



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2017년09월07일

(11) 등록번호 10-1776337

(24) 등록일자 2017년09월01일

- |  |  |
|--|--|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)<br/> <b>A61K 31/196</b> (2006.01) <b>A61K 8/42</b> (2006.01)<br/> <b>A61Q 7/00</b> (2006.01) <b>C07C 233/54</b> (2006.01)<br/> <b>C07C 235/38</b> (2006.01) <b>C07D 307/79</b> (2006.01)<br/> <b>C07D 319/08</b> (2006.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2011-7021457</p> <p>(22) 출원일자(국제) 2010년02월16일<br/>         심사청구일자 2015년02월10일</p> <p>(85) 번역문제출일자 2011년09월15일</p> <p>(65) 공개번호 10-2011-0120945</p> <p>(43) 공개일자 2011년11월04일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/EP2010/000939</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2010/091894<br/>         국제공개일자 2010년08월19일</p> <p>(30) 우선권주장<br/>         09425056.0 2009년02월16일<br/>         유럽특허청(EPO)(EP)<br/>         (뒷면에 계속)</p> <p>(56) 선행기술조사문헌<br/>         WO2007010516 A1</p> | <p>(73) 특허권자<br/> <b>노그라 파마 리미티드</b><br/>         아일랜드, 더블린 2, 썬 존 로저슨'즈 키 33</p> <p>(72) 발명자<br/> <b>바로니, 세르지오</b><br/>         이탈리아 아이-24030 빌라 다따 (비취) 비아 피아<br/>         졸로 3<br/> <b>벨린비아, 살바토레</b><br/>         이탈리아 아이-33170 뿌르데노네 (피엔) 비아 브<br/>         루사피에라 12<br/> <b>비티, 프란체스카</b><br/>         이탈리아 아이-20129 밀라노 2 비아 팔라기 지울<br/>         리아니 에스.피.에이 내</p> <p>(74) 대리인<br/> <b>양영준, 양영환</b></p> |
|--|--|

전체 청구항 수 : 총 11 항

심사관 : 감유림

(54) 발명의 명칭 **모발 관련 증상의 치료 방법**

**(57) 요약**

본원에는 특이적 PPAR 수용체일 수 있거나 상기 수용체를 조절할 수 있는, 제1항에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물을 포함하는, 모발 관련 장애를 치료하는 방법이 개시된다.

(30) 우선권주장

61/179,062 2009년05월18일 미국(US)

61/287,461 2009년12월17일 미국(US)

---

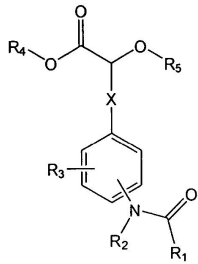
## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

하기 화학식 I에 의해 나타내어지는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, N-옥시드 또는 입체이성질체, 및 부형제를 포함하는, 모발 탈색, 제한된 또는 짧은 모발 성장, 탈모 또는 탈모증을 치료 또는 개선시키기 위한 조성물.

<화학식 I>



상기 식에서,

X는 CH<sub>2</sub>이고,

R<sub>1</sub>은 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬이고,

R<sub>2</sub>는 수소이고,

R<sub>3</sub>은 수소이고,

R<sub>4</sub>는 수소이고,

R<sub>5</sub>는 메틸 또는 에틸이다.

#### 청구항 2

제1항에 있어서, 탈모증이 성장기 탈모증, 휴지기 탈모증 또는 원형 탈모증으로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 조성물.

#### 청구항 3

제1항에 있어서, 모발 탈색, 제한된 또는 짧은 모발 성장, 탈모 또는 탈모증의 치료가 모발 성장의 자극인 조성물.

#### 청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 국소적으로 투여되는 조성물.

#### 청구항 5

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 제약상 허용되는 조성물.

#### 청구항 6

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 모발 자극제를 추가로 포함하는 조성물.

#### 청구항 7

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, R<sub>1</sub>이 메틸인 조성물.

## 청구항 8

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, R<sub>5</sub>가 메틸인 조성물.

## 청구항 9

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물이 N-아세틸-(R)-3-(4-아미노페닐)-2-메톡시프로피온산, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 N-옥시드인 조성물.

## 청구항 10

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 모발 성장 자극제와 함께 투여되는 것을 특징으로 하는 조성물.

## 청구항 11

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물이 N-아세틸-(S)-3-(4-아미노페닐)-2-메톡시프로피온산, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 N-옥시드인 조성물.

## 청구항 12

삭제

## 청구항 13

삭제

## 청구항 14

삭제

## 청구항 15

삭제

## 발명의 설명

### 기술 분야

[0001] 관련 출원

[0002] 본원은 2009년 2월 16일자로 출원된 EP09425056.0, 2009년 5월 18일에 출원된 U.S.S.N. 61/179062, 및 2009년 12월 17에 출원된 U.S.S.N. 61/287461을 우선권 주장하며, 이들은 각각 그 전문이 본원에 참고로 도입된다.

### 배경 기술

[0003] 배경기술

[0004] 퍼옥시좀 증식자 활성화 수용체 (PPAR)는 유전자 발현을 조절하는 리간드-활성화 전사 인자인, 핵 호르몬 수용체 슈퍼 패밀리의 구성원이다. 특정 PPAR은 고급 유기체의 세포 분화, 발달 및 대사의 조절에서 소정의 역할을 한다.

[0005] 3가지 유형의 PPAR이 확인되었다: 간, 신장, 심장 및 다른 조직 및 기관에서 발현되는 알파, 예를 들어 뇌에서 발현되는 베타/델타, 및 감마1, 감마2 및 감마3의 3가지 형태로 발현되는 감마. PPAR $\gamma$  수용체는 각질세포 분화의 자극과 관련이 있었으며, 피부 장애, 예컨대 건선 및 아토피성 피부염을 비롯한 수많은 질환 상태를 위한 잠재적 약물 표적의 역할을 하였다. 또한, PPAR 발현은 모낭에서 확인되었고, 모발 성장과 관련있을 수 있다.

[0006] 탈모는 질병, 기능적 장애 또는 유전성 성향의 결과일 수 있는 흔한 문제이다. 일부 경우에서, 탈모는 신체에 국부화될 수 있거나 (예를 들어 남성형 탈모증), 전신에서 발생할 수 있다. 탈모증은 모발의 부재 또는 손실에 대한 의학 용어이고, 이는 암 또는 세포독성 약물로의 치료가 필요한 다른 질환을 위해 치료중인 환자에서 발생할 수 있다.

[0007] 모발의 탈색이 또한 흔한 문제이고, 전형적으로 노화 과정의 결과이다. 노화 과정의 어느 시점에서, 멜라닌세포 (색소를 생성하고 저장하는 세포)의 생성을 담당하는 모낭 근처의 줄기 세포는 모발이 색소를 거의 갖고 있지 않을 때까지 더 적은 색소를 생성한다.

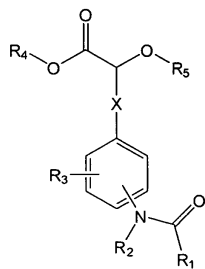
[0008] 따라서, 이러한 모발 장애의 치료에 유용한 효과적인 작용제, 예컨대 PPAR 조절제가 필요하다.

## 발명의 내용

[0009] 개요

[0010] 본 개시내용은 일반적으로 모발 관련 장애 또는 증상을 치료, 개선 또는 실질적으로 예방하는 방법에 관한 것이고, 예를 들어 모발 관련 증상의 치료 또는 개선을 필요로 하는 대상체에게 하기 화학식 I에 의해 나타내어지는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 N-옥시드를 포함하고, 임의로 담체를 추가로 포함하는 조성물을 유효량으로 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 모발 관련 증상을 치료 또는 개선시키는 방법이 본원에 제공된다.

[0011] <화학식 I>



[0012]

[0013] 상기 식에서,

[0014] X는 할로젠 또는 히드록실로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>알킬렌 (예를 들어, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>, 여기서 n은 1 또는 2임)이고;

[0015] R<sub>1</sub>은 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>시클로알킬, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알케닐 및 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알키닐로 이루어진 군으로부터 선택되고 (예를 들어, R<sub>1</sub>은 메틸일 수 있음);

[0016] R<sub>2</sub>는 수소 및 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0017] R<sub>3</sub>은 각 경우에 수소, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알콕시, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬, 시아노, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>시클로알킬, 할로젠, 히드록실 및 니트로로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0018] R<sub>4</sub>는 수소 및 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0019] R<sub>5</sub>는 수소 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬 (예를 들면, 에틸 또는 메틸)이다.

[0020] 예시적인 화합물은 N-아세틸-(R)-(-)-3-(4-아미노페닐)-2-메톡시프로피온산이다.

[0021] 예를 들어, 모발 관련 증상, 예컨대 모발 탈색, 제한된 또는 짧은 모발 성장, 탈모, 백반증 또는 탈모증 (예를 들어, 성장기 탈모증, 휴지기 탈모증, 또는 원형 탈모증)을 치료 또는 개선시키는 방법이 본원에 제공된다.

[0022] 모발 성장의 자극을 필요로 하는 대상체에게 본원에 개시된 화합물, 예컨대 상기 화학식 I에 의해 나타내어지는 화합물을 포함하는 조성물 (예를 들어 제약상 및/또는 화장품용으로 허용되는 조성물)을 유효량으로 투여하는 것을 포함하는, 모발 성장을 자극하는 방법 또한 제공된다. 이러한 조성물은 예를 들어 국부적으로 투여될 수 있고, 여기서 상기 조성물은 제약상 또는 화장품용으로 허용되는 것이다. 일부 실시양태에서, 개시된 조성물은 모발 자극제를 추가로 포함할 수 있다.

[0023] 또한, 화학식 I 또는 II에 의해 나타내어지는 화합물 및 예를 들어 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 조성물이 본원에서 고려된다.

[0024] 또한, 요법에 사용하기 위한 및/또는 탈모 또는 탈색의 치료 또는 개선을 위한 의약의 제조에서의, 화학식 I 및

II에 의해 나타내어지는 화합물이 제공된다.

## 도면의 간단한 설명

[0025]

### 도면의 간단한 설명

도 1은 다양한 농도의 N-아세틸 E2에 대한 모낭 신장의 자극을 도시한다.

도 2는 폰타나-매송(Fontana-Masson) 조직형태계측을 이용하는 다양한 농도의 N-아세틸 E2에 의한 인간 모낭 색소형성의 자극을 도시한다.

도 3은 N-아세틸 E2에 의한 모낭 폰타나-매송 조직화학을 도시한다.

도 4는 N-아세틸 E2에 의한 관찰된 모낭 Ki67/튜넬(Tunel) 면역조직형태계측을 도시한다.

도 5는 화합물 A로 처리된 모낭에서 K15 발현을 도시한다.

도 6은 화합물 A로 처리된 모낭에서 K19 세포의 조절을 도시한다.

도 7은 인간 각질세포에 대한 개시된 화합물의 효과를 도시한다.

도 8은 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 및 개시된 화합물에 의한 TNF 알파의 억제를 도시한다.

도 9는 IFN-감마의 존재에 의해 유도된 IL-6의 mRNA 발현에 대한 억제를 도시한다.

도 10은 NF-κB의 활성화에 대한 개시된 화합물의 억제를 도시한다.

도 11은 LPS의 존재에 의해 유도된 IL-6의 단백질 발현에 대한 개시된 화합물의 억제를 도시한다.

도 12는 인간 피지세포에 대한 개시된 화합물의 효과를 도시한다.

도 13은 지질 유형 자극에 의해 유도된 피지형성에 대한 개시된 화합물의 억제 능력을 도시한다.

도 14는 피지형성 억제의 지방산 검정 (a) 및 스쿠알렌 분석 (b)의 결과를 도시한다.

도 15는 지질형성 자극에 의한 리놀레산 및 테스토스테론으로의 처리를 도시한다.

## 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0026]

### 상세한 설명

[0027]

본 개시내용의 특징 및 다른 상세사항이 이제 보다 상세하게 기재될 것이다. 본 발명의 추가의 기재에 앞서, 명세서, 실시예 및 첨부된 청구항에 사용된 특정 용어를 여기에 수집하였다. 이들 정의는 본 개시내용의 나머지 부분에 비추어 파악되어야 하고, 당업자에 의한 것처럼 이해되어야 한다. 달리 정의되지 않는 한, 본원에 사용된 모든 기술 및 과학 용어는 본원에서 당업자에 의해 일반적으로 이해되는 바와 동일한 의미를 갖는다.

[0028]

### 정의

[0029]

"치료"에는 증상, 질환, 장애 등을 개선시키는 임의의 효과, 예를 들어 경감, 저하, 조절 또는 제거가 포함된다.

[0030]

본원에 사용되는 용어 "알케닐"은 하나 이상의 탄소-탄소 이중 결합을 갖는 불포화 직쇄형 또는 분지형 탄화수소, 예컨대 2-12, 2-10, 또는 2-6개의 탄소 원자의 직쇄형 또는 분지형 기를 지칭하며, 이들은 본원에서 각각 C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>알케닐, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>알케닐, 및 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알케닐로 지칭된다. 예시적인 알케닐 기에는, 이들로 한정되지는 않지만, 비닐, 알릴, 부테닐, 펜테닐, 헥세닐, 부타디에닐, 펜타디에닐, 헥사디에닐, 2-에틸헥세닐, 2-프로필-2-부테닐, 4-(2-메틸-3-부텐)-펜테닐 등이 포함된다.

[0031]

본원에 사용되는 용어 "알콕시"는 산소에 부착된 알킬 기 (-O-알킬-)를 지칭한다. 예시적인 알콕시기에는, 이들로 한정되지는 않지만, 1-12, 1-8, 또는 1-6개의 탄소 원자의 알킬, 알케닐 또는 알키닐 기를 갖는 기가 포함되며, 이들은 본원에서 각각 C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>알콕시, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>알콕시, 및 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알콕시로 지칭된다. 예시적인 알콕시기에는, 이들로 한정되지는 않지만, 메톡시, 에톡시 등이 포함된다. 유사하게, 예시적인 "알켄옥시" 기에는, 이들로 한정되지는 않지만, 비닐옥시, 알릴옥시, 부텐옥시 등이 포함된다.

[0032]

본원에 사용되는 용어 "알킬"은 포화 직쇄형 또는 분지형 탄화수소, 예컨대 1-12, 1-10 또는 1-6개의 탄소 원자

의 직쇄형 또는 분지형 기를 지칭하며, 이들은 본원에서 각각  $C_1$ - $C_{12}$ 알킬,  $C_1$ - $C_{10}$ 알킬 및  $C_1$ - $C_6$ 알킬로 지칭된다. 예시적인 알킬 기에는, 이들로 한정되지는 않지만, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 2-메틸-1-프로필, 2-메틸-2-프로필, 2-메틸-1-부틸, 3-메틸-1-부틸, 2-메틸-3-부틸, 2,2-디메틸-1-프로필, 2-메틸-1-펜틸, 3-메틸-1-펜틸, 4-메틸-1-펜틸, 2-메틸-2-펜틸, 3-메틸-2-펜틸, 4-메틸-2-펜틸, 2,2-디메틸-1-부틸, 3,3-디메틸-1-부틸, 2-에틸-1-부틸, 부틸, 이소부틸, t-부틸, 펜틸, 이소펜틸, 네오펜틸, 헥실, 헵틸, 옥틸 등이 포함된다. 특정 실시양태에서, 알킬은  $C_1$ - $C_6$  알킬을 지칭한다. 특정 실시양태에서, 시클로알킬은  $C_3$ - $C_6$ 시클로알킬을 지칭한다.

[0033] 일부 실시양태에서, 알킬, 알케닐 및 알키닐 기는 알카노일, 알콕시, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아미도, 아미디노, 아미노, 아릴, 아릴알킬, 아지도, 카르바메이트, 카르보네이트, 카르복시, 시아노, 시클로알킬, 에스테르, 에테르, 포르밀, 할로젠, 할로알킬, 헤테로아릴, 헤테로시클릴, 히드록실, 이미노, 케톤, 니트로, 포스페이트, 포스포네이트, 포스포네이트, 술페이트, 술피드, 술폰아미도, 술폰 및 티오카르보닐로부터 선택된 1개 이상의 기에 의해 임의로 치환 또는 개재될 수 있다.

[0034] 본원에 사용되는 용어 "알키닐"은 하나 이상의 탄소-탄소 삼중 결합을 갖는 불포화 직쇄형 또는 분지형 탄화수소, 예컨대 2-12, 2-8 또는 2-6개의 탄소 원자의 직쇄형 또는 분지형 기를 지칭하며, 이들은 본원에서 각각  $C_2$ - $C_{12}$ 알키닐,  $C_2$ - $C_8$ 알키닐, 및  $C_2$ - $C_6$ 알키닐로 지칭된다. 적합한 알키닐 기에는 이들로 한정되지는 않지만, 에티닐, 프로피닐, 부티닐, 펜티닐, 헥시닐, 메틸프로피닐, 4-메틸-1-부티닐, 4-프로필-2-펜티닐 및 4-부틸-2-헥시닐 등이 포함된다.

[0035] 본원에 사용되는 용어 "아미드" 또는 "아미도"는  $-R_aC(O)N(R_b)-$ ,  $-R_aC(O)N(R_b)R_c-$ , 또는  $-C(O)NR_bR_c$  형태의 라디칼을 지칭하며, 여기서  $R_a$ ,  $R_b$  및  $R_c$ 는 각각 독립적으로 알콕시, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아미드, 아미노, 아릴, 아릴알킬, 카르바메이트, 시클로알킬, 에스테르, 에테르, 포르밀, 할로젠, 할로알킬, 헤테로아릴, 헤테로시클릴, 수소, 히드록실, 케톤 및 니트로로부터 선택된다. 아미드는 탄소, 질소,  $R_b$ ,  $R_c$ , 또는  $R_a$ 를 통해 또 다른 기에 부착될 수 있다. 아미드는 또한 시클릭일 수 있고, 예를 들어  $R_b$  및  $R_c$ ,  $R_a$  및  $R_b$ , 또는  $R_a$  및  $R_c$ 는 결합하여 3원 내지 12원 고리, 예컨대 3원 내지 10원 고리 또는 5원 내지 6원 고리를 형성할 수 있다. 용어 "카르복사미도"는 구조식  $-C(O)NR_bR_c$ 를 나타낸다.

[0036] 본원에서 사용되는 용어 "아미디노"는  $-C(=NR)NR'R''$  형태의 라디칼을 지칭하며, 여기서  $R$ ,  $R'$  및  $R''$ 는 각각 독립적으로 알킬, 알케닐, 알키닐, 아미드, 아릴, 아릴알킬, 시아노, 시클로알킬, 할로알킬, 헤테로아릴, 헤테로시클릴, 히드록실, 케톤 및 니트로로부터 선택될 수 있다.

[0037] 본원에서 사용되는 용어 "아민" 또는 "아미노"는  $-NR_dR_e$ ,  $-N(R_d)R_e-$ , 또는  $-R_eN(R_d)R_f-$  형태의 라디칼을 지칭하며, 여기서  $R_d$ ,  $R_e$  및  $R_f$ 는 독립적으로 알콕시, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아미드, 아미노, 아릴, 아릴알킬, 카르바메이트, 시클로알킬, 에스테르, 에테르, 포르밀, 할로젠, 할로알킬, 헤테로아릴, 헤테로시클릴, 수소, 히드록실, 케톤 및 니트로로부터 선택된다. 아미노는 질소,  $R_d$ ,  $R_e$  또는  $R_f$ 를 통해 또 분자 기에 부착될 수 있다. 아미노는 또한 시클릭일 수 있고, 예를 들어  $R_d$ ,  $R_e$  또는  $R_f$  중 임의의 2개는 N과 함께 결합하여 3원 내지 12원 고리, 예를 들어 모르폴리노 또는 피페리디닐을 형성한다. 용어 아미노는 또한 임의의 아미노 기의 상응하는 4급 암모늄 염, 예를 들어  $-[N(R_d)(R_e)(R_f)]^+$ 를 포함한다. 예시적인 아미노 기는  $R_d$ ,  $R_e$  또는  $R_f$  중 하나 이상이 알킬 기인 아미노알킬 기를 포함한다.

[0038] 본원에서 사용되는 용어 "아릴"은 모노-, 비-, 또는 다른 폴리-카르보시클릭, 방향족 고리계를 지칭한다. 특정 실시양태에서, 아릴은 모노시클릭 및/또는 비시클릭, 5원 내지 6원 고리를 지칭한다. 방향족 고리는 알카노일, 알콕시, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아미도, 아미디노, 아미노, 아릴, 아릴알킬, 아지도, 카르바메이트, 카르보네이트, 카르복시, 시아노, 시클로알킬, 에스테르, 에테르, 포르밀, 할로젠, 할로알킬, 헤테로아릴, 헤테로시클릴, 히드록실, 이미노, 케톤, 니트로, 포스페이트, 포스포네이트, 포스포네이트, 술페이트, 술피드, 술폰아미도, 술폰 및 티오카르보닐로부터 선택된 치환기로 하나 이상의 고리 위치에서 치환될 수 있다. 용어 "아릴"은 또한 2개 이상의 탄소가 2개의 연결 고리 (이 고리들은 "융합 고리"임) (여기서, 고리 중 하나 이상은 방향족이고, 예를 들어 다른 시클릭 고리는 시클로알킬, 시클로알케닐, 시클로알키닐 및/또는 아릴일 수 있음)에 공통적인 2개 이상의 시클릭 고리를 갖는 폴리시클릭 고리계를 포함한다. 예시적인 아릴 기에는, 이들로 한정되지는 않지만, 페닐, 톨릴, 안트라세닐, 플루오레닐, 인데닐, 아줄레닐, 및 나프틸, 뿐만 아니라 벤조-융합된 카르보시클

릭 잔기, 예컨대 5,6,7,8-테트라히드로나프틸이 포함된다.

- [0039] 본원에서 사용되는 용어 "아릴알킬"은 1개 이상의 알킬 치환기를 갖는 아릴 기, 예를 들어 -아릴-알킬-을 지칭한다. 예시적 아릴알킬 기에는, 이들로 한정되지는 않지만, 모노시클릭 방향족 고리계를 갖는 아릴알킬이 포함되며, 상기 고리는 6개의 탄소 원자를 포함한다. 예를 들어, "페닐알킬"에는 페닐C<sub>4</sub>알킬, 벤질, 1-페닐에틸, 2-페닐에틸 등이 포함된다.
- [0040] 본원에서 사용되는 용어 "카르보닐"은 라디칼 -C(O)-를 지칭한다.
- [0041] 본원에서 사용되는 용어 "카르복스아미도"는 라디칼 -C(O)NRR'를 지칭하며, 여기서 R 및 R'는 동일하거나 상이할 수 있다. R 및 R'는 예를 들어 알킬, 아릴, 아릴알킬, 시클로알킬, 포르밀, 할로알킬, 헤테로아릴 및 헤테로시클릴로부터 선택될 수 있다.
- [0042] 본원에서 사용되는 용어 "카르복시"는 예를 들어 라디칼 -COOH 또는 그의 상응하는 염 -COONa 등을 지칭한다.
- [0043] 본원에서 사용되는 용어 "시아노"는 라디칼 -CN을 지칭한다.
- [0044] 본원에서 사용되는 용어 "시클로알콕시"는 산소에 부착된 시클로알킬 기를 지칭한다.
- [0045] 본원에서 사용되는 용어 "시클로알킬"은 3-12, 3-8, 4-8 또는 4-6개의 탄소를 갖는, 1가 포화 또는 불포화 시클릭, 비시클릭 또는 가교 비시클릭 탄화수소 기를 지칭하고, 예를 들어 본원에서 시클로알칸으로부터 유래된 "C<sub>4</sub>-<sub>8</sub>시클로알킬"을 지칭한다. 예시적 시클로알킬 기에는, 이들로 한정되지는 않지만, 시클로헥산, 시클로헥센, 시클로펜탄, 시클로펜텐, 시클로부탄 및 시클로프로판이 포함된다. 시클로알킬 기는 알카노일, 알콕시, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아미도, 아미디노, 아미노, 아릴, 아릴알킬, 아지도, 카르바메이트, 카르보네이트, 카르복시, 시아노, 시클로알킬, 에스테르, 에테르, 포르밀, 할로젠, 할로알킬, 헤테로아릴, 헤테로시클릴, 히드록실, 이미노, 케톤, 니트로, 포스페이트, 포스포네이트, 포스피네이트, 술페이트, 술피드, 술폰아미도, 술폰 및 티오카르보닐로 치환될 수 있다. 시클로알킬 기는 다른 시클로알킬, 아릴 또는 헤테로시클릴 기에 융합될 수 있다. 특정 실시양태에서, 시클로알킬은 C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 알킬을 지칭한다.
- [0046] 본원에서 사용되는 용어 "할로" 또는 "할로젠" 또는 "Hal"은 F, Cl, Br, 또는 I를 지칭한다.
- [0047] 본원에서 사용되는 용어 "할로알킬"은 하나 이상의 할로젠 원자로 치환된 알킬 기를 지칭한다.
- [0048] 본원에서 사용되는 용어 "니트로"는 라디칼 -NO<sub>2</sub>를 지칭한다.
- [0049] 본원에서 사용되는 용어 "페닐"은 6-원 카르보시클릭 방향족 고리를 지칭한다. 페닐 기는 또한 시클로헥산 또는 시클로펜탄 고리에 융합될 수 있다. 페닐은 알카노일, 알콕시, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아미도, 아미디노, 아미노, 아릴, 아릴알킬, 아지도, 카르바메이트, 카르보네이트, 카르복시, 시아노, 시클로알킬, 에스테르, 에테르, 포르밀, 할로젠, 할로알킬, 헤테로아릴, 헤테로시클릴, 히드록실, 이미노, 케톤, 니트로, 포스페이트, 포스포네이트, 포스피네이트, 술페이트, 술피드, 술폰아미도, 술폰 및 티오카르보닐을 비롯한 1개 이상의 치환기로 치환될 수 있다.
- [0050] 본원에서 사용되는 용어 "포스페이트"는 라디칼 -OP(O)(OR<sub>aa</sub>)<sub>2</sub> 또는 그의 음이온을 지칭한다. 용어 "포스파네이트"는 라디칼 -P(O)(OR<sub>aa</sub>)<sub>2</sub> 또는 그의 음이온을 지칭한다. 용어 "포스피네이트"는 라디칼 -PR<sub>aa</sub>(O)(OR<sub>aa</sub>) 또는 그의 음이온을 지칭하며, 여기서 각각의 R<sub>aa</sub>는 예를 들어, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 아릴알킬, 시클로알킬, 수소, 할로알킬, 헤테로아릴 및 헤테로시클릴로부터 선택될 수 있다.
- [0051] 본원에서 사용되는 용어 "계약상 허용되는 담체" 또는 "계약상 허용되는 부형제"는 제약 투여와 상용성인 임의의 및 모든 용매, 분산 매질, 코팅, 등장화제 및 흡수 지연제 등을 지칭한다. 제약 활성 물질에 대한 이러한 매질 및 작용제의 사용은 당업계에 널리 공지되어 있다. 조성물은 또한 보충의, 추가의, 또는 향상된 치료 기능을 제공하는 다른 활성 화합물을 함유할 수 있다.
- [0052] 본원에서 사용되는 용어 "계약 조성물"은 하나 이상의 계약상 허용되는 담체와 함께 제제화된 본원에 개시된 하나 이상의 화합물을 포함하는 조성물을 지칭한다.
- [0053] "개체", "환자" 또는 "대상체"는 상호교환적으로 사용되고, 포유동물을 비롯한 임의의 동물, 바람직하게는 마우스, 래트, 다른 설치류, 토끼, 개, 고양이, 돼지, 소, 양, 말 또는 영장류, 및 가장 바람직하게는 인간을 포함

한다. 본 발명의 화합물은 포유동물, 예컨대 인간에게 투여될 수 있지만, 다른 포유동물, 예컨대 수의학적 치료를 필요로 하는 동물, 예를 들어, 가축 (예를 들어, 개, 고양이 등), 농장 동물 (예를 들어, 소, 양, 돼지, 말 등) 및 실험실 동물 (예를 들어, 래트, 마우스, 기니 피그 등)에게 투여될 수도 있다. 본 발명의 방법으로 치료되는 포유동물은 바람직하게는 PPAR 및/또는 EGF 수용체의 조절이 요구되는 포유동물이다. "조절"에는 길항작용 (예를 들어, 억제), 효능작용, 부분 길항작용 및/또는 부분 효능작용이 포함된다.

[0054] 본 명세서에서, 용어 "치료 유효량"은 연구원, 의사, 또는 다른 임상가에 의해 추구되는 조직, 시스템, 동물 또는 인간의 생물학적 또는 의료 반응을 이끌어낼 대상 화합물의 양을 의미한다. 본 발명의 화합물은 질환을 치료하기 위해 치료 유효량으로 투여한다. 대안적으로, 화합물의 치료 유효량은 목적하는 치료학적 및/또는 예방적 효과의 달성에 필요한 양, 예컨대 PPAR 및/또는 EGF 수용체와 관련있는 질환과 연관된 증상을 예방 또는 감소시키는 양이다.

[0055] 본원에 사용되는 용어 "제약상 허용되는 염(들)"은 본 발명의 조성물에 사용되는 화합물에 존재할 수 있는 산성 또는 염기성 기의 염을 나타낸다. 사실상 염기성인 본 발명의 조성물에 포함되는 화합물은 다양한 무기 및 유기산과 매우 다양한 염을 형성할 수 있다. 이러한 염기성 화합물의 제약상 허용되는 산 부가염을 제조하기 위해 사용될 수 있는 산은 비독성 산 부가염을 형성하는 것, 즉, 약리학상 허용되는 음이온을 함유하는 염, 예컨대 이들로 한정되지는 않지만, 말레이트, 옥살레이트, 클로라이드, 브로마이드, 요오다이드, 니트레이트, 술페이트, 비술페이트, 포스페이트, 산 포스페이트, 이소니코테네이트, 아세테이트, 락테이트, 살리실레이트, 시트레이트, 타르트레이트, 올레에이트, 탄네이트, 판토테네이트, 비타르트레이트, 아스코르베이트, 숙시네이트, 말레에이트, 겐티시네이트, 푸마레이트, 글루코네이트, 글루쿠로네이트, 사카레이트, 포르메이트, 벤조에이트, 글루타메이트, 메탄술포네이트, 에탄술포네이트, 벤젠술포네이트, p-톨루엔술포네이트 및 과모에이트 (즉, 1,1'-메틸렌-비스-(2-히드록시-3-나프토에이트)) 염이다. 아미노 잔기를 포함하는 본 발명의 조성물에 포함되는 화합물은, 상기 언급한 산 이외에, 다양한 아미노산과 제약상 허용되는 염을 형성할 수 있다. 사실상 산성인 본 발명의 조성물에 포함되는 화합물은 다양한 약리학상 허용되는 양이온과 염기 염을 형성할 수 있다. 이러한 염의 예에는 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속 염, 특히, 칼슘, 마그네슘, 나트륨, 리튬, 아연, 칼륨, 및 철 염이 포함된다.

[0056] 본원의 화합물은 하나 이상의 키랄 중심 및/또는 이중 결합을 함유할 수 있고, 이에 따라 입체이성질체, 예컨대 기하이성질체, 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체로 존재할 수 있다. 본원에서 사용되는 용어 "입체이성질체"는 모든 기하이성질체, 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체로 이루어진다. 이들 화합물은 입체생성 탄소 원자 주위의 치환기의 배위에 따라 기호 "R" 또는 "S"로 표시될 수 있다. 본 발명은 이들 화합물의 다양한 입체이성질체 및 이들의 혼합물을 포함한다. 입체이성질체는 거울상이성질체 및 부분입체이성질체를 포함한다. 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체의 혼합물은 명명법에 있어서 "(±)"로 표시될 수 있지만, 당업자는 구조식이 함축적으로 키랄 중심을 나타낼 수 있음을 인지할 것이다.

[0057] 본 발명의 화합물의 개별 입체이성질체는 비대칭 또는 입체생성 중심을 함유하는 시판되는 출발 물질로부터, 또는 라세미체 혼합물의 제조에 이어 당업자에게 널리 공지된 분할 방법에 의해 합성적으로 제조할 수 있다. 이러한 분할 방법은 (1) 거울상이성질체 혼합물의 키랄 보조제에의 부착, 재결정화 또는 크로마토그래피에 의한 생성된 부분입체이성질체 혼합물의 분리, 및 보조제로부터 광학적으로 순수한 생성물의 유리, (2) 광학 활성 분할제를 이용한 염 형성, 또는 (3) 키랄 크로마토그래피 칼럼상에서의 광학 거울상이성질체 혼합물의 직접 분리로 예시된다. 입체이성질체 혼합물은 또한 널리 공지된 방법, 예컨대 키랄-상 기체 크로마토그래피, 키랄-상 고성능 액체 크로마토그래피, 화합물의 키랄 염 착체로서의 결정화, 또는 키랄 용매 중 화합물의 결정화에 의해 이들의 성분 입체이성질체로 분할할 수 있다. 입체이성질체는 또한 널리 공지된 비대칭 합성 방법에 의해 이성질체적으로 순수한 중간체, 시약, 및 촉매로부터 얻을 수 있다.

[0058] 기하이성질체가 또한 본 발명의 화합물 내에 존재할 수 있다. 기호  $\equiv$  는 본원에 기재된 단일, 이중 또는 삼중 결합일 수 있는 결합을 나타낸다. 본 발명은 탄소-탄소 이중 결합 주위의 치환기의 배열 또는 카르보시클릭 고리 주위의 치환기의 배열로부터 생성된 다양한 기하이성질체 및 이들의 혼합물을 포함한다. 탄소-탄소 이중 결합 주위의 치환기는 "Z" 및 "E" 배위에서와 같이 표시되며, 여기서 용어 "Z" 및 "E"는 IUPAC 표준에 따라 사용된다. 달리 명시되지 않으면, 이중 결합을 나타내는 구조식은 "E" 및 "Z" 이성질체를 둘 다 포함한다.

[0059] 탄소-탄소 이중 결합 주위의 치환기는 대안적으로 "시스" 또는 "트랜스"로 지칭될 수 있고, 여기서 "시스"는 이중 결합의 동일편에 있는 치환기를 나타내고, "트랜스"는 이중 결합의 반대편에 있는 치환기를 나타낸다. 카르보시클릭 고리 주위의 치환기의 배열은 "시스" 또는 "트랜스"로 표시된다. 용어 "시스"는 고리 평면의 동일편

에 있는 치환기를 나타내고, 용어 "트랜스"는 고리 평면의 반대편에 있는 치환기를 나타낸다. 치환기가 고리 평면의 동일편 및 반대편 둘 다에 배치된 화합물의 혼합물은 "시스/트랜스"로 표시된다.

[0060] 본원에 개시된 화합물은 제약상 허용되는 용매, 예컨대 물, 에탄올 등과 용매화된 형태 및 비용매화된 형태로 존재할 수 있고, 본 발명은 용매화된 형태 및 비용매화된 형태 둘 다를 포함하는 것으로 의도된다. 한 실시양태에서, 화합물은 무정형이다. 한 실시양태에서, 화합물은 다형체이다. 또 다른 실시양태에서, 화합물은 결정 형태이다.

[0061] 본 발명은 또한 하나 이상의 원자가 자연에서 보통 관측되는 원자 질량 또는 질량수와 상이한 원자 질량 또는 질량수를 갖는 원자로 대체되는 것을 제외하고는, 본원에 언급된 것과 동일한, 동위원소 표지된 본 발명의 화합물을 포함한다. 본 발명의 화합물에 혼입될 수 있는 동위원소의 예에는 수소, 탄소, 질소, 산소, 인, 불소 및 염소의 동위원소, 예컨대  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{31}\text{P}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{18}\text{F}$  및  $^{36}\text{Cl}$ 이 각각 포함된다.

[0062] 특정 동위원소 표지된 개시된 화합물 (예를 들어,  $^3\text{H}$  및  $^{14}\text{C}$ 로 표지된 화합물)은 화합물 및/또는 기질 조직 분포 검정에 유용하다. 삼중수소화 (즉,  $^3\text{H}$ ) 및 탄소-14 (즉,  $^{14}\text{C}$ ) 동위원소가 제조 용이성 및 검출능에 있어 특히 바람직하다. 추가로, 보다 무거운 동위원소, 예컨대 중수소 (즉,  $^2\text{H}$ )로의 치환은 더 큰 대사 안정성으로 인한 특정 치료 이점 (예를 들어, 생체내 반감기 증가 또는 투여량 요건의 감소)을 제공할 수 있고, 따라서 일부 상황에서 바람직할 수 있다. 동위원소 표지된 본 발명의 화합물은 일반적으로 비동위원소 표지된 시약을 동위원소 표지된 시약으로 치환하여 예를 들어, 본원의 실시예에 개시된 것과 유사한 하기 절차에 따라 제조할 수 있다.

[0063] 용어 "전구약물"은 생체내에서 변환되어 개시된 화합물 또는 상기 화합물의 제약상 허용되는 염, 수화물 또는 용매화물을 생성하는 화합물을 지칭한다. 상기 변환은 다양한 메커니즘에 의해, 예컨대 혈액 중에서의 가수분해를 통해 일어날 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 화합물 또는 상기 화합물의 제약상 허용되는 염, 수화물 또는 용매화물이 카르복실산 관능기를 함유하는 경우, 전구약물은 산 기의 수소 원자를 ( $\text{C}_1\text{-C}_8$ )알킬, ( $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ )알카노일옥시메틸, 4 내지 9개의 탄소 원자를 갖는 1-(알카노일옥시)에틸, 5 내지 10개의 탄소 원자를 갖는 1-메틸-1-(알카노일옥시)-에틸, 3 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 알콕시카르보닐옥시메틸, 4 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 1-(알콕시카르보닐옥시)에틸, 5 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 1-메틸-1-(알콕시카르보닐옥시)에틸, 3 내지 9개의 탄소 원자를 갖는 N-(알콕시카르보닐)아미노메틸, 4 내지 10개의 탄소 원자를 갖는 1-(N-(알콕시카르보닐)아미노)에틸, 3-프탈리딜, 4-크로토노락토닐, 감마-부티로락톤-4-일, 디-N,N-( $\text{C}_1\text{-C}_2$ )알킬아미노( $\text{C}_2\text{-C}_3$ )알킬 (예컨대  $\beta$ -디메틸아미노에틸), 카르바모일-( $\text{C}_1\text{-C}_2$ )알킬, N,N-디( $\text{C}_1\text{-C}_2$ )알킬카르바모일-( $\text{C}_1\text{-C}_2$ )알킬 및 피페리디노-, 피롤리디노- 또는 모르폴리노( $\text{C}_2\text{-C}_3$ )알킬과 같은 기로의 교체에 의해 형성되는 에스테르를 포함할 수 있다.

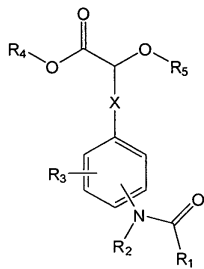
[0064] 유사하게, 본 발명의 화합물이 알콜 관능기를 함유하는 경우, 전구약물은 알콜 기의 수소 원자를 ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ )알카노일옥시메틸, 1-(( $\text{C}_1\text{-C}_6$ )알카노일옥시)에틸, 1-메틸-1-(( $\text{C}_1\text{-C}_6$ )알카노일옥시)에틸, ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ )알콕시카르보닐옥시메틸, N-( $\text{C}_1\text{-C}_6$ )알콕시카르보닐아미노메틸, 숙시노일, ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ )알카노일,  $\alpha$ -아미노( $\text{C}_1\text{-C}_4$ )알카노일, 아릴아실 및  $\alpha$ -아미노아실 또는  $\alpha$ -아미노아실- $\alpha$ -아미노아실 (여기서, 각각의  $\alpha$ -아미노아실 기는 천연 발생 L-아미노산,  $\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$ ,  $-\text{P}(\text{O})(\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{알킬})_2$  또는 글리코실 (탄수화물의 헤미아세탈 형태의 히드록실 기의 제거로부터 생성된 라디칼)로부터 독립적으로 선택됨)과 같은 기로의 교체에 의해 형성될 수 있다.

[0065] 본 발명의 화합물이 아민 관능기를 포함하는 경우, 전구약물은 아민 기의 수소 원자를 R-카르보닐, RO-카르보닐,  $\text{NRR}'\text{-카르보닐}$  (여기서, R 및 R'는 각각 독립적으로 ( $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ )알킬, ( $\text{C}_3\text{-C}_7$ )시클로알킬, 벤질이거나, 또는 R-카르보닐은 천연  $\alpha$ -아미노아실 또는 천연  $\alpha$ -아미노아실-천연  $\alpha$ -아미노아실임),  $-\text{C}(\text{OH})\text{C}(\text{O})\text{OY}^1$  (여기서,  $\text{Y}^1$ 은 H, ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ )알킬 또는 벤질임),  $-\text{C}(\text{OY}^2)\text{Y}^3$  (여기서,  $\text{Y}^2$ 는 ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ) 알킬이고,  $\text{Y}^3$ 은 ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ )알킬, 카르복시( $\text{C}_1\text{-C}_6$ )알킬, 아미노( $\text{C}_1\text{-C}_4$ )알킬 또는 모노-N- 또는 디-N,N-( $\text{C}_1\text{-C}_6$ )알킬아미노알킬임),  $-\text{C}(\text{Y}^4)\text{Y}^5$  (여기서,  $\text{Y}^4$ 는 H 또는 메틸이고,  $\text{Y}^5$ 는 모노-N- 또는 디-N,N-( $\text{C}_1\text{-C}_6$ )알킬아미노임), 모르폴리노, 피페리딘-1-일 또는 피롤리딘-1-일과 같은 기로의 교체에 의해 형성될 수 있다.

[0066] 화합물

[0067] 본 개시내용은 적어도 부분적으로 하기 도식된 화학식 I에 의해 나타내어지는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 N-옥시드를 제공한다. 화학식 I에 의해 나타내어지는 화합물, 및 예를 들어 제약상 또는 화장품용으로 허용되는 담체 또는 부형제를 포함하는 조성물이 또한 본원에서 고려된다.

[0068] <화학식 I>



[0069]

[0070] 상기 식에서,

[0071] X는 할로젠 또는 히드록실로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>알킬렌이고;

[0072] R<sub>1</sub>은 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>시클로알킬, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알케닐 및 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알키닐로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0073] R<sub>2</sub>는 수소 및 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0074] R<sub>3</sub>은 각 경우에 수소, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알콕시, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬, 시아노, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>시클로알킬, 할로젠, 히드록실 및 니트로로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

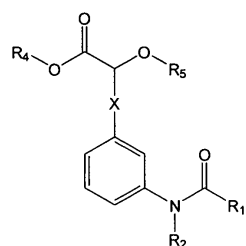
[0075] R<sub>4</sub>는 수소 및 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0076] R<sub>5</sub>는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬이다.

[0077] 한 실시양태에서, R<sub>1</sub>은 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬, 예컨대 메틸일 수 있다. 한 실시양태에서, R<sub>2</sub>는 수소일 수 있다. 또 다른 실시양태에서, R<sub>3</sub>은 수소, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬, 할로젠 및 히드록실로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다. 추가 실시양태에서, R<sub>3</sub>은 수소일 수 있다. 한 실시양태에서, R<sub>4</sub> 및 R<sub>5</sub>는 각각 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬일 수 있다. 또 다른 실시양태에서, R<sub>4</sub>는 수소일 수 있고, R<sub>5</sub>는 메틸일 수 있다. 한 실시양태에서, X는 (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>일 수 있고, 여기서 n은 1 또는 2, 예컨대 1이다.

[0078] 또 다른 실시양태에서, -NR<sub>2</sub>-COR<sub>1</sub>은 하기 화학식 III에 도식된 바와 같이 X에 대해 메타 위치에 있을 수 있다.

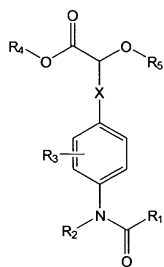
[0079] <화학식 III>



[0080]

[0081] 또 다른 실시양태에서, -NR<sub>2</sub>-COR<sub>1</sub>은 하기 화학식 IV에 도식된 바와 같이 X에 대해 파라 위치에 있을 수 있다.

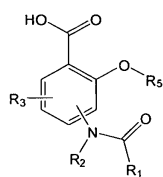
[0082] <화학식 IV>



[0083]

[0084] 본 개시내용은 적어도 부분적으로 하기 도시된 화학식 II에 의해 나타내어지는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 N-옥시드를 제공한다. 화학식 II에 의해 나타내어지는 화합물, 및 예를 들어 제약상 허용되는 담체를 포함하는 조성물이 또한 본원에서 고려된다.

[0085] <화학식 II>



[0086]

[0087] 상기 식에서,

[0088] R<sub>1</sub>은 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>시클로알킬, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알케닐 및 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알키닐로 이루어진 군으로부터 선택되고;

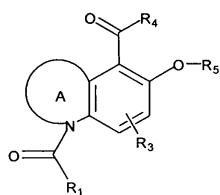
[0089] R<sub>2</sub>는 수소 및 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0090] R<sub>3</sub>은 각 경우에 수소, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알콕시, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬, 시아노, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>시클로알킬, 할로겐, 히드록실 및 니트로로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0091] R<sub>5</sub>는 수소 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬이다.

[0092] 또한, 하기 도시된 화학식 V의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 N-옥시드의 화합물, 뿐만 아니라 화학식 V에 의해 나타내어지는 화합물, 및 예를 들어 제약상 허용되는 담체를 포함하는 조성물이 고려된다.

[0093] <화학식 V>



[0094]

[0095] 상기 식에서,

[0096] R<sub>1</sub>은 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>시클로알킬, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알케닐 및 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알키닐로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0097] R<sub>3</sub>은 각 경우에 수소, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알콕시, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬, 시아노, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>시클로알킬, 할로겐, 히드록실 및 니트로로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0098] R<sub>4</sub>는 수소 및 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0099] R<sub>5</sub>는 수소 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬이고;

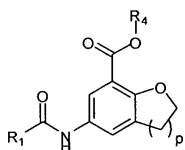
[0100] A는 융합된 5 또는 6원 헤테로사이클이다.

[0101] 한 실시양태에서, R<sub>1</sub>은 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬, 예컨대 메틸일 수 있다. 또 다른 실시양태에서, R<sub>1</sub> 및 R<sub>3</sub>은 각각 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬,

예컨대 메틸일 수 있다. 한 실시양태에서,  $R_2$ 는 수소일 수 있다.

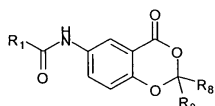
[0102] 일부 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식 VI 또는 VII, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 N-옥시드로 나타내어질 수 있다.

[0103] <화학식 VI>



[0104]

[0105] <화학식 VII>



[0106]

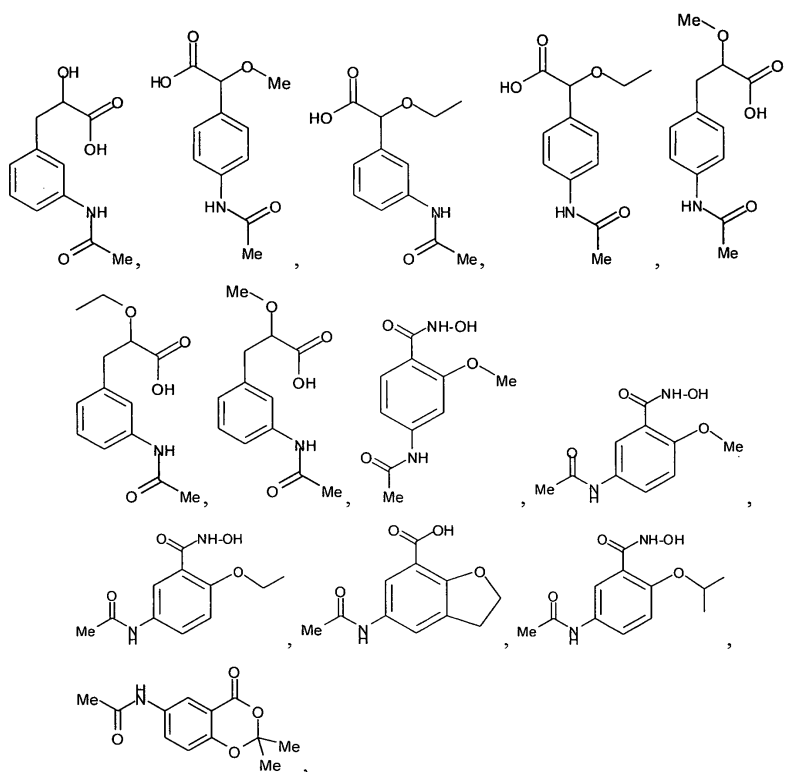
[0107] 상기 식에서,

[0108]  $p$ 는 1 또는 2이고;

[0109] R<sub>1</sub>은 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>시클로알킬, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알케닐 및 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알키닐로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0110] R<sub>4</sub> 및 R<sub>8</sub>은 각각 독립적으로 수소 및 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0111] 고려되는 화합물, 및 하나 이상의 화합물을 포함하는 제약 조성물은 N-아세틸-(R)-(-)-3-(4-아미노페닐)-2-메톡시프로피온산 (화합물 A), N-아세틸-(S)-(-)-3-(4-아미노페닐)-2-메톡시프로피온산 (화합물 B), 라세미 N-아세틸-(S)-(-)-3-(4-아미노페닐)-2-메톡시프로피온산 (화합물 AB);



[0112]

[0113] 4-아세트아미노-N-히드록시-2-메톡시벤즈아미드; 1-아세틸-6-메톡시-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-5-카복실산, 5-아세트아미도-2-히드록시벤조산 (예를 들어, 아세탈화된 5-아미노살리실산), 또는 이들의 제약상 허용되는 염 또는 N-옥시드로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다.

[0114] 본 개시내용은 또한 하나 이상의 제약상 또는 화장품용으로 허용되는 담체와 함께 제제화된 본원에 개시된 바와

같은 화합물을 포함하는 제약 조성물을 제공한다. 이들 제제는 경구, 직장, 국소, 협측 및 비경구 (예를 들어, 피하, 근육내, 피내, 또는 정맥내) 투여를 위해, 또는 국소 사용을 위해, 예를 들어 화장품으로서 적합한 것을 포함한다. 그러나, 임의의 주어진 경우의 가장 적합한 투여 형태는 치료되는 상태의 정도 및 중증도 및 사용되는 특정 화합물의 성질에 따라 달라질 것이다.

[0115] 치료 용도

[0116] 본 개시내용은 일부 실시양태에서 하나 이상의 PPAR 및/또는 EGF 수용체를 본 발명의 화합물에 노출시키는 것을 포함하는, 상기 수용체의 활성을 조절하는 방법을 추가로 제공한다. 예를 들어, 환자에게 치료 유효량의 본 발명의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자에서 하나 이상의 PPAR 및/또는 EGF 수용체의 발현 또는 활성과 관련된 질환을 치료하는 방법이 본원에 제공된다.

[0117] 본 개시내용은 적어도 부분적으로 예를 들어 개시된 화합물을 사용하여 모발 장애를 치료 또는 개선시키는 것에 관한 것이다. 예를 들어, 모발 성장의 자극을 필요로 하는 대상체에게 개시된 화합물 (또는 개시된 화합물을 포함하는 조성물)을 투여하는, 예를 들어 국소 투여하는 것을 포함하는, 모발 성장을 자극하는 방법이 제공된다.

[0118] 일부 실시양태에서, 개시된 화합물을 포함하는 조성물을 유효량으로 투여하는 것을 포함하는, 원치않는 탈모 또는 원치않는 탈색으로 고통받는 (또는 고통받을 것으로 예상되는) 환자에서 탈모 또는 모발 탈색을 치료 또는 개선시키는 방법이 제공된다. 고려되는 방법에는, 예를 들어 고려되는 치료를 하지 않은 탈모 또는 탈색과 비교해서 회색 모발의 형성을 늦추거나 또는 실질적으로 탈모를 늦추는 방법이 포함된다. 백반증, 원형 탈모증, 안드로겐성 탈모증 및/또는 휴지기 탈모를 치료하는 방법이 또한 고려된다.

[0119] 예를 들어, 연속적 피지 생성은 여드름 환자에서 증가할 수 있고, 본원에 개시된 바와 같은 피지 억제제의 적용은 여드름, 지루 또는 탈모증의 치료에 유용할 수 있다. 또 다른 예에서, 모낭 (각질세포)의 만성 염증은 예를 들어 안드로겐성 탈모증의 징후일 수 있다. 본원에 개시된 바와 같은 이러한 염증의 억제제는 예를 들어 탈모의 치료에 유용할 수 있다.

[0120] 본 발명의 화합물은 상기 치료를 필요로 하는 대상체 (동물 및/또는 인간)에게 최적의 제약 효능을 제공할 투여량으로 투여될 수 있다. 임의의 특정 적용에 사용하는데 필요한 용량은 선택된 특정 화합물 또는 조성물 뿐만 아니라 투여 경로, 치료할 증상 특성, 환자의 연령 및 상태, 병행 투약 또는 이후 환자에 의해 수행되는 특별한 식이요법 및 당업자가 인식할 기타 요인에 따라 환자별로 달라질 것이며, 적절한 투여량은 결과적으로 주치의의 재량에 있음이 이해될 것이다. 앞서 기재한 임상적 증상 및 질환을 치료하기 위해, 본 발명의 화합물이 경구로, 국소적으로, 비경구로, 흡입 분무에 의해 또는 직장으로 통상의 비독성 제약상 허용되는 담체, 보조제 및 비히클을 함유하는 투여 단위 제제로 투여될 수 있다. 본원에서 사용되는 용어 비경구에는 피하 주사, 정맥내, 근육내, 흉골내 주사 또는 주입 기술이 포함된다.

[0121] 일반적으로, 활성 성분의 치료 유효량은 약 0.1 mg/kg 내지 약 100 mg/kg, 임의로 약 1 mg/kg 내지 약 100 mg/kg, 임의로 약 1 mg/kg 내지 10 mg/kg의 범위에 있을 것이다. 투여된 양은 치료되는 질환 또는 징후의 유형 및 정도, 특정 환자의 전반적인 건강 상태, 화합물의 상대적인 생물학적 효능, 화합물의 제형, 제제 중의 부형제의 존재 및 유형, 및 투여 경로와 같은 변수에 따라 좌우될 것이다. 투여된 초기 투여량은 원하는 혈중 수준 또는 조직 수준에 빠르게 도달하기 위해 상한 수준 이상으로 증가될 수 있거나, 초기 투여량은 최적보다 더 작을 수 있고, 일일 투여량은 특정 상황에 따라 치료 과정 동안에 점차적으로 증가될 수 있다. 인간 투여량은 예를 들어, 0.5 mg/kg 내지 20 mg/kg으로 흐르게 설계된 통상의 제I상 용량 확대 연구에서처럼 최적화될 수 있다. 투여 빈도는 투여 경로, 투여량 및 치료되는 질환 상태와 같은 인자에 따라 달라질 수 있다. 예시적인 투여 빈도는 1일 1회, 1주 1회 및 매 2주 1회이다.

[0122] 고려되는 제제 또는 조성물은 개시된 화합물을 포함하며, 전형적으로 제약상 허용되는 담체 또는 부형제를 또한 포함할 수 있다.

[0123] 일부 실시양태에서, 고려되는 조성물은 또한 다른 작용제, 예를 들어 모발 자극제, 에컨대 프로카필 (Procapil™), 라탄프로스트, 미녹시딜, 피나스테리드, 두타스테리드 및/또는 스피로놀락톤을 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 상기한 바와 같은 하나 이상의 모발 자극제를 투여하는 것을 추가로 포함할 수 있는 개시된 방법이 또한 본원에서 고려된다.

[0124] 고려되는 조성물은 당업계에 널리 공지된 바와 같이 그들의 의도되는 용도에 따라 다양한 방법에 의해 투여될 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 조성물이 경구 투여되는 경우, 이들은 정제, 캡슐, 과립, 분말 또는 시럽으로

서 제제화될 수 있다. 대안적으로, 본 발명의 제제가 주사 (정맥내, 근육내 또는 피하), 수액 투입 제제 또는 관장제 또는 좌약으로서 비경구로 투여될 수 있다. 눈 점막 경로에 의한 적용에 대하여, 본 발명의 조성물은 점안액 또는 눈 연고로서 제제화될 수 있다. 이들 제제는 통상의 방법으로 제조될 수 있고, 원하는 경우 상기 조성물은 임의의 통상의 첨가제, 예컨대 부형제, 결합제, 봉해제, 율활제, 교정약, 가용화제, 현탁 보조제, 유화제 또는 코팅제와 혼합될 수 있다.

[0125] 본 발명의 제제에서, 습윤제, 유화제 및 율활제, 예컨대 나트륨 라우릴 술페이트 및 마그네슘 스테아레이트, 뿐만 아니라 착색제, 방출제, 코팅제, 감미료, 착향료 및 방향제, 보존제 및 항산화제는 제제화된 작용제에 존재할 수 있다.

[0126] 대상 조성물은 경구, 코, 국소 (협측 및 설하 포함), 직장, 질, 에어로졸 및/또는 비경구 투여에 적합할 수 있다. 제제는 편리하게 단위 투여 형태로 제공될 수 있으며, 제약 업계에 널리 공지된 임의의 방법에 의해 제조될 수 있다. 담체 물질과 조합되어 단일 용량을 만들 수 있는 조성물의 양은 치료받는 대상체 및 특정 투여 방식에 따라 달라진다.

[0127] 이들 제제를 제조하는 방법은 담체 및 임의로 하나 이상의 부속 성분들을 본 발명의 조성물과 회합시키는 단계를 포함한다. 일반적으로, 균일하고 긴밀하게 작용제들을 액체 담체 또는 미분 고체 담체, 또는 둘 다와 회합시키는 단계, 및 이어서 필요한 경우 제품으로 성형하는 단계에 의하여 제제를 제조한다.

[0128] 경구 투여에 적합한 제제는 캡슐, 카세, 환제, 정제, 로젠지 (착향료 기제를 사용함, 보통 수크로스 및 아카시아 또는 트래거캔스), 분말, 과립, 또는 수성 또는 비수성 액체 중의 용액 또는 현탁액으로서, 또는 수중유 또는 유중수 액체 에멀전으로서, 또는 엘릭시르 또는 시럽으로서, 또는 파스틸 (비활성 기제를 사용함, 예컨대 젤라틴 및 글리세린, 또는 수크로스 및 아카시아)로서의 형태일 수 있고, 각각은 활성 성분으로서 그의 대상 조성물의 사전결정된 양을 함유한다. 본 발명의 조성물은 볼루스, 연약 또는 페이스트로서 또한 투여될 수 있다.

[0129] 경구 투여를 위한 고체 투여 형태 (캡슐, 정제, 환제, 필름-코팅된 정제, 당-코팅된 정제, 분말, 과립 등)에서, 대상 조성물은 하나 이상의 제약상 허용되는 담체, 예컨대 나트륨 시트레이트 또는 이칼슘 포스페이트, 및/또는 다음 중 임의의 것과 혼합된다: (1) 충전제 또는 증량제, 예컨대 전분, 락토스, 수크로스, 글루코스, 만니톨 및/또는 규산; (2) 결합제, 예컨대 카르복시메틸셀룰로스, 알기네이트, 젤라틴, 폴리비닐 피롤리돈, 수크로스 및/또는 아카시아; (3) 보습제, 예컨대 글리세롤; (4) 봉해제, 예컨대 한천-한천, 탄산칼슘, 감자 또는 타피오카 전분, 알긴산, 특정 규산염 및 탄산나트륨; (5) 용해 지연제, 예컨대 파라핀; (6) 흡수 가속화제, 예컨대 4급 암모늄 화합물; (7) 습윤제, 예컨대 세틸 알콜 및 글리세롤 모노스테아레이트; (8) 흡착제, 예컨대 카올린 및 벤토나이트 점토, 및 (9) 율활제, 예컨대 활석, 스테아르산칼슘, 스테아르산마그네슘, 고체 폴리에틸렌 글리콜, 나트륨 라우릴 술페이트 및 이들의 혼합물; 및 (10) 착색제. 캡슐, 정제 및 환제의 경우, 조성물은 완충제를 또한 포함할 수도 있다. 유사한 유형의 고체 조성물은 또한 락토스 또는 유당과 같은 부형제, 뿐만 아니라 고분자량 폴리에틸렌 글리콜 등을 사용하여 연질 및 경질-충진된 젤라틴 캡슐에서 충전제로도 이용될 수 있다.

[0130] 경구 투여를 위한 액체 투여 형태는 제약상 허용되는 에멀전, 마이크로에멀전, 용액, 현탁액, 시럽 및 엘릭시르를 포함한다. 액체 투여 형태는 대상 조성물 이외에 당업계에서 통상적으로 사용되는 불활성 희석제, 예를 들어 물 또는 다른 용매, 가용화제 및 유화제, 예컨대 에틸 알콜, 이소프로필 알콜, 에틸 카르보네이트, 에틸 아세테이트, 벤질 알콜, 벤질 벤조에이트, 프로필렌 글리콜, 1,3-부틸렌 글리콜, 오일 (특히, 면실유, 땅콩유, 옥수수유, 배아유, 올리브유, 피마자유 및 참깨유), 글리세롤, 테트라히드로푸릴 알콜, 폴리에틸렌 글리콜 및 소르비탄의 지방산 에스테르, 시클로덱스트린 및 이들의 혼합물을 함유할 수 있다.

[0131] 현탁액은 또한 대상 조성물 이외에 현탁화제, 예를 들어 에톡실화된 이소스테아릴 알콜, 폴리옥시에틸렌 소르비톨 및 소르비탄 에스테르, 미세결정질 셀룰로스, 알루미늄 메타히드록시드, 벤토나이트, 한천-한천 및 트래거캔스, 및 이들의 혼합물을 함유할 수 있다.

[0132] 대상 조성물의 경피 또는 국소 투여를 위한 투여 형태는 분말, 스프레이, 연고, 페이스트, 크림, 로션, 젤, 용액, 패치 및 흡입제를 포함한다. 활성 성분을 멸균 조건 하에서 제약상 허용되는 담체, 및 필요할 수 있는 임의의 보존제, 완충제 또는 추진제와 혼합할 수 있다.

[0133] 연고, 페이스트, 크림 및 젤은 대상 조성물 이외에, 부형제, 예컨대 동물 및 식물 지방, 오일, 왁스, 파라핀, 전분, 트래거캔스, 셀룰로스 유도체, 폴리에틸렌 글리콜, 실리콘, 벤토나이트, 규산, 활석 및 산화아연, 또는 이들의 혼합물을 함유할 수 있다.

[0134] 분말 및 스프레이는 대상 조성물에 이외에, 부형제, 예컨대 락토스, 활석, 규산, 알루미늄 히드록시드, 칼슘 실

리케이트 및 폴리아미드 분말, 또는 상기 물질들의 혼합물을 함유할 수 있다. 스프레이는 추가로 통상의 추진제, 예컨대 클로로플루오로히드로카본 및 휘발성 비치환 탄화수소, 예컨대 부탄 및 프로판을 함유할 수 있다.

[0135] 본 발명의 조성물 및 화합물은 대안적으로 에어로졸에 의해 투여될 수 있다. 화합물을 함유하는 수성 에어로졸, 리포솜 제제 또는 고체 입자를 제조함으로써 이를 달성할 수 있다. 비-수성 (예를 들어, 플루오로카본 추진제) 현탁액이 사용될 수 있다. 음과 분무기가 대상 조성물에 함유된 화합물의 분해를 초래할 수 있는 전단에서의 작용제 노출을 최소화하기 때문에 음과 분무기가 사용될 수 있다.

[0136] 보통, 수성 에어로졸은 통상의 제약상 허용되는 담체 및 안정화제와 함께 대상 조성물의 수용액 또는 현탁액을 제제화함으로써 만들어진다. 담체 및 안정화제는 특정한 대상 조성물의 요구사항에 따라 다르지만, 전형적으로 비이온성 계면활성제 (트윈, 플루로닉, 또는 폴리에틸렌 글리콜), 혈청 알부민과 같은 무해 단백질, 소르비탄 에스테르, 올레산, 레시틴, 글리신과 같은 아미노산, 완충제, 염, 당 또는 당 알코올을 포함한다. 에어로졸은 일반적으로 등장액으로부터 제조된다.

[0137] 비경구 투여에 적합한 본 발명의 제약 조성물은 하나 이상의 제약상 허용되는 멸균 등장 수성 또는 비수성 용액, 분산액, 현탁액 또는 에멀전, 또는 사용하기 바로 전 멸균의 주사가능한 용액 또는 분산액으로 재구성될 수 있는 멸균 분말과 조합된 대상 조성물을 포함하며, 항산화제, 완충제, 정균제, 제제를 의도되는 수용자의 혈액과 등장성으로 만드는 용질, 또는 현탁화제 또는 증점제를 함유할 수 있다.

[0138] 본 발명의 제약 조성물에 사용될 수 있는 적합한 수성 및 비수성 담체의 예는 물, 에탄올, 폴리올 (예컨대 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜 등), 및 이들의 적합한 혼합물, 올리브유와 같은 식물성유, 및 주사가능한 유기 에스테르, 예컨대 에틸 올레이트 및 시클로헥실테르펜을 포함한다. 예를 들어, 레시틴과 같은 코팅 물질의 사용에 의해, 분산액의 경우 요구되는 입자 크기의 유지에 의해, 및 계면활성제의 사용에 의해 적절한 유동성을 유지시킬 수 있다. 대상 조성물을 사용하는 치료 효능은 당업자에게 공지된 많은 방식으로 측정될 수 있다.

[0139] 명세서 전반에 걸쳐서, 조성물이 특정 성분을 가지고(having), 포함하고(including), 또는 포함하는(comprising) 것으로 기술되는 경우, 조성물은 또한 언급된 성분으로 이루어지거나, 또는 필수적으로 이루어지는 것이 고려된다. 유사하게, 공정이 특정 공정 단계를 가지거나(having), 포함하거나(including), 또는 포함하는(comprising) 것으로 기술된 부분에서, 그 공정은 또한 언급된 공정 단계로 이루어지거나, 또는 필수적으로 이루어진다. 다르게 지시된 부분을 제외하고, 단계 순서 또는 특정 실행을 수행하는 순서는 본 발명이 실시가능하게 남아있는 한 중요하지 않다. 더욱이, 다르게 기술되지 않는다면, 둘 이상의 단계 또는 실행은 동시에 수행될 수 있다.

[0140] <실시예>

[0141] 본원에 개시된 화합물은 유기 합성 분야의 당업자에게 널리 공지되어 있는 수많은 방식으로 제조될 수 있다. 보다 구체적으로, 본 발명의 화합물은 본원에 기재된 반응 및 기술을 이용하여 제조될 수 있다. 하기하는 합성 방법의 기재에서, 용매의 선택, 반응 분위기, 반응 온도, 실험 지속기간 및 후처리 절차를 비롯한 모든 제안되는 반응 조건들은 달리 언급하지 않는 한 그 반응에 표준인 조건이 되도록 선택될 수 있음을 이해할 것이다. 유기 합성의 당업자는, 분자의 여러 부분에 존재하는 관능기들이 제안된 시약 및 반응과 상용성이어야 한다는 것을 이해할 것이다. 반응 조건과 상용성이 아닌 치환기들은 당업자에게 명백할 것이며, 따라서 대안적인 방법이 지시된다. 하기 실시예에서 출발 물질은 상업적으로 입수가가능하거나, 또는 공지된 물질로부터 표준 방법에 의해 용이하게 제조된다.

[0142] 실시예 1 N-아세틸-(R)-(-)-3-(4-아미노페닐)-2-메톡시프로피온산 (N-아세틸 E2); 화합물 A의 제조

[0143] 0.5L 유리 반응기 중 (R)-(-)-3-(4-아미노페닐)-2-메톡시프로피온산 (40 g)에 에틸 아세테이트 (80 g) 및 아세트산 무수물 (62.8 g)을 첨가하였다. 혼합물을 90℃에서 1 시간 동안 교반하였다. 냉각시킨 후, 용매를 진공 증류에 의해 제거하여, 유성 잔류물을 수득하였다. 이 잔류물에 물 (120 g) 및 에틸 아세테이트 (120 g)를 첨가하였다. 35℃에서 10 분 동안 교반한 후, 층을 분리하고, 수성층을 폐기하였다. 유기층 용매를 진공 증류에 의해 제거하였다. 이어서, 아세톤 (120 g)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 용해가 완료될 때까지 가온시켰다. 용액을 0℃로 냉각시키고, 생성물이 침전되었고, 이를 여과에 의해 수집하였다. 고체를 아세톤 (20 g)으로 세정하고, 65℃에서 건조시켜, 26 g의 표제 화합물을 수득하였다.

[0144] 실시예 2 모낭 장기 배양의 시험관내 시험

- [0145] 현미해부 장기 배양 모양의 필포트(Philpott) 모델 시험 시스템을 사용하였다. 모양 및 피부 편치를 상이한 농도의 시험 물질 화합물 A와 함께 6 일 동안 인큐베이션된 4개의 군 (3 HF/웰)으로 나누었다. 제0일에, 모발 길이의 현미해부 측정을 수행하였다. 제1일에, 배지를 교체하고, 화합물 A를 첨가하였다 (모발 길이의 측정). 제3일에, 배지를 교체하고, 화합물 A를 첨가하였다 (모발 길이의 측정). 제6일에, 모발 길이를 측정하였고, 임베딩이 발생하였다. 도 1은 화합물 A가 저용량의 화합물 A에서 모간 신장을 자극한다는 것을 보여준다.
- [0146] 동결절편에 대한 폰타나-매송 조직형태계측/멜라닌 염색을 이용하여, 도 2는 화합물 A에 의해 인간 모낭 색소형성의 자극을 보여준다. 도 3은 화합물 A의 사용에 대한 모낭의 폰타나-매송 조직화학을 도시한다.
- [0147] Ki-67/튜넬 염색은 또한 형광 염색을 이용하는 모낭 상에서 수행되었다. 도 4는 모낭 Ki67/튜넬 면역조직형태계측을 도시하며, 고용량의 화합물 A가 인간 모발 매트릭스 각질세포의 증식 및 아포토시스를 둘 다 자극함을 나타낸다.
- [0148] 저용량의 화합물 A에서 더 적은 모낭에서 K15 발현의 유의한 상향조절이 있는 반면에, 처리된 피부는 측정가능한 발현을 전혀 나타내지 않는다 (도 5 참조). 도 6은 저농도의 경우 더 적은 모낭에서 K19 클래스의 유의한 상향조절을 보여주는 반면에, 10배 더 높은 농도는 하향조절을 나타낸다 (도 6). 피부는 측정가능한 발현을 전혀 나타내지 않는다.
- [0149] 실시예 3 각질세포
- [0150] 연구 하에 물질의 가능한 독성 또는 세포증식억제 효과를 평가하기 위해, 분광 광도 측정 시험 (MTT)을 수행하였다. 피부 생검으로부터 단리된 인간의 일차 각질세포를 항생제, 칼슘 및 특정 성장 인자가 첨가된 적합한 배지에서 24-웰 플레이트의 웰에 플레이팅하였다. 대략 70% 전면생장시, 항생제, 칼슘이 첨가되었으나 성장 인자는 첨가되지 않은 적합한 배지에서 24 및 48 시간 동안 다양한 농도 (0.1-1-2 mM)의 화합물 A의 존재에 대해 세포를 노출시켰다. 이 배양 조건은 모든 후속 실험을 위해 수행되었다. 처리 종료시, MTT 시험을 수행하였다. 결과를 도 7에 나타내었다. 사용된 모든 농도의 화합물 A는 세포 활력도에 대한 어떠한 효과도 나타내지 않았다.
- [0151] 실시예 4 TNF 알파
- [0152] H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>에 의한 전-염증성 시토카인 TNF-알파의 mRNA 유도 및 화합물 A의 억제 분석은 실시간 RT-PCR에 의해 수행되었다. 각질세포를 6 cm/Ø의 디쉬에 플레이팅하였다. 80% 전면생장시, 세포를 6 시간 동안 3가지 농도 (0.01-0.1-0.5 mM)의 화합물 A의 존재 하에 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (300 µM)로 처리하였다. 처리 종료시, 세포를 용해 완충제 중에서 용해시키고, 단리 및 RNA의 후속 역전사에 적용하였다. 화합물 A는 2가지 고용량 (0.1 mM; 0.5 mM)에서 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>에 의해 유도된 TNF-α의 mRNA의 발현을 억제할 수 있는 것으로 증명되었다. 상기 고용량은 트로글리타존 (Tg)과 유사한 효과를 갖는 전-염증성 시토카인의 완전한 억제를 증명하였다. (도 8)
- [0153] 실시예 5 IFN-γ의 존재에 의해 유도된 IL-6의 mRNA 발현의 억제
- [0154] IFN-γ에 의한 전-염증성 시토카인 IL-6의 mRNA 유도 및 화합물 A에 의한 억제 분석은 실시간 RT-PCR을 통해 수행되었다. 각질세포를 6 cm/Ø 디쉬에 플레이팅하였다.
- [0155] 80% 전면생장시, 세포를 6 시간 동안 3가지 농도 (0.01-0.1-0.5 mM)의 화합물 A의 존재 하에 IFN-γ (30 ng/ml)로 처리하였다. 처리 종료시, 세포를 용해 완충제 중에서 용해시키고, 단리 및 RNA의 후속 역전사에 적용하였다. 결과 (도 9에 도시됨)는 IFN-γ의 존재에 의해 유도된 염증성 시토카인의 발현을 억제하는 화합물 A의 능력을 나타내었으며, 이는 용량-의존적이지 않은 것으로 나타났다.
- [0156] 실시예 6 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>의 존재에 의해 유도된 핵 인자 NF-κB의 활성화에 대한 억제 능력
- [0157] H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>의 존재에 의해 유도된 핵 전사 인자 NF-κB의 활성화에 대한 화합물 A에 의한 억제의 평가는 세포형광 측정법에서 분석에 의해 수행되었다.
- [0158] 각질세포를 12-웰 플레이트의 웰에 플레이팅하였다. 80% 전면생장시, 세포를 1 시간 동안 3가지 농도 (0.01-0.1-0.5 mM)의 화합물 A의 존재 하에 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (300 µM)로 처리하였다. 처리 종료시, 세포를 파라포름알데히드로 고정시키고, 메탄올 중에 침투시킨 다음, 서브유닛 p65의 특이적 항체의 존재 하에 인큐베이션하였다. 화합물 A는 용량-의존적 방식으로 NF-κB의 활성화 및 후속 전위에 대한 억제 효과를 나타내었다 (도 10).

- [0159] 실시예 7 LPS의 존재에 의해 유도된 IL-6의 단백질 발현의 억제
- [0160] LPS (리포폴리사카라이드)에 의한 IL-6의 단백질 유도의 화합물 A에 의한 억제의 분석은 ELISA 키트에 의해 수행하였다. 각질세포를 24-웰 플레이트의 웰에 플레이팅하였다. 80% 전면생장시, 세포를 24시간 동안 3가지 농도 (0.01-0.1-0.5 mM)의 화합물 A의 존재 하에 LPS (10  $\mu$ g/ml)로 처리하였다. 처리 종료시, 상청액을 경사 분리하고, 임의의 세포 잔사를 제거하기 위해 원심분리하고, 분석 시간까지 -80℃에서 두었다. 상청액에 존재하는 IL-6의 양은 샘플 자체의 단백질 농도에 의해 정규화되었다. 결과 (도 11)는 연구 하에 염증성 시토카인의 단백질 발현을 용량-의존적 방식으로 억제하는 화합물 A의 능력을 나타내었다.
- [0161] 실시예 8- 인간 피지세포
- [0162] 연구 하에 물질의 가능한 독성 또는 세포증식억제 효과를 평가하기 위해, 분광 광도 측정 시험 (MTT)을 수행하였다. 피지세포를 항생제, 칼슘 및 EGF가 첨가된 적합한 배지에서 24-웰 플레이트의 웰에 플레이팅하였다. 대략 70% 전면생장시, 세포를 24 및 48 시간 동안 다양한 농도 (0.1-0.5-1-2 mM)의 화합물 A의 존재에 노출시켰다. 처리 종료시, MTT 시험을 수행하였다. 사용된 모든 농도의 화합물 A는 세포 활력도에 대한 효과가 입증되지 않았다. (도 12)
- [0163] 실시예 9 지질 유형 (리놀레산, 테스토스테론)의 자극에 의해 유도된 피지형성에 대한 화합물의 억제 능력의 평가
- [0164] 리놀레산 (LA) 및 테스토스테론 (TST)으로의 처리에 의해 유도된 피지형성의 (화합물 A)에 의한 억제의 분석은 세포내 지질의 선택적 마커로서 나일 레드를 사용하는 형광스펙트럼법 (나일 레드 검정)에 의해 평가하였다. 피지세포를 24-웰 플레이트의 웰에 플레이팅하였다. 다음날, 이들로부터 혈청 (2%)이 고갈되었고, 24 시간 후 이들을 A (1 mM)의 존재 또는 부재 하에 LA (10<sup>-4</sup> M), TST (20 nM)에 의해 추가 24 시간 동안 자극시켰다. 처리 종료시, 피지세포를 나일 레드로 염색하였다. 정량 분석은 형광스펙트럼법에 의해 수행하였고, 이는 여기 및 방출의 상이한 파장에 기초하여 중성 지질과 극성 지질 사이를 구별하는 것을 가능하게 한다. 수득한 데이터는 LA로의 처리가 지질 합성을 유도할 수 있고, 조합된 LA+TST 처리가 상기 효과를 추가로 증가시키는 것으로 나타났다. 화합물 A의 존재는 지질형성 자극을 감소시킬 수 있는 것으로 증명되었다. (도 13).
- [0165] 실시예 10 지질 유형 (리놀레산, 테스토스테론)의 자극에 의해 유도된 피지형성에 대한 억제 능력의 평가: 지방산 및 스쿠알렌의 평가.
- [0166] LA 및 TST에 의해 유도된 피지형성의 화합물 A에 의한 억제를 더욱 상세하게 평가하기 위해, 질량 분광측정법과 커플링된 기체 크로마토그래피 (GC-MS)를 이용하는 피지세포의 지질 추출물에 대해 검정을 수행하였다. 피지세포를 나일 레드 검정을 위해 기술된 방식으로 처리하였다. 처리 종료시, 세포를 제거한 다음, 지질 추출은 유기 용매를 이용하여 수행하였다. 추출물의 한 부분은 지방산 조성을 분석하는데 사용한 반면에, 다른 부분은 스쿠알렌의 양, 피지의 지질 특성을 측정하기 위해 사용하였다. 지방산 검정은 LA 및 LA+TST에 의한 처리에 의해 유도된 지질형성 자극이 A의 존재에 의해 감소되었음을 나타내었다 (도 14a). 이러한 결과는 스쿠알렌 분석에서 확인되었다. (도 14b)
- [0167] 실시예 11 지질 유형 (리놀레산, 테스토스테론)의 자극에 의해 유도된 피지형성에 대한 억제 능력의 평가
- [0168] 리놀레산 (LA) 및 테스토스테론 (TST)에 의한 처리로 유도된 피지형성의 화합물 A에 의한 억제의 분석은 세포내 지질의 선택적 마커로서 나일 레드를 사용하는 형광스펙트럼법 (나일 레드 검정)에 의해 평가하였다. 피지세포를 24-웰 플레이트의 웰에 플레이팅하였다. 다음날, 이들로부터 혈청 (2%)이 고갈되었고, 24 시간 후 이들을 A (1 mM)의 존재 또는 부재 하에 LA (10<sup>-4</sup> M), TST (20 nM)에 의해 추가 24 시간 동안 자극시켰다. 처리 종료시, 피지세포를 나일 레드로 염색하였다. 정량 분석은 형광스펙트럼법에 의해 수행하였고, 이는 여기 및 방출의 상이한 파장에 기초하여 중성 지질과 극성 지질 사이를 구별하는 것을 가능하게 한다. 수득한 데이터 (도 15)는 LA로의 처리가 지질 합성을 유도할 수 있고, 조합된 LA+TST 처리가 상기 효과를 추가로 증가시키는 것으로 나타났다. 화합물 A의 존재는 지질형성 자극을 감소시킬 수 있는 것으로 증명되었다. A로의 처리 시간과 관련하여 차이점이 전혀 관찰되지 않았다.
- [0169] 참고문헌
- [0170] 하기에 열거된 항목들을 포함하여 본원에서 언급된 모든 간행물 및 특허는 마치 각각의 개개의 간행물 또는 특허가 구체적으로 및 개별적으로 참고로 포함되는 것처럼 그 전문이 본원에 참고로 포함된다. 상충되는 경우,

본원의 모든 정의를 비롯한 본 명세서가 제어할 것이다.

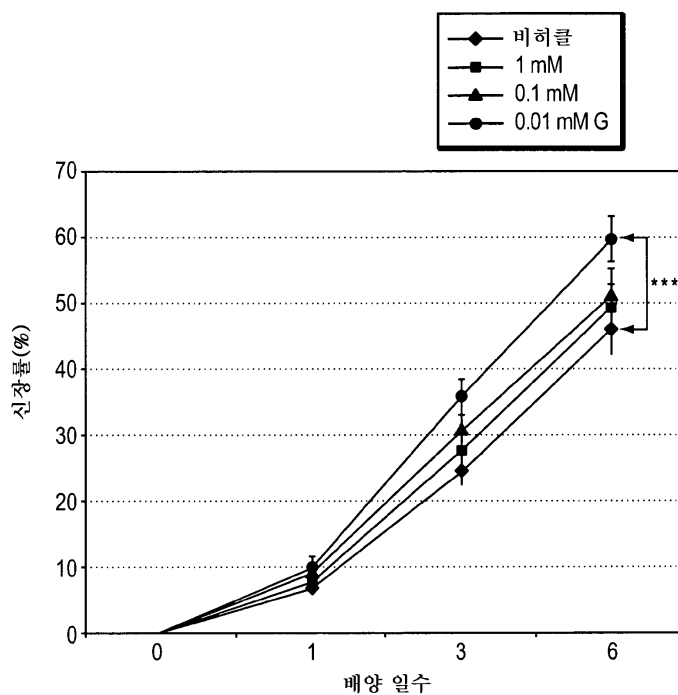
[0171] 등가물

[0172] 대상 발명의 구체적인 실시양태가 논의되어 왔지만, 상기 명세서는 예시적인 것이며, 제한적이지 않다. 본 명세서의 고찰에 의해 본 발명의 많은 변형들이 당업자에게 명백해질 것이다. 본 발명의 전체 범주는 그의 전체 등가물 범주와 함께 청구항, 및 해당 변형들과 함께 명세서를 참조함으로써 결정되어야 한다.

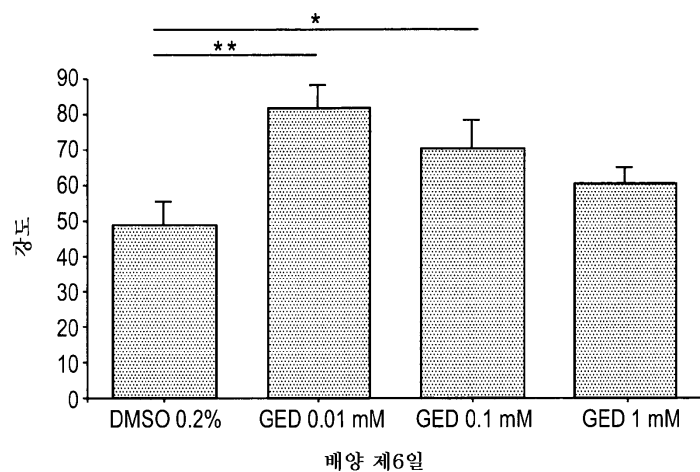
[0173] 달리 나타내지 않는 한, 명세서 및 청구의 범위에 사용된 성분의 양, 반응 조건 등을 표현하는 모든 숫자는 모든 경우에서 용어 "약"에 의해 수식되는 것으로 이해되어야 한다. 따라서, 달리 명시되지 않는 한, 명세서 및 첨부된 청구항에서 제시된 수적인 변수는 본 발명에서 수득하고자 하는 원하는 특성에 따라 변할 수 있는 근사값이다.

## 도면

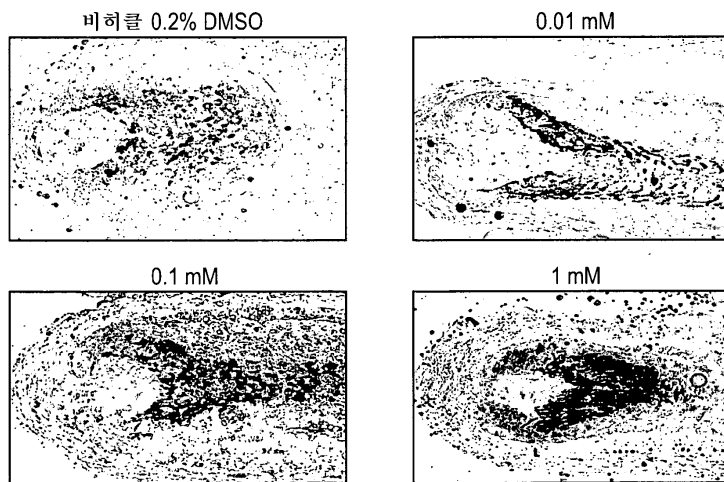
### 도면1



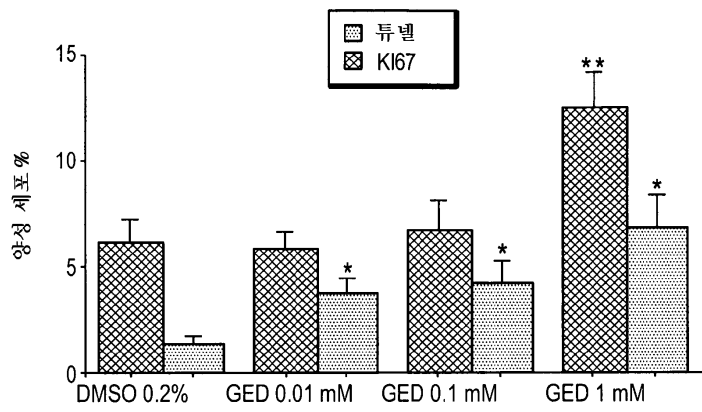
### 도면2



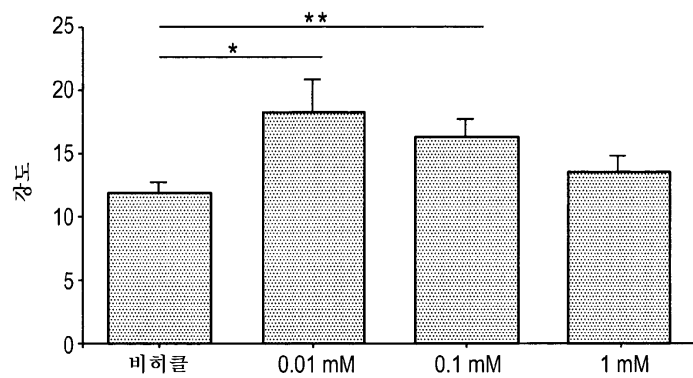
도면3



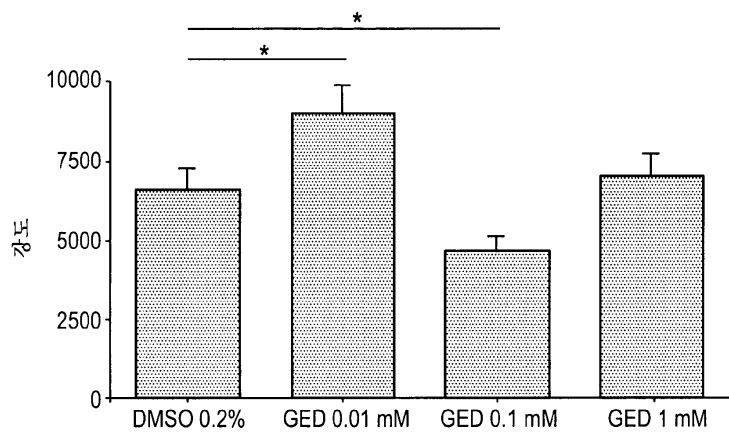
도면4



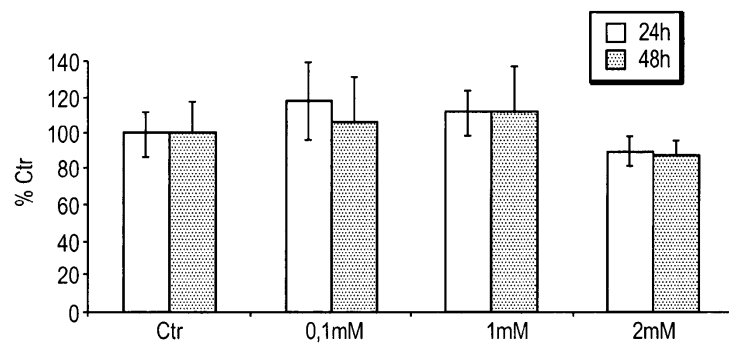
도면5



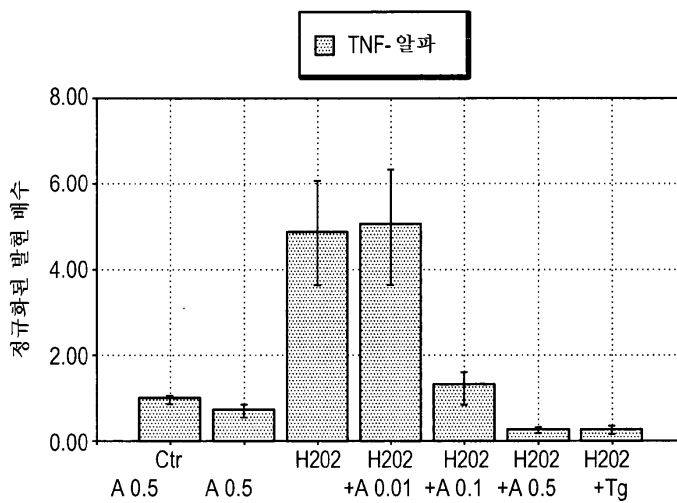
도면6



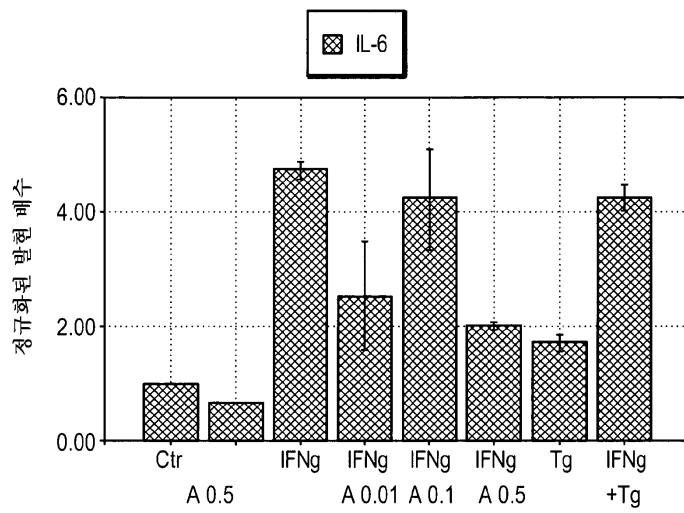
도면7



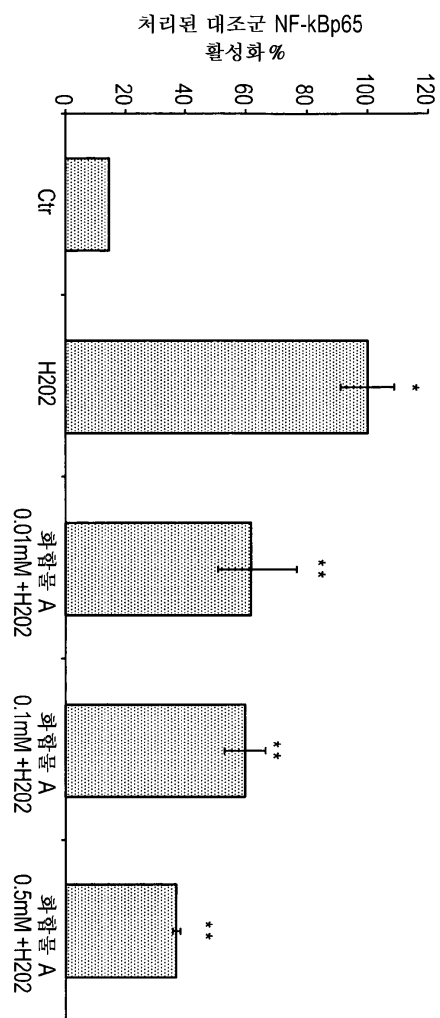
도면8



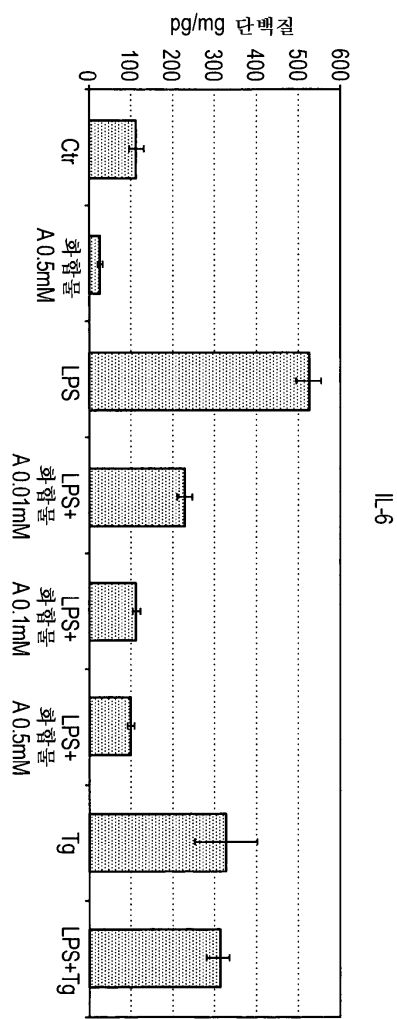
도면9



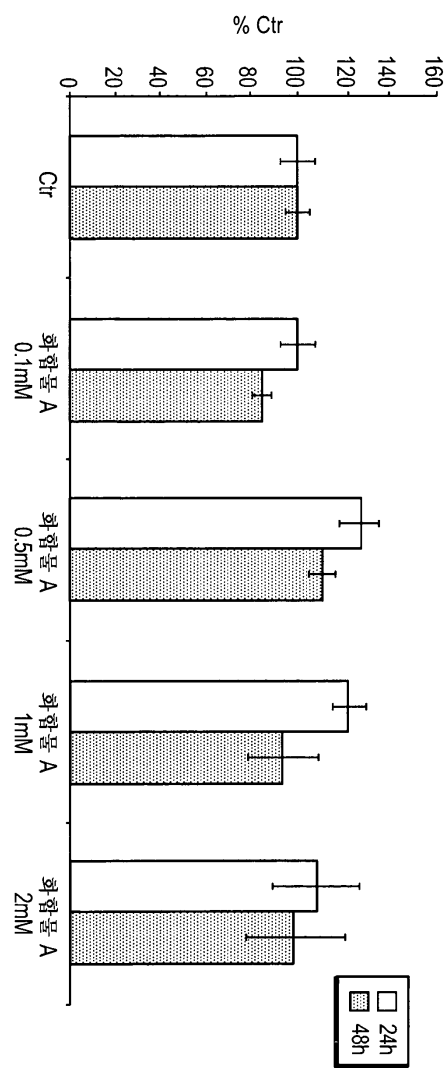
도면10



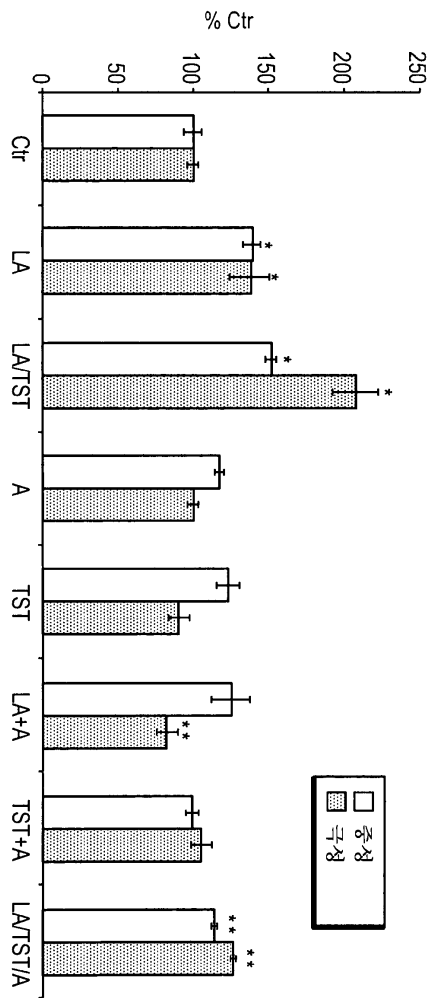
도면11



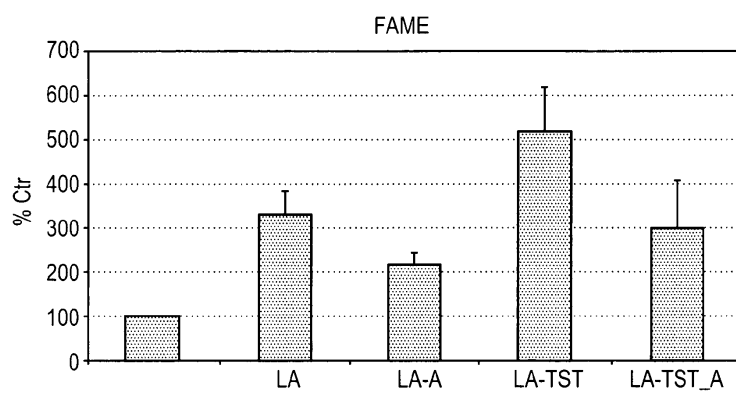
도면12



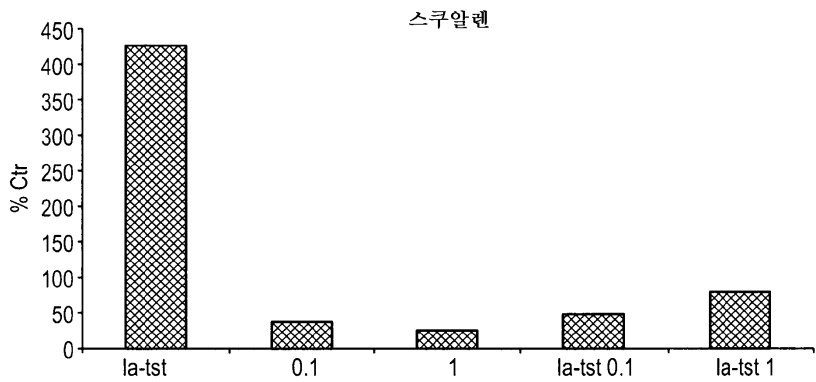
도면13



도면14a



도면14b



도면15

