

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2006-508090

(P2006-508090A)

(43) 公表日 平成18年3月9日(2006.3.9)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>C07D 233/61 (2006.01)</b>	C O 7 D 233/61 1 O 2	4 C O 6 3
<b>A61K 31/417 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/417	4 C O 8 6
<b>A61K 31/4178 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/4178	
<b>A61K 31/4196 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/4196	
<b>A61K 31/4439 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/4439	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 59 頁) 最終頁に続く		

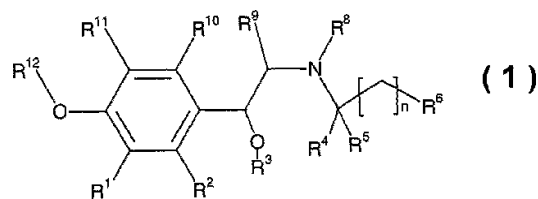
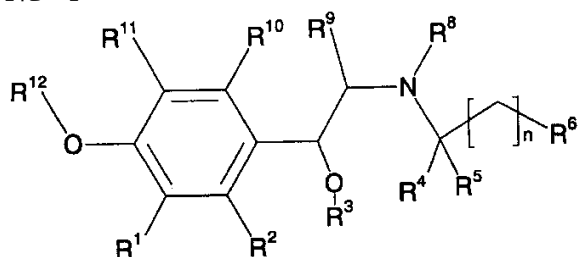
(21) 出願番号	特願2004-547613 (P2004-547613)	(71) 出願人	503137975
(86) (22) 出願日	平成15年10月30日 (2003.10.30)		ペーリンガー インゲルハイム ファルマ
(85) 翻訳文提出日	平成17年4月28日 (2005.4.28)		ゲゼルシャフト ミット ベシュレンク
(86) 国際出願番号	PCT/EP2003/012049		テル ハフツング ウント コンパニー
(87) 国際公開番号	W02004/039784		コマンデイトゲゼルシャフト
(87) 国際公開日	平成16年5月13日 (2004.5.13)		ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 6 インゲル
(31) 優先権主張番号	102 51 170.5		ハイム ピンガー シュトラーセ 1 7 3
(32) 優先日	平成14年10月31日 (2002.10.31)	(74) 代理人	100082005
(33) 優先権主張国	ドイツ (DE)		弁理士 熊倉 禎男
		(74) 代理人	100084009
			弁理士 小川 信夫
		(74) 代理人	100084663
			弁理士 稲田 篤
		(74) 代理人	100093300
			弁理士 浅井 賢治
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 新規β-アゴニスト、それらの製造方法及び医薬組成物としてのそれらの使用

## (57) 【要約】

本発明は、一般式 1 :

【化 1】



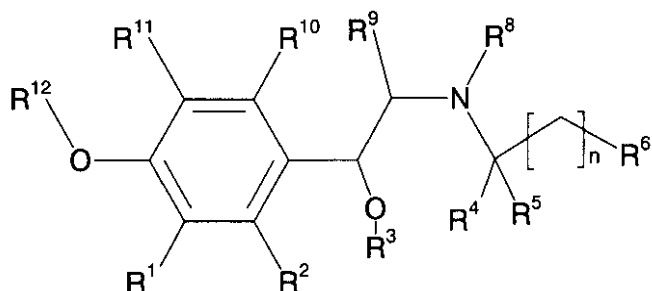
(式中、基  $R^1 \sim R^{12}$  は、請求の範囲及び明細書に記載した意味を有する) の、新規 β-アゴニストに関する。  
 本発明は、また、それらの異性体、これらの化合物を製造する方法、及び医薬組成物としてのそれらの使用に関する。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

場合により、互変体、ラセミ化合物、光学異性体、ジアステレオマー又はそれらの混合物の形態にあってもよい、以下の一般式 (I) の化合物又は場合によりそれらの薬理学的に許容可能な酸付加塩：

## 【化 1】



10

(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ は、互いに独立して、水素、ハロゲン、 $CN$ 、 $NO_2$ 及び  $-NHCXNH_2$ より選ばれる基、又は、場合により置換されていてもよい  $-COR^7$ 、 $-COOR^7$ 、 $-CONR^7R^{13}$ 、 $-OR^{14}$ 、 $NR^{13}R^{15}$ 、 $C_{1-10}$ アルキル、 $C_{3-8}$ シクロアルキル、 $-NR^{16}CX-R^{17}$ 、 $-NR^{18}CX-OR^{19}$ 、 $-NR^{20}SO_mR^{21}$ 、 $-SO_pNR^{22}R^{23}$ 及び  $-SO_qR^{24}$ より選ばれる基を示し、

$m$ 、 $p$ 、 $q$ は、0、1又は2を示し、

$n$ は、0、1、2又は3を示し、

$R^3$ は、水素、又は場合により置換されていてもよい  $C_{1-10}$ アルキル、 $C_{6-10}$ アリール、ヘテロサイクリル及び  $C_{3-8}$ シクロアルキル、 $-CX-C_{1-10}$ アルキル、 $-CX-C_{6-10}$ アリールより選ばれる基を示し、

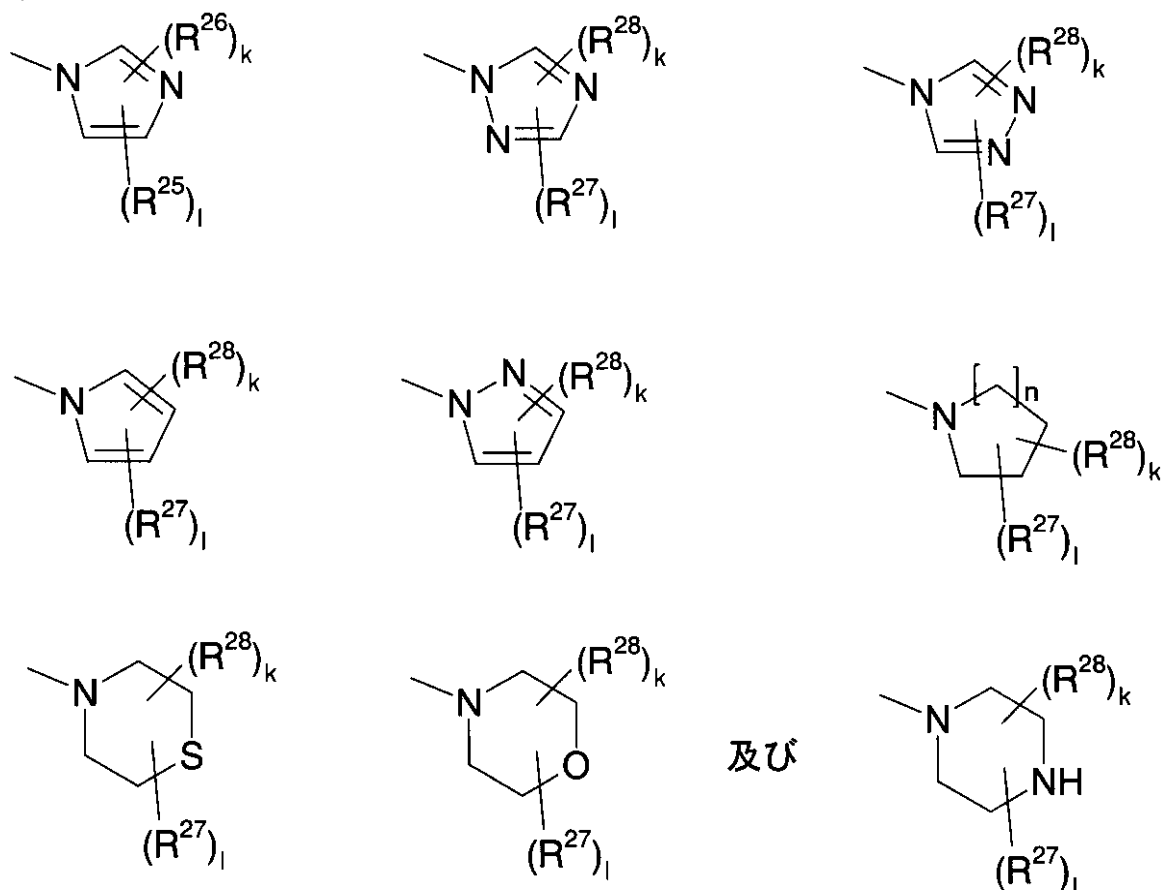
$R^4$ 、 $R^5$ は、互いに独立して、水素、ハロゲン又は場合により置換されていてもよい  $C_{1-10}$ アルキルを示すか、又は

$R^4$ 及び  $R^5$ は、一緒に、 $C_{3-8}$ アルキルブリッジを示し、

$R^6$ は、以下の式：

20

## 【化 2】



及び

より選ばれる基を示し、

1、k は、互いに独立して、1、2 又は 3 を示し、

$R^{25}$ 、 $R^{26}$ 、 $R^{27}$ 、 $R^{28}$  は、互いに独立して、水素、OH、ハロゲン、CN 及び  $NO_2$  より選ばれる基、又は

場合により置換されていてもよい  $C_{1-10}$  アルキル、 $C_{6-18}$  アリール、ヘテロアリール、ヘテロサイクリル、 $-CX R^{17}$ 、 $-OR^{14}$ 、 $NR^{13} R^{15}$ 、 $C_{2-8}$  シクロアルキル、 $-NR^{20} SO_m R^{21}$ 、 $-SO_p NR^{22} R^{23}$ 、 $-SO_q R^{24}$ 、 $-NR^{18} CX - R^{19}$ 、 $-NR^{18} CX OR^{17}$  より選ばれる基を示すが、 $R^{25}$  及び  $R^{26}$  は、同時には、水素を示さず、

$R^8$  は、水素、又は場合により置換されていてもよい  $C_{1-10}$  アルキル、 $C_{6-18}$  アリール、 $-SO_q - C_{1-10}$  アルキル、 $-SO_q - C_{6-14}$  アリール、 $-CX - C_{1-10}$  アルキル、 $-CX - C_{6-14}$  アリール、 $C_{6-10}$  アリール、ヘテロサイクリル及び  $C_{3-8}$  シクロアルキルより選ばれる基を示し、

$R^9$  は、水素、又は場合により置換されていてもよい  $C_{1-10}$  アルキル、 $C_{6-14}$  アリール、ヘテロアリール、 $C_{3-8}$  シクロアルキル及びヘテロシクロアルキルより選ばれる基を示し、

$R^{12}$  は、水素、又は場合により置換されていてもよいベンジル、 $C_{1-12}$  アルキル及び  $C_{6-14}$  アリールより選ばれる基を示し、

$R^7$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ 、 $R^{18}$ 、 $R^{20}$ 、 $R^{22}$ 、 $R^{23}$  は、互いに独立して、水素、又は場合により置換されていてもよい  $C_{1-10}$  アルキル、 $C_{6-14}$  アリール、ヘテロサイクリル及び  $C_{3-8}$  シクロアルキルより選ばれる基を示し、

$R^{14}$ 、 $R^{19}$ 、 $R^{29}$  は、互いに独立して、水素、又は場合により置換されていてもよい  $C_{1-10}$  アルキル、 $C_{6-14}$  アリール、 $C_{3-8}$  シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロサイクリル、 $-CX NR^{13} R^{15}$  及び  $-CX R^7$  より選ばれる基を示し、

$R^{17}$  は、 $C_{1-10}$  アルキル、 $C_{6-14}$  アリール、ヘテロサイクリル、ヘテロアリール及び  $C_{3-8}$  シクロアルキルより選ばれる基を示し、

10

20

40

50

$R^{21}$ 、 $R^{24}$ は、独立して、水素又はOH、又は場合により置換されていてもよいN(C<sub>1-10</sub>アルキル)<sub>2</sub>、N(C<sub>3-8</sub>シクロアルキル)、C<sub>1-10</sub>アルキル、C<sub>6-14</sub>アリール、ヘテロサイクリル、ヘテロアリール及びC<sub>3-8</sub>シクロアルキルより選ばれる基を示し、及びXは、O、S又はNR<sup>29</sup>を示す)。

【請求項2】

$R^{10}$ 、 $R^{11}$ が、互いに独立して、水素又はハロゲンを示し、  
 $m$ 、 $p$ 、 $q$ が、互いに独立して、0、1又は2を示し、  
 $n$ が、0、1、2又は3を示し、  
 $R^3$ が、水素又はC<sub>1-5</sub>アルキルを示し、  
 $R^4$ 、 $R^5$ が、互いに独立して、水素又はC<sub>1-5</sub>アルキルを示し、  
 $R^8$ が、水素、C<sub>1-5</sub>アルキル、-SO<sub>q</sub>-C<sub>1-5</sub>アルキル、-SO<sub>q</sub>-C<sub>6-14</sub>アリール、フェニル及びC<sub>3-6</sub>シクロアルキルより選ばれる基を示し、  
 $R^9$ が、水素又はC<sub>1-10</sub>アルキルを示し、  
 $R^{12}$ が、水素又はベンジルを示し、  
 $R^{13}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ 、 $R^{18}$ が、互いに独立して、水素、C<sub>1-5</sub>アルキル、C<sub>3-6</sub>シクロアルキル及びフェニルより選ばれる基を示し、  
 $R^{14}$ 、 $R^{19}$ が、互いに独立して、水素又はC<sub>1-5</sub>アルキルを示し、  
 $R^{17}$ が、場合により置換されていてもよいC<sub>1-5</sub>アルキル又はC<sub>6-10</sub>アリールを示す、  
 請求項1に記載の化合物。

10

【請求項3】

$R^{10}$ 、 $R^{11}$ が、水素を示し、  
 $m$ 、 $p$ 、 $q$ が、0、1又は2を示し、  
 $n$ が、0、1、2又は3を示し、  
 $R^3$ が、水素を示し、  
 $R^4$ 、 $R^5$ が、互いに独立して、水素又はメチルを示し、  
 $R^8$ が、水素、-SO<sub>q</sub>-C<sub>6-14</sub>アリール又は-SO<sub>2</sub>-C<sub>1-5</sub>アルキルを示し、  
 $R^9$ が、水素を示し、  
 $R^{12}$ が、水素又はベンジルを示し、  
 $R^{13}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ 、 $R^{18}$ が、互いに独立して、水素、C<sub>1-15</sub>アルキル及びフェニルより選ばれる基を示し、  
 $R^{14}$ 、 $R^{19}$ が、互いに独立して、水素又はC<sub>1-5</sub>アルキルを示し、  
 $R^{17}$ が、C<sub>1-5</sub>アルキル又はC<sub>6-14</sub>アリールを示す、  
 請求項1又は2に記載の化合物。

20

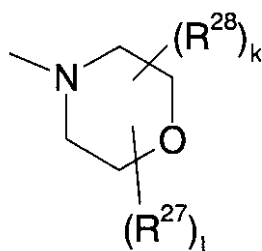
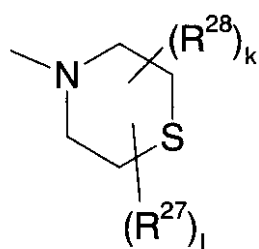
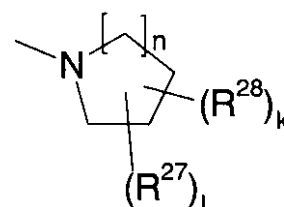
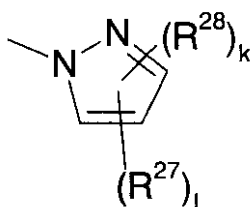
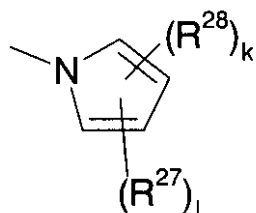
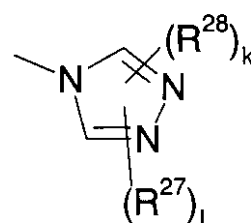
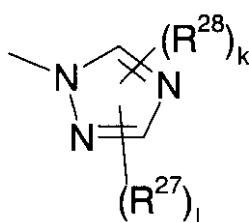
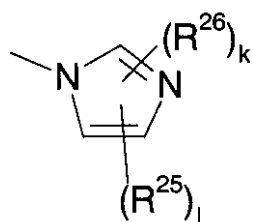
30

【請求項4】

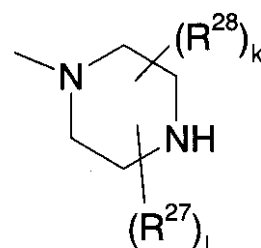
$R^1$ が、水素、NO<sub>2</sub>、NH<sub>2</sub>、-NH CX-R<sup>17</sup>及び-NHSO<sub>2</sub>R<sup>21</sup>より選ばれる基を示し、  
 $R^2$ が、水素又はハロゲンを示し、  
 $n$ が、2を示し、  
 $R^3$ が、水素を示し、  
 $R^4$ 、 $R^5$ が、水素又はメチルを示し、  
 $R^6$ が、以下の式：

40

## 【化 3】



及び



より選ばれる基を示し、

l、k が、1 を示し、

 $R^{26}$ 、 $R^{27}$  が、水素を示し、 $R^8$  が、水素又は  $-SO_2CH_3$  基を示し、 $R^9$  が、水素を示し、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$  が、水素を示し、 $R^{12}$  が、水素又はベンジルを示す、

請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の化合物。

## 【請求項 5】

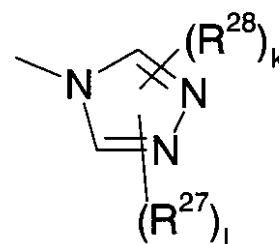
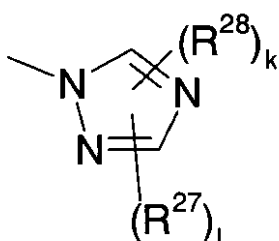
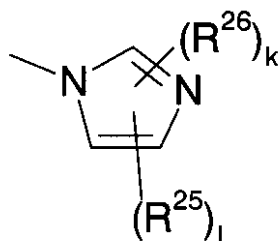
 $R^6$  が、以下の一般式：

10

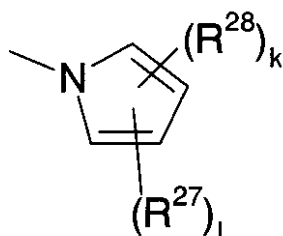
20

30

【化 4】



10



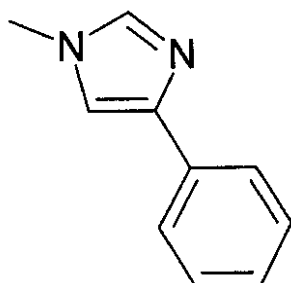
より選ばれる基を示す、  
請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 6】

20

R<sup>6</sup>が、場合により置換されていてもよい、式(j)：

【化 5】



(j)

30

の基を示す、  
請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 7】

医薬組成物として使用するための、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の式(I)の化合物。

【請求項 8】

選択的 - 3 - アゴニスト活性を有する医薬組成物として使用するための、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の式(I)の化合物。

【請求項 9】

40

- 3 - レセプターの刺激に関連する疾患の治療及び/又は予防用医薬組成物を製造するための、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の式(I)の化合物の使用。

【請求項 10】

- 3 - レセプターの刺激に関連する疾患を治療及び/又は予防する方法であって、有効量の、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の式(I)の化合物を、患者に投与することを特徴とする方法。

【請求項 11】

活性物質として、1種又は2種以上の、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の一般式(I)の化合物又はそれらの薬理的に許容可能な塩を、場合により従来の賦形剤及び/又はキャリアと組み合わせて含む医薬組成物。

50

## 【請求項 1 2】

活性物質として、1 種又は 2 種以上の、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の一般式 (I) の化合物又はそれらの薬理的に許容可能な塩、及び以下のものより選ばれる活性物質を 1 種又は 2 種以上含む医薬組成物：

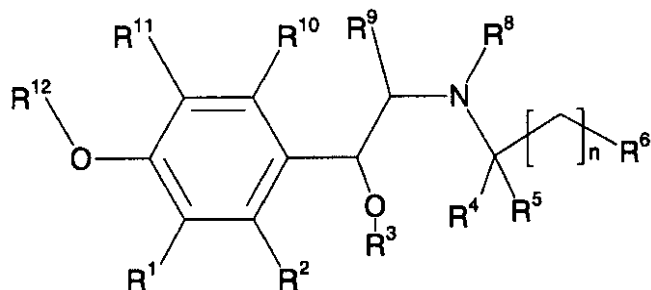
抗糖尿病剤、タンパク質チロシンホスファターゼ 1 抑制剤、肝臓における無秩序なグルコース産生に影響する物質、高脂血症治療剤、コレステロール吸収抑制剤、HDL - 上昇化合物、肥満症治療用活性物質及び 1 及び 2 及び 1、2 及び 3 レセプターを介するアドレナリン作用のモジュレータ又はスティミュレータ。

## 【請求項 1 3】

一般式 (I)：

10

## 【化 6】



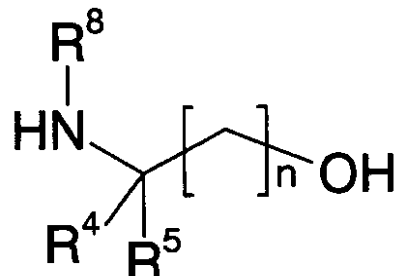
(式中、 $R^1 \sim R^{28}$  及び X は、請求項 1 ~ 6 に記載した意味を有し得る)

20

の化合物を製造する方法であって、

一般式 (II)：

## 【化 7】



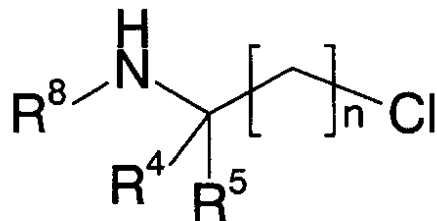
30

## (II)

(式中、 $R^4$  及び  $R^5$  は、請求項 1 ~ 6 に記載した意味を有する)

の化合物を、塩素化剤により、式 (III)：

## 【化 8】



40

## (III)

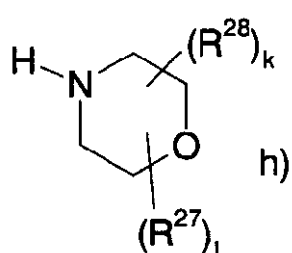
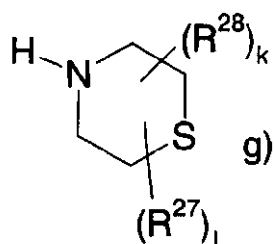
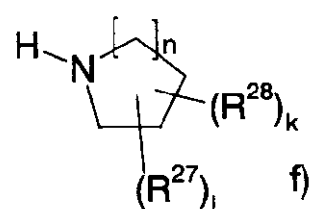
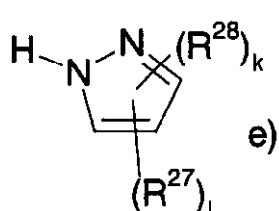
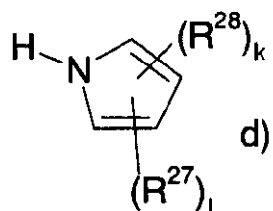
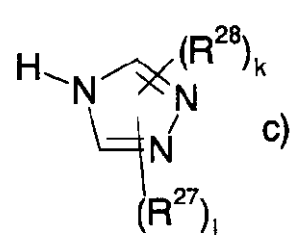
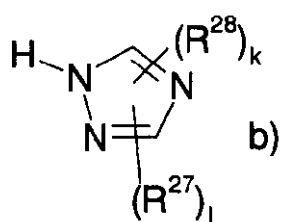
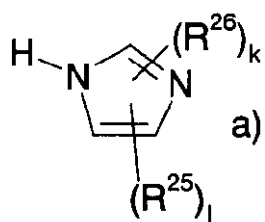
の化合物へ転化し、

場合によりアミノ保護基を有していてもよい、式 (III) の化合物を、場合により置換されていてもよい、一般式 (IVa) ~ (IVi)：

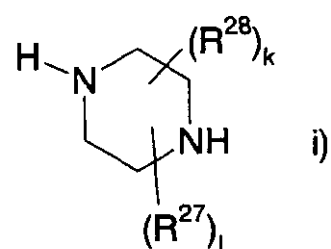
50

【化 9】

(IV)



及び

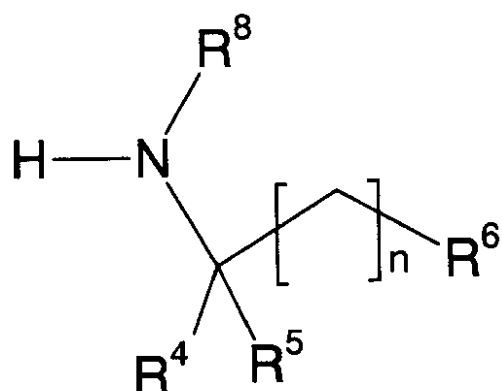


(式中、 $k$ 、 $l$ 、 $R^{27}$ 及び $R^{28}$ は、請求項 1 ~ 6 に記載した意味を有する) より選ばれる化合物と反応させ、及び

式 (V) :

【化 10】

(V)



(式中、 $n$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 及び $R^8$ は、請求項 1 ~ 6 に記載した意味を有する) の生成物を、式 (VI) :

10

20

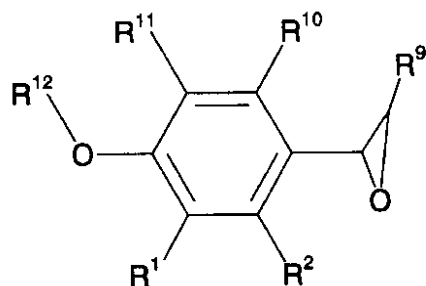
30

40



【化 1 1】

(VI)



10

(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^9$ 及び $R^{10} \sim R^{12}$ は、請求項 1 ～ 6 に記載した意味を有する)の化合物と反応させることを特徴とする方法。

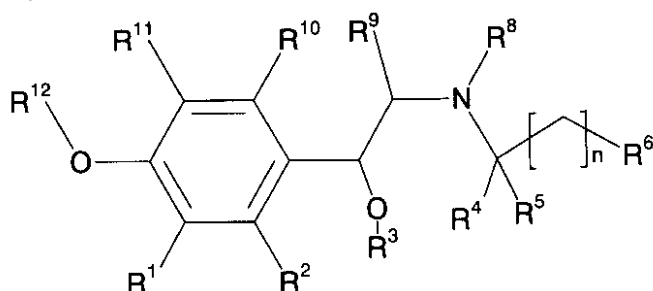
【発明の詳細な説明】

【発明の詳細な説明】

【0001】

本発明は、一般式 1 :

【化 1】



20

(式中、基 $R^1 \sim R^{12}$ は、請求の範囲及び明細書に記載した意味を有する)の新規 - アゴニスト、それらの異性体、これらの化合物を製造する方法、及び医薬組成物としてのこれらの使用に関する。

30

【0002】

#### 発明の背景

タイプ II 糖尿病及び肥満症の治療は、主に、カロリー摂取の制限及び身体的活動を高めることに基づく。これらの方法は、長期的には稀にしか成功しない。

- 3 レセプターアゴニストは、タイプ II 糖尿病の動物モデルにおけるリポリシス(lipolysis)、熱発生及び血清グルコース値に有意な効果を有することが知られている (Arch JR. beta(3)-Adrenoceptor agonists: potential, pitfalls and progress, Eur J Pharmacol. 2002 Apr 12;440(2-3):99-107)。

本発明の化合物と構造的に類似する化合物、及びそれらのブロンコリティック(broncho-lytic)作用、鎮痙作用及び抗アレルギー作用は、例えば、DE 2833140に開示されている。

40

本発明の目的は、肥満症及びタイプ II 糖尿病を治療するための医薬組成物を製造するのに使用可能な、選択的 - 3 アゴニストを提供することである。

【0003】

#### 発明の詳細な記載

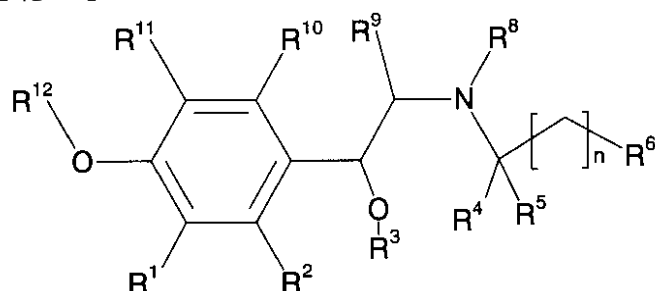
驚くべきことに、一般式 (I) (式中、基 $R^1 \sim R^{12}$ は以下に定義するとおりである)の化合物が、選択的 - 3 アゴニストとして効果的であることを見出した。従って、本発明の化合物を使用して、- 3 - レセプターの刺激に関連する疾患を治療することができる。

本発明は、従って、場合により、互変体、ラセミ化合物、光学異性体、ジアステレオマー又はそれらの混合物の形態にあってもよい、以下の一般式 (I) の化合物又は場合によ

50

りそれらの薬理学的に許容可能な酸付加塩に関する：

【化 2】



10

【0004】

(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ は、互いに独立して、水素、ハロゲン、CN、 $NO_2$ 及び  
-NHCHXNH<sub>2</sub>より選ばれる基、又は、場合により置換されていてもよい-COR<sup>7</sup>、-  
COOR<sup>7</sup>、-CONR<sup>7</sup>R<sup>13</sup>、-OR<sup>14</sup>、NR<sup>13</sup>R<sup>15</sup>、 $C_{1-10}$ アルキル、 $C_{3-8}$ シクロアル  
キル、-NR<sup>16</sup>CX-R<sup>17</sup>、-NR<sup>18</sup>CX-OR<sup>19</sup>、-NR<sup>20</sup>SO<sub>m</sub>R<sup>21</sup>、-SO<sub>p</sub>NR<sup>22</sup>R<sup>23</sup>及び-SO<sub>q</sub>R<sup>24</sup>より選ばれる基を示し、

m、p、qは、互いに独立して、0、1又は2を示し、

nは、0、1、2又は3を示し、

$R^3$ は、水素、又は場合により置換されていてもよい $C_{1-10}$ アルキル、 $C_{6-10}$ アリール  
、ヘテロサイクリル及び $C_{3-8}$ シクロアルキル、-CX- $C_{1-10}$ アルキル、-CX- $C_{6-10}$   
アリールより選ばれる基を示し、

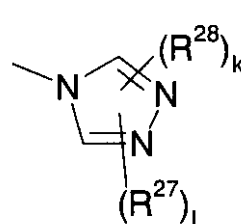
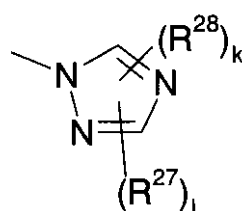
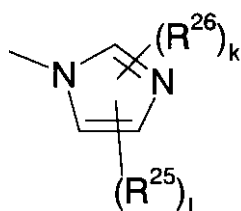
20

$R^4$ 、 $R^5$ は、互いに独立して、水素、ハロゲン又は場合により置換されていてもよい $C_{1-10}$   
アルキルを示すか、又は

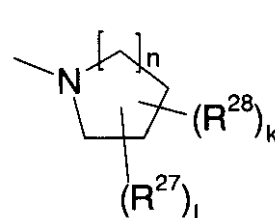
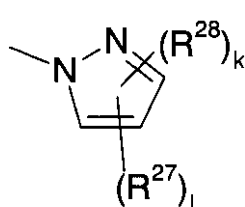
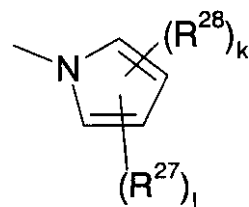
$R^4$ 及び $R^5$ は、一緒に、 $C_{3-8}$ アルキルブリッジ(bridge)を示し、

$R^6$ は、以下の式：

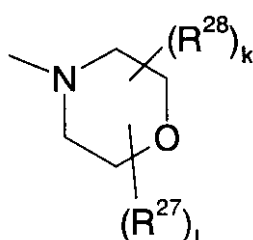
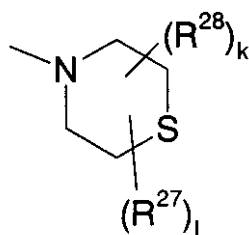
【化 3】



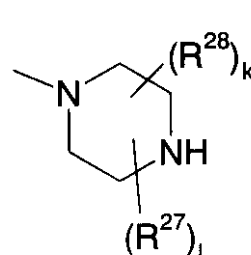
30



40



及び



【0005】

50

より選ばれる基を示し、

1、k は、互いに独立して、1、2 又は 3 を示し、

$R^{25}$ 、 $R^{26}$ 、 $R^{27}$ 、 $R^{28}$  は、互いに独立して、水素、OH、ハロゲン、CN 及び  $NO_2$  より選ばれる基、又は

場合により置換されていてもよい  $C_{1-10}$  アルキル、 $C_{6-18}$  アリール、ヘテロアリール、ヘテロサイクリル、 $-CX R^{17}$ 、 $-OR^{14}$ 、 $NR^{13}R^{15}$ 、 $C_{2-8}$  シクロアルキル、 $-NR^{20}SO_m R^{21}$ 、 $-SO_p NR^{22}R^{23}$ 、 $-SO_q R^{24}$ 、 $-NR^{18}CX - R^{19}$ 、 $-NR^{18}CX OR^{17}$  より選ばれる基を示すが、 $R^{25}$  及び  $R^{26}$  は、同時には、水素を示さず、

$R^8$  は、水素、又は場合により置換されていてもよい  $C_{1-10}$  アルキル、 $C_{6-18}$  アリール、 $-SO_q - C_{1-10}$  アルキル、 $-SO_q - C_{6-14}$  アリール、 $-CX - C_{1-10}$  アルキル、 $-CX - C_{6-14}$  アリール、 $C_{6-10}$  アリール、ヘテロサイクリル及び  $C_{3-8}$  シクロアルキルより選ばれる基を示し、

$R^9$  は、水素、又は場合により置換されていてもよい  $C_{1-10}$  アルキル、 $C_{6-14}$  アリール、ヘテロアリール、 $C_{3-8}$  シクロアルキル及びヘテロシクロアルキルより選ばれる基を示し、

$R^{12}$  は、水素、又は場合により置換されていてもよいベンジル、 $C_{1-12}$  アルキル及び  $C_{6-14}$  アリールより選ばれる基を示し、

$R^7$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ 、 $R^{18}$ 、 $R^{20}$ 、 $R^{22}$ 、 $R^{23}$  は、互いに独立して、水素、又は場合により置換されていてもよい  $C_{1-10}$  アルキル、 $C_{6-14}$  アリール、ヘテロサイクリル及び  $C_{3-8}$  シクロアルキルより選ばれる基を示し、

$R^{14}$ 、 $R^{19}$ 、 $R^{29}$  は、互いに独立して、水素、又は場合により置換されていてもよい  $C_{1-10}$  アルキル、 $C_{6-14}$  アリール、 $C_{3-8}$  シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロサイクリル、 $-CX NR^{13}R^{15}$  及び  $-CX R^7$  より選ばれる基を示し、

$R^{17}$  は、 $C_{1-10}$  アルキル、 $C_{6-14}$  アリール、ヘテロサイクリル、ヘテロアリール及び  $C_{3-8}$  シクロアルキルより選ばれる基を示し、

$R^{21}$ 、 $R^{24}$  は、独立して、水素又は OH、又は場合により置換されていてもよい  $N(C_{1-10} \text{ アルキル})_2$ 、 $N(C_{3-8} \text{ シクロアルキル})$ 、 $C_{1-10}$  アルキル、 $C_{6-14}$  アリール、ヘテロサイクリル、ヘテロアリール及び  $C_{3-8}$  シクロアルキルより選ばれる基を示し、及び

X は、O、S 又は  $NR^{29}$  を示す)。

#### 【0006】

好ましい化合物では、

$R^{10}$ 、 $R^{11}$  が、互いに独立して、水素又はハロゲンを示し、

m、p、q が、0、1 又は 2 を示し、

n が、0、1、2 又は 3 を示し、

$R^3$  が、水素又は  $C_{1-5}$  アルキルを示し、

$R^4$ 、 $R^5$  が、互いに独立して、水素又は  $C_{1-5}$  アルキルを示し、

$R^8$  が、水素、 $C_{1-5}$  アルキル、 $-SO_q - C_{1-5}$  アルキル、 $-SO_q - C_{6-14}$  アリール、フェニル及び  $C_{3-6}$  シクロアルキルより選ばれる基を示し、

$R^9$  が、水素又は  $C_{1-10}$  アルキルを示し、

$R^{12}$  が、水素又はベンジルを示し、

$R^{13}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ 、 $R^{18}$  が、互いに独立して、水素、 $C_{1-5}$  アルキル、 $C_{3-6}$  シクロアルキル及びフェニルより選ばれる基を示し、

$R^{14}$ 、 $R^{19}$  が、互いに独立して、水素又は  $C_{1-5}$  アルキルを示し、

$R^{17}$  が、場合により置換されていてもよい  $C_{1-5}$  アルキル又は  $C_{6-10}$  アリールを示す。

#### 【0007】

また、好ましい化合物では、

$R^{10}$ 、 $R^{11}$  が、水素を示し、

m、p、q が、0、1 又は 2 を示し、

n が、0、1、2 又は 3 を示し、

$R^3$  が、水素を示し、

10

20

30

40

50

$R^4$ 、 $R^5$ が、互いに独立して、水素又はメチルを示し、

$R^8$ が、水素、 $-SO_q-C_{6-14}$ アリール又は $-SO_2-C_{1-5}$ アルキルを示し、

$R^9$ が、水素を示し、

$R^{12}$ が、水素又はベンジルを示し、

$R^{13}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ 、 $R^{18}$ が、互いに独立して、水素、 $C_{1-15}$ アルキル及びフェニルより選ばれる基を示し、

$R^{14}$ 、 $R^{19}$ が、互いに独立して、水素又は $C_{1-5}$ アルキルを示し、

$R^{17}$ が、 $C_{1-5}$ アルキル又は $C_{6-14}$ アリールを示す。

【0008】

特に好ましい化合物では、

$R^1$ が、水素、 $NO_2$ 、 $NH_2$ 、 $-NH CX-R^{17}$ 及び $-NH SO_2 R^{21}$ より選ばれる基を示し、

$R^2$ が、水素又はハロゲンを示し、

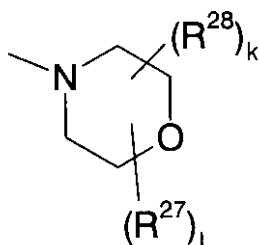
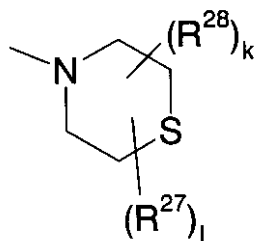
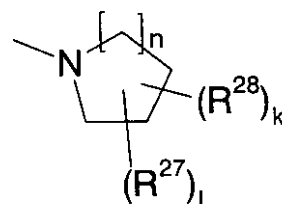
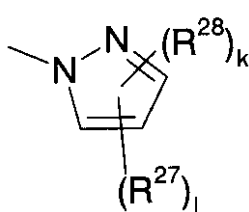
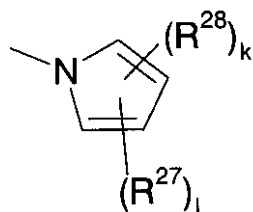
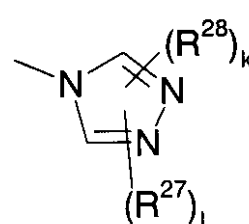
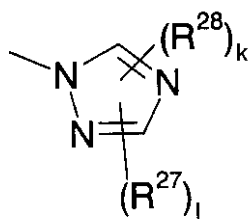
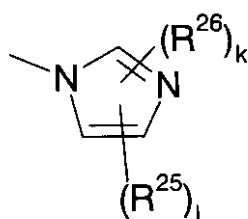
$n$ が、2を示し、

$R^3$ が、水素を示し、

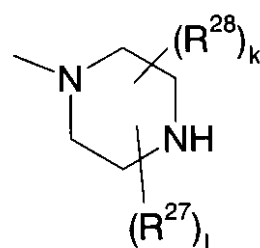
$R^4$ 、 $R^5$ が、水素又はメチルを示し、

$R^6$ が、以下の式：

【化4】



及び



より選ばれる基を示し、

$l$ 、 $k$ が、1を示し、

$R^{26}$ 、 $R^{27}$ が、水素を示し、

$R^8$ が、水素又は $-SO_2CH_3$ 基を示し、

$R^9$ が、水素を示し、

$R^{10}$ 、 $R^{11}$ が、水素を示し、

$R^{12}$ が、水素又はベンジルを示す。

【0009】

また、特に好ましい化合物では、

10

20

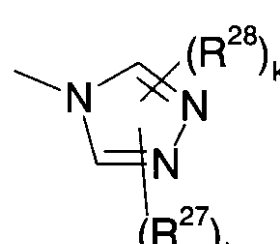
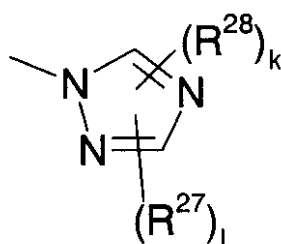
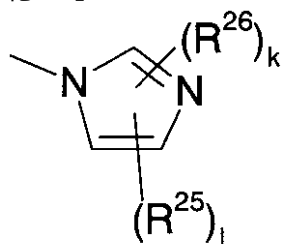
30

40

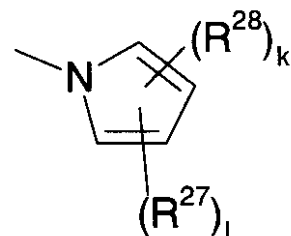
50

R<sup>6</sup>が、以下の一般式：

【化5】



10



より選ばれる基を示す。

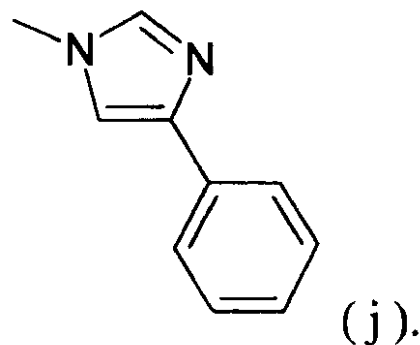
【0010】

20

特に好ましい化合物では、

R<sup>6</sup>が、場合により置換されていてもよい、式(j)：

【化6】



30

の基を示す。

【0011】

本発明は、更には、医薬組成物として使用するための、式(I)の化合物に関する。

本発明は、更には、選択的 - 3 - アゴニスト活性を有する医薬組成物として使用するための、式(I)の化合物に関する。

本発明は、更には、 - 3 - レセプターの刺激に関連する疾患の治療及び/又は予防用医薬組成物を製造するための、式(I)の化合物の使用に関する。

40

本発明は、更には、 - 3 - レセプターの刺激に関連する疾患を治療及び/又は予防する方法であって、有効量の、式(I)の化合物を、患者に投与することを特徴とする方法に関する。

本発明の特に重要なものは、活性物質として、1種又は2種以上の、一般式(I)の化合物又はそれらの薬理学的に許容可能な塩を、場合により従来の賦形剤及び/又はキャリアと組み合わせて含む医薬組成物である。

また、特に重要なものは、活性物質として、1種又は2種以上の、請求項1～6のいずれか1項に記載の一般式(I)の化合物又はそれらの薬理学的に許容可能な塩、及び以下のものより選ばれる活性物質を1種又は2種以上含む医薬組成物：

抗糖尿病剤、タンパク質チロシンホスファターゼ1抑制剤、肝臓における無秩序なグル

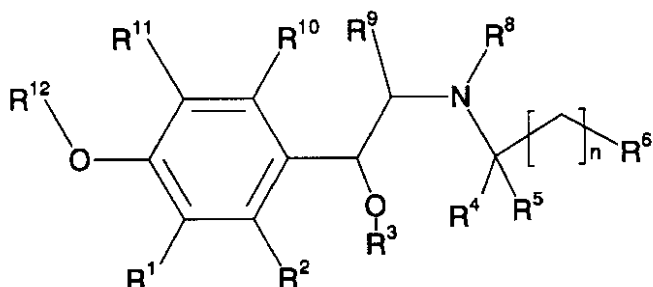
50

コース産生に影響する物質、高脂血症治療剤、コレステロール吸収抑制剤、HDL - 上昇化合物、肥満症治療用活性物質及び 1 及び 2 及び 1、2 及び 3 レセプターを介するアドレナリンレセプターのモジュレータ又はスティミュレータである。

【 0 0 1 2 】

本発明は、更に、  
一般式 ( I ) :

【 化 7 】

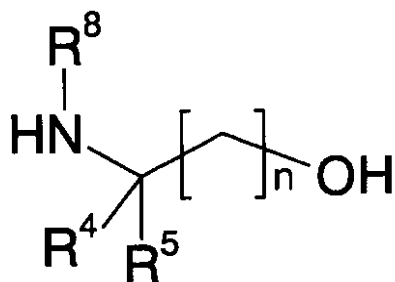


10

( 式中、 $R^1 \sim R^{28}$  及び  $X$  は、請求項 1 ~ 6 に記載した意味を有し得る )  
の化合物を製造する方法であって、

一般式 ( II ) :

【 化 8 】

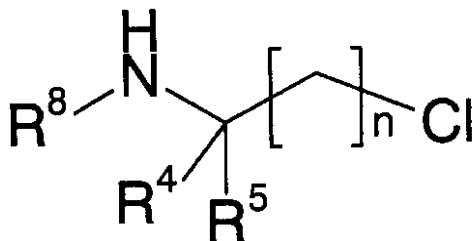


20

(II)

( 式中、 $R^4$  及び  $R^5$  は、請求項 1 ~ 6 に記載した意味を有する )  
の化合物を、塩素化剤により、式 ( III ) :

【 化 9 】



40

(III)

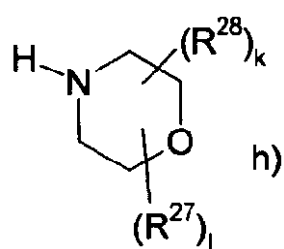
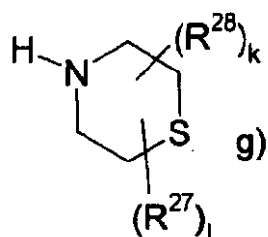
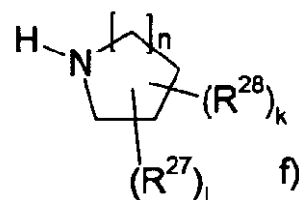
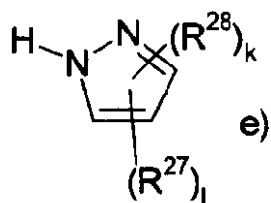
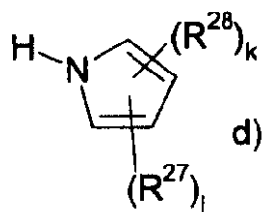
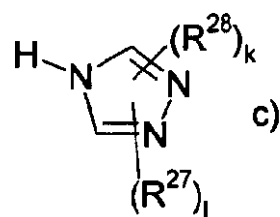
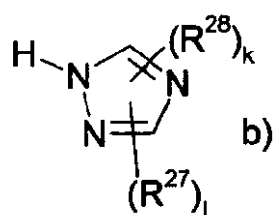
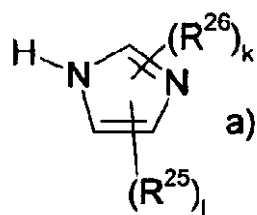
の化合物へ転化し、

【 0 0 1 3 】

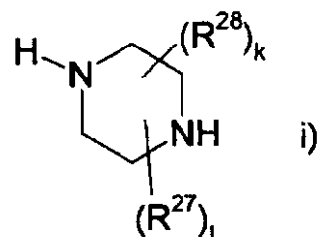
場合によりアミノ保護基を有していてもよい、式 ( III ) の化合物を、場合により置換されていてもよい、一般式 ( IV a ) ~ ( IV i ) :

【化 1 0】

(IV)



及び

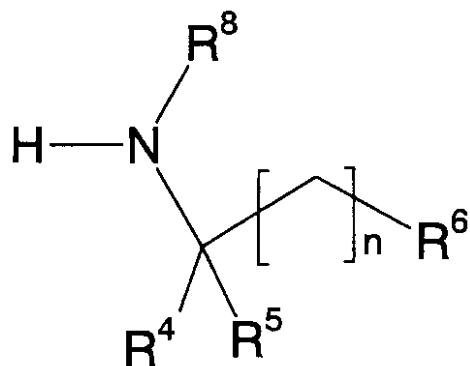


(式中、 $k$ 、 $l$ 、 $R^{27}$ 及び $R^{28}$ は、請求項 1 ~ 6 に記載した意味を有する) より選ばれる化合物と反応させ、及び

式 (V) :

【化 1 1】

(V)



(式中、 $n$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 及び $R^8$ は、請求項 1 ~ 6 に記載した意味を有する) の生成物を、式 (VI) :

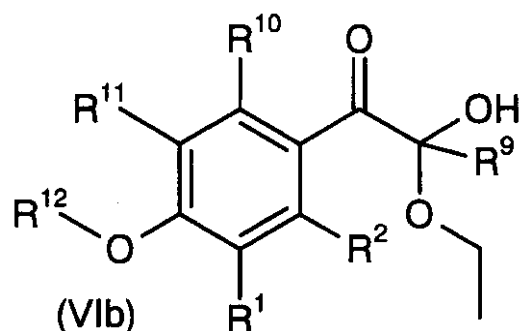
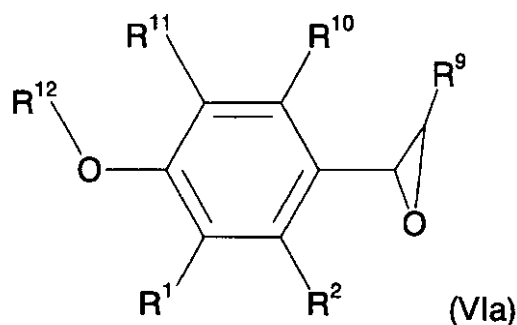
10

20

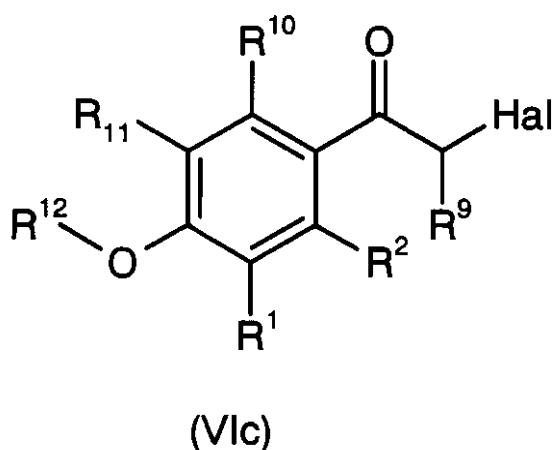
30

40

## 【化 1 2】



10



20

(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^9$ 及び $R^{10} \sim R^{12}$ は、請求項 1 ～ 6 に記載した意味を有する) の化合物と反応させることを特徴とする方法に関する。

## 【0014】

用語アルキル基は、他の基の部分であるアルキル基を含み、炭素原子数 1 ～ 10、好ましくは 1 ～ 6、最も好ましくは 1 ～ 4 の分枝及び非分枝アルキル基であり、例えば：メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル及びデシルである。別に記載のない限り、上記用語プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル及びデシルは、全ての可能な異性体を含む。例えば、用語プロピルは、2 種の異性体基 *n*-プロピル及びイソプロピルを含み、用語ブチルは、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル及び*tert*-ブチルを含み、用語ペンチルは、イソペンチル、ネオペンチルなどを含む。

30

上述したアルキル基において、1 又は 2 以上の水素原子が、場合により他の基により置換されていてもよい。例えば、これらのアルキル基は、ハロゲン原子、フッ素、塩素、臭素又はヨウ素により置換されていてもよい。好ましくは、置換基は、フッ素又は塩素であり、最も好ましくは塩素である。アルキル基の水素原子の全てが、また、場合により置換されていてもよい。

40

## 【0015】

同様に、上記アルキル基においては、別に記載のない限り、1 又は 2 以上の水素原子が、場合により、例えば、場合により置換されていてもよい、以下のものより選ばれる基により置換されていてもよい： $OH$ 、 $NO_2$ 、 $CN$ 、 $-OC_{1-5}$ アルキル、好ましくは  $-O$ -メチル又は  $-O$ -エチル、 $O-C_{6-14}$ アリール、好ましくは  $O$ -フェニル、 $O$ -ヘテロアリール、好ましくは  $O$ -チエニル、 $O$ -チアゾリル、 $O$ -イミダゾリル、 $O$ -ピリジル、 $O$ -ピリミジル又は  $O$ -ピラジニル、飽和又は不飽和  $O$ -ヘテロシクロアルキル、好ましくは  $O$ -ピラゾリル、 $O$ -ピロリジニル、 $O$ -ピペリジニル、 $O$ -ピペラジニル又は  $O$ -テトラヒドロ-オキサジニル、 $C_{6-14}$ アリール、好ましくはフェニル、ヘテロアリール、

50



好ましくはチエニル、チアゾリル、イミダゾリル、ピリジル、ピリミジル又はピペラジニル、飽和又は不飽和ヘテロシクロアルキル、好ましくはピラゾリル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル又はテトラヒドロ - オキサジニル、アミンキ、好ましくはメチルアミン、ベンジルアミン、フェニルアミン又はヘテロアリールアミン、飽和又は不飽和二環系、好ましくはベンズイミダゾリル及び  $C_{3-8}$  シクロアルキル、好ましくはシクロヘキシル又はシクロプロピル。

#### 【0016】

用語アリールは、炭素原子数 6 ~ 18、好ましくは 6 ~ 14、好ましくは 6 ~ 10 の芳香環系、最も好ましくはフェニルを示し、それは、別に記載のないかぎり、以下の置換基 1 又は 2 以上を有していてもよい： $OH$ 、 $NO_2$ 、 $CN$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCF_3$ 、 $-NH_2$ 、ハロゲン、例えばフッ素、塩素、臭素又はヨウ素、好ましくはフッ素又は塩素、特に好ましくはフッ素、 $C_{1-10}$  アルキル、好ましくは  $C_{1-5}$  アルキル、好ましくは  $C_{1-3}$  アルキル、最も好ましくはメチル又はエチル、 $-O-C_{1-3}$  アルキル、好ましくは  $-O-$ メチル又は  $-O-$ エチル、 $-COOH$  又は  $-CONH_2$ 。

ヘテロアリール基の例は、5 ~ 10 員のモノ - 又は二環のヘテロアリール環であって、その中において、3 個までの炭素原子が以下のものより選ばれるヘテロ原子 1 又は 2 以上により置換されていてもよい：酸素、窒素又は硫黄、例えば、フラン、チオフェン、ピロール、ピラゾール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピリジン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、トリアジン、オキサゾール、イソキサゾール、チアゾール、チアジアゾール、オキサジアゾール。一方、上記ヘテロ環の各々は、場合により、ベンゼン環、好ましくはベンズイミダゾールにアネレート化 (annellate) されてもよく、及び別に記載のない限り、これらのヘテロ環は、例えば、以下の置換基 1 又は 2 以上を有していてもよい： $OH$ 、 $NO_2$ 、 $CN$ 、 $-NH_2$ 、ハロゲン、好ましくはフッ素又は塩素、 $C_{1-10}$  アルキル、好ましくは  $C_{1-5}$  アルキル、好ましくは  $C_{1-3}$  アルキル、特に好ましくはメチル又はエチル、 $-O-C_{1-3}$  アルキル、好ましくは  $-O-$ メチル又は  $-O-$ エチル、 $-COOH$ 、 $-COOCH_3$ 、 $-CONH_2$ 、 $-SO-$ アルキル、 $-SO_2-$ アルキル、 $-SO_2H$ 、 $-SO_3-$ アルキル又は場合により置換されていてもよいフェニル。

#### 【0017】

シクロアルキル基の例は、炭素原子数 3 ~ 8 の飽和又は不飽和シクロアルキル基、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロペンテニル、シクロヘキシル、シクロヘキセニル、シクロヘプチル又はシクロオクチル、好ましくはシクロプロピル、シクロペンチル又はシクロヘキシルであるが、上記シクロアルキル基の各々は、また、場合により、1 又は 2 以上の置換基を有していてもよく、又はベンゼン環にアネレート化されていてもよい。

定義において別に記載のない限り、ヘテロシクロアルキル基は、5 -、6 - 又は 7 - 員の、飽和又は不飽和のヘテロ環（それは、窒素、酸素又は硫黄を含んでいてもよい）、例えばテトラヒドロフラン、テトラヒドロフランオン、 $\beta$ -ブチロラクトン、 $\beta$ -ピラン、 $\gamma$ -ピラン、ジオキサラン、テトラヒドロピラン、ジオキサン、ジヒドロチオフェン、チオラン、ジチオラン、ピロリン、ピロリジン、ピラゾリン、ピラゾリジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、テトラゾール、ピペリジン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、ピペラジン、トリアジン、テトラジン、モルホリン、チオモルホリン、ジアゼパン、オキサジン、テトラヒドロ - オキサジニル、イソチアゾール及びピラゾリジン、好ましくはピラゾリル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル又はテトラヒドロ - オキサジニルを含むが、ヘテロ環系は、場合により置換されていてもよい。

#### 【0018】

ハロゲンは、一般には、フッ素、塩素、臭素又はヨウ素、好ましくは塩素又はフッ素、特に好ましくはフッ素である。

本発明の化合物は、個々の光学異性体、個々のエナンチオマーの混合物、ジアステレオマー又はラセミ体の形態で、互変体の形態で、及び遊離塩基又は薬理学的に許容可能な酸との対応する酸付加塩の形態で存在していてもよく、そのような酸付加塩としては、例え

10

20

30

40

50

ば、ハロゲン化水素酸、例えば塩酸又は臭化水素酸、又は有機酸、例えばシュウ酸、フマル酸、オキシ二酢酸、ギ酸、リンゴ酸、安息香酸、ベンゼンスルホン酸、カンファースルホン酸、酢酸、エタンスルホン酸、グルタミン酸、マレイン酸、マンデル酸、乳酸、リン酸、硝酸、硫酸、コハク酸、パラ-トルエンスルホン酸、トリフルオロ酢酸、酒石酸、クエン酸又はメタンスルホン酸との酸付加塩がある。

置換基  $R^1$  は、水素、ハロゲン、好ましくはフッ素又は塩素、 $CN$ 、 $NO_2$  及び  $-NH_2$ 、 $-NHCO-NH_2$ 、好ましくは  $NHCO-NH_2$  より選ばれる基、又は、場合により置換されていてもよい  $-COR^7$ 、 $-COOR^7$ 、 $-CONR^7R^{13}$ 、 $-OR^{14}$ 、好ましくは  $OH$ 、 $NR^{13}R^{15}$ 、 $C_{1-10}$  アルキル、 $C_{3-8}$  シクロアルキル、 $-NR^{16}CX-R^{17}$ 、 $-NR^{18}CX-OR^{19}$ 、 $-NR^{20}SO_mR^{21}$ 、 $-SO_pNR^{22}R^{23}$ 、好ましくは  $-SO_2NHR^{23}$ 、及び  $-SO_qR^{24}$  より選ばれる基を示し得る。

10

特に、置換基  $R^1$  は、 $-NR^{20}SO_mR^{21}$ 、好ましくは  $-NHSO_mR^{21}$  を示す。

#### 【0019】

置換基  $R^2$  は、水素、ハロゲン、好ましくはフッ素又は塩素、 $CN$ 、 $NO_2$  及び  $-NH_2$ 、 $-NHCO-NH_2$ 、好ましくは  $NHCO-NH_2$  より選ばれる基、又は、場合により置換されていてもよい  $-COR^7$ 、 $-COOR^7$ 、 $-CONR^7R^{13}$ 、 $-OR^{14}$ 、好ましくは  $OH$ 、 $NR^{13}R^{15}$ 、 $C_{1-10}$  アルキル、 $C_{3-8}$  シクロアルキル、 $-NR^{16}CX-R^{17}$ 、 $-NR^{18}CX-OR^{19}$ 、 $-NR^{20}SO_mR^{21}$ 、 $-SO_pNR^{22}R^{23}$ 、好ましくは  $-SO_2NHR^{23}$ 、及び  $-SO_qR^{24}$  より選ばれる基を示し得る。特に、置換基  $R^2$  は、水素又はフッ素である。

置換基  $R^{10}$  及び  $R^{11}$  は、同一であっても異なってもよく、水素、ハロゲン、好ましくはフッ素又は塩素、 $CN$ 、 $NO_2$  及び  $-NH_2$ 、 $-NHCO-NH_2$ 、好ましくは  $NHCO-NH_2$  より選ばれる基、又は、場合により置換されていてもよい  $-COR^7$ 、 $-COOR^7$ 、 $-CONR^7R^{13}$ 、 $-OR^{14}$ 、好ましくは  $OH$ 、 $NR^{13}R^{15}$ 、 $C_{1-10}$  アルキル、 $C_{3-8}$  シクロアルキル、 $-NR^{16}CX-R^{17}$ 、 $-NR^{18}CX-OR^{19}$ 、 $-NR^{20}SO_mR^{21}$ 、 $-SO_pNR^{22}R^{23}$ 、好ましくは  $-SO_2NHR^{23}$ 、及び  $-SO_qR^{24}$  より選ばれる基を示し得る。特に好ましくは、置換基  $R^{10}$  及び  $R^{11}$  は、水素を示す。

20

#### 【0020】

変数  $m$ 、 $p$  及び  $q$  は、0、1 又は 2 であってもよく、好ましくは 2 である。

変数  $n$  は、0、1、2 又は 3 であってもよく、好ましくは 2 である。

置換基  $R^3$  は、水素、又は場合により置換されていてもよい  $C_{1-10}$  アルキル、 $C_{6-10}$  アリール、ヘテロサイクリル及び  $C_{3-8}$  シクロアルキル、 $-CX-C_{1-10}$  アルキル、 $-CX-C_{6-14}$  アリールより選ばれる基を示し得る。

30

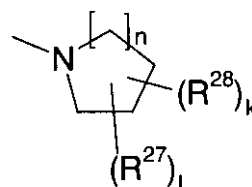
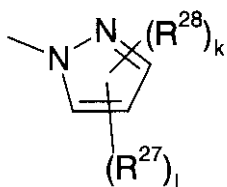
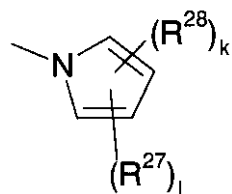
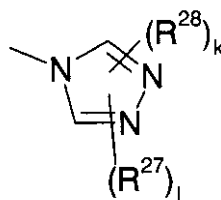
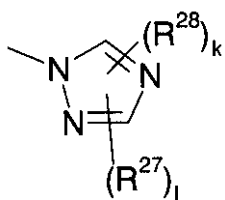
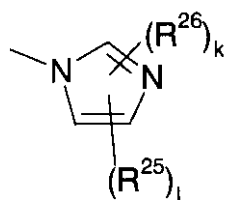
好ましくは、置換基  $R^3$  は、水素を示す。

置換基  $R^4$  及び  $R^5$  は、同一であっても異なってもよく、水素、ハロゲン又は場合により置換されていてもよい  $C_{1-10}$  アルキルであってもよく、好ましくは水素又は  $C_{1-10}$  アルキル、特に好ましくは水素又はメチルであり、又は

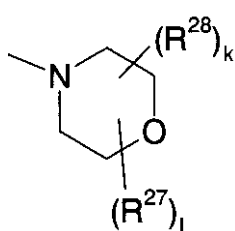
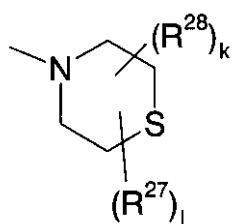
$R^4$  及び  $R^5$  は、一緒に、 $C_{3-8}$  アルキルブリッジ、好ましくはシクロヘキシル、シクロペンチル又はシクロプロピルブリッジを形成してもよい。

置換基  $R^6$  は、以下の一般式：

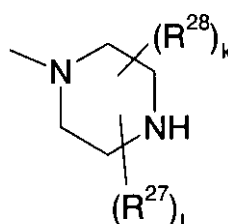
## 【化 1 3】



10



及び



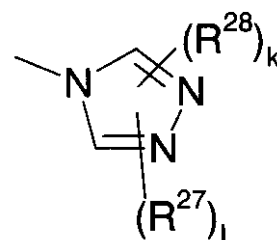
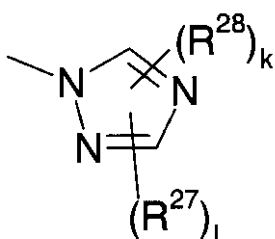
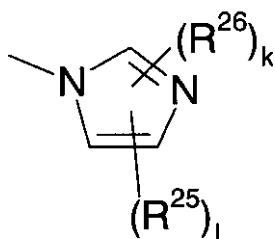
20

より選ばれる基であってもよく、ここで、変数  $l$  及び  $k$  は、互いに独立して、1、2又は3、好ましくは1を示す。

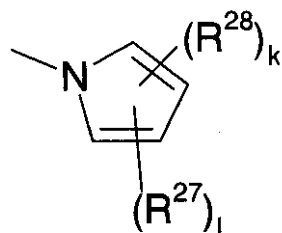
## 【0021】

特に好ましくは、 $R^6$ は、

## 【化 1 4】



30

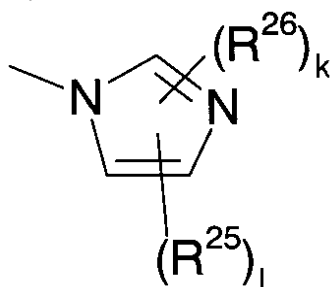


40

を示す。

より好ましくは、 $R^6$ は、

## 【化 15】



を示す。

10

## 【0022】

置換基  $R^{25}$ 、 $R^{26}$ 、 $R^{27}$ 、 $R^{28}$  は、同一であっても異なってもよく、水素、OH、ハロゲン、CN 及び  $\text{NO}_2$  より選ばれる基、又は

場合により置換されていてもよい  $\text{C}_{1-10}$  アルキル、 $\text{C}_{6-18}$  アリール、好ましくはフェニル、ヘテロアリール、好ましくはピリジル、ヘテロサイクリル、 $-\text{CX}R^{17}$ 、 $-\text{OR}^{14}$ 、 $\text{NR}^{13}R^{15}$ 、 $\text{C}_{2-8}$  シクロアルキル、 $-\text{NR}^{20}\text{SO}_mR^{21}$ 、 $-\text{SO}_p\text{NR}^{22}R^{23}$ 、 $-\text{SO}_qR^{24}$ 、 $-\text{NR}^{18}\text{CX}-R^{19}$ 、 $-\text{NR}^{18}\text{CXOR}^{17}$  より選ばれる基を示し得るが、 $R^{25}$  及び  $R^{26}$  は、同時に、水素を示さない。

置換基  $R^8$  は、水素、又は場合により置換されていてもよい  $\text{C}_{1-10}$  アルキル、 $\text{C}_{6-18}$  アリール、 $-\text{SO}_q-\text{C}_{1-10}$  アルキル、 $-\text{SO}_q-\text{C}_{6-14}$  アリール、 $-\text{CX}-\text{C}_{1-10}$  アルキル、 $-\text{CX}-\text{C}_{6-14}$  アリール、 $\text{C}_{6-10}$  アリール、ヘテロサイクリル及び  $\text{C}_{3-8}$  シクロアルキルより選ばれる基を示してもよく、好ましくは水素又は  $-\text{SO}_2\text{CH}_3$  である。

20

置換基  $R^9$  は、水素、又は場合により置換されていてもよい  $\text{C}_{1-10}$  アルキル、 $\text{C}_{6-14}$  アリール、ヘテロアリール、 $\text{C}_{3-8}$  シクロアルキル及びヘテロシクロアルキルより選ばれる基を示してもよく、好ましくは水素である。

## 【0023】

置換基  $R^{12}$  は、水素、又は場合により置換されていてもよいベンジル、 $\text{C}_{1-12}$  アルキル及び  $\text{C}_{6-14}$  アリール、 $\text{CX}-\text{C}_{1-12}$  アルキル及び  $\text{CX}-\text{C}_{6-14}$  アリールより選ばれる基を示してもよく、好ましくは水素である。

置換基  $R^7$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ 、 $R^{18}$ 、 $R^{20}$ 、 $R^{22}$ 、 $R^{23}$  及び  $R^{24}$  は、同一であっても異なってもよく、水素、又は場合により置換されていてもよい  $\text{C}_{1-10}$  アルキル、 $\text{C}_{6-14}$  アリール、ヘテロサイクリル及び  $\text{C}_{3-8}$  シクロアルキルより選ばれる基を示してもよい。

30

特に好ましくは、置換基  $R^{20}$  は、メチル、エチル又はイソプロピルを示す。

置換基  $R^{14}$ 、 $R^{19}$  及び  $R^{29}$  は、同一であっても異なってもよく、水素、又は場合により置換されていてもよい  $\text{C}_{1-10}$  アルキル、好ましくはメチル又はジフルオロメチル、 $\text{C}_{6-14}$  アリール、 $\text{C}_{3-8}$  シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロサイクリル、 $-\text{CXNR}^{13}R^{15}$  より選ばれる基を示してもよく、特に好ましくは  $R^{14}$  は、メチル又はジフルオロメチルを示す。

置換基  $R^{17}$  は、 $\text{C}_{1-10}$  アルキル、好ましくはメチル又はエチル、 $\text{C}_{6-14}$  アリール、ヘテロサイクリル、ヘテロアリール及び  $\text{C}_{3-8}$  シクロアルキルより選ばれる基を示してもよい。

40

置換基  $R^{21}$  は、水素又は OH、又は場合により置換されていてもよい  $\text{N}(\text{C}_{1-10}\text{アルキル})_2$ 、 $\text{N}(\text{C}_{3-8}\text{シクロアルキル})$ 、 $\text{C}_{1-10}$  アルキル、 $\text{C}_{6-14}$  アリール、ヘテロサイクリル、ヘテロアリール及び  $\text{C}_{3-8}$  シクロアルキルより選ばれる基を示してもよい。

X は、O、S 又は  $\text{NR}^{29}$  を表してもよく、好ましくは O である。

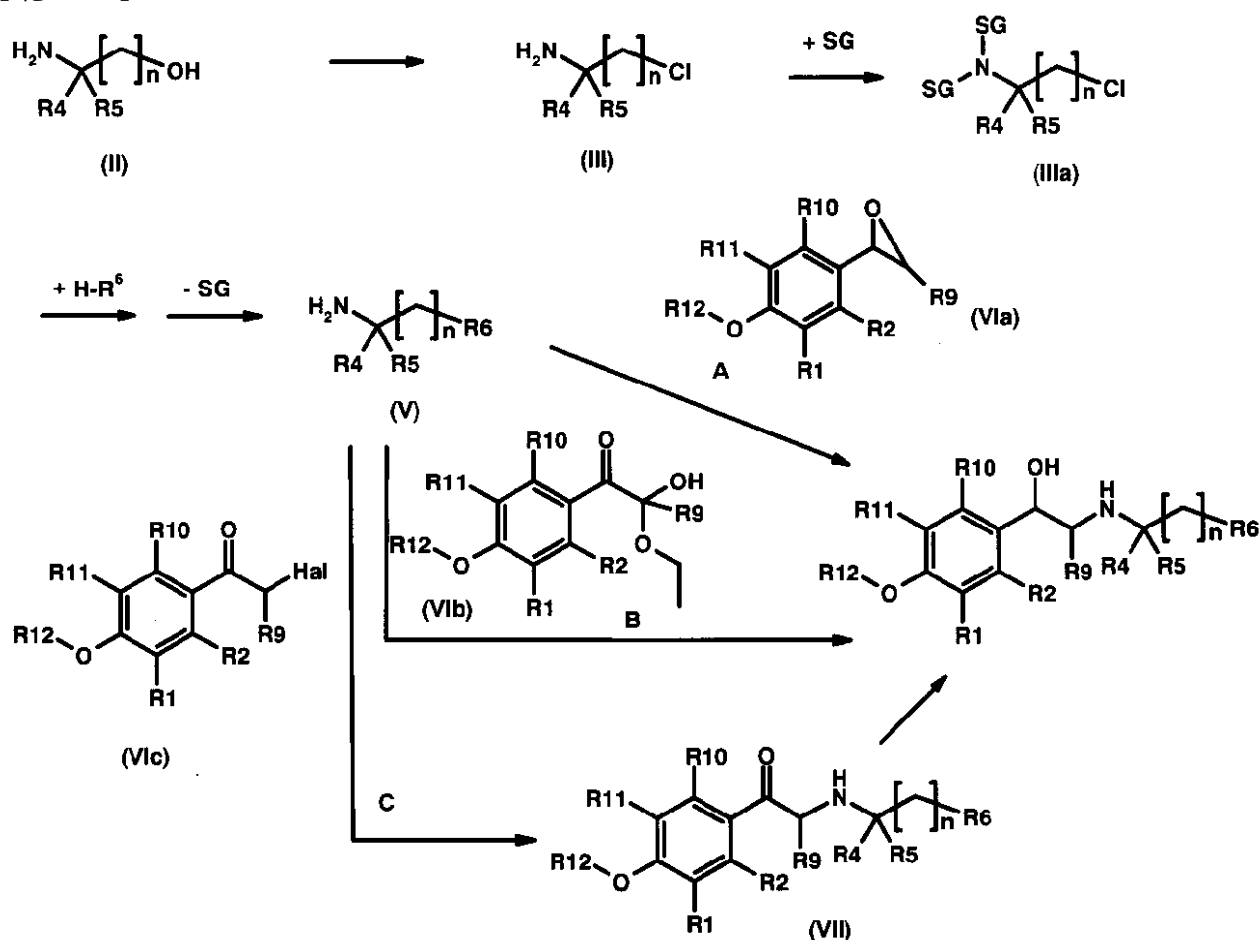
## 【0024】

本発明の化合物は、以下に記載する合成方法により製造することができ、ここで、式 (I) ~ (IV) 及び一般式の置換基  $R^1 \sim R^{12}$  は、上記意味を有する。これらの方法は、本発明を説明することを意図するものであって、本発明をその内容に制限するものではない。

50

い。

【化 1 6】



10

20

30

40

50

S G = 保護基

【 0 0 2 5】

3 - クロロ - プロピルアミン - 塩酸塩 (化合物 I I I) の合成 :

式 ( I I ) の化合物を、塩素化剤を用いて、式 ( I I I ) の化合物に転化した。

化合物 ( I I ) は、文献、例えば DE 2200108 ( Pander, Hans J. 3-amino-3-methyl-1-butan-1-ol, Ger. Offen. (1973), 6 pp. ) により知られる方法により製造することができる。

約 0 . 5 m o l の化合物 ( I I ) を、約 1 0 0 ~ 3 0 0 m l の溶剤中に、好ましくは塩化メチレン / ジメチルホルムアミド ( 5 0 : 1 )、ピリジン、四塩化炭素、クロロホルム又はジクロロメタン中に溶解又は懸濁する。約 - 3 ~ 5 ° C、好ましくは 0 ° C で、0 . 4 ~ 0 . 9 m o l、好ましくは 0 . 6 m o l の塩素化剤、好ましくは塩化チオニル、N - クロロスクシンイミド、パラ - トルエンスルホン酸塩化物、メタンスルホン酸塩化物 / 塩化リチウム又は塩化亜鉛 ( I I ) / トリフェニルホスフィン / ジエチルジアゾジカルボキシレート、最も好ましくは塩化チオニルを、混合物に対して、攪拌しながら滴下する。溶剤を除去し、残留物をアセトニトリルで洗浄し、及び乾燥する。

【 0 0 2 6】

化合物 ( I I I ) のジクロロベンジリデンアミンの合成

この塩基は、既知の方法により、約 8 0 ~ 9 0 ° C、好ましくは 8 4 . 0 m m o l の 3 - クロロ - 1 , 1 - ジメチルプロピルアミン - 塩酸塩より遊離される。この遊離塩基は、約 5 0 m l の溶剤、好ましくはトルエン、ジエチルエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド又は塩化メチレン中に溶解し、及び約 6 0 ~ 1 0 0 m m o l、好ましくは 8 0 . 0 m m o l の 2 , 6 - ジクロロベンズアルデヒドを周囲温度で攪拌しながら添加する。反応混合物を 5 ~ 2 0 時間、好ましくは 1 5 時間、周囲

温度で攪拌し、再び乾燥し、及び溶剤を除去する。対応する化合物 ( I I I ) のジクロロベンジリデンアミンが得られる。

#### 【 0 0 2 7 】

##### 化合物 ( V ) のジクロロベンジリデンアミンの合成

30 ~ 45 mmol、好ましくは 39.0 mmol の塩基、例えば水素化ナトリウムを、約 25 ~ 100 mL、好ましくは 50 mL の溶剤、例えばテトラヒドロフラン、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド又は N - メチルピロリジン、好ましくは 1, 3 - ジメチル - 3, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - 2 ( 1 H ) - ピリミドン中の 25 ~ 40 mmol、好ましくは 33.0 mmol の化合物 ( I V a ) ~ ( I V i ) の 1 種の溶液に対して、5 ~ 15、好ましくは約 10 で、攪拌しながら添加する。添加終了後、反応混合物を周囲温度で 1 時間攪拌し、次いで、溶剤、好ましくは約 50 mL の 1, 3 - ジメチル - 3, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - 2 ( 1 H ) - ピリミドン中に溶解された、35 ~ 45 mmol、好ましくは 39.0 mmol の化合物 ( I I I ) のジクロロベンジリデンアミン、及び 2 ~ 4 mmol、好ましくは約 3.3 mmol のテトラブチルアンモニウムヨウ化物を添加する。反応混合物を、約 5 ~ 20 時間、好ましくは 18 時間周囲温度で、及び次いで 4 時間 80 で攪拌し、及び次いで約 200 mL の氷水 / 酢酸エチル ( 1 : 1 ) 中に注入する。相が分離し、水性相を酢酸エチルで抽出する。組み合せられた有機相を乾燥し、溶剤を除去する。残留物を塩酸と組み合わせ、及び約 1 時間約 100 で攪拌する。反応混合物を約 0 まで冷却し、酢酸エチルと組み合わせ、及びその pH を、例えば、水酸化ナトリウム溶液で 10 に調整する。相が分離し、水性相を酢酸エチルで抽出する。組み合せられた有機相を乾燥し、溶剤を、ロータリ・エバポレータを用いて除去する。残留物は、例えばクロマトグラフィーにより精製する。約 430 mmol の化合物 ( V ) が得られる。

10

20

#### 【 0 0 2 8 】

##### 化合物 ( I ) の合成

塩基を、既知の方法を用いて、約 3 mmol の化合物 ( V ) から遊離させる。遊離塩基を塩化メチレン中に周囲温度で溶解させ、及び約 2.6 mmol の式 ( I V a - c ) の化合物及び約 2.6 mmol のトリフルオロメタンスルホン酸イッテルビウム ( I I I ) を、攪拌しながら添加する。反応混合物を約 3 日間周囲温度で攪拌し、及び次いで水を添加する。相が分離し、水性相を例えば塩化メチレンで抽出する。組み合せられた有機相を乾燥し、及び溶剤を除去する。残留物を例えばクロマトグラフィーにより精製する。

30

約 0.1 mmol の酸化白金 ( I V ) を、例えば約 10 mL のテトラヒドロフラン / トルエン ( 1 : 1 ) 中の約 0.3 mmol の精製残留物溶液に添加する。反応混合物を、オートクレーブ中において約 10 psi の水素圧で周囲温度で約 5 ~ 20 時間、好ましくは 16 時間振動させる。酸化白金 ( I V ) をろ過除去し、ろ液を溶剤から分離 ( free ) する。このようにして化合物 ( I ) が得られる。

一般式 ( I ) の新規化合物は、以下の合成例と同様にして合成することができる。これらの実施例は、本発明をより詳細に説明する手段の例としてのみ意図されるのであって、本発明をその内容に制限するものではない。

#### 【 0 0 2 9 】

##### 実施例 1

a ) 3 - クロロ - 1, 1 - ジメチルプロピルアミン - 塩酸塩の合成 :

48.7 mL ( 668 mmol ) の塩化チオニルを、255 mL の塩化メチレン / ジメチルホルムアミド ( 50 : 1 ) 中の 53.0 g ( 514 mmol ) の 3 - アミノ - 3 - メチル - ブタノールの溶液に対して、0 で、強力な攪拌を伴って、ゆっくりと滴下した。添加終了後、反応混合物を、1 時間還流させ、及び次いで 16 時間周囲温度で攪拌した。溶剤を除去し、及び残留物を 50 mL のアセトニトリルと攪拌させながら組み合わせた。固形物をろ過除去し、45 度で 18 時間乾燥させた。67.9 g ( 430 mmol、84 % ) の 3 - クロロ - 1, 1 - ジメチルプロピルアミン - 塩酸塩を、無色固体として得た。

MS : ( M + H ) = 122 / 124 ( C l )

40

50

## 【0030】

b) (3 - クロロ - 1 , 1 - ジメチルプロピル) - (2 , 6 - ジクロロベンジリデン) - アミンの合成 :

13.3 g (84.0 mmol) の 3 - クロロ - 1 , 1 - ジメチルプロピルアミン - 塩酸塩を、84 mL の水酸化ナトリウム溶液 (1 M) に対して、0 で、強力な攪拌を伴って添加した。反応混合物を、30 分間 0 で攪拌し、及び次いで 50 mL の塩化メチレンと組み合わせた。相が分離し、水性相を、35 mL の塩化メチレンで 2 回抽出した。組み合せられた有機相を硫酸マグネシウム及び周囲温度で乾燥させ、14.2 g (81.9 mmol) の 2 , 6 - ジクロロベンズアルデヒドと攪拌を伴って組み合わせた。反応混合物を、18 時間周囲温度で攪拌し、硫酸マグネシウムで再び乾燥させ、及び溶剤を除去した。22.3 g (80.0 mmol, 99%) の (3 - クロロ - 1 , 1 - ジメチルプロピル) - (2 , 6 - ジクロロベンジリデン) - アミンを黄色オイルとして得た。

MS : (M + H) = 278 / 280 / 282 (C13)

## 【0031】

1 , 1 - ジメチル - 3 - (4 - フェニル - イミダゾール - 1 - イル) - プロピルアミンの合成 :

1.60 g (50% オイル中、39.0 mmol) の水素化ナトリウムを、50 mL の 1 , 3 - ジメチル - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 2 (1H) - ピリミドン中の 4.80 g (33.0 mmol) の 4 - フェニルイミダゾール溶液に対して 10 で強力な攪拌を伴ってゆっくりと滴下した。添加終了後、反応混合物を 1 時間周囲温度で攪拌し、及び次いで 1.20 g (3.33 mmol) のテトラブチルアンモニウムヨウ化物、及び 50 mL の 1 , 3 - ジメチル - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 2 (1H) - ピリミドン中に溶解された 10.9 g (39.0 mmol) の (3 - クロロ - 1 , 1 - ジメチルプロピル) - (2 , 6 - ジクロロベンジリデン) - アミンを添加した。反応混合物を 18 時間周囲温度で攪拌し、4 時間 80 で攪拌し、及び次いで、200 mL の氷水 / 酢酸エチル (1 : 1) 中に注入した。相が分離し、水性相を、50 mL の酢酸エチルで 3 回抽出した。組み合せられた有機相を硫酸マグネシウムで乾燥し、及び溶剤を除去した。残留物を、11 mL の塩酸 (3.5 M) と組み合わせ、及び 1 時間 100 で攪拌した。反応混合物を 0 まで冷却し、50 mL の酢酸エチルと組み合わせ、及びその pH を水酸化ナトリウム溶液 (1 M) で 10 に調整した。相が分離し、水性相を、50 mL の酢酸エチルで 3 回抽出した。組み合せられた有機相を硫酸マグネシウムで乾燥させ、及び溶剤を除去した。残留物をフラッシュ (flash) カラムクロマトグラフィー [塩化メチレン / メタノール / アンモニア (90 : 10 : 1)] により精製した。67.9 g (430 mmol, 83%) の 3 - クロロ - 1 , 1 - ジメチルプロピルアミン - 塩酸塩を無色固体として得た。

MS : (M + H) = 230

R<sub>f</sub> : 0.30 [塩化メチレン / メタノール / アンモニア (90 : 10 : 1)]

## 【0032】

d) (R) - 1 - (4 - ベンジルオキシ - 3 - ニトロフェニル) - 2 - [1 , 1 - ジメチル - 3 - (4 - フェニルイミダゾール - 1 - イル) - プロピルアミノ] - エタノールの合成 :

0.90 g (3.1 mmol) の 3 - クロロ - 1 , 1 - ジメチルプロピルアミン - 塩酸塩を、10 mL の水酸化ナトリウム溶液 (1 M) に対して、0 で、強力な攪拌を伴って添加した。反応混合物を 30 分間 0 で攪拌し、及び次いで 20 mL の塩化メチレンと組み合わせた。相が分離し、水性相を、20 mL の塩化メチレンで 2 回抽出した。組み合せられた有機相を硫酸マグネシウムで乾燥し、及び溶剤をロータリ・エバポレータを用いて除去した。残留物を 5 mL の塩化メチレン中に溶解し、及び周囲温度で、0.70 g (2.6 mmol) の (R) - 2 - (4 - ベンジルオキシ - 3 - ニトロフェニル) - オキシラン及び 0.20 g (0.26 mmol) のトリフルオロメタンスルホン酸イッテルビウム (III) と、強力な攪拌を伴って組み合わせた。反応混合物を 3 d 周囲温度で攪拌し、及び次いで 30 mL の水 / 塩化メチレン (1 : 1) と組み合わせた。相が分離し、水性相を、2

10

20

30

40

50

0 mL の塩化メチレンで 2 回抽出した。組み合せられた有機相を硫酸マグネシウムで乾燥し、溶剤をロータリ・エバポレータを用いて除去した。残留物を、フラッシュカラムクロマトグラフィー [塩化メチレン/メタノール/アンモニア (90 : 10 : 1)] により精製した。0.40 g (0.86 mmol, 33%) の (R) - 1 - (4 - ベンジルオキシ - 3 - ニトロフェニル) - 2 - [1, 1 - ジメチル - 3 - (4 - フェニルイミダゾール - 1 - イル) - プロピルアミノ] - エタノールを黄色固体として得た。

MS : (M + H) = 501、(M - H) = 499

R<sub>f</sub> : 0.27 [塩化メチレン/メタノール/アンモニア (90 : 10 : 1)]

【0033】

e) (R) - 1 - (3 - アミノ - 4 - ベンジルオキシフェニル) - 2 - [1, 1 - ジメチル - 3 - (4 - フェニルイミダゾール - 1 - イル) - プロピルアミノ] - エタノールの合成 :

0.025 g (0.11 mmol) の酸化白金 (IV) を、10 mL のテトラヒドロフラン/トルエン (1 : 1) 中の 0.15 g (0.28 mmol) の (R) - 1 - (4 - ベンジルオキシ - 3 - ニトロフェニル) - 2 - [1, 1 - ジメチル - 3 - (4 - フェニルイミダゾール - 1 - イル) - プロピルアミノエタノール] の溶液に対して添加した。反応混合物を、オートクレーブ内において 10 psi の水素圧で周囲温度で 16 時間振動させた。水素圧を開放し、酸化白金 (IV) をろ過除去し、及びろ液を溶剤から分離した。0.14 g (0.28 mmol, 99%) の (R) - 1 - (3 - アミノ - 4 - ベンジルオキシフェニル) - 2 - [1, 1 - ジメチル - 3 - (4 - フェニルイミダゾール - 1 - イル) - プロピルアミノ] - エタノールを褐色オイルとして得た。

MS : (M + H) = 471、(M - H) = 469

R<sub>f</sub> : 0.26 [酢酸エチル/メタノール/アンモニア (90 : 10 : 1)]

【0034】

f) (R) - N - (2 - ベンジルオキシ - 5 - {2 - [1, 1 - ジメチル - 3 - (4 - フェニルイミダゾール - 1 - イル) - プロピルアミノ] - 1 - ヒドロキシエチル} - フェニル) - ベンゼンスルホンアミドの合成 :

0.10 mL (4.1 mmol) のベンゼンスルホン酸塩化物を、0 で、5 mL のピリジン中の 0.20 g (4.1 mmol) の (R) - 1 - (3 - アミノ - 4 - ベンジルオキシフェニル) - 2 - [1, 1 - ジメチル - 3 - (4 - フェニルイミダゾール - 1 - イル) - プロピルアミノ] - エタノールの溶液に対して、強力な攪拌を伴ってゆっくりと添加した。添加終了後、反応混合物を 4 時間 0 で攪拌し、及び次いで 40 mL の氷水/酢酸エチル (1 : 1) 中に注入した。相が分離し、水性相を、20 mL の酢酸エチルで 3 回抽出した。組み合せられた有機相を硫酸マグネシウムで乾燥し、及び溶剤をロータリ・エバポレータを用いて除去した。0.14 g (0.28 mmol, 99%) の (R) - N - (2 - ベンジルオキシ - 5 - {2 - [1, 1 - ジメチル - 3 - (4 - フェニルイミダゾール - 1 - イル) - プロピルアミノ] - 1 - ヒドロキシエチル} - フェニル) - ベンゼンスルホンアミドを白色固体として得た。

MS : (M + H) = 611、(M - H) = 609

R<sub>f</sub> : 0.36 [塩化メチレン/メタノール/アンモニア (90 : 10 : 1)]

【0035】

g) (R) - N - (5 - {2 - [1, 1 - ジメチル - 3 - (4 - フェニルイミダゾール - 1 - イル) - プロピルアミノ] - 1 - ヒドロキシエチル} - 2 - ヒドロキシ - フェニル) - ベンゼンスルホンアミドの合成 :

0.10 g のパラジウム (5% 活性炭上) を、15 mL のエタノール中の 0.30 g (0.41 mmol) の (R) - N - (2 - ベンジルオキシ - 5 - {2 - [1, 1 - ジメチル - 3 - (4 - フェニルイミダゾール - 1 - イル) - プロピルアミノ] - 1 - ヒドロキシエチル} - フェニル) - ベンゼンスルホンアミドの溶液に対して添加した。反応混合物を、オートクレーブ内において、20 psi の水素圧で、周囲温度で、3 時間振動させた。水素圧を開放し、パラジウムをろ過除去し、及びろ液を、ロータリ・エバポレータを用い

10

20

30

40

50



て溶剤から分離した。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー[塩化メチレン/メタノール/アンモニア(90:10:1)]により精製した。0.20 g (0.31 mmol、75%)の(R)-N-(5-{2-[1,1-ジメチル-3-(4-フェニルイミダゾール-1-イル)-プロピルアミノ]-1-ヒドロキシエチル}-2-ヒドロキシ-フェニル)-ベンゼンスルホンアミドを無色固体として得た。

MS: (M+H) = 521、(M-H) = 519

R<sub>f</sub>: 0.33 [塩化メチレン/メタノール/アンモニア(90:10:1)]

【0036】

#### 実施例 5

a) (R)-1-(4-ベンジルオキシ-3-ニトロフェニル)-2-[1,1-ジメチル-3-(4-フェニルイミダゾール-1-イル)-プロピルアミノ]-エタノールの鏡像異性的に純粋な合成:

0.90 g (3.1 mmol)の3-クロロ-1,1-ジメチルプロピルアミン・塩酸塩を、10 mLの水酸化ナトリウム溶液(1 M)に対して、0 で、強力な攪拌を伴って添加した。反応混合物を、30分間、0 で、攪拌し、及び次いで20 mLの塩化メチレンと組み合わせた。相が分離し、及び水性相を、20 mLの塩化メチレンで2回抽出した。組み合せられた有機相を硫酸マグネシウムで乾燥し、及び溶剤を除去した。残留物を5.0 mLの塩化メチレン中において溶解し、及び周囲温度で、0.70 g (2.6 mmol)の(R)-2-(4-ベンジルオキシ-3-ニトロフェニル)-オキシラン及び0.20 g (0.26 mmol)のトリフルオロメタンスルホン酸イッテルビウム(III)と、攪拌を伴って組み合わせた。反応混合物を、3時間、周囲温度で攪拌し、及び次いで、30 mLの水/塩化メチレン(1:1)と組み合わせた。相が分離し、及び水性相を20 mLの塩化メチレンで2回抽出した。組み合せられた有機相を硫酸マグネシウムで乾燥し、及び溶剤をロータリ・エバポレータを用いて除去した。残留物を、フラッシュカラムクロマトグラフィー[塩化メチレン/メタノール/アンモニア(90:10:1)]により精製した。0.40 g (0.86 mmol、33%)の(R)-1-(4-ベンジルオキシ-3-ニトロフェニル)-2-[1,1-ジメチル-3-(4-フェニルイミダゾール-1-イル)-プロピルアミノ]-エタノールを黄色固体として得た。

MS: (M+H) = 501、(M-H) = 499

R<sub>f</sub>: 0.27 [塩化メチレン/メタノール/アンモニア(90:10:1)]

【0037】

b) (R)-1-(3-アミノ-4-ベンジルオキシフェニル)-2-[1,1-ジメチル-3-(4-フェニルイミダゾール-1-イル)-プロピルアミノ]-エタノールの鏡像異性的に純粋な合成:

0.025 g (0.11 mmol)の酸化白金(IV)を、10 mLのテトラヒドロフラン/トルエン(1:1)中の0.15 g (0.28 mmol)の(R)-1-(4-ベンジルオキシ-3-ニトロフェニル)-2-[1,1-ジメチル-3-(4-フェニルイミダゾール-1-イル)-プロピルアミノ]-エタノールの溶液に対して添加した。反応混合物を、オートクレーブ内において、10 psiの水素圧下で、周囲温度で、16時間振動させた。水素圧を開放し、酸化白金(IV)をろ過除去し、ろ液を、ロータリ・エバポレータを用いて溶剤から分離した。0.14 g (0.28 mmol、99%)の(R)-1-(3-アミノ-4-ベンジルオキシフェニル)-2-[1,1-ジメチル-3-(4-フェニルイミダゾール-1-イル)-プロピルアミノ]-エタノールを褐色オイルとして得た。

MS: (M+H) = 471、(M-H) = 469

R<sub>f</sub>: 0.26 [酢酸エチル/メタノール/アンモニア(90:10:1)]

【0038】

c) (R)-N-(2-ベンジルオキシ-5-{2-[1,1-ジメチル-3-(4-フェニルイミダゾール-1-イル)-プロピルアミノ]-1-ヒドロキシエチル}-フェニル)-ベンゼンスルホンアミド:

0.10 mL (4.1 mmol) ベンゼンスルホン酸塩化物を、5 mL のピリジン中の 0.20 g (4.1 mmol) の (R)-1-(3-アミノ-4-ベンジルオキシフェニル)-2-[1,1-ジメチル-3-(4-フェニルイミダゾール-1-イル)-プロピルアミノ]-エタノールに対して、0 で、強力な攪拌を伴ってゆっくりと添加した。添加終了後、反応混合物を 4 時間 0 で攪拌し、及び次いで 40 mL の氷水/酢酸エチル (1:1) 中に注入した。相が分離し、及び水性相を、20 mL の酢酸エチルで 3 回抽出した。組み合せられた有機相を硫酸マグネシウムで乾燥し、及び溶剤をロータリ・エバポレータを用いて除去した。0.14 g (0.28 mmol, 99%) の (R)-N-(2-ベンジルオキシ-5-{2-[1,1-ジメチル-3-(4-フェニルイミダゾール-1-イル)-プロピルアミノ]-1-ヒドロキシエチル}-フェニル)-ベンゼンスルホンアミドを白色固体として得た。

10

MS: (M + H) = 611、(M - H) = 609

R<sub>f</sub>: 0.36 [塩化メチレン/メタノール/アンモニア (90:10:1)]

【0039】

d) (R)-N-(5-{2-[1,1-ジメチル-3-(4-フェニルイミダゾール-1-イル)-プロピルアミノ]-1-ヒドロキシエチル}-2-ヒドロキシ-フェニル)-ベンゼンスルホンアミドの鏡像異性的に純粋な合成:

0.10 g のパラジウム (5% 活性炭上) を、15 mL のエタノール中の 0.30 g (0.41 mmol) の (R)-N-(2-ベンジルオキシ-5-{2-[1,1-ジメチル-3-(4-フェニルイミダゾール-1-イル)-プロピルアミノ]-1-ヒドロキシエチル}-フェニル)-ベンゼンスルホンアミドの溶液に対して添加した。反応混合物を、オートクレーブ内において、20 psi の水素圧下で、周囲温度で、3 時間振動させた。水素圧を開放し、パラジウムをろ過除去し、及びろ液を、ロータリ・エバポレータを用いて溶剤から分離した。残留物を、フラッシュカラムクロマトグラフィー [塩化メチレン/メタノール/アンモニア (90:10:1)] により精製した。0.20 g (0.31 mmol, 75%) の (R)-1-(4-ベンジルオキシ-3-ニトロフェニル)-2-[1,1-ジメチル-3-(4-フェニルイミダゾール-1-イル)-プロピルアミノ]-エタノールを無色固体として得た。

20

MS: (M + H) = 521、(M - H) = 519

R<sub>f</sub>: 0.33 [塩化メチレン/メタノール/アンモニア (90:10:1)]

30

【0040】

e) (R)-1,2,3,4-テトラヒドロ-キノリン-8-スルホン酸 (5-{2-[1,1-ジメチル-3-(4-フェニルイミダゾール-1-イル)-プロピルアミノ]-1-ヒドロキシエチル}-2-ヒドロキシ-フェニル)-アミドの合成:

0.10 g のパラジウム (5% 活性炭上) を、20 mL のエタノール中の 0.20 g (0.41 mmol) の (R)-1,2,3,4-テトラヒドロ-キノリン-8-スルホン酸 (2-ベンジルオキシ-5-{2-[1,1-ジメチル-3-(4-フェニルイミダゾール-1-イル)-プロピルアミノ]-1-ヒドロキシエチル}-フェニル)-アミドの溶液に対して添加した。反応混合物を、オートクレーブ内において、20 psi の水素圧下で、周囲温度で、6 時間振動させた。水素圧を開放し、パラジウムをろ過除去し、及びろ液を、ロータリ・エバポレータを用いて溶剤から分離した。残留物を、フラッシュカラムクロマトグラフィー [塩化メチレン/メタノール/アンモニア (90:10:1)] により精製した。0.20 g (0.31 mmol, 75%) の (R)-1,2,3,4-テトラヒドロ-キノリン-8-スルホン酸 (5-{2-[1,1-ジメチル-3-(4-フェニルイミダゾール-1-イル)-プロピルアミノ]-1-ヒドロキシエチル}-2-ヒドロキシ-フェニル)-アミドを無色固体として得た。

40

MS: (M + H) = 576、(M - H) = 574

R<sub>f</sub>: 0.32 [塩化メチレン/メタノール/アンモニア (90:10:1)]

【0041】

実施例 12

50

a) N - ( 2 - ベンジルオキシ - 5 - { 2 - [ 1 , 1 - ジメチル - 3 - ( 4 - フェニル - イミダゾール - 1 - イル ) - プロピルアミノ ] - 1 - ヒドロキシ - エチル } - フェニル )  
メタンスルホンアミドのラセミ合成

21.1 g ( 33.0 mmol ) の N - [ 2 - ベンジルオキシ - 5 - ( 2 - エトキシ - 2 - ヒドロキシ - アセチル ) - フェニル ] - メタンスルホンアミド及び 7.00 g ( 30.0 mmol ) の 1 , 1 - ジメチル - 3 - ( 4 - フェニル - イミダゾール - 1 - イル ) - プロピルアミン ( 150 mL のエタノール中 ) を 18 時間還流させた。反応混合物を 0 まで冷却し、及び次いで、3 g ( 77.0 mmol ) の水素化ホウ素ナトリウムと組み合わせた。それを、更に 3 時間周囲温度で攪拌し、及び次いで氷酢酸と組み合わせた。溶剤をロータリ・エバポレータを用いて除去し、及び残留物を 300 mL の酢酸エチル / 水 ( 1 : 2 ) 中に溶解した。水性相を濃アンモニアでアルカリ性とし、及び有機相から除去した。有機相を 200 mL の水で 2 回、及び飽和塩化ナトリウム水溶液で 1 回洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、及びロータリ・エバポレータを用いて溶剤から分離した。残留物を、70 mL の温 ( warm ) エタノール中に溶解し、5.4 g のシュウ酸と組み合わせ、及び形成されたオキサレートをエタノールで再結晶化した。16.0 g ( 22.0 mmol 、 73 % ) の N - ( 2 - ベンジルオキシ - 5 - { 2 - [ 1 , 1 - ジメチル - 3 - ( 4 - フェニル - イミダゾール - 1 - イル ) - プロピルアミノ ] - 1 - ヒドロキシ - エチル } - フェニル )  
メタンスルホンアミドをオキサレートとして得た。

融点 : 183 ~ 184

【 0042 】

b) N - ( 5 - { 2 - [ 1 , 1 - ジメチル - 3 - ( 4 - フェニル - イミダゾール - 1 - イル ) - プロピルアミノ ] - 1 - ヒドロキシ - エチル } - 2 - ヒドロキシ - フェニル )  
メタンスルホンアミドのラセミ合成

塩基を、既知の方法により、N - ( 2 - ベンジルオキシ - 5 - { 2 - [ 1 , 1 - ジメチル - 3 - ( 4 - フェニル - イミダゾール - 1 - イル ) - プロピルアミノ ] - 1 - ヒドロキシ - エチル } - フェニル )  
メタンスルホンアミドのオキサレート 16.0 g から遊離した。1.5 g のパラジウム ( 5 % 活性炭上 ) を、150 mL のメタノール中の遊離塩基の溶液に対して添加した。反応混合物を、オートクレーブ内において、20 psi の水素圧下で、周囲温度で、6 時間振動させた。水素圧を開放し、パラジウムをろ過除去し、及びろ液を、ロータリ・エバポレータを用いて溶剤から分離した。残留物を、アセトニトリルにより再結晶化した。3.9 g ( 93 % ) の N - ( 5 - { 2 - [ 1 , 1 - ジメチル - 3 - ( 4 - フェニル - イミダゾール - 1 - イル ) - プロピルアミノ ] - 1 - ヒドロキシ - エチル } - 2 - ヒドロキシ - フェニル )  
メタンスルホンアミドを無色固体として得た。

融点 : 133 ~ 136

【 0043 】

#### 実施例 27

a) N - ( 2 - ベンジルオキシ - 5 - { 1 - ヒドロキシ - 2 - [ 3 - ( 4 - ヨードイミダゾール ( iodimidazol ) - 1 - イル ) - 1 , 1 - ジメチル - プロピルアミノ ] - エチル } - フェニル )  
フェニルスルホンアミドのラセミ合成 :

2.1 g ( 7.7 mmol ) の 3 - ( 4 - ヨードイミダゾール - 1 - イル ) - 1 , 1 - ジメチル - プロピルアミン及び 3.4 g ( 7.7 mmol ) の N - [ 2 - ベンジルオキシ - 5 - ( 2 - エトキシ - 1 , 2 - ジヒドロキシ - エチル ) - フェニル ] - フェニルスルホンアミド ( 25 mL のエタノール中 ) を 18 時間還流させた。反応混合物を 0 まで冷却し、及び次いで 0.3 g ( 7.7 mmol ) の水素化ホウ素ナトリウムと組み合わせた。混合物を、更に 3 時間、周囲温度で攪拌し、及び次いで氷酢酸と組み合わせた。溶剤をロータリ・エバポレータを用いて除去し、及び残留物を 300 mL の酢酸エチル / 水 ( 1 : 2 ) 中に溶解した。水性相を、濃アンモニアでアルカリ性とし、及び有機相から分離した。有機相を 100 mL の水で 2 回、及び 100 mL の飽和塩化ナトリウム水溶液で 1 回洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、及びロータリ・エバポレータを用いて溶剤から分離した。残留物を、フラッシュカラムクロマトグラフィー [ 塩化メチレン / メタノール / アンモニア

(90 : 10 : 1) ]により精製した。3.5 g (5.0 mmol、69%) のN-(2-ベンジルオキシ-5-{1-ヒドロキシ-2-[3-(4-ヨードイミダゾール-1-イル)-1,1-ジメチル-プロピルアミノ]-エチル}-フェニル)-フェニルスルホンアミドを黄色固体として得た。

MS : (M + H) = 661、(M - H) = 659

R<sub>f</sub> : 0.51 [塩化メチレン/メタノール/アンモニア(90 : 10 : 1)]

【0044】

b) N-(2-ベンジルオキシ-5-{2-[1,1-ジメチル-3-(4-フェニルイミダゾール-1-イル)-プロピルアミノ]-1-ヒドロキシ-エチル}-フェニル)-フェニルスルホンアミドのラセミ合成：

10

0.500 g (0.757 mmol) のN-(2-ベンジルオキシ-5-{1-ヒドロキシ-2-[3-(4-ヨードイミダゾール-1-イル)-1,1-ジメチル-プロピルアミノ]-エチル}-フェニル)-フェニルスルホンアミド、0.211 g (1.51 mmol) の4-フルオロ-フェニルホウ酸、0.012 g (0.010 mmol) のテトラキス(トリフェニルホスフィノ)パラジウム及び0.010 g (0.010 mmol) のテトラブチルアンモニウム臭化物(20 mLの飽和炭酸水素ナトリウム水溶液/トルエン(1 : 1)中)を3 d還流させた。反応混合物を、100 mLのトルエン/水(1 : 1)と、周囲温度で組み合わせ、相が分離し、有機相を50 mLの水で3回洗浄した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、ロータリ・エバポレータを用いて溶剤から分離した。残留物を、フラッシュカラムクロマトグラフィー[塩化メチレン/メタノール(90 : 10)]により精製した。0.420 g (0.688 mmol、88%) のN-(2-ベンジルオキシ-5-{2-[1,1-ジメチル-3-(4-フェニルイミダゾール-1-イル)-プロピルアミノ]-1-ヒドロキシ-エチル}-フェニル)-フェニルスルホンアミドを無色オイルとして得た。

20

MS : (M + H) = 629、(M - H) = 627

R<sub>f</sub> : 0.36 [塩化メチレン/メタノール(90 : 10)]

【0045】

#### 実施例 25

a) 1-(4-ベンジルオキシ-2-フルオロ-フェニル)-2-[3-(4,5-ジフェニル-イミダゾール-1-イル)-1,1-ジメチル-プロピルアミノ]-エタノールのラセミ合成：

30

12.2 g (40.0 mmol) の1-(4-ベンジルオキシ-2-フルオロ-フェニル)-2-エトキシ-2-ヒドロキシ-エタノン及び9.2 g (30.0 mmol) の3-(4,5-ジフェニル-イミダゾール-1-イル)-1,1-ジメチル-プロピルアミン(200 mLのエタノール中)を18時間還流させた。反応混合物を、0 にまで冷却し、及び次いで、3 g (77.0 mmol) の水素化ホウ素ナトリウムと組み合わせた。混合物を更に3時間周囲温度で攪拌し、及び次いで氷酢酸と組み合わせた。溶剤をロータリ・エバポレータを用いて除去し、及び残留物を300 mLの酢酸エチル/水(1 : 2)中に溶解した。水性相を、濃アンモニアでアルカリ性にし、及び有機相から分離した。有機相を200 mLの水で2回、及び200 mLの飽和塩化ナトリウム水溶液で1回洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、及びロータリ・エバポレータを用いて溶剤から分離した。残留物を、70 mLの温エタノール中に溶解し、3.5 g のフマル酸と組み合わせ、得られたフマレートをエタノールにより再結晶化した。11.0 g (20.0 mmol、50%) の1-(4-ベンジルオキシ-2-フルオロ-フェニル)-2-[3-(4,5-ジフェニル-イミダゾール-1-イル)-1,1-ジメチル-プロピルアミノ]-エタノールをフマレートとして得た。

40

融点 : 182 ~ 183

【0046】

b) 4-{2-[3-(4,5-ジフェニル-イミダゾール-1-イル)-1,1-ジメチル-プロピルアミノ]-1-ヒドロキシ-エチル}-3-フルオロ-フェニールのラセ

50

ミ合成：

塩基を、既知の方法により、1 - ( 4 - ベンジルオキシ - 2 - フルオロ - フェニル ) - 2 - [ 3 - ( 4 , 5 - ジフェニル - イミダゾール - 1 - イル ) - 1 , 1 - ジメチル - プロピルアミノ ] - エタノールのフマレート 7 . 0 g から遊離させた。1 . 0 g のパラジウム ( 5 % 活性炭上 ) を 1 0 0 m L のメタノール中の遊離塩基の溶液に対して添加した。反応混合物を、オートクレーブ内において、2 0 p s i の水素圧下で、周囲温度で、6 時間振動させた。水素圧を開放し、パラジウムをろ過除去し、ろ液をロータリ・エバポレータを用いて溶剤から分離した。残留物をアセトニトリルにより再結晶化した。3 . 9 g ( 9 3 % ) の 4 - { 2 - [ 3 - ( 4 , 5 - ジフェニル - イミダゾール - 1 - イル ) - 1 , 1 - ジメチル - プロピルアミノ ] - 1 - ヒドロキシ - エチル } - 3 - フルオロ - フェノールを無色固体として得た。 10

融点：1 6 3 ~ 1 6 5

表 1、2 及び 3 に記載した式 ( I A )、( I B ) 及び ( I C ) の化合物は、とりわけ、先に記載した手順と同様にして得られる。表中において使用した略称  $X_1$ 、 $X_2$ 、 $X_4$ 、 $X_5$ 、 $X_6$ 、 $X_8$  及び  $X_{12}$  は、各ケースにおいて、対応する基  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^8$  及び  $R^{12}$  の代わりに表 1 において示される一般式における位置に対するリンク (link) を示す。

20

30

40

50

【 0 0 4 7 】

【 表 1 】

表1								
例	R1	R2	R4	R5	R6	R8	R12	立体化学
1		H	$\text{H}_3\text{C}-\text{X}_4$	$\text{X}_5-\text{CH}_3$		H	H	R
2		H	$\text{H}_3\text{C}-\text{X}_4$	$\text{X}_5-\text{CH}_3$		H	H	R
3		H	$\text{X}_4-\text{CH}_3$	$\text{H}_3\text{C}-\text{X}_5$		H	H	R
4		H	$\text{X}_4-\text{CH}_3$	$\text{H}_3\text{C}-\text{X}_5$		H	H	R
5		H	$\text{X}_4-\text{CH}_3$	$\text{H}_3\text{C}-\text{X}_5$		H	H	R
6		H	$\text{X}_4-\text{CH}_3$	$\text{H}_3\text{C}-\text{X}_5$		H	H	R
7		H	$\text{X}_4-\text{CH}_3$	$\text{H}_3\text{C}-\text{X}_5$		H	H	R
8		H	H	H			H	R

10

20

30

40

50

【 0 0 4 8 】

【 表 2 】

表1の続き								
例	R1	R2	R4	R5	R6	R8	R12	立体化学
9		H	H	H		H	H	R
10		H	H	H		H	H	R
11		H	H	$X_5$ $CH_3$		H	H	R
12		H	$X_4 \cdot CH_3$	$H_3C \cdot X_5$		H	H	rac
13		H	$X_4 \cdot CH_3$	$H_3C \cdot X_5$		H	H	R
14		H	$X_4 \cdot CH_3$	$H_3C \cdot X_5$		H		R
15		H	$X_4 \cdot CH_3$	$H_3C \cdot X_5$		H	H	R
16	$X_1 \cdot NO_2$	H	$X_4 \cdot CH_3$	$H_3C \cdot X_5$		H		R
17	$X_1 \cdot NH_2$	H	$X_4 \cdot CH_3$	$H_3C \cdot X_5$		H		R

10

20

30

40

50

【 0 0 4 9 】

【 表 3 】

表1の続き								
例	R1	R2	R4	R5	R6	R8	R12	立体化学
18		H	X4·CH3	H3C-X5		H		R
19		H	X4·CH3	H3C-X5		H	H	R
20		H	X4·CH3	H3C-X5		H		S
21		H	X4·CH3	H3C-X5		H	H	S
22		H	X4·CH3	H3C-X5		H	H	S
23		H	X4·CH3	H3C-X5		H	H	S
24		H	X4·CH3	H3C-X5		H	H	rac
25	H	F	X4·CH3	H3C-X5		H	H	rac
26	H	F	X4·CH3	H3C-X5		H	H	rac
27		H	H3C-X4	H3C-X5		H		rac
28		H	H3C-X4	H3C-X5		H	H	rac

10

20

30

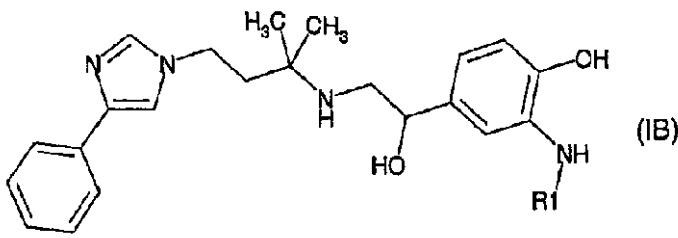
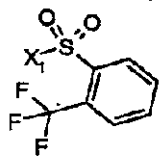
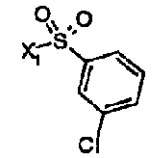
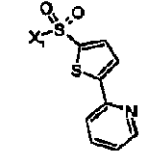
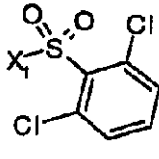
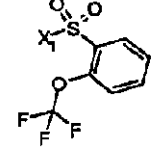
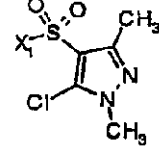
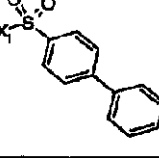
40

50



【 0 0 5 0 】

【 表 4 】

表2		
 (IB)		
例	R1	質量分析計により 測定した分子量
29		589
30		555
31		604
32		589
33		605
34		573
35		597

10

20

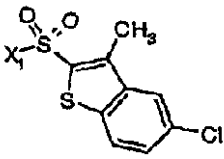
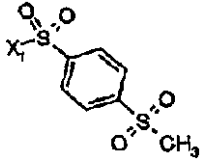
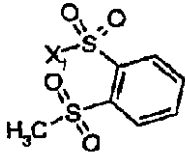
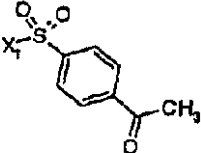
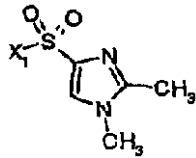
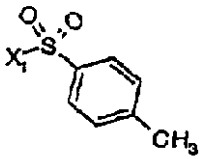
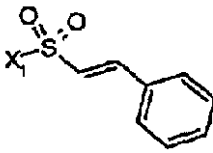
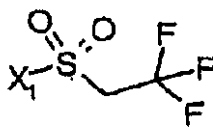
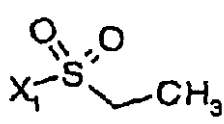
30

40

50

【 0 0 5 1 】

【 表 5 】

例	R1	質量分析計により 測定した分子量
36		625
37		599
38		599
39		563
40		539
41		535
42		547
43		525
44		473

10

20

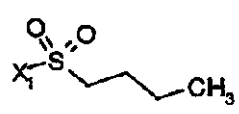
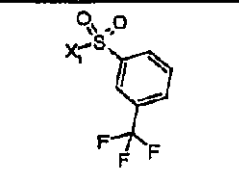
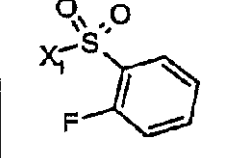
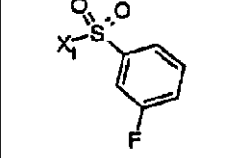
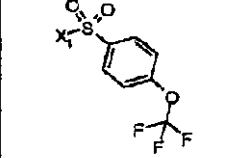
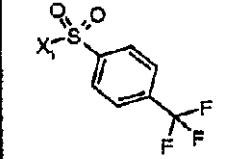
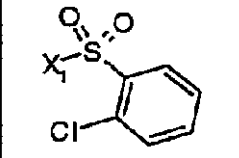
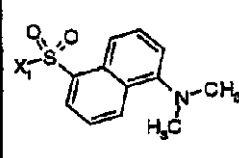
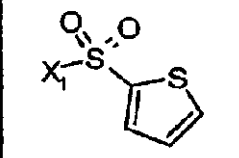
30

40

50

【 0 0 5 2 】

【 表 6 】

例	R1	質量分析計により 測定した分子量
45		501
46		589
47		539
48		539
49		605
50		589
51		555
52		614
53		527

10

20

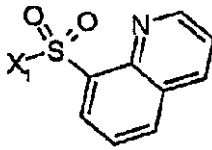
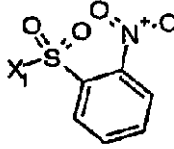
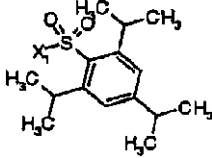
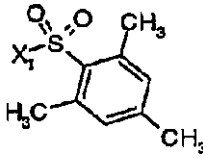
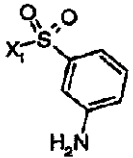
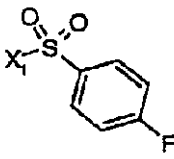
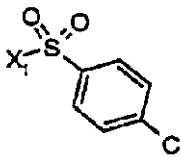
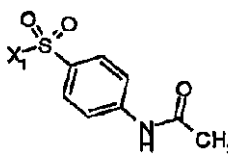
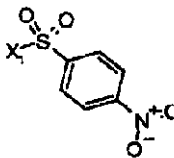
30

40

50

【 0 0 5 3 】

【 表 7 】

例	R1	質量分析計により 測定した分子量
54		662
55		566
56		647
57		563
58		536
59		539
60		555
61		578
62		566

10

20

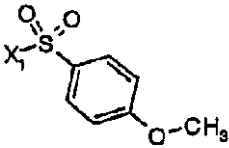
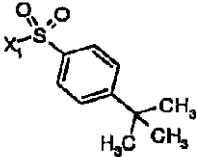
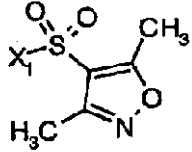
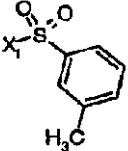
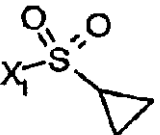
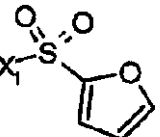
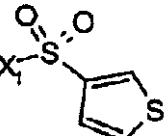
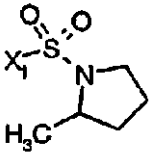
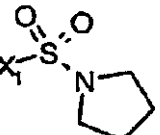
30

40

50

【 0 0 5 4 】

【 表 8 】

例	R1	質量分析計により 測定した分子量
63		551
64		577
65		539
66		535
67		485
68		601
69		527
70		528
71		514

10

20

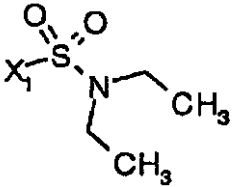
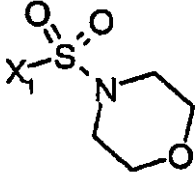
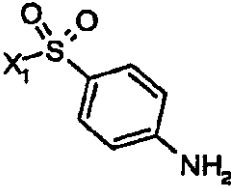
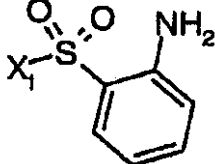
30

40

50

【 0 0 5 5 】

【 表 9 】

例	R1	質量分析計により 測定した分子量
72		516
73		528
74		536
75		534

10

20

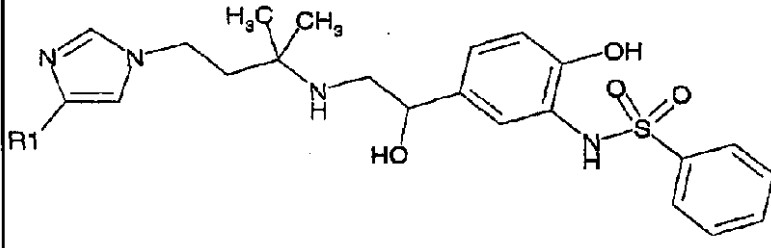
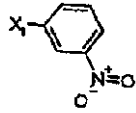
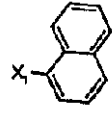

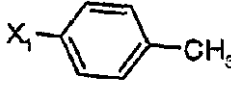
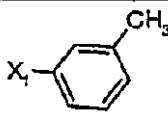
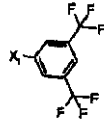
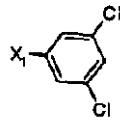
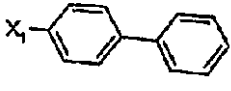
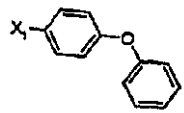
30

40

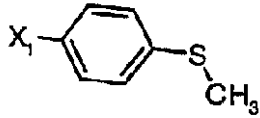
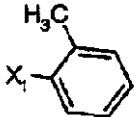
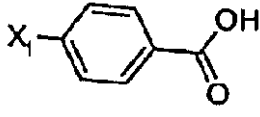
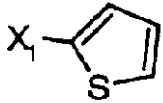
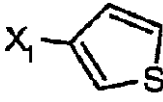
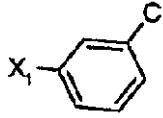
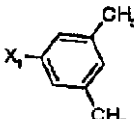
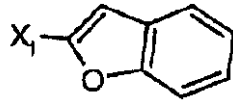
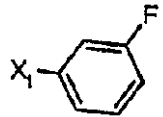
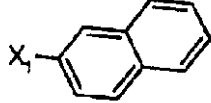
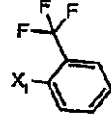
【 0 0 5 6 】

50

【表 10】

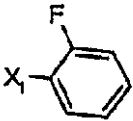
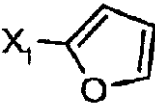
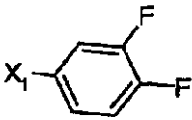
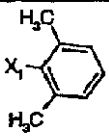
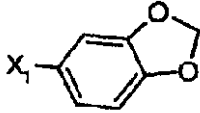
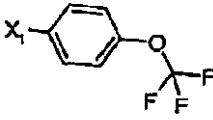
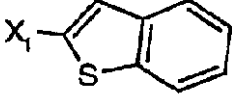
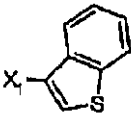
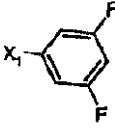
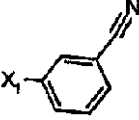
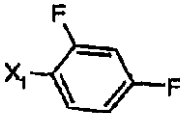
<p>表3</p>  <p>(IC)</p>		
例	R1	質量分析計により 測定した分子量
76		566
77		571
78		555
79		535
80		535
81		657
82		589
83		597
84		613

【表 1 1】

例	R1	質量分析計により 測定した分子量
85		567
86		535
87		565
88		527
89		527
90		555
91		549
92		561
93		539
94		571
95		589



【表 1 2】

例	R1	質量分析計により 測定した分子量
96		539
97		511
98		557
99		549
100		565
101		605
102		577
103		577
104		557
105		546
106		557

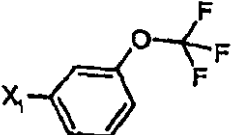
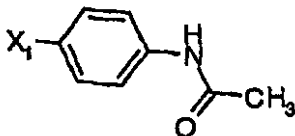
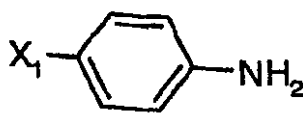
10

20

30

40

【表 1 3】

例	R1	質量分析計により 測定した分子量
107		605
108		578
109		536

10

## 【0060】

20

みられるように、一般式(I)の化合物は、それらの治療分野における優秀な汎用性により特徴付けられる。具体的な記載は、-3-アゴニスト、特に選択的-3-アゴニストが機能する適用についてなされるべきである。

そのような疾患としては、例えば、以下のものが挙げられる；

アテローム性動脈硬化症、胆管炎、胆嚢疾患、慢性膀胱炎、慢性膀胱炎；慢性前立腺炎、膀胱痙攣(cystospaz)、うつ病、十二指腸潰瘍、十二指腸炎、月経困難(dysmenorrhoea)；眼圧上昇及び緑内障、腸炎、食道炎(oesophagitis)、胃潰瘍、胃炎、平滑筋の収縮による胃腸疾患、胃潰瘍を含む胃腸疾患；胃腸潰瘍形成、胃腸潰瘍、緑内障、糖尿、運動機能亢進症、コレステロール過剰血症、高血糖症、脂肪過剰血症、動脈性高血圧、トリグリセリド過剰血症、インスリン抵抗性、腸の潰瘍形成又は小腸の潰瘍（炎症性大腸炎、潰瘍性大腸炎、クローン病及び直腸炎＝直腸の炎症を含む）、過敏結腸及び腸運動の低減を伴う他の疾患、うつ病、憂鬱、ポラシスリア(pollacisuria)、尿意逼迫(frequent urinary urgency)、神経性炎症(nervous neurogenic inflammation)、神経性膀胱機能障害、気道の神経性炎症、神経障害性膀胱機能障害、ニクタリア(nycturia)、非特異性の下痢(non-specific diarrhoea)、ダンピング症候群、肥満症、肥満、膵炎、膵臓の炎症、胃潰瘍、前立腺疾患、例えば、良性前立腺過形成、前立腺肥大、発作、痙攣、タイプ2糖尿病、神経性膀胱又は下部尿路結石。

30

## 【0061】

本発明の-3-アゴニストは、肥満症、インスリン抵抗性；タイプ2糖尿病；尿失禁；過敏結腸及び腸運動の低減を伴う他の疾患に特に有効であるが、特に、糖尿病及び肥満症に対して有効である。-3-アゴニストの活性は、例えば、リポリシス試験において測定することができる。その試験手順は、以下の通り行うことができる：

40

含脂肪細胞を、Rodbellによる方法(Rodbell, M. Metabolism of isolated fat cells.

1. Effects of hormones on glucose metabolism and lipolysis. J Biol Chem 239: 375-380. 1964)を改良することにより生体外で脂肪組織から単離した。摘出した脂肪組織を小片にカットし、及び6 mMグルコース及び2%アルブミンを含むクレブス・リンガー緩衝液(KRB)中において、穏やかな振動を伴って、30~40分間、37℃で、1 mg/mlのコラゲナーゼと混合した。細胞をガーゼでろ過し、KRBで2回洗浄し、及び各ケースにおいて、50~150 gを5分間遠心分離した。10 µlの遠心分離した含脂肪細胞を、 $10^{-15}$ ~ $10^{-4}$  Mの濃度で、本発明の化合物(アゴニスト)90 µlと共に

50

インキュベートした。アゴニストは40分間37 でインキュベートした。媒体中におけるグリセロールの放出が変動したことから、脂肪細胞リポリシスが、アゴニストを添加したことにより変化したことが示された。放出されたグリセロールを、以下に記載するように、シグマキット(トリグリセリド(GPOトリンダー)試薬A; Cat. #337-40A)で酵素的に検出した。グリセロールは、グリセロールキナーゼを介してATPによりリン酸化される。得られるグリセロール-1-ホスフェートは、グリセロールホスフェートオキシダーゼにより酸化されて、ジヒドロキシアセトンホスフェート及び過酸化水素を形成する。次いで、キノンイミン染料が、ナトリウム-N-エチル-N-(3-スルホプロピル)m-アンシジン(ansidine)及び4-アミノアンチピリンのペルオキシダーゼ触媒カップリングにより生成される。染料は、540nmの吸収ピークを有する。吸収は、サンプル中のグリセロール濃度に直接的に比例する。 10

#### 【0062】

新規化合物は、上記疾患の予防又は短期的又は長期的治療に使用することができ、及びまた、同一指示(indication)で使用される他の活性物質と併せて使用することができる。これらのものとしては、例えば、抗糖尿病薬、例えばメトホルミン、スルホニルウレア(sulphonylurea)(例えばグリベンクラミド、トルブタミド、グリメピリド(glimepiride))、ナテグリニド(nateglinide)、レパグリニド(repaglinide)、チアゾリジンジオン(thiazolidinedione)(例えばロシグリタゾン(rosiglitazone)、ピオグリタゾン(pioglitazone))、PPAR- アゴニスト(例えばGI 262570)、 - グリコシダーゼ抑制剤(例えばアカルボース(acarbose)、ボグリボース(voglibose))、 2アンタゴニスト、インスリン及び 20 インスリン類似体、GLP-1及びGLP-1類似体(例えばエキセジン-4(exendin-4))又はアミリンが挙げられる。また、タンパク質チロシンホスファターゼの抑制剤、肝臓における無秩序化グルコース産生に影響する物質、例えば、グルコース-6-ホスファターゼの抑制剤、又はフルクトース-1,6-ビスホスファターゼ、グリコーゲンホスホリラーゼ、グルカゴンレセプターアンタゴニスト及びホスホエノール(phosphoenol)ピルベートカルボキシキナーゼの抑制剤、グリコーゲンシンターゼキナーゼ又はピルベートデヒドロキナーゼ、脂質低減剤、例えばHMG-CoA-リダクターゼ抑制剤(例えばシムバスタチン、アトルバスタチン(atorvastatin))、フィブレート(例えばベザフィブレート(bezafibrate)、フェノフィブレート(fenofibrate))、ニコチン酸及びその誘導体、コレステロール吸収抑制剤、例えばエゼチミブ(ezetimibe)、胆汁酸-結合物質、例えばコレステラミン、HDL-ライジング化合物(raising compound)、例えばCETP抑制剤又はABC1調整剤又は肥満症治療用活性物質、例えばシブトラミン(sibutramine)又はテトラヒドロリボスタチン。 30

#### 【0063】

特に、それらは、また、高血圧治療用薬剤、例えば、AIIアンタゴニスト又はACE抑制剤、利尿剤、 - ブロッカー、及びアドレナリン作動系の他のモジュレーター又はそれらの組み合わせと組み合わせられてもよい。また、 1及び 2及び 1、 2及び 3レセプターを介するアドレナリン作動系の刺激剤との組み合わせが特に適切である。

一般式(I)の化合物は、それ自体で又は本発明の他の活性物質との組み合わせで、また他の薬学的に活性な物質との組み合わせで使用できる。適切な製剤としては、例えば、 40 タブレット、カプセル、座薬、溶液、 - 特に注入及びインフュージョン用溶液(s.c., i.v., i.m.) - エリキシル、エマルジョン又は分散性パウダーが挙げられる。医薬的に活性な化合物の含量は、組成物の全体として、0.1~90質量%、好ましくは0.5~50質量%の範囲内、即ち、以下に特定する投与量範囲を達成するのに十分な量であるべきである。特定される投与量は、必要なら、1日に数回で摂取されてもよい。

適切なタブレットは、例えば、活性物質を既知の賦形剤と混合することにより得ることができ、既知の賦形剤としては、例えば、不活性希釈剤、例えば炭酸カルシウム、リン酸カルシウム又はラクトース、錠剤分解物質、例えばコーンスターチ又はアルギン酸、バインダー、例えばスターチ又はゼラチン、潤滑剤、例えばステアリン酸マグネシウム又はタルク及び/又は遅延放出剤、例えばカルボキシメチルセルロース、酢酸フタル酸セルロー 50

ス、又はポリビニルアセテートが挙げられる。タブレットは、また、数種の層を含んでもよい。

#### 【0064】

従って、被覆タブレットの製造は、タブレットと同様にして製造したコアに、タブレット被覆に通常使用される物質、例えばコリドン(collidone)又はセラック、アラビアゴム、タルク、二酸化チタン又は糖を被覆することにより行うことができる。遅延放出を達成するため又は不適合性を防止するため、コアは、数種の層からなっているてもよい。同様に、タブレット被覆は、遅延放出を達成するための数種の層からなっているてもよく、おそらくはタブレット用の上記賦形剤を用いる。

本発明の活性物質又はそれらの組み合わせを含むシロップ又はエリキシルは、付加的に、甘味料、例えばサッカリン、チクロ、グリセロール又は当及び風味強化剤、例えばフレーバリング、例えばバニリン又はオレンジ抽出物を含んでもよい。それらは、また、サスペンションアジュバント又は増粘剤、例えばカルボキシメチルセルロースナトリウム、湿潤剤、例えば、脂肪アルコールとエチレンオキシドとの縮合生成物、又は防腐剤、例えばp-ヒドロキシベンゾエートを含んでもよい。

注入又はインフュージョン用溶液は、通常の方法において、例えば、等張剤、防腐剤、例えばp-ヒドロキシベンゾエート、又は安定化剤、例えばエチレンジアミン四酢酸のアルカリ金属塩を用いて、場合により乳化剤及び/又は分散剤を用いて製造され、水を希釈剤として用いる場合には、例えば、場合により、有機溶剤を、溶剤(solvating agent)又は可溶化助剤として使用してもよく、及び注入バイアル又はアンプル又はインフュージョンボトル中に移してもよい。

#### 【0065】

1種又は2種以上の活性物質又は活性物質の組み合わせを含むカプセルは、例えば、活性物質を、不活性キャリア、例えばラクトース又はソルビトールと混合すること及びそれらをゼラチンカプセルにパッケージ化することにより製造することができる。

適切な座薬は、例えば、この目的で提供されるキャリア、例えば天然脂肪又はポリエチレングリコール又はそれらの誘導体と組み合わせることにより製造することができる。

使用可能な賦形剤としては、以下のものが挙げられる：水、医薬的に許容可能な有機溶剤、例えばパラフィン（例えば石油フラクション）、植物油（例えばラッカセイ又はゴマ油）、モノ又はポリ官能性アルコール（例えばエタノール又はグリセロール）、キャリア、例えば天然鉱物パウダー（例えばカオリン、クレー、タルク、チョーク）、合成鉱物パウダー（例えば高次分散化ケイ酸及びシリケート）、糖（例えば甘蔗糖、ラクトース及びグルコース）、乳化剤（例えばリグニン、スベント亜硫酸塩液(spent sulphite liquors)、メチルセルロース、スターチ及びポリビニルピロリドン）及び潤滑剤（例えばステアリン酸マグネシウム、タルク、ステアリン酸及びラウリル硫酸ナトリウム）。

#### 【0066】

製剤は、通常の方法、好ましくは経口的に又は経皮的に、好ましくは経口的に投与する。経口投与のために、タブレットは、当然、上記キャリアとは別に、添加剤、例えばクエン酸ナトリウム、炭酸カルシウム及び第二リン酸カルシウムを、種々の添加剤、例えばスターチ、好ましくはポテトスターチ、ゼラチンなどと共に含んでもよい。更に、潤滑剤、例えばステアリン酸マグネシウム、ラウリル硫酸ナトリウム及びタルクを、タブレット化方法について同時に使用してもよい。水性サスペンションのケースにおいては、活性物質は、上記賦形剤の他に、種々の風味強化剤又は着色剤と組み合わせてもよい。

非経口使用のために、適切な液体キャリアを有する活性物質溶液を使用してもよい。

静脈使用の投与量は、時間あたり1~1000mg、好ましくは5~500mgである。

しかしながら、体重、投与ルート、薬剤に対する個人の応答性、その配合物の性質及び薬剤が投与される時間及び間隔に依存して、特定される量を逸脱する必要があるかもしれない。従って、いくつかのケースにおいては、上記投与量下限未満での使用で十分である可能性もあり、他方、他のケースにおいては、上限を越える必要があるかもしれない。多

10

20

30

40

50

量に投与する場合、それらを、より少量の投与量で1日に数回に分けることが有利であり得る。

【0067】

以下の配合例により本発明を説明するが、これは、本発明の範囲を制限するものではない。

A) タブレット	タブレットあたり
活性物質	1 0 0 m g
ラクトース	1 4 0 m g
コーンスターチ	2 4 0 m g
ポリビニルピロリドン	1 5 m g
ステアリン酸マグネシウム	5 m g
	5 0 0 m g

10

微粉碎化活性物質、ラクトース及びいくらかのコーンスターチと一緒に混合した。その混合物をスクリーニングにかけ、次いでポリビニルピロリドン水溶液で湿潤化させ、練り、湿潤-顆粒化し及び乾燥させた。顆粒、残りのコーンスターチ及びステアリン酸マグネシウムをスクリーニングにかけ、及び一緒に混合した。その混合物を圧縮して、適切な形状及びサイズを有するタブレットを形成した。

【0068】

B) タブレット	タブレットあたり
活性物質	8 0 m g
ラクトース	5 5 m g
コーンスターチ	1 9 0 m g
微結晶性セルロース	3 5 m g
ポリビニルピロリドン	1 5 m g
カルボキシメチルスターチナトリウム	2 3 m g
ステアリン酸マグネシウム	2 m g
	4 0 0 m g

20

微粉碎化活性物質、いくらかのコーンスターチ、ラクトース、微結晶性セルロース及びポリビニルピロリドンと一緒に混合し、その混合物をスクリーニングにかけ、及び残りのコーンスターチ及び水と一緒にして(work with)、顆粒を形成し、それを乾燥し、及びスクリーニングにかけた。カルボキシメチルスターチナトリウム及びステアリン酸マグネシウムを添加し、混合し、その混合物を圧縮して、適切なサイズのタブレットを形成した。

30

【0069】

C) アンプル溶液	
活性物質	5 0 m g
塩化ナトリウム	5 0 m g
注入用水	5 m g

40

活性物質を、それ自体のpHで又は場合によりpH 5.5 ~ 6.5で水中に溶解し、塩化ナトリウムを添加して、それを等張にした。得られた溶液を、ピロゲンなしに(free from)ろ過し、ろ液を無菌条件下でアンプルに移し、それを、次いで、殺菌し、融合により(by fusion)シールした。そのアンプルは、活性物質を、5 m g、2 5 m g及び5 0 m g含む。

## 【 国際調査報告 】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.  
PCT/EP 03/12049

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D233/54 A61K31/417 A61K31/4178 A61K31/4196 C07D233/84  
C07D249/08 C07D401/12 C07D409/14 C07D403/12 C07D409/12  
C07D413/12 C07D405/12 C07D409/04 C07D405/04

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)  
IPC 7 C07D A61K

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 practical, search terms used)

EPO-Internal, PAJ, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 008 653 A (BOEHRINGER SOHN INGELHEIM) 19 March 1980 (1980-03-19) cited in the application page 1 -page 3; claim 1 Seite 27; die fünf Verbindungen der Tabelle page 5, line 14 -page 6, line 9 ---	1-8,11
X	EP 0 177 245 A (NIPPON CHEMIPHAR CO) 9 April 1986 (1986-04-09) page 71; claim 1 page 40; example 50 page 3, line 4 - line 14 --- -/-	1,7,8,11

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in 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
- \*Z\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

4 February 2004

Date of mailing of the international search report

24/02/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5918 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-5016

Authorized officer

Fink, D

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.  
PCT/EP 03/12049

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	GB 1 200 886 A (ALLEN AND HANBURY'S LTD) 5 August 1970 (1970-08-05) page 1, line 7 - line 28 page 18 -page 19; examples 25,30 page 2, line 1 -page 4, line 15 ---	1-3,7,8, 11
X	DE 21 15 926 A (C H BOEHRINGER SOHN) 12 October 1972 (1972-10-12) page 15; claim 1 Seite 12; Tabelle 2, Eintrag e) page 5, line 15 - line 21 ---	1-3,7,8, 11
X	US 3 092 636 A (ASPERGREN BROOKE D ET AL) 4 June 1963 (1963-06-04) column 1, line 15 - line 36 column 3 -column 6; examples ---	1-3,7,8, 11
X	US 2 943 090 A (JOSEPH SEMB ET AL) 28 June 1960 (1960-06-28) column 1, line 23 - line 35 column 2 -column 3; example 3 column 1, line 66 - line 70 ---	1-3,7,8, 11
X	CLIFTON J E ET AL: "Arylethanolamines Derived From Salicylamide with alpha- and beta-Adrenoceptor Blocking Activities. Preparation of Labetalol, Its Enantiomers, and Related Salicylamides" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY., vol. 25, no. 6, 1982, pages 670-679, XP002269027 ISSN: 0022-2623 Seite 671; Tabelle I, die Verbindung Nr. 11 Seite 674; Tabelle IV, die Verbindung Nr. 32 ---	1-3,7,8, 11
X	MOFFETT R B: "New Compounds with Possible Pharmacological Activity" JOURNAL OF CHEMICAL AND ENGINEERING DATA , vol. 25, no. 2, 1980, pages 176-183, XP002269028 Seite 178; Tabelle I, die Verbindung Nr 17 page 176, paragraph 1 ---	1,7,8,11
A	WO 97 21665 A (GLAXO GROUP LTD ;GREEN RICHARD HOWARD (GB); FOXTON MICHAEL WALTER) 19 June 1997 (1997-06-19) page 42 -page 43; claim 1 page 6, line 17 - line 27 ---	1-12
	---	

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

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.  
PCT/EP 03/12049

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 1996, no. 10, 31 October 1996 (1996-10-31) -&amp; JP 08 165276 A (DAINIPPON PHARMACEUT CO LTD), 25 June 1996 (1996-06-25) abstract</p> <p>-----</p>	1-12

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



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

PCT/EP 03/12049

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0008653	A	19-03-1980	DE 2833140 A1	07-02-1980
			AT 1193 T	15-07-1982
			AU 528003 B2	31-03-1983
			AU 4930379 A	31-01-1980
			CA 1132550 A1	28-09-1982
			DE 2963105 D1	05-08-1982
			DK 317679 A , B,	29-01-1980
			EP 0008653 A1	19-03-1980
			ES 482888 A1	16-04-1980
			ES 482897 A1	16-04-1980
			ES 482898 A1	16-04-1980
			FI 792356 A , B,	29-01-1980
			GR 69973 A1	22-07-1982
			IE 48603 B1	20-03-1985
			IL 57916 A	31-10-1983
			JP 1044704 B	29-09-1989
			JP 1559116 C	16-05-1990
			JP 55020783 A	14-02-1980
			MX 5654 E	01-12-1983
			NO 792485 A , B,	29-01-1980
			NZ 191149 A	17-08-1982
			PH 20085 A	24-09-1986
			PT 69991 A	01-08-1979
			US 4378361 A	29-03-1983
			US 4581367 A	08-04-1986
			US 4647563 A	03-03-1987
			YU 183179 A1	31-12-1983
			ZA 7903861 A	25-03-1981
EP 0177245	A	09-04-1986	JP 1807653 C	10-12-1993
			JP 5017900 B	10-03-1993
			JP 61083147 A	26-04-1986
			AT 62480 T	15-04-1991
			AU 578737 B2	03-11-1988
			AU 4768985 A	10-04-1986
			BR 8504879 A	22-07-1986
			CA 1260467 A1	26-09-1989
			CS 8506904 A2	15-11-1988
			DE 3582466 D1	16-05-1991
			DK 439285 A	29-03-1986
			EP 0177245 A2	09-04-1986
			ES 8706610 A1	16-09-1987
			HU 40613 A2	28-01-1987
			IN 162767 A1	09-07-1988
			IN 166896 A1	04-08-1990
			KR 9102671 B1	03-05-1991
			MX 162733 A	24-06-1991
			NZ 213628 A	29-03-1989
			PH 21169 A	07-08-1987
			RO 93388 A1	31-12-1987
			SU 1433409 A3	23-10-1988
			US 5250546 A	05-10-1993
			ZA 8507449 A	25-06-1986
GB 1200886	A	05-08-1970	AT 300763 B	10-08-1972
			AT 280996 B	11-05-1970
			BE 704037 A	01-02-1968
			CA 932734 A1	28-08-1973

Form PCT/ISA/210 (parent family annex) (July 1982)

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

PCT/EP 03/12049

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
GB 1200886	A	CH 492676 A	30-06-1970
		CS 167874 B2	28-05-1976
		CS 167875 B2	28-05-1976
		CY 713 A	26-11-1973
		DE 1643224 A1	02-03-1972
		DK 429375 A	24-09-1975
		DK 133618 B	21-06-1976
		FR 8010 M	27-07-1970
		FR 1557677 A	21-02-1969
		IL 28643 A	29-12-1971
		MY 374 A	31-12-1974
		NL 6713016 A ,B,	25-03-1968
		NL 7809942 A	31-01-1979
		NL 7811843 A ,B,	27-04-1979
		NO 126014 B	11-12-1972
		PL 70430 B1	28-02-1974
		SE 354061 B	26-02-1973
		SG 41373 G	03-04-1987
		US 3642896 A	15-02-1972
		US 3644353 A	22-02-1972
		US 3705233 A	05-12-1972
		US 3732300 A	08-05-1973
		YU 185367 A ,B	31-10-1977
		YU 86768 A ,B	31-10-1978
DE 2115926	A	12-10-1972	
		DE 2115926 A1	12-10-1972
		AR 200002 A1	15-10-1974
		AR 204905 A1	19-03-1976
		AR 200116 A1	24-10-1974
		AR 199809 A1	30-09-1974
		AR 210055 A1	30-06-1977
		AR 209268 A1	15-04-1977
		AT 320613 B	25-02-1975
		AT 326628 B	29-12-1975
		AT 284472 A	15-03-1975
		AT 327173 B	26-01-1976
		AT 915074 A	15-04-1975
		AT 915174 A	15-04-1975
		AT 327174 B	26-01-1976
		AT 321888 B	25-04-1975
		AT 321889 B	25-04-1975
		AU 470838 B2	04-10-1973
		AU 4059272 A	04-10-1973
		BE 781542 A1	02-10-1972
		CH 587236 A5	29-04-1977
		CH 590219 A5	29-07-1977
		CH 572905 A5	27-02-1976
		CH 580068 A5	30-09-1976
		CH 580069 A5	30-09-1976
		CH 587237 A5	29-04-1977
		DK 140836 B	26-11-1979
		ES 401332 A1	16-02-1975
		ES 419934 A1	01-05-1976
		ES 419935 A1	01-05-1976
		ES 419936 A1	01-05-1976
		FI 58325 B	30-09-1980
		FR 2132372 A5	17-11-1972
		GB 1381184 A	22-01-1975

Form PCT/ISA/E19 (patent family annex) (July 1999)

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 03/12049

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 2115926	A	IE 36240 B1	15-09-1976
		IL 39110 A	10-02-1975
		JP 57035193 B	27-07-1982
		JP 1251960 C	26-02-1985
		JP 57018660 A	30-01-1982
		JP 59029190 B	18-07-1984
		JP 1251961 C	26-02-1985
		JP 57018662 A	30-01-1982
		JP 59029191 B	18-07-1984
		NL 7204316 A ,B,	03-10-1972
		NO 135247 B	29-11-1976
		PH 14121 A	26-02-1981
		SE 393106 B	02-05-1977
		US 4038314 A	26-07-1977
		ZA 7202177 A	19-12-1973
US 3092636	A	04-06-1963	NONE
US 2943090	A	28-06-1960	NONE
WO 9721665	A	19-06-1997	AT 215064 T
		AU 1191597 A	15-04-2002
		DE 69620222 D1	03-07-1997
		DE 69620222 T2	02-05-2002
		WO 9721665 A1	24-10-2002
		EP 0865421 A1	19-06-1997
		ES 2175166 T3	23-09-1998
		JP 2000506498 T	16-11-2002
		US 6048872 A	30-05-2000
JP 08165276	A	25-06-1996	11-04-2000
			NONE

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 1992)

## INTERNATIONALE RESEARCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/12049

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES		
IPK 7	C07D233/54 A61K31/417 A61K31/4178 A61K31/4196 C07D233/84	
	C07D249/08 C07D401/12 C07D409/14 C07D403/12 C07D409/12	
	C07D413/12 C07D405/12 C07D409/04 C07D405/04	
Nach der internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK		
B. RECHERCHIERTE GEBIETE		
Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)		
IPK 7 C07D A61K		
Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen		
Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)		
EPO-Internal, PAJ, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data		
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	EP 0 008 653 A (BOEHRINGER SOHN INGELHEIM) 19. März 1980 (1980-03-19) in der Anmeldung erwähnt Seite 1 -Seite 3; Anspruch 1 Seite 27; die fünf Verbindungen der Tabelle Seite 5, Zeile 14 -Seite 6, Zeile 9 ---	1-8,11
X	EP 0 177 245 A (NIPPON CHEMIPHAR CO) 9. April 1986 (1986-04-09) Seite 71; Anspruch 1 Seite 40; Beispiel 50 Seite 3, Zeile 4 - Zeile 14 --- -/-	1,7,8,11
<input checked="" type="checkbox"/> Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen <input checked="" type="checkbox"/> Siehe Anhang Patentfamilie		
* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen : *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist *E* Älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist *L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht *P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist *T* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist *X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden *Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist *Z* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche		Abenddatum des internationalen Recherchenberichts
4. Februar 2004		24/02/2004
Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentplan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax. (+31-70) 340-3016		Bevollmächtigter Bediensteter  Fink, D

Formblatt PCT/ISA/210 (Blatt 2) (Juli 1992)

## INTERNATIONAL RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/12049

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Bez. Anspruch Nr.
X	GB 1 200 886 A (ALLEN AND HANBURY'S LTD) 5. August 1970 (1970-08-05) Seite 1, Zeile 7 - Zeile 28 Seite 18 -Seite 19; Beispiele 25,30 Seite 2, Zeile 1 -Seite 4, Zeile 15 ---	1-3,7,8, 11
X	DE 21 15 926 A (C H BOEHRINGER SOHN) 12. Oktober 1972 (1972-10-12) Seite 15; Anspruch 1 Seite 12; Tabelle 2, Eintrag e) Seite 5, Zeile 15 - Zeile 21 ---	1-3,7,8, 11
X	US 3 092 636 A (ASPERGREN BRODKE D ET AL) 4. Juni 1963 (1963-06-04) Spalte 1, Zeile 15 - Zeile 36 Spalte 3 -Spalte 6; Beispiele ---	1-3,7,8, 11
X	US 2 943 090 A (JOSEPH SEMB ET AL) 28. Juni 1960 (1960-06-28) Spalte 1, Zeile 23 - Zeile 35 Spalte 2 -Spalte 3; Beispiel 3 Spalte 1, Zeile 66 - Zeile 70 ---	1-3,7,8, 11
X	CLIFTON J E ET AL: "Arylethanolamines Derived From Salicylamide with alpha- and beta-Adrenoceptor Blocking Activities. Preparation of Labetalol, Its Enantiomers, and Related Salicylamides" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY., Bd. 25, Nr. 6, 1982, Seiten 670-679, XP002269027 ISSN: 0022-2623 Seite 671; Tabelle I, die Verbindung Nr. 11 Seite 674; Tabelle IV, die Verbindung Nr. 32 ---	1-3,7,8, 11
X	MOFFETT R B: "New Compounds with Possible Pharmacological Activity" JOURNAL OF CHEMICAL AND ENGINEERING DATA , Bd. 25, Nr. 2, 1980, Seiten 176-183, XP002269028 Seite 178; Tabelle I, die Verbindung Nr 17 Seite 176, Absatz 1 ---	1,7,8,11
A	WO 97 21665 A (GLAXO GROUP LTD ;GREEN RICHARD HOWARD (GB); FOXTON MICHAEL WALTER) 19. Juni 1997 (1997-06-19) Seite 42 -Seite 43; Anspruch 1 Seite 6, Zeile 17 - Zeile 27 ---	1-12
	---	

-/-

## INTERNATIONALE RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/12049

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Beitr. Anspruch Nr.
A	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 1996, no. 10, 31. Oktober 1996 (1996-10-31) -& JP 08 165276 A (DAINIPPON PHARMACEUT CO LTD), 25. Juni 1996 (1996-06-25) Zusammenfassung -----	1-12

Formblatt PCT/BA/210 (Fortsetzung von Blatt 2) (Juli 1992)

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen  
PCT/EP 03/12049

Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☒ Ansprüche Nr.  
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich  
Obwohl Anspruch 10 sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen Körpers beziehen, wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich auf die angeführten Wirkungen der Verbindung/Zusammensetzung.
2. ☐ Ansprüche Nr.  
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
3. ☐ Ansprüche Nr.  
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- ☐ Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

## INTERNATIONALE RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationale Aktenzeichen

PCT/EP 03/12049

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 0008653 A	19-03-1980	DE 2833140 A1	07-02-1980
		AT 1193 T	15-07-1982
		AU 528003 B2	31-03-1983
		AU 4930379 A	31-01-1980
		CA 1132550 A1	28-09-1982
		DE 2963105 D1	05-08-1982
		DK 317679 A ,B,	29-01-1980
		EP 0008653 A1	19-03-1980
		ES 482888 A1	16-04-1980
		ES 482897 A1	16-04-1980
		ES 482898 A1	16-04-1980
		FI 792356 A ,B,	29-01-1980
		GR 69973 A1	22-07-1982
		IE 48603 B1	20-03-1985
		IL 57916 A	31-10-1983
		JP 1044704 B	29-09-1989
		JP 1559116 C	16-05-1990
		JP 55020783 A	14-02-1980
		MX 5654 E	01-12-1983
		NO 792485 A ,B,	29-01-1980
		NZ 191149 A	17-08-1982
		PH 20085 A	24-09-1986
		PT 69991 A	01-08-1979
		US 4378361 A	29-03-1983
		US 4581367 A	08-04-1986
		US 4647563 A	03-03-1987
		YU 183179 A1	31-12-1983
		ZA 7903861 A	25-03-1981
EP 0177245 A	09-04-1986	JP 1807653 C	10-12-1993
		JP 5017900 B	10-03-1993
		JP 61083147 A	26-04-1986
		AT 62480 T	15-04-1991
		AU 578737 B2	03-11-1988
		AU 4768985 A	10-04-1986
		BR 8504879 A	22-07-1986
		CA 1260467 A1	26-09-1989
		CS 8506904 A2	15-11-1988
		DE 3582466 D1	16-05-1991
		DK 439285 A	29-03-1986
		EP 0177245 A2	09-04-1986
		ES 8706610 A1	16-09-1987
		HU 40613 A2	28-01-1987
		IN 162767 A1	09-07-1988
		IN 166896 A1	04-08-1990
		KR 9102671 B1	03-05-1991
		MX 162733 A	24-06-1991
		NZ 213628 A	29-03-1989
		PH 21169 A	07-08-1987
		RO 93388 A1	31-12-1987
		SU 1433409 A3	23-10-1988
		US 5250546 A	05-10-1993
		ZA 8507449 A	25-06-1986
GB 1200886 A	05-08-1970	AT 300763 B	10-08-1972
		AT 280996 B	11-05-1970
		BE 704037 A	01-02-1968
		CA 932734 A1	28-08-1973

Formblatt PCT/ISA/210 (Anhang Patentfamilie)(Juli 1992)



## INTERNATIONALE RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Akkordzeichen

PCT/EP 03/12049

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
GB 1200886 A		CH 492676 A	30-06-1970
		CS 167874 B2	28-05-1976
		CS 167875 B2	28-05-1976
		CY 713 A	26-11-1973
		DE 1643224 A1	02-03-1972
		DK 429375 A	24-09-1975
		DK 133618 B	21-06-1976
		FR 8010 M	27-07-1970
		FR 1557677 A	21-02-1969
		IL 28643 A	29-12-1971
		MY 374 A	31-12-1974
		NL 6713016 A ,B,	25-03-1968
		NL 7809942 A	31-01-1979
		NL 7811843 A ,B,	27-04-1979
		NO 126014 B	11-12-1972
		PL 70430 B1	28-02-1974
		SE 354061 B	26-02-1973
		SG 41373 G	03-04-1987
		US 3642896 A	15-02-1972
		US 3644353 A	22-02-1972
		US 3705233 A	05-12-1972
		US 3732300 A	08-05-1973
		YU 185367 A ,B	31-10-1977
		YU 86768 A ,B	31-10-1978
DE 2115926 A	12-10-1972	DE 2115926 A1	12-10-1972
		AR 200002 A1	15-10-1974
		AR 204905 A1	19-03-1976
		AR 200116 A1	24-10-1974
		AR 199809 A1	30-09-1974
		AR 210055 A1	30-06-1977
		AR 209268 A1	15-04-1977
		AT 320613 B	25-02-1975
		AT 326628 B	29-12-1975
		AT 284472 A	15-03-1975
		AT 327173 B	26-01-1976
		AT 915074 A	15-04-1975
		AT 915174 A	15-04-1975
		AT 327174 B	26-01-1976
		AT 321888 B	25-04-1975
		AT 321889 B	25-04-1975
		AU 470838 B2	04-10-1973
		AU 4059272 A	04-10-1973
		BE 781542 A1	02-10-1972
		CH 587236 A5	29-04-1977
		CH 590219 A5	29-07-1977
		CH 572905 A5	27-02-1976
		CH 580068 A5	30-09-1976
		CH 580069 A5	30-09-1976
		CH 587237 A5	29-04-1977
		DK 140836 B	26-11-1979
		ES 401332 A1	16-02-1975
		ES 419934 A1	01-05-1976
		ES 419935 A1	01-05-1976
		ES 419936 A1	01-05-1976
		FI 58325 B	30-09-1980
		FR 2132372 A5	17-11-1972
		GB 1381184 A	22-01-1975

Formblatt PCT/ISA/210 (Anhang Patentfamilie) (Juli 1992)

## INTERNATIONALE RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationale Anmeldenzahlen

PCT/EP 03/12049

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
DE 2115926 A		IE 36240 B1	15-09-1976
		IL 39110 A	10-02-1975
		JP 57035193 B	27-07-1982
		JP 1251960 C	26-02-1985
		JP 57018660 A	30-01-1982
		JP 59029190 B	18-07-1984
		JP 1251961 C	26-02-1985
		JP 57018662 A	30-01-1982
		JP 59029191 B	18-07-1984
		NL 7204316 A ,B,	03-10-1972
		NO 135247 B	29-11-1976
		PH 14121 A	26-02-1981
		SE 393106 B	02-05-1977
		US 4038314 A	26-07-1977
		ZA 7202177 A	19-12-1973
US 3092636 A	04-06-1963	KEINE	
US 2943090 A	28-06-1960	KEINE	
WO 9721665 A	19-06-1997	AT 215064 T	15-04-2002
		AU 1191597 A	03-07-1997
		DE 69620222 D1	02-05-2002
		DE 69620222 T2	24-10-2002
		WO 9721665 A1	19-06-1997
		EP 0865421 A1	23-09-1998
		ES 2175166 T3	16-11-2002
		JP 2000506498 T	30-05-2000
		US 6048872 A	11-04-2000
JP 08165276 A	25-06-1996	KEINE	

Formblatt PCT/ISA/210 (Anhang Patentfamilie) (Juli 1992)

## フロントページの続き

(51) Int.Cl.

F I

テーマコード(参考)

<b>A 6 1 K 31/4709 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/4709	
<b>A 6 1 K 31/5377 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/5377	
<b>A 6 1 P 1/16 (2006.01)</b>	A 6 1 P 1/16	
<b>A 6 1 P 3/04 (2006.01)</b>	A 6 1 P 3/04	
<b>A 6 1 P 3/06 (2006.01)</b>	A 6 1 P 3/06	
<b>A 6 1 P 3/10 (2006.01)</b>	A 6 1 P 3/10	
<b>A 6 1 P 43/00 (2006.01)</b>	A 6 1 P 43/00	1 1 1
<b>C 0 7 D 233/84 (2006.01)</b>	C 0 7 D 233/84	C S P
<b>C 0 7 D 249/08 (2006.01)</b>	C 0 7 D 249/08	5 2 7
<b>C 0 7 D 401/12 (2006.01)</b>	C 0 7 D 401/12	
<b>C 0 7 D 403/12 (2006.01)</b>	C 0 7 D 403/12	
<b>C 0 7 D 405/12 (2006.01)</b>	C 0 7 D 405/12	
<b>C 0 7 D 409/12 (2006.01)</b>	C 0 7 D 409/12	
<b>C 0 7 D 409/14 (2006.01)</b>	C 0 7 D 409/14	
<b>C 0 7 D 413/12 (2006.01)</b>	C 0 7 D 413/12	

(81) 指定国 AP(GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, 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, 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

(74) 代理人 100114007

弁理士 平山 孝二

(72) 発明者 トリーゼルマン トーマス

ドイツ連邦共和国 8 8 4 4 7 ヴァルトハウゼン メールツェルシュトラッセ 4

(72) 発明者 ハミルトン ブラッドフォード エス

ドイツ連邦共和国 8 8 4 0 0 ビベラッハ タネンシュトラッセ 3 7

(72) 発明者 シュテンカンブ ディルク

ドイツ連邦共和国 8 8 4 0 0 ビベラッハ ボニファッツ ローハー ヴェーク 8

(72) 発明者 ミューラー シュテファン ゲオルグ

ドイツ連邦共和国 8 8 4 4 7 ヴァルトハウゼン メールツェルシュトラッセ 1 3

F ターム(参考) 4C063 AA01 AA03 BB01 BB09 CC25 CC92 CC94 DD03 DD12 DD14

DD22 DD25 DD51 DD75 EE01

4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 BC38 BC60 GA02 GA03 GA07 GA08

GA09 GA12 MA04 MA17 MA34 MA52 MA55 MA66 NA14 ZA70

ZA75 ZC20 ZC33 ZC35