



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2009년08월11일  
(11) 등록번호 10-0911888  
(24) 등록일자 2009년08월05일

(51) Int. Cl.

A61K 31/155 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2003-7001847

(22) 출원일자 2001년08월07일

심사청구일자 2006년08월04일

(85) 번역문제출일자 2003년02월07일

(65) 공개번호 10-2003-0022372

(43) 공개일자 2003년03월15일

(86) 국제출원번호 PCT/GB2001/003556

(87) 국제공개번호 WO 2002/12178

국제공개일자 2002년02월14일

(30) 우선권주장

0019359.9 2000년08월07일 영국(GB)

(56) 선행기술조사문헌

EP0505322 A

W01999064002 A1

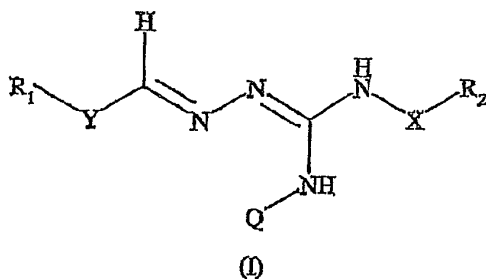
전체 청구항 수 : 총 14 항

심사관 : 박함용

(54) 멜라노코르틴 수용체 리간드로서 작용하는 화합물

(57) 요약

본 발명은 화학식 (I)의 신규한 화합물 및 그의 약학적으로 활성인 염과, 이 화합물 및 그의 약학적으로 활성인 염을 멜라노코르틴 수용체에 대한 리간드로서 및/또는 멜라노코르틴계 질병 치료용으로서 이용하는 방법을 제공한다:



식중, X 및 Y는 O, N, S 및 (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> (여기서, n은 0, 1, 2, 3, 4 또는 5임) 또는 이들의 조합으로부터 독립적으로 선택되고 탄소-탄소 다중 결합과 분지쇄는 물론 지환족기 및 헤테로고리기를 포함할 수 있으며, Q는 H 또는 OH이고; R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub>는 동일하거나 상이하며 수소이거나 도표 1에 열거된 방향족기의 잔기로부터 선택된다.

(72) 발명자

**보만 아르네**

스웨덴 에스-756 43 옉살라 구스타프 크젤베르그스  
배그 4

**안데르손 페르**

스웨덴 에스이-191 42 솔렌투나 필베겐 80

**안드리아노브 빅토르**

라트비아 엘브이-1083 리가 제메스 스트리트 11-4

**칼빈스 이바르스**

라트비아 엘브이-5052 익스킬레 리비에수 25

(81) 지정국

국내특허 : 알바니아, 아르메니아, 오스트리아, 오스트레일리아, 아제르바이잔, 보스니아 헤르체고비나, 바베이도스, 불가리아, 브라질, 벨라루스, 캐나다, 스위스, 리히텐슈타인, 중국, 쿠바, 체코, 독일, 덴마크, 에스토니아, 스페인, 핀란드, 영국, 그루지야, 헝가리, 이스라엘, 아이슬란드, 일본, 케냐, 키르기즈스탄, 북한, 대한민국, 카자흐스탄, 세인트루시아, 스리랑카, 리베이라, 레소토, 리투아니아, 룩셈부르크, 라트비아, 몰도바, 마다가스카르, 마케도니아공화국, 몽고, 말라위, 멕시코, 노르웨이, 뉴질랜드, 슬로베니아, 슬로바키아, 타지키스탄, 투르크멘, 터키, 트리니다드토바고, 우크라이나, 우간다, 미국, 우즈베키스탄, 베트남, 폴란드, 포르투갈, 루마니아, 러시아, 수단, 스웨덴, 싱가포르, 아랍에미리트, 안티구와바부다, 코스타리카, 도미니카, 알제리, 모로코, 탄자니아, 남아프리카, 벨리즈, 모잠비크, 에콰도르, 그라나다, 가나, 감비아, 크로아티아, 인도네시아, 인도, 시에라리온, 세르비아 앤 몬테네그로, 짐바브웨, 콜롬비아

AP ARIPO특허 : 케냐, 레소토, 말라위, 수단, 스와질랜드, 우간다, 시에라리온, 가나, 감비아, 짐바브웨, 모잠비크, 탄자니아

EA 유라시아특허 : 아르메니아, 아제르바이잔, 벨라루스, 키르기즈스탄, 카자흐스탄, 몰도바, 러시아, 타지키스탄, 투르크멘

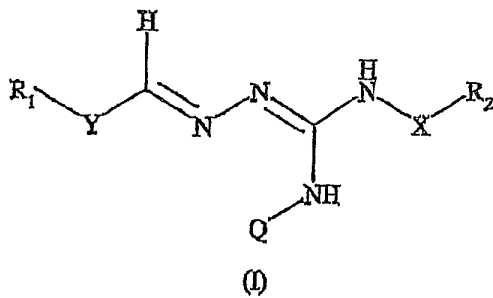
EP 유럽특허 : 오스트리아, 벨기에, 스위스, 리히텐슈타인, 독일, 덴마크, 스페인, 프랑스, 영국, 그리스, 아일랜드, 이탈리아, 룩셈부르크, 모나코, 네덜란드, 포르투갈, 스웨덴, 핀란드, 사이프러스, 터키

OA OAPI특허 : 부르키나파소, 베닌, 중앙아프리카, 콩고, 코트디부아르, 카메룬, 가봉, 기니, 말리, 모리타니, 니제르, 세네갈, 차드, 토고, 기니 비사우, 적도 기니

## 특허청구의 범위

### 청구항 1

염증; 내분비계 또는 호르몬계 기능장애; 성적 기능장애; 알레르기 질환; 통증; 류마티스성 관절염, 건선 관절염, 전신 경화증, 류마티스성 다발성 근육통, 베게너 육아종증, 사르코이도증, 호산구성 근막염, 반응성 관절염, 베크테레브병, 전신성 홍반성 루프스, 측두 동맥염, 베체트병, 버거병, 구드패스슈어 증후군, 호산구성 육아종, 섬유근통, 근염, 혼합성 결합조직 질환 및 관절염에서 선택된 면역학적 질환; 정신 질환; 식욕부진; 심혈관계 질환; 당뇨병 타입 II, 비만증, 허혈증, 및 허혈/재관류로부터 선택된 멜라노코르틴 시스템에 관련된 질병의 치료를 위한; 또는 말초 신경 또는 중추 신경 재생을 유도하기 위한; 또는 악성 종양의 치료 또는 진단을 위한; 외피세포의 색소 형성 및 피부 그을림을 촉진하기 위한; 또는 빈혈, 과립구 감소증, 혈소판 감소증, 및 백혈구 감소증에서 선택된 혈관계 및 림프계의 약물 유발성 질환의 치료를 위한, 하기 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 약학적으로 활성인 염을 포함하는 약학 조성물:

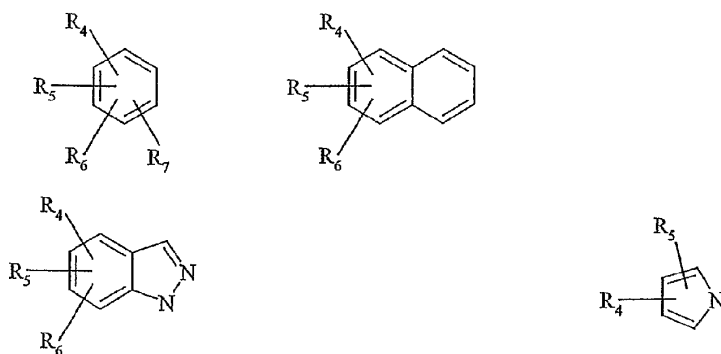


식중, X 및 Y는 O, N, S 및  $(CH_2)_n$  (여기서, n은 0, 1, 2, 3, 4 또는 5임) 또는 O, N, S 및  $(CH_2)_n$ 의 조합으로부터 독립적으로 선택되며, 탄소-탄소 다중 결합과 분지쇄는 물론 지환족기와 헤테로고리기를 포함할 수 있고;

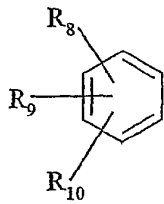
Q는 H이고;

$R_1$  및  $R_2$ 는 동일하거나 상이하며, 수소, 메틸, 에틸, 또는 하기 도표 1에 열거된 방향족 기의 잔기로부터 선택되고,

도표 1



식중,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$  및  $R_7$ 는 동일하거나 상이하며, 수소, 할로젠, 탄소수 1 내지 8의 알킬, 다른 치환기와 함께 고리의 일부를 형성할 수 있는 탄소수 1 내지 5의 알콕시, 하이드록시, 탄소수 0, 1 또는 2의 (1급, 2급 또는 3급) 아민, 시아노, 니트로, 트리플루오로알킬, 아마이드, 및 설포로 구성된 그룹에서 선택되거나; 또는 하기 식으로 표시되는 기로부터 선택되고;



(식중,  $R_8$ ,  $R_9$  및  $R_{10}$ 은 동일하거나 상이하며, 수소, 할로젠, 탄소수 1 내지 8의 알킬, 다른 치환기와 함께 고리의 일부를 형성할 수 있는 탄소수 1 내지 5의 알콕시, 하이드록시, 탄소수 0, 1 또는 2의 (1급, 2급 또는 3급) 아민, 시아노, 니트로, 트리플루오로알킬, 아마이드, 및 설포로 구성된 그룹으로부터 선택된다),

단,  $X$ 가  $(CH_2)_n$ 이고  $n$ 이 0일 경우,  $R_2$ 는 H가 아니고;  $R_2$ 가 메틸이면  $R_1$ 은 페닐 이외의 다른 치환기로부터 선택되어야 하며;

또는, 상기 화학식 1의 화합물은

N,N'-디-(나프탈렌-1-일메틸렌아미노)구아니딘;

N,N'-디-(2-브로모벤질리텐아미노)구아니딘;

N,N'-디-(2-클로로-3,4-디메톡시벤질리텐아미노)구아니딘; 또는

N,N'-디-(1-(4-클로로페닐)-1H-피롤-2-일메틸렌아미노)구아니딘이다.

#### 청구항 2

제1항에 있어서,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$ ,  $R_8$ ,  $R_9$  및  $R_{10}$ 중 하나 또는 그 이상이 탄소수 1 내지 8의 알킬인 조성물.

#### 청구항 3

제2항에 있어서, 알킬이 메틸 또는 에틸인 조성물.

#### 청구항 4

제1항 또는 제2항에 있어서,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$ ,  $R_8$ ,  $R_9$  및  $R_{10}$ 중 하나 또는 그 이상이 알콕시인 조성물.

#### 청구항 5

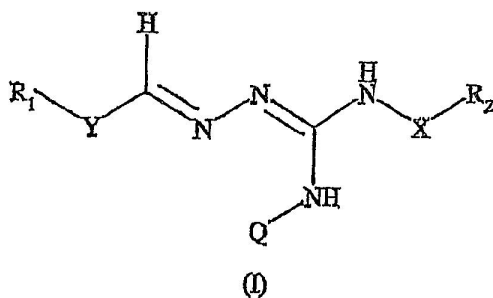
제4항에 있어서, 상기 알콕시가 메톡시인 조성물.

#### 청구항 6

제1항 또는 제2항에 있어서,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$ ,  $R_8$ ,  $R_9$  및  $R_{10}$ 중 하나 또는 그 이상이 할로젠 원자인 조성물.

#### 청구항 7

하기 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 약학적으로 활성인 염:

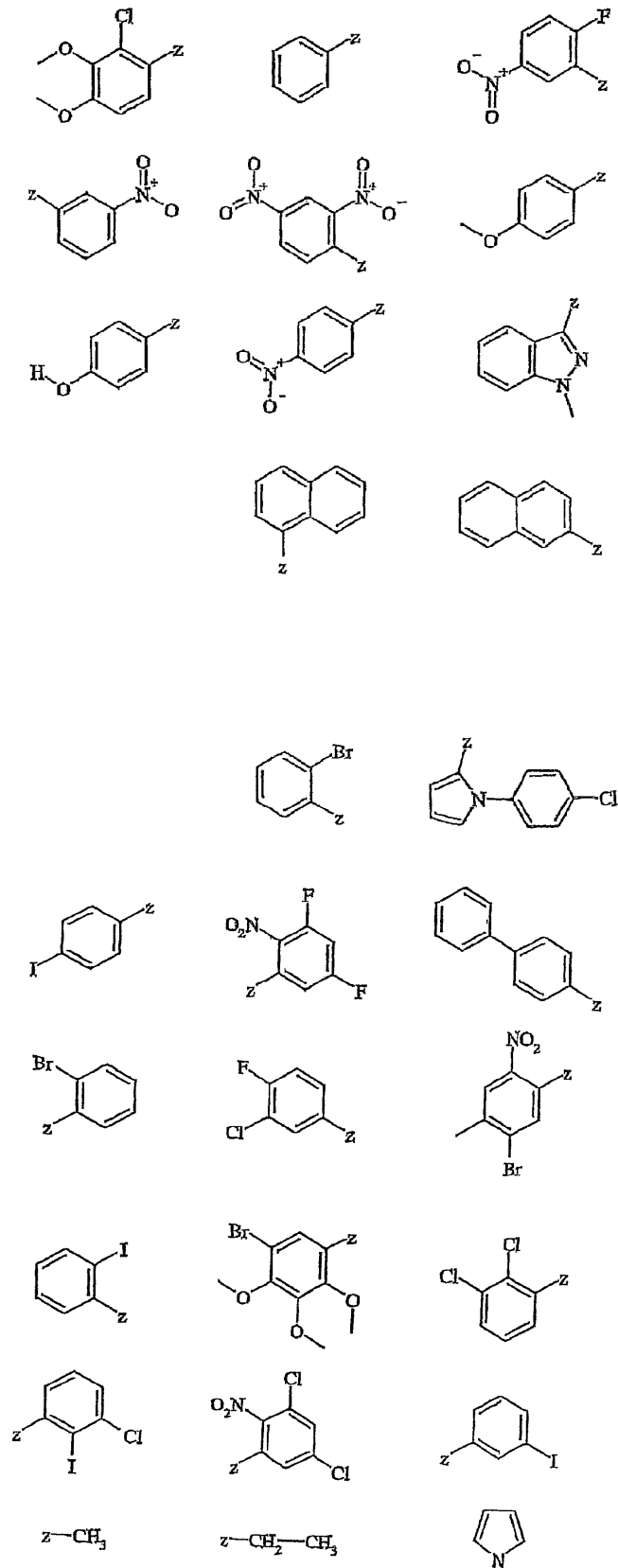


식중,  $X$  및  $Y$ 는 O, N, S 및  $(CH_2)_n$  (여기서,  $n$ 은 0, 1, 2, 3, 4 또는 5임) 또는 O, N, S 및  $(CH_2)_n$ 의 조합으로부

터 독립적으로 선택되며, 탄소-탄소 다중 결합과 분지쇄는 물론 지환족기와 헤테로고리기를 포함할 수 있고;

Q는 H이고;

R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub>는 하기의 기들로부터 선택되고;



식중, z는 결합점을 나타내며,

단, R<sub>1</sub>이 페닐이면 R<sub>2</sub>는 페닐이 아닌 다른 치환기로부터 선택되어야 하고;

R<sub>1</sub>이 4-메톡시페닐이면 R<sub>2</sub>는 1,3-디니트로페닐 및 4-메톡시페닐 이외의 다른 치환기로부터 선택되어야 하며;

R<sub>2</sub>가 4-메톡시페닐이면 R<sub>1</sub>은 4-메톡시페닐 이외의 다른 치환기로부터 선택되어야 하고;

R<sub>2</sub>가 메틸이면 R<sub>1</sub>은 페닐 이외의 다른 치환기로부터 선택되어야 한다.

## 청구항 8

하기 표의 화합물들로부터 선택된 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염:

N-(2-클로로-3,4-디메톡시벤질리덴아미노)-N'-벤질구아니딘;

N-(4-메톡시벤질리덴아미노)-N'-(2-페닐에틸)구아니딘;

N-(피리드-4-일-메틸리덴아미노)-N'-나프탈렌-1-일-메틸)구아니딘;

N-(2-클로로-3,4-디메톡시벤질리덴아미노)-N'-페닐구아니딘;

N-(2-플루오로-5-니트로벤질리덴아미노)-N'-페닐구아니딘;

N-(4-하이드록시벤질리덴아미노)-N'-벤질구아니딘;

N-(2,4-디니트로벤질리덴아미노)-N'-페닐구아니딘;

N-(4-니트로벤질리덴아미노)-N'-(2-페닐에틸)구아니딘;

N-(나프탈렌-2-일-메틸리덴아미노)-N'-(2-페닐에틸)구아니딘;

N-(나프탈렌-2-일-메틸리덴아미노)-N'-벤질구아니딘;

N-(나프탈렌-2-일-메틸리덴아미노)-N'-나프탈렌-2-일구아니딘;

N-(4-니트로벤질리덴아미노)-N'-벤질구아니딘;

N-(2-브로모벤질리덴아미노)-N'-펜에틸구아니딘;

N-(2-브로모벤질리덴아미노)-N'-페닐구아니딘;

N-[1-(4-클로로페닐)1H-피롤-2-일메틸렌아미노]-N'-벤질구아니딘;

N,N'-디-(나프탈렌-1-일메틸렌아미노)구아니딘;

N,N'-디-(2-브로모벤질리덴아미노)구아니딘;

N,N'-디-(2-클로로-3,4-디메톡시벤질리덴아미노)구아니딘;

(3-페닐-알릴리덴아미노)-N'-2-페닐에틸)구아니딘;

N,N'-디-(1-(4-클로로페닐)-1H-피롤-2-일메틸렌아미노)구아니딘;

N-(2-플루오로-5-니트로벤질리덴아미노)-N'-메틸구아니딘;

N-(2-클로로-3,4-디메톡시벤질리덴아미노)-N'-메틸구아니딘;

N-(피롤-2-일메틸리덴아미노)-N'-(피롤-2-일메틸)구아니딘;

N-(3-니트로벤질리덴아미노)-N'-페닐구아니딘;

N-(3-니트로벤질리덴아미노)-N'-메틸구아니딘;

N-(2,4-디니트로벤질리덴아미노)-N'-메틸구아니딘;

N-(3,5-디플루오로-2-니트로벤질리덴아미노)-N'-(4-인도벤질)구아니딘;

N-(2-브로모벤질리덴아미노)-N'-[2-(4-비페닐)에틸]구아니딘;

N-(3-클로로-4-플루오로벤질리덴아미노)-N'-[2-(3-클로로-4-플루오로페닐)에틸]구아니딘;

N-(4-페닐벤질리덴아미노)-N'-(5-브로모-4-메틸-2-니트로벤질)구아니딘;

N-(4-페닐벤질리덴아미노)-N'-[2-(2-인도페닐)에틸]구아니딘;

N-(3-클로로-4-플루오로벤질리덴아미노)-N'-(2,3,4-트리메톡시-5-브로모벤질)구아니딘;

N-(3-클로로-2-인도벤질리덴아미노)-N'-(2,3-디클로로벤질)구아니딘;

N-(3,5-디클로로-2-니트로벤질리덴아미노)-N'-[2-(3,5-디플루오로-2-니트로페닐)에틸]구아니딘; 및

N-(3-인도벤질리덴아미노)-N'-[2-(3-클로로-2-인도페닐)에틸]구아니딘.

#### 청구항 9

제7항에 있어서, 표지물질은 더 포함하는 화합물.

#### 청구항 10

제9항에 있어서, 상기 표지물질은 방사성 활성인 표지 물질 또는 독성 제제인 화합물.

#### 청구항 11

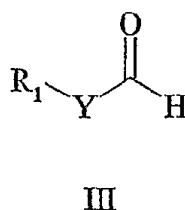
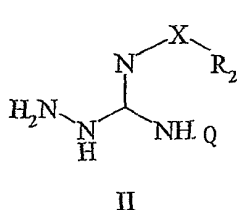
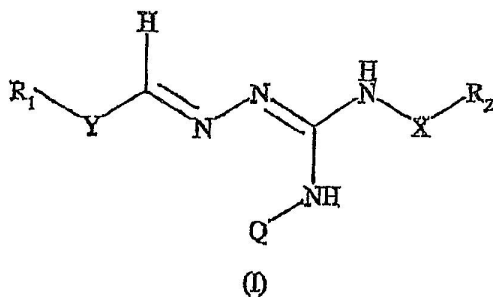
제7항 내지 10항중 어느 한 항 기재의 화합물을 보조제, 캐리어 또는 부형제중 하나 이상과 함께 포함하는, 염 증; 내분비계 또는 호르몬계 기능장애; 성적 기능장애; 알레르기 질환; 통증; 류마티스성 관절염, 건선 관절염, 전신 경화증, 류마티스성 다발성 근육통, 베게너 육아종증, 사르코이도증, 호산구성 근막염, 반응성 관절염, 베 크테레브병, 전신성 홍반성 루프스, 측두 동맥염, 베체트병, 버거병, 구드패스츄어 증후군, 호산구성 육아종, 섬유근통, 근염, 혼합성 결합조직 질환 및 관절염에서 선택된 면역학적 질환; 정신 질환; 식욕부진; 심혈관계 질환; 당뇨병 타입 II, 비만증, 허혈증, 및 허혈/재관류로부터 선택된 멜라노코르틴 시스템에 관련된 질병의 치료를 위한; 또는 말초 신경 또는 중추 신경 재생을 유도하기 위한; 또는 악성 종양의 치료 또는 진단을 위한; 외피세포의 색소 형성 및 피부 그을림을 촉진하기 위한; 또는 빈혈, 과립구 감소증, 혈소판 감소증, 및 백혈구 감소증에서 선택된 혈관계 및 림프계의 약물 유발성 질환의 치료를 위한 약학적 조성물.

#### 청구항 12

삭제

#### 청구항 13

화학식 (II)의 구아니딘 유도체를 화학식 (III)의 알데하이드와 반응시키는 단계를 포함하는 하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 약학적으로 활성인 염의 제조방법.



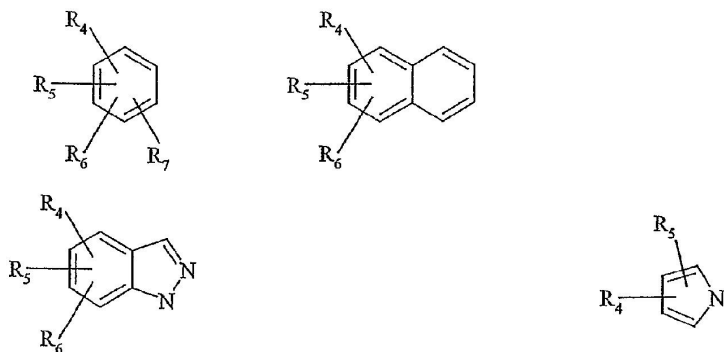
식중, X 및 Y는 O, N, S 및 (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> (여기서, n은 0, 1, 2, 3, 4 또는 5임) 또는 O, N, S 및 (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>의 조합으로부

터 독립적으로 선택되며, 탄소-탄소 다중 결합과 분지쇄는 물론 치환족기와 헤테로고리기를 포함할 수 있고;

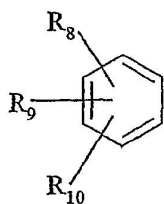
Q는 H이고;

R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub>는 동일하거나 상이하며, 수소, 메틸, 에틸, 또는 하기 도표 1에 열거된 방향족 기의 잔기로부터 선택되고,

도표 1



식중, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> 및 R<sub>7</sub>은 동일하거나 상이하며, 수소, 할로젠, 탄소수 1 내지 8의 알킬, 다른 치환기와 함께 고리의 일부를 형성할 수 있는 탄소수 1 내지 5의 알콕시, 하이드록시, 탄소수 0, 1 또는 2의 (1급, 2급 또는 3급) 아민, 시아노, 니트로, 트리플루오로알킬, 아마이드, 및 설포로 구성된 그룹에서 선택되거나; 또는 하기 식으로 표시되는 기로부터 선택되고;



(식중, R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub> 및 R<sub>10</sub>은 동일하거나 상이하며, 수소, 할로젠, 탄소수 1 내지 8의 알킬, 다른 치환기와 함께 고리의 일부를 형성할 수 있는 탄소수 1 내지 5의 알콕시, 하이드록시, 탄소수 0, 1 또는 2의 (1급, 2급 또는 3급) 아민, 시아노, 니트로, 트리플루오로알킬, 아마이드, 및 설포로 구성된 그룹으로부터 선택된다),

단, X가 (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>이고 n이 0일 경우, R<sub>2</sub>는 H가아니고; R<sub>2</sub>가 메틸이면 R<sub>1</sub>은 페닐 이외의 다른 치환기로부터 선택되어야 하며;

또는, 상기 화학식 1의 화합물은

N,N'-디-(나프탈렌-1-일메틸렌아미노)구아니딘;

N,N'-디-(2-브로모벤질리텐아미노)구아니딘;

N,N'-디-(2-클로로-3,4-디메톡시벤질리텐아미노)구아니딘; 또는

N,N'-디-(1-(4-클로로페닐)-1H-피롤-2-일메틸렌아미노)구아니딘이다.

#### 청구항 14

삭제

#### 청구항 15

삭제

#### 청구항 16



삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

청구항 42

삭제

청구항 43

삭제

청구항 44

삭제

청구항 45

삭제

청구항 46

삭제

청구항 47

삭제

청구항 48

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 약성 종양은 흑색종 또는 전이암인 조성물.

#### 청구항 49

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 식육부진은 암, 악액질, 노령, HIV, 또는 외상에 의해 야기되는 조성물.

### 명세서

#### 기술분야

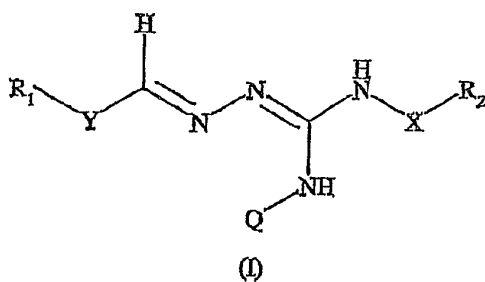
- <1> 본 발명은 신규한 구아니딘, 및 이 구아니딘을 멜라닌세포 자극 호르몬과 같은 멜라노코르틴 수용체 또는 이와 관련이 있는 계통과 연관성이 있는 비만증, 식육부진, 염증, 정신 질환 및 기타 질병의 치료에 이용하는 방법에 관한 것이다.

#### 배경기술

- <2> 선형 및 고리형인 다수개의 거대 펩티드가 멜라노코르틴(MC) 수용체에 대하여 높은 특이적 결합력을 나타내는 분야에 알려져 있다. 이들 펩티드의 작용성 및/또는 길항성 역시 알려져 있다. 참고문헌 ["Melanocortin Receptor ligands and methods of using same" by Dooley, Girtten and Houghten(WO 99/21571)] 참조. 그러나, 멜라노코르틴 수용체에 대하여 작용성 또는 길항성을 나타내는 저분자량 물질이 여전히 요구되고 있다.
- <3> 이소퀴놀린, 스피로피리딘 및 벤즈이미다졸과 같이 MC-수용체에 대하여 활성을 나타내는 많은 저분자량 화합물이 알려져 있다. 참고문헌 [Isoquinoline compound melanocortin receptor ligands and method of using same" by Basu et al., Trega Biosciences Inc. (PCT/US99/09216), "Spiropiperindine derivatives as melanocortin receptor agonists" by Nargund, Ye, Palucki, Bakshi, Patchett and van der Ploeg (PCT/US99/13252) 및 "Melanocortin receptor-3 ligands to treat sexual dysfunction" by Dines et al. (WO 01/05401)] 참조. 본 발명의 화합물은 전술한 화합물과는 구조적으로 다르며, 따라서 MC-수용체에 대하여 활성을 나타내는 새로운 부류의 화합물을 이룬다.

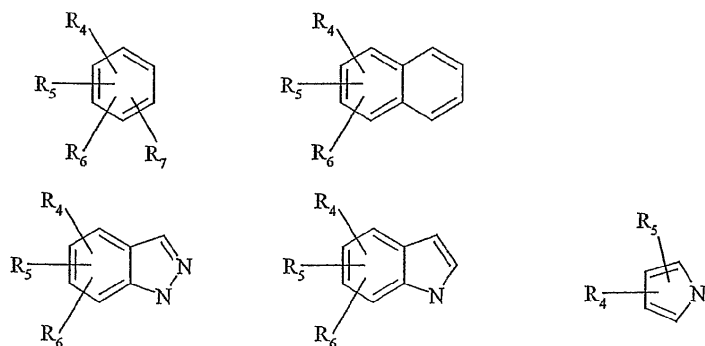
#### 발명의 상세한 설명

- <4> 따라서, 본 발명의 일 태양은 멜라노코르틴 수용체에 대하여 활성을 나타내고 경구 투여후 흡수되어 혈뇌 장벽을 통해 잘 침투될 수 있는 저분자량의 화합물을 제공하는 것이다.
- <5> 본 발명은 화학식(I)의 화합물과 그의 타우토머형 화합물, 및 그의 약학적으로 활성인 염에 속하는 신규한 화합물 및 이러한 화합물을 이용하는 방법을 제공한다.



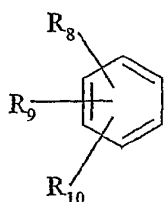
- <6>
- <7> 식중, X 및 Y는 O, N, S 및  $(CH_2)_n$  (여기서, n은 0, 1, 2, 3, 4 또는 5임) 또는 O, N, S 및  $(CH_2)_n$ 의 조합으로부터 독립적으로 선택되며, 탄소-탄소 다중 결합과 분지쇄는 물론 지환족기와 헤테로고리기를 포함할 수 있다;
- <8> Q는 H이다;
- <9> R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub>는 서로 동일하거나 상이하며, 수소이거나 하기 도표 1에 나열된 방향족 기의 잔기로부터 선택되는데,
- <10> 단, X가  $(CH_2)_n$ 이고 n이 0이면 R<sub>2</sub>는 H가 아니다.

<11> 도표 1



<12>

<13> 식중,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$  및  $R_7$ 은 동일 또는 상이하며, 수소; 할로젠; 탄소수 1 내지 8의 알킬; 다른 치환기와 함께 고리의 일부를 형성할 수 있는 탄소수 1 내지 5의 알콕시, 하이드록시 또는 탄소수 0, 1 또는 2의 (1급, 2급 또는 3급) 아민과 같은 전자 공여기; 시아노, 니트로, 트리플루오로알킬, 아마이드 또는 설폰과 같은 전자 수용기; 또는 하기 식으로 표시되는 기로부터 선택된다.



<14>

<15> (식중,  $R_8$ ,  $R_9$  및  $R_{10}$ 은 동일하거나 상이하며, 수소; 할로젠; 탄소수 1 내지 8의 알킬; 다른 치환기와 함께 고리의 일부를 형성할 수 있는 탄소수 1 내지 5의 알콕시, 하이드록시 또는 탄소수 0, 1 또는 2의 (1급, 2급 또는 3급) 아민과 같은 전자 공여기; 시아노, 니트로, 트리플루오로알킬 아마이드 또는 설폰과 같은 전자 수용기로부터 선택된다).

<16> 전술한 정의에서 사용된 용어인 알킬은 직쇄 또는 분지쇄의 탄화수소기뿐 아니라, 치환족기와 융합된 치환족기를 포함하는 것을 의미한다; 알콕시는 직쇄 또는 분지쇄의 알콕시기를 포함하는 것을 의미한다.

<17> 할로젠은 플루오로, 클로로, 브로모 및 요오드를 의미한다.

<18> 바람직하기로는, "탄소수 1 내지 8의 알킬"은 메틸, 에틸, 프로필 또는 이소프로필과 같은 저급 알킬을 의미한다.

<19> 바람직하기로는, "탄소수 1 내지 5의 알콕시"는 메톡시, 에톡시, 프로폭시 또는 이소프로폭시와 같은 저급 알콕시를 의미한다.

<20> 바람직하기로는, 트리플루오로알콕시는 트리플루오로메틸, 트리플루오로에틸, 트리플루오로프로필 또는 트리플루오로이소프로필이다.

<21> X 및 Y는 NH 또는 N-알킬, 바람직하기로는 N-메틸 또는 N-에틸이다.

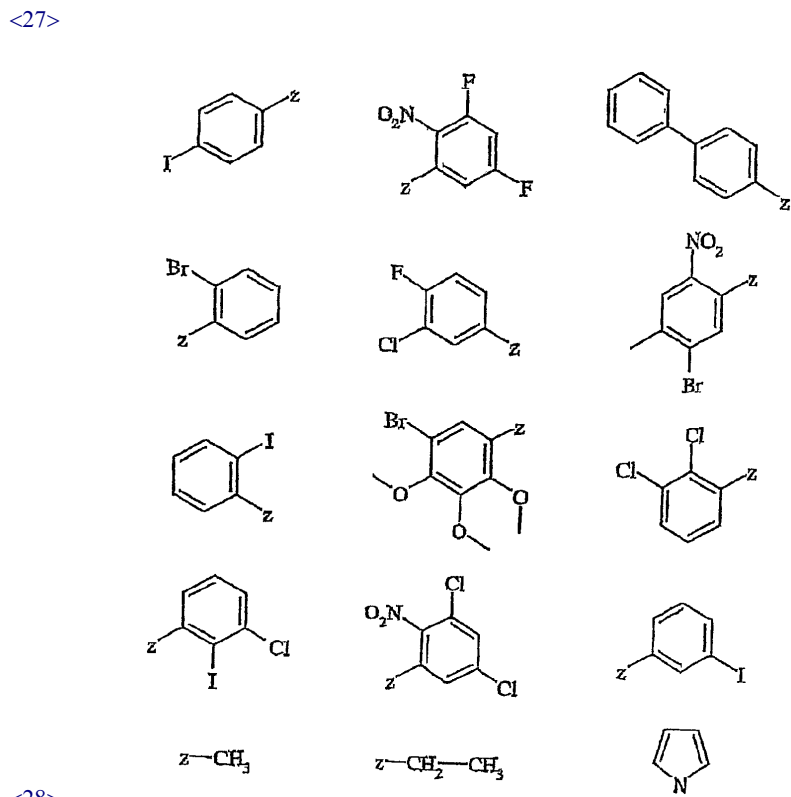
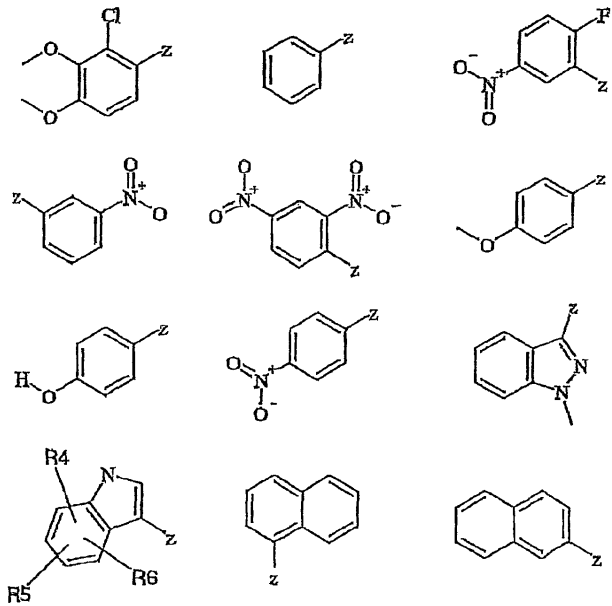
<22> X가  $(CH_2)_n$ 를 나타내는 경우에 n이 1 또는 2인 것이 바람직하다.

<23> Y가  $(CH_2)_n$ 를 나타내는 경우에 n이 0, 1 또는 2인 것이 바람직하다.

<24>  $R_1$  및/또는  $R_2$ 가 도표 1에 나타난 화합물로부터 선택되고 화합물이 2환 또는 3환 고리인 경우에는  $R_4$ - $R_7$  치환기가 고리상의 임의의 위치에 존재할 수 있다는 것을 주목해야 한다.

<25> 또한, 도표 1의 화합물이 도표 1의 화합물 내의 적당한 위치, 바람직하게는 1, 2 또는 3 위치에서 화학식 (I)의 화합물의 탄소 골격에 결합될 수 있음을 주목해야 한다.

<26> 본 발명의 다른 특징을 포함하는 신규한 화합물의 예는 R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub>가 하기로부터 선택된 것들이다.



<28>  
 <29> 식중, z는 결합 위치를 나타내는데, 단  
 <30> R<sub>1</sub>이 페닐이면 R<sub>2</sub>는 페닐 이외의 다른 치환기로부터 선택되어야 하고;

- <31> R<sub>1</sub>이 4-메톡시페닐이면 R<sub>2</sub>는 1,3-디니트로페닐 또는 4-메톡시페닐 이외의 다른 치환기로부터 선택되어야 하며;
- <32> R<sub>2</sub>가 4-메톡시페닐이면 R<sub>1</sub>이 4-메톡시페닐 이외의 다른 치환기로부터 선택되어야 하고;
- <33> R<sub>2</sub>가 메틸이면 R<sub>1</sub>은 페닐 이외의 다른 치환기로부터 선택되어야 한다.
- <34> 화학식(I)의 화합물은 염기 특성을 가지므로 이 화합물을 염산, 브롬화수소산, 요오드화수소산, 황산, 질산 및 인산과 같은 무기산, 또는 아세트산, 프로판산, 글리콜산, 락트산, 말론산, 숙신산, 푸마르산, 타르타르산, 시트르산, 팔모산, 옥살산 및 파라-톨루엔 설폰산과 같은 유기산과 같은 약리학적으로 허용가능한 적절한 산으로 처리하면 치료적으로 활성인 그의 산 부가염으로 전환시킬 수 있다.
- <35> 반대로, 염 형태를 알칼리로 처리하면 유리 염기 형태로 전환될 것이다.
- <36> 본 발명은 신규한 구아니딘에 관한 것이다. 본 발명의 화합물에 대한 생물학적 테스트를 멜라노코르틴 시스템에서 실시하였는데 놀랍게도 멜라노코르틴 수용체에 대한 결합력을 나타낼 뿐 아니라 기능 분석에서 활성을 나타냈다.
- <37> 본 발명의 화합물은 특이적인 MC-수용체, 또는 MC1, MC3, MC4 및/또는 MC5 수용체와 같이 다수개의 MC-수용체의 작용제 또는 길항제중 하나이다.
- <38> MC-수용체는 7개의 트랜스멤브레인 영역을 형성하는 단일 폴리펩티드로부터 모두 형성되는 G-단백질 결합 수용체(G-protein coupled receptor) 부류에 속한다. MC1, MC2, MC3, MC4 및 MC5로 명명되는 5개의 수용체 형태가 개시되었다. MC 수용체의 신호는 대부분 cAMP를 통해 매개되지만 다른 신호 전달 경로도 알려져 있다. 이들은 체내에 뚜렷하게 분포되어 있다.
- <39> MC-수용체는 MC-수용체의 명백한 아형에 의해 매개될 것으로 여겨지는 다양한 생리학적 작용과 관련이 있다. 그러나, 많은 경우에 아형중 어떤 것에 의해 그런 효과가 나타나는지가 완전히 알려지지 않고 있다.
- <40> MSH-펩티드가 동기유발, 학습, 기억, 행동 (음식물 섭취 및 성행위 포함), 염증 (면역촉진성 및 면역억제성 염증 포함), 체온, 통증 인지, 혈압, 맥박, 혈관 긴장도, 뇌혈류, 서로 다른 기관에서의 영양 효과, 신경 성장, 태반 발육, 내분비 및 외분비 기능, 알도스테론 합성 및 분비, 티로신 분비, 정자 발생, 난소 무게, 프로락틴 및 FSH 분비, 다른 장기 상에 미치는 영향, 여성의 자궁 출혈, 피지 및 페로몬(pheromone) 분비, 혈당치, 자궁 내 태아 발육은 물론 분만 및 나트륨 배설 촉진을 둘러싼 다른 생물학적 현상들 [Eberle, AN: The melanotropins: Chemistry, physiology and mechanisms of action. Basel: Karger, Switzerland. 1988, ISBN 3-8055-4678-5; Gruber, and Callahan, Am. J. Physiol. 1989, 257, R681-R694; De Wildt et al., J Cardiovascular Pharmacology. 1995, 25, 898-905 참조], 및 나트륨 배설 촉진을 유도하는 다른 생물학적 현상 [Lin et al., Hypertension. 1987, 10, 619-627 참조]과 같은 서로 다른 여러 가지 과정에 영향을 미칠 수 있다는 것이 오래전부터 알려져 왔다.
- <41> α-MSH의 면역 조절 작용이 면역 촉진 및 면역 억제 모두를 포함한다는 것도 잘 알려져 있다. 여러 가지 연구에서 α-MSH가 IL-1α, IL-1β, IL-6 및 TNFα와 같은 전 염증성 사이토카인의 효과를 길항하고 항염증성 사이토카인, IL-10의 생성을 유도한다는 것을 알 수 있다 (Catania & Lipton, 1993 참조).
- <42> 식습관은 중추 신경계 및 말초 부위 모두와 연관이 있는 복잡한 네트워크의 생리학적 조절 경로에 의해 조절된다. 렵틴, 인슐린, NPY (뉴로펩티드 Y), 오렉신, CRF (코르티코트로핀-방출 인자, 방출 호르몬) 및 멜라노코르틴 펩티드 (Schwartz; Nature Medicine 1998, 4, 385-386)와 같은 인자가 단기적으로는 물론 장기적으로도 음식 섭취량을 조절하여 체중, 체지방 및 성장률에 영향을 미칠 수 있는 것으로 알려져 있다. 최근의 연구 결과, MC-수용체, 특히 MC4 수용체가 음식 섭취를 조절하는 역할을 하는 것으로 나타났으며, 멜라노코르틴 및 MC4 수용체가 렵틴의 흐름에서 중요한 인자라는 것을 나타내는 증거가 있다. 멜라노코르틴 펩티드인 α-MSH와 ACTH(1-24)를 뇌강내 투여(intracerebroventricular injection)하면 음식 섭취를 현저하게 억제하는 것으로 나타났다 (Poggioli et al., Peptides, 1986, 7, 843-848; Vergoni et al., Neuropeptides, 1986, 7, 153-158).
- <43> MC5-수용체는 최근 외분비선 기능을 조절 역할을 하는 것으로 알려졌다 (van der Kraan, et al., Endocrinol. 1998, 139, 2348-2355; Chen, et al., Cell. 1997, 91, 789-798).
- <44> 또한, 멜라노코르틴 펩티드는 MC-수용체 상에서 펩티드의 중추 작용 효과에 의해 매개되는 것으로 추정되는 남성의 발기를 담당한다 (Donovan, Psychol.Med. 1978, 8, 305-316)는 점에서 성 기능 면에서도 뚜렷한 효과를

나타낸다. 또한, MC-수용체 차단제가 멜라노코르틴 펩티드의 발기 효과를 억제할 수 있다는 것으로 알려져 있다 (Vergoni et al., Eur.J.Pharmacol, 1998, 362; 95-101).

- <45> 화학식(I)의 화합물중 일부 및/또는 그의 약학적으로 허용가능한 염은 정신병, 우울증, 불안증, 노인성 치매, 알츠하이머병, 약물 남용 질병 및 식욕부진과 대식증 같은 섭생 관련 질병과 같은 정신 질환을 치료하는 유용한 약리학적 특성을 갖는다.
- <46> 화학식(I)의 화합물 및/또는 그의 약학적으로 허용가능한 염은 과다 월경, 자궁 내막증, 분만과 관련된 현상, 황체자극 호르몬과 관련된 기능이상, 성장 호르몬과 관련된 기능이상, 테스토스테론과 관련된 기능이상, 에스트로겐과 관련된 기능이상, 글루코코르티코이드와 관련된 기능이상, 황체형성 호르몬 및 난포자극 호르몬과 관련된 기능이상, 인공 유산과 같은 내분비계 및 기타 호르몬계의 기능이상 치료, 유산 예방 및/또는 분만과 관련된 현상을 치료하는 유용한 약리학적 특성을 갖는다.
- <47> 화학식 (I)의 화합물 및/또는 그의 약학적으로 허용가능한 염은 남성의 발기를 포함하는 성 기능 / 성 기능장애를 치료해서 동물 번식시 발기를 유도하고, 특히 회귀중 또는 고가 품종의 애완중, 고양이, 개, 말 등과 같이 짝짓기가 어려운 동물들의 교배를 촉진하거나 애완중, 고양이 등과 같은 동물의 성적 행동을 감소시키며, 발기 불능이나 슛컷 또는 암컷 모두에서의 성적 충동 결여 또는 비정상적인 성적 충동을 포함하는 성적 충동과 관련된 질병을 치료하는 유용한 약리학적 특성을 갖는다.
- <48> 화학식 (I)의 화합물 및/또는 그의 약학적으로 허용가능한 염은 산화질소 생성과 관련된 염증, 증가량 (상향조절된 양)의 유도성 산화질소 합성효소와 관련된 염증, 전사 활성화제의 활성화와 관련된 염증, 불명확한 인자인 카파 베타와 관련된 염증, 대식 세포, 호중구, 단핵구, 각질형성세포, 섬유모세포, 멜라닌 세포, 색소 세포 및 내피세포와 관련된 염증, 인터류킨, 특히 인터류킨 1(IL-1), 인터류킨 6(IL-6) 및 종양괴사인자  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )와 같은 염증성 사이토카인 생산량 및/또는 방출량 증가와 관련된 염증과 같은 염증을 치료하는 유용한 약리학적 특성을 갖는다.
- <49> 본 발명에서, "생산량 증가"라는 것은 건강한 개체 중에서의 내분비성 화합물의 양에 비하여 상기 내분비성 화합물의 생성량, 분비량 또는 총량이 환자의 체내에서 국소적으로, 부분적으로 또는 전신적으로 증가하는 것을 의미한다. 본 명세서에서, "상향 조절"이라는 것은 건강한 개체에서의 화합물 활성화 및 화합물 양에 비해 그 활성 및 양이 증가한 것을 의미한다.
- <50> 본 발명에서, "생산량 감소"라는 것은 건강한 개체 중에서의 내분비성 화합물의 양에 비하여 상기 내분비성 화합물의 생성량, 분비량 또는 총량이 환자의 체내에서 국소적으로, 부분적으로 또는 전신적으로 감소하는 것을 의미한다. 본 명세서에서, "하향 조절"이라는 것은 건강한 개체에서의 화합물 활성화 및 화합물 양에 비해 그 활성 및 양이 감소한 것을 의미한다.
- <51> 특히, 염증 또는 유사 염증 상태가 알레르기, 과민반응, 세균성 감염, 바이러스성 감염, 유독성 제제에 의해 야기되는 염증, 열, 자동면역성 질병, UV 조사, X선 조사,  $\gamma$ -조사,  $\alpha$ - 또는  $\beta$ -입자와 같은 임의의 소스에 의한 방사선 손상, 화상, 고온에 의한 것이거나 기계적인 손상중 하나 또는 그 이상과 관련이 있거나 그로 인해 야기되는 경우에는 긍정적인 치료 효과 또는 예방 효과가 나타날 수 있다. 또한, 임의적으로는 저산소 영역의 재산화에 의해 수반되는 저산소증으로 인한 염증은 통상 심각한 상태를 초래하는데, 이러한 염증을 본 발명의 화합물을 이용하여 치료하면 긍정적인 효과를 얻을 수 있다.
- <52> 본 발명의 매우 구체적인 구현예에 있어서, 염증 성분을 갖는 모든 종류의 피부(진피 및 표피 포함)의 염증성 질병을 예방 또는 치료하기 위해 본 발명의 화합물을 투여할 수 있다. 이러한 본 발명 구현예의 구체적인 예에는 접촉성 피부염, 햇볕에 의한 피부 화상, 다른 모든 원인의 화상, 및 화학약품에 의해 야기되는 피부 염증, 건선, 혈관염, 피저 농피증, 피저, 원관상 홍반성 루푸스, 습진, 수장족저 농포증, 및 심상성 천포창의 치료가 포함된다.
- <53> 또한, 본 발명은 염증성분을 갖는 복부 질병과 같은 복부의 염증성 질병의 치료를 위해 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 투여하는 것을 포함한다. 본 발명의 화합물을 이용한 상기 질병 치료의 구체적인 예로는 원인 미상인 경우를 포함하는 위염, 악성 위염(위축성 위염), 궤양성 대장염, 모버스 크론병 (morbus Crohn), 전신성 경화증, 십이지장궤양(ulcus duodeni), 복강 질병, 식도염 및 너실 궤양(ulcus ventriculi)이 있다.
- <54> 자동면역 특성을 갖는 면역성 질병을 포함하는 전신성 및/또는 국소적 면역성 질병, 및 일반적 원인을 갖는 다른 염증성 질병의 치료에 화학식(I)의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 투여하는 것도 포함한다.



구체적인 예로는 류마티스성 관절염, 건선 관절염, 전신성 경화증, 류마티스성 다발성 근육통, 베게너 육아종, 사르코이도증, 호산구성 근막염, 반응성 관절염, 베크테레브병(Bechterew's disease), 전신성 홍반성 루푸스, 측두 동맥염, 베체트병(Behcet's disease), 버거병(morbus Burger), 구드 패스츄어 증후군, 호산구성 육아종, 섬유근통, 근염 및 혼합성 결합조직 질환이 있다. 여기에는 원인 미상의 관절염과 같은 관절염도 포함된다.

<55> 본 발명에는 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 투여하여 말초 및/또는 중추 신경계의 염증성 질병을 치료하는 것도 포함된다. 본 발명의 이러한 태양에는 뇌실 혈관염, 다발성 경화증, 자동면역성 안염 및 다발성 경화증의 치료도 포함된다. 본 발명은 본 발명에 따른 화합물을 투여해서 아포토시스성 세포 고사를 예방하는 중추신경계의 염증 치료방법도 포함한다. 또한, 본 발명에 따른 화합물중 일부는 신경 재생을 유도하는 확실한 능력을 가지고 있으므로 중추 신경계의 세포 손상과 관련된 중추신경계 질병에 대하여 적극적인 치료 효과를 나타내는 경우가 흔하다. 본 발명의 이러한 태양에는 중추신경계의 외상, 뇌 부종, 다발성 경화증, 알츠하이머병, 중추신경계의 세균성 및 바이러스성 감염, 졸증 및 중추신경계에서의 출혈의 치료도 포함된다.

<56> 또한, 본 발명은 화학식 (I)의 화합물 및 그의 약학적으로 허용가능한 염을 투여해서 눈 및 눈물샘의 염증성 질병을 치료하는 방법을 포함한다. 이러한 질병의 구체적인 예로는 전포도막염, 후포도막염, 망막 혈관염, 시신경염, 시신경 척수염, 베게너 육아종, 쇼그렌 증후군, 상공막염, 공막염, 눈에 영향을 미치는 사르코이도증 및 눈에 영향을 미치는 다발성 연골염이 있다.

<57> 또한, 본 발명은 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 투여해서 귀의 염증성 질병을 치료하는 방법을 포함하는데, 이러한 질병의 구체적인 예로는 귀에 영향을 미치는 다발성 연골염 및 외이도염이 있다.

<58> 또한, 본 발명은 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 투여해서 코의 염증성 질병을 치료하는 방법을 포함하며, 그러한 질병의 구체적인 예로는 코의 사르코이도증, 다발성 연골염 및 중심선 육아종이 있다.

<59> 또한, 본 발명은 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 투여해서 입, 인두 및 침샘의 염증성 질병을 치료하는 방법을 포함한다. 그러한 질병의 구체적인 예로는 이러한 부위에서의 베게너 육아종, 중심선 육아종, 쇼그렌 증후군 및 다발성 연골염이 있다.

<60> 또한, 본 발명은 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 투여해서 폐의 염증성 질병을 치료하는 방법을 포함한다. 그의 구체적인 예로는 특발성 폐포염, 원발성 폐고혈압증, 고혈압증, 기관지염, 만성 기관지염, 사르코이도증, 전신성 염증 질병에서 폐포염, 전신성 염증 질병에서 폐고혈압증, 베게너 육아종 및 구드 패스츄어 증후군의 치료가 포함된다.

<61> 또한, 본 발명은 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 투여해서 심장의 염증성 질병을 치료하는 방법에 관한 것이다. 그의 구체적인 예로는 심막염, 특발성 심막염, 심근염, 타카야스 동맥염, 카와시키병, 관상동맥 혈관염, 전신성 염증 질병에서 심막염, 전신성 염증 질병에서 심근염, 심내막염 및 전신성 염증 질병에서 심내막염의 치료가 포함된다.

<62> 또한, 본 발명은 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 투여해서 간의 염증성 질병을 치료하는 방법을 포함한다. 그의 구체적인 예로는 간염, 만성 활성 간염, 담즙성 간경변, 독성 약물에 의한 간 손상, 인터페론 유도 간염, 바이러스성 간염에 의해 유도된 간염, 무산소증에 의해 유도된 간 손상 및 기계적 외상에 의해 야기된 간 손상의 치료가 있다.

<63> 또한, 본 발명은 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 투여해서 췌장의 염증성 질병을 치료하는 방법을 포함한다. 그의 구체적인 예로는 당뇨병, 급성 췌장염 및 만성 췌장염의 치료 (및 예방)가 포함된다.

<64> 또한, 본 발명은 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 투여해서 갑상선의 염증성 질병을 치료하는 방법을 포함한다. 그의 구체적인 예로는 갑상선염, 자동면역성 갑상선염 및 하시모토 갑상선염의 치료가 있다.

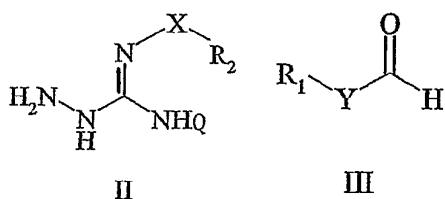
<65> 또한, 본 발명은 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 투여해서 신장의 염증성 질병을 치료하는 방법을 포함한다. 그의 구체적인 예로는 사구체신염, 전신성 홍반성 루푸스에서 사구체신염, 결절성 동맥주위염, 베게너 육아종, 구드 패스츄어 증후군, HLA27 관련 질환, IgA 신염 (IgA = 이뮤노글로블린 A), 신우신염, 만성 신우신염 및 간질성 신염의 치료가 있다.



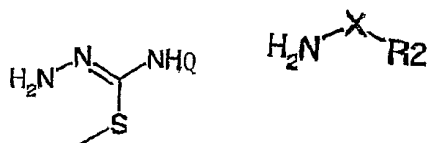
- <66> 또한, 본 발명은 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 투여해서 관절의 염증성 질병을 치료하는 방법을 포함한다. 그의 구체적인 예로는 베치테류병, 건선 관절염, 류마티스성 관절염, 폐양성 심내막염에서 관절염, 크론병(morbus Crohn)에서 관절염, 전신성 홍반성 루푸스에서 관절 질환, 전신성 경화증, 혼합성 결체 조직 질환, 반응성 관절염, 로이터 증후군 (Reiter's syndrome)의 치료가 있다. 또한, 본 발명의 이 구현예에는 모든 관절의 관절증, 특히 손가락 관절, 무릎 및 엉덩이의 관절증 치료가 포함된다.
- <67> 또한, 본 발명은 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 투여해서 혈관의 염증성 질병을 치료하는 방법을 포함한다. 그의 구체적인 예로는 측두 동맥염, 결절성 동맥주위염, 동맥경화증, 타카야스 동맥염 및 카와시키병의 치료가 있다. 특히 유용한 것은 본 발명의 일부 화합물이 동맥경화증으로부터의 보호작용 및 동맥경화증의 예방능력을 제공한다는 점이다. 이는 부분적으로는 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 중 일부가 산화된 저밀도 지단백 (Low Density Lipoprotein)이 내피 세포와 혈관벽에 작용함으로써 야기되는 유도성 산화질소 합성 (iNOS)의 유도를 예방할 수 있는 능력을 가지기 때문이다.
- <68> 또한, 본 발명은 본 발명의 화합물을 투여해서 혈액 및 림프계의 약물 유발성 질병을 치료하는 방법을 포함하는데, 그의 구체적인 예로는 혈액 세포와 혈액 세포 형성기관 (예를 들면, 골수 및 림프 조직)에 영향을 미치는 약물 유발성 과민증 (약물 과민증 포함)의 치료가 있다. 이러한 본 발명의 태양의 구체적인 구현예는 빈혈, 과립구 감소증, 혈소판 감소증, 백혈구 감소증, 재생불능성 빈혈, 자동면역성 용혈성 빈혈, 자동면역성 혈소판 감소증 및 자동면역성 과립구 감소증의 치료가 포함된다.
- <69> 또한, 본 발명의 화합물은 급성 알레르기성 질병 (타입 I 알레르기) 치료용으로 투여될 수 있다. 이러한 본 발명의 구현예에는 아나필락시스 반응, 아나필락시양 반응, 천식, 알레르기 타입의 천식, 원인미상의 천식, 비염, 고초열 및 화분성 알레르기 치료가 포함된다.
- <70> 또한, 본 발명은 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 투여해서 모든 원인의 감염과 관련된 염증의 치료를 포함한다. 그의 구체적인 예에는 바이러스, 세균, 균충 및 원충에 의해 야기되는 감염에 과생되는 감염의 치료가 있다.
- <71> 또한, 본 발명은 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 투여해서 외상과 관련된 염증 및/또는 모든 원인의 조직 손상을 치료하는 방법을 포함한다.
- <72> 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염은 혈압, 맥박, 혈관 긴장도, 나트륨 배설촉진기능, 출혈, 쇼크와 관련된 질환, 및 허혈, 경색증, 구산증상, 심장 부정맥, 특히 허혈중의 심장 부정맥과 관련된 질환의 치료; 또는 이전의 심장 허혈 기간의 재산소화와 관련된 부정맥의 치료를 가능하게 하는 유용한 약리학적 특성을 갖는다.
- <73> 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염은 중추신경계통의 통증, CNS 손상후 나타나는 통증, 졸증, 경색증, 말단계통의 통증, 만성 통증, 신경병증 및 수도관주위회색질 부위의 수용체를 자극함으로써 치료 효과가 달성되는 질병을 치료하는 유용한 약리학적 특성을 갖는다.
- <74> 본 발명 화합물은 표피 세포에서의 색소 형성 촉진 능력을 가지고 있어서 미용 목적의 피부 그을림을 유도하거나, 백반을 치료하거나, 피부색을 어렵게 하는데 필요한 다른 모든 상태를 치료하는데 유용할 수 있다. 또한, 본 발명에 따른 일부 화합물은 피부 세포에서의 색소 형성 저해 능력을 가지고 있어서 미용 목적상 더 밝은 피부색을 유도하거나 더 밝은 피부색이 필요한 어떠한 상태에서 유용하게 사용될 수 있다.
- <75> 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염은 피부 그을음을 일으켜서 피부색을 어렵게 하고, 피부에서 멜라닌 합성을 유도하며, 피부 그을음을 줄여서 피부색을 밝게 하고, 피부에서의 멜라닌 합성을 감소시키거나 차단하며, 피부에서 항염증 작용을 일으키고, 표피 성장을 조절하며 부상 치료를 증진시키고, 여드름, 지루, 주사성 여드름, 피부의 분비선, 예를 들면 피지선의 기능이상과 관련된 상태 및 피지의 과잉생산 또는 과소생산을 치료하는데 유용한 약학적 특성을 갖는다.
- <76> 본 발명의 화합물은 cAMP와 같은 2차 전령 인자의 생체내 형성을 저해하거나 촉진하는데 유용하다. 그러한 저해/촉진은 시험관내의 세포계 또는 파괴된 세포계에서, 예를 들면 분석 또는 진단 목적으로 사용될 수 있다.
- <77> 분석 및 진단 목적에 있어서, 본 발명의 화합물은 하나 이상의 방사성 표지물질 또는 감마 또는 양자 방출 동위원소 중 하나 또는 그 이상을 포함하며, 방사성 리간드 결합시에 MC-수용체의 정량화는 물론 조직위치결정 (tissue localisation), 해리/결합 상수의 분석, 및 신티그래피, 양자방출단층촬영(PET) 또는 단일광방출전산화 단층촬영(SPECT)에 의한 생체내 결합의 조영이나 질병의 진단 및 악성 세포가 MC 수용체를 포함하는 모든 악성

종양의 치료에 사용되는 방사능 활성화형으로 사용될 수 있다.

- <78> 다르게는, 본 발명의 화합물은 각 화합물을 검출할 수 있는 임의의 다른 유형의 표지물질, 예를 들면, 형광물질; 비오틴; NMR; MRI; 또는 감마선 조사, 광양자 또는 생화학적 반응에 의하거나 광 또는 UV광 조사 (광 또는 UV광 조사는 광친화기법에 의해 MC 수용체를 공유 표지화하는데 유용할 화합물을 얻기 위한 것임)에 의해 활성화된 표지물질로 표지화될 수 있다.
- <79> 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 약학적으로 유용한 염은 독성 약물 (예를 들면 독소루비신, 리신, 디프테리아독소 및 기타)과 결합하여 MC 수용체를 가지고 있는 악성 세포로 표적 전달되는데 사용되거나, 면역체계 (예를 들면, CD3 등과 같은 T-세포 항원과 결합할 수 있는 화합물, 모노클론성 항체등)를 개시하는 내인성 면역 시스템을 활성화시켜서 악성 종양 및 다른 MC수용체 발현 질병을 치료할 수 있는 화합물과 결합될 수도 있다. 이렇게 형성된 하이브리드 화합물은 세포독성 세포를 흑색종 세포나 MC1-수용체 포함 악성 세포로 유도해서 종양 성장을 저해한다.
- <80> 화학식 (I)의 화합물 및 그의 약학적으로 허용가능한 염은 공유 결합 또는 비공유 결합에 의해 화학적으로 항체에 결합될 수 있다.
- <81> 본 발명의 화합물은 동물, 특히 사람의 질병, 질환 및/또는 병인 상태를 치료 및 진단하는데 사용될 수 있다.
- <82> 또한, 본 발명은 동물이나 인간에게 투여하면 본 발명의 화합물로 전환되는 전구 물질에 관한 것이다. 화학식 (I)의 화합물의 전구 물질 및 그의 약학적으로 허용가능한 염은 본 발명 화합물에 대하여 명세서의 상세한 설명은 물론 하기 실시예에 개시한 것과 같은 목적으로 사용될 수 있다.
- <83> 본 발명의 화합물은 임의의 소망하는 구조를 갖는 다른 분자중 하나 또는 여러개에 공유 또는 비공유 결합될 수 있다; 이렇게 형성된 변성 화합물 또는 복합체는 본 발명 화합물에 대하여 명세서의 상세한 설명은 물론 하기 실시예에 개시한 것과 같은 목적으로 사용될 수 있다. 특히 중요한 본 발명의 구현예에 있어서, 방사능 활성화-표지화 분자는 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염에 공유 결합되어 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 방사능 활성화물질로 표지화할 수 있다.
- <84> 본 발명은 본 발명에 따른 화합물을 하나 이상 포함하는 약학적 제제, 및 본 발명의 화합물을 멜라닌세포 자극 호르몬 수용체에 관련된 여러 가지 의학적 및 수의학적 용도로도 사용하는 방법에 관한 것이다.
- <85> 본 발명의 화합물은 사람을 포함한 포유동물에서 크산틴 산화효소에 대하여 효과를 갖는다.
- <86> 제조방법
- <87> 본 발명의 화합물은 하기와 같이 제조될 수 있다:



- <88>
- <89> 구아니딘 유도체(II)를 적절한 알데하이드(III)와 반응시켜서 화학식 (I)의 화합물을 형성한다. X, Y, Q, R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub>는 앞서 정의한 바와 같다. 필요하다면 유도체화, 보호화, 탈보호화 및 활성화 단계중 어느 것이라도 사용한다. 필요하다면, 티오세미카바자이드(IV)를 아민(V)과 반응시켜서 구아나딘 유도체(II)를 제조할 수 있다:



IV

V

<90>

## 실시예

<91>

거명된 화합물들이 소정의 목적에 부합하는 것이더라도 하기의 실시예는 본 발명을 설명하기 위한 것일 뿐이며 본 발명을 제한하려는 것이 아니다. 화학식(I)의 화합물의 제조방법을 하기 실시예 1에 도식적으로 나타낸다. 구체적인 합성 방법은 방법 1 및 2에 개시한다. 하기에 화합물마다 번호를 부여하였으며 완전한 이름을 기재하였다.

<92>

### 방법 1

<93>

화합물 1, N-(2-클로로-3,4-디메톡시벤질리덴아미노)-N'-벤질구아니딘의 제조방법

<94>

536mg(5mmol)의 벤질아민과 1.17g(5mmol)의 S'-메틸티오세미카바자이드 하이드로요오다이드를 10ml의 에탄올에서 혼합하였다. 반응 혼합물을 5분 동안 리플렉스한 다음, 실온으로 냉각시키고 잔류물을 여과제거하였다. 조생성물인 N-아미노-N'-벤질구아니딘을 리플렉스하에 5시간 동안 1.0g(5mmol)의 2-클로로-3,4-디메톡시벤즈알데하이드와 반응시킨후, 용매를 감압하에 제거하여 백색 고형물을 수득하였다. 메탄올로 재결정하여 생성물을 얻었다. 표제 화합물 1의 수율은 1.65g이었다 (77%). M.p. 223-225℃.

<95>

### 방법 2

<96>

화합물 2, N-(2-클로로-3,4-디메톡시벤질리덴아미노)-N'-하이드록시-N"-페닐구아니딘의 제조방법

<97>

0.22g(1.1mmol)의 2-클로로-3,4-디메톡시벤즈알데하이드 및 0.34g(1mmol)의 N-하이드록시-N'-페닐아미노구아니딘 토실레이트를 7ml의 메탄올에서 혼합하였다. 이 반응 혼합물을 80분 동안 리플렉스한후 실온으로 냉각시켰다. 용매를 증발시키고 10ml의 아세토니트릴을 가하며 용액을 1시간 동안 교반하였다. 형성된 침전물을 여과하고 에테르로 수세한 다음 건조하였다. 표제 화합물 2는 결정성 고형물이었고, 그의 수율을 0.40g이었다 (77%). M.p. 167-169℃.

<98>

화합물 3 - 83을 유사한 방법으로 제조하였다.

<99>

화합물 1-83

<100>

번호	화합물명	용점 (℃)
1	N-(2-클로로-3,4-디메톡시벤질리덴아미노)-N'-벤질구아니딘	215-217
10	N-(4-메톡시벤질리덴아미노)-N'-(2-페닐에틸)구아니딘	126-128
11	N-(피리드-4-일-메틸리덴아미노)-N'-나프탈렌-1-일-메틸)구아니딘	260-262
12	N-(1H-인돌-3-일메틸리덴아미노)-N'-(2-페닐에틸)구아니딘	207-209
13	N-(1H-인돌-3-일-메틸리덴아미노)-N-(나프탈렌-1-일메틸)구아니딘	213-215
14	N,N'-비스[1H-인돌-3-일-메틸리덴아미노]구아니딘	296-298
16	N-(2-클로로-3,4-디메톡시벤질리덴아미노)-N'-페닐구아니딘	179-181
17	N-(2-플루오로-5-니트로벤질리덴아미노)-N'-페닐구아니딘	191-193
18	N-(4-하이드록시벤질리덴아미노)-N'-벤질구아니딘	192-194
19	N-(2,4-디니트로벤질리덴아미노)-N'-페닐구아니딘	180-190
20	N-(4-니트로벤질리덴아미노)-N'-(2-페닐에틸)구아니딘	241-243
21	N-(나프탈렌-2-일-메틸리덴아미노)-N'-(2-페닐에틸)구아니딘	244-246
22	N-(나프탈렌-2-일-메틸리덴아미노)-N'-벤질구아니딘	242-244
23	N-(나프탈렌-2-일-메틸리덴아미노)-N'-나프탈렌-2-일구아니딘	218-220
24	N-(4-니트로벤질리덴아미노)-N'-벤질구아니딘	239-241

27	N-(2-브로모벤질리덴아미노)-N'-펜에틸구아니딘	154-155
28	N-(2-브로모벤질리덴아미노)-N'-페닐구아니딘	149-152
29	N-[1-(4-클로로페닐)1H-피롤-2-일메틸렌아미노]-N'-벤질구아니딘	190-192
30	N,N'-디-(나프탈렌-1-일메틸렌아미노)구아니딘	253-255
31	N,N'-디-(2-브로모벤질리덴아미노)구아니딘	268-270
32	N,N'-디-(2-클로로-3,4-디메톡시벤질리덴아미노)구아니딘	228-230
33	(3-페닐-알릴리덴아미노)-N'-2-페닐에틸)구아니딘	175-177
34	N,N'-디-(1-(4-클로로페닐)-1H-피롤-2-일메틸렌아미노)구아니딘	221-223
35	N-(2-플루오로-5-니트로벤질리덴아미노)-N'-메틸구아니딘	217-219
36	N-(인돌-3-일메틸렌아미노)-N'-(1-메틸인다졸-3-일메틸)구아니딘	포말
37	N-(2-클로로-3,4-디메톡시벤질리덴아미노)-N'-메틸구아니딘	207-210
38	N-(인돌-3-일메틸리덴아미노)-N'-(인돌-3-일메틸)구아니딘	
39	N-(인돌-3-일메틸리덴아미노)-N'-인돌-3-일구아니딘	
40	N-(2-메틸-5-메톡시-인돌-3-일-에틸리덴아미노)-N'-(N"-메틸-2-아자인돌-3-일-메틸)구아니딘	
41	N-(인돌-3-일-메틸리덴아미노)-N'-(N"-메틸-2-아자인돌-3-일-메틸)구아니딘	
42	N-(인돌-3-일-부틸리덴아미노)-N'-(N"-메틸-2-아자인돌-3-일-메틸)구아니딘	
43	N-(1-메틸-인돌-3-일-메틸리덴아미노)-N'-(2-메틸-5-메톡시-인돌-3-일메틸)구아니딘	
44	N-(2-메틸-5-메톡시-인돌-3-일-에틸리덴아미노)-N'-(2-메틸-5-메톡시-인돌-3-일메틸)구아니딘	
45	N-(인돌-3-일메틸리덴아미노)-N'-(2-메틸-5-메톡시-인돌-3-일메틸)구아니딘	
46	N-(인돌-3-일부틸리덴아미노)-N'-(2-메틸-5-메톡시-인돌-3-일메틸)구아니딘	
47	N-(1-메틸-2-아자인돌-3-일메틸리덴아미노)-N'-(인돌-3-일메틸)구아니딘	
48	N-(2-메틸-5-메톡시-인돌-3-일-에틸리덴아미노)-N'-(인돌-3-일메틸)구아니딘	
49	N-(인돌-3-일메틸리덴아미노)-N'-(인돌-3-일메틸)구아니딘	
50	N-(인돌-3-일부틸리덴아미노)-N'-(인돌-3-일메틸)구아니딘	
51	N-(1-메틸-2-아자인돌-3-일메틸리덴아미노)-N'-(인돌-3-일부틸)구아니딘	
52	N-(2-메틸-5-메톡시-인돌-3-일-에틸리덴아미노)-N'-(인돌-3-일부틸)구아니딘	
53	N-(인돌-3-일메틸리덴아미노)-N'-(인돌-3-일부틸)구아니딘	
54	N-(인돌-3-일부틸리덴아미노)-N'-(인돌-3-일부틸)구아니딘	
55	N-(2-메틸-인돌-3-일-에틸리덴아미노)-N'-(2-메틸-인돌-3-일메틸)구아니딘	
71	N-(피롤-2-일메틸리덴아미노)-N'-(피롤-2-일메틸)구아니딘	
72	N-(3-니트로벤질리덴아미노)-N'-페닐구아니딘	
73	N-(3-니트로벤질리덴아미노)-N'-메틸구아니딘	
74	N-(2,4-디니트로벤질리덴아미노)-N'-메틸구아니딘	
75	N-(3,5-디플루오로-2-니트로벤질리덴아미노)-N'-(4-인도벤질)구아니딘	
76	N-(2-브로모벤질리덴아미노)-N'-[2-(4-비페닐)에틸]구아니딘	
77	N-(3-클로로-4-플루오로벤질리덴아미노)-N'-[2-(3-클로로-4-플루오로페닐)에틸]구아니딘	
78	N-(4-페닐벤질리덴아미노)-N'-(5-브로모-4-메틸-2-니트로벤질)구아니딘	
79	N-(4-페닐벤질리덴아미노)-N'-[2-(2-인도페닐)에틸]구아니딘	
80	N-(3-클로로-4-플루오로벤질리덴아미노)-N'-(2,3,4-트리메톡시-5-브로모벤질)구아니딘	
81	N-(3-클로로-2-인도벤질리덴아미노)-N'-(2,3-디클로로벤질)구아니딘	
82	N-(3,5-디클로로-2-니트로벤질리덴아미노)-N'-[2-(3,5-디플루오로-2-니트로페닐)에틸]구아니딘	
83	N-(3-인도벤질리덴아미노)-N'-[2-(3-클로로-2-인도페닐)에틸]구아니딘	

<102> 삭제

<103> 삭제

<104> 실시예 2

<105> 본 실시예는 정신질환 치료에 있어서 화학식 (I)의 화합물 및 치료학적으로 활성인 그의 산 부가염중 일부에 대한 역가를 설명한다.

<106> 시험예 1. MC1-수용체에 대한 친화력

<107> 리간드로서  $I^{125}$ -NDP- $\alpha$ MSH를 이용하여 참고문헌 [Lunec *et al.*, Melanoma Res 1992; 2; 5-12]에 개시된 대로 결합력 분석을 실시하였다.

<108> 시험예 2. MC3-수용체, MC4-수용체 및 MC5-수용체에 대한 친화력

<109> 리간드로서  $I^{125}$ -NDP- $\alpha$ MSH를 이용하여 참고문헌 [Szardenings *et al.*, J.Biol.Chem. 1997; 272; 27943-27948 및 Schioth *et al.*, FEBS Lett 1997; 410; 223-228]에 개시된 대로 결합력 분석을 실시하였다.

<110> 시험예 3. cAMP

<111> 참고문헌 [Schioth *et al.*, Br J. Pharmacol 1998; 124; 75-82]에 개시된 대로 cAMP의 측진을 실시하였으나 반응은  $\alpha$ -MSH에 대하여 일어난다.

<112> [표 1] MC-수용체에 대한 친화력

<113>

화합물	K <sub>i</sub> (μM)			
	MC1	MC3	MC4	MC5
27	1.24	7.96	1.35	5.80
29	3.12		0.61	1.32
33	1.32	5.36	3.59	8.23

<114> [표 1b] cAMP에 대한 영향력

<115>

화합물	cAMP 작용제 / 플래토 측진 $\alpha$ -MSH (%)		
	MC1	MC3	MC4
27	12	9	97
29	10	3	111
33	8	4	161

<116> 실시예 3

<117> 하기의 제형은 본 발명에 따른 약학적 활성 화합물 모두중에서 대표적인 것이다.

<118> 캡슐을 포함하는 제조예

<119> 캡슐당 함량

<120> 활성 성분, 염 5mg

<121> 락토스 250mg

<122> 진분 120mg

<123>	마그네슘 스테아레이트	5mg	
<124>	총량		380mg
<125>	활성 성분의 함량이 많은 경우에는 락토스 함량을 줄일 수 있다.		
<126>	적절한 타블릿 제형의 예		
<127>			타블릿당 함량
<128>	활성 성분, 염	5mg	
<129>	감자 전분		90mg
<130>	콜로이드성 실리카		10mg
<131>	탈크		20mg
<132>	마그네슘 스테아레이트	2mg	
<133>	5% 젤라틴 수용액		25mg
<134>	총량		152mg