

【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IV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。

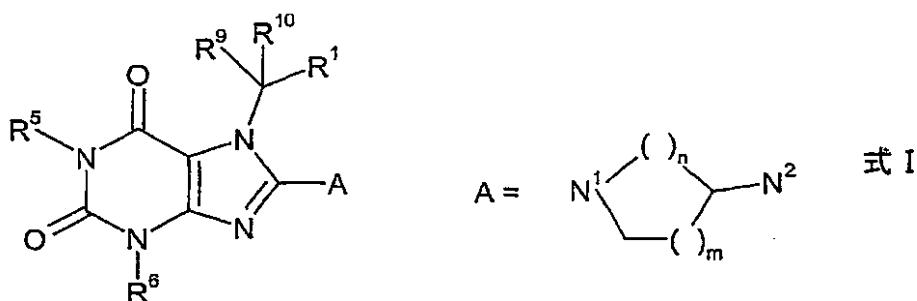
【請求項2】

前記ジペプチジルペプチダーゼIV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IVは、式I:

【化1】



(式中、Aは、N¹またはN²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、

R¹は、独立して1つまたは複数のR²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R²で任意に置換されるヘテロアリールであり、

R²は、H、C₁~C₇アルキル、C₂~C₇アルケニル、C₂~C₇アルキニル、C₃~C₇シクロアルキル、C₃~C₇シクロヘテロアルキル、-NHCO₂R³、-NH₂R³、-SR³、-SOR³、-SO₂R³、-OCOR³、-CO₂R⁴、-CON(R⁴)₂、-CSN(R⁴)₂、-NHCON(R⁴)₂、-NHCSN(R⁴)₂、-NHCONNH₂、-SO₂N(R⁴)₂、-OR⁴、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R³で任意に置換され、

R³は、C₁~C₁₀アルキル、C₂~C₁₀アルケニル、C₂~C₁₀アルキニル、C₃~C₇シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、OR¹、N(R¹)₂、SR¹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R¹で置換され、

R⁴は、H、C₁~C₁₀アルキル、C₂~C₁₀アルケニル、C₂~C₁₀アルキニル、C₃~C₇シクロアルキル、C₃~C₇シクロヘテロアルキル、アリール、アリール-C₁~C₅アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール-C₁~C₅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-C₁~C₅アルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアリール-C₁~C₅アルキルは各々独立して1つまたは複数のR¹で置換され、

R⁵は、H、C₁~C₁₀アルキル、C₂~C₁₀アルケニル、C₂~C₁₀アルキニル、C₃~C₇シクロアルキル、C₃~C₇シクロアルキル-C₁~C₅アルキル、C₃~C₇シクロヘテロアルキル、C₃~C₇シクロヘテロアルキル-C₁~C₅アルキル、アリール、ヘテロアリール、アリール-C₁~C₅アルキル、ヘテロアリール-C₁

～C₅アルキル、-OR⁷、-[CH₂]p-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-C₁～C₅アルキル、シクロヘテロアルキル、C₃～C₇シクロヘテロアルキル-C₁～C₅アルキル、アリール、アリール-C₁～C₅アルキル、ヘテロアリール、アリール-C₁～C₅アルキルおよびヘテロアリール-C₁～C₅アルキルは各々独立して1つまたは複数のR⁷で任意に置換され、

R⁶は、C₁～C₁₀アルキル、C₂～C₁₀アルケニル、C₂～C₁₀アルキニル、C₃～C₇シクロアルキル、C₃～C₇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-C₁～C₅アルキル、ヘテロアリール-C₁～C₅アルキル、C₃～C₇シクロヘテロアルキル-C₁～C₅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、C₃～C₇シクロヘテロアルキル-C₁～C₅アルキル、アリール、アリール-C₁～C₅アルキル、ヘテロアリール-C₁～C₅アルキルは各々独立して1つまたは複数のR¹¹で任意に置換され、

R⁷は、H、=O、C₁～C₁₀アルキル、C₂～C₁₀アルケニル、C₂～C₁₀アルキニル、C₃～C₇シクロアルキル、C₃～C₇シクロヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、OR¹¹、N(R¹¹)₂、SR¹¹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R¹¹で任意に置換され、

R⁸は、C₁～C₁₀アルキル、C₂～C₁₀アルケニル、C₂～C₁₀アルキニル、C₃～C₇シクロアルキル、C₃～C₇シクロヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、OR¹¹、N(R¹¹)₂、SR¹¹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R¹¹で任意に置換され、

R⁹およびR¹⁰は独立して、H、独立して1つまたは複数のR⁸で任意に置換されるC₁～C₁₀アルキル、ハロゲンであり、

R¹¹は、H、-CF₃、-CCl₃、-OCF₃、-OMe、シアノ、ハロゲン、-OH、COME、-CONH₂、CONHMe、CONMe₂、-NO₂であり、

R⁹およびR¹⁰がC₁～C₁₀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、

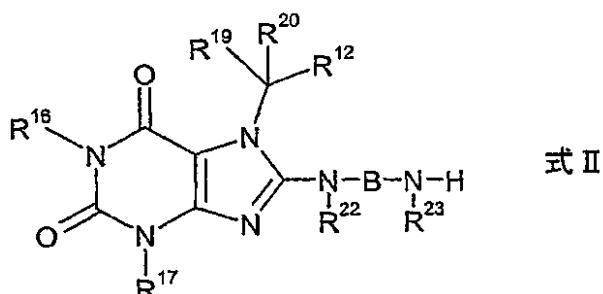
2つのR⁴または2つのR¹¹が同一窒素に結合される場合には、それらは連結して3～7員環を形成することができる)

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IVは、式II：

【化2】



(式中、Bは、C₂～C₆アルキレン、C₂～C₁₀アルケニレン、C₃～C₇シクロアルキレン、C₃～C₇シクロヘテロアルキレン、アリーレン、ヘテロアリーレン、C₁～C₂アルキレン-アリーレン、アリーレン-C₁～C₂アルキレン、C₁～C₂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 $R^{1 \sim 4}$ で任意に置換され、

$R^{1 \sim 2}$ は、独立して1つまたは複数の $R^{1 \sim 3}$ 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 $R^{1 \sim 3}$ で任意に置換されるヘテロアリールであり、

$R^{1 \sim 3}$ 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、-NHCOR^{1~4}、-NH₂SO₂R^{1~4}、-SR^{1~4}、-SOR^{1~4}、-SO₂R^{1~4}、-OCOR^{1~4}、-CO₂R^{1~5}、-CON(R^{1~5})₂、-CSN(R^{1~5})₂、-NHCON(R^{1~5})₂、-NHC₂HSN(R^{1~5})₂、-NHCONNH₂、-SO₂N(R^{1~5})₂、-OR^{1~5}、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 $R^{1 \sim 4}$ で任意に置換され、

$R^{1 \sim 4}$ 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^{2~1}、N(R^{2~1})₂、SR^{2~1} 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 $R^{2~1}$ で置換され、

$R^{1 \sim 5}$ 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 $R^{2~1}$ で置換され、

$R^{1 \sim 6}$ 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^{1~8}、-[(CH₂)_n - 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 $R^{1~8}$ で任意に置換され、

$R^{1 \sim 7}$ 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 $R^{2~1}$ で任意に置換され、

$R^{1 \sim 8}$ 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^{2~1}、N(R^{2~1})₂、SR^{2~1}、シアノ、ヒドロキシ、ハロゲン、-CF₃、-CCl₃、-OCF₃ または-OCH₃ 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 $R^{2~1}$ で任意に置換され、

$R^{1 \sim 9}$ 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^{2~1}、N(R^{2~1})₂、SR^{2~1} 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 $R^{2~1}$ で任意に置換され、

$R^{2~0}$ は、H、独立して1つまたは複数の $R^{1~9}$ 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、-CF₃、-CCl₃、-OCF₃、-OCH₃、シアノ、ハロゲン、-OH、-COCH₃、-CONH₂、-CONHCH₃、-CON(CH₃)₂、-NO₂、-SO₂NH₂ または -SO₂N(CH₃)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 C₁ ~ C₆ 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 C₁ ~ C₆ アルキルであり、あるいは

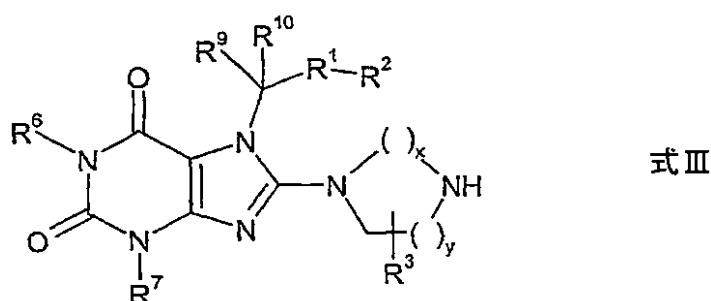
B が C₃ ~ C₇ シクロアルキレンまたは C₃ ~ C₇ シクロヘテロアルキレンである場合には、 R^{2-3} は R^{2-3} が結合される窒素とシクロアルキレンまたはシクロヘテロアルキレン中の原子の 1 つとの間の原子価結合であることができる)

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 IV は、式 III :

【化 3】



(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 C₁ ~ C₂ アルキル、独立して 1つまたは複数の R^4 で置換される C₂ アルケニル、C₂ 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 C₃ ~ C₇ 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 C₃ ~ C₇ 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 C₁ ~ C₃ 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 C₁ ~ C₃ アルキル、パーアロ C₁ ~ C₁₀ アルキル、パーアロ C₁ ~ C₁₀ 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 C₁ ~ C₇ 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 C₂ ~ C₇ 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 C₂ ~ C₇ 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 C₃ ~ C₇ 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 C₃ ~ C₇ 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 C₁ ~ C₃ 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 C₁ ~ C₃ 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、-SR⁵、SOR⁵、SO₂R⁵、-CHO、-CH(OR⁵)₂、カルボキシ、-CO₂R⁴、-NHCONNH₂、-NHCSNH₂、-NHCONH₂、-NHCOR⁴、-NHSO₂R⁵、独立して 1つまたは複数の R^4 で任意に置換される -O - C O - (C₁ ~ C₅) アルキル、シアノ、ニトロ、ハロゲン、ヒドロキシ、パーアロ C₁ ~ C₇ アルキル、パーアロ C₁ ~ C₇ アルキルオキシ、-SO₂NH₂、-SO₂NH(R

⁵)、- SO₂ (R⁵)₂、- CONH₂、- CSNH₂、- CON₂H₃、- CONH (R⁵)、- CON (R⁵)₂、独立してR⁴で任意に置換されるC₁～C₁₀アルキルオキシ、R⁴で任意に置換されるC₂～C₁₀アルケニルオキシ、独立してR⁴で任意に置換されるC₂～C₁₀アルキニルオキシ、独立してR⁴で任意に置換されるアリールオキシ、独立してR⁴で任意に置換されるヘテロアリールオキシであり、

R³は、H、独立して1つまたは複数のR⁴で任意に置換されるC₁～C₁₀アルキル、独立して1つまたは複数のR⁴で任意に置換されるC₂～C₁₀アルケニル、独立して1つまたは複数のR⁴で任意に置換されるC₂～C₁₀アルキニル、独立して1つまたは複数のR⁴で任意に置換されるC₃～C₇シクロアルキル、独立して1つまたは複数のR⁴で任意に置換されるC₃～C₇シクロヘテロアルキル、独立して1つまたは複数のR⁴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R⁴で任意に置換されるアリールC₁～C₃アルキル、独立して1つまたは複数のR⁴で任意に置換されるヘテロアリールC₁～C₃アルキル、独立して1つまたは複数のR⁴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R⁴で任意に置換されるヘテロアリールC₁～C₃アルキル、独立して1つまたは複数のR⁴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R⁴で任意に置換されるC₁～C₁₀アルキル-NH (CH₂)_{1～4}NH-アリール、独立して1つまたは複数のR⁴で任意に置換されるC₁～C₁₀アルキル-NH (CH₂)_{1～4}NH-ヘテロアリール、独立して1つまたは複数のR⁴で任意に置換されるC₁～C₁₀アルキル-NH-ヘテロアリール、独立して1つまたは複数のR⁴で任意に置換されるC₁～C₁₀アルキル-O (CH₂)_{1～4}NH-アリール、独立して1つまたは複数のR⁴で任意に置換されるC₁～C₁₀アルキル-O (CH₂)_{1～4}NH-ヘテロアリール、独立して1つまたは複数のR⁴で任意に置換されるC₁～C₁₀アルキル-O (CH₂)_{1～4}O-アリール、独立して1つまたは複数のR⁴で任意に置換されるC₁～C₁₀アルキル-O (CH₂)_{1～4}O-ヘテロアリール、独立して1つまたは複数のR⁴で任意に置換されるC₁～C₁₀アルキル-S (CH₂)_{1～4}NH-アリール、独立して1つまたは複数のR⁴で任意に置換されるC₁～C₁₀アルキル-S (CH₂)_{1～4}NH-ヘテロアリール、独立して1つまたは複数のR⁴で任意に置換されるC₁～C₁₀アルキル-S (CH₂)_{1～4}S-アリール、独立して1つまたは複数のR⁴で任意に置換されるC₁～C₁₀アルキル-S (CH₂)_{1～4}S-ヘテロアリール、1つまたは複数のR⁴で任意に置換されるC₁～C₁₀アルキル-O C₁～C₅アルキル、- NH COR⁴、- NH SO₂ R⁵、独立して1つまたは複数のR⁴で任意に置換される-O-CO-(C₁～C₅)アルキル、- SH、- SR⁵、SOR⁵、SO₂ R⁵、- CHO、- CH (OR⁵)₂、カルボキシ、シアノ、ニトロ、ハロゲン、ヒドロキシ、- SO₂ NH₂、- SO₂ NH (R⁵)、- SO₂ N (R⁵)₂、- CONH₂、- CONH (R⁵)、- CON (R⁵)₂、- CSNH₂、- CONHNH₂、- CO₂ R⁴、- NH CNH NH₂、- NH CSNH₂、- NH CONH₂であり、

R⁴は、独立して1つまたは複数のR⁸で任意に置換されるC₁～C₁₀アルキル、独立して1つまたは複数のR⁸で任意に置換されるC₂～C₁₀アルケニル、独立して1つまたは複数のR⁸で任意に置換されるC₂～C₁₀アルキニル、独立して1つまたは複数のR⁸で任意に置換されるC₃～C₇シクロアルキル、独立して1つまたは複数のR⁸で任意に置換されるC₃～C₇シクロヘテロアルキル、独立して1つまたは複数のR⁸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R⁸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R⁸で任意に置換される1つまたは複数のC₁～C₁₀で置換されるアミノ、独立して1つまたは複数のR⁸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R⁸で任意に置換されるヘテロアリール、=O、=S、- CO-R⁵、- COOR⁵、独立して1つまたは複数のR⁸で任意に置換される-O-CO-(C₁～C₅)アルキル、NH (CH₂)_{1～4}NH-アリール、NH (CH₂)_{1～4}NH-ヘテロアリール、- NH COR⁵、- SOR⁵、SO₂ R⁵、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、パーアロC₁～C₁₀アルキル、パーアロC₁～C₁₀アルキルオキシ、- SH、- SR⁵、- SO₃ H、- SO₃ R⁵、- SO₂ R⁵、- SO₂ NH₂、- SO₂ NH (R⁵)、- SO₂ N (R⁵)₂、- CONH₂、- CONH (R⁵)、- CON (R⁵)₂、独立して1つまたは複数のR⁸で任意に置換されるC₁～C₁₀アルキルオキシ、独

立して1つまたは複数のR⁸で任意に置換されるC₂～C₁₀アルケニルオキシ、独立して1つまたは複数のR⁸で任意に置換されるC₂～C₁₀アルキニルオキシ、独立して1つまたは複数のR⁸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R⁸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R⁴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、

R⁵は、独立して1つまたは複数のR⁸で任意に置換されるC₁～C₁₀アルキル、独立して1つまたは複数のR⁸で任意に置換されるC₂～C₁₀アルケニル、独立して1つまたは複数のR⁸で任意に置換されるC₂～C₁₀アルキニル、独立して1つまたは複数のR⁸で任意に置換されるC₃～C₇シクロアルキル、独立して1つまたは複数のR⁸で任意に置換されるC₃～C₇シクロヘテロアルキル、独立して1つまたは複数のR⁸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R⁸で任意に置換されるアリールC₁～C₅アルキル、独立して1つまたは複数のR⁸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R⁸で任意に置換されるヘテロアリールC₁～C₅アルキルであり、

R⁶は、H、独立して1つまたは複数のR⁴で任意に置換されるC₁～C₁₀アルキル、独立して1つまたは複数のR⁴で任意に置換されるC₂～C₁₀アルケニル、独立して1つまたは複数のR⁴で任意に置換されるC₂～C₁₀アルキニル、独立して1つまたは複数のR⁴で任意に置換されるC₃～C₇シクロアルキル、独立して1つまたは複数のR⁴で任意に置換されるC₃～C₇シクロヘテロアルキル、独立して1つまたは複数のR⁴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R⁴で任意に置換されるヘテロアリールであり、

R⁷は、H、独立して1つまたは複数のR⁴で任意に置換されるC₁～C₁₀アルキル、独立して1つまたは複数のR⁴で任意に置換されるC₂～C₁₀アルケニル、独立して1つまたは複数のR⁴で任意に置換されるC₂～C₁₀アルキニル、独立して1つまたは複数のR⁴で任意に置換されるC₃～C₇シクロアルキル、独立して1つまたは複数のR⁴で任意に置換されるC₃～C₇シクロヘテロアルキル、独立して1つまたは複数のR⁴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R⁴で任意に置換されるヘテロアリールであり、

R⁸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、-C_{H₂}O_H、-C_HO、-C(OCH₃)₂、-COCH₃、-CF₃、-CCl₃、-OCF₃、-OCH₃、-CN、-CO₂H、-CO₂CH₃、-CONH₂、-CSNH₂、-CON₂H₃、-SO₃H、-SO₂NH₂、-SO₂NHCH₃、-SO₂N(CH₃)₂、-SO₂(1-ピペラジニル)、-SO₂(4-メチルピペラジン-1-イル)、-SO₂(ピロリジン-1-イル)、-SO₂(ピペリジン-1-イル)、-SO₂(モルホリン-4-イル)、N-ヒドロキシイミノ、-NH₂、-NHCH₃、-N(CH₃)₂、-NHCNHNH₂、-NHCNHNHCH₃、-NHCSNH₂、-NHCSNHCH₃、-NHCONH₂、-NHCONHCH₃、-NHCOCH₃、-NHSO₂CH₃、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、-SCH₃、-アミノアセチル、-OPO₃H、-OPO₂OCH₃、-PO₃H₂、-PO(OCH₃)₂、PO(OH)(OCH₃)であり、

R⁹は、H、ハロゲン、独立して、独立して1つまたは複数のR⁴で任意に置換されるC₁～C₁₀アルキルであり、

R¹⁰は、H、ハロゲンであり、あるいは

R⁹およびR¹⁰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 N E P 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 N E P 阻害剤は二元性 N E P / A C E 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IV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、治療的有効量のジペプチジルペプチダーゼIV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IV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IV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IV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IV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IV／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。