

(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2009-530352

(P2009-530352A)

(43) 公表日 平成21年8月27日 (2009. 8. 27)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>C O 7 D 235/30 (2006. 01)</b>	C O 7 D 235/30 C S P B	4 C O 8 6
<b>A 6 1 K 31/4168 (2006. 01)</b>	A 6 1 K 31/4168	
<b>C O 7 D 239/84 (2006. 01)</b>	C O 7 D 239/84	
<b>A 6 1 K 31/517 (2006. 01)</b>	A 6 1 K 31/517	
<b>C O 7 D 243/08 (2006. 01)</b>	C O 7 D 243/08 5 O 4	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 31 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2009-500870 (P2009-500870)	(71) 出願人	505377201
(86) (22) 出願日	平成19年3月22日 (2007. 3. 22)		ノイロサーチ アクティーゼルスカブ
(85) 翻訳文提出日	平成20年8月26日 (2008. 8. 26)		デンマーク国 デイケイ - 2750
(86) 国際出願番号	PCT/EP2007/052747		バレラップ, ペレルストラップベユ 93
(87) 国際公開番号	W02007/110363	(74) 代理人	110000855
(87) 国際公開日	平成19年10月4日 (2007. 10. 4)		特許業務法人浅村特許事務所
(31) 優先権主張番号	PA200600421	(74) 代理人	100066692
(32) 優先日	平成18年3月24日 (2006. 3. 24)		弁理士 浅村 皓
(33) 優先権主張国	デンマーク (DK)	(74) 代理人	100072040
(31) 優先権主張番号	60/785, 372		弁理士 浅村 肇
(32) 優先日	平成18年3月24日 (2006. 3. 24)	(74) 代理人	100102897
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 池田 幸弘
		(74) 代理人	100088926
			弁理士 長沼 暉夫
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 新規なグアニジン誘導体及びその医学的使用

## (57) 【要約】

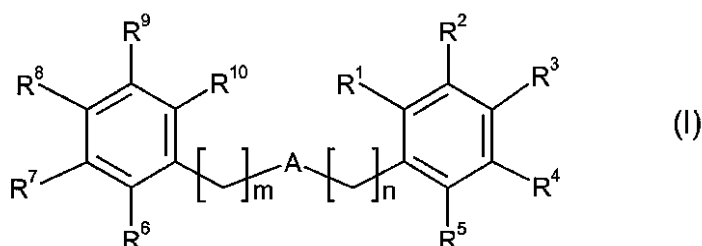
本発明は、低コンダクタンスのカルシウム活性カリウムチャネル (SKチャネル) の調節因子として有用な新規のグアニジン誘導体に関する。他の態様において本発明は、治療を目的とする方法でのこれら組成物の使用及び本発明の化合物を含む医薬組成物に関する。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

式 I のグアニジン誘導体、その異性体若しくはその異性体の任意の混合物、又はその医薬として許容可能な塩

## 【化 1】



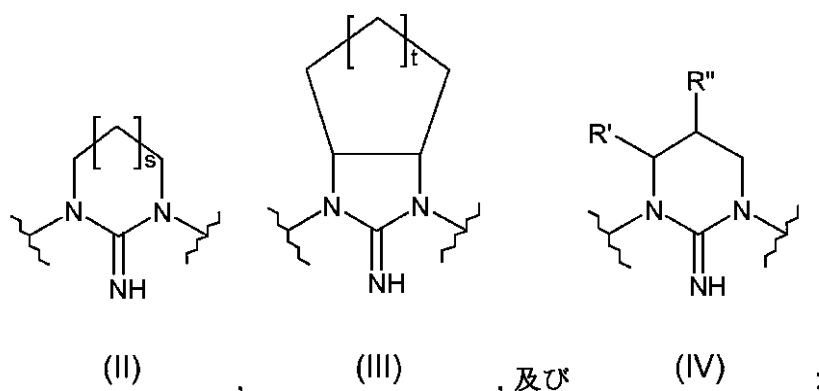
10

[ 式中、

m 及び n は、互いに独立して、0、1 又は 2 であり、但し、m が 0 である場合、n も 0 ではなく、

A は、I I、I I I 及び I V から選択される結合基を表し

## 【化 2】



20

30

( 式中、s は、0、1 又は 2 であり、

t は、1、2 又は 3 であり、

R' 及び R'' は、それらが結合している環と一緒にあって 6 員縮合ベンゾ環を形成し、このベンゾ環は、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、N - アルキル - アミノ及び N , N - ジアルキルアミノからなる群から選択される置換基で 1 回又は複数回場合によって置換されていてもよい)、

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup> 及び R<sup>10</sup> は、互いに独立して、水素、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、N - アルキルアミノ及び / 又は N , N - ジアルキルアミノを表し、

但し、A が結合基 I I ( s は 0 である ) である場合、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、及び R<sup>5</sup> の少なくとも 1 つは水素と異なり、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup> 及び R<sup>10</sup> の少なくとも 1 つは水素と異なる ]。

40

## 【請求項 2】

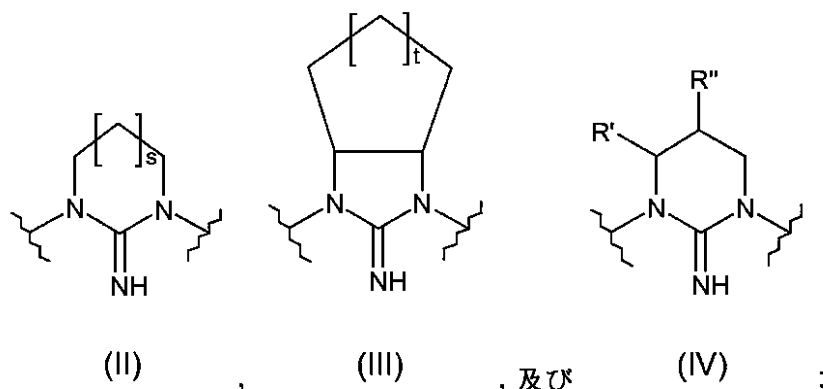
m 及び n が、互いに独立して、0、1 又は 2 であり、但し、m が 0 である場合、n も 0 ではない、請求項 1 に記載のグアニジン誘導体。

## 【請求項 3】

A が、I I、I I I 及び I V から選択される結合基を表す、請求項 1 に記載のグアニジン誘導体

50

## 【化 3】



10

[ 式中、s は、0、1 又は 2 であり、

t は、1、2 又は 3 であり、

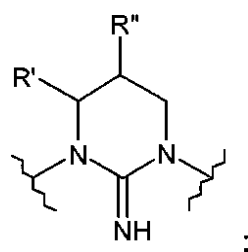
R' 及び R'' は、それらが結合している環と一緒にあって 6 員縮合ベンゾ環を形成し、このベンゾ環は、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、N - アルキル - アミノ及び N , N - ジアルキル - アミノからなる群から選択される置換基で 1 回又は複数回場合によって置換されているもよい]。

20

## 【請求項 4】

A が以下を表す、請求項 3 に記載のグアニジン誘導体

## 【化 4】



30

[ 式中、

R' 及び R'' は、それらが結合している環と一緒にあって 6 員縮合ベンゾ環を形成し、このベンゾ環は、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、N - アルキル - アミノ及び N , N - ジアルキル - アミノからなる群から選択される置換基で 1 回又は複数回場合によって置換されているもよい]。

## 【請求項 5】

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup> 及び R<sup>10</sup> が、互いに独立して、水素、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、アルキル、ヒドロキシル、アルコキシ、N - アルキル - アミノ及び / 又は N , N - ジアルキル - アミノを表す、請求項 1 から 4 までのいずれか一項に記載のグアニジン誘導体。

40

## 【請求項 6】

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup> 及び R<sup>5</sup> の 1 つ並びに R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup> 及び R<sup>10</sup> の 1 つが、互いに独立して、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、アルキル及び / 又はアルコキシを表し、

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup> 及び R<sup>5</sup> の残り並びに R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup> 及び R<sup>10</sup> は、水素を表す、請求項 5 に記載のグアニジン誘導体。

## 【請求項 7】

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup> 及び R<sup>5</sup> の 2 つ並びに R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup> 及び R<sup>10</sup> の 2

50

つが、互いに独立して、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、アルキル及び／又はアルコキシを表し、

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$  及び  $R^5$  の残り並びに  $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$  及び  $R^{10}$  が、水素を表す、請求項 5 に記載のグアニジン誘導体。

【請求項 8】

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$  及び  $R^5$  の 3 つ並びに  $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$  及び  $R^{10}$  の 3 つが、互いに独立して、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、アルキル及び／又はアルコキシを表し、

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$  及び  $R^5$  の残り並びに  $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$  及び  $R^{10}$  が、水素を表す、請求項 5 に記載のグアニジン誘導体。

10

【請求項 9】

1, 3 - ビス - ( 3, 4 - ジフルオロベンジル ) イミダゾリジン - 2 - イリデンアミン ;

1, 3 - ビス - ( 3, 4 - ジクロロベンジル ) イミダゾリジン - 2 - イリデンアミン ;

1, 3 - ビス - ( 3, 4 - ジフルオロベンジル ) - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - キナゾリン - 2 - イリデンアミン ;

( ± ) - trans - 1, 3 - ビス - ( 3, 4 - ジフルオロ - ベンジル ) オクタヒドロ - ベンゾイミダゾール - 2 - イリデンアミン ;

1, 3 - ビス - ( 4 - フルオロベンジル ) イミダゾリジン - 2 - イリデンアミン ;

1, 3 - ビス - ( 3, 4 - ジフルオロベンジル ) テトラヒドロピリミジン - 2 - イリデンアミン ;

20

1, 3 - ビス - ( 3 - トリフルオロメチル - ベンジル ) イミダゾリジン - 2 - イリデンアミン ;

1, 3 - ビス - ( 2 - ブロモ - 4, 5 - ジフルオロベンジル ) - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - キナゾリン - 2 - イリデンアミン ;

1, 3 - ビス - ( 2 - ブロモ - 4, 5 - ジフルオロベンジル ) イミダゾリジン - 2 - イリデンアミン ;

1 - ( 3, 4 - ジフルオロベンジル ) - 3 - フェニル - イミダゾリジン - 2 - イリデンアミン ;

1, 3 - ビス - ( 2, 4, 5 - トリフルオロベンジル ) イミダゾリジン - 2 - イリデンアミン ;

30

1, 3 - ビス - ( 3, 4 - ジフルオロベンジル ) - [ 1, 3 ] ジアゼパン - 2 - イリデンアミン ;

1, 3 - ビス - ( 3 - トリフルオロメトキシベンジル ) イミダゾリジン - 2 - イリデンアミン ; 又は

1, 3 - ビス - ( 2 - メトキシ - 5 - トリフルオロメトキシベンジル ) イミダゾリジン - 2 - イリデンアミン ;

である、請求項 1 に記載のグアニジン誘導体又はその医薬として許容可能な塩。

【請求項 10】

請求項 1 から 9 までのいずれか一項に記載のグアニジン誘導体、又は任意のその異性体若しくはその異性体の任意の混合物、又は医薬として許容可能なその塩、又はそのプロドラッグの治療有効量を、少なくとも 1 種の医薬として許容可能な担体、賦形剤又は希釈剤と共に含む医薬組成物。

40

【請求項 11】

請求項 1 から 9 までのいずれか一項に記載のグアニジン誘導体、又は任意のその異性体若しくはその異性体の任意の混合物、又は医薬として許容可能なその塩の、薬物製造のための使用。

【請求項 12】

ヒトを含めた哺乳動物の、SK チャンネルの調節に反応する疾患若しくは障害若しくはは状態を治療、予防又は緩和するための医薬組成物の製造のための、請求項 11 に記載の使

50

用。

【請求項 13】

S Kチャンネルの調節に反応する疾患、障害又は状態が、呼吸器疾患、てんかん、痙攣、発作、欠神発作、血管攣縮、冠状動脈攣縮、運動ニューロン疾患、ミオキミア、腎障害、腎嚢胞、膀胱過敏、膀胱痙攣、泌尿生殖器疾患、尿失禁、膀胱流出路閉塞、勃起不全、胃腸障害、胃腸運動性減弱、胃腸運動不全、術後イレウス、便秘、胃食道逆流性疾患、分泌性下痢、虚血、脳虚血、虚血性心疾患、狭心症、冠動脈性心疾患、運動失調、外傷性脳疾患、脳卒中、パーキンソン病、双極性障害、精神病、統合失調症、不安、感情障害、うつ病、躁うつ病、精神障害、認知症、学習障害、加齢による記憶喪失、記憶注意欠陥、アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症 (ALS)、月経困難、ナルコレプシー、睡眠障害、睡眠時無呼吸、レイノー病、間欠性跛行症、シェーグレン症候群、口内乾燥症、不整脈、循環器疾患、高血圧、緊張性筋ジストロフィー、筋緊張性異栄養症、痙性、口内乾燥、2型糖尿病、高インスリン血症、早産、癌、脳腫瘍、炎症性腸疾患、過敏性腸疾患、大腸炎、クローン病、免疫抑制、難聴、偏頭痛、疼痛、神経因性疼痛、炎症痛、三叉神経痛、失明、鼻漏、眼球高血圧 (緑内障) 及び脱毛症である、請求項 12 に記載の使用。

10

【請求項 14】

ヒトを含めた動物生体の、S Kチャンネルの調節に反応する疾患又は障害又は状態の治療、予防又は緩和の方法であって、請求項 1 から 9 までいずれか一項に記載のグアニジン誘導体、又は任意のその異性体若しくはその異性体の任意の混合物、又は医薬として許容可能なその塩の治療有効量を、これを必要とするそのような動物生体へ投与するステップを含む方法。

20

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、低コンダクタンスのカルシウム活性カリウムチャンネル (S Kチャンネル) の調節因子として有用な新規のグアニジン誘導体に関する。他の態様において本発明は、治療を目的とする方法でのこれら組成物の使用及び本発明の化合物を含む医薬組成物に関する。

【背景技術】

【0002】

低コンダクタンスのカルシウム活性カリウムチャンネル (S Kチャンネル) の 3 つのサブタイプを複製したものが、S K 1、S K 2 及び S K 3 である (ゲノム用語を用いての K C N N 1 - 3 に相当する)。これらのチャンネル活性は、チャンネルに構造的に結合しているカルモジュリンを介して細胞内遊離カルシウム ( $[Ca^{2+}]_i$ ) の濃度により決定する。S Kチャンネルは、( $[Ca^{2+}]_i$ ) によりしっかり調整される。つまり生理的範囲において、 $0.1 \mu M$  付近までは  $[Ca^{2+}]_i$  で閉まるが、 $1 \mu M$  では、 $[Ca^{2+}]_i$  で十分に活性化する。カリウムに対して選択的であり、開放されているか又は活性のある S Kチャンネルは、細胞の膜電位への過分極的影響を有する。S Kチャンネルは、中枢神経系内で幅広く発現する。S K 1 及び S K 2 の分布は、高度の重複を示し、マウスの脳内の新皮質、辺縁系、海馬の領域で最も高い出現レベルを示す。反対に、S K 3 チャンネルは、基底核、視床及び脳幹モノアミン作動性ニューロン、例えば背側縫線核、青斑核及び腹側被蓋領域 (S a i l e r 等、: 「マウス脳内の低コンダクタンス・ $Ca^{2+}$  活性カリウムチャンネルの 3 つのサブユニット S K 1、S K 2、S K 3 の免疫組織化学的分布の比較 (Comparative immunohistochemical distribution of three small-conductance  $Ca^{2+}$ -activated potassium channel subunits, S K 1, S K 2, and S K 3 in mouse brain)」、Mol. Cell. Neurosci. 2004 26 458 ~ 469) において高い発現レベルを示す。S Kチャンネルは、骨格筋、腺細胞、肝臓細胞及び T - リンパ球を含めたいくつかの末端細胞にも存在する。

30

40

50

## 【 0 0 0 3 】

活性 S K チャンネルの過分極性作用は、興奮性細胞の発射パターン及び興奮性の制御に重要な役割を演じる。アパミン及びピククリンメトブロマイドなどの S K チャンネル阻害物質は、興奮性を増加させることが実証されている一方で、オープナー 1 - E B I O は、電気的活動を減少させることができる。電圧依存性の経路を介しての  $\text{Ca}^{2+}$  流入量が、膜電位に対して非常に敏感である非興奮性細胞において、S K チャンネル活性剤は、推進力を増加させる一方、S K チャンネル遮断剤は、脱分極作用を有し、これによってカルシウムに対する推進力を減少させることになる。

## 【 0 0 0 4 】

$[\text{Ca}^{2+}]_i$  と膜電位との結合において S K チャンネルが果たす重要な役割を踏まえると、S K チャンネルは、新規治療薬を開発するための興味深い標的である。

10

## 【 0 0 0 5 】

S K チャンネル及び S K チャンネル調節因子の総論は、Liegeois J - F 等、「低コンダクタンスのカルシウム活性カリウム ( S K ) チャンネルの調整：医化学における新しいチャレンジ ( Modulation of small conductance calcium-activated potassium ( S K ) channels : a new challenge in medicinal chemistry ) 」Current Medicinal Chemistry 2003、10 625 ~ 647に見出すことができる。

20

## 【 0 0 0 6 】

S K チャンネルの既知の調整因子は、大きな分子又はペプチド (例えば、アパミン、スキラトキシン、ツボクラリン、塩化デクアリニウム及び UCL 1684) であること、又は低電位を有する (例えば 1 - E B I O 及びリルゾール) ことが不利である。よって、最適化した薬理学的特性を有する化合物が引き続き必要である。特に、S K 3 チャンネル調整因子のような選択性リガンドの必要性は大きい。

## 【 0 0 0 7 】

Struve 等、J . Org . Chem 1977 42 ( 25 ) 4035 ~ 4040 は、幾種かの N - ホスホノ - 2 - イミノイミダゾリジン ( 環状グアニジン ) の合成及び構造割当について記載している。化合物 1 , 3 - ジベンジル - イミダゾリジン - 2 - イリデンアミンは、中間化合物として開示されている。しかしこの化合物の生物活性は、報告されていない。

30

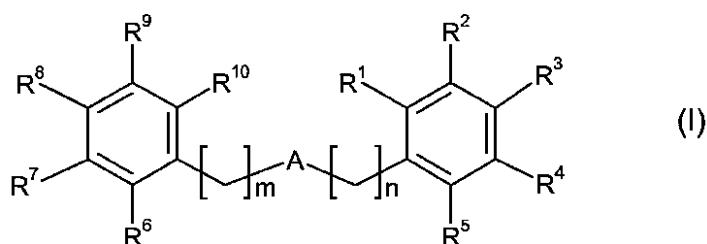
## 【 発明の開示 】

## 【 課題を解決するための手段 】

## 【 0 0 0 8 】

第 1 の態様において、本発明は式 I のグアニジン誘導体、その異性体若しくはその異性体の任意の混合物、又はその医薬として許容可能な塩を提供する

## 【 化 1 】



40

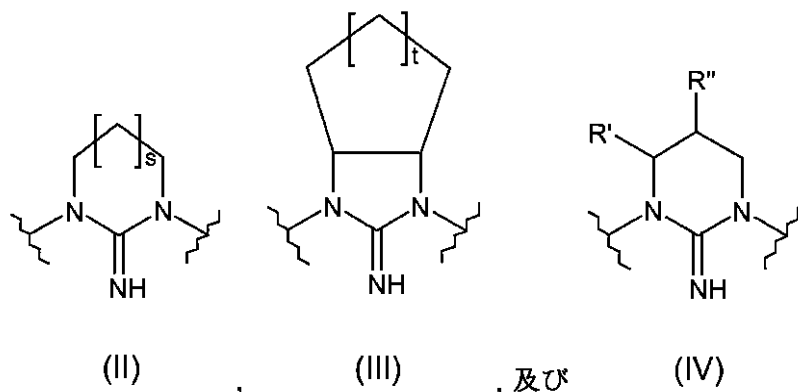
[ 式中、

m 及び n は、互いに独立して、0、1又は2であり、但し、m が 0 である場合、n も 0 ではなく、

A は、I I、I I I 及び I V から選択される結合基を表し

50

## 【化 2】



10

(式中、s は、0、1 又は 2 であり、  
t は、1、2 又は 3 であり、

R' 及び R'' は、それらが結合している環と一緒にあって 6 員縮合ベンゾ環を形成し、このベンゾ環がハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、N - アルキル - アミノ及び N , N - ジアルキルアミノからなる群から選択される置換基で 1 回又は複数回場合によって置換されていてよい)、

20

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup> 及び R<sup>10</sup> は、互いに独立して、水素、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、N - アルキルアミノ及び / 又は N , N - ジアルキルアミノを表し、但し、A が、結合基 I I (s は 0 である) である場合、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、及び R<sup>5</sup> の少なくとも 1 つは水素と異なり、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup> 及び R<sup>10</sup> の少なくとも 1 つは水素と異なる]。

## 【0009】

別の態様において本発明は、本発明のグアニジン誘導体、又は任意のその異性体若しくはその異性体の任意の混合物、又は医薬として許容可能なその塩、又はそのプロドラッグの治療有効量を含む医薬組成物を、少なくとも 1 種の医薬として許容可能な担体、賦形剤又は希釈剤の少なくとも 1 種と共に提供する。

30

## 【0010】

別の態様の見地から、本発明は、本発明のグアニジン誘導体、又は任意のその異性体若しくはその異性体の任意の混合物、又は医薬として許容可能なその塩の、薬物製造のための使用に関する。

## 【0011】

さらに別の態様において本発明は、ヒトを含めた動物生体の疾患若しくは障害若しくは状態を治療、予防又は緩和するための方法であって、この疾患、障害又は状態が SK チャネルの調節に反応し、この方法が本発明のグアニジン誘導体、任意のその異性体若しくはその異性体の任意の混合物、又はその医薬として許容可能な塩の治療有効量を、これを必要とする、そのような動物生体へ投与するステップを含む。

40

## 【0012】

本発明の他の目的は、以下の詳細な説明及び実施例から、当業者に明白となるであろう。

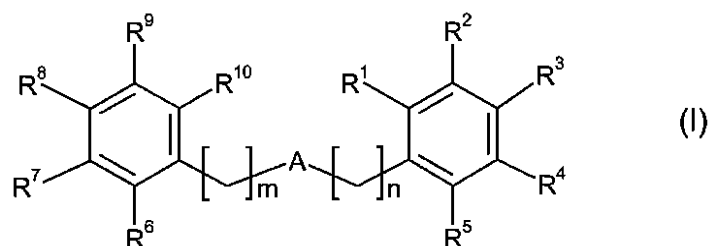
## 【発明を実施するための最良の形態】

## 【0013】

## グアニジン誘導体

第 1 の態様において、本発明は、式 I のグアニジン誘導体、その異性体若しくはその異性体の任意の混合物、又はその医薬として許容可能な塩を提供する

## 【化 3】



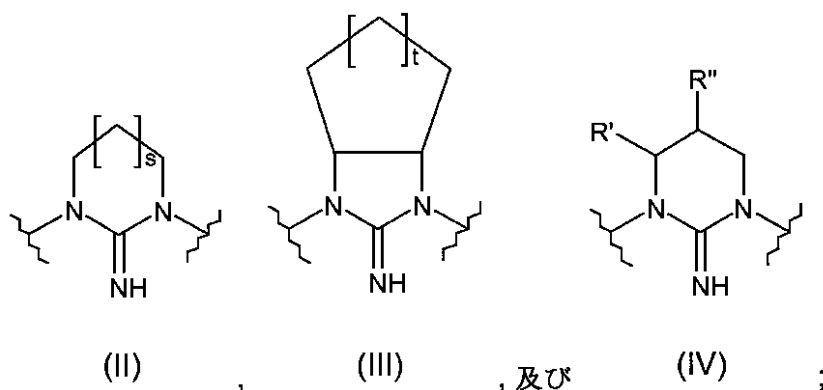
10

[ 式中、

m 及び n は、互いに独立して、0、1 又は 2 であり、但し、m が 0 である場合、n も 0 ではなく、

A は、I I、I I I 及び I V から選択される結合基を表し

## 【化 4】



20

( 式中、s は、0、1 又は 2 であり、

t は、1、2 又は 3 であり、

30

R' 及び R'' は、それらが結合している環と一緒にあって 6 員縮合ベンゾ環を形成し、このベンゾ環は、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、N - アルキルアミノ及び N , N - ジアルキルアミノからなる群から選択される置換基で 1 回又は複数回場合によって置換されていてよい)、

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup> 及び R<sup>10</sup> は、互いに独立して、水素、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、N - アルキルアミノ及び / 又は N , N - ジアルキルアミノを表し、但し、A が、結合基 I I ( s は 0 である ) である場合、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、及び R<sup>5</sup> の少なくとも 1 つは水素と異なり、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup> 及び R<sup>10</sup> の少なくとも 1 つは水素と異なる。]

40

## 【0014】

好ましい実施形態において、本発明のグアニジン誘導体は、式 I の化合物である ( 式中 m 及び n は、互いに独立して、0、1 又は 2 であり、但し、m が 0 である場合、n も 0 ではない ) 。

## 【0015】

さらに好ましい実施形態において、m 及び n のうちの 1 個が、0、1 又は 2 であり、その他の m 及び n が 1 又は 2 である。

## 【0016】

別のより好ましい実施形態において、m 及び n のうちの 1 個は、0 又は 1 であり、その他の m 及び n は 1 である。

50



## 【 0 0 1 7 】

第 3 のより好ましい実施形態において、 $m$  及び  $n$  は両方とも 1 を表す。

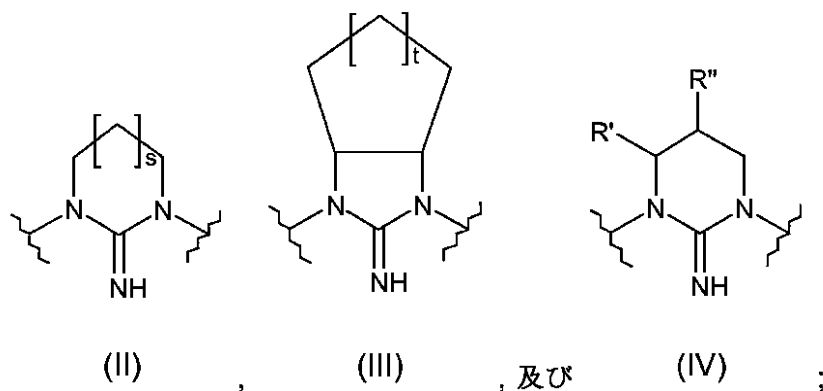
## 【 0 0 1 8 】

第 4 のより好ましい実施形態において、 $m$  は 1 を表し、 $n$  は 0 を表す。

## 【 0 0 1 9 】

別の好ましい実施形態において、本発明のグアニジン誘導体は、式 I の化合物であり、  
[ 式中 A は、I I、I I I 及び I V から選択される結合基を表す

## 【 化 5 】



10

20

( 式中、 $s$  は、0、1 又は 2 であり、

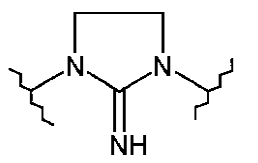
$t$  は、1、2 又は 3 であり、

$R'$  及び  $R''$  は、それらが結合している環と一緒にあって 6 員縮合ベンゾ環を形成し、このベンゾ環がハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、N - アルキルアミノ及び N , N - ジアルキルアミノからなる群から選択される置換基で 1 回又は複数回場合によって置換されている（よい）] 。

## 【 0 0 2 0 】

さらに好ましい実施形態 A は、以下を表す。

## 【 化 6 】

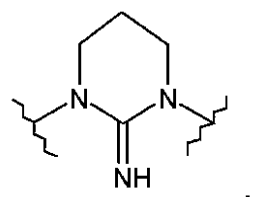


30

## 【 0 0 2 1 】

別の好ましい実施形態において、A は以下を表す。

## 【 化 7 】

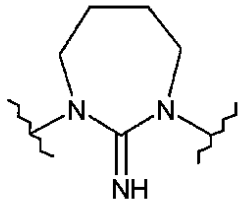


40

## 【 0 0 2 2 】

第 3 のさらに好ましい実施形態において、A は以下を表す。

## 【化 8】

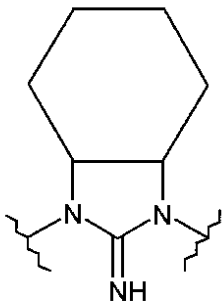


## 【 0 0 2 3】

10

第 4 のさらに好ましい実施形態において、A は以下を表す。

## 【化 9】

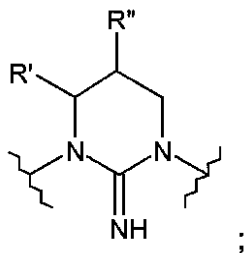


20

## 【 0 0 2 4】

第 5 のさらに好ましい実施形態において、A は以下を表す

## 【化 1 0】



30

(式中、R' 及び R'' は、それらが結合している環と一緒にあって 6 員縮合ベンゾ環を形成し、このベンゾ環が、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、N - アルキルアミノ及び N, N - ジアルキルアミノからなる群から選択される置換基で 1 回又は複数回場合によって置換されていてもよい)。

## 【 0 0 2 5】

さらに好ましい実施形態において、R' 及び R'' は、それらが結合している環と一緒にあって 6 員縮合ベンゾ環を形成し、このベンゾ環が、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ及びシアノからなる群から選択される置換基で 1 回又は複数回場合によって置換されていてもよい。

40

## 【 0 0 2 6】

さらにより好ましい実施形態において、R' 及び R'' は、それらが結合している環と一緒にあって 6 員縮合ベンゾ環を形成し、このベンゾ環が場合によって、ハロ、特にフルオロ又はクロロにより 4 回置換されてもよい。

## 【 0 0 2 7】

別のさらに好ましい実施形態において、R' 及び R'' は、それらが結合している環と一緒にあって 6 員縮合ベンゾ環を形成し、このベンゾ環が、ハロ、トリフルオロメチル、ト

50

リフルオロメトキシ、シアノ、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、N - アルキルアミノ及びN, N - ジアルキルアミノからなる群から選択される置換基で1回又は2回場合によって置換されていてもよい。

【0028】

第3の好ましい実施形態において、本発明のグアニジン誘導体は、式Iの化合物であり、式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 及び $R^{10}$ は、互いに独立して、水素、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、アルキル、ヒドロキシル、アルコキシ、N - アルキルアミノ及び/又はN, N - アルキルアミノを表す。

【0029】

さらに好ましい実施形態において、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 及び $R^{10}$ は、互いに独立して、水素、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、アルキル及び/又はアルコキシを表す。

10

【0030】

さらにより好ましい実施形態において、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 及び $R^{10}$ は、互いに独立して、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、アルキル及び/又はアルコキシを表す。

【0031】

さらにより好ましい実施形態において、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 及び $R^{10}$ は、全て水素を表す。

20

【0032】

特に好ましい一実施形態において、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 及び $R^5$ の1個並びに $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 及び $R^{10}$ の1個は、互いに独立して、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、アルキル及び/又はアルコキシを表し、残りの $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 及び $R^5$ 並びに $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 及び $R^{10}$ は、水素を表す。

【0033】

第3のさらにより好ましい実施形態において、 $R^1$ 及び $R^6$ は、互いに独立して、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、アルキル及び/又はアルコキシを表し、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 及び $R^{10}$ は、水素を表す。

【0034】

第4のさらに好ましい実施形態において、 $R^2$ 及び $R^7$ は、互いに独立して、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、アルキル及び/又はアルコキシを表し、 $R^1$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 及び $R^{10}$ は、水素を表す。

30

【0035】

第5のさらに好ましい実施形態において、 $R^3$ 及び $R^8$ は、互いに独立して、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、アルキル及び/又はアルコキシを表し、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^9$ 及び $R^{10}$ は、水素を表す。

【0036】

別の特に好ましい実施形態において、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 及び $R^5$ の2個並びに $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 及び $R^{10}$ の2個は、互いに独立して、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、アルキル及び/又はアルコキシを表し、残りの $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 及び $R^5$ 並びに $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 及び $R^{10}$ は、水素を表す。

40

【0037】

さらに好ましい実施形態において、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^6$ 及び $R^7$ は、互いに独立して、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、アルキル及び/又はアルコキシを表し、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 及び $R^{10}$ は、全て水素を表す。

【0038】

別のさらに好ましい実施形態において、 $R^1$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 及び $R^{10}$ は、互いに独立して、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、アルキル及び/又はアルコキシを表し、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 及び $R^9$ は、全て水素を表す。

50

## 【 0 0 3 9 】

第3のさらに好ましい実施形態において、 $R^2$ 、 $R^5$ 、 $R^7$ 及び $R^{10}$ は、互いに独立して、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、アルキル及び/又はアルコキシを表し、 $R^1$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^6$ 、 $R^8$ 及び $R^9$ は、全て水素を表す。

## 【 0 0 4 0 】

第4のさらに好ましい実施形態において、 $R^2$ 、 $R^4$ 、 $R^7$ 及び $R^9$ は、互いに独立して、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、アルキル及び/又はアルコキシを表し、 $R^1$ 、 $R^3$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^8$ 及び $R^{10}$ は、全て水素を表す。

## 【 0 0 4 1 】

第5のさらに好ましい実施形態において、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^7$ 及び $R^8$ は、互いに独立して、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、アルキル及び/又はアルコキシを表し、 $R^1$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^9$ 及び $R^{10}$ は、全て水素を表す。

10

## 【 0 0 4 2 】

第6のさらに好ましい実施形態において、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^7$ 及び $R^8$ は、全てハロ、特にフルオロ、クロロ、ブロモ、又はヨードを表し、 $R^1$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^9$ 及び $R^{10}$ は、全て水素を表す。

## 【 0 0 4 3 】

第7のさらに好ましい実施形態において、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^7$ 及び $R^8$ は、全てフルオロ又はクロロを表し、 $R^1$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^9$ 及び $R^{10}$ は、全て水素を表す。

## 【 0 0 4 4 】

20

さらに好ましい実施形態において、 $R^1$ 、 $R^4$ 、 $R^6$ 及び $R^9$ は、互いに独立して、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、アルキル及び/又はアルコキシを表し、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^5$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 及び $R^{10}$ は、全て水素を表す。

## 【 0 0 4 5 】

さらにより好ましい実施形態において、 $R^1$ 及び $R^6$ の両方は、アルコキシ、特にメトキシを表し、 $R^4$ 及び $R^9$ の両方は、トリフルオロメトキシを表し、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^5$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 及び $R^{10}$ は、全て水素を表す。

## 【 0 0 4 6 】

第3の特に好ましい実施形態において、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 及び $R^5$ の3個並びに $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 及び $R^{10}$ の3個は、互いに独立して、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、アルキル及び/又はアルコキシを表し、残りの $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 及び $R^5$ 並びに $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 及び $R^{10}$ は、水素を表す。

30

## 【 0 0 4 7 】

さらに好ましい実施形態において、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 及び $R^8$ は、互いに独立して、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、アルキル及び/又はアルコキシを表し、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^9$ 及び $R^{10}$ は、全て水素を表す。

## 【 0 0 4 8 】

別のさらに好ましい実施形態において、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 及び $R^9$ は、互いに独立して、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、アルキル及び/又はアルコキシを表し、 $R^1$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 及び $R^{10}$ は、全て水素を表す。

40

## 【 0 0 4 9 】

第3のより好ましい実施形態において、 $R^1$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^6$ 、 $R^8$ 及び $R^9$ は、互いに独立して、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、アルキル及び/又はアルコキシを表し、 $R^2$ 、 $R^5$ 、 $R^7$ 及び $R^{10}$ は、全て水素を表す。

## 【 0 0 5 0 】

さらに好ましい実施形態において、 $R^1$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^6$ 、 $R^8$ 及び $R^9$ は、全てハロ、特にフルオロ又はブロモを表し、 $R^2$ 、 $R^5$ 、 $R^7$ 及び $R^{10}$ は、全て水素を表す。

## 【 0 0 5 1 】

さらにより好ましい実施形態において、 $R^1$ 及び $R^6$ の両方は、ブロモを表し、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^8$ 、及び $R^9$ は、全てフルオロを表し、 $R^2$ 、 $R^5$ 、 $R^7$ 、及び $R^{10}$ は、全て

50

水素を表す。

【 0 0 5 2 】

第 4 のさらに好ましい実施形態において、 $R^1$ 、 $R^3$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^8$  及び  $R^{10}$  は、互いに独立して、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、アルキル及び / 又はアルコキシを表し、 $R^2$ 、 $R^4$ 、 $R^7$  及び  $R^9$  は、全て水素を表す。

【 0 0 5 3 】

第 5 のさらに好ましい実施形態において、 $R^1$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^9$  及び  $R^{10}$  は、互いに独立して、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、アルキル及び / 又はアルコキシを表し、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^7$  及び  $R^8$  は、全て水素を表す。

【 0 0 5 4 】

最も好ましい実施形態において、本発明のグアニジン誘導体又はその医薬として許容可能な塩は、以下の通りである。

1, 3 - ビス - ( 3, 4 - ジフルオロベンジル ) イミダゾリジン - 2 - イリデンアミン ;

1, 3 - ビス - ( 3, 4 - ジクロロベンジル ) イミダゾリジン - 2 - イリデンアミン ;

1, 3 - ビス - ( 3, 4 - ジフルオロベンジル ) - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - キナゾリン - 2 - イリデンアミン ;

( ± ) - trans - 1, 3 - ビス - ( 3, 4 - ジフルオロ - ベンジル ) オクタヒドロ - ベンゾイミダゾール - 2 - イリデンアミン ;

1, 3 - ビス - ( 4 - フルオロベンジル ) イミダゾリジン - 2 - イリデンアミン ;

1, 3 - ビス - ( 3, 4 - ジフルオロベンジル ) テトラヒドロピリミジン - 2 - イリデンアミン ;

1, 3 - ビス - ( 3 - トリフルオロメチル - ベンジル ) イミダゾリジン - 2 - イリデンアミン ;

1, 3 - ビス - ( 2 - ブロモ - 4, 5 - ジフルオロベンジル ) - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - キナゾリン - 2 - イリデンアミン ;

1, 3 - ビス - ( 2 - ブロモ - 4, 5 - ジフルオロベンジル ) イミダゾリジン - 2 - イリデンアミン ;

1 - ( 3, 4 - ジフルオロベンジル ) - 3 - フェニル - イミダゾリジン - 2 - イリデンアミン ;

1, 3 - ビス - ( 2, 4, 5 - トリフルオロベンジル ) イミダゾリジン - 2 - イリデンアミン ;

1, 3 - ビス - ( 3, 4 - ジフルオロベンジル ) - [ 1, 3 ] ジアゼパン - 2 - イリデンアミン ;

1, 3 - ビス - ( 3 - トリフルオロメトキシベンジル ) イミダゾリジン - 2 - イリデンアミン ; 又は

1, 3 - ビス - ( 2 - メトキシ - 5 - トリフルオロメトキシベンジル ) イミダゾリジン - 2 - イリデンアミン。

【 0 0 5 5 】

上記の 2 種以上の実施形態の任意の組合せは、本発明の範囲内と考えられる。

【 0 0 5 6 】

置換基の定義

本発明の文脈において、ハロは、フルオロ、クロロ、ブロモ又はヨードを表す。

【 0 0 5 7 】

本発明の文脈において、アルキル基は、一価飽和の、直鎖又は分枝炭化水素鎖を表す。炭化水素鎖は、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ターシャリーペンチル、ヘキシル及びイソヘキシルなど、1 ~ 6 個の炭素原子 ( $C_{1-6}$  アルキル) を含有することが好ましい。好ましい実施形態において、アルキルは、ブチル、イソブチル、セカンダリーブチル及びターシャリーブチルなどの  $C_{1-4}$  アルキル基を表す。本発明の別の実施形態において、アルキルは、 $C_{1-3}$  アルキル基を表し、これは特にメチル、エチル、プロピル

10

20

30

40

50

又はイソプロピルであってよい。

【0058】

本発明の文脈において、アルコキシ基は、「-O-アルキル」を表し、式中、アルキルは、上記定義の通りである。本発明の好ましいアルコキシ基は、メトキシである。

【0059】

本発明の文脈において、N-アルキル-アミノ基は、セカンダリーアミノ基を表し、N, N-ジアルキルアミノ基は、ターシャリーアミノ基を表し、式中、アルキルは、上記定義の通りである。

【0060】

医薬として許容可能な塩

10

本発明の化合物は、意図する投与に適した任意の形態で提供し得る。適切な形態は、本発明の化合物の医薬的（すなわち生理的）に許容可能な塩及びプレドラッグ又はプロドラッグの形態を含む。

【0061】

医薬として許容可能な付加塩の例は、無制限に、塩酸塩、臭化水素塩、硝酸塩、過塩素酸塩、リン酸塩、硫酸塩、ギ酸塩、酢酸塩、アコネート、アスコルビン酸塩、ベンゼンスルホナート、安息香酸塩、桂皮酸塩、クエン酸塩、エンボネート、エナント酸塩、フマル酸塩、グルタミン酸塩、グリコール酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、マンデル酸塩、メタンスルホン酸塩、ナフタレン-2-スルホン酸塩、フタル酸塩、サリチル酸塩、ソルビン酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、トルエン-p-スルホン酸塩など無毒の無機酸及び有機酸の付加塩を含む。そのような塩は、当分野において知られており記載されている手順で形成してもよい。

20

【0062】

本発明の化合物の医薬として許容可能なカチオン塩の例は、無制限に陰性基を含有する本発明の化合物の、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、亜鉛、アルミニウム、リチウム、コリン、リシニウム、アンモニウム塩などを含む。そのようなカチオン塩は、当分野において知られており記載されている手順で形成してもよい。

【0063】

本発明の文脈上、N含有化合物の「オニウム塩」は、医薬として許容可能な塩としても考えられる。好ましい「オニウム塩」は、アルキルオニウム塩、シクロアルキルオニウム塩及びシクロアルキルアルキルオニウム塩を含む。

30

【0064】

本発明の化合物のプレドラッグ又はプロドラッグの例は、本発明による物質の適切なプロドラッグの例を含み、これらは、親化合物の1種又は複数の反応基又は誘導体化基において修飾された化合物を含む。特に興味深いのは、カルボキシル基、ヒドロキシ基、又はアミノ基において修飾された化合物である。適切な誘導体の例は、エステル又はアミドである。

【0065】

本発明の化合物は、溶解性又は非溶解性の形態で水、エタノールなどの医薬として許容可能な溶媒と共に提供してもよい。溶解性の形態は、一水和物、二水和物、半水化物、三水和物、四水和物などの水和形態も含んでよい。本発明の目的において、溶解性の形態は、通常非溶解性の形態と等しいと考えられる。

40

【0066】

異性体

本発明の化合物は、光学異性体、ジアステレオマー、加えて幾何異性体（シス-トランス異性体）を含めた異なる立体異性体で存在し得ることは、当業者であれば理解されよう。本発明は、そのような異性体の全て及びラセミ混合物を含めた任意のその混合物を含む。

【0067】

ラセミ体は、既知の方法及び技術で光学対掌体に分割することができる。鏡像異性化合

50

物（鏡像異性体中間体）を分離する一方法は、光学活性酸の使用により、塩基による処理で分解したジアステレオマー塩を遊離させる方法である。ラセミ化合物を光学対掌体に分割する別の方法は、光アクティブマトリクスのクロマトグラフィーに基づく。したがって本発明のラセミ化合物は、例えばD - 又はL - （酒石酸、マンデル酸又はカンファースルホン酸）の塩の例えば分別結晶により、その光学対掌体に分割することができる。

【0068】

光学異性体を分割するさらなる方法は、当分野において周知である。そのような方法は、Jacques J, Collet A, & Wilen Sが「光学異性体、ラセミ化合物、及び分割」(Enantiomers, Racemates, and Resolutions)、John Wiley and Sons、New York (1981)で記載の方法を含む。

10

【0069】

光学活性化合物は、光学活性出発物質又は中間体から調製することもできる。

【0070】

標識化合物

本発明の化合物は、標識又は非標識の形態で使用し得る。本発明の文脈において標識化合物は、一般に自然界で存在する原子質量又は質量数と異なる原子質量又は質量数を有する原子で代替される1つ又は複数の原子を有する。この標識によって、前記化合物の定量的検出が容易となるであろう。

20

【0071】

本発明の標識化合物は、様々な診断方法における診断用ツール、ラジオトレーサー、又は監視剤として、及びin vivoでの受容体画像に対し有用となり得る。

【0072】

本発明の標識異性体は、標識として少なくとも1種の放射性核種を含有するのが好ましい。陽電子を放射する放射性核種は、全て利用の候補となる。本発明の文脈において、放射性核種は、好ましくは $^2\text{H}$ （重水素）、 $^3\text{H}$ （三重水素）、 $^{13}\text{C}$ 、 $^{14}\text{C}$ 、 $^{131}\text{I}$ 、 $^{125}\text{I}$ 、 $^{123}\text{I}$ 、及び $^{18}\text{F}$ から選択されるのが好ましい。

【0073】

本発明の標識異性体を検出する物理的方法は、ポジトロン断層法(PET)、単光子放射コンピュータ断層撮影法(SPECT)、核磁気共鳴分光法(MRS)、磁気共鳴映像法(MRI)及びX線コンピュータ断層撮影法(CAT)又はその組合せから選択してもよい。

30

【0074】

調製法

本発明の化合物は、化学合成のための方法、例えば実施例に記載する従来の方法で調製し得る。本発明の応用に記載されている処理用の出発物質は、既知のもの又は市販の薬品から従来の方法によって容易に調製し得る。

【0075】

本発明の一化合物はまた、従来の方法を用いて本発明の別の化合物に変換することができる。

40

【0076】

本発明の明細書に記載の最終反応生成物は、従来技術、例えば抽出、結晶化、蒸留、クロマトグラフィーなどで単離してもよい。

【0077】

生物活性

SKチャンネルを、in vitroで調節する本発明の化合物の能力を試験してもよい。SK流内の化合物誘発による変化を、例えばStrobaek等、「HEK293細胞内に発現した低コンダクタンスの $\text{Ca}^{2+}$ 活性化Kチャンネルの薬理学的特性(Pharmacological characterization of small-conductance  $\text{Ca}^{2+}$ -activated K channels exp

50

ressed in HEK293 cells)」、British Journal of Pharmacology 2000 129 991~999において記載されているように、パッチクランプ技法で測定することにより、機能的調節を求めることができる。この種の測定から、所与の化合物の有効性を、例えば、遮断剤/阻害剤に対する  $K_i$  又は  $IC_{50}$  値及びオープナー/活性剤に対する  $EC_{50}$  値などとして求めることができる。同様のデータは、他のパッチクランプ構成及び様々な細胞系において内生的に発現するチャンネルから得ることができる。

#### 【0078】

一実施形態において、本発明の化合物は、SK1及びSK2よりもSK3に対して選択性を示す。さらなる実施形態において、本発明の化合物は、正のSKチャンネル調節因子、例えば正のSK3チャンネル調節因子などである。よりさらなる実施形態において、本発明の化合物は、負のチャンネル調節因子、例えば負のSK3チャンネル調節因子などである。特別の実施形態において、本発明の化合物は、SKチャンネル遮断剤、例えばSK3チャンネル遮断剤などである。

10

#### 【0079】

パッチクランプ実験において観察された活性に基づき、本発明の化合物は、ヒトを含めた哺乳動物の、疾患、障害若しくは状態がSKチャンネルの調節に応答する疾患若しくは障害若しくは状態の治療、予防又は緩和に有用と考えられる。

#### 【0080】

特別の実施形態において、本発明の化合物は、呼吸器疾患、てんかん、痙攣、発作、欠神発作、血管攣縮、冠状動脈攣縮、運動ニューロン疾患、ミオキミア、腎障害、腎嚢胞、膀胱過敏、膀胱痙攣、泌尿生殖器疾患、尿失禁、膀胱流出路閉塞、勃起不全、胃腸障害、胃腸運動性減弱、胃腸運動不全、術後イレウス、便秘、胃食道逆流性疾患、分泌性下痢、虚血、脳虚血、虚血性心疾患、狭心症、冠動脈性心疾患、運動失調、外傷性脳疾患、脳卒中、パーキンソン病、双極性障害、精神病、統合失調症、不安、感情障害、うつ病、躁うつ病、精神障害、認知症、学習障害、加齢による記憶喪失、記憶注意欠陥、アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症(ALS)、月経困難、ナルコレプシー、睡眠障害、睡眠時無呼吸、レイノー病、間欠性跛行症、シェーグレン症候群、口内乾燥症、不整脈、循環器疾患、高血圧、緊張性筋ジストロフィー、筋緊張性異栄養症、痙攣、口内乾燥、2型糖尿病、高インスリン血症、早産、癌、脳腫瘍、炎症性腸疾患、過敏性腸疾患、大腸炎、クローン病、免疫抑制、難聴、偏頭痛、疼痛、神経因性疼痛、炎症痛、三叉神経痛、失明、鼻漏、眼球高血圧(緑内障)及び脱毛症の治療、予防又は緩和に有用であると考えられる。

20

30

#### 【0081】

さらに好ましい実施形態において、本発明の化合物は、呼吸器疾患、尿失禁、勃起不全、不安、てんかん、精神病、統合失調症、双極性障害、うつ病、筋萎縮性側索硬化症(ALS)、パーキンソン病若しくは疼痛の治療、予防又は緩和に有用であると考えられる。

#### 【0082】

さらにより好ましい実施形態において、本発明の化合物は、精神病、統合失調症、双極性障害、うつ病、てんかん、パーキンソン病若しくは疼痛の治療、予防又は緩和に有用であると考えられる。

40

#### 【0083】

さらにより好ましい実施形態において、本発明の化合物は、軽度若しくは中度若しくは重度の疼痛、急性、慢性若しくは周期性の疼痛、偏頭痛による疼痛、術後疼痛、幻肢痛、炎症性疼痛、神経因性疼痛、慢性頭痛、中心性疼痛、糖尿病性神経障害に、治療後神経痛に若しくは末梢神経損傷に関連する疼痛の治療、予防又は緩和に有用であると考えられる。

#### 【0084】

別の好ましい実施形態において、本発明の化合物は、統合失調症、うつ病又はパーキンソン病の治療、予防又は緩和に有用であると考えられる。

#### 【0085】

50



活性化医薬成分 (API) の適切な用量は、投与の正確な様式、投与する形態、考慮すべき適応症、被検者、特に関連する被検者の体重、さらに担当医師又は獣医の好み及び経験によるが、1日あたり約0.1～約1000mg API、さらに好ましくは1日あたり約10～約500mg API、最も好ましくは1日あたり約30～約100mg APIの範囲であると現在では企図している。

#### 【0086】

本発明の好ましい化合物は、マイクロモル以下及びマイクロモルの範囲、すなわち1未満～約100μMの生物活性を示す。

#### 【0087】

医薬組成物

別の態様において本発明は、本発明のグアニジン誘導体の治療有効量を含む新規な医薬組成物を提供する。

#### 【0088】

グアニジン誘導体は、具体的には以下又は医薬として許容可能なその塩であってよい。

- 1, 3 - ビス - (3, 4 - ジフルオロベンジル) イミダゾリジン - 2 - イリデンアミン ;
- 1, 3 - ビス - (3, 4 - ジクロロベンジル) イミダゾリジン - 2 - イリデンアミン ;
- 1, 3 - ジベンジル - イミダゾリジン - 2 - イリデンアミン ;
- 1, 3 - ビス - (3, 4 - ジフルオロベンジル) - 3, 4 - ジヒドロ - 1H - キナゾリン - 2 - イリデンアミン ;
- (±) - trans - 1, 3 - ビス - (3, 4 - ジフルオロ - ベンジル) オクタヒドロ - ベンゾイミダゾール - 2 - イリデンアミン ;
- 1, 3 - ビス - (4 - フルオロベンジル) イミダゾリジン - 2 - イリデンアミン ;
- 1, 3 - ビス - (3, 4 - ジフルオロベンジル) テトラヒドロピリミジン - 2 - イリデンアミン ;
- 1, 3 - ビス - (3 - トリフルオロメチル - ベンジル) イミダゾリジン - 2 - イリデンアミン ;
- 1, 3 - ビス - (2 - ブロモ - 4, 5 - ジフルオロベンジル) - 3, 4 - ジヒドロ - 1H - キナゾリン - 2 - イリデンアミン ;
- 1, 3 - ビス - (2 - ブロモ - 4, 5 - ジフルオロベンジル) イミダゾリジン - 2 - イリデンアミン ;
- 1 - (3, 4 - ジフルオロベンジル) - 3 - フェニル - イミダゾリジン - 2 - イリデンアミン ;
- 1, 3 - ビス - (2, 4, 5 - トリフルオロベンジル) イミダゾリジン - 2 - イリデンアミン ;
- 1, 3 - ビス - (3, 4 - ジフルオロベンジル) - [1, 3] ジアゼパン - 2 - イリデンアミン ;
- 1, 3 - ビス - (3 - トリフルオロメトキシベンジル) イミダゾリジン - 2 - イリデンアミン ; 又は
- 1, 3 - ビス - (2 - メトキシ - 5 - トリフルオロメトキシベンジル) イミダゾリジン - 2 - イリデンアミン。

#### 【0089】

治療に使用する本発明の化合物は、原化合物の形態で投与してもよいが、医薬組成物の活性成分を、任意選択で生理的に許容可能な塩の形態で、1種又は複数の補助剤、賦形剤、担体、緩衝剤、希釈剤及び/若しくは他の通常の医薬補助剤と共に導入するのが好ましい。

#### 【0090】

好ましい実施形態において、本発明は、本発明の化合物、又は医薬として許容可能なその塩若しくはその誘導体を含む医薬組成物を、1種又は複数の医薬として許容可能な担体、任意選択で、当分野において知られていて、使用されている他の治療成分及び/又は予

10

20

30

40

50

防成分と共に提供する。担体（複数可）は、配合物の他の成分に相容性であり、そのレシピエントに有害ではないという意味で「許容可能」でなければならない。

【0091】

本発明の医薬組成物は、所望の治療に適していれば、いかなる利便経路によっても投与し得る。投与の好ましい経路は、経口投与、特に錠剤で、カプセルで、糖衣錠で、粉末で又は液体状での経口投与、及び非経口投与、特に皮膚注射、皮下注射、筋肉注射、静脈注射での投与を含む。本発明の医薬組成物は、所望の配合物に適切な標準の方法及び従来の技法を用いて、熟練者であれば誰でも調製することができる。必要ならば、活性成分の持続放出に適応させた組成物を採用してもよい。

【0092】

配合及び投与の技法に関するさらなる詳細は、「Remington's Pharmaceutical Sciences」Maack Publishing Co., Easton, PAの最新版に見出すことができる。

【0093】

実際の用量は、治療している疾患の種類及び重度に依存し、医師の判断の範囲内であり、所望の治療効果を上げるために、本発明の特定の状況に応じて用量の滴定により実際の用量を変えてもよい。しかし、各投与につき約0.1～約500mg、好ましくは約1～約100mg、最も好ましくは約1～約10mgの活性成分を含有する医薬組成物が治療的処置に適していると現在では企図している。

【0094】

活性成分は、1日につき1回又は数回の投与回数で投与してもよい。場合によっては、 $0.1\mu\text{g}/\text{kg}$  i.v. 及び  $1\mu\text{g}/\text{kg}$  p.o. まで低い用量で、満足できる結果を得ることができる。用量範囲の上限は、約  $10\text{mg}/\text{kg}$  i.v. 及び  $100\text{mg}/\text{kg}$  p.o. であると現在考えられている。好ましい範囲は、約  $0.1\mu\text{g}/\text{kg}$  ～ 約  $10\text{mg}/\text{kg}/\text{日}$  i.v. 及び 約  $1\mu\text{g}/\text{kg}$  ～ 約  $100\text{mg}/\text{kg}/\text{日}$  p.o. である。

【0095】

治療方法

別の態様において本発明は、ヒトを含めた動物生体の疾患若しくは障害若しくは状態の治療、予防又は緩和の方法であって、この疾患、障害又は状態がSKチャンネルの調節に反応し、この方法が本発明の化合物の有効量を、これを必要とするそのような、ヒトを含めた動物生体へ投与するステップを含む。

【0096】

本発明により企図される好ましい医学的適応症は、上記に記述したものである。

【0097】

適切な用量範囲は、通常通り投与の正確な様式、投与する形態、投与の対象となる適応症、関与する被検者、及び関連する被検者の体重、さらに担当医師又は獣医の好み及び経験によるが、1日0.1～1000mg、1日10～500mg、特に1日30～100mgであると現在は企図されている。

【実施例】

【0098】

本発明は以下の実施例を参照することによって説明されるが、請求された本発明の範囲が、以下の実施例によっていかなる形においても限定されることはないことを意図している。

【0099】

手順とは、本発明の化合物を調製するために使用する一般的な手順を表している。省略形を以下のごとく使用している。

Ac：アセチル

Boc：tert-ブチルオキシカルボニル

DMF：N,N-ジメチルホルムアミド

10

20

30

40

50

E t : エチル  
e q : 当量 ( 複数可 )  
L C M S : 液体クロマトグラフィー質量分析法  
L D A : リチウムジイソプロピルアミン  
M e : メチル  
m p : 融点  
M W : マイクロ波  
r t : 室温  
T E A : トリエチルアミン  
T H F : テトラヒドロフラン  
【 0 1 0 0 】

10

## 手順 A

ジクロロメタンに溶解している所定のジアミンに、水溶性の 1 M  $\text{NaHCO}_3$  ( 3 当量 ) 及びジ - t e r t - ブチルジカルボネート ( 2 当量 ) 並びに混合液を加え、4 時間の間 r t で攪拌した。有機相を単離し、0 . 1 M の水溶性 H C l で洗浄し、 $\text{MgSO}_4$  で乾燥、濾過し、蒸発させて乾燥状態にし、N , N ' - ジ B o c で保護されたジアミンを得た。

## 【 0 1 0 1 】

第 2 工程において、N , N ' - ジ B o c で保護されたジアミンを T H F 中に溶解し、窒素下で、T H F 中の 2 . 2 当量 L D A の溶液に - 7 8 で滴状添加した。この反応混合液をゆっくりと 0 まで暖め、所定のハロゲン化ベンジル ( 2 . 2 当量 ) を滴状添加した。混合液は、窒素下で、一晩中 r t で攪拌し、水溶性  $\text{NaHCO}_3$  を加え、E t O A c で抽出した。合わせた有機相を、乾燥し (  $\text{MgSO}_4$  ) 、濾過し、真空濃縮し、粗生成物をカラムクロマトグラフィー ( E t O A c / ヘキサン ) で精製し、N , N ' - ジベンジル化した N , N ' - ジ B o c ジアミン中間体を得た。

20

## 【 0 1 0 2 】

その後の工程では、この N , N ' - ジベンジル - N , N ' - ジ B o c ジアミンをジクロロメタン中に溶解し、2 0 当量のトリフルオロ酢酸を加え、r t で 2 時間攪拌した。次いで反応混合液を蒸発乾固し、水性の  $\text{NaHCO}_3$  を加え、ジクロロメタンで抽出した。合わせた有機相を、乾燥し (  $\text{MgSO}_4$  ) 、濾過し、濃縮乾固し、所望の N , N ' - ジベン

30

## 【 0 1 0 3 】

最終工程では、この N , N ' - ジベンジル化したジアミンをアセトニトリル中に溶解し、臭化シアン ( 1 . 4 当量 ) を加えた。この混合液を室温で攪拌し、形成した沈殿物を濾別し、アセトニトリルで洗浄して、所望の 1 , 3 - ジベンジル化したグアニジン誘導体を得た。代替法として、この生成物をカラムクロマトグラフィー、分取 L C M S 又は再結晶化により精製した。

## 【 0 1 0 4 】

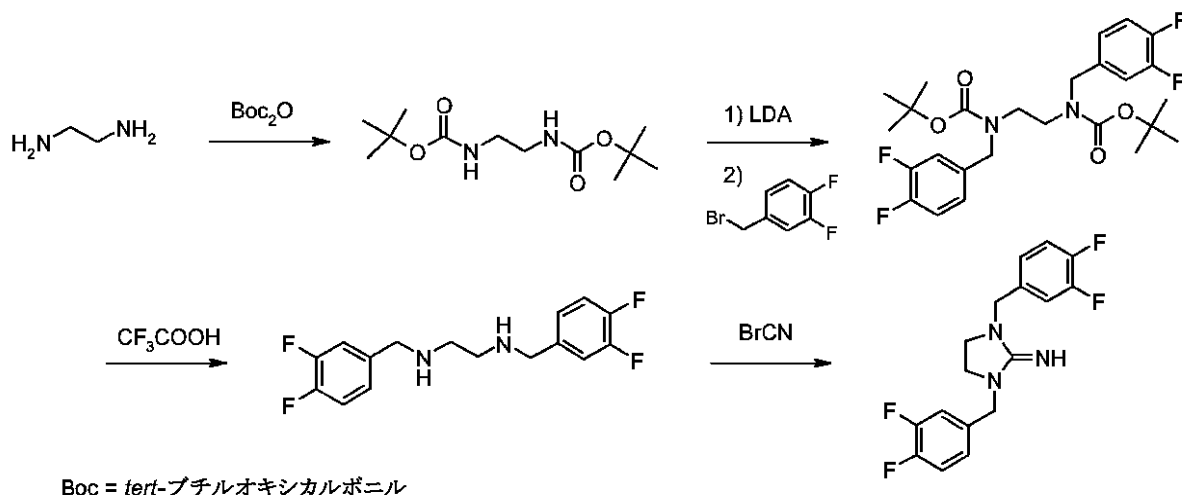
手順 A の一実施例、1 , 3 - ビス - ( 3 , 4 - ジフルオロベンジル ) - イミダゾリジン - 2 - イリデンアミンの調製をスキーム 1 に示す。

40

## 【 0 1 0 5 】

スキーム 1

## 【化 1 1】



10

## 【0106】

## 手順 B

最初の工程において、ジオキサンに溶解している所定のジアミンに、ジ-*tert*-ブチルジカルボネート（2当量）及び混合液を加え、一晚90℃で撹拌した。室温まで冷却後、反応混合液を蒸発乾固し、粗生成物はさらなる精製を行わず、次の工程で使用した。

20

## 【0107】

N, N'-ジBocで保護されたジアミンをDMF中に溶解し、0℃まで冷却し、2当量の水酸化ナトリウムを加えた。この反応混合液を0℃で1時間撹拌し、所定のハロゲン化ベンジル（2当量）を滴状添加した。混合液は、窒素下で、室温で2時間の間撹拌し、水溶性NaHCO<sub>3</sub>を加え、EtOAcで抽出した。合わせた有機相を、乾燥し（MgSO<sub>4</sub>）、濾過し、真空濃縮し、粗生成物をカラムクロマトグラフィー（EtOAc/ヘキサン）で精製し、所望のN, N'-ジベンジル化したN, N'-ジBocジアミンを得た。

30

## 【0108】

その後の工程では、このN, N'-ジベンジル化したN, N'-ジBocジアミンをジクロロメタン中に溶解し、0℃に冷却し、10当量のトリフルオロ酢酸を加え、室温で一晩撹拌した。この反応混合液を蒸発乾固し、EtOAcに再び溶解し、水性の1M NaOHを加え、EtOAcで抽出した。合わせた有機相を、乾燥（Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>）、濾過し、蒸発乾固し、所望のN, N'-ジベンジル化したジアミンを得た。

## 【0109】

最終工程では、このN, N'-ジベンジル化したジアミンをエタノール中に溶解し、臭化シアン（1.1当量）を加えた。この混合液を0℃で1時間撹拌し、次いで還流温度まで4時間加熱した。室温まで冷却後、混合液を蒸発乾固し、粗生成物1, 3-ジベンジル化したグアニジン誘導体をカラムクロマトグラフィー、分取LCMS又は再結晶化により精製した。

40

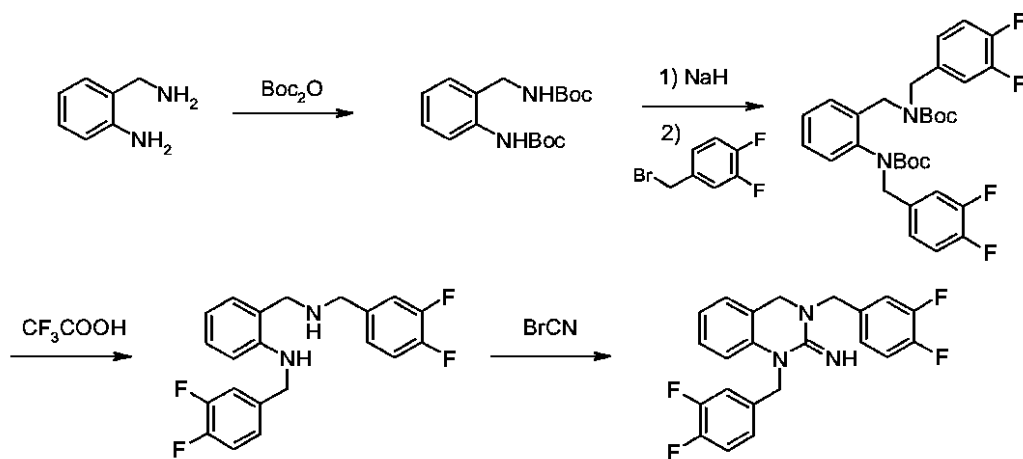
## 【0110】

手順Bの一実施例、1, 3-ビス-（3, 4-ジフルオロベンジル）-3, 4-ジヒドロ-1H-キナゾリン-2-イリデンアミンの調製をスキーム2に示す。

## 【0111】

スキーム2

## 【化 1 2】



Boc = *tert*-ブチルオキシカルボニル

10

## 【 0 1 1 2】

## 手順 C

THFに溶解している所定のジアミンに、ベンズアルデヒド（2当量）を加え、加熱還流し、形成された水をDean Stark装置を用いて除去した。こうして、反応混合液を還流温度で一晩攪拌し、室温まで冷却し、蒸発乾固した。残ったイミン粗生成物はジクロロメタンに再び溶解し、分子ふるいを加え、0℃まで冷却した。次いで混合液にトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（3当量）を加え、室温で2日間、さらに40℃で16時間の間攪拌した。反応混合液を室温まで冷却し、水を加え、EtOAcで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、乾燥（ $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ）、濾過し、真空中で濃縮した。次いで粗生成物をカラムクロマトグラフィーで精製（EtOAc/ヘキサン）し、所望のN, N'-ジベンジル化したジアミンを得た。

20

## 【 0 1 1 3】

このN, N'-ジベンジル化したジアミンをエタノール中に溶解し、臭化シアン（1.1当量）と反応させて、手順Aに記載の通りに精製し、所望の1, 3-ジベンジル化したグアニジン誘導体を得た。

30

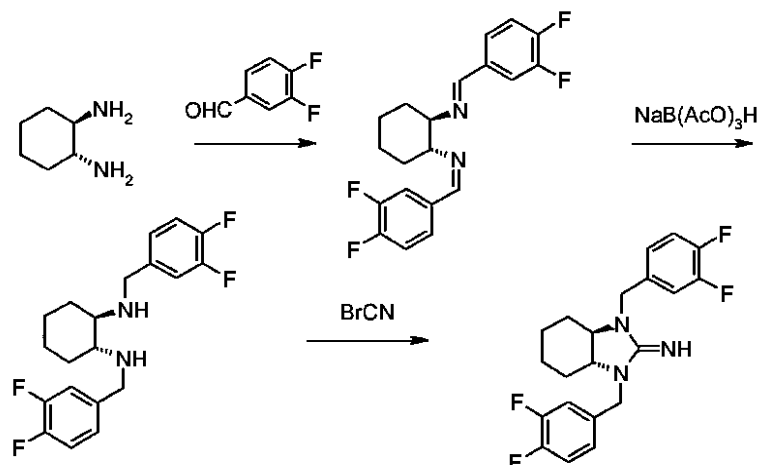
## 【 0 1 1 4】

手順Cの一実施例、(±)-トランス-1, 3-ビス-(3, 4-ジフルオロベンジル)オクタヒドロベンゾイミダゾール-2-イリデンアミンの調製をスキーム3に示す。

## 【 0 1 1 5】

スキーム 3

## 【化 1 3】



10

## 【0 1 1 6】

## 手順 D

所定のジアミンを、いくつかの標準的方法のうちの 1 方法を用いて、ジシクロヘキシルカルボジイミドなどのペプチドカップリング試薬を用いてその場で活性化したハロゲン化ベンゾイル、カルボン酸無水物又はカルボン酸などの活性化したカルボン酸誘導体（2 当量）と反応させることにより対応するジアミンに変換した。第 2 工程において、ジアミンは THF に溶解し、0℃ に冷却し、THF（8 当量）中のボラン溶液を加えた。反応混合液を窒素下で rt で 1 時間攪拌し、次いで 40℃ に一晩加熱した。混合液は、rt に冷却し、1 M の水性 NaOH を加え、EtOAc で抽出した。合わせた有機相を、ブラインで洗浄し、乾燥（Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>）、濾過し、真空で濃縮した。次いで粗生成物をカラムクロマトグラフィー（EtOAc / ヘキサン）で精製し、所望の N, N' - ジアルキル化したジアミンを得た。

20

## 【0 1 1 7】

該 N, N' - ジアルキル化したジアミンをエタノール中に溶解し、臭化シアン（1.1 当量）と反応させて、手順 A に記載の通りに精製し、所望の 1, 3 - ジアルキル化したグアニジン誘導体を得た。

30

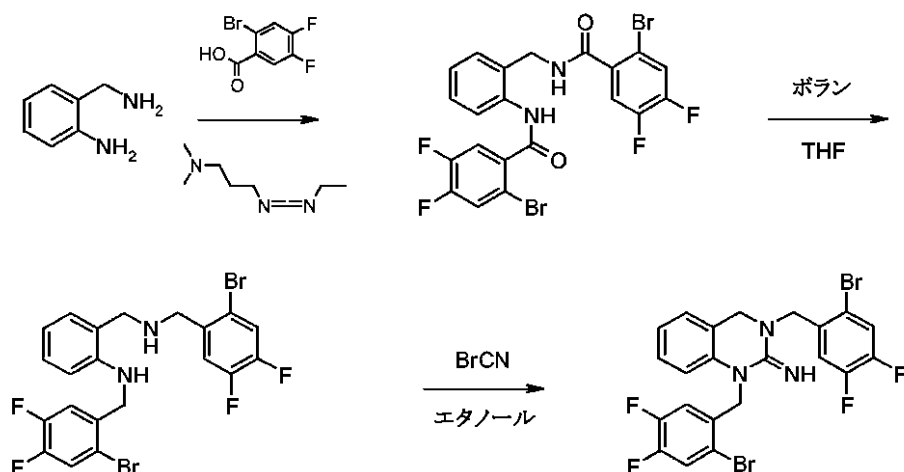
## 【0 1 1 8】

手順 D の一実施例、1, 3 - ビス - （2 - プロモ - 4, 5 - ジフルオロベンジル） - 3, 4 - ジヒドロ - 1H - キナゾリン - 2 - イリデンアミンの調製をスキーム 4 に示す。

## 【0 1 1 9】

## スキーム 4

## 【化 1 4】



10

## 【0 1 2 0】

(実施例 1)

1, 3 - ビス ( 3 , 4 - ジフルオロベンジル ) イミダゾリジン - 2 - イリデンアミン ( 化合物 1 )

表題化合物は、手順 A の 4 工程で、3, 4 - ジフルオロベンジルブロミドをベンジル化試薬として用いて調製した。臭化シアンと反応させた後、沈殿した固体を濾別し、アセトニトリルで洗浄し、表題化合物を臭化水素酸塩として得た。<sup>1</sup>NMR ( DMSO - d<sub>6</sub> )

3 . 5 1 ( s , 4 H ) 、 4 . 5 8 ( s , 4 H ) 、 7 . 2 1 ~ 7 . 2 4 ( m , 2 H ) 、 7 . 4 6 ~ 7 . 5 4 ( m , 4 H ) 、 8 . 4 7 ( s , 2 H ) 。 MS ( ES<sup>+</sup> ) m / z 338 ( [ M + 1 ]<sup>+</sup> , 100 ) 。

## 【0 1 2 1】

(実施例 2)

1, 3 - ビス - ( 3 , 4 - ジクロロベンジル ) イミダゾリジン - 2 - イリデンアミン ( 化合物 2 )

表題化合物は、手順 A の 4 工程で 3, 4 - ジクロロベンジルブロミドをベンジル化試薬として用いて調製した。臭化シアンと反応させた後、沈殿した固体を濾別し、粗製材料を分取 LCMS で精製し、表題化合物を臭化水素酸塩として得た。<sup>1</sup>NMR ( DMSO - d<sub>6</sub> ) 3 . 5 0 ( s , 4 H ) 、 4 . 5 8 ( s , 4 H ) 、 7 . 3 1 ~ 7 . 3 5 ( m , 2 H ) 、 7 . 6 2 ~ 7 . 7 1 ( m , 4 H ) 、 8 . 4 5 ( s , 2 H ) 。 MS ( ES<sup>+</sup> ) m / z 404 ( [ M + 1 ]<sup>+</sup> , 100 ) 。

## 【0 1 2 2】

(実施例 3)

ジベンジル - イミダゾリジン - 2 - イリデンアミン ( 化合物 3 )

表題化合物は、手順 A に記載の通り、N, N' - ジベンジルエチレンジアミン及び臭化シアンから 1 工程で調製した。沈殿した固体は、反応混合液から濾別し、アセトニトリルで洗浄し、MeOH から再結晶化し、表題化合物を臭化水素酸塩として得た。<sup>1</sup>NMR ( DMSO - d<sub>6</sub> ) 3 . 4 8 ( s , 4 H ) 、 4 . 6 1 ( s , 4 H ) 、 7 . 3 2 ~ 7 . 4 6 ( m , 10 H ) 、 8 . 5 1 ( s , 2 H ) 。 MS ( ES<sup>+</sup> ) m / z 266 ( [ M + 1 ]<sup>+</sup> , 100 ) 。

## 【0 1 2 3】

(実施例 4)

1, 3 - ビス - ( 3 , 4 - ジフルオロベンジル ) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - キナゾリン - 2 - イリデンアミン ( 化合物 4 )

表題化合物は、手順 B により 4 工程で、3, 4 - ジフルオロベンジルブロミドをベンジル化試薬として用いて、2 - アミノベンジルアミンから調製し、臭化水素酸塩として単離

50

した (mp 215 ~ 218)。<sup>1</sup>NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 4.55 (s, 2H)、4.90 (s, 2H)、5.28 (s, 2H)、7.08 ~ 7.58 (m, 10H)、8.53 (s, 2H)。MS (ES<sup>+</sup>) m/z 400 ([M+1]<sup>+</sup>, 100)。

【0124】

(実施例5)

(±)-トランス-1,3-ビス-(3,4-ジフルオロベンジル)オクタヒドロベンゾイミダゾール-2-イリデンアミン(化合物5)

表題化合物は、手順Cにより、(±)-トランス-1,2-シクロヘキサンジアミン及び3,4-ジフルオロベンズアルデヒドから調製した。臭化シアンと反応させた後、反応混合液を蒸発乾固し、粗生成物をエーテルで洗浄し、MeOHから再結晶化し、表題化合物を臭化水素酸塩として得た (mp 238 ~ 240)。MS (ES<sup>+</sup>) m/z 392 ([M+1]<sup>+</sup>, 100)

10

【0125】

(実施例6)

1,3-ビス-(4-フルオロベンジル)イミダゾリジン-2-イリデンアミン(化合物6)

表題化合物は、手順Aにより4工程で、4-フルオロベンジルブロミドをベンジル化試薬として用いて調製した。臭化シアンと反応させた後、沈殿した固体を濾別し、アセトニトリルで洗浄して、表題化合物を臭化水素酸塩として得た。<sup>1</sup>NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 3.46 (s, 4H)、4.60 (s, 4H)、7.23 ~ 7.31 (m, 4H)、7.36 ~ 7.43 (m, 4H)、8.55 (s, 2H)。MS (ES<sup>+</sup>) m/z 302 ([M+1]<sup>+</sup>, 100)。

20

【0126】

(実施例7)

1,3-ビス-(3,4-ジフルオロベンジル)テトラヒドロピリミジン-2-イリデンアミン(化合物7)

表題化合物は、手順Aにより4工程で、4-フルオロベンジルブロミドをベンジル化試薬として用いて調製した。臭化シアンと反応させた後、反応混合物を濾過し、蒸発させて、残りの粗生成物をEt<sub>2</sub>O/アセトニトリルから再結晶化し、表題化合物を臭化水素酸塩として得た。<sup>1</sup>NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 1.97 (p, 2H)、3.36 (t, 4H)、4.66 (s, 4H)、7.15 ~ 7.20 (m, 2H)、7.38 ~ 7.54 (m, 4H)、7.60 (br s, 2H)。MS (ES<sup>+</sup>) m/z 352 ([M+1]<sup>+</sup>, 100)。

30

【0127】

(実施例8)

1,3-ビス-(3トリフルオロメチルベンジル)イミダゾリジン-2-イリデンアミン(化合物8)

表題化合物は、手順Aにより4工程で、3-(トリフルオロメチル)ベンジルブロマイドをベンジル化試薬として用いて調製した。臭化シアンと反応させた後、沈殿した固体を濾別し、アセトニトリルから再結晶化し、表題化合物を臭化水素酸塩として得た。<sup>1</sup>NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 3.54 (s, 4H)、4.73 (s, 4H)、7.65 ~ 7.78 (m, 8H)、8.60 (s, 2H)。MS (ES<sup>+</sup>) m/z 402 ([M+1]<sup>+</sup>, 100)。

40

【0128】

(実施例9)

1,3-ビス-(2-プロモ-4,5-ジフルオロベンジル)-3,4-ジヒドロ-1H-キナゾリン-2-イリデンアミン(化合物9)

表題化合物は、手順Dに記載の通り3工程で調製した。第1工程において、2-アミノ-ベンジルアミンを、N-エチル-N'-(3-ジメチルアミノプロピル)-カルボジイミド(2.2当量)及び1-ヒドロキシ-7-アザベンゾ-トリアゾールの存在下で、2

50



- ブロモ - 4 , 5 - ジフルオロ安息香酸 ( 2 当量 ) と D M F 中で反応させ、ジベンゾイル化したジアミンを得た。最終工程 ( 臭化シアンとの反応 ) 後、沈殿した固体を濾別し、再結晶化させて、表題化合物を臭化水素酸塩として得た ( M p . 2 2 0 ~ 2 2 4 ) 。 M S ( E S <sup>+</sup> ) m / z 5 5 8 ( [ M + 1 ] <sup>+</sup> , 1 0 0 ) 。

【 0 1 2 9 】

( 実施例 1 0 )

1 , 3 - ビス - ( 2 - ブロモ - 4 , 5 - ジフルオロベンジル ) イミダゾリジン - 2 - イリデンアミン ( 化合物 1 0 )

表題化合物は、手順 D に記載の通り 3 工程で調製した。第 1 工程において、エチレンジアミンを、N - エチル - N ' - ( 3 - ジメチルアミノプロピル ) - カルボジイミド ( 2 . 2 当量 ) 及び 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾールの存在下で、2 - ブロモ - 4 , 5 - ジフルオロ安息香酸 ( 2 当量 ) と D M F 中で反応させ、ジベンゾイル化したジアミンを得た。最終工程 ( 臭化シアンとの反応 ) 後、粗生成物を水系処理により単離し、カラムクロマトグラフィー ( C H <sub>2</sub> C l <sub>2</sub> / M e O H ) で精製し、表題化合物を遊離塩基として得た。 <sup>1</sup> N M R ( D M S O - d 6 ) 3 . 6 1 ( s , 4 H ) 、 4 . 7 3 ( s , 4 H ) 、 7 . 6 3 ~ 7 . 7 1 ( m , 2 H ) 、 7 . 9 8 ~ 8 . 0 1 ( m , 2 H ) 、 8 . 4 2 ( b r s , 1 H ) 。 M S ( E S <sup>+</sup> ) m / z 4 9 6 ( [ M + 1 ] <sup>+</sup> , 1 0 0 ) 。

【 0 1 3 0 】

( 実施例 1 1 )

1 - ( 3 , 4 - ジフルオロベンジル ) - 3 - フェニル - イミダゾリジン - 2 - イリデンアミン ( 化合物 1 1 )

表題化合物は、手順 A の 4 工程で、N - フェニルエチレンジアミンから調製した。第 1 工程では 1 当量の B o c <sub>2</sub> O を使用し、同様に第 2 工程では 1 当量の 3 , 4 - ジフルオロベンジルプロミドをベンジル化試薬として使用した。臭化シアンと反応させた後、粗生成物を水系処理により単離し、分取 L C M S で精製し、表題化合物を遊離塩基として得た。 M S ( E S <sup>+</sup> ) m / z 2 8 8 ( [ M + 1 ] <sup>+</sup> , 1 0 0 ) ; H R - M S : 2 8 8 . 1 3 1 6 ( [ M + 1 ] <sup>+</sup> , C <sub>16</sub> H <sub>16</sub> F <sub>2</sub> N <sub>3</sub> ; c a l c . 2 8 8 . 1 3 1 2 2 8 ) 。

【 0 1 3 1 】

( 実施例 1 2 )

1 , 3 - ビス - ( 2 , 4 , 5 - トリフルオロベンジル ) イミダゾリジン - 2 - イリデンアミン ( 化合物 1 2 )

表題化合物は、手順 D に記載の通り 3 工程で調製した。第 1 工程において、エチレンジアミンを、T E A の存在下で、2 , 4 , 5 - トリフルオロベンゾイルクロライド ( 2 当量 ) とアセトニトリル中で反応させ、N , N ' - ジベンゾイル化したエチレンジアミンを水系処理により得た。最終工程 ( M W 加熱を用いて、2 0 0 で 6 0 分間行った、臭化シアンとの反応 ) 後、沈殿した固体を濾別し、再結晶化して、表題化合物を臭化水素酸塩として得た。 M S ( E S <sup>+</sup> ) m / z 3 7 4 ( [ M + 1 ] <sup>+</sup> , 1 0 0 ) ; H R - M S : 3 7 4 . 1 0 8 6 ( [ M + 1 ] <sup>+</sup> , C <sub>17</sub> H <sub>14</sub> F <sub>6</sub> N <sub>3</sub> ; c a l c . 3 7 4 . 1 0 9 1 9 ) 。

【 0 1 3 2 】

( 実施例 1 3 )

1 , 3 - ビス - ( 3 , 4 - ジフルオロベンジル ) - [ 1 , 3 ] ジアゼパン - 2 - イリデンアミン ( 化合物 1 3 )

表題化合物は、手順 A の 4 工程で、ベンジル化試薬として 3 , 4 - ジフルオロベンジルプロミドを用いて、1 , 4 - ジアミノブタンから調製した。臭化シアンとの反応 ( この工程は、M W 加熱を用いて、2 0 0 で 6 0 分間行った ) 後、粗生成物を水系処理により単離し、分取 L C M S で精製し、表題化合物を遊離塩基として得た。 M S ( E S <sup>+</sup> ) m / z 3 6 6 ( [ M + 1 ] <sup>+</sup> , 1 0 0 ) ; H R - M S : 3 6 6 . 1 5 9 9 ( [ M + 1 ] <sup>+</sup> , C <sub>19</sub> H <sub>20</sub> F <sub>4</sub> N <sub>3</sub> ; c a l c . 3 6 6 . 1 5 9 3 3 4 ) 。

【 0 1 3 3 】

( 実施例 1 4 )

10

20

30

40

50

1, 3 - ビス - ( 3 - トリフルオロメトキシベンジル ) イミダゾリジン - 2 - イリデンアミン ( 化合物 1 4 )

表題化合物は、手順 D に記載の通り 3 工程で調製した。第 1 工程において、エチレンジアミンを、TEA の存在下で、3 - ( トリフルオロメトキシ ) ベンゾイルクロライド ( 2 当量 ) とアセトニトリル中で反応させ、N, N' - ジベンゾイル化したエチレンジアミンを水系処理により得た。最終工程 ( 臭化シアンとの反応 ) 後、粗生成物を水系処理により単離し、ジエチルエーテルから再結晶化して、表題化合物を臭化水素酸塩として単離した。MS ( ES<sup>+</sup> ) m/z 434 ( [ M + 1 ]<sup>+</sup>、100 ) ; HR - MS : 434.1299 ( [ M + 1 ]<sup>+</sup>、C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>F<sub>6</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> ; calc. 434.13032 )。

【 0 1 3 4 】

10

( 実施例 1 5 )

1, 3 - ビス - ( 2 - メトキシ - 5 - トリフルオロメトキシベンジル ) イミダゾリジン - 2 - イリデンアミン ( 化合物 1 5 )

表題化合物は、手順 D に記載の通り 3 工程で調製した。第 1 工程において、エチレンジアミンを、TEA の存在下で、2 - メトキシ - 5 - ( トリフルオロメトキシ ) ベンゾイルクロライド ( 2 当量 ) をアセトニトリル中で反応させ、ジベンゾイル化したエチレンジアミンを水系処理により得た。最終工程 ( 臭化シアンとの反応 ) 後、粗生成物を水系処理により単離し、カラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物を臭化水素酸塩として得た。MS ( ES<sup>+</sup> ) m/z 494 ( [ M + 1 ]<sup>+</sup>、100 ) ; HR - MS : 494.1532 ( [ M + 1 ]<sup>+</sup>、C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>F<sub>6</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> ; calc. 494.15145 )。

20

【 0 1 3 5 】

( 実施例 1 6 )

生物活性

この実施例は、本発明の代表的化合物の生物活性を実証するものである。低コンダクタンス Ca<sup>2+</sup> 活性 K<sup>+</sup> チャンネル ( SK チャンネル・サブタイプ 3 ) を介してのイオン電流を、パッチクランプ技法のホールセル構成を用いて記録した。

【 0 1 3 6 】

hSK3 チャンネルを発現している HEK293 組織培養細胞を、37、5% CO<sub>2</sub> 中で、10% FCS ( ウシ胎児の血清 ) を追加した DMEM ( Dulbecco's Modified Eagle Medium ) 中で、生育した。60 ~ 80% の集密で、細胞をトリプシン処理により収集し、カバーガラス上に植付けた。

30

【 0 1 3 7 】

カバーガラス上に培養した細胞は、地上に設置した Faraday ケージ内の防振台の上に置かれた倒立顕微鏡上に乗せた 15 μl 灌流室内 ( 流速約 1 ml / 分 ) に置いた。実験は、室温 ( 20 ~ 22 ) で行われた。EPC-9 パッチクランプアンプ ( HEKA-electronics, Lambrecht, Germany ) を ITC16 インターフェースを介してマッキントッシュコンピュータに接続した。データは直接ハードディスクに保存し、IGOR ソフトウェア ( Wavemetrics, Lake Oswega, OR, USA ) で分析した。

【 0 1 3 8 】

40

パッチクランプ技法のホールセル構成を適応させた。要するに、ハウケイ酸ピペット ( 強度 2 ~ 4 M ) の先端を、遠隔制御システムを用いて、細胞膜上に静かに置く。軽吸引によりギガシール ( ピペット抵抗が増加して 1 G を超える ) が形成され、ピペットの下に細胞膜がさらに強い吸引で破壊される。細胞のキャパシタンスは、電氣的に補正し、ピペットと細胞内部との抵抗 ( 直列抵抗、R<sub>s</sub> ) を測定し、補正した。細胞のキャパシタンスは、5 ~ 20 pF で、直列抵抗は 3 ~ 6 M の範囲であった。R<sub>s</sub> 及びキャパシタンス補正は、この実験中に更新された ( 各刺激の前に )。漏出の減算は行わなかった。

【 0 1 3 9 】

細胞外 ( 槽 ) の溶液は、( mM 中 ) : 156 KCl、0.1 CaCl<sub>2</sub>、3 MgCl<sub>2</sub>、10 HEPES ( pH = KOH と共に 7.4 ) を含んだ。試験した化合物を DMSO

50

に溶解して、細胞外溶液中で少なくとも1000回希釈した。

【0140】

細胞内（ピペット）の溶液は：154 mM KCl、10 mM HEPES、10 mM EGTAを含有した。 $\text{Ca}^{2+}$ の所望の自由濃度（0.3～0.4  $\mu\text{M}$ 、 $\text{Mg}^{2+}$ は常に1 mM）を得るために必要な $\text{CaCl}_2$ 及び $\text{MgCl}_2$ の濃度をEqCalcソフトウェア（Cambridge、UK）で計算し、加えた。

【0141】

ホールセル構成を確定した後、電圧ランプ（-80～+80 mV）を、保持電位0 mVから5秒ごと細胞に印加する。安定したベースライン電流を100～500秒の時間内に得て、次いで試験化合物を含有する細胞外溶液に変更することにより、化合物を添加した。活性を、75 mVでの電流の変化から定量化した。

10

【0142】

阻害剤に対して、ベースライン電流を、最初の電流の50%まで減少させるのに必要な濃度として定義された、 $K_d$ 値を見積もった。

【0143】

本発明の化合物の代表と考えられる化合物7及び化合物15に対して求めた $K_d$ 値が、サブマイクロの範囲（すなわち1  $\mu\text{M}$ 未満）内であり、これはこれら化合物の強いSK3活性化特性を示すものである。

## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/EP2007/052747

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D233/46 C07D235/30 C07D239/14 C07D239/84 C07D243/04

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
C07D

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, WPI Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	GB 869 181 A (J R GEIGY A I G) 31 May 1961 (1961-05-31) page 4; claim 1; example 4	1-14
X	WO 95/20950 A (CAMBRIDGE NEUROSCIENCE INC [US]; GOLDIN STANLEY M [US]; FISCHER JAMES) 10 August 1995 (1995-08-10) example 8; tables 1d, 4d, 5	1-14
X	US 5 604 228 A (KEANA JOHN F W [US] ET AL) 18 February 1997 (1997-02-18) column 27, line 3, paragraph C; claims 1, 10-12	1-14
A	US 4 369 325 A (TOLDY LAJOS [HU] ET AL) 18 January 1983 (1983-01-18) column 5; claim 1	1-14

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

\*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

\*E\* earlier document but published on or after the international filing date

\*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

\*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

\*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

\*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

\*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

\*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

\*Z\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

15 July 2007

Date of mailing of the international search report

25/07/2007

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

ALVAREZ GARCIA, L

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2007/052747

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
GB 869181	A	31-05-1961	NONE
WO 9520950	A	10-08-1995	AU 1912595 A 21-08-1995 CA 2182302 A1 10-08-1995 EP 0751767 A1 08-01-1997 JP 9509156 T 16-09-1997 US 6174924 B1 16-01-2001 US 6288123 B1 11-09-2001 ZA 9500878 A 16-01-1996
US 5604228	A	18-02-1997	NONE
US 4369325	A	18-01-1983	AU 4622079 A 25-10-1979 BE 875695 A1 19-10-1979 CA 1110626 A1 13-10-1981 DD 143255 A5 13-08-1980 DE 2916140 A1 31-10-1979 DK 163379 A 22-10-1979 ES 479707 A1 16-08-1980 FI 791289 A 22-10-1979 FR 2423485 A1 16-11-1979 GB 2022577 A 19-12-1979 HU 180240 B 28-02-1983 IT 1166756 B 06-05-1987 JP 54154765 A 06-12-1979 NL 7903129 A 23-10-1979 NO 791334 A 23-10-1979 PL 215062 A1 24-03-1980 SE 7903450 A 22-10-1979 US 4284642 A 18-08-1981

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

テーマコード(参考)

A 6 1 K 31/551 (2006.01)	A 6 1 K 31/551	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 P 11/00 (2006.01)	A 6 1 P 11/00	
A 6 1 P 25/08 (2006.01)	A 6 1 P 25/08	
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 13/12 (2006.01)	A 6 1 P 13/12	
A 6 1 P 13/02 (2006.01)	A 6 1 P 13/02	
A 6 1 P 15/10 (2006.01)	A 6 1 P 15/10	
A 6 1 P 1/00 (2006.01)	A 6 1 P 1/00	
A 6 1 P 1/06 (2006.01)	A 6 1 P 1/06	
A 6 1 P 1/10 (2006.01)	A 6 1 P 1/10	
A 6 1 P 1/12 (2006.01)	A 6 1 P 1/12	
A 6 1 P 9/10 (2006.01)	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 9/04 (2006.01)	A 6 1 P 9/04	
A 6 1 P 25/16 (2006.01)	A 6 1 P 25/16	
A 6 1 P 25/18 (2006.01)	A 6 1 P 25/18	
A 6 1 P 25/24 (2006.01)	A 6 1 P 25/24	
A 6 1 P 25/28 (2006.01)	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 15/00 (2006.01)	A 6 1 P 15/00	
A 6 1 P 25/20 (2006.01)	A 6 1 P 25/20	
A 6 1 P 9/06 (2006.01)	A 6 1 P 9/06	
A 6 1 P 3/10 (2006.01)	A 6 1 P 3/10	
A 6 1 P 21/04 (2006.01)	A 6 1 P 21/04	
A 6 1 P 15/06 (2006.01)	A 6 1 P 15/06	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 1/04 (2006.01)	A 6 1 P 1/04	
A 6 1 P 37/06 (2006.01)	A 6 1 P 37/06	
A 6 1 P 25/06 (2006.01)	A 6 1 P 25/06	
A 6 1 P 25/04 (2006.01)	A 6 1 P 25/04	
A 6 1 P 27/02 (2006.01)	A 6 1 P 27/02	
A 6 1 P 27/06 (2006.01)	A 6 1 P 27/06	
A 6 1 P 17/14 (2006.01)	A 6 1 P 17/14	

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LS,MW,MZ,NA,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MT,NL,PL,PT,RO,SE,SI,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KM,KN,KP,KR,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LY,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PG,PH,PL,PT,RO,RS,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,SV,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,ZA,ZM,ZW

(74)代理人 100097870

弁理士 梶原 斎子

(74)代理人 100140556

弁理士 新村 守男

(74)代理人 100114719

弁理士 金森 久司

(74)代理人 100143258

弁理士 長瀬 裕子

- (72)発明者 セレンセン、ウルリック、スヴァン  
デンマーク国、バレラップ、ペデルストラップベユ 9 3、 ノイロサーチ アクティーゼルスカ  
ブ 気付
- (72)発明者 エリクセン、ビルジット、エル.  
デンマーク国、バレラップ、ペデルストラップベユ 9 3、 ノイロサーチ アクティーゼルスカ  
ブ 気付
- (72)発明者 トイバー、レーネ  
デンマーク国、ヴェルローズ、アネモネベユ 5 3
- (72)発明者 ペーターズ、ダン  
デンマーク国、バレラップ、ペデルストラップベユ 9 3、 ノイロサーチ アクティーゼルスカ  
ブ 気付
- (72)発明者 ストロベイク、ドルテ  
デンマーク国、バレラップ、ペデルストラップベユ 9 3、 ノイロサーチ アクティーゼルスカ  
ブ 気付
- (72)発明者 ヨハンセン、ティナ、ホルム  
デンマーク国、スモーラム、エランティシエイベン 4 3
- (72)発明者 クリストファーセン、パレ  
デンマーク国、バレラップ、ペデルストラップベユ 9 3、 ノイロサーチ アクティーゼルスカ  
ブ 気付

F ターム(参考) 4C086 AA01 AA02 AA03 BC39 BC46 BC53 MA01 MA04 NA14 ZA02  
ZA05 ZA06 ZA08 ZA11 ZA12 ZA15 ZA16 ZA18 ZA33 ZA36  
ZA42 ZA59 ZA66 ZA68 ZA72 ZA73 ZA81 ZA94 ZB08 ZB26  
ZC41