

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6316799号  
(P6316799)

(45) 発行日 平成30年4月25日 (2018. 4. 25)

(24) 登録日 平成30年4月6日 (2018. 4. 6)

(51) Int. Cl.

F I

<b>C O 7 K</b>	<b>7/06</b>	<b>(2006. 01)</b>	<b>C O 7 K</b>	<b>7/06</b>	<b>Z N A</b>
<b>A 6 1 K</b>	<b>38/08</b>	<b>(2006. 01)</b>	<b>A 6 1 K</b>	<b>38/08</b>	
<b>A 6 1 K</b>	<b>8/64</b>	<b>(2006. 01)</b>	<b>A 6 1 K</b>	<b>8/64</b>	
<b>A 6 1 Q</b>	<b>19/00</b>	<b>(2006. 01)</b>	<b>A 6 1 Q</b>	<b>19/00</b>	
<b>A 6 1 Q</b>	<b>5/00</b>	<b>(2006. 01)</b>	<b>A 6 1 Q</b>	<b>5/00</b>	

請求項の数 23 (全 81 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2015-504968 (P2015-504968)  
 (86) (22) 出願日 平成25年4月12日 (2013. 4. 12)  
 (65) 公表番号 特表2015-514125 (P2015-514125A)  
 (43) 公表日 平成27年5月18日 (2015. 5. 18)  
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2013/057674  
 (87) 国際公開番号 W02013/153196  
 (87) 国際公開日 平成25年10月17日 (2013. 10. 17)  
 審査請求日 平成28年4月8日 (2016. 4. 8)  
 (31) 優先権主張番号 12382145. 6  
 (32) 優先日 平成24年4月13日 (2012. 4. 13)  
 (33) 優先権主張国 欧州特許庁 (EP)  
 (31) 優先権主張番号 61/652, 624  
 (32) 優先日 平成24年5月29日 (2012. 5. 29)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

前置審査

(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  
 スビル 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 フェレル モンティエル, アントニオ  
 スペイン国 エー03540 アリカンテ  
 -サン ホアン デ アラカント, アベ  
 ニーダ アンサルド 4, プロケーイグ  
 リエガ, 2オーエネ, エエセセ. 3  
 最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ニューロンの開口分泌を阻害する化合物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

一般式 (I)

$$R_1 - W_n - X_m - AA_1 - AA_2 - AA_3 - AA_4 - AA_5 - AA_6 - Y_p - Z_q - R_2 \quad (I)$$

の化合物であって、

式 (I) の配列  $AA_1 - AA_2 - AA_3 - AA_4 - AA_5 - AA_6$  が配列番号 27 の配列であるか、または

式 (I) の配列  $AA_1 - AA_2 - AA_3 - AA_4 - AA_5 - AA_6$  が、配列番号 3、4、10、11、14、15、16、23、24、25、26、30、32 または 43 の  $AA_1 - AA_2 - AA_3 - AA_4 - AA_5$  と同じ  $AA_1 - AA_2 - AA_3 - AA_4 - AA_5$  と、  
 - Met -、- Met O - および - Met O<sub>2</sub> - により形成される基から選択される  $AA_6$  とからなり；

W、X、Y、Z が、アミノ酸であり、独立して、それら自体の間から選択され；

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

n + m + p + q が、2 以下であり；

$R_1$  が、H、ポリエチレング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ラルキル、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  $R_5 - CO -$  (式中、 $R_5$  は、H、非環式置換または非置換脂肪族基、置換または

10

20

非置換アリシクリル、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、置換または非置換ヘテロシクリルおよび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基から選択される)により形成される基から選択され、

$R_2$  が、 $-NR_3R_4$ 、 $-OR_3$  および  $-SR_3$  (式中、 $R_3$  および  $R_4$  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、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基から選択される)により形成される基から選択され、

$R_1$  および  $R_2$  が、アミノ酸ではない

ことを特徴とする化合物、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。

10

#### 【請求項 2】

前記式 (I) の配列  $AA_1 - AA_2 - AA_3 - AA_4 - AA_5 - AA_6$  が、配列番号 3、4、10、11、14、15、16、23、24、25、26、27、30、32 および 43 の配列からなる群から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

#### 【請求項 3】

$n$ 、 $m$ 、 $p$  および  $q$  のそれぞれが、0 である、請求項 2 に記載の化合物。

#### 【請求項 4】

$AA_1$  が、 $-Arg-$ 、 $-Gln-$ 、 $-Asn-$ 、 $-Glu-$  および  $-Asp-$  により形成される基から選択され、 $AA_2$  が、 $-Asp-$  であり、 $AA_3$  が、 $-Ile-$  であり、 $AA_4$  が、 $-Ala-$  であり、 $AA_5$  が、 $-Lys-$ 、 $-Gln-$ 、 $-Asn-$ 、 $-Glu-$  および  $-Arg-$  により形成される基から選択され、 $AA_6$  が、 $-Met-$ 、 $-MetO-$  および  $-MetO_2-$  により形成される基から選択される、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の化合物。

20

#### 【請求項 5】

$R_1$  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ルにより形成される基から選択され、 $AA_1$  が、 $-L-Arg-$ 、 $-L-Gln-$ 、 $-L-Asn-$ 、 $-L-Glu-$  および  $-L-Asp-$  により形成される基から選択され、 $AA_2$  が、 $-L-Asp-$  であり、 $AA_3$  が、 $-L-Ile-$  および  $-L-Phe-$  により形成される基から選択され、 $AA_4$  が、 $-L-Ala-$  および  $-L-Asp-$  により形成される基から選択され、 $AA_5$  が、 $-L-Lys-$ 、 $-L-Gln-$ 、 $-L-Asn-$ 、 $-L-Glu-$  および  $-L-Arg-$  により形成される基から選択され、 $AA_6$  が、 $-L-Met-$ 、 $-L-MetO-$ 、 $-L-MetO_2-$  および  $-L-Trp-$  により形成される基から選択され、 $R_2$  が、 $-NR_3R_4$  および  $-OR_3$  (式中、 $R_3$  および  $R_4$  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)により形成される基から選択され、ただし、 $AA_1$  が  $-L-Gln-$  であり、 $AA_2$  が  $-L-Asp-$  であり、 $AA_3$  が  $-L-Ile-$  であり、 $AA_5$  が  $-L-Arg-$  であり、 $AA_6$  が  $-L-Trp-$  である場合、 $AA_4$  が  $-L-Ala-$  である、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の化合物。

30

#### 【請求項 6】

$R_1$  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ルにより形成される基から選択され、 $AA_1$  が、 $-L-Arg-$ 、 $-L-Gln-$ 、 $-L-Asn-$ 、 $-L-Glu-$  および  $-L-Asp-$  により形成される基から選択され、 $AA_2$  が、 $-L-Asp-$  であり、 $AA_3$  が、 $-L-Ile-$  であり、 $AA_4$  が、 $-L-Ala-$  であり、 $AA_5$  が、 $-L-Lys-$ 、 $-L-Gln-$ 、 $-L-Asn-$ 、 $-L-Glu-$  および  $-L-Arg-$  により形成される基から選択され、 $AA_6$  が、 $-L-Met-$ 、 $-L-MetO-$  および  $-L-MetO_2-$  により形成される基から選択され、 $R_2$  が、 $-NR_3R_4$  および  $-OR_3$  (式中、 $R_3$  および  $R_4$  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)により形成される基から選択される、請求項 5 に記載の化合物。

40

50

## 【請求項 7】

$R_1$  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ルにより形成される基から選択され、 $AA_1$  が、 $-L-Asn-$ 、 $-L-Arg-$  および  $-L-Asp-$  により形成される基から選択され、 $AA_2$  が、 $-L-Asp-$  であり、 $AA_3$  が、 $-L-Ile-$  および  $-L-Phe-$  により形成される基から選択され、 $AA_4$  が、 $-L-Asp-$  および  $-L-Ala-$  により形成される基から選択され、 $AA_5$  が、 $-L-Gln-$  および  $-L-Asn$  により形成される基から選択され、 $AA_6$  が、 $-L-Trp-$  および  $-L-Met-$ 、 $-L-MetO-$  および  $-L-MetO_2-$  により形成される基から選択され、 $R_2$  が、 $-NR_3R_4$  および  $-OR_3$  (式中、 $R_3$  および  $R_4$  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) により形成される基から選択される、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の化合物。

10

## 【請求項 8】

$R_1$  が、H、アセチル、ラウロイル、ミリストイルまたはパルミトイルにより形成される基から選択され、 $AA_1$  が、 $-L-Asn-$  であり、 $AA_2$  が、 $-L-Asp-$  であり、 $AA_3$  が、 $-L-Ile-$  であり、 $AA_4$  が、 $-L-Ala-$  であり、 $AA_5$  が、 $-L-Gln-$  であり、 $AA_6$  が、 $-L-Met-$ 、 $-L-MetO-$  または  $-L-MetO_2-$  であり、 $R_2$  が、 $-NR_3R_4$  または  $-OR_3$  (式中、 $R_3$  および  $R_4$  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) である、請求項 7 に記載の化合物。

## 【請求項 9】

20

$R_1$  が、H、アセチル、ラウロイル、ミリストイルまたはパルミトイルにより形成される基から選択され、 $AA_1$  が、 $-L-Arg-$  であり、 $AA_2$  が、 $-L-Asp-$  であり、 $AA_3$  が、 $-L-Phe-$  であり、 $AA_4$  が、 $-L-Asp-$  であり、 $AA_5$  が、 $-L-Gln-$  であり、 $AA_6$  が、 $-L-Trp-$  であり、 $R_2$  が、 $-NR_3R_4$  または  $-OR_3$  (式中、 $R_3$  および  $R_4$  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) である、請求項 7 に記載の化合物。

## 【請求項 10】

$R_1$  が、H、アセチル、ラウロイル、ミリストイルまたはパルミトイルにより形成される基から選択され、 $AA_1$  が、 $-L-Asp-$  であり、 $AA_2$  が、 $-L-Asp-$  であり、 $AA_3$  が、 $-L-Ile-$  であり、 $AA_4$  が、 $-L-Ala-$  であり、 $AA_5$  が、 $-L-Asn-$  であり、 $AA_6$  が、 $-L-Met-$ 、 $-L-MetO-$  または  $-L-MetO_2-$  であり、 $R_2$  が、 $-NR_3R_4$  または  $-OR_3$  (式中、 $R_3$  および  $R_4$  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) である、請求項 7 に記載の化合物。

30

## 【請求項 11】

請求項 1 から 10 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、化粧用組成物または医薬組成物。

## 【請求項 12】

40

一般式 (I) の前記化合物、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、マイクロスフェア、ナノスフェア、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、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質支持体上に吸着されている、請求項 11 に

50

記載の組成物。

【請求項 1 3】

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、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、石鹸、シャンプー、コンディショナー、セラム、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、丸剤、散剤、顆粒、チューインガム、溶液、懸濁液、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 1 1 または 1 2 に記載の組成物。

10

【請求項 1 4】

請求項 1 1 ~ 1 3 のいずれかに記載の組成物であって、  
 ニューロンの開口分泌を阻害する薬剤、抗コリン剤、筋収縮を阻害する薬剤、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を阻害する薬剤、皮膚緩和剤、メラニン合成刺激もしくは阻害薬剤、ホワイティ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シンターゼ阻害薬剤、5 - 還元酵素阻害薬剤、リシルヒドロキシラーゼ阻害薬剤および/もしくはプロリルヒドロキシラーゼ阻害薬剤、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薬剤、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、抗ヒスタミン剤、抗ウイルス剤、抗寄生虫剤、乳化剤、皮膚軟化薬、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、アルファヒドロキシ酸、ベータヒドロキシ酸、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、目の下の隈を低下もしくは処置することができる薬剤、角質除去剤、角質溶解剤、剥落剤、抗微生物剤、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する薬剤および/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薬剤、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薬剤、アクアポリン合成をモジュレートする薬剤、アクアポリンファミリー由来のタンパク質、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薬剤、セラミド、脂肪酸、コラーゲン分解を阻害する薬剤、マトリックスメタロプロテインナーゼ阻害薬剤、エラスチン分解を阻害する薬剤、セリンプロテアーゼを阻害する薬剤、線維芽細胞増殖を刺激する薬剤、ケラチノサイト増殖を刺激する薬剤、脂肪細胞増殖を刺激する薬剤、メラノサイト増殖を刺激する薬剤、ケラチノサイト分化を刺激する薬剤、脂肪細胞分化を刺激もしくは遅延させる薬剤、抗過角化症剤、抗面皰剤、抗乾癬剤、DNA修復剤、DNA保護剤、安定剤、敏感肌の処置および/もしくはケアのための薬剤、ファームング剤、抗ストレッチマーク剤、結合剤、皮脂産生を調節する薬剤、脂肪分解剤もしくは脂肪分解を刺激する薬剤、脂肪生成剤、PGC-1 発現をモジュレートする薬剤、PPAR をモジュレートする薬剤、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薬剤、抗セルライト剤、PAR-2の活性を阻害する薬剤、治癒を刺激する薬剤、コアジュバント治癒剤、再上皮化を刺激する薬剤、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薬剤、新脈管形成を刺激する薬剤、血管透過性を阻害する薬剤、静脈強壮剤、細胞代謝に作用する薬剤、真皮-表皮接合部を改善するための薬剤、発毛を誘導する薬剤、発毛阻害または遅延剤、抜け毛を遅延させる薬剤、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、生物工学的な方法から得られる薬剤、ミネラル塩、細胞エキス、日焼け止め

20

30

40

50

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アジュバントも含む、組成物。

【請求項 15】

医薬において使用するための組成物であって、請求項 1 から 10 のいずれかに定義されるとおりの、一般式 (I) 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を含む、組成物。

【請求項 16】

筋痙縮、ジストニア、局所性ジストニア、眼瞼けいれん、捻転ジストニア、頸部ジストニアまたは斜頸、喉頭ジストニアまたはけいれん性発声障害、顎口腔ジストニア、肢ジストニア、書痙、音楽家痙攣、足ジストニア、歯ぎしり、顔面の歪み、片側顔面けいれん、チック、斜視、分節性ジストニア、メージュ症候群、多巣性ジストニア、片側性ジストニア、ドーパミン応答性ジストニア、瀬川ジストニア、振戦、パーキンソン病、神経インピンジメント、アルツハイマー病およびトウレット症候群により形成される群から選択される、ニューロンの開口分泌を阻害することによって改善される疼痛、炎症、そう痒、多汗症、ならびに / または神経学的、強迫性および / もしくは精神神経系疾患および / もしくは障害の処置および / または予防におけるその使用のための組成物であって、一般式 (I)

$R_1 - W_n - X_m - AA_1 - AA_2 - AA_3 - AA_4 - AA_5 - AA_6 - Y_p - Z_q - R_2$  (I) 20

の化合物であって

式 (I) の配列  $AA_1 - AA_2 - AA_3 - AA_4 - AA_5 - AA_6$  が配列番号 27 の配列であるか、または

式 (I) の配列  $AA_1 - AA_2 - AA_3 - AA_4 - AA_5 - AA_6$  が、配列番号 3、4、10、11、14、15、16、23、24、25、26、30、32 または 43 の  $AA_1 - AA_2 - AA_3 - AA_4 - AA_5$  と同じ  $AA_1 - AA_2 - AA_3 - AA_4 - AA_5$  と、 $-Met-$ 、 $-MetO-$  および  $-MetO_2-$  により形成される基から選択される  $AA_6$  とからなり；

$W$ 、 $X$ 、 $Y$ 、 $Z$  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 以下であり；

$R_1$  が、H、ポリエチレング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 (alicyclic)、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ラルキル、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  $R_5 - CO -$  (式中、 $R_5$  は、H、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、置換または非置換アリール、置換または非置換アラルキル、置換または非置換ヘテロシクリルおよび置換または非置換ヘテロアリーラルキルにより形成される基から選択される) により形成される基から選択され；

$R_2$  が、 $-NR_3R_4$ 、 $-OR_3$  および  $-SR_3$  (式中、 $R_3$  および  $R_4$  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、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ラルキル、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基から選択される) により形成される基から選択され；

$R_1$  および  $R_2$  が、アミノ酸ではない

ことを特徴とする化合物、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を含む、組成物。

【請求項 17】

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、一般式 (I)

10

20

30

40

50

$R_1 - W_n - X_m - AA_1 - AA_2 - AA_3 - AA_4 - AA_5 - AA_6 - Y_p - Z_q - R_2$  (I)

の化合物であって、

式(I)の配列  $AA_1 - AA_2 - AA_3 - AA_4 - AA_5 - AA_6$  が配列番号 27 の配列であるか、または

式(I)の配列  $AA_1 - AA_2 - AA_3 - AA_4 - AA_5 - AA_6$  が、配列番号 3、4、10、11、14、15、16、23、24、25、26、30、32 または 43 の  $AA_1 - AA_2 - AA_3 - AA_4 - AA_5$  と同じ  $AA_1 - AA_2 - AA_3 - AA_4 - AA_5$  と、- Met -、- Met O - および - Met O<sub>2</sub> - により形成される基から選択される  $AA_6$  とからなり；

10

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 以下であり；

$R_1$  が、H、ポリエチレング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ラルキル、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  $R_5 - CO -$  (式中、 $R_5$  は、H、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、置換または非置換アリール、置換または非置換アラルキル、置換または非置換ヘテロシクリル および置換または非置換ヘテロアリーラルキルにより形成される基から選択される) により形成される基から選択され；

20

$R_2$  が、 $-NR_3R_4$ 、 $-OR_3$  および  $-SR_3$  (式中、 $R_3$  および  $R_4$  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、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ラルキル、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基から選択される) により形成される基から選択され；

$R_1$  および  $R_2$  が、- アミノ酸ではない

ことを特徴とする化合物、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使用。

#### 【請求項 18】

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 / またはケアが、老化および / もしくは光老化の処置および / もしくは予防、皺および / もしくは表情皺の処置および / もしくは予防、発汗の処置および / もしくは予防、胼胝、疣贅により形成される群から選択される皮膚障害の処置および / もしくはケア、発毛を刺激する処置、ならびに / または抜け毛の予防である、請求項 17 に記載の使用。

30

#### 【請求項 19】

前記式(I)の配列  $AA_1 - AA_2 - AA_3 - AA_4 - AA_5 - AA_6$  が、配列番号 3、4、10、11、14、15、16、23、24、25、26、27、30、32 および 43 の配列からなる群から選択される、請求項 17 または 18 に記載の使用。

#### 【請求項 20】

n、m、p および q のそれぞれが、0 である、請求項 19 に記載の使用。

40

#### 【請求項 21】

ニューロンの開口分泌の阻害におけるその使用のための組成物であって、一般式(I)

$R_1 - W_n - X_m - AA_1 - AA_2 - AA_3 - AA_4 - AA_5 - AA_6 - Y_p - Z_q - R_2$  (I)

の化合物であって、

式(I)の配列  $AA_1 - AA_2 - AA_3 - AA_4 - AA_5 - AA_6$  が配列番号 27 の配列であるか、または

式(I)の配列  $AA_1 - AA_2 - AA_3 - AA_4 - AA_5 - AA_6$  が、配列番号 3、4、10、11、14、15、16、23、24、25、26、30、32 または 43 の  $AA_1 - AA_2 - AA_3 - AA_4 - AA_5$  と同じ  $AA_1 - AA_2 - AA_3 - AA_4 - AA_5$  と、- Met -、- Met O - および - Met O<sub>2</sub> - により形成される基から選択される  $AA_6$  とからなり；

50

$A_1 - A A_2 - A A_3 - A A_4 - A A_5$  と同じ  $A A_1 - A A_2 - A A_3 - A A_4 - A A_5$  と、  
 $- Met -$ 、 $- Met O -$  および  $- Met O_2 -$  により形成される基から選択される  $A A_6$  とからなり；

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 以下であり；

$R_1$  が、H、ポリエチレング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、置換または非置換アラルキル および  $R_5 - CO -$  (式中、 $R_5$  は、H、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、置換または非置換アリール、置換または非置換アラルキル、置換または非置換ヘテロシクリル および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基から選択される) により形成される基から選択され；

$R_2$  が、 $- NR_3 R_4$ 、 $- OR_3$  および  $- SR_3$  (式中、 $R_3$  および  $R_4$  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、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基から選択される) により形成される基から選択され；

$R_1$  および  $R_2$  が、 $-$  アミノ酸ではないことを特徴とする化合物、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を含む、組成物。

#### 【請求項 22】

前記式 (I) の配列  $A A_1 - A A_2 - A A_3 - A A_4 - A A_5 - A A_6$  が、配列番号 3、4、10、11、14、15、16、23、24、25、26、27、30、32 および 43 の配列からなる群から選択される、請求項 16 または 21 に記載の組成物。

#### 【請求項 23】

n、m、p および q のそれぞれが、0 である、請求項 22 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、ニューロンの開口分泌を阻害することができる化合物、およびニューロンの開口分泌の阻害を必要とする状態、障害および / または疾患、例えば筋痙縮、疼痛、炎症、発汗、顔面非対称および / または顔の皺、好ましくは表情皺の処置に有用なこれらの化合物を含有する化粧品組成物または医薬組成物に言及する。

#### 【背景技術】

#### 【0002】

#### 発明の背景

ボツリヌス毒素 (ボツリヌス神経毒としても公知) は、グラム陽性菌 *Clostridium botulinum* によって産生される神経毒である。ボツリヌス毒素は、神経筋接合部の前シナプス軸索終末におけるアセチルコリンの放出 (シナプス伝達) を阻害することにより筋肉麻痺を引き起こし、従って、神経伝達および筋収縮を防止することによって作用する。ボツリヌス毒素による筋肉麻痺効果は、治療目的ならびに化粧効果の両方のために用いられてきた。ボツリヌス毒素の制御された投与は、広範な状態、障害および疾患、例えば膀胱の障害および疾患 (EP 2 273 976 A2)、早漏 (US 2 011 / 052 636 A1)、持続勃起症 (US 6 776 991 B2)、潰瘍および胃食道逆流症 (US 7 238 357 B2)、甲状腺機能亢進症および甲状腺機能低下症に関連する障害および疾患 (US 6 740 321 B2)、原発性副甲状腺機能亢進の障害および疾患 (US 6 974 793 B2)、発汗および多汗症 (US 6 974 578 B2 および US 6 683 049 B2)、目の炎症性障害および疾患 (US 7 465 458 B2 および US 7 22

10

20

30

40

50

0422B2)、斜視(US6841156)、耳の障害および疾患(US6265379B2およびUS6358926B2)、過剰の耳垢分泌(US2010/028385)、精神神経系障害および疾患、例えばアルツハイマー病、不安症、統合失調症、躁病、うつ病(US7811587B2)、様々な強迫性障害および疾患、例えば強迫観念、強迫性皮膚摘み取り、トゥレット症候群、抜毛癖(US7393537B2)、脳性麻痺(US6939852B2)、ゴナドトロピンに係する障害および疾患(WO02/074327)、様々ながん(US6139845B2、US7838007B2)、新生物(US7709440B2)、中でも頭痛、片頭痛、線維筋痛、関節炎または神経障害性疼痛を含む様々な種類の疼痛(US2010/266638、US7811586B2、US7704524B2、US7704511B2、US7468189B2、US7255866B2、US7091176B2、US6887476B2、US6869610B2、US6838434B2、US6641820B2、US6623742B2、US6565870B1、US6500436B1、US6458365B1、US6423319B1、US6113915AおよびUS5714468A)、神経原性炎症(US6063768B2)、自律神経系の様々な障害および疾患、例えば耳炎および類洞障害(US5766605A)、平滑筋の障害および疾患(US5437291A)、神経インピンジメント(nerve impingement)(US2003/0224019)、てんかん(US7357934B2)、ジストニア(US6872397B2)、振戦(US6861058B2)、パーキンソン病(US6620415B2)、めまい(US7270287B2)、骨粗鬆症(WO2011/038015)、皮膚の様々な障害および疾患、例えば皮膚における胼胝、疣贅、潰瘍および病変(US8048423B2、US2011/206731)、乾癬および皮膚炎(US5670484A)、血管過反応(vascular hyperactivity)および酒さ(WO2010/114828)、ざ瘡(WO03/011333)、発毛および毛髪の維持(US6299893B1)、顔の皺(US7255865B2)、眉および前頭部の下垂(US2011/280978)または中でも口角下垂(US6358917B1)の処置に用いられてきた。

#### 【0003】

しかし、ボツリヌス毒素に固有の毒性は、投与されると、広範な用量で望ましくない二次的効果、例えば免疫原性応答、頭痛、悪心、麻痺または筋力低下、呼吸不全をもたらし、さらに極度の場合には、処置を受けた被験体を死亡させてしまう[FDA News、2008年2月8日、「FDA Notifies Public of Adverse Reactions Linked to Botox Use」;Cote、T. R.ら、「Botulinum toxin type A injections: Adverse events reported to the US Food and Drug Administration in therapeutic and cosmetic cases」J. Amer. Acad. Derm. 2005年、53巻(3号)、407~415頁]。これらの重度の二次的効果により、処置費用が高価であることも一緒になって、治療または化粧目的でのボツリヌス毒素の適用が著しく制限され、ボツリヌス毒素は、慢性適用および/または適切な処置法が存在しない疾患にまで格下げされてしまう。従って、ボツリヌス毒素の麻痺効果を模倣するが、はるかにより単純でより安定な、免疫反応を誘導しない分子構造を備え、かつ生成費用が手頃な分子の開発が早急に必要とされている。ペプチド性質を有する分子は、これらの特性に適合する。

#### 【0004】

ボツリヌス毒素は、分子レベルでは、カルシウムイオンによって活性化される開口分泌機序に関与するニューロンタンパク質を分解するプロテアーゼである[Schiaivo G.ら、「Bases Moleculares del tetanos y del botulismo」Investigacion y Ciencia 1996年、234巻、46~55頁;Montecucco C.およびSchiaivo G.

10

20

30

40

50



「Mechanism of action of tetanus and botulinum neurotoxins」Mol. Microbiol. 1994年、13巻、1～8頁；Schiavo G.ら、「Tetanus and botulinum neurotoxins are zinc proteases specific for components of the neuroexocytosis apparatus」Ann. NY Acad. Sci. 1994年、710巻、65～75頁。例えば、ボツリヌス毒素Aは、けいれん疾患の症候を処置するためにクリニックで最も一般的に用いられており、顔の皺および顔面非対称の排除に適用されるため、化粧品にも用いられており、ニューロンタンパク質SNAP-25を切断する。このタンパク質SNAP-25は、タンパク質複合体（名称SNAREまたは融合複合体として公知）の形成に関与し、それによって小胞に蓄積されたアセチルコリンの放出を管理し、制御するので、神経分泌において非常に重要な役割を果たす。この融合複合体の核は、前シナプス原形質膜に位置するタンパク質SNAP-25およびシンタキシン、ならびに小胞原形質膜に位置するVAMPファミリーのタンパク質のシナプトブレブリンタンパク質から構成されている[Calakos N.およびScheller R.H. 「Synaptic vesicle biogenesis, docking and fusion: a molecular description」Physiol. Rev. 1996年、76巻、1～29頁；Sutton R.B.ら、「Crystal structure of a SNARE complex involved in synaptic exocytosis at 2.4 resolution」Nature 1998年、395巻、347～353頁]。融合複合体の主な機能は、神経伝達物質（アセチルコリン）を搭載した小胞を、前シナプス原形質膜に近づけて接触させることである[Calakos N.およびScheller R.H. 「Synaptic vesicle biogenesis, docking and fusion: a molecular description」Physiol. Rev. 1996年、76巻、1～29頁；Sutton R.B.ら、「Crystal structure of a SNARE complex involved in synaptic exocytosis at 2.4 resolution」Nature 1998年、395巻、347～353頁]。このように、カルシウム濃度の増加に応答して、両方の原形質膜の融合が好発し、こうして神経伝達物質が放出される。従って、この小胞ドッキングおよび融合タンパク質SNARE複合体は、神経分泌を制御するための非常に重要な標的を構成する。融合複合体を形成するタンパク質のいずれかが切り詰められると、それらの構築が防止され、従って小胞の放出が阻害され、ニューロンの開口分泌が阻害される。

#### 【0005】

従来技術では、SNARE複合体を形成するタンパク質配列に由来する特定のペプチド、例えばタンパク質SNAP-25のアミノおよびカルボキシ末端ドメインに由来するペプチド[Apland J.P.ら、「Peptides that mimic the carboxy-terminal domain of SNAP-25 block acetylcholine release at an aplasia synapse」J. Appl. Toxicol. 1999年、19巻、Suppl. 1: S23～S26頁；Mehta P.P.ら、「SNAP-25 and synaptotagmin involvement in the final  $Ca^{2+}$ -dependent triggering of neurotransmitter exocytosis」Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1996年、93巻、10471～10476頁；Ferrer-Montiel A.V.ら、「The 26-mer peptide released from cleavage by botulinum neurotoxin E inhibits vesicle docking」FEBS Lett. 1998年、435巻、84～88頁；Gutierrez L.M.ら、「A peptide that

10

20

30

40

50

mimics the carboxy-terminal domain of SNAP-25 blocks  $\text{Ca}^{2+}$ -dependent exocytosis in chromaffin cells」FEBs Lett. 1995年、372巻、39～43頁；Gutierrez L.M.ら、「A peptide that mimics the C-terminal sequence of SNAP-25 inhibits secretory vesicle docking in chromaffin cells」J. Biol. Chem. 1997年、272巻、2634～2639頁；Blanes-Mira Cら、「Small peptides patterned after the N-terminus domain of SNAP-25 inhibit SNARE complex assembly and regulated exocytosis」J. Neurochem. 2004年、88巻、124～135頁]、シntaxinアミノ酸の配列に由来するペプチド[Martin F.ら、「Inhibition of insulin release by synthetic peptides show that the H3 region at the C-terminal domain of syntaxin-1 is crucial for  $\text{Ca}^{2+}$ -but not for guanosine 5'-[gamma-thio]triphosphate-induced secretion」Biochem. J. 1996年、320巻、201～205頁]、シナプトブレブリンの配列に由来するペプチド[Cornille F.「Inhibition of neurotransmitter release by synthetic proline-rich peptides shows that the N-terminal domain of vesicle-associated membrane protein/synaptobrevin is critical for neuro-exocytosis」J. Biol. Chem. 1995年、270巻、16826～16830頁]、シナプトタグミンの配列に由来するペプチド[Mehta P.P.ら、「SNAP-25 and synaptotagmin involvement in the final  $\text{Ca}^{2+}$ -dependent triggering of neurotransmitter exocytosis」Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1996年、93巻、10471～10476頁]、およびタンパク質スナピン(snapin)の配列に由来するペプチド[Illardi J.M.ら、「Snapin: A SNARE associated protein implicated in synaptic transmission」Nat. Neurosci. 1999年、2巻、119～124頁]が、ニューロンの開口分泌を阻害できることが公知である。同様に、合理的設計によって、またはSNARE複合体の形成を妨げることによりニューロンの開口分泌を阻害することができる合成ライブラリーを検索することによって得られた合成ペプチドも記載されている[Blanes-Mira C.ら、「Identification of SNARE complex modulators that inhibit exocytosis form an -helix constrained combinatorial library」Biochem J. 2003年、375巻、159～166頁]。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0006】

【特許文献1】欧州特許出願公開第2273976号明細書

【特許文献2】米国特許出願公開第2011/052636号明細書

【特許文献3】米国特許出願公開第2011/052636号明細書

【特許文献4】米国特許第7238357号明細書

【特許文献5】米国特許第6740321号明細書

【特許文献6】米国特許第6974793号明細書

10

20

30

40

50

【特許文献 7】	米国特許第 7 2 3 8 3 5 7 号明細書	
【特許文献 8】	米国特許第 6 7 4 0 3 2 1 号明細書	
【特許文献 9】	米国特許第 6 9 7 4 7 9 3 号明細書	
【特許文献 10】	米国特許第 6 9 7 4 5 7 8 号明細書	
【特許文献 11】	米国特許第 6 6 8 3 0 4 9 号明細書	
【特許文献 12】	米国特許第 7 4 6 5 4 5 8 号明細書	
【特許文献 13】	米国特許第 7 2 2 0 4 2 2 号明細書	
【特許文献 14】	米国特許第 6 8 4 1 1 5 6 号明細書	
【特許文献 15】	米国特許出願公開第 2 0 1 0 / 0 2 8 3 8 5 号明細書	
【特許文献 16】	米国特許第 7 8 1 1 5 8 7 号明細書	10
【特許文献 17】	米国特許第 7 3 9 3 5 3 7 号明細書	
【特許文献 18】	米国特許第 6 9 3 9 8 5 2 号明細書	
【特許文献 19】	国際公開第 0 2 / 0 7 4 3 2 7 号	
【特許文献 20】	米国特許第 6 1 3 9 8 4 5 号明細書	
【特許文献 21】	米国特許第 7 8 3 8 0 0 7 号明細書	
【特許文献 22】	米国特許第 7 7 0 9 4 4 0 号明細書	
【特許文献 23】	米国特許第 7 7 0 4 5 1 1 号明細書	
【特許文献 24】	米国特許第 7 4 6 8 1 8 9 号明細書	
【特許文献 25】	米国特許第 7 2 5 5 8 6 6 号明細書	
【特許文献 26】	米国特許第 7 0 9 1 1 7 6 号明細書	20
【特許文献 27】	米国特許第 6 8 8 7 4 7 6 号明細書	
【特許文献 28】	米国特許第 6 8 6 9 6 1 0 号明細書	
【特許文献 29】	米国特許第 6 8 3 8 4 3 4 号明細書	
【特許文献 30】	米国特許第 6 6 4 1 8 2 0 号明細書	
【特許文献 31】	米国特許第 6 6 2 3 7 4 2 号明細書	
【特許文献 32】	米国特許第 6 5 6 5 8 7 0 号明細書	
【特許文献 33】	米国特許第 6 5 0 0 4 3 6 号明細書	
【特許文献 34】	米国特許第 6 4 5 8 3 6 5 号明細書	
【特許文献 35】	米国特許第 6 4 2 3 3 1 9 号明細書	
【特許文献 36】	米国特許第 6 1 1 3 9 1 5 号明細書	30
【特許文献 37】	米国特許第 5 7 1 4 4 6 8 号明細書	
【特許文献 38】	米国特許第 6 0 6 3 7 6 8 号明細書	
【特許文献 39】	米国特許第 5 7 6 6 6 0 5 号明細書	
【特許文献 40】	米国特許第 5 4 3 7 2 9 1 号明細書	
【特許文献 41】	米国特許出願公開第 2 0 0 3 / 0 2 2 4 0 1 9 号明細書	
【特許文献 42】	米国特許第 7 3 5 7 9 3 4 号明細書	
【特許文献 43】	米国特許第 6 8 7 2 3 9 7 号明細書	
【特許文献 44】	米国特許第 6 8 6 1 0 5 8 号明細書	
【特許文献 45】	米国特許第 6 6 2 0 4 1 5 号明細書	
【特許文献 46】	米国特許第 7 2 7 0 2 8 7 号明細書	40
【特許文献 47】	国際公開第 2 0 1 1 / 0 3 8 0 1 5 号	
【特許文献 48】	米国特許第 8 0 4 8 4 2 3 号明細書	
【特許文献 49】	米国特許出願公開第 2 0 1 1 / 2 0 6 7 3 1 号明細書	
【特許文献 50】	米国特許第 5 6 7 0 4 8 4 号明細書	
【特許文献 51】	国際公開第 2 0 1 0 / 1 1 4 8 2 8 号	
【特許文献 52】	国際公開第 0 3 / 0 1 1 3 3 3 号	
【特許文献 53】	米国特許第 6 2 9 9 8 9 3 号明細書	
【特許文献 54】	米国特許第 7 2 5 5 8 6 5 号明細書	
【特許文献 55】	米国特許出願公開第 2 0 1 1 / 2 8 0 9 7 8 号明細書	
【特許文献 56】	米国特許第 6 3 5 8 9 1 7 号明細書	50

## 【発明の概要】

## 【課題を解決するための手段】

## 【0007】

この種類の化合物の産業上の適用は、制限されてきた。文書、EP 2 3 1 8 0 3 3 A 2 は、疼痛および炎症の処置のために、SNAP - 25 に由来するペプチドを用いることを記載しており、文書、EP 1 8 5 6 1 3 9 A 2 は、ボツリヌス毒素による処置が有効であることが示されている様々な疾患の処置のために、それらの中でも多汗症の処置のために生体利用能を増大するように化学的に改変された、SNAP - 25 に由来するペプチドを用いることを記載している。同様に、化粧品産業では、ボツリヌス毒素の作用を模倣して表情皺の処置および形成予防に用いる化合物を開発するために、多大な取組みが行われてきた [Blanes - Mira C. ら、"A synthetic hexapeptide (Argireline (登録商標)) with anti-wrinkle activity" Int. J. Cosmetic Sci. 2002 年、24 巻、303 ~ 310 頁]。特に、抗シワ効果を有するタンパク質 SNAP - 25 のアミノ末端断片に由来するペプチドは、文書、EP 1 1 8 0 5 2 4 A 1 および EP 2 1 2 3 6 7 3 A 1 に記載されている。国際出願 WO 9 7 / 3 4 6 2 0 も、タンパク質 SNAP - 25 のアミノ酸配列、特にそのカルボキシ末端領域に由来するペプチド、またはニューロンの開口分泌を阻害できるシナプトブレビンもしくはシンタキシンに由来するペプチドを記載している。さらに、国際出願 WO 2 0 1 1 / 0 4 8 4 4 3 は、シナプトブレビンとの結合を介してニューロンの開口分泌を阻害できる、V - ATPase の膜構成成分のサブユニット c に由来するペプチド、および抗シワ処置としてのその潜在的に可能な適用を記載している。

## 【0008】

従って、本発明は、現存する必要性に対する代替を提供するものであり、ニューロンの開口分泌を阻害できる、タンパク質 SNAP - 25 に由来しないペプチド配列の発見を含む。

## 【0009】

## 発明の説明

本発明は、上述の課題に対する代替を提供する。驚くべきことに、本発明の著者らは、ニューロンの開口分泌が、タンパク質 SNAP - 25 に由来しない特定の化合物によって阻害され得ること、およびその化合物が、従来技術における既存の化合物に対する代替になることを見出した。これらの化合物は、ニューロンの開口分泌の阻害によって改善または予防される状態、障害および/または疾患の処置および/またはケアに有用である。

本発明の実施形態において、例えば以下の項目が提供される。

## (項目 1)

## 一般式 (I)

$R_1 - W_n - X_m - AA_1 - AA_2 - AA_3 - AA_4 - AA_5 - AA_6 - Y_p - Z_q - R$

 $_2(I)$ 

の化合物であって、

$AA_1$  が、 $-Arg-$ 、 $-Lys-$ 、 $-Gln-$ 、 $-Asn-$ 、 $-Glu-$  および  $-Asp-$  により形成される基から選択され；

$AA_2$  が、 $-His-$ 、 $-Lys-$  および  $-Asp-$  により形成される基から選択され；

$AA_3$  が、 $-Leu-$ 、 $-Ile-$ 、 $-Met-$ 、 $-MetO-$ 、 $-MetO_2-$  および  $-Phe-$  により形成される基から選択され；

$AA_4$  が、 $-Ala-$  および  $-Asp-$  により形成される基から選択され；

$AA_5$  が、 $-Arg-$ 、 $-His-$ 、 $-Lys-$ 、 $-Gln-$ 、 $-Asn-$ 、 $-Glu-$  および  $-Asp-$  により形成される基から選択され；

$AA_6$  が、 $-Met-$ 、 $-MetO-$ 、 $-MetO_2-$ 、 $-Tyr-$  および  $-Trp-$  により形成される基から選択され；

$W$ 、 $X$ 、 $Y$ 、 $Z$  が、アミノ酸であり、独立して、それら自体の間から選択され；

10

20

30

40

50

n、m、pおよびqが独立して、それら自体の間から選択され、0または1の値を有し；  
n + m + p + qが、2以下であり；

ただし、AA<sub>1</sub>が - Gln - であり、AA<sub>2</sub>が - Asp - であり、AA<sub>3</sub>が - Ile - であり、AA<sub>5</sub>が - Arg - であり、AA<sub>6</sub>が - Tyr - である場合、AA<sub>4</sub>が - Asp - であり；

ただし、AA<sub>1</sub>が - Gln - であり、AA<sub>2</sub>が - Asp - であり、AA<sub>3</sub>が - Ile - であり、AA<sub>5</sub>が - Arg - であり、AA<sub>6</sub>が - Trp - である場合、AA<sub>4</sub>が - Ala - であり；

ただし、Xが - Leu - であり、AA<sub>1</sub>が - Glu - であり、AA<sub>2</sub>が - Lys - であり、AA<sub>3</sub>が - Phe - であり、AA<sub>5</sub>が - Glu - であり、AA<sub>6</sub>が - Tyr - であり、n + p + qが0である場合、AA<sub>4</sub>が - Asp - であり；

ただし、Xが - Gly - であり、AA<sub>1</sub>が - Asp - であり、AA<sub>2</sub>が - His - であり、AA<sub>3</sub>が - Leu - であり、AA<sub>5</sub>が - Arg - であり、AA<sub>6</sub>が - Met - である場合、AA<sub>4</sub>が - Ala - であり；

ただし、Wが - Tyr - であり、Xが - Thr - であり、AA<sub>1</sub>が - Asp - であり、AA<sub>2</sub>が - Lys - であり、AA<sub>3</sub>が - Ile - であり、AA<sub>5</sub>が - Arg - であり、AA<sub>6</sub>が - Tyr - である場合、AA<sub>4</sub>が - Ala - であり；

ただし、Xが - Ser - であり、AA<sub>1</sub>が - Glu - であり、AA<sub>2</sub>が - Lys - であり、AA<sub>3</sub>が - Leu - であり、AA<sub>5</sub>が - Gln - であり、AA<sub>6</sub>が - Trp - であり、Yが - Leu - である場合、AA<sub>4</sub>が - Ala - であり；

ただし、Xが - Asn - であり、AA<sub>1</sub>が - Arg - であり、AA<sub>2</sub>が - Asp - であり、AA<sub>3</sub>が - Leu - であり、AA<sub>5</sub>が - Arg - であり、AA<sub>6</sub>が - Met - であり、Yが - Ala - である場合、AA<sub>4</sub>が - Asp - であり；

ただし、AA<sub>1</sub>が - Gln - であり、AA<sub>2</sub>が - Asp - であり、AA<sub>3</sub>が - Met - であり、AA<sub>5</sub>が - Asn - であり、AA<sub>6</sub>が - Trp - であり、Yが - Val - であり、Zが - Met - である場合、AA<sub>4</sub>が - Asp - であり；

ただし、AA<sub>1</sub>が - Lys - であり、AA<sub>2</sub>が - Lys - であり、AA<sub>3</sub>が - Leu - であり、AA<sub>4</sub>が - Ala - であり、AA<sub>5</sub>が - Lys - であり、AA<sub>6</sub>が - Met - である場合、n + m + p + qが2未満であり；

R<sub>1</sub>が、H、ポリエチレング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ラルキル、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、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、置換または非置換アリール、置換または非置換アラルキル、置換または非置換ヘテロシクリルおよび置換または非置換ヘテロアリーラルキルにより形成される基から選択される)により形成される基から選択され、

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、ポリエチレング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ラルキル、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基から選択される)により形成される基から選択され、

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

ことを特徴とする化合物、それらの立体異性体、これらの混合物、それらの化粧品的にもしくは薬学的に許容される塩および/またはその機能的に等価な変異体。

(項目2)

AA<sub>1</sub>が、-Arg-、-Lys-、-Gln-、-Asn-、-Glu-および-Asp-により形成される基から選択され、AA<sub>2</sub>が、-His-および-Asp-により形成される基から選択され、AA<sub>3</sub>が、-Leu-、-Ile-、-Met-、-MetO-、-MetO<sub>2</sub>-および-Phe-により形成される基から選択され、AA<sub>4</sub>が、-Ala-および-Asp-により形成される基から選択され、AA<sub>5</sub>が、-His-、-

10

20

30

40

50

Lys -、 - Gln -、 - Asn -、 - Glu - および - Asp - により形成される基から選択され、AA<sub>6</sub>が、 - Met -、 - MetO -、 - MetO<sub>2</sub> -、 - Tyr - および - Trp - により形成される基から選択され、ただし、AA<sub>1</sub>が - Gln - であり、AA<sub>2</sub>が - Asp - であり、AA<sub>3</sub>が - Met - であり、AA<sub>5</sub>が - Asn - であり、AA<sub>6</sub>が - Trp - であり、Yが - Val - であり、Zが - Met - である場合、AA<sub>4</sub>が - Asp - である、項目1に記載の化合物。

(項目3)

AA<sub>1</sub>が、 - Arg -、 - Lys -、 - Gln -、 - Asn -、 - Glu - および - Asp - により形成される基から選択され、AA<sub>2</sub>が、 - Lys - および - Asp - により形成される基から選択され、AA<sub>3</sub>が、 - Ile -、 - Met -、 - MetO -、 - MetO<sub>2</sub> - および - Phe - により形成される基から選択され、AA<sub>4</sub>が、 - Ala - および - Asp - により形成される基から選択され、AA<sub>5</sub>が、 - His -、 - Lys -、 - Gln -、 - Asn -、 - Glu - および - Arg - により形成される基から選択され、AA<sub>6</sub>が、 - Met -、 - MetO -、 - MetO<sub>2</sub> - および - Trp - により形成される基から選択され、ただし、AA<sub>1</sub>が - Gln - であり、AA<sub>2</sub>が - Asp - であり、AA<sub>3</sub>が - Ile - であり、AA<sub>5</sub>が - Arg - であり、AA<sub>6</sub>が - Trp - である場合、AA<sub>4</sub>が - Ala - であり、ただし、AA<sub>1</sub>が - Gln - であり、AA<sub>2</sub>が - Asp - であり、AA<sub>3</sub>が - Met - であり、AA<sub>5</sub>が - Asn - であり、AA<sub>6</sub>が - Trp - であり、Yが - Val - であり、Zが - Met - である場合、AA<sub>4</sub>が - Asp - である、項目1に記載の化合物。

(項目4)

AA<sub>1</sub>が、 - Arg -、 - Gln -、 - Asn -、 - Glu - および - Asp - により形成される基から選択され、AA<sub>2</sub>が - Asp - であり、AA<sub>3</sub>が、 - Ile - および - Phe - により形成される基から選択され、AA<sub>4</sub>が、 - Ala - および - Asp - により形成される基から選択され、AA<sub>5</sub>が、 - Lys -、 - Gln -、 - Asn -、 - Glu - および - Arg - により形成される基から選択され、AA<sub>6</sub>が、 - Met -、 - MetO -、 - MetO<sub>2</sub> - および - Trp - により形成される基から選択され、ただし、AA<sub>1</sub>が - Gln - であり、AA<sub>2</sub>が - Asp - であり、AA<sub>3</sub>が - Ile - であり、AA<sub>5</sub>が - Arg - であり、AA<sub>6</sub>が - Trp - である場合、AA<sub>4</sub>が - Ala - である、項目3に記載の化合物。

(項目5)

AA<sub>1</sub>が、 - Arg -、 - Gln -、 - Asn -、 - Glu - および - Asp - により形成される基から選択され、AA<sub>2</sub>が、 - Asp - であり、AA<sub>3</sub>が、 - Ile - であり、AA<sub>4</sub>が、 - Ala - であり、AA<sub>5</sub>が、 - Lys -、 - Gln -、 - Asn -、 - Glu - および - Arg - により形成される基から選択され、AA<sub>6</sub>が、 - Met -、 - MetO - および - MetO<sub>2</sub> - により形成される基から選択される、項目4に記載の化合物。

(項目6)

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ルにより形成される基から選択され、AA<sub>1</sub>が、 - L - Arg -、 - L - Gln -、 - L - Asn -、 - L - Glu - および - L - Asp - により形成される基から選択され、AA<sub>2</sub>が、 - L - Asp - であり、AA<sub>3</sub>が、 - L - Ile - および - L - Phe - により形成される基から選択され、AA<sub>4</sub>が、 - L - Ala - および - L - Asp - により形成される基から選択され、AA<sub>5</sub>が、 - L - Lys -、 - L - Gln -、 - L - Asn -、 - L - Glu - および - L - Arg - により形成される基から選択され、AA<sub>6</sub>が、 - L - Met -、 - L - MetO -、 - L - MetO<sub>2</sub> - および - L - Trp - により形成される基から選択され、R<sub>2</sub>が、 - NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub> および - OR<sub>3</sub> (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) により形成される基から選択され、ただし、AA<sub>1</sub>が - L - Gln - であり、AA<sub>2</sub>が - L - Asp - であり、AA<sub>3</sub>が - L - Ile - であり、AA<sub>5</sub>が - L - Arg - であり、AA<sub>6</sub>が - L - T

10

20

30

40

50

r p - である場合、AA<sub>4</sub>が - L - Ala - である、項目 3 または 4 に記載の化合物。

(項目 7)

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ルにより形成される基から選択され、AA<sub>1</sub>が、- L - Arg -、- L - Gln -、- L - Asn -、- L - Glu - および - L - Asp - により形成される基から選択され、AA<sub>2</sub>が、- L - Asp - であり、AA<sub>3</sub>が、- L - Ile - であり、AA<sub>4</sub>が、- L - Ala - であり、AA<sub>5</sub>が、- L - Lys -、- L - Gln -、- L - Asn -、- L - Glu - および - L - Arg - により形成される基から選択され、AA<sub>6</sub>が、- L - Met -、- L - Met O - および - L - Met O<sub>2</sub> - により形成される基から選択され、R<sub>2</sub>が、- NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub> および - OR<sub>3</sub> (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) により形成される基から選択される、項目 6 に記載の化合物。

10

(項目 8)

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ルにより形成される基から選択され、AA<sub>1</sub>が、- L - Asn -、- L - Arg - および - L - Asp - により形成される基から選択され、AA<sub>2</sub>が、- L - Asp - であり、AA<sub>3</sub>が、- L - Ile - および - L - Phe - により形成される基から選択され、AA<sub>4</sub>が、- L - Asp - および - L - Ala - により形成される基から選択され、AA<sub>5</sub>が、- L - Gln - および - L - Asn により形成される基から選択され、AA<sub>6</sub>が、- L - Trp - および - L - Met -、- L - Met O - および - L - Met O<sub>2</sub> - により形成される基から選択され、R<sub>2</sub>が、- NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub> および - OR<sub>3</sub> (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) により形成される基から選択される、項目 2 に記載の化合物。

20

(項目 9)

R<sub>1</sub>が、H、アセチル、ラウロイル、ミリストイルまたはパルミトイルにより形成される基から選択され、AA<sub>1</sub>が、- L - Asn - であり、AA<sub>2</sub>が、- L - Asp - であり、AA<sub>3</sub>が、- L - Ile - であり、AA<sub>4</sub>が、- L - Ala - であり、AA<sub>5</sub>が、- L - Gln - であり、AA<sub>6</sub>が、- L - Met -、- L - Met O - または - L - Met O<sub>2</sub> - であり、R<sub>2</sub>が、- NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub> または - 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) である、項目 8 に記載の化合物。

30

(項目 10)

R<sub>1</sub>が、H、アセチル、ラウロイル、ミリストイルまたはパルミトイルにより形成される基から選択され、AA<sub>1</sub>が、- L - Arg - であり、AA<sub>2</sub>が、- L - Asp - であり、AA<sub>3</sub>が、- L - Phe - であり、AA<sub>4</sub>が、- L - Asp - であり、AA<sub>5</sub>が、- L - Gln - であり、AA<sub>6</sub>が、- L - Trp - であり、R<sub>2</sub>が、- NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub> または - 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) である、項目 8 に記載の化合物。

(項目 11)

R<sub>1</sub>が、H、アセチル、ラウロイル、ミリストイルまたはパルミトイルにより形成される基から選択され、AA<sub>1</sub>が、- L - Asp - であり、AA<sub>2</sub>が、- L - Asp - であり、AA<sub>3</sub>が、- L - Ile - であり、AA<sub>4</sub>が、- L - Ala - であり、AA<sub>5</sub>が、- L - Asn - であり、AA<sub>6</sub>が、- L - Met -、- L - Met O - または - L - Met O<sub>2</sub> - であり、R<sub>2</sub>が、- NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub> または - 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) である、項目 8 に記載の化合物。

40

(項目 12)

項目 1 から 11 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、それらの立体異性体、これらの混合物、それらの化粧品的にもしくは薬学的に許容される塩および/またはその機能的に等価な変異体を、少なくとも 1 種の化粧品的にまたは薬学的に許容

50

される賦形剤またはアジュバントと一緒に含む、化粧用組成物または医薬組成物。

(項目 1 3)

一般式 (I) の前記化合物、それらの立体異性体、これらの混合物、それらの化粧品にもしくは薬学的に許容される塩および/またはその機能的に等価な変異体が、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、マイクロスフェア、ナノスフェア、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の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、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質支持体上に吸着されている、項目 1 2 に記載の組成物。

10

(項目 1 4)

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、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、石鹸、シャンプー、コンディショナー、セラム、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、丸剤、散剤、顆粒、チューインガム、溶液、懸濁液、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 1 2 ~ 1 3 のいずれかに記載の組成物。

20

(項目 1 5)

項目 1 2 ~ 1 4 のいずれかに記載の組成物であって、  
ニューロンの開口分泌を阻害する薬剤、抗コリン剤、筋収縮を阻害する薬剤、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を阻害する薬剤、皮膚緩和剤、メラニン合成刺激もしくは阻害薬剤、ホワイティング剤もしくは脱色素剤、色素沈着促進剤、セルフタニング剤、NOシンターゼ阻害薬剤、5 - 還元酵素阻害薬剤、リシルヒドロキシラーゼ阻害薬剤および/もしくはプロリルヒドロキシラーゼ阻害薬剤、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薬剤、反応性カルボニル種スカベンジャー、抗グリーケーション剤、抗ヒスタミン剤、抗ウイルス剤、抗寄生虫剤、乳化剤、皮膚軟化薬、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、アルファヒドロキシ酸、ベータヒドロキシ酸、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、目の下の隈を低下もしくは処置することができる薬剤、角質除去剤、角質溶解剤、剥落剤、抗微生物剤、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する薬剤および/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薬剤、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薬剤、アクアポリン合成をモジュレートする薬剤、アクアポリンファミリー由来のタンパク質、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薬剤、セラミド、脂肪酸、コラーゲン分解を阻害する薬剤、マトリックスメタプロロテイナーゼ阻害薬剤、エラスチン分解を阻害する薬剤、セリンプロテアーゼを阻害する薬剤、線維芽細胞増殖を刺激する薬剤、ケラチノサイト増殖を刺激する薬剤、脂肪細胞増殖を刺激する薬剤、メラノサイト増殖を刺激する薬剤、ケラチノサイト分化を刺激する薬剤、脂肪細胞分化を刺激もしくは遅延させる薬剤、抗過角化症剤、抗面皰剤、抗乾癬剤、

30

40

50



DNA修復剤、DNA保護剤、安定剤、敏感肌の処置および/もしくはケアのための薬剤、ファームング剤、抗ストレッチマーク剤、結合剤、皮脂産生を調節する薬剤、脂肪分解剤もしくは脂肪分解を刺激する薬剤、脂肪生成剤、PGC-1発現をモジュレートする薬剤、PPARをモジュレートする薬剤、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薬剤、抗セルライト剤、PAR-2の活性を阻害する薬剤、治癒を刺激する薬剤、コアジュバント治癒剤、再上皮化を刺激する薬剤、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薬剤、新脈管形成を刺激する薬剤、血管透過性を阻害する薬剤、静脈強壮剤、細胞代謝に作用する薬剤、真皮-表皮接合部を改善するための薬剤、発毛を誘導する薬剤、発毛阻害または遅延剤、抜け毛を遅延させる薬剤、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、生物工学的な方法から得られる薬剤、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アジュバントも含む、組成物。

(項目16)

医薬において使用するための、項目1から11のいずれかに定義されるとおりの、一般式(I)の化合物、それらの立体異性体、これらの混合物、それらの化粧品的にもしくは薬学的に許容される塩および/またはその機能的に等価な変異体。

(項目17)

筋痙縮、ジストニア、局所性ジストニア、眼瞼けいれん、捻転ジストニア、頸部ジストニアまたは斜頸、喉頭ジストニアまたはけいれん性発声障害、顎口腔ジストニア、肢ジストニア、書痙、音楽家痙攣、足ジストニア、歯ぎしり、顔面の歪み、片側顔面けいれん、チック、斜視、分節性ジストニア、メージュ症候群、多巣性ジストニア、片側性ジストニア、ドーパミン応答性ジストニア、瀬川ジストニア、振戦、パーキンソン病、神経インピンジメント、アルツハイマー病およびトゥーレット症候群により形成される群から選択される、ニューロンの開口分泌を阻害することによって改善される疼痛、炎症、そう痒、多汗症、ならびに/または神経学的、強迫性および/もしくは精神神経系疾患および/もしくは障害の処置および/または予防におけるその使用のための、一般式(I)

$R_1 - W_n - X_m - AA_1 - AA_2 - AA_3 - AA_4 - AA_5 - AA_6 - Y_p - Z_q - R_2$  (I)

の化合物であって、 $AA_1$ が、-Arg-、-Lys-、-Gln-、-Asn-、-Glu-および-Asp-により形成される基から選択され；

$AA_2$ が、-His-、-Lys-および-Asp-により形成される基から選択され；

$AA_3$ が、-Leu-、-Ile-、-Met-、-MetO-、-MetO<sub>2</sub>-および-Phе-により形成される基から選択され；

$AA_4$ が、-Ala-および-Asp-により形成される基から選択され；

$AA_5$ が、-Arg-、-His-、-Lys-、-Gln-、-Asn-、-Glu-および-Asp-により形成される基から選択され；

$AA_6$ が、-Met-、-MetO-、-MetO<sub>2</sub>-、-Tyr-および-Trp-により形成される基から選択され；

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以下であり；

$R_1$ が、H、ポリエチレング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(alicyclic)、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ールキルおよび $R_5 - CO -$ (式中、 $R_5$ は、H、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、置換または非置換アリール、置換または非

置換アラルキル、置換または非置換ヘテロシクリルおよび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基から選択される)により形成される基から選択され；

$R_2$  が、 $-NR_3R_4$ 、 $-OR_3$  および  $-SR_3$  (式中、 $R_3$  および  $R_4$  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、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  
り形成される基から選択される)により形成される基から選択され；

$R_1$  および  $R_2$  が、-アミノ酸ではない

ことを特徴とする化合物、それらの立体異性体、これらの混合物、それらの化粧品的にも  
しくは薬学的に許容される塩および/またはその機能的に等価な変異体。

10

(項目18)

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、一般式(I)

$R_1 - W_n - X_m - AA_1 - AA_2 - AA_3 - AA_4 - AA_5 - AA_6 - Y_p - Z_q - R_2$   
(I)

の化合物であって、

$AA_1$  が、 $-Arg-$ 、 $-Lys-$ 、 $-Gln-$ 、 $-Asn-$ 、 $-Glu-$  および  $-Asp-$  により形成される基から選択され；

$AA_2$  が、 $-His-$ 、 $-Lys-$  および  $-Asp-$  により形成される基から選択され；

$AA_3$  が、 $-Leu-$ 、 $-Ile-$ 、 $-Met-$ 、 $-MetO-$ 、 $-MetO_2-$  および  
 $-Phe-$  により形成される基から選択され；

20

$AA_4$  が、 $-Ala-$  および  $-Asp-$  により形成される基から選択され；

$AA_5$  が、 $-Arg-$ 、 $-His-$ 、 $-Lys-$ 、 $-Gln-$ 、 $-Asn-$ 、 $-Glu-$   
および  $-Asp-$  により形成される基から選択され；

$AA_6$  が、 $-Met-$ 、 $-MetO-$ 、 $-MetO_2-$ 、 $-Tyr-$  および  $-Trp-$  に  
より形成される基から選択され；

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 以下であり；

$R_1$  が、H、ポリエチレング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、置換または非置換アラルキル  
および  $R_5 - CO -$  (式中、 $R_5$  は、H、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、置換または非置換アリール、置換または非置換アラルキル、置換ま  
たは非置換ヘテロシクリルおよび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  
れる基から選択される)により形成される基から選択され；

30

$R_2$  が、 $-NR_3R_4$ 、 $-OR_3$  および  $-SR_3$  (式中、 $R_3$  および  $R_4$  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、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  
り形成される基から選択される)により形成される基から選択され；

40

$R_1$  および  $R_2$  が、-アミノ酸ではない

ことを特徴とする化合物、それらの立体異性体、これらの混合物、それらの化粧品にも  
しくは薬学的に許容される塩および/またはその機能的に等価な変異体の使用。

(項目19)

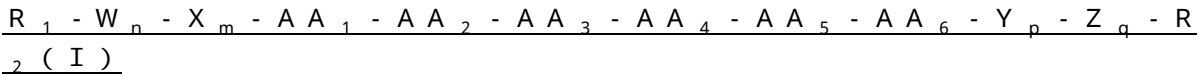
皮膚、毛髪および/または粘膜の化粧的であり治療的ではない処置および/またはケア  
が、老化および/もしくは光老化の処置および/もしくは予防、皺および/もしくは表情  
皺の処置および/もしくは予防、発汗の処置および/もしくは予防、胼胝、疣贅により形  
成される群から選択される皮膚障害の処置および/もしくはケア、発毛を刺激する処置、  
ならびに/または抜け毛の予防である、項目18に記載の使用。

50

## (項目20)

ニューロンの開口分泌の阻害におけるその使用のための、

## 一般式 (I)



の化合物であって、

$AA_1$  が、 $-Arg-$ 、 $-Lys-$ 、 $-Gln-$ 、 $-Asn-$ 、 $-Glu-$  および  $-Asp-$  により形成される基から選択され；

$AA_2$  が、 $-His-$ 、 $-Lys-$  および  $-Asp-$  により形成される基から選択され；

$AA_3$  が、 $-Leu-$ 、 $-Ile-$ 、 $-Met-$ 、 $-MetO-$ 、 $-MetO_2-$  および  $-Phe-$  により形成される基から選択され；

$AA_4$  が、 $-Ala-$  および  $-Asp-$  により形成される基から選択され；

$AA_5$  が、 $-Arg-$ 、 $-His-$ 、 $-Lys-$ 、 $-Gln-$ 、 $-Asn-$ 、 $-Glu-$  および  $-Asp-$  により形成される基から選択され；

$AA_6$  が、 $-Met-$ 、 $-MetO-$ 、 $-MetO_2-$ 、 $-Tyr-$  および  $-Trp-$  により形成される基から選択され；

$W$ 、 $X$ 、 $Y$ 、 $Z$  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 以下であり；

$R_1$  が、 $H$ 、ポリエチレング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、置換または非置換アラルキル および  $R_5 - CO -$  (式中、 $R_5$  は、 $H$ 、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、置換または非置換アリール、置換または非置換アラルキル、置換または非置換ヘテロシクリル および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基から選択される) により形成される基から選択され；

$R_2$  が、 $-NR_3R_4$ 、 $-OR_3$  および  $-SR_3$  (式中、 $R_3$  および  $R_4$  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、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基から選択される) により形成される基から選択され；

$R_1$  および  $R_2$  が、 $-$ アミノ酸ではないことを特徴とする化合物、それらの立体異性体、これらの混合物、それらの化粧品的にもしくは薬学的に許容される塩および/またはその機能的に等価な変異体。

## 【発明を実施するための形態】

## 【0010】

## 定義

本発明の把握を容易にするため、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。

## 【0011】

本発明の文脈において、「皮膚」は、最上層または角質層から最下層または皮下組織を両者共に包括的に含む層であると理解される。これらの層は、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様々に異なる種類の細胞で構成される。用語「皮膚」は、頭皮も包含する。

## 【0012】

本明細書の文脈において用いられる用語「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、またはこの疾患もしくは障害に関連する1種もしくは複数種の症状を低下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能力も網羅する。

10

20

30

40

50

## 【0013】

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。これらの質は、健常な被験体、ならびに皮膚および／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病変、乾癬、皮膚炎、ざ瘡または酒さを呈している被験体の両方において、皮膚、毛髪および／または粘膜の化粧的処置および／またはケアを介して改善され、維持される。

10

## 【0014】

本発明において用いられる用語「予防」は、その出現前に疾患または障害の出現または発症を予防、遅延または妨害する、本発明の化合物の能力を指す。

## 【0015】

本発明の文脈において、用語「老化」は、年齢と共に（経年老化（*chronological*））または太陽（光老化）または寒さもしくは風の極端な環境気候条件への曝露、化学的夾雑物もしくは汚染物質への曝露により、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变化、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変化等の、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变化またはむら、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、いくつかの環境要因、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。

20

30

## 【0016】

本明細書において、アミノ酸に用いられる略語は、*Eur. J. Biochem.*、（1984年）、138巻、937頁に特定される、1983 IUPAC-IUB生化学命名法委員会（*Commission of Biochemical Nomenclature*）の推奨するところに従う。

## 【0017】

従って例えば、*Phe*は、 $\text{NH}_2 - \text{CH}(\text{CH}_2 - \text{C}_5\text{H}_6) - \text{COOH}$ を表し、*Phe* - は、 $\text{NH}_2 - \text{CH}(\text{CH}_2 - \text{C}_5\text{H}_6) - \text{CO} -$ を表し、*-Phe*は、 $-\text{NH} - \text{CH}(\text{CH}_2 - \text{C}_5\text{H}_6) - \text{COOH}$ を表し、*-Phe* - は、 $-\text{NH} - \text{CH}(\text{CH}_2 - \text{C}_5\text{H}_6) - \text{CO} -$ 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）。

40

【表 1 - 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
アスパラギン -Asn- N		グルタミル -Gln- Q	
ヒスチジン -His- H		アルギニン -Arg- R	
リシル -Lys- K		トリプトフィル -Trp- W	
チロシル -Tyr- Y		フェニルアラニ ル -Phe- F	
ロイシル -Leu- L		メチオニル -Met- M	
バリル -Val- V		イソロイシル -Ile- I	
グルタミル -Glu- E		アスパルチル -Asp- D	
プロリル -Pro- P		グリシル -Gly- G	

10

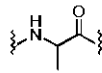
20

30

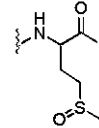
40

【表 1 - 2】

アラニル  
-Ala-  
A



メチオニル  
(スルホキシド)  
-MetO-



メチオニル  
(スルホン)  
-MetO<sub>2</sub>-

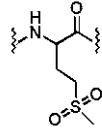


表1

10

## 【0018】

略語「-MetO-」は、本発明ではアミノ酸残基メチオニル（スルホキシド）を指すために用いられる。アミノ酸残基メチオニル（スルホキシド）は、市販のアミノ酸メチオニン（スルホキシド）を用いて本発明の化合物に取り込むことができ、またはメチオニル残基の酸化によって本発明の化合物においてインサイチュで得ることができる。

## 【0019】

略語「-MetO<sub>2</sub>-」は、本発明ではアミノ酸残基メチオニル（スルホン）を指すために用いられる。アミノ酸残基メチオニル（スルホン）は、市販のアミノ酸メチオニン（スルホン）を用いて本発明の化合物に取り込むことができ、またはメチオニル残基もしくはメチオニル（スルホキシド）残基の酸化によって本発明の化合物においてインサイチュで得ることができる。

20

## 【0020】

略語「Ac-」は、本説明では、アセチル基（CH<sub>3</sub>-CO-）を指すために用いられ、略語「Palm-」は、パルミトイル基（CH<sub>3</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>14</sub>-CO-）を指すために用いられ、略語「Myr-」は、ミリストイル基（CH<sub>3</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>12</sub>-CO-）を指すために用いられる。

## 【0021】

用語「非環式脂肪族基」は、本発明では、直鎖状または分枝状アルキル、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。

30

## 【0022】

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（simple bond）により分子の残りの部分と結合している飽和直鎖状または分枝状基を指し、例えば、メチル、エチル、イソプロピル、イソブチル、tert-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。

## 【0023】

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、さらになおより好ましくは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状または分枝状基を指し、例えば、ビニル基（-CH<sub>2</sub>=CH<sub>2</sub>）、アリル（-CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>）、オレイル、リノレイル（linoleyl）および同様の基が挙げられるがこれらに制限されない。

40

## 【0024】

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

50

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、さらになおより好ましくは 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状または分枝状基を指し、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。

【0025】

10

用語「アリシクリル (alicyclic) 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。

【0026】

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、さらになおより好ましくは 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単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、シクロヘキシル、シクロヘプチル、メチルシクロヘキシル、ジメチルシクロヘキシル、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

20

【0027】

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、さらになおより好ましくは 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単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。

【0028】

30

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、さらになおより好ましくは 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単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。

【0029】

40

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 6 ~ 10 個の間、さらになおより好ましくは 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。

【0030】

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、 $-(CH_2)_{1-6}$ -フェニル、 $-(CH_2)_{1-6}$ -(1-ナフチル)、 $-(CH_2)_{1-6}$ -(2-ナフチル)、 $-(CH_2)_{1-6}$ -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。

50

## 【0031】

用語「ヘテロシクリル基」は、環の原子のうち1個または複数個、好ましくは環の原子のうち1、2または3個が、窒素、酸素または硫黄等の炭素とは異なる元素である、飽和であっても不飽和であってもよい3～10員のヒドロカーボネート(hydrocarbonated)環を指す。本発明の目的では、複素環は、単環式系、縮合環系を含み得る二環式系または三環式系であってよい。さらに複素環ラジカル(radical heterocycle)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(radical heterocyclyl)は、部分的または完全に飽和していてよく、または芳香族であってよい。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。飽和複素環式基の例は、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複素環式基の例は、ピリジン、ピロール、フラン(furane)、チオフェン、ベンゾフラン、イミダゾリン(imidazolin)、キノレイン(quinolein)、キノリン(quinolina)、ピリダジン(pyridazin)およびナフチリジンである。

10

## 【0032】

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、 $-(CH_2)_{1-6}$ -イミダゾリル、 $-(CH_2)_{1-6}$ -トリアゾリル、 $-(CH_2)_{1-6}$ -チエニル、 $-(CH_2)_{1-6}$ -フリル、 $-(CH_2)_{1-6}$ -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。

20

## 【0033】

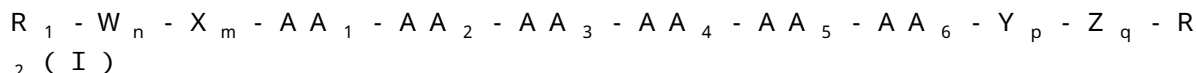
本技術分野で理解されている通り、上述の基には、ある程度の置換レベルが存在し得る。従って、具体的に示されている場合、本発明の基のいずれが置換されていてよい。本文書において、本発明の基における置換された基の言及は、特定されたラジカルが、1個または複数個の置換基により利用できる1個または複数個のポジションにおいて、好ましくは1、2または3個のポジションにおいて、より好ましくは1または2個のポジションにおいて、さらになおより好ましくは1個のポジションにおいて置換され得ることを示す。これらの置換基として、アルキル $C_1 \sim C_4$ ；ヒドロキシル；アルコキシル(alcoxy) $C_1 \sim C_4$ ；アミノ；アミノアルキル $C_1 \sim C_4$ ；カルボニルオキシル(carbonyloxy) $C_1 \sim C_4$ ；オキシカルボニル $C_1 \sim C_4$ ；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 $C_1 \sim C_4$ ；チオール；アルキルチオ $C_1 \sim C_4$ ；フェノキシル等のアリーロキシ； $-NR_b(C=NR_b)NR_bR_c$ （式中、 $R_b$  および  $R_c$  は独立して、H、アルキル $C_1 \sim C_4$ 、アルケニル $C_2 \sim C_4$ 、アルキニル $C_2 \sim C_4$ 、シクロアルキル $C_3 \sim C_{10}$ 、アリール $C_6 \sim C_{18}$ 、アラルキル $C_7 \sim C_{17}$ 、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基から選択される）が挙げられる。

30

## 【0034】

本発明の化合物

本発明の第一の態様は、一般式(I)の化合物



の化合物であって、

$AA_1$  が、 $-Arg-$ 、 $-Lys-$ 、 $-Gln-$ 、 $-Asn-$ 、 $-Glu-$  および  $-Asp-$  により形成される基から選択され；

$AA_2$  が、 $-His-$ 、 $-Lys-$  および  $-Asp-$  により形成される基から選択され；

$AA_3$  が、 $-Leu-$ 、 $-Ile-$ 、 $-Met-$ 、 $-MetO-$ 、 $-MetO_2-$  および  $-Phe-$  により形成される基から選択され；

40

50



$AA_4$  が、-Ala- および -Asp- により形成される基から選択され；  
 $AA_5$  が、-Arg-、-His-、-Lys-、-Gln-、-Asn-、-Glu- および -Asp- により形成される基から選択され；  
 $AA_6$  が、-Met-、-MetO-、-MetO<sub>2</sub>-、-Tyr- および -Trp- により形成される基から選択され；  
W、X、Y、Z が、アミノ酸であり、独立して、それら自体の間から選択され；  
n、m、p および q が独立して、それら自体の間から選択され、0 または 1 の値を有し；  
 $n + m + p + q$  が、2 以下であり；  
ただし、 $AA_1$  が -Gln- であり、 $AA_2$  が -Asp- であり、 $AA_3$  が -Ile- であり、 $AA_5$  が -Arg- であり、 $AA_6$  が -Tyr- である場合、 $AA_4$  が -Asp- であり；  
ただし、 $AA_1$  が -Gln- であり、 $AA_2$  が -Asp- であり、 $AA_3$  が -Ile- であり、 $AA_5$  が -Arg- であり、 $AA_6$  が -Trp- である場合、 $AA_4$  が -Ala- であり；  
ただし、X が -Leu- であり、 $AA_1$  が -Glu- であり、 $AA_2$  が -Lys- であり、 $AA_3$  が -Phe- であり、 $AA_5$  が -Glu- であり、 $AA_6$  が -Tyr- であり、 $n + p + q$  が 0 である場合、 $AA_4$  が -Asp- であり；  
ただし、X が -Gly- であり、 $AA_1$  が -Asp- であり、 $AA_2$  が -His- であり、 $AA_3$  が -Leu- であり、 $AA_5$  が -Arg- であり、 $AA_6$  が -Met- である場合、 $AA_4$  が -Ala- であり；  
ただし、W が -Tyr- であり、X が -Thr- であり、 $AA_1$  が -Asp- であり、 $AA_2$  が -Lys- であり、 $AA_3$  が -Ile- であり、 $AA_5$  が -Arg- であり、 $AA_6$  が -Tyr- である場合、 $AA_4$  が -Ala- であり；  
ただし、X が -Ser- であり、 $AA_1$  が -Glu- であり、 $AA_2$  が -Lys- であり、 $AA_3$  が -Leu- であり、 $AA_5$  が -Gln- であり、 $AA_6$  が -Trp- であり、Y が -Leu- である場合、 $AA_4$  が -Ala- であり；  
ただし、X が -Asn- であり、 $AA_1$  が -Arg- であり、 $AA_2$  が -Asp- であり、 $AA_3$  が -Leu- であり、 $AA_5$  が -Arg- であり、 $AA_6$  が -Met- であり、Y が -Ala- である場合、 $AA_4$  が -Asp- であり；  
ただし、 $AA_1$  が -Gln- であり、 $AA_2$  が -Asp- であり、 $AA_3$  が -Met- であり、 $AA_5$  が -Asn- であり、 $AA_6$  が -Trp- であり、Y が -Val- であり、Z が -Met- である場合、 $AA_4$  が -Asp- であり；  
ただし、 $AA_1$  が -Lys- であり、 $AA_2$  が -Lys- であり、 $AA_3$  が -Leu- であり、 $AA_4$  が -Ala- であり、 $AA_5$  が -Lys- であり、 $AA_6$  が -Met- である場合、 $n + m + p + q$  が 2 未満であり；  
 $R_1$  が、H、ポリエチレング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 (alicyclic)、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ラルキル、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  $R_5 - CO -$  (式中、 $R_5$  は、H、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基から選択される) により形成される基から選択され、  
 $R_2$  が、-NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>、-OR<sub>3</sub> および -SR<sub>3</sub> (式中、 $R_3$  および  $R_4$  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、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ラルキル、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基から選択される) により形成される基から選択され、  
 $R_1$  および  $R_2$  が、アミノ酸ではないことを特徴とする化合物、その立体異性体、これらの混合物、その化粧品的にもしくは薬学的に許容される塩および/またはその機能的に等価な変異体を指す。

10

20

30

40

50

## 【 0 0 3 5 】

基  $R_1$  および  $R_2$  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。

## 【 0 0 3 6 】

本発明の好ましい一実施形態によると、 $R_1$  は、H、ポリエチレングリコールに由来するポリマーおよび  $R_5 - CO -$ （式中、 $R_5$  は、置換または非置換アルキルラジカル  $C_1 \sim C_{24}$ 、置換または非置換アルケニル  $C_2 \sim C_{24}$ 、置換または非置換アルキニル  $C_2 \sim C_{24}$ 、置換または非置換シクロアルキル  $C_3 \sim C_{24}$ 、置換または非置換シクロアルケニル  $C_5 \sim C_{24}$ 、置換または非置換シクロアルキニル  $C_8 \sim C_{24}$ 、置換または非置換アリール  $C_6 \sim C_{30}$ 、置換または非置換アラキル  $C_7 \sim C_{24}$ 、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基から選択され、 $R_5 - CO$  は、（- アミノ酸ではない）により形成される基から選択される。より好ましくは、 $R_1$  は、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、アセチル、tert-ブタノイル、プレニル、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、パルミトイル、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基から選択される。さらに好ましくは、 $R_1$  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ルである。さらに好ましい一実施形態では、 $R_1$  は、アセチルまたはパルミトイルである。

## 【 0 0 3 7 】

別の好ましい一実施形態によると、 $R_2$  は、 $-NR_3R_4$ 、 $-OR_3$ 、 $-SR_3$ （式中、 $R_3$  および  $R_4$  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  $C_1 \sim C_{24}$ 、置換または非置換アルケニル  $C_2 \sim C_{24}$ 、置換または非置換アルキニル  $C_2 \sim C_{24}$ 、置換または非置換シクロアルキル  $C_3 \sim C_{24}$ 、置換または非置換シクロアルケニル  $C_5 \sim C_{24}$ 、置換または非置換シクロアルキニル  $C_8 \sim C_{24}$ 、置換または非置換アリール  $C_6 \sim C_{30}$ 、置換または非置換アラキル  $C_7 \sim C_{24}$ 、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基から選択され、 $-NR_3R_4$  は、（- アミノ酸ではない）により形成される基から選択される。必要に応じて、 $R_3$  および  $R_4$  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、 $R_2$  は、 $-NR_3R_4$  または  $-OR_3$  である。より好ましくは、 $R_3$  および  $R_4$  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、ドデシルまたはヘキサデシルにより形成される基から選択される。さらに好ましくは、 $R_3$  および  $R_4$  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、さらに好ましくは、 $R_3$  はHであり、 $R_4$  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基から選択される。さらに好ましい一実施形態によると、 $R_2$  は、 $-OH$  および  $-NH_2$  から選択される。

## 【 0 0 3 8 】

本発明の別の一実施形態によると、 $R_1$  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ルにより形成される基から選択され、好ましくは、 $R_1$  は、H、アセチルおよびパルミトイルにより形成される基から選択され、 $R_2$  は、 $-OH$  および  $-NH_2$  により形成される基から選択される。

## 【 0 0 3 9 】

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  $(-CH_2 - CH_2 - O)_r - H$ （式中、 $r$  は4 ~ 795 の間に含まれる数である）、および基

10

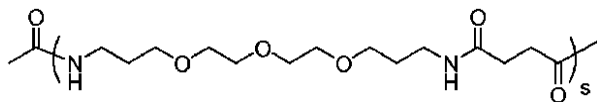
20

30

40

50

## 【化 1】



(式中、s は、1 ~ 125 の間に含まれる数である)である。

## 【0040】

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。

## 【0041】

本発明の別の一実施形態によると、AA<sub>1</sub>は、-Arg-、-Lys-、-Gln-、  
-Asn-、-Glu-および-Asp-により形成される基から選択され、AA<sub>2</sub>は、  
-His-および-Asp-により形成される基から選択され、AA<sub>3</sub>は、-Leu-、  
-Ile-、-Met-、-MetO-、-MetO<sub>2</sub>-および-Phe-により形成され  
る基から選択され、AA<sub>4</sub>は、-Ala-および-Asp-により形成される基から選  
択され、AA<sub>5</sub>は、-His-、-Lys-、-Gln-、-Asn-、-Glu-およ  
び-Asp-により形成される基から選択され、AA<sub>6</sub>は、-Met-、-MetO-、  
-MetO<sub>2</sub>-、-Tyr-および-Trp-により形成される基から選択され、ただし  
、AA<sub>1</sub>が-Gln-であり、AA<sub>2</sub>が-Asp-であり、AA<sub>3</sub>が-Met-であり、  
AA<sub>5</sub>が-Asn-であり、AA<sub>6</sub>が-Trp-であり、Yが-Val-であり、Zが-  
Met-である場合、AA<sub>4</sub>は-Asp-である。

10

20

## 【0042】

本発明の別の一実施形態によると、AA<sub>1</sub>は、-Arg-、-Lys-、-Gln-、  
-Asn-、-Glu-および-Asp-により形成される基から選択され、AA<sub>2</sub>は、  
-Lys-および-Asp-により形成される基から選択され、AA<sub>3</sub>は、-Ile-、  
-Met-、-MetO-、-MetO<sub>2</sub>-および-Phe-により形成される基から選  
択され、AA<sub>4</sub>は、-Ala-および-Asp-により形成される基から選択され、AA  
<sub>5</sub>は、-His-、-Lys-、-Gln-、-Asn-、-Glu-および-Arg-  
により形成される基から選択され、AA<sub>6</sub>は、-Met-、-MetO-、-MetO<sub>2</sub>-  
および-Trp-により形成される基から選択され、ただし、AA<sub>1</sub>が-Gln-であ  
り、AA<sub>2</sub>が-Asp-であり、AA<sub>3</sub>が-Ile-であり、AA<sub>5</sub>が-Arg-であり  
、AA<sub>6</sub>が-Trp-である場合、AA<sub>4</sub>は-Ala-であり、ただし、AA<sub>1</sub>が-Gln-  
であり、AA<sub>2</sub>が-Asp-であり、AA<sub>3</sub>が-Met-であり、AA<sub>5</sub>が-Asn-  
であり、AA<sub>6</sub>が-Trp-であり、Yが-Val-であり、Zが-Met-である場  
合、AA<sub>4</sub>は-Asp-である。より好ましくは、AA<sub>1</sub>は、-Arg-、-Gln-、  
-Asn-、-Glu-および-Asp-により形成される基から選択され、AA<sub>2</sub>は-  
Asp-であり、AA<sub>3</sub>は、-Ile-および-Phe-により形成される基から選択さ  
れ、AA<sub>4</sub>は、-Ala-および-Asp-により形成される基から選択され、AA<sub>5</sub>は  
、-Lys-、-Gln-、-Asn-、-Glu-および-Arg-により形成される  
基から選択され、AA<sub>6</sub>は、-Met-、-MetO-、-MetO<sub>2</sub>-および-Trp  
-により形成される基から選択され、ただし、AA<sub>1</sub>が-Gln-であり、AA<sub>2</sub>が-A  
sp-であり、AA<sub>3</sub>が-Ile-であり、AA<sub>5</sub>が-Arg-であり、AA<sub>6</sub>が-Tr  
p-である場合、AA<sub>4</sub>は-Ala-である。さらに好ましくは、AA<sub>1</sub>は、-Ar  
g-、-Gln-、-Asn-、-Glu-および-Asp-により形成される基から選  
択され、AA<sub>2</sub>は、-Asp-であり、AA<sub>3</sub>は、-Ile-であり、AA<sub>4</sub>は、-Al  
a-であり、AA<sub>5</sub>は、-Lys-、-Gln-、-Asn-、-Glu-および-Ar  
g-により形成される基から選択され、AA<sub>6</sub>は、-Met-、-MetO-および-M  
etO<sub>2</sub>-により形成される基から選択される。またさらに好ましくは、n、m、p  
およびqは、0である。

30

40

## 【0043】

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

50

およびパルミトイルにより形成される基から選択され、 $AA_1$ は、 $-L-Arg-$ 、 $-L-Gln-$ 、 $-L-Asn-$ 、 $-L-Glu-$ および $-L-Asp-$ により形成される基から選択され、 $AA_2$ は、 $-L-Asp-$ であり、 $AA_3$ は、 $-L-Ile-$ および $-L-Phe-$ により形成される基から選択され、 $AA_4$ は、 $-L-Ala-$ および $-L-Asp-$ により形成される基から選択され、 $AA_5$ は、 $-L-Lys-$ 、 $-L-Gln-$ 、 $-L-Asn-$ 、 $-L-Glu-$ および $-L-Arg-$ により形成される基から選択され、 $AA_6$ は、 $-L-Met-$ 、 $-L-MetO-$ 、 $-L-MetO_2-$ および $-L-Trp-$ により形成される基から選択され、 $R_2$ は、 $-NR_3R_4$ および $-OR_3$ （式中、 $R_3$ および $R_4$ 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）により形成される基から選択され、ただし、 $AA_1$ が $-L-Gln-$ であり、 $AA_2$ が $-L-Asp-$ であり、 $AA_3$ が $-L-Ile-$ であり、 $AA_5$ が $-L-Arg-$ であり、 $AA_6$ が $-L-Trp-$ である場合、 $AA_4$ は $-L-Ala-$ である。さらに好ましくは、 $R_1$ 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ルにより形成される基から選択され、 $AA_1$ は、 $-L-Arg-$ 、 $-L-Gln-$ 、 $-L-Asn-$ 、 $-L-Glu-$ および $-L-Asp-$ により形成される基から選択され、 $AA_2$ は、 $-L-Asp-$ であり、 $AA_3$ は、 $-L-Ile-$ であり、 $AA_4$ は、 $-L-Ala-$ であり、 $AA_5$ は、 $-L-Lys-$ 、 $-L-Gln-$ 、 $-L-Asn-$ 、 $-L-Glu-$ および $-L-Arg-$ により形成される基から選択され、 $AA_6$ は、 $-L-Met-$ 、 $-L-MetO-$ および $-L-MetO_2-$ により形成される基から選択され、 $R_2$ は、 $-NR_3R_4$ および $-OR_3$ （式中、 $R_3$ および $R_4$ 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）により形成される基から選択される。またさらに好ましくは、 $n$ 、 $m$ 、 $p$ および $q$ は、0である。

#### 【0044】

本発明の別の一実施形態によると、 $R_1$ 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ルにより形成される基から選択され、 $AA_1$ は、 $-L-Asn-$ 、 $-L-Arg-$ および $-L-Asp-$ により形成される基から選択され、 $AA_2$ は、 $-L-Asp-$ であり、 $AA_3$ は、 $-L-Ile-$ および $-L-Phe-$ により形成される基から選択され、 $AA_4$ は、 $-L-Asp-$ および $-L-Ala-$ により形成される基から選択され、 $AA_5$ は、 $-L-Gln-$ および $-L-Asn-$ により形成される基から選択され、 $AA_6$ は、 $-L-Trp-$ および $-L-Met-$ 、 $-L-MetO-$ および $-L-MetO_2-$ により形成される基から選択され、 $R_2$ は、 $-NR_3R_4$ および $-OR_3$ （式中、 $R_3$ および $R_4$ 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）により形成される基から選択される。さらに好ましくは、 $n$ 、 $m$ 、 $p$ および $q$ は、0である。

#### 【0045】

本発明の別の一実施形態によると、 $R_1$ 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ルにより形成される基から選択され、 $AA_1$ は、 $-L-Asn-$ であり、 $AA_2$ は、 $-L-Asp-$ であり、 $AA_3$ は、 $-L-Ile-$ であり、 $AA_4$ は、 $-L-Ala-$ であり、 $AA_5$ は、 $-L-Gln-$ であり、 $AA_6$ は、 $-L-Met-$ 、 $-L-MetO-$ または $-L-MetO_2-$ であり、 $R_2$ は、 $-NR_3R_4$ または $-OR_3$ （式中、 $R_3$ および $R_4$ 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）であり、好ましくは、 $R_2$ は、 $-OH$ または $-NH_2$ である。より好ましくは、 $R_1$ は、アセチルまたはパルミトイルであり、 $R_2$ は $-NH_2$ である。さらに好ましくは、 $n$ 、 $m$ 、 $p$ および $q$ は、0である。

#### 【0046】

本発明の別の一実施形態によると、 $R_1$ 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ルにより形成される基から選択され、 $AA_1$ は、 $-L-Arg-$ であり、 $AA_2$ は、 $-L-Asp-$ であり、 $AA_3$ は、 $-L-Phe-$ であり、 $AA_4$ は、 $-L-Asp-$ であり、 $AA_5$ は、 $-L-Gln-$ であり、 $AA_6$ は、 $-L-Trp-$ であり、 $R_2$ は、 $-NR_3R_4$ または $-OR_3$ （式中、 $R_3$ および $R_4$ は独立して、H、メチル

10

20

30

40

50

、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)であり、好ましくは、 $R_2$ は、 $-OH$ または $-NH_2$ である。より好ましくは、 $R_1$ は、アセチルまたはパルミトイルであり、 $R_2$ は $-NH_2$ 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。

【0047】

本発明の別の一実施形態によると、 $R_1$ 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ルにより形成される基から選択され、 $AA_1$ は、 $-L-Asp-$ であり、 $AA_2$ は、 $-L-Asp-$ であり、 $AA_3$ は、 $-L-Ile-$ であり、 $AA_4$ は、 $-L-Ala-$ であり、 $AA_5$ は、 $-L-Asn-$ であり、 $AA_6$ は、 $-L-Met-$ 、 $-L-MetO-$ または $-L-MetO_2-$ であり、 $R_2$ は、 $-NR_3R_4$ または $-OR_3$  (式中、 $R_3$ および $R_4$ 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)であり、好ましくは、 $R_2$ は、 $-OH$ または $-NH_2$ である。より好ましくは、 $R_1$ は、アセチルまたはパルミトイルであり、 $R_2$ は $-NH_2$ 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。

【0048】

特に、式(I)により表される、ニューロンの開口分泌を阻害す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に概要を述べるペプチド配列の基：

【表 2 - 1】

配列	識別子
RHLDHY	配列番号1
RHLDQY	配列番号2
QDIAKM	配列番号3
RDIARM	配列番号4
RDIADM	配列番号5
RHLDNY	配列番号6
QDIANY	配列番号7
DKIAQY	配列番号8
KHLDQY	配列番号9
QDIAEM	配列番号10
QDIARM	配列番号11
NDIADM	配列番号12
QDIADM	配列番号13
NDIANM	配列番号14
EDIANM	配列番号15
NDIAKM	配列番号16
NHLDKY	配列番号17
KDIANM	配列番号18
DDMDNM	配列番号19
EDLDNM	配列番号20
RKMDEM	配列番号21
NHLDEY	配列番号22
EDIAQM	配列番号23
DDIAQM	配列番号24
RDIANM	配列番号25
NDIAQM	配列番号26
RDFDQW	配列番号27

10

20

30

【表 2 - 2】

KDFDNW	配列番号28
RDLDNW	配列番号29
EDIAKM	配列番号30
NKIAQM	配列番号31
DDIANM	配列番号32
RDMDDEM	配列番号33
NDMAQM	配列番号34
QDLAQM	配列番号35
RKFAHW	配列番号36
KHMDRW	配列番号37
EKFAHY	配列番号38
KDMDRY	配列番号39
RKFDQW	配列番号40
EDIAHW	配列番号41
RDFAQY	配列番号42
Asn-Asp-Ile-Ala-Gln-MetO	配列番号43
Gln-Asp-Ile-Ala-Glu-MetO	配列番号44
Asp-Asp-Ile-Ala-Asn-MetO	配列番号45
Glu-Asp-Ile-Ala-Lys-MetO	配列番号46
Asn-Asp-Ile-Ala-Gln-MetO <sub>2</sub>	配列番号47
Asp-Asp-Ile-Ala-Asn-MetO <sub>2</sub>	配列番号48
ERDIARM	配列番号49
RDIARMR	配列番号50
RRDIADM	配列番号51
RDIADMM	配列番号52
EQDIAEM	配列番号53
QDIAEMR	配列番号54

10

20

30

【表 2 - 3】

QNDIAQM	配列番号55
NDIAQMR	配列番号56
EEDIAQM	配列番号57
EDIAQMQ	配列番号58
RRDFDQW	配列番号59
RDFDQWM	配列番号60
EEDIAKM	配列番号61
EDIAKMR	配列番号62
NDDIANM	配列番号63
DDIANMW	配列番号64
RKMDেমW	配列番号65
ERKMDেম	配列番号66
Glu-Arg-Asp-Ile-Ala-Arg-MetO	配列番号67
Arg-Asp-Ile-Ala-Arg-MetO-Arg	配列番号68
Glu-Gln-Asp-Ile-Ala-Glu-MetO	配列番号69
Gln-Asp-Ile-Ala-Glu-MetO-Arg	配列番号70
Gln-Asn-Asp-Ile-Ala-Gln-MetO	配列番号71
Asn-Asp-Ile-Ala-Gln-MetO-Arg	配列番号72
Arg-Asp-Phe-Asp-Gln-Trp-MetO	配列番号73
Asn-Asp-Asp-Ile-Ala-Asn-MetO	配列番号74
Asp-Asp-Ile-Ala-Asn-MetO-Trp	配列番号75
Gln-Asn-Asp-Ile-Ala-Gln-MetO <sub>2</sub>	配列番号76
Asn-Asp-Ile-Ala-Gln-MetO <sub>2</sub> -Arg	配列番号77
Asn-Asp-Asp-Ile-Ala-Asn-MetO <sub>2</sub>	配列番号78
Asp-Asp-Ile-Ala-Asn-MetO <sub>2</sub> -Trp	配列番号79
ERDIARMQ	配列番号80

10

20

30



【表 2 - 4】

RDIARMQE	配列番号81
QRRDIADM	配列番号82
RDIADMMR	配列番号83
NEQDIAEM	配列番号84
EQDIAEMR	配列番号85
DNDIAQMW	配列番号86
EDNDIAQM	配列番号87
EEDIAQMW	配列番号88
EDIAQMWR	配列番号89
ERRDFDQW	配列番号90
RRDFDQWM	配列番号91
EEDIAKMR	配列番号92
EDIAKMRW	配列番号93
NNDDIANM	配列番号94
DDIANMWQ	配列番号95
RKMDEMWW	配列番号96
DERKMDEM	配列番号97
Asn-Glu-Gln-Asp-Ile-Ala-Glu-MetO	配列番号98

10

20

【表 2 - 5】

Gln-Asp-Ile-Ala-Glu-MetO-Arg	配列番号99
Asp-Asn-Asp-Ile-Ala-Gln-MetO-Trp	配列番号100
Glu-Asp-Asn-Asp-Ile-Ala-Gln-MetO	配列番号101
Asn-Asn-Asp-Asp-Ile-Ala-Asn-MetO	配列番号102
Asp-Asp-Ile-Ala-Asn-MetO-Trp-Gln	配列番号103
Asp-Asn-Asp-Ile-Ala-Gln-MetO <sub>2</sub> -Trp	配列番号104
Glu-Asp-Asn-Asp-Ile-Ala-Gln-MetO <sub>2</sub>	配列番号105
Asn-Asn-Asp-Asp-Ile-Ala-Asn-MetO <sub>2</sub>	配列番号106
Asp-Asp-Ile-Ala-Asn-MetO <sub>2</sub> -Trp-Gln	配列番号107

30

40

表 2

それらの立体異性体、これらの混合物、それらの化粧品的にもしくは薬学的に許容される塩および/またはその機能的に等価な変異体から選択される。

【0049】

本発明において用いられる用語「機能的に等価な変異体」は、1種または2種のアミノ酸の置換によって修飾されている本発明の化合物の配列に由来するあらゆる化合物を指し

50

、ただし、言及されている化合物は、対応する非修飾化合物の官能度 ( f u n c t i o n a l i t y ) と比較して、官能度を少なくとも 20 %、少なくとも 50 %、少なくとも 80 % 維持している。特定の一実施形態では、本発明の化合物およびその機能的に等価な変異体の官能度は、神経細胞の開口分泌を阻害するその能力を定量化することによって、特に、S N A R E 複合体形成の阻害を定量化することによって決定される。S N A R E 融合複合体の主な機能は、神経伝達物質が充填された小胞を前シナプス原形質膜に近づけて接触させ、これらの小胞のカルシウム媒介性融合を生じさせ、その結果、神経伝達物質を放出させることである。しかし、S N A R E 複合体の形成を阻害する化合物または機能的に等価な変異体に加えられると、放出される神経伝達物質の濃度は、阻害性化合物または機能的に等価な変異体で処理されていない細胞と比較して低下する。本発明の文脈では、機能的に等価な変異体を生じさせるための本発明の化合物の修飾は、ペプチドの 1 種または 2 種のアミノ酸を、それと対応する特性が等価なアミノ酸の 1 つで置換することによって行われる。以下のアミノ酸は、特性が等価であるとみなされる：グルタミン酸 ( E ) およびアスパラギン酸 ( D ) ; スレオニン ( T ) およびセリン ( S ) ; バリン ( V )、ロイシン ( L ) およびイソロイシン ( I ) ; アスパラギン ( N ) およびグルタミン ( Q ) ; リシン ( K )、アルギニン ( R ) およびヒスチジン ( H )、ならびに最後に芳香族アミノ酸であるフェニルアラニン ( F )、トリプトファン ( W ) およびチロシン ( Y )。

#### 【 0 0 5 0 】

本発明の化合物または機能的に等価な変異体は、任意の阻害性化合物が既に加えられている細胞の対照と比較して、S N A R E 複合体の形成を少なくとも 15 %、少なくとも 20 %、少なくとも 30 %、少なくとも 40 %、少なくとも 50 %、少なくとも 60 %、少なくとも 70 %、少なくとも 80 %、少なくとも 90 % または 100 % 低下させる場合に、S N A R E 複合体の形成を阻害するとみなされる。

#### 【 0 0 5 1 】

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、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。

#### 【 0 0 5 2 】

例えば、A A<sub>1</sub> が、- L y s - となり得ると記述されている場合、A A<sub>1</sub> が、- L - L y s -、- D - L y s - またはラセミまたは非ラセミである両者の混合物から選択され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。

#### 【 0 0 5 3 】

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、デスモシン、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. Robert

10

20

30

40

50

sおよびF. Vellaccio著、The Peptides、5巻(1983年)、第VI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。

#### 【0054】

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、ニューロンの開口分泌の阻害に寄与するまたはこれに効果がないことが明らかに理解される。

#### 【0055】

本発明により提供されるペプチドの化粧品的におよび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、より具体的には人類におけるその使用のために認識される塩を意味し、とりわけ、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、亜鉛またはアルミニウム等が挙げられるがこれらに制限されない無機の、とりわけ、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、ヒスチジンまたはピペラジン等が挙げられるがこれらに制限されない有機の、塩基付加塩、あるいは、とりわけ、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、パモ酸塩またはグルコン酸塩等が挙げられるがこれらに制限されない有機の、とりわけ、塩化物、硫酸塩、ホウ酸塩または炭酸塩等が挙げられるがこれらに制限されない無機の、酸付加塩の形成に用いられる塩を包含する。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、決定的なものではない。本発明のペプチド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、119頁]。

#### 【0056】

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、それらの化粧品的にもしくは薬学的に許容される塩および/またはその機能的に等価な変異体の合成は、固相ペプチド合成方法[Stewart J.M.およびYoung J.D.、「Solid Phase Peptide Synthesis、第2版」、(1984年)、Pierce Chemical Company、イリノイ州ロックフォード; Bodanzsky M.およびBodanzsky A.、「The practice of Peptide 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、米国フロリダ州ボカトン]、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]、またはそれらの任意の組み合わせ等を用いる、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、改変また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、真菌、もしくは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。

#### 【0057】

例えば、本発明の化合物(I)、そ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末端の端および自由なC末端の端を有するアミノ酸を、自由なN末端の

10

20

30

40

50

端および保護された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、

- 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。

【0058】

好ましくは、C末端の端は、固体支持体と結合しており、この手順は、固相で行われ、従って、保護されたN末端の端および自由なC末端の端を有するアミノ酸を、自由な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、所望の長さのペプチドを得るのに必要な回数反復し、続いて最後に、元のポリマー支持体からの合成された化合物を開裂させることとを含む。

【0059】

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。

【0060】

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。

【0061】

手順は、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、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。

【0062】

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、 $R_1-X$ 化合物(式中、 $R_1$ は、上述の意味を有し、 $X$ は、とりわけ、例えば、トシル基、メシル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、 $R_1$ 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。

【0063】

必要に応じて、および/またはその上、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>ラジカルを導入して、これにより、一般式(I)の本発明に係る化合物を得ることができ、ここで、N-C結合形成に関与しない官能基を有する断片が一時的または永続的な保護基により適切に保護され、または、あるいは、ポリマー支持体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。

## 【 0 0 6 4 】

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。

## 【 0 0 6 5 】

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。

## 【 0 0 6 6 】

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（C b z または Z）、2 - クロロベンジル（C l Z）、パラ - ニトロベンジルオキシカルボニル（p N Z）、t e r t - ブチルオキシカルボニル（B o c）、2, 2, 2 - トリクロロエチルオキシカルボニル（T r o c）、2 - (トリメチルシリル)エチルオキシカルボニル（T e o c）、9 - フルオレニルメチルオキシカルボニル（F m o c）またはアリルオキシカルボニル（A l l o c）、トリチル（T r t）、メトキシトリチル（M t t）、2, 4 - ジニトロフェニル（D n p）、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（D d e）、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（i v D d e）、1 - (1 - アダマンチル) - 1 - メチルエトキシカルボニル（A d p o c）等の、カルバメート、好ましくは、B o c または F m o c である。

## 【 0 0 6 7 】

カルボキシル基の代表的な保護基の例は、とりわけ、t e r t - ブチルエステル（t B u）、アリルエステル（A l l）、トリフェニルメチルエステル（T r t エステル）、シクロヘキシルエステル（c H x）、ベンジルエステル（B z l）、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（F m）、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（D m a b）等の、エステルであり、本発明の好ましい保護基は、A l l、t B u、c H x、B z l および T r t エステルである。

## 【 0 0 6 8 】

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。

## 【 0 0 6 9 】

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 - B r Z）、t B u、A l l、B z l または 2, 6 - ジクロロベンジル（2, 6 - d i C l Z）により保護することができる。ヒスチジン側鎖は、T o s、D n p、メチル（M e）、B o c、ベンジルオキシメチル（B o m）、B z l、F m o c、M t s、T r t および M t t により形成される基から選択される保護基により保護することができる。グルタミンおよびアスパラギン側鎖のアミド基は、T r t 基またはキサントイル基（X a n）により保護することができる、あるいは無保護で用いることができる。アスパラギン酸およびグルタミン酸側鎖のカルボキシル基の保護のため、とりわけ、t B u エステル、A l l エステル、トリフェニルメチルエステル（T r t エステル）、c H x エステル、B z l 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、F m エステルまたは D m a b エステル等の、エステルを用いることができる。アルギニン側鎖は、T o s、4 - メトキシ - 2, 3, 6 - トリメチルベンゼンスルホン（M t r）、A l l o c、ニトロ、2, 2, 4, 6, 7 - ペンタメチルジヒドロベンゾフラン - 5 - スルホン（P b f）および 2, 2, 5, 7, 8 - ペンタメチルクロマン - 6 - スルホン（P m c）により形成される基から選択される保護基により保護することが

10

20

30

40

50

できる。トリプトファン側鎖のインドール基は、ホルミル基 (For)、Boc、Mts により保護することができる、あるいは無保護で用いることができる。リシン側鎖のアミノ基の保護のため、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 Alloc、Trt、Mtt、Dnp、Dde、ivDde、Adpoc 等の、カルバメートを用いることができる。メチオニン側鎖は、スルホキシド形態、スルホン形態で保護することができる、または保護なしに用いることができる。メチオニル (スルホキシド) およびメチオニル (スルホン) 側鎖は、保護されていない。

#### 【0070】

好ましい一実施形態では、用いられる保護基戦略は、アミノ基が、Boc により保護され、カルボキシル基が、Bzl、cHx または All により保護され、チロシン側鎖が、2-BrZ または Bzl 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、アスパラギン酸およびグルタミン側鎖が、Bzl、cHx または All 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用いられ、メチオニンは、その側鎖が無保護で用いられ、アルギニン側鎖が、Tos により保護され、トリプトファン側鎖が、For または Mts により保護され、リシン側鎖が、ClZ、Fmoc または Alloc により保護された戦略である。

#### 【0071】

別の好ましい一実施形態では、用いられる保護基戦略は、アミノ基が、Fmoc により保護され、カルボキシル基が、tBu、All 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、ヒスチジン側鎖が、Trt または Mtt 基により保護され、アスパラギン酸およびグルタミンの側鎖が、tBu または All 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、メチオニンは、その側鎖が無保護で用いられ、アルギニン側鎖が、Pmc または Pbf により保護され、トリプトファン側鎖が、Boc により保護されるまたは無保護で用いられ、リシン側鎖が、Boc、Trt または Alloc により保護された戦略である。

#### 【0072】

上述および別の追加の保護基、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。

#### 【0073】

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、本発明の手順において用いら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、4550頁]、2-クロロトリチル樹脂 [Barlos K. ら、「Darstellung geschützter Peptid Fragmente unter Einsatz substituierter Triphenylmethyle Harze」、(1989年)、Tetrahedron Lett.、30巻、3943~3946頁; Barlos K. ら、「Veresterung von partiell geschuetzten Peptid Fragmenten mit Harzen. Einsatz von 2-Chlorotriethylchlorid zur Synthese von Leu1 Gastrin I」、(1989年)、Tetrahedron Lett.、30巻、3947~3951頁]、TentaGel (登録商標) 樹脂 (Rapp Polymere GmbH)、ChemMatrix (登録商標) 樹脂 (Matrix Innovation, Inc) およ

10

20

30

40

50

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 - fluorenylmethoxycarbonyl ) 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 - Alkoxybenzylloxycarbonylhydrazide 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包含してもしなくてもよく、リンカーは、同時の脱保護およびペプチドのポリマー支持体からの開裂を可能にする。

#### 【 0074 】

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、これを含有する組成物の形態において、化合物と哺乳動物の身体、好ましくは人間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り、ニューロンの開口分泌を阻害するために投与することができる。

#### 【 0075 】

この点で、本発明の別の態様は、一般式 ( I ) の少なくとも 1 種の化合物、それらの立体異性体、これらの混合物、それらの化粧品的にもしくは薬学的に許容される塩および / またはその機能的に等価な変異体を、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アジュバントと一緒に含む化粧用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 Cosmeticsology」*、第 7 版、( 1982 年 )、Wilkinson J . B .、Moore R . J . 編、Longman House、GB エセックス ]。

#### 【 0076 】

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。

#### 【 0077 】

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と共にその投薬量は、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。

#### 【 0078 】

「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 . 000000001 % ( 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0.0001%（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。

#### 【0079】

一般式（I）の化合物、それらの立体異性体、これらの混合物、それらの化粧品的にもしくは薬学的に許容される塩および/またはその機能的に等価な変異体は、化粧品送達系また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。

#### 【0080】

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。

#### 【0081】

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、長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。

#### 【0082】

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（*millicapule*）、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ジョンおよびナノエマルジョン（*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、マイクロエマルジョン、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ジョンおよびマイクロエマルジョンを含有するナノカプセルである。

#### 【0083】

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（*microelectronic 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、これを含む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、本発明のペプチド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。

#### 【0084】

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

10

20

30

40

50



質支持体に吸着することもできる。

【0085】

一般式(I)の化合物、それらの立体異性体、これらの混合物、それらの化粧品的にもしくは薬学的に許容される塩および/またはその機能的に等価な変異体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、ニューロンの開口分泌の阻害により改善または予防される状態、障害および/または疾患の処置および/またはケアに用いられる。

10

【0086】

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)HAPPI 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、Hipler 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. Cont. 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。

20

30

【0087】

本発明の化合物、それらの立体異性体、これらの混合物、それらの化粧品的にもしくは薬学的に許容される塩および/またはその機能的に等価な変異体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な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な異なる賦形剤を知っている。

【0088】

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、リープ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/または水中シリコン型エマルジョン、油中水および/またはシリコン中水型エマルジョン、水/油/水または水/シリコン/水型エマルジョンおよび油/水/油またはシリコン/水/シリコン型エマルジ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ジョン、無水組成物、水性分散物、油、ミルク、バルサム、泡、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)、石鹸、シャンプー、コンディショナー、セラム、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

40

50

、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。

【 0 0 8 9 】

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、プロピレングリコールまたはポリエチレングリコール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収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oresis、ソノフォoresis、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、密封硬化 ( 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、本発明の化合物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。

【 0 0 9 0 】

さらに、一般式 ( I ) の化合物、それらの立体異性体、これらの混合物、それらの化粧品的にもしくは薬学的に許容される塩および / またはその機能的に等価な変異体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、丸剤、散剤、顆粒、チューインガム、溶液、懸濁液、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、ダイエット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、あるいはダイエット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の一般的な賦形剤およびアジュバント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。

【 0 0 9 1 】

一般式 ( I ) の化合物、それらの立体異性体、これらの混合物、それらの化粧品的にもしくは薬学的に許容される塩および / またはその機能的に等価な変異体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もでき、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、鼻注射、耳注射、眼注射、直腸注射、尿道注射、腔注射、皮下注射、皮内注射、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。

【 0 0 9 2 】

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賦形剤および／またはアジュバントは、化粧品組成物または医薬組成物において一般に用いられる追加の成分であり、例えば、ニューロンの開口分泌を阻害する他の薬剤、他の抗コリン剤、筋収縮を阻害する他の薬剤、他のアンチエイジング剤、他の抗シワ剤、他の制汗剤、他の抗炎症剤および／または鎮痛剤、他の抗そう痒剤、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を阻害する薬剤、皮膚緩和剤、メラニン合成刺激または阻害薬剤、ホワイティングまたは脱色素剤、色素沈着促進剤 (propigmenting agent)、セルフタンニング剤 (self-tanning agent)、NOシンターゼ阻害薬剤、5 - 還元酵素阻害薬剤、リシルヒドロキシラーゼ阻害薬剤および／またはプロリルヒドロキシラーゼ阻害薬剤、抗酸化剤、フリーラジカルスカベンジャーおよび／または大気汚染に対する薬剤、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、抗ヒスタミン剤、抗ウイルス剤、抗寄生虫剤、乳化剤、皮膚軟化薬、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、アルファヒドロキシ酸、ベータヒドロキシ酸、保湿剤、表皮加水分解酵素、ビタミン、アミノ酸、タンパク質、色素または着色剤、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、目の下の隈を低下もしくは処置することができる薬剤、角質除去剤、角質溶解剤、剥落剤、抗微生物剤、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する薬剤および／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薬剤、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薬剤、アクアポリン合成をモジュレートする薬剤、アクアポリンファミリー由来のタンパク質、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薬剤、セラミド、脂肪酸、コラーゲン分解を阻害する薬剤、マトリックスメタロプロテイナーゼ阻害薬剤、エラスチン分解を阻害する薬剤、セリンプロテアーゼ、例えばカリクレイン、白血球エラスターゼまたはカテプシンGを阻害する薬剤、線維芽細胞増殖を刺激する薬剤、ケラチノサイト増殖を刺激する薬剤、脂肪細胞増殖を刺激する薬剤、メラノサイト増殖を刺激する薬剤、ケラチノサイト分化を刺激する薬剤、脂肪細胞分化を刺激または遅延させる薬剤、抗過角化症剤、抗面皰剤 (comedolytic agent)、抗乾癬剤、DNA修復剤、DNA保護剤、安定剤 (stabilizer)、敏感肌の処置および／もしくはケアのための薬剤、ファームング剤 (firming agent)、抗ストレッチマーク剤、結合剤、皮脂産生を調節する薬剤、脂肪分解剤もしくは脂肪分解を刺激する薬剤、脂肪生成剤、PGC-1発現をモジュレートする薬剤、PPARの活性をモジュレートする薬剤、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薬剤、抗セルライト剤、PAR-2の活性を阻害する薬剤、治癒を刺激する薬剤、コアジュバント治癒剤、再上皮化 (reepithelialization) を刺激する薬剤、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／または微小循環に作用する薬剤、新脈管形成を刺激する薬剤、血管透過性を阻害する薬剤、静脈強壮剤 (venotonic agent)、細胞代謝に作用する薬剤、真皮-表皮接合部を改善するための薬剤、発毛を誘導する薬剤、発毛阻害または遅延剤、抜け毛を遅延させる薬剤、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 (marine) エキス、生物工学的な方法から得られる薬剤、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／またはB光線、および／または赤外A光線に対し活性を有する有機またはミネラル光防護剤、またはこれらの混合物が挙げられるがこれらに制限されず、ただし、これらは、組成物における残りの構成成分、特に、本発明の化合物と物理的か

10

20

30

40

50

つ化学的に適合性であることを条件とする。同様に、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、あるいは生物工学的手順に由来しても、合成手順および生物工学的手順の組み合わ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、生物工学的手順は、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産生するための任意の手順であると理解される。

#### 【0093】

本発明の追加の一態様は、化粧品的にまたは薬学的に有効な量の一般式(I)の少なくとも1種の化合物、それらの立体異性体、これらの混合物、それらの化粧品的にもしくは薬学的に許容される塩および/またはその機能的に等価な変異体と共に、化粧品的にまたは薬学的に有効な量の少なくとも1種のエキス、合成化合物または生物工学的起源の産物を含む化粧品組成物または医薬組成物を指し、該少なくとも1種のエキス、合成化合物または生物工学的起源の産物は、抗シワ剤および/またはアンチエイジング剤であり、例えば、とりわけ、*Vitis vinifera*、*Rosa canina*、*Curcuma longa*、*Theobroma cacao*、*Ginkgo biloba*、*Leontopodium alpinum*または*Dunaliella salina*のエキスまたは加水分解された(hydrolyzed)エキス、Matrixyl(登録商標)[INCI: パルミトイルペンタペプチド-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、パルミトイルオリゴペプチド]、Matrixyl(登録商標)Synthe'6(商標)[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、パルミトイルトリペプチド-38]、Essenskin(商標)[INCI: カルシウムヒドロキシメチオニン]、Renovage[INCI: テブレノン]、Resistem(商標)[INCI: Globularia Cordifolia発酵]またはDermaxyl(登録商標)[INCI: パルミトイルオリゴペプチド]、Sederma/Crodaにより販売、Vialox(登録商標)[INCI: ペンタペプチド3]、Syn(登録商標)Ake(登録商標)[INCI: ジペプチドジアミノブチロイルベンジルアミドジアセテート]、Syn(登録商標)-Coll[INCI: パルミトイルトリペプチド-5]、Phytaluronate[INCI: ローカストビーン(*Ceratonia siliqua*)ガム]またはPreregen(登録商標)[INCI: Glycine soja(ダイズ)タンパク質、酸化還元酵素]、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]またはDN AGE(商標)LS[INCI: Cassia alata葉エキス]、Laboratoire Serobiologiques/Cognis/BASFにより販売、Algisum C(登録商標)[INCI: マンヌロン酸メチルシラノール]またはHydroxyprolisisilane CN(登録商標)[INCI: アスパラギン酸メチルシラノールヒドロキシプロリン]、Exsymol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]、Inyline(商標)[INCI: アセチルヘキサペプチド-30]、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]、Preventhelia(商標)[INCI: ジアミノプロピオニルトリペプチド-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: Pseudoalteromonas発酵エキ

10

20

30

40

50

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 (商標) [INCI: アセチルアルギニルトリプトフィル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 (商標) [INCI: パルミチン酸ジメチルメトキシクロマニル]、Antarcticine (登録商標) [INCI: Pseudoalteromonas 発酵エキス]、dGlyage (商標) [INCI: リシンHCl、レシチン、トリペプチド - 9 シトルリン]、Vilastene (10 商標) [INCI: リシンHCl、レシチン、トリペプチド - 10 シトルリン]、Hyadisine (商標) [INCI: Pseudoalteromonas 発酵エキス]、Hyanify (商標) [提案INCI: 異性化糖]、Diffuporine (商標) [INCI: アセチルヘキサペプチド - 37]、Silusyne (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] または Adifyline (商標) [INCI: アセチルヘキサペプチド - 38]、Lipotec 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 Europeen de Biologie Cellulaire により販売、Collaxylyl (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]、Orsirtine (商標) GL [INCI: Oryza sativa (イネ) エクス]、D'Orientine (商標) IS [INCI: Phoenix dactylifera (ナツメヤシ (Date)) 種子エキス]、Phytoquintescine (商標) [INCI: ヒトツブコムギ (Triticum monococcum) エクス] または Quintescine (商標) IS [INCI: ジペプチド - 4]、Vinciencence / ISP / Ashland により販売、BONT-L-Peptide [INCI: パルミトイルヘキサペプチド - 19]、Infinitec Activos により販売、Deepaline (商標) PVB [INCI: パルミトイル加水分解コムギタンパク質] または Sepilift (登録商標) DPHP [INCI: ジパルミトイルヒドロキシプロリン]、Seppic により販売、Gatuline (登録商標) Expression [INCI: Acemella oleracea エクス]、Gatuline (登録商標) In-Tense [INCI: Spilanthus acemella 花エキス] または Gatuline (登録商標) Age Defense 2 [INCI: Juglans regia (クルミ) 種子エキス]、Gattefosse により販売、Thalassine (商標) [INCI: 藻類エキス]、Biotechmarine により販売、Chronoline (商標) [INCI: カプロイル (Caprooyl) テトラペプチド - 3] または Thymulen - 4 [INCI: アセチルテトラペプチド - 2]、Atrium / Unipex Innovations により販売、EquiStat [INCI: Pyrus malus 果実エキス、Glycine soja 種子エキス] または Juvenesce [INCI: エトキシジグリコール (ethoxydiglycol) およびカプリル酸トリグリセリド (Caprylic Triglycerid)、レチノール、ウルソール酸、フィトナジオン、イロマスタット]、Coletica / Engelhard / BASF により販売、Ameliox [INCI: カルノシン、トコフェロール、Silybum marianum 果実エキス] または PhytoCellTec Malus Domestica [INCI: Malus domestica 果実細胞培養物]、Mibelle Biochemistry により販売、Bioxilift [INCI: Pimpinella anisum エクス] または SMS Anti-Wrinkle (登録商標) [INCI: Annona squamosa 種子エキス]、Silab により販

10

20

30

40

50

売、とりわけ、例えば、アルベリン塩、マンガン塩またはマグネシウム塩が挙げられるがこれらに制限されない $\text{Ca}^{2+}$ チャネルのアンタゴニスト、ある特定の二級または三級アミン、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/または塩、カルノシンおよびその誘導体、例えば、フォトリアーゼまたはT4エンドヌクレアーゼVが挙げられるがこれらに制限されないDNA修復酵素または塩素チャネルアゴニスト、および/またはこれらの混合物が挙げられるがこれらに制限されない。

#### 【0094】

本発明の追加の一態様は、化粧品的にまたは薬学的に有効な量の少なくとも1種の一般式(I)の化合物、それらの立体異性体、これらの混合物、それらの化粧品的にもしくは薬学的に許容される塩および/またはその機能的に等価な変異体、および、また、化粧品的にまたは薬学的に有効な量の少なくとも1種の天然エキスまたはエッセンシャルオイルを含む化粧品組成物または医薬組成物に関し、該少なくとも1種の天然エキスまたはエッセンシャルオイルは、例えばとりわけ、*Abelmoschus esculentus*、*Actaea alba*、*Aglaia odorata*、*Alkanna tinctoria*、*Althaea officinalis*、*Altingia excelsa*、*Andropogon virginicus*、*Aralia nudicaulis*、*Aralia racemosa*、*Argemone mexicana*、*Barleria prionitis*、*Camelia sinensis*、*Caesalpinia digyna*、*Campsis grandiflora*、*Carissa congesta*、*Carthamus oxyacantha*、*Cassia tora*、*Chrysanthemum indicum*、*Cimicifuga racemosa*、*Cinnamomum camphora*、*Clematis vitalba*、*Cuscuta reflexa*、*Diospyros peregrina*、*Encostema axillare*、*Hammamelis virginiana*、*Jatropha multifida*、*Lavandula officinalis*、*Lavandula latifolia*、*Liquidambar orientalis*、*Lithospermum officinale*、*Madhuca longifolia*、*Martynia annua*、*Medicago sativa*、*Mic helia champaca*、*Mikania glomerata*、*Mimosa pudica*、*Oryza sativa*、*Phaseolus vulgaris*、*Phyllanthus urinaria*、*Phyllanthus virgatus*、*Pistacia vera*、*Polygonum hydropiper*、*Quercus ilex*、*Rauvolfia caffra*、*Ricinus communis*、*Rubus idaeus*、*Sagittaria sagittifolia*、*Sandoricum koetjape*、*Sapindus mukorossi*、*Schleichera oleosa*、*Sesbania grandiflora*、*Spondias dulcis*、*Tilia sp.*、*Toona ciliata*、*Tragia involucrata*、*Trichosanthes quinqueangulata*、*Vaccaria pyramidata*、*Ventilago madraspatana*、*Veratrum album*または*Xanthium strumarium*のエキスが挙げられるがこれらに制限されない抗そう痒剤である、あるいは、ならびに化粧品的にまたは薬学的に有効な量の少なくとも1種の合成化合物または生物工学的起源の産物を含む化粧品組成物または医薬組成物に関し、該少なくとも1種の合成化合物または生物工学的起源の産物は、例えばとりわけ、メピラミン(ピリラミン)、アンタゾリン、ジフェンヒドラミン、カルピノキサミン、ドキシラミン、クレマスチン、ジメンヒドリナート、フェニラミン、クロルフェナミン(*chlorphenamine*) (クロルフェニラミン)、デクスクロルフェニラミン、ブロムフェニラミン(*bronpheniramine*)、トリプロリジン、シクリジン、クロルシクリジン、ヒドロキシジン、メクリジン、セチリジン、レボセチリジン、プロメタジン、テナルジン(*then*

10

20

30

40

50

aldine)、アリメマジン(トリメプラジン)、シプロヘプタジン、アザチジン(azatidine)、ケトチフェン、アクリバスチン、アステミゾール、セチリジン、ロラタジン、デスロラタジン、ミゾラスチン、テルフェナジン、フェキソフェナジン、アゼラスチン、レボカバスチン、オロパタジン、コルチゾン、ヒドロコルチゾン、デキサメタゾン、プレドニゾン等のコルチコステロイド; Neutrazen(商標)[INCI: 水、ブチレングリコール、デキストラン、パルミトイルトリペプチド-8]、Atrium/Unipex Innovationsにより販売、Meliprene(登録商標)[INCI: デキストラン、アセチルヘプタペプチド-1]、Institut Européen de Biologie Cellulaire/Unipex Innovationsにより販売、Delisens(商標)[提案INCI: アセチルヘキサペプチド-46]、Lipotecにより販売、Skinasensyl(商標)[INCI: アセチルテトラペプチド-15]、Laboratoires Serobiologiques/Cognis/BASFにより販売、SymSitive(登録商標)1609[INCI: 4-t-ブチルシクロヘキサノール]、Symriseにより販売、Symbiocell(商標)[INCI: Cestrum Latifolium由来のエキス]、BASFにより販売、Gatuline(登録商標)Derma-Sensitive[INCI: ミリスチン酸オクチルドデシル、Capparis Spinosa果実エキス]、Gattefosseにより販売またはMAXnolia[INCI: Magnolia Officinalis樹皮エキス、Vitis Vinifera/Vitis Vinifera(ブドウ)種子エキス、トコフェロール]、Mibelle Biochemistryにより販売、またはこれらの混合物が挙げられるがこれらに制限されない抗そう痒剤である。

#### 【0095】

本発明の追加の一態様は、化粧品的にまたは薬学的に有効な量の、少なくとも1種の一般式(I)の化合物、それらの立体異性体、これらの混合物、それらの化粧品的にもしくは薬学的に許容される塩および/またはその機能的に等価な変異体と、また、例えば限定されるものではないが、とりわけ、マデカッソシド(madecassoside)のエキス、エキナシン(echinacin)のエキス、アマランス種子油、ビャクダン油、桃の木の葉のエキス、Aloe vera、Arnica montana、Artemisia vulgaris、Asarum maximum、Calendula officinalis、Capsicum、Centipeda cunninghamii、Chamomilla recutita、Crinum asiaticum、Hamamelis virginiana、Harpagophytum procumbens、Hypericum perforatum、Lilium candidum、Malva sylvestris、Melaleuca alternifolia、Origanum majorana、Origanum vulgare、Prunus laurocerasus、Rosmarinus officinalis、Salix alba、Silybum marianum、Tanacetum parthenium、Thymus vulgaris、Uncaria guianensisまたはVaccinium myrtillusのエキス、フロ酸モメタゾン、プレドニゾン、シクロオキシゲナーゼまたはリポキシゲナーゼ阻害剤を包含する非ステロイド性抗炎症薬、ベンジダミン、アセチルサリチル酸、ロスマリン酸、ウルソール酸、グリチルリチン酸誘導体、-ピサボロール、アズレンおよびアナログ、セリコシド(sericoside)、ルスコゲニン(ruscogenin)、エスチン、エスコリン、ルチンおよびアナログ、ヒドロコルチゾン、クロベタゾール、デキサメタゾン、ハロベタゾール、ジフロラゾン、フルオシノニド、アムシノニド、トリアムシノロン、フルチカゾン、フルオシノロン、フルランドレノリド、プレドニカルベート、プレドニゾン、パラセタモール、アモキシプリン(amoxiprin)、ベノリラート、サリチル酸コリン、ファイスラミン(faislamine)、サリチル酸メチル、サリチル酸マグネシウム、サルサラート、ジクロフェナク、アセクロフェナク、アセメタシン、プロムフェナク、エ

10

20

30

40

50

トドラク、インドメタシン、オキサメタシン (oxamethacin)、プログルメタシン、スリンダク、トルメチン、イブプロフェン、デクスイブプロフェン、カルプロフェン、フェンブフェン、フェノプロフェン、フルルビプロフェン、ケトプロフェン、デクスケトプロフェン、ケトロラク、ロキソプロフェン、ナプロキセン、ミロプロフェン (miproprofen)、オキサプロジン、プラノプロフェン、チアプロフェン酸、スプロフェン、メフェナム酸、メクロフェナム酸塩、メクロフェナム酸、フルフェナム酸、トルフェナム酸、ナブメトン、フェニルブタゾン、アザプロパゾン、クロフェゾン、ケブゾン、メタミゾール、モフェブタゾン、オキシフェンブタゾン、フェナゾン、スルフィンピラゾン、ピロキシカム、ロルノキシカム、メロキシカム、テノキシカム、セレコキシブ、エトリコキシブ、ルミラコキシブ、パレコキシブ、ロフェコキシブ、バルデコキシブ、ニメスリド、ナプロキシノド、フルプロクアゾン (fluproquazone) またはリコフェロン (licofelone)、オメガ - 3 およびオメガ - 6 脂肪酸、モルヒネ、コデイン、オキシコドン、ヒドロコドン、ジアモルヒネ、ペチジン、トラマドール、ブプレノルフィン、ベンゾカイン、リドカイン、クロロプロカイン、テトラカイン、プロカイン、アミトリプチリン、カルバマゼピン、ガバペンチン、ブレガバリン、ビスボロール、Neutrazen (商標) [INCI: 水、ブチレングリコール、デキストラン、パルミトイルトリペプチド - 8]、Atrium/Unipex Innovations により販売、Delisens (商標) [提案INCI: アセチルヘキサペプチド - 46]、Lipotec により販売、Meliprene (登録商標) [INCI: デキストラン、アセチルヘプタペプチド - 1]、Institut Européen de Biologie Cellulaire/Unipex Innovations により販売、Skinasensyl (商標) [INCI: アセチルテトラペプチド - 15] または Anasensyl (商標) [INCI: マンニトール、グリチルリチン酸アンモニウム、カフェイン、Hippocastanum (セイヨウトチノキ) エキス]、Laboratoires Serobiologiques/Cognis/BASF により販売、Calmosensine (商標) [INCI: アセチルジペプチド - 1]、Sederma/Croda により販売、コエンザイム Q10 またはアルキルグリセリンエーテル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がこれらに制限されない、化粧品的にまたは薬学的に有効な量の少なくとも 1 種の抗炎症剤および/または鎮痛薬を含有する、化粧品組成物または医薬組成物に関する。

#### 【0096】

本発明の別のさらなる一態様は、化粧品的にまたは薬学的に有効な量の、一般式 (I) の少なくとも 1 種の化合物、それらの立体異性体、これらの混合物、それらの化粧品的にもしくは薬学的に許容される塩および/またはその機能的に等価な変異体、ならびに例えば限定されるものではないが、Atropa belladonna、Hyoscyamus niger、Mandragora officinarum、Chondrodendron tomentosum、Brugmansia 属由来の植物もしくは Datura 属由来の植物のエキス、Clostridium botulinum 毒素、タンパク質 SNAP - 25 に由来するペプチド、タンパク質シナプトタグミンに由来するペプチド、タンパク質シンタキシンに由来するペプチド、タンパク質シナプトブレビンに由来するペプチド、タンパク質スナピンに由来するペプチド、バクロフェン、カルビドパ、レボドパ、プロモクリプチン、クロルフェネシン、クロルゾキサゾン、ドネペジル、メフェノキサロン、レセルピン、テトラベナジン、ダントロレン、チオコルチコシド、チザニジン、クロニジン (chlonidine)、プロシクリジン、グリコピロレート、アトロピン、ヒヨスチアミン、ベンズトロピン、スコボラミン、プロメタジン (prometazine)、ジフェンヒドラミン、ジメンヒドリネート、ジサイクロミン、シクロペンザプリン、オルフェナドリン、フラボキセート、シクロペントレート、イプラトロピウム、オキシブチニン、ピレンゼピン、チオトロピウム、トリヘキシフェニジル、トルテロジン、トロピカミド、ソリフェナシン、ダリフェナシン、メベペリン、トリメタファン、アトラクリウム、シサトラクリウム、ドキサクリウム、ファザジニウム、メトクリン、ミ



バクリウム、パンクロニウム、ピペクロニウム、ラパクロニウム、ツボクラリン ( tubocurarine )、ジメチルツボクラリン、ロクロニウム、ベクロニウム、スキサメトニウム、18-メトキシコロナリジン、カリソプロドール、フェバルバメート、メプロバメート、メトカルバモール ( metocarbamol )、フェンプロバメート、チバメート ( tibamate )、抗けいれん剤、例えばレベチラセタム、スチリペントール、フェノバルビタール、メチルフェノバルビタール、ペントバルビタール、メタルビタール、バルベキサクロン、プリミドン、カルバマゼピン、オキシカルバゼピン、ベンゾジアゼピン、例えば限定されるものではないが、とりわけ、クロナゼパム、クロキサゾラム、クロラゼパート、ジアゼパム、フルトプラゼパム、ロラゼパム、ミダゾラム、ニトラゼパム、ニメタゼパム、フェナゼパム ( fenazepam )、テマゼパム、テトラゼパム、クロバザム、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 ] または Inlyline ( 商標 ) [ INCI : アセチルヘキサペプチド - 30 ]、Lipotec により販売、BONT - L - ペプチド [ INCI : パルミトイルヘキサペプチド - 19 ]、Infinitec Activos により販売、および Vialox ( 登録商標 ) [ INCI : ペンタペプチド - 3 ] もしくは Syn ( 登録商標 ) Ake ( 登録商標 ) [ INCI : ジペプチドジアミノブチロイルベンジルアミドジアセテート ]、Pentapharm / DSM により販売、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、化粧品的にまたは薬学的に有効な量の、ニューロンの開口分泌を阻害する少なくとも 1 種の薬剤、抗コリン剤、アセチルコリン受容体凝集の阻害剤および / または筋収縮阻害剤も含有する、化粧品組成物または医薬組成物に関する。

#### 【 0097 】

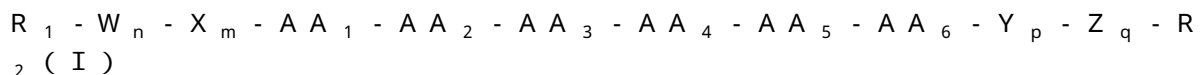
本発明の別のさらなる一態様は、化粧品的にまたは薬学的に有効な量の、一般式 ( I ) の少なくとも 1 種の化合物、それらの立体異性体、これらの混合物、それらの化粧品的にもしくは薬学的に許容される塩および / またはその機能的に等価な変異体、ならびに例えば限定されるものではないが、とりわけ、アビエチン ( abiotin ) 酸に由来するリシノール酸の複合亜鉛塩、サルビアエッセンス、カモミールエッセンス、カーネーションエッセンス、レモンバームエッセンス、ミントエッセンス、シナモンリーフエッセンス、ライムの花エッセンス、ジュニパーベリーエッセンス、ベチバーエッセンス、乳香エッセンス、ガルバナムエッセンス、ラブダナムエッセンス、ラベンダーエッセンス、ペパーミントエッセンス、ベンゾイン、ベルガモット、ジヒドロミルセノール、リリアール、Lyrall、シトロネロール、レモンエッセンス、マンダリンエッセンス、オレンジエッセンス、ラベンダーエッセンス、マスカット、ゼラニウムバーボンエッセンス、アニシード、コリアンダー、クミン、ジュニパー；アイリス、ユリ、ローズ、ジャスミン、ネロリのエキス；酢酸ベンジル、酢酸 p - tert - ブチルシクロヘキシル、酢酸リナリル、酢酸フェニルエチル、グリシン酸エチルメチルフェニル、安息香酸リナリル、ギ酸 ( formate ) ベンジル、プロピオン酸アリルシクロヘキシル ( allylcyclohexyl )、プロピオン酸スチラルル ( stiralyl )、サリチル酸ベンジル、ベンジルエチルエーテル、8 ~ 18 個の炭素原子を有する直鎖状アルカン、シトラール、リシノール酸、シトロネラール、シトロネリルオキシアセトアルデヒド、シクラメンアルデヒド、ヒドロキシシトロネラール、ボージュナール ( bourgeonal )、イオノン、メチルセドリルケトン、アネトール、オイゲノール、イソオイゲノール、ゲラニオール、リナロール、テルピネオール、フェニルエチルアルコール、 - ヘキシルシンナムアルデヒド、ゲラニオール、ベンジルアセトン、シクラメンアルデヒド、アンブロキサン、インドール、ヘジオン ( hedione )、サンデルリス ( sandelice )、シクロバータル ( cyclovertal )、 - ダマスコン、グリコール酸アリルアミル、ジヒドロミルセノール、イソ酪酸フェノキシエチル、サリチル酸シクロヘキシル、フェニル酢酸、酢酸ゲラニル、ロミレート ( romilate )、イロチル ( irotyl )、フロラメート ( floramate )、アルミニウム塩、例えばミョウバン、塩化アルミニウム、アルミ

ニウムクロロハイドレート、アルミニウムジクロロハイドレート、アルミニウムセスキクロロハイドレート、アルミニウムヒドロキシアラントイネート、アルミニウムクロロタレート (aluminum chlorotartarate)、アルミニウムジルコニウムトリクロロハイドレート、アルミニウムジルコニウムテトラクロロハイドレート、アルミニウムジルコニウムペンタクロロハイドレートならびに / またはこれらの混合物、Leuphasyl (登録商標) [INCI: ペンタペプチド - 18]、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]、Argireline (登録商標) [INCI: アセチルヘキサペプチド - 8] もしくは Inyline (商標) [INCI: アセチルヘキサペプチド - 30]、Lipotec により販売、Vialox (登録商標) [INCI: ペンタペプチド 3] もしくは Syn (登録商標) Ake (登録商標) [INCI: ジペプチドジアミノブチロイルベンジルアミドジアセテート]、Pentapharm / DSM により販売、および BONT - L - ペプチド [INCI: パルミトイルヘキサペプチド - 19]、Infinitec Activos により販売、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、化粧品的にまたは薬学的に有効な量の少なくとも 1 種の化粧用および / または吸収用および / または体臭マスキング用デオドラントおよび / または制汗剤、芳香剤および / または芳香油も含有する、化粧品組成物または医薬組成物に関する。

# 【0098】

## 応用

別の一態様では、本発明は、医薬におけるその使用のための、一般式 (I)



の化合物であって、

AA<sub>1</sub> が、- Arg -、- Lys -、- Gln -、- Asn -、- Glu - および - Asp - により形成される基から選択され；

AA<sub>2</sub> が、- His -、- Lys - および - Asp - により形成される基から選択され；

AA<sub>3</sub> が、- Leu -、- Ile -、- Met -、- MetO -、- MetO<sub>2</sub> - および - Phe - により形成される基から選択され；

AA<sub>4</sub> が、- Ala - および - Asp - により形成される基から選択され；

AA<sub>5</sub> が、- Arg -、- His -、- Lys -、- Gln -、- Asn -、- Glu - および - Asp - により形成される基から選択され；

AA<sub>6</sub> が、- Met -、- MetO -、- MetO<sub>2</sub> -、- Tyr - および - Trp - により形成される基から選択され；

W、X、Y、Z が、アミノ酸であり、独立して、それら自体の間から選択され；

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

n + m + p + q が、2 以下であり；

ただし、AA<sub>1</sub> が - Gln - であり、AA<sub>2</sub> が - Asp - であり、AA<sub>3</sub> が - Ile - であり、AA<sub>5</sub> が - Arg - であり、AA<sub>6</sub> が - Tyr - である場合、AA<sub>4</sub> が - Asp - であり；

ただし、AA<sub>1</sub> が - Gln - であり、AA<sub>2</sub> が - Asp - であり、AA<sub>3</sub> が - Ile - であり、AA<sub>5</sub> が - Arg - であり、AA<sub>6</sub> が - Trp - である場合、AA<sub>4</sub> が - Ala - であり；

ただし、X が - Leu - であり、AA<sub>1</sub> が - Glu - であり、AA<sub>2</sub> が - Lys - であり、AA<sub>3</sub> が - Phe - であり、AA<sub>5</sub> が - Glu - であり、AA<sub>6</sub> が - Tyr - であり、n + p + q が 0 である場合、AA<sub>4</sub> が - Asp - であり；

ただし、X が - Gly - であり、AA<sub>1</sub> が - Asp - であり、AA<sub>2</sub> が - His - であり、AA<sub>3</sub> が - Leu - であり、AA<sub>5</sub> が - Arg - であり、AA<sub>6</sub> が - Met - である場合、AA<sub>4</sub> が - Ala - であり；

ただし、W が - Tyr - であり、X が - Thr - であり、AA<sub>1</sub> が - Asp - であり、AA<sub>2</sub> が - Lys - であり、AA<sub>3</sub> が - Ile - であり、AA<sub>5</sub> が - Arg - であり、AA

$_6$  が - T y r - である場合、 $A A_4$  が - A l a - であり；  
 ただし、 $X$  が - S e r - であり、 $A A_1$  が - G l u - であり、 $A A_2$  が - L y s - であり、  
 $A A_3$  が - L e u - であり、 $A A_5$  が - G l n - であり、 $A A_6$  が - T r p - であり、  
 $Y$  が - L e u - である場合、 $A A_4$  が - A l a - であり；

ただし、 $X$  が - A s n - であり、 $A A_1$  が - A r g - であり、 $A A_2$  が - A s p - であり、  
 $A A_3$  が - L e u - であり、 $A A_5$  が - A r g - であり、 $A A_6$  が - M e t - であり、  
 $Y$  が - A l a - である場合、 $A A_4$  が - A s p - であり；

ただし、 $A A_1$  が - G l n - であり、 $A A_2$  が - A s p - であり、 $A A_3$  が - M e t - であり、  
 $A A_5$  が - A s n - であり、 $A A_6$  が - T r p - であり、 $Y$  が - V a l - であり、  
 $Z$  が - M e t - である場合、 $A A_4$  が - A s p - であり；

ただし、 $A A_1$  が - L y s - であり、 $A A_2$  が - L y s - であり、 $A A_3$  が - L e u - であり、  
 $A A_4$  が - A l a - であり、 $A A_5$  が - L y s - であり、 $A A_6$  が - M e t - である場合、  
 $n + m + p + q$  が 2 未満であり；

$R_1$  は、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  $R_5 - C O -$  (式中、 $R_5$  は、H、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、置換または非置換アリール、置換または非置換アラルキル、置換または非置換ヘテロシクリルおよび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基から選択される) により形成される基から選択され；

$R_2$  は、-  $N R_3 R_4$ 、-  $O R_3$  および -  $S R_3$  (式中、 $R_3$  および  $R_4$  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基から選択される) により形成される基から選択され；

$R_1$  および  $R_2$  は、- アミノ酸ではない

ことを特徴とする化合物、それらの立体異性体、これらの混合物、それらの化粧品的にもしくは薬学的に許容される塩および/またはその機能的に等価な変異体に関する。

【0099】

別の一態様では、本発明は、筋痙縮、ジストニア、局所性ジストニア、眼瞼けいれん、捻転ジストニア、頸部ジストニアまたは斜頸、喉頭ジストニアまたはけいれん性発声障害、顎口腔ジストニア、肢ジストニア、書痙、音楽家痙攣、足ジストニア、歯ぎしり、顔面の歪み (facial scoliosis)、片側顔面けいれん、チック、斜視、分節性ジストニア、メージュ症候群、多巣性ジストニア (multifocal dystonia)、片側性ジストニア、ドーパミン応答性ジストニア、瀬川ジストニア、振戦、パーキンソン病、神経インピンジメント、アルツハイマー病およびトゥレット症候群により形成される群から選択される、ニューロンの開口分泌を阻害することによって改善される疼痛、炎症、そう痒、多汗症、ならびに/または神経学的、強迫性および/もしくは精神神経系疾患および/もしくは障害の処置および/または予防におけるその使用のための、

一般式 (I)

$R_1 - W_n - X_m - A A_1 - A A_2 - A A_3 - A A_4 - A A_5 - A A_6 - Y_p - Z_q - R_2$  (I)

の化合物であって、

$A A_1$  が、- A r g -、- L y s -、- G l n -、- A s n -、- G l u - および - A s p - により形成される基から選択され；

$A A_2$  が、- H i s -、- L y s - および - A s p - により形成される基から選択され；

$A A_3$  が、- L e u -、- I l e -、- M e t -、- M e t O -、- M e t O<sub>2</sub> - および - P h e - により形成される基から選択され；

$A A_4$  が、- A l a - および - A s p - により形成される基から選択され；

AA<sub>5</sub> が、-Arg-、-His-、-Lys-、-Gln-、-Asn-、-Glu- および -Asp- により形成される基から選択され；

AA<sub>6</sub> が、-Met-、-MetO-、-MetO<sub>2</sub>-、-Tyr- および -Trp- に 10 により形成される基から選択され；

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 以下であり；

R<sub>1</sub> が、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、置換または非置換アリール、置換または非置換アラルキル、置換または非置換ヘテロシクリル および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基から選択される) により形成される基から選択され；

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、ポリエチレング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基から選択される) により形成される基から選択され；

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

ことを特徴とする化合物、それらの立体異性体、これらの混合物、それらの化粧品的にもしくは薬学的に許容される塩および / またはその機能的に等価な変異体に関する。

#### 【0100】

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、一般式 (I)

R<sub>1</sub> - 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> - R<sub>2</sub> (I)

の化合物であって、

AA<sub>1</sub> が、-Arg-、-Lys-、-Gln-、-Asn-、-Glu- および -Asp- により形成される基から選択され；

AA<sub>2</sub> が、-His-、-Lys- および -Asp- により形成される基から選択され；

AA<sub>3</sub> が、-Leu-、-Ile-、-Met-、-MetO-、-MetO<sub>2</sub>- および -Phe- により形成される基から選択され；

AA<sub>4</sub> が、-Ala- および -Asp- により形成される基から選択され；

AA<sub>5</sub> が、-Arg-、-His-、-Lys-、-Gln-、-Asn-、-Glu- および -Asp- により形成される基から選択され；

AA<sub>6</sub> が、-Met-、-MetO-、-MetO<sub>2</sub>-、-Tyr- および -Trp- に 30 により形成される基から選択され；

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 以下であり；

R<sub>1</sub> が、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、置換または非置換アリール、置換または非置換アラルキル、置換または非置換ヘテロシクリル および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基から選択される) により形成される基から選択され；

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、ポリエチレング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 50

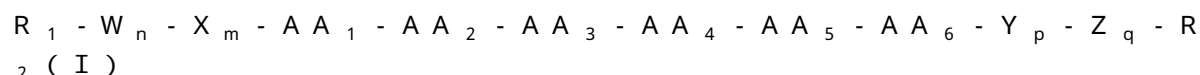
または非置換アリシクリル、置換または非置換ヘテロシクリル、置換または非置換ヘテロアリールアルキル、置換または非置換アリール、置換または非置換アラルキルにより形成される基から選択される)により形成される基から選択され;

$R_1$  および  $R_2$  が、 - アミノ酸ではない

ことを特徴とする化合物、それらの立体異性体、これらの混合物、それらの化粧品的にもしくは薬学的に許容される塩および/またはその機能的に等価な変異体に関する。

#### 【0101】

別の態様では、本発明は、皮膚、毛髪および/もしくは粘膜の化粧的であり治療的ではない処置および/もしくはケアのため、特に皮膚、毛髪および/もしくは粘膜の老化および/もしくは光老化の予防、皺および/もしくは表情皺の処置および/もしくは予防、発汗の処置および/もしくは予防、肝臓、疣贅により形成される群から選択される皮膚の障害の処置および/もしくはケア、発毛を刺激する処置、ならびに/または抜け毛の予防のための、一般式 (I)



の化合物であって、

$AA_1$  が、 - Arg -、 - Lys -、 - Gln -、 - Asn -、 - Glu - および - Asp - により形成される基から選択され;

$AA_2$  が、 - His -、 - Lys - および - Asp - により形成される基から選択され;

$AA_3$  が、 - Leu -、 - Ile -、 - Met -、 - MetO -、 - MetO<sub>2</sub> - および - Phe - により形成される基から選択され;

$AA_4$  が、 - Ala - および - Asp - により形成される基から選択され;

$AA_5$  が、 - Arg -、 - His -、 - Lys -、 - Gln -、 - Asn -、 - Glu - および - Asp - により形成される基から選択され;

$AA_6$  が、 - Met -、 - MetO -、 - MetO<sub>2</sub> -、 - Tyr - および - Trp - により形成される基から選択され;

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 以下であり;

$R_1$  が、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  $R_5 - CO -$  (式中、 $R_5$  は、H、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、置換または非置換アリール、置換または非置換アラルキル、置換または非置換ヘテロシクリルおよび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基から選択される)により形成される基から選択され;

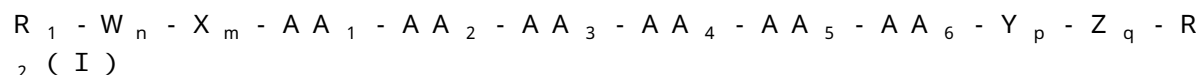
$R_2$  が、 - NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>、 - OR<sub>3</sub> および - SR<sub>3</sub> (式中、 $R_3$  および  $R_4$  は独立して、H、ポリエチレングリコールに由来するポリマー、置換または非置換非環式脂肪族基、置換または非置換アリシクリル、置換または非置換ヘテロシクリル、置換または非置換ヘテロアリールアルキル、置換または非置換アリール、置換または非置換アラルキルにより形成される基から選択される)により形成される基から選択され;

$R_1$  および  $R_2$  が、 - アミノ酸ではない

ことを特徴とする化合物、それらの立体異性体、これらの混合物、それらの化粧品的にもしくは薬学的に許容される塩および/またはその機能的に等価な変異体に関する。

#### 【0102】

別の態様では、本発明は、ニューロンの開口分泌の阻害におけるその使用のための、一般式 (I)



の化合物であって、

10

20

30

40

50

AA<sub>1</sub> が、-Arg-、-Lys-、-Gln-、-Asn-、-Glu- および -Asp- により形成される基から選択され；

AA<sub>2</sub> が、-His-、-Lys- および -Asp- により形成される基から選択され；

AA<sub>3</sub> が、-Leu-、-Ile-、-Met-、-MetO-、-MetO<sub>2</sub>- および -Phe- により形成される基から選択され；

AA<sub>4</sub> が、-Ala- および -Asp- により形成される基から選択され；

AA<sub>5</sub> が、-Arg-、-His-、-Lys-、-Gln-、-Asn-、-Glu- および -Asp- により形成される基から選択され；

AA<sub>6</sub> が、-Met-、-MetO-、-MetO<sub>2</sub>-、-Tyr- および -Trp- により形成される基から選択され；

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 以下であり；

R<sub>1</sub> が、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ラルキル、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、置換または非置換アリール、置換または非置換アラルキル、置換または非置換ヘテロシクリル および置換または非置換ヘテロアリーラルキルにより形成される基から選択される) により形成される基から選択され；

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、ポリエチレング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ラルキル、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基から選択される) により形成される基から選択され；

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

ことを特徴とする化合物、それらの立体異性体、これらの混合物、それらの化粧品的にもしくは薬学的に許容される塩および/またはその機能的に等価な変異体に関する。

【0103】

あるいは、別の一態様では、本発明は、筋痙縮、ジストニア、局所性ジストニア、眼瞼けいれん、捻転ジストニア、頸部ジストニアまたは斜頸、喉頭ジストニアまたはけいれん性発声障害、顎口腔ジストニア、肢ジストニア、書痙、音楽家痙攣、足ジストニア、歯ぎしり、顔面の歪み、片側顔面けいれん、チック、斜視、分節性ジストニア、メージュ症候群、多巣性ジストニア、片側性ジストニア、ドーパミン応答性ジストニア、瀬川ジストニア、振戦、パーキンソン病、神経インピンジメント、アルツハイマー病およびトゥレット症候群により形成される群から選択される、ニューロンの開口分泌を阻害することによって改善される疼痛、炎症、そう痒、多汗症、ならびに/または神経学的、強迫性および/もしくは精神神経系疾患および/もしくは障害の処置および/または予防方法に関し、化粧品的にまたは薬学的に有効な量の、少なくとも 1 種の一般式 (I)

R<sub>1</sub> - 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> - R<sub>2</sub> (I)

の化合物であって、

AA<sub>1</sub> が、-Arg-、-Lys-、-Gln-、-Asn-、-Glu- および -Asp- により形成される基から選択され；

AA<sub>2</sub> が、-His-、-Lys- および -Asp- により形成される基から選択され；

AA<sub>3</sub> が、-Leu-、-Ile-、-Met-、-MetO-、-MetO<sub>2</sub>- および -Phe- により形成される基から選択され；

AA<sub>4</sub> が、-Ala- および -Asp- により形成される基から選択され；

AA<sub>5</sub> が、-Arg-、-His-、-Lys-、-Gln-、-Asn-、-Glu- および -Asp- により形成される基から選択され；

AA<sub>6</sub>が、-Met-、-MetO-、-MetO<sub>2</sub>-、-Tyr-および-Trp-により形成される基から選択され；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以下であり；

R<sub>1</sub>が、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、置換または非置換アリール、置換または非置換アラルキル、置換または非置換ヘテロシクリルおよび置換または非置換ヘテロアリアルキルにより形成される基から選択される）により形成される基から選択され；

10

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、ポリエチレング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基から選択される）により形成される基から選択され；

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

ことを特徴とする化合物、それらの立体異性体、これらの混合物、それらの化粧品的にもしくは薬学的に許容される塩および/またはその機能的に等価な変異体を投与することを

20

【0104】

別の一態様では、本発明は、皮膚、毛髪および/または粘膜の処置および/またはケア方法であって、

化粧品的にまたは薬学的に有効な量の、一般式(I)

R<sub>1</sub>-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>-R<sub>2</sub> (I)

の化合物であって、

AA<sub>1</sub>が、-Arg-、-Lys-、-Gln-、-Asn-、-Glu-および-Asp-により形成される基から選択され；

30

AA<sub>2</sub>が、-His-、-Lys-および-Asp-により形成される基から選択され；

AA<sub>3</sub>が、-Leu-、-Ile-、-Met-、-MetO-、-MetO<sub>2</sub>-および-Phе-により形成される基から選択され；

AA<sub>4</sub>が、-Ala-および-Asp-により形成される基から選択され；

AA<sub>5</sub>が、-Arg-、-His-、-Lys-、-Gln-、-Asn-、-Glu-および-Asp-により形成される基から選択され；

AA<sub>6</sub>が、-Met-、-MetO-、-MetO<sub>2</sub>-、-Tyr-および-Trp-により形成される基から選択され；

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以下であり；

40

R<sub>1</sub>が、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、置換または非置換アリール、置換または非置換アラルキル、置換または非置換ヘテロシクリルおよび置換または非置換ヘテロアリアルキルにより形成される基から選択される）により形成される基から選択され；

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、ポリエチレング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

50

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基から選択される)により形成される基から選択され;

$R_1$  および  $R_2$  が、 - アミノ酸ではない

ことを特徴とする化合物、それらの立体異性体、これらの混合物、それらの化粧品的にもしくは薬学的に許容される塩および/またはその機能的に等価な変異体の投与を含む方法に関する。

#### 【 0 1 0 5 】

別の一態様では、本発明は、ニューロンの開口分泌の阻害方法であって、

化粧品的にまたは薬学的に有効な量の、一般式 ( I )

$R_1 - W_n - X_m - AA_1 - AA_2 - AA_3 - AA_4 - AA_5 - AA_6 - Y_p - Z_q - R_2$  ( I )

の化合物であって、

$AA_1$  が、 - Arg -、 - Lys -、 - Gln -、 - Asn -、 - Glu - および - Asp - により形成される基から選択され;

$AA_2$  が、 - His -、 - Lys - および - Asp - により形成される基から選択され;

$AA_3$  が、 - Leu -、 - Ile -、 - Met -、 - MetO -、 - MetO<sub>2</sub> - および - Phe - により形成される基から選択され;

$AA_4$  が、 - Ala - および - Asp - により形成される基から選択され;

$AA_5$  が、 - Arg -、 - His -、 - Lys -、 - Gln -、 - Asn -、 - Glu - および - Asp - により形成される基から選択され;

$AA_6$  が、 - Met -、 - MetO -、 - MetO<sub>2</sub> -、 - Tyr - および - Trp - により形成される基から選択され;

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 以下であり;

$R_1$  が、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  $R_5 - CO -$  ( 式中、 $R_5$  は、H、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、置換または非置換アリール、置換または非置換アラルキル、置換または非置換ヘテロシクリル および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基から選択される)により形成される基から選択され;

$R_2$  が、 - NR<sub>3</sub>  $R_4$ 、 - OR<sub>3</sub> および - SR<sub>3</sub> ( 式中、 $R_3$  および  $R_4$  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基から選択される)により形成される基から選択され;

$R_1$  および  $R_2$  が、 - アミノ酸ではない

ことを特徴とする化合物、それらの立体異性体、これらの混合物、それらの化粧品的にもしくは薬学的に許容される塩および/またはその機能的に等価な変異体の投与を含む方法に関する。

#### 【 0 1 0 6 】

好ましい一実施形態によると、 $R_1$  は、H、ポリエチレングリコールに由来するポリマー および  $R_5 - CO -$  ( 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

10

20

30

40

50



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基から選択され、 $R_5 - CO$ は、（-アミノ酸ではない）により形成される基から選択される。より好ましくは、 $R_1$ は、 $H$ 、 $200 \sim 35000$ 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、アセチル、*tert*-ブタノイル、プレニル、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、パルミトイル、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基から選択される。さらにより好ましくは、 $R_1$ 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ルである。さらにより好ましい一実施形態では、 $R_1$ は、アセチルまたはパルミトイルである。

#### 【0107】

別の好ましい一実施形態によると、 $R_2$ は、 $-NR_3R_4$ 、 $-OR_3$ 、 $-SR_3$ （式中、 $R_3$ および $R_4$ 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 $C_1 \sim C_{24}$ 、置換または非置換アルケニル $C_2 \sim C_{24}$ 、置換または非置換アルキニル $C_2 \sim C_{24}$ 、置換または非置換シクロアルキル $C_3 \sim C_{24}$ 、置換または非置換シクロアルケニル $C_5 \sim C_{24}$ 、置換または非置換シクロアルキニル $C_8 \sim C_{24}$ 、置換または非置換アリール $C_6 \sim C_{30}$ 、置換または非置換アラルキル $C_7 \sim C_{24}$ 、 $3 \sim 10$ 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 $1 \sim 6$ 個の炭素原子からなる $2 \sim 24$ 個の炭素原子および炭素以外の $1 \sim 3$ 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基から選択され、 $-NR_3R_4$ は、（-アミノ酸ではない）により形成される基から選択される。必要に応じて、 $R_3$ および $R_4$ 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を形成してもよい。より好ましくは、 $R_2$ は、 $-NR_3R_4$ または $-OR_3$ である。より好ましくは、 $R_3$ および $R_4$ は、 $H$ 、 $200 \sim 35000$ 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基から選択される。さらにより好ましくは、 $R_3$ は、 $H$ であり、 $R_4$ 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基から選択される。さらにより好ましい一実施形態によると、 $R_2$ は、 $-OH$ および $-NH_2$ から選択される。

#### 【0108】

別の好ましい一実施形態によると、 $AA_1$ は、 $-Arg-$ 、 $-Lys-$ 、 $-Gln-$ 、 $-Asn-$ 、 $-Glu-$ および $-Asp-$ により形成される基から選択され、 $AA_2$ は、 $-His-$ および $-Asp-$ により形成される基から選択され、 $AA_3$ は、 $-Leu-$ 、 $-Ile-$ 、 $-Met-$ 、 $-MetO-$ 、 $-MetO_2-$ および $-Phe-$ により形成される基から選択され、 $AA_4$ は、 $-Ala-$ および $-Asp-$ により形成される基から選択され、 $AA_5$ は、 $-His-$ 、 $-Lys-$ 、 $-Gln-$ 、 $-Asn-$ 、 $-Glu-$ および $-Asp-$ により形成される基から選択され、 $AA_6$ は、 $-Met-$ 、 $-MetO-$ 、 $-MetO_2-$ 、 $-Tyr-$ および $-Trp-$ により形成される基から選択され、ただし、 $AA_1$ が $-Gln-$ であり、 $AA_2$ が $-Asp-$ であり、 $AA_3$ が $-Met-$ であり、 $AA_5$ が $-Asn-$ であり、 $AA_6$ が $-Trp-$ であり、 $Y$ が $-Val-$ であり、 $Z$ が $-Met-$ である場合、 $AA_4$ は $-Asp-$ である。

#### 【0109】

本発明の別の一実施形態によると、 $AA_1$ は、 $-Arg-$ 、 $-Lys-$ 、 $-Gln-$ 、 $-Asn-$ 、 $-Glu-$ および $-Asp-$ により形成される基から選択され、 $AA_2$ は、 $-Lys-$ および $-Asp-$ により形成される基から選択され、 $AA_3$ は、 $-Ile-$ 、 $-Met-$ 、 $-MetO-$ 、 $-MetO_2-$ および $-Phe-$ により形成される基から選択され、 $AA_4$ は、 $-Ala-$ および $-Asp-$ により形成される基から選択され、 $AA_5$ は、 $-His-$ 、 $-Lys-$ 、 $-Gln-$ 、 $-Asn-$ 、 $-Glu-$ および $-Arg-$ により形成される基から選択され、 $AA_6$ は、 $-Met-$ 、 $-MetO-$ 、 $-MetO_2-$ および $-Trp-$ により形成される基から選択され、ただし、 $AA_1$ が $-Gln-$ であり、 $AA_2$ が $-Asp-$ であり、 $AA_3$ が $-Ile-$ であり、 $AA_5$ が $-Arg-$ であり

10

20

30

40

50

、 $AA_6$  が - Trp - である場合、 $AA_4$  は - Ala - であり、ただし、 $AA_1$  が - Gln - であり、 $AA_2$  が - Asp - であり、 $AA_3$  が - Met - であり、 $AA_5$  が - Asn - であり、 $AA_6$  が - Trp - であり、Y が - Val - であり、Z が - Met - である場合、 $AA_4$  は - Asp - である。より好ましくは、 $AA_1$  は、- Arg -、- Gln -、- Asn -、- Glu - および - Asp - により形成される基から選択され、 $AA_2$  は - Asp - であり、 $AA_3$  は、- Ile - および - Phe - により形成される基から選択され、 $AA_4$  は、- Ala - および - Asp - により形成される基から選択され、 $AA_5$  は、- Lys -、- Gln -、- Asn -、- Glu - および - Arg - により形成される基から選択され、 $AA_6$  は、- Met -、- MetO -、- MetO<sub>2</sub> - および - Trp - により形成される基から選択され、ただし、 $AA_1$  が - Gln - であり、 $AA_2$  が - Asp - であり、 $AA_3$  が - Ile - であり、 $AA_5$  が - Arg - であり、 $AA_6$  が - Trp - である場合、 $AA_4$  は - Ala - である。さらに好ましくは、 $AA_1$  は、- Arg -、- Gln -、- Asn -、- Glu - および - Asp - により形成される基から選択され、 $AA_2$  は、- Asp - であり、 $AA_3$  は、- Ile - であり、 $AA_4$  は、- Ala - であり、 $AA_5$  は、- Lys -、- Gln -、- Asn -、- Glu - および - Arg - により形成される基から選択され、 $AA_6$  は、- Met -、- MetO - および - MetO<sub>2</sub> - により形成される基から選択される。またさらに好ましくは、n、m、p および q は、0 である。

#### 【0110】

本発明の別の実施形態によると、 $R_1$  は、H、アセチル、ラウロイル、ミリストイル およびパルミトイルにより形成される基から選択され、 $AA_1$  は、- L - Arg -、- L - Gln -、- L - Asn -、- L - Glu - および - L - Asp - により形成される基から選択され、 $AA_2$  は、- L - Asp - であり、 $AA_3$  は、- L - Ile - および - L - Phe - により形成される基から選択され、 $AA_4$  は、- L - Ala - および - L - Asp - により形成される基から選択され、 $AA_5$  は、- L - Lys -、- L - Gln -、- L - Asn -、- L - Glu - および - L - Arg - により形成される基から選択され、 $AA_6$  は、- L - Met -、- L - MetO -、- L - MetO<sub>2</sub> - および - L - Trp - により形成される基から選択され、 $R_2$  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) により形成される基から選択され、ただし、 $AA_1$  が - L - Gln - であり、 $AA_2$  が - L - Asp - であり、 $AA_3$  が - L - Ile - であり、 $AA_5$  が - L - Arg - であり、 $AA_6$  が - L - Trp - である場合、 $AA_4$  は - L - Ala - である。さらに好ましくは、 $R_1$  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ルにより形成される基から選択され、 $AA_1$  は、- L - Arg -、- L - Gln -、- L - Asn -、- L - Glu - および - L - Asp - により形成される基から選択され、 $AA_2$  は、- L - Asp - であり、 $AA_3$  は、- L - Ile - であり、 $AA_4$  は、- L - Ala - であり、 $AA_5$  は、- L - Lys -、- L - Gln -、- L - Asn -、- L - Glu - および - L - Arg - により形成される基から選択され、 $AA_6$  は、- L - Met -、- L - MetO - および - L - MetO<sub>2</sub> - により形成される基から選択され、 $R_2$  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) により形成される基から選択される。またさらに好ましくは、n、m、p および q は、0 である。

#### 【0111】

別のさらにより好ましい一実施形態によると、 $R_1$  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ルにより形成される基から選択され、 $AA_1$  は、- L - Asn -、- L - Arg - および - L - Asp - により形成される基から選択され、 $AA_2$  は、- L - Asp - であり、 $AA_3$  は、- L - Ile - および - L - Phe - により形成される基から選択され、 $AA_4$  は、- L - Asp - および - L - Ala - により形成される基から選択され、 $AA_5$  は、- L - Gln - および - L - Asn - により形成される基から選択され、 $AA_6$  は、- L - Trp - および - L - Met -、- L - MetO - および

10

20

30

40

50

- L - Me t O<sub>2</sub> - により形成される基から選択され、R<sub>2</sub> は、- N R<sub>3</sub> R<sub>4</sub> および - O R<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) により形成される基から選択される。さらにより好ましくは、n、m、p および q は、0 である。

#### 【0112】

好ましい一実施形態では、そう痒は、例えば、とりわけ、皮膚炎、アトピー性皮膚炎、接触性皮膚炎、おむつ皮膚炎、疱疹状皮膚炎、光線性皮膚症、光線過敏、妊娠に係る皮膚炎、閉経に係る皮膚炎、湿疹、敏感肌、乾癬、水痘、ヘルペス、带状疱疹、ネザートン症候群、皮膚剥離症候群、扁平苔癬、ざ瘡、ふけ、脂漏症、脂漏性皮膚炎、脱毛症、みずむし、カンジダ症、痔核、膣のそう痒、肛囲そう痒、肛門性器そう痒、日焼け、蕁麻疹、そう痒性耳炎 (pruritic otitis)、目のそう痒、老人性そう痒症、水原性そう痒症、結節性痒疹、扁平痒疹 (prurigo planus)、ばら色皰糠疹、乾燥症およびドライスキン、または透析、ヒト免疫不全ウイルスに由来する感染症、悪性新生物、ホジキン病、白血病、骨髄腫、リンパ腫、固形腫瘍、腺癌、肺がん、肝疾患、黄疸、胆汁うっ滞、肝不全、硬変、赤血球増加症、好酸球増加症候群、本態性血小板血症、骨髄異形成症候群、鉄欠乏性貧血、全身性エリテマトーデス、内分泌疾患、甲状腺疾患、甲状腺機能亢進症、甲状腺機能低下症、副甲状腺疾患、真性糖尿病、腎臓疾患、腎不全、尿毒症、寄生虫症、疥癬、シラミ、腸内寄生虫、アレルギー性反応、薬物療法に対するアレルギー、食物アレルギー、化学製品に対するアレルギー、有毒植物への曝露、虫刺されへの曝露、化学療法、ストレスおよび不安に関連するそう痒が挙げられるがこれらに制限されない、状態、疾患および/または障害に関連するそう痒から選択される。

#### 【0113】

別の特定の一実施形態では、疼痛は、例えば限定されるものではないが、とりわけ、急性疼痛、慢性疼痛、侵害受容性疼痛、神経障害性疼痛、炎症性疼痛、内臓痛、腹痛、消化器系疼痛、呼吸器系疼痛、泌尿生殖器系疼痛、内分泌系疼痛、心臓痛、膵臓痛、肝臓痛、胆石による疼痛、胆汁うっ滞、腸管痛、胃痛、十二指腸潰瘍による疼痛、食道炎による疼痛、胃食道逆流症による疼痛、脾臓痛、血管痛、視床疼痛症候群 (thalamic pain syndrome)、過敏性腸症候群、クローン病に関連する疼痛、潰瘍性大腸炎に関連する疼痛、憩室炎、胃腸管粘膜炎、頭痛、緊張型頭痛、副鼻腔炎に関連する頭痛、片頭痛、眼痛、ドライアイ症候群、術後痛、外科的切開による術後痛、骨移植による術後痛、骨置換による術後痛、感染症による術後痛、肢の切断による術後痛、骨折による疼痛、がんによる疼痛、骨がんによる疼痛、良性骨腫瘍に関連する疼痛、類骨骨腫に関連する疼痛、骨芽細胞腫に関連する疼痛、がん処置による疼痛、化学療法による疼痛、嘔吐による疼痛、化学療法処置に起因する嘔吐による疼痛、筋骨格痛、痙攣性筋痛、線維筋痛症、複合性局所疼痛症候群、心因性疼痛、神経痛性疼痛、脱髄性疾患による疼痛、頸部ジストニアに関連する頸部痛、背部痛、腰痛、坐骨神経痛、神経原性炎症、神経炎、カウザルギー、触覚過敏 (touch sensitivity)、低温過敏、熱過敏、皮膚過敏、脱毛後の皮膚過敏、剃毛後の皮膚過敏、乾癬、敏感肌、皮膚炎、アトピー性皮膚炎、接触性皮膚炎、おむつ皮膚炎、脂漏性皮膚炎、湿疹、扁平苔癬、熱傷、日焼け、関節炎、関節リウマチ、変形性関節症、乾癬性関節炎、ぶどう膜炎、神経病変による疼痛、神経痛、带状疱疹後神経痛、神経障害、末梢神経障害、幻痛、アロディニア、痛覚過敏、低温痛覚過敏、手根管症候群による疼痛、灼熱痛、Grierson - Gopalán 症候群 (灼熱脚症候群としての方がよく知られている)、口腔灼熱症候群、感覚異常、ファブリー病、顔面痛、三叉神経痛、糖尿病による神経障害性疼痛、AIDS による神経障害性疼痛、口腔顔面痛、歯痛、抜歯による疼痛、智歯の抜歯による疼痛、低温に対する歯の過敏、熱に対する歯の過敏、口腔粘膜炎、顎関節痛、痛風が原因の関節痛、刺青または刺青除去プロセスに関連する疼痛、パニオンによる疼痛、精巣痛、筋筋膜痛、膀胱痛、尿路痛、膀胱炎、腎結石による疼痛、腎疝痛、外陰部痛、膣痛、分娩後疼痛、月経痛、陰嚢痛、会陰部痛、骨盤痛または過敏症、外科手術後、高強度パルス光処置 (IPL) 後、単色パルス光 (レーザー) による処置後、化学的剥落剤による処置後または外部侵襲性作用物質への過剰

曝露後の皮膚痛または過敏および慢性アルコール依存症による疼痛により形成される群から選択される。

【0114】

別の特定の一実施形態では、炎症は、例えば限定されるものではないが、とりわけ、神経原性炎症、関節の炎症、腱の炎症、筋肉の炎症、敗血症、血管炎症、呼吸器炎症、慢性閉塞性肺疾患、鼻炎、アレルギー性鼻炎、喘息、耳炎、腸管の炎症、クローン病、膵炎、肝炎、慢性炎症に関する状態、急性炎症に関する状態、腎炎、全身性エリテマトーデス、関節炎、関節リウマチ、成人および若年性関節リウマチ、スチル病、乾癬性関節炎、変形性関節症、痛風が原因の関節炎、リウマチ性脊椎炎、糸球体腎炎、神経炎、神経組織の炎症、多発性硬化症、免疫系障害、シェーグレン症候群、アテローム性動脈硬化、心筋炎、心膜炎、脈管炎、炎症性皮膚状態、乾癬、敏感肌、皮膚炎、アトピー性皮膚炎、接触性皮膚炎、おむつ皮膚炎、脂漏性皮膚炎、湿疹、酒さ、ざ瘡、過剰増殖性皮膚疾患、熱傷、日焼け、外科手術後、高強度パルス光処置（IPL）後、単色パルス光（レーザー）による処置後、化学的剥落剤による処置後または外部侵襲性作用物質への過剰曝露後の皮膚炎症、腔内粘膜の炎症、外陰部疼痛、膣炎、口腔粘膜の炎症、歯肉炎、歯周炎、炎症性眼疾患、ぶどう膜炎、眼性および春季結膜炎、サルコイドーシス、消化性潰瘍、蕁麻疹、水疱性類天疱瘡、強皮症、線維症、血管浮腫、アナフィラキシー、脱毛症、肝硬変、再狭窄、リウマチ性多発筋痛、強直性脊椎炎およびライター病を包含するセロネガティブ脊椎関節炎、皮膚筋炎、封入体筋炎、多発性筋炎ならびにリンパ脈管筋腫症により形成される群から選択される。

10

20

【0115】

別の特定の一実施形態では、ニューロンの開口分泌を阻害することによって改善される神経学的、強迫性および精神神経系疾患および/または障害は、例えば限定されるものではないが、とりわけ、筋痙縮、ジストニア、より具体的には局所性ジストニア、例えば眼瞼けいれん、捻転ジストニア、頸部ジストニアまたは斜頸、喉頭ジストニアまたはけいれん性発声障害、顎口腔ジストニア、肢ジストニア、例えば書痙、音楽家痙攣または足ジストニア、歯ぎしり、顔面の歪み（facial scoliosis）、片側顔面けいれん、チックおよび/または斜視；分節性（segmentary）ジストニア、メージュ症候群、多巣性ジストニア、片側性ジストニア（hemidystonia）、ドーパミン応答性ジストニア、瀬川ジストニア、振戦、パーキンソン病、神経インピンジメント、アルツハイマー病およびトゥレット症候群により形成される群から選択される。

30

【0116】

別の特定の一実施形態では、皮膚の化粧的であり治療的ではない処置および/またはケアは、老化および/または光老化の処置および/または予防、皺および/または表情皺の処置および/または予防、発汗の処置および/または予防、例えば限定されるものではないが、とりわけ、胼胝および疣贅により形成される群から選択される皮膚障害の処置および/またはケアである。またさらなる特定の一実施形態では、顔面皮膚の処置および/またはケアである。

【0117】

別の特定の一実施形態では、毛髪 of 処置および/またはケアは、発毛刺激および/またはは抜け毛予防処置である。

40

【0118】

別の特定の一実施形態では、発汗の処置および/または予防、ならびに多汗症の処置および/または予防は、発汗、または腋窩、顔面、生殖器、手掌もしくは足底の多汗症の処置および/または予防である。

【0119】

別の一態様では、本発明の化合物は、化合物と哺乳動物の身体、好ましくはヒトの身体的作用部位との接触を引き起こす、化合物を含有する組成物の形態で、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、経口または非経口により行われる。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oresis、ソ

50

ノフォレーシス、エレクトロポレーション、機械的圧力、浸透圧勾配、密封硬化、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み合わせにより行われる。

#### 【0120】

適用頻度は、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】

#### 【0121】

##### 投与例

本明細書に提示する次の具体的な実施例は、本発明の性質を例証するものである。これらの実施例は、単なる例証目的のために包含されており、本明細書において請求されている本発明を限定するものとして解釈するべきではない。

#### 【0122】

##### 一般方法

##### 略語

アミノ酸に用いられる略語は、Eur. J. Biochem.、(1984年)、138巻、9～37頁に概要を述べる、1983 IUPAC - IUB生化学的命名法に関する連合委員会の推奨するところに従う。

#### 【0123】

(登録商標)、樹脂; 2, 6-diClZ、2, 6-ジクロロベンジル; 2-BrZ、2-ブロモベンジルオキシカルボニル; 2-ClTrt(登録商標)、2-クロロトリチル樹脂; Ac、アセチル; Adpoc、1-(1-アダマンチル)-1-メチルエトキシカルボニル; Ala、アラニン; All、アリル; All oc、アリルオキシカルボニル; AM、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; Arg、アルギニン; Asn、アスパラギン; Asp、アスパラギン酸; Boc、tert-ブチルオキシカルボニル; Bom、ベンジルオキシメチル; Brz、ブロモベンジルオキシカルボニル; BSA、ウシ血清アルブミン; Bzl、ベンジル; Cbz、ベンジルオキシカルボニル; CHx、シクロヘキシル; ClZ、2-クロロベンジル; Cys、システイン; C末端、カルボキシ末端; DCM、ジクロロメタン、塩化メチレン; Dde、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]; DIEA、N,N'-ジイソプロピルエチルアミン; DIPCDI、N,N'-ジイソプロピルカルボジイミド; Dmab、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; DMF、N,N-ジメチルホルムアミド; Dnp、2, 4-ジニトロフェニル; EDTA、エチレンジアミン四酢酸; equiv、当量; ESI-MS、エレクトロスプレーイオン化質量分析; Fm、フルオレニルメチル; Fmoc、9-フルオレニルメチルオキシカルボニル; For、ホルミル; Gln、グルタミン; Glu、グルタミン酸; Gly、グリシン; Gst、グルタチオンS-転移酵素; His、ヒスチジン; HOAt、1-ヒドロキシアザベンゾトリアゾール; HOBt、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール; HPLC、高速液体クロマトグラフィー; Ile、イソロイシン; INCI、化粧品原料の国際命名法(International Nomenclature of Cosmetic Ingredients); IPL、高強度パルス光; ivDde、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; LDMA-25、ラウリルジモニウム加水分解タンパク質; Leu、ロイシン; Lys、リシン; MBHA、p-メチルベンズヒドリルアミン; Me、メチル; MeCN、アセトニトリル; MeOH、メタノール; Met、メチオニン; MetO、メチオニン(スルホキシド); MetO<sub>2</sub>、メチオニン(スルホン); MLV、多層小胞; Mtr、4-メトキシ-2, 3, 6-トリメチルベンゼンスルホニル; Mts、メシチレンスルホニル; Mtt、メトキシトリチルまたはメチルトリチル; Myr、ミリストイル; MW、分子量; N末端、アミノ末端; PA

10

20

30

40

50

L、5 - ( 4 - アミノメチル - 3 , 5 - ジメトキシフェノキシ ) 吉草酸 ; P a l m、パルミトイル ; P b f、2 , 2 , 4 , 6 , 7 - ペンタメチルジヒドロベンゾフラン - 5 - スルホニル ; P E G、ポリエチレングリコール ; P h e、フェニルアラニン ; P m c、2 , 2 , 5 , 7 , 8 - ペンタメチルクロマン - 6 - スルホニル ; p N Z、p - ニトロベンジルオキシカルボニル ; P r o、プロリン ; q . s .、十分な量 ; q . s . p .、に十分な量 ; S E M、平均値の標準誤差 ; S e r、セリン ; S N A P - 2 5、シナプトソーム関連タンパク質 2 5 ; S N A R E、可溶性 N S F 結合タンパク質受容体 ; t B u、tert - ブチル ; T e o c、2 - ( トリメチルシリル ) エチルオキシカルボニル ; T F A、トリフルオロ酢酸 ; T H F、テトラヒドロフラン ; T h r、スレオニン ; T I S、トリイソプロピルシラン ; T o s、トシルまたは p - トルエンシルホニル ; T P A、1 2 - O - テトラデカノイルホルボール - 1 3 - アセタート ; T r o c、2 , 2 , 2 トリクロロエトキシカルボニル ; T r p、トリプトファン ; 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 ; I U P A C、国際純正および応用化学連合 ( I n t e r n a t i o n a l U n i o n o f P u r e a n d A p p l i e d C h e m i s t r y ) ; I U B、国際生化学連合 ( I n t e r n a t i o n a l U n i o n o f B i o c h e m i s t r y ) ; U L V、単層小胞 ; U V A、紫外線放射 A ; U V B、紫外線放射 B ; V a l、バリン ; V A M P、小胞関連膜タンパク質、X a n、キサントシル ; Z、ベンジルオキシカルボニル。

10

## 【 0 1 2 4 】

## 化学合成

20

全合成プロセスは、多孔性ポリエチレンドискが装着されたポリプロピレンシリンジにおいて行った。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用いた。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 x 1 分間、1 x 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、「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」、( 1 9 9 7 年 )、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 樹脂を用いた D M F ( 3 x 1 分間 ) により行った。カップリング反応は、3 m L 溶媒 / g 樹脂を用いて行った。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、「C o l o r t e s t f o r d e t e c t i o n o f f r e e t e r m i n a l a m i n o g r o u p s i n t h e s o l i d - p h a s e s y n t h e s i s o f p e p t i d e s」、( 1 9 7 0 年 )、A n a l . B i o c h e m .、3 4 巻 ( 2 号 )、5 9 5 ~ 5 9 8 頁 ] またはクロラニル試験 [ C h r i s t e n s e n T .、「A Q u a l i t a t i v e T e s t f o r M o n i t o r i n g C o u p l i n g C o m p l e t e n e s s i n S o l i d P h a s e P e p t i d e S y n t h e s i s U s i n g C h l o r a n i l」、( 1 9 7 9 年 )、A c t a C h e m . S c a n d .、3 3 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。

30

## 【 0 1 2 5 】

40

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 x 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 ) を用いた 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 ) の勾配を用いて行い、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 ) の混合物を用いて流速 0 . 2 m L / 分で行った。

## 【 0 1 2 6 】

## ( 実施例 1 )

50

Fmoc - 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>  
 - AM - MBHA - (登録商標) (式中、AA<sub>1</sub>は、- L - Arg -、- L - Lys -、  
 - L - Gln -、- L - Asn -、- L - Glu - または - Asp - であり；AA<sub>2</sub>は、  
 - L - His -、- L - Lys - または - L - Asp - であり；AA<sub>3</sub>は、- L - Leu  
 -、- L - Ile -、- L - Met - または - L - Phe - であり；AA<sub>4</sub>は、- L - A  
 la - または - L - Asp - であり；AA<sub>5</sub>は、- L - Arg -、- L - His -、- L  
 - Lys -、- L - Gln -、- L - Asn -、- L - Glu - または - L - Asp - で  
 あり；AA<sub>6</sub>は、- L - Tyr -、- L - Trp -、- L - Met - または - L - Met  
 O - であり；n、m、pおよびqは、0である)の獲得

# 【0127】

10

Fmoc基を除去するために、0.73 mmol / gの官能基を付与された5 mmol  
 (1当量 (equiv)) 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 - Tyr (tBu)  
 - OH、Fmoc - L - Trp (Boc) - OH、Fmoc - L - Met - OH  
 またはFmoc - L - MetO - OHを、2.5当量のDIPCDIおよび2.5当量の  
 HOBtの存在下でDMFを溶媒として用いて、脱保護された樹脂に1時間取り込ませた  
 。

# 【0128】

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。一般方法に記載されている通りにFmocN  
 末端基を脱保護し、2.5当量のFmoc - L - Arg (Pbf) - OH、Fmoc - L  
 - His (Trt) - OH、Fmoc - L - Lys (Boc) - OH、Fmoc - L - G  
 ln (Trt) - OH、Fmoc - L - Asn (Trt) - OH、Fmoc - L - Glu  
 (OtBu) - OHまたはFmoc - L - Asp (OtBu) - OH；2.5当量のFm  
 oc - L - Ala - OHまたはFmoc - L - Asp (OtBu) - OH；2.5当量の  
 Fmoc - L - Leu - OH、Fmoc - L - Ile - OH、Fmoc - L - Met - O  
 HまたはFmoc - L - Phe - OH；2.5当量のFmoc - L - His (Trt) -  
 OH、Fmoc - L - Lys (Boc) - OHまたはFmoc - L - Asp (OtBu)  
 - OHおよび最後に2.5当量のFmoc - L - Arg (Pbf) - OH、Fmoc - L  
 - Lys (Boc) - OH、Fmoc - L - Gln (Trt) - OH、Fmoc - L - A  
 sn (Trt) - OH、Fmoc - L - Glu (OtBu) - OHまたはFmoc - L -  
 Asp (OtBu) - OHを、1時間にわたり、ペプチジル樹脂に順次カップリングさせ  
 、各カップリングは2.5当量のHOBtおよび2.5当量のDIPCDIの存在下でD  
 MFを溶媒として用いた。

# 【0129】

合成の後、ペプチジル樹脂をDCMで洗浄し(5 × 3分)、窒素気流下で乾燥させた。

# 【0130】

(実施例2)

Fmoc - 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>  
 - O - 2 - ClTrt - (登録商標) (式中、AA<sub>1</sub>は、- L - Arg、- L - Lys  
 -、- L - Gln -、- L - Asn -、- L - Glu - または - Asp - であり；AA<sub>2</sub>  
 は、- L - His -、- L - Lys - または - L - Asp - であり；AA<sub>3</sub>は、- L - L  
 eu -、- L - Ile -、- L - Met -、- L - MetO -、- L - MetO<sub>2</sub> - また  
 は - L - Phe - であり；AA<sub>4</sub>は、- L - Ala - または - L - Asp - であり；AA  
<sub>5</sub>は、- L - Arg -、- L - His -、- L - Lys -、- L - Gln -、- L - As  
 n -、- L - Glu - または - L - Asp - であり；AA<sub>6</sub>は、- L - Tyr -、- L -  
 Trp -、- L - Met -、- L - MetO - または - L - MetO<sub>2</sub> - であり；n、m  
 、pおよびqは、0である)の予測的合成。

# 【0131】

0.86当量のDIEAが添加されたDCM 55 mLに溶解した、8.8 mmol (1

50

当量)のFmoc-L-Tyr(tBu)-OH、Fmoc-L-Trp(Boc)-OH、Fmoc-L-Met-OH、Fmoc-L-MetO-OHまたはFmoc-L-MetO<sub>2</sub>-OHを、乾燥2-クロロトリチル樹脂(5.5g; 8.8mmol)にカップリングさせる。これらを5分間攪拌し、その後、1.66当量のDIEAを添加する。この混合物を40分間反応させる。残りのクロライド基は、MeOH4.4mLで処理することによりブロックする。

#### 【0132】

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-Arg(Pbf)-OH、Fmoc-L-His(Trt)-OH、Fmoc-L-Lys(Boc)-OH、Fmoc-L-Gln(Trt)-OH、Fmoc-L-Asn(Trt)-OH、Fmoc-L-Glu(OtBu)-OHまたはFmoc-L-Asp(OtBu)-OHを、2.5当量のDIPCDIおよび2.5当量のHOBtの存在下で、DMFを溶媒として用い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-L-Ala-OHまたはFmoc-L-Asp(OtBu)-OH; 2.5当量のFmoc-L-Leu-OH、Fmoc-L-Ile-OH、Fmoc-L-Met-OH、Fmoc-L-MetO-OH、Fmoc-L-MetO<sub>2</sub>-OHまたはFmoc-L-Phe-OH; 2.5当量のFmoc-L-His(Trt)-OH、Fmoc-L-Lys(Boc)-OHまたはFmoc-L-Asp(OtBu)-OHおよび最後に2.5当量のFmoc-L-Arg(Pbf)-OH、Fmoc-L-Lys(Boc)-OH、Fmoc-L-Gln(Trt)-OH、Fmoc-L-Asn(Trt)-OH、Fmoc-L-Glu(OtBu)-OHまたはFmoc-L-Asp(OtBu)-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る。

#### 【0133】

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

#### 【0134】

##### (実施例3)

FmocN末端保護基の開裂のための一般的方法。

実施例1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、1×5分間+1×20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。

#### 【0135】

予測的に、同じプロトコールを使用して、実施例2で得られたペプチジル樹脂のN末端Fmoc基を脱保護し、洗浄し、乾燥させる。

#### 【0136】

##### (実施例4)

配列番号27のために実施例3において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。

DMF(1mL)に予め溶解させておいた10当量のパルミチン酸を、10当量のHOBtおよび10当量のDIPCDIの存在下、配列番号27のために実施例3において得られた1mmol(1当量)のペプチジル樹脂に添加した。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、真空下で乾燥させた。

#### 【0137】

予測的に、同じプロトコールに従い、実施例3に記載に記載されているプロトコールに



従ってN末端を脱保護した後、 $R_1$  パルミトイル基を、実施例 1 および 2 で得られた他のペプチジル樹脂に導入する。

#### 【0138】

(実施例 5)

実施例 3 において得られたペプチジル樹脂に  $R_1$  アセチル基を導入するための方法。

実施例 3 において得られた 1 mmol (1 当量) のペプチジル樹脂を、溶媒として 5 mL の DMF を用いて 2.5 当量の DIEA の存在下、2.5 当量の無水酢酸で処理した。これを 30 分間反応させ、その後、ペプチド樹脂を 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。

#### 【0139】

予測的に、同じプロトコールに従い、 $R_1$  アセチル基を、実施例 3 で予測的に得られるペプチジル樹脂に導入する。

#### 【0140】

(実施例 6)

実施例 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。

実施例 4 および 5 において得られた乾燥ペプチジル樹脂 200 mg を、攪拌下、2 時間室温にて 5 mL の TFA : TIS :  $H_2O$  (90 : 5 : 5) で処理した。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 5 回洗浄した。最終沈殿物を真空下で乾燥させた。

#### 【0141】

$H_2O$  (+ 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 (identity) は、ESI-MS により確認した。

#### 【0142】

予測的に、同じプロトコールに従い、実施例 3 ~ 5 で予測的に得られる他のペプチジル樹脂について、ポリマー支持体からの開裂を実施する。

#### 【0143】

(実施例 7)

ポリマー支持体からの予測的開裂方法および  $R_2$  置換アミンによる官能基の付与： $Ac - W_n - X_m - AA_1 - AA_2 - AA_3 - AA_4 - AA_5 - AA_6 - Y_p - Z_q - NH - (CH_2)_{15} - CH_3$  (式中、 $AA_1$  は、 $-L - Arg -$ 、 $-L - Lys -$ 、 $-L - Glu -$ 、 $-L - Asn -$ 、 $-L - Glu -$  または  $-L - Asp -$  であり； $AA_2$  は、 $-L - His -$ 、 $-L - Lys -$  または  $-L - Asp -$  であり； $AA_3$  は、 $-L - Leu -$ 、 $-L - Ile -$ 、 $-L - Met -$ 、 $-L - MetO -$ 、 $-L - MetO_2$  または  $-L - Phe -$  であり； $AA_4$  は、 $-L - Ala -$  または  $-L - Asp -$  であり； $AA_5$  は、 $-L - Arg -$ 、 $-L - His -$ 、 $-L - Lys -$ 、 $-L - Glu -$ 、 $-L - Asn -$ 、 $-L - Glu -$  または  $-L - Asp -$  であり； $AA_6$  は、 $-L - Tyr -$ 、 $-L - Trp -$ 、 $-L - Met -$ 、 $-L - MetO -$  または  $-L - MetO_2 -$  であり； $n$ 、 $m$ 、 $p$  および  $q$  は、0 である) の獲得。

#### 【0144】

完全に保護された側鎖を有する化合物  $Ac - W_n - X_m - AA_1 - AA_2 - AA_3 - AA_4 - AA_5 - AA_6 - Y_p - Z_q - OH$  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 からの予測的ペプチジル樹脂  $Ac - W_n - X_m - AA_1 - AA_2 - AA_3 - AA_4 - AA_5 - AA_6 - Y_p - Z_q - O - 2 - ClTrt -$  (登録商標) 150 mg を、DCM 中、TFA の 3% 溶液 3 mL 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 50 mL 上に濾液を収集し、処理を 3 回反復する。エーテル溶液を減圧下で室温において蒸発乾固し、 $H_2O$  中 50% MeCN に沈殿物を再溶解し、凍結乾燥する。10 mg の得られた粗ペプチド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 2.5 mL の無水 DMF を添加する。2 当量の DIPCDI を添加し、47 で

10

20

30

40

50

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 H P L C により反応物をモニターする。溶媒を蒸発乾固し、D C M で 2 回共蒸発させる。得られた残留物 [ A c - W<sub>n</sub> - X<sub>m</sub> - A A<sub>1</sub> - A A<sub>2</sub> - A A<sub>3</sub> - A A<sub>4</sub> - A A<sub>5</sub> - A A<sub>6</sub> - Y<sub>p</sub> - Z<sub>q</sub> - N H - ( C H<sub>2</sub> )<sub>15</sub> - C H<sub>3</sub>、完全に保護された側鎖を有する ] を、T F A - D C M - アニソール ( 4 9 : 4 9 : 2 ) の混合物 2 5 m L に再溶解し、室温で 3 0 分間反応させる。2 5 0 m L 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 5 0 % M e C N の混合物に残基を溶解し、凍結乾燥する。

【 0 1 4 5 】

得られたペプチドの純度を、H P L C 分析によって、H<sub>2</sub> O ( + 0 . 1 % T F A ) 中 M e C N ( + 0 . 0 7 % T F A ) の勾配で決定する。得られたペプチドの本質を、E S I -

10

【 0 1 4 6 】

( 実施例 8 )

実施例 1 ~ 7 に記載されているプロトコールに従い、試薬の性質およびペプチド配列を定期的に変えることにより、本発明の範囲に含まれる以下の化合物も得た。

【表 3 - 1】

識別子	実験による	
	平均MW	MW
Ac-配列番号1-NH <sub>2</sub>	880.96	881.00 $\pm$ 0.18
Ac-配列番号2-NH <sub>2</sub>	871.95	871.88 $\pm$ 0.11
Ac-配列番号3-NH <sub>2</sub>	745.90	745.89 $\pm$ 0.13
Ac-配列番号4-NH <sub>2</sub>	801.97	801.99 $\pm$ 0.05
Ac-配列番号5-NH <sub>2</sub>	760.87	760.87 $\pm$ 0.13
Ac-配列番号6-NH <sub>2</sub>	857.92	857.89 $\pm$ 0.11
Ac-配列番号9-NH <sub>2</sub>	843.94	843.89 $\pm$ 0.08
Ac-配列番号10-NH <sub>2</sub>	746.84	745.52 $\pm$ 1.90
Ac-配列番号11-NH <sub>2</sub>	773.91	773.89 $\pm$ 0.13
Ac-配列番号12-NH <sub>2</sub>	718.79	719.44 $\pm$ 0.99
Ac-配列番号13-NH <sub>2</sub>	732.81	733.93 $\pm$ 1.31
Ac-配列番号14-NH <sub>2</sub>	717.80	718.86 $\pm$ 1.47
Ac-配列番号15-NH <sub>2</sub>	732.81	734.16 $\pm$ 1.72
Ac-配列番号16-NH <sub>2</sub>	731.87	732.31 $\pm$ 0.77
Ac-配列番号17-NH <sub>2</sub>	829.91	829.83 $\pm$ 0.10
Ac-配列番号18-NH <sub>2</sub>	731.87	733.21 $\pm$ 2.03
Ac-配列番号21-NH <sub>2</sub>	850.03	851.12 $\pm$ 1.67
Ac-配列番号22-NH <sub>2</sub>	830.85	830.81 $\pm$ 0.11
Ac-配列番号23-NH <sub>2</sub>	746.84	747.07 $\pm$ 0.56
Ac-配列番号24-NH <sub>2</sub>	732.81	733.68 $\pm$ 1.42
Ac-配列番号25-NH <sub>2</sub>	759.88	760.76 $\pm$ 1.38
Ac-配列番号26-NH <sub>2</sub>	731.83	732.97 $\pm$ 1.78

10

20

30

40

【表 3 - 2】

Ac-配列番号27-NH <sub>2</sub>	906.95	906.88 ± 0.12
Palm-配列番号27-NH <sub>2</sub>	1103.33	1103.54 ± 1.46
Ac-配列番号30-NH <sub>2</sub>	746.88	746.14 ± 0.96
Ac-配列番号32-NH <sub>2</sub>	718.79	719.32 ± 0.96
Ac-配列番号33-NH <sub>2</sub>	836.95	836.11 ± 1.09
Ac-配列番号43-NH <sub>2</sub>	747.83	747.95 ± 0.27
Ac-配列番号45-NH <sub>2</sub>	734.79	734.92 ± 0.31

表3

10

## 【0147】

(実施例9)

E L I S A による複合体の検出を用いた S N A R E 複合体形成の障害の試験

本発明の化合物による S N A R E 複合体形成の障害能を決定する目的で、S N A P - 25と比較した化合物の競合障害を、この複合体の形成に関して試験した。形成された S N A R E 複合体の割合を、E L I S A 技術によって、G S T に結合した複合体由来のタンパク質の1つを用いて決定した。96ウェルプレート中、V A M P を固定し(0.037 μM 溶液を用いる)、その後、自由空間を B S A (3%) でブロックした。このプロセスと平行して、G S T に結合した S N A P - 25 (0.0185 μM)、シンタキシン(0.037 μM)および本発明の化合物(2.5 mM および 0.5 mM 化合物)を、1時間インキュベートした。インキュベーション後、試料を、固定した V A M P を含むプレートに移し、1時間インキュベートして、S N A R E 複合体を形成させた。その後、プレートを洗浄し、複合体を一次抗体抗 G S T (抗体抗 G S T エピトープ T A G、F i s h e r カタログ番号: P A 1 - 9 8 2 A)によって検出した。読取りは、T E C A N G E N i o s 分光測光リーダーで、波長 490 nm において実施した。

20

30

## 【0148】

表4は、本発明の化合物対 S N A P - 25 による、S N A R E 複合体形成の競合障害の結果を示す。複合体形成の障害パーセンテージは、分光光度法により検出された S N A R E 複合体の量に反比例している。

【表 4】

化合物	SNARE 複合体形成の阻害%
	化合物濃度 2.5 mM
Ac-配列番号 1-NH <sub>2</sub>	21
Ac-配列番号 2-NH <sub>2</sub>	20
Ac-配列番号 3-NH <sub>2</sub>	55
Ac-配列番号 4-NH <sub>2</sub>	56
Ac-配列番号 5-NH <sub>2</sub>	59
Ac-配列番号 10-NH <sub>2</sub>	62
Ac-配列番号 11-NH <sub>2</sub>	54
Ac-配列番号 12-NH <sub>2</sub>	60
Ac-配列番号 13-NH <sub>2</sub>	51
Ac-配列番号 14-NH <sub>2</sub>	47
Ac-配列番号 15-NH <sub>2</sub>	65
Ac-配列番号 16-NH <sub>2</sub>	61
Ac-配列番号 18-NH <sub>2</sub>	62
Ac-配列番号 21-NH <sub>2</sub>	67
Ac-配列番号 23-NH <sub>2</sub>	70
Ac-配列番号 24-NH <sub>2</sub>	61
Ac-配列番号 25-NH <sub>2</sub>	66
Ac-配列番号 26-NH <sub>2</sub>	74
Ac-配列番号 27-NH <sub>2</sub>	67
Ac-配列番号 30-NH <sub>2</sub>	64
Ac-配列番号 32-NH <sub>2</sub>	63
Ac-配列番号 33-NH <sub>2</sub>	25
Ac-配列番号 43-NH <sub>2</sub>	12 (濃度 0.5 mM)

表 4

## 【0149】

(実施例 11)

電気泳動法による複合体の検出を用いた SNARE 複合体形成の阻害の試験

VAMP (6 μM)、シンタキシン (6 μM) および本発明の化合物 (5 mM または 1 mM 化合物) を 3 時間インキュベートした。その後、SNAP-25 (0.6 μM) を添加し、混合物をさらに 15 時間インキュベートして、SNARE 複合体を形成させた。インキュベーション後、ローディングバッファー (Laemli Simple Buff

10

20

30

40

50

er) を添加し、混合物を、10% アクリルアミド SDS - PAGE によってゲルで分析した。複合体の量を、Media Cybernetics 画像分析ソフトウェア Image - Pro Plus によって決定した。

# 【0150】

表5は、SNARE 複合体形成の阻害の結果を示す。複合体形成の阻害パーセンテージは、検出されたSNARE 複合体の量に反比例している。

## 【表5】

化合物	SNARE 複合体形成の阻害%	
	化合物濃度	
	5 mM	1 mM
Ac-配列番号 10-NH <sub>2</sub>	45	5
Ac-配列番号 26-NH <sub>2</sub>	80	7
Ac-配列番号 27-NH <sub>2</sub>	100	68
Ac-配列番号 32-NH <sub>2</sub>	100	60

表5

# 【0151】

## (実施例12)

神経芽細胞腫細胞系においてTPA / イオノマイシンによって誘導されるノルアドレナリン放出のELISAによる定量化

TPA (12 - O - テトラデカノイルホルボール - 13 - アセテート) / イオノマイシンによりノルアドレナリン放出を誘導することによって、ニューロンの開口分泌を直接測定することができる。ノルアドレナリン放出に対する本発明の化合物の阻害効果を試験するために、ヒト神経芽細胞腫細胞系の細胞を、本発明の化合物 (1  $\mu$ M、10  $\mu$ M、100  $\mu$ M、500  $\mu$ M または 1 mM 化合物) で60分間プレインキュベートし (1  $\times$  10<sup>6</sup> 個の細胞 / ウェル)、その後ノルアドレナリン放出を誘導した。ノルアドレナリン神経伝達物質の放出を、100 nM の12 - O - テトラデカノイルホルボール - 13 - アセテート (TPA) 溶液で8分間事前処理することによって誘導し、それによって神経伝達物質を含有する細胞内小胞を動員した。その後TPA / イオノマイシン (100 nM / 10  $\mu$ M) で5分間インキュベートし、それによってこれらの小胞に含有されている神経伝達物質の放出を誘導した。成長培地に放出された神経伝達物質の量を、ELISA (ノルアドレナリンELISAキット、IBL International ref. RE59261) によって、ノルアドレナリンに対する特異抗体によって媒介されるアッセイにおいて定量化し、アルカリホスファターゼの反応に基づく酵素反応によって完了させ、それによって定量化できる着色表示を得た。定量化のために、Thermo Scientific Multiskan Ascent 装置で405 nmにおける吸光度を測定した。

# 【0152】

本発明の化合物によるSNARE 複合体のブロッキングにより、ニューロンの開口分泌が阻害され、従って、放出されるノルアドレナリンのレベルが低下する (表6)。

【表 6】

処理	用量	放出ノルアドレナリン%	
		平均	SEM
TPA/ION		100.00	3.11
Ac-配列番号 27-NH <sub>2</sub>	10 $\mu$ M	83.33	3.32
	100 $\mu$ M	69.07	4.33
	1000 $\mu$ M	31.72	0.52
Ac-配列番号 26-NH <sub>2</sub>	1 $\mu$ M	99.59	1.81
	10 $\mu$ M	94.48	1.76
	100 $\mu$ M	74.79	3.66
	500 $\mu$ M	48.07	3.79
	1000 $\mu$ M	41.05	1.84

10

表 6

## 【 0 1 5 3 】

( 実施例 1 3 )

A c - 配列番号 2 6 - N H <sub>2</sub> を含有する顔用化粧品組成物の調製

適切な容器内で、相 A の構成成分を溶解した。次に、カルボマーを、それが完全に溶解するまで攪拌しながらゆっくり添加した ( I N C I : カルボマー ) ( 相 A 1 ) 。混合物を 7 0 ~ 7 5 まで加熱した。

20

## 【 0 1 5 4 】

別の容器内で、相 B の構成成分を一緒に混合し、混合物を 7 0 ~ 7 5 まで加熱した。

## 【 0 1 5 5 】

次に、相 B の混合物を、相 A + A 1 の水溶液にタービン攪拌下で添加して、エマルションを形成した。

## 【 0 1 5 6 】

化合物 A c - 配列番号 2 6 - N H <sub>2</sub> 、 A L D E N I N E ( 登録商標 ) C ( I N C I : 水 ( A Q U A ) 、加水分解ダイズタンパク質、加水分解コムギタンパク質、キサンタンガム、トリペプチド - 1 ) 、 L E U P H A S Y L ( 登録商標 ) の水溶液 ( I N C I : 水 ( A Q U A ) 、グリセリン、ペンタペプチド - 1 8 、カプリリルグリコール ) 、 S I L I C O N E D C 2 0 0 ( I N C I : ジメチコン ) および S I L I C O N E D C 2 4 5 ( I N C I : シクロペンタシロキサン ) ( 相 C ) を、均質化されるまで先のエマルションに 4 0 で攪拌しながら段階的に添加した。次に、芳香剤 ( I N C I : 香料 ( P A R F U M ) ) ( 相 D ) を、均質化されるまで攪拌しながらゆっくり添加した。

30

## 【 0 1 5 7 】

最後に、混合物の p H を、 2 0 % 水酸化ナトリウム水溶液で 5 . 5 ~ 7 . 0 に調整した。

【表 7 - 1】

顔用化粧品組成物			
相	成分	重量%	
A	水(AQUA)	q.s.p. 100	
A	EDTA ニナトリウム	0.30	
A	PHENONIP(登録商標)(INCI:フェノキシエタノール、メチルパラベン、エチルパラベン、ブチルパラベン、プロピルパラベン、イソブチルパラベン):		10
	フェノキシエタノール	0.610	
	メチルパラベン	0.130	
	エチルパラベン	0.033	
	ブチルパラベン	0.033	
	プロピルパラベン	0.017	
	イソブチルパラベン	0.017	
A	イミダゾリジニル尿素	0.20	
A	グリセリン	3.00	
A1	カルボマー	0.60	20
B	ミネラルオイル(PARAFFINUM LIQUIDUM)	7.00	
B	BHT	0.05	
B	セチルアルコール	0.80	
B	ミツロウ(CERA ALBA)	0.50	
B	ステアリルアルコール	1.50	
B	LIPOMULSE(登録商標)165(INCI:ステアリン酸グリセリル、ステアリン酸 PEG-100):		
	ステアリン酸グリセリル	1.25	
	ステアリン酸 PEG-100	1.25	30
B	ジメチルメトキシクロマノール	0.01	
B	ベンゾフェノン-3	0.20	
B	メトキシケイ皮酸エチルヘキシル	0.90	
B	セテアリルアルコール	1.00	
C	Ac-配列番号 26-NH <sub>2</sub>	0.10	
C	ALDENINE(登録商標)C(INCI:水(AQUA)、加水分解ダイズタンパク質、加水分解コムギタンパク質、キサンタンガム、トリペプチド-1):		40
	水(AQUA)	1.195	
	加水分解ダイズタンパク質	0.500	
	加水分解コムギタンパク質	0.300	



【表 7 - 2】

	キサンタンガム	0.003	
	トリペプチド-1	0.002	
C	LEUPHASYL(登録商標)溶液(INCI:水(AQUA)、グリセリン、ペンタペプチド-18、カプリリルグリコール):		
	水(AQUA)	4.473	
	グリセリン	0.500	
	ペンタペプチド(PENTAPETIDE)-18	0.003	
	カプリリルグリコール	0.024	10
C	ジメチコン	0.10	
C	シクロペンタシロキサン	1.00	
D	香料(PARFUM)	0.05	
E	20%水酸化ナトリウム	q.s.p. pH 5.5 - 7	

表 7

## 【 0 1 5 8 】

( 実施例 1 4 )

A c - 配列番号 2 7 - N H <sub>2</sub> を含有する顔用化粧品組成物の調製

20

適切な容器内で、相 A からの構成成分を溶解し、混合物を 7 0 ~ 7 5 まで加熱した。

## 【 0 1 5 9 】

次に、相 B の混合物を、相 A の水溶液にタービン攪拌下で添加して、エマルションを形成した。エマルションを 4 0 まで加熱し、化合物 A c - 配列番号 2 7 - N H <sub>2</sub>、A R G I R E L I N E ( 登録商標 ) の水溶液 ( I N C I : 水 ( A Q U A ) 、アセチルヘキサペプチド - 8 ) および A N T A R T I C I N E ( 登録商標 ) ( I N C I : 水 ( A Q U A ) 、P S E U D O A L T E R O M O N A S 発酵エキス ) ( 相 C ) を攪拌しながら添加した。最後に、芳香剤 ( I N C I : 香料 ( P A R F U M ) ) ( 相 D ) を添加した。

【表 8】

顔用化粧品組成物		
相	成分	重量%
A	水(AQUA)	q.s.p. 100
A	グリセリン	3.00
A	硫酸マグネシウム	1.00
A	PHENONIP(登録商標)(INCI:フェノキシエタノール、メチルパラベン、エチルパラベン、ブチルパラベン、プロピルパラベン、イソブチルパラベン):	
	フェノキシエタノール(PHENOXYETANOL)	0.363
	メチルパラベン	0.077
	エチルパラベン	0.020
	ブチルパラベン	0.020
	プロピルパラベン	0.010
	イソブチルパラベン	0.010
A	EDTA ニナトリウム	0.15
A	イミダゾリジニル尿素	0.1
B	ミネラルオイル(PARAFFINUM LIQUIDUM)	10.00
B	ヤシ脂肪酸エチルヘキシル	10.00
B	セチル PEG/PPG-10/1 ジメチコン	2.00
B	ミツロウ(CERA ALBA)	1.50
B	硬化ヒマシ油	1.00
B	酢酸トコフェリル	0.10
C	Ac-配列番号 27-NH <sub>2</sub>	0.10
C	ARGIRELINE(登録商標)溶液(INCI:水(AQUA)、アセチルヘキサペプチド-8):	
	水(AQUA)	9.995
	アセチルヘキサペプチド-8	0.005
	ANTARTICINE(登録商標)(INCI:水(AQUA)、	
C	PSEUDOALTEROMONAS 発酵エキス):	
	水(AQUA)	3.750
	PSEUDOALTEROMONAS 発酵エキス	1.250
D	香料(PARFUM)	0.10

表 8

## 【0160】

(実施例 15)

Ac-配列番号 32-NH<sub>2</sub> を含有する顔用クリーム の調製

適切な容器内で、ペンチレングリコール [INCI:ペンチレングリコール]、ベンジルアルコール [INCI:ベンジルアルコール]、INYLIN(商標) [INCI:アセチルヘキサペプチド-30] および化合物 Ac-配列番号 32-NH<sub>2</sub> (相 A) を、一定の軽い攪拌下で水に溶解した。均質化されたら、カルボマー [INCI:カルボマー] (相 A1) を添加し、完全に溶解するまで混合物を攪拌した。次に、セチルリン酸カリウム [INCI:セチルリン酸カリウム] (相 A2) を、それが分散するまで添加し、混合物全体を 70 ~ 75 まで加熱した。

## 【 0 1 6 1 】

別個の容器内で、相 B の構成成分と一緒に混合し、70 ~ 75 まで加熱し、均質化されたら、相 B を一定の撹拌下で相 A に徐々に添加した。

## 【 0 1 6 2 】

混合物が約 50 になったら、撹拌を維持しながら相 C をゆっくり添加した。次に、相 D を均質化されるまで添加した。

## 【 0 1 6 3 】

混合物が均質化されたら、pH を相 E で 6.0 ~ 6.5 に調整した。最後に、芳香剤を添加した (相 F)。

## 【表 9】

10

顔用クリーム組成物		
相	成分	重量%
A	水(AQUA)	q.s.p. 100
A	ペンチレングリコール	5.0
A	ベンジルアルコール	0.40
A	Ac-配列番号 32-NH <sub>2</sub>	0.10
A	アセチルヘキサペプチド-30	0.05
A1	カルボマー	0.50
A2	セチルリン酸カリウム	0.50
B	ダイズ(GLYCINE SOJA)油	5.00
B	PHYTOCREAM 2000(登録商標)(INCI:ステアリン酸グリセリル、セテアリルアルコール、パルミトイル加水分解コムギタンパク質カリウム):	
	ステアリン酸グリセリル	2.050
	セテアリルアルコール	2.050
	パルミトイル加水分解コムギタンパク質カリウム	0.900
B	ヤシ脂肪酸エチルヘキシル	2.00
B	フェノキシエタノール	0.90
C	ジメチコン	1.00
D	SEPIGEL(商標)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)	
	ポリアクリルアミド	0.400
	水(AQUA)	0.340
	C13~14 イソパラフィン	0.200
	ラウレス-7	0.060
E	20%水酸化ナトリウム	q.s.p. pH 6.0 – 6.5
F	香料(PARFUM)	0.20

20

30

40

表 9

## 【 0 1 6 4 】

( 実施例 16 )

Ac - 配列番号 27 - NH<sub>2</sub> を含有する制汗用セラムの調製

適切な容器内で、相 B を溶解するまで撹拌した。別の容器内で、相 C からの成分を完全に溶解するまで加熱し、相 C を撹拌しながら相 B に添加した。

## 【 0 1 6 5 】

50

別個の容器内で、化合物 A c - 配列番号 27 - NH<sub>2</sub> および PHENONIP (登録商標) [INCI: フェノキシエタノール、メチルパラベン、エチルパラベン、ブチルパラベン、プロピルパラベン、イソブチルパラベン] (相 A) を、攪拌しながら水に溶解した。

【0166】

最後に、相 A を、相 B + C の混合物に、均質化されるまで攪拌しながら添加した。

【表10】

制汗用セラム組成物			
相	成分	重量%	
A	水(AQUA)	0.50	10
A	Ac-配列番号 27-NH <sub>2</sub>	0.50	
A	PHENONIP(登録商標)(INCI:フェノキシエタノール、メチルパラベン、エチルパラベン、ブチルパラベン、プロピルパラベン、イソブチルパラベン):		20
	フェノキシエタノール	0.36	
	メチルパラベン	0.08	
	エチルパラベン	0.02	
	ブチルパラベン	0.02	
	プロピルパラベン	0.01	
	イソブチルパラベン	0.01	
B	SILICONA 9040(INCI:シクロペンタシロキサン、ジメチコンクロスポリマー):		
	シクロペンタシロキサン	43.265	
	ジメチコンクロスポリマー	7.635	
	シクロペンタシロキサン	31.36	
B	香料(PARFUM)	0.13	30
C	ヤシ脂肪酸エチルヘキシル	12.43	
C	C24~28 アルキルジメチコン	2.25	
C	レシチン	1.38	
C	BHT	0.05	

表 10

【0167】

(実施例17)

P a l m - 配列番号 27 - NH<sub>2</sub> を含有する顔用クリームの調製

適切な容器内で、ペンチレングリコール (ペンチレングリコール)、ベンジルアルコール (INCI: ベンジルアルコール)、グリセロール (INCI: グリセロール)、尿素 (INCI: 尿素) および化合物 P a l m - 配列番号 27 - NH<sub>2</sub> (相 A) を水に溶解した。次に、カルボマー (INCI: カルボマー) (相 A 1) を、それが完全に溶解するまで攪拌しながらゆっくり添加した。混合物を 70 ~ 75 まで加熱した。

【0168】

相 B の混合物を、相 A + A 1 の水溶液に、タービン攪拌下で添加して、エマルションを形成した。

【0169】

芳香剤 (INCI: 香料 (PARFUM)) (相 C) を、先のエマルションに 40 で添加した。

10

20

30

40

50

## 【 0 1 7 0 】

最後に、必要な場合には、混合物の pH を 20 % 水酸化ナトリウム水溶液で 6 . 0 ~ 6 . 5 に調整した。

## 【 表 1 1 】

顔用クリーム組成物		
相	成分	重量%
A	水(AQUA)	q.s.p. 100
A	ペンチレングリコール	5.0
A	ベンジルアルコール	0.40
A	グリセリン	1.00
A	尿素	1.00
A	Palm-配列番号 27-NH <sub>2</sub>	0.10
A1	カルボマー	0.60
B	LIPOMULSE(登録商標)165(INCI:ステアリン酸グリセリル、ステアリン酸 PEG-100):	
	ステアリン酸グリセリル	1.500
	ステアリン酸 PEG-100	1.500
B	セテアレス-25	2.00
B	シアバター(BUTYROSPERMUM PARKII)	2.00
B	カプリル酸/カプリン酸トリグリセリド	1.00
B	ヤシ脂肪酸エチルヘキシル	7.00
B	フェノキシエタノール	0.90
B	ジメチコン	1.00
C	香料(PARFUM)	0.20
D	20%水酸化ナトリウム	q.s.p. pH 6.0 – 6.5

表 11

## 【 0 1 7 1 】

## ( 実施例 1 8 )

P a l m - 配列番号 2 6 - N H <sub>2</sub> を含有するリボソームの予測的調製

ジパルミトイルホスファチジルコリン ( D P P C ) を秤量し、クロロホルムに溶解する。リン脂質の薄層が得られるまで溶媒を蒸発乾固し、この層を、所望濃度のペプチド P a l m - 配列番号 2 6 - N H <sub>2</sub> を含有する水溶液 ( P H E N O N I P ( 登録商標 ) を含有する ) で、55 において処理することによって水和して、M L V リボソームを得る。M L V リボソームを、55 の超音波浴に 2 分間のサイクルで 8 回、5 分間隔で浸すことによって、U L V リボソームを得る。

## 【表 1 2】

成分	重量%
水(AQUA)	q.s.p. 100
ジパルミトイルホスファチジルコリン	4.00
Palm-配列番号 26-NH <sub>2</sub>	0.20
PHENONIP(登録商標)(INCI:フェノキシエタノール、メチルパラベン、エチルパラベン、ブチルパラベン、プロピルパラベン、イソブチルパラベン):	
イソブチルパラベン	0.01
フェノキシエタノール	0.36
メチルパラベン	0.08
エチルパラベン	0.02
ブチルパラベン	0.02
プロピルパラベン	0.01

10

表 12

## 【0 1 7 2】

20

(実施例 1 9)

化合物 A c - 配列番号 2 7 - N H<sub>2</sub> を含有するコアセルベーションカプセルの調製a) 化合物 A c - 配列番号 2 7 - N H<sub>2</sub> のエマルションの調製

適切な容器内で、上記化合物を水(相 A)に溶解し、その混合物を 7 0 まで加熱した。別個の容器内で、ダイズ油[INCI:ダイズ(GLYCINE SOJA)油]、A b i l E M 9 0 [INCI:セチル P E G / P P G - 1 0 / 1 ジメチコン]および S p a n 6 5 [INCI:トリステアリン酸ソルビタン](相 B)と一緒に混合し、S p a n 6 5 が溶解するまでその混合物を 8 0 まで加熱した。融解したら、相 A をタービンで激しく攪拌しながら相 B にゆっくり添加した。構成成分と一緒に混合されたら、その混合物をを、それが室温に達するまで攪拌した。

30

## 【表 1 3】

相	成分	重量%
A	精製水	56.00
B	ダイズ(GLYCINE SOJA)油	33.00
B	セチル PEG/PPG-10/1 ジメチコン	5.00
B	トリステアリン酸ソルビタン	4.00
A	Ac-配列番号 27-NH <sub>2</sub>	2.00

表 13

40

## 【0 1 7 3】

b) 化合物 A c - 配列番号 2 7 - N H<sub>2</sub> のマイクロ流体化(microfluidized)エマルションの調製

相 A の構成成分を、水: Z e m e a P r o p a n e d i o l [INCI:プロパンジオール]、フェノキシエタノール[INCI:フェノキシエタノール]、S t r u c t u r e X L [INCI:ヒドロキシプロピルデンブリン酸]、A m i g e l [INCI:菌核ガム]および粉末化ヒアルロン酸[INCI:ヒアルロン酸ナトリウム]中で一緒に混合し、この混合物を攪拌しながら 7 0 まで加熱した。別の容器内で、セクション a) 由来のエマルションおよび相 B の構成成分: M a s s o c a r e H D [INCI:イ

50

ソヘキサデカン]、Arlacel 83 [INCI：セスキオレイン酸ソルビタン]、LIPOCHROMAN（商標）[INCI：ジメチルメトキシクロマノール]と一緒に混合し、この混合物を撹拌しながら80℃まで加熱した。

【0174】

この温度に達したら、相Bをタービンで激しく撹拌しながら相Aに非常にゆっくり添加した。

【0175】

試料を、冷却せずに操作温度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で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エマルジョンを撹拌した。

【表14】

相	成分	重量%
A	水(AQUA)	70.36
B	セクションa)のエマルジョン	10.95
B	イソヘキサデカン	5.48
A	プロパンジオール	5.48
B	セスキオレイン酸ソルビタン	4.38
A	フェノキシエタノール	2.85
A	ヒドロキシプロピルデンプンリン酸	0.33
A	菌核ガム	0.11
B	ジメチルメトキシクロマノール	0.05
A	ヒアルロン酸ナトリウム	0.01

表 14

【0176】

c) 化合物Ac - 配列番号27 - NH<sub>2</sub>を含有するコアセルベートカプセルの獲得

容器内で、セクションb)由来のエマルジョン(相A)を秤量した。別の容器内で、Sensomer CI50 [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]を、水(相B)に溶解した。相Bを、激しく撹拌しながら相Aに添加した。

【0177】

Amigel [INCI：菌核ガム](相C)を、激しく撹拌しながら先の混合物に非常にゆっくり添加した。この混合物を2時間撹拌して、良好な水和ガムを得た。

【0178】

次に、Structure XL [INCI：ヒドロキシプロピルデンプンリン酸](相D)を、さらに1時間撹拌を維持しながら添加して、添加されたバイオポリマーを完全に水和した。

【0179】

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E)を、均質な懸濁液が得られるまで撹拌を維持しながら添加した。動的レーザー光散乱によって決定した、得られた懸濁液中のカプセルの平均サイズは、およそ300nmであった。

【表 15】

相	成分	重量%	
A	セクション b)のエマルジョン	91.30	
B	水(AQUA)	6.00	
D	ヒドロキシプロピルデンブリン酸	1.50	
C	菌核ガム	0.75	
E	SEPIGEL(商標)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):		
	ポリアクリルアミド	0.10	10
	水(AQUA)	0.085	
	C13~14 イソパラフィン	0.05	
	ラウレス-7	0.015	
	SENSOMER CI50[INCI:水(AQUA);塩化ヒドロキシプロピ ルトリモニウムデンブリン;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]:		
B	水(AQUA)	0.137	
	塩化ヒドロキシプロピルトリモニウムデンブリン	0.048	20
	尿素	0.006	
	乳酸ナトリウム	0.004	
	塩化ナトリウム	0.004	
	安息香酸ナトリウム	0.001	

表 15

【配列表】

0006316799000001.app



## フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 Q 17/04 (2006.01)		A 6 1 Q 17/04	
A 6 1 Q 15/00 (2006.01)		A 6 1 Q 15/00	
A 6 1 Q 7/00 (2006.01)		A 6 1 Q 7/00	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)		A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 P 21/00 (2006.01)		A 6 1 P 21/00	
A 6 1 P 27/02 (2006.01)		A 6 1 P 27/02	
A 6 1 P 25/16 (2006.01)		A 6 1 P 25/16	
A 6 1 P 25/00 (2006.01)		A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 25/28 (2006.01)		A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 29/00 (2006.01)		A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 17/04 (2006.01)		A 6 1 P 17/04	
A 6 1 P 17/00 (2006.01)		A 6 1 P 17/00	
A 6 1 P 25/22 (2006.01)		A 6 1 P 25/22	

- (72)発明者 フェルナンデス バジェステル, グレゴリオ  
 スペイン国 エ - 3 0 0 1 1 ムルシア, ピントル フアン デ トレド 2, 3 オデ
- (72)発明者 ガルシア アントン, ホセ マリア  
 スペイン国 エ - 0 8 0 1 7 バルセロナ, ダルマセス 6 1, アティコ 2 ア
- (72)発明者 カレニョ セライマ, クリスティナ  
 スペイン国 エ - 0 8 0 1 5 バルセロナ, カラブリア 2 7, 2 - 3
- (72)発明者 アルミニャナ ドメネチ, ヌリア  
 スペイン国 エ - 0 8 0 3 0 バルセロナ, エントロ 2, ガロナ 1 4
- (72)発明者 デルガド ゴンサレス, ラケル  
 スペイン国 エ - 0 8 8 5 0 バルセロナ - ガバ, イサック ペラル, 1 7, ポリゴノ イ  
 ンドゥストリアル カミ ラル

審査官 中村 勇介

- (56)参考文献 国際公開第 2 0 1 1 / 0 0 9 6 2 6 (WO, A 1)  
 国際公開第 2 0 0 8 / 0 4 9 9 4 5 (WO, A 1)  
 C. Blanes-Mira, A synthetic hexapeptide(Argireline) with antiwrinkle activity, Interna  
 tional Journal of Cosmetic Science, 2 0 0 2 年, Vol.24, p.303-310  
 Clara BLANES-MIRA, Identification of SNARE complex modulators that inhibit exocytosis  
 from an -helix-constrained combinatorial library, Biochem.J, 2 0 0 3 年, vol.375, p.  
 159-166

- (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 )