

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6522509号  
(P6522509)

(45) 発行日 令和1年5月29日(2019.5.29)

(24) 登録日 令和1年5月10日(2019.5.10)

(51) Int.Cl.	F 1
C07K 7/06	(2006.01)
A61K 8/64	(2006.01)
A61Q 19/08	(2006.01)
A61Q 5/00	(2006.01)
A61K 38/08	(2019.01)
	C07K 7/06
	A61K 8/64
	A61Q 19/08
	A61Q 5/00
	A61K 38/08

請求項の数 17 (全 65 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2015-545782 (P2015-545782)
(86) (22) 出願日	平成25年12月3日 (2013.12.3)
(65) 公表番号	特表2016-502550 (P2016-502550A)
(43) 公表日	平成28年1月28日 (2016.1.28)
(86) 國際出願番号	PCT/EP2013/075401
(87) 國際公開番号	W02014/086785
(87) 國際公開日	平成26年6月12日 (2014.6.12)
審査請求日	平成28年12月2日 (2016.12.2)
(31) 優先権主張番号	12382484.9
(32) 優先日	平成24年12月5日 (2012.12.5)
(33) 優先権主張國	歐州特許庁 (EP)

(73) 特許権者	506347528 ルブリゾル アドバンスド マテリアルズ , インコーポレイテッド アメリカ合衆国 オハイオ 44141- 3247, クリーブランド, ブレック スピル ロード 9911
(74) 代理人	100078282 弁理士 山本 秀策
(74) 代理人	100113413 弁理士 森下 夏樹
(72) 発明者	バン デン ネスト, ウィム スペイン国 エ-08800 ビラノバ イ ラ ヘルトル, バホス 1ア, マ ルケス デル ドウエロ, 33

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】皮膚、毛髪および／または粘膜の処置および／またはケアにおいて有用な化合物ならびにそれらの化粧品組成物または医薬組成物

## (57) 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

一般式 ( I )



の化合物、その立体異性体、これらの混合物および／またはその化粧品的にもしくは薬学的に許容される塩であって、

AA<sub>1</sub> が、 - Tyr - であり、AA<sub>2</sub> が、 - Asn - 、 - His - 、 - Tyr - および - Glu - により形成される群から選択され、AA<sub>3</sub> が、 - Lys - 、 - Ser - および - Pro - により形成される群から選択され、 10  
AA<sub>4</sub> が、 - Gly - 、 - Leu - 、 - Lys - および - His - により形成される群から選択され、AA<sub>5</sub> が、 - Gln - であり、AA<sub>6</sub> が、 - Val - であり、R<sub>1</sub> が、 H および R<sub>5</sub> - CO - により形成される群から選択され、ここで、 R<sub>5</sub> は、 H および非置換 C<sub>1</sub> ~ C<sub>2~4</sub> アルキルラジカルにより形成される群から選択され、R<sub>2</sub> が、 - NR<sub>3</sub> R<sub>4</sub> および - OR<sub>3</sub> により形成される群から選択され、ここで、 R<sub>3</sub> および R<sub>4</sub> は独立して、 H および非置換 C<sub>1</sub> ~ C<sub>2~4</sub> アルキルラジカルにより形成される群から選択され、R<sub>1</sub> または R<sub>2</sub> が、 - アミノ酸ではなく、

10

20

ここで、該化合物が、FOXOによって調節されるタンパク質の合成を刺激することができる、

化合物、その立体異性体、これらの混合物および／またはその化粧品的にもしくは薬学的に許容される塩。

【請求項 2】

R<sub>1</sub>が、H、アセチル、ラウロイル、ミリストイルおよびパルミトイylにより形成される群から選択され、AA<sub>1</sub>が、-L-Tyr-であり、AA<sub>2</sub>が、-L-Asn-であり、AA<sub>3</sub>が、-L-Lys-であり、AA<sub>4</sub>が、-Gly-であり、AA<sub>5</sub>が、-L-Gln-であり、AA<sub>6</sub>が、-L-Val-であり、R<sub>2</sub>が、-NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>および-OR<sub>3</sub>により形成される群から選択され、ここで、R<sub>3</sub>およびR<sub>4</sub>は独立して、H、メチル、エチル、ヘキシル、ドデシルおよびヘキサデシルから選択される、請求項1に記載の化合物、その立体異性体、これらの混合物および／またはその化粧品的にもしくは薬学的に許容される塩。 10

【請求項 3】

R<sub>1</sub>が、H、アセチル、ラウロイル、ミリストイルおよびパルミトイylにより形成される群から選択され、AA<sub>1</sub>が、-L-Tyr-であり、AA<sub>2</sub>が、-L-Glu-であり、AA<sub>3</sub>が、-L-Lys-であり、AA<sub>4</sub>が、-L-Leu-であり、AA<sub>5</sub>が、-L-Gln-であり、AA<sub>6</sub>が、-L-Val-であり、R<sub>2</sub>が、-NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>および-OR<sub>3</sub>により形成される群から選択され、ここで、R<sub>3</sub>およびR<sub>4</sub>は独立して、H、メチル、エチル、ヘキシル、ドデシルおよびヘキサデシルから選択される、請求項1に記載の化合物、その立体異性体、これらの混合物および／またはその化粧品的にもしくは薬学的に許容される塩。 20

【請求項 4】

R<sub>1</sub>が、H、アセチル、ラウロイル、ミリストイルおよびパルミトイylにより形成される群から選択され、AA<sub>1</sub>が、-L-Tyr-であり、AA<sub>2</sub>が、-L-Glu-であり、AA<sub>3</sub>が、-L-Ser-であり、AA<sub>4</sub>が、-L-Lys-であり、AA<sub>5</sub>が、-L-Gln-であり、AA<sub>6</sub>が、-L-Val-であり、R<sub>2</sub>が、-NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>および-OR<sub>3</sub>により形成される群から選択され、ここで、R<sub>3</sub>およびR<sub>4</sub>は独立して、H、メチル、エチル、ヘキシル、ドデシルおよびヘキサデシルから選択される、請求項1に記載の化合物、その立体異性体、これらの混合物および／またはその化粧品的にもしくは薬学的に許容される塩。 30

【請求項 5】

請求項1～4のいずれかに記載の一般式(I)の少なくとも1種の化合物、その立体異性体、これらの混合物および／またはその化粧品的にもしくは薬学的に許容される塩を、少なくとも1種の化粧品的にまたは薬学的に許容される賦形剤またはアジュバントと一緒に含む、化粧品組成物または医薬組成物。

【請求項 6】

一般式(I)の前記化合物、その立体異性体、これらの混合物および／またはその化粧品的にもしくは薬学的に許容される塩が、リポソーム、混合型リポソーム、オレオソーム、ニオソーム、エトソーム、ミリ粒子、マイクロ粒子、ナノ粒子、固体脂質ナノ粒子、ナノ構造脂質キャリア、スponジ、シクロデキストリン、小胞、ミセル、界面活性剤の混合型ミセル、界面活性剤-リン脂質混合型ミセル、ミリスフェア、マイクロスフェア、ナノ球体、リポスフェア、ミリカプセル、マイクロカプセル、ナノカプセル、マイクロエマルションおよびナノエマルションにより形成される群から選択される化粧品的にもしくは薬学的に許容される送達系もしくは持続放出系に取り込まれるか、またはタルク、ベントナイト、シリカ、デンプンおよびマルトデキストリンにより形成される群から選択される固体有機ポリマーもしくは固体無機物支持体上に吸収されている、請求項5に記載の組成物。 40

【請求項 7】

クリーム、多重エマルション、無水組成物、水性分散物、油、ミルク、バルサム、泡状 50

物、ローション、ジェル、クリームジェル、ハイドロアルコール溶液、ハイドログリコール溶液、ハイドロゲル、リニメント、血清、石鹼、シャンプー、コンディショナー、血清、多糖フィルム、軟膏、ムース、ポマード、パウダー、バー、ペンシル、スプレー、エアロゾル、カプセル、ゼラチンカプセル、軟カプセル、硬カプセル、錠剤、糖衣錠、錠剤、丸剤、散剤、顆粒、チューインガム、溶液、懸濁物、エマルション、シロップ、エリキシル剤、ゼリーおよびゼラチンにより形成される群から選択される製剤において提示される、請求項 5 または 6 のいずれかに記載の組成物。

#### 【請求項 8】

請求項 5 ~ 7 のいずれかに記載の組成物であって、

D N A 保護剤、D N A 修復剤、幹細胞保護剤、ニューロンの開口分泌を阻害する剤、抗コリン剤、筋収縮を阻害する剤、アンチエイジング剤、抗シワ剤、制汗剤、抗炎症剤および / もしくは鎮痛剤、抗そく痒剤、沈静化剤、麻酔剤、アセチルコリン受容体凝集の阻害剤、アセチルコリンエステラーゼの阻害剤、皮膚緩和剤、メラニン合成刺激剤もしくは阻害剤、ホワイトニング剤もしくは脱色素剤、色素沈着促進剤、セルフタンニング剤、N O シンターゼ阻害剤、5 - 還元酵素阻害剤、リシリルおよび / もしくはプロリルヒドロキシラーゼ阻害剤、抗酸化剤、フリーラジカルスカベンジャーおよび / もしくは大気汚染に対する剤、反応性カルボニル種スカベンジャー、抗グリケーション剤、解毒剤、抗ヒスタミン剤、抗ウイルス剤、抗寄生虫剤、乳化剤、皮膚軟化剤、有機溶媒、液体噴霧剤、皮膚コンディショナー、保水剤、水分を保持する物質、ヒドロキシ酸、ヒドロキシ酸、保湿剤、表皮加水分解酵素、ビタミン、アミノ酸、タンパク質、色素、着色剤、染料、バイオポリマー、ゲル化ポリマー、増粘剤、界面活性剤、柔軟剤、乳化剤、結合剤、保存料、目の下の隈を減少させるもしくは処置することができる剤、角質除去剤、角質溶解剤、剥落剤、抗菌剤、抗真菌剤、静真菌剤、殺菌剤、静菌剤、真皮もしくは表皮高分子の合成を刺激し、そして / またはそれらの分解を阻害もしくは防止することができる剤、コラーゲン合成刺激剤、エラスチン合成刺激剤、デコリン合成刺激剤、ラミニン合成刺激剤、デフェンシン合成刺激剤、シャペロン合成刺激剤、c A M P 合成刺激剤、A Q P - 3 をモジュレートする剤、アクアポリン合成刺激剤、アクアポリンファミリーのタンパク質、ヒアルロン酸合成刺激剤、グリコサミノグリカン合成刺激剤、フィブロネクチン合成刺激剤、サーチュイン合成刺激剤、サーチュイン活性化剤、熱ショックタンパク質、熱ショックタンパク質合成刺激剤、脂質および角質層の構成成分の合成を刺激する剤、セラミド、脂肪酸、コラーゲン分解を阻害する剤、マトリックスメタロプロテイナーゼを阻害する剤、エラスチン分解を阻害する剤、セリンプロテアーゼを阻害する剤、線維芽細胞増殖を刺激する剤、ケラチノサイト増殖を刺激する剤、脂肪細胞増殖を刺激する剤、メラノサイト増殖を刺激する剤、ケラチノサイト分化を刺激する剤、脂肪細胞分化を刺激するもしくは遅延させる剤、抗過角化症剤、コメド溶解剤、抗乾癬剤、安定剤、敏感肌の処置および / もしくはケアのための剤、ファーミング剤、抗ストレッチマーク剤、結合剤、皮脂産生を調節する剤、脂肪分解剤もしくは脂肪分解を刺激する剤、脂肪生成剤、P G C - 1 発現をモジュレートする剤、P P A R の活性をモジュレートする剤、脂肪細胞のトリグリセリド含有量を増加もしくは低下させる剤、抗セルライト剤、P A R - 2 の活性を阻害する剤、治癒を刺激する剤、コアジュバント治癒剤、再上皮化を刺激する剤、コアジュバント再上皮化剤、サイトカイン増殖因子、毛細管循環および / もしくは微小循環に作用する剤、新脈管形成を刺激する剤、血管透過性を阻害する剤、静脈強壮剤、細胞代謝に作用する剤、真皮 - 表皮接合部を改善するための剤、発毛を誘導する剤、発毛阻害または遅延剤、抜け毛を遅延させる剤、保存料、芳香剤、化粧用および / もしくは吸收用および / もしくは体臭マスキング用デオドラント、キレート剤、植物エキス、エッセンシャルオイル、海産物エキス、生物工学的プロセスから得られる剤、ミネラル塩、細胞エキス、日焼け止めならびに紫外 A および / もしくは B 光線および / もしくは赤外 A 光線に対し活性を有する有機もしくはミネラル光防護剤、またはこれらの混合物により形成される群から選択される、少なくとも 1 種の化粧品的にまたは薬学的に許容される成分も含む、組成物。

#### 【請求項 9】

10

20

30

40

50

医薬において使用するための、請求項 1～4 のいずれかに記載の一般式 (I) の化合物、その立体異性体、これらの混合物および / またはその化粧品的にもしくは薬学的に許容される塩を含む組成物。

【請求項 10】

皮膚、毛髪および / または粘膜の化粧的であり治療的ではない処置および / またはケアのための、請求項 1～4 のいずれかに記載の一般式 (I) の化合物、その立体異性体、これらの混合物および / またはその化粧品的にもしくは薬学的に許容される塩の使用。

【請求項 11】

皮膚、毛髪および / または粘膜の老化および / または光老化の処置および / または予防のための、請求項 10 に記載の使用。

10

【請求項 12】

細胞セネッセンスの予防および / もしくは遅延ならびに / または細胞の長寿命の増加におけるその使用のための、請求項 1～4 のいずれかに記載の一般式 (I) の化合物、その立体異性体、これらの混合物および / またはその化粧品的にもしくは薬学的に許容される塩を含む組成物。

【請求項 13】

DNA の保護および / または損傷 DNA の修復におけるその使用のための、請求項 1～4 のいずれかに記載の一般式 (I) の化合物、その立体異性体、これらの混合物および / またはその化粧品的にもしくは薬学的に許容される塩を含む組成物。

【請求項 14】

20

FOXO によって調節されるタンパク質の発現の刺激におけるその使用のための、請求項 1～4 のいずれかに記載の一般式 (I) の化合物、その立体異性体、これらの混合物および / またはその化粧品的にもしくは薬学的に許容される塩を含む組成物。

【請求項 15】

細胞アポトーシスの調節におけるその使用のための、請求項 1～4 のいずれかに記載の一般式 (I) の化合物、その立体異性体、これらの混合物および / またはその化粧品的にもしくは薬学的に許容される塩を含む組成物。

【請求項 16】

炎症の処置におけるその使用のための、請求項 1～4 のいずれかに記載の一般式 (I) の化合物、その立体異性体、これらの混合物および / またはその化粧品的にもしくは薬学的に許容される塩を含む組成物。

30

【請求項 17】

前記化粧品的にまたは薬学的に許容される成分が、Telangyn (商標) [INC I : アセチルテトラペプチド - 40] またはHyanify (商標) [INC I : 異性化糖] である、請求項 8 に記載の組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

発明の分野

本発明は、DNA 保護および修復プロセスを促進することができる化合物、ならびに皮膚、毛髪および / または粘膜の処置および / またはケア、好ましくはDNA 損傷、特に環境要因によって引き起こされたDNA 損傷の結果である状態、障害および / または疾患の処置および / またはケアに有用な、上記化合物を含有する化粧品組成物または医薬組成物に関する。

40

【背景技術】

【0002】

発明の背景

細胞老化、特に皮膚細胞老化は、広く研究されている。細胞老化の最も重要な因子の一つは、細胞内部にフリーラジカルが形成され、蓄積することである。自然老化と同様に、汚染物質または紫外線放射等のいくつかの環境要因も、活性酸素種 (ROS) の量を増大

50

させ、DNAの安定性を変え、細胞機能を妨害することによって皮膚細胞に損傷を与え、従って細胞および組織の老化を引き起こし、がんを発症する危険性を増大させることができる。

#### 【0003】

DNA損傷が引き起こされると、この損傷によって引き起こされる変更のレベルに応じて2つの異なる経路が活性化され得る、すなわち細胞は、DNA修復経路またはプログラム細胞死経路（アポトーシス）を活性化し得る。DNAに限定される損傷を修復するか、または非常に損傷を受けた細胞の制御死を誘導する細胞のこの能力によって、組織が保護され、生物の生存の見込みが増大する [Tran H.ら、「DNA repair pathway stimulated by the forkhead transcription factor FOXO3a through the Gadd45 protein」、*Science*、(2002年)、296巻、530～534頁；Kirkwood TB.、Austad SN.「Why do we age?」、*Nature*、(2000年)、408巻、233～238頁]。 10

#### 【0004】

アポトーシスまたはプログラム細胞死は、多細胞機構の発生に共通の現象である。細胞は、様々な刺激に応答して死滅し、アポトーシスの場合には、細胞死は、制御され、調節された方式で生じる。このことにより、アポトーシスは、制御の効かない細胞死によって細胞溶解が生じる他の形態の壞死とは区別される [Wong R.、「Journal of Experimental & Clinical Cancer Research」、(2011年)、30巻、1～14頁]。アポトーシスの場合、細胞は、細胞自体の自滅を誘導するプロセスに能動的に関与する。いくつかの条件に従って、アポトーシスは、転写に依存し、p53腫瘍抑制因子等の「死滅遺伝子」の過剰発現を必要とし [Khanna KK.、Lavin MF.、「Ionizing radiation and UV induction of p53 protein by different pathways in ataxiatelangiectasia cells」、*Oncogene*、(1993年)、8巻、3307～3312頁]、アポトーシス促進性遺伝子およびいくつかのサイトカインを必要とする [Le-Niculescu H.ら、「Withdrawal of survival factors results in activation of the JNK pathway in neuronal cells leading to Fas ligand induction and cell death」、*Mol. Cell. Biol.*、(1999年)、19巻、751～763頁]。しかし、DNA損傷のレベルがたいして高くなく、細胞機能が回復し得る場合、DNA修復プロセスが始まる [Zhou B B.、「Edge SJ.、「The DNA damage response: putting checkpoints in perspective」、*Nature*、(2000年)、408巻、433～439頁]。 30

#### 【0005】

DNA修復および細胞アポトーシスの、可能性のある制御戦略の一つは、FOXO（「フォークヘッド転写因子」サブクラスO）転写因子を通過することである。FOXO転写因子のファミリーは、あらゆる種の中でも非常に良好に保存されているタンパク質のファミリーであり、ゲノムの完全性の維持に関与し、長寿命および腫瘍抑制に必須の役割を果たす [Calnan D. R. and Brunet A.、「The FoxO code」、*Oncogene*、(2008年)、27巻、2276～2288頁]。哺乳動物では、FOXO1、FOXO3、FOXO4およびFOXO6の4つのFOXO転写因子がある。FOXO3a転写因子は、一連の遺伝子の発現を、代謝、腫瘍抑制、発生および長寿命に関係する非常に重要な機能として誘導する。具体的には、FOXO3aは、とりわけ、損傷DNAを修復できる遺伝子 (GADD45、DDB1)、細胞周期の調節に関する遺伝子 (p21、p27、サイクリンG2)、アポトーシスに関する遺伝子 (BIM-1、bcl-6、Fas、Trail)、酸化ストレスに対する細胞の保護に 40

関与する遺伝子 (MnSOD、カタラーゼ)、糖新生に関与する遺伝子 (PEPCK、グルコース-6-ホスファターゼ)、血管新生に関与する遺伝子 (Sprouty2)、または細胞分化に関与する遺伝子 (Btg1) の発現を誘導する [Ogg S. ら、「The Fork head transcription factor DAF-16 transduces insulin-like metabolic and longevity signals in *C. elegans*」、Nature、(1997年)、389巻、994~999頁; Larsen PL.、「Aging and resistance to oxidative damage in *Caenorhabditis elegans*」 Proc Natl Acad Sci U S A、(1993年)、90巻、8905~8909頁; Tran H. ら「DNA Repair Pathway Stimulated by the Forkhead Protein Transcription Factor FOXO3a Through the Gadd45 Protein」、Science、(2002年)、296巻、530~534頁; Brunet A. ら「Akt promotes cell survival by phosphorylating and inhibiting a Forkhead transcription factor」、Cell、(1999年)、96巻、857~868頁; Murphy C. T.、「The search for DAF-16 / FOXO transcriptional targets: Approaches and discoveries」、Exp Gerontol.、(2006年)、41巻(10号)、910~21頁]。 20

#### 【0006】

このFOXO3aの遺伝子発現の結果の一つは、例えば、FOXO3aが人間の長寿命に明らかに関連するということである。文献には、FOXO3aの活性化が、寄生虫*C. elegans*の生涯期間 [Dorman J. B. ら、「The age-1 and daf-2 genes function in a common pathway to control the lifespan of *C. elegans*」、(1995年)、Genetics、141巻、1399~1406頁]、ショウジョウバエの生涯期間 [Clancy D. J. ら、「Extension of Life-Span by Loss of CHICO a *Drosophila* Insulin Receptor Substrate Protein」、(2001年)、Science、292巻、104~106頁]、またはマウスの生涯期間 [Holzenberger M. ら、「IGF-1 receptor regulates lifespan and resistance to oxidative stress in mice」、Nature、(2003年)、421巻(6919号)、182~187頁] の延長を誘導することが記載されている。 30

#### 【0007】

さらに、FOXO3aはまた、細胞セネッセンス、従って老化の遅延において非常に重要な役割を果たす [Kim H. K. ら、「Downregulation of Foxo3a accelerates cellular senescence in HDFs」、J. Geront. A Bio. Sci. Med. Sci.、(2005年)、60巻、4~9頁]。 40

#### 【0008】

また、腫瘍発生におけるFOXO転写因子の関係は、科学文献に広く記載されており、全てのFOXOタンパク質の発現が抑制された動物モデルは、豊富な胸腺リンパ腫および血管腫の存在を特徴とするがん性状態を発症したことが実証されている [Ji-Hye Paik J. H. ら、「FoxOs are lineage-restricted redundant tumor suppressors and critical regulators of endothelial cell homeostasis」、Cell、(2007年)、128巻(2号)、309~323頁]。同様に、FOXO転写因子のいくつかの発現またはそれらの活性が阻害されると、乳がん等のい 50

くつかの種類のがんが発症するおそれがある [Lin H.ら、「Unregulated miR-96 Induces Cell Proliferation in Human Breast Cancer by Downregulating Transcriptional Factor FOXO3a」、PLOS ONE、(2010年)、5巻(12号)、e15797頁]。

#### 【0009】

しかし、活性なFOXOの量は、人間の寿命を通して一定ではなく、年齢と共に不活性なリン酸化形態で見出されるFOXOの量が増大する [Kim H.K.ら、「Down regulation of Foxo3a accelerates cellular senescence in HDFs」、J. Geront. A Bio. Sci. Med. Sci.、(2005年)、60巻、4~9頁]。これが理由となり、DNAを修復し、細胞周期を調節し、酸化ストレスから細胞を保護する生物の自然な能力が年齢と共に失われ、細胞分化、老化および腫瘍の出現が起きる。

#### 【先行技術文献】

#### 【非特許文献】

#### 【0010】

【非特許文献1】Tran H.ら、「DNA repair pathway stimulated by the forkhead transcription factor FOXO3a through the Gadd45 protein」、Science、(2002年)、296巻、530~534頁

20

【非特許文献2】Kirkwood TB.、Austad SN.「Why do we age?」、Nature、(2000年)、408巻、233~238頁

【非特許文献3】Wong R.、Journal of Experimental & Clinical Cancer Research、(2011年)、30巻、1~14頁

【非特許文献4】Khanna KK.、Lavin MF.、「Ionizing radiation and UV induction of p53 protein by different pathways in ataxia-telangiectasia cells」、Oncogene、(1993年)、8巻、3307~3312頁

30

【非特許文献5】Le-Niculescu H.ら、「Withdrawal of survival factors results in activation of the JNK pathway in neuronal cells leading to Fas ligand induction and cell death」、Mol. Cell. Biol.、(1999年)、19巻、751~763頁

【非特許文献6】Zhou BB.、Elledge SJ.、「The DNA damage response: putting checkpoints in perspective」、Nature、(2000年)、408巻、433~439頁

【非特許文献7】Calnan D.R. and Brunet A.、「The FOXO code」、Oncogene、(2008年)、27巻、2276~2288頁

40

【非特許文献8】Ogg S.ら、「The Fork head transcription factor DAF-16 transduces insulin-like metabolic and longevity signals in C. elegans」、Nature、(1997年)、389巻、994~999頁

【非特許文献9】Larsen PL.、「Aging and resistance to oxidative damage in Caenorhabditis elegans」、Proc Natl Acad Sci USA、(1993年)、90巻、8905~8909頁

50

- 【非特許文献10】Brunet A.ら「Akt promotes cell survival by phosphorylating and inhibiting a Forkhead transcription factor」、Cell、(1999年)、96巻、857~868頁
- 【非特許文献11】Murphy C.T.、「The search for DAF-16/FOXO transcriptional targets: Approaches and discoveries」、Exp Gerontol.、(2006年)、41巻(10号)、910~21頁
- 【非特許文献12】Dorman J.B.ら、「The age-1 and daf-2 genes function in a common pathway to control the lifespan of C elegans」、(1995年)、Genetics、141巻、1399~1406頁
- 【非特許文献13】Clancy D.J.ら、「Extension of Life-Span by Loss of CHICO a Drosophila Insulin Receptor Substrate Protein」、(2001年)、Science、292巻、104~106頁
- 【非特許文献14】Holzenberger M.ら、「IGF-1 receptor regulates lifespan and resistance to oxidative stress in mice」、Nature、(2003年)、421巻(6919号)、182~187頁
- 【非特許文献15】Kim H.K.ら、「Downregulation of Foxo3a accelerates cellular senescence in HDFs」、J. Geront. A Bio. Sci. Med. Sci.、(2005年)、60巻、4~9頁
- 【非特許文献16】Ji-Hye Paik J.H.ら、「FoxOs are lineage-restricted redundant tumor suppressors and critical regulators of endothelial cell homeostasis」、Cell、(2007年)、128巻(2号)、309~323頁
- 【非特許文献17】Lin H.ら、「Unregulated miR-96 Induces Cell Proliferation in Human Breast Cancer by Downregulating Transcriptional Factor FOXO3a」、PLoS ONE、(2010年)、5巻(12号)、e15797頁
- 【発明の概要】**
- 【課題を解決するための手段】**
- 【0011】**
- 従って、FOXOによって調節されるタンパク質の合成を刺激し、上述のプロセスに介入する化合物を見出すことが必要である。
- 例えは、本発明は以下の項目を提供する。
- (項目1)
- 一般式(I)
- $$\text{R}_1 - \text{W}_n - \text{X}_m - \text{AA}_1 - \text{AA}_2 - \text{AA}_3 - \text{AA}_4 - \text{AA}_5 - \text{AA}_6 - \text{Y}_p - \text{Z}_q - \text{R}_2 \quad (\text{I})$$
- の化合物、その立体異性体、これらの混合物および/またはその化粧品的にもしくは薬学的に許容される塩であって、
- AA<sub>1</sub>が、-Tyr-であり、
- AA<sub>2</sub>が、-Asn-、-His-、-Tyr-および-Glu-により形成される群から選択され、
- AA<sub>3</sub>が、-Lys-、-Ser-および-Pro-により形成される群から選択され、

AA<sub>4</sub>が、 - G l y - 、 - L e u - 、 - L y s - および - H i s - により形成される群から選択され、

AA<sub>5</sub>が、 - G l n - および - A s n - により形成される群から選択され、

AA<sub>6</sub>が、 - V a l - であり、

W、X、Y、Zが、アミノ酸であり、独立して、それら自身の間から選択され、

n、m、pおよびqが、独立して、それら自身の間から選択され、0または1の値を有し

n + m + p + qが、2より小さいか、または2に等しく、

R<sub>1</sub>が、H、ポリエチレンジリコールに由来するポリマー、置換または非置換非環式脂肪族基、置換または非置換アリシクリル、置換または非置換ヘテロシクリル、置換または非置換ヘテロアリールアルキル、置換または非置換アリール、置換または非置換アラルキルおよびR<sub>5</sub>-CO-により形成される群から選択され、ここで、R<sub>5</sub>は、H、置換もしくは非置換非環式脂肪族基、置換もしくは非置換アリシクリル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換アラルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、または置換もしくは非置換ヘテロアリールアルキルにより形成される群から選択され、

R<sub>2</sub>が、-NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>、-OR<sub>3</sub>および-SR<sub>3</sub>により形成される群から選択され、ここで、R<sub>3</sub>およびR<sub>4</sub>は独立して、H、ポリエチレンジリコールに由来するポリマー、置換または非置換非環式脂肪族基、置換または非置換アリシクリル、置換または非置換ヘテロシクリル、置換または非置換ヘテロアリールアルキル、置換または非置換アリール、置換または非置換アラルキルにより形成される群から選択され、

R<sub>1</sub>またはR<sub>2</sub>が、-アミノ酸ではない、

化合物、その立体異性体、これらの混合物および/またはその化粧品的にもしくは薬学的に許容される塩。

#### (項目2)

AA<sub>5</sub>が、-G l n - である、項目1に記載の化合物。

#### (項目3)

R<sub>1</sub>が、H、アセチル、ラウロイル、ミリストイルおよびパルミトイylにより形成される群から選択され、AA<sub>1</sub>が、-L-Ty r - であり、AA<sub>2</sub>が、-L-A s n - であり、AA<sub>3</sub>が、-L-L y s - であり、AA<sub>4</sub>が、-G l y - であり、AA<sub>5</sub>が、-L-G l n - であり、AA<sub>6</sub>が、-L-V a l - であり、R<sub>2</sub>が、-NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>および-OR<sub>3</sub>により形成される群から選択され、ここで、R<sub>3</sub>およびR<sub>4</sub>は独立して、H、メチル、エチル、ヘキシル、ドデシルおよびヘキサデシルから選択される、項目1～2のいずれかに記載の化合物。

#### (項目4)

R<sub>1</sub>が、H、アセチル、ラウロイル、ミリストイルおよびパルミトイylにより形成される群から選択され、AA<sub>1</sub>が、-L-Ty r - であり、AA<sub>2</sub>が、-L-G l u - であり、AA<sub>3</sub>が、-L-L y s - であり、AA<sub>4</sub>が、-L-L e u - であり、AA<sub>5</sub>が、-L-G l n - であり、AA<sub>6</sub>が、-L-V a l - であり、R<sub>2</sub>が、-NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>および-OR<sub>3</sub>により形成される群から選択され、ここで、R<sub>3</sub>およびR<sub>4</sub>は独立して、H、メチル、エチル、ヘキシル、ドデシルおよびヘキサデシルから選択される、項目1～2のいずれかに記載の化合物。

#### (項目5)

R<sub>1</sub>が、H、アセチル、ラウロイル、ミリストイルおよびパルミトイylにより形成される群から選択され、AA<sub>1</sub>が、-L-Ty r - であり、AA<sub>2</sub>が、-L-G l u - であり、AA<sub>3</sub>が、-L-Ser - であり、AA<sub>4</sub>が、-L-L y s - であり、AA<sub>5</sub>が、-L-G l n - であり、AA<sub>6</sub>が、-L-V a l - であり、R<sub>2</sub>が、-NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>および-OR<sub>3</sub>により形成される群から選択され、ここで、R<sub>3</sub>およびR<sub>4</sub>は独立して、H、メチル、エチル、ヘキシル、ドデシルおよびヘキサデシルから選択される、項目1～2のいずれかに記載の化合物。

#### (項目6)

10

20

30

40

50

先の項目のいずれかに記載の一般式(Ⅰ)の少なくとも1種の化合物、その立体異性体、これらの混合物および/またはその化粧品的にもしくは薬学的に許容される塩を、少なくとも1種の化粧品的にまたは薬学的に許容される賦形剤またはアジュvantと一緒に含む、化粧品組成物または医薬組成物。

(項目7)

一般式(Ⅰ)の前記化合物、その立体異性体、これらの混合物および/またはその化粧品的にもしくは薬学的に許容される塩が、リポソーム、混合型リポソーム、オレオソーム、ニオソーム、エトソーム、ミリ粒子、マイクロ粒子、ナノ粒子、固体脂質ナノ粒子、ナノ構造脂質キャリア、スponジ、シクロデキストリン、小胞、ミセル、界面活性剤の混合型ミセル、界面活性剤-リン脂質混合型ミセル、ミリスフェア、マイクロスフェア、ナノ球体、リボスフェア、ミリカプセル、マイクロカプセル、ナノカプセル、マイクロエマルジョンおよびナノエマルジョンにより形成される群から選択される化粧品的にもしくは薬学的に許容される送達系もしくは持続放出系に取り込まれるか、またはタルク、ベントナイト、シリカ、デンブンおよびマルトデキストリンにより形成される群から選択される固体有機ポリマーもしくは固体無機物支持体上に吸収されている、項目6に記載の組成物。

10

(項目8)

クリーム、多重エマルジョン、無水組成物、水性分散物、油、ミルク、バルサム、泡状物、ローション、ジェル、クリームジェル、ハイドロアルコール溶液、ハイドログリコール溶液、ハイドロゲル、リニメント、血清、石鹼、シャンプー、コンディショナー、血清、多糖フィルム、軟膏、ムース、ポマード、パウダー、バー、ペンシル、スプレー、エアロゾル、カプセル、ゼラチンカプセル、軟カプセル、硬カプセル、錠剤、糖衣錠、錠剤、丸剤、散剤、顆粒、チューインガム、溶液、懸濁物、エマルジョン、シロップ、エリキシル剤、ゼリーおよびゼラチンにより形成される群から選択される製剤において提示される、項目6または7のいずれかに記載の組成物。

20

(項目9)

項目6~8のいずれかに記載の組成物であって、

DNA保護剤、DNA修復剤、幹細胞保護剤、ニューロンの開口分泌を阻害する剤、抗コリン剤、筋収縮を阻害する剤、アンチエイジング剤、抗シワ剤、制汗剤、抗炎症剤および/もしくは鎮痛剤、抗そく痒剤、沈静化剤、麻酔剤、アセチルコリン受容体凝集の阻害剤、アセチルコリンエステラーゼの阻害剤、皮膚緩和剤、メラニン合成刺激剤もしくは阻害剤、ホワイトニング剤もしくは脱色素剤、色素沈着促進剤、セルフタンニング剤、NOシナターゼ阻害剤、5-還元酵素阻害剤、リシルおよび/もしくはプロリルヒドロキシラーゼ阻害剤、抗酸化剤、フリーラジカルスカベンジャーおよび/もしくは大気汚染に対する剤、反応性カルボニル種スカベンジャー、抗グリケーション剤、解毒剤、抗ヒスタミン剤、抗ウイルス剤、抗寄生虫剤、乳化剤、皮膚軟化剤、有機溶媒、液体噴霧剤、皮膚コンディショナー、保水剤、水分を保持する物質、ヒドロキシ酸、ヒドロキシ酸、保湿剤、表皮加水分解酵素、ビタミン、アミノ酸、タンパク質、色素、着色剤、染料、バイオポリマー、ゲル化ポリマー、増粘剤、界面活性剤、柔軟剤、乳化剤、結合剤、保存料、目の下の隈を減少させるもしくは処置することができる剤、角質除去剤、角質溶解剤、剥落剤、抗菌剤、抗真菌剤、静真菌剤、殺菌剤、静菌剤、真皮もしくは表皮高分子の合成を刺激し、そして/またはそれらの分解を阻害もしくは防止することができる剤、コラーゲン合成刺激剤、エラスチン合成刺激剤、デコリン合成刺激剤、ラミニン合成刺激剤、デフェンシン合成刺激剤、シャペロン合成刺激剤、cAMP合成刺激剤、AQP-3をモジュレートする剤、アクアポリン合成刺激剤、アクアポリンファミリーのタンパク質、ヒアルロン酸合成刺激剤、グリコサミノグリカン合成刺激剤、フィプロネクチン合成刺激剤、サーチュイン合成刺激剤、サーチュイン活性化剤、熱ショックタンパク質、熱ショックタンパク質合成刺激剤、脂質および角質層の構成成分の合成を刺激する剤、セラミド、脂肪酸、コラーゲン分解を阻害する剤、マトリックスメタロプロテイナーゼを阻害する剤、エラスチン分解を阻害する剤、セリンプロテアーゼを阻害する剤、線維芽細胞増殖を刺激する剤、ケラチノサイト増殖を刺激する剤、脂肪細胞増殖を刺激する剤、メラノサイト増殖を刺激

30

40

50

する剤、ケラチノサイト分化を刺激する剤、脂肪細胞分化を刺激するもしくは遅延させる剤、抗過角化症剤、コメド溶解剤、抗乾癬剤、安定剤、敏感肌の処置および／もしくはケアのための剤、ファーミング剤、抗ストレッチマーク剤、結合剤、皮脂産生を調節する剤、脂肪分解剤もしくは脂肪分解を刺激する剤、脂肪生成剤、P G C - 1 発現をモジュレートする剤、P P A R の活性をモジュレートする剤、脂肪細胞のトリグリセリド含有量を増加もしくは低下させる剤、抗セルライト剤、P A R - 2 の活性を阻害する剤、治癒を刺激する剤、コアジュバント治癒剤、再上皮化を刺激する剤、コアジュバント再上皮化剤、サイトカイン増殖因子、毛細管循環および／もしくは微小循環に作用する剤、新脈管形成を刺激する剤、血管透過性を阻害する剤、静脈強壮剤、細胞代謝に作用する剤、真皮-表皮接合部を改善するための剤、発毛を誘導する剤、発毛阻害または遅延剤、抜け毛を遅延させる剤、保存料、芳香剤、化粧用および／もしくは吸収用および／もしくは体臭マスキング用デオドラント、キレート剤、植物エキス、エッセンシャルオイル、海産物エキス、生物工学的プロセスから得られる剤、ミネラル塩、細胞エキス、日焼け止めならびに紫外Aおよび／もしくはB光線および／もしくは赤外A光線に対し活性を有する有機もしくはミネラル光防護剤、またはこれらの混合物により形成される群から選択される、少なくとも1種の化粧品的にまたは薬学的に許容される成分も含む、組成物。

(項目10)

医薬において使用するための、項目1～5のいずれかに記載の一般式(I)の化合物、その立体異性体、これらの混合物および／またはその化粧品的にもしくは薬学的に許容される塩。

10

(項目11)

皮膚、毛髪および／または粘膜の化粧的であり治療的ではない処置および／またはケアのための、項目1～5のいずれかに記載の一般式(I)の化合物、その立体異性体、これらの混合物および／またはその化粧品的にもしくは薬学的に許容される塩の使用。

(項目12)

皮膚、毛髪および／または粘膜の老化および／または光老化の処置および／または予防のための、項目11に記載の使用。

20

(項目13)

細胞セネッセンスの予防および／もしくは遅延ならびに／または細胞の長寿命の増加におけるその使用のための、項目1～5のいずれかに記載の一般式(I)の化合物、その立体異性体、これらの混合物および／またはその化粧品的にもしくは薬学的に許容される塩。

30

(項目14)

D N Aの保護および／または損傷D N Aの修復におけるその使用のための、項目1～5のいずれかに記載の一般式(I)の化合物、その立体異性体、これらの混合物および／またはその化粧品的にもしくは薬学的に許容される塩。

(項目15)

F O X Oによって調節されるタンパク質の発現の刺激におけるその使用のための、項目1～5のいずれかに記載の一般式(I)の化合物、その立体異性体、これらの混合物および／またはその化粧品的にもしくは薬学的に許容される塩。

40

(項目16)

細胞アポトーシスの調節におけるその使用のための、項目1～5のいずれかに記載の一般式(I)の化合物、その立体異性体、これらの混合物および／またはその化粧品的にもしくは薬学的に許容される塩。

(項目17)

炎症の処置におけるその使用のための、項目1～5のいずれかに記載の一般式(I)の化合物、その立体異性体、これらの混合物および／またはその化粧品的にもしくは薬学的に許容される塩。

(項目18)

前記化粧品的にまたは薬学的に許容される成分が、T e l a n g y n (商標) [ I N C ]

50

I : アセチルテトラペプチド - 40 ] または Hyani fy (商標) [ INC I : 異性化糖 ] である、項目 9 に記載の組成物。

【発明を実施するための形態】

【0012】

発明の説明

定義

本発明の把握を容易にするために、本発明の文脈において用いられている一部の用語および表現の意味を挙げる。

【0013】

本発明の文脈において、「皮膚」は、それを構成する、最上層または角質層から最下層または皮下組織までの複数の層（最上層または角質層および最下層または皮下組織の両方を含めて）であると理解される。これらの層は、例えば、とりわけケラチノサイト、線維芽細胞、メラノサイト、マスト細胞、ニューロンおよび / または脂肪細胞等の異なる種類の細胞から構成される。用語「皮膚」は、頭皮も含む。10

【0014】

用語「処置」は、本明細書の文脈におけるその使用によれば、「化粧的であり治療的ではない」という但し書きが伴っていない場合、疾患もしくは障害を軽減もしくは排除するために、または該疾患もしくは障害に関連する一つもしくは複数の症状を低下させるもしくは排除するために、本発明に係る化合物を投与することを意味する。用語「処置」は、疾患または障害の生理的結果を軽減または排除することも網羅する。20

【0015】

用語「処置」は、「化粧的であり治療的ではない」という但し書きが伴っている場合、特に皮膚、毛髪および / または粘膜の化粧上の質、例えば限定されるものではないが、とりわけ、それらの水分補給、弾性、堅さ、つや、色調または質感のレベルを改善する目的で、化合物を皮膚、毛髪および / または粘膜に適用することを指す。本発明における用語「ケア」は、皮膚、毛髪および / または粘膜の質の維持を指す。上記質は、健常な被験体と、皮膚および / または粘膜の疾患および / または障害、例えば限定されるものではないが、とりわけ、皮膚における潰瘍および傷害、乾癬、皮膚炎、ざ瘡または酒さ等を呈している被験体との両方において、皮膚、毛髪および / または粘膜の化粧的処置および / またはケアによって改善または維持されることに左右される。30

【0016】

本発明において使用される用語「予防」は、疾患もしくは障害の出現もしくは発症をその出現前に予防する、遅延させる、もしくは妨害するか、または皮膚、粘膜および / もしくは毛髪の化粧上の質を改善する、本発明の化合物の能力を指す。

【0017】

本発明の文脈において、用語「老化」は、年齢と共に（経年老化（*chronoaging*））または太陽（光老化）または、タバコの煙、寒さもしくは風の極端な気候条件、化学的夾雑物もしくは汚染物質などへの曝露により、皮膚により経験される変化を指し、外側の目に見えるおよび / または触覚により知覚できるあらゆる変化を包含し、例えば、皺、小皺、表情線、ストレッチマーク、深い皺、凹凸または肌理の粗さ、毛穴の大きさの増加、水分補給（*hydration*）の損失、弾力の損失、堅さの損失、滑らかさの損失、変形からの回復能の損失、復元力の損失、とりわけ、たるんだ頬、目の下の隈（*bag*）の出現または二重顎の出現等の皮膚のたるみ、しみ、発赤、隈またはとりわけ、年齢による斑もしくはそばかす等の色素沈着過剰区域の出現等の皮膚の色の変化、異常な分化、超角質化（*hyperkeratinization*）、弾性線維症、角化症、抜け毛、オレンジピールスキン（*orange peel skin*）、コラーゲン構造の損失および、とりわけ、角質層、真皮、表皮、血管系の（例えば、くも状静脈または毛細血管拡張症の出現）または皮膚付近の組織の他の組織学的变化等の、皮膚における不連続性の発生が挙げられるがこれらに制限されない。用語「光老化」は、皮膚の早期老化をもたらし、老化と同じ身体的特徴、例えば、弛緩症、たるみ、色素沈着における色の変化または40

むら、異常および／または過剰角質化が挙げられるがこれらに制限されない身体的特徴を提示する、紫外線放射への皮膚の長期の曝露による一連のプロセスをまとめる。また、種々の環境要因、例えば煙草の煙への曝露、汚染物への曝露、ならびに気候条件、例えば寒さおよび／または風もまた、全て皮膚の老化の原因になる。

#### 【0018】

本発明では、「セネッセンス」は、成熟した後の老化に伴って生物に生じる、細胞およびそれらの機能、ならびに生物全体の両方に影響を及ぼす変化であると理解される。「細胞セネッセンス」は、細胞自体によって細胞の複製能力を喪失し、その結果、経時に細胞が分解することであると理解される。細胞セネッセンスは、中枢神経系において複製する能力を有する細胞、例えばアルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン病および脳卒中等の加齢性疾患において非常に重要な役割を果たす、星状膠細胞、内皮細胞および線維芽細胞；皮膚の委縮、弹性線維分解、皺、皮脂腺過形成、老人性黒子、灰色化および抜け毛、慢性皮膚潰瘍、および創傷治癒能力の加齢性悪化等の外皮の加齢性疾患において非常に重要な役割を果たす、線維芽細胞、皮脂腺細胞、メラノサイト、ケラチノサイト、ランゲルハンス細胞および毛包細胞を含めた、有限の複製能力を有する外皮の細胞；変性関節疾患において非常に重要な役割を果たす、軟骨細胞（chondrocyte）および滑膜線維芽細胞等の、有限の複製能力を有する関節軟骨の細胞；骨粗鬆症において非常に重要な役割を果たす、骨芽細胞、骨髓間質線維芽細胞および骨前駆細胞等の、有限の複製能力を有する骨の細胞；免疫系の加齢性悪化において非常に重要な役割を果たすことができる、BおよびTリンパ球、単球、好中球、好酸球、好塩基球、NK細胞およびそれらのそれぞれの前駆細胞等の、有限の複製能力を有する免疫系の細胞；アテローム性動脈硬化症、石灰化、血栓症および動脈瘤を含めた血管系の加齢性疾患において非常に重要な役割を果たすことができる、内皮細胞、平滑筋細胞および外膜線維芽細胞を含めた、有限の複製能力を有する血管系の細胞；ならびに加齢黄斑変性において重要な役割を果たすことができる、色素沈着のある上皮および血管内皮細胞等の、有限の複製能力を有する目の細胞において、特に重要である。

#### 【0019】

本明細書では、アミノ酸に使用される略語は、Eur. J. Biochem.、(1984年)、138巻、9～37頁に特定される、IUPAC-IUB生化学命名法委員会(Commission of Biochemical Nomenclature)の規則に従う。

#### 【0020】

したがって、例えば、Glyは、NH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-COOHを表し、Gly-は、NH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CO-を表し、-Glyは、-NH-CH<sub>2</sub>-COOHを表し、-Gly-は、-NH-CH<sub>2</sub>-CO-を表す。従って、ペプチド結合を表すハイフンが、記号の右側に位置する場合は、アミノ酸の1-カルボキシル基におけるOH(ここでは、従来の非電離型で表される)を排除し、記号の左側に位置する場合は、アミノ酸の2-アミノ基のHを排除する。両方の改変を同一記号に適用してよい(表1を参照)。

10

20

30

【表 1】

表 1. アミノ酸残基の構造ならびに 1 文字および 3 文字コードにおけるその命名法

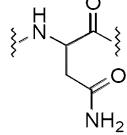
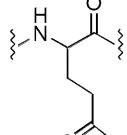
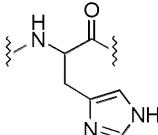
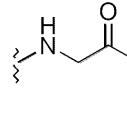
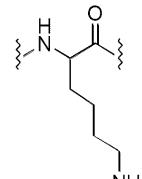
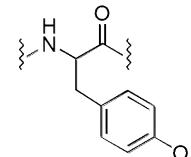
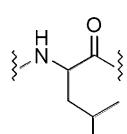
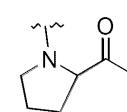
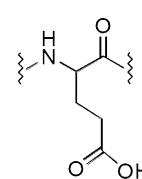
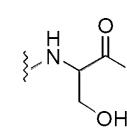
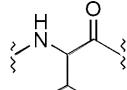
名称	残基	記号	残基	
アスパラギニル -Asn- N		グルタミニル -Gln- Q		
ヒスチジル -His- H		グリシル -Gly- G		10
リシリル -Lys- K		チロシリル -Tyr- Y		
ロイシリル -Leu- L		プロリル -Pro- P		20
グルタミル -Glu- E		セリル -Ser- S		
バリル -Val- V				30

表 1

## 【0021】

略語「A c -」は、本説明では、アセチル基（C H<sub>3</sub> - C O -）を指すために用いられ、略語「P a l m -」は、パルミトイル基（C H<sub>3</sub> - (C H<sub>2</sub>)<sub>14</sub> - C O -）を指すために用いられ、略語「M y r -」は、ミリストイル基（C H<sub>3</sub> - (C H<sub>2</sub>)<sub>12</sub> - C O -）を指すために用いられる。

## 【0022】

用語「非環式脂肪族基」は、本発明では、直鎖または分枝鎖状アルキル、アルケニルおよびアルキニル基を網羅するように用いられる。

## 【0023】

用語「アルキル基」は、1 ~ 24 個の間、好ましくは 1 ~ 16 個の間、より好ましくは 1 ~ 14 個の間、さらにより好ましくは 1 ~ 12 個の間、さらになおより好ましくは 1、2、3、4、5 または 6 個の炭素原子を有し、単結合により分子の残りの部分と結合している飽和直鎖または分枝鎖状基を指し、例えば、メチル、エチル、イソプロピル、イソブチル、t e r t - ブチル、ヘプチル、オクチル、デシル、ドデシル、ラウリル、ヘキサデシル、オクタデシル、アミル、2 - エチルヘキシル、2 - メチルブチル、5 - メチルヘキシルおよび同様のものが挙げられるがこれらに制限されない。

## 【0024】

用語「アルケニル基」は、コンジュゲートまたは非コンジュゲート型の、1 個または複

数個の炭素 - 炭素二重結合を有する、好ましくは 1、2 または 3 個の炭素 - 炭素二重結合を有する、2 ~ 24 個の間、好ましくは 2 ~ 16 個の間、より好ましくは 2 ~ 14 個の間、さらにより好ましくは 2 ~ 12 個の間、さらになおり好ましくは 2、3、4、5 または 6 個の炭素原子を有し、単結合により分子の残りの部分と結合している直鎖または分枝鎖状基を指し、例えば、ビニル (- C H<sub>2</sub> = C H<sub>2</sub>)、アリル (- C H<sub>2</sub> - C H = C H<sub>2</sub>)、プレニル、オレイル、リノレイル (linoleyl) 基および同様の基が挙げられるがこれらに制限されない。

## 【0025】

用語「アルキニル基」は、コンジュゲートまたは非コンジュゲート型の、1 個または複数個の炭素 - 炭素三重結合、好ましくは 1、2 または 3 個の炭素 - 炭素三重結合を有する、2 ~ 24 個の間、好ましくは 2 ~ 16 個の間、より好ましくは 2 ~ 14 個の間、さらにより好ましくは 2 ~ 12 個の間、さらになおり好ましくは 2、3、4、5 または 6 個の炭素原子を有し、単結合により分子の残りの部分と結合している直鎖または分枝鎖状基を指し、例えば、エチニル基、1 - プロピニル、2 - プロピニル、1 - ブチニル、2 - ブチニル、3 - ブチニル、1 - ペンチニル等のペンチニルおよび同様のものが挙げられるがこれらに制限されない。アルキニル基は、1 個または複数個の炭素 - 炭素二重結合を含有することもでき、例えば、ブタ - 1 - エン - 3 - イニル基、ペンタ - 4 - エン - 1 - イニル基および同様のものが挙げられるがこれらに制限されない。

## 【0026】

用語「アリシクリル (allycrylic) 基」は、例えば、シクロアルキルまたはシクロアルケニルまたはシクロアルキニル基を網羅するがこれらに制限されないよう本発明において用いられる。

## 【0027】

用語「シクロアルキル」は、3 ~ 24 個の間、好ましくは 3 ~ 16 個の間、より好ましくは 3 ~ 14 個の間、さらにより好ましくは 3 ~ 12 個の間、さらになおり好ましくは 3、4、5 または 6 個の炭素原子を有し、単結合により分子の残りの部分と結合している飽和单環式または多環式脂肪族基を指し、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシリル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、メチルシクロヘキシリル、ジメチルシクロヘキシリル、オクタヒドロインデン、デカヒドロナフタレン、ドデカヒドロフェナレンおよび同様のものが挙げられるがこれらに制限されない。

## 【0028】

用語「シクロアルケニル」は、コンジュゲートまたは非コンジュゲート型の、1 個または複数個の炭素 - 炭素二重結合、好ましくは 1、2 または 3 個の炭素 - 炭素二重結合を有する、5 ~ 24 個の間、好ましくは 5 ~ 16 個の間、より好ましくは 5 ~ 14 個の間、さらにより好ましくは 5 ~ 12 個の間、さらになおり好ましくは 5 または 6 個の炭素原子を有し、単結合により分子の残りの部分と結合している非芳香族单環式または多環式脂肪族基を指し、例えば、シクロペンタ - 1 - エン - 1 - イル基および同様のものが挙げられるがこれらに制限されない。

## 【0029】

用語「シクロアルキニル」は、コンジュゲートまたは非コンジュゲート型の、1 個または複数個の炭素 - 炭素三重結合、好ましくは 1、2 または 3 個の炭素 - 炭素三重結合を有する、8 ~ 24 個の間、好ましくは 8 ~ 16 個の間、より好ましくは 8 ~ 14 個の間、さらにより好ましくは 8 ~ 12 個の間、さらになおり好ましくは 8 または 9 個の炭素原子を有し、単結合により分子の残りの部分と結合している非芳香族单環式または多環式脂肪族基を指し、例えば、シクロオクタ - 2 - イン - 1 - イル基および同様のものが挙げられるがこれらに制限されない。シクロアルキニル基は、1 個または複数個の炭素 - 炭素二重結合を含有することもでき、例えば、シクロオクタ - 4 - エン - 2 - イニル基および同様のものが挙げられるがこれらに制限されない。

## 【0030】

用語「アリール基」は、6 ~ 30 個の間、好ましくは 6 ~ 18 個の間、より好ましくは

10

20

30

40

50

6～10個の間、さらにより好ましくは6または10個の炭素原子を有し、炭素-炭素結合により結合したまたは縮合した1、2、3または4個の芳香環を含む芳香族基を指し、例えば、とりわけ、フェニル、ナフチル、ジフェニル、インデニル、フェナントリルまたはアントラニル、あるいはアラルキル基が挙げられるがこれらに制限されない。

## 【0031】

用語「アラルキル基」は、7～24個の間の炭素原子を有する、芳香族基により置換されたアルキル基を指し、例えば、-(CH<sub>2</sub>)<sub>1～6</sub>-フェニル、-(CH<sub>2</sub>)<sub>1～6</sub>-(1-ナフチル)、-(CH<sub>2</sub>)<sub>1～6</sub>-(2-ナフチル)、-(CH<sub>2</sub>)<sub>1～6</sub>-CH(フェニル)<sub>2</sub>および同様のものが挙げられるがこれらに制限されない。

## 【0032】

用語「ヘテロシクリル基」は、一つまたは複数の環の原子のうち1個または複数個、好ましくは一つまたは複数の環の原子のうち1、2または3個が、炭素とは異なる元素、例えば窒素、酸素または硫黄等である、飽和であっても不飽和であってもよい3～10員の炭化水素の(hydrocarbonated)環または環系を指す。本発明の目的では、複素環は、縮合環系を含み得る環式系、単環式系、二環式系または三環式系であってよい。ヘテロシクリルラジカルにおける窒素、炭素または硫黄原子は、必要に応じて酸化されていてよい。窒素原子は、必要に応じて四級化されていてよい。ヘテロシクリルラジカルは、部分的に飽和していても、完全に飽和していても、芳香族であってもよい。ヘテロシクリルという用語について、最も優先されるべきは、5員または6員の環を指すことである。飽和ヘテロシクリル基の例は、ジオキサン、ピペリジン、ピペラジン、ピロリジン、モルホリンおよびチオモルホリンである。複素芳香族基としても公知の芳香族ヘテロシクリル基の例は、ピリジン、ピロール、フラン、チオフェン、ベンゾフラン、イミダゾリン、キノレイン(quinoleine)、キノリン、ピリダジンおよびナフチリジンである。

## 【0033】

用語「ヘテロアリールアルキル基」は、置換または非置換の芳香族ヘテロシクリル基により置換されているアルキル基を指し、該アルキル基は、1～6個の炭素原子を有し、該芳香族ヘテロシクリル基は、2～24個の炭素原子および炭素とは異なる1～3個の原子を有し、例えば、-(CH<sub>2</sub>)<sub>1～6</sub>-イミダゾリル、-(CH<sub>2</sub>)<sub>1～6</sub>-トリアゾリル、-(CH<sub>2</sub>)<sub>1～6</sub>-チエニル、-(CH<sub>2</sub>)<sub>1～6</sub>-フリル、-(CH<sub>2</sub>)<sub>1～6</sub>-ピロリジニルおよび同様のものが挙げられるがこれらに制限されない。

## 【0034】

本技術分野で理解されている通り、上述の基には、ある程度の置換度が存在し得る。したがって、明確に示されている場合、本発明の基のいずれが置換されていてもよい。本文書において、本発明の基における置換された基の言及は、特定されたラジカルが、1個または複数個の置換基により、一つまたは複数の利用可能な位置で、好ましくは一つ、二つまたは三つの位置で、より好ましくは一つまたは二つの位置で、さらになおより好ましくは一つの位置で置換され得ることを示す。これらの置換基として、例えば限定されるものではないが、アルキルC<sub>1～C<sub>4</sub></sub>；ヒドロキシリル；アルコキシリル(alcoxyl)C<sub>1～C<sub>4</sub></sub>；アミノ；アミノアルキルC<sub>1～C<sub>4</sub></sub>；カルボニルオキシリル(carbonyl)C<sub>1～C<sub>4</sub></sub>；オキシカルボニルC<sub>1～C<sub>4</sub></sub>；フルオリド、塩素、臭素およびヨウ素等のハロゲン；シアノ；ニトロ；アジド；アルキルスルホニルC<sub>1～C<sub>4</sub></sub>；チオール；アルキルチオC<sub>1～C<sub>4</sub></sub>；フェノキシリル等のアリールオキシ；-NR<sub>b</sub>(C=N R<sub>b</sub>)NR<sub>b</sub>R<sub>c</sub>(式中、R<sub>b</sub>およびR<sub>c</sub>は独立して、H、アルキルC<sub>1～C<sub>4</sub></sub>、アルケニルC<sub>2～C<sub>4</sub></sub>、アルキニルC<sub>2～C<sub>4</sub></sub>、シクロアルキルC<sub>3～C<sub>10</sub></sub>、アリールC<sub>6～C<sub>18</sub></sub>、アラルキルC<sub>7～C<sub>17</sub></sub>、3～10員のヘテロシクリルまたはアミノ基の保護基により形成される群から選択される)が挙げられる。

## 【0035】

本発明における化合物

本発明の出願人は、FOXOによって調節されるタンパク質発現の刺激についての上述

10

20

30

40

50

の問題の解決法を見出した。本発明の第1の態様は、一般式(Ⅰ)



の化合物であって、

AA<sub>1</sub>が、-Tyr-であり、

AA<sub>2</sub>が、-Asn-、-His-、-Tyr-および-Glu-により形成される群から選択され、

AA<sub>3</sub>が、-Lys-、-Ser-および-Pro-により形成される群から選択され、

AA<sub>4</sub>が、-Gly-、-Leu-、-Lys-および-His-により形成される群から選択され、

AA<sub>5</sub>が、-Gln-および-Asn-により形成される群から選択され、

AA<sub>6</sub>が、-Val-であり、

W、X、Y、Zが、アミノ酸であり、独立して、それら自身の間から選択され、

n、m、pおよびqが、独立して、それら自身の間から選択され、0または1の値を有し、

n+m+p+qが、2より小さいかまたは2に等しく、

R<sub>1</sub>が、H、ポリエチレンギリコールに由来するポリマー、置換または非置換非環式脂肪族基、置換または非置換アリシクリル、置換または非置換ヘテロシクリル、置換または非置換ヘテロアリールアルキル、置換または非置換アリール、置換または非置換アラルキルおよびR<sub>5</sub>-CO-（式中、R<sub>5</sub>は、H、置換もしくは非置換非環式脂肪族基、置換もしくは非置換アリシクリル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換アラルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、および置換もしくは非置換ヘテロアリールアルキルにより形成される群から選択される）により形成される群から選択され、

R<sub>2</sub>が、-NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>、-OR<sub>3</sub>および-SR<sub>3</sub>（式中、R<sub>3</sub>およびR<sub>4</sub>は独立して、H、ポリエチレンギリコールに由来するポリマー、非環式置換または非置換脂肪族基、置換または非置換アリシクリル、置換または非置換ヘテロシクリル、置換または非置換ヘテロアリールアルキル、置換または非置換アリール、および置換または非置換アラルキルにより形成される群から選択される）により形成される群から選択され、

R<sub>1</sub>またはR<sub>2</sub>が、-アミノ酸ではない、

化合物、その立体異性体、これらの混合物および/またはその化粧品的にもしくは薬学的に許容される塩を指す。

### 【0036】

基R<sub>1</sub>およびR<sub>2</sub>は、それぞれペプチド配列のアミノ末端（N末端）およびカルボキシ末端（C末端）の端に結合している。

### 【0037】

好ましい一実施形態によると、R<sub>1</sub>は、H、ポリエチレンギリコールに由来するポリマーおよびR<sub>5</sub>-CO-（式中、R<sub>5</sub>は、置換または非置換アルキルラジカルC<sub>1</sub>～C<sub>24</sub>、置換または非置換アルケニルC<sub>2</sub>～C<sub>24</sub>、置換または非置換アルキニルC<sub>2</sub>～C<sub>24</sub>、置換または非置換シクロアルキルC<sub>3</sub>～C<sub>24</sub>、置換または非置換シクロアルケニルC<sub>5</sub>～C<sub>24</sub>、置換または非置換シクロアルキニルC<sub>8</sub>～C<sub>24</sub>、置換または非置換アリールC<sub>6</sub>～C<sub>30</sub>、置換または非置換アラルキルC<sub>7</sub>～C<sub>24</sub>、3～10員の置換または非置換ヘテロシクリル環、ならびに2～24個の炭素原子および炭素以外の1～3個の原子および1～6個の炭素原子のアルキル鎖を有する置換または非置換ヘテロアリールアルキルにより形成される群から選択され、R<sub>5</sub>-CO-は、-アミノ酸ではない）により形成される群から選択される。より好ましくは、R<sub>1</sub>は、H、200～35000ダルトンの分子量を有するポリエチレンギリコールに由来するポリマー、アセチル、tert-ブタノイル、ブレニル、ヘキサノイル、2-メチルヘキサノイル、シクロヘキサンカルボキシリル、オクタノイル、デカノイル、ラウロイル、ミリストイル、パルミトイyl、ステアロイル、オレオイルおよびリノレオイルにより形成される群から選択される。さらにより好ましくは、R<sub>1</sub>は、H、アセチル、ラウロイル、ミリストイルまたはパルミトイylである

10

20

30

40

50

。さらにより好ましい一実施形態では、R<sub>1</sub>は、アセチルまたはパルミトイylである。

**【0038】**

別の好ましい一実施形態によると、R<sub>2</sub>は、-NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>、-OR<sub>3</sub>、-SR<sub>3</sub>（式中、R<sub>3</sub>およびR<sub>4</sub>は独立して、H、ポリエチレングリコールに由来するポリマー、置換または非置換アルキルC<sub>1</sub>～C<sub>24</sub>、置換または非置換アルケニルC<sub>2</sub>～C<sub>24</sub>、置換または非置換アルキニルC<sub>2</sub>～C<sub>24</sub>、置換または非置換シクロアルキルC<sub>3</sub>～C<sub>24</sub>、置換または非置換シクロアルケニルC<sub>5</sub>～C<sub>24</sub>、置換または非置換シクロアルキニルC<sub>8</sub>～C<sub>24</sub>、置換または非置換アリールC<sub>6</sub>～C<sub>30</sub>、置換または非置換アラルキルC<sub>7</sub>～C<sub>24</sub>、3～10員の置換または非置換ヘテロシクリル環、ならびにアルキル鎖が1～6個の炭素原子からなる2～24個の炭素原子および炭素以外の1～3個の原子を有する置換または非置換ヘテロアリールアルキルにより形成される群から選択され、-NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>は、-アミノ酸ではない）により形成される群から選択される。必要に応じて、R<sub>3</sub>およびR<sub>4</sub>は、飽和または不飽和炭素-炭素結合により結合されて、窒素原子とサイクル（cycle）を形成してもよい。より好ましくは、R<sub>2</sub>は、-NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>または-OR<sub>3</sub>である。より好ましくは、R<sub>3</sub>およびR<sub>4</sub>は独立して、H、200～35000ダルトンの分子量を有するポリエチレングリコールに由来するポリマー、メチル、エチル、ヘキシル、ドデシルおよびヘキサデシルにより形成される群から選択される。さらにより好ましくは、R<sub>3</sub>は、Hであり、R<sub>4</sub>は、H、メチル、エチル、ヘキシル、ドデシルおよびヘキサデシルにより形成される群から選択される。さらにより好ましい一実施形態によると、R<sub>2</sub>は、-OHおよび-NH<sub>2</sub>から選択される。10

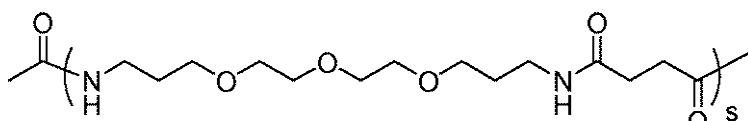
**【0039】**

本発明の別の一実施形態によると、R<sub>1</sub>は、H、アセチル、ラウロイル、ミリストイルおよびパルミトイylにより形成される群から選択され、好ましくは、R<sub>1</sub>は、H、アセチルおよびパルミトイylにより形成される群から選択され、R<sub>2</sub>は、-OHおよび-NH<sub>2</sub>により形成される群から選択される。20

**【0040】**

別の特定の一実施形態によると、ポリエチレングリコールに由来するポリマーの最も好ましい構造は、基(-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O)<sub>r</sub>-H（式中、rは4～795の間に含まれる数である）、および基30

**【化1】**



（式中、sは、1～125の間に含まれる数である）である。

**【0041】**

本発明の別の一実施形態によると、n、m、pおよびqは、0である。

**【0042】**

本発明の好ましい一実施形態によれば、AA<sub>5</sub>は、-G1n-である。より好ましい一実施形態によれば、AA<sub>2</sub>は、-Asn-、-G1u-および-Tyr-により形成される群から選択され、AA<sub>5</sub>は、-G1n-である。さらにより好ましい一実施形態では、AA<sub>2</sub>は、-Asn-および-G1u-により形成される群から選択され、AA<sub>3</sub>は、-Lys-および-Serにより形成される群から選択され、AA<sub>4</sub>は、-G1y-、-Leu-および-Lys-により形成される群から選択され、AA<sub>5</sub>は、-G1n-である。40

**【0043】**

本発明の別の実施形態によれば、R<sub>1</sub>は、H、アセチル、ラウロイル、ミリストイルおよびパルミトイylにより形成される群から選択され、AA<sub>1</sub>は、-L-Tyr-であり、AA<sub>2</sub>は、-L-Asn-であり、AA<sub>3</sub>は、-L-Lys-であり、AA<sub>4</sub>は、-G150

$y$  - であり、 $AA_5$  は、 - L - Gln - であり、 $AA_6$  は、 - L - Val - であり、 $R_2$  は、 - NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub> および - OR<sub>3</sub> (式中、R<sub>3</sub> および R<sub>4</sub> は独立して、H、メチル、エチル、ヘキシル、ドデシルおよびヘキサデシルから選択される)により形成される群から選択される。より好ましくは、R<sub>1</sub> は、アセチルまたはパルミトイylであり、R<sub>2</sub> は、 - NH<sub>2</sub> である。さらにより好ましくは、n、m、p および q は、0 である。

## 【0044】

本発明の別の実施形態によれば、R<sub>1</sub> は、H、アセチル、ラウロイル、ミリストイルおよびパルミトイylにより形成される群から選択され、AA<sub>1</sub> は、 - L - Tyr - であり、AA<sub>2</sub> は、 - L - Glu - であり、AA<sub>3</sub> は、 - L - Lys - であり、AA<sub>4</sub> は、 - L - Leu - であり、AA<sub>5</sub> は、 - L - Gln - であり、AA<sub>6</sub> は、 - L - Val - であり、R<sub>2</sub> は、 - NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub> および - OR<sub>3</sub> (式中、R<sub>3</sub> および R<sub>4</sub> は独立して、H、メチル、エチル、ヘキシル、ドデシルおよびヘキサデシルから選択される)により形成される群から選択される。より好ましくは、R<sub>1</sub> は、アセチルまたはパルミトイylであり、R<sub>2</sub> は、 - NH<sub>2</sub> である。さらにより好ましくは、n、m、p および q は、0 である。

10

## 【0045】

本発明の別の実施形態によれば、R<sub>1</sub> は、H、アセチル、ラウロイル、ミリストイルおよびパルミトイylにより形成される群から選択され、AA<sub>1</sub> は、 - L - Tyr - であり、AA<sub>2</sub> は、 - L - Glu - であり、AA<sub>3</sub> は、 - L - Ser - であり、AA<sub>4</sub> は、 - L - Lys - であり、AA<sub>5</sub> は、 - L - Gln - であり、AA<sub>6</sub> は、 - L - Val - であり、R<sub>2</sub> は、 - NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub> および - OR<sub>3</sub> (式中、R<sub>3</sub> および R<sub>4</sub> は独立して、H、メチル、エチル、ヘキシル、ドデシルおよびヘキサデシルから選択される)により形成される群から選択される。より好ましくは、R<sub>1</sub> は、アセチルまたはパルミトイylであり、R<sub>2</sub> は、 - NH<sub>2</sub> である。さらにより好ましくは、n、m、p および q は、0 である。

20

## 【0046】

具体的に、FOXO によって調節されるタンパク質の発現を刺激する、式(I)により表される本発明の化合物は、それらの配列識別子が詳述されている表2に概要を述べる配列:

## 【表2-1】

配列	識別子
Tyr-Asn-Lys-Gly-Gln-Val	配列番号1
Tyr-Tyr-Ser-Leu-Asn-Val	配列番号2
Tyr-Glu-Pro-Lys-Gln-Val	配列番号3
Tyr-Asn-Lys-His-Gln-Val	配列番号4
Tyr-Asn-Lys-Gly-Asn-Val	配列番号5
Tyr-Tyr-Ser-Gly-Gln-Val	配列番号6
Tyr-Glu-Pro-Leu-Asn-Val	配列番号7
Tyr-Asn-Lys-Lys-Gln-Val	配列番号8
Tyr-Tyr-Ser-His-Asn-Val	配列番号9
Tyr-Glu-Pro-Gly-Gln-Val	配列番号10
Tyr-Asn-Lys-Leu-Asn-Val	配列番号11
Tyr-Tyr-Ser-Lys-Gln-Val	配列番号12

30

40

【表 2 - 2】

Tyr-Glu-Pro-His-Asn-Val	配列番号 13
Tyr-Glu-Ser-Lys-Asn-Val	配列番号 14
Tyr-Tyr-Pro-Gly-Asn-Val	配列番号 15
Tyr-Glu-Ser-Gly-Gln-Val	配列番号 16
Tyr-Asn-Pro-Lys-Asn-Val	配列番号 17
Tyr-Asn-Pro-His-Gln-Val	配列番号 18
Tyr-Glu-Ser-His-Gln-Val	配列番号 19
Tyr-Tyr-Ser-His-Gln-Val	配列番号 20
Tyr-Asn-Lys-Leu-Gln-Val	配列番号 21
Tyr-Glu-Lys-Leu-Gln-Val	配列番号 22
Tyr-Tyr-Lys-Leu-Gln-Val	配列番号 23
Tyr-Glu-Ser-Lys-Gln-Val	配列番号 24
Tyr-His-Lys-Leu-Gln-Val	配列番号 25
Tyr-His-Ser-Lys-Gln-Val	配列番号 26
Tyr-Asn-Ser-Lys-Gln-Val	配列番号 27
Tyr-His-Pro-His-Gln-Val	配列番号 28
Tyr-Tyr-Pro-His-Gln-Val	配列番号 29
Tyr-His-Ser-His-Gln-Val	配列番号 30
Tyr-Asn-Lys-Leu-Gln-Val-Gly	配列番号 31
Tyr-Glu-Lys-Leu-Gln-Val-Ala	配列番号 32
Leu-Tyr-Tyr-Lys-Leu-Gln-Val	配列番号 33
Ala-Tyr-Glu-Ser-Lys-Gln-Val	配列番号 34
Gly-Leu-Tyr-Asn-Lys-Gly-Gln-Val	配列番号 35
Ala-Tyr-Asn-Pro-His-Gln-Val-Gly	配列番号 36
Asn-Glu-Tyr-Glu-Ser-His-Gln-Val	配列番号 37
Ala-Tyr-Tyr-Ser-His-Gln-Val-Leu	配列番号 38

表 2

これらの立体異性体、これらの混合物および / またはその化粧品的にもしくは薬学的に許容される塩の群から選択される。

## 【0047】

本発明の化合物は、立体異性体または立体異性体の混合物として存在し得る；例えば、これらを含むアミノ酸は、配置 L - 、 D - を有することができるか、あるいは互いに独立してラセミとなり得る。従って、不斉炭素の数に応じて、および異性体または異性体混合物が存在するかに応じて、異性体混合物ならびにラセミ混合物またはジアステレオマー混合物、あるいは純粋なジアステレオマーまたはエナンチオマーを得ることが可能である。本発明の化合物の好ましい構造は、純粋な異性体、即ち、エナンチオマーまたはジアステレオマーである。

## 【0048】

例えば、 A A<sub>3</sub> が、 - L y s - であり得ると記述されている場合、 A A<sub>3</sub> は、 - L - L y s - 、 - D - L y s - またはラセミもしくは非ラセミである両者の混合物から選択され

10

20

30

40

50

ることが理解される。本文書に記載されている調製手順により、当業者は、正しい配置を有するアミノ酸を選ぶことにより、本発明の化合物の立体異性体のそれぞれを得ることができる。

#### 【0049】

本発明の文脈において、用語「アミノ酸」は、天然であってもなくても、遺伝暗号によりコードされたアミノ酸ならびに、コードされていないアミノ酸を包含する。コードされていないアミノ酸の例は、とりわけ、シトルリン、オルニチン、サルコシン、デスマシン、ノルバリン、4-アミノ酪酸、2-アミノ酪酸、2-アミノイソ酪酸、6-アミノヘキサン酸、1-ナフチルアラニン、2-ナフチルアラニン、2-アミノ安息香酸、4-アミノ安息香酸、4-クロロフェニルアラニン、2,3-ジアミノプロピオン酸、2,4-ジアミノ酪酸、シクロセリン、カルニチン、シスチン、ペニシラミン、ピログルタミン酸、チエニルアラニン、ヒドロキシプロリン、アロ-イソロイシン、アロ-スレオニン、イソニペコチン酸、イソセリン、フェニルグリシン、スタチン、-アラニン、ノルロイシン、N-メチルアミノ酸、-アミノ酸および-アミノ酸ならびにこれらの誘導体であるがこれらに制限されない。非天然アミノ酸のリストは、論文「Unusual amino acids in peptide synthesis」、D.C. RobertsおよびF. Vellaccio著、The Peptides、5巻(1983年)、第VII章、Gross E.およびMeienhofer J.編、Academic Press、米国ニューヨーク、またはこの分野に特化した会社の商用カタログに見出すことができる。

10

20

#### 【0050】

本発明の文脈において、n、m、pまたはqが0ではない場合、W、X、Yおよび/またはZの性質は、本発明の化合物の活性を妨害しないが、FOXOによって調節されるタンパク質の発現の刺激に寄与すること、またはこれに効果がないことが明らかに理解される。

#### 【0051】

本発明により提供される化合物の化粧品的にまたは薬学的に許容される塩も、本発明の分野内に見出される。用語「化粧品的にまたは薬学的に許容される塩」は、動物、より具体的にはヒトにおけるその使用に対して一般に認められた塩を意味し、とりわけ、例えばリチウム、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、マンガン、銅、亜鉛もしくはアルミニウムが挙げられるがこれらに制限されない、無機物である塩基の付加塩、またはとりわけ、例えばエチルアミン、ジエチルアミン、エチレンジアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、アルギニン、リシン、ヒスチジンもしくはピペラジンが挙げられるがこれらに制限されない、有機物である塩基の付加塩、あるいはとりわけ、例えば酢酸塩、クエン酸塩、乳酸塩、マロン酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、フマル酸塩、安息香酸塩、アスパラギン酸塩、グルタミン酸塩、コハク酸塩、オレイン酸塩、トリフルオロ酢酸塩、シュウ酸塩、バモ酸塩もしくはグルコン酸塩が挙げられるがこれらに制限されない有機酸付加塩、またはとりわけ、例えば塩化物、硫酸塩、ホウ酸塩もしくは炭酸塩が挙げられるがこれらに制限されない無機酸付加塩の形成に使用される塩を含む。上記塩の性質は、化粧品的にまたは薬学的に許容されるのであれば、決定的に重要なものではない。本発明の化合物の化粧品的にまたは薬学的に許容される塩は、先行技術において周知の従来方法により得ることができる[Berge S.M.ら、「Pharmaceutical Salts」、(1977年)、J. Pharm. Sci., 66巻、1~19頁]。

30

40

#### 【0052】

##### 本発明の化合物の調製手順

本発明の化合物、それらの立体異性体、これらの混合物および/またはそれらの化粧品的にもしくは薬学的に許容される塩の合成は、固相ペプチド合成方法[Stewart J.M. and Young J.D.、「Solid Phase Peptide Synthesis」、第2版」、(1984年)、Pierce Chemical

50

Company、Rockford、Illinois；Bodanzsky M. and Bodanzsky A.、「The practice of Peptid Synthesis」、(1994年)、Springer Verlag、ベルリン；Lloyd-Williams P.ら、「Chemical Approaches to the Synthesis of Peptides and Proteins」、(1997年)、CRC、USA、フロリダ州ボカラトン]、溶液中での合成、酵素合成[Kullmann W.「Proteases as catalysts for enzymic syntheses of opioid peptides」、(1980年)、J. Biol. Chem.、255巻(17号)、8234～8238頁]またはその任意の組合せ等を使用するなど、先行技術において公知の従来の方法に従って行うことができる。化合物は、改変もしくは未改変の細菌株の発酵により、所望の配列を産生する目的で遺伝子操作することにより、または少なくとも所望の配列を含有するペプチド断片を遊離させる動物もしくは植物起源、好ましくは植物起源のタンパク質の制御された加水分解により得ることもできる。10

#### 【0053】

例えれば、本発明の化合物(I)、それらの立体異性体およびこれらの混合物を得る方法は、

- 保護されたN末端の端および遊離のC末端の端を有するアミノ酸を、遊離のN末端の端および保護されたかまたは固体支持体と結合したC末端の端を有するアミノ酸とカップリングする段階と、20
- N末端の端の保護基を除去する段階と、
- 所望のペプチド配列が得られるまで、配列のカップリングおよびN末端の端の保護基の除去を反復する段階と、
- C末端の端の保護基を除去または固体支持体を開裂する段階とを含む。

#### 【0054】

好ましくは、C末端の端は、固体支持体と結合しており、このプロセスは、固相で行われ、従って、保護されたN末端の端および遊離のC末端の端を有するアミノ酸を、遊離のN末端の端およびポリマー支持体と結合したC末端の端を有するアミノ酸とカップリングすることと、N末端の端の保護基を除去することと、この一連の流れを、所望の長さの化合物を得るために必要な回数反復し、続いて最後に合成された化合物を元のポリマー支持体から開裂させることとを含む。30

#### 【0055】

アミノ酸の側鎖の官能基は、合成の間、一時的または永続的な保護基により簡便に保護されて維持され、ポリマー支持体からのペプチドの開裂プロセスと同時にまたは直交的に無保護にされ得る。

#### 【0056】

あるいは、固相合成は、ポリマー支持体とペプチドとを、またはポリマー支持体に予め結合させたペプチドもしくはアミノ酸とペプチドとをカップリングする収束戦略を用いて行うことができる。収束合成戦略は、当業者に広く公知であり、Lloyd-Williams P.ら、「Convergent Solid-Phase Peptide Synthesis」、(1993年)、Tetrahedron、49巻(48号)、11065～11133頁に記載されている。40

#### 【0057】

上記プロセスは、先行技術において公知の標準手順および条件を用いて、無差別的な順序でN末端およびC末端の端を脱保護するおよび/またはポリマー支持体からのペプチドを開裂する追加の段階を含むことができ、その後に、これらの端の官能基を改変することができる。N末端およびC末端の端の任意選択の改変は、ポリマー支持体に繫留された式(I)のペプチドを用いて、あるいはポリマー支持体からペプチドが分離されてから行うことができる。50

## 【0058】

必要に応じて、適切な塩基および溶媒の存在下での求核置換反応による、R<sub>1</sub>-X化合物（式中、R<sub>1</sub>は、上述の意味を有し、Xは、とりわけ、例えば、トシリ基、メシリ基およびハロゲン基が挙げられるがこれらに制限されない脱離基である）と本発明の化合物のN末端の端との反応により、R<sub>1</sub>を導入することができ、N-C結合形成に関与しない官能基を有する断片は、一時的または永続的な保護基により適切に保護される。

## 【0059】

必要に応じて、かつ/またはさらに、適切な溶媒およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(DIEA)もしくはトリエチルアミン等の塩基または1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(HOBt)もしくは1-ヒドロキシアザベンゾトリアゾール(HOAt)等の添加物およびとりわけカルボジイミド、ウロニウム塩、ホスホニウム塩もしくはアミジニウム塩等の脱水剤の存在下で、化合物HR<sub>2</sub>（式中、R<sub>2</sub>は、-OR<sub>3</sub>、-NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>または-SR<sub>3</sub>である）と式(I)（式中、R<sub>2</sub>は-OHである）のペプチドに対応する相補的断片との反応により、または例えば塩化チオニルによるアシルハライドの事前の形成により、R<sub>2</sub>ラジカルを導入し、それによって、一般式(I)の本発明に係るペプチドを得ることができ、ここで、N-C結合形成に関与しない官能基を有する断片は、一時的もしくは永続的な保護基により適切に保護されるか、またはポリマーキャリアからのペプチド開裂プロセスへの同時取り込みにより、他のR<sub>2</sub>ラジカルが導入され得る。

## 【0060】

当業者であれば、C末端およびN末端の端の脱保護/開裂ステップならびにそれらのその後の誘導体化が、先行技術において公知の方法に従い、異なる順序で行われ得ることを容易に理解する。

## 【0061】

用語「保護基」は、有機官能基をブロックし、制御された条件において除去され得る基に関する。保護基、その相対的な反応性およびそれが不活性のままである条件は、当業者に公知のものである。

## 【0062】

アミノ基の代表的な保護基の例は、とりわけ、酢酸アミド、安息香酸アミド、ピバル酸アミド等の、アミド；ベンジルオキシカルボニル(CbzまたはZ)、2-クロロベンジル(C1Z)、パラ-ニトロベンジルオキシカルボニル(pNZ)、tert-ブチルオキシカルボニル(BoC)、2,2,2-トリクロロエチルオキシカルボニル(Troc)、2-(トリメチルシリル)エチルオキシカルボニル(Teoc)、9-フルオレニルメチルオキシカルボニル(Fmoc)またはアリルオキシカルボニル(Aloc)、トリチル(Trt)、メトキシトリチル(Mtt)、2,4-ジニトロフェニル(Dnp)、N-[1-(4,4-ジメチル-2,6-ジオキソシクロヘキサ-1-イリデン)エチル(Dde)、1-(4,4-ジメチル-2,6-ジオキソ-シクロヘキシリデン)-3-メチル-ブチル(ivDde)、1-(1-アダマンチル)-1-メチルエトキシカルボニル(Adpoc)等の、カルバメート、とりわけ、好ましくはBoCまたはFmocである。

## 【0063】

カルボキシル基の代表的な保護基の例は、とりわけ、tert-ブチルエステル(tBu)、アリルエステル(A11)、トリフェニルメチルエステル(Trtエステル)、シクロヘキシリエステル(cHex)、ベンジルエステル(Bz1)、オルト-ニトロベンジルエステル、パラ-ニトロベンジルエステル、パラ-メトキシベンジルエステル、トリメチルシリルエチルエステル、2-フェニルイソプロピルエステル、フルオレニルメチルエステル(Fm)、4-(N-[1-(4,4-ジメチル-2,6-ジオキソシクロヘキシリデン)-3-メチルブチル]アミノ)ベンジルエステル(Dmab)等のエステルであり、本発明の好ましい保護基は、A11、tBu、cHex、Bz1およびTrtエステルである。

## 【0064】

10

20

30

40

50

三官能性アミノ酸の側鎖は、N末端およびC末端の端の保護基と直交的な、一時的または永続的保護基により、合成プロセスの間、保護することができる。

#### 【0065】

チロシン側鎖のヒドロキシル基は、とりわけ、2-ブロモベンジルオキシカルボニル基(2-BrZ)、tBu、Al1、Bz1または2,6-ジクロロベンジル(2,6-diClZ)により保護され得る。セリン側鎖は、tBu、Bz1、TrtおよびAcにより形成される群から選択される保護基により保護される。ヒスチジン側鎖は、Tos、Dnp、メチル(Me)、Boc、ベンジルオキシメチル(Bom)、Bz1、Fmoc、MtS、TrtおよびMtTにより形成される群から選択される保護基により保護され得る。グルタミンおよびアスパラギン側鎖のアミド基は、Trt基もしくはキサンチル基(Xan)により保護され得るか、または無保護で使用され得る。アスパラギン酸側鎖のカルボキシル基の保護については、とりわけ、tBuエステル、Al1エステル、トリフェニルメチルエステル(Trtエステル)、cHxエステル、Bz1エステル、オルト-ニトロベンジルエステル、パラ-ニトロベンジルエステル、パラ-メトキシベンジルエステル、トリメチルシリルエチルエステル、2-フェニルイソプロピルエステル、FmエステルまたはDmabエステル等のエステルを使用され得る。リシン側鎖のアミノ基の保護については、とりわけ、酢酸アミド、安息香酸アミド、ピバル酸アミド等のアミド；CbzまたはZ、ClZ、pNZ、Boc、Troc、Teoc、FmocまたはAllooc、Trt、MtT、Dnp、Dde、ivDde、Adpoc等のカルバメートを使用され得る。10

#### 【0066】

好みの一実施形態では、使用される保護基戦略は、アミノ基が、Bocにより保護され、カルボキシル基が、Bz1、cHxまたはAl1エステルにより保護され、チロシン側鎖が、2-BrZまたはBz1により保護され、セリン側鎖が、Bz1基により保護され、ヒスチジン側鎖が、TosまたはBom基により保護され、グルタミン酸側鎖が、Bz1、cHxまたはAl1により保護され、グルタミンおよびアスパラギンは、その側鎖が無保護で使用され、リシン側鎖が、ClZ、FmocまたはAlloocにより保護された戦略である。20

#### 【0067】

別の好みの実施形態では、使用される保護基戦略は、アミノ基が、Fmocにより保護され、カルボキシル基が、tBu、Al1またはTrtエステルにより保護され、チロシン側鎖が、tBuにより保護され、セリン側鎖が、tBu基により保護され、ヒスチジン側鎖が、TrtまたはMtT基により保護され、グルタミン酸側鎖が、tBuまたはAl1により保護され、グルタミンおよびアスパラギンは、その側鎖がTrt基により保護され、リシン側鎖が、Boc、TrtまたはAlloocにより保護された戦略である。30

#### 【0068】

上述および別の保護基、その導入および除去の例は、文献に見出すことができる[atherton B. および Sheppard R.C.、「Solid Phase Peptide Synthesis: A practical approach」、(1989年)、IRL Oxford University Press]。用語「保護基」は、固相合成において用いられるポリマー支持体も包含する。40

#### 【0069】

合成が固相において全体的にまたは部分的に行われる場合、本発明のプロセスにおいて使用される可能な固体支持体は、ポリスチレン支持体、ポリスチレンにグラフトされたポリエチレングリコールおよび同様のものを含み、例えば、p-メチルベンズヒドリルアミン樹脂(MBHA)[Matsueda G.R.ら、「A p-methylbenzhydrylamine resin for improved solid-phase synthesis of peptide amides」、(1981年)、Peptides、2巻、45~50頁]、2-クロロトリチル樹脂[Barlos K.ら、「Darstellung geschützter Peptid-Fragmente」50

ente unter Einsatz substituierter Triphenylmethyl-Harze」、(1989年)、*Tetrahedron Lett.*、30巻、3943~3946頁; Barlos K.ら、「Veresterung von partiell geschützten Peptid-Fragmenten mit Harzen. Einsatz von 2-Chlorotriptylchlorid zur Synthese von Leu1-Gastrin I」、(1989年)、*Tetrahedron Lett.*、30巻、3947~3951頁]、Tentagel樹脂(Rapp Polymere GmbH)、ChemMatrix樹脂(Matrix Innovation, Inc)および同様のものが挙げられるがこれらに制限されず、これらは、5-(4-アミノメチル-3,5-ジメトキシフェノキシ)吉草酸(PAL)[Albericio F.ら、「Preparation and application of the 5-(4-(9-fluorenylmethyloxycarbonyl)aminomethyl-3,5-dimethoxy-phenoxy) valeric acid (PAL) handle for the solid-phase synthesis of C-terminal peptide amides under mild conditions」、(1990年)、*J. Org. Chem.*、55巻、3730~3743頁]、2-[4-アミノメチル-(2,4-ジメトキシフェニル)]フェノキシ酢酸(AM)[Rink H.、「Solid-phase synthesis of protected peptide fragments using a trialkoxy-diphenyl-methylester resin」、(1987年)、*Tetrahedron Lett.*、28巻、3787~3790頁]、Wang[Wang S.S.、「p-Alkoxybenzyl Alcohol Resin and p-Alkoxybenzyl oxycarbonylhydrazide Resin for Solid Phase Synthesis of Protected Peptide Fragments」、(1973年)、*J. Am. Chem. Soc.*、95巻、1328~1333頁]および同様のもの等の不安定リンカーを含んでいても含まなくてもよく、リンカーは、同時の脱保護およびポリマー支持体からの化合物の開裂を可能にする。

## 【0070】

30

本発明の化粧品組成物または医薬組成物

本発明の化合物は、該化合物を含有する組成物の形態で、化合物と哺乳動物の身体、好ましくはヒトの身体における作用部位との間に接触を引き起こすいずれかの手段によって、該化合物を適用するために投与することができる。

## 【0071】

この点で、本発明の別の態様は、少なくとも1種の化粧品的にまたは薬学的に許容されるアジュvantまたは賦形剤と一緒に、一般式(I)の少なくとも1種の化合物、その立体異性体、これらの混合物および/またはその化粧品的にもしくは薬学的に許容される塩を含む化粧品組成物または医薬組成物である。これらの組成物は、当業者に公知の従来の手段により調製することができる[「Harry's Cosmeticology」、第7版、(1982年)、Wilkinson J.B.、Moore R.J.編、Longman House、英国、エセックス]。

40

## 【0072】

本発明の化合物は、そのアミノ酸配列、またはN末端および/またはC末端の端におけるいずれかの可能な改変の性質に応じて、水への可変の溶解度を有する。従って、本発明の化合物は、水溶液により組成物に取り込むことができ、水に可溶性でない本発明の化合物は、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、プロピレングリコール、グリセリン、ブチレングリコールもしくはポリエチレングリコールまたはこれらのいずれかの組み合わせ等が挙げられるがこれらに制限されない、化粧品的にまたは薬学的に許容される従来の溶媒に可溶化することができる。

50

## 【0073】

投与すべき本発明の化合物の化粧品的にまたは薬学的に有効な量ならびにその投薬量は、年齢、患者の状況、処置および／またはケアされる状態、障害または疾患の性質または重症度、投与の経路および頻度ならびに用いられる化合物の特定の性質を包含する多数の因子に依存する。

## 【0074】

「化粧品的におよび薬学的に有効な量」は、本発明の化合物（単数または複数）の非毒性であるが所望の効果をもたらすのに十分な量を意味すると理解される。本発明の化合物は、組成物の総重量に対して0.0000001%（重量で）～20%（重量で）の間、好ましくは0.000001%（重量で）～15%（重量で）の間、より好ましくは0.00001%（重量で）～10%（重量で）の間、さらにより好ましくは0.0001%（重量で）～5%（重量で）の間の好ましい形態で、所望の効果を達成するために化粧品的にまたは薬学的に有効な濃度で、本発明の化粧品組成物または医薬組成物において用いられる。10

## 【0075】

一般式（I）の化合物、その立体異性体、これらの混合物および／またはその化粧品もしくは薬学的に許容される塩は、化粧品もしくは医薬品送達系および／または持続放出系に取り込むこともできる。

## 【0076】

用語「送達系」は、それと共に本発明の化合物が投与される希釈剤、アジュバント、賦形剤またはキャリアに関する。これらの化粧品または医薬品キャリアは、例えば、ピーナツ油、ダイズ油、ミネラルオイル、ゴマ油、ヒマシ油、ポリソルベート、ソルビタンエステル、エーテル硫酸塩、硫酸塩、ベタイン、グリコシド、マルトシド、脂肪アルコール、ノノキシノール、ポロキサマー、ポリオキシエチレン、ポリエチレングリコール、デキストロース、グリセロール、ジギトニンおよび同様のものが挙げられるがこれらに制限されない石油、動物、植物または合成起源のものを包含する水、油または界面活性剤等の、液体であり得る。当業者であれば、本発明の化合物を投与することができる様々に異なる送達系において用いることのできる希釈剤、アジュバントまたは賦形剤を知っている。20

## 【0077】

用語「持続放出」は、ある期間、好ましくは、必ずしもその必要はないが、ある期間にわたり相対的に一定の化合物放出レベルで本化合物の漸進的放出をもたらす、化合物の送達系に関する従来の意味で用いられる。30

## 【0078】

送達または持続放出系の例として、添加して活性成分（principle）のより優れた浸透を達成および／またはその薬物動態および薬力学的特性を改善することができる、リポソーム、混合型リポソーム、オレオソーム（oleosome）、ニオソーム（niosome）、エトソーム（ethosome）、ミリ粒子（milliparticle）、マイクロ粒子、ナノ粒子および固体脂質ナノ粒子、ナノ構造脂質キャリア、スポンジ、シクロデキストリン、小胞、ミセル、界面活性剤の混合型ミセル、界面活性剤-リン脂質混合型ミセル、ミリスフェア（millisphere）、マイクロスフェアおよびナノスフェア、リポスフェア（liposphere）、ミリカプセル（millilicapsule）、マイクロカプセルおよびナノカプセル、ならびにマイクロエマルションおよびナノエマルション（nanoeulsion）が挙げられるがこれらに制限されない。好ましい送達または持続放出系は、リポソーム、界面活性剤-リン脂質混合型ミセル、マイクロエマルション、より好ましくは、逆ミセルの内部構造を有する油中水型マイクロエマルションおよびマイクロエマルションを含有するナノカプセルである。40

## 【0079】

持続放出系は、先行技術において公知の方法により調製することができ、例えば、接着性パッチ、非接着性パッチ、密封パッチおよび微小電気パッチ（microelectrical patch）を包含する局所または経皮投与により、あるいは全身投与により、こ50

れを含有する組成物を投与することができ、例えば、経鼻、直腸もしくは皮下植え込みもしくは注射または特異的身体部分への直接的な植え込みもしくは注射を包含する経口または非経口経路が挙げられるがこれらに制限されず、好ましくは、持続放出系は、本発明の化合物の相対的に一定の含量を放出するべきである。持続放出系に含有される化合物の量は、例えば、組成物が投与される場所、本発明の化合物の放出の動態および持続時間ならびに処置および／またはケアされる状態、障害および／または疾患の性質に依存する。

#### 【0080】

本発明の化合物は、とりわけ、タルク、ベントナイト、シリカ、デンプンまたはマルトデキストリン等が挙げられるがこれらに制限されない、固体有機ポリマーまたは固体無機物支持体に吸着することもできる。

10

#### 【0081】

一般式(I)の化合物、その立体異性体、これらの混合物および／またはその化粧品的にもしくは薬学的に許容される塩を含有する組成物は、皮膚と直接的に接触する織物(fabric)、不織布および医療デバイスに取り込み、よって、身体の水分、皮膚のpHまたは体温による、織物、不織布または医療デバイスへの結合系の生分解によるものであれ、あるいは織物、不織布または医療デバイスと身体との間の摩擦によるものであれ、本発明の化合物を放出することもできる。さらに、本発明の化合物は、身体と直接的に接触する衣類の作製に用いられる織物および不織布に取り込むことができる。好ましくは、本発明の化合物を含有する織物、不織布および医療デバイスは、FOXOによって調節されるタンパク質の発現の刺激により改善または予防される状態、障害および／または疾患の処置に使用される。

20

#### 【0082】

上記の送達系および／または持続放出系であるものの中で、織物、不織布、衣類、医療デバイスおよびそれらに化合物を固定化するための手段の例は、文献に見出すことができ、これは先行技術において公知のものである [Schaab C.K. (1986年) H A P P I 1986年5月; Nelson G., 'Application of microencapsulation in textiles'、(2002年)、Int. J. Pharm.、242巻(1~2号)、55~62頁; 'Biofunctional Textiles and the Skin' (2006年) Curr. Probl. Dermatol.、33巻、Hippler U.C. および Elsner P. 編、S. Karger AG、Basel、スイス; Malcolm R. K. ら、「Controlled release of a model antibacterial drug from a novel self-lubricating silicone biomaterial」、(2004年)、J. Control. Release、97巻(2号)、313~320頁]。好ましい織物、不織布、衣類および医療デバイスは、絆創膏、ガーゼ、Tシャツ、靴下、タイツ、下着、ガードル、手袋、おむつ、生理用ナプキン、包帯材、ベッドカバー(bedspread)、拭き取り材(wipe)、接着性パッチ、非接着性パッチ、密封パッチ、微小電気パッチおよび／またはフェイスマスクである。

30

#### 【0083】

本発明の化合物、その立体異性体、これらの混合物および／またはその化粧品的にもしくは薬学的に許容される塩を含有する化粧品組成物または医薬組成物は、局所または経皮適用の様々に異なる種類の組成物において用いることができ、該組成物は、所望の投与形態の製剤化に必要な化粧品的にまたは薬学的に許容される賦形剤を必要に応じて包含する。当業者であれば、本発明の化合物を含有する化粧品組成物または医薬組成物において用いることのできる様々に異なる賦形剤を知っている。

40

#### 【0084】

局所または経皮適用の組成物は、任意の固体、液体または半固体製剤に製造することができ、その例として、リーブオン型およびリンスオフ型製剤を包含する、クリーム、水中油および／または水中シリコーン型エマルション、油中水および／またはシリコーン中水

50

型エマルション、水／油／水または水／シリコーン／水型エマルションおよび油／水／油またはシリコーン／水／シリコーン型エマルション等が挙げられるがこれらに制限されない多重エマルション、無水組成物、水性分散物、油、ミルク、バルサム、泡状物、ローション、ジェル、クリームジェル、ハイドロアルコール(hydroalcoholic)溶液、ハイドログリコール(hydroglycolic)溶液、ハイドロゲル、リニメント、血清(sera)、石鹼、シャンプー、コンディショナー、血清、多糖フィルム、軟膏、ムース、ポマード、パウダー、バー、ペンシルならびにスプレーまたはエアロゾル(スプレー)等が挙げられるがこれらに制限されない。これらの局所または経皮適用製剤は、当業者に公知の技法を用いて、例えば、絆創膏、ガーゼ、Tシャツ、靴下、タイツ、下着、ガードル、手袋、おむつ、生理用ナプキン、包帯材、ベッドカバー、拭き取り材、接着性パッチ、非接着性パッチ、密封パッチ、微小電気パッチまたはフェイスマスクが挙げられるがこれらに制限されない様々に異なる種類の固体アクセサリーに取り込むことができる、あるいは、とりわけ、フルイドファンデーションおよびコンパクトファンデーション等のメイクアップファンデーション、メイクアップ落としローション、メイクアップ落としミルク、アンダーアイコンシーラー、アイシャドウ、リップスティック、リッププロテクター(lip protector)、リップグロスおよびパウダー等の、様々に異なるメイクアップ製品に取り込むことができる。

## 【0085】

本発明の化粧品組成物または医薬組成物は、例えば、とりわけ、ジメチルスルホキシド、ジメチルアセトアミド、ジメチルホルムアミド、界面活性剤、アゾン(1-ドデシルアザシクロヘプタン-2-オン)、アルコール、尿素、エトキシジグリコール、アセトン、プロピレン glycoleまたはポリエチレン glycoleが挙げられるがこれらに制限されない、本発明の化合物の経皮吸收を増加させる作用剤(agent)を包含することができる。さらに、本発明の化粧品組成物または医薬組成物は、イオントフォレシス、ソノフォレシス、エレクトロポレーション、微小電気パッチ、機械的圧力、浸透圧勾配、閉塞治療(occlusive cure)、マイクロインジェクションもしくは酸素圧による注射等の圧力による無針注射またはこれらのいずれかの組み合わせにより、処置される局部区域に適用して、本発明のペプチドのより優れた浸透を達成することができる。適用区域は、処置および/またはケアされる状態、障害および/または疾患の性質により決定される。

## 【0086】

さらに、一般式(I)の化合物、その立体異性体、これらの混合物および/またはその化粧品的にもしくは薬学的に許容される塩を含有する化粧品組成物は、好ましくは、経口化粧品または薬物の形態の、経口投与のための様々に異なる種類の製剤において用いることができ、その例として、ゼラチンカプセル、軟カプセル、硬カプセルを包含するカプセル、糖衣錠を包含する錠剤、錠剤、丸剤、散剤、顆粒、チューインガム、溶液、懸濁物、エマルション、シロップ、エリキシル剤、多糖フィルム、ゼリーまたはゼラチンおよび当業者に公知の他のいずれかの形態等が挙げられるがこれらに制限されない。特定の一実施形態では、本発明の化合物は、いずれかの形態の機能性食品または強化食品に取り込むことができ、その例として、ダイエタリーバーまたはコンパクトパウダーもしくは非コンパクトパウダー等が挙げられるがこれらに制限されない。これらの粉末は、水、ソーダ、乳製品、ダイズ派生製品に溶解させることができる、あるいはダイエタリーバーに取り込むことができる。本発明の化合物は、経口組成物または栄養補助食品のため的一般的な賦形剤およびアジュvantと共に配合することができ、例えば、食品業界において一般的な脂肪構成成分、水性構成成分、保水剤、保存料、食感改良剤(texturizing agent)、香味料、芳香、抗酸化剤および着色料が挙げられるがこれらに制限されない。

## 【0087】

一般式(I)の化合物、その立体異性体、これらの混合物および/またはその化粧品的にもしくは薬学的に許容される塩を含有する化粧品組成物または医薬組成物は、局所また

10

20

30

40

50

は経皮経路と共に、経口または非経口経路等の、他のいずれかの適当な経路により投与することができ、そのため、該組成物は、所望の投与形態の製剤に必要な薬学的に許容される賦形剤を包含する。本発明の文脈において、用語「非経口」は、鼻、耳、眼、直腸、尿道、腔、皮下、皮内経路、静脈内、筋肉内、眼内、硝子体内、角膜内、脊髄内、髄内、頭蓋内、頸管内、脳内、髄膜内 (*intrameningeal*)、関節内、肝内、胸腔内、気管内、くも膜下腔内および腹腔内等の血管内注射、ならびに別のいずれかの同様の注射または注入技法を包含する。当業者であれば、本発明の化合物を含有する化粧品組成物または医薬組成物を投与することができる様々に異なる手段を知っている。

## 【0088】

本発明に記載されている化粧品組成物または医薬組成物に含有される化粧品的にまたは薬学的に許容されるアジュバントの中には、化粧品組成物または医薬組成物において一般に使用される追加の成分が含まれ、それらは、例えば限定されるものではないが、他のDNA保護剤、他のDNA修復剤、幹細胞保護剤、ニューロンの開口分泌を阻害する剤、抗コリン剤、筋収縮を阻害する剤、アンチエイジング剤、抗シワ剤、制汗剤、抗炎症剤および／もしくは鎮痛剤、抗そう痒剤、沈静化剤、麻酔剤、アセチルコリン受容体凝集の阻害剤、アセチルコリンエステラーゼの阻害剤、皮膚緩和剤、メラニン合成刺激剤もしくは阻害剤、ホワイトニング剤もしくは脱色素剤、色素沈着促進剤、セルフタンニング剤、NOシンターゼ阻害剤、5 - 還元酵素阻害剤、リシリルおよび／もしくはプロリルヒドロキシラーゼ阻害剤、抗酸化剤、フリーラジカルスカベンジャーおよび／もしくは大気汚染に対する剤、反応性カルボニル種スカベンジャー、抗グリケーション剤、解毒剤、抗ヒスタミン剤、抗ウイルス剤、抗寄生虫剤、乳化剤、皮膚軟化剤、有機溶媒、液体噴霧剤、皮膚コンディショナー、保水剤、水分を保持する物質、ヒドロキシ酸、ヒドロキシ酸、保湿剤、表皮加水分解酵素、ビタミン、アミノ酸、タンパク質、色素もしくは着色剤、染料、バイオポリマー、ゲル化ポリマー、増粘剤、界面活性剤、柔軟剤、乳化剤、結合剤、保存料、目の下の隈を減少させるもしくは処置することができる剤、角質除去剤、角質溶解剤、剥落剤、抗菌剤、抗真菌剤、静真菌剤、殺菌剤、静菌剤、真皮もしくは表皮高分子の合成を刺激し、そして／またはそれらの分解を阻害もしくは防止することができる剤、コラーゲン合成刺激剤、エラスチン合成刺激剤、デコリン合成刺激剤、ラミニン合成刺激剤、デフェンシン合成刺激剤、シャペロン合成刺激剤、cAMP合成刺激剤、AQP-3をモジュレートする剤、アクアポリン合成刺激剤、アクアポリンファミリーのタンパク質、ヒアルロン酸合成刺激剤、グリコサミノグリカン合成刺激剤、フィブロネクチン合成刺激剤、サーチュイン合成刺激剤、サーチュイン活性化剤、熱ショックタンパク質、熱ショックタンパク質合成刺激剤、脂質および角質層の構成成分の合成を刺激する剤、セラミド、脂肪酸、コラーゲン分解を阻害する剤、マトリックスメタロプロテイナーゼを阻害する剤、エラスチン分解を阻害する剤、セリンプロテアーゼ、例えばカリクレイン、エラスターーゼもしくはカテーテンを阻害する剤、線維芽細胞増殖を刺激する剤、ケラチノサイト増殖を刺激する剤、脂肪細胞増殖を刺激する剤、メラノサイト増殖を刺激する剤、ケラチノサイト分化を刺激する剤、脂肪細胞分化を刺激するもしくは遅延させる剤、抗過角化症剤、コメド溶解剤 (*comedolytic agent*)、抗乾癬剤、安定剤、敏感肌の処置および／もしくはケアのための剤、ファーミング剤 (*firming agent*)、抗ストレッチマーク剤 (*anti-stretch mark agent*)、結合剤、皮脂産生を調節する剤、脂肪分解剤もしくは脂肪分解を刺激する剤、脂肪生成剤、PGC-1 発現をモジュレートする剤、PPAR の活性をモジュレートする剤、脂肪細胞のトリグリセリド含有量を増加もしくは低下させる剤、抗セルライト剤、PAR-2の活性を阻害する剤、治癒を刺激する剤、コアジュバント治癒剤 (*coadjuvant healing agent*)、再上皮化を刺激する剤、コアジュバント再上皮化剤、サイトカイン増殖因子、毛細管循環および／もしくは微小循環に作用する剤、新脈管形成を刺激する剤、血管透過性を阻害する剤、静脈強壮剤 (*venotonic agent*)、細胞代謝に作用する剤、真皮 - 表皮接合部を改善するための剤、発毛を誘導する剤、発毛阻害または遅延剤、抜け毛を遅延させる剤、保存料、芳香剤、化粧用および／もしくは吸収用

10

20

30

40

50

および／もしくは体臭マスキング用デオドラント、キレート剤、植物エキス、エッセンシャルオイル、海産物エキス、生物工学的プロセスから得られる剤、ミネラル塩、細胞エキス、日焼け止めならびに紫外Aおよび／もしくはB光線および／もしくは赤外A光線に対し活性を有する有機もしくはミネラル光防護剤、またはこれらの混合物であり、ただし、これらは、組成物の構成成分の残り、特に本発明の化合物と物理的かつ化学的に適合性であることを条件とする。さらに、これらの追加の成分の性質は、本発明の化合物の利益を受け入れ難いほど変更するべきではない。これらの追加の成分の性質は、植物エキス等、合成であっても天然であってもよく、または生物工学的プロセスに由来しても、合成手順および生物工学的プロセスの組合せに由来してもよい。追加の例は、C T F A International Cosmetic Ingredient Dictionary & Handbook、第12版(2008年)に見出すことができる。本発明の文脈において、生物工学的プロセスは、生物またはその一部において活性成分またはその一部を產生する任意のプロセスであると理解される。

## 【0089】

特定の一実施形態では、抗シワ剤および／またはアンチエイジング剤は、例えば限定されるものではないが、とりわけ *Vitis vinifera*、*Rosa canina*、*Curcuma longa*、*Theobroma cacao*、*Ginkgo biloba*、*Leontopodium alpinum* もしくは *Dunaliella salina* のエキスもしくは加水分解エキス、*Matrixyl* (登録商標) [INCI : パルミトイленタペプチド-4]、*Matrixyl* (登録商標) 3000 (登録商標) [INCI : パルミトイルテトラペプチド-7、パルミトイロオリゴペプチド]、*Matrixyl* (登録商標) Synthe'6 [INCI : グリセリン、水、ヒドロキシプロピルシクロデキストリン、パルミトイльтリペプチド-38]、*Essenskin* (商標) [INCI : ヒドロキシメチオニンカルシウム]、*Renovage* [INCI : テプレノン]、*Resistem* (商標) [INCI : *Globularia cordifolia* 発酵物]、*Dermazylyl* (登録商標) [INCI : パルミトイロオリゴペプチド]、*Calmosensine* [INCI : プチレングリコール、アセチルジペプチド-1セチルエステル]、*Volulip* [INCI : エチルヘキサン酸セテアリル、イソステアリン酸ソルビタン、*Portulaca Pilosa* エキス、ヤシ脂肪酸スクロース、パルミトイльтリペプチド-38]、*Subliskin* [INCI : *Sinorhizobium Meliloti* 発酵物、セチルヒドロキシエチルセルロース、レシチン]、*Biopeptide CL* [INCI : パルミトイロオリゴペプチド]、*Biopeptide EL* [INCI : パルミトイロオリゴペプチド]、*Riggin* [INCI : パルミトイルテトラペプチド-3]、*Biobustyl* [INCI : ポリメタクリル酸グリセリル、*Rahnella* / ダイズタンパク質発酵物、パルミトイロオリゴペプチド]、*Dynalift* [INCI : ポリスチレンスルホン酸ナトリウム、*Sorghum Bicolor* 茎ジュース、グリセリン]、*Idealift* [INCI : アセチルジペプチド-1セチルエステル]、*Siegesbeckia* [INCI : *Siegesbeckia Orientalis* エキス]、*Ovaliss* [INCI : ヤシ油アルキルグルコシド、カプリリルグリコール、アルコール、グラウシン]、*Juvinity* (商標) [INCI : ゲラニルゲラニルイソプロパノール (*Geranylgeraniol isopropanol*)] もしくは *Resistem* (商標) [INCI 提案 : *Globularia Cordifolia* 発酵物]、*Sederma / Croda* により販売、*Vialox* (登録商標) [INCI : ベンタペプチド-3]、*Syn* (登録商標) - Ake (登録商標) [INCI : ジ酢酸ジペプチドジアミノブチロイルベンジルアミド]、*Syn* (登録商標) - Coll [INCI : パルミトイльтリペプチド-5]、*Phytaluronate* [INCI : ローカストビーン (*Ceratonia siliqua*) ガム]、*Preregen* (登録商標) [INCI : Glycine soja (ダイズ) タンパク質、オキシドレダクターゼ]、*Pepha-Nutrix* [INCI : 天然の栄養因子]、*Pepha-Tight* [INCI : 藻類エキス]、

10

20

30

40

50

プルラン]、Pentacare-NA[INCI:加水分解コムギグルテン、Ceratonia Siliqueガム]、Syn(登録商標)-Tacks[INCI:グリセリン、パルミトイアルジペプチド-5ジアミノブチロイル(Diaminobutyloyl)ヒドロキシトレオニン、パルミトイアルジペプチド-6ジアミノヒドロキシブチレート]、BeauActive MTP[INCI:加水分解乳タンパク質]、Syn(登録商標)-TC[INCI:トリフルオロ酢酸(Trifluoroacetate)テトラデシルアミノブチロイルバリルアミノ酪酸ウレア、パルミトイアルトリペプチド-5、パルミトイアルジペプチド-5ジアミノブチロイルヒドロキシトレオニン]、Syn(登録商標)-Hy can[INCI:トリフルオロ酢酸テトラデシルアミノブチロイルバリルアミノ酪酸ウレア]、Syn(登録商標)-Glycan[INCI:トリフルオロ酢酸テトラデシルアミノブチロイルバリルアミノ酪酸ウレア]、Regu-Age[INCI:加水分解コメヌカタンパク質、オキシドレダクターゼ、Glycine Sojaタンパク質]、Pepha-Timp[INCI:ヒトオリゴペプチド-20]、Colhibin[INCI:加水分解コメタンパク質]、Elhibin[INCI:Glycine Sojaタンパク質、ココアンホ二酢酸二ナトリウム]もしくはAll-Q(商標)Plus[INCI:コビキノン、酢酸トコフェロール]、Pentapharm/DSMにより販売、Myoxinol(商標)[INCI:加水分解Hibiscus esculentusエキス]、Syniorage(商標)[INCI:アセチルテトラペプチド-11]、Dermican(商標)[INCI:アセチルテトラペプチド-9]、DN-AGE(登録商標)LS[INCI:Cassia alata葉エキス]、Hyalufix GL[INCI:Alpinia Galanga葉エキス]、Neurobiox[INCI:Achillea Millefoliumエキス]、Deliner[INCI:Zea Mays(トウモロコシ)穀粒エキス]、Lys'talastine V[INCI:Peucedanum Graveolens(ディル)エキス]、Extracellium[INCI:加水分解バレイショタンパク質]、Prot e asyl TP LS 8657[INCI:Pisum Sativumエキス]、Flavagrum PEG[INCI:イソステアリン酸PEG-6、ラウリン酸ヘスペレチン]、Micromerol[INCI:Pyrus Malus果実エキス]、Extracellium[INCI:加水分解バレイショタンパク質]、Marine Filling Spheres[INCI:テトライソステアリン酸ベンタエリスリチル、ジメチルシリル化シリカ、コンドロイチン硫酸ナトリウム、アテロコラーゲン]、Triactigen[INCI:マンニトール、シクロデキストリン、酵母エキス、コハク酸二ナトリウム]、Eterniskin[INCI:Grifola Frondosa子実体エキス、マルトデキストリン]、Ascotide[INCI:アスコルビルホスフェートスクシノイルペントペプチド-12(ascorbyl phosphate succinoyl pentapeptide-12)]、Hyalurosmooth[INCI:Cassia Angustifolia種子多糖体]、Indinyl[INCI:Cassia Angustifolia種子多糖体]、Arganyl[INCI:Argania Spinosa葉エキス]、Sphingoceryl Veg[INCI:フィトセラミド]、Vit-A-Like[INCI:Vigna Aconitifolia種子エキス]、Peptiskin[INCI:アルギニン/リシンポリペプチド]、Prodejine[INCI:マンニトール、シクロデキストリン、酵母エキス、コハク酸二ナトリウム]、Aqu'activ[INCI:ベヘニルアルコール、オレイン酸グリセリル、コカミドMIPA、クエン酸カルシウム]、Elestan[INCI:グリセリン、Manikara葉エキス]、Hibiscin HP[INCI:Hibiscus Esculentus種子エキス]もしくはLitchiderm[INCI:Litchi Chinensis果皮エキス]、Laboratoires Serobiologiques/Cognis/BASFにより販売、Algismus C(登録商標)[INCI:マンヌロン酸メチルシラノール]もしくはHydroxypyrolisilane CN(登録商標)[INCI:アス 10

20

30

40

50

パラギン酸メチルシラノールヒドロキシプロリン]、Exsymbolにより販売、Argireline(登録商標)[INCI:アセチルヘキサペプチド-8]、SNAP-7[INCI:アセチルヘプタペプチド-4]、SNAP-8[INCI:アセチルオクタペプチド-3]、Leuphasyl(登録商標)[INCI:ペンタペプチド-18]、Inylene(登録商標)[INCI:アセチルヘキサペプチド-30]、Alde-nine(登録商標)[INCI:加水分解(Hydrolyzed)コムギタンパク質、加水分解ダイズタンパク質、トリペプチド-1]、Preventhelia(登録商標)[INCI:ジアミノプロピオノイルトリペプチド-33]、Decorinyl(登録商標)[INCI:トリペプチド-10シトルリン]、Decorinol(登録商標)[INCI:トリペプチド-9シトルリン]、Trylagen(登録商標)[INCI:Pseudalteromonas発酵エキス、加水分解コムギタンパク質、加水分解ダイズタンパク質、トリペプチド-10シトルリン、トリペプチド-1]、Eyeseryl(登録商標)[INCI:アセチルテトラペプチド-5]、Peptide AC29[INCI:アセチルトリペプチド-30シトルリン]、Relistase(登録商標)[INCI:アセチルアルギニルトリプトフィル(Acetylarginyl triptophyl)ジフェニルグリシン]、Thermostressine(登録商標)[INCI:アセチルテトラペプチド-22]、Lipochroman(商標)[INCI:ジメチルメトキシクロマノール]、Chromabright(登録商標)[INCI:パルミチン酸ジメチルメトキシクロマニル]、Antarcticicine(登録商標)[INCI:Pseudalteromonas発酵エキス]、dGlyage(登録商標)[INCI:リシンHCl、レシチン、トリペプチド-9シトルリン]、Villastene(商標)[INCI:リシンHCl、レシチン、トリペプチド-10シトルリン]、Hyadisine(登録商標)[INCI:Pseudalteromonas発酵エキス]、Hyani fy(商標)[INCI:異性化糖]、Diffuporine(登録商標)[INCI:アセチルヘキサペプチド-37]、Silusyne(登録商標)[INCI:ダイズ(Glycine Soja)油、セスキオレイン酸ソルビタン、イソヘキサデカン、ヒアルロン酸ナトリウム、ラウリルジモニウムヒドロキシプロピル加水分解ダイズタンパク質、アセチルヘキサペプチド-39]、Adifyline(登録商標)[INCI:アセチルヘキサペプチド-38]、Delise ns(商標)[INCI:アセチルヘキサペプチド-46]もしくはTelangyn(商標)[INCI:アセチルテトラペプチド-40]、Lipotec/Lubrizolにより販売、Kollaren(登録商標)[INCI:トリペプチド-1、デキストラン]、Institut European de Biologie Cellulaireにより販売、Collaxy1(登録商標)IS[INCI:ヘキサペプチド-9]、Laminixyl IS(商標)[INCI:ヘプタペプチド]、Orsiridine(商標)GL[INCI:Oryza sativa(コメ)エキス]、D'Or ientine(商標)IS[INCI:Phoenix dactylifera(デーツ)種子エキス]、Phytoquintescine(商標)[INCI:ヒトツブコムギ(Triticum monococcum)エキス]、Quintescine(商標)IS[INCI:ジペプチド-4]、Peptide Vinci 01[INCI:ペンタ-デカペプチド-1]、Peptide Vinci 02(商標)[INCI:ヘキサペプチド-3]、Aquarize IS(商標)[INCI:加水分解コメ

エキス]、Lanablue[INCI:藻類エキス]、Ederline(商標)[INCI:Pyrus Malus(リンゴ)種子エキス]、Dynachondrine(商標)ISR[INCI:加水分解ダイズタンパク質]、Prolixir S20(商標)[INCI:ダイマートリペプチド-43]、Phytocoahesine(商標)50

) P S P [ I N C I : - シトステリル硫酸ナトリウム、 - シトステロール ] 、 P e n e i t y l ( 商標 ) I S [ I N C I : P y r u s C o m m u n i s ( セイヨウナシ ) 種子エキス ] 、 C a s p a l i n e 14 ( 商標 ) [ I N C I : ヘキサペプチド - 42 ] 、 P e p t i d e Q 10 ( 商標 ) [ I N C I : トリフルオロ酢酸ペンタペプチド - 34 ] 、 S u r v i x y l I S ( 商標 ) [ I N C I : ペンタペプチド - 31 ] 、 C h r o N O g e n ( 商標 ) [ I N C I : テトラペプチド - 26 ] もしくは T e l o s e n s e ( 商標 ) [ 提案 I N C I : 加水分解ダイズタンパク質、 加水分解酵母タンパク質 ] 、 V i n c i e n c e / I S P / A s h l a n d により販売、 B O N T - L - ペプチド [ I N C I : パルミトイールヘキサペプチド - 19 ] 、 T I M P P e p t i d e [ I N C I : アセチルヘキサペプチド - 20 ] 、 E C M M o d u l i n e [ I N C I : パルミトイールトリペプチド - 28 ] 、 R e n a i s s a n c e [ I N C I : 加水分解コムギタンパク質、 パルミトイールデカペプチド - 21 、 デカペプチド - 22 、 オリゴペプチド - 78 、 亜鉛パルミトイールノナペプチド - 14 ] 、 I n f i n i t e c A c t i v o s により販売、 D e e p a l i n e ( 商標 ) P V B [ I N C I : パルミトイール加水分解コムギタンパク質 ] 、 S e p i l i f t ( 登録商標 ) D P H P [ I N C I : ジパルミトイールヒドロキシプロリン ] 、 S u r v i c o d e [ I N C I : ココイルアラニンナトリウム ( s o d i u m c o c o y l a l a n i n a t e ) ] 、 A q u a x y l [ I N C I : キシリチルグルコシド、 アンヒドロキシリトール、 キシリトール ] もしくは L i p a c i d e P V B [ I N C I : パルミトイール加水分解コムギタンパク質 ] 、 S e p p i c により販売、 G a t u l i n e ( 登録商標 ) E x p r e s s i o n [ I N C I : A c m e l l a o l e r a c e a エキス ] 、 G a t u l i n e ( 登録商標 ) I n - T e n s e [ I N C I : S p i l a n t h e s a c m e l l a 花エキス ] もしくは G a t u l i n e ( 登録商標 ) A g e D e f e n s e 2 [ I N C I : J u g l a n s r e g i a ( クルミ ) 種子エキス ] もしくは H e m a t i t e [ I N C I : 赤鉄鉱 ] 、 G a t t e f o s s e により販売、 T h a l a s s i n e ( 商標 ) [ I N C I : 藻類エキス ] 、 B i o t e c h m a r i n e により販売、 C h r o N O l i n e ( 商標 ) [ I N C I : カプロオイルテトラペプチド - 3 ] 、 L a n a b l u e ( 登録商標 ) [ I N C I : 藻類エキス ] 、 E x o - H [ I N C I : A l t e r o m o n a s 菌体外多糖体エキス ] 、 E x o - T ( 商標 ) [ I N C I : V i b r i o 菌体外多糖体エキス ] 、 H y d r i a m e ( 登録商標 ) [ I N C I : 水、 グリコサミノグリカン、 スクレロチウムガム ] 、 M D I C o m p l e x ( 登録商標 ) [ I N C I : グリコサミノグリカン ] 、 A d i p o f i l l [ I N C I : オルニチン、 リン脂質、 糖脂質 ] もしくは T h y m u l e n ( 登録商標 ) 4 [ I N C I : アセチルテトラペプチド - 2 ] 、 A t r i u m / U n i p e x I n n o v a t i o n s / L u c a s M e y e r C o s m e t i c s により販売、 E q u i S t a t [ I N C I : P y r u s m a l u s 果実エキス、 G l y c i n e s o j a 種子エキス ] 、 J u v e n e s c e [ I N C I : エトキシジグリコール ( E t h o x y d i g l i c o l ) およびカプリル酸トリグリセリド ( C a p r y l i c T r i g l y c e r i d ) 、 レチノール、 ウルソル酸、 フイトナジオン、 イロマstattt ] 、 U r s o l i s o m e [ I N C I : レシチン、 ウルソル酸、 アテロコラーゲン、 キサンタンガム、 コンドロイチン硫酸ナトリウム ] 、 B a s a l i n e [ I N C I : 加水分解麦芽エキス ] 、 P h y t o k i n e [ I N C I : 加水分解ダイズタンパク質 ] 、 C o l e t i c a / E n g e l h a r d / B A S F により販売、 A m e l i o x [ I N C I : カルノシン、 トコフェロール、 S i l y b u m m a r i a n u m 果実エキス ] もしくは P h y t o C e l l T e c M a l u s D o m e s t i c a [ I N C I : M a l u s d o m e s t i c a 果実細胞培養物 ] 、 L i p o b e l l e S o y a g l i c a n e [ I N C I : ダイズイソフラボン ] もしくは D e r m C o m [ I N C I : C r o c u s C h r y s a n t h u s 球根エキス、 A c a c i a s e n e g a l ガム、 A q u a / 水 ] 、 M i b e l l e B i o c h e m i s t r y により販売、 B i o x i l i f t [ I N C I : P i m p i n e l l a a n i s u m エキス ] 、 P a p i l a c t y l D [ C y p e r u s E s c u l e n t u s 塊茎エキス ] 、 S M S A n t i - W r i n k l e ( 登録商標 ) [ I N C I : バンレイシ種子エキス ] 、 A s t r e s s y l [ I N C 10 20 30 40 50 40 50 ]

I : Salix Alba (セイヨウシロヤナギ) 葉エキス]、Pro - Coll - One + [ INCI : 加水分解ダイズタンパク質]、Ridulisse C [ INCI : ダイズ]、Raffermine [ INCI : 加水分解ダイズ粉]、Toniskin [ INCI : 酵母エキス]もしくはCoheliss [ INCI : ライ麦種子から精製したアラビノキシラン]、Silabにより販売、ActiMatrix [ INCI : ペプチドをベースとするキノコエキス]、Peptamide 6 [ INCI : ヘキサペプチド-11]、Active Organics / Archにより販売、HPS3 [ 流動パラフィン、Padina Pavonica Thallusエキス]、Alban Müllerにより販売、DermaPep A420 [ INCI : ミリストイルテトラペプチド-6、グリセリン、ブチレングリコール]およびDermaPep A350 [ INCI : ミリストイル( Myristol )トリペプチド-31、ブチレングリコール]、DermaPepにより販売、Phytosphingosine SLC [ INCI : サリチロイルフィトスフィンゴシン]、TEGO Pep 4-17 [ INCI : テトラペプチド-17]、Granactive AGE [ INCI : パルミトイルヘキサペプチド-14、Lycium Barbarum果実エキス(ゴジベリー) ]、Sphingokine NP [ INCI : カプロオイルフィトスフィンゴシン( Phytosphingosine )]、TEGO Pep 4-Even [ INCI : グリセリン、テトラペプチド-30]、Evonik Goldschmidtにより販売、Collageneer [ INCI : Helianthus Annuus種子油、Lupinus Albusエキス]、Effipulp [ INCI : 加水分解アボカドタンパク質]もしくはActimp 1.9.3 [ INCI : 加水分解ルーピンタンパク質]、Expansion science Laboratoireにより販売、ECM Protect [ INCI : トリペプチド-2]もしくはGlycosann [ INCI : コンドロイチン硫酸ナトリウム]、IEBにより販売、Ronacare Cyclopeptide-5 [ INCI : エクトイン、シクロペプチド-5]、Merkにより販売、Ascotide [ INCI : アスコルビルホスフェートスクシノイルペンタペプチド-12]、Peptronにより販売、Homeostatine [ INCI : Enteromorpha Compressa、Caesalpinia Spinosa]、Pronalen Firming [ INCI : オオアザミエキス、レディースマントルエキス、トクサエキス( Extracti )、ダイズ胚芽エキス、コムギ胚芽エキス、アルファルファエキス、ダイコンエキス、水( Aquaa )、ブチレングリコール、デシルグルコシド]およびVitamin source [ INCI : プロパンジオール、水、バイカルソウ]、Provitalにより販売、Reforcy1 [ INCI : グルタミン、デシルグルコシド、フェネチルアルコール、ムラサキゴジアオイ花/葉/茎エキス、Gynostemma Pentaphyllum葉/茎エキス]、Proteolea [ INCI : レバノン、デシルグルコシド、オリーブ葉エキス、フェネチルアルコール、Zizyphus Jujuba種子エキス]およびVitaderm [ INCI : 加水分解コメタンパク質、Ilex Aquifoliumエキス、ウルソル酸ナトリウム、オレアノール酸ナトリウム]、Rahnにより販売、Peptiskin [ INCI : アルギニン/リシンポリペプチド]、Nuteline C [ INCI : 加水分解ヘーゼルナッツタンパク質]およびRadicalaptol [ INCI : プロピレングリコール、水、Passiflora Incarnataエキス、Ribes Nigrum葉エキス、Vitis Vinifera葉エキス]、Solabiaにより販売、StimulHyal [ INCI : ケトグルコン酸カルシウム]、Dakaline [ INCI : Prunus Amygdalus Dulcis、Anogeissus Leiocarpus樹皮エキス]、RenovHyal [ INCI : ヒアルロン酸ナトリウム]およびViapure Boswellia [ INCI : Boswellia Serrataエキス]、Solianceにより販売、SymPeptide 222 [ INCI : ミリストイルペンタペプチド-8]、SymPeptide 225 [ INCI : ミリストイルペンタペプチド-11]、SymPeptide 239 [ INCI : ミリストイルオクタペプチド-1]、SymPe 10  
20  
30  
40  
50

p tide 230 [ INCI : ミリストイルヘキサペチド - 4 ] 、 Symrise により販売、  $\text{Ca}^{2+}$  チャネルのアンタゴニスト、例えば限定されるものではないが、アルベリン、マンガン塩もしくはマグネシウム塩、ある特定の二級もしくは三級アミン、レチノールおよびその誘導体、イデベノンおよびその誘導体、コエンザイムQ10 およびその誘導体、ボスウェル酸およびその誘導体、GHK およびその誘導体および / もしくは塩、カルノシンおよびその誘導体、DNA 修復酵素、例えば限定されるものではないが、とりわけフォトリニアーゼもしくはT4エンドヌクレアーゼV、もしくは塩化物チャネルアゴニスト、ならびに / またはこれらの混合物から選択される。

## 【0090】

別の特定の実施形態では、UV および IRA 光線を取り除くことができる剤は、例えば 10 限定されるものではないが、紫外A および / またはB 光線に対して活性な有機または無機の性質の光防護剤、例えば置換ベンゾトリアゾール、置換ジフェニルアクリレート、ニッケルの有機錯体、ウンベリフェロン、ウロカニン酸、ビフェニルの誘導体、e - スチルベン、3 - ベンジリデンカンファー、およびそれらの誘導体、例えば 3 - ( 4 - メチルベンジリデン ) カンファー ; 4 - アミノ安息香酸の誘導体、4 - ( ジメチルアミノ ) 安息香酸 2 - エチルヘキシル、4 - ( ジメチルアミノ ) 安息香酸 2 - オクチルおよび 4 - ( ジメチルアミノ ) 安息香酸アミル ; ケイ皮酸エステル、例えば 4 - メトキシケイ皮酸 ( methoxy cinnamate ) 2 - エチルヘキシルもしくはジエチルアミノヒドロキシベンゾイルヘキシルベンゾエート、4 - メトキシケイ皮酸プロピル、4 - メトキシケイ皮酸イソアミル、2 - シアノ - 3 , 3 - フェニルケイ皮酸 2 - エチルヘキシル ( オクトクリレン ) ; サリチル酸エステル、例えばサリチル酸 2 - エチルヘキシル ( ehty1hexyl ) 、サリチル酸 4 - イソプロピルベンジル、サリチル酸ホモメンチル ; ベンゾフェノンの誘導体、例えば 2 - ヒドロキシ - 4 - メトキシベンゾフェノン、2 - ヒドロキシ - 4 - メトキシ - 4' - メチルベンゾフェノン、2 , 2' - ジヒドロキシ - 4 - メトキシベンゾフェノン ; ベンザルマロン酸エステル、例えば 4 - メトキシベンザルマロン酸ジ - 2 - エチルヘキシル ; トリアジンの誘導体、例えば 2 , 4 , 6 - トリアニリノ、p - カルボ - 2' - エチル - 1' - ヘキシルオキシ - 1 , 3 , 5 - トリアジン、オクチルトリアゾンもしくはジオクチルブタミドトリアゾン ; プロパン - 1 , 3 - ジオン、例えば 1 - ( 4 - tert - ブチルフェニル ) - 3 - ( 4' - メトキシフェニル ) プロパン - 1 , 3 - ジオン ; ケトトリシクロ ( 5 . 2 . 1 . 0 ) デカンの誘導体 ; 2 - フェニルベンゾイミダゾール - 5 - スルホン酸 ; ベンゾフェノンスルホン酸の誘導体、例えば 2 - ヒドロキシ - 4 - メトキシベンゾフェノン - 5 - スルホン酸およびその塩 ; 4 - ( 2 - オキソ - 3 - ボルニリデンメチル ) ベンゼンスルホン酸、ベンゾイルメタンの誘導体、例えばベンゾイルメタン 2 - メチル - 5 - ( 2 - オキソ - 3 - ボルニリデン ) スルホン酸、例えば 1 - ( 4' - tert - ブチルフェニル ) - 3 - ( 4' - メトキシフェニル ) プロパン - 1 , 3 - ジオン、4 - tert - ブチル - 4' - メトキシジベンゾイルメタン、1 - フェニル - 3 - ( 4' - イソプロピルフェニル ) - プロパン - 1 , 3 - ジオン、エナミンの化合物、アントラニレート、シリコーン、ベンゾイミダゾールの誘導体、イミダゾリン、ベンゾアリルの誘導体、Chromabright ( 登録商標 ) [ INCI : パルミチン酸ジメチルメトキシクロマニル ] もしくは Preventhelia ( 登録商標 ) [ INCI : ジアミノプロピオノイルトリペチド - 33 ] 、共に Lipotec により販売、金属酸化物、例えば酸化亜鉛、酸化チタン、酸化鉄、酸化ジルコニウム、酸化ケイ素、酸化マンガン、酸化アルミニウムおよび酸化セリウム ; シリケート、タルク、硫酸バリウム、ステアリン酸亜鉛、カーボンナノチューブ、ならびに / またはこれらの混合物により形成される群から選択される。

## 【0091】

別の特定の実施形態では、ホワイトニングもしくは脱色素剤、またはメラニン合成阻害剤は、例えば限定されるものではないが、とりわけ Achillea millefolium 、 Aloe vera 、 Azadirachta indica 、 Asmuna japonica 、 Artocarpus incisus 、 Bidens pilos 50

a、*Broussonetia papyrifera*、*Chlorella vulgaris*、*Cimicifuga racemosa*、*Embllica officinalis*、*Glycyrrhiza glabra*、*Glycyrrhiza uralensis*、*Ilex purpurea*、*Ligusticum lucidum*、*Ligusticum wallichii*、*Mitracerpus scaber*、*Morinda citrifolia*、*Morus alba*、*Morus bombycina*、*Naringi crenulata*、*Prunus domestica*、*Pseudostellariae radix*、*Rumex crispus*、*Rumex occidentalis*、*Sapindus mukurossi*、*Saxifraga sarmentosa*、*Scutellaria galericulata*、*Sedum sarmentosum bunge*、*Stellaria media*、*Triticum Vulgare*、*Arctostaphylos Uva ursi*もしくは*Withania somnifera*のエキス、および/または*Lipochroman*(商標)[INCI:ジメチルメトキシクロマノール]、*Chromabright*(登録商標)[INCI:パルミチン酸ジメチルメトキシクロマニル]、*Lipotec/Lubrizol*により販売、*Whitami*[INCI:マルトデキストリン、パパイン、二酸化チタン、*Angelica Acutiloba*根エキス、*Saponnikovia Divaricata*根エキス、チオクト酸、カオリン、アスコルビルグルコシド、*Pinus Pinaster*樹皮 オリゴマー性プロアントシアニジン]、*Alban Muller*により販売；*NAB*(登録商標)*Asafetida Extract*[INCI:Aqua(水)、ブチレングリコール、エトキシジグリコール、*Ferula Foetida*エキス]、*Arch*により販売；*Licorice Roots Extract*[INCI:甘草(*Glycyrrhiza Glabra*)エキス]、*Campo Research*により販売；*Belides*(商標)[INCI:*Bellis Perennis*(デイジー)花エキス]、*CLR*により販売；*Algohwhite*[INCI:*Ascophyllum Nodosum*エキス]、*Codif*により販売；*Biowhite*(商標)[INCI:*Saxifraga Sarmentosa*エキス、*Vitis Vinifera*(ブドウ)果実エキス、ブチレングリコール、水、*Morus bombycina*根エキス、*Scutellaria Baicalensis*根エキス、EDTA二ナトリウム]、*Melarrest*(登録商標)*A*[INCI:グリセリン、乳酸、コウジ酸、アスコルビン酸]、*Melarrest*(登録商標)*L*[INCI:水、シクロペンタシロキサン、ブチレングリコール、プロピレングリコール、リン脂質、*Glycyrrhiza Glabra*(リコリス)エキス、コウジ酸、グリチルリチン酸アンモニウム]、*Vitagen*[INCI:リン酸アスコルビルアミノプロピル]または*Collalift*[INCI:加水分解麦芽エキス]、*Coletica/Engelhard/BASF*により販売；*DC Skin Bright*(商標)[INCI:ジステアリン酸PEG-12グリセリル、ジヒドロキシ安息香酸メチル、エトキシジグリコール、ポリエチレン、水]、*DC Ingredients*により販売；*DS-WHITEKLE*[INCI:アセチルフィトスフィンゴシン]、*Doosan*により販売；*TEGO Cosmo C 250*[INCI:1-メチルヒダントイン-2-イミド]および*TEGO Pep 4-Even*[INCI:グリセリン、テトラペプチド-30]、*Evonik Goldschmidt*により販売；*Albatin*(登録商標)[INCI:アミノエチルホスフィン酸、ブチレングリコール、水]、*Exsymbol*により販売；*Synerlight*(商標)[INCI:*Actinidia Chinensis*(キウイ)果実水、ブチレングリコール、アルコール、クララ(*sophora angustifolia*)根エキス]、*Gattefossé*により販売；*Clerily*(商標)[INCI:水、*Cucumis Sativus*、*Morus Alba*エキス、*Hibiscus Sabdariffa*エキス、ワインエキス]、*Greentech*により販売；*Melanostatine*(登録商標)-5[INCI:デキストラン、ノナペプチド-1]、*IEB/Unipex*に

より販売；*Actiwhite*（商標）[INCI：水、グリセリン、ジラウリン酸スクロース、ポリソルベート20、*Pisum Sativum*エキス]、*Active*（登録商標）*Powder Whiteness* [INCI：水、メタクリル酸ラウリル/ジメタクリル酸グリコールコポリマー、ブチレングリコール、ジカプリリルエーテル、二酸化チタン、藻類、クエン酸、クエン酸ナトリウム、*Waltheria Indica*葉エキス、フェルラ酸、ポリグリセリル-2-ジポリヒドロキシステアレート]、*Dermawhite*（登録商標）NF LS 9410 [INCI：マンニトール、グルコン酸ナトリウム、クエン酸、クエン酸ナトリウム、*Waltheria Indica*葉エキス、デキストリン、フェルラ酸]、*Radianskin*（商標）[INCI：ヒドロキシフェノキシプロピオン酸]、*L.Serobiologiques/Cognis/BASF*により販売；*Lipobrite*（登録商標）HCA-4 [INCI：PEG-4、ヒドロキシケイヒ酸]、*Lipochemicals*により販売；*Whitesense*（商標）[INCI：*Artocarpus Heterophyllus*種子エキス、マルトデキストリン、リン酸二ナトリウム、リン酸ナトリウム]、*Lucas Meyer*により販売；*Embllica*（商標）[INCI：*Phyllanthus Emblica*果実エキス]、*Merck*により販売；*SulforaWhite* [INCI：*Lepidium Sativum*芽エキス、グリセリン、レシチン、フェノキシエタノール、*Aqua*]、*DeLentigo*（商標）[INCI：*Lepidium Sativum*芽エキス、レシチン、ダイズイソフラボン、ポリソルベート80、アルコール、グリセリン、フェノキシエタノール、水]、*Mibelle*により販売；*Alpha-Arbutin* [INCI：-アルブチン]、*Gigawhite* [INCI：水、グリセリン、*Malva Sylvestris*（ゼニアオイ）エキス、*Mentha Piperita*葉エキス、*Primula Veris*エキス、*Alchemilla Vulgaris*エキス、*Veronica Officinalis*エキス、*Melissa Officinalis*葉エキス、*Achillea Millefolium*エキス]、*Melawhite*（登録商標）[INCI：白血球エキス、AHA]、*Melfade*（登録商標）-J [INCI：水、*Arctostaphylos Uva-Ursi*葉エキス、グリセリン、リン酸アスコルビルマグネシウム]または*Regu-Fade* [INCI：レスベラトロール]、*Pentapharm/DSM*により販売；*CellActive*（登録商標）*White* [INCI：*Aqua*、変性アルコール、ナイアシンアミド、PCA亜鉛、*Chlorella Vulgaris/Lupinus Albus*タンパク発酵物、*Nasturtium Officinale*エキス]、*Illumiscin*（登録商標）[INCI：グリセリン、*Aqua*（水）、*Olea Europaea*葉エキス、アスコルビルグルコシド、PCA亜鉛]、*Rahn*により販売；*Arlatone*（商標）*Dioic DCA* [INCI：オクタデセン二酸(octadecenedioic acid)、BHT]、*Etioline*（商標）[INCI：グリセリン、ブチレングリコール、*Arctostaphylos Uva Ursi*葉エキス、*Mitracarpus Scaber*エキス]、*Lumiskin*（商標）[INCI：カプリル酸/カプリン酸トリグリセリド、ジアセチルボルジン]、*Melaclear*（商標）2 [INCI：グリセリン、水、ジチアオクタンジオール、グルコン酸、スチレインズ、-カロテン]、*Lumisphere*（商標）[INCI：水(*Aqua*)、二酸化チタン、ポリソルベート20、セチルヒドロキシエチルセルロース、ポリメチルメタクリレート、トリラウリン、ジアセチルボルジン]、*O.D.A.white*（商標）[INCI：オクタデセン二酸]、*Wonderlight*（商標）[INCI：*Humulus Lupulus*（ホップ）球果]、*Sederma/CRODA*により販売；*Sepiwhite*（商標）MSH [INCI：ウンデシレノイルフェニルアラニン]、*Sepicalm*（商標）VG [INCI：パルミトイ超强油酸]、*Nymphaea Alba*花エキス]、*Seppic*により販売；*Clariskin II* [INCI：*Triticum Vulgare*エキス]、*Dermalight*（登録商標）[INCI：*Tropaeolum Majus*エキス]、*Whi*

tonyl (登録商標) [INCI: Palmaria Palmataエキス]、S i l a bにより販売; D e r m a P e p A 3 5 0 [INCI: ミリストイルトリペプチド - 3 1 、ブチレングリコール]またはD e r m a P e p W 4 1 1 [INCI: パルミトイアルヘキサペプチド - 3 6 、メチルウンデセノイルロイシネート、ブチレングリコール]、D e r m a p e p により販売、N e u r o l i g h t . 6 1 G [INCI: グリセリン、水、P a n c r a t i u m M a r i t i m u mエキス]、C o d i f により販売、A z e l o g l i c i n a (登録商標) [INCI: アゼロイルジグリシンカリウム( p o t a s s i u m a z e l a o y l d i g l y c i n a t e ) ]、S i n e r g a により販売; W h i t e s p h e r e P r e m i u m [INCI: パルミチン酸スクロース、ブチレングリコール、リノール酸グリセリル、P r u n u s A m y g d a l u s D u l c i s 、アーモンド油、水(aqua)、G l y c y r r h i z a G l a b r a (リコリス)根エキス、リン酸アスコルビルマグネシウム、U n d a r i a P i n n a t i f i d aエキス]、A x o l i g h t [INCI: コムギエキス]、S o l i a n c e により販売; S y m W h i t e (登録商標) [INCI: フェニルエチルレゾルシノール]、E x t r a p o n e (商標) N u t g r a s s G W [INCI: C y p e r u s R o t u n d u s根エキス]、S y m r i s s e により販売; S y n o v e a (登録商標) H R [INCI: ヘキシリレゾルシノール]、S y t h e o n により販売; - W h i t e [INCI: 水、ブチレングリコール、水添レシチン、オレイン酸ナトリウム、オリゴペプチド - 6 8 、E D T A二ナトリウム]、U n i p e x により販売; A c h r o m a x y 1 (商標) [INCI: B r a s s i c a N a p u sエキス]、V i n c i e n c e / I S P により販売; アルブチンおよびその異性体、コウジ酸およびその誘導体、ビタミンCおよびその誘導体、例えば限定されるものではないが、とりわけ6-O-パルミトイアルアスコルビン酸、ジパルミトイアルアスコルビン酸、アスコルビン酸 - 2 - リン酸由来のマグネシウム塩(M A P)、アスコルビン酸 - 2 - リン酸由来のナトリウム(N A P)、アスコルビルグルコシドもしくはテトライソパルミチン酸アスコルビル(V C I P)、レチノールならびにトレチノインおよびイソトレチノインを含めたその誘導体、イデベノン、ヒドロキシ安息香酸およびその誘導体、フラボノイド、ダイズエキス、レモンエキス、オレンジエキス、イチョウエキス、キュウリエキス、ゼラニウムエキス、クマコケモモエキス、イナゴマメエキス、シナモンエキス、マジョラムエキス、ローズマリーエキス、クローブエキス、可溶性甘草エキス、ブラックベリーの葉のエキス、ナイアシンアミド、リクイリチン、レゾルシノールおよびその誘導体、ヒドロキノン、-トコフェロール、-トコフェロール、アゼライン酸、レスベラトロール、水銀塩、リノール酸塩(l i n o l e i c s a l t )、-リポ酸、ジヒドロリポ酸、ヒドロキシ酸、ヒドロキシ酸、エラグ酸、フェルラ酸、ケイ皮酸、オレアノール酸、アロエシンおよびその誘導体、ならびに/またはセリンプロテアーゼ活性の阻害剤、例えば限定されるものではないが、とりわけトリプターゼ、トリプシンもしくはP A R - 2 活性の阻害剤から選択される。  
【0092】

別の特定の実施形態では、D N A保護剤、D N A修復剤、および/または幹細胞保護剤は、例えば限定されるものではないが、G P 4 G S P [INCI: A q u a 、グリセリン、A r t e m i aエキス]、H e l i o s t a t i n e [INCI: A q u a 、グリセリン、P i s u m S a t i v u mエキス]、O r s i r t i n e [INCI: A q u a 、グリセリン、O r y z a S a t i v aエキス]、C h r o n o g e n [INCI: A q u a 、ブチレングリコール、テトラペプチド(INCI提案)]、S u r v i x y 1 I S [INCI: 水、ブチレングリコール、ペンタペプチド - 3 1 ]およびC h r o n d r i c a r e [INCI: A q u a 、ブチレングリコールペンタペプチド - 2 8 ]、V i n c i e n c e / I S P / A s h l a n d により販売; L a n a c i t y n (登録商標) [INCI: グリセリン、A q u a 、A l t e r o m o n a s発酵エキス、C h r y s a n t h e l l u m i n d i c u mエキス]、A t r i u m I n n o v a t i o n s / L u c a s M e y e r C o s m e t i c s により販売; R e p a i r C o m p l e x [INCI: B i f i d a発酵溶解物]、C L R により販売; P h y c o j u v e n i 50

ne [ INCI : Laminaria Digitata ]、Codif により販売 ; Unirepair T - 43 [ INCI : プチレングリコール、アセチルチロシン、プロリン、加水分解野菜タンパク質、アデノシン三リン酸]、Induchem により販売 ; Dragosine [ INCI : カルノシン]、Symrise により販売 ; DN - Age [ INCI : Cassia Alata 葉エキス]、Laboratories Serobiologiques / Cognis / BASF により販売 ; Helioguard [ INCI : リポソームに被包された Porphyra Umbilicalis ]、Phytocell Tec Malus Domestica [ INCI : Phytocell Tec Malus Domestica ] または Phytocell Tec Argan [ INCI : Argania Spinosa 芽細胞エキス ( Extract ) 10 、イソマルト、レシチン、安息香酸ナトリウム、Aqua ]、Mibelle Bioc hemistry により販売 ; Pepha - Protect [ INCI : スイカエキス ] 、Pentapharm / DSM により販売 ; Celligent [ INCI : Helianthus Annuus 種子油、フェルラ酸エチル、トリオレイン酸ポリグリセリル - 5 、Rosmarinus Officinalis 葉エキス、Aqua 、ウリジンリ ン酸二ナトリウム ] または Defensil [ INCI : オクチルドデカノール、Echium Plantagineum 種子油、Cardiospermum Halicacabum エキス、Helianthus Annuus 種子油不けん化物 ] 、Rahn により販売 ; Venuceane [ INCI : Thermus Thermophilus 発酵物、グリセリン ] 、UV - Soft [ INCI : 酵母エキス ] 、Renovage [ INCI : カプリル酸 / カプリン酸トリグリセリド、テブレノン ] 、Juvinity [ INCI : カプリル酸 / カプリン酸トリグリセリド、ゲラニルゲラニルプロパノール ( 提案 ) ] 、Phytessence Holyherb [ INCI : プチレングリコール 20 、Eriodictyon Californicum ( ホーリーハーブ ) 花 / 葉 / 茎エキス ] または Resistem [ INCI : グリセリン、Globularia Cordifolia 発酵物 ] 、Sederma / Croda により販売 ; および Heliom oduline [ INCI : 綿実由来の低分子量ペプチド ] または Stem - C - Guard [ 加水分解エンドウ ] 、Silab により販売、により形成される群から選択される。

## 【 0093 】

別の特定の実施形態では、反応性カルボニル種スカベンジャー、フリーラジカルスカベ ンジャーおよび / または抗糖化剤、解毒剤、抗酸化剤および / または抗汚染剤は、例え ば限定されるものではないが、カルノシンおよびその誘導体、GHK [ INCI : トリペプチド - 1 ] ならびにその塩および / または誘導体、Quintescine IS [ INCI : ジペプチド - 4 ] 、Vincience / ISP / Ashland により販売 ; Melitane [ INCI : デキストラン、アセチルヘキサペプチド - 1 ] 、Homeoxy [ INCI : Enteromorpha Compressa 、 Palmaria Palmata エキス ] または Lanatellis [ INCI : グリセリン、Aqua 、Chrysanthellum Indicum エキス、Camellia Sinesis 葉エキス ] 、Atrium Innovations / Lucas Meyer Cosmetics により販売 ; Protectan [ INCI : Lactococcus 発酵溶解物 ] 、CLR により販売 ; Phycosaccharide [ INCI : 水 40 、加水分解アルギン、硫酸マグネシウム、硫酸マンガン ] または Algowhite [ INCI : 水、Ascophyllum Nodosum エキス ] 、Codif により販売 ; Preregen [ INCI : Glycine Soja ( ダイズ ) タンパク質、オキシドレダクターゼ ] 、Edelweiss GC [ INCI : Leontopodium Alpinum エキス ] 、Lipogard [ INCI : スクアラン、ユビキノン ] 、Nectapure [ INCI : Buddleja Davidii エキス、Thymus Vulgaris エキス ] 、Alpaflor Nectapure [ INCI : Buddleja Davidii エキス、Thymus Vulgaris エキス、グリ 50

セリン、水]またはDismutin-BT [INCI: Saccharomyces cerevisiaeの天然酵母株由来の高度精製SOD]、Pentapharm/DSMにより販売;TEGO Turmerone [INCI: Curcuma Longaエキス]、Evonik Goldschmidtにより販売;Hierogaline [INCI: Triticum Vulgare(コムギ)胚芽油不けん化物、Sesamum Indicum(ゴマ)油不けん化物]、Expanscience Laboratoiresにより販売;Glistin [INCI: グルタミルアミドエチルインドール、Aqua]、Glutrapeptide [INCI: Aqua、ピログルタミルアミドエチルインドール]、Algisiun C [INCI: マンヌロン酸メチルシラノール]、Silysin C [INCI: リシンシラントリオール]、Exsy-Arl [INCI: プロリンアミドエチルイミダゾール、ブチレングリコール、Aqua]またはOTZ-10 [INCI: Aqua、オキソチアゾリジン]、Exsymolにより販売;Gatuline Skin-Repair Bio [INCI: アルコール、水、Onopordum Acanthium花/葉/茎エキス]、Gattefosséにより販売;Preventhelia(登録商標) [INCI: ジアミノプロピオノイルトリペプチド-33]、Aldenine(登録商標) [INCI: 加水分解コムギタンパク質、加水分解ダイズタンパク質、トリペプチド-1]、Lipochroman(商標) [INCI: ジメチルメトキシクロマノール]、Thermostressine(登録商標) [INCI: アセチルテトラペプチド-22]またはBodyfensive(登録商標) [INCI: アミノヘキサン酸アセチルジペプチド-3]、Liptec/Lubrizolにより販売;Setiline [INCI: 加水分解Trigonella Foenum-Graecum種子エキス]、Greentechにより販売;Sunactyl [INCI: マンニトール、Pisum Sativumエキス、ヒスチジンHCl、アルギニン、シクロデキストリン、デキストリン、酵母エキス、アセチルチロシン(Trysoine)、ピリドキシンHCl、Khaya Senegalensis樹皮エキス、ニコチンアミド、アデニンジヌクレオチド、コハク酸ニナトリウム、アスパラギン酸]、Imidinyl [INCI: Tamarindus Indica種子多糖体]、Phystrogen [INCI: ブチレングリコール、Malva Sylvestris(ゼニアオイ)エキス、キサンタンガム]またはPurisoft [INCI: Moringa Pterygosperma種子エキス]、Laboratoires Serobiologiques/Cognis/BASFにより販売;AquaCacteen [INCI: グリセリン、Opuntia Ficus Indica茎エキス、フェノキシエタノール、Aqua]、Trimolist(KMF) [INCI: ステアロイル乳酸ナトリウム(sodium stearoyl lactylate)、セチル(Letyl)アルコール、植物油、酢酸トコフェリル、グリセリン、Glycine sojaステロール、乳酸ナトリウム、カルボキシメチル(barboxymethyl)グルカンナトリウム、カルノシン]、MelanoBronze [INCI: Vitex Agnus Castusエキス(Monk's pepper berries extract(フィトエンドルphin))、アセチルチロシン]、CM-Glucan [INCI: カルボキシメチル(Carobxymethyl)グルカンナトリウム、フェノキシエタノール、SunActin [INCI: Helianthus Annuus(ヒマワリ)芽エキス、トコフェロール、グリセリン、レシチン、フェノキシエタノール、Aqua]、GSP-T skin [INCI: グリセリン、アルコール、Aqua、PEG-40硬化ヒマシ油、Vitis Vinifera(ブドウ)種子エキス]またはDetoxophane [INCI: Lepidium Sativum芽エキス、レシチン、フェノキシエタノール、グリセリン、水]、Mibelie Biochemistryにより販売;Bacocalmine [INCI: PEG-8、Bacopa Monnieraeキス、水(Aqua)、ヒドロキシエチルセルロース]、Kombuchka [INCI: Saccharomyces/Xylinum紅茶発酵物、グリセリン、ヒドロキシエチルセルロース]またはProdiz 10 20 30 40 50

i a [ I N C I : A l b i z i a J u l i b r i s s i n エキス、グリセリン ] 、 S e d e r m a / C r o d a により販売 ; E x t r a m e l C [ I N C I : ヒドロキシプロピルトリモニウムマルトデキストリンクロスポリマー、C u c u m i s M e l o (メロン) 果実エキス ] 、 S e p p i c により販売 ; D e f e n s i n e [ I N C I : T r i t i c u m V u l g a r e 胚芽エキス ] または A n t i g l y s k i n [ I N C I : A q u a 、 H e l i a n t h u s A n n u u s 種子エキス ] 、 S i l a b により販売 ; A T P 23 [ I N C I : アゼロイルテトラペプチド - 23 ] 、 S i n e r g i a により販売 ; G l y c o f i l m [ I N C I : ビオサッカリドガム - 4 ] 、 S o l a b i a により販売、により形成される群から選択される。

## 【 0 0 9 4 】

10

## 適用

別の態様では、本発明は、医薬におけるその使用、特にがんの処置および／または予防のための、先に定義されている一般式( I )の化合物、その立体異性体、これらの混合物および／またはその化粧品的にもしくは薬学的に許容される塩に関する。

## 【 0 0 9 5 】

別の態様では、本発明は、皮膚、毛髪および／または粘膜の処置におけるその使用のための、先に定義されている一般式( I )の化合物、その立体異性体、これらの混合物および／またはその化粧品的にもしくは薬学的に許容される塩に関する。

## 【 0 0 9 6 】

20

別の態様では、本発明は、皮膚、毛髪および／または粘膜の、化粧的であり治療的ではない処置および／またはケア、特に皮膚、毛髪および／または粘膜の老化および／または光老化の処置および／または予防のための、先に定義されている一般式( I )の化合物、その立体異性体、これらの混合物および／またはその化粧品的にもしくは薬学的に許容される塩の使用に関する。

## 【 0 0 9 7 】

別の態様では、本発明は、細胞セネッセンスの予防および／もしくは遅延、ならびに／または細胞の、特に皮膚、毛髪および粘膜細胞の長寿命の増加におけるその使用のための、先に定義されている一般式( I )の化合物、その立体異性体、これらの混合物および／またはその化粧品的にもしくは薬学的に許容される塩に関する。

## 【 0 0 9 8 】

30

別の態様では、本発明は、D N A 保護および／または損傷D N A の修復、特に皮膚、毛髪および／または粘膜のD N A 保護および／または損傷D N A の修復におけるその使用のための、先に定義されている一般式( I )の化合物、その立体異性体、これらの混合物および／またはその化粧品的にもしくは薬学的に許容される塩に関する。

## 【 0 0 9 9 】

別の態様では、本発明は、R O S の、特に皮膚、毛髪および／または粘膜のR O S の解毒におけるその使用のための、先に定義されている一般式( I )の化合物、その立体異性体、これらの混合物および／またはその化粧品的にもしくは薬学的に許容される塩に関する。

## 【 0 1 0 0 】

40

別の態様では、本発明は、細胞アポトーシスの調節、特に細胞アポトーシスの阻害または刺激におけるその使用のための、先に定義されている一般式( I )の化合物、その立体異性体、これらの混合物および／またはその化粧品的にもしくは薬学的に許容される塩に関する。

## 【 0 1 0 1 】

別の態様では、本発明は、炎症の、特に皮膚および／または粘膜の炎症の処置におけるその使用のための、先に定義されている一般式( I )の化合物、その立体異性体、これらの混合物および／またはその化粧品的にもしくは薬学的に許容される塩に関する。

## 【 0 1 0 2 】

別の態様では、本発明は、F O X O 、好ましくはF O X O 3 によって調節されるタンパ

50

ク質の発現の刺激、特に皮膚、毛髪および／または粘膜のFOXO、好ましくはFOXO3によって調節されるタンパク質の発現の刺激におけるその使用のための、先に定義されている一般式(I)の化合物、その立体異性体、これらの混合物および／またはその化粧品的にもしくは薬学的に許容される塩に関する。

【0103】

あるいは、別の態様では、本発明は、薬学的に有効な量の少なくとも1種の先に定義されている一般式(I)の化合物、その立体異性体、これらの混合物および／またはその化粧品的にもしくは薬学的に許容される塩の投与を含む、がんを処置および／または予防する方法に関する。

【0104】

別の態様では、本発明は、化粧品的にまたは薬学的に有効な量の少なくとも1種の先に定義されている一般式(I)の化合物、その立体異性体、これらの混合物および／またはその化粧品的にもしくは薬学的に許容される塩の投与を含む、皮膚、毛髪および／または粘膜を処置および／またはケアし、特に皮膚、毛髪および／または粘膜の老化および／または光老化を処置および／または予防する方法に関する。

【0105】

別の態様では、本発明は、化粧品的にまたは薬学的に有効な量の少なくとも1種の先に定義されている一般式(I)の化合物、その立体異性体、これらの混合物および／またはその化粧品的にもしくは薬学的に許容される塩の投与を含む、DNAを保護しかつ／または損傷DNAを修復し、特に皮膚、毛髪および／または粘膜のDNAを保護しかつ／または毛髪および／または粘膜における損傷DNAを修復する方法に関する。

【0106】

別の態様では、本発明は、化粧品的にまたは薬学的に有効な量の少なくとも1種の先に定義されている一般式(I)の化合物、その立体異性体、これらの混合物および／またはその化粧品的にもしくは薬学的に許容される塩の投与を含む、細胞セネッセンスを予防し、そして／もしくは遅延させ、ならびに／または細胞の長寿命を増加させ、特に皮膚、毛髪および／または粘膜の細胞セネッセンスを予防し、そして／もしくは遅延させ、ならびに／または皮膚、毛髪および／または粘膜の細胞の長寿命を増加させる方法に関する。

【0107】

別の態様では、本発明は、薬学的または化粧品的に有効な量の少なくとも1種の先に定義されている一般式(I)の化合物、その立体異性体、これらの混合物および／またはその化粧品的にもしくは薬学的に許容される塩の投与を含む、ROSを、特に皮膚、毛髪および／または粘膜のROSを解毒する方法に関する。

【0108】

別の態様では、本発明は、薬学的または化粧品的に有効な量の少なくとも1種の先に定義されている一般式(I)の化合物、その立体異性体、これらの混合物および／またはその化粧品的にもしくは薬学的に許容される塩の投与を含む、細胞アポトーシスを、特に皮膚および／または粘膜の細胞アポトーシスを調節する方法、特に細胞アポトーシスを阻害または刺激する方法に関する。

【0109】

別の態様では、本発明は、薬学的または化粧品的に有効な量の少なくとも1種の先に定義されている一般式(I)の化合物、その立体異性体、これらの混合物および／またはその化粧品的にもしくは薬学的に許容される塩の投与を含む、炎症を、特に皮膚および／または粘膜の炎症を処置する方法に関する。

【0110】

別の態様では、本発明は、薬学的または化粧品的に有効な量の少なくとも1種の先に定義されている一般式(I)の化合物、その立体異性体、これらの混合物および／またはその化粧品的にもしくは薬学的に許容される塩の投与を含む、FOXOによって調節されるタンパク質の発現を刺激する方法に関する。好ましくは、FOXOは、FOXO3であり、特に皮膚、毛髪および／または粘膜において見出される。

10

20

30

40

50

## 【0111】

好ましい一実施形態では、損傷DNAは、例えば限定されるものではないが、放射線、化学物質との接触、細胞機能不全および磁場への曝露によって引き起こされる。特に、放射線は、例えば限定されるものではないが、紫外線放射、X線、電離放射線および放射活性により形成される群から選択される。特に、DNAに損傷を引き起こす化学物質は、例えば限定されるものではないが、芳香族炭化水素、芳香族アミン、アスベスト、ベンゼン、アフラトキシンまたは塩化ビニルにより形成される群から選択される。

## 【0112】

特定の一実施形態では、細胞セネッセンスの遅延は、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン病、脳卒中、皮膚の委縮、弾性線維分解、皺、皮脂腺過形成、老人性黒子、灰色化および抜け毛、慢性皮膚潰瘍、創傷治癒能力の加齢性悪化、変性関節疾患、骨粗鬆症、免疫系の加齢性悪化、アテローム性動脈硬化症、石灰化、血栓症および動脈瘤を含めた血管系の加齢性疾患；ならびに加齢黄斑変性の処置および／または予防である。10

## 【0113】

別の態様では、本発明の化合物は、化合物と哺乳動物の身体、好ましくは人間の身体の作用部位との接触を、より好ましくは化合物を含有する組成物の形態で引き起こす、任意の手段によって投与することができる。本発明の化合物の投与は、局所、経皮、経口または非経口適用によって行われる。さらに特定の一態様では、局所または経皮適用は、イオントフォレシス、ソノフォレシス、エレクトロポレーション、機械的圧力、浸透圧勾配、閉塞治療、マイクロインジェクション、圧力による無針注射、微小電気パッチ、フェイスマスクまたはこれらの任意の組合せにより行われる。20

## 【0114】

適用または投与頻度は、各被験体の必要に応じて大幅に変動し得るが、推奨される適用は、月1回から1日10回、好ましくは週1回から1日4回、より好ましくは週3回から1日2回、さらにより好ましくは1日1回である。

## 【実施例】

## 【0115】

## 一般方法

全ての試薬および溶媒は、合成品質であり、いかなる追加の処理も行わずに使用する。

## 【0116】

## 略語

アミノ酸に使用される略語は、Eur. J. Biochem.（1984年）、138巻：9～37頁に概説を述べる、1983年IUPAC-IUB生化学的命名法に関する委員会の推奨するところに従う。30

## 【0117】

## 【化2】

®、樹脂; 2-CITrt-®、2-クロロトリチル樹脂;

A c、アセチル；A M、2-[4-アミノメチル-(2,4-ジメトキシフェニル)]フェノキシ酢酸；A s n、アスパラギン；B a P、ベンゾ( )ピレン；B o c、tert-ブチルオキシカルボニル；C O<sub>2</sub>、二酸化炭素；C P D、シクロブチルピリミジンダイマー；C 末端、カルボキシ末端；D C M、ジクロロメタン；D I E A、N,N'-ジイソプロピルエチルアミン；D I P C D I、N,N'-ジイソプロピルカルボジイミド；D M F、N,N-ジメチルホルムアミド；D M S O、ジメチルスルホキシド；D N A、デオキシリボ核酸；D - P B S、ダルベッコリン酸緩衝食塩水；E L I S A、酵素結合免疫吸着アッセイ；e q u i v、当量；E S I - M S、エレクトロスプレーイオン化質量分析；F B S、ウシ胎児血清；F m o c、9-フルオレニルメチルオキシカルボニル；G l n、グルタミン；G l u、グルタミン酸；G l y、グリシン；H C R、宿主細胞再活性化；H D F a、成人の皮膚線維芽細胞；H E K a、成人表皮ケラチノサイト；H i s、ヒスチジン；H O B t、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール；H P L C、高速液体クロマトグラフィ40

- ; I N C I 、化粧品成分の国際命名法 ( International Nomenclature of Cosmetic Ingredients ) ; L e u 、ロイシン ; L y s 、リシン ; L S G S 、低血清増殖サブリメント ; M B H A 、 p - メチルベンズヒドリルアミン ; M e 、メチル ; M e C N 、アセトニトリル ; M E D 、最小紅斑量 ; M e O H 、メタノール ; N 末端、アミノ末端 ; O T M 、オリーブテイルモーメント ; P a l m 、パルミトイル ; P B S 、リン酸緩衝食塩水 ; P r o 、プロリン ; P / S 、ペニシリン - ストレプトマイシン ; q . s 、十分な量 ; q . s . p 、に十分な量 ; R L U 、相対的ルミネッセンス単位 ; R P M I 、培養培地 ; R O S 、活性酸素種 ; S A - - g a l 、セネッセンス関連 ガラクトシダーゼ ; S e r 、セリン ; t B u 、 t e r t - プチル ; T F A 、トリフルオロ酢酸 ; T H F 、テトラヒドロフラン ; T r t 、トリフェニルメチルまたはトリチル ; T y r 、チロシン ; U V A 、紫外線A波 ; U V B 、紫外線B波 ; U V C 、紫外線C波 ; V a l 、バリン。

#### 【 0 1 1 8 】

##### 化学合成

全合成プロセスは、多孔性ポリエチレンディスクが装着されたポリプロピレンシリングにおいて行った。試薬および溶媒は全て、合成品質であり、いかなる追加の処理も行わずに使用した。溶媒および可溶性試薬は、吸引により除去した。F m o c 基は、ピペリジン - D M F ( 2 : 8 、 v / v ) ( 1 × 1 分間、 1 × 5 分間、 5 m L / g 樹脂 ) を用いて除去した [ L l o y d - W i l l i a m s P . ら、 ( 1 9 9 7 年 ) 「 C h e m i c a l A p p r o a c h e s t o t h e S y n t h e s i s o f P e p t i d e s a n d P r o t e i n s 」 C R C 、ボカラトン ( 米国フロリダ州 ) ] 。脱保護、カップリングおよび再度の脱保護段階の間の洗浄は、各回 1 0 m L 溶媒 / g の樹脂を使用して D M F ( 3 × 1 分間 ) により行った。カップリング反応は、 3 m L 溶媒 / g の樹脂を用いて実施した。カップリングの制御は、ニンヒドリン試験 [ K a i s e r E . ら、 「 A n a l . B i o c h e m 」、 ( 1 9 7 0 年 ) 3 4 卷 : 5 9 5 ~ 5 9 8 頁 ] またはクロラニル [ C h r i s t e n s e n T . 「 A c t a C h e m . S c a n d 」、 ( 1 9 7 9 年 ) 、 3 3 卷 B : 7 6 3 ~ 7 6 6 頁 ] の実施により行った。全合成反応および洗浄は、 2 5 で行った。

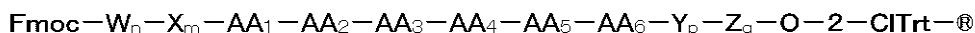
#### 【 0 1 1 9 】

H P L C クロマトグラフィー分析は、 3 0 に温度自動調節された ( t h e r m o s t a t i z e d ) 逆相カラム ( 2 5 0 × 4 . 0 m m 、 K r o m a s i l C<sub>8</sub> 、 5 μ m 、 A k z o N o b e l 、スウェーデン ) を使用して S h i m a d z u 装置 ( 日本、京都 ) により行った。溶出は、流速 1 m L / 分で水 ( + 0 . 1 % T F A ) 中アセトニトリル ( + 0 . 0 7 % T F A ) の勾配を使用して行い、検出は、 2 2 0 n m にて行った。エレクトロスプレーイオン化質量分析は、 W A T E R S A l l i a n c e Z Q 2 0 0 0 検出器において、移動相として M e C N : H<sub>2</sub>O が 4 : 1 ( + 0 . 1 % T F A ) の混合物を使用して流速 0 . 3 m L / 分で行った。

#### 【 0 1 2 0 】

( 実施例 1 ) ( 予測的 )

#### 【 化 3 】



( 式中、 A A<sub>1</sub> は、 - L - T y r - であり ; A A<sub>2</sub> は、 - L - A s n - または - L - T y r - または - L - G l u - または - L - H i s - であり ; A A<sub>3</sub> は、 - L - L y s - または - L - P r o - または - L - S e r - であり ; A A<sub>4</sub> は、 - G l y - または - L - H i s - または - L - L e u - または - L - L y s - であり ; A A<sub>5</sub> は、 - L - A s n - または - L - G l n - であり ; A A<sub>6</sub> は、 - L - V a l - であり ; n 、 m 、 p および q は、 0 である ) の獲得

#### 【 0 1 2 1 】

0 . 8 5 当量の D I E A が添加された D C M 5 5 m L に溶解した、 8 . 8 m m o l ( 1 50

当量)のFmoc-L-Val-OHを、2-クロロトリチル(5.5g; 8.8mmol)乾燥樹脂に取り込ませる。これを5分間攪拌し、その後、1.64当量のDIEAを添加する。この混合物を40分間反応させる。残留する塩素基は、4.4mLのMeOHで処理することによりブロックする。

#### 【0122】

一般方法に記載されている通りにN末端Fmoc基を脱保護し、2.5当量のFmoc-L-Gln-OHまたはFmoc-L-Asn-OHを、2.5当量のDIPCDIおよび2.5当量のHOBTの存在下で、DMFを溶媒として使用してペプチジル樹脂に1時間カップリングさせる。次に、一般方法に記載されている通りに樹脂を洗浄し、Fmoc基の脱保護処理を反復して、次のアミノ酸をカップリングさせる。記載されているプロトコールに従い、2.5当量のFmoc-Gly-OHまたはFmoc-L-His(Trt)-OHまたはFmoc-L-Leu-OHまたはFmoc-L-Lys(Boc)-OH; 2.5当量のFmoc-L-Lys(Boc)-OHまたはFmoc-L-Pro-OHまたはFmoc-L-Ser(tBu)-OH; 2.5当量のFmoc-L-Asn-OHまたはFmoc-L-Glu(tBu)-OHまたはFmoc-L-His(Trt)-OHまたはFmoc-Tyr(tBu)-OH; 2.5当量のFmoc-L-Tyr(tBu)-OHを、2.5当量のHOBTおよび2.5当量のDIPCDIの存在下で、順次カップリングさせる。10

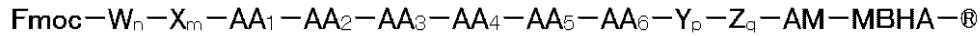
#### 【0123】

合成の後、ペプチジル樹脂をDCMで洗浄し(5×3分間)、窒素気流で乾燥させる。20

#### 【0124】

(実施例2)

#### 【化4】



(式中、AA<sub>1</sub>は、-L-Tyr-であり; AA<sub>2</sub>は、-L-Asn-または-L-Glu-または-L-His-または-L-Tyr-であり; AA<sub>3</sub>は、-L-Lys-または-L-Pro-または-L-Ser-であり; AA<sub>4</sub>は、-Gly-または-L-His-または-L-Leu-または-L-Lys-であり; AA<sub>5</sub>は、-L-Asn-または-L-Gln-であり; AA<sub>6</sub>は、-L-Val-であり; n、m、pおよびqは、0である)の獲得。30

#### 【0125】

重量を正規化した。Fmoc基を除去するために、0.73mmol/gの官能基を付与された5mmolのFmoc-AM-MBHA樹脂を、記載されている一般プロトコールに従ってピペリジン-DMFで処理した。2.5当量のFmoc-L-Val-OHを、2.5当量のDIPCDIおよび2.5当量のHOBTの存在下でDMFを溶媒として使用して、脱保護された樹脂に1時間取り込ませた。

#### 【0126】

次に、一般方法に記載されている通りに樹脂を洗浄し、Fmoc基の脱保護処理を反復して、次のアミノ酸をカップリングさせた。記載されているプロトコールに従い、2.5当量のFmoc-L-Gln-OH; 2.5当量のFmoc-Gly-OHまたはFmoc-L-His(Trt)-OHまたはFmoc-L-Leu-OHまたはFmoc-L-Lys(Boc)-OH; 2.5当量のFmoc-L-Lys(Boc)-OHまたはFmoc-L-Pro-OHまたはFmoc-L-Ser(tBu)-OH; 2.5当量のFmoc-L-Asn-OHまたはFmoc-L-Glu(tBu)-OHまたはFmoc-L-His(Trt)-OHまたはFmoc-L-Tyr(tBu)-OH; 2.5当量のFmoc-L-Tyr(tBu)-OHを、各カップリングにおいて2.5当量のHOBTおよび2.5当量のDIPCDIの存在下で、順次カップリングさせた。2.5当量のFmoc-L-Gln-OHの代わりに2.5当量のFmoc-L-Asn-OHを使用することができた。4050

**【0127】**

合成の後、全てのペプチジル樹脂を DCM で洗浄し (5 × 3 分間)、窒素気流で乾燥させた。

**【0128】**

(実施例 3)

Fmoc N末端保護基の除去のための一般的方法。

**【0129】**

実施例 2において得られたペプチジル樹脂の N末端 Fmoc 基を、一般方法に記載されている通りに脱保護した (DMF 中 20% ピペリジン、1 × 1 分間 + 1 × 5 分間)。ペプチジル樹脂を DMF (5 × 1 分間)、DCM (4 × 1 分間)、ジエチルエーテル (4 × 1 分間) で洗浄し、真空下で乾燥させた。予測的実施例 1 で得られたペプチジル樹脂の N 末端 Fmoc 基に、同じ方法を適用することができた。10

**【0130】**

(実施例 4) (予測的)

実施例 3 で得られたペプチジル樹脂に R<sub>1</sub> パルミトイル基を導入するための方法。

**【0131】**

DMF (1 mL) に予め溶解したパルミチン (palmitytic) 酸 2.56 g (10 mmol; 10 当量) を、HOBt 1.53 g (10 mmol; 10 当量) および DIPCDI 1.56 mL (10 mmol; 10 当量) の存在下、実施例 3 の 1 mmol のペプチジル樹脂に取り込ませる。これを 15 時間反応させ、その後、樹脂を THF (5 × 1 分間)、DCM (5 × 1 分間)、DMF (5 × 1 分間)、MeOH (5 × 1 分間)、DMF (5 × 1 分間)、THF (5 × 1 分間)、DMF (5 × 1 分間)、DCM (4 × 1 分間)、エーテル (3 × 1 分間) で洗浄し、真空下で乾燥させる。20

**【0132】**

(実施例 5)

実施例 3 で得られたペプチジル樹脂に R<sub>1</sub> アセチル基を導入するための方法。

**【0133】**

重量を正規化した。実施例 3 において得られた 1 mmol のペプチジル樹脂を、溶媒として 5 mL の DMF を使用して、25 当量の DIEA の存在下で 25 当量の無水酢酸により処理した。これを 30 分間反応させ、その後、ペプチジル樹脂を DMF (5 × 1 分間)、DCM (4 × 1 分間)、ジエチルエーテル (4 × 1 分間) で洗浄し、真空下で乾燥させた。30

**【0134】**

(実施例 6)

実施例 3、4 および 5 において得られたペプチジル樹脂の、ポリマー支持体からの開裂方法。

**【0135】**

重量を正規化した。実施例 5 において得られた乾燥ペプチジル樹脂 200 mg を、攪拌下、5 mL の TFA : H<sub>2</sub>O (95 : 5) で室温において 2 時間処理した。50 mL の冷ジエチルエーテル上に濾液を収集し、多孔性ポリエチレンディスクを装着したポリプロピレンシリンジを通して濾過し、50 mL ジエチルエーテルで 3 回洗浄した。最終沈殿物を真空下で乾燥させた。40

**【0136】**

H<sub>2</sub>O (+ 0.1% TFA) 中の MeCN (+ 0.07% TFA) の勾配で得られたペプチドの HPLC 分析は、全ての場合において 80% を超える純度を示した。得られたペプチドの本質は、ESI - MS により確認した。実施例 3 および 4 で得られたペプチジル樹脂に、同じ手順を適用することができた。

**【0137】**

(実施例 7) (予測的)

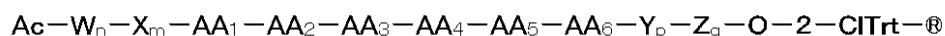
ポリマー支持体からの開裂方法および R<sub>2</sub> 置換アミンによる官能基付与 : Ac - W<sub>n</sub> - X50

$m - AA_1 - AA_2 - AA_3 - AA_4 - AA_5 - AA_6 - Y_p - Z_q - NH - (CH_2)_{15} - CH_3$  (式中、AA<sub>1</sub>は、-L-Tyr-であり；AA<sub>2</sub>は、-L-Asn-または-L-Glu-または-L-His-または-L-Tyr-であり；AA<sub>3</sub>は、-L-Lys-または-L-Pro-または-L-Ser-であり；AA<sub>4</sub>は、-Gly-または-L-His-または-L-Leu-または-L-Lys-であり；AA<sub>5</sub>は、-L-Asn-または-L-Gln-であり；AA<sub>6</sub>は、-L-Val-であり；n、m、pおよびqは、0である)の獲得。

#### 【0138】

完全に保護された側鎖を有する化合物Ac-W<sub>n</sub>-X<sub>m</sub>-AA<sub>1</sub>-AA<sub>2</sub>-AA<sub>3</sub>-AA<sub>4</sub>-AA<sub>5</sub>-AA<sub>6</sub>-Y<sub>p</sub>-Z<sub>q</sub>-OHを、KOHの存在下で真空下において既に乾燥させておいた実施例5のペプチジル樹脂

#### 【化5】



150mgを、DCM中、TFAの3%溶液3mLで5分間処理することによって得る。冷ジエチルエーテル50mL上に濾液を収集し、処理を2回反復する。エーテル性溶液を減圧下で室温において蒸発して乾燥させ、H<sub>2</sub>O中50%MeCNに沈殿物を再溶解し、凍結乾燥する。得られた粗ペプチド10mgを秤量してフラスコに入れ、3当量のヘキサデシルアミンおよび25mLの無水DMFを添加する。2当量のDIPCDIを添加し、47で磁力により攪拌しながら反応させる。初期生成物が消失するまでHPLCにより反応をモニターし、反応は、24~48時間後に完了する。溶媒を蒸発して乾燥させ、DCMで2回共蒸発させる。得られた残基[Ac-W<sub>n</sub>-X<sub>m</sub>-AA<sub>1</sub>-AA<sub>2</sub>-AA<sub>3</sub>-AA<sub>4</sub>-AA<sub>5</sub>-AA<sub>6</sub>-Y<sub>p</sub>-Z<sub>q</sub>-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>15</sub>-CH<sub>3</sub>]を、TFA:H<sub>2</sub>O(95:5)の混合物25mLに再溶解し、室温で30分間反応させる。250mLの冷ジエチルエーテルを添加し、溶媒を減圧下で蒸発させ、エーテルによる2回の追加の共蒸発を行う。H<sub>2</sub>O中50%MeCNの混合物に残留物を溶解し、凍結乾燥する。

#### 【0139】

##### (実施例8)

FOXOによって調節されるタンパク質の発現の刺激。

#### 【0140】

FOXO応答エレメントの活性化能力を、FOXO標的遺伝子のプロモーターに存在する異なるFOXO応答エレメントを含有する調節配列の制御の下で、ルシフェラーゼ遺伝子を安定にトランسفェクトしたヒト上皮細胞系において評価した。FOXO応答エレメントの活性化能力は、FOXOによって調節されるタンパク質の発現を示す。1ウェル当たり30,000個の細胞を、総体積100μLの RPMI 1640 培養培地に播種した。24時間後、細胞をRPMI 1640 培養培地で洗浄し、1ウェル当たり総体積100μLで、0.5mg/mLの本発明の化合物と共に24時間インキュベートした。本発明の化合物が溶解したキャリアを、陰性対照として使用した(0.05%DMSO)。

#### 【0141】

プロモーターの活性の測定は、Steady-Go Luciferase Assay Systemキットを使用して製造者の指示に従って行った。ルシフェラーゼと基質の反応によって引き起こされたルミネッセンス値(RLU/秒)を、ルミノメーターで定量化し、細胞数によって正規化し(630nmにおける吸光度)、プロモーターの活性を決定し、それを陰性対照の値に関して標準化した。

#### 【0142】

各実験を、3回の独立な実験により3回行った。

【表3】

表3. FOXO 応答因子の活性化の刺激

処理	刺激 平均(%)	
キャリア(0.05% DMSO)	100	
0.5mg/mL Ac-L-Tyr-L-Asn-L-Lys-Gly-L-Gln-L-Val-NH <sub>2</sub> (Ac-配列番号 1-NH <sub>2</sub> )	143	
0.5mg/mL Ac-L-Tyr-L-Glu-L-Ser-Gly-L-Gln-L-Val-NH <sub>2</sub> (Ac-配列番号 16-NH <sub>2</sub> )	119	
0.5mg/mL Ac-L-Tyr-L-Asn-L-Pro-L-His-L-Gln-L-Val-NH <sub>2</sub> (Ac-配列番号 18-NH <sub>2</sub> )	148	
0.5mg/mL Ac-L-Tyr-L-Glu-L-Pro-L-His-L-Gln-L-Val-NH <sub>2</sub> (Ac-配列番号 40-NH <sub>2</sub> )	131	
0.5mg/mL Ac-L-Tyr-L-His-L-Pro-L-His-L-Gln-L-Val-NH <sub>2</sub> (Ac-配列番号 28-NH <sub>2</sub> )	125	10
0.5mg/mL Ac-L-Tyr-L-Tyr-L-Pro-L-His-L-Gln-L-Val-NH <sub>2</sub> (Ac-配列番号 29-NH <sub>2</sub> )	120	
0.5mg/mL Ac-L-Tyr-L-Asn-L-Ser-L-His-L-Gln-L-Val-NH <sub>2</sub> (Ac-配列番号 41-NH <sub>2</sub> )	129	
0.5mg/mL Ac-L-Tyr-L-Glu-L-Ser-L-His-L-Gln-L-Val-NH <sub>2</sub> (Ac-配列番号 19-NH <sub>2</sub> )	145	
0.5mg/mL Ac-L-Tyr-L-His-L-Ser-L-His-L-Gln-L-Val-NH <sub>2</sub> (Ac-配列番号 30-NH <sub>2</sub> )	138	
0.5mg/mL Ac-L-Tyr-L-Tyr-L-Ser-L-His-L-Gln-L-Val-NH <sub>2</sub> (Ac-配列番号 20-NH <sub>2</sub> )	157	
0.5mg/mL Ac-L-Tyr-L-Asn-L-Lys-L-Leu-L-Gln-L-Val-NH <sub>2</sub> (Ac-配列番号 21-NH <sub>2</sub> )	157	
0.5mg/mL Ac-L-Tyr-L-Glu-L-Lys-L-Leu-L-Gln-L-Val-NH <sub>2</sub> (Ac-配列番号 22-NH <sub>2</sub> )	186	
0.5mg/mL Ac-L-Tyr-L-His-L-Lys-L-Leu-L-Gln-L-Val-NH <sub>2</sub> (Ac-配列番号 25-NH <sub>2</sub> )	168	
0.5mg/mL Ac-L-Tyr-L-Tyr-L-Lys-L-Leu-L-Gln-L-Val-NH <sub>2</sub> (Ac-配列番号 23-NH <sub>2</sub> )	174	
0.5mg/mL Ac-L-Tyr-L-Asn-L-Lys-L-Gln-L-Val-NH <sub>2</sub> (Ac-配列番号 8-NH <sub>2</sub> )	106	
0.5mg/mL Ac-L-Tyr-L-Tyr-L-Pro-L-Lys-L-Gln-L-Val-NH <sub>2</sub> (Ac-配列番号 42-NH <sub>2</sub> )	133	
0.5mg/mL Ac-L-Tyr-L-Asn-L-Ser-L-Lys-L-Gln-L-Val-NH <sub>2</sub> (Ac-配列番号 27-NH <sub>2</sub> )	128	20
0.5mg/mL Ac-L-Tyr-L-Glu-L-Ser-L-Lys-L-Gln-L-Val-NH <sub>2</sub> (Ac-配列番号 24-NH <sub>2</sub> )	133	
0.5mg/mL Ac-L-Tyr-L-His-L-Ser-L-Lys-L-Gln-L-Val-NH <sub>2</sub> (Ac-配列番号 26-NH <sub>2</sub> )	124	

## 【0143】

(実施例9)

初代ケラチノサイトにおけるDNA修復経路の刺激能の識別

## 【0144】

宿主細胞再活性化(HCR)アッセイを、HEKa初代ケラチノサイトにおいて使用して、生物学的に機能的な方式で、DNAへの損傷を修復する本発明のペプチドの能力を評価した。1ウェル当たり40,000個の細胞を播種し、それらに、UVCによって既に損傷を受けたホタルルシフェラーゼ遺伝子を構成的に発現する対照プラスミド(pGL3)、およびウミシイタケルシフェラーゼ遺伝子を構成的に発現する損傷を受けていないプラスミド(ベクターpRLuc-N1(h))を共トランスフェクトした。

30

## 【0145】

その後、細胞を、EpiLif培地で0.025mg/mLおよび0.5mg/mLの本発明の化合物と共に24時間インキュベートし、その後、ホタルおよびウミシイタケルシフェラーゼの活性によるルミネッセンスを、Dual-Glo Luciferase Assay Systemキットを使用して製造者の指示に従って測定した。本発明の化合物を溶解したキャリア(EpiLif培地)を、陰性対照として使用した。各試料に関するDNA修復の活性化パーセンテージは、ウミシイタケルシフェラーゼに関してホタルルシフェラーゼのルミネッセンス値を標準化し、その後、陰性対照の値に関して標準化して算出した。

40

## 【0146】

各実験を、3回の独立な実験により3回行った。

## 【表4】

表4. 初代ケラチノサイトにおいてHCRアッセイを使用したDNA修復の活性化の決定

処理	活性化 平均(%)	
基礎	100	
0.025mg/mL Ac-L-Tyr-L-Asn-L-Lys-Gly-L-Gln-L-Val-NH <sub>2</sub> (Ac-配列番号 1-NH <sub>2</sub> )	150	
0.025mg/mL Ac-L-Tyr-L-Glu-L-Ser-L-His-L-Gln-L-Val-NH <sub>2</sub> (Ac-配列番号 19-NH <sub>2</sub> )	191	
0.025mg/mL Ac-L-Tyr-L-Asn-L-Lys-L-Leu-L-Gln-L-Val-NH <sub>2</sub> (Ac-配列番号 21-NH <sub>2</sub> )	231	
0.025mg/mL Ac-L-Tyr-L-Glu-L-Lys-L-Leu-L-Gln-L-Val-NH <sub>2</sub> (Ac-配列番号 22-NH <sub>2</sub> )	203	
0.025mg/mL Ac-L-Tyr-L-Glu-L-Ser-L-Lys-L-Gln-L-Val-NH <sub>2</sub> (Ac-配列番号 24-NH <sub>2</sub> )	295	10
0.5mg/mL Ac-L-Tyr-L-Asn-L-Lys-Gly-L-Gln-L-Val-NH <sub>2</sub> (Ac-配列番号 1-NH <sub>2</sub> )	290	
0.5mg/mL Ac-L-Tyr-L-Glu-L-Ser-L-His-L-Gln-L-Val-NH <sub>2</sub> (Ac-配列番号 19-NH <sub>2</sub> )	304	
0.5mg/mL Ac-L-Tyr-L-Asn-L-Lys-L-Leu-L-Gln-L-Val-NH <sub>2</sub> (Ac-配列番号 21-NH <sub>2</sub> )	357	
0.5mg/mL Ac-L-Tyr-L-Glu-L-Lys-L-Leu-L-Gln-L-Val-NH <sub>2</sub> (Ac-配列番号 22-NH <sub>2</sub> )	272	
0.5mg/mL Ac-L-Tyr-L-Glu-L-Ser-L-Lys-L-Gln-L-Val-NH <sub>2</sub> (Ac-配列番号 24-NH <sub>2</sub> )	271	

## 【0147】

(実施例10)

ヒト線維芽細胞におけるAc-L-Tyr-L-Glu-L-Lys-L-Leu-L-Gln-L-Val-NH<sub>2</sub>(Ac-配列番号 22-NH<sub>2</sub>)の光防護有効性の決定

## 【0148】

HDFa細胞を、96ウェルプレート中、培養培地に24時間置いて、単層を形成させた。その後、細胞を、PBS中0.5mg/mL、0.1mg/mL、0.01mg/mLのAc-L-Tyr-L-Glu-L-Lys-L-Leu-L-Gln-L-Val-NH<sub>2</sub>(Ac-配列番号 22-NH<sub>2</sub>)またはPBS単独(対照)と共に、37および5%CO<sub>2</sub>の加湿空気において暗所で1時間プレインキュベートした。

## 【0149】

細胞を、太陽シミュレーション灯を用いて、約60J/cm<sup>2</sup>で室温において210分間照射した。対照プレートは、室温で同じ時間、暗所に保持した。照射が完了したら、培養培地を新しい培養培地と変更し、プレートをさらに24時間インキュベートした。

## 【0150】

細胞生存率を、ニュートラルレッド色素を用いて、分光光度計で540nmの吸光度を測定して決定した。

## 【0151】

光防護有効性を、Ac-L-Tyr-L-Glu-L-Lys-L-Leu-L-Gln-L-Val-NH<sub>2</sub>(Ac-配列番号 22-NH<sub>2</sub>)で処理した細胞において得られた生存率と、照射および非照射対照の細胞応答を比較することによって決定した。

## 【表5】

表5. Ac-L-Tyr-L-Glu-L-Lys-L-Leu-L-Gln-L-Val-NH<sub>2</sub>(Ac-配列番号 22-NH<sub>2</sub>)の光防護有効性

処理	細胞生存率 (%)	光防護有効性 (%)	
非照射対照	99.85%	---	
照射対照	50.72%	---	
照射した0.5mg/mLのAc-配列番号 22-NH <sub>2</sub>	68.52%	35.10	
照射した0.1mg/mLのAc-配列番号 22-NH <sub>2</sub>	60.90%	20.06	
照射した0.01mg/mLのAc-配列番号 22-NH <sub>2</sub>	58.96%	16.24	40

## 【0152】

(実施例11)

ヒト線維芽細胞におけるAc-L-Tyr-L-Glu-L-Lys-L-Leu-L-Gln-L-Val-NH<sub>2</sub>(Ac-配列番号 22-NH<sub>2</sub>)の光修復有効性の決定

50

## 【0153】

HDFa細胞を、96ウェルプレートにおいて培養培地に24時間置いて、37および5%CO<sub>2</sub>の加湿空気で単層を形成させた。その後、培養培地をD-PBSと変更し、細胞を、太陽シミュレーション灯を用いて、約40J/cm<sup>2</sup>で室温において180分間照射した。対照プレートは、室温で同じ時間、暗所に保持した。

## 【0154】

その後、培養培地中0.5mg/mL、0.1mg/mL、0.01mg/mLのAc-L-Tyr-L-Glu-L-Lys-L-Leu-L-Gln-L-Val-NH<sub>2</sub>(Ac-配列番号22-NH<sub>2</sub>)または培養培地単独(対照)を細胞に添加し、それらを37および5%CO<sub>2</sub>の加湿空気において暗所で24時間インキュベートした。

10

## 【0155】

細胞生存率を、ニュートラルレッド色素を用いて、分光光度計で540nmの吸光度を測定して決定した。

## 【0156】

光修復有効性を、Ac-L-Tyr-L-Glu-L-Lys-L-Leu-L-Gln-L-Val-NH<sub>2</sub>(Ac-配列番号22-NH<sub>2</sub>)で処理した細胞において得られた生存率と、照射および非照射対照の細胞応答を比較することによって決定した。

## 【表6】

処理	細胞生存率	光修復有効性(%)
非照射対照	99.96%	---
照射対照	63.06%	---
照射した0.5mg/mLのAc-配列番号22-NH <sub>2</sub>	71.40%	13.23
照射した0.1mg/mLのAc-配列番号22-NH <sub>2</sub>	70.71%	12.13
照射した0.01mg/mLのAc-配列番号22-NH <sub>2</sub>	71.99%	14.16

20

## 【0157】

## (実施例12)

Ac-L-Tyr-L-Glu-L-Lys-L-Leu-L-Gln-L-Val-NH<sub>2</sub>(Ac-配列番号22-NH<sub>2</sub>)を含有するリポソームの調製。

30

## 【0158】

適切な容器内で、水[INC1:水(AQUA)]およびペプチドAc-L-Tyr-L-Glu-L-Lys-L-Leu-L-Gln-L-Val-NH<sub>2</sub>(Ac-配列番号22-NH<sub>2</sub>)(相A)を一緒に混合した。容器を50の浴中で攪拌した。ペプチドが完全に溶解するまで、攪拌を継続した。

## 【0159】

Zemeaプロパンジオール[INC1:プロパンジオール]およびフェノキシエタノール[INC1:フェノキシエタノール](相B)を添加した。

## 【0160】

それと平行して、Emulmetik 930[INC1:レシチン]を、別個の容器内で、攪拌しながら50~60で加熱した。この温度に達したら、Emulmetik 930を相A+相Bに添加した。

40

## 【0161】

試料を、冷却せずに3回のサイクルで、入口圧力80バールおよび出口圧力15000psi(3回のサイクル)でマイクロフルダイザーに通過させた。マイクロ流動化したら、室温に達するまでローターで攪拌した。表7は、リポソームを形成する構成成分を示す。

## 【表7】

表7. Ac-L-Tyr-L-Glu-L-Lys-L-Leu-L-Gln-L-Val-NH <sub>2</sub> (Ac-配列番号 22-NH <sub>2</sub> )を含有するリポソーム		重量%
相	成分	
A	水(AQUA)	100 にするのに十分な量
A	Ac-配列番号 22-NH <sub>2</sub>	0.10
B	プロパンジオール	5.00
B	フェノキシエタノール	2.50
C	レシチン	0.50
		10

## 【0162】

(実施例13)

Ac-L-Tyr-L-Glu-L-Lys-L-Leu-L-Gln-L-Val-NH<sub>2</sub> (Ac-配列番号 22-NH<sub>2</sub>) を含有する脂質ナノ粒子のコアセルベーションカプセルの調製。

## 【0163】

a) 化合物 Ac-L-Tyr-L-Glu-L-Lys-L-Leu-L-Gln-L-Val-NH<sub>2</sub> (Ac-配列番号 22-NH<sub>2</sub>) のマイクロエマルションの調製

## 【0164】

適切な容器内で、ペプチド Ac-L-Tyr-L-Glu-L-Lys-L-Leu-L-Gln-L-Val-NH<sub>2</sub> (Ac-配列番号 22-NH<sub>2</sub>)、水 [INC1: 水 (AQUA)] および変性エチルアルコール [INC1: 変性アルコール] (相A) を一緒に混合した。その混合物に、激しい攪拌と超音波を交互に適用して、ペプチドを溶解させた。Prisorine 3505 [INC1: イソステアリン酸] およびドクサートナトリウム U S P [INC1: ジエチルヘキシルスルホコハク酸ナトリウム] (相B) を、攪拌しながら添加した。最後に、Finsolv-TN [INC1: 安息香酸アルキル(C12~15)] (相C) を添加した。構成成分と一緒に混合したら、室温に達するまでその混合物を攪拌した。表8は、マイクロエマルションを形成する構成成分を示す。

## 【表8】

表8. Ac-L-Tyr-L-Glu-L-Lys-L-Leu-L-Gln-L-Val-NH <sub>2</sub> (Ac-配列番号 22-NH <sub>2</sub> )のマイクロエマルション		重量%
相	成分	
A	水(AQUA)	10.00
A	Ac-配列番号 22-NH <sub>2</sub>	0.75
A	変性アルコール	8.00
B	イソステアリン酸	34.25
B	ジエチルヘキシルスルホコハク酸ナトリウム	4.45
C	安息香酸アルキル(C12~15)	42.55
		40

## 【0165】

b) 化合物 Ac-L-Tyr-L-Glu-L-Lys-L-Leu-L-Gln-L-Val-NH<sub>2</sub> (Ac-配列番号 22-NH<sub>2</sub>) のマイクロ流動化工エマルションの調製。

## 【0166】

適切な容器内で、水 [INC1: 水 (AQUA)] ; Zemea プロパンジオール [INC1: プロパンジオール] ; フェノキシエタノール [INC1: フェノキシエタノール] ; Structure XL [INC1: ヒドロキシプロピルデンプンリン酸] ; Amigee [INC1: スクレロチウムガム] および粉末化ヒアルロン酸 [INC1: ヒアルロン酸ナトリウム] (相D) を一緒に混合した。容器を、攪拌しながら 70 の浴に入

れた。

**【0167】**

それと平行して、別個の容器内で、セクションa)に記載されているマイクロエマルションと、Massocare HD [INCI:イソヘキサデカン]、Montanov 68 [INCI:セテアリルアルコール、セテアリルグルコシド]およびArlatone MAP 160 K [INCI:セチルリン酸カリウム](相E)と一緒に添加し、その混合物を搅拌しながら70~75に加熱した。

**【0168】**

相Eを、激しく搅拌しながら相Dにゆっくり添加した。加熱した試料を、操作温度65~75を維持しながら、入口圧力80バールおよび出口圧力15000psiにおいて3回のサイクルで、高圧のホモジナイザー、マイクロフルダイナーに通過させた。マイクロ流動化したら、室温に達するまで試料を搅拌した。表9は、マイクロ流動化エマルションを形成する構成成分を示す。

**【表9】**

表9. マイクロ流動化エマルション Ac-L-Tyr-L-Glu-L-Lys-L-Leu-L-Gln-L-Val-NH<sub>2</sub>  
(Ac-配列番号 22-NH<sub>2</sub>)

相	成分	重量%
D	水(AQUA)	100にするのに十分な量
D	プロパンジオール	5.48
D	フェノキシエタノール	2.85
D	ヒドロキシプロピルデンプンリン酸	0.33
D	スクレロチウムガム	0.11
D	ヒアルロン酸ナトリウム	0.01
E	セクションa)のマイクロエマルション	7.32
E	イソヘキサデカン	5.48
E	セテアリルアルコール、セテアリルグルコシド	4.38
E	セチルリン酸カリウム	0.55

**【0169】**

c) Ac-L-Tyr-L-Glu-L-Lys-L-Leu-L-Gln-L-Val-NH<sub>2</sub>(Ac-配列番号 22-NH<sub>2</sub>)のマイクロエマルションを含有するコアセルベーションカプセル

適切な容器内で、セクションb)由来のエマルションを秤量し、このセクションの相Fを構成した。これを、別の容器内で、水[INCI:水(AQUA)]、Sensomer C1 50 [INCI:水(AQUA)、塩化ヒドロキシプロピルトリモニウムデンプン、尿素、乳酸ナトリウム、塩化ナトリウム、安息香酸ナトリウム](相G)に搅拌しながらゆっくり添加した。相Gを、激しく搅拌しながら相Fに添加した。Structure XL [INCI:ヒドロキシプロピルデンプンリン酸]およびAmigel [INCI:スクレロチウムガム](相H)をこの混合物に非常にゆっくり添加し、混合物を、完全に分散するまで3時間激しい搅拌下に維持した。

**【0170】**

最後に、Sepigel 305 [INCI:ポリアクリルアミド、水(AQUA)、C13~14イソパラフィン、ラウレス-7](相I)を、搅拌しながらゆっくり添加し、均質な懸濁物が得られるまで30分間以上、搅拌を維持した。表10は、コアセルベーションカプセルを形成する構成成分を示す。

## 【表10】

表 10.	Ac-L-Tyr-L-Glu-L-Lys-L-Leu-L-Gln-L-Val-NH <sub>2</sub> (Ac-配列番号 22-NH <sub>2</sub> )を有する脂質ナノ粒子コアセルベーションカプセル
-------	---

相	成分	重量%	
F	セクション b)のエマルション	91.30	
G	水(AQUA)	6.00	
G	SENSOMER CI 50[INCI:水(AQUA)、塩化ヒドロキシプロピルトリモニウムデンプン、尿素、乳酸ナトリウム、塩化ナトリウム、安息香酸ナトリウム]	0.20	
H	ヒドロキシプロピルデンプンリン酸	1.50	10
H	スクレロチウムガム	0.75	
I	Sepigel 305[INCI:ポリアクリルアミド、水(AQUA)、C13~14 イソバーラフィン、ラウレス-7]	0.25	

## 【0171】

(実施例14)

Ac-L-Tyr-L-Glu-L-Lys-L-Leu-L-Gln-L-Val-NH<sub>2</sub>(Ac-配列番号 22-NH<sub>2</sub>)を含有する化粧品組成物(ゲル)の調製

## 【0172】

適切な容器内で、相Aの構成成分：水[INCI：水(AQUA)]、プロピレングリコールUSP[INCI：プロピレングリコール]、Hydrolite-52/016020[INCI：ペンチレングリコール]、Liponic EG-1[INCI：グリセレス-26]、グリセリンUSP[INCI：グリセリン]およびMicrocare BNA[INCI：ベンジルアルコール]を添加した。全てを添加したら、Carbopol ultrez 10[INCI：カルボマー]を攪拌しながら徐々に添加した。

## 【0173】

別個の容器内で、相B：Thermostressine(登録商標)溶液[INCI：グリセリン、水(AQUA)、アセチルテトラペプチド-22]、予め水[INCI：水(AQUA)]およびブチレングリコール[INCI：ブチレングリコール]に溶解した化合物Ac-L-Tyr-L-Glu-L-Lys-L-Leu-L-Gln-L-Val-NH<sub>2</sub>(Ac-配列番号 22-NH<sub>2</sub>)、ならびにPreventhelia(登録商標)溶液[INCI：水(AQUA)、ジアミノプロピオノイルトリペプチド-33、カプリリルグリコール]を調製した。

## 【0174】

相Bを、一定の攪拌下で相Aに添加した。

## 【0175】

別個の容器内で、相C：Massocare TH[INCI：トリエチルヘキサノイン]およびフェノキシエタノール[INCI：フェノキシエタノール]を調製した。相Cを調製したら、それを一定の攪拌下で相AおよびBの混合物に添加した。

## 【0176】

別個の容器内で、相D：Kodasil KP-600[INCI：イソドデカン、ビニルジメチコン、ラウリルジメチコンクロスポリマー、ジメチコン、ラウリルジメチコン]、Silicone DC 345 fluid[INCI：シクロメチコン]およびSilicone DC 200[INCI：ジメチコン]を調製した。相Dを調製したら、それを一定の攪拌下で相A、BおよびCの混合物に添加した。その後、相E：Silica bead SB-300[INCI：シリカ、ジメチコン]を、完全に溶解するまで一定の攪拌下でゆっくり添加した。芳香剤tonus E 20040401[INCI：香料(パルファム)](相F)を添加し、その溶液を攪拌した。最後にpHを、水酸化ナトリウム20%[INCI：水酸化ナトリウム、水(AQUA)](相G)で6.0

～6.5に調整した。表11は、上記処方を構成する成分を示す。

【表11】

表11. Ac-L-Tyr-L-Glu-L-Lys-L-Leu-L-Gln-L-Val-NH <sub>2</sub> (Ac-配列番号 22-NH <sub>2</sub> )を含有する化粧品組成物(ゲル)		
相	成分	重量%
A	水(AQUA)	66.85
A	プロピレングリコール	5.00
A	ベンチレングリコール	5.00
A	グリセレス-26	3.00
A	グリセリン	2.00
A	ベンジルアルコール	0.40
A1	カルボマー	0.20
B	THERMOSTRESSINE(登録商標)溶液(グリセリン、水(AQUA)、アセチルテトラペプチド-22) グリセリン 水(AQUA)	1.90 0.099
	アセチルテトラペプチド-22	0.001
B	Ac-配列番号 22-NH <sub>2</sub>	0.001
B	ブチレングリコール	1.60
B	水(AQUA)	0.399
B	PREVENTHELIA(登録商標)溶液(水(AQUA)、ジアミノプロピオニルトリペプチド-33、カプリリルグリコール) 水(AQUA)	0.9945
	ジアミノプロピオニルトリペプチド-33	0.0050
	カプリリルグリコール	0.0005
C	トリエチルヘキサノイン	3.00
C	フェノキシエタノール	0.90
D	KODASIL KP-600(イソデカン、ビニルジメチコン、ラウリルジメチコン クロスポリマー、ジメチコン、ラウリルジメチコン) イソデカン ビニルジメチコン、ラウリルジメチコンクロスポリマー	1.8600 0.4275
	ジメチコン	0.3563
	ラウリルジメチコン	0.3563
D	シクロメチコン	1.00
D	ジメチコン	0.50
E	SILICA BEAD SB-300(シリカ、ジメチコン) シリカ ジメチコン	3.72 0.28
F	香料(パルファム)	0.15
G	水酸化ナトリウム、水(AQUA)	pH 6.0～6.5 にするのに十分な量

【0177】

(実施例15)

Ac-L-Tyr-L-Glu-L-Lys-L-Leu-L-Gln-L-Val-NH<sub>2</sub> (Ac-配列番号 22-NH<sub>2</sub>)を含有する化粧品組成物(クリーム)の調製

【0178】

全ての内容物に適した容器内で、相Aの構成成分：水 [ INCI : 水 ( AQUA ) ] 、

50

Hydrolite - 5 2 / 0 1 6 0 2 0 [ I N C I : ベンチレングリコール ] 、グリセリン U S P [ I N C I : グリセリン ] 、Betafin BP [ I N C I : ベタイン ] および Microcare BNA [ I N C I : ベンジルアルコール ] を溶解した。全てを添加したら、Carbopol ultrez 10 [ I N C I : カルボマー ] を、溶解するまで攪拌しながら徐々に添加した。Arlatone Map 160 K [ I N C I : セチルリン酸カリウム ] を、分散するまで添加し、その混合物を 70 ~ 75 まで加熱した。

【 0 1 7 9 】

別個の容器内で、相B : Phytocream 2000 [ I N C I : ステアリン酸グリセリル、セテアリルアルコール、カリウムパルミトイル加水分解コムギタンパク質 ] 、Massocare TH [ I N C I : トリエチルヘキサノイン ] 、Finsolv-TN [ I N C I : 安息香酸アルキル (C12~15) ] 、Polyiso 200 [ I N C I : 水添ポリイソブテン ] 、Silicone DC 345 fluid [ I N C I : シクロメチコン ] 、セテアリルアルコール [ I N C I : セテアリルアルコール ] およびフェノキシエタノール [ I N C I : フェノキシエタノール ] を混合した。それを 70 ~ 75 まで加熱し、タービンで攪拌しながら相A、A1 および A2 にゆっくり添加した。それを 50 に冷却した。

【 0 1 8 0 】

別個の容器内で、相C : 予め水 [ I N C I : 水 ( A Q U A ) ] およびブチレングリコール [ I N C I : ブチレングリコール ] に溶解した化合物 Ac - L - Tyr - L - Glu - L - Lys - L - Leu - L - Gln - L - Val - NH<sub>2</sub> (Ac - 配列番号 22 - NH<sub>2</sub>) 、ならびにAntarcticine (登録商標) C 溶液 [ I N C I : 水 ( A Q U A ) ] 、PSEUDOALTEROMONAS 発酵エキス、カプリリルグリコール ] を調製した。それを、攪拌しながら相A、A1、A2 および B にゆっくり添加した。Sepigel 305 [ I N C I : ポリアクリルアミド、水 ( A Q U A ) 、C13~14イソパラフィン、ラウレス - 7 ] (相D) を、混合物の均質化が達成されるまでローターで攪拌しながら添加した。芳香剤 Tonus E 20040401 (相E) [ I N C I : 香料 ( パルファム ) ] を、ローターで攪拌しながら添加した。pHを、水酸化ナトリウム 20% [ I N C I : 水酸化ナトリウム、水 ( A Q U A ) ] (相F) で 6.0 ~ 6.5 に調整した。pHを調整したら、Aristoflex AVC [ I N C I : アクリロイルジメチルタウリンアンモニウム / VP コポリマー ] (相G) を、試料が均質化されるまで攪拌しながらゆっくり添加した。表12は、上記処方の成分を示す。

【表12】

相	成分	重量%
A	水(AQUA)	68.05
A	ベンチレングリコール	5.0
A	グリセリン	3.00
A	ベタイン	3.00
A	ベンジルアルコール	0.40
A1	カルボマー	0.30
A2	セチルリン酸カリウム	2.00
B	トリエチルヘキサノイン	2.00
B	安息香酸アルキル(C12~15)	2.00
B	水添ポリイソブテン	2.00
B	シクロメチコン	1.50
B	セテアリルアルコール	1.00
B	フェノキシエタノール	0.90
B	PHYTOCREAM 2000(ステアリン酸グリセリル、セテアリルアルコール、カリウムパルミトイ加水分解コムギタンパク質) ステアリン酸グリセリル セテアリルアルコール カリウムパルミトイ加水分解コムギタンパク質	1.65 1.65 0.70
C	Ac-配列番号 22-NH <sub>2</sub>	0.001
C	ブチレングリコール	1.600
C	水(AQUA)	0.399
C	ANTARCTICINE(登録商標)C 溶液(水(AQUA)、PSEUDOALTEROMONAS発酵エキス、カプリリルグリコール) 水(AQUA)	1.4925
C	PSEUDOALTEROMONAS発酵エキス カプリリルグリコール	0.5000 0.0075
D	SEPIGEL 305(ポリアクリルアミド、水(AQUA)、C13~14 イソパラフィン、ラウレス-7) ポリアクリルアミド 水(AQUA)	0.20 0.17
	C13~14 イソパラフィン ラウレス-7	0.10 0.03
G	アクリロイルジメチルタウリンアンモニウム/VPコポリマー	0.20
E	香料(パルファム)	0.15
F	水酸化ナトリウム 20%(水酸化ナトリウム、水(AQUA)) pH6.0~6.5 にするのに十分な量	40

## 【0181】

(実施例16)

ヒト線維芽細胞の細胞セネッセンスの低下における A c - L - T y r - L - G l u - L - L y s - L - L e u - L - G l n - L - V a l - N H <sub>2</sub> (Ac-配列番号 22-NH<sub>2</sub>) の有効性の決定

## 【0182】

細胞セネッセンスを評価するために広く使用されているアッセイは、S A - - G a l 50

と呼ばれる - ガラクトシダーゼの活性の組織化学的検出である。 - ガラクトシダーゼの活性は、pH 6.0におけるリソソーム - ガラクトシダーゼの検出を可能にするセネッセンス細胞のリソソーム含量の増加から導出される。 - ガラクトシダーゼは、in vitro および in vivo の両方でセネッセンスのマーカーとみなされる。

#### 【0183】

この目的で、55歳のヒトの第4相に由来するHDFa細胞を、96ウェルプレート中2%L S G Sを補充した培養培地106において、10,000個の細胞/ウェルで播種した。24時間後に培養培地を除去し、細胞を、培養培地106中、37および5%CO<sub>2</sub>の加湿空気においてさらに24時間、0.025mg/mLおよび0.01mg/mLのAc-L-Tyr-L-Glu-L-Lys-L-Leu-L-Gln-L-Val-NH<sub>2</sub>(Ac-配列番号22-NH<sub>2</sub>)で処理した。  
10

#### 【0184】

細胞セネッセンスの陽性対照(古い線維芽細胞)として、67歳のヒトの第3相に由来するHDFaを培養培地で処理して使用し、細胞セネッセンスの陰性対照(若い線維芽細胞)として、37歳のヒトの、培養培地で処理した第4相に由来するHDFaを使用した。  
。

#### 【0185】

インキュベーション期間が終了した後、セネッセンス関連 - ガラクトシダーゼ(SA - Gal)の活性を、セネッセンス細胞組織化学的キットを用いて決定した。

#### 【表13】

20

表13. 細胞セネッセンスの低下に対するAc-L-Tyr-L-Glu-L-Lys-L-Leu-L-Gln-L-Val-NH<sub>2</sub>(Ac-配列番号22-NH<sub>2</sub>)の有効性

処理	陽性 SA-β-gal 細胞の割合
陽性セネッセンス対照(HDF67歳)	72.40
陰性セネッセンス対照(HDF37歳)	0.59
対照(HDF55歳)	27.28
0.025mg/mLのAc-配列番号22-NH <sub>2</sub> (HDF55歳)	16.90
0.01mg/mLのAc-配列番号22-NH <sub>2</sub> (HDF55歳)	7.02

#### 【0186】

30

化合物Ac-L-Tyr-L-Glu-L-Lys-L-Leu-L-Gln-L-Val-NH<sub>2</sub>(Ac-配列番号22-NH<sub>2</sub>)は、 - ガラクトシダーゼを含有する細胞の割合を低下させた。これは、細胞セネッセンスの遅延と解釈される。

#### 【0187】

(実施例17)

アルカリコメットアッセイを適用しての、ヒト線維芽細胞において光活性化されたベンゾ[a]ピレン(BaP)によって誘導された遺伝毒性に対するAc-L-Tyr-L-Glu-L-Lys-L-Leu-L-Gln-L-Val-NH<sub>2</sub>(Ac-配列番号22-NH<sub>2</sub>)の保護有効性の決定。

#### 【0188】

ベンゾ[a]ピレンは、発癌性化合物に代謝され、それら自体をDNAに挿入して転写プロセスに干渉するという事実により潜在的に遺伝毒性がある、汚染物中に存在する芳香族多環式炭化水素である。

40

#### 【0189】

ヒト皮膚の試料に由来する線維芽細胞を単離し、40μMのBaPの存在下および非存在下で、0.01mg/mLのAc-L-Tyr-L-Glu-L-Lys-L-Leu-L-Gln-L-Val-NH<sub>2</sub>(Ac-配列番号22-NH<sub>2</sub>)またはキャリア(対照)と共に37で2時間インキュベートした。この接触時間が経過したら、細胞に、90KJ/m<sup>2</sup>のUVA/可視光線(320~800nm)を4で最大2分間照射して、DNAに損傷を与えるBaPの光活性化を誘導した。この損傷をアルカリコメットアッセイによって分析して、DNA切断を検出した。DNAへの損傷に対する異なる処理による

50

保護有効性を、ソフトウェア Fenestra Kom et 5.5 を使用して画像分析し、オリーブテイルモーメント(OTM; 任意の単位)としてDNAへの損傷を表すことによって決定し、ソフトウェア Table Curve 2D を用いて損傷DNAの量に関する<sup>2</sup> OTM 関数を決定した。

#### 【0190】

陰性対照として、全ての非照射処理が含まれていた(対照、40 μM の BaP、0.01 mg/mL の Ac - 配列番号 22 - NH<sub>2</sub> および 0.01 mg/mL の(Ac - 配列番号 22 - NH<sub>2</sub>) + 40 μM の BaP)。表14に、ヒト線維芽細胞におけるAc - 配列番号 22 - NH<sub>2</sub> の保護有効性の結果を示す。

【表14】

10

表14. ヒト線維芽細胞においてBaPによって誘導されたDNAへの損傷に対する  
Ac-L-Tyr-L-Glu-L-Lys-L-Leu-L-Gln-L-Val-NH<sub>2</sub>(Ac-配列番号 22-NH<sub>2</sub>)の保護有効性

処理			$\chi^2$ OTM
Ac-配列番号 22-NH <sub>2</sub>	BaP	UVA/可視線による照射	
なし	なし	なし	2.08
なし	40 μM	なし	2.07
0.01mg/mL	なし	なし	2.26
0.01mg/mL	40 μM	なし	2.18
なし	なし	あり	2.25
なし	40 μM	あり	11.38
0.01mg/mL	なし	あり	2.09
0.01mg/mL	40 μM	あり	3.52

#### 【0191】

BaP によって誘導されたDNA損傷に対して化合物Ac - 配列番号 22 - NH<sub>2</sub> によって付与された保護パーセンテージを、式に従って、光活性化 BaP による処理の<sup>2</sup> OTM 値について、光活性化 BaP の存在下の化合物Ac - 配列番号 22 - NH<sub>2</sub> による処理についての<sup>2</sup> OTM 値の関係として示すと、BaP によって誘導されたDNAへの損傷に対して化合物Ac - 配列番号 22 - NH<sub>2</sub> により付与された保護パーセンテージは、84.3% であった。

【数1】

30

$$\text{保護\%} = [1 - \frac{(\chi^2 \text{ OTM}_{\text{化合物}+\text{BaP}+\text{放射}} - \chi^2 \text{ OTM}_{\text{化合物}+\text{放射}})}{(\chi^2 \text{ OTM}_{\text{BaP}+\text{放射}} - \chi^2 \text{ OTM}_{\text{放射}})}] \times 100$$

40

#### 【0192】

(実施例18)

Ac - L - Tyr - L - Glu - L - Lys - L - Leu - L - Gln - L - Val - NH<sub>2</sub> (Ac - 配列番号 22 - NH<sub>2</sub>) を含有する化粧品組成物の調製。

#### 【0193】

全ての内容物に適した容器内で、相Aの構成成分：精製水[INCI:水(AQUA)]、Hydrolyte-5[INCI:ペンチレングリコール]、グリセリンUSP[INCI:グリセリン]およびMicrocare BNA[INCI:ベンジルアルコール]を溶解した。全てが取り込まれたら、Amigel[INCI:スクレロチウムガ

50

ム] (相A1)を、分散するまで搅拌しながら徐々に添加した。次に、キサンタンガム [INC1:キサンタンガム] (相A2)を、分散するまで添加し、その混合物を70~75まで加熱した。

#### 【0194】

別個の容器内で、相B:ステアリン酸グリセリル [INC1:ステアリン酸グリセリル]、セテアリルアルコール [INC1:セテアリルアルコール]、合成スクアラン [INC1:水添ポリイソブテン]、-ビサボロール [INC1:ビサボロール]、Dermofeel SL [INC1:ステアロイル乳酸ナトリウム]、Dermofeel PS [INC1:ステアリン酸ポリグリセリル-3]、フェノキシエタノール [INC1:フェノキシエタノール]、Cetiol SB-45 [INC1:シアバター(シアバターノキ(BUTYROSPERMUM PARKII))]およびポリソルベート20 [INC1:ポリソルベート20]を一緒に混合した。それを70~75まで加熱し、タービンで搅拌しながら相A、A1およびA2にゆっくり添加した。その後、得られた混合物を50に冷却した。

#### 【0195】

別個の容器内で、相C:予め水 [INC1:水(AQUA)]、ブチレングリコール [INC1:ブチレングリコール]およびSilicone DC 200 [INC1:ジメチコン]に溶解した化合物Ac-L-Tyr-L-Glu-L-Lys-L-Leu-L-Gln-L-Val-NH<sub>2</sub> (Ac-配列番号22-NH<sub>2</sub>)を調製した。それを、搅拌しながら相A、A1、A2およびBにゆっくり添加した。その後、Sepigel 305 [INC1:ポリアクリルアミド、水(AQUA)、C13~14イソパラフィン、ラウレス-7] (相D)を、混合物が均質化するまでローターで搅拌しながら添加した。その後、ローターで搅拌しながら香料Tonus E20040401 (相E) [INC1:香料(パルファム)]を添加した。pHを、水酸化ナトリウム20% [INC1:水酸化ナトリウム、水(AQUA)] (相F)で6.0~6.5に調整した。

【表15】

表15. Ac-配列番号 22-NH <sub>2</sub> を含有する化粧品組成物		
相	成分	重量%
A	水(AQUA)	70.6300
A	ペンチレングリコール	5.0000
A	グリセリン	4.0000
A	ベンジルアルコール	0.4000
A1	スクレロチウムガム	0.5000
A2	キサンタンガム	0.3200
B	ステアリン酸グリセリル	2.5000
B	セテアリルアルコール	1.0000
B	水添ポリイソブテン	5.0000
B	ビサボロール	2.0000
B	ステアロイル乳酸ナトリウム	1.5000
B	ステアリン酸ポリグリセリル-3	1.5000
B	フェノキシエタノール	0.5000
B	シアバター(BUTYROSPERMUM PARKII)	1.0000
B	ポリソルベート 20	0.5000
C	Ac-配列番号 22-NH <sub>2</sub>	0.0010
C	ブチレングリコール	1.6000
C	水(AQUA)	0.3990
C	ジメチコン	1.0000
D	SEPIGEL 305(ポリアクリルアミド、水(AQUA)、C13~14 イソパラフィン、ラウレス-7) ポリアクリルアミド 水(AQUA) C13~14 イソパラフィン ラウレス-7	0.2000 0.1700 0.1000 0.0300
E	香料(パルファム)	0.1500
F	水酸化ナトリウム 20%(水酸化ナトリウム、水(AQUA))	pH6.0~6.5 にするのに十分な量

## 【0196】

(実施例19)

UV放射によって誘導された皮膚へのDNA損傷の修復に対する実施例18の組成物の効果

## 【0197】

UV放射によって誘導された皮膚のDNA損傷の修復に対する、Ac-配列番号 22-NH<sub>2</sub>を含有する化粧品組成物の有効性を評価するために、臨床研究を行った。UV放射、特に日光に存在するUVB放射のスペクトルは、異なる種類のDNA損傷を誘導し、その中にはシクロプタンピリミジンダイマーの形成がある。

## 【0198】

健康なフォトタイプIIの皮膚を有する、18歳を超える男女両方の21人のボランティアが、研究に参加した。研究を開始する4週間前から、ボランティアは、腕に局所医薬品を適用することができず、またはボランティア自身でコルチコステロイドおよび/もしくは抗ヒスタミン剤を系統的に投与することができなかった。研究を開始する前の2週間、ボランティアは、抗炎症製品または抗生素質を投与できなかった。研究を開始する1週間前から研究期間中ずっと、バスオイルおよび/またはシャワーオイルおよびスキンケア

40

50

製品を腕に適用することは禁止された。

**【0199】**

ボランティアの前腕の下面上の4カ所を選択し、その内の3カ所に、ボランティアごとに予め決定された、紅斑（M E D）を引き起こす最小線量の2倍に相当する線量のU Vを照射した。その直後、ボランティアは、照射部分の一つに、ボランティア自身で実施例18のクリームを局所適用し、もう一つの照射部分にはプラセボクリームを適用した。このプラセボクリームは、化合物A c - 配列番号22-NH<sub>2</sub>を含まないこと以外は実施例18のクリームと同じ組成であり、プラセボ組成物では該化合物の占めるパーセンテージを水で置き換えた。6時間後に、照射領域のそれぞれから吸引生検を採取し、それらのそれぞれの領域へのクリームの適用を反復し、照射して24時間後に照射領域のそれぞれからの試料採取を反復した。陰性対照として、前腕上の非処置の非照射部分から試料を採取し、陽性対照として、前腕上の非処置の照射部分から試料を採取した。  
10

**【0200】**

U V放射によって皮膚上に形成されたシクロブタンピリミジンダイマーの量は、抽出した試料の免疫組織化学的分析により、E L I S A技術によってダイマーを検出し、その後得られた画像を顕微鏡で分析して、表皮の細胞核上のダイマー蓄積因子（a c c u m u l a t i o n f a c t o r）（C P Dスコア）を求ることによって決定した。

**【表16】**

表16. UV放射によって損傷を受けたDNAの修復効果

処置	CPDスコア	
	T 6 h	T 24 h
対照(照射+非処置)	155.4	97.5
照射+プラセボ組成物	144.8	93.7
照射+A c -配列番号22-NH <sub>2</sub> を含む組成物	134.1	81.3

**【0201】**

A c - 配列番号22-NH<sub>2</sub>を含有する組成物によって、U V照射後の皮膚のD N A損傷の蓄積が、プラセボ組成物よりも低下するように誘導された。

**【0202】**

（実施例20）

ヒト表皮ケラチノサイトの遺伝子発現のプロファイルの研究

異なる生物学的機能に対応する遺伝子群が有意に増加する回数を、0.1m g / m lの化合物A c - L - T y r - L - G l u - L - L y s - L - L e u - L - G l n - L - V a l - N H<sub>2</sub>（A c - 配列番号22-NH<sub>2</sub>）で処理することによって、非処理細胞（陰性対照）における基底レベルに関して、ヒト表皮ケラチノサイトの遺伝子プロファイル内で研究した。成人表皮ケラチノサイト（H E K a）を播種し（15×10<sup>4</sup>個の細胞/バイアル 細胞/バイアルT 25 c m<sup>2</sup>）、完全E p i l i f e培地中、37において5% C O<sub>2</sub>の雰囲気下で7日間インキュベートした。インキュベーション後、細胞を、37において5% C O<sub>2</sub>の雰囲気下で24時間、完全E p i l i f e培地中0.1m g / m lの化合物A c - L - T y r - L - G l u - L - L y s - L - L e u - L - G l n - L - V a l - N H<sub>2</sub>（A c - 配列番号22-NH<sub>2</sub>）で処理するか、または陰性対照として完全E p i l i f e培地に置いた。インキュベーションおよび処理は、条件ごとに二重に行つた。  
40

**【0203】**

処理の24時間後に、細胞を均質化し、R N Aを抽出し、Q i a g e nのR Ne a s y P l u s M i n iキットを用いることによって、各複製物（r e p l i c a）および各条件から精製した。簡潔には、R N a s e sを細胞溶解物から不活化し、試料を、特別なR N A結合カラムを通過させて、汚染物質および不純物を排除し、数回の微量遠心分離処理による洗浄の後、精製されたR N Aを、超純水50μlで溶出した。得られたR N Aの  
50

純度、完全性および濃度を、分光光度法 ( Nanodrop ) を用いることによって、バイオアナライザー ( Agilent Bioanalyzer ) を使用して評価した。

【0204】

精製 RNA のマーキングは、ヒト遺伝子発現マイクロアレイ ( SurePrint G3 、 Agilent ) における試料のハイブリダイゼーションと同様にして行った。処理により得られた正規化値を、陰性対照によって得られた正規化値と比較して、差次的発現を伴う遺伝子を得た。次に、データのパラメトリック分析を、 Bioconductor ソフトウェアを用いることによって行った。次に、得られた値を、 GSEA ( Gene Set Analysis Enrichment ) を用いることによって評価して、差次的発現を伴う遺伝子を Gene Ontology に関して分類した。生物学的経路および 25 % 未満の偽発見率 ( FDR ) を伴う最も有意な経路を選択した。 10

【0205】

異なるファミリーの遺伝子と一緒にまとめて、得られた結果を以下の異なる表に示す。

【表17】

DNA修復

化合物 Ac-配列番号 22-NH<sub>2</sub> によって過剰発現したタンパク質 DNA 複合体集合の遺伝子

記号	名称	発現誘導%
TAF5	TAF5 RNA ポリメラーゼ II 、 TATA ボックス結合タンパク質 (TBP) 関連因子、 100kDa	8.18
ERCC8	除去修復交差相補げつ歯類修復欠損、相補群 8	8.90
CDK7	サイクリン依存性キナーゼ 7	14.31
MNAT1	メナージュ・ア・トロワ (menage a trois) 相同体 1 、サイクリン H 集合因子 (Xenopus laevis)	17.84
TAF2	TAF2 RNA ポリメラーゼ II 、 TATA ボックス結合タンパク質 (TBP) 関連因子、 150kDa	25.12
MED4	メディエーター複合体サブユニット 4	28.80
MED14	メディエーター複合体サブユニット 14	32.54
MED17	メディエーター複合体サブユニット 17	46.25
MED13	メディエーター複合体サブユニット 13	56.75
TAF1	TAF1 RNA ポリメラーゼ II 、 TATA ボックス結合タンパク質 (TBP) 関連因子、 250kDa	65.00

表 17

【表18】

化合物 Ac-配列番号 22-NH<sub>2</sub> によって過剰発現した、細胞周期に関与する遺伝子

記号	名称	発現誘導%
RAD17	RAD17 相同体 (S.pombe)	0.21
RAD21	RAD21 相同体 (S.pombe)	18.22
XRCC2	チャニニーズハムスター細胞における X 線修復相補欠損修復 2	24.95
RAD54B	RAD54 相同体 B (S.cerevisiae)	26.20
MSH4	mutS 相同体 4 (E.coli)	33.28
RAD50	RAD50 相同体 (S.cerevisiae)	37.66
ATM	毛細血管拡張性失調症変異	48.53

表 18

【表 19】

化合物 Ac-配列番号 22-NH<sub>2</sub>によって過剰発現した、ヘリカーゼ活性および ATPase 活性に関与する遺伝子

記号	名称	発現誘導%	
DDX25	DEAD(Asp-Glu-Ala-Asp)ボックスヘリカーゼ 25	16.24	
DDX1	DEAD(Asp-Glu-Ala-Asp)ボックスヘリカーゼ 1	26.92	
DDX10	DEAD(Asp-Glu-Ala-Asp)ボックスポリペチド 10	27.49	
SMARCA1	SWI/SNF に関係する、マトリックスに関連するクロマチンのアクチン依存性調節因子、サブファミリーa、メンバー1	29.62	
WRN	Werner 症候群、RecQ ヘリカーゼ様	35.25	10
CHD1	クロモドメインヘリカーゼ DNA 結合タンパク質 1	40.46	
CHD2	クロモドメインヘリカーゼ DNA 結合タンパク質 2	42.59	
ATRX	$\alpha$ サラセニア/X 連鎖精神遅滞症候群	48.65	
SETX	セナタキシン	65.33	
ERCC6	除去修復交差相補げつ歯類修復欠損、相補群 6	74.50	

表 19

【表 20】

化合物 Ac-配列番号 22-NH<sub>2</sub>によって過剰発現した、DNA ポリメラーゼ活性に関与する遺伝子

記号	名称	発現誘導%
POLH	ポリメラーゼ(DNA 指向性)、 $\eta$	28.96
POLA1	ポリメラーゼ(DNA 指向性)、 $\alpha$ 1、触媒サブユニット	29.28
POLD4	ポリメラーゼ(DNA 指向性)、 $\delta$ 4	31.74
PAPD7	PAP 関連ドメインを含有する 7	65.27

表 20

【表 21】

長寿命			
記号	名称	発現誘導%	
TERF1	テロメア反復結合因子(NIMA 相互作用)1	7.38	
ACD	副腎皮質異形成相同体(マウス)	10.76	
TINF2	TERF1(TRF1)相互作用核内因子 2	13.37	
TERF2IP	テロメア反復結合因子 2、相互作用タンパク質	21.63	
TEP1	テロメラーゼ関連タンパク質 1	38.49	

表 21

【表 22】

化合物 Ac-配列番号 22-NH<sub>2</sub>によって過剰発現した、長寿命に関与する他の遺伝子

記号	名称	発現誘導%
PTEN	ホスファターゼおよびテンシン相同体	26.04

表 22

【表 2 3】

## アポトーシス

化合物 Ac-配列番号 22-NH <sub>2</sub> によって差次的発現した、アポトーシス活性化に関する遺伝子		
記号	名称	発現誘導%
MCL1	骨髓性細胞白血病配列 1(BCL2 に関係する)	-17.76
TP53BP2	腫瘍タンパク質 p53 結合タンパク質 2	22.34
CASP3	カスパーゼ 3、アポトーシスに関するシステインペプチダーゼ	31.18
MYC	v-myc 骨髄球腫症ウイルス発癌遺伝子相同体(トリ)	41.70
SH3GLB1	SH3-ドメイン GRB2 様エンドフィリン B1	52.57
		10

表 23

【表 2 4】

化合物 Ac-配列番号 22-NH <sub>2</sub> によって差次的発現した、アポトーシス阻害に関する遺伝子		
記号	名称	発現誘導%
BAX	BCL2 関連 X タンパク質	-60.73
MAPK8	マイトジエン活性化タンパク質キナーゼ 8	-33.72
FAS	Fas(TNF 受容体スーパーファミリー、メンバー-6)	-15.36
BIRC3	バキュロウイルス IAP 反復を含有する 3	16.84
TAX1BP1	Tax1(ヒトT細胞白血病ウイルスタイプI)結合タンパク質 1	19.23
BNIP2	BCL2/アデノウイルス E1B 19kDa 相互作用タンパク質 2	30.68
BNIP3L	BCL2/アデノウイルス E1B 19kDa 相互作用タンパク質 3 様	31.39
BAG4	BCL2 関連アタノジーン(athanogene)4	32.42
BCL2L2	BCL2 様 2	32.49
XIAP	アポトーシスの X 連鎖阻害因子	51.98
BCL2	B 細胞 CLL/リンパ腫 2	59.91
BIRC6	バキュロウイルス IAP 反復含有 6	73.14

表 24

30

【表 2 5】

炎症		
化合物 Ac-配列番号 22-NH <sub>2</sub> によって差次的発現した、抗炎症応答に関する遺伝子		
記号	名称	発現誘導%
IL6	インターロイキン 6(インターフェロン、β 2)	-26.30
ANXA1	アネキシン A1	8.22
ANXA4	アネキシン A4	17.69
AIF1	同種移植炎症性因子 1	19.02
ANXA5	アネキシン A5	22.32
NLRP3	NLR ファミリー、パイリンドメイン含有 3	36.49
NLRP12	NLR ファミリー、パイリンドメイン含有 12	39.96
SOCS2	サイトカインシグナル伝達の抑制因子 2	56.13

表 25

## 【配列表】

[0006522509000001.app](#)

---

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I
A 6 1 K 45/00	(2006.01) A 6 1 K 45/00
A 6 1 P 17/00	(2006.01) A 6 1 P 17/00
A 6 1 P 43/00	(2006.01) A 6 1 P 43/00 1 1 1
A 6 1 P 29/00	(2006.01) A 6 1 P 43/00 1 0 7
	A 6 1 P 29/00

- (72)発明者 カレーニョ， セライマ クリストイーナ  
スペイン国 工 - 0 8 0 1 5 バルセロナ， 2オ 3ア， カラブリア， 27
- (72)発明者 デルガド ゴンサレス， ラケル  
スペイン国 工 - 0 8 8 5 0 ガバ， エネオ 17 - ペーオ - エレ . カミ ラル， セ / イサ  
ック ペラル
- (72)発明者 フェレール モンティエル， アントニオ ビセンテ  
スペイン国 工 - 0 3 5 4 0 アリカンテ， アベニーダ アンサルド 4 ブロケ - イグリエガ  
2ア エネ エエセセ . 3

審査官 金田 康平

- (56)参考文献 国際公開第2007/008982 (WO , A2 )  
国際公開第2006/012304 (WO , A2 )  
米国特許出願公開第2006/0069049 (US , A1 )  
国際公開第2004/101607 (WO , A2 )  
米国特許出願公開第2009/0062512 (US , A1 )  
国際公開第2007/120309 (WO , A2 )  
Watroba M, et al., Current overview of functions of FoxO proteins, with special regard  
to cellular homeostasis, cell response to stress, as well as inflammation and aging  
, Advances in Medical Sciences , 2012年 , Vol.57 , p.183-195

(58)調査した分野(Int.Cl. , DB名)

C 0 7 K 1 / 0 0 - 1 9 / 0 0  
C A p l u s / R E G I S T R Y / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S ( S T N )