



(12) **PATENT**

(19) NO

(11) **326823**

(13) **B1**

NORGE

(51) Int Cl.

A61K 31/135 (2006.01)

A61P 17/02 (2006.01)

A61K 31/137 (2006.01)

A61K 31/138 (2006.01)

A61K 31/222 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Søknadsnr	19993548	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	1998.01.21 PCT/FR98/00105
(22)	Inng.dag	1999.07.20	(85)	Videreføringsdag	1999.07.20
(24)	Løpedag	1998.01.21	(30)	Prioritet	1997.01.21, FR, 9700584
(41)	Alm.tilgj	1999.07.20			
(45)	Meddelt	2009.02.23			
(73)	Innehaver	sanofi-aventis, 174, avenue de France, 75013 PARIS, FR			
(72)	Oppfinner	André Bernat, Cugnaux, FR Jean-Marc Herbert, 10, rue de l'Amandier, 31170 TOURNEFEUILLE, FR Michèle Amone, 39, rue Baudelaire, 31520 RAMONVILLE ST. AGNE, FR			
(74)	Fullmektig	Bryn Aarflot AS, Postboks 449 Sentrum, 0104 OSLO			
(54)	Benevnelse	Anvendelse av β_3-adrenergiske reseptoragonister for fremstilling av legende medikamenter			
(56)	Anførte publikasjoner	JP 07228543, US 5502078, WO 94 24090, Kuratani et al. J. Pharmacol. Exp. Ther. 1994, 2, 559-565.			
(57)	Sammendrag				

Oppfinnelsen angår anvendelse av β_3 -adrenergiske reseptoragonister for fremstilling av legende medikamenter og farmasøytiske preparater for nevnte anvendelse.

Foreliggende oppfinnelse angår en ny indikasjon på β_3 -adrenergiske reseptor-agonister.

Mer spesielt angår oppfinnelsen anvendelse av β_3 -adrenergiske reseptor-agonister for fremstilling av legende medikamenter.

5 Det er kjent at β_3 -adrenergiske reseptor-agonister kan anvendes for behandlingen av overvekt og diabetes, selv om klinisk bevis på denne aktivitet ikke er kjent med sikkerhet.

Det er også kjent at β_3 -adrenergiske reseptor-agonister, i det etterfølgende forkortet " β_3 -agonister", har vært foreslått som middel mot
10 kramper i fordøyelsessystemet, ved behandlingen av gastrointestinale sykdommer, mer spesielt inflammatorisk tarmsykdom (IBD) og irriterbart colonsyndrom og for beskyttelse av mave-tarm-kanalen mot bivirkninger av ikke-steroidale anti-inflammatoriske medikamenter.

Betegnelsen " β_3 -agonister" omfatter β reseptor-agonist-forbindelser
15 som har vært definert som "atypiske" eller "ikke- β_1 ikke- β_2 " og som er nå anerkjent som en undertype av en adrenergisk reseptor som kalles " β_3 ".

Behandlingen av sår som ikke lar seg lege, representerer et alvorlig klinisk problem som er vanskelig å løse fordi leging av sår innbefatter en kompleks serie av fenomener som overlapper hverandre og som er
20 vanskelig å kontrollere globalt.

Vekstfaktorer, spesielt basisk Fibroblast Vekstfaktor (bFGF, Biol. Pharm. Bull., 1996, 19(4), 530 - 535) og sur Fibroblast Vekstfaktor (aFGF, J. Invest. Dermatol., 1995, 104, 850 - 855), så vel som
25 sfigosylfosforylcholin (J. Invest. Dermatol., 1996, 106, 232 - 237), har vært foreslått som sårlegende midler.

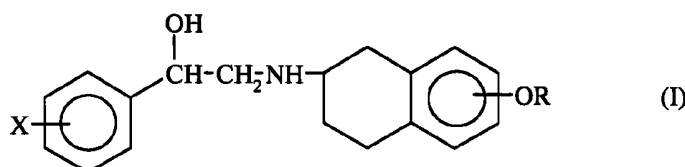
Det er nå funnet at β_3 -agonister har en definitiv aktivitet med hensyn til leging av sår hos pattedyr.

Mer spesielt, er det funnet at β_3 -agonister virker ved å akselerere heling av hudsår hos diabetiske pattedyr.

Foreliggende oppfinnelse angår således anvendelse av β_3 -agonister for fremstilling av farmasøytiske preparater for å akselerere legingen av sår.

Mer spesielt, angår oppfinnelsen anvendelse av β_3 -agonister for fremstilling av legende medikamenter.

β_3 -agonister som er nyttige ifølge foreliggende oppfinnelse, er representert ved formel (I):



hvor:

X er hydrogen, et halogenatom, en trifluormetylgruppe eller en (C_1 - C_4)alkylgruppe; og

R er hydrogen eller en metylgruppe som er usubstituert eller substituert med en karboksyl eller lavere karbalkoksygruppe, og deres farmasøytisk godtagbare salter, angitt i EP 0 211 721 og EP 0 303 546, som beskriver forbindelser med formel (I) som er nyttige som intestinale krampeavspennende midler.

Blant forbindelsene med formel (I), er de følgende forbindelser:

- 2-[(7-hydroksy-1,2,3,4-tetrahydronaft-2-yl)amino]-1-fenyletanol;
- 2-[(7-hydroksy-1,2,3,4-tetrahydronaft-2-yl)amino]-1-(3-klorfenyl)-etanol;
- 2-[(7-karbetoksymetoksy-1,2,3,4-tetrahydronaft-2-yl)amino]-1-(3-klorfenyl)etanol;
- 2-[(7-karbetoksymetoksy-1,2,3,4-tetrahydronaft-2-yl)amino]-1-fenyletanol;
- (1R,2'RS)-2-[(7-hydroksy-1,2,3,4-tetrahydronaft-2-yl)amino]-1-fenyletanol;

• (1S,2'RS)-2-[(7-hydroksy-1,2,3,4-tetrahydronaft-2-yl)amino]-1-fenyletanol;

• (+)-(1R)-2-[(7-hydroksy-1,2,3,4-tetrahydronaft-2-yl)amino]-1-fenyletanol;

5 • (+)-(1S)-2-[(7-hydroksy-1,2,3,4-tetrahydronaft-2-yl)amino]-1-fenyletanol;

• (-)-(1R)-2-[(7-hydroksy-1,2,3,4-tetrahydronaft-2-yl)amino]-1-fenyletanol;

10 • (-)-(1S)-2-[(7-hydroksy-1,2,3,4-tetrahydronaft-2-yl)amino]-1-fenyletanol;

• N-[(2R)-7-etoksykarbonylmetoksy-1,2,3,4-tetrahydronaft-2-yl]-(2R)-2-(3-klorfenyl)-2-hydroksyetanamin;

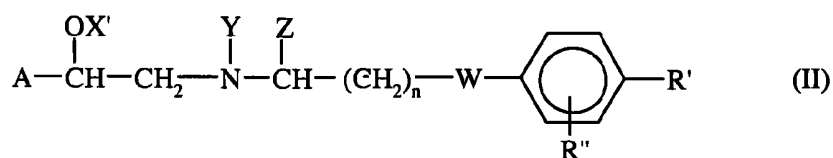
• N-[(2R)-7-metoksykarbonylmetoksy-1,2,3,4-tetrahydronaft-2-yl]-(2R)-2-(3-klorfenyl)-2-hydroksyetanamin;

15 • og spesielt N-[(2S)-7-etoksykarbonylmetoksy-1,2,3,4-tetrahydronaft-2-yl]-(2R)-2-(3-klorfenyl)-2-hydroksyetanamin (SR 58611),

og deres farmasøytisk godtagbare salter, spesielt fordelaktige.

Andre β_3 -agonister som er nyttige ifølge foreliggende oppfinnelse er representert ved formel (II):

20



hvor:

n er 1, 2 eller 3;

25 A er en benzofuran-2-ylgruppe eller en fenylgruppe som er usubstituert eller substituert med et eller to halogenatomer eller ved en (C₁-C₄)alkyl eller trifluormetylgruppe;

R' er:

- et hydrogenatom;

- en (C₁-C₆)alkylgruppe;
- en funksjonell gruppe valgt fra de følgende grupper: hydroksyl;
(C₁-C₆)alkoksy; (C₂-C₆)alkenyloksy; (C₂-C₆)alkynyloksy; (C₃-
C₈)cykloalkoksy; (C₃-C₈)cykloalkyl(C₁-C₆)alkoksy; benzyloksy; fenoksy;
- 5 merkpto; (C₁-C₆)alkyltio; (C₂-C₆)alkenylio; (C₂-C₆)alkynylio; (C₃-
C₈)cykloalkyltio; (C₃-C₈)cykloalkyl(C₁-C₆)alkyltio; benzylio; fenyltio; ((C₁-
C₆)alkyl)sulfinyl; ((C₂-C₆)alkenyl)sulfinyl; ((C₂-C₆)alkynyl)sulfinyl; (C₃-
C₈)cykloalkylsulfinyl; ((C₃-C₈)cykloalkyl (C₁-C₆)alkyl)sulfinyl;
benzylsulfinyl; fenylsulfinyl; ((C₁-C₆)alkyl)sulfonyl; ((C₂-C₆)alkenyl)sulfonyl;
- 10 ((C₂-C₆)alkynyl)sulfonyl; (C₃-C₈)cykloalkylsulfonyl; ((C₃-C₈)cykloalkyl(C₁-
C₆)alkyl)sulfonyl; benzylsulfonyl; fenylsulfonyl; cyano; nitro; amino som er
usubstituert eller substituert med én eller to identiske eller forskjellige
grupper valgt fra (C₁-C₆)alkyl, (C₂-C₆)alkenyl, (C₂-C₆)alkynyl, (C₃-
C₈)cykloalkyl, (C₃-C₈)cykloalkyl(C₁-C₆)alkyl, benzyl, fenyl; karboksyl;
- 15 karbalkoksy hvor alkylgruppen er C₁-C₆; ((C₂-C₆)alkenyloksy)karbonyl;
((C₂-C₆)alkynyloksy)karbonyl; (C₃-C₈)cykloalkoksykarbonyl; ((C₃-
C₈)cykloalkyl(C₁-C₆)alkoksy)karbonyl; benzyloksykarbonyl;
fenoksykarbonyl; karbamoyl som er usubstituert eller substituert på amino
gruppen med én eller to identiske eller forskjellige grupper valgt fra (C₁-
20 C₆)alkyl, (C₂-C₆)alkenyl, (C₂-C₆)alkynyl, (C₃-C₈)cykloalkyl, (C₃-C₈)-
cykloalkyl(C₁-C₆)alkyl, benzyl og fenylgrupper;
- en gruppe R''' valgt fra gruppene: (C₁-C₆)alkyl substituert med en
funksjonell gruppe; (C₂-C₆)alkenyl substituert med en funksjonell gruppe;
(C₂-C₆)alkynyl substituert med en funksjonell gruppe; fenyl(C₁-C₆)alkyl
25 substituert på fenylgruppen med en (C₁-C₆)alkyl eller med en funksjonell
gruppe; fenyl(C₂-C₆)alkenyl substituert på fenylgruppen med en (C₁-
C₆)alkyl eller med en funksjonell gruppe; fenyl(C₂-C₆)alkynyl substituert på
fenylgruppen med en (C₁-C₆)alkyl eller med en funksjonell gruppe; benzyl

substituert på fenygruppen med en (C₁-C₆)alkyl eller med en funksjonell gruppe; og feny som er usubstituert eller substituert med en (C₁-C₆)alkyl eller med en funksjonell gruppe, og hvor den funksjonelle gruppen er som definert ovenfor;

- 5 - en gruppe O-R''', S-R''', SO-R''' eller SO₂-R''', hvor R''' er som definert ovenfor for R';
- en gruppe NR'''R°, hvor R''' er som definert ovenfor og R° er hydrogen eller er som definert ovenfor for R''' eller hvor R''' og R° danner sammen med det nitrogenatom til hvilket de er bundet, en gruppe valgt fra
 - 10 pyrrolidino, piperidino og morfolinogrupper;
 - en gruppe COOR''' eller en gruppe CO-SR''', hvor R''' er som definert ovenfor;
 - en gruppe CONR'''R°, hvor R''' er som definert ovenfor og R° er hydrogen eller er som definert ovenfor for R''' eller R''' og R° danner
 - 15 sammen med nitrogenatom til hvilket de er bundet, en gruppe valgt fra pyrrolidino, piperidino og morfolinogrupper; eller
 - en gruppe SO₂NR'''R°, hvor R''' er som definert ovenfor og R° er hydrogen eller er som definert ovenfor for R''' eller R''' og R° danner sammen med nitrogenatom til hvilket de er bundet, en gruppe valgt fra
 - 20 pyrrolidino, piperidino og morfolinogrupper;
- R'' er:
 - et hydrogenatom;
 - et halogenatom;
 - en (C₁-C₆)alkylgruppe;
 - 25 - en funksjonell gruppe som definert ovenfor for R';
 - en gruppe OR''', hvor R''' er som definert ovenfor;
 - en gruppe COOR''', hvor R''' er som definert ovenfor;
 - en gruppe CONR'''R°, hvor R''' er som definert ovenfor og R° er hydrogen eller er som definert ovenfor for R''' eller R''' og R° form,

sammen med nitrogenatom til hvilket de er bundet, en gruppe valgt fra pyrrolidino, piperidino og morfolinogrupper;

W er en direkte binding eller et oksygenatom;

X' er hydrogen, en (C₁-C₆)alkyl eller en (C₁-C₆)alkylkarbonylgruppe;

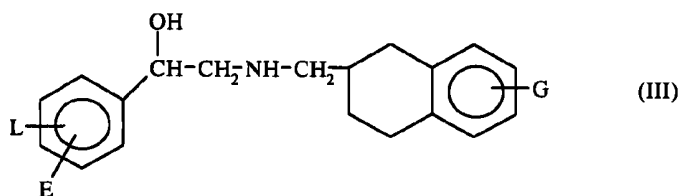
5 Y er hydrogen eller en gruppe A'-CH(OH)-CH₂-, hvor A' er identisk med A, men forskjellig fra benzofuran-2-yl; eller

X' og Y, tatt sammen, danner en metylengruppe eventuelt substituert med en karbalkoksygruppe hvor alkylgruppen er C₁-C₆; en etylengruppe eventuelt substituert med en oksogruppe; eller en 1,3-
10 propylengruppe;

Z er hydrogen eller en (C₁-C₆)alkylgruppe,

og deres farmasøytisk godtagbare salter, angitt i EP 0 255 415, som beskriver anvendelse av forbindelser med formel (II) som intestinale krampeavspennende midler.

15 Andre β₃-agonister som er også nyttige ifølge foreliggende oppfinnelse er representert ved formel (III):



hvor:

20 E er hydrogen, en (C₁-C₄)alkylgruppe, en (C₁-C₄)aloksygruppe, en fenylgruppe, en nitrogruppe, et halogenatom eller en trifluormetylgruppe;

L er hydrogen, en (C₁-C₄)alkylgruppe, en (C₁-C₄)aloksygruppe, en fenylgruppe, en nitrogruppe eller et halogenatom; eller

E og L sammen er en gruppe -CH=CH-CH=CH- eller -CH₂-CH₂-CH₂-
25 CH₂-; og

G er hydrogen, et kloratom, en hydroksylgruppe eller en gruppe OG', hvor G' er en (C₁-C₄)alkylgruppe som er usubstituert eller substituert

med en hydroksyl, (C₁-C₄)alkoksy, (C₁-C₄)alkoksykarbonyl, karboksyl eller (C₃-C₇)cykloalkylgruppe; en (C₃-C₇)cykloalkylgruppe; eller en (C₂-C₄)alkanoylgruppe,

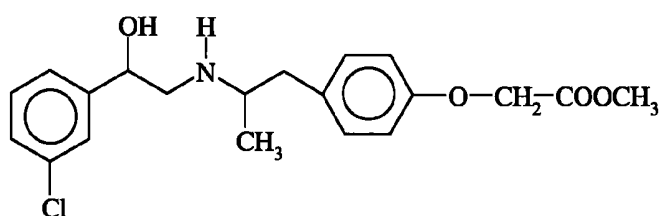
og deres farmasøytisk godtagbare salter, angitt i EP 0 436 435, som
5 beskriver forbindelser med formel (III) som er nyttige som intestinale krampeavspennende midler.

Blant forbindelsene med formel (III), er spesielt N-[(6-hydroksy-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-(2R)-2-yl)metyl]-(2R)-2-hydroksy-2-(3-klorfenyl)-etanamin (SR 59104), N-[(7-metoksy-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-(2R)-2-yl)metyl]-(2R)-2-hydroksy-2-(3-klorfenyl)etanamin (SR 59119) og deres
10 farmasøytisk godtagbare salter, fordelaktige forbindelser.

Andre fordelaktige β_3 -agonist forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse er:

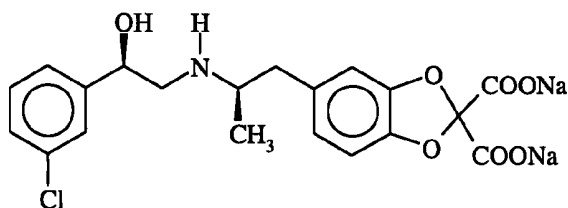
- forbindelsen BRL 35135 beskrevet i EP 23385, med formelen

15

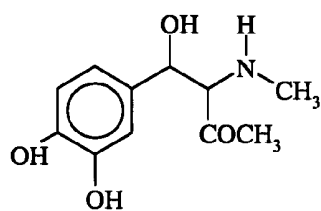


- forbindelsen CL 316243 beskrevet i US 5,061,727, med formelen

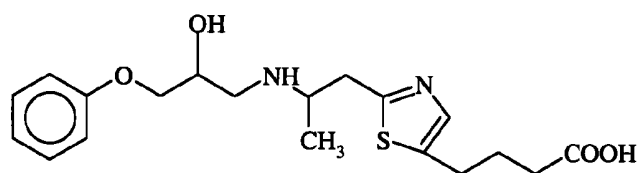
20



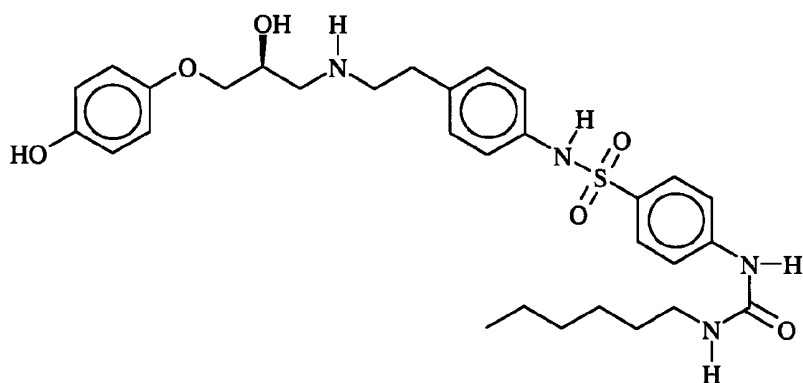
- forbindelsen AZ 002 beskrevet i EP 218440, med formelen



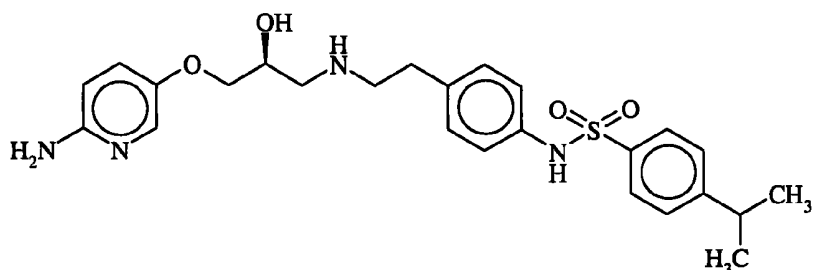
5 - forbindelsen BMS 187257 beskrevet i US 5,321,036, med formelen



10 - forbindelsen L-755507 med formelen

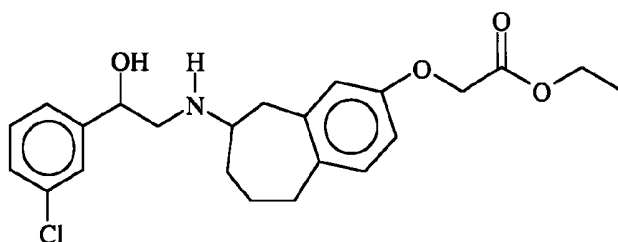


og forbindelsen L-750355 med formelen



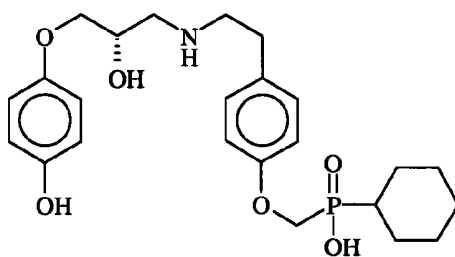
som er beskrevet i EP 611003;

- forbindelsen FR-149175 beskrevet i Japan J. Pharmacol., 1997, 74, (1) : 109, med formelen



5

- forbindelsen SB-226552 beskrevet i Int. J. Obesity, 1997, 21, Suppl. 2 : 560, med formelen



og produktene beskrevet i de følgende patentsøknader: WO 96/35671,

10 WO 96/35670, WO 96/16038, WO 96/04233, WO 95/33724, WO 95/29159, EP 659737, WO 95/04047, EP 516349, EP 473285, EP 23385, EP 21636, EP 7205, JP 08198866, JP 08165276, JP 08157470, WO 96/16938, EP 714883, WO 96/04234, US 5,488,064, US 5,482,971, US 5,491,134, WO 95/29159, WO 95/33724, ZA 9409874, WO 95/29903, US 5,461,163, 15 WO 95/25104, EP 659737, JP 07112958, WO 95/8527, WO 95/07284, JP 07025756, WO 95/03289, WO 95/04047, WO 95/01170, WO 94/29290, US 5,373,020, JP 06293664, WO 94/12166, EP 611003, WO 97/10825,

WO 97/21666, WO 97/21665, JP 09118655, WO 97/15549, GB 2305665, EP 764640, EP 764632, WO 97/10822.

Aktiviteten til forbindelsene ble påvist ved hjelp av en prøve for å måle leging etter at et 1 cm² hudsår som var dannet på ryggen av mus ved
5 å fjerne et fragment av huden. Diabetiske dyr ble underkastet en undersøkelse med en β_3 -agonist versus placebo. Forbindelsen ble administrert oralt i en mengde på 10 mg/kg. Legingen ble bedømt ved en daglig måling av såroverflaten i begge grupper.

Resultatene av undersøkelsen viste en klar forskjell i legende
10 kapasitet mellom dyrene behandlet med β_3 -agonistforbindelsen og dyrene som fikk placebo, det vil si at sårene leger langt raskere på behandlede dyr enn på de som fikk placebo.

På grunn av denne spesielle legende aktivitet og deres lave toksisitet, som gjør det mulig å anvende dem som medikamenter, så kan
15 β_3 -agonist-forbindelser definitivt anvendes i profylakse og/eller i behandling av hudsår, spesielt i profylakse og/eller behandling av sår på de nedre lemmer hos diabetiske pattedyr.

Således, i henhold til et annet trekk, angår foreliggende oppfinnelse anvendelse av β_3 -agonist-forbindelser for fremstilling av preparater for
20 profylakse og/eller behandling av sår hos pattedyr, og hvor nevnte anvendelse er kjennetegnet ved at en profylaktisk og/eller effektiv mengde av en β_3 -agonist-forbindelse blir administrert til nevnte pattedyr som trenger nevnte anvendelse.

Mer spesielt, i henhold til én foretrukket utførelse, så angår
25 foreliggende oppfinnelse anvendelse av β_3 -agonist-forbindelser for fremstilling av preparater for profylakse og/eller behandling av sår hos pattedyr, hvor nevnte metode er kjennetegnet ved at en profylaktisk og/eller effektive mengde av en forbindelse valgt fra forbindelsene med formlene (I), (II) og (III), blir administrert til nevnte for nevnte anvendelse.

30 Mengden av aktivt prinsipp som administreres ved behandling av sår ifølge foreliggende oppfinnelse, er avhengig av type og alvorlighetsgraden

av den tilstand som skal behandles og på styrken av forbindelsen og pasienten's vekt. Dosen er generelt mellom 0,01 og 30 mg pr. kg kroppsvekt, fortrinnsvis mellom 0,1 og 20 mg pr. kg kroppsvekt og spesielt mellom 1 og 10 mg pr. kg kroppsvekt.

- 5 Denne dose kan eventuelt oppdeles i 2, 3 eller 4 administreringer i løpet av dagen. Det aktive prinsipp er fortrinnsvis opparbeidet i doseenheter inneholdende fra 0,1 til 400 mg og fortrinnsvis fra 0,5 til 200 mg aktivt prinsipp, i kombinasjon med en farmasøytiske bærer.

- I tilfellet lokal behandling, som kan supplere systemisk
10 administrering, så vil igjen dosenheten være avhengig av alvorlighetsgraden og størrelsen på såret og på konsentrasjonen av det aktive prinsipp i de farmasøytiske preparatene.

- Den normale praksis vil være en anvendelse av en krem, en salve eller en gel inneholdende fra 0,01 til 5%, fordelaktig fra 0,025 til 2,5% og
15 fortrinnsvis fra 0,1 til 1% av β_3 -agonist, blandet med vanlige tilsetningsmidler for topisk anvendelse.

 Det er også mulig å bruke en losjon eller, generelt, en løsning eller suspensjon hvor β_3 -agonisten er til stede i en konsentrasjon fra 0,0001 til 1%.

- 20 I de farmasøytiske preparater anvendt ifølge foreliggende oppfinnelse for oral, sublingval, subkutan, intramuskulær, intravenøs, transdermal, rektal eller lokal administrering, kan det aktive prinsipp administreres til dyr og mennesker i enhetsformer for administrering, enten som sådan, for eksempel i frysetørket form eller blandet med
25 konvensjonelle farmasøytiske bærere, for behandlingen av de ovenfor nevnte lidelser. Passende enhetsformer for administrering omfatter orale former så som tabletter, som kan være oppdelbare, gelatinkapsler, pulvere, granulater og løsninger eller suspensjoner som kan tas som orale, sublingvale og bukale former for administrering, subkutane, intramuskulære
30 eller intravenøse former for administrering, lokale former for administrering og rektale former for administrering.

Når et fast preparat blir fremstilt i form av tabletter, så vil den hovedaktive bestanddelen bli blandet med en farmasøytisk konstituent så som gelatin, stivelse, laktose, magnesiumstearat, talkum, gummi arabicum eller lignende. Tabletten kan belegges med sukrose eller andre passende stoffer eller de kan behandles slik at de får en forlenget eller forsinket aktivitet og derved kontinuerlig frigjøre en forutbestemt mengde av det aktive prinsipp

Et preparat i form av gelatinkapsler kan fremstilles ved blande den aktive bestanddel med et fortynningsmiddel og så helle den resulterende blanding i myke eller harde gelatinkapsler.

Et preparat i form av en sirup eller eliksir kan inneholde den aktive bestanddel sammen med et søtningsstoff, som fortrinnsvis er kaloriefritt, metylparaben og propylparaben som antiseptika, et smaksstoff og en passende farge.

Vann-dispergerbare pulvere eller granulater kan inneholde den aktive bestanddel blandet med dispergeringsmidler, fuktemidler eller suspenderingsmidler, så som polyvinylpyrrolidon, så vel som med søtningsstoffer eller smakskorrigerende stoffer.

Rektal administrering utføres ved anvendelse av suppositorier, som blir fremstilt med bindemidler som smelter ved den rektale temperatur, for eksempel kakaosmør eller polyetylglykoler.

Parenteral administrering utføres ved anvendelse av vandige suspensjoner, saltvannsløsninger eller injiserbare sterile løsninger inneholdende farmakologisk kompatible dispergeringsmidler og/eller fuktemidler, for eksempel propylenglykol eller butylen glykol.

Det aktive prinsipp kan også opparbeides i form av mikrokapsler, eventuelt med én eller flere bærere eller additiver.

For lokal administrering, blir det aktive prinsipp blandet med et tilsetningsmiddel for fremstilling av losjoner, geler, kremer eller lignende eller det blir oppløst i en passende bestanddel.

I de farmasøytiske preparater ifølge foreliggende oppfinnelse, kan det aktive prinsipp kan også være i form av et innesluttende kompleks i cyclodekstriner, deres etere eller deres estere.

5

10

15

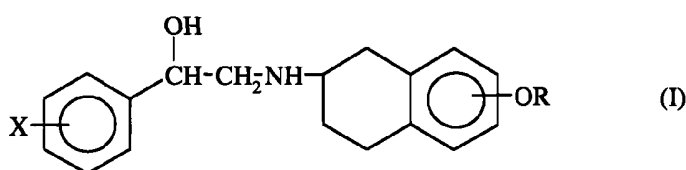
20

25

30

PATENTKRAV:

1. Anvendelse av β_3 -agonist forbindelser for fremstilling av farmasøytiske preparater til bruk i legning av hudsår hos diabetiske pattedyr.
2. Anvendelse ifølge krav 1 for fremstilling av farmasøytiske preparater for å akselerere legingen av sår i de lavere lemmer hos diabetiske pattedyr.
3. Anvendelse ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 2, karakterisert ved at β_3 -agonisten er en forbindelse med formel (I):



hvor:

- 15 X er hydrogen, et halogenatom, en trifluormetylgruppe eller en (C₁-C₄)alkylgruppe; og

 R er hydrogen eller en metylgruppe som er usubstituert eller substituert med en karboksyl eller lavere karbaloksygruppe, eller et av dens farmasøytisk godtagbare salter.

20

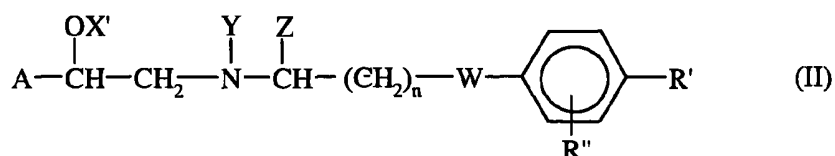
4. Anvendelse ifølge krav 3, karakterisert ved at β_3 -agonisten er valgt blant de følgende forbindelser:

- 2-[(7-hydroksy-1,2,3,4-tetrahydronaft-2-yl)amino]-1-fenyletanol;
- 25 • 2-[(7-hydroksy-1,2,3,4-tetrahydronaft-2-yl)amino]-1-(3-klorfenyl)etanol;
- 2-[(7-karbetoksymetoksy-1,2,3,4-tetrahydronaft-2-yl)amino]-1-(3-klorfenyl)etanol;

- 2-[(7-karbetoksymetoksy-1,2,3,4-tetrahydronaft-2-yl)amino]-1-fenyletanol;
 - (1R,2'RS)-2-[(7-hydroksy-1,2,3,4-tetrahydronaft-2-yl)amino]-1-fenyletanol;
 - 5 • (1S,2'RS)-2-[(7-hydroksy-1,2,3,4-tetrahydronaft-2-yl)amino]-1-fenyletanol;
 - (+)-(1R)-2-[(7-hydroksy-1,2,3,4-tetrahydronaft-2-yl)amino]-1-fenyletanol;
 - (+)-(1S)-2-[(7-hydroksy-1,2,3,4-tetrahydronaft-2-yl)amino]-1-fenyletanol;
 - 10 • (-)-(1R)-2-[(7-hydroksy-1,2,3,4-tetrahydronaft-2-yl)amino]-1-fenyletanol;
 - (-)-(1S)-2-[(7-hydroksy-1,2,3,4-tetrahydronaft-2-yl)amino]-1-fenyletanol;
 - 15 • N-[(2R)-7-etoksykarbonylmetoksy-1,2,3,4-tetrahydronaft-2-yl]-(2R)-2-(3-klorfenyl)-2-hydroksyetanamin;
 - N-[(2R)-7-metoksykarbonylmetoksy-1,2,3,4-tetrahydronaft-2-yl]-(2R)-2-(3-klorfenyl)-2-hydroksyetanamin;
 - 20 • N-[(2S)-7-etoksykarbonylmetoksy-1,2,3,4-tetrahydronaft-2-yl]-(2R)-2-(3-klorfenyl)-2-hydroksyetanamin;
- og deres farmasøytisk godtagbare salter.

5. Anvendelse ifølge krav 3, karakterisert ved at β_3 -agonisten er N-[(2R)-7-etoksykarbonylmetoksy-1,2,3,4-tetrahydronaft-2-yl]-(2R)-2-(3-klorfenyl)-2-hydroksyetanamin eller en av dens farmasøytisk godtagbare salter.

6. Anvendelse ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 2, karakterisert ved at β_3 -agonisten er en forbindelse med formel (II):



hvor:

n er 1, 2 eller 3;

A er en benzofuran-2-ylgruppe eller en fenylgruppe som er
 5 usubstituert eller substituert med et eller to halogenatomer eller med en
 (C₁-C₄)alkyl eller trifluormetylgruppe;

R' er:

- et hydrogenatom;
- en (C₁-C₆)alkylgruppe;
- 10 - en funksjonell gruppe valgt fra de følgende grupper: hydroksyl;
 (C₁-C₆)alkoksy; (C₂-C₆)alkenylloksy; (C₂-C₆)alkynylloksy; (C₃-
 C₈)cykloalkoksy; (C₃-C₈)cykloalkyl(C₁-C₆)alkoksy; benzyloksy; fenoksy;
 merkapt; (C₁-C₆)alkyltio; (C₂-C₆)alkenyltio; (C₂-C₆)alkynyltio; (C₃-
 C₈)cykloalkyltio; (C₃-C₈)cykloalkyl(C₁-C₆)alkyltio; benzylio; fenyltio; ((C₁-
 15 C₆)alkyl)sulfinyl; ((C₂-C₆)alkenyl)sulfinyl; ((C₂-C₆)alkynyl)sulfinyl; (C₃-
 C₈)cykloalkylsulfinyl; ((C₃-C₈)cykloalkyl(C₁-C₆)alkyl)sulfinyl; benzylsulfinyl;
 fenylsulfinyl; ((C₁-C₆)alkyl)sulfonyl; ((C₂-C₆)alkenyl)sulfonyl; ((C₂-
 C₆)alkynyl)sulfonyl; (C₃-C₈)cykloalkylsulfonyl; ((C₃-C₈)cykloalkyl(C₁-
 C₆)alkyl)sulfonyl; benzylsulfonyl; fenylsulfonyl; cyano; nitro; amino som er
 20 usubstituert eller substituert med én eller to identiske eller forskjellige
 grupper valgt fra (C₁-C₆)alkyl, (C₂-C₆)alkenyl, (C₂-C₆)alkynyl, (C₃-
 C₈)cykloalkyl, (C₃-C₈)cykloalkyl(C₁-C₆)alkyl, benzyl og fenyl; karboksyl;
 karbalkoksy hvor alkylgruppen er C₁-C₆; ((C₂-C₆)alkenylloksy)karbonyl;
 ((C₂-C₆)alkynylloksy)karbonyl; (C₃-C₈)cykloalkoksykarbonyl; ((C₃-
 25 C₈)cykloalkyl(C₁-C₆)alkoksy)karbonyl; benzyloksykarbonyl;
 fenoksykarbonyl og karbamoyl som er usubstituert eller substituert på

aminogruppen med én eller to identiske eller forskjellig grupper valgt fra (C₁-C₆)alkyl, (C₂-C₆)alkenyl, (C₂-C₆)alkynyl, (C₃-C₈)cykloalkyl, (C₃-C₈)-cykloalkyl(C₁-C₆)alkyl, benzyl og fenylder

- en gruppe R''' valgt fra gruppene: (C₁-C₆)alkyl substituert med en funksjonell gruppe; (C₂-C₆)alkenyl substituert med en funksjonell gruppe; (C₂-C₆)alkynyl substituert med en funksjonell gruppe; fenylder(C₁-C₆)alkyl substituert på fenyldergruppen med en (C₁-C₆)alkyl eller med en funksjonell gruppe; fenylder(C₂-C₆)alkenyl substituert på fenyldergruppen med en (C₁-C₆)alkyl eller med en funksjonell gruppe; fenylder(C₂-C₆)alkynyl substituert på fenyldergruppen med en (C₁-C₆)alkyl eller med en funksjonell gruppe; benzyl substituert med en (C₁-C₆)alkyl eller med en funksjonell gruppe; og fenylder som er usubstituert eller substituert med en (C₁-C₆)alkyl eller med en funksjonell gruppe, hvor den funksjonelle gruppen er som definert ovenfor for R';

- en gruppe O-R''', S-R''', SO-R''' eller SO₂R''', hvor R''' er som definert ovenfor for R';

- en gruppe NR'''R°, hvor R''' er som definert ovenfor og R° er hydrogen eller er som definert ovenfor for R''' eller hvor R''' og R° danner sammen med det nitrogenatom til hvilket de er bundet, en gruppe valgt fra pyrrolidino, piperidino og morfolinogrupper;

- en gruppe COOR''' eller en gruppe CO-SR''', hvor R''' er som definert ovenfor;

- en gruppe CONR'''R°, hvor R''' er som definert ovenfor og R° er hydrogen eller er som definert ovenfor for R''' eller hvor R''' og R° danner sammen med det nitrogenatom til hvilket de er bundet, en gruppe valgt fra pyrrolidino, piperidino og morfolinogrupper; eller

- en gruppe SO₂NR'''R°, hvor R''' er som definert ovenfor og R° er hydrogen eller er som definert ovenfor for R''' eller hvor R''' og R° danner sammen med det nitrogenatom til hvilket de er bundet, en gruppe valgt fra pyrrolidino, piperidino og morfolinogrupper;

R'' er:

- et hydrogenatom;
- et halogenatom;
- en (C₁-C₆)alkylgruppe;
- en funksjonell gruppe som definert ovenfor for R';
- en gruppe OR''', hvor R''' er som definert ovenfor;
- en gruppe COOR''', hvor R''' er som definert ovenfor; eller
- en gruppe CONR'''R°, hvor R''' er som definert ovenfor og R° er

hydrogen eller er som definert ovenfor for R''' eller hvor R''' og R° danner
sammen med det nitrogenatom til hvilket de er bundet, en gruppe valgt fra
pyrrolidino, piperidino og morfolinogrupper;

W er en direkte binding eller et oksygenatom;

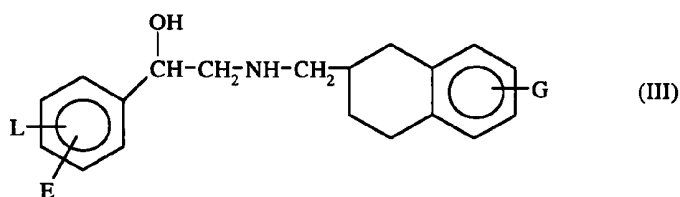
X' er hydrogen, en (C₁-C₆)alkyl eller en (C₁-C₆)alkylkarbonyl;

Y er hydrogen eller en gruppe A'-CH(OH)-CH₂-, A' er identisk til A
men forskjellig fra benzofuran-2-yl; eller

X' og Y til sammen danner en metylengruppe eventuelt substituert
med en karbaloksygruppe hvor alkylgruppen er C₁-C₆; en etylengruppe
eventuelt substituert med en oksogruppe; eller en 1,3-propylengruppe;

Z er hydrogen eller en (C₁-C₆)alkyl,
eller et av dens farmasøytisk godtagbare salter.

7. Anvendelse ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 2, karakterisert
ved at β₃-agonisten er en forbindelse med formel (III):



hvor:

E er hydrogen, en (C₁-C₄)alkylgruppe, en (C₁-C₄)alkoxygruppe, en fenylgruppe, en nitrogruppe, et halogenatom eller en trifluormetylgruppe;

L er hydrogen, en (C₁-C₄)alkylgruppe, en (C₁-C₄)alkoxygruppe, en fenylgruppe, en nitrogruppe eller et halogenatom; eller

5 E og L tilsammen er en gruppe -CH=CH-CH=CH- eller -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-; og

G er hydrogen, en kloratom, en hydroksylgruppe eller en gruppe OG', hvor G' er en (C₁-C₄)alkylgruppe som er usubstituert eller substituert med en hydroksyl, (C₁-C₄)alkoxy, (C₁-C₄)alkoksykarbonyl, karboksyl eller
10 (C₃-C₇)cykloalkylgruppe; en (C₃-C₇)cykloalkylgruppe; eller en (C₂-C₄)alkanoylgruppe,
eller et av dens farmasøytisk godtagbare salter.

8. Anvendelse ifølge krav 7, karakterisert ved at β₃-agonisten er valgt
15 fra N-[(6-hydroksy-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-(2R)-2-yl)metyl]-(2R)-2-hydroksy-2-(3-klorfenyl)etanamin, N-[(7-metoksy-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-(2R)-2-yl)metyl]-(2R)-2-hydroksy-2-(3-klorfenyl)etanamin og deres farmasøytisk godtagbare salter.

20 9. Anvendelse ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 8 hvor den legende forbindelse er i form av et farmasøytisk preparat for topisk administrering.

10. Anvendelse ifølge krav 9 hvor det topiske farmasøytisk preparat
25 inneholder 0,01 til 5% av en β₃-agonist som aktivt prinsipp i kombinasjon med en farmasøytisk bærer.

11. Anvendelse ifølge krav 10 hvor det topiske farmasøytisk preparat inneholder 0,025 til 2,5% av det aktive prinsipp.

12. Anvendelse ifølge krav 11 hvor det topiske farmasøytisk preparat inneholder 0,1 til 1% av det aktive prinsipp.