

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2004年12月9日 (09.12.2004)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 2004/106283 A1

(51) 国際特許分類: C07C 237/36, C07D  
213/55, A61K 31/197, 31/4406, 45/00, A61P 1/00, 1/16,  
3/04, 3/06, 3/10, 13/00, 25/24, 43/00

(21) 国際出願番号: PCT/JP2004/007673

(22) 国際出願日: 2004年5月27日 (27.05.2004)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:  
特願2003-149981 2003年5月28日 (28.05.2003) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): キッセイ薬品工業株式会社 (KISSEI PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒399-8710 長野県 松本市 芳野 1 9 番 4 8 号 Nagano (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 小林 淳一 (KOBAYASHI, Junichi) [JP/JP]; 〒399-8304 長野県 南安曇郡 穂高町大字 柏原 4 3 6 5-1 キッセイ薬品工業株式会社 中央研究所内 Nagano (JP). 鈴木 律 (SUZUKI, Ritsu) [JP/JP]; 〒399-8304 長野県 南安曇郡 穂高町大字 柏原 4 3 6 5-1 キッセイ薬品工業株式会社 中央研究所内 Nagano (JP). 村仲 秀幸 (MURANAKA, Hideyuki) [JP/JP]; 〒399-8304 長野県 南安曇郡 穂高町大字 柏原 4 3 6 5-1 キッセイ薬品工業株式会社 中央研究所内 Nagano (JP). 中村 哲也 (NAKAMURA, Tetsuya) [JP/JP]; 〒399-8304 長野県 南安曇郡 穂高町大字 柏原 4 3 6 5-1 キッセイ薬品工業株式会社 中央研究所内 Nagano (JP). 小

沢 知永 (OZAWA, Tomonaga) [JP/JP]; 〒399-8304 長野県 南安曇郡 穂高町大字 柏原 4 3 6 5-1 キッセイ薬品工業株式会社 中央研究所内 Nagano (JP). 玉井 哲郎 (TAMAI, Tetsuro) [JP/JP]; 〒399-8304 長野県 南安曇郡 穂高町大字 柏原 4 3 6 5-1 キッセイ薬品工業株式会社 中央研究所内 Nagano (JP). 赤羽 敏 (AKAHANE, Satoshi) [JP/JP]; 〒399-8304 長野県 南安曇郡 穂高町大字 柏原 4 3 6 5-1 キッセイ薬品工業株式会社 中央研究所内 Nagano (JP).

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

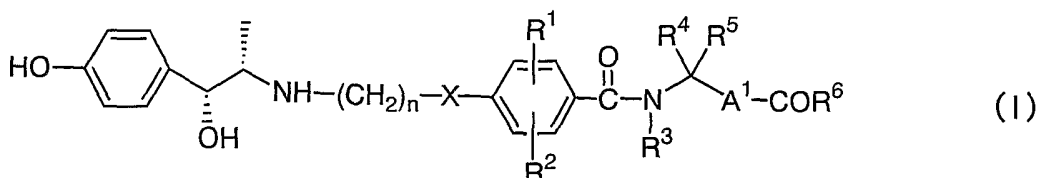
(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーロアジア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:  
— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: AMINO ALCOHOL DERIVATIVE, MEDICINAL COMPOSITION CONTAINING THE SAME, AND USES OF THESE

(54) 発明の名称: アミノアルコール誘導體、それを含有する医薬組成物およびそれらの用途



(57) Abstract: A compound represented by the general formula (I): (I) (wherein R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> each independently is hydrogen, halogeno, lower alkyl, etc.; R<sup>3</sup> is hydrogen, lower alkyl, or aralkyl and R<sup>4</sup> is hydrogen, lower alkyl, aryl, aralkyl, or heteroaralkyl, or R<sup>3</sup> and R<sup>4</sup> in combination form -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-; R<sup>5</sup> is hydrogen, lower alkyl, aryl, aralkyl, or heteroaralkyl; R<sup>6</sup> is hydroxy, lower alkoxy, aralkyloxy, or -N(R<sup>7</sup>)(R<sup>8</sup>); A<sup>1</sup> is a bond or lower alkylene; X is a bond or oxygen; and n is an integer of 2 to 5) or a pharmacologically acceptable salt of the compound. The compound or salt has potent irritative activity against a human β<sub>3</sub>-adrenergic receptor and is highly selective therefore.

[続葉有]

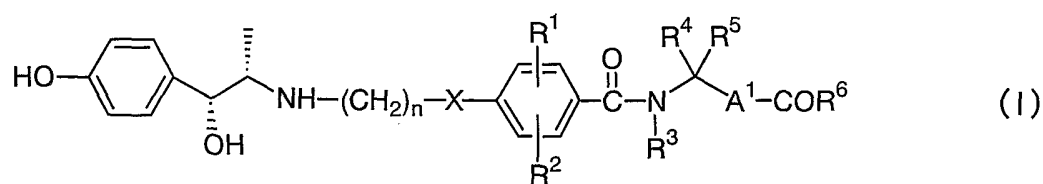


WO 2004/106283 A1



## (57) 要約:

ヒト  $\beta_3$ -アドレナリン受容体に対して強力な刺激作用と高い選択性を有する、一般式 (I) :



〔式中、 $R^1$ および $R^2$ は独立して水素、ハロゲン、低級アルキル等であり； $R^3$ は水素、低級アルキルまたはアラルキルであり； $R^4$ は水素、低級アルキル、アリール、アラルキルまたはヘテロアラルキルを表すか、あるいは $R^3$ と $R^4$ が一緒になって $-(CH_2)_m-$ を形成し； $R^5$ は水素、低級アルキル、アリール、アラルキルまたはヘテロアラルキルであり； $R^6$ は水酸基、低級アルコキシ、アラルキルオキシまたは $-N(R^7)(R^8)$ であり； $A^1$ は結合または低級アルキレンであり； $X$ は結合または酸素原子であり； $n$ は2~5の整数である〕で表される化合物またはその薬理的に許容される塩、それを含有する医薬組成物およびそれらの用途を提供する。

## 明細書

アミノアルコール誘導体、それを含有する医薬組成物およびそれらの用途

## 5 [技術分野]

本発明は、 $\beta_3$ -アドレナリン受容体刺激作用を有する新規なアミノアルコール誘導体、それを含有する医薬組成物およびそれらの用途に関する。

## [背景技術]

10 交感神経の $\beta$ -アドレナリン受容体には、 $\beta_1$ 、 $\beta_2$ および $\beta_3$ として分類される3種類のサブタイプが存在し、それらは特定の生体内組織に分布し、それぞれが特有の機能を有することが知られている。

$\beta_1$ -アドレナリン受容体は、主に心臓に存在し、当該受容体を介する刺激は心拍数の増加、心収縮力の増強を引き起こす。 $\beta_2$ -アドレナリン受容体は、主に血管、気管支および子宮の平滑筋に存在し、当該受容体を介する刺激は、それぞれ血管および気管支の拡張、ならびに子宮収縮の抑制をもたらす。これまでに多くの $\beta_1$ -アドレナリン受容体刺激薬および $\beta_2$ -アドレナリン受容体刺激薬が開発されており、強心剤、気管支拡張剤および切迫流・早産防止剤として医療に供されている。

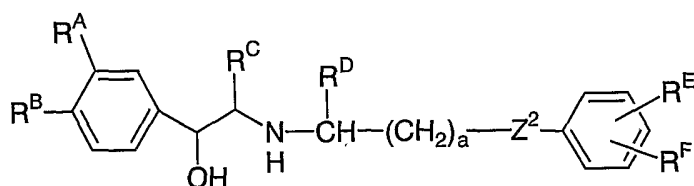
20 一方、 $\beta_3$ -アドレナリン受容体は、脂肪細胞、脳、胆嚢、前立腺、膀胱、腸管などに存在することが知られており（例えば、非特許文献1、非特許文献2、非特許文献3、非特許文献4参照）、当該受容体を介する刺激により、脂肪の分解作用、熱産生の促進作用、血糖降下作用；抗高脂血症作用（トリグリセライド低下作用、コレステロール低下作用、HDL-コレステロール上昇作用など）；  
25 抗うつ作用；膀胱の弛緩作用；腸管運動の抑制などが引き起こされることが報告されている（例えば、非特許文献2、非特許文献5、非特許文献6、非特許文献7参照）。従って、 $\beta_3$ -アドレナリン受容体作動薬は、肥満症、糖尿病、高脂血症、うつ病、胆道運動亢進に由来する疾患、排尿障害、または消化管機能亢進に由来する疾患などの治療または予防剤として有用であると考えられている。

現在、抗肥満・糖尿病薬を中心に、 $\beta_3$ -アドレナリン受容体作動薬の研究開発が盛んに行われているが、それらの多くは、心拍数の増加、筋肉振戦、低カリウム血症などの $\beta_1$ 受容体および/または $\beta_2$ 受容体の刺激に由来する作用を有しており、副作用の点で問題があった。また、最近、 $\beta_3$ 受容体には種差が存在

5 することが確認され、従来、ラットなどのげっ歯類において $\beta_3$ 受容体刺激作用が確認された化合物であっても、ヒトにおいては弱い刺激作用しか認められないことが報告されている（例えば、非特許文献8参照）。このような観点から、ヒト $\beta_3$ -アドレナリン受容体に対して強力な刺激作用を有し、 $\beta_1$ 受容体および $\beta_2$ 受容体の刺激に由来する副作用の少ない新規な $\beta_3$ -アドレナリン受容体作

10 動薬の開発が望まれている。

Cox D.A.らは、心筋収縮力を増加させ、うっ血性心不全治療薬として有用である、下記一般式：



〔式中、 $R^A$ および $R^B$ は、それぞれ水素または水酸基を表し； $R^C$ および $R^D$ は、それぞれ水素または低級アルキル基を表し； $R^E$ は、水素、ハロゲン、低級アルキルまたは低級アルコキシ基を表し； $R^F$ は、アシルアミノ基、低級アルコキシカルボニルアミノ基、アモイル基またはウレイド基を表し； $a$ は、0～4の整数を表し； $Z^2$ は、結合、酸素、硫黄またはイミノを表す〕で表される化合物を開示しているが（例えば、特許文献1参照）、ヒト $\beta_3$ -アドレナリン受容体刺激作用については何ら記載されていない。

15

20

#### 非特許文献

1. Berkowitz DE.ら, 「Eur. J. Pharmacol.」, 1995年, 289巻, p.223-228
2. Howe R., 「Drugs of the Future」, 1993年, 18巻, 6号, p.529-549
3. Ponti FD.ら, 「Pharmacology」, 1995年, 51巻, p.288-297
- 25 4. Rodriguez M.ら, 「Brain Res. Mol. Brain Res.」, 1995年, 29巻, 2号, p.369-375

5. Simiand J.ら, 「Eur. J. Pharm.」, 1992年, 219巻, p.193-201  
 6. Igawa Y.ら, 「日本泌尿器科学会雑誌」, 1997年, 88巻, 2号, p.183  
 7. Igawa Y.ら, 「Neurourol. Urodyn.」, 1997年, 16巻, 5号, p.363-365  
 8. Furutani Y., 「内分泌・糖尿病科」, 2001年, 12巻, 4号, p.416-422

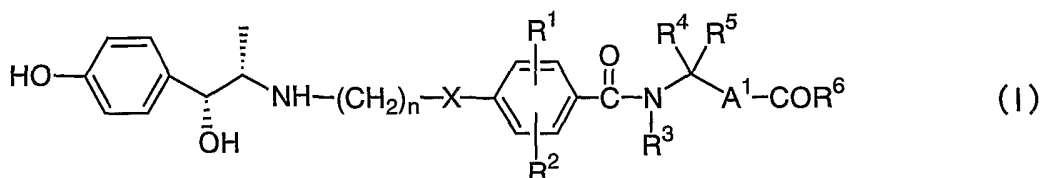
5 特許文献

1. 英国特許出願公開第1301134号明細書

〔発明の開示〕

本発明者らは、ヒト $\beta_3$ -アドレナリン受容体に対して強力な刺激作用を示し  
 10、好ましくは $\beta_1$ -および/または $\beta_2$ -アドレナリン受容体刺激作用の軽減された、新規な化合物について鋭意研究を重ねた結果、一般式(I)で表されるアミノアルコール誘導体が、驚くべきことに $\beta_1$ -および/または $\beta_2$ -アドレナリン受容体に比べて強力なヒト $\beta_3$ -アドレナリン受容体刺激作用を有することを見出し、本発明を完成するに至った。

15 すなわち、本発明は、一般式(I)：



〔式中、

$R^1$ および $R^2$ は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基、シクロアルキル基、ヘテロシクロアルキル基、低級アルコキシ基、水酸基、ジ低級アルキルアミノ基、  
 20 環状アミノ基、ジ低級アルキルアミノ低級アルキル基、アリール基、アリールオキシ基、アラルキルオキシ基、ヘテロアリール基、シアノ基、低級アシル基、低級アルキルスルファニル基または低級アルキルスルホニル基であり；

$R^3$ は、水素原子、低級アルキル基またはアラルキル基であり；

$R^4$ は、水素原子、低級アルキル基、アリール基、アラルキル基またはヘテロ  
 25 アラルキル基を表すか、あるいは $R^3$ と $R^4$ が、一緒になって $-(CH_2)_m-$ を形成し；

R<sup>5</sup>は、水素原子、低級アルキル基、アリール基、アラルキル基またはヘテロアラルキル基であり；

R<sup>6</sup>は、水酸基、低級アルコキシ基、アラルキルオキシ基、または-N(R<sup>7</sup>)(R<sup>8</sup>)であり；

- 5 R<sup>7</sup>およびR<sup>8</sup>は、それぞれ独立して、水素原子、低級アルキル基、カルボキシ低級アルキル基または低級アルコキシカルボニル低級アルキル基を表すか、あるいはR<sup>7</sup>およびR<sup>8</sup>が、結合している窒素原子と一緒になって環状アミンを形成し；

A<sup>1</sup>は、結合または低級アルキレン基であり；

- 10 Xは、結合または酸素原子であり；

mは、3～5の整数であり；

nは、2～5の整数である]

で表される化合物またはそのプロドラッグ、あるいはそれらの薬理的に許容される塩に関する。

- 15 また別の局面において、本発明は、前記一般式(I)で表される化合物またはその薬理的に許容される塩を有効成分として含有する医薬組成物に関する。

さらに別の局面において、本発明は、前記一般式(I)で表される化合物またはその薬理的に許容される塩を含有する肥満症、糖尿病、高脂血症、うつ病、排尿障害、胆石および胆道運動亢進に由来する疾患、または消化管機能亢進に由来する疾患の治療または予防剤に関する。

- 20 さらに別の局面において、本発明は、前記一般式(I)で表される化合物またはその薬理的に許容される塩と、β<sub>3</sub>-アドレナリン受容体作動薬以外の抗肥満薬、抗糖尿病剤、抗高脂血症用剤および排尿障害治療薬から選択される少なくとも1種とを組み合わせる医薬に関する。

- 25 さらに別の局面において、本発明は、肥満症、糖尿病、高脂血症、うつ病、排尿障害、胆石および胆道運動亢進に由来する疾患、または消化管機能亢進に由来する疾患の治療または予防剤を製造するための前記一般式(I)で表される化合物またはその薬理的に許容される塩の使用に関する。

さらに別の局面において、本発明は、肥満症、糖尿病、高脂血症、うつ病、排

尿障害、胆石および胆道運動亢進に由来する疾患、または消化管機能亢進に由来する疾患の治療または予防方法に関し、該方法は、前記一般式 (I) で表される化合物またはその薬理学的に許容される塩の有効量を投与する工程を包含する。

- 5 前記一般式 (I) で表される化合物において、下記の用語は、特に断らない限り、以下の意味を有する。

「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子を表し、好適にはフッ素原子または塩素原子であり、さらに好適には塩素原子である。

- 10 「低級アルキル基」とは、直鎖または分岐鎖状の炭素数 1 ~ 6 のアルキル基を意味し、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、tert-ペンチル基、1-メチルブチル基、2-メチルブチル基、1, 2-ジメチルプロピル基、ヘキシル基、イソヘキシル基など  
15 などが挙げられる。R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>における低級アルキル基は、好適には炭素数 1 ~ 4 のアルキル基であり、さらに好適にはメチル基である。R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>における低級アルキル基は、好適には炭素数 1 ~ 4 のアルキル基であり、さらに好適にはメチル基、イソプロピル基またはイソブチル基である。

- 「ハロ低級アルキル基」とは、1 ~ 3 個の同種または異種のハロゲン原子で置  
20 換された低級アルキル基を意味し、例えば、トリフルオロメチル基、2-クロロエチル基、2-フルオロエチル基、2, 2, 2-トリフルオロエチル基、2, 2, 2-トリクロロエチル基などが挙げられる。

- 「ヒドロキシ低級アルキル基」とは、水酸基で置換された低級アルキル基を意味し、例えば、ヒドロキシメチル基、2-ヒドロキシエチル基、1-ヒドロキシ  
25 エチル基、3-ヒドロキシプロピル基、4-ヒドロキシブチル基などが挙げられる。

「シクロアルキル基」とは、炭素数 3 ~ 7 の飽和環状炭化水素基を意味し、例えば、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基が挙げられる。

「ヘテロシクロアルキル基」とは、環内に酸素原子および硫黄原子から選択されるヘテロ原子を含有する4～7員の飽和複素環基を意味し、例えば、テトラヒドロフリル基、テトラヒドロチエニル基、テトラヒドロピラニル基などが挙げられる。

- 5 「低級アルコキシ基」とは、直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6のアルコキシ基を意味し、例えば、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、sec-ブトキシ基、tert-ブトキシ基、ペンチルオキシ基、ヘキシルオキシ基などが挙げられる。

- 10 「ジ低級アルキルアミノ基」とは、低級アルキル基で二置換されたアミノ基を意味し、例えば、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基などが挙げられる。

「ジ低級アルキルアミノ低級アルキル基」とは、ジ低級アルキルアミノ基で置換された低級アルキル基を意味し、例えば、ジメチルアミノメチル基などが挙げられる。

- 15 「環状アミンまたは環状アミノ基」とは、環内に酸素原子を含んでもよい5～7員の飽和環状アミノ基を意味し、例えば、ピロリジル基、ピペリジル基、モルホリニル基などが挙げられる。

「低級アシル基」とは、(低級アルキル)-C(O)-で表される基を意味し、例えば、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基、ピバロイル基、バレリル基、イソバレリル基などが挙げられる。

- 20 「低級アルキルスルファニル基」とは、(低級アルキル)-S-で表される基を意味し、例えば、メチルスルファニル基、エチルスルファニル基、プロピルスルファニル基、イソプロピルスルファニル基、ブチルスルファニル基、ペンチルスルファニル基、ヘキシルスルファニル基などが挙げられる。

- 25 「低級アルキルスルホニル基」とは、(低級アルキル)-SO<sub>2</sub>-で表される基を意味し、例えば、メタンスルホニル基、エタンスルホニル基、プロパンスルホニル基、ブタンスルホニル基、ペントンスルホニル基、ヘキサンスルホニル基などが挙げられる。

「カルボキシ低級アルキル基」とは、カルボキシ基で置換された低級アルキル基を意味し、例えば、カルボキシメチル基、1-カルボキシエチル基、2-カル

ボキシエチル基、3-カルボキシプロピル基、4-カルボキシブチル基などが挙げられる。

「低級アルコキシカルボニル基」とは、(低級アルコキシ) - C (O) - で表される基を意味し、例えば、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、ブトキシカルボニル基、イソブトキシカルボニル基、sec-ブトキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基、ペンチルオキシカルボニル基、ヘキシルオキシカルボニル基などが挙げられ、好適にはメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、またはブトキシカルボニル基である。

「低級アルコキシカルボニル低級アルキル基」とは、低級アルコキシカルボニル基で置換された低級アルキル基を意味し、例えば、メトキシカルボニルメチル基、エトキシカルボニルメチル基、プロポキシカルボニルメチル基、イソプロポキシカルボニルメチル基、ブトキシカルボニルメチル基、2-(エトキシカルボニル)エチル基、1-(エトキシカルボニル)エチル基、3-(エトキシカルボニル)プロピル基、4-(エトキシカルボニル)ブチル基などが挙げられ、好適にはメトキシカルボニルメチル基、エトキシカルボニルメチル基、プロポキシカルボニルメチル基、イソプロポキシカルボニルメチル基、またはブトキシカルボニルメチル基である。

「アリール基」とは、非置換もしくは以下からなる群：ハロゲン原子、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、低級アルコキシ基、水酸基、カルボキシ基および低級アルコキシカルボニル基から独立して選択される1~3個の基で置換される、炭素数6~14の芳香族炭化水素基を意味し、例えば、フェニル基、2-フルオロフェニル基、3-フルオロフェニル基、4-フルオロフェニル基、2-クロロフェニル基、3,5-ジクロロフェニル基、4-メチルフェニル基、4-トリフルオロメチルフェニル基、2-メトキシフェニル基、4-メトキシフェニル基、4-ヒドロキシフェニル基、4-カルボキシフェニル基、4-メトキシカルボニルフェニル基、ナフチル基、アントリル基、フェナントリル基などが挙げられる。

「アリールオキシ基」とは、(アリール) -O- で表される基を意味し、例えば、フェノキシ基、2-フルオロフェノキシ基、3-フルオロフェノキシ基、4-フルオロフェノキシ基、2-クロロフェノキシ基、4-クロロフェノキシ基、3, 5-ジクロロフェノキシ基、4-メチルフェノキシ基、4-トリフルオロメチルフェノキシ基、2-メトキシフェノキシ基、4-メトキシフェノキシ基、2-ヒドロキシフェノキシ基、4-カルボキシフェノキシ基、4-メトキシカルボニルフェノキシ基、ナフチルオキシ基、アントリルオキシ基、フェナントリルオキシ基などが挙げられる。

「アラルキル基」とは、アリール基で置換された低級アルキル基を意味し、例えば、ベンジル基、フェネチル基、3-フェニルプロピル基、2-フルオロベンジル基、3-フルオロベンジル基、4-フルオロベンジル基、2-クロロベンジル基、3, 5-ジクロロベンジル基、4-メチルベンジル基、4-トリフルオロメチルベンジル基、2-メトキシベンジル基、4-ヒドロキシベンジル基、4-カルボキシベンジル基、4-メトキシカルボニルベンジル基などが挙げられ、好適にはベンジル基である。

「アラルキルオキシ基」とは、アリール基で置換された低級アルコキシ基を意味し、例えば、ベンジルオキシ基、フェネチルオキシ基、3-フェニルプロピルオキシ基、2-フルオロベンジルオキシ基、3-フルオロベンジルオキシ基、4-フルオロベンジルオキシ基、2-クロロベンジルオキシ基、3, 5-ジクロロベンジルオキシ基、4-メチルベンジルオキシ基、4-トリフルオロメチルベンジルオキシ基、2-メトキシベンジルオキシ基、2-ヒドロキシベンジルオキシ基、4-カルボキシベンジルオキシ基、4-メトキシカルボニルベンジルオキシ基などが挙げられる。

「ヘテロアリール基」とは、窒素原子、酸素原子および硫黄原子からなる群から独立して選択される1~4個のヘテロ原子を含有する5または6員の芳香族複素環基を意味し、但し、これらの環は、隣接する酸素原子および/または硫黄原子を含まない。ヘテロアリール基の具体例として、例えば、ピロリル基、フラニル基、チエニル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、1, 2, 4-トリアゾリル基、オキサゾリル基、イソキサゾリル基、テトラゾリル基、ピリジル基、ピラジ

ニル基、ピリミジル基などが挙げられる。これらの芳香族複素環基の全ての位置異性体が考えられる（例えば、2-ピリジル基、3-ピリジル基、4-ピリジル基など）。またこれらの芳香族複素環は、必要に応じてハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、水酸基、カルボキシ基、および低級アルコキシカルボニル基からなる群から独立して選択される1~3個の基で置換することができる。

「ヘテロアルキル基」とは、ヘテロアリール基で置換された低級アルキル基を意味し、例えば、2-ピリジルメチル基、3-ピリジルメチル基、4-ピリジルメチル基などが挙げられる。

10 「低級アルキレン基」とは、直鎖または分岐鎖状の炭素数1~4の2価の飽和炭化水素鎖を意味し、例えば、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ などの基が挙げられる。

15 本発明の前記一般式(I)で表される化合物において1つまたはそれ以上の不斉炭素原子が存在する場合、本発明は各々の不斉炭素原子がR配置の化合物、S配置の化合物、およびそれらの任意の組み合わせの化合物のいずれも包含する。またそれらのラセミ化合物、ラセミ混合物、単一のエナンチオマー、ジアステレオマー混合物が本発明の範囲に含まれる。本発明の前記一般式(I)で表される化合物において幾何学異性が存在する場合、本発明はその幾何学異性体のいずれも包含する。さらに本発明の前記一般式(I)で表される化合物には、水和物やエタノール等の医薬品として許容される溶媒との溶媒和物も含まれる。

本発明の前記一般式(I)で表される化合物は、塩の形態で存在することができる。このような塩としては、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などの鉱酸との付加塩、ギ酸、酢酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、プロピオン酸、クエン酸、コハク酸、酒石酸、フマル酸、酪酸、シュウ酸、マロン酸、マレイン酸、乳酸、リンゴ酸、炭酸、グルタミン酸、アスパラギン酸等の有機酸との付加塩、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩等の無機塩基との塩、トリエチルアミン、ピペリジン、モルホリ

ン、リジン等の有機塩基との塩を挙げることができる。

本発明において「プロドラッグ」とは、生体内において前記一般式 (I) に変換される化合物を意味し、このようなプロドラッグはまた本発明の範囲内である。プロドラッグの様々な形態が当該分野において周知である。

- 5 例えば、本発明の前記一般式 (I) で表される化合物がカルボキシ基を有する場合、プロドラッグとして、当該カルボキシ基の水素原子と、以下のような基：低級アルキル基（例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、tert-ブチル基など）；低級アシルオキシメチル基（例えば、ピバロイルオキシメチル基など）；1-（低級アシルオキシ）エチル基（例えば、1-
- 10 （ピバロイルオキシ）エチル基など）；低級アルコキシカルボニルオキシメチル基（例えば、tert-ブトキシカルボニルオキシメチル基など）；1-（低級アルコキシカルボニルオキシ）エチル基（例えば、1-（tert-ブトキシカルボニルオキシ）エチル基など）；または3-フタリジル基との置換により形成されるエステルが挙げられる。
- 15 また本発明の前記一般式 (I) で表される化合物が水酸基を有する場合、プロドラッグとして、当該水酸基の水素原子と、以下のような基：低級アシル基（例えば、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基、ピバロイル基など）；低級アルコキシカルボニル基（例えば、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、tert-
- 20 tert-ブトキシカルボニル基など）；スクシノイル基；低級アシルオキシメチル基（例えば、ピバロイルオキシメチル基など）；1-（低級アシルオキシ）エチル基（例えば、1-（ピバロイルオキシ）エチル基など）；または低級アルコキシカルボニルオキシメチル基（例えば、tert-ブトキシカルボニルオキシメチル基など）との置換により形成される化合物が挙げられる。
- 25 また本発明の前記一般式 (I) で表される化合物が、-NHまたは-NH<sub>2</sub>のようなアミノ基を有する場合、プロドラッグとして、当該アミノ基の水素原子と、以下のような基：低級アシル基（例えば、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基、ピバロイル基など）；または低級アルコキシカルボニル基（例えば、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカル

ボニル基、イソプロポキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基など)との置換により形成される化合物が挙げられる。

これらのプロドラッグ化合物は、自体公知の方法、例えば、T.W.GreenおよびP.G.H.Wuts, 「Protective Groups in Organic Synthesis」第3版、およびここに記載された参考文献に従って、一般式(I)で表される化合物から製造することができる。

上記一般式(I)で表される化合物において、

$R^1$ および $R^2$ は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子または低級アルキル基であり、さらに好適には水素原子、ハロゲン原子または $C_{1-4}$ アルキル基であり、なおさらに好適には水素原子、塩素原子またはメチル基であり；

$R^3$ は、好適には水素原子であり；

$R^4$ は、好適には水素原子、低級アルキル基またはアラルキル基であり；

$R^5$ は、好適には水素原子または低級アルキル基であり；

$R^6$ は、好適には水酸基または低級アルコキシ基であり；

Xは、一つの局面では酸素原子であり、また別の局面では結合であり、

Xが結合である場合、nは、好適には2または3であり、さらに好適には2であり、

Xが酸素原子である場合、nは、好適には2または3であり、さらに好適には2である。

一般式(I)で表される化合物の好ましい実施態様は、

Xが、結合である化合物またはその薬理学的に許容される塩である。

一般式(I)で表される化合物のさらに好ましい実施態様は、

Xが、結合であり、

nが、2である化合物またはその薬理学的に許容される塩である。

一般式(I)で表される化合物のなおさらに好ましい実施態様は、

R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>が、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子または低級アルキル基であり、好ましくはR<sup>1</sup>が水素原子であり、R<sup>2</sup>がハロゲン原子であり

Xが、結合であり、

5 nが、2である化合物またはその薬理学的に許容される塩である。

一般式 (I) で表される化合物のなおさらに好ましい実施態様は、

R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>が、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子または低級アルキル基であり、好ましくはR<sup>1</sup>が水素原子であり、R<sup>2</sup>がハロゲン原子であり

10 、

R<sup>3</sup>が、水素原子であり、

R<sup>4</sup>が、水素原子、低級アルキル基またはアラルキル基であり、

R<sup>5</sup>が、水素原子または低級アルキル基であり、

R<sup>6</sup>が、水酸基または低級アルコキシ基であり、

15 A<sup>1</sup>が、結合であり、

Xが、結合であり、

nが、2である化合物またはその薬理学的に許容される塩である。

本発明の好ましい化合物の具体例は、以下からなる群から選択される化合物またはその薬理学的に許容される塩である：

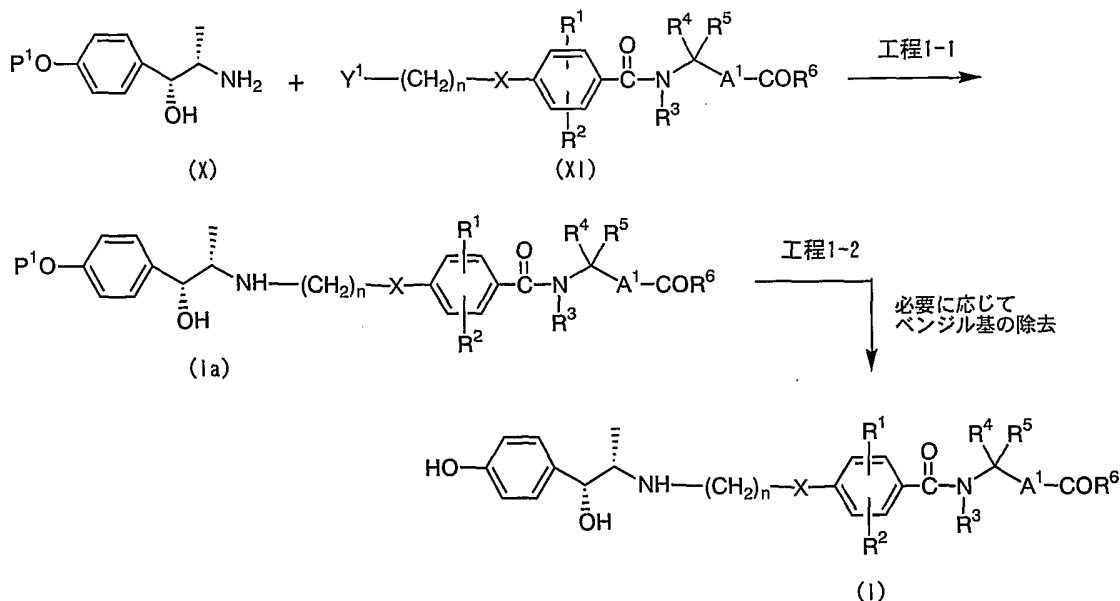
(S) - 2 - (3 - クロロ - 4 - {2 - [(1S, 2R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1 - メチルエチルアミノ] エチル} ベンゾイルアミノ) - 3 - フェニルプロピオン酸；

25 (S) - 2 - (4 - {2 - [(1S, 2R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1 - メチルエチルアミノ] エチル} ベンゾイルアミノ) - 3 - フェニルプロピオン酸；および

(S) - 2 - (4 - {2 - [(1S, 2R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1 - メチルエチルアミノ] エチル} ベンゾイルアミノ) - 4 - メチルペンタン酸。

本発明の一般式 (I) で表される化合物は、スキーム 1 または 2 に示す方法により製造することができる。

## スキーム 1



- 5 (式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、X、n および A<sup>1</sup> は前記と同義であり、Y<sup>1</sup> は塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、メタンスルホニルオキシ基、p-トルエンスルホニルオキシ基などの脱離基を表し、P<sup>1</sup> は水素原子またはベンジル基を表す)

## 工程 1-1

- 10 アミノアルコール誘導体 (X) とアルキル化剤 (XI) とを、不活性溶媒 (例えば、N, N-ジメチルホルムアミド、アセトニトリルなど) 中、塩基 (例えば、N, N-ジイソプロピルエチルアミン、トリエチルアミン、ジイソプロピルアミンなど) の存在下または非存在下に縮合させることにより、一般式 (Ia) で表される化合物が得られる。
- 15 COR<sup>6</sup> がカルボン酸エステル基である化合物 (Ia) は、必要に応じて、適切な溶媒 (例えば、エタノールなど) 中、アルカリ水溶液を用いて加水分解することにより対応するカルボン酸へ変換することができる。また COR<sup>6</sup> がカルボキシ基である化合物 (Ia) は、不活性溶媒 (例えば、テトラヒドロフラン、塩化メチレン、N, N-ジメチルホルムアミドなど) 中、縮合剤 (例えば、ジフェニル

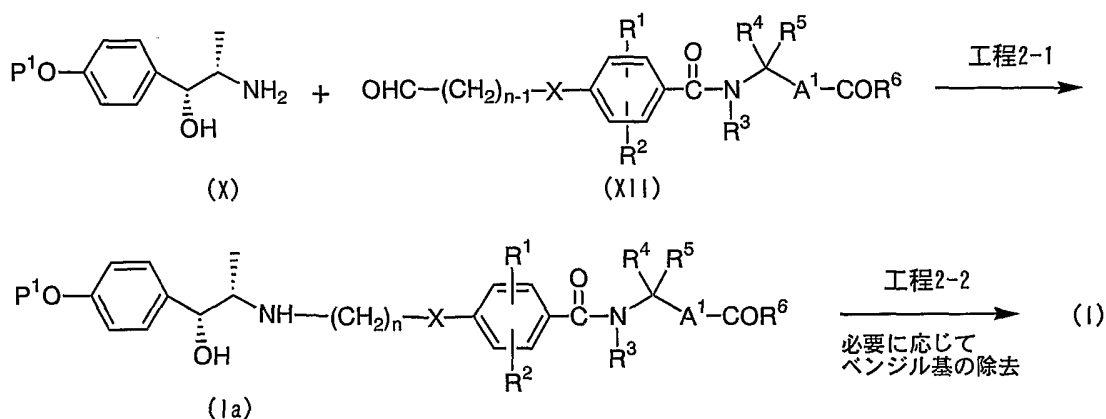
ホスホリルアジド、シアノリン酸ジエチル、1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミド塩酸塩など)の存在下に $\text{NHR}^7\text{R}^8$ で表されるアミンと反応させることにより、対応するカルボン酸アミドへ変換することができる。

### 5 工程1-2

$\text{P}^1$ がベンジル基である化合物(Ia)は、不活性溶媒(例えば、エタノール、N,N-ジメチルホルムアミドなど)中、金属触媒(例えば、パラジウム炭素、酸化白金など)の存在下、水素雰囲気下にベンジル基を除去することにより、化合物(I)へ変換することができる。

10

### スキーム2



(式中、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^4$ 、 $\text{R}^5$ 、 $\text{R}^6$ 、 $\text{X}$ 、 $n$ 、 $\text{A}^1$ および $\text{P}^1$ は前記と同義である)

### 工程2-1および2-2

アミノアルコール誘導体(X)とアルデヒド誘導体(XII)とを、適切な溶媒中、還元剤の存在下に縮合させることにより、化合物(Ia)が得られる。この還元アミノ化反応に使用できる溶媒としては、例えば、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサンなどのエーテル類、塩化メチレンなどのハロゲン化炭素類、酢酸などの有機カルボン酸類、トルエンなどの炭化水素類、メタノール、エタノール類などのアルコール類、アセトニトリルなどが挙げられ、必要に応じて、これらの溶媒を2種以上組み合わせて使用することができる。還元剤としては、例えば、 $\text{NaBH}_4$ 、 $\text{NaBH}_3\text{CN}$ 、 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ などの水素化ホウ素アルカリ金属類、 $\text{BH}_3 \cdot \text{ピリジン}$ 、 $\text{BH}_3 \cdot \text{N,N-ジエチルアニリン}$ などのボラン類な

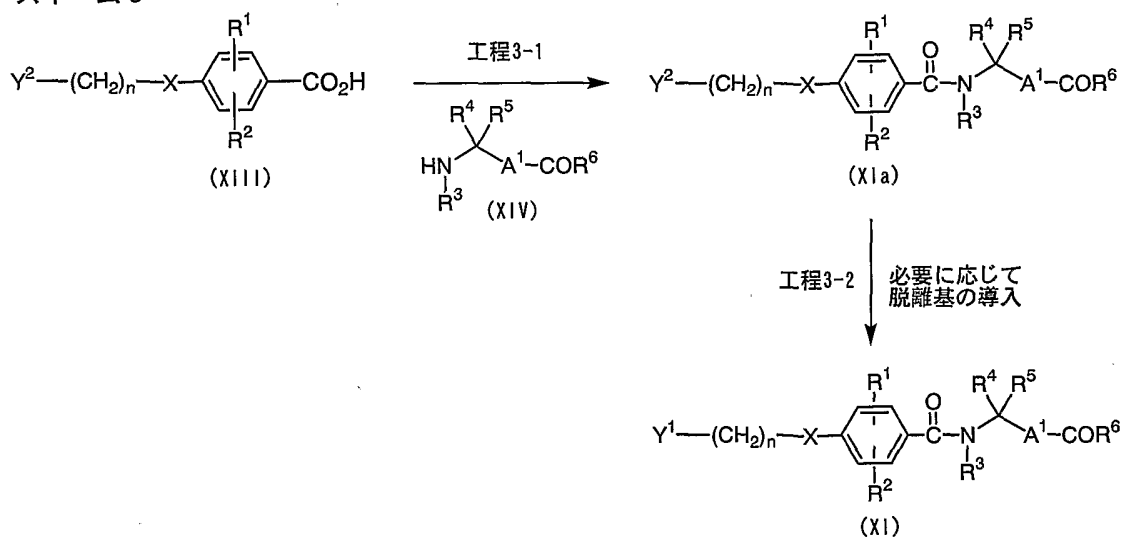
5 などが挙げられる。また本反応は、必要に応じて酢酸、p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、硫酸、塩酸などの酸を添加して行うことができる。また本反応は、上記還元剤を使用する代わりに、触媒量の金属触媒（例えば、5～10%パラジウムカーボン、ラネーニッケル、酸化白金、パラジウムブラック、10%白金カーボン（硫黄被毒）など）の存在下に水素雰囲気下で行うことができる。本還元アミノ化反応は、化合物（XII）中の置換基の種類に応じて適切な還元条件を選択して行われる。

P<sup>1</sup>がベンジル基である化合物（Ia）は、工程1-2と同様にして脱ベンジル化することにより、化合物（I）へ変換することができる。

10

スキーム1において用いられるアルキル化剤（XI）は、スキーム3に示す方法により製造することができる。

スキーム3



15 (式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、X、n、A<sup>1</sup>およびY<sup>1</sup>は前記と同義であり、Y<sup>2</sup>は塩素原子、臭素原子または水酸基を表す)

## 工程3-1

化合物（XIII）とアミノ酸誘導体（XIV）とを、不活性溶媒（例えば、テトラヒドロフラン、塩化メチレン、N,N-ジメチルホルムアミドなど）中、縮合剤の存在下に反応させることにより、アミド誘導体（XIa）が得られる。このアミド化反応に使用できる縮合剤としては、例えば、ジフェニルホスホリルアジド、

20

シアノリン酸ジエチル、1, 3-ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミド塩酸塩、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェートなどが挙げられる。また本反応は、必要に応じて、N-ヒドロキ

5 シスクシンイミド、1-ヒドロキシベンゾトリアゾールなどの活性化剤を添加して行うことができる。

またこのアミド誘導体 (XIa) は、化合物 (XIII) を、常法に基づき活性エステル (例えば、4-ニトロフェニルエステル、2, 5-ジオキサピロリジンエステルなど) に変換した後、アミノ酸誘導体 (XIV) と縮合させることによっても

10 得ることができる。

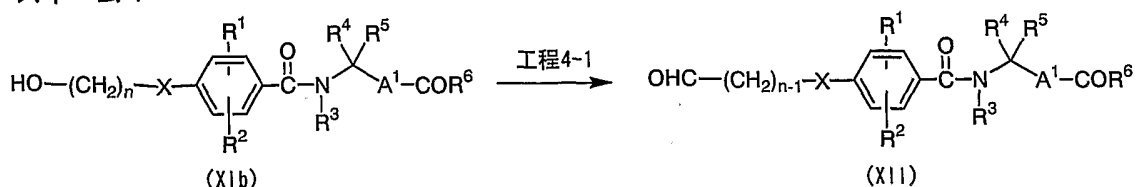
#### 工程 3-2

$Y^2$  が水酸基である化合物 (XIa) は、不活性溶媒 (例えば、塩化メチレン、クロロホルムなど) 中、ハロゲン化試薬、または塩基 (例えば、N, N-ジイソプロピルエチルアミンなど) の存在下にスルホニルハライドと反応させることにより、一般式 (XI) で表される化合物へ変換することができる。このようなハロ

15 ゲン化試薬としては、例えば、塩化チオニル、三臭化リン、トリフェニルホスフィン/四臭化炭素などが挙げられる。スルホニルクロリドとしては、例えば、メタンスルホニルクロリド、p-トルエンスルホニルクロリドなどが挙げられる。

20 スキーム 2 において用いられるアルデヒド誘導体 (XII) は、スキーム 4 に示す方法により製造することができる。

#### スキーム 4



(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $X$ 、 $n$  および  $A^1$  は前記と同義である)

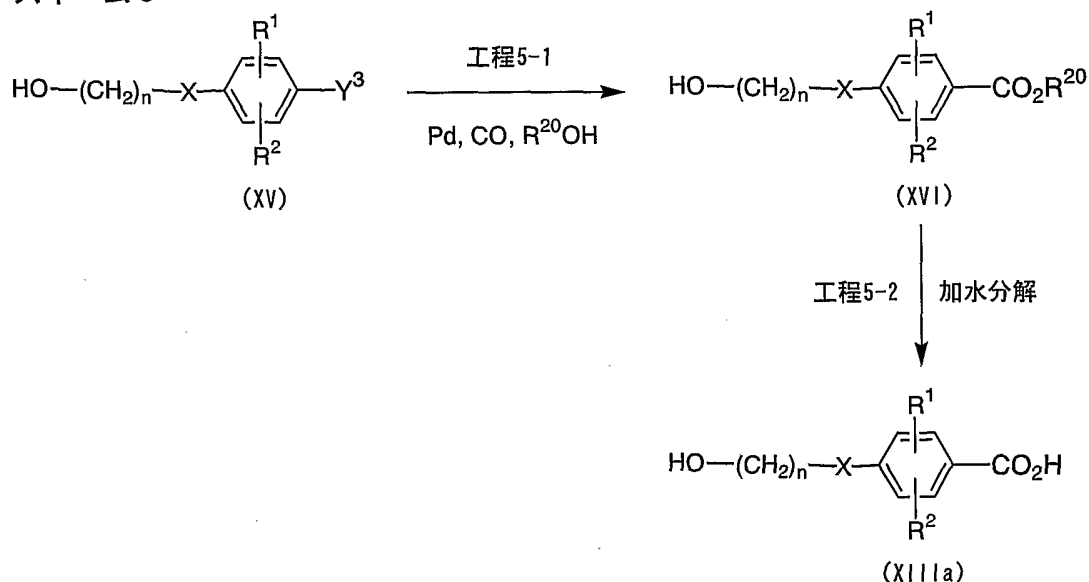
25 工程 4-1

アルコール誘導体 (XIb) を、不活性溶媒 (例えば、塩化メチレンなど) 中、適切な酸化剤を用いて酸化することによりアルデヒド誘導体 (XII) が得られる。このような酸化剤としては、例えば、オキサリルクロリド/ジメチルスルホキシド、または 1, 1, 1-トリアセトキシ-1, 1-ジヒドロ-1, 2-ベンズ  
5 ヨードキソール-3 (1H)-オンなどが挙げられる。

スキーム 3 において用いられる安息香酸誘導体 (XIII) は、市販の試薬を使用するか、または常法に従って合成することができる。例えば、化合物 (XIIIa) は、スキーム 5 に示す方法により製造することができる。

10

スキーム 5



(式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、Xおよびnは前記と同義であり、Y<sup>3</sup>はヨウ素原子またはトリフルオロメタンスルホニルオキシ基を表し、R<sup>20</sup>は低級アルキル基を表す)

## 工程 5-1

化合物 (XV) を、不活性溶媒中、ホスフィン配位子、パラジウム触媒および塩  
15 基の存在下に、一酸化炭素およびR<sup>20</sup>OHと反応させることにより化合物 (XVI) が得られる。本反応に使用できる溶媒としては、例えば、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドなどが挙げられる。ホスフィン配位子としては、例えば、トリフェニルホスフィン、1, 3-ビス(ジフェニルホスフィノ)プロパンなどが挙げられる。パラジウム触媒としては、例えば、酢酸パラジウムな

どが挙げられる。塩基としては、例えば、トリエチルアミンなどが挙げられる。

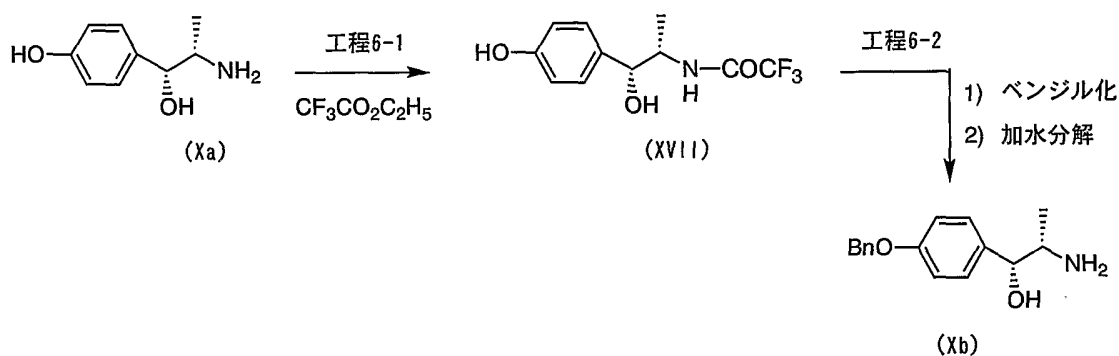
#### 工程 5-2

化合物 (XVI) を、適切な溶媒 (例えば、エタノールなど) 中、アルカリ水溶液を用いて加水分解することにより、安息香酸誘導体 (XIIIa) が得られる。

5

スキーム 1 および 2 において用いられるアミノアルコール誘導体 (Xb) は、スキーム 6 に示す方法により製造することができる。

#### スキーム 6



(式中、B n はベンジル基を表す)

#### 10 工程 6-1 および 6-2

アミノアルコール誘導体 (Xa) を、トリフルオロ酢酸エチルを用いてトリフルオロ化すると化合物 (XVII) が得られる。この化合物 (XVII) のフェノール性水酸基を、不活性溶媒 (例えば、N, N-ジメチルホルムアミドなど) 中、塩基 (例えば、炭酸カリウムなど) の存在下に、ベンジルハライド (例えば、ベンジルクロリドなど) と反応させると O-ベンジル誘導体を得られる。続いてこの O-ベンジル誘導体を、常法により、アルカリ水溶液を用いて加水分解することにより化合物 (Xb) が得られる。

アミノアルコール誘導体 (Xa) は、市販のエナンチオマー混合物を常法に従って光学分割するか、文献記載の方法 (例えば、「J. Med. Chem.」1977年、20巻7号、p. 978-981) に従って合成することができる。

上記に示したスキームは、本発明の化合物またはその製造中間体を製造するた

20

めの方法のいくつかの例示であり、当業者には容易に理解され得るようにこれらのスキームの様々な改変が可能である。

本発明の一般式 (I) で表される化合物、および当該化合物を製造するために使用される中間体は、必要に応じて、当該分野の当業者には周知の単離・精製手段である溶媒抽出、結晶化、再結晶、クロマトグラフィー、分取高速液体クロマトグラフィーなどの操作を行うことにより、単離・精製することができる。

このようにして製造される本発明の化合物は、脂肪の分解作用および/または熱産生促進作用を有するので肥満症の治療または予防剤として有用である。また、本発明の化合物は、必要に応じて、 $\beta_3$ -アドレナリン受容体作動薬以外の抗肥満薬と組み合わせて使用することができる。このような抗肥満薬としては、例えば、食欲抑制剤が挙げられる。当該食欲抑制剤としては、例えば、モノアミン再取り込み阻害剤、セロトニン作動薬、ドーパミン作動薬、ニューロペプチドYアンタゴニスト、レプチン、またはCCK-A (コレシストキニン-A) アゴニストが挙げられる。本発明の化合物と組み合わせて使用されるモノアミン再取り込み阻害剤としては、例えば、シブトラミン、ミルナシプラン、デュロキセチンおよびベンラファキシンなどが挙げられる。本発明の化合物と組み合わせて使用されるセロトニン作動薬としては、例えば、フェンフルラミンおよびデキスフェンフルラミンなどが挙げられる。本発明の化合物と組み合わせて使用されるドーパミン作動薬は、例えば、プロモクリプチンなどである。本発明の化合物と組み合わせて使用されるニューロペプチドYアンタゴニストとしては、例えば、CP-671906-01およびJ-115814などが挙げられる。本発明の化合物と組み合わせて使用されるレプチンとしては、例えば、ヒト遺伝子組換え型レプチンなどが挙げられる。本発明の化合物と組み合わせて使用されるCCK-Aアゴニストとしては、例えば、GW-7178およびSR-146131などが挙げられる。

また、本発明の化合物は、血糖降下作用を有し、さらにはインスリン抵抗性改善作用を有するので糖尿病、特にII型糖尿病、および糖尿病に起因する疾患の治療または予防剤として有用である。また、本発明の化合物は、必要に応じて、 $\beta_3$ -アドレナリン受容体作動薬以外の抗糖尿病薬と組み合わせて使用すること

ができる。このような抗糖尿病薬としては、例えば、 $\alpha$ -グリコシダーゼ阻害剤、インスリン感受性増強剤、インスリン製剤、インスリン分泌促進剤、ビッグアナイド、グルカゴン様ペプチド-1、DPPIV阻害剤、およびSGLT阻害剤が挙げられる。本発明の化合物と組み合わせて使用される $\alpha$ -グリコシダーゼ阻害剤の具体例としては、例えば、アカルボース、ミグリトールおよびボグリボースなどが挙げられる。本発明の化合物と組み合わせて使用されるインスリン感受性増強剤の具体例としては、例えば、ピオグリタゾン、ロジグリタゾン、エングリタゾン、ダルグリタゾン、イサグリタゾン、MCC-555、GI-262570、およびJTT-501などが挙げられる。本発明の化合物と組み合わせて使用されるインスリン製剤としては、

5 10 15 20 25

例えば、遺伝子工学的に合成されたヒトインスリン、およびウシ、ブタの膵臓から抽出されたインスリンなどが挙げられる。本発明の化合物と組み合わせて使用されるインスリン分泌促進剤の具体例としては、例えば、トルブタミド、クロルプロパミド、トラザミド、アセトヘキサミド、グリベンクラミド、グリピシドおよびグリクラシドなどのスルホニルウレア剤、ならびにミチグリニド (KAD-1229)、ナテグリニド (AY-4166) およびグリメピリド (Hoe490) などが挙げられる。本発明の化合物と組み合わせて使用されるビッグアナイドの具体例としては、例えば、フェンホルミン、メトホルミンおよびブトホルミンなどが挙げられる。本発明の化合物と組み合わせて使用されるグルカゴン様ペプチド-1 (GLP-1) としては、例えば、GLP-1(1-36)アミド、GLP-1(7-36)アミドおよびGLP-1(7-37)などが挙げられる。本発明の化合物と組み合わせて使用されるDPPIV (dipeptidyl peptidase IV) 阻害剤の具体例としては、例えば、P-32/98、およびNVP-DPP-728などが挙げられる。本発明の化合物と組み合わせて使用されるSGLT (Na-dependent glucose cotransporter) 阻害剤としては、例えば、W001/16147、W001/68660、W001/27128、W001/74834、W001/74835、W002/28872、W002/44192、W002/53573、W002/64606、W002/68439、W002/68440、W002/98893、EP850948、JP12/080041、JP11/21243、JP09/188625に開示されたSGLT阻害剤が挙げられる。

また、本発明の化合物は、血清トリグリセリド低下作用および/またはコレステロール低下作用を有するので高脂血症の治療または予防剤として有用である。本発明の化合物は、必要に応じて、 $\beta_3$ -アドレナリン受容体作動薬以外の抗高

脂血症用剤と組み合わせて使用することができる。このような抗高脂血症用剤としては、例えば、HMG-C o A還元酵素阻害剤、陰イオン交換樹脂、フィブレート剤、MTP阻害剤、CETP阻害剤およびACAT阻害剤が挙げられる。また、本発明の化合物と組み合わせて使用されるHMG-C o A還元酵素阻害剤の

5 具体例としては、例えば、プラバスタチン、シンバスタチン、フルバスタチン、アトロバスタチン、セリバスタチンおよびニスバスタチンなどが挙げられる。本発明の化合物と組み合わせて使用される陰イオン交換樹脂の具体例としては、例えば、コレスチラミンおよびコレスチポールなどが挙げられる。本発明の化合物と組み合わせて使用されるフィブレート剤の具体例としては、例えば、ベザフィ

10 ブラート、フェノフィブラート、ゲムフィプロジル、シンフィブラート、シプロフィブラートおよびクリノフィブラートなどが挙げられる。本発明の化合物と組み合わせて使用されるMTP (microsomal triglyceride transfer protein)阻害剤としては、例えば、BMS-201038、BMS-212122、およびR-103757などが挙げられる。本発明の化合物と組み合わせて使用されるCETP (cholesteryl ester transfer

15 protein)阻害剤の具体例としては、例えば、CETi-1、JTT-705、およびCP-529414などが挙げられる。本発明の化合物と組み合わせて使用されるACAT (acyl-CoA:cholesterol 0-acyl transferase)阻害剤の具体例としては、例えば、アバシミベ (CI-1011)、およびエフルシミベ (F-12511)などが挙げられる。

また、本発明の化合物は、脳における $\beta_3$ -アドレナリン受容体の刺激により

20 抗うつ作用を示すのでうつ病の治療または予防剤として有用である。

また、本発明の化合物は、膀胱排尿筋を弛緩させ、膀胱用量を増加させる作用を有するので排尿障害(例えば、神経性頻尿症、神経因性膀胱機能障害、夜間頻尿症、不安定膀胱、膀胱痙攣、慢性膀胱炎、慢性前立腺炎、前立腺肥大などにおける頻尿症、尿失禁など)の治療または予防剤として有用である。また、本発明の化合物

25 は、必要に応じて、 $\beta_3$ -アドレナリン受容体作動薬以外の排尿障害治療薬と組み合わせて使用することができる。このような排尿障害治療薬としては、例えば、抗コリン剤、 $\alpha_1$ -アドレナリン受容体アンタゴニスト、NK<sub>1</sub>アンタゴニストおよびカリウムチャネルオープナーが挙げられる。本発明の化合物と組み合わせて使用される抗コリン剤の具体例としては、例えば、オキシブチニン、プロ

ピペリン、トルテリジンなどが挙げられる。本発明の化合物と組み合わせて使用される $\alpha_1$ -アドレナリン受容体アンタゴニストの具体例としては、例えば、タムスロシン、ウラピジル、ナフトピジルおよびシロドシン (KMD-3213) などが挙げられる。本発明の化合物と組み合わせて使用されるNK<sub>1</sub> (Neurokinin 1) アンタゴニストの具体例としては、例えば、TAK-637などが挙げられる。本発明の化合物と組み合わせて使用されるカリウムチャネルオープナーの具体例としては、例えば、KW-7158などが挙げられる。

また、本発明の化合物は、腸管運動の抑制作用を有するので消化管機能亢進に由来する疾患（例えば、食道アカラシア、胃炎、胆嚢炎、膵炎、腹膜炎、感染性腸炎、潰瘍性大腸炎、クローン病、過敏性腸症候群、大腸憩室炎、単純性下痢など）の治療または予防剤として有用である。

本発明の前記一般式 (I) で表される化合物またはその薬理的に許容される塩を有効成分として含有する医薬組成物は、用法に応じ種々の剤型のものが使用される。このような剤型としては例えば、散剤、顆粒剤、細粒剤、ドライシロップ剤、錠剤、カプセル剤、注射剤、液剤、軟膏剤、坐剤、貼付剤などを挙げることができ、経口または非経口的に投与される。

これらの医薬組成物は、その剤型に応じ製剤学的に公知の手法により、適切な賦形剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤、希釈剤、緩衝剤、等張化剤、防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定化剤、溶解補助剤などの医薬品添加物と適宜混合または希釈・溶解することにより調剤することができる。

一般式 (I) で表される化合物またはその薬理的に許容される塩の投与量は患者の年齢、性別、体重、疾患および治療の程度等により適宜決定されるが、経口投与の場合成人1日当たり約0.01mg～約100mgの範囲で、非経口投与の場合は、成人1日当たり約0.003mg～約30mgの範囲で、一回または数回に分けて適宜投与することができる。

本発明の一般式 (I) で表される化合物またはその薬理的に許容される塩と、 $\beta_3$ -アドレナリン受容体作動薬以外の抗肥満薬、抗糖尿病剤、抗高脂血症用剤および排尿障害治療薬から選択される少なくとも1種とを組み合わせる医薬は、これらの有効成分と一緒に含有する製剤、またはこれらの有効成分の各々を

別々に製剤化した製剤として投与することができる。別々に製剤化した場合、それらの製剤を別々にまたは同時に投与することができる。また、別々に製剤化した場合、それらの製剤を使用時に希釈剤などを用いて混合し、同時に投与することができる。

- 5 本発明の一般式 (I) で表される化合物またはその薬理的に許容される塩と、 $\beta_3$ -アドレナリン受容体作動薬以外の抗肥満薬、抗糖尿病剤、抗高脂血症用剤および排尿障害治療薬から選択される少なくとも1種とを組み合わせるなる医薬において、薬剤の投与量は、患者の年齢、性別、および体重、症状、投与時間、剤形、投与方法、薬剤の組み合わせなどにより、適宜選択することができる。
- 10 本発明の一般式 (I) で表される化合物は、ヒト $\beta_3$ -アドレナリン受容体に対して強力な刺激作用を有する。さらに本発明の化合物は、 $\beta_3$ -アドレナリン受容体刺激作用に比べて軽微な $\beta_1$ -および/または $\beta_2$ -アドレナリン受容体刺激作用しか示さないもので、肥満症、糖尿病、高脂血症、うつ病、排尿障害、胆石および胆道運動亢進に由来する疾患、または消化管機能亢進に由来する疾患の
- 15 治療または予防剤として好適である。

[発明を実施するための最良の形態]

本発明の内容を以下の参考例、実施例および試験例でさらに詳細に説明するが、本発明はこれらの内容に限定されるものではない。

20

#### 参考例 1

3-クロロ-4-(2-ヒドロキシエチル)安息香酸

- トリフルオロメタンスルホン酸 3-クロロ-4-(2-ヒドロキシエチル)フェニル (1.0 g)、酢酸パラジウム (0.0368 g)、1,3-ビス(ジフェニルホスフィノ)プロパン (0.0677 g) およびトリエチルアミン (1.014 ml) のメタノール (10 ml) /ジメチルスルホキシド (15 ml) 混液を、一酸化炭素雰囲気下 80℃にて終夜攪拌した。反応混合物に水および酢酸エチルを加え、有機層を分離後、水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。減圧下に溶媒を留去し、3-クロロ-4-(2-ヒドロキ
- 25

シエチル)安息香酸メチル(0.7g)を得た。

続いて、3-クロロ-4-(2-ヒドロキシエチル)安息香酸メチル(0.7g)の水(2mL)/1,4-ジオキサン(5mL)混液に、水酸化リチウム水和物(1.368g)を加え、終夜攪拌した。2mol/L塩酸(5mL)を加え、反応混合物を減圧下に濃縮した。得られた残渣に水および酢酸エチルを加え、有機層を分離後、水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。減圧下に溶媒を留去し、表題化合物(0.584g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 3.10 (2H, t,  $J=6.5\text{Hz}$ ), 3.95 (2H, dt,  $J=1.5, 6.5\text{Hz}$ ), 7.41 (1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.93 (1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 8.10 (1H, s)

#### 参考例2

(S)-2-[3-クロロ-4-(2-ヒドロキシエチル)ベンゾイルアミノ]-3-フェニルプロピオン酸メチル

3-クロロ-4-(2-ヒドロキシエチル)安息香酸(0.25g)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(0.263g)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(0.202g)のN,N-ジメチルホルムアミド(2ml)混合液に、L-フェニルアラニンメチルエステル塩酸塩(0.296g)を加え、室温下に4時間攪拌した。反応混合物に水および酢酸エチルを加え、有機層を分離後、1mol/L塩酸および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。減圧下に溶媒を留去し、表題化合物(0.41g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 3.05 (2H, t,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 3.22 (1H, dd,  $J=5.4, 13.9\text{Hz}$ ), 3.29 (1H, dd,  $J=5.8, 13.9\text{Hz}$ ), 3.78 (3H, s), 3.91 (2H, t,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 5.02-5.10 (1H, m), 6.51 (1H, d,  $J=7.4\text{Hz}$ ), 7.05-7.85 (8H, m)

#### 参考例3

対応する安息香酸誘導体およびアミノ酸エステルを用い、参考例2と同様にして、以下の化合物を得た。

(S) - 2 - [3-クロロ-4-(2-ヒドロキシエチル)ベンゾイルアミノ]  
- 3-ピリジン-3-イルプロピオン酸エチル

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm: 1.24 (3H, t,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 3.01 (2H, t,  
5  $J=7.0\text{Hz}$ ), 3.15 (1H, dd,  $J=9.6, 14.1\text{Hz}$ ), 3.35 (1H, dd,  $J=5.7, 14.1\text{Hz}$ ), 3  
.78 (2H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 4.20 (2H, q,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 4.86 (1H, dd,  $J=5.7, 9.6\text{Hz}$ )  
, 7.37 (1H, dd,  $J=5.0, 8.0\text{Hz}$ ), 7.41 (1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.61 (1H, dd,  $J=1.$   
8,  $8.0\text{Hz}$ ), 7.75-7.80 (2H, m), 8.39 (1H, dd,  $J=1.5, 5.0\text{Hz}$ ), 8.42-8.45 (1H  
, m)

10 2 - [3-クロロ-4-(2-ヒドロキシエチル)ベンゾイルアミノ] - 2-メ  
チルプロピオン酸エチル

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.29 (3H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 1.68 (6H, s)  
, 3.05 (2H, t,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 3.90 (2H, t,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 4.25 (2H, q,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 6  
15 .82 (1H, br s), 7.34 (1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.58 (1H, dd,  $J=1.3, 8.0\text{Hz}$ ), 7.78  
(1H, d,  $J=1.3\text{Hz}$ )

[4-(2-ブロモエチル)ベンゾイルアミノ]酢酸ベンジルエステル

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 3.19 (2H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 3.56 (2H, t,  
 $J=7.3\text{Hz}$ ), 4.25 (2H, d,  $J=5.1\text{Hz}$ ), 5.21 (2H, s), 6.75-6.85 (1H, m), 7.26  
20 (2H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 7.30-7.40 (5H, m), 7.76 (2H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ )

(S) - 2 - [4-(2-ブロモエチル)ベンゾイルアミノ] - 3-フェニルプロ  
ピオン酸ベンジル

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 3.20-3.35 (4H, m), 3.59 (2H, t,  $J=7$   
25 .3Hz), 5.10-5.30 (3H, m), 6.55 (1H, d,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 7.00-7.10 (2H, m), 7.2  
0-7.45 (10H, m), 7.69 (2H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ )

(S) - 2 - [4-(2-ブロモエチル)ベンゾイルアミノ] - 4-メチルペン  
タン酸ベンジル

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 0.90-1.00 (6H, m), 1.60-1.80 (3H, m), 3.18 (2H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 3.55 (2H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 4.85-4.95 (1H, m), 5.19 (2H, d,  $J=4.1\text{Hz}$ ), 6.71 (1H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 7.23 (2H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 7.25-7.40 (5H, m), 7.74 (2H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ )

5

## 参考例 4

(S) - 2 - [3 - クロロ - 4 - (2 - メタンスルホニルオキシエチル) ベンゾイルアミノ] - 3 - フェニルプロピオン酸メチル

(S) - 2 - [3 - クロロ - 4 - (2 - ヒドロキシエチル) ベンゾイルアミノ] - 3 - フェニルプロピオン酸メチル (0.41 g) とトリエチルアミン (0.191 mL) の塩化メチレン (10 mL) 溶液に、塩化メタンスルホニル (0.092 mL) を加え、室温下に1時間攪拌した。反応混合物に水および酢酸エチルを加え、有機層を分離後、水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。減圧下に溶媒を留去し、表題化合物 (0.499 g) を得た。

15  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 2.92 (3H, s), 3.17-3.34 (4H, m), 3.78 (3H, s), 4.46 (2H, t,  $J=6.7\text{Hz}$ ), 5.06 (1H, dt,  $J=7.5, 5.5\text{Hz}$ ), 6.51 (1H, d,  $J=7.4\text{Hz}$ ), 7.10-7.15 (2H, m), 7.23-8.10 (6H, m)

## 参考例 5

20 対応するフェネチルアルコール誘導体を用い、参考例 4 と同様にして、以下の化合物を得た。

(S) - 2 - [3 - クロロ - 4 - (2 - メタンスルホニルオキシエチル) ベンゾイルアミノ] - 3 - ピリジン - 3 - イルプロピオン酸エチル

25  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.30 (3H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 2.93 (3H, s), 3.20-3.30 (3H, m), 3.36 (1H, dd,  $J=5.9, 14.3\text{Hz}$ ), 4.25 (2H, q,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 4.46 (2H, t,  $J=6.7\text{Hz}$ ), 5.04 (1H, dd,  $J=5.8, 7.2\text{Hz}$ ), 6.80 (1H, d,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 7.31 (1H, dd,  $J=4.9, 7.7\text{Hz}$ ), 7.35 (1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.55-7.63 (2H, m), 7.81 (1H, d,  $J=1.8\text{Hz}$ ), 8.46 (1H, d,  $J=1.8\text{Hz}$ ), 8.50-8.55 (1H, m)

2- [3-クロロ-4-(2-メタンスルホニルオキシエチル)ベンゾイルアミノ] - 2-メチルプロピオン酸エチル

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.30 (3H, t,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 1.69 (6H, s),  
 2.92 (3H, s), 3.24 (2H, t,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 4.25 (2H, q,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 4.46 (2H,  
 5 t,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 6.84 (1H, br s), 7.36 (1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.62 (1H, dd,  $J=1.9$   
 , 8.0Hz), 7.82 (1H, d,  $J=1.9\text{Hz}$ )

#### 参考例 6

(4- {2- [(1S, 2R) - 2- (4-ベンジルオキシフェニル) - 2-ヒ  
 10 ドロキシ-1-メチルエチルアミノ] エチル} ベンゾイルアミノ) 酢酸ベンジル  
 (1R, 2S) - 2-アミノ-1-(4-ベンジルオキシフェニル) プロパン  
 -1-オール (0.0653g) と [4-(2-ブロモエチル) ベンゾイルアミ  
 ノ] 酢酸ベンジル (0.0954g) のN, N-ジメチルホルムアミド (3m  
 1) 混合液に、ジイソプロピルアミン (0.053ml) を加え、70℃にて2  
 15 0時間攪拌した。反応混合物に水および酢酸エチルを加え、有機層を分離後、水  
 および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。減圧下に溶媒  
 を留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ジクロロ  
 メタン/メタノール=15/1) にて精製し、表題化合物 (0.0548g) を  
 得た。

20  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 0.86 (3H, d,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 2.75-2.95 (4  
 H, m), 2.95-3.05 (1H, m), 4.18 (2H, dd,  $J=1.9, 5.0\text{Hz}$ ), 4.62 (1H, d,  $J=4.$   
 4Hz), 5.03 (2H, s), 5.19 (2H, s), 6.80 (1H, t,  $J=5.4\text{Hz}$ ) 6.91 (2H, d,  $J=8$   
 .5Hz), 7.18 (2H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 7.20 (2H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 7.25-7.45 (10H, m),  
 7.70 (2H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ )

25

#### 参考例 7

対応するフェネチルプロミド誘導体を用い、参考例6と同様にして、以下の化  
 合物を得た。

(S) - 2- (4- {2- [(1S, 2R) - 2- (4-ベンジルオキシフェニ

ル) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチルアミノ] エチル} ベンゾイルアミノ)  
- 3 - フェニルプロピオン酸ベンジル

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 0.86 (3H, d,  $J=6.3\text{Hz}$ ), 2.80-3.10 (6  
H, m), 3.15-3.30 (2H, m), 4.72 (1H, d,  $J=3.8\text{Hz}$ ), 5.03 (2H, m), 5.05-5.25  
5 (2H, m), 6.65 (1H, d,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 6.91 (2H, d,  $J=8.9\text{Hz}$ ), 7.00-7.05 (2H, m  
, 7.15-7.45 (17H, m), 7.64 (2H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ )

(S) - 2 - (4 - {2 - [(1S, 2R) - 2 - (4 - ベンジルオキシフェニ  
ル) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチルアミノ] エチル} ベンゾイルアミノ)

10 - 4 - メチルペンタン酸ベンジル

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 0.86 (3H, d,  $J=6.3\text{Hz}$ ), 0.90-1.00 (9  
H, m), 1.60-1.80 (3H, m), 2.95-3.15 (5H, m), 4.85-4.95 (2H, m), 5.03 (2H  
, s), 5.15-5.25 (2H, m), 6.66 (1H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 6.91 (2H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 7  
.22 (2H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 7.25 (2H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 7.30-7.45 (10H, m), 7.72 (2  
15 H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ )

### 実施例 1

(4 - {2 - [(1S, 2R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (4 - ヒドロキシフェニ  
ル) - 1 - メチルエチルアミノ] エチル} ベンゾイルアミノ) 酢酸 (化合物 1)

20 (4 - {2 - [(1S, 2R) - 2 - (4 - ベンジルオキシフェニル) - 2 -  
ヒドロキシ - 1 - メチルエチルアミノ] エチル} ベンゾイルアミノ) 酢酸ベンジ  
ル (0.0548 g) と 10%パラジウム炭素 (0.025 g) のテトラヒドロ  
フラン (1 mL) 混合液を、室温水素雰囲気下に 5 時間攪拌した。触媒をろ去後、  
ろ液を減圧下に濃縮し、表題化合物 (0.0236 g) を得た。

25  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm: 0.87 (3H, d,  $J=6.3\text{Hz}$ ), 2.70-3.0  
0 (5H, m), 3.76 (2H, d,  $J=5.4\text{Hz}$ ), 4.55-4.65 (1H, m), 6.68 (2H, d,  $J=8.2\text{Hz}$   
z), 7.06 (2H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 7.23 (2H, d,  $J=7.9\text{Hz}$ ), 7.74 (2H, d,  $J=7.9\text{Hz}$ ),  
8.34 (1H, br)

## 実施例 2

対応するジベンジル誘導体を用い、実施例 1 と同様にして、以下の化合物を得た。

(S) - 2 - (4 - {2 - [(1S, 2R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1 - メチルエチルアミノ] エチル} ベンゾイルアミノ) - 3 - フェニルプロピオン酸 (化合物 2)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 0.94 (3H, d, J=6.3Hz), 2.90-3.45 (7H, m), 4.55-4.65 (1H, m), 4.97 (1H, br), 6.75 (2H, d, J=8.5Hz), 7.10-7.20 (3H, m), 7.20-7.40 (6H, m), 7.77 (2H, d, J=8.2Hz), 8.59 (1H, d, J=7.9Hz), 9.36 (1H, br)

(S) - 2 - (4 - {2 - [(1S, 2R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1 - メチルエチルアミノ] エチル} ベンゾイルアミノ) - 4 - メチルペンタン酸 (化合物 3)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 0.85-0.90 (6H, m), 0.92 (3H, d, J=6.6Hz), 1.55-1.80 (3H, m), 2.80-3.15 (5H, m), 4.35-4.45 (1H, m), 4.75-4.85 (1H, m), 6.72 (2H, d, J=8.5Hz), 7.12 (2H, d, J=8.5Hz), 7.29 (2H, d, J=8.2Hz), 7.82 (2H, d, J=8.2Hz), 7.95 (1H, s), 8.38 (1H, d, J=7.6Hz), 9.33 (1H, br)

20

## 実施例 3

(S) - 2 - (3 - クロロ - 4 - {2 - [(1S, 2R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1 - メチルエチルアミノ] エチル} ベンゾイルアミノ) - 3 - フェニルプロピオン酸 (化合物 4)

25 工程 1

(S) - 2 - [3 - クロロ - 4 - (2 - メタンスルホニルオキシエチル) ベンゾイルアミノ] - 3 - フェニルプロピオン酸メチル (0.499 g) と 4 - ((1R, 2S) - 2 - アミノ - 1 - ヒドロキシプロピル) フェノール (0.284 g) の N, N - ジメチルホルムアミド (10 mL) 溶液に、N, N - ジイソ

プロピルエチルアミン (0.296 mL) を加え、80℃にて終夜撹拌した。反応混合物に水および酢酸エチルを加え、有機層を分離後、水および飽和食塩水で洗淨し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。減圧下に溶媒を留去し、得られた

- 5 (アルゴノート社製 1 g, 洗淨溶媒: テトラヒドロフラン, 溶出溶媒: 2 mol/L アンモニアメタノール溶液) で精製し、(S)-2-(3-クロロ-4-{2-[(1S, 2R)-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)-1-メチルエチルアミノ]エチル}ベンゾイルアミノ)-3-フェニルプロピオン酸メチルを得た。

#### 10 工程 2

工程 1 で得られた (S)-2-(3-クロロ-4-{2-[(1S, 2R)-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)-1-メチルエチルアミノ]エチル}ベンゾイルアミノ)-3-フェニルプロピオン酸メチルを 1, 4-ジオキサ

15 ン (5 mL) に溶解し、2 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 (1 mL) を加え、室温下に終夜撹拌した。反応混合物に 2 mol/L 塩酸 (1 mL) を加え、減圧下に溶媒を留去した。得られた残渣を逆相分取カラムクロマトグラフィー

(資生堂社製 CAPCELL PAK C18 ODS, 5 μm, 120 Å, 20 × 50 mm, リニアグラジェント, 0.1% ギ酸水溶液/アセトニトリル = 90/10-60/40) で精製した後、減圧下に濃縮し、表題化合物 (0.

- 20 035 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 0.95 (3H, d,  $J=6.5\text{Hz}$ ), 2.95-3.55 (7H, m), 4.43-4.50 (1H, m), 4.92-4.95 (1H, m), 6.76 (2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.10-7.30 (7H, m), 7.43 (1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.67 (1H, dd,  $J=1.7, 8.0\text{Hz}$ ), 7.81 (1H, d,  $J=1.7\text{Hz}$ ), 8.25-8.30 (2H, m)

- 25 MS (ESI,  $m/z$ ): 497 (M+H) $^+$

#### 実施例 4

対応するメタンスルホニル誘導体を用い、実施例 3 とほぼ同様にして、以下の化合物を得た。

(S) - 2 - (3 - クロロ - 4 - { 2 - [ ( 1 S , 2 R ) - 2 - ヒドロキシ - 2 - ( 4 - ヒドロキシフェニル ) - 1 - メチルエチルアミノ ] エチル } ベンゾイルアミノ) - 3 - ピリジン - 3 - イルプロピオン酸 (化合物 5)

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm : 0.90 (3H, d, J=6.6Hz), 2.95-3.3  
5 0 (9H, m), 4.48-4.58 (1H, m), 4.85-4.90 (1H, m), 6.73 (2H, d, J=8.6Hz),  
7.14 (2H, d, J=8.6Hz), 7.25 (1H, dd, J=4.8, 7.8Hz), 7.38 (1H, d, J=8.1Hz  
) , 7.65-7.70 (2H, m), 7.83 (1H, d, J=1.7Hz), 8.36 (1H, dd, J=1.7, 4.8Hz)  
, 8.45 (1H, d, J=1.8Hz), 8.55 (1H, d, J=7.8Hz)

MS (ESI, m/z) : 498 (M+H)<sup>+</sup>

10

2 - ( 3 - クロロ - 4 - { 2 - [ ( 1 S , 2 R ) - 2 - ヒドロキシ - 2 - ( 4 - ヒドロキシフェニル ) - 1 - メチルエチルアミノ ] エチル } ベンゾイルアミノ) - 2 - メチルプロピオン酸 (化合物 6)

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm : 0.87 (3H, d, J=6.6Hz), 1.45 (6H  
15 , s), 2.90-3.00 (5H, m), 4.66 (1H, d, J=3.6Hz), 6.70 (2H, d, J=8.6Hz), 7  
.11 (2H, d, J=8.6Hz), 7.40 (1H, d, J=8.1Hz), 7.70 (1H, dd, J=1.6, 8.1Hz)  
, 7.86 (1H, d, J=1.6Hz), 8.53 (1H, s)

#### 試験例 1

#### 20 ヒト $\beta$ - アドレナリン受容体アゴニスト活性の測定

##### 1. ヒト $\beta_3$ - アドレナリン受容体アゴニスト活性の測定

試験化合物を 50%ジメチルスルホキシドにて  $10^{-2}$ M となるよう溶解し、  
さらに D-PBS (-) (Gibco-BRL:LIFE TECHNOLOGIES 社製) にて  $1 \times 10^{-3}$ M を最  
高用量とする 10 倍希釈系列を作成し、これを活性測定の検体とした。SK-N-MC  
25 細胞 (American Type Culture Collection 社,  $1 \times 10^3$  cell/mL) を  $100 \mu$   
L ずつ 96 ウェルプレートに入れて約 24 時間培養した。D-PBS (-)  $40 \mu$ L お  
よび CGP-201712A (フナコシ,  $3 \times 10^{-6}$  mol/L D-PBS (-) 溶液)  $20 \mu$ L を  
添加して 20 分間反応させた。その後、3-イソブチル-1-メチルキサンチン  
(SIGMA,  $1 \times 10^{-2}$  mol/L D-PBS (-) 溶液)  $20 \mu$ L と検体  $20 \mu$ L を添加

して37℃、5%CO<sub>2</sub>の条件下で30分間インキュベートした。細胞内に蓄積したcAMP濃度はcAMP-Screen (Applied Biosystems) にて反応させ、Microplate LuminometerTR717 (Applied Biosystems) にて検出した。陽性対照であるイソプロテレノールの最大反応を100%とし、その50%の反応を与える被験化合物の濃度をEC<sub>50</sub>値として算出した。またイソプロテレノールの最大反応に対する各被験化合物の最大反応の比を内活性(I.A.)として算出した。対照例としてイソプロテレノールを同様に試験した。結果を表1に示した。

## 2. ヒトβ<sub>1</sub>-およびβ<sub>2</sub>-アドレナリン受容体アゴニスト活性の測定

### 10 1) ヒトβ<sub>1</sub>-およびβ<sub>2</sub>-アドレナリン受容体発現プラスミドベクターの作製

#### (1) ヒトβ<sub>1</sub>-アドレナリン受容体

GenBank/EMBLデータベースに Accession No. J03019 として登録されているDNA塩基情報を基に、ヒトβ<sub>1</sub>-アドレナリン受容体の全長を含む領域の両端を増幅した。増幅されたDNA断片をクローニング用ベクターに挿入後、大腸菌内で増幅した。クローニングされたプラスミドを蛋白質発現用ベクターpCI-neo (Promega社製) に組み込み、プラスミドDNAを抽出精製し、以下の発現細胞の調製に用いた。

#### (2) ヒトβ<sub>2</sub>-アドレナリン受容体

GenBank/EMBLデータベースに Accession No. M15169 として登録されている塩基情報を基に、5'末端に制限酵素認識部位を付加したプライマーを設計し、ヒト膀胱由来cDNAを鋳型としてPCRを行いクローンを得た。そのクローンを pGEM-T vector に組み込み、プラスミドとして大腸菌で増幅した後、精製を行い、挿入配列の全長とその前後に渡り 310 Genetic Analyzer (ABI社製) を用いてシーケンスを決定した。クローニングされたDNA断片はGenBank/EMBLデータベースに登録された塩基情報との相違は認められなかった。

### 2) ヒトβ<sub>1</sub>-およびβ<sub>2</sub>-アドレナリン受容体発現細胞の調製

#### (1) ヒトβ<sub>1</sub>-アドレナリン受容体発現細胞の作成

10%ウシ胎仔血清(三光純薬)を含むDMEM培地(Gibco-BRL: LIFE TECHNOLOGIES社製)を加え懸濁したCHO細胞5 x 10<sup>4</sup>個あたり、前項で得られた発現用の

プラスミド320 ngをLipofectoamine2000(Invitrogen社)を用いてトランスフェクトした。この細胞を96ウェルプレートに1ウェルあたり $5 \times 10^4$ 個/100  $\mu$ Lずつ分注した。37 $^{\circ}$ C、5%CO<sub>2</sub>の条件下で24時間培養後、測定に用いた。

5 (2) ヒト $\beta_2$ -アドレナリン受容体発現細胞の作成

10%ウシ胎仔血清を含むDMEM培地を加え懸濁したCHO細胞 $5 \times 10^4$ 個あたり、前項で得られた発現用のプラスミド80 ngをLipofectoamine2000を用いてトランスフェクトした。この細胞を96ウェルプレートに1ウェルあたり $5 \times 10^4$ 個/100  $\mu$ Lずつ分注した。37 $^{\circ}$ C、5%CO<sub>2</sub>の条件下で24時間培養後、測定に用いた。

10

3) ヒト $\beta_1$ -および $\beta_2$ -アドレナリン受容体アゴニスト活性の測定

試験化合物を50%ジメチルスルホキシドにて $10^{-2}$ Mとなるよう溶解し、さらにD-PBS(-)にて $2 \times 10^{-4}$ Mを最高用量とする10倍希釈系列を作成し、これを活性測定の検体とした。前項のCHO細胞の培養液を除去し、D-PBS(-)を用いて1ウェルあたり200  $\mu$ Lで2回洗浄した後、3-イソブチル-1-メチルキサンチン(SIGMA)1 mMを50  $\mu$ Lずつ加え、室温下に5分間静置後、検体を50  $\mu$ Lずつ加え、37 $^{\circ}$ C、5%CO<sub>2</sub>の条件下で30分間インキュベートした。細胞内に蓄積したcAMP濃度はcAMP-Screenにて反応させ、Microplate LuminometerTR717にて検出した。陽性対照であるイソプロテレノールの最大反応を100%とし、その50%の反応を与える被験化合物の濃度をEC<sub>50</sub>値として算出した。またイソプロテレノールの最大反応に対する各被験化合物の最大反応の比を内活性(I. A.)として算出した。対照例としてイソプロテレノールを同様に試験した。結果を表1に示した。

15

20

〔表 1〕

化合物 No.	$\beta_3$ 受容体		$\beta_2$ 受容体		$\beta_1$ 受容体	
	EC <sub>50</sub> 値 ( $\mu$ M)	I. A. (%)	EC <sub>50</sub> 値 ( $\mu$ M)	I. A. (%)	EC <sub>50</sub> 値 ( $\mu$ M)	I. A. (%)
4	0.70	93	6.72	53	1)	49
イブuprofen	0.053	100	0.001	100	0.0007	100

1) ;  $10^{-10}$ Mから $2 \times 10^{-4}$ Mまでの全ての濃度において内活性が50%以下を示した。

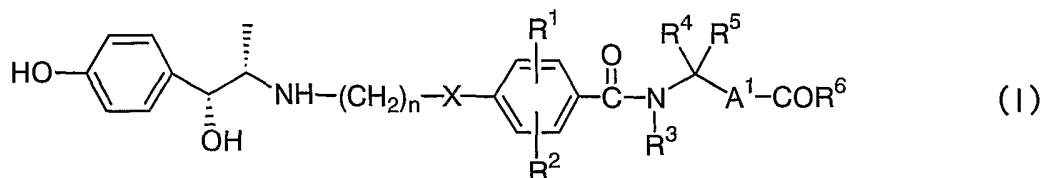
- 5 このように本発明の化合物は、ヒト $\beta_3$ -アドレナリン受容体に対して強力な刺激作用を示した。また本発明の化合物は、 $\beta_3$ -アドレナリン受容体刺激作用に比べて軽微な $\beta_1$ -および $\beta_2$ -アドレナリン受容体刺激作用しか持たないことが示された。

10 〔産業上の利用可能性〕

本発明の前記一般式 (I) で表される化合物はヒト $\beta_3$ -アドレナリン受容体に対して強力な刺激作用を有するので、肥満症、糖尿病、高脂血症、うつ病、排尿障害、胆石および胆道運動亢進に由来する疾患、または消化管機能亢進に由来する疾患の治療または予防剤として好適である。

## 請求の範囲

## 1. 一般式 (I) :



〔式中、

- 5  $R^1$  および  $R^2$  は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基、シクロアルキル基、ヘテロシクロアルキル基、低級アルコキシ基、水酸基、ジ低級アルキルアミノ基、環状アミノ基、ジ低級アルキルアミノ低級アルキル基、アリール基、アリールオキシ基、アラルキルオキシ基、ヘテロアリール基、シアノ基、低級アシル基、低級アルキルスルファニル基または低級アルキルスルホニル基であり；

$R^3$  は、水素原子、低級アルキル基またはアラルキル基であり；

$R^4$  は、水素原子、低級アルキル基、アリール基、アラルキル基またはヘテロアラルキル基を表すか、あるいは  $R^3$  と  $R^4$  が、一緒になって  $-(CH_2)_m-$  を形成し；

- 15  $R^5$  は、水素原子、低級アルキル基、アリール基、アラルキル基またはヘテロアラルキル基であり；

$R^6$  は、水酸基、低級アルコキシ基、アラルキルオキシ基、または  $-N(R^7)(R^8)$  であり；

- 20  $R^7$  および  $R^8$  は、それぞれ独立して、水素原子、低級アルキル基、カルボキシ低級アルキル基または低級アルコキシカルボニル低級アルキル基を表すか、あるいは  $R^7$  および  $R^8$  が、結合している窒素原子と一緒に環状アミンを形成し；

$A^1$  は、結合または低級アルキレン基であり；

X は、結合または酸素原子であり；

- 25 m は、3～5 の整数であり；

n は、2～5 の整数である〕

で表される化合物またはそのプロドラッグ、あるいはそれらの薬理学的に許容される塩。

2. Xが、結合である、請求項1に記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩。
- 5
3. nが、2である、請求項2に記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩。
- 10 4. R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>が、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子または低級アルキル基である、請求項3に記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩。
5. R<sup>3</sup>が、水素原子であり、
- 15 R<sup>4</sup>が、水素原子、低級アルキル基またはアラルキル基であり、  
R<sup>5</sup>が、水素原子または低級アルキル基であり、  
R<sup>6</sup>が、水酸基または低級アルコキシ基であり、  
A<sup>1</sup>が、結合である、請求項4に記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩。
- 20 6. 以下からなる群：  
(S) - 2 - (3 - クロロ - 4 - {2 - [(1S, 2R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1 - メチルエチルアミノ] エチル} ベンゾイルアミノ) - 3 - フェニルプロピオン酸；
- 25 (S) - 2 - (4 - {2 - [(1S, 2R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1 - メチルエチルアミノ] エチル} ベンゾイルアミノ) - 3 - フェニルプロピオン酸；および  
(S) - 2 - (4 - {2 - [(1S, 2R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1 - メチルエチルアミノ] エチル} ベンゾイルアミノ) -

4-メチルペンタン酸、

から選択される、請求項1に記載の化合物またはその薬理的に許容される塩。

7. 請求項1～6のいずれか一項に記載の化合物またはその薬理的に許容される塩を有効成分として含有する医薬組成物。

8. 請求項1～6のいずれか一項に記載の化合物またはその薬理的に許容される塩を有効成分として含有する、肥満症、糖尿病、高脂血症、うつ病、排尿障害、胆石および胆道運動亢進に由来する疾患、または消化管機能亢進に由来する疾患の治療または予防剤。

9. 請求項1～6のいずれか一項に記載の化合物またはその薬理的に許容される塩と、 $\beta_3$ -アドレナリン受容体作動薬以外の抗肥満薬、抗糖尿病剤、抗高脂血症用剤および排尿障害治療薬から選択される少なくとも1種とを組み合わせる医薬。

10. 肥満症、糖尿病、高脂血症、うつ病、排尿障害、胆石および胆道運動亢進に由来する疾患、または消化管機能亢進に由来する疾患の治療または予防剤を製造するための、請求項1～6のいずれか一項に記載の化合物またはその薬理的に許容される塩の使用。

11. 肥満症、糖尿病、高脂血症、うつ病、排尿障害、胆石および胆道運動亢進に由来する疾患、または消化管機能亢進に由来する疾患の治療または予防方法であって、該方法は請求項1～6のいずれか一項に記載の化合物またはその薬理的に許容される塩の有効量を投与する工程を包含する、方法。

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/007673

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> C07C237/36, C07D213/55, A61K31/197, 31/4406, A61K45/00,  
A61P1/00, 1/16, 3/04, 3/06, 3/10, A61P13/00, 25/24, 43/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> C07C237/00, C07D213/00, A61K31/197, 31/4406, A61K45/00,  
A61P1/00, 1/16, 3/04, 3/06, 3/10, A61P13/00, 25/24, 43/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

REGISTRY (STN), CAPLUS (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2001-114736 A (Kissei Pharmaceutical Co., Ltd.), 24 April, 2001 (24.04.01), (Family: none)	1-10
A	WO 99/31045 A1 (Kissei Pharmaceutical Co., Ltd.), 24 June, 1999 (24.06.99), & EP 1043308 A1 & US 6353025 B1	1-10
A	JP 2002-518985 A (University of Pittsburgh), 25 June, 2002 (25.06.02), & WO 98/50029 A1 & EP 986384 A1	1-10

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
05 August, 2004 (05.08.04)

Date of mailing of the international search report  
24 August, 2004 (24.08.04)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/007673

**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1.  Claims Nos.: 11

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claim 11 pertains to method for treatment of the human body by therapy and thus relates to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under PCT Article 17(2)(a)(i) and Rule 39.1(iv), to search.

2.  Claims Nos.:

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3.  Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1.  As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2.  As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

3.  As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4.  No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest**

The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

No protest accompanied the payment of additional search fees.

<p>A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))                  Int. Cl<sup>7</sup> C07C237/36, C07D213/55, A61K31/197, 31/4406,                  A61K45/00, A61P1/00, 1/16, 3/04, 3/06, 3/10,                  A61P13/00, 25/24, 43/00</p>		
<p>B. 調査を行った分野                  調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))                  Int. Cl<sup>7</sup> C07C237/00, C07D213/00, A61K31/197, 31/4406,                  A61K45/00, A61P1/00, 1/16, 3/04, 3/06, 3/10,                  A61P13/00, 25/24, 43/00</p>		
<p>最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの</p>		
<p>国際調査で使用了電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)                  REGISTRY (STN), CAPLUS (STN)</p>		
<p>C. 関連すると認められる文献</p>		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP 2001-114736 A(キッセイ薬品工業株式会社)2001.04.24 (ファミリーなし)	1-10
A	WO 99/31045 A1(キッセイ薬品工業株式会社)1999.06.24 & EP 1043308 A1 & US 6353025 B1	1-10
A	JP 2002-518985 A(ユニバーシティ・オブ・ピッツバーグ) 2002.06.25 & WO 98/50029 A1 & EP 986384 A1	1-10
<p><input type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。</p>		
<p>* 引用文献のカテゴリー                  「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの                  「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの                  「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)                  「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献                  「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願                  の日の後に公表された文献                  「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの                  「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの                  「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの                  「&amp;」 同一パテントファミリー文献</p>		
国際調査を完了した日 05.08.2004	国際調査報告の発送日 24.8.2004	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 前田 憲彦 電話番号 03-3581-1101 内線 3443	4H 8318

## 第II欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT17条(2)(a))の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1.  請求の範囲 11 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、治療による人体の処置方法に関するものであり、PCT17条(2)(a)(i)及びPCT規則39.1(iv)の規定により、この国際調査機関が国際調査をすることを要しない対象に係るものである。
2.  請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3.  請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

## 第III欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1.  出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2.  追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3.  出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4.  出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

## 追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。