

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4891516号
(P4891516)

(45) 発行日 平成24年3月7日 (2012.3.7)

(24) 登録日 平成23年12月22日 (2011.12.22)

(51) Int. Cl.

F I

A 6 1 K 31/155	(2006.01)	A 6 1 K 31/155
A 6 1 K 31/40	(2006.01)	A 6 1 K 31/40
A 6 1 K 31/4045	(2006.01)	A 6 1 K 31/4045
A 6 1 K 31/4439	(2006.01)	A 6 1 K 31/4439
A 6 1 K 45/00	(2006.01)	A 6 1 K 45/00

請求項の数 17 (全 28 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2002-518156 (P2002-518156)
(86) (22) 出願日	平成13年8月7日 (2001.8.7)
(65) 公表番号	特表2004-505947 (P2004-505947A)
(43) 公表日	平成16年2月26日 (2004.2.26)
(86) 国際出願番号	PCT/GB2001/003556
(87) 国際公開番号	W02002/012178
(87) 国際公開日	平成14年2月14日 (2002.2.14)
審査請求日	平成19年7月11日 (2007.7.11)
(31) 優先権主張番号	0019359.9
(32) 優先日	平成12年8月7日 (2000.8.7)
(33) 優先権主張国	英国 (GB)

(73) 特許権者	506360848 アナマル エービー スウェーデン、エスイー 4 1 1 3 6 イエーテボリ、クンスボルトサヴェニン 2 2
(74) 代理人	110000040 特許業務法人池内・佐藤アンドパートナーズ
(72) 発明者	ルンドステット、トルビョルン スウェーデン、エス 7 5 6 5 5 ウッ プサラ、グラネリドスヴェーゲン 7 ビー
(72) 発明者	スコットナー、アンナ スウェーデン、エス 1 7 8 3 2 エケ ロー、ロボヴェーゲン 3

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 メラノコルチン受容体リガンドとして作用する化合物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

一般式 (I) で表される化合物もしくは

N, N' - ジ - (ナフタレン - 1 - イルメチレンアミノ) グアニジン、

N, N' - ジ - (2 - プロモベンジリデンアミノ) グアニジン、

N, N' - ジ - (2 - クロロ - 3, 4 - ジメトキシベンジリデンアミノ) グアニジン、

および

N, N' - ジ - (1 - (4 - クロロフェニル) - 1 H - ピロール - 2 - イルメチレンアミノ) グアニジンから選択される化合物、

または薬理学的に活性なその塩を含む組成物であって、

前記組成物が、

炎症、免疫疾患、精神障害、内分泌系における機能不全、性機能不全、アレルギー性疾患、心血管系における障害、痛み、II型糖尿病、肥満、摂食障害、皮膚障害、虚血および/もしくは虚血/再灌流からなる群から選択されるメラノコルチン受容体が関与する症状を治療するため；または

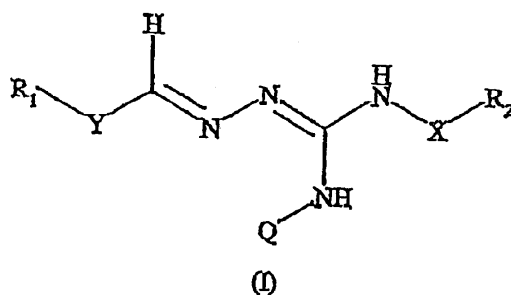
末梢神経の再生を誘発するため；または

中枢神経の再生を誘発するため；または

悪性疾患の治療および/もしくは診断のため；または

表皮細胞において色素形成を促進するための組成物である。

【化 1】



10

式中、XおよびYは、O、N、S、および $(CH_2)_n$ (n は0、1、2、3、4、または5) またはNおよび $(CH_2)_n$ の組み合わせからそれぞれ独立して選択され、炭素-炭素多重結合を含有していてもよく、

Qは、Hであり、

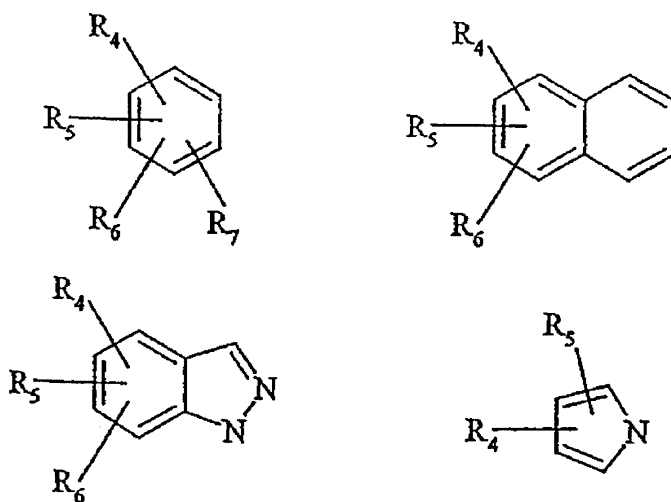
R_1 および R_2 は、同じであっても異なってもよく、水素、メチル、エチルまたはスキーム1に示す芳香族基の残基から選択される。

ただし、Xが $(CH_2)_n$ で n が0である場合、 R_2 は水素ではなく； R_2 がメチルである場合、 R_1 はフェニル以外の置換基から選択しなければならないと規定する。

スキーム 1

20

【化 2】

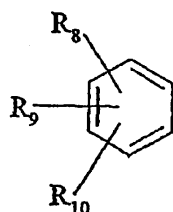


30

上記スキーム1において、 R_4 、 R_5 、 R_6 、および R_7 は、同じであっても異なってもよく、水素；ハロゲン；炭素原子を1～8個有するアルキル；炭素原子を1～5個有し、他の置換基と環の一部を形成しても良いアルコキシ、ヒドロキシ、および炭素原子を0、1、もしくは2個有するアミン（第1級、第2級、または第3級）からなる群から選択される電子供与基；シアノ、ニトロ、トリフルオロアルキル、アミド、およびスルホからなる群から選択される電子受容基；または下記式で表される基から選択される。

40

【化 3】



式中、R₈、R₉、およびR₁₀は、同じであっても異なってもよく、そして、水素；ハロゲン；炭素原子を1～8個有するアルキル；炭素原子を1～5個有し、他の置換基と環の一部を形成しても良いアルコキシ、ヒドロキシ、および炭素原子を0、1、もしくは2個有するアミン（第1級、第2級、または第3級）からなる群から選択される電子供与基；シアノ、ニトロ、トリフルオロアルキル、アミド、およびスルホからなる群から選択される電子受容基から選択され、
ただし、「アルキル」は、直鎖状または分枝状の炭化水素基ならびに脂環式または縮環型脂環式基を意味する。

10

【請求項 2】

一般式（I）で表される化合物もしくは

N, N' - ジ - (ナフタレン - 1 - イルメチレンアミノ) グアニジン、

20

N, N' - ジ - (2 - プロモベンジリデンアミノ) グアニジン、

N, N' - ジ - (2 - クロロ - 3, 4 - ジメトキシベンジリデンアミノ) グアニジン、

N, N' - ジ - (1 - (4 - クロロフェニル) - 1H - ピロール - 2 - イルメチレンアミノ) グアニジンおよび

(3 - フェニル - アリリデンアミノ - N' - 2 - フェニルエチル) グアニジンから選択される化合物、

または薬理学的に活性なその塩を含む組成物であって、

前記組成物が、

炎症、免疫疾患、精神障害、内分泌系における機能不全、性機能不全、アレルギー性疾患、心血管系における障害、痛み、II型糖尿病、肥満、摂食障害、皮膚障害、虚血および／もしくは虚血／再灌流からなる群から選択されるメラノコルチン受容体が関与する症状を治療するため；または

30

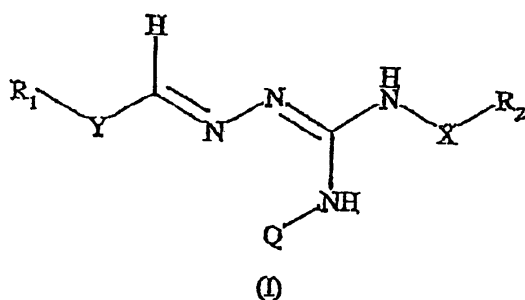
末梢神経の再生を誘発するため；または

中枢神経の再生を誘発するため；または

悪性疾患の治療および／もしくは診断のため；または

表皮細胞において色素形成を促進するための組成物である。

【化 4】



40

式中、XおよびYは、O、N、S、および(CH₂)_n (nは0、1、2、3、4、または5) からそれぞれ独立して選択され、

Qは、Hであり、

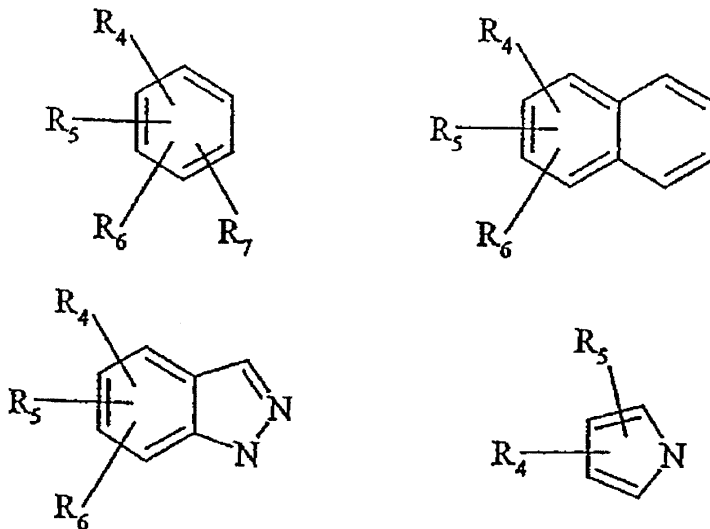
50

R_1 および R_2 は、同じであっても異なってもよく、水素、メチル、エチルまたはスキーム 1 に示す芳香族基の残基から選択される。

ただし、 X が $(CH_2)_n$ で n が0である場合、 R_2 は水素ではなく； R_2 がメチルである場合、 R_1 はフェニル以外の置換基から選択しなければならないと規定する。

スキーム 1

【化 5】

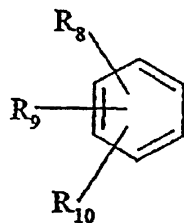


10

20

上記スキーム 1 において、 R_4 、 R_5 、 R_6 、および R_7 は、同じであっても異なってもよく、水素；ハロゲン；炭素原子を1～8個有するアルキル；炭素原子を1～5個有し、他の置換基と環の一部を形成しても良いアルコキシ、ヒドロキシ、および炭素原子を0、1、もしくは2個有するアミン（第1級、第2級、または第3級）からなる群から選択される電子供与基；シアノ、ニトロ、トリフルオロアルキル、アミド、およびスルホからなる群から選択される電子受容基；または下記式で表される基から選択される。

【化 6】



30

式中、 R_8 、 R_9 、および R_{10} は、同じであっても異なってもよく、そして、水素；ハロゲン；炭素原子を1～8個有するアルキル；炭素原子を1～5個有し、他の置換基と環の一部を形成しても良いアルコキシ、ヒドロキシ、および炭素原子を0、1、もしくは2個有するアミン（第1級、第2級、または第3級）からなる群から選択される電子供与基；シアノ、ニトロ、トリフルオロアルキル、アミド、およびスルホからなる群から選択される電子受容基から選択され、

40

ただし、「アルキル」は、直鎖状または分枝状の炭化水素基ならびに脂環式または縮環型脂環式基を意味する。

【請求項 3】

R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、および R_{10} の1以上が、炭素原子を1～8個有するアルキルである請求項 1 または 2 に記載の組成物。

【請求項 4】

上記アルキルがメチルまたはエチルである請求項 2 または 3 に記載の組成物。

50

【請求項 5】

R₄、R₅、R₆、R₇、R₈、R₉、およびR₁₀の1以上がアルコキシである請求項1～4のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項 6】

上記アルコキシがメトキシである請求項5に記載の組成物。

【請求項 7】

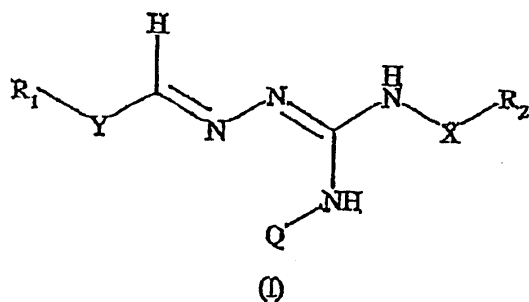
R₄、R₅、R₆、R₇、R₈、R₉、およびR₁₀の1以上が、ハロゲン原子である請求項1～6のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項 8】

一般式(I)の化合物または薬理的に活性なその塩。

10

【化 7】



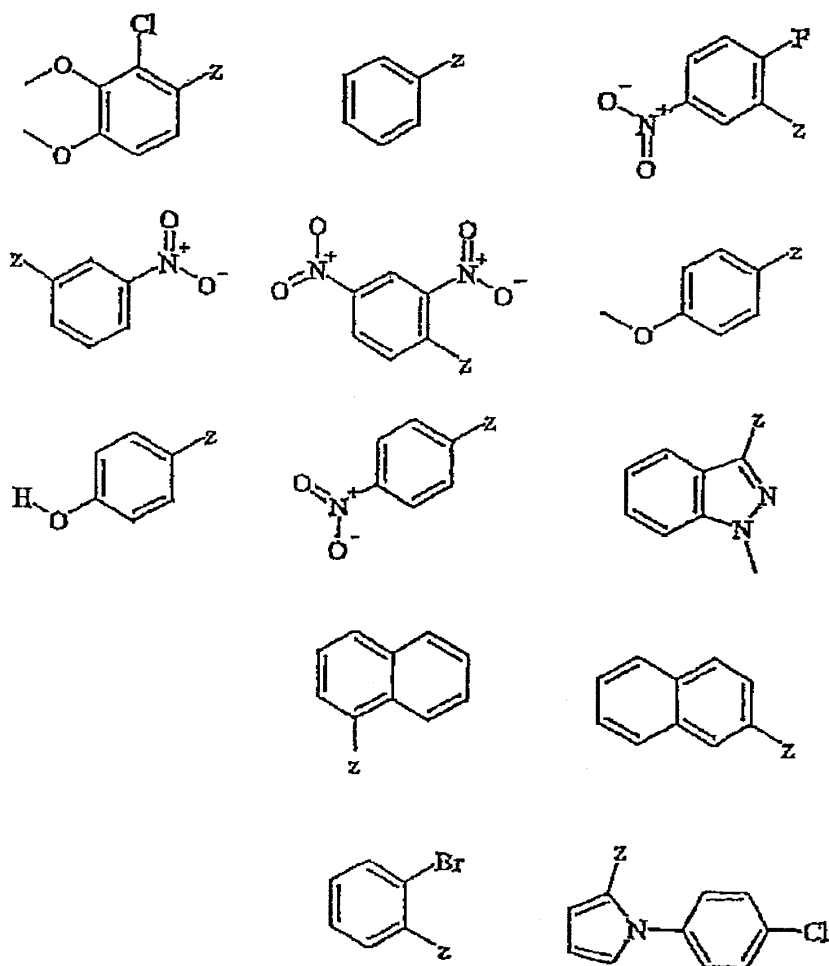
20

式中、XおよびYは、O、N、S、および(CH₂)_n(nは0、1、2、3、4、または5)、またはNおよび(CH₂)_nの組み合わせからそれぞれ独立して選択され、炭素-炭素多重結合を含有していてもよく、

Qは、Hであり、

R₁およびR₂が下記より選択される。

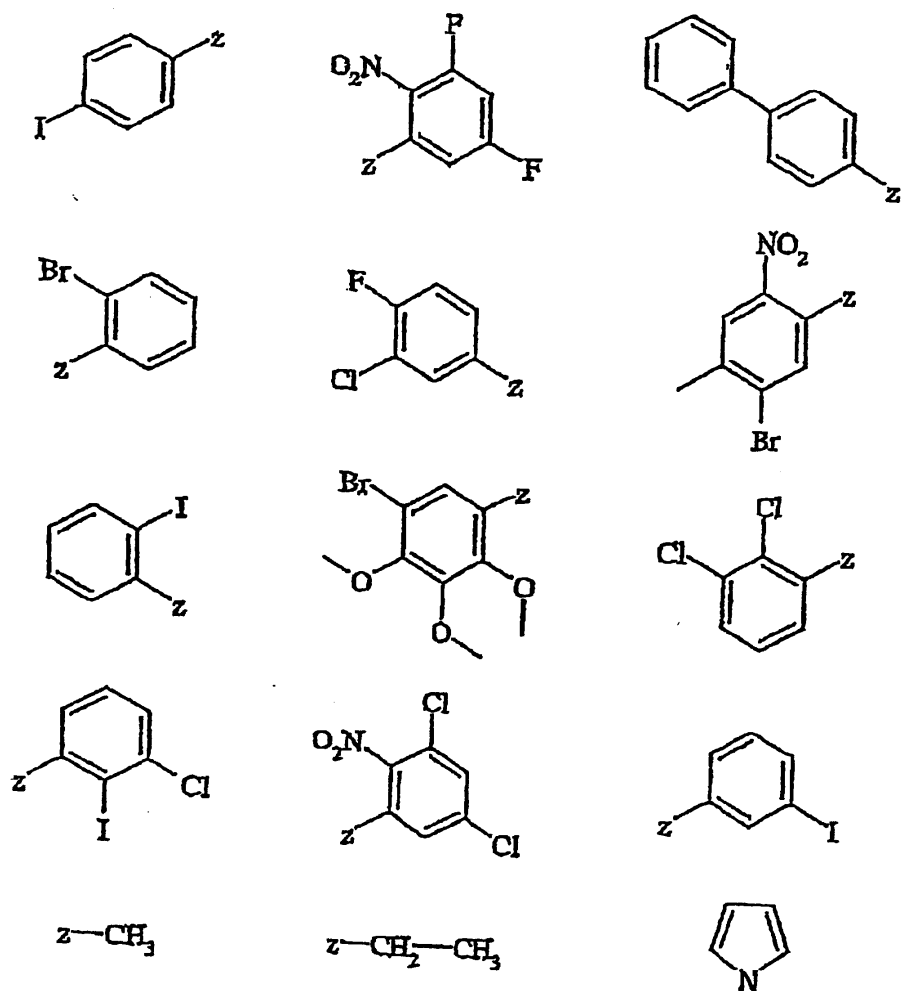
【化 8】



10

20

【化 9】



10

20

式中、 z は結合箇所を表す。

30

ただし、 R_1 がフェニルである場合、 R_2 はフェニル以外の置換基から選択しなければならず、

R_1 が 4 - メトキシフェニルである場合、 R_2 は 4 - メトキシフェニルおよび 1, 3 - ジニトロフェニル以外の置換基から選択しなければならず、

R_2 が 4 - メトキシフェニルである場合、 R_1 は 4 - メトキシフェニル以外の置換基から選択しなければならず、

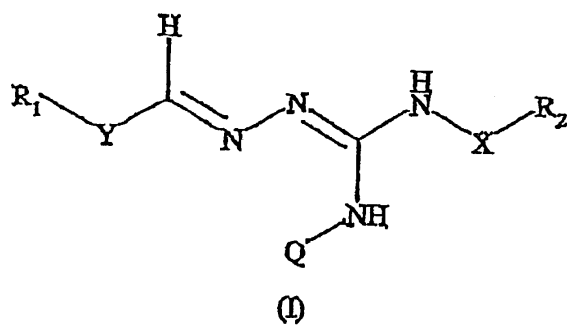
R_2 がメチルである場合、 R_1 はフェニル以外の置換基から選択しなければならないと規定する。

【請求項 9】

一般式 (I) の化合物または薬理学的に活性なその塩。

40

【化 10】

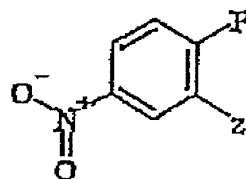
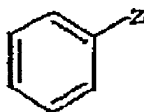
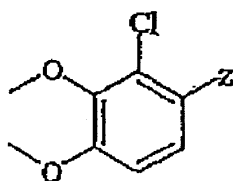


10

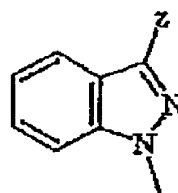
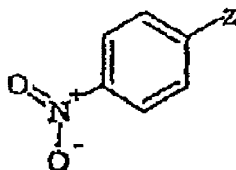
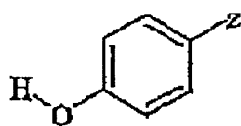
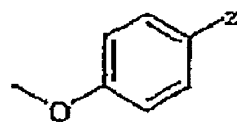
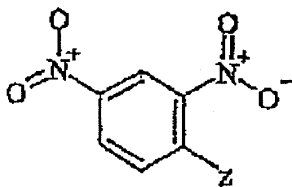
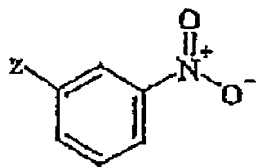
式中、XおよびYは、O、N、S、および $(CH_2)_n$ (n は0、1、2、3、4、または5) からそれぞれ独立して選択され、
Qは、Hであり、

R_1 および R_2 が下記より選択される。

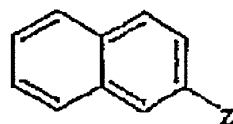
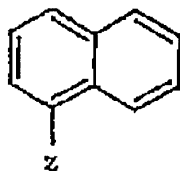
【化 11】



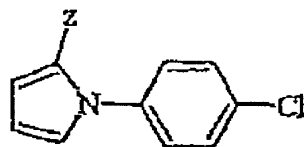
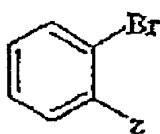
20



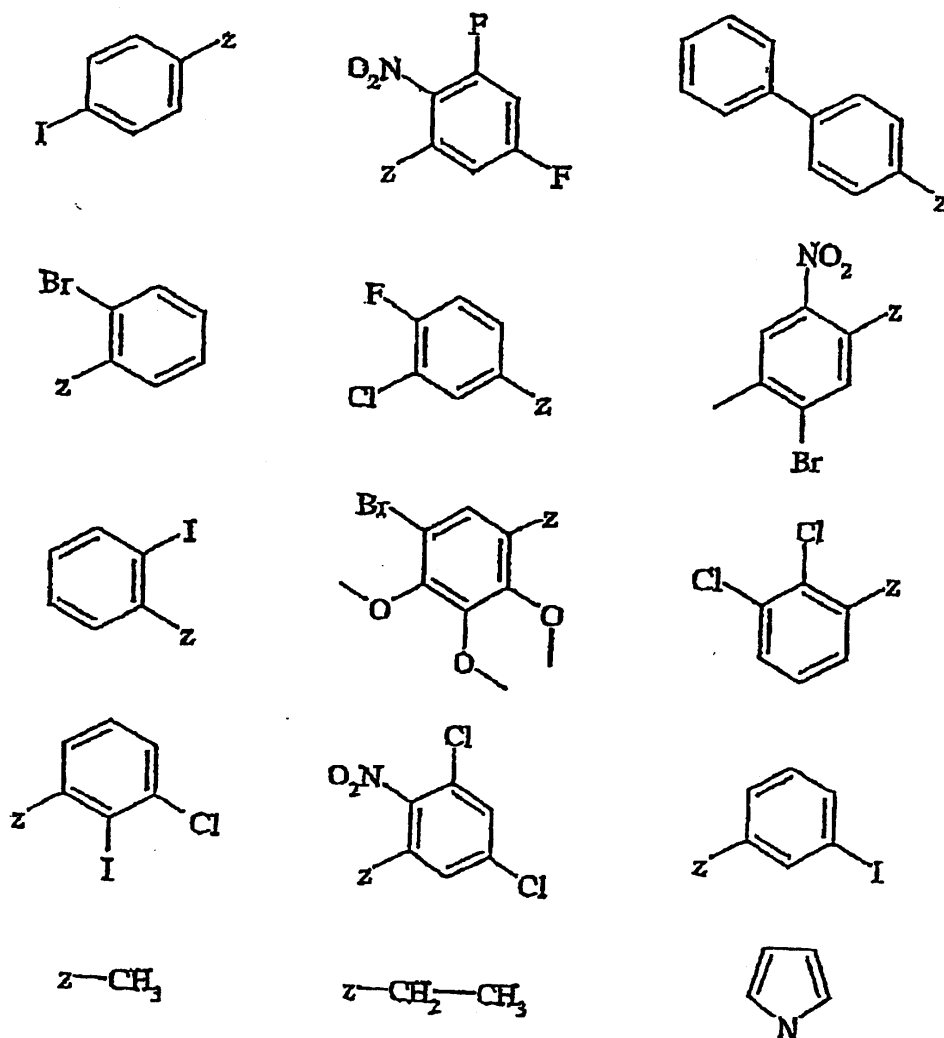
30



40



【化 12】



10

20

30

式中、 z は結合箇所を表す。

ただし、 R_1 がフェニルである場合、 R_2 はフェニル以外の置換基から選択しなければならず、

R_1 が 4 - メトキシフェニルである場合、 R_2 は 4 - メトキシフェニルおよび 1 , 3 - ジニトロフェニル以外の置換基から選択しなければならず、

R_2 が 4 - メトキシフェニルである場合、 R_1 は 4 - メトキシフェニル以外の置換基から選択しなければならず、

R_2 がメチルである場合、 R_1 はフェニル以外の置換基から選択しなければならないと規定する。

40

【請求項 10】

N - (2 - クロロ - 3 , 4 - ジメトキシベンジリデンアミノ) - N' - ベンジルグアニジン、

N - (4 - メトキシベンジリデンアミノ) - N' - (2 - フェニルエチル) グアニジン、

N - (ピリド - 4 - イルメチリデンアミノ) - N' - (ナフタレン - 1 - イル - メチル) グアニジン、

N - (2 - クロロ - 3 , 4 - ジメトキシベンジリデンアミノ) - N' - フェニルグアニジン、

N - (2 - フルオロ - 5 - ニトロベンジリデンアミノ) - N' - フェニルグアニジン、

50

N - (4 - ヒドロキシベンジリデンアミノ) - N ' - ベンジルグアニジン、
 N - (2 , 4 - ジニトロベンジリデンアミノ) - N ' - フェニルグアニジン、
 N - (4 - ニトロベンジリデンアミノ) - N ' - (2 - フェニルエチル) グアニジン、
 N - (ナフタレン - 2 - イル - メチリデンアミノ) - N ' - (2 - フェニルエチル) グ
 アニジン、

N - (ナフタレン - 2 - イル - メチリデンアミノ) - N ' - ベンジルグアニジン、
 N - (ナフタレン - 2 - イル - メチリデンアミノ) - N ' - ナフタレン - 2 - イルグア
 ニジン、

N - (4 - ニトロベンジリデンアミノ) - N ' - ベンジルグアニジン、
 N - (2 - ブロモベンジリデンアミノ) - N ' - フェネチルグアニジン、
 N - (2 - ブロモベンジリデンアミノ) - N ' - フェニルグアニジン、
 N - [1 - (4 - クロロフェニル) 1 H - ピロール - 2 - イルメチレンアミノ] - N ' -
 ベンジルグアニジン、

N , N ' - ジ - (ナフタレン - 1 - イルメチレンアミノ) グアニジン、
 N , N ' - ジ - (2 - ブロモベンジリデンアミノ) グアニジン、
 N , N ' - ジ - (2 - クロロ - 3 , 4 - ジメトキシベンジリデンアミノ) グアニジン、
 (3 - フェニル - アリリデンアミノ) - N ' - 2 - フェニルエチルグアニジン、
 N , N ' - ジ - (1 - (4 - クロロフェニル) - 1 H - ピロール - 2 - イルメチレンア
 ミノ) グアニジン、

N - (2 - フルオロ - 5 - ニトロベンジリデンアミノ) - N ' - メチルグアニジン、
 N - (2 - クロロ - 3 , 4 - ジメトキシベンジリデンアミノ) - N ' - メチルグアニジ
 ン、

N - (ピロール - 2 - イルメチリデンアミノ) - N ' - (ピロール - 2 - イルメチル)
 グアニジン、

N - (3 - ニトロベンジリデンアミノ) - N ' - フェニルグアニジン、
 N - (3 - ニトロベンジリデンアミノ) - N ' - メチルグアニジン、
 N - (2 , 4 - ジニトロベンジリデンアミノ) - N ' - メチルグアニジン、
 N - (3 , 5 - ジフルオロ - 2 - ニトロベンジリデンアミノ) - N ' - (4 - ヨードベ
 ンジル) グアニジン、

N - (2 - ブロモベンジリデンアミノ) - N ' - [2 - (4 - ビフェニル) - エチル]
 グアニジン、

N - (3 - クロロ - 4 - フルオロベンジリデンアミノ) - N ' - [2 - (3 - クロロ -
 4 - フルオロフェニル) エチル] グアニジン、

N - (4 - フェニルベンジリデンアミノ) - N ' - (5 - ブロモ - 4 - メチル - 2 - ニ
 トロベンジル) グアニジン、

N - (4 - フェニルベンジリデンアミノ) - N ' - (2 - [2 - ヨードフェニル] エチ
 ル) グアニジン、

N - (3 - クロロ - 4 - フルオロベンジリデンアミノ) - N ' - (2 , 3 , 4 - トリメ
 トキシ - 5 - ブロモベンジル) グアニジン、

N - (3 - クロロ - 2 - ヨードベンジリデンアミノ) - N ' - (2 , 3 - ジクロロベン
 ジル) グアニジン、

N - (3 , 5 - ジクロロ - 2 - ニトロベンジリデンアミノ) - N ' - [2 - (3 , 5 -
 ジフルオロ - 2 - ニトロフェニル) エチル] グアニジン、および

N - (3 - ヨードベンジリデンアミノ) - N ' - [2 - (3 - クロロ - 2 - ヨードフェ
 ニル) エチル] グアニジンから選択される化合物または薬理学的に許容可能なその塩。

【請求項 11】

標識をさらに含む請求項 8 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 12】

毒物 (t o x i c a g e n t) と請求項 8 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の化合物とを
 含む組成物。

10

20

30

40

50

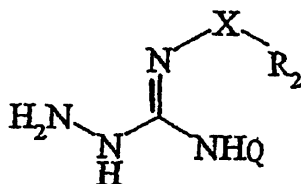
【請求項 13】

請求項 8 ~ 11 のいずれか 1 項に記載の化合物または請求項 12 に記載の組成物と、1 以上の佐剤 (adjuvant)、担体、または賦形剤とを含む組成物。

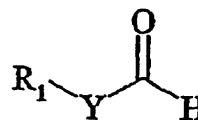
【請求項 14】

式 (II) で表されるグアニジン誘導体を、式 (III) で表されるアルデヒドと反応させることを含む、請求項 1 に記載の一般式 (I) で表わされる化合物の製造方法。

【化 13】



II



III

10

式中、X、Y、Q、R₁およびR₂は、請求項 1 で定義した通りである。

【請求項 15】

炎症の治療用である、請求項 1 ~ 7、請求項 12 および請求項 13 のいずれか 1 項に記載の組成物。

20

【請求項 16】

痛みの治療のための、請求項 1 ~ 7、請求項 12 および請求項 13 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 17】

慢性関節リウマチの治療のための、請求項 1 ~ 7、請求項 12 および請求項 13 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

本発明は、新規なグアニジン、ならびに、メラノコルチン受容体またはその関連系、例えばメラノサイト刺激ホルモンが関係する、肥満、食欲低下、炎症、精神障害、およびその他の疾患の治療におけるグアニジンの使用に関する。

30

【0002】

メラノコルチン (MC) 受容体に高い特異性で結合する線状 (linear) および環状の高分子量 (large) ペプチドが、当業界において多数知られている。これらのペプチドのアゴニストとしての特性および/またはアンタゴニストとしての特性もまた公知である。例えば、「メラノコルチン受容体リガンドおよびその使用方法 ("Melanocortin Receptor ligands and methods of using same" by Dooley, Girten and Houghten)」(WO 99/21571) を参照されたい。しかしながら、メラノコルチン受容体に対してアゴニストまたはアンタゴニストとしての特性を示す低分子量化合物の提供が、依然として所望されている。

40

【0003】

例えば、イソキノリン、スピロピリジン (spiropyridines)、およびベンズイミダゾールのように、MC 受容体に対して活性を示す低分子量化合物が多数知られている。「イソキノリン化合物メラノコルチン受容体リガンドおよびその使用方法 ("Isoquinoline compound melanocortin receptor ligands and methods of using same" by Basu et al, Trega Biosciences Inc.)」(PCT/US 99/09216)、「メラノコルチン受容体アゴニストとしてのスピロピペリジン誘導体 ("Spiropiperidine derivatives as melanocortin receptor agonists" by Nargund, Ye, Palucki, Bakshi, Patchett and van der Ploug)」(PCT/US 99/13252)、および「性機能不全を治療するためのメラノコルチン受容体 3 リガンド "Melanocortin receptor-3 ligands to treat sexual dysfunc

50

tion" by Dines et al"」(WO 01/05401)を参照されたい。本発明の化合物は、上記化合物とは構造的に異なっており、したがって、MC受容体に対して活性を示す化合物の、新たなクラスに分類されるものである。

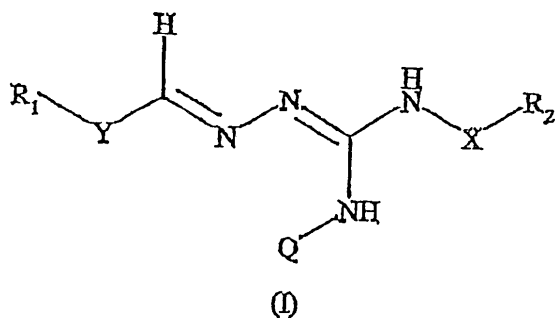
【0004】

したがって、本発明の一態様は、メラノコルチン受容体に対して活性を示す低分子量化合物であって、経口投与後に吸収され得る、血液脳関門を通過しやすい低分子量化合物を提供することである。

【0005】

本発明は、本発明の適用範囲内において新規な化合物、ならびに、一般式(1)で表される化合物とそれらの互変異性体、および薬理学的に活性なそれらの塩の使用を提供する。

【化7】



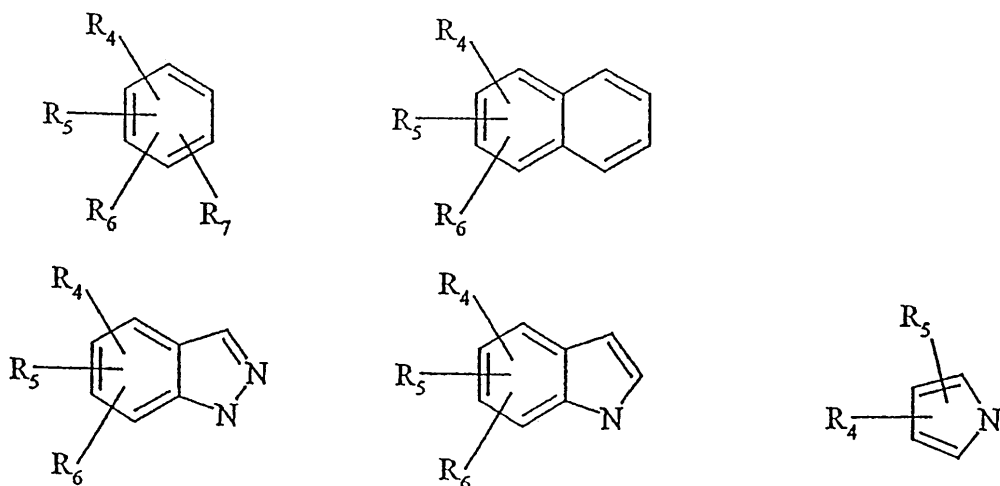
式中、XおよびYは、O、N、S、および $(CH_2)_n$ (n は0、1、2、3、4、または5)、またはO、N、S、および $(CH_2)_n$ の組み合わせからそれぞれ独立して選択され、炭素-炭素多重結合、および分枝鎖、ならびに脂環式および複素環式基を含有していてもよく、

Qは、Hであり、

R_1 および R_2 は、同じであっても異なってもよく、そして、水素またはスキーム1に示す芳香族基の残基から選択される。ただし、Xが $(CH_2)_n$ で n が0である場合、 R_2 は水素ではないと規定する。

スキーム1

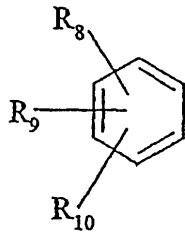
【化8】



上記スキーム1において、 R_4 、 R_5 、 R_6 、および R_7 は、同じであっても異なってもよく、水素、ハロゲン、炭素原子を1~8個有するアルキル、例えば、炭素原子を1~5個有し、他の置換基と環の一部を形成しても良いアルコキシ、ヒドロキシ、または炭素原子を0、1、もしくは2個有するアミン(第1級、第2級、または第3級)のような電子供与基、例えば、シアノ、ニトロ、トリフルオロアルキル、アミド、またはスルホのよう

な電子受容基、または下記式で表される基から選択される。

【化 9】



10

式中、 R_8 、 R_9 、および R_{10} は、同じであっても異なってもよく、そして、水素、ハロゲン、炭素原子を 1 ~ 8 個有するアルキル、例えば、炭素原子を 1 ~ 5 個有し、他の置換基と環の一部を形成しても良いアルコキシ、ヒドロキシ、または炭素原子を 0、1、もしくは 2 個有するアミン（第 1 級、第 2 級、または第 3 級）のような電子供与基、例えば、シアノ、ニトロ、トリフルオロアルキル、アミド、またはスルホのような電子受容基から選択される。

【0006】

上述の定義において使用した場合、アルキルという用語は、直鎖状または分枝状の炭化水素基ならびに脂環式および縮環型脂環式基を含み、そして、アルコキシという用語は、直鎖状または分枝状のアルコキシ基を含む。

20

【0007】

ハロゲンという用語は、フルオロ、クロロ、ブロモ、およびヨードを含む。

【0008】

「炭素原子を 1 ~ 8 個有するアルキル」とは、メチル、エチル、プロピル、またはイソプロピルのような低級アルキルであることが好ましい。

【0009】

「炭素原子を 1 ~ 5 個有するアルコキシ」とは、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、またはイソプロポキシのような低級アルコキシであることが好ましい。

【0010】

上記トリフルオロアルキルは、トリフルオロメチル、トリフルオロエチル、トリフルオロプロピル、またはトリフルオロイソプロピルであることが好ましい。

30

【0011】

X および Y は、NH または N - アルキル、好ましくは、N - メチルまたは N - エチルであってもよい。

【0012】

X が $(CH_2)_n$ である場合、n は 1 または 2 であることが好ましい。

【0013】

Y が $(CH_2)_n$ である場合、n は 0、1、または 2 であることが好ましい。

【0014】

R_1 および / または R_2 が、スキーム 1 に示す化合物から選択され、かつ選択された化合物が二環式または三環式の環式化合物である場合、上記置換基 $R_4 \sim R_7$ は、いずれの環に含まれていてもよい。

40

【0015】

さらに、スキーム 1 の化合物は、これら化合物内の好適な箇所、好ましくは 1 位、2 位、または 3 位が、一般式 (I) で表される化合物の炭素骨格 (carbon backbone) に結合していればよい。

【0016】

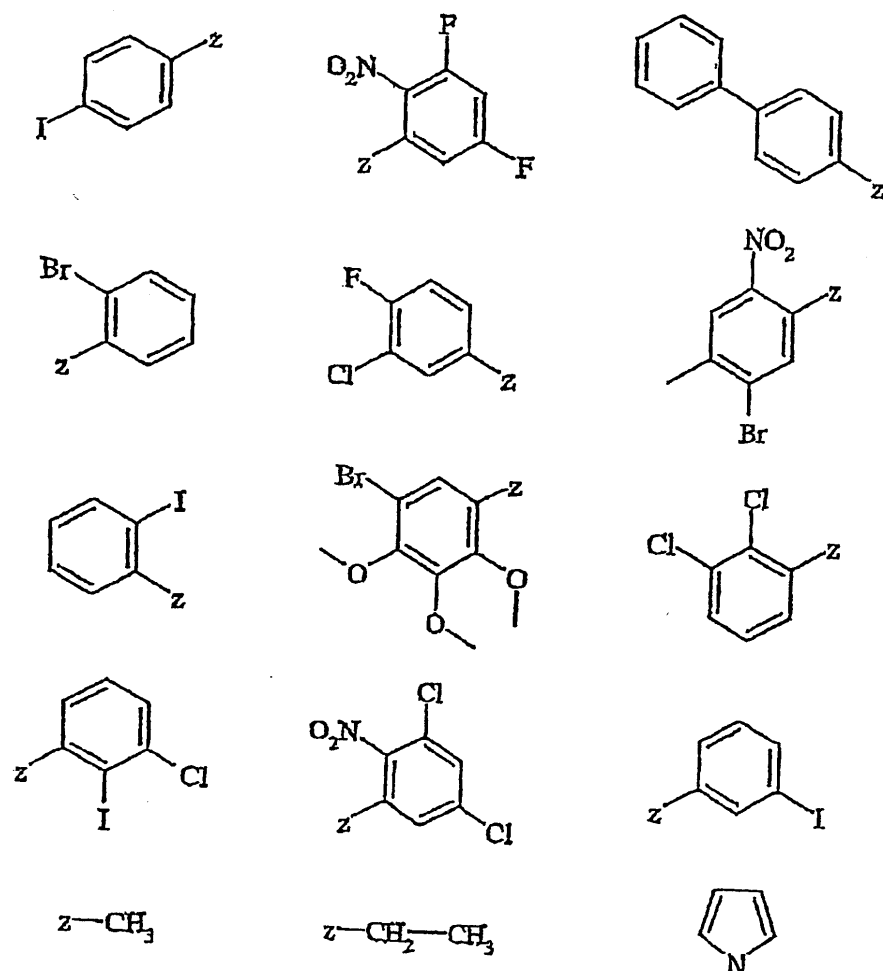
本発明のさらなる特徴を含む新規な化合物の例として、 R_1 および R_2 が下記より選択される化合物が挙げられる。

【化 10】

50



【化 1 1】



10

20

式中、 z は結合箇所を表す。

ただし、 R_1 がフェニルである場合、 R_2 はフェニル以外の置換基から選択しなければならず、

R_1 が 4 - メトキシフェニルである場合、 R_2 は 4 - メトキシフェニルまたは 1, 3 - ジニトロフェニル以外の置換基から選択しなければならず、

30

R_2 が 4 - メトキシフェニルである場合、 R_1 は 4 - メトキシフェニル以外の置換基から選択しなければならず、

R_2 がメチルである場合、 R_1 はフェニル以外の置換基から選択しなければならないと規定する。

【0017】

式(1)で表される化合物は塩基性を有しており、よって、生理学的に許容可能な適切な酸で処理することにより、治療上活性な酸付加塩(acid addition salts)へと変換してもよい。上記適切な酸とは、例えば、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、およびリン酸のような無機酸、または酢酸、プロパン酸、グリコール酸、乳酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、パモ酸(pamoic acid)、シュウ酸、もしくはパラトルエンスルホン酸のような有機酸である。

40

【0018】

逆に、上記塩形態を、アルカリで処理することによって遊離塩基形態へと変換してもよい。

【0019】

本発明は、新規なグアニジンに関する。本発明の化合物は、メラノコルチン系における生物学的試験に供され、メラノコルチン受容体に結合でき、かつ機能アッセイにおいても活性を示すという驚くべき結果が得られている。

【0020】

50

本発明の化合物は、特定のMC受容体または、例えば、MC1、MC3、MC4、および/またはMC5受容体のような複数のMC受容体のアゴニストまたはアンタゴニストである。

【0021】

MC受容体は、7個の膜貫通ドメインを形成する単一のポリペプチドによって構成されるGタンパク質結合受容体のクラスに属する。このような受容体の種類として、MC1、MC2、MC3、MC4およびMC5と称される5種類の受容体がこれまでに報告されている。MC受容体のシグナリングは、主としてcAMPによって媒介されるが、その他の複数の信号伝達経路が知られている。これらは体内において別個に分布している。

【0022】

MC受容体は、MC受容体の異なるサブタイプによって媒介されると考えられている様々な生理学的行動に関連付けられる。しかしながら、いずれのサブタイプが作用しているのかは、はっきりとはわからない場合が多い。

【0023】

MSHペプチドが、動機付け、学習、記憶、行動（摂食行動および性行動を含む）、炎症（免疫促進および免疫抑制による炎症を含む）、体温、疼痛認知、血圧、心拍数、血管緊張、脳血流量、各器官における栄養作用、神経成長、胎盤発育、内分泌および外分泌機能、アルドステロン合成および放出、チロキシン放出、精子形成、卵巣重量、プロラクチンおよびFSH分泌、その他の器官への作用、女性での子宮出血、皮脂およびフェロモン分泌、血糖値、子宮内胎児成長といった多くのプロセス、分娩やナトリウム尿中排泄に伴うその他の現象（Eberle, AN: The melanotropins: Chemistry, physiology and mechanism 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）、およびナトリウム尿中排泄の誘発（Lin et al., Hypertension. 1987, 10, 619-627）に影響を及ぼしている可能性があるということは、かなり以前より知られている。

【0024】

また、-MSHの免疫調節作用には、免疫促進効果と免疫抑制効果の両方が含まれることもよく知られている。また、-MSHは、IL-1、IL-1、IL-6およびTNFのような炎症促進性サイトカイン（pro-inflammatory cytokines）の作用を拮抗し、抗炎症性サイトカイン（anti-inflammatory cytokine）であるIL-10の産生を誘発することが、複数の研究によって明らかとなっている。（Catania & Lipton, 1993参照）。

【0025】

摂食行動は、中枢神経系および抹消部位の両方を含む、生理機能調節経路の複雑なネットワークによって調節されている。レプチン、インスリン、NPY（ニューロペプチドY）、オレキシン、CRF（副腎皮質刺激ホルモン放出因子、放出ホルモン）、およびメラノコルチンペプチド（Schwartz; Nature Medicine 1998, 4, 385-386）のような因子が、短期間および長期間の両方にわたって摂食量を制御し、これにより体重、体脂肪量、および成長速度に影響を与え得ることが知られている。最近の研究により、MC受容体、特にMC4受容体が摂食量の制御において果たす役割が明らかとなり、また、メラノコルチンおよびMC4受容体がレプチンの下流における重要な因子であることを示す証拠が存在する。メラノコルチンペプチドである-MSHおよびACTH（1~24）を脳室内に注入すると、摂食が著しく抑制されることがわかっている（Poggioli et al., Peptides, 1986, 7, 843-848; Vergoni et al., Neuropeptides, 1986, 7, 153-158）。

【0026】

MC5受容体が外分泌腺機能を抑制する役割を果たすことが、最近明らかになった（van der Kraan, et al., Endocrinol. 1998, 139, 2348-2355; Chen et al., Cell. 1997, 91, 789-798）。

【0027】

さらに、メラノコルチンペプチドは、性機能に対し著しい影響を与え、男性における勃起を誘発する (Donovan, Psychol. Med. 1978, 8, 305-316) が、これは上記ペプチドが MC 受容体に及ぼす中心的なアゴニストとしての作用 (central agonistic effect) によって媒介されると推定されている。さらに、MC 受容体ブロッカーは、メラノコルチンペプチドの勃起誘発作用を抑制することもわかっている (Vergoni et al., Eur. J. Pharmacol., 1998, 362; 95-101)。

【0028】

式(1)で表されるいくつかの化合物および/または薬学的に許容可能なそれらの塩は、有益な薬理学的特性を有し、精神病、鬱病、不安、老年性痴呆、アルツハイマー病、薬物乱用障害、および食欲低下や過食症のような摂食障害等の精神障害の治療に有用である。

10

【0029】

式(1)で表される化合物および/または薬学的に許容可能なそれらの塩は、有益な薬理学的特性を有し、過多月経、子宮内膜症、分娩に関連する現象、プロラクチンに関連する機能不全、成長ホルモンに関連する機能不全、テストステロンに関連する機能不全、エストロゲンに関連する機能不全、グルココルチコイドに関連する機能不全、黄体形成ホルモンおよび卵胞刺激ホルモンに関連する機能不全のような内分泌系およびその他のホルモン系機能不全の治療、流産の誘発、流産の予防、および/または分娩に関連する現象の治療に有用である。

【0030】

式(1)で表される化合物および/または薬学的に許容可能なそれらの塩は、有益な薬理学的特性を有し、男性における勃起誘発、動物の交配を行う際の勃起誘発、交配が困難な動物、特に、希少種や貴重な血統のもの、ペット、ネコ、イヌ、ウマにおける交尾の促進、または、例えば、ペット、ネコ等の動物における性行動の低減、性交不能症の治療、ならびに男性および女性の両方における性衝動の欠如または異常な性衝動を含む、性衝動に関連する異常の治療のような性機能/性機能不全の治療に有用である。

20

【0031】

式(1)で表される化合物および/または薬学的に許容可能なそれらの塩は、有益な薬理学的特性を有し、窒素酸化物の産生に関連する炎症、誘導型窒素酸化物 (inducible nitric oxide) 合成の量が増加したこと (アップレギュレーションされたこと) に関連する炎症、転写アクチベータの活性化に関連する炎症、核因子カッパベータ (nuclear factor kappa beta) に関連する炎症、マクロファージ、好中球、単球、ケラチノサイト、線維芽細胞、メラノサイト、色素細胞、および内皮細胞に関連する炎症、ならびに、炎症性サイトカイン、例えば、各種インターロイキン、特に、インターロイキン1 (IL-1)、インターロイキン6 (IL-6) や、腫瘍壊死因子 (TNF-) の産生および/または放出の増加に関連する炎症のような炎症の治療に有用である。

30

【0032】

本明細書において、「産生の増加」とは、ある患者における内因性化合物 (endogenous compound) の形成、放出、または量が、健常人における上記内因性化合物の量と比べ、局部的、部分的、または全身的に増加したことを意味する。また、本明細書において、「アップレギュレーションされた」とは、上記化合物の活性度または量が、健常人のものとは

40

【0033】

本明細書において、「産生の減少」とは、ある患者における内因性化合物の形成、放出、または量が、健常人における上記内因性化合物の量と比べて減少したことを意味する。また、本明細書において、「ダウンレギュレーションされた」とは、上記化合物の活性度または量が、健常人のものとは比べて減少したことを意味する。

【0034】

積極的治療効果 (positive treatment effects) または予防的治療効果は、特に、炎症または炎症に似た症状が、アレルギー、過敏症、細菌感染、ウイルス感染、毒物による炎症、発熱、自己免疫疾患、紫外線照射、X線照射、 γ 線、または粒子を含むあらゆる放

50

射源による放射線障害、日焼け、昇温状態、または機械的損傷のうちの1以上の要因に起因するか、あるいは関連しているという条件下で得られる。さらに、炎症が低酸素症による場合、低酸素領域における再酸素投与(reoxygenation)が必要に応じて行われるが、このような炎症は、通常ひどくなる。本発明の化合物を用いた治療によれば、このような症状を好転させることができる。

【0035】

本発明の極めて具体的な実施形態において、本発明の化合物は、催炎成分(inflammatory component)を有する皮膚疾患を含む、あらゆる原因による皮膚(真皮および表皮を含む)の炎症性疾患の予防または治療のために投与してもよい。本発明の本実施形態の具体例としては、接触性皮膚炎、日焼け、あらゆる原因による熱傷、および化学薬品による皮膚の炎症、乾癬、脈管炎、壊疽性膿皮症、円盤状エリテマトーデス、湿疹、掌蹠膿疱症、および尋常性天疱瘡(phemphigus vulgaris)の治療が挙げられる。

10

【0036】

本発明は、催炎成分を有する腹部疾患を含む、腹部における炎症性疾患の治療のための、式(1)の化合物または薬理学的に許容可能なその塩の投与も含む。本発明の化合物を用いて治療するこのような疾患の具体例としては、原因不明の胃炎、悪性胃炎(gastritis perniciosus)(萎縮性胃炎)、潰瘍性大腸炎(ulcerous colitis/colitis ulcerosa)、クローン病(morbus Crohn)、全身性硬化症、十二指腸潰瘍、小児脂肪便症、食道炎、および胃潰瘍を含む各種の胃炎が挙げられる。

【0037】

20

本発明は、自己免疫性およびその他一般的な炎症性疾患を含む、全身性すなわち全体的および/または局所的な免疫疾患の治療のための、式(1)の化合物または薬理学的に許容可能なその塩の投与も含む。具体例としては、慢性関節リウマチ、乾癬性関節炎、全身性硬化症、リウマチ性多筋痛、ヴェーゲナー肉芽腫症、サルコイドーシス、好酸球性筋膜炎(eosinophilic fasciitis)、反応性関節炎、ペヒテレフ病、全身性エリテマトーデス、側頭動脈炎、ベーチェット病、ピュルガー病(morbus Burger)、グッドパスチャー症候群、好酸球肉芽腫、線維症、筋炎、および混合性結合組織病の治療が挙げられる。さらに、原因不明の関節炎を含む関節炎の治療も、本発明に含まれる。

【0038】

さらに、本発明は、炎症に関連する末梢および/または中枢神経系の疾患の治療のための、式(1)の化合物または薬理学的に許容可能なその塩の投与も含む。本発明のこの態様は、脳血管炎、多発性硬化病、自己免疫性眼炎、および多発性ニューロパシーの治療を含む。また、本発明は、アポトーシスによる細胞死を予防するために行う中枢神経系における炎症の治療のための、本発明の化合物の投与も含む。さらに、本発明の化合物のいくつかは、神経再生を誘発する際立った能力を示すため、中枢神経系における細胞損傷に関連する中枢神経系の疾患において、積極的な治療効果がしばしば認められる。本発明のこの態様は、中枢神経系に対する外傷性損傷、脳水腫、多発性硬化病、アルツハイマー病、中枢神経系における細菌およびウイルス感染、脳卒中、および中枢神経系における出血(hemorrhagia)の治療も含む。

30

【0039】

40

本発明は、炎症に関連する眼および涙腺の疾患の治療のための、式(1)の化合物または薬理学的に許容可能なその塩の投与も含む。このような疾患の具体例としては、前部および後部ブドウ膜炎、網膜血管炎、視神経炎、視神経脊髄炎、ヴェーゲナー肉芽腫症、シェーグレン症候群、上強膜炎、強膜炎、眼に影響を及ぼすサルコイドーシス、および眼に影響を及ぼす多発性軟骨炎が挙げられる。

【0040】

本発明は、炎症に関連する耳の疾患の治療のための、式(1)の化合物または薬理学的に許容可能なその塩の投与も含む。このような疾患の具体例としては、耳に影響を及ぼす多発性軟骨炎および外耳炎が挙げられる。

【0041】

50

本発明は、炎症に関連する鼻の疾患の治療のための、式(1)の化合物または薬理的に許容可能なその塩の投与も含む。このような疾患の具体例としては、サルコイドーシス、多発性軟骨炎、および鼻の正中線肉芽腫が挙げられる。

【0042】

本発明は、口、咽頭、および唾液腺の炎症に関連する疾患の治療のための、式(1)の化合物または薬理的に許容可能なその塩の投与も含む。このような疾患の具体例としては、ヴェーゲナー肉芽腫症、正中線肉芽腫、シェーグレン症候群、およびこれらの部位における多発性軟骨炎が挙げられる。

【0043】

本発明は、肺の炎症に関連する疾患の治療のための、式(1)の化合物または薬理的に許容可能なその塩の投与も含む。具体例としては、特発性肺炎、原発性肺高血圧症、気管支炎、慢性気管支炎、サルコイドーシス、全身性の炎症性疾患における肺炎、全身性の炎症性疾患における肺高血圧症、ヴェーゲナー肉芽腫症、およびグッドパスチャー症候群の治療が挙げられる。

10

【0044】

本発明は、心臓の炎症に関連する疾患の治療のための、式(1)の化合物または薬理的に許容可能なその塩の投与も含む。具体例としては、心膜炎、突発性心膜炎、心筋炎、高安動脈炎、川崎病、冠状動脈脈管炎、全身性の炎症性疾患における心膜炎、全身性の炎症性疾患における心筋炎、心内膜炎、および全身性の炎症性疾患における心内膜炎の治療が挙げられる。

20

【0045】

本発明は、肝臓の炎症に関連する疾患の治療のための、式(1)の化合物または薬理的に許容可能なその塩の投与も含む。具体例としては、肝炎、慢性活動性肝炎、胆汁性肝硬変、毒物による肝臓の損傷、インターフェロンによって誘発された肝炎、ウイルス感染によって誘発された肝炎、酸素欠乏によって誘発された肝臓損傷、および機械的外傷に起因する肝臓損傷の治療が挙げられる。

【0046】

本発明は、膵臓の炎症に関連する疾患の治療のための、式(1)の化合物または薬理的に許容可能なその塩の投与も含む。具体例としては、糖尿病、急性膵炎、および慢性膵炎の治療(および予防)が挙げられる。

30

【0047】

本発明は、甲状腺の炎症に関連する疾患の治療のための、式(1)の化合物または薬理的に許容可能なその塩の投与も含む。本発明のこれら実施形態の具体例としては、甲状腺炎、自己免疫性甲状腺炎、および橋本甲状腺炎の治療が挙げられる。

【0048】

本発明は、腎臓の炎症に関連する疾患の治療のための、式(1)の化合物または薬理的に許容可能なその塩の投与も含む。具体例としては、糸球体腎炎、全身性エリテマトーデスにおける糸球体腎炎、結節性動脈周囲炎、ヴェーゲナー肉芽腫症、グッドパスチャー症候群、HLA b 27 が関与する疾患、IgA腎炎(IgA = 免疫グロブリンA)、腎盂腎炎、慢性腎盂腎炎、および間質性腎炎の治療が挙げられる。

40

【0049】

本発明は、関節の炎症に関連する疾患の治療のための、式(1)の化合物または薬理的に許容可能なその塩の投与も含む。具体例としては、ベヒテレフ病、乾癬性関節炎、慢性関節リウマチ、潰瘍性大腸炎における関節炎、クローン病における関節炎、全身性エリテマトーデスにおける関節の異常、全身性硬化症、混合性結合組織病、反応性関節炎、ライター症候群の治療が挙げられる。さらに、本発明の本実施形態は、あらゆる関節における関節炎、特に、指関節、膝関節、および股関節における関節炎の治療も含む。

【0050】

本発明は、血管の炎症に関連する疾患の治療のための、式(1)の化合物または薬理的に許容可能なその塩の投与も含む。具体例としては、側頭動脈炎、結節性動脈周囲炎、動

50

脈硬化、高安動脈炎、および川崎病の治療が挙げられる。本発明の化合物のいくつかは、動脈硬化からの防護および動脈硬化の予防を行う能力を有しており、特に有利である。このことは、部分的には、式(1)のいくつかの化合物または薬理的に許容可能なそれらの塩が、酸化された低密度リポタンパク質が内皮細胞や血管壁に及ぼす作用によって起こる誘導型窒素酸化物($i\text{NOS}$)の誘発を防止する能力を有していることによる。

【0051】

本発明は、血球および造血器官(例えば、骨髄およびリンパ組織)に影響を与える薬物性の過敏症(薬物過敏症を含む)の治療を含む、血液およびリンパ系における薬物性の障害の治療のための、式(1)の化合物または薬理的に許容可能なその塩の投与も含む。本発明のこの態様の具体的な実施形態は、貧血、顆粒球減少症、血小板減少症、白血球減少症、再生不良性貧血、自己免疫性溶血性貧血、自己免疫性血小板減少症、および自己免疫性顆粒球減少症の治療を含む。

10

【0052】

本発明の化合物は、即時型アレルギー性疾患(1型アレルギー)の治療のために投与してもよい。本発明の本実施形態は、アナフィラキシー反応、アナフィラキシー様反応、喘息、アレルギー性喘息、原因不明の喘息、鼻炎、枯草熱、および花粉アレルギーの治療を含む。

【0053】

本発明は、あらゆる原因による感染に関連する炎症の治療のための、式(1)の化合物または薬理的に許容可能なその塩の投与も含む。具体例としては、ウイルス、細菌、寄生虫、および原虫によって引き起こされる感染に付随する炎症の治療を含む。

20

【0054】

本発明は、あらゆる原因による外傷および/または組織損傷に関連する炎症の治療のための、式(1)の化合物または薬理的に許容可能なその塩の投与も含む。

【0055】

式(1)で表される化合物または薬学的に許容可能なそれらの塩は、有益な薬理学的特性を有し、血圧、心拍数、血管緊張、ナトリウム尿中排泄、出血、ショックに関連する障害、虚血、梗塞形成、反動損傷(repercussion injuries)、心臓の不整脈、特に、虚血時における不整脈、に関連する障害の治療、または先に起こった心臓の虚血期間の再酸素投与に関連する不整脈の治療のような、心血管系の障害の治療に有用である。

30

【0056】

式(1)で表される化合物または薬学的に許容可能なそれらの塩は、有益な薬理学的特性を有し、中枢由来の痛みのような痛み、CNS損傷後に起こる痛み、発作、梗塞形成、抹消由来の痛み、慢性的な痛み、ニューロパシー、および水道周囲灰白質(periaqueductal grey area)における受容体を刺激することによって治療効果が得られる障害に伴う痛みのような痛みの治療に有用である。

【0057】

本発明の化合物は、表皮細胞における色素形成を促進する能力を有するため、美容目的での皮膚の日焼けの誘発、白斑の治療、または皮膚の色の暗色化が所望されるその他のあらゆる状況に有用である。さらに、本発明の化合物のいくつかは、皮膚の細胞における色素形成を抑制する能力を有するため、美容目的での皮膚の色の淡色化、またはより淡い皮膚の色が所望されるあらゆる状況に有用である。

40

【0058】

式(1)で表される化合物または薬学的に許容可能なそれらの塩は、有益な薬理学的特性を有し、皮膚の日焼けの誘発、皮膚の色の暗色化、皮膚におけるメラニン合成の誘発、皮膚の日焼けの減少、皮膚の色の淡色化、皮膚におけるメラニン合成の減少または阻止、皮膚における抗炎症作用の誘発、表皮成長の調節、創傷治癒の促進や、挫傷、脂漏、酒土性座瘡(acne roseacea)、例えば皮脂腺のような皮膚の腺の機能不全に関連する症状、および皮脂の過剰分泌または分泌不足の治療に有用である。

【0059】

50

本発明の化合物は、cAMPのような第二メッセンジャー物質の生体内形成の抑制または促進に有用である。かかる抑制／促進は、例えば、分析または診断目的で、細胞または破壊された細胞系に対して生体外において行ってもよい。

【0060】

分析または診断目的において、本発明の化合物を、放射性標識あるいはガンマ線または陽電子を放出する同位体を1以上有する放射性形態にて使用することができる。これら放射性標識または同位体は、放射リガンド結合において用いられ、MC受容体の定量化および組織局在決定(tissue localisation)、解離／会合定数の分析、シンチグラフィ、陽子射出断層撮影法(PET)もしくは単光子放射型コンピューター断層撮影法(SPECT)を用いた生体内結合の映像化、または疾患の診断および悪性細胞がMC受容体を有する場合におけるあらゆる悪性疾患の治療を行う。

10

【0061】

あるいは、本発明の化合物を、各化合物を検出可能なその他のあらゆる種類の標識によって標識することもできる。このような標識としては、例えば、蛍光、ビオチン、NMR、MRI、もしくはガンマ線照射、光子、生化学的方法のいずれかによって活性化される標識、または、光線もしくは紫外線によって活性化される標識が挙げられる(後者は、光親和的手法によるMC受容体の共有標識(covalent labelling)に有用な化合物を得るために行われる)。

【0062】

式(1)で表される化合物または薬学的に許容可能なそれらの塩は、毒物(すなわち、ドキソルピシン、リシン、ジフテリア毒素等)をタグ付けし、MC受容体を有する悪性細胞をターゲットとして上記毒物を輸送するために使用してもよいし、あるいは、免疫機構を作動させるための内因性免疫機構(endogenous immune system)を活性化できる化合物(例えば、T細胞抗原に結合できる、CD3等のような化合物、モノクローナル抗体等)をタグ付けし、悪性疾患の治療および疾患を発現しているその他のMC受容体の治療に使用してもよい。このように形成されたハイブリッド化合物は、細胞傷害性細胞を悪性黒色腫細胞または悪性細胞を有するMC1受容体へと向かわせ、腫瘍の増殖を抑制する。

20

【0063】

式(1)で表される化合物または薬学的に許容可能なそれらの塩は、共有結合または非共有結合によって、化学的に抗体に付加してもよい。

30

【0064】

本発明の化合物は、動物、特に、ヒトにおける疾患、障害、および／または病的状態の治療および診断に使用してもよい。

【0065】

本発明はさらに、動物またはヒトに投与されると本発明の化合物に変換されるプロドラッグに関する。式(1)で表される化合物または薬理的に許容可能なそれらの塩のプロドラッグは、本明細書において本発明の化合物について述べた目的と同様の目的、ならびに以下に述べる実施例に開示の目的に使用することができる。

【0066】

本発明の化合物は、所望の構造を有する1または複数の他の分子に共有結合または非共有結合していてもよい。このように形成された修飾化合物(modified compound)または錯体は、本明細書において本発明の化合物について述べた目的と同様の目的、ならびに以下に述べる実施例に開示の目的に使用することができる。本発明の特に重要な実施形態においては、放射性に標識された分子が、式(1)の化合物または薬理的に許容可能なその塩に共有結合し、式(1)の化合物または薬理的に許容可能なその塩を放射性に標識する。

40

【0067】

さらに本発明は、メラノサイト刺激ホルモン受容体に関連する、医学および獣医学の様々な実践の場における本発明の化合物の使用に加え、本発明の化合物の製造方法および本発明の化合物を1以上含む医薬品に関する。

50

【 0 0 6 8 】

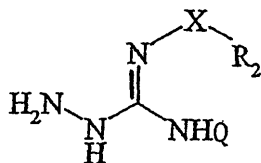
本発明の化合物は、ヒトを含む哺乳類におけるキサンチンオキシダーゼに作用する。

【 0 0 6 9 】

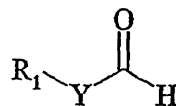
〔 調製方法 〕

本発明の化合物は、以下のように調製してもよい。

【 化 1 2 】



II



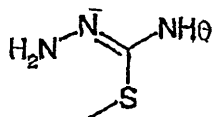
III

10

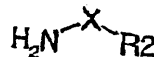
式IIで表されるグアニジン誘導体を、式IIIで表される適切なアルデヒドと反応させ、上記一般式(1)の化合物を形成する。式中、X、Y、Q、R₁およびR₂は先に定義した通りである。必要に応じ、誘導体化、保護、脱保護、および活性化工程を行う。必要に応じ、グアニジン(guanadine)誘導体IIを、式(IV)で表されるチオセミカルバジドを式(V)で表されるアミンと反応させることによって調製してもよい。

【 化 1 3 】

20



IV



V

【 0 0 7 0 】

〔 実施例 〕

30

以下に示す実施例において挙げる化合物は、意図した用途において特に有用なものであるが、これらの実施例はあくまで説明目的に示すものであり、本発明の請求の範囲を何ら限定するものではない。一般式(1)の化合物の調製を、以下に示す実施例1において概略的に説明する。具体的な合成の手順を、方法1および2に示している。得られた化合物に番号を付与し、その名称を省略せずに以下に示している。

【 0 0 7 1 】

(方法1)

化合物1であるN-(2-クロロ-3,4-ジメトキシベンジリデンアミノ)-N'-ベンジルグアニジンの調製

ベンジルアミン536mg(5mmol)とS'-メチルチオセミカルバジドヒドロヨージド1.17g(5mmol)とを、10mlのエタノールに加えて混合した。反応液を5分間還流させた後、室温になるまで冷却し、残留物をろ過により除去した。そのN-アミノ-N'-ベンジルグアニジン粗生成物を、1.0g(5mmol)の2-クロロ-3,4-ジメトキシベンズアルデヒドと、還流させながら5時間反応させた。次に、真空状態で上記溶媒を除去して白色の固形物を得た。目的の生成物を、メタノールからの再結晶(recrystallisation)によって得た。標題化合物1の収量は1.65g(77%)であり、その融点は223~225であった。

40

【 0 0 7 2 】

(方法2)

化合物2であるN-(2-クロロ-3,4-ジメトキシベンジリデンアミノ)-N'-ヒ

50

ドロキシ - N'' - フェニルグアニジンの調製

2 - クロロ - 3 , 4 - ジメトキシベンズアルデヒド 0 . 2 2 g (1 . 1 m m o l) と N - ヒドロキシ - N' - フェニルアミノグアニジントシレート 0 . 3 4 g (1 m m o l) とを、7 m l のメタノールに加えて混合した。その反応液を 8 0 分間還流させた後、これを室温になるまで冷却した。上記溶媒を蒸発させ、アセトニトリルを 1 0 m l 加え、得られた溶液を 1 時間攪拌した。形成された析出物 (precipitate) をろ過し、エーテルで洗浄してから乾燥させた。標題化合物 2 は、結晶質固体で収量 0 . 4 0 g (7 7 %) であり、その融点は 1 6 7 ~ 1 6 9 であつた。

【 0 0 7 3 】

同様の方法で、化合物 3 ~ 8 3 を調製した。

10

【 0 0 7 4 】

化合物 1 ~ 8 3

【 表 4 】

No.	名称	融点(°C)
1	N-(2-クロロ-3, 4-ジメトキシベンジリデンアミノ)-N'-ベンジルグアニジン	215~217

10	N-(4-メトキシベンジリデンアミノ)-N'-(2-フェニルエチル)グアニジン	126~128
11	N-(ピリド-4-イル-メチリデンアミノ)-N'-(ナフタレン(naphthalen)-1-イル-メチル)グアニジン	260~262
12	N-(1H-インドール-3-イルメチリデンアミノ)-N'-(2-フェニルエチル)グアニジン	207~209
13	N-(1H-インドール-3-イル-メチリデンアミノ)-N'-(ナフタレン(naphthalen)-1-イルメチル)グアニジン	213~215
14	N, N'-ビス[1H-インドール-3-イル-メチリデンアミノ]グアニジン	296~298

16	N-(2-クロロ-3, 4-ジメトキシベンジリデンアミノ)-N'-フェニルグアニジン	179~181
17	N-(2-フルオロ-5-ニトロベンジリデンアミノ)-N'-フェニルグアニジン	191~193
18	N-(4-ヒドロキシベンジリデンアミノ)-N'-ベンジルグアニジン	192~194
19	N-(2, 4-ジニトロベンジリデンアミノ)-N'-フェニルグアニジン	180~190
20	N-(4-ニトロベンジリデンアミノ)-N'-(2-フェニルエチル)グアニジン	241~243
21	N-(ナフタレン(naphthalen)-2-イル-メチリデンアミノ)-N'-(2-フェニルエチル)グアニジン	244~246
22	N-(ナフタレン(naphthalen)-2-イル-メチリデンアミノ)-N'-ベンジルグアニジン	242~244
23	N-(ナフタレン(naphthalen)-2-イル-メチリデンアミノ)-N'-ナフタレン(naphthalen)-2-イルグアニジン	218~220
24	N-(4-ニトロベンジリデンアミノ)-N'-ベンジルグアニジン	239~241

27	N-(2-ブロモベンジリデンアミノ)-N'-フェネチルグアニジン	154~155
28	N-(2-ブロモベンジリデンアミノ)-N'-フェニルグアニジン	149~152
29	N-[1-(4-クロロフェニル)1H-ピロール-2-イルメチレンアミノ]-N'-ベンジルグアニジン	190~192
30	N, N'-ジ-(ナフタレン(naphthalen)-1-イルメチレンアミノ)グアニジン	253~255
31	N, N'-ジ-(2-ブロモベンジリデンアミノ)グアニジン	268~270

【表 5】

32	N, N' -ジ-(2-クロロ-3, 4-ジメトキシベンジリデンアミノ)グアニジン	228~230
33	(3-フェニル-アリリデンアミノ)-N' -2-フェニルエチル)グアニジン	175~177
34	N, N' -ジ-(1-(4-クロロフェニル)-1H-ピロール-2-イルメチレンアミノ)グアニジン	221~223
35	N-(2-フルオロ-5-ニトロベンジリデンアミノ)-N' -メチルグアニジン	217~219
36	N-(インドール-3-イルメチレンアミノ(ylmethylenimino))-N' -(1-メチルインドゾール-3-イルメチル)グアニジン	発泡体
37	N-(2-クロロ-3, 4-ジメトキシベンジリデンアミノ)-N' -メチルグアニジン	207~210
38	N-(インドール-3-イルエチリデンアミノ)-N' -(インドール-3-イルエチル)グアニジン	
39	N-(インドール-3-イルメチリデンアミノ)-N' -インドール-3-イルグアニジン	
40	N-(2-メチル-5-メトキシ-インドール-3-イル-エチリデンアミノ)-N' -(N'' -メチル-2-アザインドール-3-イル-メチル)グアニジン	
41	N-(インドール-3-イル-メチリデンアミノ(aminio))-N' -(N'' -メチル-2-アザインドール-3-イル-メチル)グアニジン	
42	N-(インドール-3-イル-ブチリデンアミノ)-N' (N'' -メチル-2-アザインドール-3-イル-メチル)グアニジン	
43	N-(1-メチル-インドール-3-イル-メチリデンアミノ)-N' -(2-メチル-5-メトキシ-インドール-3-イルエチル)グアニジン	
44	N-(2-メチル-5-メトキシ-インドール-3-イルエチリデンアミノ)-N' (2-メチル-5-メトキシ-インドール-3-イルエチル)グアニジン	
45	N-(インドール-3-イルメチリデンアミノ)-N' -(2-メチル-5-メトキシ-インドール-3-イルエチル)グアニジン	
46	N-(インドール-3-イルブチリデンアミノ)-N' -(2-メチル-5-メトキシ-インドール-3-イルエチル)グアニジン	
47	N-(1-メチル-2-アザインドール-3-イルメチリデンアミノ)-N' -(インドール-3-イルメチル)グアニジン	
48	N-(2-メチル-5-メトキシ-インドール-3-イル-エチリデンアミノ)-N' -(インドール-3-イルメチル)グアニジン	
49	N-(インドール-3-イルメチリデンアミノ)-N' -(インドール-3-イルメチル)グアニジン	
50	N-(インドール-3-イルブチリデンアミノ)-N' -(インドール-3-イルメチル)グアニジン	
51	N-(1-メチル-2-アザインドール-3-イルメチリデンアミノ)-N' -(インドール-3-イルブチル)グアニジン	
52	N-(2-メチル-5-メトキシ-インドール-3-イルエチリデンアミノ)-N' -(インドール-3-イルブチル)グアニジン	
53	N-(インドール-3-イルメチリデンアミノ)-N' -(インドール-3-イルブチル)グアニジン	

10

20

30

40

【表6】

54	N-(インドール-3-イルブチリデンアミノ)-N'-(インドール-3-イルブチル)グアニジン	
55	N-(2-メチル-インドール-3-イルエチリデンアミノ)-N'-(2-メチル-インドール-3-イルエチル)グアニジン	

71	N-(ピロール-2-イルメチリデンアミノ)-N'-(ピロール-2-イルメチル)グアニジン	
72	N-(3-ニトロベンジリデンアミノ)-N'-フェニルグアニジン	
73	N-(3-ニトロベンジリデンアミノ)-N'-メチルグアニジン	
74	N-(2, 4-ジニトロベンジリデンアミノ)-N'-メチルグアニジン	
75	N-(3, 5-ジフルオロ-2-ニトロベンジリデンアミノ)-N'-(4-ヨードベンジル)グアニジン	
76	N-2-ブロモベンジリデンアミノ)-N'-[2-(4-ビフェニル)-エチル]グアニジン	
77	N-(3-クロロ-4-フルオロベンジリデンアミノ)-N'-[2-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)エチル]グアニジン	
78	N-(4-フェニルベンジリデンアミノ)-N'-(5-プロモ-4-メチル-2-ニトロベンジル)グアニジン	
79	N-(4-フェニルベンジリデンアミノ)-N'-(2-[2-ヨードフェニル]エチル)グアニジン	
80	N-(3-クロロ-4-フルオロベンジリデンアミノ)-N'-(2, 3, 4-トリメトキシ-5-プロモベンジル)グアニジン	
81	N-(3-クロロ-2-ヨードベンジリデンアミノ)-N'-(2, 3-ジクロロベンジル)グアニジン	
82	N-(3, 5-ジクロロ-2-ニトロベンジリデンアミノ)-N'-[2-(3, 5-ジフルオロ-2-ニトロフェニル)エチル]グアニジン	
83	N-(3-ヨードベンジリデンアミノ)-N'-[2-(3-クロロ-2-ヨードフェニル)エチル]グアニジン	

10

20

【 0 0 7 5 】

30

(実施例 2)

本実施例は、式 (1) で表される化合物のいくつか、および治療上活性なそれらの酸付加塩の、精神障害の治療における力価を示すものである。

【 0 0 7 6 】

(テスト 1 : M C 1 受容体に対する親和性)

I¹²⁵ - N D P - M S H をリガンドとして用い、基本的にはLunecらのMelanoma Res 199 2; 2; 5-12に記載されている通りに結合アッセイを行った。

【 0 0 7 7 】

(テスト 2 : M C 3 受容体、M C 4 受容体、およびM C 5 受容体に対する親和性)

I¹²⁵ - N D P - M S H をリガンドとして用い、基本的にはSzardeningsらのJ Biol Chem 1997; 272; 27943-27948およびSchioethらのFEBS Lett 1997; 410; 223-228に記載されている通りに結合アッセイを行った。

40

【 0 0 7 8 】

(テスト 3 : c A M P)

基本的にはSchioethらのBr J Pharmacol 1998; 124; 75-82に記載されている通りに c A M P の刺激を行った。ただし、 - M S H と相対的な応答を観察した。

【 0 0 7 9 】

【 表 9 】

テーブル1：MC受容体に対する親和性

化合物	Ki(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

【0080】

10

【表10】

テーブル1b：cAMPへの影響

化合物	cAMPアゴニスト／プラトー刺激		α-MSH(%)
	MC1	MC3	MC4
27	12	9	97
29	10	3	111
33	8	4	161

20

【0081】

(実施例3)

以下に挙げる剤型は、本発明に係る薬理的に活性なあらゆる化合物に適用できる剤型を例示するものである。

【0082】

(カプセルを含む製剤の例)

1カプセル当たり

塩としての活性成分	5mg
ラクトース	250mg
デンプン	120mg
ステアリン酸マグネシウム	5mg
合計	380mg

30

活性成分の量を多くする場合は、使用するラクトースの量を減らせばよい。

【0083】

(好適なタブレット製剤の例)

1タブレット当たり

塩としての活性成分	5mg
バレイショデンプン	90mg
コロイドシリカ	10mg
タルク	20mg
ステアリン酸マグネシウム	2mg
ゼラチンの5%水溶液	25mg
合計	152mg

40

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I
A 6 1 P 3/04 (2006.01)	A 6 1 P 3/04
A 6 1 P 3/10 (2006.01)	A 6 1 P 3/10
A 6 1 P 5/00 (2006.01)	A 6 1 P 5/00
A 6 1 P 7/00 (2006.01)	A 6 1 P 7/00
A 6 1 P 15/00 (2006.01)	A 6 1 P 15/00
A 6 1 P 25/18 (2006.01)	A 6 1 P 25/18
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00
A 6 1 P 37/08 (2006.01)	A 6 1 P 37/08
C 0 7 C 281/18 (2006.01)	C 0 7 C 281/18
C 0 7 D 209/14 (2006.01)	C 0 7 D 209/14
C 0 7 D 213/53 (2006.01)	C 0 7 D 213/53
C 0 7 D 401/12 (2006.01)	C 0 7 D 401/12

- (72)発明者 ボマン、アーネ
スウェーデン、エス - 7 5 6 4 3 ウップサラ、グスタフ キエルベルグス ビューグ 4
- (72)発明者 アンデルセン、ペール
スウェーデン、エスイー - 1 9 1 4 2 ソレンツナ、ピルヴェーゲン 8 0
- (72)発明者 アンドリアノフ、ピクトール
ラトビア、エルバイ - 1 0 8 3 リガ、ゼメス ストリート 1 1 - 4
- (72)発明者 カルヴァンス、イワルス
ラトビア、エルバイ - 5 0 5 2 イクスキレ、リビエス 2 5

審査官 吉田 佳代子

(56)参考文献 特開平 0 5 - 0 8 6 0 2 6 (J P , A)

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

A61K 31/00-31/80

C07D

CA/REGISTRY(STN)