

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7520059号

(P7520059)

(45)発行日 令和6年7月22日(2024.7.22)

(24)登録日 令和6年7月11日(2024.7.11)

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 K 31/192 (2006.01)

A 6 1 K 31/192

A 6 1 K 31/426 (2006.01)

A 6 1 K 31/426

A 6 1 K 31/44 (2006.01)

A 6 1 K 31/44

A 6 1 K 31/5375 (2006.01)

A 6 1 K 31/5375

A 6 1 P 17/14 (2006.01)

A 6 1 P 17/14

請求項の数 5 (全27頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2021-577958(P2021-577958)

(86)(22)出願日 令和2年4月2日(2020.4.2)

(65)公表番号 特表2022-540062(P2022-540062
A)

(43)公表日 令和4年9月14日(2022.9.14)

(86)国際出願番号 PCT/CN2020/083076

(87)国際公開番号 WO2020/258972

(87)国際公開日 令和2年12月30日(2020.12.30)

審査請求日 令和4年1月5日(2022.1.5)

(31)優先権主張番号 201910578833.9

(32)優先日 令和1年6月28日(2019.6.28)

(33)優先権主張国・地域又は機関
中国(CN)

(73)特許権者 521568100

深▲せん▼市三啓薬物開発有限公司
中華人民共和国広東省深▲せん▼市宝安
区石岩街道竜騰社区松白公路北側方正科
技工業園研發楼 4 2 1

(74)代理人 110002077

園田・小林弁理士法人

(72)発明者 黄丹娥

中華人民共和国広東省深▲せん▼市宝安
区石岩街道竜騰社区松白公路北側方正科
技工業園研發楼 4 2 1

(72)発明者 趙超

中華人民共和国広東省深▲せん▼市宝安
区石岩街道竜騰社区松白公路北側方正科
技工業園研發楼 4 2 1

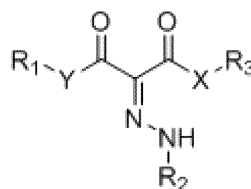
最終頁に続く

(54)【発明の名称】 ヒドラゾンアミド誘導体及びその脱毛を予防と治療するための薬物の調製における応用

(57)【特許請求の範囲】

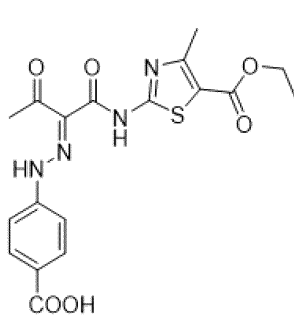
【請求項1】

式(I)で示される化合物、又は式(I)で示される化合物の立体異性体、幾何異性体、互変異性体、水和物、溶媒和物、又は薬学的に許容される塩を含む薬物組成物であって、

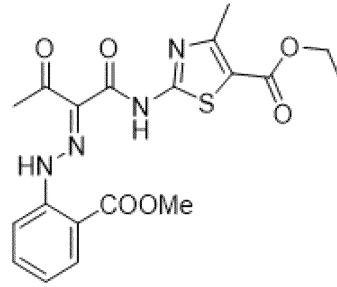


(I),

前記式(I)で示される化合物は、以下のいずれかの化合物である、

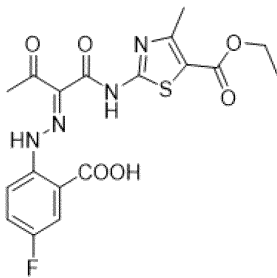


2

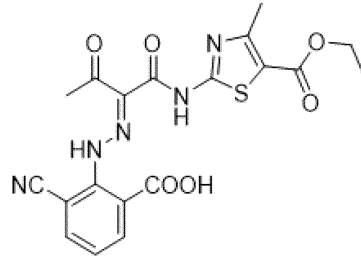


4

10

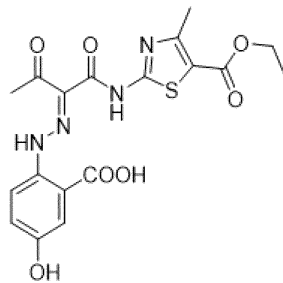


10

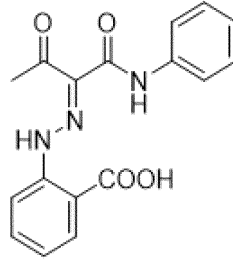


12

20

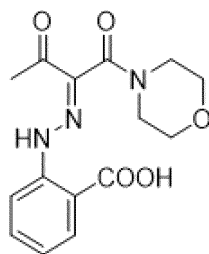


17

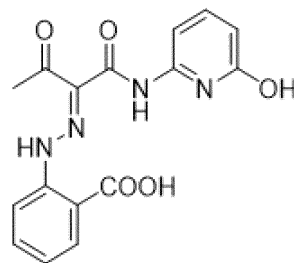


24

30



28



30

40

毛包の成長を刺激するため又は脱毛を治療又は予防するための薬物組成物。

【請求項 2】

薬学的に許容される担体、賦形剤、希釈剤、アジュバント、媒質又はそれらの任意の組み合わせをさらに含む、ことを特徴とする請求項 1 に記載の薬物組成物。

【請求項 3】

請求項 1 に記載の化合物又は前記化合物の立体異性体、幾何異性体、互変異性体、水和物、溶媒和物、薬学的に許容される塩、又は請求項 1 又は 2 に記載の薬物組成物を含む毛包の成長を刺激するための薬物。

【請求項 4】

50

請求項 1 に記載の化合物又は前記化合物の立体異性体、幾何異性体、互変異性体、水和物、溶媒和物、薬学的に許容される塩、又は請求項 1 又は 2 に記載の薬物組成物を含む毛包の成長を刺激するためのキット。

【請求項 5】

請求項 1 に記載の化合物又は前記化合物の立体異性体、幾何異性体、互変異性体、水和物、溶媒和物、薬学的に許容される塩、又は請求項 1 又は 2 に記載の薬物組成物を含む脱毛を治療又は予防するための薬物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は生物医学の分野に関し、具体的に、本発明は、ヒドラゾンアミド誘導体及びその毛包成長刺激剤として脱毛を予防と治療するための薬物の調製における応用に関する。

【背景技術】

【0002】

脱毛症 (a l o p e c i a) は、髪の毛の減少を特徴とする皮膚病である。円形脱毛症、偽円形脱毛症、丘疹性脱毛症、全頭脱毛症、精神的要因による脱毛、栄養不足による脱毛、脂漏性脱毛、薬物化学療法による脱毛、アンドロゲン性脱毛などの多くの種類がある。人間の髪の毛は生物学的および生理学的機能を持っているだけでなく、髪の毛の太さや髪型が人間の外見に大きな影響を与えるため、髪は重要な心理的および社会的機能も持っている。現在、生活水準の向上に伴い、人々の美しさへの要求はますます緊急になっている。脱毛は外見に影響を与え、患者の心理に悪影響を与えるため、患者の生活の質を低下させる。

【0003】

多くの種類の脱毛から、脱毛の原因はたくさんあることが分かるが、脱毛の原因のほとんどは明確ではなく、治療に大きな困難をもたらす。現在、当技術分野で認められているアンドロゲン脱毛の最も効果的な治療法は、ミノキシジルローションの外用及び経口フィナステリド (陳樹新、李潔華、莫玉芳、ミノキシジルローションとフィナステリドを併用してアンドロゲン性脱毛を治療する臨床治療効果観察、国際医薬衛生ガイドスニュース、2006、12 (6) : 64-65.) である。実験的研究によると、毛包のインビトロ培養において、ミヌディエ (m i n u o d i e r) の添加は、培養された毛包の成長時間を増加させる可能性がある。ミヌディエは毛包成長を刺激、維持し、毛包の成長期を延長し、微小化された毛包の発達を増加させ、及び毛乳頭における血管の形成を促進する機能を持ち、それにより、脱毛の治療において重要な役割を果たす。フィナステリド (F i n a s t e r i d e) は、4-アザステロイド化合物であり、テストステロンが代謝してより強力な5 α -ジヒドロテストステロンになる過程における細胞内酵素-タイプIIの5 α -レダクターゼの特異的阻害剤である。しかしながら、これまで、ミヌディエとフィナステリド薬物の両方にも明らかな欠点があることが確認されている。ミヌディエの局所投与は、皮膚の発疹、局所炎症、頭痛、多毛症などのある程度の副作用を引き起こす可能性があるが、フィナステリドの経口投与は、性生活に潜在的な副作用を与えるホルモン機能障害を引き起こすことが確認され、遺伝的および生殖毒性を有する。

【0004】

したがって、より少ない副作用で脱毛を予防と治療するための新薬を開発することは、非常に重要な意味を有する。

【発明の概要】

【0005】

本発明者らは、骨粗鬆症の治療薬が脱毛を治療する機能を有することを発見した。これに基づいて、本出願の発明者は、自分の研究室で発見された新しいタイプの抗骨粗鬆症機能を有する化合物に基づいて、さらなる研究を行い、驚くべきことに、この新しいタイプの抗骨粗鬆症機能を有する化合物が毛包の成長を刺激し、脱毛を予防と治療する点で依然として優れており、且つ、このタイプの化合物は毒性と副作用が小さい利点を有し、幅広

10

20

30

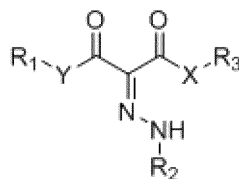
40

50

い市場への応用の見通しがあると発見した。

【0006】

本発明の第1態様において、本発明は、式(I)で示される化合物、又は式(I)で示される化合物の立体異性体、幾何異性体、互変異性体、窒素酸化物、水和物、溶媒和物、代謝産物、薬学的に許容される塩又はプロドラッグを提供し、



(I)

式中、X、Yはそれぞれ、C₁～C₆アルキル、ヒドロキシル、スルフヒドリル、アミノ、ニトロ又はシアノから独立して選ばれ、前記C₁～C₆アルキル、ヒドロキシル、スルフヒドリル、アミノは、R₁又はR₃によって独立して置換され、前記R₁とR₃は、独立して、任意選択で、水素、シアノ、ニトロ、アルコキシ、アルキルアミノ、ヒドロキシル、アミノ、フッ素、塩素、臭素、直鎖アルキル、シクロアルキル、アルケニル、5～10員の複素環、5～10員の芳香族複素環、ベンゼン環であり、又は、R₁とY又はR₃とXは5～10員の複素環又は5～10員の芳香族複素環を形成し、前記直鎖アルキル、シクロアルキル、アルケニル、5～10員の複素環、5～10員の芳香族複素環、ベンゼン環は、独立して、任意選択で、R'によって置換され、

R₂はシアノ、ニトロ、アルコキシ、アルキルアミノ、シクロアルキル、直鎖アルキル、アルケニル、5～6員の環、5～6員の芳香族複素環、ベンゼン環であり、前記直鎖アルキル、シクロアルキル、アルケニル、5～6員の環、5～6員の芳香族複素環、ベンゼン環は、独立して、任意選択で、R'によって置換され、

前記R'は水素、ハロゲン、G₁～C₅アルコキシ、C₁～C₅アルキル、エステル、ニトロ、ヒドロキシル、スルフヒドリル、カルボキシル、アミノ、シアノ、アルキニル、トリフルオロメチルである。

【0007】

本発明の実施例によれば、Xは酸素原子又はアミン基であり、YはC₁～C₄アルキリデン基、酸素原子、アミン基である。

【0008】

本発明の実施例によれば、R₁は水素又はC₁～C₃の直鎖アルキルである。

【0009】

本発明の実施例によれば、R₂はフェニル、2-カルボン酸フェニル、3-カルボン酸フェニル、4-カルボン酸フェニル、2-ヒドロキシルフェニル、2-メトキシフェニル、2-メチルヒドロキシルフェニル、2-アミノフェニル、2-アミドフェニル、2-ギ酸メチルフェニル、2-ニトロフェニル、2-シアノフェニル、2,3-ビスカルボキシフェニル、2,4-ビスカルボキシフェニル、2,6-ビスカルボキシフェニル、2,5-ビスカルボキシフェニル、2-カルボキシル-3-メチルフェニル、2-カルボキシル-4-メチルフェニル、2-カルボキシル-5-メチルフェニル、2-カルボキシル-6-メチルフェニル、2-カルボキシル-3-フッ素フェニル、2-カルボキシル-4-フッ素フェニル、2-カルボキシル-5-フッ素フェニル、2-カルボキシル-6-フッ素フェニル、2-カルボキシル-3-ヒドロキシルフェニル、2-カルボキシル-4-ヒドロキシルフェニル、2-カルボキシル-5-ヒドロキシルフェニル、2-カルボキシル-6-ヒドロキシルフェニル、2-カルボキシル-3-アミノフェニル、2-カルボキシル-4-アミノフェニル、2-カルボキシル-5-アミノフェニル、2-カルボキシル-6-アミノフェニル、2-カルボキシル-6-トリフルオロメチルフェニル、2-カルボキシル-3-トリフルオロメチルフェニル、2-カルボキシル-4-トリフルオロメチルフェニル

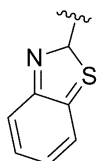
ニル、2-カルボキシル-5-トリフルオロメチルフェニル、2-カルボキシル-6-メトキシフェニル、2-カルボキシル-3-メトキシフェニル、2-カルボキシル-4-メトキシフェニル、2-カルボキシル-5-メトキシフェニル、2-カルボキシル-3-塩素フェニル、2-カルボキシル-4-塩素フェニル、2-カルボキシル-5-塩素フェニル、2-カルボキシル-6-塩素フェニル、2-カルボキシル-3-シアノフェニル、2-カルボキシル-4-シアノフェニル、2-カルボキシル-5-シアノフェニル、2-カルボキシル-6-シアノフェニル、2-カルボキシル-3-ニトロフェニル、2-カルボキシル-4-ニトロフェニル、2-カルボキシル-5-ニトロフェニル、2-カルボキシル-6-ニトロフェニルである。

【0010】

本発明の実施例によれば、 R_3 はチアゾール基、4-メチルチアゾール基、4-メチル-5-ギ酸エチルチアゾール基、4-メチル-5-ギ酸メチルチアゾール基、4-メチル-5-カルボン酸チアゾール基、4-メチル-5-ホルミルモルホリンチアゾール基、4-フェニルチアゾール基、チオフェン基、イミダゾール基、ピリジン基、6-ギ酸メチルピリジン基、モルホリン基、2-メチルピリジン基、3-メチルピリジン基、4-メチルピリジン基、5-メチルピリジン基、6-メチルピリジン基、2-シアノピリジン基、3-シアノピリジン基、4-シアノピリジン基、5-シアノピリジン基、6-シアノピリジン基、2-ニトロピリジン基、3-ニトロピリジン基、4-ニトロピリジン基、5-ニトロピリジン基、6-ニトロピリジン基、2-ヒドロキシルピリジン基、3-ヒドロキシルピリジン基、4-ヒドロキシルピリジン基、5-ヒドロキシルピリジン基、6-ヒドロキシルピリジン基、2-メトキシピリジン基、3-メトキシピリジン基、4-メトキシピリジン基、5-メトキシピリジン基、6-メトキシピリジン基、4-ハイドロイソキノリン基、ベンゼン環基、ベンゾチアゾール基である。

【0011】

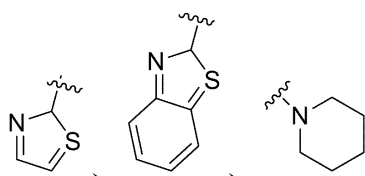
本発明の実施例によれば、 R_1 は水素、 $C_1 \sim C_4$ のアルキルであり、 R_2 はベンゼン環、ピリジン環、ピリミジン環、ピラジン環であり、 R_3 はN又はOを含む5～6員の複素環、N、O又はSを含む5員の芳香族複素環、1又は2個のNを含む6員の芳香族複素環、ベンゼン環、



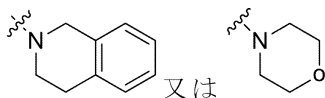
であり、又は、 R_3 とXはN原子又はO原子を含む5～10員の複素環を形成する。

【0012】

本発明の実施例によれば、 R_1 は水素であり、 R_2 はベンゼン環であり、 R_3 はピリジン環、ピリミジン環、ピラジン環、



であり、又は、 R_3 とXは



10

20

30

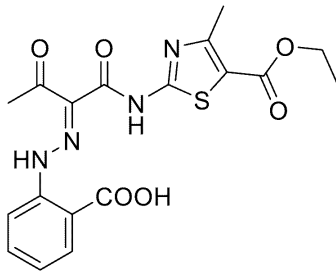
40

50

を形成する。

【 0 0 1 3 】

本発明の実施例によれば、前記化合物は式（１）で示される化合物を含まない



1

10

。

【 0 0 1 4 】

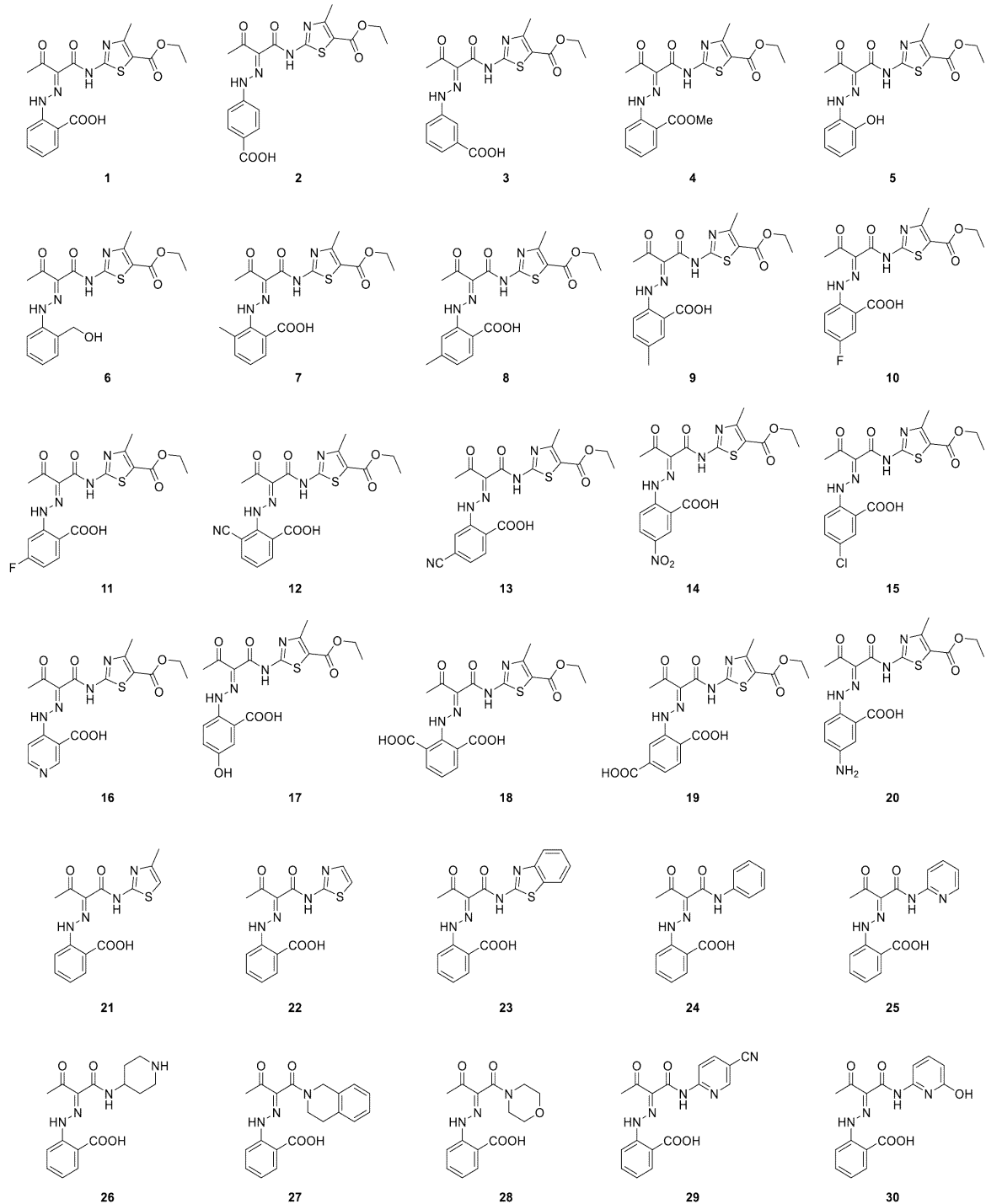
本発明の実施例によれば、以下の構造のいずれかを有する化合物又は以下の構造のいずれかを有する化合物の立体異性体、幾何異性体、互変異性体、窒素酸化物、水和物、溶媒和物、代謝産物、薬学的に許容される塩又はそのプロドラッグである。

20

30

40

50



。【0015】

より好ましい手段として、以上の構造式における化合物2、4、24、28は毛包の成長を促進する上で明らかな利点を有する。

【0016】

本発明の第2態様において、本発明は薬物組成物を提供する。本発明の実施例によれば、それは、以上に記載の化合物を含む。

【0017】

本発明の実施例によれば、前記薬物組成物は、薬学的に許容される担体、賦形剤、希釈剤、アジュバント、媒質又はそれらの任意の組合わせをさらに含む。

【0018】

本発明の第3態様において、本発明は、薬物の調製における以上のような化合物又は以上のような薬物組成物の使用を提案しており、前記薬物は毛包の成長を刺激するために使用される。

【0019】

本発明の第4態様において、本発明は、キットの調製における以上のような化合物又は以上のような薬物組成物の使用を提案しており、前記キットは毛包の成長を刺激するために使用される。

【0020】

本発明の第5態様において、本発明は薬物の調製における以上のような化合物又は以上のような薬物組成物の使用を提案しており、前記薬物は脱毛を治療又は予防するために使用される。

10

【0021】

従来技術に対して、本発明は以下のような利点及び効果を有する。

本発明によるヒドラゾンアミド誘導体はすべて毛包の成長をある程度で刺激することができ、安全性が良い。本発明によるヒドラゾンアミド誘導体は構造が簡単であり、合成しやすく、このような化合物の毒性が小さく、脱毛の予防と治療に安全に使用できる。

【図面の簡単な説明】

【0022】

【図1】本発明の実施例による正常群のラットの背中の毛である。

20

【図2】本発明の実施例によるモデル群のラットの背中の毛である。

【図3】本発明の実施例による投与群1のラットの背中の毛である。

【図4】本発明の実施例による投与群2のラットの背中の毛である。

【図5】本発明の実施例による投与群3のラットの背中の毛である。

【図6】本発明の実施例による投与群4のラットの背中の毛である。

【図7】本発明の実施例による投与群5のラットの背中の毛である。

【図8】本発明の実施例による投与群6のラットの背中の毛である。

【図9】本発明の実施例による投与群7のラットの背中の毛である。

【図10】本発明の実施例による投与群8のラットの背中の毛である。

【発明を実施するための形態】

30

【0023】

以下、本発明の実施例を詳細に説明し、前記実施例の例を図面に示す。以下、図面を参照して説明した実施例は例示的なものであり、本発明を解釈することを意図しているが、本発明を限定するものとして理解されるべきではない。

【0024】

「包含」という用語は、オープン式表現であり、即ち本発明で指定された内容を含むが、他の側面の内容を除外するものではない。

【0025】

「立体異性体」とは、化学構造が同じであるが、空間内の原子又は基の配列方式が異なる化合物を指す。立体異性体はエナンチオマー、ジアステレオマー、配座異性体（回転異性体）、幾何異性体（シス／トランス）異性体、アトロプ異性体等を含む。

40

【0026】

「キラル」とは、その鏡像と重なることができない分子を指し、「アキラル」とは、その鏡像と重なることができる分子を指す。

【0027】

「エナンチオマー」とは、重なることができないが互いに鏡像関係である1つの化合物の2つの異性体を指す。

【0028】

「ジアステレオマー」とは、2つ又は複数のキラル中心を有し、その分子が互いに鏡像ではない立体異性体を指す。ジアステレオマーは、融点、沸点、スペクトル特性及び反応

50

性などの異なる物理的特性を有する。ジアステレオマー混合物は、電気泳動などの高分解能や、HPLCなどのクロマトグラフィーによって分離できる。

【0029】

本発明で使用される立体化学的定義および規則は、一般に、S. P. Parker、E. d.、McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-Hill Book Company、New York ; and Eliel、E. and Wilen、S.、「Stereochemistry of Organic Compounds」、John Wiley & Sons、Inc.、New York、1994に従う。

【0030】

多くの有機化合物は光学活性な形で存在し、即ち平面偏光の平面を回転させる能力がある。光学活性化合物を説明する場合、接頭辞DとLまたはRとSを使用して、1つまたは複数のキラル中心に関する分子の絶対配置を示す。接頭辞dとl又は(+)と(-)は、化合物による平面偏光の回転を指定する記号であり、(-)又はlは化合物が左旋性であることを示す。接頭辞が(+)又はdで始まる化合物は右旋性である。具体的な立体異性体はエナンチオマーであり、このような異性体の混合物はエナンチオマー混合物と呼ばれる。エナンチオマーの50:50混合物はラセミ混合物又はラセミ体と呼ばれ、化学反応又はプロセス中に立体選択性又は立体特異性がない場合に発生する可能性がある。

【0031】

本発明に開示される化合物の任意の非対称原子(例えば、炭素など)はすべて、例えば(R)-、(S)-又は(R,S)-配置形態などのラセミ又は鏡像異性的に濃縮された形態で存在することができる。いくつかの実施手段において、各非対称原子は(R)-又は(S)-配置において少なくとも50%の鏡像体過剰率、少なくとも60%の鏡像体過剰率、少なくとも70%の鏡像体過剰率、少なくとも80%の鏡像体過剰率、少なくとも90%の鏡像体過剰率、少なくとも95%の鏡像体過剰率、又は少なくとも99%の鏡像体過剰率を有する。

【0032】

出発物質及び方法の選択に応じて、本発明の化合物は、例えばラセミ体とジアステレオマー混合物(非対称炭素原子の数によって決められる)などの可能な異性体の中の1つ又はそれらの混合物の形態で存在することができる。光学活性の(R)-又は(S)-異性体は、キラルシントン又はキラル試薬を使用して調製されるか、従来の技術を使用して分離されることができる。化合物が1つの二重結合を含む場合、置換基はE又はZ配置である可能性があり、化合物に二置換のシクロアルキルを含む場合、シクロアルキルの置換基はシスまたはトランス配置である可能性がある。

【0033】

得られた任意の立体異性体の混合物は、例えば、クロマトグラフィー法及び/又は分別結晶法によって、成分の物理的および化学的特性の違いに基づいて、純粋又は基本的に純粋な幾何異性体、エナンチオマー、ジアステレオマーに分離されることができる。

【0034】

既知の方法を使用して、得られた任意の最終生成物又は中間体のラセミ体を、例えば得られたそのジアステレオマー塩を分離するなどの当業者によく知られている方法によって光学エナンチオマーに分解することができる。ラセミ生成物は、キラル吸着剤を使用する高速液体クロマトグラフィー(HPLC)などのキラルクロマトグラフィーによって分離されることもできる。特に、エナンチオマーは非対称合成によって調製することができ、例えば、Jacques, et al., Enantiomers, Racemates and Resolutions (Wiley Interscience, New York, 1981); Principles of Asymmetric Synthesis (2nd Ed. Robert E. Gawley, Jeffrey Aube, Elsevier, Oxford, UK, 2012); Eliel, E. L. Stereochemistry of Carbon Compounds

10

20

30

40

50

(McGraw-Hill, NY, 1962); Wilen, S. H. Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions p. 268 (E. L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972); Chiral Separation Techniques: A Practical Approach (Subramanian, G. Ed., Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, Germany, 2007)を参照することができる。

【0035】

「互変異性体」又は「互変異性形態」という用語は、低エネルギー障壁 (low energy barrier) を介して互に変換することができる異なるエネルギーを有する構造異性体を指す。互変異性が可能であれば (例えば溶液の中で)、互変異性体の化学平衡に達することができる。例えば、プロトン互変異性体 (protontautomer) (プロトトロピック互変異性体 (prototropic tautomer) と呼ばれる) には、例えばケト-エノール異性化やイミン-エンアミン異性化などのプロトン移動による相互変換が含まれる。原子価互変異性体 (valence tautomer) には、いくつかの結合形成電子の再結合による相互変換が含まれる。ケト-エノール互変異性の具体例は、ペンタン-2, 4-ジオンと4-ヒドロキシペント-3-エン-2-オン互変異性体の相互変換である。互変異性の別の例はフェノール-ケトン互変異性である。フェノール-ケトン互変異性の具体例はピリジン-4-オールとピリジン-4 (1H)-オン互変異性体の相互変換である。特に明記しない限り、本発明の化合物のすべての互変異性形態は、本発明の範囲内にある。

【0036】

本明細書の各部分において、本発明に開示される化合物の置換基は、基のタイプまたは範囲に従って開示される。特に、本発明は、これらの基のタイプまたは範囲の各メンバーのそれぞれの独立したサブコンビネーションを含む。例えば、「C₁-C₆ アルキル」という用語は、特に、独立して開示されたメチル、エチル、C₃ アルキル、C₄ アルキル、C₅ アルキル及びC₆ アルキルを指す。

【0037】

本発明の各部分において、連結置換基が記載されている。該構造には明らかに連結基が必要がある場合、該基に対してリストされているマルクーシュ変数は連結基として理解されるべきである。例えば、該構造には連結基が必要があり、且つ該変数のマルクーシュ基定義に対して「アルキル」又は「アリール」をリストする場合、該「アルキル」又は「アリール」はそれぞれ、接続したアルキリデン基又はアリーレン基を表すことを理解すべきである。

【0038】

本発明に記載されるように、本発明の化合物は、上記の一般式の化合物、又は実施例における特別な例、サブクラス、及び本発明に含まれる化合物のクラスなどの1つ又は複数の置換基によって任意選択で置換されることができる。「任意に置換された」という用語と「置換または非置換」という用語は交換可能に使用できることを理解すべきである。一般に、「任意選択で」という用語が「置換された」という用語の前にあるかどうかにかかわらず、所与の構造中の1つ又は複数の水素原子が具体的な置換基によって置換され又は非置換されることができることを示す。特に明記しない限り、1つの任意に選択された置換基は基の各置換可能な位置に1つの置換基を有することができる。所与の構造式の複数の位置は具体的な基から選ばれる1つ又は複数の置換基によって置換される場合、置換基は同じ又は異なるように各位置で置換されることができる。

【0039】

本発明で使用される「アルキル」という用語は、1-20個の炭素原子の飽和直鎖又は分岐鎖の一価炭化水素基を含み、アルキルは、独立して、任意選択で、1つ又は複数の本発明に記載の置換基によって置換されることができる。いくつかの実施例では、アルキル

基は1-10個の炭素原子を含み、他の実施例では、アルキル基は1-8個の炭素原子を含み、他の実施例では、アルキル基は1-6個の炭素原子を含み、他の実施例では、アルキル基は1-4個の炭素原子を含み、他の実施例では、アルキル基は1-3個の炭素原子を含み、他の実施例では、アルキル基は2-6個の炭素原子を含む。アルキル基の更なる例は、メチル (Me、 $-\text{CH}_3$)、エチル (Et、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$)、*n*-プロピル (*n*-Pr、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)、イソプロピル (*i*-Pr、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)、*n*-ブチル (*n*-Bu、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)、2-メチルプロピル又はイソブチル (*i*-Bu、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)、1-メチルプロピル又は *sec*-ブチル (*s*-Bu、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$)、*tert*-ブチル (*t*-Bu、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$)、*n*-ペンチル ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)、2-ペンチル ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)、3-ペンチル ($-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$)、2-メチル-2-ブチル ($-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)、3-メチル-2-ブチル ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)、3-メチル-1-ブチル ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)、2-メチル-1-ブチル ($-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$)、*n*-ヘキシル ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)、2-ヘキシル ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)、3-ヘキシル ($-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)$)、2-メチル-2-ペンチル ($-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)、3-メチル-2-ペンチル ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$)、4-メチル-2-ペンチル ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)、3-メチル-3-ペンチル ($-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$)、2-メチル-3-ペンチル ($-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)、2,3-ジメチル-2-ブチル ($-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)、3,3-ジメチル-2-ブチル ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{CH}_3)_3$)、*n*-ヘプチル、*n*-オクチル等を含むが、これらに限定されない。「アルキル」という用語とその接頭辞「アルカン」が本明細書で使用され、両方とも直鎖と分岐鎖の飽和炭素鎖を含む。

【0040】

「アミノ」という用語は $-\text{NH}_2$ を指す。

【0041】

本発明で使用される「アルコキシ」という用語は、アルキルに関し、本発明で定義されるように、酸素原子を介して主炭素鎖に接続される。このような実施例はメトキシ、エトキシ、プロポキシ等を含むが、これらに限定されない。

【0042】

「シクロアルキル」という用語は、3-12個の炭素原子を含む、一価又は多価の飽和単環式、二環式または三環式環系を示す。二環式または三環式環系は縮合環、架橋環及びスピロ環を含むことができる。一実施手段において、シクロアルキルは3-10個の炭素原子を含み、他の実施手段において、シクロアルキルは3-8個の炭素原子を含み、別の実施手段において、シクロアルキルは3-6個の炭素原子を含む。シクロアルキル基の例は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなどを含むが、これらに限定されない。前記シクロアルキル基は任意選択で1つ又は複数の本発明に記載の置換基によって置換される。

【0043】

「アリール」という用語は、6-14個の環原子、又は6-12個の環原子、又は6-10個の環原子を含む単環式、二環式または三環式炭素環系を示し、そのうちの少なくとも1つの環が芳香族である。アリール基は通常、必ずしもそうである必要はないが、アリール基の芳香環を介して親分子に接続されている。「アリール」という用語と「芳香環」という用語は交換可能に使用することができる。アリール基の例はフェニル基、ナフチル基及びアントラセン基を含むことができる。前記アリール基は、任意選択で1つ又は複数の本発明に記載の置換基によって置換される。

【0044】

「芳香族複素環」という用語は、5-12個の環原子、又は5-10個の環原子、又は5-6個の環原子を含む単環式、二環式または三環式系を示し、そのうちの少なくとも1

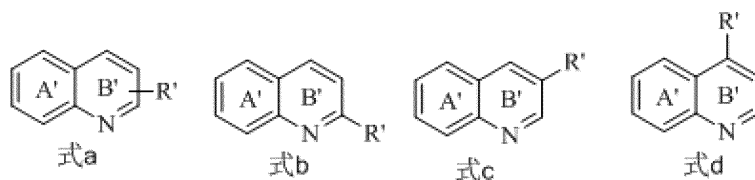
つの環が芳香族であり、且つ少なくとも1つの環が1つ又は複数のヘテロ原子を含む。芳香族複素環基は通常、必ずしもそうである必要はないが、芳香族複素環基の芳香環を介して親分子に接続されている。「ヘテロアリール」という用語は、「ヘテロ芳香環」、「芳香族複素環」又は「ヘテロ芳香族化合物」という用語と交換可能に使用することができる。前記ヘテロアリール基は任意選択で1つ又は複数の本発明に記載の置換基によって置換される。一実施手段において、5-10個の原子からなるヘテロアリールはO、S及びNから独立して選ばれる1、2、3又は4個のヘテロ原子を含む。

【0045】

ヘテロアリール基の例は、2-フラニル、3-フラニル、N-イミダゾリル、2-イミダゾリル、4-イミダゾリル、5-イミダゾリル、3-イソオキサゾール、4-イソオキサゾール、5-イソオキサゾール、2-オキサゾリル、4-オキサゾリル、5-オキサゾリル、N-ピロリル、2-ピロリル、3-ピロリル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、2-ピリミジニル、4-ピリミジニル、5-ピリミジニル、ピリダジニル（例えば3-ピリダジニル）、2-チアゾリル、4-チアゾリル、5-チアゾリル、テトラゾリル（例えば5-テトラゾリル）、トリアゾリル（例えば2-トリアゾリルと5-トリアゾリル）、2-チエニル、3-チエニル、ピラゾリル（例えば2-ピラゾリル）、イソチアゾリル、1,2,3-オキサジアゾリル、1,2,5-オキサジアゾリル、1,2,4-オキサジアゾリル、1,2,3-トリアゾリル、1,2,3-チオジアゾリル、1,3,4-チオジアゾリル、1,2,5-チオジアゾリル、ピラジニル、1,3,5-トリアジニルを含むが、これらに限定されなく、ベンズイミダゾリル、ベンゾフラン、ベンゾチエニル、インドリル（例えば2-インドリル）、プリニル、キノリニル（例えば2-キノリニル、3-キノリニル、4-キノリニル）、イソキノリニル（例えば1-イソキノリニル、3-イソキノリニル又は4-イソキノリニル）、イミダゾ[1,2-a]ピリジル、ピラゾロ[1,5-a]ピリジル、ピラゾロ[1,5-a]ピリミジニル、イミダゾ[1,2-b]ピリダジニル、[1,2,4]トリアゾロ[4,3-b]ピリダジニル、[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジニル、[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジル、などの二環式環を含むが、これらの二環式環に限定されない。

【0046】

本発明に記載されるように、置換基R'は1つの結合によって中心環に接続して形成された環系は、置換基R'が該環上の任意の置換可能又は任意の合理的な位置で置換することができることを示す。例えば、式aは、式b、式c及び式dで示されるように、B'環上の任意の置換される可能性がある位置はいずれもR'によって置換されることができる。



【0047】

また、説明する必要があるものとして、特に明記されていない限り、本明細書全体で使用する説明、「それぞれ…と…独立して…である」、「…と…はそれぞれ独立して…である」及び「…と…はそれぞれ独立して…である」は交換可能であり、広い意味で理解すべきであり、これは、異なる基内で、同じ符号の間で表現された具体的なオプションの間に互いに影響を与えないこと、同じ基内で、同じ符号の間で表現された具体的なオプションの間に互いに影響を与えないことを意味する場合がある。例えば、「 $-(C(R^7)_2)_{n1}-NR^8-(C(R^7)_2)_{n1}-$ 」の中の各R⁷の具体的なオプションは同じでも、異なってもよく、且つ互いの間に表現された具体的なオプションは同じでも、異なってもよく、各n1の具体的なオプションは同じでも、異なってもよく、且つ互いの間に表現された具体的なオプションは同じでも、異なってもよく、また例えば、式(I)では、各R

2、 R^3 又は R^4 の具体的なオプションは同じでも、異なってもよく、且つ R^2 、 R^3 及び R^4 の互いの間に表現された具体的なオプションは同じでも、異なってもよい。

【0048】

「薬学的に許容される」という用語は、人に投与された時に生理学的に許容可能であり、一般にアレルギー又は胃腸の不快感、めまいなどの同様の不適切な反応を引き起こさない分子実体及び組成物を指す。好ましくは、本明細書に使用される「薬学的に許容される」という用語は、連邦規制機関又は国家政府によって承認されたもの、又は米国薬局方又は他の一般に認められた薬局方に記載された動物、より特に人体で使用されるものを指す。

【0049】

「担体」という用語は、前記化合物とともに投与された希釈剤、アジュバント、賦形剤又は塩基を指す。これらの薬物担体は、石油、動物、植物、またはピーナッツ油、大豆油、鉱油、ごま油などの合成由来のものを含む水および油などの無菌液体であってもよい。水、水性溶液食塩水溶液、ブドウ糖水溶液、及びグリセリン溶液は、担体、特に注射可能な溶液として好ましく使用される。適切な薬物担体はE. W. Martinの「Remington's Pharmaceutical Sciences」に記載される。

【0050】

本発明的「水和物」とは、本発明により提供された化合物又はその塩を指し、化学的または非化学的量の非共有分子間力によって結合された水も含み、溶媒分子は水によって形成された複合体であるとも言える。

【0051】

本発明の「溶媒和物」とは、1つ又は複数の溶媒分子と本発明の化合物とによって形成される複合体を指す。溶媒和物を形成する溶媒は、水、イソプロパノール、エタノール、メタノール、ジメチルスルホキシド、酢酸エチル、酢酸、アミノエタノールを含むが、これらに限定されない。

【0052】

本発明の「窒素酸化物」とは、化合物がいくつかのアミン官能基を含む場合、1つ又は1つ以上の窒素原子を酸化してN-酸化物を形成することができることを意味する。N-酸化物の特別な例は第三級アミンのN-酸化物又は窒素含有複素環窒素原子のN-酸化物である。例えば過酸化水素又は過酸（例えばペルオキシカルボン酸）などの酸化剤に対応するアミンを処理してN-酸化物（Advanced Organic Chemistry, Wiley Interscience, 第4版, Jerry March, pagesを参照）を形成することができる。特に、N-酸化物はL. W. Deadyの方法によって調製（Syn. Comm. 1977, 7, 509-514）されることができ、例えば、ジクロロメタンなどの不活性溶媒中で、アミン化合物とm-クロロペルオキシ安息香酸（MCPBA）を反応させる。

【0053】

本発明で使用される「プロドラッグ」という用語は、体内での1つの化合物の式（I）で示される化合物への変換を表す。このような変換は、血液中のプロドラッグの加水分解、又は血液又は組織中の母体構造へのプロドラッグの酵素的変換によって影響を受ける。本発明のプロドラッグ化合物はエステルであってもよく、従来の発明において、プロドラッグとして使用可能なエステルは、フェニルエステル類、脂肪族（ C_{1-24} ）エステル類、アシルオキシメチルエステル類、カーボネート、カルバメート類及びアミノ酸エステル類が挙げられる。例えば本発明の1つの化合物はヒドロキシルを含み、即ちそれをアシル化してプロドラッグ形態の化合物を取得することができる。他のプロドラッグ形態はリン酸エステルを含み、例えばこれらのリン酸エステル化合物が親体でのヒドロキシル基のリン酸化によって得られる。プロドラッグの完全な検討について、T. Higuchi and V. Stella, Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14 of the A. C. S. Symposium Series, Edward B. Roche, ed., Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharmac

10

20

30

40

50

eutical Association and Pergamon Press, 1987, J. Rautio et al, Prodrugs: Design and Clinical Applications, Nature Review Drug Discovery, 2008, 7, 255-270, and S. J. Hecker et al, Prodrugs of Phosphates and Phosphonates, Journal of Medicinal Chemistry, 2008, 51, 2328-2345を参照することができる。

【0054】

特に明記しない限り、本発明の化合物のすべての互変異性形態は、本発明の範囲に含まれる。

【0055】

また、特に明記しない限り、本発明に記載の化合物の構造式は1つ又は複数の異なる原子の濃縮された同位体を含む。本発明は同位体標識化合物を含み、式(I)に記載の化合物と同等であるが、1つ又は複数の原子は原子質量又は質量数が自然界で一般的な原子質量又は質量数の原子によって取り替えられる。本発明の化合物に導入できる同位体の例は、水素、炭素、窒素、酸素、リン、硫黄、フッ素及び塩素の同位体であり、それぞれ例えば ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{11}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 及び ^{36}Cl である。上記の同位体及び／又は他の原子を含む他の同位体の本発明化合物は、そのプロドラッグと前記化合物又は前記プロドラッグの薬学的に許容される塩はすべて本発明の範囲に含まれる。本発明の式(I)で示される同位体標識化合物及びそのプロドラッグは一般に以下のように調製されることができ、以下のフロー及び／又は実施例と調製例に開示されたプロセスを実行する場合、非同位体標識試薬の代わりに、容易に入手可能な同位体標識試薬を使用する。

【0056】

「代謝産物」とは、具体的な化合物又はその塩が体内で代謝されることによって得られる生成物を指す。1つの化合物の代謝産物は化合物の代謝産物は、当技術分野で周知の技術によって同定することができ、その活性は、本発明に記載されるような実験方法によって特徴付けられることができる。そのような生成物は、投与された化合物の酸化、還元、加水分解、アミド化、脱アミド化、エステル化、脱エステル化、酵素的切断などの方法によって得られることができる。対応的に、本発明は化合物の代謝産物を含み、本発明の化合物と哺乳動物を一定期間に完全に接触させることによる代謝産物を含む。

【0057】

本発明の化合物の様々な薬学的に許容される塩形態は有用である。「薬学的に許容される塩」という用語は、医薬品化学者にとって明らかなそれらの塩形態を指し、即ちそれらが基本的に無毒であり、必要な薬物動態特性、嗜好性、吸収、分布、代謝または排泄を提供することができる。他の要素は、特性上でより実用的であり、選択にも重要であり、それらは、原材料のコスト、結晶化の容易さ、収量、安定性、吸湿性及び結果原料薬の流動性である。簡単に言えば、薬物組成物は有効成分と薬学的に許容される担体によって調製されることができる。

【0058】

本発明で使用される「薬学的に許容される塩」とは、本発明の化合物の有機塩と無機塩を指す。薬学的に許容される塩は、S. M. Berge et al., describe pharmaceutically acceptable salts in detail in J. Pharmaceutical Sciences, 66: 1-19, 1977. の文献に記載されるように、当分野では良く知られている。薬学的に許容される非毒性酸で形成された塩は、塩酸塩、臭化水素酸塩、リン酸塩、硫酸塩、過塩素酸塩、硝酸塩などのアミノ基との反応により形成される無機酸性塩、及び酢酸塩、プロピオン酸塩、グリコール酸塩、シュウ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、コハク酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、安息香酸塩、マンデル酸塩、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、トシレート、スルホサリチル酸塩などの有機酸塩、又はイオン交換な

どの本や文献に記載されている他の方法によって得られるこれらの塩を含むが、これらに制限されない。

【0059】

他の薬学的に許容される塩は、アジピン酸塩、リンゴ酸塩、2-ヒドロキシプロピオン酸、アルギン酸塩、アスコルビン酸塩、アスパラギン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、重硫酸塩、ホウ酸塩、酪酸塩、樟脳酸塩、樟脳スルホン酸塩、プロピオン酸シクロペンチル、ジグルコン酸塩、硫酸ドデシル、エチルスルホネート、ギ酸塩、フマル酸塩、グルコヘプトネート、グリセロホスフェート、グルコン酸塩、ヘミサルフェート、エナント酸塩、カプロエート、ヨウ化水素酸塩、2-ヒドロキシルーエタンスルホネート、ラクツロン酸塩、乳酸塩、ラウ酸塩、ラウリル硫酸塩、リンゴ酸塩、マロン酸塩、メタンスルホン酸塩、2-ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、オレイン酸塩、パルミチン酸塩、パモ酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、3-フェニルプロピオネート、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、ステアリン酸塩、チオシアン酸塩、p-ートルエンスルホン酸塩、ウンデカノエート、バレレートなどを含む。適切な塩基で得られる塩には、アルカリ金属、アルカリ土類金属、アンモニウム、及び N^+ (C_{1-4} アルキル)₄塩が含まれる。

【0060】

本発明はまた、N基を含む化合物によって形成される任意の第四級アンモニウム塩を構想しておく。水溶性又は油溶性又は分散性の生成物は、四級化によって得られることができる。アルカリ金属塩またはアルカリ土類金属塩は、ナトリウム塩、リチウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩、鉄塩、亜鉛塩、銅塩、マンガン塩、アルミニウム塩などを含む。薬学的に許容される塩は、適切な、非毒性アンモニウム、第四級アンモニウム塩及び対イオン形成に抵抗するアミンカチオンをさらに含み、例えばハロゲン化物、水酸化物、カルボン酸塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩、 C_{1-8} スルホン酸塩及び芳香スルホン酸塩が挙げられる。アミン塩は、例えばN, N'-ジベンジルエチレンジアミン、クロロプロカイン、コリン、アンモニア、ジエタノールアミン及び他のヒドロキシアルキルアミン、エチレンジアミン、N-メチル還元型グルコサミン、プロカイン、N-ベンジルフェネチルアミン、1-p-クロロベンジル-2-ピロリジン-1'-イルメチルーベンズイミダゾール、エチルアミン及び他のアルキルアミン、ピペラジン及びトリス(ヒドロキシメチル)アミノメタンであるが、これらに限定されなく、アルカリ土類金属塩は、例えばバリウム、カルシウム、及びマグネシウムであるが、これらに限定されなく、遷移金属塩は、例えば亜鉛であるが、これらに限定されない。

【0061】

本明細書において、化学名と化学構造に違いがある場合は、構造が支配的である。

【0062】

本発明で使用される任意のアミノ酸及び他の化合物の略語は、特に明記しない限り、それらの一般的に使用され認識されている略語を基準として、又はIUPAC-IUB Commission on Biochemical Nomenclature (Biochem. 1972, 11 : 942-944参照)を参照することができる。

【0063】

本発明の目的の1つは、毛包の成長を刺激する効果を有する新しい化合物を提供することである。

【0064】

本発明の目的の2つは、脱毛を治療又は予防するための明らかな効果を有する化合物を提供することである。

【0065】

本発明の目的の3つは、前記毛包成長刺激化合物の調製方法を提供することである。

【0066】

本発明の目的の4つは、脱毛の治療又は予防における前記化合物の使用を提供することである。

【0067】

本発明による化合物は毛包の成長を刺激する有意な活性を有し、脱毛を治療又は予防するためのリード化合物として使用することができる。

【0068】

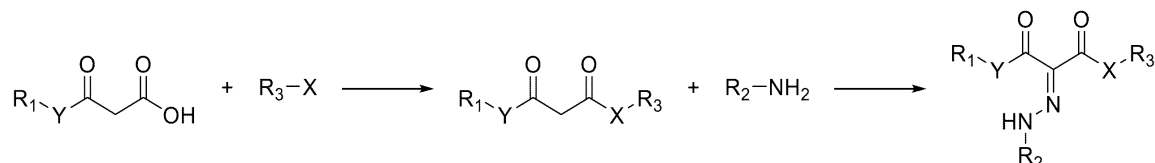
以下、具体的な実施例と図面を参照して本発明を更に説明するが、実施例は本発明に対していかなる形態の限定を有さない。特に明記しない限り、本発明で使用される試薬、方法及び装置は当該技術分野における従来の試薬、方法及び装置である。

【0069】

特に明記しない限り、本発明で使用される試薬と材料はすべて市販されている。

【0070】

実施例1 ヒドラゾンアミド誘導体の合成



ヒドラゾンアミド誘導体の合成経路は以上のように示される。置換を含むアセト酢酸、ジシクロヘキシルカルボジイミド（DCC）、4-ジメチルアミノピリジン（DMA P）及び置換を含むアルコール又はアンモニアをジクロロメタンに加え、室温条件で8 h 攪拌する。ロータリーエバポレーターを使用して溶媒を除去し、カラムクロマトグラフィーによって精製して、対応するアセトアセトアミド又はアセトアセテートを取得する。

【0071】

異なる置換を含むアンモニアをメタノールに加え、等量の塩酸と亜硝酸ナトリウムを加え、室温で0.5時間攪拌し、次に、置換を含むアセトアセトアミド又はアセトアセテートを加え、室温で10時間攪拌し、ろ過して必要なヒドラゾンアミド誘導体を取得する。

【0072】

実施例2 化合物1の合成

実施例1による方法のように、186ミリグラムの2-アミノ-4-メチルチアゾール-5-カルボン酸エチル、206ミリグラムのDCC、10ミリグラムのDMA P及び102ミリグラムの3-オキソ酪酸と一緒に反応し、200ミリグラムのエチル-4-メチル-2-アセトアセチルチアゾラミド-5-ギ酸エステルを取得し、収率が74%である。

【0073】

135ミリグラムのエチル-4-メチル-2-アセトアセチルチアゾラミド-5-ギ酸エステル、0.5ミリリットルの1M塩酸、34ミリグラムの亜硝酸ナトリウム及び70ミリグラムの2-アミノ安息香酸と一緒に反応し、150ミリグラムの化合物1を取得し、収率が72%である。

【0074】

実施例3 化合物2の合成

実施例1のように、186ミリグラムの2-アミノ-4-メチルチアゾール-5-カルボン酸エチル、206ミリグラムのDCC、10ミリグラムのDMA P及び102ミリグラムの3-オキソ酪酸と一緒に反応し、200ミリグラムのエチル-4-メチル-2-アセトアセチルチアゾラミド-5-ギ酸エステルを取得し、収率が74%である。

【0075】

135ミリグラムのエチル-4-メチル-2-アセトアセチルチアゾラミド-5-ギ酸エステル、0.5ミリリットルの1M塩酸、34ミリグラムの亜硝酸ナトリウム及び70ミリグラムの4-アミノ安息香酸と一緒に反応し、160ミリグラムの化合物2を取得し、収率が77%である。

【0076】

実施例4 化合物3の合成

実施例 1 のように、186 ミリグラムの 2-アミノ-4-メチルチアゾール-5-カルボン酸エチル、206 ミリグラムの DCC、10 ミリグラムの DMA P 及び 102 ミリグラムの 3-オキソ酪酸と一緒に反応し、200 ミリグラムのエチル-4-メチル-2-アセトアセチルチアゾラミド-5-ギ酸エステルを取得し、収率が 74 % である。

【0077】

135 ミリグラムのエチル-4-メチル-2-アセトアセチルチアゾラミド-5-ギ酸エステル、0.5 ミリリットルの 1 M 塩酸、34 ミリグラムの亜硝酸ナトリウム及び 70 ミリグラムの 3-アミノ安息香酸と一緒に反応し、141 ミリグラムの化合物 3 を取得し、収率が 67 % である。

【0078】

実施例 5 化合物 4 の合成

実施例 1 のように、186 ミリグラムの 2-アミノ-4-メチルチアゾール-5-カルボン酸エチル、206 ミリグラムの DCC、10 ミリグラムの DMA P 及び 102 ミリグラムの 3-オキソ酪酸と一緒に反応し、200 ミリグラムのエチル-4-メチル-2-アセトアセチルチアゾラミド-5-ギ酸エステルを取得し、収率が 74 % である。

【0079】

135 ミリグラムのエチル-4-メチル-2-アセトアセチルチアゾラミド-5-ギ酸エステル、0.5 ミリリットルの 1 M 塩酸、34 ミリグラムの亜硝酸ナトリウム及び 75 ミリグラムの 2-アミノ安息香酸メチルと一緒に反応し、187 ミリグラムの化合物 4 を取得し、収率が 86 % である。

【0080】

実施例 6 化合物 5 の合成

実施例 1 のように、186 ミリグラムの 2-アミノ-4-メチルチアゾール-5-カルボン酸エチル、206 ミリグラムの DCC、10 ミリグラムの DMA P 及び 102 ミリグラムの 3-オキソ酪酸と一緒に反応し、200 ミリグラムのエチル-4-メチル-2-アセトアセチルチアゾラミド-5-ギ酸エステルを取得し、収率が 74 % である。

【0081】

135 ミリグラムのエチル-4-メチル-2-アセトアセチルチアゾラミド-5-ギ酸エステル、0.5 ミリリットルの 1 M 塩酸、34 ミリグラムの亜硝酸ナトリウム及び 54 ミリグラムの 2-アミノフェノールと一緒に反応し、103 ミリグラムの化合物 5 を取得し、収率が 53 % である。

【0082】

実施例 7 化合物 6 の合成

実施例 1 のように、186 ミリグラムの 2-アミノ-4-メチルチアゾール-5-カルボン酸エチル、206 ミリグラムの DCC、10 ミリグラムの DMA P 及び 102 ミリグラムの 3-オキソ酪酸と一緒に反応し、200 ミリグラムのエチル-4-メチル-2-アセトアセチルチアゾラミド-5-ギ酸エステルを取得し、収率が 74 % である。

【0083】

135 ミリグラムのエチル-4-メチル-2-アセトアセチルチアゾラミド-5-ギ酸エステル、0.5 ミリリットルの 1 M 塩酸、34 ミリグラムの亜硝酸ナトリウム及び 62 ミリグラムの 2-アミノベンジルアルコールと一緒に反応し、155 ミリグラムの化合物 6 を取得し、収率が 77 % である。

【0084】

実施例 8 化合物 7 の合成

実施例 1 のように、186 ミリグラムの 2-アミノ-4-メチルチアゾール-5-カルボン酸エチル、206 ミリグラムの DCC、10 ミリグラムの DMA P 及び 102 ミリグラムの 3-オキソ酪酸と一緒に反応し、200 ミリグラムのエチル-4-メチル-2-アセトアセチルチアゾラミド-5-ギ酸エステルを取得し、収率が 74 % である。

【0085】

135 ミリグラムのエチル-4-メチル-2-アセトアセチルチアゾラミド-5-ギ酸

10

20

30

40

50

エステル、0.5ミリリットルの1M塩酸、34ミリグラムの亜硝酸ナトリウム及び76ミリグラムの2-アミノ-3-メチル-安息香酸と一緒に反応し、124ミリグラムの化合物7を取得し、収率が57%である。

【0086】

実施例9 化合物8の合成

実施例1による方法のように、186ミリグラムの2-アミノ-4-メチルチアゾール-5-カルボン酸エチル、206ミリグラムのDCC、10ミリグラムのDMA P及び102ミリグラムの3-オキソ酪酸と一緒に反応し、200ミリグラムのエチル-4-メチル-2-アセトアセチルチアゾラミド-5-ギ酸エステルを取得し、収率が74%である。

【0087】

135ミリグラムのエチル-4-メチル-2-アセトアセチルチアゾラミド-5-ギ酸エステル、0.5ミリリットルの1M塩酸、34ミリグラムの亜硝酸ナトリウム及び76ミリグラムの2-アミノ-4-メチル-安息香酸と一緒に反応し、132ミリグラムの化合物8を取得し、収率が61%である。

【0088】

実施例10 化合物9の合成

実施例1のように、186ミリグラムの2-アミノ-4-メチルチアゾール-5-カルボン酸エチル、206ミリグラムのDCC、10ミリグラムのDMA P及び102ミリグラムの3-オキソ酪酸と一緒に反応し、200ミリグラムのエチル-4-メチル-2-アセトアセチルチアゾラミド-5-ギ酸エステルを取得し、収率が74%である。

【0089】

135ミリグラムのエチル-4-メチル-2-アセトアセチルチアゾラミド-5-ギ酸エステル、0.5ミリリットルの1M塩酸、34ミリグラムの亜硝酸ナトリウム及び76ミリグラムの2-アミノ-5-メチル-安息香酸と一緒に反応し、105ミリグラムの化合物9を取得し、収率が49%である。

【0090】

実施例11 化合物10の合成

実施例1による方法のように、186ミリグラムの2-アミノ-4-メチルチアゾール-5-カルボン酸エチル、206ミリグラムのDCC、10ミリグラムのDMA P及び102ミリグラムの3-オキソ酪酸と一緒に反応し、200ミリグラムのエチル-4-メチル-2-アセトアセチルチアゾラミド-5-ギ酸エステルを取得し、収率が74%である。

【0091】

135ミリグラムのエチル-4-メチル-2-アセトアセチルチアゾラミド-5-ギ酸エステル、0.5ミリリットルの1M塩酸、34ミリグラムの亜硝酸ナトリウム及び77ミリグラムの2-アミノ-5-フッ素-安息香酸と一緒に反応し、108ミリグラムの化合物10を取得し、収率が50%である。

【0092】

実施例12 化合物11の合成

実施例1による方法のように、186ミリグラムの2-アミノ-4-メチルチアゾール-5-カルボン酸エチル、206ミリグラムのDCC、10ミリグラムのDMA P及び102ミリグラムの3-オキソ酪酸と一緒に反応し、200ミリグラムのエチル-4-メチル-2-アセトアセチルチアゾラミド-5-ギ酸エステルを取得し、収率が74%である。

【0093】

135ミリグラムのエチル-4-メチル-2-アセトアセチルチアゾラミド-5-ギ酸エステル、0.5ミリリットルの1M塩酸、34ミリグラムの亜硝酸ナトリウム及び77ミリグラムの2-アミノ-4-フッ素-安息香酸と一緒に反応し、136ミリグラムの化合物11を取得し、収率が62%である。

【0094】

実施例13 化合物12の合成

実施例1による方法のように、186ミリグラムの2-アミノ-4-メチルチアゾール-

10

20

30

40

50

5-カルボン酸エチル、206ミリグラムのDCC、10ミリグラムのDMAP及び102ミリグラムの3-オキソ酪酸と一緒に反応し、200ミリグラムのエチル-4-メチル-2-アセトアセチルチアゾラミド-5-ギ酸エステルを取得し、収率が74%である。

【0095】

135ミリグラムのエチル-4-メチル-2-アセトアセチルチアゾラミド-5-ギ酸エステル、0.5ミリリットルの1M塩酸、34ミリグラムの亜硝酸ナトリウム及び81ミリグラムの2-アミノ-3-シアノ-安息香酸と一緒に反応し、92ミリグラムの化合物12を取得し、収率が41%である。

【0096】

実施例14 化合物13の合成

実施例1による方法のように、186ミリグラムの2-アミノ-4-メチルチアゾール-5-カルボン酸エチル、206ミリグラムのDCC、10ミリグラムのDMAP及び102ミリグラムの3-オキソ酪酸と一緒に反応し、200ミリグラムのエチル-4-メチル-2-アセトアセチルチアゾラミド-5-ギ酸エステルを取得し、収率が74%である。

【0097】

135ミリグラムのエチル-4-メチル-2-アセトアセチルチアゾラミド-5-ギ酸エステル、0.5ミリリットルの1M塩酸、34ミリグラムの亜硝酸ナトリウム及び76ミリグラムの2-アミノ-4-シアノ-安息香酸と一緒に反応し、172ミリグラムの化合物13を取得し、収率が78%である。

【0098】

実施例15 化合物14の合成

実施例1による方法のように、186ミリグラムの2-アミノ-4-メチルチアゾール-5-カルボン酸エチル、206ミリグラムのDCC、10ミリグラムのDMAP及び102ミリグラムの3-オキソ酪酸と一緒に反応し、200ミリグラムのエチル-4-メチル-2-アセトアセチルチアゾラミド-5-ギ酸エステルを取得し、収率が74%である。

【0099】

135ミリグラムのエチル-4-メチル-2-アセトアセチルチアゾラミド-5-ギ酸エステル、0.5ミリリットルの1M塩酸、34ミリグラムの亜硝酸ナトリウム及び91ミリグラムの2-アミノ-5-ニトロ-安息香酸と一緒に反応し、167ミリグラムの化合物14を取得し、収率が72%である。

【0100】

実施例16 化合物15の合成

実施例1のように、186ミリグラムの2-アミノ-4-メチルチアゾール-5-カルボン酸エチル、206ミリグラムのDCC、10ミリグラムのDMAP及び102ミリグラムの3-オキソ酪酸と一緒に反応し、200ミリグラムのエチル-4-メチル-2-アセトアセチルチアゾラミド-5-ギ酸エステルを取得し、収率が74%である。

【0101】

135ミリグラムのエチル-4-メチル-2-アセトアセチルチアゾラミド-5-ギ酸エステル、0.5ミリリットルの1M塩酸、34ミリグラムの亜硝酸ナトリウム及び85ミリグラムの2-アミノ-5-塩素-安息香酸と一緒に反応し、179ミリグラムの化合物15を取得し、収率が79%である。

【0102】

実施例17 化合物16の合成

実施例1による方法のように、186ミリグラムの2-アミノ-4-メチルチアゾール-5-カルボン酸エチル、206ミリグラムのDCC、10ミリグラムのDMAP及び102ミリグラムの3-オキソ酪酸と一緒に反応し、200ミリグラムのエチル-4-メチル-2-アセトアセチルチアゾラミド-5-ギ酸エステルを取得し、収率が74%である。

【0103】

135ミリグラムのエチル-4-メチル-2-アセトアセチルチアゾラミド-5-ギ酸エステル、0.5ミリリットルの1M塩酸、34ミリグラムの亜硝酸ナトリウム及び70

10

20

30

40

50

ミリグラムの４－アミノ－５－カルボン酸－ピリジンを一緒に反応し、１６４ミリグラムの化合物１６を取得し、収率が７９％である。

【０１０４】

実施例１８ 化合物１７の合成

実施例１による方法のように、１８６ミリグラムの２－アミノ－４－メチルチアゾール－５－カルボン酸エチル、２０６ミリグラムのＤＣＣ、１０ミリグラムのＤＭＡＰ及び１０２ミリグラムの３－オキソ酪酸を一緒に反応し、２００ミリグラムのエチル－４－メチル－２－アセトアセチルチアゾラミド－５－ギ酸エステルを取得し、収率が７４％である。

【０１０５】

１３５ミリグラムのエチル－４－メチル－２－アセトアセチルチアゾラミド－５－ギ酸エステル、０．５ミリリットルの１Ｍ塩酸、３４ミリグラムの亜硝酸ナトリウム及び７６ミリグラムの４－アミノ－５－ヒドロキシル－安息香酸を一緒に反応し、１３３ミリグラムの化合物１７を取得し、収率が６１％である。

【０１０６】

実施例１９ 化合物１８の合成

実施例１による方法のように、１８６ミリグラムの２－アミノ－４－メチルチアゾール－５－カルボン酸エチル、２０６ミリグラムのＤＣＣ、１０ミリグラムのＤＭＡＰ及び１０２ミリグラムの３－オキソ酪酸を一緒に反応し、２００ミリグラムのエチル－４－メチル－２－アセトアセチルチアゾラミド－５－ギ酸エステルを取得し、収率が７４％である。

【０１０７】

１３５ミリグラムのエチル－４－メチル－２－アセトアセチルチアゾラミド－５－ギ酸エステル、０．５ミリリットルの１Ｍ塩酸、３４ミリグラムの亜硝酸ナトリウム及び９１ミリグラムの２－アミノ－イソフタル酸を一緒に反応し、１１１ミリグラムの化合物１８を取得し、収率が４８％である。

【０１０８】

実施例２０ 化合物１９の合成

実施例１による方法のように、１８６ミリグラムの２－アミノ－４－メチルチアゾール－５－カルボン酸エチル、２０６ミリグラムのＤＣＣ、１０ミリグラムのＤＭＡＰ及び１０２ミリグラムの３－オキソ酪酸を一緒に反応し、２００ミリグラムのエチル－４－メチル－２－アセトアセチルチアゾラミド－５－ギ酸エステルを取得し、収率が７４％である。

【０１０９】

１３５ミリグラムのエチル－４－メチル－２－アセトアセチルチアゾラミド－５－ギ酸エステル、０．５ミリリットルの１Ｍ塩酸、３４ミリグラムの亜硝酸ナトリウム及び９１ミリグラムの２－アミノ－テレフタル酸を一緒に反応し、１４１ミリグラムの化合物１９を取得し、収率が６１％である。

【０１１０】

実施例２１ 化合物２０の合成

実施例１による方法のように、１８６ミリグラムの２－アミノ－４－メチルチアゾール－５－カルボン酸エチル、２０６ミリグラムのＤＣＣ、１０ミリグラムのＤＭＡＰ及び１０２ミリグラムの３－オキソ酪酸を一緒に反応し、２００ミリグラムのエチル－４－メチル－２－アセトアセチルチアゾラミド－５－ギ酸エステルを取得し、収率が７４％である。

【０１１１】

１３５ミリグラムのエチル－４－メチル－２－アセトアセチルチアゾラミド－５－ギ酸エステル、０．５ミリリットルの１Ｍ塩酸、３４ミリグラムの亜硝酸ナトリウム及び７６ミリグラムの２，５－ジアミノ－安息香酸を一緒に反応し、１３０ミリグラムの化合物２０を取得し、収率が６２％である。

【０１１２】

実施例２２ 化合物２１の合成

実施例１による方法のように、１１４ミリグラムの２－アミノ－４－メチルチアゾール、２０６ミリグラムのＤＣＣ、１０ミリグラムのＤＭＡＰ及び１０２ミリグラムの３－オ

10

20

30

40

50

キソ酪酸と一緒に反応し、185ミリグラムの4-メチル-2-アセトアセチルチアゾラミドを取得し、収率が93%である。

【0113】

100ミリグラムの4-メチル-2-アセトアセチルチアゾラミド、0.5ミリリットルの1M塩酸、34ミリグラムの亜硝酸ナトリウム及び70ミリグラムの2-アミノ-安息香酸と一緒に反応し、102ミリグラムの化合物21を取得し、収率が59%である。

【0114】

実施例23 化合物22の合成

実施例1のように、100ミリグラムの2-アミノ-チアゾール、206ミリグラムのDCC、10ミリグラムのDMAP及び102ミリグラムの3-オキソ酪酸と一緒に反応し、139ミリグラムの2-アセトアセチルチアゾラミドを取得し、収率が76%である。

【0115】

91ミリグラムの2-アセトアセチルチアゾラミド、0.5ミリリットルの1M塩酸、34ミリグラムの亜硝酸ナトリウム及び70ミリグラムの2-アミノ-安息香酸と一緒に反応し、102ミリグラムの化合物22を取得し、収率が59%である。

【0116】

実施例24 化合物23の合成

実施例1による方法のように、150ミリグラムの2-アミノ-ベンゾチアゾール、206ミリグラムのDCC、10ミリグラムのDMAP及び102ミリグラムの3-オキソ酪酸と一緒に反応し、158ミリグラムの2-アセトアセチルチアゾラミドを取得し、収率が68%である。

【0117】

116ミリグラムの2-アセトアセチルチアゾラミド、0.5ミリリットルの1M塩酸、34ミリグラムの亜硝酸ナトリウム及び70ミリグラムの2-アミノ-安息香酸と一緒に反応し、117ミリグラムの化合物23を取得し、収率が61%である。

【0118】

実施例25 化合物24の合成

実施例1による方法のように、92ミリグラムのアニリン、206ミリグラムのDCC、10ミリグラムのDMAP及び102ミリグラムの3-オキソ酪酸と一緒に反応し、125ミリグラムの2-アセトアセトアニリドを取得し、収率が71%である。

【0119】

88ミリグラムの2-アセトアセトアニリド、0.5ミリリットルの1M塩酸、34ミリグラムの亜硝酸ナトリウム及び70ミリグラムの2-アミノ-安息香酸と一緒に反応し、97ミリグラムの化合物24を取得し、収率が59%である。

【0120】

実施例26 化合物25の合成

実施例1による方法のように、93ミリグラムの2-アミノ-ピリジン、206ミリグラムのDCC、10ミリグラムのDMAP及び102ミリグラムの3-オキソ酪酸と一緒に反応し、104ミリグラムの2-アセトアセチルピリジンを取得し、収率が59%である。

【0121】

88ミリグラムの2-アセトアセチルピリジン、0.5ミリリットルの1M塩酸、34ミリグラムの亜硝酸ナトリウム及び70ミリグラムの2-アミノ-安息香酸と一緒に反応し、85ミリグラムの化合物25を取得し、収率が52%である。

【0122】

実施例27 化合物26の合成

実施例1による方法のように、99ミリグラムの4-アミノ-ピペリジン、206ミリグラムのDCC、10ミリグラムのDMAP及び102ミリグラムの3-オキソ酪酸と一緒に反応し、128ミリグラムの3-オキソ-N-ピペリジン-4-ブチルアミドを取得し、収率が70%である。

【0123】

91ミリグラムの3-オキソ-N-ピペリジン-4-ブチルアミド、0.5ミリリットルの1M塩酸、34ミリグラムの亜硝酸ナトリウム及び70ミリグラムの2-アミノ安息香酸と一緒に反応し、75ミリグラムの化合物26を取得し、収率が45%である。

【0124】

実施例28 化合物27の合成

実施例1による方法のように、133ミリグラムのテトラヒドロイソキノリン、206ミリグラムのDCC、10ミリグラムのDMA P及び102ミリグラムの3-オキソ酪酸と一緒に反応し、129ミリグラムの1-テトラヒドロイソキノリンブチル-1,3-ジオンを取得し、収率が60%である。

108ミリグラムの1-テトラヒドロイソキノリンブチル-1,3-ジオン、0.5ミリリットルの1M塩酸、34ミリグラムの亜硝酸ナトリウム及び70ミリグラムの2-アミノ安息香酸と一緒に反応し、86ミリグラムの化合物27を取得し、収率が47%である。

【0125】

実施例29 化合物28の合成

実施例1による方法のように、88ミリグラムのモルホリン、206ミリグラムのDCC、10ミリグラムのDMA P及び102ミリグラムの3-オキソ酪酸と一緒に反応し、106ミリグラムのアセトアセチルモルホリンアミドを取得し、収率が63%である。

【0126】

85ミリグラムのアセトアセチルモルホリンアミド、0.5ミリリットルの1M塩酸、34ミリグラムの亜硝酸ナトリウム及び70ミリグラムの2-アミノ安息香酸と一緒に反応し、89ミリグラムの化合物28を取得し、収率が56%である。

【0127】

実施例30 化合物29の合成

実施例1による方法のように、119ミリグラムの2-アミノ-5-シアノピリジン、206ミリグラムのDCC、10ミリグラムのDMA P及び102ミリグラムの3-オキソ酪酸と一緒に反応し、137ミリグラムの5-シアノピリジン-2-アセトアセトアミドを取得し、収率が67%である。

【0128】

101ミリグラムの5-シアノピリジン-2-アセトアセトアミド、0.5ミリリットルの1M塩酸、34ミリグラムの亜硝酸ナトリウム及び70ミリグラムの2-アミノ安息香酸と一緒に反応し、88ミリグラムの化合物29を取得し、収率が50%である。

【0129】

実施例31 化合物30の合成

実施例1による方法のように、110ミリグラムの2-アミノ-6-ヒドロキシルピリジン、206ミリグラムのDCC、10ミリグラムのDMA P及び102ミリグラムの3-オキソ酪酸と一緒に反応し、160ミリグラムの6-ヒドロキシルピリジン-2-アセトアセトアミドを取得し、収率が83%である。

【0130】

96ミリグラムの6-ヒドロキシルピリジン-2-アセトアセトアミド、0.5ミリリットルの1M塩酸、34ミリグラムの亜硝酸ナトリウム及び70ミリグラムの2-アミノ安息香酸と一緒に反応し、106ミリグラムの化合物30を取得し、収率が62%である。

【0131】

実施例32 動物実験

実験方法では、8週齢の雌マウス100匹を10群に分けて、各群に10匹のマウスを入れた。正常群、モデル群及び投与群にランダムに分けられる。モデル群と投与群のマウスを一晩絶食させ、0.1mlの10%抱水クロラルで麻酔した後、両側卵巣摘出手術を行った。手術後、感染を防ぐために、0.1ml/匹でペニシリン注射液を注射し、1

10

20

30

40

50

日 1 回、合計 7 回である。モデリングの 4 週間後、経口投与によって実験を行う。生理食塩水を用いて薬物を調製し、投与群のマウスに、各 10 mg / kg / 日を投与する。正常群とモデル群に、生理食塩水のみを投与する。投与 4 週間後、マウスの背中の毛の状況を観察する。

【0132】

治療効果の判定、

治癒、脱毛が完全に治癒し、正常群と違いがない。

改善、脱毛が減少し、モデル群と大きく異なり、正常群との違いが小さい。

無効、脱毛が減少せず、モデル群との違いがない。

治療効果は表 1 で示され、

表 1 投与後のマウスの脱毛治療効果

群	薬物番号	数	治癒	改善	無効	総実効レート (%)
投与群 1	2	10	10	0	0	100%
投与群 2	4	10	8	2	0	100%
投与群 3	10	10	2	3	5	50%
投与群 4	12	10	8	1	1	90%
投与群 5	17	10	7	1	2	80%
投与群 6	24	10	10	0	0	100%
投与群 7	28	10	10	0	0	100%
投与群 8	30	10	4	3	3	70%

【0133】

表 1 から分かるように、化合物 2、4、24 及び 28 の総実効レートはいずれも 100 % である。化合物 2、24 及び 28 の治癒率は 100 % である。図 3、8 及び 9 で示されるように、これらの 3 つの薬物を投与したラットは、その毛が完全に回復することができ、且つ正常群（図 1）との違いがない。結果から分かるように、このような化合物は毛の成長を効果的に促進することができ、脱毛を治療するための新しいタイプの薬物として使用することができる。

【0134】

本明細書の説明において、「一実施例」、「いくつかの実施例」、「例」、「具体例」、又は「いくつかの例」という参照用語などの説明は、該実施例又は例を組み合わせで説明した具体的な特徴、構造、材料又は特点が本発明の少なくとも 1 つの実施例又は例に含まれる。本明細書において、上記の用語の例示的な叙述は必ずしも同じ実施例又は例を指す必要がない。さらに、説明される具体的な特徴、構造、材料又は特点是任意の 1 つ又は複数の実施例又は例において適切な方式で結合することができる。なお、矛盾がない場合、当業者は、本明細書に記載されている異なる実施例又は例及び異なる実施例又は例の特徴を結合及び組み合わせることができる。

【0135】

本発明の実施例を以上で示し、説明したが、理解できるものとして、上記実施例は例示的なものであり、本発明を制限するものとして理解されるべきではなく、当業者は、本発明の範囲内で上記実施例に対して変化、修正、置換及び変形を行うことができる。

【図面】

【図 1】

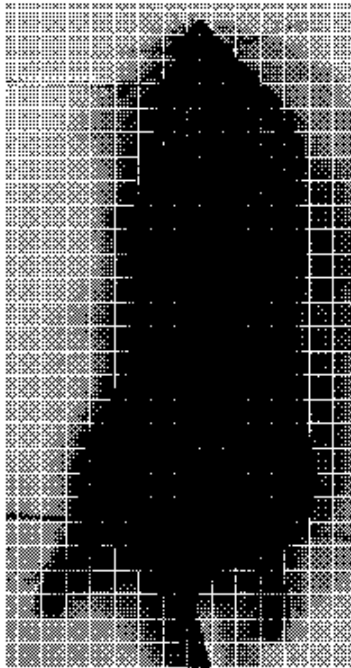


図 1

【図 2】

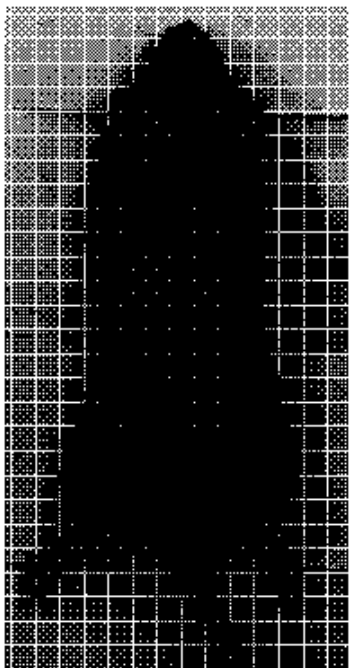


図 2

【図 3】

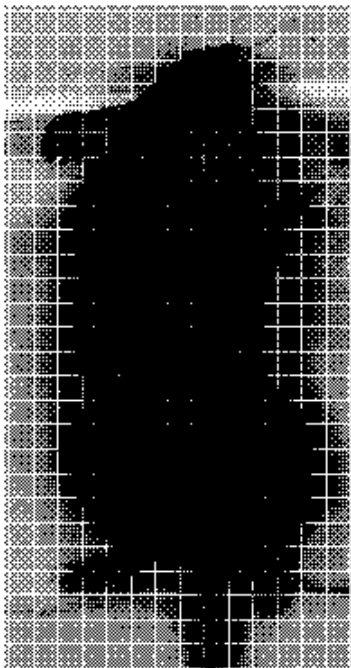


図 3

【図 4】

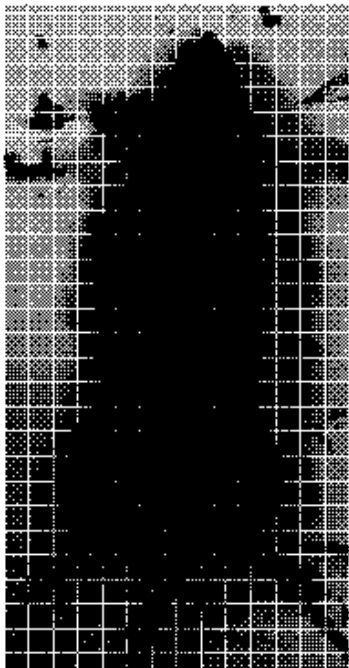


図 4

10

20

30

40

50

【图 5】

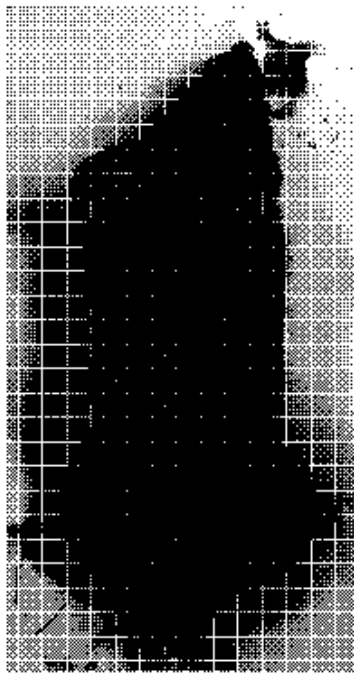


图 5

【图 6】

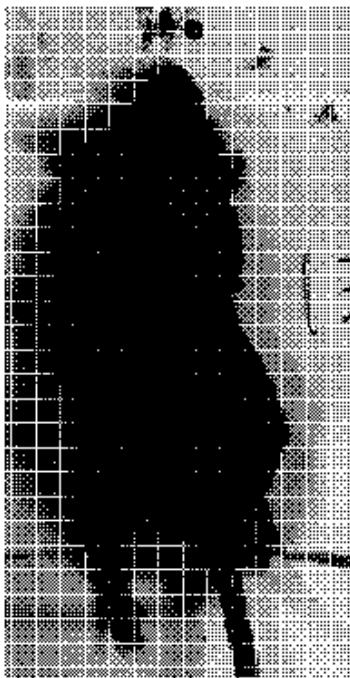


图 6

【图 7】

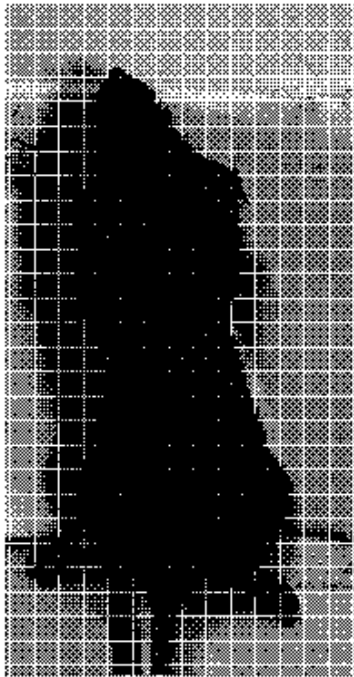


图 7

【图 8】

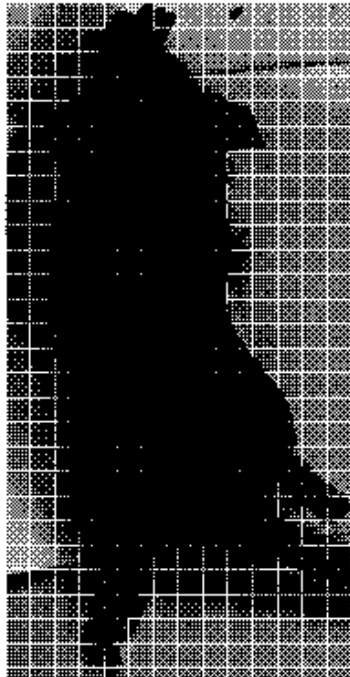


图 8

10

20

30

40

50

【図 9】

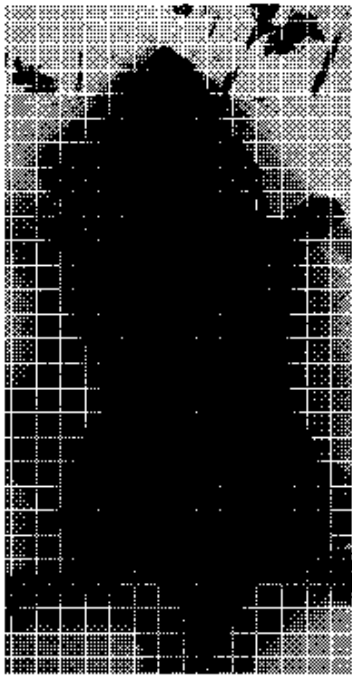


图 9

【図 10】

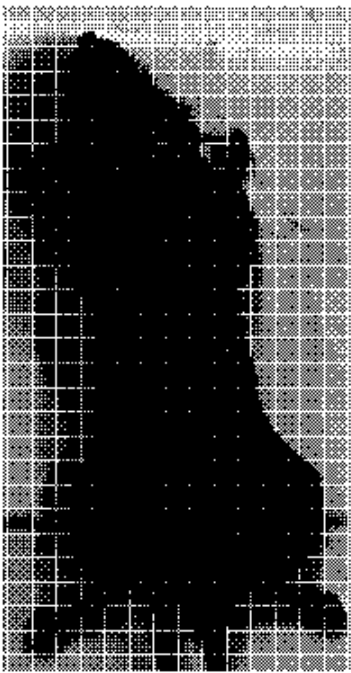


图 10

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 C	251/80	(2006.01)	C 0 7 C	251/80
C 0 7 D	213/75	(2006.01)	C 0 7 D	213/75
C 0 7 D	277/46	(2006.01)	C 0 7 D	277/46
C 0 7 D	295/185	(2006.01)	C 0 7 D	295/185

(72)発明者 顧瓊

中華人民共和国広東省深▲せん▼市宝安区石岩街道竜騰社区松白公路北側方正科技工業園研發楼 4
2 1

(72)発明者 徐峻

中華人民共和国広東省深▲せん▼市宝安区石岩街道竜騰社区松白公路北側方正科技工業園研發楼 4
2 1

審査官 神谷 昌克

(56)参考文献

特表 2 0 2 2 - 5 4 0 0 6 3 (J P , A)

特開 2 0 1 6 - 1 3 8 0 9 3 (J P , A)

国際公開第 2 0 0 9 / 1 3 7 4 7 1 (W O , A 1)

Database REGISTRY, 2001年, RN 331968-10-6, Retrieved from STN international [online]
;retrieved on 17 January 2023

Zeitschrift fur Naturforschung B, 1977年, Vol. 32, No. 8, pp.863-868, DOI: 10.1515/zn
b-1977-0806

(58)調査した分野 (Int.Cl., D B 名)

C 0 7 C

C 0 7 D

A 6 1 K

C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)