

【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10月19日(2006.10.19)

【公表番号】特表2006-503057(P2006-503057A)

【公表日】平成18年1月26日(2006.1.26)

【年通号数】公開・登録公報2006-004

【出願番号】特願2004-537831(P2004-537831)

【国際特許分類】

C 0 7 D 207/16 (2006.01)

A 6 1 K 31/40 (2006.01)

A 6 1 K 31/4025 (2006.01)

A 6 1 K 31/428 (2006.01)

A 6 1 K 31/4439 (2006.01)

A 6 1 K 31/4545 (2006.01)

A 6 1 K 31/4709 (2006.01)

A 6 1 K 31/4725 (2006.01)

A 6 1 K 31/506 (2006.01)

A 6 1 P 3/04 (2006.01)

A 6 1 P 3/10 (2006.01)

A 6 1 P 5/48 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

C 0 7 D 401/12 (2006.01)

C 0 7 D 401/14 (2006.01)

C 0 7 D 405/12 (2006.01)

C 0 7 D 417/12 (2006.01)

【F I】

C 0 7 D 207/16 C S P

A 6 1 K 31/40

A 6 1 K 31/4025

A 6 1 K 31/428

A 6 1 K 31/4439

A 6 1 K 31/4545

A 6 1 K 31/4709

A 6 1 K 31/4725

A 6 1 K 31/506

A 6 1 P 3/04

A 6 1 P 3/10

A 6 1 P 5/48

A 6 1 P 43/00 1 1 1

A 6 1 P 43/00 1 2 3

C 0 7 D 401/12

C 0 7 D 401/14

C 0 7 D 405/12

C 0 7 D 417/12

【手続補正書】

【提出日】平成18年9月4日(2006.9.4)

【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

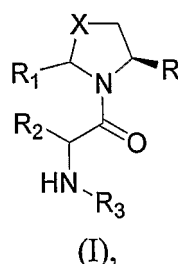
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下記式 (I) の化合物または該化合物の製薬上許容される塩またはプロドラッグ。

【化 1】



[式中、

X は、 CH_2 、 CHF および CF_2 からなる群から選択されるものであり；

R は、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、シアノ、複素環カルボニル、 $\text{R}_4\text{R}_5\text{NC(O)-}$ 、 $\text{B(OR}_6)_2$ 、(1, 2, 3) - ジオキソボロランおよび 4, 4, 5, 5 - テトラメチル - (1, 2, 3) - ジオキソボロランからなる群から選択され；

R_1 は、アルコキシアルキル、アルキル、アルキルカルボニル、アルケニル、アルキニル、アレニル、アリールアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シアノ、ハロアルキル、ハロアルケニル、複素環アルキルおよびヒドロキシアルキルからなる群から選択され；

R_2 および R_3 は独立に、水素、アルコキシアルキル、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、アリール、アリールアルキル、複素環、複素環アルキル、ヒドロキシアルキルからなる群から選択され；あるいは

R_2 および R_3 がそれらが結合している原子と一体となって、2 - インドリニル、2 - インドリル、3 - イソキノリン、2 - ピペラジン、2 - ピペリジン、2 - ピロリジン、2 - ピロール、2 - ピリジン、2 - キノリニル、2 - テトラヒドロキノリニルおよび 3 - テトラヒドロイソキノリニルからなる群から選択される単環式または二環式の複素環を形成しており；前記複素環は、独立にアルケニル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアルキル、アルキル、アルキルカルボニル、アルキルカルボニルアルキル、アルキルカルボニルオキシ、アルキルスルホニル、アルキルチオ、アルキニル、アリール、アリールアルコキシ、アリールアルキル、アリールカルボニル、アリールオキシ、カルボキシ、カルボキシアルキル、シアノ、シアノアルキル、ホルミル、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、メルカプト、ニトロ、フェニル、 $\text{R}_A\text{R}_B\text{N-}$ 、 $\text{R}_C\text{R}_D\text{NC(O)-}$ および $\text{R}_C\text{R}_D\text{NS(O)}_2\text{-}$ から選択される 0、1、2 または 3 個の置換基で置換されていても良く；

R_4 、 R_5 および R_6 はそれぞれ独立に、水素、アルキルおよびアリールアルキルからなる群から選択され；

R_A および R_B はそれぞれ独立に、アルキル、アルキルカルボニル、アルコキシカルボニル、アルキルスルホニルからなる群から選択され；あるいは R_A および R_B がそれらが結合している窒素と一体となって、ピペリジン、ピペラジンおよびモルホリンからなる群から選択される環を形成しており；

R_C および R_D はそれぞれ独立に、水素およびアルキルからなる群から選択される。]

【請求項 2】

R がシアノである請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

R がシアノであり；

R¹ が、アルキル、アルケニルおよびアルキニルからなる群から選択されるものである請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 4】

R がシアノであり；

R₁ が、アルキル、アルケニルおよびアルキニルからなる群から選択されるものであり；

R₂ が、アルコキシアルキル、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリールアルキルおよび複素環アルキルからなる群から選択されるものである請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 5】

R がシアノであり；

R₁ が、アルキル、アルケニルおよびアルキニルからなる群から選択されるものであり；

R₂ が、水素、アルキル、シクロアルキルおよび複素環からなる群から選択されるものであり；

R₃ が水素である請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 6】

(2S, 5R) - 5 - エチニル - 1 - L - ロイシルピロリジン - 2 - カルボニトリル；
 (2S, 5R) - 1 - ((2S) - 2 - アミノ - 2 - シクロペンチルエタノイル) - 5 - エチニルピロリジン - 2 - カルボニトリル；
 (2S, 5R) - 1 - ((2S) - 2 - アミノ - 2 - シクロペンチルエタノイル) - 5 - ビニルピロリジン - 2 - カルボニトリル；
 (2S, 5R) - 1 - ((2S) - 2 - アミノ - 2 - シクロヘキシルエタノイル) - 5 - エチニルピロリジン - 2 - カルボニトリル；
 (2S, 5S) - 5 - エチル - 1 - L - ロイシルピロリジン - 2 - カルボニトリル；
 (2S, 5S) - 1 - ((2S) - 2 - アミノ - 2 - シクロヘキシルエタノイル) - 5 - エチルピロリジン - 2 - カルボニトリル；
 (2S, 5S) - 1 - L - ロイシル - 5 - メチルピロリジン - 2 - カルボニトリル；
 (2S, 5R) - 5 - エチニル - 1 - L - ロイシルピロリジン - 2 - カルボニトリル；
 (2S, 5R) - 1 - ((2S) - 2 - アミノ - 2 - シクロペンチルエタノイル) - 5 - エチニルピロリジン - 2 - カルボニトリル；
 (2S, 5R) - 1 - ((2R) - 2 - アミノ - 2 - シクロヘキシルエタノイル) - 5 - エチニルピロリジン - 2 - カルボニトリル；
 (2S, 5S) - 1 - ((2S) - 2 - アミノ - 2 - シクロペンチルエタノイル) - 5 - メチルピロリジン - 2 - カルボニトリル；
 (2S, 5R) - 1 - ((2S) - 2 - アミノ - 2 - シクロペンチルエタノイル) - 5 - プロプ - 1 - インイルピロリジン - 2 - カルボニトリル；
 (2S, 5S) - 4, 4 - ジフルオロ - 5 - メチル - 1 - L - バリルピロリジン - 2 - カルボニトリル；
 (2S, 5S) - 4, 4 - ジフルオロ - 1 - L - ロイシル - 5 - メチルピロリジン - 2 - カルボニトリル；
 (2S, 5R) - 1 - ((2S) - 2 - アミノ - 2 - シクロヘキシルエタノイル) - 5 - ビニルピロリジン - 2 - カルボニトリル；
 (2S, 5R) - 1 - ((2R) - 2 - アミノ - 2 - シクロペンチルエタノイル) - 5 - ビニルピロリジン - 2 - カルボニトリル；
 (2S, 5R) - 5 - エチニル - 1 - (3 - メチル - L - バリル)ピロリジン - 2 - カルボニトリル；
 (2S, 5R) - 5 - エチニル - 1 - (3 - ピリジン - 4 - イル - L - アラニル)ピロリジン - 2 - カルボニトリル；
 (2S, 5R) - 1 - L - ロイシル - 5 - プロプ - 1 - インイルピロリジン - 2 - カル

ボニトリル；

(2 S , 5 R) - 1 - (3 - メチル - L - バリル) - 5 - プロブ - 1 - インイルピロリジン - 2 - カルボニトリル；

(2 S , 5 S) - 1 - L - イソロイシル - 5 - メチルピロリジン - 2 - カルボニトリル；

(2 S , 5 S) - 1 - (3 - シクロプロピル - L - アラニル) - 5 - メチルピロリジン - 2 - カルボニトリル；

(2 S , 5 S) - 5 - メチル - 1 - L - バリルピロリジン - 2 - カルボニトリル；

(2 S , 5 S) - 5 - メチル - 1 - (4 - メチル - L - ロイシル) ピロリジン - 2 - カルボニトリル；

(2 S , 5 S) - 1 - (3 - シクロヘキシル - L - アラニル) - 5 - メチルピロリジン - 2 - カルボニトリル

からなる群から選択されるものである請求項 5 に記載の化合物。

【請求項 7】

R がシアノであり；

R₁ が、アルキル、アルケニルおよびアルキニルからなる群から選択されるものであり；

R₂ が水素であり；

R₃ がシクロアルキルであり、シクロアルキルがシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘプチルおよびシクロオクチルからなる群から選択されるものである請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 8】

(2 S , 5 R) - 1 - { N - ((1 R , 2 R , 4 S) - ピシクロ (2 . 2 . 1) ヘプト - 2 - イル) グリシル } - 5 - エチニルピロリジン - 2 - カルボニトリル；

(2 S , 5 R) - 1 - { N - ((1 R , 4 S) - ピシクロ (2 . 2 . 1) ヘプト - 2 - イル) グリシル } - 5 - エチニルピロリジン - 2 - カルボニトリル；

(2 S , 5 R) - 1 - (N - 1 - アダマンチルグリシル) - 5 - エチニルピロリジン - 2 - カルボニトリル；

(2 S , 5 R) - 1 - (N - シクロヘキシルグリシル) - 5 - エチニルピロリジン - 2 - カルボニトリル；

(2 S , 5 R) - 5 - エチニル - 1 - { N - (1 - (メトキシメチル) シクロペンチル) グリシル } ピロリジン - 2 - カルボニトリル；

(2 S , 5 R) - 5 - エチニル - 1 - { N - ((2 S) - 2 - ヒドロキシシクロペンチル) グリシル } ピロリジン - 2 - カルボニトリル；

(2 S , 5 R) - 1 - (N - シクロペンチルグリシル) - 5 - エチニルピロリジン - 2 - カルボニトリル；

(2 S , 5 R) - 5 - エチニル - 1 - { N - (1 - (ヒドロキシメチル) シクロペンチル) グリシル } ピロリジン - 2 - カルボニトリル；

(2 S , 5 R) - 1 - { N - (1 - (ヒドロキシメチル) シクロペンチル) グリシル } - 5 - プロブ - 1 - インイルピロリジン - 2 - カルボニトリル；

(2 S , 5 R) - 1 - (N - シクロペンチルグリシル) - 5 - プロブ - 1 - インイルピロリジン - 2 - カルボニトリル；

(2 S , 5 S) - 1 - (N - シクロペンチルグリシル) - 5 - メチルピロリジン - 2 - カルボニトリル；

(2 S , 5 S) - 1 - { N - (1 - (ヒドロキシメチル) シクロペンチル) グリシル } - 5 - メチルピロリジン - 2 - カルボニトリル；

(2 S , 5 S) - 1 - { N - ((2 R , 5 S) - ヘキサヒドロ - 2 , 5 - メタノペンタレン - 3 a (1 H) - イル) グリシル } - 5 - メチルピロリジン - 2 - カルボニトリル；

(2 S , 5 R) - 5 - エチニル - 1 - { N - (1 - (1 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル) シクロペンチル) グリシル } ピロリジン - 2 - カルボニトリル；

(2S, 5R) - 5 - エチニル - 1 - { N - ((2R, 5S) - ヘキサヒドロ - 2, 5 - メタノペンタレン - 3a (1H) - イル) グリシル } ピロリジン - 2 - カルボニトリル ;

(2S, 5R) - 1 - (N - シクロペンチルグリシル - (N - メチル 1 - アミノシクロペンタンカルボキシ) - 5 - エチニルピロリジン - 2 - カルボニトリル ;

(2S, 5R) - 1 - (N - シクロプロピルグリシル) - 5 - エチニルピロリジン - 2 - カルボニトリル ;

(2S, 5R) - 5 - エチニル - 1 - { N - ((5R, 7S) - 3 - ヒドロキシ - 1 - アダマンチル) グリシル } ピロリジン - 2 - カルボニトリル ;

(2S, 5R) - 1 - (N - シクロヘプチルグリシル) - 5 - エチニルピロリジン - 2 - カルボニトリル ;

(2S, 5R) - 1 - (N - シクロブチルグリシル) - 5 - エチニルピロリジン - 2 - カルボニトリル ;

(2S, 5R) - 1 - (N - シクロブチルグリシル) - 5 - プロブ - 1 - インイルピロリジン - 2 - カルボニトリル ;

(2S, 5R) - 1 - { N - ((2S) - 2 - ヒドロキシシクロペンチル) グリシル } - 5 - プロブ - 1 - インイルピロリジン - 2 - カルボニトリル ;

(2S, 5S) - 5 - メチル - 1 - { N - ((1S, 2S, 3S, 5R) - 2, 6, 6 - トリメチルビシクロ (3.1.1) ヘプト - 3 - イル) グリシル } ピロリジン - 2 - カルボニトリル ; および

(2S, 5S) - 1 - { N - ((5R, 7S) - 3 - ヒドロキシ - 1 - アダマンチル) グリシル } - 5 - メチルピロリジン - 2 - カルボニトリル

からなる群から選択されるものである請求項 7 に記載の化合物。

【請求項 9】

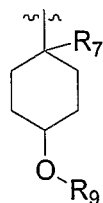
R がシアノであり、

R₁ が、アルキル、アルケニルおよびアルキニルからなる群から選択されるものであり ;

R₂ が水素であり ;

R₃ が

【化 2】



であり ;

R₇ が、水素およびアルキルからなる群から選択されるものであり ;

R₉ が、水素、アリアルおよび複素環からなる群から選択されるものである請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 10】

(2S, 5R) - 5 - エチニル - 1 - (N - (4 - トランス - ヒドロキシシクロヘキシル) グリシル) ピロリジン - 2 - カルボニトリル ;

(2S, 5R) - 5 - エチニル - 1 - (N - (4 - トランス - { (4 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル) - 1, 1 - ビフェニル - 2 - イル) オキシ } シクロヘキシル) グリシル) ピロリジン - 2 - カルボニトリル ;

(2S, 5R) - 5 - エチニル - 1 - (N - { 4 - トランス (4 - (トリフルオロメトキシ) フェノキシ) シクロヘキシル } グリシル) ピロリジン - 2 - カルボニトリル ;

(2S, 5R) - 5 - エチニル - 1 - (N - (4 - ヒドロキシ - 1 - メチルシクロヘキ

シル)グリシル)ピロリジン - 2 - カルボニトリル ;

(2 S , 5 R) - 5 - エチニル - 1 - { N - (1 - メチル - 4 - トランス (ピリジン - 3 - イルオキシ) シクロヘキシル) グリシル } ピロリジン - 2 - カルボニトリル ;

(2 S , 5 R) - 1 - (N - { 4 - トランス ((5 - クロロピリジン - 3 - イル) オキシ) シクロヘキシル } グリシル) - 5 - エチニルピロリジン - 2 - カルボニトリル ;

(2 S , 5 R) - 1 - { N - (4 - トランス (4 - シアノフェノキシ) シクロヘキシル) グリシル } - 5 - エチニルピロリジン - 2 - カルボニトリル ;

(2 S , 5 R) - 5 - エチニル - 1 - (N - (4 - トランス { (5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) オキシ } シクロヘキシル) グリシル) ピロリジン - 2 - カルボニトリル ;

(2 S , 5 R) - 5 - エチニル - 1 - (N - { 4 - トランス (3 - ピリジン - 4 - イル - 4 - (トリフルオロメチル) フェノキシ) シクロヘキシル } グリシル) ピロリジン - 2 - カルボニトリル ;

(2 S , 5 R) - 5 - エチニル - 1 - { N - (4 - トランス (ピリジン - 2 - イルオキシ) シクロヘキシル) グリシル } ピロリジン - 2 - カルボニトリル ;

(2 S , 5 R) - 5 - エチニル - 1 - { N (1 - メチル - 4 - トランス (5 - シアノ - ピリジン - 2 - イルオキシ) シクロヘキシル) グリシル } ピロリジン - 2 - カルボニトリル ;

(2 S , 5 R) - 5 - エチニル - 1 - { N - (4 - トランス (ピリミジン - 2 - イルオキシ) シクロヘキシル) グリシル } ピロリジン - 2 - カルボニトリル ;

(2 S , 5 R) - 5 - エチニル - 1 - { N - (4 - トランス (5 - シアノ - ピリジン - 2 - イルオキシ) シクロヘキシル) グリシル } ピロリジン - 2 - カルボニトリル ;

(2 S , 5 R) - 5 - エチニル - 1 - (N - { 4 - トランス (4 - (トリフルオロメチル) フェノキシ) シクロヘキシル } グリシル) ピロリジン - 2 - カルボニトリル ;

(2 S , 5 R) - 5 - エチニル - 1 - (N - { 4 - ((5 - フルオロピリジン - 3 - イル) オキシ) - 1 - メチルシクロヘキシル } グリシル) ピロリジン - 2 - カルボニトリル ;

(2 S , 5 R) - 5 - エチニル - 1 - (N - (4 - トランス (4 - カルボキシ - フェノキシ) シクロヘキシル) グリシル) ピロリジン - 2 - カルボニトリル ;

(2 S , 5 R) - 5 - エチニル - 1 - (N - { 4 - トランス (2 - (2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - 4 - (トリフルオロメチル) フェノキシ) シクロヘキシル } グリシル) ピロリジン - 2 - カルボニトリル ;

(2 S , 5 R) - 1 - { N - (4 - トランス (4 - シアノ - 2 - メトキシフェノキシ) シクロヘキシル) グリシル } - 5 - エチニルピロリジン - 2 - カルボニトリル ;

(2 S , 5 R) - 1 - (N - { 4 - トランス ((5 - クロロピリジン - 2 - イル) オキシ) シクロヘキシル } グリシル) - 5 - エチニルピロリジン - 2 - カルボニトリル ;

(2 S , 5 R) - 5 - エチニル - 1 - { N - (1 - メチル - 4 - トランス (ピリジン - 2 - イルオキシ) シクロヘキシル) グリシル } ピロリジン - 2 - カルボニトリル ;

(2 S , 5 R) - 5 - エチニル - 1 - (N - { 4 - トランス ((5 - フルオロピリジン - 3 - イル) オキシ) シクロヘキシル } グリシル) ピロリジン - 2 - カルボニトリル ;

(2 S , 5 R) - 1 - (N - { 4 - トランス ((5 - ブロモピリジン - 2 - イル) オキシ) シクロヘキシル } グリシル) - 5 - エチニルピロリジン - 2 - カルボニトリル ;

(2 S , 5 R) - 5 - エチニル - 1 - { N - (4 - トランス (ピリジン - 3 - イルオキシ) シクロヘキシル) グリシル } ピロリジン - 2 - カルボニトリル ;

(2 S , 5 R) - 5 - プロブ - 1 - インイル - 1 - (N - { 4 - (4 - (トリフルオロメチル) フェノキシ) シクロヘキシル } グリシル) ピロリジン - 2 - カルボニトリル ;

(2 S , 5 R) - 1 - { N - (4 - トランス (4 - シアノ - 2 - フルオロフェノキシ) シクロヘキシル) グリシル } - 5 - エチニルピロリジン - 2 - カルボニトリル ;

(2 S , 5 R) - 5 - エチニル - 1 - { N - (4 - トランス (3 - フルオロフェノキシ) - 1 - メチルシクロヘキシル) グリシル } ピロリジン - 2 - カルボニトリル ;

(2 S , 5 R) - 1 - { N - (4 - トランス (3 - シアノフェノキシ) シクロヘキシル) グリシル } - 5 - エチニルピロリジン - 2 - カルボニトリル ;

(2 S , 5 R) - 5 - エチニル - 1 - (N - (1 - メチル - 4 - { (5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) オキシ } シクロヘキシル) グリシル) ピロリジン - 2 - カルボニトリル ;

(2 S , 5 R) - 1 - (N - { 4 - トランス ((5 - クロロピリジン - 2 - イル) オキシ) シクロヘキシル } グリシル) - 5 - エチニルピロリジン - 2 - カルボニトリル ;

(2 S , 5 R) - 5 - エチニル - 1 - (N - (4 - トランス { (4 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル) - 1 , 1 - ビフェニル - 4 - イル) オキシ } シクロヘキシル) グリシル) ピロリジン - 2 - カルボニトリル ;

(2 S , 5 R) - 5 - エチニル - 1 - (N - (4 - トランス { (4 - フルオロ - 6 - (トリフルオロメチル) - 1 , 1 - ビフェニル - 3 - イル) オキシ } シクロヘキシル) グリシル) ピロリジン - 2 - カルボニトリル ;

(2 S , 5 R) - 1 - (N - { 4 - (3 - シアノ - 4 - トランス (トリフルオロメチル) フェノキシ) シクロヘキシル } グリシル) - 5 - エチニルピロリジン - 2 - カルボニトリル ;

(2 S , 5 R) - 1 - { N - (4 - トランス (3 - ブロモフェノキシ) シクロヘキシル) グリシル } - 5 - エチニルピロリジン - 2 - カルボニトリル ;

(2 S , 5 R) - 1 - { N - (4 - トランス (4 - シアノ - 3 - フルオロフェノキシ) シクロヘキシル) グリシル } - 5 - エチニルピロリジン - 2 - カルボニトリル ;

(2 S , 5 R) - 1 - (N - { 4 - (2 - シアノ - 4 - トランス (トリフルオロメチル) フェノキシ) シクロヘキシル } グリシル) - 5 - エチニルピロリジン - 2 - カルボニトリル ;

(2 S , 5 R) - 1 - { N - (4 - トランス (3 - シアノフェノキシ) - 1 - メチルシクロヘキシル) グリシル } - 5 - エチニルピロリジン - 2 - カルボニトリル ;

(2 S , 5 R) - 1 - { N - (4 - トランス (4 - クロロフェノキシ) シクロヘキシル) グリシル } - 5 - エチニルピロリジン - 2 - カルボニトリル ;

(2 S , 5 R) - 5 - エチニル - 1 - (N - (4 - トランス { (6 - メチル - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) オキシ } シクロヘキシル) グリシル) ピロリジン - 2 - カルボニトリル ;

(2 S , 5 R) - 1 - (N - { 4 - トランス (2 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル) フェノキシ) シクロヘキシル } グリシル) - 5 - エチニルピロリジン - 2 - カルボニトリル ;

(2 S , 5 R) - 5 - エチニル - 1 - (N - { 4 - トランス (4 - ピリジン - 4 - イル - 3 - (トリフルオロメチル) フェノキシ) シクロヘキシル } グリシル) ピロリジン - 2 - カルボニトリル ;

(2 S , 5 R) - 1 - (N - { 4 - トランス (3 - シアノ - 5 - (トリフルオロメチル) フェノキシ) シクロヘキシル } グリシル) - 5 - エチニルピロリジン - 2 - カルボニトリル ;

(2 S , 5 R) - 5 - エチニル - 1 - { N - (4 - (4 - フルオロフェノキシ) - 1 - メチルシクロヘキシル) グリシル } ピロリジン - 2 - カルボニトリル ;

(2 S , 5 R) - 5 - エチニル - 1 - { N - (4 - (3 - フルオロフェノキシ) - 1 - メチルシクロヘキシル) グリシル } ピロリジン - 2 - カルボニトリル ;

(2 S , 5 R) - 5 - エチニル - 1 - (N - (1 - メチル - 4 - { (5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) オキシ } シクロヘキシル) グリシル) ピロリジン - 2 - カルボニトリル ;

(2 S , 5 R) - 5 - エチニル - 1 - (N - { 4 - トランス (3 - (トリフルオロメチル) フェノキシ) シクロヘキシル } グリシル) ピロリジン - 2 - カルボニトリル ;

(2 S , 5 R) - 1 - (N - { 4 - トランス ((3 - ブロモピリジン - 2 - イル) オキシ) シクロヘキシル } グリシル) - 5 - エチニルピロリジン - 2 - カルボニトリル ;

(2 S , 5 R) - 5 - エチニル - 1 - (N - (4 - トランス { (4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) オキシ } シクロヘキシル) グリシル) ピロリジン - 2 - カルボニトリル ;

(2 S , 5 R) - 1 - (N - { 4 - トランス ((5 - クロロピリジン - 2 - イル) オキシ) - 1 - メチルシクロヘキシル } グリシル) - 5 - エチニルピロリジン - 2 - カルボニトリル ;

(2 S , 5 R) - 1 - { N - (4 - トランス (3 - シアノフェノキシ) - 1 - メチルシクロヘキシル) グリシル } - 5 - エチニルピロリジン - 2 - カルボニトリル ;

(2 S , 5 R) - 5 - エチニル - 1 - (N - { 4 - トランス (2 - カルボキシ - 4 - (トリフルオロメチル) フェノキシ) シクロヘキシル } グリシル) ピロリジン - 2 - カルボニトリル ;

(2 S , 5 R) - 1 - { N - (4 - トランス (3 - クロロフェノキシ) シクロヘキシル) グリシル } - 5 - エチニルピロリジン - 2 - カルボニトリル ;

(2 S , 5 R) - 5 - エチニル - 1 - (N - (1 - メチル - 4 - トランス { (5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) オキシ } シクロヘキシル) グリシル) ピロリジン - 2 - カルボニトリル ;

(2 S , 5 R) - 1 - { N - (4 - トランス (4 - ブロモフェノキシ) シクロヘキシル) グリシル } - 5 - エチニルピロリジン - 2 - カルボニトリル ;

(2 S , 5 R) - 1 - (N - (4 - トランスヒドロキシシクロヘキシル) グリシル) - 5 - プロブ - 1 - インイルピロリジン - 2 - カルボニトリル ;

(2 S , 5 S) - 1 - (N - (4 - トランスヒドロキシシクロヘキシル) グリシル) - 5 - メチルピロリジン - 2 - カルボニトリル

からなる群から選択されるものである請求項 9 に記載の化合物。

【請求項 1 1】

R がシアノであり ;

R₁ が、アルキル、アルケニルおよびアルキニルからなる群から選択されるものであり ;

R₂ が水素であり ;

R₃ がアルキルであり ; R₃ の前記アルキル基が、アルコキシ、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニル N R_a、アルキル N R_a、カルボキシおよびヒドロキシからなる群の構成員で場合によっては置換されていても良く ;

R_a が、水素およびアルキルからなる群から選択されるものである請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 1 2】

(2 S , 5 R) - 5 - エチニル - 1 - (N - (1 , 1 , 3 , 3 - テトラメチルブチル) グリシル) ピロリジン - 2 - カルボニトリル ;

(2 S , 5 R) - 1 - (N - (t e r t - ブチル) グリシル) - 5 - エチニルピロリジン - 2 - カルボニトリル ;

(2 S , 5 R) - 1 - (N - (1 , 1 - ジメチルプロピル) グリシル) - 5 - エチニルピロリジン - 2 - カルボニトリル ;

(2 S , 5 R) - 5 - エチニル - 1 - { N - (3 - (メチルアミノ) プロピル) グリシル } ピロリジン - 2 - カルボニトリル ;

(2 S , 5 R) - 1 - (N - (4 - t e r t - ブトキシカルボニルブチル) グリシル) - 5 - エチニルピロリジン - 2 - カルボニトリル ;

(2 S , 5 R) - 5 - エチニル - 1 - (N - (3 - ヒドロキシ - 2 , 2 - ジメチルプロピル) グリシル) ピロリジン - 2 - カルボニトリル ;

(2 S , 5 R) - 5 - エチニル - 1 - { N - (3 - (N - t e r t - ブトキシカルボニル - N - メチルアミノ) プロピル) グリシル } ピロリジン - 2 - カルボニトリル ;

(2 S , 5 R) - 5 - エチニル - 1 - (N - (4 - カルボキシブチル) グリシル) ピロリジン - 2 - カルボニトリル ;

(2 S , 5 R) - 5 - エチニル - 1 - (N - (3 - イソプロポキシプロピル) グリシル) ピロリジン - 2 - カルボニトリル ;

(2 S , 5 S) - 1 - (N - イソプロピルグリシル) - 5 - メチルピロリジン - 2 - カルボニトリル ;

(2 S , 5 S) - 1 - (N - (t e r t - ブチル) グリシル) - 5 - メチルピロリジン - 2 - カルボニトリル

からなる群から選択される請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 1 3】

R がシアノであり ;

R₁ が、アルキル、アルケニルおよびアルキニルからなる群から選択されるものであり ;

R₂ が水素であり ;

R₃ が、アリールおよび複素環からなる群から選択されるものであり ; 前記複素環が、アゼチジニル、アゼパニル、アジリジニル、ジアゼピニル、1, 3 - ジオキサニル、ジオキサニル、ジチアニル、フリル、イミダゾリル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、イソチアゾリル、イソチアゾリニル、イソチアゾリジニル、イソオキサゾリル、イソオキサゾリニル、イソオキサゾリジニル、モルホリニル、オキサジアゾリル、オキサジアゾリニル、オキサジアゾリジニル、オキサゾリル、オキサゾリニル、オキサゾリジニル、ピペラジニル、ピラニル、ピラジニル、ピラゾリル、ピラゾリニル、ピラゾリジニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピロリル、ピロリニル、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、テトラジニル、テトラゾリル、チアジアゾリル、チアジアゾリニル、チアジアゾリジニル、チアゾリル、チアゾリニル、チアゾリジニル、チエニル、チオモルホリニル、1, 1 - ジオキシドチオモルホリニル (チオモルホリンスルホン)、チオピラニル、トリアジニル、トリアゾリルおよびトリチアニルからなる群から選択されるものである請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 1 4】

(2 S , 5 R) - 5 - エチニル - 1 - (N - テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルグリシル) ピロリジン - 2 - カルボニトリル ;

(2 S , 5 R) - 5 - エチニル - 1 - (N - テトラヒドロフラン - 3 - イルグリシル) ピロリジン - 2 - カルボニトリル ; および

(2 S , 5 S) - 1 - (N - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イルグリシル) - 5 - メチルピロリジン - 2 - カルボニトリル

からなる群から選択されるものである請求項 1 3 に記載の化合物。

【請求項 1 5】

R がシアノであり ;

R₁ が、アルキル、アルケニルおよびアルキニルからなる群から選択されるものであり ;

R₂ が水素であり ;

R₃ が、アリールアルキルおよび複素環アルキルからなる群から選択されるものである請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 1 6】

(2 S , 5 R) - 5 - エチニル - 1 - { N - (2 - (4 - フルオロフェニル) - 1 , 1 - ジメチルエチル) グリシル } ピロリジン - 2 - カルボニトリル ;

(2 S , 5 S) - 1 - { N - (2 - (3 , 4 - ジメトキシフェニル) エチル) グリシル } - 5 - メチルピロリジン - 2 - カルボニトリル ;

(2 S , 5 R) - 5 - エチニル - 1 - (N - (テトラヒドロフラン - 2 - イルメチル) グリシル) ピロリジン - 2 カルボニトリル ;

(2 S , 5 R) - 5 - エチニル - 1 - (N - (ピリジン - 2 - イルメチル) グリシル) ピロリジン - 2 - カルボニトリル ;

(2 S , 5 R) - 5 - エチニル - 1 - (N - (2 - ピリジン - 4 - イルエチル) グリシ

ル) ピロリジン - 2 - カルボニトリル ;

(2 S , 5 R) - 5 - エチニル - 1 - { N - ((1 - t e r t - ブトキシカルボニルピペリジン - 4 - イル) メチル) グリシル } ピロリジン - 2 - カルボニトリル ;

(2 S , 5 R) - 5 - エチニル - 1 - (N - (4 - ヨードベンジル) グリシル) ピロリジン - 2 - カルボニトリル

の群から選択されるものである請求項 15 に記載の化合物。

【請求項 17】

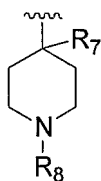
R がシアノであり、

R₁ が、アルキル、アルケニルおよびアルキニルからなる群から選択されるものであり ;

R₂ が水素であり ;

R₃ が

【化 3】



であり ;

R₇ が、水素、アルキルおよびアルコキシアルキルからなる群から選択されるものであり ;

R₈ が、水素、アルキルカルボニル、アリールおよび複素環からなる群から選択されるものである請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 18】

(2 S , 5 R) - 5 - エチニル - 1 - (N - (4 - メチル - 1 - ピリジン - 2 - イルピペリジン - 4 - イル) グリシル) ピロリジン - 2 - カルボニトリル ;

(2 S , 5 R) - 5 - エチニル - 1 - (N - (4 - メチル - 1 - (3 - シアノ - ピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル) グリシル) ピロリジン - 2 - カルボニトリル ;

(2 S , 5 R) - 5 - エチニル - 1 - (N - (1 - (3 - シアノ - ピリジン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - イル) グリシル) ピロリジン - 2 - カルボニトリル ;

(2 S , 5 R) - 5 - エチニル - 1 - { N - (4 - メチル - 1 - (4 - カルボキシ - ピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル) グリシル } ピロリジン - 2 - カルボニトリル ;

(2 S , 5 R) - 5 - エチニル - 1 - (N - { 4 - メチル - 1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル } グリシル) ピロリジン - 2 - カルボニトリル ;

(2 S , 5 R) - 1 - { N - (1 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) - 4 - メチルピペリジン - 4 - イル) グリシル } - 5 - エチニルピロリジン - 2 - カルボニトリル ;

(2 S , 5 R) - 5 - エチニル - 1 - (N - (1 - ピリジン - 2 - イルピペリジン - 4 - イル) グリシル) ピロリジン - 2 - カルボニトリル ;

(2 S , 5 R) - 5 - エチニル - 1 - (N - { 4 - メチル - 1 - (4 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル } グリシル) ピロリジン - 2 - カルボニトリル ;

(2 S , 5 R) - 5 - エチニル - 1 - (N - (4 - メチル - 1 - (5 - カルボキシ - ピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル) グリシル) ピロリジン - 2 - カルボニトリル ;

(2 S , 5 R) - 5 - エチニル - 1 - (N - (4 - メチル - 1 - (5 - シアノ - ピリジン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - イル) グリシル) ピロリジン - 2 - カルボニトリル ;

(2S, 5R) - 5 - エチニル - 1 - (N - (1 - tert - ブトキシカルボニル - ピペリジン - 4 - イル)グリシル)ピロリジン - 2 - カルボニトリル ;

(2S, 5R) - 5 - エチニル - 1 - (N - (1 - 5 - シアノ - ピリジン - 2 - イルピペリジン - 4 - イル)グリシル)ピロリジン - 2 - カルボニトリル ;

(2S, 5R) - 1 - { N - (1 - (3 - シアノフェニル) - 4 - メチルピペリジン - 4 - イル)グリシル } - 5 - エチニルピロリジン - 2 - カルボニトリル ;

(2S, 5R) - 5 - エチニル - 1 - (N - { 4 - メチル - 1 - (4 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル)ピペリジン - 4 - イル } グリシル)ピロリジン - 2 - カルボニトリル ;

(2S, 5R) - 5 - エチニル - 1 - (N - ピペリジン - 4 - イルグリシル)ピロリジン - 2 - カルボニトリル

からなる群から選択されるものである請求項 17 に記載の化合物。

【請求項 19】

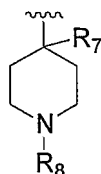
R がシアノであり ;

R₁ がアルキル、アルケニルおよびアルキニルからなる群から選択され ;

R₂ が水素であり ;

R₃ が

【化 4】



であり ;

R₇ が、水素、アルキルおよびアルコキシアルキルからなる群から選択されるものであり ;

R₈ が、アリールカルボニルおよび複素環カルボニルからなる群から選択されるものである請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 20】

(2S, 5R) - 5 - エチニル - 1 - { N - (4 - メチル - 1 - (4 - メトキシカルボニルベンゾイル)ピペリジン - 4 - イル)グリシル }ピロリジン - 2 - カルボニトリル ;

(2S, 5R) - 1 - { N - (1 - (4 - クロロベンゾイル)ピペリジン - 4 - イル)グリシル } - 5 - エチニルピロリジン - 2 - カルボニトリル ;

(2S, 5R) - 5 - エチニル - 1 - (N - (1 - イソニコチノイル - 4 - メチルピペリジン - 4 - イル)グリシル)ピロリジン - 2 - カルボニトリル ;

(2S, 5R) - 1 - { N - (1 - (4 - クロロベンゾイル) - 4 - メチルピペリジン - 4 - イル)グリシル } - 5 - エチニルピロリジン - 2 - カルボニトリル ;

(2S, 5R) - 1 - { N - (1 - (4 - シアノベンゾイル) - 4 - メチルピペリジン - 4 - イル)グリシル } - 5 - エチニルピロリジン - 2 - カルボニトリル ;

(2S, 5R) - 1 - { N - (1 - (4 - プロモベンゾイル) - 4 - メチルピペリジン - 4 - イル)グリシル } - 5 - エチニルピロリジン - 2 - カルボニトリル

からなる群から選択されるものである請求項 19 に記載の化合物。

【請求項 21】

R がシアノであり ;

R₁ が、アルキル、アルケニル、アルキニル、アレニルおよびシクロアルキルからなる群から選択されるものであり ;

R₂ が水素であり ;

R₃ が、アリール - O - アルキル - 、アリール - NH - アルキル - 、複素環 - O - アル

キル - および複素環 - NH - アルキル - からなる群から選択されるものである請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 2 2】

(2S, 5R) - 1 - {N - (1, 1 - ジメチル - 2 - (5 - シアノ - ピリジン - 2 - イルオキシ)エチル)グリシル} - 5 - エチニルピロリジン - 2 - カルボニトリル;

(2S, 5R) - 1 - {N - (1, 1 - ジメチル - 2 - (キノリン - 4 - イルアミノ)エチル)グリシル} - 5 - エチニルピロリジン - 2 - カルボニトリル;

(2S, 5R) - 1 - {N - (2 - (1, 3 - ベンゾチアゾール - 2 - イルアミノ) - 1, 1 - ジメチルエチル)グリシル} - 5 - エチニルピロリジン - 2 - カルボニトリル;

(2S, 5R) - 1 - (N - {1, 1 - ジメチル - 2 - ((3 - シアノ - 6 - メチルピリジン - 2 - イル)アミノ)エチル}グリシル) - 5 - エチニルピロリジン - 2 - カルボニトリル;

(2S, 5R) - 1 - (N - (1, 1 - ジメチル - 2 - {(5 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル)オキシ}エチル)グリシル) - 5 - エチニルピロリジン - 2 - カルボニトリル;

(2S, 5R) - 1 - (N - {1, 1 - ジメチル - 2 - ((3 - シアノ - 6 - メチルピリジン - 2 - イル)オキシ)エチル}グリシル) - 5 - エチニルピロリジン - 2 - カルボニトリル;

(2S, 5R) - 1 - {N - (1, 1 - ジメチル - 2 - (3 - シアノピリジン - 2 - イルアミノ)エチル)グリシル} - 5 - エチニルピロリジン - 2 - カルボニトリル;

(2S, 5R) - 1 - (N - (1, 1 - ジメチル - 2 - {(4 - (トリフルオロメチル)ピリミジン - 2 - イル)アミノ}エチル)グリシル) - 5 - エチニルピロリジン - 2 - カルボニトリル;

(2S, 5R) - 1 - {N - (1, 1 - ジメチル - 2 - (5 - メトキシカルボニルピリジン - 2 - イルアミノ)エチル)グリシル} - 5 - エチニルピロリジン - 2 - カルボニトリル;

(2S, 5R) - 1 - {N - (2 - (2 - シアノ - 5 - フルオロフェノキシ) - 1, 1 - ジメチルエチル)グリシル} - 5 - エチニルピロリジン - 2 - カルボニトリル;

(2S, 5R) - 1 - (N - (2 - {(3 - クロロ - 5 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル)アミノ}エチル)グリシル) - 5 - エチニルピロリジン - 2 - カルボニトリル;

(2S, 5R) - 1 - {N - (1, 1 - ジメチル - 2 - (5 - シアノ - ピリジン - 2 - イルアミノ)エチル)グリシル} - 5 - エチニルピロリジン - 2 - カルボニトリル;

(2S, 5R) - 1 - (N - (2 - (4 - カルボキシ - アニリノ) - 1, 1 - ジメチルエチル)グリシル) - 5 - エチニルピロリジン - 2 - カルボニトリル;

(2S, 5S) - 5 - メチル - 1 - {N - (2 - (5 - シアノ - ピリジン - 2 - イルアミノ)エチル)グリシル}ピロリジン - 2 - カルボニトリル

からなる群から選択されるものである請求項 2 1 に記載の化合物。

【請求項 2 3】

R がシアノであり;

R₁ が、アルキル、アルケニルおよびアルキニルからなる群から選択され;

R₂ および R₃ がそれらが結合している原子と一体となって、3 - イソキノリン、2 - ピロリジニル、2 - キノリニル、2 - テトラヒドロキノリニルおよび 3 - テトラヒドロイソキノリニルからなる群から選択される単環式または二環式の複素環を形成している請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 2 4】

(2S, 5R) - 5 - エチニル - 1 - ((3S) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 3 - イルカルボニル)ピロリジン - 2 - カルボニトリル;

(2S, 5S) - 4, 4 - ジフルオロ - 5 - メチル - 1 - ((5S) - 5 - メチル - L - プロリル)ピロリジン - 2 - カルボニトリル;

(2 S , 5 S) - 5 - メチル - 1 - ((3 S) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 3 - イルカルボニル) ピロリジン - 2 - カルボニトリル ;

(2 S , 5 S) - 5 - メチル - 1 - L - プロリルピロリジン - 2 - カルボニトリル ;

(2 S , 5 S) - 5 - メチル - 1 - ((5 S) - 5 - メチル - L - プロリル) ピロリジン - 2 - カルボニトリル

からなる群から選択されるものである請求項 2 3 に記載の化合物。

【請求項 2 5】

式 (I) の化合物を含む、糖尿病を治療するための医薬組成物。

【請求項 2 6】

式 (I) の化合物を含む、I I 型糖尿病を治療するための医薬組成物。

【請求項 2 7】

式 (I) の化合物を含む、高血糖を治療するための医薬組成物。

【請求項 2 8】

式 (I) の化合物を含む、症候群 X を治療するための医薬組成物。

【請求項 2 9】

式 (I) の化合物を含む、高インシュリン血症を治療するための医薬組成物。

【請求項 3 0】

式 (I) の化合物を含む、肥満を治療するための医薬組成物。