

【公報種別】公表特許公報の訂正  
【部門区分】第3部門第2区分  
【発行日】平成17年8月4日(2005.8.4)

【公表番号】特表2005-511687(P2005-511687A)  
【公表日】平成17年4月28日(2005.4.28)  
【年通号数】公開・登録公報2005-017  
【出願番号】特願2003-549309(P2003-549309)

【訂正要旨】【要約】中の半角スペースを誤って削除したため、下記のとおり全文を訂正する。

【国際特許分類第7版】

C 0 7 C 217/74  
A 6 1 K 31/138  
A 6 1 K 31/18  
A 6 1 K 31/357  
A 6 1 P 1/04  
A 6 1 P 1/14  
A 6 1 P 3/04  
A 6 1 P 3/10  
A 6 1 P 15/00  
A 6 1 P 15/06  
A 6 1 P 25/18  
A 6 1 P 25/24  
A 6 1 P 27/06  
C 0 7 C 311/08  
C 0 7 D 319/22  
// C 0 7 B 53/00  
C 0 7 M 7:00

【F I】

C 0 7 C 217/74  
A 6 1 K 31/138  
A 6 1 K 31/18  
A 6 1 K 31/357  
A 6 1 P 1/04  
A 6 1 P 1/14  
A 6 1 P 3/04  
A 6 1 P 3/10  
A 6 1 P 15/00  
A 6 1 P 15/06  
A 6 1 P 25/18  
A 6 1 P 25/24  
A 6 1 P 27/06  
C 0 7 C 311/08  
C 0 7 D 319/22  
C 0 7 B 53/00  
C 0 7 M 7:00

G

【記】別紙のとおり

(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2005-511687

(P2005-511687A)

(43) 公表日 平成17年4月28日(2005.4.28)

(51) Int. Cl.<sup>7</sup>

**C07C 217/74**  
**A61K 31/138**  
**A61K 31/18**  
**A61K 31/357**  
**A61P 1/04**

F I

C O 7 C 217/74  
 A 6 1 K 31/138  
 A 6 1 K 31/18  
 A 6 1 K 31/357  
 A 6 1 P 1/04

テーマコード (参考)

4 C 0 8 6  
 4 C 2 0 6  
 4 H 0 0 6

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 22 頁) 最終頁に続く

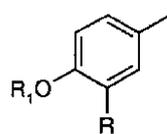
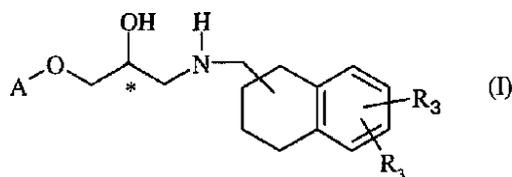
(21) 出願番号 特願2003-549309 (P2003-549309)  
 (86) (22) 出願日 平成14年12月2日 (2002.12.2)  
 (85) 翻訳文提出日 平成16年6月1日 (2004.6.1)  
 (86) 国際出願番号 PCT/FR2002/004129  
 (87) 国際公開番号 W02003/048117  
 (87) 国際公開日 平成15年6月12日 (2003.6.12)  
 (31) 優先権主張番号 0115684  
 (32) 優先日 平成13年12月5日 (2001.12.5)  
 (33) 優先権主張国 フランス (FR)

(71) 出願人 399050909  
 サノフィー-アベンティス  
 フランス75013パリ、アヴニュー・ドゥ  
 ・フランス 174番  
 (74) 代理人 100065248  
 弁理士 野河 信太郎  
 (72) 発明者 バーザギ, ローラ  
 イタリア、アイ-20052 モンザ、ヴ  
 ィア アグッジアリ 18  
 (72) 発明者 セッチ, ロベルト  
 イタリア、アイ-26900 ロディ、ピ  
 アッツァ ビー.ゴベッティ、1 ディー  
 (72) 発明者 ヴィヴィアーニ, ナンツィア  
 イタリア、アイ-22063 キャンツ'  
 (コモ)、ヴィア スブルガ 13  
 最終頁に続く

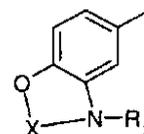
(54) 【発明の名称】 プロパノールアミノメチルテトラリン、それらの製造方法およびそれらを含む医薬組成物

## (57) 【要約】

本発明は、式(I) [式中：Aは、式(a)または(b) (ここで、R<sub>1</sub>は、水素もしくはハロゲン原子、-S(O)<sub>z</sub> (C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>) アルキル(ここで、zは0、1または2である)、-NHSO<sub>2</sub> (C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>) アルキル、-SO<sub>2</sub>NH(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>) アルキル、-NHSO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>) アルキル-フェニルまたは-NHSO<sub>2</sub>-フェニル基を表し、該フェニルはハロゲン原子、(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>) アルキル基または(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>) アルコキシ基を有することが可能であり；R<sub>2</sub>は、水素原子または-(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>) アルキル、-CO(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>) アルキル、-(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>) アルキル-フェニルもしくは-CO-フェニル基を表し、該フェニルはハロゲン原子または(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>) アルキルまたは(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>) アルコキシ基を有することが可能であり；R<sub>3</sub>は、水素原子、-SO<sub>2</sub> (C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>) アルキル、-SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>) アルキル-フェニル、-SO<sub>2</sub>-フェニル基、または-(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>) アルキル基であり；Xは、1もしくは2の-(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>) アルキル基および/または2のカルボニル基を有し得る飽和もしくは不飽和の5~8原子の環を形成する)の基であり；R<sub>3</sub>およびR'<sub>3</sub>はそれぞれ独立して、水素もしくはハロゲン原子、-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>) アルキル、ヒドロキシ、-CN、-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>) アルコキシ、-COR<sub>4</sub>または-Y-CR



(a)



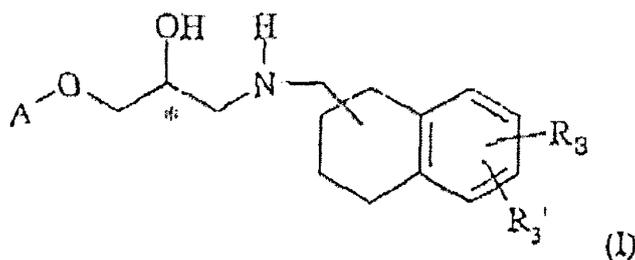
(b)

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

一般式 (1) :

## 【化 1】

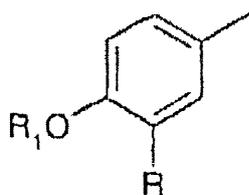


10

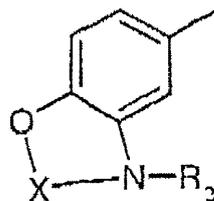
【式中 :

Aは、式 (a) または (b)

## 【化 2】



(a)



(b)

20

(ここで、

Rは、水素もしくはハロゲン原子、 $-S(O)_z$  ( $C_1 \sim C_4$ ) アルキル基 (ここで、 $z$ は0、1または2である)、 $-NHSO_2$  ( $C_1 \sim C_4$ ) アルキル、 $-SO_2NH$  ( $C_1 \sim C_4$ ) アルキル、 $-NHSO_2$  - ( $C_1 \sim C_4$ ) アルキル - フェニルまたは  $-NHSO_2$  - フェニル基を表し、該フェニルはハロゲン原子、( $C_1 \sim C_4$ ) アルキル基または ( $C_1 \sim C_6$ ) アルコキシ基を有することが可能であり ;

$R_1$ は、水素原子または  $-(C_1 \sim C_4)$  アルキル、 $-CO$  ( $C_1 \sim C_4$ ) アルキル、 $-(C_1 \sim C_4)$  アルキル - フェニルもしくは  $-CO$  - フェニル基を表し、該フェニルはハロゲン原子または ( $C_1 \sim C_4$ ) アルキルもしくは ( $C_1 \sim C_6$ ) アルコキシ基を有することが可能であり ;

30

$R_2$ は、水素原子、 $-SO_2$  ( $C_1 \sim C_4$ ) アルキル、 $-SO_2$  - ( $C_1 \sim C_4$ ) アルキル - フェニル、 $-SO_2$  - フェニル、または  $-(C_1 \sim C_4)$  アルキル基であり ;

Xは、1もしくは2の  $-(C_1 \sim C_4)$  アルキル基および / または 1もしくは2のカルボニル基を有し得る、飽和もしくは不飽和の5~8原子の環を形成する )

の基であり ;

$R_3$ および  $R'_3$ はそれぞれ独立して、水素もしくはハロゲン原子、 $-(C_1 \sim C_6)$  アルキル、ヒドロキシ、 $-CN$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$  アルコキシ、 $-COR_4$  または  $-Y-CR_8R_9-COR_4$  基を表し ;

Yは、Oまたは  $CH_2$  を表し ;

40

$R_4$ は、ヒドロキシ、( $C_1 \sim C_6$ ) アルコキシまたは  $-NR_5R_6$  基を表し ;

$R_5$ および  $R_6$ は独立して、水素原子 ;  $R_7$ 基で任意に置換されていてもよい  $-(C_1 \sim C_4)$  アルキル、アリアルまたはヘテロアリアル基、 $R_7$ 基で任意に置換されていてもよいアラルキルまたはヘテロアラルキル基を表すが ;

でなければ  $R_5$ および  $R_6$ は、これらを有する窒素原子と共に、 $R_7$ 基で任意に置換されていてもよい飽和もしくは不飽和の5~7原子の環を形成し ; そして

$R_7$ は、水素もしくはハロゲン原子、ヒドロキシ、 $-(C_1 \sim C_4)$  アルキル、 $-(C_1 \sim C_6)$  アルコキシ、 $-NH$  ( $C_1 \sim C_4$ ) アルキル、 $-N$  ( $(C_1 \sim C_4)$  アルキル) $_2$ 、 $-COO$  ( $C_1 \sim C_4$ ) アルキル、アラルキルもしくはヘテロアラルキル基を表し ;

$R_8$ および  $R_9$ は独立して、水素原子または  $-(C_1 \sim C_4)$  アルキル基を表す]

50

の化合物、およびそれらの塩または溶媒和物。

【請求項 2】

OH基を有するプロパノールアミンの炭素の立体配置が(S)である、請求項1に記載の化合物。

【請求項 3】

Aが式(a)の基であることを特徴とする、請求項1または2に記載の化合物。

【請求項 4】

Rが-NHSO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>)アルキル基であることを特徴とする、請求項1~3の1項に記載の化合物。

【請求項 5】

R<sub>1</sub>が水素原子であることを特徴とする、請求項1~4の1項に記載の化合物。

【請求項 6】

R<sub>3</sub>および/またはR'<sub>3</sub>が、水素原子、ヒドロキシ、-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルコキシまたは-Y-CR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>-COOCH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>基(R<sub>8</sub>は請求項1で定義したとおりである)であることを特徴とする請求項1~5の1項に記載の化合物。

【請求項 7】

N-[2-ベンジルオキシ-5-([(2S)-2-ヒドロキシ-3-[(1,2,3,4-テトラヒドロ-2-ナフタレニルメチル)アミノ]プロピル]オキシ)フェニル]メタンスルホンアミド；

N-[2-ヒドロキシ-5-([(2S)-2-ヒドロキシ-3-[(1,2,3,4-テトラヒドロ-2-ナフタレニルメチル)アミノ]プロピル]オキシ)フェニル]メタンスルホンアミド；

N-[2-ベンジルオキシ-5-([(2S)-2-ヒドロキシ-3-[(7-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロ-2-ナフタレニル)メチル]アミノ]プロピル)オキシ]フェニル]メタンスルホンアミド；

N-[2-ヒドロキシ-5-([(2S)-2-ヒドロキシ-3-[(7-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロ-2-ナフタレニル)メチル]アミノ]プロピル)オキシ]フェニル]メタンスルホンアミド；

N-[2-ベンジルオキシ-5-([(2S)-2-ヒドロキシ-3-[(6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロ-2-ナフタレニル)メチル]アミノ]プロピル)オキシ]フェニル]メタンスルホンアミド；

N-[2-ヒドロキシ-5-([(2S)-2-ヒドロキシ-3-[(6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロ-2-ナフタレニル)メチル]アミノ]プロピル)オキシ]フェニル]メタンスルホンアミド；

N-(2-ベンジルオキシ-5-([(2S)-2-ヒドロキシ-3-([(2R)-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロ-2-ナフタレニル]メチル)アミノ]プロピル)オキシ]フェニル)メタンスルホンアミド

；

N-(2-ヒドロキシ-5-([(2S)-2-ヒドロキシ-3-([(2R)-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロ-2-ナフタレニル]メチル)アミノ]プロピル)オキシ]フェニル]メタンスルホンアミド；

N-[2-ベンジルオキシ-5-([(2S)-2-ヒドロキシ-3-[(7-ヒドロキシ-1,2,3,4-テトラヒドロ-2-ナフタレニル)メチル]アミノ]プロピル)オキシ]フェニル]メタンスルホンアミド；

N-[2-ヒドロキシ-5-([(2S)-2-ヒドロキシ-3-[(7-ヒドロキシ-1,2,3,4-テトラヒドロ-2-ナフタレニル)メチル]アミノ]プロピル)オキシ]フェニル]メタンスルホンアミド；

N-[2-ベンジルオキシ-5-([(2S)-2-ヒドロキシ-3-[(6-ヒドロキシ-1,2,3,4-テトラヒドロ-2-ナフタレニル)メチル]アミノ]プロピル)オキシ]フェニル]メタンスルホンアミド；

N-[2-ヒドロキシ-5-([(2S)-2-ヒドロキシ-3-[(6-ヒドロキシ-1,2,3,4-テトラヒドロ-2-ナフタレニル)メチル]アミノ]プロピル)オキシ]フェニル]メタンスルホンアミド；

(2S)-1-[4-ベンジルオキシフェノキシ]-3-[(6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロ-2-ナフタレニル)メチル]アミノ]-2-プロパノール；

4-([(2S)-2-ヒドロキシ-3-[(6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロ-2-ナフタレニル)メチル]アミノ]プロピル)オキシ]フェノール；

エチル [(6-([(2S)-3-[4-ベンジルオキシ-3-[(メチルスルホニル)アミノ]フェノキシ]-2-ヒドロキシプロピル)アミノ]メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル)オキシ]アセテート；

エチル [(6-([(2S)-2-ヒドロキシ-3-[4-ヒドロキシ-3-[(メチルスルホニル)アミノ]フェノキシ]プロピル)アミノ]メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル)オキシ]アセテ

10

20

30

40

50

ート；

N-[2-ベンジルオキシ-5-(((2S)-2-ヒドロキシ-3-[[[5-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロ-2-ナフタレニル)メチル]アミノ]プロピル)オキシ]フェニル]メタンスルホンアミド；

N-[2-ヒドロキシ-5-(((2S)-2-ヒドロキシ-3-[[[5-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロ-2-ナフタレニル)メチル]アミノ]プロピル)オキシ]フェニル]メタンスルホンアミド；

N-[2-ベンジルオキシ-5-(((2S)-2-ヒドロキシ-3-[[[5-ヒドロキシ-1,2,3,4-テトラヒドロ-2-ナフタレニル)メチル]アミノ]プロピル)オキシ]フェニル]メタンスルホンアミド；

N-[2-ヒドロキシ-5-(((2S)-2-ヒドロキシ-3-[[[5-ヒドロキシ-1,2,3,4-テトラヒドロ-2-ナフタレニル)メチル]アミノ]プロピル)オキシ]フェニル]メタンスルホンアミド；

N-[2-ベンジルオキシ-5-(((2S)-3-[(2,3,6,7,8,9-ヘキサヒドロナフト[2,3-b][1,4]ジオキシン-7-イルメチル)アミノ]-2-ヒドロキシプロピル)オキシ]フェニル]メタンスルホンアミド；

N-[5-(((2S)-3-[(2,3,6,7,8,9-ヘキサヒドロナフト[2,3-b][1,4]ジオキシン-7-イルメチル)アミノ]-2-ヒドロキシプロピル)オキシ)-2-ヒドロキシフェニル]メタンスルホンアミド；

N-[2-ベンジルオキシ-5-(((2S)-2-ヒドロキシ-3-[[[7-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-ナフタレニル)メチル]アミノ]プロピル)オキシ]フェニル]メタンスルホンアミド；

N-[2-ヒドロキシ-5-(((2S)-2-ヒドロキシ-3-[[[7-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-ナフタレニル)メチル]アミノ]プロピル)オキシ]フェニル]メタンスルホンアミド；

N-[2-ベンジルオキシ-5-(((2S)-2-ヒドロキシ-3-[[[7-ヒドロキシ-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-ナフタレニル)メチル]アミノ]プロピル)オキシ]フェニル]メタンスルホンアミド；

N-[2-ヒドロキシ-5-(((2S)-2-ヒドロキシ-3-[[[7-ヒドロキシ-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-ナフタレニル)メチル]アミノ]プロピル)オキシ]フェニル]メタンスルホンアミド；

N-[2-ベンジルオキシ-5-(((2S)-3-[[[6,7-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-ナフタレニル)メチル]アミノ]-2-ヒドロキシプロピル)オキシ]フェニル]メタンスルホンアミド；

N-[5-(((2S)-3-[[[6,7-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-ナフタレニル)メチル]アミノ]-2-ヒドロキシプロピル)オキシ]-2-ヒドロキシフェニル]メタンスルホンアミド；

から選択される化合物、それらの塩およびそれらの溶媒和物。

【請求項 8】

式(II)：

【化 3】

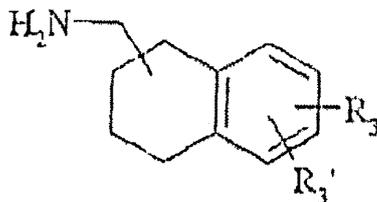


(II)

(式中、Aは請求項1で定義したとおりの基である)

の化合物を、塩化されていない塩基の形態にある式(III)：

【化 4】



(III)

(式中、R<sub>3</sub>およびR'<sub>3</sub>は請求項1で定義したとおりである)

のアミンと反応させ、得られる式(I)の化合物を、その塩の1つに任意に変換することからなる工程を含む、請求項1~7に記載の式(I)の化合物の製造方法。

【請求項 9】

10

20

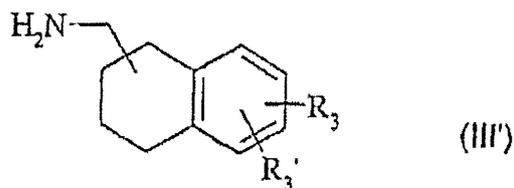
30

40

50

式(III') :

【化5】



(式中、 $R_3$ および $R_3'$ は独立して、 $-(CH_2)_2COR_4$ 基であり、 $R_4$ は請求項1に定義したとおりである)

10

の化合物、およびそれらの塩。

【請求項10】

請求項1~7の1項に記載の式(1)の化合物、またはその医薬上許容される塩の1つを有効成分として含む医薬組成物。

【請求項11】

請求項1~7の1項に記載の式(1)の化合物、またはその医薬上許容される塩の1つを有効成分として含む薬剤。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

20

本発明は、新規なフェノキシプロパノールアミン類、それらを含む医薬組成物、それらの製造方法および該方法における中間体に関する。

【背景技術】

【0002】

国際公開A-99/51564号は、ベータ-3アドレナリン受容体についてのアゴニスト活性を有し、潰瘍、肺炎、肥満、尿失禁および頻尿のような多くの障害の治療に用い得るプロパノールアミン誘導体を記載している。

【0003】

欧州特許A-0 375 560号は、ベータ-3アドレナリン受容体についての活性を有するが、これらの受容体に対してアンタゴニスト効果を果たすアリールオキシプロパノールアミノテトラリンを記載している。

30

【発明の開示】

【課題を解決するための手段】

【0004】

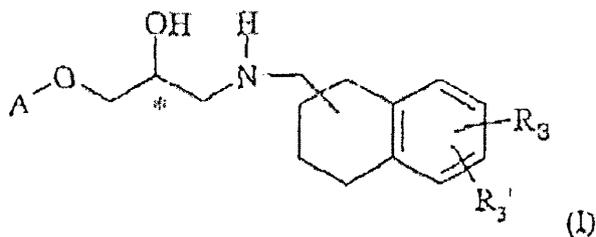
今回、欧州特許A-0 375 560号に記載の化合物の構造に近似の構造をもつ、あるフェノキシプロパノールアミノテトラリンが、ベータ-3アドレナリン受容体についてのアゴニスト活性を有することを見出した。

【0005】

したがって本発明は、ある観点では、一般式(1) :

【化1】

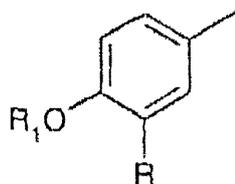
40



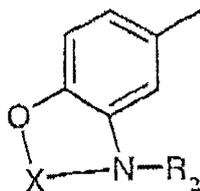
[式中 :

Aは、式(a)または(b)

## 【化2】



(a)



(b)

(ここで、

Rは、水素もしくはハロゲン原子、 $-S(O)_z$  ( $C_1 \sim C_4$ )アルキル基(ここで、 $z$ は0、1または2である)、 $-NHSO_2$  ( $C_1 \sim C_4$ )アルキル、 $-SO_2NH$  ( $C_1 \sim C_4$ )アルキル、 $-NHSO_2-$  ( $C_1 \sim C_4$ )アルキル-フェニルまたは $-NHSO_2-$ フェニル基を表し、該フェニルはハロゲン原子、( $C_1 \sim C_4$ )アルキル基または( $C_1 \sim C_6$ )アルコキシ基を有することが可能であり；

$R_1$ は、水素原子または( $C_1 \sim C_4$ )アルキル、 $-CO$  ( $C_1 \sim C_4$ )アルキル、( $C_1 \sim C_4$ )アルキル-フェニルもしくは $-CO-$ フェニル基を表し、該フェニルはハロゲン原子または( $C_1 \sim C_4$ )アルキルまたは( $C_1 \sim C_6$ )アルコキシ基を有することが可能であり；

$R_2$ は、水素原子、 $-SO_2$  ( $C_1 \sim C_4$ )アルキル、 $-SO_2-$  ( $C_1 \sim C_4$ )アルキル-フェニル、 $-SO_2-$ フェニル、または( $C_1 \sim C_4$ )アルキル基であり；

Xは、1もしくは2の( $C_1 \sim C_4$ )アルキル基および/または1もしくは2のカルボニル基を有し得る、飽和もしくは不飽和の5~8原子の環を形成する)の基であり；

## 【0006】

$R_3$ および $R'_3$ は独立して、水素もしくはハロゲン原子、( $C_1 \sim C_6$ )アルキル、ヒドロキシ、 $-CN$ 、( $C_1 \sim C_6$ )アルコキシ、 $-COR_4$ または $-Y-CR_8R_9-COR_4$ 基を表し；

Yは、Oまたは $CH_2$ を表し；

$R_4$ は、ヒドロキシ、( $C_1 \sim C_6$ )アルコキシまたは $-NR_5R_6$ 基を表し；

$R_5$ および $R_6$ は独立して、水素原子； $R_7$ 基で任意に置換されていてもよい( $C_1 \sim C_4$ )アルキル、アリールまたはヘテロアリール基、 $R_7$ 基で任意に置換されていてもよいアラルキルまたはヘテロアラルキル基を表すか；

でなければ $R_5$ および $R_6$ は、これらを有する窒素原子と共に、 $R_7$ 基で任意に置換されていてもよい飽和もしくは不飽和の5~7原子の環を形成し；そして

$R_7$ は、水素もしくはハロゲン原子、ヒドロキシ、( $C_1 \sim C_4$ )アルキル、( $C_1 \sim C_6$ )アルコキシ、 $-NH$  ( $C_1 \sim C_4$ )アルキル、 $-N$  (( $C_1 \sim C_4$ )アルキル) $_2$ 、 $-COO$  ( $C_1 \sim C_4$ )アルキル、アラルキルもしくはヘテロアラルキル基を表し；

$R_8$ および $R_9$ は独立して、水素原子または( $C_1 \sim C_4$ )アルキル基を表す]

のフェノキシプロパノールアミン類、およびそれらの塩または溶媒和物に関する。

## 【0007】

本明細書において、「( $C_1 \sim C_4$ )アルキル」および「( $C_1 \sim C_6$ )アルキル」の語は、飽和の直鎖または分岐鎖を有する炭化水素の一価の基を表す。

本明細書において、「( $C_1 \sim C_6$ )アルコキシ」の語は、酸素原子により分子の残りに結合している、飽和の直鎖、分岐鎖または環状鎖炭化水素の一価の基を表す。

## 【0008】

好ましいアリールまたはヘテロアリール基は、特にフェニル、ナフチルおよびピリジルを含む。

アラルキルまたはヘテロアラルキル基は、それぞれ、アルキル鎖により分子の残りに結合している、アリールアルキルまたはヘテロアリールアルキル基を表す。

好ましいアラルキルまたはヘテロアラルキル基は、特にベンジル、ナフチルメチルおよびピリジルメチルを含む。

飽和または不飽和の5~7原子の環は、特にピロリジン、ピペリジン、モルホリンおよび

10

20

30

40

50

チオモルホリンを含む。

【0009】

好ましい化合物は、Aが式(a)の基であるものである。

その他の好ましい化合物は、Rが-NHSO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>)アルキル基であるものである。

その他の好ましい化合物は、R<sub>1</sub>が水素原子であるものである。

その他の好ましい化合物は、R<sub>3</sub>および/またはR'<sub>3</sub>が、水素原子、ヒドロキシ、-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルコキシまたは-Y-CR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>-COOCH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>基であるものである。

【0010】

本発明による式(1)の化合物の塩は、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、硫酸水素塩、2水素リン酸塩、クエン酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、フマル酸塩、グルコン酸塩、メタン 10  
スルホン酸塩、2-ナフタレンスルホン酸塩などのような、医薬上許容される無機または有機酸との付加塩、ならびにピクリン酸塩もしくはシュウ酸塩のような、式(1)の化合物の適切な分離または結晶化を可能にする付加塩、あるいは光学活性の酸、例えばカンファスルホン酸およびマンデル酸または置換マンデル酸との付加塩を含む。

【0011】

さらに、式(1)の化合物が遊離のカルボキシ基を含む場合、該塩は、無機塩基の塩、好ましくはナトリウムまたはカリウムのようなアルカリ金属とのもの、または有機塩基の塩も含む。

【0012】

上記テトラリンは、アルファ-またはベータ-位の炭素によりアミノメチル基に結合する 20  
ことができ、テトラリンの結合のための該炭素は、不斉炭素である。

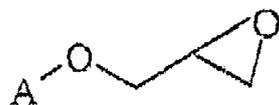
式(1)の化合物の光学的に純粋な立体異性体、およびいずれかの割合での不斉炭素による異性体の混合物も本発明の部分をなす。

好ましい式(1)の化合物は、プロパノールアミンにおけるOH基を有する炭素の立体配置が(S)である化合物である。

【0013】

式(1)の化合物は、式(II)：

【化3】

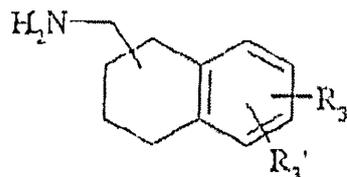


(II)

(式中、Aは上記で定義したとおりである)

の化合物を、塩化されていない塩基の形態にある式(III)：

【化4】



(III)

(式中、R<sub>3</sub>およびR'<sub>3</sub>は上記で定義したとおりである)

のアミンで処理し、得られる式(1)の化合物を、その塩の1つに任意に変換することにより製造することができる。

【0014】

より具体的には、式(II)および(III)の化合物の間の反応は、低級アルコール、例えば 50  
：メタノール、エタノールまたはプロパン-2-オール；ジメチルスルホキシド(DMSO)；鎖状または環状エーテル；またはジメチルホルムアミド(DMF)もしくはジメチルアセトアミ

ドのようなアミドのような有機溶媒中で；好ましくは少なくとも等分子の反応物を用いて行われる。

反応温度は、周囲温度～選択される溶媒の還流温度の範囲にある。

【0015】

R<sub>1</sub>が水素を表す場合、保護基で官能基を保護して所望の縮合反応を促進するのが好ましい。

保護基については、メトキシエトキシメチル(MEM)、トリメチルシリルエトキシメチル(SEM)またはベンジルのような、ヒドロキシ基を保護するための通常の基を用い、周知の技術を用いることが可能である。

同様の手法で、存在し得るその他の感受性の基を、周知の方法を用いて保護することができる。 10

【0016】

式(II)のエポキシドは、文献において公知の化合物であるか、または文献に記載の方法と同様の方法を用いて製造することができる。

式(III)のアミノテトラリンは、例えば欧州特許A-436435号または欧州特許A-683236号に記載のような、文献において公知の方法に従って製造することができる。

【0017】

R<sub>3</sub>および/またはR'<sub>3</sub>が、-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>COR<sub>4</sub>基(R<sub>4</sub>は、式(I)で定義したとおりである)である式(III)の化合物、ならびにそれらの塩は新規であり、本発明のその他の観点を構成する；これらの化合物は、国際公開01/94307号(スキーム1)に記載の方法に従って製造することができる。 20

【0018】

本発明の化合物のベータ-3効果についての活性は、T. Crociら、Br. J. Pharmacol., 1997, 122; 139P, L. ManaraらによるGut, 2000, 47: 337~342、および欧州特許A-436435号に記載された方法を用いて、ヒト結腸に対するインビトロ試験により立証されている。より具体的には、式(I)の化合物は、耳介(auricle)および気管(trachea)に対するよりも、分離された結腸に対してさらにより活性であることが観察されている。

【0019】

式(I)の化合物のこれらの驚くべき特性は、考えられるベータ-3アゴニスト作用を有する薬剤としてのこれらの使用を許容する。 30

【0020】

さらに、式(I)の化合物は低い毒性を有する；特に、それらの急性毒性は、ベータ-3受容体、特にベータ-3アゴニストへの親和性を有する化合物を用い得る障害の治療における薬剤としてのそれらの使用に適合する。このような障害は、文献に記載されている。したがって、式(I)の化合物およびそれらの医薬上許容される塩は、例えば過敏性腸症候群(IBD)のような、炎症性腸疾患のような胃腸疾患の治療において、腸運動の調節剤として、脂肪分解剤として、抗肥満薬として、抗糖尿病薬として、向精神薬として、抗緑内障薬として、瘢痕形成剤として、抗うつ薬として、子宮収縮阻害剤として、早産の予防または遅延のための子宮収縮抑制薬として、または月経困難症の治療および/または予防において存在を示すことができる。 40

さらに、式(I)の化合物は、ある特定の、例えばうつ病のような中枢神経系の障害、および尿失禁のような泌尿器系のある特定の問題の治療に用いることができる。

【0021】

上記に明示した薬剤の製造のための上記の式(I)の化合物の使用、ならびにそれらの医薬上許容される塩および溶媒和物の使用は、本発明のさらなる観点を構成する。

このような使用のために、式(I)の化合物またはその医薬上許容される塩および溶媒和物の1つの有効量を、そのような治療が必要な哺乳動物に投与する。

【0022】

式(I)の化合物、ならびにそれらの医薬上許容される塩および溶媒和物は、治療される哺乳動物の体重kg当たり0.01~20 mgの1日投与量、好ましくは0.1~10 mg/kgの1日投与量 50

で用いることができる。ヒトにおいて、投与量は、処置される対象の年齢、処置の種類 - 予防であるか治療であるか - 、および疾患の重症度に依存して、好ましくは1日当たり0.5 ~ 1500 mg、特に2.5 ~ 500 mgである。式(1)の化合物は、通常、0.1 ~ 500 mg、好ましくは0.5 ~ 100 mgの有効成分の投与量で、1日に1 ~ 5回投与される。

上記の投与量は、有効成分が医薬添加剤と混合されている医薬組成物に好ましく処方される。

#### 【0023】

次のさらなる観点において、本発明は、有効成分として、上記の式(1)の化合物、またはその医薬上許容される塩および溶媒和物の1つを含む医薬組成物に関する。

経口、舌下、皮下、筋肉内、静脈内、局所、経皮、または直腸内の投与のための本発明の医薬組成物においては、上記の式(1)の化合物、それらの医薬上許容される塩および溶媒和物の活性成分を、動物およびヒトに、通常の医薬担体と混合した1回投与形態で投与して、上記の疾患を治療することができる。適切な1回投与形態は、錠剤、ゼラチンカプセル、散剤、顆粒剤および経口の溶液または懸濁液のような経口投与形態、舌下およびパッカル投与形態、皮下、筋肉内または静脈内投与形態、局所投与形態ならびに直腸内投与形態を含む。

#### 【0024】

錠剤の形態の固体組成物を製造する場合、主有効成分を、ゼラチン、デンプン、乳糖、ステアリン酸マグネシウム、タルク、アラビアゴムなどのような医薬賦形剤と混合する。錠剤は、糖またはその他の適切な材料で被覆されるか、または延長もしくは遅延された効果を有し、そして有効成分の所定の量を持続的に放出するように処理され得る。

ゼラチンカプセル製剤は、有効成分を希釈剤と混合し、得られた混合物をゼラチンソフトまたはハードカプセルに注ぐことにより得られる。

#### 【0025】

シロップまたはエリキシル剤の形態の製剤は、甘味剤、好ましくはカロリーなしの甘味剤、防腐剤としてのメチルパラベンおよびプロピルパラベン、ならびに適切な矯味剤および着色剤とともに、有効成分を含むことができる。

水分散性散剤または顆粒剤は、分散剤もしくは湿潤剤、またはポリビニルピロリドンのような懸濁剤とともに、およびまた甘味剤または矯味剤とともに混合した有効成分を含むことができる。

#### 【0026】

局所投与のために、有効成分をクリームまたは軟膏の製造のために医薬添加剤と混合するか、または眼内投与のための賦形剤、例えば点眼剤の形態に溶解する。

直腸内投与のために、直腸の温度で溶解する結合剤、例えばカカオ脂またはポリエチレングリコールを用いて製造した坐剤を用いる。

非経口投与のために、薬理的に適合する分散剤および/または湿潤剤、例えばプロピレングリコールもしくはブチレングリコールを含む水性懸濁液、生理食塩水または滅菌注射溶液を用いる。

有効成分は、任意に1以上の担体または添加物とともにマイクロカプセルの形態に処方することができる。

#### 【0027】

さらなる観点において、本発明は、式(1)の化合物、またはその医薬上許容される塩もしくは溶媒和物の1つを投与することを含む、ベータ-3アドレナリン作用により改善される疾患の治療方法に関する。

式(1)の化合物、特に同位元素で標識された化合物(1)は、生化学的試験において実験室での道具として用いることもできる。

#### 【0028】

式(1)の化合物は、ベータ-3アドレナリン受容体に結合する。したがって、該化合物は、この受容体が特に豊富な生物組織を用い、試験化合物により置換される化合物(1)の量を測定して、その特定の受容体の結合部位への該化合物の親和性を決定する、通常の結合

試験に用いることができる。

よって、本発明のさらに具体的な主題は、適切に標識された少なくとも1つの式(1)の化合物を含む、生化学試験において用い得る試薬である。

【0029】

以下の実施例は、本発明をよりよく説明する。

明記しない限りは、全てのNMRスペクトルは、400 MHzで記録した。

HPLC実験の記載において、SP = 固定相；MP = 移動相；b. = バッファー；f = 流速；TR = 保持時間である。

【0030】

実施例 1

10

N-[2-ヒドロキシ-5-((2S)-2-ヒドロキシ-3-[(1,2,3,4-テトラヒドロ-2-ナフタレニルメチル)アミノ]プロピル)オキシ)フェニル]メタンズルホンアミド

(a). N-[2-ベンジルオキシ-5-((2S)-2-ヒドロキシ-3-[(1,2,3,4-テトラヒドロ-2-ナフタレニルメチル)アミノ]プロピル)オキシ)フェニル]メタンズルホンアミド

無水エタノール20 ml中の4-ベンジルオキシ-3-(N-tert-ブトキシカルボニル-N-メチルスルホニルアミノ)-1-((2S)2,3-エポキシプロポキシ)ベンゼン770 mg (1.71 mmol)、および欧州特許A-436435号に記載のようにして得られた1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イルメチルアミン300 mg (1.8 mmol)を還流下に16時間加熱する。混合物を冷却し、塩酸で飽和させたエタノール溶液3 mlをそこに添加し、媒質を50 で5時間加熱する。溶媒を蒸発させ、媒質を飽和重炭酸ナトリウム溶液50 mlおよび酢酸エチル50 mlの混液で採取する。有機相を飽和NaCl水溶液で洗浄する。有機相を乾燥させ、ろ過し、溶媒を減圧下に蒸発させる。粗生成物を、塩化メチレン/メタノール = 95/5混液で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製する。ガラス状の固体の形態の表題の化合物を得る。

20

【0031】

(b). N-[2-ヒドロキシ-5-((2S)-2-ヒドロキシ-3-[(1,2,3,4-テトラヒドロ-2-ナフタレニルメチル)アミノ]プロピル)オキシ)フェニル]メタンズルホンアミド

エタノールおよびTHFの混液25 ml中の、実施例(1a)の物質400 mg (0.8 mmol)の溶液を、周囲温度にて水素雰囲気下に、10% Pd/C 80 mgの存在下で7時間攪拌する。触媒をろ去し、溶媒を減圧下に蒸発させて、粗生成物を、塩化メチレン/メタノール = 9/1混液で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製する。表題の化合物を得る。

30

質量 = MH<sup>+</sup> 421

NMR (DMSO + D<sub>2</sub>O 313K); 200 MHz

1.27-1.59 (m; 1H); 1.80-2.26 (m; 2H); 2.34-2.57 (m; 1H); 2.67-2.88 (m; 2H); 2.93 (s; 3H); 2.97-3.13 (m; 3H); 3.13-3.31 (m; 1H); 3.83-3.98 (m; 2H); 6.67 (dd; 1H) Ja 8.8Hz; Jb 2.9Hz; 6.83 (d; 1H) J 8.8Hz; 6.83 (d; 1H) J2.9Hz; 7.06 (s; 4H).

【0032】

実施例 2

N-[2-ヒドロキシ-5-((2S)-2-ヒドロキシ-3-[[7-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロ-2-ナフタレニル)メチル]アミノ]プロピル)オキシ]フェニル]メタンズルホンアミド

(a). N-[2-ベンジルオキシ-5-((2S)-2-ヒドロキシ-3-[[7-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロ-2-ナフタレニル)メチル]アミノ]プロピル)オキシ]フェニル]メタンズルホンアミド

40

欧州特許A-436435号に記載のようにして得られた7-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イルメチルアミンを用いて、実施例(1a)のような方法を行うことにより、ガラス状の固体の形態の表題の化合物を得る。

【0033】

(b). N-[2-ヒドロキシ-5-((2S)-2-ヒドロキシ-3-[[7-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロ-2-ナフタレニル)メチル]アミノ]プロピル)オキシ]フェニル]メタンズルホンアミド

工程(2a)で得られた物質を用いて、実施例(1b)のような方法を行うことにより、表題の化合物を得る。

質量 = MH<sup>+</sup> 451

50

NMR (DMSO + TFA 313K); 200 MHz

1.24-1.52 (m; 1H); 1.91-2.29 (m; 2H); 2.41-2.48 (m; 1H); 2.58-3.29 (m; 7H); 2.92 (s; 3H); 3.66 (s; 3H); 3.74-3.98 (m; 2H); 4.07-4.30 (m; 1H); 6.54-6.73 (m; 3H); 6.73-6.89 (m; 2H); 6.89-7.02 (m; 1H).

【 0 0 3 4 】

実施例 3

N-[2-ヒドロキシ-5-[[[(2S)-2-ヒドロキシ-3-[[[(6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロ-2-ナフタレニル)メチル]アミノ]プロピル)オキシ]フェニル]メタンスルホンアミド

(a). N-[2-ベンジルオキシ-5-[[[(2S)-2-ヒドロキシ-3-[[[(6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロ-2-ナフタレニル)メチル]アミノ]プロピル)オキシ]フェニル]メタンスルホンアミド

10

欧州特許A-436435に記載のようにして得られた6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イルメチルアミンを用いて、実施例(1a)のような方法を行うことにより、ガラス状の固体の形態の表題の化合物を得る。

【 0 0 3 5 】

(b). N-[2-ヒドロキシ-5-[[[(2S)-2-ヒドロキシ-3-[[[(6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロ-2-ナフタレニル)メチル]アミノ]プロピル)オキシ]フェニル]メタンスルホンアミド

工程(3a)で得られた物質を用いて、実施例(1b)のような方法を行うことにより、表題の化合物を得る。

質量 =  $MH^+$  451

NMR (DMSO 313K)

20

1.27-1.43 (m; 1H); 1.85-2.02 (m; 2H); 2.35 (dd; 1H) Ja 16Hz, Jb 10Hz; 2.62-2.84 (m; 6H); 2.88 (dd; 1H) Ja 12Hz, Jb 4Hz; 2.95 (s; 3H); 3.70 (s; 3H); 3.76-3.93 (m; 2H); 3.93-4.07 (m; 1H); 6.57-6.71 (m; 3H); 6.81 (d; 1H) J 9Hz; 6.83 (d; 1H) J 3Hz; 6.96 (d; 1H) J 8Hz.

HPLC = SP: SUPELCOSIL LC-ABZ 15 × 0.46 cm。MP: b.  $KH_2PO_4$  0.02M pH 3.5/ $CH_3CN/MeOH$  80:18:2; f = 1 ml/分;

= 205 nm; TR = 9.05 分

HPLC = SP: CHIRALCEL OD-H 25 × 0.46 cm。MP: ヘキサン/エタノール 75:25; f = 0.8 ml/分; = 235 nm;

TR<sub>1</sub> = 15.07 分 (2S, 2R); TR<sub>2</sub> = 19.68 分 (2S, 2S).

30

【 0 0 3 6 】

実施例 4

N-(2-ヒドロキシ-5-[[[(2S)-2-ヒドロキシ-3-[[[(2R)-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロ-2-ナフタレニル]メチル]アミノ]プロピル)オキシ]フェニル]メタンスルホンアミド

(a). N-(2-ベンジルオキシ-5-[[[(2S)-2-ヒドロキシ-3-[[[(2R)-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロ-2-ナフタレニル]メチル]アミノ]プロピル]オキシ]フェニル]メタンスルホンアミド

欧州特許A-683236号に記載のようにして得られた(2R)-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イルメチルアミンを用いて、実施例(1a)のような方法を行うことにより、ガラス状の固体の形態の表題の化合物を得る。

40

【 0 0 3 7 】

(b). N-(2-ヒドロキシ-5-[[[(2S)-2-ヒドロキシ-3-[[[(2R)-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロ-2-ナフタレニル]メチル]アミノ]プロピル]オキシ]フェニル]メタンスルホンアミド

工程(4a)で得られた物質を用いて、実施例(1b)のような方法を行うことにより、表題の化合物を得る。

質量 =  $MH^+$  451

NMR (DMSO 313K)

1.18-1.38 (m; 1H); 1.70-1.98 (m; 2H); 2.26-2.36 (m; 1H); 2.53-2.58 (m; 2H); 2.60-2.82 (m; 5H); 2.94 (s; 3H); 3.63-3.73 (m; 3H); 3.73-3.82 (m; 1H); 3.82-3.91 (m; 1H); 6.63-6.69 (m; 3H); 6.72-6.84 (m; 2H); 6.94 (d; 1H) J 8Hz.

50

HPLC = SP: CHIRALCEL OD-H 25 × 0.46 cm。MP: ヘキサン/エタノール 75:25; f = 0.8 ml /分; λ = 235 nm;

TR<sub>1</sub> = 14.53 分 (ee 84.2%) .

【 0 0 3 8 】

実施例 5

N-[2-ヒドロキシ-5-[[[(2S)-2-ヒドロキシ-3-[[[(7-ヒドロキシ-1,2,3,4-テトラヒドロ-2-ナフタレニル)メチル]アミノ]プロピル]オキシ]フェニル]メタン]スルホンアミド

(a). N-[2-ベンジルオキシ-5-[[[(2S)-2-ヒドロキシ-3-[[[(7-ヒドロキシ-1,2,3,4-テトラヒドロ-2-ナフタレニル)メチル]アミノ]プロピル]オキシ]フェニル]メタン]スルホンアミド

10

欧州特許A-436435号に記載のようにして得られた7-ヒドロキシ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イルメチルアミンを用いて、実施例(1a)のような方法を行うことにより、ガラス状の固体の形態の表題の化合物を得る。

【 0 0 3 9 】

(b). N-[2-ヒドロキシ-5-[[[(2S)-2-ヒドロキシ-3-[[[(7-ヒドロキシ-1,2,3,4-テトラヒドロ-2-ナフタレニル)メチル]アミノ]プロピル]オキシ]フェニル]メタン]スルホンアミド

工程 (5a)の物質を用いて、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH/NH<sub>4</sub>OH = 9/1/0.1混液で溶出する以外は実施例(1b)のようにして、表題の化合物を得る。

質量 = MH<sup>+</sup> 437

NMR (DMSO + D<sub>2</sub>O 313K); 300 MHz

20

1.18-1.44 (m; 1H); 1.64-2.03 (m; 2H); 2.20-2.41 (m; 1H); 2.54-2.85 (m; 6H); 2.93 (s; 3H); 3.72-4.04 (m; 3H); 5.46-5.90 (m; 1H); 6.23-6.56 (m; 2H); 6.56-6.72 (m; 1H); 6.72-7.01 (m; 3H) .

HPLC = SP: SUPELCOSIL LC-ABZ 15 × 0.46 cm。MP: b. K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> 0.02M pH 7.0/MeOH 7:3; f = 1 ml/分; λ = 295 nm;

TR = 35.2 分

【 0 0 4 0 】

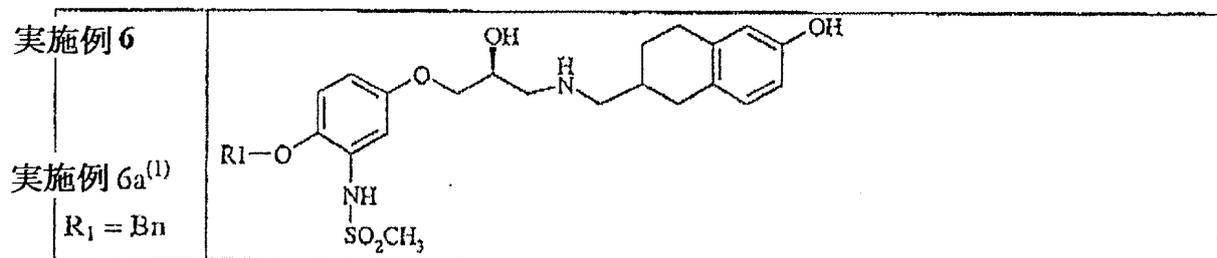
実施例 6 ~ 14

適切なエポキシドおよびアミノメチルテトラリンを用いる以外は実施例1に記載の方法を行うことにより、次の表に示す化合物を得る：

30

【 0 0 4 1 】

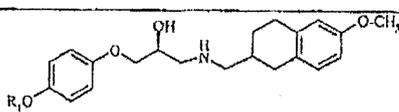
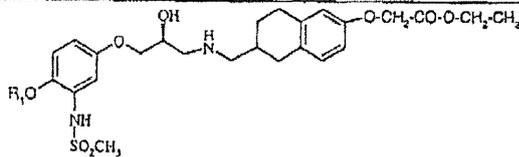
【 表 1 - 1 】



40

【 0 0 4 2 】

【表 1 - 2】

実施例 6b R <sub>1</sub> = H	<p>質量 = MH<sup>+</sup> 437</p> <p>NMR (DMSO + D<sub>2</sub>O 313K)</p> <p>1.16-1.42 (m; 1H); 1.61-1.98 (m; 2H); 2.11-2.34 (m; 1H); 2.41-2.54 (m; 2H); 2.54-2.77 (m; 5H); 2.90 (s; 3H); 3.72-3.80 (m; 1H); 3.80-3.92 (m; 2H); 6.35-6.54 (m; 2H); 6.56 (dd; 1H) J<sub>a</sub> 9Hz, J<sub>b</sub> 3Hz; 6.76 (d; 1H) J 9Hz; 6.78-6.91 (m; 2H).</p> <p>HPLC = SP: SUPELCOSIL LC-ABZ 15 × 0.46 cm. MP: b. K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> 0.01M pH 7.0/MeOH 65:35; f = 1ml/分; λ = 225 nm; TR = 13.2 分</p>	10
実施例 7 実施例 7a <sup>(1)</sup> R <sub>1</sub> = Bn		
実施例 7b R <sub>1</sub> = H	<p>質量 = MH<sup>+</sup> 358</p> <p>NMR (DMSO + D<sub>2</sub>O 313K)</p> <p>1.17-1.39 (m; 1H); 1.67-1.96 (m; 2H); 2.28 (dd; 1H) J<sub>a</sub> 16Hz, J<sub>b</sub> 11Hz; 2.52-2.60 (m; 1H); 2.60-2.81 (m; 4H); 3.67 (s; 3H); 3.72-3.91 (m; 3H); 6.55-6.70 (m; 4H); 6.70-6.79 (m; 2H); 6.93 (d; 1H) J 8Hz..</p> <p>HPLC = SP: SUPELCOSIL LC-ABZ + Plus 15 × 0.46 cm. MP: b. K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> 0.02M pH 7.0/MeOH 1:1; f = 1ml/分; λ = 225 nm; TR = 9.07 分 .</p>	20
実施例 8 実施例 8a <sup>(1)</sup> R <sub>1</sub> = Bn		
実施例 8b R <sub>1</sub> = H	<p>質量 = MH<sup>+</sup> 523</p> <p>NMR (DMSO 313K)</p> <p>1.21 (t; 3H) J 7Hz; 1.24-1.38 (m; 1H); 1.73-2.01 (m; 2H); 2.20-2.39 (m; 1H); 2.54-2.83 (m; 7H); 2.94 (s; 3H); 3.73-3.95 (m; 3H); 4.16 (q; 2H) J 7Hz; 4.69 (s; 2H); 6.54-6.69 (m; 3H); 6.79 (d; 1H) J 9Hz; 6.81 (d; 1H) J 3Hz; 6.96 (d; 1H) J 8Hz.</p> <p>HPLC = SP: SUPELCOSIL LC-ABZ + Plus 15 × 0.46 cm. MP: b. K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> 0.02M pH 7.0/MeOH 1:1; f = 1ml/分; λ = 225 nm; TR = 6.3 分</p>	30

【 0 0 4 3 】

【表 1 - 3】

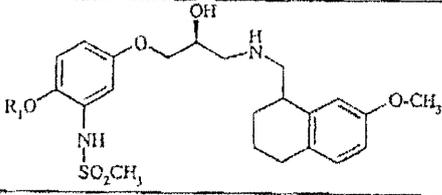
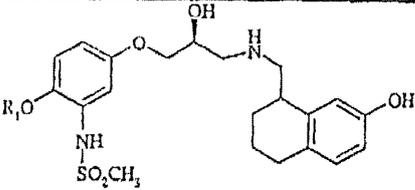
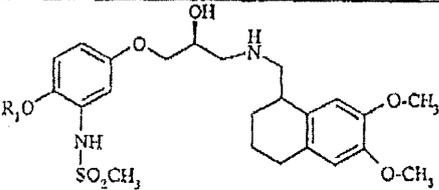
実施例9	
実施例9a <sup>(1)</sup> R <sub>1</sub> = Bn	
実施例9b R <sub>1</sub> = H	質量 = MH <sup>+</sup> 451 NMR (DMSO + D2O 313K) 1.17-1.40 (m; 1H); 1.65-1.86 (m; 1H); 1.86-2.47 (m; 1H); 2.52-2.85 (m; 6H); 2.92 (s; 3H); 3.73 (s; 3H); 3.734.07 (m; 3H); 6.46-6.88 (m; 5H); 6.88-7.16 (m; 1H). HPLC = SP: SUPELCOSIL LC-ABZ + Plus 15 × 0.46 cm. MP: b. K <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub> 0.02M pH 7.0/CH <sub>3</sub> CN 3:7; f = 1ml/分; λ = 225 nm; TR = 1.8 分
実施例10	
実施例10a <sup>(1)</sup> R <sub>1</sub> = Bn	
実施例10b R <sub>1</sub> = H	質量 = MH <sup>+</sup> 437 NMR (DMSO + D2O 313K) 1.18-1.47 (m; 1H); 1.65-2.07 (m; 2H); 2.20-2.45 (m; 2H); 2.53-2.85 (m; 6H); 2.90 (s; 3H); 3.74-4.00 (m; 3H); 6.33-6.95 (m; 6H).
実施例11	
実施例11a <sup>(2)</sup> R <sub>1</sub> = Bn	
実施例11b R <sub>1</sub> = H	質量 = MH <sup>+</sup> 479 NMR (DMSO 313K) 1.17-1.34 (m; 1H); 1.68-1.97 (m; 2H); 2.26 (dd; 1H) Ja 16Hz, Jb 10Hz; 2.51-2.78 (m; 7H); 2.94 (s; 3H); 3.70-3.94 (m; 3H); 4.16 (bs; 4H); 6.51 (bs; 2H); 6.62 (dd; 1H) Ja 9Hz, Jb 3Hz; 6.78 (d; 1H) J 8Hz; 6.81 (d; 1H) J 3Hz. HPLC = SP: SUPELCOSIL LC-ABZ + Plus 15 × 0.46 cm. MP: b. K <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub> 0.02M pH 7.0/MeOH 1:1; f = 1ml/分; λ = 225 nm; TR = 5.56 分

10

20

30

【表 1 - 4】

実施例 12 実施例 12a <sup>(3)</sup> R <sub>1</sub> = Bn		
実施例 12b R <sub>1</sub> = H	質量 = MH <sup>+</sup> 451 NMR (DMSO 313K) 1.52-1.89 (m; 4H); 2.53-2.97 (m; 7H); 2.94 (s; 3H); 3.69 (s; 3H); 3.74-3.82 (m; 1H); 3.82-3.94 (m; 2H); 6.62 (dd; 1H) J <sub>a</sub> 9Hz, J <sub>b</sub> 3Hz; 6.63 (dd; 1H) J <sub>a</sub> 8Hz, J <sub>b</sub> 3Hz; 6.73 (m; 2H); 6.81 (dd; 1H) J 3Hz; 6.94 (dd; 1H) J 8Hz. HPLC = SP: XTerra <sup>TM</sup> RP18 15 × 0.3 cm. MP: TEA-CH <sub>3</sub> COOH pH 10.0/CH <sub>3</sub> CN 7:3; f = 0.5 ml/分; λ = 225 nm; TR = 7.14 分	10
実施例 13 実施例 13a <sup>(4)</sup> R <sub>1</sub> = Bn		
実施例 13b R <sub>1</sub> = H	質量 = MH <sup>+</sup> 437 NMR (DMSO 313K) 1.45-1.89 (m; 4H); 2.53-2.82 (m; 7H); 2.94 (s; 3H); 3.17 (s; 1H); 3.72-3.82 (m; 1H); 3.82-3.93 (m; 2H); 6.49 (dd; 1H) J <sub>a</sub> 8Hz, J <sub>b</sub> 2Hz; 6.56-6.67 (m; 2H); 6.78 (d; 1H) J 9Hz; 6.80-6.87 (m; 2H). HPLC = SP: SUPELCOSIL LC-ABZ + Plus 15 × 0.46 cm. MP: b. K <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub> 0.02M pH 7.0/CH <sub>3</sub> CN 3:7; f = 1ml/分; λ = 225 nm; TR = 1.97 分	20
実施例 14 実施例 14a <sup>(5)</sup> R <sub>1</sub> = Bn		
実施例 14b R <sub>1</sub> = H	質量 = MH <sup>+</sup> 481 NMR (DMSO 313K) 1.50-1.88 (m; 4H); 2.54-2.84 (m; 7H); 2.93 (s; 3H); 3.69 (bs; 6H); 3.74-3.94 (m; 3H); 6.59 (s; 1H); 6.52-6.65 (m; 1H); 6.77 (d; 1H) J 9Hz; 6.79 (s; 1H); 6.81 (d; 1H) J 3Hz. HPLC = SP: SUPELCOSIL LC-ABZ + Plus 15 × 0.46 cm. MP: b. K <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub> 0.02M pH 7.0/CH <sub>3</sub> CN 7:3; f = 1ml/分; λ = 225 nm; TR = 4.82 分	30

40

## 【 0 0 4 5 】

注 :

Bn = ベンジル

(1) = 欧州特許A-436435号に記載のアミノメチルトetraリン。

(2) = Biorg. Med. Chem. Lett. 6 (10) : 1071、1966に記載された2,3,8,9-テトラヒドロナフト[2,3-b]-1,4-ジオキシン-6-オンから、欧州特許A-436435号に記載の方法に従って製造されるアミノメチルトetraリン。

## 【 0 0 4 6 】

(3) = J. Med. Chem. 18 (12) : 1266、1975に記載のアミノメチルトetraリン。

(4) = 上記のアミノメチルトetraリン<sup>(3)</sup>のジメチル化により得られるアミノメ

50

チルテトラリン。

(<sup>5</sup>) = J. Med. Chem. 26 (6) : 813、1983に記載のアミノメチルテトラリン。

## 【 国際調査報告 】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.  
PCT/FR 02/04129

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b>		
CIB 7	C07C311/08 A61P3/10	C07D319/18 A61P15/06
A61K31/18 A61P25/24	A61P1/04 A61P27/06	A61P3/04
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b>		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) CIB 7 C07C C07D A61K A61P		
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, BEILSTEIN Data, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 375 560 A (SANOFI) 27 June 1990 (1990-06-27) cited in the application page 3; claims 1,14-16	1-6,8,9
A	US 4 004 028 A (C. KAISER) 18 January 1977 (1977-01-18) the whole document	1,8,9
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> 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 ** 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. *g* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search <b>8 mai 2003</b>		Date of mailing of the international search report <b>22/05/2003</b>
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer <b>English, R.</b>

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 02/04129

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0375560	A	27-06-1990	FR 2640969 A1 29-06-1990
			AT 89261 T 15-05-1993
			DE 68906519 D1 17-06-1993
			DE 68906519 T2 18-11-1993
			DK 645589 A 24-06-1990
			EP 0375560 A1 27-06-1990
			IE 63769 B1 14-06-1995
			JP 2275844 A 09-11-1990
			JP 2818829 B2 30-10-1998
			PT 92671 A ,B 29-06-1990
			US 5254595 A 19-10-1993
US 4004028	A	18-01-1977	NONE

## RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

					Demande internationale No PCT/FR 02/04129		
A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE CIB 7 C07C311/08 C07D319/18 A61K31/18 A61P1/04 A61P3/04 A61P3/10 A61P15/06 A61P25/24 A61P27/06							
Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB							
B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE							
Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement) CIB 7 C07C C07D A61K A61P							
Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche							
Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés) EPO-Internal, BEILSTEIN Data, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data							
C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS							
Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents					no. des revendications visées	
A	EP 0 375 560 A (SANOFI) 27 juin 1990 (1990-06-27) cité dans la demande page 3; revendications 1,14-16					1-6,8,9	
A	US 4 004 028 A (C. KAISER) 18 janvier 1977 (1977-01-18) le document en entier					1,8,9	
<input type="checkbox"/> Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents <input checked="" type="checkbox"/> Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe							
* Catégories spéciales de documents cités:							
*A* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent *E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date *L* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée) *O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens *P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée *T* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention *X* document particulièrement pertinent: l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément *Y* document particulièrement pertinent: l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier *&* document qui fait partie de la même famille de brevets							
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée				Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale			
8 mai 2003				22/05/2003			
Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale Office Européen des Brevets, P.B. 5618 Patentlaan 2 NL - 2260 HV Rijswijk Tel: (+31-70) 340-2940, Tx. 31 651 epo nl. Fax: (+31-70) 340-3016				Fonctionnaire autorisé  English, R.			

**RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE**

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale No

PCT/FR 02/04129

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP 0375560	A	27-06-1990	FR 2640969 A1	29-06-1990
			AT 89261 T	15-05-1993
			DE 68906519 D1	17-06-1993
			DE 68906519 T2	18-11-1993
			DK 645589 A	24-06-1990
			EP 0375560 A1	27-06-1990
			IE 63769 B1	14-06-1995
			JP 2275844 A	09-11-1990
			JP 2818829 B2	30-10-1998
			PT 92671 A ,B	29-06-1990
			US 5254595 A	19-10-1993
			US 4004028	A

## フロントページの続き

(51) Int. Cl. <sup>7</sup>	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 1/14	A 6 1 P 1/14	
A 6 1 P 3/04	A 6 1 P 3/04	
A 6 1 P 3/10	A 6 1 P 3/10	
A 6 1 P 15/00	A 6 1 P 15/00	
A 6 1 P 15/06	A 6 1 P 15/06	
A 6 1 P 25/18	A 6 1 P 25/18	
A 6 1 P 25/24	A 6 1 P 25/24	
A 6 1 P 27/06	A 6 1 P 27/06	
C 0 7 C 311/08	C 0 7 C 311/08	
C 0 7 D 319/22	C 0 7 D 319/22	
// C 0 7 B 53/00	C 0 7 B 53/00	G
C 0 7 M 7:00	C 0 7 M 7:00	

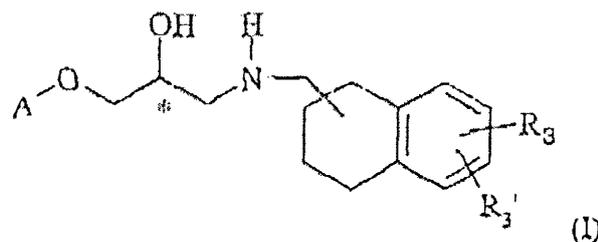
(81) 指定国 AP(GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, 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, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

Fターム(参考) 4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 BA15 MA01 NA14 ZA12 ZA18 ZA33  
 ZA66 ZA68 ZA69 ZA70 ZA73 ZA81 ZC35  
 4C206 AA01 AA02 AA03 AA04 FA25 JA11 MA01 NA14 ZA12 ZA18  
 ZA33 ZA36 ZA66 ZA68 ZA69 ZA70 ZA73 ZA81 ZC35  
 4H006 AA01 AA03 AB20 AB22 AC81 BJ50 BN10 BP30

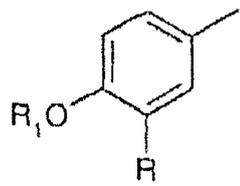
## 【要約の続き】

$R_9$ -COR<sub>4</sub>基を表し; Yは、OまたはCH<sub>2</sub>を表し; R<sub>4</sub>は、ヒドロキシ、(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルコキシまたは-NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>基を表し; R<sub>5</sub>およびR<sub>6</sub>は独立して、水素原子、-(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>)アルキル基、R<sub>7</sub>基で任意に置換されていてもよいアリーールまたはヘテロアリーール、R<sub>7</sub>基で任意に置換されていてもよいアラールキルまたはヘテロアラールキルを表すか; またはR<sub>5</sub>およびR<sub>6</sub>は、これらを有する窒素原子と共に、R<sub>7</sub>基で任意に置換されていてもよい飽和もしくは不飽和の5~7原子の環を形成し; そしてR<sub>7</sub>は、水素もしくはハロゲン原子、ヒドロキシ、-(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>)アルキル、-(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルコキシ、-NH(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>)アルキル、-N((C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>)アルキル)<sub>2</sub>、-COO(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>)アルキル、アラールキルもしくはヘテロアリーール基を表し; R<sub>8</sub>およびR<sub>9</sub>は独立して水素原子または-(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>)アルキル基を表す]の化合物、それらの塩または溶媒和物、それらを含む医薬組成物、それらの製造方法ならびに合成中間体に関する。

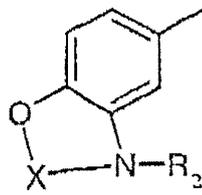
## 【化1】



## 【化2】



(a)



(b)