



(21) 申請案號：103133704

(22) 申請日：中華民國 103 (2014) 年 09 月 29 日

(51) Int. Cl. : C07D401/04 (2006.01)

C07D491/052(2006.01)

A61K31/4545 (2006.01)

A61K31/436 (2006.01)

A61P5/08 (2006.01)

A61P1/00 (2006.01)

A61P43/00 (2006.01)

(30) 優先權：2013/09/30 日本

2013-205027

2013/12/26 日本

2013-268902

(71) 申請人：日商小野藥品工業股份有限公司 (日本) ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD. (JP)
日本

(72) 發明人：石田昭治 ISHIDA, AKIHARU (JP)；松下岳史 MATSUSHITA, TAKESHI (JP)；關口哲也 SEKIGUCHI, TETSUYA (JP)；岡部泰之 OKABE, YASUYUKI (JP)；駒形龍哉 KOMAGATA, TATSUYA (JP)；西尾拓也 NISHIO, TAKUYA (JP)

(74) 代理人：洪武雄；陳昭誠

(56) 參考文獻：

WO 2008/019967A2

WO 2008/051272A2

審查人員：蔡明秀

申請專利範圍項數：13 項 圖式數：0 共 144 頁

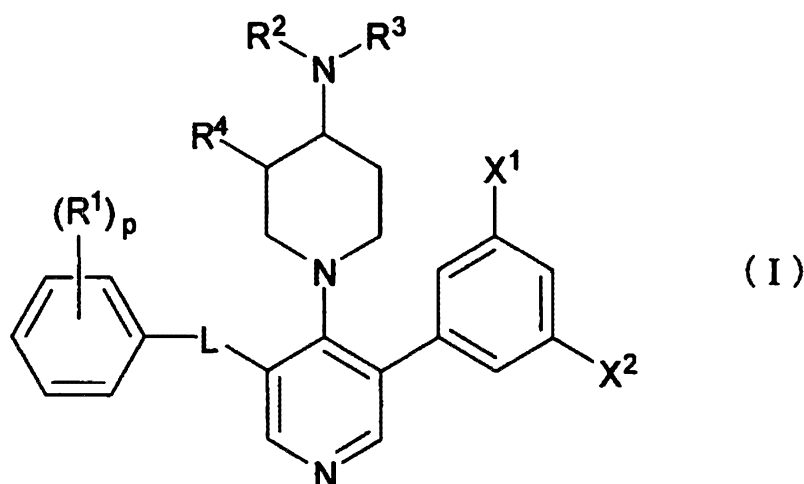
(54) 名稱

具有體抑素受體致效活性的化合物及其醫藥用途

COMPOUND HAVING SOMATOSTATIN RECEPTOR AGONIST ACTIVITY AND MEDICAL USE THEREOF

(57) 摘要

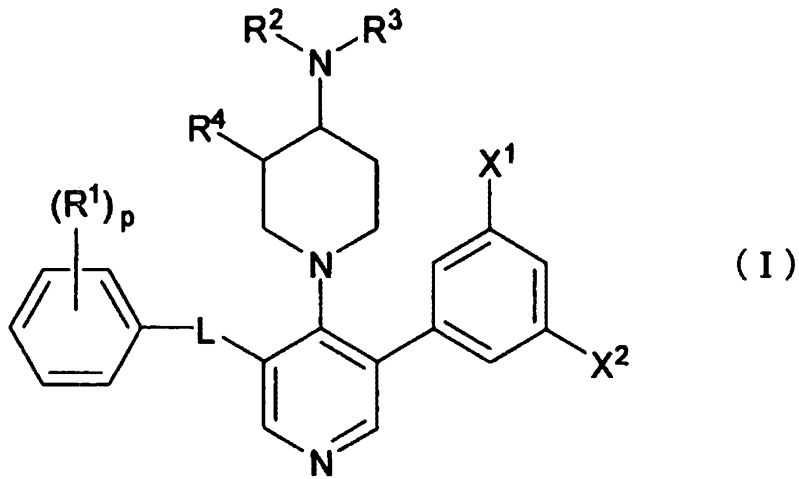
本發明係提供體抑素受體亞型 2 致效劑。本發明所揭示之通式(I)：



[式中，所有之記號表示之意與說明書中之定義相同。]所示之化合物、其鹽、其 N-氧化物體或其溶劑化物、或者該等之前驅藥物，係具有強效之體抑素受體亞型 2 致效活性的低分子化合物，因此可

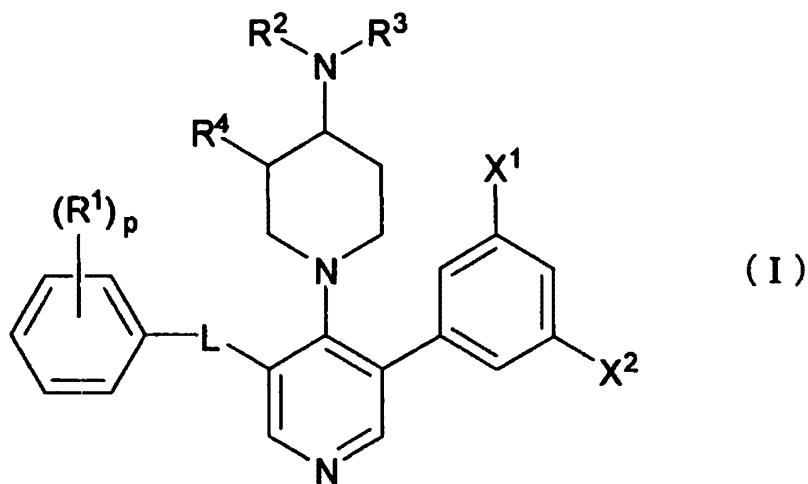
以簡便之方法投藥，而因安定性高且為低毒性，因此可使用在肢端肥大症及腸胃阻塞等之體抑素相關疾病之預防及/或治療上。

This invention provides a somatostatin receptor subtype 2 agonist. The compound of the present invention represented by general formula (I):



[wherein the definitions of all signals therein are the same as the specification defined] or salt, N-oxide or solvate thereof, or prodrug thereof, is a low molecular compound having strong somatostatin receptor subtype 2 agonist activity, and therefore can be administered via simple methods. Further, the compound of the present invention is useful for prophylaxis and/ or treatment of somatostatin associated diseases such as acromegaly, alimentary tract obstruction, and the likes due to its high stability and low toxicity.

特徵化學式：



發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】(中文/英文)

具有體抑素受體致效活性的化合物及其醫藥用途
COMPOUND HAVING SOMATOSTATIN RECEPTOR
AGONIST ACTIVITY AND MEDICAL USE THEREOF

【技術領域】

【0001】 本發明係關於體抑素受體，特別是具有體抑素受體亞型 2 致效活性之後述通式(I)所示之化合物、其鹽、其 N-氧化物體或其溶劑化物、或者該等之前驅藥物，以及該等之醫藥用途。

【先前技術】

【0002】 肢端肥大症(末端肥大症)，係由於垂體腺瘤等原因而發生來自腦下垂體的生長激素之分泌過多所引起的激素失調，而會造成罹病患者的頭及手足之骨骼、軟組織肥大。肢端肥大症，盛行率為每 100 萬人約 60 人左右並非顯示高盛行率的疾病，惟該等患者會承受身體各部分之異常所造成生活上的不便，同時亦有 3 分之 1 的患者會發生心臟疾病等，係提高死亡風險的重大疾病。

【0003】 肢端肥大症患者之治療，目前除了以外科手術移除分泌生長激素的腺瘤之手術及放射線治療之外，亦可進行由外部投予用以抑制生長激素分泌之激素的體抑素之類似物的藥物治療等。此類體抑素之類似物方面，已有諾華(Novartis)製藥公司之乙酸體抑素胜肽(octreotide)

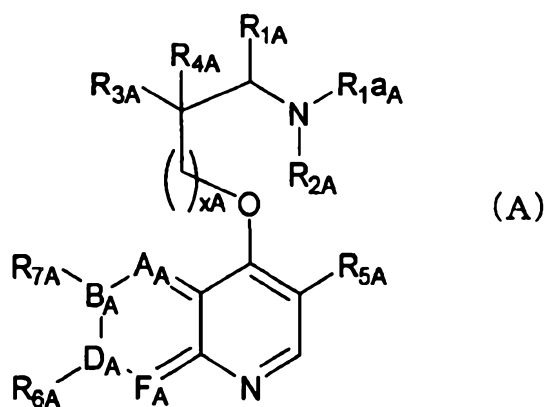
(註冊商標：Sandostatin)、及 IPSEN Pharma SIS 公司之乙酸蘭瑞肽(lanreotide)(註冊商標：Somatuline)、此類藥劑已知確具可用性，但另一方面亦曾被指出，由於此類藥劑係胜肽藥劑因此須以注射投藥，而在數週一次以持續有效之製劑對肌肉注射時會伴隨相當之疼痛。在解決該問題方面，不以需要注射之胜肽藥劑，而以非胜肽型之可經口投藥之低分子化合物應該為最佳之選擇。

● **【0004】** 一方面，體抑素受體方面，目前已知者已有 SSTR1 至 SSTR5 的 5 種亞型，而上述之乙酸體抑素胜肽及乙酸蘭瑞肽，對於體抑素受體亞型 2(SSTR2)之結合具有高親和性。此外，此類藥物，目前之報告對體抑素受體亞型 3(SSTR3)及體抑素受體亞型 5(SSTR5)的結合為中度之親和性，而對體抑素受體亞型 1(SSTR1)及體抑素受體亞型 4(SSTR4)並不結合。

● **【0005】** 因此，在以科學瞭解乙酸體抑素胜肽及乙酸蘭瑞肽對此類體抑素受體亞型之親和性的差異之後，已合成數種非胜肽型之低分子體抑素受體致效藥劑。

【0006】 其例，可舉如專利文獻 1 中，主要記載通式 (A)：

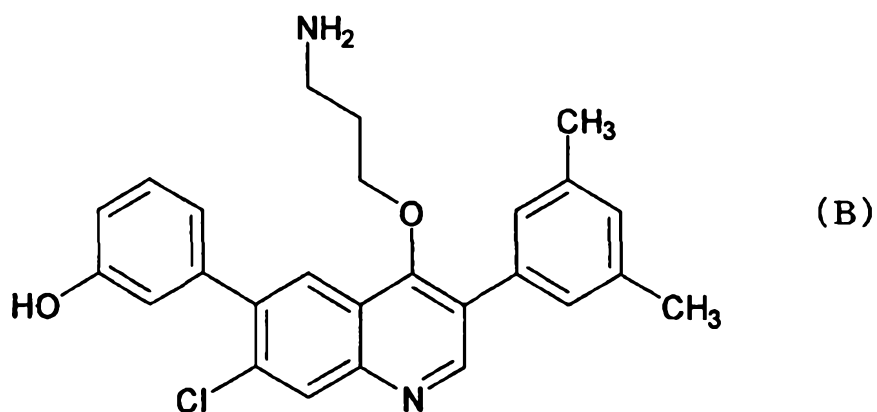
【0007】



【0008】 [式中， B_A 及 D_A 各自獨立地表示碳及氮， A_A 及 F_A 各自獨立地表示 CH 及氮，惟 A_A 、 B_A 、 D_A 及 F_A 只在 2 個以下時可同時為氮； R_{1A} 及 R_{1aA} 各自獨立地表示氫、C1 至 12 烷基等； R_{2A} 為氫、C1 至 12 烷基等； R_{3A} 及 R_{4A} 各自獨立地表示氫、鹵素、或 C1 至 12 烷基等； R_{5A} 表示 $(CH_2)_{m_A}C_6$ 至 10 芳基、 $(CH_2)_{m_A}C_5$ 至 10 雜環基； R_{6A} 表示氫、鹵素、CN 等； R_{7A} 表示氫、鹵素、C1 至 6 烷基等； m_A 為 0 至 6 之整數； x_A 為 1 至 3 之整數。] 所示之化合物、及其醫藥上容許之鹽、酯、鏡像異構物、非鏡像異構物或混合物 (再者，此係各基摘要之定義。) 為 SSTR2 之選擇性致效劑，可用於糖尿病及其相關病變 (視網膜病變、神經障礙、腎病變等) 之治療。

【0009】 同時，在非專利文獻 1 中，主要係記載下述式 (B)：

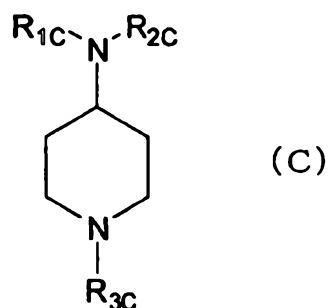
【0010】



【0011】 所示之化合物，具有 SSTR2 致效活性，在全身投藥時可抑低生長激素之分泌，在局部投藥時可抑制眼睛新生血管的病變。

【0012】 此外，在專利文獻 2 中，主要記載通式 (C)：

【0013】

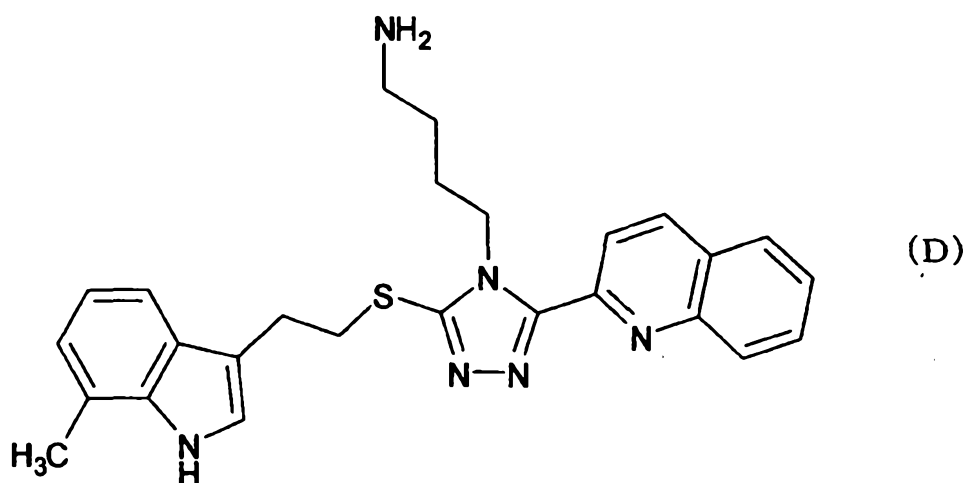


【0014】 [式中， R_{1c} 表示直鏈或分枝鏈(C1 至 C16)烷基、烯基、炔基等； R_{2c} 表示 $-C(Y_c)NHX_{1c}$ 、 $-C(O)X_{2c}$ 或 $-SO_2X_{3c}$ 所示之基； Y_c 表示氧原子或硫原子； R_{3c} 表示氫原子、可經取代之烷基、烯基、炔基、可經取代之芳烷基、可經取代之雜芳基烷基等； X_{1c} 表示直鏈或分枝鏈(C1 至 C15)烷基、烯基、炔基等； X_{2c} 表示可經直鏈或分枝鏈(C1 至 C10)烷基、可經苯基取代之烯基等； X_{3c} 表示直鏈或分枝鏈(C1 至 C10)烷基、可經苯基取代之烯基等。]

所示之化合物或其製藥上容許之無機酸或有機酸的加成鹽(再者，此係各基摘要之定義。)對體抑素受體顯示良好之親和性，特別可使用在體抑素受體相關之病理狀態或疾病的治療上。

【0015】 而且，非專利文獻 2 中，主要記載通式(D)：

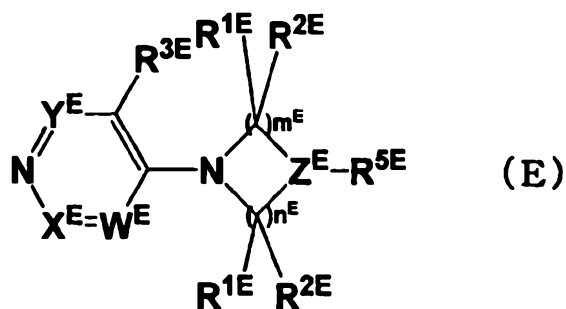
【0016】



【0017】 所示之 3-硫-1,2,4-三唑化合物係 SSTR2 及 SSTR5 的致效劑。

【0018】 同時，專利文獻 3 中，主要記載通式(E)：

【0019】



【0020】 [式中，W^E、X^E及 Y^E各自獨立地表示 CH、C(R^{4E})或 N；Z^E表示 C(R^{6E})或 N；R^{1E}及 R^{2E}各自獨立地表示氫原

子或 C1 至 6 烷基； R^{3E} 及 R^{4E} 各自獨立地為選自：鹵素、C1 至 6 烷基、C1 至 6 烷氧基、碳環或雜環之基，且所有基均可經 1 至 5 個 R^{aE} 取代； Z^E 為 $C(R^{6E})$ 時， R^{5E} 表示氫原子、CN、 $-N(R^{6E})R^{7E}$ 、 $-C(O)N(R^{7E})R^{8E}$ 等； R^{6E} 表示氫原子、C1 至 6 烷基等； R^{7E} 及 R^{8E} 各自獨立地為選自：可含氫原子或 1 至 3 個雜原子的 C1 至 6 烷基、碳環及雜環之基，且所有基均可經 1 至 5 個 R^{aE} 取代；各 R^{aE} 為獨立，表示鹵素、三氟甲基、側氧基、 $-N(R^{bE})R^{cE}$ 、 R^{dE} 等； R^{bE} 及 R^{cE} 各自獨立地表示氫或 R^{dE} ； R^{dE} 係選自：烴基、碳環、碳環-C1 至 6 烷基或雜環，且均可經選自：鹵素、氰基、羥基等之 1 至 5 個取代基所取代； m^E 及 n^E 各自獨立地表示 1 至 3。]

所示之具有吡啶-哌啶骨架之化合物係抑制 Wnt 訊息之化合物。

【0021】 然而，本發明中揭示之後述的化合物、其鹽、其 N-氧化物體或其溶劑化物、或者該等之前驅藥物，以及其醫藥用途，均未曾記載於任何先前技術中，亦未曾為發展至任何先前技術之組合。

[先前技術文獻]

專利文獻

【0022】

[專利文獻 1]國際公開第 2008/051272 號小冊

[專利文獻 2]法國專利申請公開第 2802206 號說明書

[專利文獻 3]國際公開第 2010/041054 號小冊

非專利文獻

【0023】

[非專利文獻 1]Journal of Medicinal Chemistry, 2011 年, 第 54 卷, 2351-2358 頁

[非專利文獻 2]Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2005 年, 第 15 卷, 3555-3559 頁

【發明內容】

(發明欲解決之課題)

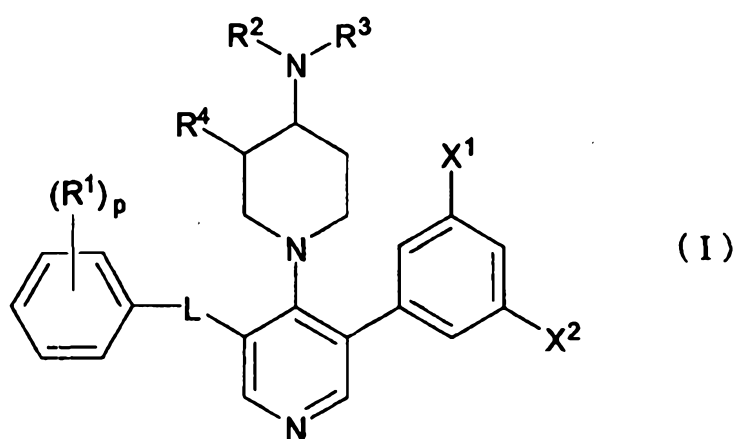
【0024】 本發明之課題係提供一種可如目前已有之體抑素受體致效藥劑，並非需以注射投藥之胜肽醫藥，係具有體抑素受體致效活性，特別具有 SSTR2 致效活性，而可以簡便之方法投藥，安定性高且毒性低之低分子化合物。(用以解決課題之手段)

【0025】 本發明人等為解決上述問題經過再三刻意檢討的結果，發現後述通式(I)所示之化合物、其鹽、其 N-氧化物體或其溶劑化物、或者該等之前驅藥物可解決上述問題，再加以檢討而完成本發明。

【0026】 亦即，本發明所揭示的具體之態樣(embodiment)，係包含如：

[A01]一種化合物、其鹽、其 N-氧化物體或其溶劑化物、或者該等之前驅藥物，該化合物係通式(I)：

【0027】

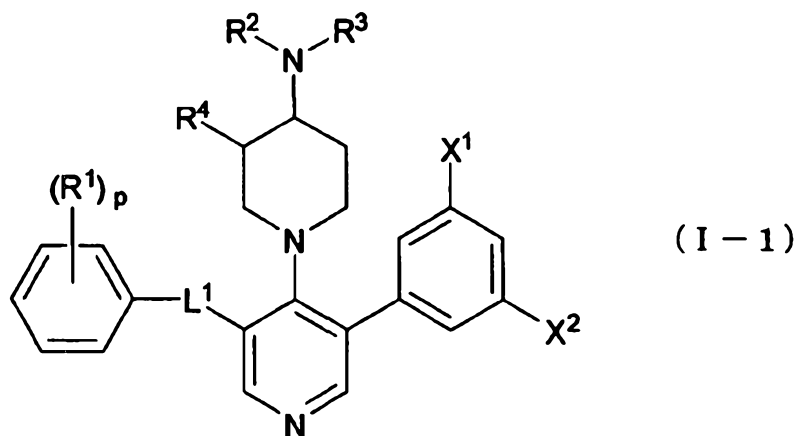


所示；

● 【0028】 [式中， R^1 表示(1)鹵素原子、(2)氰基、(3)C1 至 4 烷基、(4)C1 至 4 烷氧基、或(5)C3 至 8 環烷基，其中前述 C1 至 4 烷基、前述 C1 至 4 烷氧基、及前述 C3 至 8 環烷基，各自獨立，可經 1 至 3 個鹵素原子及/或氰基取代； p 表示 0 至 2 之整數；在 p 為 2 時，複數之 R^1 ，可相同亦可不同； R^2 及 R^3 ，各自獨立地表示氫原子或 C1 至 4 烷基； R^4 表示氫原子；或者， R^2 及 R^4 ，亦可與其鍵結之原子一起形成 5 至 8 員之含氮飽和雜環； L 表示(1)鍵結鍵、(2)- $CR^A=CR^B\rightarrow$ 、或(3)- $C(=O)-NR^D\rightarrow$ (各基中，箭號表示與吡啶環之鍵結部位。)； R^A 及 R^B 及 R^D ，各自獨立地表示氫原子或 C1 至 4 烷基； X^1 及 X^2 ，各自獨立地表示鹵素原子。]

● [A02]一種化合物、其鹽、其 N-氧化物體或其溶劑化物、或者該等之前驅藥物，該化合物係通式(I-1)：

【0029】



所示；

【0030】 [式中， L^1 表示 (1)- $CR^A=CR^B\rightarrow$ 、或 (2)- $C(=O)-NR^D\rightarrow$ (各基中，箭號表示與吡啶環之鍵結部位。)；其他之記號，表示與前述[A01]記載相同之意。]

[A03]如前述[A02]所記載之化合物、其鹽、其 N-氧化物體或其溶劑化物、或者該等之前驅藥物，其中，該化合物係選自以下化合物所成之群組：

(1)N-[4-(4-胺基-1-哌啶基)-5-(3-氯-5-氟苯基)-3-吡啶基]-3-氯苯甲醯胺；

(2)1-{3-(3-氯-5-氟苯基)-5-[(E)-2-(3-氯苯基)乙烯基]-4-吡啶基}-4-哌啶胺；

(3)3-{(E)-2-[4-(4-胺基-1-哌啶基)-5-(3,5-二氯苯基)-3-吡啶基]乙烯基}苯甲腈；

(4)(4aS,8aS)-6-{3-(3,5-二氯苯基)-5-[(E)-2-(3-氟苯基)乙烯基]-4-吡啶基}八氫-1H-吡啶并[3,4-b][1,4]噁嗪；

(5)1-{3-(3,5-二氯苯基)-5-[(1E)-2-(3-氟苯基)-1-丙烯-1-基]-4-吡啶基}-4-哌啶胺；

(6)3-[(E)-2-{5-(3,5-二氯苯基)-4-[4-(乙基胺基)-1-哌啶

基]-3-吡啶基}乙炔基]苯甲腈；

(7)1-{3-(3,5-二氯苯基)-5-[(1E)-2-(3-氟苯基)-1-丙烯-1-基]-4-吡啶基}-N-乙基-4-哌啶胺；

(8)3-[(1E)-1-[4-(4-胺基-1-哌啶基)-5-(3,5-二氯苯基)-3-吡啶基]-1-丙烯-2-基]苯甲腈；

(9)3-[(1E)-1-{5-(3,5-二氯苯基)-4-[4-(乙基胺基)-1-哌啶基]-3-吡啶基}-1-丙烯-2-基]苯甲腈；及

(10)N-[4-(4-胺基-1-哌啶基)-5-(3,5-二氯苯基)-3-吡啶基]-5-氟-2-甲氧基苯甲醯胺；

[A04]一種化合物、其鹽、其 N-氧化物體或其溶劑化物、或者該等之前驅藥物，其中，該化合物係選自以下化合物所成之群組：

(1)(3S,4R)-4-胺基-1-{3-(3,5-二氯苯基)-5-[4-(三氟甲基)苯基]-4-吡啶基}-3-哌啶醇；

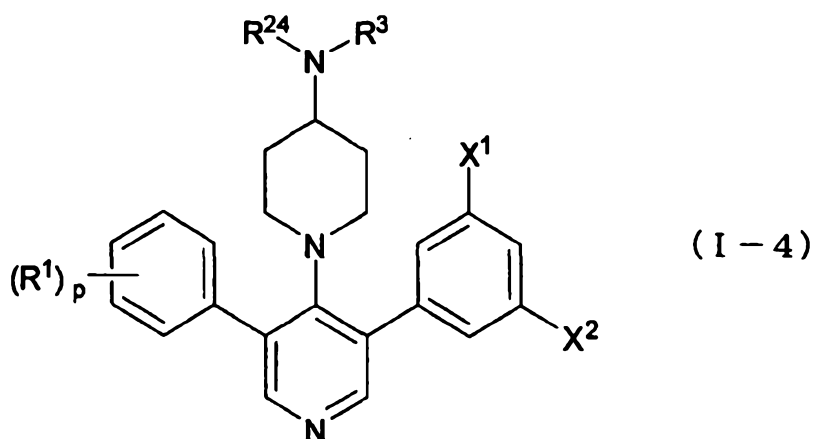
(2)rac-(3R,4R)-1-{3-(3,5-二氯苯基)-5-[4-(三氟甲基)苯基]-4-吡啶基}-3-甲氧基-4-哌啶胺；及

(3)rac-(3R,4S)-1-{3-(3,5-二氯苯基)-5-[4-(三氟甲基)苯基]-4-吡啶基}-3-甲氧基-4-哌啶胺；

[A05]一種化合物、其鹽、其 N-氧化物體或其溶劑化物、或者該等之前驅藥物化合物，其中，該化合物係：
1-(4-{5-(3,5-二氯苯基)-4-[(4aS,8aS)-八氫-6H-吡啶并[3,4-b][1,4]噁嗪-6-基]-3-吡啶基}苯基)環丙腈；

[A06]通式(I-4)：

【0031】



【0032】 所示之化合物、其鹽、其 N-氧化物體或其溶劑化物、或者該等之前驅藥物；

[式中， R^{24} 表示氫原子或 C1 至 4 烷基；其他之記號，表示與前述[A01]記載相同之意。]

[A07]如前述[A06]記載之化合物、其鹽、其 N-氧化物體或其溶劑化物、或者該等之前驅藥物，其中，該化合物係選自以下化合物所成之群組：

(1)1-{3-(3-氯-5-氟苯基)-5-[4-(三氟甲基)苯基]-4-吡啶基}-4-哌啶胺；

(2)1-{3-(3,5-二氯苯基)-5-[4-(三氟甲基)苯基]-4-吡啶基}-4-哌啶胺；

(3)1-{3-(3-氯-5-氟苯基)-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-4-吡啶基}-4-哌啶胺；

(4)1-{4-[4-(4-胺基-1-哌啶基)-5-(3,5-二氯苯基)-3-吡啶基]苯基}環丙腈；

(5)1-{3-(3,5-二氯苯基)-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-4-吡啶基}-4-哌啶胺；

(6)1-(4-{5-(3,5-二氯苯基)-4-[4-(乙基胺基)-1-哌啶基]-3-吡啶基}苯基)環丙腈；

(7)2-{4-[4-(4-胺基-1-哌啶基)-5-(3,5-二氯苯基)-3-吡啶基]苯基}-2-甲基丙腈；

(8)2-(4-{5-(3,5-二氯苯基)-4-[4-(乙基胺基)-1-哌啶基]-3-吡啶基}苯基)-2-甲基丙腈；

(9)1-{3-(3,5-二氯苯基)-5-[4-(三氟甲基)苯基]-4-吡啶基}-N-乙基-4-哌啶胺；及

(10)1-{3-(3,5-二氯苯基)-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-4-吡啶基}-N-乙基-4-哌啶胺；

[B01]一種化合物、其鹽、其 N-氧化物體或其溶劑化物、或者該等之前驅藥物，其中，該化合物係選自以下化合物所成之群組：

(1)N-[4-(4-胺基-1-哌啶基)-5-(3-氯-5-氟苯基)-3-吡啶基]-3-氯苯甲醯胺；

(2)1-{3-(3-氯-5-氟苯基)-5-[(E)-2-(3-氯苯基)乙烯基]-4-吡啶基}-4-哌啶胺；

(3)3-[(E)-2-[4-(4-胺基-1-哌啶基)-5-(3,5-二氯苯基)-3-吡啶基]乙烯基]苯甲腈；

(4)(4aS,8aS)-6-{3-(3,5-二氯苯基)-5-[(E)-2-(3-氟苯基)乙烯基]-4-吡啶基}八氫-1H-吡啶并[3,4-b][1,4]噁嗪；

(5)1-{3-(3,5-二氯苯基)-5-[(1E)-2-(3-氟苯基)-1-丙烯-1-基]-4-吡啶基}-4-哌啶胺；

(6)3-[(E)-2-{5-(3,5-二氯苯基)-4-[4-(乙基胺基)-1-哌啶基]-3-吡啶基}乙烯基]苯甲腈；

(7)1-{3-(3,5-二氯苯基)-5-[(1E)-2-(3-氟苯基)-1-丙烯-1-基]-4-吡啶基}-N-乙基-4-哌啶胺；

(8)3-[(1E)-1-[4-(4-氨基-1-哌啶基)-5-(3,5-二氯苯基)-3-吡啶基]-1-丙烯-2-基]苯甲脞；

(9)3-[(1E)-1-{5-(3,5-二氯苯基)-4-[4-(乙基氨基)-1-哌啶基]-3-吡啶基}-1-丙烯-2-基]苯甲脞；

(10)N-[4-(4-氨基-1-哌啶基)-5-(3,5-二氯苯基)-3-吡啶基]-5-氟-2-甲氧基苯甲醯胺；

(11)(3S,4R)-4-氨基-1-{3-(3,5-二氯苯基)-5-[4-(三氟甲基)苯基]-4-吡啶基}-3-哌啶醇；

(12)1-(4-{5-(3,5-二氯苯基)-4-[(4aS,8aS)-八氫-6H-吡啶并[3,4-b][1,4]噁嗪-6-基]-3-吡啶基}苯基)環丙脞；

(13)1-{3-(3-氯-5-氟苯基)-5-[4-(三氟甲基)苯基]-4-吡啶基}-4-哌啶胺；

(14)1-{3-(3,5-二氯苯基)-5-[4-(三氟甲基)苯基]-4-吡啶基}-4-哌啶胺；

(15)1-{3-(3-氯-5-氟苯基)-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-4-吡啶基}-4-哌啶胺；

(16)1-{4-[4-(4-氨基-1-哌啶基)-5-(3,5-二氯苯基)-3-吡啶基]苯基}環丙脞；

(17)1-{3-(3,5-二氯苯基)-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-4-吡啶基}-4-哌啶胺；

(18)1-(4-{5-(3,5-二氯苯基)-4-[4-(乙基氨基)-1-哌啶基]-3-吡啶基}苯基)環丙脞；

(19)2-{4-[4-(4-胺基-1-哌啶基)-5-(3,5-二氯苯基)-3-吡啶基]苯基}-2-甲基丙腈；

(20)2-(4-{5-(3,5-二氯苯基)-4-[4-(乙基胺基)-1-哌啶基]-3-吡啶基}苯基)-2-甲基丙腈；

(21)1-{3-(3,5-二氯苯基)-5-[4-(三氟甲基)苯基]-4-吡啶基}-N-乙基-4-哌啶胺；

(22)1-{3-(3,5-二氯苯基)-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-4-吡啶基}-N-乙基-4-哌啶胺；

(23)rac-(3R,4R)-1-{3-(3,5-二氯苯基)-5-[4-(三氟甲基)苯基]-4-吡啶基}-3-甲氧基-4-哌啶胺；及

(24)rac-(3R,4S)-1-{3-(3,5-二氯苯基)-5-[4-(三氟甲基)苯基]-4-吡啶基}-3-甲氧基-4-哌啶胺；

[B02]如前述[B01]記載之化合物、其鹽、其 N-氧化物體或其溶劑化物、或者該等之前驅藥物，其中，該化合物係選自以下化合物所成之群組：

(1)N-[4-(4-胺基-1-哌啶基)-5-(3-氯-5-氟苯基)-3-吡啶基]-3-氯苯甲醯胺；

(2)3-{(E)-2-[4-(4-胺基-1-哌啶基)-5-(3,5-二氯苯基)-3-吡啶基]乙烯基}苯甲腈；

(3)1-{3-(3,5-二氯苯基)-5-[(1E)-2-(3-氟苯基)-1-丙烯-1-基]-4-吡啶基}-N-乙基-4-哌啶胺；

(4)3-[(1E)-1-{5-(3,5-二氯苯基)-4-[4-(乙基胺基)-1-哌啶基]-3-吡啶基}-1-丙烯-2-基]苯甲腈；

(5)N-[4-(4-胺基-1-哌啶基)-5-(3,5-二氯苯基)-3-吡啶

基]-5-氟-2-甲氧基苯甲醯胺；

(6)(3S,4R)-4-胺基-1-{3-(3,5-二氯苯基)-5-[4-(三氟甲基)苯基]-4-吡啶基}-3-哌啶醇；

(7)1-(4-{5-(3,5-二氯苯基)-4-[(4aS,8aS)-八氫-6H-吡啶并[3,4-b][1,4]噁嗪-6-基]-3-吡啶基}苯基)環丙脞；

(8)1-{4-[4-(4-胺基-1-哌啶基)-5-(3,5-二氯苯基)-3-吡啶基]苯基}環丙脞；及

(9)2-{4-[4-(4-胺基-1-哌啶基)-5-(3,5-二氯苯基)-3-吡啶基]苯基}-2-甲基丙脞

[B03]如前述[B01]記載之化合物、其鹽、其 N-氧化物體或其溶劑化物、或者該等之前驅藥物，其中，該化合物係選自以下化合物所成之群組：

(1)1-{3-(3-氯-5-氟苯基)-5-[(E)-2-(3-氯苯基)乙烯基]-4-吡啶基}-4-哌啶胺；

(2)(4aS,8aS)-6-{3-(3,5-二氯苯基)-5-[(E)-2-(3-氟苯基)乙烯基]-4-吡啶基}八氫-1H-吡啶并[3,4-b][1,4]噁嗪；

(3)3-[(E)-2-{5-(3,5-二氯苯基)-4-[4-(乙基胺基)-1-哌啶基]-3-吡啶基}乙烯基]苯甲脞；

(4)1-{3-(3-氯-5-氟苯基)-5-[4-(三氟甲基)苯基]-4-吡啶基}-4-哌啶胺；

(5)1-{3-(3-氯-5-氟苯基)-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-4-吡啶基}-4-哌啶胺；

(6)1-{3-(3,5-二氯苯基)-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-4-吡啶基}-4-哌啶胺；

(7)1-(4-{5-(3,5-二氯苯基)-4-[4-(乙基胺基)-1-哌啶基]-3-吡啶基}苯基)環丙腈；

(8)1-{3-(3,5-二氯苯基)-5-[4-(三氟甲基)苯基]-4-吡啶基}-N-乙基-4-哌啶胺；

(9)1-{3-(3,5-二氯苯基)-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-4-吡啶基}-N-乙基-4-哌啶胺；

(10)rac-(3R,4R)-1-{3-(3,5-二氯苯基)-5-[4-(三氟甲基)苯基]-4-吡啶基}-3-甲氧基-4-哌啶胺；及

(11)rac-(3R,4S)-1-{3-(3,5-二氯苯基)-5-[4-(三氟甲基)苯基]-4-吡啶基}-3-甲氧基-4-哌啶胺；

[B04]如前述[B01]記載之化合物、其鹽、其 N-氧化物體或其溶劑化物、或者該等之前驅藥物，其中，該化合物係選自以下化合物所成之群組：

(1)1-{3-(3,5-二氯苯基)-5-[(1E)-2-(3-氟苯基)-1-丙烯-1-基]-4-吡啶基}-4-哌啶胺；

(2)3-[(1E)-1-[4-(4-胺基-1-哌啶基)-5-(3,5-二氯苯基)-3-吡啶基]-1-丙烯-2-基}苯甲腈；

(3)1-{3-(3,5-二氯苯基)-5-[4-(三氟甲基)苯基]-4-吡啶基}-4-哌啶胺；及

(4)2-(4-{5-(3,5-二氯苯基)-4-[4-(乙基胺基)-1-哌啶基]-3-吡啶基}苯基)-2-甲基丙腈；

[C01]一種醫藥組成物，其係含通式(I)所示之化合物、其鹽、其 N-氧化物體或其溶劑化物、或者該等之前驅藥物及藥學上容許之載體；

[C02]如前述[C01]記載之醫藥組成物，其係體抑素相關疾病之預防及/或治療劑；

[C03]如前述[C02]記載之醫藥組成物，其中體抑素相關疾病，係肢端肥大症、或伴隨腸胃阻塞(Gastrointestinal obstruction)的消化系統症狀(Digestive symptom)；

[D01]一種醫藥，其係將通式(I)所示之化合物、其鹽、其N-氧化物體或其溶劑化物、或者該等之前驅藥物，與選自：培維索孟(pegvisomant)、溴隱亭(bromocriptine)、及卡麥角林(cabergoline)所成之群組的至少1種藥物組合而成；

[D02]一種醫藥，其係將通式(I)所示之化合物、其鹽、其N-氧化物體或其溶劑化物、或者該等之前驅藥物，與選自：普氯苯噻肼(prochlorperazine)、左美丙嗪(levomepromazine)、理斯必妥(risperidone)、美多普胺(metoclopramide)、多普利杜(domperidone)、苯海拉明(diphenhydramine)、氯菲安明(chlorpheniramine)、氯茶鹼二苯安明(dimenhydrinate)、普美苯噻肼(promethazine)、二羥丙茶鹼(diprophylline)、啡莫替定(famotidine)、希美替定(cimetidine)、東莨菪鹼(scopolamine)、托烷司瓊(tropisetron)、格拉息沖(granisetron)、恩丹西酮(ondansetron)、托烷司瓊(azasetron)、雷莫司瓊(ramosetron)、吲地司瓊(indisetron)、帕洛諾司瓊(palonosetron)、希塞菩(cisapride)、莫沙必利(mosapride)、迪皮質醇(dexamethasone)、貝皮質醇(betamethasone)、培尼皮質醇(prednisolone)、阿瑞吡坦(aprepitant)、奧氮平

(olanzapine)、喹硫平(quetiapine)、哌羅匹隆(perospirone)、甲基納曲酮(methylnaltrexone)、及嗎啡(morphine)所成之群組的至少 1 種藥物組合而成；

[E01]一種通式(I)所示之化合物、其鹽、其 N-氧化物體或其溶劑化物、或者該等之前驅藥物，其係用以預防及/或治療體抑素相關疾病；

[F01]一種通式(I)所示之化合物、其鹽、其 N-氧化物體或其溶劑化物、或者該等之前驅藥物之使用，其係用以製造體抑素相關疾病之預防及/或治療劑；

[Z01] 一種化合物、其鹽、其 N-氧化物體或其溶劑化物、或者該等之前驅藥物，其中，該化合物係選自：(1)1-{3-(3,5-二氯苯基)-5-[4-(三氟甲基)苯基]-4-吡啶基}-4-哌啶胺、(2)1-{3-(3,5-二氯苯基)-5-[(1E)-2-(3-氟苯基)-1-丙烯-1-基]-4-吡啶基}-4-哌啶胺、(3)3-[(1E)-1-[4-(4-胺基-1-哌啶基)-5-(3,5-二氯苯基)-3-吡啶基]-1-丙烯-2-基]苯甲腈、(4)3-[(1E)-1-{5-(3,5-二氯苯基)-4-[4-(乙基胺基)-1-哌啶基]-3-吡啶基}-1-丙烯-2-基]苯甲腈、(5)(3S,4R)-4-胺基-1-{3-(3,5-二氯苯基)-5-[4-(三氟甲基)苯基]-4-吡啶基}-3-哌啶醇、及(6)1-{3-(3-氯-5-氟苯基)-5-[4-(三氟甲基)苯基]-4-吡啶基}-4-哌啶胺所成之群組；

[Z02]一種醫藥組成物，其係含選自：(1)1-{3-(3,5-二氯苯基)-5-[4-(三氟甲基)苯基]-4-吡啶基}-4-哌啶胺、(2)1-{3-(3,5-二氯苯基)-5-[(1E)-2-(3-氟苯基)-1-丙烯-1-基]-4-吡啶基}-4-哌啶胺、(3)3-[(1E)-1-[4-(4-胺基-1-哌啶

基)-5-(3,5-二氯苯基)-3-吡啶基]-1-丙烯-2-基}苯甲脒、(4)3-[(1E)-1-{5-(3,5-二氯苯基)-4-[4-(乙基胺基)-1-哌啶基]-3-吡啶基]-1-丙烯-2-基}苯甲脒、(5)(3S,4R)-4-胺基-1-{3-(3,5-二氯苯基)-5-[4-(三氟甲基)苯基]-4-吡啶基}-3-哌啶醇、及(6)1-{3-(3-氯-5-氟苯基)-5-[4-(三氟甲基)苯基]-4-吡啶基}-4-哌啶胺所成之群組的化合物、其鹽、其N-氧化物或其溶劑化物、或者該等之前驅藥物、及藥學上容許之載體；

● [Z03]如前述[Z02]記載之醫藥組成物，其係體抑素相關疾病之預防及/或治療劑；

[Z04]如前述[Z03]記載之醫藥組成物，其中體抑素相關疾病係肢端肥大症、或伴隨腸胃阻塞的消化系統症狀；

[Z05]一種醫藥，其係將選自：(1) 1-{3-(3,5-二氯苯基)-5-[4-(三氟甲基)苯基]-4-吡啶基}-4-哌啶胺、(2)1-{3-(3,5-二氯苯基)-5-[(1E)-2-(3-氟苯基)-1-丙烯-1-基]-4-吡啶基}-4-哌啶胺、(3) 3-[(1E)-1-[4-(4-胺基-1-哌啶基)-5-(3,5-二氯苯基)-3-吡啶基]-1-丙烯-2-基}苯甲脒、(4) 3-[(1E)-1-{5-(3,5-二氯苯基)-4-[4-(乙基胺基)-1-哌啶基]-3-吡啶基]-1-丙烯-2-基}苯甲脒、(5)(3S,4R)-4-胺基-1-{3-(3,5-二氯苯基)-5-[4-(三氟甲基)苯基]-4-吡啶基}-3-哌啶胺、及(6) 1-{3-(3-氯-5-氟苯基)-5-[4-(三氟甲基)苯基]-4-吡啶基}-4-哌啶胺所成之群組的化合物、其鹽、其N-氧化物或其溶劑化物、或者該等之前驅藥物、與選自：培維索孟、溴隱亭、及卡麥角林所成之群組的至少1種藥物組合而成者；

[Z06] 一種醫藥，其係以選自：(1) 1-{3-(3,5-二氯苯基)-5-[4-(三氟甲基)苯基]-4-吡啶基}-4-哌啶胺、(2) 1-{3-(3,5-二氯苯基)-5-[(1E)-2-(3-氟苯基)-1-丙烯-1-基]-4-吡啶基}-4-哌啶胺、(3) 3-[(1E)-1-[4-(4-胺基-1-哌啶基)-5-(3,5-二氯苯基)-3-吡啶基]-1-丙烯-2-基]苯甲腈、(4) 3-[(1E)-1-{5-(3,5-二氯苯基)-4-[4-(乙基胺基)-1-哌啶基]-3-吡啶基}-1-丙烯-2-基]苯甲腈、(5) (3S,4R)-4-胺基-1-{3-(3,5-二氯苯基)-5-[4-(三氟甲基)苯基]-4-吡啶基}-3-哌啶醇、及(6) 1-{3-(3-氯-5-氟苯基)-5-[4-(三氟甲基)苯基]-4-吡啶基}-4-哌啶胺所成之群組的化合物、其鹽、其 N-氧化物體或其溶劑化物、或者該等之前驅藥物、與選自：普氯苯噻肼、左美丙嗪、理斯必妥、美多普胺、多普利杜、苯海拉明、氯菲安明、氯茶鹼二苯安明、普美苯噻肼、二羥丙茶鹼、啡莫替定、希美替定、東莨菪鹼、曲匹西龍、格拉息沖、恩丹西酮、托烷司瓊、雷莫司瓊、吶地司瓊、帕洛諾司瓊、希塞菩、莫沙必利、迪皮質醇、貝皮質醇、培尼皮質醇、阿瑞吡坦、奧氮平、喹硫平、哌羅匹隆、甲基納曲酮、及嗎啡所成之群組的至少 1 種藥物組合；

[Z07] 一種體抑素相關疾病之預防及/或治療方法，其特徵係以有效劑量的選自：(1) 1-{3-(3,5-二氯苯基)-5-[4-(三氟甲基)苯基]-4-吡啶基}-4-哌啶胺、(2) 1-{3-(3,5-二氯苯基)-5-[(1E)-2-(3-氟苯基)-1-丙烯-1-基]-4-吡啶基}-4-哌啶胺、(3) 3-[(1E)-1-[4-(4-胺基-1-哌啶基)-5-(3,5-二氯苯基)-3-吡啶基]-1-丙烯-2-基]苯甲腈、(4) 3-[(1E)-1-{5-(3,5-二氯苯

基)-4-[4-(乙基胺基)-1-哌啶基]-3-吡啶基}-1-丙烯-2-基]苯甲腈、(5)(3S,4R)-4-胺基-1-{3-(3,5-二氯苯基)-5-[4-(三氟甲基)苯基]-4-吡啶基}-3-哌啶醇、及(6)1-{3-(3-氯-5-氟苯基)-5-[4-(三氟甲基)苯基]-4-吡啶基}-4-哌啶胺所成之群組的化合物、其鹽、其 N-氧化物體或其溶劑化物、或者該等之前驅藥物投藥於哺乳動物；

[Z08] 一種化合物、其鹽、其 N-氧化物體或其溶劑化物、或者該等之前驅藥物，係用以預防及/或治療體抑素相關疾病者，而該化合物係選自：(1)1-{3-(3,5-二氯苯基)-5-[4-(三氟甲基)苯基]-4-吡啶基}-4-哌啶胺、(2)1-{3-(3,5-二氯苯基)-5-[(1E)-2-(3-氟苯基)-1-丙烯-1-基]-4-吡啶基}-4-哌啶胺、(3)3-[(1E)-1-[4-(4-胺基-1-哌啶基)-5-(3,5-二氯苯基)-3-吡啶基]-1-丙烯-2-基]苯甲腈、(4)3-[(1E)-1-{5-(3,5-二氯苯基)-4-[4-(乙基胺基)-1-哌啶基]-3-吡啶基}-1-丙烯-2-基]苯甲腈、(5)(3S,4R)-4-胺基-1-{3-(3,5-二氯苯基)-5-[4-(三氟甲基)苯基]-4-吡啶基}-3-哌啶醇、及(6)1-{3-(3-氯-5-氟苯基)-5-[4-(三氟甲基)苯基]-4-吡啶基}-4-哌啶胺所成之群組：

[Z09] 一種化合物、其鹽、其 N-氧化物體或其溶劑化物、或者該等之前驅藥物之使用，係用以製造體抑素相關疾病的預防及/或治療劑，而該化合物係選自：(1)1-{3-(3,5-二氯苯基)-5-[4-(三氟甲基)苯基]-4-吡啶基}-4-哌啶胺、(2)1-{3-(3,5-二氯苯基)-5-[(1E)-2-(3-氟苯基)-1-丙烯-1-基]-4-吡啶基}-4-哌啶胺、(3)3-[(1E)-1-[4-(4-胺基-1-哌啶

基)-5-(3,5-二氯苯基)-3-吡啶基]-1-丙烯-2-基}苯甲脞、
 (4)3-[(1E)-1-{5-(3,5-二氯苯基)-4-[4-(乙基胺基)-1-哌啶
 基]-3-吡啶基]-1-丙烯-2-基}苯甲脞、(5)(3S,4R)-4-胺基
 -1-{3-(3,5-二氯苯基)-5-[4-(三氟甲基)苯基]-4-吡啶基}-3-
 哌啶醇、及(6)1-{3-(3-氯-5-氟苯基)-5-[4-(三氟甲基)苯
 基]-4-吡啶基}-4-哌啶胺所成之群組；

等。

(發明之效果)

● **【0033】** 本發明中所揭示之通式(I)所示之化合物、
 其鹽、其 N-氧化物體或其溶劑化物、或者該等之前驅藥物
 (以下，通常會有簡稱為本發明化合物之情形。)，係在體
 抑素受體中，特別對體抑素受體亞型 2(SSTR2)具有強效之
 致效活性的低分子化合物，而可經口投藥或經皮投藥，因
 此無須如以乙酸體抑素胜肽或乙酸蘭瑞肽為代表之既有的
 胜肽藥劑在投藥時在肌肉內注射，而可容易地服用因此可
 減輕患者在治療上所伴隨的痛苦。同時，本發明化合物，
 具有低毒性之特徵，因此對須要投藥之體抑素相關疾病的
 患者，特別是肢端肥大症及腸胃阻塞之患者，可安全地使用
 本發明化合物。

【圖式簡單說明】

無

【實施方式】

[用以實施發明之形態]

【0034】 本發明中，「鹵素原子」，係包含如氟、氯、

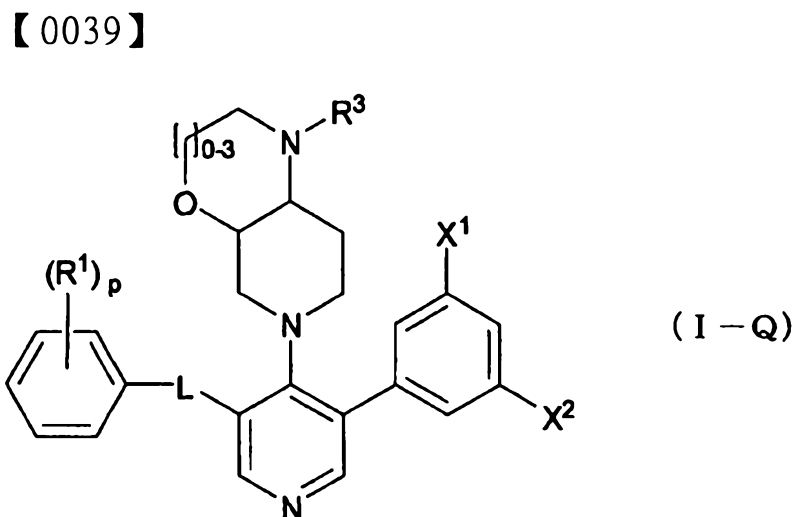
溴、碘原子等。

【0035】 本發明中，「C1至4烷基」，係包含甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、第二丁基、第三丁基、及異丁基。

【0036】 本發明中，「C1至4烷氧基」，係包含甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、丁氧基、第二丁氧基、第三丁氧基、及異丁氧基。

【0037】 本發明中，「C3至8環烷基」，係包含環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、及環辛基。

【0038】 本發明中， R^2 與 R^4 ，與其鍵結之原子一起形成所表示之「5至8員含氮飽和雜環」，包含如噁唑啉、嗎福林、1,4-氧雜氮雜環庚烷、1,4-噁唑啉等。 R^2 與 R^4 ，在與其鍵結之原子一起形成此類環時，通式(I)能以例如通式(I-Q)表示：



【0040】 [式中，所有記號表示與前述相同之意。] 等。

【0041】 再者，本發明中，除非特別之情形，該技

術領域中具有一般知識者所知之記號

【0042】



【0043】 係表示鍵結在紙面之對側(亦即 α -配置)上，

【0044】



● 【0045】 係表示鍵結在紙面之前側(亦即 β -配置)上，

【0046】



【0047】 係表示 α -配置、 β -配置或該等的任意混合物。

● 【0048】 本發明中， R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 L 、 X^1 及 X^2 所示之各環、基、及原子之任一者均佳，含該等較佳者之組合的通式(I)所示化合物更佳，特別以實施例中所揭示者又更佳。以下再例舉較佳之環、較佳之基、及較佳之原子等，其中所使用之記號均與前述意義相同。

【0049】 本發明中， R^1 ，以如：鹵素原子、氰基、經 1 至 3 個鹵素原子取代之 C1 至 4 烷基、經 1 至 3 個鹵素原子取代之 C1 至 4 烷氧基、經氰基取代之 C3 至 8 環烷基、經氰基取代之 C1 至 4 烷基等為佳。特別是，以鹵素原子、氰基、三氟甲基、二氟甲氧基、甲氧基、1-氰基環丙基、及 2-氰基丙烷-2-基等更佳。

【0050】 本發明中， R^2 及 R^3 ，以如：氫原子、甲基、乙基等為佳。特別是以氫原子與氫原子之組合、及氫原子與乙基之組合更佳。

【0051】 本發明中，L 係以鍵結鍵、 $-CR^A=CR^B\rightarrow$ 、及 $-C(=O)-NR^D\rightarrow$ 之任一者為佳。其中， R^A 、 R^B 、及 R^D ，例如以氫原子、甲基等為佳，L 特別以鍵結鍵、 $-C(CH_3)=CH\rightarrow$ 、 $-CH=CH\rightarrow$ 、及 $-C(=O)-NH\rightarrow$ 為佳。

【0052】 本發明中， X^1 及 X^2 ，例如以氯原子、氟原子、碘原子等為佳。

【0053】 本發明中，通式(I)所示化合物之較佳態樣，可例舉如：通式(I-1)所示的化合物、及通式(I-4)所示的化合物等。

【0054】 [異構物]

本發明中，除非特別指明均包含所有的異構物。例如烷基、烷氧基等係包含直鏈者及分枝鏈者。而且，本發明亦包含所有的雙鍵、環、縮環中之異構物(E、Z、順式、反式異構物)、由於不對稱碳之存在等之異構物(R、S異構物、 α -、 β -異構物、鏡像異構物、非鏡像異構物)、具旋光性之光學活性異構物(D、L、d、l異構物)、層析分離之極性異構物(高極性異構物、低極性異構物)、平衡化合物、旋轉異構物、其任意比例之混合物、消旋混合物。此外，本發明中，亦包含所有互變異構性之異構物。

【0055】 再者，本說明書中，有時化合物名中包含「rac」之記載。此記載方法，已知主要係表示該化合物為

消旋異構物(參考如 Pure and Applied Chemistry, 1996 年,第 68 卷,第 12 號,2193-2222 頁(特別是第 2216 頁))。

【0056】 [鹽、N-氧化物體、溶劑化物]

本發明中所揭示之通式(I)所示的化合物之鹽係包含所有藥理學上容許之鹽。藥理學上容許之鹽以毒性低、水溶性者較佳。適當之鹽,可舉如:鹼金屬(例如:鉀、鈉、鋰等)之鹽、鹼土金屬(例如:鈣、鎂等)之鹽、銨鹽(例如:四甲基銨鹽、四丁基銨鹽等)、有機胺(例如:烷基胺[如:甲基胺、二甲基胺、三甲基胺、三乙基胺等]、雜環胺[如:吡啶、甲吡啶、哌啶等]、烷醇胺[如:單乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺等]、環戊胺、環己胺、二環己胺、苯甲胺、二苯甲胺、苯乙胺、N,N'-二苯甲基乙二胺、三(羥甲基)甲基胺、N-甲基-D-還原葡萄糖胺、鹼性天然胺基酸[如:精胺酸、離胺酸、鳥胺酸、組胺酸等]等)之鹽、酸加成鹽(例如:無機酸鹽[如:鹽酸鹽、氫溴酸鹽、氫碘酸鹽、硫酸鹽、磷酸鹽、硝酸鹽等]、有機酸鹽[如:乙酸鹽、三氟乙酸鹽、乳酸鹽、酒石酸鹽、草酸鹽、順丁烯二酸鹽、反丁烯二酸鹽、苯甲酸鹽、檸檬酸鹽、甲磺酸鹽、乙磺酸鹽、苯磺酸鹽、甲苯磺酸鹽、羥乙磺酸鹽、葡萄糖醛酸鹽、葡萄糖酸鹽等]、與酸性天然胺基酸之鹽[如:天冬胺酸鹽、麩胺酸鹽等]等)等。

【0057】 再者,鹽亦包含四級銨鹽。四級銨鹽,係指通式(I)所示之化合物的氮原子經 R^0 基四級化者。其中之 R^0 基例如表示可經苯基取代之 C1 至 8 烷基等。

【0058】 通式(I)所示之化合物的 N-氧化物體，係指通式(I)所示之化合物的氮原子被氧化者。再者，該 N-氧化物體，亦可形成例如上述鹼金屬之鹽、鹼土金屬之鹽、銨鹽、有機胺之鹽、酸加成物鹽等類之鹽。

【0059】 通式(I)所示之化合物、其鹽、或其 N-氧化物體，例如可與水及醇系溶劑(例如：乙醇等)等形成溶劑化物。溶劑化物以低毒性且水溶性者為佳。

【0060】 通式(I)所示之化合物可經由已知之方法轉換為上述之鹽、N-氧化物體或溶劑化物。

【0061】 [前驅藥物]

通式(I)所示化合物之前驅藥物，係指在生物體內經由酵素或胃酸等之反應而轉換為通式(I)所示化合物之化合物。通式(I)所示化合物之前驅藥物，可舉如：在通式(I)所示化合物含胺基時，係該胺基經醯化、烷化、磷酸化之化合物(例如：通式(I)所示化合物之胺基經二十碳醯化、丙胺醯化、戊基胺基羰化、(5-甲基-2-側氧基-1,3-二氧雜環戊烷-4-基)甲氧基羰化、四氫丙胺醯化、吡咯啉基甲基化、三甲基乙醯氧基甲基化、乙醯氧基甲基化、第三丁基化之化合物等)等；在通式(I)所示化合物含羥基時，係該羥基經醯化、烷化、磷酸化、硼酸化之化合物(例如：通式(I)所示化合物之羥基經乙醯化、十六醯化、丙醯化、三甲基乙醯化、琥珀醯化、反丁烯二醯化、丙胺醯化、二甲基胺基甲基羰化之化合物等)等；在通式(I)所示化合物含羧基時，為該羧基經酯化、醯胺化之化合物(例如：通式(I)所示化合物之羧

基經甲酯化、乙酯化、異丙酯化、苯酯化、羧基甲酯化、二甲基胺基甲酯化、三甲基乙醯氧基甲酯化、酞酯化、1-{{(乙氧基羰基)氧基}乙酯化、(5-甲基-2-側氧基-1,3-二氧雜環戊烷-4-基)甲酯化、1-{{[(環己氧基)羰基]氧基}乙酯化、甲基醯胺化之化合物等)等。又，通式(I)所示化合物之前驅藥物，亦可為如廣川書店「醫藥品之開發」第7卷「分子設計」第163至198頁(1990年刊行)中所記載，可在生理條件下轉換為通式(I)所示之化合物者。此類通式(I)所示化合物之前驅藥物，可以其本身已知之方法製造。此類通式(I)所示化合物之前驅藥物，亦可與通式(I)所示之化合物同樣，形成如上述之鹼金屬之鹽、鹼土金屬之鹽、銨鹽、有機胺之鹽、酸加成物鹽等之類鹽，例如可與水或醇系溶劑(例如：乙醇等)等形成溶劑化物。

【0062】 [標記化合物]

本發明中，通式(I)所示之化合物、其鹽、其N-氧化物體或其溶劑化物、或者該等之前驅藥物，亦包含構成該等之各原子的部分或全部經同位素所取代之所謂的標記化合物。此類標記化合物，可由其本身已知之方法製造。標記所使用之同位素，並不限定於此，以使用如： ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{16}N 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{35}S 、 ^{36}C 、 ^{77}Br 、 ^{125}I 等為佳。

【0063】 [製造方法]

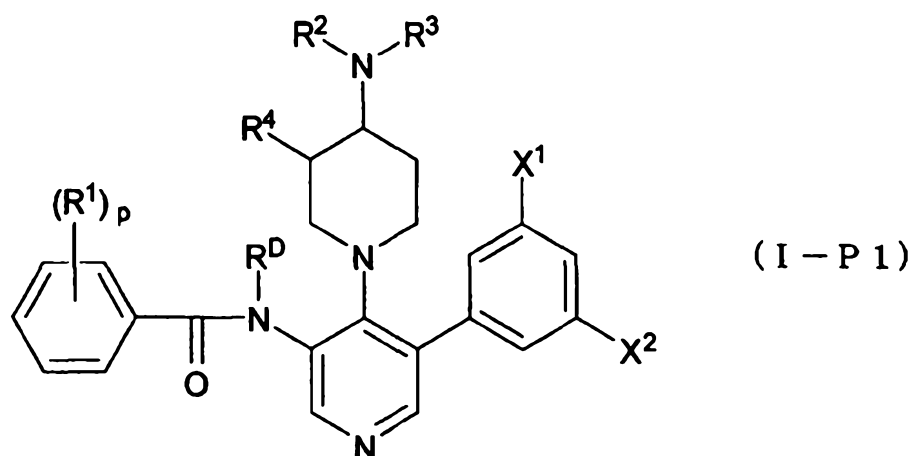
通式(I)所示之化合物、其鹽、其N-氧化物體或其溶劑化物、或者該等之前驅藥物，可以一般所知之方法，例如以下所示之[A1]至[A5]記載之方法、依據該等之方法、

實施例中所示之方法、依據實施例之方法、或 Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, 2nd Edition (Richard C. Larock, John Wiley & Sons Inc, 1999)中所記載之方法等再加以適當改良、組合而製造，但並不限定於此。再者，以下之各製造方法中，原料化合物亦可使用所形成之鹽。該類鹽之例，可舉如前述通式(I)所示的化合物之鹽所記載之例。

【0064】 [A1]

通式(I)所示的本發明之化合物中，L表示 $-C(=O)-NR^D \rightarrow$ (在基中， R^D 表示氫原子或C1至4烷基；箭號表示與吡啶環鍵結之部位。)之化合物，即通式(I-P1)：

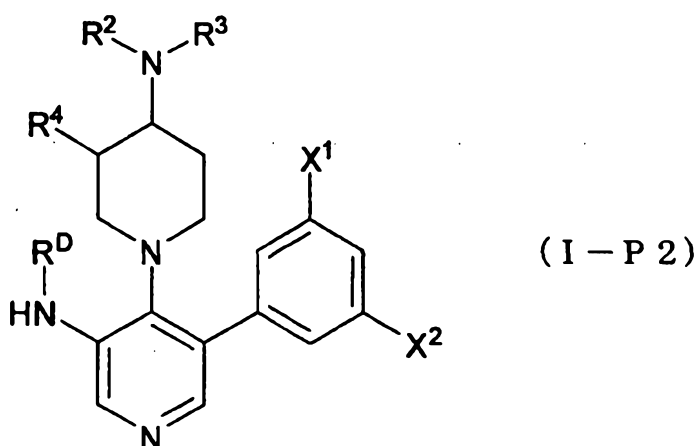
【0065】



【0066】 (式中，所有記號表示與前述相同之意。)

所示的化合物，可以通式(I-P2)：

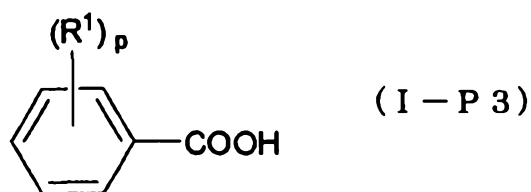
【0067】



【0068】(式中，所有記號表示與前述相同之意。)

● 所示的化合物與通式(I-P3)：

【0069】



【0070】(式中，所有記號表示與前述相同之意。)

● 所示的化合物在經過醯胺化反應之下製造。而且其間亦可視其需要再進行官能基之保護反應及/或脫保護反應。

【0071】 該醯胺化反應係一般所習知，已知有例如：

- (1)使用酸鹵化物的方法、
- (2)使用混合酸酐的方法、
- (3)使用縮合劑的方法。

【0072】 具體說明此類方法，即：

- (1)使用酸鹵化物的方法，係例如：將羧酸在有機溶劑(例如：氯仿、二氯甲烷、二乙醚、四氫呋喃、或該等之混合溶劑等)中或在無溶劑下，與酸鹵化劑(例如：草醯氯、

亞硫醯氯等)在 -20°C 或循環溫度下反應，再將製得之酸鹵化物在鹼(例如：吡啶、三乙胺、二甲基苯胺、二甲基胺基吡啶、二異丙基乙胺等)存在下，在胺及有機溶劑(例如：氯仿、二氯甲烷、二乙醚、四氫呋喃、或該等之混合溶劑等)中，在 0 或 40°C 的溫度下進行反應而得到。或者，亦可以製得之酸鹵化物在有機溶劑(例如：二噁烷、四氫呋喃、或該等之混合溶劑等)中，以鹼性水溶液(例如：小蘇打水或氫氧化鈉溶液等)，與胺在 0 或 40°C 下進行反應。

● **【0073】** (2)使用混合酸酐的方法，係例如：以羧酸在有機溶劑(例如：氯仿、二氯甲烷、二乙醚、四氫呋喃、或該等混合溶劑等)中或在無溶劑下，在鹼(例如：吡啶、三乙胺、二甲基苯胺、二甲基胺基吡啶、二異丙基乙胺等)存在下，與酸鹵化劑(例如：三甲基乙醯氯、甲苯磺醯氯、甲磺醯氯等)、或酸衍生物(例如：氯甲酸乙酯、氯甲酸異丁酯等)，在 0 或 40°C 下進行反應，再將製得之混合酸酐在有機溶劑(例如：氯仿、二氯甲烷、二乙醚、四氫呋喃、或該等之混合溶劑等)中，與胺在 0 或 40°C 下進行反應。

● **【0074】** (3)使用縮合劑的方法，係例如：以羧酸與胺，在有機溶劑(例如：氯仿、二氯甲烷、二甲基甲醯胺、二乙醚、四氫呋喃、或該等之混合溶劑等)中、或無溶劑下，在鹼(例如：吡啶、三乙胺、二甲基苯胺、二甲基胺基吡啶等)存在下或不存在下，以縮合劑(例如：1,3-二環己基碳二亞胺(DCC)、1-乙基-3-[3-(二甲基胺基)丙基]碳二亞胺(EDC)、1,1'-羰基二咪唑(CDI)、2-氯-1-甲基吡啶鎊碘化物、

1-丙基膦酸環酐 (1-propanephosphonic acid cyclic anhydride : PPA)、(苯并三唑-1-基氧基)三(二甲基胺基)磷六氟磷酸鹽(BOP)、(苯并三唑-1-基氧基)三吡咯啶磷六氟磷酸鹽(pyBOP)等), 在使用 1-羥基苯并三唑(HOBt)或不使用下, 在 0 或 40°C 下進行反應。

【0075】 此等(1)、(2)及(3)之反應, 全部均以在惰性氣體(氬氣、氮氣等)之氣體下、無水條件下進行者為佳。

【0076】 同時, 本業技術者應該可容易地了解, 通式(I-P1)所示之本發明化合物、及通式(I-P2)或通式(I-P3)所示之原料化合物, 在含羥基、羧基、胺基、或氬硫基時, 可預先適當地保護此等官能基之後, 再經過上述醯胺化反應, 繼之, 再進行保護基的脫保護反應即可製造目的之本發明化合物。

【0077】 羥基之保護基, 可舉如: 甲基、三苯甲基、甲氧基甲基(MOM)、1-乙氧基乙基(EE)、甲氧基乙氧基甲基(MEM)、2-四氬哌喃基(THP)、三甲基矽基(TMS)、三乙基矽基(TEB)、第三丁基二甲基矽基(TBDMS)、第三丁基二苯基矽基(TBDPS)、乙醯(Ac)基、三甲基乙醯基、苯甲醯基、苯甲基(Bn)、對甲氧苯甲基、烯丙氧基羰基(Alloc)、2,2,2-三氯乙氧基羰基(Troc)等。

【0078】 羧基之保護基, 可舉如: 甲基、乙基、第三丁基、烯丙基、苯甲醯甲基、苯甲基等。

【0079】 胺基之保護基, 可舉如: 苯甲氧基羰基、第三丁氧基羰基、烯丙氧基羰基(Alloc)、1-甲基-1-(4-聯苯

基)乙氧基羰基(Bpoc)、三氟乙醯基、9-芴基甲氧基羰基、苯甲基(Bn)、對甲氧苯甲基、苯甲氧基甲基(BOM)、2-(三甲基矽基)乙氧基甲基(SEM)、2-硝基苯磺醯基等。

【0080】 氫硫基之保護基，可舉如：苯甲基、甲氧基苯甲基、甲氧基甲基(MOM)、2-四氫吡喃基(THP)、二苯基甲基、乙醯基(Ac)等。

【0081】 羥基、羧基、胺基或氫硫基之保護基，在上述以外只要可容易且可選擇性地之基即可並無特別之限定。例如可使用 Protective Groups in Organic Synthesis(T. W. Greene, John Wiley & Sons Inc., 1999)中所記載者。

【0082】 羥基、羧基、胺基、或氫硫基之保護基的脫保護反應，亦為一般所熟知，例如下述反應等：

- (1)經由鹼水解之脫保護反應、
- (2)酸性條件下之脫保護反應、
- (3)經由氫解之脫保護反應、
- (4)使用金屬錯合物之脫保護反應、
- (5)使用金屬之脫保護反應、
- (6)矽基之脫保護反應。

【0083】 具體說明該等方法，即：

(1)經由鹼水解之脫保護反應(例如：三氟乙醯基等之脫保護反應)，例如：可在有機溶劑(例如：甲醇、四氫吡喃、1,4-二噁烷、或該等之混合溶劑等)中，使用鹼金屬之氫氧化物(例如：氫氧化鈉、氫氧化鉀、氫氧化鋰等)、鹼土金屬之氫氧化物(例如：氫氧化鋇、氫氧化鈣等)、或碳

酸鹽(例如：碳酸鈉、碳酸鉀等)、或者該等之水溶液、亦或該等之混合物，在 0 至 40°C 的溫度下進行。

【0084】 (2)酸性條件下之脫保護反應(例如：第三丁氧基羰基、三苯甲基等之脫保護反應)，例如：可在水或有機溶劑(例如：二氯甲烷、氯仿、1,4-二噁烷、乙酸乙酯、苯甲醚、或該等之混合溶劑等)中，並於有機酸(例如：乙酸、三氟乙酸、甲磺酸等)、無機酸(例如：鹽酸、硫酸等)、或該等之混合物(例如：氫溴酸/乙酸等)中，在 0 至 100°C 的溫度下進行。

【0085】 (3)經由氫解之脫保護反應(例如：苯甲基、二苯甲基、苯甲氧羰基、烯丙氧基羰基等之脫保護反應)，例如：可在溶劑(例如：醚系(例如：四氫呋喃、1,4-二噁烷、二甲氧基乙烷、二乙醚等)、醇系(例如：甲醇、乙醇等)、苯系(例如：苯、甲苯等)、酮系(例如：丙酮、甲基乙酮等)、腈系(例如：乙腈等)、醯胺系(例如：N,N-二甲基甲醯胺等)、水、乙酸乙酯、乙酸、或該等之混合溶劑等)中，並於催化劑(例如：鈀-碳、鈀黑、氫氧化鈀、氧化鉑、鋁鎳劑等)之存在下，及常壓或加壓之氫氣環境下或者甲酸銨之存在下，在 0 至 200°C 的溫度下進行。

【0086】 (4)使用金屬錯合物之脫保護反應(例如：烯丙氧基羰基等之脫保護反應)，例如：可在有機溶劑(例如：二氯甲烷、N,N-二甲基甲醯胺、四氫呋喃、乙酸乙酯、乙腈、1,4-二噁烷、乙醇等)、水、或該等之混合溶劑等之中，並於捕集試劑(例如：氫化三丁錫、三乙基矽烷、雙美酮

(Dimedone)、嗎福林、二乙胺、吡咯啉等)、有機酸(例如：乙酸、甲酸、2-乙基己酸等)、及/或有機酸鹽(例如：2-乙基己酸鈉、2-乙基己酸鉀等)之存在下，及在膦系藥劑(例如：三苯基膦等)之存在下或不存在下，再使用金屬錯合物(例如：四-三苯基膦鈮(0)、二氯化二(三苯基膦)鈮(II)、乙酸鈮(II)、氯化三(三苯基膦)銻(I)等)，在 0 至 40°C 的溫度下進行。

【0087】 (5)使用金屬之脫保護反應，例如：可在酸性溶劑(例如：乙酸，pH4.2 至 7.2 的緩衝溶液、或該等溶液與四氫呋喃等有機溶劑之混合液等)之中，於鋅粉存在下，並在須要時再施以超音波，在 0 至 40°C 的溫度下進行。

【0088】 (6)矽基之脫保護反應，例如：可在可與水混合之有機溶劑(例如：四氫呋喃、乙腈、或該等之混合溶劑等)中，使用氟化四丁銻，在 0 至 40°C 的溫度下進行。

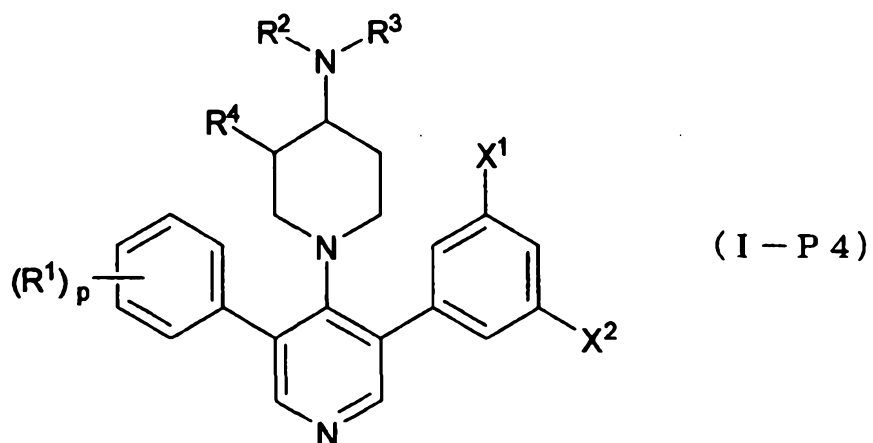
【0089】 該技術中具有一般知識者應該可容易地了解，藉由分別地使用該等之脫保護反應，即可容易地製造目的之本發明化合物。

【0090】 同時在須要時，亦可再接續該等反應並以一般所知之方法，再進行轉換為目的之鹽的操作。

【0091】 [A2]

通式(I)所示之本發明化合物中，L 為表示鍵結鍵之化合物，亦即通式(I-P4)：

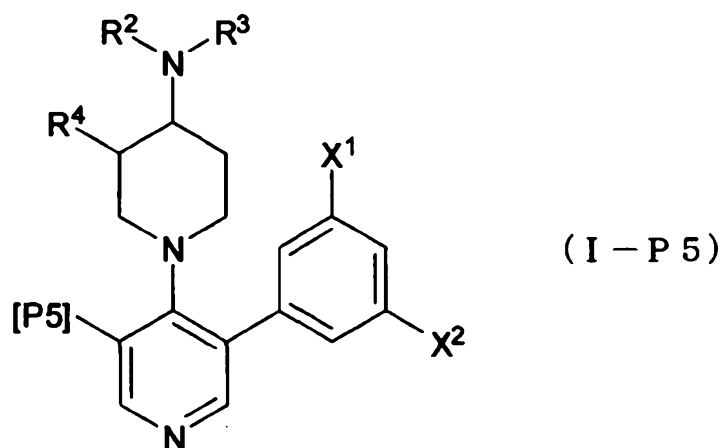
【0092】



【0093】(式中，所有的記號表示與前述相同之意。)

● 所示之化合物，可經由通式(I-P5)：

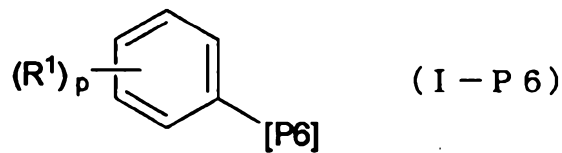
【0094】



● 【0095】(式中，[P5]表示脫離基(例如：鹵素原子、甲磺酸鹽、或三氟甲磺酸鹽等)，其他之記號表示與前述相同之意。)

所示之化合物與通式(I-P6)：

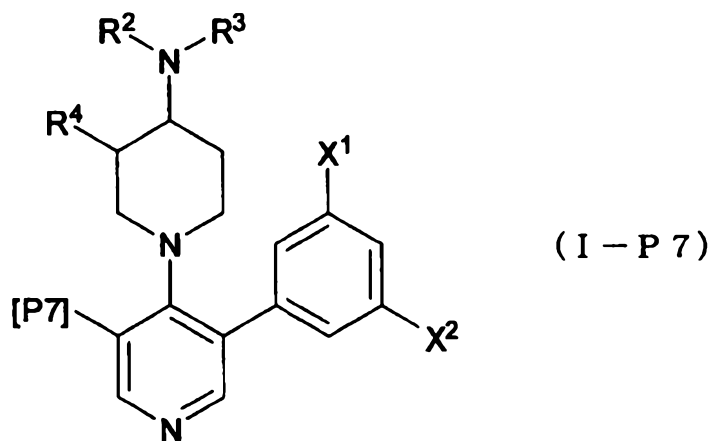
【0096】



【0097】(式中，[P6]表示硼酸基(-B(OH)₂)、或硼酸酯基(-B(OR_i)(OR_{ii})(基中，R_i及 R_{ii}各獨立地表示 C1 至 3 烷基、或可一起形成環。)(例如：4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基等)，其他記號表示與前述相同之意。)

所示之化合物反應，或者以通式(I-P7)：

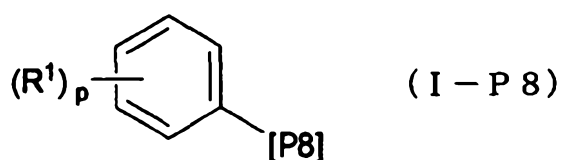
● 【0098】



● 【0099】(式中，[P7]表示硼酸基(-B(OH)₂)、或硼酸酯基(-B(OR_i)(OR_{ii})(基中，R_i及 R_{ii}各獨立地表示 C1 至 3 烷基、或可一起形成環。)(例如：4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基等)，其他記號表示與前述相同之意。)

所示之化合物與通式(I-P8)：

● 【0100】



【0101】 (式中，[P8]表示脫離基(例如：鹵素原子、甲磺酸鹽、或三氟甲磺酸鹽等)，其他記號表示與前述相同之意。) 所示之化合物反應而製造。而且其間亦可視其需要再進行前述官能基之保護反應及/或脫保護反應。

【0102】 該反應為一般所習知，例如：可在有機溶劑(例如：苯、甲苯、二甲基甲醯胺、二噁烷、四氫呋喃、甲醇、乙腈、二甲氧基乙烷、丙酮、或該等之混合溶劑等)中，以鹼(例如：乙醇鈉、氫氧化鈉、氫氧化鉀、三乙胺、碳酸鈉、碳酸氫鈉、碳酸鉀、碳酸鈉、碳酸鉀、磷酸三鉀、氟化鈉、氫氧化鋇、氟化四丁基銨等)或該等之水溶液、或該等之混合物，在催化劑(例如：二(二第三丁基(4-二甲基胺基苯基)膦)二氯化鈀(II)((A-taPhos)₂PdCl₂)、四(三苯基膦)鈀(Pd(PPh₃)₄)、二氯化二(三苯基膦)鈀(PdCl₂(PPh₃)₂)、乙酸鈀(Pd(OAc)₂)、鈀黑、1,1'-二(二苯基膦基二茂鐵)二氯化鈀(PdCl₂(dppf)₂)、二氯化烯丙鈀(PdCl₂(allyl)₂)、碘化苯基二(三苯基膦)鈀(PhPdI(PPh₃)₂)等)存在下，在室溫至 120°C 下進行反應。

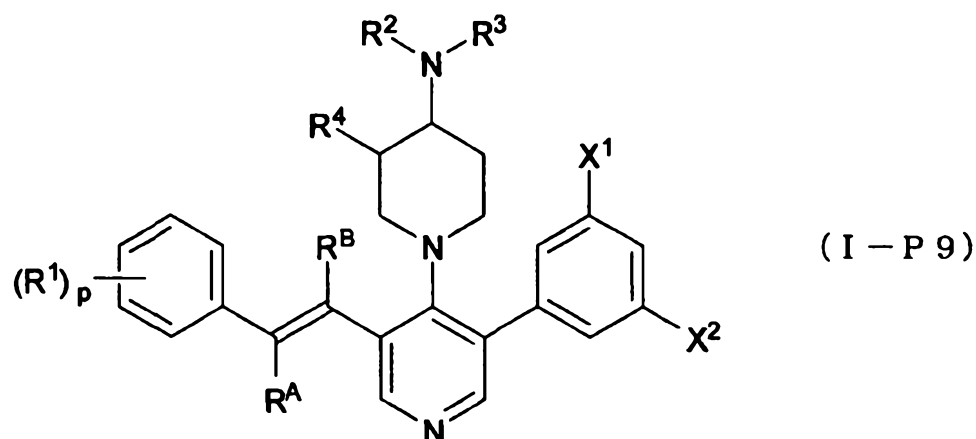
【0103】 同時，官能基之保護反應及/或脫保護反應，可以如前述相同之方法進行。

【0104】 [A3]

通式(I)所示之本發明化合物中，L 為 -CR^A=CR^B- (基

中， R^A 及 R^B 各獨立地表示氫原子或 C1 至 4 烷基，箭號表示與吡啶環之鍵結部位。)所示之化合物，亦即通式(I-P9)：

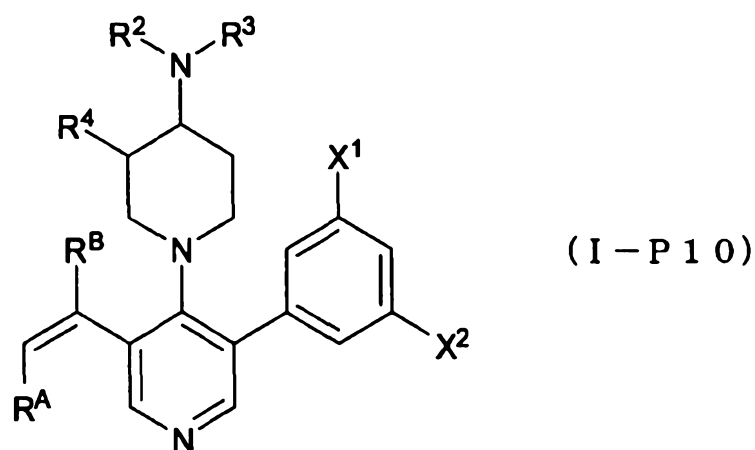
【0105】



【0106】(式中，所有記號表示與前述相同之意。)

所示的化合物，係以通式(I-P10)：

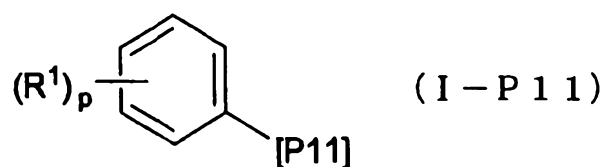
【0107】



【0108】(式中，所有記號表示與前述相同之意。)

所示的化合物經由與通式(I-P11)：

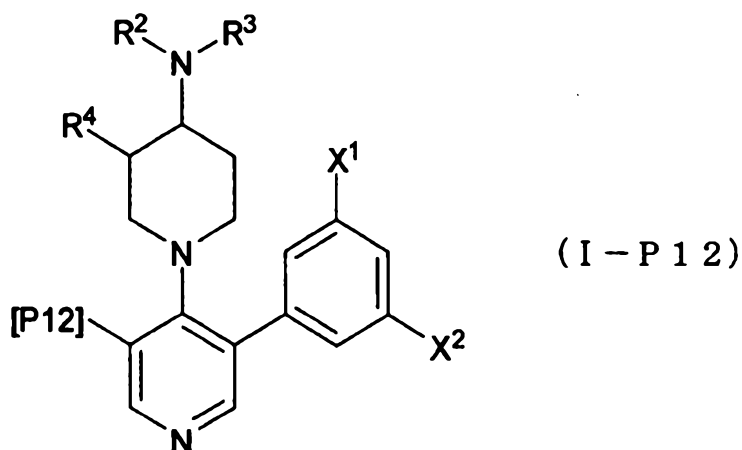
【0109】



【0110】(式中，[P11]表示鹵素原子，其他之記號表示與前述相同之意。)

所示的化合物反應，或者以通式(I-P12)：

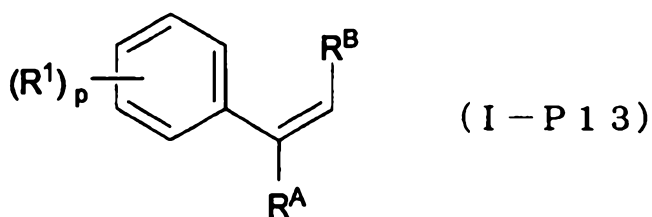
【0111】



【0112】(式中，[P12]表示鹵素原子，其他記號表示與前述相同之意。)

所示的化合物與通式(I-P13)：

【0113】



【0114】(式中，所有記號表示與前述相同之意。)

所示之化合物反應而製造。而且其間亦可視其需要再進行前述官能基之保護反應及/或脫保護反應。

【0115】 該反應為習知，例如：可在有機溶劑(例如：二噁烷、甲苯、二甲基乙醯胺、二甲基甲醯胺、二甲基亞砷、硝基甲烷、甲醇、乙醇、乙腈、或該等之混合溶劑等)

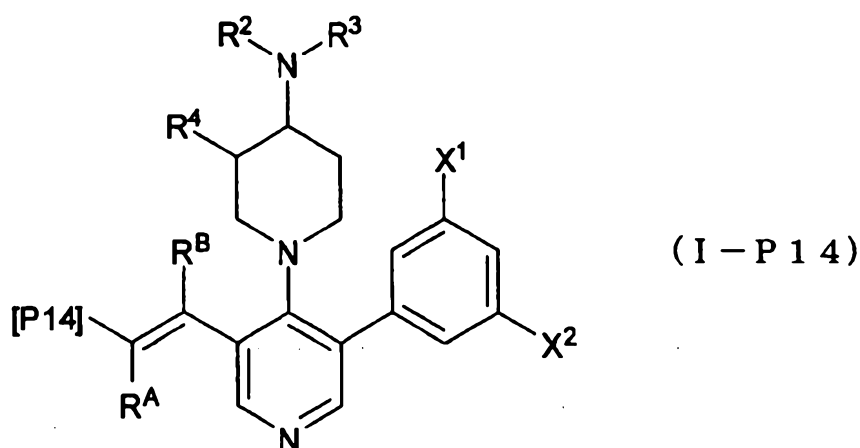
或有機溶劑與水之混合溶劑中，以鹼(例如：二環己基甲基胺、磷酸三鉀、碳酸鉀、碳酸鈉、碳酸銀、碳酸鈣、碳酸氫鈉、碳酸氫鉀、三乙胺、三丁胺、乙酸鈉、碳酸銨、第三丁醇鉀、第三丁醇鈉、氫氧化鋰等)、或該等之水溶液、亦或該等之混合物，在催化劑(例如：四(三苯基膦)鈀($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$)、二(三第三丁基膦)鈀(0)($\text{Pd}(\text{tBu}_3\text{P})_2$)、鈀、乙酸鈀($\text{Pd}(\text{OAc})_2$)、三(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0)($\text{Pd}(\text{dba})_2$)、二氯(1,2-二(二苯基膦基)乙烷)鈀(II)($\text{PdCl}_2(\text{dppe})$)、氯化鈀(PdCl_2)、二氯化二烯丙基鈀($\text{PdCl}_2(\text{allyl})_2$)、乙酸銅($\text{Cu}(\text{OAc})_2$)、三丁基膦(PBu_3)、三苯基膦(PPh_3)、三鄰甲苯基膦($\text{P}(\text{o-tolyl})_3$)、或該等之混合催化劑等存在下，在室溫至 160°C 下進行反應。

【0116】 同時，官能基之保護反應及/或脫保護反應，可以如前述相同之方法進行。

【0117】 [A4]

同時，前述通式(I-P9)所示之化合物，可以通式(I-P14)：

【0118】

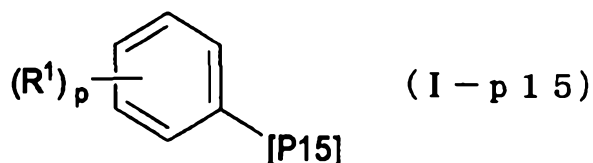


【0119】 (式中，[P14]表示硼酸基($-\text{B}(\text{OH})_2$)、或硼酸酯基

(-B(ORi)(ORii)(基中，Ri 及 Rii 各獨立地表示 C1 至 3 烷基、亦可一起形成環。)(例如：4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基等)，其他記號表示與前述相同之意。)

所示之化合物與通式(I-P15)：

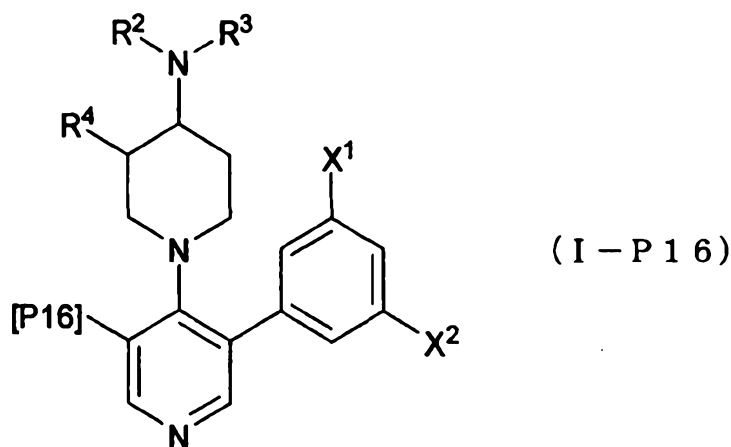
【0120】



● 【0121】 (式中，[P15]表示脫離基(例如：鹵素原子、甲磺酸鹽、或三氟甲磺酸鹽等)，其他記號表示與前述相同之意。)

所示之化合物反應，或者以通式(I-P16)：

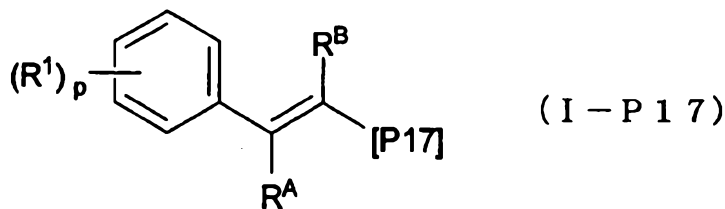
【0122】



● 【0123】 (式中，[P16]表示脫離基(例如：鹵素原子、甲磺酸鹽、或三氟甲磺酸鹽等)，其他記號表示與前述相同之意。)

所示之化合物與通式(I-P17)：

【0124】



【0125】 (式中，[P17]表示硼酸基(-B(OH)₂)、或硼酸酯基(-B(OR_i)(OR_{ii})(基中，R_i及 R_{ii}各獨立地表示 C1 至 3 烷基、亦可一起形成環。)(例如：4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基等)，其他記號表示與前述相同之意。)

● 所示之化合物反應而製造。而且其間亦可視其需要再進行前述官能基之保護反應及/或脫保護反應。

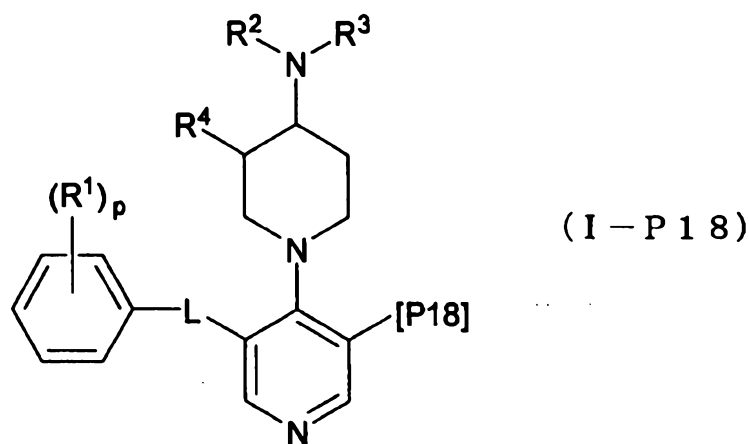
【0126】 該反應，亦可以與前述[A2]中所記載之反應的相同之方法進行。

【0127】 而且，官能基之保護反應及/或脫保護反應，亦可以與前述相同的方法進行。

【0128】 [A5]

● 通式(I)所示之本發明化合物，可以通式(I-P18)：

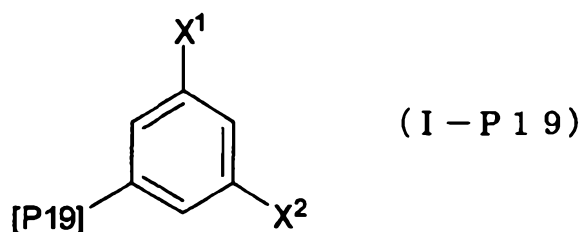
【0129】



【0130】(式中，[P18]表示脫離基(例如：鹵素原子、甲磺酸鹽、或三氟甲磺酸鹽等)，其他記號表示與前述相同之意。)

所示之化合物，與通式(I-P19)：

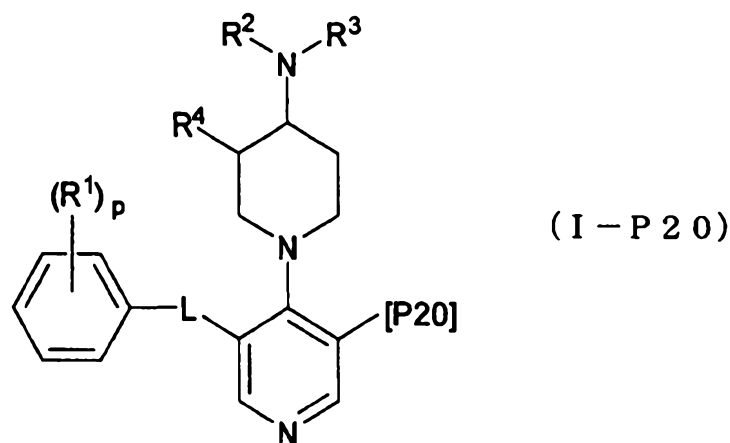
【0131】



【0132】(式中，[P19]表示硼酸基(-B(OH)₂)、或硼酸酯基(-B(OR_i)(OR_{ii})(基中，R_i及 R_{ii}各獨立地表示 C1 至 3 烷基、亦可一起形成環。))(例如：4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基等)，其他記號表示與前述相同之意。)

所示之化合物反應，或者以通式(I-P20)：

【0133】

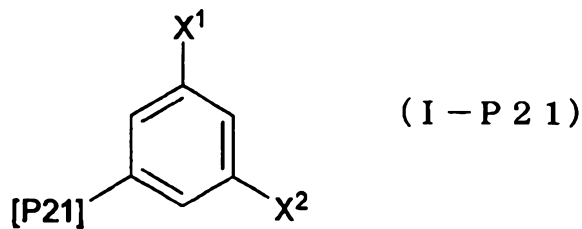


【0134】(式中，[P20]表示硼酸基(-B(OH)₂)、或硼酸酯基(-B(OR_i)(OR_{ii})(基中，R_i及 R_{ii}各獨立地表示 C1 至 3 烷基、亦可一起形成環。))(例如：4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼

雜環戊烷-2-基等)，其他記號表示與前述相同之意。)

所示之化合物與通式(I-P21)：

【0135】



【0136】 (式中，[P21]表示脫離基(例如：鹵素原子、甲磺酸鹽、或三氟甲磺酸鹽等)，其他記號表示與前述相同之意。)

所示之化合物反應而製造。而且其間亦可視其需要再進行前述官能基之保護反應及/或脫保護反應。

【0137】 該反應，亦可以與前述[A2]中所記載之反應相同的方法進行。

【0138】 而且，官能基之保護反應及/或脫保護反應，亦可以與前述相同的方法進行。

【0139】 本發明化合物中，具有光學活性之化合物，係以具有光學活性之起始原料或藥劑製造，或者將消旋異構物之製造中間物加以光學分割，其次再轉換為本發明化合物，或者以光學分割消旋異構物之本發明化合物而製造。

【0140】 光學分割的方法為已知，舉例如：以其他光學活性之化合物形成鹽/錯合物等，再經過再結晶之後，分離目的之化合物，或者直接以手性柱(chiral column)分離

的方法等。

【0141】 作為原料化合物使用的通式(I-P2)、(I-P3)、(I-P5)、(I-P6)、(I-P7)、(I-P8)、(I-P10)、(I-P11)、(I-P12)、(I-P13)、(I-P14)、(I-P15)、(I-P16)、(I-P17)、(I-P18)、(I-P19)、(I-P20)、及(I-P21)所示之化合物，可以本身即為已知者，或者以一般已知的方法，如將：[Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, 2nd Edition(Richard C. Larock, John Wiley & Sons Inc., 1999)]中所記載之方法等組合使用，即可容易地製造。

【0142】 本說明書中所例示之各反應中，加熱時，可以水浴、油浴、砂浴、或微波等之任意的加熱方法。

【0143】 本說明書中所例示之各反應中，亦可使用適當地擔載於高分子聚合物(例如：聚苯乙烯、聚丙烯醯胺、聚丙烯、聚乙二醇等)之固相擔載試藥。

【0144】 本說明書中所例示之各反應的生成物，可以通常之精製操作方法，例如：常壓下或減壓下之蒸餾、使用矽膠、離子交換樹脂、清除樹脂(scavenger resin)、或矽酸鎂的各種層析(例如：高速液相層析、薄層層析、或管柱層析等)、或者以清洗及再結晶等之方法精製。精製可在各反應中進行，亦可在數個反應結束後進行。

【0145】 [毒性]

由於本發明化合物之毒性低，因此可安全地使用作為醫藥品。

【0146】 [使用在醫藥品上]

由於本發明化合物具有體抑素受體致效活性，因此可用作為哺乳動物，特別是人類，作為預防及/或治療體抑素相關疾病(與體抑素本身或體抑素所調節的激素相關之疾病)之藥劑。

【0147】 該類疾病，可例舉如：激素病變[hormonal disease](例如：肢端肥大症、巨人症、垂體性巨人症、庫欣氏病、格雷氏症、甲狀腺機能亢進症等)、發育不全(ateliosis)(例如：骨骼發育不良、努南氏症、肥胖症、肥胖所伴隨之發育不良、子宮發育不良、發育不良所伴隨之腎功能衰竭、X 染色體症候群等)、癌或腺瘤[cancer or adenoma](例如：白血病、軟骨肉瘤、黑色素瘤、脂肪瘤、腦脊髓膜瘤、神經母細胞瘤、垂體腺瘤、垂體腺瘤所伴隨之頭痛、生長激素產生腺瘤、生長激素釋放因子產生腺瘤、促性腺激素產生腺瘤、催乳激素產生腺瘤、促甲狀腺激素產生腺瘤、VIP(血管活性腸勝肽)產生腺瘤、ACTH(促腎上腺皮質激素)產生腺瘤、甲狀腺癌、甲狀腺髓質癌、肺癌、乳癌、肝癌、胃腸胰臟神經內分泌腺瘤、胃泌激素產生腺瘤、類癌症候群、大腸癌、胰臟癌、胰島細胞腫瘤、胰島素生產腫瘤、升糖素瘤(Glucagonoma)、攝護腺癌、癌性惡病質、大腸血管腫瘤等)、腸胃疾病[gastrointestinal disease](例如：伴隨腸胃阻塞之消化系統症狀、胃食道逆流、胃十二指腸逆流、胃酸分泌過多、消化性潰瘍、左林吉-艾勒森(Zollinger-Ellison)二氏症候群、蛋白流失性胃腸病、傾食症候群(Dumping syndrome)、短腸症候群、發炎性

腸道疾病、克隆氏症、腸躁症、激惹性結腸症候群、腸皮瘻管、功能性消化不良、噁心、嘔吐、脹氣等)、下痢 [diarrhea](例如：水瀉症候群、慢性繼發性下痢、化學療法誘發下痢、後天性免疫不全症候群所伴隨之頑性下痢、腸燥症所伴隨之下痢、手術後之下痢等)、血管疾病 [vascular disease](例如：增生性視網膜病變、黃斑變性、老年性黃斑部病變、腸胃出血、胃十二指腸潰瘍所伴隨之出血、食道靜脈曲張之出血、肝硬化患者之靜脈曲張出血、門靜脈高壓症、移植血管之出血、再狹窄、傷口疤痕、乾癬、全身性硬皮症(硬皮症)、同種異體移植物之慢性排斥反應、低血壓症、動脈粥狀瘤性動脈硬化症、PTCA(冠狀動脈氣球擴張術)後之再狹窄、肥厚性心肌症、動脈硬化症、心瓣病、心肌梗塞等)、纖維化 [fibrosis](例如：皮膚纖維化、中樞神經系纖維化、鼻纖維化、肺纖維化、肝纖維化、腎纖維化、化學療法誘發纖維化等)、糖尿病及其併發症 [diabetes and diabetic complication](例如：糖尿病、胰島素依賴型糖尿病、糖尿病性視網膜病變、糖尿病腎病變、糖尿病神經病變、晨曉現象、胰島素抗性症候群、高胰島素血症、高脂血症等)、發炎性疾病 [inflammatory disease](例如：關節炎、風濕性關節炎、乾癬、局部發炎、曬傷、濕疹等)、中樞神經系疾病 [central nervous system disease](例如：失智症、阿茲海默症、癲癇等)、呼吸道疾病 [respiratory disease](例如：睡眠呼吸中止症候群等)、胰臟疾病 [pancreatic disease](例如：胰臟炎、急性胰臟炎、慢性胰臟

炎、胰臟上皮瘻管、胰臟假囊腫、腹水、胰痛、胰臟外科手術所伴隨之症狀等)、肝臟疾病[hepatic disease](例如：肝囊腫等)、腎臟疾病[renal disease](例如：肝腎症候群、腎囊腫、腎臟病等)、卵巢疾病[ovarian disease](例如：多囊性卵巢症候群等)、骨關節疾病[bone and joint disease](例如：骨質疏鬆症、變形性關節病等)、疼痛、頭痛等。同時，本發明化合物，亦可將本發明化合物以直接或隔著適當之間隔物(spacer)導入放射性物質(例如： ^{123}I 、 ^{125}I 、 ^{111}In 等)，在含體抑素受體之腫瘤的顯像(imaging)中使用，而且，亦可將本發明化合物以直接或隔著適當之間隔物導入抗癌劑，在含體抑素受體之腫瘤的標靶(targeting)中使用。

【0148】 其中，本發明化合物可用於肢端肥大症、巨人症、垂體性巨人症、垂體腺瘤、垂體腺瘤所伴隨之頭痛、生長激素產生腺瘤、胃腸胰臟神經內分泌腺瘤、胃泌激素產生腺瘤、類癌症候群、胰島素生產腫瘤、升糖素瘤、腸胃阻塞之消化系統症狀、囊腫性腎臟、囊腫性肝臟、食道靜脈曲張之出血、門靜脈高壓症、糖尿病性視網膜病變、失智症、阿茲海默症、疼痛、頭痛等之預防及/或治療上，特別是，本發明化合物以用於肢端肥大症、腸胃阻塞所伴隨之消化系統症狀的預防及/或治療上較佳。

【0149】 當中，腸胃阻塞所伴隨之消化系統症狀，亦包含如進行/再發癌患者之緩和醫療中伴隨腸胃阻塞的消化系統症狀，即本發明化合物可使其改善。

【0150】 本發明化合物藥理活性之評量方面，實施

例所記載以外之試驗方法，亦有如使用大鼠的胃酸分泌之抑制作用的評量系。舉例如以下述之方法，可評量本發明化合物的胃酸分泌之抑制作用。

【0151】 (使用大鼠評量胃酸分泌之抑制作用)

在評量前一晚即禁食，並自評量前 2 小時禁水的大鼠(7 週齡雄性 Crl: CD(SD)IGS 大鼠(Charles River 日本公司))的尾部，以異氟醚(isoflurane)麻醉下留置留置針。大鼠由麻醉甦醒後，再經由留置針以介質(media)(生理食鹽水(大塚生食注，大塚製藥工場公司))或溶於介質之試驗化合物開始靜脈內持續投藥。在投藥開始 1 小時後，大鼠再於異氟醚麻醉下開腹，以絲線結紮胃幽門部分。之後封起開腹部分，使其由麻醉恢復。在投藥開始 5 小時(幽門部分結紮後 4 小時)之時點再次於異氟醚麻醉下開腹，並以鉗子夾住胃賁門部分後，放血致死。再將胃內容物以 500×g 離心 15 分鐘，在回收上清液之胃液後，求出單位體重之值的胃液量(mL/100g BW)。同時，並以 COM-1600ST 自動滴定儀(日立精機公司(平沼產業公司))反滴定以測定胃液中之酸濃度(mmol/mL)。以胃液量及酸濃度之積為胃酸分泌量(mmol/100g BW)，再以計算式{[胃酸分泌抑制率(%)]=[(介質投藥組之胃酸分泌量)-[試驗化合物投藥組之胃酸分泌量]]/[介質投藥組之胃酸分泌量]×100}求出胃酸分泌抑制率(%)。本發明人等以本評量系，檢討之結果，例如體抑素胜肽在 1mcg(microgram)/kg/h 之投藥速度時顯示胃酸分泌抑制率為 39%。

【0152】 而且，本發明化合物，在上述列舉之疾病以外，亦可使用在體抑素相關的各種病理學疾病，如 Life Science, 1987年,第40卷,419-437頁、及 The European Journal of Medicine, 1993年,第2卷,97-105頁等之中所記載之疾病的預防及/或治療。

【0153】 本發明化合物在醫藥使用上，本發明化合物，不只可以單劑使用，例如在(1)其預防、治療及/或症狀改善效果之補充及/或加強、(2)其動態/吸收改善、投藥量之減低、及/或(3)其副作用之減輕上，亦可與其他有效成分，例如以下列舉之藥物等組合，以複方藥劑(compound drug)使用。

【0154】 本發明化合物在作為肢端肥大症之預防及/或治療用時，可與本發明化合物組合使用之藥物，可舉如：體抑素類似物、生長激素受體拮抗藥劑、多巴胺受體致效藥劑等。

【0155】 再者，肢端肥大症之患者，多亦合併糖尿病、高血壓、高脂血症、肥胖等生活習慣病及其他之各種疾病，因此本發明化合物，亦可與如：糖尿病治療藥劑(例如：抗胰島素改善藥劑、胰島素分泌促進藥劑(例如：硫醯尿素劑等)、雙胍藥物、胰島素、 α -葡萄糖苷酶抑制藥劑、 β 3-腎上腺素受體致效藥劑、二肽基胜肽酶IV抑制藥劑、澱粉素致效藥劑、磷酸酪胺酸磷酸酯酶抑制藥劑、醣生成抑制藥劑、SGLT(sodium-glucose cotransporter)(鈉-葡萄糖共同輸送器)抑制藥劑、或其他之糖尿病治療藥劑等)、糖

尿病併發症治療藥劑(例如：醛醣還原酶抑制藥劑、附醣化作用抑制藥劑、蛋白激酶 C 抑制藥劑、神經滋養因子、促神經滋養因子藥劑、神經再生促進藥劑、或其他之糖尿病併發症治療藥劑等)、高血壓治療藥劑(例如：血管收縮素轉化酶抑制藥劑、鈣拮抗藥劑、鉀通道開放藥劑、血管收縮素 II 拮抗藥劑等)、高脂血症治療藥劑(例如：HMG-CoA 還原酶抑制藥劑、貝特類(fibrate)系化合物、角鯊烯合成酶抑制藥劑、抗氧化劑等)、減肥藥劑(例如：胰脂酶抑制藥劑、中樞性作用減肥藥劑、胜肽性食慾抑制藥劑、膽囊收縮素促效藥劑、其他之減肥藥劑等)、關節炎治療藥劑、抗焦慮藥物、抗憂鬱藥物、骨質疏鬆症治療藥劑、抗癲癇藥劑、化學療法藥劑、免疫療法藥劑、抗血栓藥劑、抗失智症藥劑、勃起障礙改善藥劑、尿失禁/頻尿治療藥劑、排尿困難治療藥劑、非類固醇系抗發炎藥物、局部麻醉藥劑、維生素類等組合使用。此外，亦可與其他促進生長激素分泌之激素(例如：GHRH)、GH、IGF-1、細胞激素類、或細胞激素作用增強劑等組合。

【0156】 同時，本發明化合物在作為腸胃阻塞所伴隨的消化系統症狀之預防及/或治療用時，可與本發明化合物組合使用之藥物，可舉如：體抑素類似物、多巴胺 D2 受體拮抗藥劑、組織胺 H1 受體拮抗藥劑、組織胺 H1 受體拮抗藥劑與 PDE 抑制藥劑之調配藥劑、組織胺 H2 受體拮抗藥劑、抗膽鹼藥劑、5HT3 血清素受體拮抗藥劑、5HT4 血清素受體拮抗藥劑、皮質類固醇、NK1 受體拮抗藥劑、

非典型抗精神病藥物(MARTA)、類鴉片、類鴉片拮抗藥劑等。而且，亦可與其他，例如：普氯苯噻肼(prochlorperazine)、左美丙嗪(levomepromazine)等組合。

【0157】 體抑素類似物之例，可舉如：體抑素胜肽(octreotide)、蘭瑞肽(lanreotide)、帕瑞肽(pasireotide)等。

【0158】 生長激素受體拮抗藥劑之例，可舉如：培維索孟(pegvisomant)等。

【0159】 多巴胺受體致效藥劑之例，可舉如：溴隱亭(bromocriptine)、卡麥角林(cabergoline)等。

【0160】 抗胰島素改善藥劑之例，可舉如：貝格列酮(balaglitazone)、萘格列酮(netoglitazone)、吡格列酮(pioglitazone)、利夫列酮(rivoglitazone)、羅格列酮(rosiglitazone)、法格列酮(farglitazar)、莫格他唑(muraglitazar)、奈夫他唑(naveglitazar)、勒加他唑(ragaglitazar)、特沙他唑(tesaglitazar)、列格利山(reglixane)、BM-13.1258、FK-614、KRP-297、LM-4156、LY-510929、MBX-102、MX-6054、R-119702、T-131、THR-0921、國際公開第 2001/038325 號小冊中所記載之化合物、國際公開第 1999/058510 號小冊中所記載之化合物(例如：(E)-4-[4-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑基甲氧基)苯甲氧基亞胺基]-4-苯基丁酸)等。

【0161】 磺醯脲藥劑之例，可舉如：乙醯苯磺醯環己脲(acetohexamide)、氯苯環丙脲(chlorpropamide)、格力本(glibenclamide)、葛力克拉(gliclazide)、馬爾胰(glimepiride)、

克吡噻 (glipizide)、格列丁啞 (glybuzole)、格列吡脲 (glyclopamide)、米格列奈 (mitiglinide)、那格列奈 (nateglinide)、利泊格 (repaglinide)、色那列奈 (senaglinide)、杜拉啞胺 (tolazamide)、甲苯磺醯丁脲 (tolbutamide)、JTT-608 等。

【0162】 雙胍藥劑之例，可舉如：丁雙胍 (buformin)、苯乙雙胍 (Phenformin)、二甲雙胍 (metformin) 等。

【0163】 胰島素之例，可舉如：由牛或豬之胰臟萃取之動物胰島素，由豬的胰臟萃取之胰島素經酵素合成之半合成人體胰島素，以大腸菌或酵母菌經過基因工程合成之人體胰島素，由含 0.45 至 0.9(w/w)% 鋅之胰島素鋅、氯化鋅、硫酸魚精蛋白及胰島素製造之魚精蛋白胰島素鋅等。再者，胰島素，亦可為其片段或衍生物(例如：INS-1 等)，亦可為經口胰島素製劑。此外，胰島素方面，包含超速效型、速效型、二相型、中間型、持效型等種類，患者可視其病情由其中適當選擇。

【0164】 α -葡萄糖苷酶抑制藥劑之例，可舉如：阿卡波醣 (acarbose)、乙格列酯 (emiglitate)、米格列醇 (miglitol)、伏利波醣 (voglibose) 等。

【0165】 β 3-腎上腺素受體致效藥劑之例，可舉如：AJ-9677、AZ 40140 等。

【0166】 二肽基胜肽酶 IV 抑制藥劑之例，可舉如：佳糖維 (sitagliptin)、阿格列汀 (alogliptin)、維格列汀 (vildagliptin)、利拉利汀 (linagliptin)、阿拉格列汀

(anagliptin)、沙格列汀(saxagliptin)、特力利汀(teneligliptin)、比西利汀(bisegliptin)、可美利汀(carmegliptin)、依伏利汀(evogliptin)、歐馬利汀(omarigliptin)、德那利汀(denagliptin)、度妥利汀(dutogliptin)、嘉美利汀(gemigliptin)、格塞利汀(gosogliptin)、麥羅利汀(melogliptin)、NVP-DPP-728、PT-100、P32/98、TS-021、TA-6666、KRP-104、DSP-7238、SYR-472(trelagliptin)、TAK-100等。

● 【0167】 澱粉素致效藥劑之例，可舉如：普蘭林肽(pramlintide)等。

【0168】 磷酸酪胺酸磷酸酯酶抑制藥劑之例，可舉如：釩酸鈉(sodium vanadate)等。

【0169】 醣生成抑制藥劑之例，可舉如：肝醣磷酸化酶(Phosphorylase)抑制藥劑、葡萄糖-6-磷酸酶(Phosphatase)抑制藥劑、昇糖素拮抗藥劑等。

● 【0170】 SGLT(鈉-葡萄糖共同輸送器：sodium-glucose co-transporter inhibitor)抑制藥劑之例，可舉如：依帕列淨(ipragliflozin)、羅施列淨(luseogliflozin)、托弗列淨(tofogliflozin)、卡納列淨(canagliflozin)、達格列淨(dapagliflozin)等。

【0171】 上述之外的糖尿病治療藥劑之例，可舉如：溴麥角隱亭(bromocriptine)、瘦體素(leptin)、BAY-27-9955、GLP-1受體致效劑(例如：GLP-1、GLP-1MR劑、利拉魯肽(liraglutide)、AC-2993(exendin-4)、

BIM-51077、Aib(8,35)hGLP-1(7,37)NH₂、CJC-1131、艾塞那肽(exenatide)等)、GPR40 致效劑(例如:TK-875 等)、GPR119 致效劑、11 β -羥類固醇脫氫酶抑制藥劑(例如:BVT-3498 等)、脂聯素或其致效劑、IKK 抑制藥劑(例如:AS-2868 等)、瘦體素抗性改善藥劑、體抑素受體致效藥劑(例如:國際公開第 2001/025228 號小冊、國際公開第 2003/042204 號小冊、國際公開第 1998/044921 號小冊簡報、國際公開第 1998/045285 號小冊、國際公開第 1999/022735 號小冊所記載之化合物等)、葡萄糖激酶活化藥劑(例如:RO-28-1675 等)等。

【0172】 醛醣還原酶抑制藥劑之例，可舉如：托瑞斯他(tolrestat)、依帕斯他(epalrestat)、咪瑞斯他(imirestat)、折那斯他(zenarestat)、菲達斯他(fidarestat)、啞帕斯他(zopolrestat)、米納斯他(minalrestat)、拉尼斯他(ranirestat)、CT-112 等。

【0173】 附醣化作用抑制藥劑之例，可舉如：胺胍(pimagedine)、ALT-946、ALT-766、EXO-226 等。

【0174】 蛋白激酶 C 抑制藥劑之例，可舉如：魯伯斯塔甲磺酸鹽(ruboxistaurin mesylate)等。

【0175】 神經滋養因子之例，可舉如：NGF、NT-3、BDNF 等。

【0176】 神經滋養因子促進藥劑之例，可舉如：國際公開第 2001/014372 號小冊中所記載之神經滋養素產生/分泌促進藥劑(例如：4-(4-氯苯基)-2-(2-甲基-1-咪唑

基)-5-[3-(2-甲基苯氧基)丙基]噁唑等)等。

【0177】 神經再生促進藥劑之例，可舉如：Y-128、VX-853、神經營養肽(prosapptide)等。

【0178】 其他之糖尿病併發症治療藥劑之例，可舉如：前列地爾(alprostadiol)、泰必利(tiapride)、西洛他唑(cilostazol)、美克律定(mexiletine)、二十六烷五烯酸乙酯(ethyl icosapentate)、美金剛(memantine)、pimagedline、AGE抑制藥劑(例如：ALT-946、alagebrium、吡哆胺鹽酸鹽(pyridorin)、維他命 B6(pyridoxamine)等)、活性氧去除藥劑(例如：硫辛酸(thioctic acid)等)、體抑素受體致效藥劑(例如：BIM-23190)、細胞凋亡信號調節激酶-1(ASK-1)抑制藥劑等。

【0179】 血管收縮素轉化酶抑制藥劑之例，可舉如：硫甲丙脯酸(captopril)、伊那拉普利(enalapril)、阿拉普利(alacepril)、地拉普利(delapril)、利欣諾普(lisinopril)、咪達普利(imidapril)、貝那普利(benazepril)、西拉普利(cilazapril)、替莫普利(temocapril)、泉多普利(trandolapril)等。

【0180】 鈣拮抗藥劑之例，可舉如：曼尼第平(manidipine)、尼菲第平(nifedipine)、安洛第平(amlodipine)、依福第平(efonidipine)、尼卡第平(nicardipine)等。

【0181】 鉀通道開放藥劑之例，可舉如：左色滿卡林(levcromakalim)、AL-0671、NIP-121等。

【0182】 血管收縮素 II 拮抗藥劑之例，可舉如：洛沙東 (losartan)、博脈舒 (candesartan cilexetil)、依普沙坦 (eprosartan)、巔沙坦 (valsartan)、艾比沙坦 (irbesartan)、奧美沙坦酯 (olmesartan medoxomil)、E4177、1-[[2' -(2,5-二氫-5-側氧基-4H-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基]-2-乙氧基-1H-苯并咪唑-7-羧酸等。

【0183】 HMG-CoA 還原酶抑制藥劑之例，可舉如：普伐司他汀 (pravastatin)、辛維司他汀 (simvastatin)、阿托伐他汀 (atorvastatin)、氟伐他汀 (fluvastatin)、匹伐他汀 (pitavastatin)、瑞舒伐他汀 (rosuvastatin)等。

【0184】 貝特 (Fibrate)系化合物之例，可舉如：苯扎貝特 (bezafibrate)、克利貝特 (clinofibrate)、氯貝丁酯 (clofibrate)、雙貝特 (simfibrate)、非諾貝特 (fenofibrate)等。

【0185】 角鯊烯合成酶抑制藥劑之例，可舉如：國際公開第 1997/010224 號小冊中所記載之化合物(例如：N-[[[(3R,5S)-1-(3-乙醯氧基-2,2-二甲基丙基)-7-氯-5-(2,3-二甲氧基苯基)-2-側氧基-1,2,3,5-四氫-4,1-苯并氧雜氮雜環庚烷-3-基]乙醯基]哌啶-4-乙酸等)等。

【0186】 抗氧化劑之例，可舉如：類脂酸 (lipoic acid)、普羅布考 (probucol)等。

【0187】 胰脂酶抑制藥劑之例，可舉如：奧利司他 (orlistat)、西替利司他 (cetilistat)等。

【0188】 中樞性作用減肥藥劑之例，可舉如：氯苯咪吲啉 (mazindol)、右芬氟拉明 (dexfenfluramine)、氟西汀

(fluoxetine)、諾美婷(sibutramine)、氟苯丙胺(fenfluramine)、苯丁胺(phentermine)、安非拉酮(amfepramone)、右旋苯丙胺(dexamfetamine)、苯丙醇胺(phenylpropanolamine)、氯苄苯丙胺(clobenzorex)等。

【0189】 胜肽性食慾抑制藥劑之例，可舉如：瘦體素(leptin)、CNTF(睫狀神經滋養因子)(ciliary neurotrophic factor)等。

【0190】 膽囊收縮素促效藥劑之例，可舉如：林替曲特(lintitript)、FPL-15849 等。

【0191】 上述以外之減肥藥劑之例，可舉如：利普司他汀(lipstatin)、MCH 受體拮抗藥劑(例如：SB-568849、SNAP-7941、國際公開第 2001/082925 號小冊中所記載之化合物、及國際公開第 2001/087834 號小冊中所記載之化合物等)、神經胜肽 Y 拮抗藥劑(例如：CP-422935 等)、大麻鹼(cannabinoid)受體拮抗藥劑(例如：SR-141716、利莫那班(rimonabant)等)、饑餓肽拮抗藥劑、 11β -羥類固醇脫氫酶抑制藥劑(例如：BVT-3498 等)、 $\beta 3$ 致效劑(例如：AJ-9677、AZ-40140 等)、食慾抑制藥劑(例如：P-57 等)等。

【0192】 關節炎治療藥劑之例，可舉如：布洛芬(ibuprofen)等。

【0193】 抗焦慮藥物之例，可舉如：氯二氮平(chlordiazepoxide)、二氮平(diazepam)、噁唑他(oxazolam)、美達西泮(medazepam)、氯噁唑侖(cloxazolam)、溴氮平(bromazepam)、樂耐平 lorazepam)、三氮二氮平

(alprazolam)、氟二氮平(fludiazepam)等。

【0194】 抗憂鬱藥物之例，可舉如：氟西汀(fluoxetine)、氟伏沙明(flvoxamine)、依米帕明(imipramine)、帕羅西汀(paroxetine)、舍曲林(sertraline)等。

【0195】 骨質疏鬆症治療藥劑之例，可舉如：阿法骨化醇(alfacalcidol)、促鈣三醇(calcitriol)、依降鈣素(elcatonin)、鮭魚降鈣素(calcitonin salmon)、雌三醇(estriol)、依普黃酮(ipriflavone)、利塞膦酸二鈉(risedronate disodium)、裴米卓耐特二鈉(pamidronate disodium)、阿倫膦酸鈉三水合物(alendronate sodium hydrate)、因卡膦酸二鈉(incadronate disodium)等。

【0196】 抗癲癇藥劑之例，可舉如：佳巴本汀(gabapentin)、除癲達(trileptal)、優閒(keppra)、佐能安(zonegran)、普瑞巴林(pregabalin)、拉科醯胺(harkoseride)、卡巴馬平(carbamazepine)等。

【0197】 化學療法藥劑之例，可舉如：烷化劑(例如：環磷酸醯胺(cyclophosphamide)、依弗醯胺(ifosfamide)等)、抗代謝藥劑(例如：胺甲喋呤(methotrexate)、5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil)、5-氟尿嘧啶衍生物(例如：去氧氟尿苷(doxifluridine)等等)、抗癌性抗生素(例如：絲裂黴素(mitomycin)、艾黴素(doxorubicin)等)、源自植物之抗癌劑(例如：長春新鹼(vincristine)、長春地辛(vindesine)、紫杉醇(paclitaxel)等)、順氯氨鉑(cisplatin)、卡鉑(carboplatin)、依妥普賽(etoposide)等。

【0198】 免疫療法藥劑之例，可舉如：微生物或細菌成分(例如：胞壁醯二肽(muramyl dipeptide)衍生物、必醫你舒(picibanil)等)、具免疫增強活性之多醣類(例如：香菇多醣(lentinan)、西索菲蘭(sizofiran)、克速鎮(Krestin：註冊商標)等)、以基因工程的操作方法所得之細胞激素(例如：干擾素(interferon)、介白素(interleukin: IL)(例如：IL-1、IL-2、IL-12等)等)、集落刺激因子(例如：顆粒球集落刺激因子、紅血球生成素(erythropoietin：EPO)等)等。

● 【0199】 抗血栓藥劑之例，可舉如：肝素(例如：達肝素(dalteparin)、肝素(heparin)等)、苯甲香豆醇(例如：苯甲香豆醇(warfarin)等)、抗凝血酶藥劑(例如：阿加曲班(argatroban)等)、血栓溶解藥劑(例如：尿激酶(urokinase)、組織型纖維蛋白溶酶原激活劑(tisokinase)、重組阿替普酶(alteplase)、那替普酶(nateplase)、孟替普酶(monteplase)、帕米普酶(pamiteplase)等)、血小板凝集因子抑制藥劑(例如：梯可匹定(ticlopidine)、西洛他唑(cilostazol)、廿六烷五烯酸乙酯(ethyl icosapentate)、貝前列素(beraprost)、沙格雷酯(sarpogrelate)等)等。

● 【0200】 抗失智症藥劑之例，可舉如：多奈派齊(donepezil)、加蘭他敏(galanthamine)、卡巴拉汀(rivastigmine)、胺基四氫吡啶(tacrine)等。

● 【0201】 勃起障礙改善藥劑之例，可舉如：阿朴嗎啡(apomorphine)、習多芬(sildenafil；又名威而剛(viagra))等。

【0202】 尿失禁/頻尿治療藥劑之例，可舉如：服拉沃塞特 (flavoxate)、咪達那辛 (imidafenacin)、羥布托尼 (oxybutynin)、丙哌維林 (propiverine)等。

【0203】 排尿困難治療藥劑之例，可舉如：乙醯膽鹼酯酶抑制藥劑(例如：地斯的明 (distigmine)等)等。

【0204】 非類固醇系抗發炎藥物之例，可舉如：乙醯胺苯酚 (acetaminophen)、阿司匹靈 (aspirin)、吲哚美辛 (indometacin)等。

● 【0205】 局部麻醉藥劑之例，可舉如：辣椒素 (capsaicin)、利多卡因 (lidocaine)等。

【0206】 維生素類之例，可舉如：維生素 (vitamine)B₁、維生素 (vitamine)B₁₂等。

● 【0207】 多巴胺 D2 受體拮抗藥劑之例，可舉如：普氯苯噻肼 (prochlorperazine)、左美丙嗪 (levomepromazine)、理斯必妥 (risperidone)、美多普胺 (metoclopramide)、多普利杜 (domperidone)等。

【0208】 組織胺 H1 受體拮抗藥劑之例，可舉如：苯海拉明 (diphenhydramine)、氯苯吡胺 (chlorpheniramine)、氯茶鹼二苯安明 (dimenhydrinate)、普美苯噻肼 (promethazine)等。

【0209】 組織胺 H1 受體拮抗藥劑與 PDE 抑制藥劑之調配藥劑之例，可舉如：苯海拉明 / 二羥丙茶鹼 (diphenhydramine/diprophylline)調配藥劑等。

【0210】 組織胺 H2 受體拮抗藥劑之例，可舉如：啡

莫替定(famotidine)、希美替定(cimetidine)等。

【0211】 抗膽鹼藥劑之例，可舉如：莨菪鹼(scopolamine)等。

【0212】 5HT₃ 血清素受體拮抗藥劑之例，可舉如：托烷司瓊(tropisetron)、格拉息沖(granisetron)、安坦息吐(ondansetron)、阿扎司瓊(azasetron)、雷莫司瓊(ramosetron)、吶地司瓊(indisetron)、帕洛諾司瓊(palonosetron)等。

● 【0213】 5HT₄ 血清素受體拮抗藥劑之例，可舉如：希塞菩(cisapride)、莫沙必利(mosapride)等。

【0214】 皮質類固醇之例，可舉如：地塞松(dexamethasone)、貝皮質醇(betamethasone)、培尼皮質醇(prednisolone)等。

【0215】 NK₁ 受體拮抗藥劑之例，可舉如：阿瑞吡坦(aprepitant)、福沙吡坦(fosaprepitant)等。

● 【0216】 非典型抗精神病藥物(MARTA)之例，可舉如：奧氮平(olanzapine)、喹硫平(quetiapine)、哌羅匹隆(perospirone)等。

【0217】 類鴉片之例，可舉如：嗎啡(morphine)等。

【0218】 類鴉片拮抗藥劑之例，可舉如：甲基納曲酮(methylnaltrexone)等。

【0219】 本發明化合物與其他藥劑之複方藥劑，可以 1 種製劑中配合兩種成分之調配藥劑的形態投藥，亦可以各別之製劑經同一投藥路徑或各別之投藥路徑投藥的形

態投藥。在以各別之製劑投藥時，亦無必須同時投藥之需要，可視需要設定時間差投藥。同時，在設定時間差投藥時，投藥的順序亦無特別之限定，可視所欲得到之藥效適當調節。

【0220】 可與本發明化合物組合使用之其他藥劑的投藥量，可以該藥劑或類似藥劑在臨床上使用之用量為基準適當增減。同時，本發明化合物與其他藥劑之配合比，亦可考慮投藥對象的年齡及體重、投藥方法、投藥時間、對象疾病、症狀等適當調節。大體上，相對 1 重量份之本發明化合物，可以其他藥劑 0.01 至 100 重量份組合。其他之藥劑亦可以複數使用。同時，其他之藥劑，除上述列舉者之外，亦可為具有與其相同機制的藥物。該類藥物，不單目前為止所發現者，亦包含今後所發現者。

【0221】 本發明化合物之投藥量，可依照年齡、體重、症狀、治療效果、投藥方法、處理時間等而不同，惟通常，可以成人每 1 人、每 1 次、在由 1mg 至 300mg 的範圍下以 1 日 1 次至數次經口投藥，或者以成人每 1 人、每 1 次、在由 0.1mg 至 150mg 的範圍下以 1 日 1 次至數次非經口投藥，或者以在由 1 日 1 小時至 24 小時的範圍下以靜脈內持續投藥。

【0222】 當然如前所述，投藥量亦可依照各種條件變動，有較上述投藥量為少之量亦充分之情形，或必須超過該範圍而投藥之情形。

【0223】 本發明化合物之單劑、或本發明化合物與

其他藥劑組合之複方藥劑，在使用於上述疾病之預防及/或治療的目的上，作為有效成分之該物質，通常，可以各種添加劑或溶劑等藥學上容許之載體共同製劑化之後，以全身或局部、經口或非經口之形態投藥。其中，藥學上容許之載體，意指在一般醫藥品製劑中所使用，為有效成分以外之物質。該藥學上容許之載體，以在該製劑之投藥量下並不顯示藥理作用，而無害，且無礙於有效成分之治療效果者為佳。同時，該藥學上容許之載體，亦可使用為增加有效成分及製劑的可用性、使製劑化容易、達到品質的安定化、或提高使用性之目的。具體地，可以藥事日報社2000年出版之「醫藥品添加物彙編」(日本醫藥品添加劑協會編輯)等之中所記載的物質，再依照目的適當地選擇。

【0224】 使用於投藥之劑型，可如：經口投藥用製劑(例如：錠劑、膠囊劑、顆粒劑、散劑、經口液劑、糖漿劑、經口凝膠劑等)、口腔用製劑(例如：口腔用錠劑、口腔用噴劑、口腔用半固形劑、漱口劑等)、注射用製劑(例如：注射劑等)、透析用製劑(例如：透析用劑等)、吸入用製劑(例如：吸入劑等)、眼科用製劑(例如：點眼劑、眼軟膏劑等)、耳科用製劑(例如：點耳劑等)、鼻科用製劑(例如：點鼻劑等)、直腸用製劑(例如：塞劑、直腸用半固形劑、灌腸劑等)、陰道用製劑(例如：陰道錠、陰道用塞劑等)、及皮膚用製劑(例如：外用固形劑、外用液劑、噴劑、軟膏劑、乳膏劑、乳膠劑、貼劑等)等。

【0225】 [經口投藥用製劑]

經口投藥用製劑，包含如：錠劑、膠囊劑、顆粒劑、散劑、經口液劑、糖漿劑、經口果膠劑等。同時，經口投藥用製劑，亦有並不特別調節有效成分自製劑的釋出性之快速崩解性製劑、及藉由原有之製劑設計及製法而以調節釋出性為目的，例如腸溶性製劑及緩釋性製劑等之釋出調節製劑。腸溶性製劑，係指以防止有效成分在胃內分解、或減低有效成分對胃之刺激作用為目的，而設計為不使有效成分在胃內釋出，主要在小腸內釋出之製劑，通常，係以非酸溶性之腸溶性基劑施加皮膜而製造。緩釋性製劑，係指為達減少投藥次數或減低副作用之目的，而調節有效成分由製劑之釋出速度、釋出時間、釋出部位的製劑，通常，可使用適當之緩釋化劑製造。經口投藥用製劑中，膠囊劑、顆粒劑、錠劑等，在服用容易、或防止有效成分分解之目的方面，可以醣類或醣醇類、高分子化合物等適當之包衣劑加以包覆。

【0226】 (1)錠劑

錠劑，係以經口投藥而具有一定形狀之固狀製劑，除了裸錠、膜衣錠、糖衣錠、多層錠、含核錠等所謂一般錠劑以外，亦包含口腔內快速崩解錠、咀嚼錠、發泡錠、分散錠、溶解錠等。在製造裸錠時，通常，可採用以下(a)、(b)、或(c)之操作法：

(a)在有效成分中加入賦形劑、黏結劑、崩解劑等添加劑混合並加以均質，再以含水或黏結劑的溶液以適當之方法作成粒狀之後，再加入潤滑劑等混合、壓縮成形；

(b)在有效成分中加入賦形劑、黏結劑、崩解劑等添加劑混合並均質，再將此直接壓縮成形、或者在預先以添加劑製成之顆粒中加入有效成分及潤滑劑等再加以混合並均質之後，再壓縮成形；

(c)在有效成分中加入賦形劑、黏結劑等添加劑混合並均質，再以經過溶劑潤濕的混拌物倒入固定之模中成形之後，再經過適當的方法乾燥。

膜衣錠，通常，可將裸錠以高分子化合物等適當之包衣劑加以薄層包覆而製造。糖衣錠，通常，可將裸錠以含糖類或醣醇之包衣劑加以包覆而製造。多層錠，可以適當之方法，將不同組成之粉粒體積層成層狀，再經過壓縮成形而製造。含核錠，可將內核錠包覆組成不同之外層而製造。而且，錠劑，亦可經過一般已知之適當操作法作成腸溶錠或緩釋錠。口腔內快速崩解錠、咀嚼錠、發泡錠、分散錠、及溶解錠，係藉由選擇適當之添加劑而賦予錠劑獨特之機能，可依照前述錠劑的製造之操作法製造。再者，口腔內快速崩解錠，係指可在口腔內快速溶解或崩解而服用之錠劑；咀嚼錠，係指可咀嚼服用之錠劑；發泡錠，係指可在水中快速發泡並同時溶解或分散之錠劑；分散錠，係指可分散在水中而服用之錠劑；溶解錠，係指可溶解在水中而服用之錠劑。發泡錠，可使用適當之酸性物質、碳酸鹽、碳酸氫鹽等添加劑而製造。

【0227】 (2)膠囊劑

膠囊劑，係填充於膠囊中或以膠囊基劑包覆成形的製

劑，包括硬膠囊劑、軟膠囊劑等。硬膠囊劑，可在有效成分中添加賦形劑等添加劑再混合並均質者、或以適當之方法成粒狀或成形物者，再將此直接於膠囊中、或輕微成形後填充而製造。軟膠囊劑，可在有效成分中添加添加劑，再以添加甘油、D-山梨糖醇等以增強塑性的明膠等之適當的膠囊基劑，包覆成形製造為一定形狀。膠囊劑，亦可以一般習知之適當方法作成腸溶性膠囊劑或緩釋性膠囊劑，並且在膠囊基劑中再添加著色劑或保存劑等。

● 【0228】 (3)顆粒劑

顆粒劑，係造粒成粒狀之製劑，除了一般所稱的顆粒劑之外，亦包含發泡性顆粒劑等。顆粒劑在製造上，通常，可採用以下(a)、(b)、或(c)之方法：

(a)在粉末狀之有效成分中加入賦形劑、黏結劑、崩解劑、或其他之添加劑再混合並均質後，再以適當之方法作成粒狀；

● (b)在預先製成粒狀之有效成分中加入賦形劑等添加劑再混合、均質；

(c)在預先製成粒狀之有效成分中加入賦形劑等添加劑再混合，並以適當的方法作成粒狀；

顆粒劑，亦可視其需要再加以包覆，或者以一般所知之適當作法作成腸溶性顆粒劑或緩釋性顆粒劑。發泡顆粒劑，可使用適當之酸性物質、碳酸鹽、碳酸氫鹽等添加劑而製造。再者，發泡顆粒劑，係指可在水中急速發泡並同時溶解或分散之顆粒劑。顆粒劑，亦可藉由調整粒子大小

而作成微粒劑。

【0229】 (4)散劑

散劑，係粉末狀之製劑，通常，係在有效成分中加入賦形劑或其他添加劑再經過混合、均質而製造。

【0230】 (5)經口液劑

經口液劑，係液狀或具流動性之黏稠凝膠狀製劑，除一般所稱之經口液劑之外，亦包括醃劑、懸浮劑、乳劑、檸檬劑等。經口液劑，通常係於有效成分中加入添加劑及精製水，再加以混合並溶解成均質、或加以乳化或懸浮，並視其須要加以過濾而製造。醃劑，係指含甜味及芳香之醇的澄清液狀之經口液劑，通常，係在固狀之有效成分或其瀝取液中，再加入乙醇、精製水、香精劑、及白糖、其他糖類、或甜味劑並加以溶解，之後經過過濾或其他方法製造成澄清液體。懸浮劑，係指以有效成分微細均質懸浮的經口液劑，通常，係在固狀之有效成分中添加懸浮化劑或其他添加劑及精製水或油，再經過適當之方法懸浮，並將全部均質製造。乳劑，係指以有效成分微細均質乳化的經口液劑，通常，係在液狀之有效成分中添加乳化劑及精製水，再經過適當的方法乳化，並將全部均質製造。此外，檸檬劑，係指具甜味及酸味的澄清液狀之經口液劑。

【0231】 (6)糖漿劑

糖漿劑，係含糖類或甜味劑而具黏稠性之液狀或固狀製劑，包括糖漿用劑等。糖漿劑，通常，係在白糖、其他糖類、或甜味劑之溶液中、或者只在糖漿中加入有效成分

經過溶解、混合、懸浮、或乳化，並視其須要將混合液煮沸後，經由熱過濾而製造。糖漿用粉劑，係指加入水成糖漿劑之顆粒狀或粉末狀製劑，亦可稱為糖漿粉劑。糖漿用劑，通常，可使用糖類或甜味劑作為添加劑，再依照前述顆粒劑或散劑之製造方法製造。

【0232】 (7)經口凝膠劑

經口凝膠劑，係無流動性之成形凝膠狀製劑，通常，係於有效成分中加入添加劑及高分子凝膠基劑後混合，並以適當之方法使凝膠化成形製造為固定形狀。

【0233】 [口腔用製劑]

(1)口腔用錠劑

口腔用錠劑，係使用於口腔內之固定形狀的固狀製劑，包含錠劑(troche)、舌下錠、口含錠、口腔黏附錠、咀嚼劑等。口腔用錠劑，通常，可依照前述錠劑之製造方法製造。再者，所指之錠劑，係可在口腔內緩緩溶解或崩解，而使用在口腔、咽喉等局部之口腔用錠劑；舌下錠，係可使有效成分在舌下快速溶解，由口腔黏膜吸收之口腔用錠劑；口含錠，係可使有效成分在白齒與臉頰之間緩緩溶解，由口腔黏膜吸收之口腔用錠劑；口腔黏附錠，係黏附在口腔黏膜使用之口腔用錠劑；咀嚼劑，係以咀嚼使有效成分釋出之口腔用錠劑。

【0234】 (2)口腔用噴劑

口腔用噴劑，係以噴霧使有效成分成霧狀、粉末狀、泡沫狀、或膏狀等的噴霧製劑，通常，可以有有效成分及添

加劑溶解或懸浮在溶劑等之中，並視其需要過濾後，再與液化氣體或壓縮氣體一起填充在容器中，或者，以有效成分及添加劑調製成溶液或懸浮液，在填充於容器後，再裝設噴霧用泵而製造。

【0235】 (3)口腔用半固形劑

口腔用半固形劑，係使用於口腔黏膜之製劑，包含乳膏劑、乳膠劑、軟膏劑等。口腔用半固形劑，通常，可以有效成分與添加劑一起以精製水及凡士林等油性成分乳化，或者以高分子乳膠或油脂作為基劑與有效成分及添加劑一起混合並均質製造。乳膏劑，係水中油型或油中水型乳化之半固狀之製劑，油中水型乳化的親油性製劑亦稱為油性乳膏劑。乳膏劑，通常，可直接以凡士林、高級醇等，或者添加乳化劑等添加劑成為油相，另外，直接以精製水、或添加乳化劑等添加劑成為水相，並在任意相中添加有效成分，再各加溫，攪拌混合並乳化至包含油相及水相的全體呈均質為止而製造。乳膠劑，係指乳膠狀之製劑，包含水性乳膠劑、油性乳膠劑等。水性乳膠劑，可在有效成分中加入高分子化合物、其他添加劑及精製水後溶解或懸浮，之後加溫及冷卻、或加入乳膠化劑交聯製造。油性乳膠劑，可在有效成分中加入二醇類、高級醇等液狀之油性基劑及其他之添加劑後混合製造。軟膏劑，係指以有效成分溶解或分散於基劑中之半固形製劑，包含油脂性軟膏劑、水溶性軟膏劑等。油脂性軟膏劑，通常，可以油脂類、蠟類、石蠟等烴類等油脂性基劑加溫溶解，再加入有效成

分，之後混合並溶解或分散，混拌至全體呈均質為止製造。
水溶性軟膏劑，通常，可以聚乙二醇(macrogol)等水溶性基劑加溫溶解，再加入有效成分，之後混拌至全體呈均質為止製造。

【0236】 (4)漱口劑

漱口劑，係使用於口腔、咽喉等局部之液狀製劑，亦包含使用時先溶解後而使用之固形製劑等。漱口劑，通常，可在有效成分中添加溶劑或添加劑後混合並均質溶解，之後視其需要再過濾而製造。使用時先溶解後而使用之固形製劑之情形，通常，可依照前述錠劑或顆粒劑等的製造方法製造。

【0237】 [注射用製劑]

(1)注射劑

注射劑，係於皮下、肌肉內、或血管等體內組織及器官直接投予之溶液、懸浮液、或乳濁液、或使用時先溶解或使用時先懸浮後而使用的固狀無菌製劑，除了一般所稱的注射劑之外，亦包含冷凍乾燥注射劑、粉末注射劑、預充式注射劑、卡式管注射劑、輸液劑、留置注射劑、及持續性注射劑等。注射劑在製造上，通常，可採用下述(a)或(b)之操作法：

(a)直接以有效成分，或以有效成分中加入添加劑後再溶解、懸浮於注射用水、其他水性溶劑、或非水性溶劑等，或者乳化並均質再填充於注射劑用容器後加以密封、滅菌；

(b)直接以有效成分，或者以有效成分中加入添加劑再

溶解、懸浮於注射用水、其他水性溶劑、或非水性溶劑等，或加以乳化並均質再無菌過濾、或無菌調製後均質再填充於注射劑用容器並加以密封。

冷凍乾燥注射劑，通常，可直接以有效成分、或以有效成分及賦形劑等添加劑溶於注射用水，經過無菌過濾、填充於注射劑用容器後冷凍乾燥，或者以專用容器冷凍乾燥後再直接填充於容器而製造。粉末注射劑，通常，可經過無菌過濾處理後，再結晶析出所得之粉末或在該粉末中加入經過滅菌處理的添加劑填充於注射劑用容器中製造。預充式注射劑，通常，可直接以有效成分、或以有效成分及添加劑調製成溶液、懸浮液、或乳濁液之後填充於注射筒中製造。卡式管注射劑，係指以填充藥液之卡式管裝入專用之注射器使用的注射劑，該填充藥液之卡式管，通常，可直接以有效成分、或以有效成分及添加劑調製成溶液、懸浮液、或乳濁液之後填充於卡式管中而製造。輸液劑，指靜脈內投藥而通常為 100mL 以上之注射劑。留置注射劑，指以長期間使有效成分釋出為目的，而使用皮下、肌肉內等之留置用器具、或以手術之固狀或膠體狀注射。留置注射劑，通常，可以生物分解性高分子化合物，製造成粒狀、微球、或膠體狀。持續性注射劑，指以長期間使有效成分釋出為目的，而使用於肌肉內等之注射劑，通常，可將有效成分溶解、或懸浮於植物油等、或使用生物分解性高分子化合物製造成微球懸浮液。

【0238】 [透析用製劑]

(1) 透析用劑

透析用劑，係使用於腹膜透析或血液透析的液狀或使用時溶解之固狀製劑，包含腹膜透析用劑、血液透析用劑。腹膜透析用劑，係指使用於腹膜透析的無菌之透析用劑，通常，可在有效成分中加入添加劑，再溶於溶劑中成固定容量、或在有效成分中加入添加劑之後填充於容器中，加以密封，視其需要再加以滅菌處理而製造。在為使用時溶解之固狀製劑的情形時，通常，可依照前述錠劑或顆粒劑等的製造方法製造。血液透析用劑，係指使用於血液透析的透析用劑，通常，可在有效成分中加入添加劑，再溶於溶劑中成固定容量、或在有效成分中加入添加劑之後填充於容器中製造。在為使用時溶解之固狀製劑的情形時，通常，可依照前述錠劑或顆粒劑等的製造方法製造。

【0239】 [吸入用製劑]

(1) 吸入劑

吸入劑，係使有效成分以氣膠吸入之使用於支氣管或肺的製劑，包含粉末吸入劑、吸入液劑、吸入氣膠劑等。粉末吸入劑，指調製成吸入量固定，而以固體粒子氣膠吸入的製劑，通常，可使有效成分成微細粒子，視其需要再混合乳糖等添加劑後均質製造。吸入液劑，指以噴霧器使用的液狀吸入劑，通常，可在有效成分中加入溶劑及適當之等張劑、pH調節劑等，再混合並均質溶解或懸浮，視其需要再過濾而製造。吸入氣膠劑，指與填充於容器中之噴霧劑，一起噴入固定量之有效成分的定量噴霧式吸入劑。

吸入氣膠劑，通常，可在有效成分中加入溶劑及適當之分散劑、安定劑等，再以溶液或懸浮液，與液狀之噴霧劑一起填充於耐壓性的容器中，並設置定量閥而製造。

【0240】 [眼科用製劑]

(1)點眼劑

點眼劑，係使用於結膜囊等眼組織，以液狀、或使用時溶解或者使用時懸浮的固狀之無菌製劑。點眼劑，通常，可在有效成分中加入添加劑，再溶解或懸浮於溶劑等之中成固定之容量、或在有效成分中加入添加劑之後填充於容器中製造。

【0241】 (2)眼軟膏劑

眼軟膏劑，係使用於結膜囊等眼組織的半固狀之無菌製劑，通常，可將凡士林等基劑與有效成分之溶液或微細粉末混合並均質，再填充於容器中製造。

【0242】 [耳科用製劑]

(1)點耳劑

點耳劑，係投藥於外耳或中耳，而以液狀、半固狀、或使用時溶解或使用時懸浮的固狀之製劑。點耳劑，通常，可在有效成分中加入添加劑，再溶解或懸浮於溶劑等之中成固定之容量、或在有效成分中加入添加劑之後填充於容器中製造。

【0243】 [鼻科用製劑]

(1)點鼻劑

點鼻劑，係投藥於鼻腔或鼻黏膜之製劑，包含點鼻粉

末劑、點鼻液劑等。點鼻粉末劑，係指投藥於鼻腔之微粉狀點鼻劑，通常，可使有效成分成適當之微細粉末，再視其須要混合添加劑之後加以均質製造。點鼻液劑，指投藥於鼻腔之液狀、或使用時溶解或使用時懸浮的固狀點鼻劑，通常，可在有效成分中添加溶劑及添加劑等，再加以溶解或懸浮，再視其須要加以過濾而製造。點鼻液劑之添加劑，可使用等張劑、pH調節劑等。

【0244】 [直腸用製劑]

(1) 塞劑

塞劑，係使用於直腸內，而藉體溫熔融、或緩緩溶解或者分散在水中而釋出有效成分之形狀固定之半固狀製劑。塞劑，通常，可在有效成分中加入分散劑、乳化劑等添加劑再混合均一之後，均一地溶解或分散在藉由加熱等使其液狀化的基劑中，再以固定量填充於容器中，之後固化/成形而製造。塞劑之基劑，通常，可使用油脂性基劑或親水性基劑。

【0245】 (2) 直腸用半固形劑

直腸用半固形劑，係使用於肛門周圍或肛門內之製劑，包含直腸用乳膏劑、直腸用乳膠劑、直腸用軟膏劑等。直腸用半固形劑，通常，係以有效成分與添加劑一起以精製水及凡士林等油性成分乳化、或者以高分子膠體或油脂為基劑以有效成分與添加劑共同混合後加以均質製造。直腸用乳膏劑，通常，可直接將凡士林、高級醇等、或者添加乳化劑等添加劑成為油相，另外，直接以精製水、或添

加乳化劑等添加劑成爲水相，並在任意相中添加有效成分，再各加溫，攪拌混合乳化至包含油相及水相全體呈均質爲止而製造。直腸用乳膠劑，指乳膠狀之製劑，包含水性乳膠劑、油性乳膠劑等。水性乳膠劑，可在有效成分中加入高分子化合物、其他添加劑及精製水後溶解或懸浮，之後再加溫及冷卻、或加入乳膠化劑使交聯而製造。油性乳膠劑，可在有效成分中加入二醇類、高級醇等液狀之油性基劑及其他之添加劑後混合製造。直腸用軟膏劑，指將有效成分溶解或分散於基劑中之半固狀製劑，包含油脂性軟膏劑、水溶性軟膏劑等。油脂性軟膏劑，通常，可將油脂類、蠟類、石蠟等烴類等油脂性基劑加溫溶解，再加入有效成分，之後混合並溶解或分散，混拌至全體均質爲止而製造。水溶性軟膏劑，通常，可以聚乙二醇等水溶性基劑加溫溶解，再加入有效成分，之後混拌至全體呈均質爲止而製造。

【0246】 (3)灌腸劑

灌腸劑，係以通過肛門使用之液狀或黏稠乳膠狀之製劑，通常，可使用精製水或適當之水性溶劑，將有效成分溶解或懸浮於溶劑等之中成固定之容量，之後填充於容器中製造。灌腸劑之添加劑，可使用分散劑、安定劑、pH調節劑等。

【0247】 [陰道用製劑]

(1)陰道錠

陰道錠，係使用於陰道，而可緩緩溶解或者分散於水

中而釋出有效成分之形狀固定之固狀製劑，通常，可依照前述製造錠劑的方法製造。

【0248】 (2)陰道用塞劑

陰道用塞劑，係使用於陰道，而可藉體溫熔融、或緩緩溶解或者分散在水中釋出有效成分的形狀固定之半固狀製劑，通常，可依照前述直腸用塞劑等的製造方法製造。

【0249】 [皮膚用製劑]

(1)外用固形劑

外用固形劑，係在包含頭皮之皮膚或指甲上，塗布或撒布的固狀製劑，包含外用散劑等。外用散劑，指粉末狀之外用固形劑，通常，可以在有效成分中添加賦形劑等添加劑再混合並均質之後，以粉末狀製造。

【0250】 (2)外用液劑

外用液劑，係塗布在包含頭皮之皮膚或指甲的液狀製劑，包含塗抹劑、乳液劑等。外用液劑，通常，可在有效成分中添加溶劑、添加劑等，再溶解、乳化、或懸浮，並視其須要加以過濾而製造。塗抹劑，係指抹入皮膚所使用之液狀或泥狀的外用液劑。乳液劑，係指將有效成分溶解或乳化或者微細分散於水性液體中之外用液劑，通常，可以在有效成分、添加劑、及精製水，將全體均質成溶液、懸浮液、或乳濁液而製造。

【0251】 (3)噴劑

噴劑，係將有效成分以霧狀、粉末狀、泡沫狀、或膏狀等噴在皮膚上之製劑，包含外用氣膠劑、泵噴劑等。噴

劑，通常，可調製成有效成分之溶液或懸浮液，再視其須要加以過濾後，填充在容器而製造。外用氣膠劑，指以有效成分與填充在容器中之液化氣體或壓縮氣體一起噴霧之噴劑。外用氣膠劑，通常，可調製成有效成分之溶液或懸浮液，再與液狀之噴射劑一起填充在耐壓性之容器中，並設置連續噴射噴頭而製造。外用氣膠劑中，亦可視其須要再加入分散劑、安定劑等添加劑。泵噴劑，指以泵將容器內的有效成分噴霧之噴劑。泵噴劑，通常，可將有效成分及添加劑溶解或懸浮，再於填充後之容器上設置泵而製造。

【0252】 (4)軟膏劑

軟膏劑，係塗布在皮膚，而使有效成分溶解或分散在基劑之半固狀製劑，包含油脂性軟膏劑、水溶性軟膏劑等。油脂性軟膏劑，通常，可將油脂類、蠟類、石蠟等烴類等油脂性基劑加溫溶解，再加入有效成分，之後混合並溶解或分散，混拌至全體呈均質為止而製造。水溶性軟膏劑，通常，可以聚乙二醇等水溶性基劑加溫溶解，再加入有效成分，之後混拌至全體呈均質為止而製造。

【0253】 (5)乳膏劑

乳膏劑，係塗布在皮膚，而乳化為水中油型或油中水型之半固狀製劑，油中水型乳化的親油性製劑亦可稱為油性乳膏劑。乳膏劑，通常，可直接以凡士林、高級醇等，或者添加乳化劑等添加劑成為油相，另外，直接以精製水、或添加乳化劑等添加劑成為水相，並在任意相中添加有效成分，再各加溫，混合並乳化至包含油相及水相的全體呈

均質爲止而製造。

【0254】 (6)乳膠劑

乳膠劑，係塗布在皮膚的乳膠狀製劑，包含水性乳膠劑、油性乳膠劑等。水性乳膠劑，可在有效成分中加入高分子化合物、其他添加劑及精製水後溶解或懸浮，之後加溫及冷卻、或加入乳膠化劑使交聯而製造。油性乳膠劑，可在有效成分中加入二醇類、高級醇等液狀之油性基劑及其他之添加劑後混合而製造。

【0255】 (7)貼劑

貼劑，係貼著在皮膚之製劑，包含貼布劑、敷劑等。貼劑，通常，可以高分子化合物或其混合物爲基劑，再將有效成分與基劑混合並均質，在支撐體或襯底(剝離體)上延展並成形而製造。同時，亦可使用釋出調節膜成爲經皮吸收型製劑。貼劑，亦可視其須要，再使用黏著劑及吸收促進劑等添加劑。貼布劑，指使用幾乎不含水之基劑的貼劑，包含灰泥劑、硬膏劑等。貼布劑，通常，可以樹脂、塑膠、橡膠等非水溶性之天然或合成高分子化合物爲基劑，再直接將有效成分、或在有效成分中加入添加劑，使全體均質，再於布上延展或在塑膠製膜等之上延展或封入後成形而製造。同時，亦可將包含有效成分與基劑或其他添加劑之混合物封入由釋出調節膜、支撐體及襯底(剝離體)製成之釋出體並封入後成形而製造。敷劑，指使用含水之基劑的貼劑，通常，可以有效成分與精製水、甘油等液狀物質混合，再將全體均質，或以水溶性高分子、吸水性高

分子等天然或合成高分子化合物與精製水混拌，再加入有效成分，並將全體均質，在布上延展成形而製造。

【0256】 只要不是其他之定義，本說明書中所使用之全部技術性、科學性用語、及簡寫，係與本發明範圍所屬之技術者普通所理解者為相同之意義。

【0257】 同時，本說明書中，例示所引用之所有專利文獻及非專利文獻或參考文獻之內容，亦全部引用作為本說明書之部分。

實施例

【0258】 以下，再以實施例及生物學實施例詳細敘述本發明，惟本發明並不限定於此。在本發明之化合物及實施例中所示之化合物名，係依據 ACD/Name(6.00 版，Advanced Chemistry Development Inc. 公司製造)、或 Chemdraw Ultra(12.0 版，Cambridge Soft 公司製造)命名。

【0259】 在以層析分離處及 TLC 中所示之括號內的溶劑，係顯示所使用之沖提溶劑或展開溶劑，比例係表示體積比。同時，NH 二氧化矽之記載，所表示主要係使用富士 Silysia 化學公司所製之 CHROMATOREX NH TLC PLATE(目錄編號：3800003)。

【0260】 在中壓分畫液相層析處所示之括號內的 Hi-flash SI 或 Hi-flash NH 之記載，係各表示所使用的管柱之種類(Hi-flash SI：矽膠(山善公司製造)，Hi-flash NH：胺基丙基承載型矽膠(山善公司製造))。

【0261】 LC-MS/ELSD，係以下述條件(1)進行：

條件(1){管柱：Waters Xterra MS C₁₈(粒徑：5×10⁻⁶m；管柱長度：50×4.6m I.D.)；流速：1.5mL/min；管柱溫度：40°C；移動相(A)：0.1%三氟乙酸水溶液；移動相(B)：0.1%三氟乙酸-甲醇水溶液；梯度(記載移動相(A)：移動相(B)之比例)：[0分鐘]95：5；[1分鐘]95：5；[4分鐘]10：100；[4.5分鐘]10：100；[4.51分鐘]95：5；[6分鐘]95：5；檢測器：UV(PDA)、ELSD、MS}

UPLC-MS/ELSD，係以下述條件(2)進行：

● 條件(2){管柱：Waters ACQUITY C₁₈(粒徑：1.7×10⁻⁶m；管柱長度：30×2.1m I.D.)；流速：1.0mL/min；管柱溫度：40°C；移動相(A)：0.1%三氟乙酸水溶液；移動相(B)：0.1%三氟乙酸-乙腈溶液；梯度(記載移動相(A)：移動相(B)之比例)：[0分鐘]95：5；[0.1分鐘]95：5；[1.2分鐘]5：95；[1.4分鐘]5：95；[1.41分鐘]95：5；[1.5分鐘]95：5；檢測器：UV(PDA)、ELSD、MS}。

● 【0262】 在 NMR 處所示的數據係記載以所使用之溶劑測定時的 ¹H-NMR 之測定值。

【0263】 再者，構造式中，有時係以記號、簡寫表示特定之官能基。例如「Boc」，係表示「第三丁氧基羰基」。

【0264】 同時，後述生物學實施例 2 係例舉試驗之一例說明本發明化合物對肢端肥大症的可用性，但本發明化合物之對象疾病並不限定於此。本發明化合物如前所述係可使用於預防及/或治療體抑素之本身或會受體抑素調節的激素所相關的疾病之全體。

【0265】 參考例 A1：

5-溴-4-[4-(第三丁氧基羰基胺基)-1-哌啶基]吡啶-3-羧酸甲酯

先在以 5-溴-4-碘吡啶-3-羧酸 (CAS#491588-98-8) 與三甲基矽基重氮甲烷反應所製造之 5-溴-4-碘吡啶-3-羧酸甲酯 (3.0g) 之二甲基甲醯胺 (20mL) 溶液中，加入三乙胺 (1.84mL) 及 4-第三丁氧基羰基胺基哌啶 (CAS#73874-95-0) (2.63g)，並於 70°C 下攪拌 5 小時。之後使該反應液回復為室溫，以乙酸乙酯稀釋後，再經過水及飽和食鹽水清洗。該有機層經過乾燥後，加以濃縮。製得的殘渣再經過中壓分畫液相層析 (山善公司製造，YFLC-Wprep-2XY) (Hi-flash SI) (正己烷：乙酸乙酯=1：1) 精製，得到具有以下物性值的標題化合物 (2.47g)。

性狀：淡黃白色粉末；

TLC (Rf 值): 0.26 (正己烷：乙酸乙酯=1：2)；

NMR (300 MHz, 氯仿-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), 3.63-3.25 (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】 參考例 A2：

4-[4-(第三丁氧基羰基胺基)-1-哌啶基]-5-苯基吡啶-3-羧酸甲酯

先在參考例 A1 中所製造之化合物 (207mg) 的 1,4-二噁烷 (8mL) 溶液中，加入磷酸三鉀 (425mg)、苯基硼酸

(CAS#98-80-6)(122mg)、及二(二-第三丁基(4-二甲基胺基苯基)膦)二氫鈣(II)(7.1mg)，並於 90°C 下攪拌 2 小時。之後使該反應液回復為室溫，以乙酸乙酯稀釋後，再經過水及飽和食鹽水清洗。其有機層經過乾燥後，加以濃縮。製得的殘渣再經過中壓分畫液相層析(山善公司製造，YFLC-Wprep-2XY)(Hi-flash SI)(正己烷：乙酸乙酯=1：1)精製，得到具有以下物性值的標題化合物(206mg)。

性狀：淡黃白色油狀物；

TLC (Rf 值): 0.31(正己烷：乙酸乙酯=1：2)；

MASS (APCI, Pos.): 412 (M+H)⁺。

【0267】 參考例 A3：

N-(1-{3-[(3,5-二甲基苯基)胺甲醯基]-5-苯基-4-吡啶基}-4-哌啶基)胺甲酸第三丁酯

先在氬氣下，將 3,5-二甲基苯胺(CAS#108-69-0)(194mg)之去水四氫呋喃(10mL)溶液冷卻至 0°C，在加入正丁基鋰(1.6mol)的己烷(2.0mL)溶液後，再回復為室溫，並再攪拌 10 分鐘。之後將該反應液冷卻至 -78°C，並加入參考例 A2 中所製造之化合物(206mg)的四氫呋喃(10mL)溶液。之後使該反應液以 3 小時以上回復為室溫，加入飽和氯化銨水溶液以終止反應後，再經過乙酸乙酯萃取。其有機層再以飽和食鹽水清洗、乾燥後，加以濃縮。製得的殘渣再經過中壓分畫液相層析(山善公司製造，YFLC-Wprep-2XY)(Hi-flash SI)(正己烷：乙酸乙酯=3：1)精製，得到具有以下物性值的標題化合物(52mg)。

性狀：淡黃白色粉末；

TLC (Rf 值): 0.33(正己烷：乙酸乙酯=1：1)；

MASS (APCI, Pos.): 501 (M+H)⁺。

【0268】 參考例 B1：

4-(4-胺基-1-哌啶基)-N-(3,5-二甲基苯基)-5-苯基-吡啶-3-羧醯胺

先於參考例 A3 中所製造之化合物(52mg)的二氯甲烷(2mL)溶液中，於室溫下加入三氟乙酸(2mL)，經過攪拌 30 分鐘之後，再加以濃縮。製得的殘渣再經過中壓分畫液相層析(山善公司製造，YFLC-Wprep-2XY)(Hi-flash NH)(乙酸乙酯：甲醇=95：5)精製，得到具有以下物性值的標題化合物(26mg)。

性狀：米色非晶物；

純度(LC-MS/ELSD)：100%(保持時間：3.45 分鐘)；

TLC (Rf 值): 0.24(乙酸乙酯：甲醇=9：1，NH 二氧化矽)；

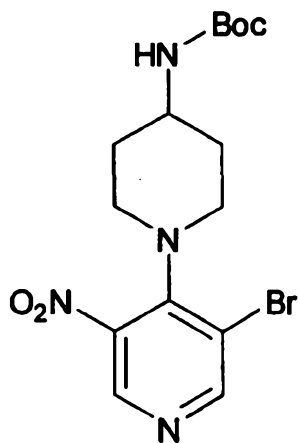
NMR (300 MHz, 氯仿-d): δ 8.94 (br.s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.53-7.28 (m, 7H), 6.81 (s, 1H), 3.21-3.05 (m, 2H), 2.83-2.56 (m, 3H), 2.34 (s, 6H), 1.74-1.59 (m, 2H), 1.48 (br.s, 2H), 1.35-1.18 (m, 2H)；

MASS (ESI, Pos.): 401 (M+H)⁺。

【0269】 參考例 1：

N-[1-(3-溴-5-硝基-4-吡啶基)-4-哌啶基]胺甲酸第三丁酯

【0270】



【0271】 在 3-溴-4-氯-5-硝基吡啶 (CAS#31872-63-6) (39.18g) 的四氫呋喃 (200mL) 溶液中，加入三乙胺 (46mL) 及 4-第三丁氧基羰基胺基哌啶 (CAS#73874-95-0) (36.35g)，並於冰冷下攪拌 1 小時。之後將反應液於攪拌下倒入水 (800mL) 中，以水 (700mL) 清洗。再濾取所析出之黃色化合物、加以乾燥，得到具有以下物性值的標題化合物 (59.78g)。
性狀：黃色粉末；

TLC (Rf 值): 0.23 (正己烷：乙酸乙酯 = 4：1)。

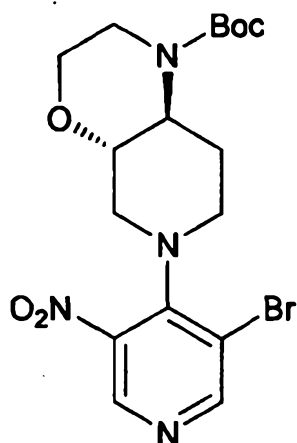
【0272】 參考例 1(1) 至參考例 1(3)：

取代 4-第三丁氧基羰基胺基哌啶而使用八氫-1H-吡啶并 [3,4-b][1,4] 噁嗪 -1- 羧酸 -(4aS,8aS)- 第三丁酯 (CAS#1391733-55-3)、(rac-(3R,4R)-3-甲氧基哌啶-4-基) 胺甲酸第三丁酯 (CAS#1033748-33-2)、或 (rac-(3R,4S)-3-甲氧基哌啶-4-基) 胺甲酸第三丁酯 (CAS#808739-28-8)，並如參考例 1 同樣操作，得到具有以下物性值的標題化合物。

【0273】 參考例 1(1)：

6-(3-溴-5-硝基吡啶-4-基)八氫-1H-吡啶并 [3,4-b][1,4] 噁嗪 -1- 羧酸 -(4aS,8aS)- 第三丁酯

【0274】

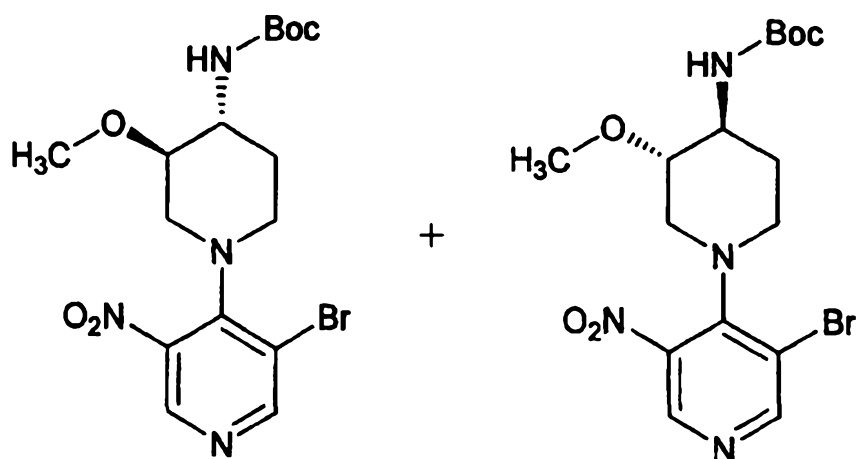


【0275】 NMR (300 MHz, 氯仿-d): δ 8.73 (d, $J=0.4$ Hz, 1H), 8.72 (d, $J=0.4$ Hz, 1H), 4.01-3.81 (m, 2H), 3.81-3.60 (m, 2H), 3.42 (ddd, $J=11.9, 4.5, 2.6$ Hz, 1H), 3.38-3.19 (m, 3H), 3.06 (td, $J=12.6, 2.3$ Hz, 1H), 2.95 (dd, $J=11.9, 10.1$ Hz, 1H), 2.75-2.64 (m, 1H), 2.20-2.03 (m, 1H), 1.47 (s, 9H)。

【0276】 參考例 1(2)：

(rac-(3R,4R)-1-(3-溴-5-硝基吡啶-4-基)-3-甲氧基哌啶-4-基) 胺甲酸第三丁酯

【0277】

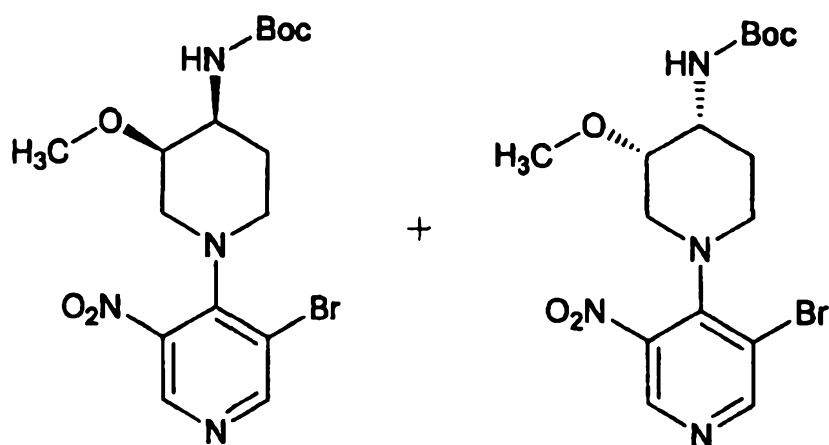


消旋異構物(1:1)

【0278】 TLC (Rf 值): 0.46(正己烷 : 乙酸乙酯 = 3 : 1) ;
 NMR (300 MHz, 氯仿-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, $J=9.1, 4.4$ Hz, 1H), 3.23-3.04 (m, 2H), 2.85 (dd, $J=12.2, 9.1$ Hz, 1H), 2.38-2.22 (m, 1H), 1.79-1.61 (m, 1H), 1.46 (s, 9H)。

【0279】 参考例 1(3) :
 (rac-(3R,4S)-1-(3-溴-5-硝基吡啶-4-基)-3-甲氧基哌啶-4-基) 胺甲酸第三丁酯

【0280】



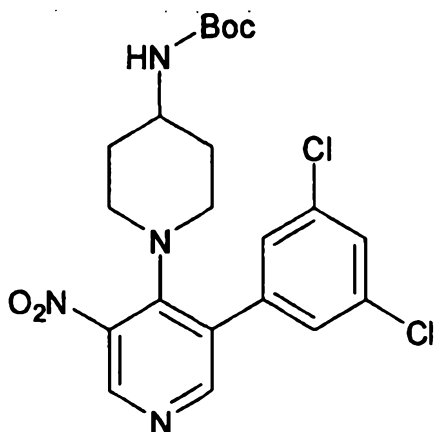
消旋異構物(1:1)

【0281】 TLC (Rf 值): 0.64(正己烷 : 乙酸乙酯 = 2 : 1) ;
 NMR (300 MHz, 氯仿-d): δ 8.74 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 4.99 (d, $J=5.7$ Hz, 1H), 3.87 (br.s, 1H), 3.59 (s, 1H), 3.47 (q, $J=3.3$ Hz, 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 :
 N-{1-[3-(3,5-二氯苯基)-5-硝基-4-吡啶基]-4-哌啶基}胺甲

酸第三丁酯

【0283】



● 【0284】 先於參考例 1 中所製造之化合物(128.35g)的 1,4-二噁烷(1283mL)溶液中，加入 2M 磷酸三鉀水溶液(39.72mL)、3,5-二氯苯基硼酸(CAS#67492-50-6)(64.08g)、及四(三苯基膦)鈦(0)(1.84g)，並於 100°C 下攪拌 5 小時。之後使該反應液回復為室溫，以乙酸乙酯稀釋後，再經過水及飽和食鹽水清洗。其有機層經過乾燥後，加以濃縮，得到含具有以下物性值的標題化合物之殘渣(168g)。該製得之殘渣並不經過精製而使用於其次之反應中。

● 性狀：黃色粉末；

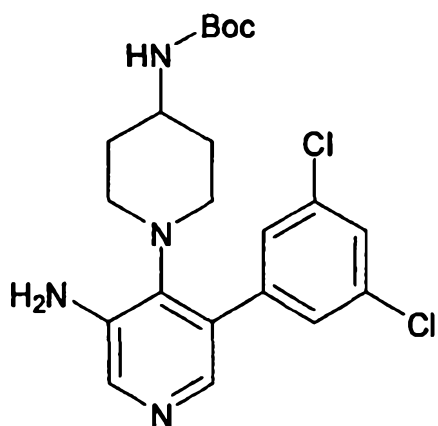
TLC (Rf 值): 0.40(正己烷：乙酸乙酯=4：1)；

MASS (ESI, Pos.): 467 (M+H)⁺。

【0285】 參考例 3：

N-{1-[3-胺基-5-(3,5-二氯苯基)-4-吡啶基]-4-哌啶基}胺甲酸第三丁酯

【0286】



【0287】 先將鐵(3.58g)之乙酸(80mL)懸浮液加熱成 80°C,再以滴液漏斗加入參考例 2 中所製得之化合物(6.00g)的乙酸溶液(10mL),並攪拌 2 小時。之後使該反應液回復為室溫,並以矽藻土過濾去除不溶物。之後濃縮該濾液,並於冰冷下以第三丁基甲基醚、5N 氫氧化鈉水溶液稀釋,使成鹼性。然後混合液再以矽藻土過濾,去除不溶物後,有機層再以水及飽和食鹽水清洗。其有機層經過乾燥後,加以濃縮,得到含具有以下物性值的標題化合物之殘渣(4.40g)。該製得之殘渣並不經過精製而使用於其次之反應中。

性狀：褐色非晶物；

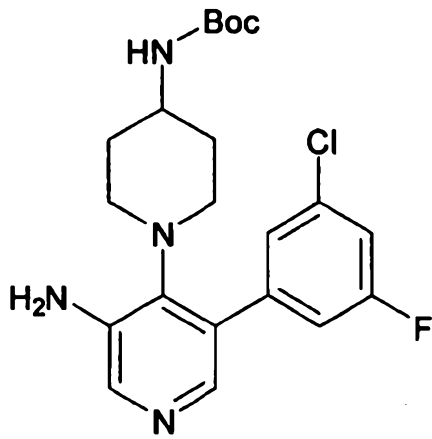
TLC (Rf 值): 0.51(乙酸乙酯, NH 二氧化矽)；

MASS (ESI, Pos.): 437 (M+H)⁺。

【0288】 參考例 3(1)：

N-{1-[3-胺基-5-(3-氯-5-氟苯基)-4-吡啶基]-4-哌啶基}胺甲酸第三丁酯

【0289】



【0290】 取代 3,5-二氯苯基硼酸而使用 3-氯-5-氟苯基硼酸(CAS#328956-61-2)，再以如參考例 2→3 之相同操作，可製得具有以下物性值之標題化合物。

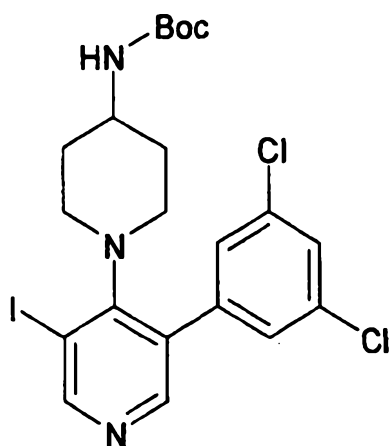
NMR (300 MHz, 氘仿-d): δ 8.09 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.16-6.86 (m, 3H), 3.91 (brs, 2H), 3.45 (brs, 1H), 2.96-2.91 (m, 2H), 2.55-2.47 (m, 2H), 1.94-1.91 (m, 2H), 1.43 (s, 9H), 1.47-1.22 (m, 4H) ;

MASS (ESI, Pos.): 421 (M+H)⁺。

【0291】 參考例 4 :

N-{1-[3-(3,5-二氯苯基)-5-碘-4-吡啶基]-4-哌啶基}胺甲酸第三丁酯

【0292】



【0293】 將參考例 3 中所製造的化合物(1.00g)之乙腈懸浮液冰冷，再以注射筒加入三氟化硼二乙基醚錯合物($\text{BF}_3\text{-Et}_2\text{O}$)(649mg)、亞硝酸戊酯(0.68mL)，之後於冰冷下，攪拌 1 小時。再於該反應液中加入碘化鈉(CAS#7681-82-5)(1.02g)之丙酮(5.00mL)溶液，並昇溫至室溫，之後攪拌 1 小時。然後在該反應液中加入 1M 氫氧化鈉水溶液、飽和亞硫酸鈉水溶液，濾取所析出之目的物，並於減壓下在室溫之下加以乾燥。其乾燥後之殘渣，再以丙酮、水之再結晶法加以精製，製得具有以下物性值之標題化合物(0.85g)。

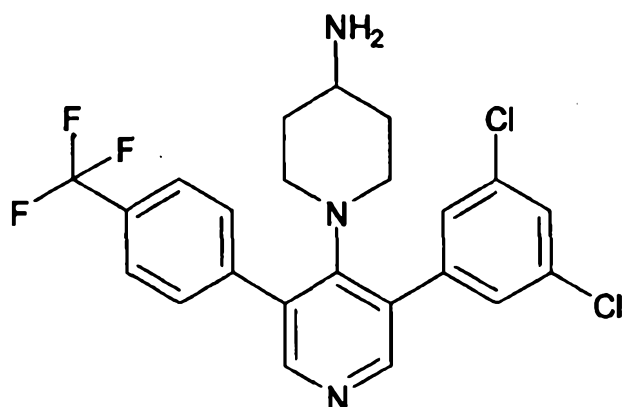
性狀：米色粉末；

TLC (Rf 值): 0.44(正己烷：乙酸乙酯=4：1)。

【0294】 實施例 1：

1-{3-(3,5-二氯苯基)-5-[4-(三氟甲基)苯基]-4-吡啶基}-4-哌啶啉胺

【0295】



【0296】 取代參考例 1 中所製造之化合物而使用參考例 4 中所製造之化合物，並取代 3,5-二氯苯基硼酸而使用 4-(三氟甲基)苯基硼酸(CAS#128796-39-4)，再以如參考

例 2→參考例 B1 之相同操作，製得具有以下物性值之本發明化合物。

性狀：白色粉末；

純度(UPLC-MS/ELSD)：99.9%(保持時間：0.58 分鐘)；

TLC (Rf 值): 0.71(乙酸乙酯：甲醇=9：1，NH 二氧化矽)；

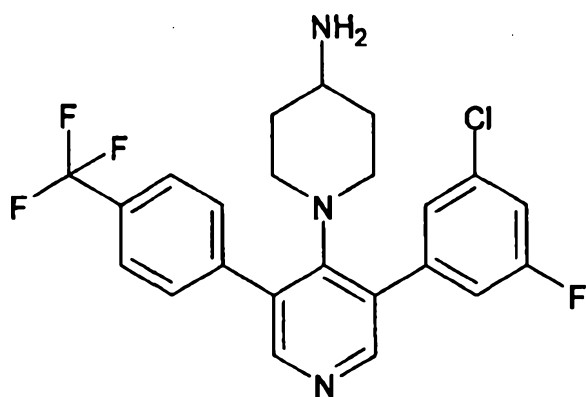
NMR (300 MHz, METHANOL-d4): δ 8.20 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.80 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 7.62 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 7.53-7.50 (m, 1H), 7.43 (d, $J=1.8\text{Hz}$, 2H), 2.91 (br. d, $J=13.0\text{Hz}$, 2H), 2.52-2.35 (m, 3H), 1.49-1.37 (m, 2H), 1.06-0.88 (m, 2H)；

MASS (ESI, Pos.): 466 (M+H)⁺。

【0297】 實施例 2：

1-{3-(3-氯-5-氟苯基)-5-[4-(三氟甲基)苯基]-4-吡啶基}-4-哌啶胺

【0298】



【0299】 取代 3,5-二氯苯基硼酸而使用 3-氯-5-氟苯基硼酸(CAS#328956-61-2)，再以如參考例 2→參考例 3→參考例 4→實施例 1 之相同操作，製得具有以下物性值之本發明化合物。

性狀：白色粉末；

TLC (Rf 值): 0.32(乙酸乙酯，NH 二氧化矽)；

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

MASS (ESI, Pos.): 450 (M+H)⁺。

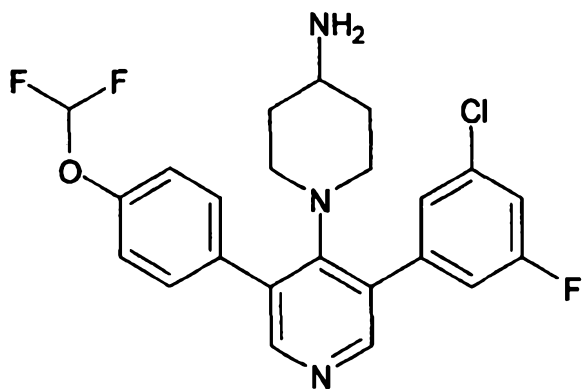
● 【0300】 實施例 2(1)至實施例 2(7)：

直接使用參考例 1 中所製造之化合物或者取代使用參考例 1(1)、參考例 1(2)或參考例 1(3)中所製造之化合物，並直接使用 3,5-二氯苯基硼酸或者取代使用 3-氯-5-氟苯基硼酸，再直接使用 4-(三氟甲基)苯基硼酸或者取代使用相當之硼酸化合物，並如參考例 2→參考例 3→參考例 4→實施例 1 之相同操作，製得具有以下物性值之本發明化合物。

● 【0301】 實施例 2(1)：

1-{3-(3-氯-5-氟苯基)-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-4-吡啶基}-4-哌啶胺

【0302】



【0303】 性狀：黃色黏性油狀物；

純度(UPLC-MS/ELSD)：99.3%(保持時間：0.53分鐘)；

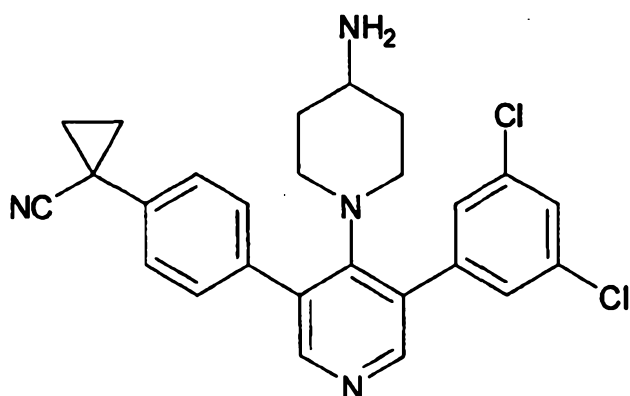
● NMR (300 MHz, 氫仿-d): δ 8.26 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.33-7.38 (m, 2H), 7.25-7.19 (m, 3H), 7.16-7.10 (m, 1H), 7.06-6.99 (m, 1H), 6.59 (t, $J=73.6\text{Hz}$, 1H), 2.85 (br. d, $J=13.0\text{Hz}$, 2H), 2.58-2.32 (m, 3H), 1.52-1.32 (m, 2H), 1.04-0.86 (m, 2H)；

MASS (ESI, Pos.): 448 (M+H)⁺。

【0304】 實施例 2(2)：

● 1-{4-[4-(4-氨基-1-哌啶基)-5-(3,5-二氯苯基)-3-吡啶基]苯基}環丙腈

【0305】



【0306】 性狀：黃色粉末；

純度(UPLC-MS/ELSD)：99.8%(保持時間：0.55 分鐘)；

TLC (Rf 值): 0.51(乙酸乙酯，NH 二氧化矽)；

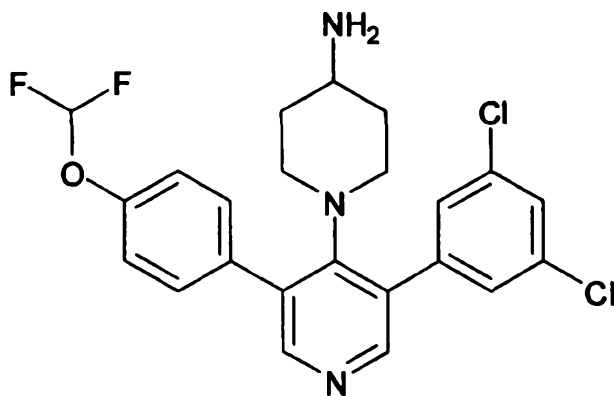
NMR(300MHz, 氯仿-d): δ 8.27-8.20(m, 2H), 7.43- 7.24 (m, 7H), 2.84 (br. d, $J=13.0\text{Hz}$, 2H), 2.69-2.51 (m, 1H), 2.48-2.30 (m, 2H), 1.83-1.75 (m, 2H), 1.55-1.42 (m, 4H), 1.12-0.93 (m, 2H)；

MASS (ESI, Pos.): 449 (M+H)⁺。

● 【0307】 實施例 2(3)：

1-{3-(3,5-二氯苯基)-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-4-吡啶基}-4-哌啶胺

● 【0308】



● 【0309】 純度(UPLC-MS/ELSD)：100%(保持時間：0.54 分鐘)；

TLC (Rf 值): 0.57(乙酸乙酯：甲醇=9：1，NH 二氧化矽)；

NMR (300 MHz, 氯仿-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, $J=73.6\text{Hz}$, 1H), 2.89-2.78 (m, 2H), 2.57-2.34 (m, 3H), 1.47-1.38 (m, 2H),

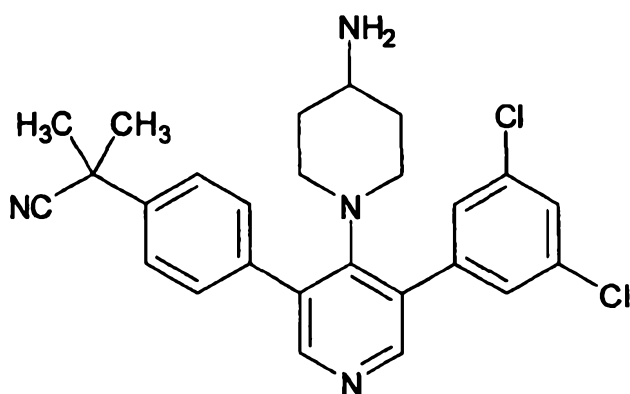
1.03-0.86 (m, 2H) ;

MASS (ESI, Pos.): 464 (M+H)⁺。

【0310】 實施例 2(4) :

2-{4-[4-(4-氨基-1-哌啶基)-5-(3,5-二氯苯基)-3-吡啶基]苯基}-2-甲基丙腈

【0311】



【0312】 性狀：象牙色非晶粉末；

純度(UPLC-MS/ELSD)：94.6%(保持時間：0.70分鐘)；

TLC (Rf 值): 0.74(乙酸乙酯：甲醇=9：1，NH 二氧化矽)；

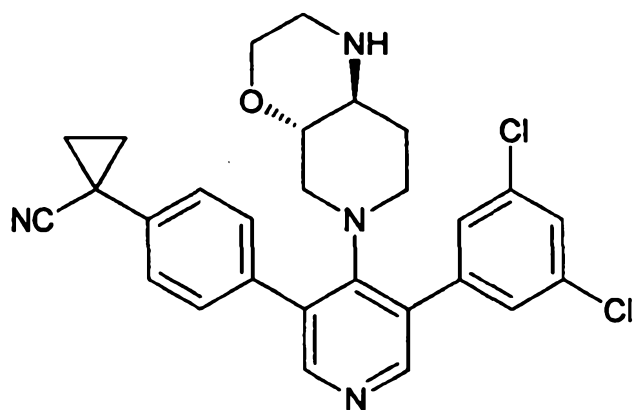
NMR (300 MHz, 氯仿-d): δ 8.27 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.57 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.41-7.31 (m, 5H), 2.89-2.79 (m, 2H), 2.60-2.32 (m, 3H), 1.79 (s, 6H), 1.50-1.41 (m, 2H), 1.03-0.84 (m, 2H) ;

MASS (ESI, Pos.): 465 (M+H)⁺。

【0313】 實施例 2(5) :

1-(4-{5-(3,5-二氯苯基)-4-[(4aS,8aS)-八氫-6H-吡啶并[3,4-b][1,4]噁嗪-6-基]-3-吡啶基}苯基)環丙腈

【0314】



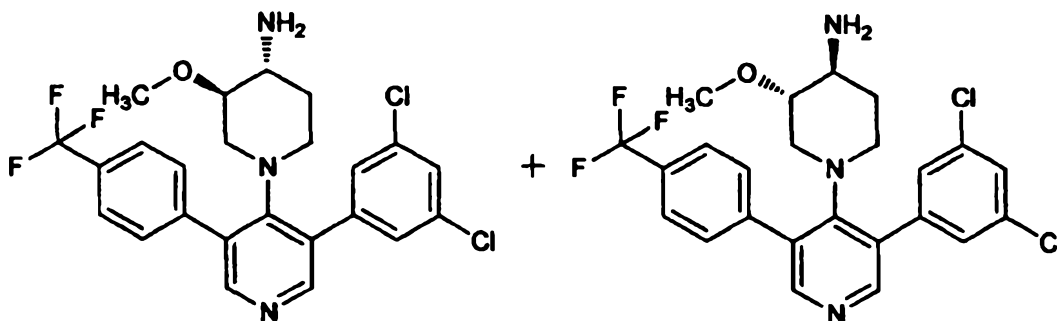
【0315】 性狀：淡黃色粉末；

NMR (300 MHz, 氘仿-d): δ 8.27 (s, 2H), 7.42-7.20 (m, 7H), 3.75 (dd, $J=11.1, 2.1$ Hz, 1H), 3.47 (ddd, $J=11.1, 11.1, 2.7$ Hz, 1H), 3.00-2.75 (m, 5H), 2.53 (ddd, $J=12.6, 12.6, 2.7$ Hz, 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】 實施例 2(6)：

rac-(3R,4R)-1-{3-(3,5-二氯苯基)-5-[4-(三氟甲基)苯基]-4-吡啶基}-3-甲氧基-4-哌啶胺

【0317】



消旋異構物(1:1)

【0318】 性狀：白色粉末；

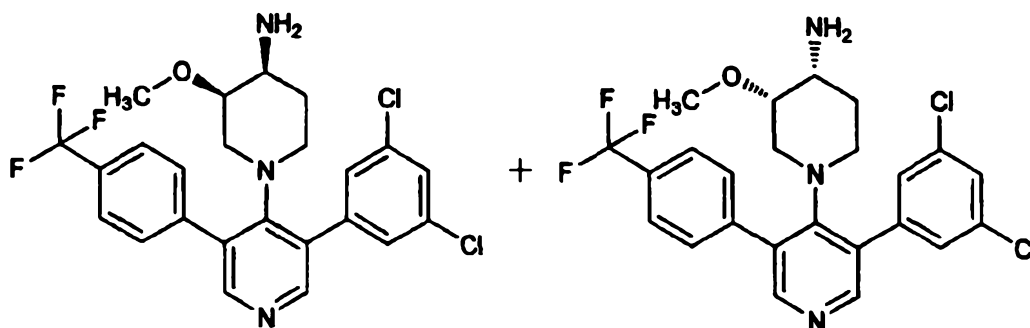
純度(UPLC-MS/ELSD)：100%(保持時間：0.62分鐘)；

TLC (Rf 值): 0.68(正己烷 : 乙酸乙酯 = 1 : 1, NH 二氧化矽) ;
 NMR (300 MHz, 氯仿-d): δ 8.29 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.74 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 2H), 7.50 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 2H), 7.42 (d, $J=1.8\text{Hz}$, 2H), 7.39 (t, $J=1.8\text{Hz}$, 1H), 3.22 (s, 3H), 3.04-2.90 (m, 2H), 2.83-2.67 (m, 2H), 2.59 (s, 1H), 2.24 (dd, $J=12.7, 2.1\text{Hz}$, 1H), 1.33-1.11 (m, 2H)。

【0319】 實施例 2(7) :

rac-(3R,4S)-1-{3-(3,5-二氯苯基)-5-[4-(三氟甲基)苯基]-4-吡啶基}-3-甲氧基-4-哌啶胺

【0320】



消旋異構物(1:1)

【0321】 性狀 : 白色粉末 ;

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

TLC (Rf 值): 0.68(正己烷 : 乙酸乙酯 = 1 : 1, NH 二氧化矽) ;
 NMR (300 MHz, 氯仿-d): δ 8.30 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.76 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 2H), 7.49 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 2H), 7.42 (t, $J=1.8\text{Hz}$, 1H), 7.28 (d, $J=1.8\text{Hz}$, 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】 參考例 5：

2-[(E)-2-(3-氟苯基)-1-丙烯基]-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷

先將反應容器加熱乾燥並取代為氬氣，之後加入氯化亞銅(206mg)、4,5-二(二苯基膦基)-9,9-二甲基二苯并呋喃(xanthene) (1.2g)、及聯硼酸頻那醇酯(bis(pinacolato)diboron)(11.1g)。然後加入去水四氫呋喃(107mL)，並於室溫下攪拌，加入第三丁醇鈉的四氫呋喃溶液(1M)(43mL)。其中再加入 1-乙炔基-3-氟-苯(5.0g)及碘甲烷(10.4mL)，並於 35°C 下攪拌 18 小時。反應液再經過矽藻土過濾，並加以濃縮。製得之殘渣經過矽膠管柱(正己烷：乙酸乙酯=100：0→96：4)精製，得到具有以下物性值的標題化合物(7.3g)。

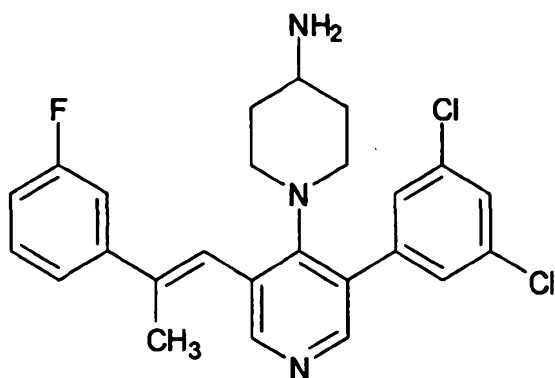
性狀：淡黃色油狀物；

TLC (Rf 值): 0.37(正己烷：乙酸乙酯=12：1)。

【0323】 實施例 3：

1-{3-(3,5-二氯苯基)-5-[(1E)-2-(3-氟苯基)-1-丙烯-1-基]-4-吡啶基}-4-哌啶胺

【0324】



【0325】 取代參考例 1 中所製造之化合物而使用參考例 4 中所製造之化合物，並取代 3,5-二氯苯基硼酸而使用參考例 5 中所製造之化合物，再以如參考例 2→參考例 B1 之相同操作，製得具有以下物性值之本發明化合物。

性狀：白色粉末；

純度(UPLC-MS/ELSD)：99.8%(保持時間：0.77 分鐘)；

TLC (Rf 值): 0.19(正己烷：乙酸乙酯=2：1，NH 二氧化矽)；

NMR (300 MHz, METHANOL-d₄): δ 8.26 (d, $J=0.9$ Hz, 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, $J=1.3$ Hz, 3H), 1.73-1.62 (m, 2H), 1.34-1.18 (m, 2H)；

MASS (ESI, Pos.): 456(M+H)⁺。

【0326】 實施例 3(1)至實施例 3(2)：

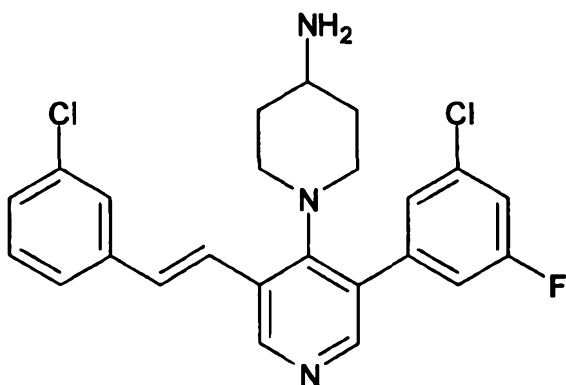
直接使用參考例 1 中所製造之化合物或者取代使用參考例 1(1)中所製造之化合物，並直接使用 3,5-二氯苯基硼酸或者取代使用 3-氯-5-氟苯基硼酸，再取代參考例 5 中所製造之化合物而使用相當之硼酸酯，之後如參考例 2→參考例 3→參考例 4→實施例 3 之相同操作，製得具有以下物

性值之本發明化合物。

【0327】 實施例 3(1)：

1-{3-(3-氯-5-氟苯基)-5-[(E)-2-(3-氯苯基)乙烯基]-4-吡啶基}-4-哌啶胺

【0328】



【0329】 性狀：淡黃色粉末；

純度(UPLC-MS/ELSD)：99.9%(保持時間：0.60分鐘)；

TLC (R_f值)：0.65(乙酸乙酯：甲醇=9：1，NH 二氧化矽)；

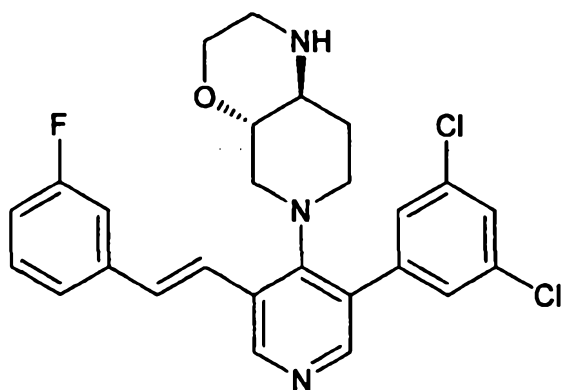
NMR (300 MHz, METHANOL-d₄): δ 8.61 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.55 (d, *J*=7.7Hz, 1H), 7.42-7.05 (m, 6H), 3.23 (br. d, *J*=13.4Hz, 2H), 3.15-3.02 (m, 1H), 2.80-2.65 (m, 2H), 1.91 (br. d, *J*=12.1Hz, 2H), 1.73-1.54 (m, 2H)；

MASS (ESI, Pos.): 442 (M+H)⁺。

【0330】 實施例 3(2)：

(4a*S*,8a*S*)-6-{3-(3,5-二氯苯基)-5-[(E)-2-(3-氟苯基)乙烯基]-4-吡啶基}八氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*][1,4]噁嗪

【0331】



【0332】 性狀：黃色粉末；

純度(UPLC-MS/ELSD)：99.7%(保持時間：0.78 分鐘)；

● TLC (Rf 值): 0.20(正己烷：乙酸乙酯=2：1，NH 二氧化矽)；

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, $J=16.5$ Hz, 1H), 7.17 (d, $J=16.5$ Hz, 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】 參考例 6：

3-乙炔基苯甲腈

先將 3-碘苯甲腈(3.115g)及碘化銅(103mg)混合，再加入四氫呋喃(13mL)及三乙胺(3.0mL)並於室溫下攪拌。經過脫氣/取代為氫氣之後，再加入二氯鈣；三苯基膦(191mg)並脫氣/取代為氫氣。之後於其中滴入乙炔基(三甲基)矽烷(2.38mL)，並於室溫下攪拌一夜。該反應液經矽藻土過濾，再加入乙酸乙酯及水萃取有機層。製得之有機層再以飽和氯化銨水溶液及食鹽水清洗，以無水硫酸鎂乾燥後，再加

以濃縮。之後將製得之殘渣(3.11g)溶於甲醇(20mL)，加入碳酸鉀(1.8g)並於室溫下攪拌 30 分鐘。該反應液經過矽藻土過濾後以甲基第三丁基醚清洗，再加以濃縮。製得之殘渣經過矽膠管柱層析(正己烷：乙酸乙酯=100：0→95：5)精製，製得具有以下物性值之標題化合物(1.22g)。

性狀：淡褐色液體；

TLC (Rf 值): 0.40(正己烷：乙酸乙酯=13：1)。

【0334】 參考例 7：

3-[(E)-1-甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)乙烯基]苯甲腈

取代 1-乙炔基-3-氟-苯而使用參考例 6 中所製造之化合物，再以如參考例 5 之相同操作，製得具有以下物性值之標題化合物。

性狀：淡黃色油狀物；

TLC (Rf 值): 0.32(正己烷：乙酸乙酯=13：1)。

【0335】 參考例 8：

N-(1-{3-[(E)-2-(3-氟基苯基)-1-丙烯基]-5-(3,5-二氯苯基)-4-吡啶基}-4-哌啶基)胺甲酸第三丁酯

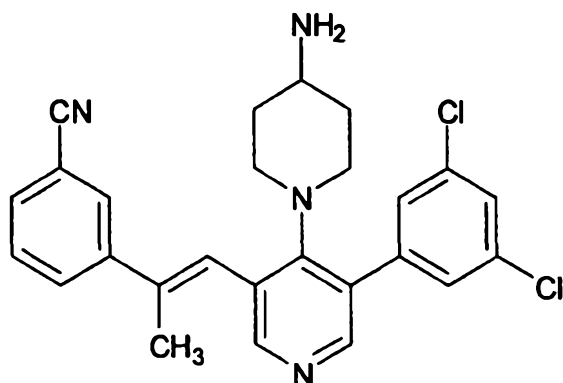
取代參考例 1 中所製造之化合物而使用參考例 4 中所製造之化合物，並取代 3,5-二氯苯基硼酸而使用參考例 7 中所製造之化合物，再以如參考例 2 之相同操作，製得具有以下物性值之本發明化合物。

TLC (Rf 值): 0.14(正己烷：乙酸乙酯=4：1)。

【0336】 實施例 4：

3-{(1E)-1-[4-(4-氨基-1-哌啶基)-5-(3,5-二氯苯基)-3-吡啶基]-1-丙烯-2-基}苯甲腈

【0337】



【0338】 取代參考例 A3 中所製造之化合物而使用參考例 8 中所製造之化合物，再以如參考例 B1 之相同操作，製得具有以下物性值之本發明化合物。

性狀：白色粉末；

純度(UPLC-MS/ELSD)：100%(保持時間：0.58 分鐘)；

TLC (Rf 值): 0.31(正己烷：乙酸乙酯=1：1，NH 二氧化矽)；

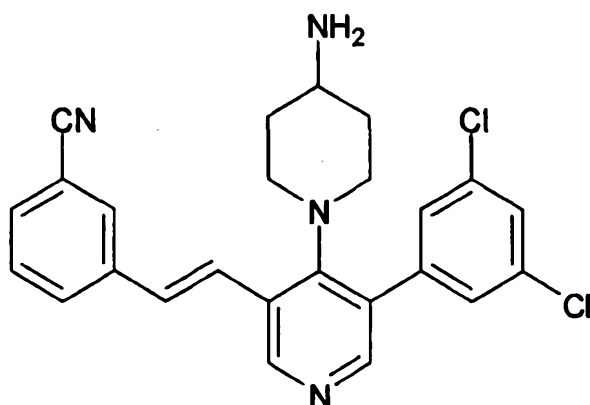
NMR (300 MHz, METHANOL-d₄): δ 8.30 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.97-7.92 (m, 2H), 7.72-7.67 (m, 1H), 7.64-7.57 (m, 1H), 7.53 (t, $J=1.9\text{Hz}$, 1H), 7.38 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 2H), 6.86 (s, 1H), 3.23-3.13 (m, 2H), 2.90-2.76 (m, 1H), 2.75-2.63 (m, 2H), 2.25 (d, $J=1.1\text{Hz}$, 3H), 1.79-1.69 (m, 2H),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

MASS (ESI, Pos.): 463 (M+H)⁺。

【0339】 實施例 4(1)：

3-{(E)-2-[4-(4-氨基-1-哌啶基)-5-(3,5-二氯苯基)-3-吡啶基]乙烯基}苯甲腈

【0340】



【0341】 取代參考例 7 中所製造之化合物而使用相當之硼酸酯，再以如參考例 8→實施例 4 之相同操作，製得具有以下物性值之本發明化合物。

性狀：黃色粉末；

純度(UPLC-MS/ELSD)：97.7%(保持時間：0.59 分鐘)；

TLC (Rf 值): 0.51(乙酸乙酯，NH 二氧化矽)；

NMR (300 MHz, 氘仿-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, $J=16.1\text{Hz}$, 1H), 7.19 (d, $J=1.8\text{Hz}$, 2H), 7.04 (s, 1H), 3.08 (br. d, $J=13.0\text{Hz}$, 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】 參考例 9：

N-(1-{3-[(E)-2-(3-氰基苯基)-1-丙烯基]-5-(3,5-二氯苯基)-4-吡啶基}-4-哌啶基)-N-乙基胺甲酸第三丁酯

先將參考例 8 中所製造的化合物(82mg)之無水二甲基甲醯胺(1mL)溶液，於氬氣環境下、0°C 中加以攪拌。再於

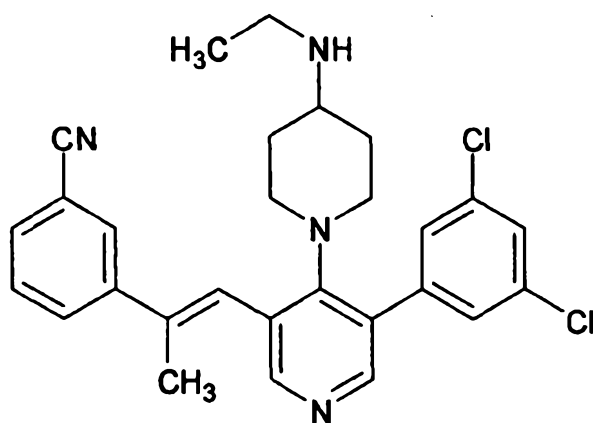
其中加入碘乙烷(171microL)及氫化鈉(17mg)，並於 0°C 下攪拌。在適當追加氫化鈉以終止反應後，再加入飽和氯化銨水溶液。該反應溶液中再加入乙酸乙酯及水萃取有機層。製得之有機層再經過水、飽和食鹽水清洗，以水硫酸鎂乾燥後，再加以濃縮。獲得之殘渣再經過矽膠管柱(正己烷：乙酸乙酯=90：10→70：30)精製，製得具有以下物性值之標題化合物(10mg)。

TLC (Rf 值): 0.18(正己烷：乙酸乙酯=4：1)。

● 【0343】 實施例 5：

3-[(1E)-1-{5-(3,5-二氯苯基)-4-[4-(乙基胺基)-1-哌啶基]-3-吡啶基}-1-丙烯-2-基]苯甲腈

● 【0344】



● 【0345】 取代參考例 A3 中所製造之化合物而使用參考例 9 中所製造之化合物，再以如參考例 B1 之相同操作，製得具有以下物性值之本發明化合物。

性狀：褐色粉末；

純度(UPLC-MS/ELSD)：97.1%(保持時間：0.62 分鐘)；

TLC (Rf 值): 0.27(正己烷：乙酸乙酯=1：1，NH 二氧化矽)；

NMR (300 MHz, METHANOL-d₄): δ 8.30 (d, $J=0.7\text{Hz}$, 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, $J=1.3\text{Hz}$, 3H), 1.86-1.76 (m, 2H), 1.39-1.27 (m, 2H), 1.12 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H); MASS (ESI, Pos.): 491 (M+H)⁺.

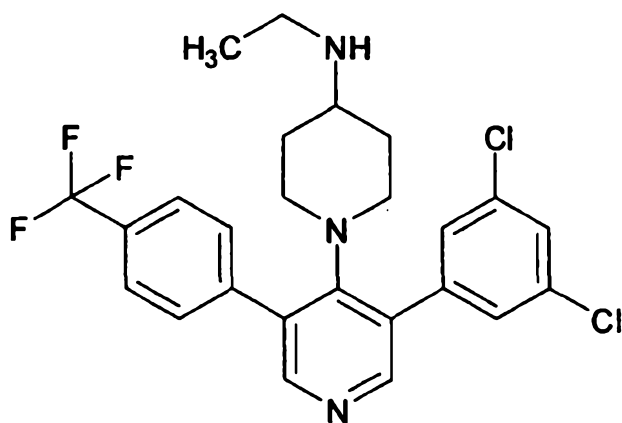
【0346】 實施例 5(1)至實施例 5(6)：

取代參考例 8 中所製造之化合物而使用相當之化合物，再以如參考例 9→實施例 5 之相同操作，製得具有以下物性值之本發明化合物。

【0347】 實施例 5(1)：

1-{3-(3,5-二氯苯基)-5-[4-(三氟甲基)苯基]-4-吡啶基}-N-乙基-4-哌啶胺

【0348】



【0349】 性狀：白色非晶粉末；

純度(UPLC-MS/ELSD)：100%(保持時間：0.67 分鐘)；

TLC (R_f 值): 0.63(正己烷：乙酸乙酯=1：1，NH 二氧化矽)；

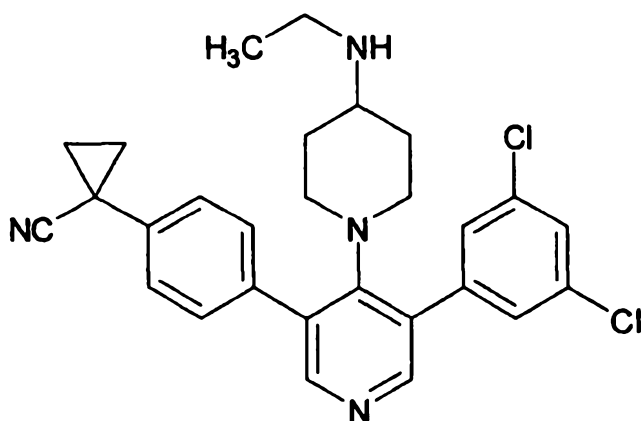
NMR (300 MHz, 氯仿-d)： δ 8.26 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.73

(d, $J=8.1\text{Hz}$, 2H), 7.49 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 2H), 7.40 (t, $J=1.8\text{Hz}$, 1H), 7.29 (d, $J=1.8\text{Hz}$, 2H), 2.86 (d, $J=12.6\text{Hz}$, 2H), 2.56 (q, $J=7.0\text{Hz}$, 2H), 2.40 (dt, $J=12.6, 3.2\text{Hz}$, 2H), 2.37-2.25 (m, 1H), 1.53-1.41 (m, 2H), 1.05 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 3H), 1.02-0.89 (m, 2H);
 MASS (ESI, Pos.): 494 (M+H)⁺。

【0350】 實施例 5(2)：

1-(4-{5-(3,5-二氯苯基)-4-[4-(乙基胺基)-1-哌啶基]-3-吡啶基}苯基)環丙腈

● 【0351】



● 【0352】 性狀：黃色非晶粉末；

純度(UPLC-MS/ELSD)：88.2%(保持時間：0.74 分鐘)；

TLC (Rf 值): 0.75(乙酸乙酯，NH 二氧化矽)；

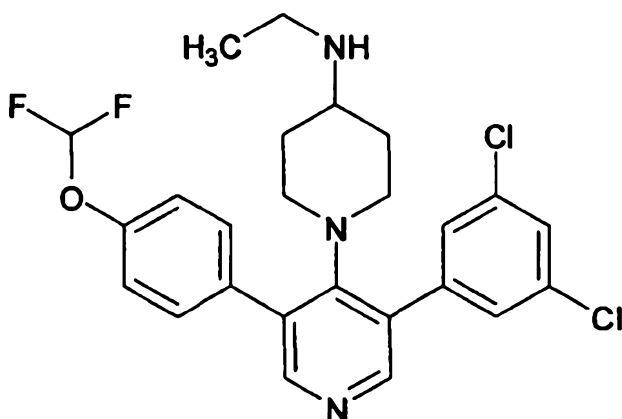
NMR (300 MHz, 氘仿-d): δ 8.26-8.21 (m, 2H), 7.44-7.25 (m, 7H), 2.87 (br. d, $J=12.8\text{Hz}$, 2H), 2.58 (q, $J=7.1\text{Hz}$, 2H), 2.51-2.28 (m, 3H), 1.84-1.76 (m, 2H), 1.59-1.42 (m, 4H), 1.12-0.93 (m, 5H)；

MASS (ESI, Pos.): 491 (M+H)⁺。

【0353】 實施例 5(3)：

1-{3-(3,5-二氯苯基)-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-4-吡啶基}-N-乙基-4-哌啶胺

【0354】



【0355】 純度(UPLC-MS/ELSD)：99.9%(保持時間：0.57分鐘)；

TLC (Rf 值): 0.60(乙酸乙酯：甲醇=9：1，NH 二氧化矽)；

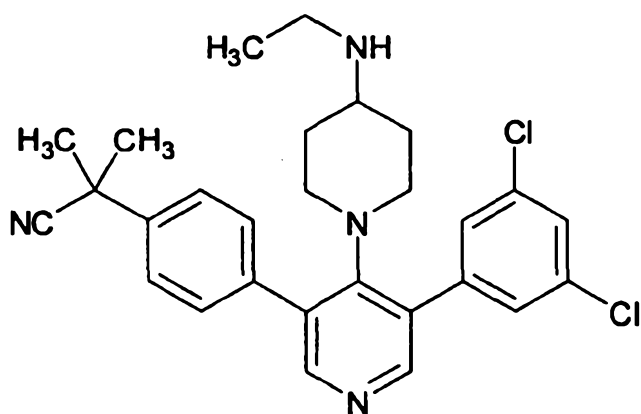
NMR (300 MHz, 氘仿-d): δ 8.25 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.40-7.33 (m, 3H), 7.30-7.28 (m, 2H), 7.25-7.20 (m, 2H), 6.59 (t, $J=73.7$ Hz, 1H), 2.93-2.81 (m, 2H), 2.56 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 2.47-2.25 (m, 3H), 1.51-1.43 (m, 2H), 1.05 (t, $J=7.1$ Hz, 3H), 1.01-0.86 (m, 2H)；

MASS (ESI, Pos.): 492 (M+H)⁺。

【0356】 實施例 5(4)：

2-(4-{5-(3,5-二氯苯基)-4-[4-(乙基胺基)-1-哌啶基]-3-吡啶基}苯基)-2-甲基丙腈

【0357】



【0358】 性狀：淡黃色非晶粉末；

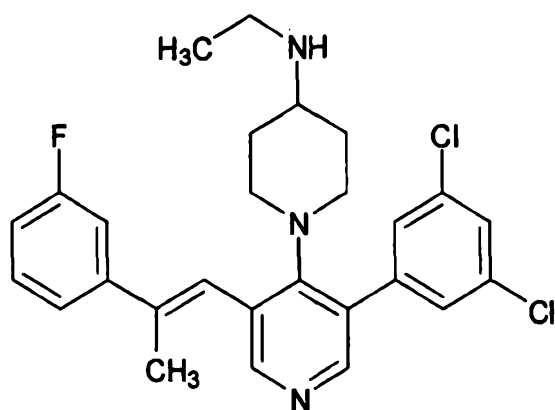
純度(UPLC-MS/ELSD)：99.4%(保持時間：0.59 分鐘)；

● TLC (Rf 值): 0.42(正己烷：乙酸乙酯=1：1，NH 二氧化矽)；
 NMR (300 MHz, 氘仿-d): δ 8.25 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.57 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 7.42-7.29 (m, 5H), 2.87 (br. d, $J=13.0\text{Hz}$, 2H), 2.56 (q, $J=7.1\text{Hz}$, 2H), 2.47-2.24 (m, 3H), 1.79 (s, 6H), 1.58-1.47 (m, 2H), 1.05 (t, $J=7.1\text{Hz}$, 3H), 1.01-0.88 (m, 2H)；
 MASS (ESI, Pos.): 493 (M+H)⁺。

【0359】 實施例 5(5)：

● 1-{3-(3,5-二氯苯基)-5-[(1E)-2-(3-氟苯基)-1-丙烯-1-基]-4-吡啶基}-N-乙基-4-哌啶胺

【0360】



【0361】 性狀：黃色粉末；

純度(UPLC-MS/ELSD)：100%(保持時間：0.65 分鐘)；

TLC (Rf 值): 0.30(正己烷：乙酸乙酯=3：1，NH 二氧化矽)；

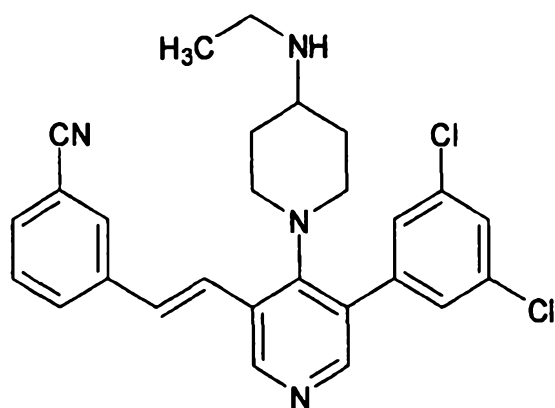
NMR (300 MHz, 氫仿-d): δ 8.36 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.44-7.33 (m, 3H), 7.24-7.19 (m, 3H), 7.08-6.95 (m, 1H), 6.75 (s, 1H), 3.16-3.05 (m, 2H), 2.75-2.54 (m, 5H), 2.24 (s, 3H), 1.85-1.74 (m, 2H), 1.43-1.31 (m, 2H), 1.11 (t, $J=7.1\text{Hz}$, 3H)；

MASS (ESI, Pos.): 484 (M+H)⁺。

● 【0362】 實施例 5(6)：

3-[(E)-2-{5-(3,5-二氯苯基)-4-[4-(乙基胺基)-1-哌啶基]-3-吡啶基}乙烯基]苯甲腈

● 【0363】



● 【0364】 性狀：黃色粉末；

純度(UPLC-MS/ELSD)：100%(保持時間：0.66 分鐘)；

TLC (Rf 值): 0.52(正己烷：乙酸乙酯=2：1，NH 二氧化矽)；

NMR (300 MHz, 氫仿-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, $J=1.9\text{Hz}$, 1H), 7.27 (d, $J=16.5\text{Hz}$,

1H), 7.18 (d, $J=1.8\text{Hz}$, 2H), 7.02 (d, $J=16.5\text{Hz}$, 1H), 3.17-3.04 (m, 2H), 2.73 (q, $J=7.1\text{Hz}$, 2H), 2.68-2.56 (m, 3H), 1.93-1.82 (m, 2H), 1.58-1.41 (m, 2H), 1.15 (t, $J=7.1\text{Hz}$, 3H) ;

MASS (ESI, Pos.): 477 (M+H)⁺。

【0365】 參考例 10 :

(3R,4R)-4-[苯甲基(第三丁氧基羰基)胺基]-3-羥基哌啶-1-羧酸苯甲酯

先在 N-苯甲基-N-[(3R,4R)-3-羥基-4-吡啶基]胺甲酸第三丁酯 (Synlett, 2013 24, 0305-0312 ; Organic Process Research and Development, 2012, 16, 1558-1565)(5.8g)之二氯甲烷(47mL)溶液中加入三乙胺(7.9mL), 再於氬氣環境下、-5°C 中攪拌。之後於其中加入氯甲酸苯甲酯(3.6g), 並於室溫下攪拌 2 小時。該反應液中加入水並經過二氯甲烷萃取, 製得之有機層再以食鹽水清洗。經過無水硫酸鎂乾燥後, 再加以濃縮。製得之殘渣經過矽膠管柱(正己烷: 乙酸乙酯=84 : 16→63 : 37)精製, 得到具有以下物性值的標題化合物(6.7g)。

性狀: 淡紫色油狀物 ;

TLC (Rf 值): 0.68(正己烷 : 乙酸乙酯=1 : 1)。

【0366】 參考例 11 :

(3R,4R)-4-[苯甲基(第三丁氧基羰基)胺基]-3-甲基磺醯氧基-哌啶-1-羧酸苯甲酯

先在參考例 10 中所製造之化合物(6.51g)的二氯甲烷(50mL)溶液中, 加入 N,N-二異丙基乙基胺(7.7mL), 並於

0°C 下攪拌。之後加入甲磺醯氯(1.7mL)，並於室溫下攪拌 30 分鐘。該反應液中再加入水並經過二氯甲烷萃取。製得之有機層以食鹽水清洗後，經過無水硫酸鎂乾燥，並加以濃縮。製得之殘渣經過矽膠管柱(正己烷：乙酸乙酯=90：10→75：25)精製，得到具有以下物性值的標題化合物(5.4g)。

性狀：無色油狀物；

TLC (Rf 值): 0.51(正己烷：乙酸乙酯=3：2)。

● 【0367】 參考例 12：

(3aS,7aR)-1-苯甲基-2-側氧基-4,6,7,7a-四氫-3aH-噁唑并[5,4-c]吡啶-5-羧酸苯甲酯

先以參考例 11 中所製造之化合物(3.4g)的甲苯(20mL)溶液，於 100°C 下攪拌 30 分鐘。之後將該反應液於室溫下放冷，並加入水後經過乙酸乙酯萃取。製得之有機層再以食鹽水清洗，經過無水硫酸鎂乾燥後，再加以濃縮。製得之殘渣經過矽膠管柱(正己烷：乙酸乙酯=75：25→50：50)精製，得到具有以下物性值的標題化合物(1.2g)。

性狀：無色油狀物；

TLC (Rf 值): 0.21(正己烷：乙酸乙酯=1：1)。

● 【0368】 參考例 13：

(3aS,7aR)-1-苯甲基-3a,4,5,6,7,7a-六氫噁唑并[5,4-c]吡啶-2-酮

先在參考例 12 中所製造之化合物(1.2g)的乙醇(10mL)溶液中，加入氫氧化鈀/碳(Pd 20%)(約 50%水濕潤

品)(230mg)，再於氫氣環境下、室溫中攪拌 6 小時。該反應液經過矽藻土過濾後蒸餾去除溶劑，得到具有以下物性值的標題化合物(0.78g)。

性狀：淡黃色固體；

TLC (Rf 值): 0.19(乙酸乙酯：甲醇：28%氨水=80：20：2)。

【0369】 參考例 14：

(3aS,7aR)-1-苯甲基-5-(3-溴-5-硝基-4-吡啶基)-4,6,7,7a-四氫-3aH-噁唑并[5,4-c]吡啶-2-酮

● 取代 4-第三丁氧基羰基胺基哌啶而使用參考例 13 中所製造之化合物，再如參考例 1 之相同操作，得到具有以下物性值之標題化合物。

性狀：黃色粉末；

TLC (Rf 值): 0.25(正己烷：乙酸乙酯=2：1)。

【0370】 參考例 15：

(3aS,7aR)-1-苯甲基-5-[3-(3,5-二氯苯基)-5-碘-4-吡啶基]-4,6,7,7a-四氫-3aH-噁唑并[5,4-c]吡啶-2-酮

● 取代參考例 1 中所製造之化合物而使用參考例 14 中所製造之化合物，再如參考例 2→參考例 3→參考例 4 之相同操作，得到具有以下物性值之標題化合物。

性狀：黃色粉末；

TLC (Rf 值): 0.46(正己烷：乙酸乙酯=2：1)。

【0371】 參考例 16：

(3aS,7aR)-1-苯甲基-5-{3-(3,5-二氯苯基)-5-[4-(三氟甲基)苯基]-4-吡啶基}-4,6,7,7a-四氫-3aH-噁唑并[5,4-c]吡啶-2-

酮

取代參考例 1 中所製造之化合物而使用參考例 15 中所製造之化合物，並取代 3,5-二氯苯基硼酸而使用 4-(三氟甲基)苯基硼酸(CAS#128796-39-4)，再如參考例 2 之相同操作，得到具有以下物性值之標題化合物。

性狀：黃色油狀物；

保持時間(UPLC)：0.99 分鐘。

【0372】 參考例 17：

(3S,4R)-4-(苯甲基胺基)-1-{3-(3,5-二氯苯基)-5-[4-(三氟甲基)苯基]-4-吡啶基}哌啶-3-醇

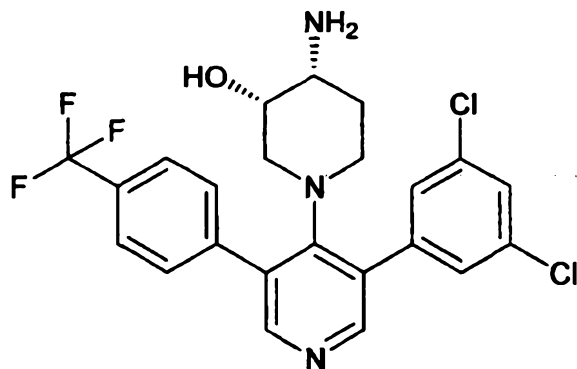
先在參考例 16 中所製造之化合物(108mg)的乙醇(2mL)溶液中，加入 5N 氫氧化鈉水溶液(0.3mL)，並於 90°C 下攪拌 24 小時。再將反應液於室溫下放冷，並加入水後經過二氯甲烷萃取。製得之有機層經過乾燥後，再加以濃縮，得到含具有以下物性值的標題化合物之殘渣(100mg)。該製得之殘渣並不經過精製而使用於其次之反應中。

保持時間(UPLC)：0.72 分鐘。

【0373】 實施例 6：

(3S,4R)-4-胺基-1-{3-(3,5-二氯苯基)-5-[4-(三氟甲基)苯基]-4-吡啶基}-3-哌啶醇

【0374】



【0375】 先在參考例 17 中所製造的化合物(100mg)之甲苯(2mL)溶液中，加入(NE)-N-異丙氧基羰基亞胺基胺甲酸異丙酯(38microL)，並於 110°C 下攪拌 1 小時。再將反應液於室溫下放冷，加入 1N 鹽酸(1mL)，並於室溫下攪拌 2 小時。之後將反應液冷卻為 0°C 後以 1N 氫氧化鈉水溶液中中和，加入飽和小蘇打水後以乙酸乙酯萃取。製得之有機層經過食鹽水清洗、無水硫酸鎂乾燥後，再加以濃縮。製得之殘渣再經過胺基矽膠管柱(正己烷：乙酸乙酯=75：25→0：100、乙酸乙酯：甲醇=100：0→95：5)精製，得到具有以下物性值的本發明化合物(30mg)。

性狀：淡黃色粉末；

純度(UPLC-MS/ELSD)：100%(保持時間：0.60 分鐘)；

TLC (Rf 值): 0.69(正己烷：乙酸乙酯=1：4，NH 二氧化矽)；

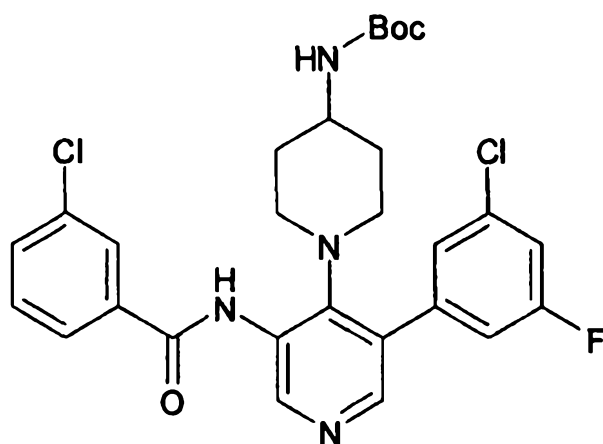
NMR (300 MHz, 氫仿-d): δ 8.29 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.74 (d, $J=7.9$ Hz, 2H), 7.51 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.47 (d, $J=1.8$ Hz, 2H), 7.43-7.39 (m, 1H), 3.42-3.35 (m, 1H), 3.05-2.94 (m, 1H), 2.80-2.59 (m, 3H), 2.26 (dd, $J=12.6, 2.2$ Hz, 1H), 1.19-1.07 (m, 2H)；

MASS (ESI, Pos.): 482 (M+H)⁺。

【0376】 參考例 18：

{1-[3-(3-氯-5-氟苯基)-5-(3-氯苯甲醯胺)吡啶-4-基]哌啶-4-基}胺甲酸第三丁酯

【0377】



【0378】 先於參考例 1(3)中所製造之化合物(150mg)的二氯甲烷(2mL)溶液中，於 0°C 下加入吡啶(0.5mL)、3-氯苯甲醯氯(72microL)，並於室溫下攪拌 1 小時。之後於該反應液中加入水，經過乙酸乙酯萃取後，再以飽和食鹽水清洗。之後將有機層乾燥，並加以濃縮。製得的殘渣再經過中壓分畫液相層析(山善公司製造，YFLC-Wprep-2XY)(Hi-flash SI)(正己烷：乙酸乙酯=1：1)精製，得到具有以下物性值的標題化合物(198mg)。

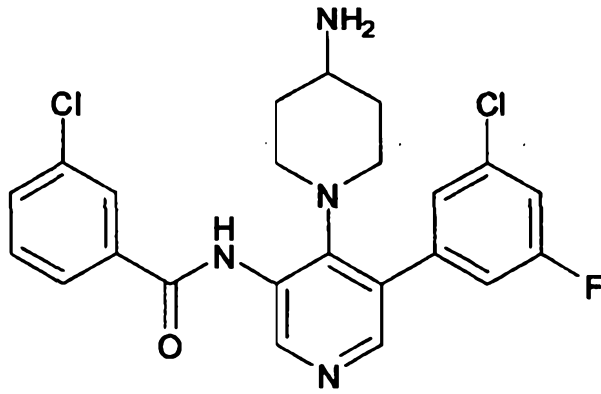
TLC (Rf 值): 0.58(乙酸乙酯，NH 二氧化矽)；

MASS (ESI, Pos.): 559 (M+H)⁺。

【0379】 實施例 7：

N-[4-(4-胺基-1-哌啶基)-5-(3-氯-5-氟苯基)-3-吡啶基]-3-氯苯甲醯胺

【0380】



【0381】 取代參考例 A3 中所製造之化合物而使用參考例 18 中所製造之化合物，再以如參考例 B1 之相同操作，得到具有以下物性值之本發明化合物。

性狀：淡黃色粉末；

純度(LC-MS/ELSD)：100%(保持時間：0.50 分鐘)；

TLC (Rf 值): 0.56(乙酸乙酯：甲醇=10：1，NH 二氧化矽)；

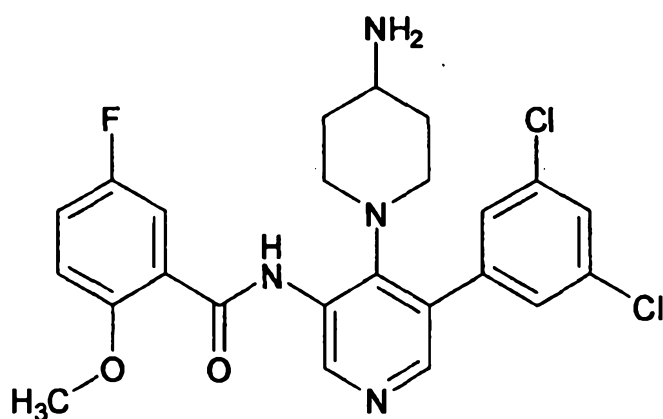
NMR (300 MHz, 氫仿-d): δ 9.68 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.95 (t, $J=1.8\text{Hz}$, 1H), 7.85-7.77 (m, 1H), 7.64-7.44 (m, 2H), 7.23-7.16 (m, 1H), 7.14-7.09 (m, 1H), 6.99-6.89 (m, 1H), 2.99-2.87 (m, 2H), 2.78-2.51 (m, 3H), 1.93-1.77 (m, 2H), 1.48-1.19 (m, 2H)；

MASS (ESI, Pos.): 459 (M+H)⁺。

【0382】 實施例 7(1)：

N-[4-(4-胺基-1-哌啶基)-5-(3,5-二氯苯基)-3-吡啶基]-5-氟-2-甲氧基苯甲醯胺

【0383】



【0384】 取代參考例 3(1)中所製造之化合物而使用參考例 3 中所製造之化合物，再取代 3-氯苯甲醯氯使用 5-氟-2-甲氧基苯甲醯氯(CAS#704-03-0)，再以如參考例 180→實施例 76 之相同操作，得到具有以下物性值之本發明化合物。

純度(LC-MS/ELSD)：99.9%(保持時間：0.54 分鐘)；

TLC (Rf 值): 0.64(乙酸乙酯：甲醇=9：1，NH 二氧化矽)；

NMR (300 MHz, METHANOL-d₄): δ 8.84 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.81-7.76 (m, 1H), 7.55 (dd, $J=2.00, 1.80$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J=1.83$ Hz, 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】 生物學實施例 1；

以人類 SSTR2 表現細胞評量對 SSTR2 之致效活性

[操作]

(1)人類 SSTR2 基因之分離

人腦 cDNA，係由 Ambion 公司(目錄編號：7962；批號：

040200121) 購入。PCR 引子，hSSTR2_F1_XhoI：5' -CACCTCGAGGACATGGCGGATGAGCCACTCAAT-3' (序列編號 1)、及 hSSTR2_R1_EcoRI：5' -CCTTGAATTCGATACTGGTTTGGAGGTCTCCATT-3' (序列編號 2)，係依照 GenBank NM_001050 之序列所設計。

【0386】 人腦 cDNA 模版，係使用 KOD-plus(東洋紡公司)，以 PCR 反應(95°C 下 2 分鐘 → [98°C 下 10 秒鐘，60°C 下 30 秒鐘，68°C 下 90 秒鐘]×30 次)操作。擴增 PCR 產物，係以 1%瓊脂聚醣凝膠電泳後，再以 QIAquick Gel Extraction Kit(QIAGEN 公司)精製，並以限制酶 *XhoI* 及 *EcoRI* 切斷。切斷片段，再以 DNA Ligation Kit Ver.2(Takara 公司)連結在表現載體(pIRESneo-Myc)上，並遺傳轉形至大腸菌 DH5 α 中。之後再調製該質體 pIRESneo-Myc/hSSTR2，並確定其 DNA 序列。

【0387】 (2)CHO-K1 細胞之培養

CHO-K1(-)，係以 Ham's F-12 培養液(含牛胚血清(10%)、青黴素(100U/mL)、鏈黴素(0.1mg/mL)培養。同時，遺傳轉形細胞，係在前述培養液中添加遺傳黴素(geneticin)(1mg/mL)，進行培養。

【0388】 (3)CHO-K1 細胞之遺傳轉形

之後使用 Lipofectamine 2000(Invitrogen 公司)，將質體 pIRESneo-Myc/hSSTR2 遺傳轉形入 CHO-K1(-)細胞中。經過 48 小時後，再替換為含 1mg/mL 遺傳黴素之培養液進行篩選，建構安定的過量表現細胞(SSTR2-CHO-K1)。

【0389】 (4)SSTR2 致效活性之評量

試驗化合物之人類 SSTR2 致效活性，係以對以氟斯克寧(forskolin)刺激產生細胞內環 AMP(cAMP)之抑制作用為指標，再依照以下之順序評量。以懸浮於含 0.25mg/mL 之遺傳黴素的 Ham' s F-12 培養液(含牛胚血清(10%)、青黴素(100U/mL)、鏈黴素(0.1mg/mL))的 SSTR2-CHO-K1 細胞，以每孔 4.0×10^4 cells/0.1mL 之密度培植在 96 孔微盤中。次日，移除培養液，並以 0.1mL 清洗緩衝液[含 0.1%牛血清白蛋白(BSA)、20mmol/L 之 4-(2-羥基乙基)-1-哌啶乙烷磺酸(HEPES)的漢克氏平衡鹽溶液(HBSS)]清洗 2 次。之後將分析緩衝液[含 500nmol/L 之 3-異丁基-1-甲基黃嘌呤(IBMx)、0.1% BSA、20mmol/L HEPES 之 HBSS]，以每 1 孔添加 0.06mL，再於 5%二氧化碳、37°C 之條件下靜置培養 15 分鐘。繼之，以最終濃度 2 倍濃度之試驗化合物及含 0.02mmol/L 氟斯克寧之分析緩衝液，以每 1 孔添加 0.06mL，再於 5%二氧化碳、37°C 之條件下靜置培養 30 分鐘。之後，再以 cAMP-Screen(註冊商標)套組(Applied Biosystem 公司製造)中所附之 Assay/Lysis buffer，以每 1 孔 0.12mL 添加，於 5%二氧化碳、37°C 之條件下靜置培養 30 分鐘。試樣中 cAMP 濃度，係依照套組中所附之說明書，以 ELISA 法測定。對人類 SSTR2 之致效作用的 50%有效濃度(EC_{50} 值)，係以 1000nmol/L 之體抑素胜肽的反應率為 100%求出各試樣對氟斯克寧刺激產生 cAMP 之抑制作用的反應率(%)，再以試驗化合物之常用對數濃度為獨立變數，

相對濃度的反應率為附屬變數以非線性回歸分析計算。

【0390】 [結果]

本發明化合物，顯示為強效之 SSTR2 致效活性。化合物與 EC₅₀ 值之對應如以下所示。

實施例 1 中製造之化合物：0.031nmol/L

實施例 2 中製造之化合物：0.083nmol/L

實施例 2(1)中製造之化合物：0.041nmol/L

實施例 2(2)中製造之化合物：0.013nmol/L

實施例 2(3)中製造之化合物：0.021nmol/L

實施例 2(4)中製造之化合物：0.024nmol/L

實施例 2(5)中製造之化合物：0.050nmol/L

實施例 2(6)中製造之化合物：0.47nmol/L

實施例 2(7)中製造之化合物：0.17nmol/L

實施例 3 中製造之化合物：0.040nmol/L

實施例 3(1)中製造之化合物：0.11nmol/L

實施例 3(2)中製造之化合物：0.097nmol/L

實施例 4 中製造之化合物：0.034nmol/L

實施例 4(1)中製造之化合物：0.038nmol/L

實施例 5 中製造之化合物：0.047nmol/L

實施例 5(1)中製造之化合物：0.045nmol/L

實施例 5(2)中製造之化合物：0.036nmol/L

實施例 5(3)中製造之化合物：0.028nmol/L

實施例 5(4)中製造之化合物：0.021nmol/L

實施例 5(5)中製造之化合物：0.071nmol/L

實施例 5(6)中製造之化合物：0.048nmol/L

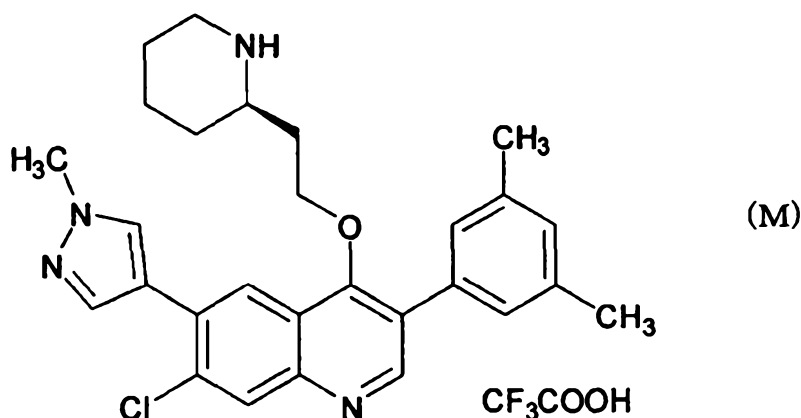
實施例 6 中製造之化合物：0.027nmol/L

實施例 7 中製造之化合物：0.34nmol/L

實施例 7(1)中製造之化合物：0.26nmol/L

同時，以本評量系，例如體抑素胜肽之 EC_{50} 值為 0.24nmol/L，在國際公開第 2008/051272 號小冊中所記載之下述通式(M)：

【0391】



【0392】 所示之化合物所示之 EC_{50} 值為 0.06nmol/L。

【0393】 另一方面，專利文獻 3 中所記載之化合物，即使本評量系在濃度為 $10 \mu M$ 時，亦不顯示 SSTR2 致效活性。

【0394】 生物學實施例 2：

以大鼠評量生長激素(GH)分泌抑制作用

[操作(A)：以試驗化合物在 30 分鐘前投藥]

先對大鼠(7 週齡雄性 Cr1：CD(SD)IGS 大鼠(Charles River 日本公司))以介質(蒸餾水(大塚蒸餾水，大塚製藥工場))或溶於介質之試驗化合物經口投藥，再於 27 分鐘後以

50mg/kg 之戊巴比妥鈉鹽(Somnopentyl, 共立製藥公司)由尾靜脈投藥麻醉。在以戊巴比妥鈉鹽投藥 3 分鐘後, 再以 0.01mg/kg 之生長激素分泌激素(GHRH, Bachem 公司)由尾靜脈投藥, 誘發 GH 分泌。測定血中 GH 濃度上, 係在以 GHRH 投藥 5 分鐘後由頸靜脈採取 0.2mL 之血液。該採取之血液再以 4°C、13,000×g 離心分離 5 分鐘取得血漿。血中 GH 濃度, 係以 Rat/Mouse Growth Hormone ELISA(Millipore 公司), 依照套組之操作書測定。GH 分泌之抑制率(%), 係使用所得之血中 GH 濃度之值, 以計算式 $\{[\text{GH 分泌之抑制率}(\%)] = \{[\text{介質投予組血中 GH 濃度}] - [\text{試驗化合物投予組血中 GH 濃度}]\} / [\text{介質投予組血中 GH 濃度}] \times 100\}$ 求出。再者, 式中之介質投予組, 係指投予介質的動物組, 試驗化合物投予組, 係指以溶於介質的試驗化合物投予的動物組。

【0395】 [操作(B): 以試驗化合物在 8 小時前投藥]

先對大鼠(7 週齡雄性 Crl: CD(SD)IGS 大鼠(Charles River 日本公司))以介質(蒸餾水(大塚蒸餾水, 大塚製藥工場))或溶於介質之試驗化合物經口投藥, 再於 7 小時 57 分鐘後以 50mg/kg 之戊巴比妥鈉鹽(Somnopentyl, 共立製藥公司)由尾靜脈投藥麻醉。在以戊巴比妥鈉鹽投藥 3 分鐘後, 再以 0.01mg/kg 之生長激素分泌激素(GHRH, Bachem 公司)由尾靜脈投藥, 誘發 GH 分泌。之後的實驗順序與上述之[操作(A)]相同。

【0396】 [結果]

本發明化合物，顯示為強效之 GH 分泌抑制作用。化合物與抑制率(操作法；投藥量)之對應如以下所示。

實施例 1 中製造之化合物：93%(操作(B)；1mg/kg)

實施例 2 中製造之化合物：93%(操作(B)；1mg/kg)

實施例 2(1)中製造之化合物：91%(操作(B)；1mg/kg)

實施例 2(2)中製造之化合物：93%(操作(B)；1mg/kg)

實施例 2(3)中製造之化合物：88%(操作(B)；1mg/kg)

實施例 2(4)中製造之化合物：88%(操作(B)；1mg/kg)

實施例 2(5)中製造之化合物：85%(操作(B)；1mg/kg)

實施例 3 中製造之化合物：88%(操作(B)；1mg/kg)

實施例 3(1)中製造之化合物：86%(操作(B)；1mg/kg)

實施例 3(2)中製造之化合物：84%(操作(B)；1mg/kg)

實施例 4 中製造之化合物：84%(操作(B)；1mg/kg)

實施例 4(1)中製造之化合物：84%(操作(B)；1mg/kg)

實施例 5 中製造之化合物：90%(操作(B)；1mg/kg)

實施例 5(1)中製造之化合物：90%(操作(B)；1mg/kg)

實施例 5(2)中製造之化合物：90%(操作(B)；1mg/kg)

實施例 5(3)中製造之化合物：96%(操作(B)；1mg/kg)

實施例 5(4)中製造之化合物：89%(操作(B)；1mg/kg)

實施例 5(5)中製造之化合物：85%(操作(B)；1mg/kg)

實施例 5(6)中製造之化合物：89%(操作(B)；1mg/kg)

實施例 6 中製造之化合物：89%(操作(B)；1mg/kg)

實施例 7 中製造之化合物：93%(操作(B)；10mg/kg)

實施例 7(1)中製造之化合物：88%(操作(B)；3mg/kg)

同時，以本評量系，例如體抑素胜肽在 0.003mg/kg 之投藥量(但，係以皮下投藥)下顯示 98%(操作(A))之 GH 分泌抑制率。

【0397】 生物學實施例 3：

以人類培養肝細胞評量細胞毒性

[操作]

先將可附著之冷凍人類肝細胞解凍，並懸浮於由 Lonza 公司所得之肝細胞培養液(HCM)中之後，再培植在塗膠原蛋白之 96 孔微盤中。經過培養箱(5%二氧化碳，95%空氣，37°C)中培養一夜之肝細胞，在培養液以含濃度 0、12.5、25、50、100、200、或 400($\times 10^{-6}$ mol/L)之試驗化合物替換後，再次經過 24 小時培養。細胞毒性，係以測定細胞中 ATP 之濃度評量。具體地，係使用 Promega 公司之 Promega Celltiter-Glo luminescent assay kit，以該套組所附之分析緩衝液溶解細胞，再由細胞以所釋出之 ATP 的濃度使螢光素-螢光酶酵素活性引發之發光為指標測定。該發光可以 Molecular Device 公司之 SpectraMax plate reader 測定。試驗化合物細胞毒性的程度，係以抑制 50%發光的化合物濃度(IC₅₀)表示。

【0398】 [結果]

本發明化合物，對人類培養肝細胞為低毒性。化合物與 IC₅₀ 值之對應如以下所示。

實施例 1 中製造之化合物：0.019mmol/L

實施例 2 中製造之化合物：0.010mmol/L

實施例 2(1)中製造之化合物：0.019mmol/L
實施例 2(2)中製造之化合物：0.011mmol/L
實施例 2(3)中製造之化合物：0.009mmol/L
實施例 2(4)中製造之化合物：0.013mmol/L
實施例 2(5)中製造之化合物：0.019mmol/L
實施例 3 中製造之化合物：0.036mmol/L
實施例 3(1)中製造之化合物：0.019mmol/L
實施例 3(2)中製造之化合物：0.017mmol/L
● 實施例 4 中製造之化合物：0.017mmol/L
實施例 4(1)中製造之化合物：not tested
實施例 5 中製造之化合物：0.018mmol/L
實施例 5(1)中製造之化合物：0.018mmol/L
實施例 5(2)中製造之化合物：0.022mmol/L
實施例 5(3)中製造之化合物：0.010mmol/L
實施例 5(4)中製造之化合物：0.017mmol/L
● 實施例 5(5)中製造之化合物：0.017mmol/L
實施例 5(6)中製造之化合物：0.018mmol/L
實施例 7 中製造之化合物：0.074mmol/L
實施例 7(1)中製造之化合物：0.034mmol/L

同時，依據本評量系，前述通式(M)所示之化合物顯示 IC₅₀ 值為 0.013mmol/L。由生物學實施例 1 中所得之 SSTR2 致效活性之值、及由生物學實施例 3 中所得之細胞毒性之結果，可知本發明化合物係活性與毒性之差別優異的化合物。

【0399】 生物學實施例 4：

人類肝微粒體之安定性試驗

[操作]

先在預先以水浴加溫至 37°C 的反應用容器中，添加含人類肝微粒體(1mg/mL, Xenotech 公司)及 NADPH-Co-factor (NADP⁺ 1.3mmol/L, BD-Bioscience 公司)之磷酸緩衝液(0.1mol/L, pH7.4)0.392mL，並預培養 5 分鐘。然後，再添加含 0.05mmol/L 試驗物質之 50%乙腈溶液 0.008mL，使酵素反應開始(試驗物質之最終濃度：0.001mmol/L)。之後於反應開始即刻及 60 分鐘後之時點，採取 0.050mL 之反應液，並立即加入含內標準品(45nmol/L, 1-[3-(3,5-二甲基苯基)-4-喹啉基]-4-哌啶胺)之乙腈溶液(0.2mL)中終止酵素反應。

【0400】 試驗物質安定性指標之存餘率(%), 係以前述操作中所得之試樣經過濾膜過濾後，再以經過 LC/MS/MS (TSQ Quantum Discovery MAX, Thermo 公司)分析求出之試驗物質與內標準品之波面積比，以計算式{殘餘率(%)= [反應開始後 60 分鐘之時點試驗體中檢驗物質之波面積/內標準品之波面積]/[反應開始後即刻試驗體中檢驗物質之波面積/內標準品之波面積]×100}算出。

【0401】 [結果]

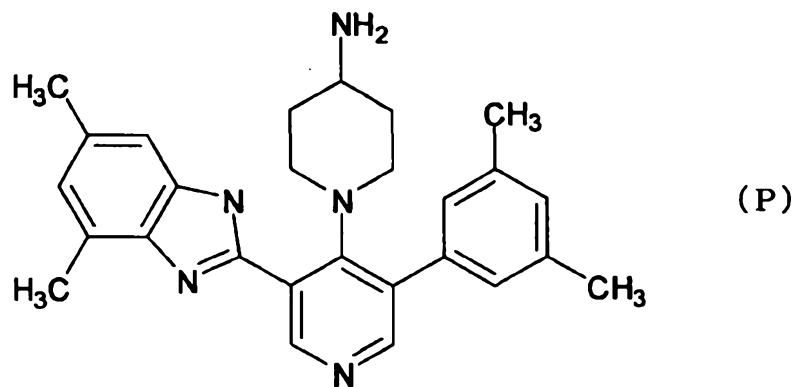
本發明化合物，在人類肝微粒體之安定性試驗中安定。化合物與存餘率之對應如以下所示。

實施例 1 中製造之化合物：94.6(%)

- 實施例 2 中製造之化合物：88.0(%)
- 實施例 2(1)中製造之化合物：100.0(%)
- 實施例 2(2)中製造之化合物：100.0(%)
- 實施例 2(3)中製造之化合物：96.4(%)
- 實施例 2(4)中製造之化合物：94.0(%)
- 實施例 2(5)中製造之化合物：53.1(%)
- 實施例 3 中製造之化合物：85.2(%)
- 實施例 3(1)中製造之化合物：50.3(%)
- 實施例 3(2)中製造之化合物：48.4(%)
- 實施例 4 中製造之化合物：100.0(%)
- 實施例 4(1)中製造之化合物：49.9(%)
- 實施例 5 中製造之化合物：79.7(%)
- 實施例 5(1)中製造之化合物：57.6(%)
- 實施例 5(2)中製造之化合物：80.3(%)
- 實施例 5(3)中製造之化合物：67.7(%)
- 實施例 5(4)中製造之化合物：74.9(%)
- 實施例 5(5)中製造之化合物：88.6(%)
- 實施例 5(6)中製造之化合物：83.9(%)
- 實施例 6 中製造之化合物：89.9(%)
- 實施例 7 中製造之化合物：100.0(%)
- 實施例 7(1)中製造之化合物：92.9(%)

同時，以本評量系，例如在國際公開第 PCT/JP2013/068084 號說明書之實施例 21(1)中所記載的下列通式(P)：

【0402】



【0403】 所示之化合物所示之存餘率為 1.2%。

● 【0404】 製劑例 1：

1-{3-(3,5-二氯苯基)-5-[4-(三氟甲基)苯基]-4-吡啶基}-4-哌啶胺之 5mg 含有錠

將以下各成分依照常法混合後打錠，可製得一錠中含 5mg 活性成分之錠劑 1 萬錠。

- 1-{3-(3,5-二氯苯基)-5-[4-(三氟甲基)苯基]-4-吡啶基}-4-哌啶胺：50g
- 羧甲基纖維素鈣(崩解劑)：20g
- 硬脂酸鎂(潤滑劑)：10g
- 微晶纖維素：920g

● 製劑例 2：

1-{3-(3,5-二氯苯基)-5-[4-(三氟甲基)苯基]-4-吡啶基}-4-哌啶胺之 20mg 含有注射劑

將以下之各成分依照常法混合後，將溶液依照常法滅菌，再各取 5mL 充填於注射劑管，之後依照常法冷凍乾燥，可製得 1 注射劑管中含 20mg 活性成分之注射劑管 1 萬瓶。

- 1-{3-(3,5-二氯苯基)-5-[4-(三氟甲基)苯基]-4-吡啶基}-4-哌啶胺：200g
- 甘露醣醇：20g
- 蒸餾水：50L

[產業上利用之可能性]

【0405】 本發明化合物係對體抑素受體，特別為對體抑素受體亞型 2 具有強效致效活性之化合物，因此可使用為體抑素本身或體抑素所調節的激素相關之各種疾病，特別是肢端肥大症、及伴隨腸胃阻塞的消化系統症狀之預防及/或治療藥。

【符號說明】

無

【 序列表 】

<110> 小野藥品工業股份有限公司

<120> 具有體抑素受體致效活性的化合物及其醫藥用途

<130> P14-125

<150> JP 2013-205027

<151> 2013-09-30

<150> JP 2013-268902

<151> 2013-12-26

<160> 2

<170> PatentIn Ver. 3.5.1

<210> 1

<211> 34

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> Forward primer hSSTR2_F1_XhoI

<400> 1

caccctcgag gacatggcgg atgagccact caat

34

<210> 2

<211> 34

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> Reverse primer hSSTR2_R1_EcoRI

<400> 2

ccttgaattc gatactgggtt tggaggtctc catt

34

發明摘要

※ 申請案號：

※ 申請日：

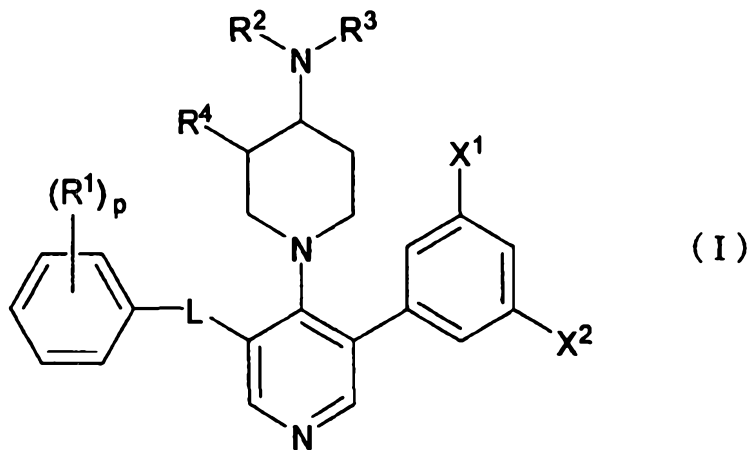
※IPC 分類：

【發明名稱】(中文/英文)

具有體抑素受體致效活性的化合物及其醫藥用途
 COMPOUND HAVING SOMATOSTATIN RECEPTOR
 AGONIST ACTIVITY AND MEDICAL USE THEREOF

【中文】

本發明係提供體抑素受體亞型 2 致效劑。本發明所揭示之通式(I)：

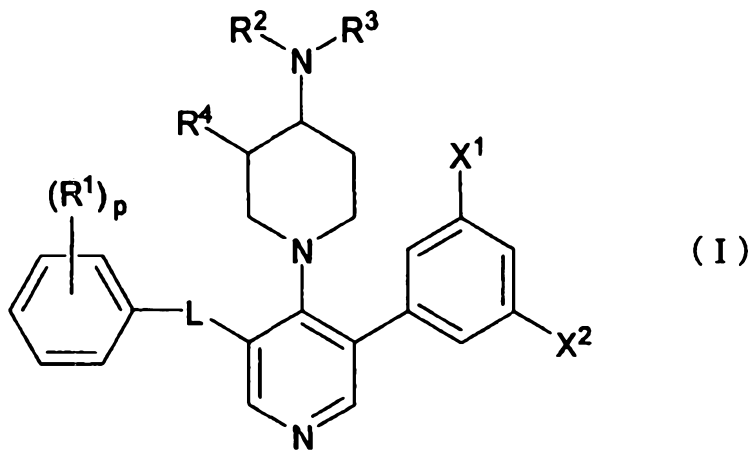


[式中，所有之記號表示之意與說明書中之定義相同。]

所示之化合物、其鹽、其 N-氧化物體或其溶劑化物、或者該等之前驅藥物，係具有強效之體抑素受體亞型 2 致效活性的低分子化合物，因此可以簡便之方法投藥，而因安定性高且為低毒性，因此可使用在肢端肥大症及腸胃阻塞等之體抑素相關疾病之預防及/或治療上。

【英文】

This invention provides a somatostatin receptor subtype 2 agonist. The compound of the present invention represented by general formula (I):



[wherein the definitions of all signals therein are the same as the specification defined]

or salt, N-oxide or solvate thereof, or prodrug thereof, is a low molecular compound having strong somatostatin receptor subtype 2 agonist activity, and therefore can be administered via simple methods. Further, the compound of the present invention is useful for prophylaxis and/ or treatment of somatostatin associated diseases such as acromegaly, alimentary tract obstruction, and the likes due to its high stability and low toxicity.

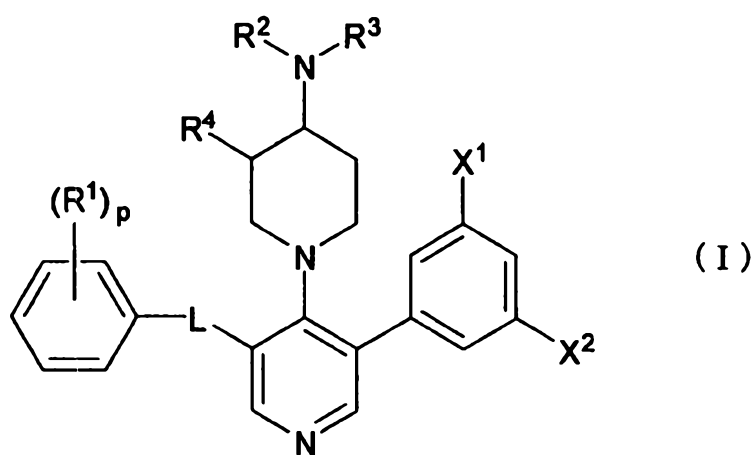
【代表圖】

【本案指定代表圖】：第（ ）圖。

【本代表圖之符號簡單說明】：

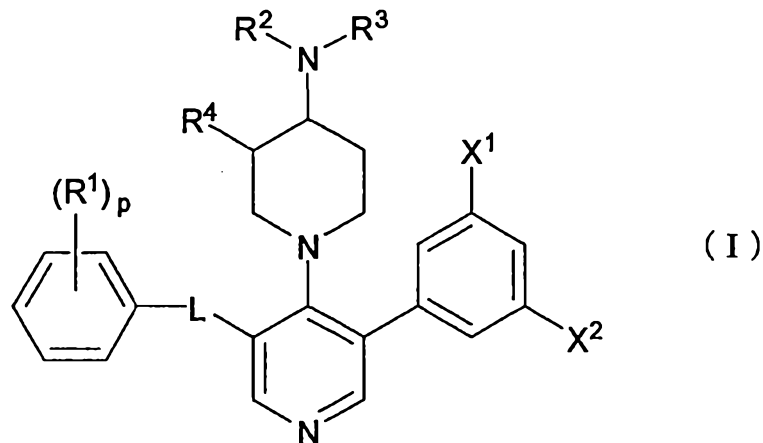
本案無圖式

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：



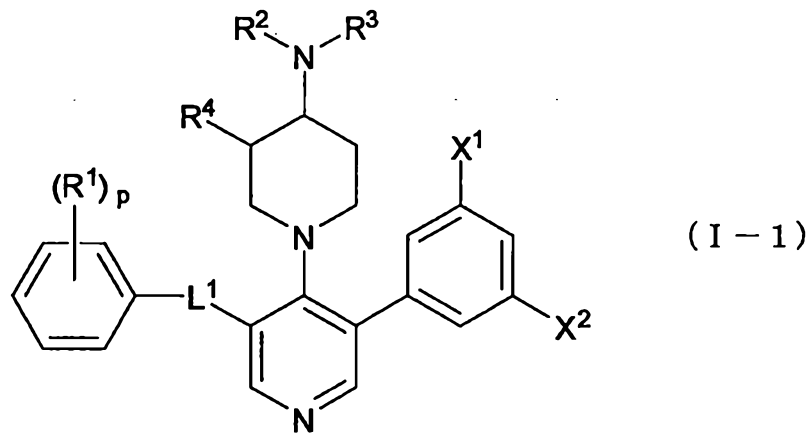
申請專利範圍

1. 一種通式(I)所成之化合物、其鹽或其 N-氧化物體，前述 N-氧化物體係指通式(I)所示之化合物的氮原子被氧化者：



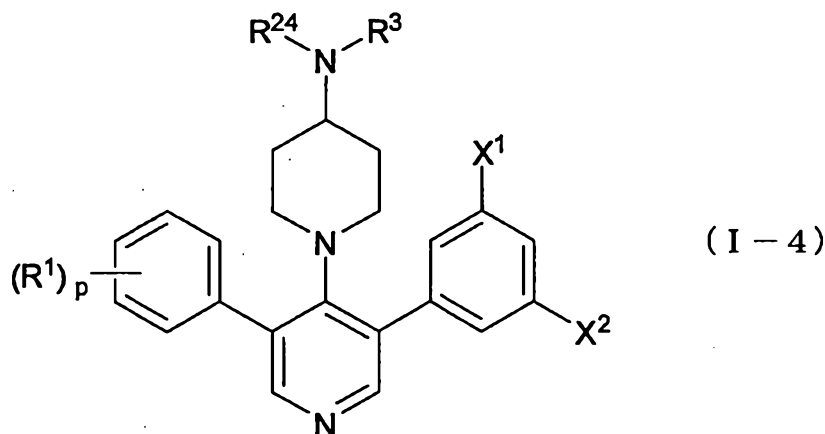
式中， R^1 表示 (1) 鹵素原子、(2) 氰基、(3) C1 至 4 烷基、(4) C1 至 4 烷氧基、或 (5) C3 至 8 環烷基，其中前述 C1 至 4 烷基、前述 C1 至 4 烷氧基、及前述 C3 至 8 環烷基，各自獨立地可經 1 至 3 個鹵素原子及/或氰基取代； p 表示 0 至 2 之整數；在 p 為 2 時，複數之 R^1 可相同亦可不同； R^2 及 R^3 各自獨立地表示氫原子或 C1 至 4 烷基； R^4 表示氫原子；或者， R^2 及 R^4 亦可與其鍵結之原子一起形成 5 至 8 員之含氮飽和雜環； L 表示 (1) 鍵結鍵、(2) $-CR^A=CR^B\rightarrow$ 、或 (3) $-C(=O)-NR^D\rightarrow$ (各基中，箭號表示與吡啶環之鍵結部位)； R^A 及 R^B 及 R^D 各自獨立地表示氫原子或 C1 至 4 烷基； X^1 及 X^2 各自獨立地表示鹵素原子。

2. 如申請專利範圍第 1 項所述之化合物、其鹽或其 N-氧化物體，其中，該化合物係通式(I-1)所示者：



式中， L^1 表示 (1)- $CR^A=CR^B\rightarrow$ 、或 (2)- $C(=O)-NR^D\rightarrow$ (各基中，箭號表示與吡啶環之鍵結部位)；其他之記號，表示與前述申請專利範圍第 1 項的記載相同之意。

3. 如申請專利範圍第 1 項所述之化合物、其鹽或其 N-氧化物體，其中，該化合物係通式 (I-4) 所示者：



式中， R^{24} 表示氫原子或 C1 至 4 烷基；其他之記號，表示與申請專利範圍第 1 項之記載相同之意。

4. 如申請專利範圍第 1 項所述之化合物、其鹽或其 N-氧化物體，其中，該化合物係選自以下化合物所成之群組：
(1) N-[4-(4-胺基-1-哌啶基)-5-(3-氯-5-氟苯基)-3-吡啶基]-3-氯苯甲醯胺；

- (2) 1-{3-(3-氯-5-氟苯基)-5-[(E)-2-(3-氯苯基)乙炔基]-4-吡啶基}-4-哌啶胺；
- (3) 3-{(E)-2-[4-(4-胺基-1-哌啶基)-5-(3,5-二氯苯基)-3-吡啶基]乙炔基}苯甲脒；
- (4) (4aS,8aS)-6-{3-(3,5-二氯苯基)-5-[(E)-2-(3-氟苯基)乙炔基]-4-吡啶基}八氫-1H-吡啶并[3,4-b][1,4]噁嗪；
- (5) 1-{3-(3,5-二氯苯基)-5-[(1E)-2-(3-氟苯基)-1-丙烯-1-基]-4-吡啶基}-4-哌啶胺；
- (6) 3-[(E)-2-{5-(3,5-二氯苯基)-4-[4-(乙基胺基)-1-哌啶基]-3-吡啶基}乙炔基]苯甲脒；
- (7) 1-{3-(3,5-二氯苯基)-5-[(1E)-2-(3-氟苯基)-1-丙烯-1-基]-4-吡啶基}-N-乙基-4-哌啶胺；
- (8) 3-{(1E)-1-[4-(4-胺基-1-哌啶基)-5-(3,5-二氯苯基)-3-吡啶基]-1-丙烯-2-基}苯甲脒；
- (9) 3-[(1E)-1-{5-(3,5-二氯苯基)-4-[4-(乙基胺基)-1-哌啶基]-3-吡啶基}-1-丙烯-2-基]苯甲脒；
- (10) N-[4-(4-胺基-1-哌啶基)-5-(3,5-二氯苯基)-3-吡啶基]-5-氟-2-甲氧基苯甲醯胺；
- (11) 1-(4-{5-(3,5-二氯苯基)-4-[(4aS,8aS)-八氫-6H-吡啶并[3,4-b][1,4]噁嗪-6-基]-3-吡啶基}苯基)環丙脒；
- (12) 1-{3-(3-氯-5-氟苯基)-5-[4-(三氟甲基)苯基]-4-吡啶基}-4-哌啶胺；
- (13) 1-{3-(3,5-二氯苯基)-5-[4-(三氟甲基)苯基]-4-吡啶基}-4-哌啶胺；

- (14)1-{3-(3-氯-5-氟苯基)-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-4-吡啶基}-4-哌啶胺；
- (15)1-{4-[4-(4-胺基-1-哌啶基)-5-(3,5-二氯苯基)-3-吡啶基]苯基}環丙腈；
- (16)1-{3-(3,5-二氯苯基)-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-4-吡啶基}-4-哌啶胺；
- (17)1-(4-{5-(3,5-二氯苯基)-4-[4-(乙基胺基)-1-哌啶基]-3-吡啶基}苯基)環丙腈；
- (18)2-{4-[4-(4-胺基-1-哌啶基)-5-(3,5-二氯苯基)-3-吡啶基]苯基}-2-甲基丙腈；
- (19)2-(4-{5-(3,5-二氯苯基)-4-[4-(乙基胺基)-1-哌啶基]-3-吡啶基}苯基)-2-甲基丙腈；
- (20)1-{3-(3,5-二氯苯基)-5-[4-(三氟甲基)苯基]-4-吡啶基}-N-乙基-4-哌啶胺；及
- (21)1-{3-(3,5-二氯苯基)-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-4-吡啶基}-N-乙基-4-哌啶胺。
5. 如申請專利範圍第 2 項所述之化合物、其鹽或其 N-氧化物體，其中，該化合物係選自以下化合物所成之群組：
- (1)N-[4-(4-胺基-1-哌啶基)-5-(3-氯-5-氟苯基)-3-吡啶基]-3-氯苯甲醯胺；
- (2)1-{3-(3-氯-5-氟苯基)-5-[(E)-2-(3-氯苯基)乙烯基]-4-吡啶基}-4-哌啶胺；
- (3)3-[(E)-2-[4-(4-胺基-1-哌啶基)-5-(3,5-二氯苯基)-3-吡啶基]乙烯基]苯甲腈；

- (4)(4a*S*,8a*S*)-6-{3-(3,5-二氯苯基)-5-[(*E*)-2-(3-氟苯基)乙
烯基]4-吡啶基}八氫-1*H*-吡啶并[3,4-*b*][1,4] 噁嗪；
- (5)1-{3-(3,5-二氯苯基)-5-[(1*E*)-2-(3-氟苯基)-1-丙烯-1-
基]-4-吡啶基}-4-哌啶胺；
- (6)3-[(*E*)-2-{5-(3,5-二氯苯基)-4-[4-(乙基胺基)-1-哌啶
基]-3-吡啶基}乙烯基]苯甲脞；
- (7)1-{3-(3,5-二氯苯基)-5-[(1*E*)-2-(3-氟苯基)-1-丙烯-1-
基]-4-吡啶基}-*N*-乙基-4-哌啶胺；
- (8)3-{(1*E*)-1-[4-(4-胺基-1-哌啶基)-5-(3,5-二氯苯基)-3-
吡啶基]-1-丙烯-2-基}苯甲脞；
- (9)3-[(1*E*)-1-{5-(3,5-二氯苯基)-4-[4-(乙基胺基)-1-哌啶
基]-3-吡啶基}-1-丙烯-2-基]苯甲脞；及
- (10)*N*-[4-(4-胺基-1-哌啶基)-5-(3,5-二氯苯基)-3-吡啶
基]-5-氟-2-甲氧基苯甲醯胺。

6. 如申請專利範圍第 3 項所述之化合物、其鹽或其 *N*-氧
化物體，其中，該化合物係選自以下化合物所成之群組：

- (1)1-{3-(3-氯-5-氟苯基)-5-[4-(三氟甲基)苯基]-4-吡啶
基}-4-哌啶胺；
- (2)1-{3-(3,5-二氯苯基)-5-[4-(三氟甲基)苯基]-4-吡啶
基}-4-哌啶胺；
- (3)1-{3-(3-氯-5-氟苯基)-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-4-吡
啶基}-4-哌啶胺；
- (4)1-{4-[4-(4-胺基-1-哌啶基)-5-(3,5-二氯苯基)-3-吡啶
基]苯基}環丙脞；

(5) 1-{3-(3,5-二氯苯基)-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-4-吡啶基}-4-哌啶胺；

(6) 1-(4-{5-(3,5-二氯苯基)-4-[4-(乙基胺基)-1-哌啶基]-3-吡啶基}苯基)環丙腈；

(7) 2-{4-[4-(4-胺基-1-哌啶基)-5-(3,5-二氯苯基)-3-吡啶基]苯基}-2-甲基丙腈；

(8) 2-(4-{5-(3,5-二氯苯基)-4-[4-(乙基胺基)-1-哌啶基]-3-吡啶基}苯基)-2-甲基丙腈；

(9) 1-{3-(3,5-二氯苯基)-5-[4-(三氟甲基)苯基]-4-吡啶基}-N-乙基-4-哌啶胺；及

(10) 1-{3-(3,5-二氯苯基)-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-4-吡啶基}-N-乙基-4-哌啶胺。

7. 一種醫藥組成物，其係含有：如申請專利範圍第 1 項所述之化合物、其鹽或其 N-氧化物體；以及藥學上容許之載體。
8. 如申請專利範圍第 7 項所述之醫藥組成物，其係體抑素相關疾病之預防及/或治療劑，

其中，前述體抑素相關疾病為肢端肥大症、巨人症、垂體性巨人症、垂體腺瘤、垂體腺瘤所伴隨之頭痛、生長激素產生腺瘤、胃腸胰臟神經內分泌腺瘤、胃泌激素產生腺瘤、類癌症候群、胰島素生產腫瘤、升糖素瘤、伴隨腸胃阻塞的消化系統症狀、囊腫性腎臟、囊腫性肝臟、食道靜脈曲張之出血、門靜脈高壓症、糖尿病性視網膜病變、失智症、阿茲海默症、疼痛或頭痛。

9. 如申請專利範圍第 8 項所述之醫藥組成物，其中體抑素相關疾病，係肢端肥大症、或伴隨腸胃阻塞的消化系統症狀。
10. 一種醫藥，其係將如申請專利範圍第 1 項所述之化合物、其鹽或其 N-氧化物體，與選自：培維索孟、溴隱亭、及卡麥角林所成之群組的至少 1 種藥物組合而成者。
11. 一種醫藥，其係將如申請專利範圍第 1 項所述之化合物、其鹽或其 N-氧化物體，與選自：普氫苯噻肼、左美丙嗪、理斯必妥、美多普胺、多普利杜、苯海拉明、氫菲安明、氫茶鹼二苯安明、普美苯噻肼、二羥丙茶鹼、啡莫替定、希美替定、東莨菪鹼、曲匹西龍、格拉息沖、恩丹西酮、托烷司瓊、雷莫司瓊、吲地司瓊、帕洛諾司瓊、希塞菩、莫沙必利、迪皮質醇、貝皮質醇、培尼皮質醇、奧氮平、喹硫平、哌羅匹隆、甲基納曲酮、及嗎啡所成之群組的至少 1 種藥物組合而成者。
12. 如申請專利範圍第 1 項所述之化合物、其鹽或其 N-氧化物體，其係用以預防及/或治療體抑素相關疾病，
其中，前述體抑素相關疾病為肢端肥大症、巨人症、垂體性巨人症、垂體腺瘤、垂體腺瘤所伴隨之頭痛、生長激素產生腺瘤、胃腸胰臟神經內分泌腺瘤、胃泌激素產生腺瘤、類癌症候群、胰島素生產腫瘤、升糖素瘤、伴隨腸胃阻塞的消化系統症狀、囊腫性腎臟、囊腫性肝臟、食道靜脈曲張之出血、門靜脈高壓症、糖尿病性視

網膜病變、失智症、阿茲海默症、疼痛或頭痛。

13. 一種如申請專利範圍第 1 項所述之化合物、其鹽或其 N-氧化物體之用途，其係用以製造體抑素相關疾病的預防及/或治療劑，

其中，前述體抑素相關疾病為肢端肥大症、巨人症、垂體性巨人症、垂體腺瘤、垂體腺瘤所伴隨之頭痛、生長激素產生腺瘤、胃腸胰臟神經內分泌腺瘤、胃泌激素產生腺瘤、類癌症候群、胰島素生產腫瘤、升糖素瘤、伴隨腸胃阻塞的消化系統症狀、囊腫性腎臟、囊腫性肝臟、食道靜脈曲張之出血、門靜脈高壓症、糖尿病性視網膜病變、失智症、阿茲海默症、疼痛或頭痛。