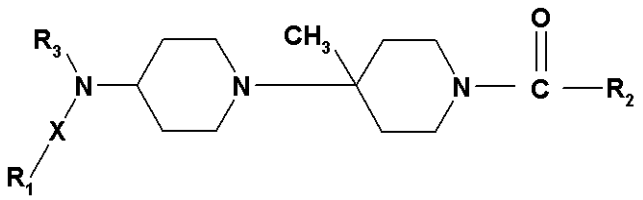
【公報種別】特許法第１７条の２の規定による補正の掲載
【部門区分】第３部門第２区分
【発行日】平成18年11月24日(2006.11.24)

【公表番号】特表2006-503856(P2006-503856A)
【公表日】平成18年2月2日(2006.2.2)
【年通号数】公開・登録公報2006-005
【出願番号】特願2004-540789(P2004-540789)
【国際特許分類】
Ｃ０７Ｄ 211/58 (2006.01)
Ａ６１Ｋ 31/4545 (2006.01)
Ａ６１Ｋ 31/4709 (2006.01)
Ａ６１Ｋ 31/506 (2006.01)
Ａ６１Ｐ 1/04 (2006.01)
Ａ６１Ｐ 3/10 (2006.01)
Ａ６１Ｐ 5/14 (2006.01)
Ａ６１Ｐ 7/06 (2006.01)
Ａ６１Ｐ 9/10 (2006.01)
Ａ６１Ｐ 11/00 (2006.01)
Ａ６１Ｐ 11/02 (2006.01)
Ａ６１Ｐ 11/06 (2006.01)
Ａ６１Ｐ 13/12 (2006.01)
Ａ６１Ｐ 17/06 (2006.01)
Ａ６１Ｐ 17/14 (2006.01)
Ａ６１Ｐ 19/02 (2006.01)
Ａ６１Ｐ 21/04 (2006.01)
Ａ６１Ｐ 25/00 (2006.01)
Ａ６１Ｐ 27/00 (2006.01)
Ａ６１Ｐ 29/00 (2006.01)
Ａ６１Ｐ 31/00 (2006.01)
Ａ６１Ｐ 31/12 (2006.01)
Ａ６１Ｐ 31/18 (2006.01)
Ａ６１Ｐ 35/00 (2006.01)
Ａ６１Ｐ 35/02 (2006.01)
Ａ６１Ｐ 35/04 (2006.01)
Ａ６１Ｐ 37/02 (2006.01)
Ａ６１Ｐ 37/06 (2006.01)
Ａ６１Ｐ 37/08 (2006.01)
Ｃ０７Ｄ 401/14 (2006.01)
Ｃ０７Ｄ 409/14 (2006.01)
Ｃ０７Ｄ 417/14 (2006.01)
【ＦＩ】
Ｃ０７Ｄ 211/58 ＣＳＰ
Ａ６１Ｋ 31/4545
Ａ６１Ｋ 31/4709
Ａ６１Ｋ 31/506
Ａ６１Ｐ 1/04
Ａ６１Ｐ 3/10
Ａ６１Ｐ 5/14
Ａ６１Ｐ 7/06

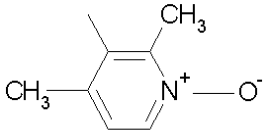
Ａ６１Ｐ　9/10
Ａ６１Ｐ　11/00
Ａ６１Ｐ　11/02
Ａ６１Ｐ　11/06
Ａ６１Ｐ　13/12
Ａ６１Ｐ　17/06
Ａ６１Ｐ　17/14
Ａ６１Ｐ　19/02
Ａ６１Ｐ　21/04
Ａ６１Ｐ　25/00
Ａ６１Ｐ　27/00
Ａ６１Ｐ　29/00
Ａ６１Ｐ　31/00
Ａ６１Ｐ　31/12
Ａ６１Ｐ　31/18
Ａ６１Ｐ　35/00
Ａ６１Ｐ　35/02
Ａ６１Ｐ　35/04
Ａ６１Ｐ　37/02
Ａ６１Ｐ　37/06
Ａ６１Ｐ　37/08
Ｃ０７Ｄ　401/14
Ｃ０７Ｄ　409/14
Ｃ０７Ｄ　417/14

【手続補正書】
【提出日】平成18年10月4日(2006.10.4)
【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】
遊離形または塩形の、式Ｉ
【化１】



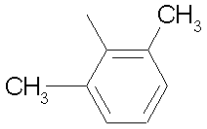
Ｉ

〔式中、
１)Ｒ$_2$は式
【化２】

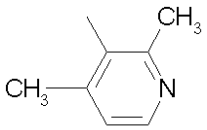


の残基であり、そして

ａ)R_1はチエニル、フリル、チアゾリルまたは２－メチル－チアゾリルであり、
Ｘは－CH_2－であり、そして
R_3はベンゾ[１,３]ジオキソール－イルまたは所望によりハロゲンで一置換されているフェニルであるか、
または
ｂ)R_1は－SO_2CH_3またはＣＮで置換されているフェニルであり、
Ｘは－CH_2－であり、そして
R_3はフェニルであるか、
または
ｃ)R_1はフェニルであり
Ｘは直接結合であり、そして
R_3はピリジルであるか、
または
２)R_2は式
【化３】

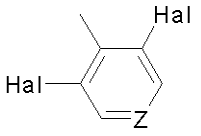


の残基であり、そして
ａ)R_1はピリジル、所望によりカルボキシもしくはC_{1-4}アルコキシカルボニルで置換されているフェニル、２－メチルチアゾリル、インドリルまたはベンズイミダゾール－２－イルであり、
X_1は－CH_2－または－CH_2－CH_2－であり、そして
R_3は所望によりＨａｌで置換されているフェニルであるか、
または
ｂ)R_1はフェニルであり
Ｘは直接結合であり
R_3はピリジルであるか、
または
ｃ)R_1は２－メチル－チアゾリルであり、
Ｘは－CH_2－であり、そして
R_3は１－メチル－インドリルであるか、
または
３)R_2は式
【化４】

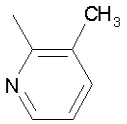


の残基であり、そして
ａ)R_1は２－メチル－チアゾリルであり、
Ｘは－CH_2－であり、そして
R_3はハロゲンで置換されているフェニルであるか、
または
ｂ)R_1はピリジルであり、
Ｘは直接結合であり、そして
R_3はフェニルであるか、
または
４)R_2は式

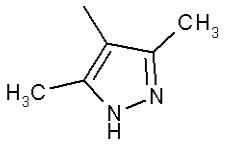
【化５】



または

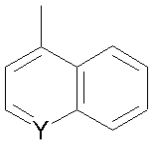


または



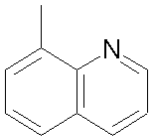
(式中、ＨａｌはＦまたはＣｌであり、
Ｚは－Ｃ＝または－Ｎ＝である)
の残基であり、そして
ａ)R_1はフェニルであり、Ｘは直接結合であり、そしてR_3はピリジルであるか、
または
ｂ)R_1はピリジルであり、Ｘは直接結合であり、そしてR_3はフェニルであるか、
または
５)R_2は式

【化６】



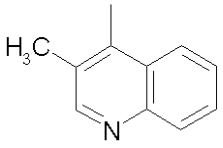
(式中、Ｙは－Ｃ＝または－Ｎ＝である)
の残基であり、そして
R_1はピリジルであり、Ｘは直接結合であり、そしてR_3はフェニルであるか、
または
６)R_2は式

【化７】

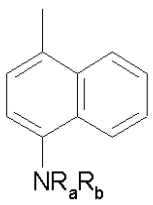


の残基であり、Ｘは直接結合であり、R_1とR_3の一方はフェニルであり、他方はピリジルであるか、
または
７)R_2は式

【化８】

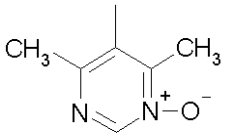


または

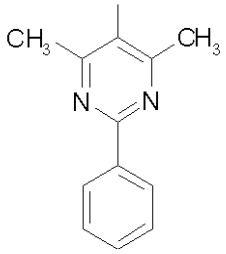


(式中、R_aおよびR_bの各々は独立してＨ、CH_3またはC_2H_5である)
の残基であり、R_1およびR_3はフェニルであり、そしてＸは直接結合であるか、
または
８)R_2は式

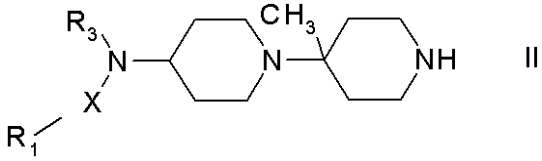
【化９】



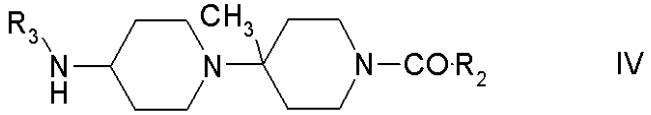
または



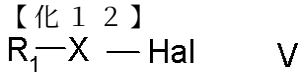
の残基であり、R_1はピリジルであり、Ｘは直接結合であり、そしてR_3はフェニルであるか、
または
９)R_2はインドール－４－イルであり、R_1はピリジルであり、Ｘは直接結合であり、そしてR_3はフェニルである。〕
の化合物。
【請求項２】
請求項１記載の式Ｉの化合物の製造法であり、
ａ)式II
【化１０】



〔式中、R_1、R_3およびＸは、請求項１で定義の通りである。〕
の化合物を、式III
R_2－ＣＯ－Ａ　　III
〔式中、R_2は、請求項１で定義の通りであり、Ａは脱離基、例えばＣｌまたはＢｒである。〕
の化合物でアミド化するか；または
ｂ)式Ⅳ
【化１１】



〔式中、R_2およびR_3は、請求項１で定義の通りである。〕
の化合物と、式Ⅴ
【化１２】



〔式中、R_1およびＸは上記で定義の通りである。〕
の化合物を反応させ；
そして、必要な場合、遊離形で得られた式Ｉの化合物を所望の塩形に変換し、またはその逆を行うことを含む、方法。
【請求項３】
医薬として使用するための、請求項１記載の式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩。
【請求項４】
請求項１記載の式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩を、薬学的に許容される

希釈剤または担体と共に含む、医薬組成物。
【請求項５】
ケモカインレセプターとそのリガンドの間の相互作用により介在される障害または疾患の予防用または処置用医薬の製造のための、請求項１記載の式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩の使用。
【請求項６】
ａ)遊離形または薬学的に許容される塩形の請求項１記載の式Ｉの化合物である、第一剤、およびｂ)少なくとも一つの併用剤を含む、薬学的組み合わせ剤。
【請求項７】
ケモカインレセプターとそのリガンドの間の相互作用により介在される障害または疾患を予防または処置するための、請求項４記載の医薬組成物。
【請求項８】
少なくとも一つの第二薬剤物質と共に使用するための、請求項７記載の医薬組成物。
【手続補正２】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】００５５
【補正方法】変更
【補正の内容】
【００５５】
ｄ)マウス動物モデルで行った実験は、実験的傷害(例えば同種移植により誘導)後の血管壁リモデリングが、機能的ＣＣＲ５の非存在下で有意に阻害することを示す。
【手続補正３】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】００６９
【補正方法】変更
【補正の内容】
【００６９】
式Ｉの化合物は、唯一の活性成分として、または、例えば免疫抑制性または免疫調節性レジメンにおいて、例えばアジュバントとして他の薬剤と、または、例えば同種もしくは異種移植片急性もしくは慢性拒絶反応または炎症性もしくは自己免疫性疾患の処置のために他の抗炎症性剤と、化学療法剤または抗感染剤、例えば抗レトロウイルス剤または抗生物質のような例えば抗ウイルス剤と組み合わせて投与し得る。例えば、式Ｉの化合物は、カルシニューリン阻害剤、例えばシクロスポリンＡ、ＩＳＡ２４７またはＦＫ５０６；免疫抑制特性を有する大環状ラクトン、例えばｍＴＯＲ阻害剤、例えばラパマイシン、４０－Ｏ－(２－ヒドロキシエチル)－ラパマイシン、ＣＣＩ７７９またはＡＢＴ５７８；免疫抑制特性を有するアスコマイシン、例えばＡＢＴ－２８１、ＡＳＭ９８１など；コルチコステロイド；カテプシンＳ阻害剤；シクロホスファミド；アザチオプリン；メトトレキサート；レフルノミド；ミゾリビン；ミコフェノール酸；ミコフェノール酸モフェチル；１５－デオキシスペルグアリンまたはその免疫抑制ホモログ、アナログまたは誘導体；スフィンゴシン－１－ホスフェートレセプターアゴニスト、例えばＦＴＹ７２０またはＹ－３６０１８；白血球レセプター、例えば、ＭＨＣ、ＣＤ２、ＣＤ３、ＣＤ４、ＣＤ７、ＣＤ８、ＣＤ１１ａ／ＣＤ１８、ＣＤ２５、ＣＤ２７、ＣＤ２８、ＣＤ４０、ＣＤ４５、ＣＤ５８、ＣＤ８０、ＣＤ８６、ＣＤ１３７、ＩＣＯＳ、ＣＤ１５０(ＳＬＡＭ)、ＯＸ４０、４－１ＢＢに対するまたはそのリガンド、例えばＣＤ１５４に対するモノクローナル抗体、またはそのアンタゴニスト；他の免疫調節性化合物、例えばＣＴＬＡ４またはその変異体の細胞外ドメインの少なくとも一部分、例えば非ＣＴＬＡ４タンパク質配列に結合したＣＴＬＡ４またはその変異体の細胞外ドメインの少なくとも一部を有する組み換え結合分子、例えばＣＴＬＡ４Ｉｇ(例えば、ATCC 68629と命名)またはその変異体、例えばＬＥＡ２９Ｙ；接着分子阻害剤、例えばＬＦＡ－１アンタゴニスト、ＩＣＡＭ－１または－３アンタゴニスト、ＶＣＡＭ－４アンタゴニストまたはＶＬＡ－４アンタゴニスト、例えばナ

タリズマブ(ANTEGREN(登録商標))；または抗ケモカイン抗体または抗ケモカインレセプター抗体または低分子量ケモカインレセプターアンタゴニスト、例えば抗ＭＣＰ－１抗体と組み合わせて使用し得る。

【手続補正４】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】００７１
【補正方法】変更
【補正の内容】
【００７１】
６．ａ)ＣＣＲ５アンタゴニスト、例えば、本明細書に記載の、遊離形または薬学的に許容される塩形の式Ｉの化合物、およびｂ)少なくとも一つの併用剤、例えば免疫抑制剤、免疫調節剤、抗炎症性、抗感染剤または化学療法剤を含む、薬学的組み合わせ剤、例えば、キット。キットは、投与のための指示書を含み得る。

【手続補正５】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】００７３
【補正方法】変更
【補正の内容】
【００７３】
本明細書で使用する限り、“薬学的組み合わせ剤”なる用語は、１つ以上の活性成分の混合または組み合わせに由来する生成物を意味し、活性成分の固定されたまたは固定されていない組み合わせの両方を含む。“固定された組み合わせ”は、活性成分、例えば式Ｉの化合物と併用剤を、両方、患者に一つの物としてまたは用量として同時に投与することを意味する。“固定されていない組み合わせ”は、活性成分、例えば式Ｉの化合物と併用剤を、両方、患者に、別々の物として、同時に、一緒に、または制限時間なく連続して投与することを含み、このような投与は、患者の体内で２つの化合物の治療的有効なレベルを提供する。後者はまたカクテル療法、例えば３つまたはそれ以上の活性成分の投与にも適用する。