

【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17年12月22日(2005.12.22)

【公表番号】特表2005-500321(P2005-500321A)

【公表日】平成17年1月6日(2005.1.6)

【年通号数】公開・登録公報2005-001

【出願番号】特願2003-508934(P2003-508934)

【国際特許分類第7版】

C 0 7 D 207/273

A 6 1 K 31/40

A 6 1 K 31/4025

A 6 1 K 31/437

A 6 1 K 31/4439

A 6 1 K 31/454

A 6 1 P 1/04

A 6 1 P 3/00

A 6 1 P 3/04

A 6 1 P 3/06

A 6 1 P 3/10

A 6 1 P 9/04

A 6 1 P 13/12

A 6 1 P 17/06

A 6 1 P 19/02

A 6 1 P 25/00

A 6 1 P 29/00

A 6 1 P 31/12

A 6 1 P 31/18

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 37/06

A 6 1 P 37/08

C 0 7 D 207/16

C 0 7 D 401/12

C 0 7 D 401/14

C 0 7 D 403/12

C 0 7 D 413/14

C 0 7 D 487/08

// C 0 7 M 7:00

【F I】

C 0 7 D 207/273

A 6 1 K 31/40

A 6 1 K 31/4025

A 6 1 K 31/437

A 6 1 K 31/4439

A 6 1 K 31/454

A 6 1 P 1/04

A 6 1 P 3/00

A 6 1 P 3/04

A 6 1 P 3/06

A 6 1 P 3/10

A 6 1 P 9/04  
 A 6 1 P 13/12  
 A 6 1 P 17/06  
 A 6 1 P 19/02  
 A 6 1 P 25/00 1 0 1  
 A 6 1 P 29/00  
 A 6 1 P 31/12  
 A 6 1 P 31/18  
 A 6 1 P 35/00  
 A 6 1 P 37/06  
 A 6 1 P 37/08  
 C 0 7 D 207/16  
 C 0 7 D 401/12  
 C 0 7 D 401/14  
 C 0 7 D 403/12  
 C 0 7 D 413/14  
 C 0 7 D 487/08  
 C 0 7 M 7:00

## 【手続補正書】

【提出日】平成17年3月28日(2005.3.28)

## 【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

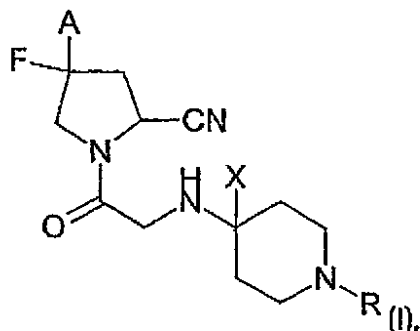
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) :

【化 1】



[ 式中、XはH又はアルキルであり、そしてRはイソプロピルスルホニル、ベンジルスルホニル、ナフチルエチルスルホニル、メチルスルホニル、置換されていてもよいシクロアルキルスルホニル、ベンゾオキサゾリル、又は置換されていてもよいアリールからなる群より選択される。 ]

の化合物。

【請求項 2】

前記アリールが、シアノ、ハロゲン、ニトロ、又はハロアルキルにより 1 つ以上置換されている請求項 1 記載の化合物。

【請求項 3】

前記アリールがフェニル又はベンジルである請求項 1 記載の化合物。

## 【請求項 4】

前記シクロアルキルスルホニルがオキソ又はアルキルにより 1 つ以上置換されている請求項 1 記載の化合物。

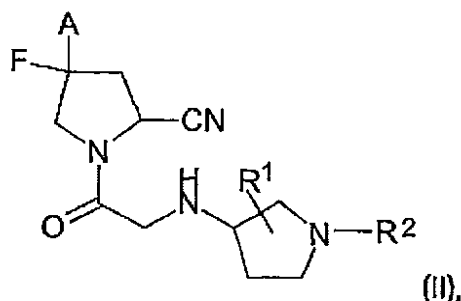
## 【請求項 5】

前記シクロアルキルスルホニルがジメチル-オキソ-ビスクロ[2.2.1]-ヘプチル メチル スルホニルである請求項 1 記載の化合物。

## 【請求項 6】

式 ( I I ) :

## 【化 2】



[ 式中、 $R^1$  は H 又はオキソであり、そして  $R^2$  はアルキルスルホニル、置換されていてもよいアリール、又は置換されていてもよいヘテロアリールである。 ]

の化合物。

## 【請求項 7】

$R^1$  がオキソである請求項 6 記載の化合物。

## 【請求項 8】

$R^2$  が置換されていてもよいフェニルである請求項 6 記載の化合物。

## 【請求項 9】

前記アリールがハロゲンにより 1 つ以上置換されている請求項 6 記載の化合物。

## 【請求項 10】

$R^1$  が H である請求項 6 記載の化合物。

## 【請求項 11】

前記アルキルスルホニルが  $C_1$  -  $C_6$  アルキルスルホニルである請求項 6 記載の化合物。

## 【請求項 12】

前記アルキルスルホニルがイソプロピルスルホニルである請求項 11 記載の化合物。

## 【請求項 13】

$R^2$  が置換されていてもよいピリジルである請求項 6 記載の化合物。

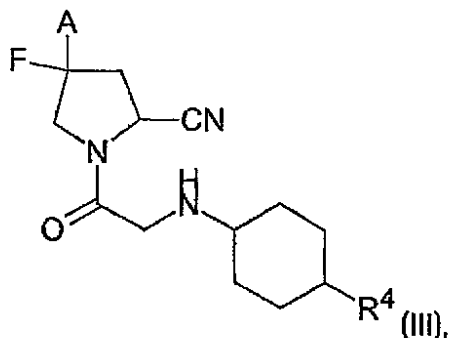
## 【請求項 14】

前記ヘテロアリールがシアノにより 1 つ以上置換されている請求項 6 記載の化合物。

## 【請求項 15】

式 ( I I I ) :

## 【化 3】



[ 式中、 $R^4$ は置換されていてもよいアリール又はアルキルより選択される。 ]  
の化合物。

【請求項 16】

前記アルキルが $C_1$ - $C_6$ アルキルである請求項 15 記載の化合物。

【請求項 17】

前記アルキルが $t$ -ブチルである請求項 16 記載の化合物。

【請求項 18】

前記アリールがハロゲン又はハロアルキルにより 1 つ以上置換されている請求項 15 記載の化合物。

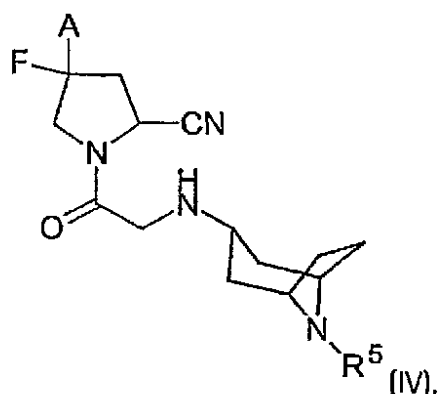
【請求項 19】

前記アリールがフェニルである請求項 15 記載の化合物。

【請求項 20】

式 (IV) :

【化 4】



[ 式中、 $R^5$ はアルコキシカルボニルである。 ]  
の化合物。

【請求項 21】

$R^5$ が $C_1$ - $C_6$ アルコキシカルボニルである請求項 20 記載の化合物。

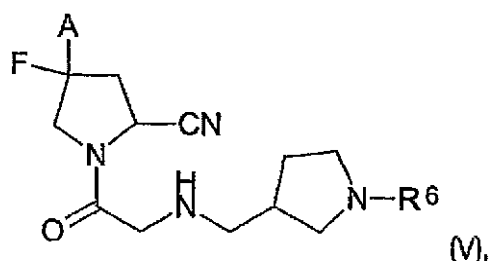
【請求項 22】

$R^5$ がエチルオキシカルボニルである請求項 21 記載の化合物。

【請求項 23】

式 (V) :

【化 5】



[ 式中、 $R^6$ がアルキルスルホニル又は置換されていてもよいアリールである。 ]  
の化合物。

【請求項 24】

前記アルキルスルホニルが $C_1$ - $C_6$ アルキルスルホニルである請求項 23 記載の化合物。

【請求項 25】

前記アルキルスルホニルがイソプロピルスルホニルである請求項 23 記載の化合物。

【請求項 26】

前記アリールがハロゲン又はシアノにより 1 つ以上置換されている請求項 23 記載の化合物。

物。

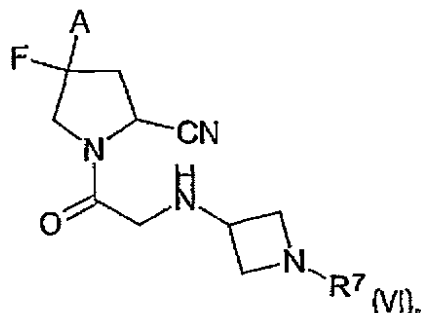
【請求項 27】

前記アリールがフェニルである請求項 23 記載の化合物。

【請求項 28】

式 (VI) :

【化 6】



[ 式中、 $R^7$  はアルキルスルホニルである。 ]

の化合物。

【請求項 29】

$R^7$  が  $C_1$ - $C_6$  アルキルスルホニルである請求項 28 記載の化合物。

【請求項 30】

$R^7$  がイソプロピルスルホニルである請求項 29 記載の化合物。

【請求項 31】

以下から選択される化合物：

(2S,4S)-4-フルオロ-1-([1-(イソプロピルスルホニル)-4-ピペリジニル]アミノ}アセチル)-2-ピロリジンカルボニトリル 塩酸塩；

(2S)-4,4-ジフルオロ-1-([1-(イソプロピルスルホニル)-4-ピペリジニル]アミノ}アセチル)-2-ピロリジンカルボニトリル；

(2S,4S)-4-フルオロ-1-([1-(3S)-1-(4-フルオロフェニル)-2-オキソピロリジニル]アミノ}アセチル)-2-ピロリジンカルボニトリル 塩酸塩；

(2S,4S)-4-フルオロ-1-([1-(3S)-1-(4-フルオロベンジル)-2-オキソピロリジニル]アミノ}アセチル)-2-ピロリジンカルボニトリル 塩酸塩；

(2S,4S)-1-([1-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)アミノ}アセチル)-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル 塩酸塩；

(2S,4S)-4-フルオロ-1-([1-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-4-イル]アミノ}アセチル)ピロリジン-2-カルボニトリル 塩酸塩；

(2S,4S)-1-([1-(4-シアノフェニル)ピペリジン-4-イル]アミノ}アセチル)-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル 塩酸塩；

(2S,4S)-1-([1-(4-シアノ-3-フルオロフェニル)ピペリジン-4-イル]アミノ}アセチル)-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル 塩酸塩；

(2S,4S)-1-([1-(4-シアノ-3,5-ジフルオロフェニル)ピペリジン-4-イル]アミノ}アセチル)-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル 塩酸塩；

(2S,4S)-1-([1-(3-シアノ-5-フルオロフェニル)ピペリジン-4-イル]アミノ}アセチル)-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル 塩酸塩；

(2S,4S)-1-([1-(3,5-ジフルオロフェニル)ピペリジン-4-イル]アミノ}アセチル)-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル 塩酸塩；

(2S,4S)-4-フルオロ-1-([4-(4-フェニルシクロヘキシル)アミノ}アセチル)ピロリジン-2-カルボニトリル 塩酸塩；

エチル3-([2-[(2S,4S)-2-シアノ-4-フルオロピロリジン-1-イル]-2-オキソエチル]アミノ)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート 塩酸塩；

(2S,4S)-4-フルオロ-1-([4-(4-フルオロフェニル)シクロヘキシル]アミノ}アセチル)ピ

ロリジン-2-カルボニトリル 塩酸塩；

(2S,4S)-4-フルオロ-1-[(4-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]シクロヘキシル}アミノ)アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリル 塩酸塩；

(2S,4S)-4-フルオロ-1-{[(4-ピリジン-2-イルシクロヘキシル)アミノ]アセチル}ピロリジン-2-カルボニトリル 塩酸塩(シス及びトランス)；

(2S,4S)-1-{[(4-Tert-ブチルシクロヘキシル)アミノ]アセチル}-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル 塩酸塩；

(2S,4S)-4-フルオロ-1-[(3R)-1-(イソプロピルスルホニル)ピロリジニル]メチル}アミノ]アセチル]-2-ピロリジンカルボニトリル及び塩酸塩；

(2S,4S)-4-フルオロ-1-[(3S)-1-(イソプロピルスルホニル)ピロリジニル]メチル}アミノ]アセチル]-2-ピロリジンカルボニトリル及び塩酸塩；

(2S,4S)-1-[(3R)-1-(3-シアノ-5-フルオロフェニル)ピロリジニル]メチル}アミノ]アセチル]-4-フルオロ-2-ピロリジンカルボニトリル 塩酸塩；

(2S,4S)-4-フルオロ-1-([1-(4-ニトロフェニル)ピペリジン-4-イル]アミノ}アセチル)ピロリジン-2-カルボニトリル；

(2S,4S)-4-フルオロ-1-([1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピペリジン-4-イル}アミノ]アセチル)ピロリジン-2-カルボニトリル 塩酸塩；

(2S,4S)-1-([1-(1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル)ピペリジン-4-イル]アミノ}アセチル)-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル 塩酸塩；

(2S,4S)-1-([1-([1-(1R,4R)-7,7-ジメチル-2-オキソビシクロ[2.2.1]ヘプタ-1-イル]メチル}スルホニル)ピペリジン-4-イル]アミノ}アセチル)-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル 塩酸塩；

(2S,4S)-1-([1-(ベンジルスルホニル)ピペリジン-4-イル]アミノ}アセチル)-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル 塩酸塩；

(2S,4S)-4-フルオロ-1-([1-([2-(1-ナフチル)エチル]スルホニル)ピペリジン-4-イル]アミノ]アセチル}ピロリジン-2-カルボニトリル 塩酸塩；

(2S,4S)-4-フルオロ-1-([1-(メシチルスルホニル)ピペリジン-4-イル]アミノ}アセチル)ピロリジン-2-カルボニトリル 塩酸塩；

(2S,4S)-4-フルオロ-1-([3R)-1-(イソプロピルスルホニル)ピロリジニル]アミノ}アセチル)-2-ピロリジンカルボニトリル 塩酸塩；

(2S,4S)-4-フルオロ-1-([3S)-1-(イソプロピルスルホニル)ピロリジニル]アミノ}アセチル)-2-ピロリジンカルボニトリル 塩酸塩；

6-[(3S)-3-([2-[(2S,4S)-2-シアノ-4-フルオロピロリジン-1-イル]-2-オキソエチル}アミノ)ピロリジン-1-イル]ニコチノニトリル ビス(トリフルオロアセテート)；及び

(2S,4S)-4-フルオロ-1-([1-(イソプロピルスルホニル)アゼチジン-3-イル]アミノ}アセチル)ピロリジン-2-カルボニトリル トリフルオロアセテート。

【請求項 3 2】

AがHであり、そして式中の示されたニトリルに対してトランスに位置している請求項 1、6、15、20、23、又は28記載の化合物。

【請求項 3 3】

XがHである請求項 1 記載の化合物。

【請求項 3 4】

XがC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルである請求項 1 記載の化合物。

【請求項 3 5】

Xがメチルである請求項 1 記載の化合物。

【請求項 3 6】

請求項 1 ~ 3 5 のいずれか記載の化合物を含む医薬製剤。

【請求項 3 7】

薬学的に許容される担体をさらに含む請求項 3 6 記載の医薬製剤。

【請求項 3 8】

ポスト-プロリン/アラニン開裂プロテアーゼの阻害のための医薬の製造における請求項 1 ~ 35 のいずれか記載の化合物の使用。

【請求項 39】

該ポスト-プロリン/アラニン開裂プロテアーゼがセリンプロテアーゼである請求項 38 記載の使用。

【請求項 40】

該セリンプロテアーゼがジペプチジルペプチダーゼである請求項 39 記載の使用。

【請求項 41】

該ジペプチジルペプチダーゼがDPP-IIである請求項 40 記載の使用。

【請求項 42】

該ジペプチジルペプチダーゼがDPP-IVである請求項 40 記載の使用。

【請求項 43】

代謝性疾患、胃腸疾患、ウイルス性疾患、炎症性疾患、糖尿病、肥満、高脂血症、皮膚若しくは粘膜疾患、乾癬、腸疾患、便秘、自己免疫疾患、脳脊髄炎、補体介在性疾患、糸球体腎炎、脂肪異常栄養症、組織損傷、心身性の、抑鬱性の、及び神経精神医学的疾患、HIV 感染、アレルギー、炎症、関節炎、移植拒絶、高血圧、うっ血性心不全、腫瘍、及びストレス誘発性発育不全の治療又は予防のための医薬の製造における請求項 1 ~ 35 のいずれか記載の化合物の使用。

【請求項 44】

活性治療物質として使用するための請求項 1 ~ 35 のいずれか記載の化合物。

【請求項 45】

セリンプロテアーゼの阻害のための医薬の製造に使用するための請求項 1 ~ 35 のいずれか記載の化合物。

【請求項 46】

代謝性疾患、胃腸疾患、ウイルス性疾患、炎症性疾患、糖尿病、肥満、高脂血症、皮膚若しくは粘膜疾患、乾癬、腸疾患、便秘、自己免疫疾患、脳脊髄炎、補体介在性疾患、糸球体腎炎、脂肪異常栄養症、組織損傷、心身性の、抑鬱性の、及び神経精神医学的疾患、HIV 感染、アレルギー、炎症、関節炎、移植拒絶、高血圧、うっ血性心不全、腫瘍、及びストレス誘発性発育不全の治療又は予防のための医薬の製造に使用するための請求項 1 ~ 35 のいずれか記載の化合物。