

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2025-506878

(P2025-506878A)

(43)公表日 令和7年3月13日(2025.3.13)

| (51)国際特許分類               | F I                 | テーマコード(参考) |
|--------------------------|---------------------|------------|
| A 6 1 K 31/519 (2006.01) | A 6 1 K 31/519      | 4 C 0 7 6  |
| A 6 1 P 43/00 (2006.01)  | A 6 1 P 43/00 1 1 1 | 4 C 0 8 6  |
| A 6 1 P 17/00 (2006.01)  | A 6 1 P 17/00       |            |
| A 6 1 P 15/10 (2006.01)  | A 6 1 P 15/10       |            |
| A 6 1 P 17/14 (2006.01)  | A 6 1 P 17/14       |            |

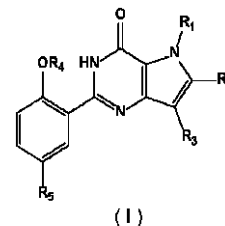
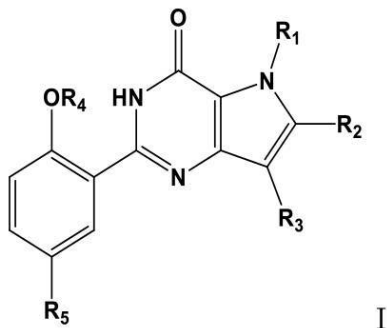
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全58頁) 最終頁に続く

|                   |  |         |  |
|-------------------|--|---------|--|
| (21)出願番号          | 特願2024-550804(P2024-550804)  | (71)出願人 | 521225133<br>トパデュール ファルマ アーゲー                          |
| (86)(22)出願日       | 令和5年3月1日(2023.3.1)   |         | スイス連邦 8 9 5 2 シュリーレン、グ                                 |
| (85)翻訳文提出日        | 令和6年10月15日(2024.10.15)   |         | ラーベンシュトラッセ 1 1 アー                                      |
| (86)国際出願番号        | PCT/EP2023/055085  | (74)代理人 | 110000855<br>弁理士法人浅村特許事務所                              |
| (87)国際公開番号        | WO2023/166013  |         |  |
| (87)国際公開日         | 令和5年9月7日(2023.9.7)   | (72)発明者 | ネフ、レト  |
| (31)優先権主張番号       | 22159773.5   |         | スイス連邦 4 3 1 0 ラインフェルデン                                 |
| (32)優先日           | 令和4年3月2日(2022.3.2)   |         | 、ユラヴェク 1 4   |
| (33)優先権主張国・地域又は機関 | 欧州特許庁(EP)  | (72)発明者 | アツツエイ、パオラ  |
| (81)指定国・地域        | AP(BW,CV,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ<br>,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),<br>EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(<br>AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,<br>FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV<br>最終頁に続く |         | スイス連邦 8 9 5 2 シュリーレン、パ<br>ルカリー 4 6                     |
|                   |  | (72)発明者 | フランシスコ、リタ  |
|                   |  |         | スイス連邦 8 0 0 6 チューリッヒ、ヴ<br>インタートゥールシュトラッセ 8 1<br>最終頁に続く |

(54)【発明の名称】 局所組成物及びその使用

(57)【要約】

本発明は、式(I)



(式中、

R<sub>1</sub>は、C<sub>1</sub>~C<sub>3</sub>アルキル、好ましくはメチル又はエチル、更に好ましくはエチルであり、

R<sub>2</sub>は、H、CHO又はCH=N-OH、好ましくはH、CHO又は(E)-CH=N-OH、更に好ましくはHであり、

R<sub>3</sub>は、C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルキル、好ましくはエチル又はプロピル、更に好ましくはn-プロピルであり、

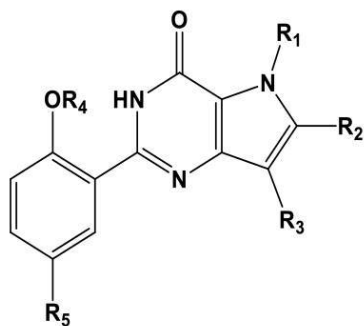
R<sub>4</sub>は、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル、好ましくはエチル又は

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

式 I

## 【化 1】



I

10

(式中、

R<sub>1</sub>は、C<sub>1</sub>~C<sub>3</sub>アルキル、好ましくはメチル又はエチル、更に好ましくはエチルであり、

R<sub>2</sub>は、H、CHO又はCH=N-OH、好ましくはH、CHO又は(E)-CH=N-OH、更に好ましくはHであり、

R<sub>3</sub>は、C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルキル、好ましくはエチル又はプロピル、更に好ましくはn-プロピルであり、

20

R<sub>4</sub>は、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル、好ましくはエチル又はプロピル、更に好ましくはn-プロピルであり、

R<sub>5</sub>は、SO<sub>2</sub>NR<sub>13</sub>R<sub>14</sub>であり、R<sub>13</sub>及びR<sub>14</sub>は、それらが結合している窒素原子と一緒に複素環を形成し、前記複素環はピペリジン及びピペラジンから選択され、前記複素環は、少なくとも1つのR<sub>15</sub>で置換されており、前記R<sub>15</sub>は、独立して、OH、ONO<sub>2</sub>で置換されていてもよいC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキルから選択され、前記R<sub>15</sub>の少なくとも1つは、少なくとも1つのONO<sub>2</sub>部分を含む)

の化合物、又はその薬学的に許容され得る塩を含む、局所組成物であって、

前記局所組成物が、約0.0001% (w/v) ~ 約0.05% (w/v) の前記式 I の化合物、好ましくは前記化合物 1 を含む、局所組成物。

30

## 【請求項 2】

R<sub>1</sub>がメチル又はエチルであり、R<sub>2</sub>がHであり、R<sub>3</sub>がエチル又はn-プロピルであり、R<sub>4</sub>がエチル又はn-プロピルである、請求項 1 に記載の局所組成物。

## 【請求項 3】

R<sub>1</sub>がエチルであり、R<sub>2</sub>がHであり、R<sub>3</sub>がn-プロピルであり、R<sub>4</sub>がn-プロピルである、請求項 1 又は請求項 2 に記載の局所組成物。

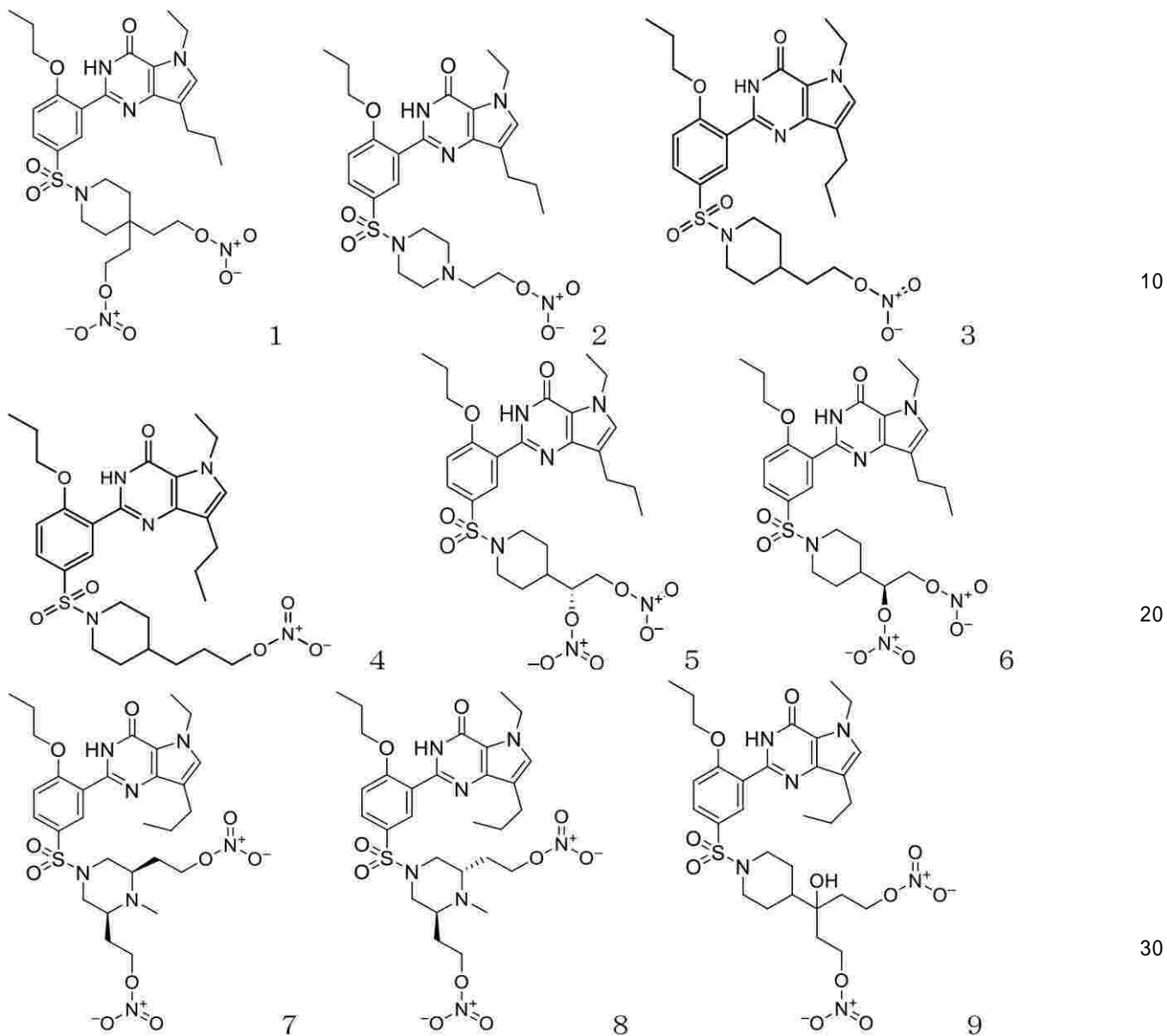
## 【請求項 4】

式 I の前記化合物が、

40

50

## 【化 2】



、及び

## 【化 3】



から選択される化合物である、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の局所組成物。

## 【請求項 5】

式 I の前記化合物が、

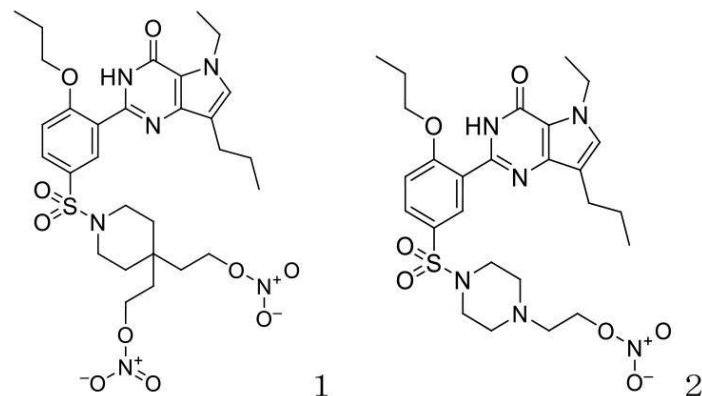
( 1 - ( ( 3 - ( 5 - エチル - 4 - オキソ - 7 - プロピル - 4 , 5 - ジヒドロ - 3 H - 50

ピロロ[3, 2-d]ピリミジン-2-イル)-4-プロポキシフェニル)スルホニル)  
 ピペリジン-4, 4-ジイル)ビス(エタン-2, 1-ジイル)ジナイトラート(1);  
 2-(4-(3-(5-エチル-4-オキソ-7-プロピル-4, 5-ジヒドロ-3  
 H-ピロロ[3, 2-d]ピリミジン-2-イル)-4-プロポキシフェニル)スルホニ  
 ル)ピペラジン-1-イル)エチルナイトラート(2);  
 2-(1-(3-(5-エチル-4-オキソ-7-プロピル-4, 5-ジヒドロ-3  
 H-ピロロ[3, 2-d]ピリミジン-2-イル)-4-プロポキシフェニル)スルホニ  
 ル)ピペリジン-4-イル)エチルナイトラート(3);  
 3-(1-(3-(5-エチル-4-オキソ-7-プロピル-4, 5-ジヒドロ-3  
 H-ピロロ[3, 2-d]ピリミジン-2-イル)-4-プロポキシフェニル)スルホニ  
 ル)ピペリジン-4-イル)プロピルナイトラート(4);  
 (R)-1-(1-(3-(5-エチル-4-オキソ-7-プロピル-4, 5-ジヒ  
 ドロ-3H-ピロロ[3, 2-d]ピリミジン-2-イル)-4-プロポキシフェニル)  
 スルホニル)ピペリジン-4-イル)エタン-1, 2-ジイルジナイトラート(5);  
 (S)-1-(1-(3-(5-エチル-4-オキソ-7-プロピル-4, 5-ジヒ  
 ドロ-3H-ピロロ[3, 2-d]ピリミジン-2-イル)-4-プロポキシフェニル)  
 スルホニル)ピペリジン-4-イル)エタン-1, 2-ジイルジナイトラート(6);  
 ((2R, 6S)-4-(3-(5-エチル-4-オキソ-7-プロピル-4, 5-  
 ジヒドロ-3H-ピロロ[3, 2-d]ピリミジン-2-イル)-4-プロポキシフェニ  
 ル)スルホニル)-1-メチルピペラジン-2, 6-ジイル)ビス(エタン-2, 1-ジ  
 イル)ジナイトラート(7);  
 ((2S, 6S)-4-(3-(5-エチル-4-オキソ-7-プロピル-4, 5-  
 ジヒドロ-3H-ピロロ[3, 2-d]ピリミジン-2-イル)-4-プロポキシフェニ  
 ル)スルホニル)-1-メチルピペラジン-2, 6-ジイル)ビス(エタン-2, 1-ジ  
 イル)ジナイトラート(8);  
 3-(1-(3-(5-エチル-4-オキソ-7-プロピル-4, 5-ジヒドロ-3  
 H-ピロロ[3, 2-d]ピリミジン-2-イル)-4-プロポキシフェニル)スルホニ  
 ル)ピペリジン-4-イル)-3-ヒドロキシペンタン-1, 5-ジイルジナイトラート  
 (9); 及び  
 2-(1-(3-(5-エチル-4-オキソ-7-プロピル-4, 5-ジヒドロ-3  
 H-ピロロ[3, 2-d]ピリミジン-2-イル)-4-プロポキシフェニル)スルホニ  
 ル)ピペリジン-4-イル)-2-ヒドロキシプロパン-1, 3-ジイルジナイトラート  
 (10)から選択される化合物である、請求項1~3のいずれか一項に記載の局所組成物

【請求項6】

式Iの前記化合物が化合物1又は化合物2であり、好ましくは式Iの前記化合物が化合物1である、請求項1~5のいずれか一項に記載の局所組成物。

【化4】



【請求項7】

式 I の前記化合物、好ましくは前記化合物 1 が、前記局所組成物中に約 0.0001% (w/v) ~ 約 0.02% (w/v)、好ましくは約 0.0002% (w/v) ~ 約 0.02% (w/v)、更に好ましくは約 0.0002% (w/v) ~ 約 0.01% (w/v) で存在する、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 8】

式 I の前記化合物、好ましくは前記化合物 1 が、前記局所組成物中に約 0.0002% (w/v) ~ 約 0.008% (w/v)、好ましくは約 0.0002% (w/v) ~ 約 0.006% (w/v)、再び更に好ましくは約 0.0002% (w/v) ~ 約 0.005% (w/v)、再び更に好ましくは約 0.0002% (w/v) ~ 約 0.004% (w/v) で存在する、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の組成物。

10

【請求項 9】

前記局所組成物が、少なくとも 1 つの溶媒を含み、前記溶媒が、PEG 400、PEG 350、PEG 240、エタノール、2-(2-エトキシエトキシ)エタノール、グリセリン、プロピレングリコール、ポリプロピレングリコール、ポロキサマー 407、ポロキサマー 188、水、及びそれらの混合物からなる群から選択される、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の局所組成物。

【請求項 10】

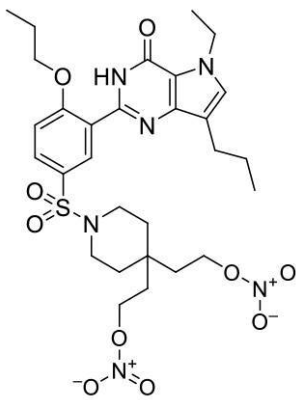
前記局所組成物が、溶媒の組み合わせを含み、前記溶媒の組み合わせが、PEG 400 及びエタノールを含む、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の局所組成物。

【請求項 11】

20

式 I の前記化合物が化合物 1

【化 5】



1

30

であり、

前記局所組成物が、前記化合物 1 を約 1.5 μM ~ 約 300 μM、好ましくは約 3 μM ~ 約 200 μM、更に好ましくは約 5 μM ~ 約 100 μM の濃度で含み、

前記局所組成物が、溶媒を含み、前記溶媒が、PEG 400 とエタノールとの組み合わせであり、前記 PEG 400 とエタノールとの比 (vol/vol) が、約 60 : 40 ~ 75 : 25、好ましくは約 65 : 35 ~ 75 : 25、更に好ましくは約 68 : 32 ~ 72 : 28、再び更に好ましくは約 70 : 30 であるか、又は前記溶媒が、PEG 400 とエタノールと 2-(2-エトキシエトキシ)エタノールと水との組み合わせであり、前記 PEG 400 : エタノール : 2-(2-エトキシエトキシ)エタノール : 水の比 (vol/vol) が、約 5 : 20 : 5 : 30 ~ 15 : 40 : 15 : 70、好ましくは約 8 : 25 : 8 : 40 ~ 約 12 : 35 : 12 : 60、更に好ましくは約 10 : 30 : 10 : 50 である、請求項 1 ~ 10 のいずれか一項に記載の局所組成物。

40

【請求項 12】

対象、好ましくはヒトにおいて、PDE 5 活性及び / 又は NO 関連内皮機能障害によって媒介される疾患又は障害、好ましくは PDE 5 活性及び / 又は NO 関連内皮機能障害によって媒介される皮膚の疾患又は障害を局所的に処置する方法に使用するための、請求項

50

1 ~ 11 のいずれか一項に記載の局所組成物。

【請求項 13】

前記疾患又は障害を前記局所的に処置することが、

(a) 皮膚疾患、好ましくは皮膚老化又はステロイド誘発性皮膚萎縮の処置；

(b) 勃起不全の処置；

(c) 毛髪脱落の予防若しくは処置、又は

(d) 発毛の促進であって、

(i) 毛包の成長期を誘導すること；

(ii) メラニン形成を促進すること；

(iii) 毛包の数を増加させること；

(iv) 皮膚の厚さを増加させること；

(v) 血管形成を促進すること；

(vi) 外毛根鞘において細胞を増殖させること；及び/若しくは

(vii) 前記毛包内の血流を増加させることを介する、発毛の促進

から選択される、対象、好ましくはヒトにおいて疾患又は障害を局所的に処置する方法に使用するための請求項 1 ~ 11 のいずれか一項に記載の局所組成物。

10

【請求項 14】

前記疾患又は障害を前記局所的に処置することが、毛髪脱落を予防又は処置することであり、前記毛髪脱落が脱毛症であり、好ましくは、前記脱毛症がアンドロゲン性脱毛症 (AGA) 又は化学療法誘発性脱毛症 (CIA) 又は円形脱毛症である、請求項 12 又は請求項 13 に記載の使用のための局所組成物。

20

【請求項 15】

前記疾患又は障害を前記局所的に処置することが、以下、

(i) 毛包の成長期の誘導；

(ii) メラニン形成の促進；

(iii) 毛包の数の増加；

(iv) 皮膚の厚さの増加；

(v) 血管形成の促進；

(vi) 外毛根鞘における細胞の増殖；及び/又は

(vii) 前記毛包内の血流の増強

を介して発毛を促進することである、請求項 12 又は請求項 13 に記載の使用のための局所組成物。

30

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、式 I の化合物又はその薬学的に許容され得る塩を含む局所組成物に関する。本発明はまた、対象、好ましくはヒトにおける PDE 5 及び/又は NO 関連内皮機能障害の阻害によって緩和される疾患又は障害を処置するための、特に皮膚疾患、好ましくは皮膚老化又はステロイド誘発性皮膚萎縮、勃起不全を局所的に処置するための、毛髪脱落を予防若しくは処置するための、又は発毛を促進するための当該局所組成物の使用に関する。

40

【背景技術】

【0002】

ホスホジエステラーゼ (PDE) は、環状アデノシン一リン酸 (cAMP) 及び環状グアノシン一リン酸 (cGMP) の加水分解、したがって分解を触媒し、それによってセカンドメッセンジャーの細胞内レベルを調節する酵素である。PDE の阻害は、内因性 cAMP / cGMP の細胞内濃度の増加をもたらす。したがって、PDE の阻害は、異なる細胞及び器官レベルで様々な生理学的機構を媒介することができる。ホスホジエステラーゼ 5 型 (PDE 5) は、環状グアニル酸一リン酸 (cGMP) を特異的に 5' GMP に加水分解する。PDE 5 の選択的阻害は関連するアプローチとして検証されており、PDE 5

50

活性の阻害を促進することを目的とした戦略は、特に神経、血管及び心血管の疾患及び障害における治療ツールとして適用されている。さらに、PDE5阻害剤の導入は、男性の勃起不全の処置に革命をもたらした(Andersson KE, British Journal of Pharmacology (2018) 175: 2554 - 2565; Das Aら、Pharmacol Ther. (2015) 147: 12 - 21; Dobhal Tら、Critical Review in Pharmaceutical Sciences (2012) 1(3): 13 - 27)。PDE5阻害剤の最も顕著な例は、シルденаフィル、タダラフィル及びバルденаフィルであり、これらはとりわけ、例えば国際公開第99/24433号、国際公開第01/60825号、欧州特許第995'751号及び国際公開第2011/075655号に記載されている。最近、付加的な様式を超えるそのPDE5阻害に加えてNOを放出する二重薬理学を有する新規クラスのPDE5阻害剤が記載されている(国際公開第2018/215433号)。

10

#### 【0003】

毛髪脱落は、多くの毛髪から異常に抜け落ちる症状である。抜け毛の場合が多いが、髭、眉毛、陰毛、脇毛等の異常な毛髪脱落を毛髪脱落ともいう。毛髪は、表皮層の下の皮下脂肪の上の真皮層に位置する毛包で生成される。毛包は、唇、手のひら、及び足の裏を除く身体の全ての部分に位置し、新しい毛は、毛包の底部の毛母基から作られる。毛髪マトリックス中の生細胞は増殖して上方に押し上げられ、これらの細胞は急速に乾燥して死滅すると、圧縮されて高密度で硬い塊になり、毛幹を形成する。死んだタンパク質からなる毛幹は、板状の鱗片からなる繊細な層(毛小皮)で覆われている。

20

#### 【0004】

発毛周期は、3つの段階、すなわち、毛髪が最も活発に成長する成長期、続いて毛髪変性が始まる退行期、及び発毛が停止する休止期からなる。休止期の終わりに、毛は脱落し、新しい毛が毛包から成長すると新しいサイクルが再び始まる。眉毛及びまつ毛の成長期は1ヶ月から6ヶ月程度であり、毛髪の成長期は2年から6年程度であり、一般的には、休止期の終わりには毎日50本から100本程度の毛が抜け落ちる。

#### 【0005】

男性の毛髪脱落の最も一般的なタイプは、男性型脱毛症又は脱毛症であり、これは数年にわたって徐々に発症し、頭部の頭頂部で最も顕著に始まり、前頭部に進行する。女性の毛髪脱落の場合、毛髪の厚さが薄くなるにつれてより分散した形態で起こり、閉経後に起こることが多い。

30

#### 【0006】

脱毛症を軽減又は処置するために多くの研究が行われており、特に化粧品又は製薬業界では、発毛を促進又は毛髪脱落を軽減するための新たな物質を開発する研究が長年行われており、それに伴い女性ホルモン、血流促進剤等を用いた薬物療法及び植毛が開発されている。現在、毛髪脱落の処置に最も一般的に使用されている薬物は、FDAによって承認されている2,4-ジアミノ-6-ピペリジノピリミジン-3-オキシド(「ミノキシジル」製剤としても知られており、米国特許第4,193,619号及び同第4,596,812号を参照されたい)、及びII型5-レダクターゼの特異的阻害剤であるフィナステリドである。

40

#### 【0007】

ミノキシジル製剤は、血管拡張作用を介して血流を増加させ、毛根に栄養素を供給することによって発毛を誘導する薬物であり、特に、前額部の毛髪脱落症状の緩和に有効であることが知られ、それを有効成分として使用する医薬品がロゲイン(Rogaine)(Pharmacia & Upjohn Companyの商品名)の商品名で販売されている。ロゲインは、男性型脱毛症に罹患している男性において毛髪脱落を最大10%減少させ、発毛を促進することが知られている。ロゲインは、長期間にわたって定期的に使用しなければならず、明らかに額の領域以外の領域の毛髪脱落に良好な効果を発揮しない。

#### 【0008】

フィナステリドを有効成分とする医薬品は、商品名プロペシア(Propecia)(

50

商品名プロペシア ( Propecia )、Merck & Co., Inc.) として販売されており、II型5-レダクターゼの機能を阻害し、テストステロンからジヒドロテストステロン ( DHT ) への変換を抑制することにより毛髪脱落を抑制する経口投与用ピルとして知られている。脱毛症は、継続的かつ定期的な投与を必要とし、一部の患者では、性欲減退、勃起不全等の副作用を有する。プロペシアは成人男性にのみ使用することができる。

【0009】

したがって、PDE5活性及び/又はNO関連内皮機能障害によって媒介される疾患又は障害の処置、特に毛髪脱落及び脱毛症を予防又は処置するため、並びに発毛を促進するための医学的必要性が依然として存在する。

10

【発明の概要】

【0010】

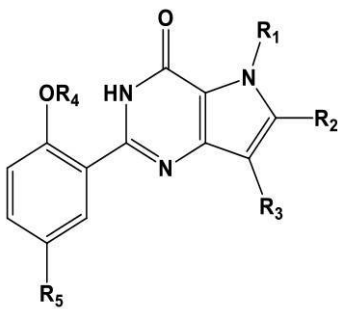
本発明者らは、驚くべきことに、本発明の化合物及び組成物の局所処置が、男性型脱毛症だけでなく女性型脱毛症に対しても優れた治療効果を示し、インビボ実験において発毛を改善し、癌処置等に用いられる化学療法によって誘発される毛髪脱落においても顕著に優れた効果を示すことを見出した。特に、現在最も使用されており、市場で入手可能な薬物の1つであるミノキシジルと比較して、優れた治療効果が示されている。さらに、本発明の化合物及び組成物を実際の毛髪脱落が起こる前に投与すると、毛髪脱落を防ぐことができることが示された。特に、本発明の化合物及び組成物によって得られる優れた治療効果は、それぞれ著しく低い量及び濃度の本発明の化合物及び組成物を必要とした。

20

【0011】

したがって、第1の態様では、本発明は、式Iの化合物、好ましくは有効量の式Iの化合物

【化1】



I

30

(式中、

R<sub>1</sub>は、C<sub>1</sub>~C<sub>3</sub>アルキル、好ましくはメチル又はエチル、更に好ましくはエチルであり、

R<sub>2</sub>は、H、CHO又はCH=N-OH、好ましくはH、CHO又は(E)-CH=N-OH、更に好ましくはHであり、

R<sub>3</sub>は、C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルキル、好ましくはエチル又はプロピル、更に好ましくはn-プロピルであり、

40

R<sub>4</sub>は、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル、好ましくはエチル又はプロピル、更に好ましくはn-プロピルであり、

R<sub>5</sub>は、SO<sub>2</sub>NR<sub>13</sub>R<sub>14</sub>であり、R<sub>13</sub>及びR<sub>14</sub>は、それらが結合している窒素原子と一緒に複素環を形成し、当該複素環はピペリジン及びピペラジンから選択され、当該複素環は、少なくとも1つのR<sub>15</sub>で置換されており、当該R<sub>15</sub>は、独立して、OH、ONO<sub>2</sub>で置換されていてもよいC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキルから選択され、当該少なくとも1つのR<sub>15</sub>の少なくとも1つは、少なくとも1つのONO<sub>2</sub>部分を含む)

又はその薬学的に許容され得る塩を含み、

好ましくは、当該局所組成物が、約0.0001% (w/v) ~ 約0.05% (w/v) の式Iの当該化合物、好ましくは当該化合物1を含む、局所組成物を提供する。したが

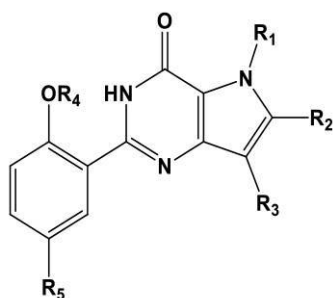
50

って、好ましくは、式 I の当該化合物、好ましくは当該化合物 1 は、当該局所組成物中に約 0.0001% (w/v) ~ 約 0.05% (w/v) で存在する。

【0012】

別の態様では、本発明は、式 I

【化 2】



I

10

(式中、

R<sub>1</sub> は、C<sub>1</sub> ~ C<sub>3</sub> アルキル、好ましくはメチル又はエチル、更に好ましくはエチルであり、

R<sub>2</sub> は、H、CHO 又は CH=N-OH、好ましくは H、CHO 又は (E)-CH=N-OH、更に好ましくは H であり、

R<sub>3</sub> は、C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキル、好ましくはエチル又はプロピル、更に好ましくは n-プロピルであり、

20

R<sub>4</sub> は、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル、好ましくはエチル又はプロピル、更に好ましくは n-プロピルであり、

R<sub>5</sub> は、SO<sub>2</sub>NR<sub>13</sub>R<sub>14</sub> であり、R<sub>13</sub> 及び R<sub>14</sub> は、それらが結合している窒素原子と一緒に複素環を形成し、当該複素環はピペリジン及びピペラジンから選択され、当該複素環は、少なくとも 1 つの R<sub>15</sub> で置換されており、当該 R<sub>15</sub> は、独立して、OH、ONO<sub>2</sub> で置換されていてもよい C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキルから選択され、当該少なくとも 1 つの R<sub>15</sub> の少なくとも 1 つは、少なくとも 1 つの ONO<sub>2</sub> 部分を含む)

の化合物、又はその薬学的に許容され得る塩を含む、局所組成物であって、

当該局所組成物は、約 0.0001% (w/v) ~ 約 0.05% (w/v) の式 I の当該化合物、好ましくは当該化合物 1 を含む、局所組成物を提供する。したがって、式 I の当該化合物、好ましくは当該化合物 1 は、当該局所組成物中に約 0.0001% (w/v) ~ 約 0.05% (w/v) で存在する。

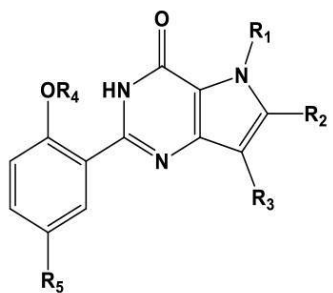
30

【0013】

別の態様では、本発明は、局所組成物であって、

(a) 式 I

【化 3】



I

40

(式中、

R<sub>1</sub> は、C<sub>1</sub> ~ C<sub>3</sub> アルキル、好ましくはメチル又はエチル、更に好ましくはエチルであり、

R<sub>2</sub> は、H、CHO 又は CH=N-OH、好ましくは H、CHO 又は (E)-CH=N

50

- OH、更に好ましくはHであり、

R<sub>3</sub>は、C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキル、好ましくはエチル又はプロピル、更に好ましくはn-プロピルであり、

R<sub>4</sub>は、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、好ましくはエチル又はプロピル、更に好ましくはn-プロピルであり、

R<sub>5</sub>は、SO<sub>2</sub>NR<sub>13</sub>R<sub>14</sub>であり、R<sub>13</sub>及びR<sub>14</sub>は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって複素環を形成し、当該複素環はピペリジン及びピペラジンから選択され、当該複素環は、少なくとも1つのR<sub>15</sub>で置換されており、当該R<sub>15</sub>は、独立して、OH、ONO<sub>2</sub>で置換されていてもよいC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキルから選択され、当該少なくとも1つのR<sub>15</sub>の少なくとも1つは、少なくとも1つのONO<sub>2</sub>部分を含む)

10

の化合物又はその薬学的に許容され得る塩（当該局所組成物は、約0.0001%（w/v）～約0.05%（w/v）の式Iの当該化合物、好ましくは当該化合物1を含み、したがって、式Iの当該化合物、好ましくは当該化合物1は、当該局所組成物中に約0.0001%（w/v）～約0.05%（w/v）で存在する）と、

（b）溶媒と、

（c）任意に、1つ以上の他の薬学的に許容され得る賦形剤と、を含む局所組成物を提供する。

#### 【0014】

本発明の局所組成物を、PDE5活性及び/又はNO関連内皮機能障害によって媒介されるか又はそれに起因する皮膚の疾患又は障害の局所処置に使用することができる。さらに、本発明の局所組成物を、PDE5活性及び/又はNO関連内皮機能障害によって媒介されるか又はそれに起因する疾患又は障害の局所処置に使用することができる。さらに、本発明の局所組成物は、PDE5活性及び/又はNO関連内皮機能障害によって媒介されるか又はそれに起因する皮膚の疾患又は障害の局所処置に使用することができ、特に、本発明の局所組成物は、対象、好ましくはヒトにおける疾患又は障害の局所処置に使用することができ、当該疾患又は障害を当該局所的に処置することは、（a）皮膚疾患、好ましくは皮膚老化又はステロイド誘発性皮膚萎縮の処置；（b）勃起不全の処置；（c）毛髪脱落を予防若しくは処置することであって、当該毛髪脱落が、好ましくは脱毛症であり、更に好ましくは、当該脱毛症は、アンドロゲン性脱毛症（AGA：androgenetic alopecia）若しくは化学療法誘発性脱毛症（CIA：chemotherapy-induced alopecia）若しくは円形脱毛症である、毛髪脱落を予防若しくは処置すること、又は（d）（i）毛包の成長期の；（ii）メラニン形成の促進；（iii）毛包の数の増加；（iv）皮膚の厚さの増加；（v）血管形成の促進；（vi）外毛根鞘における細胞の増殖；及び/若しくは（vii）毛包内の血流の増強を介して発毛を促進することから選択される。

20

30

#### 【0015】

したがって、更なる態様では、本発明は、対象、好ましくはヒトにおいて、PDE5活性及び/又はNO関連内皮機能障害によって媒介される疾患又は障害、好ましくはPDE5活性及び/又はNO関連内皮機能障害によって媒介される皮膚の疾患又は障害を局所的に処置する方法に使用するための本発明の局所組成物を提供する。好ましくは、当該疾患又は障害は、（a）皮膚疾患、好ましくは皮膚老化又はステロイド誘発性皮膚萎縮の処置；（b）勃起不全の処置；（c）毛髪脱落を予防若しくは処置することであって、当該毛髪脱落が、好ましくは脱毛症であり、更に好ましくは、当該脱毛症は、アンドロゲン性脱毛症（AGA）若しくは化学療法誘発性脱毛症（CIA）若しくは円形脱毛症である、毛髪脱落を予防若しくは処置すること、又は（d）（i）毛包の成長期の誘導；（ii）メラニン形成の促進；（iii）毛包の数の増加；（iv）皮膚の厚さの増加；（v）血管形成の促進；（vi）外毛根鞘における細胞の増殖；及び/若しくは（vii）毛包内の血流の増強を介して発毛を促進することから選択される。非常に好ましくは、当該疾患又は障害は毛髪脱落を予防又は処置することであり、当該毛髪脱落は脱毛症であり、好ましくは、当該脱毛症はアンドロゲン性脱毛症（AGA）又は化学療法誘発性脱毛症（CIA

40

50

)又は円形脱毛症である。非常に好ましくは、当該疾患又は障害は、(i)毛包の成長期の誘導；(ii)メラニン形成の促進；(iii)毛包の数の増加；(iv)皮膚の厚さの増加；(v)血管形成の促進；(vi)外毛根鞘における細胞の増殖；及び/又は(vii)毛包内の血流の増強を介して発毛を促進することである。

【0016】

別の態様では、本発明は、対象、好ましくはヒトにおいて疾患又は障害を局所的に処置する方法に使用するための本発明の局所組成物を提供し、当該疾患又は障害は、(a)皮膚疾患、好ましくは皮膚老化又はステロイド誘発性皮膚萎縮の処置；(b)勃起不全の処置；(c)毛髪脱落を予防若しくは処置することであって、当該毛髪脱落が、好ましくは脱毛症であり、更に好ましくは、当該脱毛症は、アンドロゲン性脱毛症(AGA)若しくは化学療法誘発性脱毛症(CIA)若しくは円形脱毛症である、毛髪脱落を予防若しくは処置すること、又は(d)(i)毛包の成長期の誘導；(ii)メラニン形成の促進；(iii)毛包の数の増加；(iv)皮膚の厚さの増加；(v)血管形成の促進；(vi)外毛根鞘における細胞の増殖；及び/若しくは(vii)毛包内の血流の増強を介して発毛を促進することから選択される。非常に好ましくは、当該疾患又は障害は毛髪脱落を予防又は処置することであり、当該毛髪脱落は脱毛症であり、好ましくは、当該脱毛症はアンドロゲン性脱毛症(AGA)又は化学療法誘発性脱毛症(CIA)又は円形脱毛症である。非常に好ましくは、当該疾患又は障害は、(i)毛包の成長期の誘導；(ii)メラニン形成の促進；(iii)毛包の数の増加；(iv)皮膚の厚さの増加；(v)血管形成の促進；(vi)外毛根鞘における細胞の増殖；及び/又は(vii)毛包内の血流の増強を介して発毛を促進することである。

10

20

【0017】

別の態様では、本発明は、対象、好ましくはヒトにおいて、PDE5活性及び/又はNO関連内皮機能障害によって媒介される疾患又は障害、好ましくはPDE5活性及び/又はNO関連内皮機能障害によって媒介される皮膚の疾患又は障害を処置する方法であって、本発明の局所組成物を当該対象、好ましくは当該ヒトに局所投与することを含む方法を提供する。

【0018】

別の態様では、本発明は、対象、好ましくはヒトにおいて疾患又は障害を処置する方法を提供し、当該疾患又は障害は、(a)皮膚疾患、好ましくは皮膚老化又はステロイド誘発性皮膚萎縮の処置；(b)勃起不全の処置；(c)毛髪脱落を予防若しくは処置することであって、当該毛髪脱落が、好ましくは脱毛症であり、更に好ましくは、当該脱毛症は、アンドロゲン性脱毛症(AGA)若しくは化学療法誘発性脱毛症(CIA)若しくは円形脱毛症である、毛髪脱落を予防若しくは処置すること、又は(d)(i)毛包の成長期の誘導；(ii)メラニン形成の促進；(iii)毛包の数の増加；(iv)皮膚の厚さの増加；(v)血管形成の促進；(vi)外毛根鞘における細胞の増殖；及び/若しくは(vii)毛包内の血流の増強を介して発毛を促進することから選択され、当該方法は、本発明の局所組成物を当該対象、好ましくは当該ヒトに局所投与することを含む。非常に好ましくは、当該疾患又は障害は毛髪脱落を予防又は処置することであり、当該毛髪脱落は脱毛症であり、好ましくは、当該脱毛症はアンドロゲン性脱毛症(AGA)又は化学療法誘発性脱毛症(CIA)又は円形脱毛症である。非常に好ましくは、当該疾患又は障害は、(i)毛包の成長期の誘導；(ii)メラニン形成の促進；(iii)毛包の数の増加；(iv)皮膚の厚さの増加；(v)血管形成の促進；(vi)外毛根鞘における細胞の増殖；及び/又は(vii)毛包内の血流の増強を介して発毛を促進することである。

30

40

【0019】

別の態様では、本発明は、対象、好ましくはヒトにおける、PDE5活性及び/又はNO関連内皮機能障害によって媒介される疾患又は障害、好ましくはPDE5活性及び/又はNO関連内皮機能障害によって媒介される皮膚の疾患又は障害を局所的に処置するための医薬を調製するための本発明の局所組成物の使用であって、当該方法は、本発明の局所組成物を当該対象、好ましくは当該ヒトに局所投与することを含む、使用を提供する。

50

## 【 0 0 2 0 】

別の態様では、本発明は、対象、好ましくはヒトにおいて疾患又は障害を局所的に処置するための医薬品を調製するための本発明の局所組成物の使用を提供し、当該疾患又は障害は、(a)皮膚疾患、好ましくは皮膚老化又はステロイド誘発性皮膚萎縮の処置；(b)勃起不全の処置；(c)毛髪脱落を予防若しくは処置することであって、当該毛髪脱落が、好ましくは脱毛症であり、更に好ましくは、当該脱毛症は、アンドロゲン性脱毛症(AGA)若しくは化学療法誘発性脱毛症(CIA)若しくは円形脱毛症である、毛髪脱落を予防若しくは処置すること、又は(d)(i)毛包の成長期の誘導；(ii)メラニン形成の促進；(iii)毛包の数の増加；(iv)皮膚の厚さの増加；(v)血管形成の促進；(vi)外毛根鞘における細胞の増殖；及び/若しくは(vii)毛包内の血流の増強を介して発毛を促進することから選択され、当該方法は、本発明の局所組成物を当該対象、好ましくは当該ヒトに局所投与することを含む。非常に好ましくは、当該疾患又は障害は毛髪脱落を予防又は処置することであり、当該毛髪脱落は脱毛症であり、好ましくは、当該脱毛症はアンドロゲン性脱毛症(AGA)又は化学療法誘発性脱毛症(CIA)又は円形脱毛症である。非常に好ましくは、当該疾患又は障害は、(i)毛包の成長期の誘導；(ii)メラニン形成の促進；(iii)毛包の数の増加；(iv)皮膚の厚さの増加；(v)血管形成の促進；(vi)外毛根鞘における細胞の増殖；及び/又は(vii)毛包内の血流の増強を介して発毛を促進することである。

10

## 【 0 0 2 1 】

本発明の更なる態様及び実施形態は、この説明が続くにつれて明らかになるであろう。

20

## 【 図面の簡単な説明 】

## 【 0 0 2 2 】

【 図 1 】 図 1 : PEG - 400 : EtOH / 7 : 3 に溶解した化合物 1 及び化合物 2 の毛髪脱落の処置効果を確認するためのインビボマウスモデル実験の模倣図。

【 図 2 A 】 雄マウスにおける、PEG - 400 : EtOH / 7 : 3 に溶解した化合物 1 の用量特異的適用による体重変化をミノキシジル適用と比較した結果。

【 図 2 B 】 雄マウスにおける、PEG - 400 : EtOH / 7 : 3 に溶解した化合物 1 の用量特異的適用による発毛効果をミノキシジル適用と比較した結果。a、b は、化合物 1 及びミノキシジルをビヒクル群と比較した場合、それぞれ  $p < 0.05$  及び  $p < 0.01$  を示す。

30

【 図 3 A 】 雄 C57BL / 6 マウスにおける、ミノキシジル適用に対する PEG - 400 : EtOH / 7 : 3 に溶解した化合物 1 の用量特異的適用による毛成長期誘導効果を比較する一組の写真。

【 図 3 B 】 雄 C57BL / 6 マウスにおける、ミノキシジル適用に対する PEG - 400 : EtOH / 7 : 3 に溶解した化合物 1 の用量特異的適用によるメラニン産生効果(視覚的メラニン形成)を比較する一組の写真。

【 図 4 A 】 雄マウスにおける、H & E 染色によるミノキシジル適用に対する PEG - 400 : EtOH / 7 : 3 に溶解した化合物 1 の用量特異的適用による横断皮膚切片を比較した結果。

【 図 4 B 】 雄マウスにおける、H & E 染色によるミノキシジル適用に対する PEG - 400 : EtOH / 7 : 3 に溶解した化合物 1 の用量特異的適用による毛包の数を比較した結果。

40

【 図 4 C 】 雄マウスにおける、H & E 染色によるミノキシジル適用に対する PEG - 400 : EtOH / 7 : 3 に溶解した化合物 1 の用量特異的適用による皮膚厚さを比較した結果。

【 図 5 A 】 雌マウスにおける、ミノキシジル適用と比較した PEG - 400 : EtOH / 7 : 3 に溶解した化合物 1 の用量特異的適用による体重変化を比較した結果。

【 図 5 B 】 雌マウスにおける、ミノキシジル適用と比較した PEG - 400 : EtOH / 7 : 3 に溶解した化合物 1 の用量特異的適用による発毛効果を比較した結果。a、b、c は、化合物 1 群をビヒクル群と比較した場合に、それぞれ  $p < 0.05$   $p < 0.01$  及

50

び  $p < 0.001$  を示す。

【図 6 A】雌 C57BL/6 マウスにおける、ミノキシジル適用に対する PEG-400 : EtOH / 7 : 3 に溶解した化合物 1 の用量特異的適用による毛成長期誘導効果を比較する一組の写真。

【図 6 B】雌 C57BL/6 マウスにおける、ミノキシジル適用に対する PEG-400 : EtOH / 7 : 3 に溶解した化合物 1 の用量特異的適用によるメラニン産生効果（視覚的メラニン形成）を比較する一組の写真。

【図 7 A】雌マウスにおける、H & E 染色によるミノキシジル適用に対する PEG-400 : EtOH / 7 : 3 に溶解した化合物 1 の用量特異的適用による横断皮膚切片を比較した結果。

【図 7 B】雌マウスにおける、H & E 染色によるミノキシジル適用に対する PEG-400 : EtOH / 7 : 3 に溶解した化合物 1 の用量特異的適用による毛包の数を比較した結果。

【図 7 C】雌マウスにおける、H & E 染色によるミノキシジル適用に対する PEG-400 : EtOH / 7 : 3 に溶解した化合物 1 の用量特異的適用による皮膚厚を比較した結果。

【図 8 A】雌マウスにおける、PEG-400 : EtOH / 7 : 3 に溶解した化合物 2 の用量特異的適用による体重変化をミノキシジル適用と比較した結果。

【図 8 B】雌マウスにおける、PEG-400 : EtOH / 7 : 3 に溶解した化合物 2 の用量特異的適用による発毛効果をミノキシジル適用と比較した結果。a、b、c、d は、化合物 2 群をビヒクルと比較した場合、それぞれ  $p < 0.05$ 、 $p < 0.01$ 、 $p < 0.001$  及び  $p < 0.0001$  を示し、e は、0.02% 化合物 2 群を 2% ミノキシジルと比較した場合、 $p < 0.05$  を示す。

【図 9 A】雌 C57BL/6 マウスにおける、ミノキシジル適用に対する PEG-400 : EtOH / 7 : 3 に溶解した化合物 2 の用量特異的適用による毛成長期誘導効果を比較する一組の写真。

【図 9 B】雌 C57BL/6 マウスにおける、ミノキシジル適用に対する PEG-400 : EtOH / 7 : 3 に溶解した化合物 2 の用量特異的適用による及びメラニン産生効果（視覚的メラニン形成）を比較する一組の写真。

【図 10 A】雌マウスにおける、H & E 染色によるミノキシジル適用に対する PEG-400 : EtOH / 7 : 3 に溶解した化合物 2 の用量特異的適用による横断皮膚切片を比較した結果。

【図 10 B】雌マウスにおける、H & E 染色によるミノキシジル適用に対する PEG-400 : EtOH / 7 : 3 に溶解した化合物 2 の用量特異的適用による毛包の数を比較した結果。

【図 10 C】雌マウスにおける、H & E 染色によるミノキシジル適用に対する PEG-400 : EtOH / 7 : 3 に溶解した化合物 2 の用量特異的適用による皮膚厚さを比較した結果。

【図 11】化学療法によって引き起こされる毛髪脱落の PEG-400 : EtOH / 7 : 3 に溶解した化合物 1 による処置効果を確認するためのインビボマウスモデル実験の模倣図である。

【図 12 A】PEG-400 : EtOH / 7 : 3 に溶解した化合物 1 の用量特異的適用による体重をミノキシジル適用と比較した結果。

【図 12 B】PEG-400 : EtOH / 7 : 3 に溶解した化合物 1 の用量特異的適用による発毛効果をミノキシジル適用と比較した結果。a、b、c、d は、化合物 1 群をビヒクルと比較した場合に、それぞれ  $p < 0.05$ 、 $p < 0.01$ 、 $p < 0.001$  及び  $p < 0.0001$  を示し、e、f、g、h は、化合物 1 群を 2% ミノキシジル群と比較した場合、それぞれ  $p < 0.05$ 、 $p < 0.01$ 、 $p < 0.001$  及び  $p < 0.0001$  を示す。

【図 12 C】PEG-400 : EtOH / 7 : 3 に溶解した化合物 1 の用量特異的適用に

10

20

30

40

50

よる毛髪重量をミノキシジル適用と比較した結果。\*\*\*、\*\*\*\*及びnsは、同じ群からの処置前及び処置後の動物を比較した場合、それぞれ $p < 0.001$ 、 $p < 0.0001$ 及び有意でないことを示す。

【図13A】ミノキシジル適用に対するPEG-400：EtOH/7：3に溶解した化合物1の用量特異的適用による毛成長期誘導効果を比較する一組の写真。

【図13B】ミノキシジル適用に対するPEG-400：EtOH/7：3に溶解した化合物1の用量特異的適用によるメラニン産生効果（視覚的メラニン形成）を比較する一組の写真。

【図14A】雌マウスにおける、H&E染色によるミノキシジル適用に対するPEG-400：EtOH/7：3に溶解した化合物1の用量特異的適用による横断皮膚切片及び縦断皮膚切片を比較した結果。 10

【図14B】雌マウスにおける、H&E染色によるミノキシジル適用に対するPEG-400：EtOH/7：3に溶解した化合物1の用量特異的適用による毛包の数を比較した結果。

【図14C】雌マウスにおける、H&E染色によるミノキシジル適用に対するPEG-400：EtOH/7：3に溶解した化合物1の用量特異的適用による皮膚厚さを比較した結果。

【図15A】ミノキシジルと共にPEG-400：EtOH/7：3に溶解した化合物1の用量特異的適用によるCD-31血管形成マーカーの発現を比較した結果。

【図15B】ミノキシジルと共にPEG-400：EtOH/7：3に溶解した化合物1の用量特異的適用によるCD-31血管形成マーカーの発現を比較した結果。 20

【図15C】ミノキシジルと共にPEG-400：EtOH/7：3に溶解した化合物1の用量特異的適用によるKi-67細胞増殖マーカーの発現を比較した結果。

【図15D】ミノキシジルと共にPEG-400：EtOH/7：3に溶解した化合物1の用量特異的適用によるKi-67細胞増殖マーカーの発現を比較した結果。

【発明を実施するための形態】

【0023】

他に定義されない限り、本明細書で使用される全ての技術用語及び科学用語は、本発明が属する技術分野の当業者によって一般的に理解されるのと同じ意味を有する。本明細書に記載及び開示された実施形態、好ましい実施形態及び非常に好ましい実施形態は、具体的に再び言及されるかどうかにかかわらず、全ての態様及び他の実施形態、好ましい実施形態及び非常に好ましい実施形態に適用されるべきである。 30

【0024】

本明細書で使用される場合、「約」という用語は+/-10%の意味を有するものとする。例えば、約50%は、45%~55%を意味するものとする。好ましくは、本明細書で使用される場合、「約」という用語は、+/-5%の意味を有するものとする。例えば、約50%は、47.5%~52.5%を意味するものとする。

【0025】

本明細書で使用される場合、「数X~数Y」という語句は、数X及び数Yを含むものとする。例えば、「 $0.01\mu\text{mol} \sim 50\mu\text{mol}$ 」という語句は、 $0.01\mu\text{mol}$ 及び $50\mu\text{mol}$ 、並びにその間の値を指す。「約数X~約数Y」という語句についても同様である。 40

【0026】

本明細書で使用される場合、「%(v/v)」という用語は、(成分の体積/組成物の総体積) $\times 100$ を指す。例として、70%(v/v)PEG400は、全組成物100ml当たり70mlのPEG400を指す。

【0027】

「a」又は「an」という用語が本明細書で使用される場合、特に明記しない限り、「少なくとも1つ」を意味する。

【0028】

本明細書で使用される場合、「局所的に」及び「局所」という用語は、対象、好ましくはヒトの皮膚の表面への本発明の組成物の適用を指し、したがって、本明細書で使用される場合、「局所投与」という用語は、好ましくは毛髪脱落を予防又は処置するための対象、好ましくはヒトの皮膚への投与を指し（当該脱毛は脱毛症であり、好ましくは当該脱毛症はアンドロゲン性脱毛症（AGA）又は化学療法誘発性脱毛症（CIA）又は円形脱毛症である）、又は発毛を促進する。

【0029】

本明細書で使用される場合、「局所組成物」という用語は、局所投与に適しており、対象、好ましくはヒトの皮膚に適用され得る組成物を指す。

【0030】

本明細書で使用される場合、「処置」、「処置する」、「処置された」又は「処置すること」という用語は、予防及び/又は治療を指す。一実施形態では、「処置」、「処置する」、「処置された」又は「処置すること」という用語は、治療的処置を指す。別の実施形態では、「処置」、「処置する」、「処置された」又は「処置すること」という用語は、予防的処置を指す。好ましくは、当該処置の有益な又は所望の臨床結果としては、症状の緩和、疾患又は障害の程度の減弱、疾患又は障害の安定化（すなわち、悪化しない）状態、疾患又は障害の進行の遅延又は減速、疾患又は障害状態の改善又は緩和が挙げられるが、これらに限定されない。

【0031】

本明細書で使用される場合、「有効量」という用語は、所望の生物学的効果を実現するのに必要又は十分な量を指す。好ましくは、「有効量」という用語は、（i）特定の疾患又は障害を処置又は予防する、（ii）特定の疾患又は障害の1つ以上の症状を減弱、改善又は排除する、又は（iii）本明細書に記載の特定の疾患又は障害の1つ以上の症状の発症を予防又は遅延させる本発明の式Iの化合物の量を指す。式Iの本発明の化合物、又は当該局所組成物若しくは当該医薬組成物の有効量は、この選択された結果を達成する量であり、そのような量は、当業者が日常的に決定することができる。更に好ましくは、本明細書で使用される場合、「有効量」という用語は、可溶性グアニリルシクラーゼ（sGC）を活性化させるのに、及び/又はPDE5の阻害を増加させるのに有効となる必要又は十分な量を指す。有効量は、適用される特定の組成物及び対象のサイズに応じて変化し得る。当業者は、過度の実験を必要とすることなく、特定の式Iの本発明の化合物、又は本発明の当該局所組成物若しくは当該医薬組成物の有効量を経験的に決定することができる。

【0032】

本明細書で使用される場合、「哺乳動物」という用語は、ヒト、マウス、ラット、モルモット、サル、イヌ、ネコ、ウマ、ウシ、ブタ、及びヒツジを含むが、これらに限定されない。本明細書で使用される場合、「哺乳動物」という用語は、好ましくはヒトを指す。本明細書で使用される場合、「対象」という用語は、ヒト及び哺乳動物を含むが、これらに限定されない。本明細書で使用される場合、「対象」という用語は、好ましくはヒトを指す。

【0033】

したがって、第1の態様では、本発明は、式Iの化合物、好ましくは有効量の式Iの化合物

10

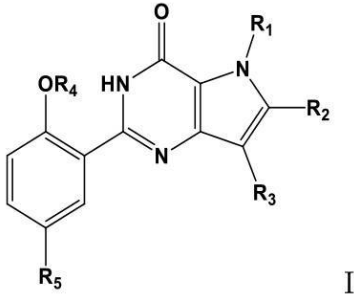
20

30

40

50

## 【化4】



I

10

(式中、

R<sub>1</sub>は、C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>アルキル、好ましくはメチル又はエチル、更に好ましくはエチルであり、

R<sub>2</sub>は、H、CHO又はCH=N-OH、好ましくはH、CHO又は(E)-CH=N-OH、更に好ましくはHであり、

R<sub>3</sub>は、C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキル、好ましくはエチル又はプロピル、更に好ましくはn-プロピルであり、

R<sub>4</sub>は、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、好ましくはエチル又はプロピル、更に好ましくはn-プロピルであり、

R<sub>5</sub>は、SO<sub>2</sub>NR<sub>13</sub>R<sub>14</sub>であり、R<sub>13</sub>及びR<sub>14</sub>は、それらが結合している窒素原子と一緒になって複素環を形成し、当該複素環はピペリジン及びピペラジンから選択され、当該複素環は、少なくとも1つのR<sub>15</sub>で置換されており、当該R<sub>15</sub>は、独立して、OH、ONO<sub>2</sub>で置換されていてもよいC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキルから選択され、当該少なくとも1つのR<sub>15</sub>の少なくとも1つは、少なくとも1つのONO<sub>2</sub>部分を含む)

20

又はその薬学的に許容され得る塩を含み、

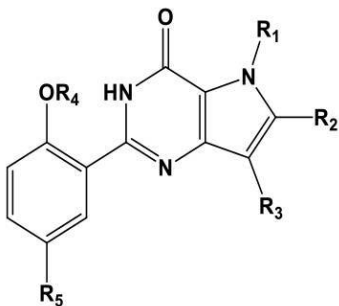
好ましくは、当該局所組成物が、約0.0001%(w/v)～約0.05%(w/v)の式Iの当該化合物、好ましくは当該化合物1を含む、局所組成物を提供する。したがって、好ましくは、式Iの当該化合物、好ましくは当該化合物1は、当該局所組成物中に約0.0001%(w/v)～約0.05%(w/v)で存在する。

## 【0034】

30

別の態様では、本発明は、式I

## 【化5】



I

40

(式中、

R<sub>1</sub>は、C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>アルキル、好ましくはメチル又はエチル、更に好ましくはエチルであり、

R<sub>2</sub>は、H、CHO又はCH=N-OH、好ましくはH、CHO又は(E)-CH=N-OH、更に好ましくはHであり、

R<sub>3</sub>は、C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキル、好ましくはエチル又はプロピル、更に好ましくはn-プロピルであり、

R<sub>4</sub>は、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、好ましくはエチル又はプロピル、更に好ましくはn-プロピルであり、

50

R<sub>5</sub>は、SO<sub>2</sub>NR<sub>13</sub>R<sub>14</sub>であり、R<sub>13</sub>及びR<sub>14</sub>は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって複素環を形成し、当該複素環はピペリジン及びピペラジンから選択され、当該複素環は、少なくとも1つのR<sub>15</sub>で置換されており、当該R<sub>15</sub>は、独立して、OH、ONO<sub>2</sub>で置換されていてもよいC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキルから選択され、当該少なくとも1つのR<sub>15</sub>の少なくとも1つは、少なくとも1つのONO<sub>2</sub>部分を含む)

の化合物、又はその薬学的に許容され得る塩を含む、局所組成物であって、

当該局所組成物は、約0.0001% (w/v) ~ 約0.05% (w/v) の式Iの当該化合物、好ましくは当該化合物1を含む、局所組成物を提供する。したがって、式Iの当該化合物、好ましくは当該化合物1は、当該局所組成物中に約0.0001% (w/v) ~ 約0.05% (w/v) で存在する。

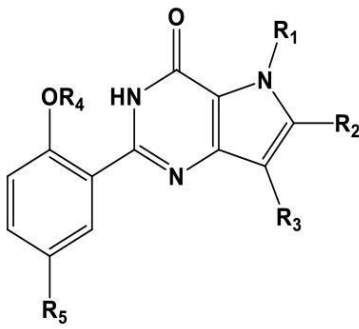
10

【0035】

別の態様では、本発明は、局所組成物であって、

(a) 式I

【化6】



I

20

(式中、

R<sub>1</sub>は、C<sub>1</sub>~C<sub>3</sub>アルキル、好ましくはメチル又はエチル、更に好ましくはエチルであり、

R<sub>2</sub>は、H、CHO又はCH=N-OH、好ましくはH、CHO又は(E)-CH=N-OH、更に好ましくはHであり、

R<sub>3</sub>は、C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルキル、好ましくはエチル又はプロピル、更に好ましくはn-プロピルであり、

30

R<sub>4</sub>は、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル、好ましくはエチル又はプロピル、更に好ましくはn-プロピルであり、

R<sub>5</sub>は、SO<sub>2</sub>NR<sub>13</sub>R<sub>14</sub>であり、R<sub>13</sub>及びR<sub>14</sub>は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって複素環を形成し、当該複素環はピペリジン及びピペラジンから選択され、当該複素環は、少なくとも1つのR<sub>15</sub>で置換されており、当該R<sub>15</sub>は、独立して、OH、ONO<sub>2</sub>で置換されていてもよいC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキルから選択され、当該少なくとも1つのR<sub>15</sub>の少なくとも1つは、少なくとも1つのONO<sub>2</sub>部分を含む)

の化合物又はその薬学的に許容され得る塩(当該局所組成物は、約0.0001% (w/v) ~ 約0.05% (w/v) の式Iの当該化合物、好ましくは当該化合物1を含み、したがって、式Iの当該化合物、好ましくは当該化合物1は、当該局所組成物中に約0.0001% (w/v) ~ 約0.05% (w/v) で存在する。

40

(b) 溶媒と、

(c) 任意に、1つ以上の他の薬学的に許容され得る賦形剤と、を含む局所組成物を提供する。

【0036】

本発明の局所組成物に含まれる式Iの化合物は、当該化合物の薬学的に許容され得る塩を含む。特に、本明細書で使用される場合、「薬学的に許容され得る塩」という用語は、本発明の化合物の薬学的に許容され得る有機又は無機塩、特に酸付加塩を指す。例示的な塩には、塩酸、硫酸、硝酸及びリン酸等の生理学的に許容され得る鉱酸の塩、又はメタン

50

スルホン酸、p-トルエンスルホン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、クエン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸及びサリチル酸等の有機酸の塩が含まれるが、これらに限定されない。式Iの化合物の薬理的に許容され得る塩の更なる例は、アルカリ金属及びアルカリ土類金属塩、例えばナトリウム、カリウム、リチウム、カルシウム又はマグネシウムの塩、アンモニウム塩又は有機塩基の塩、例えばメチルアミン、ジメチルアミン、トリエチルアミン、ピペリジン、エチレンジアミン、リジン、水酸化コリン、メグルミン、モルホリン又はアルギニンの塩である。式Iの化合物の薬学的に許容され得る塩の更なる例としては、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、重硫酸塩、リン酸塩、リン酸水素塩、硝酸塩、酢酸塩、安息香酸塩、コハク酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、乳酸塩、クエン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩等が挙げられる。

10

## 【0037】

好ましい実施形態では、当該R<sub>1</sub>は、メチル又はエチルである。好ましい実施形態では、当該R<sub>1</sub>は、メチルである。好ましい実施形態では、当該R<sub>1</sub>は、エチルである。別の好ましい実施形態では、当該R<sub>2</sub>は、Hである。更なる好ましい実施形態では、当該R<sub>3</sub>は、エチル又はn-プロピルである。更に好ましい実施形態では、当該R<sub>3</sub>は、エチルである。更に好ましい実施形態では、当該R<sub>3</sub>は、n-プロピルである。別の好ましい実施形態では、当該R<sub>4</sub>は、エチル又はn-プロピルである。別の好ましい実施形態では、当該R<sub>4</sub>は、エチルである。別の好ましい実施形態では、当該R<sub>4</sub>は、n-プロピルである。また更に好ましい実施形態では、当該R<sub>1</sub>は、メチル又はエチルであるであり、当該R<sub>2</sub>は、Hであり、当該R<sub>3</sub>は、エチル又はn-プロピルであり、当該R<sub>4</sub>は、エチル又はn-プロピルである。また更に好ましい実施形態では、当該R<sub>1</sub>は、エチルであるであり、当該R<sub>2</sub>は、Hであり、当該R<sub>3</sub>は、n-プロピルであり、当該R<sub>4</sub>は、n-プロピルである。

20

## 【0038】

好ましい実施形態では、当該R<sub>5</sub>はSO<sub>2</sub>NR<sub>13</sub>R<sub>14</sub>であり、式中、R<sub>13</sub>及びR<sub>14</sub>は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって複素環を形成し、当該複素環はピペリジン及びピペラジンから選択され、当該複素環は少なくとも1つのR<sub>15</sub>で置換され、当該R<sub>15</sub>は独立して、OH、ONO<sub>2</sub>で置換されていてもよいC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキルから選択され、当該少なくとも1つのR<sub>15</sub>の少なくとも1つは少なくとも1つのONO<sub>2</sub>部分を含む。好ましい実施形態では、当該複素環式環は、ピペリジンである。別の好ましい実施形態では、当該複素環式環は、ピペラジンである。好ましい実施形態では、当該R<sub>5</sub>はSO<sub>2</sub>NR<sub>13</sub>R<sub>14</sub>であり、式中、R<sub>13</sub>及びR<sub>14</sub>は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって複素環を形成し、当該複素環はピペリジン及びピペラジンから選択され、当該複素環は、6個のR<sub>15</sub>のうちの1、2、3、4、5個で置換され、当該R<sub>15</sub>は独立して、OH、ONO<sub>2</sub>で置換されていてもよいC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキルから選択され、当該少なくとも1つのR<sub>15</sub>のうちの少なくとも1個、好ましくは1、2、3又は4個は少なくとも1つのONO<sub>2</sub>部分を含む。好ましい実施形態では、当該R<sub>5</sub>はSO<sub>2</sub>NR<sub>13</sub>R<sub>14</sub>であり、式中、R<sub>13</sub>及びR<sub>14</sub>は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって複素環を形成し、当該複素環はピペリジン及びピペラジンから選択され、当該複素環は、1、2、又は3個のR<sub>15</sub>で置換され、当該R<sub>15</sub>は独立して、OH、ONO<sub>2</sub>で置換されていてもよいC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキルから選択され、当該少なくとも1つのR<sub>15</sub>のうちの少なくとも1個、好ましくは1、2又は3個は少なくとも1つのONO<sub>2</sub>部分を含む。

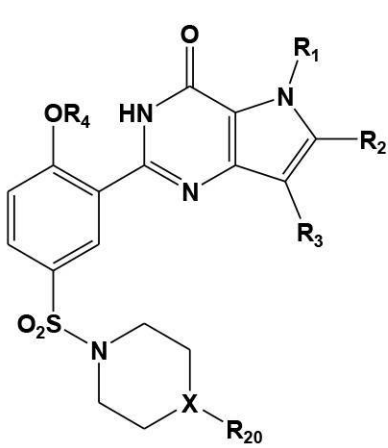
30

40

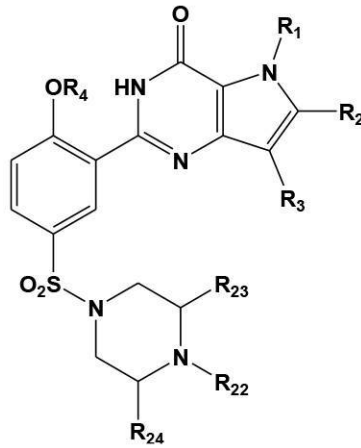
## 【0039】

好ましい実施形態では、式Iの当該化合物は、式I\*の化合物若しくは式I\*\*の化合物、

## 【化 7】



I \*



I \*\*

10

(式中、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 及び $R_4$ は、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 及び $R_4$ の全ての好ましい実施形態及び非常に好ましい実施形態を単独で又は組み合わせて含む本明細書で定義される通りであり、

$X$ は $C R_{21}$ 又は $N$ であり、

$R_{20}$ は、 $OH$ 及び/又は $ONO_2$ で置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、

$R_{21}$ は、 $H$ 、又は $OH$ 及び/若しくは $ONO_2$ で置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、

20

当該 $R_{20}$ 及び $R_{21}$ の少なくとも1つは、少なくとも1つの $ONO_2$ 部分を含み、

$R_{22}$ は、 $H$ 、又は $OH$ 及び/又は $ONO_2$ で置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、

$R_{23}$ 及び $R_{24}$ は、それぞれ独立して、 $OH$ 及び/又は $ONO_2$ で置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、

当該 $R_{22}$ 、 $R_{23}$ 及び $R_{24}$ の少なくとも1つは、少なくとも1つの $ONO_2$ 部分を含む)

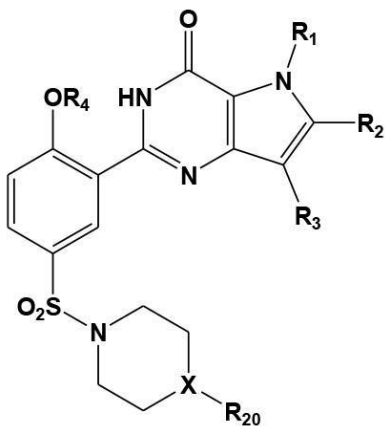
、又はその薬学的に許容され得る塩、溶媒和物若しくは水和物である。

## 【0040】

30

好ましい実施形態では、式Iの当該化合物は、式I\*の化合物、

## 【化 8】



I \*

40

(式中、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 及び $R_4$ は、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 及び $R_4$ の全ての好ましい実施形態及び非常に好ましい実施形態を単独で又は組み合わせて含む本明細書で定義される通りであり、

$X$ は $C R_{21}$ 又は $N$ であり、

$R_{20}$ は、 $OH$ 及び/又は $ONO_2$ で置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、

$R_{21}$ は、 $H$ 、又は $OH$ 及び/若しくは $ONO_2$ で置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ ア

50

ルキルであり、

当該  $R_{20}$  及び  $R_{21}$  の少なくとも1つは、少なくとも1つの  $ONO_2$  部分を含む) の化合物、又はその薬学的に許容され得る塩、溶媒和物若しくは水和物である。

【0041】

更に好ましい実施形態では、当該  $R_{20}$  は、OH 及び / 又は  $ONO_2$  で置換されていてもよい  $C_1 \sim C_6$  アルキルであり、当該  $R_{21}$  は、H 又は OH 及び / 若しくは  $ONO_2$  で置換されていてもよい  $C_1 \sim C_4$  アルキルであり、当該  $R_{20}$  及び  $R_{21}$  の少なくとも1つは、少なくとも1つの  $ONO_2$  部分を含む。更に好ましい実施形態では、当該  $R_{20}$  は、OH 及び / 又は  $ONO_2$  で置換されていてもよい  $C_1 \sim C_6$  アルキルであり、当該  $R_{21}$  は、H 又は OH 及び / 若しくは  $ONO_2$  で置換されていてもよい  $C_1 \sim C_3$  アルキルであり、当該  $R_{20}$  及び  $R_{21}$  の少なくとも1つは、少なくとも1つの  $ONO_2$  部分を含む。更に好ましい実施形態では、当該  $R_{20}$  は、OH 及び / 又は  $ONO_2$  で置換されていてもよい  $C_1 \sim C_6$  アルキルであり、当該  $R_{21}$  は、H 又は OH 及び / 若しくは  $ONO_2$  で置換されていてもよい  $C_1 \sim C_2$  アルキルであり、当該  $R_{20}$  及び  $R_{21}$  の少なくとも1つは、少なくとも1つの  $ONO_2$  部分を含む。更に好ましい実施形態では、当該  $X$  は、C、H 又は N であり、当該  $R_{20}$  は、OH 及び / 又は  $ONO_2$  で置換されていてもよい  $C_1 \sim C_6$  アルキルである。更に好ましい実施形態では、当該  $R_{20}$  は、OH 及び / 又は  $ONO_2$  で置換されていてもよい  $C_1 \sim C_4$  アルキルであり、当該  $R_{21}$  は、H 又は OH 及び / 若しくは  $ONO_2$  で置換されていてもよい  $C_1 \sim C_4$  アルキルであり、当該  $R_{20}$  及び  $R_{21}$  の少なくとも1つは、少なくとも1つの  $ONO_2$  部分を含む。更に好ましい実施形態では、当該  $R_{20}$  は、OH 及び / 又は  $ONO_2$  で置換されていてもよい  $C_1 \sim C_3$  アルキルであり、当該  $R_{21}$  は、H 又は OH 及び / 若しくは  $ONO_2$  で置換されていてもよい  $C_1 \sim C_3$  アルキルであり、当該  $R_{20}$  及び  $R_{21}$  の少なくとも1つは、少なくとも1つの  $ONO_2$  部分を含む。更に好ましい実施形態では、当該  $R_{20}$  は、OH 及び / 又は  $ONO_2$  で置換されていてもよい  $C_1 \sim C_4$  アルキルであり、当該  $R_{21}$  は、H 又は OH 及び / 若しくは  $ONO_2$  で置換されていてもよい  $C_1 \sim C_2$  アルキルであり、当該  $R_{20}$  及び  $R_{21}$  の少なくとも1つは、少なくとも1つの  $ONO_2$  部分を含む。

【0042】

更に好ましい実施形態では、当該  $R_{20}$  又は  $R_{21}$  は、互いに独立して、少なくとも1つの  $ONO_2$  部分を含む。更に好ましい実施形態では、当該  $R_{20}$  又は当該  $R_{21}$  は、正確に1つの  $ONO_2$  部分を含む。更に非常に好ましい実施形態では、当該  $R_{20}$  は、正確に1つの  $ONO_2$  部分を含む。更に非常に好ましい実施形態では、当該  $R_{21}$  は、正確に1つの  $ONO_2$  部分を含む。更に好ましい実施形態では、当該  $R_{20}$  及び当該  $R_{21}$  は、少なくとも2つの  $ONO_2$  部分を共に含む。更に好ましい実施形態では、当該  $R_{20}$  及び当該  $R_{21}$  は、正確に2つの  $ONO_2$  部分を共に含む。更に好ましい実施形態では、当該  $R_{20}$  は、正確に2個の  $ONO_2$  部分を含む。更に好ましい実施形態では、当該  $R_{20}$  及び当該  $R_{21}$  は、それぞれ、正確に1つの  $ONO_2$  部分を含む。更に好ましい実施形態では、当該  $R_{20}$  及び当該  $R_{21}$  は、それぞれ、正確に1つの  $ONO_2$  部分を含む。更に好ましい実施形態では、当該  $R_{20}$  及び当該  $R_{21}$  は、少なくとも3つの  $ONO_2$  部分を共に含む。更に好ましい実施形態では、当該  $R_{20}$  及び当該  $R_{21}$  は、正確に3つの  $ONO_2$  部分を共に含む。好ましい実施形態では、当該  $R_{21}$  は、H である。

【0043】

更に好ましい実施形態では、当該  $R_{20}$  は、OH 及び / 又は  $ONO_2$  で置換されていてもよい  $C_1 \sim C_3$  アルキルであり、当該  $R_{21}$  は、H 又は OH 及び / 若しくは  $ONO_2$  で置換されていてもよい  $C_1 \sim C_3$  アルキルであり、当該  $R_{20}$  及び  $R_{21}$  の各々は、互いに独立して、少なくとも1つ、好ましくは1つ又は2つの  $ONO_2$  部分を含む。更に好ましい実施形態では、当該  $R_{20}$  は、OH 及び / 又は  $ONO_2$  で置換されていてもよい  $C_1 \sim C_4$  アルキルであり、当該  $R_{21}$  は、H 又は OH 及び / 若しくは  $ONO_2$  で置換されていてもよい  $C_1 \sim C_2$  アルキルであり、当該  $R_{20}$  及び  $R_{21}$  の各々は、互いに独立して、少なくとも1つ、好ましくは1つ又は2つの  $ONO_2$  部分を含む。更に好ましい実施形

10

20

30

40

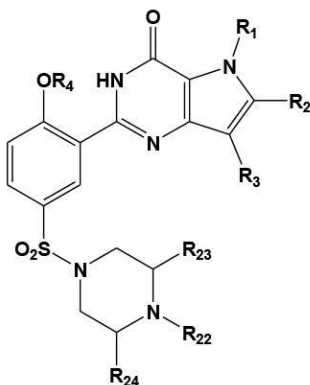
50

態では、当該  $R_{20}$  は、OH 及び / 又は  $ONO_2$  で置換されていてもよい  $C_1 \sim C_3$  アルキルであり、当該  $R_{21}$  は、H 又は OH 及び / 若しくは  $ONO_2$  で置換されていてもよい  $C_1 \sim C_3$  アルキルであり、当該  $R_{20}$  及び  $R_{21}$  の各々は、正確に 1 つの  $ONO_2$  部分を含む。更に好ましい実施形態では、当該  $R_{20}$  は、OH 及び / 又は  $ONO_2$  で置換されていてもよい  $C_1 \sim C_4$  アルキルであり、当該  $R_{21}$  は、H 又は OH 及び / 若しくは  $ONO_2$  で置換されていてもよい  $C_1 \sim C_2$  アルキルであり、当該  $R_{20}$  及び  $R_{21}$  の各々は、正確に 1 つの  $ONO_2$  部分を含む。更に好ましい実施形態では、当該  $R_{20}$  は、OH 及び / 又は  $ONO_2$  で置換されていてもよい  $C_2 \sim C_3$  アルキルであり、当該  $R_{21}$  は、H 又は OH 及び / 若しくは  $ONO_2$  で置換されていてもよい  $C_2 \sim C_3$  アルキルであり、当該  $R_{20}$  及び  $R_{21}$  の各々は、互いに独立して、少なくとも 1 つ、好ましくは 1 つ又は 2 つの  $ONO_2$  部分を含む。更に好ましい実施形態では、当該  $R_{20}$  は、OH 及び / 又は  $ONO_2$  で置換されていてもよい  $C_2 \sim C_3$  アルキルであり、当該  $R_{21}$  は、H 又は OH 及び / 若しくは  $ONO_2$  で置換されていてもよい  $C_2 \sim C_3$  アルキルであり、当該  $R_{20}$  及び  $R_{21}$  の各々は、正確に 1 つの  $ONO_2$  部分を含む。更に好ましい実施形態では、当該  $R_{20}$  は、 $CH_2ONO_2$ 、 $CH_2CH_2ONO_2$ 、 $CH(OH)CH_2ONO_2$ 、 $CH_2CH_2CH_2ONO_2$ 、 $CH(ONO_2)CH_2OH$ 、 $CH(ONO_2)CH_2ONO_2$ 、 $C(OH)(CH_2ONO_2)CH_2ONO_2$ 、 $C(OH)(CH_2CH_2ONO_2)CH_2CH_2ONO_2$  から選択され、当該  $R_{21}$  は、H、 $CH_2ONO_2$ 、 $CH_2CH_2ONO_2$ 、 $CH(OH)CH_2ONO_2$ 、 $CH_2CH_2CH_2ONO_2$ 、 $CH(ONO_2)CH_2OH$ 、 $CH(ONO_2)CH_2ONO_2$  から選択される。更に非常に好ましい実施形態では、当該  $R_{20}$  及び当該  $R_{21}$  は、 $CH_2CH_2ONO_2$  である。

【0044】

好ましい実施形態では、式 I の当該化合物は、式 I \*\* の化合物、

【化 9】



I \*\*

(式中、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$  及び  $R_4$  は、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$  及び  $R_4$  の全ての好ましい実施形態及び非常に好ましい実施形態を単独で又は組み合わせて含む本明細書で定義される通りであり、

$R_{22}$  は、H、又は OH 及び / 若しくは  $ONO_2$  で置換されていてもよい  $C_1 \sim C_6$  アルキルであり、

$R_{23}$  及び  $R_{24}$  は、それぞれ独立して、OH 及び / 若しくは  $ONO_2$  で置換されていてもよい  $C_1 \sim C_6$  アルキルであり、

当該  $R_{22}$ 、 $R_{23}$ 、及び  $R_{24}$  の少なくとも 1 つは、少なくとも 1 つの  $ONO_2$  部分を含む)

の化合物、又はその薬学的に許容され得る塩、溶媒和物若しくは水和物である。

【0045】

更に好ましい実施形態では、当該  $R_{22}$  は、H、又は OH 及び / 若しくは  $ONO_2$  で置換されていてもよい  $C_1 \sim C_4$  アルキルであり、当該  $R_{23}$  及び  $R_{24}$  は、それぞれ独立して、OH 及び / 又は  $ONO_2$  で置換されていてもよい  $C_1 \sim C_4$  アルキルである。更に好ましい実施形態では、当該  $R_{22}$  は、H、又は  $C_1 \sim C_2$  アルキル、好ましくは H 又は

メチルであり、当該  $R_{23}$  及び  $R_{24}$  は、それぞれ独立して、OH 及び / 又は  $ONO_2$  で置換されていてもよい  $C_1 \sim C_3$  アルキルである。更に好ましい実施形態では、当該  $R_{22}$  は、H、又はメチルであり、当該  $R_{23}$  及び  $R_{24}$  は、それぞれ独立して、OH 及び / 又は  $ONO_2$  で置換されていてもよい  $C_1 \sim C_2$  アルキルである。更に好ましい実施形態では、当該  $R_{22}$  は、H、又はメチルであり、当該  $R_{23}$  及び  $R_{24}$  は、それぞれ独立して、OH 及び / 又は  $ONO_2$  で置換されていてもよい  $C_2 \sim C_3$  アルキルである。更に好ましい実施形態では、当該  $R_{22}$  は、メチルであり、当該  $R_{23}$  及び  $R_{24}$  は、それぞれ独立して、OH 及び / 又は  $ONO_2$  で置換されていてもよい  $C_1 \sim C_2$  アルキルである。更に好ましい実施形態では、当該  $R_{22}$  は、メチルであり、当該  $R_{23}$  及び  $R_{24}$  は、それぞれ独立して、OH 及び / 又は  $ONO_2$  で置換されていてもよい  $C_2 \sim C_3$  アルキルである。

10

## 【0046】

更に好ましい実施形態では、当該  $R_{22}$ 、 $R_{23}$  及び  $R_{24}$  は、少なくとも2つの  $ONO_2$  部分を共に含む。更に好ましい実施形態では、当該  $R_{22}$ 、 $R_{23}$  及び  $R_{24}$  は、正確に2つの  $ONO_2$  部分を共に含む。更に好ましい実施形態では、当該  $R_{23}$  及び当該  $R_{24}$  は、正確に2つの  $ONO_2$  部分を共に含む。更に好ましい実施形態では、当該  $R_{23}$  及び当該  $R_{24}$  は、正確に1つの  $ONO_2$  部分を共に含む。

## 【0047】

更に好ましい実施形態では、式 I の当該化合物は、

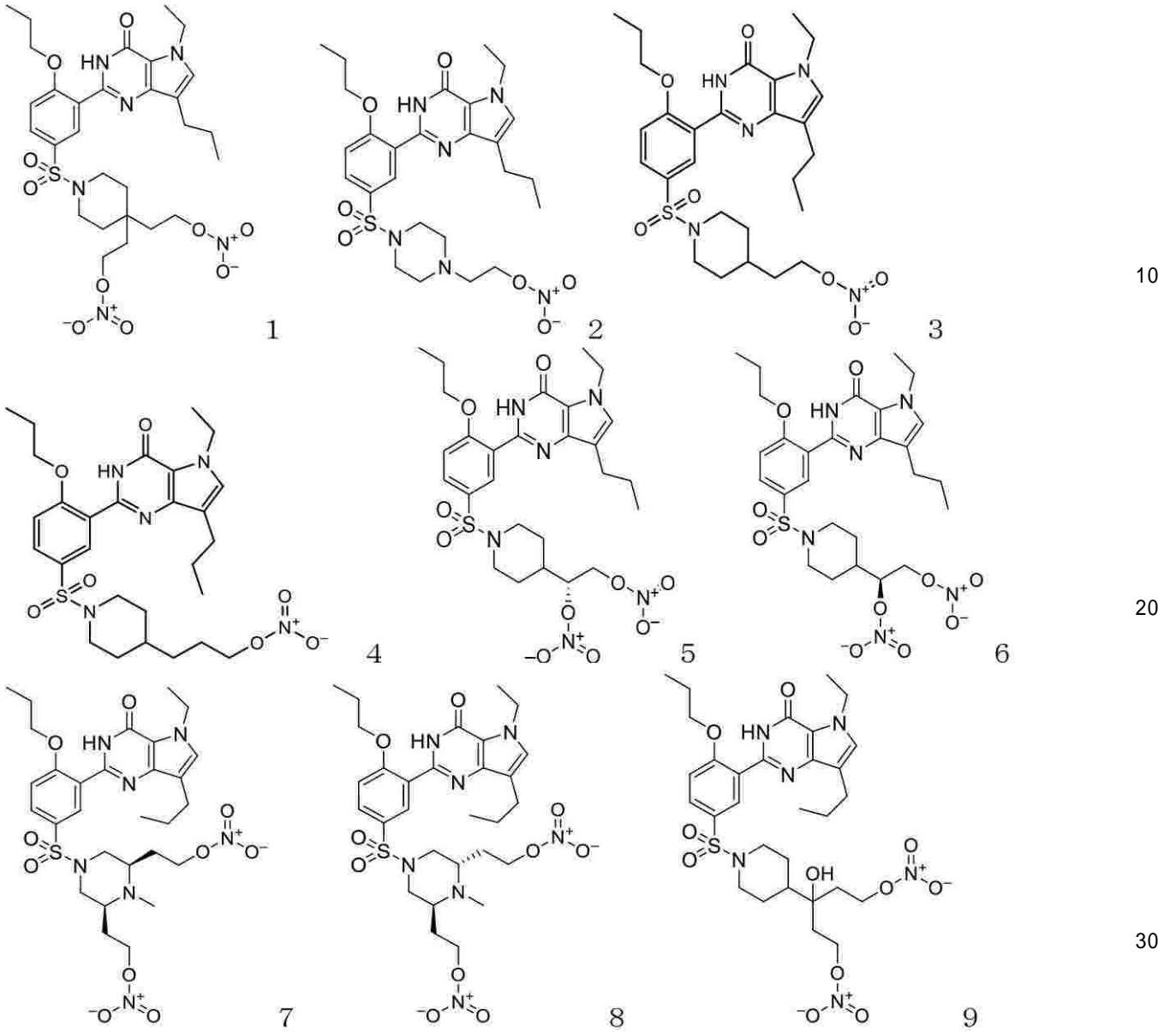
20

30

40

50

【化 1 0】



、及び

【化 1 1】



から選択される。

【0048】

更なる好ましい実施形態では、式 I の当該化合物は、

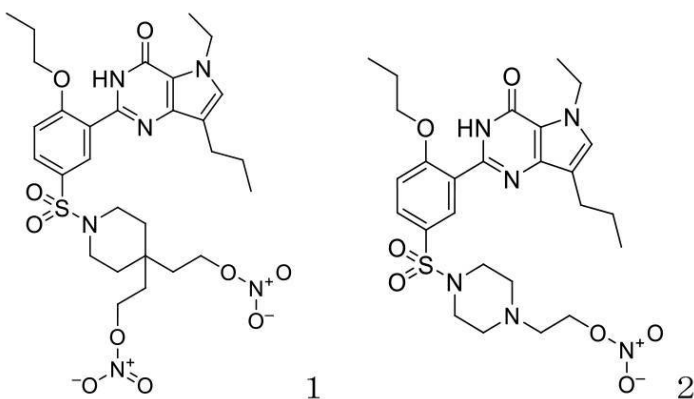
( 1 - ( ( 3 - ( 5 - エチル - 4 - オキソ - 7 - プロピル - 4 , 5 - ジヒドロ - 3 H - 50

ピロロ[3, 2-d]ピリミジン-2-イル)-4-プロポキシフェニル)スルホニル)  
 ピペリジン-4, 4-ジイル)ビス(エタン-2, 1-ジイル)ジナイトラート(1);  
 2-(4-(3-(5-エチル-4-オキソ-7-プロピル-4, 5-ジヒドロ-3  
 H-ピロロ[3, 2-d]ピリミジン-2-イル)-4-プロポキシフェニル)スルホニ  
 ル)ピペラジン-1-イル)エチルナイトラート(2);  
 2-(1-(3-(5-エチル-4-オキソ-7-プロピル-4, 5-ジヒドロ-3  
 H-ピロロ[3, 2-d]ピリミジン-2-イル)-4-プロポキシフェニル)スルホニ  
 ル)ピペリジン-4-イル)エチルナイトラート(3);  
 3-(1-(3-(5-エチル-4-オキソ-7-プロピル-4, 5-ジヒドロ-3  
 H-ピロロ[3, 2-d]ピリミジン-2-イル)-4-プロポキシフェニル)スルホニ  
 ル)ピペリジン-4-イル)プロピルナイトラート(4);  
 (R)-1-(1-(3-(5-エチル-4-オキソ-7-プロピル-4, 5-ジヒ  
 ドロ-3H-ピロロ[3, 2-d]ピリミジン-2-イル)-4-プロポキシフェニル)  
 スルホニル)ピペリジン-4-イル)エタン-1, 2-ジイルジナイトラート(5);  
 (S)-1-(1-(3-(5-エチル-4-オキソ-7-プロピル-4, 5-ジヒ  
 ドロ-3H-ピロロ[3, 2-d]ピリミジン-2-イル)-4-プロポキシフェニル)  
 スルホニル)ピペリジン-4-イル)エタン-1, 2-ジイルジナイトラート(6);  
 ((2R, 6S)-4-(3-(5-エチル-4-オキソ-7-プロピル-4, 5-  
 ジヒドロ-3H-ピロロ[3, 2-d]ピリミジン-2-イル)-4-プロポキシフェニ  
 ル)スルホニル)-1-メチルピペラジン-2, 6-ジイル)ビス(エタン-2, 1-ジ  
 イル)ジナイトラート(7);  
 ((2S, 6S)-4-(3-(5-エチル-4-オキソ-7-プロピル-4, 5-  
 ジヒドロ-3H-ピロロ[3, 2-d]ピリミジン-2-イル)-4-プロポキシフェニ  
 ル)スルホニル)-1-メチルピペラジン-2, 6-ジイル)ビス(エタン-2, 1-ジ  
 イル)ジナイトラート(8);  
 3-(1-(3-(5-エチル-4-オキソ-7-プロピル-4, 5-ジヒドロ-3  
 H-ピロロ[3, 2-d]ピリミジン-2-イル)-4-プロポキシフェニル)スルホニ  
 ル)ピペリジン-4-イル)-3-ヒドロキシペンタン-1, 5-ジイルジナイトラート  
 (9); 及び  
 2-(1-(3-(5-エチル-4-オキソ-7-プロピル-4, 5-ジヒドロ-3  
 H-ピロロ[3, 2-d]ピリミジン-2-イル)-4-プロポキシフェニル)スルホニ  
 ル)ピペリジン-4-イル)-2-ヒドロキシプロパン-1, 3-ジイルジナイトラート  
 (10)から選択される化合物である。

【0049】

更に好ましい実施形態では、式Iの当該化合物は、化合物1又は化合物2である。

【化12】



【0050】

更に非常に好ましい実施形態では、式Iの当該化合物は化合物1である。

10

20

30

40

50



0.02% (w/v) で当該局所組成物中に存在する。好ましい実施形態では、式 I の当該化合物は化合物 1 であり、当該化合物 1 は、当該局所組成物の総体積に基づいて約 0.0002% (w/v) ~ 約 0.01% (w/v) で当該局所組成物中に存在する。好ましい実施形態では、式 I の当該化合物は化合物 1 であり、当該局所組成物は当該化合物 1 を約 0.0002% (w/v) ~ 約 0.02% (w/v) 含む。好ましい実施形態では、式 I の当該化合物は化合物 1 であり、当該局所組成物は当該化合物 1 を約 0.0002% (w/v) ~ 約 0.01% (w/v) 含む。

【0055】

好ましい実施形態では、式 I の当該化合物は化合物 1 であり、当該化合物 1 は、当該局所組成物の総体積に基づいて約 0.0002% (w/v) ~ 約 0.008% (w/v) で当該局所組成物中に存在する。好ましい実施形態では、式 I の当該化合物は化合物 1 であり、当該化合物 1 は、当該局所組成物の総体積に基づいて約 0.0002% (w/v) ~ 約 0.006% (w/v) で当該局所組成物中に存在する。好ましい実施形態では、式 I の当該化合物は化合物 1 であり、当該局所組成物は当該化合物 1 を約 0.0002% (w/v) ~ 約 0.008% (w/v) 含む。好ましい実施形態では、式 I の当該化合物は化合物 1 であり、当該局所組成物は当該化合物 1 を約 0.0002% (w/v) ~ 約 0.006% (w/v) 含む。

10

【0056】

好ましい実施形態では、式 I の当該化合物は化合物 1 であり、当該化合物 1 は、当該局所組成物の総体積に基づいて約 0.0002% (w/v) ~ 約 0.005% (w/v) で当該局所組成物中に存在する。好ましい実施形態では、式 I の当該化合物は化合物 1 であり、当該化合物 1 は、当該局所組成物の総体積に基づいて約 0.0002% (w/v) ~ 約 0.004% (w/v) で当該局所組成物中に存在する。好ましい実施形態では、式 I の当該化合物は化合物 1 であり、当該局所組成物は当該化合物 1 を約 0.0002% (w/v) ~ 約 0.005% (w/v) 含む。好ましい実施形態では、式 I の当該化合物は化合物 1 であり、当該局所組成物は当該化合物 1 を約 0.0002% (w/v) ~ 約 0.004% (w/v) 含む。

20

【0057】

更に好ましい実施形態では、当ギア局所組成物は、式 I の当該化合物、好ましくは当該化合物 1 を、約 1.5  $\mu$ M ~ 約 300  $\mu$ M、好ましくは約 3  $\mu$ M ~ 約 200  $\mu$ M、更に好ましくは約 5  $\mu$ M ~ 約 100  $\mu$ M の濃度で含む。

30

【0058】

更に好ましい実施形態では、式 I の当該化合物は、化合物 1 であり、当該局所組成物は、当該化合物 1 を約 1.5  $\mu$ M ~ 約 300  $\mu$ M、好ましくは約 3  $\mu$ M ~ 約 200  $\mu$ M、更に好ましくは約 5  $\mu$ M ~ 約 100  $\mu$ M の濃度で含む。

【0059】

更に好ましい実施形態では、当該局所組成物は、式 I の当該化合物、好ましくは当該化合物 1 を約 5  $\mu$ M、好ましくは約 6  $\mu$ M から約 75  $\mu$ M の濃度で含む。更に好ましい実施形態では、当該局所組成物は、式 I の当該化合物、好ましくは当該化合物 1 を約 5  $\mu$ M、好ましくは約 6  $\mu$ M から約 60  $\mu$ M の濃度で含む。更に好ましい実施形態では、当該局所組成物は、式 I の当該化合物、好ましくは当該化合物 1 を約 5  $\mu$ M、好ましくは約 6  $\mu$ M から約 50  $\mu$ M の濃度で含む。更に好ましい実施形態では、当該局所組成物は、式 I の当該化合物、好ましくは当該化合物 1 を約 5  $\mu$ M、好ましくは約 6  $\mu$ M から約 45  $\mu$ M の濃度で含む。更に好ましい実施形態では、当該局所組成物は、式 I の当該化合物、好ましくは当該化合物 1 を約 6  $\mu$ M ~ 約 40  $\mu$ M の濃度で含む。更に好ましい実施形態では、当該局所組成物は、式 I の当該化合物、好ましくは当該化合物 1 を約 6  $\mu$ M ~ 約 38  $\mu$ M の濃度で含む。更に好ましい実施形態では、当該局所組成物は、式 I の当該化合物、好ましくは当該化合物 1 を約 6  $\mu$ M ~ 約 35  $\mu$ M の濃度で含む。更に好ましい実施形態では、当該局所組成物は、式 I

40

50

の当該化合物、好ましくは当該化合物 1 を約  $6 \mu\text{M}$  ~ 約  $8 \mu\text{M}$  の濃度で含む。更に好ましい実施形態では、当該局所組成物は、式 I の当該化合物、好ましくは当該化合物 1 を約  $25 \mu\text{M}$  ~ 約  $35 \mu\text{M}$  の濃度で含む。更に好ましい実施形態では、当該局所組成物は、式 I の当該化合物、好ましくは当該化合物 1 を約  $6 \mu\text{M}$  の濃度で含む。更に好ましい実施形態では、当該局所組成物は、式 I の当該化合物、好ましくは当該化合物 1 を約  $30 \mu\text{M}$  の濃度で含む。

【0060】

更に好ましい実施形態では、式 I の当該化合物は、化合物 1 であり、当該局所組成物は、当該化合物 1 を約  $5 \mu\text{M}$ 、好ましくは約  $6 \mu\text{M}$  から約  $75 \mu\text{M}$  の濃度で含む。更に好ましい実施形態では、式 I の当該化合物は、化合物 1 であり、当該局所組成物は、当該化合物 1 を約  $5 \mu\text{M}$ 、好ましくは約  $6 \mu\text{M}$  から約  $60 \mu\text{M}$  の濃度で含む。更に好ましい実施形態では、式 I の当該化合物は、化合物 1 であり、当該局所組成物は、当該化合物 1 を約  $5 \mu\text{M}$ 、好ましくは約  $6 \mu\text{M}$  から約  $50 \mu\text{M}$  の濃度で含む。更に好ましい実施形態では、式 I の当該化合物は、化合物 1 であり、当該局所組成物は、当該化合物 1 を約  $5 \mu\text{M}$ 、好ましくは約  $6 \mu\text{M}$  から約  $45 \mu\text{M}$  の濃度で含む。更に好ましい実施形態では、式 I の当該化合物は、化合物 1 であり、当該局所組成物は、当該化合物 1 を約  $5 \mu\text{M}$ 、好ましくは約  $6 \mu\text{M}$  から約  $40 \mu\text{M}$  の濃度で含む。更に好ましい実施形態では、式 I の当該化合物は化合物 1 であり、当該局所組成物は、当該化合物 1 を約  $6 \mu\text{M}$  ~ 約  $40 \mu\text{M}$  の濃度で含む。更に好ましい実施形態では、式 I の当該化合物は化合物 1 であり、当該局所組成物は、当該化合物 1 を約  $6 \mu\text{M}$  ~ 約  $38 \mu\text{M}$  の濃度で含む。更に好ましい実施形態では、式 I の当該化合物は化合物 1 であり、当該局所組成物は、当該化合物 1 を約  $6 \mu\text{M}$  ~ 約  $35 \mu\text{M}$  の濃度で含む。更に好ましい実施形態では、式 I の当該化合物は化合物 1 であり、当該局所組成物は、当該化合物 1 を約  $6 \mu\text{M}$  ~ 約  $8 \mu\text{M}$  の濃度で含む。更に好ましい実施形態では、式 I の当該化合物は化合物 1 であり、当該局所組成物は、当該化合物 1 を約  $25 \mu\text{M}$  ~ 約  $35 \mu\text{M}$  の濃度で含む。更に好ましい実施形態では、式 I の当該化合物は化合物 1 であり、当該局所組成物は、当該化合物 1 を約  $6 \mu\text{M}$  の濃度で含む。更に好ましい実施形態では、式 I の当該化合物は化合物 1 であり、当該局所組成物は、当該化合物 1 を約  $30 \mu\text{M}$  の濃度で含む。

【0061】

いくつかの実施形態では、当該局所組成物は、異なる剤形、例えば、溶液、懸濁液、クリーム、軟膏、ローション、ペースト、エマルジョン、フォーム及びゲルに製剤化することができる。

【0062】

好ましい実施形態では、当該局所組成物は、溶液又はゲルとして製剤化される。好ましい実施形態では、当該局所組成物は、液体局所組成物である。更に好ましい実施形態では、当該局所組成物は液体局所組成物であり、当該液体局所組成物は溶液として製剤化される。更に好ましい実施形態では、当該局所組成物は液体局所組成物であり、当該液体局所組成物はゲルとして製剤化される。

【0063】

好ましい実施形態では、当該局所組成物は、少なくとも 1 つの溶媒を含み、当該溶媒は、PEG 200、PEG 240、PEG 300、PEG 350、PEG 400、PEG 540、エタノール、2 - (2 - エトキシエトキシ) エタノール (トランスクトール (transcutol))、グリセリン、プロピレングリコール、ポリプロピレングリコール、ポロキサマー 101、ポロキサマー 182、ポロキサマー 188、ポロキサマー 237、ポロキサマー 331、ポロキサマー 338、ポロキサマー 407、水、及びそれらの混合物からなる群から選択される。好ましい実施形態では、当該局所組成物は、少なくとも 1 つの溶媒を含み、当該少なくとも 1 つの溶媒は、PEG 400、PEG 350、PEG 240、エタノール、2 - (2 - エトキシエトキシ) エタノール (トランスクトール)、グリセリン、プロピレングリコール、ポリプロピレングリコール、ポロキサマー 407、ポロキサマー 188 及び水からなる群から選択される。本明細書で使用さ

10

20

30

40

50

れる場合、「トランスクトール」という用語は、2 - (2 - エトキシエトキシ) エタノールを指す。

【0064】

好ましい実施形態では、当該局所組成物は溶媒の組み合わせを含み、当該溶媒の組み合わせは、PEG 200、PEG 240、PEG 300、PEG 350、PEG 400、PEG 540、エタノール、2 - (2 - エトキシエトキシ) エタノール(トランスクトール)、グリセリン、プロピレングリコール、ポリプロピレングリコール、ポロキサマー101、ポロキサマー182、ポロキサマー188、ポロキサマー237、ポロキサマー331、ポロキサマー338、ポロキサマー407、及び水からなる群から選択される溶媒を含む。好ましい実施形態では、当該局所組成物は溶媒の組み合わせを含み、当該溶媒の組み合わせは、PEG 400、PEG 350、PEG 240、エタノール、2 - (2 - エトキシエトキシ) エタノール(トランスクトール)、グリセリン、プロピレングリコール、ポリプロピレングリコール、ポロキサマー407、ポロキサマー188及び水からなる群から選択される溶媒を含む。

10

【0065】

好ましい実施形態では、当該局所組成物は溶媒の組み合わせを含み、当該溶媒の組み合わせはPEG 400及びエタノールを含む。好ましい実施形態では、当該局所組成物は、溶媒の組み合わせを含み、当該溶媒の組み合わせは、PEG 400とエタノールを含み、好ましくはそれらからなり、当該PEG 400の量は、局所組成物の総体積に基づいて約60%～約75%(vol/vol)、好ましくは約65%～約75%(vol/vol)、より好ましくは約68%～約72%(vol/vol)であり、当該エタノールの量は、局所組成物の総体積に基づいて約25%～約40%(vol/vol)、好ましくは約25%～約35%(vol/vol)、より好ましくは約28%～約32%(vol/vol)である。

20

【0066】

好ましい実施形態では、当該局所組成物は溶媒の組み合わせを含み、当該溶媒の組み合わせはPEG 400とエタノールとからなり、当該PEG 400の量は局所組成物の総体積に基づいて約60%～約75%(vol/vol)、好ましくは約65%～約75%(vol/vol)、より好ましくは約68%～約72%(vol/vol)であり、当該エタノールの量は局所組成物の総体積に基づいて約25%～約40%(vol/vol)、好ましくは約25%～約35%(vol/vol)、より好ましくは約28%～約32%(vol/vol)である。

30

【0067】

好ましい実施形態では、当該局所組成物は、溶媒の組み合わせを含み、当該溶媒の組み合わせは、PEG 400とエタノールとからなり、当該PEG 400の量は、局所組成物の総体積に基づいて約68%～約72%(vol/vol)であり、当該エタノールの量は、局所組成物の総体積に基づいて約28%～約32%(vol/vol)である。

【0068】

好ましい実施形態では、当該局所組成物は、溶媒の組み合わせを含み、当該溶媒の組み合わせは、PEG 400とエタノールとからなり、当該PEG 400の量は、局所組成物の総体積に基づいて約70%(vol/vol)であり、当該エタノールの量は、局所組成物の総体積に基づいて約30%(vol/vol)である。

40

【0069】

好ましい実施形態では、当該局所組成物は、溶媒を含み、当該溶媒は、PEG 400とエタノールの組み合わせであり、当該PEG 400とエタノールの比(vol/vol)は、約60:40～75:25、好ましくは約65:35～75:25、更に好ましくは約68:32～72:28、再び更に好ましくは約70:30である。

【0070】

好ましい実施形態では、当該局所組成物は、溶媒の組み合わせを含み、溶媒の当該組み合わせが、PEG 400、エタノール、トランスクトール及び水を含み、好ましくはこれ

50

らからなり、当該PEG400の量は、局所組成物の総体積に基づいて、約5%～約15% (vol/vol)、好ましくは約8%～約12% (vol/vol)であり、当該エタノールの量は、局所組成物の総体積に基づいて約20%～約40% (vol/vol)、好ましくは約25%～約35% (vol/vol)であり、当該トランスクトールの量は、局所組成物の総体積に基づいて、約5%～約15% (vol/vol)、好ましくは約8%～約12% (vol/vol)であり、当該水の量は、局所組成物の総体積に基づいて、約30%～約70% (vol/vol)、好ましくは約40%～約60%、更に好ましくは約45%～約55% (vol/vol)である。

**【0071】**

好ましい実施形態では、当該局所組成物は、溶媒の組み合わせを含み、溶媒の当該組み合わせが、PEG400と、エタノールと、トランスクトールと、水とからなり、当該PEG400の量は、局所組成物の総体積に基づいて、約5%～約15% (vol/vol)、好ましくは約8%～約12% (vol/vol)であり、当該エタノールの量は、局所組成物の総体積に基づいて約20%～約40% (vol/vol)、好ましくは約25%～約35% (vol/vol)であり、当該トランスクトールの量は、局所組成物の総体積に基づいて、約5%～約15% (vol/vol)、好ましくは約8%～約12% (vol/vol)であり、当該水の量は、局所組成物の総体積に基づいて、約30%～約70% (vol/vol)、好ましくは約40%～約60%、更に好ましくは約45%～約55% (vol/vol)である。

10

**【0072】**

好ましい実施形態では、当該局所組成物は溶媒を含み、当該媒はPEG400、エタノール、トランスクトール及び水の組み合わせであり、当該PEG400：エタノール：トランスクトール：水の比 (vol/vol) は約5：20：5：30～15：40：15：70、好ましくは約8：25：8：40～約12：35：12：60、更に好ましくは約10：30：10：50である。

20

**【0073】**

好ましい実施形態では、溶媒は、局所組成物の総重量に基づいて、約90%重量/重量～約99%重量/重量、好ましくは約95%重量/重量～約99%重量/重量、より好ましくは約97%重量/重量～約98%重量/重量の濃度で存在する。

**【0074】**

好ましい実施形態では、当該局所組成物は、任意に、1つ以上の他の薬学的に許容され得る賦形剤を含む。好ましい実施形態では、当該局所組成物は、1つ以上の他の薬学的に許容され得る賦形剤を含む。好ましい実施形態では、当該薬学的に許容され得る賦形剤は、増粘剤、安定剤、酸化防止剤、キレート剤、油性材料、乳化剤、浸透促進剤、pH調整剤、保存剤、抗菌剤、乳白剤、芳香剤、着色剤、ゲル化剤、保湿剤、界面活性剤、及びそれらの組み合わせからなる群から選択される。一実施形態では、当該薬学的に許容され得る賦形剤は、増粘剤、安定剤、酸化防止剤、pH調整剤、保存剤、抗菌剤、及びそれらの組み合わせからなる群から選択される。

30

**【0075】**

本発明の局所組成物に使用される薬学的に許容され得る賦形剤は、2つ以上の方法で作用することができる。例えば、増粘剤はゲル化剤としても機能することができる。可溶化剤は溶媒としても機能することができる。

40

**【0076】**

好ましい実施形態では、当該局所組成物は、1つ以上の他の薬学的に許容され得る賦形剤を含み、当該薬学的に許容される賦形剤の1つは増粘剤である。好ましい実施形態では、当該局所組成物は、増粘剤を含む。増粘剤は当業者に公知であり、セルロース誘導体、ポリビニルピロリドン、カルボマーポリマー、カルボマー誘導体、マルトデキストリン、ポリデキストロース、デキストラート、カルボキシポリメチレン、ポリビニルアルコール、ポロキサマー及びそれらの混合物を含む。

**【0077】**

50

好ましい実施形態では、当該局所組成物は、セルロース誘導体、ポリビニルピロリドン、カルボマーポリマー、カルボマー誘導体、マルトデキストリン、ポリデキストロース、デキストラート、カルボキシポリメチレン、ポリビニルアルコール、ポロキサマー又はそれらの混合物から選択される1つ以上の薬学的に許容され得る賦形剤を含む。

【0078】

好ましい実施形態では、当該局所組成物は、1つ以上の他の薬学的に許容され得る賦形剤を含み、当該薬学的に許容される賦形剤の1つは酸化防止剤である。好ましい実施形態では、当該局所組成物は、酸化防止剤を含む。酸化防止剤は当業者に公知であり、例えば、ブチル化ヒドロキシアニソール、ブチル化ヒドロキシトルエン、ビタミンC、ビタミンE、ビタミンA、ルテイン、リコペン、パルミチン酸レチニル、メタ重亜硫酸カリウム、メタ重亜硫酸ナトリウム、チオ硫酸ナトリウム五水和物、3,4-ジヒドロキシ安息香酸、没食子酸プロピル、 $\alpha$ -リポ酸、パルミチン酸アスコルビル、ピロ亜硫酸ナトリウム、ユビキノン、セレン、又はそれらの組み合わせが挙げられる。

10

【0079】

好ましい実施形態では、当該局所組成物は、ブチル化ヒドロキシアニソール、ブチル化ヒドロキシトルエン、ビタミンC、ビタミンE、ビタミンA、ルテイン、リコペン、パルミチン酸レチニル、メタ重亜硫酸カリウム、メタ重亜硫酸ナトリウム、チオ硫酸ナトリウム五水和物、3,4-ジヒドロキシ安息香酸、没食子酸プロピル、 $\alpha$ -リポ酸、パルミチン酸アスコルビル、ピロ亜硫酸ナトリウム、ユビキノン、セレン、又はそれらの組み合わせからなる群から選択される1つ以上の薬学的に許容され得る賦形剤を含む。

20

【0080】

好ましい実施形態では、当該局所組成物は、1つ以上の他の薬学的に許容され得る賦形剤を含み、当該薬学的に許容される賦形剤の1つは保存剤である。好ましい実施形態では、当該局所組成物は、保存剤を含む。保存剤は当業者に公知であり、例えば、ベンジルアルコール、安息香酸、フェノール、m-クレゾール、メチルパラベン、プロピルパラベン、又はそれらの組み合わせを含む。

【0081】

好ましい実施形態では、当該局所組成物は、ベンジルアルコール、安息香酸、フェノール、m-クレゾール、メチルパラベン、プロピルパラベン、又はそれらの組み合わせから選択される1つ以上の薬学的に許容され得る賦形剤を含む。

30

【0082】

好ましい実施形態では、当該局所組成物は、PEG-20硬化ヒマシ油、PEG-35硬化ヒマシ油、PEG-40硬化ヒマシ油（ポリオキシル40硬化ヒマシ油）、PEG-60硬化ヒマシ油、PEG-100硬化ヒマシ油、PEG-1000硬化ヒマシ油、PEG-2000硬化ヒマシ油、PEG-4000硬化ヒマシ油、PEG-6000硬化ヒマシ油、ポリソルベート20、ポリソルベート40、ポリソルベート60、ポリソルベート80及びポリソルベート100から選択される1つ以上の薬学的に許容され得る賦形剤を含む。

【0083】

好ましい実施形態では、当該局所組成物は、PEG-20硬化ヒマシ油、PEG-35硬化ヒマシ油、PEG-40硬化ヒマシ油（ポリオキシル40硬化ヒマシ油）、PEG-60硬化ヒマシ油、PEG-100硬化ヒマシ油、PEG-1000硬化ヒマシ油、PEG-2000硬化ヒマシ油、PEG-4000硬化ヒマシ油、PEG-6000硬化ヒマシ油、ポリソルベート20、ポリソルベート40、ポリソルベート60、ポリソルベート80、ポリソルベート100、セルロース誘導体、ポリビニルピロリドン、カルボマーポリマー、カルボマー誘導体、マルトデキストリン、ポリデキストロース、デキストラート、カルボキシポリメチレン、ポリビニルアルコール、ポロキサマー、ブチル化ヒドロキシアニソール、ブチル化ヒドロキシトルエン、ビタミンC、ビタミンE、ビタミンA、ルテイン、リコペン、パルミチン酸レチニル、メタ重亜硫酸カリウム、メタ重亜硫酸ナトリウム、チオ硫酸ナトリウム五水和物、3,4-ジヒドロキシ安息香酸、没食子酸プロピル、

40

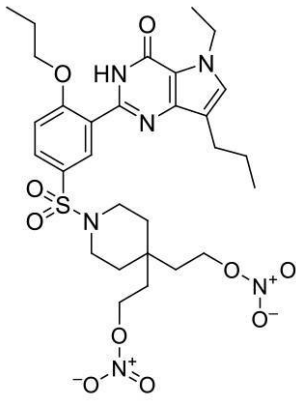
50

アルファ - リポ酸、パルミチン酸アスコルビル、ピロ亜硫酸ナトリウム、ユビキノン、セレン、ベンジルアルコール、安息香酸、フェノール、m - クレゾール、メチルパラベン、プロピルパラベン、又はそれらの組み合わせ若しくは混合物から選択される 1 つ以上の薬学的に許容され得る賦形剤を含む。

【 0 0 8 4 】

好ましい実施形態では、式 I の当該化合物は、化合物 1 であり、

【 化 1 4 】



10

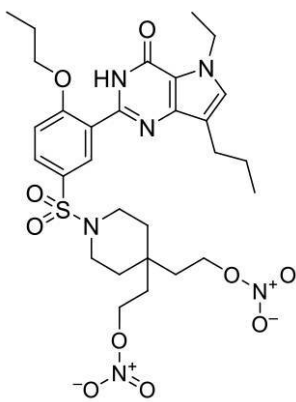
当該局所組成物は、当該化合物 1 を約 1 . 5  $\mu$ M ~ 約 300  $\mu$ M、好ましくは約 3  $\mu$ M ~ 約 200  $\mu$ M、更に好ましくは約 5  $\mu$ M ~ 約 100  $\mu$ M の濃度で含み、当該局所組成物は、溶媒の組み合わせを含み、当該溶媒の組み合わせは、PEG 400 とエタノールを含み、好ましくはそれらからなり、当該 PEG 400 の量は、局所組成物の総体積に基づいて約 60% ~ 約 75% (vol / vol)、好ましくは約 65% ~ 約 75% (vol / vol)、より好ましくは約 68% ~ 約 72% (vol / vol) であり、当該エタノールの量は、局所組成物の総体積に基づいて約 25% ~ 約 40% (vol / vol)、好ましくは約 25% ~ 約 35% (vol / vol)、より好ましくは約 28% ~ 約 32% (vol / vol) である。

20

【 0 0 8 5 】

好ましい実施形態では、式 I の当該化合物は、化合物 1 であり、

【 化 1 5 】



40

当該局所組成物は、当該化合物 1 を約 1 . 5  $\mu$ M ~ 約 300  $\mu$ M、好ましくは約 3  $\mu$ M ~ 約 200  $\mu$ M、更に好ましくは約 5  $\mu$ M ~ 約 100  $\mu$ M の濃度で含み、

当該局所組成物は、溶媒の組み合わせを含み、当該溶媒の組み合わせは、PEG 400、エタノール、トランスクトール及び水を含み、好ましくはこれらからなり、当該 PEG 400 の量は、局所組成物の総体積に基づいて、約 5% ~ 約 15% (vol / vol)、好ましくは約 8% ~ 約 12% (vol / vol) であり、当該エタノールの量は、局所組成物の総体積に基づいて約 20% ~ 約 40% (vol / vol)、好ましくは約 25% ~

50





は障害は毛髪脱落を予防又は処置することであり、当該毛髪脱落は脱毛症であり、好ましくは、当該脱毛症はアンドロゲン性脱毛症（AGA）又は化学療法誘発性脱毛症（CIA）又は円形脱毛症である。非常に好ましくは、当該疾患又は障害は、（i）毛包の成長期の誘導；（ii）メラニン形成の促進；（iii）毛包の数の増加；（iv）皮膚の厚さの増加；（v）血管形成の促進；（vi）外毛根鞘における細胞の増殖；及び/又は（vii）毛包内の血流の増強を介して発毛を促進することである。

【0091】

別の態様では、本発明は、対象、好ましくはヒトにおいて疾患又は障害を局所的に処置する方法に使用するための本発明の局所組成物を提供し、当該疾患又は障害は、（a）皮膚疾患、好ましくは皮膚老化又はステロイド誘発性皮膚萎縮の処置；（b）勃起不全の処置；（c）毛髪脱落を予防若しくは処置することであって、当該毛髪脱落が、好ましくは脱毛症であり、更に好ましくは、当該脱毛症は、アンドロゲン性脱毛症（AGA）若しくは化学療法誘発性脱毛症（CIA）若しくは円形脱毛症である、毛髪脱落を予防若しくは処置すること、又は（d）（i）毛包の成長期の誘導；（ii）メラニン形成の促進；（iii）毛包の数の増加；（iv）皮膚の厚さの増加；（v）血管形成の促進；（vi）外毛根鞘における細胞の増殖；及び/若しくは（vii）毛包内の血流の増強を介して発毛を促進することから選択される。非常に好ましくは、当該疾患又は障害は毛髪脱落を予防又は処置することであり、当該毛髪脱落は脱毛症であり、好ましくは、当該脱毛症はアンドロゲン性脱毛症（AGA）又は化学療法誘発性脱毛症（CIA）又は円形脱毛症である。非常に好ましくは、当該疾患又は障害は、（i）毛包の成長期の誘導；（ii）メラニン形成の促進；（iii）毛包の数の増加；（iv）皮膚の厚さの増加；（v）血管形成の促進；（vi）外毛根鞘における細胞の増殖；及び/又は（vii）毛包内の血流の増強を介して発毛を促進することである。

【0092】

別の態様では、本発明は、対象、好ましくはヒトにおいて、PDE5活性及び/又はNO関連内皮機能障害によって媒介される疾患又は障害、好ましくはPDE5活性及び/又はNO関連内皮機能障害によって媒介される皮膚の疾患又は障害を処置する方法であって、本発明の局所組成物を当該対象、好ましくは当該ヒトに局所投与することを含む方法を提供する。

【0093】

別の態様では、本発明は、対象、好ましくはヒトにおいて疾患又は障害を処置する方法を提供し、当該疾患又は障害は、（a）皮膚疾患、好ましくは皮膚老化又はステロイド誘発性皮膚萎縮の処置；（b）勃起不全の処置；（c）毛髪脱落を予防若しくは処置することであって、当該毛髪脱落が、好ましくは脱毛症であり、更に好ましくは、当該脱毛症は、アンドロゲン性脱毛症（AGA）若しくは化学療法誘発性脱毛症（CIA）若しくは円形脱毛症である、毛髪脱落を予防若しくは処置すること、又は（d）（i）毛包の成長期の誘導；（ii）メラニン形成の促進；（iii）毛包の数の増加；（iv）皮膚の厚さの増加；（v）血管形成の促進；（vi）外毛根鞘における細胞の増殖；及び/若しくは（vii）毛包内の血流の増強を介して発毛を促進することから選択され、当該方法は、本発明の局所組成物を当該対象、好ましくは当該ヒトに局所投与することを含む。非常に好ましくは、当該疾患又は障害は毛髪脱落を予防又は処置することであり、当該毛髪脱落は脱毛症であり、好ましくは、当該脱毛症はアンドロゲン性脱毛症（AGA）又は化学療法誘発性脱毛症（CIA）又は円形脱毛症である。非常に好ましくは、当該疾患又は障害は、（i）毛包の成長期の誘導；（ii）メラニン形成の促進；（iii）毛包の数の増加；（iv）皮膚の厚さの増加；（v）血管形成の促進；（vi）外毛根鞘における細胞の増殖；及び/又は（vii）毛包内の血流の増強を介して発毛を促進することである。

【0094】

別の態様では、本発明は、対象、好ましくはヒトにおける、PDE5活性及び/又はNO関連内皮機能障害によって媒介される疾患又は障害、好ましくはPDE5活性及び/又はNO関連内皮機能障害によって媒介される皮膚の疾患又は障害を局所的に処置するため

の医薬を調製するための本発明の局所組成物の使用であって、当該方法は、本発明の局所組成物を当該対象、好ましくは当該ヒトに局所投与することを含む、使用を提供する。

【0095】

別の態様では、本発明は、対象、好ましくはヒトにおいて疾患又は障害を局所的に処置するための医薬品を調製するための本発明の局所組成物の使用を提供し、当該疾患又は障害は、(a)皮膚疾患、好ましくは皮膚老化又はステロイド誘発性皮膚萎縮の処置；(b)勃起不全の処置；(c)毛髪脱落を予防若しくは処置することであって、当該毛髪脱落が、好ましくは脱毛症であり、更に好ましくは、当該脱毛症は、アンドロゲン性脱毛症(AGA)若しくは化学療法誘発性脱毛症(CIA)若しくは円形脱毛症である、毛髪脱落を予防若しくは処置すること、又は(d)(i)毛包の成長期の誘導；(ii)メラニン形成の促進；(iii)毛包の数の増加；(iv)皮膚の厚さの増加；(v)血管形成の促進；(vi)外毛根鞘における細胞の増殖；及び/若しくは(vii)毛包内の血流の増強を介して発毛を促進することから選択され、当該方法は、本発明の局所組成物を当該対象、好ましくは当該ヒトに局所投与することを含む。非常に好ましくは、当該疾患又は障害は毛髪脱落を予防又は処置することであり、当該毛髪脱落は脱毛症であり、好ましくは、当該脱毛症はアンドロゲン性脱毛症(AGA)又は化学療法誘発性脱毛症(CIA)又は円形脱毛症である。非常に好ましくは、当該疾患又は障害は、(i)毛包の成長期の誘導；(ii)メラニン形成の促進；(iii)毛包の数の増加；(iv)皮膚の厚さの増加；(v)血管形成の促進；(vi)外毛根鞘における細胞の増殖；及び/又は(vii)毛包内の血流の増強を介して発毛を促進することである。

10

20

【0096】

更なる態様では、本発明は、式Iの化合物、その誘導体又はその薬学的に許容され得る塩を有効成分として含み、好ましくは式Iの当該化合物は、化合物1又は化合物2であり、更に好ましくは式Iの当該化合物が化合物1である、毛髪脱落を予防若しくは処置する又は発毛を促進するための医薬組成物に関する。

【0097】

好ましい実施形態では、当該疾患又は障害は、毛髪脱落の予防又は処置である。好ましい実施形態では、当該疾患又は障害は、毛髪脱落の予防又は処置であり、当該脱毛は、脱毛症である。好ましい実施形態では、当該疾患又は障害は毛髪脱落を予防又は処置することであり、当該毛髪脱落は脱毛症であり、当該脱毛症はアンドロゲン性脱毛症(AGA)又は化学療法誘発性脱毛症(CIA)又は円形脱毛症である。好ましい実施形態では、当該脱毛症は、アンドロゲン性脱毛症(AGA)である。好ましい実施形態では、当該脱毛症は、化学療法誘発性脱毛症(CIA)である。好ましい実施形態では、当該脱毛症は円形脱毛症である。

30

【0098】

好ましい実施形態では、当該疾患又は障害は、(i)毛包の成長期の誘導；(ii)メラニン形成の促進；(iii)毛包の数の増加；(iv)皮膚の厚さの増加；(v)血管形成の促進；(vi)外毛根鞘における細胞の増殖；及び/又は(vii)毛包内の血流の増強を介して発毛を促進することである。

【0099】

例

式Iの化合物の合成：式Iの化合物及びそれらの合成は、国際公開第2018/215433号に開示されており、その開示は参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。特に、国際公開第2018/215433号の例7、14、20、55、57、103、106及び107は、式Iの好ましい化合物の調製の詳細な説明を含む。

40

【0100】

材料：以下の材料を使用して、本明細書に記載の例示的な組成物を調製したが、これらの材料は全て当業者に公知であり、American Pharmaceutical Association及びThe Pharmaceutical Society of Great Britain(eds R C Rowe, P J Sheskey

50

and ME Quinn; Pharmaceutical Press, London, 2009) によって共同出版された Handbook of Pharmaceutical Excipients に更に詳細に記載されている：トランスクトール (Transcutol) (ジエチレングリコールモノエチルエーテル [IUPAC: 2-(2-エトキシエトキシ)エタノール]、純度 99% 以上、Sigma Aldrich); Kolliphor RH40 (Sigma Aldrich、ポリオキシル 40 硬化ヒマシ油); PEG-400 ( $C_{2n}H_{4n+2}O_{n+1}$ ;  $n = 8.2 \sim 9.1$ ; VWR); Ethanol BioUltra (Sigma Aldrich)。

【0101】

分析 HPLC: HPLC-MS を本明細書に記載の例示的な組成物の分析に使用した。組成物中の化合物 1 の含有量は、所定の許容範囲内であった。

10

【0102】

機器: AGILENT 1100、MS SCIEX API 4000 Q-TRAP 質量分析計

分析条件: カラム: Zorbax XBD-C18 カラム、 $4.6 \times 50$  mm、 $3.5 \mu\text{m}$ 。カラム温度:  $40^\circ\text{C}$ 、移動相 A: 水/アセトニトリル (95/5: v/v) + 水中 0.1% ギ酸、移動相 B: 水/アセトニトリル (5/95: v/v) + 水中 0.1% ギ酸、流量  $0.4 \text{ mL/分}$ 、注入量:  $20 \mu\text{L}$  (単回注入)、検出: 波長  $250 \text{ nm}$ 。

【0103】

【表 0】

20

| 勾配表-時間[分] | %A   | %B   |
|-----------|------|------|
| 1.50      | 70.0 | 30.0 |
| 1.00      | 5.0  | 95.0 |
| 5.00      | 5.0  | 95.0 |
| 5.50      | 95.0 | 5.0  |
| 6.2       | 95.0 | 5.0  |
| 6.50      | 70.0 | 30.0 |
| 7.50      | 70.0 | 30.0 |

【0104】

全ての例示的な組成物は、目視検査により透明な溶液であった。

30

【0105】

例 1

組成物ビヒクルの調製

A. ビヒクル製剤 A の調製

$100 \text{ mL}$  のビヒクル組成物 A について、 $70 \text{ mL}$  の PEG-400 を  $30 \text{ mL}$  のエタノールと混合し、溶液を 10 分間攪拌した。

【0106】

B. ビヒクル組成物 B の調製

$100 \text{ mL}$  のビヒクル組成物 B について、 $10 \text{ mL}$  の PEG-400 を  $10 \text{ mL}$  のトランスクトール及び  $30 \text{ mL}$  のエタノールと混合し、溶液を 10 分間攪拌した。溶液に  $0.130 \text{ mL}$  の Kolliphor を添加し、室温で 24 時間攪拌した。24 時間後、水  $50 \text{ mL}$  を添加し、15 分間攪拌した。

40

【0107】

例 2

本発明の組成物の調製

A. 局所組成物 A1 の調製

$100 \text{ mL}$  の局所組成物 A1 について、 $70 \text{ mL}$  の PEG-400 を  $30 \text{ mL}$  のエタノールと混合し、溶液を 10 分間攪拌した。溶液に、 $0.2 \text{ mg}$  ( $0.3 \mu\text{mol}$ ) の化合物 1 を添加し、室温で 24 時間攪拌した。

50

## 【0108】

## B. 局所組成物 A 2 の調製

100 ml の局所組成物 A 2 について、70 ml の PEG - 400 を 30 ml のエタノールと混合し、溶液を 10 分間攪拌した。溶液に、2 mg (3  $\mu$ mol) の化合物 1 を添加し、室温で 24 時間攪拌した。

## 【0109】

## C. 局所組成物 A 3 の調製

100 ml の局所組成物 A 3 について、70 ml の PEG - 400 を 30 ml のエタノールと混合し、溶液を 10 分間攪拌した。溶液に、20 mg (30  $\mu$ mol) の化合物 1 を添加し、室温で 24 時間攪拌した。

10

## 【0110】

## D. 局所組成物 A 4 の調製

100 ml の局所組成物 A 4 について、70 ml の PEG - 400 を 30 ml のエタノールと混合し、溶液を 10 分間攪拌した。溶液に、0.4 mg (0.6  $\mu$ mol) の化合物 1 を添加し、室温で 24 時間攪拌した。

## 【0111】

## E. 局所組成物 A 5 の調製

100 ml の局所組成物 A 5 について、70 ml の PEG - 400 を 30 ml のエタノールと混合し、溶液を 10 分間攪拌した。溶液に、2 mg (3.5  $\mu$ mol) の化合物 2 を添加し、室温で 24 時間攪拌した。

20

## 【0112】

## F. 局所組成物 A 6 の調製

100 ml の局所組成物 A 3 について、70 ml の PEG - 400 を 30 ml のエタノールと混合し、溶液を 10 分間攪拌した。溶液に、20 mg (35  $\mu$ mol) の化合物 2 を添加し、室温で 24 時間攪拌した。

## 【0113】

## G. 局所用組成物 B 1 の調製

100 ml のビヒクル組成物 B 1 について、10 ml の PEG - 400 を 10 ml のトランスクトール及び 30 ml のエタノールと混合し、溶液を 10 分間攪拌した。溶液に、0.2 mg (0.3  $\mu$ mol) の化合物 1 及び 0.130 ml の Kolliphor を添加し、室温で 24 時間攪拌した。24 時間後、水 50 ml を添加し、15 分間攪拌した。

30

## 【0114】

## 例 3

化合物 1 の局所の皮膚投与、及びインビボでの脱毛症の C57BL/6 マウスモデルにおける発毛に対する効果

C57BL/6 マウスの背部毛は、時間同期した毛周期を有することが知られている。約 18 ~ 21 日齢 (2 ~ 3 週齢) 及び 47 ~ 95 日齢 (6 ~ 14 週齢) から、背部毛は休止期 / 静止期 (視覚的にピンク色の皮膚) にある [Lee BH, Lee JS, Kim YC. Hair growth - promoting effects of lavender oil in C57BL/6 mice. Toxicol Res. (2016) 32 (2) : 103 - 108; Choi HI, Kang BM, Jang J, Hwang ST, Kwon O. Novel effect of sildenafil on hair growth. Biochem Biophys Res Commun. (2018) 505 (3) : 685 - 691]。したがって、C57BL/6 マウスは、発毛促進を研究するための確立されたモデルである。

40

## 【0115】

## 動物

発毛周期の安定した休止期にある 6 ~ 9 週齢の雄及び雌の C57BL/6 マウスを使用した (インド国テランガーナの Vivo Bio Tech Ltd から入手)。異なる処置群の詳細を表 1 に示す。

50

【0116】

【表1】

表1. 異なる処置群の詳細

| 処置群の番号 |               | 化合物の濃度           | 動物数<br>雄 | 動物数<br>雌 |
|--------|---------------|------------------|----------|----------|
| 1      | 陽性対照          | ミノキシジル5%(w/v)    | 5        | -        |
|        |               | ミノキシジル2%(w/v)    | -        | 5        |
| 2      | 化合物1<br>組成物A1 | 0.0002 % (w/v)   | 5        | 5        |
| 3      | 化合物1<br>組成物A2 | 0.002 % (w/v)    | 5        | 5        |
| 4      | 化合物1<br>組成物A3 | 0.02 % (w/v)     | -        | 5        |
| 5      | ビヒクル<br>組成物A  | PEG-400:EtOH/7:3 | 5        | 5        |

10

【0117】

化合物処置適用

対応するビヒクル (PEG - 400 : EtOH / 7 : 3) (PEG - 400 : Central Drug House Ltd. インド国デリー ; エタノール : Changshu Hongsheng fine chemicals Co. Ltd.、中国) 中のそれぞれ 0.02%、0.002%、及び 0.0002% (w/v) の濃度の化合物 1 の透明溶液 50  $\mu$ L と、陽性対照、対応するビヒクル (PEG - 400 : EtOH / 7 : 3) 中の 2% 溶液 (雌) 又は 5% 溶液 (雄) (w/v) のミノキシジル (Chemieliva、中国) とを、マウスの背中が刈り取られた領域に局所適用した。溶液は、約 2  $\text{cm}^2$  の円形領域を覆った。処置レジメンは、1日2回、5日間 / 1週間、合計4週間の適用であった。

20

【0118】

C57BL/6マウスにおける成長期発毛の誘導

1日目に選択した動物は、体重が 19.8 ~ 20.2 g の範囲で平均 20.05 g  $\pm$  0.17 であった。これらの動物の背中 (約 4 x 4  $\text{cm}^2$ ) の毛を、化合物 1 による処置の 0 日前に、電気バリカンを使用して動物の皮膚に触れることなく毛を刈り、毛を収集した。処置とそれに続く成長期の開始、皮膚の色の変化及び発毛の外観についての視覚分析を監視した。実験終了後、全ての動物の背部皮膚を除去し、視覚的メラニン形成を報告した。次いで、更なる組織病理分析のために皮膚切片を 10% ホルマリン溶液中に保存した。

30

【0119】

動物を 30 日間観察し、発毛スコアを毎日記録した。発毛のスコアリングの基準は以下の通りである：発毛なし、ピンクの皮膚 - スコア 0；肌の色がピンク色から灰色 / 薄灰色に変化し、目に見える毛の成長がない - スコア 0.5、成長期の開始 (皮膚の色が灰色 / 薄灰色から暗灰色 / 黒色に変化し、目に見える発毛はない) - スコア 1；まばらな発毛 - スコア 1.5；びまん性の短い発毛 - スコア 2、中程度の発毛 - スコア 2.5 及び高密度の正常な被毛 - スコア 3 (Lee BH, Lee JS, Kim YC. Hair growth-promoting effects of lavender oil in C57BL/6 mice. Toxicol Res. (2016) 32(2): 103-108)。

40

【0120】

研究の開始前及び経過中に動物の写真をキャプチャした。研究の完全性を維持するために、背側の毛が刈り取られた皮膚のランダムな領域で突然の急激な発毛を示した動物を外

50

れ値とみなし、実験に含めなかった。

#### 【0121】

##### 組織学及び免疫組織化学

実験終了後、全ての動物を安楽死 (Choi HI, Kang BM, Jang J, Hwang ST, Kwon O. Novel effect of sildenafil on hair growth. Biochem Biophys Res Commun. (2018) 505(3):685-691) によって殺した。次いで、各動物の背部皮膚を剥離によって除去した。剥離した皮膚を広げ、皮膚の裏側の黒変で示されるメラニン形成の誘導について目視で確認した。皮膚試料を事前に標識したガラススライド上に均一に広げ、更なる使用まで10%ホルマリン中に保持した。その後、皮膚試料をパラフィンに包埋し、マイクロームを使用して5ミクロンで切片化し、動物ごとに対応するスライドを調製した。得られたスライドをヘマトキシリン&エオシン (H&E) 染色に使用し、横断面及び縦断面の顕微鏡写真データにおいて、真皮及び皮下組織の毛包の総数を各動物について決定した。Image J 1.44ソフトウェアを使用して皮膚厚さを測定した。

10

#### 【0122】

##### 統計解析

統計分析は、GraphPad Prism 9.0.0ソフトウェアを使用した。統計的有意性は、一元配置又は二元配置ANOVA、続いてテューキーの多重比較検定によって決定した。結果は、群あたりの動物の数からの平均+/-SEMとして提示される。統計学的有意性を $P < 0.05$ とみなした。

20

#### 【0123】

##### 結果

雄マウス：試験中、全ての動物の皮膚色のピンク色 (休止期) から灰色/黒色 (成長期) への変化及び新しい毛髪の再生の出現を観察した。ビヒクル群と比較して、化合物1で処置された雄動物の全般的な健康又は体重に関して有害作用は観察されなかった (図2A)。5日目から、発毛は、ビヒクルと比較して0.002%化合物1処置群で有意に高かった (図2B)。さらに、0.002%化合物1処置群は、5%ミノキシジルと比較して、15日目からの発毛の有意な増加を示した。試験を通して、ビヒクル群では成長期が観察されなかった (図2B)。

30

#### 【0124】

0.002%化合物1処置マウスは、発毛誘導後10日目にピンク色から薄い灰色への皮膚色変化を示し、休止期から成長期への移行を示すことがわかった。また、0.002%化合物1処置群では、発毛は、22日目にビヒクル群よりも有意に高かった (図3A)。研究の最後に、皮膚生検を収集し、化合物適用部位での視覚的メラニン形成の徴候について観察した。0.002%化合物1による処置は、2/5匹の動物の剥離した皮膚におけるメラニン形成の出現をもたらした。ビヒクルでは視覚的メラニン形成は観察されなかった (図3B)。

#### 【0125】

マウスの皮膚の厚さは毛周期に基づいて変化し、成長期で最大になり、休止期に達すると薄くなる。組織学的試験は、化合物1処置群において、より多くの成長期毛包を示した (図4A)。化合物1は、対照群と比較した場合、皮膚の皮下組織層におけるかなり多数の毛包の出現及び総毛包数をもたらした (図4B)。さらに、皮膚厚さは、ビヒクル群と比較した場合、0.002%化合物1処置後に増加した (図4C)。

40

#### 【0126】

雌マウス：試験中、全ての動物の皮膚色のピンク色 (休止期) から灰色/黒色 (成長期) への変化及び新しい毛髪の再生の出現を観察した。ビヒクル群と比較して、処置動物の全般的な健康又は体重に関して有害作用は観察されなかった (図5A)。26日目から、発毛はビヒクル群と比較して0.002%化合物1処置群で有意に高かった (図5B)。さらに、30日目に、0.002%化合物1で処置したマウス、続いて低用量処置群及び

50

ミノキシジル群において最大発毛スコアが観察された(図5B)。30日間の試験を通して、ビヒクル群では成長期が観察されなかった(図5B)。0.002%化合物1処置マウスは、発毛誘導後10日目にピンク色から薄い灰色への皮膚色変化を示し、休止期から成長期への移行を示すことがわかった。24日目に、黒色皮膚の面積は、対照群と比較して化合物1処置マウスにおいてより大きかった(図6A)。研究の最後に、皮膚生検を収集し、化合物適用部位での視覚的メラニン形成の徴候について観察した。0.0002%及び0.002%の化合物1による処置は、それぞれ2/5匹マウスの剥離した皮膚におけるメラニン形成の出現をもたらした。ビヒクル群及び陽性対照群の両方で、視覚的メラニン形成は観察されなかった(図6B)。

【0127】

10

組織学的試験は、ビヒクル及び2%ミノキシジルと比較して、化合物1処置群0.0002%及び0.002%において、より多くの成長期毛包を示した(図7A)。化合物1は、対照群と比較した場合、皮膚の皮下組織層におけるかなり多数の毛包の出現及び総毛包数をもたらした(図7B)。さらに、皮膚の厚さは、ビヒクル及び2%ミノキシジル群と比較した場合、化合物1処置後に増加した(図7C)。

【0128】

例4

本発明の化合物2の局所の皮膚投与、及びインビボでの脱毛症のC57BL/6マウスモデルにおける発毛に対する効果

実験の設定及び分析を、例1に記載のように行った。

20

【0129】

【表2】

表2. 異なる処置群の詳細

| 処置群の番号 |               | 化合物の濃度              | 動物数<br>雄 | 動物数<br>雌 |
|--------|---------------|---------------------|----------|----------|
| 1      | 陽性対照          | ミノキシジル5%(w/v)       | 5        | -        |
|        |               | ミノキシジル2%(w/v)       | -        | 5        |
| 2      | 化合物2<br>組成物A5 | 0.002% (w/v)        | -        | 5        |
| 3      | 化合物2<br>組成物A6 | 0.02% (w/v)         | -        | 5        |
| 4      | ビヒクル<br>組成物A  | (PEG400:EtOH / 7:3) | 5        | 5        |

30

【0130】

化合物処置適用

対応するビヒクル(PEG-400:EtOH/7:3)(PEG-400:Central Drug House Ltd.インド国デリー;エタノール:Changshu Hongsheng fine chemicals Co.Ltd.、中国)中のそれぞれ0.02%、0.002%(w/v)の濃度の化合物2の透明溶液50µLと、陽性対照、対応するビヒクル(PEG-400:EtOH/7:3)中の2%溶液(雌)又は5%溶液(雄)(w/v)のミノキシジル(Chemieliva、中国)とを、マウスの背中の毛が刈り取られた領域に局所適用した。溶液は、約2cm<sup>2</sup>の円形領域を覆った。処置レジメンは、1日2回、5日間/1週間、合計4週間の適用であった。

40

【0131】

結果

雌マウス:試験中、全ての動物の皮膚色のピンク色(休止期)から灰色/黒色(成長期)への変化及び新しい毛髪の再生の出現を観察した。ビヒクル群と比較して、処置動物の

50

全般的健康又は体重に関して有害作用は観察されなかった（図 8 A）。23 日目以降、発毛はビヒクルと比較して処置群 2 で有意に高かった。さらに、処置群 2 は、2%ミノキシジルと比較して、25、29 及び 30 日目に発毛の有意な増加を示した。さらに、30 日目に、処置群 2、続いて低用量処置群及びミノキシジル群のマウスにおいて最大発毛スコアが観察された（図 8 B）。30 日間の試験を通して、ビヒクル群では成長期が観察されなかった（図 8 B）。処置群 2 マウスは、発毛誘導後 10 日目にピンク色から薄い灰色への皮膚色変化を示し、休止期から成長期への移行を示すことがわかった。また、処置群 3 では、発毛は 29 及び 30 日目にビヒクル群よりも有意に高かった。30 日目に、黒色皮膚の面積は、対照群と比較して化合物 2 処置マウスにおいてより大きかった（図 9 A）。研究の最後に、皮膚生検を収集し、化合物適用部位での視覚的メラニン形成の徴候について観察した。0.002%及び0.02%の化合物 2 による処置は、それぞれ 1/5 匹の動物の剥離した皮膚におけるメラニン形成の出現をもたらした。ビヒクル群及び陽性対照群の両方で、視覚的メラニン形成は観察されなかった（図 9 B）。

10

#### 【0132】

マウスの皮膚の厚さは毛周期に基づいて変化し、成長期で最大になり、休止期に達すると薄くなる。実験群と対照群の皮膚厚を比較することによって、成長期誘導を評価することが可能であった。組織学的試験は、対照群と比較して、化合物 2 処置群においてより多くの成長期毛包を示した（図 10 A）。化合物 2 処置は、対照群と比較した場合、皮膚の皮下組織層におけるかなり多数の毛包の出現及び総毛包数をもたらした（図 10 B）。さらに、皮膚の厚さは、ビヒクル及び 2%ミノキシジル群と比較した場合、0.02%化合物 2 処置後に増加した（図 10 C）。

20

#### 【0133】

##### 例 5

本発明の化合物の局所の皮膚投与、及びインビボでの化学療法誘発性脱毛症（CIA）の予防モデルに対するその効果

##### 動物

発毛周期の安定した休止期にある 6～9 週齢の雌 C57BL/6 マウス（Vivo Bio Tech Ltd、インド国テランガーナ）を使用した。異なる処置群の詳細を表 3 に示す。

30

#### 【0134】

##### 【表 3】

表 3. 異なる処置群の詳細。

| 処置群の番号 | 処置群           | 動物数                |   |
|--------|---------------|--------------------|---|
| 1      | 陽性対照          | ミノキシジル2%(w/v)      | 7 |
| 2      | 化合物1<br>組成物A4 | 0.0004% (w/v)      | 7 |
| 3      | 化合物1<br>組成物A2 | 0.002% (w/v)       | 7 |
| 4      | ビヒクル<br>組成物A  | (PEG400:EtOH/ 7:3) | 7 |
| 5      | 疾患対照          | シクロホスファミド誘発性CIA    | 6 |

40

#### 【0135】

##### 化合物処置適用

対応するビヒクル（PEG-400:EtOH/7:3）（PEG-400:Central Drug House Ltd、インド国デリー；エタノール:Changshu Hongsheng fine chemicals Co.Ltd、中国）中のそれぞれ 0.0004%、0.002%（w/v）の濃度の化合物 1 の透明溶液 100 μ

50

Lと、陽性対照、対応するビヒクル（PEG-400：EtOH/7：3）中の2%溶液（w/v）のミノキシジル（Chemieliva、中国）とを、雌マウスの背中の脱毛領域に局所適用した。溶液は、約4cm<sup>2</sup>の円形領域を覆った。処置レジメンは、シクロホスファミド注射前に7日間、その後3週間にわたり、1日2回であった。

#### 【0136】

化学療法誘発性脱毛症（CIA）のC57BL/6マウスモデル

1日目の動物（雌）は、体重が18.5～19.3gの範囲であり、平均18.8g±0.2であった。電気バリカンを使用して背中から毛を穏やかに刈り取ることによって動物を露出させた。翌日、皮膚が透き通っている動物を脱毛クリームを用いて脱毛した。化学療法誘発性脱毛症マウスモデルにおける化合物1の予防可能性を評価するために、全ての動物が成長期段階に達した10日目まで、1日2回の適用レジメンで、1日目以降、背側脱毛皮膚に対して0.0004%及び0.002%の化合物1、2%ミノキシジル及びビヒクルで動物を局所的に処置した。脱毛後11日目に、化合物1又はビヒクルの適用は行わなかった。これをウォッシュアウト期間とみなした。脱毛後12日目に、動物に150mg/kg体重の用量のシクロホスファミド（CYP-Himedia Laboratories、インド国ムンバイ）を腹腔内注射した。1日のウォッシュアウト期間を動物に与えた後、化合物1による処置を再開した。処置レジメンを、更に3週間、それぞれの群において0.0004%及び0.002%の化合物1、2%ミノキシジル及びビヒクルを用いて再開した。全ての動物を1日目（実験開始）から30日目（実験終了日及び動物殺日）まで観察し、発毛スコアを毎日記録した。発毛のスコアリングの基準は以下の通りである：発毛なし、ピンクの皮膚 - スコア0；肌の色がピンク色から灰色/薄灰色に変化し、目に見える毛の成長がない - スコア0.5；成長期の開始（皮膚の色が灰色/薄灰色から暗灰色/黒色に変化し、目に見える発毛はない） - スコア1；まばらな発毛 - スコア1.5；びまん性の短い発毛 - スコア2、中程度の発毛 - スコア2.5及び高密度の正常な被毛 - スコア3（Lee BH, Lee JS, Kim YC. Hair growth-promoting effects of lavender oil in C57BL/6 mice. Toxicol Res. (2016) 32(2): 103-108）。研究の開始前及び経過中に動物の写真をキャプチャした。研究の開始前及び経過中に動物の写真を撮影した。

#### 【0137】

組織学及び免疫組織化学

実験終了後、全ての動物を安楽死（Choi HI, Kang BM, Jang J, Hwang ST, Kwon O. Novel effect of sildenafil on hair growth. Biochem Biophys Res Commun. (2018) 505(3): 685-691）によって殺した。次いで、各動物の背部皮膚を剥離によって除去した。剥離した皮膚を広げ、皮膚の裏側の黒変で示されるメラニン形成の誘導について目視で確認した。皮膚試料を事前に標識したガラススライド上に均一に広げ、更なる使用まで10%ホルマリン中に保持した。その後、皮膚試料をパラフィンに包埋し、ミクロトームを使用して5ミクロンで切片化し、動物ごとに対応するスライドを調製した。得られたスライドをヘマトキシリン&エオシン（H&E）染色に使用し、横断面及び縦断面の顕微鏡写真データにおいて、真皮及び皮下組織の毛包の総数を各動物について決定した。ImageJ 1.44ソフトウェアを使用して皮膚厚さを測定した。CD-31抗体（抗CD31、内皮細胞、JC/70A、XBioGenex）及びKi-67抗体（ウサギ抗Ki-67、ZytoMED Systems）を使用して免疫組織化学分析を実施して、毛包における毛包周囲血管形成及び増殖指数をそれぞれ観察した。半定量的等級付けを適用した。CD-31の場合、スコアリングは、毛包底付近の毛細血管の数に基づいた。スコア1は、毛包の底部の1つ又は2つの毛細管が観察された皮膚切片に割り当てられ、一方、毛包底付近の2つを超える毛細管には2のスコアが与えられた。Ki-67マーカーについては、毛包の外毛根鞘細胞中の陽性Ki-67細胞の存在は、染色の強度に応じて1又は2のスコアを付けた。

## 【 0 1 3 8 】

## 結果

シクロホスファミド誘発毛髪脱落マウスモデルにおける化合物1の予防的発毛促進能を研究するために、安定した休止期にあるC57BL/6雌マウスを使用した。この30日間の研究では、CYP投与の前後にウォッシュアウト期間を行った(図11A)。各群において、動物を、CYPの投与後の毛髪脱落の発症について観察した。研究の過程で、行動変化、処置に対する反応又は一般的な健康に関連する有害作用の徴候は観察されなかった。また、いずれの群においても体重に対する悪影響は観察されなかった(図12A)。

## 【 0 1 3 9 】

C57BL/6マウスの皮膚色は休止期にはピンク色であり、成長期が始まると暗くなる。CYP投与前に、化合物1(0.0004%及び0.002%)の局所適用は、適用の第1週の終わりまでにミノキシジル処置群と比較した場合、動物の大部分においてより速い皮膚の色の变化(休止期から成長期への移行)をもたらした。ビヒクル対照群と比較した場合、2%ミノキシジルで処置した動物でも同様の観察が記録された。12日目(CYP注射の日)に、全ての群の平均発毛スコアは1であった。12日目のCYP投与後、0.0004%の化合物1で処置した動物では脱毛症の軽微な徴候があり、0.002%の化合物1で処置した動物では脱毛症の徴候はなかった。一般に、化合物1処置群では平均発毛の減少は観察されなかった(図12B)。処置の開始前に、全ての動物の毛髪試料を収集した。動物の殺日に、2~3の発毛スコアを有する処置動物の試料を毛髪重量分析のために収集した。毛髪の再生が観察され、毛髪の重量を測定した動物から、処置前及び処置後の毛髪試料から約100本の髪の毛を選択した。0.0004%及び0.002%のTOP-M119による処置は、同じ動物のそれぞれの前処置毛髪と比較して、7/7の動物において毛髪重量の有意な増加をもたらした(図12C)。化合物1の局所適用は、ミノキシジル及びビヒクル群と比較して、6/7日目以降の発毛のより速い増加をもたらしたことも観察された。化合物1の適用は、全ての7/7匹の動物において完全な毛の再生をもたらした(3の発毛スコア)。さらに、0.0004%の化合物1(図13A)と比較した場合、0.002%で処置した動物でわずかにより速い発毛の増加が観察された。2%ミノキシジルによる処置は、ビヒクルと比較して発毛のより速い達成をもたらした。しかし、完全な発毛は3/7匹の動物でのみ観察され(発毛スコア3)、4/7匹の動物は中程度の発毛を示した(2~2.5の発毛スコア)。ビヒクル処置群では、2/7匹の動物が完全な発毛を達成し、4/7匹の動物が予備から中程度の発毛を示し(2~2.5の発毛スコア)、1匹の動物は発毛を示さなかった(図13A)。

## 【 0 1 4 0 】

さらに、試験の最後に皮膚生検を収集し、化合物適用部位での視覚的メラニン形成の徴候について分析した。0.0004%及び0.002%の化合物1による処置は、それぞれ6/7匹及び7/7匹のマウスの剥離した皮膚におけるメラニン形成の出現をもたらした。2%ミノキシジルで処置した7/7匹のマウス及びビヒクル群の3/7匹の動物の剥離した皮膚においても、視覚的メラニン形成が観察された(図13B)。

## 【 0 1 4 1 】

H&E染色は、ビヒクル群と比較した場合、毛包の数が、皮膚の皮下層における化合物1処置群及び総毛包数について有意に増加したことを示した(図14A及びB)。化合物1処置群を2%ミノキシジル処置群と比較した場合、有意差は観察されなかった。

## 【 0 1 4 2 】

試験化合物誘発性の成長期又は毛髪の再生を伴う処置した動物の毛包の深さの程度について、皮膚の縦断面(図14A右側のパネル)を分析した。毛乳頭及び毛包の長い毛幹の深さ及び発達が、0.0004%及び0.002%の化合物1及び2%ミノキシジルで処置した動物の大部分で観察された。皮膚の厚さは、ビヒクル群と比較して、0.0004%及び0.002%の化合物1並びに2%ミノキシジルによる処置後にわずかに増加を示した(図14C)。

## 【 0 1 4 3 】

化合物 1 が毛包周囲血管形成を促進し、細胞増殖に影響を及ぼすかどうかを調べるために、CD - 31 抗体及び Ki - 67 抗体を使用した免疫組織化学分析を実施し、半定量的等級付けを報告した。毛包の末梢付近の血管数の増加が、0.0004% 及び 0.002% の化合物 1 による処置後に観察され、平均スコアはそれぞれ 1.4 及び 1.6 であり、毛包周囲の血管新生を示した。また、2% ミノキシジルで処置した動物は、平均スコア 1.4 で毛嚢領域付近の血管新生を示したが、ビヒクル群の平均スコアは 0.8 (図 15 A 及び B) であった。

【0144】

毛包の毛根鞘付近の Ki - 67 陽性細胞の存在は、ビヒクル群と比較して両方の化合物 1 処置 (0.0004% 及び 0.002%) でより高く、平均スコアはそれぞれ 1.4 及び 1.7 であった。2% ミノキシジルによる処置もまた、1.1 のスコアでも毛嚢領域付近の Ki - 67 陽性細胞をもたらした。ビヒクル対照動物は、0.4 のスコアで毛包の毛根鞘付近に Ki - 67 陽性細胞の弱いリングを有することが分かった (図 15 C 及び D)。

10

【0145】

例 6

化合物 1 のインビトロ安全性薬理学

インビトロ薬理的プロファイリングは、薬物が承認された後に発見された場合、候補薬物の開発を妨げるか若しくは停止させる可能性があり、又は市場撤退にさえつながり得る望ましくないオフターゲット活性プロファイルを特定するために、薬物発見プロセスの早期にますます使用されている (Bowes N, ら、Nature Reviews Drug Discovery 11 (12) : 909 - 22)。したがって、100 nM での化合物 1 のオフターゲット選択性を、一連の 44 個の標的 (フランスの Eurofins Cerep の Safety Screen 44 (商標)) に対する (放射性) リガンド結合アッセイ及び酵素アッセイにおいて試験した。化合物 1 (100 nM) は、標的のいずれかに対する 50% の阻害又は刺激によって定義されるように、44 個全ての標的で有意な応答を示さなかった。

20

【0146】

30

40

50

## 【表 4】

表 4. フランスのEurofins Cerep (SafetyScreen44 (商標))  
で (放射性) リガンド結合及び酵素アッセイで試験された44個の標的のリスト

| 標的                  | 種  | 標的                                   | 種  |
|---------------------|----|--------------------------------------|----|
| アデノシンA2A            | ヒト | μ (MOP)                              | ヒト |
| アドレナリン作動性a1A        | ヒト | 5-HT1A                               | ヒト |
| アドレナリン作動性a2A        | ヒト | 5-HT1B                               | ヒト |
| アドレナリン作動性b1         | ヒト | 5-HT2A                               | ヒト |
| アドレナリン作動性b2         | ヒト | 5-HT2B                               | ヒト |
| BZD(中枢)             |    | 5-HT3                                | ヒト |
| CB1                 | ヒト | GR糖質コルチコイド受容体                        | ヒト |
| CB2                 | ヒト | ARアンドロゲン受容体                          | ヒト |
| CCK1 (CCKA)         | ヒト | バソプレッシン受容体V1a                        | ヒト |
| ドーパミンD1             | ヒト | Ca <sup>2+</sup> チャンネル(L-ジヒドロピリジン部位) | ヒト |
| ドーパミンD2S            | ヒト | カリウムチャンネルhERG                        | ヒト |
| エンドセリンETA           | ヒト | Kvチャンネル                              | ヒト |
| NMDA                | ヒト | Na <sup>+</sup> チャンネル(部位2)           | ヒト |
| ヒスタミンH1             | ヒト | ノルエピネフリントランスポーター                     | ヒト |
| ヒスタミンH <sub>2</sub> | ヒト | ドーパミントランスポーター                        | ヒト |
| MAO-A               | ヒト | 5-HTトランスポーター                         | ヒト |
| ムスカリンM1             | ヒト | COX1                                 | ヒト |
| ムスカリンM2             | ヒト | COX2                                 | ヒト |
| ムスカリンM3             | ヒト | PDE3A                                | ヒト |
| Nニューロンα4β2          | ヒト | PDE4D2                               | ヒト |
| δ (DOP)             | ヒト | Lckキナーゼ                              | ヒト |
| κ (KOP)             | ヒト | アセチルコリンエステラーゼ                        | ヒト |

10

20

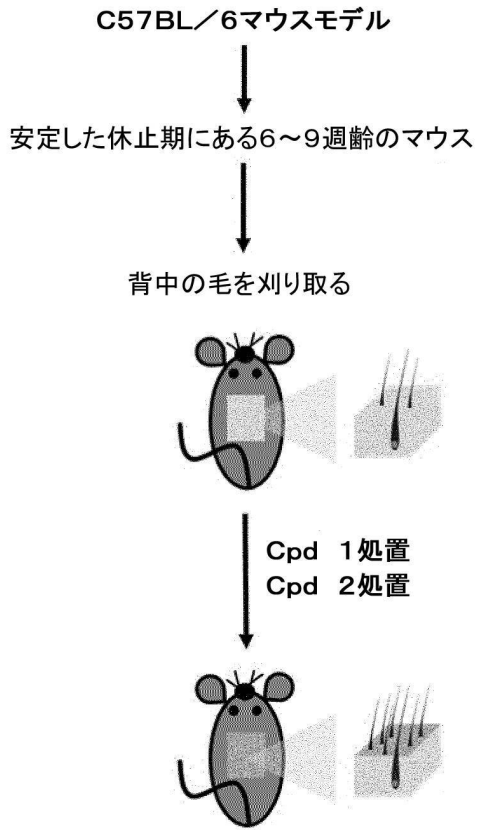
30

40

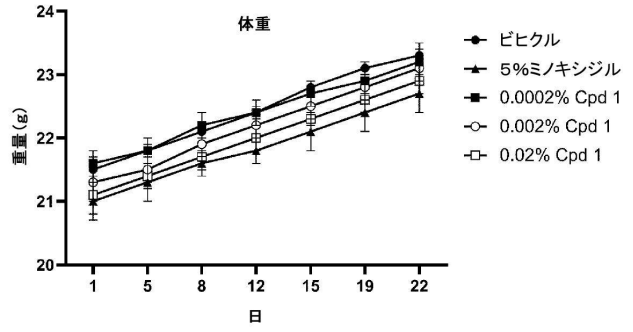
50

【 図 面 】

【 図 1 】



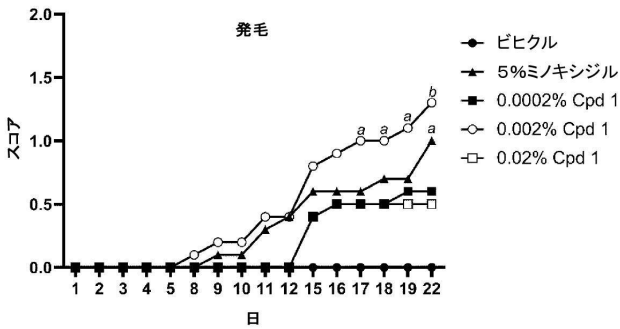
【 図 2 A 】



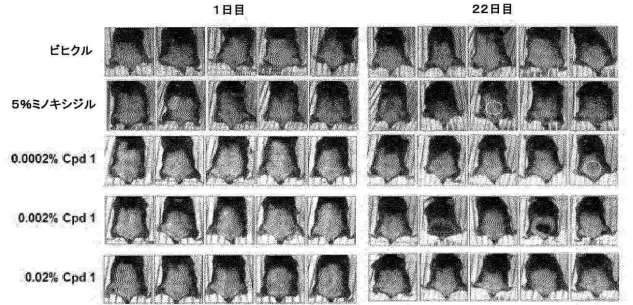
10

20

【 図 2 B 】



【 図 3 A 】

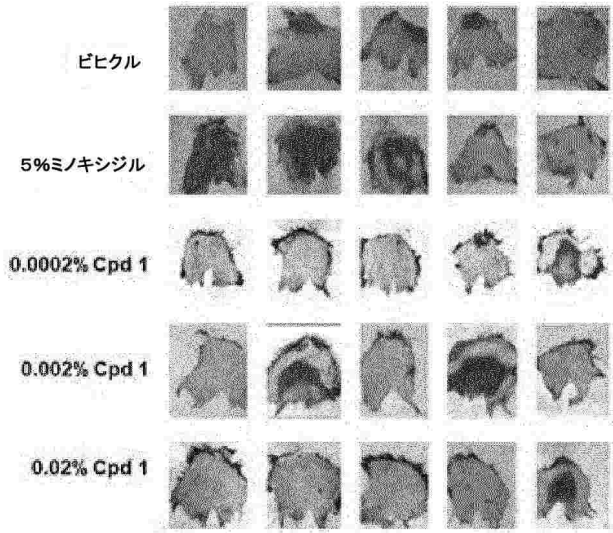


30

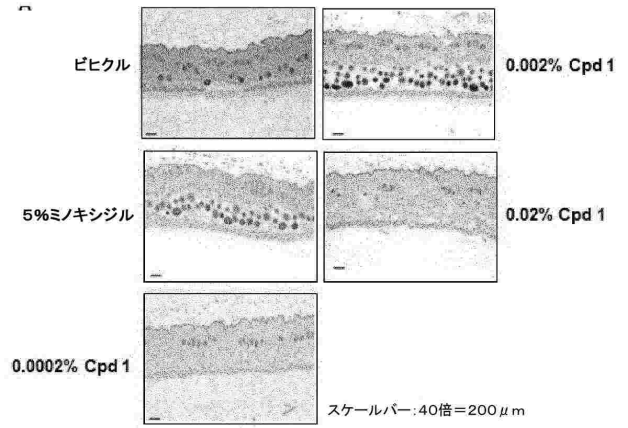
40

50

【 図 3 B 】

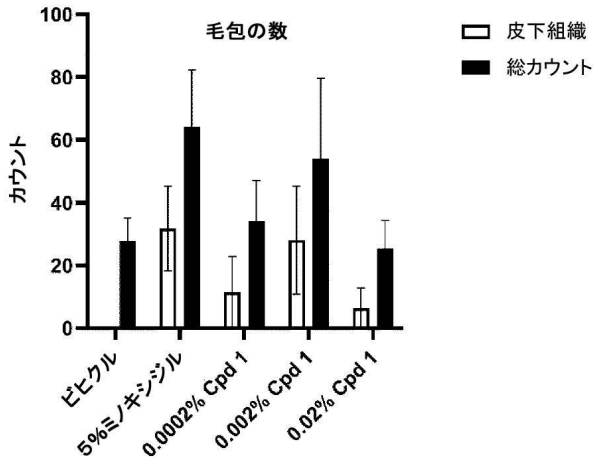


【 図 4 A 】

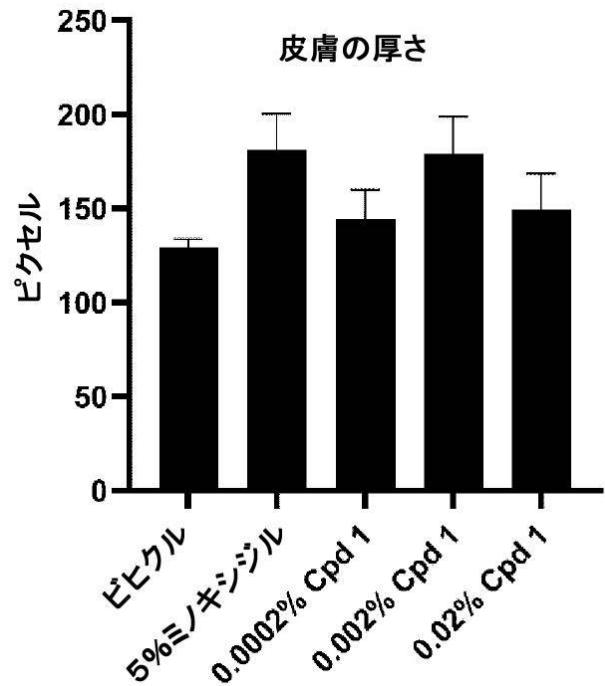


10

【 図 4 B 】



【 図 4 C 】



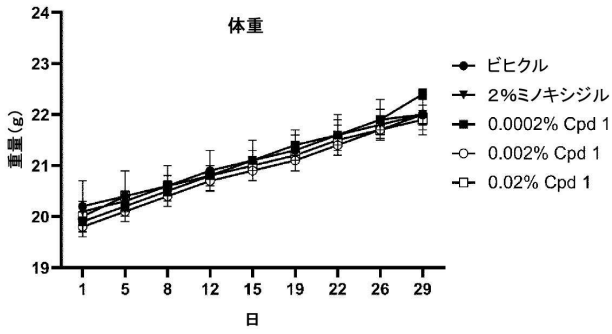
20

30

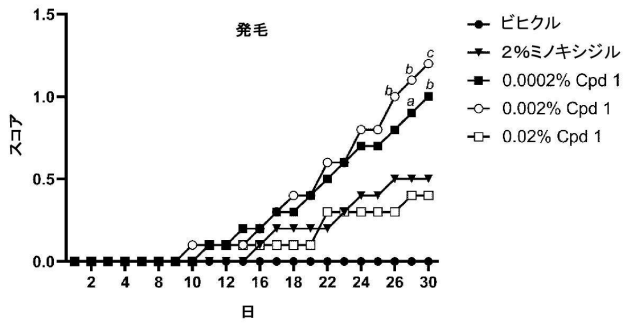
40

50

【 図 5 A 】

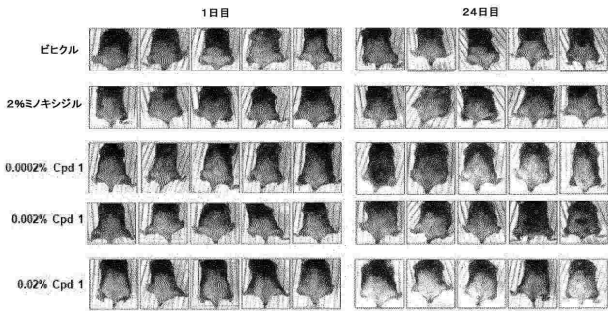


【 図 5 B 】

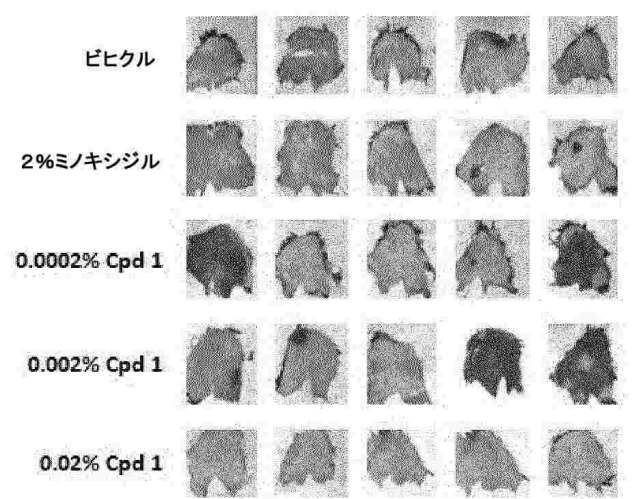


10

【 図 6 A 】



【 図 6 B 】



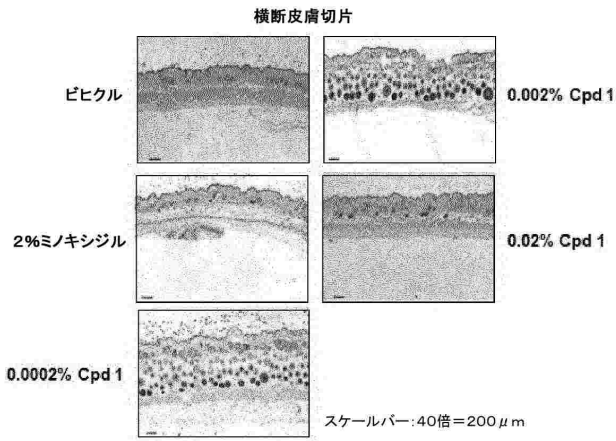
20

30

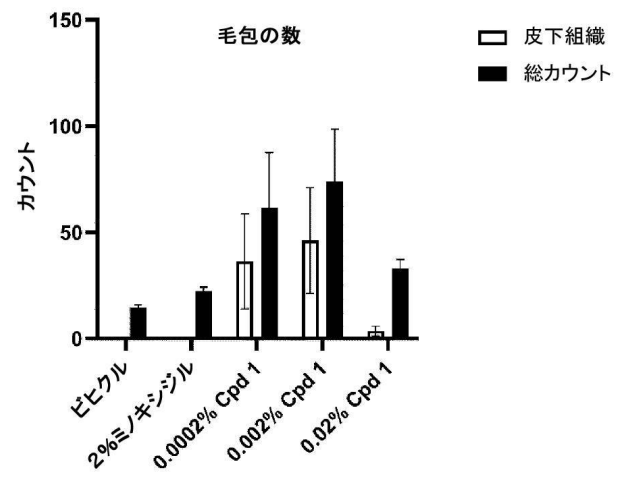
40

50

【 図 7 A 】

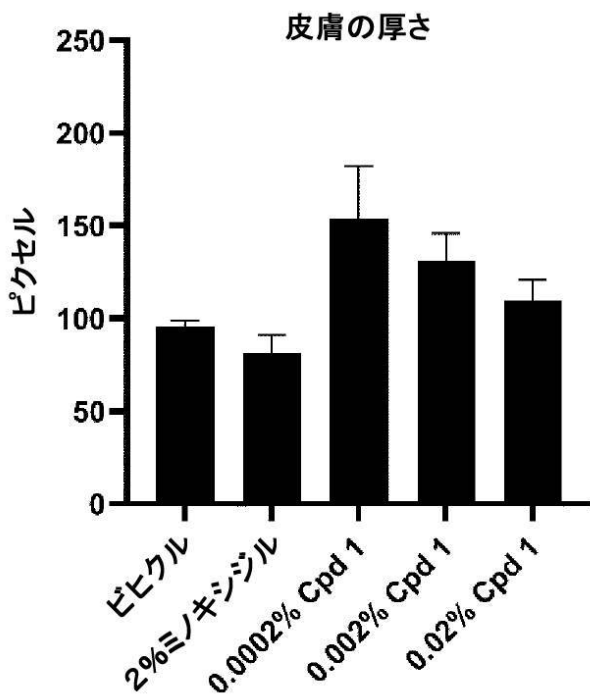


【 図 7 B 】

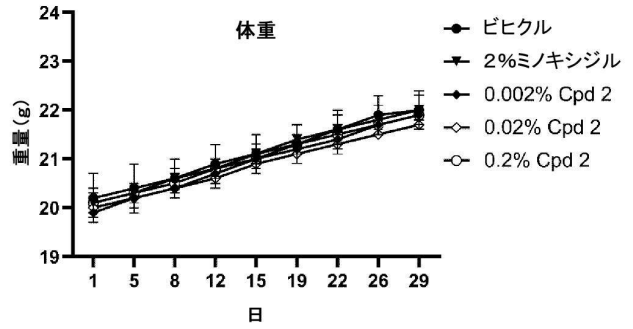


10

【 図 7 C 】



【 図 8 A 】



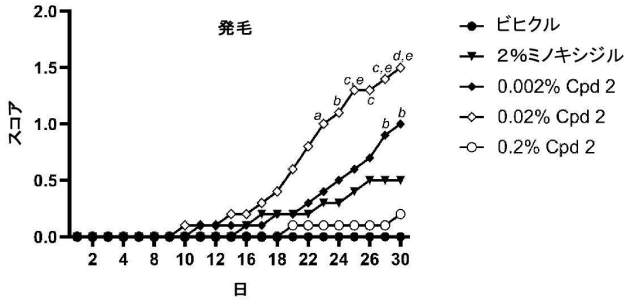
20

30

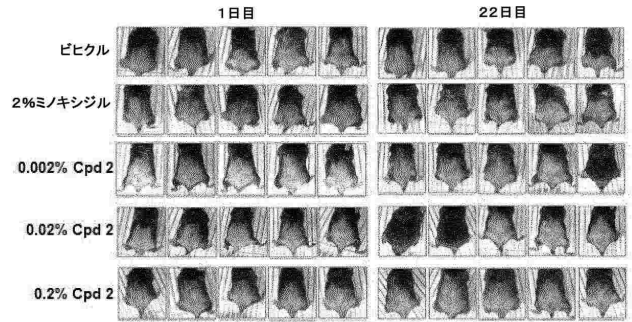
40

50

【 図 8 B 】

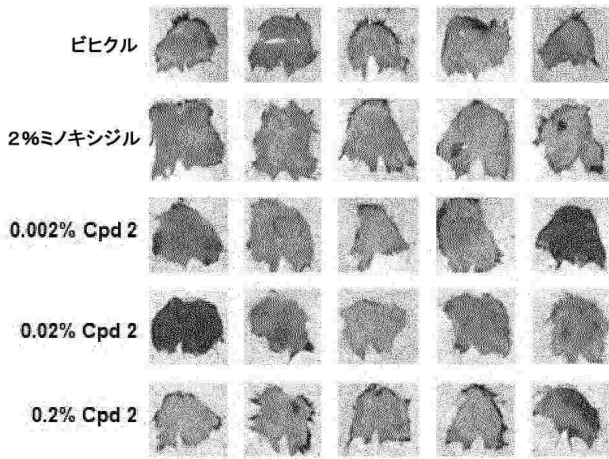


【 図 9 A 】

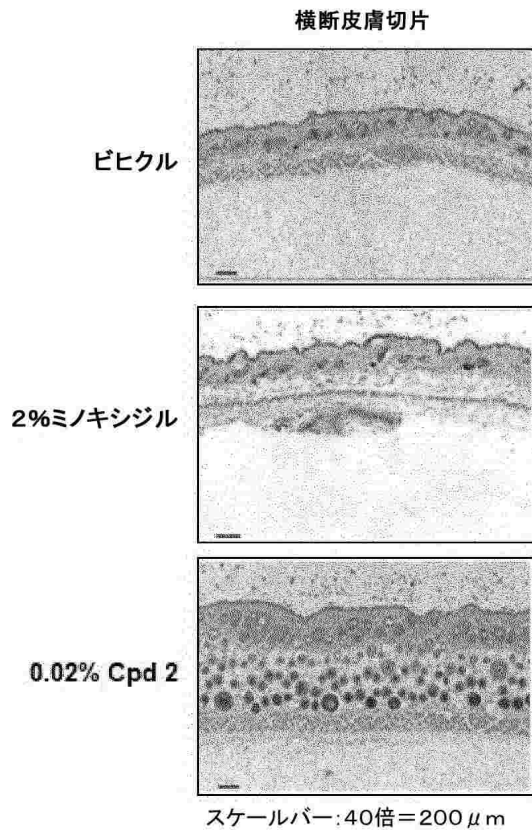


10

【 図 9 B 】



【 図 10 A 】



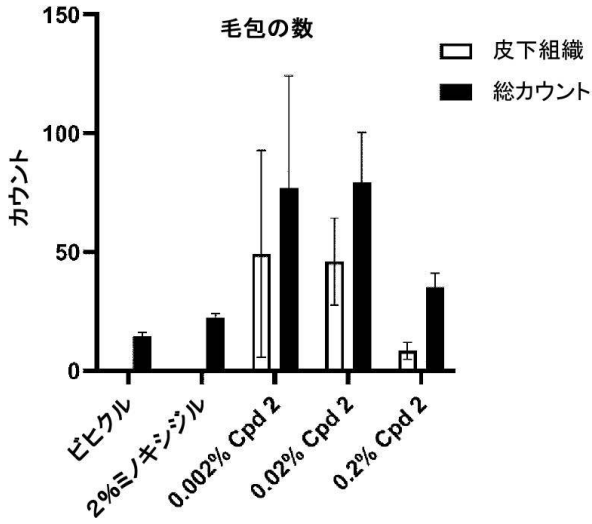
20

30

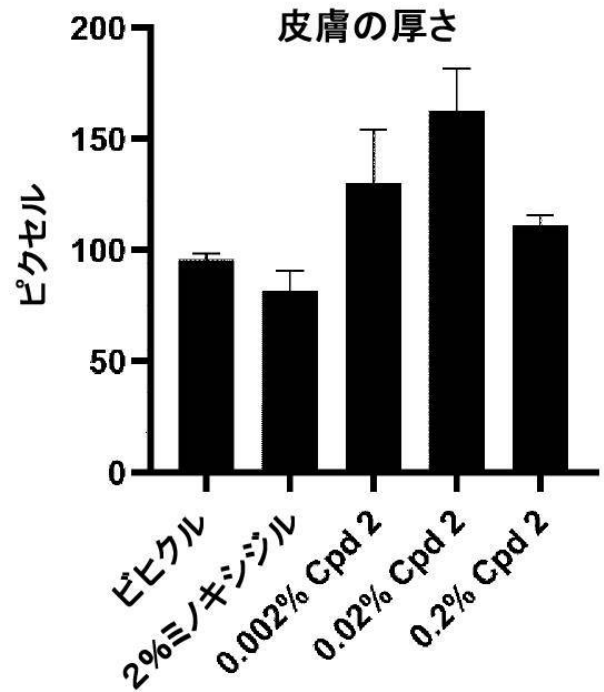
40

50

【 図 1 0 B 】



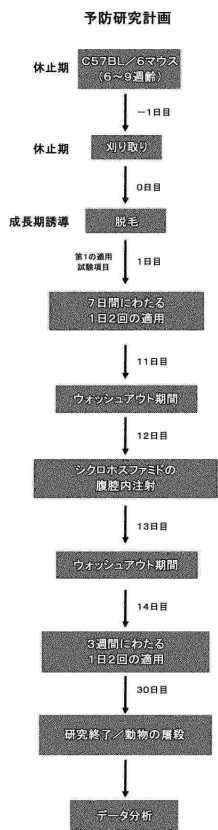
【 図 1 0 C 】



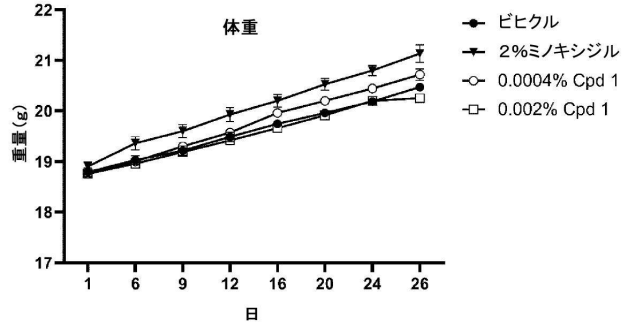
10

20

【 図 1 1 】



【 図 1 2 A 】

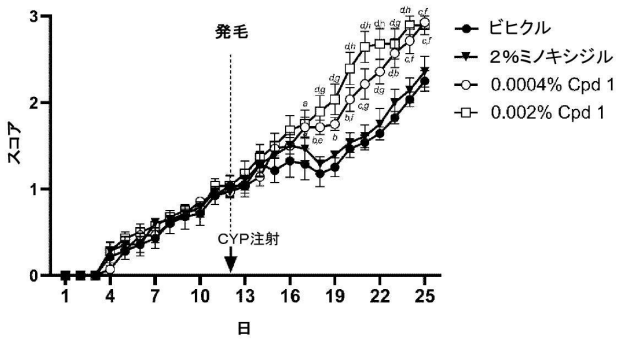


30

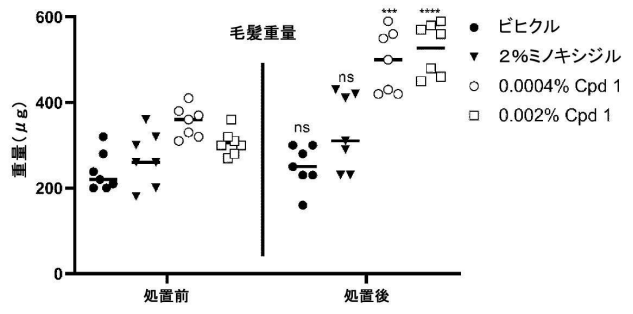
40

50

【 図 1 2 B 】

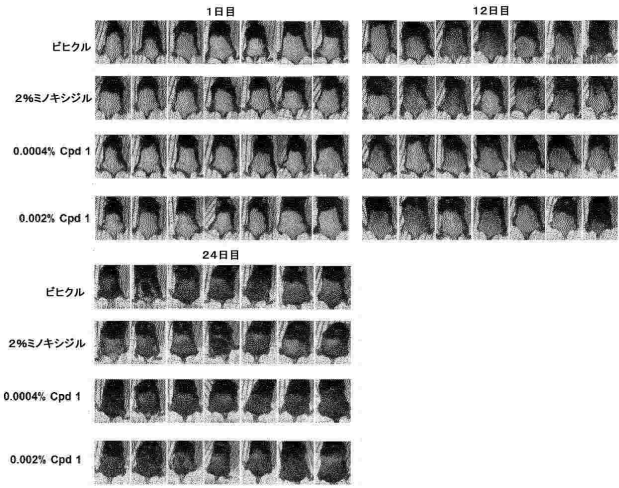


【 図 1 2 C 】

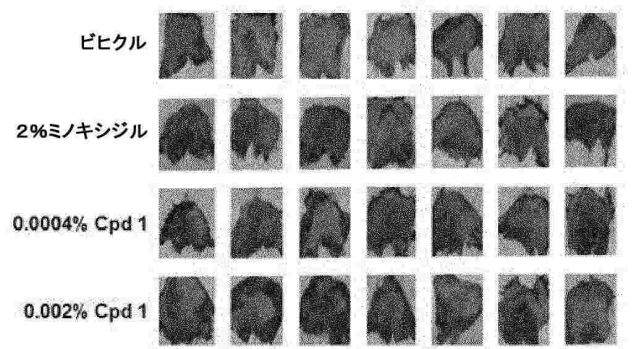


10

【 図 1 3 A 】



【 図 1 3 B 】



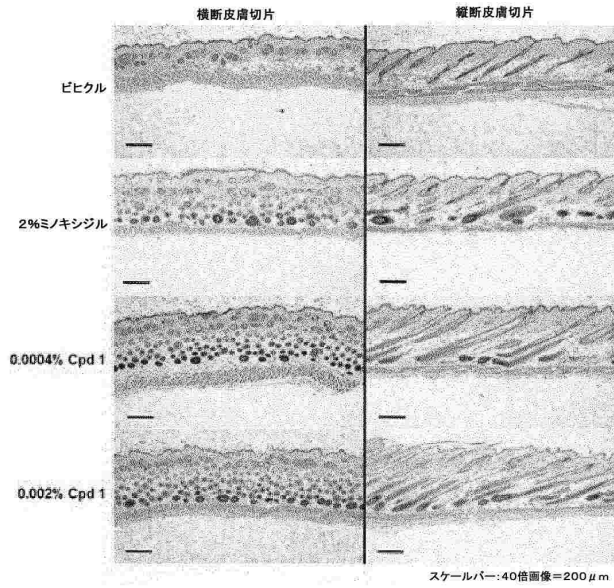
20

30

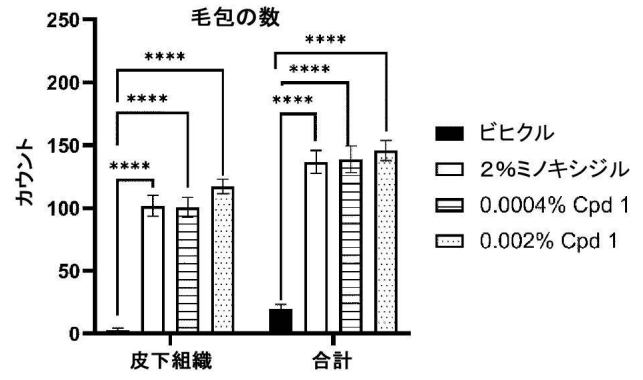
40

50

【 図 1 4 A 】

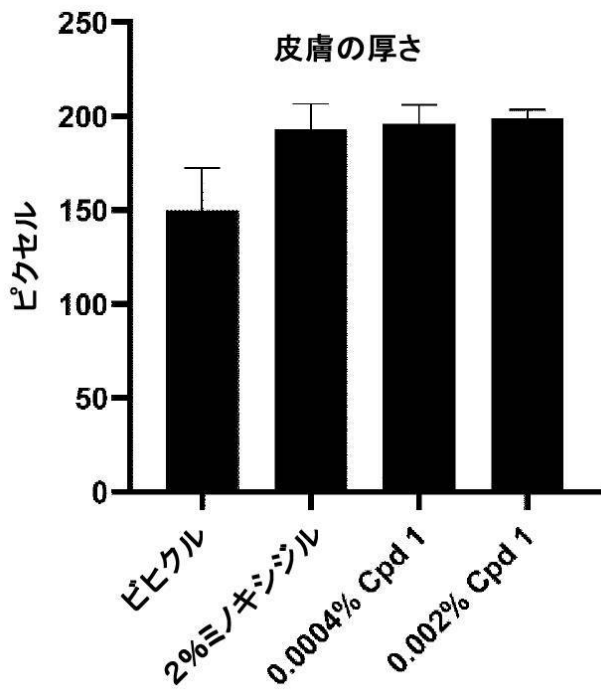


【 図 1 4 B 】

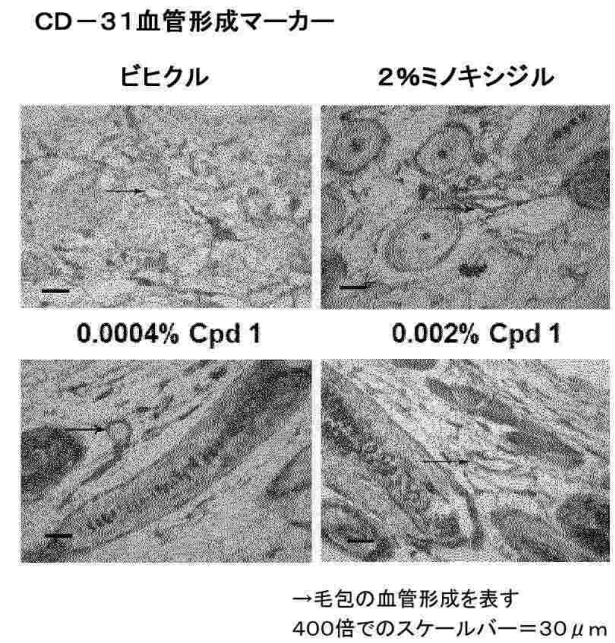


10

【 図 1 4 C 】



【 図 1 5 A 】



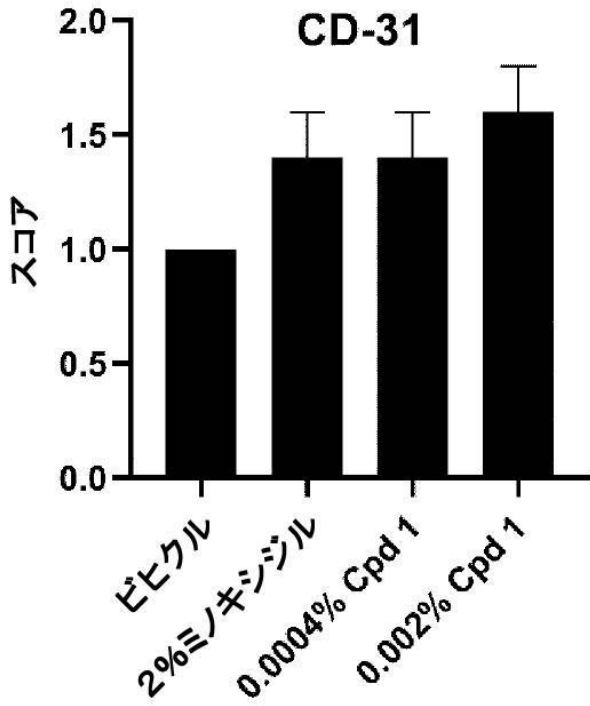
20

30

40

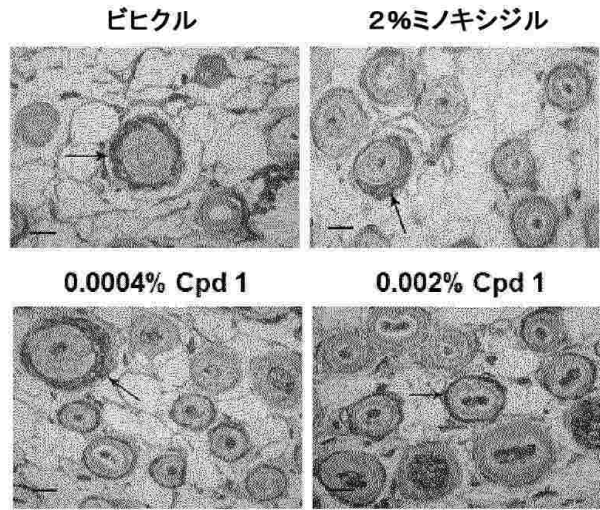
50

【 図 1 5 B 】



【 図 1 5 C 】

Ki-67細胞増殖マーカー

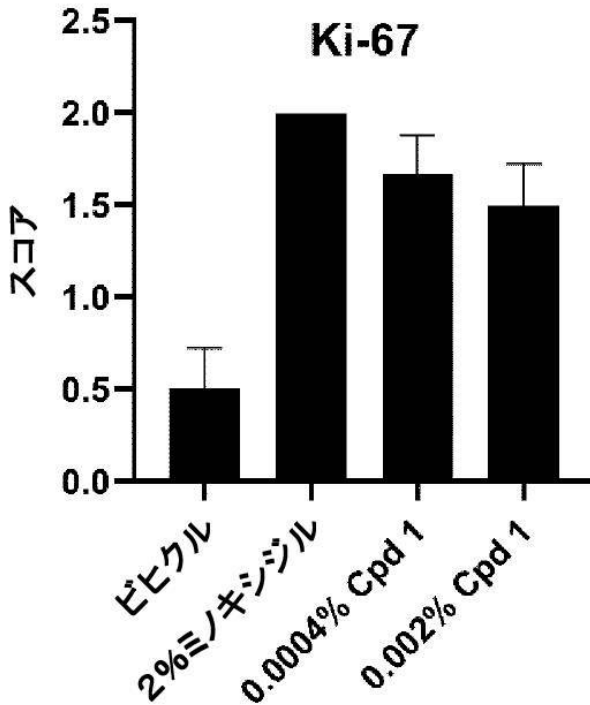


→外毛根鞘におけるki-67細胞を表す  
400倍でのスケールバー=30 μm

10

20

【 図 1 5 D 】



30

40

50

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/EP2023/055085

|   |  |                       |
|---|--|-----------------------|
| <b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b>  |  |                       |
| INV.  | A61K31/519   | A61P15/10             |
|   | A61K9/00   | A61P17/00             |
|   | A61P17/14  |                       |
| ADD.  |  |                       |
| According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC   |  |                       |
| <b>B. FIELDS SEARCHED</b>   |  |                       |
| Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)   |  |                       |
| A61P A61K   |  |                       |
| 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  |  |                       |
| <b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>   |  |                       |
| Category*   | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages   | Relevant to claim No. |
| X   | WO 2018/215433 A1 (TOPADUR PHARMA AG [CH])<br>29 November 2018 (2018-11-29)<br>page 42, line 18 - line 24<br>page 43, line 17 - line 20<br>pages 29,33,; compounds 1n, 1b<br>table 1<br>page 147, line 3 - line 6<br>page 42, line 22 - line 24<br>figure 2<br>page 52, line 20 - line 31<br>bridging paragraph;<br>page 51 - page 52<br>-----<br>-/-- | 1-15                  |
| <input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> 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  | "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  |                       |
| "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date   | "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   |                       |
| "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) | "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   |                       |
| "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means  | "&" document member of the same patent family  |                       |
| "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed  |  |                       |
| Date of the actual completion of the international search   | Date of mailing of the international search report   |                       |
| 25 April 2023   | 08/05/2023   |                       |
| Name and mailing address of the ISA/<br>European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2<br>NL - 2280 HV Rijswijk<br>Tel. (+31-70) 340-2040,<br>Fax: (+31-70) 340-3016    | Authorized officer<br><br>Rodrigues Neibecker  |                       |

10

20

30

40

1

50

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No  
**PCT/EP2023/055085**

| C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT |   |                       |
|--|---|-----------------------|
| Category*  | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages  | Relevant to claim No. |
| <b>A</b>   | <p><b>VANDERVEEN E E ET AL: "Topical minoxidil for hair regrowth",</b><br/> <b>JOURNAL OF THE AMERICAN ACADEMY OF DERMATOLOGY, MOSBY, INC, US,</b><br/> <b>vol. 11, no. 3,</b><br/> <b>1 September 1984 (1984-09-01), pages 416-421, XP022693812,</b><br/> <b>ISSN: 0190-9622, DOI:</b><br/> <b>10.1016/S0190-9622(84)70183-6</b><br/> <b>[retrieved on 1984-09-01]</b><br/> <b>abstract</b></p> <p style="text-align: center;">-----</p> | <b>12-15</b>          |

10

20

30

40

1

50

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International application No

**PCT/EP2023/055085**

| Patent document cited in search report | Publication date  | Patent family member(s)   | Publication date  |
|--|-------------------|---------------------------|-------------------|
| <b>WO 2018215433 A1</b>                | <b>29-11-2018</b> | <b>AU 2018274599 A1</b>   | <b>14-11-2019</b> |
|  |                   | <b>BR 112019024300 A2</b> | <b>16-06-2020</b> |
|  |                   | <b>CA 3060525 A1</b>      | <b>29-11-2018</b> |
|  |                   | <b>CN 110621676 A</b>     | <b>27-12-2019</b> |
|  |                   | <b>EP 3630769 A1</b>      | <b>08-04-2020</b> |
|  |                   | <b>IL 269835 A</b>        | <b>28-11-2019</b> |
|  |                   | <b>JP 7182568 B2</b>      | <b>02-12-2022</b> |
|  |                   | <b>JP 2020520945 A</b>    | <b>16-07-2020</b> |
|  |                   | <b>KR 20200010228 A</b>   | <b>30-01-2020</b> |
|  |                   | <b>PH 12019550217 A1</b>  | <b>14-09-2020</b> |
|  |                   | <b>US 2020181149 A1</b>   | <b>11-06-2020</b> |
|  |                   | <b>US 2022073529 A1</b>   | <b>10-03-2022</b> |
|  |                   | <b>WO 2018215433 A1</b>   | <b>29-11-2018</b> |
|  |                   | <b>ZA 201908389 B</b>     | <b>25-11-2020</b> |

---

10

20

30

40

50

## フロントページの続き

## (51)国際特許分類

A 6 1 P 9/00 (2006.01)  
A 6 1 K 47/10 (2017.01)

## F I

A 6 1 P 9/00  
A 6 1 K 47/10

## テーマコード (参考)

,MC,ME,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,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,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,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,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

F ターム (参考) 4C076 AA12 AA13 BB31 CC11 CC17 CC18 DD37 DD37A DD38 DD38A  
EE23 EE23A EE49 EE49A FF11  
4C086 AA01 AA02 CB05 GA16 MA01 MA02 MA03 MA04 MA05 MA17  
MA63 NA14 ZA36 ZA81 ZA89 ZA92 ZC20 ZC41

## 【要約の続き】

= N - O H、更に好ましくはHであり、

R<sub>3</sub>は、C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub>アルキル、好ましくはエチル又はプロピル、更に好ましくはn - プロピルであり、

R<sub>4</sub>は、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>アルキル、好ましくはエチル又はプロピル、更に好ましくはn - プロピルであり、

R<sub>5</sub>は、S O<sub>2</sub> N R<sub>13</sub> R<sub>14</sub>であり、R<sub>13</sub>及びR<sub>14</sub>は、それらが結合している窒素原子と一緒になって複素環を形成し、前記複素環はピペリジン及びピペラジンから選択され、前記複素環は、少なくとも1つのR<sub>15</sub>で置換されており、前記R<sub>15</sub>は、独立して、OH、ONO<sub>2</sub>で置換されていてもよいC<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>アルキルから選択され、前記R<sub>15</sub>の少なくとも1つは、少なくとも1つのONO<sub>2</sub>部分を含む)

の化合物、又はその薬学的に許容され得る塩を含む、局所組成物であって、

前記局所組成物が、約0 . 0 0 0 1 % ( w / v ) ~ 約0 . 0 5 % ( w / v ) の式 I の前記化合物、好ましくは前記化合物 ( 1 ) を含む、局所組成物に関し、

並びに対象、好ましくはヒトにおける、P D E 5 活性及び/又はNO関連内皮機能障害によって媒介される疾患又は障害、好ましくはP D E 5 活性及び/又はNO関連内皮機能障害によって媒介される皮膚の疾患又は障害を処置するための、特に皮膚疾患、好ましくは皮膚老化又はステロイド誘発性皮膚萎縮、勃起不全を局所的に処置するための、毛髪脱落を予防若しくは処置するための、又は発毛を促進するための前記局所組成物の使用に関する。