

明 細 書

発明の名称：

ソマトスタチン受容体作動活性を有する化合物およびその医薬用途

技術分野

[0001] 本発明は、ソマトスタチン受容体、特にソマトスタチン受容体サブタイプ 2 の作動活性を有する後述の一般式 (I) で示される化合物、その塩、その N-オキシド体もしくはその溶媒和物、またはそれらのプロドラッグ、ならびにそれらの医薬用途に関する。

背景技術

[0002] 先端巨大症（末端肥大症）は、下垂体腺腫などの原因で下垂体から成長ホルモンの過剰分泌が起こることによりもたらされるホルモン障害であり、罹患した患者は頭や手足の骨、軟部組織の肥大をきたす。先端巨大症は、有病率が 100 万人あたり約 60 人程度と必ずしも高い有病率を示す疾患ではないが、その患者は身体各部の異常により生活に支障を受け、また患者の 3 分の 1 には心疾患が発生するなど、死亡リスクを増大させる重大な疾患である。

[0003] 先端巨大症患者の治療としては現在、成長ホルモンを分泌する腺腫を外科的に除去する手術や放射線治療に加え、成長ホルモンの分泌を抑制するホルモンであるソマトスタチンの類似体を外的に投与するという薬物治療などが行われている。このようなソマトスタチン類似体には、ノバルティスファーマシューティカルズ社の酢酸オクトレオチド（登録商標：サンドスタチン）や、イプセン・ファルマ・エスアイエス社の酢酸ランレオチド（登録商標：ソマチュリン）があり、これら薬剤の有用性は確かなものと認知されているが、一方で、これらの薬剤はペプチド医薬であるがために注射での投与が必要であり、その持続性製剤を数週間に一度筋肉内に注射する際にはかなりの痛みが伴うとされている。この問題点を解決するためには、注射を必要とするペプチド医薬ではなく、非ペプチド型で経口投与可能な低分子化合物を得

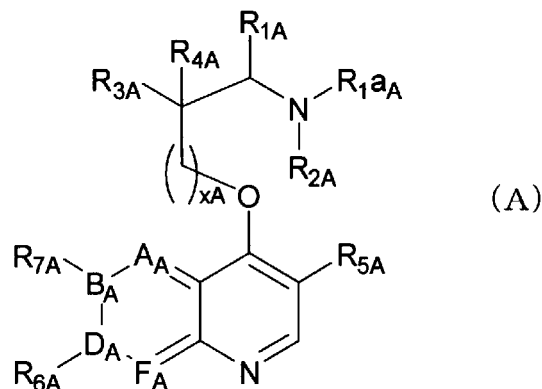
ることが最良の選択であると考えられる。

[0004] 一方、ソマトスタチンの受容体にはこれまで、SSTR1からSSTR5までの5つのサブタイプが存在することが明らかとなっており、上記の酢酸オクトレオチドや酢酸ランレオチドは、ソマトスタチン受容体サブタイプ2（SSTR2）に高い親和性をもって結合するとされている。また、これらの薬物は、ソマトスタチン受容体サブタイプ3（SSTR3）やソマトスタチン受容体サブタイプ5（SSTR5）に対しては中程度の親和性で結合し、ソマトスタチン受容体サブタイプ1（SSTR1）やソマトスタチン受容体サブタイプ4（SSTR4）に対しては結合しないということも報告されている。

[0005] このように、酢酸オクトレオチドや酢酸ランレオチドのこれら受容体サブタイプに対する親和性の違いが科学的に明らかにされるにつれ、非ペプチド型で低分子のソマトスタチン受容体作動薬が幾つか合成されてきた。

[0006] 例えば、特許文献1には、一般式（A）：

[0007] [化1]



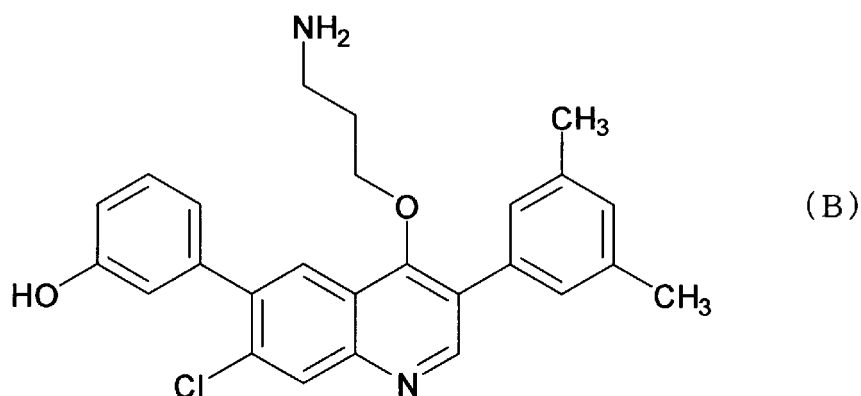
[0008] [式中、 B_A および D_A は独立して炭素および窒素を表し、 A_A および F_A は独立してCHおよび窒素を表し、ただし A_A 、 B_A 、 D_A 、および F_A の2つ以下しか同時に窒素ではなく； R_{1A} および R_{1aA} は独立して水素、C1－12アルキルなどを表し； R_{2A} は水素、C1－12アルキルなどを表し； R_{3A} および R_{4A} は独立して水素、ハロゲン、またはC1－12アルキルなどを表し； R_{5A} は $(CH_2)_{mA}C6-10$ アリール、 $(CH_2)_{mA}C5-10$ ヘテロシク

リルを表し； R_{6A} は水素、ハロゲン、CNなどを表し； R_{7A} は水素、ハロゲン、 C_{1-6} アルキルなどを表し； m_A は0-6の整数であり； x_A は1-3の整数である。]

で示される化合物、およびその医薬的に許容され得る塩、エステル、エナンチオマー、ジアステレオマーまたは混合物（なお、各基の定義は抜粋したものである。）がSSTR2選択的なアゴニストであり、糖尿病やその関連病変（網膜症、神経障害、腎症など）の治療に有用である旨記載されている。

[0009] また、非特許文献1には、下記式（B）：

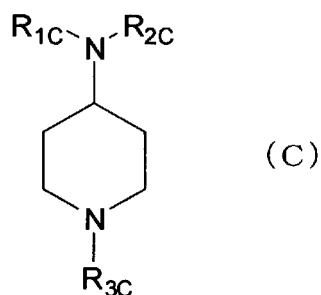
[0010] [化2]



[0011] で示される化合物がSSTR2アゴニスト活性を有し、全身投与で成長ホルモンの分泌を抑え、局所投与で眼の血管新生病変を抑制する旨が記載されている。

[0012] 加えて、特許文献2には、一般式（C）：

[0013] [化3]



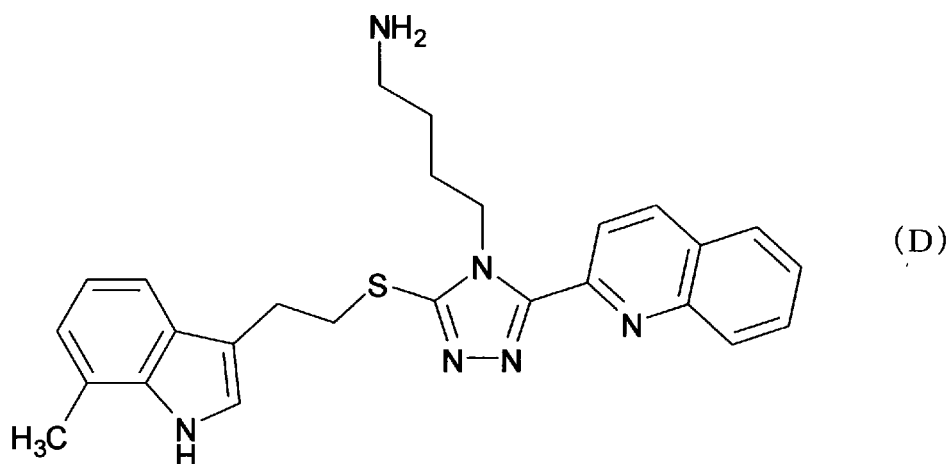
[0014] [式中、 R_{1C} は直鎖もしくは分岐鎖(C_{1-16})アルキル基、アルケニル

基、アルキニル基などを表し； R_{2C} は $-C(Y_C)NHX_{1C}$ 、 $-C(O)X_{2C}$ または $-SO_2X_{3C}$ で示される基を表し； Y_C は酸素原子または硫黄原子を表し； R_{3C} は水素原子、置換されていてもよいアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、置換されていてもよいアラルキル基、置換されていてもよいヘテロアリールアルキル基などを表し； X_{1C} は直鎖または分岐鎖（ $C1-C15$ ）アルキル基、アルケニル基、アルキニル基などを表し； X_{2C} は直鎖または分岐鎖（ $C1-C10$ ）アルキル基、フェニル基で置換されていてもよいアルケニル基などを表し； X_{3C} は直鎖または分岐鎖（ $C1-C10$ ）アルキル基、フェニル基で置換されていてもよいアルケニル基などを表す。]

で示される化合物またはその製薬学的に許容し得る無機酸もしくは有機酸との付加塩（なお、各基の定義は抜粋したものである。）がソマトスタチン受容体に良好な親和性を示し、ソマトスタチンレセプターが関与する病理学的状態または病気を治療するのに特に有用である旨記載されている。

[0015] そして、非特許文献2には、下記式（D）：

[0016] [化4]

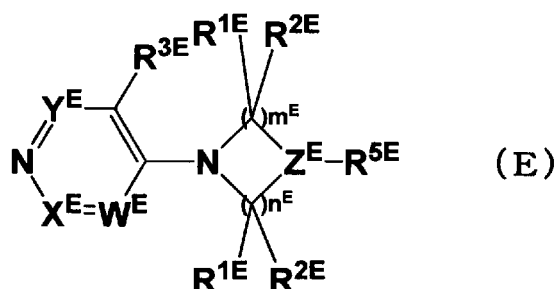


[0017] で示される3-チオ-1,2,4-トリアゾール化合物がSSTR2およびSSTR5のアゴニストである旨が記載されている。

[0018] さらに、特許文献3には、下記式（E）：

[0019]

[化5]



[0020] [式中、 W^E 、 X^E および Y^E はそれぞれ独立して、 CH 、 $C(R^{4E})$ または N を表し； Z^E は $C(R^{6E})$ または N を表し； R^{1E} および R^{2E} はそれぞれ独立して、水素原子または $C1-6$ アルキルを表し； R^{3E} および R^{4E} はそれぞれ独立して、ハロゲン、または $C1-6$ アルキル、 $C1-6$ アルコキシ、炭素環およびヘテロ環から選択される基であって、いずれも $1-5$ 個の R^{aE} で置換されていてもよく； Z^E が $C(R^{6E})$ のとき、 R^{5E} は水素原子、 CN 、 $-N(R^{6E})R^{7E}$ 、 $-C(O)N(R^{7E})R^{8E}$ などを表し； R^{6E} は水素原子、 $C1-6$ アルキルなどを表し； R^{7E} および R^{8E} はそれぞれ独立して、水素原子または $1-3$ 個のヘテロ原子を含んでもよい $C1-6$ アルキル、炭素環およびヘテロ環から選択される基であって、いずれも $1-5$ 個の R^{aE} で置換されていてもよく；それぞれの R^{aE} は独立して、ハロゲン、トリフルオロメチル、オキソ、 $-N(R^{bE})R^{cE}$ 、 R^{dE} などを表し； R^{bE} および R^{cE} はそれぞれ独立して、水素または R^{dE} を表し； R^{dE} は、炭化水素、炭素環、炭素環- $C1-6$ アルキルまたはヘテロ環から選択され、いずれもハロゲン、シアノ、ヒドロキシなどから選択される $1-5$ 個の置換基で置換されていてもよく； m^E および n^E はそれぞれ独立して $1-3$ を表す。]

で示されるピリジン-ピペリジン骨格を有する化合物が、 Wnt シグナルを阻害する化合物である旨記載されている。

[0021] しかしながら、本発明で開示する後述の化合物、その塩、その N -オキシド体もしくはその溶媒和物、またはそれらのプロドラッグと、それらの医薬用途は、何れの先行技術にも記載されておらず、また何れの先行技術の組み

合わせによっても導かれるものではない。

先行技術文献

特許文献

[0022] 特許文献1：国際公開第2008/051272号パンフレット

特許文献2：仏国特許出願公開第2802206号明細書

特許文献3：国際公開第2010/041054号パンフレット

非特許文献

[0023] 非特許文献1：ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー (Journal of Medicinal Chemistry)、2011年、54巻、2351-2358頁

非特許文献2：バイオオーガニック・アンド・メディシナル・ケミストリー・レターズ (Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters)、2005年、15巻、3555-3559頁

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0024] 本発明の課題は、既存のソマトスタチン受容体作動薬のような、投与に注射を必要とするペプチド医薬ではなく、ソマトスタチン受容体作動活性、特にSSTR2アゴニスト活性を有する、より簡便な方法で投与可能であり、安定性の高い低毒性の低分子化合物を提供することにある。

課題を解決するための手段

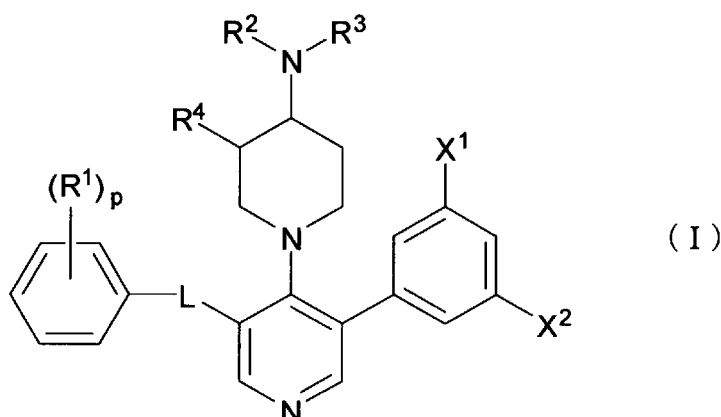
[0025] 本発明者らは、上記の課題を解決するために鋭意検討を重ねた結果、後述の一般式(1)で示される化合物、その塩、そのN-オキシド体もしくはその溶媒和物、またはそれらのプロドラッグが上記の課題を解決するものであることを見出し、さらに検討を重ねることにより本発明を完成した。

[0026] すなわち、本発明が開示する具体的な態様 (embodiment) には、例えば、

[A01] 一般式(1)：

[0027]

[化6]



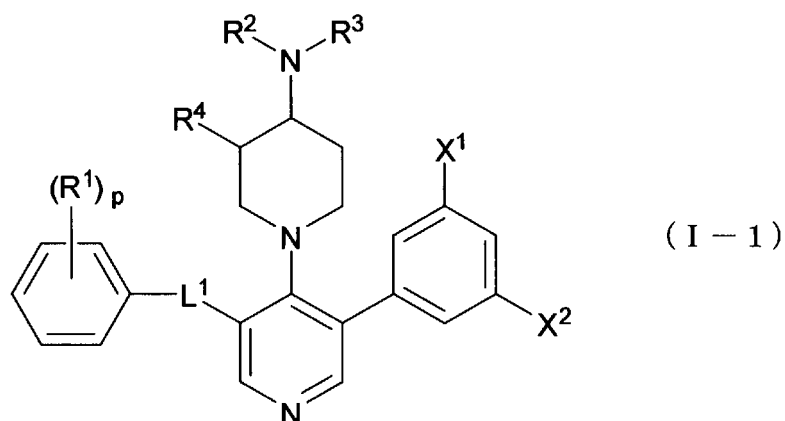
[0028] [式中、 R^1 は、(1) ハロゲン原子、(2) シアノ基、(3) C 1－4 アルキル、(4) C 1－4 アルコキシ、または(5) C 3－8 シクロアルキルを表し、ここで前記C 1－4 アルキル、前記C 1－4 アルコキシ、および前記C 3－8 シクロアルキルは、それぞれ独立して1－3個のハロゲン原子および／またはシアノ基で置換されていてもよく； p は、0－2の整数を表し； p が2の場合、複数の R^1 は、同じでも異なってもよく； R^2 および R^3 は、それぞれ独立して水素原子またはC 1－4 アルキルを表し； R^4 は、水素原子を表し；または、 R^2 と R^4 は、それらが結合する原子と一緒になって5－8員含窒素飽和複素環を形成してもよく； L は、(1) 結合手、(2) $-C(R^A)=C(R^B)-$ 、または(3) $-C(=O)-N(R^D)-$ (各基中、矢印はピリジン環との結合部位を表す。)を表し； R^A 、 R^B 、および R^D は、それぞれ独立して水素原子またはC 1－4 アルキルを表し； X^1 および X^2 は、それぞれ独立してハロゲン原子を表す。]

で示される化合物、その塩、そのN－オキシド体もしくはその溶媒和物、またはそれらのプロドラッグ；

[A 0 2] 一般式 (I－1)：

[0029]

[化7]



[0030] [式中、 L^1 は、(1) $-CR^A=CR^B-$ 、または (2) $-C(=O)-NR^D-$ (各基中、矢印はピリジン環との結合部位を表す。)を表し；その他の記号は、前記[A01]の記載と同じ意味を表す。]

で示される化合物、その塩、そのN-オキシド体もしくはその溶媒和物、またはそれらのプロドラッグ；

[A03] 以下の化合物：

- (1) N-[4-(4-アミノ-1-ピペリジニル)-5-(3-クロロ-5-フルオロフェニル)-3-ピリジニル]-3-クロロベンズアミド；
- (2) 1-{3-(3-クロロ-5-フルオロフェニル)-5-[(E)-2-(3-クロロフェニル)ビニル]-4-ピリジニル}-4-ピペリジンアミン；
- (3) 3-{(E)-2-[4-(4-アミノ-1-ピペリジニル)-5-(3,5-ジクロロフェニル)-3-ピリジニル]ビニル}ベンゾニトリル；
- (4) (4aS, 8aS)-6-{3-(3,5-ジクロロフェニル)-5-[(E)-2-(3-フルオロフェニル)ビニル]-4-ピリジニル}オクタヒドロ-1H-ピリド[3,4-b][1,4]オキサジン；
- (5) 1-{3-(3,5-ジクロロフェニル)-5-[(1E)-2-(3-フルオロフェニル)-1-プロペン-1-イル]-4-ピリジニル}-4-ピペリジンアミン；
- (6) 3-[(E)-2-{5-(3,5-ジクロロフェニル)-4-[4-

(エチルアミノ) - 1 - ピペリジニル] - 3 - ピリジニル} ビニル] ベンゾニトリル ;

(7) 1 - {3 - (3, 5 - ジクロロフェニル) - 5 - [(1 E) - 2 - (3 - フルオロフェニル) - 1 - プロペン - 1 - イル] - 4 - ピリジニル} - N - エチル - 4 - ピペリジンアミン ;

(8) 3 - { (1 E) - 1 - [4 - (4 - アミノ - 1 - ピペリジニル) - 5 - (3, 5 - ジクロロフェニル) - 3 - ピリジニル] - 1 - プロペン - 2 - イル} ベンゾニトリル ;

(9) 3 - [(1 E) - 1 - {5 - (3, 5 - ジクロロフェニル) - 4 - [4 - (エチルアミノ) - 1 - ピペリジニル] - 3 - ピリジニル} - 1 - プロペン - 2 - イル] ベンゾニトリル ; および

(10) N - [4 - (4 - アミノ - 1 - ピペリジニル) - 5 - (3, 5 - ジクロロフェニル) - 3 - ピリジニル] - 5 - フルオロ - 2 - メトキシベンズアミド ;

からなる群より選択される前記 [A 0 2] 記載の化合物、その塩、その N - オキシド体もしくはその溶媒和物、またはそれらのプロドラッグ ;

[A 0 4] 以下の化合物 :

(1) (3 S, 4 R) - 4 - アミノ - 1 - {3 - (3, 5 - ジクロロフェニル) - 5 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - ピリジニル} - 3 - ピペリジノール ;

(2) rac - (3 R, 4 R) - 1 - {3 - (3, 5 - ジクロロフェニル) - 5 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - ピリジニル} - 3 - メトキシ - 4 - ピペリジンアミン ; および

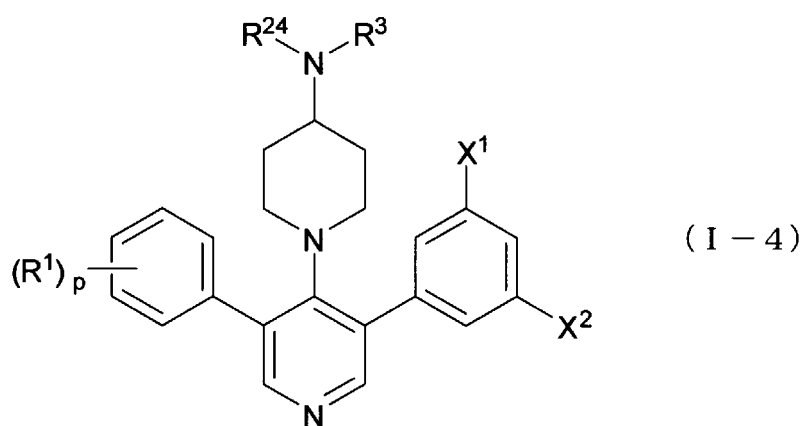
(3) rac - (3 R, 4 S) - 1 - {3 - (3, 5 - ジクロロフェニル) - 5 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - ピリジニル} - 3 - メトキシ - 4 - ピペリジンアミン ;

からなる群より選択される化合物、その塩、その N - オキシド体もしくはその溶媒和物、またはそれらのプロドラッグ ;

[A O 5] 化合物が、1 - (4 - {5 - (3, 5 - ジクロロフェニル) - 4 - [(4 a S, 8 a S) - オクタヒドロ - 6 H - ピリド [3, 4 - b] [1, 4] オキサジン - 6 - イル] - 3 - ピリジニル} フェニル) シクロプロパンカルボニトリルである化合物、その塩、そのN - オキシド体もしくはその溶媒和物、またはそれらのプロドラッグ；

[A O 6] 一般式 (I - 4)：

[0031] [化8]



[0032] [式中、 R^{24} は、水素原子またはC 1 - 4 アルキルを表し；その他の記号は、前記 [A O 1] の記載と同じ意味を表す。]

で示される化合物、その塩、そのN - オキシド体もしくはその溶媒和物、またはそれらのプロドラッグ；

[A O 7] 以下の化合物：

- (1) 1 - {3 - (3 - クロロ - 5 - フルオロフェニル) - 5 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - ピリジニル} - 4 - ピペリジンアミン；
- (2) 1 - {3 - (3, 5 - ジクロロフェニル) - 5 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - ピリジニル} - 4 - ピペリジンアミン；
- (3) 1 - {3 - (3 - クロロ - 5 - フルオロフェニル) - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 4 - ピリジニル} - 4 - ピペリジンアミン；
- (4) 1 - {4 - [4 - (4 - アミノ - 1 - ピペリジニル) - 5 - (3, 5 - ジクロロフェニル) - 3 - ピリジニル] フェニル} シクロプロパンカルボニ

トリル；

(5) 1－{3－(3, 5－ジクロロフェニル)－5－[4－(ジフルオロメトキシ)フェニル]－4－ピリジニル}－4－ピペリジンアミン；

(6) 1－(4－{5－(3, 5－ジクロロフェニル)－4－[4－(エチルアミノ)－1－ピペリジニル]－3－ピリジニル}フェニル)シクロプロパンカルボニトリル；

(7) 2－{4－[4－(4－アミノ－1－ピペリジニル)－5－(3, 5－ジクロロフェニル)－3－ピリジニル]フェニル}－2－メチルプロパンニトリル；

(8) 2－(4－{5－(3, 5－ジクロロフェニル)－4－[4－(エチルアミノ)－1－ピペリジニル]－3－ピリジニル}フェニル)－2－メチルプロパンニトリル；

(9) 1－{3－(3, 5－ジクロロフェニル)－5－[4－(トリフルオロメチル)フェニル]－4－ピリジニル}－N－エチル－4－ピペリジンアミン；および

(10) 1－{3－(3, 5－ジクロロフェニル)－5－[4－(ジフルオロメトキシ)フェニル]－4－ピリジニル}－N－エチル－4－ピペリジンアミン；

からなる群より選択される前記[A 0 6]記載の化合物、その塩、そのN－オキシド体もしくはその溶媒和物、またはそれらのプロドラッグ；

[B 0 1]以下の化合物：

(1) N－[4－(4－アミノ－1－ピペリジニル)－5－(3－クロロ－5－フルオロフェニル)－3－ピリジニル]－3－クロロベンズアミド；

(2) 1－{3－(3－クロロ－5－フルオロフェニル)－5－[(E)－2－(3－クロロフェニル)ビニル]－4－ピリジニル}－4－ピペリジンアミン；

(3) 3－{(E)－2－[4－(4－アミノ－1－ピペリジニル)－5－(3, 5－ジクロロフェニル)－3－ピリジニル]ビニル}ベンゾニトリル；

- (4) (4 a S, 8 a S) - 6 - {3 - (3, 5 - ジクロロフェニル) - 5 - [(E) - 2 - (3 - フルオロフェニル) ビニル] - 4 - ピリジニル} オクタヒドロ - 1 H - ピリド [3, 4 - b] [1, 4] オキサジン ;
- (5) 1 - {3 - (3, 5 - ジクロロフェニル) - 5 - [(1 E) - 2 - (3 - フルオロフェニル) - 1 - プロペン - 1 - イル] - 4 - ピリジニル} - 4 - ピペリジンアミン ;
- (6) 3 - [(E) - 2 - {5 - (3, 5 - ジクロロフェニル) - 4 - [4 - (エチルアミノ) - 1 - ピペリジニル] - 3 - ピリジニル} ビニル] ベンゾニトリル ;
- (7) 1 - {3 - (3, 5 - ジクロロフェニル) - 5 - [(1 E) - 2 - (3 - フルオロフェニル) - 1 - プロペン - 1 - イル] - 4 - ピリジニル} - N - エチル - 4 - ピペリジンアミン ;
- (8) 3 - {(1 E) - 1 - [4 - (4 - アミノ - 1 - ピペリジニル) - 5 - (3, 5 - ジクロロフェニル) - 3 - ピリジニル] - 1 - プロペン - 2 - イル} ベンゾニトリル ;
- (9) 3 - [(1 E) - 1 - {5 - (3, 5 - ジクロロフェニル) - 4 - [4 - (エチルアミノ) - 1 - ピペリジニル] - 3 - ピリジニル} - 1 - プロペン - 2 - イル] ベンゾニトリル ;
- (10) N - [4 - (4 - アミノ - 1 - ピペリジニル) - 5 - (3, 5 - ジクロロフェニル) - 3 - ピリジニル] - 5 - フルオロ - 2 - メトキシベンズアミド ;
- (11) (3 S, 4 R) - 4 - アミノ - 1 - {3 - (3, 5 - ジクロロフェニル) - 5 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - ピリジニル} - 3 - ピペリジノール ;
- (12) 1 - (4 - {5 - (3, 5 - ジクロロフェニル) - 4 - [(4 a S, 8 a S) - オクタヒドロ - 6 H - ピリド [3, 4 - b] [1, 4] オキサジン - 6 - イル] - 3 - ピリジニル} フェニル) シクロプロパンカルボニトリル ;

- (13) 1 - {3 - (3 - クロロ - 5 - フルオロフェニル) - 5 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - ピリジニル} - 4 - ピペリジンアミン ;
- (14) 1 - {3 - (3, 5 - ジクロロフェニル) - 5 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - ピリジニル} - 4 - ピペリジンアミン ;
- (15) 1 - {3 - (3 - クロロ - 5 - フルオロフェニル) - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 4 - ピリジニル} - 4 - ピペリジンアミン ;
- (16) 1 - {4 - [4 - (4 - アミノ - 1 - ピペリジニル) - 5 - (3, 5 - ジクロロフェニル) - 3 - ピリジニル] フェニル} シクロプロパンカルボニトリル ;
- (17) 1 - {3 - (3, 5 - ジクロロフェニル) - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 4 - ピリジニル} - 4 - ピペリジンアミン ;
- (18) 1 - (4 - {5 - (3, 5 - ジクロロフェニル) - 4 - [4 - (エチルアミノ) - 1 - ピペリジニル] - 3 - ピリジニル} フェニル) シクロプロパンカルボニトリル ;
- (19) 2 - {4 - [4 - (4 - アミノ - 1 - ピペリジニル) - 5 - (3, 5 - ジクロロフェニル) - 3 - ピリジニル] フェニル} - 2 - メチルプロパンニトリル ;
- (20) 2 - (4 - {5 - (3, 5 - ジクロロフェニル) - 4 - [4 - (エチルアミノ) - 1 - ピペリジニル] - 3 - ピリジニル} フェニル) - 2 - メチルプロパンニトリル ;
- (21) 1 - {3 - (3, 5 - ジクロロフェニル) - 5 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - ピリジニル} - N - エチル - 4 - ピペリジンアミン ;
- (22) 1 - {3 - (3, 5 - ジクロロフェニル) - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 4 - ピリジニル} - N - エチル - 4 - ピペリジンアミン ;
- (23) rac - (3R, 4R) - 1 - {3 - (3, 5 - ジクロロフェニル) - 5 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - ピリジニル} - 3 - メ

トキシ-4-ピペリジンアミン；および

(24) rac-(3R, 4S)-1-{3-(3, 5-ジクロロフェニル)-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-ピリジニル}-3-メトキシ-4-ピペリジンアミン；

からなる群より選択される化合物、その塩、そのN-オキシド体もしくはその溶媒和物、またはそれらのプロドラッグ；

[B02] 以下の化合物：

(1) N-[4-(4-アミノ-1-ピペリジニル)-5-(3-クロロ-5-フルオロフェニル)-3-ピリジニル]-3-クロロベンズアミド；

(2) 3-{(E)-2-[4-(4-アミノ-1-ピペリジニル)-5-(3, 5-ジクロロフェニル)-3-ピリジニル]ビニル}ベンゾニトリル；

(3) 1-{3-(3, 5-ジクロロフェニル)-5-[(1E)-2-(3-フルオロフェニル)-1-プロペン-1-イル]-4-ピリジニル}-N-エチル-4-ピペリジンアミン；

(4) 3-[(1E)-1-{5-(3, 5-ジクロロフェニル)-4-[4-(エチルアミノ)-1-ピペリジニル]-3-ピリジニル}-1-プロペン-2-イル]ベンゾニトリル；

(5) N-[4-(4-アミノ-1-ピペリジニル)-5-(3, 5-ジクロロフェニル)-3-ピリジニル]-5-フルオロ-2-メトキシベンズアミド；

(6) (3S, 4R)-4-アミノ-1-{3-(3, 5-ジクロロフェニル)-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-ピリジニル}-3-ピペリジノール；

(7) 1-(4-{5-(3, 5-ジクロロフェニル)-4-[(4aS, 8aS)-オクタヒドロ-6H-ピリド[3, 4-b][1, 4]オキサジン-6-イル]-3-ピリジニル}フェニル)シクロプロパンカルボニトリル；

(8) 1-{4-[4-(4-アミノ-1-ピペリジニル)-5-(3, 5-

ジクロロフェニル) - 3 - ピリジニル] フェニル} シクロプロパンカルボニトリル ; および

(9) 2 - { 4 - [4 - (4 - アミノ - 1 - ピペリジニル) - 5 - (3, 5 - ジクロロフェニル) - 3 - ピリジニル] フェニル} - 2 - メチルプロパンニトリル ;

からなる群より選択される前記 [B O 1] 記載の化合物、その塩、その N - オキシド体もしくはその溶媒和物、またはそれらのプロドラッグ ;

[B O 3] 以下の化合物 :

(1) 1 - { 3 - (3 - クロロ - 5 - フルオロフェニル) - 5 - [(E) - 2 - (3 - クロロフェニル) ビニル] - 4 - ピリジニル} - 4 - ピペリジンアミン ;

(2) (4 a S, 8 a S) - 6 - { 3 - (3, 5 - ジクロロフェニル) - 5 - [(E) - 2 - (3 - フルオロフェニル) ビニル] - 4 - ピリジニル} オクタヒドロ - 1 H - ピリド [3, 4 - b] [1, 4] オキサジン ;

(3) 3 - [(E) - 2 - { 5 - (3, 5 - ジクロロフェニル) - 4 - [4 - (エチルアミノ) - 1 - ピペリジニル] - 3 - ピリジニル} ビニル] ベンゾニトリル ;

(4) 1 - { 3 - (3 - クロロ - 5 - フルオロフェニル) - 5 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - ピリジニル} - 4 - ピペリジンアミン ;

(5) 1 - { 3 - (3 - クロロ - 5 - フルオロフェニル) - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 4 - ピリジニル} - 4 - ピペリジンアミン ;

(6) 1 - { 3 - (3, 5 - ジクロロフェニル) - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 4 - ピリジニル} - 4 - ピペリジンアミン ;

(7) 1 - (4 - { 5 - (3, 5 - ジクロロフェニル) - 4 - [4 - (エチルアミノ) - 1 - ピペリジニル] - 3 - ピリジニル} フェニル) シクロプロパンカルボニトリル ;

(8) 1 - { 3 - (3, 5 - ジクロロフェニル) - 5 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - ピリジニル} - N - エチル - 4 - ピペリジンアミ

ン；

(9) 1 - {3 - (3, 5 - ジクロロフェニル) - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 4 - ピリジニル} - N - エチル - 4 - ピペリジンアミン；

(10) rac - (3R, 4R) - 1 - {3 - (3, 5 - ジクロロフェニル) - 5 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - ピリジニル} - 3 - メトキシ - 4 - ピペリジンアミン；および

(11) rac - (3R, 4S) - 1 - {3 - (3, 5 - ジクロロフェニル) - 5 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - ピリジニル} - 3 - メトキシ - 4 - ピペリジンアミン；

からなる群より選択される前記 [B01] 記載の化合物、その塩、その N - オキシド体もしくはその溶媒和物、またはそれらのプロドラッグ；

[B04] 以下の化合物：

(1) 1 - {3 - (3, 5 - ジクロロフェニル) - 5 - [(1E) - 2 - (3 - フルオロフェニル) - 1 - プロペン - 1 - イル] - 4 - ピリジニル} - 4 - ピペリジンアミン；

(2) 3 - {(1E) - 1 - [4 - (4 - アミノ - 1 - ピペリジニル) - 5 - (3, 5 - ジクロロフェニル) - 3 - ピリジニル] - 1 - プロペン - 2 - イル} ベンゾニトリル；

(3) 1 - {3 - (3, 5 - ジクロロフェニル) - 5 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - ピリジニル} - 4 - ピペリジンアミン；および

(4) 2 - (4 - {5 - (3, 5 - ジクロロフェニル) - 4 - [4 - (エチルアミノ) - 1 - ピペリジニル] - 3 - ピリジニル} フェニル) - 2 - メチルプロパンニトリル；

からなる群より選択される前記 [B01] 記載の化合物、その塩、その N - オキシド体もしくはその溶媒和物、またはそれらのプロドラッグ；

[C01] 一般式 (I) で示される化合物、その塩、その N - オキシド体もしくはその溶媒和物、またはそれらのプロドラッグと薬学的に許容される担

体とを含有してなる医薬組成物；

〔C 0 2〕ソマトスタチン関連疾患の予防および／または治療剤である前記

〔C 0 1〕記載の医薬組成物；

〔C 0 3〕ソマトスタチン関連疾患が、先端巨大症、または消化管閉塞に伴う消化器症状である前記〔C 0 2〕記載の医薬組成物；

〔D 0 1〕一般式（I）で示される化合物、その塩、そのN-オキシド体もしくはその溶媒和物、またはそれらのプロドラッグと、ペグビソマント、ブロモクリプチン、およびカベルゴリンからなる群より選択される少なくとも1つの薬物とを組み合わせる医薬；

〔D 0 2〕一般式（I）で示される化合物、その塩、そのN-オキシド体もしくはその溶媒和物、またはそれらのプロドラッグと、プロクロルペラジン、レボメプロマジン、リスペリドン、メトクロプラミド、ドンペリドン、ジフェンヒドラミン、クロルフェニラミン、ジメンヒドリナート、プロメタジン、ジプロフィリン、ファモチジン、シメチジン、スコポラミン、トロピセトロン、グラニセトロン、オンダンセトロン、アザセトロン、ラモセトロン、インジセトロン、パロノセトロン、シサプリド、モサプリド、デキサメタゾン、ベタメタゾン、プレドニゾロン、アプレピタント、オランザピン、クエチアピン、ペロスピロン、メチルナルトレキソン、およびモルヒネからなる群より選択される少なくとも1つの薬物とを組み合わせる医薬；

〔E 0 1〕ソマトスタチン関連疾患の予防および／または治療のための一般式（I）で示される化合物、その塩、そのN-オキシド体もしくはその溶媒和物、またはそれらのプロドラッグ；

〔F 0 1〕ソマトスタチン関連疾患の予防および／または治療剤の製造のための一般式（I）で示される化合物、その塩、そのN-オキシド体もしくはその溶媒和物、またはそれらのプロドラッグの使用；

〔Z 0 1〕(1) 1- {3- (3, 5-ジクロロフェニル) -5- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] -4-ピリジニル} -4-ピペリジンアミン、(2) 1- {3- (3, 5-ジクロロフェニル) -5- [(1E)-2- (

3-フルオロフェニル)-1-プロペン-1-イル]-4-ピリジニル}-4-ピペリジンアミン、(3) 3-{(1E)-1-[4-(4-アミノ-1-ピペリジニル)-5-(3, 5-ジクロロフェニル)-3-ピリジニル]-1-プロペン-2-イル}ベンゾニトリル、(4) 3-[(1E)-1-{5-(3, 5-ジクロロフェニル)-4-[4-(エチルアミノ)-1-ピペリジニル]-3-ピリジニル}-1-プロペン-2-イル]ベンゾニトリル、(5) (3S, 4R)-4-アミノ-1-{3-(3, 5-ジクロロフェニル)-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-ピリジニル}-3-ピペリジノール、および(6) 1-{3-(3-クロロ-5-フルオロフェニル)-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-ピリジニル}-4-ピペリジンアミンからなる群より選択される化合物、その塩、そのN-オキシド体もしくはその溶媒和物、またはそれらのプロドラッグ；

[Z02] (1) 1-{3-(3, 5-ジクロロフェニル)-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-ピリジニル}-4-ピペリジンアミン、(2) 1-{3-(3, 5-ジクロロフェニル)-5-[(1E)-2-(3-フルオロフェニル)-1-プロペン-1-イル]-4-ピリジニル}-4-ピペリジンアミン、(3) 3-{(1E)-1-[4-(4-アミノ-1-ピペリジニル)-5-(3, 5-ジクロロフェニル)-3-ピリジニル]-1-プロペン-2-イル}ベンゾニトリル、(4) 3-[(1E)-1-{5-(3, 5-ジクロロフェニル)-4-[4-(エチルアミノ)-1-ピペリジニル]-3-ピリジニル}-1-プロペン-2-イル]ベンゾニトリル、(5) (3S, 4R)-4-アミノ-1-{3-(3, 5-ジクロロフェニル)-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-ピリジニル}-3-ピペリジノール、および(6) 1-{3-(3-クロロ-5-フルオロフェニル)-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-ピリジニル}-4-ピペリジンアミンからなる群より選択される化合物、その塩、そのN-オキシド体もしくはその溶媒和物、またはそれらのプロドラッグと、薬学的に許容される担体とを含有してなる医薬組成物；

[Z 0 3] ソマトスタチン関連疾患の予防および／または治療剤である前記

[Z 0 2] 記載の医薬組成物；

[Z 0 4] ソマトスタチン関連疾患が、先端巨大症、または消化管閉塞に伴う消化器症状である前記 [Z 0 3] 記載の医薬組成物；

[Z 0 5] (1) 1 - {3 - (3, 5 - ジクロロフェニル) - 5 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - ピリジニル} - 4 - ピペリジンアミン、(2) 1 - {3 - (3, 5 - ジクロロフェニル) - 5 - [(1 E) - 2 - (3 - フルオロフェニル) - 1 - プロペン - 1 - イル] - 4 - ピリジニル} - 4 - ピペリジンアミン、(3) 3 - {(1 E) - 1 - [4 - (4 - アミノ - 1 - ピペリジニル) - 5 - (3, 5 - ジクロロフェニル) - 3 - ピリジニル] - 1 - プロペン - 2 - イル} ベンゾニトリル、(4) 3 - [(1 E) - 1 - {5 - (3, 5 - ジクロロフェニル) - 4 - [4 - (エチルアミノ) - 1 - ピペリジニル] - 3 - ピリジニル} - 1 - プロペン - 2 - イル] ベンゾニトリル、(5) (3 S, 4 R) - 4 - アミノ - 1 - {3 - (3, 5 - ジクロロフェニル) - 5 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - ピリジニル} - 3 - ピペリジノール、および(6) 1 - {3 - (3 - クロロ - 5 - フルオロフェニル) - 5 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - ピリジニル} - 4 - ピペリジンアミンからなる群より選択される化合物、その塩、その N - オキシド体もしくはその溶媒和物、またはそれらのプロドラッグと、ペグビソマント、ブロモクリプチン、およびカベルゴリンからなる群より選択される少なくとも 1 つの薬物とを組み合わせる医薬；

[Z 0 6] (1) 1 - {3 - (3, 5 - ジクロロフェニル) - 5 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - ピリジニル} - 4 - ピペリジンアミン、(2) 1 - {3 - (3, 5 - ジクロロフェニル) - 5 - [(1 E) - 2 - (3 - フルオロフェニル) - 1 - プロペン - 1 - イル] - 4 - ピリジニル} - 4 - ピペリジンアミン、(3) 3 - {(1 E) - 1 - [4 - (4 - アミノ - 1 - ピペリジニル) - 5 - (3, 5 - ジクロロフェニル) - 3 - ピリジニル] - 1 - プロペン - 2 - イル} ベンゾニトリル、(4) 3 - [(1 E) - 1 - {

5 - (3, 5 - ジクロロフェニル) - 4 - [4 - (エチルアミノ) - 1 - ピペリジニル] - 3 - ピリジニル} - 1 - プロペン - 2 - イル] ベンゾニトリル、(5) (3 S, 4 R) - 4 - アミノ - 1 - {3 - (3, 5 - ジクロロフェニル) - 5 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - ピリジニル} - 3 - ピペリジノール、および(6) 1 - {3 - (3 - クロロ - 5 - フルオロフェニル) - 5 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - ピリジニル} - 4 - ピペリジンアミンからなる群より選択される化合物、その塩、そのN - オキシド体もしくはその溶媒和物、またはそれらのプロドラッグと、プロクロルペラジン、レボメプロマジン、リスペリドン、メトクロプラミド、ドンペリドン、ジフェンヒドラミン、クロルフェニラミン、ジメンヒドリナート、プロメタジン、ジプロフィリン、ファモチジン、シメチジン、スコポラミン、トロピセトロン、グラニセトロン、オンダンセトロン、アザセトロン、ラモセトロン、インジセトロン、パロノセトロン、シサプリド、モサプリド、デキサメタゾン、ベタメタゾン、プレドニゾロン、アプレピタント、オランザピン、クエチアピン、ペロスピロン、メチルナルトレキソン、およびモルヒネからなる群より選択される少なくとも1つの薬物とを組み合わせる医薬；

[Z07] (1) 1 - {3 - (3, 5 - ジクロロフェニル) - 5 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - ピリジニル} - 4 - ピペリジンアミン、(2) 1 - {3 - (3, 5 - ジクロロフェニル) - 5 - [(1 E) - 2 - (3 - フルオロフェニル) - 1 - プロペン - 1 - イル] - 4 - ピリジニル} - 4 - ピペリジンアミン、(3) 3 - {(1 E) - 1 - [4 - (4 - アミノ - 1 - ピペリジニル) - 5 - (3, 5 - ジクロロフェニル) - 3 - ピリジニル] - 1 - プロペン - 2 - イル} ベンゾニトリル、(4) 3 - [(1 E) - 1 - {5 - (3, 5 - ジクロロフェニル) - 4 - [4 - (エチルアミノ) - 1 - ピペリジニル] - 3 - ピリジニル} - 1 - プロペン - 2 - イル] ベンゾニトリル、(5) (3 S, 4 R) - 4 - アミノ - 1 - {3 - (3, 5 - ジクロロフェニル) - 5 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - ピリジニル}

ー3ーピペリジノール、および(6) 1ー{3ー(3ークロロー5ーフルオロフェニル)ー5ー[4ー(トリフルオロメチル)フェニル]ー4ーピリジニル}ー4ーピペリジンアミンからなる群より選択される化合物、その塩、そのNーオキシド体もしくはその溶媒和物、またはそれらのプロドラッグの有効量を哺乳動物に投与することを特徴とするソマトスタチン関連疾患の予防および／または治療方法；

[Z08] ソマトスタチン関連疾患の予防および／または治療のための(1) 1ー{3ー(3, 5ージクロロフェニル)ー5ー[4ー(トリフルオロメチル)フェニル]ー4ーピリジニル}ー4ーピペリジンアミン、(2) 1ー{3ー(3, 5ージクロロフェニル)ー5ー[(1E)ー2ー(3ーフルオロフェニル)ー1ープロペンー1ーイル]ー4ーピリジニル}ー4ーピペリジンアミン、(3) 3ー{(1E)ー1ー[4ー(4ーアミノー1ーピペリジニル)ー5ー(3, 5ージクロロフェニル)ー3ーピリジニル]ー1ープロペンー2ーイル}ベンゾニトリル、(4) 3ー[(1E)ー1ー{5ー(3, 5ージクロロフェニル)ー4ー[4ー(エチルアミノ)ー1ーピペリジニル]ー3ーピリジニル}ー1ープロペンー2ーイル]ベンゾニトリル、(5) (3S, 4R)ー4ーアミノー1ー{3ー(3, 5ージクロロフェニル)ー5ー[4ー(トリフルオロメチル)フェニル]ー4ーピリジニル}ー3ーピペリジノール、および(6) 1ー{3ー(3ークロロー5ーフルオロフェニル)ー5ー[4ー(トリフルオロメチル)フェニル]ー4ーピリジニル}ー4ーピペリジンアミンからなる群より選択される化合物、その塩、そのNーオキシド体もしくはその溶媒和物、またはそれらのプロドラッグ；および

[Z09] ソマトスタチン関連疾患の予防および／または治療剤の製造のための(1) 1ー{3ー(3, 5ージクロロフェニル)ー5ー[4ー(トリフルオロメチル)フェニル]ー4ーピリジニル}ー4ーピペリジンアミン、(2) 1ー{3ー(3, 5ージクロロフェニル)ー5ー[(1E)ー2ー(3ーフルオロフェニル)ー1ープロペンー1ーイル]ー4ーピリジニル}ー4ーピペリジンアミン、(3) 3ー{(1E)ー1ー[4ー(4ーアミノー1ーピペ

リジニル) - 5 - (3, 5-ジクロロフェニル) - 3-ピリジニル] - 1 - プロペン-2-イル} ベンゾニトリル、(4) 3 - [(1E) - 1 - {5 - (3, 5-ジクロロフェニル) - 4 - [4 - (エチルアミノ) - 1-ピペリジニル] - 3-ピリジニル} - 1-プロペン-2-イル] ベンゾニトリル、(5) (3S, 4R) - 4-アミノ-1 - {3 - (3, 5-ジクロロフェニル) - 5 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4-ピリジニル} - 3-ピペリジノール、および(6) 1 - {3 - (3-クロロ-5-フルオロフェニル) - 5 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4-ピリジニル} - 4-ピペリジンアミンからなる群より選択される化合物、その塩、そのN-オキシド体もしくはその溶媒和物、またはそれらのプロドラッグの使用；
などが含まれる。

発明の効果

[0033] 本発明で開示される、一般式(1)で示される化合物、その塩、そのN-オキシド体もしくはその溶媒和物、またはそれらのプロドラッグ(以下、総じて本発明化合物と略記する場合がある。)は、ソマトスタチン受容体のうち、特にソマトスタチン受容体サブタイプ2 (SSTR2) に対して強力な作動活性を有する低分子化合物であり、経口投与または経皮投与が可能であるため、酢酸オクトレオチドや酢酸ランレオチドに代表される既存のペプチド医薬のように投与に際して筋肉内注射を必須とするものではなく、容易に服用可能で患者の治療に伴う苦痛を軽減することができる。また、本発明化合物は、低毒性であるという特徴を有するため、その投与を必要とするソマトスタチン関連疾患の患者、特に先端巨大症や消化管閉塞の患者は、安全に本発明化合物を使用することができる。

発明を実施するための形態

[0034] 本発明において、「ハロゲン原子」には、例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素原子などが含まれる。

[0035] 本発明において、「C1-4アルキル」には、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、およびイソ

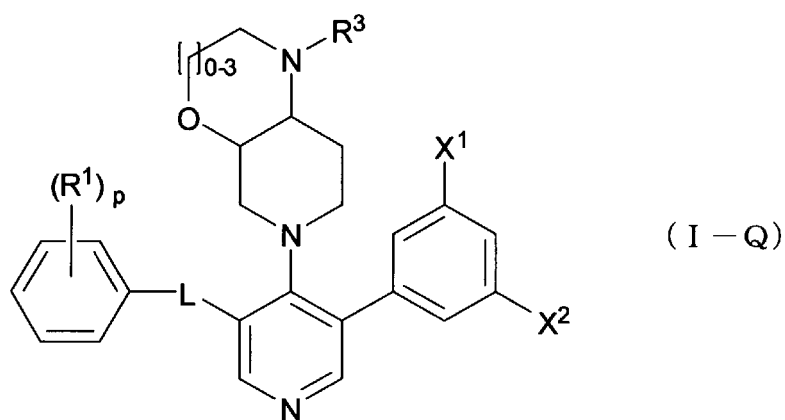
ブチル基が含まれる。

[0036] 本発明において、「C 1－4 アルコキシ」には、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、*sec*－ブトキシ、*tert*－ブトキシ、およびイソブトキシ基が含まれる。

[0037] 本発明において、「C 3－8 シクロアルキル」には、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、およびシクロオクチル基が含まれる。

[0038] 本発明において、 R^2 と R^4 が、それらが結合する原子と一緒に表す「5－8員含窒素飽和複素環」には、例えば、オキサゾリジン、モルホリン、1, 4－オキサゼパン、1, 4－オキサゾカンなどが含まれる。 R^2 と R^4 が、それらが結合する原子と一緒に表すこのような環を形成する場合、一般式 (I) は、例えば、一般式 (I－Q) :

[0039] [化9]



[0040] [式中、すべての記号は前記と同じ意味を表す。]

などで表すこともできる。

[0041] なお、本発明においては、特に断らない限り、当業者にとって明らかなように記号

[0042] [化10]



[0043] は紙面の向こう側（すなわち α －配置）に結合していることを表し、

[0044] [化11]



[0045] は紙面の手前側（すなわち β - 配置）に結合していることを表し、

[0046] [化12]



[0047] は、 α - 配置、 β - 配置またはそれらの任意の混合物であることを表す。

[0048] 本発明において、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 L 、 X^1 、および X^2 表すそれぞれの環、基、および原子はいずれも好ましく、それら好ましいものの組み合わせを含む一般式（I）で示される化合物はより好ましく、特に実施例で開示するそれが好ましい。以下に好ましい環、好ましい基、および好ましい原子などを挙げるが、ここで用いられる記号はすべて前記と同じ意味を表す。

[0049] 本発明において、 R^1 としては、例えば、ハロゲン原子、シアノ基、1 - 3 個のハロゲン原子で置換された C 1 - 4 アルキル基、1 - 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C 1 - 4 アルコキシ基、シアノ基で置換された C 3 - 8 シクロアルキル基、シアノ基で置換された C 1 - 4 アルキル基などが好ましい。とりわけ、ハロゲン原子、シアノ基、トリフルオロメチル基、ジフルオロメトキシ基、メトキシ基、1 - シアノシクロプロピル基、および 2 - シアノプロパン - 2 - イル基などが好ましい。

[0050] 本発明において、 R^2 および R^3 としては、水素原子、メチル基、エチル基などが好ましい。とりわけ、水素原子と水素原子の組み合わせ、および水素原子とエチル基の組み合わせが好ましい。

[0051] 本発明において、 L としては、結合手、 $-C R^A = C R^B \rightarrow$ 、および $-C (=O) - N R^D \rightarrow$ のいずれも好ましい。ここで、 R^A 、 R^B 、および R^D としては、例えば、水素原子、メチル基などが好ましく、 L としてはとりわけ、結合手、 $-C (CH_3) = CH \rightarrow$ 、 $-CH = CH \rightarrow$ 、および $-C (=O) - NH \rightarrow$ が好ましい。

[0052] 本発明において、 X^1 および X^2 としては、例えば、塩素原子、フッ素原子、ヨウ素原子などが好ましい。

[0053] 本発明において、一般式(1)で示される化合物の好ましい態様としては、例えば、一般式(1-1)で示される化合物、および一般式(1-4)で示される化合物などを挙げることができる。

[0054] [異性体]

本発明においては、特に指示しない限り異性体はこれをすべて包含する。例えば、アルキル基、アルコキシ基などには直鎖のものおよび分枝鎖のものが含まれる。さらに、二重結合、環、縮合環における異性体(E、Z、シス、トランス体)、不斉炭素の存在などによる異性体(R、S体、 α 、 β 体、エナンチオマー、ジアステレオマー)、旋光性を有する光学活性体(D、L、d、l体)、クロマトグラフ分離による極性体(高極性体、低極性体)、平衡化合物、回転異性体、これらの任意の割合の混合物、ラセミ混合物は、すべて本発明に含まれる。また、本発明においては、互変異性による異性体もすべて包含される。

[0055] なお、本明細書において、化合物名に「rac」の記載を含める場合がある。これは、かかる化合物がラセミ体である旨を示す記載方法としてよく知られたものである(例えば、ピュア・アンド・アプライド・ケミストリー(Pure and Applied Chemistry)、1996年、68巻、12号、2193-2222頁(特に2216頁)参照)。

[0056] [塩、N-オキシド体、溶媒和物]

本発明で開示される、一般式(1)で示される化合物の塩には薬理学的に許容されるものすべてが含まれる。薬理学的に許容される塩は毒性の低い、水溶性のものが好ましい。適当な塩として、例えば、アルカリ金属(例えば、カリウム、ナトリウム、リチウムなど)の塩、アルカリ土類金属(例えば、カルシウム、マグネシウムなど)の塩、アンモニウム塩(例えば、テトラメチルアンモニウム塩、テトラブチルアンモニウム塩など)、有機アミン(例えば、アルキルアミン[例:メチルアミン、ジメチルアミン、トリメチル

アミン、トリエチルアミンなど]、複素環式アミン [例：ピリジン、ピコリン、ピペリジンなど]、アルカノールアミン [例：モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミンなど]、シクロペンチルアミン、シクロヘキシルアミン、ジシクロヘキシルアミン、ベンジルアミン、ジベンジルアミン、フェネチルアミン、N, N' -ジベンジルエチレンジアミン、トリス（ヒドロキシメチル）メチルアミン、N-メチル-D-グルカミン、塩基性天然アミノ酸 [例：アルギニン、リジン、オルニチン、ヒスチジンなど] などの塩、酸付加塩（例えば、無機酸塩 [例：塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩など]、有機酸塩 [例：酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、乳酸塩、酒石酸塩、シュウ酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、安息香酸塩、クエン酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、イセチオン酸塩、グルクロン酸塩、グルコン酸塩など]、酸性天然アミノ酸との塩 [例：アスパラギン酸塩、グルタミン酸塩など] など）などが挙げられる。

[0057] さらに塩には、四級アンモニウム塩も含まれる。四級アンモニウム塩とは、一般式（I）で示される化合物の窒素原子が、R^o基によって四級化されたものを表す。ここでR^o基は、例えば、フェニル基によって置換されていてもよいC1-8アルキル基などを表す。

[0058] 一般式（I）で示される化合物のN-オキシド体とは、一般式（I）で示される化合物の窒素原子が酸化されたものを表す。また、かかるN-オキシド体は、例えば、上記のアルカリ金属の塩、アルカリ土類金属の塩、アンモニウム塩、有機アミンの塩、酸付加物塩などのような塩を形成していてもよい。

[0059] 一般式（I）で示される化合物、その塩、またはそのN-オキシド体は、例えば、水やアルコール系溶媒（例えば、エタノールなど）などと溶媒和物を形成していてもよい。溶媒和物は低毒性かつ水溶性であるものが好ましい。

[0060] 一般式（I）で示される化合物は、公知の方法により上記の塩やN-オキ

シド体、溶媒和物に変換することができる。

[0061] [プロドラッグ]

一般式(1)で示される化合物のプロドラッグとは、生体内において酵素や胃酸などによる反応により一般式(1)で示される化合物に変換される化合物をいう。一般式(1)で示される化合物のプロドラッグとしては、例えば、一般式(1)で示される化合物がアミノ基を有する場合、該アミノ基が、アシル化、アルキル化、リン酸化された化合物(例えば、一般式(1)で示される化合物のアミノ基が、エイコサノイル化、アラニル化、ペンチルアミノカルボニル化、(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキサレン-4-イル)メトキシカルボニル化、テトラヒドロフラニル化、ピロリジルメチル化、ピバロイルオキシメチル化、アセトキシメチル化、tert-ブチル化された化合物など)など；一般式(1)で示される化合物が水酸基を有する場合、該水酸基が、アシル化、アルキル化、リン酸化、ホウ酸化された化合物(例えば、一般式(1)で示される化合物の水酸基が、アセチル化、パルミトイル化、プロパノイル化、ピバロイル化、サクシニル化、フマリル化、アラニル化、ジメチルアミノメチルカルボニル化された化合物など)など；一般式(1)で示される化合物がカルボキシ基を有する場合、該カルボキシ基が、エステル化、アミド化された化合物(例えば、一般式(1)で示される化合物のカルボキシ基が、メチルエステル化、エチルエステル化、イソプロピルエステル化、フェニルエステル化、カルボキシメチルエステル化、ジメチルアミノメチルエステル化、ピバロイルオキシメチルエステル化、フタリジルエステル化、1-{(エトキシカルボニル)オキシ}エチルエステル化、(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキサレン-4-イル)メチルエステル化、1-{[(シクロヘキシルオキシ)カルボニル]オキシ}エチルエステル化、メチルアミド化された化合物など)などが挙げられる。また、一般式(1)で示される化合物のプロドラッグは、廣川書店「医薬品の開発」第7巻「分子設計」163-198頁(1990年刊)に記載されているような、生理的条件下で一般式(1)で示される化合物に変化するもので

あってもよい。これら一般式（１）で示される化合物のプロドラッグは、自体公知の方法によって製造することができる。また、一般式（１）で示される化合物のプロドラッグは、一般式（１）で示される化合物と同様に、例えば、上記のアルカリ金属の塩、アルカリ土類金属の塩、アンモニウム塩、有機アミンの塩、酸付加物塩などのような塩を形成していてもよく、例えば、水やアルコール系溶媒（例えば、エタノールなど）などと溶媒和物を形成していてもよい。

[0062] [標識化合物]

本発明において、一般式（１）で示される化合物、その塩、そのN-オキシド体もしくはその溶媒和物、またはそれらのプロドラッグは、それらを構成する各原子の一部または全部がその同位元素によって置換された、いわゆる標識化合物をも包含する。これら標識化合物は、自体公知の方法によって製造することができる。標識のために用いられる同位元素としては、これに限定されないが、例えば、 ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{16}N 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{35}S 、 ^{36}Cl 、 ^{77}Br 、 ^{125}I などを好適に用いることができる。

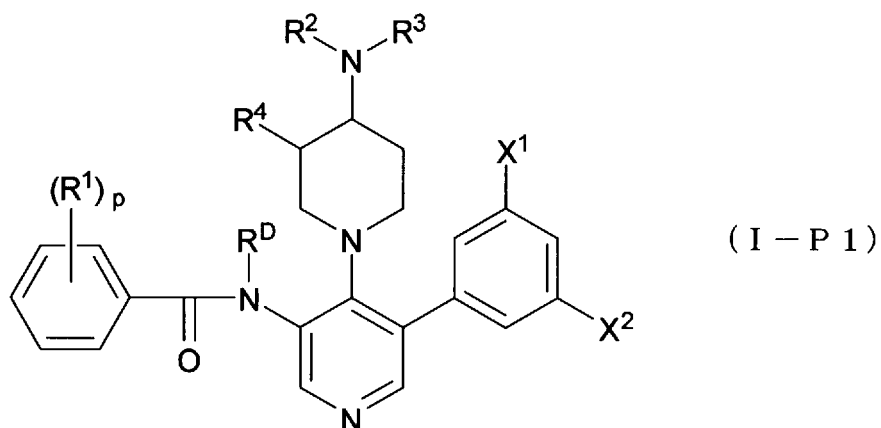
[0063] [製造方法]

一般式（１）で示される化合物、その塩、そのN-オキシド体もしくはその溶媒和物、またはそれらのプロドラッグは、公知の方法、例えば、以下に示す[A1]乃至[A5]に記載の方法、これらに準ずる方法、実施例に示す方法、実施例に準ずる方法、またはコンプリヘンシヴ・オーガニック・トランスフォーメーションズ：ア・ガイド・トゥ・ファンクショナル・グループ・プレパレーションズ、セカンド・エディション [Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, 2nd Edition (Richard C. Larock, John Wiley & Sons Inc, 1999)] に記載された方法などを適宜改良し、組み合わせることによって製造することができるが、これに限定されるものではない。なお、以下の各製造方法において、原料化合物は塩を形成したものをを用いてもよい。このような塩としては、前記した一般式（１）で示される化合物の塩として記載したものが挙げられる。

[0064] [A 1]

一般式 (I) で示される本発明化合物のうち、L が $-C(=O)-NR^D \rightarrow$ (基中、 R^D は水素原子または C 1-4 アルキルを表し、矢印はピリジン環との結合部位を表す。) を表す化合物、すなわち一般式 (I-P 1) :

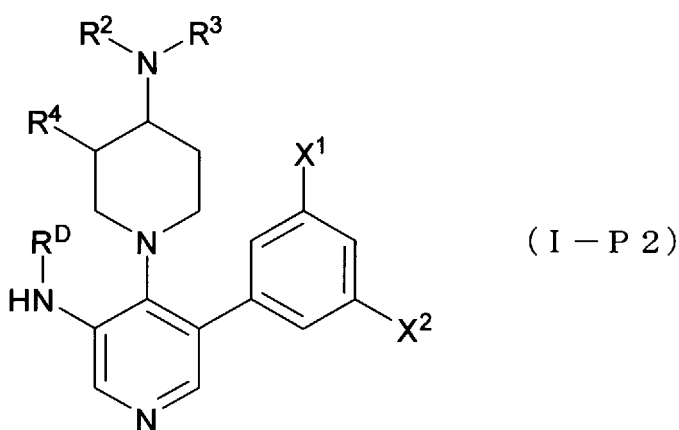
[0065] [化13]



[0066] (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表す。)

で示される化合物は、一般式 (I-P 2) :

[0067] [化14]

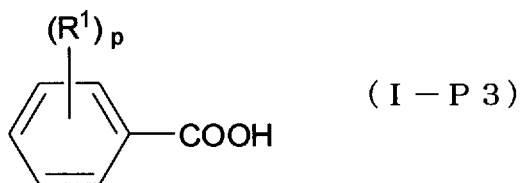


[0068] (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表す。)

で示される化合物と、一般式 (I-P 3) :

[0069]

[化15]



[0070] (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表す。)

で示される化合物とをアミド化反応に付すことにより製造することができる。またその際必要に応じて官能基の保護反応および／または脱保護反応を行ってもよい。

[0071] このアミド化反応は公知であり、例えば、

- (1) 酸ハライドを用いる方法、
- (2) 混合酸無水物を用いる方法、
- (3) 縮合剤を用いる方法

などが知られている。

[0072] これらの方法を具体的に説明すると、

(1) 酸ハライドを用いる方法は、例えば、カルボン酸を有機溶媒（例：クロロホルム、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、またはそれらの混合溶媒など）中または無溶媒で、酸ハライド化剤（例：オキザリルクロライド、チオニルクロライドなど）と -20°C 乃至還流温度で反応させ、得られた酸ハライドを塩基（例：ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン、ジイソプロピルエチルアミンなど）の存在下、アミンと有機溶媒（例：クロロホルム、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、またはそれらの混合溶媒など）中、 0 乃至 40°C の温度で反応させることにより行うことができる。また、得られた酸ハライドを有機溶媒（例：ジオキサン、テトラヒドロフラン、またはそれらの混合溶媒など）中、アルカリ水溶液（例：重曹水または水酸化ナトリウム溶液など）を用いて、アミンと 0 乃至 40°C で反応させることにより行うこともできる。

[0073] (2) 混合酸無水物を用いる方法は、例えば、カルボン酸を有機溶媒（例：クロロホルム、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、またはそれらの混合溶媒など）中または無溶媒で、塩基（例：ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン、ジイソプロピルエチルアミンなど）の存在下、酸ハライド（例：ピバロイルクロライド、トシルクロライド、メシルクロライドなど）、または酸誘導体（例：クロロギ酸エチル、クロロギ酸イソブチルなど）と、0乃至40℃で反応させ、得られた混合酸無水物を有機溶媒（例：クロロホルム、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、またはそれらの混合溶媒など）中、アミンと0乃至40℃で反応させることにより行うことができる。

[0074] (3) 縮合剤を用いる方法は、例えば、カルボン酸とアミンを、有機溶媒（例：クロロホルム、ジクロロメタン、ジメチルホルムアミド、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、またはそれらの混合溶媒など）中、または無溶媒で、塩基（例：ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジンなど）の存在下または非存在下、縮合剤（例：1, 3-ジシクロヘキシルカルボジイミド（DCC）、1-エチル-3-[(3-(ジメチルアミノ)プロピル)カルボジイミド（EDC）、1, 1'-カルボニルジイミダゾール（CDI）、2-クロロ-1-メチルピリジニウムヨウ素、1-プロピルホスホン酸環状無水物（1-propanephosphonic acid cyclic anhydride: PPA）、（ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ）トリス（ジメチルアミノ）ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート（BOP）、（ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ）トリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスフェート（pyBOP）など）を用い、1-ヒドロキシベンズトリアゾール（HOBt）を用いるかまたは用いないで、0乃至40℃で反応させることにより行うことができる。

[0075] これら（1）、（2）および（3）の反応は、いずれも不活性ガス（アルゴン、窒素など）雰囲気下、無水条件で行うことが望ましい。

[0076] また、当業者にとっては容易に考えられることではあるが、一般式（1-

P 1) で示される本発明化合物、および一般式 (I-P 2) または一般式 (I-P 3) で示される原料化合物が、ヒドロキシ基、カルボキシ基、アミノ基、またはメルカプト基を有する場合、それらの官能基をあらかじめ適切に保護した後、上記アミド化反応に付し、引き続き、保護基の脱保護反応を行うことによって目的とする本発明化合物を製造することができる。

[0077] ヒドロキシ基の保護基としては、例えば、メチル基、トリチル基、メトキシメチル (MOM) 基、1-エトキシエチル (EE) 基、メトキシエトキシメチル (MEM) 基、2-テトラヒドロピラニル (THP) 基、トリメチルシリル (TMS) 基、トリエチルシリル (TES) 基、t-ブチルジメチルシリル (TBDMS) 基、t-ブチルジフェニルシリル (TBDPS) 基、アセチル (Ac) 基、ピバロイル基、ベンゾイル基、ベンジル (Bn) 基、p-メトキシベンジル基、アリルオキシカルボニル (Alloc) 基、2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル (Troc) 基などが挙げられる。

[0078] カルボキシ基の保護基としては、例えば、メチル基、エチル基、t-ブチル基、アリル基、フェナシル基、ベンジル基などが挙げられる。

[0079] アミノ基の保護基としては、例えば、ベンジルオキシカルボニル基、t-ブトキシカルボニル基、アリルオキシカルボニル (Alloc) 基、1-メチルー1-(4-ビフェニル) エトキシカルボニル (Bpoc) 基、トリフルオロアセチル基、9-フルオレニルメトキシカルボニル基、ベンジル (Bn) 基、p-メトキシベンジル基、ベンジルオキシメチル (BOM) 基、2-(トリメチルシリル) エトキシメチル (SEM) 基、2-ニトロベンゼンスルホニル基などが挙げられる。

[0080] メルカプト基の保護基としては、例えば、ベンジル基、メトキシベンジル基、メトキシメチル (MOM) 基、2-テトラヒドロピラニル (THP) 基、ジフェニルメチル基、アセチル (Ac) 基などが挙げられる。

[0081] ヒドロキシ基、カルボキシ基、アミノ基またはメルカプト基の保護基としては、上記した以外にも容易にかつ選択的に脱離できる基であれば特に限定されない。例えば、プロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・シ

ンセシス [Protective Groups in Organic Synthesis (T. W. Greene, John Wiley & Sons Inc, 1999)] に記載されたものも用いることができる。

[0082] ヒドロキシ基、カルボキシ基、アミノ基、またはメルカプト基の保護基の脱保護反応は、よく知られており、例えば、

- (1) アルカリ加水分解による脱保護反応、
- (2) 酸性条件下における脱保護反応、
- (3) 加水素分解による脱保護反応、
- (4) 金属錯体を用いる脱保護反応、
- (5) 金属を用いる脱保護反応、
- (6) シリル基の脱保護反応

などが挙げられる。

[0083] これらの方法を具体的に説明すると、

(1) アルカリ加水分解による脱保護反応（例えば、トリフルオロアセチル基などの脱保護反応）は、例えば、有機溶媒（例：メタノール、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、またはそれらの混合溶媒など）中、アルカリ金属の水酸化物（例：水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウムなど）、アルカリ土類金属の水酸化物（例：水酸化バリウム、水酸化カルシウムなど）、または炭酸塩（例：炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなど）、あるいはそれらの水溶液、もしくはそれらの混合物を用いて、0乃至40℃の温度で行うことができる。

[0084] (2) 酸条件下での脱保護反応（例えば、*t*-ブトキシカルボニル基、トリチル基などの脱保護反応）は、例えば、水または有機溶媒（例：ジクロロメタン、クロロホルム、1, 4-ジオキサン、酢酸エチル、アニソール、またはそれらの混合溶媒など）中、有機酸（例：酢酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸など）、無機酸（例：塩酸、硫酸など）、もしくはそれらの混合物（例：臭化水素／酢酸など）中、0乃至100℃の温度で行うことができる。

[0085] (3) 加水素分解による脱保護反応（例えば、ベンジル基、ベンズヒドリ

ル基、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などの脱保護反応)は、例えば、溶媒(例:エーテル系(例:テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチルエーテルなど)、アルコール系(例:メタノール、エタノールなど)、ベンゼン系(例:ベンゼン、トルエンなど)、ケトン系(例:アセトン、メチルエチルケトンなど)、ニトリル系(例:アセトニトリルなど)、アミド系(例:N,N-ジメチルホルムアミドなど)、水、酢酸エチル、酢酸、またはそれらの混合溶媒など)中、触媒(例:パラジウム-炭素、パラジウム黒、水酸化パラジウム、酸化白金、ラネーニッケルなど)の存在下、常圧または加圧下の水素雰囲気下またはギ酸アンモニウムの存在下、0乃至200℃の温度で行うことができる。

[0086] (4) 金属錯体を用いる脱保護反応(例えば、アリルオキシカルボニル基などの脱保護反応)は、例えば、有機溶媒(例:ジクロロメタン、N,N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、アセトニトリル、1,4-ジオキサン、エタノールなど)、水、またはそれらの混合溶媒など中、トラップ試薬(例:水素化トリブチルスズ、トリエチルシラン、ジメドン、モルホリン、ジエチルアミン、ピロリジンなど)、有機酸(例:酢酸、ギ酸、2-エチルヘキサン酸など)、および/または有機酸塩(例:2-エチルヘキサン酸ナトリウム、2-エチルヘキサン酸カリウムなど)の存在下、ホスフィン系試薬(例:トリフェニルホスフィンなど)の存在下または非存在下、金属錯体(例:テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(0)、二塩化ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)、酢酸パラジウム(II)、塩化トリス(トリフェニルホスフィン)ロジウム(I)など)を用いて、0乃至40℃の温度で行うことができる。

[0087] (5) 金属を用いる脱保護反応は、例えば、酸性溶媒(例:酢酸、pH 4.2乃至7.2の緩衝液、またはそれらの溶液とテトラヒドロフランなどの有機溶媒との混合液など)中、粉末亜鉛の存在下、必要であれば超音波をかけながら、0乃至40℃の温度で行うことができる。

[0088] (6) シリル基の脱保護反応は、例えば、水と混和しうる有機溶媒(例:

テトラヒドロフラン、アセトニトリル、またはそれらの混合溶媒など）中、テトラブチルアンモニウムフルオリドを用いて、0乃至40℃の温度で行うことができる。

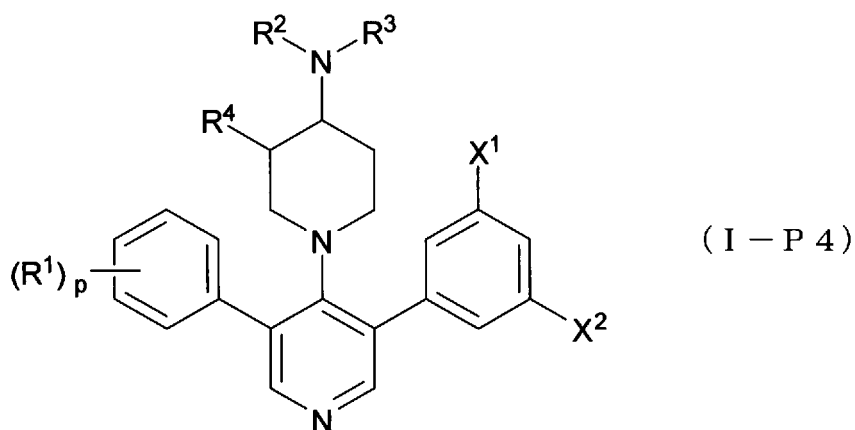
[0089] 当業者には容易に理解できることではあるが、これらの脱保護反応を使い分けることによって、目的とする本発明化合物を容易に製造することができる。

[0090] さらに必要であれば、この反応に引き続いて公知の方法によって、目的の塩に変換する操作を行ってもよい。

[0091] [A2]

一般式（I）で示される本発明化合物のうち、Lが結合手を表す化合物、すなわち一般式（I-P4）：

[0092] [化16]

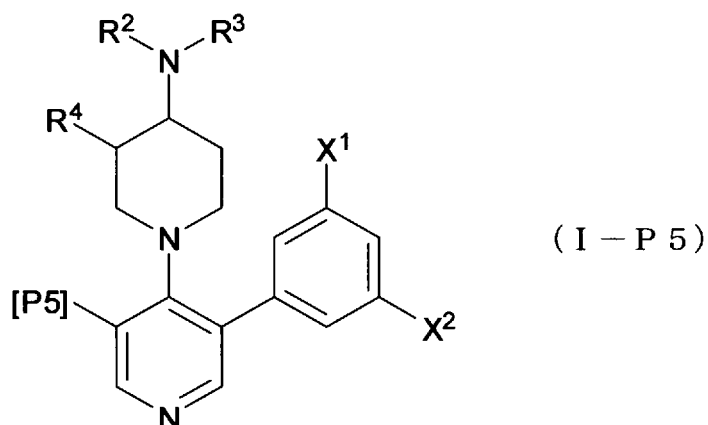


[0093] （式中、すべての記号は前記と同じ意味を表す。）

で示される化合物は、一般式（I-P5）：

[0094]

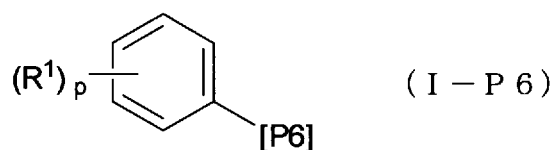
[化17]



[0095] (式中、[P 5] は脱離基 (例 : ハロゲン原子、メシラート、またはトリフ
ラートなど) を表し、その他の記号は前記と同じ意味を表す。)

で示される化合物と一般式 (I - P 6) :

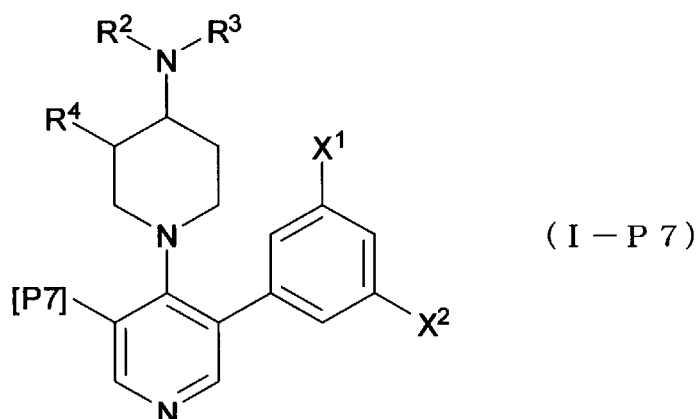
[0096] [化18]



[0097] (式中、[P 6] はボロン酸基 ($-B(OH)_2$)、またはボロン酸エステル
基 ($-B(OR_i)(OR_{ii})$) (基中、 R_i および R_{ii} はそれぞれ独立
して C 1 - 3 アルキルを表すか、または一緒になって環を形成してもよい。
) (例えば、4, 4, 5, 5-テトラメチルー 1, 3, 2-ジオキサボロラ
ン-2-イル基など) を表し、その他の記号は前記と同じ意味を表す。)
で示される化合物とを反応させることによって、あるいは一般式 (I - P 7
) :

[0098]

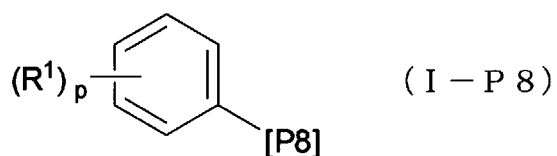
[化19]



[0099] (式中、[P 7] はボロン酸基 ($-B(OH)_2$)、またはボロン酸エステル基 ($-B(OR_i)(OR_{ii})$) (基中、 R_i および R_{ii} はそれぞれ独立して C 1 - 3 アルキルを表すか、または一緒になって環を形成してもよい。) (例えば、4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル基など) を表し、その他の記号は前記と同じ意味を表す。)

で示される化合物と一般式 (I - P 8) :

[0100] [化20]



[0101] (式中、[P 8] は脱離基 (例 : ハロゲン原子、メシラート、またはトリフラートなど) を表し、その他の記号は前記と同じ意味を表す。)

で示される化合物とを反応させることによって製造することができる。またその際必要に応じて前記の官能基の保護反応および／または脱保護反応を行ってもよい。

[0102] この反応は公知であり、例えば、有機溶媒 (例 : ベンゼン、トルエン、ジメチルホルムアミド、ジオキサン、テトラヒドロフラン、メタノール、アセトニトリル、ジメトキシエタン、アセトン、またはそれらの混合溶媒など) 中、塩基 (例 : ナトリウムエチラート、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム

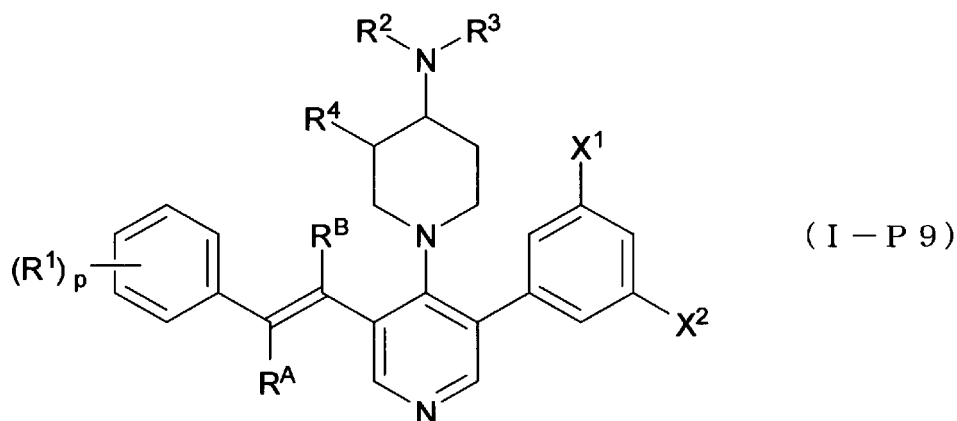
、トリエチルアミン、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸タリウム、リン酸三カリウム、フッ化セシウム、水酸化バリウム、フッ化テトラブチルアンモニウムなど）、あるいはそれらの水溶液、もしくはそれらの混合物と、触媒（例：ビス（ジ-*tert*-ブチル（4-ジメチルアミノフェニル）ホスフィン）ジクロロパラジウム（ $(\text{A-taPhos})_2\text{PdCl}_2$ ）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ ）、二塩化ビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ ）、酢酸パラジウム（ $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ ）、パラジウム黒、1, 1'-ビス（ジフェニルホスフィノフェロセン）ジクロロパラジウム（ $\text{PdCl}_2(\text{dppf})_2$ ）、二塩化ジアリルパラジウム（ $\text{PdCl}_2(\text{allyl})_2$ ）、ヨウ化フェニルビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ $\text{PhPdI}(\text{PPh}_3)_2$ ）など）存在下、室温乃至120℃で反応させることにより行うことができる。

[0103] また、官能基の保護反応および／または脱保護反応は、前記と同様の方法により行うことができる。

[0104] [A3]

一般式（I）で示される本発明化合物のうち、Lが $-\text{C}^{\text{R}^{\text{A}}}=\text{C}^{\text{R}^{\text{B}}}-$ （基中、 R^{A} および R^{B} はそれぞれ独立して水素原子またはC1-4アルキルを表し、矢印はピリジン環との結合部位を表す。）を表す化合物、すなわち一般式（I-P9）：

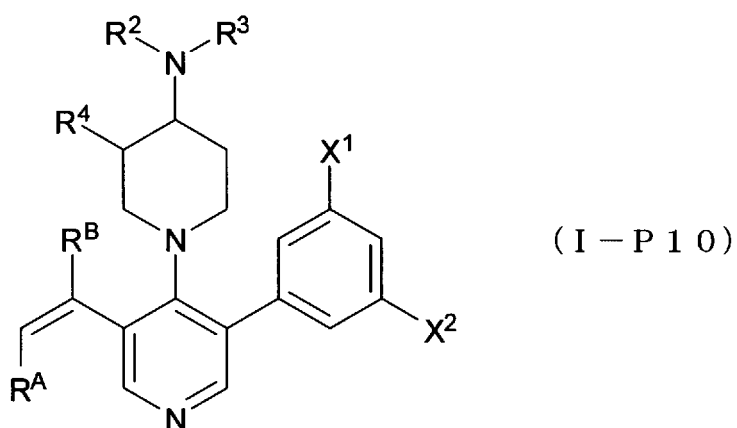
[0105] [化21]



[0106] （式中、すべての記号は前記と同じ意味を表す。）

で示される化合物は、一般式（I-P10）：

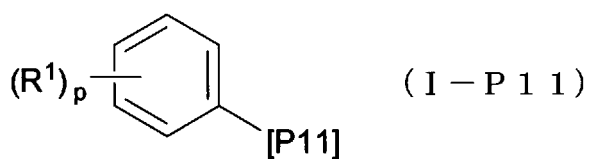
[0107] [化22]



[0108] (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表す。)

で示される化合物と一般式（I-P11）：

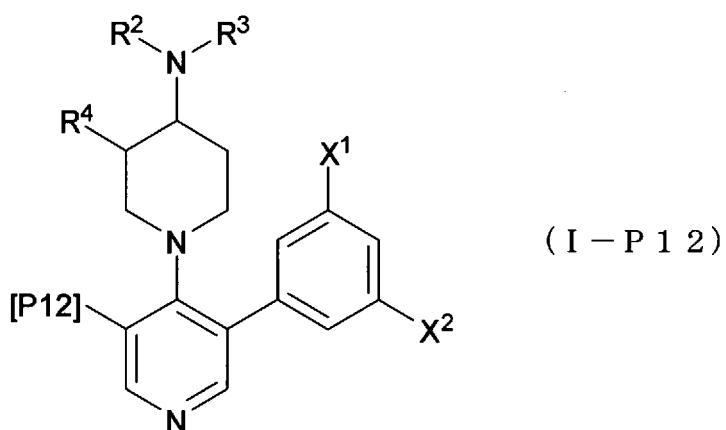
[0109] [化23]



[0110] (式中、[P11] はハロゲン原子を表し、その他の記号は前記と同じ意味を表す。)

で示される化合物とを反応させることによって、あるいは一般式（I-P12）：

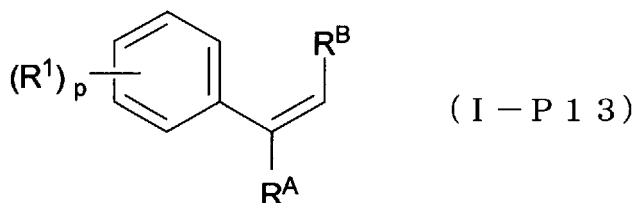
[0111] [化24]



[0112] (式中、[P 1 2] はハロゲン原子を表し、その他の記号は前記と同じ意味を表す。)

で示される化合物と一般式 (I-P 1 3) :

[0113] [化25]



[0114] (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表す。)

で示される化合物とを反応させることによって製造することができる。またその際必要に応じて前記の官能基の保護反応および／または脱保護反応を行ってもよい。

[0115] この反応は公知であり、例えば、有機溶媒（例：ジオキサン、トルエン、ジメチルアセトアミド、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルオキシド、ニトロメタン、メタノール、エタノール、アセトニトリル、またはそれらの混合溶媒など）または有機溶媒と水の混合溶媒中、塩基（例：ジシクロヘキシルメチルアミン、リン酸三カリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸銀、炭酸カルシウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、トリエチルアミン、トリブチルアミン、ナトリウムアセテート、炭酸セシウム、カリウム *tert*-ブトキシド、ナトリウム *tert*-ブトキシド、水酸化リチウムなど）、あるいはそれらの水溶液、もしくはそれらの混合物と、触媒（例：テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム ($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$)、ビス（トリ-*tert*-ブチルホスフィン）パラジウム (0) ($\text{Pd}(\text{tBu}_3\text{P})_2$)、パラジウム、酢酸パラジウム ($\text{Pd}(\text{OAc})_2$)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム (0) ($\text{Pd}(\text{dba})_2$)、ジクロロ(1, 2-ビス(ジフェニルホスフィノ)エタン)パラジウム (II) ($\text{PdCl}_2(\text{dppe})$)、塩化パラジウム (PdCl_2)、二塩化ジアリルパラジウム ($\text{PdCl}_2(\text{allyl})_2$)、酢酸銅 ($\text{Cu}(\text{OAc})_2$)、トリブチルホスフィン (PBu_3)、トリフェニルホスフィン (PPh_3)、トリ-*o*-

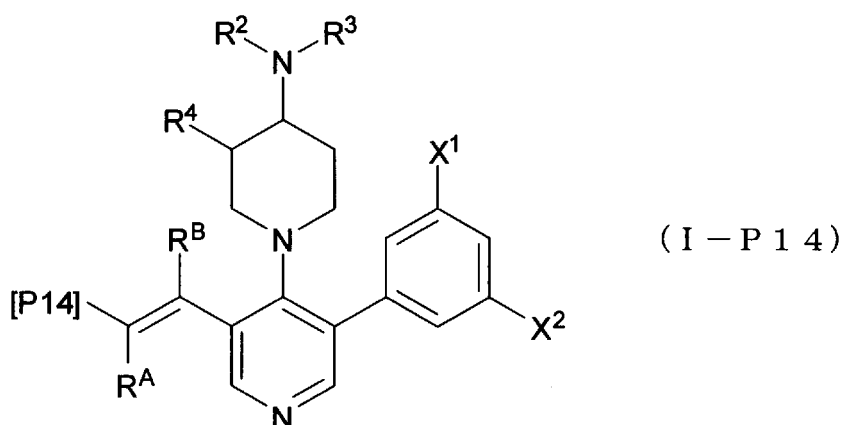
トリルホスフィン ($P(o\text{-tolyl})_3$)、またはそれらの混合触媒など存在下、室温乃至 160°C で反応させることにより行うことができる。

[0116] また、官能基の保護反応および／または脱保護反応は、前記と同様の方法により行うことができる。

[0117] [A4]

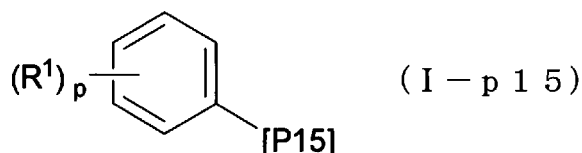
また、前記一般式 (I-P9) で示される化合物は、一般式 (I-P14) :

[0118] [化26]



[0119] (式中、[P14] はボロン酸基 ($-B(OH)_2$)、またはボロン酸エステル基 ($-B(OR_i)(OR_{ii})$) (基中、 R_i および R_{ii} はそれぞれ独立して $C1-3$ アルキルを表すか、または一緒になって環を形成してもよい。) (例えば、4,4,5,5-テトラメチルー1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル基など) を表し、その他の記号は前記と同じ意味を表す。) で示される化合物と一般式 (I-p15) :

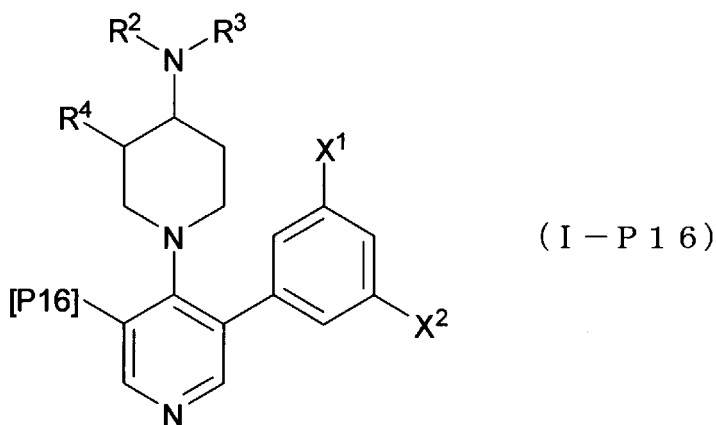
[0120] [化27]



[0121] (式中、[P15] は脱離基 (例：ハロゲン原子、メシラート、またはトリフラートなど) を表し、その他の記号は前記と同じ意味を表す。)

で示される化合物とを反応させることによって、あるいは一般式（I-P 16）：

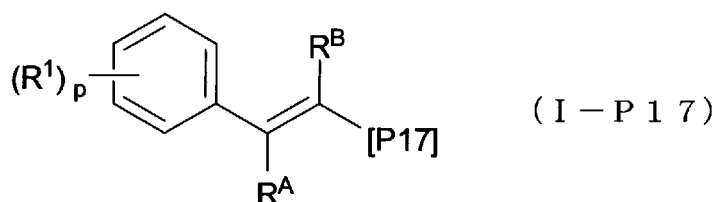
[0122] [化28]



[0123]（式中、[P 1 6] は脱離基（例：ハロゲン原子、メシラート、またはトリフラートなど）を表し、その他の記号は前記と同じ意味を表す。）

で示される化合物と一般式（I-P 17）：

[0124] [化29]



[0125]（式中、[P 1 7] はボロン酸基（ $-B(OH)_2$ ）、またはボロン酸エステル基（ $-B(OR_i)(OR_{ii})$ ）（基中、 R_i および R_{ii} はそれぞれ独立してC 1-3アルキルを表すか、または一緒になって環を形成してもよい。）（例えば、4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル基など）を表し、その他の記号は前記と同じ意味を表す。）
で示される化合物とを反応させることによって製造することができる。またその際必要に応じて前記の官能基の保護反応および／または脱保護反応を行ってもよい。

[0126] この反応は、前記[A 2]に記載の反応と同様の方法で行うことができる

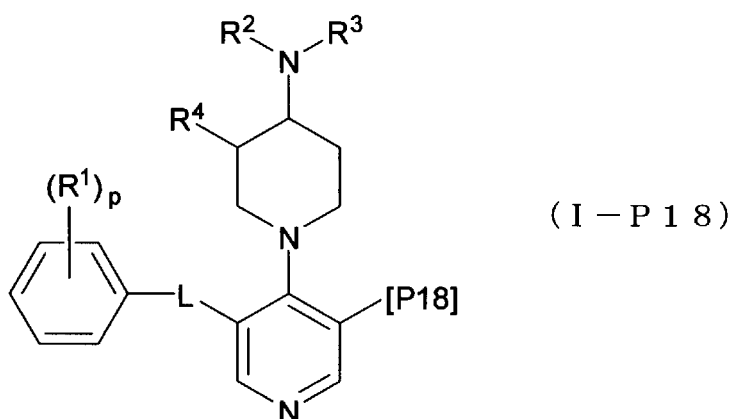
。

[0127] また、官能基の保護反応および／または脱保護反応は、前記と同様の方法により行うことができる。

[0128] [A 5]

一般式 (I) で示される本発明化合物は、一般式 (I-P 18) :

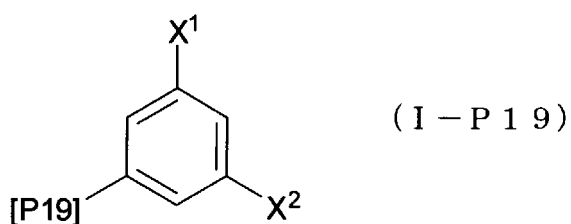
[0129] [化30]



[0130] (式中、[P 18] は脱離基 (例：ハロゲン原子、メシラート、またはトリフラートなど) であり、その他の記号は前記と同じ意味を表す。)

で示される化合物と、一般式 (I-P 19) :

[0131] [化31]

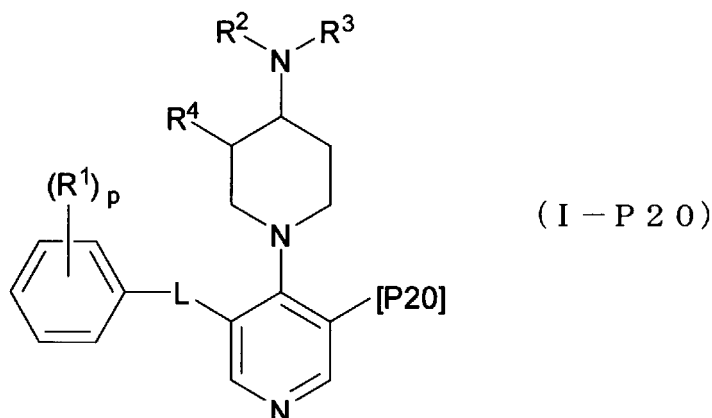


[0132] (式中、[P 19] はボロン酸基 ($-B(OH)_2$)、またはボロン酸エステル基 ($-B(OR_i)(OR_{ii})$) (基中、 R_i および R_{ii} はそれぞれ独立して C 1-3 アルキルを表すか、または一緒になって環を形成してもよい。)(例えば、4, 4, 5, 5-テトラメチルー 1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル基など) を表し、その他の記号は前記と同じ意味を表す。)

で示される化合物とを反応させることによって、あるいは一般式 (I-P 2

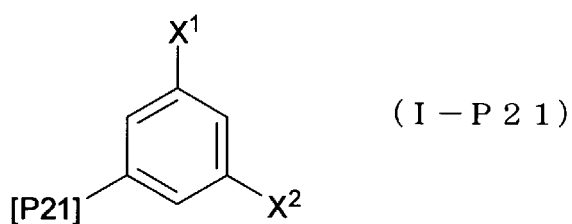
O) :

[0133] [化32]



[0134] (式中、[P20]はボロン酸基(−B(OH)₂)、またはボロン酸エステル基(−B(OR_i)(OR_{ii})) (基中、R_iおよびR_{ii}はそれぞれ独立してC1−3アルキルを表すか、または一緒になって環を形成してもよい。) (例えば、4,4,5,5−テトラメチル−1,3,2−ジオキサボロラン−2−イル基など)を表し、その他の記号は前記と同じ意味を表す。)で示される化合物と一般式(I-P21) :

[0135] [化33]



[0136] (式中、[P21]は脱離基(例:ハロゲン原子、メシラート、またはトリフラートなど)を表し、その他の記号は前記と同じ意味を表す。)

で示される化合物とを反応させることによって製造することができる。またその際必要に応じて前記の官能基の保護反応および／または脱保護反応を行ってもよい。

[0137] この反応は、前記[A2]に記載の反応と同様の方法で行うことができる。

[0138] また、官能基の保護反応および／または脱保護反応は、前記と同様の方法により行うことができる。

[0139] 本発明化合物のうち、光学活性を有する化合物は、光学活性を有する出発原料または試薬を用いて製造するか、ラセミ体の製造中間体を光学分割し、次いで本発明化合物に導くか、あるいはラセミ体の本発明化合物を光学分割することで製造することができる。

[0140] 光学分割の方法は公知であり、例えば、他の光学活性な化合物と塩・錯体などを形成させ、再結晶を行った後、目的とする化合物を単離するか、あるいは直接キラルカラムなどを用いて分離する方法などが挙げられる。

[0141] 原料化合物として用いる一般式 (I-P 2)、(I-P 3)、(I-P 5)、(I-P 6)、(I-P 7)、(I-P 8)、(I-P 10)、(I-P 11)、(I-P 12)、(I-P 13)、(I-P 14)、(I-P 15)、(I-P 16)、(I-P 17)、(I-P 18)、(I-P 19)、(I-P 20)、および (I-P 21) で示される化合物は、それ自体公知であるか、公知の方法、例えば、コンプリヘンシヴ・オーガニック・トランスフォーメーションズ：ア・ガイド・トゥ・ファンクショナル・グループ・プレパレーションズ、セカンド・エディション [Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, 2nd Edition (Richard C. Larock, John Wiley & Sons Inc, 1999)] に記載された方法などを組み合わせて用いることで容易に製造することができる。

[0142] 本明細書に例示する各反応においては、加熱の際に、水浴、油浴、砂浴、またはマイクロウェーブなど、任意の加熱手法を用いてもよい。

[0143] 本明細書に例示する各反応においては、適宜、高分子ポリマー（例えば、ポリスチレン、ポリアクリルアミド、ポリプロピレン、ポリエチレングリコールなど）に担持させた固相担持試薬を用いてもよい。

[0144] 本明細書に例示する各反応の生成物は、通常の前製手段、例えば、常圧下または減圧下における蒸留、シリカゲル、イオン交換樹脂、スカベンジャー樹脂、またはケイ酸マグネシウムを用いた各種クロマトグラフィー（例えば

、高速液体クロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー、またはカラムクロマトグラフィーなど）、あるいは洗浄や再結晶などの方法により精製することができる。精製は反応ごとに行ってもよいし、いくつかの反応終了後に行ってもよい。

[0145] [毒性]

本発明化合物の毒性は低いものであるため、医薬品として安全に使用することができる。

[0146] [医薬品への適用]

本発明化合物はソマトスタチン受容体作動活性を有するので、哺乳動物、特にヒトにおいて、ソマトスタチン関連疾患（ソマトスタチンそれ自体またはソマトスタチンが調節するホルモンが関与し得る疾患）を予防および／または治療するための薬剤として使用することができる。

[0147] このような疾患としては、例えば、ホルモン病 [hormonal disease]（例：先端巨大症、巨人症、下垂体性巨人症、クッシング病、グレーブス病、甲状腺機能亢進症など）、発育不全 [atelirosis]（例：骨格形成異常、ヌーナン症候群、肥満症、肥満に伴う発育不全、子宮発育不全症、発育不全に伴う腎不全症、症候群Xなど）、癌または腺腫 [cancer or adenoma]（例：白血病、軟骨肉腫、黒色腫、脂肪腫、髄膜腫、神経芽細胞腫、下垂体腺腫、下垂体腺腫に伴う頭痛、成長ホルモン産生腺腫、成長ホルモン放出因子産生腺腫、ゴナドトロピン産生腺腫、プロラクチン産生腺腫、甲状腺刺激ホルモン産生腺腫、VIP産生腺腫、ACTH産生腺腫、甲状腺癌、甲状腺髄質癌、肺癌、乳癌、肝癌、胃腸膵の神経内分泌腺腫瘍、ガストリン産生腫瘍、カルチノイド症候群、結腸直腸癌、膵臓癌、膵島細胞腫、インスリン産生腫瘍、グルカゴン産生腫瘍、前立腺癌、癌性悪液質、大腸血管腫瘍など）、消化管疾患 [gastrointestinal disease]（例：消化管閉塞に伴う消化器症状、胃食道逆流、胃十二指腸逆流、過剰な胃酸分泌、消化性潰瘍、ゾリンジャー・エリソン症候群、蛋白漏出性胃腸症、ダンピング症候群、短小腸症候群、炎症性腸疾患、クローン病、過敏性腸症候群、過敏性結腸症候群、腸皮フィステ

ル、機能性ディスペプシア、嘔気、嘔吐、腹部膨満感など）、下痢 [diarrhea]（例：水性下痢症候群、慢性続発性下痢、化学療法誘発下痢、後天性免疫不全症候群に伴う難治性の下痢、過敏性腸症候群に伴う下痢、手術後の下痢など）、血管疾患 [vascular disease]（例：増殖性網膜症、黄斑変性症、加齢に伴う黄斑変性症、胃腸の出血、胃十二指腸潰瘍に伴う出血、食道静脈瘤の出血、肝硬変患者の静脈瘤出血、門脈圧亢進症、移植血管の出血、再狭窄、傷の癒痕化、乾癬、全身性硬化症（強皮症）、同種移植片の慢性拒絶反応、低血圧症、アテローム性動脈硬化症、PTCA後の再狭窄、肥大性心筋症、動脈硬化症、心弁膜症、心筋梗塞など）、線維症 [fibrosis]（例：皮膚線維症、中枢神経系線維症、鼻線維症、肺線維症、肝線維症、腎線維症、化学療法誘発線維症など）、糖尿病およびその合併症 [diabetes and diabetic complication]（例：糖尿病、インスリン依存性糖尿病、糖尿病性網膜症、糖尿病性腎症、糖尿病性神経障害、あけぼの現象、インスリン不応症、高インスリン血症、高脂血症など）、炎症性疾患 [inflammatory disease]（例：関節炎、関節リウマチ、乾癬、局所炎症、日焼け、湿疹など）、中枢神経系疾患 [central nervous system disease]（例：認知症、アルツハイマー病、てんかんなど）、呼吸器疾患 [respiratory disease]（例：睡眠時無呼吸症候群など）、膵疾患 [pancreatic disease]（例：膵炎、急性膵炎、慢性膵炎、膵皮フィステル、膵偽嚢胞、腹水症、膵液瘻、膵臓外科手術に伴う症状など）、肝疾患 [hepatic disease]（例：嚢胞肝など）、腎疾患 [renal disease]（例：肝腎症候群、嚢胞腎、腎症など）、卵巣疾患 [ovarian disease]（例：多嚢胞性卵巣症候群など）、骨関節疾患 [bone and joint disease]（例：骨粗鬆症、変形性関節症など）、疼痛、頭痛などを例示することができる。さらに、本発明化合物は、本発明化合物に直接または適当なスペーサーを介して放射性物質（例： ^{123}I 、 ^{125}I 、 ^{111}In など）を導入することによって、ソマトスタチン受容体を有する腫瘍のイメージングに用いることができ、また、本発明化合物に直接または適当なスペーサーを介して制癌剤を導入することによって、ソマトスタチン受容体を有する腫瘍のタ

ーゲッティングに用いることもできる。

[0148] なかでも、先端巨大症、巨人症、下垂体性巨人症、下垂体腺腫、下垂体腺腫に伴う頭痛、成長ホルモン産生腺腫、胃腸膵の神経内分泌腺腫瘍、ガストリン産生腫瘍、カルチノイド症候群、インスリン産生腫瘍、グルカゴン産生腫瘍、消化管閉塞に伴う消化器症状、嚢胞腎、嚢胞肝、食道静脈瘤の出血、門脈圧亢進症、糖尿病性網膜症、認知症、アルツハイマー病、疼痛、頭痛などの予防および／または治療に本発明化合物は有用であり、とりわけ、先端巨大症や、消化管閉塞に伴う消化器症状の予防および／または治療に本発明化合物は好適である。

[0149] ここで、消化管閉塞に伴う消化器症状には、例えば、進行・再発癌患者の緩和医療における消化管閉塞に伴う消化器症状も含まれ、本発明化合物はこれを改善することができる。

[0150] 本発明化合物の薬理活性を評価するための、実施例記載以外の試験方法としては、例えば、ラットを用いた胃酸分泌抑制作用の評価系がある。例えば、下記の方法を用いることで、本発明化合物の胃酸分泌抑制作用を評価することができる。

[0151] (ラットを用いた胃酸分泌抑制作用の評価)

評価前日より一晩絶食し、評価2時間前より絶水させたラット（7週齢雄性Crl:CD(SD)IGSラット（日本チャールス・リバー株式会社））の尾部にイソフルラン麻酔下で留置針を留置する。ラットを麻酔から覚醒させた後、留置針を介して媒体（生理食塩水（大塚生食注、株式会社大塚製薬工場））もしくは媒体に溶解した被験化合物の静脈内持続投与を開始する。投与開始1時間後、ラットをイソフルラン麻酔下で開腹して、胃の幽門部を糸で結紮する。開腹部を閉じた後、麻酔から回復させる。投与開始5時間（幽門部結紮後4時間）の時点で再度イソフルラン麻酔下で開腹し、胃の噴門部を鉗子で閉じた後、放血致死させる。胃の内容物を500×gで15分間遠心分離し、上清を胃液として回収した後、体重当たりの値として胃液量（mL／100g BW）を求める。また、胃液中の酸濃度（mmol／m

L) を COM-1600ST 自動滴定装置 (日立ハイテク (平沼産業)) を用いた逆滴定により測定する。胃液量および酸濃度の積を胃酸分泌量 ($\text{mmol} / 100 \text{ g BW}$) として、胃酸分泌の抑制率 (%) を数式 { [胃酸分泌の抑制率 (%)] = ([媒体投与群の胃酸分泌量] - [被験化合物投与群の胃酸分泌量]) / [媒体投与群の胃酸分泌量] $\times 100$ } により求める。本評価系によれば、例えば、オクトレオチドは $1 \text{ mcg (microgram)} / \text{kg} / \text{h}$ の投与速度で 39% の胃酸分泌抑制率を示すことが本発明者らの検討結果により得られている。

[0152] また、本発明化合物は、上記に列挙した疾患以外にも、ソマトスタチンが関係する種々の病理学的疾病、例えば、ライフサイエンスズ (Life Sciences)、1987年、40巻、419-437頁や、ヨーロッパ・ジャーナル・オブ・メディシン (The European Journal of Medicine)、1993年、2巻、97-105頁などに記載の疾患の予防および／または治療にも使用することができる。

[0153] 本発明化合物を医薬適用するにあたっては、本発明化合物は、単剤として用いられるだけでなく、例えば、(1) その予防、治療および／または症状改善効果の補完および／または増強、(2) その動態・吸収改善、投与量の低減、および／または(3) その副作用の軽減のために、他の有効成分、例えば、以下に列挙するような薬物などと組み合わせ、併用剤として用いてもよい。

[0154] 本発明化合物を先端巨大症の予防および／または治療に用いる場合、本発明化合物と組み合わせて用いられる薬物としては、例えば、ソマトスタチンアナログ、成長ホルモン受容体拮抗薬、ドパミン受容体作動薬などが挙げられる。

[0155] また、先端巨大症の患者は、糖尿病、高血圧、高脂血症、肥満などの生活習慣病やその他の種々の疾患を合併することが多いので、本発明化合物は、例えば、糖尿病治療薬 (例：インスリン抵抗性改善薬、インスリン分泌促進薬 (例：スルホニル尿素剤など)、ピグアナイド薬、インスリン、 α -グル

コシダーゼ阻害薬、 β 3 アドレナリン受容体作動薬、ジペプチジルペプチダーゼ I V 阻害薬、アミリンアゴニスト、ホスホチロシンホスファターゼ阻害薬、糖新生阻害薬、SGLT (sodium-glucose co-transporter) 阻害薬、あるいはその他の糖尿病治療薬など)、糖尿病合併症治療薬(例: アルドース還元酵素阻害薬、グリケーション阻害薬、プロテインキナーゼ C 阻害薬、神経栄養因子、神経栄養因子増加薬、神経再生促進薬、あるいはその他の糖尿病合併症治療薬など)、高血圧治療薬(例: アンギオテンシン変換酵素阻害薬、カルシウム拮抗薬、カリウムチャネル開口薬、アンギオテンシン II 拮抗薬など)、高脂血症治療薬(例: HMG-CoA 還元酵素阻害薬、フィブラート系化合物、スクアレン合成酵素阻害薬、抗酸化剤など)、抗肥満薬(例: 腩リパーゼ阻害薬、中枢性抗肥満薬、ペプチド性食欲抑制薬、コレシストキニンアゴニスト、その他の抗肥満薬など)、関節炎治療薬、抗不安薬、抗うつ薬、骨粗鬆症治療薬、抗てんかん薬、化学療法薬、免疫療法薬、抗血栓薬、抗痴呆薬、勃起不全改善薬、尿失禁/頻尿治療薬、排尿困難治療薬、非ステロイド系抗炎症薬、局所麻酔薬、ビタミン類などと組み合わせて用いてもよい。また、他の成長ホルモン分泌を促進するホルモン(例: GHRH)、GH、IGF-1、サイトカイン類、あるいはサイトカイン作用増強剤などと組み合わせることもできる。

[0156] さらに、本発明化合物を消化管閉塞に伴う消化器症状の予防および/または治療に用いる場合、本発明化合物と組み合わせて用いられる薬物としては、例えば、ソマトスタチンアナログ、ドパミン D2 受容体拮抗薬、ヒスタミン H1 受容体拮抗薬、ヒスタミン H1 受容体拮抗薬と PDE 阻害薬の配合剤、ヒスタミン H2 受容体拮抗薬、抗コリン薬、セロトニン 5HT3 受容体拮抗薬、セロトニン 5HT4 受容体拮抗薬、コルチコステロイド、NK1 受容体拮抗薬、非定型抗精神病薬 (MARTA)、オピオイド、オピオイド拮抗薬などが挙げられる。また、その他にも、例えば、プロクロルペラジン (prochlorperazine)、レボメプロマジン (levomepromazine) などと組み合わせてもよい。

- [0157] ソマトスタチンアナログとしては、例えば、オクトレオチド (octreotide)、ランレオチド (lanreotide)、パシレオチド (pasireotide) などが挙げられる。
- [0158] 成長ホルモン受容体拮抗薬としては、例えば、ペグビソマント (pegvisomant) などが挙げられる。
- [0159] ドパミン受容体作動薬としては、例えば、ブロモクリプチン (bromocriptine)、カベルゴリン (cabergoline) などが挙げられる。
- [0160] インスリン抵抗性改善薬としては、例えば、バラグリタゾン (balaglitazone)、ネットグリタゾン (netoglitazone)、ピオグリタゾン (pioglitazone)、リボグリタゾン (rivoglitazone)、ロシグリタゾン (rosiglitazone)、ファルグリタザル (farglitazar)、ムラグリタザール (muraglitazar)、ナベグリタザール (naveglitazar)、ラガグリタザール (ragaglitazar)、テサグリタザール (tesaglitazar)、レグリキサン (reglixane)、BM-13、1258、FK-614、KRP-297、LM-4156、LY-510929、MBX-102、MX-6054、R-119702、T-131、THR-0921、国際公開第2001/038325号パンフレットに記載の化合物、国際公開第1999/058510号パンフレットに記載の化合物（例えば、(E)-4-[4-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメトキシ)ベンジルオキシイミノ]-4-フェニル酪酸）などが挙げられる。
- [0161] スルフォニル尿素剤としては、例えば、アセトヘキサミド (acetohexamide)、クロルプロパミド (chlorpropamide)、グリベンクラミド (glibenclamide)、グリクラジド (gliclazide)、グリメピリド (glimepiride)、グリピザイド (glipizide)、グリブゾール (glybuzole)、グリクロピラミド (glyclopamide)、ミチグリニド (mitiglinide)、ナテグリニド (nateglinide)、レパグリニド (repaglinide)、セナグリニド (senaglinide)、トラザミド (tolazamide)、トルブタミド (tolbutamide)、JTT-608などが挙げられる。

- [0162] ビグアナイド薬としては、例えば、ブホルミン (buformin)、フェンホルミン (fenformin)、メトホルミン (metformin) などが挙げられる。
- [0163] インスリンとしては、例えば、ウシやブタの膵臓から抽出された動物インスリン、ブタの膵臓から抽出したインスリンから酵素的に合成された半合成ヒトインスリン、大腸菌やイーストを用いて遺伝子工学的に合成したヒトインスリン、0.45から0.9 (w/w) %の亜鉛を含むインスリン亜鉛、塩化亜鉛、硫酸プロタミンおよびインスリンから製造されるプロタミンインスリン亜鉛などが挙げられる。また、インスリンは、そのフラグメントあるいは誘導体 (例: INS-1 など) であってもよく、経口インスリン製剤であってもよい。さらに、インスリンには、超速効型、速効型、二相型、中間型、持続型など種々のものが含まれるが、これらは患者の病態により適宜選択することもできる。
- [0164] α -グルコシダーゼ阻害薬としては、例えば、アカルボース (acarbose)、エミグリテート (emiglitate)、ミグリトール (miglitol)、ボグリボース (voglibose) などが挙げられる。
- [0165] β 3アドレナリン受容体作動薬としては、例えば、AJ-9677、AZ40140などが挙げられる。
- [0166] ジペプチジルペプチダーゼⅠV阻害薬としては、例えば、シタグリプチン (sitagliptin)、アログリプチン (alogliptin)、ビルダグリプチン (vildagliptin)、リナグリプチン (linagliptin)、アナグリプチン (anagliptin)、サキサグリプチン (saxagliptin)、テネリグリプチン (teneligliptin)、ビセグリプチン (biseigliptin)、カルメグリプチン (carmegliptin)、エボグリプチン (evogliptin)、オマリグリプチン (omarigliptin)、デナグリプチン (denagliptin)、デュトグリプチン (dutogliptin)、ゲミグリプチン (gemigliptin)、ゴソグリプチン (gosogliptin)、メログリプチン (melogliptin)、NVP-DPP-728、PT-100、P32/98、TS-021、TA-6666、KRP-104、DSP-7238、SYR-472 (trelagliptin)、TAK-100などが挙げられる。

- [0167] アミリンアゴニストとしては、例えば、プラムリンチド (pramlintide) などが挙げられる。
- [0168] ホスホチロシンホスファターゼ阻害薬としては、例えば、バナジン酸ナトリウム (sodium vanadate) などが挙げられる。
- [0169] 糖新生阻害薬としては、例えば、グリコーゲンホスホリラーゼ阻害薬、グルコース-6-ホスファターゼ阻害薬、グルカゴン拮抗薬などが挙げられる。
- [0170] SGLT (sodium-glucose co-transporter) 阻害薬としては、例えば、イプラグリフロジン (ipragliflozin)、ルセオグリフロジン (luseogliflozin)、トホグリフロジン (tofogliflozin)、カナグリフロジン (canagliflozin)、ダパグリフロジン (dapagliflozin) などが挙げられる。
- [0171] 上記以外の糖尿病治療薬としては、例えば、ブロモクリプチン (bromocriptine)、レプチン (leptin)、BAY-27-9955、GLP-1 受容体アゴニスト (例：GLP-1、GLP-1 MR 剤、リラグルチド (liraglutide)、AC-2993 (exendin-4)、BIM-51077、Aib (8, 35) hGLP-1 (7, 37) NH₂、CJC-1131、エキセナチド (exenatide) など)、GPR40 アゴニスト (例：TK-875 など)、GPR119 アゴニスト、11 β -ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ阻害薬 (例：BVT-3498 など)、アディポネクチンまたはその作動薬、IKK 阻害薬 (例：AS-2868 など)、レプチン抵抗性改善薬、ソマトスタチン受容体作動薬 (例：国際公開第2001/025228号パンフレット、国際公開第2003/042204号パンフレット、国際公開第1998/044921号パンフレット、国際公開第1998/045285号パンフレット、国際公開第1999/022735号パンフレット記載の化合物など)、グルコキナーゼ活性化薬 (例：RO-28-1675 など) などが挙げられる。
- [0172] アルドース還元酵素阻害薬としては、例えば、トルレスタット (tolrestat)、エパルレスタット (epalrestat)、イミレスタット (imirestat)、ゼナ

レスタット (zenarestat)、フィダレスタット (fidarestat)、ゾポルレスタット (zopolrestat)、ミナルレスタット (minalrestat)、ラニレスタット (ranirestat)、CT-112などが挙げられる。

[0173] グリケーション阻害薬としては、例えば、ピマゲジン (pimagedine)、ALT-946、ALT766、EXO-226などが挙げられる。

[0174] プロテインキナーゼC阻害薬としては、例えば、ルボキシスタウリン メシレート (ruboxistaurin mesylate) などが挙げられる。

[0175] 神経栄養因子としては、例えば、NGF、NT-3、BDNFなどが挙げられる。

[0176] 神経栄養因子増加薬としては、例えば、国際公開第2001/014372号パンフレットに記載のニューロトロフィン産生／分泌促進薬（例：4-（4-クロロフェニル）-2-（2-メチル-1-イミダゾリル）-5-[3-（2-メチルフェノキシ）プロピル] オキサゾールなど）などが挙げられる。

[0177] 神経再生促進薬としては、例えば、Y-128、VX-853、プロサプチド (prosaptide) などが挙げられる。

[0178] 上記以外の糖尿病合併症治療薬としては、例えば、アルプロスタジル (alprostadil)、チアプリド (tiapride)、シロスタゾール (cilostazol)、メキシレチン (mexiletine)、イコサペント酸エチル (ethyl icosapentate)、メマンチン (memantine)、ピマゲドリン (pimagedline)、AGE阻害薬（例：ALT-946、アラゲブリウム (alagebrium)、ピリドリン (pyridorin)、ピリドキサミン (pyridoxamine) など）、活性酸素消去薬（例：チオクト酸 (thioctic acid) など）、ソマトスタチン受容体作動薬（例：BIM-23190）、アポトーシスシグナルレギュレーティングキナーゼ-1 (ASK-1) 阻害薬などが挙げられる。

[0179] アンジオテンシン変換酵素阻害薬としては、例えば、カプトプリル (captopril)、エナラプリル (enalapril)、アラセプリル (alacepril)、デラプリル (delapril)、リシノプリル (lisinopril)、イミダプリル (imidapril)

）、ベナゼプリル (benazepril)、シラザプリル (cilazapril)、テモカプリル (temocapril)、トランドラプリル (trandolapril) などが挙げられる。

[0180] カルシウム拮抗薬としては、例えば、マニジピン (manidipine)、ニフェジピン (nifedipine)、アムロジピン (amlodipine)、エホニジピン (efonidipine)、ニカルジピン (nicardipine) などが挙げられる。

[0181] カリウムチャネル開口薬としては、例えば、レブクロマカリム (levcromakalim)、AL0671、NIP-121 などが挙げられる。

[0182] アンジオテンシンⅡ拮抗薬としては、例えば、ロサルタン (losartan)、カンデサルタン シレキセチル (candesartan cilexetil)、エプロサルタン (eprosartan)、バルサルタン (valsartan)、イルベサルタン (irbesartan)、オルメサルタン メドキシミル (olmesartan medoxomil)、E4177、 $1 - [[2' - (2, 5 - ジヒドロ - 5 - オキソ - 4 H - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) ピフェニル - 4 - イル] メチル] - 2 - エトキシ - 1 H - ベンズイミダゾール - 7 - カルボン酸$ などが挙げられる。

[0183] HMG-CoA還元酵素阻害薬としては、例えば、プラバスタチン (pravastatin)、シンバスタチン (simvastatin)、アトルバスタチン (atorvastatin)、フルバスタチン (fluvastatin)、ピタバスタチン (pitavastatin)、ロスバスタチン (rosuvastatin) などが挙げられる。

[0184] フィブラート系化合物としては、例えば、ベザフィブラート (bezafibrate)、クリノフィブラート (clinfibrate)、クロフィブラート (clofibrate)、シンフィブラート (simfibrate)、フェノフィブラート (fenofibrate) などが挙げられる。

[0185] スクアレン合成酵素阻害薬としては、例えば、国際公開第1997/010224号パンフレットに記載の化合物 (例: $N - [[(3R, 5S) - 1 - (3 - アセトキシ - 2, 2 - ジメチルプロピル) - 7 - クロロ - 5 - (2, 3 - ジメトキシフェニル) - 2 - オキソ - 1, 2, 3, 5 - テトラヒドロ - 4, 1 - ベンゾオキサゼピン - 3 - イル] アセチル] ピペリジン - 4 - 酢$

酸など)などが挙げられる。

[0186] 抗酸化剤としては、例えば、リポ酸 (lipoic acid)、プロブコール (probucol) などが挙げられる。

[0187] 腓リパーゼ阻害薬としては、例えば、オルリスタット (orlistat)、セチリスタット (cetilistat) などが挙げられる。

[0188] 中枢性抗肥満薬としては、例えば、マジンドール (mazindol)、デキシフエンフルラミン (dexfenfluramine)、フルオキセチン (fluoxetine)、シブトラミン (sibutramine)、フェンフルラミン (fenfluramine)、フェンテルミン (phentermine)、アンフェプラモン (amfepramone)、デキサンフェタミン (dexamfetamine)、フェニルプロパノールアミン (phenylpropanolamine)、クロベンゾレックス (clobenzorex) などが挙げられる。

[0189] ペプチド性食欲抑制薬としては、例えば、レプチン (leptin)、CNTF (毛様体神経栄養因子) などが挙げられる。

[0190] コレシストキニンアゴニストとしては、例えば、リンチトリプト (linitript)、FPL-15849などが挙げられる。

[0191] 上記以外の抗肥満薬としては、例えば、リプスタチン (lipstatin)、MCH受容体拮抗薬 (例: SB-568849、SNAP-7941、国際公開第2001/082925号パンフレットに記載の化合物、および国際公開第2001/087834号パンフレットに記載の化合物など)、ニューロペプチドY拮抗薬 (例: CP-422935など)、カンナビノイド受容体拮抗薬 (例: SR-141716、リモナバン (rimonabant) など)、グレリン拮抗薬、 11β -ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ阻害薬 (例: BVT-3498など)、 $\beta 3$ アゴニスト (例: AJ-9677、AZ40140など)、摂食抑制薬 (例: P-57など) などが挙げられる。

[0192] 関節炎治療薬としては、例えば、イブプロフェン (ibuprofen) などが挙げられる。

[0193] 抗不安薬としては、例えば、クロルジアゼポキシド (chlordiazepoxide)、ジアゼパム (diazepam)、オキサゾラム (oxazolam)、メダゼパム (medaz

epam)、クロキサゾラム (cloxazolam)、ブロマゼパム (bromazepam)、ロラゼパム (lorazepam)、アルプラゾラム (alprazolam)、フルジアゼパム (fludiazepam) などが挙げられる。

[0194] 抗うつ薬としては、例えば、フルオキセチン (fluoxetine)、フルボキサミン (fluvoxamine)、イミプラミン (imipramine)、パロキセチン (paroxetine)、サートラリン (sertraline) などが挙げられる。

[0195] 骨粗鬆症治療薬としては、例えば、アルファカルシドール (alfacalcidol)、カルシトリオール (calcitriol)、エルカトニン (elcatonin)、サケカルシトニン (calcitonin salmon)、エストリオール (estriol)、イプリフラボン (ipriflavone)、リセドロン酸二ナトリウム (risedronate disodium)、パミドロン酸二ナトリウム (pamidronate disodium)、アレンドロン酸ナトリウム水和物 (alendronate sodium hydrate)、インカドロン酸二ナトリウム (incadronate disodium) などが挙げられる。

[0196] 抗てんかん薬としては、例えば、ガバペンチン (gabapentin)、トリレプタル (trileptal)、ケプラ (keppra)、ゾネグラン (zonegran)、プレギャバリン (pregabalin)、ハーコセライド (harkoseride)、カルバマゼピン (carbamazepine) などが挙げられる。

[0197] 化学療法薬としては、例えば、アルキル化剤 (例：シクロホスファミド (cyclophosphamide)、イホスファミド (ifosfamide) など)、代謝拮抗剤 (例：メトトレキサート (methotrexate)、5-フルオロウラシル (5-fluorouracil)、5-フルオロウラシル誘導体 (例：ドキシフルリジン (doxifluridine) など) など)、抗癌性抗生物質 (例：マイトマイシン (mitomycin)、ドキソルビシン (doxorubicin) など)、植物由来抗癌剤 (例：ビンクリスチン (vincristine)、ビンデシン (vindesine)、パクリタキセル (paclitaxel) など)、シスプラチン (cisplatin)、カルボプラチン (carboplatin)、エトポシド (etoposide) などが挙げられる。

[0198] 免疫療法薬としては、例えば、微生物または細菌成分 (例：ムラミルジペプチド (muramyl dipeptide) 誘導体、ピシバニール (picibanil) など)、

免疫増強活性のある多糖類（例：レンチナン（lentinan）、シゾフィラン（s izofiran）、クレスチン（Krestin：登録商標）など）、遺伝子工学的手法で得られるサイトカイン（例：インターフェロン（interferon）、インターロイキン（interleukin：IL）（例：IL-1、IL-2、IL-12など）など）、コロニー刺激因子（例：顆粒球コロニー刺激因子、エリスロポエチン（erythropoietin：EPO）など）などが挙げられる。

[0199] 抗血栓薬としては、例えば、ヘパリン（例：ダルテパリン（dalteparin））、ヘパリン（heparin）など）、ワルファリン（例：ワルファリン（warfarin）など）、抗トロンビン薬（例：アルガトロバン（argatroban）など）、血栓溶解薬（例：ウロキナーゼ（urokinase）、チソキナーゼ（tisokinase）、アルテプラゼ（alteplase）、ナテプラゼ（nateplase）、モンテプラゼ（monteplase）、パミテプラゼ（pamiteplase）など）、血小板凝集抑制薬（例：チクロピジン（ticlopidine）、シロスタゾール（cilostazol）、イコサペント酸エチル（ethyl icosapentate）、ベラプロスト（beraprost）、サルポグレラート（sarpogrelate）など）などが挙げられる。

[0200] 抗痴呆薬としては、例えば、ドネペジル（donepezil）、ガランタミン（galanthamine）、リバスチグミン（rivastigmine）、タクリン（tacrine）などが挙げられる。

[0201] 勃起不全改善薬としては、例えば、アポモルフィン（apomorphine）、シルデナフィル（sildenafil）などが挙げられる。

[0202] 尿失禁／頻尿治療薬としては、例えば、フラボキサート（flavoxate）、イミダフェナシン（imidafenacin）、オキシブチニン（oxybutynin）、プロピベリン（propiverine）などが挙げられる。

[0203] 排尿困難治療薬としては、例えば、アセチルコリンエステラーゼ阻害薬（例：ジスチグミン（distigmine）など）などが挙げられる。

[0204] 非ステロイド系抗炎症薬としては、例えば、アセトアミノフェン（acetaminophen）、アスピリン（aspirin）、インドメタシン（indometacin）などが挙げられる。

- [0205] 局所麻酔薬としては、例えば、カプサイシン (capsaicin)、リドカイン (lidocaine) などが挙げられる。
- [0206] ビタミン類としては、例えば、ビタミン (vitamin) B 1、ビタミン (vitamin) B 1 2 などが挙げられる。
- [0207] ドパミン D 2 受容体拮抗薬としては、例えば、プロクロルペラジン (prochlorperazine)、レボメプロマジン (levomepromazine)、リスペリドン (risperidone)、メトクロプラミド (metoclopramide)、ドンペリドン (domperidone) などが挙げられる。
- [0208] ヒスタミン H 1 受容体拮抗薬としては、例えば、ジフェンヒドラミン (diphenhydramine)、クロルフェニラミン (chlorpheniramine)、ジメンヒドリナート (dimenhydrinate)、プロメタジン (promethazine) などが挙げられる。
- [0209] ヒスタミン H 1 受容体拮抗薬と P D E 阻害薬の配合剤としては、例えば、ジフェンヒドラミン／ジプロフィリン (diphenhydramine/diprophylline) 配合剤などが挙げられる。
- [0210] ヒスタミン H 2 受容体拮抗薬としては、例えば、ファモチジン (famotidine)、シメチジン (cimetidine) などが挙げられる。
- [0211] 抗コリン薬としては、例えば、スコポラミン (scopolamine) などが挙げられる。
- [0212] セロトニン 5 H T 3 受容体拮抗薬としては、例えば、トロピセトロン (tropisetron)、グラニセトロン (granisetron)、オンダンセトロン (ondansetron)、アザセトロン (azasetron)、ラモセトロン (ramosetron)、インジセトロン (indisetron)、パロノセトロン (palonosetron) などが挙げられる。
- [0213] セロトニン 5 H T 4 受容体拮抗薬としては、例えば、シサプリド (cisapride)、モサプリド (mosapride) などが挙げられる。
- [0214] コルチコステロイドとしては、例えば、デキサメタゾン (dexamethasone)、ベタメタゾン (betamethasone)、プレドニゾロン (prednisolone) などが

挙げられる。

[0215] NK 1 受容体拮抗薬としては、例えば、アプレピタント (aprepitant)、ホスアプレピタント (fosaprepitant) などが挙げられる。

[0216] 非定型抗精神病薬 (MARTA) としては、例えば、オランザピン (olanzapine)、クエチアピン (quetiapine)、ペロスピロン (perospirone) などが挙げられる。

[0217] オピオイドとしては、例えば、モルヒネ (morphine) などが挙げられる。

[0218] オピオイド拮抗薬としては、例えば、メチルナルトレキソン (methylnaltrexone) などが挙げられる。

[0219] 本発明化合物とこれら他の薬剤の併用剤は、1つの製剤中に両成分を配合した配合剤の形態で投与してもよく、別々の製剤を同一投与経路または別投与系路で投与する形態をとってもよい。別々の製剤を投与する場合は、必ずしも同時投与である必要はなく、必要に応じて投与に時間差を設けてもよい。また、投与に時間差を設ける場合、投与の順序に特に制限はなく、望む薬効が得られるように適宜調節すればよい。

[0220] 本発明化合物と組み合わせて用いられるこれら他の薬剤の投与量は、その薬剤もしくは類似薬の臨床上用いられている用量を基準に適宜増減することができる。また、本発明化合物と他の薬剤との配合比は、投与対象の年齢や体重、投与方法、投与時間、対象疾患、症状などを考慮して適宜調節することができる。おおむね、1重量部の本発明化合物に対して、他の薬剤を0.01乃至100重量部組み合わせればよい。他の薬剤は複数のものを用いてもよい。また、他の薬剤は、上に列挙したもののほか、それと同一メカニズムを有する薬物であってもよい。このような薬物には、現在までに見出されているものだけでなく、今後見出されるものも含まれる。

[0221] 本発明化合物の投与量は、年齢、体重、症状、治療効果、投与方法、処理時間などにより異なるが、通常、成人1人当たり、1回につき、1mgから300mgの範囲で1日1回から数回経口投与するか、または成人1人当たり、1回につき、0.1mgから150mgの範囲で1日1回から数回非経

口投与するか、または1日1時間から24時間の範囲で静脈内に持続投与すればよい。

[0222] もちろん前記したように、投与量は種々の条件により変動するので、上記投与量より少ない量で十分な場合もあるし、また範囲を越えて投与の必要な場合もある。

[0223] 本発明化合物を単剤として、あるいは本発明化合物と他の薬剤とを組み合わせた併用剤として、上記の疾患の予防および／または治療の目的に用いるには、有効成分である当該物質を、通常、各種の添加剤または溶媒などの薬学的に許容される担体とともに製剤化したうえで、全身的または局所的に、経口または非経口の形で投与される。ここで、薬学的に許容される担体とは、一般的に医薬品の製剤に用いられる、有効成分以外の物質を意味する。薬学的に許容される担体は、その製剤の投与量において薬理作用を示さず、無害で、有効成分の治療効果を妨げないものが好ましい。また、薬学的に許容される担体は、有効成分および製剤の有用性を高める、製剤化を容易にする、品質の安定化を図る、または使用性を向上させるなどの目的で用いることもできる。具体的には、薬事日報社2000年刊「医薬品添加物事典」（日本医薬品添加剤協会編集）などに記載されているような物質を、適宜目的に応じて選択すればよい。

[0224] 投与に用いられる剤型としては、例えば、経口投与用製剤（例：錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、経口服液剤、シロップ剤、経口ゼリー剤など）、口腔用製剤（例：口腔用錠剤、口腔用スプレー剤、口腔用半固形剤、含嗽剤など）、注射用製剤（例：注射剤など）、透析用製剤（例：透析用剤など）、吸入用製剤（例：吸入剤など）、眼科用製剤（例：点眼剤、眼軟膏剤など）、耳科用製剤（例：点耳剤など）、鼻科用製剤（例：点鼻剤など）、直腸用製剤（例：坐剤、直腸用半固形剤、腸注剤など）、腔用製剤（例：腔錠、腔用坐剤など）、および皮膚用製剤（例：外用固形剤、外用液剤、スプレー剤、軟膏剤、クリーム剤、ゲル剤、貼付剤など）などが挙げられる。

[0225] [経口投与用製剤]

経口投与用製剤には、例えば、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、経口服液、シロップ剤、経口ゼリー剤などが含まれる。また、経口投与用製剤には、製剤からの有効成分の放出性を特に調節していない速崩性製剤と、固有の製剤設計および製法により放出性を目的にあわせて調節した、例えば、腸溶性製剤や徐放性製剤などの放出調節製剤がある。腸溶性製剤は、有効成分の胃内での分解を防ぐ、または有効成分の胃に対する刺激作用を低減させるなどの目的で、有効成分を胃内で放出せず、主として小腸内で放出するよう設計された製剤をいい、通常、酸不溶性の腸溶性基剤を用いて皮膜を施すことにより製造することができる。徐放性製剤は、投与回数の減少または副作用の低減を図るなどの目的で、製剤からの有効成分の放出速度、放出時間、放出部位を調節した製剤をいい、通常、適切な徐放化剤を用いることにより製造することができる。経口投与用製剤のうち、カプセル剤、顆粒剤、錠剤などでは、服用を容易にする、または有効成分の分解を防ぐなどの目的で、糖類または糖アルコール類、高分子化合物など適切なコーティング剤で剤皮を施すこともできる。

[0226] (1) 錠剤

錠剤は、経口的に投与される一定の形状を有する固形の製剤であり、素錠、フィルムコーティング錠、糖衣錠、多層錠、有核錠などの一般的に錠剤と称されるもののほか、口腔内速崩錠、チュアブル錠、発泡錠、分散錠、溶解錠などが含まれる。素錠を製造する際には、通常、下記の(a)、(b)、または(c)の手法：

(a) 有効成分に賦形剤、結合剤、崩壊剤などの添加剤を加えて混和して均質とし、水または結合剤を含む溶液を用いて適切な方法で粒状とした後、滑沢剤などを加えて混和し、圧縮成形する；

(b) 有効成分に賦形剤、結合剤、崩壊剤などの添加剤を加えて混和して均質としたものを、直接圧縮成形するか、または予め添加剤で製した顆粒に有効成分および滑沢剤などを加えて混和して均質とした後、圧縮成形する；

(c) 有効成分に賦形剤、結合剤などの添加剤を加えて混和して均質とし、

溶媒で湿潤させた練合物を一定の型に流し込んで成形した後、適切な方法で乾燥する；

が用いられる。フィルムコーティング錠は、通常、素錠に高分子化合物などの適切なコーティング剤で薄く剤皮を施すことにより製造することができる。糖衣錠は、通常、素錠に糖類または糖アルコールを含むコーティング剤で剤皮を施すことにより製造することができる。多層錠は、適切な方法により、組成の異なる粉粒体を層状に積み重ね、圧縮成形することにより製造することができる。有核錠は、内核錠を組成の異なる外層で覆うことにより製造することができる。また、錠剤は、公知の適切な手法を用いて腸溶錠または徐放錠とすることもできる。口腔内速崩錠、チュアブル錠、発泡錠、分散錠、および溶解錠は、添加剤の適切な選択により錠剤に独特の機能を付与したものであり、前記錠剤の製造手法に準じて製造することができる。なお、口腔内速崩錠とは、口腔内で速やかに溶解または崩壊させて服用できる錠剤を；チュアブル錠とは、咀嚼して服用する錠剤を；発泡錠とは、水中で急速に発泡しながら溶解または分散する錠剤を；分散錠とは、水に分散して服用する錠剤を；溶解錠とは、水に溶解して服用する錠剤をいう。発泡錠は、適切な酸性物質、炭酸塩、炭酸水素塩などを添加剤に用いることにより製造することができる。

[0227] (2) カプセル剤

カプセル剤は、カプセルに充填またはカプセル基剤で被包成形した製剤であり、硬カプセル剤、軟カプセル剤などが含まれる。硬カプセル剤は、有効成分に賦形剤などの添加剤を加えて混和して均質としたもの、または適切な方法で粒状もしくは成形物としたものを、カプセルにそのまま、または軽く成形して充填することにより製造することができる。軟カプセル剤は、有効成分に添加剤を加えたものを、グリセリン、D-ソルビトールなどを加えて塑性を増したゼラチンなどの適切なカプセル基剤で、一定の形状に被包成形することにより製造することができる。カプセル剤は、公知の適切な手法を用いて腸溶性カプセル剤または徐放性カプセル剤とすることもでき、また、

カプセル基剤に着色剤または保存剤などを加えることもできる。

[0228] (3) 顆粒剤

顆粒剤は、粒状に造粒した製剤であり、一般的に顆粒剤と称されるもののほか、発泡性顆粒剤なども含まれる。顆粒剤を製造する際には、通常、下記の(a)、(b)、または(c)の手法：

(a) 粉末状の有効成分に賦形剤、結合剤、崩壊剤、またはその他の添加剤を加えて混和して均質にした後、適切な方法により粒状とする；

(b) 予め粒状に製した有効成分に賦形剤などの添加剤を加えて混和し、均質とする；

(c) 予め粒状に製した有効成分に賦形剤などの添加剤を加えて混和し、適切な方法により粒状とする；

が用いられる。顆粒剤には、必要に応じて剤皮を施すこともでき、また、公知の適切な手法を用いて腸溶性顆粒剤または徐放性顆粒剤とすることもできる。発泡顆粒剤は、適切な酸性物質、炭酸塩、炭酸水素塩などを添加剤に用いることにより製造することができる。なお、発泡顆粒剤とは、水中で急速に発泡しながら溶解または分散する顆粒剤をいう。顆粒剤は、粒子の大きさを調節することにより、細粒剤とすることもできる。

[0229] (4) 散剤

散剤は、粉末状の製剤であり、通常、有効成分に賦形剤またはその他の添加剤を加えて混和し、均質とすることにより製造することができる。

[0230] (5) 経口液剤

経口液剤は、液状または流動性のある粘稠なゲル状の製剤であり、一般的に経口液剤と称されるもののほか、エリキシル剤、懸濁剤、乳剤、リモナーデ剤などが含まれる。経口液剤は、通常、有効成分に添加剤および精製水を加え、混和して均質に溶解、または乳化もしくは懸濁し、必要に応じて濾過することにより製造することができる。エリキシル剤とは、甘味および芳香のあるエタノールを含む澄明な液状の経口液剤をいい、通常、固形の有効成分またはその浸出液に、エタノール、精製水、着香剤、および白糖、その他

の糖類、または甘味剤を加えて溶かし、濾過またはその他の方法によって澄明な液とすることにより製造することができる。懸濁剤とは、有効成分を微細均質に懸濁した経口液剤をいい、通常、固形の有効成分に懸濁化剤またはその他の添加剤と精製水または油を加え、適切な方法で懸濁し、全体を均質とすることにより製造することができる。乳剤とは、有効成分を微細均質に乳化した経口液剤をいい、通常、液状の有効成分に乳化剤と精製水を加え、適切な方法で乳化し、全体を均質とすることにより製造することができる。なお、リモナーデ剤とは、甘味および酸味のある澄明な液状の経口液剤をいう。

[0231] (6) シロップ剤

シロップ剤は、糖類または甘味剤を含む粘稠性のある液状または固形の製剤であり、シロップ用剤などが含まれる。シロップ剤は、通常、白糖、その他の糖類、もしくは甘味剤の溶液、または単シロップに有効成分を加えて溶解、混和、懸濁、または乳化し、必要に応じて混液を煮沸した後、熱時濾過することにより製造することができる。シロップ用剤とは、水を加えるとシロップ剤となる顆粒状または粉末状の製剤をいい、ドライシロップ剤とも称されることがある。シロップ用剤は、通常、糖類または甘味剤を添加剤として用いて、前記顆粒剤または散剤の製造手法に準じて製造することができる。

[0232] (7) 経口ゼリー剤

経口ゼリー剤は、流動性のない成形したゲル状の製剤であり、通常、有効成分に添加剤および高分子ゲル基剤を加えて混和し、適切な方法でゲル化させ一定の形状に成形することにより製造することができる。

[0233] [口腔用製剤]

(1) 口腔用錠剤

口腔用錠剤は、口腔内に適用する一定の形状の固形の製剤であり、トローチ剤、舌下錠、バッカル錠、付着錠、ガム剤などが含まれる。口腔用錠剤は、通常、前記錠剤の製造手法に準じて製造することができる。なお、トロー

チ剤とは、口腔内で徐々に溶解または崩壊させ、口腔、咽頭などの局所に適用する口腔用錠剤を；舌下錠とは、有効成分を舌下で速やかに溶解させ、口腔粘膜から吸収させる口腔用錠剤を；バッカル錠とは、有効成分を臼歯と頬の間に徐々に溶解させ、口腔粘膜から吸収させる口腔用錠剤を；付着錠とは、口腔粘膜に付着させて用いる口腔用錠剤を；ガム剤とは、咀嚼により有効成分を放出する口腔用錠剤をいう。

[0234] (2) 口腔用スプレー剤

口腔用スプレー剤は、有効成分を霧状、粉末状、泡沫状、またはペースト状などとして噴霧する製剤であり、通常、溶剤などに有効成分および添加剤を溶解または懸濁させ、必要に応じて濾過した後、液化ガスまたは圧縮ガスと共に容器に充填するか、あるいは、有効成分および添加剤を用いて溶液または懸濁液を調製し、容器に充填後、スプレー用ポンプを装着することにより製造することができる。

[0235] (3) 口腔用半固形剤

口腔用半固形剤は、口腔粘膜に適用する製剤であり、クリーム剤、ゲル剤、軟膏剤などが含まれる。口腔用半固形剤は、通常、有効成分を添加剤と共に精製水およびワセリンなどの油性成分で乳化するか、または高分子ゲルもしくは油脂を基剤として有効成分および添加剤と共に混和して均質とすることにより製造することができる。クリーム剤とは、水中油型または油中水型に乳化した半固形の製剤をいい、油中水型に乳化した親油性の製剤については油性クリーム剤とも呼ばれることがある。クリーム剤は、通常、ワセリン、高級アルコールなどをそのまま、または乳化剤などの添加剤を加えて油相とし、別に、精製水をそのまま、または乳化剤などの添加剤を加えて水相とし、そのいずれかの相に有効成分を加えて、それぞれ加温し、油相および水相をあわせて全体が均質になるまでかき混ぜて乳化することにより製造することができる。ゲル剤とは、ゲル状の製剤をいい、水性ゲル剤、油性ゲル剤などが含まれる。水性ゲル剤は、有効成分に高分子化合物、その他の添加剤および精製水を加えて溶解または懸濁させ、加温および冷却、またはゲル化

剤を加えて架橋させることにより製造することができる。油性ゲル剤は、有効成分にグリコール類、高級アルコールなどの液状の油性基剤およびその他の添加剤を加えて混和することにより製造することができる。軟膏剤とは、有効成分を基剤に溶解または分散させた半固形の製剤をいい、油脂性軟膏剤、水溶性軟膏剤などが含まれる。油脂性軟膏剤は、通常、油脂類、ろう類、パラフィンなどの炭化水素類などの油脂性基剤を加温して融解し、有効成分を加え、混和して溶解または分散させ、全体が均質になるまで混ぜて練り合わせるることにより製造することができる。水溶性軟膏剤は、通常、マクロゴールなどの水溶性基剤を加温して融解し、有効成分を加え、全体が均質になるまで混ぜて練り合わせるることにより製造することができる。

[0236] (4) 含嗽剤

含嗽剤は、口腔、咽頭などの局所に適用する液状の製剤であり、用時溶解して用いる固形の製剤なども含まれる。含嗽剤は、通常、有効成分に溶剤および添加剤を加えて混和して均質に溶解し、必要に応じて濾過することにより製造することができる。用時溶解して用いる固形の製剤の場合は、通常、前記錠剤または顆粒剤などの製造手法に準じて製造することができる。

[0237] [注射用製剤]

(1) 注射剤

注射剤は、皮下、筋肉内、または血管などの体内組織や器官に直接投与する、溶液、懸濁液、もしくは乳濁液、または用時溶解もしくは用時懸濁して用いる固形の無菌製剤であり、一般的に注射剤と称されるもののほか、凍結乾燥注射剤、粉末注射剤、充填済みシリンジ剤、カートリッジ剤、輸液剤、埋め込み注射剤、および持続性注射剤などが含まれる。注射剤を製造する際には、通常、下記の(a)または(b)の手法：

(a) 有効成分をそのまま、または有効成分に添加剤を加えたものを注射用水、他の水性溶剤、または非水性溶剤などに溶解、懸濁、もしくは乳化して均質としたものを注射剤用の容器に充填して密封し、滅菌する；

(b) 有効成分をそのまま、または有効成分に添加剤を加えたものを注射用

水、他の水性溶剤、または非水性溶剤などに溶解、懸濁、もしくは乳化して均質としたものを無菌濾過するか、無菌的に調製して均質としたものを注射剤用の容器に充填して密封する；

が用いられる。凍結乾燥注射剤は、通常、有効成分をそのまま、または有効成分および賦形剤などの添加剤を注射用水に溶解し、無菌濾過し、注射剤用の容器に充填した後に凍結乾燥するか、または専用容器で凍結乾燥した後に直接の容器に充填することにより製造することができる。粉末注射剤は、通常、無菌濾過により処理した後、晶析により得た粉末またはその粉末に滅菌処理した添加剤を加えて注射剤用の容器に充填することにより製造することができる。充填済みシリンジ剤は、通常、有効成分をそのまま、または有効成分および添加剤を用いて溶液、懸濁液、または乳濁液を調製して注射筒に充填することにより製造することができる。カートリッジ剤とは、薬液が充填されたカートリッジを専用の注射器に入れて用いる注射剤をいい、薬液が充填されたカートリッジは、通常、有効成分をそのまま、または有効成分および添加剤を用いて溶液、懸濁液、または乳濁液を調製してカートリッジに充填することにより製造することができる。輸液剤とは、静脈内に投与される通常100mL以上の注射剤をいう。埋め込み注射剤とは、長期にわたる有効成分の放出を目的として、皮下、筋肉内などに埋め込み用の器具を用いて、または手術により適用する固形またはゲル状の注射をいう。埋め込み注射剤は、通常、生分解性高分子化合物を用い、ペレット、マイクロスフェア、またはゲル状にすることにより製造することができる。持続性注射剤とは、長期にわたる有効成分の放出を目的として、筋肉内などに適用する注射剤をいい、通常、有効成分を植物油などに溶解もしくは懸濁するか、または生分解性高分子化合物を用いたマイクロスフェアの懸濁液とすることにより製造することができる。

[0238] [透析用製剤]

(1) 透析用剤

透析用剤は、腹膜透析または血液透析に用いる液状もしくは用時溶解する

固形の製剤であり、腹膜透析用剤、血液透析用剤が含まれる。腹膜透析用剤とは、腹膜透析に用いる無菌の透析用剤をいい、通常、有効成分に添加剤を加え、溶剤に溶解して一定容量としたもの、または有効成分に添加剤を加えたものを容器に充填し、密封し、必要に応じて滅菌処理を施すことにより製造することができる。用時溶解する固形の製剤の場合は、通常、前記錠剤または顆粒剤などの製造手法に準じて製造することができる。血液透析用剤とは、血液透析に用いる透析用剤をいい、通常、有効成分に添加剤を加え、溶剤に溶解して一定容量としたもの、または有効成分に添加剤を加えたものを容器に充填することにより製造することができる。用時溶解する固形の製剤の場合は、通常、前記錠剤または顆粒剤などの製造手法に準じて製造することができる。

[0239] [吸入用製剤]

(1) 吸入剤

吸入剤は、有効成分をエアゾールとして吸入し、気管支または肺に適用する製剤であり、粉末吸入剤、吸入液剤、吸入エアゾール剤などが含まれる。粉末吸入剤とは、吸入量が一定となるように調製された、固体粒子のエアゾールとして吸入する製剤をいい、通常、有効成分を微細な粒子とし、必要に応じて乳糖などの添加剤と混和して均質とすることにより製造することができる。吸入液剤とは、ネブライザなどにより適用する液状の吸入剤をいい、通常、有効成分に溶剤および適切な等張化剤、pH調節剤などを加え、混和して均質に溶解または懸濁し、必要に応じて濾過することにより製造することができる。吸入エアゾール剤とは、容器に充填した噴射剤と共に、一定量の有効成分を噴霧する定量噴霧式吸入剤をいう。吸入エアゾール剤は、通常、有効成分に溶剤および適切な分散剤、安定化剤などを加えて、溶液または懸濁液とし、液状の噴射剤と共に耐圧性の容器に充填し、定量バルブを装着することにより製造することができる。

[0240] [眼科用製剤]

(1) 点眼剤

点眼剤は、結膜嚢などの眼組織に適用する、液状、または用時溶解もしくは用時懸濁して用いる固形の無菌製剤である。点眼剤は、通常、有効成分に添加剤を加え、溶剤などに溶解もしくは懸濁して一定容量としたもの、または有効成分に添加剤を加えたものを容器に充填することにより製造することができる。

[0241] (2) 眼軟膏剤

眼軟膏剤は、結膜嚢などの眼組織に適用する半固形の無菌製剤であり、通常、ワセリンなどの基剤と有効成分の溶液または微細な粉末を混和して均質とし、容器に充填することにより製造することができる。

[0242] [耳科用製剤]

(1) 点耳剤

点耳剤は、外耳または中耳に投与する、液状、半固形、または用時溶解もしくは用時懸濁して用いる固形の製剤である。点耳剤は、通常、有効成分に添加剤を加え、溶剤などに溶解もしくは懸濁して一定容量としたもの、または有効成分に添加剤を加えたものを容器に充填することにより製造することができる。

[0243] [鼻科用製剤]

(1) 点鼻剤

点鼻剤は、鼻腔または鼻粘膜に投与する製剤であり、点鼻粉末剤、点鼻液剤などが含まれる。点鼻粉末剤とは、鼻腔に投与する微粉状の点鼻剤をいい、通常、有効成分を適度に微細な粒子とし、必要に応じて添加剤と混和して均質とすることにより製造することができる。点鼻液剤とは、鼻腔に投与する液状、または用時溶解もしくは用時懸濁して用いる固形の点鼻剤をいい、通常、有効成分に溶剤および添加剤などを加え、溶解または懸濁し、必要に応じて濾過することにより製造することができる。点鼻液剤の添加剤としては、等張化剤、pH調節剤などを用いることができる。

[0244] [直腸用製剤]

(1) 坐剤

坐剤は、直腸内に適用する、体温によって溶融するか、または水に徐々に溶解もしくは分散することにより有効成分を放出する一定の形状の半固形の製剤である。坐剤は、通常、有効成分に分散剤、乳化剤などの添加剤を加えて混和して均一としたものを、加熱するなどして液状化させた基剤中に溶解または均一に分散させ、容器に一定量充填し、固化／成形することにより製造することができる。坐剤の基剤としては、通常、油脂性基剤または親水性基剤が用いられる。

[0245] (2) 直腸用半固形剤

直腸用半固形剤は、肛門周囲または肛門内に適用する製剤であり、直腸用クリーム剤、直腸用ゲル剤、直腸用軟膏剤などが含まれる。直腸用半固形剤は、通常、有効成分を添加剤と共に精製水およびワセリンなどの油性成分で乳化するか、または高分子ゲルもしくは油脂を基剤として有効成分および添加剤と共に混和して均質とすることにより製造することができる。直腸用クリーム剤は、通常、ワセリン、高級アルコールなどをそのまま、または乳化剤などの添加剤を加えて油相とし、別に、精製水をそのまま、または乳化剤などの添加剤を加えて水相とし、そのいずれかの相に有効成分を加えて、それぞれ加温し、油相および水相をあわせて全体が均質になるまでかき混ぜて乳化することにより製造することができる。直腸用ゲル剤とは、ゲル状の製剤をいい、水性ゲル剤、油性ゲル剤などが含まれる。水性ゲル剤は、有効成分に高分子化合物、その他の添加剤および精製水を加えて溶解または懸濁させ、加温および冷却、またはゲル化剤を加えて架橋させることにより製造することができる。油性ゲル剤は、有効成分にグリコール類、高級アルコールなどの液状の油性基剤およびその他の添加剤を加えて混和することにより製造することができる。直腸用軟膏剤とは、有効成分を基剤に溶解または分散させた半固形の製剤をいい、油脂性軟膏剤、水溶性軟膏剤などが含まれる。油脂性軟膏剤は、通常、油脂類、ろう類、パラフィンなどの炭化水素類などの油脂性基剤を加温して融解し、有効成分を加え、混和して溶解または分散させ、全体が均質になるまで混ぜて練り合わせるにより製造することが

できる。水溶性軟膏剤は、通常、マクロゴールなどの水溶性基剤を加温して融解し、有効成分を加え、全体が均質になるまで混ぜて練り合わせることでより製造することができる。

[0246] (3) 注腸剤

腸注剤は、肛門を通して適用する液状または粘稠なゲル状の製剤であり、通常、精製水または適切な水性溶剤を用い、有効成分を溶剤などに溶解または懸濁して一定容量とし、容器に充填することにより製造することができる。腸注剤の添加剤としては、分散剤、安定化剤、pH調節剤などを用いることができる。

[0247] [腔用製剤]

(1) 腔錠

腔錠は、腔に適用する、水に徐々に溶解または分散することにより有効成分を放出する一定の形状の固形の製剤であり、通常、前記錠剤の製造手法に準じて製造することができる。

[0248] (2) 腔用坐剤

腔用坐剤は、腔に適用する、体温によって溶融するか、または水に徐々に溶解もしくは分散することにより有効成分を放出する一定の形状の半固形の製剤であり、通常、前記直腸用坐剤などの製造手法に準じて製造することができる。

[0249] [皮膚用製剤]

(1) 外用固形剤

外用固形剤は、頭皮を含む皮膚または爪に、塗布または散布する固形の製剤であり、外用散剤などが含まれる。外用散剤とは、粉末状の外用固形剤をいい、通常、有効成分に賦形剤などの添加剤を加えて混和して均質とした後、粉末状とすることにより製造することができる。

[0250] (2) 外用液剤

外用液剤は、頭皮を含む皮膚または爪に塗布する液状の製剤であり、リニメント剤、ローション剤などが含まれる。外用液剤は、通常、有効成分に溶

剤、添加剤などを加え、溶解、乳化、または懸濁し、必要に応じて濾過することにより製造することができる。リニメント剤とは、皮膚にすり込んで用いる液状または泥状の外用液剤をいう。ローション剤とは、有効成分を水性の液に溶解または乳化もしくは微細に分散させた外用液剤をいい、通常、有効成分、添加剤、および精製水を用いて、溶液、懸濁液、または乳濁液として全体を均質とすることにより製造することができる。

[0251] (3) スプレー剤

スプレー剤は、有効成分を霧状、粉末状、泡沫状、またはペースト状などとして皮膚に噴霧する製剤であり、外用エアゾール剤、ポンプスプレー剤などが含まれる。スプレー剤は、通常、有効成分の溶液または懸濁液を調製し、必要に応じて濾過した後、容器に充填することにより製造することができる。外用エアゾール剤とは、容器に充填した液化ガスまたは圧縮ガスと共に有効成分を噴霧するスプレー剤をいう。外用エアゾール剤は、通常、有効成分の溶液または懸濁液を調製し、液状の噴射剤と共に耐圧性の容器に充填し、連続噴射バルブを装着することにより製造することができる。外用エアゾール剤には、必要に応じて、分散剤、安定化剤などの添加剤を加えることもできる。ポンプスプレー剤とは、ポンプにより容器内の有効成分を噴霧するスプレー剤をいう。ポンプスプレー剤は、通常、有効成分および添加剤を溶解または懸濁し、充填後の容器にポンプを装着して製造することができる。

[0252] (4) 軟膏剤

軟膏剤は、皮膚に塗布する、有効成分を基剤に溶解または分散させた半固形の製剤であり、油脂性軟膏剤、水溶性軟膏剤などが含まれる。油脂性軟膏剤は、通常、油脂類、ろう類、パラフィンなどの炭化水素類などの油脂性基剤を加温して融解し、有効成分を加え、混和して溶解または分散させ、全体が均質になるまで混ぜて練り合わせるにより製造することができる。水溶性軟膏剤は、通常、マクロゴールなどの水溶性基剤を加温して融解し、有効成分を加え、全体が均質になるまで混ぜて練り合わせるにより製造することができる。

[0253] (5) クリーム剤

クリーム剤は、皮膚に塗布する、水中油型または油中水型に乳化した半固形の製剤であり、油中水型に乳化した親油性の製剤については油性クリーム剤とも呼ばれることもある。クリーム剤は、通常、ワセリン、高級アルコールなどをそのまま、または乳化剤などの添加剤を加えて油相とし、別に、精製水をそのまま、または乳化剤などの添加剤を加えて水相とし、そのいずれかの相に有効成分を加えて、それぞれ加温し、油相および水相をあわせて全体が均質になるまでかき混ぜて乳化することにより製造することができる。

[0254] (6) ゲル剤

ゲル剤は、皮膚に塗布するゲル状の製剤であり、水性ゲル剤、油性ゲル剤などが含まれる。水性ゲル剤は、有効成分に高分子化合物、その他の添加剤および精製水を加えて溶解または懸濁させ、加温および冷却、またはゲル化剤を加えて架橋させることにより製造することができる。油性ゲル剤は、有効成分にグリコール類、高級アルコールなどの液状の油性基剤およびその他の添加剤を加えて混和することにより製造することができる。

[0255] (7) 貼付剤

貼付剤は、皮膚に貼付する製剤であり、テープ剤、バップ剤などが含まれる。貼付剤は、通常、高分子化合物またはこれらの混合物を基剤とし、有効成分を基剤と混和し均質として、支持体またはライナー（剥離体）に展延して成形することにより製造することができる。また、放出調節膜を用いて経皮吸収型製剤とすることもできる。貼付剤には、必要に応じて、粘着剤や吸収促進剤などの添加剤を用いることもできる。テープ剤とは、ほとんど水を含まない基剤を用いる貼付剤をいい、プラスター剤、硬膏剤などが含まれる。テープ剤は、通常、樹脂、プラスチック、ゴムなどの非水溶性の天然または合成高分子化合物を基剤とし、有効成分をそのまま、または有効成分に添加剤を加え、全体を均質とし、布に展延またはプラスチック製フィルムなどに展延もしくは封入して成形することにより製造することができる。また、有効成分と基剤またはその他の添加剤からなる混合物を放出調節膜、支持体

およびライナー（剥離体）でできた放出体に封入して成形することにより製造することもできる。バップ剤とは、水を含む基剤を用いる貼付剤をいい、通常、有効成分を精製水、グリセリンなどの液状の物質と混和し、全体を均質にするか、水溶性高分子、吸水性高分子などの天然または合成高分子化合物を精製水と混ぜて練り合わせ、有効成分を加え、全体を均質にし、布などに展延して成形することにより製造することができる。

[0256] 他に定義されない限り、本明細書中で使用される全ての技術的、科学的用語、および略語は、本発明の分野に属する当業者によって普通に理解されるものと同様の意味を有する。

[0257] また、本明細書において、明示的に引用される全ての特許文献および非特許文献もしくは参考文献の内容は、全て本明細書の一部としてここに引用し得る。

実施例

[0258] 以下、実施例および生物学的実施例によって本発明を詳述するが、本発明はこれらに限定されるものではない。本発明の化合物名および実施例に示す化合物名は、A C D / N a m e（バージョン6.00、Advanced Chemistry Development Inc.社製）、もしくはChemdraw Ultra（バージョン12.0、Cambridge Soft社製）によって命名した。

[0259] クロマトグラフィーによる分離の箇所およびTLCに示されている括弧内の溶媒は、使用した溶出溶媒または展開溶媒を示し、割合は体積比を表す。また、NHシリカの記載は、富士シリシア製CHROMATOREX NH TLC PLATE（カタログ番号：3800003）を使用した旨を表す。

[0260] 中圧分取液体クロマトグラフィーの箇所に示されている括弧内のHi-flash SIまたはHi-flash NHの記載はそれぞれ、用いたカラムの種別（Hi-flash SI：シリカゲル（山善株式会社製）、Hi-flash NH：アミノプロピル基担持型シリカゲル（山善株式会社製））を表す。

[0261] LC-MS/ELSDは、下記条件（１）：

条件（１） {カラム：Waters Xterra MS C₁₈（粒子径：5 x 10⁻⁶ m；カラム長：50 x 4.6 mm I.D.）；流速：1.5 mL/min；カラム温度：40℃；移動相（Ａ）：0.1%トリフルオロ酢酸水溶液；移動相（Ｂ）：0.1%トリフルオロ酢酸-メタノール溶液；グラジエント（移動相（Ａ）：移動相（Ｂ）の比率を記載）：[0分] 95：5；[1分] 95：5；[4分] 0：100；[4.5分] 0：100；[4.51分] 95：5；[6分] 95：5；検出器：UV（PDA）、ELSD、MS}

で行い、UPLC-MS/ELSDは、下記条件（２）：

条件（２） {カラム：Waters ACQUITY C₁₈（粒子径：1.7 x 10⁻⁶ m；カラム長：30 x 2.1 mm I.D.）；流速：1.0 mL/min；カラム温度：40℃；移動相（Ａ）：0.1%トリフルオロ酢酸水溶液；移動相（Ｂ）：0.1%トリフルオロ酢酸-アセトニトリル溶液；グラジエント（移動相（Ａ）：移動相（Ｂ）の比率を記載）：[0分] 95：5；[0.1分] 95：5；[1.2分] 5：95；[1.4分] 5：95；[1.41分] 95：5；[1.5分] 95：5；検出器：UV（PDA）、ELSD、MS}

で行った。

[0262] NMRの箇所に示した数値は記載した測定溶媒を用いた時の¹H-NMRの測定値である。

[0263] なお、構造式中において、記号、略号を用いて特定の官能基を示す場合がある。例えば、「Boc」は、「tert-ブトキシカルボニル基」を表す。

[0264] また、後述の生物学的実施例２は先端巨大症に対する本発明化合物の有用性を示す試験の一例として挙げたものであるが、本発明化合物が対象とする疾患はこの限りで無い。本発明化合物がソマトスタチンそれ自体またはソマトスタチンが調節するホルモンが関与し得る疾患全般の予防および／または治療に有用であることは前記のとおりである。

[0265] 参考例 A 1 :

メチル 5-ブロモ-4-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-1-ピペリジニル]ピリジン-3-カルボキシレート

5-ブロモ-4-ヨードピリジン-3-カルボン酸 (CAS#491588-98-8) とトリメチルシリルジアゾメタンとを反応させて製造したメチル 5-ブロモ-4-ヨードピリジン-3-カルボキシレート (3.0 g) のジメチルホルムアミド (20 mL) 溶液に、トリエチルアミン (1.84 mL) および 4-tert-ブトキシカルボニルアミノピペリジン (CAS#73874-95-0) (2.63 g) を加え、70℃で5時間攪拌した。反応液を室温に戻し、酢酸エチルで希釈した後、水および飽和食塩水で洗浄した。有機層を乾燥後、濃縮した。得られた残渣を中圧分取液体クロマトグラフィー (山善株式会社製、YFLC-Wprep-2XY) (Hi-flash SI) (n-ヘキサン:酢酸エチル=1:1) で精製することにより、以下の物性値を有する標題化合物 (2.47 g) を得た。

性状: 淡黄白色粉末;

TLC (R_f 値): 0.26 (n-ヘキサン:酢酸エチル=1:2);

NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d): δ 8.65 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 4.54 (br. s, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.76-3.63 (m, 1H), 3.36-3.25 (m, 2H), 3.16-3.03 (m, 2H), 2.09-1.98 (m, 2H), 1.71-1.59 (m, 2H), 1.47 (s, 9H)。

[0266] 参考例 A 2 :

メチル 4-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-1-ピペリジニル]-5-フェニルピリジン-3-カルボキシレート

参考例 A 1 で製造した化合物 (207 mg) の 1, 4-ジオキサン (8 mL) 溶液に、リン酸三カリウム (425 mg)、フェニルホウ酸 (CAS#98-80-6) (122 mg)、およびビス (ジ-tert-ブチル (4-ジメチルアミノフェニル) ホスフィン) ジクロロパラジウム (II) (7.1 mg) を加え、90℃で2時間攪拌した。反応液を室温に戻し、酢酸エチルで希釈した後、水および飽和食塩水で洗浄した。有機層を乾燥後、濃縮した。得られた残渣を中圧分取液体クロマトグラフィー (山善株式会社製、YFLC-Wprep-2XY) (Hi-flash SI)

(*n*-ヘキサン：酢酸エチル＝1：1)で精製することにより、以下の物性値を有する標題化合物 (206 mg) を得た。

性状：淡黄白色油状物；

TLC (R_f 値)：0.31 (*n*-ヘキサン：酢酸エチル＝1：2)；

MASS (APCI, Pos.)：412 (M+H)⁺。

[0267] 参考例 A 3：

tert-ブチル N-(1-{3-[(3, 5-ジメチルフェニル) カルバモイル] -5-フェニル-4-ピリジル} -4-ピペリジニル) カルバマート

アルゴン雰囲気下、3, 5-ジメチルアニリン (CAS#108-69-0) (194 mg) の脱水テトラヒドロフラン (10 mL) 溶液を 0℃ に冷却し、*n*-ブチルリチウム (1.6 mol) のヘキサン (2.0 mL) 溶液を加えた後、室温に戻し、10 分間攪拌した。反応液を -78℃ に冷却し、参考例 A 2 で製造した化合物 (206 mg) のテトラヒドロフラン (10 mL) 溶液を加えた。反応液を 3 時間以上かけて室温に戻し、飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて反応を停止させた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、濃縮した。得られた残渣を中圧分取液体クロマトグラフィー (山善株式会社製、YFLC-Wprep-2XY) (Hi-flash SI) (*n*-ヘキサン：酢酸エチル＝3：1) で精製することにより、以下の物性値を有する標題化合物 (52 mg) を得た。

性状：淡黄白色粉末；

TLC (R_f 値)：0.33 (*n*-ヘキサン：酢酸エチル＝1：1)；

MASS (APCI, Pos.)：501 (M+H)⁺。

[0268] 参考例 B 1：

4-(4-アミノ-1-ピペリジニル)-N-(3, 5-ジメチルフェニル)-5-フェニル-ピリジン-3-カルボキサミド

参考例 A 3 で製造した化合物 (52 mg) のジクロロメタン (2 mL) 溶液に、トリフルオロ酢酸 (2 mL) を室温で加え、30 分間攪拌した後、濃縮した。得られた残渣を中圧分取液体クロマトグラフィー (山善株式会社製、YFLC-Wp

rep-2XY) (Hi-flash NH) (酢酸エチル：メタノール＝95：5) で精製することにより、以下の物性値を有する標題化合物 (26 mg) を得た。

性状：ベージュ色アモルファス；

純度 (LC-MS/ELSD)：100% (保持時間：3.45分)；

TLC (R_f 値)：0.24 (酢酸エチル：メタノール＝9：1、NHシリカ)；

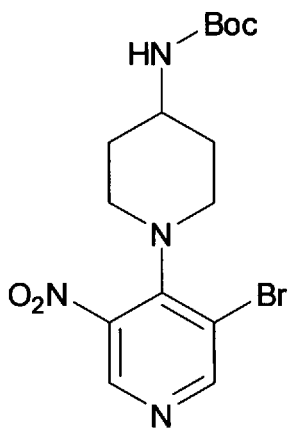
NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d)： δ 8.94 (br.s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.53–7.28 (m, 7H), 6.81 (s, 1H), 3.21–3.05 (m, 2H), 2.83–2.56 (m, 3H), 2.34 (s, 6H), 1.74–1.59 (m, 2H), 1.48 (br.s, 2H), 1.35–1.18 (m, 2H)；

MASS (ESI, Pos.)：401 (M+H)⁺。

[0269] 参考例1：

tert-ブチル N-[1-(3-ブロモ-5-ニトロ-4-ピリジル)-4-ピペリジニル]カルバマート

[0270] [化34]



[0271] 3-ブロモ-4-クロロ-5-ニトロピリジン (CAS#31872-63-6) (39.18 g) のテトラヒドロフラン (200 mL) 溶液に、トリエチルアミン (46 mL) および 4-tert-ブトキシカルボニルアミノピペリジン (CAS#73874-95-0) (36.35 g) を加え、氷冷下1時間攪拌した。反応液を攪拌しながら水 (800 mL) にあけ、水 (700 mL) で洗いこんだ。析出した黄色化合物を濾取し、乾燥させ、以下の物性値を有する標題化合物 (59.78 g) を得た。

性状：黄色粉末；

TLC (R_f 値) : 0.23 (n-ヘキサン：酢酸エチル=4：1)。

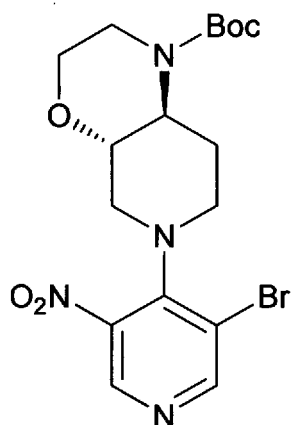
[0272] 参考例 1 (1) - 参考例 1 (3) :

4-tert-ブトキシカルボニルアミノピペリジンの代わりに (4aS, 8aS)-tert-ブチル オクタヒドロ-1H-ピリド [3, 4-b] [1, 4] オキサジン-1-カルボキシレート (CAS#1391733-55-3)、tert-ブチル (rac-(3R, 4R)-3-メトキシピペリジン-4-イル) カルバマート (CAS#1033748-33-2)、または tert-ブチル (rac-(3R, 4S)-3-メトキシピペリジン-4-イル) カルバマート (CAS#808739-28-8) を用いて、参考例 1 と同様の操作をすることにより、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

[0273] 参考例 1 (1) :

(4aS, 8aS)-tert-ブチル 6-(3-ブロモ-5-ニトロピリジン-4-イル) オクタヒドロ-1H-ピリド [3, 4-b] [1, 4] オキサジン-1-カルボキシレート

[0274] [化35]

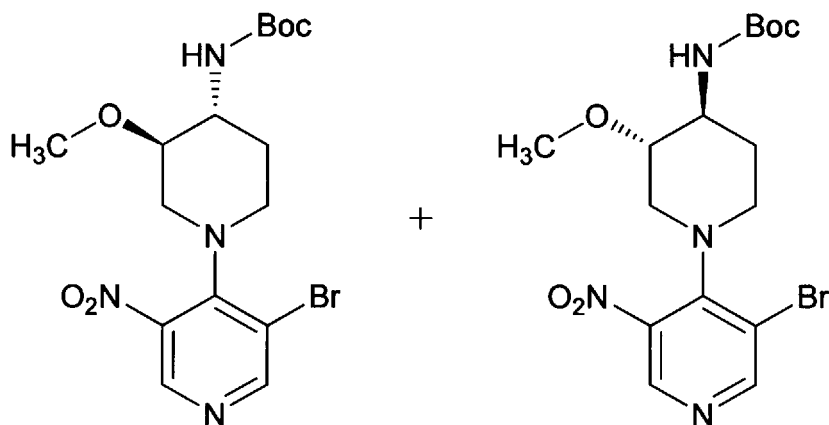


[0275] NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) : δ 8.73 (d, J=0.4Hz, 1H), 8.72 (d, J=0.4Hz, 1), 4.01-3.81 (m, 2H), 3.81-3.60 (m, 2H), 3.42 (ddd, J=11.9, 4.5, 2.6Hz, 1H), 3.38-3.19 (m, 3H), 3.06 (td, J=12.6, 2.3Hz, 1H), 2.95 (dd, J=11.9, 10.1Hz, 1H), 2.75-2.64 (m, 1H), 2.20-2.03 (m, 1H), 1.47 (s, 9H)。

[0276] 参考例 1 (2) :

tert-ブチル (rac-(3R, 4R)-1-(3-ブロモ-5-ニトロピリジン-4-イル)-3-メトキシピペリジン-4-イル) カルバマート

[0277] [化36]



ラセミ体 (1 : 1)

[0278] TLC (R_f 値) : 0.46 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) ;

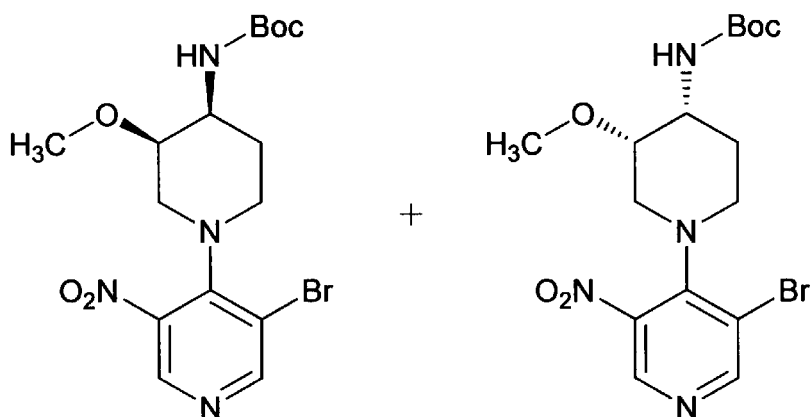
NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) : δ 8.74 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 4.63 (br.s, 1H), 3.58 (s, 2H), 3.42 (s, 3H), 3.33 (td, J=9.1, 4.4Hz, 1H), 3.23-3.04 (m, 2H), 2.85 (dd, J=12.2, 9.1Hz, 1H), 2.38-2.22 (m, 1H), 1.79-1.61 (m, 1H), 1.46 (s, 9H)。

[0279] 参考例 1 (3) :

tert-ブチル (rac-(3R, 4S)-1-(3-ブロモ-5-ニトロピリジン-4-イル)-3-メトキシピペリジン-4-イル) カルバマート

[0280]

[化37]



ラセミ体 (1 : 1)

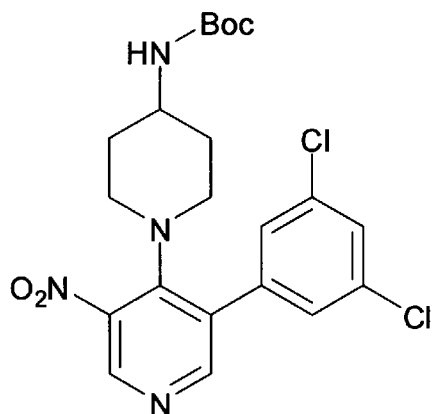
[0281] TLC (R_f 値) : 0.64 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) : δ 8.74 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 4.99 (d, J=5.7Hz, 1H), 3.87 (br. s, 1H), 3.59 (s, 1H), 3.47 (q, J=3.3Hz, 1H), 3.27 (s, 3H), 3.16-2.98 (m, 3H), 2.21 (s, 1H), 1.92-1.76 (m, 1H), 1.47 (s, 9H)。

[0282] 参考例 2 :

tert-ブチル N- {1- [3- (3, 5-ジクロロフェニル) -5-ニトロ-4-ピリジル] -4-ピペリジニル} カルバマート

[0283] [化38]



[0284] 参考例 1 で製造した化合物 (128.35 g) の 1, 4-ジオキサン (1283 mL) 溶液に、2 M リン酸三カリウム水溶液 (39.72 mL)、3, 5-ジクロロフェ

ニルボロン酸 (CAS#67492-50-6) (64.08 g)、およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (1.84 g)を加え、100℃で5時間攪拌した。反応液を室温に戻し、酢酸エチルで希釈した後、水および飽和食塩水で洗浄した。有機層を乾燥後、濃縮し、以下の物性値を有する標題化合物を含む残渣(168 g)を得た。得られた残渣は精製することなく次の反応に用いた。

性状：黄色粉末；

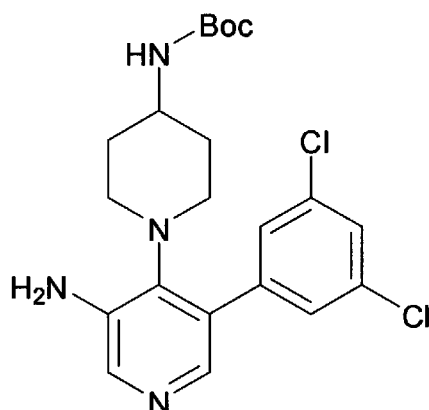
TLC (R_f 値) : 0.40 (n-ヘキサン：酢酸エチル=4：1)；

MASS (ESI, Pos.) : 467 (M+H)⁺。

[0285] 参考例3：

t e r t -ブチル N- {1- [3-アミノ-5-(3, 5-ジクロロフェニル)-4-ピリジル] -4-ピペリジニル} カルバマート

[0286] [化39]



[0287] 鉄 (3.58 g) の酢酸 (80 mL) 懸濁液を 80℃ に加熱し、参考例 2 で製造した化合物 (6.00 g) の酢酸溶液 (10 mL) を滴下ロートを用いて加え、2 時間攪拌した。反応液を室温に戻し、セライトろ過で不溶物を除いた。ろ液を濃縮し、氷冷しながら t e r t -ブチルメチルエーテル、5 N 水酸化ナトリウム水溶液で希釈し、塩基性とした。混合液を再度、セライトろ過し、不溶物を除いた後、有機層を水および飽和食塩水で洗浄した。有機層を乾燥後、濃縮し、以下の物性値を有する標題化合物を含む残渣 (4.40 g) を得た。得られた残渣は精製することなく次の反応に用いた。

性状：茶色アモルファス；

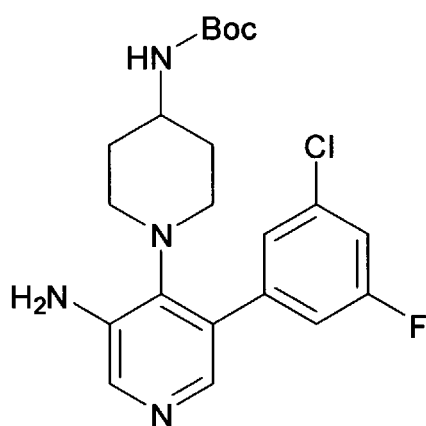
TLC (R_f 値)：0.51 (酢酸エチル, NHシリカ)；

MASS (ESI, Pos.)：437 (M+H)⁺。

[0288] 参考例3 (1)：

tert-ブチル N- {1- [3-アミノ-5- (3-クロロ-5-フルオロフェニル) -4-ピリジル] -4-ピペリジニル} カルバマート

[0289] [化40]



[0290] 3, 5-ジクロロフェニルボロン酸の代わりに3-クロロ-5-フルオロフェニルボロン酸 (CAS#328956-61-2) を用いて、参考例2→3と同様の操作をすることにより、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d)： δ 8.09 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.16-6.86 (m, 3H), 3.91 (brs, 2H), 3.45 (brs, 1H), 2.96-2.91 (m, 2H), 2.55-2.47 (m, 2H), 1.94-1.91 (m, 2H), 1.43 (s, 9H), 1.47-1.22 (m, 4H)；

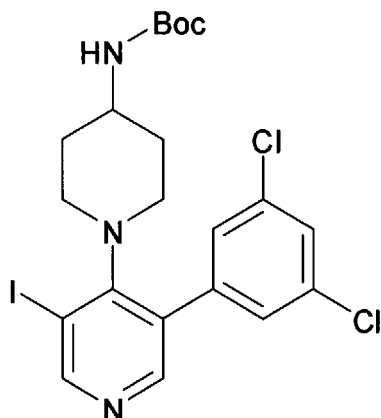
MASS (ESI, Pos.)：421 (M+H)⁺。

[0291] 参考例4：

tert-ブチル N- {1- [3- (3, 5-ジクロロフェニル) -5-ヨード-4-ピリジル] -4-ピペリジニル} カルバマート

[0292]

[化41]



[0293] 参考例3で製造した化合物 (1.00 g) のアセトニトリル懸濁液を氷冷し、シリンジを用いて三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体 ($\text{BF}_3\text{-Et}_2\text{O}$) (649 mg)、亜硝酸アミル (0.68 mL) を加え、氷冷下、1 時間攪拌した。反応液にヨウ化ナトリウム (CAS#7681-82-5) (1.02 g) のアセトン (5.00 mL) 溶液を加え、室温まで昇温し、1 時間攪拌した。反応液に 1 M 水酸化ナトリウム水溶液、飽和亜硫酸ナトリウム水溶液を加え、析出した目的物を濾取し、減圧下室温にて乾燥させた。乾燥後の残渣は、アセトン、水を用いた再結晶法により精製し、以下の物性値を有する標題化合物 (0.85 g) を得た。

性状：ページュ粉末；

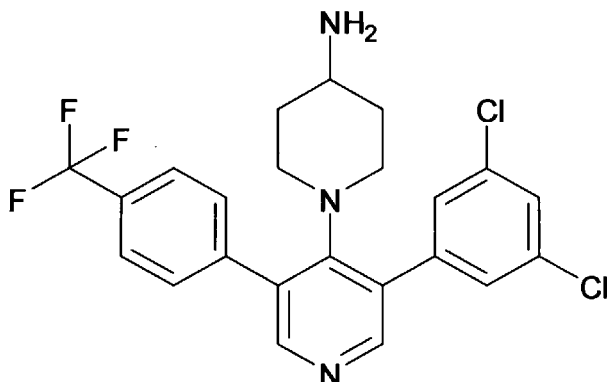
TLC (R_f 値) : 0.44 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1)。

[0294] 実施例 1 :

1 - {3 - (3, 5 - ジクロロフェニル) - 5 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - ピリジニル} - 4 - ピペリジンアミン

[0295]

[化42]



[0296] 参考例 1 で製造した化合物の代わりに参考例 4 で製造した化合物を用い、3, 5-ジクロロフェニルボロン酸の代わりに 4-(トリフルオロメチル)フェニルボロン酸 (CAS#128796-39-4) を用いて、参考例 2 → 参考例 B 1 と同様の操作をすることにより、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

性状：白色粉末；

純度 (UPLC-MS/ELSD)：99.9% (保持時間：0.58 分)；

TLC (R_f 値)：0.71 (酢酸エチル：メタノール=9：1、NH シリカ)；

NMR (300 MHz, METHANOL-d₄)： δ 8.20 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.80 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.62 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.53-7.50 (m, 1H), 7.43 (d, J=1.8Hz, 2H), 2.91 (br.d, J=13.0Hz, 2H), 2.52-2.35 (m, 3H), 1.49-1.37 (m, 2H), 1.06-0.88 (m, 2H)；

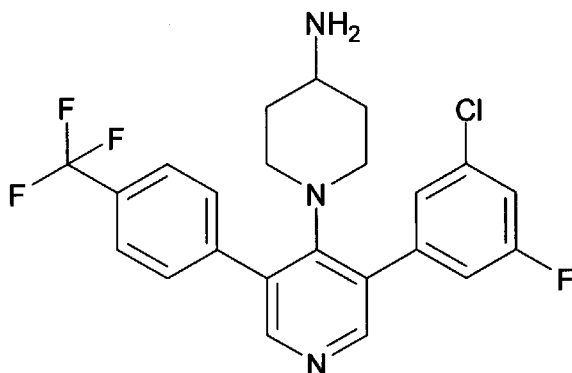
MASS (ESI, Pos.)：466 (M+H)⁺。

[0297] 実施例 2：

1- {3- (3-クロロ-5-フルオロフェニル) -5- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] -4-ピリジニル} -4-ピペリジンアミン

[0298]

[化43]



[0299] 3, 5-ジクロロフェニルボロン酸の代わりに3-クロロ-5-フルオロフェニルボロン酸 (CAS#328956-61-2) を用いて、参考例2→参考例3→参考例4→実施例1と同様の操作をすることにより、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

性状：白色粉末；

TLC (R_f 値)：0.32 (酢酸エチル、NHシリカ)；

NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d)： δ 8.27 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.73 (d, J=8.1Hz, 2H), 7.49 (d, J=8.1Hz, 2H), 7.24-7.19 (m, 1H), 7.14 (dt, J=8.4, 2.1Hz, 1H), 7.03 (ddd, J=9.0, 2.1, 1.5Hz, 1H), 2.85 (d, J=13.0Hz, 2H), 2.52 (s, 1H), 2.46-2.35 (m, 2H), 1.45 (dd, J=11.6, 2.7Hz, 2H), 0.94 (qd, J=11.6, 3.9Hz, 2H)；

MASS (ESI, Pos.)：450 (M+H)⁺。

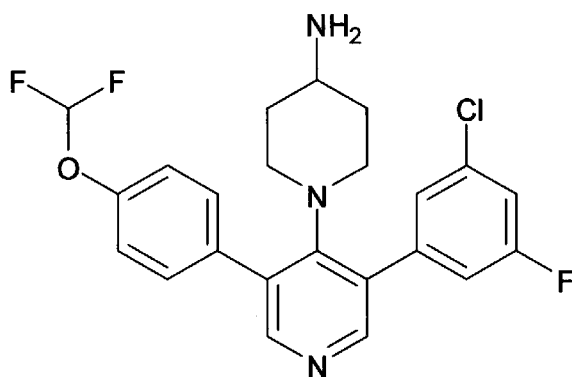
[0300] 実施例2(1)－実施例2(7)：

参考例1で製造した化合物はそのまま用いるかまたはその代わりに参考例1(1)、参考例1(2)または参考例1(3)で製造した化合物を用い、3, 5-ジクロロフェニルボロン酸はそのまま用いるかまたはその代わりに3-クロロ-5-フルオロフェニルボロン酸を用い、4-(トリフルオロメチル)フェニルボロン酸はそのまま用いるかまたはその代わりに相当するボロン酸化合物を用いて、参考例2→参考例3→参考例4→実施例1と同様の操作をすることにより、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

[0301] 実施例 2 (1) :

1 - {3 - (3 - クロロ - 5 - フルオロフェニル) - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 4 - ピリジニル} - 4 - ピペリジンアミン

[0302] [化44]



[0303] 性状 : 黄色粘性油状物 ;

純度 (UPLC-MS/ELSD) : 99.3% (保持時間 : 0.53分) ;

NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) : δ 8.26 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.33-7.38 (m, 2H), 7.25-7.19 (m, 3H), 7.16-7.10 (m, 1H), 7.06-6.99 (m, 1H), 6.59 (t, J=73.6Hz, 1H), 2.85 (br.d, J=13.0Hz, 2H), 2.58-2.32 (m, 3H), 1.52-1.32 (m, 2H), 1.04-0.86 (m, 2H) ;

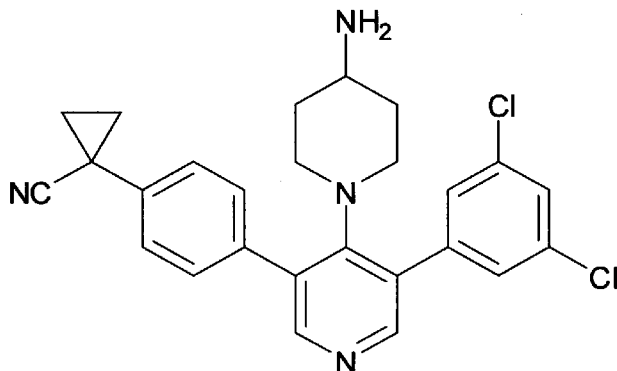
MASS (ESI, Pos.) : 448 (M+H)⁺。

[0304] 実施例 2 (2) :

1 - {4 - [4 - (4 - アミノ - 1 - ピペリジニル) - 5 - (3, 5 - ジクロロフェニル) - 3 - ピリジニル] フェニル} シクロプロパンカルボニトリル

[0305]

[化45]



[0306] 性状：黄色粉末；

純度 (UPLC-MS/ELSD) : 99.8% (保持時間 : 0.55分) ;

TLC (Rf値) : 0.51 (酢酸エチル、NHシリカ) ;

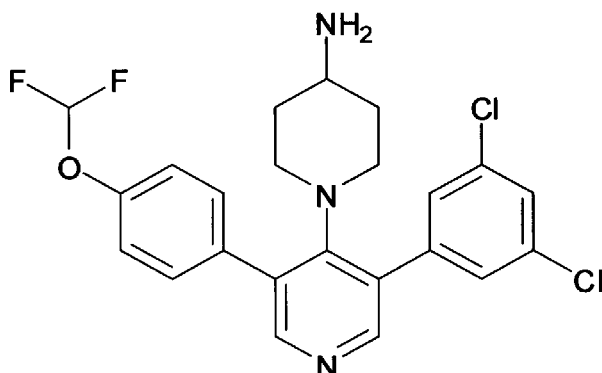
NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) : δ 8.27-8.20 (m, 2H), 7.43-7.24 (m, 7H), 2.84 (br. d, J=13.0Hz, 2H), 2.69-2.51 (m, 1H), 2.48-2.30 (m, 2H), 1.83-1.75 (m, 2H), 1.55-1.42 (m, 4H), 1.12-0.93 (m, 2H) ;

MASS (ESI, Pos.) : 449 (M+H)⁺。

[0307] 実施例2 (3) :

1 - {3 - (3, 5 - ジクロロフェニル) - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] - 4 - ピリジニル} - 4 - ピペリジンアミン

[0308] [化46]



[0309] 純度 (UPLC-MS/ELSD) : 100% (保持時間 : 0.54分) ;

TLC (Rf値) : 0.57 (酢酸エチル : メタノール = 9 : 1、NHシリカ)

力) ;

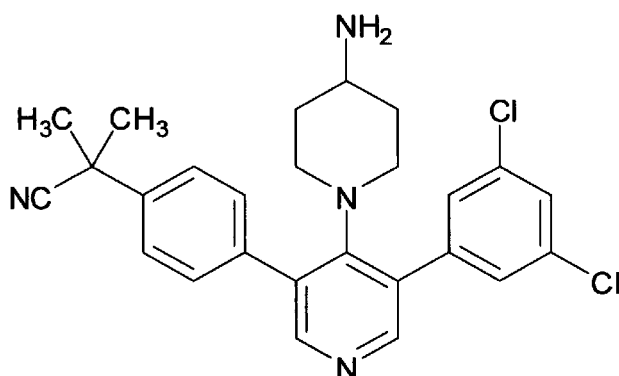
NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) : δ 8.26 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.41-7.30 (m, 5H), 7.26-7.19 (m, 2H), 6.58 (t, J=73.6Hz, 1H), 2.89-2.78 (m, 2H), 2.57-2.34 (m, 3H), 1.47-1.38 (m, 2H), 1.03-0.86 (m, 2H) ;

MASS (ESI, Pos.) : 464 (M+H)⁺。

[0310] 実施例2 (4) :

2- {4- [4- (4-アミノ-1-ピペリジニル) -5- (3, 5-ジクロロフェニル) -3-ピリジニル] フェニル} -2-メチルプロパンニトリル

[0311] [化47]



[0312] 性状 : アイボリーアモルファス粉末 ;

純度 (UPLC-MS/ELSD) : 94.6% (保持時間 : 0.70分) ;

TLC (Rf値) : 0.74 (酢酸エチル : メタノール = 9 : 1、NHシリカ) ;

NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) : δ 8.27 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.57 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.41-7.31 (m, 5H), 2.89-2.79 (m, 2H), 2.60-2.32 (m, 3H), 1.79 (s, 6H), 1.50-1.41 (m, 2H), 1.03-0.84 (m, 2H) ;

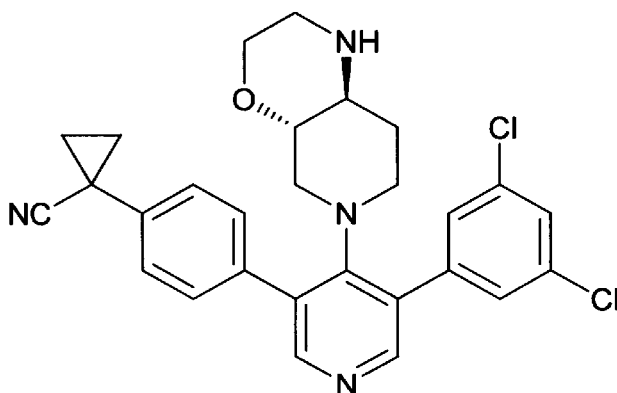
MASS (ESI, Pos.) : 465 (M+H)⁺。

[0313] 実施例2 (5) :

1- (4- {5- (3, 5-ジクロロフェニル) -4- [(4aS, 8aS) -オクタヒドロ-6H-ピリド [3, 4-b] [1, 4] オキサジン-6

－イル〕－３－ピリジニル〕フェニル〕シクロプロパンカルボニトリル

[0314] [化48]



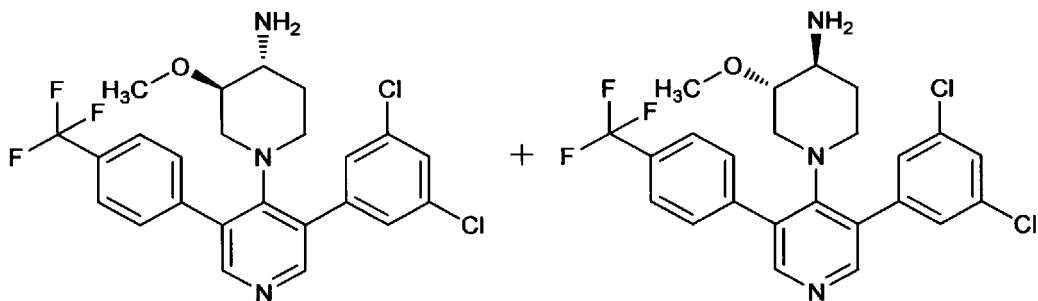
[0315] 性状：淡黄色粉末；

NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) : δ 8.27 (s, 2H), 7.42–7.20 (m, 7H), 3.75 (dd, J=11.1, 2.1Hz, 1H), 3.47 (ddd, J=11.1, 11.1, 2.7Hz, 1H), 3.00–2.75 (m, 5H), 2.53 (ddd, J=12.6, 12.6, 2.7Hz, 1H), 2.30–2.18 (m, 2H), 1.84–1.76 (m, 2H), 1.55–1.45 (m, 2H), 1.30 (m, 1H), 1.02 (m, 1H)

[0316] 实施例 2 (6) :

rac-(3R, 4R)-1-{3-(3, 5-ジクロロフェニル)-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-ピリジニル}-3-メトキシ-4-ピペリジンアミン

[0317] [化49]



ラセミ体 (1 : 1)

[0318] 性状：白色粉末；

純度 (UPLC-MS/ELSD) : 100% (保持時間 : 0.62分) ;

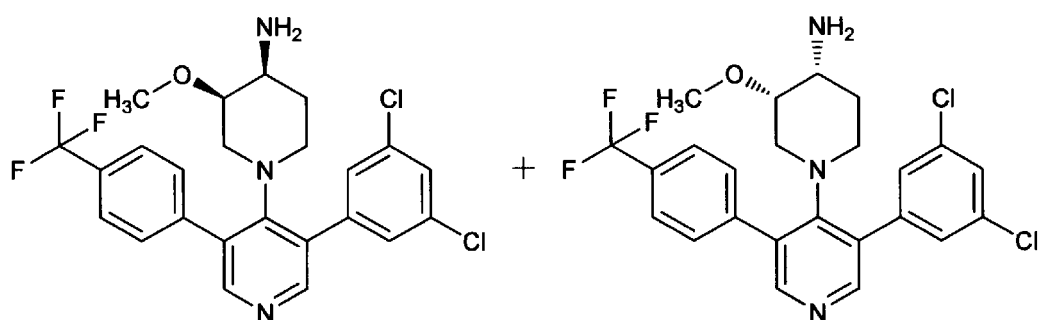
TLC (Rf値) : 0.68 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1、NHシリカ) ;

NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) : δ 8.29 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.74 (d, J=8.1Hz, 2H), 7.50 (d, J=8.1Hz, 2H), 7.42 (d, J=1.8Hz, 2H), 7.39 (t, J=1.8Hz, 1H), 3.22 (s, 3H), 3.04-2.90 (m, 2H), 2.83-2.67 (m, 2H), 2.59 (s, 1H), 2.24 (dd, J=12.7, 2.1Hz, 1H), 1.33-1.11 (m, 2H)。

[0319] 実施例2 (7) :

rac-(3R, 4S)-1-{3-(3, 5-ジクロロフェニル)-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-ピリジニル}-3-メトキシ-4-ピペリジンアミン

[0320] [化50]



ラセミ体 (1 : 1)

[0321] 性状 : 白色粉末 ;

純度 (UPLC-MS/ELSD) : 100% (保持時間 : 0.63分) ;

TLC (Rf値) : 0.68 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1、NHシリカ) ;

NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) : δ 8.30 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.76 (d, J=7.9Hz, 2H), 7.49 (d, J=7.9Hz, 2H), 7.42 (t, J=1.8Hz, 1H), 7.28 (d, J=1.8Hz, 2H), 3.16-3.29 (m, 1H), 2.95 (s, 3H), 2.74-2.61 (m, 1H), 2.45-2.14 (m, 4H), 1.58-1.48 (m, 1H), 1.22-1.03 (m, 1H)。

[0322] 参考例5 :

2-[(E)-2-(3-フルオロフェニル)-1-プロペニル]-4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン

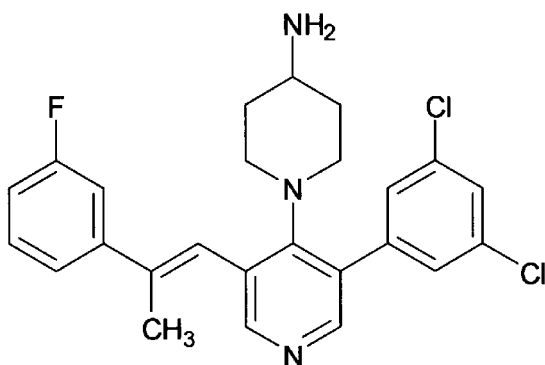
反応容器を加熱乾燥させてアルゴン置換し、塩化第一銅 (206 mg)、4, 5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9, 9-ジメチルキサンテン (1.2 g)、およびビス(ピナコラト)ジボロン (11.1 g) を加えた。脱水テトラヒドロフラン (107 mL) を加え、室温で攪拌し、ナトリウム t-ブトキシドのテトラヒドロフラン溶液 (1 M) (43 mL) を加えた。ここに 1-エチニル-3-フルオロベンゼン (5.0g) およびヨウ化メチル (10.4 mL) を加え、35℃で18時間攪拌した。反応液をセライト濾過し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラム (n-ヘキサン：酢酸エチル=100：0→96：4) で精製することにより、以下の物性値を有する標題化合物 (7.3 g) を得た。
性状：淡黄色油状物；

TLC (R_f 値) : 0.37 (n-ヘキサン：酢酸エチル=12：1)。

[0323] 実施例 3：

1-{3-(3, 5-ジクロロフェニル)-5-[(1E)-2-(3-フルオロフェニル)-1-プロペン-1-イル]-4-ピリジニル}-4-ペリジンアミン

[0324] [化51]



[0325] 参考例 1 で製造した化合物の代わりに参考例 4 で製造した化合物を用い、3, 5-ジクロロフェニルボロン酸の代わりに参考例 5 で製造した化合物を用いて、参考例 2→参考例 B 1 と同様の操作をすることにより、以下の物性

値を有する本発明化合物を得た。

性状：白色粉末；

純度（UPLC-MS/ELSD）：99.8%（保持時間：0.77分）；

TLC（R_f値）：0.19（n-ヘキサン：酢酸エチル＝2：1、NHシリカ）；

NMR（300 MHz, METHANOL-d₄）：δ 8.26（d, J=0.9Hz, 1H）, 8.13（s, 1H）, 7.52-7.50（m, 1H）, 7.39（m, 5H）, 7.09-7.00（m, 1H）, 6.82（s, 1H）, 3.19-3.09（m, 2H）, 2.73-2.53（m, 3H）, 2.22（d, J=1.3Hz, 3H）, 1.73-1.62（m, 2H）, 1.34-1.18（m, 2H）；

MASS（ESI, Pos.）：456（M+H）⁺。

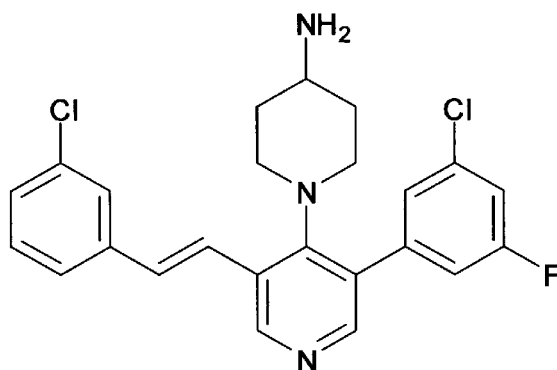
[0326] 実施例3（1）－実施例3（2）：

参考例1で製造した化合物はそのまま用いるかまたはその代わりに参考例1（1）で製造した化合物を用い、3,5-ジクロロフェニルボロン酸はそのまま用いるかまたはその代わりに3-クロロ-5-フルオロフェニルボロン酸を用い、参考例5で製造した化合物の代わりに相当するボロン酸エステルを用いて、参考例2→参考例3→参考例4→実施例3と同様の操作をすることにより、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

[0327] 実施例3（1）：

1－{3－（3－クロロ－5－フルオロフェニル）－5－〔（E）－2－（3－クロロフェニル）ビニル〕－4－ピリジニル}－4－ピペリジンアミン

[0328] [化52]



[0329] 性状：淡黄色粉末；

純度 (UPLC-MS/ELSD) : 99.9% (保持時間 : 0.60分) ;

TLC (Rf 値) : 0.65 (酢酸エチル : メタノール = 9 : 1、NHシリカ) ;

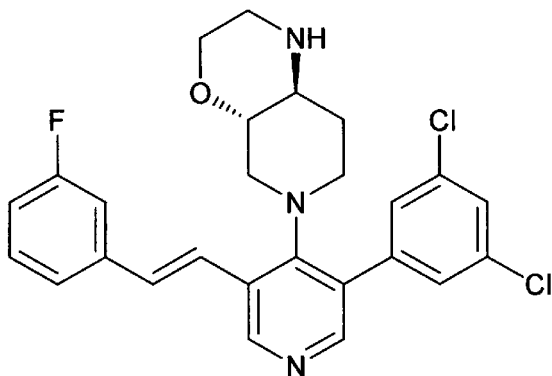
NMR (300 MHz, METHANOL-d₄) : δ 8.61 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.55 (d, J=7.7Hz, 1H), 7.42-7.05 (m, 6H), 3.23 (br.d, J=13.4 Hz, 2H), 3.15-3.02 (m, 1H), 2.80-2.65 (m, 2H), 1.91 (br.d, J=12.1Hz, 2H), 1.73-1.54 (m, 2H) ;

MASS (ESI, Pos.) : 442 (M+H)⁺。

[0330] 実施例3(2) :

(4aS, 8aS) - 6 - {3 - (3, 5 - ジクロロフェニル) - 5 - [(E) - 2 - (3 - フルオロフェニル) ビニル] - 4 - ピリジニル} オクタヒドロ - 1H - ピリド [3, 4 - b] [1, 4] オキサジン

[0331] [化53]



[0332] 性状：黄色粉末；

純度 (UPLC-MS/ELSD) : 99.7% (保持時間 : 0.78分) ;

TLC (Rf 値) : 0.20 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1、NHシリカ) ;

NMR (300 MHz, METHANOL-d₄) : δ 8.61 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.56-7.52 (m, 1H), 7.47-7.33 (m, 5H), 7.30 (d, J=16.5Hz, 1H), 7.17 (d, J=16.5Hz, 1H), 7.09-6.99 (m, 1H), 3.82-3.74 (m, 1H), 3.67-3.55 (m, 1H),

3.23-3.14 (m, 1H), 3.12-3.03 (m, 1H), 3.00-2.70 (m, 3H), 2.47-2.30 (m, 2H), 1.71-1.52 (m, 2H);

MASS (ESI, Pos.) : 484 (M+H)⁺。

[0333] 参考例 6 :

3-エチニルベンゾニトリル

3-ヨードベンゾニトリル (3.115 g) およびヨウ化銅 (103 mg) を混合し、テトラヒドロフラン (13 mL) およびトリエチルアミン (3.0 mL) を加えて室温で撹拌した。脱気・アルゴン置換したのち、ジクロロパラジウム；トリフェニルホスフィン (191 mg) を加えて脱気・アルゴン置換した。ここにエチニル (トリメチル) シラン (2.38 mL) を滴下し、室温で終夜撹拌した。反応液をセライト濾過し、酢酸エチルおよび水を加えて有機層を抽出した。得られた有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液および食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。得られた残渣 (3.11 g) をメタノール (20 mL) に溶解し、炭酸カリウム (1.8 g) を加えて室温で30分撹拌した。反応液をセライト濾過してメチル tert-ブチルエーテルで洗浄し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラム (n-ヘキサン：酢酸エチル=100：0→95：5) で精製することにより、以下の物性値を有する標題化合物 (1.22 g) を得た。

性状：薄茶色液体；

TLC (Rf 値) : 0.40 (n-ヘキサン：酢酸エチル=13：1)。

[0334] 参考例 7 :

3-[(E)-1-メチル-2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボラン-2-イル) ビニル] ベンゾニトリル

1-エチニル-3-フルオロベンゼンの代わりに参考例 6 で製造した化合物を用いて、参考例 5 と同様の操作をすることにより、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

性状：淡黄色油状物；

TLC (Rf 値) : 0.32 (n-ヘキサン：酢酸エチル=13：1)。

[0335] 参考例 8 :

t e r t -ブチル N - (1 - { 3 - [(E) - 2 - (3 -シアノフェニル) - 1 -プロペニル] - 5 - (3 , 5 -ジクロロフェニル) - 4 -ピリジル } - 4 -ピペリジニル) カルバマート

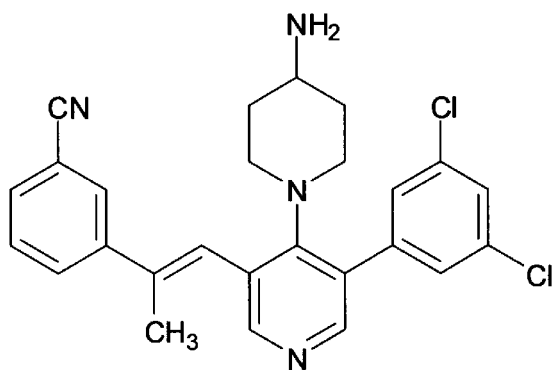
参考例 1 で製造した化合物の代わりに参考例 4 で製造した化合物を用い、3 , 5 -ジクロロフェニルボロン酸の代わりに参考例 7 で製造した化合物を用いて、参考例 2 と同様の操作をすることにより、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

T L C (R f 値) : 0 . 1 4 (n -ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1) 。

[0336] 実施例 4 :

3 - { (1 E) - 1 - [4 - (4 -アミノ - 1 -ピペリジニル) - 5 - (3 , 5 -ジクロロフェニル) - 3 -ピリジニル] - 1 -プロペン - 2 -イル }
ベンゾニトリル

[0337] [化54]



[0338] 参考例 A 3 で製造した化合物の代わりに参考例 8 で製造した化合物を用いて、参考例 B 1 と同様の操作をすることにより、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

性状 : 白色粉末 ;

純度 (UPLC-MS/ELSD) : 1 0 0 % (保持時間 : 0 . 5 8 分) ;

T L C (R f 値) : 0 . 3 1 (n -ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1 、 N H シリカ) ;

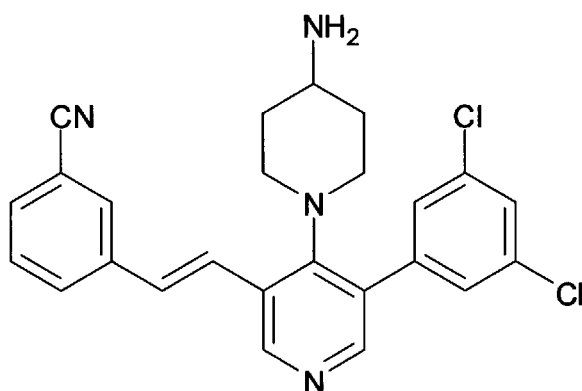
NMR (300 MHz, METHANOL-d₄) : δ 8.30 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.97–7.92 (m, 2H), 7.72–7.67 (m, 1H), 7.64–7.57 (m, 1H), 7.53 (t, J=1.9Hz, 1H), 7.38 (d, J=2.0Hz, 2H), 6.86 (s, 1H), 3.23–3.13 (m, 2H), 2.90–2.76 (m, 1H), 2.75–2.63 (m, 2H), 2.25 (d, J=1.1Hz, 3H), 1.79–1.69 (m, 2H), 1.41–1.25 (m, 2H) ;

MASS (ESI, Pos.) : 463 (M+H)⁺。

[0339] 実施例4 (1) :

3 - { (E) - 2 - [4 - (4 - アミノ - 1 - ピペリジニル) - 5 - (3, 5 - ジクロロフェニル) - 3 - ピリジニル] ビニル } ベンゾニトリル

[0340] [化55]



[0341] 参考例7で製造した化合物の代わりに相当するボロン酸エステルを用いて、参考例8→実施例4と同様の操作をすることにより、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

性状：黄色粉末；

純度 (UPLC-MS/ELSD) : 97.7% (保持時間：0.59分) ；

TLC (R_f 値) : 0.51 (酢酸エチル、NHシリカ) ；

NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) : δ 8.62 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.83–7.74 (m, 2H), 7.63–7.46 (m, 2H), 7.43–7.36 (m, 1H), 7.27 (d, J=16.1Hz, 1H), 7.19 (d, J=1.8Hz, 2H), 7.04 (s, 1H), 3.08 (br.d, J=13.0Hz, 2H), 2.87–2.71 (m, 1H), 2.70–2.58 (m, 2H), 1.85–1.72 (m, 2H), 1.50–1.30 (m, 2H) ；

MASS (ESI, Pos.) : 449 (M+H)⁺。

[0342] 参考例 9 :

t e r t -ブチル N - (1 - { 3 - [(E) - 2 - (3 -シアノフェニル) - 1 -プロペニル] - 5 - (3 , 5 -ジクロロフェニル) - 4 -ピリジル } - 4 -ピペリジニル) - N -エチルカルバマート

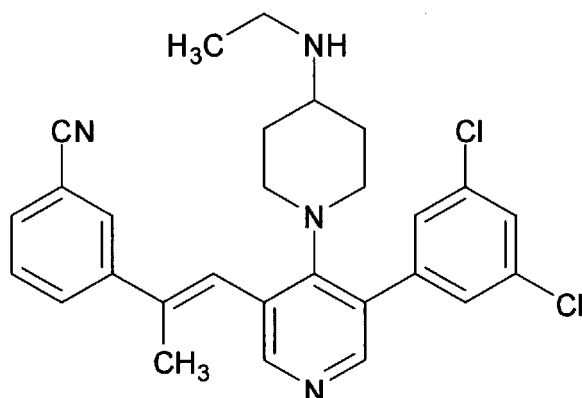
参考例 8 で製造した化合物 (82 mg) の無水ジメチルホルムアミド (1 mL) 溶液を、アルゴン雰囲気下、0℃で攪拌した。ここにヨウ化エチル (171 mic roL) および水素化ナトリウム (17 mg) を加え、0℃で攪拌した。水素化ナトリウムを適宜追加して反応を完結させたのち、飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた。反応溶液に酢酸エチルおよび水を加えて有機層を抽出した。得られた有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラム (n -ヘキサン : 酢酸エチル = 90 : 10 → 70 : 30) で精製することにより、以下の物性値を有する標題化合物 (10 mg) を得た。

TLC (R f 値) : 0. 18 (n -ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1) 。

[0343] 実施例 5 :

3 - [(1 E) - 1 - { 5 - (3 , 5 -ジクロロフェニル) - 4 - [4 - (エチルアミノ) - 1 -ピペリジニル] - 3 -ピリジニル } - 1 -プロペニール] ベンゾニトリル

[0344] [化56]



[0345] 参考例 A 3 で製造した化合物の代わりに参考例 9 で製造した化合物を用い

て、参考例 B 1 と同様の操作をすることにより、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

性状：茶色粉末；

純度（UPLC-MS/ELSD）：97.1%（保持時間：0.62分）；

TLC（R_f 値）：0.27（n-ヘキサン：酢酸エチル＝1：1、NHシリカ）；

NMR（300 MHz, METHANOL-d₄）： δ 8.30（d, J=0.7Hz, 1H）, 8.16（s, 1H）, 7.99–7.93（m, 2H）, 7.72–7.67（m, 1H）, 7.63–7.56（m, 1H）, 7.53–7.51（m, 1H）, 7.39–7.35（m, 2H）, 6.86（s, 1H）, 3.24–3.14（m, 2H）, 2.77–2.58（m, 5H）, 2.25（d, J=1.3Hz, 3H）, 1.86–1.76（m, 2H）, 1.39–1.27（m, 2H）, 1.12（t, J=7.2Hz, 3H）；

MASS（ESI, Pos.）：491（M+H）⁺。

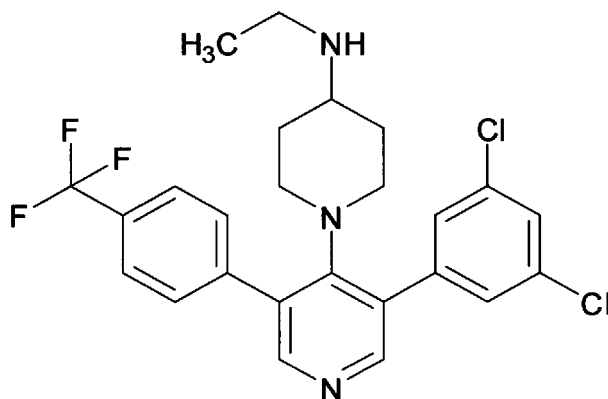
[0346] 実施例 5（1）－実施例 5（6）：

参考例 8 で製造した化合物の代わりに相当する化合物を用いて、参考例 9 →実施例 5 と同様の操作をすることにより、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

[0347] 実施例 5（1）：

1－{3－（3, 5－ジクロロフェニル）－5－[4－（トリフルオロメチル）フェニル]－4－ピリジニル}－N－エチル－4－ピペリジンアミン

[0348] [化57]



[0349] 性状：白色アモルファス粉末；

純度 (UPLC-MS/ELSD) : 100% (保持時間 : 0.67 分) ;

TLC (R_f 値) : 0.63 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1、NHシリカ) ;

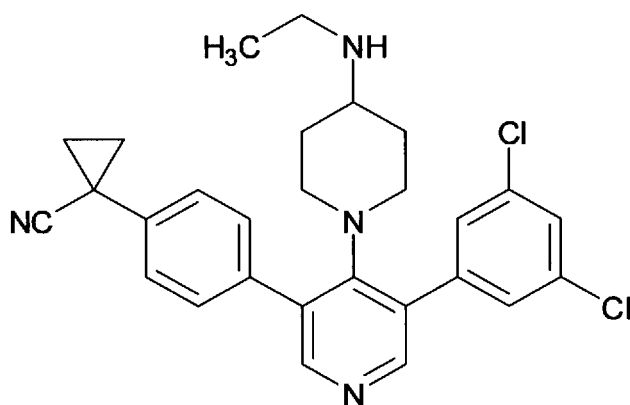
NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) : δ 8.26 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.73 (d, J=8.1Hz, 2H), 7.49 (d, J=8.1Hz, 2H), 7.40 (t, J=1.8Hz, 1H), 7.29 (d, J=1.8Hz, 2H), 2.86 (d, J=12.6Hz, 2H), 2.56 (q, J=7.0Hz, 2H), 2.40 (dt, J=12.6, 3.2Hz, 2H), 2.37-2.25 (m, 1H), 1.53-1.41 (m, 2H), 1.05 (t, J=7.0Hz, 3H), 1.02-0.89 (m, 2H) ;

MASS (ESI, Pos.) : 494 (M+H)⁺。

[0350] 実施例 5 (2) :

1 - (4 - {5 - (3, 5 - ジクロロフェニル) - 4 - [4 - (エチルアミノ) - 1 - ピペリジニル] - 3 - ピリジニル} フェニル) シクロプロパンカルボニトリル

[0351] [化58]



[0352] 性状 : 黄色アモルファス粉末 ;

純度 (UPLC-MS/ELSD) : 88.2% (保持時間 : 0.74 分) ;

TLC (R_f 値) : 0.75 (酢酸エチル、NHシリカ) ;

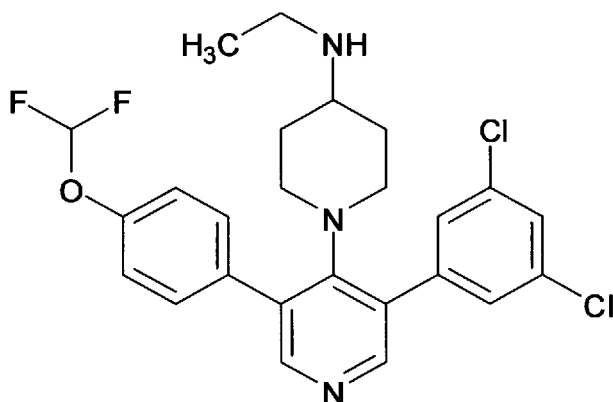
NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) : δ 8.26-8.21 (m, 2H), 7.44-7.25 (m, 7H), 2.87 (br. d, J=12.8Hz, 2H), 2.58 (q, J=7.1Hz, 2H), 2.51-2.28 (m, 3H), 1.84-1.76 (m, 2H), 1.59-1.42 (m, 4H), 1.12-0.93 (m, 5H) ;

MASS (ESI, Pos.) : 491 (M+H)⁺。

[0353] 実施例 5 (3) :

1 - {3 - (3, 5 - ジクロロフェニル) - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 4 - ピリジニル} - N - エチル - 4 - ピペリジンアミン

[0354] [化59]



[0355] 純度 (UPLC-MS/ELSD) : 99.9% (保持時間 : 0.57 分) ;

TLC (R_f 値) : 0.60 (酢酸エチル : メタノール = 9 : 1、NHシリカ) ;

NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) : δ 8.25 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.40-7.33 (m, 3H), 7.30-7.28 (m, 2H), 7.25-7.20 (m, 2H), 6.59 (t, J=73.7 Hz, 1H), 2.93-2.81 (m, 2H), 2.56 (q, J=7.1 Hz, 2H), 2.47-2.25 (m, 3H), 1.51-1.43 (m, 2H), 1.05 (t, J=7.1 Hz, 3H), 1.01-0.86 (m, 2H) ;

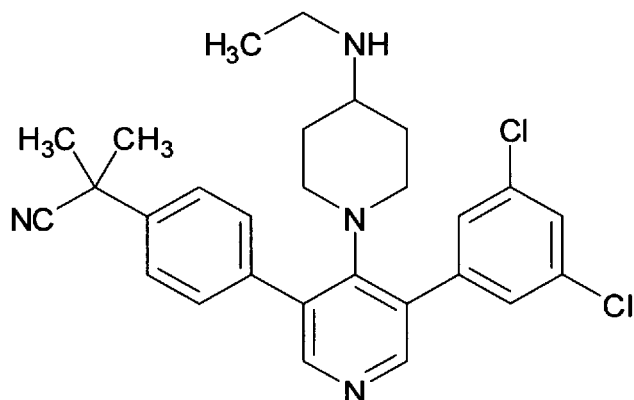
MASS (ESI, Pos.) : 492 (M+H)⁺.

[0356] 実施例 5 (4) :

2 - (4 - {5 - (3, 5 - ジクロロフェニル) - 4 - [4 - (エチルアミノ) - 1 - ピペリジニル] - 3 - ピリジニル} フェニル) - 2 - メチルプロパンニトリル

[0357]

[化60]



[0358] 性状：淡黄色アモルファス粉末；

純度（UPLC-MS/ELSD）：99.4%（保持時間：0.59分）；

TLC（R_f値）：0.42（n-ヘキサン：酢酸エチル＝1：1、NHシリカ）；

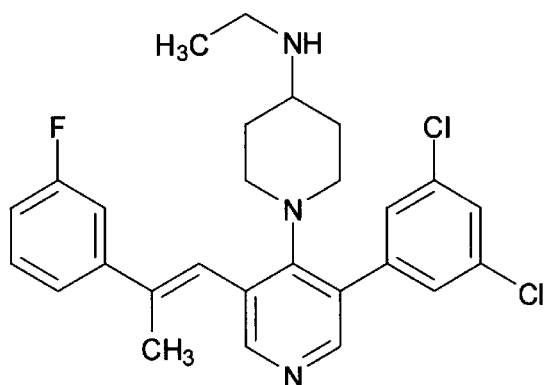
NMR（300 MHz, CHLOROFORM-d）： δ 8.25（s, 1H）, 8.23（s, 1H）, 7.57（d, J=8.6Hz, 2H）, 7.42-7.29（m, 5H）, 2.87（br.d, J=13.0Hz, 2H）, 2.56（q, J=7.1Hz, 2H）, 2.47-2.24（m, 3H）, 1.79（s, 6H）, 1.58-1.47（m, 2H）, 1.05（t, J=7.1Hz, 3H）, 1.01-0.88（m, 2H）；

MASS（ESI, Pos.）：493（M+H）⁺。

[0359] 実施例5（5）：

1- {3-（3, 5-ジクロロフェニル）-5- [（1E）-2-（3-フルオロフェニル）-1-プロペン-1-イル]-4-ピリジニル} -N-エチル-4-ピペリジンアミン

[0360] [化61]



[0361] 性状：黄色粉末；

純度 (UPLC-MS/ELSD) : 100% (保持時間 : 0.65 分) ;

TLC (Rf 値) : 0.30 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1、NHシリカ) ;

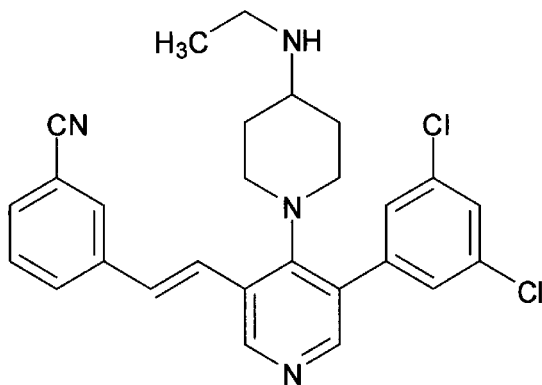
NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) : δ 8.36 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.44-7.33 (m, 3H), 7.24-7.19 (m, 3H), 7.08-6.95 (m, 1H), 6.75 (s, 1H), 3.16-3.05 (m, 2H), 2.75-2.54 (m, 5H), 2.24 (s, 3H), 1.85-1.74 (m, 2H), 1.43-1.31 (m, 2H), 1.11 (t, J=7.1Hz, 3H) ;

MASS (ESI, Pos.) : 484 (M+H)⁺。

[0362] 実施例 5 (6) :

3-[(E)-2-{5-(3,5-ジクロロフェニル)-4-[4-(エチルアミノ)-1-ピペリジニル]-3-ピリジニル}ビニル]ベンゾニトリル

[0363] [化62]



[0364] 性状：黄色粉末；

純度 (UPLC-MS/ELSD) : 100% (保持時間 : 0.66 分) ;

TLC (Rf 値) : 0.52 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1、NHシリカ) ;

NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) : δ 8.62 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.86-7.79 (m, 1H), 7.78-7.75 (m, 1H), 7.61-7.56 (m, 1H), 7.54-7.48 (m, 1H), 7.42 (t, J=1.9Hz, 1H), 7.27 (d, J=16.5Hz, 1H), 7.18 (d, J=1.8Hz, 2

H), 7.02 (d, J=16.5Hz, 1H), 3.17-3.04 (m, 2H), 2.73 (q, J=7.1Hz, 2H), 2.68-2.56 (m, 3H), 1.93-1.82 (m, 2H), 1.58-1.41 (m, 2H), 1.15 (t, J=7.1Hz, 3H);

MASS (ESI, Pos.) : 477 (M+H)⁺.

[0365] 参考例 10 :

ベンジル (3R, 4R) - 4 - [ベンジル (tert-ブトキシカルボニル) アミノ] - 3 - ヒドロキシピペリジン - 1 - カルボキシラート

tert-ブチル N-ベンジル-N-[(3R, 4R) - 3 - ヒドロキシ - 4 - ピペリジニル] カルバマート (Synlett, 2013, 24, 0305-0312; Organic Process Research and Development, 2012, 16, 1558-1565) (5.8 g) の塩化メチレン (47 mL) 溶液にトリエチルアミン (7.9 mL) を加え、アルゴン雰囲気下、-5℃で撹拌した。ここにクロロギ酸ベンジル (3.6 g) を加え、室温で2時間撹拌した。反応液に水を加えて塩化メチレンで抽出し、得られた有機層を食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラム (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 84 : 16 → 63 : 37) で精製することにより、以下の物性値を有する標題化合物 (6.7 g) を得た。

性状 : 薄紫色油状物 ;

TLC (Rf 値) : 0.68 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1)。

[0366] 参考例 11 :

ベンジル (3R, 4R) - 4 - [ベンジル (tert-ブトキシカルボニル) アミノ] - 3 - メチルスルホニルオキシ - ピペリジン - 1 - カルボキシラート

参考例 10 で製造した化合物 (6.51 g) の塩化メチレン (50 mL) 溶液に、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (7.7 mL) を加え、0℃で撹拌した。メタンサルホニルクロリド (1.7 mL) を加え、室温で30分撹拌した。反応液に水を加えて塩化メチレンで抽出した。得られた有機層を食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカ

ラム（*n*-ヘキサン：酢酸エチル＝90：10→75：25）で精製することにより、以下の物性値を有する標題化合物（5.4 g）を得た。

性状：無色油状物；

TLC（R_f値）：0.51（*n*-ヘキサン：酢酸エチル＝3：2）。

[0367] 参考例12：

ベンジル（3a S, 7a R）-1-ベンジル-2-オキソ-4, 6, 7, 7a-テトラヒドロ-3a H-オキサゾロ[5, 4-c]ピリジン-5-カルボキシレート

参考例11で製造した化合物（3.4 g）のトルエン（20 mL）溶液を、100℃で30分間攪拌した。反応液を室温に放冷し、水を加えて酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラム（*n*-ヘキサン：酢酸エチル＝75：25→50：50）で精製することにより、以下の物性値を有する標題化合物（1.2 g）を得た。

性状：無色油状物；

TLC（R_f値）：0.21（*n*-ヘキサン：酢酸エチル＝1：1）。

[0368] 参考例13：

（3a S, 7a R）-1-ベンジル-3a, 4, 5, 6, 7, 7a-ヘキサヒドロオキサゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-オン

参考例12で製造した化合物（1.2 g）のエタノール（10 mL）溶液に、水酸化パラジウム／炭素（Pd 20%）（約50%水湿潤品）（230 mg）を加え、水素雰囲気下、室温で6時間攪拌した。反応液をセライト濾過したのち溶媒を留去することにより、以下の物性値を有する標題化合物（0.78 g）を得た。

性状：淡黄色固体；

TLC（R_f値）：0.19（酢酸エチル：メタノール：28%アンモニウム水＝80：20：2）。

[0369] 参考例14：

(3 a S, 7 a R) - 1 - ベンジル - 5 - (3 - ブロモ - 5 - ニトロ - 4 - ピリジル) - 4, 6, 7, 7 a - テトラヒドロ - 3 a H - オキサゾロ [5, 4 - c] ピリジン - 2 - オン

4 - t e r t - ブトキシカルボニルアミノピペリジンの代わりに参考例 13 で製造した化合物を用いて、参考例 1 と同様の操作をすることにより、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

性状：黄色粉末；

T L C (R f 値)：0. 2 5 (n - ヘキサン：酢酸エチル = 2 : 1)。

[0370] 参考例 1 5：

(3 a S, 7 a R) - 1 - ベンジル - 5 - [3 - (3, 5 - ジクロロフェニル) - 5 - ヨード - 4 - ピリジル] - 4, 6, 7, 7 a - テトラヒドロ - 3 a H - オキサゾロ [5, 4 - c] ピリジン - 2 - オン

参考例 1 で製造した化合物の代わりに参考例 1 4 で製造した化合物を用いて、参考例 2 → 参考例 3 → 参考例 4 と同様の操作をすることにより、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

性状：黄色粉末；

T L C (R f 値)：0. 4 6 (n - ヘキサン：酢酸エチル = 2 : 1)。

[0371] 参考例 1 6：

(3 a S, 7 a R) - 1 - ベンジル - 5 - {3 - (3, 5 - ジクロロフェニル) - 5 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - ピリジル} - 4, 6, 7, 7 a - テトラヒドロ - 3 a H - オキサゾロ [5, 4 - c] ピリジン - 2 - オン

参考例 1 で製造した化合物の代わりに参考例 1 5 で製造した化合物を用い、3, 5 - ジクロロフェニルボロン酸の代わりに 4 - (トリフルオロメチル) フェニルボロン酸 (CAS#128796-39-4) を用いて、参考例 2 と同様の操作をすることにより、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

性状：黄色油状物；

保持時間 (UPLC)：0. 9 9 分。

[0372] 参考例 17 :

(3 S, 4 R) - 4 - (ベンジルアミノ) - 1 - {3 - (3, 5 - ジクロロフェニル) - 5 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - ピリジル} ピペリジン - 3 - オール

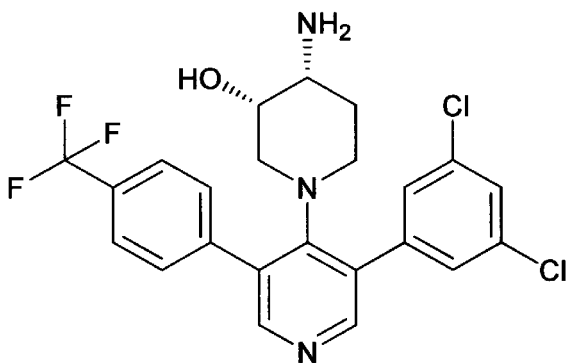
参考例 16 で製造した化合物 (108 mg) のエタノール (2 mL) 溶液に、5 N 水酸化ナトリウム水溶液 (0.3 mL) を加え、90 °C で 24 時間攪拌した。反応液を室温に放冷し、水を加えて塩化メチレンで抽出した。得られた有機層を乾燥後、濃縮し、以下の物性値を有する標題化合物を含む残渣 (100 mg) を得た。得られた残渣は精製することなく次の反応に用いた。

保持時間 (UPLC) : 0.72 分。

[0373] 実施例 6 :

(3 S, 4 R) - 4 - アミノ - 1 - {3 - (3, 5 - ジクロロフェニル) - 5 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - ピリジニル} - 3 - ピペリジノール

[0374] [化63]



[0375] 参考例 17 で製造した化合物 (100 mg) のトルエン (2 mL) 溶液に、イソプロピル (NE) - N - イソプロポキシカルボニルイミノカルバマート (38 microL) を加え、110 °C で 1 時間攪拌した。反応液を室温に放冷し、1 N 塩酸 (1 mL) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応液を 0 °C に冷却して 1 N 水酸化ナトリウム水溶液で中和し、飽和重層水を加えて酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。得られた残渣をアミノシリカゲルカラム (n - ヘキサン : 酢酸エチル)

ル＝75：25→0：100、酢酸エチル：メタノール＝100：0→95：5）で精製することにより、以下の物性値を有する本発明化合物（30 mg）を得た。

性状：淡黄色粉末；

純度（UPLC-MS/ELSD）：100%（保持時間：0.60分）；

TLC（R_f値）：0.69（n-ヘキサン：酢酸エチル＝1：4、NHシリカ）；

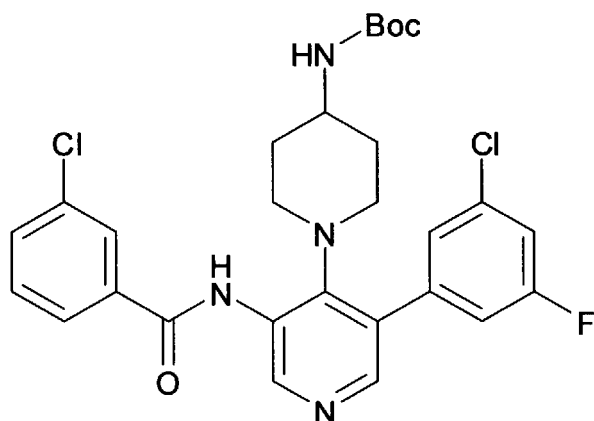
NMR（300 MHz, CHLOROFORM-d）： δ 8.29（s, 1H）, 8.29（s, 1H）, 7.74（d, J=7.9Hz, 2H）, 7.51（d, J=8.1Hz, 2H）, 7.47（d, J=1.8Hz, 2H）, 7.43-7.39（m, 1H）, 3.42-3.35（m, 1H）, 3.05-2.94（m, 1H）, 2.80-2.59（m, 3H）, 2.26（dd, J=12.6, 2.2Hz, 1H）, 1.19-1.07（m, 2H）；

MASS（ESI, Pos.）：482（M+H）⁺。

[0376] 参考例18：

t e r t -ブチル {1-[3-(3-クロロ-5-フルオロフェニル)-5-(3-クロロベンズアミド)ピリジン-4-イル]ピペリジン-4-イル}カルバマート

[0377] [化64]



[0378] 参考例3（1）で製造した化合物（150 mg）のジクロロメタン（2 mL）溶液に、0℃でピリジン（0.5 mL）、3-クロロベンゾイルクロリド（72 μ L）を加え、室温で1時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した後、飽和食塩水で洗浄した。有機層を乾燥し、濃縮した。得られた残渣

を中圧分取液体クロマトグラフィー（山善株式会社製、YFLC-Wprep-2XY）（Hi-flash SI）（*n*-ヘキサン：酢酸エチル＝１：１）で精製することにより、以下の物性値を有する標題化合物（198 mg）を得た。

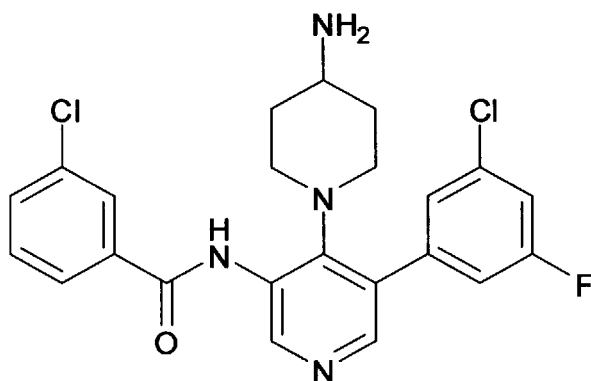
TLC（*R_f* 値）：0.58（酢酸エチル、NHシリカ）；

MASS（ESI, Pos.）：559（M+H）⁺。

[0379] 実施例 7：

N-〔4-（4-アミノ-1-ピペリジニル）-5-（3-クロロ-5-フルオロフェニル）-3-ピリジニル〕-3-クロロベンズアミド

[0380] [化65]



[0381] 参考例 A 3 で製造した化合物の代わりに参考例 18 で製造した化合物を用いて、参考例 B 1 と同様の操作をすることにより、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

性状：薄黄色粉末；

純度（LC-MS/ELSD）：100%（保持時間：0.50分）；

TLC（*R_f* 値）：0.56（酢酸エチル：メタノール＝10：1、NHシリカ）；

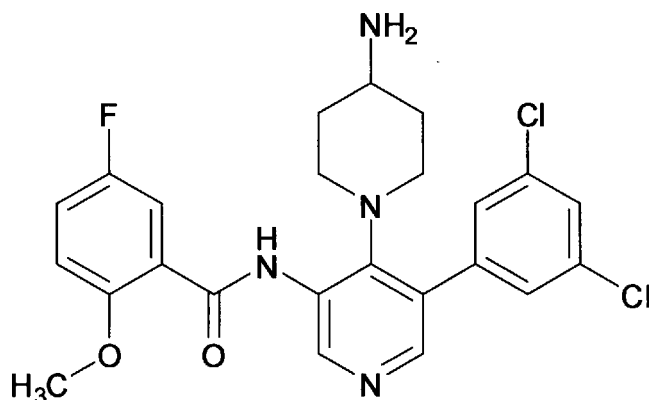
NMR（300 MHz, CHLOROFORM-*d*）： δ 9.68 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.95 (t, *J*=1.8Hz, 1H), 7.85-7.77 (m, 1H), 7.64-7.44 (m, 2H), 7.23-7.16 (m, 1H), 7.14-7.09 (m, 1H), 6.99-6.89 (m, 1H), 2.99-2.87 (m, 2H), 2.78-2.51 (m, 3H), 1.93-1.77 (m, 2H), 1.48-1.19 (m, 2H)；

MASS（ESI, Pos.）：459（M+H）⁺。

[0382] 実施例 7 (1) :

N- [4- (4-アミノ-1-ピペリジニル) -5- (3, 5-ジクロロフェニル) -3-ピリジニル] -5-フルオロ-2-メトキシベンズアミド

[0383] [化66]



[0384] 参考例 3 (1) で製造した化合物の代わりに参考例 3 で製造した化合物を用い、3-クロロベンゾイルクロリドの代わりに5-フルオロ-2-メトキシベンゾイルクロリド (CAS#704-03-0) を用いて、参考例 180→実施例 76と同様の操作を行うことにより以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

純度 (LC-MS/ELSD) : 99.9% (保持時間 : 0.54 分) ;

TLC (R_f 値) : 0.64 (酢酸エチル : メタノール = 9 : 1、NHシリカ) ;

NMR (300 MHz, METHANOL-d₄) : δ 8.84 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.81-7.76 (m, 1H), 7.55 (dd, J=2.00, 1.80Hz, 1H), 7.41 (d, J=1.83Hz, 2H), 7.39-7.24 (m, 2H), 4.08 (s, 3H), 3.14-3.02 (m, 2H), 2.76-2.64 (m, 2H), 2.63-2.51 (m, 1H), 1.75-1.64 (m, 2H), 1.35-1.16 (m, 2H) ;

MASS (ESI, Pos.) : 489 (M+H)⁺。

[0385] 生物学の実施例 1 :

ヒト SSTR2 発現細胞を用いた SSTR2 作動活性の評価

[操作]

(1) ヒト SSTR2 遺伝子の単離

ヒト脳cDNAは、Ambion（カタログ番号：7962；ロット番号：040200121）から購入した。PCRプライマーである、hSSTR2__F1__XhoI：5' -CACCCCTCGAGGACATGGCGGATGAGCCACTCAAT-3'（配列番号1）、およびhSSTR2__R1__EcoRI：5' -CCTTGAATTTCGATACTGGTTTTGGAGGTCTCCATT-3'（配列番号2）は、GenBank NM_001050の配列に基いて設計した。

[0386] ヒト脳cDNAを鋳型とし、KOD-plus（東洋紡）を用いて、PCR反応（95℃で2分→[98℃で10秒、60℃で30秒、68℃で90秒]×30回）を行なった。増幅したPCR産物を、1%アガロースゲル電気泳動後、QIAquick Gel Extraction Kit（QIAGEN）を用いて精製し、制限酵素XhoIおよびEcoRIで切断した。切断した断片を、発現ベクター（pIRESneo-Myc）にDNA Ligation Kit Ver. 2（Takara）を用いて連結し、大腸菌DH5aに形質転換した。このプラスミドpIRESneo-Myc/hSSTR2を調製し、DNA配列を確認した。

[0387] （2）CHO-K1細胞の培養

CHO-K1（-）は、Ham's F-12培地（ウシ胎児血清（10%）、ペニシリン（100U/mL）、ストレプトマイシン（0.1mg/mL）含有）を用いて培養した。また、形質導入した細胞は、前記培地にジェネティシン（1mg/mL）を添加し、培養した。

[0388] （3）CHO-K1細胞への形質導入

Lipofectamine 2000（インビトロジェン）を用いて、プラスミドpIRESneo-Myc/hSSTR2をCHO-K1（-）細胞に形質導入した。48時間後、1mg/mLのジェネティシンを含む培地に交換して選択を行ない、安定過剰発現細胞（SSTR2-CHO-K1）を樹立した。

[0389] （4）SSTR2作動活性の評価

被験化合物のヒトSSTR2作動活性は、フォルスコリン刺激による細胞内サイクリックAMP (cAMP) 産生に対する抑制作用を指標として、以下の手順により評価した。0.25 mg/mLのジェネティシンを含むHam's F-12培地(ウシ胎児血清(10%)、ペニシリン(100 U/mL)、ストレプトマイシン(0.1 mg/mL)含有)に懸濁したSSTR2-CHO-K1細胞を、1ウェルあたり 4.0×10^4 cells/0.1 mLの密度で96ウェルプレートに播種した。翌日、培地を除去し、0.1 mLのウォッシュバッファー[0.1% ウシ血清アルブミン(BSA)、20 mmol/L 4-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピペラジニエタンスルホン酸(HEPES)含有ハンクス平衡塩溶液(HBSS)]で2回洗浄した。アッセイバッファー[500 nmol/L 3-イソブチル-1-メチルキサンチン(IBMX)、0.1% BSA、20 mmol/L HEPES含有HBSS]を、1ウェルあたり0.06 mL添加し、5%二酸化炭素、37℃の条件下で15分間インキュベーションした。続いて、終濃度の2倍濃度の被験化合物と0.02 mmol/Lのフォルスコリンとを含有するアッセイバッファーを、1ウェルあたり0.06 mL添加し、5%二酸化炭素、37℃の条件下で30分間インキュベーションした。その後、cAMP-Screen(登録商標)キット(アプライドバイオシステムズ社製)に付属のAssay/Lysis bufferを、1ウェルあたり0.12 mL添加し、5%二酸化炭素、37℃の条件下で30分間インキュベーションした。サンプル中のcAMP濃度は、キットに付属の説明書に従い、ELISA法にて測定した。ヒトSSTR2に対するアゴニスト作用の50%有効濃度(EC₅₀値)は、フォルスコリン刺激によるcAMP産生に対する抑制作用の反応率(%)を、1000 nmol/Lのオクトレオチドの反応率を100%として各サンプル毎に求め、被験化合物の常用対数濃度を独立変数、対応する濃度の反応率を従属変数として非線形回帰分析により算出した。

[0390] [結果]

本発明化合物は、強力な SSTR2 作動活性を示した。化合物と EC50 値の対応を以下に示す。

実施例 1 で製造した化合物：0.031 nmol/L

実施例 2 で製造した化合物：0.083 nmol/L

実施例 2 (1) で製造した化合物：0.041 nmol/L

実施例 2 (2) で製造した化合物：0.013 nmol/L

実施例 2 (3) で製造した化合物：0.021 nmol/L

実施例 2 (4) で製造した化合物：0.024 nmol/L

実施例 2 (5) で製造した化合物：0.050 nmol/L

実施例 2 (6) で製造した化合物：0.47 nmol/L

実施例 2 (7) で製造した化合物：0.17 nmol/L

実施例 3 で製造した化合物：0.040 nmol/L

実施例 3 (1) で製造した化合物：0.11 nmol/L

実施例 3 (2) で製造した化合物：0.097 nmol/L

実施例 4 で製造した化合物：0.034 nmol/L

実施例 4 (1) で製造した化合物：0.038 nmol/L

実施例 5 で製造した化合物：0.047 nmol/L

実施例 5 (1) で製造した化合物：0.045 nmol/L

実施例 5 (2) で製造した化合物：0.036 nmol/L

実施例 5 (3) で製造した化合物：0.028 nmol/L

実施例 5 (4) で製造した化合物：0.021 nmol/L

実施例 5 (5) で製造した化合物：0.071 nmol/L

実施例 5 (6) で製造した化合物：0.048 nmol/L

実施例 6 で製造した化合物：0.027 nmol/L

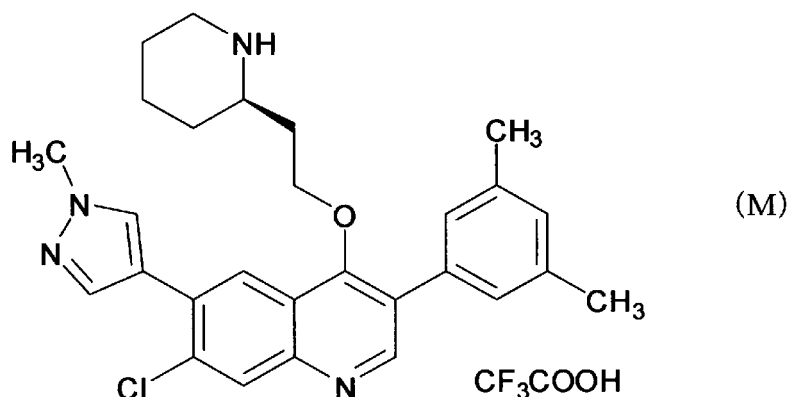
実施例 7 で製造した化合物：0.34 nmol/L

実施例 7 (1) で製造した化合物：0.26 nmol/L

また、本評価系によれば、例えば、オクトレオチドの EC50 値は 0.24 nmol/L、国際公開第 2008/051272 号パンフレットに記載

の下記式 (M) :

[0391] [化67]



[0392] で示される化合物は 0.06 nmol/L の EC50 値を示した。

[0393] 一方、特許文献3に記載の化合物は、本評価系において $10 \mu\text{M}$ の濃度であっても、SSTR2 作動活性を示さなかった。

[0394] 生物学の実施例2：

ラットを用いた成長ホルモン (GH) 分泌抑制作用の評価

[操作 (A) : 被験化合物 30 分前投与]

ラット (7 週齢雄性 Crl : CD (SD) IGS ラット (日本チャールス・リバー株式会社)) に媒体 (蒸留水 (大塚蒸留水、株式会社大塚製薬工場)) もしくは媒体に溶解した被験化合物を経口投与し、27 分後に 50 mg/kg のペントバルビタールナトリウム (ソムノペンチル、共立製薬株式会社) を尾静脈より投与して麻酔した。ペントバルビタールナトリウム投与 3 分後、 0.01 mg/kg の成長ホルモン放出ホルモン (GHRH、Bachem) を尾静脈より投与し、GH 分泌を惹起した。血中 GH 濃度を測定するため、GHRH 投与 5 分後に頸静脈から 0.2 mL の血液を採取した。採取した血液を 4°C 、 $13,000 \times g$ で 5 分間遠心分離して血漿を得た。血中 GH 濃度は、Rat/Mouse Growth Hormone ELISA (Millipore) を用い、キットの手順書に従って測定した。GH 分泌の抑制率 (%) は、得られた血中 GH 濃度の値を用いて、数式 { [GH 分泌の抑制率 (%)] = ([媒体投与群の血中 GH 濃度] - [被験化合物

物投与群の血中GH濃度]) / [媒体投与群の血中GH濃度] × 100} により求めた。なお、式中の媒体投与群とは、媒体を投与した動物群を指し、被験化合物投与群とは、媒体に溶解した被験化合物を投与した動物群を指す。

[0395] [操作 (B) : 被験化合物 8 時間前投与]

ラット (7 週齢雄性 Crl : CD (SD) IGS ラット (日本チャールス・リバー株式会社)) に媒体 (蒸留水 (大塚蒸留水、株式会社大塚製薬工場)) もしくは媒体に溶解した被験化合物を経口投与し、7 時間 57 分後に 50 mg/kg のペントバルビタールナトリウム (ソムノペンチル、共立製薬株式会社) を尾静脈より投与して麻酔した。ペントバルビタールナトリウム投与 3 分後、0.01 mg/kg の成長ホルモン放出ホルモン (GHRH、Bachem) を尾静脈より投与し、GH 分泌を惹起した。その後の実験手順は上記の [操作 (A)] と同様である。

[0396] [結果]

本発明化合物は、強力な GH 分泌抑制作用を示した。化合物と抑制率 (操作法; 投与量) の対応を以下に示す。

実施例 1 で製造した化合物 : 93% (操作 (B) ; 1 mg/kg)

実施例 2 で製造した化合物 : 93% (操作 (B) ; 1 mg/kg)

実施例 2 (1) で製造した化合物 : 91% (操作 (B) ; 1 mg/kg)

実施例 2 (2) で製造した化合物 : 93% (操作 (B) ; 1 mg/kg)

実施例 2 (3) で製造した化合物 : 88% (操作 (B) ; 1 mg/kg)

実施例 2 (4) で製造した化合物 : 88% (操作 (B) ; 1 mg/kg)

実施例 2 (5) で製造した化合物 : 85% (操作 (B) ; 1 mg/kg)

実施例 3 で製造した化合物 : 88% (操作 (B) ; 1 mg/kg)

実施例 3 (1) で製造した化合物 : 86% (操作 (B) ; 1 mg/kg)

実施例 3 (2) で製造した化合物 : 84% (操作 (B) ; 1 mg/kg)

実施例 4 で製造した化合物 : 84% (操作 (B) ; 1 mg/kg)

実施例 4 (1) で製造した化合物 : 84% (操作 (B) ; 1 mg/kg)

実施例5で製造した化合物：90%（操作（B）；1mg/kg）

実施例5（1）で製造した化合物：90%（操作（B）；1mg/kg）

実施例5（2）で製造した化合物：90%（操作（B）；1mg/kg）

実施例5（3）で製造した化合物：96%（操作（B）；1mg/kg）

実施例5（4）で製造した化合物：89%（操作（B）；1mg/kg）

実施例5（5）で製造した化合物：85%（操作（B）；1mg/kg）

実施例5（6）で製造した化合物：89%（操作（B）；1mg/kg）

実施例6で製造した化合物：89%（操作（B）；1mg/kg）

実施例7で製造した化合物：93%（操作（B）；10mg/kg）

実施例7（1）で製造した化合物：88%（操作（B）；3mg/kg）

また、本評価系によれば、例えば、オクトレオチドは0.003mg/kgの投与量（ただし、皮下投与による）で98%（操作（A））のGH分泌抑制率を示した。

[0397] 生物学的実施例3：

培養ヒト肝細胞を用いた細胞毒性の評価

[操作]

付着可能な凍結ヒト肝細胞を解凍し、ロンザ（Lonza）社より入手した肝細胞培養液（HCM）に懸濁後、コラーゲンコートした96ウェルプレートに播種した。培養器（5%二酸化炭素、95%空気、37℃）中で一晩培養した肝細胞は、その培養液を被験化合物を0、12.5、25、50、100、200、または400（ $\times 10^{-6}$ mol/L）の濃度で含むものと交換した後、さらに24時間の培養に付した。細胞毒性は、細胞中のATP濃度を測定することにより評価した。具体的には、プロメガ（Promega）社のPromega Celltiter-Glo luminescent assay kitを用い、キット付属のアッセイバッファーにより細胞を溶解し、細胞から放出されたATPの濃度をルシフェリンールシフェラーゼ酵素活性による発光を指標に測定した。発光はモレキュラー・デバイス（Molecular device）社のSpectraMax p

late readerにて測定した。被験化合物の細胞毒性の程度は、発光を50%抑制する化合物濃度（IC50）で表した。

[0398] [結果]

本発明化合物は、培養ヒト肝細胞に対して低毒性であった。化合物とIC50値の対応を以下に示す。

実施例1で製造した化合物：0.019mmol/L

実施例2で製造した化合物：0.010mmol/L

実施例2（1）で製造した化合物：0.019mmol/L

実施例2（2）で製造した化合物：0.011mmol/L

実施例2（3）で製造した化合物：0.009mmol/L

実施例2（4）で製造した化合物：0.013mmol/L

実施例2（5）で製造した化合物：0.019mmol/L

実施例3で製造した化合物：0.036mmol/L

実施例3（1）で製造した化合物：0.019mmol/L

実施例3（2）で製造した化合物：0.017mmol/L

実施例4で製造した化合物：0.017mmol/L

実施例4（1）で製造した化合物：not tested

実施例5で製造した化合物：0.018mmol/L

実施例5（1）で製造した化合物：0.018mmol/L

実施例5（2）で製造した化合物：0.022mmol/L

実施例5（3）で製造した化合物：0.010mmol/L

実施例5（4）で製造した化合物：0.017mmol/L

実施例5（5）で製造した化合物：0.017mmol/L

実施例5（6）で製造した化合物：0.018mmol/L

実施例7で製造した化合物：0.074mmol/L

実施例7（1）で製造した化合物：0.034mmol/L

また、本評価系によれば、前記の式（M）で示される化合物は0.013mmol/LのIC50値を示した。生物学的実施例1で得られたSSTR

2 作動活性の値と、生物学的実施例 3 で得られた細胞毒性の結果から、本発明化合物は活性と毒性の乖離に優れた化合物であることがわかった。

[0399] 生物学的実施例 4 :

ヒト肝ミクロソーム安定性試験

[操作]

水浴中で予め 37℃ に加温した反应用容器に、ヒト肝ミクロソーム (1 mg/mL、Xenotech 社) と NADPH-Co-factor (NADP+ 1.3 mmol/L、BD-Bioscience 社) とを含むリン酸緩衝液 (0.1 mol/L、pH 7.4) を 0.392 mL 添加し、5 分間プレインキュベーションした。そこに、0.05 mmol/L の被験物質を含む 50% アセトニトリル溶液を 0.008 mL 添加し、酵素反応を開始した (被験物質の最終濃度: 0.001 mmol/L)。反応開始直後および 60 分後の時点で、0.050 mL の反応液を採取し、直ちに内部標準物質 (45 nmol/L、1- [3- (3, 5-ジメチルフェニル) -4-キノリニル] -4-ピペリジンアミン) を含むアセトニトリル溶液 (0.2 mL) に添加することで酵素反応を停止させた。

[0400] 被験物質の安定性の指標である残存率 (%) は、前記操作により得られたサンプルをフィルター濾過した後、LC/MS/MS (TSQ Quantum Discovery MAX、Thermo) 分析に付して求めた被験物質と内部標準物質のピークエリア比を用いて、数式 { [残存率 (%) = [反応開始後 60 分の時点における検体中の被験物質のピークエリア / 内部標準物質のピークエリア] / [反応開始直後の検体中の被験物質のピークエリア / 内部標準物質のピークエリア] × 100 } により算出した。

[0401] [結果]

本発明化合物は、ヒト肝ミクロソーム安定性試験において安定であった。化合物と残存率の対応を以下に示す。

実施例 1 で製造した化合物: 94.6 (%)

実施例 2 で製造した化合物: 88.0 (%)

実施例 2 (1) で製造した化合物 : 100.0 (%)

実施例 2 (2) で製造した化合物 : 100.0 (%)

実施例 2 (3) で製造した化合物 : 96.4 (%)

実施例 2 (4) で製造した化合物 : 94.0 (%)

実施例 2 (5) で製造した化合物 : 53.1 (%)

実施例 3 で製造した化合物 : 85.2 (%)

実施例 3 (1) で製造した化合物 : 50.3 (%)

実施例 3 (2) で製造した化合物 : 48.4 (%)

実施例 4 で製造した化合物 : 100.0 (%)

実施例 4 (1) で製造した化合物 : 49.9 (%)

実施例 5 で製造した化合物 : 79.7 (%)

実施例 5 (1) で製造した化合物 : 57.6 (%)

実施例 5 (2) で製造した化合物 : 80.3 (%)

実施例 5 (3) で製造した化合物 : 67.7 (%)

実施例 5 (4) で製造した化合物 : 74.9 (%)

実施例 5 (5) で製造した化合物 : 88.6 (%)

実施例 5 (6) で製造した化合物 : 83.9 (%)

実施例 6 で製造した化合物 : 89.9 (%)

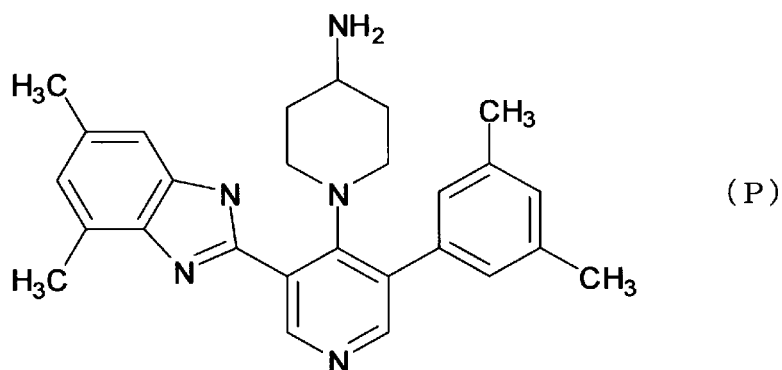
実施例 7 で製造した化合物 : 100.0 (%)

実施例 7 (1) で製造した化合物 : 92.9 (%)

また、本評価系によれば、例えば、国際出願第 PCT/J P 2013/O
68084 号明細書の実施例 21 (1) に記載の下記式 (P) :

[0402]

[化68]



[0403] で示される化合物は、1.2%の残存率を示した。

[0404] 製剤例1：

1- {3- (3,5-ジクロロフェニル) -5- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] -4-ピリジニル} -4-ピペリジンアミン 5mg 含有錠

以下の各成分を常法により混合した後打錠して、一錠中に5mgの活性成分を含有する錠剤1万錠を得た。

・ 1- {3- (3,5-ジクロロフェニル) -5- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] -4-ピリジニル} -4-ピペリジンアミン：50g

・ カルボキシメチルセルロースカルシウム（崩壊剤）：20g

・ ステアリン酸マグネシウム（潤滑剤）：10g

・ 微結晶セルロース：920g

製剤例2：

1- {3- (3,5-ジクロロフェニル) -5- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] -4-ピリジニル} -4-ピペリジンアミン 20mg 含有注射剤

以下の各成分を常法により混合した後、溶液を常法により滅菌し、5mLずつアンプルに充填し、常法により凍結乾燥し、1アンプル中20mgの活性成分を含有するアンプル1万本を得た。

・ 1- {3- (3,5-ジクロロフェニル) -5- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] -4-ピリジニル} -4-ピペリジンアミン：200g

・ マンニトール：20g

・蒸留水：50L

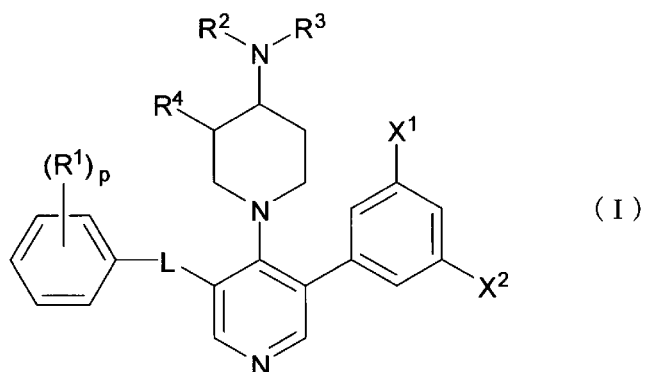
産業上の利用可能性

[0405] 本発明化合物は、ソマトスタチン受容体、特にソマトスタチン受容体サブタイプ2に対して強力な作動活性を有する化合物であるため、ソマトスタチンそれ自体またはソマトスタチンが調節するホルモンが関与し得る各種疾患、とりわけ先端巨大症や、消化管閉塞に伴う消化器症状の予防および／または治療薬として有用である。

請求の範囲

[請求項1] 一般式 (I) :

[化1]

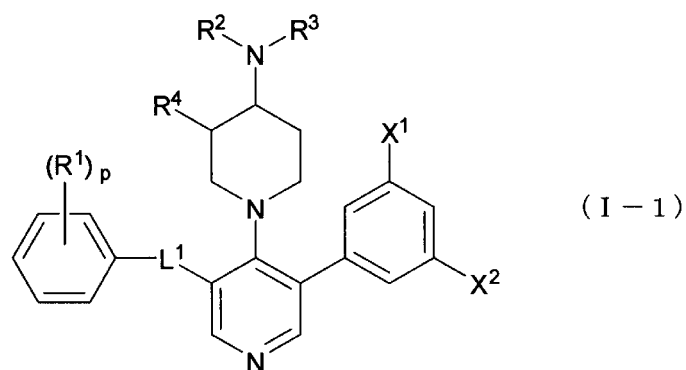


[式中、R¹は、(1) ハロゲン原子、(2) シアノ基、(3) C 1－4 アルキル、(4) C 1－4 アルコキシ、または(5) C 3－8 シクロアルキルを表し、ここで前記C 1－4 アルキル、前記C 1－4 アルコキシ、および前記C 3－8 シクロアルキルは、それぞれ独立して1－3個のハロゲン原子および／またはシアノ基で置換されていてもよく；pは、0－2の整数を表し；pが2の場合、複数のR¹は、同じでも異なってもよく；R²およびR³は、それぞれ独立して水素原子またはC 1－4 アルキルを表し；R⁴は、水素原子を表し；または、R²とR⁴は、それらが結合する原子と一緒になって5－8員含窒素飽和複素環を形成してもよく；Lは、(1) 結合手、(2) $\text{C R}^{\text{A}}=\text{C R}^{\text{B}}\rightarrow$ 、または(3) $\text{C}(=\text{O})-\text{N R}^{\text{D}}\rightarrow$ (各基中、矢印はピリジン環との結合部位を表す。)を表し；R^A、R^B、およびR^Dは、それぞれ独立して水素原子またはC 1－4 アルキルを表し；X¹およびX²は、それぞれ独立してハロゲン原子を表す。]

で示される化合物、その塩、そのN－オキシド体もしくはその溶媒和物、またはそれらのプロドラッグ。

[請求項2] 一般式 (I-1) :

[化2]



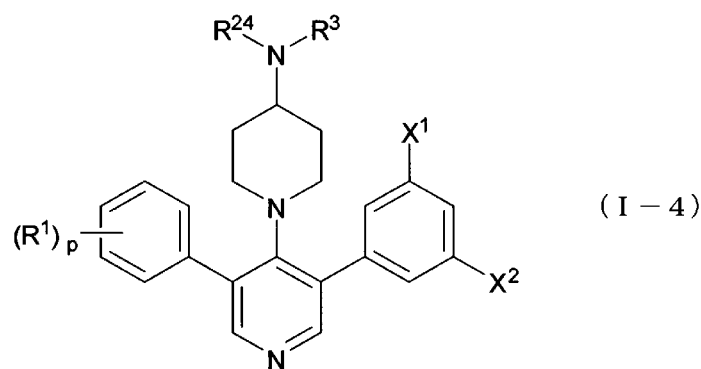
[式中、 L^1 は、(1) $-CR^A=CR^B\rightarrow$ 、または(2) $-C(=O)-NR^D\rightarrow$ (各基中、矢印はピリジン環との結合部位を表す。)を表し；その他の記号は、請求項1の記載と同じ意味を表す。]

で示される請求項1記載の化合物、その塩、そのN-オキシド体もしくはその溶媒和物、またはそれらのプロドラッグ。

[請求項3]

一般式 (I-4)

[化3]



[式中、 R^{24} は、水素原子またはC1-4アルキルを表し；その他の記号は、請求項1の記載と同じ意味を表す。]

で示される請求項1記載の化合物、その塩、そのN-オキシド体もしくはその溶媒和物、またはそれらのプロドラッグ。

[請求項4]

以下の化合物：

(1) N-[4-(4-アミノ-1-ピペリジニル)-5-(3-クロロ-5-フルオロフェニル)-3-ピリジニル]-3-クロロベンズ

アミド；

(2) 1 - {3 - (3 - クロロ - 5 - フルオロフェニル) - 5 - [(E) - 2 - (3 - クロロフェニル) ビニル] - 4 - ピリジニル} - 4 - ピペリジンアミン；

(3) 3 - {(E) - 2 - [4 - (4 - アミノ - 1 - ピペリジニル) - 5 - (3, 5 - ジクロロフェニル) - 3 - ピリジニル] ビニル} ベンゾニトリル；

(4) (4 a S, 8 a S) - 6 - {3 - (3, 5 - ジクロロフェニル) - 5 - [(E) - 2 - (3 - フルオロフェニル) ビニル] - 4 - ピリジニル} オクタヒドロ - 1 H - ピリド [3, 4 - b] [1, 4] オキサジン；

(5) 1 - {3 - (3, 5 - ジクロロフェニル) - 5 - [(1 E) - 2 - (3 - フルオロフェニル) - 1 - プロペン - 1 - イル] - 4 - ピリジニル} - 4 - ピペリジンアミン；

(6) 3 - [(E) - 2 - {5 - (3, 5 - ジクロロフェニル) - 4 - [4 - (エチルアミノ) - 1 - ピペリジニル] - 3 - ピリジニル} ビニル] ベンゾニトリル；

(7) 1 - {3 - (3, 5 - ジクロロフェニル) - 5 - [(1 E) - 2 - (3 - フルオロフェニル) - 1 - プロペン - 1 - イル] - 4 - ピリジニル} - N - エチル - 4 - ピペリジンアミン；

(8) 3 - {(1 E) - 1 - [4 - (4 - アミノ - 1 - ピペリジニル) - 5 - (3, 5 - ジクロロフェニル) - 3 - ピリジニル] - 1 - プロペン - 2 - イル} ベンゾニトリル；

(9) 3 - [(1 E) - 1 - {5 - (3, 5 - ジクロロフェニル) - 4 - [4 - (エチルアミノ) - 1 - ピペリジニル] - 3 - ピリジニル} - 1 - プロペン - 2 - イル] ベンゾニトリル；

(10) N - [4 - (4 - アミノ - 1 - ピペリジニル) - 5 - (3, 5 - ジクロロフェニル) - 3 - ピリジニル] - 5 - フルオロ - 2 - メト

キシベンズアミド；

(11) 1 - (4 - {5 - (3, 5 - ジクロロフェニル) - 4 - [(4 a S, 8 a S) - オクタヒドロ - 6 H - ピリド [3, 4 - b] [1, 4] オキサジン - 6 - イル] - 3 - ピリジニル} フェニル) シクロプロパンカルボニトリル；

(12) 1 - {3 - (3 - クロロ - 5 - フルオロフェニル) - 5 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - ピリジニル} - 4 - ピペリジンアミン；

(13) 1 - {3 - (3, 5 - ジクロロフェニル) - 5 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - ピリジニル} - 4 - ピペリジンアミン；

(14) 1 - {3 - (3 - クロロ - 5 - フルオロフェニル) - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 4 - ピリジニル} - 4 - ピペリジンアミン；

(15) 1 - {4 - [4 - (4 - アミノ - 1 - ピペリジニル) - 5 - (3, 5 - ジクロロフェニル) - 3 - ピリジニル] フェニル} シクロプロパンカルボニトリル；

(16) 1 - {3 - (3, 5 - ジクロロフェニル) - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 4 - ピリジニル} - 4 - ピペリジンアミン；

(17) 1 - (4 - {5 - (3, 5 - ジクロロフェニル) - 4 - [4 - (エチルアミノ) - 1 - ピペリジニル] - 3 - ピリジニル} フェニル) シクロプロパンカルボニトリル；

(18) 2 - {4 - [4 - (4 - アミノ - 1 - ピペリジニル) - 5 - (3, 5 - ジクロロフェニル) - 3 - ピリジニル] フェニル} - 2 - メチルプロパンニトリル；

(19) 2 - (4 - {5 - (3, 5 - ジクロロフェニル) - 4 - [4 - (エチルアミノ) - 1 - ピペリジニル] - 3 - ピリジニル} フェニル

) - 2 - メチルプロパンニトリル ;

(20) 1 - { 3 - (3, 5 - ジクロロフェニル) - 5 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - ピリジニル } - N - エチル - 4 - ピペリジンアミン ; および

(21) 1 - { 3 - (3, 5 - ジクロロフェニル) - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 4 - ピリジニル } - N - エチル - 4 - ピペリジンアミン ;

からなる群より選択される請求項 1 記載の化合物、その塩、その N - オキシド体もしくはその溶媒和物、またはそれらのプロドラッグ。

[請求項5]

以下の化合物 :

(1) N - [4 - (4 - アミノ - 1 - ピペリジニル) - 5 - (3 - クロロ - 5 - フルオロフェニル) - 3 - ピリジニル] - 3 - クロロベンズアミド ;

(2) 1 - { 3 - (3 - クロロ - 5 - フルオロフェニル) - 5 - [(E) - 2 - (3 - クロロフェニル) ビニル] - 4 - ピリジニル } - 4 - ピペリジンアミン ;

(3) 3 - { (E) - 2 - [4 - (4 - アミノ - 1 - ピペリジニル) - 5 - (3, 5 - ジクロロフェニル) - 3 - ピリジニル] ビニル } ベンゾニトリル ;

(4) (4 a S, 8 a S) - 6 - { 3 - (3, 5 - ジクロロフェニル) - 5 - [(E) - 2 - (3 - フルオロフェニル) ビニル] - 4 - ピリジニル } オクタヒドロ - 1 H - ピリド [3, 4 - b] [1, 4] オキサジン ;

(5) 1 - { 3 - (3, 5 - ジクロロフェニル) - 5 - [(1 E) - 2 - (3 - フルオロフェニル) - 1 - プロペン - 1 - イル] - 4 - ピリジニル } - 4 - ピペリジンアミン ;

(6) 3 - [(E) - 2 - { 5 - (3, 5 - ジクロロフェニル) - 4 - [4 - (エチルアミノ) - 1 - ピペリジニル] - 3 - ピリジニル } ビ

ニル] ベンゾニトリル ;

(7) 1 - { 3 - (3 , 5 - ジクロロフェニル) - 5 - [(1 E) - 2 - (3 - フルオロフェニル) - 1 - プロペン - 1 - イル] - 4 - ピリジニル } - N - エチル - 4 - ピペリジンアミン ;

(8) 3 - { (1 E) - 1 - [4 - (4 - アミノ - 1 - ピペリジニル) - 5 - (3 , 5 - ジクロロフェニル) - 3 - ピリジニル] - 1 - プロペン - 2 - イル } ベンゾニトリル ;

(9) 3 - [(1 E) - 1 - { 5 - (3 , 5 - ジクロロフェニル) - 4 - [4 - (エチルアミノ) - 1 - ピペリジニル] - 3 - ピリジニル } - 1 - プロペン - 2 - イル] ベンゾニトリル ; および

(10) N - [4 - (4 - アミノ - 1 - ピペリジニル) - 5 - (3 , 5 - ジクロロフェニル) - 3 - ピリジニル] - 5 - フルオロ - 2 - メトキシベンズアミド ;

からなる群より選択される請求項2記載の化合物、その塩、そのN-オキシド体もしくはその溶媒和物、またはそれらのプロドラッグ。

[請求項6]

以下の化合物 :

(1) 1 - { 3 - (3 - クロロ - 5 - フルオロフェニル) - 5 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - ピリジニル } - 4 - ピペリジンアミン ;

(2) 1 - { 3 - (3 , 5 - ジクロロフェニル) - 5 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - ピリジニル } - 4 - ピペリジンアミン ;

(3) 1 - { 3 - (3 - クロロ - 5 - フルオロフェニル) - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 4 - ピリジニル } - 4 - ピペリジンアミン ;

(4) 1 - { 4 - [4 - (4 - アミノ - 1 - ピペリジニル) - 5 - (3 , 5 - ジクロロフェニル) - 3 - ピリジニル] フェニル } シクロプロパンカルボニトリル ;

(5) 1 - {3 - (3, 5 - ジクロロフェニル) - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 4 - ピリジニル} - 4 - ピペリジンアミン ;

(6) 1 - (4 - {5 - (3, 5 - ジクロロフェニル) - 4 - [4 - (エチルアミノ) - 1 - ピペリジニル] - 3 - ピリジニル} フェニル) シクロプロパンカルボニトリル ;

(7) 2 - {4 - [4 - (4 - アミノ - 1 - ピペリジニル) - 5 - (3, 5 - ジクロロフェニル) - 3 - ピリジニル] フェニル} - 2 - メチルプロパンニトリル ;

(8) 2 - (4 - {5 - (3, 5 - ジクロロフェニル) - 4 - [4 - (エチルアミノ) - 1 - ピペリジニル] - 3 - ピリジニル} フェニル) - 2 - メチルプロパンニトリル ;

(9) 1 - {3 - (3, 5 - ジクロロフェニル) - 5 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 4 - ピリジニル} - N - エチル - 4 - ピペリジンアミン ; および

(10) 1 - {3 - (3, 5 - ジクロロフェニル) - 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 4 - ピリジニル} - N - エチル - 4 - ピペリジンアミン ;

からなる群より選択される請求項3記載の化合物、その塩、そのN - オキシド体もしくはその溶媒和物、またはそれらのプロドラッグ。

[請求項7] 請求項1記載の化合物、その塩、そのN - オキシド体もしくはその溶媒和物、またはそれらのプロドラッグと薬学的に許容される担体とを含有してなる医薬組成物。

[請求項8] ソマトスタチン関連疾患の予防および／または治療剤である請求項7記載の医薬組成物。

[請求項9] ソマトスタチン関連疾患が、先端巨大症、または消化管閉塞に伴う消化器症状である請求項8記載の医薬組成物。

[請求項10] 請求項1記載の化合物、その塩、そのN - オキシド体もしくはその

溶媒和物、またはそれらのプロドラッグと、ペグビソマント、プロモクリプチン、およびカベルゴリンからなる群より選択される少なくとも1つの薬物とを組み合わせる医療。

[請求項11] 請求項1記載の化合物、その塩、そのN-オキシド体もしくはその溶媒和物、またはそれらのプロドラッグと、プロクロルペラジン、レボメプロマジン、リスペリドン、メトクロプラミド、ドンペリドン、ジフェンヒドラミン、クロルフェニラミン、ジメンヒドリナート、プロメタジン、ジプロフィリン、ファモチジン、シメチジン、スコポラミン、トロピセトロン、グラニセトロン、オンダンセトロン、アザセトロン、ラモセトロン、インジセトロン、パロノセトロン、シサプリド、モサプリド、デキサメタゾン、ベタメタゾン、プレドニゾン、オランザピン、クエチアピン、ペロスピロン、メチルナルトレキソン、およびモルヒネからなる群より選択される少なくとも1つの薬物とを組み合わせる医療。

[請求項12] 請求項1記載の化合物、その塩、そのN-オキシド体もしくはその溶媒和物、またはそれらのプロドラッグの有効量を哺乳動物に投与することを特徴とするソマトスタチン関連疾患の予防および／または治療方法。

[請求項13] ソマトスタチン関連疾患の予防および／または治療のための請求項1記載の化合物、その塩、そのN-オキシド体もしくはその溶媒和物、またはそれらのプロドラッグ。

[請求項14] ソマトスタチン関連疾患の予防および／または治療剤の製造のための請求項1記載の化合物、その塩、そのN-オキシド体もしくはその溶媒和物、またはそれらのプロドラッグの使用。