

【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1月5日(2006.1.5)

【公表番号】特表2005-505531(P2005-505531A)

【公表日】平成17年2月24日(2005.2.24)

【年通号数】公開・登録公報2005-008

【出願番号】特願2003-520734(P2003-520734)

【国際特許分類】

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 K 31/40 (2006.01)

A 6 1 K 31/426 (2006.01)

A 6 1 P 9/12 (2006.01)

A 6 1 K 38/55 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

C 0 7 D 277/04 (2006.01)

C 0 7 D 295/18 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 45/00

A 6 1 K 31/40

A 6 1 K 31/426

A 6 1 P 9/12

A 6 1 K 37/64

A 6 1 P 43/00 1 1 1

C 0 7 D 277/04

C 0 7 D 295/18 Z

【手続補正書】

【提出日】平成17年6月10日(2005.6.10)

【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】

哺乳類における血圧レベルまたは関連障害を低減させるための医薬組成物であって、ジペプチジルペプチダーゼI V (D P I V) またはD P I V 様酵素活性の少なくとも1種の阻害剤を有効成分として含む医薬組成物。

【請求項2】

前記阻害剤は、ジペプチド化合物、トリ、テトラおよびペンタペプチドを含むペプチド化合物、ペプチジルケトン、アミノケトン誘導体ならびに側鎖修飾D P I V 阻害剤からなる群から選択される、請求項1記載の医薬組成物。

【請求項3】

前記ジペプチジルペプチダーゼI V 様酵素は、線維芽細胞活性化タンパク質、ジペプチジルペプチダーゼI V、ジペプチジルアミノペプチダーゼ様タンパク質、N - アセチル化 - 結合酸性ジペプチダーゼ、静止細胞プロリンジペプチダーゼ、ジペプチジルペプチダーゼI I、アトラクチンおよびジペプチジルペプチダーゼI V 関連タンパク質(D P P 8)、ジペプチジルペプチダーゼ9(D P P 9)、D P R P 1、D P R P 2、D P R P 3またはK I A A 1 4 9 2 からなる群から選択される、請求項1または2に記載の医薬組

成物。

【請求項 4】

前記阻害剤は、アミノ酸およびチアゾリジンまたはピロリジン基から形成されるジペプチド様化合物ならびにそれらの塩である、請求項 1～3 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

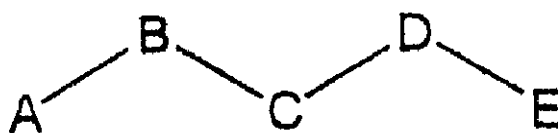
【請求項 5】

前記ジペプチド化合物は、L - トレオ - イソロイシルピロリジン、L - アロ - イソロイシルチアゾリジン、L - アロ - イソロイシルピロリジン、L - グルタミニルチアゾリジン、L - グルタミニルピロリジン、L - グルタミン酸チアゾリジン、L - グルタミン酸ピロリジン、アラニルピロリジン、N - バリルプロリル - O - ベンゾイルヒドロキシシルアミンおよびそれらの塩からなる群から選択される、請求項 4 記載の医薬組成物。

【請求項 6】

前記阻害剤は、下記一般式：

【化 1】



(式中、

A は、D - アミノ酸を除くアミノ酸であり、

B は、Pro、Ala、Ser、Gly、Hyp、アセチジン - 2 - カルボン酸およびピペコリン酸から選択されるアミノ酸であり、

C は、Pro、Hyp、アセチジン - 2 - カルボン酸、ピペコリン酸を除き、かつ N - アルキル化アミノ酸（例えば、N - メチルバリンおよびサルコシン）を除く任意のアミノ酸であり、

D は、任意のアミノ酸であるか、または欠如しており、かつ

E は、任意のアミノ酸であるか、または欠如しているか、

あるいは

C は、Pro、Hyp、アセチジン - 2 - カルボン酸、ピペコリン酸を除き、N - アルキル化アミノ酸（例えば、N - メチルバリンおよびサルコシン）を除き、かつ D - アミノ酸を除く任意のアミノ酸であり、

D は、Pro、Ala、Ser、Gly、Hyp、アセチジン - 2 - カルボン酸およびピペコリン酸から選択される任意のアミノ酸であり、かつ

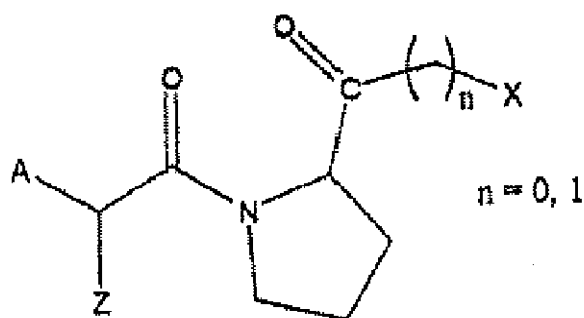
E は、Pro、Hyp、アセチジン - 2 - カルボン酸、ピペコリン酸を除き、かつ N - アルキル化アミノ酸（例えば、N - メチルバリンおよびサルコシン）を除く任意のアミノ酸である）、

により表されるジペプチジルペプチダーゼ I V 触媒の競合調整に有用なペプチド化合物である、請求項 1～3 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 7】

前記阻害剤は、下記一般式：

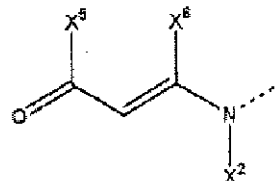
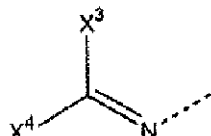
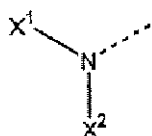
## 【化 2】



(式中、

A は、以下の：

## 【化 3】



から選択され、

$X^1$  は、H、あるいはアシルもしくはオキシカルボニル基またはアミノ酸もしくはペプチド残基であり、

$X^2$  は、H、 $-(CH)_n-NH-C_5H_3N-Y$  ( $n = 2 \sim 4$ ) または  $C_5H_3N-Y$  (二価ピリジル残基) であり、かつ Y は、H、Br、Cl、I、 $NO_2$  または CN から選択され、

$X^3$  は、H、あるいは無置換であるかまたは 1 つ、2 つもしくは複数のアルキル、アルコキシ、ハロゲン、ニトロ、シアノまたはカルボキシ残基で置換されたフェニルあるいはピリジル残基であり、

$X^4$  は、H、あるいは無置換であるかまたは 1 つ、2 つもしくは複数のアルキル、アルコキシ、ハロゲン、ニトロ、シアノまたはカルボキシ残基で置換されたフェニルあるいはピリジル残基であり、

$X^5$  は、H、あるいはアルキル、アルコキシまたはフェニル残基であり、

$X^6$  は、H またはアルキル残基であり、

$n = 1$  に関して、

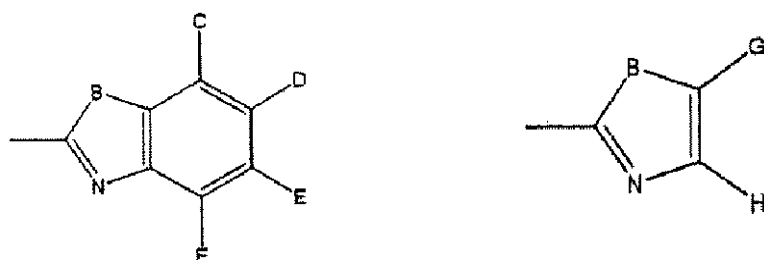
X は、H、 $OR^2$ 、 $SR^2$ 、 $NR^2R^3$ 、および  $N^+R^2R^3R^4$  (ここで、

$R^2$  は、無置換であるかまたは 1 つ、2 つもしくは複数のアルキル、シクロアルキル、アリールまたはヘテロアリール残基で置換されたアシル残基、あるいはすべてのアミノ酸およびペプチド残基、あるいは無置換であるかまたは 1 つ、2 つもしくは複数のアルキル、シクロアルキル、アリールまたはヘテロアリール残基で置換されたアルキル残基を表し、

$R^3$  は、アルキルおよびアシル官能基を表し、ここで  $R^2$  および  $R^3$  は、飽和および不飽和炭素環式もしくは複素環式構造の 1 つまたは複数の環構造の一部であってもよく、

$R^4$  は、アルキル残基を表し、ここで  $R^2$  および  $R^4$  または  $R^3$  および  $R^4$  は、飽和および不飽和炭素環式もしくは複素環式構造の 1 つまたは複数の環構造の一部であってもよい

) から選択され、  
 $n = 0$  に関して、  
 $X$  は、以下の：  
 【化 4】



( 式中、

$B$  は、 $O$ 、 $S$ 、または  $NR^5$  (ここで、 $R^5$  は、 $H$ 、アルキリデンまたはアシルである) を表し、

$C$ 、 $D$ 、 $E$ 、 $F$ 、 $G$ 、 $H$  は独立して、無置換および置換のアルキル、オキシアルキル、チオアルキル、アミノアルキル、カルボニルアルキル、アシル、カルバモイル、アリールおよびヘテロアリール残基から選択される) から選択され、

$n = 0$  および  $n = 1$  に関して、

$Z$  は、 $H$ 、あるいは  $C_1 \sim C_9$  の分岐鎖もしくは単鎖アルキル残基または  $C_2 \sim C_9$  の分岐鎖もしくは単鎖アルケニル残基、 $C_3 \sim C_8$  のシクロアルキル残基、 $C_5 \sim C_7$  のシクロアルケニル残基、アリールまたはヘテロアリール残基、あるいはすべての天然アミノ酸もしくはそれらの誘導体のすべての側鎖から選択される)、

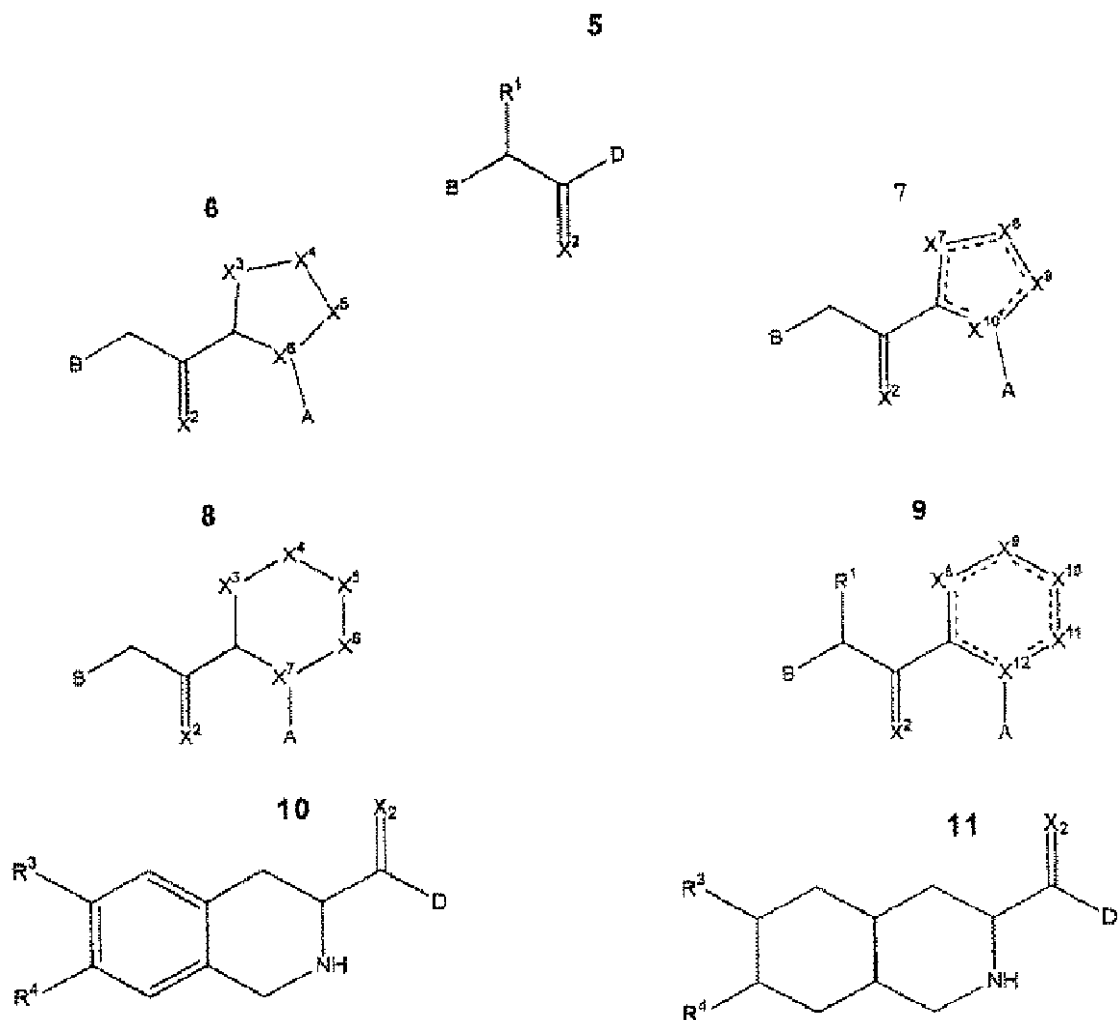
により表されるペプチジルケトン (それらのすべての立体異性体および薬学的に許容可能な塩を包含する) である、

請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の 医薬組成物。

【請求項 8】

前記阻害剤は、下記一般式 5、6、7、8、9、10 または 11：

## 【化 5】



( 式中、

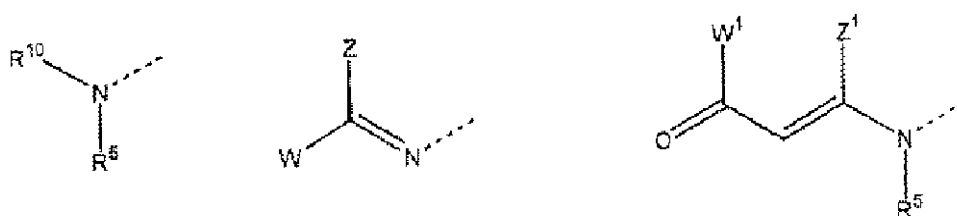
$R^1$  は、H、分岐状もしくは線状  $C_1 \sim C_9$  アルキル残基、分岐状もしくは線状  $C_2 \sim C_9$  アルケニル残基、 $C_3 \sim C_8$  シクロアルキル残基、 $C_5 \sim C_7$  シクロアルケニル残基、アリール残基またはヘテロアリール残基、あるいは天然アミノ酸またはそれらの誘導体の側鎖であり、

$R^3$  および  $R^4$  は独立して、H、ヒドロキシ、アルキル、アルコキシ、アリールオキシ、ニトロ、シアノまたはハロゲンであり、

A は、H、または  $CN$ 、 $SO_3H$ 、 $CONHOH$ 、 $PO_3R^5R^6$ 、テトラゾール、アミド、エステル、酸無水物、チアゾールおよびイミダゾールから選択される官能基のような炭酸の同配体であり、

B は、以下の：

## 【化 6】



(式中、

$R^5$  は、 $H$ 、 $-(CH)_n-NH-C_5H_3N-Y$  ( $n=2\sim 4$ ) および  $C_5H_3N-Y$  (二価ピリジル残基) ( $Y=H, Br, Cl, I, NO_2$  または  $CN$ ) であり、

$R^{10}$  は、 $H$ 、アシル、オキシカルボニルまたはアミノ酸残基であり、

$W$  は、 $H$ 、あるいは無置換であるかまたは 1 つ、2 つもしくは複数のアルキル、アルコキシ、ハロゲン、ニトロ、シアノまたはカルボキシ残基で置換されたフェニルまたはピリジル残基であり、

$W^1$  は、 $H$ 、アルキル、アルコキシまたはフェニル残基であり、

$Z$  は、 $H$ 、あるいは無置換であるかまたは 1 つ、2 つもしくは複数のアルキル、アルコキシ、ハロゲン、ニトロ、シアノまたはカルボキシ残基で置換されたフェニルまたはピリジル残基であり、

$Z^1$  は、 $H$  またはアルキル残基である) から選択され、

$D$  は、環式  $C_4\sim C_7$  アルキル、 $C_4\sim C_7$  アルケニル残基 (これらは、無置換であり得るかまたは 1 つ、2 つもしくは複数のアルキル基で置換され得る) または環式 4 ~ 7 員環ヘテロアルキル残基もしくは環式 4 ~ 7 員環ヘテロアルケニル残基であり、

$X^2$  は、 $O$ 、 $NR^6$ 、 $N^+(R^7)_2$  または  $S$  であり、

$X^3\sim X^{12}$  は独立して、 $CH_2$ 、 $CR^8R^9$ 、 $NR^6$ 、 $N^+(R^7)_2$ 、 $O$ 、 $S$ 、 $SO$  および  $SO_2$  (すべての飽和および不飽和構造を含む) から選択され、

$R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$  は独立して、 $H$ 、分岐状もしくは線状  $C_1\sim C_9$  アルキル残基、分岐状もしくは線状  $C_2\sim C_9$  アルケニル残基、 $C_3\sim C_8$  シクロアルキル残基、 $C_5\sim C_7$  シクロアルケニル残基、アリール残基またはヘテロアリール残基から選択され、

但し、

式 6 :  $A$  が  $H$  でない場合、 $X^6$  は  $CH$  であり、

式 7 :  $A$  が  $H$  でない場合、 $X^{10}$  は  $C$  であり、

式 8 :  $A$  が  $H$  でない場合、 $X^7$  は  $CH$  であり、

式 9 :  $A$  が  $H$  でない場合、 $X^{12}$  は  $C$  である)、

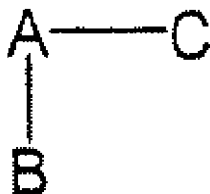
により表されるアミノケトン誘導体 (それらのすべての立体異性体および薬学的に許容可能な塩を包含する) である、

請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の 医薬組成物。

【請求項 9】

$DPIV$  または  $DPIV$  様酵素活性の前記阻害剤は、下記一般式：

【化 7】



(式中、

$A$  は、側鎖に少なくとも 1 種の官能基を有するアミノ酸であり、

$B$  は、 $A$  の側鎖の少なくとも 1 種の官能基に共有結合された化学化合物、特に、

最大 20 個のアミノ酸の鎖長を有するオリゴペプチド、または

最大 20000 g/mol の分子質量を有するポリエチレングリコール、

8 ~ 50 個の炭素原子を有する任意に置換された有機アミン、アミド、アルコール、

酸または芳香族化合物であり、

Cは、Aにアミド結合されたチアゾリジン、ピロリジン、シアノピロリジン、ヒドロキシプロリン、デヒドロプロリンまたはピペリジン基である）、  
により表される（それらのすべての立体異性体および薬学的に許容可能な塩を包含する）

請求項1～3のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項10】

Aは、トレオニン、チロシン、セリン、アルギニン、リシン、アスパラギン酸、グルタミン酸またはシステインからなる群から選択される側鎖に少なくとも1つの官能基を有するアミノ酸、好ましくは - アミノ酸、特に天然 - アミノ酸である、請求項9記載の医薬組成物。

【請求項11】

前記少なくとも1種の阻害剤は多重投与で投与される、請求項1～10のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項12】

前記哺乳類は、臨床上不適切な基底および食後高血糖症または血圧レベルあるいはその両方を示す、請求項1～11のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項13】

血圧低下をもたらす糖尿、高脂血症、代謝性アシドーシスおよび真性糖尿病のような哺乳類代謝の病理学的異常の防止または軽減のための請求項1～12のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項14】

140 mmHgを超える血圧の哺乳類において血圧レベルを低下させるための請求項1～13のいずれか一項に記載の医薬組成物であって、前記少なくとも1種の阻害剤は定期的に投与される医薬組成物。

【請求項15】

経口投与のための請求項1～14のいずれか一項に記載の医薬組成物。