(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号

特許第5898310号
(P5898310)

(45)発行日　平成28年4月6日(2016.4.6)　(24)登録日　平成28年3月11日(2016.3.11)

(51)Int.Cl.		F I		
C07D 403/12	(2006.01)	C07D	403/12	CSP
A61K 31/4178	(2006.01)	A61K	31/4178	
A61P 1/04	(2006.01)	A61P	1/04	
A61P 1/16	(2006.01)	A61P	1/16	
A61P 1/18	(2006.01)	A61P	1/18	

請求項の数 14　(全 18 頁)　最終頁に続く

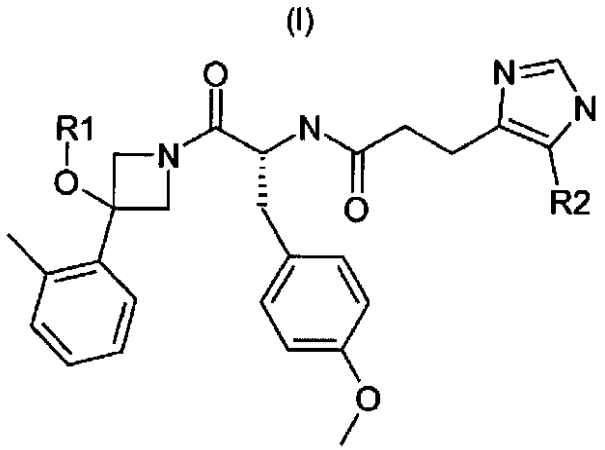
(21)出願番号	特願2014-517715 (P2014-517715)
(86)(22)出願日	平成24年6月28日 (2012.6.28)
(65)公表番号	特表2014-518238 (P2014-518238A)
(43)公表日	平成26年7月28日 (2014.7.28)
(86)国際出願番号	PCT/EP2012/062622
(87)国際公開番号	WO2013/001030
(87)国際公開日	平成25年1月3日 (2013.1.3)
審査請求日	平成26年6月20日 (2014.6.20)
(31)優先権主張番号	61/503,068
(32)優先日	平成23年6月30日 (2011.6.30)
(33)優先権主張国	米国(US)
(31)優先権主張番号	1159911
(32)優先日	平成23年11月2日 (2011.11.2)
(33)優先権主張国	フランス(FR)

(73)特許権者　599045604
ガルデルマ・リサーチ・アンド・デヴェロップメント
フランス・０６４１０・ビオ・２４００・ルート・デ・コール・レ・タンプリエール
(74)代理人　100108453
弁理士　村山　靖彦
(74)代理人　100064908
弁理士　志賀　正武
(74)代理人　100089037
弁理士　渡邊　隆
(74)代理人　100110364
弁理士　実広　信哉

最終頁に続く

(54)【発明の名称】オキサゼチジン誘導体、それらの調製方法並びにヒト医療及び化粧品におけるそれらの使用

(57)【特許請求の範囲】
【請求項１】
以下の一般式(I)の化合物:
【化１】



[式中、
R1は、シクロプロピルメチルを表し、かつ、R2は、メチル基を表す; 又は

R1は、4-ヒドロキシブチル基を表し、かつ、R2は、水素原子又はメチル基を表す]
、および一般式(I)の対応する化合物の塩及び鏡像異性体。
【請求項２】
一般式(I)の前記化合物が、
N-[(R)-2-[3-(4-ヒドロキシブトキシ)-3-o-トリルアゼチジン-1-イル]-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソエチル]-3-(-1H-イミダゾール-4-イル)プロピオンアミド、
N-[(R)-2-(3-シクロプロピルメトキシ-3-o-トリルアゼチジン-1-イル)-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソエチル]-3-(5-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)プロピオンアミド
および対応する塩及び鏡像異性体
により形成された群から選択されることを特徴とする、請求項1に記載の化合物。
【請求項３】
医薬品として使用される、請求項1又は2に記載の化合物。
【請求項４】
-消化器の炎症性疾患、膵炎、急性及び慢性肝炎、炎症性膀胱病変並びに胃炎、
-運動器官の炎症性疾患、
-泌尿生殖器器官の炎症性疾患、
-心臓器官の炎症性疾患、
-呼吸器及びORL器官の炎症性疾患、
-中枢神経系の炎症性疾患、
-皮膚の炎症性疾患、
-自己免疫性疾患、
-細菌、ウイルス又は真菌感染症を伴う炎症、
-移植物又は移植片拒絶反応、
-色素異常を伴う疾患;また、色素沈着腫瘍、
-太陽光の有害な影響、
-外因性の光増感剤により引き起こされる光線過敏症、
-光過敏性を有する皮膚病の発作又は流行、
-突発性光線皮膚症の発作又は流行、
-皮膚又は頭髪及び体毛の色の変更;また、化粧品の適応症における頭髪及び体毛の色の変更、
-皮脂機能の変更、
-神経変性障害、
-男性又は女性の性機能障害、
-糖尿病、
-がん
から選択される障害及び/又は疾患を治療及び/又は予防するための組成物の製造のための
、請求項1から3のいずれか一項に記載の化合物の使用。
【請求項５】
-皮膚疾患、
-自己免疫性疾患、
-色素異常を伴う疾患;また、色素沈着腫瘍;
-太陽光の有害な影響、
-外因性の光増感剤により引き起こされる光線過敏症、
-光過敏性を有する皮膚病の発作又は流行、
-突発性光線皮膚症の発作又は流行、
-皮膚又は頭髪及び体毛の色の変更、
-化粧品の適応症における頭髪及び体毛の色の変更
から選択される障害及び/又は疾患を治療及び/又は予防するための組成物の製造のための
、請求項1から3のいずれか一項に記載の化合物の使用。
【請求項６】

-皮脂過多による病気、
-皮脂分泌の減少を有する病気、
-皮脂細胞及び皮脂腺の良性又は悪性増殖、
-毛包脂腺毛包の炎症性の病気、
から選択される障害及び/又は疾患を治療及び/又は予防するための組成物の製造のための、請求項1から3のいずれか一項に記載の化合物の使用。
【請求項７】
前記障害及び/又は疾患が、
-皮膚の炎症性疾患、
-色素異常を伴う疾患;また、色素沈着腫瘍
から選択されることを特徴とする、請求項4に記載の使用。
【請求項８】
請求項1から3のいずれか一項に記載の少なくとも1つの一般式(I)の化合物を、生理学的に許容される媒体中に含むことを特徴とする、医薬組成物。
【請求項９】
一般式(I)の化合物の濃度が、組成物の総重量に対して、0.001重量%～10重量%の間であることを特徴とする、請求項8に記載の組成物。
【請求項１０】
局所的塗布のための一般式(I)の化合物の濃度が、組成物の総重量に対して、0.01重量%～5重量%の間であることを特徴とする、請求項8又は9に記載の組成物。
【請求項１１】
化粧品として許容される担体中に、請求項1から3のいずれか一項に記載の少なくとも1つの一般式(I)の化合物を含むことを特徴とする、化粧品組成物。
【請求項１２】
一般式(I)の化合物の濃度が、組成物の総重量に対して、0.001重量%～3重量%の間であることを特徴とする、請求項11に記載の組成物。
【請求項１３】
老化の兆候及び/又は肌を予防及び/又は治療するための、請求項11及び12のいずれかに記載の組成物。
【請求項１４】
体又は髪の衛生のための、請求項11及び12のいずれかに記載の組成物。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本発明は、医薬分野、特に、低色素沈着(hypopigmentary)症状及び光過敏性皮膚疾患の治療に関する。より具体的には、本発明は、MC1R受容体のアゴニストであり、同じクラスの他の化合物と比較して、低減した毒性を示す化合物に関する。
【背景技術】
【０００２】
メラノコルチンは、ホルモンプロオピオメラノコルチン(POMC-131アミノ酸長)の翻訳後プロセスにより合成される、調節ペプチドファミリーを形成する。POMCは、3つのホルモンのクラス:メラノコルチン、副腎皮質刺激ホルモン及び各種エンドルフィン、例えば、リグノトロピン(lignotropin)の生成につながる(Coneら、Recent Prog. Horm. Res.、51 : 287～317頁、(1996); Coneら、Ann. N.Y. Acad. Sc.、31 : 342～363頁、(1993))。
【０００３】
MCRは、生理的な役割を変化させてきた。MC1Rは、皮膚中のメラニンの生成を調節し、免疫系を調節する役割を有する。MC2Rは、副腎におけるコルチコステロイドの生成を調節する。受容体MC3R及びMC4Rは、食物摂取及び性行動を制御する役割を果たしている。MC5Rは、外分泌腺の調節に関与している(Wikberg、Jarl E.S.、Melanocortin receptors: perspectives for novel drugs. European Journal of Pharmacology (1999)、375(1～3)、2

95～310頁。Wikberg、Jarl E.S. Melanocortin receptors: new opportunities in drug discovery. Expert Opinion on Therapeutic Patents (2001)、11(1)、61～76頁)。

【０００４】

肥満、糖尿病、炎症状態及び性機能障害などの、主な症状を治療するための医薬品の標的としてのMCRの可能性のある使用は、特定のサブタイプに対して高い特異性を示す化合物の必要性を発生させる。しかしながら、選択的な医薬品のモデリングは、わずかに異なる受容体サブタイプについて、リガンド-受容体相互作用の決定要因について詳述された知識が知られている場合に、単純化され得る困難な課題である。

【先行技術文献】

【特許文献】

【０００５】

【特許文献１】WO2010/52253

【非特許文献】

【０００６】

【非特許文献１】Coneら、Recent Prog. Horm. Res.、51:287～317頁、(1996)

【非特許文献２】Coneら、Ann. N.Y. Acad. Sc.、31:342～363頁、(1993)

【非特許文献３】Wikberg、Jarl E.S.、Melanocortin receptors: perspectives for novel drugs. European Journal of Pharmacology (1999)、375(1～3)、295～310頁

【非特許文献４】Wikberg、Jarl E.S. Melanocortin receptors:new opportunities in drug discovery. Expert Opinion on Therapeutic Patents(2001)、11(1)、61～76頁

【非特許文献５】Sanguinetti MC、Tristani-Firouzi M (2006年3月)、「hERG potassium channels and cardiac arrhythmia」Nature 440(7083):463-9

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【０００７】

出願人はここで、驚くべきことに且つ予期せぬことに、以下に定義する一般式(I)の新規化合物は、メラノコルチン受容体へ非常に良好な活性を示し、特に、MC1Rについて高度に選択的であり、同じクラスの他の化合物と比較して低減された毒性を示すことを発見した。

【０００８】

例えば、特許WO2010/52253において記載されたものなどの多くのMC1Rアゴニストは、ヒト受容体hMC1Rへ非常に活性であるが、hERGチャネルとして知られている、in vitro試験において明らかになった潜在的な心臓毒性の問題に関する警告のために、ヒトの臨床試験にすすむための分子として、又は、医薬品の有効成分として、想定することはできない(Sanguinetti MC、Tristani-Firouzi M (2006年3月)、「hERG potassium channels and cardiac arrhythmia」Nature 440(7083):463-9)。

【０００９】

心臓の再分極を延長する医薬品は、ツイスティングスパイク(twisting spike)(TS)として知られている、潜在的に致命的な多形性心室頻拍と関連している。

【００１０】

更に、いくつかのin vivo研究は、非心臓血管系標的分子の数の増加は、QT時間の延長の潜在的なリスクの原因であり、それらはまた、「ツイスティングスパイク」を発生させ得ることを示している。

【００１１】

ヒトにおける、有害な心臓効果(QT時間の延長、ツイスティングスパイク)を発揮することで知られるほぼ全ての医薬品は、hERG心臓カリウムチャネルを遮断することも報告されている。ヒトhERG(ヒト遅延整流性カリウムイオンチャネル遺伝子について)チャネルは、心臓中の6セグメント貫通型チャネルである。それは、IKr電流を制御し、急速に不活性化する(C末端の不活性化)。

【００１２】

驚くべきことに、出願人は、WO2010/52253に記載されている一般構造(I)に対応する化合物のサブファミリーを同定し、その化合物は、hMC1R受容体へ非常に活性であり、同じ特許に含まれる他の分子とは異なり、hERGチャネル試験へのいかなる心臓毒性の警告も提示しない。具体的には、SNCにおいて存在するMC4R活性に関連する副作用の理論上のリスク(食料消費の攪乱など)が存在する。

【００１３】

これらの化合物は、特に皮膚科学及び化粧品分野において、ヒト医療への用途を見出している。

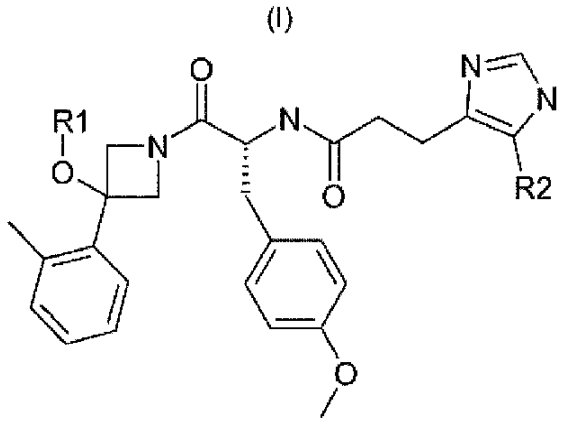
【課題を解決するための手段】

【００１４】

従って、本発明は、以下の一般式(I)の化合物:

【００１５】

【化１】



【００１６】

[式中、

R1は、シクロプロピルメチル又は4-ヒドロキシブチル基を表し、

R2は、水素原子又はメチル基を表す]

に関する。

【００１７】

本発明は、好ましくは、以下の化合物:

N-[(R)-2-[3-(4-ヒドロキシブトキシ)-3-o-トリルアゼチジン-1-イル]-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソエチル]-3-(-1H-イミダゾール-4-イル)プロピオンアミド、

N-[(R)-2-(3-シクロプロピルメトキシ-3-o-トリルアゼチジン-1-イル)-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソエチル]-3-(5-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)プロピオンアミド

に関し、また、一般式(I)の対応する化合物の塩及び鏡像異性体にも関する。

【００１８】

薬学的に許容される酸と、一般式(I)の化合物の付加塩のうち、好ましくは、有機酸又は無機酸との塩に言及することができる。

【００１９】

適切な鉱酸は、例えば、塩酸又は臭化水素酸、硫酸及び硝酸などの、ハロゲン化水素酸である。

【００２０】

適切な有機酸は、例えば、ピクリン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、パラ-トルエンスルホン酸、クエン酸、シュウ酸及び酒石酸などである。

【００２１】

一般式(I)の化合物はまた、水又は溶媒との水和物又は溶媒和物の形態で存在し得る。

【００２２】

溶媒和物又は水和物を形成するための適切な溶媒は、例えば、エタノール若しくはイソ

プロパノールなどのアルコール又は水である。

【００２３】

本発明は、従って、化合物が、1つ又は複数のメラノコルチン受容体、特にサブタイプ1、3、4及び5への調節活性を有する医薬組成物又は化粧品組成物の調製のための、上記で定義したような少なくとも1つの一般式(I)の化合物の使用に関する。

【００２４】

本発明の1つの特定の形態において、本発明の一般式(I)の化合物は、MC1R受容体への選択的活性を有し、色素性障害並びに炎症性及び免疫障害を治療するために、特に有用である。

【００２５】

本発明はまた、1つ又は複数のメラノコルチン受容体、特にサブタイプ1、3、4及び5におけるモジュレーターとして、前記化合物を含む医薬組成物又は化粧品組成物を投与することを含む、治療方法又は美容処置方法に関する。1つの特定の形態において、本発明はまた、色素性障害又は炎症性及び免疫障害を治療するための、前記化合物を含む、医薬組成物又は化粧品組成物を投与することを含む、治療方法又は美容方法にも関する。本発明の1つの特定の形態において、化合物は、サブタイプ1の選択的モジュレーターである。

【００２６】

本発明はまた、例えば、MC1R受容体の機能障害に関連する障害を治療するための医薬品の調製のための、上記で定義した一般式(I)の化合物の使用に関する。

【００２７】

具体的には、本発明に従って使用される化合物は、以下から選択される障害及び/又は疾患を、治療及び/又は予防のために特に適している:

-特に、腸(及び特に、過敏性腸症候群、潰瘍-出血性直腸大腸炎、又はクローン病の場合には結腸)、膵炎、肝炎(急性及び慢性)、炎症性膀胱病変並びに胃炎を含む、消化器の炎症性疾患、

-関節リウマチ、変形性関節症、骨粗鬆症、外傷性関節炎、感染後の関節炎、筋肉の変性及び皮膚筋炎を含む、運動器官の炎症性疾患、

-泌尿生殖器器官、特に糸球体胃炎の炎症性疾患、

-心臓器官の炎症性疾患及び特に心膜炎及び心筋炎並びに、炎症が根本的な要因である疾患(アテローム性動脈硬化、移植アテローム性動脈硬化症、末梢血管疾患、炎症性血管疾患、間欠性跛行又は跛行、再狭窄、脳卒中、一過性脳虚血発作、心筋虚血及び心筋梗塞など)、高血圧、高脂血症、冠動脈疾患、不安定狭心症(又は狭心症)、血栓症、トロンビンにより誘発された血小板凝集及び/又は血栓症の影響及び/又はアテローム斑の形成を含む疾患、

-特に、喘息、急性呼吸窮迫症候群、花粉症、アレルギー性鼻炎及び慢性閉塞性肺疾患又はアレルギーなどの呼吸器及びORL器官の炎症性疾患、

-中枢神経系の炎症性疾患、特に、アルツハイマー病及び認知症の任意の他の形態、パーキンソン病、クロイツフェルト-ヤコブ病、多発性硬化症並びに髄膜炎、

-皮膚の炎症性疾患、特に蕁麻疹、強皮症、接触性皮膚炎、アトピー性皮膚炎、乾癬、魚鱗癬、ざ瘡及び他の形態の毛嚢炎、酒さ及び脱毛症、

-自己免疫性疾患、特に、全身性エリテマトーデス、甲状腺の病気、副腎の自己免疫性疾患及び自己免疫性胃炎、白斑及び円形脱毛症、

・細菌、ウイルス又は真菌感染症を伴う炎症、特に、結核、敗血症、発熱、HIV、感染の位置にかかわらず、ヘルペス、サイトメガロウイルス並びにA型、B型及びC型肝炎、

・腎臓、肝臓、心臓、肺、膵臓、骨髄、角膜、腸又は皮膚(皮膚同種移植片、同種移植片又は異種移植片など)などの、移植物又は移植片拒絶反応、

-術後の痛み、神経筋痛、頭痛、がんに関連する痛み、歯の痛み又は骨関節痛などの、その起源にかかわらない痛みの治療;

-以下の治療のための、色素沈着の調節

-色素異常を伴う疾患、特に、白斑、白皮症、黒皮症、黒子、そばかす、色素細胞母斑、

全ての炎症後の色素沈着などの良性皮膚病;また、黒色腫などの色素沈着腫瘍及びそれらの局在部(浸透結節)、局所転移又は全身転移、
-以下を予防する目的のための光保護、
・光線性紅斑、皮膚の老化、皮膚がん(有棘細胞、基底細胞及び黒色腫)並びに、特にその発生を加速させる疾患(色素性乾皮症、基底細胞母斑症候群及び家族性黒色腫)などの太陽光の有害な影響、
・外因性の光増感剤により引き起こされる光線過敏症、特に、接触光増感剤(例えば、フロクマリン、ハロゲン化サリチルアニリド及び誘導体、並びに、局所スルファミド及び誘導体)により引き起こされるもの、又は、全身光増感剤(例えば、ソラレン、テトラサイクリン、スルファミド、フェノチアジン、ナリジクス酸及び三環系抗うつ薬)により引き起こされるもの、
・光過敏性を有する皮膚病の発作又は流行、特に、
・光悪化皮膚病(例えば、全身性エリテマトーデス、再発性ヘルペス、先天性多形皮膚萎縮又は、光過敏性を有する毛細血管拡張症状(ブルーム症候群、コケイン症候群又はロスモンドトムソン症候群)、光線性扁平苔癬、光線性肉芽腫、表面的な播種性光線性汗孔角化症、ざ瘡酒さ、若年性ざ瘡、水疱性皮膚病、ダリエ病、リンパ腫真皮、乾癬、アトピー性皮膚炎、接触性湿疹、慢性光線性皮膚症(CAD)、濾胞性ムチン沈着症、多形性紅斑、固定薬疹、皮膚のリンパ細胞腫、網状紅斑性ムチン沈着症及び黒皮症)、
-メラニンの生成又は分布の異常を有する、保護系の不足による光過敏性を有する皮膚病(例えば、眼皮膚白皮症、フェニルケトン尿症、下垂体機能低下症、白斑及びまだら症)並びに、DNA修復系の欠損を有する皮膚病(例えば、色素性乾皮症及びコケイン症候群)、
-例えば、皮膚ポルフィリン症(例えば、遅発性皮膚ポルフィリン症、混合ポルフィリン症、骨髄性プロトポルフィリア、先天性赤血球生成性ポルフィリン症(ギュンター病)及び赤血球生成コプロプルフィリン症)、ペラグラ又は類ペラグラ紅斑(例えば、ペラグラ、類ペラグラ紅斑及びトリプトファン代謝障害など)などの、代謝異常による光過敏性を有する皮膚病、
-突発性光線皮膚症の発作又は流行、特にPMLE(多形日光疹)、良性の夏季光発疹、光線性痒疹、永続的光過敏症(光線性類細網症、残留光過敏症及び光過敏性湿疹)、太陽蕁麻疹、水疱種痘、若年性春季発疹及び太陽光そう痒、
-特に、メラニン合成の増加による肌の日焼け又は、メラニン合成を妨げることによる皮膚の漂白によるものだけではなく、頭髪又は体毛の漂白又は灰色化を防止することによる皮膚又は頭髪及び体毛の色の変更(例えば、白髪及びまだら症);また、化粧品の適応症における頭髪及び体毛の色の変更、
-皮脂機能の変更、特に、以下の治療
-皮脂過多による病気、特にざ瘡、脂漏性皮膚炎、脂っぽい肌及び脂っぽい髪、パーキンソン病及びてんかん及びアンドロゲン過剰症における脂漏過多、
-皮脂分泌の減少を有する病気、特に乾燥症及び乾燥肌の全ての形態、
-皮脂細胞及び皮脂腺の良性又は悪性増殖、
-毛包脂腺毛包の炎症性の病気、特にざ瘡、おでき、癰及び毛嚢炎、
-うつ病、不安、強迫性障害(強迫性障害など)、神経症、精神病、不眠症及び睡眠障害、睡眠時無呼吸、及び薬物乱用を含む、神経変性障害、
-男性又は女性の性機能障害;インポテンス、性欲の喪失及び勃起不全を含むがこれらに限定されない男性の性機能障害;性的刺激障害又は欲求関連障害、性的受容性、オーガズム及び性機能の主要なポイントの障害、痛み、早産、月経困難症、過度の月経及び子宮内膜症を含むがそれらに限定されない女性の性機能障害、
-肥満及び食欲不振(食欲の変化又は機能障害、脾臓の代謝、又は脂肪又は炭水化物の発声可能な申し分のない摂取など)、糖尿病(グルコース用量への耐容性及び/又はインスリン抵抗性の低下による)に限定されない、体重に関連する障害、
-がん、特に肺がん、前立腺がん、大腸がん、乳がん、卵巣がん、骨がん又は固形腫瘍の

形成又は成長を含む血管形成障害。

【００２８】

好ましくは、本発明による化合物は、以下から選択される障害及び/又は疾患を治療及び/又は予防するために使用することができる:

-皮膚疾患、特に蕁麻疹、強皮症、接触性皮膚炎、アトピー性皮膚炎、乾癬、魚鱗癬、ざ瘡及び他の形態の毛嚢炎、酒さ及び脱毛症、

-自己免疫性疾患、特に、全身性エリテマトーデス、甲状腺の病気、副腎の自己免疫性疾患及び自己免疫性胃炎、白斑及び円形脱毛症、

-色素異常を伴う疾患、特に、白斑、白皮症、黒皮症、黒子、そばかす、色素細胞母斑、全ての炎症後の色素沈着などの良性皮膚病;また、黒色腫などの色素沈着腫瘍及びそれらの局在部(浸透結節)、局所転移又は全身転移;

-以下を予防する目的のための光保護、

・光線性紅斑、皮膚の老化、皮膚がん(有棘細胞、基底細胞及び黒色腫)並びに、特にその発生を加速させる疾患(色素性乾皮症、基底細胞母斑症候群及び家族性黒色腫)　などの太陽光の有害な影響、

・外因性の光増感剤により引き起こされる光線過敏症、特に、接触光増感剤(例えば、フロクマリン、ハロゲン化サリチルアニリド及び誘導体、並びに、局所スルファミド及び誘導体)により引き起こされるもの、又は、全身光増感剤(例えば、ソラレン、テトラサイクリン、スルファミド、フェノチアジン、ナリジクス酸及び三環系抗うつ薬)により引き起こされるもの、

・光過敏性を有する皮膚病の発作又は流行、特に、

・光悪化皮膚病(例えば、全身性エリテマトーデス、再発性ヘルペス、先天性多形皮膚萎縮又は、光過敏性を有する毛細血管拡張症状(ブルーム症候群、コケイン症候群又はロスモンドトムソン症候群)、光線性扁平苔癬、光線性肉芽腫、表面的な播種性光線性汗孔角化症、ざ瘡酒さ、若年性ざ瘡、水疱性皮膚病、ダリエ病、リンパ腫真皮、乾癬、アトピー性皮膚炎、接触性湿疹、濾胞性ムチン沈着症、多形性紅斑、固定薬疹、皮膚のリンパ細胞腫、網状紅斑性ムチン沈着症及び黒皮症)、

-メラニンの生成又は分布の異常を有する、保護系の不足による光過敏性を有する皮膚病(例えば、眼皮膚白皮症、フェニルケトン尿症、下垂体機能低下症、白斑及びまだら症)並びに、DNA修復系の欠損を有する皮膚病(例えば、色素性乾皮症及びコケイン症候群)、

-例えば、皮膚ポルフィリン症(例えば、遅発性皮膚ポルフィリン症、混合ポルフィリン症、骨髄性プロトポルフィリア、先天性赤血球生成性ポルフィリン症(ギュンター病)及び赤血球生成コプロプルフィリン症)、ペラグラ又は類ペラグラ紅斑(例えば、ペラグラ、類ペラグラ紅斑及びトリプトファン代謝障害など)などの、代謝異常による光過敏性を有する皮膚病、

-突発性光線皮膚症の発作又は流行、特にPMLE(多形日光疹)、良性の夏季光発疹、光線性痒疹、永続的光過敏症(光線性類細網症、残留光過敏症及び光過敏性湿疹)、太陽蕁麻疹、水疱種痘、若年性春季発疹及び太陽光そう痒、

-特に、メラニン合成の増加による肌の日焼け又は、メラニン合成を妨げることによる皮膚の漂白によるものだけではなく、頭髪又は体毛の漂白又は灰色化を防止することによる皮膚又は頭髪及び体毛の色の変更(例えば、白髪及びまだら症)、

-化粧品の適応症における頭髪及び体毛の色の変更。

【００２９】

好ましくは、本発明による化合物は、以下から選択される障害及び/又は疾患を、治療及び/又は予防するために使用される:

-色素異常を伴う疾患、特に、白斑、白皮症、黒皮症、黒子、そばかす、色素細胞母斑、全ての炎症後の色素沈着などの良性皮膚病;及びまた、黒色腫などの色素沈着腫瘍及びそれらの局在部(浸透結節)、局所転移又は全身転移、

-以下を予防する目的のための日焼け止め保護

・光線性紅斑、皮膚の老化、皮膚がん(有棘細胞、基底細胞及び黒色腫)　並びに、特にその発生を加速させる疾患(色素性乾皮症、基底細胞母斑症候群及び家族性黒色腫)などの太陽光の有害な影響、

・外因性の光増感剤により引き起こされる光線過敏症、特に、接触光増感剤(例えば、フロクマリン、ハロゲン化サリチルアニリド及び誘導体、並びに、局所スルファミド及び誘導体)により引き起こされるもの、又は、全身光増感剤(例えば、ソラレン、テトラサイクリン、スルファミド、フェノチアジン、ナリジクス酸及び三環系抗うつ薬)により引き起こされるもの、

・光過敏性を有する皮膚病の発作又は流行、特に、

-光悪化皮膚病(例えば、全身性エリテマトーデス、再発性ヘルペス、先天性多形皮膚萎縮又は、光過敏性を有する毛細血管拡張症状(ブルーム症候群、コケイン症候群又はロスモンドトムソン症候群)、光線性扁平苔癬、光線性肉芽腫、表面的な播種性光線性汗孔角化症、ざ瘡酒さ、若年性ざ瘡、水疱性皮膚病、ダリエ病、リンパ腫真皮、乾癬、アトピー性皮膚炎、接触性湿疹、濾胞性ムチン沈着症、多形性紅斑、固定薬疹、皮膚のリンパ細胞腫、網状紅斑性ムチン沈着症及び黒皮症)、

-メラニンの生成又は分布の異常を有する、保護系の不足による光過敏性を有する皮膚病(例えば、眼皮膚白皮症、フェニルケトン尿症、下垂体機能低下症、白斑及びまだら症)並びに、DNA修復系の欠損を有する皮膚病(例えば、色素性乾皮症及びコケイン症候群)、

-例えば、皮膚ポルフィリン症(例えば、遅発性皮膚ポルフィリン症、混合ポルフィリン症、骨髄性プロトポルフィリア、先天性赤血球生成性ポルフィリン症(ギュンター病)及び赤血球生成コプロプルフィリン症)、ペラグラ又は類ペラグラ紅斑(例えば、ペラグラ、類ペラグラ紅斑及びトリプトファン代謝障害など)などの、代謝異常による光過敏性を有する皮膚病、

-突発性光線皮膚症の発作又は流行、特にPMLE(多形日光疹)、良性の夏季光発疹、光線性痒疹、永続的光過敏症(光線性類細網症、残留光過敏症及び光過敏性湿疹)、太陽蕁麻疹、水疱種痘、若年性春季発疹及び太陽光そう痒。

【００３０】

あるいは、それらは、以下から選択される障害を治療及び/又は予防するために使用される:

-皮膚疾患、特に蕁麻疹、強皮症、接触性皮膚炎、アトピー性皮膚炎、乾癬、魚鱗癬、ざ瘡及び他の形態の毛嚢炎、酒さ及び脱毛症。

【００３１】

式(I)の化合物を、加齢の兆候及び/又は皮膚又は体又は髪の衛生の、予防及び/又は治療のために、使用することができる。

【００３２】

本発明はまた、選択された化合物の使用にも関し、これは、色素脱失の問題(例えば、白斑)を含む疾患を治療するための、MC1Rアゴニストである。

【００３３】

本発明の主題はまた、特に、上記の状態の治療を意図した化粧品組成物又は医薬組成物であり、それは、この組成物のために選択された投与方法に適合する薬学的に許容される担体中に、その鏡像異性体のうちの1つ又は、薬学的に許容される酸とのその塩のうちの1つの形態で、一般式(I)の化合物を含むことにより、特徴付けられる。用語「薬学的に許容される担体」は、皮膚、粘膜及び外皮と互換性のある媒体を意味する。

【００３４】

経口的、経腸的、非経口的、局所的又は経眼的に、本発明による組成物の投与を行うことができる。好ましくは、化粧品又は医薬組成物は、局所塗布に適した形態で調整される。

【００３５】

経口経路を介して、組成物は、錠剤、ゲルカプセル剤、被覆錠剤、シロップ剤、懸濁剤

、液剤、粉剤、顆粒剤、乳剤、懸濁剤又はミクロスフィア、ナノスフィア又は、制御放出を可能にする脂質ビヒクル若しくはポリマービヒクルの形態であってもよい。非経口経路を介して、組成物は、潅流用又は注射用の、溶液又は懸濁液の形態であってもよい。

【００３６】

本発明による化合物は、一般的に、1又は複数の投与摂取中、体重の約0.01mg/kg～100mg/kgの一日投与量で、経口投与又は全身投与される。

【００３７】

化合物は、組成物の重量に対して、0.001重量%～10重量%の間、好ましくは0.01重量%～1重量%の間の濃度で全身的に使用される。

【００３８】

局所経路を介して、本発明による医薬組成物は、より具体的には、皮膚及び粘膜を治療することが意図され、液体、ペースト又は固体形態であってもよく、より具体的には、軟膏、クリーム、乳液、エマルジョン、ローション、ポマード、粉末、含浸パッド、合成洗剤、溶液、ゲル、スプレー、フォーム、懸濁液、スティック、シャンプー又は洗浄ベースの形態であり得る。それらはまた、制御放出を可能にする、ミクロスフィア又はナノスフィア又は脂質若しくはポリマービヒクルの懸濁液又はポリマーゲルパッチ若しくはゲルパッチの形態であり得る。

【００３９】

局所塗布のために使用される組成物は、一般的に、組成物の総重量に対して、0.001重量%～10重量%の間、好ましくは0.01重量%～5重量%の間の、本発明による化合物の濃度を有する。

【００４０】

本発明による一般式(I)の化合物はまた、化粧品分野、特に、皮膚及び外皮の光誘起又は加齢による老化の防止及び/又は対処のための、太陽光の有害な側面に対する保護で応用される。好ましくは、一般式(I)の化合物は、組成物の総重量に対して、0.001重量%～5重量%の間の濃度を有する。

【００４１】

本発明の主題は、従って、化粧品として許容される担体中に、少なくとも1つの一般式(I)の化合物を含む組成物である。用語「化粧品として許容される媒体」は、皮膚、粘膜及び外皮と互換性のある媒体を意味する。

【００４２】

本発明の主題はまた、加齢の兆候及び/又は皮膚の予防及び/又は治療のための、少なくとも1つの一般式(I)の化合物を含む組成物の化粧品的な使用である。

【００４３】

本発明の主題はまた、体又は髪の衛生のための、少なくとも1つの一般式(I)の化合物を含む組成物の化粧品的な使用である。

【００４４】

前述の医薬組成物及び化粧品組成物はまた、医薬組成物又はこれらの添加剤の組み合わせ、特に

-湿潤剤
-風味増強剤
-パラ-ヒドロキシ安息香酸エステルなどの防腐剤
-安定剤
-湿度調節剤
-pH調節剤
-浸透圧改質剤
-乳化剤
-UV-A及びUV-Bスクリーニング剤
-α-トコフェロール、ブチルヒドロキシアニソール又はブチルヒドロキシトルエン、スーパーオキシドジスムターゼ又はユビキノールなどの抗酸化剤、

-エモリエント
-例えば、グリセロール、PEG-400、チアモルホリノン及びそれらの誘導体又は尿素などの保湿剤
-S-カルボキシメチルシステイン、S-ベンジルシステアミン、それらの塩若しくはそれらの誘導体又は過酸化ベンゾイルなどの抗脂漏剤又は抗ざ瘡剤、
の組み合わせとして、不活性又は薬力学的に活性な添加剤を含み得る。
【発明を実施するための形態】
【００４５】
言うまでもなく、本質的に本発明に関連する有利な特性は、想定される添加により、悪影響を受けない又は実質的に悪影響を受けないように、当業者は、これらの組成物へ添加される任意の化合物を選択するように気をつける。
【００４６】
本発明及び生物学的結果による、一般式(I)の化合物の生成のいくつかの実施例は、ここで、例示の目的のために、性質を制限することなく与えられる。
【００４７】
(実施例)
(実施例1)
N-[(R)2-(3-シクロプロピルメトキシ-3-o-トリルアゼチジン-1-イル)-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソエチル]-3-(5-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)プロピオンアミドの合成
tert-ブチル3-ヒドロキシ-3-o-トリルアセチジン-1-カルボキシレート
テトラヒドロフラン中の60mLの1Mのo-トリルマグネシウム塩化物の溶液を、-78℃へあらかじめ冷却した、60mLのテトラヒドロフラン中の7.4g(42.8mmol)のtert-ブチル3-オキサゼチジン-1-カルボキシレート溶液へ滴下で加える。-78℃で1時間30分間撹拌した後、反応媒体を、200mLの飽和水性塩化アンモニウム溶液で加水分解し、150mLの酢酸エチルで抽出する。有機相を、硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、真空下で濃縮する。12gの粗残留物を得て、ヘプタン/酢酸エチル混合物を用いて溶出したシリカゲルを用いて精製し、その極性を、90/10から50/50へ増加させる。8.9g(79%)のtert-ブチル3-ヒドロキシ-3-o-トリルアゼチジン-1カルボキシレートを、白色固体の形態で得る。
【００４８】
tert-ブチル3-シクロプロピルメトキシ-3-o-トリルアゼチジン-1-カルボキシレート
20mLのN,N-ジメチルホルムアミド中の3g(11.4mmol)のtert-ブチル3-ヒドロキシ-3-o-トリルアゼチジン-1-カルボキシレートを、0℃へあらかじめ冷却した、14mLのN,N-ジメチルホルムアミド中、油(34.2mmol)中、60%の1.4gの水酸化ナトリウムの懸濁液へ滴下で加える。20分間撹拌した後、1mLのブロモメチルシクロプロパン(11.4mmol)を加え、撹拌を1時間30分間継続する。反応媒体を、飽和水性塩化アンモニウム溶液で加水分解し、次に、1/1ヘプタン/酢酸エチル混合物を用いて抽出する。有機相を、飽和水性塩化ナトリウム溶液を用いて洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、真空下で濃縮する。4gの粗残留物を得て、ヘプタン/酢酸エチル混合物を用いて溶出したシリカゲルを用いるクロマトグラフィーにより精製し、極性を、95/5から80/20へ増加させる。2.9g(81%)のtert-ブチル3-シクロプロピルメトキシ-3-o-トリルアゼチジン-1-カルボキシレートを、黄色油の形態で得る。
【００４９】
3-シクロプロピルメトキシ-3-o-トリルアゼチジン塩酸塩
2.8g(9.0mmol)のtert-ブチル3-シクロプロピルメトキシ-3-o-トリルアゼチジン-1-カルボキシレートを、酢酸エチル中の40mLの塩化水素の3Mの溶液中へ入れ、1時間30分間、室温で撹拌する。反応媒体を窒素蒸気下で濃縮し、次に、50/50ヘプタン/酢酸エチル混合物中に溶解し、真空下で濃縮する。2.2g(96%)の3-シクロプロピルメトキシ-3-o-トリルアゼチジン塩酸塩を、ベージュ色の固体の形態で得る。
【００５０】
tert-ブチル[(R)-2-(3-シクロプロピルメトキシ-3-o-トリルアゼチジン-1-イル)-1-(4-

メトキシベンジル)-2-オキソエチル]カルバメート
1.9gの1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(10.2mmol)、1.4gのN-ヒドロキシベンゾトリアゾール(10.2mmol)、3.8mLのトリエチルアミン(27.2mmol)及び次に、35mLのN,N-ジメチルホルムアミド中に溶解した2.2g(8.7mmol)の3-シクロプロピルメトキシ-3-o-トリルアゼチジン塩酸塩を、55mLのN,N-ジメチルホルムアミド中の2.7g(9.2mmol)の(R)-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-(4-メトキシフェニル)プロパン酸溶液へ、連続的に加える。反応媒体を38時間室温で撹拌する。1/1ヘプタン/酢酸エチル混合物を加え、反応媒体を、1N水酸化ナトリウム水溶液を用いて洗浄する。有機相を、次に、1Nの塩酸水溶液を用いて洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、真空下で濃縮する。2.7gの粗残留物を得、ヘプタン/酢酸エチル混合物を用いて溶出したシリカゲルを用いたクロマトグラフィーにより精製し、極性を95/5から60/40へ増加させる。1.8g(41%)のtert-ブチル[(R)-2-(3-シクロプロピルメトキシ-3-o-トリルアゼチジン-1-イル)-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソエチル]カルバメートを、白色固体の形態で得る。

【００５１】

(R)-2-アミノ-1-(3-シクロプロピルメトキシ-3-o-トリルアゼチジン-1-イル)-3-(4-メトキシフェニル)プロパン-1-オン塩酸塩
1.7g(3.5mmol)のtert-ブチル[(R)-2-(3-シクロプロピルメトキシ-3-o-トリルアゼチジン-1-イル)-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソエチル]カルバメートを、酢酸エチル中の45mLの塩化水素の3M溶液中に入れ、3時間室温で撹拌する。窒素気流下で蒸発させた後、粗生成物をヘプタン及び酢酸エチルの混合物中に溶解し、次に、真空下で濃縮する。1.6g(100%)の(R)-2-アミノ-1-(3-シクロプロピルメトキシ-3-o-トリルアゼチジン-1-イル)-3-(4-メトキシフェニル)プロパン-1-オン塩酸塩を、ベージュ色の固体の形態で得る。

【００５２】

3-(5-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)プロパン酸塩酸塩
60mgの10%パラジウム炭素を、窒素を用いてあらかじめパージした、8mLの1/1テトラヒドロフラン/水中の387mg(2.1mmol)の(E)-3-(5-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)アクリル酸塩酸塩溶液へ導入する。反応媒体を、水素雰囲気下に置き、次に、19時間撹拌する。セライトを通してろ過し、ジクロロメタンを用いて徹底的に洗浄した後、回収したろ液を真空下で濃縮する。粗残留物を、トルエン中に溶解し、残留水を除去するために再び濃縮し、次に、ヘプタン及びジイソプロピルエーテル(80/20)混合物中に、約2時間撹拌することにより溶解する。所望の生成物が沈殿し、真空下でろ過する。326mg(83%)の3-(5-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)プロピオン酸塩酸塩を、白色固体の形態で得る。

【００５３】

N-[2-(3-シクロプロピルメトキシ-3-o-トリルアゼチジン-1-イル)-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソエチル]-3(5-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)プロピロンアミド
389g(1.2mmol)のo-(ベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート及び、0.5mLのトリエチルアミン(3.7mmol)を、4mLのN,N-ジメチルホルムアミド中の260mg(1.4mmol)の3-(5-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)プロパン酸塩酸塩溶液へ加える。5分後、4mLのN,N-ジメチルホルムアミド中に溶解した、402mg(0.94mmol)の(R)-2-アミノ-1-(3-シクロプロピルメトキシ-3-o-トリルアゼチジン-1-イル)-3-(4-メトキシフェニル)プロパン-1-オン-塩酸塩を加える。反応媒体を、72時間室温で撹拌し、1N水酸化ナトリウム水溶液を、次に加え、媒体を、50mLの1/1ヘプタン/酢酸エチル混合物を用いて抽出する。有機相を、飽和水性塩化ナトリウム溶液を用いて洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、真空下で濃縮する。110mgの粗残留物を得て、ジクロロメタンを用いて溶出したシリカゲルを用いるクロマトグラフィーにより精製し、極性を次に、90/10ジクロロメタン/メタノール混合物まで増加させる。

【００５４】

279mg(56%)のN-[2-(3-シクロプロピルメトキシ-3-o-トリルアゼチジン-1-イル)-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソエチル]-3-(5-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)プロピオンアミドを、白色固体の形態で得る。

【００５５】
【数１】

^{1}H NMR (DMSO, 400 MHz) :100℃; 1.74 (s, 3H); 2.06 (s, 3H); 2.21 (s, 3H); 2.30-2.45 (m, 2H); 2.55-2.70 (m, 2H); 2.74-3.10 (m, 2H); 3.55-3.80 (m, 5H); 4.00-4.45 (m, 4H); 4.50 (q, J = 8.0 Hz, 1H); 6.65-6.85 (m, 2H); 7.00-7.15 (m, 2H); 7.15-7.35 (m, 5H); 7.75-7.90 (m, 1H).

【００５６】
(実施例2)
N-[(R)-2-[3-(4-ヒドロキシブトキシ)-3-o-トリルアゼチジン-1-イル]-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソエチル]-3-(1H-イミダゾール-4-イル)プロピオンアミド
2-1:tert-ブチル-3-(4-ベンジルオキシブトキシ)-3-o-トリルアゼチジン-1-カルボキシレート
5mLのN,N-ジメチルホルムアミド中に溶解した1g(3.79mmol)のtert-ブチル3-ヒドロキシ-3-o-トリルアゼチジン-1-カルボキシレートを、あらかじめ20℃に冷却した、油中の455mg(11.4mmol)の60%の水酸化ナトリウム懸濁液中へ滴下で加える。15分間撹拌した後、2.77g(11.4mmol)の4-ベンジルオキシブチルブロミドを加え、室温で15時間撹拌を継続する。反応媒体を、水を用いて加水分解し、次に、酢酸エチルを用いて抽出する。有機相を、水を用いて三回洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮する。得られた粗残留物を、ヘプタン/酢酸エチル混合物を用いて溶出したシリカゲルを用いたクロマトグラフィーにより精製し、極性を100/0から90/00へ増加させる。1.43gのtert-ブチル-3-(4-ベンジルオキシブトキシ)-3-トリルアゼチジン-1-カルボキシレートを、収率80%で無色の油の形態で得る。
【００５７】
2-2:3-(4-ベンジルオキシブトキシ)-3-o-トリルアゼチジントリフルオロ酢酸塩
1.43g(3.36mmol)のtert-ブチル3-(4-ベンジルオキシブトキシ)-3-o-トリルアゼチジン-1-カルボキシレートを、10mLのジクロロメタン中に溶解する。4mL(52mmol)のトリフルオロ酢酸を滴下で加え、混合物を1時間室温で撹拌し、次に、濃縮乾固する。1.5gの3-(4-ベンジルオキシブトキシ)-3-o-トリルアゼチジントリフルオロ酢酸塩を、定量的収率で、無色の油の形態で得る。
【００５８】
2-3:tert-ブチル[(R)-2-[3-(4-ベンジルオキシブトキシ)-3-o-トリルアゼチジン-1-イル]-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソエチル]カルバメート
778mg(4mmol)の1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩及び544mg(4mmol)のN-ヒドロキシベンゾトリアゾールを、10mLのN,N-ジメチルホルムアミド中に溶解した1g(3.36mmol)の(R)-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-(4-メトキシフェニル)プロパン酸溶液へ、連続的に加える。15分間の撹拌後、1.5g(3.36mmol)の3-(4-ベンジルオキシブトキシ)-3-o-トリルアゼチジンを加え、室温で15分間撹拌を継続する。2.34mL(13.4mmol)のN,N-ジイソプロピルエチルアミンを加え、混合物を2時間室温で撹拌する。1Nの水酸化ナトリウム水溶液を加え、反応媒体を、酢酸エチルを用いて二回抽出する。有機相を、次に、1N水酸化ナトリウム水溶液を用いて洗浄し、次に、1Nの塩酸水溶液を用いて洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮する。得られた粗残留物を、ヘプタン/酢酸エチル混合物を用いて溶出したシリカゲルを用いたクロマトグラフィーにより精製し、極性を100/0から70/40へ増加させる。1.14gのtert-ブチル[(R)-2-[3-(4-ベンジルオキシブトキシ)-3-o-トリルアセチジン-1-イル]-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソエチル]カルバメートを、53%の収率で、無色樹脂の形態で得る。
【００５９】
2-4:2-アミノ-1-[3-(4-ベンジルオキシブトキシ)-3-o-トリルアゼチジン-1-イル]-3-(4-メトキシフェニル)プロパン-1-オン-トリフルオロ酢酸塩
1.14g(1.89mmol)のtert-ブチル[(R)-2-[3-(4-ベンジルオキシブトキシ)-3-o-トリルア

ゼチジン-1-イル]-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソエチル]カルバメートを、10mLのジクロロメタン中に溶解する。3mL(39mmol)のトリフルオロ酢酸を滴下で加え、混合物を1時間室温で撹拌し、次に、濃縮乾固する。1.4gの2-アミノ-1-[3-(4-ベンジルオキシブトキシ)-3-o-トリルアゼチジン-1-イル]-3-(4-メトキシフェニル)プロパン-1-オン-トリフルオロ酢酸塩を、定量的収率で、無色の樹脂の形態で得る。

【００６０】

2-5:N-[(R)-2-[3-(4-ベンジルオキシブトキシ)-3-o-トリルアゼチジン-1-イル]-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソエチル]-3-(1H-イミダゾール-4-イル)プロピオンアミド

910mg(2.83mmol)のo-(ベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムテトラフルオロホウ酸塩及び0.8mL(5.67mmol)のトリエチルアミンを、5mLのN,N-ジメチルホルムアミド中の500mg(1.89mmol)の3-(5-メチル-1-H-イミダゾール-4-イル)プロパン酸塩酸塩溶液へ加える。60分後、5mLのN,N-ジメチルホルムアミド中に溶解した、1.4g(1.89mmol)の2-アミノ-1-[3-(4-ベンジルオキシブトキシ)-3-o-トリルアゼチジン-1-イル]-3-(4-メトキシフェニル)プロパン-1-オン-トリフルオロ酢酸塩を加える。反応媒体を72時間室温で撹拌し、1N水酸化ナトリウム水溶液を次に加え、媒体を、50mLの2/8ヘプタン/酢酸エチル混合物を用いて二回抽出する。有機相を、1N水酸化ナトリウム水溶液を用いて洗浄し、次に、1N塩酸水溶液を用いて洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮する。得られた粗生成物を、90/10ジクロロメタン/メタノール混合物を用いて溶出したシリカゲルを用いるクロマトグラフィーにより精製する。1gのN-[(R)-2-[3-(4-ベンジルオキシブトキシ)-3-o-トリルアゼチジン-1-イル]-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソエチル]-3-(1H-イミダゾール-4-イル)プロピオンアミドを、収率84%で、白色固体の形態で得る。

【００６１】

2-6:N-[(R)-2-[3-(4-ヒドロキシブトキシ)-3-o-トリルアゼチジン-1-イル]-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソエチル]-3-(1H-イミダゾール-4-イル)プロピオンアミド

900mg(1.44mmol)のN-[(R)-2-[3-(4-ベンジルオキシブトキシ)-3-o-トリルアゼチジン-1-イル]-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソエチル]-3-(1H-イミダゾール-4-イル)プロパンアミドを、100mLの酢酸中に溶解する。活性炭上に分散させた90mgの20%水酸化パラジウムを加え、混合物を、二水素雰囲気下に置き、室温で1時間撹拌する。反応媒体を、セライト層を通してろ過し、次に、濃縮乾固する。得られた粗残留物を、85/15ジクロロメタン/メタノール混合物を用いて溶出したシリカゲルを用いたクロマトグラフィーにより精製する。440mgのN-[(R)-2-[3-(4-ヒドロキシブトキシ)-3-o-トリルアゼチジン-1-イル]-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソエチル]-3-(1H-イミダゾール-4-イル)プロピオンアミドを、収率67%で、白色固体の形態で得る。

【００６２】

【数２】

^{1}H NMR (DMSO, 400 MHz) :100℃; 1.74 (s, 3H); 2.06 (s, 3H); 2.21 (s, 3H); 2.30-2.45 (m, 2H); 2.55-2.70 (m, 2H); 2.74-3.10 (m, 2H); 3.55-3.80 (m, 5H); 4.00-4.45 (m, 4H); 4.50 (q, J = 8.0 Hz, 1H); 6.65-6.85 (m, 2H); 7.00-7.15 (m, 2H); 7.15-7.35 (m, 5H); 7.75-7.90 (m, 1H).

【００６３】

(実施例3)

化合物の毒性の研究

この実施例は、選択された化合物の毒性の比較研究を説明する。

【００６４】

研究の目的は、hERGカリウムチャネルのIKrタンパク質を発現するための遺伝子を用いてトランスフェクトした、安定的にヒト細胞株から7つの選択的化合物の阻害プロファイルを追跡することであった。いくつかのMC1Rアゴニスト化合物及び、特に本発明の文脈において対象の化合物を評価した。毒性評価を、以下の化合物の、2つのhERGトランスフェ

クトされた細胞(使用した基準化合物なし)の3つの漸増濃度(1,3及び10μM)を用いて行った。

化合物1: N-[(R)-2-[3-(4-ヒドロキシブトキシ)-3-o-トリルアゼチジン-1-イル]-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソエチル]-3-(1H-イミダゾール-4-イル)プロピオンアミド

化合物2: (S)-N-[(R)-2-(3-ブトキシ-3-o-トリルアゼチジン-1-イル)-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソエチル]-2-ヒドロキシ-3-(1H-イミダゾール-4-イル)プロピオンアミド

化合物3: 3-(1H-イミダゾール-4-イル)-N-{(R)-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソ-2-[3-o-トリル-3-(4,4,4-トリフルオロブトキシ)アゼチジン-1-イル]エチル}プロピオンアミド

化合物4: N-[(R)-2-(3-ブタ-2-イニルオキシ-3-o-トリルアゼチジン-1-イル)-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソエチル]-3-(5-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)プロピオンアミド

化合物5: N-[(R)-2-(3-シクロブチルメトキシ-3-o-トリルアゼチジン-1-イル)-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソエチル]-3-(5-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)プロピオンアミド

化合物6: N-[(R)-2-(3-シクロプロピルメトキシ-3-o-トリルアゼチジン-1-イル)-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソエチル]-3-(5-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)プロピオンアミド

化合物7: N-[(R)-2-(3-ブトキシ-3-o-トリルアゼチジン-1-イル)-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソエチル]-3-グアニジノプロピオンアミド;ビス(トリフルオロ酢酸)塩

【００６５】

hERGによりコードされるIKrの振幅への影響を(対照に対する変更の割合として)、以下のTable 1(表1)中の化合物及び濃度ごとにまとめる。

【００６６】

【表１】

Table 1

	1mM	3mM	10mM	hERG チャネル遮断についての、推定される IC_{50}
化合物 1	-1.5±2.5	-3.0±1.0	-7.5±3.5	-
化合物 2	+1.0±1.0	-5.0±5.0	-51.5±6.5	10mM
化合物 3	-16.0±3.0	-42.5±5.5	-86.5±3.5	>3mM
化合物 4	-20.5±9.5	-22.0±10.0	-42.5±2.5	>10mM
化合物 5	-17.0±4.0	-49.5±16.5	-76.5±17.5	3mM
化合物 6	-5.0±3.0	-9.5±3.5	-16.0±7.0	-
化合物 7	-19.5±4.5	-29.5±9.5	-33.0±12.0	>10mM

【００６７】

・化合物1:IKrの振幅への観察された影響なし

・化合物2:最高濃度(10μM)のみで、IKrの振幅が変更された

・化合物3:10μMを用いて86.5%減少する、1μMから出発するIKr振幅の減少により観察された用量影響

・化合物4:10μMを用いて42.5%減少する、3μMから出発するIKr振幅の減少により観察された用量影響

・化合物5:10μMを用いて76.5%減少する、1μMから出発するIKr振幅の減少により観察された用量影響

・化合物6:IKrの振幅への観察された影響なし

・化合物7:10μMを用いて33%減少する、1μMから出発するIKr振幅の減少により観察されたわずかな用量影響

【００６８】

結論

実験条件下で、評価された7つの化合物のうちの5つは、QT時間を長くすることについての原因であり、いずれかはわずかに(化合物7)又は、より実質的に(化合物2、3、4及び5)長くなっている。逆に、2つの化合物(化合物1及び化合物6)のみは、この特性を示さなかった。

【００６９】

この実施例は、選択された化合物(化合物1:N-[(R)-2-[3-(4-ヒドロキシブトキシ)-3-o-トリルアゼチジン-1-イル]-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソエチル]-3-(1H-イミダゾール-4-イル)プロピオンアミド及び化合物6:N-[(R)-2-(3-シクロプロピルメトキシ-3-o-トリルアゼチジン-1-イル)-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソエチル]-3-(5-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)プロピオンアミド)が、他の分子とは異なり、hERGチャネル試験へのいかなる心臓毒性の警告を提示せず、従って、改善された毒性を示すことを示す。

【００７０】

(実施例4)

トランス活性化試験メラノコルチン受容体

この実施例の目的は、本発明の化合物1及び化合物6のメラノコルチン受容体選択性を示すことである。

【００７１】

細胞:細胞系HEK293を、ベクターpCRE-Luc及びhMC1R又はhMC4Rを用いてトランスフェクトする。細胞を、10%のウシ胎児血清を補充したDMEM培地中、37℃及び5%CO_2で培養する。

【００７２】

試験原理:活性化剤(アゴニスト)の存在下で、メラノコルチン受容体は、cAMP経路を活性化し、これは、ベクターCRE-Lucを介するルシフェラーゼの合成につながる。発光ルシフェラーゼ基質を含有する溶解緩衝液を添加した後、活性化又は受容体の阻害の程度に比例した発光を測定することができる。

【００７３】

生成物の試験:生成物を、DMSO中に10mMで溶解する。それらを、0.1%の最終的DMSOでの応答用量として試験する。10ポイント及び0を含む範囲は、4倍希釈で10μMから開始する。アゴニストを試験するために、生成物を単独で試験する。アゴニストの挙動を確認するためには、対象の生成物を、1nMのNDP-MSH(参照アゴニスト)の存在下で試験する。細胞を、無血清DMEM培地中、ウェル当たり5000細胞の割合(384ウェルプレート)で播種し、37℃、5%CO_2で一晩インキュベートする。

【００７４】

生成物及び参照リガンド(NDP-MSH)を翌日に加え、プレートを37℃、5%CO_2で6時間再インキュベートする。ルシフェリン含有溶解緩衝液を加えた後、プレートをトップカウント機で読み取らせる。結果は、100%(細胞+10nMでNDP-MSH)及び0%(細胞のみ)対照を使用して、活性の百分率として標準化する。EC_{50}を、XLFitソフトウェアを使用して、各生成物について計算する。結果は、nMで与えられ、以下の表に示す。

【００７５】

【表２】

化合物	EC50 hMC1-R (nM)	EC50 hMC4-R (nM)
化合物１	250	8000
化合物６	70	4500

【００７６】

この実施例は、明確に化合物1及び化合物6は、hMC1R選択性が高いことを示している。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		FI		
A61P 13/00	*(2006.01)*	A61P	13/00	
A61P 19/02	*(2006.01)*	A61P	19/02	
A61P 19/10	*(2006.01)*	A61P	19/10	
A61P 21/00	*(2006.01)*	A61P	21/00	
A61P 13/10	*(2006.01)*	A61P	13/10	
A61P 9/10	*(2006.01)*	A61P	9/10	
A61P 9/00	*(2006.01)*	A61P	9/00	
A61P 9/12	*(2006.01)*	A61P	9/12	
A61P 11/00	*(2006.01)*	A61P	11/00	
A61P 11/06	*(2006.01)*	A61P	11/06	
A61P 11/02	*(2006.01)*	A61P	11/02	
A61P 29/00	*(2006.01)*	A61P	29/00	
A61P 25/28	*(2006.01)*	A61P	29/00	１０１
A61P 25/16	*(2006.01)*	A61P	25/28	
A61P 25/00	*(2006.01)*	A61P	25/16	
A61P 25/08	*(2006.01)*	A61P	25/00	
A61P 17/00	*(2006.01)*	A61P	25/08	
A61P 17/06	*(2006.01)*	A61P	17/00	
A61P 17/14	*(2006.01)*	A61P	17/06	
A61P 37/08	*(2006.01)*	A61P	17/14	
A61P 37/06	*(2006.01)*	A61P	37/08	
A61P 31/10	*(2006.01)*	A61P	37/06	
A61P 31/04	*(2006.01)*	A61P	31/10	
A61P 31/12	*(2006.01)*	A61P	31/04	
A61P 15/10	*(2006.01)*	A61P	31/12	
A61P 15/08	*(2006.01)*	A61P	15/10	
A61P 3/04	*(2006.01)*	A61P	15/08	
A61P 35/00	*(2006.01)*	A61P	3/04	
A61K 8/49	*(2006.01)*	A61P	35/00	
A61Q 5/00	*(2006.01)*	A61K	8/49	
A61Q 19/08	*(2006.01)*	A61Q	5/00	
		A61Q	19/08	

(72)発明者　クレール・ブイクスーペーター
フランス・Ｆ－０６２２０・ヴァロリス・シュマン・デュ・カネ・４８

審査官　早川　裕之

(56)参考文献　国際公開第２０１０／０５２２５５（WO，Ａ１）
特表２００４－５３２８３８（ＪＰ，Ａ）
特表２００７－５１０７１７（ＪＰ，Ａ）
特表２００５－５１１４７５（ＪＰ，Ａ）
国際公開第２０１０／０５２２５３（WO，Ａ１）

(58)調査した分野(Int.Cl.，ＤＢ名)
Ｃ０７Ｄ　４０３／１２
Ａ６１Ｋ　３１／４１７８

A61P 1/04～37/08
A61K 8/49
A61Q 5/00～19/08
CAplus/REGISTRY(STN)