

(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2015-528479

(P2015-528479A)

(43) 公表日 平成27年9月28日 (2015. 9. 28)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>A 6 1 K 31/196 (2006. 01)</b>	A 6 1 K 31/196	4 C 0 8 6
<b>A 6 1 P 17/00 (2006. 01)</b>	A 6 1 P 17/00	4 C 2 0 6
<b>A 6 1 P 17/14 (2006. 01)</b>	A 6 1 P 17/14	
<b>A 6 1 P 17/02 (2006. 01)</b>	A 6 1 P 17/02	
<b>A 6 1 P 43/00 (2006. 01)</b>	A 6 1 P 43/00 1 2 1	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 34 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2015-531580 (P2015-531580)	(71) 出願人	511134621
(86) (22) 出願日	平成25年9月13日 (2013. 9. 13)		ノグラ ファーマ リミテッド
(85) 翻訳文提出日	平成27年3月11日 (2015. 3. 11)		アイルランド国 2 ダブリン, サー
(86) 国際出願番号	PCT/EP2013/069062		ジョン ロジャークソンズ クエイ 33
(87) 国際公開番号	W02014/041140	(74) 代理人	100078282
(87) 国際公開日	平成26年3月20日 (2014. 3. 20)		弁理士 山本 秀策
(31) 優先権主張番号	61/700, 623	(74) 代理人	100113413
(32) 優先日	平成24年9月13日 (2012. 9. 13)		弁理士 森下 夏樹
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100181674
			弁理士 飯田 貴敏
		(74) 代理人	100181641
			弁理士 石川 大輔
		(74) 代理人	230113332
			弁護士 山本 健策
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 毛に関連した状態を処置する方法

## (57) 【要約】

表皮再生の増強が必要な患者における表皮再生を増強するための方法が本明細書で提供され、上記方法は、上記患者に、N - アセチル - 3 - ( 4 - アミノフェニル ) - 2 - メトキシプロピオン酸またはその薬学的に受容可能な塩もしくは立体異性体、および薬学的に受容可能な賦形剤を含む薬学的に受容可能な組成物を局所投与する工程を包含する。例えば、瘢痕性脱毛症を処置もしくは改善するための方法が提供され、上記方法は、それが必要な患者に、開示される化合物を含む薬学的に受容可能な組成物を局所投与する工程を包含する。開示される化合物を使用して毛嚢前駆細胞を保護するための方法および毛嚢前駆細胞を含む組成物もまた、提供される。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

表皮再生の増強が必要な患者における表皮再生を増強するための方法であって、該方法は、該患者に、N - アセチル - 3 - ( 4 - アミノフェニル ) - 2 - メトキシプロピオン酸またはその薬学的に受容可能な塩もしくは立体異性体および薬学的に受容可能な賦形剤を含む薬学的に受容可能な組成物を局所投与する工程を包含する、方法。

## 【請求項 2】

前記表皮再生を増強することは、瘢痕性脱毛症を処置もしくは改善することであり、それが必要な患者に、N - アセチル - 3 - ( 4 - アミノフェニル ) - 2 - メトキシプロピオン酸またはその薬学的に受容可能な塩もしくは立体異性体および薬学的に受容可能な賦形剤を含む薬学的に受容可能な組成物を局所投与する工程を包含する、請求項 1 に記載の方法。

10

## 【請求項 3】

前記瘢痕性脱毛症は、毛孔性扁平苔癬である、請求項 2 に記載の方法。

## 【請求項 4】

前記瘢痕性脱毛症は、慢性皮膚エリテマトーデス、毛孔性角化症もしくは毛包性角化症である、請求項 2 に記載の方法。

## 【請求項 5】

ピオグリタゾン、ロシグリタゾン、ドキシサイクリン、ヒドロキシクロロキン、ミコフェノール酸モフェチル、リファンピン、クリンダマイシン、およびスペルミジンからなる群より選択される化合物を投与する工程をさらに包含する、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の方法。

20

## 【請求項 6】

前記患者は、ヒトである、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の方法。

## 【請求項 7】

前記患者は、皮膚創傷もしくは熱傷を患っている、請求項 1 に記載の方法。

## 【請求項 8】

哺乳動物皮膚の除毛前に毛囊前駆細胞を保護するための方法であって、該方法は、該細胞と、N - アセチル - 3 - ( 4 - アミノフェニル ) - 2 - メトキシプロピオン酸またはその薬学的に受容可能な塩もしくは立体異性体を含む薬学的に受容可能な組成物とを接触させる工程を包含する、方法。

30

## 【請求項 9】

患者における創傷治癒を促進する方法であって、該方法は、該患者に、N - アセチル - 3 - ( 4 - アミノフェニル ) - 2 - メトキシプロピオン酸またはその薬学的に受容可能な塩もしくは立体異性体および薬学的に受容可能な賦形剤を含む薬学的に受容可能な組成物を投与する工程を包含する、方法。

## 【請求項 10】

前記創傷は、熱傷、瘢痕、皮下外傷創傷、もしくは手術創である、請求項 9 に記載の方法。

## 【請求項 11】

前記組成物は、N - アセチル - ( R ) - ( - ) - 3 - ( 4 - アミノフェニル ) - 2 - メトキシプロピオン酸もしくはその薬学的に受容可能な塩を含む、請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の方法。

40

## 【請求項 12】

前記組成物は、少なくとも約 1 mM 濃度の前記 N - アセチル - 3 - ( 4 - アミノフェニル ) - 2 - メトキシプロピオン酸またはその薬学的に受容可能な塩もしくは立体異性体を含む、請求項 1 ~ 11 のいずれか 1 項に記載の方法。

## 【請求項 13】

前記組成物は、約 1 mM ~ 約 10 mM の濃度の N - アセチル - 3 - ( 4 - アミノフェニル ) - 2 - メトキシプロピオン酸またはその薬学的に受容可能な塩もしくは立体異性体を含

50

む、請求項 1 ~ 11 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 14】

毛嚢前駆細胞を含む組成物を保護および／もしくは保存するための方法であって、ここで該方法は、該毛嚢前駆細胞と、N - アセチル - 3 - (4 - アミノフェニル) - 2 - メトキシプロピオン酸 またはその薬学的に受容可能な塩もしくは立体異性体とを接触させる工程を包含する、方法。

【請求項 15】

前記毛嚢前駆細胞と、約 1 mM ~ 約 10 mM の濃度の N - アセチル - 3 - (4 - アミノフェニル) - 2 - メトキシプロピオン酸またはその薬学的に受容可能な塩もしくは立体異性体とを接触させる工程を包含する、請求項 14 に記載の方法。

10

【請求項 16】

請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の方法に従う使用のための、N - アセチル - 3 - (4 - アミノフェニル) - 2 - メトキシプロピオン酸またはその薬学的に受容可能な塩もしくは立体異性体および薬学的に受容可能な賦形剤を含む、組成物。

【請求項 17】

請求項 5 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の方法に従う使用のための、N - アセチル - 3 - (4 - アミノフェニル) - 2 - メトキシプロピオン酸またはその薬学的に受容可能な塩もしくは立体異性体および薬学的に受容可能な賦形剤を含む、組成物。

【請求項 18】

請求項 8 に記載の方法に従う使用のための、N - アセチル - 3 - (4 - アミノフェニル) - 2 - メトキシプロピオン酸またはその薬学的に受容可能な塩もしくは立体異性体および薬学的に受容可能な賦形剤を含む、組成物。

20

【請求項 19】

請求項 9 または 10 に記載の方法に従う使用のための、N - アセチル - 3 - (4 - アミノフェニル) - 2 - メトキシプロピオン酸またはその薬学的に受容可能な塩もしくは立体異性体および薬学的に受容可能な賦形剤を含む、組成物。

【請求項 20】

請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の方法における使用のための、N - アセチル - (R) - (-) - 3 - (4 - アミノフェニル) - 2 - メトキシプロピオン酸もしくはその薬学的に受容可能な塩を含む、組成物。

30

【請求項 21】

請求項 1 ~ 11 のいずれか 1 項に記載の方法に従う使用のための、少なくとも約 1 mM の濃度の N - アセチル - 3 - (4 - アミノフェニル) - 2 - メトキシプロピオン酸またはその薬学的に受容可能な塩もしくは立体異性体を含む、組成物。

【請求項 22】

請求項 1 ~ 11 のいずれか 1 項に記載の方法に従う使用のための、約 1 mM ~ 約 10 mM の濃度の N - アセチル - 3 - (4 - アミノフェニル) - 2 - メトキシプロピオン酸またはその薬学的に受容可能な塩もしくは立体異性体を含む、組成物。

【請求項 23】

請求項 14 に記載の方法に従う使用のための、N - アセチル - 3 - (4 - アミノフェニル) - 2 - メトキシプロピオン酸またはその薬学的に受容可能な塩もしくは立体異性体を含む、組成物。

40

【請求項 24】

請求項 15 に記載の方法に従う使用のための、約 1 mM ~ 約 10 mM の濃度の N - アセチル - 3 - (4 - アミノフェニル) - 2 - メトキシプロピオン酸またはその薬学的に受容可能な塩もしくは立体異性体を含む、組成物。

【請求項 25】

N - アセチル - 3 - (4 - アミノフェニル) - 2 - メトキシプロピオン酸またはその薬学的に受容可能な塩もしくは立体異性体を含む組成物であって；

該組成物は、ピオグリタゾン、ロシグリタゾン、ドキシサイクリン、ヒドロキシクロロキ

50

ン、ミコフェノール酸モフェチル、リファンピン、クリンダマイシン、およびスペルミジンからなる群より選択される少なくとも１種の化合物をさらに含む、組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

関連出願

本願は、２０１２年９月１３日に出願した米国出願第６１／７００，６２３号に対する優先権を主張する。米国出願第６１／７００，６２３号は、その全体が参考として援用される。

10

【背景技術】

【０００２】

背景

皮膚およびその付属毛嚢構造は、十分に組織化された構造様式、ならびに幹細胞自己複製、増殖、移動および分化系統決定を調節する分子機構によって特徴付けられる優れたシステムを有する。各毛嚢は、不変部分（これは皮脂腺およびその基礎をなす膨大部を含む）および動的に再生する部分（これは成長期（活発な成長相）、退行期（再構築相）および最後に休止期（静止相）のサイクルを経る）から構成される。毛嚢サイクルを制御する２つの重要な要素は、毛嚢の膨大部に位置する濾胞上皮幹細胞（*follicular epithelial stem cell*）、および毛乳頭（*follicular papilla*）を構成する特化した間葉細胞である。

20

【０００３】

上皮幹細胞は多能性であり、上方に移動して創傷修復の間に表皮細胞を生成するための表皮前駆細胞として働くか、または下方に移動して毛母前駆細胞（これは、毛幹をさらに生じる）に変わるかのいずれかである娘細胞を生じる。

【０００４】

毛の成長が遅くなり得るかもしくは停止し得る理由はいくつかある。毛線維の生成は、例えば、毛母細胞がそれらの増殖能を使い果たしたことが理由で停止し得る：このことは、毛母細胞の増殖能が、新たな毛周期の開始時に一度きり決定され、新たな毛母細胞が成長相全体の間に生成されないということを想定している。

30

【０００５】

幹細胞は、新たな毛母細胞を連続して生成し得る。毛線維の生成は、上記幹細胞が新たな子孫を生成するのを止めるように指示されている場合に停止し得る。

【０００６】

瘢痕性脱毛症（*cicatricial or scarring alopecia*）として分類される脱毛症のいくつかのタイプ（例えば、毛孔性扁平苔癬、前頭部の線維化脱毛症（*frontal fibrosing alopecia*）、慢性皮膚エリテマトーデス、毛孔性角化症（*keratosis follicularis*）、毛包性角化症（*spinulosa decalvans*）もしくは脱毛性毛嚢炎）は、膨大部における毛嚢幹細胞の破壊および恒久的な脱毛を引き起こす障害である。従って、毛嚢の基本的な自己再生能力が保持されるように毛嚢幹細胞の破壊を妨げることは、幹細胞破壊に関連する障害を患っている患者における毛の再生を可能にし得る。よって、毛嚢が保持され再生し得るように毛嚢幹細胞を保存する有効な薬剤が必要である。

40

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【０００７】

概要

本開示は、表皮再生の増強が必要な患者における表皮再生を増強するための方法を提供し、上記方法は、上記患者に、本明細書で開示される化合物（例えば、*N*-アセチル-３-（４-アミノフェニル）-２-メトキシプロピオン酸）またはその薬学的に受容可能な

50

塩もしくは立体異性体および薬学的に受容可能な賦形剤を含む薬学的に受容可能な組成物を局所投与する工程を包含する。

【0008】

例えば、一部は、瘢痕性脱毛症を処置もしくは改善する方法に関し、上記方法は、それが必要な患者に、本明細書で開示される化合物を含む薬学的に受容可能な組成物を局所投与する工程を包含する。例えば、瘢痕性脱毛症を処置もしくは改善する方法が本明細書で提供され、上記方法は、それが必要な患者に、N - アセチル - 3 - ( 4 - アミノフェニル ) - 2 - メトキシプロピオン酸またはその薬学的に受容可能な塩もしくは立体異性体および薬学的に受容可能な賦形剤を含む薬学的に受容可能な組成物を局所投与する工程を包含する。

10

【0009】

哺乳動物皮膚の除毛の前に毛嚢前駆細胞 ( hair follicle progenitor cell ) を保護するための方法もまた、本明細書で企図され、上記方法は、上記細胞と、本明細書で開示される化合物 ( 例えば、N - アセチル - 3 - ( 4 - アミノフェニル ) - 2 - メトキシプロピオン酸 ) またはその薬学的に受容可能な塩もしくは立体異性体を含む薬学的に受容可能な組成物とを接触させる工程を包含する。

【0010】

毛嚢前駆細胞を含む組成物を保護および / もしくは保存するための方法であって、ここで上記方法は、上記毛嚢前駆細胞と、N - アセチル - 3 - ( 4 - アミノフェニル ) - 2 - メトキシプロピオン酸とを接触させる工程を包含する方法もまた、提供される。

20

【0011】

患者における創傷治癒を促進する方法もまた、本明細書で企図され、上記方法は、上記患者に、本明細書で開示される化合物 ( 例えば、N - アセチル - 3 - ( 4 - アミノフェニル ) - 2 - メトキシプロピオン酸 ) またはその薬学的に受容可能な塩もしくは立体異性体および薬学的に受容可能な賦形剤を含む薬学的に受容可能な組成物を投与する工程を包含する。

【図面の簡単な説明】

【0012】

【図1】図1は、実施例2に記載される研究の実験デザインを示す。

【図2】図2は、N - アセチル - ( R ) - ( - ) - 3 - ( 4 - アミノフェニル ) - 2 - メトキシプロピオン酸の投与後のK - 15免疫反応性の刺激を示すプールされたデータを示す。

30

【図3】図3は、K15陽性細胞のDPAI染色を示す。

【図4】図4は、N - アセチル - ( R ) - ( - ) - 3 - ( 4 - アミノフェニル ) - 2 - メトキシプロピオン酸の投与後のK - 19免疫反応性の刺激を示すプールされたデータを示す。

【図5】図5は、K19陽性細胞のDPAI染色を示す。

【図6】図6は、N - アセチル - ( R ) - ( - ) - 3 - ( 4 - アミノフェニル ) - 2 - メトキシプロピオン酸の投与後の低濃度および高濃度でのK19陽性細胞の増大した数を示すプールされたデータを示す。

40

【図7】図7は、6日目に0.1mM用量においてN - アセチル - ( R ) - ( - ) - 3 - ( 4 - アミノフェニル ) - 2 - メトキシプロピオン酸を投与した後のLDH活性の増大を示す ( プールされたデータ ) 。

【図8】図8は、6日目に高用量 ( 1mM ) N - アセチル - ( R ) - ( - ) - 3 - ( 4 - アミノフェニル ) - 2 - メトキシプロピオン酸の投与後の毛幹伸長の阻害を示す ( プールされたデータ ) 。

【図9】図9は、種々の濃度でのN - アセチル - ( R ) - ( - ) - 3 - ( 4 - アミノフェニル ) - 2 - メトキシプロピオン酸の退行期を示す ( プールされたデータ ) 。

【図10】図10は、種々の投与量のN - アセチル - ( R ) - ( - ) - 3 - ( 4 - アミノフェニル ) - 2 - メトキシプロピオン酸での退行期に向かう傾向を示す ( プールされたデ

50

ータ、各実験での各毛周期ステージのパーセンテージを比較する、 $n = 5$  ;  $0.4 = 40\%$  )。

【発明を実施するための形態】

【0013】

( 詳細な説明 )

本開示の特徴および他の詳細が、次に、より具体的に記載される。本発明のさらなる記載の前に、明細書、実施例および添付される特許請求の範囲において用いられる特定の用語がここに集められる。これらの定義は、本開示の残りを考慮して読まれるべきであり、当業者により理解されるべきである。そうでないと定義されない限り、本明細書中で使用される全ての技術的および科学的な用語は、当業者により一般に理解されるものと同じ意味を有する。

10

【0014】

( 定義 )

用語「処置」は、状態、疾患、および障害などの改善 ( improvement ) をもたらす、あらゆる影響 ( 例えば、減らすこと ( lessening ) 、軽減すること ( reducing ) 、調節すること、または排除すること ) を含む。

【0015】

本明細書中で用いられる場合、用語「アルケニル」は、少なくとも1つの炭素 - 炭素二重結合を有する不飽和の直鎖または分枝の炭化水素 ( 例えば、2 ~ 12 個の炭素原子、2 ~ 10 個の炭素原子、または2 ~ 6 個の炭素原子の直鎖または分枝の基であって、本明細書中でそれぞれ  $C_2 \sim C_{12}$  アルケニル、 $C_2 \sim C_{10}$  アルケニルおよび  $C_2 \sim C_6$  アルケニルと称される ) を指す。例示的なアルケニル基としては、ビニル、アリル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル、ブタジエニル、ペンタジエニル、ヘキサジエニル、2 - エチルヘキセニル、2 - プロピル - 2 - ブテニル、4 - ( 2 - メチル - 3 - ブテン ) - ペンテニルなどが挙げられるが、これらに限定されない。

20

【0016】

本明細書中で用いられる場合、用語「アルコキシ」は、酸素に結合するアルキル基 ( - O - アルキル - ) を指す。例示的なアルコキシ基としては、1 ~ 12 個の炭素原子、1 ~ 8 個の炭素原子、または1 ~ 6 個の炭素原子のアルキル基、アルケニル基またはアルキニル基を含む基であって、本明細書中でそれぞれが  $C_1 \sim C_{12}$  アルコキシ、 $C_1 \sim C_8$  アルコキシ、および  $C_1 \sim C_6$  アルコキシと称されるものが挙げられるが、これらに限定されない。例示的なアルコキシ基としては、メトキシ、エトキシなどが挙げられるが、これらに限定されない。同様に、例示的な「アルケノキシ」基としては、ビニルオキシ、アリルオキシ、ブテノキシなどが挙げられるが、これらに限定されない。

30

【0017】

本明細書中で用いられる場合、用語「アルキル」は、飽和の直鎖または分枝の炭化水素 ( 例えば、1 ~ 12 個の炭素原子、1 ~ 10 個の炭素原子、または1 ~ 6 個の炭素原子の直鎖または分枝の基であって、本明細書中でそれぞれ  $C_1 \sim C_{12}$  アルキル、 $C_1 \sim C_{10}$  アルキル、および  $C_1 \sim C_6$  アルキルと称される ) を指す。例示的なアルキル基としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、2 - メチル - 1 - プロピル、2 - メチル - 2 - プロピル、2 - メチル - 1 - ブチル、3 - メチル - 1 - ブチル、2 - メチル - 3 - ブチル、2, 2 - ジメチル - 1 - プロピル、2 - メチル - 1 - ペンチル、3 - メチル - 1 - ペンチル、4 - メチル - 1 - ペンチル、2 - メチル - 2 - ペンチル、3 - メチル - 2 - ペンチル、4 - メチル - 2 - ペンチル、2, 2 - ジメチル - 1 - ブチル、3, 3 - ジメチル - 1 - ブチル、2 - エチル - 1 - ブチル、ブチル、イソブチル、t - ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチルなどが挙げられるが、これらに限定されない。特定の実施形態において、アルキルは、 $C_1 \sim C_6$  アルキルを指す。特定の実施形態において、シクロアルキルは、 $C_3 \sim C_6$  シクロアルキルを指す。

40

【0018】

アルキル基、アルケニル基およびアルキニル基は、いくつかの実施形態において、必要

50

に応じて、以下から選択される少なくとも1つの基で置換され得るか、以下から選択される少なくとも1つの基によって介在され得る；アルカノイル、アルコキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アミド (amido)、アミジノ、アミノ、アリール、アリールアルキル、アジド、カーバメート、カーボネート、カルボキシ、シアノ、シクロアルキル、エステル、エーテル、ホルミル、ハロゲン、ハロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、ヒドロキシル、イミノ、ケトン、ニトロ、ホスフェート、ホスホナト、ホスフィナト、スルフェート、スルフィド、スルホンアミド、スルホニルおよびチオカルボニル。

#### 【0019】

本明細書中で用いられる場合、用語「アルキニル」は、少なくとも1つの炭素-炭素三重結合を有する不飽和の直鎖または分枝の炭化水素（例えば、2～12個の炭素原子、2～8個の炭素原子、または2～6個の炭素原子の直鎖または分枝の基であって、本明細書中でそれぞれ $C_2 \sim C_{12}$ アルキニル、 $C_2 \sim C_8$ アルキニルおよび $C_2 \sim C_6$ アルキニルと称される）を指す。例示的なアルキニル基としては、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニル、メチルプロピニル、4-メチル-1-ブチニル、4-プロピル-2-ペンチニル、および4-ブチル-2-ヘキシニルなどが挙げられるが、これらに限定されない。

10

#### 【0020】

本明細書中で用いられる場合、用語「アミド (amide)」または「アミド (amido)」は、形式 $-R_aC(O)N(R_b)-$ 、 $-R_aC(O)N(R_b)R_c-$ 、または $-C(O)NR_bR_c$ の基 (radical) を指し、ここで $R_a$ 、 $R_b$ および $R_c$ は、アルコキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アミド (amide)、アミノ、アリール、アリールアルキル、カーバメート、シクロアルキル、エステル、エーテル、ホルミル、ハロゲン、ハロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、水素、ヒドロキシル、ケトン、およびニトロから、それぞれ独立して選択される。上記アミド (amide) は、その炭素、その窒素、 $R_b$ 、 $R_c$ 、または $R_a$ を介して別の基に結合し得る。上記アミド (amide) はまた、環式であり得る（例えば、 $R_b$ および $R_c$ 、 $R_a$ および $R_b$ 、または $R_a$ および $R_c$ が結合して、3員環～12員環（例えば、3員環～10員環または5員環～6員環）を形成し得る）。用語「カルボキサミド」は、構造 $-C(O)NR_bR_c$ を指す。

20

#### 【0021】

本明細書中で用いられる場合、用語「アミン」または「アミノ」は、形式 $-NR_dR_e$ 、 $-N(R_d)R_e-$ 、または $-R_eN(R_d)R_f-$ の基を指し、ここで $R_d$ 、 $R_e$ 、および $R_f$ は、アルコキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アミド (amide)、アミノ、アリール、アリールアルキル、カーバメート、シクロアルキル、エステル、エーテル、ホルミル、ハロゲン、ハロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、水素、ヒドロキシル、ケトン、およびニトロから独立して選択される。上記アミノは、その窒素、 $R_d$ 、 $R_e$ または $R_f$ を介して親分子の基に結合し得る。上記アミノはまた、環式であり得、例えば、 $R_d$ 、 $R_e$ または $R_f$ のうちの任意の2つと一緒に結びつくか、またはNと結びついて、3員環～12員環（例えば、モルホリノまたはピペリジニル）を形成し得る。用語「アミノ」はまた、あらゆるアミノ基の対応する第四級アンモニウム塩（例えば、 $-[N(R_d)(R_e)(R_f)]^+$ ）を含む。例示的なアミノ基としては、アミノアルキル基が挙げられ、ここで $R_d$ 、 $R_e$ または $R_f$ の少なくとも1つはアルキル基である。

30

40

#### 【0022】

本明細書中で用いられる場合、用語「シクロアルコキシ」は、酸素に結合するシクロアルキル基を指す。

#### 【0023】

本明細書中で用いられる場合、用語「シクロアルキル」は、3～12個の炭素、3～8個の炭素、4～8個の炭素、または4～6個の炭素の一価の飽和または不飽和の環式、二環式、または橋かけ二環式炭化水素基を指し、本明細書中で、例えば、シクロアルカンに

50

由来する「C<sub>4</sub>～<sub>8</sub>シクロアルキル」と称される。例示的なシクロアルキル基としては、シクロヘキサン、シクロヘキセン、シクロペンタン、シクロペンテン、シクロブタンおよびシクロプロパンが挙げられるが、これらに限定されない。シクロアルキル基は、アルカノイル、アルコキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アミド (amido)、アミジノ、アミノ、アリール、アリールアルキル、アジド、カーバメート、カーボネート、カルボキシ、シアノ、シクロアルキル、エステル、エーテル、ホルミル、ハロゲン、ハロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、ヒドロキシル、イミノ、ケトン、ニトロ、ホスフェート、ホスホナト、ホスフィナト、スルフェート、スルフィド、スルホンアミド、スルホニルおよびチオカルボニルで置換され得る。シクロアルキル基は、他のシクロアルキル基、アリール基、またはヘテロシクリル基に縮合され得る。特定の実施形態において、シクロアルキルは、C<sub>3</sub>～C<sub>6</sub>アルキルを指す。

10

**【0024】**

本明細書中で用いられる場合、用語「ハロ」または「ハロゲン」または「ハル (Hal)」は、F、Cl、Br、またはIを指す。

**【0025】**

本明細書中で用いられる場合、用語「ハロアルキル」は、1つまたはそれより多くのハロゲン原子で置換されるアルキル基を指す。

**【0026】**

本明細書中で用いられる場合、用語「ニトロ」は、基 - NO<sub>2</sub> を指す。

20

**【0027】**

本明細書中で用いられる場合、用語「フェニル」は、6員炭素環式芳香族環を指す。フェニル基はまた、シクロヘキサン環またはシクロペンタン環に縮合され得る。フェニルは以下に挙げられる1つまたはそれより多くの置換基で置換され得る；アルカノイル、アルコキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アミド (amido)、アミジノ、アミノ、アリール、アリールアルキル、アジド、カーバメート、カーボネート、カルボキシ、シアノ、シクロアルキル、エステル、エーテル、ホルミル、ハロゲン、ハロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、ヒドロキシル、イミノ、ケトン、ニトロ、ホスフェート、ホスホナト、ホスフィナト、スルフェート、スルフィド、スルホンアミド、スルホニルおよびチオカルボニル。

30

**【0028】**

本明細書中で用いられる場合、用語「薬学的に受容可能なキャリア」または「薬学的に受容可能な賦形剤」は、薬学的投与に適合する、任意の、および全ての、溶媒、分散媒体、コーティング、等張剤および吸収遅延剤などを指す。薬学的に活性な物質のためのそのような媒体および剤の使用は、当該分野において周知である。組成物はまた、補足的な、追加の、または増強された、治療上の機能を提供する他の活性化合物を含み得る。

**【0029】**

本明細書中で用いられる場合、用語「薬学的組成物」は、1つまたはそれより多くの薬学的に受容可能なキャリアとともに調合される、少なくとも1つの本明細書中で開示される化合物を含む組成物を指す。

40

**【0030】**

用語「個体」、「患者」または「被験体」は、交換可能に使用され、あらゆる動物（哺乳動物、より好ましくは、マウス、ラット、他のげっ歯類、ウサギ、イヌ、ネコ、ブタ (swine)、ウシ (cattle)、ヒツジ、ウマ、または霊長類、そして最も好ましくはヒトが挙げられる）を含む。本明細書に開示される化合物は、哺乳動物（例えば、ヒト）に投与され得るが、他の哺乳動物（例えば、獣医学の処置を必要とする動物（例えば、家庭用動物 (domestic animal)（例えば、イヌおよびネコなど）、家畜 (farm animal)（例えば、ウシ (cow)、ヒツジ、ブタ (pig) およびウマなど）、および実験用動物（例えば、ラット、マウスおよびモルモットなど）））にも投与され得る。用語「調節」は、拮抗 (antagonism)（例えば、阻害）、作動 (agonism)、部分拮抗 (partial antagonism) および /

50



または部分作動 (partial agonism) を含む。

【0031】

本明細書において、用語「治療上有効な量」は、研究者、獣医師、医師または他の臨床医によって調べられる組織、系、動物またはヒトの生物学的反応または医学的反応を引き出す本対象の化合物の量を意味する。本明細書に開示される化合物は、治療上有効な量で投与され、疾患を処置する。あるいは、化合物の治療上有効な量は、望まれる治療効果および/または予防効果を達成するために必要とされる量（例えば、疾患もしくは障害の予防、または該疾患もしくは障害に関連する症状の減少 (decrease) をもたらす量）である。

【0032】

本明細書中で用いられる場合、用語「薬学的に受容可能な塩（複数可）」は、本組成物において使用される化合物中に存在し得る酸性基または塩基性基の塩を指す。性質において塩基性である、本組成物中に含まれる化合物は、種々の無機酸および有機酸によって広く多様な塩を形成することが可能である。そのような塩基性化合物の薬学的に受容可能な酸付加塩を調製するために使用され得る酸は、非毒性の酸付加塩を形成するものであって、すなわち、薬理学的に受容可能なアニオンを含む塩である。その塩としては、リンゴ酸塩、シュウ酸塩、塩化物、臭化物、ヨウ化物、硝酸塩、硫酸塩、重硫酸塩、リン酸塩、酸性リン酸塩、イソニコチン酸塩、酢酸塩、乳酸塩、サリチル酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、オレイン酸塩、タンニン酸塩、パントテン酸塩、酒石酸水素塩、アスコルビン酸塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、ゲンチシン酸塩 (gentisinate)、フマル酸塩、グルコン酸塩、グルクロン酸塩、サッカリン酸塩、ギ酸塩、安息香酸塩、グルタミン酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、およびパモ酸塩（すなわち、1, 1'-メチレン-ビス-(2-ヒドロキシ-3-ナフトエ酸塩)）が挙げられるが、これらに限定されない。アミノ部分を含む、本組成物に含まれる化合物は、上記の酸の他に種々のアミノ酸によって、薬学的に受容可能な塩を形成し得る。性質において酸性である、本組成物に含まれる化合物は、種々の薬理学的に受容可能なカチオンによって塩基塩を形成することが可能である。そのような塩の例としては、アルカリ金属塩またはアルカリ土類金属塩、特にカルシウム塩、マグネシウム塩、ナトリウム塩、リチウム塩、亜鉛塩、カリウム塩もしくは鉄塩が挙げられる。

【0033】

本開示の化合物は、1つもしくはそれより多くのキラル中心および/または二重結合を含み得、従って、立体異性体（例えば、幾何異性体、鏡像異性体またはジアステレオ異性体）として存在する。本明細書中で用いられる場合、用語「立体異性体」は、全ての幾何異性体、鏡像異性体またはジアステレオ異性体からなる。これらの化合物は、ステレオジェン炭素原子のまわりの置換基の立体配置に依存して、記号「R」または「S」によって示され得る。本発明は、これらの化合物の種々の立体異性体およびその混合物を含む。立体異性体は、鏡像異性体およびジアステレオ異性体を含む。鏡像異性体またはジアステレオ異性体の混合物は、命名法において「(±)」と示され得るが、当業者は、構造が暗示的にキラル中心を示し得ることを認識する。

【0034】

本発明の化合物の個々の立体異性体は、不斉中心もしくはステレオジェン中心を含む市販されている開始材料から、または当業者に周知のラセミ混合物の調製と、続く分割方法によって、合成的に調製され得る。これらの分割方法は、以下により例示されている；(1) 鏡像異性体の混合物のキラル補助剤への結合、再結晶化またはクロマトグラフィーによる、結果として生じるジアステレオ異性体の混合物の分離、および補助剤からの光学的に純粋な生成物の遊離、(2) 光学的に活性な分割剤 (resolving agent) を用いる塩形成、または(3) キラルクロマトグラフカラム上の光学的鏡像異性体の混合物の直接的な分離。立体異性体の混合物はまた、周知の方法（例えば、キラル相ガスクロマトグラフィー、キラル相高速液体クロマトグラフィー、キラル塩錯体として化合物を結晶化すること、またはキラル溶媒中で化合物を結晶化すること）によって、それを構成

する立体異性体へと分割され得る。立体異性体はまた、周知の不斉の合成方法により立体異性的に ( s t e r e o m e r i c a l l y ) 純粋な中間体、試薬および触媒から得られ得る。

【 0 0 3 5 】

幾何異性体はまた、本発明の化合物において、存在し得る。記号

【 化 1 】

は、本明細書に記載される単結合、二重結合、または三重結合であり得る結合を示す。本発明は、炭素 - 炭素二重結合のまわりの置換基の配置または炭素環式環のまわりの置換基の配置からもたらされる種々の幾何異性体およびその混合物を含む。炭素 - 炭素二重結合のまわりの置換基は、「Z」または「E」の立体配置にあるものとして示され、ここで用語「Z」および「E」は、IUPAC規準に従って使用される。そうでないと特定されない限り、二重結合を示す構造は、「E」および「Z」異性体の両方を含む。

10

【 0 0 3 6 】

炭素 - 炭素二重結合のまわりの置換基は、代替的に「シス」または「トランス」と称され得、ここで「シス」は二重結合の同じ側にある複数の置換基を表し、「トランス」は二重結合の反対側にある複数の置換基を表す。炭素環式環のまわりの置換基の配置は、「シス」または「トランス」と示される。用語「シス」は環の面の同じ側にある複数の置換基を表し、用語「トランス」は環の面の反対側にある複数の置換基を表す。環の面の同じ側および環の面の反対側の両方にある複数の置換基が配置される化合物の混合物は「シス / トランス」と示される。

20

【 0 0 3 7 】

本明細書中で開示される化合物は、薬学的に受容可能な溶媒（例えば、水およびエタノールなど）による溶媒和形態および非溶媒和形態において存在し得、本発明が溶媒和形態および非溶媒和形態の両方を含むことが意図される。1つの実施形態において、その化合物は、アモルファスである。1つの実施形態において、その化合物は、多形体である。別の実施形態において、その化合物は、結晶形態にある。

【 0 0 3 8 】

本発明はまた、同位体標識された化合物を含み、その化合物は、1つまたはそれより多くの原子が、通常自然界において見出される原子質量または質量数と異なる原子質量または質量数を有する原子によって置き換えられることを除いて、本明細書中に列挙された化合物と同一である。本明細書に開示される化合物に組み込まれ得る同位体の例としては、水素、炭素、窒素、酸素、リン、フッ素および塩素の同位体（例えば、それぞれ $^2\text{H}$ 、 $^3\text{H}$ 、 $^{13}\text{C}$ 、 $^{14}\text{C}$ 、 $^{15}\text{N}$ 、 $^{18}\text{O}$ 、 $^{17}\text{O}$ 、 $^{31}\text{P}$ 、 $^{32}\text{P}$ 、 $^{35}\text{S}$ 、 $^{18}\text{F}$ 、および $^{36}\text{Cl}$ ）が挙げられる。

30

【 0 0 3 9 】

特定の同位体標識された開示された化合物（例えば、 $^3\text{H}$ および $^{14}\text{C}$ で標識された化合物）は、化合物および / または基質の組織分布アッセイにおいて有用である。三重水素化（すなわち、 $^3\text{H}$ ）および炭素 -  $^{14}\text{C}$ （すなわち、 $^{14}\text{C}$ ）同位体は、その調製および検出可能性の容易さのため、特に好ましい。さらに、より重い同位体での置換（例えば、重水素（すなわち、 $^2\text{H}$ ））は、より大きな代謝安定性（例えば、増大したインビボ半減期または減少した投与量要求）からもたらされる特定の治療上の利益を与え得、従って、いくつかの状況において好まれ得る。本発明の同位体標識された化合物は、例えば、本明細書中の実施例において開示される手順と類似した手順に沿って、同位体標識された試薬を同位体標識されていない試薬の代わりに用いることによって、一般的に調製され得る。

40

【 0 0 4 0 】

用語「プロドラッグ」は、インビボで変換されて、開示される化合物またはその化合物の薬学的に受容可能な塩、水和物もしくは溶媒和物を生じる化合物を指す。変換は、種々のメカニズムによって（例えば、血液中における加水分解を介して）起こり得る。例えば

50

、本明細書に開示される化合物またはその化合物の薬学的に受容可能な塩、水和物もしくは溶媒和物がカルボン酸官能基を含む場合、プロドラッグは、酸性基の水素原子を基（例えば、 $(C_1 \sim C_8)$  アルキル、 $(C_2 \sim C_{12})$  アルカノイルオキシメチル、4～9個の炭素原子を有する1-（アルカノイルオキシ）エチル、5～10個の炭素原子を有する1-メチル-1-（アルカノイルオキシ）-エチル、3～6個の炭素原子を有するアルコキシカルボニルオキシメチル、4～7個の炭素原子を有する1-（アルコキシカルボニルオキシ）エチル、5～8個の炭素原子を有する1-メチル-1-（アルコキシカルボニルオキシ）エチル、3～9個の炭素原子を有するN-（アルコキシカルボニル）アミノメチル、4～10個の炭素原子を有する1-（N-（アルコキシカルボニル）アミノ）エチル、3-フタリジル、4-クロトノラクトニル、-ブチロラクトン-4-イル、ジ-N, N- $(C_1 \sim C_2)$  アルキルアミノ $(C_2 \sim C_3)$  アルキル（例えば、-ジメチルアミノエチル）、カルバモイル- $(C_1 \sim C_2)$  アルキル、N, N-ジ $(C_1 \sim C_2)$  アルキルカルバモイル- $(C_1 \sim C_2)$  アルキルおよびピペリジノ $(C_2 \sim C_3)$  アルキル、ピロリジノ $(C_2 \sim C_3)$  アルキルまたはモルホリノ $(C_2 \sim C_3)$  アルキル）と置き換えることにより形成されるエステルを含み得る。

10

#### 【0041】

同様に、本明細書に開示される化合物がアルコール官能基を含む場合、プロドラッグは、アルコール基の水素原子を基（例えば、 $(C_1 \sim C_6)$  アルカノイルオキシメチル、1- $(C_1 \sim C_6)$  アルカノイルオキシ）エチル、1-メチル-1- $(C_1 \sim C_6)$  アルカノイルオキシ）エチル  $(C_1 \sim C_6)$  アルコキシカルボニルオキシメチル、N- $(C_1 \sim C_6)$  アルコキシカルボニルアミノメチル、スクシノイル、 $(C_1 \sim C_6)$  アルカノイル、-アミノ $(C_1 \sim C_4)$  アルカノイル、アリールアシルおよび-アミノアシル、または-アミノアシル- $(C_1 \sim C_4)$  アミノアシル（ここで各-アミノアシル基は、天然に存在するL-アミノ酸、 $P(O)(OH)_2$ 、 $-P(O)(O(C_1 \sim C_6)アルキル)_2$  またはグリコシル（炭水化物のヘミアセタール形態のヒドロキシル基の除去から生じる基）から独立して選択される）と置き換えることにより形成され得る。

20

#### 【0042】

本明細書に開示される化合物がアミン官能基を組み込む場合、プロドラッグは、アミン基における水素原子を基（例えば、R-カルボニル、RO-カルボニル、 $NR R'$ -カルボニル（ここでRおよびR'は、それぞれ独立して $(C_1 \sim C_{10})$  アルキル、 $(C_3 \sim C_7)$  シクロアルキル、ベンジルであるか、またはR-カルボニルが天然の-アミノアシルもしくは天然の-アミノアシル-天然の-アミノアシルである）、 $-C(OH)C(O)OY^1$ （ここで $Y^1$ はH、 $(C_1 \sim C_6)$  アルキルまたはベンジルである）、 $-C(OY^2)Y^3$ （ここで $Y^2$ は $(C_1 \sim C_4)$  アルキルであり、そして $Y^3$ は $(C_1 \sim C_6)$  アルキル、カルボキシ $(C_1 \sim C_6)$  アルキル、アミノ $(C_1 \sim C_4)$  アルキル、またはモノ-N-もしくはジ-N, N- $(C_1 \sim C_6)$  アルキルアミノアルキルである）、 $-C(Y^4)Y^5$ （ここで $Y^4$ はHまたはメチルであり、そして $Y^5$ はモノ-N-もしくはジ-N, N- $(C_1 \sim C_6)$  アルキルアミノ、モルホリノ、ピペリジン-1-イルまたはピロリジン-1-イルである）と置き換えることにより形成され得る。

30

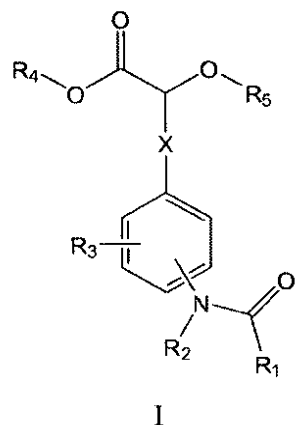
#### 【0043】

40

（化合物）

開示される方法のうちの1つまたは複数における使用が企図される化合物を以下に式Iによって示す。また、本明細書中で企図されるのは、式Iによって表される化合物、またはその薬学的に受容可能な塩もしくはN-オキシド、および例えば、薬学的にもしくは美容的に受容可能なキャリアもしくは賦形剤を含む組成物である。

## 【化 2】



10

ここでXはC<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>アルキレンであって、必要に応じて、ハロゲンもしくはヒドロキシルから選択される、1つ、2つ、または3つの置換基で置換されるC<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>アルキレンであり；

R<sub>1</sub>は、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>3</sub>～C<sub>6</sub>シクロアルキル、C<sub>2</sub>～C<sub>6</sub>アルケニルおよびC<sub>2</sub>～C<sub>6</sub>アルキニルからなる群より選択され；

R<sub>2</sub>は、水素およびC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキルからなる群より選択され；

20

R<sub>3</sub>は、それぞれの出現に対して、水素、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルコキシ、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、シアノ、C<sub>3</sub>～C<sub>6</sub>シクロアルキル、ハロゲン、ヒドロキシルおよびニトロからなる群より独立して選択され；

R<sub>4</sub>は、水素およびC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキルからなる群より選択され；

R<sub>5</sub>は、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキルである。

## 【0044】

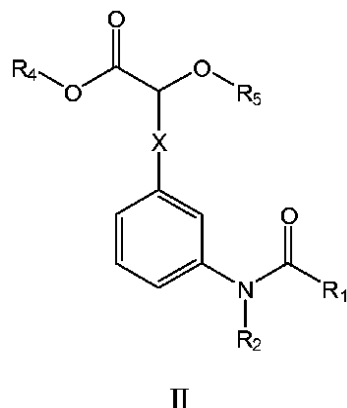
1つの実施形態において、R<sub>1</sub>はC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル（例えば、メチル）であり得る。1つの実施形態において、R<sub>2</sub>は水素であり得る。別の実施形態において、R<sub>3</sub>は水素、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、ハロゲン、およびヒドロキシルからなる群より選択され得る。さらなる実施形態において、R<sub>3</sub>は水素であり得る。1つの実施形態において、R<sub>4</sub>およびR<sub>5</sub>は、それぞれC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキルであり得る。別の実施形態において、R<sub>4</sub>は水素であり得、R<sub>5</sub>はメチルであり得る。1つの実施形態において、Xは(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>であり得、ここでnは1または2（例えば、1）である。

30

## 【0045】

別の実施形態において、-NR<sub>2</sub>-COR<sub>1</sub>は、式IIに示すようなXに対してメタ位にあり得る。

## 【化 3】



40

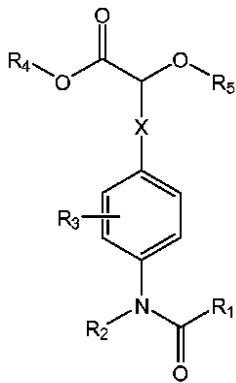
## 【0046】

別の実施形態において、-NR<sub>2</sub>-COR<sub>1</sub>は、式IIIに示すようなXに対してパラ

50

位にあり得る。

【化 4】



III

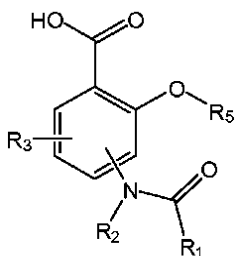
10

【 0 0 4 7 】

本開示は、下に示されるような式 I V によって表される化合物を、少なくとも一部、提供する。また、本明細書中で企図されるのは、式 I V によって表される化合物、またはその薬学的に受容可能な塩もしくは N - オキシド、および例えば、薬学的に受容可能なキャリアを含む組成物である。

20

【化 5】



IV

ここで R<sub>1</sub> は、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル、C<sub>3</sub> ~ C<sub>6</sub> シクロアルキル、C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub> アルケニルおよび C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキニルからなる群より選択され；

30

R<sub>2</sub> は、水素および C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキルからなる群より選択され；

R<sub>3</sub> は、それぞれの出現に対して、水素、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルコキシ、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル、シアノ、C<sub>3</sub> ~ C<sub>6</sub> シクロアルキル、ハロゲン、ヒドロキシルおよびニトロからなる群より独立して選択され；

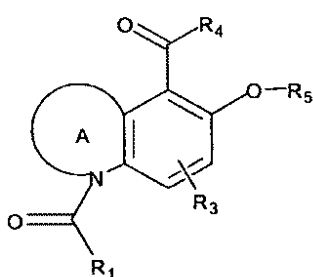
R<sub>5</sub> は、水素または C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキルである。

【 0 0 4 8 】

式 V の化合物もまた、下に示されるように企図され、式 V によって表される化合物、またはその薬学的に受容可能な塩もしくは N - オキシド、および例えば、薬学的に受容可能なキャリアを含む組成物も企図される。

40

【化 6】



V

50

A は、縮合された 5 員複素環または 6 員複素環である。

## 10

【 0 0 5 0 】

【化 7】



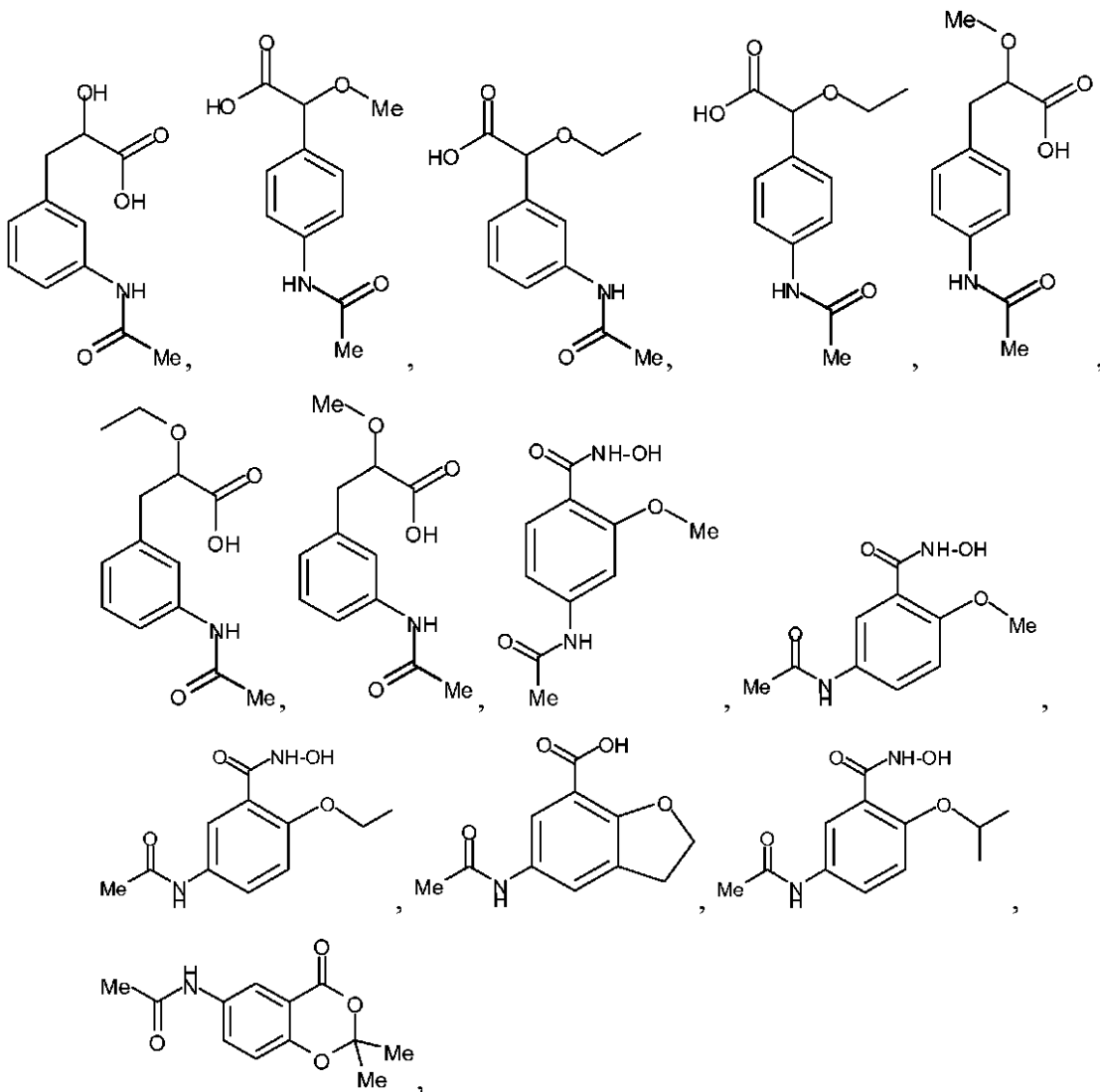
ここで  $p$  は 1 または 2 であり ;

30

【 0 0 5 1 】

企図される化合物、および少なくとも 1 つの化合物を含む薬学的組成物は、以下からなる群より選択され得る：N - アセチル - ( R ) - ( - ) - 3 - ( 4 - アミノフェニル ) - 2 - メトキシプロピオン酸（化合物 A）、N - アセチル - ( S ) - ( - ) - 3 - ( 4 - アミノフェニル ) - 2 - メトキシプロピオン酸（化合物 B）、ラセミ体 N - アセチル - ( S ) - ( - ) - 3 - ( 4 - アミノフェニル ) - 2 - メトキシプロピオン酸（化合物 A B）；

## 【化 8】



10

20

30

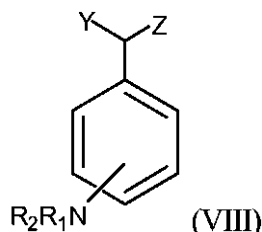
40

4 - アセトアミノ - N - ヒドロキシ - 2 - メトキシベンズアミド ; 1 - アセチル - 6 - メトキシ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 5 - カルボン酸、5 - アセトアミド - 2 - ヒドロキシ安息香酸 (例えば、アセチル化 5 - アミノサリチル酸 (acetylated 5-amino salicylic acid))、またはその薬学的に受容可能な塩もしくは N - オキシド。本開示はまた、1つまたはそれより多くの薬学的にまたは美容的に受容可能なキャリアとともに調合される、本明細書中で開示される化合物を含む薬学的組成物を提供する。これらの調合物は、経口投与、直腸投与、局所投与、口腔投与および非経口 (例えば、皮下、筋肉内、皮内、または静脈内) 投与に適切な、または局所用途に適切な (例えば、皮膚に局所適用するのに適切な組成物の一部として) 調合物を包含する。しかし、任意の所定の症例における最も適切な投与形態は、処置されている状態の度合いおよび重症度ならびに使用されている特定の化合物の性質に依存する。

## 【0052】

開示される方法のうちの1つまたはそれより多くでの使用が企図されるさらなる化合物は、式VIIIIによって表される化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、鏡像異性体もしくは立体異性体：

## 【化 9】



を含み、ここで：

$R_1$  および  $R_2$  は、H および  $C_{1-6}$  アルキルからなる群より各々独立して選択されるか；または  $R_1$  および  $R_2$  は、これらが結合される窒素原子と一緒に、必要に応じて置換され得る 5 個もしくは 6 個の原子を有する芳香族環もしくは脂肪族環を形成し；

$Y$  および  $Z$  は、H、OH、COOH、 $-OR_3$ 、 $-CH(OR_3)COOH$  からなる群より各々独立して選択され；そして

$R_3$  は、H、フェニル、ベンジル、ビニル、アリル、 $C_{1-6}$  アルキルまたは 1 個もしくはそれより多くのハロゲンによって置換された  $C_{1-6}$  アルキルからなる群より選択される。

## 【0053】

一実施形態において、 $Y$  は、H もしくは COOH であり得る。例えば、 $Y$  は、H であり得、 $Z$  は、 $CH(OR_3)COOH$  であり得るか、または  $Y$  は、COOH であり得、 $Z$  は、 $-OR_3$  であり得る。いくつかの実施形態において、 $R_3$  は、メチル、エチル、 $n$ -プロピル、もしくはイソプロピルであり得る。

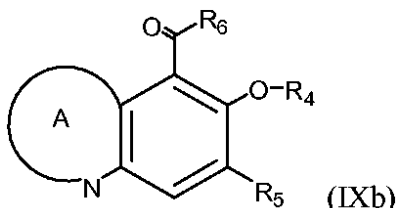
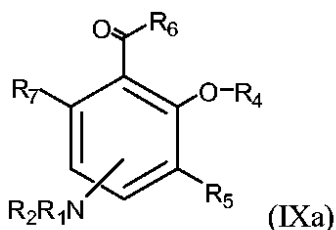
## 【0054】

他の実施形態において、上記  $NR_1R_2$  部分は、4' 位にあり得るか、または 3' 位にあり得る。ある実施形態において、 $R_1$  および  $R_2$  は、H である。

## 【0055】

例示的化合物はまた、式 IXa もしくは式 IXb によって表されるもの、またはその薬学的に受容可能な塩、鏡像異性体もしくは立体異性体：

## 【化 10】



；あるいはその薬学的に受容可能な塩を含み、ここで：

$R_1$  および  $R_2$  は、H および  $C_{1-6}$  アルキルからなる群より各々独立して選択されるか；または  $R_1$  および  $R_2$  は、これらが結合される窒素原子と一緒に、5 個もしくは 6 個の原子を有する芳香族環もしくは脂肪族環を形成し；

$R_6$  は、 $-NHOH$ 、OH、および  $-OR_9$  からなる群より選択され；

$R_9$  は、 $C_{1-6}$  アルキルであり；

$R_4$  は、H、フェニル、ベンジル、ビニル、アリル、 $C_{1-6}$  アルキルまたは 1 個もしくはそれより多くのハロゲンによって置換された  $C_{1-6}$  アルキルから選択され；

$R_5$  および  $R_7$  は、各々独立して、水素もしくはハロゲンであるか；あるいは



$R_4$  および  $R_5$ 、もしくは  $R_4$  および  $R_6$  は一緒になって、ハロもしくは  $C_{1-6}$  アルキルで必要に応じて置換された、5 個もしくは 6 個の原子を有する縮合された複素環式環を形成し；そして

A は、縮合された複素環式環である。

【0056】

ある実施形態において、式 I I a の  $NR_1R_2$  部分は、4' 位にあり得るか、または 3' 位にあり得る。ある実施形態において、 $R_1$  および  $R_2$  は、H である。

【0057】

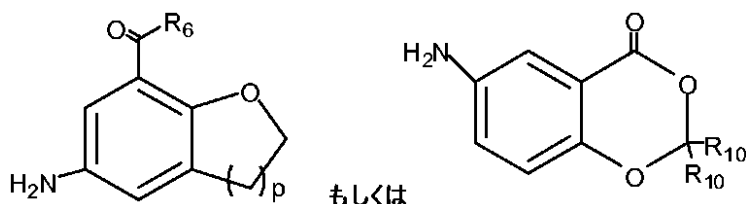
$R_9$  はいくつかの実施形態において、メチル、エチル、n-プロピル、もしくはイソプロピルであり得る。

10

【0058】

いくつかの実施形態において、化合物は、

【化 1 1】



によって表され得、

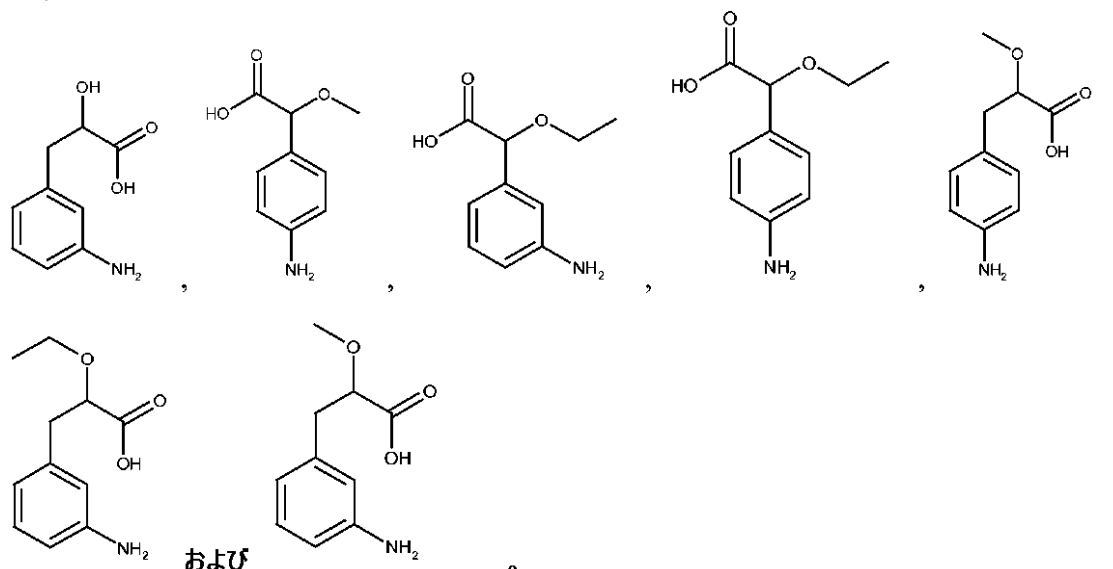
20

ここで  $p$  は、1 もしくは 2 であり、 $R_6$  は、OH もしくは  $-OR_9$  であり、ここで  $R_9$  は、上記で定義され、そして  $R_{10}$  は、各々の存在に関して独立して、H、ハロ、もしくは  $C_{1-6}$  アルキル（例えば、メチルもしくはエチル）からなる群より選択される。

【0059】

本明細書で企図される例示的な化合物は、以下またはこれらの薬学的に受容可能な塩を含む：

【化 1 2】



30

40

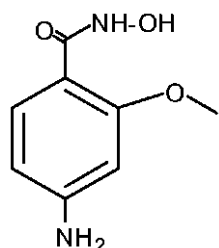
【0060】

いくつかの実施形態において、企図される化合物は、4-アミノ-N-ヒドロキシ-2-メトキシベンズアミド（化合物 13）；6-メトキシキノリン-5-カルボン酸（化合物 36）；6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-5-カルボン酸（化合物 37）；5-ジイソプロピルアミノサリチル酸（化合物 38）を含む。

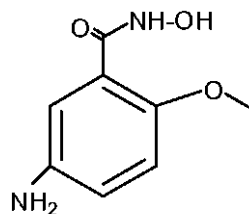
【0061】

他の例示的な化合物は、以下によって表されるものを含む：

## 【化 1 3】

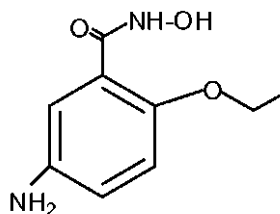


(化合物 13):



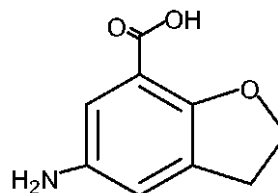
; (化合物 14):

;



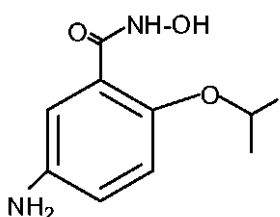
(化合物 26):

; (化合物 17):



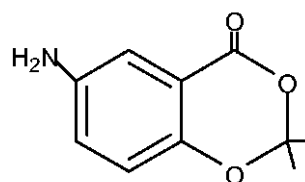
;

10



(化合物 31):

; (化合物 28):



。

20

## 【0062】

本明細書で企図される化合物は、例えば、以下の化合物のラセミ混合物、および鏡像異性体を含む：(±)-2-ヒドロキシ-3-(3'-アミノフェニル)プロピオン酸(化合物20)；(±)-2-メトキシ-2-(4'-アミノフェニル)酢酸(化合物23)；(±)-2-エトキシ-2-(3'-アミノフェニル)酢酸(化合物32)；(±)-2-エトキシ-2-(4'-アミノフェニル)酢酸(化合物33)；(±)-2-メトキシ-3-(4'-アミノフェニル)プロピオン酸(化合物34)「±34」(ラセミ形態)；(±)-2-エトキシ-3-(4'-アミノフェニル)プロピオン酸(化合物39)；(±)-2-エトキシ-3-(3'-アミノフェニル)プロピオン酸(化合物40)。

30

## 【0063】

例えば、本明細書で開示される方法において使用される化合物は、以下のラセミ混合物の鏡像異性体：(R,S)-2-ヒドロキシ-2-(3-アミノフェニル)酢酸(化合物10)；(R,S)-2-ヒドロキシ-2-(4-アミノフェニル)酢酸(化合物11)；(R,S)-2-ヒドロキシ-3-(4'-アミノフェニル)プロピオン酸(化合物21)；(R,S)-2-メトキシ-2-(3'-アミノフェニル)酢酸(化合物22)；(R,S)-2-メトキシ-3-(3'-アミノフェニル)プロピオン酸(化合物35)；(R,S)-2-メトキシ-3-(4-アミノフェニル)プロピオン酸(化合物34)、ならびに鏡像異性体、例えば：(+)-2-S-メトキシ-3-(4-アミノフェニル)プロピオン酸(化合物34)；(-)-2-R-メトキシ-3-(4-アミノフェニル)プロピオン酸(化合物34)であり得る。

40

## 【0064】

企図される化合物の他のラセミタイプ混合物は、以下を含む：例えば、(±)-2-ヒドロキシ-2-(3'-アミノフェニル)酢酸(化合物10)；(±)-2-ヒドロキシ-2-(4'-アミノフェニル)酢酸(化合物11)；(±)-2-ヒドロキシ-3-(4'-アミノフェニル)プロピオン酸(化合物21)および(±)-2-メトキシ-2-(3'-アミノフェニル)酢酸(化合物22)。

50

## 【0065】

開示される方法での使用が企図されるさらなる化合物：5 - アミノサリチロ - ヒドロキサム酸 (aminosalicylo-hydroxamic acid) (化合物5) ; 3 - ジメチルアミノサリチル酸 (化合物6) ; 2 - メトキシ - 4 - アミノ安息香酸 (化合物7) ; 2 - メトキシ - 5 - アミノ安息香酸 (化合物8) ; 5 - メチルアミノサリチル酸 (化合物9) ; 4 - メチルアミノサリチル酸 (化合物12) ; 4 - アセチルアミノサリチル酸 (化合物16) ; 2 - エトキシ - 4 - アミノ安息香酸 (化合物18) ; 2 - エトキシ - 5 - アミノ安息香酸 (化合物19) ; 4 - ジメチルアミノサリチル酸 (化合物24) ; 2 - エトキシ - 4 - アミノベンゾイルヒドロキサム酸 (化合物25) ; 6 - ヒドロキシキノリン - 5 - カルボン酸 (化合物27) ; 2 - (2 - プロピル) オキシ - 4 - アミノ安息香酸 (化合物30) ; 4 - (1 - ピペラジニル) サリチル酸 (化合物41) ; (R, S) 5 - オキサ - キノリン - 6 - カルボン酸 (化合物15) ; 6 - メトキシキノリン - 5 - カルボン酸 (化合物36) ; 6 - メトキシ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリン - 5 - カルボン酸 (化合物37) ; 5 - ジイソプロピルアミノサリチル酸 (化合物38) ; および 4 - ジイソプロピルアミノサリチル酸 (化合物42) 。

10

20

## 【0066】

本発明はまた、N - アセチル - 3 - (4 - アミノフェニル) - 2 - メトキシプロピオン酸またはその薬学的に受容可能な塩もしくは立体異性体を含み；ピオグリタゾン、ロシグリタゾン、ドキシサイクリン、ヒドロキシクロロキン、ミコフェノール酸モフェチル、リファンピン、クリンダマイシン、およびスベルミジンからなる群より選択される少なくとも1種の化合物をさらに含む組成物を提供する。

## 【0067】

企図された化合物を作製するための方法は、例えば、WO2007/010516およびWO2007/010514（各々、それらの全体において本明細書に参考として援用される）で見いだされ得る。

## 【0068】

（治療上の適用）

本開示は、少なくとも一部は、治療上有効な量の本明細書で開示される化合物を投与する工程を包含する、患者（例えば、ヒト）における瘢痕性脱毛症を処置もしくは改善するための方法に関する。例えば、瘢痕性脱毛症を処置もしくは改善するための方法であって、N - アセチル - 3 - (4 - アミノフェニル) - 2 - メトキシプロピオン酸またはその薬学的に受容可能な塩もしくは立体異性体および薬学的に受容可能な賦形剤を含む薬学的に受容可能な組成物をそれが必要な患者に局所投与する工程を包含する方法が、本明細書で提供される。ある実施形態において、例えば、上記瘢痕性脱毛症は、毛孔性扁平苔癬である。他の実施形態において、上記瘢痕性脱毛症は、慢性皮膚エリテマトーデス、毛孔性角化症、毛包性角化症、前頭部線維化脱毛症、エリテマトーデス、萎縮性脱毛症、中央部から遠心性に拡がる脱毛症 (central centrifugal alopecia)、ムチン脱毛症、毛孔性角化症・毛包性角化症 (keratosis follicularis spinulosa decalvans)、脱毛性毛嚢炎、房状毛嚢炎 (tufted folliculitis)、解離性蜂巣炎 (dissecting cellulitis)、ケロイド性毛包炎 (folliculitis keloidalis)、および/またはびらん性皮膚疾患 (erosive dermatosis) である。

30

40

## 【0069】

ある実施形態において、開示される方法は、例えば、ピオグリタゾン、ロシグリタゾン、ドキシサイクリン、ヒドロキシクロロキン、ミコフェノール酸モフェチル、リファンピン、クリンダマイシン、およびスベルミジンからなる群より選択される化合物を投与する工程をさらに包含する。

## 【0070】

本開示は、いくつかの実施形態において、本明細書で開示される化合物を使用して、哺

50

乳動物皮膚の除毛の前に毛嚢前駆細胞を保護するための方法をさらに提供する。例えば、哺乳動物皮膚の除毛の前に毛嚢前駆細胞を保護するための方法であって、上記細胞と、N - アセチル - 3 - ( 4 - アミノフェニル ) - 2 - メトキシプロピオン酸またはその薬学的に受容可能な塩もしくは立体異性体を含む薬学的に受容可能な組成物とを接触させる工程を包含する方法が、本明細書で提供される。毛嚢前駆細胞の保護は、毛嚢が毛を再生および再成長させる能力を維持することを可能にする。

#### 【 0 0 7 1 】

ある局面において、本開示はまた、本明細書で開示される化合物を使用して、表皮再生の増強が必要な患者における表皮再生を増強するための方法を提供する。例えば、いくつかの実施形態において、表皮再生の増強が必要な患者（例えば、皮膚創傷もしくは熱傷を患っている患者）における表皮再生を増強するための方法であって、上記患者に、N - アセチル - 3 - ( 4 - アミノフェニル ) - 2 - メトキシプロピオン酸またはその薬学的に受容可能な塩もしくは立体異性体および薬学的に受容可能な賦形剤を含む薬学的に受容可能な組成物を局所投与する工程を包含する方法が、本明細書で開示される。

10

#### 【 0 0 7 2 】

別の局面において、本開示は、本明細書で開示される化合物を使用して創傷治癒の促進が必要な患者における創傷治癒を促進する方法を提供する。例えば、患者における創傷治癒を促進する方法であって、上記患者に、N - アセチル - 3 - ( 4 - アミノフェニル ) - 2 - メトキシプロピオン酸またはその薬学的に受容可能な塩もしくは立体異性体および薬学的に受容可能な賦形剤を含む薬学的に受容可能な組成物を投与する工程を包含する方法が、本明細書で提供される。ある実施形態において、上記創傷は、熱傷、瘢痕、皮下外傷創傷 ( s u b c u t a n e o u s t r a u m a w o u n d ) 、もしくは手術創である。

20

#### 【 0 0 7 3 】

毛嚢前駆細胞を含む組成物を保護および／もしくは保存するための方法であって、ここで上記方法が、上記毛嚢前駆細胞と、N - アセチル - 3 - ( 4 - アミノフェニル ) - 2 - メトキシプロピオン酸とを接触させる工程を包含する方法もまた、本明細書で提供される。このような保護される組成物は、実験的にもしくは治療剤として（例えば、脱毛、関節炎が理由で、または損傷した組織の修復が理由で）使用される場合に、例えば、このような細胞の完全性を保存するために使用され得る。N - アセチル - ( R ) - ( - ) - 3 - ( 4 - アミノフェニル ) - 2 - メトキシプロピオン酸および毛嚢前駆細胞を含む組成物が、本明細書で企図される。

30

#### 【 0 0 7 4 】

開示される方法のある実施形態において、開示される組成物は、N - アセチル - ( R ) - ( - ) - 3 - ( 4 - アミノフェニル ) - 2 - メトキシプロピオン酸を含む。開示される方法の他の実施形態において、開示される組成物は、少なくとも約 1 m M の濃度の N - アセチル - 3 - ( 4 - アミノフェニル ) - 2 - メトキシプロピオン酸を含む。例えば、開示される組成物は、少なくとも約 1 m M 、約 2 m M 、約 3 m M 、約 4 m M 、約 5 m M 、約 6 m M 、約 7 m M 、約 8 m M 、約 9 m M もしくは約 1 0 m M の濃度を含み得る。ある他の実施形態において、開示される組成物は、少なくとも約 1 m M ~ 約 1 0 m M の濃度の N - アセチル - 3 - ( 4 - アミノフェニル ) - 2 - メトキシプロピオン酸を含む。例えば、開示される組成物は、少なくとも約 1 . 5 m M ~ 約 9 . 5 m M 、約 2 m M ~ 約 9 m M 、約 2 . 5 m M ~ 約 8 . 5 m M 、約 3 m M ~ 約 8 m M 、約 3 . 5 m M ~ 約 7 . 5 m M 、約 4 m M ~ 約 7 m M もしくは約 4 . 5 m M ~ 約 6 . 5 m M の濃度を含み得る。

40

#### 【 0 0 7 5 】

例えば、開示される方法は、例えば、毛の成長を誘発するために必要な量より有意に多い有効量を例えば提供する高濃度の開示される化合物を有する組成物を局所適用する工程を包含し得る。例えば、このような組成物のこのような高濃度は、開示される化合物の約 1 m M ~ 約 1 0 0 0 m M もしくはそれより大、例えば、約 1 m M ~ 約 1 0 0 m M 、約 1 0 m M ~ 約 1 0 0 m M 、もしくは約 1 0 m M ~ 約 5 0 m M を含み得る。

50

## 【 0 0 7 6 】

本明細書に開示される化合物は、そのような処置を必要としている被験体（動物および／またはヒト）へ最適の薬学的効力を提供する投与量で投与され得る。あらゆる特定の適用における使用のために必要とされる用量が患者ごとに、選択される特定の化合物もしくは組成物によってだけでなく投与経路、処置されている状態の性質、患者の年齢および状態、並行する投薬または患者によってその後続けられる特別な食事、ならびに当業者が認識する他の要因によっても変動して、適切な投与量については最終的には主治医の裁量であるということが正しく認識される。上に言及された医学的状态および疾患を処置するために、開示された化合物または組成物は、従来の非毒性の薬学的に受容可能なキャリア、アジュバントおよびビヒクルを含む投与量単位の調合物において、経口で、局所的に、非経口で、吸入スプレーにより、または直腸に投与され得る。本明細書中で用いられる場合、用語「非経口」は、皮下注射、静脈内注射、筋肉内注射、胸骨内注射または注入技術を含む。

10

## 【 0 0 7 7 】

投与の頻度は、要因（例えば、投与経路、投薬量、および処置されている疾患状態）によって変動し得る。例示的な投与の頻度は、1日に少なくとも1回、1週間に少なくとも1回、および2週間ごとに少なくとも1回である。

## 【 0 0 7 8 】

企図される調合物または組成物は、開示される化合物を含み、そして代表的には、薬学的に受容可能なキャリアまたは賦形剤をも含んでもよい。

20

## 【 0 0 7 9 】

企図される組成物は、当該分野において周知のような、その意図される使用による種々の手段によって投与され得る。本明細書に開示される調合物は、局所投与され得る。これらの調合物は、従来の手段により調製され得、望まれる場合、開示される組成物はあらゆる従来の添加剤（例えば、賦形剤、結合剤、崩壊剤、潤滑剤、矯正剤、可溶化剤、懸濁補助剤（*suspension aid*）、乳化剤またはコーティング剤）と混合され得る。

## 【 0 0 8 0 】

本明細書に開示される調合物において、湿潤剤、乳化剤および滑沢剤（例えば、ラウリル硫酸ナトリウム、およびステアリン酸マグネシウム）、および着色剤、離型剤、コーティング剤、甘味剤、香味剤および香料、保存剤ならびに抗酸化剤が、その調合される剤において存在し得る。

30

## 【 0 0 8 1 】

これらの調合物を調製する方法としては、本明細書に開示される組成物をそのキャリア、および、必要に応じて1つまたはそれより多くの副成分と会合させる工程が挙げられる。包括的に、その調合物は、剤を液体キャリアもしくは細かく分けられた固体キャリア、またはその両方と一様に、および密接に会合させること、そして必要な場合、製品を形作ることにより調製される。

## 【 0 0 8 2 】

懸濁剤は、本対象の組成物の他に、懸濁化剤（例えば、エトキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシエチレンソルビトールおよびソルビタンエステル、微結晶性セルロース、アルミニウムメタヒドロキシド（*aluminum metahydroxide*）、ベントナイト、寒天およびトラガカント、ならびにこれらの混合物）を含み得る。

40

## 【 0 0 8 3 】

対象の組成物の経皮投与または局所投与の剤形としては、散剤、スプレー、軟膏剤、パスタ剤、クリーム剤、ローション剤、ゲル剤、液剤、パッチ、および吸入剤が挙げられる。活性な構成要素は、滅菌状態の下、薬学的に受容可能なキャリアと混合され得、必要とされ得るあらゆる保存剤、バッファー、またはプロペラントと混合され得る。

## 【 0 0 8 4 】

軟膏剤、パスタ剤、クリーム剤およびゲル剤は、対象の組成物の他に、賦形剤（例えば

50

、動物性脂肪および植物性脂肪、油、ワックス、パラフィン、デンプン、トラガカント、セルロース誘導体、ポリエチレングリコール、シリコン、ベントナイト、ケイ酸、タルクおよび酸化亜鉛、またはこれらの混合物)を含み得る。

【0085】

散剤およびスプレーは、対象の組成物の他に、賦形剤(例えば、ラクトース、タルク、ケイ酸、水酸化アルミニウム、ケイ酸カルシウムおよびポリアミド粉末、またはこれらの物質の混合物)を含み得る。スプレーは、さらに慣習のプロペラント(例えば、クロロフルオロハイドロカーボン)、および揮発性の不飽和炭化水素(例えば、ブタンおよびプロパン)を含み得る。

【0086】

本開示の組成物および化合物は、エアゾールにより代替的に投与され得る。これは、その化合物を含む、水性のエアゾール、リボソームの調製物、または固体の粒子を調製することにより達成される。非水性(例えば、フルオロカーボンプロペラント)懸濁剤が使用され得る。音波噴霧器は、その対象の組成物中に含まれる化合物の分解をもたらし得る剪断に剤を曝すことを最小限にするので使用され得る。

【0087】

通例、水性エアゾールは、対象の組成物の水性の液剤または懸濁剤を従来の薬学的に受容可能なキャリアおよび安定剤とともに調合することにより作製される。そのキャリアおよび安定剤は、特定の対象の組成物の要求によって変動するが、代表的には、非イオン性界面活性剤(Tween、Pluronic、またはポリエチレングリコール)、無害なタンパク質(例えば、血清アルブミン)、ソルビタンエステル、オレイン酸、レシチン、アミノ酸(例えば、グリシン)、バッファー、塩、糖、または糖アルコールを含む。エアゾールは、一般的に等張液剤から調製される。

【0088】

非経口投与に適した本明細書に開示される薬学的組成物は、1つまたはそれより多くの薬学的に受容可能な滅菌等張の水性もしくは非水性の液剤、分散体(dispersion)、懸濁剤または乳剤、あるいは滅菌散剤と組み合わせて対象の組成物を含み、使用直前に滅菌の注射可能な液剤または分散体に再構成され得、それは抗酸化剤、バッファー、静菌剤、調合物を意図される受容者の血液と等張にする溶質、または懸濁化剤もしくは増粘剤を含み得る。

【0089】

本明細書に開示される薬学的組成物において用いられ得る適切な水性キャリアおよび非水性キャリアの例としては、水、エタノール、ポリオール(例えば、グリセロール、プロピレングリコールおよびポリエチレングリコールなど)、およびそれらの適切な混合物、植物油(例えば、オリーブ油)および注射可能な有機エステル(例えば、エチルオレート)およびシクロデキストリンが挙げられる。ふさわしい流動性は、例えば、コーティング材料(例えば、レシチン)の使用、分散体の場合において必要とされる粒径の維持、および界面活性剤の使用により維持され得る。対象の組成物を用いた処置の効力は、当業者に公知の多数のやり方で決定され得る。

【0090】

組成物が特定の構成要素を有する、含む(including)、または含む(comprising)として記載される本明細書の隅から隅まで、組成物はまた、列挙される構成要素から本質的になるか、または列挙される構成要素からなることが企図される。同様に、プロセスが、特定のプロセスの工程を有する、含む(including、comprising)、または包含する(comprising)として記載される場合、そのプロセスはまた、列挙されるプロセシング工程から本質的になるか、または列挙されるプロセシング工程からなる。そうでないと示されない限り、特定の手段(action)を行うための、工程の順序、または順序は、本発明が実施可能である限り重要ではない。さらに、そうでないと言及されない限り、2つまたはそれより多くの工程または手段が同時に行われ得る。

10

20

30

40

50

## 【実施例】

## 【0091】

本明細書に開示される化合物は、有機合成分野における当業者に周知の多数の方法において調製され得る。より具体的には、本明細書に開示される化合物は、本明細書中に記載される反応および技術を用いて調製され得る。下に記載される合成方法の記載において、全ての提案される反応条件（溶媒の選択、反応気圧、反応温度、実験期間および試案手順が挙げられる）は、そうでないと示されない限り、その反応に対しての標準の条件であるとして選択されることが理解されるべきである。分子の種々の部分において存在する機能性は、提案される試薬および反応と適合性があるべきであることが、有機合成分野における当業者により理解される。その反応条件と適合しない置換基（*s u b s t i t u e n t*）は、当業者に明らかであり、従って、方法を交替することが意図される。実施例のための開始材料は、市販されているか、または標準方法により公知の材料から容易に調製される。

10

## 【0092】

（実施例1 N - アセチル - ( R ) - ( - ) - 3 - ( 4 - アミノフェニル ) - 2 - メトキシプロピオン酸 ( N - アセチル E 2 ) の調製 ; 化合物 A )

0 . 5 L のガラス反応器に入った ( R ) - ( - ) - 3 - ( 4 - アミノフェニル ) - 2 - メトキシプロピオン酸 ( 4 0 g ) にエチルアセテート ( 8 0 g ) および無水酢酸 ( 6 2 . 8 g ) を添加した。この混合物を 9 0 で 1 時間、攪拌した。冷却の際、減圧蒸留により溶媒を取り除いて、油性の残留物を得た。この残留物に水 ( 1 2 0 g ) およびエチルアセテート ( 1 2 0 g ) を添加した。3 5 で 1 0 分間、攪拌した後、これらの層を分離して、水層を捨てた。有機層の溶媒を減圧蒸留により取り除いた。次にアセトン ( 1 2 0 g ) を添加し、結果として生じる混合物を溶解が完了するまで温めた。溶液を 0 まで冷却し、濾過により回収される生成物が沈殿した。その固体をアセトン ( 2 0 g ) ですすぎ、6 5 で乾燥して 2 6 g の表題の化合物を得た。

20

## 【0093】

（実施例2：幹細胞マーカーに対する化合物Aの効果）

本研究の目的は、幹細胞マーカー K 1 5 および K 1 9 の発現を評価することによって、毛嚢における幹細胞マーカーに対する化合物 A の効果を決定することである。

30

## 【0094】

（材料および方法）

（組織標本）

正常なヒト頭皮の皮膚を、インフォームド・コンセント後に慣用的なフェイスリフト術を受けている6名の女性から得た。全ての実験を、適切な倫理委員会承認を受けて、ヘルシンキ宣言のガイドラインに従って行った。標本起源に関する詳細は、表1に列挙される。

## 【表1】

表1. 標本詳細

	年齢	頭皮領域
患者 1	48	後頭部の頭皮
患者 2	56	後頭部の頭皮
患者 3	59	後頭部の頭皮
患者 4	55	後頭部の頭皮
患者 5	68	後頭部の頭皮
患者 6	67	後頭部の頭皮

40

## 【0095】

（毛嚢顕微解剖および器官培養）

50

通常どおりに染まった成長期 V I 毛嚢 ( H F ) ( 灰色 / 白色の H F は研究から排除した ) を、正常ヒト頭皮の皮膚から顕微解剖し、 P h i l p o t t モデルに従って器官培養した。化合物 A もしくはビヒクルを、各培地交換につき 1 回投与した ( すなわち、 4 8 時間 / 7 2 時間ごと ) 。実験手順の全体像を図 1 に示す。

#### 【 0 0 9 6 】

( K 1 5 定量的免疫組織化学 )

ケラチン K 1 5 発現を調べるために、チラミドシグナル増幅法を以前に記載された ( K l o e p p e r e t a l . , 2 0 0 8 ) ように使用した。簡潔には、アセトン固定した凍結切片を、 T N T ( T r i s - H C l N a C l T w e e n ) 緩衝液 ( 0 . 1 m o l / l T r i s - H C l , p H 7 . 5 ; 0 . 1 5 m o l / l N a C l および 0 . 0 5 % T w e e n 2 0 を含む ) を使用して、5 分間にわたって 3 回洗浄した。次に、リン酸緩衝化生理食塩水 ( P B S ) 中 3 %  $H_2O_2$  で 1 5 分間洗浄することによって西洋ワサビペルオキシダーゼをブロックした。1 5 分間のアビジンおよびビオチンでのインキュベーション、および 3 0 分間の T N T 中 5 % ヤギ通常血清でのインキュベーションと、その間の洗浄工程によってプレインキュベーションを行った。マウス抗ヒト K 1 5 ( クローン L H K 1 5 , C h e m i c o n , B i l l e r i c a , U S A ) を T N T 中に希釈して 4 で一晩インキュベートし、続いて、ビオチン化ヤギ抗マウス二次抗体 ( T N T 中 1 : 2 0 0 ) とともに 4 5 分間室温でインキュベートした。次に、ストレプトアビジン西洋ワサビペルオキシダーゼ ( T S A キット ; P e r k i n - E l m e r , B o s t o n , M A , U S A ) を、室温で 3 0 分間施した ( T N T 中 1 : 1 0 0 ) 。上記反応を、F I T C - チラミド増幅試薬によって室温で 5 分間増幅した ( 上記キットで提供される増幅希釈液中 1 : 5 0 ) 。上記免疫染色の強度を、I m a g e J ソフトウェア ( N a t i o n a l I n s t i t u t e s o f H e a l t h ) によって定量した。H F における規定された参照領域の染色強度を測定し、コントロールと N 化合物 A 処置群との間で比較した。O R S における細胞総量と比較して、K 1 5 陽性細胞のパーセンテージを計算した。

10

20

#### 【 0 0 9 7 】

( K 1 9 定量的免疫組織化学 )

以前に記載されたプロトコル ( K l o e p p e r e t a l . , 2 0 0 8 ) を使用して、K 1 9 発現を調べた。簡潔には、アセトン固定した凍結切片を、ヤギ血清 ( T r i s 緩衝化生理食塩水中 1 0 % , D a k o ) で予備処理した。上記切片を、第 1 に、K 1 9 に対する一次抗体 ( マウス抗ヒト : K 1 9 - 1 : 1 0 ; 一晩 , 4 で ; P R O G E N , H e i d e l b e r g , G e r m a n y ; ) とともに、次いで、二次抗体として F I T C 標識ヤギ抗マウス ( T B S 中 1 : 2 0 0 , 4 5 分間 , 室温 , J a c k s o n I m m u n o R e s e a r c h ) 免疫グロブリンとともに、インキュベートした。D A P I ( B o e h r i n g e r M a n n h e i m , M a n n h e i m , G e r m a n y ) で対比染色を行った。この免疫染色の強度を、I m a g e J ソフトウェア ( N a t i o n a l I n s t i t u t e s o f H e a l t h ) によって定量した。H F における規定された参照領域の染色強度を測定し、コントロールと化合物 A 処置群との間で比較した。O R S における細胞総量と比較して、K 1 9 陽性細胞のパーセンテージを計算した。

30

40

#### 【 0 0 9 8 】

対応のないサンプルに関する両側スチューデント t 検定を使用して統計分析を行った。メタ分析目的で、合計 6 回のアッセイ ( 各々、異なる女性個体に由来する H F を用いた ) を実施した。ケラチン 1 9 に関しては、5 回のアッセイのみが分析に利用可能であった。なぜなら、定量的免疫組織形態測定法に使用可能な毛嚢切片の数が、このパラメーターについても実施するには十分でなかったからである。個々の実験によるデータの歪みを回避するために、読み取りパラメーターあたり ( 5 ~ 6 回のうちの ) 1 回の個別の実験の排除を許容する厳密な排除基準を規定した。これら排除基準は、各研究パラメーターごとに異なったので、異なる実験 ( すなわち、6 回のうちの 1 回、およびケラチン 1 9 分析の場合

50



には5回のうちの1回)を、各アッセイパラメーターごとに排除した。上記排除基準は以下であった：(i)(例えば、患者の薬物療法、病歴などによって影響を受け得る)異常値によるデータの歪みを回避するために、6回の実験の間で多数派によって示された結果傾向からの最も極端な偏差；および(ii)最小限の質の基準を満たさないこと。

【0099】

(結果)

化合物Aの投与は、試験した全ての濃度においてケラチン-15免疫反応性を強く刺激した(図2および図3)が、K15陽性細胞の数は増大しなかった(図4)。化合物Aの投与はまた、試験した全ての濃度においてケラチン19免疫反応性を強く刺激し(図5)、コントロールと比較して、K19陽性細胞の数に対しても刺激効果を有した(図6)。データから、化合物Aは、毛嚢前駆体/幹細胞「保護」特性を有することが示される。

10

【0100】

(実施例3：毛幹伸長に対する化合物Aの効果)

本研究の目的は、毛幹伸長に対する化合物Aの効果を決定することである。

【0101】

(材料および方法)

(組織標本)

本実施例で使用される組織標本起源に関する詳細は、上記の実施例2に記載されるとおりである。

【0102】

20

(LDH測定)

上清中のLDH活性は、細胞傷害性の指標として働き得るので、これを製造業者の説明書(Cytotoxicity Detection Kit; Roche, Mannheim, Germany)に従って測定した。サンプルの吸光度を、490nmでELISAプレートリーダーを使用して測定した。

【0103】

(毛幹伸長)

HFの毛幹の長さの測定を、計数線つき対物レンズを備えたZeiss倒立型双眼顕微鏡を使用して個々のHFに対して行った。

【0104】

30

(HFサイクルステージ決定)

HFサイクルステージ決定を、予め規定された形態基準に従って行い、成長期、および初期、中期もしくは後期の退行期にあるHFのパーセンテージを決定した。

【0105】

(増殖およびアポトーシスの測定)

増殖マーカーKi-67を用いてコロニー形成におけるアポトーシス細胞を評価するために、Ki-67/末端dUTPニック末端標識(TUNEL)二重染色法を使用した。クリオスタット切片を、パラホルムアルデヒドおよびエタノール-酢酸(2:1)中で固定し、末端デオキシヌクレオチジルトランスフェラーゼの存在下でジゴキシゲニン-デオキシ-UTP(ApopTagフルオレセインインサイチュアポトーシス検出キット; Intergen, Purchase, NY)で標識し、その後、マウス抗Ki-67抗血清(PBS中1:20、4で一晩; Dako, Glostrup, Denmark)とともにインキュベートした。TUNEL陽性細胞を抗ジゴキシゲニンフルオレセインイソチオシアネート結合体化抗体(ApopTagキット)によって可視化したのに対して、Ki-67をローダミン標識ヤギ抗マウス抗体(Jackson ImmunoResearch, West Grove, PA)によって検出した。陰性コントロールを、末端デオキシヌクレオチジルトランスフェラーゼおよびKi-67抗体を省略することによって行った。4',6-ジアミジノ-2-フェニルインドール(DAPI)(Roche Molecular Biochemicals GmbH, Mannheim, Germany)で対比染色を行った。定量的免疫組織形態測定法(im

40

50

munohistomorphometry)を行った; Ki-67陽性細胞、TUNEL陽性細胞、もしくはDAPI陽性細胞を、上記HF毛母の予め規定された参照領域の中で計数し、Ki-67/TUNEL陽性細胞のパーセンテージを決定した。対応のないサンプルに関する両側スチューデントt検定を使用して統計分析を行った。メタ分析目的で、合計6回のアッセイ(各々、異なる女性個体に由来するHFを用いた)を実施した。個々の実験によるデータの歪みを回避するために、読み取りパラメーターあたり(5~6回のうち)1つの個別の実験を排除する厳密な排除基準を規定した。これら排除基準は、各研究パラメーターごとに異なったので、異なる実験(すなわち、6回のうちの1回)を、各アッセイパラメーターごとに排除した。上記排除基準は以下であった:(i)(例えば、患者の薬物療法、病歴などによって影響を受け得る)異常値によるデータの歪みを回避するために、6回の実験の間で多数派によって示された結果傾向からの最も極端な偏差; および(ii)最小限の質の基準を満たさない。

10

#### 【0106】

(結果)

(LDH活性)

上清中のLDH活性(細胞死および細胞溶解のパラメーター)の測定から、6日目の0.1mM用量でのみ、LDH活性の僅かな増大が示された(図7)。このことは、アッセイ条件下での化合物A関連HF毒性が(あるにしても)非常に低いことを示唆する。

#### 【0107】

(毛幹伸長)

化合物Aの投与は、高用量(1mM)において毛幹伸長を僅かに、しかし有意に阻害した(図8)。より低い濃度は、伸長に対して影響を有しなかった。

20

#### 【0108】

(毛周期効果)

一般に、化合物Aは、高用量(1mM)で認められた毛幹伸長の減少と一致して、全ての濃度で退行期を誘発した(図9)。退行期の誘発に対する強い傾向がまた、個々の5回の実験の分析から明らかであった(図10)。

#### 【0109】

上記データは、化合物Aの高用量(例えば、1mM以上)が後頭部のヒト女性頭皮毛幹において毛幹伸長を阻害することを示す。さらに、化合物Aの全ての試験した濃度は、退行期誘発効果を有し、この効果は、高用量で認められた毛幹伸長の減少の根底にあり得る。

30

#### 【0110】

(参考文献)

本明細書中で言及される全ての刊行物および特許(例えば、下に列挙されるそれらの項目が挙げられる)は、あたかも個々の刊行物または特許のそれぞれが具体的に、かつ個々に参考として援用されるかのごとく、本明細書によりその全体が参考として援用される。矛盾がある場合、本明細書中におけるあらゆる定義を含む本願が支配する。

#### 【0111】

(均等物)

本対象の発明の特定の実施形態が論じられているが、上記の明細書は実例となるものであって限定するものではない。本発明の多くのバリエーションは、本明細書の検討の際に当業者に明らかとなる。本発明の全範囲は、均等物の全範囲とともに特許請求の範囲への参照、およびそのようなバリエーションとともに本明細書への参照により決定されるべきである。

40

#### 【0112】

そうでないと示されない限り、本明細書および特許請求の範囲において使用される成分の量および反応条件などを表現する全ての数は、全ての例において用語「約」により修飾されるものとして理解されるべきである。従って、逆に示されない限り、本明細書および添付の特許請求の範囲において明記される数のパラメーターは、本発明により得られるこ

50

とが求められる、望ましい特性により変動し得る近似値である。

【 0 1 1 3 】

文言「含む、包含する ( comprises / comprising ) 」および文言「有する / 含む ( having / including ) 」は、本発明に関して本明細書で 사용되는場合、述べられた特徴、整数、工程もしくは構成要素の存在を特定するために使用されるが、1以上の他の特徴、整数、工程、構成要素もしくはこれらの群の存在もしくは付加を排除しない。

【 0 1 1 4 】

明瞭さのために、別個に実施形態の状況で記載される本発明のある特徴はまた、1つの実施形態で組み合わせて提供され得ることが認識される。逆に、明瞭さのために、1つの実施形態に関して記載される本発明の種々の特徴はまた、別個にもしくは任意の適切な部分組み合わせで提供され得る。

10

【 図 1 】



FIGURE 1

【 図 2 】

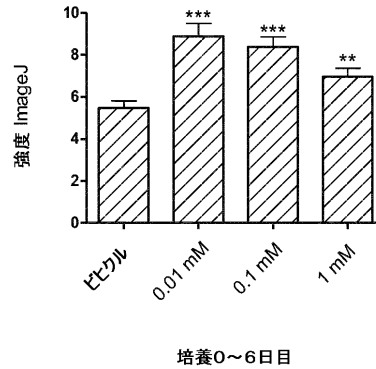


FIGURE 2

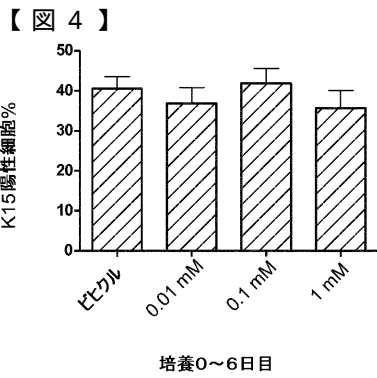


FIGURE 4

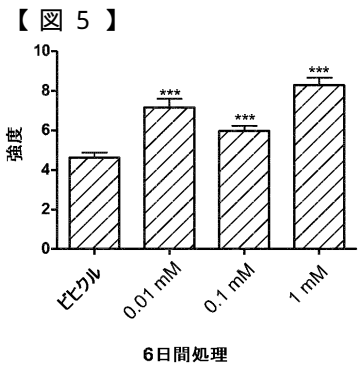


FIGURE 5

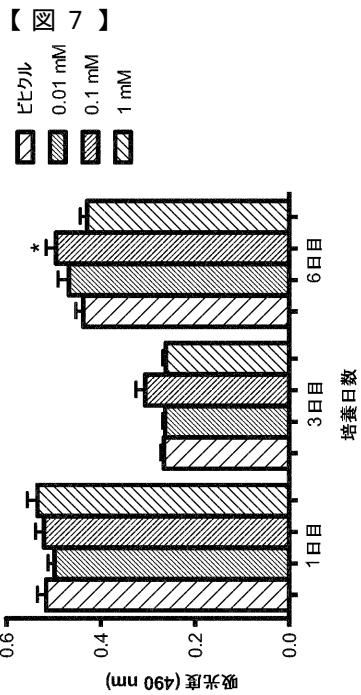


FIGURE 7

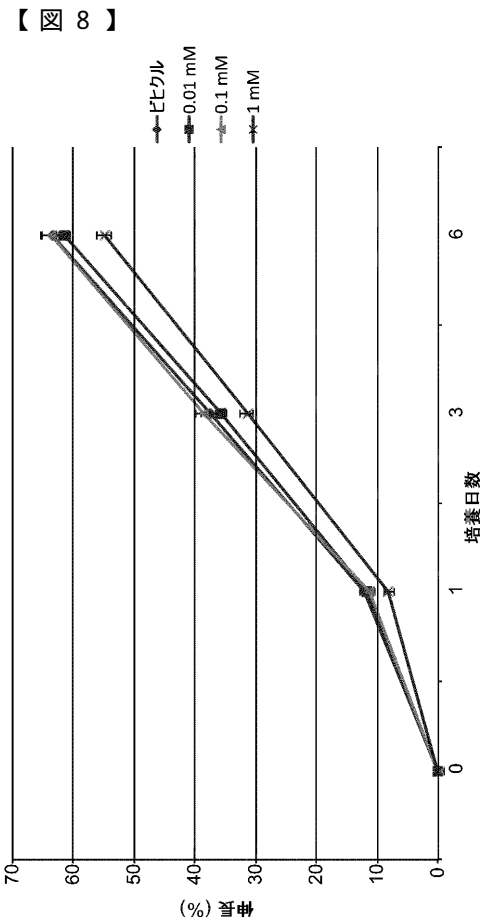


FIGURE 8

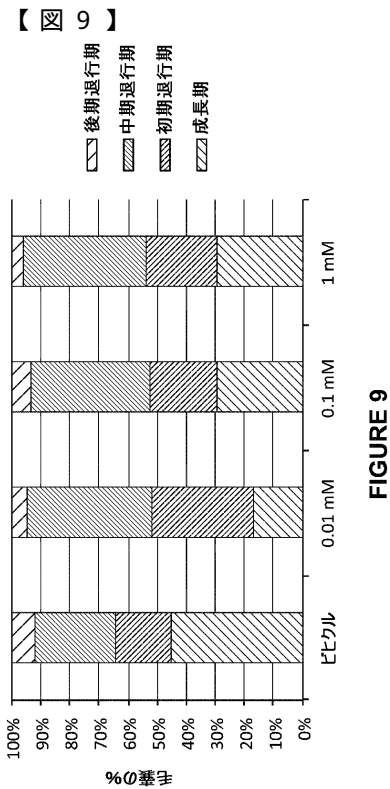


FIGURE 9

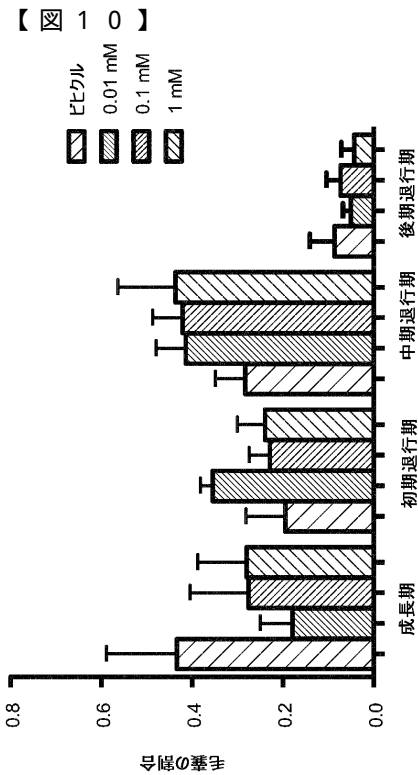
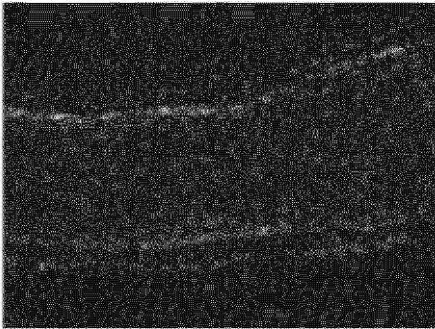


FIGURE 10

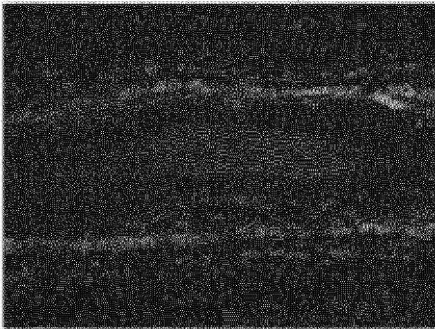
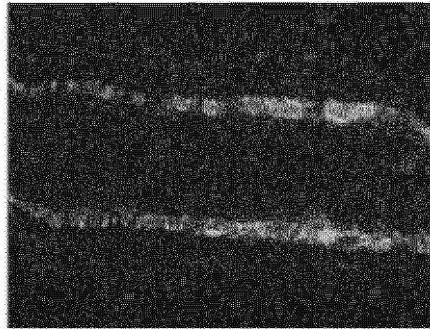
【図 3】

**A.**

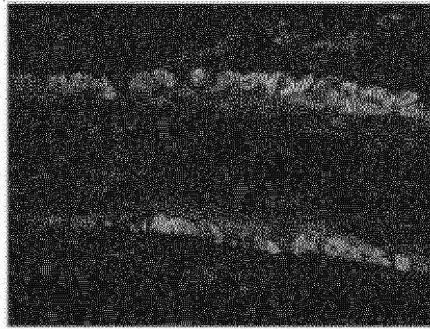
ビヒクル

**B.**

0.01 mM



0.1 mM

**C.**

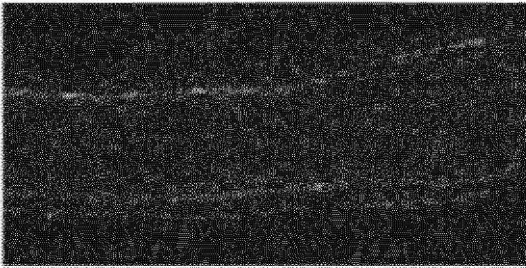
1 mM

**D.****FIGURE 3**

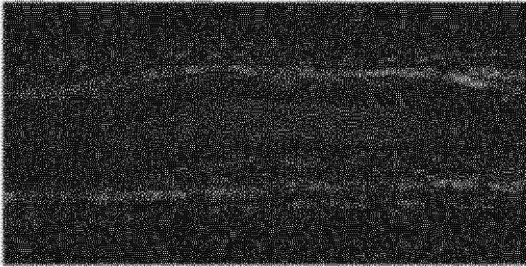
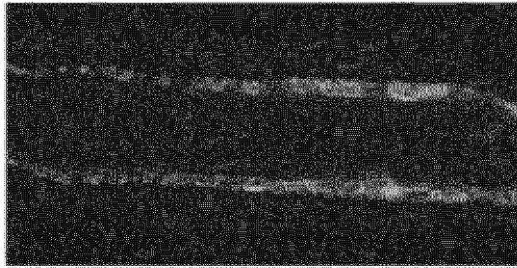
【図 6】

**A.**

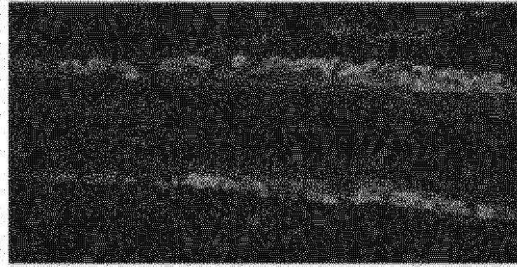
ビヒクル

**B.**

0.01 mM



0.1 mM

**C.**

1 mM

**D.****FIGURE 6**

## 【 国際調査報告 】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2013/069062

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K31/196 A61K8/42 A61Q7/00 A61P17/14  
ADD.

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)

A61K A61Q

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 practicable, search terms used)

EPO-Internal, BIOSIS, CHEM ABS Data, EMBASE, MEDLINE, 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	WO 2010/091894 A2 (GIULIANI INT LTD [IE]; BARONI SERGIO [IT]; BELLIN VIA SALVATORE [IT]; V) 19 August 2010 (2010-08-19) [0007], [0008], [0102]-[0105]; Figure 1, 5, 6	1-25
X	WO 2010/091892 A2 (GIULIANI INT LTD [IE]; BARONI SERGIO [IT]; BELLIN VIA SALVATORE [IT]; V) 19 August 2010 (2010-08-19) [0071], [0076]-[0080]	1,6,16, 18,20-24



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 application or patent 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

"&amp;" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

3 December 2013

Date of mailing of the international search report

10/12/2013

Name and mailing address of the ISA/

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

Authorized officer

Borst, Markus



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2013/069062

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2010091894 A2	19-08-2010	AR 080596 A1	25-04-2012
		AU 2010213093 A1	08-09-2011
		AU 2010213095 A1	08-09-2011
		CA 2752623 A1	19-08-2010
		CA 2752626 A1	19-08-2010
		CN 102316931 A	11-01-2012
		CN 102316932 A	11-01-2012
		EA 201171062 A1	30-01-2012
		EA 201171063 A1	30-01-2012
		EP 2396081 A2	21-12-2011
		EP 2396082 A2	21-12-2011
		ES 2429143 T3	13-11-2013
		JP 2012517968 A	09-08-2012
		JP 2012517969 A	09-08-2012
		KR 20110120945 A	04-11-2011
		KR 20110120946 A	04-11-2011
		NZ 595076 A	27-09-2013
		NZ 595080 A	27-09-2013
		PT 2396082 E	03-10-2013
		US 2012053244 A1	01-03-2012
		US 2012053245 A1	01-03-2012
		WO 2010091892 A2	19-08-2010
		WO 2010091894 A2	19-08-2010
WO 2010091892 A2	19-08-2010	AR 080596 A1	25-04-2012
		AU 2010213093 A1	08-09-2011
		AU 2010213095 A1	08-09-2011
		CA 2752623 A1	19-08-2010
		CA 2752626 A1	19-08-2010
		CN 102316931 A	11-01-2012
		CN 102316932 A	11-01-2012
		EA 201171062 A1	30-01-2012
		EA 201171063 A1	30-01-2012
		EP 2396081 A2	21-12-2011
		EP 2396082 A2	21-12-2011
		ES 2429143 T3	13-11-2013
		JP 2012517968 A	09-08-2012
		JP 2012517969 A	09-08-2012
		KR 20110120945 A	04-11-2011
		KR 20110120946 A	04-11-2011
		NZ 595076 A	27-09-2013
		NZ 595080 A	27-09-2013
		PT 2396082 E	03-10-2013
		US 2012053244 A1	01-03-2012
		US 2012053245 A1	01-03-2012
		WO 2010091892 A2	19-08-2010
		WO 2010091894 A2	19-08-2010

## 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 31/4439 (2006.01)	A 6 1 K 31/4439	
A 6 1 K 31/65 (2006.01)	A 6 1 K 31/65	
A 6 1 K 31/4709 (2006.01)	A 6 1 K 31/4709	
A 6 1 K 31/343 (2006.01)	A 6 1 K 31/343	
A 6 1 K 31/496 (2006.01)	A 6 1 K 31/496	
A 6 1 K 31/7056 (2006.01)	A 6 1 K 31/7056	
A 6 1 K 31/132 (2006.01)	A 6 1 K 31/132	

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

- (72)発明者 ジュリアーニ, ジャンマリーア  
イタリア国 イ - 2 0 1 2 3 ミラノ, ヴィア マスケローニ 2
- (72)発明者 パウス, ラルフ  
ドイツ国 2 2 3 3 9 ハンブルク, フンメルビュテラー キルヒエンヴェーク 8 2
- (72)発明者 ラモット, ユヴァル  
イスラエル国 9 0 8 0 5 メヴァセレット ズイオン, ハチョシェン ブールバード 4 1 ビー
- (72)発明者 バローニ, セルジオ  
イタリア国 イ - 2 4 0 3 0 ヴィラ ダッダ, ヴィア ピアッツォロ 3
- (72)発明者 ヴィティ, フランチェスカ  
イタリア国 イ - 2 0 0 9 9 セスト サン ジョヴァンニ, ヴィア ベネデット クローチェ  
, 4 4
- (72)発明者 ベリンヴィア, サルヴァトーレ  
イタリア国 イ - 3 3 1 7 0 ポルデノーネ, ヴィア ブルサフィエラ 1 2
- (72)発明者 マルツァーニ, パーバラ  
イタリア国 イ - 2 7 0 2 0 カルボナーラ アル ティチャーノ, ヴィア マルコーニ 1 3

F ターム(参考) 4C086 AA01 AA02 BA06 BC28 BC82 CB25 DA29 EA02 GA08 GA10  
MA01 MA02 MA04 MA63 NA14 ZA89 ZA92 ZC75  
4C206 AA01 AA02 FA01 GA02 GA31 KA17 MA01 MA02 MA04 MA83  
NA14 ZA89 ZA92 ZC75