

【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20年4月10日(2008.4.10)

【公表番号】特表2007-537231(P2007-537231A)

【公表日】平成19年12月20日(2007.12.20)

【年通号数】公開・登録公報2007-049

【出願番号】特願2007-512552(P2007-512552)

【国際特許分類】

C 0 7 D 207/16 (2006.01)

A 6 1 K 31/496 (2006.01)

C 0 7 D 401/14 (2006.01)

A 6 1 K 31/551 (2006.01)

C 0 7 D 403/14 (2006.01)

A 6 1 K 31/497 (2006.01)

C 0 7 D 487/04 (2006.01)

A 6 1 K 31/4985 (2006.01)

A 6 1 K 31/506 (2006.01)

A 6 1 K 31/403 (2006.01)

C 0 7 D 417/14 (2006.01)

C 0 7 D 498/04 (2006.01)

C 0 7 D 413/14 (2006.01)

A 6 1 K 31/454 (2006.01)

A 6 1 K 31/498 (2006.01)

A 6 1 K 31/4375 (2006.01)

A 6 1 K 31/455 (2006.01)

A 6 1 K 38/55 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 3/10 (2006.01)

A 6 1 P 3/08 (2006.01)

A 6 1 P 5/50 (2006.01)

A 6 1 P 3/12 (2006.01)

A 6 1 P 19/02 (2006.01)

A 6 1 P 27/12 (2006.01)

A 6 1 P 25/00 (2006.01)

A 6 1 P 13/12 (2006.01)

A 6 1 P 27/02 (2006.01)

A 6 1 P 9/10 (2006.01)

A 6 1 P 9/04 (2006.01)

A 6 1 P 3/04 (2006.01)

A 6 1 P 9/12 (2006.01)

A 6 1 P 3/06 (2006.01)

A 6 1 P 19/10 (2006.01)

A 6 1 P 19/08 (2006.01)

A 6 1 P 5/06 (2006.01)

A 6 1 P 15/08 (2006.01)

A 6 1 P 15/00 (2006.01)

A 6 1 P 25/22 (2006.01)

A 6 1 P 25/24 (2006.01)

A 6 1 P 25/20 (2006.01)

A 6 1 P 1/14 (2006.01)
 A 6 1 P 25/08 (2006.01)
 A 6 1 P 25/10 (2006.01)
 A 6 1 P 25/12 (2006.01)
 A 6 1 P 25/04 (2006.01)
 A 6 1 P 25/32 (2006.01)
 A 6 1 P 1/04 (2006.01)

【 F I 】

C 0 7 D 207/16	C S P
A 6 1 K 31/496	
C 0 7 D 401/14	
A 6 1 K 31/551	
C 0 7 D 403/14	
A 6 1 K 31/497	
C 0 7 D 487/04	1 4 4
A 6 1 K 31/4985	
A 6 1 K 31/506	
A 6 1 K 31/403	
C 0 7 D 417/14	
C 0 7 D 487/04	1 4 5
C 0 7 D 498/04	1 0 5
C 0 7 D 413/14	
A 6 1 K 31/454	
A 6 1 K 31/498	
C 0 7 D 487/04	1 4 7
A 6 1 K 31/4375	
A 6 1 K 31/455	
A 6 1 K 37/64	
A 6 1 P 43/00	1 2 3
A 6 1 P 3/10	
A 6 1 P 3/08	
A 6 1 P 5/50	
A 6 1 P 3/12	
A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 27/12	
A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 13/12	
A 6 1 P 27/02	
A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 9/04	
A 6 1 P 3/04	
A 6 1 P 9/12	
A 6 1 P 3/06	
A 6 1 P 9/10	1 0 1
A 6 1 P 19/10	
A 6 1 P 19/08	
A 6 1 P 5/06	
A 6 1 P 15/08	
A 6 1 P 15/00	
A 6 1 P 25/22	

A 6 1 P 25/24
 A 6 1 P 25/20
 A 6 1 P 1/14
 A 6 1 P 25/08
 A 6 1 P 25/10
 A 6 1 P 25/12
 A 6 1 P 25/04
 A 6 1 P 25/32
 A 6 1 P 1/04
 A 6 1 P 43/00 1 1 1
 A 6 1 P 43/00 1 0 5

【手続補正書】

【提出日】平成20年2月21日(2008.2.21)

【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

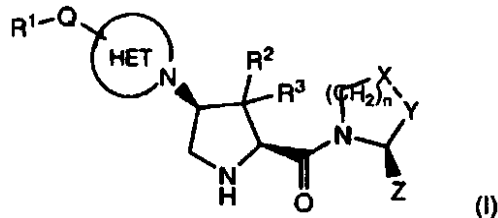
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) :

【化 1】



R^1 が、 $-(C_1 - C_6)$ アルキル、 $-(C_1 - C_6)$ アルコキシ、 $-(C_1 - C_6)$ アリー
 ルアルキル、 $-NR^aR^b$ 、ヒドロキシ、シアノ、アリールまたはヘテロアリールであり、
 ここで、該 $-(C_1 - C_6)$ アルキル、該アリールまたは該ヘテロアリールは、場合によ
 って、1～3個の以下： $-COOH$ 、 $-C(O)(C_1 - C_6)$ アルコキシ、 $-C(O)(C_1 - C_6)$
 アルキル、 $-C(O)NR^aR^b$ 、シアノ、ハロゲン、ニトロ、トリフルオロメチ
 ル、 $-(C_1 - C_6)$ アルキル、 $-(C_1 - C_6)$ アルコキシ、 $-(C_3 - C_6)$ シクロアルキ
 ルまたはフェニルで独立して置換され、ここで：

R^a および R^b が独立して、水素、 $-(C_1 - C_6)$ アルキル、アリールまたはヘテロアリ
 ールであるか、または

R^a および R^b が、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、4～6員の複素環式環を
 形成し、ここで該環は、場合によって、さらに1～2個の窒素、酸素または硫黄環ヘテロ
 原子を組み込み；

R^2 および R^3 が、独立して、水素、ハロゲン、 $-(C_1 - C_6)$ アルキルまたは $-(C_3 - C_8)$
 シクロアルキルであり；

Q が、共有結合、 $-C(O)-$ または $-SO_2-$ であり；

HET が、場合によって(A)1～6個のハロゲン原子、 $-(C_1 - C_6)$ アルコキシ、
 シアノ、ハロゲン、ヒドロキシもしくは $-NR^aR^b$ で場合によって置換されている1～4
 個の $-(C_1 - C_6)$ アルキルまたは(B)1～6個のハロゲン原子、 $-(C_1 - C_6)$ アル
 コキシ、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシもしくは $-NR^aR^b$ で場合によって置換されてい
 る $-(C_1 - C_6)$ アリールアルキルで置換されている、ヘテロシクロアルキル環部分であ

り；

n が 0 または 1 であり；

n が 0 である場合、X が $-CH_2-$ であり、かつ Y が $-CH_2-$ 、 $-CHF-$ または $-CF_2-$ であるか；

または n が 1 である場合、X が $-CH_2-$ 、 $-CHF-$ または $-CF_2-$ であり；かつ Y が $-CH_2-$ 、 $-CHF-$ または $-CF_2-$ であるが、但し X および Y の両方が $-CH_2-$ でなく；そして

Z が水素またはシアノである]

の化合物、その薬学的に受容可能な塩、または該化合物もしくは塩の溶媒和物。

【請求項 2】

R^1 が、1 ~ 3 個のシアノ、ハロゲン、ニトロ、トリフルオロメチル、 $-(C_1 - C_6)$ アルキル、 $-(C_1 - C_6)$ アルコキシ、 $-(C_3 - C_6)$ シクロアルキルまたはフェニルで場合によって独立して置換されている、アリールまたはヘテロアリールであり；

R^2 が $-H$ または $-(C_1 - C_6)$ アルキルであり；

R^3 が $-H$ または $-(C_1 - C_6)$ アルキルであり；そして

H E T が、アゼチジニル、ピペラジニル、ピペリジニル、ピロリジニル、5, 6 - ジヒドロ - 8 H - イミダゾ [1, 2 - a] ピラジン - 7 - イル、5, 6 - ジヒドロ - 8 H - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - a] ピラジン - 7 - イルまたは 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4, 3 - a] ピリミジン - 6 - イルである、

請求項 1 に記載の化合物、その薬学的に受容可能な塩、または該化合物もしくは塩の溶媒和物。

【請求項 3】

R^1 が、ベンゾイソチアゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、オキサゾロピリジニル、ピラジニル、ピリジニル、ピリミジニル、キノリニル、キノキサリニル、チアジアゾリル、トリアジニルまたは 1, 1 - ジオキソ - 1 H - 1, 2 - ベンゾイソチアゾリルであり；

R^2 および R^3 が $-H$ であり；

Q が共有結合であり；そして

H E T がピペラジニルである、

請求項 1 に記載の化合物、その薬学的に受容可能な塩、または該化合物もしくは塩の溶媒和物。

【請求項 4】

R^1 がピリジニルまたはピリミジニルである、請求項 3 に記載の化合物、その薬学的に受容可能な塩、または該化合物もしくは塩の溶媒和物。

【請求項 5】

n が 1 であり、X が $-CF_2-$ であり、かつ Y が $-CH_2-$ である、請求項 4 に記載の化合物、その薬学的に受容可能な塩、または該化合物もしくは塩の溶媒和物。

【請求項 6】

以下：

((2 S, 4 S) - 4 - (3 - (トリフルオロメチル) - 5, 6 - ジヒドロ - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - a] ピラジン - 7 (8 H) - イル) ピロリジン - 2 - イル) - (3, 3 - ジフルオロピロリジン - 1 - イル) - メタノン、

(3, 3 - ジフルオロピロリジン - 1 - イル) - ((2 S, 4 S) - 4 - (4 - (オキサゾロ [5, 4 - b] ピリジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル) ピロリジン - 2 - イル) - メタノン、

(3, 3 - ジフルオロピロリジン - 1 - イル) - ((2 S, 4 S) - 4 - (4 - (4 - メチルピリミジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル) ピロリジン - 2 - イル) - メタノン、

((2 S, 4 S) - 4 - (2 - (トリフルオロメチル) - 7, 8 - ジヒドロピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 6 (5 H) - イル) ピロリジン - 2 - イル) - (3, 3 - ジフル

オロピロリジン - 1 - イル) - メタノン、

((S) - 3 - フルオロ - ピロリジン - 1 - イル) - { (2 S , 4 S) - 4 - [4 - (3 - トリフルオロメチル - ピリジン - 2 - イル) - ピペラジン - 1 - イル] - ピロリジン - 2 - イル } - メタノン、

((S) - 3 - フルオロ - ピロリジン - 1 - イル) - [(2 S , 4 S) - 4 - (2 - トリフルオロメチル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) - ピロリジン - 2 - イル] - メタノン、

(3 , 3 - ジフルオロ - ピロリジン - 1 - イル) - [(2 S , 4 S) - 4 - (4 - オキサゾロ [4 , 5 - c] ピリジン - 2 - イル - ピペラジン - 1 - イル) - ピロリジン - 2 - イル] - メタノン、

[(2 S , 4 S) - 4 - (2 - シクロプロピル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 d] ピリミジン - 6 - イル) - ピロリジン - 2 - イル] - (3 - フルオロ - アゼチジン - 1 - イル) - メタノン、

(3 , 3 - ジフルオロ - ピロリジン - 1 - イル) - [(2 S , 4 S) - 4 - (2 - エトキシ - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) - ピロリジン - 2 - イル] - メタノン、

2 - { 4 - [(3 S , 5 S) - 5 - (3 - フルオロ - アゼチジン - 1 - カルボニル) - ピロリジン - 3 - イル] - ピペラジン - 1 - イル } - ニコチノニトリル、

((S) - 3 - フルオロ - ピロリジン - 1 - イル) - [(2 S , 4 S) - 4 - (4 - オキサゾロ [5 , 4 - b] ピリジン - 2 - イル - ピペラジン - 1 - イル) - ピロリジン - 2 - イル] - メタノン、

(3 - フルオロ - アゼチジン - 1 - イル) - [(2 S , 4 S) - 4 - (2 - トリフルオロメチル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) - ピロリジン - 2 - イル] - メタノン、

2 - (4 - [(3 S , 5 S) - 5 - ((S) - 3 - フルオロ - ピロリジン - 1 - カルボニル) - ピロリジン - 3 - イル] - ピペラジン - 1 - イル) - ニコチノニトリル、

(3 - フルオロ - アゼチジン - 1 - イル) - { (2 S , 4 S) - 4 - [4 - (2 - トリフルオロメチル - キノリン - 4 - イル) - ピペラジン - 1 - イル] - ピロリジン - 2 - イル } - メタノン、

((3 R^{*} , 4 S^{*}) - 3 , 4 - ジフルオロ - ピロリジン - 1 - イル) - [(2 S , 4 S) - 4 - (2 - トリフルオロメチル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) - ピロリジン - 2 - イル] - メタノンおよび

((3 R^{*} , 4 S^{*}) - 3 , 4 - ジフルオロ - ピロリジン - 1 - イル) - [(2 S , 4 S) - 4 - (4 - オキサゾロ [5 , 4 - b] ピリジン - 2 - イル - ピペラジン - 1 - イル) - ピロリジン - 2 - イル] - メタノン；

からなる群から選択される、請求項 1 に記載の化合物、その薬学的に受容可能な塩または該化合物もしくは塩の溶媒和物。

【請求項 7】

(3 , 3 - ジフルオロピロリジン - 1 - イル) - ((2 S , 4 S) - 4 - (4 - (ピリミジン - 2 - イル) - ピペラジン - 1 - イル) - ピロリジン - 2 - イル) - メタノン、またはその薬学的に受容可能な塩または該塩の溶媒和物。

【請求項 8】

(a) 請求項 1 ~ 5 または 7 に記載の化合物、その薬学的に受容可能な塩、または該化合物もしくは塩の溶媒和物；および

(b) 薬学的に受容可能な担体、ビヒクル、希釈剤または賦形剤を含有する、医薬組成物。

【請求項 9】

哺乳動物におけるジペプチジルペプチダーゼ IV の阻害のための、治療有効量の請求項 1 ~ 5 または 7 に記載の化合物、その薬学的に受容可能な塩、または該化合物もしくは塩の溶媒和物を含有する、医薬組成物。

【請求項 10】

哺乳動物におけるジペプチジルペプチダーゼIVによって媒介される症状の治療のための、治療有効量の請求項1～5または7に記載の化合物、その薬学的に受容可能な塩、または該化合物もしくは塩の溶媒和物を含有する、医薬組成物。

【請求項 11】

治療する症状が、2型糖尿病、1型糖尿病、耐糖能異常、高血糖症、代謝症候群（X症候群および/またはインスリン抵抗症候群）、糖尿、代謝性アシドーシス、関節炎、白内障、糖尿病性神経障害、糖尿病性ネフロパシー、糖尿病性網膜症、糖尿病性心筋症、肥満症、肥満症によって悪化する症状、高血圧症、高脂質血症、アテローム性動脈硬化症、骨粗鬆症、骨減少症、脆弱化、骨損失、骨折、急性冠症候群、成長ホルモン欠損症に起因する小人症、多嚢胞性卵巣症候群に起因する不妊症、不安、うつ病、不眠症、慢性疲労、てんかん、摂食障害、慢性疼痛、アルコール依存症、腸運動に関連する疾患、潰瘍、過敏性腸症候群、炎症性腸症候群；短小腸症候群；および2型糖尿病における疾患の進行の防止である、請求項10に記載の医薬組成物。

【請求項 12】

治療する症状が2型糖尿病である、請求項11に記載の医薬組成物。

【請求項 13】

糖尿病を治療するための、治療有効量の請求項1～5または7に記載の化合物、その薬学的に受容可能な塩、または該化合物もしくは塩の溶媒和物を含有する、医薬組成物。