

中華人民共和国特許庁

第 1 回拒絶理由通知書正文

出願番号：200480017358X

本出願は前記構造の化合物及びその製造方法並びに使用に関する。審査の結果、拒絶理由は下記の通りである。

請求項 2 4 が保護を要求する内容は、製品、方法又はその改良について提案した新しい技術方案ではないため、中国特許法実施細則第 2 条第 1 項の規定に一致しない。

請求項 1 9 ～ 2 1 が保護を要求する内容は、疾病の治療及び／又は予防の方法であり、中国特許法第 2 5 条第 1 項第（三）に規定する内容に属するため、それに特許権を授与しない。

請求項 2 ～ 3 において、R⁵、R⁶ について定義をしていないので、請求項の保護範囲がはっきりしなくなっており、中国特許法実施細則第 2 0 条第 1 項の規定に一致しない。

請求項 5 ～ 1 3 は先行する複数の従属請求項を引用したため、中国特許法実施細則第 2 3 条第 2 項の規定に一致しない。

請求項 1 4 において、「適切な」は曖昧な用語であるため、請求項の保護範囲がはっきりしなくなっており、中国特許法実施細則第 2 0 条第 1 項の規定に一致しない。出願人がこれに対して説得力を有する反駁理由を提出できないならば、明細書 1 0 ページ 5 ～ 1 0 行目の内容に基づいてこれに対して具体的に限定することを推奨する。

請求項 1 5 は、製造方法の技術的特徴で保護を要求する化合物をさらに記述することに関し、請求項 1 8 は、使用の技術的特徴で保護を要求する化合物をさらに記述することに関する。その保護を要求する化合物はその引用された請求項に記載された化合物と実質的に同じであるため、請求項は簡単明瞭ではなくなっており、したがって、請求項 1 5、1 8 は中国特許法実施細則第 2 0 条第 1 項の規定に一致しない。

請求項 1 6 は、医薬組成物を保護することを要求し、非限定的請求項に属する。明細書に前記組成物の 1 種の性能又は使用（D P P - I V に関係する疾患の治療及び／又は予防のための使用）のみが記載されるため、当業者は明細書の記載により該組成物のその他の性能及び使用分野を予想または推測することができず、したがって、このような非限定的請求項は明細書の支持を得られず、中国特許法第 2 6 条第 4 項の規定に一致しない。請求

項 1 7 を請求項 1 6 に組み入れて前記欠陥を克服することを出願人に推奨する。

請求項 2 3 は前記化合物の使用に関係し、明細書に前記化合物の DPP - I V 阻害活性のみが記載され、前記化合物を列挙された疾病の治療及び／又は予防に用いることができる薬理的なまたは臨床的な定性又は定量の実験データが提供されていないため、当業者にとって、本出願文書の記載により、本発明の化合物は前記 DPP - I V 阻害活性を示し、すなわち臨床に用いて列挙された疾病、特に肥満、炎症性腸疾患、クローン病、高血圧、潰瘍性結腸炎、メタボリックシンドロームなどの疾病を治療及び／又は予防することができるという結論を予想または直接推測することができない。したがって、請求項 2 3 は、中国特許法第 2 6 条第 4 項の規定に一致しない。

このことに鑑みて、本出願は現在の本文に基づくと権利を付与することができない。本通知書に指定した回答期限内に、上記審査意見に対して、出願人が説得力を有する反駁理由を提出できず、また出願文書に対して必要な補正を行なって以上の欠陥を克服しなければ、本出願は法に従って却下される。

意見陳述書

尊敬する審査官殿

まず、本出願の審査に対して責任感を持って取り組む審査官の姿勢と熱心な仕事に出願人は非常に感謝致します。

本意見陳述は、審査官が2007年5月11日にご発送になった第1回拒絶理由通知書に対する回答です。審査官の要求に従って、出願人は請求項を補正し、この意見陳述書と一緒に新しく補正した特許請求の範囲（請求項1～17）を添付し、拒絶理由に対してそれぞれ説明及び理由を述べます。

出願文書に対する補正：

1. 請求項24を削除しました。
2. 請求項19～21を削除しました。
3. 請求項2及び3におけるR⁵及びR⁶に対して定義を行ないました（詳しくは補正対照ページ参照）。
4. 請求項の引用関係に対して補正を行ないました（詳しくは補正対照ページ参照）。
5. 請求項14における「適切な」を削除し、アミノ保護基を具体的に限定しました（詳しくは補正対照ページ参照）。
6. 請求項15及び18を削除しました。
7. 請求項17を請求項16に組み入れ、原請求項17を削除しました。

意見陳述

1. 補正後の請求項1～17は特許法実施細則第2条第1項の規定に一致します。

上述のように、出願人は審査官の要求に従って原請求項24を削除しました。補正後の請求項1～17は特許法実施細則第2条第1項の規定に一致します。

2. 補正後の請求項1～17は特許法第25条第1.3項の規定に一致します。

上述のように、出願人は審査官の要求に従って原請求項19～21を削除しました。補正後の請求項1～17は疾病の治療方法に関係しないので、特許法第25条第1.3項の規定に一致します。

3. 補正後の請求項1～17は特許法実施細則第20条第1項の規定に一致します。

上述のように、出願人は完全に審査官の要求に従って請求項2及び3におけるR⁵及びR⁶に定義を行ないました。請求項15及び18を削除しました。請求項14における「適切な」を削除し、アミノ保護基を具体的に限定しました。補正後の請求項1～17は特許法実施細則第20条第1項の規定に一致します。

4. 補正後の請求項1～17は特許法実施細則第23条第2項の規定に一致します。

上述のように、出願人は完全に審査官の要求に従って請求項の引用関係に対して補正を行ないました。補正後の請求項1～17は特許法実施細則第23条第2項の規定に一致します。

5. 補正後の請求項1～17は特許法第26条第4項の規定に一致します。

上述のように、出願人は請求項17を請求項16に組み入れ、原請求項17を削除しました。

請求項23について、出願人は、当業者が明細書の記載に基づき、さらに従来技術の知識を組み合わせて、本発明の化合物は請求項23に限定された疾病の治療に用いることができることを完全に導き出すことができると考え、具体的な理由は下記の通りです。

従来技術において、DPP-IV阻害活性を有する化合物は糖尿病、非インシュリン依存性糖尿病、耐糖能異常、炎症性腸疾患、潰瘍性結腸炎、クローン病、高血圧、利尿剤が有益な効果をもつ疾患、肥満、および／またはメタボリックシンドロームまたはβ細胞保護などの疾病の治療に用いることができるということは既に知られています。従来技術中の証拠は下記の通りです。

糖尿病、非インシュリン依存性糖尿病、耐糖能異常：

DPP-IV阻害とII型糖尿病治療との関係は本出願の明細書及びそれが引用した特許文献を参照することができます。更なる証拠は添付書類1～3を参照することができます。添付書類1 (Deacon C. F. と Holst J. J., Biochemical and Biophysical Research Communications 2002, 294, 1-4) でDPP-IV阻害が糖尿病の治療に用いられる可能性がある方法であることが確かめられました。添付書類2 (Wiedeman P. E. と Trevillyan J.M., Drug Discovery Today 2005,

2, 143-149) でDPP-IV阻害剤がII型糖尿病を有効に治療することができると報告されました。添付書類3 (Merck's News Item) にはMerck会社のII型糖尿病を治療するための医薬sitagliptin phosphate (Januvia, DPP-IV阻害剤) が既に欧州連合に承認されたことが公開されています。

炎症性腸疾患、潰瘍性結腸炎、クローン病：

DPP-IVはグルカゴン様ペプチド (GLP-1とGLP-2) の酵素失活を引き起こし、DPP-IV阻害は天然グルカゴン様ペプチドの生理活性及び治療作用の向上に用いることができます。添付書類4 (D. Drucker, Gastroenterology 2002, 122, 531-544) にはGLP-2が腸疾患 (例えば、腸の病気、潰瘍性結腸炎) に対して有益な作用を有すると記述されています。これらの作用は既にteduglutide (DPP-IVを阻害するGLP-2類縁体) の臨床実験で確認され、最近公表されました (添付書類5 : M. FerronとJ. S. Scolapio, The Annals of Pharmacotherapy 2006, 40, 1105-1109参照)。

高血圧、利尿剤：

米国特許US 2002/0006899A1はDPP-IV阻害剤を投与することによって血圧を低下させる方法を保護することを要求し、DPP-IV阻害剤イソロイシルチアゾリジンによる慢性治療のラット血圧に対する影響を実証しました。Aransonら、米国特許US 2002/0037829A1もDPP-IV阻害剤を高血圧の治療に用いる及び利尿剤として用いることに関します。

肥満、メタボリックシンドローム

添付書類4 (D. Drucker, Gastroenterology 2002, 122, 531-544) にはGLP-1の投与による食物摂取の減少が記載されています。DPP-IV阻害が天然GLP-1の生理活性を向上させたため、DPP-IV阻害剤は食物の摂取及び体重を減少させることができ、肥満及びメタボリックシンドロームの治療に用いることができます。

以上述べたことをまとめると、従来の技術で既知のDPP-IV阻害活性を有する化合物は上記のそれらの疾病の治療に用いることができます。当業者は明細書の記載に基づき、さらに従来技術の知識を組み合わせ、本発明の化合物は請求項23に限定された疾病の治療に用いることができると完全に導き出して本発明の目的を実現することができます。

以上述べたことをまとめると、補正後の請求項1～17は明細書の支持を得ることができ、特許法第26条第4項の規定に一致します。

以上述べたことをまとめると、出願人は、補正後の出願文書は審査官がご指摘になった関連問題を完全に解決し、特許法及びその実施細則の関連規定に完全に一致すると信じます。上記補正及び陳述を考慮した上、本出願を特許としてできるだけ速く承認して下さるよう審査官にお願い致します。審査官が異なる意見をお持ちであれば、出願人は審査官のお仕事に積極的に協力致しますので、

1) 出願人の代理人一王旭（代理人電話：82378686-6031）に電話でご連絡いただくか、または

2) もう1回拒絶理由通知書をご発送いただくか、または

3) 1回面談する機会をお与えくださいますよう

審査官にお願い致します。

特許請求の範囲

1. 式 (I) の化合物およびそれらの薬用塩。

(I)

(式中、

R^1 は、 $-C(O)-N(R^5)R^6$ または $-N(R^5)R^6$ であり；

R^2 、 R^3 および R^4 は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシル基、低級アルキル基、低級アルコキシ基または低級アルケニル基であり、ここで、低級アルキル基、低級アルコキシ基および低級アルケニル基は、場合により、低級アルコキシカルボニル基、アリアル基またはヘテロシクリル基によって置換されていてもよく；

R^5 は、水素、低級アルキル基、ハロゲン化低級アルキル基またはシクロアルキル基であり；

R^6 は、低級アルキルスルホニル基、ハロゲン化低級アルキルスルホニル基、シクロアルキルスルホニル基、低級アルキルカルボニル基、ハロゲン化低級アルキルカルボニル基、シクロアルキルカルボニル基であり；あるいは

R^5 と R^6 は、それらが結合する窒素原子と一緒にあって 4-、5-、6-または 7-員の飽和または不飽和ヘテロ環を形成し、該ヘテロ環は、場合により、窒素、酸素および硫黄から選ばれるさらなるヘテロ原子を含有し、前記ヘテロ環は、場合により、独立して、低級アルキル基、ハロゲン化低級アルキル基、オキソ、ジオキソおよび/またはシアノ基でモノ-、ジ-またはトリ-置換されている)

2. R^1 が、 $-C(O)-N(R^5)R^6$ (式中、 R^5 および R^6 は、請求項 1 における定義と同じ) である、請求項 1 に記載の化合物。

3. R^1 が、 $-N(R^5)R^6$ (式中、 R^5 および R^6 は、請求項 1 における定義と同じ) である、請求項 1 に記載の化合物。

4. R^2 、 R^3 および R^4 が、それぞれ独立して、水素、ヒドロキシル基または低級アルコキシ基である、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の化合物。

5. R^2 が、低級アルコキシ基である、請求項 1 に記載の化合物。

6. R^3 が、低級アルコキシ基である、請求項 1 に記載の化合物。

7. R^4 が、水素である、請求項 1 に記載の化合物。

8. R⁵が、水素、低級アルキル基またはハロゲン化低級アルキル基である、請求項1に記載の化合物。

9. R⁶が、低級アルキルスルホニル基、低級アルキルカルボニル基またはシクロアルキルカルボニル基である、請求項1に記載の化合物。

10. R⁵とR⁶が、それらが結合する窒素原子と一緒にあって4-、5-、6-または7-員の飽和または不飽和ヘテロ環を形成し、該ヘテロ環が、場合により、環中のさらなるヘテロ原子として、硫黄原子または酸素原子を含有し、前記ヘテロ環は、場合により、独立して、低級アルキル基、ハロゲン化低級アルキル基、オキソ、ジオキソおよび/またはシアノ基でモノ-またはジ-置換されている、請求項1に記載の化合物。

11. R⁵とR⁶が、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、ピロリジン、ピロリジン-2-オン、4-メチル-ピロリジン-2-オン、4-エチル-ピロリジン-2-オン、3-メチル-ピロリジン-2-オン、5-メチル-ピロリジン-2-オン、4-フルオロメチル-ピロリジン-2-オン、ピロリジン-2-カルボニトリル、ピペリジン、ピペリジン-2-オン、4-メチル-ピペリジン-2-オン、5-メチル-ピペリジン-2-オン、5,6-ジヒドロ-1H-ピリジン-2-オン、チアゾリジン-3-イル、1,1-ジオキソ-1,2-チアゾリジン-2-イル、1,1-ジオキソ-[1,2]チアジナン-2-イル、アゼチジン、アゼパン-2-オン、オキサゾリジン-2-オン、5-メチル-オキサゾリジン-2-オン、5-フルオロメチル-オキサゾリジン-2-オン、または[1,3]オキサジナン-2-オンである、請求項10に記載の化合物。

12. (RS, RS, RS) - (2-アミノ-9,10-ジメトキシ-1,3,4,6,7,11b-ヘキサヒドロ-2H-ピリド[2,1-a]イソキノリン-3-イル)-ピロリジン-1-イル-メタノン、

(RS, RS, RS) - (2-アミノ-9,10-ジメトキシ-1,3,4,6,7,11b-ヘキサヒドロ-2H-ピリド[2,1-a]イソキノリン-3-イル)-チアゾリジン-3-イル-メタノン、

(RS, RS, RS) - (2-アミノ-9,10-ジメトキシ-1,3,4,6,7,11b-ヘキサヒドロ-2H-ピリド[2,1-a]イソキノリン-3-イル)-アゼチジン-1-イル-メタノン、

(SS) - 1 - ((RS, RS, RS) - 2-アミノ-9,10-ジメトキシ-1,3,4,6,7,11b-ヘキサヒドロ-2H-ピリド[2,1-a]イソキノリン-3-カ

ルボニル) -ピロリジン-2-カルボニトリル、

1 - ((RS, RS, RS) - 2-アミノ-9, 10-ジメトキシ-1, 3, 4, 6, 7, 11b-ヘキサヒドロ-2H-ピリド [2, 1-a] イソキノリン-3-イル) -ピペリジン-2-オン、

(-) - (S, S, S) - 1 - (2-アミノ-9, 10-ジメトキシ-1, 3, 4, 6, 7, 11b-ヘキサヒドロ-2H-ピリド [2, 1-a] イソキノリン-3-イル) -ピペリジン-2-オン、

(+) - (R, R, R) - 1 - (2-アミノ-9, 10-ジメトキシ-1, 3, 4, 6, 7, 11b-ヘキサヒドロ-2H-ピリド [2, 1-a] イソキノリン-3-イル) -ピペリジン-2-オン、

1 - ((RS, RS, RS) - 2-アミノ-9, 10-ジメトキシ-1, 3, 4, 6, 7, 11b-ヘキサヒドロ-2H-ピリド [2, 1-a] イソキノリン-3-イル) -4-メチル-ピペリジン-2-オン、

(RS, RS, RS) - 1 - (2-アミノ-9, 10-ジメトキシ-1, 3, 4, 6, 7, 11b-ヘキサヒドロ-2H-ピリド [2, 1-a] イソキノリン-3-イル) -ピロリジン-2-オン、

1 - ((RS, RS, RS) - 2-アミノ-9, 10-ジメトキシ-1, 3, 4, 6, 7, 11b-ヘキサヒドロ-2H-ピリド [2, 1-a] イソキノリン-3-イル) -4-メチル-ピロリジン-2-オン、

1 - ((RS, RS, RS) - 2-アミノ-9, 10-ジメトキシ-1, 3, 4, 6, 7, 11b-ヘキサヒドロ-2H-ピリド [2, 1-a] イソキノリン-3-イル) -4-エチル-ピロリジン-2-オン、

(RS, RS, RS) - 1 - (2-アミノ-9, 10-ジメトキシ-1, 3, 4, 6, 7, 11b-ヘキサヒドロ-2H-ピリド [2, 1-a] イソキノリン-3-イル) -5, 6-ジヒドロ-1H-ピリジン-2-オン、

1 - ((RS, RS, RS) - 2-アミノ-9, 10-ジメトキシ-1, 3, 4, 6, 7, 11b-ヘキサヒドロ-2H-ピリド [2, 1-a] イソキノリン-3-イル) -アゼパン-2-オン、

(RS, RS, RS) - 3 - (1, 1-ジオキソ-1, 2-チアゾリジン-2-イル) -9, 10-ジメトキシ-1, 3, 4, 6, 7, 11b-ヘキサヒドロ-2H-ピリド [2,

1-a] イソキノリン-2-イルアミン、

(RS, RS, RS) - 3 - (1, 1-ジオキソ [1, 2] チアジナン-2-イル) - 9, 10-ジメトキシ-1, 3, 4, 6, 7, 11b-ヘキサヒドロ-2H-ピリド [2, 1-a] イソキノリン-2-イルアミン、

(S, S, S) - 3 - (1, 1-ジオキソ [1, 2] チアジナン-2-イル) - 9, 10-ジメトキシ-1, 3, 4, 6, 7, 11b-ヘキサヒドロ-2H-ピリド [2, 1-a] イソキノリン-2-イルアミン、

(SR) - 1 - ((RS, RS, RS) - 2-アミノ-9, 10-ジメトキシ-1, 3, 4, 6, 7, 11b-ヘキサヒドロ-2H-ピリド [2, 1-a] イソキノリン-3-イル) - 4-メチル-ピロリジン-2-オン、

(RS, RS, RS, RS) - 1 - (2-アミノ-9, 10-ジメトキシ-1, 3, 4, 6, 7, 11b-ヘキサヒドロ-2H-ピリド [2, 1-a] イソキノリン-3-イル) - 4-メチル-ピロリジン-2-オン、

(R) - 1 - ((S, S, S) - 2-アミノ-9, 10-ジメトキシ-1, 3, 4, 6, 7, 11b-ヘキサヒドロ-2H-ピリド [2, 1-a] イソキノリン-3-イル) - 4-メチル-ピロリジン-2-オン、

(S) - 1 - ((R, R, R) - 2-アミノ-9, 10-ジメトキシ-1, 3, 4, 6, 7, 11b-ヘキサヒドロ-2H-ピリド [2, 1-a] イソキノリン-3-イル) - 4-メチル-ピロリジン-2-オン、

(S, S, S, S) - 1 - (2-アミノ-9, 10-ジメトキシ-1, 3, 4, 6, 7, 11b-ヘキサヒドロ-2H-ピリド [2, 1-a] イソキノリン-3-イル) - 4-メチル-ピロリジン-2-オン、

(R, R, R, R) - 1 - (2-アミノ-9, 10-ジメトキシ-1, 3, 4, 6, 7, 11b-ヘキサヒドロ-2H-ピリド [2, 1-a] イソキノリン-3-イル) - 4-メチル-ピロリジン-2-オン、

1 - ((RS, RS, RS) - 2-アミノ-9, 10-ジメトキシ-1, 3, 4, 6, 7, 11b-ヘキサヒドロ-2H-ピリド [2, 1-a] イソキノリン-3-イル) - 4-フルオロメチル-ピロリジン-2-オン、

1 - ((RS, RS, RS) - 2-アミノ-9, 10-ジメトキシ-1, 3, 4, 6, 7, 11b-ヘキサヒドロ-2H-ピリド [2, 1-a] イソキノリン-3-イル) - 5-メ

チル-ピペリジン-2-オン、

(RS, RS, RS) - N - (2-アミノ-9, 10-ジメトキシ-1, 3, 4, 6, 7, 11b-ヘキサヒドロ-2H-ピリド [2, 1-a] イソキノリン-3-イル) - プロピオンアミド、

(RS, RS, RS) - N - (2-アミノ-9, 10-ジメトキシ-1, 3, 4, 6, 7, 11b-ヘキサヒドロ-2H-ピリド [2, 1-a] イソキノリン-3-イル) - ブチルアミド、

シクロプロパンカルボン酸 ((2RS, 3RS, 11bRS) - 2-アミノ-9, 10-ジメトキシ-1, 3, 4, 6, 7, 11b-ヘキサヒドロ-2H-ピリド [2, 1-a] イソキノリン-3-イル) - アミド、

(SR) - 1 - ((RS, RS, RS) - 2-アミノ-9, 10-ジメトキシ-1, 3, 4, 6, 7, 11b-ヘキサヒドロ-2H-ピリド [2, 1-a] イソキノリン-3-イル) - 4-フルオロメチル-ピロリジン-2-オン、

(RS, RS, RS, RS) - 1 - (2-アミノ-9, 10-ジメトキシ-1, 3, 4, 6, 7, 11b-ヘキサヒドロ-2H-ピリド [2, 1-a] イソキノリン-3-イル) - 4-フルオロメチル-ピロリジン-2-オン、

(S) - 1 - ((2S, 3S, 11bS) - 2-アミノ-9, 10-ジメトキシ-1, 3, 4, 6, 7, 11b-ヘキサヒドロ-2H-ピリド [2, 1-a] イソキノリン-3-イル) - 4-フルオロメチル-ピロリジン-2-オン、

(R) - 1 - ((2S, 3S, 11bS) - 2-アミノ-9, 10-ジメトキシ-1, 3, 4, 6, 7, 11b-ヘキサヒドロ-2H-ピリド [2, 1-a] イソキノリン-3-イル) - 4-フルオロメチル-ピロリジン-2-オン、

3 - ((RS, RS, RS) - 2-アミノ-9, 10-ジメトキシ-1, 3, 4, 6, 7, 11b-ヘキサヒドロ-2H-ピリド [2, 1-a] イソキノリン-3-イル) - オキサゾリジン-2-オン、

3 - ((2RS, 3RS, 11bRS) - 2-アミノ-9, 10-ジメトキシ-1, 3, 4, 6, 7, 11b-ヘキサヒドロ-2H-ピリド [2, 1-a] イソキノリン-3-イル) - [1, 3] オキサジナン-2-オン、

1 - ((2RS, 3RS, 11bRS) - 2-アミノ-9, 10-ジメトキシ-1, 3, 4, 6, 7, 11b-ヘキサヒドロ-2H-ピリド [2, 1-a] イソキノリン-3-イル)

ル) - 5 - メチル - ピロリジン - 2 - オン、

3 - ((2RS, 3RS, 11bRS) - 2 - アミノ - 9, 10 - ジメトキシ - 1, 3, 4, 6, 7, 11b - ヘキサヒドロ - 2H - ピリド [2, 1-a] イソキノリン - 3 - イル) - 5 - フルオロメチル - オキサゾリジン - 2 - オン、

1 - ((2RS, 3RS, 11bRS) - 2 - アミノ - 9, 10 - ジメトキシ - 1, 3, 4, 6, 7, 11b - ヘキサヒドロ - 2H - ピリド [2, 1-a] イソキノリン - 3 - イル) - 3 - メチル - ピロリジン - 2 - オン、

3 - ((2RS, 3RS, 11bRS) - 2 - アミノ - 9, 10 - ジメトキシ - 1, 3, 4, 6, 7, 11b - ヘキサヒドロ - 2H - ピリド [2, 1-a] イソキノリン - 3 - イル) - 5 - メチル - オキサゾリジン - 2 - オン、

からなる群およびそれらの薬用塩より選ばれる、請求項1に記載の化合物。

13. (RS, RS, RS) - (2 - アミノ - 9, 10 - ジメトキシ - 1, 3, 4, 6, 7, 11b - ヘキサヒドロ - 2H - ピリド [2, 1-a] イソキノリン - 3 - イル) - チアゾリジン - 3 - イル - メタノン、

(-) - (S, S, S) - 1 - (2 - アミノ - 9, 10 - ジメトキシ - 1, 3, 4, 6, 7, 11b - ヘキサヒドロ - 2H - ピリド [2, 1-a] イソキノリン - 3 - イル) - ペリジン - 2 - オン、

1 - ((RS, RS, RS) - 2 - アミノ - 9, 10 - ジメトキシ - 1, 3, 4, 6, 7, 11b - ヘキサヒドロ - 2H - ピリド [2, 1-a] イソキノリン - 3 - イル) - 4 - メチル - ピロリジン - 2 - オン、

(RS, RS, RS) - 1 - (2 - アミノ - 9, 10 - ジメトキシ - 1, 3, 4, 6, 7, 11b - ヘキサヒドロ - 2H - ピリド [2, 1-a] イソキノリン - 3 - イル) - 5, 6 - ジヒドロ - 1H - ピリジン - 2 - オン、

(S, S, S) - 3 - (1, 1 - ジオキソ - [1, 2] チアジナン - 2 - イル) - 9, 10 - ジメトキシ - 1, 3, 4, 6, 7, 11b - ヘキサヒドロ - 2H - ピリド [2, 1-a] イソキノリン - 2 - イルアミン、

(R) - 1 - ((S, S, S) - 2 - アミノ - 9, 10 - ジメトキシ - 1, 3, 4, 6, 7, 11b - ヘキサヒドロ - 2H - ピリド [2, 1-a] イソキノリン - 3 - イル) - 4 - メチル - ピロリジン - 2 - オン、

(S, S, S, S) - 1 - (2 - アミノ - 9, 10 - ジメトキシ - 1, 3, 4, 6, 7,

1 1 b-ヘキサヒドロ-2H-ピリド [2, 1-a] イソキノリン-3-イル) -4-メチル-ピロリジン-2-オン、

1 - ((RS, RS, RS) -2-アミノ-9, 10-ジメトキシ-1, 3, 4, 6, 7, 1 1 b-ヘキサヒドロ-2H-ピリド [2, 1-a] イソキノリン-3-イル) -5-メチル-ペペリジン-2-オン、

(S) -1 - ((2S, 3S, 1 1 b S) -2-アミノ-9, 10-ジメトキシ-1, 3, 4, 6, 7, 1 1 b-ヘキサヒドロ-2H-ピリド [2, 1-a] イソキノリン-3-イル) -4-フルオロメチル-ピロリジン-2-オン、

(R) -1 - ((2S, 3S, 1 1 b S) -2-アミノ-9, 10-ジメトキシ-1, 3, 4, 6, 7, 1 1 b-ヘキサヒドロ-2H-ピリド [2, 1-a] イソキノリン-3-イル) -4-フルオロメチル-ピロリジン-2-オン、

3 - ((2RS, 3RS, 1 1 b RS) -2-アミノ-9, 10-ジメトキシ-1, 3, 4, 6, 7, 1 1 b-ヘキサヒドロ-2H-ピリド [2, 1-a] イソキノリン-3-イル) -5-メチル-オキサゾリジン-2-オン、

からなる群およびそれらの薬用塩より選ばれる、請求項1に記載の化合物。

14. 式A:

A

(式中、R¹、R²、R³およびR⁴は、請求項1に定義されたとおりであり、Pは、ベンジルオキシカルボニル基、アリルオキシカルボニル基、およびt-ブトキシカルボニル基からなる群より選ばれるアミノ保護基である)の化合物を、式(I):

(I)

(式中、R¹、R²、R³およびR⁴は、請求項1に定義されたとおりである)の化合物に転化することを含む、請求項1~13のいずれか1項に定義された式(I)の化合物の製造方法。

15. 請求項1~13のいずれか1項に記載の化合物および薬用担体および/またはアジュバントを含む、DPP-IVに関する疾患の治療および/または予防のための医薬組成物。

16. DPP-IVに関する疾患の治療および/または予防のための医薬製造における、請求項1~13のいずれか1項に記載の化合物の使用。

17. 糖尿病、非インシュリン依存性糖尿病、耐糖能異常、炎症性腸疾患、潰瘍性結

腸炎、クローン病、高血圧、利尿剤が有益な効果をもつ疾患、肥満、および／またはメタボリックシンドロームまたは β 細胞保護の治療および／または予防のための医薬製造における、請求項1～13のいずれか1項に記載の化合物の使用。