象IFN- α およびIFN- γ 併用レジメンを:NS5B阻害剤化合物による所望の治療期間に、(a)用量当たり15 μ gの薬物量を含むINFERGEN(登録商標)インターフェロンアルファコン-1の投薬量を日に1回皮下で投与すること;ならびに、(b)用量当たり50 μ gの薬物量を含むIFN- γ の投薬量を週に3回皮下で投与することを含むIFN- α およびIFN- γ 併用レジメンで置き換えるように改変することができる。

【0388】

非限定的な例として、IFN- α およびIFN- γ 併用レジメンを特徴とする上記方法のいずれかを、対象IFN- α およびIFN- γ 併用レジメンを:NS5B阻害剤化合物による所望の治療期間に、(a)用量当たり15 μ gの薬物量を含むINFERGEN(登録商標)インターフェロンアルファコン-1の投薬量を日に1回皮下で投与すること;ならびに、(b)用量当たり100 μ gの薬物量を含むIFN- γ の投薬量を週に3回皮下で投与することを含むIFN- α およびIFN- γ 併用レジメンで置き換えるように改変することができる。

【0389】

非限定的な例として、IFN- α 、IFN- γ およびTNFアンタゴニスト併用レジメンを特徴とする上記方法のいずれかを、対象IFN- α 、IFN- γ およびTNFアンタゴニスト併用レジメンを:NS5B阻害剤化合物による所望の治療期間に、(a)用量当たり100 μ gの薬物量を含むモノPEG(30kD、直鎖)化コンセンサスIFN- α の投薬量を週1回、8日に1回または10日に1回皮下で投与すること;(b)用量当たり100 μ gの薬物量を含むIFN- γ の投薬量を週に3回皮下で投与すること;および(c)(i)皮下で週に2回25mgの量のエタネルセプト(ii)静脈内で週間0週目、2週目および6週目、その後8週間ごと3mg/kg体重の薬物量のインフリキシマブ、または(iii)皮下で週1回もしくは隔週1回の40mgの量のアダリムマブから選択されるTNFアンタゴニストの投薬量を投与することを含むIFN- α 、IFN- γ およびTNFアンタゴニスト併用レジメンで置き換えるように改変することができる。

【0390】

非限定的な例として、IFN- α 、IFN- γ およびTNFアンタゴニスト併用レジメンを特徴とする上記方法のいずれかを、対象IFN- α 、IFN- γ およびTNFアンタゴニスト併用レジメンを:NS5B阻害剤化合物による所望の治療期間に、(a)用量当たり100 μ gの薬物量を含むモノPEG(30kD、直鎖)化コンセンサスIFN- α の投薬量を週1回、8日に1回または10日に1回皮下で投与すること;(b)用量当たり50 μ gの薬物量を含むIFN- γ の投薬量を週に3回皮下で投与すること;および(c)(i)皮下で週に2回25mgの量のエタネルセプト、(ii)静脈内で週間0週目、2週目および6週目、その後8週間ごとの3mg/kg体重の薬物量のインフリキシマブ、または(iii)皮下で週1回もしくは隔週1回40mgの量のアダリムマブから選択されるTNFアンタゴニストの投薬量を投与することを含むIFN- α 、IFN- γ およびTNFアンタゴニスト併用レジメンで置き換えるように改変することができる。

【0391】

非限定的な例として、IFN- α 、IFN- γ およびTNFアンタゴニスト併用レジメンを特徴とする上記方法のいずれかを、対象IFN- α 、IFN- γ およびTNFアンタゴニスト併用レジメンを:NS5B阻害剤化合物による所望の治療期間に、(a)用量当たり150 μ gの薬物量を含むモノPEG(30kD、直鎖)化コンセンサスIFN- α の投薬量を週1回、8日に1回または10日に1回皮下で投与すること;(b)用量当たり50 μ gの薬物量を含むIFN- γ の投薬量を週に3回皮下で投与すること;および(c)(i)皮下で週に2回25mgの量のエタネルセプト、(ii)静脈内で週間0週目、2週目および6週目、その後8週間ごとの3mg/kg体重の薬物量のインフリキシマブ、または(iii)皮下で週1回もしくは隔週1回40mgの量のアダリムマブから選択されるTNFアンタゴニストの投薬量を投与することを含むIFN- α 、IFN- γ およびTNFアンタゴニスト併用レジメンで置き換えるように改変することができる。

【0392】

非限定的な例として、IFN- α 、IFN- γ およびTNFアンタゴニスト併用レジメンを特徴とする上記方法のいずれかを、対象IFN- α 、IFN- γ およびTNFアンタゴニスト併用レジメンを:NS5B阻害剤化合物による所望の治療期間に、(a)用量当たり150 μ gの薬物量を含むモ

ノPEG(30kD、直鎖)化コンセンサスIFN- α の投薬量を週1回、8日に1回または10日に1回皮下で投与すること;(b)用量当たり100 μ gの薬物量を含むIFN- γ の投薬量を週に3回皮下で投与すること;および(c)(i)皮下で週に2回25mgの量のエタネルセプト、(ii)静脈内で週間0週目、2週目および6週目、その後8週間ごとの3mg/kg体重の薬物量のインフリキシマブ、または(iii)皮下で週1回もしくは隔週1回40mgの量のアダリムマブから選択されるTNFアンタゴニストの投薬量を投与することを含むIFN- α 、IFN- γ およびTNFアンタゴニスト併用レジメンで置き換えるように改変することができる。

【0393】

非限定的な例として、IFN- α 、IFN- γ およびTNFアンタゴニスト併用レジメンを特徴とする上記方法のいずれかを、対象IFN- α 、IFN- γ およびTNFアンタゴニスト併用レジメンを: NS5B阻害剤化合物による所望の治療期間に、(a)用量当たり200 μ gの薬物量を含むモノPEG(30kD、直鎖)化コンセンサスIFN- α の投薬量を週1回、8日に1回または10日に1回皮下で投与すること;(b)用量当たり50 μ gの薬物量を含むIFN- γ の投薬量を週に3回皮下で投与すること;および(c)(i)皮下で週に2回25mgの量のエタネルセプト、(ii)静脈内で週間0週目、2週目および6週目、その後8週間ごとの3mg/kg体重の薬物量のインフリキシマブ、または(iii)皮下で週1回もしくは隔週1回40mgの量のアダリムマブから選択されるTNFアンタゴニストの投薬量を投与することを含むIFN- α 、IFN- γ およびTNFアンタゴニスト併用レジメンで置き換えるように改変することができる。

【0394】

非限定的な例として、IFN- α 、IFN- γ およびTNFアンタゴニスト併用レジメンを特徴とする上記方法のいずれかを、対象IFN- α 、IFN- γ およびTNFアンタゴニスト併用レジメンを: NS5B阻害剤化合物による所望の治療期間に、(a)用量当たり200 μ gの薬物量を含むモノPEG(30kD、直鎖)化コンセンサスIFN- α の投薬量を週1回、8日に1回または10日に1回皮下で投与すること;(b)用量当たり100 μ gの薬物量を含むIFN- γ の投薬量を週に3回皮下で投与すること;および(c)(i)皮下で週に2回25mgの量のエタネルセプト、(ii)静脈内で週間0週目、2週目および6週目、その後8週間ごとの3mg/kg体重の薬物量のインフリキシマブ、または(iii)皮下で週1回もしくは隔週1回40mgの量のアダリムマブから選択されるTNFアンタゴニストの投薬量を投与することを含むIFN- α 、IFN- γ およびTNFアンタゴニスト併用レジメンで置き換えるように改変することができる。

【0395】

非限定的な例として、IFN- α 、IFN- γ およびTNFアンタゴニスト併用レジメンを特徴とする上記方法のいずれかを、対象IFN- α 、IFN- γ およびTNFアンタゴニスト併用レジメンを: NS5B阻害剤化合物による所望の治療期間に、(a)用量当たり9 μ gの薬物量を含むINFERGEN(登録商標)インターフェロナルファコン-1の投薬量を週に3回皮下で投与すること;(b)用量当たり25 μ gの薬物量を含むIFN- γ の投薬量を週に3回皮下で投与すること;および(c)(i)皮下で週に2回25mgの量のエタネルセプト、(ii)静脈内で週間0週目、2週目および6週目、その後8週間ごとの3mg/kg体重の薬物量のインフリキシマブ、または(iii)皮下で週1回もしくは隔週1回40mgの量のアダリムマブから選択されるTNFアンタゴニストの投薬量を投与することを含むIFN- α 、IFN- γ およびTNFアンタゴニスト併用レジメンで置き換えるように改変することができる。

【0396】

非限定的な例として、IFN- α 、IFN- γ およびTNFアンタゴニスト併用レジメンを特徴とする上記方法のいずれかを、対象IFN- α 、IFN- γ およびTNFアンタゴニスト併用レジメンを: NS5B阻害剤化合物による所望の治療期間に、(a)用量当たり9 μ gの薬物量を含むINFERGEN(登録商標)インターフェロナルファコン-1の投薬量を週に3回皮下で投与すること;(b)用量当たり50 μ gの薬物量を含むIFN- γ の投薬量を週に3回皮下で投与すること;および(c)(i)皮下で週に2回25mgの量のエタネルセプト、(ii)静脈内で週間0週目、2週目および6週目、その後8週間ごとの3mg/kg体重の薬物量のインフリキシマブ、または(iii)皮下で週1回もしくは隔週1回40mgの量のアダリムマブから選択されるTNFアンタゴニストの投薬量を投与することを含むIFN- α 、IFN- γ およびTNFアンタゴニスト併用レジメンで置き換える

ように改変することができる。

【0397】

非限定的な例として、IFN- α 、IFN- γ およびTNFアンタゴニスト併用レジメンを特徴とする上記方法のいずれかを、対象IFN- α 、IFN- γ およびTNFアンタゴニスト併用レジメンを:NS5B阻害剤化合物による所望の治療期間に、(a)用量当たり9 μ gの薬物量を含むINFERGEN(登録商標)インターフェロンアルファコン-1の投薬量を週に3回皮下で投与すること;(b)用量当たり100 μ gの薬物量を含むIFN- γ の投薬量を週に3回皮下で投与すること;および(c)(i)皮下で週に2回25mgの量のエタネルセプト、(ii)静脈内で週間0週目、2週目および6週目、その後8週間ごとの3mg/kg体重の薬物量のインフリキシマブ、または(iii)皮下で週1回もしくは隔週1回40mgの量のアダリムマブから選択されるTNFアンタゴニストの投薬量を投与することを含むIFN- α 、IFN- γ およびTNFアンタゴニスト併用レジメンで置き換えるように改変することができる。

【0398】

非限定的な例として、IFN- α 、IFN- γ およびTNFアンタゴニスト併用レジメンを特徴とする上記方法のいずれかを、対象IFN- α 、IFN- γ およびTNFアンタゴニスト併用レジメンを:NS5B阻害剤化合物による所望の治療期間に、(a)用量当たり9 μ gの薬物量を含むINFERGEN(登録商標)インターフェロンアルファコン-1の投薬量を日に1回皮下で投与すること;(b)用量当たり25 μ gの薬物量を含むIFN- γ の投薬量を週に3回皮下で投与すること;および(c)(i)皮下で週に2回25mgの量のエタネルセプト、(ii)静脈内で週間0週目、2週目および6週目、その後8週間ごとの3mg/kg体重の薬物量のインフリキシマブ、または(iii)皮下で週1回もしくは隔週1回40mgの量のアダリムマブから選択されるTNFアンタゴニストの投薬量を投与することを含むIFN- α 、IFN- γ およびTNFアンタゴニスト併用レジメンで置き換えるように改変することができる。

【0399】

非限定的な例として、IFN- α 、IFN- γ およびTNFアンタゴニスト併用レジメンを特徴とする上記方法のいずれかを、対象IFN- α 、IFN- γ およびTNFアンタゴニスト併用レジメンを:NS5B阻害剤化合物による所望の治療期間に、(a)用量当たり9 μ gの薬物量を含むINFERGEN(登録商標)インターフェロンアルファコン-1の投薬量を日に1回皮下で投与すること;(b)用量当たり50 μ gの薬物量を含むIFN- γ の投薬量を週に3回皮下で投与すること;および(c)(i)皮下で週に2回25mgの量のエタネルセプト、(ii)静脈内で週間0週目、2週目および6週目、その後8週間ごとの3mg/kg体重の薬物量のインフリキシマブ、または(iii)皮下で週1回もしくは隔週1回40mgの量のアダリムマブから選択されるTNFアンタゴニストの投薬量を投与することを含むIFN- α 、IFN- γ およびTNFアンタゴニスト併用レジメンで置き換えるように改変することができる。

【0400】

非限定的な例として、IFN- α 、IFN- γ およびTNFアンタゴニスト併用レジメンを特徴とする上記方法のいずれかを、対象IFN- α 、IFN- γ およびTNFアンタゴニスト併用レジメンを:NS5B阻害剤化合物による所望の治療期間に、(a)用量当たり9 μ gの薬物量を含むINFERGEN(登録商標)インターフェロンアルファコン-1の投薬量を日に1回皮下で投与すること;(b)用量当たり100 μ gの薬物量を含むIFN- γ の投薬量を週に3回皮下で投与すること;および(c)(i)皮下で週に2回25mgの量のエタネルセプト、(ii)静脈内で週間0週目、2週目および6週目、その後8週間ごとの3mg/kg体重の薬物量のインフリキシマブ、または(iii)皮下で週1回もしくは隔週1回40mgの量のアダリムマブから選択されるTNFアンタゴニストの投薬量を投与することを含むIFN- α 、IFN- γ およびTNFアンタゴニスト併用レジメンで置き換えるように改変することができる。

【0401】

非限定的な例として、IFN- α 、IFN- γ およびTNFアンタゴニスト併用レジメンを特徴とする上記方法のいずれかを、対象IFN- α 、IFN- γ およびTNFアンタゴニスト併用レジメンを:NS5B阻害剤化合物による所望の治療期間に、(a)用量当たり15 μ gの薬物量を含むINFERGEN(登録商標)インターフェロンアルファコン-1の投薬量を週に3回皮下で投与すること;(

b)用量当たり25 μ gの薬物量を含むIFN- γ の投薬量を週に3回皮下で投与すること;および(c)(i)皮下で週に2回25mgの量のエタネルセプト、(ii)静脈内で週間0週目、2週目および6週目、その後8週間ごとの3mg/kg体重の薬物量のインフリキシマブ、または(iii)皮下で週1回もしくは隔週1回40mgの量のアダリムマブから選択されるTNFアンタゴニストの投薬量を投与することを含むIFN- α 、IFN- γ およびTNFアンタゴニスト併用レジメンで置き換えるように改変することができる。

【0402】

非限定的な例として、IFN- α 、IFN- γ およびTNFアンタゴニスト併用レジメンを特徴とする上記方法のいずれかを、対象IFN- α 、IFN- γ およびTNFアンタゴニスト併用レジメンを:NS5B阻害剤化合物による所望の治療期間に、(a)用量当たり15 μ gの薬物量を含むINFER GEN(登録商標)インターフェロンアルファコン-1の投薬量を週に3回皮下で投与すること;(b)用量当たり50 μ gの薬物量を含むIFN- γ の投薬量を週に3回皮下で投与すること;および(c)(i)皮下で週に2回25mgの量のエタネルセプト、(ii)静脈内で週間0週目、2週目および6週目、その後8週間ごとの3mg/kg体重の薬物量のインフリキシマブ、または(iii)皮下で週1回もしくは隔週1回40mgの量のアダリムマブから選択されるTNFアンタゴニストの投薬量を投与することを含むIFN- α 、IFN- γ およびTNFアンタゴニスト併用レジメンで置き換えるように改変することができる。

【0403】

非限定的な例として、IFN- α 、IFN- γ およびTNFアンタゴニスト併用レジメンを特徴とする上記方法のいずれかを、対象IFN- α 、IFN- γ およびTNFアンタゴニスト併用レジメンを:NS5B阻害剤化合物による所望の治療期間に、(a)用量当たり15 μ gの薬物量を含むINFER GEN(登録商標)インターフェロンアルファコン-1の投薬量を週に3回皮下で投与すること;(b)用量当たり100 μ gの薬物量を含むIFN- γ の投薬量を週に3回皮下で投与すること;および(c)(i)皮下で週に2回25mgの量のエタネルセプト、(ii)静脈内で週間0週目、2週目および6週目、その後8週間ごとの3mg/kg体重の薬物量のインフリキシマブ、または(iii)皮下で週1回もしくは隔週1回40mgの量のアダリムマブから選択されるTNFアンタゴニストの投薬量を投与することを含むIFN- α 、IFN- γ およびTNFアンタゴニスト併用レジメンで置き換えるように改変することができる。

【0404】

非限定的な例として、IFN- α 、IFN- γ およびTNFアンタゴニスト併用レジメンを特徴とする上記方法のいずれかを、対象IFN- α 、IFN- γ およびTNFアンタゴニスト併用レジメンを:NS5B阻害剤化合物による所望の治療期間に、(a)用量当たり15 μ gの薬物量を含むINFER GEN(登録商標)インターフェロンアルファコン-1の投薬量を日に1回皮下で投与すること;(b)用量当たり25 μ gの薬物量を含むIFN- γ の投薬量を週に3回皮下で投与すること;および(c)(i)皮下で週に2回25mgの量のエタネルセプト、(ii)静脈内で週間0週目、2週目および6週目、その後8週間ごとの3mg/kg体重の薬物量のインフリキシマブ、または(iii)皮下で週1回もしくは隔週1回40mgの量のアダリムマブから選択されるTNFアンタゴニストの投薬量を投与することを含むIFN- α 、IFN- γ およびTNFアンタゴニスト併用レジメンで置き換えるように改変することができる。

【0405】

非限定的な例として、IFN- α 、IFN- γ およびTNFアンタゴニスト併用レジメンを特徴とする上記方法のいずれかを、対象IFN- α 、IFN- γ およびTNFアンタゴニスト併用レジメンを:NS5B阻害剤化合物による所望の治療期間に、(a)用量当たり15 μ gの薬物量を含むINFER GEN(登録商標)インターフェロンアルファコン-1の投薬量を日に1回皮下で投与すること;(b)用量当たり50 μ gの薬物量を含むIFN- γ の投薬量を週に3回皮下で投与すること;および(c)(i)皮下で週に2回25mgの量のエタネルセプト、(ii)静脈内で週間0週目、2週目および6週目、その後8週間ごとの3mg/kg体重の薬物量のインフリキシマブまたは(iii)皮下で週1回または隔週1回40mgの量のアダリムマブから選択されるTNFアンタゴニストの投薬量を投与することを含むIFN- α 、IFN- γ およびTNFアンタゴニスト併用レジメンで置き換えるように改変することができる。

【0406】

非限定的な例として、IFN- α 、IFN- γ およびTNFアンタゴニスト併用レジメンを特徴とする上記方法のいずれかを、対象IFN- α 、IFN- γ およびTNFアンタゴニスト併用レジメンを:NS5B阻害剤化合物による所望の治療期間に、(a)用量当たり15 μ gの薬物量を含むINFERGEN(登録商標)インターフェロナルファコン-1の投薬量を日に1回皮下で投与すること;(b)用量当たり100 μ gの薬物量を含むIFN- γ の投薬量を週に3回皮下で投与すること;および(c)(i)皮下で週に2回25mgの量のエタネルセプト、(ii)静脈内で週間0週目、2週目および6週目、その後8週間ごとの3mg/kg体重の薬物量のインフリキシマブ、または(iii)皮下で週1回もしくは隔週1回40mgの量のアダリムマブから選択されるTNFアンタゴニストの投薬量を投与することを含むIFN- α 、IFN- γ およびTNFアンタゴニスト併用レジメンで置き換えるように改変することができる。

【0407】

非限定的な例として、IFN- α およびTNFアンタゴニスト併用レジメンを特徴とする上記方法のいずれかを、対象IFN- α およびTNFアンタゴニスト併用レジメンを:NS5B阻害剤化合物による所望の治療期間に、(a)用量当たり100 μ gの薬物量を含むモノPEG(30kD、直鎖)化コンセンサスIFN- α の投薬量を週1回、8日に1回または10日に1回皮下で投与すること;および、(b)(i)皮下で週に2回25mgの量のエタネルセプト、(ii)静脈内で週間0週目、2週目および6週目、その後8週間ごとの3mg/kg体重の薬物量のインフリキシマブ、または(iii)皮下で週1回もしくは隔週1回40mgの量のアダリムマブから選択されるTNFアンタゴニストの投薬量を投与することを含むIFN- α およびTNFアンタゴニスト併用レジメンで置き換えるように改変することができる。

【0408】

非限定的な例として、IFN- α およびTNFアンタゴニスト併用レジメンを特徴とする上記方法のいずれかを、対象IFN- α およびTNFアンタゴニスト併用レジメンを:NS5B阻害剤化合物による所望の治療期間に、(a)用量当たり150 μ gの薬物量を含むモノPEG(30kD、直鎖)化コンセンサスIFN- α の投薬量を週1回、8日に1回または10日に1回皮下で投与すること;および(b)(i)皮下で週に2回25mgの量のエタネルセプト、(ii)静脈内で週間0週目、2週目および6週目、その後8週間ごとの3mg/kg体重の薬物量のインフリキシマブ、または(iii)皮下で週1回もしくは隔週1回40mgの量のアダリムマブから選択されるTNFアンタゴニストの投薬量を投与することを含むIFN- α およびTNFアンタゴニスト併用レジメンで置き換えるように改変することができる。

【0409】

非限定的な例として、IFN- α およびTNFアンタゴニスト併用レジメンを特徴とする上記方法のいずれかを、対象IFN- α およびTNFアンタゴニスト併用レジメンを:NS5B阻害剤化合物による所望の治療期間に、(a)用量当たり200 μ gの薬物量を含むモノPEG(30kD、直鎖)化コンセンサスIFN- α の投薬量を週1回、8日に1回または10日に1回皮下で投与すること;および(b)(i)皮下で週に2回25mgの量のエタネルセプト、(ii)静脈内で週間0週目、2週目および6週目、その後8週間ごとの3mg/kg体重の薬物量のインフリキシマブ、または(iii)皮下で週1回もしくは隔週1回40mgの量のアダリムマブから選択されるTNFアンタゴニストの投薬量を投与することを含むIFN- α およびTNFアンタゴニスト併用レジメンで置き換えるように改変することができる。

【0410】

非限定的な例として、IFN- α およびTNFアンタゴニスト併用レジメンを特徴とする上記方法のいずれかを、対象IFN- α およびTNFアンタゴニスト併用レジメンを:NS5B阻害剤化合物による所望の治療期間に、(a)用量当たり9 μ gの薬物量を含むINFERGEN(登録商標)インターフェロナルファコン-1の投薬量を日に1回または週に3回皮下で投与すること;および(b)(i)皮下で週に2回25mgの量のエタネルセプト、(ii)静脈内で週間0週目、2週目および6週目、その後8週間ごとの3mg/kg体重の薬物量のインフリキシマブ、または(iii)皮下で週1回もしくは隔週1回40mgの量のアダリムマブから選択されるTNFアンタゴニストの投薬量を投与することを含むIFN- α およびTNFアンタゴニスト併用レジメンで置き換えるよ

うに改変することができる。

【0411】

非限定的な例として、IFN- α およびTNFアンタゴニスト併用レジメンを特徴とする上記方法のいずれかを、対象IFN- α およびTNFアンタゴニスト併用レジメンを:NS5B阻害剤化合物による所望の治療期間に、(a)用量当たり15 μ gの薬物量を含む1NFERGEN(登録商標)インターフェロンアルファコン-1の投薬量を日に1回または週に3回皮下で投与すること;および(b)(i)皮下で週に2回25mgの量のエタネルセプト、(ii)静脈内で週間0週目、2週目および6週目、その後8週間ごとの3mg/kg体重の薬物量のインフリキシマブ、または(iii)皮下で週1回もしくは隔週1回40mgの量のアダリムマブから選択されるTNFアンタゴニストの投薬量を投与することを含むIFN- α およびTNFアンタゴニスト併用レジメンで置き換えるように改変することができる。

10

【0412】

非限定的な例として、IFN- γ およびTNFアンタゴニスト併用レジメンを特徴とする上記方法のいずれかを、対象IFN- γ およびTNFアンタゴニスト併用レジメンを:NS5B阻害剤化合物による所望の治療期間に、(a)用量当たり25 μ gの薬物量を含むIFN- γ の投薬量を週に3回皮下で投与すること;および(b)(i)皮下で週に2回25mgの量のエタネルセプト、(ii)静脈内で週間0週目、2週目および6週目、その後8週間ごとの3mg/kg体重の薬物量のインフリキシマブ、または(iii)皮下で週1回もしくは隔週1回40mgの量のアダリムマブから選択されるTNFアンタゴニストの投薬量を投与することを含むIFN- γ およびTNFアンタゴニスト併用レジメンで置き換えるように改変することができる。

20

【0413】

非限定的な例として、IFN- γ およびTNFアンタゴニスト併用レジメンを特徴とする上記方法のいずれかを、対象IFN- γ およびTNFアンタゴニスト併用レジメンを:NS5B阻害剤化合物による所望の治療期間に、(a)用量当たり50 μ gの薬物量を含むIFN- γ の投薬量を週に3回皮下で投与すること;および(b)(i)皮下で週に2回25mgの量のエタネルセプト、(ii)静脈内で週間0週目、2週目および6週目、その後8週間ごとの3mg/kg体重の薬物量のインフリキシマブ、または(iii)皮下で週1回もしくは隔週1回40mgの量のアダリムマブから選択されるTNFアンタゴニストの投薬量を投与することを含むIFN- γ およびTNFアンタゴニスト併用レジメンで置き換えるように改変することができる。

【0414】

非限定的な例として、IFN- γ およびTNFアンタゴニスト併用レジメンを特徴とする上記方法のいずれかを、対象IFN- γ およびTNFアンタゴニスト併用レジメンを:NS5B阻害剤化合物による所望の治療期間に、(a)用量当たり100 μ gの薬物量を含むIFN- γ の投薬量を週に3回皮下で投与すること;および(b)(i)皮下で週に2回25mgの量のエタネルセプト、(ii)静脈内で週間0週目、2週目および6週目、その後8週間ごとの3mg/kg体重の薬物量のインフリキシマブ、または(iii)皮下で週1回もしくは隔週1回40mgの量のアダリムマブから選択されるTNFアンタゴニストの投薬量を投与することを含むIFN- γ およびTNFアンタゴニスト併用レジメンで置き換えるように改変することができる。

30

【0415】

非限定的な例として、モノPEG(30kD、直鎖)化コンセンサスIFN- α のレジメンを含む上記方法のいずれかを、NS5B阻害剤化合物による所望の治療期間に、モノPEG(30kD、直鎖)化コンセンサスIFN- α のレジメンを、用量当たり180 μ gの薬物量を含むペグインターフェロン α -2aの投薬量を週1回皮下で投与することを含むペグインターフェロン α -2aのレジメンで置き換えるように改変することができる。

40

【0416】

非限定的な例として、モノPEG(30kD、直鎖)化コンセンサスIFN- α のレジメンを含む上記方法のいずれかを、NS5B阻害剤化合物による所望の治療期間に、モノPEG(30kD、直鎖)化コンセンサスIFN- α のレジメンを、用量当たり1.0 μ g~1.5 μ g/kg体重の薬物量を含むペグインターフェロン α -2bの投薬量を週1回または週2回皮下で投与することを含むペグインターフェロン α -2bのレジメンで置き換えるように改変することができる。

50

【0417】

非限定的な例として、上記方法のいずれかを、NS5B阻害剤化合物による所望の治療期間に、400mg、800mg、1000mgまたは1200mgの量の薬物を含みバビリンの投薬量を、経口で日に1回、任意選択で1日当たり2回以上の分割用量で投与することを含むように改変することができる。

【0418】

非限定的な例として、上記方法のいずれかを、NS5B阻害剤化合物による所望の治療期間に、(i)75kg未満の体重を有する患者に対して経口で1日当たり1000mgの量の薬物、または(ii)75kg以上の体重を有する患者に対して経口で、任意選択で1日当たり2回以上の分割用量で、1日当たり1200mgの量の薬物を含みバビリンの投薬量を投与することを含むように改変することができる。

10

【0419】

非限定的な例として、上記方法のいずれかを、NS5B阻害剤化合物による所望の治療期間、対象NS5B阻害剤レジメンを、経口で日に1回、任意選択で1日当たり2回以上の分割用量で0.01mg～0.1mg/kg体重の薬物の投薬量を投与することを含むNS5B阻害剤レジメンで置き換えるように改変することができる。

【0420】

非限定的な例として、上記方法のいずれかを、NS5B阻害剤化合物による所望の治療期間、対象NS5B阻害剤レジメンを、経口で日に1回、任意選択で1日当たり2回以上の分割用量で0.1mg～1mg/kg体重の薬物の投薬量を投与することを含むNS5B阻害剤レジメンで置き換えるように改変することができる。

20

【0421】

非限定的な例として、上記方法のいずれかを、NS5B阻害剤化合物による所望の治療期間、対象NS5B阻害剤レジメンを経口で日に1回、任意選択で1日当たり2回以上の分割用量で1mg～10mg/kg体重の薬物の投薬量を投与することを含むNS5B阻害剤レジメンで置き換えるように改変することができる。

【0422】

非限定的な例として、上記方法のいずれかを、NS5B阻害剤化合物による所望の治療期間、対象NS5B阻害剤レジメンを、経口で日に1回、任意選択で1日当たり2回以上の分割用量で10mg～100mg/kg体重の薬物の投薬量を投与することを含むNS5B阻害剤レジメンで置き換えるように改変することができる。

30

【0423】

非限定的な例として、NS3阻害剤レジメンを特徴とする上記方法のいずれかを、対象NS3阻害剤レジメンを、NS5B阻害剤化合物による所望の治療期間に、経口で日に1回、任意選択で1日当たり2回以上の分割用量で0.01mg～0.1mg/kg体重の薬物の投薬量を投与することを含むNS3阻害剤レジメンで置き換えるように改変することができる。

【0424】

非限定的な例として、NS3阻害剤レジメンを特徴とする上記方法のいずれかを、対象NS3阻害剤レジメンを、NS5B阻害剤化合物による所望の治療期間に、経口で日に1回、任意選択で1日当たり2回以上の分割用量で0.1mg～1mg/kg体重の薬物の投薬量を投与することを含むNS3阻害剤レジメンで置き換えるように改変することができる。

40

【0425】

非限定的な例として、NS3阻害剤レジメンを特徴とする上記方法のいずれかを、対象NS3阻害剤レジメンを、NS5B阻害剤化合物による所望の治療期間に、経口で日に1回、任意選択で1日当たり2回以上の分割用量で1mg～10mg/kg体重の薬物の投薬量を投与することを含むNS3阻害剤レジメンで置き換えるように改変することができる。

【0426】

非限定的な例として、NS3阻害剤レジメンを特徴とする上記方法のいずれかを、対象NS3阻害剤レジメンを、NS5B阻害剤化合物による所望の治療期間に、経口で日に1回、任意選択で1日当たり2回以上の分割用量で10mg～100mg/kg体重の薬物の投薬量を投与することを

50

含むNS3阻害剤レジメンで置き換えるように改変することができる。

【0427】

患者の特定

特定の実施形態では、HCV患者の治療で用いられる薬物治療の具体的なレジメンは、患者のHCV感染症の初期ウイルス量、遺伝子型、患者の肝臓線維症の肝組織像および/または病期などの患者によって示される具体的な疾患パラメーターによって選択される。

【0428】

したがって、いくつかの実施形態は、対象の方法が、治療失敗患者を48週間の期間治療するように改変されている、HCV感染症を治療するための上記方法のいずれかを提供するので。

10

【0429】

他の実施形態は、HCVのための上記方法のいずれかであって、対象の方法が、非応答患者を治療するように改変されており、その患者が48週間のコースの治療を受ける方法を提供する。

【0430】

他の実施形態は、HCV感染症を治療するための上記方法のいずれかであって、対象の方法が、再発患者を治療するように改変されており、その患者が48週間のコースの治療を受ける方法を提供する。

【0431】

他の実施形態は、HCV感染症を治療するための上記方法のいずれかであって、対象の方法が、HCV遺伝子型1に感染している初めて治療を受ける患者を治療するように改変されており、その患者が48週間のコースの治療を受ける方法を提供する。

20

【0432】

他の実施形態は、HCV感染症を治療するための上記方法のいずれかであって、対象の方法が、HCV遺伝子型4に感染している初めて治療を受ける患者を治療するように改変されており、その患者が48週間のコースの治療を受ける方法を提供する。

【0433】

他の実施形態は、HCV感染症を治療するための上記方法のいずれかであって、対象の方法が、HCV遺伝子型1に感染している初めて治療を受ける患者を治療するように改変されており、その患者が高いウイルス量(HVL)(ただし、「HVL」は血清1mL当たり 2×10^6 を超えるHCVゲノムコピーのHCVウイルス量を指す)を有し、その患者が48週間のコースの治療を受ける方法を提供する。

30

【0434】

一実施形態は、HCV感染症を治療するための上記方法のいずれかであって、対象の方法が、(1)Knodel1スコアにより3または4と判定された、進行しているかまたは重篤な病期の肝臓線維症を有する患者を特定する段階と、(2)対象の方法の薬物治療を、約24週間～約60週間、約30週間～約1年、約36週間～約50週間、約40週間～約48週間、少なくとも約24週間、少なくとも約30週間、少なくとも約36週間、少なくとも約40週間もしくは少なくとも約48週間、または少なくとも約60週間患者に施す段階を含むように改変された方法を提供する。

40

【0435】

他の実施形態は、HCV感染症を治療するための上記方法のいずれかであって、対象の方法が、(1)Knodel1スコアにより3または4と判定された、進行しているかまたは重篤な病期の肝臓線維症を有する患者を特定する段階と、(2)対象の方法の薬物治療を、約40週間～約50週間または約48週間患者に施す段階を含むように改変された方法を提供する。

【0436】

他の実施形態は、HCV感染症を治療するための上記方法のいずれかであって、対象の方法が、(1)HCV遺伝子型1感染症を有し、かつ患者の血清ml当たり2百万ウイルスゲノムコピーを超える初期ウイルス量を有する患者を特定する段階と、(2)対象の方法の薬物治療を、約24週間～約60週間、約30週間～約1年間、約36週間～約50週間、約40週間～約48週間

50

、少なくとも約24週間、少なくとも約30週間、少なくとも約36週間、少なくとも約40週間もしくは少なくとも約48週間、または少なくとも約60週間患者に施す段階を含むように改変された方法を提供する。

【0437】

他の実施形態は、HCV感染症を治療するための上記方法のいずれかであって、対象の方法が、(1)HCV遺伝子型1感染症を有し、かつ患者の血清ml当たり2百万ウイルスゲノムコピーを超える初期ウイルス量を有する患者を特定する段階と、(2)対象の方法の薬物治療を、約40週間～約50週間または約48週間患者に施す段階を含むように改変された方法を提供する。

【0438】

他の実施形態は、HCV感染症を治療するための上記方法のいずれかであって、対象の方法が、(1)HCV遺伝子型1感染症を有し、患者の血清ml当たり2百万ウイルスゲノムコピーを超える初期ウイルス量を有し、Knodel1スコアで判定して0、1もしくは2の肝臓線維症を有さないかまたは早期病期肝臓線維症を有する患者を特定する段階と、(2)対象の方法の薬物治療を、約24週間～約60週間、約30週間～約1年間、約36週間～約50週間、約40週間～約48週間、少なくとも約24週間、少なくとも約30週間、少なくとも約36週間、少なくとも約40週間もしくは少なくとも約48週間、または少なくとも約60週間患者に施す段階を含むように改変された方法を提供する。

【0439】

他の実施形態は、HCV感染症を治療するための上記方法のいずれかであって、対象の方法が、(1)HCV遺伝子型1感染症を有し、患者の血清ml当たり2百万ウイルスゲノムコピーを超える初期ウイルス量を有し、Knodel1スコアで判定して0、1もしくは2の肝臓線維症を有さないかまたは早期病期肝臓線維症を有する患者を特定する段階と、(2)対象の方法の薬物治療を、約40週間～約50週間または約48週間患者に施す段階を含むように改変された方法を提供する。

【0440】

他の実施形態は、HCV感染症を治療するための上記方法のいずれかであって、対象の方法が、(1)HCV遺伝子型1感染症を有し、かつ患者の血清ml当たり2百万ウイルスゲノムコピー以下の初期ウイルス量を有する患者を特定する段階と、(2)対象の方法の薬物治療を、約20週間～約50週間、約24週間～約48週間、約30週間～約40週間、最大で約20週間、最大で約24週間、最大で約30週間、最大で約36週間または最大で約48週間患者に施す段階を含むように改変された方法を提供する。

【0441】

他の実施形態は、HCV感染症を治療するための上記方法のいずれかであって、対象の方法が、(1)HCV遺伝子型1感染症を有し、かつ患者の血清ml当たり2百万ウイルスゲノムコピー以下の初期ウイルス量を有する患者を特定する段階と、(2)対象の方法の薬物治療を、約20週間～約24週間患者に施す段階を含むように改変された方法を提供する。

【0442】

他の実施形態は、HCV感染症を治療するための上記方法のいずれかであって、対象の方法が、(1)HCV遺伝子型1感染症を有し、かつ患者の血清ml当たり2百万ウイルスゲノムコピー以下の初期ウイルス量を有する患者を特定する段階と、(2)対象の方法の薬物治療を、約24週間～約48週間患者に施す段階を含むように改変された方法を提供する。

【0443】

他の実施形態は、HCV感染症を治療するための上記方法のいずれかであって、対象の方法が、(1)HCV遺伝子型2または3感染症を有する患者を特定する段階と、(2)対象の方法の薬物治療を、約24週間～約60週間、約30週間～約1年間、約36週間～約50週間、約40週間～約48週間、少なくとも約24週間、少なくとも約30週間、少なくとも約36週間、少なくとも約40週間もしくは少なくとも約48週間、または少なくとも約60週間患者に施す段階を含むように改変された方法を提供する。

【0444】

他の実施形態は、HCV感染症を治療するための上記方法のいずれかであって、対象の方法が、(1)HCV遺伝子型2または3感染症を有する患者を特定する段階と、(2)対象の方法の薬物治療を、約20週間～約50週間、約24週間～約48週間、約30週間～約40週間、最大で約20週間、最大で約24週間、最大で約30週間、最大で約36週間または最大で約48週間患者に施す段階を含むように改変された方法を提供する。

【0445】

他の実施形態は、HCV感染症を治療するための上記方法のいずれかであって、対象の方法が、(1)HCV遺伝子型2または3感染症を有する患者を特定する段階と、(2)対象の方法の薬物治療を、約20週間～約24週間患者に施す段階を含むように改変された方法を提供する。

10

【0446】

他の実施形態は、HCV感染症を治療するための上記方法のいずれかであって、対象の方法が、(1)HCV遺伝子型2または3感染症を有する患者を特定する段階と、(2)対象の方法の薬物治療を、少なくとも約24週間患者に施す段階を含むように改変された方法を提供する。

【0447】

他の実施形態は、HCV感染症を治療するための上記方法のいずれかであって、対象の方法が、(1)HCV遺伝子型1または4感染症を有する患者を特定する段階と、(2)対象の方法の薬物治療を、約24週間～約60週間、約30週間～約1年間、約36週間～約50週間、約40週間～約48週間、少なくとも約24週間、少なくとも約30週間、少なくとも約36週間、少なくとも約40週間もしくは少なくとも約48週間、または少なくとも約60週間患者に施す段階を含むように改変された方法を提供する。

20

【0448】

他の実施形態は、HCV感染症を治療するための上記方法のいずれかであって、対象の方法が、(1)HCV遺伝子型5、6、7、8および9のいずれかを特徴とするHCV感染症を有する患者を特定する段階と、(2)対象の方法の薬物治療を、約20週間～約50週間患者に施す段階を含むように改変された方法を提供する。

【0449】

他の実施形態は、HCV感染症を治療するための上記方法のいずれかであって、対象の方法が、(1)HCV遺伝子型5、6、7、8および9のいずれかを特徴とするHCV感染症を有する患者を特定する段階と、(2)対象の方法の薬物治療を、少なくとも約24週間および最大で約48週間患者に施す段階を含むように改変された方法を提供する。

30

【0450】

治療に適した対象

上記治療レジメンのいずれかを、HCV感染症と診断された個体に処置することができる。上記治療レジメンのいずれかを、HCV感染症の従来の治療に失敗した個体(非応答患者および再発患者を含む「治療失敗患者」)に治療を施すことができる。

【0451】

HCVに感染していると臨床的に診断された個体は、多くの実施形態において特に関心がある。HCVに感染している個体は、その血液中にHCV RNAを有し、かつ/またはその血清中に抗HCV抗体を有することが確認されている。そうした個体には、抗HCV ELISA陽性個体、および遺伝子組み換え免疫プロットアッセイ(RIBA)で陽性を有する個体が含まれる。そうした個体は、必ずそうというわけではないが、高い血清ALTレベルを有する可能性もある。

40

【0452】

HCVに感染していると臨床的に診断された個体には、処置を受けていない個体(例えば、HCVの治療をそれまで受けていない個体、特にIFN- α -ベースおよび/またはリバビリン-ベースの治療をそれまで受けていない個体)、およびその前のHCV治療に失敗した個体(「治療失敗」患者)が含まれる。治療失敗患者には、非応答患者(すなわち、それまでのHCVの治療、例えば、以前のIFN- α 単剤療法、以前のIFN- α とバビリンとの併用療法または以前

50

のペグ化IFN- α とリバビリンとの併用療法によって、HCVタイターが大幅にまたは十分に減少していない個体);および再発患者(すなわち、HCVの治療をそれまで受けている、例えば、以前のIFN- α 単剤療法、以前のIFN- α とリバビリンとの併用療法または以前のペグ化IFN- α とリバビリンとの併用療法を受けている個体であって、そのHCVタイターが減少したが、その後増大している個体)が含まれる。

【0453】

関心のある特定の実施形態では、個体は、血清ミリリットル当たり、少なくとも約 10^5 、少なくとも約 5×10^5 または少なくとも約 10^6 、または少なくとも約 2×10^6 のHCVタイターのHCVのゲノムコピーを有する。患者は、任意のHCV遺伝子型(1aおよび1b、2、3、4、6等ならびにサブタイプ(例えば、2a、2b、3a等)を含む遺伝子型1)、特に、HCV遺伝子型1ならびに特定のHCVサブタイプおよび疑似種などの治療の困難な遺伝子型で感染されていてよい。

10

【0454】

やはり関心のあるのは、重度の線維症もしくは初期肝硬変(代償性(non-decompensated)、チャイルドピューの部類のAまたはそれ以下)、または慢性HCV感染症のため、より進行した肝硬変(非代償性、チャイルドピューの部類のBまたはC)を示し、かつIFN- α -ベースの治療法での従前の抗ウイルス薬治療にも関わらずウイルス血症であるか、あるいは、IFN- α -ベースの治療に耐えられないか、またはそうした治療に禁忌を有するHCV陽性個体(上記したような)である。関心のある特定の実施形態では、METAVIRの採点システムにより病期3または4の肝臓線維症を有するHCV陽性個体は、本明細書で説明する方法による治療に適している。他の実施形態では、本発明の実施形態の方法による治療に適した個体は、肝臓移植待ちの患者を含むかなり進行した肝硬変を有する患者を含む、臨床所見で非代償性肝硬変を有する患者である。さらに他の実施形態では、本明細書で説明する方法による治療に適した個体には、初期線維症を有する患者を含むより軽度の線維症(METAVIR、LudwigおよびScheuerの採点システムで病期1および2;またはIshakの採点システムで病期1、2または3)を有する患者が含まれる。

20

【0455】

NS5B阻害剤

方法

HCVポリメラーゼ阻害剤は、本明細書に示す手順およびスキームによって調製することができる。NS5B阻害剤の以下の調製のそれぞれにおける番号は、その特定のスキームだけについて意味するものであり、他のスキームにおける番号と同じと解釈したり、またはそれと混同したりするべきではない。

30

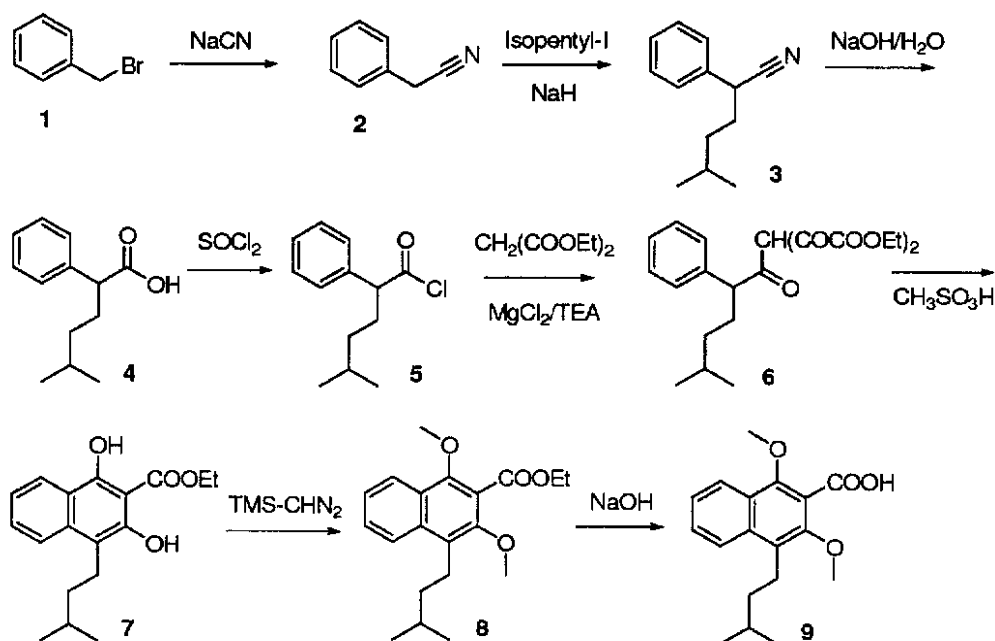
【0456】

NS5B阻害剤の調製

【実施例1】

【0457】

【化 2 7】

Scheme 1

10

20

【0 4 5 8】

臭化ベンジルおよびシアン化ナトリウムから調製した化合物2を、3-メチルブチルヨードでアルキル化して、化合物3を得た。化合物3を酸4に加水分解し、これを塩化アシル5に転換した。化合物5をマロン酸ジエチルと縮合して化合物6を得、これをメタンスルホン酸の存在下で環化させて、化合物7を得た。化合物7をトリメチルシリルジアゾメタンでメチル化し、引き続き加水分解することにより、化合物9を得た。

【0 4 5 9】

α -(3-メチルブチル)- α -フェニルアセトニトリル(3)の調製

エタノール50mLおよび水300mL中の化合物1(17.1g、0.1モル)およびNaCN(5.39g、0.11モル)の混合物を5時間加熱した(油浴98~100℃)。混合物を冷却し、濃縮してエタノールを除去し、酢酸エチルで抽出した。有機相をブラインで洗浄し、乾燥(Na_2SO_4)させ、濃縮した。蒸留により、9.25gの化合物2を得た。

30

【0 4 6 0】

化合物2(9.25g、79.06ミリモル)を、無水DMF(50mL)およびトルエン100mL中の60%NaH/鋅油(3.48g、87ミリモル)の攪拌懸濁液にアルゴン下0℃で加えた。混合物を室温で1時間および30℃で10分間攪拌した。0℃に冷却した後、3-メチル-1-ヨードブタン(15.7g、79.2ミリモル)を加え、得られた混合物を0℃で30分間攪拌した。反応混合物を水でクエンチし、酢酸エチルで希釈した。有機相をブラインで3回洗浄し、希薄 NaHCO_3 で洗浄し、乾燥(Na_2SO_4)させ、濃縮した。蒸留により、10.2gの化合物3を得た。

【0 4 6 1】

エチル1,3-ジヒドロキシナフタレン-2-カルボキシレート(7)の調製

エトキシエタノール(150mL)および2N NaOH(150mL)中の化合物3(19.3g)の溶液を終夜還流させ、濃縮して小容量にし、水に溶解した。水溶液をトルエンで抽出し、2N HClでpHを約2に酸性化し、再度酢酸エチルで3回抽出した。酢酸エチル抽出物を乾燥(Na_2SO_4)させ、濃縮して、18.7gの化合物4を液体として得た。

【0 4 6 2】

1,2-ジクロロエタン60mL中の化合物4(18.5g、89.8ミリモル)および塩化チオニルの溶液を4時間還流させ、濃縮乾固した。残ったシロップ(化合物5)を無水トルエンを用いて同時蒸発させ、次いで高真空下で乾燥させた。

【0 4 6 3】

40

50

無水アセトニトリル90mL中の塩化マグネシウム(8.64g、89.8ミリモル)およびマロン酸ジエチル(14.38g、89.8ミリモル)の混合物に、アルゴン下0℃でトリエチルアミン25mL(180ミリモル)をゆっくり加えた。得られた混合物を0℃で30分間攪拌した。無水アセトニトリル10mL中の化合物5(上記得られた粗製物89.8ミリモル)を滴下し、得られた反応混合物を0℃で1時間および室温で終夜攪拌した。混合物を氷で冷却し、2N HCl(250mL)で酸性にし、EtOAcで抽出した。抽出物をブラインで3回洗浄し、乾燥(Na_2SO_4)させ、濃縮して、31gの粗製物6を淡い琥珀色シロップとして得た。

【0464】

粗製化合物6(15.5g)をメタンスルホン酸80mLに溶解し、溶液を30℃で終夜静置した。冷却後、混合物を氷水700mLに注加し、EtOAcで抽出した。抽出物をブラインで4回洗浄し、乾燥(Na_2SO_4)させ、濃縮した。DCM/ヘキサン(1:4から1:3)を用いたシリカゲルでのクロマトグラフィーにより、9.2gの7を黄色固体として得た。

10

【0465】

エチル1,3-ジメトキシ-4-(3-メチルブチル)ナフタレン-2-カルボキシレート(9)の調製

ヘキサン中TMS-ジアゾメタン(2.0M、50mL)を、THF(30mL)およびメタノール15mL中の粗製化合物7(3.02g、10ミリモル)の溶液に加えた。冷水で冷却しながら、ジイソプロピルエチルアミン5mLを加え、得られた溶液を30℃で終夜静置した。溶液を濃縮乾固した。ヘキサン中の25~40%DCMを用いたシリカゲルでのクロマトグラフィーにより、3.07gの化合物8をシロップとして得た。

【0466】

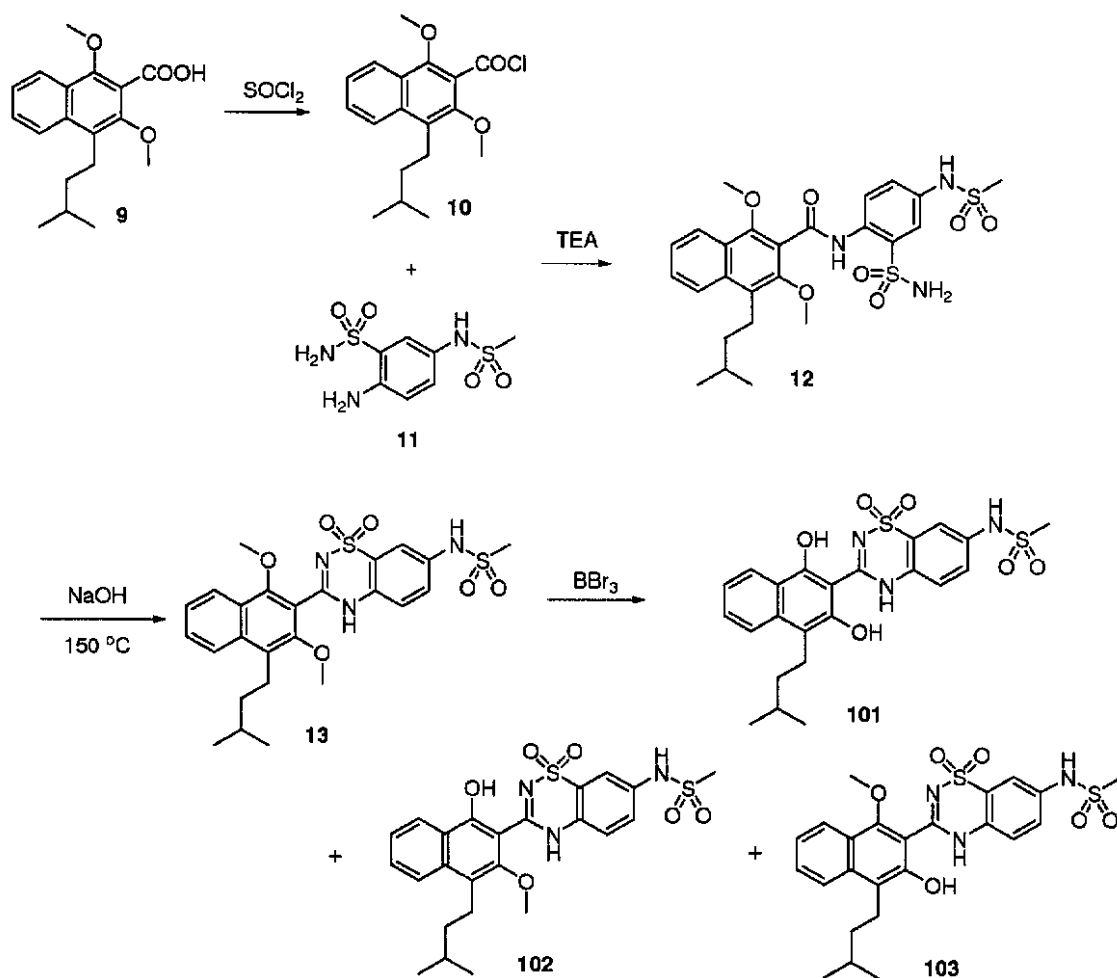
20

ジオキサン(90mL)、2N NaOH(30mL)および水(40mL)中の化合物8(3.07g)の混合物を2日間還流させ、氷で冷却し、2N HClでpHを約2に酸性化し、EtOAcで抽出した。抽出物をブラインで3回洗浄し、乾燥(Na_2SO_4)させ、濃縮して、粗製化合物9を淡い琥珀色シロップとして得た。 ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.03 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 6H)、1.55 (m, 2H)、1.77 (七重線, $J=6.8\text{Hz}$, 1H)、3.03 (m, 2H)、3.94 (s, 3H)、4.07 (s, 3H)、7.49 (ddd, $J=8.0$, 1.2Hz, 1H)、(ddd, $J=8.4$, 1.6Hz, 1H)、7.98 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H)、8.15 (dd, $J=8.4$, 1.6Hz, 1H)。

【実施例2】

【0467】

【化 2 8】

Scheme 2

【0 4 6 8】

化合物9を塩化チオニルと反応させることにより得られた塩化アシル10を、6-アミノ-3-(メタンスルホンアミド)ベンゼンスルホンアミド11と縮合させて、カップリング生成物の化合物12を得、これを激しい加熱条件下で環化することにより化合物13に転換した。化合物13を三臭化ホウ素で処理することによりメチル基を除去して、化合物101、102および103を得た。

【0 4 6 9】

1,3-ジメトキシ-2-(1,1-ジオキソ-6-(メタンスルホンアミド)-2H-(1,2,4)-ベンゾチアジン-3-イル)-4-(3-メチルブチル)ナフタレン(13)の調製

1,2-ジクロロメタン(4mL)中の化合物9(604mg、2.0ミリモル)および塩化チオニル(0.4mL)の溶液を 60°C で終夜加熱し、高真空下で濃縮乾固した。無水ジメトキシエタン(3mL)中の粗製化合物10を、無水1,2-ジメトキシエタン(20mL)中の化合物11(531mg、2ミリモル)およびピリジン(0.96mL、12ミリモル)の溶液に加えた。混合物を室温で終夜攪拌し、次いでトリエチルアミン(1mL)を加えた。得られた混合物を室温で6時間攪拌し、濃縮して小容量にし、DCMで希釈した。沈殿物をろ過し、DCMで洗浄した。ろ液を濃縮し、DCM中の10~30%EtOAcを用いたシリカゲルカラムで残留物を精製して、178mgの化合物12を白色固体として得た。

【0 4 7 0】

0.25N NaOH(16mL)中の化合物12(170mg)の溶液を、ステンレス鋼容器中にて 150°C で3日間加熱し、冷却し、2N HClで中和した。沈殿物をろ過し、水で洗浄した。10~15%EtOAc/DCMを用いたシリカゲルでのクロマトグラフィーにより粗製物を精製して、63mgの化合物13

を白色固体として得た。

【0471】

1,3-ジヒドロキシ-2-(1,1-ジオキソ-6-(メタンスルホンアミド)-2H-(1,2,4)-ベンゾチアジジン-3-イル)-4-(3-メチルブチル)ナフタレン(101)、2-(1,1-ジオキソ-6-(メタンスルホンアミド)-2H-(1,2,4)-ベンゾチアジジン-3-イル)-1-ヒドロキシ-3-メトキシ-4-(3-メチルブチル)ナフタレン(102)および2-(1,1-ジオキソ-6-(メタンスルホンアミド)-2H-(1,2,4)-ベンゾチアジジン-3-イル)-3-ヒドロキシ-1-メトキシ-4-(3-メチルブチル)ナフタレン(103)の調製

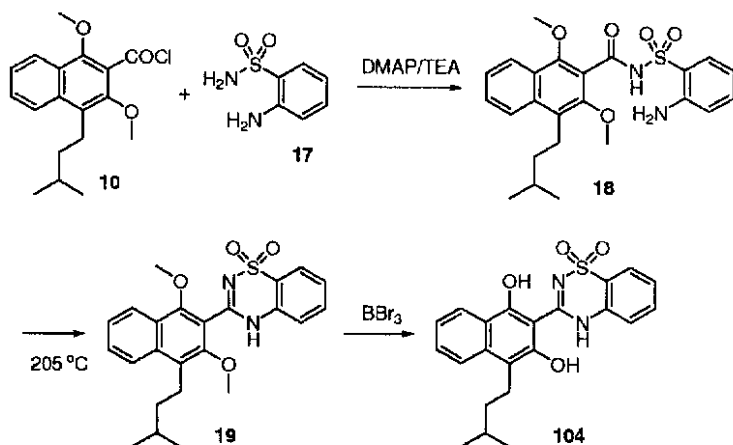
無水1,2-ジクロロエタン4mL中の化合物13(50mg、0.096ミリモル)および BBr_3 (1.0M/DCM、1.0mL)の溶液を40℃で28時間加熱し、冷却し、濃縮乾固し、メタノールを用いて同時蒸発させた。DCM中の10～25%アセトンを用いたシリカゲルでのクロマトグラフィーにより粗製物を精製して、化合物102および103の混合物ならびに5.9mgの101を黄色固体として得た。DCM中の2～7%EtOAcを用いるシリカゲルカラムで化合物102および103をさらに精製して、化合物102(10.4mg)および103(2.5mg)を共に淡黄色固体として得た。化合物101の ^1H NMR (アセトン- d_6) δ 1.01 (d, $J=6.4\text{Hz}$, 6H)、1.49 (m, 2H)、1.75 (七重線, $J=6.8\text{Hz}$, 1H)、3.03 (m, 2H)、3.07 (s, 3H)、7.31 (t, $J=7.4$, 1H)、7.49 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H)、7.56 (t, $J=7.4\text{Hz}$, 1H)、7.64 (dd, $J=8.8$, 2.4Hz, 1H)、7.80 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H)、7.83 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H)、8.33 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H)、8.86 (s, 1H, D_2O 交換可能); 化合物102の ^1H NMR (アセトン- d_6) δ 1.06 (d, $J=6.4\text{Hz}$, 6H)、1.59 (m, 2H)、1.84 (七重線, 6.8Hz, 1H)、3.08 (m, 2H)、3.12 (s, 3H)、3.95 (s, 3H)、7.55 (ddd, $J=8.4$, 1.2Hz, 1H)、7.70～7.76 (m, 3H)、7.87 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H)、8.02 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H)、8.43 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H)、8.9 (br, 1H, D_2O 交換可能)、11.7 (br, 1H, D_2O 交換可能, 12.9 (br, 1H, D_2O 交換可能); 化合物103の ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.03 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 6H)、1.5 (m, 2H)、1.76 (七重線, $J=6.8\text{Hz}$, 1H)、3.06 (m, 2H)、3.08 (s, 3H)、4.04 (s, 3H)、6.82 (s, br, 1H, D_2O 交換可能)、7.23 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H)、7.38 (ddd, $J=8.4$, 1.2Hz, 1H)、7.56 (ddd, $J=8.4$, 1.6Hz, 1H)、7.70 (ddd, $J=8.4\text{Hz}$, 2.4Hz, 1H)、7.72 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H)、7.92 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H)、8.03 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H)、11.44 (s, 1H, D_2O 交換可能)、11.54 (s, 1H, D_2O 交換可能)。

【実施例3】

【0472】

【化29】

Scheme 3



【0473】

DMAPおよびTEAの存在下、10を2-アミノベンゼンスルホンアミド(17)と縮合させることにより調製した19を200℃で加熱することにより、化合物104を得た。

【0474】

1,3-ジヒドロキシ-2-(1,1-ジオキソ-2H-(1,2,4)-ベンゾチアジジン-3-イル)-4-(3-メチ

ルブチル)ナフタレン(104)の調製

1,2-ジクロロメタン(15mL)中の9(粗製物、9.3ミリモル)および塩化チオニル(1.7mL)の溶液を50℃で終夜加熱し、高真空下で濃縮乾固した。無水DMF(8mL)中の粗製物10の溶液に、無水DMF(8mL)中の17(1.60g、9.3ミリモル)、DMAP(227mg、1.86ミリモル)およびTEA(2.6mL、18.6ミリモル)の溶液を加えた。得られた混合物を30℃で30時間攪拌し、酢酸エチルで希釈し、ブラインで洗浄し、乾燥(Na_2SO_4)させ、濃縮した。DCM中の2~8%EtOAcを用いたシリカゲルでのクロマトグラフィーにより、1.56gの18を白色固体として得た。

【0475】

化合物18(無溶媒、1.52g)をアルゴン下200℃で90分間加熱した。得られた残留物を冷却し、DCM/ヘキサン(1:1)中の4~7%EtOAcを用いたシリカゲルでのクロマトグラフィーにより精製して、585mgの19を白色固体として得た;¹H NMR (CDCl_3) δ 1.03 (d, J=6.8Hz, 6H)、1.51 (m, 2H)、1.77 (七重線, J=6.8Hz, 1H)、2.84 (m, 2H)、3.93 (s, 3H)、4.07 (s, 3H)、7.03 (d, J=8.4Hz, 1H)、7.38 (dt, J=7.6, 0.8Hz, 1H)、7.46~7.61 (m, 3H)、7.86 (d, J=8.8Hz, 1H)、7.97 (d, J=8.0Hz, 1H)、8.08 (d, J=8.2Hz, 1H)、8.82 (s, 1H, D_2O 交換可能)。

【0476】

無水1,2-ジクロロエタン12mL中の19(390mg、0.91ミリモル)および BBr_3 (7.3M/DCM、1.0mL)の溶液を45℃で24時間加熱し、冷却し、濃縮乾固し、メタノールを用いて同時蒸発させた。DCM中の沈殿物をDCMで充分洗浄して、205mgの104を黄色固体として得た。ろ液を濃縮乾固し、DCM中の2~4%EtOAcを用いたシリカゲルでのクロマトグラフィーにより残留物を精製して、さらに62mgの104を黄色固体として得た;¹H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 0.99 (d, J=6.8Hz, 6H)、1.39 (m, 2H)、1.71 (七重線, J=6.8Hz, 1H)、2.93 (s, 2H)、7.32 (t, J=7.4Hz, 1H)、7.39 (d, J=8.0Hz, 1H)、7.45 (dt, J=7.4, 0.8Hz, 1H)、7.54 (ddd, J=8, 4, 1.2Hz, 1H)、7.67 (ddd, J=8.2, 1.2Hz, 1H)、7.82 (d, J=8.4Hz, 1H)、7.84 (dd, J=8.0, 2.0Hz, 1H)、8.20 (dd, J=8.4, 0.8Hz, 1H)。

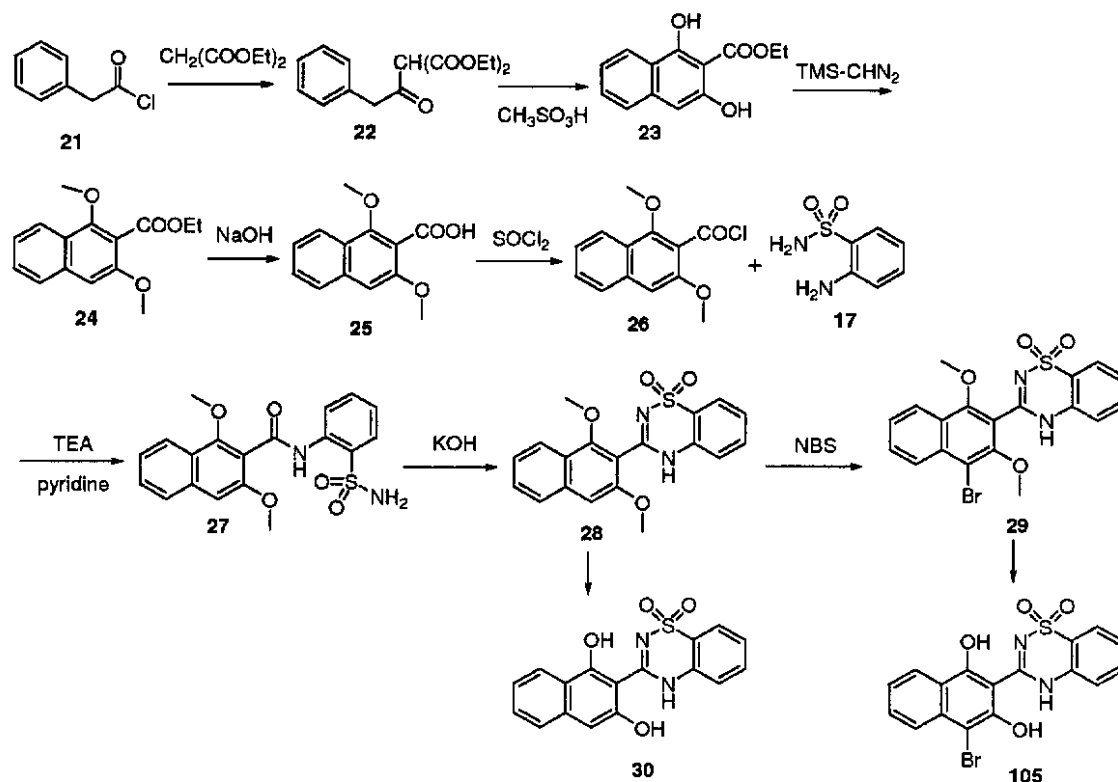
【実施例4】

【0477】

10

20

【化 3 0】

Scheme 4

【 0 4 7 8】

21をマロン酸ジエチルと縮合させ、続いて環化して、ナフタレン誘導体23を得た。23をトリメチルシリルジアゾメタンでメチル化し、引き続き加水分解して、25を得た。化合物25を塩化アシル26に転換し、次いで2-アミノベンゼンスルホンアミド(17)と縮合させて、27を得た。水酸化カリウムの存在下で激しく加熱することにより、化合物28を得た。28をNBSで臭素化して、ブロモナフタレン誘導体29を得た。28および29から、それぞれ三臭化

【 0 4 7 9】

エチル1,3-ジヒドロキシナフタレン-2-カルボキシレート(23)の調製

無水アセトニトリル90mL中の塩化マグネシウム(8.64g、89.8ミリモル)およびマロン酸ジエチル(14.38g、89.8ミリモル)の混合物に、アルゴン下0℃でトリエチルアミン(25mL、180ミリモル)をゆっくり加えた。得られた混合物を0℃で30分間攪拌した。市販されている21(13.88g、89.8ミリモル)を滴下し、得られた反応混合物を室温で終夜攪拌した。混合物を氷で冷却し、2N HCl(250mL)で酸性にし、EtOAcで抽出した。抽出物をブラインで3回洗浄し、乾燥(Na₂SO₄)させ、濃縮した。

【 0 4 8 0】

得られた生成物22をメタンスルホン酸150mLに溶解し、溶液を30℃で2日間静置した。冷却後、混合物を氷水1400mLに注加し、酢酸エチルで抽出した。抽出物をブラインで4回洗浄し、乾燥(Na₂SO₄)させ、濃縮して、22gの粗製物23をシロップとして得た。

【 0 4 8 1】

エチル1,3-メトキシナフタレン-2-カルボキシレート(25)の調製

ヘキサン中のTMS-ジアゾメタン(2.0M、162mL)を、THF(200mL)およびメタノール100mL中の粗製物23(90ミリモル)の溶液に加えた。冷水で冷却しながら、ジイソプロピルエチルアミン12mLを加え、得られた溶液を室温で2日間静置した。溶液を濃縮乾固した。DCM/ヘキサン(1:2から2:1)を用いたシリカゲルでのクロマトグラフィーにより、12.01gの24をシロップとして得た。

【0482】

エトキシエタノール(100mL)および1N NaOH(100mL)中の24(8.35g、25.3ミリモル)の混合物を24時間還流させ、冷水で希釈し、DCM/ヘキサン混合物で1回抽出した。水相を2N HClで酸性にし、EtOAcで抽出した。抽出物をブラインで3回洗浄し、乾燥(Na_2SO_4)させ、濃縮した。残留物をキシレンを用いて2回、高真空下で終夜同時蒸発させて、8.14gの25を淡い琥珀色シロップとして得た。

【0483】

2-(1,1-ジオキソ-2H-(1,2,4)-ベンゾチアジアジン-3-イル)-1,3-メトキシナフタレン(28)の調製

1,2-ジクロロメタン(50mL)中の25(6.05g、26ミリモル)および塩化チオニル(5.0mL)の溶液を55℃で終夜(または60℃、5時間)還流させ、高真空下で2時間濃縮乾固した。無水DMF(10mL)中の粗製物26を、無水DMF(26mL)中の2-アミノベンゼンスルホンアミド(4.47g、26ミリモル)の溶液に加え、続いてトリエチルアミン(7.3mL、52ミリモル)を加えた。混合物を室温で終夜および40℃で5時間攪拌した。混合物をDCMで希釈し、得られた沈殿物をろ過し、DCMで洗浄して、3.3gの27を白色固体として得た。

【0484】

10%KOH水溶液70mL中の27(1.98g)の溶液を、圧力ボトル中で3日間加熱し、冷却し、2N HClで中和した。沈殿物をろ過し、水で洗浄した。沈殿物をDCM-EtOAcで、次いでDCM-MeOHで抽出した。抽出物を濃縮し、EtOAcから結晶化させて、28を灰白色固体として得た。ろ液を濃縮し、DCM中の2~8%EtOAcを用いたシリカゲルでクロマトグラフィーにかけて、さらに28の産出物を得た。全収量は灰白色固体として1.06gであった; ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_3$) δ 3.90 (s, 3H)、3.97 (s, 3H)、7.37 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H)、7.37 (s, 1H)、7.47~7.55 (m, 2H)、7.61 (ddd, $J=8.2$, 1.2Hz, 1H)、7.73 (ddd, $J=8.4$, 1.2Hz, 1H)、7.90 (dd, $J=8.0$, 1.6Hz, 1H)、7.95 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H)、8.05 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H)、12.57 (s, 1H, D_2O 交換可能)。

【0485】

1,3-ジヒドロキシ-2-(1,1-ジオキソ-2H-(1,2,4)-ベンゾチアジアジン-3-イル)ナフタレン(30)の調製

1,2-ジクロロエタン(3mL)中の28(74mg、0.20ミリモル)および BBr_3 (1.0M、1.0mL)の溶液を45℃で40時間攪拌し、濃縮し、DCMを用いて同時蒸発させ、メタノールを用いて同時蒸発させた。アセトン中の沈殿物をろ過し、温アセトンで充分洗浄して、31mgの30を黄色固体として得た; ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_3$) δ 6.82 (s, 1H)、7.29 (ddd, $J=8.4$, 1.2Hz, 1H)、7.42 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H)、7.45~7.51 (m, 2H)、7.67 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H)、7.70 (m, 1H)、7.87 (dd, $J=8.0$, 1.2Hz, 1H)、8.13 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H)、10.6 (br)、12.5 (br)。

【0486】

4-ブロモ-2-(1,1-ジオキソ-2H-(1,2,4)-ベンゾチアジアジン-3-イル)-1,3-メトキシナフタレン(29)の調製

無水THF(15mL)中の28(370mg、1.0ミリモル)、NBS(214mg、1.2ミリモル)、および濃硫酸50 μl の溶液を室温で終夜攪拌した。溶液をTEA(0.5mL)で中和し、濃縮した。DCM中の1~4%EtOAcを用いたシリカゲルでのクロマトグラフィーにより、432mgの29を白色固体として得た; ^1H NMR (CDCl_3) δ 4.03 (s, 3H)、4.10 (s, 3H)、7.07 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H)、7.38 (m, 1H)、7.49~7.56 (m, 2H)、7.62 (m, 1H)、7.95 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H)、8.01 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H)、8.11 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H)、9.15 (s/br, 1H, D_2O 交換可能)。

【0487】

4-ブロモ-1,3-ジヒドロキシ-2-(1,1-ジオキソ-2H-(1,2,4)-ベンゾチアジアジン-3-イル)ナフタレン(105)の調製

1,2-ジクロロエタン(3.5mL)中の29(76mg、0.17ミリモル)および BBr_3 (1.0M、1.4mL)の溶液を室温で4日間攪拌し、濃縮し、DCMを用いて同時蒸発させ、メタノールを用いて同時蒸発させた。アセトン中の沈殿物をろ過し、温アセトンで充分洗浄して、22mgの105を暗黄色固体として得た; ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_3$) δ 7.35~7.43(m, 2H)、7.46 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 1H)、7

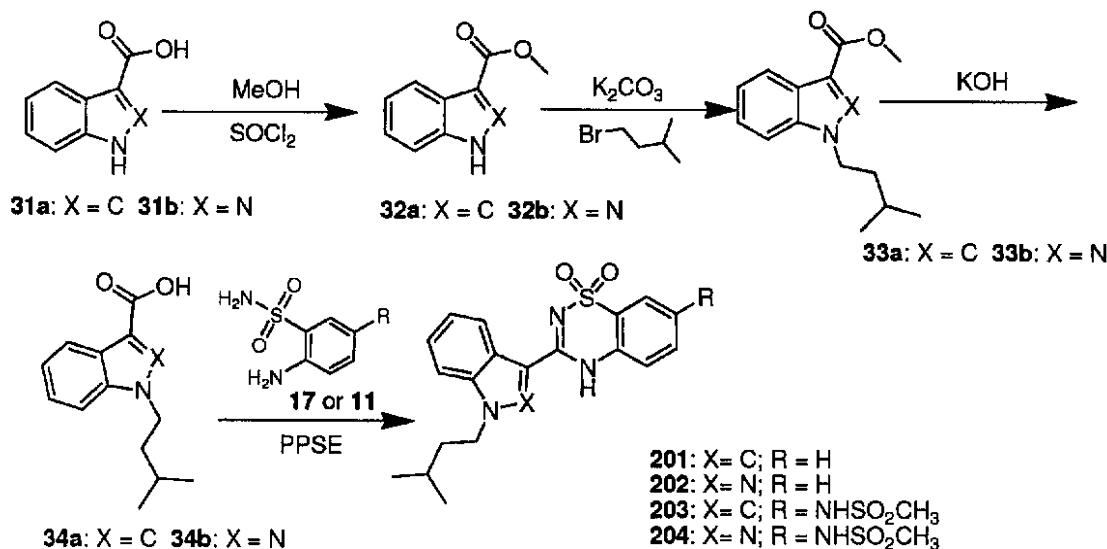
.61~7.70 (m, 2H)、7.83 (d, J=8.0Hz, 1H)、7.96 (d, J=8.0Hz, 1H)、8.22 (d, J=8.0Hz, 1H)。

【実施例 5】

【0488】

【化31】

Scheme 5



【0489】

1H-インダゾール-3-カルボン酸メチルエステル(32b)の調製

1H-インダゾール-3-カルボン酸(31b)(162mg、1ミリモル)のメタノール溶液に、SOCl₂(0.5mL)を加え、混合物を室温で24時間攪拌した。揮発物を蒸発させた後、混合物をNaHCO₃水溶液と酢酸に分配した。水相を酢酸エチル(2×15mL)で抽出し、合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させた。揮発物を除去し、残留物をシリカゲルでろ過して、123mgの1H-インダゾール-3-カルボン酸メチルエステル(32b)を得た。

【0490】

1-(3-メチル-ブチル)-1H-インドール-3-カルボン酸メチルエステル(33a)の調製

DMF(3ml)中のインドール-3-カルボン酸メチルエステル(32a)0.16g(1.00ミリモル)、K₂CO₃(0.5g、4ミリモル)および1-ブロモ-3-メチル-ブタン(180mg、1.2ミリモル)の溶液を50℃で終夜攪拌した。混合物をEtOAcと水に分配した。水相をさらにEtOAcで抽出した。合わせた有機相を水、ブラインで洗浄し、最後にNa₂SO₄で乾燥させ、次いで分取-TLC(PE:EA=3:1)により精製して、0.4gの1-(3-メチル-ブチル)-1H-インドール-3-カルボン酸メチルエステル(33a)を得た。

【0491】

1-(3-メチル-ブチル)-1H-インドール-3-カルボン酸(34a)の調製

1-(3-メチル-ブチル)-1H-インドール-3-カルボン酸メチルエステル(33a)0.4gを、メタノール10mlおよび1M KOH(10ml)に溶解し、終夜加熱還流させた。ほとんどのメタノールを真空中で除去した後、残った水相を25mlに希釈し、酸性化し、EtOAc(3×25ml)で抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、蒸発させて、粗製の1-(3-メチル-ブチル)-1H-インドール-3-カルボン酸(34)0.38gを得た。

【0492】

化合物201~208の調製

0.1ミリモルの1-(3-メチル-ブチル)-1H-インドール-3-カルボン酸(34a)、1-(3-メチル-ブチル)-1H-インダゾール-3-カルボン酸(34b)または化合物34aの誘導体(例えば、化合物34c、34d、34e、および34f)をPPSE(1ml)に加え、160℃で攪拌した。酸を溶解した後、ベンゼンスルホンアミド(0.1ミリモル)17または11を加え、160℃で1時間攪拌し続け、次いで

10

20

30

40

50

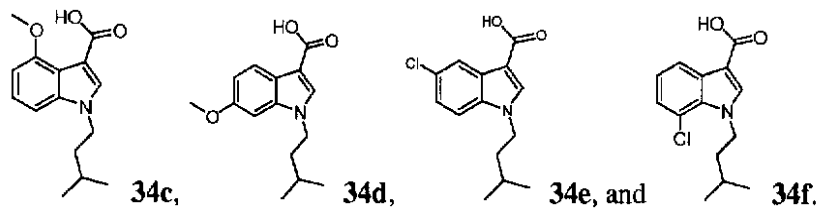
氷水に注加し、EtOAcで抽出し、次いで有機層を濃縮し、分取-HPLCにより精製して、所望の化合物を得た。

【0493】

使用した化合物34aの誘導体は以下を含む：

【0494】

【化32】



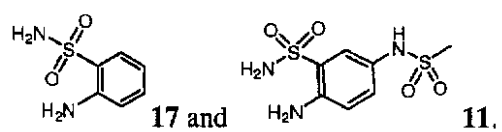
10

【0495】

反応に使用した異なるベンゼンスルホンアミドは以下の通りである：

【0496】

【化33】



20

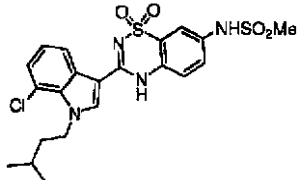
【0497】

【表 1 A】

化合物	構造	前駆体	ベンゼン-スルホンアミド	特性
201		34a	17	MS-ESI:m/z=368 [M+1] ⁺ 収率 70% 白色固体
202		34b	17	MS-ESI:m/z=369 [M+1] ⁺ 収率 64% 白色固体
203		34a	11	MS-ESI:m/z=461 [M+1] ⁺ 収率 50% 白色固体
204		34b	11	MS-ESI:m/z=462 [M+1] ⁺ 収率 45% 白色固体
205		34c	11	MS-ESI:m/z=491 [M+1] ⁺ 収率 46.2% 灰色固体
206		34d	11	MS-ESI:m/z=491 [M+1] ⁺ 収率 77.9% 黄色固体
207		34e	11	MS-ESI:m/z=495.2 [M+1] ⁺ 収率 30.2% 黄色固体

【 0 4 9 8 】

【表 1 B】

208		34 f	11	MS-ESI: m/z=495.2 [M+1] ⁺ 収率 63.3% 黄色固体
-----	---	------	----	---

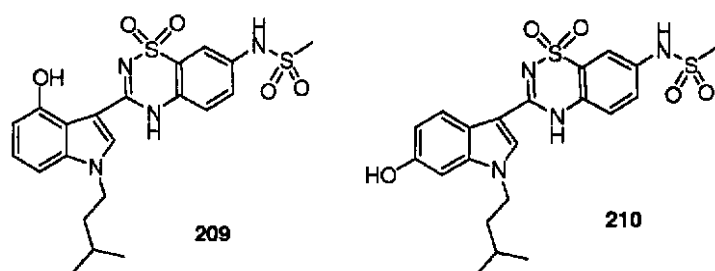
【0499】

化合物209および210の調製

10

【0500】

【化34】



20

【0501】

無水CH₂Cl₂中の化合物205の混合物に、N₂雰囲気下-40℃で4M BBr₃(4当量)を加え、次いでこれを室温にゆっくり加温し、混合物を室温で約2~3時間攪拌した。次いで混合物を氷/水に注加し、溶媒をろ別し、沈殿物を水で洗浄した。沈殿物を集め、凍結乾燥下で乾燥させて、化合物209の純粋な生成物(83.8%収率)を黄色固体として得た。MS-ESI: m/z=477 [M+1]⁺。

【0502】

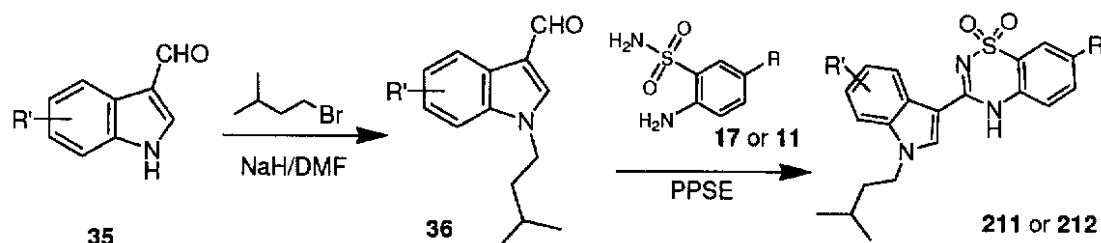
出発物として化合物206を用い、上記と同様の手順を用いて、化合物210(83.6%収率)を黄色固体として得た。MS-ESI: m/z=477 [M+1]⁺。

30

【実施例6】

【0503】

【化35】

Scheme 6

40

【0504】

化合物36の調製

化合物35(100mg、0.534ミリモル)の溶液(DMF:2mL)に、0℃でNaH(240mg、6ミリモル)を加えた。反応混合物を0~5℃で0.5時間攪拌した。DMF中の1-ブロモ-3-メチル-ブタン1.5当量を加え、次いで反応混合物を室温にし、3時間攪拌した。混合物を氷/水(30mL)に注加し、EtOAcで抽出し、合わせた有機層を乾燥(Na₂SO₄)させ、ろ過し、溶媒を蒸発させ、シリカゲルで精製して、化合物36(110mg、80%収率)を得た。

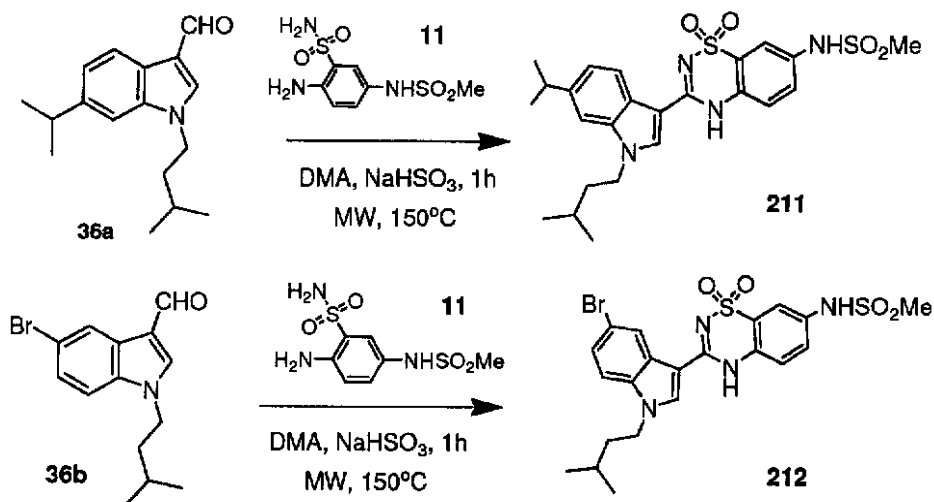
【0505】

50

化合物211および212の調製

【0506】

【化36】



10

【0507】

ジメチルアセトアミド中の化合物36a(200mg、0.777ミリモル)、化合物11(265mg、1ミリモル)およびNaHSO₃(133mg、1.28ミリモル)を、マイクロ波中で150℃にて1時間加熱した。反応混合物をEtOAc(200mL)に溶解し、ブライン(4×10mL)で洗浄し、有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮し、TLC(PE:EA=1:3)により精製した。この際、すべての副生成物は移動し、生成物のみが底に残る。黄色固体の化合物211(約30mg)を得た。MS-ESI:m/z=503 [M+1]⁺。

20

【0508】

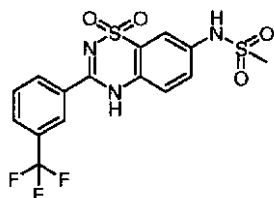
出発物として化合物36bで同様の手順を用いて、化合物212(37%収率、黄色固体)を得ることが可能である。MS-ESI:m/z=539.1 [M+1]⁺。

【0509】

化合物224の調製

【0510】

【化37】



30

【0511】

3-(トリフルオロメチル)ベンズアルデヒドを用い、スキーム6に示した化合物211として記載した手順に従って、化合物224を調製した。

40

【実施例7】

【0512】

っくり加温し、終夜攪拌した。混合物を水50mlでクエンチし、酢酸エチル(400ml×3)で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ、濃縮した。粗生成物をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーにより精製して、化合物42(6.4g、22%)を黄色液体として得た。

【0516】

化合物43の調製

CH₃OH(120ml)中の化合物42(10g、44.7ミリモル)の溶液に、10%LiOH水溶液(120ml)を加えた。反応混合物を室温で6時間攪拌した。1N HCl水溶液を加え、混合物をpH=3に調節した。混合物を酢酸エチル(200ml×3)で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ、濃縮した。粗生成物をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーにより精製して、化合物43(5.5g、59%)を黒色液体として得た。

10

【0517】

化合物45の調製

化合物43(5.5g、26.3ミリモル)およびEt₃N(5.3g、52.6ミリモル)をDCM(50ml)に溶解した。化合物44(7.2g、52.6ミリモル)を0℃でゆっくり加え、反応混合物を4時間攪拌した。混合物を水100mLに注加し、DCM(50ml×3)で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。化合物45の粗生成物(6.67g、82%)をさらには精製せずに直接使用した。

【0518】

化合物47の調製

化合物46(6.9g、43.2ミリモル)をTHF(40ml)に溶解し、NaH(3.3g)を0℃でゆっくり加えた。混合物を0.5時間攪拌し、化合物45(6.67g、21.59ミリモル)を加えた。混合物を室温で2時間攪拌し、水100mlに注加した。混合物を酢酸エチル(50ml×3)で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ、濃縮した。粗生成物をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーにより精製して、化合物47(4.3g、57%)を黒色液体として得た。

20

【0519】

化合物49の調製

化合物47(2g、5.7ミリモル)を化合物48(20ml)に溶解し、混合物を室温で終夜攪拌した。混合物を氷水100mlに注加し、酢酸エチル(50ml×3)で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ、濃縮した。粗生成物をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーにより精製して、化合物49(0.5g、29%)を液体として得た。

【0520】

30

化合物50または51の調製

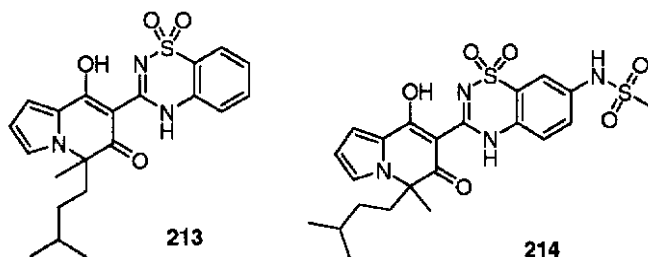
トルエン5ml中の化合物49(100mg、0.33ミリモル)の溶液に、化合物17または11(112mg、0.65ミリモル)を加えた。反応混合物を130℃に加熱し、2時間攪拌した。混合物を濃縮し、粗生成物の化合物50または51(0.12g)を精製せずに直接使用した。

【0521】

化合物213および214の調製

【0522】

【化39】



40

【0523】

化合物50(0.12g、278ミリモル)にPPSE(5ml)を加え、混合物を160℃に3時間加熱した。混合物を水10mLに注加し、酢酸エチル(30ml×3)で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ、濃縮した。粗生成物をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーにより精製して、化合

50

物213(22mg、15%)を黄色固体として得た。MS-ESI:m/z=414 [M+1]⁺。

【0524】

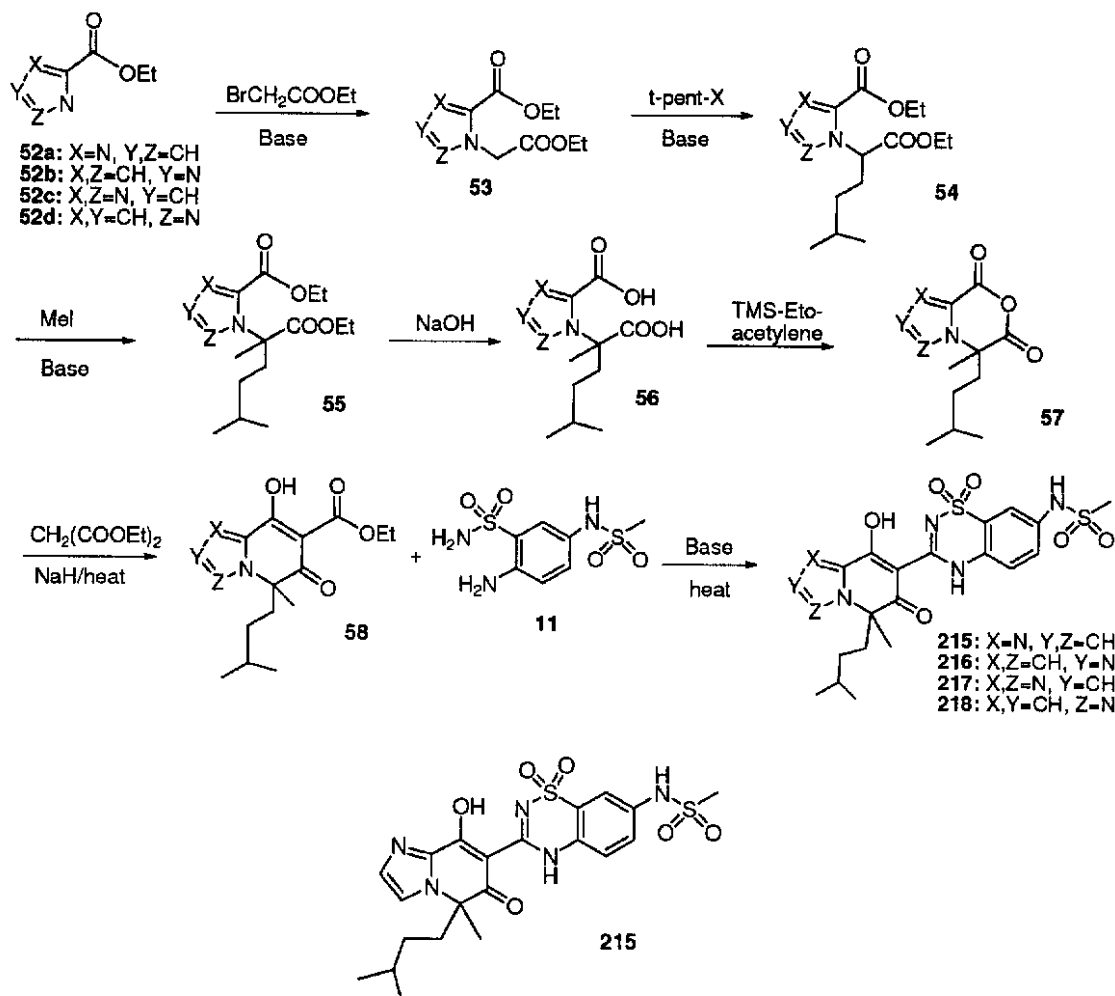
化合物51と同様の手順を用いて、化合物214(14%収率)を黄色固体として得た。MS-ESI:m/z=507 [M+1]⁺。

【実施例8】

【0525】

【化40】

Scheme 8



【0526】

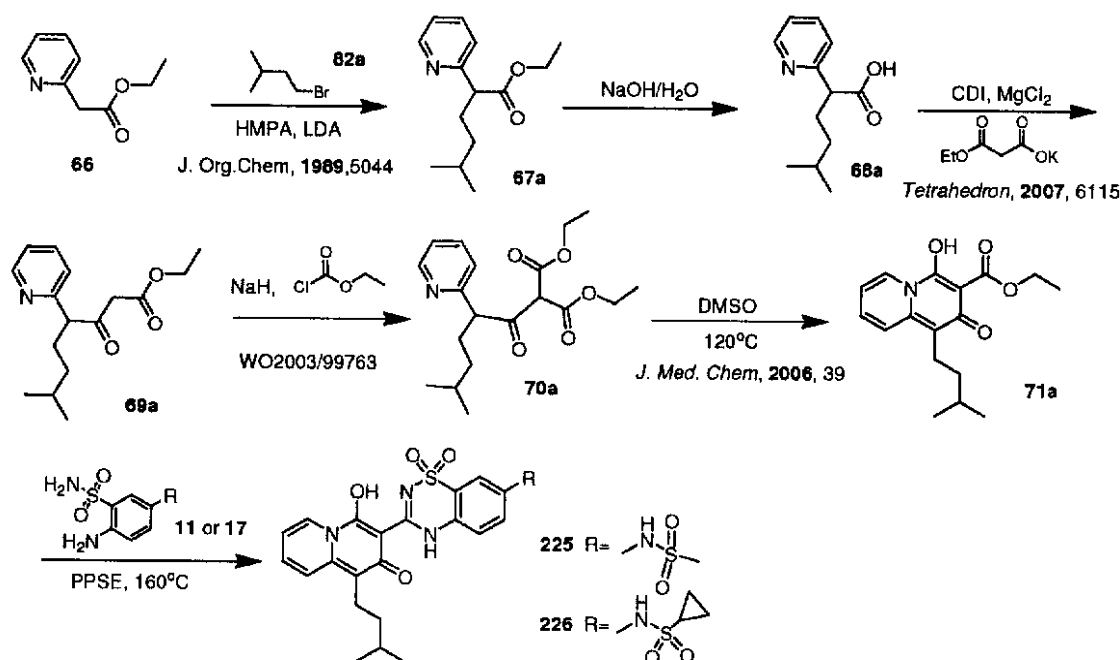
化合物215の調製

ブromo酢酸エチル、イソペンチルヨード、およびヨードメタンを順次用いて化合物52をアルキル化し、化合物55を得た。化合物55を加水分解し、続いてTMS-Eto-アセチレンで処理して、環状無水物57を得た。化合物57をマロン酸ジエチルと反応させて、化合物58を得、これを化合物11とカップリングさせて、化合物215を得た。

【実施例9】

【0527】

【化 4 1】

Scheme 9

10

20

【0528】

化合物67aの調製

ヘキサン中の2.5M n-BuLiの溶液(29mL、72ミリモル)を、無水THF(150mL)中のジイソプロピルアミン(6.7g、67ミリモル)の溶液に -78°C で滴下し、この温度で1時間攪拌した。無水THF(10mL)中の化合物66(10g、61ミリモル)の溶液を、混合物に -78°C で滴下した。この温度で45分後、テトラヒドロフラン(10mL)中の1-ブロモ-3-メチルブタン(82a、10g、67ミリモル)を混合物に滴下し、続いてHMPA(6.7g、37ミリモル)を滴下した。反応混合物を室温に終夜加温し、次いで水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮した。生成物をクロマトグラフィーにより精製して、化合物67aを黄色油状物として得た。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): 0.854 (m, 6H)、1.101 (m, 1H)、1.210 (m, 4H)、1.559 (m, 1H)、1.896 (m, 1H)、2.109 (m, 1H)、3.746 (m, 1H)、4.148 (m, 2H)、7.167 (m, 1H)、7.303 (m, 1H)、7.644 (m, 1H)、8.556 (t, 1H, $J=2.4\text{Hz}$)。MS-ESI: $m/z=235.9$ $[\text{M}+1]^+$ 。

30

【0529】

化合物68aの調製

化合物67a(1g、4.24ミリモル)を水中のNaOH(950mg、50.12ミリモル)の溶液に加え、室温で終夜攪拌した。次いで混合物を氷浴中で冷却し、1N HClでpHを約4に中和した。溶液を凍結乾燥させて、化合物68aとNaCl塩との混合物を得、これを次のステップに直接使用した。MS-ESI: $m/z=207.9$ $[\text{M}+1]^+$ 。

40

【0530】

化合物69aの調製

無水THF(1mL)中の粗製化合物68a(0.42ミリモル)の溶液を塩-氷浴中で冷却し、N,N'-カルボニルジイミダゾール(69mg、0.42ミリモル)を激しく攪拌しながら少量ずつ加えた。気体放出後、混合物を室温で3時間攪拌し、次いで氷浴中で冷却した。THF(2mL)中のマロン酸モノエチルカリウム塩(159mg、0.93ミリモル)の懸濁液に、氷浴中で Et_3N (0.21mL、1.44ミリモル)を、続いて無水 MgCl_2 (109mg、1.15ミリモル)を加えた。混合物を室温で3時間攪拌し、次いで塩-氷浴中で冷却し、THF中で予め調製した活性化エステルの上記溶液をゆっくり滴下した。混合物を室温で39時間攪拌し、次いでクエン酸水溶液でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和 NaHCO_3 溶液およびブラインで洗浄し、乾燥(Na_2SO_4)させ

50

、真空中で濃縮し、分取TLCにより精製して、化合物69aを黄色油状物として得た。¹H NMR (400MHz, CDCl₃): 0.875 (t, 6H, J=7Hz)、1.059 (m, 1H)、1.217 (m, 4H)、1.564 (m, 1H)、1.875 (m, 1H)、2.143 (m, 1H)、3.419 (d, 1H, J=16Hz)、3.534 (d, 1H, J=16Hz)、4.002 (t, 1H, J=7.4Hz)、4.140 (m, 2H)、7.228 (m, 2H)、7.692 (m, 1H)、8.599 (m, 1H)。MS-ESI: m/z=277.9 [M+1]⁺。

【0531】

化合物70aの調製

化合物69a(1g、3.61ミリモル)を無水THF(10mL)に溶解し、0℃に冷却した。NaH(油中60%、187mg、4.69ミリモル)を加え、混合物を室温で45分間攪拌した。再度0℃に冷却した後、無水THF(0.5mL)中のクロロギ酸エチル(430mg、3.97ミリモル)の溶液を、注射器を用いてゆっくり加えた。溶液を室温で2時間攪拌し、水で処理し、クエン酸を加えることによりpHを約3に酸性化し、酢酸エチルで抽出した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、真空中で濃縮して、粗生成物70aを得、これを次のステップに直接使用した。MS-ESI: m/z=350.1 [M+1]⁺

【0532】

化合物71aの調製

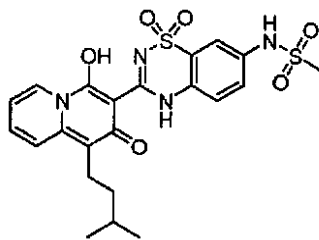
粗製化合物70a(3.61ミリモル)をDMSO(10mL)に溶解し、120℃に2.5時間加熱した。次いでこれを水に注加し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、真空中で濃縮した。生成物を分取TLCにより精製して、化合物71aを茶褐色固体として得た。¹H NMR (400MHz, CDCl₃): 0.995 (d, 6H, J=6.4Hz)、1.391 (m, 2H)、1.481 (t, 3H, J=7.2Hz)、1.673 (m, 1H)、2.746 (m, 2H)、4.504 (q, 2H, J=7.2Hz)、6.836 (t, 1H, J=6.8Hz)、7.435 (m, 2H)、9.123 (d, 1H, J=7.6Hz)、13.526 (s, 1H)。MS-ESI: m/z=304.1 [M+1]⁺, m/z=326.0 [M+Na]⁺。

【0533】

化合物225の調製

【0534】

【化42】



【0535】

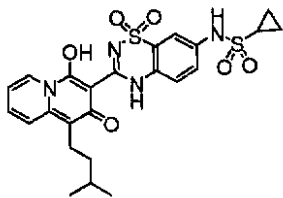
化合物71aを160℃でPPSEに加え、次いでこれに2-アミノ-5-(メチルスルホンアミド)ベンゼンスルホンアミドを加えた。溶液を160℃で2時間攪拌した。冷却した混合物を水に注加し、沈殿物を集め、MeOHで数回洗浄した。次いでこれを乾燥させて、化合物225を緑色固体として得た(36.1%収率)。¹H NMR (400MHz, DMSO): 0.960 (d, 6H, J=6.4Hz)、1.347 (q, 2H, J=6.4Hz)、1.661 (m, 1H)、2.782 (t, 2H, J=8Hz)、3.081 (s, 3H)、7.277 (t, 1H, J=7Hz)、7.575 (dd, 1H, J₁=2.4Hz, J₂=6.4Hz)、7.628 (d, 1H, J=2Hz)、7.688 (d, 1H, J=9.2Hz)、7.799 (t, 1H, J=7.4Hz)、7.856 (d, 1H, J=8.8Hz)、9.053 (d, 1H, J=7.2Hz)、10.270 (s, 1H)、14.133 (s, 1H)、14.281 (s, 1H)。MS-ESI: m/z=505.1 [M+1]⁺。

【0536】

化合物226の調製

【0537】

【化 4 3】



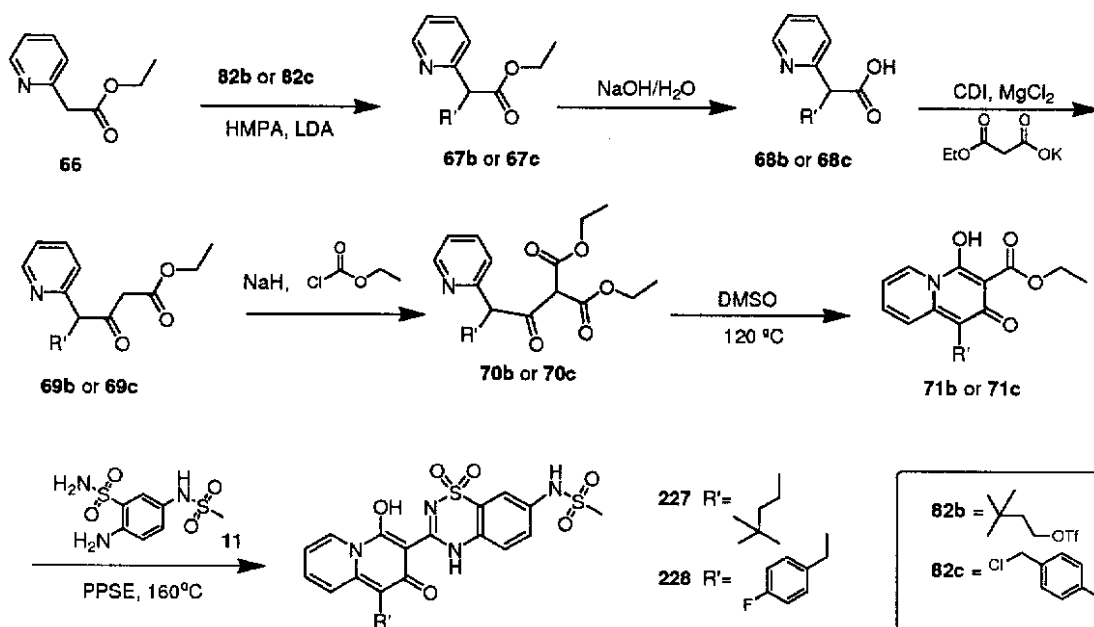
【 0 5 3 8】

化合物71a(200mg、0.66ミリモル)を160℃でPPSE(3mL)に加え、次いで2-アミノ-5-(シクロプロパンスルホンアミド)ベンゼンスルホンアミド(192mg、0.66ミリモル)を加えた。溶液を160℃で1.5時間攪拌した。冷却した混合物を水に注加し、沈殿物を集め、分取-HPLC(塩基性カラム)により精製して、化合物226を黄色固体として得た(60.1mg、収率:17.2%)。¹H NMR (400MHz, DMSO): 0.954 (d, 10H, J=6.4Hz)、1.330 (q, 2H, J=6Hz)、1.644 (m, 1H)、2.718 (m, 3H)、7.228 (br, 1H)、7.595 (m, 1H)、7.681 (s, 2H)、7.774 (br, 2H)、9.014 (d, 1H, J=6.4Hz)、10.265 (br, 1H)。MS-ESI: m/z=531.1 [M+1]⁺。

【実施例 1 0】

【 0 5 3 9】

【化 4 4】

Scheme 10

【 0 5 4 0】

化合物67bの調製

乾燥THF(5ml)中の化合物66(500mg、3.0ミリモル)の溶液に、LiHMDS(3.6ml、1M)を-78℃で加えた。この温度で2時間後、乾燥THF(1ml)中の化合物82b(846mg、1.2当量)を滴下し、続いてHMPA(325.8mg、0.6当量)を滴下した。反応混合物を室温に加温し、終夜攪拌し、次いで水でクエンチし、EtOAcで抽出した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。粗製物をクロマトグラフィーにより精製して、化合物67b(465mg、収率:66.8%)を黄色油状物として得た。MS-ESI:m/z=250.0 [M+1]⁺。

【 0 5 4 1】

化合物67cの調製

THF中の1.0M LiHMDSの溶液(0.67mL、0.67ミリモル)を、無水THF(5.0ml)中の化合物66(100mg、0.606ミリモル)の溶液に-78℃で滴下し、この温度で2時間攪拌し、次いで化合物82c(96.0mg、0.67ミリモル)を-78℃で混合物に滴下した。この温度で45分後、反応混合物を

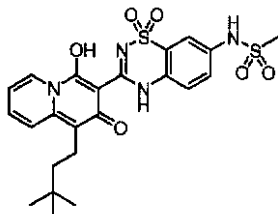
室温に加温し、終夜攪拌し、水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮した。生成物を分取-TLC(EA:PE=1:4)により精製して、化合物67c(48.0mg、収率:29.0%)を黄色油状物として得た。MS-ESI: m/z =274.1 $[\text{M}+1]^+$ 。

【0542】

化合物227の調製

【0543】

【化45】



10

【0544】

化合物67bからの68a、69a、70aおよび71aの調製と同様の手順に従い、化合物68b(MS-ESI: m/z =222.0 $[\text{M}+1]^+$)、69b(MS-ESI: m/z =292.0 $[\text{M}+1]^+$)、70b(MS-ESI: m/z =364.0 $[\text{M}+1]^+$)および71b(収率:38.1%、MS-ESI: m/z =318.0 $[\text{M}+1]^+$)を調製した。化合物225を調製するための手順と同様の手順を用いて、化合物71bから化合物227を黒色固体として調製した(収率:10.4%)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO): 0.990 (s, 9H)、1.347 (m, 2H)、1.661 (m, 1H)、2.711 (m, 2H)、3.081 (s, 3H)、7.260 (t, 1H, J =6.4Hz)、7.613 (m, 3H)、7.751 (m, 2H)、9.026 (d, 1H, J =6.4Hz)、10.273 (s, 1H)、14.105 (s, 1H)、14.243(s, 1H)。MS-ESI: m/z =519.1 $[\text{M}+1]^+$ 。

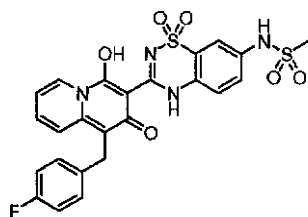
20

【0545】

化合物228の調製

【0546】

【化46】



30

【0547】

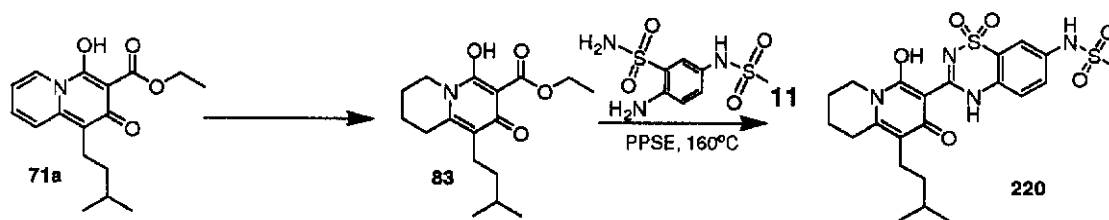
化合物67cからの68a、69a、70aおよび71aの調製と同様の手順に従い、化合物68c(MS-ESI: m/z =245.9 $[\text{M}+1]^+$)、69c(MS-ESI: m/z =315.9 $[\text{M}+1]^+$)、70c(MS-ESI: m/z =388.1 $[\text{M}+1]^+$)および71c(収率:16.7%、MS-ESI: m/z =342.0 $[\text{M}+1]^+$)を調製した。化合物225を調製するための手順と同様の手順を用いて、化合物71cから化合物228を暗緑色固体として調製した(収率:16.7%)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO): 3.170 (s, 3H)、4.0 (s, 2H)、7.153 (t, 2H, J =8.4Hz)、7.373(m, 3H)、7.701 (m, 2H)、7.795 (m, 1H)、7.878 (m, 1H)、7.987 (m, 1H)、9.187 (d, 1H, J =7.2Hz)、10.352 (s, 1H)、14.315(s, 1H)、14.348 (s, 1H)。MS-ESI: m/z =543.1 $[\text{M}+1]^+$ 。

40

【実施例11】

【0548】

【化 4 7】

Scheme 11

【 0 5 4 9】

10

化合物83の調製

酢酸(5mL)中の化合物71a(50mg、0.17ミリモル)および10%Pd/C(20mg)の混合物を、15psiの H_2 下60°Cで4時間攪拌した。次いで混合物を室温に冷却し、Pd/Cをろ別した。溶媒を真空下で除去して、さらには精製せずとも純粋な生成物を茶褐色油状物として得た(37mg、収率:71.2%)。MS-ESI: $m/z=307.9$ $[M+1]^+$ 。

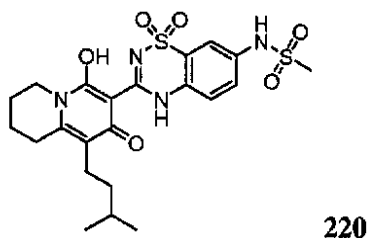
【 0 5 5 0】

化合物220の調製

【 0 5 5 1】

【化 4 8】

20



【 0 5 5 2】

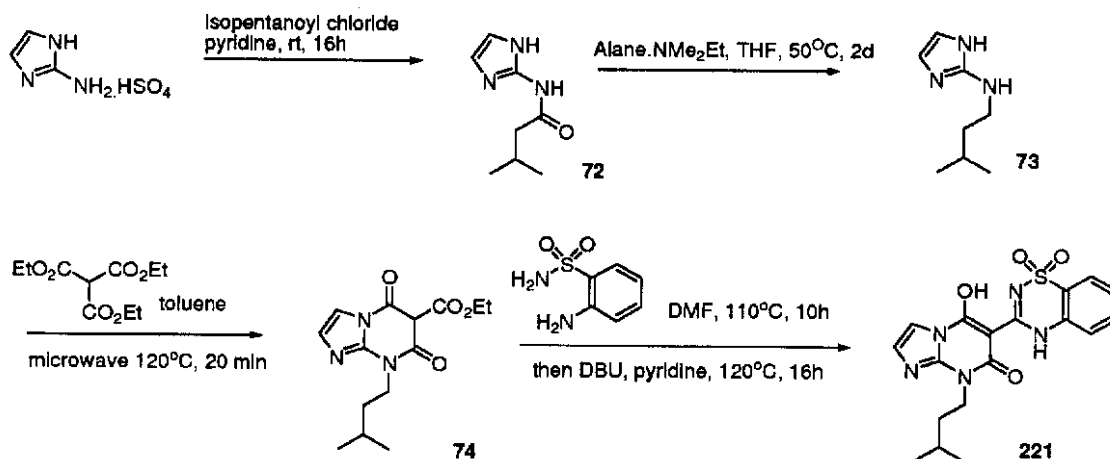
化合物216を調製するためと同様の手順を用いて、化合物83から化合物220を灰色固体として調製した(収率:10%)。 1H NMR (400MHz, DMSO): 0.930 (d, 6H, $J=6.4$ Hz)、1.282 (t, 2H, $J=3.2$ Hz)、1.595 (t, 1H, $J=6.4$ Hz)、1.775 (d, 2H, $J=6.4$ Hz)、1.853 (d, 2H, $J=5.6$ Hz)、2.490 (m, 2H)、2.900 (d, 2H, $J=5.6$ Hz)、3.067 (s, 3H)、3.970 (t, 2H, $J=5.6$ Hz)、7.549 (d, 1H, $J=8.4$ Hz)、7.624 (t, 2H, $J=5.6$ Hz)、10.241 (s, 1H)、14.252 (s, 1H)、14.707 (s, 1H)。MS-ESI: $m/z=509.0$ $[M+1]^+$ 。

30

【実施例 1 2】

【 0 5 5 3】

【化 4 9】

Scheme 12

10

【 0 5 5 4】

N-(1H-イミダゾール-2-イル)-3-メチル-ブチルアミド(72)の調製

乾燥ピリジン(28mL)中の2-アミノイミダゾール硫酸水素塩(5.80g、22.0ミリモル)の攪拌懸濁液に、イソバレリルクロリド(2.64mL、22.2ミリモル、d0.989)を加え、茶褐色懸濁液を室温で終夜攪拌した後、水(200mL)に注加した。混合物をろ過し、固体をさらに水(50mL)で洗浄し、空気乾燥させて、表題化合物72を灰白色固体として得た(1.66g、45%)。¹H NMR (250MHz, DMSO-d₆) δ 11.51 (bs, 1H)、11.02 (bs, 1H)、6.68 (s, 2H)、2.19 (d, 2H)、2.06 (七重線, 1H)、0.90 (d, 6H)。

20

【 0 5 5 5】

(1H-イミダゾール-2-イル)-(3-メチル-ブチル)-アミン(73)の調製

乾燥THF中のアミド72(1.80g、10.8ミリモル)の攪拌懸濁液に、窒素雰囲気下4°Cでトルエン中のアラン-ジメチルエチルアミン錯体の溶液(64mL、0.5M、32ミリモル)を注射器により注意深く加えた(注意:1/3を添加する間、多量の気体が発生した)。添加を完了した後、懸濁液を室温に加温し、次いで50°Cで2日間攪拌しながら加熱した。混合物を4°Cに冷却し、水を飽和させたTHF(10mL)、水(50mL)および10重量/容積%酒石酸カリウムナトリウム(50mL)を注意深く加えることによりクエンチした。混合物をEtOAc(3×100mL)で抽出し、合わせた有機層を飽和ブライン(30mL)で洗浄し、乾燥(Na₂SO₄)させ、ろ過し、蒸発させた。粗残留物をフラッシュクロマトグラフィー(シリカ、アンモニア水溶液を含む、ヘプタン中20%EtOAc、ヘプタン中50%EtOAc、無溶媒のEtOAc、およびEtOAc中10%MeOHで溶出する)により精製して、表題化合物73を赤色油状物として得た(896mg、54%)。¹H NMR (250MHz, CDCl₃) δ 6.56 (s, 2H)、3.17 (t, 2H)、1.58 (七重線, 1H)、1.39 (qd, 2H) 0.83 (d, 6H)。MS m/e 154 (MH⁺)。

30

【 0 5 5 6】

8-(3-メチル-ブチル)-5,7-ジオキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-カルボン酸エチルエステル(74)の調製

40

アミン73(100mg、0.653ミリモル)、トリエチルメタントリカルボキシレート(151mg、0.653ミリモル)、トルエン(2.0mL)および攪拌子を含むマイクロ波管を密封し、CEM Discoverマイクロ波(150W、140°C、10分傾斜時間、20分保持時間)中で照射した。混合物をフラッシュクロマトグラフィー(シリカ、100%DCM、続いてDCM中5%MeOH、次いでDCM中10%MeOHで溶出する)により精製して、表題化合物74を暗緑色油状物として得、これは引き続くステップに使用するに充分純粋と判断された(58mg、30%)。¹H NMR (500MHz, CD₃OD) δ 7.51 (d, 1H)、7.19 (d, 1H)、4.18 (q, 2H)、3.96 (t, 2H)、1.61 (七重線, 1H)、1.48 (m, 2H)、1.23 (t, 3H)、0.90 (d, 6H)。MS m/e 294 (MH⁺)。

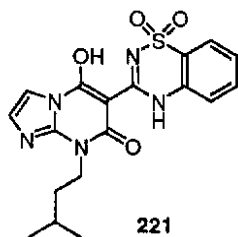
【 0 5 5 7】

50

6-(1,1-ジオキソ-1,4-ジヒドロ-1λ⁶-ベンゾ[1,2,4]チアジアジン-3-イル)-5-ヒドロキシ-8-(3-メチル-ブチル)-8H-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-オン(221)の調製

【0558】

【化50】



221

10

【0559】

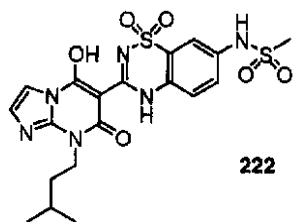
乾燥DMF(1mL)中のエステル74(58mg、0.198ミリモル)の溶液に、2-アミノベンゼンスルホンアミド(36mg、0.207ミリモル)を加え、溶液を100℃で10時間攪拌した。溶媒を減圧下で蒸発させ、乾燥ピリジン(2mL)で置き換えた。DBU(136mg、0.895ミリモル)を加え、暗緑色溶液を120℃で16時間加熱した。溶媒を蒸発させ、茶褐色油状物をMeOHに溶解し、分取HPLC(高pH方法)により精製した。減圧下で生成物を含む画分を蒸発させて、表題化合物221を白色固体として得た(5.1mg、6%)。¹H NMR (250MHz, CD₃OD) δ 7.77 (d, 1H)、7.60 (d, 1H)、7.45 (d, 1H)、7.37 (d, 1H)、7.29 (dd, 1H)、6.93 (d, 1H)、4.14 (m, 2H)、1.72~1.60 (m, 3H)、1.00 (d, 6H)。MS m/e 402 (MH⁺)。 20

【0560】

N-{3-[5-ヒドロキシ-8-(3-メチル-ブチル)-7-オキソ-7,8-ジヒドロ-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル]-1,1-ジオキソ-1,4-ジヒドロ-1λ⁶-ベンゾ[1,2,4]チアジアジン-7-イル}-メタンスルホンアミド(222)の調製

【0561】

【化51】



222

30

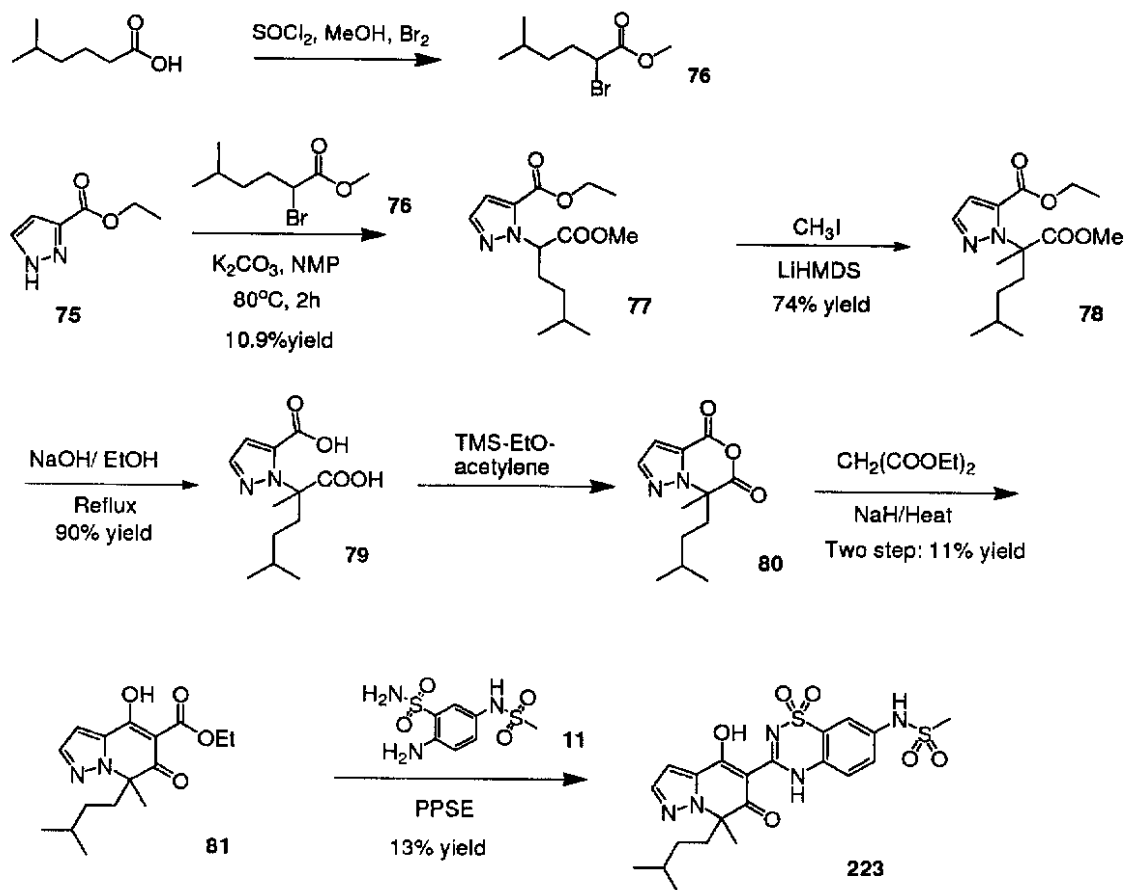
【0562】

乾燥ピリジン(2mL)中のエステル74(70mg、0.239ミリモル)の攪拌溶液に、2-アミノ-5-メタンスルホンイルアミノベンゼンスルホンアミド(76mg、0.288ミリモル)を加え、溶液を10℃で3時間攪拌した。DBU(110mg、0.717ミリモル)を加え、暗灰色溶液を110℃で16時間加熱した。室温に冷却した後、溶液を減圧下で蒸発させ、茶褐色残留物を0.1Mのクエン酸溶液(25mL)と酢酸エチル(3×25mL)に分配させた。合わせた有機層を乾燥(Na₂SO₄)させ、真空中で濃縮して、茶褐色油状物を得た。MeOHを加え、溶液を10分間攪拌した。得られた懸濁液をろ過し、茶褐色固体をDMSOに溶解し、分取HPLC(高pH方法)により精製した。減圧下で生成物を含む画分を蒸発させて、表題化合物222を茶褐色色固体として得た(1.5mg、2%)。¹H NMR (500MHz, CD₃OD) δ 7.57 (s, 1H)、7.41 (d, 1H)、7.36 (s, 1H)、7.21 (d, 1H)、6.84 (s, 1H)、4.04~4.07 (m, 2H)、2.90 (s, 3H)、1.60~1.65 (m, 1H)、1.50~1.55 (m, 2H)、0.90 (d, 6H)。MS m/e 493 (M-1⁻)。 40

【実施例13】

【0563】

【化 5 2】

Scheme 13

【 0 5 6 4】

化合物77の調製

J. Heterocycl. Chem., 2003年、487頁に従い、化合物75を調製した。化合物75(10g、71.4ミリモル)、化合物76(20g、89.2ミリモル)および K_2CO_3 (12.328g、89.2ミリモル)をNMP(60ml)に溶解し、混合物を80℃に2時間加熱した。反応混合物を冷却し、酢酸エチル:水=3:1の混合物(500ml)で希釈した。水層をEtOAc(3×100ml)で洗浄し、有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、真空中で濃縮した。残留物をシリカゲル(PE:EA=100:1から20:1)で精製して、化合物77を黄色油状物として得た(2.2g、10.9%)。 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$): 0.860 (q, 6H, $J=4$ Hz)、0.978 (m, 1H)、1.213 (m, 1H)、1.372 (t, 3H, $J=7.2$ Hz)、1.555 (m, 2H)、2.329 (m, 2H)、3.709 (s, 3H)、4.334 (q, 2H, $J=7.2$ Hz)、5.907 (q, 1H, $J=5.2$ Hz)、6.896 (d, 1H, $J=2$ Hz)、7.587 (d, 1H, $J=2$ Hz)。MS-ESI: $m/z=283.1$ $[M+1]^+$ 。

【 0 5 6 5】

化合物78の調製

化合物77(2.2g、7.792ミリモル)をTHF(15ml)に溶解し、温度を-78℃に冷却し、LiHMDS(THF中1M、11.67ml)を滴下した。反応混合物を-78℃で1時間攪拌した。次いで CH_3I (2.212g、15.584ミリモル)をゆっくり加えた。反応混合物を-78℃で4時間攪拌した。温度を室温にした際に、混合物を水に注加し、EtOAcで抽出し、合わせた有機層を乾燥(Na_2SO_4)させ、ろ過し、溶媒を蒸発させ、シリカゲル(溶離液としてPEのみ)で精製して、化合物78を黄色油状物として得た(1.7g、74%)。 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$): 0.542 (m, 1H)、0.806 (q, 6H, $J=6.8$ Hz)、1.227 (m, 1H)、1.333 (t, 3H, $J=7.2$ Hz)、1.435 (m, 1H)、1.855 (s, 3H)、2.315 (m, 2H)、3.693 (s, 3H)、4.282 (q, 2H, $J=7.2$ Hz)、6.957 (d, 1H, $J=2$ Hz)、7.496 (d, 1H, $J=2$ Hz)。MS-ESI: $m/z=296.9$ $[M+1]^+$ 。

【 0 5 6 6】

化合物79の調製

化合物78(0.7g、2.362ミリモル)をEtOH(10ml)に溶解し、次いでH₂O(3ml)中のNaOH(0.945g、23.62ミリモル)を加えた。反応混合物を4時間還流させた。混合物を冷却した際、これを3M HClでpH=2にまで酸性化した。次いで混合物をEtOAcで抽出し、合わせた有機層を乾燥(Na₂SO₄)させ、ろ過し、溶媒を蒸発させて、化合物79を固体として得た(0.54g、90%)。MS-ESI: m/z=255.0 [M+1]⁺。

【0567】

化合物80の調製

(CH₂)₂Cl₂(10ml)溶媒中の化合物79(540mg、2.124ミリモル)に、化合物TMS-EtO-アセチレン(0.453g、3.185ミリモル)を加えた。次いで混合物を70℃で3日間攪拌した。回転蒸発器により反応混合物を濃縮した後、化合物80を得た(次のステップに直接使用した)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃): 0.502 (m, 1H)、0.787 (q, 6H, J=6.4Hz)、0.977 (m, 1H)、1.439 (m, 1H)、1.967 (s, 3H)、2.292 (m, 2H)、7.138 (d, 1H, J=2Hz)、7.785 (d, 1H, J=2Hz)。

【0568】

化合物81の調製

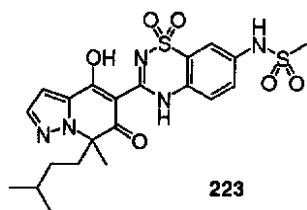
無水DMA(2ml)中のNaH(60%、425mg、10.625ミリモル)のスラリー液に、N₂下10℃でマロン酸ジエチル(0.68g、4.25ミリモル)を滴下した。混合物を周囲温度で30分間攪拌し、化合物80(粗製物、理論重量により2.124ミリモル)で処理し、120℃で4時間加熱した。混合物を周囲温度に冷却し、酢酸エチルと冷水に分配し、3M HClを用いてpHを3に調節した。有機層を乾燥(Na₂SO₄)させ、ろ過し、真空下で濃縮した。残留物をTLC(DCM:MeOH=9:2)により精製して、所望の化合物81(70mg、2ステップで11%)を得た。¹H NMR (400MHz, MeOD): 0.338 (m, 1H)、0.767 (q, 6H, J=6.4Hz)、0.980 (m, 1H)、1.348 (m, 4H)、1.688 (s, 3H)、2.207 (m, 2H)、4.285 (q, 2H, J=7.2Hz)、6.727 (s, 1H)、7.624 (s, 1H)。MS-ESI: m/z=306.9 [M+1]⁺。

【0569】

化合物223の調製

【0570】

【化53】



【0571】

化合物81(70mg、0.251ミリモル)を160℃でPPSE(4ml)に加えた。混合物は数分以内で透明になる。2-アミノ-5-(メチルスルホンアミド)ベンゼンスルホンアミド(1当量)を加え、溶液を160℃で1.5時間攪拌した。冷却混合物を氷/水に注加し、EtOAcで抽出した。合わせた有機層を乾燥(Na₂SO₄)させ、ろ過し、溶媒を蒸発させ、TLC(EA)により精製して、化合物223(15mg、13%)を得た。¹H NMR (400MHz, MeOD): 0.363 (m, 1H)、0.772 (q, 6H, J=6.4Hz)、0.972 (m, 1H)、1.373 (m, 1H)、1.743 (s, 3H)、2.188 (m, 1H)、2.317 (m, 1H)、3.018 (s, 3H)、6.799 (d, 1H, J=1.6Hz)、7.320 (d, 1H, J=8.8Hz)、7.527 (d, 1H, J=2.4Hz)、7.659 (d, 1H, J=2Hz)、7.693 (d, 1H, J=2.4Hz)。MS-ESI: m/z=508.0 [M+1]⁺。

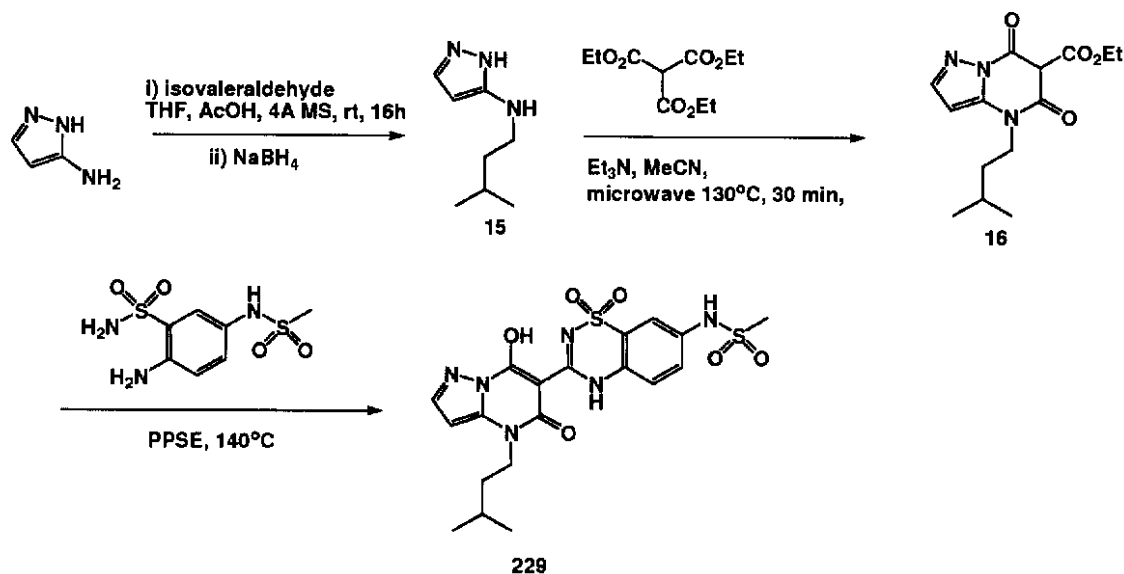
【実施例14】

【0572】

本項に記載したポリマーゼ阻害剤の調製のための一般合成スキームを以下のスキーム14に示し、例として、化合物229の合成について以下に説明する。

【 0 5 7 3 】

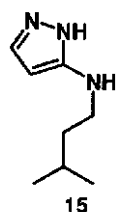
【 化 5 4 】

Scheme 14

10

20

(3-メチルブチル) - (2H-ピラゾール-3-イル) - アミン 15 の調製



【 0 5 7 4 】

THF(40ml)中の3-アミノピラゾール(2.75g、33.1ミリモル)の攪拌溶液に、イソバレルアルデヒド(3.11g、36.2ミリモル)および酢酸(2.18g、36.3ミリモル)ならびに4Åモレキュラーシーブを加えた。30分後、水素化ホウ素ナトリウム(1.37g、36.0ミリモル)を20分かけて分割添加し、混合物を3時間攪拌した。水(15mL)を加え、1M NaOHを用いてpHを14に上げた。混合物をEtOAc(3×50ml)で抽出し、合わせた有機層を乾燥(Na₂SO₄)させ、混合物をろ過し、ろ液を真空中で濃縮した。得られた油状物をクロマトグラフィー(シリカ、ヘプタン中の50%EtOAc、続いて100%EtOAc、次いでEtOAc中の5%MeOHで溶出する)にかけて、表題化合物を黄色油状物として得た(410mg、8%); ¹H NMR (250MHz, CDCl₃) δ 6.56 (s, 2H)、3.17 (t, 2H)、1.58 (m, 1H)、1.40 (q, 2H)、0.82 (d, 6H); MS m/e 154 (MH)⁺。

30

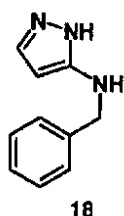
【 0 5 7 5 】

ベンジル-(2H-ピラゾール-3-イル)-アミン18の調製

40

【 0 5 7 6 】

【 化 5 5 】



【 0 5 7 7 】

50

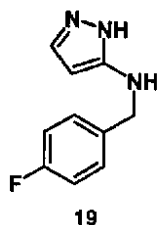
イソバレルアルデヒドの代わりにベンズアルデヒドを用いた以外は、ピラゾールアミン15にて記載した手順に従い、ピラゾールアミン18を調製した。反応混合物からモレキュラーシーブおよび酢酸を除去した;86%;MS m/e 174 (MH)⁺。

【0578】

(4-フルオロ-ベンジル)-(2H-ピラゾール-3-イル)-アミン19の調製

【0579】

【化56】



10

【0580】

イソバレルアルデヒドの代わりに4-フルオロベンズアルデヒドを用いた以外は、ピラゾールアミン15にて記載した手順に従い、ピラゾールアミン19を調製した。反応混合物からモレキュラーシーブおよび酢酸を除去した;46%;MS m/e 192 (MH)⁺。

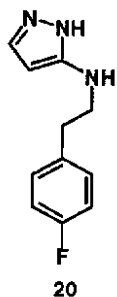
【0581】

[2-(4-フルオロ-フェニル)-エチル]-(2H-ピラゾール-3-イル)-アミン20の調製

20

【0582】

【化57】



30

【0583】

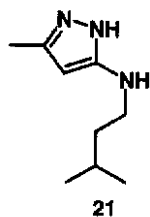
イソバレルアルデヒドの代わりに4-フルオロフェネチルアルデヒドを用いた以外は、ピラゾールアミン15にて記載した手順に従い、ピラゾールアミン20を調製した。反応混合物からモレキュラーシーブおよび酢酸を除去した;73%;MS m/e 206 (MH)⁺。

【0584】

(3-メチル-ブチル)-(5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン21の調製

【0585】

【化58】



40

【0586】

3-アミノピラゾールの代わりに5-アミノ-3-メチルピラゾールを用いた以外は、15にて記載した手順に従い、ピラゾールアミン21を調製した。反応混合物からモレキュラーシーブおよび酢酸を除去した;26%;MS m/e 168 (MH)⁺。

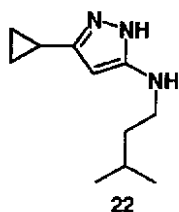
50

【0587】

(5-シクロプロピル-2H-ピラゾール-3-イル)-(3-メチル-ブチル)-アミン22の調製

【0588】

【化59】



10

【0589】

3-アミノピラゾールの代わりに5-アミノ-3-シクロプロピル-ピラゾールを用いた以外は、ピラゾールアミン15にて記載した手順に従い、ピラゾールアミン22を調製した。反応混合物からモレキュラーシーブおよび酢酸を除去した; 25%MS m/e 194 (MH)⁺。

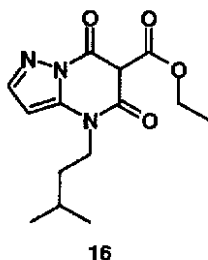
【0590】

4-(3-メチル-ブチル)-5,7-ジオキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ-ピラズロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボン酸エチルエステル16の調製

【0591】

【化60】

20



【0592】

アセトニトリル(3mL)中のアミン15(140mg、0.915ミリモル)の溶液を、攪拌子を含むマイクロ波管中に仕込んだ。Et₃N(0.300ml)およびトリエチルメタントリカルボキシレート(270mg、1.16ミリモル)を加え、管を密封し、溶液をCEM Discoverマイクロ波(130℃、30分、150W)中で照射した。溶液を真空中で濃縮し、オレンジ色油状物をクロマトグラフィー(シリカ、無溶媒のDCM、続いてDCM中の4%MeOHを用いて溶出する)にかけて、表題化合物をオレンジ色油状物として得た(163mg、61%); MS (-ive ion) m/e 292 (M-1)⁻。

30

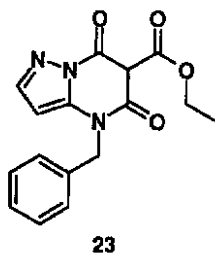
【0593】

4-ベンジル-5,7-ジオキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ-ピラズロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボン酸エチルエステル23の調製

【0594】

【化61】

40



【0595】

環化基質としてアミン18を使用した以外は、16にて記載した手順に従い、表題化合物を

50

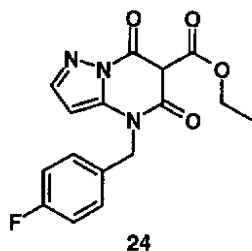
調製した;79%;MS m/e 314 (MH)⁺。

【0596】

4-(4-フルオロ-ベンジル)-5,7-ジオキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ-ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボン酸エチルエステル24の調製

【0597】

【化62】



10

【0598】

環化基質としてアミン19を使用した以外は、16にて記載した手順に従い、表題化合物を調製した;63%;MS m/e 332 (MH)⁺。

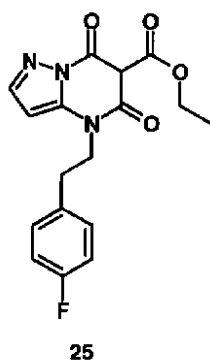
【0599】

4-[2-(4-フルオロ-フェニル)-エチル]-5,7-ジオキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ-ピラゾロ[1,5-a]ピリミジンカルボン酸エチルエステル25の調製

20

【0600】

【化63】



30

【0601】

環化基質としてアミン20を使用した以外は、16にて記載した手順に従い、表題化合物を調製した;17%;MS m/e 346 (MH)⁺。

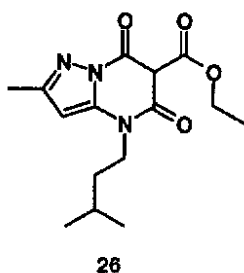
【0602】

2-メチル-4-(3-メチル-ブチル)-5,7-ジオキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ-ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボン酸エチルエステル26の調製

40

【0603】

【化64】



【0604】

50

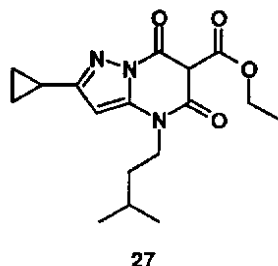
環化基質としてアミン21を使用した以外は、16にて記載した手順に従い、表題化合物を調製した;50%;MS m/e 308 (MH)⁺。

【0605】

2-シクロプロピル-4-(3-メチル-ブチル)-5,7-ジオキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ-ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボン酸エチルエステル27の調製

【0606】

【化65】



10

【0607】

環化基質としてアミン22を使用した以外は、16にて記載した手順に従い、表題化合物を調製した;90%;MS m/e 334 (MH)⁺。

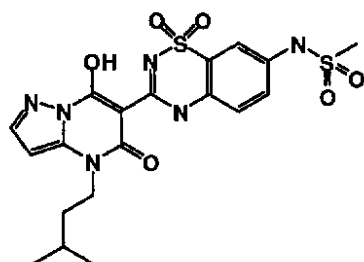
【0608】

N-{3-[7-ヒドロキシ-4-(3-メチル-ブチル)-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-イル]-1,1-ジオキソ-1,4-ジヒドロ-1λ⁶-ベンゾ[1,2,4]チアジアジン-7-イル}-メタンスルホンアミド229の調製

20

【0609】

【化66】



30

【0610】

エステル16(84mg、0.287ミリモル)と2-アミノ-5-メタンスルホニルアミノベンゼンスルホンアミド(84mg、0.316ミリモル)との混合物に、ポリリン酸トリメチルシリルエステル(PPSE、2.0mL)を加え、茶褐色懸濁液を140℃で2時間加熱した。混合物を40℃に冷却し、水(10mL)を加え、ろ過できる混合物が生成するまで茶褐色物を攪拌した。混合物をろ過し、茶褐色固体をMeOH中の80%DMSOに溶解し、ろ過した。ろ液を逆相クロマトグラフィー(高pH方法)に供して、229を灰白色固体として得た;(4.1mg、3%);¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 9.92 (s, 1H)、7.67 (s, 1H)、7.48 (s, 1H)、7.44 (d, 1H)、7.33 (d, 1H)、5.92 (s, 1H)、3.89 (t, 2H)、3.00 (s, 3H)、1.65 (m, 1H)、1.48 (m, 2H)、0.94 (d, 6H); MS (-ive イオン) m/e 493 (M-1)⁻。

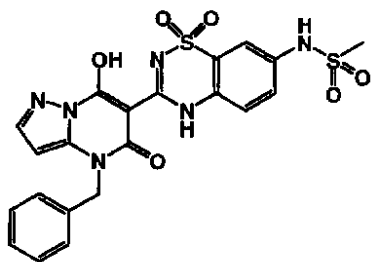
40

【0611】

N-[3-(4-ベンジル-7-ヒドロキシ-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-イル)-1,1-ジオキソ-1,4-ジヒドロ-1λ⁶-ベンゾ[1,2,4]チアジアジン-7-イル]-メタンスルホンアミド230の調製

【0612】

【化 6 7】



【0 6 1 3】

10

エステル23を使用し、最終のHPLC精製を低pH方法により行った以外は、化合物229にて記載した手順に従い、化合物230を調製した;5%; ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7.74 (s, 1H)、7.68 (s, 1H)、7.54 (d, 1H)、7.45 (d, 1H)、7.30~7.19 (m, 5H)、6.01 (s, 1H)、5.21 (s, 2H)、2.98 (s, 3H); MS (-ive イオン) m/e 513 (M-1) $^-$ 。

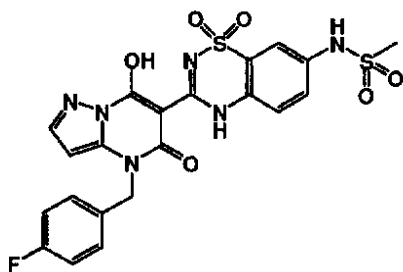
【0 6 1 4】

N-{3-[4-(4-フルオロ-ベンジル)-7-ヒドロキシ-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-イル]-1,1-ジオキソ-1,4-ジヒドロ-1λ⁶-ベンゾ[1,2,4]チアジアジン-7-イル}-メタンスルホンアミド231の調製

【0 6 1 5】

【化 6 8】

20



【0 6 1 6】

30

エステル24を使用し、最終のHPLC精製を低pH方法により行った以外は、化合物229にて記載した手順に従い、化合物231を調製した;1%; ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) 7.58 (m, 2H)、7.39 (d, 1H)、7.28 (m, 1H)、7.20 (d, 1H)、7.09 (s, 1H)、6.93 (m, 2H)、6.74 (m, 1H)、6.60 (d, 1H)、5.09 (s, 2H)、2.90 (s, 3H); MS m/e 533 (MH) $^+$ 。

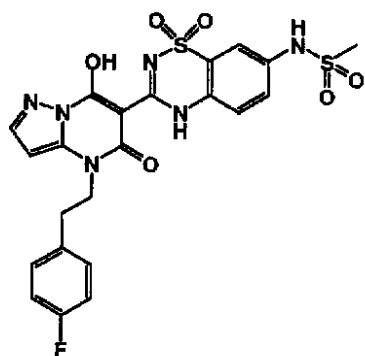
【0 6 1 7】

N-(3-{4-[2-(4-フルオロ-フェニル)-エチル]-7-ヒドロキシ-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-イル}-1,1-ジオキソ-1,4-ジヒドロ-1λ⁶-ベンゾ[1,2,4]チアジアジン-7-イル)-メタンスルホンアミド232の調製

【0 6 1 8】

【化 6 9】

40



50

【0619】

エステル25を使用し、最終のHPLC精製を低pH方法により行った以外は、化合物229にて記載した手順に従い、化合物232を調製した；1%； ^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6)；13.95 (s, 1H)、9.94 (s, 1H)、7.69 (s, 1H)、7.50 (s, 1H)、7.45 (d, 1H)、7.38~7.34 (m, 3H)、7.10 (dd, 2H)、6.00 (s, 1H)、4.08 (t, 2H)、3.02 (s, 3H)、2.93 (t, 2H)；MS m/e 547 (MH) $^+$ 。

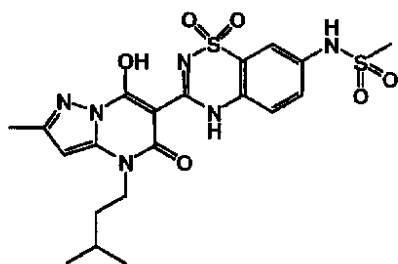
【0620】

N-{3-[7-ヒドロキシ-2-メチル-4-(3-メチル-ブチル)-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-イル]-1,1-ジオキソ-1,4-ジヒドロ-1 λ *6*-ベンゾ[1,2,4]チアジアジン-7-イル}-メタンスルホンアミド233の調製

10

【0621】

【化70】



20

【0622】

エステル26を使用した以外は、化合物229にて記載した手順に従い、化合物233を調製した；(4%)； ^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) 7.48 (s, 1H)、7.41(d, 2H)、7.29 (d, 2H)、5.72 (s, 1H)、3.84 (t, 2H)、3.00 (s, 3H)、2.22 (s, 3H)、1.67~1.62 (m, 1H)、1.52~1.47 (m, 2H)、0.94 (d, 6H)；MS (-ive イオン) m/e 507 (M-1) $^-$ 。

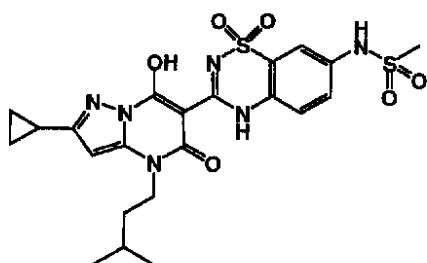
【0623】

N-{3-[2-シクロプロピル-7-ヒドロキシ-4-(3-メチル-ブチル)-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-イル]-1,1-ジオキソ-1,4-ジヒドロ-1 λ *6*-ベンゾ[1,2,4]チアジアジン-7-イル}-メタンスルホンアミド234の調製

【0624】

30

【化71】



【0625】

40

エステル27を使用した以外は、チアジアジン229にて記載した手順に従い、化合物234を調製した；(1%)；NMRには不十分な物質；MS (-ive ion) m/e 533 (M-1) $^-$ 。

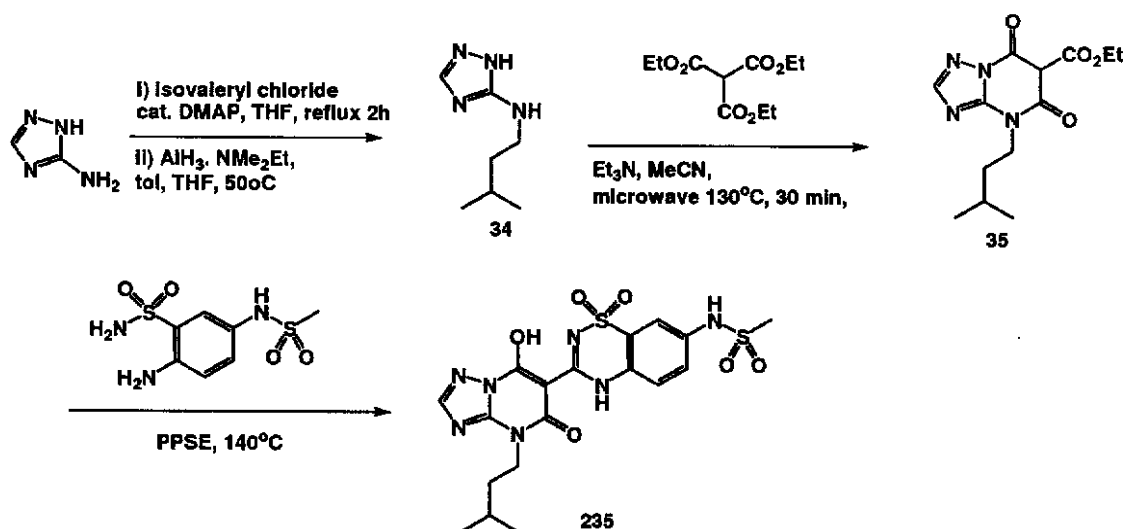
【実施例15】

【0626】

本項に記載したポリマーゼ阻害剤の調製のための一般合成スキームを以下のスキーム15に示し、例として、化合物235の合成について以下に説明する。

【0627】

【化 7 2】

Scheme 15

10

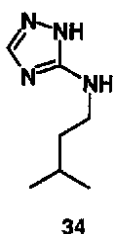
【 0 6 2 8 】

(3-メチル-ブチル)-(2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-アミン34の調製

【 0 6 2 9 】

20

【化 7 3】



【 0 6 3 0 】

DMAPの結晶を含む3-アミノトリアゾール(5.00g、59.5ミリモル)とイソバレリルクロリド(7.14g、59.5ミリモル)との混合物を、THF(250ml)中で2時間還流させた。混合物を冷却し、ろ過した。固体をさらにTHF(2×25ml)で洗浄して、アミド33を白色固体として得た(7.68g、78%);MS m/e 169 (MH)⁺

30

【 0 6 3 1 】

THF(30ml)中のアミド33(1.50g、8.93ミリモル)の懸濁液に、4°Cでトルエン中のアランジメチルエチルアミン錯体の溶液(0.5M、53ml、26.5ミリモル)を20分かけて加えた。次いで反応混合物を45°Cで2日間攪拌した。水中で冷却した後、THF中10%水、飽和ロッシェル塩および水を順次加えることにより混合物をクエンチした。混合物をEtOAc(3×100ml)で抽出し、合わせた有機層を乾燥(Na₂SO₄)させ、混合物をろ過した。ろ液を真空中で濃縮し、クロマトグラフィー(シリカ、溶離液、ヘプタン中の50%EtOAc、無溶媒のEtOAc、次いでEtOAc中の10%MeOH)にかけて、表題化合物を黄色油状物として得た;240mg(17%);MS m/e 155 (MH)⁺

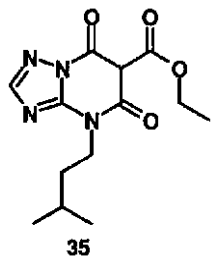
40

【 0 6 3 2 】

4-(3-メチル-ブチル)-5,7-ジオキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボン酸エチルエステル35の調製

【 0 6 3 3 】

【化 7 4】



【 0 6 3 4】

10

アミン34を使用した以外は、スキーム14の化合物16にて記載した手順に従い、表題化合物を調製した;25%; ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7.89 (s, 1H)、4.24 (q, 2H)、3.98 (q, 2H)、1.62~1.40 (m, 3H)、1.23 (t, 3H)、0.84 (d, 6H)。

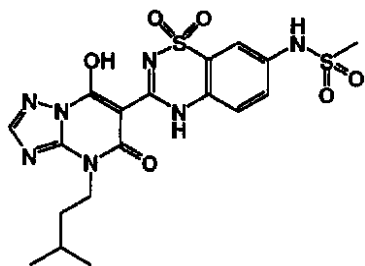
【 0 6 3 5】

N-{3-[7-ヒドロキシ-4-(3-メチル-ブチル)-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-イル]-1,1-ジオキソ-1,4-ジヒドロ-1 λ *6*-ベンゾ[1,2,4]チアジジン-7-イル}-メタンスルホンアミド235の調製

【 0 6 3 6】

【化 7 5】

20



【 0 6 3 7】

エステル35を使用し、最終のHPLC精製を低pH方法を用いて行った以外は、化合物229にて記載した手順に従い、化合物235を調製して、表題化合物を灰白色固体として得た;3%; ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7.98 (s, 1H)、7.69 (s, 1H)、7.53 (d, 1H)、7.34 (d, 1H)、4.19 (t, 2H)、1.74~1.64 (m, 3H)、1.02 (d, 6H); MS m/e 496 (MH) $^+$ 。

30

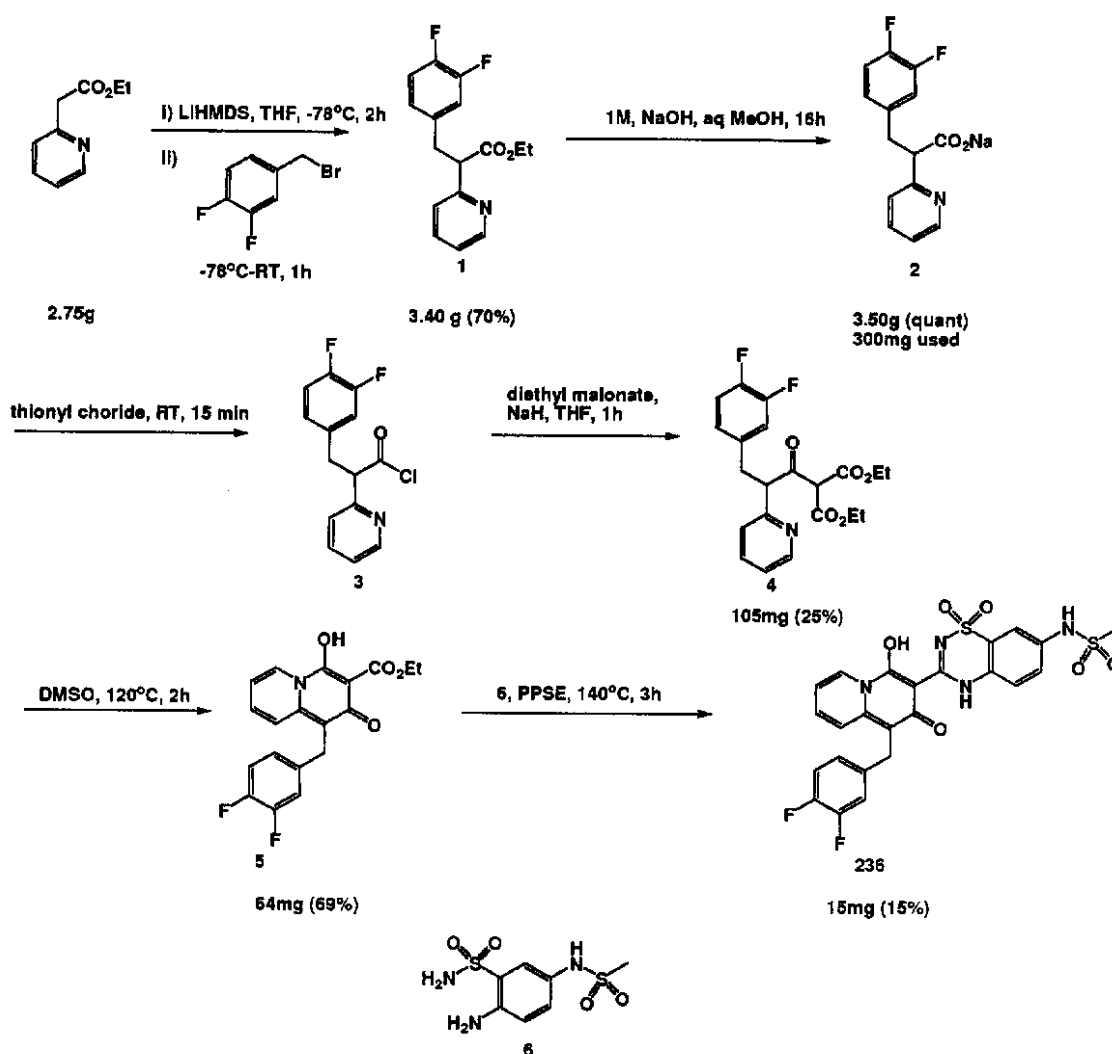
【実施例 1 6】

【 0 6 3 8】

本項に記載したポリメラーゼ阻害剤の調製のための一般合成スキームを以下のスキーム16に示し、例として、化合物236の合成について以下に説明する:

【 0 6 3 9】

【化 7 6】

Scheme 16

10

20

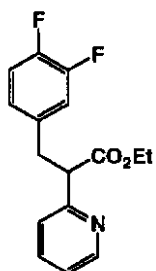
30

【0 6 4 0】

3-(3,4-ジフルオロ-フェニル)-2-ピリジン-2-イル-プロパン酸エチルエステル1の調製

【0 6 4 1】

【化 7 7】



40

【0 6 4 2】

THF(70mL)中の2-ピリジル酢酸、エチルエステル(2.75g、16.7ミリモル)の攪拌溶液に、窒素下-78°Cで注射器により15分かけて、リチウムビス(トリメチルシリル)アミドの溶液(THF中1M、16.7mL、16.7ミリモル)を滴下し、溶液をこの温度で2時間攪拌すると直ぐに、白色沈殿物が生成した。無溶媒の3,4-ジフルオロベンジルブロミドを注射器により加え、混合物を攪拌しながら室温に終夜加温した。室温で1時間後、水(30mL)を加え、混合物をEtOAc(3×30ml)で抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥(Na₂SO₄)させ、混合物をろ過し、

50

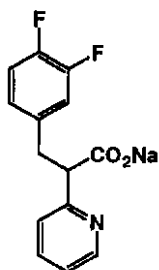
ろ液を蒸発乾固してオレンジ色油状物を得、これをクロマトグラフィー(シリカ、溶離液ヘプタン中の20%EtOAc)にかけて、化合物236を黄色油状物として得た(3.40g、70%);MS m/e 292 (MH)⁺。

【0643】

3-(3,4-ジフルオロ-フェニル)-2-ピリジン-2-イル-プロパン酸、ナトリウム塩2の調製

【0644】

【化78】



10

【0645】

MeOH(25mL)中のエステル1(3.40g、11.7ミリモル)の攪拌溶液に、室温で水酸化ナトリウム水溶液(1M、11.7mL、11.7ミリモル)を加え、濁った混合物を5時間かまたは加水分解が完了するまで(LCMSにより判定した)攪拌した。溶媒を真空中で蒸発させ、残った溶媒をDCMとの共沸を3回行うことにより除去して、表題化合物を白色固体として得た;(3.50g、定量的);MS m/e 264 (MH)⁺。

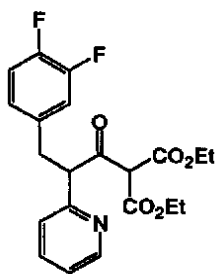
20

【0646】

2-[3-(3,4-ジフルオロ-フェニル)-2-ピリジン-2-イル-プロピオニル]-マロン酸ジエチルエステル4の調製

【0647】

【化79】



30

【0648】

塩化チオニル(2mL)を固体のナトリウム塩2(300mg、1.05ミリモル)に加え、赤色溶液が生成するまで混合物を15分間攪拌した。塩化チオニルを蒸発させ、残留物を無水THFで3回共沸させて、酸塩化物3を得た。

【0649】

無水THF中のマロン酸ジエチル(336mg、2.10ミリモル)の溶液に、4℃で水素化ナトリウム(鉱油中60重量%、84mg、2.10ミリモル)を分割添加し、水素の発生が停止するまで混合物を攪拌した。この溶液に、無水THF中の3の溶液を滴下し、赤色溶液を1時間攪拌した。クエン酸の溶液(10mL、10重量/容積%)を加え、混合物をEtOAc(3×15mL)で抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥(Na₂SO₄)させ、混合物をろ過し、ろ液を蒸発乾固して赤色油状物を得、これをクロマトグラフィー(シリカ、溶離液ヘプタン中の25%EtOAc)にかけて、表題化合物を赤色油状物として得た;105mg、25%;MS m/e 406 (MH)⁺。

40

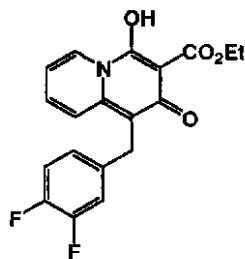
【0650】

1-(3,4-ジフルオロ-ベンジル)-4-ヒドロキシ-2-オキソ-2H-キノリジン-3-カルボン酸エチルエステル5の調製

【0651】

50

【化 8 0】



【 0 6 5 2】

10

DMSO(2mL)中のジエステル4(105mg、0.258ミリモル)の攪拌溶液を120℃で2時間加熱した。溶液を冷却し、水(5mL)を加え、混合物をEtOAc(3×15mL)で抽出した。合わせた有機抽出物を水(4×5mL)で洗浄し、乾燥(Na₂SO₄)させ、混合物をろ過し、ろ液を蒸発乾固して、オレンジ色固体を得、これをクロマトグラフィー(シリカ、溶離液ヘプタン中の25%EtOAcからヘプタン中の50%EtOAcに上げる)にかけて、表題化合物を黄色固体として得た;64mg、69%;MS m/e 406 (MH)⁺。

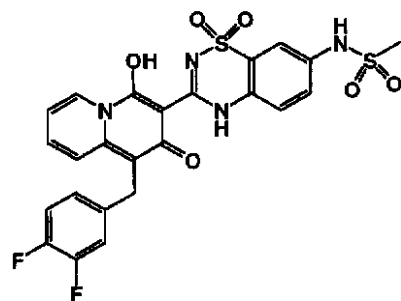
【 0 6 5 3】

N-{3-[1-(3,4-ジフルオロ-ベンジル)-4-ヒドロキシ-2-オキソ-2H-キノリジン-3-イル]-1,1-ジオキソ-1,4-ジヒドロ-1λ⁶-ベンゾ[1,2,4]チアジアジン-7-イル}-メタンスルホンアミド236の調製

20

【 0 6 5 4】

【化 8 1】



30

【 0 6 5 5】

PPSE(1~2mL)中のエステル5(64mg、0.178ミリモル)の混合物に、アミノスルホンアミド6(Dragovichら、Synth.Comm.(2008年)38巻、1909~16頁、47mg、0.178ミリモル)を加えた。混合物を140℃で3時間攪拌しながら加熱すると、その間茶褐色溶液が生成した。溶液を室温に冷却し、水(8mL)を加え、混合物をスパチュラで攪拌してPPSEを完全に溶解させた。混合物をろ過し、得られた茶褐色固体をさらに水(2×5mL)で洗浄し、空気乾燥させた。固体(約70mg)をDMSO中の20%MeOHに溶解し、分取HPLC(高pH方法)により精製して、化合物236を黄色固体として得た;15mg、15%;¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 10.28 (s, 1H)、9.13 (d, 1H)、7.91 (d, 1H)、7.82~7.75 (m, 1H)、7.73 (d, 1H)、7.65 (s, 1H)、7.61 (d, 1H)、7.38~7.28 (m, 3H)、7.13~7.08 (m, 1H)、4.22 (s, 2H)、3.10 (s, 3H); MS (-ive イオン) m/e 559 (M-1)⁻。

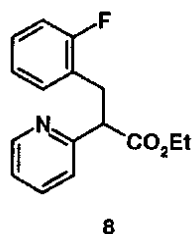
40

【 0 6 5 6】

3-(2-フルオロ-フェニル)-2-ピリジン-2-イル-プロパン酸エチルエステル8の調製

【 0 6 5 7】

【化 8 2】



【 0 6 5 8】

10

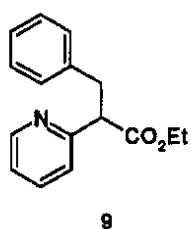
1と同様の方法で化合物8を調製した;80%;MS m/e 274 (MH)⁺。

【 0 6 5 9】

3-フェニル-2-ピリジン-2-イル-プロパン酸エチルエステル9の調製

【 0 6 6 0】

【化 8 3】



20

【 0 6 6 1】

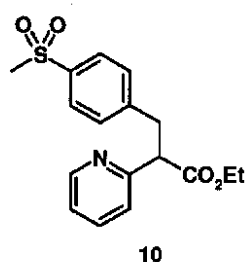
1と同様の方法で化合物9を調製した;70%;MS m/e 256 (MH)⁺。

【 0 6 6 2】

3-(4-メタンスルホニル-フェニル)-2-ピリジン-2-イル-プロパン酸エチルエステル10の調製

【 0 6 6 3】

【化 8 4】



30

【 0 6 6 4】

1と同様の方法で化合物10を調製した;49%;MS m/e 334 (MH)⁺。

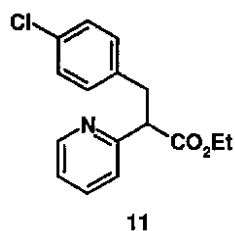
【 0 6 6 5】

40

3-(4-クロロ-フェニル)-2-ピリジン-2-イル-プロパン酸エチルエステル11の調製

【 0 6 6 6】

【化 8 5】



50

【0667】

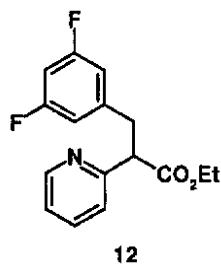
1と同様の方法で化合物11を調製した;92%;MS m/e 290、292 (MH)⁺。

【0668】

3-(3,5-ジフルオロ-フェニル)-2-ピリジン-2-イル-プロパン酸エチルエステル12の調製

【0669】

【化86】



10

【0670】

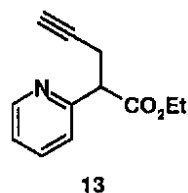
1と同様の方法で化合物12を調製した;92%;MS m/e 292 (MH)⁺。

【0671】

2-ピリジン-2-イル-ペント-4-イン酸エチルエステル13の調製

【0672】

【化87】



20

【0673】

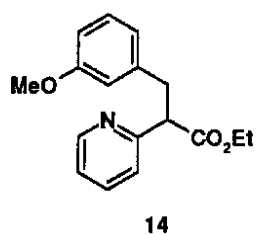
1と同様の方法で化合物13を調製した;66%;MS m/e 204 (MH)⁺。

【0674】

3-(3-メトキシ-フェニル)-2-ピリジン-2-イル-プロピオン酸エチルエステル14の調製

【0675】

【化88】



40

【0676】

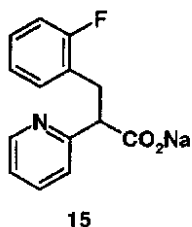
1と同様の方法で化合物14を調製した;77%;MS m/e 286 (MH)⁺。

【0677】

3-(2-フルオロ-フェニル)-2-ピリジン-2-イル-プロパン酸、ナトリウム塩15の調製

【0678】

【化 8 9】



【 0 6 7 9】

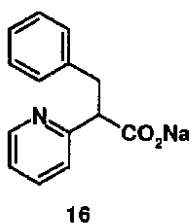
2と同様の方法で化合物15を調製した;97%;¹H NMR (500MHz, MeOD) δ 8.38 (d, 1H)、7.73~7.66 (m, 1H)、7.48~7.44 (m, 1H)、7.20~7.09 (m, 3H)、6.98~6.90 (m, 2H)、4.05~3.99 (m, 1H)、3.48~3.42 (m, 1H)、3.28~3.20 (m, 1H); MS m/e 246 (MH)⁺。

【 0 6 8 0】

3-フェニル-2-ピリジン-2-イル-プロパン酸、ナトリウム塩16の調製

【 0 6 8 1】

【化 9 0】



【 0 6 8 2】

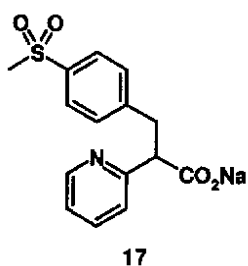
2と同様の方法で化合物16を調製した;100%;MS m/e 228 (MH)⁺。

【 0 6 8 3】

3-(4-メタンスルホニル-フェニル)-2-ピリジン-2-イル-プロパン酸、ナトリウム塩17の調製

【 0 6 8 4】

【化 9 1】



【 0 6 8 5】

2と同様の方法で化合物17を調製した;100%;MS m/e 306 (MH)⁺。

【 0 6 8 6】

3-(4-クロロ-フェニル)-2-ピリジン-2-イル-プロパン酸、ナトリウム塩18の調製

【 0 6 8 7】

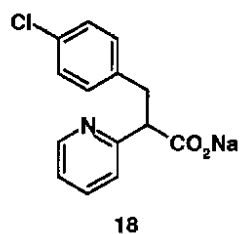
10

20

30

40

【化 9 2】



【0 6 8 8】

2と同様の方法で化合物18を調製した;100%;MS m/e 262、264 (MH)⁺。

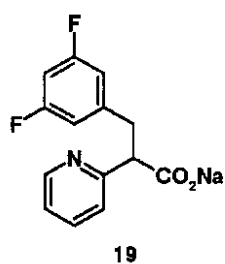
10

【0 6 8 9】

3-(3,5-ジフルオロ-フェニル)-2-ピリジン-2-イル-プロパン酸、ナトリウム塩19の調製

【0 6 9 0】

【化 9 3】



20

【0 6 9 1】

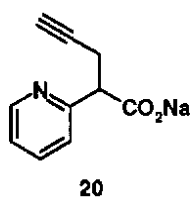
2と同様の方法で化合物19を調製した;100%;MS m/e 264; (MH)⁺。

【0 6 9 2】

2-ピリジン-2-イル-ペント-4-イン酸、ナトリウム塩20の調製

【0 6 9 3】

【化 9 4】



30

【0 6 9 4】

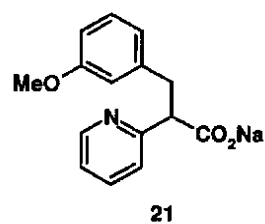
2と同様の方法で化合物20を調製した;100%;MS m/e 176 (MH)⁺。

【0 6 9 5】

3-(3-メトキシ-フェニル)-2-ピリジン-2-イル-プロピオン酸、ナトリウム塩21の調製

【0 6 9 6】

【化 9 5】



40

【0 6 9 7】

2と同様の方法で化合物21を調製した;100%;MS m/e 258 (MH)⁺。

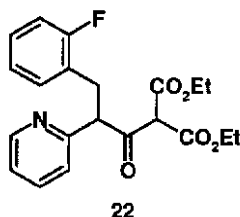
【0 6 9 8】

50

2-[3-(2-フルオロ-フェニル)-2-ピリジン-2-イル-プロピオニル]-マロン酸ジエチルエステル22の調製

【0699】

【化96】



10

【0700】

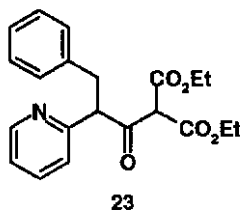
4と同様の方法で化合物22を調製した;57%;MS m/e 388 (MH)⁺。

【0701】

2-(3-フェニル-2-ピリジン-2-イル-プロピオニル)-マロン酸ジエチルエステル23の調製

【0702】

【化97】



20

【0703】

4と同様の方法で化合物23を調製し、粗製物を次のステップに使用した;MS m/e 370 (MH)⁺。

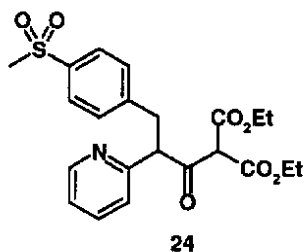
【0704】

2-[3-(4-メタンスルホニル-フェニル)-2-ピリジン-2-イル-プロピオニル]-マロン酸ジエチルエステル24の調製

30

【0705】

【化98】



40

【0706】

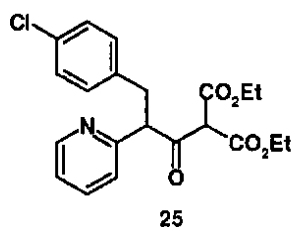
4と同様の方法で化合物24を調製し、粗製物を次のステップに使用した;MS m/e 448 (MH)⁺。

【0707】

2-[3-(4-クロロ-フェニル)-2-ピリジン-2-イル-プロピオニル]-マロン酸ジエチルエステル25の調製

【0708】

【化 9 9】 —



【 0 7 0 9 】

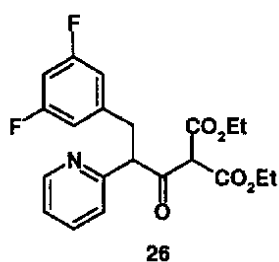
4と同様の方法で化合物25を調製し、粗製物を次のステップに使用した;MS m/e 404、406 (MH)⁺。 10

【 0 7 1 0 】

2-[3-(3,5-ジフルオロ-フェニル)-2-ピリジン-2-イル-プロピオニル]-マロン酸ジエチルエステル26の調製

【 0 7 1 1 】

【化 1 0 0】



20

【 0 7 1 2 】

4と同様の方法で化合物26を調製し、粗製物を次のステップに使用した;MS m/e 406 (MH)⁺。

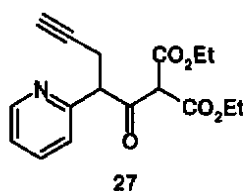
【 0 7 1 3 】

2-(2-ピリジン-2-イル-ペント-4-イノイル)-マロン酸ジエチルエステル27の調製

【 0 7 1 4 】

30

【化 1 0 1】



【 0 7 1 5 】

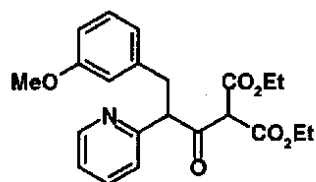
4と同様の方法で化合物27を調製し、粗製物を次のステップに使用した;MS m/e 318 (MH)⁺。 40

【 0 7 1 6 】

2-[3-(3-メトキシ-フェニル)-2-ピリジン-2-イル-プロピオニル]-マロン酸ジエチルエステル28の調製

【 0 7 1 7 】

【化 1 0 2】

**28**

【 0 7 1 8】

10

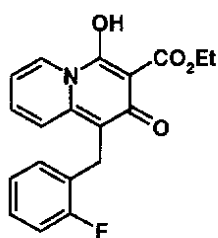
4と同様の方法で化合物28を調製し、粗製物を次のステップに使用した;MS m/e 400 (MH)⁺。

【 0 7 1 9】

1-(2-フルオロ-ベンジル)-4-ヒドロキシ-2-オキソ-2H-キノリジン-3-カルボン酸エチルエステル29の調製

【 0 7 2 0】

【化 1 0 3】

**29**

20

【 0 7 2 1】

5と同様の方法で化合物29を調製した;22%;¹H NMR (250MHz, CDCl₃) δ 9.09 (d, 1H)、7.45~7.31 (m, 2H)、7.14~7.05 (m, 1H)、7.05~6.96 (m, 3H)、6.88~6.76 (m, 1H)、4.45 (q, 2H)、4.10 (s, 2H)、1.42 (t, 3H); MS m/e 342 (MH)⁺。

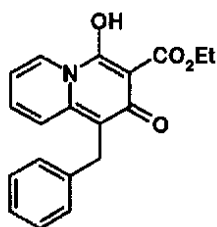
【 0 7 2 2】

30

1-ベンジル-4-ヒドロキシ-2-オキソ-2H-キノリジン-3-カルボン酸エチルエステル30の調製

【 0 7 2 3】

【化 1 0 4】

**30**

40

【 0 7 2 4】

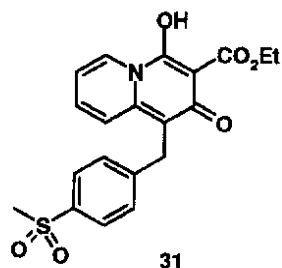
5と同様の方法で化合物30を調製した;16から4%;MS m/e 324 (MH)⁺。

【 0 7 2 5】

4-ヒドロキシ-1-(4-メタンスルホニル-ベンジル)-2-オキソ-2H-キノリジン-3-カルボン酸エチルエステル31の調製

【 0 7 2 6】

【化 1 0 5】



【 0 7 2 7】

10

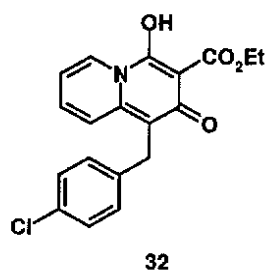
5と同様の方法で化合物31を調製した;13%;MS m/e(-ive ion)400 (M-1)⁻。

【 0 7 2 8】

1-(4-クロロ-ベンジル)-4-ヒドロキシ-2-オキソ-2H-キノリジン-3-カルボン酸エチルエステル32の調製

【 0 7 2 9】

【化 1 0 6】



20

【 0 7 3 0】

5と同様の方法で化合物32を調製した;22%;MS m/e 358、360 (MH)⁺。

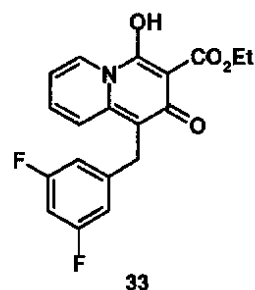
【 0 7 3 1】

1-(3,5-ジフルオロ-ベンジル)-4-ヒドロキシ-2-オキソ-2H-キノリジン-3-カルボン酸エチルエステル33の調製

【 0 7 3 2】

30

【化 1 0 7】



40

【 0 7 3 3】

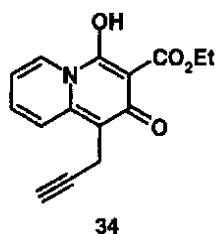
5と同様の方法で化合物33を調製した;23%;MS m/e 360 (MH)⁺。

【 0 7 3 4】

4-ヒドロキシ-2-オキソ-1-プロプ-2-イニル-2H-キノリジン-3-カルボン酸エチルエステル34の調製

【 0 7 3 5】

【化 1 0 8】



【 0 7 3 6】

5と同様の方法で化合物34を調製した;20から17%;MS m/e 272 (MH)⁺。

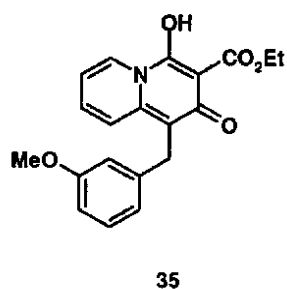
10

【 0 7 3 7】

4-ヒドロキシ-1-(3-メトキシ-ベンジル)-2-オキソ-2H-キノリジン-3-カルボン酸エチルエステル35の調製

【 0 7 3 8】

【化 1 0 9】



20

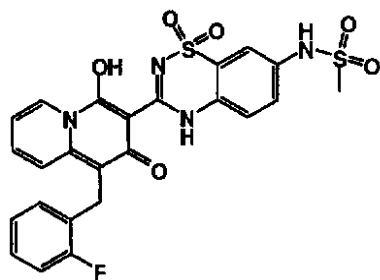
【 0 7 3 9】

N-{3-[1-(2-フルオロ-ベンジル)-4-ヒドロキシ-2-オキソ-2H-キノリジン-3-イル]-1,1-ジオキソ-1,4-ジヒドロ-1λ '6'-ベンゾ[1,2,4]チアジアジン-7-イル}-メタンスルホンアミド237の調製

【 0 7 4 0】

【化 1 1 0】

30



【 0 7 4 1】

236と同様の方法で化合物237を調製した;12%;¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 10.32~10.20 (m, 1H)、9.20~9.05 (m, 1H)、7.90~7.55 (m, 4H)、7.36~7.15 (m, 3H)、7.05~6.97 (m, 2H)、4.20 (s, 2H)、3.08 (s, 3H); MS m/e 543 (MH)⁺。

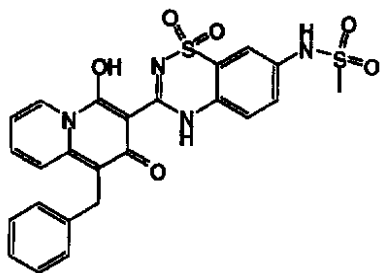
40

【 0 7 4 2】

N-[3-(1-ベンジル-4-ヒドロキシ-2-オキソ-2H-キノリジン-3-イル)-1,1-ジオキソ-1,4-ジヒドロ-1λ '6'-ベンゾ[1,2,4]チアジアジン-7-イル]-メタンスルホンアミド238の調製

【 0 7 4 3】

【化 1 1 1】



【 0 7 4 4 】

10

236と同様の方法で化合物238を調製した;11%;¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 10.28 (s, 1H)、9.12 (d, 1H)、7.91 (d, 1H)、7.82 (dd, 1H)、7.73 (d, 1H)、7.65 (s, 1H)、7.60 (d, 1H)、7.32 (dd, 1H)、7.26 (m, 4H)、7.17 (m, 1H)、4.23 (s, 2H)、3.10 (s, 3H); MS (-ive イオン) m/e 523 (M-1)⁻。

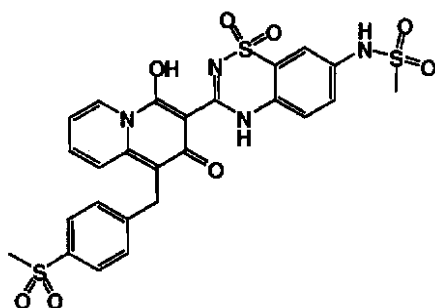
【 0 7 4 5 】

N-{3-[4-ヒドロキシ-1-(4-メタンスルホニル-ベンジル)-2-オキソ-2H-キノリジン-3-イル]-1,1-ジオキソ-1,4-ジヒドロ-1λ'6'-ベンゾ[1,2,4]チアジアジン-7-イル}-メタンスルホンアミド239の調製

【 0 7 4 6 】

【化 1 1 2】

20



【 0 7 4 7 】

30

236と同様の方法で化合物239を調製した;4%;¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 10.29 (s, 1H)、9.15 (d, 1H)、7.93 (d, 1H)、7.81~7.70 (m, 4H)、7.64 (s, 1H)、7.60 (d, 1H)、7.53 (d, 2H)、7.33 (d, 1H)、4.35 (s, 2H)、3.16 (s, 3H)、3.10 (s, 3H); MS (-ive イオン) m/e 601 (M-1)⁻。

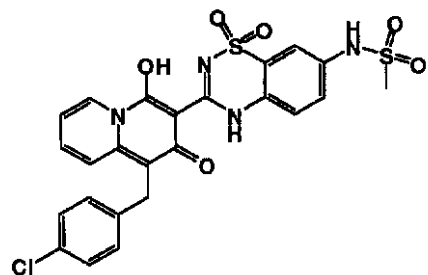
【 0 7 4 8 】

N-{3-[1-(4-クロロ-ベンジル)-4-ヒドロキシ-2-オキソ-2H-キノリジン-3-イル]-1,1-ジオキソ-1,4-ジヒドロ-1λ'6'-ベンゾ[1,2,4]チアジアジン-7-イル}-メタンスルホンアミド240の調製

【 0 7 4 9 】

【化 1 1 3】

40



【 0 7 5 0 】

50

236と同様の方法で化合物240を調製した;26%;¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 10.29 (s, 1H)、9.10 (d, 1H)、7.89 (d, 1H)、7.80 (dd, 1H)、7.72 (d, 1H)、7.64 (s, 1H)、7.60 (d, 1H)、7.32~7.29 (m, 5H)、4.20 (s, 2H)、3.10 (s, 3H); MS (-ive イオン) m/e 557, 559 (M-1)⁻。

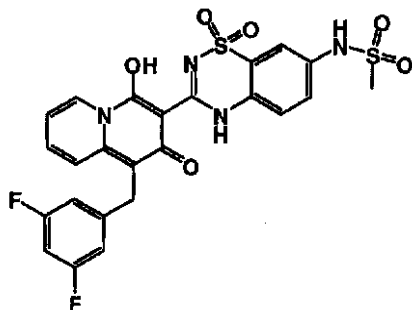
【0751】

N-[3-[1-(3,5-ジフルオロ-ベンジル)-4-ヒドロキシ-2-オキソ-2H-キノリジン-3-イル]-1,1-ジオキソ-1,4-ジヒドロ-1λ⁶-ベンゾ[1,2,4]チアジアジン-7-イル}-メタンスルホンアミド241の調製

【0752】

【化114】

10



【0753】

20

236と同様の方法で化合物241を調製した;16%;¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 10.29 (s, 1H)、9.12 (bs, 1H)、7.89~7.85 (m, 2H)、7.70 (bs, 1H)、7.64~7.55 (m, 2H)、7.33 (bs, 1H)、7.03~6.85 (m, 3H)、4.25 (s, 2)、3.09 (s, 3H); MS (-ive イオン) m/e 559 (M-1)⁻。

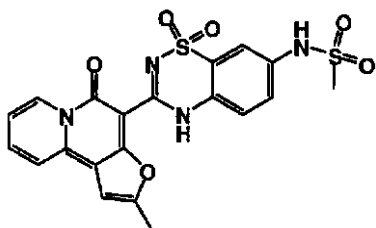
【0754】

N-[3-(2-メチル-5-オキソ-5H-3-オキサ-5^a-アザ-シクロペンタ[a]ナフタレン-4-イル)-1,1-ジオキソ-1,4-ジヒドロ-1λ⁶-ベンゾ[1,2,4]チアジアジン-7-イル]-メタンスルホンアミド242の調製

【0755】

【化115】

30



【0756】

反応条件下に発生するフランを生成する環化である、236と同様の方法で化合物242を調製した;4%;¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 9.38 (d, 1H)、8.39 (d, 1H)、8.12 (dd, 1H)、7.64 (dd, 1H)、7.60~7.53 (m, 3H)、7.23 (s, 1H)、3.06 (s, 3H)、2.55 (s, 3H); MS (-ive イオン) m/e 471 (M-1)⁻。

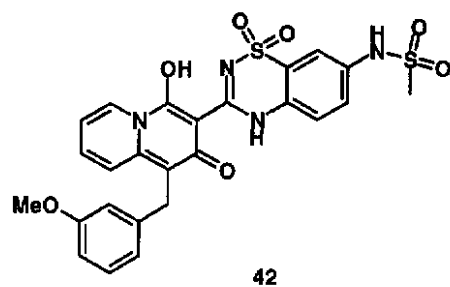
40

【0757】

N-[3-[4-ヒドロキシ-1-(3-メトキシ-ベンジル)-2-オキソ-2H-キノリジン-3-イル]-1,1-ジオキソ-1,4-ジヒドロ-1λ⁶-ベンゾ[1,2,4]チアジアジン-7-イル}-メタンスルホンアミド243の調製

【0758】

【化 1 1 6】



10

【0 7 5 9】

236と同様の方法で化合物243を調製した;32%; ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 14.26 (s, 2H)、10.29 (s, 1H)、9.10 (s, 1H)、7.88~7.55 (m, 5H)、7.31 (s, 1H)、7.18~7.17 (m, 1H)、6.84~6.55 (m, 3H)、4.19 (s, 2H)、3.70 (s, 3H)、3.20 (s, 3H); MS (-ive イオン) m/e 553 ($M-1$) $^-$ 。

【実施例 1 7】

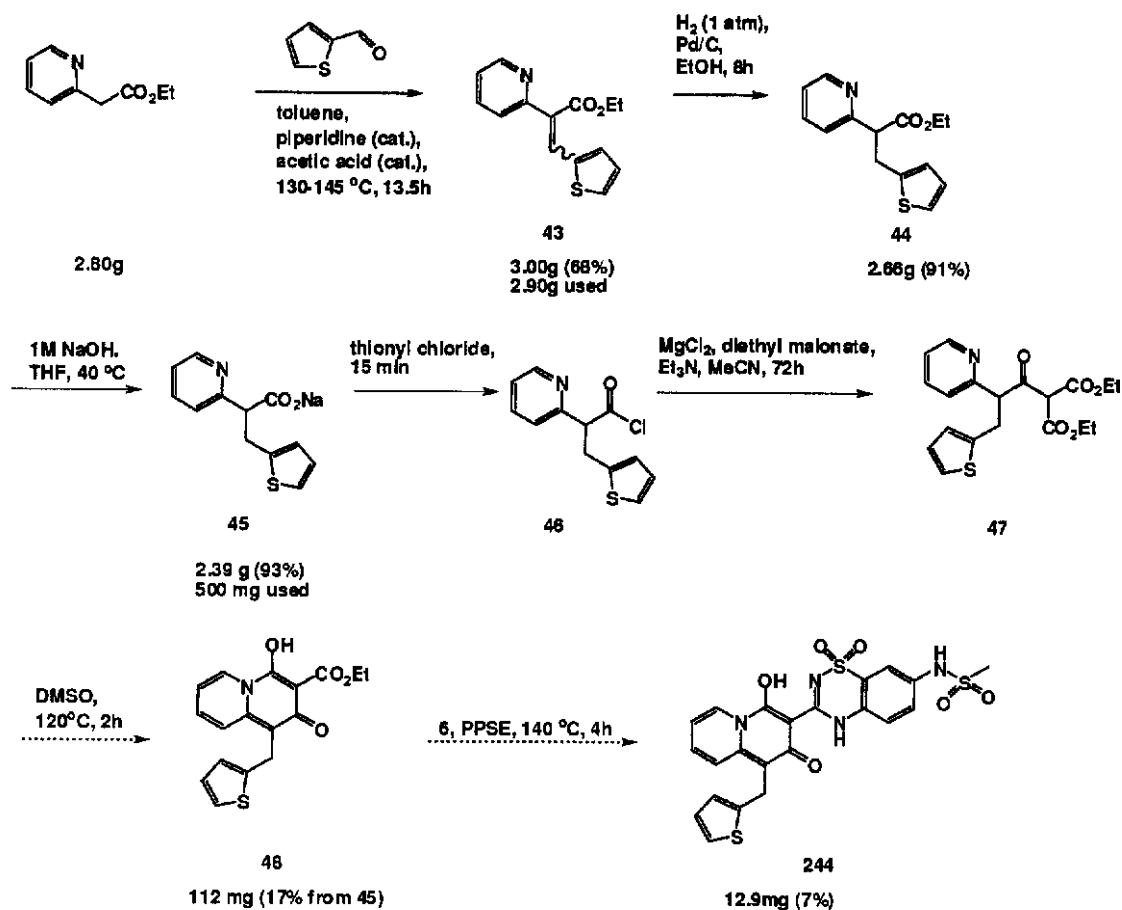
【0 7 6 0】

本項に記載したポリメラーゼ阻害剤の調製のための一般合成スキームを以下のスキーム17に示し、例として、化合物244の合成について以下に説明する。

【0 7 6 1】

20

【化 1 1 7】

Scheme 17

40

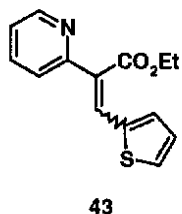
【0 7 6 2】

2-ピリジン-2-イル-3-チフェン-2-イル-アクリル酸エチルエステル43の調製

【0 7 6 3】

50

【化 1 1 8】



【 0 7 6 4】

トルエン(15mL)中のエチル2-ピリジルアセテート(2.80g、17.0ミリモル)、チオフェン-2-カルボキシアルデヒド(2.00g、17.8ミリモル)、ピペリジン(70mg、0.823ミリモル)、氷酢酸(210mg、3.50ミリモル)の混合物を、Dean-Stark条件下1.5時間加熱還流させた。130℃で12時間加熱を続けた。溶液を室温に冷却し、EtOAc(30mL)で希釈し、飽和炭酸ナトリウム溶液(2×5mL)で洗浄した。有機層を乾燥(Na_2SO_4)させ、混合物をろ過し、ろ液を蒸発乾固した。残留物を、乾燥導入を用いたシリカでのクロマトグラフィー(溶離液:100%ヘプタンからヘプタン中50%EtOAc)にかけて、表題化合物を黄色油状物として得た;3.00g、68%;MS m/e 260 (MH)⁺。

10

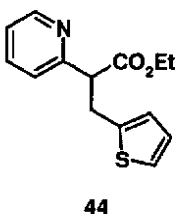
【 0 7 6 5】

2-ピリジン-2-イル-3-チフェン-2-イル-プロパン酸エチルエステル44の調製

【 0 7 6 6】

20

【化 1 1 9】



【 0 7 6 7】

EtOH(50mL)中のオレフィン43(2.90g、11.2ミリモル)の溶液に、活性炭担持10%パラジウム(50%湿潤、1.00g)を加え、窒素で繰り返しパージしながら混合物を攪拌した。次いで混合物を水素雰囲気(1atm)下で8時間攪拌し、雰囲気を窒素で置き換え、混合物をセライトでろ過し、ろ液を蒸発乾固して、表題化合物を緑色油状物として得、これをさらには精製せずに使用した;2.66g、91%;MS m/e 262 (MH)⁺。

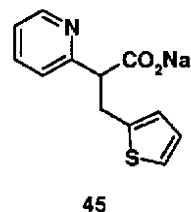
30

【 0 7 6 8】

2-ピリジン-2-イル-3-チフェン-2-イル-プロパン酸、ナトリウム塩45の調製

【 0 7 6 9】

【化 1 2 0】



40

【 0 7 7 0】

THF(100mL)および水(20mL)中のエステル44(2.66g、10.1ミリモル)の溶液に、水酸化ナトリウムの溶液(1M、10.1mL、10.1ミリモル)を加え、2相混合物を40℃に16時間加熱した。混合物を蒸発乾固し、残留物をTHFで3回共沸させて残った溶媒を除去した後、さらに高真空下で乾燥させて、表題化合物を白色固体として得た;2.39g、93%;MS m/e 234 (MH)⁺。

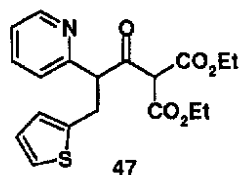
50

【0771】

2-(2-ピリジン-2-イル-3-チフェン-2-イル-プロピオニル)-マロン酸ジエチルエステル47の調製

【0772】

【化121】



10

【0773】

塩化チオニル(2mL)を固体のナトリウム塩45(500mg、1.96ミリモル)に加え、赤色溶液が生成するまで混合物を15分間攪拌した。塩化チオニルを蒸発させ、残留物を無水THFから3回共沸させて、酸塩化物46を得た。

【0774】

無水MeCN(5.0mL)中のマロン酸ジエチル(314mg、1.96ミリモル)、無水MgCl₂(186mg、1.96ミリモル)およびトリエチルアミン(0.540mL、3.92ミリモル)の攪拌混合物に、0℃でMeCN(4mL)中の酸塩化物46の溶液を5分かけて滴下した。混合物を室温に加温し、72時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、EtOAc(20mL)を加え、有機相を10%クエン酸(2×10mL)で洗浄し、乾燥(Na₂SO₄)させ、混合物をろ過し、ろ液を蒸発乾固して、表題化合物(LCMSにより判断すると約50%純度)を得、これをさらには精製せずに使用した;853mg粗製物;MS m/e 376 (MH)⁺。

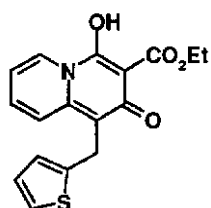
20

【0775】

4-ヒドロキシ-2-オキソ-1-チオフエン-2-イルメチル-2H-キナゾリン-3-カルボン酸エチルエステル48の調製

【0776】

【化122】



30

【0777】

ジエステル47(853mg、2.26ミリモル)の溶液をDMSO(2mL)に溶解し、溶液を120℃で2時間加熱した。溶液を室温に冷却し、水(100mL)を加え、混合物をEtOAc(3×100mL)で抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥(Na₂SO₄)させ、混合物をろ過し、ろ液を蒸発乾固して、オレンジ色固体を得、これをクロマトグラフィー(シリカ、溶離液ヘプタン中の0~70%EtOAc)にかけて、表題化合物を薄黄色固体として得た;112mg、45から17%;MS m/e 330 (MH)⁺。

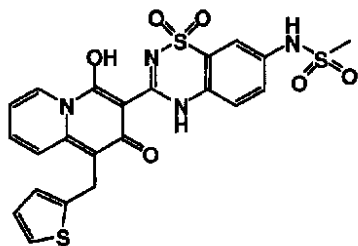
40

【0778】

N-[3-(4-ヒドロキシ-2-オキソ-1-チオフエン-2-イルメチル-2H-キナゾリン-3-イル)-1,1-ジオキソ-1,4-ジヒドロ-1λ⁶-ベンゾ[1,2,4]チアジアジン-7-イル]-メタンスルホンアミド244の調製

【0779】

【化 1 2 3】



【 0 7 8 0】

10

エステル48(112mg、0.339ミリモル)、アミノスルホンアミド6(108mg、0.406ミリモル)およびPPSE(2.5mL)を、攪拌子を含む密封可能な管に入れた。管を密封し、混合物を140℃で4時間加熱した。溶液を冷却し、水(50mL)を加え、混合物を10分攪拌して沈殿物を得た。混合物をろ過し、固体を空气中で乾燥させた後、DMSOに溶解し、分取HPLC(高pH方法)により精製して、化合物244を黄色固体として得た;12.9mg、17%;¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 14.3 (s, 1H)、14.1 (s, 1H)、10.28 (s, 1H)、9.12 (d, 1H)、8.02 (d, 1H)、7.85 (dd, 1H)、7.73 (d, 1H)、7.65 (s, 1H)、7.59 (d, 1H)、7.34 (dd, 1H)、7.29 (d, 1H)、6.96 (s, 1H)、6.90 (dd, 1H)、4.39 (s, 2H)、3.09 (s, 3H);MS m/e 531(MH)⁺。

【実施例 1 8】

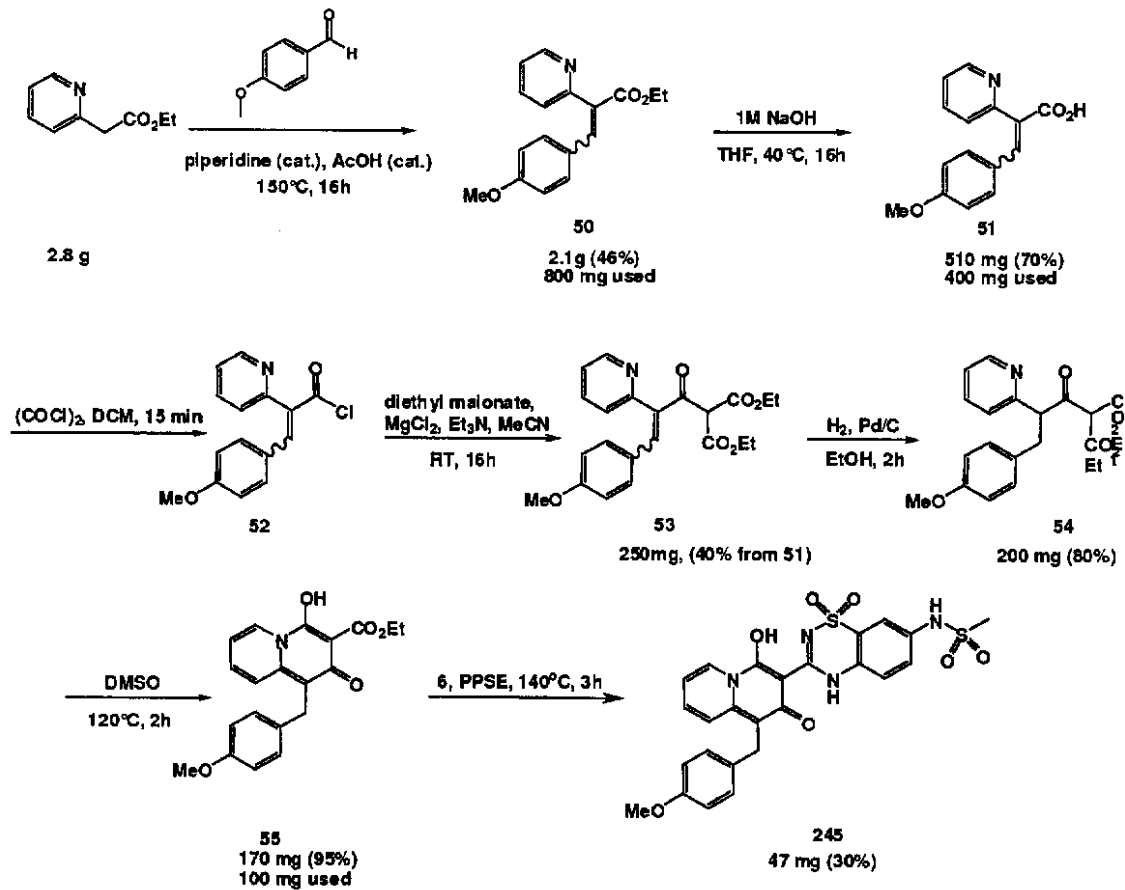
【 0 7 8 1】

20

本項に記載したポリメラーゼ阻害剤の調製のための一般合成スキームを以下のスキーム18に示し、例として、化合物245の合成について以下に説明する。

【 0 7 8 2】

【化 1 2 4】

Scheme 18

10

20

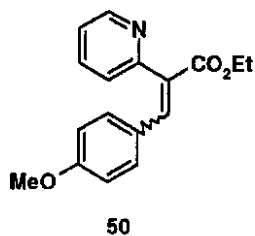
30

【 0 7 8 3】

3-(4-メトキシ-フェニル)-2-ピリジン-2-イル-アクリル酸エチルエステル50の調製

【 0 7 8 4】

【化 1 2 5】



40

【 0 7 8 5】

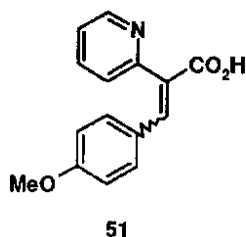
スキーム17の43と同様の方法で、位置異性体の混合物として化合物50を調製した;46%;M S m/e 284 (MH)⁺。

【 0 7 8 6】

3-(4-メトキシ-フェニル)-2-ピリジン-2-イル-アクリル酸51の調製

【 0 7 8 7】

【化 1 2 6】



【 0 7 8 8】

10

THF(10mL)および水(3mL)中のエステル50(800mg、2.82ミリモル)の溶液に、水酸化ナトリウムの溶液(1M、2.82mL、2.82ミリモル)を加え、混合物を40℃で16時間攪拌した。THFを蒸発させ、さらに水(20mL)を加え、溶液を1M HClおよび炭酸水素ナトリウムでpH4に酸性化した。次いで混合物をTBME(3×20mL)およびDCM(2×35mL)で抽出し、合わせた有機層を乾燥(Na₂SO₄)させ、混合物をろ過し、ろ液を蒸発乾固して、化合物51を黄色固体として得た;510mg、70%;MS m/e 256 (MH)⁺。

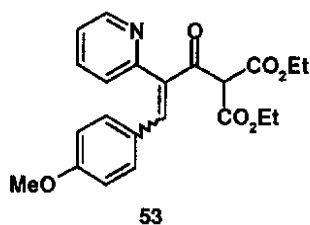
【 0 7 8 9】

2-[3-(4-メトキシ-フェニル)-2-ピリジン-2-イル-アクリロイル]-マロン酸ジエチルエステル53の調製

【 0 7 9 0】

20

【化 1 2 7】



【 0 7 9 1】

DCM(8mL)中の酸51(400mg、1.57ミリモル)の懸濁液を4℃に冷却した。塩化オキサリル(0.332mL、3.93ミリモル)を攪拌しながら加え、気体の発生が停止するまで(約20分)オレンジ色溶液を攪拌した。溶媒を蒸発させ、酸塩化物をDCMで2回共沸させて、酸塩化物52を得た。

30

【 0 7 9 2】

無水MeCN(8mL)中のマロン酸ジエチル(0.238mL、1.57ミリモル)、無水MgCl₂(149mg、1.57ミリモル)およびトリエチルアミン(0.437mL、3.14ミリモル)の溶液を、窒素下攪拌しながら4℃に冷却した。この混合物に、無水MeCN中の酸塩化物52の溶液を加え、得られた混合物を室温で16時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、EtOAc(15mL)を加え、有機層を10%クエン酸水溶液で洗浄し(pH4、必要であれば、リン酸緩衝液で調節した)、乾燥(Na₂SO₄)させ、混合物をろ過し、ろ液を蒸発乾固した。残留物をシリカ(溶離液ヘプタン中0~10%EtOAc)でクロマトグラフィーにかけて、表題化合物を黄色油状物として得た;250mg、40%;MS m/e 398 (MH)⁺。

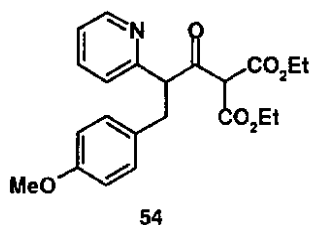
40

【 0 7 9 3】

2-[3-(4-メトキシ-フェニル)-2-ピリジン-2-イル-プロピオニル]-マロン酸ジエチルエステル54の調製

【 0 7 9 4】

【化 1 2 8】



【 0 7 9 5】

EtOH(15mL)中のオレフィン53(250mg、0.63ミリモル)の溶液に、活性炭担持10%パラジウム(50%湿潤、50mg)を加え、窒素で繰り返しパージしながら混合物を攪拌した。次いで混合物を水素雰囲気(1atm)下で2時間攪拌し、雰囲気を窒素で置き換え、混合物をセライトでろ過し、ろ液を蒸発乾固して、表題化合物を黄色油状物として得、これをさらには精製せずに使用した;200mg、80%;MS m/e 400 (MH)⁺。

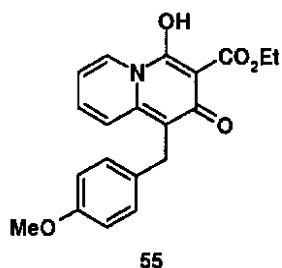
10

【 0 7 9 6】

4-ヒドロキシ-1-(4-メトキシ-ベンジル)-オキソ-2H-キナゾリン-3-カルボン酸エチルエステル55の調製

【 0 7 9 7】

【化 1 2 9】



20

【 0 7 9 8】

クロマトグラフィーが不要であった以外は、48と同様の方法で化合物55を調製した;170mg、95%;MS m/e 354 (MH)⁺。

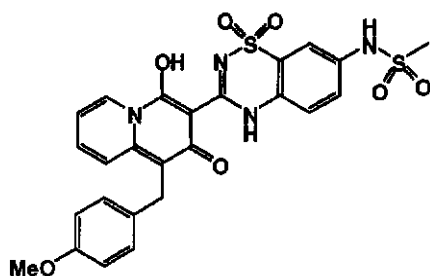
30

【 0 7 9 9】

N-{3-[4-ヒドロキシ-1-(4-メトキシ-ベンジル)-2-オキソ-2H-キナゾリン-3-イル]-1,1-ジオキソ-1,4-ジヒドロ-1λ⁶-ベンゾ[1,2,4]チアジアジン-7-イル}-メタンスルホンアミド245の調製

【 0 8 0 0】

【化 1 3 0】



40

【 0 8 0 1】

化合物244と同様の方法で化合物245を調製した;47mg、30%;¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 14.27 (s, 1H)、14.26 (s, 1H)、10.27 (s, 1H)、9.11 (d, 1H)、7.91 (d, 1H)、7.79 (dd, 1H)、7.72 (d, 1H)、7.64 (s, 1H)、7.59 (d, 1H)、7.30 (dd, 1H)、7.18 (d, 2H)、6.82 (d, 2H)、4.14 (s, 2H)、3.68 (s, 3H)、3.09 (s, 3H); MS m/e 555 (MH)⁺。

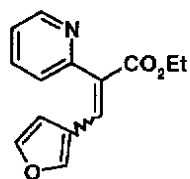
【 0 8 0 2】

50

3-フラン-3-イル-2-ピリジン-2-イル-アクリル酸エチルエステル57の調製

【0803】

【化131】



57

10

【0804】

50の調製にて記載したKnoevenagel手順の変形を使用して、エチル2-ピリジルアセテート(500mg、3.02ミリモル)を無水THF(8mL)に溶解し、溶液を窒素雰囲気下-78℃に冷却した。リチウムビス(トリメチルシリル)アミド(THF中1M、3.00mL、3.00ミリモル)を注射器により10分かけて加え、続いて3-フルアルデヒド(290mg、3.02ミリモル)を加え、黄色溶液を-40℃に加温し、この温度でさらに2時間撹拌した。無水酢酸(616mg、6.04ミリモル)を加え、反応物を室温に加温した。トリエチルアミン(610mg、6.04ミリモル)を加え、溶液を室温で終夜、次いで55℃で3時間または脱離が完了するまで(LCMSにより判断されるように)撹拌した。溶媒を蒸発させ、茶褐色固体をシリカ(溶離液DCM中の30%EtOAc)でクロマト

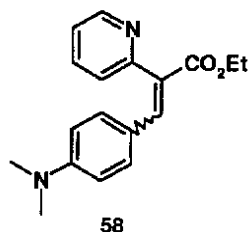
20

【0805】

3-(4-ジメチルアミノ-フェニル)-2-ピリジン-2-イル-アクリル酸エチルエステル58の調製

【0806】

【化132】



58

30

【0807】

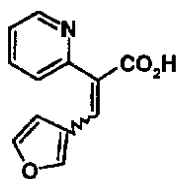
スキーム17の43と同様の方法で化合物58を調製した;19%;MS m/e 297 (MH)⁺。

【0808】

3-フラン-3-イル-2-ピリジン-2-イル-アクリル酸59の調製

【0809】

【化133】



59

40

【0810】

51と同様の方法で化合物59を調製した;68%;MS m/e 216 (MH)⁺。

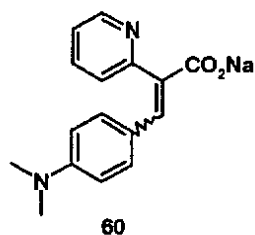
50

【0811】

3-(4-ジメチルアミノ-フェニル)-2-ピリジン-2-イル-アクリル酸、ナトリウム塩60の調製

【0812】

【化134】



10

【0813】

反応混合物を蒸発させることによりナトリウム塩を直接単離した以外は、51と同様の方法で化合物60を調製した;99%;MS m/e 269 (MH)⁺。

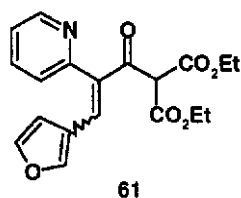
【0814】

2-(3-フラン-3-イル-2-ピリジン-2-イル-アクリロイル)-マロン酸ジエチルエステル61の調製

【0815】

【化135】

20



【0816】

物質を精製せずに次のステップに使用した以外は、53と同様の方法で化合物61を調製した;55%;MS m/e 358 (MH)⁺。

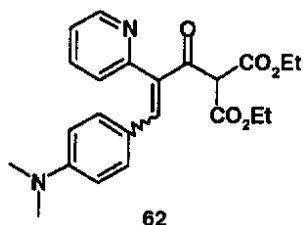
30

【0817】

2-[3-(4-ジメチルアミノ-フェニル)-2-ピリジン-2-イル-アクリロイル]-マロン酸ジエチルエステル62の調製

【0818】

【化136】



40

【0819】

スキーム16の4と同様の方法で化合物62を調製した(すなわち、塩化チオニルをナトリウム塩60に作用させ、続いてマロン酸ジエチルナトリウム(sodium diethyl malonate)と反応させた);23%;MS m/e 411 (MH)⁺。

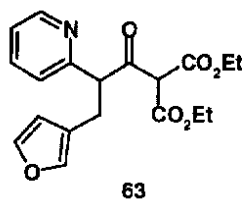
【0820】

2-(3-フラン-3-イル-2-ピリジン-2-イル-プロピオイル)-マロン酸ジエチルエステル63の調製

【0821】

50

【化 1 3 7】



【 0 8 2 2】

54と同様の方法で化合物63を調製した;78%;MS m/e 360 (MH)⁺。

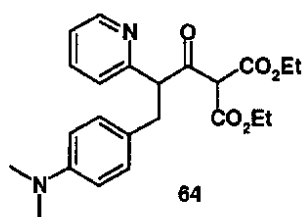
10

【 0 8 2 3】

2-[3-(4-ジメチルアミノ-フェニル)-2-ピリジン-2-イル-プロピオニル]-マロン酸ジエチルエステル64の調製

【 0 8 2 4】

【化 1 3 8】



20

【 0 8 2 5】

54と同様の方法で化合物64を調製した;67%;MS m/e 413 (MH)⁺。

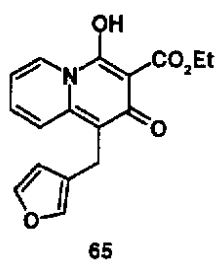
【 0 8 2 6】

1-フラン-3-イルメチル-4-ヒドロキシ-オキソ-2H-キナゾリン-3-カルボン酸エチルエステル65の調製

【 0 8 2 7】

【化 1 3 9】

30



【 0 8 2 8】

スキーム17の48と同様の方法で化合物65を調製した;30%;MS m/e 314 (MH)⁺。

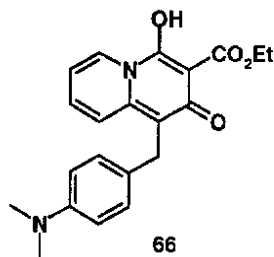
【 0 8 2 9】

40

1-(4-ジメチルアミノ-ベンジル)-4-ヒドロキシ-2-オキソ-2H-キノリジン-3-カルボン酸エチルエステル66の調製

【 0 8 3 0】

【化 1 4 0】



【 0 8 3 1】

10

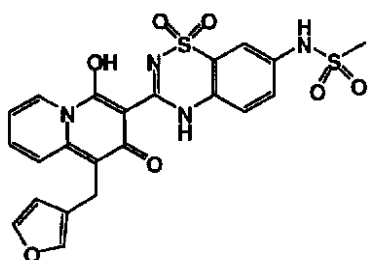
スキーム17の48と同様の方法で化合物66を調製した;99%;MS m/e 367 (MH)⁺。

【 0 8 3 2】

N-[3-(1-フラン-3-イルメチル-4-ヒドロキシ-2-オキソ-2H-キナゾリン-3-イル)-1,1-ジオキソ-1,4-ジヒドロ-1λ⁶'-ベンゾ[1,2,4]チアジアジン-7-イル]-メタンスルホンアミド246の調製

【 0 8 3 3】

【化 1 4 1】



20

【 0 8 3 4】

化合物244と同様の方法で化合物246を調製した;17%;¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 14.27 (s, 1H)、14.23 (s, 1H)、10.28 (s, 1H)、9.10 (d, 1H)、7.94 (d, 1H)、7.82 (dd, 1H)、7.72 (d, 1H)、7.64 (s, 1H)、7.58 (d, 1H)、7.53 (s, 1H)、7.47 (s, 1H)、7.33 (dd, 1H)、6.40 (s, 1H)、3.97 (s, 2H)、3.09 (s, 3H); MS m/e 515 (MH)⁺。

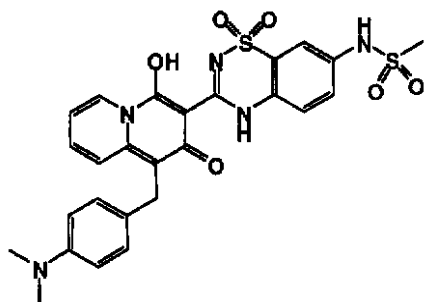
30

【 0 8 3 5】

N-{3-[1-(4-ジメチルアミノ-ベンジル)-4-ヒドロキシ-2-オキソ-2H-キノリジン-3-イル]-1,1-ジオキソ-1,4-ジヒドロ-1λ⁶'-ベンゾ[1,2,4]チアジアジン-7-イル}-メタンスルホンアミド247の調製

【 0 8 3 6】

【化 1 4 2】



40

【 0 8 3 7】

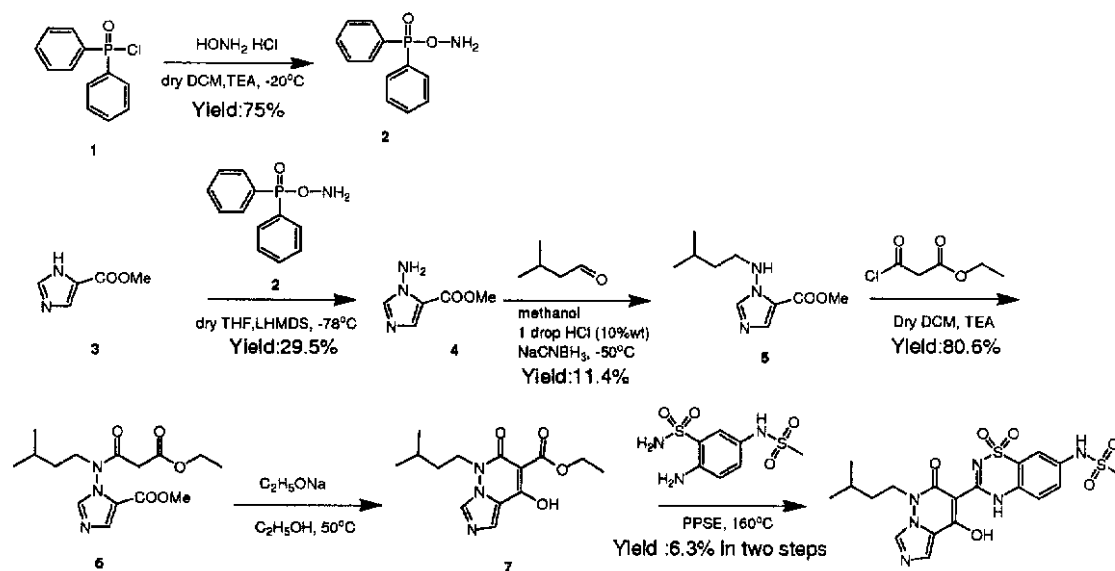
化合物244と同様の方法で化合物247を調製した;3%;¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 14.28 (s, 1H)、14.22 (s, 1H)、10.28 (s, 1H)、9.09 (bs, 1H)、7.89 (bs, 1H)、7.78 (bs, 1H)、7.71 (bs, 1H)、7.66~7.55 (m, 2H)、7.29 (bs)、7.06 (d, 2H)、6.61 (d, 2H)、4.08 (bs, 2H)、3.08 (s, 3H)、2.80 (s, 6H); MS m/e 568 (MH)⁺。

50

【実施例 19】

【0838】

【化143】

Scheme 19

10

20

【0839】

化合物2の調製

乾燥DCM(500mL)中のヒドロキシルアミン塩酸塩(12.9g、186ミリモル)の溶液に、乾燥TEA(34.3g、340ミリモル)を加えた。反応混合物を-20℃に冷却し、続いて乾燥DCM(50mL)中の化合物1(40g、170ミリモル)を滴下した。溶液を-20℃でさらに1.5時間維持した。反応物を室温に終夜加温した。反応物をろ過し、固体を水500mLで希釈し、次いでろ過して、所望の化合物2(29.8g、収率:75%)を得た。

【0840】

化合物4の調製

乾燥THF(20mL)中の化合物3(1.0g、7.93ミリモル)の溶液に、LHMDS(10mL、10ミリモル)を-78℃で滴下し、この温度で1時間攪拌した。次いで反応物を-10℃に30分間ゆっくり加温した。化合物2(1.85g、7.93ミリモル)を、得られた溶液に一括して加えた。反応混合物を室温に終夜加温した。溶液をDCM(50mL)で希釈し、ろ過した。水を加えることにより有機相をクエンチし、Na₂SO₄で乾燥させた。ろ過し、濃縮し、残留物を分取HPLCにより精製して、化合物4(330mg、収率:29.5%)を得た。MS-ESI:m/z=142 [M+1]⁺。

【0841】

化合物5の調製

メタノール(25mL)中の化合物4(846mg、6ミリモル)の溶液に、3-メチルブタナール(670mg、7.8ミリモル)および1滴のHCl溶液(10重量%)を加えた。反応混合物を室温で30分間攪拌した。この後、NaCNBH₃(252mg、4ミリモル)を加え、得られた混合物を50℃に加熱し、終夜攪拌した。反応混合物を冷却し、水で希釈し、濃縮して、溶媒メタノールを除去した。混合物をDCMで抽出し、NaHCO₃溶液で洗浄し、合わせた有機相をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮し、残留物をTLCにより精製して、化合物5(145mg、収率:11.4%)を得た。MS-ESI:m/z=212 [M+1]⁺。

40

【0842】

化合物6の調製

乾燥DCM(10mL)中の化合物5(145mg、0.687ミリモル)の溶液に、TEA(104mg、1.03ミリモル)を加え、続いてクロロカルボニル-酢酸エチルエステル(154mg、1.03ミリモル)を加えた。混合物を室温で終夜攪拌した。溶液を真空中で濃縮し、残留物をTLCにより精製して

50

、化合物6(180mg、収率:80.6%)を得た。MS-ESI:m/z=326 [M+1]⁺。

【0843】

化合物7の調製

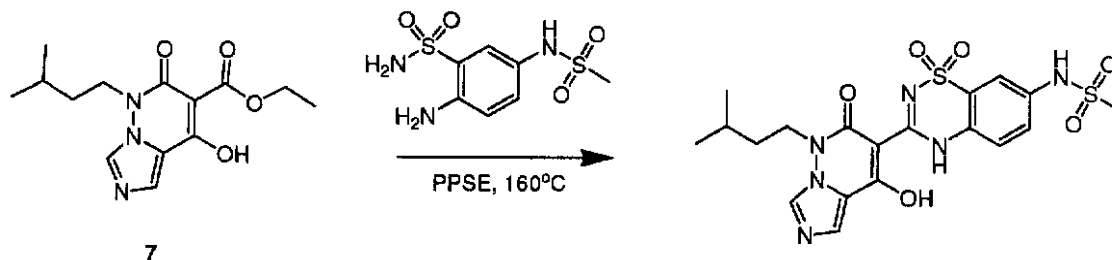
乾燥エタノール(4mL)中の化合物6(280mg、0.86ミリモル)の溶液に、ナトリウムエトキシド(175mg、2.58ミリモル)を加えた。反応混合物をN₂でフラッシュし、60℃に9時間加熱した。反応混合物を冷却し、TLC(DCM:CH₃OH=10:1)により精製して、化合物7(150mgシリカゲルを含んでいた)を得た。MS-ESI:m/z=294 [M+1]⁺。

【0844】

化合物248の調製

【0845】

【化144】



【0846】

PPSE(3mL)中の化合物7(約94mg(粗製物)、0.32ミリモル)およびスルホンアミド(85mg、0.32ミリモル)をN₂でフラッシュし、160℃に加熱し、2時間攪拌した。反応混合物を冷却し、EA(20mL)で希釈し、水を加えることによりクエンチした。混合物をEAで抽出した。有機相を濃縮し、残留物を分取-HPLC(カラム様式:YMC-Pack ODS-AQ、150*30mmI.D.s-5um。移動相:水+0.075%TFA、CAN+0.075%TFA(比:45:55:75:100))により精製して、化合物248(TFA塩)(10mg、収率:2ステップで6.3%、純度:LC-MSにて93.1%)を得た。¹H NMR (400MHz, DMSO): 0.923 (d, 6H, J=6.4)、1.511 (m, 2H)、1.650 (m, 1H)、3.025 (s, 3H)、4.289 (t, 2H, J=6.8)、7.482 (s, 2H)、7.537 (s, 1H)、7.976 (s, 1H)、8.923 (s, 1H)、10.094 (s, 1H)、13.796 (s, 1H)。MS-ESI: m/z=495 [M+1]⁺。

【実施例20】

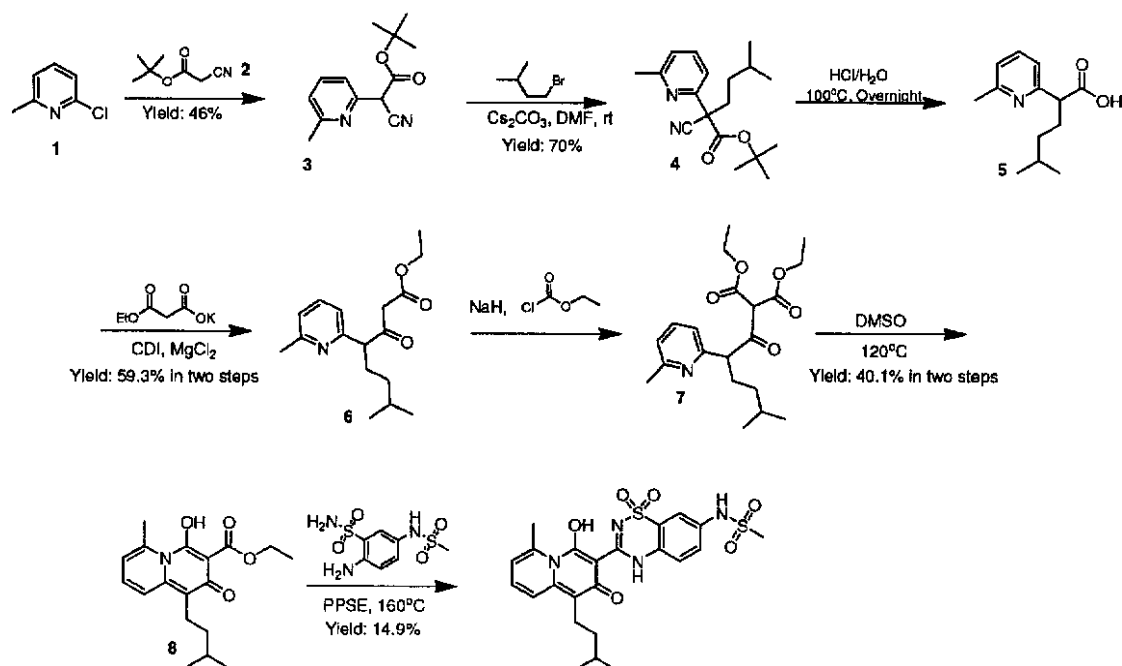
【0847】

10

20

30

【化 1 4 5】

Scheme 20

10

20

【0 8 4 8】

化合物3の調製

化合物1(10g、78ミリモル)の溶液に、ジオキサン(150ml)中のt-BuOK(17g、156ミリモル)を、続いてPd(PPh₃)₄(2g、0.02当量)を加えた。反応混合物を70℃に加熱し、この温度で終夜撹拌した。終夜後、多量の固体が沈殿し、水で希釈し、EtOAcで抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、次いで溶媒を除去して黄色固体を得、これをエーテルで洗浄し、次いでろ過した(8.4g、収率:46%)。MS-ESI:m/z=233.0 [M+1]⁺。

【0 8 4 9】

化合物4の調製

DMF(8ml)中の化合物3(1g、4ミリモル)の溶液に、1-ブロモ-3-メチルブタン(1.43g、8ミリモル)を、続いてCs₂CO₃(2.8g、8ミリモル)を加えた。混合物を室温で終夜撹拌し、次いで水で希釈し、EtOAcで抽出し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮して粗製物を得、これをクロマトグラフィーにより精製して、化合物4(0.9g、収率:70%)を得た。MS-ESI:m/z=303.0 [M+1]⁺。

30

【0 8 5 0】

化合物5の調製

水(70ml)中の化合物4(20g、66ミリモル)の溶液に、濃HCl(70ml)を加えた。混合物を100℃に加熱し、この温度で終夜還流させた。次いで混合物を氷浴中で冷却し、1N HClでpHを約4に中和した。溶液を凍結乾燥させて、化合物5とNaCl塩との混合物を得、これを次のステップに直接使用した。MS-ESI:m/z=222.0 [M+1]⁺。

40

【0 8 5 1】

化合物6の調製

無水テトラヒドロフラン(THF)(150mL)中の粗製化合物5(57.9ミリモル)の溶液を塩-氷浴中で冷却し、N,N'-カルボニルジイミダゾール(9.38g、57.9ミリモル)を激しく撹拌しながら少量ずつ加えた。気体放出後、混合物を室温で3時間撹拌し、次いで氷浴中で冷却した。THF(150mL)中のマロン酸モノエチルカリウム塩(21.6g、127.3ミリモル)の懸濁液に、氷浴中でEt₃N(18.1g、179.4ミリモル)を、続いて無水MgCl₂(14.8g、156.3ミリモル)を加えた。混合物を室温で3時間撹拌し、次いで塩-氷浴中で冷却し、THF中で予め調製した活性化エステルの上記溶液をゆっくり滴下した。混合物を室温で39時間撹拌し、クエン酸水溶

50

液でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和 NaHCO_3 溶液およびブラインで洗浄し、乾燥(Na_2SO_4)させ、真空中で濃縮し、クロマトグラフィーにより精製して、化合物6を黄色油状物として得た(10g、収率:2ステップで59.3%)MS-ESI:m/z=292.0 $[\text{M}+1]^+$ 。

【0852】

化合物7の調製

化合物6(10g、34.3ミリモル)を無水THF(100mL)に溶解し、 0°C に冷却した。 NaH (油中60%、2.7g、68.6ミリモル)を加え、混合物を室温で45分間攪拌した。再度 0°C に冷却した後、無水THF(2mL)中のクロロギ酸エチル(5.6g、51.4ミリモル)の溶液を、注射器を用いてゆっくり加えた。溶液を室温で2時間攪拌し、水で処理し、クエン酸を加えることによりpHを約3に酸性化し、酢酸エチルで抽出した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、真空中で濃縮して、粗生成物7を得、これを次のステップに直接使用した。MS-ESI:m/z=364.0 $[\text{M}+1]^+$ 。

10

【0853】

化合物8の調製

粗製化合物7(500mg、1.4ミリモル)をDMSO(10mL)に溶解し、 120°C に2.5時間加熱した。次いでこれを水に注加し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、真空中で濃縮した。生成物を分取-TLCにより精製して、化合物8を茶褐色固体として得た(100mg、収率:2ステップで40.1%)。MS-ESI:m/z=318.0 $[\text{M}+1]^+$ 。

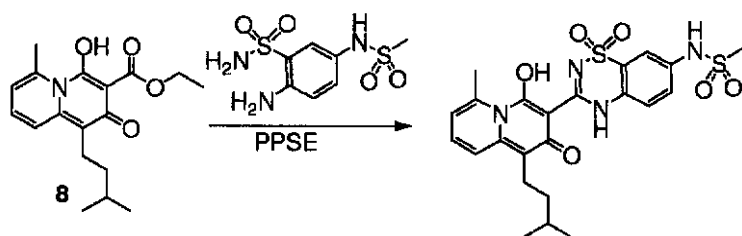
【0854】

化合物249の調製

【0855】

20

【化146】



【0856】

化合物8(100mg、0.31ミリモル)を 160°C でPPSE(5mL)に加え、次いでこれに2-アミノ-5-(メチルスルホンアミド)ベンゼンスルホンアミド(85mg、0.31ミリモル)を加えた。溶液を 160°C で2時間攪拌した。冷却した混合物を水に注加し、沈殿物を集め、MeOHで数回洗浄した。次いでこれを乾燥させて、化合物249を暗黄緑色固体として得た(24mg、収率:14.9%、純度:LC-MSにて98.3%)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO): 0.923 (d, 6H, $J=6.4\text{Hz}$)、1.272 (m, 2H)、1.586 (m, 2H)、2.895 (s, 3H)、3.095 (s, 3H)、6.857 (m, 1H,), 7.545 (m, 5H)、10.213 (s, 1H)、14.105 (s, 1H)、13.956(s, 1H)、14.108(s, 1H)。MS-ESI: m/z=519.1 $[\text{M}+1]^+$ 。

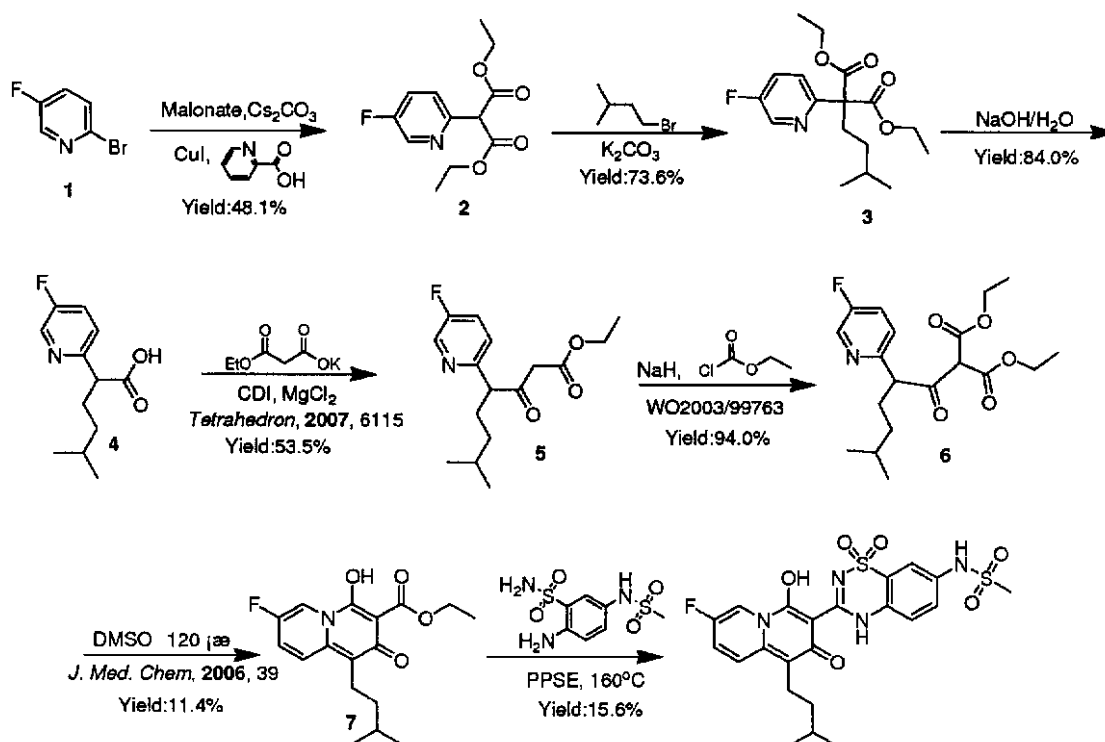
30

【実施例21】

【0857】

40

【化 1 4 7】

Scheme 21

10

20

【0858】

化合物2の調製

1,4-ジオキサン(600ml)中の化合物1(20g、114.3ミリモル)およびピコリン酸(11.2g、91.4ミリモル)の溶液に、CuI(8.7g、45.7ミリモル)およびCs₂CO₃(111.8g、342.9ミリモル)を加えた。その後、マロン酸ジエチル(73.2g、457.2ミリモル)を溶液に加え、100℃で終夜攪拌し、次いで水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。シリカゲル(EA/PE 1:100~1:30)でのクロマトグラフィーにより生成物を精製して、化合物2(14g、収率:48.1%)を白色油状物として得た。¹H NMR (400MHz, CDCl₃): 1.278 (d, 6H, J=1.8Hz)、4.228 (m, 4H)、4.928 (s, 1H)、7.435 (m, 1H)、7.528 (m, 1H)、8.408 (d, 1H, J=2.8Hz)。MS-ESI: m/z=256 [M+1]⁺。

30

【0859】

化合物3の調製

化合物2(10g、39.2ミリモル)をDMF(200ml)に溶解し、次いでK₂CO₃(21.6g、156.8ミリモル)を、続いて1-ブromo-3-メチルブタン(35.3g、235.2ミリモル)を加えた。フラスコを油浴につけ、温度が終夜で50~60℃に達するようにゆっくり加熱した。反応混合物をEtOAc(1500ml)と水(1000ml)に分配した。反応物をクエンチした後、反応混合物を分液漏斗に注加し、分離した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。粗生成物をシリカゲル(EA/PE 1:100~1:30)でクロマトグラフィーにかけて、化合物3(9.4g、73.6%)を白色液体として得た。¹H NMR (300MHz, CDCl₃): 0.762 (d, 6H, J=2.4Hz)、0.971 (m, 2H)、1.165 (m, 6H)、1.460 (m, 1H)、2.267 (m, 2H)、4.156 (m, 4H)、7.317 (m, 1H)、7.688 (m, 1H)、8.321 (d, 1H, J=2.8Hz)。MS-ESI: m/z=326 [M+1]⁺。

40

【0860】

化合物4の調製

化合物3(7.5g、23ミリモル)を1M NaOH溶液40mlに加え、100℃で1時間攪拌した。次いで混合物を氷浴中で冷却し、1N HClでpHを約1に中和した。溶液を酢酸エチルで抽出し、有機層を分離した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮して、化合物4(4.3g、収率:84%)を得、これを次のステップに直接使用した。MS-ESI:m/z=226 [M+1]⁺。

50

【0861】

化合物5の調製

無水テトラヒドロフラン(THF)(100ml)中の化合物4(4.3g、19.1ミリモル)の溶液を塩-氷浴中で冷却し、N,N'-カルボニルジイミダゾール(5.64g、34.4ミリモル)を激しく攪拌しながら少量ずつ加えた。気体放出後、混合物を室温で3時間攪拌し、次いで氷浴中で冷却した。THF(80ml)中のマロン酸モノエチルカリウム塩(14.36g、84ミリモル)の懸濁液に、氷浴中でEt₃N(13.5g、133.7ミリモル)を、続いて無水MgCl₂(9.96g、104.8ミリモル)を加えた。混合物を室温で3時間攪拌し、次いで塩-氷浴中で冷却し、THF中で予め調製した活性化エステルの上記溶液をゆっくり滴下した。混合物を室温で24時間攪拌し、クエン酸水溶液でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和NaHCO₃溶液およびブラインで洗浄し、乾燥(Na₂SO₄)させ、真空中で濃縮し、シリカゲル(EA/PE 1:100~1:20)でのクロマトグラフィーにより精製して、化合物5(3g、収率:53.5%)を得た。¹H NMR (400MHz, CDCl₃): 0.762 (d, 6H, J=1.8Hz)、0.919 (m, 1H)、1.076 (m, 1H)、1.215 (m, 4H)、1.452 (m, 1H)、1.758 (m, 1H)、2.031 (m, 1H)、3.449 (m, 2H)、3.943 (m, 1H)、4.123 (q, 2H)、7.169 (m, 1H)、7.327 (m, 1H)、8.360 (d, 1H, J=2.8Hz)。MS-ESI: m/z=296 [M+1]⁺。

10

【0862】

化合物6の調製

化合物5(3g、10.2ミリモル)を無水THF(40mL)に溶解し、0℃に冷却した。NaH(油中60%、1.2g、30.6ミリモル)を加え、混合物を室温で45分間攪拌した。再度0℃に冷却した後、無水THF(5mL)中のクロロギ酸エチル(2.2g、20.2ミリモル)の溶液を、注射器を用いてゆっくり加えた。溶液を室温で2時間攪拌し、水で処理し、クエン酸を加えることによりpHを約3に酸性化し、酢酸エチルで抽出した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、真空中で濃縮して、粗生成物6(3.5g、収率:94%)を得、これを次のステップに直接使用した。MS-ESI: m/z=368 [M+1]⁺。

20

【0863】

化合物7の調製

粗製化合物6(2g、5.5ミリモル)をDowtherm油(20mL)に溶解し、230℃に20分間加熱した。次いで冷却し、分取HPLC(EA/PE 1:3)により精製して、化合物7を茶褐色固体として得た(0.2g、収率:11.4%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃): 0.991 (d, 6H, J=2.2Hz)、1.41 (m, 2H)、1.492 (t, 3H, J=6.4Hz)、1.598 (m, 1H)、2.67 (m, 2H)、4.464 (q, 2H, J=1.8Hz)、7.284 (m, 1H)、7.440 (m, 1H)、8.975 (d, 1H, J=2.8Hz)、13.43 (s, 1H)。MS-ESI: m/z=322.1 [M+1]⁺。

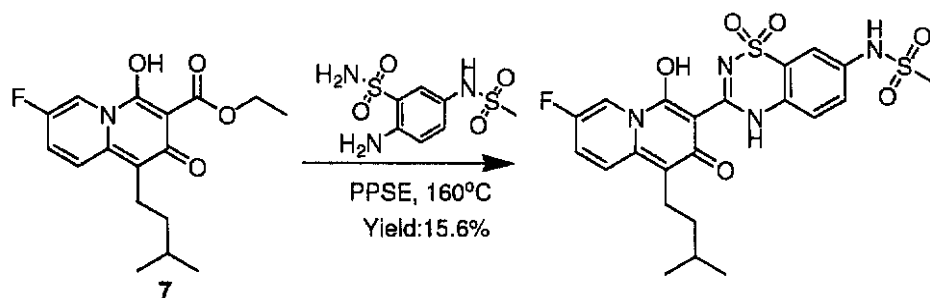
30

【0864】

化合物250の調製

【0865】

【化148】



40

【0866】

化合物7(200mg、0.62ミリモル)をPPSE(0.5mL)に加え、次いでこれに2-アミノ-5-(メチルスルホンアミド)ベンゼンスルホンアミド(500mg、1.86ミリモル)を加えた。溶液を180℃で2時間攪拌した。冷却した混合物を水に注加し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。次いで残留物を酢酸エチル中で再結晶化させて、化

50

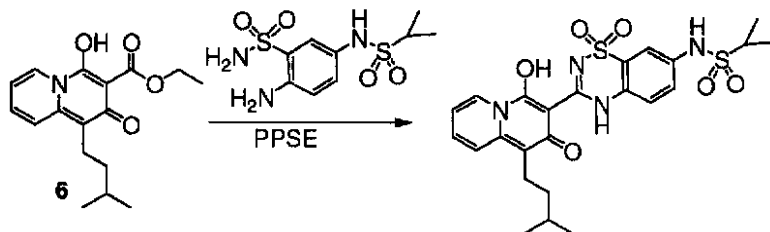
化合物250を黄色固体として得た(50mg、収率:15.6%、純度:LC-MSにて98.2%)。¹H NMR (400MHz, DMSO): 0.968 (d, 6H, J=6.8Hz)、1.357 (m, 2H,), 1.661 (m, 1H)、2.824 (m, 2H)、3.171 (s, 3H)、7.647 (m, 3H)、7.974 (m, 2H,), 9.02 (d, 1H, J=5.6Hz)、10.296 (s, 1H)、14.154 (s, 1H)、14.209 (s, 1H)。MS-ESI: m/z=523 [M+1]⁺。

【0867】

化合物251の調製

【0868】

【化149】



【0869】

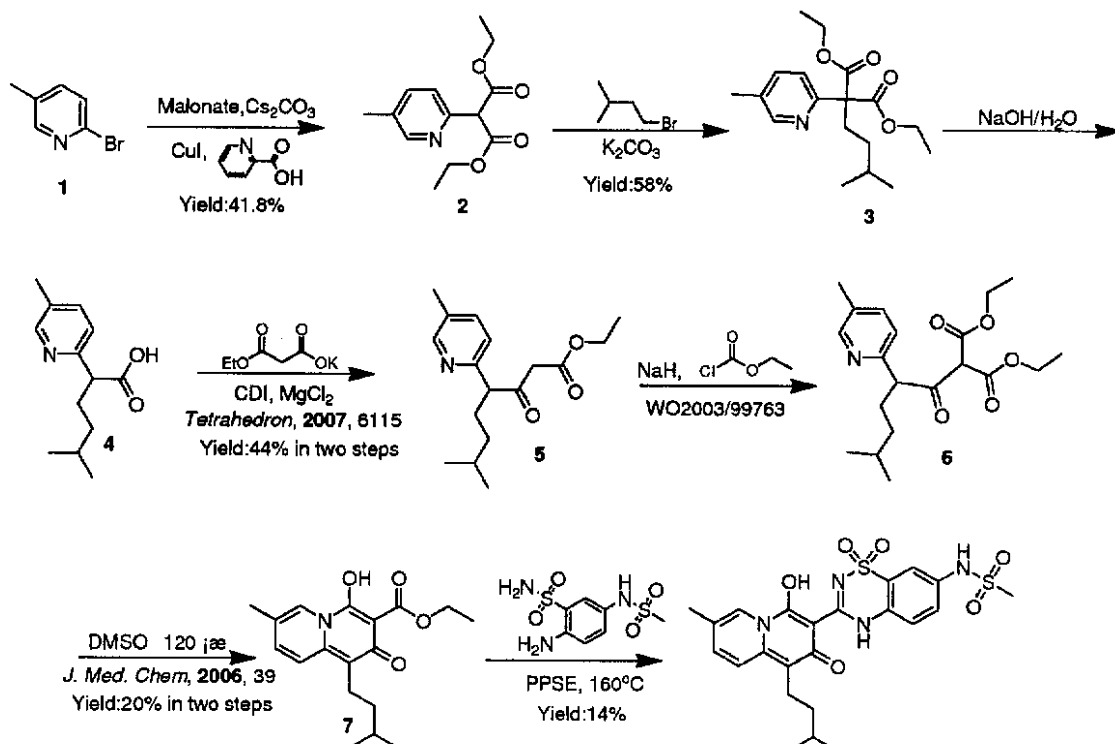
化合物6(200mg、0.66ミリモル)を160℃でPPSE(3mL)に加え、次いでこれに2-アミノ-5-(イソプロパンスルホンアミド)ベンゼンスルホンアミド(192mg、0.66ミリモル)を加えた。溶液を160℃で1.5時間攪拌した。冷却混合物を水に注加し、酢酸エチルで抽出した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。生成物を分取-TLCにより精製して、化合物251を黄色固体として得た(36.7mg、収率:15.8%、純度:LC-MSにて97.8%)。¹H NMR (400MHz, DMSO): 0.973 (d, 6H, J=6.8Hz)、1.291 (d, 6H, J=6.8Hz)、1.361 (m, 2H)、1.672 (m, 1H)、2.787 (t, 2H, J=7.8Hz)、3.310 (m, 1H)、7.286 (t, 1H, J=6.8Hz)、7.638 (m, 3H)、7.823 (m, 2H)、9.056 (d, 1H, J=7.2Hz)、10.333 (s, 1H)、14.135 (s, 1H), 14.275 (s, 1H)。MS-ESI: m/z=551.0 [M+23+1]⁺。

【実施例22】

【0870】

【化150】

Scheme 22



【0871】

化合物2の調製

1,4-ジオキサン(200ml)中の化合物1(10g、58ミリモル)およびピコリン酸(5.7g、46ミリモル)の溶液に、CuI(4.43g、23ミリモル)およびCs₂CO₃(56g、174ミリモル)を加えた。その後、マロン酸ジエチル(37.24g、232.53ミリモル)を溶液に加え、100℃で終夜攪拌し、次いで水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。シリカゲル(EA/PE 1:100~1:50)でのクロマトグラフィーにより生成物を精製して、化合物2(6g、収率:41.8%)を白色油状物として得た。¹H NMR (400MHz, CDCl₃): 1.256 (m, , 6 H)、2.316 (s, 3H)、4.210 (m, 4H)、7.367 (d, 1H, J=8.4Hz)、7.510 (d, 1H, J=8Hz)、8.376 (d, 1H, J=1.6Hz)。MS-ESI: m/z=252 [M+1]⁺

10

【0872】

化合物3の調製

化合物2(6g、23.88ミリモル)をDMF(20ml)に溶解し、次いでK₂CO₃(6.6g、47.76ミリモル)を、続いて1-ブロモ-3-メチルブタン(4.33g、28.65ミリモル)を加えた。フラスコを油浴につけ、温度が終夜で50~60℃に達するようにゆっくり加熱した。反応混合物をEtOAc(500ml)と水(500ml)に分配した。反応混合物を分液漏斗に注加し、分離した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。粗生成物をシリカゲル(EA/PE 1:60~1:30)でクロマトグラフィーにかけて、化合物3(4.5g、58%)を無色液体として得た。¹H NMR (400MHz, CDCl₃): 0.777 (d, 6H, J=6.8Hz)、1.016 (m, 1H)、1.158 (m, 6H)、1.440 (m, 1H)、2.245 (s, 1H)、2.276 (m, 2H)、4.160 (m, 4H)、7.416 (d, 1H, J=1.6Hz)、7.513 (d, 1H, J=8Hz)、8.321 (s, 1H)。MS-ESI: m/z=322 [M+1]⁺

20

【0873】

化合物4の調製

化合物3(4.5g、14ミリモル)を1M NaOH溶液20mlに加え、100℃で1時間攪拌した。次いで混合物を氷浴中で冷却し、1N HClでpHを約1に中和した。溶液を凍結乾燥させて、化合物4とNaCl塩との混合物を得、これを次のステップに直接使用した。MS-ESI:m/z=222 [M+1]⁺

【0874】

化合物5の調製

無水テトラヒドロフラン(THF)(50mL)中の粗製化合物4(14ミリモル)の溶液を塩-氷浴中で冷却し、N,N'-カルボニルジイミダゾール(3.41g、21ミリモル)を激しく攪拌しながら少量ずつ加えた。気体放出後、混合物を室温で3時間攪拌し、次いで氷浴中で冷却した。THF(80ml)中のマロン酸モノエチルカリウム塩(7.15g、42ミリモル)の懸濁液に、氷浴中Et₃N(10ml)を、続いて無水MgCl₂(4.8g、42.03ミリモル)を加えた。混合物を室温で3時間攪拌し、次いで塩-氷浴中で冷却し、THF中で予め調製した活性化エステルの上記溶液をゆっくり滴下した。混合物を室温で39時間攪拌し、クエン酸水溶液でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和NaHCO₃溶液およびブラインで洗浄し、乾燥(Na₂SO₄)させ、真空中で濃縮し、シリカゲル(EA/PE 1:50~1:3)でのクロマトグラフィーにより精製して、化合物5(1.8g、収率:2ステップで44%)を得た。¹H NMR (400MHz, CDCl₃): 0.777 (m, 6 H,), 0.949 (m, 1H)、1.084 (m, 1H)、1.155 (m, 4H)、1.479 (m, 1H)、1.575 (m, 1H)、2.242 (m, 1H)、2.255 (s, 1H)、3.365 (dd, 2H, J1=48Hz, J2=13.6Hz)、3.860 (t, 1H, J=7.4Hz)、4.046 (q, 2H, J2=6.4Hz)、7.041 (d, 1H, J=8Hz)、7.692 (d, 1H, J=8Hz)、8.325 (s, 1H)。MS-ESI: m/z=292 [M+1]⁺

30

40

【0875】

化合物6の調製

化合物5(1.8g、6.18ミリモル)を無水THF(20mL)に溶解し、0℃に冷却した。NaH(油中60%、500mg、12.35ミリモル)を加え、混合物を室温で45分間攪拌した。再度0℃に冷却した後、無水THF(0.5mL)中のクロロギ酸エチル(871.51mg、8.03ミリモル)の溶液を、注射器を用いてゆっくり加えた。溶液を室温で2時間攪拌し、水で処理し、クエン酸を加えることによりpHを約3に酸性化し、酢酸エチルで抽出した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、真空中で濃縮して、粗生成物6を得、これを次のステップに直接使用した。MS-ESI:m/z=364 [M+1]⁺

50

【0876】

化合物7の調製

粗製化合物6(6.18ミリモル)をDMSO(20mL)に溶解し、120℃に8時間加熱した。次いでこれを水に注加し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、真空中で濃縮した。シリカゲル(EA/PE 1:50~1:3)でのクロマトグラフィーにより生成物を精製して、化合物7を茶褐色固体として得た(0.4g, 収率:2ステップで20%)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): 0.995 (d, 6H, $J=6.8\text{Hz}$)、1.391 (m, 2H)、1.466 (t, 3H, $J=7.2\text{Hz}$)、1.673 (m, 1H)、2.327 (s, 1H)、2.739 (m, 2H)、4.497 (q, 2H, $J=6.8\text{Hz}$)、7.319 (d, 1H, $J=1.6\text{Hz}$)、7.432 (d, 1H, $J=9.2\text{Hz}$)、8.957 (s, 1H)、13.405 (s, 1H)。MS-ESI: $m/z=318.1$ [$M+1$] $^+$

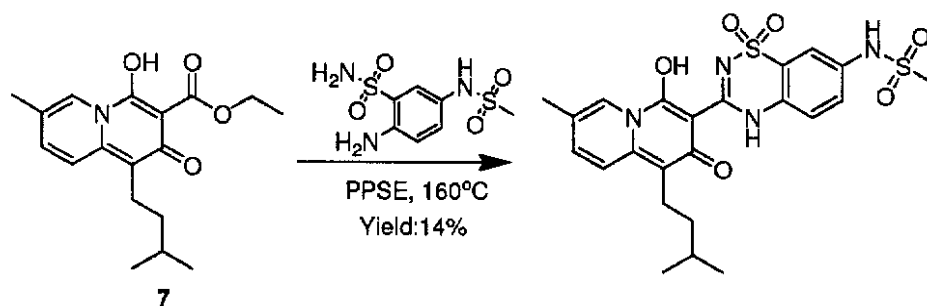
10

【0877】

化合物252の調製

【0878】

【化151】



20

【0879】

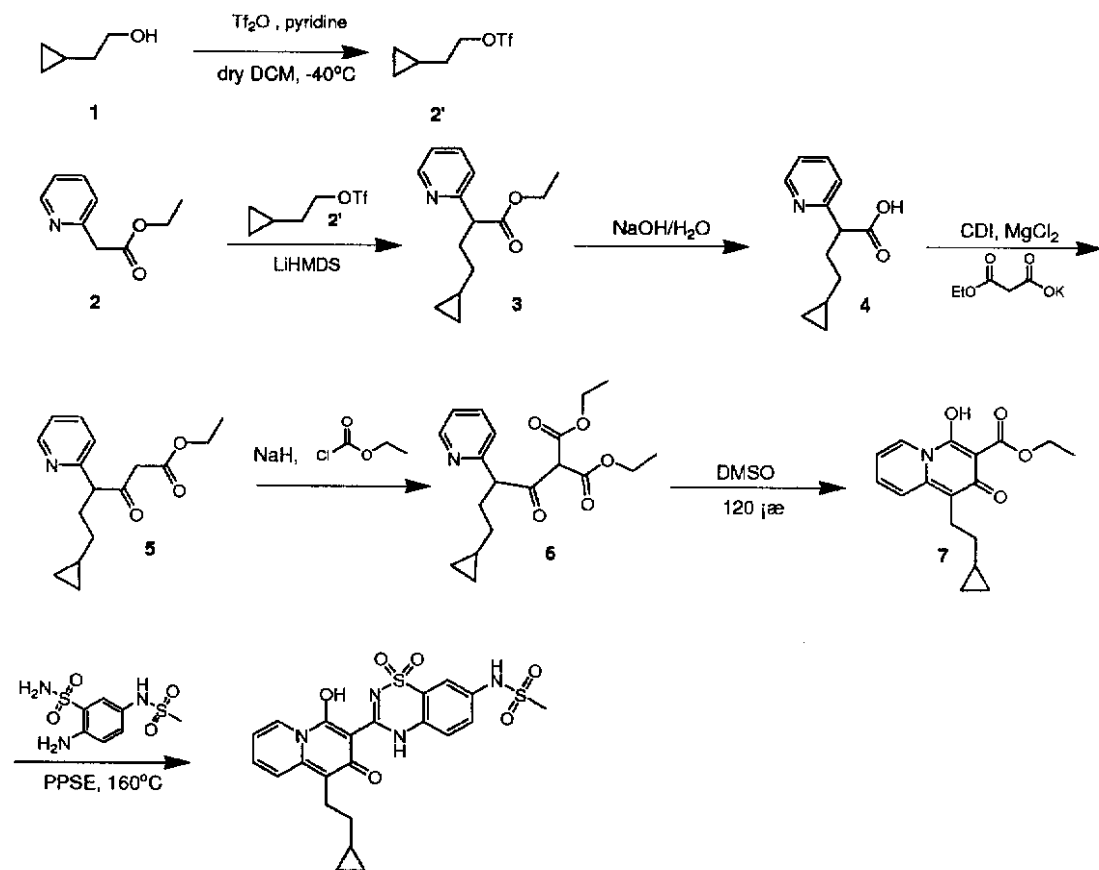
化合物7(50mg、0.157ミリモル)を160℃でPPSE(0.5mL)に加え、次いでこれに2-アミノ-5-(メチルスルホンアミド)ベンゼンスルホンアミド(41mg、0.157ミリモル)を加えた。溶液を160℃で1時間攪拌した。冷却した混合物を水に注加し、沈殿物を集め、MeOHで数回洗浄した。次いでこれを乾燥させて、化合物252を緑色固体として得た(11mg、収率:14%。純度:LC-MSにて95.3%)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO): 1.031 (d, 6H, $J=6.8\text{Hz}$)、1.420 (m, 2H,), 1.729 (m, 1H)、2.445 (s, 3H,), 2.850 (t, 2H, $J=8\text{Hz}$)、3.158 (s, 3H)、7.647 (d, 1H, $J=2.8\text{Hz}$)、7.729 (m, 3H,), 7.891 (d, 1H, $J=9.2\text{Hz}$)、8.960 (s, 1H)、10.349 (s, 1H)、14.079 (s, 1H)、14.477 (s, 1H)。MS-ESI: $m/z=519$ [$M+1$] $^+$ 。

30

【実施例23】

【0880】

【化 1 5 2】

Scheme 23

10

20

【0 8 8 1】

化合物2の調製

乾燥DCM(40mL)中の化合物1(2.17g、25.2ミリモル)の溶液に、乾燥ピリジン(2.4g、30.3ミリモル)を加えた。反応混合物を-40℃に冷却し、続いてトリフルオロメタンスルホン酸無水物(8.5g、30.3ミリモル)を滴下した。溶液を-40℃で30分間攪拌し、次いで反応混合物を室温に加温した。反応混合物をPE(100mL)で希釈し、濃縮して溶媒DCMを除去し、ろ過し、有機相を濃縮して、粗製化合物2'(4.72g、85.9%)を得た。

30

【0 8 8 2】

化合物3の調製

乾燥THF(30mL)中の化合物2(3.58g、22ミリモル)の溶液に、LiHMDS(24mL、24ミリモル)を-78℃で滴下し、この温度で3時間攪拌した。次いで反応物を0℃に10分間ゆっくり加温した。反応混合物を-78℃に冷却し、化合物2'(4.8g、22ミリモル)を-78℃で混合物に滴下した。反応混合物を室温に終夜加温し、水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。生成物をクロマトグラフィーにより精製して、化合物3(4.78g、収率:93.2%)を軽油として得た。MS-ESI:m/z=234 [M+1]⁺

40

【0 8 8 3】

化合物4の調製

スキーム10において化合物68bを調製するために使用した同様の手順を、化合物4(4.0g、収率:95%)を調製するために使用した。MS-ESI:m/z=206 [M+1]⁺

【0 8 8 4】

化合物5の調製

スキーム10において化合物69bを調製するために使用した同様の手順を、化合物5(440mg、収率:32.8%)を調製するために使用した。MS-ESI:m/z=276 [M+1]⁺

【0 8 8 5】

50

化合物6の調製

スキーム10において化合物70bを調製するために使用した同様の手順を、化合物6(550mg、収率:90.0%)を調製するために使用した。MS-ESI:m/z=348 [M+1]⁺

【0886】

化合物7の調製

スキーム10において化合物71bを調製するために使用した同様の手順を、化合物7(100mg、収率:30.0%)を調製するために使用した。MS-ESI:m/z=302 [M+1]⁺

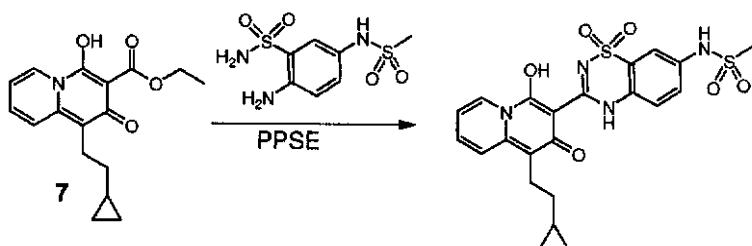
【0887】

化合物253の調製

【0888】

【化153】

10



【0889】

20

化合物225を調製するために使用した手順と同様の手順を用いて、化合物253を黄色固体として得た(4.0mg、収率:1.2%)。¹H NMR (400MHz, DMSO): 0.96 (t, 3H, J=7.2Hz)、1.62 (m, 3H)、1.66 (m, 1H)、2.18 (m, 1H)、2.67 (m, 1H)、2.91 (m, 1H)、3.05 (s, 3H)、4.12 (m, 1H)、7.24 (t, 1H, J=6.0Hz)、7.37 (d, 1H, J=8.8Hz)、7.56 (m, 2H)、7.79 (m, 2H)、9.06 (d, 1H, J=7.6Hz)。MS-ESI: m/z=503 [M+1]⁺

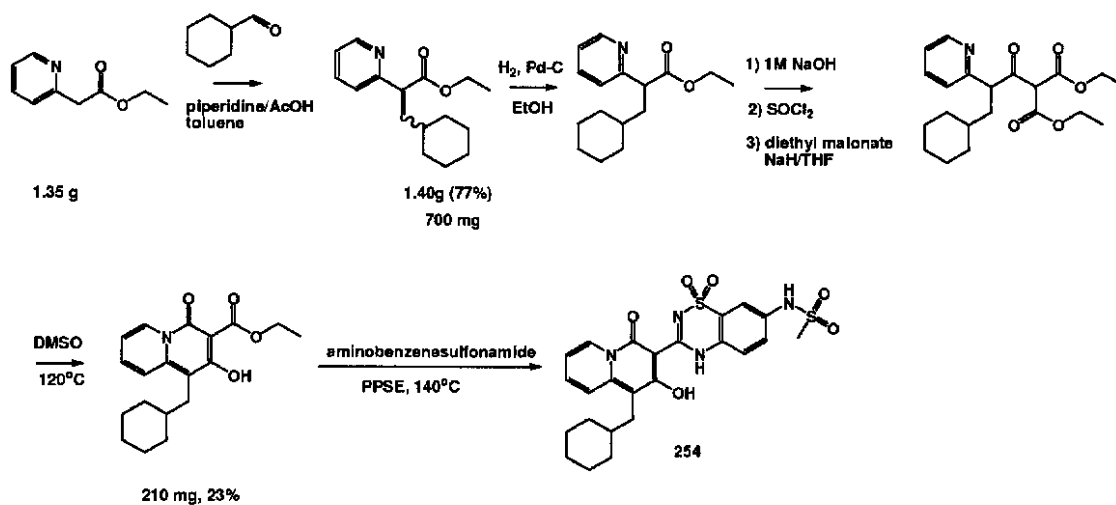
【実施例24】

【0890】

【化154】

Scheme 24

30



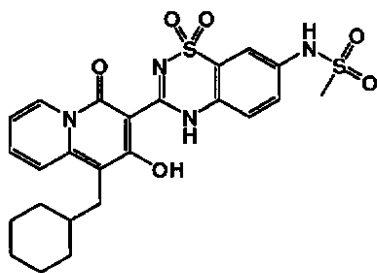
40

【0891】

化合物254の調製

【0892】

【化 1 5 5】



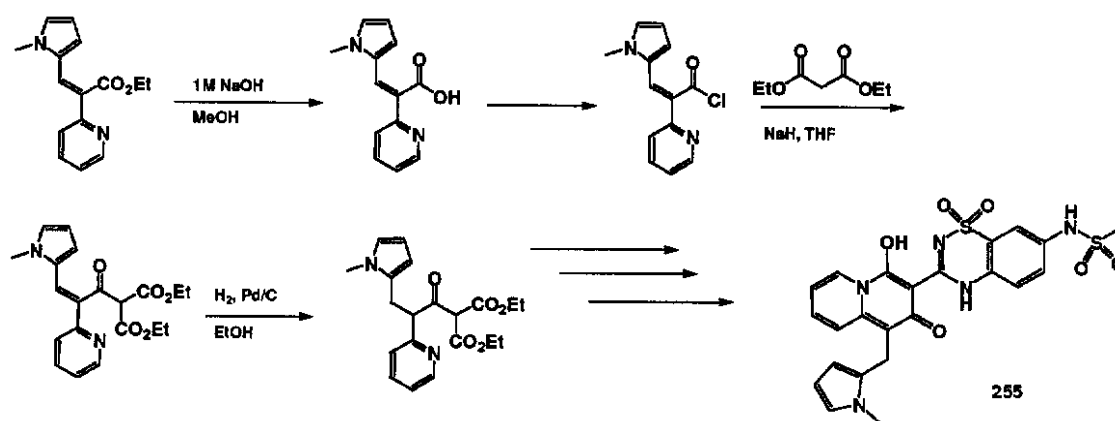
【 0 8 9 3】

化合物254の調製をスキーム24に上記に示す。

【実施例 2 5】

【 0 8 9 4】

【化 1 5 6】

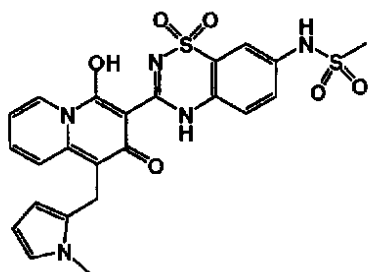
Scheme 25

【 0 8 9 5】

化合物255の調製

【 0 8 9 6】

【化 1 5 7】



【 0 8 9 7】

化合物255の調製をスキーム25に示す。

【 0 8 9 8】

NS5B阻害剤の活性

これらの化合物を、Replizyme HCVヘテロテンプレート放射性RNA依存性RNA-ポリメラーゼ(RdRp)アッセイで試験した。試験化合物を、RNAテンプレートおよびNS5Bポリメラーゼタンパク質で、37℃で30分間プレインキュベートした。NTPを緩衝液-NS5B-化合物ミックスに加えてRdRp反応を開始させ、37℃で90分間進行させた。対照反応は、酵素なし、5%DM SO(試験化合物溶媒)、化合物/溶媒なし、コルジセピン-TPおよびHCV-796(そのIC₅₀値を基準阻害として使用)を含んだ。停止させた反応物をDE-81紙にかけて放射性生成物を収集し

10

20

30

40

50

、空気乾燥し、続いて NaH_2PO_4 およびピロリン酸ナトリウムを含む緩衝液で洗浄して、NTPミックス中の取り込まれていない ^{32}P -GTPを除去し、 dH_2O で濯ぎ、次いで100%エタノールで濯いだ。DE-81紙を空気乾燥し、正方形に切り出し、シンチレーション管に入れてカウントした。

【0899】

【表2A】

Table 1.

化合物	HCV レプリコン阻害 $\text{EC}_{50}(\mu\text{M})$	HCV NS5B 阻害 $\text{EC}_{50}(\mu\text{M})$
101	D	D
102	C	C
103	C	D
104	B	C
105	B	B
201	A	A
202	A	A
203	E	C
204	A	C
205	A	A
206	E	B
207	E	B
208	E	C
209	E	C
210	A	C
211	A	B
212	E	B
213	A	D
214	C	D
215		B
216	D	B
218	D	B
220	C	D
221	E	C
222	C	D
223	B	D
224	D	A
225	D	D
226	D	D
227	D	D
228	D	D
229	D	C
230	D	B
231	D	A
232	D	E

10

20

30

40

【0900】

【表 2 B】

233	D	B
234	D	A
235	D	B
236	D	D
237	D	D
238	D	D
242		A
244		D
245	D	C
249	D	C
250	D	D
251	D	C
252	D	D
253	C	B

A は $10 \sim 50 \mu\text{M}$ の EC_{50} または IC_{50} を表す。

B は $1 \sim 10 \mu\text{M}$ の EC_{50} または IC_{50} を表す。

C は $0.1 \sim 1 \mu\text{M}$ の EC_{50} または IC_{50} を表す。

D は $0.1 \mu\text{M}$ 未満の EC_{50} または IC_{50} を表す。

E は $50 \mu\text{M}$ 超の EC_{50} または IC_{50} を表す。

10

20

【0901】

結論

HCV NS5B ポリメラーゼの効能の高い小分子阻害剤が開発された。

【0902】

本発明を、その特定の実施形態を参照して説明してきたが、当業者は、本発明の趣旨および範囲を逸脱することなく、様々な変更を加えることができ、かつ均等物で置き換えることができることを理解すべきである。さらに、具体的な状況、材料、合成物、工程、工程段階(複数可)を、本発明の目的、趣旨および範囲に適合するように多くの改変を行うことができる。そうしたすべての改変は、添付の特許請求の範囲内にあるものとする。

30

【手続補正書】

【提出日】平成22年12月15日(2010.12.15)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

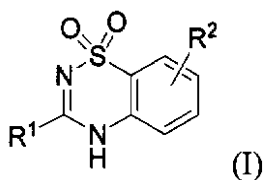
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式Iの構造を有する化合物または薬剤として許容されるその塩もしくはプロドラッグ

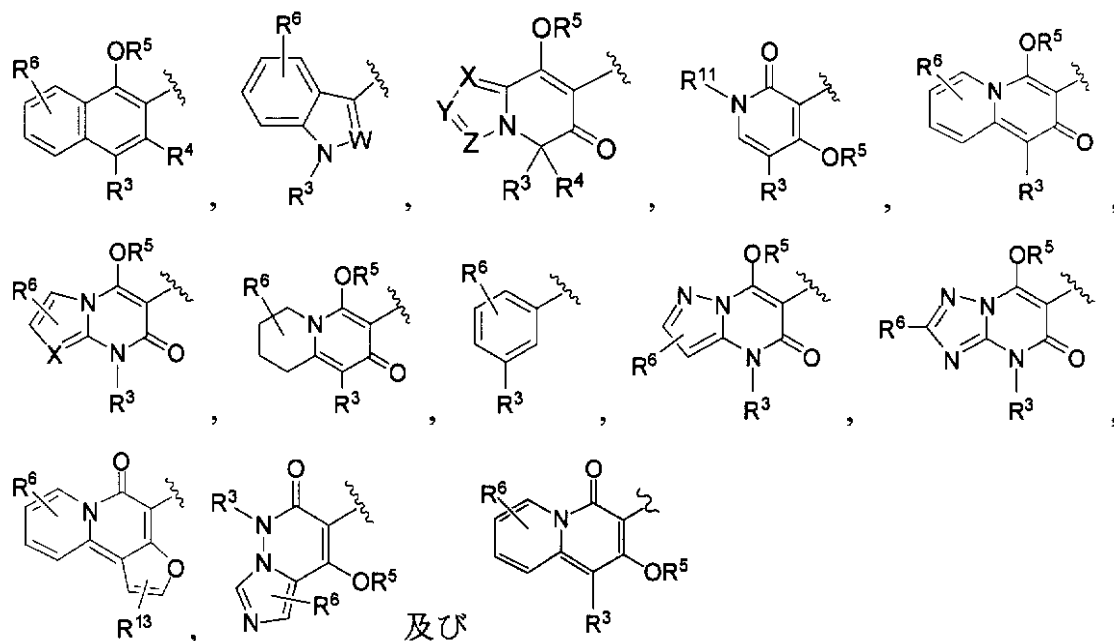
【化1】



(式中、

R^1 は、

【化 2】



からなる群から選択され、

式中、X、YおよびZはそれぞれNまたはCR⁷であり、各R⁷は、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、任意選択で置換されたアルキル、任意選択で置換されたアルコキシ、任意選択で置換されたシクロアルキル、任意選択で置換されたヘテロシクリル、任意選択で置換されたアリール、任意選択で置換されたヘテロアリールおよび任意選択で置換されたアミノからなる群から独立に選択され、

WはNまたはCR¹²であり、R¹²は、水素、ヒドロキシル、任意選択で置換されたアルキル、任意選択で置換されたアルコキシおよび任意選択で置換されたアミノからなる群から選択され、

R²は0~4個存在し、各R²は、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、任意選択で置換されたアルキル、任意選択で置換されたアルコキシ、任意選択で置換されたシクロアルキル、任意選択で置換されたヘテロシクリル、任意選択で置換されたアリール、任意選択で置換されたヘテロアリール、任意選択で置換されたアミノおよび-NH(SO₂R⁸)からなる群から独立に選択され、各R⁸は、任意選択で置換されたアルキルおよび任意選択で置換されたシクロアルキルからなる群から独立に選択され、

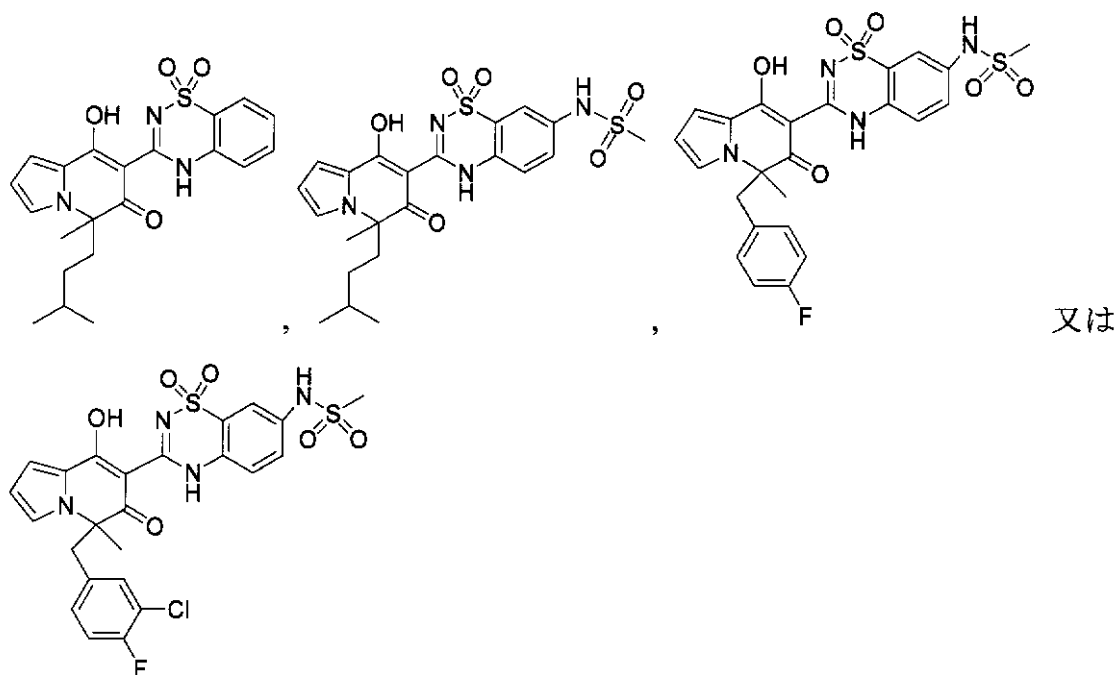
R³は、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、任意選択で置換されたアルキル、任意選択で置換されたアルコキシ、任意選択で置換されたシクロアルキル、任意選択で置換されたヘテロシクリル、任意選択で置換されたアリール、任意選択で置換されたヘテロアリール、任意選択で置換されたアリールアルキル、任意選択で置換されたヘテロアリールアルキル、任意選択で置換されたアミノおよびハロアルキルからなる群から選択され、R⁴は、水素、ヒドロキシル、任意選択で置換されたアルキル、任意選択で置換されたアルコキシおよび任意選択で置換されたアミノからなる群から選択され、

R⁵は、水素および任意選択で置換されたアルキルからなる群から選択され、

R⁶は0~4個存在し、各R⁶は、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、任意選択で置換されたアルキル、任意選択で置換されたアルコキシ、任意選択で置換されたシクロアルキル、任意選択で置換されたヘテロシクリル、任意選択で置換されたアリール、任意選択で置換されたヘテロアリールおよび任意選択で置換されたアミノからなる群から独立に選択され、

R¹¹は、任意選択で置換されたアリール、任意選択で置換されたヘテロアリール、任意選択で置換されたアリシクリル、任意選択で置換されたヘテロシクリル、任意選択で置換されたアルキル、任意選択で置換されたアルケニル、任意選択で置換されたアルキニル、アルキル-CO-およびアルケニル-CO-からなる群から選択され、

R^{13} は、水素、ヒドロキシル、任意選択で置換されたアルキル、任意選択で置換されたアルコキシおよび任意選択で置換されたアミノからなる群から選択され、ただし、式Iは【化3】



であることはない)。

【請求項2】

X、YおよびZがCHである場合、 R^3 と R^4 はどちらも任意選択で置換されたアルキルであることはない、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

R^3 が $-NR^9R^{10}$ であり、 R^9 および R^{10} は、水素および任意選択で置換されたアルキルからなる群から独立に選択される、請求項1に記載の化合物。

【請求項4】

R^3 が、ハロゲン、任意選択で置換されたアリールアルキルおよび任意選択で置換されたアルキルからなる群から選択される、請求項1に記載の化合物。

【請求項5】

R^6 が存在しない、請求項1に記載の化合物。

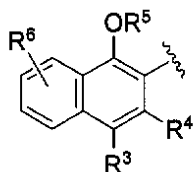
【請求項6】

R^2 が存在しない、請求項1に記載の化合物。

【請求項7】

R^1 が

【化4】



である、請求項1に記載の化合物。

【請求項8】

R^2 が存在しない、請求項7に記載の化合物。

【請求項9】

R^2 が $-NH(SO_2R^8)$ であり、各 R^8 は、任意選択で置換されたアルキルおよび任意選択で置換

されたシクロアルキルからなる群から独立に選択される、請求項7に記載の化合物。

【請求項10】

R^8 が任意選択で置換されたアルキルである、請求項9に記載の化合物。

【請求項11】

R^3 が任意選択で置換されたアルキルである、請求項7から10のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項12】

R^3 がハロゲンである、請求項7から10のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項13】

R^4 がヒドロキシルである、請求項7から12のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項14】

R^4 が任意選択で置換されたアルコキシである、請求項7から12のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項15】

R^5 が水素である、請求項7から14のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項16】

R^5 が任意選択で置換されたアルキルである、請求項7から14のいずれか一項に記載の化合物。

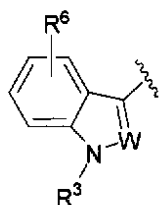
【請求項17】

R^6 が存在しない、請求項7から16のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項18】

R^1 が

【化5】



である、請求項1に記載の化合物。

【請求項19】

WがNである、請求項18に記載の化合物。

【請求項20】

Wが CR^{12} であり、 R^{12} は、水素、ヒドロキシル、任意選択で置換されたアルキル、任意選択で置換されたアルコキシおよび任意選択で置換されたアミノからなる群から選択される、請求項18に記載の化合物。

【請求項21】

R^{12} が水素である、請求項20に記載の化合物。

【請求項22】

R^2 が存在しない、請求項18から21のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項23】

R^2 が $-NH(SO_2R^8)$ であり、各 R^8 は、任意選択で置換されたアルキルおよび任意選択で置換されたシクロアルキルからなる群から独立に選択される、請求項18から21のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項24】

R^8 が任意選択で置換されたアルキルである、請求項23に記載の化合物。

【請求項25】

R^3 が任意選択で置換されたアルキルである、請求項18から24のいずれか一項に記載の化合物。

合物。

【請求項 26】

R^6 が存在しない、請求項18から25のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 27】

R^6 が1個存在し、各 R^6 は、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、任意選択で置換されたアルキル、任意選択で置換されたアルコキシ、任意選択で置換されたシクロアルキル、任意選択で置換されたヘテロシクリル、任意選択で置換されたアリール、任意選択で置換されたヘテロアリールおよび任意選択で置換されたアミノからなる群から独立に選択される、請求項18から25のいずれか一項に記載の化合物。

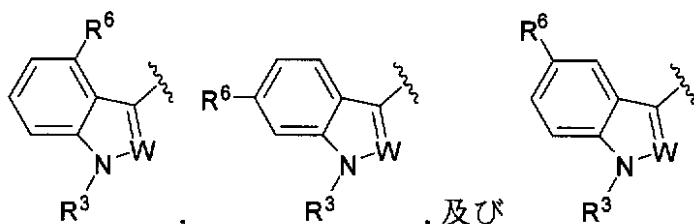
【請求項 28】

R^6 が、ハロゲン、ヒドロキシ、任意選択で置換されたアルキルおよび任意選択で置換されたアルコキシからなる群から独立に選択される、請求項27に記載の化合物。

【請求項 29】

R^1 が、

【化 6】

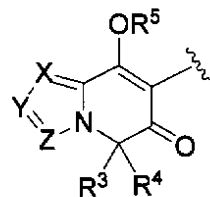


からなる群から選択される構造を有する、請求項27に記載の化合物。

【請求項 30】

R^1 が、

【化 7】



である、請求項1に記載の化合物。

【請求項 31】

X、YおよびZが CR^7 であり、各 R^7 は、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、任意選択で置換されたアルキル、任意選択で置換されたアルコキシ、任意選択で置換されたシクロアルキル、任意選択で置換されたヘテロシクリル、任意選択で置換されたアリール、任意選択で置換されたヘテロアリールおよび任意選択で置換されたアミノからなる群から独立に選択される、請求項30に記載の化合物。

【請求項 32】

XがNであり、YおよびZが CR^7 であり、各 R^7 は、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、任意選択で置換されたアルキル、任意選択で置換されたアルコキシ、任意選択で置換されたシクロアルキル、任意選択で置換されたヘテロシクリル、任意選択で置換されたアリール、任意選択で置換されたヘテロアリールおよび任意選択で置換されたアミノからなる群から独立に選択される、請求項30に記載の化合物。

【請求項 33】

YがNであり、XおよびZが CR^7 であり、各 R^7 は、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、任意選択で置換されたアルキル、任意選択で置換されたアルコキシ、任意選択で

置換されたシクロアルキル、任意選択で置換されたヘテロシクリル、任意選択で置換されたアリール、任意選択で置換されたヘテロアリールおよび任意選択で置換されたアミノからなる群から独立に選択される、請求項30に記載の化合物。

【請求項34】

ZがNであり、XおよびYがCR⁷であり、各R⁷は、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、任意選択で置換されたアルキル、任意選択で置換されたアルコキシ、任意選択で置換されたシクロアルキル、任意選択で置換されたヘテロシクリル、任意選択で置換されたアリール、任意選択で置換されたヘテロアリールおよび任意選択で置換されたアミノからなる群から独立に選択される、請求項30に記載の化合物。

【請求項35】

XおよびZがNであり、YがCR⁷であり、各R⁷は、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、任意選択で置換されたアルキル、任意選択で置換されたアルコキシ、任意選択で置換されたシクロアルキル、任意選択で置換されたヘテロシクリル、任意選択で置換されたアリール、任意選択で置換されたヘテロアリールおよび任意選択で置換されたアミノからなる群から独立に選択される、請求項30に記載の化合物。

【請求項36】

R⁷が水素である、請求項31から35のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項37】

R²が存在しない、請求項30から36のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項38】

R²が-NH(SO₂R⁸)であり、各R⁸は、任意選択で置換されたアルキルおよび任意選択で置換されたシクロアルキルからなる群から独立に選択される、請求項30から36のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項39】

R⁸が任意選択で置換されたアルキルである、請求項38に記載の化合物。

【請求項40】

R³が任意選択で置換されたアルキルである、請求項30から39のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項41】

R⁴が任意選択で置換されたアルキルである、請求項30から40のいずれか一項に記載の化合物。

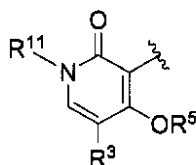
【請求項42】

R⁵が水素である、請求項30から41のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項43】

R¹が

【化8】



である、請求項1に記載の化合物。

【請求項44】

R²が-NH(SO₂R⁸)であり、各R⁸は、任意選択で置換されたアルキルおよび任意選択で置換されたシクロアルキルからなる群から独立に選択される、請求項43に記載の化合物。

【請求項45】

R⁸が任意選択で置換されたアルキルである、請求項44に記載の化合物。

【請求項46】

R³が任意選択で置換されたアルキルである、請求項43から45のいずれか一項に記載の化

合物。

【請求項 47】

R^5 が水素である、請求項43から46のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 48】

R^{11} が任意選択で置換されたヘテロアリールである、請求項43から47のいずれか一項に記載の化合物。

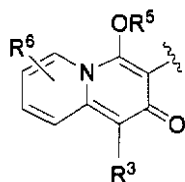
【請求項 49】

前記ヘテロアリールがチアゾールである、請求項48に記載の化合物。

【請求項 50】

R^1 が、

【化 9】



である、請求項1に記載の化合物。

【請求項 51】

R^2 が $-NH(SO_2R^8)$ であり、各 R^8 は、任意選択で置換されたアルキルおよび任意選択で置換されたシクロアルキルからなる群から独立に選択される、請求項50に記載の化合物。

【請求項 52】

R^8 が任意選択で置換されたアルキルである、請求項51に記載の化合物。

【請求項 53】

R^8 が任意選択で置換されたシクロアルキルである、請求項51に記載の化合物。

【請求項 54】

R^3 が任意選択で置換されたアルキルである、請求項50から53のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 55】

前記任意選択で置換されたアルキルが $C_3 \sim 6$ シクロアルキルで置換されている、請求項54に記載の化合物。

【請求項 56】

R^3 が任意選択で置換されたアリールアルキルである、請求項50から53のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 57】

前記任意選択で置換されたアリールアルキルが、ハロゲン、スルホニル、アルコキシ、モノ- $(C_1 \sim C_6)$ アルキルアミノおよびジ- $(C_1 \sim C_6)$ アルキルアミノからなる群から選択される置換基で置換されている、請求項56に記載の化合物。

【請求項 58】

R^3 が任意選択で置換されたヘテロアリールアルキルである、請求項50から53のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 59】

前記任意選択で置換されたヘテロアリールアルキルが、任意選択で置換されたフリル、任意選択で置換されたチオフエンおよび任意選択で置換されたピロリルからなる群から選択される、請求項58に記載の化合物。

【請求項 60】

R^5 が水素である、請求項50から59のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 61】

R^6 が存在しない、請求項50から60のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 6 2】

R^6 が1個存在し、各 R^6 は、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、任意選択で置換されたアルキル、任意選択で置換されたアルコキシ、任意選択で置換されたシクロアルキル、任意選択で置換されたヘテロシクリル、任意選択で置換されたアリール、任意選択で置換されたヘテロアリールおよび任意選択で置換されたアミノからなる群から独立に選択される、請求項50から61のいずれか一項に記載の化合物。

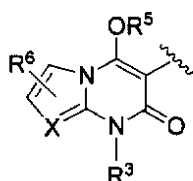
【請求項 6 3】

R^6 が1個存在し、各 R^6 は、ハロゲンおよび任意選択で置換されたアルキルからなる群から独立に選択される、請求項62に記載の化合物。

【請求項 6 4】

R^1 が

【化 1 0】



である、請求項1に記載の化合物。

【請求項 6 5】

XがNである、請求項64に記載の化合物。

【請求項 6 6】

R^2 が存在しない、請求項64から65のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 6 7】

R^2 が $-NH(SO_2R^8)$ であり、各 R^8 は、任意選択で置換されたアルキルおよび任意選択で置換されたシクロアルキルからなる群から独立に選択される、請求項64から65のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 6 8】

R^8 が任意選択で置換されたアルキルである、請求項67に記載の化合物。

【請求項 6 9】

R^3 が任意選択で置換されたアルキルである、請求項64から68のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 7 0】

R^5 が水素である、請求項64から69のいずれか一項に記載の化合物。

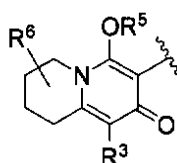
【請求項 7 1】

R^6 が存在しない、請求項64から70のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 7 2】

R^1 が

【化 1 1】



である、請求項1に記載の化合物。

【請求項 7 3】

R^2 が $-NH(SO_2R^8)$ であり、各 R^8 は、任意選択で置換されたアルキルおよび任意選択で置換されたシクロアルキルからなる群から独立に選択される、請求項72に記載の化合物。

【請求項 74】

R^8 が任意選択で置換されたアルキルである、請求項73に記載の化合物。

【請求項 75】

R^3 が任意選択で置換されたアルキルである、請求項72から74のいずれか一項に記載の化合物。

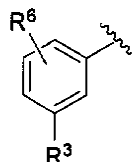
【請求項 76】

R^5 が水素である、請求項72から75のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 77】

R^1 が

【化 12】



である、請求項1に記載の化合物。

【請求項 78】

R^2 が $-\text{NH}(\text{SO}_2\text{R}^8)$ であり、各 R^8 は、任意選択で置換されたアルキルおよび任意選択で置換されたシクロアルキルからなる群から独立に選択される、請求項77に記載の化合物。

【請求項 79】

R^8 が任意選択で置換されたアルキルである、請求項78に記載の化合物。

【請求項 80】

R^3 がハロアルキルである、請求項77から79のいずれか一項に記載の化合物。

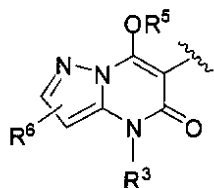
【請求項 81】

R^6 が存在しない、請求項77から80のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 82】

R^1 が

【化 13】



である、請求項1に記載の化合物。

【請求項 83】

R^2 が $-\text{NH}(\text{SO}_2\text{R}^8)$ であり、各 R^8 は、任意選択で置換されたアルキルおよび任意選択で置換されたシクロアルキルからなる群から独立に選択される、請求項82に記載の化合物。

【請求項 84】

R^8 が任意選択で置換されたアルキルである、請求項83に記載の化合物。

【請求項 85】

R^3 が任意選択で置換されたアルキルである、請求項82から84のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 86】

R^3 が任意選択で置換されたアリールアルキルである、請求項82から84のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 87】

前記任意選択で置換されたアリールアルキルが、ハロゲン、スルホニル、アルコキシ、

モノ-($C_1 \sim C_6$)アルキルアミノおよびジ-($C_1 \sim C_6$)アルキルアミノからなる群から選択される置換基で置換されている、請求項86に記載の化合物。

【請求項 88】

前記任意選択で置換されたアリールアルキルがハロゲンで置換されている、請求項86に記載の化合物。

【請求項 89】

R^5 が水素である、請求項82から88のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 90】

R^6 が存在しない、請求項82から89のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 91】

R^6 が1個存在し、各 R^6 は、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、任意選択で置換されたアルキル、任意選択で置換されたアルコキシ、任意選択で置換されたシクロアルキル、任意選択で置換されたヘテロシクリル、任意選択で置換されたアリール、任意選択で置換されたヘテロアリールおよび任意選択で置換されたアミノからなる群から独立に選択される、請求項82から89のいずれか一項に記載の化合物。

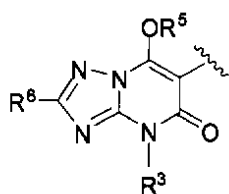
【請求項 92】

R^6 が、任意選択で置換されたアルキルまたは任意選択で置換されたシクロアルキルである、請求項91に記載の化合物。

【請求項 93】

R^1 が

【化 14】



である、請求項1に記載の化合物。

【請求項 94】

R^2 が $-NH(SO_2R^8)$ であり、各 R^8 は、任意選択で置換されたアルキルおよび任意選択で置換されたシクロアルキルからなる群から独立に選択される、請求項93に記載の化合物。

【請求項 95】

R^8 が任意選択で置換されたアルキルである、請求項94に記載の化合物。

【請求項 96】

R^3 が任意選択で置換されたアルキルである、請求項93から95のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 97】

R^5 が水素である、請求項93から96のいずれか一項に記載の化合物。

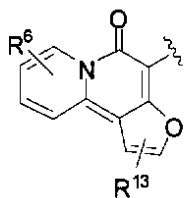
【請求項 98】

R^6 が存在しない、請求項93から97のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 99】

R^1 が

【化 1 5】



である、請求項1に記載の化合物。

【請求項 1 0 0】

R^2 が $-\text{NH}(\text{SO}_2\text{R}^8)$ であり、各 R^8 は、任意選択で置換されたアルキルおよび任意選択で置換されたシクロアルキルからなる群から独立に選択される、請求項99に記載の化合物。

【請求項 1 0 1】

R^8 が任意選択で置換されたアルキルである、請求項100に記載の化合物。

【請求項 1 0 2】

R^6 が存在しない、請求項99から101のいずれか一項に記載の化合物。

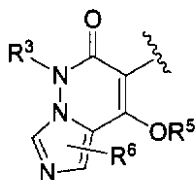
【請求項 1 0 3】

R^{13} が任意選択で置換されたアルキルである、請求項99から102のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 1 0 4】

R^1 が

【化 1 6】



である、請求項1に記載の化合物。

【請求項 1 0 5】

R^2 が $-\text{NH}(\text{SO}_2\text{R}^8)$ であり、各 R^8 は、任意選択で置換されたアルキルおよび任意選択で置換されたシクロアルキルからなる群から独立に選択される、請求項104に記載の化合物。

【請求項 1 0 6】

R^8 が任意選択で置換されたアルキルである、請求項105に記載の化合物。

【請求項 1 0 7】

R^3 が任意選択で置換されたアルキルである、請求項104から106のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 1 0 8】

R^5 が水素である、請求項104から107のいずれか一項に記載の化合物。

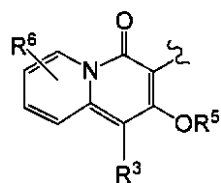
【請求項 1 0 9】

R^6 が存在しない、請求項104から108のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 1 1 0】

R^1 が

【化 1 7】



である、請求項1に記載の化合物。

【請求項 1 1 1】

R^2 が $-\text{NH}(\text{SO}_2\text{R}^8)$ であり、各 R^8 は、任意選択で置換されたアルキルおよび任意選択で置換されたシクロアルキルからなる群から独立に選択される、請求項110に記載の化合物。

【請求項 1 1 2】

R^8 が任意選択で置換されたアルキルである、請求項111に記載の化合物。

【請求項 1 1 3】

R^3 が任意選択で置換されたアルキルである、請求項110から112のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 1 1 4】

前記任意選択で置換されたアルキルが $\text{C}_3 \sim 6$ シクロアルキルで置換されている、請求項113に記載の化合物。

【請求項 1 1 5】

R^5 が水素である、請求項110から114のいずれか一項に記載の化合物。

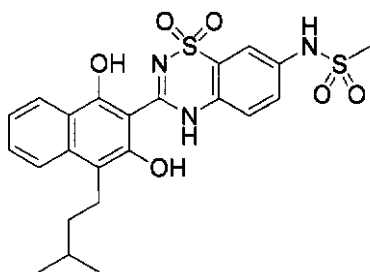
【請求項 1 1 6】

R^6 が存在しない、請求項110から115のいずれか一項に記載の化合物。

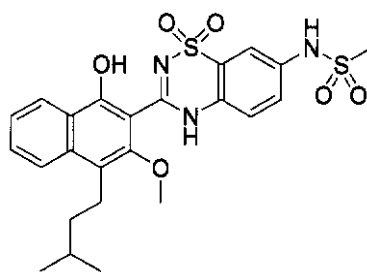
【請求項 1 1 7】

以下の

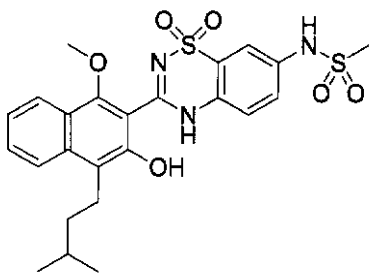
【化 1 8】



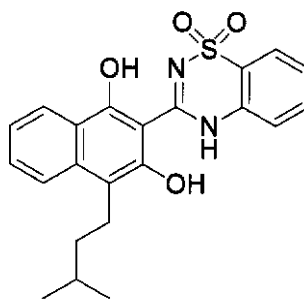
(101),



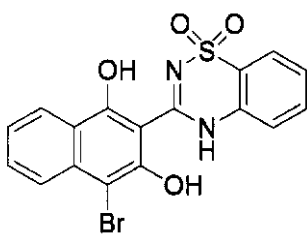
(102),



(103),



(104), 及 び



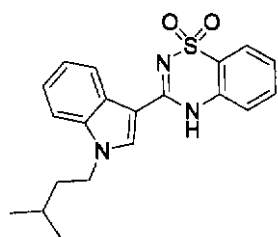
(105)

からなる群から選択される構造の1つを有する、請求項 1 に記載の化合物。

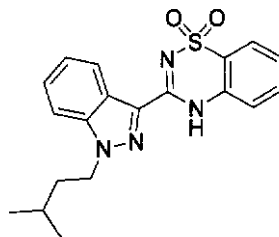
【請求項 1 1 8】

以下の

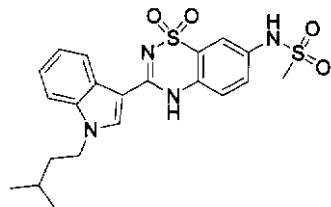
【化 1 9】



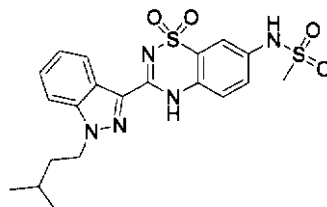
(201),



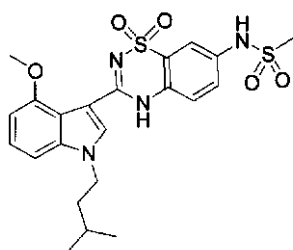
(202),



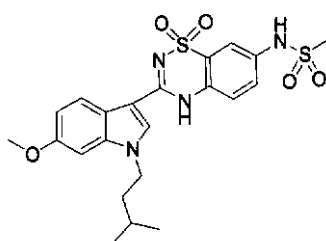
(203),



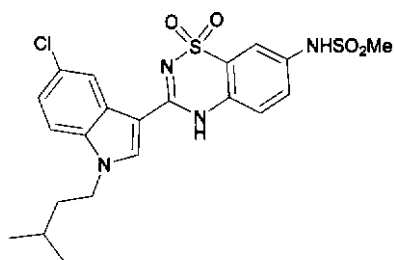
(204),



(205),



(206), 及 び



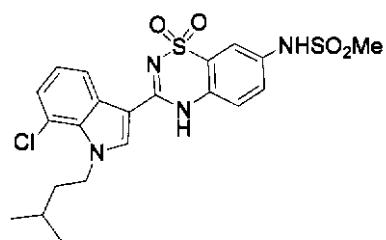
(207)

からなる群から選択される構造の1つを有する、請求項1に記載の化合物。

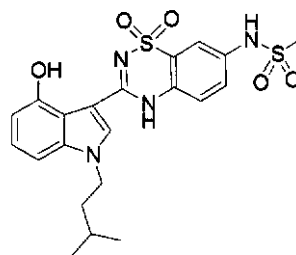
【請求項 1 1 9】

以下の

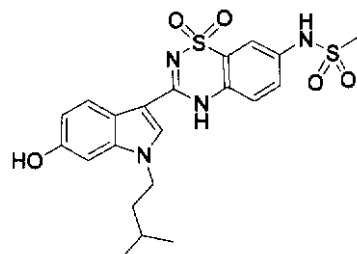
【化 20】



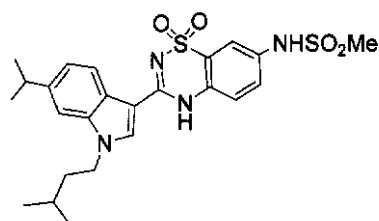
(208),



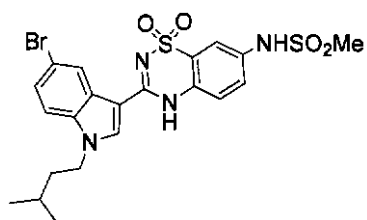
(209),



(210),



(211), 及 び



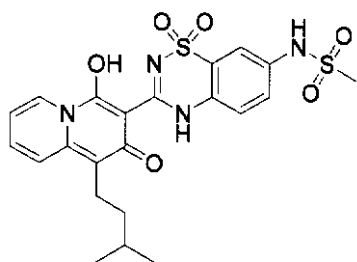
(212)

からなる群から選択される構造の1つを有する、請求項1に記載の化合物。

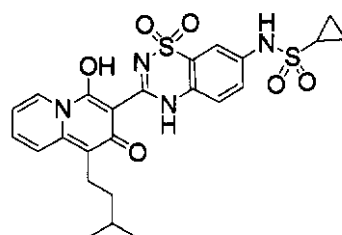
【請求項120】

以下の

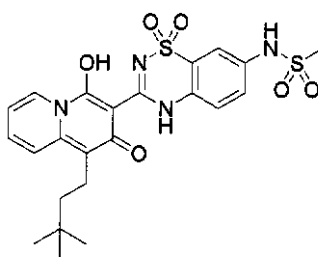
【化 2 1】



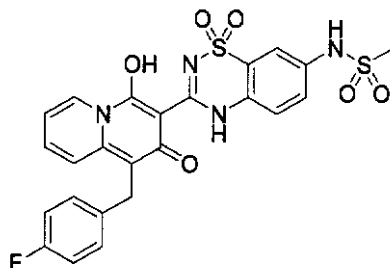
(225),



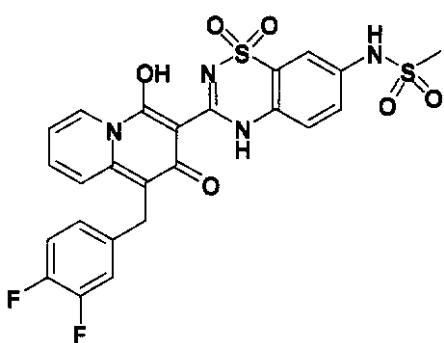
(226),



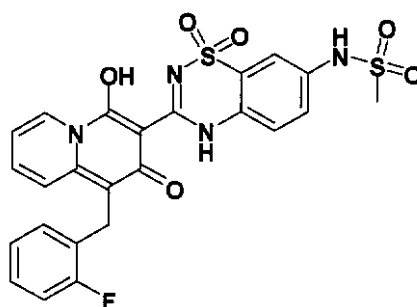
(227),



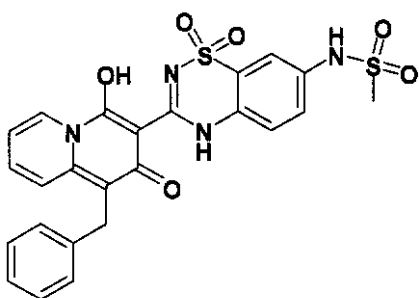
(228),



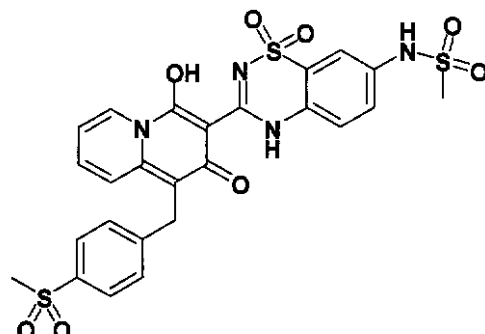
(236),



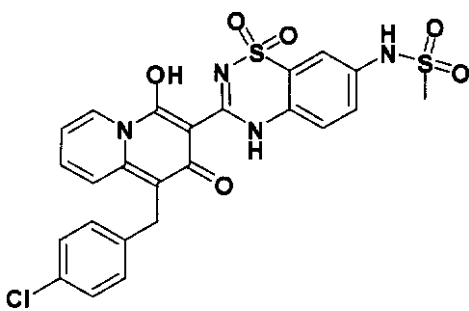
(237),



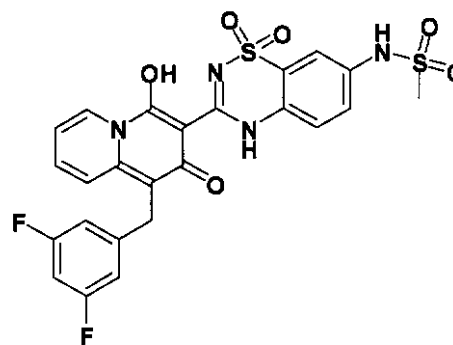
(238),



(239),

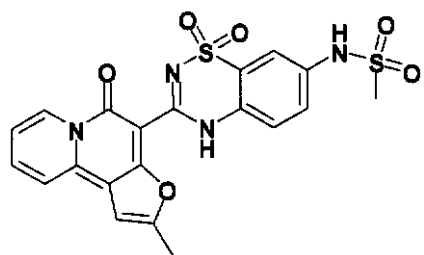


(240),

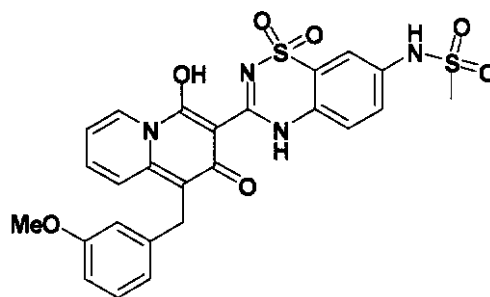


(241),

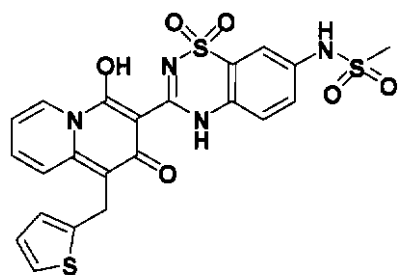
【化 2 1 A】



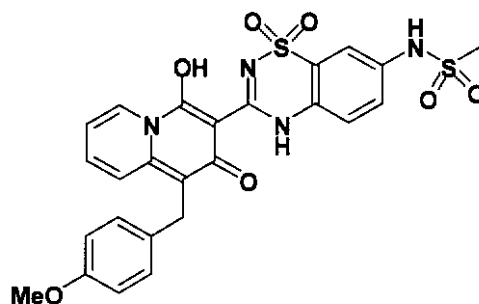
(242),



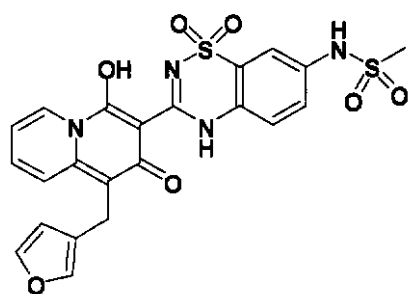
(243),



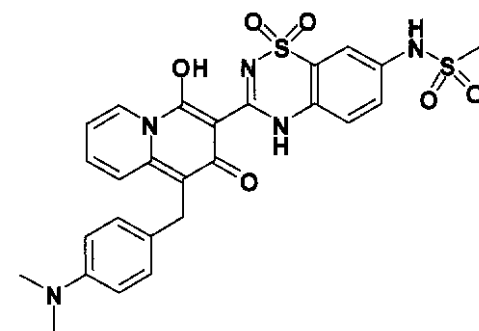
(244),



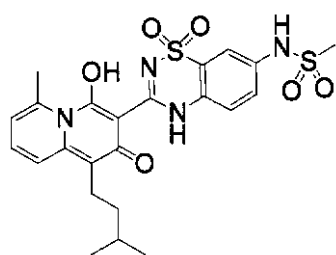
(245),



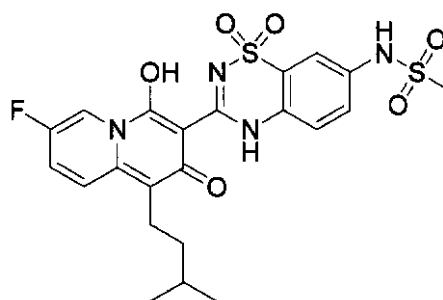
(246),



(247),

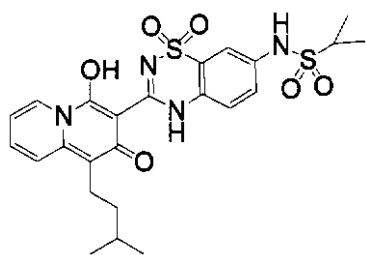


(249),

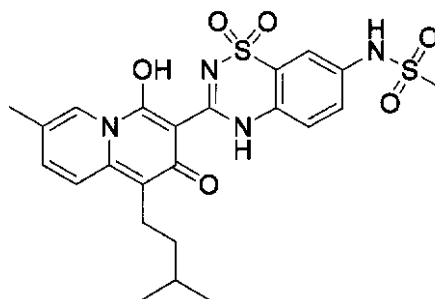


(250),

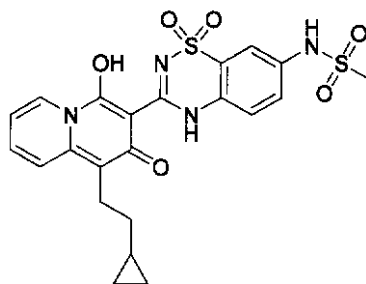
【化 2 1 B】



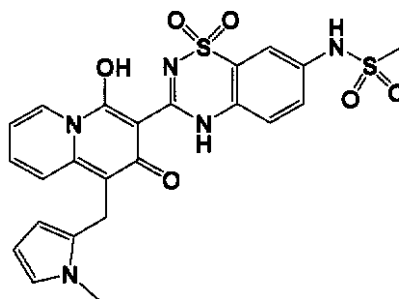
(251),



(252),



(253) 及び



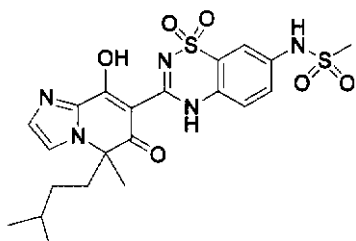
(255)

からなる群から選択される構造の1つを有する、請求項1に記載の化合物。

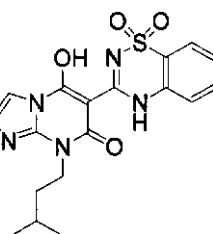
【請求項 1 2 1】

以下の

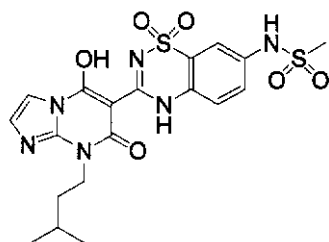
【化 2 2】



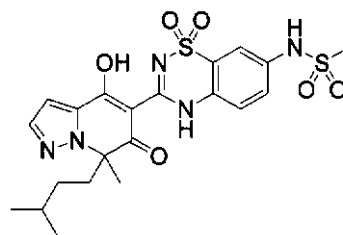
(215),



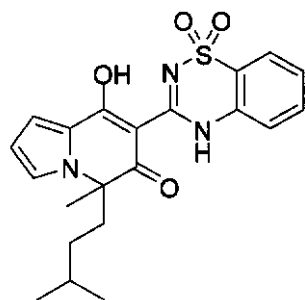
(221),



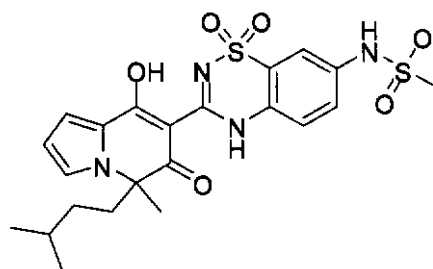
(222),



(223),

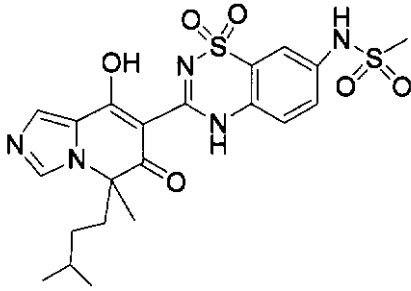


(213),

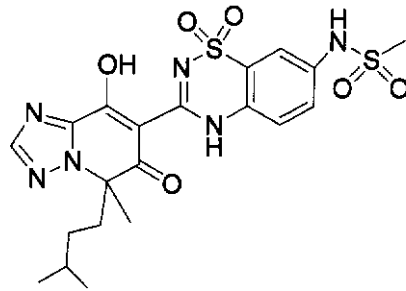


(214),

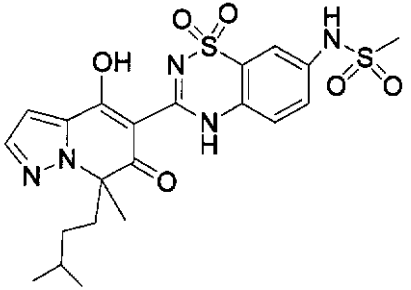
【化 2 2 A】



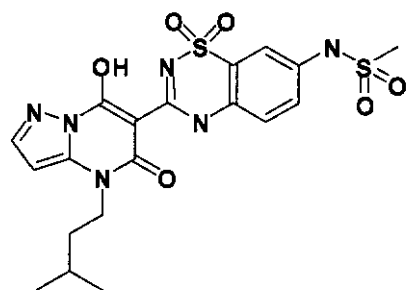
(216),



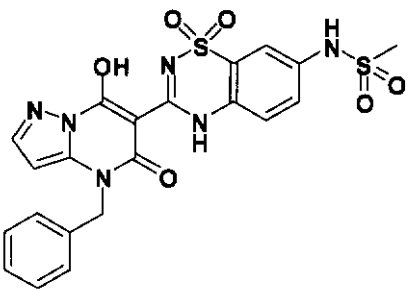
(217),



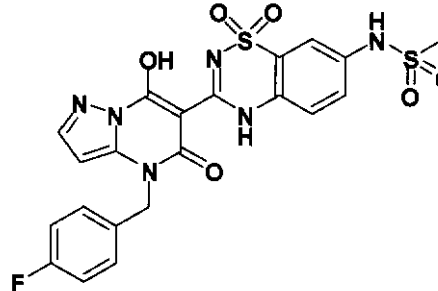
(218),



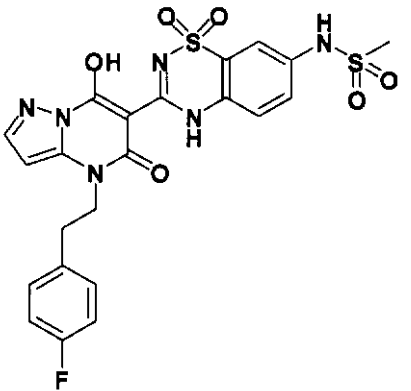
(229),



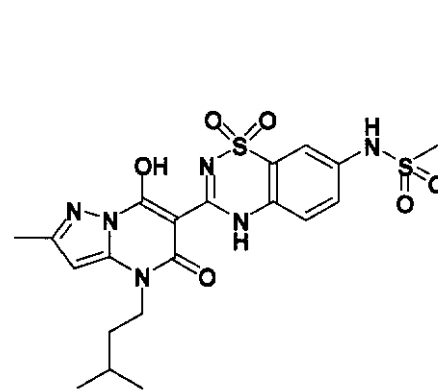
(230),



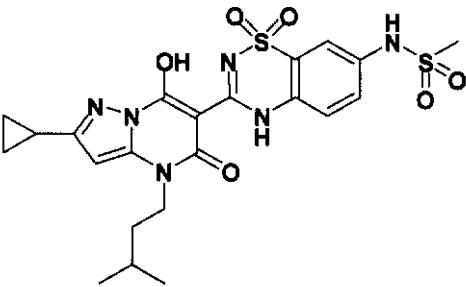
(231),



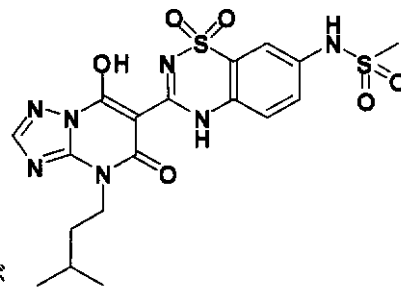
(232),



(233),



(234), 及び



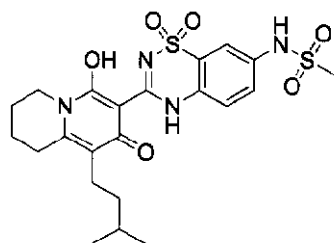
(235)

からなる群から選択される構造の1つを有する、請求項1に記載の化合物。

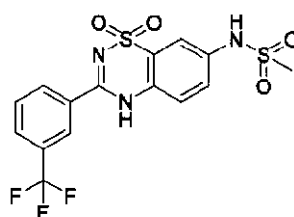
【請求項122】

以下の

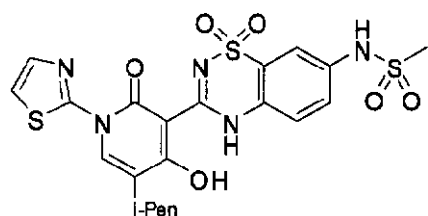
【化 2 3】



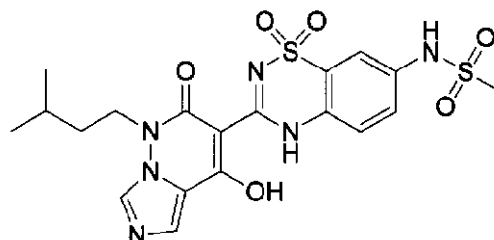
(220),



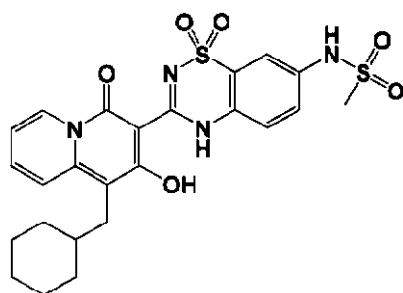
(224),



(219),



(248) 及び



(254)

からなる群から選択される構造の1つを有する、請求項1に記載の化合物。

【請求項123】

NS5Bポリメラーゼを請求項1から122のいずれか一項に記載の化合物と接触させることを含む、インビトロでNS5Bポリメラーゼ活性を阻害する方法。

【請求項124】

NS5Bポリメラーゼ活性を阻害するための請求項1から122のいずれか一項に記載の化合物を含む医薬組成物。

【請求項125】

C型肝炎感染症を治療するための請求項1から122のいずれか一項に記載の化合物を含む医薬組成物。

【請求項126】

前記医薬組成物を、有効量のヌクレオシド類似体と併用するために製造する、請求項125に記載の医薬組成物。

【請求項127】

前記ヌクレオシド類似体が、リバビリン、レボビリン、ビラミジン、L-ヌクレオシドおよびイサトリビンから選択される、請求項126に記載の医薬組成物。

【請求項128】

前記医薬組成物を、有効量のヒト免疫不全ウイルス1型プロテアーゼ阻害剤と併用するために製造する、請求項125に記載の医薬組成物。

【請求項129】

前記プロテアーゼ阻害剤がリトナビルである、請求項128に記載の医薬組成物。

【請求項130】

前記医薬組成物を、有効量のNS3プロテアーゼ阻害剤と併用するために製造する、請求項125に記載の医薬組成物。

【請求項131】

前記医薬組成物を、有効量のインターフェロン- γ (IFN- γ) と併用するために製造する

、請求項125に記載の医薬組成物。

【請求項132】

前記IFN- γ が、約10 μ g～約300 μ gの量で皮下投与するのに適している、請求項131に記載の医薬組成物。

【請求項133】

前記医薬組成物を、有効量のインターフェロン- α (IFN- α)と併用するために製造する、請求項125に記載の医薬組成物。

【請求項134】

前記IFN- α が、モノPEG化コンセンサスIFN- α であり、8日間～14日間ごとの投与間隔で投与するのに適している、請求項133に記載の医薬組成物。

【請求項135】

前記IFN- α が、モノPEG化コンセンサスIFN- α であり、7日間に1回の投与間隔で投与するのに適している、請求項133に記載の医薬組成物。

【請求項136】

前記IFN- α がINFERGENコンセンサスIFN- α である、請求項133に記載の医薬組成物。

【請求項137】

前記医薬組成物を、3'-アジドチミジン、2',3'-ジデオキシイノシン、2',3'-ジデオキシシチジン、2',3'-ジデヒドロ-2',3'-ジデオキシチミジン、コンビビル、アバカビル、アデホビルジピボキシル(adeфовir dipoxil)、シドホビルおよびイノシンーリン酸デヒドロゲナーゼ阻害剤から選択される有効量の薬剤と併用するために製造する、請求項125に記載の医薬組成物。

【請求項138】

前記医薬組成物が持続性ウイルス応答を達成する、請求項125に記載の医薬組成物。

【請求項139】

肝線維症を治療するための請求項1から122のいずれか一項に記載の化合物を含む医薬組成物。

【請求項140】

前記医薬組成物を、有効量のヌクレオシド類似体と併用するために製造する、請求項139に記載の医薬組成物。

【請求項141】

前記ヌクレオシド類似体が、リバビリン、レボビリン、ビラミジン、L-ヌクレオシドおよびイサトリピンから選択される、請求項140に記載の医薬組成物。

【請求項142】

前記医薬組成物を、有効量のヒト免疫不全ウイルス1型プロテアーゼ阻害剤と併用するために製造する、請求項139に記載の医薬組成物。

【請求項143】

前記プロテアーゼ阻害剤がリトナビルである、請求項142に記載の医薬組成物。

【請求項144】

前記医薬組成物を、有効量のNS3プロテアーゼ阻害剤と併用するために製造する、請求項139に記載の医薬組成物。

【請求項145】

前記医薬組成物を、有効量のインターフェロン- γ (IFN- γ)と併用するために製造する、請求項139に記載の医薬組成物。

【請求項146】

前記IFN- γ が、約10 μ g～約300 μ gの量で皮下投与するのに適している、請求項145に記載の医薬組成物。

【請求項147】

前記医薬組成物を、有効量のインターフェロン- α (IFN- α)と併用するために製造する、請求項139に記載の医薬組成物。

【請求項148】

前記IFN- α が、モノPEG化コンセンサスIFN- α であり、8日間～14日間ごとの投与間隔で投与するのに適している、請求項147に記載の医薬組成物。

【請求項149】

前記IFN- α が、モノPEG化コンセンサスIFN- α であり、7日間に1回の投与間隔で投与するのに適している、請求項147に記載の医薬組成物。

【請求項150】

前記IFN- α がINFERGENコンセンサスIFN- α である、請求項147に記載の医薬組成物。

【請求項151】

前記医薬組成物を、3'-アジドチミジン、2',3'-ジデオキシイノシン、2',3'-ジデオキシシチジン、2',3'-ジデヒドロ-2',3'-ジデオキシチミジン、コンビビル、アバカビル、アデホビルジピボキシル、シドホビルおよびイノシンーリン酸デヒドロゲナーゼ阻害剤から選択される有効量の薬剤と併用するために製造する、請求項139に記載の医薬組成物。

【請求項152】

C型肝炎ウイルス感染症のために肝機能を高めるための請求項1から122のいずれか一項に記載の化合物を含む医薬組成物。

【請求項153】

前記医薬組成物を、有効量のヌクレオシド類似体と併用するために製造する、請求項152に記載の医薬組成物。

【請求項154】

前記ヌクレオシド類似体が、リバビリン、レボビリン、ビラミジン、L-ヌクレオシドおよびイサトリビンから選択される、請求項153に記載の医薬組成物。

【請求項155】

前記医薬組成物を、有効量のヒト免疫不全ウイルス1型プロテアーゼ阻害剤と併用するために製造する、請求項152に記載の医薬組成物。

【請求項156】

前記プロテアーゼ阻害剤がリトナビルである、請求項155に記載の医薬組成物。

【請求項157】

前記医薬組成物を、有効量のNS3プロテアーゼ阻害剤と併用するために製造する、請求項152に記載の医薬組成物。

【請求項158】

前記医薬組成物を、有効量のインターフェロン- γ (IFN- γ) と併用するために製造する、請求項152に記載の医薬組成物。

【請求項159】

前記IFN- γ が、約10 μ g～約300 μ gの量で皮下投与するのに適している、請求項158に記載の医薬組成物。

【請求項160】

前記医薬組成物を、有効量のインターフェロン- α (IFN- α) と併用するために製造する、請求項152に記載の医薬組成物。

【請求項161】

前記IFN- α が、モノPEG化コンセンサスIFN- α であり、8日間～14日間ごとの投与間隔で投与するのに適している、請求項160に記載の医薬組成物。

【請求項162】

前記IFN- α が、モノPEG化コンセンサスIFN- α であり、7日間に1回の投与間隔で投与するのに適している、請求項160に記載の医薬組成物。

【請求項163】

前記IFN- α がINFERGENコンセンサスIFN- α である、請求項160に記載の医薬組成物。

【請求項164】

前記医薬組成物を、3'-アジドチミジン、2',3'-ジデオキシイノシン、2',3'-ジデオキシシチジン、2',3'-ジデヒドロ-2',3'-ジデオキシチミジン、コンビビル、アバカビル、アデホビルジピボキシル、シドホビルおよびイノシンーリン酸デヒドロゲナーゼ阻害剤か

ら選択される有効量の薬剤と併用するために製造する、請求項152に記載の医薬組成物。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2009/040567

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
INV. C07D285/30 C07D491/12	C07D417/04 A61K31/5415	C07D471/04 A61P31/14
C07D487/04 C07D417/14		
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) C07D 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, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2006/093801 A (ABBOTT LAB [US]) 8 September 2006 (2006-09-08) page 1, paragraph 1 claims 1,5,17-27	1-17, 117, 123-166
A	US 2004/087577 A1 (PRATT JOHN K [US] ET AL) 6 May 2004 (2004-05-06) page 1, paragraph 2 example 122C page 131, formulae 21-23 claims 1,52-62	1-17, 117, 123-166
----- -/--		
☒ 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 "I" 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 22 January 2010		Date of mailing of the international search report 28/01/2010
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 Cortés, José

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2009/040567

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 2004/162285 A1 (PRATT JOHN K [US] ET AL) 19 August 2004 (2004-08-19) page 1, paragraph 2 examples 425,426C pages 170 to 172, formulae 48 and 57-60 claim 1 claim 41 : N-[3-(4-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydro-3-pyridi nyl)-1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzothiadiazin- 7-yl]methanesulfonamide claims 57-67 -----	1-17, 117, 123-166
T	WANG, GUANGYI ET AL: "HCV NS5B polymerase inhibitors 1: Synthesis and in vitro activity of 2-(1,1-dioxo-2H-[1,2,4]benzothiadiazin-3-yl)-1-hydroxynaphthalene derivatives" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, vol. 19, no. 15, 23 May 2009 (2009-05-23), pages 4476-4479, XP002549849 table 1; compounds -----	1-17, 117, 123-166

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2009/040567**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

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

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

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

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

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

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

see additional sheet

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
1-6 (part), 7-17, 117, 122-166 (part)

Remark on Protest

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

International Application No. PCT/US2009 /040567

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1-6 (part), 7-17, 117, 122-166 (part)
compounds wherein R1 is the 1st or the 8th group defined in claim 1

2. claims: 1-6 (part), 18-29, 118, 119, 123-166 (part)
compounds wherein R1 is the 2nd group defined in claim 1

3. claims: 1-6 (part), 30-42, 120, 121, 123-166 (part)
compounds wherein R1 is the 3rd group defined in claim 1

4. claims: 1-6 (part), 43-49, 122-166 (part)
compounds wherein R1 is the 4th group defined in claim 1

5. claims: 1-6 (part), 50-63, 72-81, 99-103, 110-116, 122-166 (part)
compounds wherein R1 is the 5th, the 7th, the 11th or the 13th group defined in claim 1

6. claims: 1-6 (part), 64-71, 82-92, 93-98, 123-166 (part)
compounds wherein R1 is the 6th, the 9th or the 10th group defined in claim 1

7. claims: claims 1-6 (part), 104-109, 123-166 (part)
compounds wherein R1 is the 12th group defined in claim 1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2009/040567

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2006093801	A	08-09-2006	NONE	
US 2004087577	A1	06-05-2004	CN 1735612 A	15-02-2006
			US 2004097492 A1	20-05-2004
			ZA 200504413 A	27-12-2006
US 2004162285	A1	19-08-2004	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 31/549 (2006.01)	A 6 1 P 31/14	4 C 0 8 6
C 0 7 D 417/04 (2006.01)	A 6 1 K 31/549	
C 0 7 D 471/04 (2006.01)	C 0 7 D 417/04	
C 0 7 D 487/04 (2006.01)	C 0 7 D 471/04 1 0 4 A	
C 0 7 D 491/147 (2006.01)	C 0 7 D 471/04 1 0 8 A	
	C 0 7 D 471/04 1 1 2 Z	
	C 0 7 D 471/04 1 0 6	
	C 0 7 D 487/04 1 4 2	
	C 0 7 D 487/04 1 4 5	
	C 0 7 D 491/147	

- (31)優先権主張番号 61/117,916
 (32)優先日 平成20年11月25日(2008.11.25)
 (33)優先権主張国 米国(US)
 (31)優先権主張番号 61/045,219
 (32)優先日 平成20年4月15日(2008.4.15)
 (33)優先権主張国 米国(US)

(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, SK, 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, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, 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 レオニード・ビーゲルマン
 アメリカ合衆国・カリフォルニア・94402・サン・マテオ・イースト・グラント・プレイス・991
 (72)発明者 グアング・ワン
 アメリカ合衆国・カリフォルニア・92008・カールスバッド・ミレイ・コート・5066
 (72)発明者 ブラッド・オー・バックマン
 アメリカ合衆国・カリフォルニア・94602・オークランド・レイマート・ブルヴァード・2042
 (72)発明者 アンティッサ・ディミトロヴァ・ストイチェヴァ
 アメリカ合衆国・カリフォルニア・94019・ハーフ・ムーン・ベイ・ミッゼン・レーン・1566

F ターム(参考) 4C036 AD05 AD12 AD17 AD25 AD27 AD30
 4C050 AA01 BB05 BB06 BB07 CC07 CC08 DD07 EE01 EE03 EE04
 FF02 FF10 GG03 HH04
 4C063 AA01 BB01 CC67 DD06 DD22 EE01
 4C065 AA03 BB04 BB05 BB06 BB09 CC01 DD01 DD02 EE02 HH02
 HH07 HH09 JJ04 JJ05 KK01 LL01 PP06 PP07 PP18
 4C084 AA17 NA14 NA15 ZA75 ZB33
 4C086 AA01 AA02 AA03 BC89 CB05 CB06 CB09 CB22 GA07 MA01
 MA04 NA14 NA15 ZA75 ZB33