(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2006-503856
(P2006-503856A)
(43)公表日　平成18年2月2日(2006.2.2)

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード（参考）
C07D 211/58	(2006.01)	C07D 211/58	CSP	4C054
A61K 31/4545	(2006.01)	A61K 31/4545		4C063
A61K 31/4709	(2006.01)	A61K 31/4709		4C086
A61K 31/506	(2006.01)	A61K 31/506		
A61P 1/04	(2006.01)	A61P 1/04		

審査請求 未請求　予備審査請求 有　（全 31 頁）　最終頁に続く

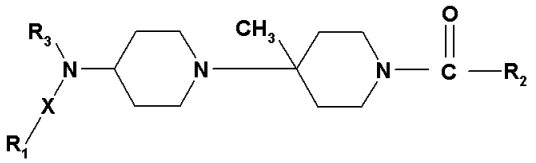
(21)出願番号　特願2004-540789 (P2004-540789)
(86)(22)出願日　平成15年10月6日 (2003.10.6)
(85)翻訳文提出日　平成17年5月18日 (2005.5.18)
(86)国際出願番号　PCT/EP2003/011035
(87)国際公開番号　WO2004/031172
(87)国際公開日　平成16年4月15日 (2004.4.15)
(31)優先権主張番号　0223223.9
(32)優先日　平成14年10月7日 (2002.10.7)
(33)優先権主張国　英国 (GB)

(71)出願人　597011463
ノバルティス　アクチエンゲゼルシャフト
スイス国、４０５６　バーゼル、リヒトシュトラーセ　３５
(74)代理人　100062144
弁理士　青山　葆
(74)代理人　100067035
弁理士　岩崎　光隆
(74)代理人　100064610
弁理士　中嶋　正二
(72)発明者　ライナー・アルベルト
スイス、ツェーハー－４０５２バーゼル、ヴァルテンベルクシュトラーセ２１番

最終頁に続く

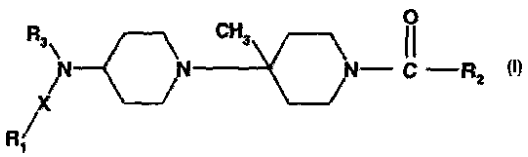
(54)【発明の名称】ＣＣＲ５阻害剤としてのピペリジン誘導体

(57)【要約】
記載されているのは、ＣＣＲ５阻害剤として、例えば、ケモカインレセプターとそのリガンドの相互作用により介在される疾患の予防または処置に有用な、遊離形または塩形の、式Ｉ：
【化１】



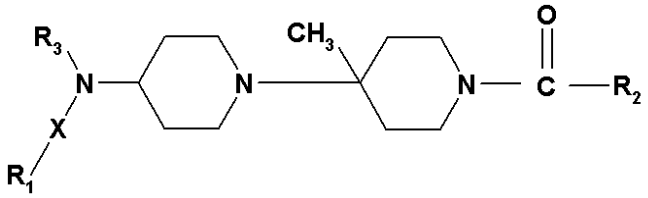
Ｉ

〔式中、R_1、R_2、R_3およびXは本明細書で定義の通りである。〕
の化合物である。



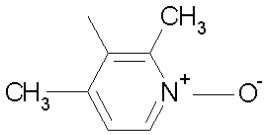
(I)

【特許請求の範囲】
【請求項１】
遊離形または塩形の、式Ｉ
【化１】

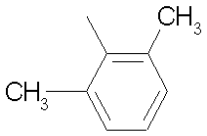


Ｉ

〔式中、
１)Ｒ$_2$は式
【化２】

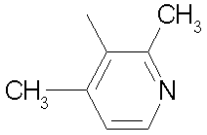


の残基であり、そして
ａ)Ｒ$_1$はチエニル、フリル、チアゾリルまたは２－メチル－チアゾリルであり、
Ｘは－ＣＨ$_2$－であり、そして
Ｒ$_3$はベンゾ[１,３]ジオキソール－イルまたは所望によりハロゲンで一置換されているフェニルであるか、
または
ｂ)Ｒ$_1$は－ＳＯ$_2$ＣＨ$_3$またはＣＮで置換されているフェニルであり、
Ｘは－ＣＨ$_2$－であり、そして
Ｒ$_3$はフェニルであるか、
または
ｃ)Ｒ$_1$はフェニルであり
Ｘは直接結合であり、そして
Ｒ$_3$はピリジルであるか、
または
２)Ｒ$_2$は式
【化３】

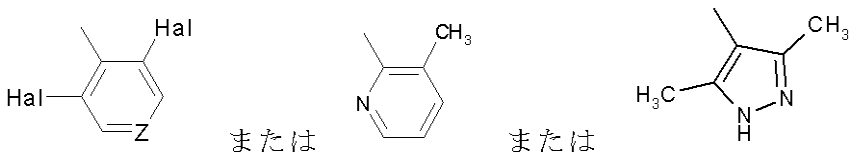


の残基であり、そして
ａ)Ｒ$_1$はピリジル、所望によりカルボキシもしくはＣ$_{1-4}$アルコキシカルボニルで置換されているフェニル、２－メチルチアゾリル、インドリルまたはベンズイミダゾールベンズイミダゾール－２－イルであり、
Ｘ$_1$は－ＣＨ$_2$－または－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－であり、そして
Ｒ$_3$は所望によりＨａｌで置換されているフェニルであるか、
または
ｂ)Ｒ$_1$はフェニルであり
Ｘは直接結合であり
Ｒ$_3$はピリジルであるか、
または
ｃ)Ｒ$_1$は２－メチル－チアゾリルであり、
Ｘは－ＣＨ$_2$－であり、そして

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】



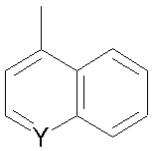
の残基であり、そして
ａ）R_1 は２－メチル－チアゾリルであり、
Ｘは－CH_2－であり、そして
R_3 はハロゲンで置換されているフェニルであるか、
または
ｂ）R_1 はピリジルであり、
Ｘは直接結合であり、そして
R_3 はフェニルであるか、
または
４）R_2 は式
【化５】



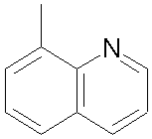
または

または

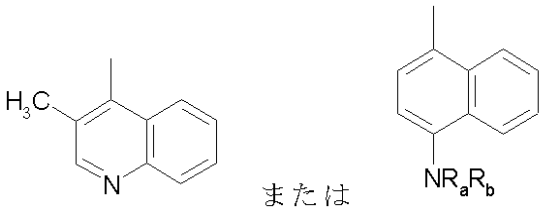
(式中、ＨａｌはＦまたはＣｌであり、
Ｚは－Ｃ＝または－Ｎ＝である)
の残基であり、そして
ａ）R_1 はフェニルであり、Ｘは直接結合であり、そしてR_3 はピリジルであるか、
または
ｂ）R_1 はピリジルであり、Ｘは直接結合であり、そしてR_3 はフェニルであるか、
または
５）R_2 は式
【化６】



(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】

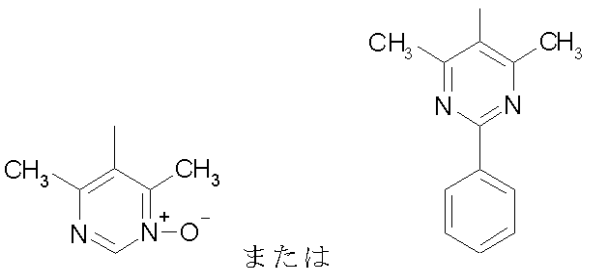


の残基であり、Ｘは直接結合であり、Ｒ$_1$とＲ$_3$の一方はフェニルであり、他方はピリジルであるか、
または
７)Ｒ$_2$は式
【化８】



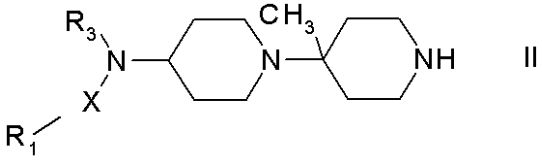
または

(式中、Ｒ$_a$およびＲ$_b$の各々は独立してＨ、ＣＨ$_3$またはＣ$_2$Ｈ$_5$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

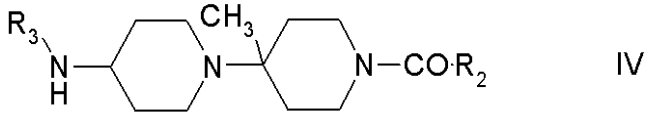
の残基であり、Ｒ$_1$はピリジルであり、Ｘは直接結合であり、そしてＲ$_3$はフェニルであるか、
または
９)Ｒ$_2$はインドール－４－イルであり、Ｒ$_1$はピリジルであり、Ｘは直接結合であり、そしてＲ$_3$はフェニルである。〕
の化合物。
【請求項２】
請求項１記載の式Ｉの化合物の製造法であり、
ａ)式II
【化１０】



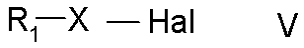
II

〔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】

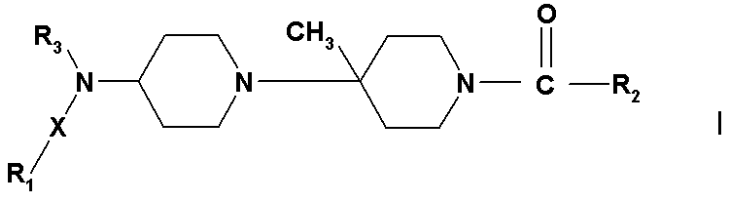


〔式中、R_2およびR_3は、請求項１で定義の通りである。〕
の化合物と、式Ｖ
【化１２】



〔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。
【請求項７】
処置を必要とする対象における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方法であり、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有効量を該対象に投与することを含む、方法。
【請求項８】
請求項１記載の式Ｉの化合物の治療的に有効な非毒性量と、少なくとも一つの第二薬剤物質を併用投与することを含む、請求項７記載の方法。

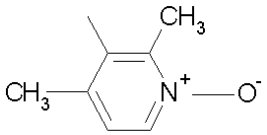
【発明の詳細な説明】
【発明の詳細な説明】
【０００１】
本発明は、ピペリジン誘導体、その製造法、その使用およびそれらを含む医薬組成物に関する。
【０００２】
より具体的に、本発明は、遊離形または塩形の式Ｉ
【化１】



〔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$_2$ ＣＨ$_3$ 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

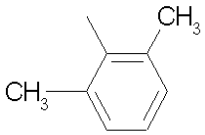
R_3 はピリジルであるか、

または

【０００３】

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

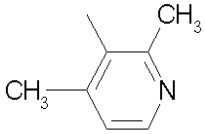
R_3 は１－メチル－インドリルであるか、

または

【０００４】

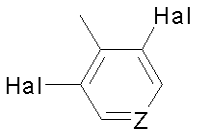
３）R_2 は式

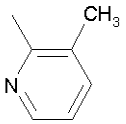
【化４】

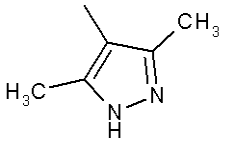


の残基であり、そして

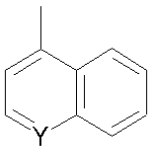
ａ)Ｒ$_1$ は２－メチル－チアゾリルであり、
Ｘは－ＣＨ$_2$ －であり、そして
Ｒ$_3$ はハロゲンで置換されているフェニルであるか、
または
ｂ)Ｒ$_1$ はピリジルであり、
Ｘは直接結合であり、そして
Ｒ$_3$ はフェニルであるか、
または
【０００５】
４)Ｒ$_2$ は式
【化５】



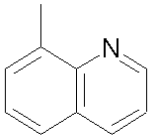
または


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
【０００６】
５)Ｒ$_2$ は式
【化６】

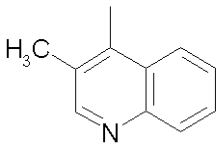


(式中、Ｙは－Ｃ＝または－Ｎ＝である)
の残基であり、そして
Ｒ$_1$ はピリジルであり、Ｘは直接結合であり、そしてＲ$_3$ はフェニルであるか、
または
【０００７】
６)Ｒ$_2$ は式
【化７】

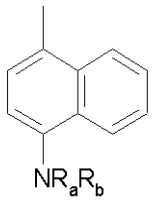


の残基であり、Ｘは直接結合であり、Ｒ$_1$ とＲ$_3$ の一方がフェニルであり、他方がピリジルであるか、
または
【０００８】
７)Ｒ$_2$ は式

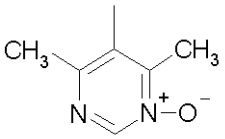
【化８】



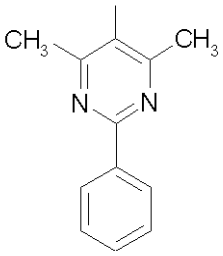
または



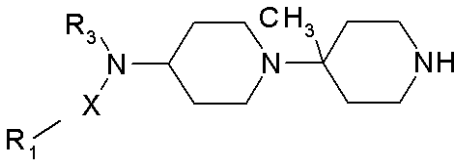
(式中、R_aおよびR_bの各々は独立してH、CH_3またはC_2H_5である)
の残基であり、R_1およびR_3はフェニルであり、そしてXは直接結合であるか、
または
【０００９】
８)R_2は式
【化９】



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。〕
の化合物を提供する。
【００１０】
ハロゲンはＦ、Ｃｌ、ＢｒまたはＩである。ハロゲンにより一置換されているフェニルは、好ましくはパラ置換されている。
【００１１】
フェニルがカルボキシまたはC_{1-4}アルコキシカルボニルで置換されている場合、それは好ましくはメタの位置である。インドリルは好ましくは３－インドリルである。
【００１２】
式Ｉの化合物は遊離形または塩形で、例えばR_1、R_2、および／またはR_3が、例えば付加塩を形成できる所望により置換されたアミノ基またはヘテロ環式残基を含む場合、例えば有機または無機酸、例えば、塩酸、酢酸との酸付加塩で存在し得る。式Ｉの化合物は分子中に１個またはそれ以上の不斉中心を有し、本発明は種々の光学異性体ならびにラセミ体、ジアステレオ異性体およびこれらの混合物を包含すると理解されるべきである。
【００１３】
本発明はまた式Ｉの化合物の製造法を含み、該方法は
ａ)式II
【化１０】



II

〔式中、R_1、R_3およびXは上記で定義の通りである。〕

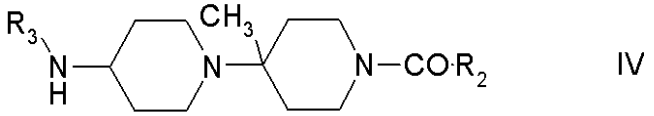
の化合物を、式III

R_2-CO-A III

〔式中、R_2は上記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

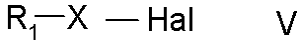
ｂ)式IV

【化１１】



〔式中、R_2およびR_3は上記で定義の通りである。〕の化合物を、式Ｖ

【化１２】



〔式中、R_1およびＸは上記で定義の通りである。〕の化合物と反応させ；

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。

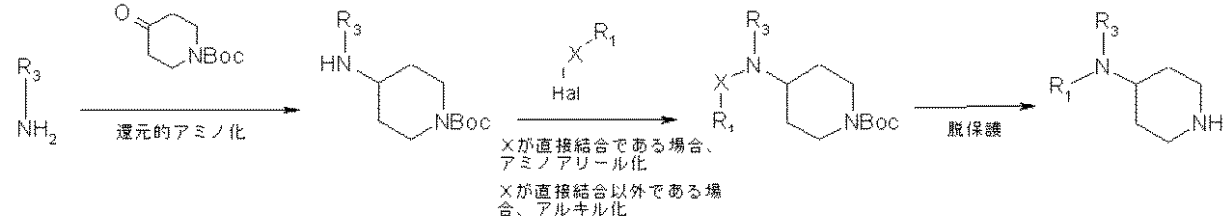
【００１４】

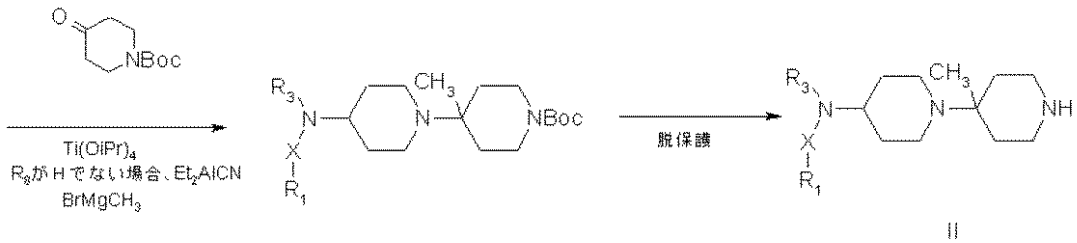
反応ステップａ)またはｂ)は、当分野で既知の方法にしたがい、または下記実施例のように行い得る。

【００１５】

出発物質として使用するIIの化合物は、下記のように製造し得る：

【化１３】





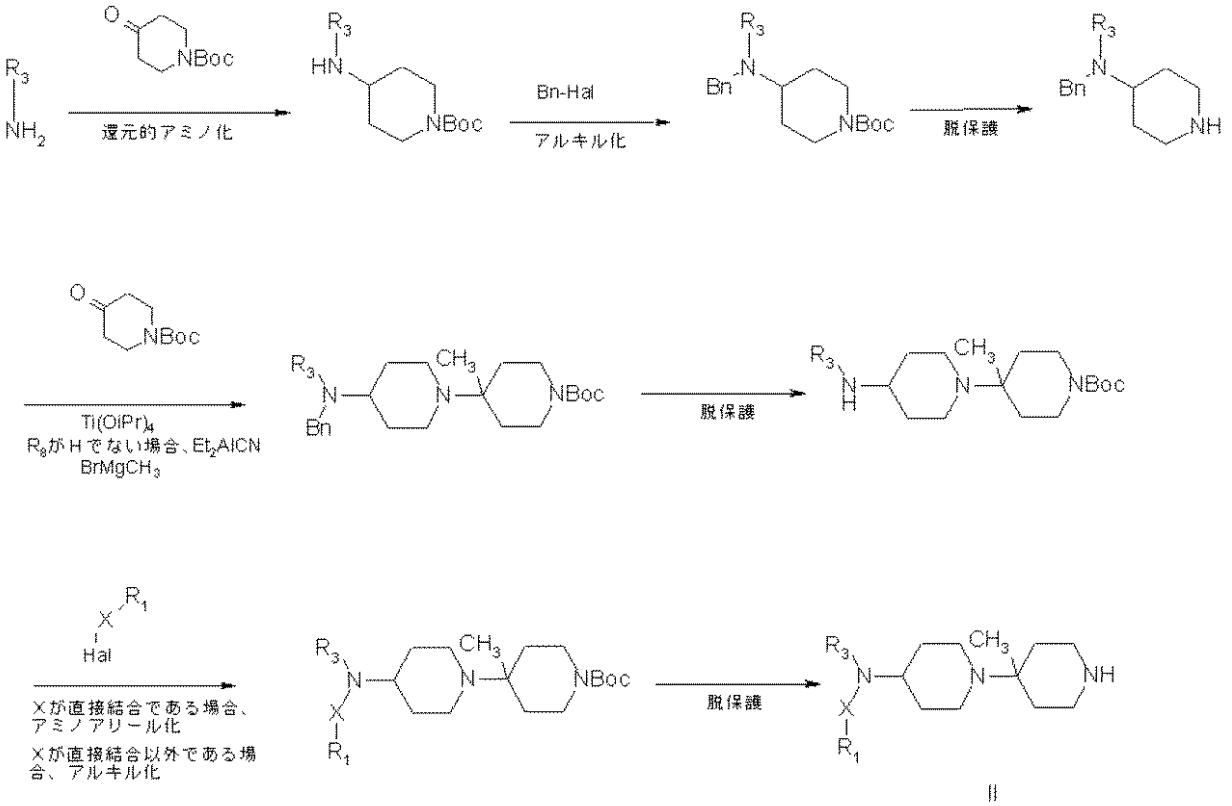
II

〔式中、Ｘ、R_1およびR_3は上記で定義の通りであり、ＨａｌはＣｌ、ＢｒまたはＩである。〕。上記式中、Ｂｏｃは、tert.－ブチルオキシカルボニルを意味する保護基である。この保護基は、上記スキーム中、例えば“Protective Groups in Organic Synthesis”, T. W. Greene, J. Wiley & Sons NY, 2nd ed., Chapter 7, 1991およびその中の引用文献に記載のような任意のアミノ保護基に、例えばベンジルオキシカルボニルまたは９－フルオレニルメトキシカルボニルに置換し得る。

【００１６】

あるいは、式IIの化合物は、下記のように製造し得る：

【化１４】



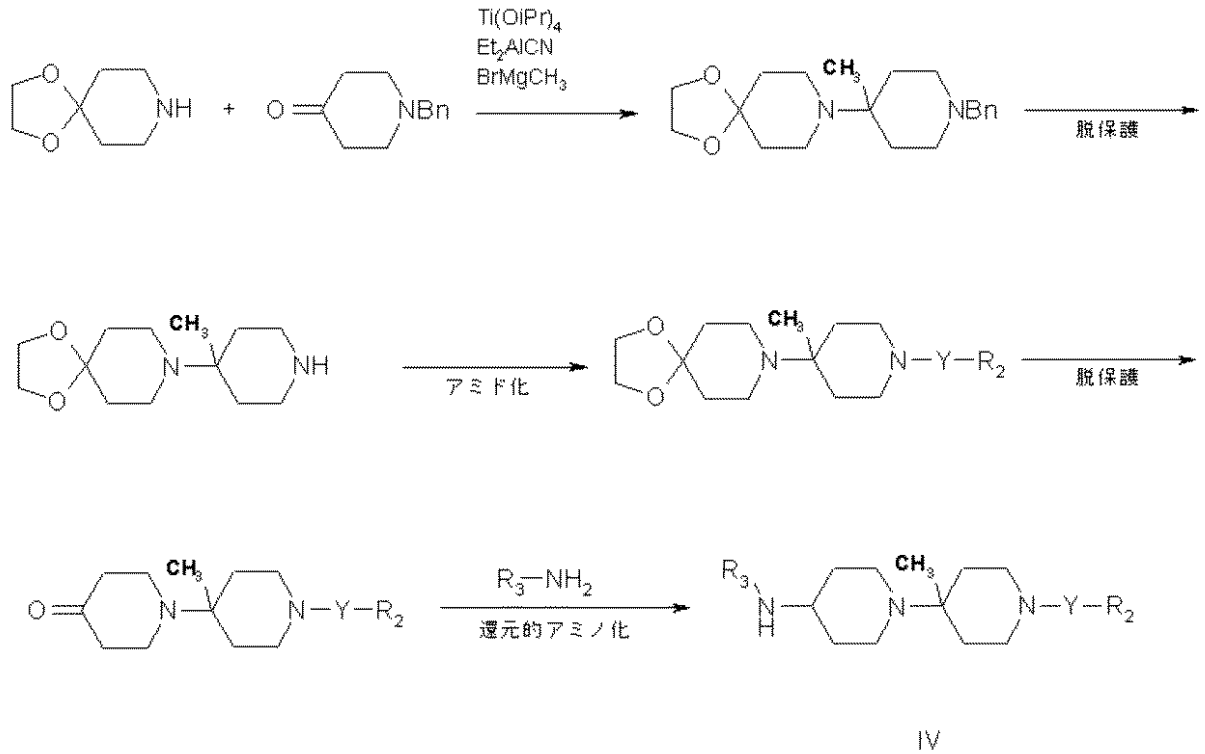
II

〔式中、R_1、R_3、XおよびＨａｌは本明細書で定義の通りであり、そしてＢｎはベンジルである。〕。

【００１７】

出発物質として使用する式IVの化合物は、下記のように製造し得る：

【化１５】



IV

〔式中、R_2、R_3、YおよびＢｎは上記で定義の通りである。〕。

【００１８】

上記の反応は、当分野で既知の方法にしたがって、または下記の記載にしたがって行い得る。

【００１９】

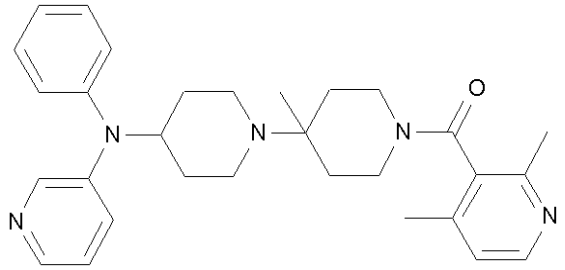
出発物質の製造を特に記載していない限り、その化合物は既知であるか、または当分野で既知の方法と類似にまたは下記のように製造し得る。

以下の実施例は、本発明を、限定することなく説明する。

【００２０】

実施例１：(２,４－ジメチル－ピリジン－３－イル)－[４'－メチル－４－(フェニル－ピリジン－３－イル－アミノ)－[１,４']ビピペリジニル－１'－イル]－メタノン

【化１６】

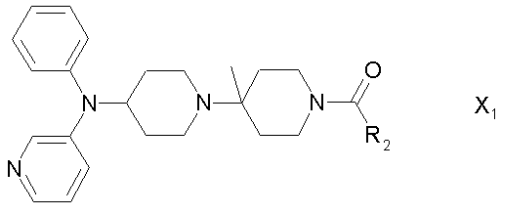


これは、(４'－メチル－[１,４']ビピペリジニル－４－イル)－フェニル－ピリジン－３－イル－アミンおよび２,４－ジメチル－ニコチン酸から、国際特許出願ＰＣＴ／ＥＰ０２／０３８７１の実施例１に記載の方法を使用して製造する、MS/ESI 484 $[M+H]^+$。出発物質として使用する(４'－メチル－[１,４']ビピペリジニル－４－イル)－フェニル－ピリジン－３－イル－アミンは、tert－ブチル４－フェニルアミノピペリジン－１－カルボキシレートおよび３－ブロモピリジンから、ＰＣＴ／ＥＰ０２／０３８７１の実施例１ａ－１ｄに記載の方法を使用して製造できる。MS/ESI 351 $[M+H]^+$。

【００２１】

実施例１に記載の方法にしたがい、式X_1

【化１７】



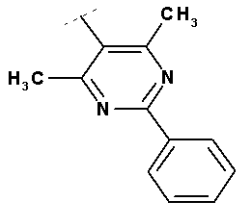
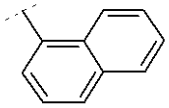
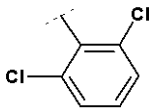
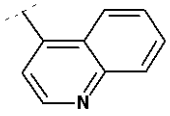
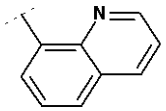
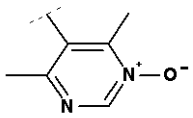
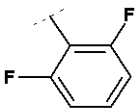
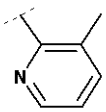
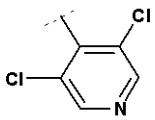
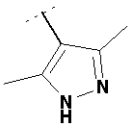
〔式中、R_2は表１に示す意味を有する。〕

の化合物を製造し得る。

【００２２】

【表１】

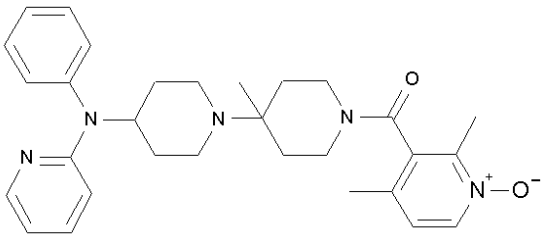
表１

実施例	R_2	MS/ESI $(M+H)^+$
2		561
3		505
4		523/525
5		506
6		506
7		501
8		491
9		470
10		525
11		473

【００２３】

実施例１２：(２,４－ジメチル－１－オキシ－ピリジン－３－イル)－[４'－メチル－４－(フェニル－ピリジン－２－イル－アミノ)－[１,４']ビピペリジニル－１'－イル]－メタノン

【化１８】



これは、(４'－メチル－[１,４']ビピペリジニル－４－イル)－フェニル－ピリジン－２－イル－アミンおよび２,４－ジメチル－１－オキシ－ニコチン酸から、上記実施例１に記載の方法を使用して製造する。MS/ESI 500 $[M+H]^+$。

【００２４】

出発物質として使用する(４'－メチル－[１,４']ビピペリジニル－４－イル)－フェニル－ピリジン－２－イル－アミンは、tert－ブチル４－(フェニル－ピリジン－２－イルアミノ)ピペリジン－１－カルボキシレートから、ＰＣＴ／ＥＰ０２／０３８７１の実施例１ｂ－１ｄに記載の方法を使用して製造できる。MS/ESI 351 $[M+H]^+$。

【００２５】

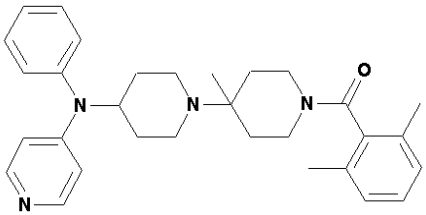
tert－ブチル４－(フェニル－ピリジン－２－イルアミノ)ピペリジン－１－カルボキシレートは、下記のように製造し得る：

tert－ブチル４－フェニルアミノ－ピペリジン－１－カルボキシレート(０.８ｇ；３mmol)、２－ブロモピリジン(０.３ml；３mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)－ジ－パラジウム(０)(０.２７ｇ、０.３mmol)、９,９－ジメチル－ビ(ジフェニルホスフィン)キサンテン(０.２６ｇ、０.４５mmol)およびカリウムtert－ブトキシド(３ml、ＴＨＦ中１mol溶液)のトルエン(３０ml)中の混合物を、１１０℃で１５時間加熱する。冷却した混合物を濾過し、濾液を酢酸エチルで希釈する。濾液を炭酸水素ナトリウムおよび塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥する。溶媒を除去し、残渣をアセトニトリルから再結晶して、表題化合物を茶色固体として得る。MS/ESI 354 $[M+H]^+$。

【００２６】

実施例１３：(２,６－ジメチル－フェニル)－[４'－メチル－４－(フェニル－ピリジン－４－イル－アミノ)－[１,４']ビピペリジニル－１'－イル]－メタノン

【化１９】

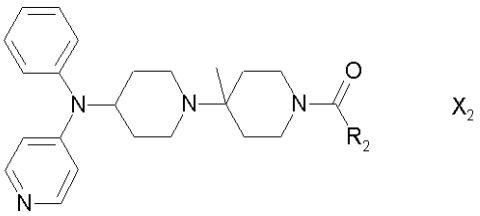


これは、(４'－メチル－[１,４']ビピペリジニル－４－イル)－フェニル－ピリジン－４－イル－アミンおよび２,６－ジメチル－安息香酸から、上記実施例１に記載の方法を使用して製造する。MS/ESI 483 $[M+H]^+$。出発物質として使用する(４'－メチル－[１,４']ビピペリジニル－４－イル)－フェニル－ピリジン－４－イル－アミンは、tert－ブチル４－フェニルアミノピペリジン－１－カルボキシレートおよび４－ブロモピリジン塩酸塩から、ＰＣＴ／ＥＰ０２／０３８７１の実施例１ａ－１ｄに記載の方法を使用して製造できる。MS/ESI 351 $[M+H]^+$。

【００２７】

実施例１３に記載の方法にしたがい、式X_2

【化２０】

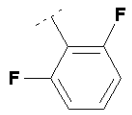
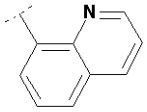
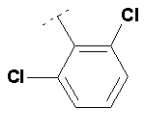
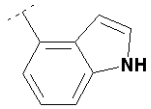
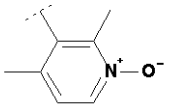
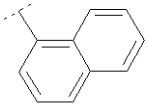


〔式中、Ｒ２は、表２に示す意味を有する。〕
の化合物を製造し得る。

【００２８】

【表２】

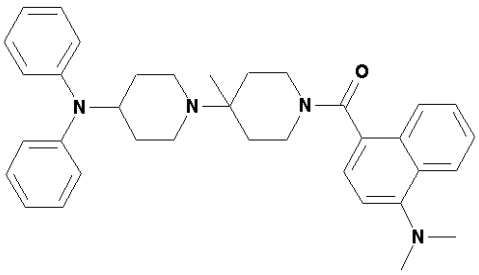
表2

実施例	R_2	MS/ESI $(M+H)^+$
14		491
15		506
16		523 / 525
17		494
18		500
19		505

【００２９】

実施例２０：(４－ジメチルアミノ－ナフタレン－１－イル)－(４－ジフェニルアミノ－４'－メチル[１,４']ビピペリジニル－１'－イル)－メタノン

【化２１】



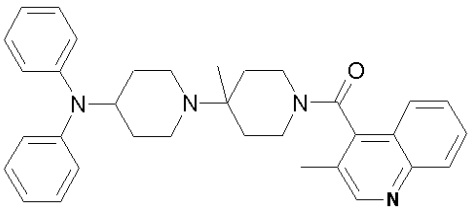
これは、(４'－メチル－[１,４']ビピペリジニル－４－イル)－ジフェニル－アミンおよび４－ジメチルアミノ－ナフタレン－１－カルボン酸から、上記実施例１に記載の方法を使用して製造する。MS/ESI 547 $[M+H]^+$。出発物質として使用する４'－メチル－[１,４']ビピペリジニル－４－イル)－ジフェニル－アミンは、ＰＣＴ／ＥＰ０２／０３８７１の実施例１ａ－１ｄに記載の方法を使用して製造し得る。MS/ESI 350 $[M+H]^+$。

【００３０】

実施例２１：

実施例２０に記載の方法にしたがい、式

【化２２】

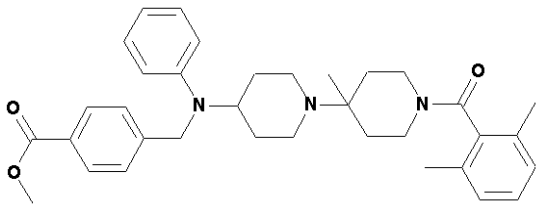


の化合物を製造し得る。MS/ESI$(M+H)^+$ 519。

【００３１】

実施例２２：４－({[１'－(２,６－ジメチル－ベンゾイル)－４'－メチル－[１,４']ビピペリジニル－４－イル]－フェニル－アミノ}－メチル)－安息香酸メチルエステル

【化２３】

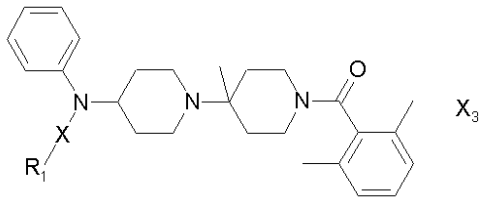


これは(２,６－ジメチル－フェニル)－(４'－メチル－４－フェニルアミノ－[１,４']ビピペリジニル－１'－イル)－メタノンおよび４－ブロモメチル－安息香酸メチルエステルから、ＰＣＴ／ＥＰ０２／０３８７１の実施例５２の記載を使用して製造する。MS/ESI 554 $[M+H]^+$。出発物質として使用する(２,６－ジメチル－フェニル)－(４'－メチル－４－フェニルアミノ－[１,４']ビピペリジニル－１'－イル)－メタノンは、ＰＣＴ／ＥＰ０２／０３８７１の実施例５１ａ－ｅに記載のものと類似の方法を使用して製造し得る。MS/ESI 406 $[M+H]^+$。

【００３２】

実施例２２に記載の方法にしたがい、式X_3

【化２４】

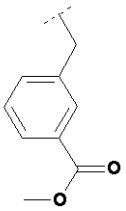
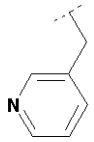
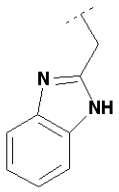
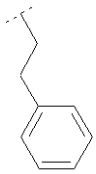
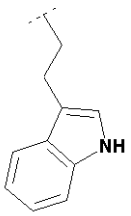


〔式中、－Ｘ－Ｒ１は、表３に示す意味を有する。〕
の化合物を製造し得る。

【００３３】

【表３】

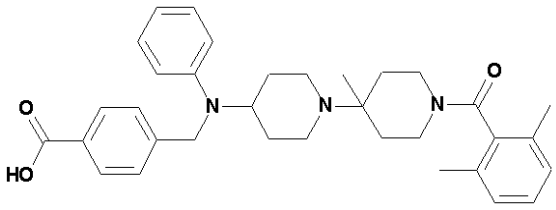
表3

実施例	X-R_1	MS/ESI $(M+H)^+$
23		554
24		497
25		536
26		510
27		549

【００３４】

実施例２８：４－({[１'－(２,６－ジメチル－ベンゾイル)－４'－メチル－[１,４']ビピペリジニル－４－イル]－フェニル－アミノ}－メチル)－安息香酸

【化２５】



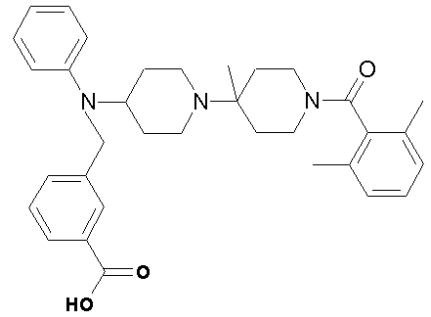
４－({[１'－(２,６－ジメチル－ベンゾイル)－４'－メチル－[１,４']ビピペリジニル－４－イル]－フェニル－アミノ}－メチル)－安息香酸メチルエステル(１８０mg、０.３２５mmol)、メタノール(１０ml)、水(３ml)およびＬｉＯＨ(２００mg、８.３３mmol)の混合物を、２時間還流下加熱した。ｐＨを、２Ｎ　ＨＣｌで１に調節し、次いでＮａＨＣＯ$_3$でｐＨ７に調節した。混合物を酢酸エチルで抽出し、Na_2SO_4で乾燥した。溶媒を蒸発し、残渣をメタノール／水から結晶化して、４－({[１'－(２,６－ジメチル－ベンゾイル)－４'－メチル－[１,４']ビピペリジニル－４－イル]－フェニル－アミノ}－メチル)－安息香酸を得た。MS/ESI 540 $[M+H]^+$。

【００３５】

実施例２９：

実施例２８に記載の方法にしたがい、式

【化２６】

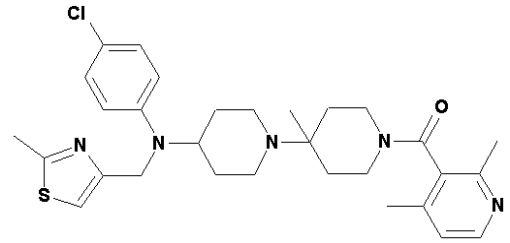


の化合物を製造し得る。MS/ESI$(M+H)^+$ 540。

【００３６】

実施例３０：{４－[(４－クロロ－フェニル)－(２－メチル－チアゾール－４－イルメチル)－アミノ]－４'－メチル－[１,４']ビピペリジニル－１'－イル}－(２,４－ジメチル－ピリジン－３－イル)－メタノン

【化２７】

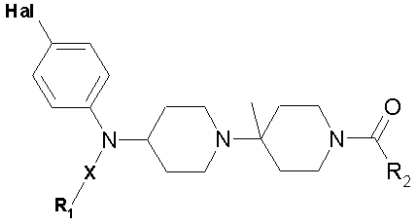


これは、(４－クロロ－フェニル)－(４'－メチル－[１,４']ビピペリジニル－４－イル)－(２－メチル－チアゾール－４－イルメチル)－アミンおよび２,４－ジメチル－ニコチン酸から、ＰＣＴ／ＥＰ０２／０３８７１の実施例１に記載の方法を使用して製造する。MS/ESI 552 $[M+H]^+$。出発物質として使用する(４'－メチル－[１,４']ビピペリジニル－４－イル)－フェニル－ピリジン－３－イル－アミンを、４－クロロ－フェニルアミン、４－オキソ－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルエステルおよび４－クロロメチル－２－メチル－チアゾールから、ＰＣＴ／ＥＰ０２／０３８７１の実施例５１ｅ、５２、１ｂ、１ｃおよび１ｄに記載の方法を使用して製造する。MS/ESI 419 $[M+H]^+$。

【００３７】

実施例３０に記載の方法にしたがい、対応する４－ハロゲノ－フェニルアミン、対応する４－クロロメチル－チアゾールおよび対応するカルボン酸を使用して、式Ｘ$_4$

【化２８】



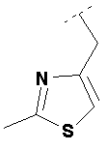
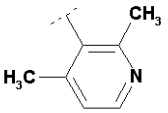
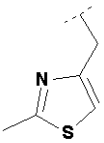
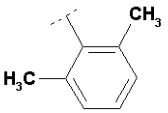
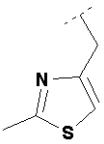
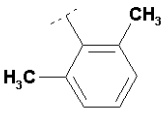
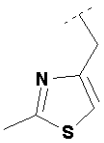
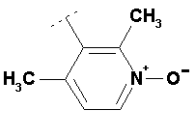
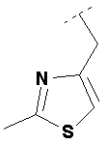
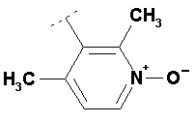
X_4

〔式中、Ｘ－Ｒ$_1$、Ｒ$_2$およびＨａｌは、表４に示す意味を有する。〕の化合物を製造し得る。

【００３８】

【表４】

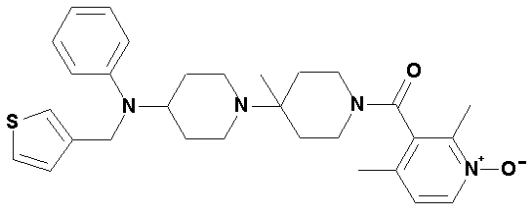
表4

実施例	X-R$_1$	R$_2$	Hal	MS/ESI (M+H)$^+$
31			F	536
32			Cl	551
33			F	535
34			Cl	568
35			F	552

【００３９】

実施例３６：(２,４－ジメチル－１－オキシ－ピリジン－３－イル)－[４'－メチル－４－(フェニル－チオフェン－３－イルメチル－アミノ)－[１,４']ビピペリジニル－１'－イル]－メタノン

【化２９】



これは、(４'－メチル－[１,４']ビピペリジニル－４－イル)－フェニル－チオフェン－３－イルメチル－アミンおよび２,４－ジメチル－１－オキシ－ニコチン酸から、ＰＣＴ／ＥＰ０２／０３８７１の実施例１に記載の方法を使用して製造する。MS/ESI 519 $[M+H]^+$。

【００４０】

出発物質として使用する(４'－メチル－[１,４']ビピペリジニル－４－イル)－フェニル－チオフェン－３－イルメチル－アミンは、下記のように製造する：

ａ)４－(ベンジル－フェニル－アミノ)－４'－メチル－[１,４']ビピペリジニル－１'－カルボン酸tert－ブチルエステルを、ベンジル－フェニル－ピペリジン－４－イル－アミンおよび４－オキソ－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルエステルから、ＰＣＴ／ＥＰ０２／０３８７１の実施例１ｃに記載の方法を使用して製造し得る。MS/ESI 464 $[M+H]^+$。

【００４１】

ｂ)４'－メチル－４－フェニルアミノ－[１,４']ビピペリジニル－１'－カルボン酸tert－ブチルエステルを、４－(ベンジル－フェニル－アミノ)－４'－メチル－[１,４']ビピペリジニル－１'－カルボン酸tert－ブチルエステル(４.５０ｇ、９.７０mmol)、ギ酸アンモニウム(２.６０ｇ、４１.３mmol)、$Pd(OH)_2$ (炭素上２０％；１.０ｇ)およびメタノール(１００ml)の混合物を、３時間、還流下加熱することにより製造する。触媒を濾取し、酢酸エチルで洗浄する。溶液を塩水、Na_2SO_4 で洗浄し、溶媒を蒸発する。MS/ESI 374 $[M+H]^+$。

【００４２】

ｃ)４'－メチル－４－(フェニル－チオフェン－３－イルメチル－アミノ)－[１,４']ビピペリジニル－１'－カルボン酸tert－ブチルエステルを、４'－メチル－４－フェニルアミノ－[１,４']ビピペリジニル－１'－カルボン酸tert－ブチルエステルおよび３－クロロメチル－チオフェンから、ＰＣＴ／ＥＰ０２／０３８７１の実施例５２に記載の方法を使用して製造する。MS/ESI 470 $[M+H]^+$。

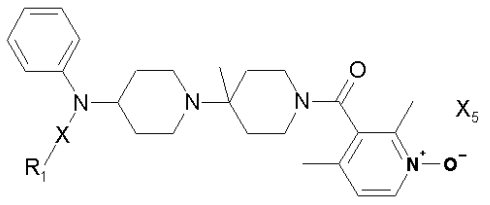
【００４３】

ｄ)(４'－メチル－[１,４']ビピペリジニル－４－イル)－フェニル－チオフェン－３－イルメチル－アミンを、４'－メチル－４－(フェニル－チオフェン－３－イルメチル－アミノ)－[１,４']ビピペリジニル－１'－カルボン酸tert－ブチルエステルから、ＰＣＴ／ＥＰ０２／０３８７１の実施例１ｂに記載のものと類似の方法を使用して製造し得る。MS/ESI 406 $[M+H]^+$。

【００４４】

実施例３６に記載の方法にしたがい、式X_5

【化３０】

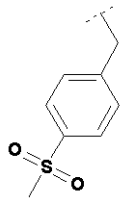
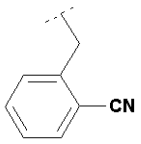
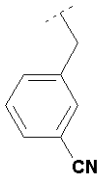
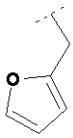
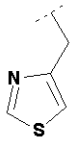
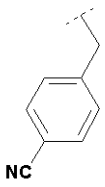


〔式中、Ｘ－R_1 は、表５に示す意味を有する。〕

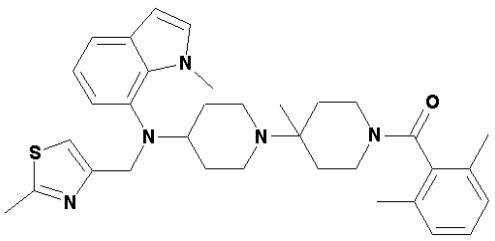
を製造し得る。

【００４５】
【表５】

表5

実施例	X-R_1	MS/ESI (M+H)$^+$
37		591
38		538
39		538
40		503
41		520
42		538

【００４６】
実施例４３：(２，６－ジメチル－フェニル)－｛４'－メチル－４－[(１－メチル－１Ｈ－インドール－７－イル)－(２－メチル－チアゾール－４－イルメチル)－アミノ]－[１，４']ビピペリジニル－１'－イル｝－メタノン
【化３１】

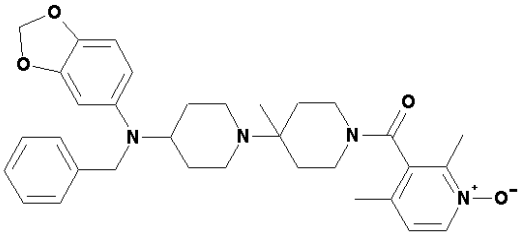


これは、(２,６－ジメチル－フェニル)－[４'－メチル－４－(１－メチル－１Ｈ－インドール－７－イルアミノ)－[１,４']ビピペリジニル－１'－イル]－メタノンおよび４－クロロメチル－２－メチル－チアゾールから、ＰＣＴ／ＥＰ０２／０３８７１の実施例５２に記載の方法を使用して製造する。MS/ESI 570 $[M+H]^+$。出発物質として使用する(２,６－ジメチル－フェニル)－[４'－メチル－４－(１－メチル－１Ｈ－インドール－７－イルアミノ)－[１,４']ビピペリジニル－１'－イル]－メタノンは、１'－(２,６－ジメチル－ベンゾイル)－４'－メチル－[１,４']ビピペリジニル－４－オンおよび１－メチル－１Ｈ－インドール－７－イルアミンから、ＰＣＴ／ＥＰ０２／０３８７１の実施例５１ｅに記載の方法を使用して製造し得る。MS/ESI 459 $[M+H]^+$。１'－(２,６－ジメチル－ベンゾイル)－４'－メチル－[１,４']ビピペリジニル－４－オンは、ＰＣＴ／ＥＰ０２／０３８７１の実施例５１ａ－ｄに記載の方法を使用して製造し得る。MS/ESI 329 $[M+H]^+$。

【００４７】

実施例４４：[４－(ベンゾ[１,３]ジオキソール－５－イル－ベンジル－アミノ)－４'－メチル－[１,４']ビピペリジニル－１'－イル]－(２,４－ジメチル－１－オキシ－ピリジン－３－イル)－メタノン

【化３２】

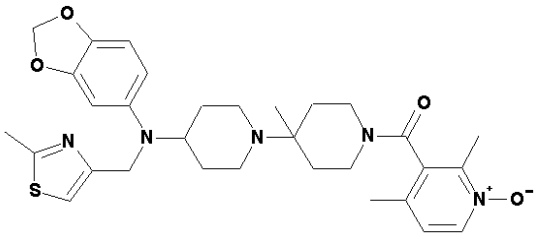


これは、ベンゾ[１,３]ジオキソール－５－イル－ベンジル－(４'－メチル－[１,４']ビピペリジニル－４－イル)－アミンおよび２,４－ジメチル－１－オキシ－ニコチン酸から、ＰＣＴ／ＥＰ０２／０３８７１の実施例１に記載の方法を使用して製造できる。MS/ESI 557 $[M+H]^+$。出発物質として使用するベンゾ[１,３]ジオキソール－５－イル－ベンジル－(４'－メチル－[１,４']ビピペリジニル－４－イル)－アミンは、ベンゾ[１,３]ジオキソール－５－イルアミン、４－オキソ－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルエステルおよび塩化ベンジルから、ＰＣＴ／ＥＰ０２／０３８７１の実施例５１ｅ、５２、１ｂ、１ｃおよび１ｄに記載の方法を使用して製造できる。MS/ESI 408 $[M+H]^+$。

【００４８】

実施例４５：{４－[ベンゾ[１,３]ジオキソール－５－イル－(２－メチル－チアゾール－４－イルメチル)－アミノ]－４'－メチル－[１,４']ビピペリジニル－１'－イル}－(２,４－ジメチル－１－オキシ－ピリジン－３－イル)－メタノン

【化３３】



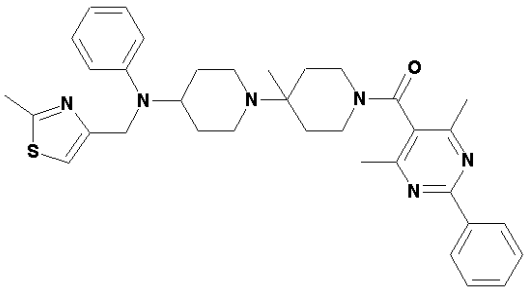
これは、ベンゾ[１,３]ジオキソール－５－イル－(４'－メチル－[１,４']ビピペリジニル－４－イル)－(２－メチル－チアゾール－４－イルメチル)－アミンおよび２,４－ジメチル－１－オキシ－ニコチン酸から、ＰＣＴ／ＥＰ０２／０３８７１の実施例１に記載の方法を使用して製造する。MS/ESI 557 $[M+H]^+$。出発物質として使用するベンゾ[１,３]ジオキソール－５－イル－(４'－メチル－[１,４']ビピペリジニル－４－イル)－(２－メチル－チアゾール－４－イルメチル)－アミンは、ベンゾ[１,３]ジオキソール－５－イルアミン、４－オキソ－ピペリジン－１－カルボン酸tert－ブチルエステルおよび４－クロ

ロメチル－２－メチル－チアゾールから、ＰＣＴ／ＥＰ０２／０３８７１の実施例５１ｅ、５２、１ｂ、１ｃおよび１ｄに記載の方法を使用して製造できる。MS/ESI 429 $[M+H]^+$。

【００４９】

実施例４６：(４,６－ジメチル－２－フェニル－ピリミジン－５－イル)－｛４'－メチル－４－[(２－メチル－チアゾール－４－イルメチル)－フェニル－アミノ]－[１,４']ビピペリジニル－１'－イル｝－メタノン

【化３４】



これは、(４'－メチル－[１,４']ビピペリジニル－４－イル)－(２－メチル－チアゾール－４－イルメチル)－フェニル－アミンおよび４,６－ジメチル－２－フェニル－ピリミジン－５－カルボン酸から、ＰＣＴ／ＥＰ０２／０３８７１の実施例１に記載の方法を使用して製造する。MS/ESI 595 $[M+H]^+$。出発物質として使用する(４'－メチル－[１,４']ビピペリジニル－４－イル)－(２－メチル－チアゾール－４－イルメチル)－フェニル－アミンは、ＰＣＴ／ＥＰ０２／０３８７１の実施例８３に記載の方法を使用して製造し得る。MS/ESI 385 $[M+H]^+$。

【００５０】

遊離形または薬学的に許容される塩形の式Ｉの化合物は、例えばインビトロ試験で示されるように、例えば、ＣＣＲ５アンタゴニストとして、価値のある薬理学的特性を示し、したがって、治療に適応される。

【００５１】

ａ)ＣＣＲ５膜結合アッセイ

ヒトＣＣＲ５を、ＣＨＯ　Ｋ１細胞に安定な形質移入体を産生するために使用する。これらのＣＣＲ５形質移入体から調製した膜を、１２５－Ｉ　ＭＩＰ－１αをリガンドとして使用する放射性リガンド結合アッセイに使用し、式Ｉの化合物の阻害活性について試験する。データはIC_{50}として、すなわち、[Ｉ－１２５]ＭＩＰ－１α結合の５０％阻害を達成するのに必要な化合物の濃度として報告する。このアッセイにおいて、式Ｉの化合物は、$IC_{50} \leq 1\mu M$を有する。実施例３２および３９の化合物は、各々０.５ｎＭのIC_{50}を有する。

【００５２】

ｂ)ＣＣＲ５機能的アッセイ－Ca^{2+}流動

ヒトＣＣＲ５を、ＣＨＯ　Ｋ１細胞に安定な形質移入体を産生するために使用する。これらのＣＣＲ５形質移入体を、ＣＣＲ５リガンドＭＩＰ－１α、ＭＩＰ－１β、ＨＣＣ－１(９－７４)またはＲＡＮＴＥＳによる刺激に応答した、Ca^{2+}流入の評価に使用する。アッセイのために、細胞をCa^{2+}－感受性蛍光色素(Ｆｌｕｏ３またはＦｌｕｏ４)で負荷する。０.０１－１００ｎＭの間のリガンド濃度を使用し、Ca^{2+}流入を誘発して、それを適当な設定のフルオロメーターでモニターする。

【００５３】

試験する化合物の活性を評価するために、基底蛍光記録を取り、その後所望の濃度の化合物を細胞に添加し、蛍光をさらに一定時間記録して、化合物がアゴニスト作用を示すか否か評価する。次に、アゴニストを混合物に添加し、蛍光をモニターする。試験する化合物の存在下でのCa^{2+}流動の阻害を、アゴニストにより誘導された最大蛍光の阻害から計算する。IC_{50}値を化合物で得た用量応答曲線から計算する。このアッセイにおいて

、式Ｉの化合物は$IC_{50} \leq 1\mu M$を有する。例えば、実施例１２および３６の化合物は、各々２９ｎＭおよび８ｎＭのIC_{50}値を有する。

【００５４】

ｃ)ＣＣＲ５機能的アッセイ－走化性

ＣＣＲ５形質移入体を、ジャーカットＴ細胞またはマウス・プレＢ細胞系Ｌ１.２に産生する。ＣＣＲ５形質移入体の移動を、１－１００ｎＭの濃度のＣＣＲ５アゴニストＭＩＰ－１αで、トランスウェル組織チャンバー挿入システムで試験する。緩衝液コントロールと比較してアゴニストに反応して移動した細胞は、フロー・サイトメーターで定量する。試験する化合物を細胞およびアゴニスト区画に添加する。IC_{50}値を、ＭＩＰ－１αの存在下で化合物から得た濃度反応曲線から計算する。このアッセイで、式Ｉの化合物は$IC_{50} \leq 1\mu M$を有する。

【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、ＣＣＲ５の非存在下で有意に阻害することを示す。

【００５６】

式Ｉの化合物は、したがって、例えば移植中の、臓器、組織または細胞の同種または異種移植片の急性または慢性拒絶反応または移植片機能の遅延、自己免疫性疾患、例えばリウマチ性関節炎、全身性エリテマトーデス、橋本甲状腺炎、多発性硬化症、重症筋無力症、Ｉ型またはII型糖尿病およびそれに合併する障害、脈管炎、悪性貧血、シェーグレン症候群、ブドウ膜炎、乾癬、円形脱毛症など、アレルギー性疾患、例えばアレルギー性喘息、アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎／結膜炎、アレルギー性接触性皮膚炎、所望により根底をなす異所反応を伴う炎症性疾患、例えば炎症性腸疾患、クローン病または潰瘍性大腸炎、内因性喘息、炎症性肺損傷、炎症性肝臓損傷、炎症性糸球体損傷、アテローム性動脈硬化症、骨関節症、刺激性接触性皮膚炎およびさらなる湿疹性皮膚炎、脂漏性皮膚炎、免疫介在疾患の皮膚症状、炎症性眼疾患、角結膜炎、心筋炎または肝炎、虚血／再潅流傷害、例えば心筋梗塞、卒中、腸虚血、腎不全または出血性ショック、外傷性ショックなど、癌、例えば固形腫瘍またはＴ細胞リンパ腫またはＴ細胞白血病のようなリンパの癌、転移または血管形成、感染症、例えば毒素性ショック(例えば超抗原誘発)、敗血症ショック、成人呼吸窮迫症候群またはウイルス感染、例えばＡＩＤＳのような、ケモカインレセプター、例えばＣＣＲ５とそのリガンドの間の相互作用により介在される疾患または障害の予防および／または処置に有用である。移植は、細胞、組織または固形臓器、例えば膵臓島、幹細胞、骨髄、角膜組織、神経組織、心臓、肺、複合心肺、腎臓、肝臓、大腸、膵臓(pabcreas)、気管または食道の同種もしくは異種移植片を意味する。慢性拒絶反応はまた移植後動脈硬化(graft vessel disease)と名付けられている。

【００５７】

上記の使用に関して、必要な投与量はもちろん投与の形態、処置する具体的な状態および望む効果に依存して変化する。一般に、十分な結果が、約０.０１から１０mg／体重kgの全身的な一日投与量で得られることが示される。大型哺乳類、例えばヒトで適応される一日投与量は、約０.５mgから約１０００mgであり、簡便には、例えば、１日４回までの分割投与量で、または遅延形で投与する。経口投与に適当な単位投与量形は、約１から５００mg活性成分を含む。

【００５８】

式Ｉの化合物は、任意の慣用の経路で、特に、経腸的に、例えば経口で、例えば錠剤またはカプセルの形で、または非経腸的に、例えば注射用溶液または懸濁液の形で、局所的に、例えばローション、ジェル、軟膏またはクリームの形で、または点鼻または坐薬の形で投与し得る。遊離形または薬学的に許容される塩形の式Ｉの化合物を、少なくとも一つの薬学的に許容される担体または希釈剤と共に含む医薬組成物は、薬学的に許容される担体または希釈剤との混合による慣用法で製造し得る。

【００５９】

式Ｉの化合物は遊離形または例えば上に示すような薬学的に許容される塩形で投与し得

る。このような塩は慣用法で製造し得、遊離化合物と同じ程度の活性を示し得る。
【００６０】
前記にしたがい、本発明はさらに以下のものを提供する：
１．１ 処置を必要とする対象における、例えば上記のような、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または処置法であり、該方法は、該対象に有効量の式Ｉの化合物または薬学的に許容される塩を投与することを含む；
【００６１】
１．２ 処置を必要とする対象における、例えば、上記のような、急性もしくは慢性移植拒絶反応または炎症性もしくは自己免疫性疾患の予防または処置法であり、該方法は、該対象に有効量の式Ｉの化合物または薬学的に許容される塩を投与することを含む；
【００６２】
２．薬剤として、例えば、上記１．１または１．２に示す任意の方法において、使用するための、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩。
【００６３】
３．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、例えば、上記１．１または１．２に示す任意の方法に使用するための、医薬組成物。
【００６４】
４．上記１．１または１．２に示す任意の方法に使用するための医薬組成物の製造に使用するための、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩。
【００６５】
５．式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩の、例えば、上記のような、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または処置における使用。
【００６６】
６．式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩の、例えば、上記のような、急性または慢性移植拒絶反応または炎症性または自己免疫性疾患の予防または処置における使用。
【００６７】
７．式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩、例えば、上記のような、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または処置用薬剤の製造における使用。
【００６８】
８．式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩の、例えば、上記のような、急性または慢性移植拒絶反応または炎症性または自己免疫性疾患の予防または処置用薬剤の製造における使用。
【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ＴＯＲ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－３６

０１８；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子、例えば非ＣＴＬＡ４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、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。

【００７０】

式Ｉの化合物を他の免疫抑制性／免疫調節性、炎症性または化学療法的治療と組み合わせて投与する場合、併用する免疫抑制剤、免疫調節剤、抗炎症剤または化学療法剤の投与量は、もちろん、用いる併用剤のタイプ、例えば、ステロイドかまたはカルシニューリン阻害剤か、用いる具体的薬剤、処置する状態などに依存して変化する。前記にしたがい、本発明は別の態様で以下のものを提供する：

５．治療的に有効な非毒性量の式Ｉの化合物と、少なくとも一つの第二薬剤物質、例えば、上記のような、例えば、免疫抑制剤、免疫調節剤、抗炎症剤、抗感染剤または化学療法剤を、例えば、同時にまたは連続して、併用投与することを含む、上記の方法。

【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、医薬的組み合わせ、例えば、キット。キットは、投与のための指示書を含み得る。

【００７２】

本明細書で利用されている限り、“併用投与”または“組み合わせ投与”などは、選択した治療剤を一人の患者に包括的投与することを意味し、薬剤が同じ投与経路で、または同時に投与する必要性のない処置レジメンを含むことを意図する。

【００７３】

本明細書で使用する限り、“薬学的組み合わせ”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成分の投与にも適用する。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 03/11035

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07D401/14 C07D211/58 A61K31/4545

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)
IPC 7 C07D A61K

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, CHEM ABS Data, WPI 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 00/66559 A (MCCOMBIE STUART W ; CLADER JOHN W (US); SCHERING CORP (US); JOSIEN HUB) 9 November 2000 (2000-11-09) page 2, line 25 - page 4, line 21; claim 1; example 11	1-8

-/--

[X] Further documents are listed in the continuation of box C.

[X] Patent family members are listed in annex.

° Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier document but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
22 January 2004	30/01/2004

Name and mailing address of the ISA
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer
Usuelli, A

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 03/11035

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication,where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	PALANI A ET AL: "Discovery of 4-'(Z)-(4-Bromophenyl)-(ethoxyimino)methyl !-1'-'(2,4-dim ethyl-3-pyridinyl)carbonyl!-4'-methyl-1,4' -bipiperidine N-Oxide (SCH 351125): An Orally Bioavailable Human CCR5 Antagonist for the Treatment of HIV Infection" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON, US, vol. 44, no. 21, 11 October 2001 (2001-10-11), pages 3339-3342, XP002220286 ISSN: 0022-2623 figure 1; table 1	1-7
X,P	WO 02/081449 A (NOVARTIS ERFIND VERWALT GMBH ; ALBERT RAINER (CH); NOVARTIS AG (CH); S) 17 October 2002 (2002-10-17) page 1, line 1 - page 2, line 23; claim 1; examples 39,40,52-55,74 page 25, line 1 - page 26, line 2	1-7
X,P	WO 03/020716 A (SCHERING CORP) 13 March 2003 (2003-03-13) page 3, line 1 - page 6, line 4; claim 1	1-7

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP 03/11035

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 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. [X] Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claims 7 and 8 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.

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 II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

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 fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

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.:

Remark on Protest

[ ] The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

[ ] No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/EP 03/11035

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 0066559	A	09-11-2000	AU	4501000 A	17-11-2000
			BR	0010607 A	13-02-2002
			CA	2371587 A1	09-11-2000
			CN	1349504 T	15-05-2002
			CZ	20013941 A3	17-04-2002
			EP	1175402 A1	30-01-2002
			HU	0203528 A2	28-02-2003
			JP	2002543186 T	17-12-2002
			NO	20015365 A	03-01-2002
			PL	351412 A1	22-04-2003
			SK	15672001 A3	04-06-2002
			TR	200103213 T2	21-03-2002
			WO	0066559 A1	09-11-2000
			ZA	200108867 A	27-01-2003
WO 02081449	A	17-10-2002	CA	2439241 A1	17-10-2002
			CZ	20032723 A3	17-12-2003
			WO	02081449 A1	17-10-2002
			EP	1379504 A1	14-01-2004
			NO	20034324 A	26-09-2003
WO 03020716	A	13-03-2003	WO	03020716 A1	13-03-2003

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		FI	テーマコード（参考）
Ａ６１Ｐ 3/10	***(2006.01)***	Ａ６１Ｐ 3/10	
Ａ６１Ｐ 5/14	***(2006.01)***	Ａ６１Ｐ 5/14	
Ａ６１Ｐ 7/06	***(2006.01)***	Ａ６１Ｐ 7/06	
Ａ６１Ｐ 9/10	***(2006.01)***	Ａ６１Ｐ 9/10	
Ａ６１Ｐ 11/00	***(2006.01)***	Ａ６１Ｐ 11/00	
Ａ６１Ｐ 11/02	***(2006.01)***	Ａ６１Ｐ 11/02	
Ａ６１Ｐ 11/06	***(2006.01)***	Ａ６１Ｐ 11/06	
Ａ６１Ｐ 13/12	***(2006.01)***	Ａ６１Ｐ 13/12	
Ａ６１Ｐ 17/06	***(2006.01)***	Ａ６１Ｐ 17/06	
Ａ６１Ｐ 17/14	***(2006.01)***	Ａ６１Ｐ 17/14	
Ａ６１Ｐ 19/02	***(2006.01)***	Ａ６１Ｐ 19/02	
Ａ６１Ｐ 21/04	***(2006.01)***	Ａ６１Ｐ 21/04	
Ａ６１Ｐ 25/00	***(2006.01)***	Ａ６１Ｐ 25/00	
Ａ６１Ｐ 27/00	***(2006.01)***	Ａ６１Ｐ 27/00	
Ａ６１Ｐ 29/00	***(2006.01)***	Ａ６１Ｐ 29/00	
Ａ６１Ｐ 31/00	***(2006.01)***	Ａ６１Ｐ 31/00	
Ａ６１Ｐ 31/12	***(2006.01)***	Ａ６１Ｐ 31/12	
Ａ６１Ｐ 31/18	***(2006.01)***	Ａ６１Ｐ 31/18	
Ａ６１Ｐ 35/00	***(2006.01)***	Ａ６１Ｐ 35/00	
Ａ６１Ｐ 35/02	***(2006.01)***	Ａ６１Ｐ 35/02	
Ａ６１Ｐ 35/04	***(2006.01)***	Ａ６１Ｐ 35/04	
Ａ６１Ｐ 37/02	***(2006.01)***	Ａ６１Ｐ 37/02	
Ａ６１Ｐ 37/06	***(2006.01)***	Ａ６１Ｐ 37/06	
Ａ６１Ｐ 37/08	***(2006.01)***	Ａ６１Ｐ 37/08	
Ｃ０７Ｄ 401/14	***(2006.01)***	Ｃ０７Ｄ 401/14	
Ｃ０７Ｄ 409/14	***(2006.01)***	Ｃ０７Ｄ 409/14	
Ｃ０７Ｄ 417/14	***(2006.01)***	Ｃ０７Ｄ 417/14	

(81)指定国 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,HU,IE,IT,LU,MC,NL,PT,RO,SE,SI,SK,TR),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LT,LU,LV,MA,MD,MK,MN,MX,NI,NO,NZ,OM,PG,PH,PL,PT,RO,RU,SC,SE,SG,SK,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,UA,US,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZW

(72)発明者 ナイジェル・グレアム・クック
スイス、ツェーハー－４１０４オーバーヴィル、ティヒェレングラーベン１３番
(72)発明者 ゲプハルト・トマ
ドイツ連邦共和国デー－７９５４０レラハ、タルヴェーク３２番
(72)発明者 クリスティアン・ブルンス
ドイツ連邦共和国デー－７９１１０フライブルク、ツィーゲルホーフシュトラーセ１２０番
(72)発明者 フランソワ・ニュナンジェ
フランス、エフ－６８２７０ヴィテネム、リュ・ドゥ・ランタント１１番
(72)発明者 マルクス・シュトライフ
スイス、ツェーハー－４１２７ビルスフェルデン、フリーデンスガッセ１５番
(72)発明者 ハンス－ギュンター・ツェルヴェス
ドイツ連邦共和国デー－７９５３９レラハ、ホルツガッセ５５番

Ｆターム(参考) 4C054 AA02 CC04 DD01 EE01 FF04 FF30
4C063 AA03 AA05 BB04 BB09 CC12 CC14 CC22 CC26 CC29 CC62

CC75 CC81 CC92 DD06 DD10 EE01
4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 BC21 BC28 BC36 BC39 BC42 BC82
GA02 GA04 GA07 GA08 GA10 MA01 MA04 NA14 ZA02 ZA33
ZA34 ZA36 ZA55 ZA59 ZA66 ZA68 ZA81 ZA89 ZA92 ZA94
ZB07 ZB08 ZB11 ZB13 ZB15 ZB26 ZB27 ZB32 ZB33 ZC35