

【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24年4月5日(2012.4.5)

【公開番号】特開2010-77163(P2010-77163A)

【公開日】平成22年4月8日(2010.4.8)

【年通号数】公開・登録公報2010-014

【出願番号】特願2010-6181(P2010-6181)

【国際特許分類】

C 0 7 D 209/52 (2006.01)

A 6 1 K 31/403 (2006.01)

C 0 7 D 403/06 (2006.01)

A 6 1 K 31/405 (2006.01)

C 0 7 D 405/06 (2006.01)

A 6 1 P 3/10 (2006.01)

A 6 1 P 5/50 (2006.01)

A 6 1 P 3/06 (2006.01)

A 6 1 P 3/04 (2006.01)

A 6 1 P 9/10 (2006.01)

A 6 1 P 15/08 (2006.01)

A 6 1 P 5/06 (2006.01)

A 6 1 P 19/02 (2006.01)

A 6 1 P 37/06 (2006.01)

A 6 1 P 37/02 (2006.01)

A 6 1 P 31/18 (2006.01)

A 6 1 P 1/04 (2006.01)

A 6 1 P 25/18 (2006.01)

A 6 1 P 19/10 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

【 F I 】

C 0 7 D 209/52 C S P

A 6 1 K 31/403

C 0 7 D 403/06

A 6 1 K 31/405

C 0 7 D 405/06

A 6 1 P 3/10

A 6 1 P 5/50

A 6 1 P 3/06

A 6 1 P 3/04

A 6 1 P 9/10 1 0 1

A 6 1 P 15/08

A 6 1 P 5/06

A 6 1 P 19/02

A 6 1 P 37/06

A 6 1 P 37/02

A 6 1 P 31/18

A 6 1 P 1/04

A 6 1 P 25/18

A 6 1 P 19/10

A 6 1 P 43/00 1 1 1

【手続補正書】

【提出日】平成24年2月21日(2012.2.21)

【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

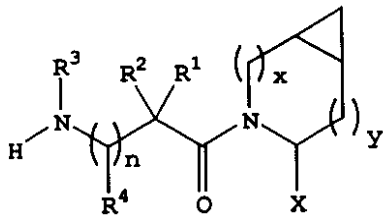
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式：

【化 1】



[式中、

x は 0 又は 1 であり、y は 0 又は 1 であるが、

y が 0 のとき x は 1 であり、

y が 1 のとき x は 0 であり；

式中、n は 0 又は 1 であり；

X は水素又はシアノ基であり；

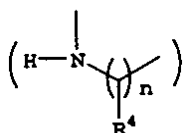
R¹、R²、R³及びR⁴は、同一又は異なって、水素原子、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ビスシクロアルキル、トリシクロアルキル、アルキルシクロアルキル、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシアルキルシクロアルキル、ヒドロキシシクロアルキル、ヒドロキシビスシクロアルキル、ヒドロキシトリシクロアルキル、ビスシクロアルキルアルキル、アルキルチオアルキル、アリールアルキルチオアルキル、シクロアルケニル、アリール、アラールキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、シクロヘテロアルキル又はシクロヘテロアルキルアルキルの中から独立して選択されるものであり；

これらすべての基は、適宜、有効な炭素原子に、水素原子、ハロ、アルキル、ポリハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、ポリハロアルコキシ、アルコキシカルボニル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ポリシクロアルキル、ヘテロアリールアミノ、アリールアミノ、シクロヘテロアルキル、シクロヘテロアルキルアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、ニトロ、シアノ、アミノ、置換されたアミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、チオール、アルキルチオ、アルキルカルボニル、アシル、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、アルキニルアミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、アルケニルアミノカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、アルキルスルホニルアミノ、アルキルアミノカルボニルアミノ、アルコキシカルボニルアミノ、アルキルスルホニル、アミノスルフィニル、アミノスルホニル、アルキルスルフィニル、スルホンアミド又はスルホニルの中から選択される 1、2、3、4 又は 5 基で置換されていてもよく；

R¹及びR³は一緒になって - (C R⁵ R⁶)_m - を形成していてもよく、ここで m は 2 ~ 6、R⁵及びR⁶は、同一又は異なって、ヒドロキシ、アルコキシ、水素原子、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ハロ、アミノ、置換されたアミノ、シクロアルキルアルキル、シクロアルケニル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、シクロヘテロアルキル、シクロヘテロアルキルアルキル、アル

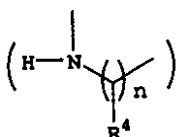
キルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、アルコキシカルボニルアミノ、アリールオキシカルボニルアミノ、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル又はアルキルアミノカルボニルアミノの中から独立して選択されるものである。また、 R^1 及び R^4 は一緒になって $-(CR^7R^8)_p-$ を形成していてもよく、ここで p は 2 ~ 6、 R^7 及び R^8 は、同一又は異なって、ヒドロキシ、アルコキシ、シアノ、水素原子、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルケニル、ハロ、アミノ、置換されたアミノ、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、シクロヘテロアルキル、シクロヘテロアルキルアルキル、アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、アルコキシカルボニルアミノ、アリールオキシカルボニルアミノ、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル又はアルキルアミノカルボニルアミノの中から独立して選択されるものである。また、 R^1 及び R^3 は

【化 2】



と共に、窒素原子、酸素原子、硫黄原子、スルフィニル (SO) 又はスルホニル (SO_2) のの中から選択される全部で 2 ~ 4 のヘテロ原子を含んだ 5 ~ 7 員環を形成してもよく；
また、 R^1 及び R^3 は

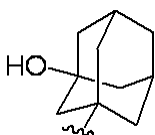
【化 3】



と共に、4 ~ 8 員シクロヘテロアルキル環を形成してもよい。その中で、シクロヘテロアルキル環はアリール環と縮合していてもよく、また 3 ~ 7 員シクロアルキル環と縮合していてもよいが、ただし、同時に

x が 0 であり、 y が 1 であり、 n が 0 であり、 X がシアノ基であり、 R^1 及び R^3 が水素原子であり、および R^2 が、

【化 4】



である化合物を除く]

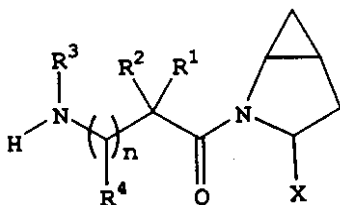
の構造を持つ化合物 (その全立体異性体を含む)、

医薬的に許容できるそれらの塩、又はそのプロドラッグエステル、及びその全立体異性体。

【請求項 2】

構造：

【化 5】

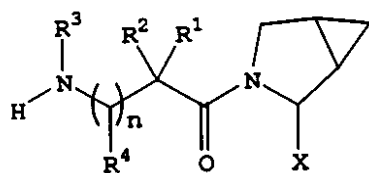


を有する請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

構造：

【化 6】

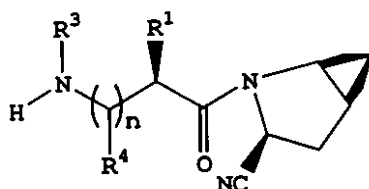


を有する請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 4】

構造：

【化 7】

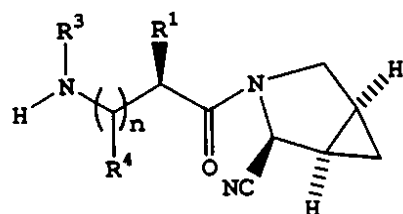


を有する請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 5】

構造：

【化 8】



を有する請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 6】

R^3 が水素原子、

R^1 が水素原子、アルキル、シクロアルキル、ビスシクロアルキル、トリシクロアルキル、アルキルシクロアルキル、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシアルキルシクロアルキル、ヒドロキシシクロアルキル、ヒドロキシビスシクロアルキル又はヒドロキシトリシクロアルキルであり、

R^2 が水素原子又はアルキル、

n が 0 であり、

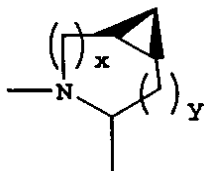
X がシアノ基である、

請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 7】

ピロリジンと縮合するシクロプロピル環が、立体配置：

【化 9】

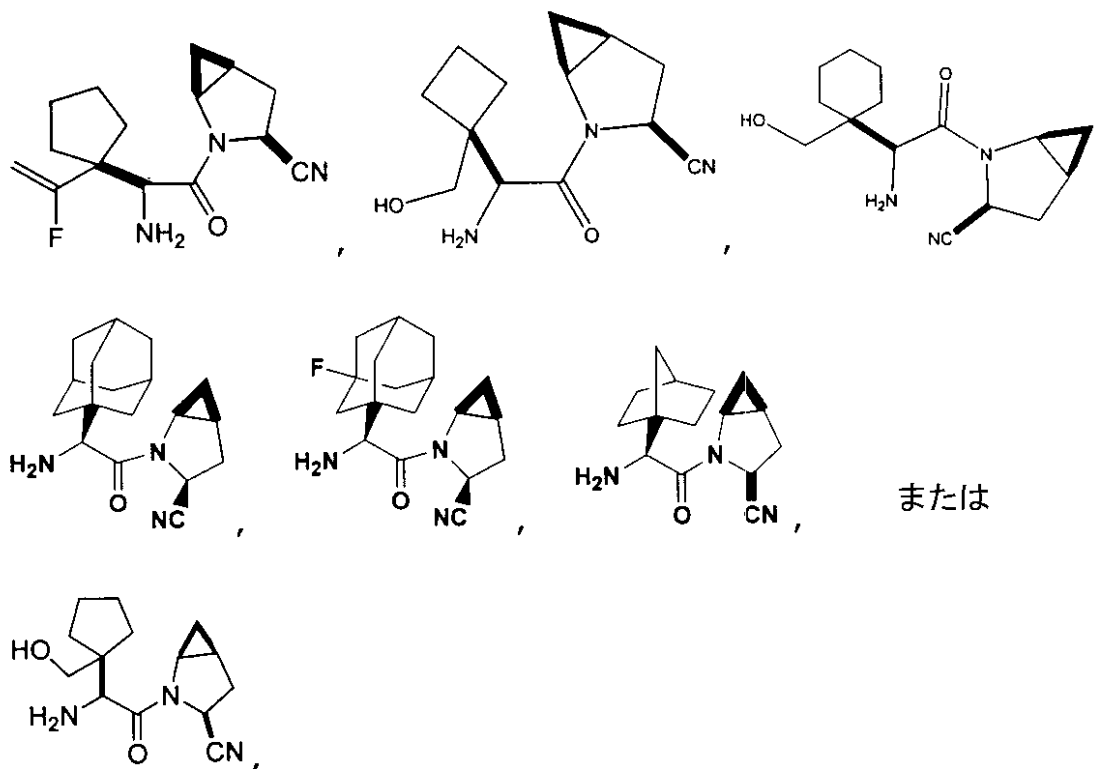


を有する請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 8】

構造：

【化 10】



を有する請求項 1 に記載の化合物、又は医薬的に許容できるそれらの塩。

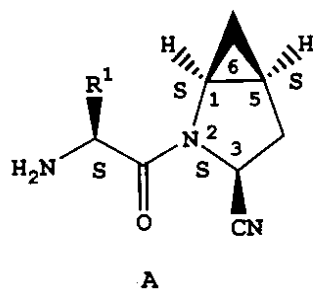
【請求項 9】

医薬的に許容できる塩が塩酸塩又はトリフルオロ酢酸塩である請求項 8 に記載の化合物。

【請求項 10】

式：

【化 11】



(1 S , 2 (2 S) , 3 S , 5 S)

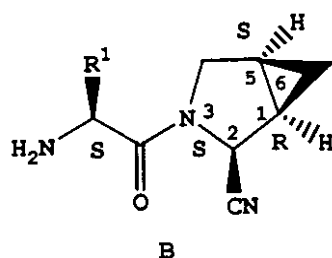
[式中、

R¹がアルキル、シクロアルキル、ビスシクロアルキル、トリシクロアルキル、アルキル

シクロアルキル、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシシクロアルキル、ヒドロキシアルキルシクロアルキル、ヒドロキシビスシクロアルキル又はヒドロキシトリシクロアルキルである
]

又は、式：

【化 1 2】



(1 R , 2 S , 3 (2 S) , 5 S)

[式中、

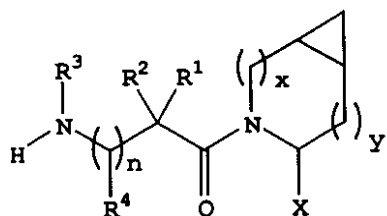
R¹がアルキル、シクロアルキル、ビスシクロアルキル、トリシクロアルキル、アルキルシクロアルキル、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシシクロアルキル、ヒドロキシアルキルシクロアルキル、ヒドロキシビスシクロアルキル又はヒドロキシトリシクロアルキルである
]

で示される請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 1 1】

式：

【化 1 3】



[式中、

x は 0 又は 1 であり、y は 0 又は 1 であるが、

y が 0 のとき x は 1 であり、

y が 1 のとき x は 0 であり；

式中、n は 0 又は 1 であり；

X は水素又はシアノ基であり；

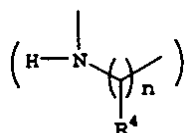
R¹、R²、R³及びR⁴は、同一又は異なって、水素原子、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ビスシクロアルキル、トリシクロアルキル、アルキルシクロアルキル、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシアルキルシクロアルキル、ヒドロキシシクロアルキル、ヒドロキシビスシクロアルキル、ヒドロキシトリシクロアルキル、ビスシクロアルキルアルキル、アルキルチオアルキル、アリールアルキルチオアルキル、シクロアルケニル、アリール、アラールキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、シクロヘテロアルキル又はシクロヘテロアルキルアルキルの中から独立して選択されるものであり；

これらすべての基は、適宜、有効な炭素原子に、水素原子、ハロ、アルキル、ポリハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、ポリハロアルコキシ、アルコキシカルボニル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ポリシクロアルキル、ヘテロアリールアミノ、アリールアミノ、シクロヘテロアルキル、シクロヘテロアルキルアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、ニトロ、シアノ、アミノ、置換されたアミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、チオール、アルキルチオ、アルキルカルボ

ニル、アシル、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、アルキニルアミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、アルケニルアミノカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、アルキルスルホニルアミノ、アルキルアミノカルボニルアミノ、アルコキシカルボニルアミノ、アルキルスルホニル、アミノスルフィニル、アミノスルホニル、アルキルスルフィニル、スルホンアミド又はスルホニルの中から選択される 1、2、3、4 又は 5 基で置換されていてもよく；

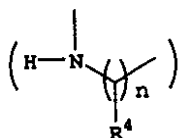
R^1 及び R^3 は一緒になって $-(CR^5R^6)_m-$ を形成していてもよく、ここで m は 2 ~ 6、 R^5 及び R^6 は、同一又は異なって、ヒドロキシ、アルコキシ、水素原子、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ハロ、アミノ、置換されたアミノ、シクロアルキルアルキル、シクロアルケニル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、シクロヘテロアルキル、シクロヘテロアルキルアルキル、アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、アルコキシカルボニルアミノ、アリールオキシカルボニルアミノ、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル又はアルキルアミノカルボニルアミノの中から独立して選択されるものである。また、 R^1 及び R^4 は一緒になって $-(CR^7R^8)_p-$ を形成していてもよく、ここで p は 2 ~ 6、 R^7 及び R^8 は、同一又は異なって、ヒドロキシ、アルコキシ、シアノ、水素原子、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルケニル、ハロ、アミノ、置換されたアミノ、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、シクロヘテロアルキル、シクロヘテロアルキルアルキル、アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、アルコキシカルボニルアミノ、アリールオキシカルボニルアミノ、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル又はアルキルアミノカルボニルアミノの中から独立して選択されるものである。また、 R^1 及び R^3 は

【化 1 4】



と共に、窒素原子、酸素原子、硫黄原子、スルフィニル (SO) 又はスルホニル (SO_2) のの中から選択される全部で 2 ~ 4 のヘテロ原子を含んだ 5 ~ 7 員環を形成してもよく；
また、 R^1 及び R^3 は

【化 1 5】



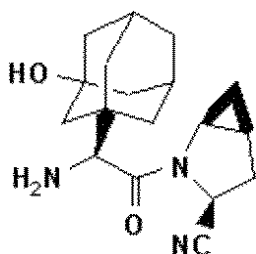
と共に、4 ~ 8 員シクロヘテロアルキル環を形成してもよい。その中で、シクロヘテロアルキル環はアリール環と縮合していてもよく、また 3 ~ 7 員シクロアルキル環と縮合していてもよい]

の構造を持つ化合物、医薬的に許容できるそれらの塩、又はそのプロドラッグエステル、及びその全立体異性体、並びに医薬的に許容できる担体からなる医薬組成物。

【請求項 1 2】

該化合物が

【化 1 6】

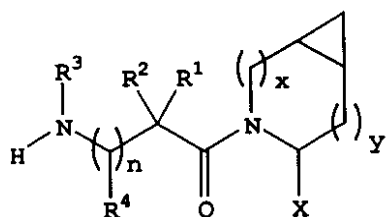


の構造を有するサクサグリブチン、又は医薬的に許容できるその塩である、請求項 1 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 3】

式：

【化 1 7】



[式中、

x は 0 又は 1 であり、 y は 0 又は 1 であるが、

y が 0 のとき x は 1 であり、

y が 1 のとき x は 0 であり；

式中、 n は 0 又は 1 であり；

X は水素又はシアノ基であり；

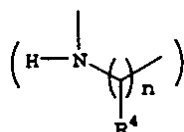
R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 は、同一又は異なって、水素原子、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ビスシクロアルキル、トリシクロアルキル、アルキルシクロアルキル、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシアルキルシクロアルキル、ヒドロキシシクロアルキル、ヒドロキシビスシクロアルキル、ヒドロキシトリシクロアルキル、ビスシクロアルキルアルキル、アルキルチオアルキル、アリールアルキルチオアルキル、シクロアルケニル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、シクロヘテロアルキル又はシクロヘテロアルキルアルキルの中から独立して選択されるものであり；

これらすべての基は、適宜、有効な炭素原子に、水素原子、ハロ、アルキル、ポリハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、ポリハロアルコキシ、アルコキシカルボニル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ポリシクロアルキル、ヘテロアリールアミノ、アリールアミノ、シクロヘテロアルキル、シクロヘテロアルキルアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、ニトロ、シアノ、アミノ、置換されたアミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、チオール、アルキルチオ、アルキルカルボニル、アシル、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、アルキニルアミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、アルケニルアミノカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、アルキルスルホニルアミノ、アルキルアミノカルボニルアミノ、アルコキシカルボニルアミノ、アルキルスルホニル、アミノスルフィニル、アミノスルホニル、アルキルスルフィニル、スルホンアミド又はスルホニルの中から選択される 1、2、3、4 又は 5 基で置換されていてもよく；

R^1 及び R^3 は一緒になって $-(CR^5R^6)_m-$ を形成していてもよく、ここで m は 2 ~ 6、 R^5 及び R^6 は、同一又は異なって、ヒドロキシ、アルコキシ、水素原子、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ハロ、アミノ、置換されたアミノ、シクロアルキルアルキル、シクロアルケニル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、シクロヘテロアルキル、シクロヘテロアルキルアルキル、アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、アルコキシカルボニルアミノ、アリールオキシカルボニルアミノ、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル又はアルキルアミノカルボニルアミノの中から独立して選択されるものである。また、 R^1 及び R^4 は一緒になって $-(CR^7R^8)_p-$ を形成していてもよく、ここで p は 2 ~ 6、 R^7 及び R^8 は、同一又は異なって、ヒドロキシ、アルコキシ、シアノ、水素原子、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルケニル、ハロ、アミノ、置換されたアミノ、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘ

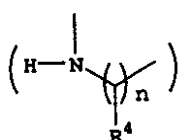
テロアリアルアルキル、シクロヘテロアルキル、シクロヘテロアルキルアルキル、アルキルカルボニルアミノ、アリアルカルボニルアミノ、アルコキシカルボニルアミノ、アリアルオキシカルボニルアミノ、アルコキシカルボニル、アリアルオキシカルボニル又はアルキルアミノカルボニルアミノの中から独立して選択されるものである。また、 R^1 及び R^3 は

【化 1 8】



と共に、窒素原子、酸素原子、硫黄原子、スルフィニル (SO) 又はスルホニル (SO_2) のの中から選択される全部で 2 ~ 4 のヘテロ原子を含んだ 5 ~ 7 員環を形成してもよく；
また、 R^1 及び R^3 は

【化 1 9】



と共に、4 ~ 8 員シクロヘテロアルキル環を形成してもよい。その中で、シクロヘテロアルキル環はアリアル環と縮合していてもよく、また 3 ~ 7 員シクロアルキル環と縮合していてもよい]

の構造を持つ DP 4 阻害化合物、医薬的に許容できるそれらの塩、又はそのプロドラッグエステル、及びその全立体異性体と、糖尿病及びその関連疾患治療のための DP 4 阻害剤とは別の抗糖尿病薬、抗肥満薬、及び / 又は脂質調節剤とからなる医薬合剤。

【請求項 1 4】

該 DP 4 阻害化合物及び抗糖尿病薬からなる請求項 1 3 に記載の医薬合剤。

【請求項 1 5】

抗糖尿病薬が、ピグアニド、スルホニルウレア、グルコシダーゼ阻害剤、PPAR アゴニスト、PPAR / 二重アゴニスト、SGLT 2 阻害剤、aP 2 阻害剤、グリコーゲンホスホリラーゼ阻害剤、AGE 阻害剤、インスリン増感剤、グルカゴン様ペプチド - 1 (GLP - 1) 又はその擬似体、インスリン、及び / 又はメグリチニドから選ばれる 1、2、3 種又はそれ以上である請求項 1 4 に記載された合剤。

【請求項 1 6】

抗糖尿病薬が、メトホルミン、グリブリド、グリメピリド、グリピリド、グリピジド、クロルプロパミド、グリクラジド、アカルボース、ミグリトール、ピオグリタゾン、トログリタゾン、ロシグリタゾン、インスリン、G 1 - 2 6 2 5 7 0、イサグリタゾン、J T T - 5 0 1、NN - 2 3 4 4、L 8 9 5 6 4 5、YM - 4 4 0、R - 1 1 9 7 0 2、A J 9 6 7 7、レパグリニド、ナテグリニド、K A D 1 1 2 9、A R - H O 3 9 2 4 2、G W - 4 0 9 5 4 4、K R P 2 9 7、A C 2 9 9 3、エクセンディン - 4、L Y 3 0 7 1 6 1、NN 2 2 1 1、及び / 又は L Y 3 1 5 9 0 2 から選ばれる 1、2、3 種又はそれ以上である請求項 1 5 に記載された合剤。

【請求項 1 7】

上記化合物が、抗糖尿病薬に対して、約 0 . 0 1 から約 1 0 0 : 1 までの範囲内の重量比で存在する請求項 1 4 に記載された合剤。

【請求項 1 8】

抗肥満薬が、ベータ 3 アドレナリンアゴニスト、リパーゼ阻害剤、セロトニン (及びドーパミン) 再取り込み阻害剤、甲状腺受容体ベータ体、食欲低下薬、及び / 又は脂肪酸酸化亢進調節剤である請求項 1 3 に記載された合剤。

【請求項 1 9】

抗肥満薬が、オーリストット、A T L - 9 6 2、A J 9 6 7 7、L 7 5 0 3 5 5、C P

3 3 1 6 4 8、シブトラミン、トピラマート、アキソキン、デキサンフェタミン、フェンテルミン、フェニルプロパノールアミン、ファモキシシン、及び／又はマジンドールである請求項 1 8 に記載された合剤。

【請求項 2 0】

脂質調節剤が、M T P 阻害剤、H M G C o A 還元酵素阻害剤、スクアレン合成酵素阻害剤、フィブリン酸誘導体、L D L レセプター活性亢進調節剤、リボキシゲナーゼ阻害剤、A C A T 阻害剤、コレステリルエステル転移タンパク阻害剤、又は A T P クエン酸リアーゼ阻害剤である請求項 1 3 に記載された合剤。

【請求項 2 1】

脂質調節剤が、プラバスタチン、ロバスタチン、シンバスタチン、アトルバスタチン、セリバスタチン、フルバスタチン、ニスバスタチン、ピサスタチン、フェノフィブラート、ゲムフィブロジル、クロフィブラート、インピリタピド、C P - 5 2 9 , 4 1 4、アバシミベ、T S - 9 6 2、M D - 7 0 0、及び／又は L Y 2 9 5 4 2 7 である請求項 2 0 に記載された合剤。

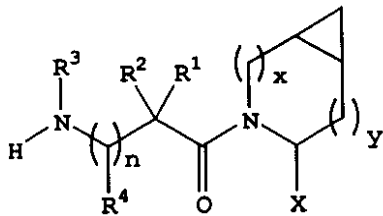
【請求項 2 2】

D P 4 阻害剤が、脂質調節剤に対して、約 0 . 0 1 から約 1 0 0 : 1 までの範囲内の重量比で存在する請求項 2 0 に記載された合剤。

【請求項 2 3】

式：

【化 2 0】



[式中、

x は 0 又は 1 であり、y は 0 又は 1 であるが、

y が 0 のとき x は 1 であり、

y が 1 のとき x は 0 であり；

式中、n は 0 又は 1 であり；

X は水素又はシアノ基であり；

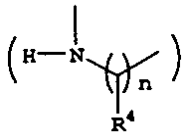
R¹、R²、R³及びR⁴は、同一又は異なって、水素原子、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ビスシクロアルキル、トリシクロアルキル、アルキルシクロアルキル、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシアルキルシクロアルキル、ヒドロキシシクロアルキル、ヒドロキシビスシクロアルキル、ヒドロキシトリシクロアルキル、ビスシクロアルキルアルキル、アルキルチオアルキル、アリールアルキルチオアルキル、シクロアルケニル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、シクロヘテロアルキル又はシクロヘテロアルキルアルキルの中から独立して選択されるものであり；

これらすべての基は、適宜、有効な炭素原子に、水素原子、ハロ、アルキル、ポリハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、ポリハロアルコキシ、アルコキシカルボニル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ポリシクロアルキル、ヘテロアリールアミノ、アリールアミノ、シクロヘテロアルキル、シクロヘテロアルキルアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、ニトロ、シアノ、アミノ、置換されたアミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、チオール、アルキルチオ、アルキルカルボニル、アシル、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、アルキニルアミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、アルケニルアミノカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、アルキルスルホニルアミノ

、アルキルアミノカルボニルアミノ、アルコキシカルボニルアミノ、アルキルスルホニル、アミノスルフィニル、アミノスルホニル、アルキルスルフィニル、スルホンアミド又はスルホニルの中から選択される 1、2、3、4 又は 5 基で置換されていてもよく；

R^1 及び R^3 は一緒になって $-(C R^5 R^6)_m-$ を形成していてもよく、ここで m は 2 ~ 6、 R^5 及び R^6 は、同一又は異なって、ヒドロキシ、アルコキシ、水素原子、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ハロ、アミノ、置換されたアミノ、シクロアルキルアルキル、シクロアルケニル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、シクロヘテロアルキル、シクロヘテロアルキルアルキル、アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、アルコキシカルボニルアミノ、アリーロキシカルボニルアミノ、アルコキシカルボニル、アリーロキシカルボニル又はアルキルアミノカルボニルアミノの中から独立して選択されるものである。また、 R^1 及び R^4 は一緒になって $-(C R^7 R^8)_p-$ を形成していてもよく、ここで p は 2 ~ 6、 R^7 及び R^8 は、同一又は異なって、ヒドロキシ、アルコキシ、シアノ、水素原子、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルケニル、ハロ、アミノ、置換されたアミノ、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、シクロヘテロアルキル、シクロヘテロアルキルアルキル、アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、アルコキシカルボニルアミノ、アリーロキシカルボニルアミノ、アルコキシカルボニル、アリーロキシカルボニル又はアルキルアミノカルボニルアミノの中から独立して選択されるものである。また、 R^1 及び R^3 は

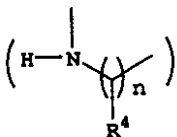
【化 2 1】



と共に、窒素原子、酸素原子、硫黄原子、スルフィニル (SO) 又はスルホニル (SO_2) のの中から選択される全部で 2 ~ 4 のヘテロ原子を含んだ 5 ~ 7 員環を形成してもよく；

また、 R^1 及び R^3 は

【化 2 2】



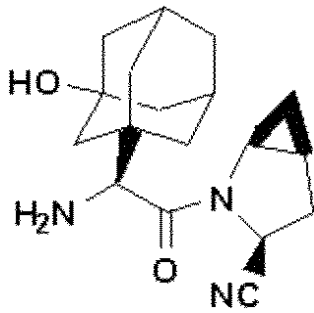
と共に、4 ~ 8 員シクロヘテロアルキル環を形成してもよい。その中で、シクロヘテロアルキル環はアリール環と縮合していてもよく、また 3 ~ 7 員シクロアルキル環と縮合していてもよい]

の構造を持つ DP 4 阻害化合物、医薬的に許容できるそれらの塩、又はそのプロドラッグエステル、及びその全立体異性体と、不妊治療剤、多嚢胞性卵巣症候群の治療剤、成長障害及び / 又は薄弱の治療剤、抗関節炎薬、移植における同種移植拒絶を予防、阻害する薬剤、自己免疫疾患の治療剤、抗 AIDS 剤、炎症性腸疾患 / 症候群の治療薬、拒食症の治療薬、抗骨粗鬆症薬、及び / 又は抗肥満薬とからなる医薬合剤。

【請求項 2 4】

該 DP 4 阻害化合物が

【化 2 3】

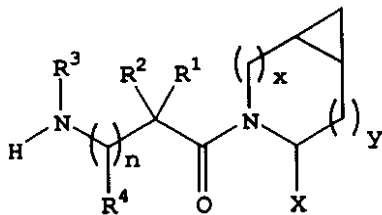


の構造を有するサクサグリブチン、または医薬的に許容できるその塩である、請求項 1
3 - 23 のいずれかに記載の医薬合剤。

【請求項 25】

式：

【化 2 4】



[式中、

x は 0 又は 1 であり、y は 0 又は 1 であるが、

y が 0 のとき x は 1 であり、

y が 1 のとき x は 0 であり；

式中、n は 0 又は 1 であり；

X は水素又はシアノ基であり；

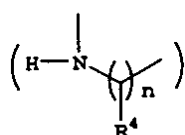
R¹、R²、R³及びR⁴は、同一又は異なって、水素原子、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ビスシクロアルキル、トリシクロアルキル、アルキルシクロアルキル、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシアルキルシクロアルキル、ヒドロキシシクロアルキル、ヒドロキシビスシクロアルキル、ヒドロキシトリシクロアルキル、ビスシクロアルキルアルキル、アルキルチオアルキル、アリールアルキルチオアルキル、シクロアルケニル、アリール、アラールキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、シクロヘテロアルキル又はシクロヘテロアルキルアルキルの中から独立して選択されるものであり；

これらすべての基は、適宜、有効な炭素原子に、水素原子、ハロ、アルキル、ポリハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、ポリハロアルコキシ、アルコキシカルボニル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ポリシクロアルキル、ヘテロアリールアミノ、アリールアミノ、シクロヘテロアルキル、シクロヘテロアルキルアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、ニトロ、シアノ、アミノ、置換されたアミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、チオール、アルキルチオ、アルキルカルボニル、アシル、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、アルキニルアミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、アルケニルアミノカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、アルキルスルホニルアミノ、アルキルアミノカルボニルアミノ、アルコキシカルボニルアミノ、アルキルスルホニル、アミノスルフィニル、アミノスルホニル、アルキルスルフィニル、スルホンアミド又はスルホニルの中から選択される 1、2、3、4 又は 5 基で置換されていてもよく；

R¹及びR³は一緒になって - (C R⁵ R⁶)_m - を形成していてもよく、ここで m は 2 ~ 6、R⁵及びR⁶は、同一又は異なって、ヒドロキシ、アルコキシ、水素原子、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ハロ、アミノ、置換されたアミノ、シクロア

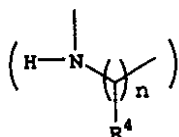
ルキルアルキル、シクロアルケニル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、シクロヘテロアルキル、シクロヘテロアルキルアルキル、アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、アルコキシカルボニルアミノ、アリールオキシカルボニルアミノ、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル又はアルキルアミノカルボニルアミノの中から独立して選択されるものである。また、 R^1 及び R^4 は一緒になって $-(C R^7 R^8)_p-$ を形成していてもよく、ここで p は 2 ~ 6、 R^7 及び R^8 は、同一又は異なって、ヒドロキシ、アルコキシ、シアノ、水素原子、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルケニル、ハロ、アミノ、置換されたアミノ、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、シクロヘテロアルキル、シクロヘテロアルキルアルキル、アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、アルコキシカルボニルアミノ、アリールオキシカルボニルアミノ、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル又はアルキルアミノカルボニルアミノの中から独立して選択されるものである。また、 R^1 及び R^3 は

【化 2 5】



と共に、窒素原子、酸素原子、硫黄原子、スルフィニル (SO) 又はスルホニル (SO_2) のの中から選択される全部で 2 ~ 4 のヘテロ原子を含んだ 5 ~ 7 員環を形成してもよく、また、 R^1 及び R^3 は

【化 2 6】



と共に、4 ~ 8 員シクロヘテロアルキル環を形成してもよい。その中で、シクロヘテロアルキル環はアリール環と縮合していてもよく、また 3 ~ 7 員シクロアルキル環と縮合していてもよい]

の構造を持つ化合物、医薬的に許容できるそれらの塩、又はそのプロドラッグエステル、及びその全立体異性体を含む、糖尿病、インスリン耐性、高血糖症、高インスリン血症、遊離脂肪酸又はグリセロールの高血中濃度、肥満症、X 症候群、代謝障害症候群、糖尿病の合併症、高トリグリセリド血症、高インスリン血症、アテローム性動脈硬化症、障害性グルコースホメオスタシス、障害性グルコース耐性、不妊症、多嚢胞性卵巣症候群、成長障害、薄弱、関節炎、移植における同種移植拒絶、自己免疫疾患、AIDS、腸疾患、炎症性腸症候群、拒食症、骨粗鬆症、又は免疫調節性疾患、若しくは慢性炎症性腸疾患の治療剤。

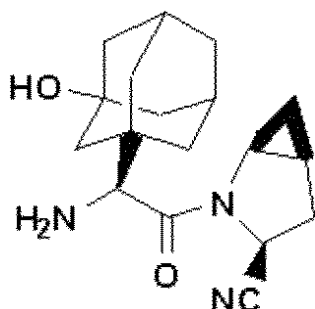
【請求項 2 6】

タイプ I I の糖尿病及び / 又は肥満症を治療するための請求項 2 5 に記載の治療剤。

【請求項 2 7】

該化合物が

【化 2 7】



の構造を有するサクサグリブチン、または医薬的に許容できるその塩である、請求項 2
5 - 2 6 に記載の治療剤。