

【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 3 月 2 日 (2006.3.2)

【公表番号】特表 2005-513165 (P2005-513165A)

【公表日】平成 17 年 5 月 12 日 (2005.5.12)

【年通号数】公開・登録公報 2005-018

【出願番号】特願 2003-557558 (P2003-557558)

【国際特許分類】

**A 6 1 K 45/06 (2006.01)**

**A 6 1 K 31/222 (2006.01)**

**A 6 1 K 31/401 (2006.01)**

**A 6 1 K 31/4439 (2006.01)**

**A 6 1 K 31/522 (2006.01)**

**A 6 1 K 45/00 (2006.01)**

**A 6 1 P 3/02 (2006.01)**

**A 6 1 P 3/10 (2006.01)**

**A 6 1 P 7/10 (2006.01)**

**A 6 1 P 9/00 (2006.01)**

**A 6 1 P 9/08 (2006.01)**

**A 6 1 P 9/10 (2006.01)**

**A 6 1 P 9/12 (2006.01)**

**A 6 1 P 11/00 (2006.01)**

**A 6 1 P 13/02 (2006.01)**

**A 6 1 P 15/00 (2006.01)**

**A 6 1 P 43/00 (2006.01)**

【F I】

A 6 1 K 45/06

A 6 1 K 31/222

A 6 1 K 31/401

A 6 1 K 31/4439

A 6 1 K 31/522

A 6 1 K 45/00

A 6 1 P 3/02

A 6 1 P 3/10

A 6 1 P 7/10

A 6 1 P 9/00

A 6 1 P 9/08

A 6 1 P 9/10

A 6 1 P 9/10 1 0 3

A 6 1 P 9/12

A 6 1 P 11/00

A 6 1 P 13/02

A 6 1 P 15/00

A 6 1 P 43/00 1 1 1

A 6 1 P 43/00 1 2 1

【手続補正書】

【提出日】平成 18 年 1 月 12 日 (2006.1.12)

【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】

ジペプチジルペプチダーゼ I V 阻害剤および中性エンドペプチダーゼ阻害剤の組合せ、あるいはこれらのいずれかまたは両方の薬学的に許容可能な塩を含む薬学的製剤。

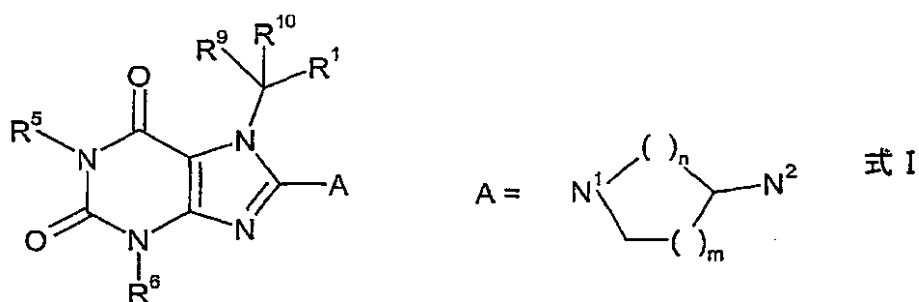
【請求項 2】

前記ジペプチジルペプチダーゼ I V は、N - 置換アダマンチル - アミノ - アセチル - 2 - シアノピロリジンまたは N - (置換グリシル) - 4 - シアノピロリジンである請求項 1 記載の薬学的製剤。

【請求項 3】

前記ジペプチジルペプチダーゼ I V は、式 I :

【化 1】



(式中、A は、N<sup>1</sup> または N<sup>2</sup> でプリン系に結合され、n および m は各々独立して、1 または 2 であり、

R<sup>1</sup> は、独立して 1 つまたは複数の R<sup>2</sup> で任意に置換されるアリール、あるいは独立して 1 つまたは複数の R<sup>2</sup> で任意に置換されるヘテロアリールであり、

R<sup>2</sup> は、H、C<sub>1</sub> ~ C<sub>7</sub> アルキル、C<sub>2</sub> ~ C<sub>7</sub> アルケニル、C<sub>2</sub> ~ C<sub>7</sub> アルキニル、C<sub>3</sub> ~ C<sub>7</sub> シクロアルキル、C<sub>3</sub> ~ C<sub>7</sub> シクロヘテロアルキル、-NHCO R<sup>3</sup>、-NH SO<sub>2</sub> R<sup>3</sup>、-SR<sup>3</sup>、-SOR<sup>3</sup>、-SO<sub>2</sub> R<sup>3</sup>、-OCOR<sup>3</sup>、-CO<sub>2</sub> R<sup>4</sup>、-CON(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>、-CSN(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>、-NHCON(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>、-NHCSN(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>、-NHCONNH<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>、-OR<sup>4</sup>、シアノ、ニトロ、ハロゲンであって、この場合、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキルおよびシクロヘテロアルキルは各々独立して 1 つまたは複数の R<sup>3</sup> で任意に置換され、

R<sup>3</sup> は、C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub> アルキル、C<sub>2</sub> ~ C<sub>10</sub> アルケニル、C<sub>2</sub> ~ C<sub>10</sub> アルキニル、C<sub>3</sub> ~ C<sub>7</sub> シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、OR<sup>11</sup>、N(R<sup>11</sup>)<sub>2</sub>、SR<sup>11</sup> であって、この場合、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールは各々独立して 1 つまたは複数の R<sup>11</sup> で置換され、

R<sup>4</sup> は、H、C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub> アルキル、C<sub>2</sub> ~ C<sub>10</sub> アルケニル、C<sub>2</sub> ~ C<sub>10</sub> アルキニル、C<sub>3</sub> ~ C<sub>7</sub> シクロアルキル、C<sub>3</sub> ~ C<sub>7</sub> シクロヘテロアルキル、アリール、アリール - C<sub>1</sub> ~ C<sub>5</sub> アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール - C<sub>1</sub> ~ C<sub>5</sub> アルキルであって、この場合、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、アリール、アリール - C<sub>1</sub> ~ C<sub>5</sub> アルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアリール - C<sub>1</sub> ~ C<sub>5</sub> アルキルは各々独立して 1 つまたは複数の R<sup>11</sup> で置換され、

R<sup>5</sup> は、H、C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub> アルキル、C<sub>2</sub> ~ C<sub>10</sub> アルケニル、C<sub>2</sub> ~ C<sub>10</sub> アルキニル、C<sub>3</sub> ~ C<sub>7</sub> シクロアルキル、C<sub>3</sub> ~ C<sub>7</sub> シクロアルキル - C<sub>1</sub> ~ C<sub>5</sub> アルキル、C<sub>3</sub> ~ C<sub>7</sub> シクロヘテロアルキル、C<sub>3</sub> ~ C<sub>7</sub> シクロヘテロアルキル - C<sub>1</sub> ~ C<sub>5</sub> アルキル、アリール、ヘテロアリール、アリール - C<sub>1</sub> ~ C<sub>5</sub> アルキル、ヘテロアリール - C<sub>1</sub>

～C<sub>5</sub> アルキル、-OR<sup>7</sup>、-[ (CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub> - O ]<sub>p</sub> - アルキル（ここで o および p は独立して 1～3 である）であって、この場合、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 - C<sub>1</sub>～C<sub>5</sub> アルキル、シクロヘテロアルキル、C<sub>3</sub>～C<sub>7</sub> シクロヘテロアルキル - C<sub>1</sub>～C<sub>5</sub> アルキル、アリール、アリール - C<sub>1</sub>～C<sub>5</sub> アルキル、ヘテロアリール、アリール - C<sub>1</sub>～C<sub>5</sub> アルキルおよびヘテロアリール - C<sub>1</sub>～C<sub>5</sub> アルキルは各々独立して 1 つまたは複数の R<sup>7</sup> で任意に置換され、

R<sup>6</sup> は、C<sub>1</sub>～C<sub>10</sub> アルキル、C<sub>2</sub>～C<sub>10</sub> アルケニル、C<sub>2</sub>～C<sub>10</sub> アルキニル、C<sub>3</sub>～C<sub>7</sub> シクロアルキル、C<sub>3</sub>～C<sub>7</sub> シクロヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アリール - C<sub>1</sub>～C<sub>5</sub> アルキル、ヘテロアリール - C<sub>1</sub>～C<sub>5</sub> アルキル、C<sub>3</sub>～C<sub>7</sub> シクロヘテロアルキル - C<sub>1</sub>～C<sub>5</sub> アルキルであって、この場合、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、C<sub>3</sub>～C<sub>7</sub> シクロヘテロアルキル - C<sub>1</sub>～C<sub>5</sub> アルキル、アリール、アリール - C<sub>1</sub>～C<sub>5</sub> アルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアリール - C<sub>1</sub>～C<sub>5</sub> アルキルは各々独立して 1 つまたは複数の R<sup>11</sup> で任意に置換され、

R<sup>7</sup> は、H、=O、C<sub>1</sub>～C<sub>10</sub> アルキル、C<sub>2</sub>～C<sub>10</sub> アルケニル、C<sub>2</sub>～C<sub>10</sub> アルキニル、C<sub>3</sub>～C<sub>7</sub> シクロアルキル、C<sub>3</sub>～C<sub>7</sub> シクロヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、OR<sup>11</sup>、N(R<sup>11</sup>)<sub>2</sub>、SR<sup>11</sup> であって、この場合、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、アリールおよびヘテロアリールは各々独立して 1 つまたは複数の R<sup>11</sup> で任意に置換され、

R<sup>8</sup> は、C<sub>1</sub>～C<sub>10</sub> アルキル、C<sub>2</sub>～C<sub>10</sub> アルケニル、C<sub>2</sub>～C<sub>10</sub> アルキニル、C<sub>3</sub>～C<sub>7</sub> シクロアルキル、C<sub>3</sub>～C<sub>7</sub> シクロヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、OR<sup>11</sup>、N(R<sup>11</sup>)<sub>2</sub>、SR<sup>11</sup> であって、この場合、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、アリールおよびヘテロアリールは各々独立して 1 つまたは複数の R<sup>11</sup> で任意に置換され、

R<sup>9</sup> および R<sup>10</sup> は独立して、H、独立して 1 つまたは複数の R<sup>8</sup> で任意に置換される C<sub>1</sub>～C<sub>10</sub> アルキル、ハロゲンであり、

R<sup>11</sup> は、H、-CF<sub>3</sub>、-CCl<sub>3</sub>、-OCF<sub>3</sub>、-OMe、シアノ、ハロゲン、-OH、COMe、-CONH<sub>2</sub>、CONHMe、CONMe<sub>2</sub>、-NO<sub>2</sub> であり、

R<sup>9</sup> および R<sup>10</sup> が C<sub>1</sub>～C<sub>10</sub> アルキルである場合には、それらは連結してシクロプロピル環を形成することができ、

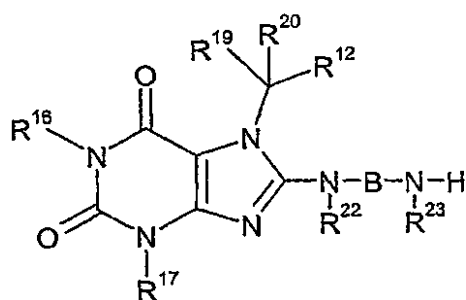
2 つの R<sup>4</sup> または 2 つの R<sup>11</sup> が同一窒素に結合される場合には、それらは連結して 3～7 員環を形成することができる）

の化合物、あるいはその任意の互変異性体、エナンチオマー、ジアステレオマーまたはそれらの混合物、ならびに薬学的に許容可能な酸または塩基とのそれらの塩である請求項 1 記載の薬学的製剤。

#### 【請求項 4】

前記ジペプチジルペプチダーゼ I V は、式 II :

#### 【化 2】



式 II

（式中、B は、C<sub>2</sub>～C<sub>6</sub> アルキレン、C<sub>2</sub>～C<sub>10</sub> アルケニレン、C<sub>3</sub>～C<sub>7</sub> シクロアルキレン、C<sub>3</sub>～C<sub>7</sub> シクロヘテロアルキレン、アリーレン、ヘテロアリーレン、C<sub>1</sub>～C<sub>2</sub> アルキレン - アリーレン、アリーレン - C<sub>1</sub>～C<sub>2</sub> アルキレン、C<sub>1</sub>～C<sub>2</sub> アルキレ

ン - アリーレン -  $C_1 \sim C_2$  アルキレンであって、この場合、アルキレン、アルケニレン、シクロアルキレン、シクロヘテロアルキレン、アリーレンまたはヘテロアリーレンは各々独立して1つまたは複数の  $R^{14}$  で任意に置換され、

$R^{12}$  は、独立して1つまたは複数の  $R^{13}$  で任意に置換されるアリール、あるいは独立して1つまたは複数の  $R^{13}$  で任意に置換されるヘテロアリールであり、

$R^{13}$  は、H、 $C_1 \sim C_7$  アルキル、 $C_2 \sim C_7$  アルケニル、 $C_2 \sim C_7$  アルキニル、 $C_3 \sim C_7$  シクロアルキル、 $C_3 \sim C_7$  シクロヘテロアルキル、 $-NHCO R^{14}$ 、 $-NH SO_2 R^{14}$ 、 $-SR^{14}$ 、 $-SOR^{14}$ 、 $-SO_2 R^{14}$ 、 $-OCOR^{14}$ 、 $-CO_2 R^{15}$ 、 $-CON(R^{15})_2$ 、 $-CSN(R^{15})_2$ 、 $-NHCON(R^{15})_2$ 、 $-NHCSN(R^{15})_2$ 、 $-NHCONNH_2$ 、 $-SO_2 N(R^{15})_2$ 、 $-OR^{15}$ 、シアノ、ニトロ、ハロゲンであって、この場合、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキルおよびシクロヘテロアルキルは各々独立して1つまたは複数の  $R^{14}$  で任意に置換され、

$R^{14}$  は、 $C_1 \sim C_{10}$  アルキル、 $C_2 \sim C_{10}$  アルケニル、 $C_2 \sim C_{10}$  アルキニル、 $C_3 \sim C_7$  シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $OR^{21}$ 、 $N(R^{21})_2$ 、 $SR^{21}$  であって、この場合、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールは各々独立して1つまたは複数の  $R^{21}$  で置換され、

$R^{15}$  は、H、 $C_1 \sim C_{10}$  アルキル、 $C_2 \sim C_{10}$  アルケニル、 $C_2 \sim C_{10}$  アルキニル、 $C_3 \sim C_7$  シクロアルキル、 $C_3 \sim C_7$  シクロヘテロアルキル、アリール、アリール -  $C_1 \sim C_5$  アルキレン、ヘテロアリール、ヘテロアリール -  $C_1 \sim C_5$  アルキレンであって、この場合、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、アリール、アリール -  $C_1 \sim C_5$  アルキレン、ヘテロアリールおよびヘテロアリール -  $C_1 \sim C_5$  アルキレンは各々独立して1つまたは複数の  $R^{21}$  で置換され、

$R^{16}$  は、H、 $C_1 \sim C_{10}$  アルキル、 $C_2 \sim C_{10}$  アルケニル、 $C_2 \sim C_{10}$  アルキニル、 $C_3 \sim C_7$  シクロアルキル、 $C_3 \sim C_7$  シクロヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $-OR^{18}$ 、 $-[(CH_2)_o - O]_p - C_1 \sim C_5$  アルキル（ここでoおよびpは独立して1～3である）であって、この場合、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、アリールおよびヘテロアリールは各々独立して1つまたは複数の  $R^{18}$  で任意に置換され、

$R^{17}$  は、H、 $C_1 \sim C_{10}$  アルキル、 $C_2 \sim C_{10}$  アルケニル、 $C_2 \sim C_{10}$  アルキニル、 $C_3 \sim C_7$  シクロアルキル、 $C_3 \sim C_7$  シクロヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アリール -  $C_1 \sim C_5$  アルキレン、ヘテロアリール -  $C_1 \sim C_5$  アルキレン、 $C_3 \sim C_7$  シクロヘテロアルキル -  $C_1 \sim C_5$  アルキレンであって、この場合、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、 $C_3 \sim C_7$  シクロヘテロアルキル -  $C_1 \sim C_5$  アルキレン、アリール、アリール -  $C_1 \sim C_5$  アルキレン、ヘテロアリール、アリール -  $C_1 \sim C_5$  アルキレンおよびヘテロアリール -  $C_1 \sim C_5$  アルキレンは各々独立して1つまたは複数の  $R^{21}$  で任意に置換され、

$R^{18}$  は、H、 $=O$ 、 $C_1 \sim C_{10}$  アルキル、 $C_2 \sim C_{10}$  アルケニル、 $C_2 \sim C_{10}$  アルキニル、 $C_3 \sim C_7$  シクロアルキル、 $C_3 \sim C_7$  シクロヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $OR^{21}$ 、 $N(R^{21})_2$ 、 $SR^{21}$ 、シアノ、ヒドロキシ、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-OCF_3$  または  $-OCH_3$  であって、この場合、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、アリールおよびヘテロアリールは各々独立して1つまたは複数の  $R^{21}$  で任意に置換され、

$R^{19}$  は、H、 $C_1 \sim C_{10}$  アルキル、 $C_2 \sim C_{10}$  アルケニル、 $C_2 \sim C_{10}$  アルキニル、 $C_3 \sim C_7$  シクロアルキル、 $C_3 \sim C_7$  シクロヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $OR^{21}$ 、 $N(R^{21})_2$ 、 $SR^{21}$  であって、この場合、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、アリールおよびヘテロアリールは各々独立して1つまたは複数の  $R^{21}$  で任意に置換され、

$R^{20}$  は、H、独立して1つまたは複数の  $R^{19}$  で任意に置換される  $C_1 \sim C_{10}$  アルキル、あるいはハロゲンであり、

$R^{2\ 1}$  は、H、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_3$ 、シアノ、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-COCH_3$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONHCH_3$ 、 $-CON(CH_3)_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SO_2NH_2$  または  $-SO_2N(CH_3)_2$  であり、

2つの  $R^{1\ 5}$  または 2つの  $R^{2\ 1}$  が同一窒素に結合される場合には、それらは連結して 3～7 員環を形成することができ、

$R^{2\ 2}$  は、H、独立して 1 つまたは複数の  $R^{1\ 4}$  で任意に置換される  $C_1 \sim C_6$  アルキルであり、

$R^{2\ 3}$  は H、独立して 1 つまたは複数の  $R^{1\ 4}$  で任意に置換される  $C_1 \sim C_6$  アルキルであり、あるいは

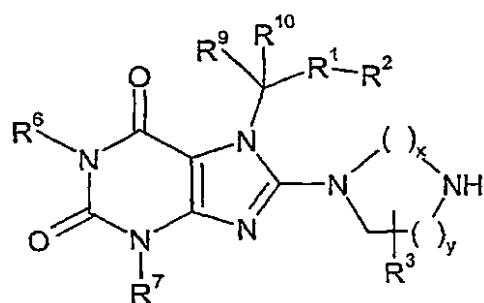
B が  $C_3 \sim C_7$  シクロアルキレンまたは  $C_3 \sim C_7$  シクロヘテロアルキレンである場合には、 $R^{2\ 3}$  は  $R^{2\ 3}$  が結合される窒素とシクロアルキレンまたはシクロヘテロアルキレン中の原子の 1 つとの間の原子価結合であることができる)

の化合物、あるいはその任意の互変異性体、エナンチオマー、ジアステレオマーまたはそれらの混合物、ならびに薬学的に許容可能な酸または塩基とのそれらの塩である請求項 1 記載の薬学的製剤。

#### 【請求項 5】

前記ジペプチジルペプチダーゼ I V は、式 I I I :

#### 【化 3】



式 III

(式中、 $x$  および  $y$  は、独立して 1 または 2 であり、

$R^1$  は、 $C=O$ 、 $C=S$ 、独立して 1 つまたは複数の  $R^4$  で任意に置換される  $C_1 \sim C_2$  アルキル、独立して 1 つまたは複数の  $R^4$  で置換される  $C_2$  アルケニル、 $C_2$  アルキニル、独立して 1 つまたは複数の  $R^4$  で任意に置換される  $C_3 \sim C_7$  シクロアルキル、独立して 1 つまたは複数の  $R^4$  で任意に置換される  $C_3 \sim C_7$  シクロヘテロアルキル、独立して 1 つまたは複数の  $R^4$  で任意に置換されるアリール、独立して 1 つまたは複数の  $R^4$  で任意に置換されるアリール  $C_1 \sim C_3$  アルキル、独立して 1 つまたは複数の  $R^4$  で任意に置換されるヘテロアリール、独立して 1 つまたは複数の  $R^4$  で任意に置換されるヘテロアリール  $C_1 \sim C_3$  アルキル、パーハロ  $C_1 \sim C_{10}$  アルキル、パーハロ  $C_1 \sim C_{10}$  アルキルオキシであり、

$R^2$  は、H、独立して 1 つまたは複数の  $R^4$  で任意に置換される  $C_1 \sim C_7$  アルキル、独立して 1 つまたは複数の  $R^4$  で任意に置換される  $C_2 \sim C_7$  アルケニル、独立して 1 つまたは複数の  $R^4$  で任意に置換される  $C_2 \sim C_7$  アルキニル、独立して 1 つまたは複数の  $R^4$  で任意に置換される  $C_3 \sim C_7$  シクロアルキル、独立して 1 つまたは複数の  $R^4$  で任意に置換される  $C_3 \sim C_7$  シクロヘテロアルキル、独立して 1 つまたは複数の  $R^4$  で任意に置換されるアリール、独立して 1 つまたは複数の  $R^4$  で任意に置換されるアリール  $C_1 \sim C_3$  アルキル、独立して 1 つまたは複数の  $R^4$  で任意に置換されるヘテロアリール  $C_1 \sim C_3$  アルキル、独立して 1 つまたは複数の  $R^4$  で任意に置換されるヘテロアリール、 $-SH$ 、 $-SR^5$ 、 $SOR^5$ 、 $SO_2R^5$ 、 $-CHO$ 、 $-CH(OR^5)_2$ 、カルボキシ、 $-CO_2R^4$ 、 $-NHCONNH_2$ 、 $-NHCSNH_2$ 、 $-NHCONH_2$ 、 $-NHCOR^4$ 、 $-NHHSO_2R^5$ 、独立して 1 つまたは複数の  $R^4$  で任意に置換される  $-O-CO-(C_1 \sim C_5)$  アルキル、シアノ、ニトロ、ハロゲン、ヒドロキシ、パーハロ  $C_1 \sim C_7$  アルキル、パーハロ  $C_1 \sim C_7$  アルキルオキシ、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NH(R$

<sup>5</sup> )、 $-SO_2(R^5)_2$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CSNH_2$ 、 $-CON_2H_3$ 、 $-CONH(R^5)$ 、 $-CON(R^5)_2$ 、独立して $R^4$ で任意に置換される $C_1 \sim C_{10}$ アルキルオキシ、 $R^4$ で任意に置換される $C_2 \sim C_{10}$ アルケニルオキシ、独立して $R^4$ で任意に置換される $C_2 \sim C_{10}$ アルキニルオキシ、独立して $R^4$ で任意に置換されるアリールオキシ、独立して $R^4$ で任意に置換されるヘテロアリールオキシであり、

$R^3$ は、H、独立して1つまたは複数の $R^4$ で任意に置換される $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、独立して1つまたは複数の $R^4$ で任意に置換される $C_2 \sim C_{10}$ アルケニル、独立して1つまたは複数の $R^4$ で任意に置換される $C_2 \sim C_{10}$ アルキニル、独立して1つまたは複数の $R^4$ で任意に置換される $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、独立して1つまたは複数の $R^4$ で任意に置換される $C_3 \sim C_7$ シクロヘテロアルキル、独立して1つまたは複数の $R^4$ で任意に置換されるアリール、独立して1つまたは複数の $R^4$ で任意に置換されるアリール $C_1 \sim C_3$ アルキル、独立して1つまたは複数の $R^4$ で任意に置換されるヘテロアリール $C_1 \sim C_3$ アルキル、独立して1つまたは複数の $R^4$ で任意に置換されるヘテロアリール、独立して1つまたは複数の $R^4$ で任意に置換される $C_1 \sim C_{10}$ アルキル-NH( $CH_2$ )<sub>1-4</sub>NH-アリール、独立して1つまたは複数の $R^4$ で任意に置換される $C_1 \sim C_{10}$ アルキル-NH( $CH_2$ )<sub>1-4</sub>NH-ヘテロアリール、独立して1つまたは複数の $R^4$ で任意に置換される $C_1 \sim C_{10}$ アルキル-O( $CH_2$ )<sub>1-4</sub>NH-アリール、独立して1つまたは複数の $R^4$ で任意に置換される $C_1 \sim C_{10}$ アルキル-O( $CH_2$ )<sub>1-4</sub>NH-ヘテロアリール、独立して1つまたは複数の $R^4$ で任意に置換される $C_1 \sim C_{10}$ アルキル-O( $CH_2$ )<sub>1-4</sub>O-アリール、独立して1つまたは複数の $R^4$ で任意に置換される $C_1 \sim C_{10}$ アルキル-O( $CH_2$ )<sub>1-4</sub>O-ヘテロアリール、独立して1つまたは複数の $R^4$ で任意に置換される $C_1 \sim C_{10}$ アルキル-S( $CH_2$ )<sub>1-4</sub>NH-アリール、独立して1つまたは複数の $R^4$ で任意に置換される $C_1 \sim C_{10}$ アルキル-S( $CH_2$ )<sub>1-4</sub>NH-ヘテロアリール、独立して1つまたは複数の $R^4$ で任意に置換される $C_1 \sim C_{10}$ アルキル-S( $CH_2$ )<sub>1-4</sub>S-アリール、独立して1つまたは複数の $R^4$ で任意に置換される $C_1 \sim C_{10}$ アルキル-S( $CH_2$ )<sub>1-4</sub>S-ヘテロアリール、1つまたは複数の $R^4$ で任意に置換される $C_1 \sim C_{10}$ アルキル-OC<sub>1-C5</sub>アルキル、 $-NHCOR^4$ 、 $-NH_2SO_2R^5$ 、独立して1つまたは複数の $R^4$ で任意に置換される $-O-CO-(C_1 \sim C_5)$ アルキル、 $-SH$ 、 $-SR^5$ 、 $SOR^5$ 、 $SO_2R^5$ 、 $-CHO$ 、 $-CH(OR^5)_2$ 、カルボキシ、シアノ、ニトロ、ハロゲン、ヒドロキシ、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NH(R^5)$ 、 $-SO_2N(R^5)_2$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONH(R^5)$ 、 $-CON(R^5)_2$ 、 $-CSNH_2$ 、 $-CONHNH_2$ 、 $-CO_2R^4$ 、 $-NHCNHNH_2$ 、 $-NHCSNH_2$ 、 $-NHCONH_2$ であり、

$R^4$ は、独立して1つまたは複数の $R^8$ で任意に置換される $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、独立して1つまたは複数の $R^8$ で任意に置換される $C_2 \sim C_{10}$ アルケニル、独立して1つまたは複数の $R^8$ で任意に置換される $C_2 \sim C_{10}$ アルキニル、独立して1つまたは複数の $R^8$ で任意に置換される $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、独立して1つまたは複数の $R^8$ で任意に置換される $C_3 \sim C_7$ シクロヘテロアルキル、独立して1つまたは複数の $R^8$ で任意に置換されるアリール、独立して1つまたは複数の $R^8$ で任意に置換されるヘテロアリール、アミノ、1つまたは複数の $R^8$ で任意に置換される1つまたは複数の $C_1 \sim C_{10}$ で置換されるアミノ、独立して1つまたは複数の $R^8$ で任意に置換される1つまたは2つのアリールで置換されるアミノ、独立して1つまたは複数の $R^8$ で任意に置換されるヘテロアリール、 $=O$ 、 $=S$ 、 $-CO-R^5$ 、 $-COOR^5$ 、独立して1つまたは複数の $R^8$ で任意に置換される $-O-CO-(C_1 \sim C_5)$ アルキル、NH( $CH_2$ )<sub>1-4</sub>NH-アリール、NH( $CH_2$ )<sub>1-4</sub>NH-ヘテロアリール、 $-NHCOR^5$ 、 $-SOR^5$ 、 $SO_2R^5$ 、カルボキシ、シアノ、N-ヒドロキシイミノ、ニトロ、ハロゲン、ヒドロキシ、パーハロ $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、パーハロ $C_1 \sim C_{10}$ アルキルオキシ、 $-SH$ 、 $-SR^5$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_3R^5$ 、 $-SO_2R^5$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NH(R^5)$ 、 $-SO_2N(R^5)_2$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONH(R^5)$ 、 $-CON(R^5)_2$ 、独立して1つまたは複数の $R^8$ で任意に置換される $C_1 \sim C_{10}$ アルキルオキシ、独

立して1つまたは複数の $R^8$ で任意に置換される $C_2 \sim C_{10}$ アルケニルオキシ、独立して1つまたは複数の $R^8$ で任意に置換される $C_2 \sim C_{10}$ アルキニルオキシ、独立して1つまたは複数の $R^8$ で任意に置換されるアリールオキシ、独立して1つまたは複数の $R^8$ で任意に置換されるヘテロアリールオキシであって、そして同一炭素原子に結合される2つの $R^4$ は、スピロ複素環系、好ましくはヒダントイン、チオヒダントイン、オキサゾリジン-2,5-ジオンを形成することができ、

$R^5$ は、独立して1つまたは複数の $R^8$ で任意に置換される $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、独立して1つまたは複数の $R^8$ で任意に置換される $C_2 \sim C_{10}$ アルケニル、独立して1つまたは複数の $R^8$ で任意に置換される $C_2 \sim C_{10}$ アルキニル、独立して1つまたは複数の $R^8$ で任意に置換される $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、独立して1つまたは複数の $R^8$ で任意に置換される $C_3 \sim C_7$ シクロヘテロアルキル、独立して1つまたは複数の $R^8$ で任意に置換されるアリール、独立して1つまたは複数の $R^8$ で任意に置換されるアリール $C_1 \sim C_5$ アルキル、独立して1つまたは複数の $R^8$ で任意に置換されるヘテロアリール、独立して1つまたは複数の $R^8$ で任意に置換されるヘテロアリール $C_1 \sim C_5$ アルキルであり、

$R^6$ は、H、独立して1つまたは複数の $R^4$ で任意に置換される $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、独立して1つまたは複数の $R^4$ で任意に置換される $C_2 \sim C_{10}$ アルケニル、独立して1つまたは複数の $R^4$ で任意に置換される $C_2 \sim C_{10}$ アルキニル、独立して1つまたは複数の $R^4$ で任意に置換される $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、独立して1つまたは複数の $R^4$ で任意に置換される $C_3 \sim C_7$ シクロヘテロアルキル、独立して1つまたは複数の $R^4$ で任意に置換されるアリール、独立して1つまたは複数の $R^4$ で任意に置換されるヘテロアリールであり、

$R^7$ は、H、独立して1つまたは複数の $R^4$ で任意に置換される $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、独立して1つまたは複数の $R^4$ で任意に置換される $C_2 \sim C_{10}$ アルケニル、独立して1つまたは複数の $R^4$ で任意に置換される $C_2 \sim C_{10}$ アルキニル、独立して1つまたは複数の $R^4$ で任意に置換される $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、独立して1つまたは複数の $R^4$ で任意に置換される $C_3 \sim C_7$ シクロヘテロアルキル、独立して1つまたは複数の $R^4$ で任意に置換されるアリール、独立して1つまたは複数の $R^4$ で任意に置換されるヘテロアリールであり、

$R^8$ は、H、アミドキシム、ニトロ、テトラゾール、ペンタフルオロフェニル、 $-CH_2OH$ 、 $-CHO$ 、 $-C(OCH_3)_2$ 、 $-COCH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CN$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2CH_3$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CSNH_2$ 、 $-CON_2H_3$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NHCH_3$ 、 $-SO_2N(CH_3)_2$ 、 $-SO_2(1\text{-ピペラジニル})$ 、 $-SO_2(4\text{-メチルピペラジン-1-イル})$ 、 $-SO_2(\text{ピロリジン-1-イル})$ 、 $-SO_2(\text{ピペリジン-1-イル})$ 、 $-SO_2(\text{モルホリン-4-イル})$ 、N-ヒドロキシミノ、 $-NH_2$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-NHCNHNH_2$ 、 $-NHCNHNHCH_3$ 、 $-NHC SNH_2$ 、 $-NHC SNHCH_3$ 、 $-NHCONH_2$ 、 $-NHCONHCH_3$ 、 $-NHCOCH_3$ 、 $-NH SO_2CH_3$ 、ピペラジニル、モルホリン-4-イル、チオモルホリン-4-イル、ピロリジン-1-イル、ピペリジン-1-イル、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-SCH_3$ 、 $-アミノアセチル$ 、 $-OPO_3H$ 、 $-OPO_2OCH_3$ 、 $-PO_3H_2$ 、 $-PO(OCH_3)_2$ 、 $PO(OH)(OCH_3)$ であり、

$R^9$ は、H、ハロゲン、独立して、独立して1つまたは複数の $R^4$ で任意に置換される $C_1 \sim C_{10}$ アルキルであり、

$R^{10}$ は、H、ハロゲンであり、あるいは

$R^9$ および $R^{10}$ は、連結してシクロプロピル環を形成することができる)

の化合物、あるいはその任意の互変異性体、エナンチオマー、ジアステレオマーまたはそれらの混合物、ならびに薬学的に許容可能な酸または塩基とのそれらの塩であるが、但し以下の化合物：

1,3-ジメチル-7-(2-オキソ-プロピル)-8-ピペラジン-1-イル-3,

7 - ジヒドロ - プリン - 2 , 6 - ジオン、  
 1 , 3 , 1' , 3' , 7' - ペンタメチル - 8 - ピペラジン - 1 - イル - 3 , 7 , 3' ,  
 7' - テトラヒドロ - 7 , 8' - メタンジイル - ビス - プリン - 2 , 6 - ジオン、  
 3 , 4 , 5 - トリメトキシ - 安息香酸 2 - ( 1 , 3 - ジメチル - 2 , 6 - ジオキソ - 8 -  
 - ピペラジン - 1 - イル - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロ - プリン - 7 - イル ) - エチル  
 エステル、  
 7 - [ 2 - ヒドロキシ - 3 - ( 4 - メトキシ - フェノキシ ) - プロピル ] - 3 - メチル  
 - 8 - ピペラジン - 1 - イル - 3 , 7 - ジヒドロ - プリン - 2 , 6 - ジオン、  
 7 - [ 2 - ヒドロキシ - 2 - ( 4 - ニトロ - フェニル ) - エチル ] - 3 - メチル - 8 -  
 ピペラジン - 1 - イル - 3 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - プリン - 2 , 6 - ジオン、  
 7 - ベンジル - 3 - メチル - 8 - ピペラジン - 1 - イル - 3 , 7 - ジヒドロ - プリン -  
 2 , 6 - ジオン、  
 7 - ( 4 - クロロ - ベンジル ) - 3 - メチル - 8 - ピペラジン - 1 - イル - 3 , 7 - ジ  
 ヒドロ - プリン - 2 , 6 - ジオン、  
 7 - ( 2 - クロロ - ベンジル ) - 3 - メチル - 8 - ピペラジン - 1 - イル - 3 , 7 - ジ  
 ヒドロ - プリン - 2 , 6 - ジオン、  
 7 - エチル - 3 - メチル - 8 - ピペラジン - 1 - イル - 3 , 7 - ジヒドロ - プリン - 2  
 , 6 - ジオン、  
 3 - メチル - 8 - ピペラジン - 1 - イル - 1 , 7 - ジプロピル - 3 , 7 - ジヒドロ - プ  
 リン - 2 , 6 - ジオン、  
 3 - メチル - 7 - ( 3 - メチル - ブチル ) - 8 - ピペラジン - 1 - イル - 3 , 7 - ジヒ  
 ドロ - プリン - 2 , 6 - ジオン、  
 7 - ブチル - 3 - メチル - 8 - ピペラジン - 1 - イル - 3 , 7 - ジヒドロ - プリン - 2  
 , 6 - ジオン、  
 3 - メチル - 7 - ( 3 - フェニル - プロピル ) - 8 - ピペラジン - 1 - イル - 3 , 7 -  
 ジヒドロ - プリン - 2 , 6 - ジオン、  
 7 - ブタ - 2 - エニル - 3 - メチル - 8 - ピペラジン - 1 - イル - 3 , 7 - ジヒドロ -  
 プリン - 2 , 6 - ジオン、  
 7 - ( 3 - クロロ - ブタ - 2 - エニル ) - 3 - メチル - 8 - ピペラジン - 1 - イル - 3  
 , 7 - ジヒドロ - プリン - 2 , 6 - ジオン、  
 7 - ヘプチル - 3 - メチル - 8 - ピペラジン - 1 - イル - 3 , 7 - ジヒドロ - プリン -  
 2 , 6 - ジオン、  
 3 - メチル - 7 - ( 1 - フェニル - エチル ) - 8 - ピペラジン - 1 - イル - 3 , 7 - ジ  
 ヒドロ - プリン - 2 , 6 - ジオン、  
 3 - メチル - 7 - ( 3 - メチル - ベンジル ) - 8 - ピペラジン - 1 - イル - 3 , 7 - ジ  
 ヒドロ - プリン - 2 , 6 - ジオン、  
 3 - メチル - 7 - プロピル - 8 - ピペラジン - 1 - イル - 3 , 7 - ジヒドロ - プリン -  
 2 , 6 - ジオン、および  
 3 - メチル - 7 - フェニル - 8 - ピペラジン - 1 - イル - 3 , 7 - ジヒドロ - プリン -  
 2 , 6 - ジオン

を除く請求項 1 記載の薬学的製剤。

【請求項 6】

前記 NEP 阻害剤はカンドキサトリルである請求項 1 ないし 5 のいずれか一項記載の薬学的製剤。

【請求項 7】

前記 NEP 阻害剤は二元性 NEP / ACE 阻害薬である請求項 1 ないし 5 のいずれか一項に記載の薬学的製剤。

【請求項 8】

さらなる抗糖尿病薬をさらに含む請求項 1 ないし 6 のいずれか一項に記載の薬学的製剤。

## 【請求項 9】

アンギオテンシン変換酵素（ACE）阻害薬をさらに含む請求項 1 ないし 8 のいずれか一項に記載の薬学的製剤。

## 【請求項 10】

ジペプチジルペプチダーゼ I V および中性エンドペプチダーゼの抑制により調節されるかまたは正常化することができる症状を治療するための医薬の製造における、治療的有效量のジペプチジルペプチダーゼ I V 阻害薬および中性エンドペプチダーゼ阻害薬の使用。

## 【請求項 11】

前記症状は 2 型糖尿病である請求項 10 記載の使用。

## 【請求項 12】

前記症状は利尿薬の使用を要する症状である請求項 10 記載の使用。

## 【請求項 13】

前記症状は、高血圧、体液貯留、足関節の腫脹、末梢性水腫、疲労、呼吸困難、肺水腫、肺気腫、末梢血管性疾患、アテローム硬化症、間欠性跛行、狭心症、冠動脈移植片の再閉塞、脳血管性卒中、虚血性心疾患、心筋梗塞、心臓弁膜症、先天性心疾患、心筋症または体液貯留状態である請求項 12 記載の使用。

## 【請求項 14】

前記ジペプチジルペプチダーゼ I V は請求項 3 記載の化合物である請求項 10 ないし 13 のいずれか一項に記載の使用。

## 【請求項 15】

前記ジペプチジルペプチダーゼ I V は請求項 4 記載の化合物である請求項 10 ないし 13 のいずれか一項に記載の使用。

## 【請求項 16】

前記ジペプチジルペプチダーゼ I V は請求項 5 記載の化合物である請求項 10 ないし 13 のいずれか一項に記載の使用。

## 【請求項 17】

前記中性エンドペプチダーゼはカンドキサトリルである請求項 10 ないし 16 のいずれか一項に記載の使用。

## 【請求項 18】

前記ジペプチジルペプチダーゼ I V 阻害薬および中性エンドペプチダーゼ阻害薬は同時に、別々に、順次または二元性ジペプチジルペプチダーゼ I V / 中性エンドペプチダーゼ阻害薬の形態で投与される請求項 10 ないし 17 のいずれか一項に記載の使用。