

【公報種別】特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載

【部門区分】第 3 部門第 2 区分

【発行日】令和 3 年 6 月 17 日 (2021.6.17)

【公表番号】特表 2020-518580 (P2020-518580A)

【公表日】令和 2 年 6 月 25 日 (2020.6.25)

【年通号数】公開・登録公報 2020-025

【出願番号】特願 2019-559295 (P2019-559295)

【国際特許分類】

C 0 7 D 405/06 (2006.01)

A 6 1 K 47/51 (2017.01)

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 K 47/54 (2017.01)

A 6 1 K 31/496 (2006.01)

C 0 7 D 417/14 (2006.01)

C 0 7 D 207/27 (2006.01)

A 6 1 K 31/4015 (2006.01)

A 6 1 K 47/10 (2006.01)

A 6 1 K 47/14 (2006.01)

C 0 7 D 417/12 (2006.01)

A 6 1 P 17/14 (2006.01)

A 6 1 P 17/10 (2006.01)

A 6 1 P 17/08 (2006.01)

A 6 1 P 17/02 (2006.01)

A 6 1 P 15/00 (2006.01)

A 6 1 P 17/00 (2006.01)

A 6 1 K 31/585 (2006.01)

C 0 7 J 21/00 (2006.01)

【F I】

C 0 7 D 405/06 C S P

A 6 1 K 47/51

A 6 1 K 45/00

A 6 1 K 47/54

A 6 1 K 31/496

C 0 7 D 417/14

C 0 7 D 207/27 Z

A 6 1 K 31/4015

A 6 1 K 47/10

A 6 1 K 47/14

C 0 7 D 417/12

A 6 1 P 17/14

A 6 1 P 17/10

A 6 1 P 17/08

A 6 1 P 17/02

A 6 1 P 15/00

A 6 1 P 17/00

A 6 1 K 31/585

C 0 7 J 21/00

【手続補正書】

【提出日】令和3年4月30日(2021.4.30)

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0050

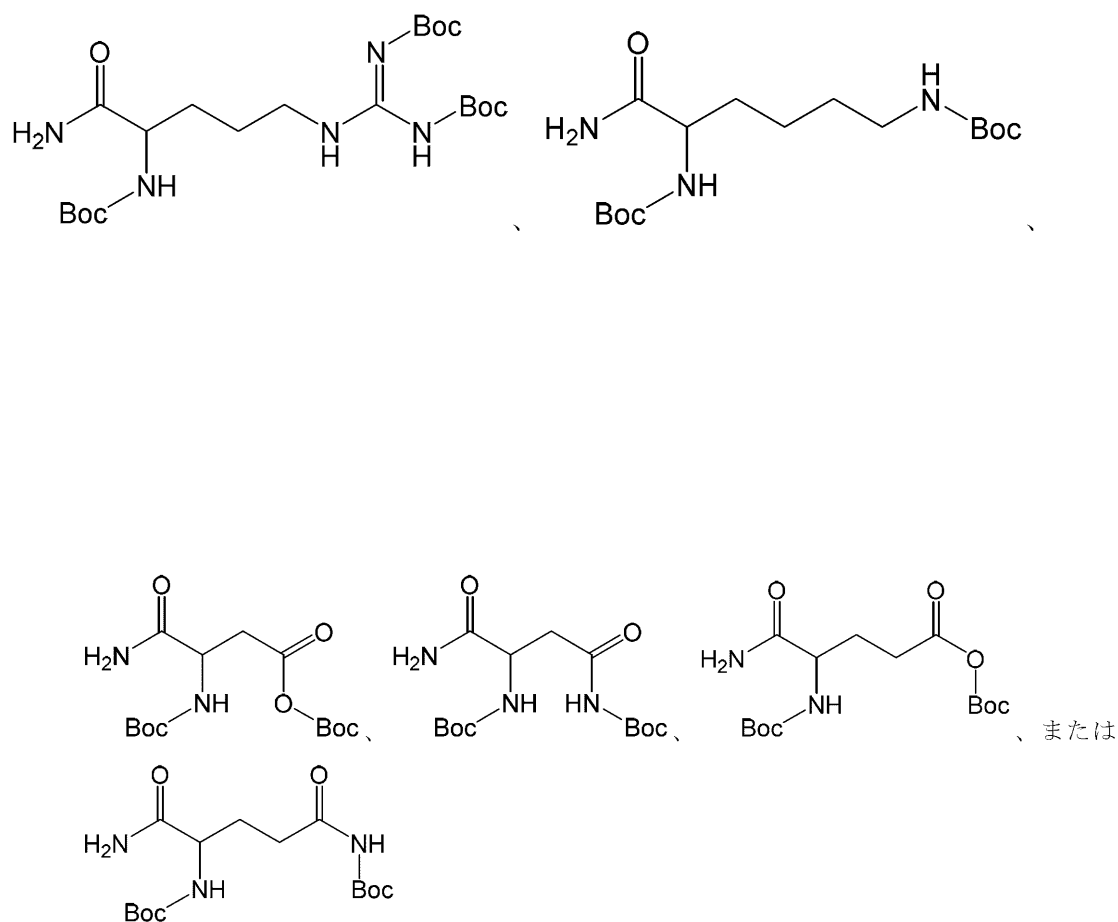
【補正方法】変更

【補正の内容】

【0050】

この実施形態の別の態様では、疎水性タグは、Boc保護アミノ酸である。Boc保護アミノ酸は、ポリペプチドの半減期が存在する特定のN末端アミノ酸により決定されるN-末端側経路を利用して、タンパク質分解を誘導する。次のアミノ酸は全て、90分未満の半減期をポリペプチドに付与する：グルタミン、アルギニン、グルタミン酸、フェニルアラニン、アスパラギン酸、システイン、リシンおよびアスパラギン。この実施形態のいくつかの態様では、疎水性タグは、tert-ブチルカルバメート保護アルギニン（BOC₃Arg）部分、イソブチルカルバメート保護リシン（BOC₂Lys）部分、イソブチルカルバメート保護アスパラギン酸（BOC₂Asp）部分、イソブチルカルバメート保護アスパラギン（BOC₂Asn）部分、イソブチルカルバメート保護グルタミン酸（BOC₂Glu）部分、およびイソブチルカルバメート保護グルタミン（BOC₂Gln）部分である。この実施形態のいくつかの態様では、疎水性タグは

【化21】



である。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】 0 0 9 2

【補正方法】 変更

【補正の内容】

【0 0 9 2】

一実施形態では、本明細書で開示の医薬組成物は、組成物を分注するのに好適する容器に入れることができる。容器は、バイアル、ボトル、チューブなどであり得る。特定の実施形態では、容器は、その中にある組成物を放出するために圧搾できる。容器は蓋を有することができる、これは、パチンとはめる、ねじる、などで開閉し得る。容器は、その中の組成物が無菌状態で維持される必要がある。特定の実施形態では、容器は、開口までは安全な密封状態である。一実施形態では、容器は、約1 mL～約50 mLの本明細書で開示の組成物を保持し得る。この実施形態のいくつかの態様では、容器は、例えば、1 mL～5 mL、1 mL～10 mL、1 mL～15 mL、1 mL～20 mL、1 mL～25 mL、1 mL～30 mL、1 mL～35 mL、1 mL～40 mL、1 mL～45 mL、1 mL～50 mL、2 mL～5 mL、2 mL～10 mL、2 mL～15 mL、2 mL～20 mL、2 mL～25 mL、2 mL～30 mL、2 mL～35 mL、2 mL～40 mL、2 mL～45 mL、2 mL～50 mL、3 mL～5 mL、3 mL～10 mL、3 mL～15 mL、3 mL～20 mL、3 mL～25 mL、3 mL～30 mL、3 mL～35 mL、3 mL～40 mL、3 mL～45 mL、3 mL～50 mL、5 mL～10 mL、5 mL～15 mL、5 mL～20 mL、5 mL～25 mL、5 mL～30 mL、5 mL～35 mL、5 mL～40 mL、5 mL～45 mL、5 mL～50 mL、10 mL～20 mL、10 mL～30 mL、10 mL～40 mL、10 mL～50 mL、20 mL～30 mL、20 mL～40 mL、20 mL～50 mL、30 mL～40 mL、30 mL～50 mL、または40 mL～50 mLを保持し得る。

【手続補正3】

【補正対象書類名】 明細書

【補正対象項目名】 0 1 1 4

【補正方法】 変更

【補正の内容】

【0 1 1 4】

この実施形態のいくつかの態様では、本明細書で開示の少なくとも1種のAREの治療有効量は、AR媒介シグナル伝達に関連する皮膚または毛髪の状態、障害または疾患の1つまたは複数の生理的状态、属性または症状を、例えば、少なくとも10%、少なくとも20%、少なくとも30%、少なくとも40%、少なくとも50%、少なくとも60%、少なくとも70%、少なくとも80%、少なくとも90%または少なくとも95%低減または抑制する。この実施形態のさらに他の態様では、治療有効量の少なくとも1種の化合物は、毛髪に関連する属性を、例えば、約10%～約100%、約10%～約90%、約10%～約80%、約10%～約70%、約10%～約60%、約10%～約50%、約10%～約40%、約20%～約100%、約20%～約90%、約20%～約80%、約20%～約70%、約20%～約60%、約20%～約50%、約20%～約40%、約30%～約100%、約30%～約90%、約30%～約80%、約30%～約70%、約30%～約60%、または約30%～約50%強化する。この実施形態のいくつかの態様では、治療有効量は、所望の治療効果を、例えば、少なくとも1日間、少なくとも2日間、少なくとも3日間、少なくとも4日間、少なくとも5日間、少なくとも6日間、少なくとも7日間、少なくとも1週間、少なくとも2週間、少なくとも3週間、少なくとも4週間、少なくとも1ヶ月、少なくとも2ヶ月間、少なくとも3ヶ月間、少なくとも4ヶ月間、少なくとも5ヶ月間、少なくとも6ヶ月間、少なくとも7ヶ月間、少なくとも8ヶ月間、少なくとも9ヶ月間、少なくとも10ヶ月間、少なくとも11ヶ月間、または少なくとも12ヶ月間にわたり達成するのに十分な投与量である。

【手続補正4】

【補正対象書類名】 明細書

【補正対象項目名】 0 1 2 6

【補正方法】 変更

【補正の内容】

【0 1 2 6】

この実施形態の他の態様では、治療領域の毛髪の数、未治療の領域に比べて、例えば、少なくとも5%、少なくとも10%、少なくとも15%、少なくとも20%、少なくとも25%、少なくとも30%、少なくとも40%、少なくとも50%、少なくとも60%、少なくとも70%、少なくとも80%、少なくとも90%、または少なくとも95%増加する。この実施形態のさらに他の態様では、治療領域の毛髪の数、未治療領域に比べて、例えば、約5%～約100%、約15%～約100%、約25%～約100%、約35%～約100%、または約45%～約100%増加する。

【手続補正5】

【補正対象書類名】 明細書

【補正対象項目名】 0 1 2 7

【補正方法】 変更

【補正の内容】

【0 1 2 7】

この実施形態の他の態様では、治療領域の中間体毛髪から硬毛への変換が、未治療の領域に比べて、例えば、少なくとも5%、少なくとも10%、少なくとも15%、少なくとも20%、少なくとも25%、少なくとも30%、少なくとも40%、少なくとも50%、少なくとも60%、少なくとも70%、少なくとも80%、少なくとも90%、または少なくとも95%増加する。この実施形態のさらに他の態様では、治療領域の中間体毛髪の硬毛への変換が、未治療領域に比べて、例えば、約5%～約100%、約15%～約100%、約25%～約100%、約35%～約100%、または約45%～約100%増加する。

【手続補正6】

【補正対象書類名】 明細書

【補正対象項目名】 0 1 2 9

【補正方法】 変更

【補正の内容】

【0 1 2 9】

この実施形態の他の態様では、治療領域の毛包あたりに産生される毛髪の数、未治療の領域に比べて、例えば、少なくとも5%、少なくとも10%、少なくとも15%、少なくとも20%、少なくとも25%、少なくとも30%、少なくとも40%、少なくとも50%、少なくとも60%、少なくとも70%、少なくとも80%、少なくとも90%、または少なくとも95%増加する。この実施形態のさらに他の態様では、治療領域の毛包あたりに産生される毛髪の数、未治療領域に比べて、例えば、約5%～約100%、約15%～約100%、約25%～約100%、約35%～約100%、または約45%～約100%増加する。この実施形態のさらに他の態様では、治療領域の毛包あたりに産生される毛髪の数、未治療領域に比べて、例えば、2つ以上の毛幹／毛包、3つ以上の毛幹／毛包、4つ以上の毛幹／毛包、または5つ以上の毛幹／毛包だけ増加する。この実施形態のさらなる態様では、治療領域の毛包あたりに産生される毛髪の数、未治療領域に比べて、例えば、2つの毛幹／毛包、3つの毛幹／毛包、4つの毛幹／毛包、または5つの毛幹／毛包だけ増加する。この実施形態のまたさらなる態様では、治療領域の毛包あたりに産生される毛髪の数、未治療領域に比べて、例えば、2つ～5つの毛幹／毛包、3つ～5つの毛幹／毛包、2つ～4つの毛幹／毛包、または2つ～3つの毛幹／毛包だけ増加する。

【手続補正7】

【補正対象書類名】 明細書

【補正対象項目名】 0 1 3 1

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0131】

この実施形態の他の態様では、治療領域の毛髪の色素沈着および／またはメラニン沈着が、未治療の領域に比べて、例えば、少なくとも5%、少なくとも10%、少なくとも15%、少なくとも20%、少なくとも25%、少なくとも30%、少なくとも40%、少なくとも50%、少なくとも60%、少なくとも70%、少なくとも80%、少なくとも90%、または少なくとも95%増加する。この実施形態の他の態様では、治療領域の毛髪の色素沈着および／またはメラニン沈着が、未治療領域に比べて、例えば、約5%～約100%、約15%～約100%、約25%～約100%、約35%～約100%、または約45%～約100%増加する。

【手続補正8】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0189

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0189】

ニクロサミドストック溶液をエタノール中、1,000xで作製した。試験する各AREをDMSO中で作製した。処理の時点で、ストック溶液を培地中に系列希釈することにより、投与培地を作製した。培地中のエタノール濃度は、0.1%を超えてはならない。SPG-001はスピロラクトンであり；SPG-002はケトコナゾールであり；SPG-003はスピロラクトン-アダマンタンARE（化合物37）であり；SPG-005はケトコナゾール-アダマンタンARE（化合物42）である。陰性対照ウェルは、1μLのエタノール/mLの培地および適量のDMSOを含む100μLの培地／ウェルを含有した。各AREを50μMまでの濃度でケラチノサイトに適用した。各プレートはまた、1.0nMのニクロサミドを含み、ARE含有または陽性対照としてARE非含有とした。CO₂非含有下、37℃で72時間、細胞をインキュベートした。

【手続補正9】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0205

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0205】

最初の目視検査を通過後、皮膚組織のバリアーの健全性を経皮電気抵抗測定（TEER測定）を用いて評価した。100Hzの周波数で、室温下、LCRメーターを用いて測定を実施した。測定媒体は、0.9%NaCl溶液とし、1対のステンレス鋼電極を用いた。皮膚吸収および浸透試験の前に、ヒト皮膚組織の各ロットに対する電気抵抗値を評価した。ドナーの年齢、性別、人種、および解剖学的部位における潜在的なロット間変動があるために、測定の目的は、使用される各ロットの未処理の死体組織の現時点の皮膚吸収および浸透試験での閾値を確定することであった。各ロットから選択した部位由来の6種の組織試料を採取した。経皮電気抵抗値（TEER測定値、Z値）を測定した。全ての報告されたTEER値は、測定媒体ブランク（約1.3キロオーム）の減算後の正味値である。閾値TEER値は、ドナー08033では6.0キロオームであり、ドナー08696では10キロオームであった。可視欠陥を有する組織に対しては、TEER値は0.1キロオーム～0.5キロオームであることが明らかになった。

【手続補正10】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

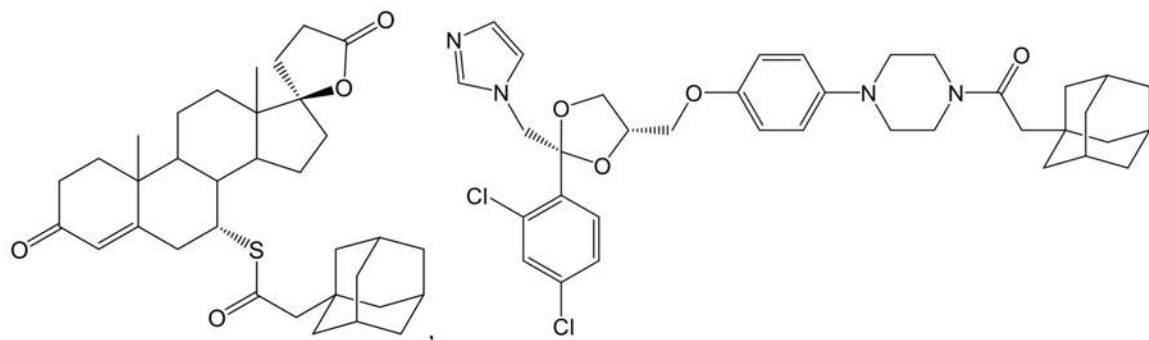
【補正方法】変更

【補正の内容】

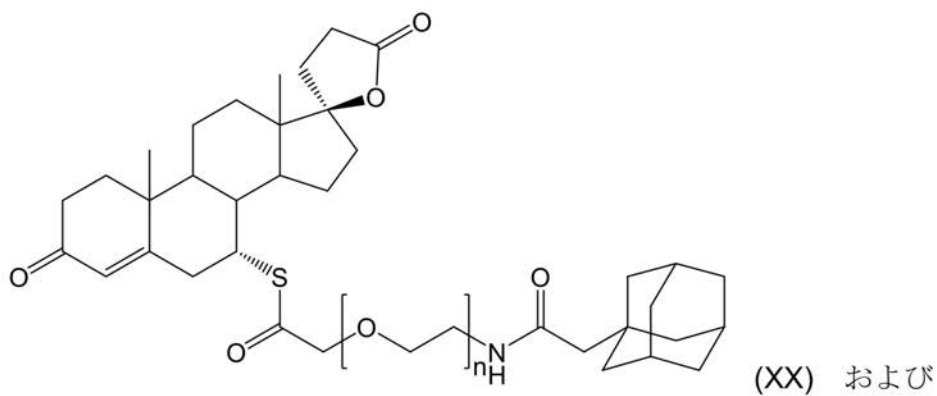
【特許請求の範囲】

【請求項 1】

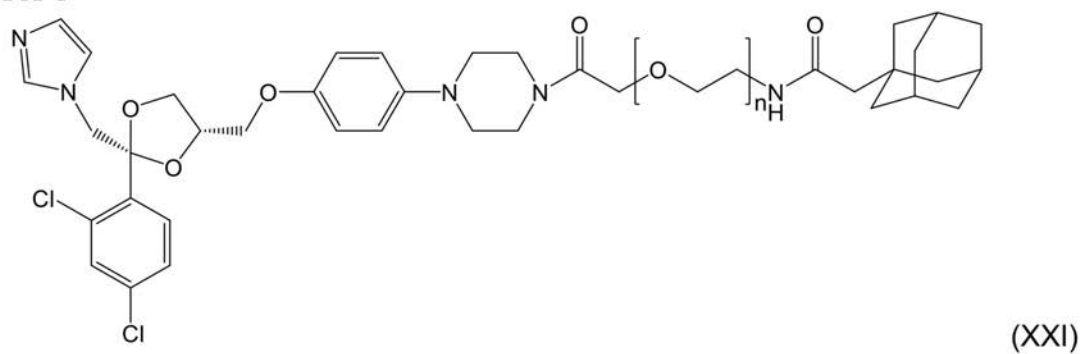
【化 1】



式XX



式XXI



からなる群より選択される化合物であって、

式XXにおいてnは0～10の任意の整数であり、式XXIにおいてnは0～10の任意の整数である、化合物。

【請求項 2】

式XXについて、nが0～6の任意の整数である、請求項1に記載の化合物。

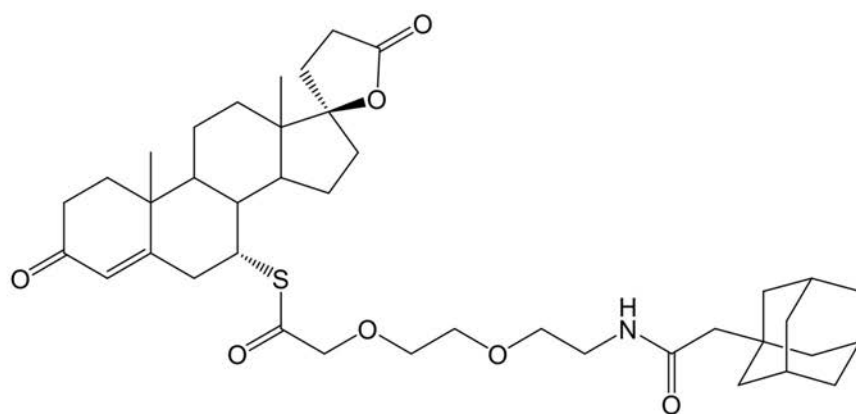
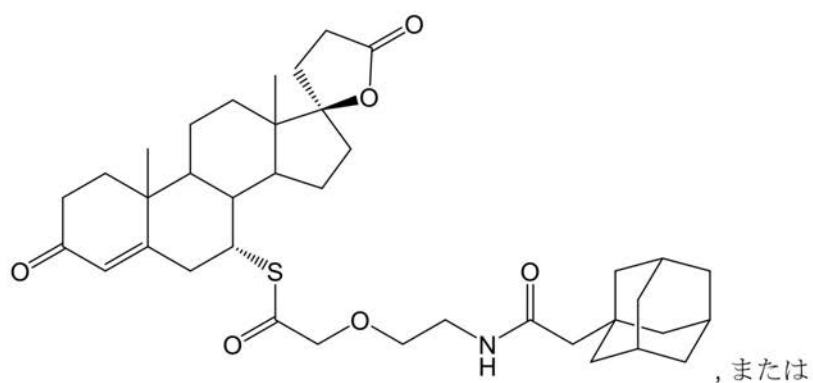
【請求項 3】

式XXについて、nが0～4の任意の整数である、請求項2に記載の化合物。

【請求項 4】

式XXが、

【化 2】



である、請求項 3 に記載の化合物。

【請求項 5】

式 XX I について、 n が 0 ～ 6 の任意の整数である、請求項 1 に記載の化合物。

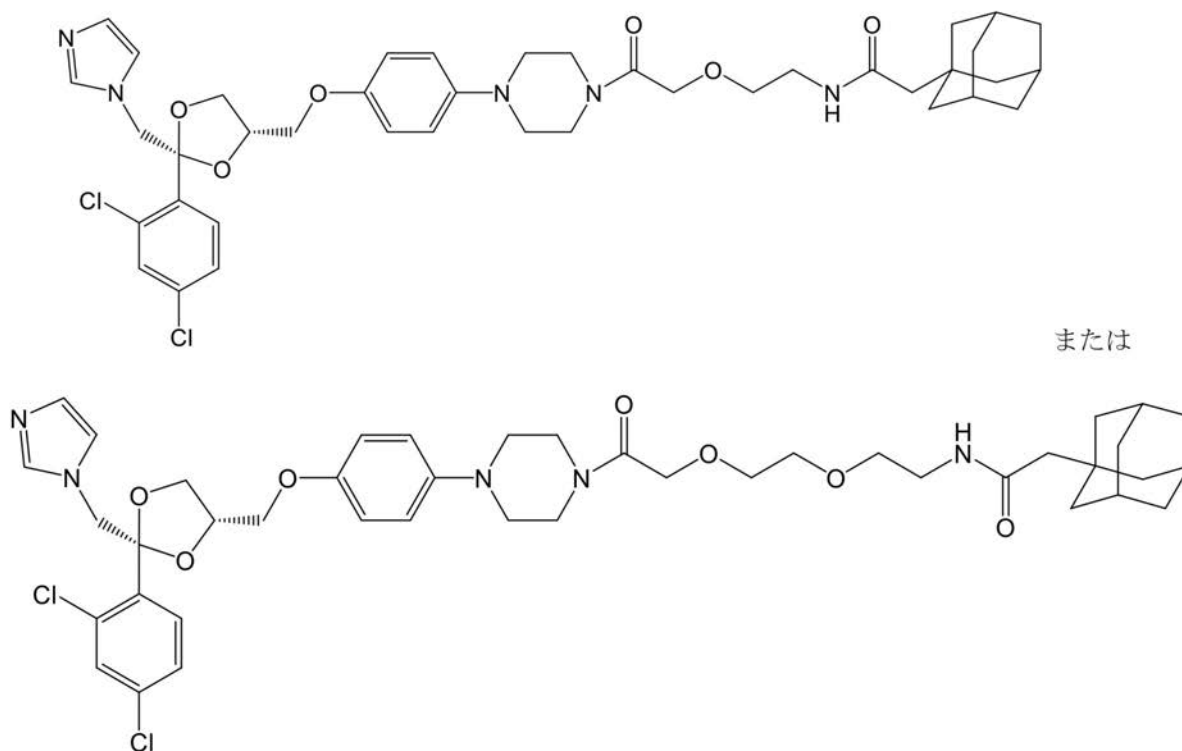
【請求項 6】

式 XX I について、 n が 0 ～ 4 の任意の整数である、請求項 5 に記載の化合物。

【請求項 7】

式 XX I が、

【化 3】



である、請求項 6 に記載の化合物。

【請求項 8】

請求項 1 ～ 7 のいずれか 1 項に記載の化合物を含む、医薬組成物。

【請求項 9】

1 種または複数の薬学的に許容可能な担体および／または 1 種または複数の薬学的に許容可能な成分をさらに含む、請求項 8 に記載の医薬組成物。

【請求項 10】

0. 1 % ～ 10 % の請求項 1 ～ 7 のいずれか 1 項に記載の化合物、20 % ～ 40 % の変性アルコール、40 % ～ 60 % のイソプロピルミリスレート、および 10 % ～ 30 % のトランスクトールを含む、請求項 9 に記載の医薬組成物。

【請求項 11】

0. 5 % ～ 5 % の請求項 1 ～ 7 のいずれか 1 項に記載の化合物、25 % ～ 35 % の変性アルコール、45 % ～ 55 % のイソプロピルミリスレート、および 15 % ～ 25 % のトランスクトールを含む、請求項 10 に記載の医薬組成物。

【請求項 12】

個体の脱毛症、毛髪菲薄化、毛髪の色落ちの治療および／または毛髪の外観の改善に使用するための、請求項 1 ～ 7 のいずれか 1 項に記載の化合物または請求項 8 ～ 11 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 13】

皮膚状態の治療で使用するための、請求項 1 ～ 7 のいずれか 1 項に記載の化合物または請求項 8 ～ 11 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 14】

前記皮膚状態が、アクネ、過剰皮脂産生、創傷後瘢痕形成、または多嚢胞性卵巣疾患に関連する皮膚科学的問題を含む、請求項 13 に記載の化合物または医薬組成物。

【請求項 15】

変性毛包障害の治療に使用するための、請求項 1 ～ 7 のいずれか 1 項に記載の化合物または請求項 8 ～ 11 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 16】

毛髪症状の治療に使用するための、請求項 1 ～ 7 のいずれか 1 項に記載の化合物または請求項 8 ～ 11 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 17】

前記毛髪症状がアンドロゲン脱毛症または顔面多毛症である、請求項 16 に記載の化合物または医薬組成物。