世界知的所有権機関
国際事務局

PCT

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(51) 国際特許分類6
C07D 209/14, A61K 31/40

A1

(11) 国際公開番号 WO96/16938

(43) 国際公開日 1996年6月6日(06.06.96)

(21) 国際出願番号 PCT/JP95/02400
(22) 国際出願日 1995年11月27日(27.11.95)

(30) 優先権データ
特願平6/321402 1994年11月29日(29.11.94) JP

(71) 出願人（米国を除くすべての指定国について）
大日本製薬株式会社
(DAINIPPON PHARMACEUTICAL CO., LTD.)[JP/JP]
〒541 大阪府大阪市中央区道修町2丁目6番8号 Osaka, (JP)
(72) 発明者；および
(75) 発明者／出願人（米国についてのみ）
賀登志朗(KATO, Shiro)[JP/JP]
〒593 大阪府堺市家原寺町2丁6番18号 Osaka, (JP)
原田博史(HARADA, Hiroshi)[JP/JP]
〒564 大阪府吹田市南金田1丁目8番25-703 Osaka, (JP)
広川美視(HIROKAWA, Yoshimi)[JP/JP]
〒630-02 奈良県生駒市緑ケ丘2266-47 Nara, (JP)
吉田直之(YOSHIDA, Naoyuki)[JP/JP]
〒590-01 大阪府堺市御池台2丁6番15-207 Osaka, (JP)
川島 和(KAWASHIMA, Hitoshi)[JP/JP]
〒534 大阪府大阪市都島区友渕町1丁目5番10-708 Osaka, (JP)

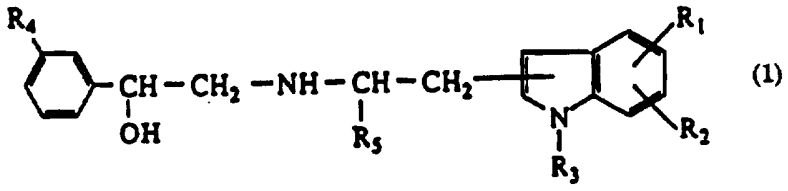
(74) 代理人
弁理士 青山 葆, 外(AOYAMA, Tamotsu et al.)
〒540 大阪府大阪市中央区城見1丁目3番7号 IMPビル
青山特許事務所 Osaka, (JP)

(81) 指定国
AL, AM, AU, BB, BG, BR, BY, CA, CN, CZ, EE, FI, GE, HU, IS, JP, KG, KR, KZ, LK, LR, LT, LV, MD, MG, MK, MN, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SG, SI, SK, TJ, TM, TT, UA, US, UZ, VN, 欧州特許(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG), ARIPO特許(KE, LS, MW, SD, SZ, UG).

添付公開書類 国際調査報告書

(54) Title : INDOLE DERIVATIVE

(54) 発明の名称 インドール誘導体



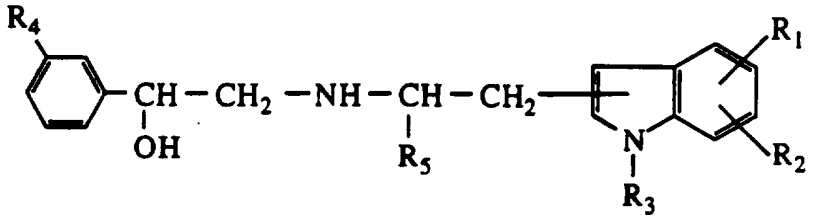
(1)

(57) Abstract

An indole derivative represented by general formula (1) and a salt thereof, wherein R_1 represents lower alkoxy, lower alkoxycarbonyl lower alkoxy, carboxy lower alkoxy, lower alkoxycarbonyl, phenyl lower alkoxy, optionally hydroxylated lower alkyl, di(lower alkyl)amino-sulfonyl, etc.; R_2 represents hydrogen, halogeno, lower alkoxy, lower alkoxycarbonyl lower alkoxy, carboxy lower alkoxy, etc.; R_3 represents hydrogen or lower alkyl; R_4 represents halogeno or trifluoromethyl; and R_5 represents lower alkyl. The compound is a potent β_3 adrenergic receptor stimulant with a high selectivity, and is useful as a preventive or remedy for obesity, diabetes, etc.

（５７）要約

本発明は、下記式



〔式中、R_1は低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル低級アルコキシ基、カルボキシ低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、フェニル低級アルコキシ基、ヒドロキシル基で置換されていてもよい低級アルキル基、ジ低級アルキルアミノスルホニル基等、R_2は水素原子、ハロゲン原子、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル低級アルコキシ基、カルボキシ低級アルコキシ基等、R_3は水素原子または低級アルキル基、R_4はハロゲン原子またはトリフルオロメチル基、R_5は低級アルキル基〕で表されるインドール誘導体およびその塩に関する。

本発明の化合物は選択性の優れた、強いβ_3アドレナリン受容体刺激薬であり、肥満症、糖尿病などの予防および治療剤として有用である。

情報としての用途のみ

ＰＣＴに基づいて公開される国際出願をパンフレット第一頁にＰＣＴ加盟国を同定するために使用されるコード

AL	アルバニア	DK	デンマーク	LK	スリランカ	PT	ポルトガル
AM	アルメニア	EE	エストニア	LR	リベリア	RO	ルーマニア
AT	オーストリア	ES	スペイン	LS	レソト	RU	ロシア連邦
AU	オーストラリア	FI	フィンランド	LT	リトアニア	SD	スーダン
AZ	アゼルバイジャン	FR	フランス	LU	ルクセンブルグ	SE	スウェーデン
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	GA	ガボン	LV	ラトヴィア	SG	シンガポール
BB	バルバドス	GB	英国	MC	モナコ	SI	スロヴェニア
BE	ベルギー	GE	グルジア	MD	モルドバ	SK	スロヴァキア共和国
BF	ブルキナ・ファソ	GH	ガーナ	MG	マダガスカル	SL	シエラレオネ
BG	ブルガリア	GN	ギニア	MK	マケドニア旧ユーゴスラヴィア共和国	SN	セネガル
BJ	ベナン	GR	ギリシャ	ML	マリ	SZ	スワジランド
BR	ブラジル	HU	ハンガリー	MN	モンゴル	TD	チャド
BY	ベラルーシ	IE	アイルランド	MR	モーリタニア	TG	トーゴ
CA	カナダ	IL	イスラエル	MW	マラウイ	TJ	タジキスタン
CF	中央アフリカ共和国	IS	アイスランド	MX	メキシコ	TM	トルクメニスタン
CG	コンゴー	IT	イタリア	NE	ニジェール	TR	トルコ
CH	スイス	JP	日本	NL	オランダ	TT	トリニダード・トバゴ
CI	コート・ジボアール	KE	ケニア	NO	ノルウェー	UA	ウクライナ
CM	カメルーン	KG	キルギスタン	NZ	ニュージーランド	UG	ウガンダ
CN	中国	KP	朝鮮民主主義人民共和国	PL	ポーランド	US	米国
CS	チェッコ共和国	KR	大韓民国	PT	ポルトガル	UZ	ウズベキスタン共和国
CZ	チェッコ	KZ	カザフスタン	RO	ルーマニア	VN	ヴィエトナム
DE	ドイツ	LI	リヒテンシュタイン	RU	ロシア連邦		
				SD	スーダン		
				SE	スウェーデン		
				SG	シンガポール		

明　細　書

インドール誘導体

技術分野

本発明は、選択性に優れた、強いβ_3アドレナリン受容体刺激作用を有する新規なインドール誘導体に関する。

背景技術

交感神経のβ受容体には、β_1およびβ_2の２つのサブタイプが存在することが知られている。現在、β_1アドレナリン受容体刺激薬は心機能亢進剤または昇圧剤として、β_2アドレナリン受容体刺激薬は気管支拡張剤としてそれぞれ臨床上使用されている。

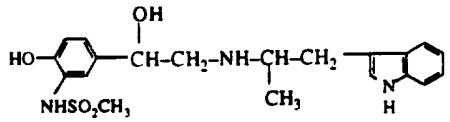
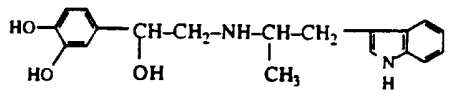
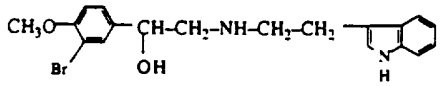
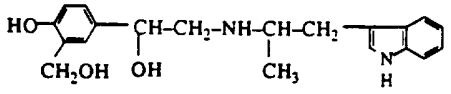
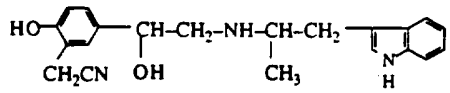
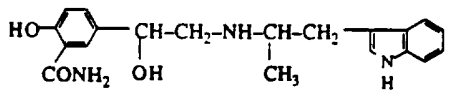
最近、この２つのサブタイプとは異なった第３のサブタイプとしてβ_3アドレナリン受容体が単離された〔Emorine, L. J.ら：Science, ２４５, １１１８－１１２１(１９８９)〕。このβ_3アドレナリン受容体は褐色脂肪細胞に存在し、皮下や内臓などに付着した白色脂肪組織の脂質を分解することによって熱産生能を高める機能を有すると考えられており、肥満症の原因の１つとしてβ_3アドレナリン受容体との関連性が示唆されている。また、インスリン非依存性糖尿病の発病とβ_3アドレナリン受容体との関連性も報告されている。

β_3アドレナリン受容体刺激薬がβ_1またはβ_2アドレナリン受容体サブタイプにも作用するとき、副作用として心機能亢進または手足の振顫などが起こりうる。従って、β_3アドレナリン受容体刺激作用が強力であるとともに、β_1およびβ_2アドレナリン受容体を刺激しないか、あるいはこれら受容体の刺激の程度が低い化合物の開発が望まれている。なお、本明細書では、このような化合物を「選択性に優れた化合物」と表現することもある。

β_3アドレナリン受容体を刺激する薬物として、例えばＢＲＬ３５１３５〔(R*, R*)－(±)－〔４－〔２－〔２－(３－クロロフェニル)－２－ヒドロキシエチルアミノ〕プロピル〕フェノキシ〕酢酸メチルエステル臭化水素酸塩；日本特許公告公報６３－２６７４４号および欧州特許第２３３８５号明細書〕およびＳＲ－５８６１１Ａ〔(R, S)－Ｎ－(７－エトキシカルボニルメトキシ－１, ２, ３, ４－テトラヒドロナフト－２－イル)－２－(３－クロロフェニル)－２－ヒドロキシエタンアミン塩酸塩；日本特許公開公報６４－６６１５２号および欧州特許出願公開第２５５４１５号明細書〕等が知られている。しかし、これらのＢＲＬ３５１３５およびＳＲ－５８６１１Ａはインドール誘導体でない点において、後述する本発明化合物とは異なる。

また、次の表１に挙げるインドール誘導体が知られている。

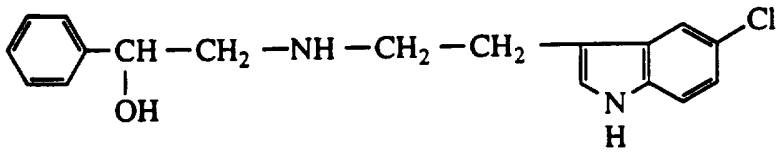
表1

化学構造式	薬理効果	文献名
	β_2アドレナリン受容体刺激作用	ドイツ特許公報第3,407,861号
	中枢神経抑制作用	英国特許公報第861,428号
	抗菌作用	J.Org.Chem.56, 4403-4407(1991)
	βアドレナリン受容体刺激作用	日本公告特許公報46-2653号
	βアドレナリン受容体刺激作用	日本公開特許公報52-139,041号
	βアドレナリン受容体遮断作用	J.Med.Chem. 25, 670-679(1982)

しかし、これらの化合物は、そのベンゼン環上に２つの置換基を有する点およびインドール環上に置換基を持たない点で、後述の本発明化合物とは異なった化学構造を有している。しかも、これらの先行文献のいずれにもβ_3アドレナリン受容体刺激作用を示唆するような開示はなされていない。

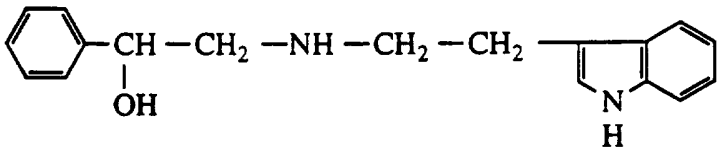
前記表１に挙げた化合物よりも、本発明化合物に類似する化学構造を有する化合物としては、以下のものが知られている。

例えば、Ｊ．Ｐharm. Ｐharmacol.，１７，７４２－７４６（１９６５）には次の化合物Ａが記載されている。



化合物A

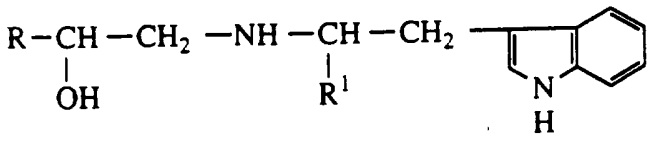
また、Acta Polon. Pharm., 38, 407－410(1981)(Chem. Abstr., 96, 142543k(1982))には次の化合物Bが記載されている。



化合物B

上記の化合物AおよびBは、ベンゼン環上に置換基を持たない点および後述の本発明化合物における置換基R_5を持たない点において、本発明化合物とは異なった化学構造を有している。しかも、これらの文献には、化合物AおよびBの薬理効果に関して何ら言及されていない。

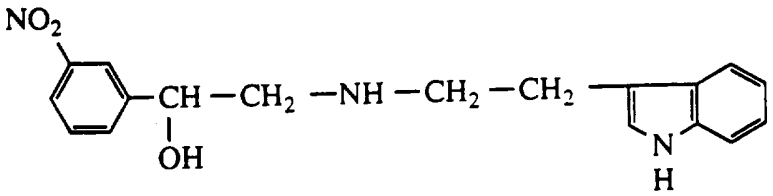
更に、Chem. Abstr., 109, 128763n(1988)には、下記式〔VIII〕で表されるN－インドリルアルキルアミノ－1－アリール置換アルカノール誘導体が記載されている。



[VIII]

〔式中、Rはフェニル基、m－若しくはp－ニトロフェニル基等であり、R^1は水素原子またはメチル基である〕

この化合物はベンゼン環上の置換基がニトロ基である点およびインドール環上に置換基を持たない点で後述の本発明化合物とは異なった化学構造を有している。前記式〔ＶＩＩＩ〕には、次の化合物Ｃが具体的に包含されている。



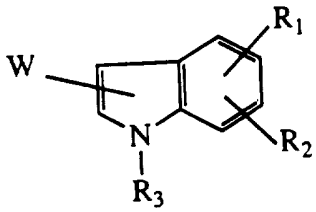
化合物Ｃ

本発明化合物は、上記化合物Ａ、ＢおよびＣに比べて後記試験例に示されるように、β_3アドレナリン受容体刺激薬としてはるかに優れている。

従って、本発明の目的の１つは、選択性に優れた、強いβ_3アドレナリン受容体刺激作用を有する新規インドール誘導体およびその塩を提供することである。

発明の開示

本発明は、下記式〔Ｉ〕で表されるインドール誘導体およびその塩に関する。



〔Ｉ〕

〔式中、R_1はヒドロキシル基で置換されていてもよい低級アルキル基、フェニルスルホニルアミノ基、低級アルキルスルホニルアミノ基、モノ若しくはジ低級アルキルアミノスルホニル基、または下記の(a)～(d)から選ばれる基を意味するか、R_2とともにメチレンジオキシ基を形成し、該メチレ

ンジオキシ基はカルボキシル基または低級アルコキシカルボニル基で置換されていてもよい。

(a) 式 $-X-Ra$で表される基

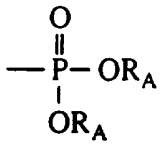
(ここにおいて、XはO，SまたはNH、Raは水素原子または低級アルキル基である。但し、XがSのとき、Raは低級アルキル基である)

(b) 式 $-[O(CH_2)_m-\underset{\displaystyle Rb}{\underset{|}{C}}H]_n-Rbb$で表される基

(ここにおいて、Rbは水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル基またはカルボキシル基、Rbbは低級アルコキシカルボニル基またはカルボキシル基、mは0～3の整数、nは0または1の整数である)

(c) 式 $-O(CH_2)_p-Rc$で表される基

(ここにおいて、Rcは低級アルカノイル基、ヒドロキシル基、シアノ基、フェニル基、モノ若しくはジ低級アルキルアミノカルボニル基、または下記式



(ここにおいて、R_Aは水素原子または低級アルキル基である)

で表される基であり、pは1～4の整数である)

(d) 式 $-Y-(CH_2)_q-Rd$で表される基

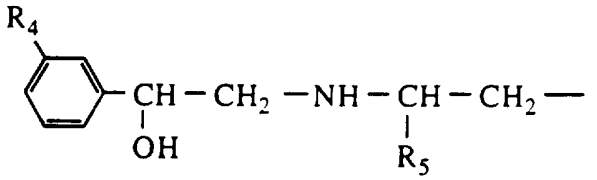
(ここにおいて、YはNHまたはS、Rdはカルボキシル基または低級アルコキシカルボニル基、qは1～4の整数である)

R_2は水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシル基で置換されていてもよい低級アルキル基、ヒドロキシル基、低級アルコキシ基、または前記(b)

若しくは(c)と同じ基を意味するか、あるいは前記のとおりR_1とともにメチレンジオキシ基を形成し、該メチレンジオキシ基はカルボキシル基または低級アルコキシカルボニル基で置換されていてもよく、

R_3は水素原子または低級アルキル基を意味し、

Wは一般式〔Ｉ〕のインドール環の２位または３位に結合している下記式〔ＩＩ〕



[II]

(ここにおいて、R_4はハロゲン原子またはトリフルオロメチル基であり、R_5は低級アルキル基である)

で表される基を意味する〕

本発明化合物の構造上の特徴は、一般式〔Ｉ〕において、

①置換基Wにおけるベンゼン環の３位に特定の原子または基を有すること

②置換基R_5が低級アルキル基であること

③インドール環の４～７位に特定の置換基R_1およびR_2を有すること

④置換基Wのインドール環への結合位置が２位または３位であること

である。

本発明化合物のβ_3アドレナリン受容体に対する強い刺激作用および優れた選択性はこれらの構造上の組み合わせに基づいている。

本明細書における用語を以下に説明する。

「低級」なる用語を付した基は、その基が１～４の炭素原子を有することを意味する。「低級アルキル基」の具体例としては、メチル、エチル、プ

ロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec－ブチル、tert－ブチルなどが挙げられるが、メチル、エチル、プロピル、イソプロピルが好ましい。「ヒドロキシル基で置換された低級アルキル基」の具体例としては、ヒドロキシメチル、２－ヒドロキシエチルなどが挙げられる。「低級アルキルスルホニルアミノ基」の具体例としては、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノなどが挙げられる。「モノ若しくはジ低級アルキルアミノスルホニル基」の具体例としては、モノメチルアミノスルホニル、ジメチルアミノスルホニル、モノエチルアミノスルホニル、ジエチルアミノスルホニルなどが挙げられる。「低級アルコキシカルボニル基」の具体例としては、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、ブトキシカルボニルなどが挙げられる。「低級アルカノイル基」の具体例としては、アセチル、プロピオニルなどが挙げられる。「モノ若しくはジ低級アルキルアミノカルボニル基」の具体例としては、メチルアミノカルボニル、ジメチルアミノカルボニル、メチルエチルアミノカルボニルなどが挙げられる。「ハロゲン原子」とはフッ素、塩素、臭素、ヨウ素を意味し、好ましくはフッ素、塩素、臭素であり、特にフッ素、塩素が好適である。「低級アルコキシ基」の具体例としてはメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec－ブトキシ、tert－ブトキシなどが挙げられる。「低級アルコキシカルボニル低級アルコキシ基」の具体例としては、メトキシカルボニルメトキシ、１－メトキシカルボニルエトキシ、２－メトキシカルボニルエトキシ、１－メトキシカルボニルプロポキシ、３－メトキシカルボニルプロポキシなどが挙げられる。「カルボキシ低級アルコキシ基」の具体例としては、カルボキシメトキシ、１－カルボキシエトキシ、２－カルボキシエトキシ、１－カルボキシプロポキシ、３－カルボキシプロポキシなどが挙げられる。「フェニ

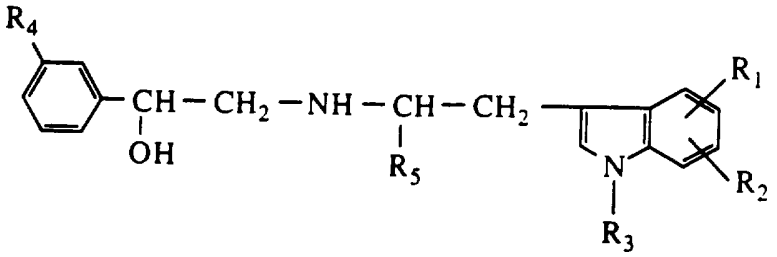
ル低級アルコキシ基」の具体例としては、ベンジルオキシ、フェネチルオキシなどが挙げられる。

式〔Ｉ〕で表される本発明化合物の塩としては、酸付加塩があり、特に生理的に許容される酸付加塩が好ましい。該酸付加塩の具体例としては、例えば塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、リン酸等の無機酸との塩およびシュウ酸、マレイン酸、フマル酸、乳酸、リンゴ酸、クエン酸、酒石酸、安息香酸、メタンスルホン酸等の有機酸との塩が挙げられる。また、本発明の化合物の中で置換基R_1またはR_2の定義にカルボキシル基を含むものは、アルカリ金属塩または有機塩基との塩としても存在する。このような塩としては、ナトリウム、カリウムなどのアルカリ金属との塩、またはトリエチルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、Ｎ－メチルモルホリン、ジシクロヘキシルアミンの如き有機塩基との塩が挙げられる。

これら酸付加塩、アルカリ金属塩または有機塩基との塩は水和物または溶媒和物の形で存在することもあり、これらもまた本発明の化合物に包含される。

前記式〔Ｉ〕で表される本発明化合物は、２個の不斉炭素を有する。すなわち式〔ＩＩ〕においてヒドロキシル基が結合している炭素原子およびR_5が結合している炭素原子が不斉炭素である。したがって、本発明の化合物には４種の立体異性体が存在しうる。これら光学活性体、ラセミ体およびそれらの混合物も本発明化合物に包含される。

本発明の化合物のうちで好適なものは、置換基Ｗがインドール環の３位に結合した下記一般式〔Ｉ－a〕



[I-a]

〔式中、R_1、R_2、R_3、R_4およびR_5は前記と同じ〕

で表される化合物およびその塩である。その中でも、式〔Ｉ－a〕において、R_1がインドール環の５、６若しくは７位に結合しており、R_2が水素原子である化合物およびその塩、あるいは式〔Ｉ－a〕において、R_2が水素原子以外の基であって、R_1またはR_2の一方がインドール環の６位に結合しており、他方が７位に結合している化合物およびその塩がより好ましい。

更に好適な化合物は、前記一般式〔Ｉ－a〕において、R_1がヒドロキシル基で置換された低級アルキル基、フェニルスルホニルアミノ基、低級アルキルスルホニルアミノ基、ジ低級アルキルアミノスルホニル基、または下記の(a)、(b-１)、(c－１)および(d)

(a) 式 －Ｘ－Raで表される基

(ここにおいて、ＸおよびRaは前記と同じ)

(b－１) 式 $-[O(CH_2)_m-\underset{\displaystyle Rb-1}{\underset{|}{C}}H]_n-Rbb$で表される基

(ここにおいて、Rb－１は水素原子または低級アルキル基であり、Rbb、mおよびnは前記と同じ)

(c－１) 式 $-O(CH_2)_p-Rc-1$で表される基

(ここにおいて、Rc－１は低級アルカノイル基、フェニル基またはモノ低級アルキルアミノカルボニル基であり、pは前記と同じ)

(d) 式 $-Y-(CH_2)_q-Rd$で表される基

(ここにおいて、Y、Rdおよびqは前記と同じ)

から選ばれる基であり、R_2が水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシル基で置換されていてもよい低級アルキル基、ヒドロキシル基、低級アルコキシ基、または上記の(b－１)若しくは(c－１)と同じ基であるインドール誘導体およびその塩である。その中でも、式〔Ｉ－a〕において、R_1が低級アルコキシ基、低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルコキシカルボニル低級アルコキシ基、カルボキシ低級アルコキシ基、フェニル低級アルコキシ基またはジ低級アルキルアミノスルホニル基であり、R_2が水素原子、ハロゲン原子、低級アルコキシ基、低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルコキシカルボニル低級アルコキシ基、カルボキシ低級アルコキシ基またはフェニル低級アルコキシ基であり、R_3が水素原子であり、R_4がハロゲン原子であり、R_5がメチル基であるインドール誘導体およびその塩がより好ましい。

特に好適な化合物は、前記一般式〔Ｉ－a〕において、R_1がメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、メチル基、メトキシカルボニル基、メトキシカルボニルメトキシ基、カルボキシメトキシ基、ベンジルオキシ基、またはジメチルアミノスルホニル基であり、R_2が水素原子またはメトキシ基であり、R_3が水素原子であり、R_4が塩素原子であり、R_5がメチル基であるインドール誘導体およびその塩である。

最も好適な化合物は、前記一般式〔Ｉ－a〕において、R_1がインドール環の６位または７位に結合しているメトキシ基、エトキシ基、メトキシカルボニル基、メトキシカルボニルメトキシ基またはカルボキシメトキシ基であり、R_2およびR_3が水素原子であり、R_4が塩素原子であり、R_5がメチル基であるインドール誘導体およびその塩である。

最も好適な化合物の具体例としては、

①２－〔３－(７－メトキシインドール－３－イル)－２－プロピルアミ

ノ〕－１－(３－クロロフェニル)エタノール

②２－〔３－(７－エトキシインドール－３－イル)－２－プロピルアミノ〕－１－(３－クロロフェニル)エタノール

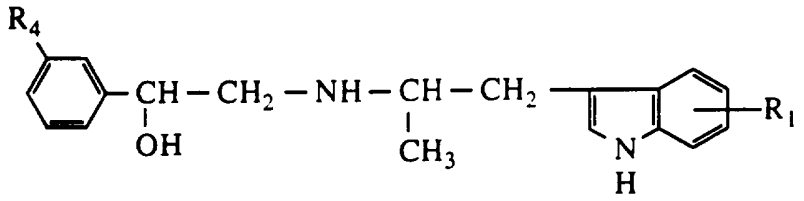
③２－〔３－(７－メトキシカルボニルメトキシインドール－３－イル)－２－プロピルアミノ〕－１－(３－クロロフェニル)エタノール

④２－〔３－(７－カルボキシメトキシインドール－３－イル)－２－プロピルアミノ〕－１－(３－クロロフェニル)エタノール

およびこれらの光学異性体や塩が挙げられる。

本発明に含まれる化合物の具体例として、下記表２、表３および表４の化合物およびその塩が挙げられる。

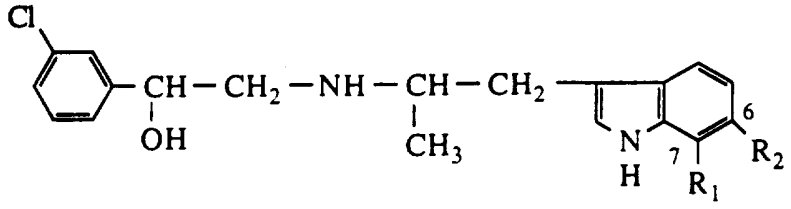
表2



R_1	R_4	R_1	R_4
6-OH	Cl	7-OC_2H_4COOH	Cl
6-COOH	Cl	7-$OCH(CH_3)_2$	Cl
6-OCH_2COCH_3	Cl	7-$OC_2H_4COOCH_3$	Cl
6-$OCH_2CONHCH_3$	Cl	7-OCH_2COCH_3	Cl
6-SCH_2COOH	Cl	7-$OCH_2CONHCH_3$	Cl
6-SCH_2COOCH_3	Cl	7-OCH_2CH_2OH	Cl
6-$NHCH_2COOH$	Cl	7-OCH_2CN	Cl
6-$NHCH_2COOCH_3$	Cl	7-$OCH(COOH)_2$	Cl
6-$NHSO_2CH_3$	Cl	7-$OCH(COOCH_3)_2$	Cl
6-$NHSO_2Ph$	Cl	7-SCH_3	Cl
7-OH	Cl	7-SCH_2COOH	Cl
7-SCH_2COOCH_3	Cl	7-CH_2OH	Cl
7-$NHCH_2COOCH_3$	Cl	7-COOH	Cl
7-$NHCH_2COOH$	Cl	7-$COOCH_3$	Cl
7-$NHSO_2Ph$	Cl	7-$OCH(CH_3)COOH$	Cl
7-$NHSO_2CH_3$	Cl	7-$OCH(CH_3)COOCH_3$	Cl
7-NH_2	Cl	7-$SO_2N(CH_3)_2$	Cl
7-OCH_3	CF_3	6-$COOCH_3$	CF_3
7-OC_2H_5	CF_3	6-OCH_2COOH	CF_3

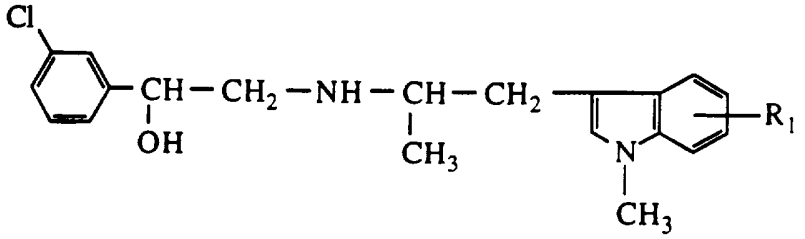
7-$COOCH_3$	CF_3	6-OCH_2COOCH_3	CF_3
7-OCH_2COOH	CF_3	7-OCH_2COOCH_3	CF_3
7-OCH_3	Cl	7-OC_2H_5	Cl
6-OCH_3	Cl	7-OCH_2Ph	Cl
6-CH_3	Cl	7-CH_3	Cl
6-OCH_2COOCH_3	Cl	6-$COOCH_3$	Cl
4-OCH_3	Cl	4-CH_3	Cl
6-$SO_2N(CH_3)_2$	Cl	6-OCH_2COOH	Cl
7-OCH_2COOCH_3	Cl	6-CH_2OH	Cl
7-$O(CH_2)_2CH_3$	Cl	7-OCH_2COOH	Cl

表3



R_1	R_2	R_1	R_2
OCH_3	F	OCH_3	$OC_2H_4COOCH_3$
OCH_3	OCH_2COOH	OC_2H_5	F
OCH_3	OC_2H_5	OC_2H_5	OCH_3
OCH_3	OH	OC_2H_5	OC_2H_4COOH
OCH_3	$OCH(CH_3)COOH$	OC_2H_5	OC_2H_5
OCH_3	OCH_2COOCH_3	OC_2H_5	OCH_2COOH
OCH_3	$OCH(CH_3)COOCH_3$	OCH_2COOH	OC_2H_5
OCH_2COOH	OCH_2COOH	OH	OCH_3
OCH_2COOCH_3	OCH_3	OH	$OCH(CH_3)COOH$
OC_2H_4COOH	OC_2H_5	-O-CH_2-O-	
OCH_2COOH	OCH_3	-O-$C(COOH)_2$-O-	
OC_2H_4COOH	OC_2H_4COOH	-O-$C(COOCH_3)_2$-O-	
OCH_3	OCH_3		

表4



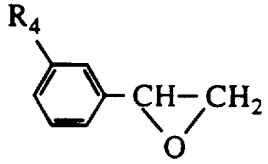
R_1*	R_1	R_1	R_1
OCH_3	OCH_2COOH	OCH_2COOCH_3	OC_2H_4COOH
CH_3	$COOCH_3$	OC_2H_5	$O(CH_2)_2CH_3$

*：置換基R_1はインドール環の6位または7位に結合している。

本発明の化合物は以下に述べる方法により製造することができる。

製法(a)：

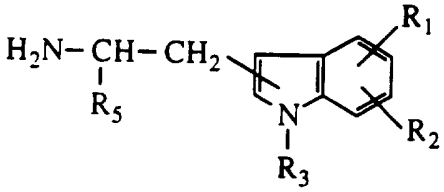
式〔Ⅰ〕で表される本発明の化合物は、下記式〔ＩＩＩ〕



[III]

〔式中、R_4は前記と同じ〕

で表される化合物を下記式〔ＩＶ〕



[IV]

〔式中、R_1、R_2、R_3およびR_5は前記と同じ〕

で表される化合物またはその塩と反応させることにより製造することができる。

本反応は適当な溶媒中または無溶媒下で行われる。使用する溶媒は原料化合物の種類等に従って適宜選択されるべきであり、例えばメタノール、エタノール、イソプロピルアルコールのようなアルコール類、アセトン、メチルエチルケトンのようなケトン類、塩化メチレン、クロロホルムのようなハロゲン化炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンのようなエーテル類、ベンゼン、トルエンのような芳香族炭化水素類、酢酸エチル、N,N－ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等が挙げられ、これらの溶媒は単独であるいは２種以上混合して用いられる。なお、化合物〔ＩＶ〕が塩酸塩、臭化水素酸塩等の無機酸塩およびシュウ酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩等の有機酸塩のような酸付加塩の形である場合には、本反応は塩基の存在下に行われる。塩基の具体例としては、重炭酸ナトリウム、重炭酸カリウムのような重炭酸アルカリ、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムのような炭酸アルカリあるいはトリエチルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、Ｎ－メチルモルホリンのような有機塩基が挙げられる。また、置換基R_1またはR_2にカルボキシル基が含まれるときにも、前述の様な塩基の存在下で行われる。

反応温度は用いる原料化合物の種類等により異なるが、通常、室温ないし約１５０℃、好ましくは約２５℃ないし約１００℃である。

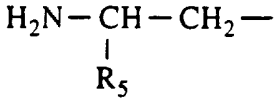
本製法において、原料化合物である化合物〔ＩＩＩ〕および化合物〔ＩＶ〕はいずれも不斉炭素を有しており、その不斉炭素に関する立体配置は、生成物である式〔Ｉ〕の化合物において保持されている。すなわち、例えば、Ｒ体である式〔ＩＩＩ〕の化合物と、Ｒ体である式〔ＩＶ〕の化合物からは(R,R)の立体配置を有する本発明化合物が得られる。

前記式〔ＩＩＩ〕の化合物の光学活性体は、例えばBloom, J. D.らの方法〔J. Med. Chem., 35, ３０８１－３０８４(１９９２)〕あるいはEliel,

E. L. およびDelmonte, D. W. の方法〔J. Org. Chem., 21, 596－597(1956)〕に準じて製造することができる。前記式〔IV〕の化合物の光学活性体は、例えばRepke, D. B. およびFerguson, W. J. の方法〔J. Heterocycl. Chem., 13, 775－778(1976)〕に準じて製造することができる。

前記式〔IV〕で表される原料化合物は、例えばJ. Org. Chem., 25, 1548－1558(1960)に記載の方法に従って製造することができる。

また、上記式〔IV〕の原料化合物のうち、下記構造

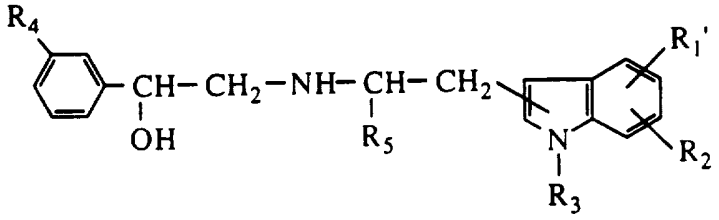


〔式中、R_5は前記と同じ〕

で表される部分がインドール環の3位に結合している化合物はJ. Org. Chem., 51, 4294－4295(1986)に記載の方法に従って製造することができる。

製法(b)：

本発明化合物のうち、式〔I〕における置換基R_1がより限定された基R_1'である化合物、すなわち、下記式〔I－b〕



[I-b]

〔式中、R_1'は、ヒドロキシル基で置換されていてもよい低級アルキル基、フェニルスルホニルアミノ基、低級アルキルスルホニルアミノ基、モノ若しくはジ低級アルキルアミノスルホニル基、または下記(a)'、(b)、(c)お

よび(d)'から選ばれる基を意味するか、R_2とともにメチレンジオキシ基を形成してもよく、該メチレンジオキシ基はカルボキシル基または低級アルコキシカルボニル基で置換されていてもよい。

(a)' 式 $-X'-Ra$で表される基

(ここにおいて、X'はOまたはSであり、Raは前記と同じ。但し、X'がSのとき、Raは低級アルキル基である)

(b) 式 $-[O(CH_2)m-CH(Rb)]n-Rbb$で表される基

(ここにおいて、Rb、Rbb、mおよびnは前記と同じ)

(c) 式 $-O(CH_2)p-Rc$で表される基

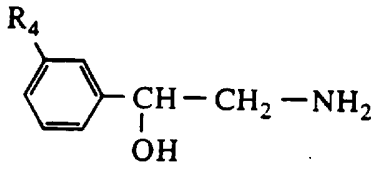
(ここにおいて、Rcおよびpは前記と同じ)

(d)' 式 $-Y'-(CH_2)q-Rd$で表される基

(ここにおいて、Y'はSであり、Rdおよびqは前記と同じ)

R_2、R_3、R_4およびR_5は前記と同じ〕

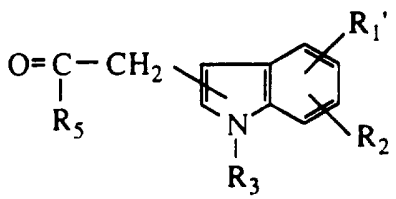
で表される化合物は、下記式〔V〕



[V]

〔式中、R_4は前掲と同じ〕

で表される化合物を下記式〔VI〕



[VI]

〔式中、R_1'、R_2、R_3およびR_5は前記と同じ〕

で表される化合物と還元条件下に反応させることにより製造することができる。

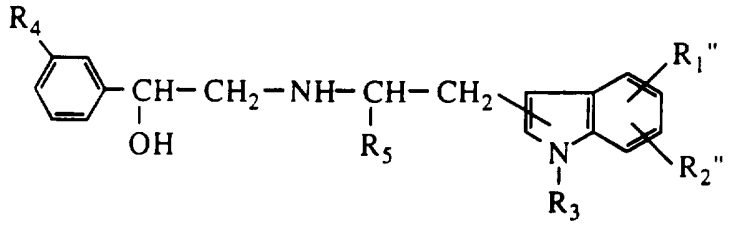
本製法における「還元条件下に反応させる」とは、カルボニル基に影響を及ぼすことなく、反応の途中で形成されるイミン部分のみを還元し得る還元剤の存在下あるいは接触還元触媒の存在下に式〔V〕の化合物と式〔VI〕の化合物を反応させることを意味する。

ここで用いられる還元剤としては、例えば水素化シアノホウ素ナトリウムが挙げられ、接触還元触媒としては、例えばパラジウム、酸化白金等が用いられる。

本反応は、還元剤または接触還元触媒の存在下で適当な溶媒中で行われる。溶媒としては、メタノール、エタノール等のアルコール類が好適である。反応温度は、還元剤を用いるときは通常約２０～約８０℃の範囲から選ばれ、接触還元触媒を用いるときは、通常約１０℃～約２５℃の範囲である。

製法(c)：

前記式〔Ｉ〕において置換基R_1またはR_2にカルボニル基またはシアノ基を含まない化合物、すなわち、下記式〔Ｉ-c〕



[I-c]

〔式中、R_1"は、ヒドロキシル基で置換されていてもよい低級アルキル基、フェニルスルホニルアミノ基、低級アルキルスルホニルアミノ基、モノ若しくはジ低級アルキルアミノスルホニル基、または下記(a)若しくは(c)"

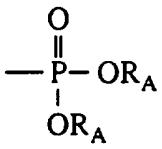
から選ばれる基を意味するか、R_2"とともにメチレンジオキシ基を形成してもよい。

(a) 式 $-X-Ra$で表される基

(ここにおいて、XおよびRaは前記と同じ)

(c)" 式 $-O(CH_2)p-Rc$"で表される基

(ここにおいて、Rc"はヒドロキシル基、フェニル基、または下記式

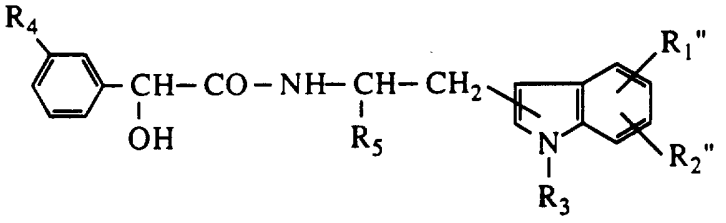


(ここにおいて、R_Aは水素原子または低級アルキル基である)で表される基を意味し、pは前記と同じ)

R_2"は水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシル基で置換されていてもよい低級アルキル基、ヒドロキシル基、低級アルコキシ基、または上記の(c)"で表される基を意味するか、あるいはR_1"とともにメチレンジオキシ基を形成してもよい。

R_3、R_4およびR_5は前記と同じ〕

で表される化合物は、下記式〔ＶＩＩ〕



[VII]

〔式中、R_1"、R_2"、R_3、R_4およびR_5は前記と同じ〕

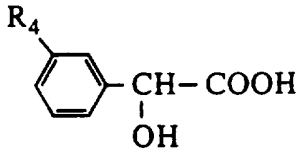
で表される化合物を還元することによって製造することができる。

本製法は、溶媒中、還元剤の存在下に実施される。ここで使用し得る還元剤としては、例えばジボラン、水素化アルミニウムリチウムおよびその

アルコキシ錯体または遷移金属塩、塩化アルミニウム、三フッ化ホウ素、オキシ塩化リンあるいはカルボン酸(例えば酢酸、トリフルオロ酢酸)を添加した水素化ホウ素ナトリウム等が挙げられる。溶媒としてはジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、ジオキサン、ジグライムのようなエーテル類が挙げられる。反応温度は還元剤の種類等により異なるが、通常、約0℃ないし約160℃である。

本製法において、原料化合物である〔ＶＩＩ〕の不斉炭素に関する立体配置は生成物において保持されている。

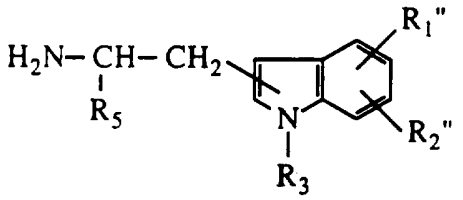
原料化合物〔ＶＩＩ〕は新規物質であり、例えば下記式〔ＩＸ〕



[IX]

〔式中、R_4は前記と同じ〕

で表される化合物を下記式〔X〕



[X]

(式中、R_1"、R_2"、R_3およびR_5は前記と同じ)

で表される化合物またはその塩と反応させることにより製造することができる。

化合物〔ＩＸ〕と化合物〔X〕との反応は、N,N'－ジシクロヘキシルカルボジイミド、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、N,N'－カルボニルジイミダゾール、N,N'－カルボニルジ

コハク酸イミド、１－エトキシカルボニル－２－エトキシ－１，２－ジヒドロキノリン、ジフェニルホスホリルアジド、プロパンホスホン酸無水物のような縮合剤の存在下に実施することができる。縮合剤としてN，N'－ジシクロヘキシルカルボジイミドまたは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を用いる場合には、Ｎ－ヒドロキシコハク酸イミド、１－ヒドロキシベンゾトリアゾール等を添加して反応させてもよい。

本反応は適当な溶媒中で行われる。溶媒としては、例えば製法(a)で述べた溶媒が挙げられる。また、化合物〔X〕は製法(a)で述べたのと同様に酸付加塩の形でも使用でき、この場合の反応は、トリエチルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、Ｎ－メチルモルホリンのような有機塩基の存在下で行われる。反応温度は、通常約２０℃ないし約５０℃である。

化合物〔ＩＸ〕および化合物〔X〕における不斉炭素に関する立体配置は、生成物(化合物〔ＶＩＩ〕)において保持されている。

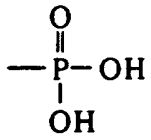
化合物〔ＩＸ〕の光学活性体は、例えばCollet，A．およびＪacques，Ｊ．の方法〔Bull．Soc．Chim．France，３３３０－３３３４(１９７３)〕に記載の方法に準じて製造することができる。

前記式〔X〕の化合物の光学活性体は、例えば日本特許公開公報６３－２２５５９号に記載の方法に準じて製造することができる。

上記いずれの方法においても得られる生成物は、クロマトグラフィー、再結晶、再沈殿等の常法によって単離・精製することができる。

またいずれの製法においても得られる生成物は、反応条件により酸付加塩または遊離塩基の形をとる。これらの生成物は常法により所望の酸付加塩または遊離塩基の形に変換することができる。

なお、前記各製法のいずれの場合でも、置換基R_1またはR_2がアミノ基または下記式



で表される基で置換された低級アルコキシ基であるか、あるいは置換基R_1またはR_2にカルボキシル基またはヒドロキシル基が含まれるときは、あらかじめ該置換基を通常用いられる保護基で保護した状態で反応を行った後、保護基を脱離させることにより所望の目的化合物を効率的に製造することができる。

前記各製法によって得られる本発明の化合物あるいは原料化合物がラセミ体またはジアステレオマー混合物である場合には、常法、例えば欧州特許出願公開第４５５００６号明細書に記載の方法に従って各立体異性体に分離することができる。

発明を実施するための最良の形態

薬理試験

以下の薬理試験を行い、本発明の代表的化合物の

①ヒトβ_3およびβ_2アドレナリン受容体刺激作用、

②血糖降下作用、および

③抗肥満作用

を評価した。

まず、ヒトβ_3およびβ_2アドレナリン受容体の高度発現細胞株の調製方法について記載し、次いでそれらを用いた試験例を示す。

ヒトβ_3アドレナリン受容体の高度発現細胞株の調製方法――

(1)発現ベクターの作製：――

動物細胞用発現ベクターpKCRH2[Mishinaら, Nature 307：604－608(1984)]を制限酵素SalIで消化し、DNA Blunting Kit(宝酒造)により平滑末端にした。次に、別の動物細胞用発現ベクターpSV2－neo[SouthernとBerg, J. Mol. Appl. Genet. 1：327－341(1982)]を制限酵素AccIおよびAatIIで消化し、DNA Blunting Kitにより平滑末端にした。これらをDNA Ligation Kit(宝酒造)を用いて結合し、常法により大腸菌HB101に導入した後、形質転換体を選択した。この形質転換体からプラスミドDNAを抽出し、制限酵素PstIで消化した後、約3.8kbp、2.2kbp、1.4kbpおよび0.9kbpの断片の得られるクローンを選択し、pKCN0とした。このプラスミドpKCN0を制限酵素HindIIIで切断し、下記の合成アダプター1(配列番号1)とDNA Ligation Kitを用いて結合した。

5'-AGCTCCTGCAGGCGCGCCGATATCTCGAGCGGCCGCGGTACCA-3'

3'-GGACGTCCGCGCGGCTATAGAGCTCGCCGGCGCCATGGTTCGA-5'

これを常法により大腸菌HB101に導入し、選択した形質転換体からプラスミドDNAを抽出した。このプラスミドDNAを制限酵素DraIとHindIIIで消化した後、約430bpの断片の得られるクローンを選択し、このプラスミドDNAを発現ベクターpKCN1とした。

(2)発現プラスミドの作製：――

ヒト神経芽細胞腫SK－N－MC(ATCC HTB 10)から常法によりRNAを抽出し、SuperScript Systems(Life Technologies)を用いてcDNAを合成した。下記のオリゴヌクレオチド1(配列番号2)および2(配列番号3)をプライマーとして用いGeneAmp PCR Kit (Perkin－Elmer)により、このcDNAを増幅した。PCR反応を行う際には、反応液に10%のジメチルスルホキシドを添加した。

5'-CCACCTGCAGGTGATTTGGGAGACCCC-3' ----オリゴヌクレオチド1

5'-TTCTCGAGCCGGGGAATCCCATGGGAC-3' ----オリゴヌクレオチド2

反応産物を制限酵素Sse8387IおよびStuIで消化し、電気泳動により約1.3kbpの断片を単離した。この断片と制限酵素Sse8387IおよびEcoRVで消化した発現ベクターpKCN1を結合させ、常法により大腸菌HB101に導入し、選択した形質転換体からプラスミドDNAを抽出した。このプラスミドDNAを制限酵素Sse8387IおよびXhoIで消化して得られる約1.3kbpの断片の塩基配列を調べた結果、この配列はLeliasら[FEBS Lett.324:127-130(1994)]により報告されているヒトβ_3アドレナリン受容体cDNAの配列に一致した。このヒトβ_3アドレナリン受容体発現プラスミドをpKREX10とした。

(3)高度発現細胞株の作製:——

ヒトβ_3アドレナリン受容体発現プラスミドpKREX10をリン酸カルシウム法によりチャイニーズハムスター卵巣細胞CHO-K1(ATCC CCL 61)に導入し、形質転換体を600μg/mlのG-418(Life Technologies)を含むMEM-Dulbecco培地(ICN Biomedicals)で選択した。培地には10%ウシ胎児血清と11.5μg/mlのプロリンを添加した。69個のG-418 耐性クローンについて培地を除去後0.5mMエチレンジアミン四酢酸(EDTA)を含むリン酸緩衝化生理食塩水中で37℃で10分間静置することによって細胞を剥がした。遠心分離により細胞を集め、1mM EDTAを含む10mM Tris-HCl緩衝液(pH7.5)中に約5×10^6細胞/mlになるように懸濁した。この懸濁液20μlと1.5nM(-)3-[^{125}I]iodocyanopindolol(Amersham)を1%ウシ血清アルブミン、0.1%NaN_3および20mM HEPES緩衝液(pH7.4)を含むRPMI-1640培地(ICN Biomedicals)200μl中で混合し、

4℃で2時間静置した。バイオドット装置(Bio－Rad Laboratories)を用い、あらかじめ0.3%ポリエチレンイミンに浸したガラスフィルターGF／C(Whatman)により濾過洗浄し、フィルター上の放射活性をγ線計測器を用いて計測した。放射活性の最も高いクローンを選びこれをヒトβ_3アドレナリン受容体高度発現細胞株CHO／pKREX10－36とした。

ヒトβ_2アドレナリン受容体の高度発現細胞株の調製方法：――

ヒト脳由来Poly(A)$^+$RNA(Clontech社；商品番号：CL6516－1)からSuperScript Systems(Life Technologies)を用いてcDNAを合成した。以下に示すオリゴヌクレオチド3(配列番号4)および4(配列番号5)をプライマーとして用いGeneAmp PCR Kit(Perkin－Elmer)により、このcDNAを増幅した。

5'-ACACCTGCAGGTGAGGCTTCCAGGCGTCC-3' ----オリゴヌクレオチド3

5'-TGTAAGCTTCTGCTTTACAGCAGTGAGTC-3' ----オリゴヌクレオチド4

反応産物を制限酵素Sse8387IおよびHindIIIで消化し、電気泳動により約1.4kbpの断片を単離した。この断片と制限酵素Sse8387IおよびHindIIIで消化した発現ベクターpKCN1を結合させ、常法により大腸菌HB101に導入し、選択した形質転換体からプラスミドDNAを抽出した。このプラスミドDNAを制限酵素Sse8387IおよびHindIIIで消化して得られる約1.4kbpの断片の塩基配列を調べた結果、この配列はKobilka, B. K. ら[Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 84, 46－50(1987)]により報告されているヒトβ_2アドレナリン受容体cDNAの配列に一致した。このヒトβ_2アドレナリン受容体発現プラスミドをpKREX21とし、ヒトβ_3アドレナリン受容体高度発現細胞株の作製方法と同様にしてCHO－K1細胞に導入し、ヒトβ_2アドレナリ

ン受容体高度発現細胞株ＣＨＯ／pＫＲＥＸ２１－８を得た。

試験例１　ヒトβアドレナリン受容体の刺激作用：――

ヒトβ$_3$アドレナリン受容体の高度発現細胞株ＣＨＯ／pＫＲＥＸ１０－３６を１０％ウシ胎児血清、１１．５μg／mlのプロリン、および２００μg／mlのＧ－４１８を含むＭＥＭ－Dulbecco培地で３日間培養し、培地を除去後０．５mM ＥＤＴＡを含むリン酸緩衝化生理食塩水中で３７℃で１０分間静置することによって細胞を剥がした。遠心分離によりＣＨＯ／pＫＲＥＸ１０－３６細胞を集め、１mMアスコルビン酸および１mMの３－イソブチル－１－メチルキサンチンを含むHanks' 平衡塩液(ＩＣＮ Biomedicals)中に約２×１０^{6}細胞／mlになるように懸濁した。この懸濁液１００μlと、試験化合物を同平衡塩液５００μl中で混合し、３７℃で３０分間反応させた後、５分間の煮沸により反応を停止した。反応液を遠心分離した後、上清中のサイクリックＡＭＰ量をcAMP ＥＩＡ System(Amersham)を用いて測定した。

また、ヒトβ$_3$アドレナリン受容体の高度発現細胞株ＣＨＯ／pＫＲＥＸ１０－３６の代わりに、ヒトβ$_2$アドレナリン受容体の高度発現細胞株ＣＨＯ／pＫＲＥＸ２１－８を用いて同様の操作を行い、サイクリックＡＭＰ量を測定した。

１０$^{-5}$M(－)－イソプロテレノールを添加時または非添加時のサイクリックＡＭＰ量をそれぞれ１００％、０％とし、本発明化合物の最大のサイクリックＡＭＰ蓄積効果を相対的％〔Ｉ．Ａ．(％)〕として算出した。

また、各化合物の濃度－反応曲線から最小二乗法により５０％のサイクリックＡＭＰ蓄積を引き起こす濃度(ＥＣ$_{50}$)も算出した。

試験結果を表５に示す。なお、比較対照化合物として、冒頭に挙げた化合物Ａ，ＢおよびＣを用いた。

表5

試験化合物	ヒトβ_3およびβ_2アドレナリン受容体刺激作用				
	EC_{50}値(nM)		β_2/β_3の比	I.A.(%)	
	β_3受容体	β_2受容体		β_3受容体	β_2受容体
1*[1]	1.7	25	14.7	113	33
1－A	0.67	13	19.4	114	36
1－A－b	0.36	3.6	10.0	89	35
2	2.0	55	27.5	117	31
2－A	0.96	15	15.6	96	23
3	22	170	7.7	102	22
4	16	43	2.7	116	36
5	12	33	2.8	95	41
6	35	88	2.5	91	19
7	25	33	1.3	76	15
8	31	－*[2]	－	92	5
12	4.0	31	7.8	98	13
13	31	－*[2]	－	101	6
14	0.43	6.0	14.0	95	29
化合物A	910	410	0.5	92	16
化合物B	180	－*[2]	－	100	8
化合物C	540	－*[2]	－	105	5
IP*[3]	5.5	5.6	1.0	100	100

*[1]：実施例1の化合物(以下同じ)。

*[2]：作用が極めて弱いため測定不可能。

*[3]：(－)－イソプロテレノール

EC_{50}値が低く、かつI.A.値が高い化合物は、ヒトβ_3またはβ_2アドレナリン受容体刺激作用が強いと評価される。従って、表5に示すように、本発明化合物、特に実施例1、1－A、1－A－b、2、2－Aおよび14の化合物はヒトβ_3アドレナリン受容体に対して強い刺激作用を有していることが判る。また、本発明化合物のヒトβ_3アドレナリン受容体刺激作用はヒトβ_2アドレナリン受容体刺激作用よりも明らかに強いものである。特に、実施例1、1－A、1－A－b、2、2－Aおよび14の化合物はヒトβ_3アドレナリン受容体に対して優れた選択性を有している。

一方、本明細書の冒頭に記載した比較対照化合物A，BおよびCのヒトβ_3アドレナリン受容体刺激作用は、本発明化合物よりもかなり弱い。

また、モルモット右心房律動数増加作用を指標として本発明化合物のヒトβ_1アドレナリン受容体刺激作用について検討したところ、その作用はほとんど認められなかった。

以上の結果から、本発明化合物は選択性に優れたヒトβ_3アドレナリン受容体刺激薬であると言える。

試験例2　絶食マウス血糖降下作用：——

0.5%トラガント溶液に懸濁させた試験化合物を、絶食下のddY雄性マウス(20～30g)に経口投与し、投与前および投与3時間後に採血した。採取した血液試料中の血糖値をKunst. A.らの方法(Hexokinase／G6PDH法)〔Bergmeyer, H. U. (eds.), Methods in Enzymology, Vol. VI, 3rd Edition, Verlag Chemie GmbH, Weinheim・Deerfield Beach, Florida・Basel, 163－172(1984)〕により測定した。試験化合物の血糖降下作用は、当該化合物の投与前の血糖値を25%低下させる投与量(ED_{25})を指標として表示した。対照化合物として市販の糖尿病治療薬たるGliclazideを用いた。結果を表6に示す。

表6

試験化合物	マウス血糖降下作用 (ED_{25};mg/kg po)	試験化合物	マウス血糖降下作用 (ED_{25};mg/kg po)
1*	0.05	6	4.5
1−A	0.003	7	1.5
2	0.03	8	1.4
3	3.3	10	0.1
5	4.5	Gliclazide	0.87

*：実施例1の化合物（以下同じ）。

試験例3　肥満性糖尿病マウスの抗肥満作用：——

0.5%トラガント溶液に懸濁させた試験化合物を、肥満性糖尿病マウス(KK−Ay／Ta Jcl.female；50〜60g：日本クレア)に3mg／kg／日の用量で3週間経口投与し、3週間後に後腹腔脂肪組織および肩甲骨間脂肪組織を摘出し、それぞれ白色脂肪組織および褐色脂肪組織としてその重量を測定した。結果を表7に示す。

表7

実験群	白色脂肪組織重量(g)	褐色脂肪組織重量(g)
コントロール	4.92±0.28	0.460±0.03
実施例1の化合物	2.35±0.12*	0.289±0.04*

*：P<0．01でコントロールと有意差あり。

本発明の化合物はいずれも毒性が低く、例えば、マウスを用いた急性毒性試験において、実施例1−Aの化合物は、300mg／kg(体重)の経口投与で何ら毒性を示さなかった。従って、薬効用量を考慮すると本発明の化合物の生体に対する安全性には問題はない。

本発明の化合物は選択性の優れたβ_3アドレナリン受容体刺激薬であり、ヒトを含む哺乳動物の肥満症および糖尿病の予防および治療剤として有用である。また、過敏性腸症候群、急性または慢性下痢の治療や消化性潰瘍、急性または慢性胃炎、胆道ジスキネジアー、胆のう炎等に伴う腹痛、悪心、嘔吐、上腹部不快感などの症状の改善に対しても本発明の化合物を使用することができる。

式〔Ｉ〕で表される本発明の化合物およびその生理的に許容される塩をβ_3アドレナリン受容体刺激薬として使用する場合の投与経路は、経口投与、非経口投与あるいは直腸内投与のいずれでもよいが、経口投与が好ましい。投与量としては、投与方法、患者の症状・年齢、処置形式(予防または治療)等により異なるが、通常０．０１～２０mg／kg／日、好ましくは０．０５～１０mg／kg／日である。

本発明の化合物は通常、薬学的に許容しうる製剤用担体と混合して調製した製剤(薬学的組成物)の形で投与される。該製剤用担体としては、製剤分野において常用され、かつ本発明の化合物と反応しない物質が用いられる。具体的には、例えば乳糖、ブドウ糖、マンニット、デキストリン、デンプン、白糖、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、合成ケイ酸アルミニウム、結晶セルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ヒドロキシプロピルデンプン、カルボキシメチルセルロースカルシウム、イオン交換樹脂、メチルセルロース、ゼラチン、アラビアゴム、ヒドロキシプロピルセルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、タルク、カルボキシビニルポリマー、酸化チタン、ソルビタン脂肪酸エステル、ラウリル硫酸ナトリウム、グリセリン、脂肪酸グリセリンエステル、精製ラノリン、グリセロ

ゼラチン、ポリソルベート、マクロゴール、植物油、ロウ、非イオン界面活性剤、プロピレングリコール、水等が挙げられる。

剤型としては、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、シロップ剤、懸濁剤、坐剤、ゲル剤、注射剤等が挙げられる。これらの製剤は常法に従って調製される。なお、液体製剤にあっては、用時、水または他の適当な媒体に溶解または懸濁する形であってもよい。また錠剤、顆粒剤は周知の方法でコーティングしてもよい。注射剤の場合には、式〔Ｉ〕で表される化合物の生理的に許容される酸付加塩を水に溶解させて調製するのが有利であるが、必要に応じて等張化剤に溶解させてもよく、またpH調節剤、緩衝剤や保存剤を添加してもよい。

これらの製剤は、本発明の化合物を少なくとも０．０１％、好ましくは０．０５～７０％の割合で含有することができる。また、これらの製剤は治療上有効な他の成分を含有していてもよい。

実施例

以下に参考例および実施例を挙げて本発明を具体的に説明するが、本発明はこれら実施例等に限定されるものではない。

化合物の同定は元素分析、マススペクトル、ＩＲスペクトル、ＮＭＲスペクトル等により行った。

以下において、本明細書の記載を簡略化するために次に示すような略号を使用することもある。

Me： メチル

Et： エチル

Ph： フェニル

E： エタノール

M： メタノール

H： nーヘキサン

DE： ジエチルエーテル

CF： クロロホルム

EA： 酢酸エチル

DMF： ジメチルホルムアミド

s： 一重線

d： 二重線

dt： 二重の三重線

dd： 二重の二重線

t： 三重線

m： 多重線

q： 四重線

MS： マス・スペクトル

参考例1——

3－(2－アミノプロピル)－7－メトキシインドールの製造：—

標記参考例の化合物は、英国特許第９７４，８９３号公報に記載の方法に従って、下記に示す方法により製造できる。

(1)ジメチルホルムアミド(すなわち、DMF)１６mlを氷浴にて冷却し、オキシ塩化リン5mlを滴下して１０分間撹拌する。Heterocycles, １６, １１１９－１１２４(１９８１)に記載の方法に準じて、3－メチル－2－ニトロアニソールより合成した7－メトキシインドール6.5gのDMF溶液１６mlを滴下した後、室温にて2時間撹拌する。氷冷下で３０%水酸化ナトリウム水溶液３０mlを加え、湯浴中にて約８０℃で5分間加熱した後、放冷する。析出物を濾取し、水洗した後、これを乾燥することによって、粗7－メトキシインドール－3－アルデヒド4.6gを得る。

(2)酢酸アンモニウム3.6g、無水酢酸1mlおよび酢酸3.2mlからなる混合物を50℃で20分間加熱撹拌後、上記(1)の生成物4.5g、酢酸19.2ml、およびニトロエタン16mlを加える。100℃に昇温し、酢酸ナトリウム2.25gを加えた後、無水酢酸3.2mlをゆっくり滴下しながら2時間加熱還流する。放冷後、水を加えることにより析出した固体を濾取し、水洗した後、乾燥して粗1-(7-メトキシインドール-3-イル)-2-ニトロプロペン3.35gを得る。

(3)上記ニトロプロペン化合物3.2gを含むテトラヒドロフラン溶液60mlを氷冷下で水素化アルミニウムリチウム3.2gのジエチルエーテル懸濁液60mlに滴下後、5.5時間加熱還流する。氷冷下で反応液に酒石酸ナトリウムカリウムの飽和水溶液を滴下し、不溶物を濾去後、濾液を無水硫酸マグネシウムで乾燥する。溶媒を減圧下に留去し、目的物(油状)3.2gを粗生成物として得る。この目的物を後記実施例1において原料化合物として用いる。

MS(m/z):205(MH^+)

参考例2--

3-(2-アミノプロピル)-6-メトキシカルボニルメトキシインドールの製造:-

(1)6-ヒドロキシインドール2.9g、クロロ酢酸メチル2.7g、炭酸カリウム5.5gおよびヨウ化カリウム0.2gをアセトン100mlに加え、8時間加熱還流する。反応液を室温まで冷却後、不溶物を濾去し、濾液を減圧下で留去する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルムで溶出することにより6-メトキシカルボニルメトキシインドール2.83gを得る。

^1H-NMRスペクトル($CDCl_3$):3.78(3H,s,$COOCH_3$),4.

６７(２H,s,OCH_2),６.４９(１H,m),６.８３(１H,m),６.８８(１H,s),７.１１(１H,m),７.５３(１H,m),８.２(１H,s,NH)

(２)上記生成物２.７７gを含むベンゼン溶液５０mlに２－ニトロプロペン３.５６gを含むベンゼン溶液１７.８mlを加えた後、１５時間加熱還流する。溶媒を減圧下で留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルムで溶出することにより３－(２－ニトロプロピル)－６－メトキシカルボニルメトキシインドール(油状)２.１５gを得る。

^{1}H－NMRスペクトル($CDCl_3$)：１.５６(３H,d,J＝７Hz,CH$C\underline{H}_3$),３.１０～３.４８(２H,m,$C\underline{H}_2CHNO_2$),３.７７(３H,s,$COOCH_3$),４.６４(２H,s,OCH_2),４.９２(１H,m,$C\underline{H}NO_2$),６.７６～７.０５(３H,m),７.４８(１H,m),８.０８(１H,s,NH)

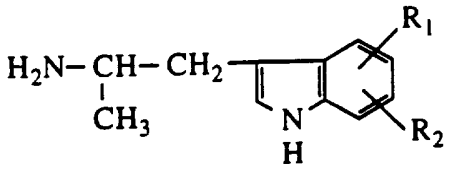
(３)上記生成物２.１gをエタノール５０mlに溶解し、ラネーニッケルを加え、５０℃にて常圧還元を行う。理論量の水素が吸収された後、ラネーニッケルを濾去して、濾液を減圧下で留去し、粗３－(２－アミノプロピル)－６－メトキシカルボニルメトキシインドール(油状)１.９８gを得る。この化合物は後記実施例７において原料化合物として使用する。

MS(m/z)：２６３(MH^+)

参考例３～１３――

上記参考例１または２と同様に反応・処理を行うことにより、下記表８に示す原料化合物を得る。

表8



参考例	R_1	R_2	MS(m/z) (MH^+)	製法
3	7-OC_2H_5	H	219	1*1
4	6-OCH_3	H	205	1
5	7-OCH_2Ph	H	281	1
6	6-CH_3	H	189	1
7	7-CH_3	H	189	1
8	6-$COOCH_3$	H	233	2*2
9	4-OCH_3	H	205	1
10	4-CH_3	H	189	1
11	6-$SO_2N(CH_3)_2$	H	281	2
12	6-OCH_3	7-OCH_3	219	1
13	7-OCH_2COOCH_3	H	263	2

*1：参考例1と同様の製法により合成。

*2：参考例2と同様の製法により合成。

実施例1：——

2－〔3－(7－メトキシインドール－3－イル)－2－プロピルアミノ〕－1－(3－クロロフェニル)エタノールの製造：—

製法(a)：—

メタノール20mlに、(3－クロロフェニル)オキシラン0.77gおよび

3－(2－アミノプロピル)－7－メトキシインドール2.16gを加え、室温で64時間撹拌する。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム－メタノール(12：1)で溶出し、目的物を含む画分を減圧濃縮して1.06gの油状物を得る。

^{1}H－NMRスペクトル(CDCl$_3$)：1.12(3H,d,J＝7Hz,CHC$\underline{H}_3$),2.61(1H,m),2.78～2.86(2H,m),2.88～3.12(2H,m),3.95(3H,s,OCH$_3$),4.56(1H,m,C$\underline{H}$OH),6.65(1H,m),6.93～7.09(2H,m),7.11～7.29(4H,m),7.33(1H,m),8.25(1H,s,インドールNH)

また、この油状物0.3gをフマル酸で処理することにより目的物のフマル酸塩0.15gを得る(実施例1の化合物のフマル酸塩)。

融点143～147℃(エタノール－ジエチルエーテルから再結晶)

製法(b)：－

英国特許第974,893号公報に記載の方法に従って合成した7－メトキシインドール－3－アセトン0.4gおよび2－(3－クロロフェニル)エタノールアミン塩酸塩0.45gをメタノール10mlに加え、氷冷下で水素化シアノホウ素ナトリウム0.2gを加えて5分間撹拌した後、室温において18時間撹拌する。溶媒を減圧下で留去し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水を加え、酢酸エチルで抽出した後、水，飽和食塩水の順に洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥する。溶媒を減圧下で留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム－メタノール(15：1)で溶出して目的物(油状)0.58gを得る。

製法(c)：－

(1)3－(2－アミノプロピル)－7－メトキシインドール12.24gおよび3－クロロマンデル酸7.46gを含むDMF溶液80mlに、ベンゾトリ

アゾール－Ｎ－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フォスフェート１７．６８gを加えた後、トリエチルアミン９．８mlを滴下する。室温で５時間撹拌した後、反応液に酢酸エチルを加え、水、１０％クエン酸水溶液、水、飽和炭酸水素ナトリウム水、水、飽和食塩水の順に洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥する。溶媒を減圧下で留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル／n－ヘキサン(１：１→２：１)で溶出し、Ｎ－〔３－(７－メトキシインドール－３－イル)－２－プロピル〕－３－クロロマンデル酸アミド(油状)１４．０２gを得る。

^{1}Ｈ－ＮＭＲスペクトル(ＣＤＣｌ$_3$)：１．１２，１．１８(３Ｈ，ｄ，Ｊ＝７Ｈｚ，ＣＨＣＨ$_3$)，２．８２～２．９５(２Ｈ，ｍ，ＣＨ$_2$ＣＨ)，３．９７(３Ｈ，ｓ，ＯＣＨ$_3$)，４．３３(１Ｈ，ｍ，ＣＨＣＨ$_3$)，４．８５(１Ｈ，ｓ，ＣＨＯＨ)，６．６５(１Ｈ，ｍ)，６．８６～７．３７(７Ｈ，ｍ)，８．２６(１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１３Ｈｚ，ＣＯＮＨ)

(２)上記アミド化合物１３．４gを含むテトラヒドロフラン溶液１４４mlを１Ｍボラン－テトラヒドロフラン錯体溶液１４４mlに２０℃において滴下し、４時間加熱還流した後、氷冷下、メタノール１５０mlを滴下する。１時間還流して過剰のボランを分解した後、溶媒を減圧下で留去する。残渣にクロロホルムを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水，飽和食塩水の順に洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥する。溶媒を減圧下で留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム－メタノール(２０：１→１０：１)で溶出して目的物(油状)７．３５gを得る。

実施例１－Ａ：－－

２－〔３－(７－メトキシインドール－３－イル)－２－プロピルアミノ〕－(１Ｒ)－１－(３－クロロフェニル)エタノールの製造：－

実施例１における(３－クロロフェニル)オキシランの代わりに、(Ｒ)－(３－クロロフェニル)オキシラン(ＳＥＰＲＡＣＯＲ社製；光学純度：９９．２%e.e.)を用いて、実施例１の製法(a)と同様に反応・処理することにより目的物(油状)を得る。

ＭＳ(m／z)：３５９(MH^+)

実施例１－Ａ－aおよびｂ：－－

２－〔(２Ｒまたは２Ｓ)－３－(７－メトキシインドール－３－イル)－２－プロピルアミノ〕－(１Ｒ)－１－(３－クロロフェニル)エタノールおよび２－〔(２Ｓまたは２Ｒ)－３－(７－メトキシインドール－３－イル)－２－プロピルアミノ〕－(１Ｒ)－１－(３－クロロフェニル)エタノールの製造：－

実施例１－Ａにおいて得られた２種のジアステレオマー混合物である２－〔３－(７－メトキシインドール－３－イル)－２－プロピルアミノ〕－(１Ｒ)－１－(３－クロロフェニル)エタノールの３．０ｇをカラムクロマトグラフィーを用いて分離し、低極性部分に溶出する化合物(１－Ａ－a)の０．８２gおよび高極性部分に溶出する化合物(１－Ａ－b)の１．１２gをそれぞれ得る。

化合物(１－Ａ－a)：

高速液体クロマトグラフィー(ＨＰＬＣ)における保持時間：２０．３分

(光学純度：＞９９%d.e.)

ＨＰＬＣの分離条件：

１.カラム：ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ ＡＤ(４．６mmφ×２５０mm：ダイセル化学工業)

２.移動相：n－ヘキサン／エタノール／ジエチルアミン＝８５／１５／０．１

3.流速：0.4ml／分

4.温度：40℃

5.検出波長：254nm

融点：129～130℃(酢酸エチルーnーヘキサンから再結晶)

^{1}H－NMRスペクトル(CDCl$_3$)：1.12(3H, t, J＝7Hz, CHCH$_3$), 2.57(1H, dd, J＝12, 7Hz), 2.81(2H, d, J＝7Hz, CH$_2$CH), 2.91～3.09(2H, m), 3.95(3H, s, OCH$_3$), 4.59(1H, dd, J＝8, 4Hz, CHOH), 6.64(1H, d, J＝8Hz), 6.95(1H, d, J＝2Hz), 7.03(1H, t, J＝8Hz), 7.10～7.24(4H, m), 7.32(1H, m), 8.25(1H, s, インドールNH)

化合物(1－A－b)：

HPLCにおける保持時間：24.5分(光学純度：＞99%d.e.)

HPLCの分離条件：1－A－aの化合物の分離条件と同じ。

融点：86～87℃(酢酸エチルーnーヘキサンから再結晶)

^{1}H－NMRスペクトル(CDCl$_3$)：1.12(3H, d, J＝7Hz, CHCH$_3$), 2.62(1H, dd, J＝12, 9Hz), 2.82(2H, d, J＝7Hz, CH$_2$CH), 2.87(1H, dd, J＝12, 4Hz), 3.05(1H, m, CHCH$_3$), 3.96(3H, s, OCH$_3$), 4.49(1H, dd, J＝9, 4Hz, CHOH), 6.65(1H, d, J＝8Hz), 6.99(1H, d, J＝2Hz), 7.04(1H, t, J＝8Hz), 7.12～7.25(4H, m), 7.33(1H, m), 8.26(1H, s, インドールNH)

実施例2：——

2－〔3－(7－エトキシインドールー3－イル)－2－プロピルアミノ〕－1－(3－クロロフェニル)エタノールの製造：—

(3－クロロフェニル)オキシラン0.92gと3－(2－アミノプロピル)

－７－エトキシインドール２．１８gを用いて、実施例１の製法(a)と同様に反応・処理し、目的物(油状)１．１６gを得る。

^{1}H－NMRスペクトル(CDCl$_3$)：１．１２(３H,d, J＝６Hz, CHCH$_3$), １．４８(３H, t, J＝７Hz, CH$_2$CH$_3$), ２．４(２H, br, NH, OH), ２．６０(１H, d, t, J＝１２，８Hz), ２．７７～２．９６(３H, m), ３．０４(１H, m), ４．２０(２H, q, J＝７Hz, CH$_2$CH$_3$), ４．５５(１H, dd, J＝９．４Hz, CHOH), ６．６３(１H, d, J＝７Hz), ６．９１～７．０６(２H, m), ７．１０～７．２５(４H, m), ７．３２(１H, m), ８．２７(１H, s, インドールNH)

実施例２－Ａ：－－

２－〔３－(７－エトキシインドール－３－イル)－２－プロピルアミノ〕－(１R)－１－(３－クロロフェニル)エタノールの製造：－

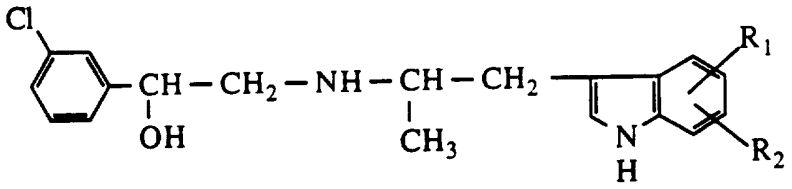
(R)－(３－クロロフェニル)オキシランおよび前記参考例３で得た３－(２－アミノプロピル)－７－エトキシインドールを用いて、実施例１－Ａと同様に反応・処理することにより目的物(油状)を得る。

ＭＳ(m／z)：３７３(MH$^+$)

実施例３～１２：－－

実施例１における３－(２－アミノプロピル)－７－メトキシインドールの代わりに、参考例２および４～１２で製造した対応するインドール類を用いて、実施例１の製法(a)と同様に反応・処理し、表９に示す化合物を得る。

表９



実施例	R_1	R_2	酸付加塩	融点 (℃)	再結晶溶媒	MS(m/z) [MH^+]
3	6-OCH_3	H		(油状)		３５９
4	7-OCH_2Ph	H		(油状)		４３５
5	6-CH_3	H	-	103-107	CF/M	３４３
6	7-CH_3	H	-	97-104	DE/H	３４３
7	6-OCH_2COOCH_3	H	3/4HCl ・1/2H_2O	55-65	CF/DE	４１７
8	6-$COOCH_3$	H	-	118-123	EA/H	３８７
9	4-OCH_3	H		(油状)		３５９
１０	4-CH_3	H	-	134-139	DE/H	３４３
１１	6-$SO_2N(CH_3)_2$	H	3/4HCl ・1/2H_2O	109-114	E/DE	４３６
１２	6-OCH_3	7-OCH_3	1/2フマル酸	203-207	E/DE	３８９

実施例１３－－

２－〔３－(６－カルボキシメトキシインドール－３－イル)－２－プロピルアミノ〕－１－(３－クロロフェニル)エタノールナトリウム塩の製造：－

実施例７の化合物０．４２gと水酸化ナトリウム０．３gをメタノール水溶

液(メタノール：水＝２：１)９mlに加えた後、４時間加熱還流を行う。次いで、０℃で２時間放置後、析出物を濾取し、目的物０．２４gを１／２水和物として得る。

融点２３６－２４２℃

実施例１４：－－

２－〔３－(７－メトキシカルボニルメトキシインドール－３－イル)－２－プロピルアミノ〕－(１Ｒ)－１－(３－クロロフェニル)エタノールの製造：－

(Ｒ)－(３－クロロフェニル)オキシランおよび前記参考例１３で得た３－(２－アミノプロピル)－７－メトキシカルボニルメトキシインドールを用いて、実施例１－Ａと同様に反応・処理することにより目的物(油状)を得る。

ＭＳ(m／z)：４１７(MH$^+$)

^{1}Ｈ－ＮＭＲスペクトル(ＣＤＣｌ$_3$)：１．１３(３Ｈ,d, Ｊ＝６Hz, ＣＨＣＨ$_3$), ２．６２(１Ｈ,dt, Ｊ＝１２, ８Hz), ２．７７～３．１３(４Ｈ,m), ３．８１(３Ｈ,s, ＣＯ$_2$ＣＨ$_3$), ４．４７～４．６８(１Ｈ,m, ＣＨＯＨ), ４．７５(２Ｈ,s, ＯＣＨ$_2$), ６．５７(１Ｈ,d, Ｊ＝８Hz), ６．９２～７．０６(２Ｈ,m), ７．１１～７．３６(５Ｈ,m), ８．７７(１Ｈ,s,インドールＮＨ)

実施例１５：－－

２－〔３－(７－カルボキシメトキシインドール－３－イル)－２－プロピルアミノ〕－(１Ｒ)－１－(３－クロロフェニル)エタノールの製造：－

実施例１４の化合物と水酸化ナトリウムをメタノール水溶液(メタノール：水＝２：１)に加えて、実施例１３と同様に反応・処理することにより、目的物を得る。

ＭＳ(m／z)：４０３(MH$^+$)

実施例１６(錠剤の製法)：——

常法に従って、下記各成分を混和し、顆粒となし、圧縮成型して、１錠１００mgの錠剤１０００錠を調製する。

実施例１の化合物	５ｇ
トウモロコシデンプン	２５ｇ
乳糖	５４ｇ
結晶セルロース	１１ｇ
ヒドロキシプロピルセルロース	３ｇ
軽質無水ケイ酸	１ｇ
ステアリン酸マグネシウム	１ｇ

産業上の利用可能性

本発明化合物は、ヒトを含む哺乳動物の医薬品、特にβ_3アドレナリン受容体刺激薬として有用であり、糖尿病や肥満症などの処置に適用される。

配　列　表

配列番号：１

配列の長さ：４７

配列の型：核酸

鎖の数：二本鎖

トポロジー：直鎖状

配列の種類：他の核酸　化学合成ＤＮＡ

他の情報：５から４３番目の塩基配列には相補鎖が存在し、その相補鎖には４４から４７番目の塩基配列としてＴＣＧＡが存在する。

配列

AGCTCCTGCA GGCGCGCCGA TATCTCGAGC GGCCGCGGTA CCA　　43

配列番号：２

配列の長さ：２７

配列の型：核酸

鎖の数：１本鎖

トポロジー：直鎖状

配列の種類：他の核酸　化学合成ＤＮＡ

アンチセンス：No

配列

CCACCTGCAG GTGATTTGGG AGACCCC　　27

配列番号：３

配列の長さ：２７

配列の型：核酸

鎖の数：１本鎖

トポロジー：直鎖状

配列の種類：他の核酸　化学合成ＤＮＡ

アンチセンス：Yes

配列

TTCTCGAGCC GGGGAATCCC ATGGGAC 27

配列番号：４

配列の長さ：２９

配列の型：核酸

鎖の数：１本鎖

トポロジー：直鎖状

配列の種類：他の核酸　化学合成ＤＮＡ

アンチセンス：No

配列

ACACCTGCAG GTGAGGCTTC CAGGCGTCC 29

配列番号：５

配列の長さ：２９

配列の型：核酸

鎖の数：１本鎖

トポロジー：直鎖状

配列の種類：他の核酸　化学合成ＤＮＡ

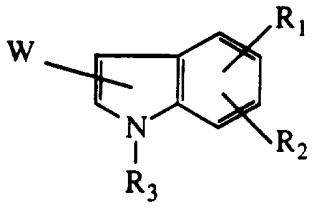
アンチセンス：Yes

配列

TGTAAGCTTC TGCTTTACAG CAGTGAGTC 29

請 求 の 範 囲

1．下記一般式〔Ｉ〕で表されるインドール誘導体またはその塩。



[I]

〔式中、R_1はヒドロキシル基で置換されていてもよい低級アルキル基、フェニルスルホニルアミノ基、低級アルキルスルホニルアミノ基、モノ若しくはジ低級アルキルアミノスルホニル基、または下記の(a)～(d)から選ばれる基を意味するか、R_2とともにメチレンジオキシ基を形成し、該メチレンジオキシ基はカルボキシル基または低級アルコキシカルボニル基で置換されていてもよい。

(a) 式 －Ｘ－Ｒａで表される基

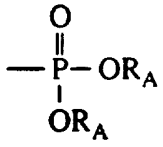
（ここにおいて、ＸはＯ、ＳまたはＮＨ、Ｒａは水素原子または低級アルキル基である。但し、ＸがＳのとき、Ｒａは低級アルキル基である）

(b) 式 $-[O(CH_2)_m-\underset{\displaystyle Rb}{\underset{|}{C}}H]_n-Rbb$で表される基

（ここにおいて、Ｒｂは水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル基またはカルボキシル基、Ｒｂｂは低級アルコキシカルボニル基またはカルボキシル基、ｍは０～３の整数、ｎは０または１の整数である）

(c) 式 $-O(CH_2)_p-Rc$で表される基

（ここにおいて、Ｒｃは低級アルカノイル基、ヒドロキシル基、シアノ基、フェニル基、モノ若しくはジ低級アルキルアミノカルボニル基、または下記式



(ここにおいて、R_Aは水素原子または低級アルキル基である)

で表される基、pは1～4の整数である)

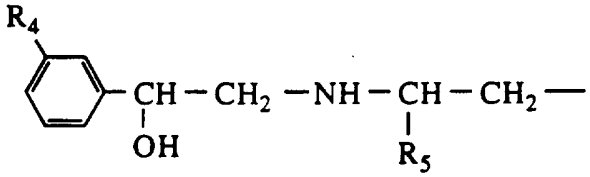
(d) 式 $-Y-(CH_2)q-Rd$で表される基

(ここにおいて、YはNHまたはS、Rdはカルボキシル基または低級アルコキシカルボニル基、qは1～4の整数である)

R_2は水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシル基で置換されていてもよい低級アルキル基、ヒドロキシル基、低級アルコキシ基、または前記(b)若しくは(c)と同じ基を意味するか、あるいはR_1とともに前記メチレンジオキシ基を形成し、該メチレンジオキシ基はカルボキシル基または低級アルコキシカルボニル基で置換されていてもよく、

R_3は水素原子または低級アルキル基を意味し、

Wは一般式〔I〕のインドール環の2位または3位に結合している下記式〔II〕

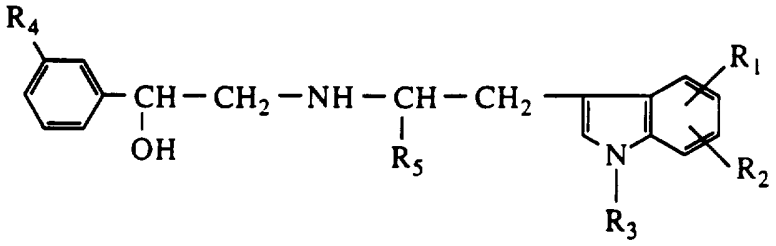


[II]

(ここにおいて、R_4はハロゲン原子またはトリフルオロメチル基、R_5は低級アルキル基である)

で表される基を意味する〕

2. 下記一般式〔I－a〕



[I-a]

（式中、R_1、R_2、R_3、R_4およびR_5は請求の範囲第１項記載と同じ）

で表される表されるインドール誘導体またはその塩。

３．R_1がインドール環の５、６若しくは７位に結合しており、R_2が水素原子である請求の範囲第２項記載のインドール誘導体またはその塩。

４．R_2が水素原子以外の基であって、R_1またはR_2の一方がインドール環の６位に結合しており、他方が７位に結合している請求の範囲第２項記載のインドール誘導体またはその塩。

５．R_1がヒドロキシル基で置換された低級アルキル基、フェニルスルホニルアミノ基、低級アルキルスルホニルアミノ基、ジ低級アルキルアミノスルホニル基、または下記の(a)、(b-１)、(c－１)および(d)

(a) 式 $-X-Ra$で表される基

（ここにおいて、XおよびRaは請求の範囲第１項記載と同じ）

(b－１) 式 $-[O(CH_2)m-\underset{\displaystyle Rb-1}{\underset{|}{C}}H]n-Rbb$で表される基

（ここにおいて、Rb－１は水素原子または低級アルキル基であり、Rbb、mおよびnは請求の範囲第１項記載と同じ）

(c－１) 式 $-O(CH_2)p-Rc-1$で表される基

（ここにおいて、Rc－１は低級アルカノイル基、フェニル基またはモノ低級アルキルアミノカルボニル基であり、pは請求の範囲第１項記載と同じ）

(d) 式 $-Y-(CH_2)q-Rd$で表される基

（ここにおいて、Y、Rdおよびqは請求の範囲第１項記載と同じ）

から選ばれる基であり、

R_2が水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシル基で置換されていてもよい低級アルキル基、ヒドロキシル基、低級アルコキシ基、または上記の(b－1)若しくは(c－1）と同じ基であり、

R_3、R_4、R_5が請求の範囲第１項記載と同じものである請求の範囲第２項記載のインドール誘導体またはその塩。

６．R_1が低級アルコキシ基、低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルコキシカルボニル低級アルコキシ基、カルボキシ低級アルコキシ基、フェニル低級アルコキシ基またはジ低級アルキルアミノスルホニル基、R_2が水素原子、ハロゲン原子、低級アルコキシ基、低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルコキシカルボニル低級アルコキシ基、カルボキシ低級アルコキシ基またはフェニル低級アルコキシ基、R_3が水素原子、R_4がハロゲン原子、R_5がメチル基である請求の範囲第２項記載のインドール誘導体またはその塩。

７．R_1がメトキシ基、エトキシ基、メチル基、メトキシカルボニル基、メトキシカルボニルメトキシ基、カルボキシメトキシ基、ベンジルオキシ基、またはジメチルアミノスルホニル基、R_2が水素原子またはメトキシ基、R_3が水素原子、R_4が塩素原子、R_5がメチル基である請求の範囲第６項記載のインドール誘導体またはその塩。

８．R_1がインドール環の６位または７位と結合しているメトキシ基、エトキシ基、メトキシカルボニル基、メトキシカルボニルメトキシ基またはカルボキシメトキシ基、R_2およびR_3が水素原子、R_4が塩素原子、R_5がメチル基である請求の範囲第７項記載のインドール誘導体またはその塩。

９．２－〔３－(７－メトキシインドール－３－イル)－２－プロピルアミノ〕－１－(３－クロロフェニル)エタノールまたはその塩。

１０．２－〔３－(７－メトキシインドール－３－イル)－２－プロピルアミノ〕－１－(３－クロロフェニル)エタノールの光学異性体またはその塩。

１１．２－〔３－(７－エトキシインドール－３－イル)－２－プロピルアミノ〕－１－(３－クロロフェニル)エタノールまたはその塩。

１２．２－〔３－(７－エトキシインドール－３－イル)－２－プロピルアミノ〕－１－(３－クロロフェニル)エタノールの光学異性体またはその塩。

１３．２－〔３－(７－メトキシカルボニルメトキシインドール－３－イル)－２－プロピルアミノ〕－１－(３－クロロフェニル)エタノールまたはその塩。

１４．２－〔３－(７－メトキシカルボニルメトキシインドール－３－イル)－２－プロピルアミノ〕－１－(３－クロロフェニル)エタノールの光学異性体またはその塩。

１５．２－〔３－(７－カルボキシメトキシインドール－３－イル)－２－プロピルアミノ〕－１－(３－クロロフェニル)エタノールまたはその塩。

１６．２－〔３－(７－カルボキシメトキシインドール－３－イル)－２－プロピルアミノ〕－１－(３－クロロフェニル)エタノールの光学異性体またはその塩。

１７．請求の範囲第１項記載のインドール誘導体またはこれらの生理的に許容される塩を有効成分として含有することを特徴とするβ_3アドレナリン受容体刺激薬。

１８．請求の範囲第１項記載のインドール誘導体またはこれらの生理的に許容される塩を有効成分として含有することを特徴とする糖尿病治療剤。

１９．請求の範囲第１項記載のインドール誘導体またはこれらの生理的

に許容される塩を有効成分として含有することを特徴とする肥満症治療剤。

２０．請求の範囲第１項記載のインドール誘導体またはこれらの生理的に許容される塩を哺乳動物に投与することを特徴とする哺乳動物の糖尿病疾患の処置方法。

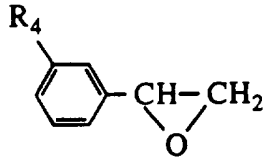
２１．請求の範囲第１項記載のインドール誘導体またはこれらの生理的に許容される塩を哺乳動物に投与することを特徴とする哺乳動物の肥満症疾患の処置方法。

２２．哺乳動物の糖尿病疾患の治療のための請求の範囲第１項記載のインドール誘導体またはこれらの生理的に許容される塩の使用。

２３．哺乳動物の肥満症疾患の治療のための請求の範囲第１項記載のインドール誘導体またはこれらの生理的に許容される塩の使用。

２４．請求の範囲第１項記載のインドール誘導体またはこれらの生理的に許容される塩と薬学的に許容しうる製剤用担体からなる薬学的組成物。

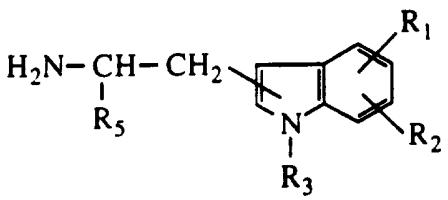
２５．請求の範囲第１項記載の式〔Ｉ〕で表されるインドール誘導体またはその塩の製造方法であって、下記式〔ＩＩＩ〕



[III]

〔式中、R_4は請求の範囲第１項記載と同じ〕

で表される化合物を下記式〔ＩＶ〕

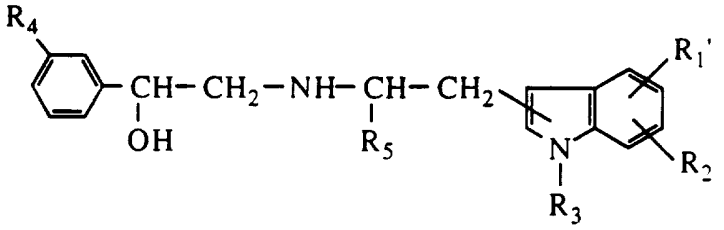


[IV]

〔式中、R_1、R_2、R_3およびR_5は請求の範囲第１項記載と同じ〕

で表される化合物またはその塩と反応させることを特徴とする方法。

２６．下記式〔Ｉ－b〕



[I-b]

〔式中、R_1'は、ヒドロキシル基で置換されていてもよい低級アルキル基、フェニルスルホニルアミノ基、低級アルキルスルホニルアミノ基、モノ若しくはジ低級アルキルアミノスルホニル基、または下記(a)'、(b)、(c)および(d)'から選ばれる基を意味するか、R_2とともにメチレンジオキシ基を形成してもよく、該メチレンジオキシ基はカルボキシル基または低級アルコキシカルボニル基で置換されていてもよい。

(a)' 式 －X'－Raで表される基

（ここにおいて、X'はＯまたはＳ、Raは請求の範囲第１項記載と同じ。但し、X'がＳのとき、Raは低級アルキル基である）

(b) 式 $-\left[O(CH_2)m-\underset{\displaystyle Rb}{\underset{|}{C}}H\right]n-Rbb$で表される基

（ここにおいて、Rb、Rbb、mおよびnは請求の範囲第１項記載と同じ）

(c) 式 $-O(CH_2)p-Rc$で表される基

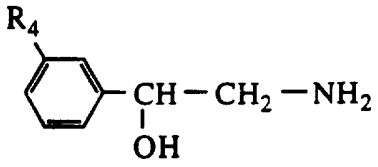
（ここにおいて、Rcおよびpは請求の範囲第１項記載と同じ）

(d)' 式 $-Y'-(CH_2)q-Rd$で表される基

（ここにおいて、Y'はＳ、Rdおよびqは請求の範囲第１項記載と同じ）

R_2、R_3、R_4およびR_5は請求の範囲第１項記載と同じ〕

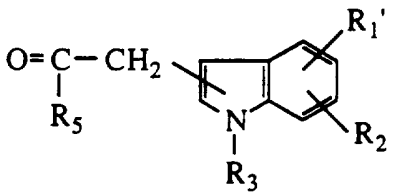
で表される化合物またはその塩の製造方法であって、下記式〔Ｖ〕



[V]

〔式中、R_4は請求の範囲第１項記載と同じ〕

で表される化合物を下記式〔ＶＩ〕

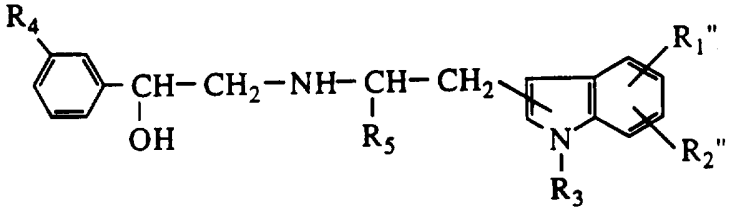


[VI]

〔式中、R_1'は前記と同じ、R_2、R_3およびR_5は請求の範囲第１項記載と同じ〕

で表される化合物と還元条件下に反応させることを特徴とする方法。

２７．下記式〔Ｉ－c〕



[I-c]

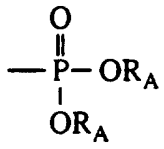
〔式中、R_1''は、ヒドロキシル基で置換されていてもよい低級アルキル基、フェニルスルホニルアミノ基、低級アルキルスルホニルアミノ基、モノ若しくはジ低級アルキルアミノスルホニル基、または下記(a)若しくは(c)"から選ばれる基を意味するか、R_2''とともにメチレンジオキシ基を形成してもよい。

(a) 式 －Ｘ－Ｒａで表される基

（ここにおいて、ＸおよびＲａは請求の範囲第１項記載と同じ）

(c)" 式 $-O(CH_2)p-Rc"$で表される基

(ここにおいて、Rc"はヒドロキシル基、フェニル基、または下記式

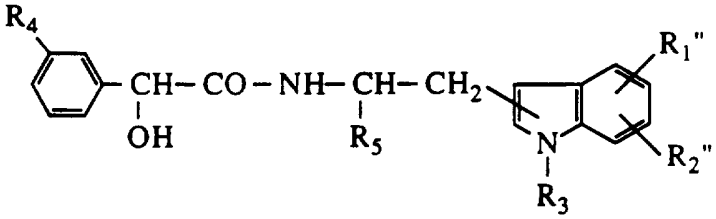


(ここにおいて、R_Aは水素原子または低級アルキル基である)で表される基を意味し、pは請求の範囲第１項記載と同じ)

$R_2"$は水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシル基で置換されていてもよい低級アルキル基、ヒドロキシル基、低級アルコキシ基、または上記の(c)"で表される基を意味するか、あるいは$R_1"$とともにメチレンジオキシ基を形成してもよい。

R_3、R_4およびR_5は請求の範囲第１項記載と同じ〕

で表される化合物またはその塩の製造方法であって、下記式〔ＶＩＩ〕



[VII]

〔式中、$R_1"$および$R_2"$は前記と同じ、R_3、R_4およびR_5は請求の範囲第１項記載と同じ〕

で表される化合物を還元することを特徴とする方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP95/02400

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl^6 C07D209/14, A61K31/40

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^6 C07D209/00-96, A61K31/40

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)

CAS ONLINE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,A	JP; 6-345731, A (Dainippon Pharmaceutical Co., Ltd.), December 20, 1994 (20. 12. 94) (Family: none)	1 - 19, 22 - 26
A	Arm. Khim. Zh., 40(10), 655-9(1987)	1 - 19, 22 - 26

☐ 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 document 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	Date of mailing of the international search report
February 8, 1996 (08. 02. 96)	March 5, 1996 (05. 03. 96)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office Facsimile No.	Authorized officer Telephone No.

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP 95/02400

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC））

Int. Cl⁶ C07D209/14, A61K31/40

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. Cl⁶ C07D209/00-96, A61K31/40

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

国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）

CAS ON LINE

C. 関連すると認められる文献

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
P, A	JP, 6-345731, A（大日本製薬株式会社）, 20. 12月. 1994（20. 12. 94）（ファミリーなし）	1-19, 22-26
A	Arm. Khim. Zh., 40（10）, 655-9（1987）	1-19, 22-26

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 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」先行文献ではあるが、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
「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日
08. 02. 96

国際調査報告の発送日
05.03.96

名称及びあて先
日本国特許庁（ISA/JP）
郵便番号100
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）
星野紹英 ㊞ 4C 8217

電話番号 03-3581-1101 内線 3453

様式PCT/ISA/210（第2ページ）（1992年7月）

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP 95 / 02400

第Ⅰ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１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 20，21 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、

「治療による人体又は動物の処置方法」に該当する。

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Ⅱ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２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ので、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ので、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。