

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2015 年 12 月 3 日(03.12.2015)



(10) 国際公開番号

WO 2015/182686 A1

(51) 国際特許分類:

C07D 213/68 (2006.01) A61K 31/5377 (2006.01)
A61K 31/4355 (2006.01) A61P 13/00 (2006.01)
A61K 31/436 (2006.01) A61P 43/00 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01) C07D 213/70 (2006.01)
A61K 31/439 (2006.01) C07D 213/74 (2006.01)
A61K 31/44 (2006.01) C07D 401/04 (2006.01)
A61K 31/443 (2006.01) C07D 401/06 (2006.01)
A61K 31/4433 (2006.01) C07D 401/12 (2006.01)
A61K 31/4436 (2006.01) C07D 407/06 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01) C07D 407/12 (2006.01)
A61K 31/444 (2006.01) C07D 409/12 (2006.01)
A61K 31/4545 (2006.01) C07D 471/04 (2006.01)
A61K 31/4725 (2006.01) C07D 491/048 (2006.01)
A61K 31/497 (2006.01) C07D 491/056 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01) C07D 491/08 (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2015/065344

(22) 国際出願日: 2015 年 5 月 28 日(28.05.2015)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願 2014-110432 2014 年 5 月 28 日(28.05.2014) JP

(71) 出願人: アステラス製薬株式会社 (ASTELLAS PHARMA INC.) [JP/JP]; 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目 5 番 1 号 Tokyo (JP). 壽製薬株式会社 (KOTOBUKI PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒3890697 長野県埴科郡坂城町大字坂城 6 3 5 1 番地 Nagano (JP).

(72) 発明者: 川口 賢一 (KAWAGUCHI, Kenichi); 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目 5 番 1 号 アステラス製薬株式会社内 Tokyo (JP). 石畠明裕 (ISHIHATA, Akihiro); 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目 5 番 1 号 アステラス製薬株式会社内 Tokyo (JP). 稲垣 勇典 (INAGAKI,

Yusuke); 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目 5 番 1 号 アステラス製薬株式会社内 Tokyo (JP). 土屋 和之 (TSUCHIYA, Kazuyuki); 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目 5 番 1 号 アステラス製薬株式会社内 Tokyo (JP). 花館 忠篤 (HANADATE, Tadaatsu); 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目 5 番 1 号 アステラス製薬株式会社内 Tokyo (JP). 金井 章 (KANAI, Akira); 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目 5 番 1 号 アステラス製薬株式会社内 Tokyo (JP). 貝沢弘行 (KAIZAWA, Hiroyuki); 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目 5 番 1 号 アステラス製薬株式会社内 Tokyo (JP). 風見 純一 (KAZAMI, Junichi); 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目 5 番 1 号 アステラス製薬株式会社内 Tokyo (JP). 森川 浩至 (MORIKAWA, Hiroshi); 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目 5 番 1 号 アステラス製薬株式会社内 Tokyo (JP). 平本 昌志 (HIRAMOTO, Masashi); 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目 5 番 1 号 アステラス製薬株式会社内 Tokyo (JP). 遠城 健太郎 (ENJO, Kentaro); 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目 5 番 1 号 アステラス製薬株式会社内 Tokyo (JP). ▲ 高▼松 肇 (TAKAMATSU, Hajime); 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目 5 番 1 号 アステラス製薬株式会社内 Tokyo (JP).

(74) 代理人: 小野 新次郎, 外 (ONO, Shinjiro et al.); 〒1000004 東京都千代田区大手町二丁目 2 番 1 号 新大手町ビル 2 0 6 区 ユアサハラ法律特許事務所 Tokyo (JP).

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX,

[続葉有]

(54) Title: PYRIDINE DERIVATIVE

(54) 発明の名称: ピリジン誘導体

(57) Abstract: The present invention addresses the problem of providing a medicinal composition and, in particular, a compound suitable for treating nocturia. Under the expectation that nocturnal urinary frequency could be reduced via an antidiuretic action, said antidiuretic action being induced by inhibiting placental leucine aminopeptidase (P-LAP) that is an AVP-metabolic enzyme at night and thus maintaining and/or increasing endogenous AVP concentration, extensive studies were made on compounds capable of inhibiting P-LAP. As a result, it was discovered that a (2R)-3-amino-2-[(4-substituted pyridin-2-yl)methyl]-2-hydroxypropanoic acid derivative has an excellent P-LAP inhibiting effect. By testing the antidiuretic action using drinking water-loaded rats, furthermore, it was discovered that the aforesaid compound has an effect of suppressing urine production due to an increase in endogenous AVP concentration based on the inhibition of P-LAP. Thus, the present invention provides a compound that is likely usable as a therapeutic agent for nocturia based on a mechanism of inhibiting P-LAP.

(57) 要約: 本発明は課題は、医薬組成物、特に夜間頻尿の治療に適した化合物を提供することである。AVP の代謝酵素である胎盤性ロイシンアミノペプチダーゼ (Placental leucine aminopeptidase: P-LAP) を夜間に阻害することにより、内因性 AVP 濃度の維持・増加による抗利尿作用を介して、夜間の排尿回数を減少させることを期待し、P-LAP を阻害する化合物について鋭意検討を行った。その結果、(2R)-3-アミノ-2-[(4-置換ピリジン-2-イル)メチル]-2-ヒドロキシプロパン酸誘導体が良好な P-LAP 阻害作用を有することを見出し、更に、飲水負荷ラットを用いた抗利尿作用試験において、当該化合物が、P-LAP 阻害に基づく内因性 AVP 濃度上昇に伴う尿生成抑制作用を有することを知見した。よって、本発明は、P-LAP 阻害を機序とする夜間頻尿治療剤としての使用が期待される化合物を提供する。

WO 2015/182686 A1



MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

- (84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨー

ロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告 (条約第 21 条(3))